Murray & Nadel's

Manual de Respiratorie

Medicament

Murray & Nadel's

Manual de

Medicina respiratorie

EDIȚIA A șasea

Volumul 1

Redactor-șef

V. Courtney Broaddus, MD

John F. Murray Profesor distins de Medicină Universitatea din California San Francisco

Șef, Divizia de Medicină Pulmonară și Critică, Spitalul General San Francisco

San Francisco, California

Editori

Robert J. Mason, MD

Cetalie & Marcel Weiss Catedra în Medicină Pulmonară Departamentul de Medicină

Sanatatea Nationala a Evreilor

Denver, Colorado;

profesor de medicină

Universitatea din Colorado, Denver Health Sciences Center Aurora, Colorado

Joel D. Ernst, MD

Director, Divizia de Boli Infecţioase şi Imunologie Jeffrey Bergstein Profesor de Medicină

Profesor de Medicină, Patologie şi Microbiologie

Școala de Medicină a Universității din New York

Centrul medical NYU Langone

New York, New York

Talmadge E. King, Jr., MD

Julius R. Krevans profesor distins în medicină internă

Președinte, Departamentul de Medicină

Universitatea din California San Francisco

San Francisco, California

Stephen C. Lazarus, MD

profesor de medicină

Divizia de medicină pulmonară, de îngrijire critică, alergii şi somn

Director, Program de formare în medicină pulmonară şi de îngrijiri critice

Director asociat, Laborator pulmonar pentru adulţi

Investigator principal, Institutul de Cercetare Cardiovasculară Universitatea din California San Francisco

San Francisco, California

John F. Murray, MD, FRCP, DSc (Hon)

Profesor emerit

Departamentul de Medicină

Universitatea din California San Francisco

Spitalul General San Francisco

San Francisco, California

Jay A. Nadel, MD, DSc (honor), DLaw (honor)

Profesor de Medicină, Fiziologie şi Radiologie

Divizia Institutului de Cercetare Cardiovasculară de Medicină Pulmonară şi Critică

Universitatea din California San Francisco

San Francisco, California

Arthur S. Slutsky, MD

Catedra Keenan în Medicină

Profesor de Medicină, Chirurgie şi Inginerie Biomedicală Universitatea din Toronto

Vicepreşedinte (Cercetare)

Spitalul Sf. Mihail

Centrul de Cercetare Keenan pentru Ştiinţe Biomedicale, Li Ka

Institutul de cunoştinţe Shing

Toronto, Ontario, Canada

Editor de imagini toracice

Michael B. Gotway, MD

profesor de radiologie

Clinica Mayo

Scottsdale, Arizona;

Conferenţiar clinic

Radiologie diagnostică/Imagistică biomedicală şi Medicină pulmonară/de îngrijiri critice

Departamentul de Radiologie şi Imagistica Biomedicală Universitatea din California San Francisco,

San Francisco, California;

Profesor clinic

Colegiul de Medicină al Universităţii din Arizona

Phoenix, Arizona;

Profesor adjunct

Departamentul de Informatică Biomedicală

Universitatea de Stat din Arizona

Tempe, Arizona

ELSEVIER

SAUNDERS

ELSEVIER

SAUNDERS

1600 John F. Kennedy Blvd.

Ste 1800

Philadelphia, PA 19103-2899

MANUAL DE MEDICINA RESPIRATORIE LUI MURRAY & NADEL, ISBN: 978-1-4557-3383-5

EDIȚIA A șasea Număr de piesă: 9996096920 (Volum 1)

Număr piesă: 9996097048 (Volum 2) Copyright © 2016, 2010, 2005 de Saunders, o amprentă a Elsevier Inc.

Toate drepturile rezervate. Nicio parte a acestei publicații nu poate fi reprodusă sau transmisă sub nicio formă sau prin orice mijloc, electronic sau mecanic, inclusiv fotocopiere, înregistrare sau orice sistem de stocare și recuperare a informațiilor, fără permisiunea scrisă a editorului. Detalii despre cum să solicitați permisiunea, informații suplimentare despre politicile de permisiuni ale editorului și aranjamentele noastre cu organizații precum Centrul de autorizare a drepturilor de autor și Agenția de licențiere a drepturilor de autor, pot fi găsite pe site-ul nostru web: www.elsevier.com/permissions.

Această carte și contribuțiile individuale conținute în ea sunt protejate prin drepturi de autor de către Editor (altele decât cele menționate aici).

Notificări

Cunoștințele și cele mai bune practici în acest domeniu sunt în continuă schimbare. Pe măsură ce noi cercetări și experiență ne extind înțelegerea, pot deveni necesare schimbări în metodele de cercetare, practicile profesionale sau tratamentul medical.

Practicienii și cercetătorii trebuie să se bazeze întotdeauna pe propria experiență și cunoștințe în evaluarea și utilizarea oricăror informații, metode, compuși sau experimente descrise aici. Atunci când utilizează astfel de informații sau metode, aceștia ar trebui să aibă grijă de propria lor siguranță și de siguranța celorlalți, inclusiv a părților pentru care au o responsabilitate profesională.

În ceea ce priveşte orice medicament sau produse farmaceutice identificate, cititorii sunt sfătuiţi să verifice cele mai actuale informaţii furnizate (i) privind procedurile prezentate sau (ii) de către producătorul fiecărui produs care urmează să fie administrat, pentru a verifica doza sau formula recomandată, metoda şi durata de administrare şi contraindicaţiile. Este responsabilitatea practicienilor, bazându-se pe propria experienţă şi cunoştinţele pacienţilor lor, să pună diagnostice, să determine dozele şi cel mai bun tratament pentru fiecare pacient în parte şi să ia toate măsurile de siguranţă adecvate.

În cea mai mare măsură a legii, nici Editorul, nici autorii, contribuitorii sau editorii nu îşi asumă nicio răspundere pentru orice vătămare şi/sau daune aduse persoanelor sau proprietăţii ca urmare a răspunderii pentru produse, neglijenţă sau în alt mod, sau din orice utilizare sau operare a oricăror metode, produse, instrucţiuni sau idei conţinute în materialul de aici.

Manualul lui Murray şi Nadel de medicină respiratorie

Manualul lui Murray & Nadel de medicină respiratorie / redactor-şef, V Courtney Broaddus ; editori, Robert J. Mason, Joel D. Ernst, Talmadge E. King Jr., Stephen C. Lazarus, John F. Murray, Jay A. Nadel, Arthur S. Slutsky; editor de imagistică toracică, Michael B. Gotway.— Ediţia a 6-a.

p. ; cm.

Manual de medicina respiratorie

Precedat de manualul de medicină respiratorie al lui Murray şi Nadel. a 5-a ed. / editori, Robert J. Mason ... [et al.]. ©2010.

Include referinţe bibliografice.

ISBN 978-1-4557-3383-5 (hârtie alk.)

I. Broaddus, V. Courtney, editor. II. Mason, Robert J., editor. III. Titlu. IV. Titlu: Manual de medicina respiratorie.

[DNLM: 1. Boli ale tractului respirator. WF 140]

RC731

616,2—dc23

2015003994

Strategist de conţinut: Helene Caprari

Specialist în dezvoltare de conţinut: Jennifer Shreiner Manager servicii de publicare: Catherine Jackson Manager principal de proiect: Mary Pohlman

Direcţia de proiectare: Julia Dummitt

Tipărit în Canada

Ultima cifră este numărul tipărit: 9 8 7 6 5 4 3 2 1

Ajutor de carte

Internaţional

Lucrând împreună pentru a creşte bibliotecile în ţările în curs de dezvoltare

www.elsevier.com • www.bookaid.org

Dedicăm acest manual Dr. Julius H. Comroe, Jr., care a fost mentorul nostru în anii formativi ai dezvoltării noastre profesionale. Dr. Comroe a fost unul dintre marii academicieni ai generației sale. A fost un investigator de merite excepționale, un educator a cărui influență a fost la nivel mondial și un om de stat medical de o integritate și viziune exemplare. În dedicarea acestei cărți, recunoaștem în special contribuțiile academice ale Dr. Comroe și angajamentul său față de importanța științei de bază în soluționarea problemelor clinice.

Colaboratori

Lewis Adams, dr

Profesor de fiziologie, School of Allied Health Sciences, Universitatea Griffith, Gold Coast, Queensland, Australia Ch. 29 Dispnee

Dan Elie Adler, MD

Divizia de Pneumologie, Spitalul Universitar din Geneva, Geneva, Elveţia

Ch. 102 Ventilatie neinvaziva

Alvar Agusti, MD, PhD, FRCPE

Profesor, Hospital Clinic Universitat de Barcelona, Institut Clinic del Torax, Barcelona, Spania

Ch. 43 BPOC: Patogeneză şi istorie naturală

Evangelia Akoumianaki, MD

Unitatea de Terapie Intensivă, Spitalul Universitar din Geneva, Geneva, Elveţia

Ch. 102 Ventilatie neinvaziva

Anthony J. Alberg, PhD, MPH

Profesor Blatt Ness, Departamentul de Ştiinţe Sănătăţii Publice, Universitatea Medicală din Carolina de Sud, Director asociat pentru Prevenirea şi Controlul Cancerului, Centrul pentru Cancer Hollings, Universitatea Medicală din Carolina de Sud, Charleston, Carolina de Sud

Ch. 52 Epidemiologia cancerului pulmonar

Kurt H. Albertine, PhD

Profesor de Pediatrie, Profesor adjunct de Medicină şi Neurobiologie şi Anatomie, Universitatea din Utah, Şcoala de Medicină, Editor-şef, The Anatomical Record, Salt Lake City, Utah

Ch. 1 Anatomia plămânilor

Barbara D. Alexander, MD, MHS

Profesor de Medicină şi Patologie, Divizia de Boli Infecţioase, Director, Servicii de Transplant de Boli Infecţioase, Şef, Laborator de Micologie Clinică, Universitatea Duke, Durham, Carolina de Nord

Ch. 38 Micoze oportuniste

Paul H. Alfille, MD

Profesor asistent, Departamentul de Anestezie, Facultatea de Medicină Harvard, Şef, Divizia de Anestezie Neuro, Vasculară şi Toracică, Departamentul de Anestezie, Îngrijiri Critice şi Medicina Durerii, Spitalul General Massachusetts, Boston, Massachusetts

Ch. 27 Evaluarea preoperatorie

Devanand Anantham, MBBS, MRCP

Consultant senior, Departamentul de Medicină Respiratorie şi Critică, Spitalul General din Singapore, Profesor Asistent de Medicină, Duke-NUS Graduate Medical School, Singapore

Ch. 20 Ecografia

Douglas A. Arenberg, MD, FACP, FACCP

Profesor asociat de Medicină, Divizia de Medicină Pulmonară şi Îngrijire Critică, Universitatea din Michigan, Şcoala de Medicină, Ann Arbor, Michigan

Ch. 55 Tumori maligne metastatice

Ch. 56 Tumori pulmonare benigne

Najib T. Ayas, MD, MPH

Profesor asociat de Medicină Respiratorie, Şef, Divizia de Medicină Critică, Universitatea Columbia Britanică, Vancouver, Columbia Britanică, Canada

Ch. 5 Mecanica şi energetica sistemului respirator

Aranya Bagchi, MBBS

Fellow clinic în anestezie, Departamentul de Anestezie, Îngrijire Critică şi Medicina Durerii, Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts

Ch. 27 Evaluarea preoperatorie

John Randolph Balmes, MD

profesor de medicină, divizia de medicină a muncii şi a mediului, Universitatea din California San Francisco, San Francisco, California; Profesor de Ştiinţe ale Sănătăţii Mediului, Universitatea din California, Berkeley School of Public Health, Berkeley, California

Ch. 74 Poluarea aerului din interior şi exterior

Niaz Banaei, MD

Profesor asistent, Departamentele de Patologie şi Medicină (Divizia de Boli Infecţioase şi Medicină Geografică), Şcoala de Medicină a Universităţii Stanford, Stanford, California; Director, Laboratorul de Microbiologie Clinică, Centrul Medical al Universităţii Stanford, Palo Alto, California

Ch. 17 Diagnosticul microbiologic al infecției pulmonare

Christopher F. Barnett, MD, MPH

Profesor asistent de Medicină, Divizia de Cardiologie, Universitatea din California San Francisco, San Francisco, California

Ch. 59 Hipertensiune pulmonară datorată bolilor pulmonare

Robert P. Baughman, MD

Profesor de Medicină, Departamentul de Medicină Internă, Universitatea din Cincinnati Colegiul de Medicină, Cincinnati, Ohio

Ch. 66 Sarcoidoza

Margaret R. Becklake, MBBCh, MD

Profesor emerit de medicină și epidemiologie, biostatistică și sănătate ocupațională, Universitatea McGill, medic onorific, Centrul de sănătate universitar McGill, Pavilionul spitalului piept din Montreal, Montreal, Quebec, Canada

Ch. 73 Pneumoconioze

Joshua O. Benditt, MD

Profesor de Medicină, Divizia de Medicină Pulmonară și Îngrijire Critică, Universitatea din Washington, Școala de Medicină, Director, Servicii de Îngrijire Respiratorie, Centrul Medical al Universității din Washington, Seattle, Washington Ch. 97 Sistemul respirator și bolile neuromusculare

Neal L. Benowitz, MD

Profesor de medicină, șef, Divizia de farmacologie clinică și terapie experimentală, Universitatea din California, San Francisco, Departamentele de Medicină și Bioinginerie și Științe Terapeutice, Centrul Medical al Spitalului General San Francisco, San Francisco, California

Ch. 46 Pericole și renunțare la fumat

Nirav R. Bhakta, MD, PhD

Profesor asistent de Medicină, Pulmonare, Îngrijire Critică, Alergie și Medicina Somnului, Universitatea din California San Francisco, San Francisco, California

Ch. 41 Astm: patogenie și fenotipuri

Anant D. Bhave, MD

Profesor asociat, Departamentul de Radiologie, Universitatea din Vermont Colegiul de Medicină, Burlington, Vermont Ch. 19 Radiologie toracică: Diagnostic imagistic invaziv şi intervenţii ghidate de imagini

Paul D. Blanc, MD, MSPH

Profesor de medicină, Catedră de medicină a muncii şi a mediului, Universitatea din California, San Francisco, şef, Divizia de medicină a muncii şi a mediului, UCSF Medical Center, San Francisco, California

Ch. 75 Răspunsuri acute la expunerile toxice

Eugene R. Bleecker, MD

Thomas H. Davis Profesor de Medicină, Divizia de Boli Pulmonare, Îngrijiri Critice, Alergie şi Boli Imunologice, Director, Centrul pentru Genomică şi Cercetare în Medicină Personalizată, Şcoala de Medicină Wake Forest, Winston-Salem, Carolina de Nord

Ch. 45 Genetica în astm şi BPOC

Alfred A. Bove, MD, PhD

Profesor emerit, Departamentul de Medicină, Secţia de Cardiologie, Şcoala de Medicină a Universităţii Temple, Philadelphia, Pennsylvania

Ch. 78 Medicina scufundarii

T. Douglas Bradley, MD

Profesor şi director al Diviziei de Respirologie şi al Centrului de Medicină a Somnului şi Neurobiologie Circadiană, Universitatea din Toronto, Catedra Cliff Nordal în Apneea în somn şi Medicină de Cercetare pentru Reabilitare, Fundaţia de Reabilitare a Reţelei de Sănătate Universitară din Toronto şi Director al Laboratoarelor de Cercetare a Somnului, Reţeaua Universităţii de Sănătate Toronto Institutul de Reabilitare şi Spitalul General din Toronto, Toronto, Ontario, Canada Ch. 89 Apnee centrală în somn

Elisabeth Brambilla, MD, PhD

Profesor de Patologie, INSERM/Universitatea Joseph Fourier, Departamentul de Patologie, Hopital Michallon, Grenoble, Franţa

Ch. 54 Tumori pulmonare primare rare

V. Courtney Broaddus, MD

John F. Murray profesor distins de medicină, Universitatea din California San Francisco, şef, divizia de medicină pulmonară şi de îngrijiri critice, Spitalul General San Francisco, San Francisco, California Ch. 79 Efuziune pleurală

Ch. 82 Tumori pleurale

Laurent Brochard, MD

Director de Divizie Interdepartamentală pentru Medicină Critică, Facultatea de Medicină, Universitatea din Toronto, Profesor Titular, Clinician Scientist, Departamentul de Medicină, Centrul de Cercetare Keenan pentru Ştiinţe Biomedicale, Spitalul Saint Michael, Toronto, Ontario, Canada

Ch. 102 Ventilatie neinvaziva

Malcolm V. Brock, MD

Profesor asociat de Chirurgie, Departamentul de Chirurgie, Divizia de Chirurgie Toracică, Instituţiile Medicale Johns Hopkins, Baltimore, Maryland

Ch. 52 Epidemiologia cancerului pulmonar

Kevin K. Brown, MD

Profesor şi Vicepreşedinte, Departamentul de Medicină, National Jewish Health, Denver, Colorado; Profesor de medicină, Universitatea din Colorado, Denver School of Medicine, Aurora, Colorado

Ch. 60 Vasculita pulmonară

Paul G. Brunetta, MD

Profesor asociat adjunct, Divizia de Medicină Pulmonară şi de Îngrijire Critică, Universitatea din California San Francisco, Centrul de Tratare a Tutunului Fontana, Centrul Medical Mt. Zion, San Francisco, California

Ch. 46 Pericole şi renunţare la fumat

Jacques Cadranel, MD, PhD

Profesor de Medicină Respiratorie, Universite Pierre et Marie Curie, Departamentul de Medicină Respiratorie, CHU Paris Est-Hopital Tenon, Paris, Franţa

Ch. 54 Tumori pulmonare primare rare

Bartolome Celli, MD

Profesor de medicină, Harvard Medical School, Divizia de Medicină Pulmonară şi Critical Care, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts

Ch. 105 Reabilitare pulmonară

Edward D. Chan, MD

Profesor de medicină, Universitatea din Colorado Denver Anschutz Medical Campus, medic personal, Departamentul de Medicină, Centrul medical pentru afaceri veterani din Denver, medic personal, Departamentul de afaceri academice, Sănătatea Națională a Evreilor, Denver, Colorado

Ch. 48 Bronșiectazie

Richard N. Channick, MD

Profesor asociat de Medicină, Școala de Medicină Harvard, Director, Programul de Hipertensiune Pulmonară și Tromboendarterectomie, Spitalul General Massachusetts, Boston, Massachusetts

Ch. 58 Hipertensiune pulmonară

Jean Chastre, MD

Profesor, Service de Reanimation Medicale, Institut de Cardiologie, Groupe Hospitalier Pitie-Salpetriere, Paris, Franța

Ch. 34 Pneumonie asociată ventilatorului

Guang-Shing Cheng, MD

Profesor asistent de medicină, divizia de medicină pulmonară și de îngrijiri critice, Școala de Medicină a Universității din Washington, membru asistent, divizia de cercetare clinică, Centrul de Cercetare a Cancerului Fred Hutchinson, Seattle, Washington

Ch. 83 Tumori și chisturi mediastinale

Ch. 84 Pneumomediastin și mediastinită

Kelly Chin, MD, MSCS

Director, Programul de hipertensiune pulmonară, Medicină internă, Divizia pulmonară, UT Southwestern, Dallas, Texas

Ch. 58 Hipertensiune pulmonară

Kian Fan Chung, MD, DSc, FRCP

Profesor de Medicină Respiratorie, Șef de Studii Experimentale Medicină, Institutul Național al Inimii și Plămânilor, Imperial College London, medic consultant, Royal Brompton & Harefield NHS Trust, Londra, Regatul Unit

Ch. 30 Tuse

pr Christine Clerici

Physiologie-Explorations Fonctionnelles, Hopitaux Universitaires Paris Nord Val de Seine, INSERM U1152, UFR de Medecine Paris Diderot, Paris 7, Franţa

Ch. 9 Epiteliul alveolar şi transportul fluidelor

Thomas V. Colby, MD

Geraldine C. Zeiler Profesor de Citopatologie, Medicină de Laborator şi Patologie, Clinica Mayo, Scottsdale, Arizona

Ch. 63 Pneumonii interstiţiale idiopatice

Harold R. Collard, MD

Profesor asociat de Medicină Clinică, Universitatea din California San Francisco, Director, Programul de boli pulmonare interstiţiale, Centrul Medical UCSF, San Francisco, California

Ch. 67 Hemoragia alveolară şi boli infiltrative rare

Carlyne D. Cool, MD

Profesor clinic de patologie, Departamentul de Patologie, Universitatea din Colorado, Denver School of Medicine, Aurora, Colorado; Divizia de Patologie, National Jewish Health, Denver, Colorado

Ch. 60 Vasculita pulmonară

Dr. Jean-Francois Cordier

Profesor de Medicină Respiratorie, Universitatea Claude Bernard, Departamentul de Medicină Respiratorie, Spitalul Universitar Louis Pradel, Lyon, Franţa

Ch. 54 Tumori pulmonare primare rare

Ch. 68 Boli pulmonare eozinofile

Ricardo Luiz Cordioli, MD, PhD

Personal medical, Terapie intensivă, Spitalul Albert Einstein, Personal medical, Terapie intensivă, Spitalul Oswaldo Cruz, Sâo Paulo, Brazilia

Ch. 102 Ventilatie neinvaziva

Tamera J. Corte, MBBS, FRACP

Profesor asociat, Departamentul de Medicină, Universitatea din Sydney, Şcoala de Medicină, Consultant medic respirator, Clinica de boli pulmonare interstiţiale, Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australia

Ch. 65 Boli ale ţesutului conjunctiv

Vincent Cottin, MD, PhD

Profesor de medicină respiratorie, Universitatea Claude Bernard Lyon 1, Centrul de referinţă pentru boli pulmonare rare, Hospices Civils de Lyon, Spitalul Louis Pradel, Lyon, Franţa

Ch. 68 Boli pulmonare eozinofile

Mark S. Courey, MD

Profesor de Otolaringologie Clinică, Departamentul de Otolaringologie – Chirurgie Cap şi Gât, Universitatea din California San Francisco, Director de Laringologie, Director Medical, Centrul de Voce şi Înghiţire, Centrul Medical UCSF, San Francisco, California

Ch. 49 Tulburări ale căilor respiratorii superioare

Robert L. Cowie, MD

Profesor, Departamentele de Medicină şi de Ştiinţe ale Sănătăţii Comunitare, Universitatea din Calgary Facultatea de Medicină, medic pneumolog, Departamentul de Medicină, Alberta Health Services, Calgary, Alberta, Canada Ch. 73 Pneumoconioze

Kristina Crothers, MD

Profesor asociat de Medicină, Divizia de Medicină Pulmonară şi Îngrijire Critică, Universitatea din Washington, Şcoala de Medicină, Seattle, Washington

Ch. 90 Complicaţiile pulmonare ale infecţiei cu HIV

Gerard F. Curley, MB, MSc, PhD, FCAI

Profesor asistent, Departamentul de Anestezie, Universitatea din Toronto, Facultatea de Medicină, om de ştiinţă asociat, Centrul de Cercetare Keenan pentru Ştiinţe Biomedicale al Spitalului St. Michael, Personal anestezist, Spitalul St. Michael, Toronto, Ontario, Canada

Ch. 86 Hipocapnie şi hipercapnie

Charles L. Daley, MD

Profesor şi şef, Divizia de infecţii micobacteriene şi respiratorii, National Jewish Health, Denver, Colorado; Profesor de Medicină, Divizia de Medicină Pulmonară şi Critică şi Boli Infecţioase, Universitatea din Colorado, Denver, Aurora, Colorado Ch. 36 Infecţii micobacteriene netuberculoase

J. Lucian Davis, MD, MAS

Profesor asociat, Divizia de Medicină Pulmonară şi Critică, Departamentul de Medicină, Universitatea din California San Francisco, Spitalul General San Francisco, San Francisco, California

Ch. 16 Istoricul examenului fizic

Teresa De Marco, MD, FACC

Profesor, Medicină Clinică şi Chirurgie, RH şi Jane G. Logan Catedră dotată în Cardiologie, Director, Insuficienţă cardiacă avansată şi Hipertensiune pulmonară, Director medical, Transplant cardiac, Universitatea din California San Francisco, San Francisco, California

Ch. 59 Hipertensiune pulmonară datorată bolilor pulmonare

Stanley C. Deresinski, MD

Profesor clinic, Departamentul de Medicină (Divizia de Boli Infecţioase şi Medicină Geografică), Şcoala de Medicină a Universităţii Stanford, Stanford, California Ch. 17 Diagnosticul microbiologic al infecţiei pulmonare

Christophe Deroose, MD, PhD

Profesor asociat, Departamentul de Medicină Nucleară şi Imagistica Moleculară, Universitatea Catolică Leuven, Leuven, Belgia

Ch. 21 Tomografie cu emisie de pozitroni

Leland G. Dobbs, MD

Profesor adjunct de Medicină şi Pediatrie, Universitatea din California San Francisco, Institutul de Cercetare Cardiovasculară de la UCSF, San Francisco, California

Ch. 8 Epiteliul alveolar şi surfactantul pulmonar

Christophe Dooms, MD, PhD

Profesor asistent, Departamentul de Pneumologie, Universitatea Catolică Leuven, Leuven, Belgia

Ch. 21 Tomografie cu emisie de pozitroni

Gregory P. Downey, MD

Vicepreşedinte executiv, Afaceri academice, Departamentul de Medicină, National Jewish Health, Profesor, Departamentul de Medicină şi Departamentul Integrat de Imunologie, Universitatea din Colorado Denver, Aurora, Colorado

Ch. 15 Vătămare şi reparaţii

Roland M. du Bois, MD, FRCP, FCCP

Profesor emerit de Medicină Respiratorie, Imperial College London, Londra, Regatul Unit

Ch. 65 Boli ale ţesutului conjunctiv

Megan M. Dulohery, MD

Instructor de medicină, Departamentul de Medicină Internă, Divizia de îngrijiri pulmonare şi critice, Clinica Mayo, Rochester, Minnesota

Ch. 71 Boala pulmonară indusă de medicamente

Richard M. Effros, MD

Profesor clinic, Departamentul de Medicină, LA Biomed/ Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, California; Profesor emerit, Departamentul de Medicină, Colegiul Medical din Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin

Ch. 7 Echilibrul acido-bazic

Mark D. Eisner, MD, MPH

Senior Group Medical Director, Product Development, Genentech, South San Francisco, California

Ch. 74 Poluarea aerului din interior şi exterior

Brett M. Elicker, MD

Profesor asociat de Radiologie Clinică, Departamentul de Radiologie şi Imagistica Biomedicală, Universitatea din California San Francisco, San Francisco, California Ch. 18 Radiologie toracică: Diagnostic imagistic neinvaziv

Armin Ernst, MD, MHCM

Preşedinte şi CEO, Reliant Medical Group, profesor de medicină, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts

Ch. 20 Ecografia

Joel D. Ernst, MD

Director, Divizia de Boli Infecţioase şi Imunologie, Jeffrey Bergstein Profesor de Medicină, Profesor de Medicină, Patologie şi Microbiologie, New York University School of Medicine, NYU Langone Medical Center, New York, New York

Ch. 35 Tuberculoza

John V. Fahy, MD, MSc

Profesor de Medicină, Medicina Pulmonară, Îngrijire Critică, Alergie şi Medicina Somnului, Institutul de Cercetare Cardiovasculară, Universitatea din California San Francisco, San Francisco, California

Ch. 41 Astm: patogenie şi fenotipuri

Peter F. Fedullo, MD

Profesor de medicină şi şef de personal, Divizia de medicină pulmonară şi de îngrijire critică, Universitatea din California San Diego School of Medicine, UCSD Medical Center, San Diego, California

Ch. 57 Tromboembolism pulmonar

David Feller-Kopman, MD, FACP

Profesor asociat de Medicină, Departamentul de Medicină Pulmonară şi Îngrijire Critică, Director, Bronhoscopie şi Pneumologie Intervenţională, Spitalul Johns Hopkins, Baltimore, Maryland

Ch. 22 Bronhoscopia diagnostică

Ch. 23 Bronhoscopia terapeutică

Brett E. Fenster, MD, FACC, FASE

Profesor asociat de Medicină, Divizia de Cardiologie, Director, Centrul de Hipertensiune Pulmonară, National Jewish Health, Denver, Colorado

Ch. 31 Dureri toracice

Tasha E. Fingerlin, MS, PhD

Profesor asociat, Departamentele de Epidemiologie şi Biostatistică şi Informatică, Universitatea din Colorado Anschutz Medical Campus, Aurora, Colorado Ch. 3 Genetica bolilor pulmonare

Andrew P. Fontenot, MD

Henry N. Claman Profesor de medicină, Universitatea din Colorado Anschutz Medical Campus, Aurora, Colorado Ch. 13 Imunitatea adaptivă

Stephen K. Frankel, MD, FCCM, FCCP

profesor de medicină, director medical, National Jewish Health, Denver, Colorado; Profesor de medicină, Universitatea din Colorado, Denver School of Medicine, Aurora, Colorado

Ch. 60 Vasculita pulmonară

Joe GN Garcia, MD

Vicepreşedinte senior pentru Ştiinţe ale Sănătăţii, Departamentul de Medicină, Universitatea din Arizona, Tucson, Arizona

Ch. 6 Circulaţia pulmonară şi reglarea echilibrului de lichide

F. Gebhart, dr

Profesor de Aneteziologie, Medicină, Neurobiologie şi Farmacologie, Director, Centrul de Cercetare a Durerii, Universitatea din Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania Ch. 31 Dureri toracice

Daniel Lee Gilstrap, MD

Instructor medical, Departamentul de Medicină, Centrul Medical al Universităţii Duke, Durham, Carolina de Nord Ch. 42 Astm: diagnostic clinic şi management

Nicolas Girard, MD, PhD

Profesor de Medicină Respiratorie, Universitatea Claude-Bernard, Departamentul de Medicină Respiratorie, Spitalul Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon, Lyon, Franţa Ch. 54 Tumori pulmonare primare rare

Mark T. Gladwin, MD

Profesor de Medicină, Divizia de Medicină Pulmonară, Alergică şi Îngrijire Critică, Director, Institutul de Medicină pentru Inimă, Plămân, Sânge şi Vasculară, Şcoala de Medicină de la Universitatea din Pittsburgh, Şef divizie, Medicină pulmonară, alergică şi de îngrijire critică, Centrul medical de la Universitatea din Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania

Ch. 94 Complicaţiile pulmonare ale bolilor hematologice

Robb W. Glenny, MD

Profesor, Departamentele de Medicină şi de Fiziologie şi Biofizică, Divizia de Medicină Pulmonară şi Îngrijire Critică, Universitatea din Washington, Şcoala de Medicină, Seattle, Washington

Ch. 26 Testarea clinică de efort

Warren M. Gold, MD

Profesor emerit de medicină, personal superior, Institutul de Cercetare Cardiovasculară, Universitatea din California San Francisco, medic curant, Divizia de îngrijire pulmonară, somn şi îngrijire critică, Departamentul de Medicină, Spitalele Moffitt-Long, San Francisco, California

Ch. 25 Testarea funcţiei pulmonare

Michael B. Gotway, MD

profesor de radiologie, Clinica Mayo, Scottsdale, Arizona;

Profesor asociat clinic, Radiologie de diagnosticare/Imagistica biomedicala si Medicina pulmonara/Critical Care, Departamentul de Radiologie si Imagistica Biomedicala,

Universitatea din California San Francisco, San Francisco, California; Profesor clinic, Universitatea din Arizona, Colegiul de Medicină, Phoenix, Arizona; Profesor adjunct, Departamentul de Informatică Biomedicală, Universitatea de Stat din Arizona, Tempe, Arizona

Ch. 18 Radiologie toracică: Diagnostic imagistic neinvaziv

Giacomo Grasselli, MD

Departamentul de Ştiinţe ale Sănătăţii, Şcoala de Medicină, Universitatea din Milano-Bicocca, Departamentul de Urgenţă, Ospedale San Gerardo, Monza, Italia

Ch. 103 Sprijin extracorporeal al schimbului de gaze

James M. Greenberg, MD

Profesor de Pediatrie, Director, Divizia de Neonatologie, Universitatea din Cincinnati Colegiul de Medicină, Co-Director, Institutul Perinatal, Centrul Medical al Spitalului de Copii din Cincinnati, Cincinnati, Ohio

Ch. 2 Creşterea şi dezvoltarea plămânilor

David E. Griffith, MD

William A. si Elizabeth B. Moncrief Distinguished Professorship in Comprehensive Heart and Lung Disease, Director al Diviziei de ingrijire pulmonara si critica, Universitatea din Texas Health Science Center, profesor de medicina, Universitatea din Texas Health Science Center, Tyler, Texas; Director medical, Centrul Texas pentru Boli Infecţioase, Director Medical Asistent, Centrul Naţional de Tuberculoză Heartland, San Antonio, Texas

Ch. 36 Infecţii micobacteriene netuberculoase

James F. Gruden, MD

Profesor asociat de radiologie, Clinica Mayo, Scottsdale, Arizona

Ch. 18 Radiologie toracică: Diagnostic imagistic neinvaziv

MeiLan King Han, MD, MS

Profesor asociat de Medicină, Divizia de Medicină Pulmonară şi Îngrijire Critică, Universitatea din Michigan, Şcoala de Medicină, Ann Arbor, Michigan

Ch. 44 BPOC: Diagnostic şi management clinic

William Henderson, MD, FRCPC

Profesor asistent, Divizia de Medicină Critică, Spitalul General Vancouver, Vancouver, British Columbia, Canada

Ch. 5 Mecanica şi energetica sistemului respirator

Nicolae S. Hill, MD

Şef, Divizia de Medicină Pulmonară, Îngrijire Critică şi Somn, Centrul Medical Tufts, Profesor de Medicină, Şcoala de Medicină a Universităţii Tufts, Boston, Massachusetts

Ch. 99 Insuficienţă ventilatorie acută

Wynton Hoover, MD

Profesor asociat de Pediatrie, Divizia de Medicină Pulmonară şi a Somnului, Universitatea din Alabama din Birmingham, Birmingham, Alabama

Ch. 47 Fibroza chistica

Philip C. Hopewell, MD

Profesor de medicină, director, Curry International TB Center, Universitatea din California San Francisco, Spitalul General San Francisco, San Francisco, California Ch. 35 Tuberculoza

Jennifer L. Horan-Saullo, MD, PharmD

Instructor, Departamentul de Medicină, Divizia de Boli Infecţioase, Universitatea Duke, Durham, Carolina de Nord

Ch. 38 Micoze oportuniste

Richard L. Horner, dr

Profesor, Departamente de Medicină şi Fiziologie, Universitatea din Toronto, Canada Catedră de cercetare în somn şi neurobiologie respiratorie, Toronto, Ontario, Canada

Ch. 85 Controlul respiraţiei şi al căilor respiratorii superioare în timpul somnului

Laurence Huang, MD, MAS

Profesor de medicină, Universitatea din California San Francisco, şef, Clinica toracică HIV/SIDA, Spitalul General San Francisco, San Francisco, California

Ch. 90 Complicaţiile pulmonare ale infecţiei cu HIV

Dr. Gerard Huchon

Profesor de medicină (boli respiratorii), Service de Pneumologie, Universite Paris 5 Rene Descartes, Paris, Franţa

Ch. 93 Complicaţiile pulmonare ale bolilor abdominale

Yoshikazu Inoue, MD, PhD

Director, Departamentul de boli pulmonare difuze şi insuficienţă respiratorie, Organizaţia Spitalelor Naţionale Centrul Medical Kinki-Chuo Chest, Sakai, Osaka, Japonia Ch. 69 Limfangioleiomiomatoza

Michael D. Iseman, MD, FACP, FCCP

Profesor de medicină, diviziile de medicină pulmonară şi boli infecţioase, campusul medical Anschutz de la Universitatea din Colorado, medic personal, divizia de infecţii micobacteriene şi respiratorii, sănătatea evreiască naţională, Denver, Colorado

Ch. 48 Bronşiectazie

James E. Jackson, MBBS, MRCP, FRCR

Radiolog consultant, Departamentul de Imagistică, Spitalul Hammersmith, Londra, Regatul Unit

Ch. 61 Anomalii vasculare pulmonare

Claudia V. Jakubzick, dr

Profesor asistent, Departamentul de Pediatrie, Departamentul Integrat de Imunologie, National Jewish Health, Denver, Colorado

Ch. 12 Imunitatea înnăscută

Julius P. Janssen, MD, PhD

Departamentul de Boli Pulmonare, Spitalul Canisius Wilhelmina, Nijmegen, Ţările de Jos

Ch. 24 Toracoscopia

James R. Jett, MD, FCCP

Profesor de medicină (oncologie), director, Secţiunea de cercetare clinică şi translaţională, National Jewish Health, Denver, Colorado

Ch. 53 Aspecte clinice ale cancerului pulmonar

Kirk Jones, MD

Profesor de Medicină, Departamentul de Patologie, Universitatea din California San Francisco, San Francisco, California

Ch. 50 Bronşiolită şi alte tulburări intratoracice ale căilor respiratorii

Marc A. Judson, MD

Şef, Divizia de Medicină Pulmonară şi Critică, Centrul Medical Albany, Albany, New York

Ch. 66 Sarcoidoza

Midori Kato-Maeda, MD, MS

Profesor asociat de Medicină, Universitatea din California San Francisco, Spitalul General San Francisco, San Francisco, California

Ch. 35 Tuberculoza

Brian P. Kavanagh, MB, FRCPC

Profesor, Departamentele de Anestezie, Fiziologie şi Medicină, Facultatea de Medicină de la Universitatea din Toronto, Dr. Geoffrey Barker Catedra de Medicină Critică, Spitalul pentru Copii Bolnavi, Toronto, Ontario, Canada Ch. 86 Hipocapnie şi hipercapnie

Shaf Keshavjee, MD, MSc, FRCSC, FACS

Chirurg-şef, Departamentul de Chirurgie Sprott, Spitalul General din Toronto, Director, Programul de transplant pulmonar din Toronto, Reţeaua de sănătate universitară, Director, Laboratoarele de cercetare toracică Latner, Reţeaua de sănătate universitară, Profesor, Divizia de Chirurgie Toracică şi Institutul de Biomateriale şi Inginerie Biomedicală, Universitatea din Toronto, Reţeaua de sănătate universitară, Toronto, Ontario, Canada

Ch. 106 Transplantul pulmonar

Kami Kim, MD

Profesor, Departamentele de Medicină, Microbiologie şi Imunologie şi Patologie, Colegiul de Medicină Albert Einstein, Bronx, New York

Ch. 39 Infecţii parazitare

R. John Kimoff, MD, FRCP(C), ABIM (Somn)

Director, Laboratorul de somn, Divizia de respiraţie, Centrul de sănătate universitar McGill, Montreal, Quebec, Canada Ch. 88 Apnee obstructivă de somn

Talmadge E. King, Jr., MD

Julius R. Krevans Profesor distins în Medicină Internă, Catedra, Departamentul de Medicină, Universitatea din California San Francisco, San Francisco, California

Ch. 63 Pneumonii interstiţiale idiopatice

Ch. 67 Hemoragia alveolară şi boli infiltrative rare

Jeffrey S. Klein, MD, FACR

A. Bradley Soule şi John P Tampas Green şi Gold Profesor de radiologie, Universitatea din Vermont Colegiul de Medicină, Editor, RadioGraphics, Societatea de radiologie din America de Nord, Burlington, Vermont

Ch. 19 Radiologie toracică: Diagnostic imagistic invaziv şi intervenţii ghidate de imagini

Laura L. Koth, MD

Profesor asociat de Medicină Clinică, Director, Laboratorul Funcţiei Pulmonare pentru Adulti, Institutul de Cercetare Cardiovasculară, Medic curant, Divizia de Îngrijire Pulmonară, Somn şi Îngrijiri Critice, Departamentul de Medicină, Spitalele Moffitt-Long, San Francisco, California

Ch. 25 Testarea funcţiei pulmonare

Robert M. Kotloff, MD

Preşedinte, Departamentul de Medicină Pulmonară, Institutul de Respiraţie, Clinica Cleveland, Cleveland, Ohio Ch. 106 Transplantul pulmonar

Monica Kraft, MD

Profesor de Medicină, Divizia de Medicină Pulmonară şi Critică, Centrul Medical al Universităţii Duke, Durham, Carolina de Nord

Ch. 42 Astm: diagnostic clinic şi management

Elif Kupeli, MD, FCCP

Profesor asociat de Medicină, Facultatea de Medicină a Universităţii Baskent, Departamentul de Pulmonare, Ankara, Turcia

Ch. 22 Bronhoscopia diagnostică

John G. Laffey, MD, MA, FCAI

Anestezist-şef, Departamentul de Anestezie, Centrul de Cercetare Keenan pentru Ştiinţe Biomedicale al Spitalului St. Michael, Profesor, Departamentele de Anestezie şi Fiziologie, Facultatea de Medicină de la Universitatea din Toronto, Toronto, Ontario, Canada

Ch. 86 Hipocapnie şi hipercapnie

Stephen E. Lapinsky, MBBCh, MSc, FRCPC

Profesor, Departamentul de Medicină, Universitatea din Toronto, Director de Site, Unitatea de Terapie Intensivă, Spitalul Mount Sinai, Toronto, Ontario, Canada

Ch. 96 Plămânii în bolile obstetrice şi ginecologice

Stephen C. Lazarus, MD

Profesor de Medicină, Divizia de Medicină Pulmonară, Îngrijire Critică, Alergie şi Somn, Director, Program de formare în Medicină Pulmonară şi Îngrijire Critică, Director asociat, Laborator pulmonar pentru adulţi, Investigator principal, Institutul de Cercetare Cardiovasculară, Universitatea din California San Francisco, San Francisco, California

Ch. 44 BPOC: Diagnostic şi management clinic Cap. 50 Bronşiolită şi alte tulburări intratoracice ale căilor respiratorii

Frances Eun-Hyung Lee, MD

Profesor asistent de medicină, divizia de medicină pulmonară şi de îngrijiri critice, director, programul de astm, alergie, imunologie Emory, Şcoala de medicină a Universităţii Emory, Atlanta, Georgia

Ch. 32 Infecţii virale

Jarone Lee, MD, MPH

Instructor în Chirurgie, Şcoala de Medicină Harvard, Divizia de Traumă, Chirurgie de Urgenţă, Îngrijiri Chirurgicale Critice, Spitalul General Massachusetts, Boston, Massachusetts Ch. 76 Traume şi leziuni provocate de explozie

YC Gary Lee, MBChB, PhD, FRACP, FCCP, FRCP

Winthrop Profesor de Medicină Respiratorie, Centrul pentru Astm, Alergie şi Cercetare Respiratorie, Şcoala de Medicină şi Farmacologie, Universitatea din Australia de Vest, Consultant, Departamentul de Medicină Respiratorie, Director al Serviciilor Pleurale, Spitalul Sir Charles Gairdner, Perth, Australia

Ch. 81 Pneumotorax, Chilotorax, Hemotorax şi Fibrotorax

Warren L. Lee, MD, PhD, FRCP(C)

Profesor asistent de Medicină, Divizia de Respirologie şi Divizia Interdepartamentală de Medicină Critică, Universitatea din Toronto, medic curant, Unitatea de terapie intensivă medico-chirurgicală, Spitalul St. Michael, Om de ştiinţă, Centrul de cercetare Keenan, Institutul de cunoştinţe Li Ka Shing, Spitalul St. Michael, Toronto, Ontario, Canada

Ch. 100 Insuficienţă respiratorie acută hipoxemică şi SDRA

Teofilo L. Lee-Chiong, Jr., MD

Profesor de Medicină, National Jewish Health, Universitatea din Colorado, Denver, Colorado; Legătură medicală şefă, Philips Respironics, Monroeville, Pennsylvania

Ch. 31 Dureri toracice

Catherine Lemiere, MD, MSc

Profesor de Medicină, Universitatea din Montreal Facultatea de Medicină, Medic toracic, Departamentul de Medicină, Hopital du Sacre-Coeur de Montreal, Montreal, Quebec, Canada

Ch. 72 Astmul la locul de muncă

Richard W. Light, MD

Profesor de medicină, Divizia de medicină alergică, pulmonară şi de îngrijire critică, Şcoala de Medicină a Universităţii Vanderbilt, Nashville, Tennessee

Ch. 79 Efuziune pleurală

Ch. 80 Infecţii pleurale

Ch. 81 Pneumotorax, Chilotorax, Hemotorax şi Fibrotorax

Andrew H. Limper, MD

Profesor Annenberg de Cercetare Pulmonară, Catedra asociat pentru Cercetare, Departamentul de Medicină Internă, Director, Unitatea de Cercetare a Bolilor Toracice, Colegiul de Medicină Mayo Clinic, Rochester, Minnesota Ch. 71 Boala pulmonară indusă de medicamente

Robert Loddenkemper, MD

Profesor de medicină, Universitatea de Medicină Charite, fost director şi şef al Departamentului de Pneumologie, HELIOS-Klinikum Emil von Behring, Berlin, Germania

Ch. 24 Toracoscopia

Njira Lugogo, MD

Profesor asistent de medicină, Centrul pentru astm, alergii şi căi respiratorii Duke, Centrul medical al Universităţii Duke, Durham, Carolina de Nord

Ch. 42 Astm: diagnostic clinic şi management

Maurizio Luisetti, MD

Profesor de boli respiratorii, Departamentul de Medicină Moleculară, Universitatea din Pavia, Şef, Secţie Pneumologie, Fundaţia Spitalului San Matteo, Pavia, Italia Ch. 70 Sindromul de proteinoză alveolară pulmonară

Andrew M. Luks, MD

Profesor asociat de Medicină, Divizia de Medicină Pulmonară şi Îngrijire Critică, Universitatea din Washington, Şcoala de Medicină, Seattle, Washington

Ch. 26 Testarea clinică de efort

Ch. 77 Altitudine mare

Charles-Edouard Luyt, MD, PhD

Service de Reanimation Medicale, Institut de Cardiologie, Groupe Hospitalier Pitie-Salpetriere, Paris, Franța

Ch. 34 Pneumonie asociată ventilatorului

Roberto F. Machado, MD

Profesor asociat de Medicină, Divizia de Medicină Pulmonară, Îngrijire Critică, Somn și Alergie, Departamentul de Medicină, Universitatea din Illinois, Chicago, Chicago, Illinois

Ch. 94 Complicațiile pulmonare ale bolilor hematologice

Neil R. MacIntyre, MD

Profesor de Medicină, Departamentul de Medicină, Universitatea Duke, Durham, Carolina de Nord

Ch. 101 Ventilatie mecanica

William MacNee, MB, ChB, MD, FRCP(G), FRCP(E)

Profesor de medicină respiratorie și de mediu, medic consultant onorific, Universitatea din Edinburgh, Edinburgh, Regatul Unit

Ch. 43 BPOC: Patogeneză și istorie naturală

David K. Madtes, MD

Membru, Divizia de cercetare clinică, Centrul de Cercetare a Cancerului Fred Hutchinson, profesor asociat Medicină, Universitatea din Washington, Seattle, Washington Ch. 91 Complicațiile pulmonare ale transplantului de celule stem și organe solide

Lisa A. Maier, MD, MSPH, FCCP

Șef, Divizia de Științe de Mediu și Sănătate Ocupațională, Sănătatea Națională a Evreilor, Profesor de Medicină, Divizia de Științe Pulmonare și Medicină Critică, Departamentul de Sănătate a Mediului/Ocupațională, Școala de Sănătate Publică din Colorado, Universitatea din Colorado, Denver, Denver, Colorado

Ch. 28 Evaluarea deficienței respiratorii și a dizabilității

Fabien Maldonado, MD

Profesor asistent de Medicină, Divizia de Medicină Pulmonară şi Critică, Colegiul de Medicină Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

Ch. 71 Boala pulmonară indusă de medicamente

Atul Malhotra, MD

Kenneth M. Moser profesor de medicină, şef de medicină pulmonară şi de îngrijiri critice, director de medicină a somnului, Universitatea din California San Diego, La Jolla, California

Ch. 85 Controlul respiraţiei şi al căilor respiratorii superioare în timpul somnului

Ch. 87 Consecinţele întreruperii somnului

Thomas R. Martin, MD

Director global, Zona terapeutică respiratorie, Dezvoltare, Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, New Jersey Ch. 12 Imunitatea înnăscută

Nick A. Maskell, DM, FRCP

Cititor în Medicină Respiratorie, Şcoala de Ştiinţe Clinice, Universitatea din Bristol, Bristol, Marea Britanie Ch. 80 Infecţii pleurale

Robert J. Mason, MD

Cetalie & Marcel Weiss Catedra în Medicină Pulmonară, Departamentul de Medicină, National Jewish Health, Denver, Colorado; Profesor de medicină, Universitatea din Colorado Denver Health Sciences Center, Aurora, Colorado

Ch. 8 Epiteliul alveolar şi surfactantul pulmonar

Pierre P. Massion, MD

Profesor de Medicină şi Biologie a Cancerului, Departamentul de Medicină, Şcoala de Medicină a Universităţii Vanderbilt, Director al Programului Toracic, Centrul de Cancer Vanderbilt-Ingram, Nashville, Tennessee

Ch. 51 Biologia cancerului pulmonar

Michael A. Matthay, MD

Profesor, Departamentele de Medicină şi Anestezie, Universitatea din California San Francisco, San Francisco, California

Ch. 9 Epiteliul alveolar şi transportul fluidelor

Ch. 62 Edem pulmonar

Richard A. Matthay, MD

Profesor emerit şi cercetător ştiinţific principal în

Medicină, Secţia Pulmonare, Îngrijiri Critice şi Somn

Medicină, Şcoala de Medicină a Universităţii Yale, New Haven, Conneticut

Ch. 31 Dureri toracice

Annyce S. Mayer, MD, MSPH

Profesor asociat de Medicină, Divizia de

Ştiinţe ale mediului şi sănătăţii ocupaţionale, Sănătatea Naţională a Evreilor, Departamentul de Sănătate Mediu/Ocupaţională, Şcoala de Sănătate Publică din Colorado, Universitatea din Colorado, Denver, Colorado

Ch. 28 Evaluarea deficienței respiratorii și a dizabilității

Stuart B. Mazzone, dr

Senior Research Fellow, Laboratorul de neuroştiinţe respiratorii şi imunitatea mucoasei, Universitatea din Queensland, Şcoala de Ştiinţe Biomedicale, St. Lucia, Queensland, Australia

Ch. 30 Tuse

F. Dennis McCool, MD

Profesor de Medicină, Divizia de Pulmonare şi Critică

Care Medicine, Alpert Medical School of Brown University, Providence, Rhode Island; Memorial Hospital din Rhode Island, Pawtucket, Rhode Island Ch. 97 Sistemul respirator şi bolile neuromusculare

Ch. 98 Sistemul respirator și peretele toracic

Boli

Francis Xavier McCormack, MD

Taylor profesor şi director, Divizia de Pulmonare, Îngrijire Critică şi Medicina Somnului, Universitatea din Cincinnati, Cincinnati, Ohio

Ch. 69 Limfangioleiomiomatoza

Atul C. Mehta, MBBS, FACP, FCCP

Departamentul de Medicină Pulmonară, Institutul de Respiraţie, Clinica Cleveland, Profesor de Medicină, Colegiul de Medicină Lerner, Cleveland, Ohio

Ch. 22 Bronhoscopia diagnostică

Ch. 23 Bronhoscopia terapeutică

Rosario Menendez, MD, PhD

Pneumolog, Directora del Ârea de Enfermedades Respiratorias, Hospital Universitario La Fe, Valencia, Spania

Ch. 33 Pneumonie bacteriană şi abces pulmonar

Adam S. Morgenthau, MD

Profesor asistent de medicină, Divizia de medicină pulmonară, de îngrijire critică şi de somn, Icahn School of Medicine din Mount Sinai, New York, New York

Ch. 66 Sarcoidoza

Alison Morris, MD, MS

Profesor asociat de Medicină şi Imunologie, Divizia de Medicină Pulmonară, Alergie şi Îngrijire Critică, Universitatea din Pittsburgh, Şcoala de Medicină, Pittsburgh, Pennsylvania

Ch. 90 Complicaţiile pulmonare ale infecţiei cu HIV

Timothy A. Morris, MD, FCCP

Profesor de medicină şi şef serviciu clinic, divizia de medicină pulmonară şi de îngrijire critică, Universitatea din California, Şcoala de Medicină din San Diego, Centrul medical UCSD, San Diego, California

Ch. 57 Tromboembolism pulmonar

Aaron R. Muncey, MD

Fellow clinic, Departamentul de Anestezie, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts

Ch. 87 Consecinţele întreruperii somnului

John F. Murray, MD, FRCP, DSc (Hon)

Profesor emerit, Departamentul de Medicină, Universitatea din California San Francisco, Spitalul General San Francisco, San Francisco, California

Ch. 16 Istoricul examenului fizic

Ch. 62 Edem pulmonar

Jeffrey L. Myers, MD

A. James profesor francez de patologie, director, divizii de patologie anatomică şi MLabs, Universitatea din Michigan, Şcoala de Medicină, Ann Arbor, Michigan Ch. 56 Tumori pulmonare benigne

Jay A. Nadel, MD, DSc (honor), DLaw (honor)

Profesor de Medicină, Fiziologie şi Radiologie, Divizia de Medicină Pulmonară şi Îngrijire Critică, Institutul de Cercetare Cardiovasculară, Universitatea din California San Francisco, San Francisco, California Ch. 10 Epiteliul căilor respiratorii şi secreţia mucoasă

Catherine Nelson-Piercy, MBBA, MA, FRCP, FRCOG

Profesor de Medicină Obstetrică, Sănătatea Femeii

Centrul Academic, King's Health Partners, Consultant medic obstetric, Women's Health, Guy's & St. Thomas' Foundation Trust, Consultant medic obstetric, Queen Charlotte's and Chelsea Hospital, Imperial College Healthcare Trust, Londra, Marea Britanie

Ch. 96 Plămânii în obstetrică şi ginecologie

Boli

Tom S. Neuman, MD

Profesor emerit, Departamentul de Medicină de Urgenţă, Universitatea din California, San Diego, San Diego, California

Ch. 78 Medicina scufundarii

Joshua D. Nosanchuk, MD

Profesor de Medicină şi Microbiologie şi Imunologie, Asistent Decan al Studenţilor, Colegiul de Medicină Albert Einstein, Bronx, New York

Ch. 37 Micoze endemice

Thomas G. O'Riordan, MD

Profesor asociat clinic de medicină, divizia de medicină pulmonară şi de îngrijire critică, Şcoala de Medicină a Universităţii din Washington, director principal de cercetare clinică, Gilead Sciences Inc., Seattle, Washington

Ch. 11 Depunerea de aerosoli şi clearance-ul

Dr. Victor Enrique Ortega

Profesor asistent de medicină, Centrul pentru Genomică şi Cercetare în Medicină Personalizată, Şcoala de Medicină Wake Forest, Winston-Salem, Carolina de Nord

Ch. 45 Genetica în astm şi BPOC

Prasad M. Panse, MD

Profesor asistent de radiologie, Clinica Mayo, Scottsdale, Arizona

Ch. 18 Radiologie toracică: Diagnostic imagistic neinvaziv

William Pao, MD, PhD

Cornelius Abernathy Craig Profesor de oncologie medicală şi chirurgicală, medicină, Şcoala de medicină a Universităţii Vanderbilt, director, medicină personalizată a cancerului, Centrul de cancer Vanderbilt-Ingram, Nashville, Tennessee

Ch. 51 Biologia cancerului pulmonar

Peter A. Pare, MD

Profesor, Departamentele de Medicină şi Patologie Respiratorie, Universitatea din Columbia Britanică, Centrul de Cercetare James Hogg, Institutul pentru Sănătatea Inimii + Plămâni, Spitalul St. Paul, Vancouver, Columbia Britanică, Canada

Ch. 5 Mecanica şi energetica sistemului respirator

David R. Park, MD

Profesor, Divizia de Medicină Pulmonară şi Îngrijire Critică, Profesor adjunct, Departamentul de Sănătate Globală, Universitatea din Washington, Şcoala de Medicină, Seattle, Washington

Ch. 83 Tumori şi chisturi mediastinale

Ch. 84 Pneumomediastin şi mediastinită

Nicholas J. Pastis, MD, FCCP

Profesor asistent de medicină, Divizia de îngrijiri pulmonare şi critice, Universitatea de Medicină din Carolina de Sud, Charleston, Carolina de Sud

Ch. 53 Aspecte clinice ale cancerului pulmonar

Nicolo Patroniti, MD

Profesor asociat de Anestezie, Departamentul de Ştiinţe ale Sănătăţii, Şcoala de Medicină, Universitatea din Milano-Bicocca, Departamentul de Urgenţă, Ospedale San Gerardo, Monza, Italia

Ch. 103 Sprijin extracorporeal al schimbului de gaze

Karen C. Patterson, MD

Instructor clinic, Divizia de Pulmonare, Alergie și Îngrijiri Critice, Universitatea din Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania Ch. 64 Pneumonită de hipersensibilitate

Antonio Pesenti, MD

Profesor de Anestezie, Departamentul de Ştiinţe ale Sănătăţii, Universitatea din Milano-Bicocca, Director, Departamentul de Urgenţă, Ospedale San Gerardo, Monza, Italia

Ch. 103 Sprijin extracorporeal al schimbului de gaze

Allan Pickens, MD

Profesor asistent de Chirurgie, Facultatea de Medicină a Universităţii Emory, Director de Chirurgie Minim Invazivă și Oncologie Toracică, Secţia de Chirurgie Cardiotoracică, Spitalul Universitar Emory, Atlanta, Georgia Ch. 55 Tumori maligne metastatice

Benjamin A. Pinsky, MD, PhD

Profesor asistent, Departamentele de Patologie și Medicină (Divizia de Boli Infecţioase și Medicină Geografică), Școala de Medicină a Universităţii Stanford, Director, Laboratorul de Virologie Clinică, Centrul Medical al Universităţii Stanford, Stanford, California Ch. 17 Diagnosticul microbiologic al infecției pulmonare

Steven D. Pletcher, MD

Profesor asociat de Otolaringologie clinică, Departamentul de Otorinolaringologie – Chirurgie a capului și gâtului, Universitatea din California San Francisco, San Francisco, California

Ch. 49 Tulburări ale căilor respiratorii superioare

Frank L. Powell, PhD

Profesor de medicină, Universitatea din California, San Diego School of Medicine, La Jolla, California

Ch. 4 Ventilație, flux de sânge și schimb de gaze

Loretta G. Que, MD

Profesor asociat de Medicină, Divizia de Medicină Pulmonară și Îngrijire Critică, Duke University School of Medicine, Durham, Carolina de Nord

Ch. 42 Astm: diagnostic clinic și management

Elizabeth F. Redente, dr

Profesor asistent, Departamentul de Pediatrie, Divizia de Biologie Celulară, National Jewish Health, Denver, Colorado Ch. 12 Imunitatea înnăscută

David WH Riches, PhD

Profesor, Divizia de Stiinte Pulmonare si Medicina Critical Care, Departamentele de Medicina si Imunologie, Universitatea din Colorado Denver Scoala de Medicina, Aurora, Colorado; Profesor și șef de divizie, Programul de biologie celulară, National Jewish Health, Denver, Colorado

Ch. 12 Imunitatea înnăscută

Bruce WS Robinson, MBBS, MD, FRACP, FRCP, DTM&H, FCCP

Consultant medic respirator, Școala de Medicină UWA, Spitalul Sir Charles Gairdner, Perth, WA, Australia

Ch. 82 Tumori pleurale

Roberto Rodriguez-Roisin, MD, PhD, FRCP (Edinburgh)

Profesor, Departamentul de Medicină, Universitat de Barcelona, Școala de Medicină, Medic Consultant Senior, Institutul Torax (Medicina Respiratorie), Clinica Spitalului, Barcelona, Spania

Ch. 93 Complicațiile pulmonare ale bolilor abdominale

Cecile S. Rose, MD, MPH

Director, Programul de Medicina Muncii, Departamentul de Medicina, National Jewish Health, Denver, Colorado; Profesor de Medicină, Divizia de Științe Pulmonare și Îngrijire Critică, Universitatea din Colorado, Denver, Aurora, Colorado

Ch. 64 Pneumonită de hipersensibilitate

John M. Routes, MD

Profesor de Pediatrie, Medicină, Microbiologie și Genetică Moleculară, Colegiul Medical din Wisconsin, Șef, Secțiunea de Alergie și Imunologie Clinică, Spitalul de Copii din Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin Ch. 92 Complicațiile pulmonare ale imunodeficiențelor primare

Steven M. Rowe, MD, MSPH

Profesor asociat de Medicină, Divizia de Pulmonare, Alergie și Îngrijiri Critice, Universitatea din Alabama din Birmingham, Birmingham, Alabama

Ch. 47 Fibroza chistica

Clodagh M. Ryan, MB, BCh, BAO, MD, FRCPC

Profesor asistent de medicină, Universitatea din Toronto, Reţeaua de sănătate universitară, Spitalul General din Toronto şi Institutul de Reabilitare din Toronto Toronto, Ontario, Canada

Ch. 89 Apnee centrală în somn

Jay H. Ryu, MD

Profesor de medicină, Divizia de Medicină Pulmonară şi Critică, Colegiul de Medicină Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

Ch. 63 Pneumonii interstiţiale idiopatice

Jonathan M. Samet, MD, MS

Profesor şi preşedinte Flora L. Thornton, Departamentul de Medicină Preventivă, Universitatea din California de Sud, Los Angeles, California

Ch. 52 Epidemiologia cancerului pulmonar

Christian E. Sandrock, MD, MPH, FCCP

Profesor asociat de Medicină, Medicină Pulmonară şi Critică, Universitatea din California, Davis, Facultatea de Medicină, Sacramento, California

Ch. 40 Bioterorism

Robert B. Schoene, MD

Profesor clinic de Medicină, Divizia de Medicină Pulmonară şi Critică, Universitatea din Washington, Şcoala de Medicină, Seattle, Washington; Asociaţii de medicină pulmonară şi de îngrijire critică din East Bay, Berkeley, California

Ch. 77 Altitudine mare

David A. Schwartz, MD

Profesor de Medicină şi Imunologie, Robert W. Schrier Catedra de Medicină, Universitatea din Colorado Anschutz Medical Campus, Aurora, Colorado

Ch. 3 Genetica bolilor pulmonare

Richard M. Schwartzstein, MD

Ellen şi Melvin Gordon profesor de medicină şi

Educaţie medicală, Şcoala de Medicină Harvard, Director Executiv, Institutul Carl J. Shapiro pentru Educaţie şi Cercetare, Şef asociat, Divizia de Medicină Pulmonară, Îngrijire Critică şi Somn, Centrul Medical Beth Israel Deaconess, Vicepreşedinte pentru Educaţie, Centrul Medical Beth Israel Deaconess, Boston, Massachusetts

Ch. 29 Dispnee

Marvin I. Schwarz, MD

Profesor de medicină, Anschutz Medical Campus, Universitatea din Colorado, Aurora, Colorado

Ch. 67 Hemoragia alveolară şi boli infiltrative rare

Moises Selman, MD

Director de cercetare, Instituto Nacional de Enfermedades

Respiratorias, Mexico City, Mexic

Ch. 63 Pneumonii interstiţiale idiopatice

Lecia V. Sequist, MD, MPH

Profesor asociat de Medicină, Şcoala de Medicină Harvard, Oncolog Medical, Centrul pentru Cancerul Toracic, Spitalul General Massachusetts, Boston, Massachusetts Ch. 51 Biologia cancerului pulmonar

John M. Shannon, PhD

Profesor de Pediatrie, Universitatea din Cincinnati Colegiul de Medicină, Centrul Medical al Spitalului de Copii din Cincinnati, Cincinnati, Ohio

Ch. 2 Creşterea şi dezvoltarea plămânilor

Claire L. Shovlin, PhD, FRCP

Lector principal în Medicină Respiratorie, Imperial College London, Facultatea de Medicină, National Heart & Lung Institute, Londra, Regatul Unit

Ch. 61 Anomalii vasculare pulmonare

Gerard A. Silvestri, MD, MS, FCCP

Profesor de medicină, Divizia de Medicină Pulmonară şi Critică, Universitatea Medicală din Carolina de Sud, Charleston, Carolina de Sud

Ch. 53 Aspecte clinice ale cancerului pulmonar

Philip L. Simonian, MD

Profesor asociat de Medicină, Universitatea din Colorado Anschutz Medical Campus, Aurora, Colorado

Ch. 13 Imunitatea adaptivă

Jonathan P. Singer, MD, MS

Profesor asistent de Medicină, Divizia de Medicină Pulmonară, Îngrijire Critică, Alergie şi Somn, Universitatea din California San Francisco, San Francisco, California Ch. 50 Bronşiolită şi alte tulburări intratoracice ale căilor respiratorii

Arthur S. Slutsky, MD

Catedra Keenan în Medicină, Profesor de Medicină, Chirurgie şi Inginerie Biomedicală, Universitatea din Toronto, Vicepreşedinte (Cercetare), Spitalul St. Michael, Centrul de Cercetare Keenan pentru Ştiinţe Biomedicale, Institutul de Cunoaştere Li Ka Shing, Toronto, Ontario, Canada Ch. 100 Insuficienţă respiratorie acută hipoxemică şi SDRA

Gerald C. Smaldone, MD, PhD

Şef, Divizia de Medicină Pulmonară, Îngrijire Critică şi Somn, Centrul Medical al Universităţii Stony Brook, Profesor de Medicină, Fiziologie şi Biofizică, Universitatea de Stat din New York la Stony Brook, Stony Brook, New York

Ch. 11 Depunerea de aerosoli şi clearance-ul

George M. Solomon, MD

Profesor asistent de Medicină, Divizia de Pulmonare, Alergie şi Îngrijiri Critice, Universitatea din Alabama din Birmingham, Birmingham, Alabama

Ch. 47 Fibroza chistica

Eric J. Sorscher, MD

Profesor de Medicină, Director, Gregory Fleming James Centrul de Cercetare a Fibrozei Chistice, Universitatea din Alabama din Birmingham, Birmingham, Alabama

Ch. 47 Fibroza chistica

Erik R. Swenson, MD

Profesor, Departamentele de Medicină şi Fiziologie şi Biofizică, Universitatea din Washington, Şcoala de Medicină, Puget Sound Veterans Health Care System, Seattle, Washington

Ch. 7 Echilibrul acido-bazic

Ch. 77 Altitudine mare

Nichole T. Tanner, MD, MSCR, FCCP

Profesor asistent de medicină, divizia de medicină pulmonară şi de îngrijire critică, Universitatea Medicală din Carolina de Sud, personal pneumolog, Departamentul de Medicină, Spitalul pentru afaceri Veteranilor Ralph H. Johnson, Charleston, Carolina de Sud

Ch. 53 Aspecte clinice ale cancerului pulmonar

Herbert B. Tanowitz, MD

Profesor de Patologie, Divizia de Parazitologie şi Medicină Tropicală, Profesor de Medicină, Divizia de Boli Infecţioase, Colegiul de Medicină Albert Einstein, Profesor de Patologie, Colegiul de Medicină Albert Einstein, Bronx, New York

Ch. 39 Infecţii parazitare

Antoni Torres, MD, PhD, FERS

Profesor de Medicină (Pneumologie), Universidad de Barcelona, Director al Unităţii de Terapie Intensivă Respiratorie, Institut Clinic de Pneumologia i Cirurgia Toracica, Hospital Clinic de Barcelona Ciberes, Barcelona, Spania Ch. 33 Pneumonie bacteriană şi abces pulmonar

Bruce C. Trapnell, MD

FR Luther Profesor de Medicină şi Pediatrie, Universitatea din Cincinnati Colegiul de Medicină, Centrul Medical al Spitalului de Copii din Cincinnati, Cincinnati, Ohio Ch. 70 Sindromul de proteinoză alveolară pulmonară

William David Travis, MD

Asistent patolog toracic, Departamentul de Patologie, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York

Ch. 14 Patologia: Boli pulmonare maligne şi interstiţiale

John J. Treanor, MD

Profesor de Medicină, Microbiologie şi Imunologie, Facultatea de Medicină de la Universitatea din Rochester, Şef, Divizia de Boli Infecţioase, Departamentul de Medicină, Centrul Medical al Universităţii din Rochester, Rochester, New York

Ch. 32 Infecţii virale

George E. Tzelepis, MD

Profesor de Medicină, Facultatea de Medicină a Universităţii din Atena, Atena, Grecia

Ch. 98 Aparatul respirator şi bolile peretelui toracic

Olivier Vandenplas, MD, PhD

profesor de medicină, Universite Catholique de Louvain, Faculte de Medecine et Medecine Dentaire, Bruxelles, Belgia; Departamentul de Medicină Toracică, Centre Hospitalier Universitaire de Mont-Godinne, Yvoir, Belgia

Ch. 72 Astmul la locul de muncă

Johan F. Vansteenkiste, MD, PhD

Profesor de medicină, Universitatea Catolică din Leuven, şef de clinică, Unitatea de oncologie respiratorie şi unitatea de studii, Spitalul Universitar KU Leuven, Leuven, Belgia

Ch. 21 Tomografie cu emisie de pozitroni

Thomas K. Varghese, Jr., MD, MS

Director de Chirurgie Toracică, Centrul Medical Harborview, Profesor asociat de Chirurgie, Divizia de Chirurgie Cardiotoracică, Şcoala de Medicină a Universităţii din Washington, Seattle, Washington

Ch. 83 Tumori şi chisturi mediastinale

Ch. 84 Pneumomediastin şi mediastinită

Jorgen Vestbo, DMSc, FRCP

Profesor de Medicină Respiratorie, Departamentul de Medicină Respiratorie, Spitalul Gentofte şi Universitatea din Copenhaga, Copenhaga, Danemarca

Ch. 43 BPOC: Patogeneză şi istorie naturală

Peter D. Wagner, MD

Profesor distins de Medicină şi Bioinginerie, Universitatea din California, San Diego School of Medicine, La Jolla, California

Ch. 4 Ventilaţie, flux de sânge şi schimb de gaze

Momen M. Wahidi, MD, MBA

Profesor asociat de medicină, divizia de medicină pulmonară şi de îngrijire critică, director, pneumologie intervenţională şi bronhoscopie, Centrul Medical al Universităţii Duke, Durham, Carolina de Nord

Ch. 23 Bronhoscopia terapeutică

W. Dean Wallace, MD

Profesor asociat de patologie, şef de patologie pulmonară, Departamentul de patologie şi medicină de laborator, David Geffen School of Medicine din UCLA, Los Angeles, California

Ch. 14 Patologia: Plămân malign şi interstiţial

Boli

Louis M. Weiss, MD, MPH

Profesor de Patologie, Divizia de Parazitologie şi Medicină Tropicală, Profesor de Medicină, Divizia de Boli Infecţioase, Colegiul de Medicină Albert Einstein, Bronx, New York

Ch. 39 Infecţii parazitare

Scott T. Weiss, MS, MD

Profesor de medicină, Harvard Medical School, director, Partners Center for Personalized Genetic Medicine, Partners Health Care, director asociat, Channing Division of Network Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts

Ch. 3 Genetica bolilor pulmonare

Athol U. Wells, MBChB, MD, FRCR, FRCP

Profesor de Medicină Respiratorie, Facultatea de Medicină, Institutul Naţional de Inimă şi Plămân, Colegiul Imperial din Londra, medic consultant, Unitatea de boli pulmonare interstiţiale, Spitalul Royal Brompton, Londra, Regatul Unit

Ch. 65 Boli ale ţesutului conjunctiv

John B. West, MD, PhD, DSc

Profesor de Medicină şi Fiziologie, Universitatea din California, San Diego School of Medicine, La Jolla, California

Ch. 4 Ventilaţie, flux de sânge şi schimb de gaze

Douglas B. White, MD, MAS

Catedră de etică în medicină de îngrijiri critice, Departamentul de Medicină, Universitatea din Pittsburgh, Şcoala de Medicină, Director, Programul de etică şi luare a deciziilor în bolile critice, Centrul Medical al Universităţii din Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania Ch. 104 Îngrijirea la sfârşitul vieţii în insuficienţa respiratorie

Jeanine P. Wiener-Kronish, MD

Henry Isaiah Dorr Profesor de cercetare şi predare în anestezie, Departamentul de Anestezie, Îngrijiri Critice şi Medicina Durerii, Harvard Medical School, Anestezist-şef, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts

Ch. 27 Evaluarea preoperatorie

Kathryn A. Wikenheiser-Brokamp, MD, PhD

Profesor asociat de patologie și medicină de laborator, Universitatea din Cincinnati Colegiul de Medicină, Centrul Medical al Spitalului de Copii din Cincinnati, Cincinnati, Ohio

Ch. 2 Creșterea și dezvoltarea plămânilor

Prescott G. Woodruff, MD, MPH

Profesor de Medicină, Divizia de Pulmonare, Îngrijire Critică, Somn și Alergie, Departamentul de Medicină, Institutul de Cercetare Cardiovasculară, Universitatea din California San Francisco, San Francisco, California

Ch. 41 Astm: patogenie și fenotipuri

Richard G. Wunderink, MD

Profesor de medicină, Divizia de îngrijiri pulmonare și critice, Universitatea Northwestern, Școala de Medicină Feinberg, Director medical, UTI medical, Servicii de terapie respiratorie, Spitalul Northwestern Memorial, Chicago, Illinois

Ch. 33 Pneumonie bacteriană și abces pulmonar

D. Dante Yeh, MD, FACS

Instructor clinic în chirurgie, Harvard Medical School, Departamentul de Chirurgie, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts

Ch. 76 Traume și leziuni provocate de explozie

Rachel L. Zemans, MD

Profesor asistent, Departamentul de Medicină, National Jewish Health, Denver, Colorado; Universitatea din Colorado Denver, Aurora, Colorado

Ch. 15 Vătămare și reparații

Leslie Zimmerman, MD

Profesor de Medicină Clinică, Divizia de Medicină Pulmonară și Îngrijire Critică, Universitatea din California San Francisco, Director Medical, Unitatea de Terapie Intensivă, Centrul Medical pentru Afacerile Veteranilor din San Francisco, San Francisco, California

Ch. 95 Complicațiile pulmonare ale bolilor endocrine

Richard L. Zuwallack, MD

Profesor de Medicină, Divizia de Medicină Pulmonară și Îngrijire Critică, Facultatea de Medicină de la Universitatea din Connecticut, Farmington, Connecticut; Șef asociat, Îngrijiri pulmonare și critice, Spitalul și Centrul Medical St. Francis, Hartford, Connecticut

Ch. 105 Reabilitare pulmonară

În această prefaţă la cea de-a şasea ediţie a manualului de medicină respiratorie al lui Murray & Nadel, editorii sunt încântaţi să evidenţieze noile caracteristici care sporesc lizibilitatea şi valoarea educaţională a cărţii. În timp ce progresele din ediţia a patra şi a cincea au încorporat tot mai mult resurse online, odată cu ediţia a şasea, manualul a devenit cu adevărat digital.

Versiunea de carte electronică Expert Consult a ediţiei a şasea oferă acum navigare mai uşoară, capacităţi de căutare şi regăsire mai amănunţite şi mai precise şi materiale de resurse extinse. Prin intermediul cărţii electronice, cititorii vor avea acces la aproape 200 de fişiere video şi audio şi la peste 600 de figuri electronice noi; Există, de asemenea, referinţe încrucişate extinse la alte figuri şi videoclipuri de-a lungul cărţii. În timp ce lecturile cheie sunt enumerate pentru fiecare capitol atât în versiune cartonată, cât şi în versiune electronică, cartea electronică conţine întreaga bibliografie extinsă, unde cititorul poate accesa fiecare referinţă făcând clic pe citarea din text, deschizând astfel rezumatul şi accesând link-uri directe către PubMed. Cartea electronică conţine întrebări cu răspunsuri multiple noi şi revizuite din fiecare capitol ca surse bogate de provocări educaţionale şi, folosind cartea electronică, cititorii vor putea să ia note şi să evidenţieze conţinut important pentru referinţă ulterioară. Important, cartea electronică Expert Consult va include actualizări, făcându-l un manual viu.

Au fost create noi capitole, fostele capitole s-au divizat, iar altele au fost consolidate; în total, numărul capitolelor a crescut de la 95 în ediţia a cincea la 106 în a şasea, ca o reflectare a creşterii cunoştinţelor despre aspectele ştiinţifice şi clinice ale sănătăţii şi bolilor respiratorii. De exemplu, capitolele despre astm şi BPOC au fost ambele împărţite: fiecare dintre aceste boli pulmonare majore are acum un capitol care cuprinde fenotipurile sale moleculare şi patogeneza şi un alt capitol care prezintă diagnosticul şi managementul. În plus, a fost adăugat un capitol despre genetica astmului şi BPOC. Secţiunea despre somn a fost extinsă de la unul la patru capitole, iar secţiunile despre bolile pleurale şi bolile fungice au fost, de asemenea, extinse. Au fost adăugate noi capitole despre tomografia cu emisie de pozitroni, bronhoscopia terapeutică, radiologia intervenţională, bronşiolita, hipertensiunea pulmonară datorată bolilor pulmonare, ventilaţia neinvazivă şi oxigenarea membranei extracorporale.

Au fost create două posturi noi: un redactor-şef, care a orchestrat acest proiect complex şi un editor de imagistică toracică, care a editat toate imaginile clinice şi a adăugat alte sute la publicaţie. Din totalul de 227 de autori, 44% sunt autori pentru prima dată la Murray & Nadel şi mai mult de 25% ocupă poziţii academice în afara Statelor Unite.

Pe măsură ce parteneriatul dintre aplicaţiile ştiinţifice şi clinice ale respiraţiei a crescut şi a evoluat începând cu 1988 - când a fost publicat iniţial Manualul de medicină respiratorie - două axiome directoare au întărit fiecare ediţie: în primul rând, credinţa noastră fermă în beneficiul integrării ştiinţei de bază cu practica medicinei respiratorii şi, în al doilea rând, valoarea de a avea o bibliografie amplă şi cuprinzătoare de articole clasice şi actuale relevante.

Progresele tehnice în domeniul publicării au condus la îmbunătăţiri extraordinare în modul în care informaţiile sunt adunate, împachetate şi afişate pentru un beneficiu educaţional optim. Vrem să-l felicităm pe editorul nostru, Elsevier, pentru că s-a asigurat că aceste oportunităţi au fost pe deplin realizate; în plus, dorim să felicităm întregul personal de editură talentat care a contribuit la această a şasea ediţie. Mulţumiri speciale lui Jennifer Shreiner, Senior Content Development Editor, care a condus proiectul de la început până la sfârşit; lui Helene Caprari, Content Strategist, pentru ghidarea cărţii prin diferitele sale etape de producţie; şi lui Mary Pohlman, manager senior de proiect, pentru priceperea ei de corectare şi editare. În cele din urmă, apreciem munca superbă a tuturor autorilor şi a diverşilor colaboratori pentru a da viaţă acestui manual, atât în format hârtie, cât şi în cea mai nouă formă digitală.

John F. Murray, MD

Jay A. Nadei, MD

V. Courtney Broaddus, MD Robert J. Mason, MD Joel D. Ernst, MD Talmadge E. King, Jr., MD Stephen C. Lazarus, MD Arthur S. Slutsky, MD Michael B. Gotway, MD

Creşterea rapidă a cunoştinţelor principiilor ştiinţifice de bază şi aplicarea lor în medicina respiratorie a dus la o proliferare de monografii şi texte care tratează aspecte selectate ale ştiinţei pulmonare şi medicinei clinice, dar nicio lucrare nu a oferit o descriere cuprinzătoare a tot ceea ce este cunoscut în prezent. Manualul de medicină respiratorie este o încercare de a oferi o carte bine echilibrată, autorizată şi complet documentată, care integrează principiile ştiinţifice cu practica medicinei respiratorii. Textul este suficient de detaliat şi referit pentru a servi drept sursă definitivă pentru studenţii interesaţi, ofiţerii casei şi practicienii, atât specialişti pulmonari, cât şi generalişti. Este scris de experţi de top, pentru a garanta că materialul este autoritar şi contemporan.

Pentru a trata o cantitate atât de enormă de material, am împărţit cartea în trei secţiuni majore. Această organizaţie ar trebui să ajute să ghideze cititorii interesaţi de la complexitatea ştiinţei de bază până la aplicarea lor la pat. Începem în partea I cu Principiile ştiinţifice ale medicinei respiratorii. După cum este implicit, aici cititorul va găsi informaţii detaliate despre anatomia şi dezvoltarea tractului respirator, fiziologia respiratorie, farmacologie şi patologie, precum şi mecanismele de apărare şi imunologie. O bază puternică în aceste ştiinţe de bază va face posibilă o abordare raţională şi ştiinţifică a materialului clinic mai specializat inclus în secţiunile ulterioare. Partea a II-a, Manifestările şi diagnosticul bolilor respiratorii, conţine patru capitole despre semnele şi simptomele cardinale ale tulburărilor respiratorii şi zece capitole despre evaluarea diagnostică, variind de la anamneză şi examenul fizic până la cele mai noi şi mai sofisticate imagistice, tehnici fiziologice aplicate şi invazive. Tulburările clinice discrete sunt incluse în Partea III, Medicina clinică respiratorie. Există secţiuni despre Boli Infecţioase, Boli Obstructive, Neoplasme, Tulburări ale circulaţiei pulmonare, Boli infiltrative şi interstiţiale, Tulburări de mediu şi profesionale, Tulburări ale pleurei, Tulburări ale mediastinului, Tulburări în controlul respiraţiei, Manifestări respiratorii extrapulmonare şi extrapulmonare. Toate, cu

excepţia uneia, secţiunile care se ocupă de o problemă clinică generică încep cu un capitol intitulat „Principii generale şi abordare diagnostică”. Au apărut noi provocări pentru medicina respiratorie a adulţilor, iar acestea sunt reflectate în capitole despre subiecte precum fibroza chistică (înainte o boală doar a copilăriei!), bolile de mediu şi profesionale, tulburările de respiraţie şi problemele respiratorii asociate cu atmosfere neobişnuite (altitudine mare, scufundări). Cartea se încheie cu o secţiune nouă şi importantă despre Prevenire şi Control.

Alcătuirea unui manual de această amploare şi amploare nu este o sarcină uşoară şi implică luarea anumitor decizii cu care toţi cititorii ar putea să nu fie de acord. De exemplu, în timp ce încercăm să păstrăm lungimea cărţii cât mai uşor de gestionat, am decis să permitem o suprapunere a conţinutului. Astfel, cititorii vor găsi bronhodilatatoarele discutate în capitolul despre farmacologia căilor respiratorii şi din nou în capitolele pertinente despre bolile obstructive ale căilor respiratorii. De asemenea, am salutat diferenţele de opinie între autori, cu condiţia ca problemele să fie clar formulate şi motivele pentru poziţia autorului documentate.

Luptele noastre nu au fost atât de grele pe cât ar fi putut fi, deoarece am beneficiat de un ajutor considerabil din multe surse. În primul rând a fost ajutorul celor 95 de autori, care au muncit mult şi din greu la diversele lor contribuţii. Cei doi editori au lucrat în San Francisco, unde au beneficiat de sprijinul de secretariat al doamnei Dorothy Ladd şi al doamnei Beth Cost. O mulţumire specială se adresează doamnei Aja Lipavsky care, în calitate de asistent editorial, s-a ocupat de corespondenţă, de verificare, de permisiuni şi de nenumărate alte detalii şi a pregătit indexul. La WB Saunders din Philadelphia, cartea a fost creaţia preşedintelui de atunci John Hanley şi a fost publicată cu îndrumarea lui J. Dereck Jeffers, William Lamsback şi noul preşedinte Lewis Reines. Producţia a fost supravegheată de Evelyn Weiman.

Îndelungata gestaţie a acestei cărţi s-a încheiat, naşterea este aproape şi în curând va începe o viaţă proprie. La fel ca toţi viitorii părinţi, suntem îngrijoraţi de modul în care urmaşii noştri îşi vor face drum în lumea reală. Sperăm că oamenilor le va plăcea şi o vor găsi utilă.

John F. Murray, MD Jay A. Nadei, MD

Angiografie CT normală (format coronal)

Caracteristicile CT ale cauzelor benigne ale nodulilor pulmonari: atelectazie rotunjite (ferestre pulmonare)

Imagistica volumetrică în secţiune subţire a unei mase solitare detectată la radiografia toracică

Angiografia CT normală utilizând ECG (axial)

Angiografie pulmonară CT cu doză redusă (CTPA)

11

Depunerea de aerosoli şi clearance-ul

Videoclipul 11-1.

Retragerea sugarilor de pe masca facială

Videoclipul 18-8.

Videoclipul 11-2.

Pacificarea unui pacient nefericit

Videoclipul 11-3.

Clearance-ul mucociliar măsurat cu o cameră gamma

Videoclipul 18-9.

Videoclipul 18-10.

15 Vătămare şi reparaţii

Video 15-1. Leziuni şi reparaţii ale epiteliului alveolar

16 Istoric şi examen fizic

18

Videoclipuri

Caracteristicile CT ale cauzelor benigne ale nodulilor pulmonari: atelectazie rotunjită (ferestre ale ţesuturilor moi)

Telangiectazii hemoragice ereditare cu malformaţii arteriovenoase

Noduli pulmonari mici distribuiti aleatoriu

Noduli perilimfatici în sarcoidoză

Videoclipul 18-11A. Neoplazie intratoracică a căilor aeriene mari: CT axial

Videoclipul 18-11B. Neoplazie intratoracică a căilor aeriene mari: bronhoscopie virtuală

Videoclipul 18-12.

Captarea aerului pe CT expirator dinamic

22 Bronhoscopia diagnostică

Video 22-1. O bronhoscopie normală

Video 22-2. Aspirația transbronșică cu ac a ganglionilor limfatici subcarinali prin bronhoscopie flexibilă

Videoclipul 22-3. Aspirația transbronșică cu ac prin ecografie endobronșică

23 Bronhoscopia terapeutică

33 Pneumonie bacteriană și abces pulmonar

Video 33-1. S. pneumonie intermediară și empiem

Video 33-2. Pneumonie neinfecțioasă „care nu răspunde”: adenocarcinom mucinos invaziv

44 BPOC: Diagnostic și management clinic

Video 44-1. Emfizem centriacinar cu luciditate apicală predominantă

Video 44-2. Emfizem panacinar cu luciditate bazilara predominanta

54 Tumori pulmonare primare rare

Video 54-1. Sarcomul arterei pulmonare: apariţii imagistice

Tumori pulmonare benigne

Video 56-1A. Papilom scuamos al traheei: CT axial

Video 56-1B. Papilom scuamos al traheei: CT coronal

Video 56-2. Tumora fibroasa solitara a pleurei

Tromboembolism pulmonar

Video 57-1. Semnul McConnell, un semn ecocardiografic observat cu embolie pulmonară acută (EP), văzut în comparație cu o ecocardiogramă normală

Video 57-2. Ecocardiogramă care arată tromboemboli în camerele din dreapta ale inimii

Video 57-3. Angiografia pulmonară CT care arată embolii pulmonare bilaterale

Hipertensiune pulmonară

Video 58-1. Ecocardiograma în hipertensiunea pulmonară

Hipertensiune pulmonară datorată bolilor pulmonare

Video 59-1A. Ecocardiograma pe ax scurt a unei inimi normale

Video 59-1B. Ecocardiograma pe axa scurtă a inimii la un pacient cu hipertensiune pulmonară

Video 59-2A. Ecocardiograma apicală cu patru camere a unei inimi normale

Video 59-2B. Ecocardiograma apicală cu patru camere a inimii la un pacient cu hipertensiune pulmonară

Anomalii vasculare pulmonare

Video 61-1. Vedere apicală cu patru camere a unei ecocardiograme cu contrast salin agitat (Studiu cu bule)

Video 61-2. Comunicarea vasculară sistemică-pulmonară

Video 61-3. Sechestrare intralobară: aport arterial sistemic anormal

Edem pulmonar

Video 62-1. Imagini radiografice CT care arată edem pulmonar interstiţial

Video 62-2A. Edem pulmonar: CT la debutul simptomelor

Video 62-2B. Edem pulmonar: CT la 2 săptămâni de la debutul simptomelor

Video 62-2C. Edem pulmonar: CT la 45 de zile postprezentare

Pneumonii interstiţiale idiopatice

Video 63-1. CT al fibrozei pulmonare combinate şi emfizemului

Video 63-2. CT care evidenţiază opacităţi consolidate periferice

Pneumonită de hipersensibilitate

Video 64-1A. Noduli centrilobulari la un pacient cu pneumonită de hipersensibilitate

Video 64-1B. Captarea aerului şi obstrucţia mică a căilor respiratorii la un pacient cu pneumonită de hipersensibilitate

Hemoragia alveolară şi bolile infiltrative rare

Video 67-1. Microlitiaza alveolara pulmonara

Boli pulmonare eozinofile

Video 68-1. Pneumonie eozinofilă cronică idiopatică: constatări CT toracice

73 Pneumoconioze

Pneumotorax, Chilotorax, Hemotorax şi Fibrotorax

Video 81-1. Chilotorax observat la pleuroscopie

Video 81-2. CT toracic al chilotoraxului

Video 81-3. Fibrotoraxul observat la pleuroscopie

Tumori pleurale

Video 82-1. Tumora pleurala fara revarsat

Video 82-2. Pierderea volumului ipsilateral faţă de revărsat pleural cauzată de obstrucţia bronşică

Video 82-3. Indicii extrapleurale pentru malignitatea pleurală

Video 82-4. Mezoteliom în stabilirea
plăcilor pleurale calcificate (CT axial)

Video 82-5. Mezoteliom cu invazie în peretele toracic şi diafragma

Tumori şi chisturi mediastinale

Masa mediastinală la un pacient cu carcinom bronhogen şi sindrom de venă cavă superioară

Masa mediastinală la un pacient cu limfom şi sindrom de vena cavă superioară

Timom la un pacient cu miastenia gravis

76 Traume şi leziuni provocate de explozie

Video 83-4.

Un teratom mediastinal anterior

Video 83-5.

Video 76-1. Flail piept: mişcare paradoxală a peretelui toracic

Video 76-2. Flail piept: fixare post-coast

Video 76-3. Leziuni traumatice toracice contondente: leziune traheobronşică

Timolipom

Video 83-6.

Video 83-7A.

Hernie de grăsime omentală datorată foramenului herniei Morgagni

Imagini de rezonanţă magnetică: aspectul „Black Blood".

77 Altitudine mare

Video 77-1. Respiraţie periodică la mare altitudine

Video 77-2. Ataxie în edem cerebral de mare altitudine

Imagini în mişcare prin rezonanţă magnetică: aspect „sânge alb".

Utilitatea rezonanţei magnetice pentru determinarea implicării mediastinale în malignitatea bronhogenă

91 Complicaţiile pulmonare ale transplantului de celule stem şi organe solide

Video 91-1. Hemoragie alveolară difuză în urma transplantului de celule stem

Video 91-2. Sindromul peri-grefă în urma transplantului de celule stem

Complicaţiile pulmonare ale bolilor hematologice

Video 94-1. Ecocardiograma transtoracică a hipertensiunii pulmonare severă asociată cu drepanocită

Video 94-2. Imaginea prin rezonanţă magnetică cardiacă a hipertensiunii pulmonare severe asociate cu drepanocită

Complicaţiile pulmonare ale bolilor endocrine

Video 95-1. Guşă voluminoasă care provoacă deviaţie traheală

Video 95-2. Micronoduli ai cancerului tiroidian metastatic

97 Sistemul respirator şi bolile neuromusculare

Video 97-1. Mişcarea diafragmatică prin ultrasunete

Video 97-2. Utilizarea insuflatorului-exsuflator mecanic

98 Aparatul respirator şi bolile peretelui toracic

Video 98-1. Pectus excavatum cu compresie ventriculară dreaptă

Video 98-2. Piept cu bită posterolateral

100 Insuficienţă respiratorie acută hipoxemică şi SDRA

Video 100-1. Demonstrarea atelectaziei din PEEP inadecvat

106 Transplantul pulmonar

Video 106-1. Imagistica expiratorie dinamică la un pacient cu transplant de plămân stâng pentru BPOC

Videoclipul 106-2. Filme inspiratorii ale unui pacient cu transplant pulmonar bilateral

Imagistica expiratorie dinamică la un pacient cu transplant pulmonar bilateral

Murray & Nadel's

Manual de Respiratorie

Medicament

SECȚIUNEA A

ANATOMIA SI DEZVOLTAREA CAILOR RESPIRATORII

ANATOMIA PLAMANILOR

KURT H. ALBERTINE, dr

CIRCULAȚIA PULMONARĂ TERMINAL UNITĂȚI RESPIRATORIE LIMFATICĂ

INERVAȚIA

COMPARAȚIA SPAȚIULUI PLEURAL ŞI PLEUREI AL PLAMÂNULUI ŞOARECILOR ŞI OMULUI

INTRODUCERE

Plămânul are două funcţii esenţiale, interdependente. O funcţie este potrivirea ventilaţie-perfuzie pentru a furniza oxigen în corp şi pentru a elimina dioxidul de carbon care este produs de organism (Fig. 1-1). A doua funcţie este apărarea gazdei împotriva atacului agenţilor patogeni din aer, substanţelor chimice şi particulelor. Aceste funcţii esenţiale sunt evidenţiate prin determinanţii brut, subgros, histologici şi ultrastructurali ai schimbului de gaze respiratorii în plămânul uman normal. Funcțiile secundare ale plămânului sunt de asemenea importante, cum ar fi sinteza, secreția şi reciclarea surfactanţilor; clearance-ul mucociliar; semnalizare neuroendocrină; si sinteza si secretia unei multitudini de molecule de catre celulele sale epiteliale si endoteliale. Diversitatea funcţiilor secundare subliniază importanța plămânului în homeostazie. Capitolul se încheie cu compararea plămânului la şoareci şi la om, un subiect important având în vedere utilizarea pe scară largă a modelelor murine în cercetarea plămânilor. Videoclipurile 1-1 până la 1-5 oferă vizualizări ale mişcărilor pulmonare legate de modificări ale volumului curent, presiunii căilor respiratorii şi frecvenței respiratorii.

ORGANIZAREA BRUTĂ ŞI SUBBRUTĂ

Poziția plămânilor în torace și în raport cu inima este prezentată în Fig. 1-2. Figura 1-2A prezintă o secțiune midfrontală prin toracele unui cadavru uman înghețat. Figura 1-2B prezintă o radiografie toracică posterior-anterior a unui om normal la capacitate reziduală funcțională (FRC). Cele două ilustrații reprezintă extremele abordărilor anatomiei pulmonare. Plămânul cadavru (vezi Fig. 1-2A) arată aranjamentele anatomice brute și relațiile. Principala distorsiune este că plămânii sunt la volum scăzut. Înălțimea verticală a plămânilor este de numai aproximativ 18 cm, ceea ce este mult sub cea de la FRC (vezi Fig. 1-2B). Diafragma este destul de ridicată în Figura 1-2A și este cu aproximativ 5 cm mai mare decât poziția sa de expirație finală în viață. O altă distorsiune este spațiul pleural anormal de larg; totuși, acest artefact de contracție de fixare servește ca o reamintire utilă că plămânul nu este în mod normal atașat de peretele toracic. În viață, separarea dintre pleura parietală și cea viscerală este de doar câțiva micrometri.1,2 Radiografia toracică (vezi Fig. 1-2B) arată că înălțimea verticală a plămânului la FRC este de aproximativ 24 cm, cu nivelul bifurcației arterei pulmonare aproximativ la jumătatea plămânilor. Diafragma este mai joasă și mai plată decât la cadavru.

În viață, plămânii umani cântăresc 900 până la 1000 g, din care aproape 40% până la 50% este sânge.3,4 La sfârșitul expirării, volumul de gaz este de aproximativ 2,5 L, în timp ce, la inspirația maximă, poate fi de 6 L. Astfel, densitatea globală a plămânilor variază de la 0,30 g/mL la capacitatea totală a plămânilor la FRC la 14 g/mL. Dar densitatea plămânului nu este distribuită uniform, fiind de aproximativ 1 g/mL în apropierea hilului și de 0,1 g/mL periferic. Dacă se aseamănă fiecare plămân cu o jumătate de cilindru, mai mult de

Figura 1-1 Bloc înghețat de țesut pulmonar. Aerul este adus în plămân prin intermediul bronhiei (Br) în afara căreia se află o placă de cartilaj (C). Sângele arterial pulmonar (PA) este violet închis deoarece este slab oxigenat. Schimbul de gaze prin parenchimul pulmonar (P) are ca rezultat sânge venos pulmonar (PV) oxigenat, care este purpuriu. De asemenea, în țesutul conjunctiv peribronhovascular sunt prezente arterele bronșice (săgeți) și limfatice (L). (Plămânul de oaie înghețat, nepătat.)

50% din toate alveolele pulmonare sunt situate în 30% exterioară a razei pulmonare (hilul până la peretele toracic). Acesta este motivul pentru care porțiunea periferică a plămânului apare relativ goală în radiografia toracică (vezi Fig. 1-2). Variabilitatea densității există și de sus în jos. În Figura 1-2, vasele de sânge sunt mai distendate în câmpurile pulmonare inferioare. Creșterea distenției vaselor de la apex la bază ilustrează, de asemenea, creșterea presiunilor de dilatare vasculară la o rată de 1 cm H_2O/cm înălțime în josul plămânului.

Dispoziția diferitelor țesuturi care constituie plămânul este rezumată în Tabelul 1-1. Un aspect uimitor este cât de puțin țesut este implicat în arhitectura pereților alveolari.5,6 Dar asta este așa cum ar trebui să fie, deoarece problema fizică majoră a schimbului de gaze este

încetineala difuziei oxigenului prin apă.7,8 Astfel, pereții alveolari trebuie să fie extrem de subțiri. De fapt, grosimea globulelor roșii formează o parte substanțială a căii de difuzie aer-sânge. S-a profitat de acest fapt pentru a separa măsurarea capacității de difuzie a monoxidului de carbon în două componente: volumul sanguin capilar și capacitatea de difuzare a membranei.9 (Pentru o discuție despre capacitatea de difuzare, vezi capitolele 4 și 25.)

Plămânul are două compartimente de țesut conjunctiv interstițial bine definite dispuse în serie, așa cum este descris de Hayek10 (Fig. 1-3). Acestea sunt interstițiul parenchimatos (perete alveolar) și țesutul conjunctiv cu legare liber (extra-alveolar) (teci peribronhovasculare, septuri interlobulare și pleura viscerală). Fibrilele de țesut conjunctiv (colagen, elastină și reticulină) formează o structură tridimensională asemănătoare coșului în jurul alveolelor și căilor respiratorii (Fig. 1-4).11 Acest aranjament asemănător coșului permite plămânului să se extindă în toate direcțiile fără a dezvolta un recul excesiv de țesut. Deoarece fibrilele de țesut conjunctiv din interstițiul parenchimului sunt prelungiri ale fibrelor mai grosiere din țesutul conjunctiv de legare liberă, tensiunile impuse la nivelul peretelui alveolar în timpul inflației pulmonare sunt transmise nu numai către alveolele adiacente, care se înconjoară între ele, ci și către canalele alveolare înconjurătoare și bronhiolele, și apoi conectând întregul țesut lozat și apoi conectând întregul țesut lobul. la suprafața pleurală viscerală (vezi Fig. 1-3). Aceste relații devin mai evidente în anumite condiții patologice. De exemplu, în emfimie interstițială

Lung Ht

Figura 1-2 Vederi comparative ale poziției plămânilor în piept și relația cu inima. A, Secțiune mediană prin torace a unui cadavru înghețat al unui om de 35 de ani. Cadavrul a fost pregătit prin proceduri de îmbălsămare de rutină, păstrat orizontal timp de 3 luni în alcool 30% și congelat în poziție orizontală timp de 1 săptămână la -20°C. Secțiunile frontale au fost tăiate cu un ferăstrău cu bandă. Deoarece cadavrul a fost păstrat în poziție orizontală, greutatea organelor abdominale a comprimat conținutul cavității toracice. Domurile diafragmei (săgețile) sunt ridicate cu aproximativ 5 cm față de poziția lor de expirare finală în viață. Lățimea spațiului pleural (PS) este mărită artefactual; în mod normal, în viață, are o lățime de câțiva micrometri. Traheea (T) este flancată în stânga ei de arcul aortic și în dreapta ei de vena azygos. Artera pulmonară stângă se află pe partea superioară a bronhiei principale stângi. Venele pulmonare din plămânul drept intră în atriul stâng (LA), care este situat la aproximativ 7 cm deasupra bazei plămânului. Aceste structuri de la rădăcina plămânilor au făcut ca esofagul să fie tăiat de două ori, pe măsură ce urmează o cale curbă în spatele lor pentru a ajunge la stomac. B, Radiografie toracică a unui adult uman normal realizată în poziție verticală la capacitatea reziduală funcțională. Înălțimea plămânilor (cm) a fost măsurată de la unghiul costodiafragmatic până la tuberculul primei coaste. Sunt conturate artera pulmonară principală (AP) și atriul stâng (LA). Structurile vasculare, în

special venele pulmonare, sunt mai uşor de văzut în apropierea fundului plămânului. Acest lucru se datorează parţial pentru că presiunile de distensie vasculară sunt mai mari în apropierea fundului. Densitatea plămânului este, de asemenea, gradată, fiind mai mare în partea de jos decât în partea de sus şi mai mare în apropierea hilului decât periferic. (A, Retipărit cu permisiunea de la Koritke JG, Sick H: Atlas of sectional human anatomy. Vol. 1: Cap, gât, torace. Baltimore, 1988, Urban şi Schwarzenberg, FT3a, p. 83.)

sema,12 aerul pătrunde în ţesutul conjunctiv de legare liberă şi se disecă de-a lungul tecilor peribronhovasculare până la hil şi de-a lungul septelor lobulare până la pleura viscerală. Lichidul pentru edemul pulmonar interstiţial intră şi se deplasează pe aceleaşi căi interstiţiale (Fig. 1-5).13

Figura 1-3 Plan general ilustrând compartimentele de ţesut conjunctiv interstiţial ale plămânului. Toate structurile de susţinere (căile respiratorii, vasele de sânge, septurile interlobulare, pleura viscerală) sunt subsumate sub ţesutul conjunctiv de legare liberă. Interstiţiul pereţilor alveolari cuprinde interstiţiul parenchimului. Acest plan organizatoric al plamanului urmareste organizarea generala a tuturor organelor. (Reprodus cu permisiunea de la Hayek H: The human pulmonar, New York, Hafner, 1960, pp. 298-314.)

Cea mai mare parte a interstiţiului este ocupată de o matrice de proteoglicani (Fig. 1-6).14,15 Proteoglicanii constituie un grup complex de molecule de polizaharide gigantice (=30 de proteine de bază diferite, cu o mare diversitate de lanţuri laterale de glicozaminoglicani) ale căror încurcături conferă o structură asemănătoare gelului interstiţiului. Acest rol structural, deşi esenţial, nu este singurul rol al acestor molecule importante. O viziune în creştere este în curs de dezvoltare a componentelor matricei extracelulare ale plămânilor ca regulatori ai fiziologiei pulmonare, ajutând la determinarea fenotipului celulelor epiteliale; legarea şi semnalizarea ulterioară de către citokine, chemokine şi factori de creştere; şi mediarea proliferării celulare, migraţiei, diferenţierii şi apoptozei.16-23 În stările de boală, produşii de degradare ai componentelor matricei extracelulare pot activa căile receptorilor de tip Toll (vezi discuţia ulterioară); astfel produsele de degradare pot servi ca endogene

Figura 1-4 Un desen al suportului de ţesut conjunctiv al lobulului pulmonar normal uman adult demonstrează ţesătura fibrelor care compun „continuumul elastic". AD, duct alveolar; ALV, alveola; IS, spaţiu interstiţial; PA, artera pulmonară; PV, vena pulmonară; RB, bronşiola respiratorie; Ţesutul elastic al plămânilor normali şi emfizematoşi Am J Pathol 39:355-367, 1961.)

Figura 1-5 Edem pulmonar interstiţial care demonstrează spaţiile de ţesut conjunctiv (CTS) cu legare liberă (peribronhovasculare) care înconjoară bronhiile (Br) şi arterele pulmonare (PA). Edemul interstiţial a extins şi septurile interlobulare (ILS) care sunt învecinate cu ţesutul conjunctiv al pleurei viscerale (VP). (Plămânul de oaie îngheţat, nepătat.)

Figura 1-6 Interstitiul. Compartimentul de ţesut conjunctiv al plămânului conţine celule interstiţiale (IC), fibrile de colagen (COL) şi mănunchiuri de elastină (EL). Cea mai mare parte a interstiţiului, totuşi, este ocupată de constituenţi ai matricei (*), cum ar fi glicozaminoglicanii. (Probă chirurgicală pulmonară umană, microscopie electronică cu transmisie.)

santinelele leziunilor tisulare şi iniţiatorii răspunsurilor imune înnăscute.18,22-24 În acest interstiţiu asemănător gelului se află mai multe varietăţi de celule interstiţiale (celule interstiţiale contractile şi necontractile,25,26 mastocite, celule plasmatice şi ocazional leucocite). Restul interstitiului este

Figura 1-7 O bronhie. Peretele bronşic este compus din mucoasă (M), lamina propria (LP), muşchi neted (SM) şi submucoasă (S). Glandele seromucoase (G) sunt situate între benzile spiralate ale muşchilor netezi şi plăcile cartilaginoase (CP). Ţesutul limfoid difuz (L) a infiltrat lamina propria şi submucoasa. (Probă chirurgicală pulmonară umană, bronhie lobară mijlocie dreaptă, secţiune de metacrilat de glicol cu o grosime de 2 g, microscopie cu lumină.)

Figura 1-8 O bronhiola terminală şi bronhiola respiratorie. Peretele bronhiolei terminale (TB) este construit dintr-un singur strat de epiteliu cuboidal ciliat care se sprijină peste benzi subţiri, discontinue de muşchi neted şi ţesut conjunctiv areolar lax (CT). În schimb, peretele bronhiolei respiratorii (RB) este căptuşit doar parţial de epiteliu cuboidal ciliat (partea stângă inferioară). Restul peretelui său este căptuşit de epiteliu scuamos (partea dreaptă sus). Ţesutul conjunctiv înconjoară şi arteriola

pulmonară (AP) adiacentă. (Probă chirurgicală pulmonară umană, secţiune de parafină cu o grosime de 10 g, microscopie cu lumină.)

compus din laminină, colagen, fibrile de elastină şi reticulină, fibronectină şi tenascină (vezi Fig. 1-6).

CĂI AERIENE

Căile respiratorii, care formează legătura dintre lumea exterioară şi unităţile respiratorii terminale, sunt de o importanţă centrală pentru înţelegerea noastră a funcţiei pulmonare în sănătate şi boală. Căile respiratorii intrapulmonare sunt împărţite în trei grupe majore: bronhiile (Fig. 1-7), bronhiolele (inclusiv bronhiolele terminale) (Fig. 1-8) şi bronhiolele respiratorii (Fig. 1-9; vezi Fig. 1-8). Prin definiţie, bronhiile au cartilaj în peretele lor, în timp ce bronhiolele nu. Bronhiolele respiratorii îndeplinesc o dublă funcţie ca căi respiratorii şi ca parte a volumului alveolar (schimb gazos).

Figura 1-9 Secţiuni longitudinale de-a lungul bronhiolelor. A, Diametrul rămâne relativ constant de-a lungul bronhiolei terminale (TB), bronhiolei respiratorii (RB) şi ductului alveolar (AD). Alveolele (A) comunică cu canalele de schimb de gaze (RB şi AD). B, Această secţiune longitudinală de-a lungul unei bronhiole respiratorii (RB) şi a unui canal alveolar (AD) arată, de asemenea, că diametrul lor este relativ constant şi că ambele canale de schimb de gaze comunică cu grupuri de alveole (A). (Probe chirurgicale pulmonare umane, secţiune de parafină cu grosimea de 10 g, microscopie cu lumină.)

Spaţiul mort anatomic, măsurat prin tehnica de diluare a azotului cu o singură respiraţie, este de aproximativ 30% din fiecare volum curent. Din punct de vedere anatomic, acest spaţiu mort este explicat în principal de volumul căilor aeriene extrapulmonare (superioare), inclusiv rinofaringe şi trahee şi bronhiile intrapulmonare.27 Traheea şi bronhiile sunt cartilaginoase, nu îşi schimbă forma semnificativ cu ventilaţia şi nu participă la schimbul de gaze. Bronhiolele, de aproximativ 1 mm în diametru sau mai puţin, nu au cartilaj şi sunt extrem de numeroase şi scurte. Ele constau din aproximativ cinci generaţii ramificate şi se termină la bronhiolele terminale. Spre deosebire de bronhii, bronhiolele sunt strâns încorporate în cadrul ţesutului conjunctiv al plămânului şi, prin urmare, se măresc pasiv pe măsură ce volumul pulmonar creşte.28 Histologic, bronhiolele până la şi inclusiv bronhiolele terminale ar trebui să contribuie cu aproximativ 25% la spaţiul mort anatomic. În viaţă, totuşi, ele contribuie puţin din cauza difuziei în fază gazoasă şi a

amestecării mecanice în căile respiratorii distale rezultate din impulsul cardiac. Prin definiţie, bronhiolele respiratorii şi canalele alveolare participă la schimbul de gaze şi astfel nu contribuie la spaţiul mort anatomic. Volumul sistemului respirator bronhiol-canal alveolar este de aproximativ o treime din volumul alveolar total şi în acest spaţiu intră ventilaţia cu aer proaspăt în timpul inspiraţiei.

Majoritatea rezistenţei căilor respiratorii rezidă în căile aeriene superioare şi bronhiile. În mod normal, căile respiratorii mari menţin constricţia parţială. Diametrul minim al căilor respiratorii în plămânul uman,

Figura 1-10 Secţiuni transversale a două bronhiole (Brl) care ar contribui la creşterea rezistenţei căilor respiratorii. În stânga este o bronhiola care este parţial îngustată, evidentă prin epiteliul pliat şi gros. Bronhiola din dreapta este complet îngustată. Lumenul său este obliterat de epiteliul pliat. Muşchiul neted al acestei bronhiole este gros (săgeată), ceea ce sugerează că îngustarea este legată de constricţia muşchiului neted. Fiecare bronhiola este flancata de o arteriola pulmonara (PA). (Plămân de oaie, secţiune de parafină cu grosimea de 5 g, microscopie cu lumină.)

Figura 1-11 Mucoasa bronşică este formată din epiteliu columnar pseudostratificat cu cili (C) şi celule caliciforme (vârf de săgeată neagră). Cilii, care formează un covor gros, se mişcă ritmic şi, prin urmare, propulsează lichidul, mucusul, celulele şi resturile central către faringe. Banda întunecată imediat sub cili (săgeata neagră) este produsă de corpurile bazale. Prin microscopia electronică cu transmisie, corpurile bazale sunt recunoscute ca centrioli modificaţi. Un limfocit (vârf de săgeată albă) este intercalat printre celulele epiteliale. Un vas de sânge bronşic (VB) este situat sub stratul mucos. (Probă chirurgicală pulmonară umană, secţiune de parafină cu grosimea de 10 g, microscopie cu lumină.)

aproximativ 0,5 mm, se atinge la nivelul bronhiolelor terminale; generaţiile ulterioare de canale de schimb (bronhiole respiratorii şi canale alveolare) au un diametru constant (vezi Fig. 1-9).29,30 Semnificaţia funcţională a rezistenţei centralizate este că unităţile respiratorii terminale (alveolele fiziologice) sunt ventilate regional în principal proporţional cu rezistenţa lor cea mai comună a distensibilităţilor lor individuale. Acest lucru este demonstrat în mod normal prin constatarea că ventilaţia pulmonară regională depinde de volumele iniţiale ale alveolelor. Unităţile respiratorii terminale spre partea superioară a plămânului, care sunt mai extinse la FRC, nu primesc o pondere atât de mare din volumul inspirator precum unităţile respiratorii terminale din apropierea fundului plămânului.

Echilibrul dintre volumul anatomic al spaţiului mort, pentru care diametrul căilor respiratorii ar trebui să fie cât mai mic posibil pentru a maximiza ventilaţia alveolară eficientă (raportul spaţiu mort-volum mare) şi rezistenţa la fluxul de aer, pentru care diametrul căilor respiratorii ar trebui să fie cât mai mare posibil pentru a minimiza munca de respiraţie, necesită un compromis. În mod normal, spaţiul mort anatomic nu este maxim şi nici rezistenţa nu este minimă. În caz de boală, dimpotrivă, căile respiratorii se pot îngusta (Fig. 1-10), ceea ce creşte rezistenţa.

Complexitatea celulară a căilor respiratorii este indicată de cele aproape 50 de tipuri de celule distincte găsite acolo, dintre care cel puţin 12 sunt celule epiteliale de pe suprafaţa căilor respiratorii.31 Aproape jumătate din celulele epiteliale din căile respiratorii normale sunt ciliate la toate generaţiile căilor respiratorii (Fig. 1-11) până la bronhiole (Fig. 1-11). 1-13, vezi Fig. 1-11) continuu spre faringe din adâncul plămânului. Pe măsură ce lichidul de căptuşeală superficială se mişcă centripet, perimetrul total al căilor respiratorii scade semnificativ.5 Dacă volumul lichidului de căptuşeală a rămas constant, stratul de lichid ar trebui să se îngroaşe, dar acest lucru nu se întâmplă, sugerând că o mare parte din lichid este reabsorbită în timpul ascensiunii sale de-a lungul căilor respiratorii.

Prezenţa complexelor joncţionale apicale între celulele epiteliale ale căilor respiratorii (vezi Fig. 1-13) are implicaţii funcţionale importante pentru secreţia reglată metabolic în şi absorbţia electroliţilor şi a apei din lichidul de căptuşeală. Complexele joncţionale apicale constau din trei

Figura 1-14 Glandele submucoase prezentate la o vedere cu mărire mai mare decât în Figura 1-7. Aceste glande tubuloacinare compuse mixte conţin celule secretoare de

mucus (M) şi celule secretoare seroase (S). Acest din urmă tip formează capace semilune, sau demilune, peste capetele acinilor. Celulele secretoare de mucus sunt tipul predominant de celule glandulare.

elemente: zonula occludens (joncţiune strânsă), zonula adherens şi macula adherens (desmozom).33 Joncţiunile strânse îndeplinesc două funcţii importante: (1) restrângerea difuziei pasive prin blocarea spaţiului intercelular lateral şi (2) polarizarea funcţiilor celulare (transportul ionilor şi apei) între apicul şi transportul de apă) între membranele apicale şi bazolaterale permit transportul polarizat al clorului34 şi polarizarea aerului. epiteliul fie pentru a secreta, fie pentru a absorbi ioni, cu mişcarea apei asociată.

Captarea materialelor străine, cum ar fi particulele sau bacteriile, este realizată de mucine. Mucinele sunt glicoproteine complexe care formează geluri, exemplificate prin MUC5A. MUC5A este prezent în plămânul oamenilor.35,36 Alte mucine (de exemplu, MUC5B, MUC7)37,38 sunt exprimate de celulele epiteliale ale căilor respiratorii în boli, cum ar fi fibroza chistică. În această boală, MUC5B este produs de celulele epiteliale ale căilor respiratorii.39 În mod normal, MUC5B este produs de celulele glandulare ale căilor respiratorii,37 dar, într-o varietate de boli pulmonare, sursa sa de celule este extinsă.

Glandele sunt limitate la submucoasa bronhiilor. Glandele căilor respiratorii secretă apă, electroliţi şi mucine în lumen (Fig. 1-14; vezi Fig. 1-7). Studiile privind reglarea secreţiei in vivo şi in vitro au arătat că eliberarea poate fi modulată de neurotransmiţători, incluzând transmiţători colinergici, adrenergici şi peptidergici40,41 şi de mediatori inflamatori cum ar fi histamina42, factorul de activare a trombocitelor43 şi eicosanoizii44. 1-13). Celulele caliciforme scad în număr periferic, dispărând în mod normal la nivelul bronhiolelor terminale.10,45 Absenţa glandelor caliciforme şi a celulelor caliciforme distale de celulele epiteliale ciliate are sens, deoarece acest aranjament ar trebui să minimizeze fluxul de mucus înapoi în canalele alveolare şi alveole.

Limfocitele sunt frecvent observate intercalate între celulele epiteliale ale căilor respiratorii (Fig. 1-15; vezi Fig. 1-11). Aceste limfocite T citotoxice suferă răspunsuri cu anticorpi din clasa IgA.46 Limfocitele T şi B se acumulează, de asemenea, în lamina propria de sub epiteliul căilor respiratorii.47

Deşi majoritatea materialelor străine şi stimulilor imunologici sunt transportaţi pe căile respiratorii prin acţiunea mucociliară, unii sunt curăţaţi de limfatici (discutat la sfârşitul acestui capitol). În plus, ţesutul limfoid este localizat în plămâni. Plasturile sunt distribuite de-a lungul traheobronşicului

Figura 1-15 Epiteliul terminal al căilor respiratorii este format în principal din epiteliu ciliat (CE) şi celule club neciliate (Clara) (CL). Celulele club au caracteristicile ultrastructurale ale celulelor secretoare; şi anume, posedă reticul endoplasmatic

aspru localizat la bază, aparat Golgi perinuclear, reticul endoplasmatic neted localizat apical şi granule proeminente legate de membrană (vârfurile de săgeţi). Un limfocit (L) este intercalat printre celulele epiteliale. O mică parte a unei celule neuroendocrine (NEC) care conţine vezicule caracteristice cu miez dens este, de asemenea, vizibilă la baza celulelor epiteliale. (Probă chirurgicală pulmonară umană, microscopie electronică cu transmisie.)

(vezi Fig. 1-7) şi, într-o măsură mai mică, de-a lungul vaselor de sânge.48,49 Aceste plasturi se dezvoltă aparent ca răspuns la stimularea antigenică deoarece nu sunt prezente la naştere la oameni sau la animalele fără germeni.48,49 Limfocitele din aceste agregate sunt în principal celule B care exprimă în principal IgA prezenţa limfoglobulinelor de-a lungul căilor aeriene47. un memento că sistemul respirator este în mod constant provocat de stimuli imunologici din aer. Ţesutul limfoid traheobronşic, inclusiv ţesutul limfoid asociat bronhiilor, pare să ofere un loc important atât pentru răspunsurile imune mediate de anticorpi, cât şi mediate de celule. Un alt loc important al răspunsului imun este furnizat de celulele epiteliale care căptuşesc căile respiratorii şi constituie glandele căilor respiratorii. Importanţa lor provine din producţia de receptori Toll-like, al căror rol este identificarea modelelor moleculare asociate patogenului.50 Activarea receptorilor Toll-like duce la cascade de semnalizare în aval care sunt implicate în producţia de mucină, recrutarea leucocitelor, producerea de peptide antimicrobiene, repararea rănilor şi formarea vasculară.51-55.

Unele dintre celelalte celule asociate cu căile respiratorii sunt celulele musculare netede, mastocitele, celulele bazale şi celulele club (Clara). Celulele musculare netede formează benzi circulare în jurul epiteliului căilor respiratorii până la periferie până la bronhiolele respiratorii (vezi Figurile 1-7 şi 1-8). Tonul muscular neted este

Figura 1-16 Mastocit (M) situat adiacent unei căi aeriene. Mastocitul flanchează celulele musculare netede ale căilor respiratorii (SM). Granulele din mastocite au caracteristici morfologice eterogene, inclusiv conţinutul spiralat şi derulat (săgeată). (Probă chirurgicală pulmonară umană, microscopie electronică cu transmisie.)

alterate de sistemul nervos autonom şi de mediatorii eliberaţi din mastocitele, celulele inflamatorii şi celulele neuroendocrine. În timpul respiraţiei normale, o uşoară contracţie tonică a celulelor musculare netede ale căilor respiratorii mici şi contracţia reflexă a căilor respiratorii mai mari le întăreşte împotriva compresiei externe, aşa cum poate rezulta din expirarea forţată sau tuse. Efectorul acestor răspunsuri este membrul parasimpatic al sistemului nervos autonom (nervii vagi). Prin urmare, aportul vagal excesiv determină contracţia severă a muşchiului neted al căilor respiratorii şi creşte secreţia de mucus de către glandele submucoase, ambele limitând fluxul de aer prin căile respiratorii

conducătoare prin scăderea diametrului lumenului căilor respiratorii şi creşterea rezistenţei căilor respiratorii.

Mastocitele din plămânul uman conţin granule secretoare legate de membrană care sunt umplute în mod caracteristic de incluziuni derulate, cristaline sau de particule (Fig. 1-16). Aceste granule conţin o mulţime de mediatori inflamatori, inclusiv histamina, proteoglicani, enzime lizozomale şi metaboliţi ai acidului arahidonic.56 Nu numai că aceşti mediatori pot induce bronhoconstricţia, ei pot, de asemenea, stimula producţia de mucus şi pot induce edem mucoasei prin creşterea permeabilităţii vaselor bronşice.

Celulele bazale sunt situate de-a lungul laminei bazale a căilor respiratorii (vezi Fig. 1-13). Aceste celule epiteliale mici au fost considerate în mod clasic a fi celule precursoare pentru alte celule epiteliale ale căilor respiratorii, inclusiv celulele ciliate.

Celulele club (Clara), proeminente în căile respiratorii terminale, sunt intercalate printre celulele epiteliale ciliate, sunt neciliate şi au granule apicale mari (vezi Fig. 1-15).60,61 Celulele club au cel puţin patru funcţii în plămân. O funcţie este de a servi drept celule progenitoare pentru ele însele şi pentru celulele epiteliale ciliate.62,63 O a doua funcţie este metabolismul xenobiotic prin intermediul sistemului monooxigenazei citocrom P-450.64-67 O a treia funcţie este secreţia: celulele club sunt o sursă de proteine surfactant (SP; SP-A, -B şi -D, şi de asemenea proteine de celule lipid068-70) proteină de 10 kDa), glicoproteine şi modulatori ai inflamaţiei (inhibitor de protează leucocitară şi protează asemănătoare tripsinei).71-73 O a patra funcţie este echilibrul lichidului prin influenţarea canalelor ionice.74,75.

CIRCULAŢIA BRONŞICA

Traheea (şi esofagul), bronhiile principale şi vasele pulmonare în plămân (vezi Fig. 1-1), precum şi pleura viscerală la om (vezi „Spaţiul pleural şi pleurele" la sfârşitul acestui capitol), sunt alimentate de circulaţia bronşică (sistemică)47,76, studii ale microsferei.47,76. la animale, indică faptul că fluxul este de 0,5% până la 1,5% din debitul cardiac şi este predominant către căile respiratorii mari.45,76,78-81 Arterele bronşice se arborizează în capilare bronşice care formează o reţea în lamina propria, în submucoasa şi în regiunea exterioară cartilajului bronhiilor, precum şi a arterelor venoase învecinate2 din arterele propria pulmonară. traheea şi căile respiratorii mari pătrund în venule bronşice, care converg pentru a forma vene bronşice care se scurg în venele azygos sau hemiazygos. Astfel, o parte substanţială a fluxului sanguin bronşic revine în partea dreaptă a inimii. Cu toate acestea, mai adânc în plămân, sângele bronşic trece prin vase anastomotice scurte în venulele pulmonare, ajungând astfel în partea stângă a inimii pentru a contribui la amestecul venos.

Circulaţia bronşică are un potenţial de creştere enorm, ceea ce este în contrast cu circulaţia pulmonară, care după copilărie nu răspunde. În bolile inflamatorii şi proliferative de lungă durată, cum ar fi bronşiectazia sau carcinomul, fluxul sanguin bronşic poate fi mult crescut.76,83 Ţesutul cicatricial şi tumorile mai mari de 1 mm în diametru îşi primesc

alimentarea cu sânge prin circulaţia bronşică.84,85 Circulaţia bronşică este, de asemenea, sursa primară pentru repararea ţesutului nou după plămâni. După cum va fi discutat aproape de sfârşitul acestui capitol, circulaţia bronşică alimentează şi pleura viscerală a speciilor care au pleura viscerală groasă, inclusiv a oamenilor.

CIRCULAŢIA PULMONARĂ

La om, artera pulmonară intră în fiecare plămân la nivelul hilului într-o teacă de ţesut conjunctiv liber adiacent bronhiei principale (vezi Fig. 1-1). Artera pulmonară se deplasează adiacent şi se ramifică cu fiecare generaţie de căi respiratorii până la nivelul bronhiolei respiratorii (Fig. 1-17). Aranjamentele anatomice ale arterelor pulmonare şi ale căilor respiratorii reprezintă o reamintire continuă a relaţiei dintre perfuzie şi ventilaţie care determină eficienţa funcţiei pulmonare normale. Deşi venele pulmonare se află, de asemenea, în învelişuri de ţesut conjunctiv lax, adiacente arterei pulmonare şi bronhiei tulpinii principale de la hil, o dată în interiorul plămânului, ele urmează dictonul lui Miller45 că venele se vor găsi, în general, cât mai departe de artere şi căi respiratorii. Periferic, în ţesutul respirator, arterele pulmonare se ramifică din miezul unităţii respiratorii terminale, în timp ce venele ocupă învelişul de ţesut conjunctiv din jur (Fig. 1-18). Fiecare arteră pulmonară musculară mică furnizează un anumit volum de ţesut respirator, în timp ce venele drenează porţiuni din mai multe astfel de zone.

Date cantitative considerabile despre circulaţia pulmonară sunt disponibile pentru plămânul uman (Tabelul 1-2).86-88 Deşi cea mai mare parte a volumului sanguin intrapulmonar este în

Figura 1-17 Diviziunile arterei pulmonare (PA) se deplasează pe lângă bronhiile şi bronhiolele (Br) către bronhiolele respiratorii. Astfel, la toate generaţiile căilor respiratorii există o relaţie intimă cu generaţiile de artere pulmonare. Reţineţi că tecile de ţesut conjunctiv cu legare liberă (peribronhovasculare) nu sunt întinse, în comparaţie cu manşetele pentru edem interstiţial din Figura 1-5. (Plămân normal de oaie îngheţat, nepătat.)

Figura 1-18 Unitatea respiratorie terminală (alveola fiziologului) este formată din alveole (A) şi canale alveolare (AD) care decurg dintr-o bronhiola respiratorie (RB). Fiecare unitate este aproximativ sferică, aşa cum sugerează conturul punctat. Venulele pulmonare (PV) sunt localizate periferic. PA, artera pulmonară; TBC, bronhiola terminală. (Plămân normal de oaie, oarecum subumflat, secţiune de metacrilat de glicol cu o grosime de 2 pm, microscopie cu lumină.)

Tabelul 1-2 Date cantitative privind vasele de sânge intrapulmonare la oameni

vasele mai mari până la aproximativ 500 pm în diametru, aproape toată suprafaţa se află în vasele mai mici. De exemplu, aria suprafeţei arteriolelor cu diametrul de 13 până la 500 pm o depăşeşte pe cea a vaselor mai mari cu un factor de două, iar aria maximă a suprafeţei capilare este de 20 de ori mai mare decât a tuturor celorlalte vase.

Deoarece înălţimea verticală a plămânului la FRC este de 24 cm (vezi Fig. 1-2), presiunea din interiorul vaselor de sânge pulmonare variază cu 24 cm H2O pe toată înălţimea plămânului. Astfel, dacă presiunea arterială pulmonară este luată ca 20 cm H2O (15 mm Hg, 1,9 kPA) la nivelul arterei pulmonare principale, care se află la jumătatea înălţimii plămânului, presiunea în arterele pulmonare din partea superioară a plămânului va fi de 12 cm H2O, în timp ce presiunea în arterele pulmonare din partea inferioară va fi de 36 cm H2O. Presiunea venoasă pulmonară, care este de 8 cm H2O la nivelul arterei pulmonare din mijlocul pieptului (presiunea atrială stângă), ar fi -4 cm H2O în partea superioară a plămânului şi +20 cm H2O în partea inferioară. În plămânul normal, volumul sanguin este mai mare în partea inferioară din cauza presiunii luminale crescute, care extinde aceste vase şi le creşte volumul. Acest efect de distensie scade, de asemenea, contribuţia vaselor de sânge din partea inferioară a plămânului la rezistenţa vasculară pulmonară totală.

Din momentul naşterii până la vârsta adultă, circulaţia pulmonară normală este un circuit cu rezistenţă scăzută. Rezistenţa este distribuită oarecum diferit, totuşi, decât în circulaţia sistemică, unde scăderea majoră a rezistenţei este pe arteriole. Deşi scăderea presiunii de-a lungul capilarelor pulmonare este de doar câţiva centimetri de apă (similar cu scăderea presiunii în capilarele sistemice), rezistenţele arteriale şi venoase pulmonare sunt scăzute, astfel încât o fracţiune relativ mai mare din rezistenţa vasculară pulmonară totală (35% până la 45%) rezidă în capilarele alveolare la FRC.89,90 58.)

Vasoactivitatea joacă un rol important în reglarea locală a fluxului sanguin în relaţie cu ventilaţia.91,92 Deoarece muşchiul neted poate fi găsit în vasele pulmonare atât pe partea arterială, cât şi pe cea venoasă în jos, până la vasele precapilare şi postcapilare,93,94 orice segment poate contribui la vasomişcare activă.95 În condiţii patologice, muşchiul neted vascular se poate extinde până la nivelul capilarului vascular96,97.

Teoretic, schimbul de gaze poate avea loc prin peretele subţire al aproape oricărui vas pulmonar. Cu toate acestea, la tensiuni normale de oxigen alveolare, se schimbă puţin oxigen şi dioxid de carbon înainte ca sângele să ajungă la capilarele adevărate.98 În arteriolele pulmonare, datorită volumului lor mic (vezi Tabelul 1-2), fluxul sanguin este rapid. Pe măsură ce sângele pătrunde în vastul perete capilar alveolar, viteza acestuia încetineşte, ajungând în medie la aproximativ 1000 pm/sec (sau 1 mm/sec). Fluxul în microcirculaţie este pulsatil din cauza rezistenţei arteriale scăzute.99 Pulsările ajung în

patul microvascular atât din partea arterială, cât şi din partea venoasă. De fapt, un semn al hipertensiunii pulmonare severe este dispariţia pulsaţiilor capilare.100

Reţeaua capilară este lungă şi traversează mai multe alveole (Fig. 1-19) ale unităţii respiratorii terminale înainte de a se coalesce în venule. Întinderea vastă a patului capilar împreună cu lungimea căilor individuale înseamnă un timp de tranzit rezonabil pentru celulele roşii din sânge, timp în care poate avea loc schimbul de gaze. Estimarea anatomică a

Timpul mediu de tranzit de aproximativ 0,5 până la 1 secundă este în esenţă acelaşi cu cel găsit folosind metoda capacităţii de difuzare a monoxidului de carbon, în care se împarte volumul sanguin capilar la debitul cardiac pentru a obţine timpul mediu de tranzit capilar.101 În plămânul normal este disponibil suficient timp pentru echilibrul între tensiunile de oxigen şi dioxid de carbon din alveole şi eritrocite din capilarele pulmonare. Numai în condiţii de stres extrem (exercitare intensă la tensiuni scăzute de oxigen inspirat) sau în boli pulmonare restrictive severe, celulele roşii din sânge vor fi prezise să treacă prin microcirculaţie fără suficient timp pentru a ajunge la echilibrul de difuzie.102

În mod normal, volumul sanguin capilar este egal cu sau mai mare decât volumul vascular cerebral. În condiţii normale de repaus, volumul de sânge din capilarele pulmonare este cu mult sub capacitatea sa maximă. Recrutarea poate creşte acest volum cu un factor de aproximativ trei. Astfel, volumul normal de sânge capilar de 60 până la 75 ml reprezintă o treime din capacitatea (200 ml) măsurată prin analiza histologică cantitativă.5

Din punct de vedere anatomic, vasele de sânge pulmonare pot fi împărţite în două grupe într-o manieră similară cu compartimentele de ţesut conjunctiv: extra-alveolar şi alveolar. Vasele extra-alveolare se află în ţesutul conjunctiv de legare liberă (teci peribronhovasculare, septuri interlobulare). Vasele extra-alveolare se extind în unităţile respiratorii terminale. Arterele mici de 100 pm în diametru au teci de ţesut conjunctiv liber. Acest lucru este în contrast cu bronhiolele, care sunt strâns încorporate în cadrul pulmonar de la bronhiole (1 mm în diametru) încolo. Vasele alveolare se află în interiorul pereţilor alveolari şi sunt încorporate în ţesutul conjunctiv parenchimatos. Ele sunt supuse oricăror forţe care operează la nivel alveolar. Ele sunt denumite vase alveolare în sensul că presiunea hidrostatică efectivă externă lor este presiunea alveolară. Cu toate acestea, nu toate vasele alveolare sunt capilare. Arteriolele şi venulele mici, care se umflă în spaţiile de aer, pot fi afectate de modificările presiunii alveolare. De asemenea, nu tot patul capilar este alveolar în toate condiţiile.103 Capilarele de colţ din joncţiunile peretelui alveolar sunt protejate de efectele complete ale presiunii alveolare prin curbură şi tensiunea superficială aer-lichid alveolară.104 Acest lucru poate explica faptul că, chiar şi în condiţiile zonei 1, în care presiunea arterială şi venoasă continuă depăşeşte presiunea arterială şi venoasă. plămân.105 Trebuie să urcem câţiva centimetri în zona 1 înainte ca fluxul sanguin să se oprească complet. (Pentru o discuţie despre distribuţia fluxului sanguin pulmonar şi a zonelor pulmonare, a se vedea capitolul 4.)

O întrebare importantă este dacă plămânul uman normal conţine conexiuni între arterele pulmonare şi vene care permit unei anumite porţiuni din fluxul sanguin pulmonar să

ocolească reţeaua capilară. Astfel de vase se pot dezvolta congenital sau patologic.106 În plămânul normal, totuşi, probabil că nu există scurtcircuite funcţionale. (Comunicaţiile arteriovenoase patologice sunt discutate în capitolul 61.)

Capilarele pulmonare sunt căptuşite de celule endoteliale continue (nefenestrate) (Fig. 1-20). Aceste celule atenuate au o suprafaţă individuală de 1000 până la 3000 pm2 şi un volum mediu de 600 pm3.107 Aceste celule mari, plate, acoperă o suprafaţă totală de aproximativ 130 m2.107 Alte caracteristici structurale ale celulelor endoteliale capilare pulmonare sunt numărul mare de vezicule plasmalemale şi număr mic de organele de fig.1-20. În ciuda faptului că au relativ puţine organele, celulele endoteliale capilare pulmonare au organele implicate în sinteza proteinelor, cum ar fi reticulul endoplasmatic, ribozomii şi aparatul Golgi şi endocitoza (caveole, corpi multiveziculari şi lizozomi). lipoproteine de joasă densitate şi tiroxină.109-113 O altă cale de trecere a substanţelor dizolvate şi a apei este între celulele endoteliale adiacente (transport transcelular). Cu toate acestea, acea rută de trecere este restricţionată de complexe de joncţiuni specializate numite „joncţiuni strânse.”114,115.

Pe lângă funcţia sa în schimbul de gaze, circulaţia pulmonară este implicată într-o serie de alte funcţii importante pentru homeostazie. Patul vascular pulmonar serveşte ca un rezervor de capacitate între partea dreaptă şi stângă a inimii. În consecinţă, rezervorul de sânge din circulaţia pulmonară este suficient pentru a tampona modificările debitului ventricular drept timp de două până la trei bătăi ale inimii. Patul vascular pulmonar serveşte şi ca filtru, captând orice material embolic din paturile vasculare sistemice. De exemplu, în timpul coagulării intravasculare sau în procesele care implică agregarea trombocitelor sau neutrofilelor, locul predominant de sechestrare este plămânul. Principalul motiv anatomic pentru aceasta este că 75% din volumul total de sânge circulant se află în circuitul venos, iar patul microvascular al plămânului este primul set de vase mici prin care curge sângele. Numărul moderat de microemboli nu produce, în general, nicio disfuncţie detectabilă din cauza gamei uriaşe de căi paralele din microcirculaţie. Cel mult, microembolii blochează temporar fluxul către o porţiune a sau către o întreagă unitate respiratorie terminală. Soarta unor astfel de embolii nu este clară. Unele sunt fagocitate şi îndepărtate în ţesutul pulmonar.116 Unele embolii pot fi degradate la dimensiuni mici, trec prin circulaţia sistemică şi pot fi îndepărtate de sistemul reticuloendotelial. Un exemplu de particule care filtrează în plămâni este albumina serică macroagregată utilizată în procedurile de scanare a plămânilor. (Informaţii suplimentare despre fiziopatologia tulburărilor tromboembolice sunt prezentate în capitolul 57.)

Celulele endoteliale ale circulaţiei pulmonare sunt capabile de un număr remarcabil de activităţi metabolice. Acest lucru nu înseamnă că celulele endoteliale din alte organe nu au activităţi similare. Dar poziţia centrală a plămânului, prin care trece întregul debit cardiac, acordă o responsabilitate suplimentară şi o importanţă suplimentară celulelor sale endoteliale.117-119 De exemplu, angiotensina I, bradikinina şi prostaglandina E1 sunt aproape complet inactivate în timpul unei singure treceri prin plămâni. Celulele endoteliale pulmonare exprimă, de asemenea, cel puţin două subtipuri de receptori de endotelină (A şi

C).120-122 Expresia lor coincide cu îndepărtarea rapidă a endotelinei, sugerând că microcirculaţia pulmonară participă la eliminarea acestei peptide vasoconstrictoare puternice din sânge. În schimb, un vasodilatator puternic, oxidul de azot, este generat local în plămân, prin expresia sintetazei endoteliale de oxid nitric.123-129.

Celulele endoteliale pot avea un rol în reglarea tonusului vascular şi a reactivităţii. O indicaţie a acestui rol de reglare poate fi văzută în contactele directe dintre celulele endoteliale pulmonare din arterele şi venele mici şi celulele musculare netede din jur. Astfel de contacte mioendoteliale au fost descrise în plămânii unui număr de animale mici,130-133 şi le-am văzut în plămânul uman (Fig. 1-21). Deşi importanţa lor funcţională este necunoscută, ele pot avea o anumită influenţă asupra vasoactivitatii dependente de endoteliu.134

Reglarea vasoactivităţii de către celulele endoteliale poate fi facilitată de fenotipurile specifice ale celulelor endoteliale (revizuite de Garlanda şi Dejana135 şi Gebb şi Stevens136). De exemplu, proteina oxidului nitric endotelial este mai evidentă în vasele arteriale pulmonare mici decât în capilare.123-128 Probabil că localizarea mai evidentă reflectă rolul funcţional al oxidului nitric în reglarea tonusului muşchilor netezi ai arterei pulmonare. Pe de altă parte, celulele endoteliale capilare par să aibă mai mult mesaj activat de expresie pentru moleculele de adeziune a leucocitelor decât celulele endoteliale arteriale. O altă funcţie a celulelor endoteliale care este specifică locului în plămân este tranzitorii de Ca2+ care sunt induşi de presiune.

Figura 1-21 Se realizează un contact cu celula mioendotelială (săgeată) între o celulă endotelială arteriolară pulmonară (PA) (E) şi o celulă musculară netedă vasculară (SM) subiacentă. Distribuţia şi semnificaţia funcţională a unor astfel de contacte este necunoscută. Un rol potenţial poate fi acela de a facilita livrarea factorului de relaxare derivat din endoteliu către celulele musculare netede. Nu, nucleul celulei endoteliale. (Probă chirurgicală pulmonară umană, microscopie electronică cu transmisie).

cote sigure de până la 5 cm H2O. Tranzitorii de calciu observaţi într-un subset de celule oscilante Ca2+ sunt denumiţi „stimulatoare cardiace" şi sunt localizaţi în capilarele venulare pulmonare.137 Oscilaţiile sunt propagate către celulele endoteliale adiacente. Acest răspuns endotelial poate fi relevant în patogeneza leziunii microvasculare pulmonare induse de presiune.

UNITATE RESPIRATORIE TERMINALE

„Alveola" despre care vorbeşte medicul sau fiziologul pulmonar este denumită „unitatea respiratorie terminală" de către anatomist. Unitatea respiratorie terminală este formată din toate canalele alveolare, împreună cu alveolele lor însoţitoare, care provin din bronhiola

respiratorie cea mai proximală (prima) (vezi Fig. 1-18). Unitatea respiratorie terminală are atât o existenţă structurală, cât şi una funcţională şi a fost descrisă pentru prima dată de Hayek.10 În plămânul uman această unitate conţine aproximativ 100 de canale alveolare şi 2000 de alveole. La FRC unitatea are un diametru de aproximativ 5 mm, cu un volum de 0,02 ml. La oamenii adulţi normali, există aproximativ 150.000 de astfel de unităţi în ambii plămâni combinaţi.5 Acinusul, o unitate anatomică populară printre patologi, conţine 10 până la 12 unităţi respiratorii terminale.138-140

Definiţia funcţională a unităţii respiratorii terminale este aceea că, deoarece difuzia în fază gazoasă este atât de rapidă, presiunile parţiale ale oxigenului şi dioxidului de carbon sunt uniforme în întreaga unitate.141 Difuzia este denumirea unui proces termodinamic prin care moleculele îşi exprimă energia cinetică. Difuzia netă are loc atunci când există o diferenţă de concentraţie a unei substanţe între două volume. Astfel, oxigenul din gazul canalului alveolar va difuza în alveole, deoarece aerul care intră are o concentraţie de oxigen mai mare decât gazul alveolar. Oxigenul va difuza, de asemenea, din gazul adiacent peretelui alveolar prin bariera aer-sânge în globulele roşii care curg în capilare (Fig. 1-22), unde oxigenul se combină cu hemoglobina. Dioxidul de carbon difuzează în sens opus. Un punct cheie despre

Figura 1-22 Secţiune transversală a unui perete alveolar care arată calea difuziei oxigenului şi dioxidului de carbon. Partea subţire a barierei peretelui alveolar (săgeată scurtă cu două capete} este formată din epiteliu de tip I (I), interstiţiu (*) format din lamele bazale fuzionate ale celulelor epiteliale şi endoteliale, endoteliul capilar (E), plasmă din capilarul alveolar (C) şi, în cele din urmă, partea groasă a celulelor roşii din sânge (R). Bariera schimbătoare de gaze (săgeată lungă cu două capete) are o acumulare de elastină (EL), colagen (COL) şi matrice care separă în comun epiteliul alveolar de endoteliul capilar alveolar. Atâta timp cât globulele roşii curg, oxigenul şi dioxidul de carbon probabil difuzează de-a lungul ambelor părţi ale barierei aer-sânge ale capacului A, nucleul alveolar al nucleului alveolar. celula endotelială (spec chirurgicală pulmonară umană, microscopie electronică cu transmisie).

difuzia este că procesul este mult mai rapid în faza gazoasă decât în apă. Astfel, dimensiunea unităţii respiratorii terminale este definită parţial de faptul că moleculele de gaz se pot difuza şi se pot echilibra oriunde în interiorul unităţii mai rapid decât pot difuza prin membrană în sânge. Problema principală este că solubilitatea oxigenului în apă este scăzută în raport cu concentraţia sa în gaz. Apa devine o problemă atunci când lichidul edem se acumulează în alveole şi/sau interstiţiu din pereţii alveolari. Dioxidul de carbon este mult mai solubil în apă (de 20 de ori solubilitatea oxigenului în apă) şi, prin urmare, dioxidul de carbon difuzează rapid în faza gazoasă, chiar dacă presiunea de antrenare pentru difuzia dioxidului de carbon este doar o zecime faţă de oxigenul care intră în sânge.

Este aproape imposibil să se demonstreze că difuzia este limitantă în plămânul normal, cu excepția în timpul efortului intens în timpul respirației gaze care conțin concentrații foarte scăzute de oxigen.102 Chiar și atunci, limitarea difuziei poate să nu fie la fel de importantă ca timpul redus de tranzit al globulelor roșii. Cu toate acestea, în afară de aceste observații în timpul exercițiilor intense, majoritatea tulburărilor de oxigenare se datorează inegalităților de ventilație perfuzie.142

Toate porțiunile unității respiratorii terminale participă la modificări de volum odată cu respirația.143,144 Astfel, dacă o unitate și-ar crește volumul din FRC, gazul alveolar care a fost în sistemul de conducte alveolare ar intra în alveolele în expansiune, împreună cu o mică parte a aerului proaspăt. Majoritatea aerului proaspăt ar rămâne în sistemul de conducte alveolare. Acest lucru nu duce la un gradient semnificativ de presiune parțială a oxigenului alveolar și a dioxidului de carbon, deoarece difuzia în faza gazoasă este atât de rapidă încât echilibrul este stabilit în câteva milisecunde. Dar materia nedifuzibilă (suspendată sau sub formă de particule) ar rămâne departe de pereții alveolari și ar fi expulzată în expirația ulterioară.145 Aceasta explică de ce este dificil să se depună aerosoli pe pereții alveolari și de ce volumele inspirate mari și reținerea respirației sunt importante pentru obținerea unei depuneri alveolare eficiente.

Alveola anatomică nu este sferică (Fig. 1-23; vezi Fig. 1-19). Este o structură geometrică complexă, cu pereți plani și curbură ascuțită la joncțiunile dintre pereții adiacenți. Cea mai stabilă configurație este ca trei pereți alveolari să se unească împreună, ca în spume.5 Volumul de repaus al unei alveole este atins la volum minim, care este de 10% până la 14% din capacitatea pulmonară totală. Când alveolele coboară sub volumul lor de repaus, ele trebuie să se plieze deoarece pereții lor au o masă finită. Cea mai mare parte a muncii necesare pentru a umfla plămânul normal este cheltuită prin interfața aer-lichid pentru a depăși tensiunea superficială; importanța interfeței aer-lichid este demonstrată de presiunea scăzută necesară pentru a „umfla” un plămân plin de lichid cu mai mult lichid.146

Fenomenul de stabilitate al unității respiratorii terminale, sau alveolară, este confuz, deoarece nu numai că este implicată tensiunea interfacială aer-lichid, dar fiecare perete alveolar plat face parte din două alveole și ambele trebuie să participe la orice schimbare. Prin urmare, atelectazia nu implică de obicei alveole individuale, ci mai degrabă unități relativ mari (Fig. 1-24).147

Pereții alveolari sunt formați predominant din capilare pulmonare. În peretele alveolar congestionat, volumul sanguin poate fi mai mare de 75% din volumul total al peretelui. Alveolele din apropierea vârfului plămânului prezintă o umplere mai mică a capilarelor decât cele din partea inferioară.148,149 Acest lucru afectează capacitatea de difuzie regională, care depinde de volumul celulelor roșii din capilare (vezi și eFig. 25-10).

Trecerea de la epiteliul cuboidal al bronhiolei respiratorii la epiteliul scuamos alveolar este bruscă (vezi Fig. 1-12). Deși Macklin150 a speculat că permeabilitatea joncțiunilor epiteliale bronhiol-alveolare poate fi specială, nu a fost demonstrată nicio diferență definitivă.151 Controversa continuă cu privire la faptul dacă această regiune prezintă caracteristici unice

de permeabilitate care ar putea participa la eliminarea particulelor sau la scurgerea edemului.152-154.

Natura pleomorfă a epiteliului alveolar şi structura microscopică luminoasă şi electronică a celulelor sale constitutive au fost descrise de multe ori şi vor fi rezumate doar pe scurt aici. La mamiferele normale şi la alte specii care respiră aer, inclusiv reptilele şi amfibienii, epiteliul alveolar este compus din celule alveolare cuboidale de tip II şi celule de tip I turtite (Fig. 1-25). Celulele alveolare de tip II sunt mai multe decât celulele de tip I (=15% faţă de 8% până la 10% din totalul celulelor pulmonare periferice, respectiv), dar celulele de tip I reprezintă aproximativ 90% până la 95% din suprafaţa alveolară a plămânului periferic.155 Cele două tipuri de celule au funcţii şi structură diferite.

Celula alveolară de tip II este principala fabrică de sinteză şi secretare a proteinelor asociate surfactantului care afectează adsorbţia lipidelor surfactantului la o interfaţă aer-lichid, reciclarea surfactantului şi funcţiile imunomodulatoare. Celulele alveolare de tip II exprimă, de asemenea, receptori pentru mai mulţi factori de creştere şi secretagogi, enzime, proteine matrice şi mucine epiteliale.156-161 Prezenţa diferitelor canale ionice şi transportoare susţin dovezile anterioare că celulele alveolare de tip II sunt implicate activ în resorbţia lichidului şi în fluxurile de apă transepiteliale.162.

CD

D

Figura 1-23 Forma alveolară se modifică în puncte reprezentative de-a lungul curbei presiune-volum de deflaţie a aerului a plămânului. Cele patru micrografii sunt la aceeaşi mărire. Presiunile de dezumflare a aerului sunt următoarele: A, 30 cm H2O (capacitate pulmonară totală; TLC); B, 8 cm H20 (aproximativ 50% TLC); C, 4 cm H2O (capacitate reziduală aproape funcţională; FRC); şi D, 0 cm H2O (volum minim). Presiunile vasculare sunt constante (PPA = 25 cm H2O şi PLA = 6 cm H2O). Forma alveolară intrinsecă (Al) este menţinută de la TLC la FRC (AC). Pereţii alveolari sunt plati şi există o curbură ascuţită la joncţiunile dintre pereţii adiacenţi. Reţineţi forma plată a capilarelor alveolare (săgeata) la TLC (A, condiţiile zonei pulmonare 1) în comparaţie cu forma lor rotundă (săgeata) la FRC (C, condiţiile zonei pulmonare 3). Pereţii alveolari sunt pliaţi, iar forma alveolară este distorsionată la volumul pulmonar minim (D). Săgeata din B identifică o celulă alveolară de tip II la un colţ alveolar. Vârful săgeţii din B identifică un por al lui Kohn. PAW, presiunea căilor respiratorii; PLA, presiunea atrială stângă; PPA, presiunea arterei pulmonare. (Plămâni normali de şobolan fixaţi prin perfuzie, microscopie electronică cu scanare.)

Figura 1-24 Aspectul histologic al atelectaziei. Atelectazia implică de obicei unităţi relativ mari de parenchim pulmonar, mai degrabă decât alveole individuale. Pereţii alveolari din unităţile atelectatice sunt pliaţi, deformând forma alveolelor şi a capilarelor, aşa cum se arată în Fig. 1-23D. (Plămânul de oaie rănit de embolii aeriene, secţiune de metacrilat de glicol cu o grosime de 2 m, microscopie cu lumină.)

Figura 1-25 Celulele unităţii respiratorii terminale. Un macrofag alveolar (M) este situat într-o alveolă (A). Macrofagele alveolare sunt captatorii spaţiului aerian care sunt curăţaţi fie pe scara rulantă mucociliară, fie în interstiţiu. Aceste celule pot fi activate pentru a exprima şi a secreta citokine, care pot interacţiona cu alte celule. Celulele peretelui alveolar sunt celulele alveolare de căptuşeală de tip I şi II (I şi, respectiv, II) şi celulele capilare închise (C), celulele endoteliale (E) şi celulele interstiţiale (IC). (Probă chirurgicală pulmonară umană, microscopie electronică cu transmisie.)

Figura 1-26 A, Celulele alveolare de tip II (sau granulare) (II) sunt celule epiteliale cuboidale care conţin corpuri lamelare caracteristice (LB) în citoplasmă şi au microvilozităţi stupoase (Mv) care se extind de la suprafaţa apicală în spaţiul aerian alveolar (AS). Alte organite citoplasmatice proeminente din celulele alveolare de tip II sunt mitocondriile (Mi) şi aparatul Golgi (G). Adiacent celulei de tip II este un proces al unei celule de tip I (I). Suprafaţa abluminală a celulelor epiteliale se sprijină pe o lamină bazală continuă (cap săgeată). Nu, nucleul unei celule alveolare de tip II. B, Regiunea apicală a unei celule alveolare de tip II are doi corpi lamelari (LB), dintre care unul a fost fixat în procesul de secreţie prin exocitoză (săgeţi). Se crede că corpurile osmiofile lamelare sunt sursa de material activ de suprafaţă (surfactant). Celulele alveolare de tip II sunt de obicei localizate în colţurile alveolare (vezi Fig. 1-23B). (Probă chirurgicală pulmonară umană, microscopie electronică cu transmisie.)

(AQP3, AQP1),163.164 canale de apă care pot facilita fluxurile lichide transepiteliale.

Celula tipică alveolară de tip II (de exemplu, umană, rozătoare) este o celulă mică (300 y.m3), cuboidală, cu microvilozităţi apicale scurte (fig. 1-26). Caracteristica structurală distinctivă a unei celule alveolare de tip II este conţinutul său de corpuri lamelare intracelulare, care sunt incluziuni legate de membrană (diametrul de la <0,1 la 2,5 ym; în medie, ~1 ym) compuse din straturi stivuite de material asemănător membranei celulare (vezi Fig.1-26). Aceşti corpi conţin surfactant pulmonar şi sunt alcătuiţi din specii de fosfolipide similare cu cele ale surfactantului lavat.165 Corpurile lamelare conţin, de asemenea, diverse proteine, inclusiv SP-A, SP-B şi SP-C, dar probabil nu SP-D, enzime lizozomale tipice, un transportor H+, o a-glucozidază unică şi alte tipuri de alveolizidază. şi reciclează lipidele şi proteinele surfactantului, dar căile celulare nu sunt bine caracterizate în ceea ce priveşte organelele participante, mecanismele de semnalizare şi reglarea moleculară generală. Corpii multiveziculare, organele implicate în general în endocitoză, sunt neobişnuit de abundenţi în celulele alveolare de tip II şi exprimă, de asemenea, proteina membranei transportoare de tip ABC.169

Celulele alveolare de tip I au procese citoplasmatice extinse, atenuate, care formează o suprafaţă mare şi subţire pentru schimbul de gaze (vezi Fig. 1-25). Suprafaţa enormă a acestor celule prezintă o problemă logistică pentru transportul de noi proteine şi alte substanţe în interiorul celulei pe distanţe lungi şi cel mai probabil contribuie la vulnerabilitatea celulei de tip I la răni. În condiţii normale, celulele alveolare de tip I se ataşează prin joncţiuni strânse de celulele alveolare de tip II vecine pentru a forma o etanşare relativ impermeabilă între aerul alveolar şi spaţiile interstiţiale ale peretelui alveolar. Deşi celulele exprimă proteine conexine utilizate pentru a forma joncţiuni gap,170 astfel de joncţiuni nu au fost observate în mod constant prin microscopia electronică. Studiile histochimice şi de legare a lectinei arată că natura chimică a membranei apicale a celulelor alveolare de tip I diferă semnificativ de cea a celulelor de tip II, iar acest concept este confirmat de identificarea de noi proteine celulare de tip I. Proteina celulelor alveolare de tip I acvaporina-5 prezintă un interes deosebit deoarece acest canal de apă are cea mai mare permeabilitate la apă cunoscută, cel puţin in vitro.171 Celulele de tip I exprimă, de asemenea, canale epiteliale Na+ şi Na+,K+-ATPaza membranară.172,173 Aceste observaţii implică în mod colectiv că celulele de tip I pot juca un rol în fluxul de apă pulmonar, deşi acest lucru nu este încă dovedit175.

Celulele alveolare de tip I conţin multe vezicule mici, neacoperite cu clatrină, sau caveole, care sunt deschise fie către lumenul alveolar, fie către interstiţiu sau sunt detaşate de la suprafaţă sub formă de vezicule libere în citoplasmă.176 Imunohistochimia arată că veziculele conţin concentraţii mari de proteine caveolin-17,777 analize chimice177. a proteinei caveolinei şi a ARN-ului mesager în plămâni unde este exprimat în principal de celulele endoteliale de tip I şi vasculare. Caveolin-1 este o proteină de schelă care organizează fosfolipidele membranare specializate şi proteinele în vezicule. Caveolin-1 poate lega colesterolul liber şi poate modula efluxul de colesterol din celulă atunci când

concentraţiile intracelulare cresc,179 şi, în alte sisteme celulare, expresia sa este strâns legată de disponibilitatea colesterolului liber. Caveolele par să sechestreze diferite proteine în vezicule; astfel de proteine includ receptori ai factorilor de creştere, molecule de semnalizare cum ar fi proteinele G, receptorii şi pompele de Ca2+ şi, în celulele endoteliale, sintaza de oxid nitric endotelial. Efectul general al sechestrării receptorilor şi a moleculelor de semnalizare în caveole este de a le menţine într-o stare de repaus funcţional.

Captarea şi eliminarea particulelor care intră pe suprafeţele alveolare sunt vitale şi au loc în lichidul de suprafaţă alveolară. În cadrul acestui lichid sunt suspendate macrofagele alveolare (vezi Fig. 1-12). Citoplasma macrofagelor alveolare conţine numeroase granule de depozitare care sunt înnegrite de particulele ingerate care ajung la alveole (vezi Fig. 1-25). Macrofagele alveolare exprimă şi secretă în mod activ citokine, cum ar fi factorul de necroză tumorală-a şi factorul de creştere transformator-a, care sunt importante pentru imunitatea înnăscută. Unele dintre aceste macrofage alveolare pătrund în interstiţiul pulmonar şi pot fi văzute ca depozite de pigment negru în focarele interstiţiale. Majoritatea macrofagelor alveolare care ajung în căile respiratorii terminale prin fluxul lent, ascendent al lichidului de căptuşeală alveolară

Figura 1-27 Vedere de suprafaţă a pleurei viscerale. Polimerul latex galben (Microfil) a fost perfuzat prin trunchiul arterei bronşice pentru a umple arterele bronşice (BA) care alimentează pleura viscerală. Arteriolele bronşice flanchează limfaticele (săgeata) care constituie plexul limfatic superficial al plămânului. (Plămân întreg de oaie, vedere macroscopică).

sunt expulzaţi cu pelicula de suprafaţă pe măsură ce este tras în sus pe scara rulantă mucociliară.180-182

LIMFATICĂ

O altă cale de eliminare a particulelor şi a lichidului din plămân este sistemul limfatic pulmonar. Limfaticele pulmonare sunt împărţite în două grupe principale în funcţie de localizarea lor: un plex profund şi un plex superficial.10,45,183,184 Ambele plexuri sunt alcătuite din limfatice iniţiale şi colectoare, cu comunicaţii între cele două.10,45,153,183 Plexul profund este situat în ţesutul conjunctiv peribron-shea-sheathlex. 1-1).10,45,153,183 Limfaticele din plexul profund sunt distribuite în jurul căilor respiratorii, extinzându-se periferic până la bronhiolele respiratorii şi pe lângă ramurile arterelor şi venelor pulmonare.10,45,153,183 Plexul superficial este situat în ţesutul conjunctiv al plexului visceral (Fig.1-27). Acest plex este proeminent în plămânul speciilor cu pleură viscerală groasă, inclusiv a oamenilor (vezi „Spaţiul pleural şi pleurele”).10,45,183 Limfaticele nu se găsesc în pereţii alveolari.

Limfa este propulsată centripet către hilul pulmonar sau ligamentul pulmonar pentru a ajunge la ganglionii limfatici regionali. La om, limfa pulmonară curge către ganglionii limfatici extrapulmonari situati în jurul bronhiilor primare şi a traheei.10,45,183.

INERVAŢIA

Inervaţia plămânului uman constă din căi senzoriale (aferente) şi motorii (eferente).183,185-187 Căile senzoriale îşi au originea în relaţie cu epiteliul căilor respiratorii, submucoasa, septurile interalveolare şi muşchiul neted. Cartografierea distribuţiei complete a terminaţiilor nervoase senzitive ale mucoasei a fost împiedicată de lipsa unor metode morfologice de încredere care să identifice axonii senzoriali intraepiteliali. Tehnicile ultrastructurale au arătat că axonii, atunci când sunt găsiţi, seamănă cu terminaţiile senzoriale cunoscute din alte organe (<1 pm în diametru, electroni luminos şi care conţin microtubuli şi reticul endoplasmatic neted).188 Fibrele acestei căi includ întindere mielinică, care se adaptează lent.

Figura 1-28 Axonii nemielinizaţi (UA) cunoscuţi sub numele de fibre C sunt reprezentaţi situaţi în interstiţiul unei bronhiole respiratorii, între o celulă alveolară de tip I (I) care căptuşeşte o alveola (A) şi o limfatică iniţială (L). Deşi prezenţa unor vezicule clare mici sugerează axonii colinergici (autonomi), identificarea fără echivoc ca fibre motorii sau senzoriale nu este posibilă în secţiuni subţiri aleatorii. E, celula endotelială limfatică. (Probă chirurgicală pulmonară umană, microscopie electronică cu transmisie.)

receptorii (reflexul Hering-Breuer) şi receptorii iritanţi, dar majoritatea sunt fibre C nemielinice, conducătoare lente, situate în unităţile respiratorii terminale, fie de-a lungul bronhiolelor, fie în interiorul pereţilor alveolari (Fig. 1-28). Au existat speculaţii cu privire la funcţia fibrelor C de când Paintal a sugerat pentru prima dată că acestea au jucat un rol în detectarea distorsiunii ţesutului conjunctiv parenchimatos, ca în timpul congestiei vasculare pulmonare şi al edemului interstiţial.189-192 Speculaţia nu a fost nici dovedită, nici infirmată.

Celulele chimiosenzoriale sunt, de asemenea, prezente în căile respiratorii superioare şi inferioare.193,194 Acest rol senzorial este îndeplinit în plămânul uman de epiteliul ciliat al căilor respiratorii superioare şi inferioare, care au componente funcţionale pentru receptorii gustului amar.195 În plus, celulele epiteliale solitare perie cu o funcţie chimiosenzorială şi aferentă fibrelor respiratorii inferioare sunt prezente196. călătoresc în nervii vagi şi se termină în nucleii vagali din medula oblongata.197

Terminaţiile nervoase senzitive submucoase, în schimb, sunt mai fiabile identificabile, deoarece axonul poate fi colorat cu albastru de metilen sau nitrat de argint. Mai mult, studiile de transport axonal indică faptul că procesele periferice ale ganglionilor senzoriali

se proiectează în submucoasă.198 Observaţiile ultrastructurale ale acestor fibre relevă terminalele axonale care conţin numeroase incluziuni membranoase şi mitocondrii, care sunt caracteristice mecanoreceptorilor.

Căile motorii ajung în plămân prin sistemele nervos simpatic şi parasimpatic. Contribuţiile preganglionare la nervii simpatici apar din cei patru sau cinci ganglioni paravertebrali toracici superiori, în timp ce nervii parasimpatici preganglionari îşi au originea în nucleii motori ai trunchiului cerebral asociaţi cu nervii vagi. Fibrele nervoase simpatice postganglionare se termină în apropierea căilor respiratorii, inervând celulele musculare netede vasculare şi glandele submucoase. Fibrele parasimpatice postganglionare se extind din ganglioni localizaţi în principal în exteriorul muşchilor netezi şi cartilajului. Unii ganglioni submucoşi există, dar sunt în general mai mici şi au mai puţini neuroni.

Există şi terminaţii nervoase motorii ale mucoasei.199 Trăsăturile ultrastructurale caracteristice sunt profilele axonale care conţin multe vezicule mici, agranulare şi puţine mitocondrii. Din păcate, sursa şi funcţia acestor axoni este necunoscută. Un rol secretomotor al celulelor caliciforme este îndoielnic deoarece celulele caliciforme din benzile epiteliale izolate nu secretă glicoproteine atunci când sunt scăldate în medicamente care imită neurotransmiţătorii.200 Alternativ, un rol poate fi eliberarea de mucus prin răspuns direct la semnale mecanice şi chimice. Un alt rol efector al nervilor în plămân este transportul ionilor epiteliali, un proces care este stimulat de catecolamine,201 acetilcolină202 şi neuropeptide.203 Acest rol este susţinut în continuare de prezenţa receptorilor a-adrenergici, P-adrenergici şi muscarinici în epiteliul căilor respiratorii.204

Terminaţiile nervoase eferente ale glandei traheale submucoase constau din profiluri axonale colinergice, adrenergice şi peptidergice.205,206 Discriminarea dintre aceste tipuri axonale este parţial ajutată de aspectul lor ultrastructural: axonii colinergici au vezicule mici, agranulare; axonii adrenergici au vezicule mici, cu miez dens; axonii peptidergici au multe vezicule mari, cu miez dens. Trebuie să ne dăm seama, totuşi, că aceste definiţii descriptive nu sunt absolut de încredere.

Plămânul conţine, de asemenea, o componentă a sistemului neuroendocrin difuz numită sistem de captare şi decarboxilare a aminei.207,208 În ciuda recunoaşterii tot mai mari că un sistem neuroendocrin difuz este localizat în plămân, nu înţelegem rolul său funcţional normal, deşi se poate postula că aceste celule eliberează hormoni care afectează muşchiul neted. corpii neuroepiteliali, distribuiti de-a lungul epiteliului cailor respiratorii pana in regiunea canalelor alveolare.211-214 Corpii neuroepiteliali sunt localizati preferential la bifurcatiile cailor respiratorii. Celulele neuroendocrine pulmonare sunt caracterizate ultrastructural prin vezicule cu miez dens în citoplasma lor (Fig. 1-29). Veziculele cu miez dens sunt considerate a fi locurile de depozitare a hormonilor amine (serotonina, dopamina, norepinefrina) si hormonilor peptidici (bombesina, calcitonina, leu-encefalina).215 Neuronii sunt de asemenea asociati cu celulele epiteliale si neuroendocrine ale cailor respiratorii; ele par a fi locurile de depozitare pentru peptida intestinală vasoactivă215,216 şi substanţa P.217,218

Figura 1-29 Corp neuroepitelial (NEB) situat într-o cale respiratorie periferică. Corpii neuroepiteliali conţin agregate de celule neuroendocrine. O trăsătură ultrastructurală caracteristică a celulelor neuroendocrine este prezenţa unor vezicule mici (0,1 până la 0,3 pm în diametru) cu miez dens în citoplasma lor (săgeată). Fiecare veziculă cu miez dens este delimitată de o membrană unitară. (Probă chirurgicală pulmonară umană, microscopie electronică cu transmisie.)

SPATIUL PLEURAL SI PLEURAS

După cum sa menţionat la începutul acestui capitol, funcţia principală a plămânului este potrivirea ventilaţie-perfuzie, asigurând un schimb eficient de gaze între aerul alveolar şi sângele capilar alveolar. Această funcţie vitală este îndeplinită, parţial, de mişcarea extinsă şi rapidă a plămânului în spaţiul pleural şi a lichidului său pleural. Spaţiul pleural serveşte şi ca o ieşire în care poate ieşi lichidul de edem pulmonar.221,222 Lichidul pleural serveşte şi la cuplarea plămânului de peretele toracic.223 Care sunt caracteristicile anatomice ale spaţiului pleural şi ale pleurelor care contribuie la aceste funcţii?

Un fapt anatomic important este că spaţiul pleural este un spaţiu real (Fig. 1-30); nu este un spaţiu potenţial.2,223 Spaţiul pleural înconjoară plămânul, cu excepţia hilului acestuia, unde pleura parietală şi pleura viscerală sunt contigue.10,116 Sunt prezente separaţii între pleurele parietale şi viscerale de-a lungul fisurilor interlobare şi recesurilor costodiafragmatice. Volumul normal de lichid pleural este de 0,1 până la 0,2 ml/kg greutate corporală la majoritatea mamiferelor.223.224 Acest volum specific este distribuit pe o suprafaţă pleurală de aproximativ 1000 cm2 per plămân şi lăţimea spaţiului pleural de 10 până la 20 pm (vezi Fig. 1-30).2223. celulele mezoteliale parietale şi viscerale au doar 3 până la 5 pm lungime.1,2,225,226

Anatomia pleurală viscerală este caracterizată printr-un singur strat de celule mezoteliale care au microvilozităţi care se extind de la suprafaţa lor în spaţiul pleural.225 Cu toate acestea, grosimea pleurei viscerale nu este uniformă între specii (Fig. 1-31). Anatomia pleurală viscerală este caracterizată ca

Figura 1-30 Spaţiul pleural este un spaţiu real. Banda întunecată delimitată de săgeţile opuse este spaţiul pleural, care este situat între peretele toracic şi plămân. (Peretele toracic şi plămânul de oaie îngheţate, nepătate.)

Pleura viscerală

Uman

Pleura parietala

Oaie

Câine

Iepure

Figura 1-31 Caracteristici histologice comparative ale pleurelor viscerale şi parietale la oameni, oi, câini şi iepuri. Cele opt panouri sunt afişate la aceleaşi măriri. AD, pleura viscerală. EH, pleura parietala. Cea mai evidentă trăsătură a pleurei viscerale este grosimea sa mai mare (bare verticale roşii mai lungi) la oameni şi oi, în comparaţie cu pleura viscerală mai subţire a câinilor şi iepurilor (barele verticale roşii mai scurte). Pleura parietală este mai subţire şi în mod constant la toate aceleaşi specii. Atât pleurele viscerale, cât şi cele parietale sunt căptuşite de un singur strat de celule mezoteliale care au microvilozităţi care se extind de la suprafaţa lor în spaţiul pleural. Subdiacent stratului de căptuşeală de celule mezoteliale se află ţesut conjunctiv areolar lax. Dintre speciile cu pleura viscerală „groasă", ţesutul conjunctiv areolar lax este traversat de microvasele bronşice (B), limfatice (L) şi nervi. Prin comparaţie, printre speciile cu pleura viscerală „subţire", ţesutul conjunctiv areolar lax este lipsit de microvase, altele decât microvasele pulmonare subiacente la perimetrul celor mai superficiale alveole. Limfaticele şi nervii sunt rare. În ţesutul conjunctiv areolar lax al pleurei parietale se află microvasele de sânge sistemice (B), limfatice (L) şi nervi. Această organizare histologică este consecventă între specii. (Plămân de om, oaie, câine şi iepure, secţiuni de metacrilat de glicol cu o grosime de 2 pm, microscopie cu lumină.)

„groasă" sau „subţire".227 Speciile cu o pleură viscerală groasă (intervalul este de 25 până la 100 pm) sunt oameni, oi, vaci, porci şi cai.225 Speciile cu o pleură viscerală subţire (interval între 5 şi 20 pm) sunt câini, iepuri, şobolani şi şoareci. sub celulele mezoteliale pleurale viscerale. Cealaltă diferenţă anatomică între speciile cu pleură viscerală groasă sau subţire este aportul lor de sânge arterial. Specia cu pleura viscerală groasă are aport de sânge arterial din circulaţia sistemică, prin arterele bronşice (vezi Fig. 1-27).45'183'225'227 Prin comparaţie, specia cu pleura viscerală subţire are o aport de sânge arterial din circulaţia pulmonară. Motivul acestei diferenţe izbitoare în anatomia pleurală viscerală între mamifere nu este cunoscut.

Anatomia pleurală parietală este, de asemenea, caracterizată printr-un singur strat de căptuşeală de celule mezoteliale cu microvilozităţi care se extind de la suprafaţa lor.226 Stratul de ţesut conjunctiv areolar lax subiacent conţine vase de sânge sistemice, limfatice şi nervi. Spre deosebire de situaţia cu pleura viscerală, această organizare histologică subţire a pleurei parietale este consecventă între specii, inclusiv oameni (vezi Fig 13 1) 10'116'226'229'230

Caracteristicile anatomice unice ale pleurei parietale sunt stomatele limfatice.226'230-233 Sunt deschideri (~ 1 până la 3 pm în diametru) între celulele mezoteliale parietale (Fig. 1-32). Studiile cu trasoare au relevat că cerneala indiană şi globulele roşii de pui (care sunt nucleate şi, prin urmare, uşor de identificat) sunt îndepărtate aproape exclusiv din spaţiul pleural de către stomatele, care sunt situate peste spaţiile intercostale în jumătatea distală a

toracelui şi de-a lungul sternului şi pericardului animalelor de experiment care au fost studiate.226'229.

Figura 1-32 Vedere de suprafaţă a stomatelor limfatice, limfatice iniţiale şi limfatice colectoare ale pleurei parietale. A şi B sunt micrografii electronice cu scanare care arată structura unică a stomatelor limfatice (S). Stomatele sunt deschideri dintre spaţiul pleural şi limfaticele iniţiale din pleura parietală. Trei stomi sunt vizibile într-un câmp vizual cu mărire redusă la A. Stomatele sunt situate peste muşchii intercostali. B prezintă o stomă diferită la o mărire mai mare. Microvilozităţile nu sunt prezente la deschiderea stomatelor, care sunt căptuşite de celule mezoteliale. C arată o porţiune a pleurei parietale în care carbonul coloidal este văzut în patru paturi de limfatice iniţiale (săgeţi) care sunt situate peste un spaţiu intercostal. Carbonul coloidal este, de asemenea, în limfatice colectoare (L) care traversează o coastă, unde limfaticele colectoare se scurg în vasele limfatice care însoţesc vasele intercostale. (Iepure, vedere macroscopică a pleurei parietale după ce carbonul coloidal a fost plasat în spaţiul pleural in situ.)

lumenul capilarelor limfatice. Studiile fiziologice au arătat că proteinele şi particulele din spaţiul pleural sunt curăţate aproape exclusiv de sistemul pleural parietal de stomate şi limfatice.231,234 Limfaticele transportă lichidul pleural către ganglionii limfatici regionali de-a lungul sternului şi coloanei vertebrale; de acolo, limfa este transportată către ductul toracic şi ductul limfatic drept. În acest sens, lichidul pleural normal este curăţat prin mecanisme care sunt în concordanţă cu turnover-ul normal al lichidului interstiţial în ţesuturile din tot corpul.

COMPARAŢIA PLAMÂNULUI ŞOARECILOR ŞI OMULUI

Un punct menţionat în secţiunea anterioară este că variaţiile speciilor sunt semnificative în structura pleurală viscerală şi aprovizionarea cu sânge. Acest punct ridică întrebarea ce variaţii ale altor specii se găsesc în plămân. În scopul acestui capitol, se face o comparaţie între şoarece şi om, datorită descoperirilor fantastice despre reglarea genetică şi moleculară a biologiei pulmonare prin realizarea de constructe de şoarece pentru a identifica structura şi funcţia pulmonară normală, precum şi pentru a studia impactul bolii asupra structurii şi funcţiei pulmonare. Caracteristicile structurale cheie ale morfologiei pulmonare la şoarece

şi la om sunt rezumate în Tabelul 1-3.235-237 Acest tabel arată că sunt prezente multe diferenţe anatomice şi de dezvoltare care pot fi util de reţinut.

În plămânul de şoarece, spre deosebire de om, pereţii căilor respiratorii conducătoare intrapulmonare nu au cartilaj, ceea ce poate afecta distribuţia rezistenţei căilor respiratorii în comparaţie cu plămânul uman (Fig. 1-33). În plus, în plămânul de şoarece, bronhiolele respiratorii sunt esenţial absente, în timp ce plămânul uman are aproximativ 150.000 de bronhiole respiratorii (vezi Fig. 1-33). Astfel, plămânul de şoarece are mai puţine generaţii de căi respiratorii şi o suprafaţă totală semnificativ mai mică pentru schimbul de gaze decât plămânul uman. Un alt impact potenţial al celor mai puţine generaţii de căi respiratorii, precum şi al căilor respiratorii conducătoare mai înguste, este că depunerea particulelor inhalate poate avea o distribuţie diferită în plămânii şoarecilor în comparaţie cu cele ale oamenilor. De asemenea, deoarece plămânul de şoarece are mai puţine generaţii de căi respiratorii, parenchimul reprezintă o proporţie mai mare din volumul total al plămânilor la şoareci (=18%) comparativ cu oamenii (=12%).

O altă diferenţă notabilă de specie este distribuţia diferitelor tipuri de celule. În căile aeriene superioare ale plămânului uman, celulele secretoare principale sunt celulele caliciforme (vezi Fig. 1-13), în timp ce în căile aeriene superioare ale plămânului de şoarece, celulele epiteliale secretoare principale sunt celulele club (Clara). Celulele club din plămânul uman se găsesc în căile respiratorii terminale (vezi Fig. 1-15). În plus, în căile respiratorii superioare ale plămânului uman, celule secretoare suplimentare sunt celule epiteliale mucoase şi seroase din glandele submucoase (vezi Fig. 1-14 şi 1-33), care nu se găsesc în căile aeriene superioare ale plămânului de şoarece (vezi Fig. 1-33). Astfel, diferite tipuri de celule contribuie la secreţiile căilor respiratorii la cele două specii.

În cele din urmă, stadiul de dezvoltare a plămânilor la termen este diferit între şoareci şi oameni. La şoareci, dezvoltarea plămânilor la termen complet este în stadiul sacular. La om, dezvoltarea plămânilor la termen se află la începutul stadiului alveolar. Această diferenţă de timp este utilă de reţinut atunci când se fac comparaţii de dezvoltare (vezi şi Capitolul 2).

În general, cei care folosesc modele animale ar trebui să recunoască faptul că, chiar şi în condiţii normale, diferenţe importante în structură, compoziţie celulară şi dezvoltare pot afecta aplicabilitatea descoperirilor la plămânul uman.

Adaptat din referinţele 235-237.

Plămânul uman adult

Căile aeriene de a treia
generaţie

Terminal

Respirator

Unitate

Puncte cheie

Funcţia principală a plămânului este ventilaţia, potrivirea perfuziei pentru un schimb eficient de gaze între aerul alveolar şi sângele capilar alveolar.

Aranjamentele anatomice ale arterelor pulmonare de lângă căile respiratorii sunt o reamintire a relaţiei dintre perfuzie şi ventilaţie care determină eficienţa funcţiei pulmonare normale.

Problema fizică majoră a schimbului de gaze este încetineala difuzării oxigenului prin apă. Astfel pereţii alveolari trebuie să fie extrem de subţiri. Datorită acestei subtiri, grosimea globulelor roşii formează o parte substanţială a căii de difuzie aer-sânge.

Căile respiratorii formează legătura dintre lumea exterioară şi unităţile respiratorii terminale; prin urmare, căile respiratorii au o importanţă centrală pentru înţelegerea noastră a funcţiei pulmonare în sănătate şi boală.

Unitatea respiratorie terminală este formată din toate canalele alveolare, împreună cu alveolele însoţitoare ale acestora, care provin din bronhiola respiratorie cea mai proximală (prima) şi conţine aproximativ 100 de canale alveolare şi 2000 de alveole. Definiţia funcţională a unităţii respiratorii terminale este aceea că, deoarece difuzia în fază gazoasă este atât de rapidă, presiunile parţiale ale oxigenului şi dioxidului de carbon sunt uniforme în întreaga unitate.

Celulele musculare netede formează benzi circulare în jurul epiteliului căilor respiratorii până la periferie până la bronhiolele respiratorii. Tonusul muşchiului neted este alterat de sistemul nervos autonom şi de mediatorii eliberaţi de mastocitele, celulele inflamatorii şi celulele neuroendocrine.

Deoarece muşchiul neted se află în vasele pulmonare atât pe partea arterială, cât şi pe cea venoasă în jos până la vasele precapilare şi postcapilare, orice segment poate contribui la vasomoţia activă şi, prin urmare, la rezistenţa vasculară pulmonară.

În mod normal, volumul sanguin capilar este egal cu sau mai mare decât volumul vascular cerebral. Astfel, în condiţii normale de repaus, volumul de sânge din capilarele pulmonare este cu mult sub capacitatea sa maximă. Recrutarea poate creşte de trei ori volumul sanguin capilar.

Celulele endoteliale ale circulaţiei pulmonare manifestă un număr remarcabil de activităţi metabolice.

Celula de tip II este principala fabrică de sinteză şi secretare a epiteliului alveolar şi implementează repararea epitelială prin capacitatea sa de a prolifera.

Eliminarea particulelor care afectează suprafeţele alveolare este dependentă de rotaţia şi mişcarea lentă a lichidului de suprafaţă alveolară, precum şi de funcţia fagocitară a macrofagelor şi de funcţia de clearance a limfaticelor pulmonare.

MULŢUMIRI

Acest capitol este dedicat memoriei lui Norman C. Staub, MD, care mi-a fost profesor, mentor, coleg şi prieten. O apreciere specială este extinsă Dr. Kenneth „Bo" Foreman, profesor asociat de terapie fizică, Colegiul de Sănătate, Universitatea din Utah, pentru expertiza video pentru a crea videoclipuri digitale suplimentare online ale mişcărilor pulmonare. Porţiuni din această lucrare au fost susţinute de subvenţii de la National Institutes of Health (HL038075, S10-RR004910, S10-RR010489, HL049098, SCOR Grant HL050153, HL062875 şi HL110002).

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Albertine KH, Wiener-Kronish JP, Bastacky J şi colab.: Nu există dovezi pentru contactul celulelor mezoteliale în spaţiul pleural costal al oilor. J Appl Physiol 70:123-134, 1991.

Bienenstock J: Plămânul ca organ imunologic. Annu Rev Med 35:4962, 1984.

Clements JA: Fenomene de suprafaţă în relaţie cu funcţia pulmonară. Fiziolog 5:11-28, 1962.

Coleridge JC, Coleridge HM: Inervaţia aferentă a fibrei vagale C a plămânilor şi a căilor respiratorii şi semnificaţia sa funcţională. Rev Physiol Biochem Pharmacol 99:1-110, 1984.

Comroe JH Jr: Physiology of respiration, ed 2, Chicago, 1974, Yearbook.

Cutz E: Celulele neuroendocrine ale plămânilor. O privire de ansamblu asupra caracteristicilor morfologice şi dezvoltării. Exp Lung Res 3:185-208, 1982.

Dawson CA: Rolul vasomoţiei pulmonare în fiziologia plămânului. Physiol Rev 64:544-616, 1984.

Forster RE: Schimb de gaze între aerul alveolar şi sângele capilar pulmonar: capacitatea de difuzie pulmonară. Physiol Rev 37:391-452, 1957.

Fung YC: Stresul, deformarea şi atelectazia pulmonară. Circ Res 37:481496, 1975.

Horsfield K, Cumming G: Morfologia arborelui bronşic la om. J Appl Physiol 24:373-383, 1968.

Mason RJ, Dobbs LG, Greenleaf RD şi colab.: Celule alveolare de tip II. Fed Proc 36:2697-2702, 1977.

Murray JF: Plămânul normal: baza pentru diagnosticul şi tratamentul bolilor pulmonare, Phila, 1986, Saunders.

Staub NC: Edem pulmonar. Physiol Rev 54:678-811, 1974.

Staub NC, Albertine KH: Biologia limfatică pulmonară. În Johnston M, editor: Biologia experimentală a circulaţiei limfatice, Amsterdam, 1985, Elsevier Science, pp 305-325.

Weibel ER: Este nevoie de mai mult decât celule pentru a face un plămân bun. Am J Respir Crit Care Med 187:342-346, 2013.

Referinţe

Agostoni E, Miserocchi G, Bonanni MV: Grosimea şi presiunea lichidului pleural la unele mamifere. Respir Physiol 6:245-256, 1969.

Albertine KH, Wiener-Kronish JP, Bastacky J şi colab.: Nu există dovezi pentru contactul celulelor mezoteliale în spaţiul pleural costal al oilor. J Appl Physiol 70:123-134, 1991.

Staub NC: Edem pulmonar. Physiol Rev 54:678-811, 1974.

Armstrong JD, Gluck EH, Crapo RO, et al: Volumul ţesutului pulmonar estimat prin metode radiografice şi de diluare a heliului simultan. Thorax 37:676-679, 1982.

Weibel ER: Morphometry of the pulmonar, New York, 1963, Academic Press.

Crapo JD, Young SL, Fram EK şi colab: Caracteristicile morfometrice ale celulelor din regiunea alveolară a plămânilor de mamifere. Am Rev Respir Dis 128:S42-S46, 1983.

Glazier JB, Hughes JM, Maloney JE şi colab.: Gradient vertical de dimensiune alveolară în plămânii câinilor îngheţaţi intact. J Appl Physiol 23:694705, 1967.

Comroe JH Jr: Physiology of respiration, ed 2, Chicago, 1974, Yearbook.

Forster RE: Schimb de gaze între aerul alveolar şi sângele capilar pulmonar: capacitatea de difuzie pulmonară. Physiol Rev 37:391452, 1957.

Hayek H: Plămânul uman, New York, 1960, Hafner.

Young CD, Moore GW, Hutchins GM: Dispunerea ţesutului conjunctiv în căile respiratorii. Anat Rec 198:245-254, 1980.

Macklin CC: Transportul aerului de-a lungul tecilor vaselor de sânge pulmonare de la alveole la mediastin. Arch Intern Med 64:913-926, 1939.

Gee MH, Havill AM: Relaţia dintre lichidul manşetei perivasculare pulmonare şi limfa pulmonară la câinii cu edem. Microvasc Res 19:209-216, 1980.

Horwitz AL, Crystal RC: Conţinutul şi sinteza glicozaminoglicanilor în plămânul în curs de dezvoltare. J Clin Invest 56:1312-1318, 1975.

Ehrlich EC: Sinteza de proteoglicani de către celule pulmonare de şobolan cultivate in vitro. J Biol Chem 256:73-80, 1981.

Sannes PL, Khosla J, Peters BP: Biosinteza matricelor extracelulare sulfatate de către celulele alveolare de tip II creşte cu timpul în cultură. Am J Physiol 273:L840-L847, 1997.

Sannes PL, Khosla J, Li CM şi colab: Sulfarea matricelor extracelulare modifică efectele factorului de creştere asupra celulelor de tip II pe substraturile lamininei. Am J Physiol 2 75:L701-L708, 1998.

Gallagher JT: sulfat de heparan: control al creşterii cu un meniu de secvenţă restrâns. J Clin Invest 108:357-361, 2001.

Allen BL, Filla MS, Rapraeger AC: Rolul sulfatului de heparan ca regulator specific de ţesut al recunoaşterii receptorilor FGF-4 şi FGF. J Cell Biol 155:845-858, 2001.

Esko JD, Selleck SB: Ordinea din haos: asamblarea site-urilor de legare a ligandului în sulfat de heparan. Annu Rev Biochem 71:435-471, 2002.

Frevert CW, Kinsella MG, Vathanaprida C şi colab: Legarea interleukinei-8 la sulfatul de heparan şi sulfatul de condroitină în ţesutul pulmonar. Am J Respir Cell Mol Biol 28:464-472, 2003.

Smits NC, Robbesom AA, Versteeg EM, et al: Heterogeneity of heparan sulfates in human pulmonar. Am J Respir Cell Mol Biol 30:166173, 2004.

Frevert CW, Sannes PL: Proteoglicani matrice ca molecule efectoare pentru funcţia celulelor epiteliale. Europ Respir Rev 14:137-144, 2005.

Kajikawa O, Frevert CW, Lin SM şi colab.: Expresia genică a receptorului Toll-like-2, Toll-like receptor-4 şi MD2 este reglată diferenţial la iepurii cu pneumonie Escherichia coli. Gene 3:193-202, 2005.

Brody JS, Vaccaro C: Formarea postnatală a alveolelor: evenimente interstiţiale şi consecinţe fiziologice. Fed Proc 38:215-223, 1979.

Kaplan NB, Grant MM, Brody JS: Celula interstitiala lipidica a alveolei pulmonare. Diferenţele de vârstă şi specii. Am Rev Respir Dis 132:1307-1312, 1985.

Horsfield K, Cumming G: Morfologia arborelui bronşic la om. J Appl Physiol 24:373-383, 1968.

Klingele TG, Staub NC: Diametrul bronhiolului terminal se modifică odată cu volumul în lobi izolaţi, plini de aer, ai plămânului de pisică. J Appl Physiol 30:224227, 1971.

Bastacky J, Hayes TL, von Schmidt B: Structura pulmonară evidenţiată prin microdisecţie. Morfologia poziţională a plămânului uman. Am Rev Respir Dis 128:S7-S13, 1983.

Weibel ER: Calea pentru oxigen. Structura şi funcţia în sistemul respirator al mamiferelor, capitolul 10, Cambridge, 1984, Harvard University Press.

Breeze RG, Wheeldon EB: Celulele căilor respiratorii pulmonare. Am Rev Respir Dis 116:705-777, 1977.

Greenwood MF, Holland P: Suprafaţa tractului respirator al mamiferelor. Un studiu cu microscop electronic de scanare. Lab Invest 27:296-304, 1972.

Gumbiner B: Structura, biochimia şi asamblarea joncţiunilor strânse epiteliale. Am J Physiol 253:C749-C758, 1987.

Schneeberger EE, McCarthy KM: Localizarea citochimică a Na+-K+-ATPazei în pneumocite de tip II de şobolan. J Appl Physiol 60:15841589, 1986.

Hovenberg HW, Davies JR, Carlstedt I: Diferite mucine sunt produse de epiteliul de suprafaţă şi submucoasa în traheea umană: identificarea MUC5AC ca mucină majoră din celulele caliciforme. Biochem J 318:319-324, 1996.

Ordonez CL, Khashayar R, Wong HH şi colab.: Astmul bronşic uşor şi moderat este asociat cu hiperplazia celulelor caliciforme a căilor respiratorii şi anomalii în expresia genei mucinei. Am J Respir Crit Care Med 163:517-523, 2001.

Sharma P, Dudus L, Nielsen PA şi colab.: MUC5B şi MUC7 sunt exprimate diferenţial în celulele mucoase şi seroase ale glandelor submucoase din căile respiratorii bronşice umane. Am J Respir Cell Mol Biol 19:30-37, 1998.

Chen Y, Zhao YH, Di YP şi colab.: Caracterizarea expresiei genei mucinei umane 5B în epiteliul căilor respiratorii şi clona genomică a regiunii amino-terminale şi 5'-flancare. Am J Respir Cell Mol Biol 25:542-553, 2001.

Burgel PR, Montani D, Danel C şi colab.: Un studiu morfometric al mucinelor şi a blocării căilor respiratorii mici în fibroza chistică. Thorax 62:153161, 2007.

Leikauf GD, Ueki IF, Nadel JA: Reglarea autonomă a viscoelasticităţii secreţiilor glandei traheale de pisică. J Appl Physiol 56:426-430,

1984.

Paul A, Picard J, Mergey M, et al: Glicoconjugate secretate de celulele traheale bovine în cultură. Arch Biochem Biophys 260:75-84, 1988.

Shelhamer JH, Marom Z, Kaliner M: Stimularea imunologică şi neurofarmacologică a eliberării mucoase de glicoproteine din căile respiratorii umane in vitro. J Clin Invest 66:1400-1408, 1980.

Adler KB, Schwarz JE, Anderson WH, et al: factorul de activare a trombocitelor stimulează secreţia de mucină de către explantele căilor respiratorii de rozătoare în cultura de organe. Exp Lung Res 13:25-43, 1987.

Maron Z, Shelhamer JH, Kaliner M: Efectele acidului arahidonic, acidului monohidroxieicosatetraenoic şi prostaglandinelor asupra eliberării de glicoproteine mucoase din căile respiratorii umane in vitro. J Clin Invest 67:1695-1702, 1981.

Miller W: The pulmonar, ed 2, Springfield, IL, 1947, Charles C Thomas.

Bienenstock J: Plămânul ca organ imunologic. Annu Rev Med 35:49-62, 1984.

McDermott MR, Befus AD, Bienenstock J: Baza structurală pentru imunitate în tractul respirator. Int Rev Exp Path 23:47-112, 1982.

Bienenstock J, Johnston N, Perey DY: Ţesut limfoid bronşic. II. Caracteristici funcţionale. Lab Invest 28:693-698, 1973.

Bienenstock J, Johnston N, Perey DY: Ţesut limfoid bronşic. I. Caracteristici morfologice. Lab Invest 28:686-692, 1973.

Sha Q, Truong-Tran AQ, Plitt JR şi colab.: Activarea celulelor epiteliale a căilor respiratorii de către agonişti ai receptorilor de tip toll. Am J Respir Cell Mol Biol 31:358-364, 2004.

Takeyama K, Dabbagh K, Lee HM şi colab: Sistemul factorului de creştere epidermic reglează producţia de mucină în căile respiratorii. Proc Natl Acad Sci USA 96:3081-3086, 1999.

Tjabringa GS, Aarbiou J, Ninaber DK şi colab.: Peptida antimicrobiană LL-37 activează imunitatea înnăscută la suprafaţa epitelială a căilor respiratorii prin transactivarea receptorului factorului de creştere epidermic. J Immunol 171:6690-6696, 2003.

Koff JL, Shao MX, Kim S şi colab.: Lipopolizaharida Pseudomonas accelerează repararea rănilor prin activarea unei noi cascade de semnalizare a celulelor epiteliale. J Immunol 177:8693-8700, 2006.

Nakanaga T, Nadel JA, Ueki IF şi colab.: Reglarea interleukinei-8 prin intermediul unei cascade de semnalizare epitelială a căilor respiratorii. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 292:L1289-L1296, 2007.

Koff JL, Shao MX, Ueki IF şi colab.: TLR-urile multiple activează EGFR printr-o cascadă de semnalizare pentru a produce răspunsuri imune înnăscute în căile respiratorii

epiteliu. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 294:L1068-L1075, 2008.

Peters SP, Schulman ES, Dvorak AM: Mastocite. În Massaro D, editor: Lung biology in health and disease. Lung cell biology, vol. 41, New York, 1989, Marcel-Dekker, pp 345-399.

Lane BP Gordon R: Regenerarea epiteliului traheal de şobolan după leziuni mecanice. Proc Soc Exp Biol Med 145:1139-1144,

1974.

Keenan KP Combs JW, McDowell EM: Regenerarea epiteliului traheal de hamster după leziuni mecanice. I. Leziuni focale: studiu morfologic cantitativ al proliferării celulare. Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol 41:193-214, 1982.

Hook GE, Brody AR, Cameron GS şi colab.: Repopularea traheei denudate de celule Clara izolate din plămânii iepurilor. Exp Lung Res 12:311-329, 1987.

Plopper CG, Hill LH, Mariassy AT: Ultrastructura celulei epiteliale bronhiolare neciliate (Clara) a plămânului de mamifer. III. Un studiu asupra omului cu compararea a 15 specii de mamifere. Exp Lung Res 1:171-180, 1980.

Plopper CG, Hyde DM, Buckpitt AR: celule Clara. În Crystal RG, West JB, Barnes PJ, et al, editori: The pulmonar: science foundations, vol. 1, New York, 1991, Raven Press, pp 215-228.

Plopper CG, Hyde DM: Biologie comparată a plămânului normal. Tratat de toxicologie pulmonară, vol. 1, Boca Raton, 1992, Informa Health Care, pp 85-92.

Ji CM, Plopper CG, Pinkerton KE: eterogenitatea celulelor Clara în diferenţiere: corelaţia cu proliferarea, compoziţia ultrastructurală şi poziţia celulei în bronhiola de şobolan. Am J Respir Cell Mol Biol 13:144-151, 1995.

Boyd MR: Dovezi pentru celula Clara ca un loc al activităţii oxidazei cu funcţie mixtă dependentă de citocrom P450 în plămân. Nature 269:713715, 1977.

Devereux TR, Domin BA, Philpot RM: Metabolismul xenobiotic prin celule pulmonare izolate. Pharmacol Ther 41:243-256, 1989.

Buckpitt A, Chang AM, Weir A şi colab: Relaţia activităţii citocromului P450 cu citotoxicitatea celulelor Clara. IV Metabolizarea naftalenei şi oxidului de naftalen în căile respiratorii microdisecate de la şoareci, şobolani şi hamsteri. Mol Pharmacol 47:74-81, 1995.

Watt KC, Plopper CG, Weir AJ şi colab.: Citocromul P450 2E1 în căile respiratorii traheobronşice de şobolan: răspuns la expunerea la ozon. Toxicol Appl Pharmacol 149:195-202, 1998.

Yoneda K: Localizarea ultrastructurală a fosfolipazelor în celula Clara a bronhiolei de şobolan. Am J Pathol 93:745-750, 1978.

Walker SR, Williams MC, Benson B: Localizarea imunocitochimică a apoproteinei surfactant majore în celulele de tip II, celulele Clara şi macrofagele alveolare ale plămânului de şobolan. J Histochem Cytochem 34:1137-1148, 1986.

Miller YE, Walker SR, Spencer JR şi colab.: Anticorpi monoclonali specifici pentru antigenele exprimate de celulele epiteliale alveolare şi bronşiolare neciliate de tip II de şobolan. Exp Lung Res 15:635-649, 1989.

Massaro G: celule epiteliale bronşiolare neciliate (Clara). În Massaro D, editor: Lung biology in health and disease. Lung cell biology, vol. 41, New York, 1989, Marcel-Dekker, pp 81-114.

Peão MN, Aguas AP, de Sa CM, et al: Anatomy of Clara cell secretion: surface changes observed by scanning electron microscopy. J Anat 182:377-388, 1993.

Cardoso WV, Sekhon HS, Hyde DM şi colab: Colagen şi elastină în emfizemul pulmonar uman. Am Rev Respir Dis 147:975-981, 1993.

Van Scott MR, Hester S, Boucher RC: Transportul ionilor de către celulele epiteliale bronhiolare neciliate de iepure (celule Clara) în cultură. Proc Natl Acad Sci USA 84:5496-5500, 1987.

Van Scott MR, Davis CW, Boucher RC: transportul Na+ şi Cl- prin celulele epiteliale bronşiolare neciliate de iepure (Clara). Am J Physiol 256:C893-C901, 1989.

Cudkowicz L: Circulaţia arterială bronşică la om. În Moser KL, editor: Lung biology in health and disease. Bolile vasculare pulmonare, vol. 14, New York, 1979, Marcel Dekker, pp 111-232.

Albertine KH, Wiener-Kronish JP, Staub NC: Alimentarea cu sânge a ganglionului limfatic mediastinal caudal la oaie. Anat Rec 212:129-131, 154-125, 1985.

Anderson WD: Toraxul oilor şi al omului. Un atlas de anatomie, Minneapolis, 1972, Dillon Press.

Malik AB, Tracy SE: Ajustări bronhovasculare după embolie pulmonară. J Appl Physiol 49:476-481, 1980.

Magno MG, Fishman AP: Originea, distribuţia şi fluxul sanguin al circulaţiei bronşice la oile anesteziate. J Appl Physiol 53:272279, 1982.

Baile EM, Nelems JM, Schulzer M, şi colab: Măsurarea fluxului sanguin arterial bronşic regional şi a rezistenţei bronhovasculare la câini. J Appl Physiol 53:1044-1049, 1982.

Pietra GG, Magno M, Johns L şi colab.: Vene bronşice şi edem pulmonar. În Fishman AP, Renkin EM, editori: Edem pulmonar, Bethesda, 1979, Societatea Americană de Fiziologie, pp. 195-200.

Charan NB: Sistemul circulator bronşic: structură, funcţie şi importanţă. În Murray JF, Nadel JA, editori: Textbook of respiratory medicine, NY, 1984, Saunders Elsevier, pp 1226-1235.

Wright RD: Aportul de sânge a ţesuturilor anormale din plămân. J Path Bact 47:489-499, 1938.

Cudkowicz L, Armstrong JB: Alimentarea cu sânge a neoplasmelor pulmonare maligne. Thorax 8:153-156, 1953.

Singhal S, Henderson R, Horsfield K, şi colab.: Morfhometry of the human pulmonary arterial tree. Circ Res 33:190-197, 1973.

Weibel ER: Baza morfologică a schimbului de gaze alveolar-capilare. Physiol Rev 53:419-495, 1973.

Horsfield K, Thomas M: Morfometria arterelor pulmonare din angiograme în boala pulmonară obstructivă cronică. Thorax 36:360365, 1981.

Bhattacharya J, Staub NC: Măsurarea directă a presiunilor microvasculare în plămânul izolat de câine perfuzat. Science 210:327-328, 1980.

Nagasaka Y, Bhattacharya J, Nanjo S şi colab.: Măsurarea prin micropunctură a profilului presiunii microvasculare pulmonare în timpul hipoxiei la pisici. Circ Res 54:90-95, 1984.

Grover RF, Wagner WW Jr, McMurtry IF şi colab.: Circulaţia pulmonară. În Shepherd JT, Abboud FM, editori: Handbook of physiology: the cardiovascular system, vol III, Baltimore, 1983, Williams & Wilkins, pp 103-136.

Dawson CA: Rolul vasomoţiei pulmonare în fiziologia plămânului. Physiol Rev 64:544-616, 1984.

Hislop A, Reid L: Structura şi dimensiunile normale ale arterelor pulmonare la şobolan. J Anat 125:71-83, 1978.

Rhodin JAG: Anatomia microscopică a patului vascular pulmonar în plămânul pisicii. Microvasc Res 15:169-193, 1978.

Rippe B, Parker JC, Townsley MI şi colab: Rezistenţe vasculare segmentare şi complianţe în plămânii câinelui. J Appl Physiol 62:12061215, 1987.

Reid LM: Circulația pulmonară: remodelare în creștere și boală. Am Rev Respir Dis 119:531-554, 1979.

Reid L, Meyrick B: Microcirculația: definiție și organizare la nivel de țesut. Ann NY Acad Sci 384:3-20, 1982.

Conhaim RL, Staub NC: Măsurarea spectrofotometrică de reflexie a absorbției de O2 în arteriolele pulmonare ale pisicilor. J Appl Physiol 48:848-856, 1980.

Lee GD, DuBois AB: Fluxul sanguin capilar pulmonar la om. J Clin Invest 34:1380-1390, 1955.

Wasserman K, Butler J, VanKessel A: Factori care afectează pulsul fluxului sanguin capilar pulmonar la om. J Appl Physiol 21:890-900, 1966.

Vreim CM, Staub NC: Volumul sanguin capilar pulmonar indirect și direct la pisici anesteziate cu torace deschis. J Appl Physiol 34:452459, 1973.

Staub NC: Gradient de tensiune arterială alveolară a oxigenului datorat difuziei. J Appl Physiol 18:73-80, 1963.

Nicolaysen G, Hauge A: Determinanți ai deplasărilor lichidului transvascular în plămânii din zona I. J Appl Physiol 48:256-264, 1980.

Staub NC: Efectele tensiunii superficiale alveolare asupra patului vascular pulmonar. Jap Heart J 7:386-399, 1966.

Bruderman I, Somers K, Hamilton WK și colab: Efectul tensiunii de suprafață asupra circulației în plămânii excizați la câini. J Appl Physiol 19:707-712, 1964.

Wagenvoort CA, Wagenvoort N: anastomoze arteriale, artere bronhopulmonare și artere pulmobronșice în plămânul perinatal. Lab Invest 1:13-24, 1967.

Weibel ER: Biologie celulară pulmonară. În AP F, editor: Manual de fiziologie, vol. 1, Sistemul respirator, Baltimore, 1985, Williams & Wilkins, pp 47-91.

Simionescu M: Organizarea celulară a unității alveolo-capilare: corelații structural-funcționale. În Said SI, editor: The pulmonary circulation and acute pulmonar injury, Mt. Kisco, NY, 1991, Futura Publishing, pp. 13-42.

Vasile E, Simionescu M, Simionescu N: Vizualizarea legăturii, endocitozei și transcitozei lipoproteinelor de joasă densitate în endoteliul arterial in situ. J Cell Biol 96:1677-1689, 1983.

Milici AJ, Watrous NE, Stukenbok H, et al: Transcytosis of albumin in capilar endothelium. J Cell Biol 105:2603-2612, 1987.

Heltianu C, Dobrila L, Antohe F, et al: Evidence for thyroxine transport by the pulmonar and heart capillary endothelium. Microvasc Res 37:188-203, 1989.

Villaki S, Johns L, Cirigliano M şi colab: Legarea şi absorbţia complexelor albumină-aur native şi glicozilate în plămânii de şobolan perfuzaţi. Microvasc Res 32:190-199, 1986.

Nistor A, Simionescu M: Captarea lipoproteinelor de joasă densitate de către plămânul hamsterului. Am Rev Respir Dis 134:1266-12 72, 1986.

Schneeberger EE: Structura joncţiunilor intercelulare în diferite segmente ale vascularizaţiei intrapulmonare. Ann NY Acad Sci 384:54-63, 1982.

Walker DC, MacKenzie AL, Wiggs BR şi colab: Evaluarea joncţiunilor strânse dintre celulele epiteliale şi endoteliale pulmonare. J Appl Physiol 64:2348-2356, 1988.

Policard A: Modificări pulmonare consecutive la injecţia de ulei de parafină în peritoină. Bull Hist Appl 19:29-54, 1942.

Junod AF: Metabolismul, producerea şi eliberarea de hormoni şi mediatori în plămân. Am Rev Respir Dis 112:93-108, 1975.

Gillis CN, Green NM: Posibile implicaţii clinice ale metabolismului substraturilor transmise prin sânge de către plămânul uman. În Bakhle YS, Vane JR, editori: Lung biology in health and disease. Funcţiile metabolice ale plămânului, vol. 4, New York, 1977, Marcel Dekker, pp 173-193.

Malcorps CM, Dawson CA, Linehan JH, et al: Cinetica de absorbţie a serotoninei pulmonare din metodele de diluare a indicatorului şi de perfuzie constantă. J Appl Physiol 57:720-730, 1984.

Furuya S, Naruse S, Nakayama T şi colab.: Efectul şi distribuţia 125I-endotelinei-1 injectată intravenos în rinichi şi plămâni de şobolan examinate prin radioautografia cu microscop electronic. Anat Embryol (Berl) 185:87-96, 1992.

Lippton HL, Hauth TA, Cohen GA şi colab: Dovezi funcţionale pentru diferiţi receptori de endotelină în plămân. J Appl Physiol 75:38-48, 1993.

Markewitz BA, Kohan DE, Michael JR: Sinteza endotelinei-1, receptorii şi transducţia semnalului în epiteliul alveolar: dovezi pentru un rol autocrin. Am J Physiol 268:L192-L200, 1995.

Abman SH, Chatfield BA, Hall SL şi colab.: Rolul factorului de relaxare derivat din endoteliu în timpul tranziţiei circulaţiei pulmonare la naştere. Am J Physiol Heart Circ Physiol 259:H1921-H192 7, 1990.

Kobzik L, Bredt DS, Lowenstein CJ şi colab.: Nitric oxide synthase in human and rat pulmonar: imunocitochimice şi localizare histochimică. Am J Respir Cell Mol Biol 9:371-377, 1993.

North AJ, Star RA, Brannon TS şi colab.: Expresia genei de oxid nitric sintaza de tip I şi tip II este reglată în mod evolutiv în plămânul de şobolan. Am J Physiol 266:L635-L641, 1994.

North AJ, Moya FR, Mysore MR şi colab.: Expresia genei de oxid nitric sintaza endotelial pulmonar este scăzută într-un model de şobolan de hernie diafragmatică congenitală. Am J Respir Cell Mol Biol 13:676-682, 1995.

Sherman TS, Chen Z, Yuhanna IS şi colab: Exprimarea izoformei de oxid nitric sintetază în epiteliul pulmonar în curs de dezvoltare. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 276:L383-L390, 1999.

MacRitchie AN, Albertine KH, Sun J, şi colab: Reduced endothelial nitric oxide synthase in pulmonary of cronicament ventilated prematur lambs. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 281:L1011-L1020, 2001.

Barbera JA, Peinado VI, Santos S şi colab.: Expresia redusă a sintetazei de oxid nitric endotelial în arterele pulmonare ale fumătorilor. Am J Respir Crit Care Med 164:709-713, 2001.

Rhodin JAG: Ultrastructura arteriolelor şi sfincterelor precapilare de mamifere. J Ultrastruct Res 18:181-223, 1967.

Rhodin JAG: Arhitectura peretelui vasului. În Bohr DF, Somlyo AP, editorii Sparks HV: Manual de fiziologie. Secţiunea 2, Sistemul cardiovascular, vol II, Bethesda, 1980, Societatea Americană de Fiziologie, pp 1-31.

Komuro T, Desaki J, Uehara Y: Organizarea tridimensională a celulelor musculare netede în vasele de sânge ale rozătoarelor de laborator. Cell Tissue Res 227:429-437, 1982.

Vanhoutte PM, Rubanyi GM, Miller VM şi colab.: Modularea contracţiei musculare netede vasculare de către endoteliu. Annu Rev Physiol 48:307-320, 1986.

Furchgott RF: Rolul endoteliului în răspunsurile muşchiului neted vascular. Circ Res 53:557-573, 1983.

Garlanda C, Dejana E: Eterogenitatea celulelor endoteliale. Markeri specifici. Arterioscler Thromb Vasc Biol 17:1193-1202, 1997.

Gebb S, Stevens T: Despre eterogenitatea celulelor endoteliale pulmonare. Microvasc Res 68:1-12, 2004.

Kuebler WM, Ying X, Bhattacharya J: oscilaţii endoteliale Ca(2+) induse de presiune în capilarele pulmonare. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 282:L917-L923, 2002.

Hansen JE, Ampaya EP: Forme, dimensiuni, suprafeţe şi volume ale spaţiului aerian uman. J Appl Physiol 38:990-995, 1975.

Hansen JE, Ampaya EP, Bryant GH şi colab.: Modelul de ramificare a căilor respiratorii şi a spaţiilor aeriene ale unui singur bronhiol terminal uman. J Appl Physiol 38:983-989, 1975.

Schreider JP, Raabe OG: Structura acinului respirator uman. Am J Anat 162:221-232, 1981.

Murray JF: Plămânul normal: baza pentru diagnosticul şi tratamentul bolii pulmonare, vol. 2, Philadelphia, 1986, Saunders.

Finley TN, Swenson EW, Comroe JH Jr: Cauza hipoxemiei arteriale în repaus la pacienţii cu „sindrom de bloc alveolarcapilar. J Clin Invest 41:618-622, 1962.

Etaj WF, Staub NC: Ventilarea unităţilor terminale de aer. JApplPhysiol 17:391-397, 1962.

Klingele TG, Staub NC: Forma alveolară se modifică odată cu volumul în lobi izolaţi, plini de aer, ai plămânului de pisică. J Appl Physiol 28:411-414, 1970.

Altshuler B, Palmes ED, Yarmus L şi colab.: Amestecarea intrapulmonară a gazelor studiată cu aerosoli. J Appl Physiol 14:321-32 7, 1959.

Clements JA: Fenomene de suprafaţă în relaţie cu funcţia pulmonară. Fiziolog 5:11-28, 1962.

Fung YC: Stresul, deformarea şi atelectazia pulmonară. Circ Res 37:481-496, 1975.

Vreim CE, Staub NC: Presiunile vasculare pulmonare şi modificările volumului sanguin capilar la pisicile anesteziate. J Appl Physiol 36:275279, 1974.

Bachofen H, Wangensteen D, Weibel ER: Suprafeţele şi volumele de ţesut alveolar în condiţiile zonei II şi III. J Appl Physiol 53:879-885, 1982.

Macklin CC: bazine pulmonare, acumulări de praf, lichid alveolar şi vase limfatice. Acta Anat 23:1-33, 1954.

Policard A, Collet A, Pregerman S: Le passage entre bronchioles et alveoles pulmonaires. Presse Med 68:999-1002, 1960.

Tucker AD, Wyatt JH, Undery D: Eliminarea particulelor inhalate din alveole prin căile normale de drenaj interstiţial. J Appl Physiol 35:719-732, 1973.

Leak LV: limfatice pulmonare şi rolul lor în îndepărtarea fluidelor interstiţiale şi a particulelor. În Brain JD, Proctor DF, Reid LM, editori: Lung biology in health and disease. Mecanisme de apărare respiratorie, vol. 5, New York, 1977, Marcel Dekker, pp 31-85.

Staub NC: Inundaţii alveolare şi degajare. Am Rev Respir Dis 127:S44-S51, 1983.

Crapo JD, Barry BE, Gehr P şi colab.: Numărul de celule şi caracteristicile celulare ale plămânului uman normal. Am Rev Respir Dis 126:332-337, 1982.

Mason RJ, Dobbs LG, Greenleaf RD şi colab.: Celule alveolare de tip II. Fed Proc 36:2697-2702, 1977.

Dobbs LG, Gonzalez RF, Marinari LA, et al: Rolul calciului în secreţia surfactantului de către celulele alveolare de tip II de şobolan. Biochim Biophys Acta 877:305-313, 1986.

Leslie CC, McCormick-Shannon K, Mason RJ: Factorii de creştere care leagă heparina stimulează sinteza ADN-ului în celulele alveolare de tip II de şobolan. Am J Respir Cell Mol Biol 2:99-106, 1990.

Panos RJ, Rubin JS, Aaronson SA şi colab.: Factorul de creştere a keratinocitelor şi factorul de creştere/factorul de dispersie a hepatocitelor sunt factori de creştere care leagă heparina pentru celulele alveolare de tip II în mediu condiţionat de fibroblast. J Clin Invest 92:969-977, 1993.

Leslie CC, McCormic-Shannon K, Shannon JM şi colab: factorul asemănător EGF care leagă heparina este un mitogen pentru celulele alveolare de tip II de şobolan. Am J Respir Cell Mol Biol 16:379-387, 1997.

Morikawa O, Walker TA, Nielsen LD şi colab.: Efectul transferului de gene mediat de adenovector al factorului de creştere a keratinocitelor asupra proliferării celulelor alveolare de tip II in vitro şi in vivo. Am J Respir Cell Mol Biol 23:626-635, 2000.

Mason RJ, Williams MC, Widdicombe JH şi colab.: Transport transepitelial prin celule alveolare pulmonare de tip II în cultura primară. Proc Natl Acad Sci USA 79:6033-6037, 1982.

Folkesson HG, Matthay MA, Hasegawa H şi colab.: Transport transcelular de apă în epiteliul alveolar pulmonar prin canalele de apă sensibile la mercur. Proc Natl Acad Sci USA 91:4970-4974, 1994.

Kreda SM, Gynn MC, Fenstermacher DA şi colab: Exprimarea şi localizarea acvaporinelor epiteliale în plămânul uman adult. Am J Respir Cell Mol Biol 24:224-234, 2001.

Hallman M, Miyai K, Wagner RM: Corpuri lamelare izolate din plămânul de şobolan: studii ultrastructurale şi biochimice corelate. Lab Invest 35:79-86, 1976.

de Vries AC, Schram AW, Tager JM şi colab.: O alfaglucozidază acidă specifică în corpurile lamelare ale plămânului uman. Biochim Biophys Acta 837:230-238, 1985.

Wadsworth SJ, Spitzer AR, Chander A: A: Reglarea ionică a protonilor chimici (pH) şi gradienţilor electrici în corpurile lamelare pulmonare. Am J Physiol 73:L427-L436, 1997.

Weaver TE, Na CL, Stahlman MT: Biogeneza corpurilor lamelare, organele legate de lizozomi implicate în stocarea şi secreţia surfactantului pulmonar. Semin Cell Dev Biol 13:263-270, 2002.

Muguleta S, Gray JM, Notarfrancesco KL şi colab.: Identificarea LBM180, o proteină membranară limitând corpul lamelar al celulelor alveolare de tip II, ca proteină transportor ABC ABCA3. J Biol Chem 277:22147-22155, 2002.

Abraham V Chou ML, George P şi colab.: Comunicarea joncţională a decalajului heterocelular între celulele epiteliale alveolare. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 280:L1085-L1093, 2001.

Dobbs LG, Gonzalez R, Matthay MA, şi colab: Celulele epiteliale alveolare de tip I foarte permeabile la apă conferă o permeabilitate ridicată la apă între spaţiul aerian şi vasculatură în plămânul şobolanului. Proc Natl Acad Sci USA 95:2991-2996, 1998.

Borok Z, Liebler JM, Lubman RL şi colab.: Proteinele de transport Na sunt exprimate de celulele epiteliale alveolare de şobolan de tip I. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 282:L599-L608, 2002.

Johnson MD, Widdicombe JH, Allen L, et al: Celulele epiteliale alveolare de tip I conţin proteine de transport şi sodiu de transport, susţinând un rol activ pentru celulele de tip I în reglarea homeostaziei lichide pulmonare. Proc Natl Acad Sci USA 99:1966-1971, 2002.

Ma T, Fukuda N, Song Y şi colab.: Lung liquid transport in aquaporin-5 knockout mice. J Clin Invest 105:93-100, 2000.

Paine R, Morris SB, Jin H şi colab.: ICAM-1 facilitează activitatea fagocitară a macrofagelor alveolare prin efectele asupra migrării pe suprafaţa AEC. Am J Physiol 283:L180-L187, 2002.

Gil J, Silage DA, McNiff JM: Distribuţia veziculelor în celulele barierei de aer şi sânge la iepure. J Appl Physiol 50:334-340, 1981.

Kasper M, Reimann T, Hempel U şi colab: Pierderea expresiei caveolinei în pneumocite de tip I ca indicator al modificărilor subcelulare în timpul fibrogenezei pulmonare. Histochem Cell Biol 109:41-48, 1998.

Fra AM, Pasqualetto E, Mancini M, et al: Organizarea genomică şi analiza transcripţională a genelor umane care codifică caveolina-1 şi caveolina-2. Gene 243:75-83, 2000.

Fielding CJ, Fielding PE: Relaţia dintre traficul de colesterol şi semnalizarea în plute şi caveole. Biochim Biophys Acta 1610:219228, 2003.

Hocking WG, Golde DW: Macrofagul pulmonar-alveolar (prima din două părţi). N Engl J Med 301:580-587, 1979.

Hocking WG, Golde DW: Macrofagul pulmonar-alveolar (a doua din două părţi). N Engl J Med 301:639-645, 1979.

Sorokin SP: Dinamica elementelor lizozomale în macrofagele alveolare pulmonare: I. Ciclul lizozomal de postactivare. Anat Rec 20:117-143, 1983.

Nagaishi C: Anatomia funcţională şi histologia plămânului, Baltimore, 1972, University Park Press.

Staub NC, Albertine KH: Biologia limfatică pulmonară. În Johnston M, editor: Biologia experimentală a circulaţiei limfatice, Amsterdam, 1985, Elsevier Science, pp 305-325.

Richardson JB, Ferguson CC: Morfologia căilor respiratorii. În Nadel JA, editor: Lung biology in health and disease. Physiology and pharmacology of the airways, vol 15, New York, 1980, Marcel Dekker, pp 1-30.

Richardson JB: Progrese recente în inervaţia pulmonară. Am Rev Respir Dis 128:S5-S8, 1983.

Spencer H: Patologia plămânului, vol. 1, Oxford, 1985, Pergamon.

Basbaum CB: Inervaţia mucoasei şi submucoasei căilor respiratorii. Semin Respir Med 5:308-313, 1984.

Paintal AS: Mecanism de stimulare a receptorilor pulmonari de tip J. J Physiol 203:511-532, 1969.

Meyrick B, Reid L: Nervi în alveolele intra-acinare de şobolan: un studiu microscopic electronic. Respir Physiol 11:367-377, 1971.

Fox B, Bull TB, Guz A: Inervaţia pereţilor alveolari în plămânul uman: un studiu microscopic electronic J Anat 131:683-692, 1980.

Coleridge JC, Coleridge HM: Inervaţia aferentă a fibrei vagale C a plămânilor şi a căilor respiratorii şi semnificaţia sa funcţională. Rev Physiol Biochem Pharmacol 99:1-110, 1984.

Finger TE, Bottger B, Hansen A şi colab.: Celulele chemoreceptoare solitare din cavitatea nazală servesc ca santinelele respiraţiei. Proc Natl Acad Sci USA 100:8981-8986, 2003.

Tizzano M, Merigo F, Sbarbati A: Dovezi ale celulelor chimiosenzoriale solitare la un mamifer mare: sistemul chemosenzorial difuz în căile respiratorii Bos taurus. J Anat 209:333-337, 2006.

Shah AS, Ben-Shahar Y, Moninger TO, şi colab: Motile cilia of human airway epithelia are chemosensory. Science 325:1131-1134, 2009.

Tizzano M, Cristofoletti M, Sbarbati A, şi colab: Exprimarea receptorilor gustativi în celulele chemosensory solitare ale căilor respiratorii de rozătoare. BMC Pulm Med 11:3-15, 2011.

Krasteva G, Canning BJ, Hartmann P şi colab.: Celulele chimiosenzoriale colinergice din trahee reglează respiraţia. Proc Natl Acad Sci USA 108:9478-9483, 2011.

Bower AJ, Parker S, Molony V: Un studiu autoradiografic al inervaţiei aferente a traheei, sirinxului şi bronhiilor primare extrapulmonare ale Gallus gallus domesticus. J Anat 126:169-180, 1978.

Das RM, Jeffrey PK, Widdicombe JG: Inervaţia epitelială a tractului respirator inferior al pisicii. J Anat 126:123-131, 1978.

Sherman JM, Cheng PW, Tandler B şi colab.: Glicoproteine mucoase din celulele caliciforme traheale de pisică şi glandele mucoase separate cu EDTA. Am Rev Respir Dis 124:476-479, 1981.

Al-Bazzaz FJ, Cheng E: Efectul catecolaminelor asupra transportului ionic în epiteliul traheal de câine. J Appl Physiol 47:397-403, 1979.

Marin MG, Davis B, Nadel JA: Efectul acetilcolinei asupra fluxurilor C1- şi Na+ în epiteliul traheal de câine in vitro. Am J Physiol 231:15461549, 1976.

Nathanson I, Widdicombe JH, Barnes PJ: Efectul peptidei intestinale vasoactive asupra transportului ionic prin epiteliul traheal al câinelui. J Appl Physiol 55:1844-1848, 1983.

Barnes PJ, Basbaum CB: Cartografierea receptorilor adrenergici din trahee prin autoradiografie. Exp Lung Res 5:183-192, 1983.

Murlas C, Nadel JA, Basbaum CB: O analiză morfometrică a inervaţiei autonome a glandelor traheale de pisică. J Auto Nerv Sys 2:2337, 1980.

Dey RD, Shannon WA Jr, Said SI: Localizarea nervilor imunoreactivi VIP în căile respiratorii şi vasele pulmonare ale câinilor, pisicilor şi subiecţilor umani. Cell Tissue Res 220:231-238, 1981.

Pearse AGE, Takor T: Embriologia sistemului neuroendocrin difuz şi relaţia sa cu peptidele comune. Fed Proc 38:2288-2294, 1979.

Keith IM, Will JA: Dinamica sistemului peptidic de reglare a celulelor neuroendocrine în plămân. Prezentare generală specifică şi rezultate noi. Exp Lung Res 3:387-402, 1982.

Moosavi H, Smith P, Sănătate D: Celula Feyrter în hipoxie. Thorax 28:729-741, 1973.

Lauweryns JM, Van Lommel AT, Domm RJ: Inervaţia corpilor neuroepiteliali intrapulmonari de iepure. Studiu ultrastructural cantitativ şi calitativ după vagotomie. J Neuro Sci 67:81-92,

1985.

Richardson JB, Beland J: Nervi inhibitori non-adrenergici în căile respiratorii umane. J Appl Physiol 42:74-771, 1976.

Will JA, DiAugustine RP: Celule neuroendocrine pulmonare şi peptide de reglare: distribuţie, studii funcţionale şi implicaţii. Un simpozion. Exp Lung Res 3:185-418, 1982.

Hoyt RF Jr, Feldman H, Sorokin SP: Corpi neuroepiteliali (NEB) şi celule endocrine solitare în plămânul hamsterului. Exp Lung Res 3:299-311, 1982.

Sorokin SP, Hoyt RFJ, Grant MM: Dezvoltarea corpurilor neuroepiteliale în plămânii fetali de iepure. I. Aspectul şi maturarea funcţională, aşa cum sunt demonstrate de microscopia cu lumină de înaltă rezoluţie şi fluorescenţa indusă de formaldehidă. Exp Lung Res 3:237-259, 1982.

Cutz E: Celulele neuroendocrine ale plămânilor. O privire de ansamblu asupra caracteristicilor morfologice şi dezvoltării. Exp Lung Res 3:185-208, 1982.

Lauweryns JM, Godderis P: Corpii neuroepiteliali în plămânul copilului uman şi al adultului. Am Rev Respir Dis 111:47-49, 1975.

Said SI, Mutt V: Peptidă vasodilatatoare cu acţiune lungă din ţesutul pulmonar. Nature 224:699-700, 1969.

Wharton J, Polak JM, Bloom SR şi colab: Substance P-like immunoreactive nerves in mammalian pulmonar. Invest Cell Path 2:3-10, 1979.

Hoppin FG Jr, Hildebrandt J: Proprietăţi mecanice ale plămânului. În West JB, editor: Bioengineering aspects of the pulmonar, vol. 3, NY, 1977, Marcel Dekker, pp 83-162.

Brandi G: Forţe de frecare la suprafaţa plămânului. Bull Physio- patol Respir 8:323-336, 1972.

Broaddus VC, Wiener-Kronish JP, Staub NC: Eliminarea edemului pulmonar în spaţiul pleural al oilor anesteziate încărcate cu volum. J Appl Physiol 68:2623-2630, 1990.

Broaddus VC, Light RW: Care este originea transudatelor şi exsudatelor? Chest 102:658-659, 1992.

Lai-Fook SJ: Mecanica pleurală şi schimbul de lichide. Physiol Rev 84:385-410, 2004.

Wiener-Kronish JP, Albertine KH, Licko V şi colab: Rate de ieşire şi de intrare a proteinelor în lichidul pleural şi plasmă la oaie. J Appl Physiol 56:459-463, 1984.

Albertine KH, Wiener-Kronish JP Roos PJ, et al: Structura, alimentarea cu sânge şi vasele limfatice ale pleurei viscerale a oilor. Am J Anat 165:2 77-294, 1982.

Albertine KH, Wiener-Kronish JP Staub NC: Structura pleurei parietale şi relaţia sa cu dinamica lichidului pleural la ovine. Anat Rec 208:401-409, 1984.

McLaughlin RF, Tyler WS, Canada RO: Un studiu al anatomiei pulmonare subgrosoase a diferitelor mamifere. Am J Anat 108:149-159, 1961.

Oldmixon EG, Hoppin FG Jr: Cuantificarea morfometrică a ţesutului conjunctiv din pleura şi parenchimul alveolar. Fed Proc 41:1127, 1982.

Wang NS: Diferenţa regională a celulelor mezoteliale pleurale la iepuri. Am Rev Respir Dis 110:623-633, 1974.

Mariassy AT, Wheeldon EB: Pleura: un studiu combinat de microscopie cu lumină, scanare şi transmisie cu microscop electronic la oi. I. Pleura normală. Exp Lung Res 4:293-314, 1983.

Courtice FC, Simmonds WJ: Semnificaţia fiziologică a drenajului limfatic al cavităţilor seroase şi plămânilor. Physiol Rev 34:419-448, 1954.

Wang NS: Stoamele preformate care conectează cavitatea pleurală şi limfaticele din pleura parietală. Am Rev Respir Dis 111:12-20,

1975.

Wheeldon EB, Mariassy AT, McSporran KD: Pleura: un studiu combinat de microscopie uşoară şi de scanare şi transmisie cu microscop electronic la oi. II. Răspuns la rănire. Exp Lung Res 5:125140, 1983.

Broaddus VC, Wiener-Kronish JP, Berthiaume Y şi colab.: Eliminarea lichidului pleural şi a proteinelor de către limfatici la oile trează. J Appl Physiol 64:384-390, 1988.

Fox JG, Barthold S, Davisson M, şi colab.: şoarecele în cercetarea biomedicală: boli, ed 2, Burlington, MA, 2006, Academic Press.

Plopper CG, Hyde DM: Primatele non-umane ca model pentru studierea BPOC şi astm. Pulm Pharmacol Ther 21:755-766, 2008.

Warburton D, El-Hashash A, Carraro G, et al: Lung organogenesis. Curr Top Dev Biol 90:73-158, 2010.

CRESTEREA SI DEZVOLTAREA PLAMANILOR

JOHN M. SHANNON, dr. • KATHRYN A. WIKENHEISER-BROKAMP, MD, dr. • JAMES M. GREENBERG, MD

INTRODUCERE

ETAPE DE DEZVOLTARE PULMONARĂ

INTERACŢIUNI ŢESUTURILOR ŞI DEZVOLTAREA PLAMÂNĂ

REGLAREA MOLECULARĂ A DEZVOLTĂRII PULMONARE

Mediatori difuzi ai dezvoltării pulmonare

Reglarea transcripţională a dezvoltării pulmonare

Reglarea genelor posttranscripţionale în dezvoltarea plămânilor

INTRODUCERE

Viaţa multicelulară necesită utilizarea oxigenului pentru generarea de compuşi cu energie înaltă (de exemplu, adenozin trifosfat) pentru a susţine activităţile metabolice ale organismelor complexe. Deoarece organismele multicelulare depind de oxigen, ele au evoluat sisteme pentru achiziţionarea şi distribuirea eficientă a acestuia. Un reper în adaptarea vertebratelor care trăiesc pe uscat a fost dezvoltarea unui sistem de schimb de gaze care a furnizat o cantitate suficientă de oxigen pentru a satisface cerinţele metabolice ale respiraţiei celulare. Pe măsură ce organismele au crescut în dimensiune, suprafaţa necesară pentru schimbul adecvat de gaz a devenit semnificativ mai mare; de exemplu, suprafaţa epiteliului pulmonar uman adult a fost estimată la 70 m2.1 Problema generării unei suprafeţe atât de mari într-un spaţiu restrâns a fost rezolvată în structura de bază a plămânului, unde tubulii epiteliali ramificati conduc aerul către milioane de alveole care se află strâns apoate de microvascularizaţia pulmonară. Epiteliul care căptuşeşte suprafaţa plămânului este expus continuu la pericole biologice şi chimice din mediu, ceea ce a necesitat şi dezvoltarea unui sistem de apărare înnăscut în plămân. Experimentele embriologice timpurii au stabilit că morfogeneza pulmonară este dependentă în mod critic de interacţiunile reciproce dintre endodermul pulmonar şi mezodermul splanhnic înconjurător, care furnizează progenitori de celule endoteliale, celule musculare netede, celule mezoteliale şi fibroblaste. După cum vom discuta, aceste interacţiuni sunt complexe şi puternic reglementate în timp şi spaţiu. Întreruperea programului de dezvoltare a plămânilor, fie că este vorba de motive genetice sau epigenetice, pot duce la compromiterea structurii şi funcţiei. O mai bună înţelegere a mecanismelor moleculare care controlează dezvoltarea plămânilor va optimiza strategiile terapeutice pentru a trata plămânul bolnav sau malformat. Sunt disponibile şi mai multe recenzii recente suplimentare.2-6

ETAPE DE DEZVOLTARE PULMONARĂ

Dezvoltarea plămânilor a fost în mod tradiţional împărţită în cinci etape care se bazează în primul rând pe aspectul histologic (Fig. 2-1). După formarea mugurilor pulmonari, modelul de ramificare de bază al arborelui pulmonar şi un plex vascular asociat se stabileşte în timpul etapelor embrionare şi pseudo-glandulare. Programul de ramificare epitelială, care se află sub control genetic, este stereotip şi foloseşte trei moduri locale de ramificare geometric distincte, care se desfăşoară în trei secvenţe diferite.7 Dezvoltarea pulmonară umană începe cu apariţia şanţului laringotraheal din podeaua endodermului anterior în timpul celei de-a patra săptămâni de gestaţie. Câteva zile mai târziu capătul caudal al primordiului se măreşte şi se bifurcă, dând naştere mugurilor bronşici stângi şi drepti (vezi Fig. 2-1A). Aceşti muguri se alungesc caudal în timpul celei de-a cincea săptămâni de gestaţie, când are loc o a doua rundă de ramificare, rezultând trei muguri secundari în

plămânul drept şi doi în cel stâng. Aceşti muguri vor deveni lobii primari ai plămânului stâng şi drept. O a treia rundă de ramificare dă naştere la tubuli bronşici care vor deveni segmentele bronhopulmonare în plămânul matur. Concomitent cu aceste evenimente în regiunea distală, porţiunea craniană a primordiului dă naştere traheei şi laringelui, care se separă de esofag până la sfârşitul acestei etape. Epiteliul pulmonar în acest stadiu este columnar înalt şi nu prezintă dovezi morfologice de diferenţiere. La nivel molecular, însă, unele aspecte ale diferenţierii epiteliale au început deja; de exemplu, celulele epiteliale cele mai distale exprimă ARN mesager pentru proteina surfactant marker specific pulmonar (SP) C.8 Mezenchimul pulmonar, care este derivat din mezodermul splanhnic, este slab organizat la începutul acestei etape şi pare să nu aibă structuri vasculare. Studiile de hibridizare in situ care cercetează receptorul FLK1 al factorului de creştere a endoteliului vascular (VEGF) au demonstrat, totuşi, că precursorii vasculari sunt strâns apropiaţi de epiteliul distal în momentul inducerii mugurilor. precursori. Până la sfârşitul etapei embrionare, arterele şi venele pulmonare conectează acest plex cu atriile; arterele şi venele pulmonare cresc în plămân prin angiogeneză, cu noi ramuri care decurg din vasele preexistente.

Ramificarea dihotomică şi laterală a epiteliului pulmonar continuă în timpul stadiului pseudoglandular, care durează din săptămâna 5 până în săptămâna 17 de gestaţie. Acest lucru are ca rezultat modelul final al arborelui pulmonar, care cuprinde 22 până la 23 de generaţii de tubuli bronşici. Bronhiolele terminale se ramifică distal pentru a da naştere la tubuli şi muguri acinari care în cele din urmă vor forma acini pulmonari la adult.

Pseudoglandulare

Om 5-17 săptămâni

Soarece 12-16 zile

Canalicular **Sacular** **Alveolar**

Om 16-26 săptămâni Om 24-38 săptămâni Om 36 săptămâni până la 18 luni postnatale

Șoarece 16-17 zile Șoarece 17 zile până la 5 zile postnatal Șoarece 5-14 zile postnatal

Figura 2-1 Morfologia etapelor dezvoltării pulmonare. Plămânii de șoarece din etapele de dezvoltare indicate au fost colorați cu un anticorp împotriva Nkx2-1 pentru a identifica celulele epiteliale din linia respiratorie (verde), un anticorp împotriva endomucinei pentru a identifica celulele vasculare (roșu) și un anticorp împotriva actinei a-musculare netede pentru a identifica celulele musculare netede (magenta). Un anticorp împotriva E-caderinei identifică epiteliul endodermic din intestinul anterior (albastru) (A). Toate imaginile plămânilor secționați (CF) sunt la aceeași mărire. A, Mugurii pulmonari provin ca o pereche de ieșiri din endodermul ventral al intestinului anterior în ziua E9.5 la șoarece; endodermul pulmonar se colorează pozitiv pentru Nkx2-1, la fel ca rudimentul tiroidian primitiv (săgeată galbenă). B, În timpul etapei embrionare, continuă ramificarea dihotomică și laterală a epiteliului pulmonar. Precursorii vasculari sunt deja prezenți și formează un plex care înconjoară epiteliul. C, În timpul etapei pseudoglandulare, plămânul constă în principal din tubuli epiteliali înconjurați de un mezenchim relativ gros. Celulele epiteliale proximale prezintă caracteristici morfologice columnare înalte, în timp ce celulele epiteliale mai

distale sunt cuboidale. Vasculatura se ramifică în paralel cu epiteliul, iar celulele musculare netede din jurul căilor respiratorii (săgeți albe în toate panourile) și vasele (săgeți albe în toate panourile) sunt evidente. D, În timpul etapei canaliculare, apar acini epiteliali, iar vascularizația devine mai abundentă și mai apropiată de epiteliu. E, În timpul etapei sacculare, diferențierea celulelor de tip I crește dimensiunea spațiului aerian. Vasculatura a continuat să se extindă, investind complet parenchimul pulmonar. Fuziunea laminelor bazale epiteliale și endoteliale aduce capilarele și celulele epiteliale de tip I în strânsă asociere. F, În timpul etapei alveolare, formarea, alungirea și subțierea septurilor secundare măresc considerabil suprafața epitelială. Capilarele, care până acum existau ca o rețea septală dublă, au fuzionat într-una singură. (Imagini confocale generate de Jamie Havrilak, Programul Absolvent în Biologie Moleculară și Dezvoltare, Centrul Medical al Spitalului de Copii din Cincinnati.)

(vezi Fig. 2-1C). Diferențele morfologice ale epiteliului sunt evidente. Epiteliul proximal este inițial populat de celule colonare relativ nediferențiate, bogate în glicogen, dar celulele ciliate, neciliate, caliciforme, mucoase, bazale și neuroendocrine sunt identificabile până la sfârșitul acestei etape. Epiteliul distal este populat de celule epiteliale distale, precursorii celulelor alveolare de tip II, care sunt columnare cuboidale și conțin cantități mari de glicogen. Celulele musculare netede se diferențiază în mezenchim și înconjoară epiteliul perpendicular pe axa lungă a tubilor; aceasta decurge într-o manieră proximală spre distală. Vasculatura pulmonară se ramifică în paralel cu epiteliul căilor respiratorii (vezi Fig. 2-1C), iar limfaticele pulmonare inițiază ca muguri din vene.10

Modelarea arborelui pulmonar este finalizată la începutul etapei canaliculare (16 săptămâni până la 26 săptămâni; vezi Fig. 2-1D), iar celulele care constituie epiteliul proximal continuă să se diferențieze ca celule ciliate, neciliate și secretoare. Printre acestea din urmă se numără celulele club (Clara), identificabile prin prezența proteinei secretoare de celule club specifice celulei (Clara) (CCSP). Tubulii și mugurii acinari, care sunt căptușiți de celule epiteliale cuboidale, se extind și se diferențiază pentru a forma acini pulmonari constând din bronhiole respiratorii, canale alveolare și alveole. Celulele de tip II naștere care conțin cantități tot mai mari de proteine și fosfolipide asociate surfactantului devin proeminente în epiteliul distal. Începe diferențierea celulelor scuamoase de tip I de celulele de tip II. O expansiune dramatică a patului capilar pulmonar (canale vasculare) în parenchimul pulmonar dă numele acestui stadiu (vezi Fig. 2-1D). Aceste vase înconjoară acinii în curs de dezvoltare și vin în contact direct cu epiteliul, dând naștere barierei primordiale aer-sânge.

În timpul etapei saculare, care persistă din săptămâna 24 până la termen, tubii acinari terminali din periferia plămânului continuă să se ramifice și dimensiunea spațiului aerian

creşte. Celulele alveolare de tip II suferă o maturare semnificativă, evidenţiată prin sinteza crescută a SP-A, SP-B, SP-C,11 şi SP-D12 şi a fosfolipidelor tensioactive.13 Depozitele de glicogen, care servesc ca substrat pentru sinteza fosfolipidelor,14 scad, în timp ce numărul de corpuri lamelare creşte. Celulele scuamoase de tip I continuă să se diferenţieze şi să constituie o proporţie crescută din suprafaţa distală a plămânului, crescând astfel suprafaţa efectivă pentru schimbul de gaze (vezi Fig. 2-1E). Pereţii septali constau dintr-un miez central de ţesut conjunctiv cu o reţea capilară pe fiecare parte. Fuziunea ulterioară a laminelor bazale ale epiteliului distal şi endoteliului aduce capilarele în strânsă asociere cu celulele de tip I, ceea ce scade distanţa de difuzie dintre spaţiile de aer şi capilare pentru a permite un schimb mai eficient de gaze (vezi Fig. 2-1E).

Trecerea de la stadiul canalicular la cel sacular al dezvoltării pulmonare marchează pragul de viabilitate pentru prematurii care au acces la suport de terapie intensivă neonatală.15,16 Înainte de 22 de săptămâni de gestaţie nu există o suprafaţă insuficientă în arborele pulmonar distal pentru a susţine oxigenarea şi ventilaţia sigure, de încredere, chiar şi atunci când sunt disponibile terapii mecanice de înlocuire cu surfactant şi tehnici sofisticate de ventilaţie. Supravieţuirea la 23 de săptămâni de gestaţie variază de la 15% la 30%. Mortalitatea scade cu fiecare săptămână suplimentară de gestaţie; până la 25 de săptămâni, supravieţuirea depăşeşte 60%, deşi persistă morbiditatea semnificativă sub formă de displazie bronhopulmonară (BPD) şi compromisul neurodezvoltării.17

Pe măsură ce pragul de viabilitate este depăşit, sindromul de detresă respiratorie (SDR) devine sursa primară de morbiditate şi mortalitate pentru nou-născutul prematur. RDS este o consecinţă a producţiei deficitare de surfactant, care duce la atelectazie terminală a căilor respiratorii şi leziuni epiteliale. Scurgerea capilară ulterioară produce membranele hialine care sunt asociate în mod clasic cu această boală. Terapia de înlocuire cu surfactant a îmbunătăţit dramatic ratele de supravieţuire RDS şi a redus morbiditatea. Sugarii la termen afectaţi de RDS au adesea afecţiuni comorbide, cum ar fi diabetul matern, care întârzie maturizarea sistemului de producţie de surfactant.

Mutaţiile genetice care conduc la deficienţa SP-B au ca rezultat o prezentare clinică care nu poate fi distinsă de stadiile incipiente ale RDS. Cu toate acestea, sugarii afectaţi sunt de obicei la termen şi au doar un răspuns tranzitoriu la terapia de înlocuire cu surfactant, ceea ce duce la moartea neonatală precoce sau la dezvoltarea unei boli pulmonare cronice neonatale severe. Singurul tratament definitiv este transplantul pulmonar. Insuficienţa respiratorie letală într-un model de şoarece de deficienţă SP-B poate fi inversată prin exprimarea ţintită a unei transgene SPB, demonstrând potenţialul terapiei genice.18 Mutaţiile SPC produc un spectru de tulburări pulmonare în timpul copilăriei, inclusiv fibroza pulmonară interstiţială. Alte defecte genetice ale sistemului de producţie de surfactant conduc, de asemenea, la deficienţă fatală de surfactant la nou-născut. Sugarii cu deficit de ABCA3, care transportă fosfolipidele surfactante în corpurile lamelare, au o expresie normală de SP-B, dar dezvoltă insuficienţă respiratorie letală inexplicabilă şi deces în decurs de 1 lună de la naştere.20

Etapa finală a dezvoltării plămânilor este stadiul alveolar, care durează din săptămâna 36 de gestaţie până în primele 18 luni de viaţă postnatală. După cum sugerează şi numele, alveolele adevărate sunt generate din sacculi terminali în această etapă. Ţesutul interstiţial din septurile primare este redus, în timp ce septurile secundare se lungesc şi se subţiază semnificativ (vezi Fig. 2-1F). Concomitent cu aceste modificări este fuziunea reţelei capilare duble septale într-una singură (vezi Fig. 2-1F). Această remodelare necesită o explozie iniţială a proliferării fibroblastelor interstiţiale, care ulterior încetineşte, iar celulele sintetizează cantităţi crescute de colagen şi elastină. Septarea are ca rezultat o creştere semnificativă a numărului de alveole de la aproximativ 30 de milioane la termen la 300 de milioane la adult. Numărul crescut de celule de tip II şi I însoţeşte expansiunea alveolară, celulele de tip I acoperând acum 95% din suprafaţa alveolară.21

BPD, care este de obicei limitată la sugarii născuţi înainte de 32 de săptămâni de gestaţie, reprezintă o complicaţie deosebit de provocatoare.2111 Afecţiunea este asociată doar cu naşterea prematură şi este definită printr-un aspect caracteristic pe radiografia toracică şi printr-o necesitate persistentă de oxigen suplimentar după 36 de săptămâni după concepţie. alveolarizarea în timpul celui de-al treilea trimestru.23 Oxigenarea şi ventilaţia compromise se pot agrava pe măsură ce creşterea somatică a sugarului progresează şi cerinţele metabolice asociate depăşesc funcţia pulmonară. Morbiditatea respiratorie nu este limitată la copiii născuţi înainte de 32 de săptămâni de gestaţie. Sugarii prematuri târziu născuţi între 32 şi 37 de săptămâni de gestaţie au mai multe şanse decât bebeluşii la termen să necesite sprijin respirator, inclusiv ventilaţie cu presiune pozitivă, după naştere.

Figura 2-2 Caracteristici histopatologice ale displaziei capilare alveolare umane şi sechestrarea pulmonară extralobară. A, Secţiunea pulmonară normală a sugarului colorată cu hematoxilină şi eozină demonstrează un fascicul bronhovascular tipic care încorporează o bronhie mică (Br) şi o arteră (A), fără o venă însoţitoare. Este prezentă o reţea alveolară tipică cu spaţii de aer abundente (asterisc). B, Secţiune colorată cu pentacrom de la un nou-născut la termen cu displazie capilară alveolară. Există mezenchim abundent care separă spaţiile aeriene terminale rudimentare, displazice (asterisc). Capilarele alveolare (săgeata) sunt rare ca număr şi întinse. Există o nealiniere a vascularizaţiei pulmonare. O arteră pulmonară (A) şi musculare şi bronhii proeminente (Br) sunt însoţite de o venă pulmonară anormală (V). Lipsa structurilor capilare alveolare explică hipertensiunea pulmonară profundă la aceşti pacienţi. (mărire originală x10.) C, Imunohistochimia sechestrării pulmonare extralobare de la un nou-născut la termen demonstrează exprimarea proteinei C prosurfactant în epiteliu (celule cu colorare maro). Sechestrarea are aspectul histologic al plămânului primitiv în stadiul canalicular de dezvoltare, cu o abundenţă de mezenchim care separă structurile naştere ale spaţiului aerian (săgeată). (Micrografiile sunt făcute prin amabilitatea Dr. Susan Wert, Divizia de Biologie Pulmonară, Centrul Medical al Spitalului de Copii din Cincinnati şi a Dr. Gail Deutsch, Divizia de Patologie, Spitalul de Copii din Seattle.)

INTERACŢIUNI ŢESUTURILOR ŞI DEZVOLTAREA PLAMÂNĂ

Un principiu de bază al dezvoltării pulmonare este că necesită interacţiuni inductive între epiteliul endodermic şi mezenchimul mezodermic. Interacţiunile inductive reciproce implică semnalarea unui tip de celulă către un alt tip de celulă şi apoi răspunsul la semnalele trimise înapoi; ambele tipuri de celule sunt astfel semnalizate şi răspunzând reciproc. Acest lucru este evident mai ales în stadiile embrionare şi pseudoglandulare, unde s-a demonstrat în mod concludent că epiteliul pulmonar trebuie asociat cu mezenchimul pulmonar pentru a supravieţui25 şi ramificaţie.26 Factorii care conduc morfogeneza ramificată sunt difuzibili, deoarece ramurile epiteliului pulmonar embrionar atunci când sunt separate de mezenchimul pulmonar printr-un filtru celular-solubil, permite difuzarea acestor factori de contact direct, care împiedică difuzia acestor factori de contact direct. experimentele au arătat, de asemenea, că supravieţuirea mezenchimului pulmonar este dependentă de prezenţa epiteliului pulmonar, subliniind că inducerea este reciprocă. Soarta întregului endoderm respirator, de la trahee până la vârfurile mugurilor, nu este însă pe deplin angajată în stadiul embrionar. Experimentele de recombinare reciprocă au arătat că mezodermul pulmonar distal poate reprograma endodermul traheal pentru a se ramifica şi diferenţia ca plămânul28,29 şi că mezodermul traheal poate reprograma endodermul pulmonar pentru a se diferenţia ca şi traheea.30,31.

Sechestrarea bronhopulmonară poate reprezenta o manifestare intrigantă a interacţiunii aberante ale endodermesodermului pulmonar. Aceste mase de ţesut pulmonar anormal, care pot fi conţinute în plămân sau într-o locaţie extrapulmonară în abdomen, pot fi în comunicare directă cu structurile tractului gastrointestinal, sugerând inducerea ectopică a intestinului anterior embrionar. Aspectul histopatologic al acestor leziuni include componente celulare tipice ale parenchimului pulmonar împreună cu componente inflamatorii şi fibrotice (Fig. 2-2C).32

Funcţia pulmonară normală necesită alinierea precisă a epiteliului distal şi a sistemului vascular pentru a îndeplini

cerinţele respiratorii ale organismului în curs de dezvoltare. Anumite malformaţii congenitale letale ale plămânului, cum ar fi displazia capilară alveolară cu nealinierea venelor pulmonare (ACD/MPV), se datorează unei perturbări în relaţia dintre dezvoltarea vasculară şi a căilor respiratorii. ACD/MPV se caracterizează printr-o lipsă de capilare alveolare, mezenchim pulmonar îngroşat şi nealiniere a venelor pulmonare, care reflectă relaţia reciprocă necesară pentru dezvoltarea căilor respiratorii şi vasculare (vezi Fig. 2-2B). ACD/MPV este asociat cu mutaţii în factorul de transcripţie FOXF1, care este exprimat în mezenchimul pulmonar.33 Simplificarea alveolară a BPD este, de asemenea, însoţită de o relativă lipsă de capilare alveolare, care aminteşte de ACD/MPV Dovezi că factorul de creştere a endoteliului vascular A (VEGF-A), care este produs de celula epiveolară inversă defectul întăreşte şi mai mult conceptul de dezvoltare interdependentă a structurilor vasculare şi ale căilor respiratorii.34

REGLAREA MOLECULARĂ A DEZVOLTĂRII PULMONARE

Elucidarea factorilor care reglează creşterea şi dezvoltarea plămânilor a fost punctul central al unui efort intens de cercetare.34a Acest lucru provine nu numai din dorinţa de a înţelege baza stărilor patologice pulmonare prezente la naştere, ci şi din posibilitatea ca înţelegerea modului în care se dezvoltă plămânul va oferi o perspectivă asupra modului în care plămânul se repară după leziuni sau boli. Având în vedere precizia morfogenetică necesară pentru a genera un plămân care poate funcţiona eficient în schimbul de gaze, împreună cu faptul că plămânul conţine peste 40 de tipuri de celule diferenţiate1, nu este surprinzător că reglarea moleculară a dezvoltării plămânilor se dovedeşte a fi foarte complexă. Identificarea factorilor implicaţi oferă doar o parte a poveştii. De asemenea, trebuie luate în considerare când, unde, cât şi pentru cât timp sunt exprimaţi aceşti factori. Faptul că există diafonie între unele dintre căile identificate creşte semnificativ nivelul de complexitate.

MEDIATORII DIFUZIBILI A

DEZVOLTAREA PLAMÂNĂ

Factorii de creştere a fibroblastelor şi receptorii factorilor de creştere a fibroblastelor

Atât la oameni, cât şi la şoareci, familia factorului de creştere a fibroblastelor (FGF) cuprinde 22 de molecule înrudite structural35; dintre acestea, FGF1, 2, 7, 9, 10 şi 18 au fost localizate în plămânul în curs de dezvoltare. FGF-urile se leagă şi semnalizează prin receptori transmembranari de înaltă afinitate, dependenţi de ligand (receptori ai factorului de creştere a fibroblastelor [FGFR]) care conţin un domeniu tirozin kinazei intracelular. Există patru FGFR, toate fiind exprimate în plămân. Îmbinarea alternativă a ARN mesager are ca rezultat două izoforme fiecare pentru FGFR1, FGFR2 şi FGFR3 care au specificităţi distincte de ligand.36 Activarea FGFR este modulată de heparină sau sulfat de heparan.37

FGF1 şi FGF2 nu sunt critice pentru dezvoltarea plămânilor, deoarece deleţia unică a oricărei gene sau ablaţia dublă a ambelor nu are niciun efect asupra dezvoltării plămânilor. FGF10 este un candidat ideal pentru mediarea interacţiunilor tisulare din plămân, deoarece este exprimat în mezenchim, în timp ce receptorul său primar, FGFR2b, este exprimat de celulele epiteliale. Ablaţia fie a FGF1033, fie a FGFR2b39 are ca rezultat o ageneză pulmonară completă caudal la trahee. Baza acestui fenotip provine din capacitatea FGF10 de a induce înmugurirea epiteliului pulmonar prin chemoatractie40,41; în absenţa FGF10, mugurii primari nu se pot forma. FGF10 afectează expresia multor gene ţintă în epiteliul pulmonar timpuriu,42 inclusiv alte molecule de semnalizare importante, cum ar fi proteina morfogenetică osoasă 4 (BMP4)40 şi membrii familiei Notch.43

Ca şi FGF10, FGF9 acţionează ca un mediator al interacţiunilor tisulare reciproce, deoarece este exprimat în epiteliu şi mezoteliu, în timp ce receptorul său (FGFR2c) se găseşte în mezenchim. FGF9 controlează dimensiunea mezenchimului pulmonar prin reglarea proliferării celulare.44 Observaţia că cantitatea de mezenchim disponibil pare să controleze ramificarea plămânilor25 este în concordanţă cu constatarea că plămânii şoarecilor Fgf9-null sunt sever hipoplazici, cu cantităţi scăzute de mezenchim şi expresie redusă a Fgf10.45 care rezultă din proliferarea celulară redusă în timpul etapei saculare46 sugerează un rol

pentru FGF18 în dezvoltarea tardivă a plămânilor. S-a demonstrat că FGF7 stimulează proliferarea celulelor epiteliale pulmonare47, precum şi expresia genei proteinei surfactantului şi sinteza fosfolipidelor surfactantului în celulele de tip II.48,49 Supraexprimarea transgenică a Fgf7 în epiteliul pulmonar în curs de dezvoltare are ca rezultat leziuni asemănătoare malformaţiilor adenomatoide chistice congenitale50; Cu toate acestea, examinarea malformaţiilor adenomatoide chistice congenitale umane arată că expresia FGF7 este de fapt scăzută şi expresia FGF10 este neschimbată. necesar şi în timpul alveologezei, deoarece şoarecii cu deleţii atât ale Fgfr3, cât şi ale Fgfr4 nu reuşesc să formeze alveole normale.54

Proteinele Sprouty (SPRY), care antagonizează semnalizarea FGFR, modulează efectele FGF în plămânul în curs de dezvoltare. Deşi ştergerea unică a Spry2 sau Spry4 nu are niciun efect asupra dezvoltării plămânilor, şoarecii nul pentru ambele gene au defecte în mai multe organe, inclusiv în plămân.55

Acid retinoic

Acidul retinoic (RA), derivatul activ al vitaminei A, este esenţial pentru dezvoltarea normală a multor ţesuturi, inclusiv a plămânilor. Deficienţa de vitamina A maternă are ca rezultat fenotipuri respiratorii severe la descendenţi, inclusiv fistula traheoesofagiană, hipoplazia pulmonară şi agenezia pulmonară.56 Semnalele RA prin receptorii nucleari RAR şi RXR, ambii având izoformele a, Ş şi y şi acestea sunt exprimate în plămân de la începutul dezvoltării. Şoarecii cu deleţii duble ale Rara/Rarb sau Rara/Rxrb prezintă aceleaşi anomalii pulmonare ca cele observate la embrionii cu deficit de vitamina A.57 Mecanismul prin care RA controlează morfogeneza pulmonară nu este complet rezolvat. Datele din intestinele precoce embrionare cultivate sugerează că RA permite activarea semnalizării fără aripi (Wnt) prin inhibarea Dickkopf1 (DKK1); aceasta afectează expresia FGF10 în mezoderm, precum şi menţinerea destinului celulelor progenitoare pulmonare.58 RA afectează în continuare inducerea mugurilor pulmonari prin inhibarea activităţii factorului de creştere transformator-^ (TGF-Ş) în câmpul pulmonar prospectiv, care, la rândul său, permite exprimarea FGF10.59

RA îmbunătăţeşte, de asemenea, formarea de alveole perinatale la rozătoare60, ceea ce a condus la utilizarea sa clinică pentru prevenirea BPD.61 Efectul este modest, dar semnificativ; aproximativ 15 sugari trebuie trataţi pentru a preveni un caz de BPD.62 Mecanismul nu este înţeles în detaliu, dar este probabil legat de menţinerea alveolarizării după naşterea prematură, reducând potenţialul de simplificare alveolară.

Ariciul Sonic

Calea de semnalizare a ariciului joacă un rol important în dezvoltarea mai multor organe.63 Ariciul sonic (SHH) este foarte exprimat în epiteliul pulmonar în curs de dezvoltare,64 iar receptorul său primar, patched 1 (PTCH1), se găseşte în celulele mezenchimale65, sugerând că SHH face parte dintr-un epiteliu-mezenchimal inductiv. Shh este iniţial exprimat în epiteliu, dar devine limitat la subseturi de celule începând cu ziua E16.5.66 Şoarecii Shh-null

formează plămâni, ceea ce indică faptul că Shh nu este necesar pentru specificarea plămânilor şi inducerea mugurilor; totuşi, aceşti plămâni sunt sever hipoplazici67, sugerând că Shh este implicat în reglarea morfogenezei ramificate. Deleţia Shh afectează profund creşterea şi modelarea plămânilor, dar specificarea tipurilor de celule epiteliale pare a fi neafectată.68 Deoarece Shh serveşte ca factor de supravieţuire pentru celulele mezenchimale pulmonare,69 hipoplazia pulmonară observată la embrionii Shh-nuli se poate datora unei scăderi a masei mezenchimale. Shh este, de asemenea, un regulator negativ al Fgf10, iar embrionii Shh-nuli prezintă o expresie extinsă a Fgf10.68 Un sindrom clinic cu un fenotip respirator care este în concordanţă cu perturbarea semnalizării SHH este Smith-Lemli-Opitz. care este implicat în sinteza colesterolului71; modificarea colesterolului SHH este necesară pentru o semnalizare eficientă.72,73

Nivelurile SHH sunt modulate prin legarea sa de PTCH1.73 În absenţa ligandului, PTCH1 reprimă Smoothened (SMO) şi previne activarea căii de semnalizare a ariciului. SHH reglează, de asemenea, expresia PTCH1, şi orice PTCH1 în exces faţă de cel implicat în controlul semnalizării leagă SHH şi îl sechestrează, creând o buclă de feedback negativ care îi limitează răspândirea. O altă moleculă care reglează nivelurile de SHH este proteina care interacţionează cu ariciul (HHIP), o proteină legată de membrană care leagă toate proteinele ariciului de mamifere şi, ca şi PTCH1, este reglată în sus ca răspuns la SHH.

Transformarea factorului de creştere-^ Superfamilie

Superfamilia TGF-Ş cuprinde activine, inhibine, BMP, substanţa inhibatoare mulleriană şi TGF-Ş1, 2 şi 3. Tratamentul TGF-Ş1 al explantelor pulmonare embrionare cultivate76 sau expresia greşită a TGF-Ş1 ţintit plămânului in vivo77 inhibă sever morfogeneza ramificată. Acest lucru se datorează probabil capacităţii TGF-Ş1 de a inhiba expresia FGF10.59 TGF-Ş1 semnalează printr-un complex heteromeric de receptori de tip I (TGF-ŞrI) şi tip II (TGF-ŞrII) şi îşi exercită efectele asupra genelor ţintă din aval prin intermediul familiei de proteine Smad.78 Inhibarea culturii pulmonare TGF-II creşte ramificare,79 la fel ca şi atenuarea SMAD2/3,80 subliniind natura inhibitorie a TGF-Ş1 asupra morfogenezei pulmonare. Şoarecii TgfW-null nu prezintă fenotip pulmonar aparent, deşi trebuie remarcat că 50% dintre aceşti şoareci mor pe E10.5, imediat după debutul dezvoltării pulmonare.81 Majoritatea şoarecilor Tgfb2-null mor cu puţin timp înainte sau în timpul naşterii cu o gamă largă de defecte de dezvoltare. Plămânii nou-născuţilor au căile respiratorii conducătoare dilatate şi bronhiolele terminale şi respiratorii prăbuşite.82 Deleţia Tgfb3 are ca rezultat dezvoltarea şi diferenţierea întârziată a epiteliului pulmonar, mezenchimului şi vascularizaţiei.83 Faptul că TGF-Ş3 pare să promoveze morfogeneza contrastează cu funcţia inhibitorie a acestor ligamente a TGF1, ceea ce sugerează dezvoltarea distinctă a acestor ligamente.

Dintre cele patru BMP exprimate în plămânul în curs de dezvoltare (BMP3, 4, 5 şi 7), BMP4 a fost punctul central al celor mai multe studii. Bmp4 este exprimat în mezenchimul ventral anterior înainte de inducerea mugurilor pulmonari şi apoi este exprimat în epiteliul distal şi mezenchimul proximal după formarea plămânului. La şoarece, expresia epitelială scade în epiteliul distal înainte de naştere, dar începe în endoteliul capilar. Expresia Bmp4 este

reglată în sus de Fgfs în epiteliu şi de Shh în mezenchim. Deleţia specifică a Bmp4 sau a receptorului BMP 1a (Bmpr1a) din epiteliul pulmonar distal are ca rezultat o proliferare redusă, creşterea apoptozei şi morfogeneză chistică.84 Deleţia endodermică timpurie atât a Bmpr1a, cât şi a Bmpr1b are ca rezultat reducerea ventrală a Nkx2.1 expresiei, care este înlocuită expresia modelului Sox28 extins de aceste date. în care BMP4 promovează proliferarea şi supravieţuirea celulelor progenitoare pulmonare nediferenţiate.

Wnts şi Ş-Catenin

Membrii familiei Wnt de glicoproteine secretate sunt implicaţi critic în determinarea soartei celulelor, proliferarea, supravieţuirea şi motilitatea în organogeneză.86 Liganzii Wnt îşi leagă receptorii pentru a activa o cale care stabilizează în cele din urmă Ş-catenina, care apoi interacţionează cu factorul nuclear T/factorul de amplificare limfoid (TCF-LEF) pentru a modula transcripţia genelor ţintă a factorilor de transcripţie Wnt187. 2, 2b, 5a, 7b şi 11 sunt exprimate în plămân. Secreţia lor este mediată de proteina transmembranară Wntless (WLS); ştergerea WLS din endodermul pulmonar perturbă morfogeneza ramificată şi diferenţierea endotelială pulmonară.88 Semnalizarea Wnt canonică joacă un rol critic în dezvoltarea plămânilor, deoarece ştergerea endodermică a Ş-cateninei abrogă specificaţia progenitorilor pulmonari şi duce la agenezia pulmonară completă.89 Liganzii sunt probabil responsabili pentru degenitorul lor pulmonar. fenocopiază exact pierderea endodermică a Ş-cateninei.90 Modelarea căilor respiratorii proximal-distale şi diferenţierea celulelor epiteliale sunt perturbate atunci când semnalizarea Wnt este inhibată după specificarea progenitoarelor pulmonare, fie prin deleţia epitelială ţintită a Ş-cateninei91, fie prin exprimarea greşită a antagonistului Wnt, în plus faţă de antagonistul său pulmonar. Wnt2 activează, de asemenea, o reţea de semnalizare necesară pentru diferenţierea muşchilor netezi.93 Inactivarea Wnt5a are ca rezultat o trahee scurtată, căile respiratorii distale dilatate şi maturarea pulmonară întârziată.94 Şoarecii nul pentru Wnt7b mor la naştere din cauza insuficienţei respiratorii. Proliferarea timpurie este redusă

în ambele compartimente ale ţesutului epitelial şi mezenchimal, ducând la hipoplazie pulmonară, deşi specificaţia destinului celulei şi arhitectura generală a ţesutului sunt neschimbate.95 Activarea constitutivă a semnalizării Wnt în epiteliul pulmonar în curs de dezvoltare cu Ş-catenina hiperactivă are ca rezultat plămâni care nu au tipuri de celule complet diferenţiate şi conţin în schimb mai multe tipuri de celule secretori intestinale şi non-pulmonare. Semnalizarea Wnt trebuie să fie strâns reglată pentru a asigura morfogeneza şi diferenţierea plămânilor normale.

Factorul de creştere derivat din trombocite

Familia factorului de creştere derivat din trombocite (PDGF) constă din cinci dimeri diferiţi legaţi de disulfură, formaţi din patru lanţuri polipeptidice diferite codificate de patru gene diferite. PDGF-A, care homodimerizează cu el însuşi sau heterodimerizează cu PDGF-B, joacă un rol important în dezvoltarea plămânilor. PDGF-A este exprimat în epiteliul pulmonar distal, în timp ce receptorul său, PDGFRA, este exprimat în celulele mezenchimale din apropiere, ceea ce indică o buclă de semnalizare paracrină între epiteliu şi mezenchim.

Deleţia PDGF-A are ca rezultat oprirea formării alveolei şi moartea postnatală.97 Plămânilor le lipsesc miofibroblastele alveolare diferenţiate care produc elastina, care este esenţială pentru formarea alveolei.

Factorul de creştere a endoteliului vascular

VEGF-A, C şi D sunt toate găsite în plămân. Expresia temporală şi spaţială a VEGF-A în timpul dezvoltării pulmonare implică un rol central în maturizarea şi organizarea reţelei vasculare pulmonare. VEGF-A este exprimat în compartimentele epiteliale şi mezenchimale în timpul etapelor embrionare şi pseudoglandulare, devenind mai restrâns la epiteliu pe măsură ce dezvoltarea progresează în stadiul canalicular. concentraţiile tisulare de Vegf-a pentru a afecta dezvoltarea vasculară adecvată şi structurile distale ale căilor respiratorii. Expresia crescută a Vegf164 în epiteliul distal perturbă asamblarea plexului vascular şi opreşte ramificarea căilor respiratorii fără a afecta proliferarea sau supravieţuirea celulelor endoteliale, ceea ce indică faptul că diafonia dintre epiteliul în curs de dezvoltare şi sistemul vascular este necesară pentru morfogeneza normală. Expresia VEGF-A este controlată de mai mulţi mediatori, cum ar fi FGF şi SHH.102

Glucocorticoizi

Glucocorticoizii exercită efecte puternice asupra unei varietăţi de ţesuturi diferite, cu o temă comună că induc apariţia precoce a evenimentelor normale de dezvoltare. Efectele glucocorticoizilor asupra funcţiei pulmonare au constituit un subiect de interes intens de la observarea că dexametazona accelerează maturarea pulmonară la mieii prematuri.103 Receptorii glucocorticoizilor sunt prezenţi pe epiteliul pulmonar în curs de dezvoltare pe măsură ce ramificarea căilor respiratorii progresează în stadiul pseudoglandular al dezvoltării pulmonare. Expresia epitelială persistă în stadiile saculare şi alveolare, însoţită de debutul exprimării în compartimentul mezenchimal.104 Glucocorticoizii exogeni stimulează maturarea morfologică şi multe aspecte ale biosintezei fosfolipidelor surfactantului.105 Perturbarea ţintită a receptorului respirator mic şi glucocorticoidului precoce duce la glucocorticoizii. moartea106; plămânii acestor animale sunt atelectatici cu alveolarizare tocită. Deşi numărul de celule de tip II este crescut cu 30%, expresia relativă a Sp-a şi Sp-c este scăzută cu 50%. Numărul de celule de tip I este scăzut cu 50%, la fel ca şi markerii de celule de tip I T1a şi acvaporina-5, ceea ce sugerează că glucocorticoizii facilitează diferenţierea celulelor de tip II în celule de tip I.107 În mod oarecum paradoxal, totuşi, şoarecii nul pentru hormonul de eliberare a corticotropinei prezintă deficite în formarea spaţiului septal şi nu au deficit de sping, dar nu au conţinut de sping şi sping. în biosinteza fosfolipidelor surfactantului.108

Având în vedere distribuţia largă a receptorilor de glucocorticoizi pulmonari în plămânul în curs de dezvoltare, nu este surprinzător faptul că efectele terapeutice ale tratamentului cu glucocorticoizi sunt complexe. Experienţa clinică sugerează că glucocorticoizii au efecte biologice contrastante, în funcţie de faptul dacă tratamentul este direcţionat către plămânul fetal sau către plămânul neonatal prematur. Femeile aflate în travaliu prematur sunt tratate în mod obişnuit cu glucocorticoizi pentru a reduce incidenţa şi severitatea RDS

neonatal.109 Tratamentul prenatal cu steroizi accelerează maturarea plămânului fetal prin inducerea subțierii mezenchimale și îmbunătățirea funcției pulmonare, probabil prin stimularea producției de surfactant. Studiile morfometrice la ovine sugerează că tratamentul prenatal cu steroizi poate induce, de asemenea, o oarecare tocire a alveolarizării.110 Tratamentul cu glucocorticoizi a fost, de asemenea, utilizat pentru a trata sugarii prematuri care se confruntă cu BPD severă. Deși studiile timpurii și rapoartele anecdotice au sugerat că tratamentul cu steroizi ar putea inversa fibroza și cicatrizarea asociate cu BPD și ar putea îmbunătăți semnificativ mecanica pulmonară111, studiile ulterioare nu au demonstrat nicio îmbunătățire clară a rezultatului pulmonar pe termen lung și risc crescut de afectare a dezvoltării neuronale.112

REGULAMENTUL TRANSCRIPȚIONAL AL

DEZVOLTAREA PLAMÂNĂ

Moleculele difuzabile care mediază interacțiunile tisulare în plămânul în curs de dezvoltare inițiază cascade de semnalizare care duc la modificări ale expresiei genelor. Diversitatea tipurilor de celule găsite în plămâni, care toate se diferențiază sub control spațial și temporal strâns, face ca reglarea expresiei genelor de către factorii de transcripție din plămânul în curs de dezvoltare să fie extrem de complexă. Deși nu au fost încă găsiți factori de transcripție specifici plămânilor, cercetările din ultimul deceniu au identificat mai mulți factori de transcripție, în plus față de cei descriși mai devreme, care sunt cruciali pentru dezvoltarea normală a plămânilor.

NKX2-1

NKX2-1 (cunoscut și ca „factor de transcripție tiroidian 1" [TTF1]) se găsește în regiunea respiratorie prezumtivă a epiteliului endodermic din intestin anterior înainte de inducerea mugurilor pulmonari. NKX2-1 este exprimat în creier anterior, tiroida și plămân, unde interacționează cu mai mulți parteneri pentru a influența mai multe aspecte cheie ale dezvoltării.113 Șoarecii nul pentru Nkx2-1 dezvoltă fistule traheoesofagiene, cu bronhiile principale care se conectează la plămânii hipoplazici, chistici. Nkx2-1-plamâni nuli, markeri ai epiteliului distal

diferențierea, inclusiv proteinele surfactante, lipsesc complet. Haploinsuficiența pentru gena NKX2-1 la om duce la sindromul creier-plămân-tiroidă, care este caracterizat prin coree ereditară benignă, boli respiratorii și hipotiroidism congenital.115-118 Fenotipurile respiratorii includ RDS la naștere, precum și infecții pulmonare recurente și boli pulmonare interstițiale ale copilăriei. Controlul exprimării NKX2-1 în dezvoltarea plămânilor nu este pe deplin înțeles.

Genele GLI

Trei gene GLI (1, 2 și 3) codifică factorii de transcripție degete de zinc care sunt principalii efectori ai semnalizării ariciului. Toate cele trei gene Gli sunt exprimate în domenii distincte, dar care se suprapun în mezenchimul pulmonar, expresia fiind cea mai mare în vârfurile

distale.119,120 Analiza şoarecilor mutanţi compuşi a demonstrat complexitatea modului în care genele Gli afectează dezvoltarea plămânilor. Embrionii care exprimă diferite combinaţii de gene Gli prezintă o serie de defecte pulmonare, dintre care cea mai frapantă este absenţa plămânilor, a traheei şi a esofagului la mutanţii compusi Gli2-/-, Gli3'f'.121 Prezenţa unei singure alele Gli3 (Gli2-/-, Gli3+/-) este suficientă pentru a permite formarea de plămâni hipoplazici, în care plămânii stângi şi plămânii drept nu sunt separate. fistule traheoesofagiene. Fenotipul observat la embrionii dublu nul Gli2/Gli3 este mai sever decât cel observat la animalele Shh-null; acest lucru sugerează că genele GLI se pot afla în aval, în alte căi de semnalizare decât SHH, sau că celelalte proteine arici (indiene şi deşert) pot fi active în plămân. Mutaţiile genei umane GLI3 provoacă sindroamele Pallister-Hall şi Greig, care afectează dezvoltarea mai multor sisteme de organe, inclusiv plămânul.122

Familia FOX

Familia FOX de factori de transcripţie conţine mai mult de 50 de membri, toţi aceştia împărtăşind un domeniu de legare a ADN-ului cu helix înaripat. FOXA1 şi FOXA2 sunt proteine strâns înrudite care se găsesc în endodermul intestinului anterior şi derivaţii săi. Modelele lor de expresie spaţială şi temporală sunt similare în plămân. Şoarecii lipsiţi de Foxa2 nu formează endoderm şi, prin urmare, nu pot forma plămâni123; Ştergerea ţintită a Foxa2 în celulele epiteliale pulmonare demonstrează, totuşi, că este necesară pentru alveolarizare şi diferenţierea celulelor epiteliale.124 Ştergerea Foxal la şoareci întârzie unele aspecte ale saculării şi alveolarizării prenatal şi perinatal, dar aceste diferenţe se normalizează la vârsta de 2 săptămâni, sugerând o compensare prin Foxa2. Deleţia ambelor gene inhibă proliferarea celulară, morfogeneza ramificată şi diferenţierea celulelor epiteliale,126 indicând faptul că FOXA1/2 joacă un rol central în dezvoltarea plămânilor.

Foxa1 este exprimată în mezenchimul pulmonar şi controlează genele implicate în interacţiunile epitelial-mezenchimale, deoarece o haploinsuficienţă are ca rezultat ramificare, lobaţie şi diferenţiere epitelială defectuoasă în plămânul de şoarece.127 La om, mutaţiile FOXF1 sunt asociate cu ACD/MPV. deleţia Foxjl determină situs inversus, pierderea cililor mobili în celulele epiteliale ale căilor respiratorii, sinuzită şi bronşiectazie.128 Deşi aceste caracteristici sunt asociate cu sindromul Kartagen la om, nu există mutaţii în FOXJ1.

2 • Creşterea şi dezvoltarea pulmonară 29 au fost direct legate de această tulburare. FOXP1 şi FOXP2, care sunt represori transcripţionali cunoscuţi, sunt exprimate în epiteliul pulmonar; ambele gene sunt exprimate distal, dar numai FOXP1 este exprimată proximal. Şoarecii Foxp2-/- prezintă o alveolarizare afectată, un efect exacerbat la şoarecii mutanţi Foxp2-/-, Foxp1+/~, care au plămâni hipoplazici şi mor la naştere. Foxp1 acţionează în cooperare cu Foxp4 pentru a restricţiona specificaţia celulelor caliciforme, reglând astfel echilibrul tipurilor de celule din epiteliul căilor respiratorii.129

GATA6

GATA6, un factor de transcripţie deget de zinc care este necesar pentru diferenţierea endodermului visceral,130 este singurul membru al familiei GATA exprimat în epiteliul distal al plămânului în curs de dezvoltare. Şoarecii care poartă o proteină de fuziune Gata6/engrailed dominant-negativă sub controlul promotorului Sftpc prezintă un număr redus de tubuli ai căilor respiratorii proximale. Diferenţierea celulelor epiteliale pulmonare este de asemenea afectată, aceşti şoareci lipsind complet de celule alveolare de tip I detectabile.131 Pierderea Gata6 în epiteliul pulmonar determină o pierdere a diferenţierii şi apariţia precoce a celulelor stem bronhioalveolare care este rezultatul semnalizării Wnt crescute. din SP-A, B şi C.113

Familia SOX

Membrii familiei SOX de factori de transcripţie funcţionează ca regulatori cheie ai soartei şi diferenţierii celulelor. Dintre cele 20 de proteine SOX cunoscute, SOX2, 4, 9, 11 şi 17 se găsesc în plămânul în curs de dezvoltare. Sox2 este foarte exprimat în epiteliul neramificat, dar reprimat de Fgf10 în celulele epiteliale care invadează în mod activ mezenchimul înconjurător,133 sugerând că este necesară tăcere Sox2 pentru ca epiteliul să se ramifice. Reprimarea lui Sox2 de către Fgf10 poate fi mediată de semnalizarea BMP.85 Supraexpresia Sox2 în celulele epiteliale pulmonare inhibă ramificarea plămânilor forţând celulele să se angajeze prematur într-un program de diferenţiere, făcând astfel celulele incompetente să răspundă la semnalele de ramificare.134 hipoplazie.135 Expresia Sox17 în plămân este dinamică, fiind detectată mai întâi în mezenchim în stadiul embrionar, apoi în epiteliul conducător al căilor aeriene în stadiul canalicular. Deoarece expresia sa greşită în epiteliul distal perturbă ramificarea şi provoacă expresia ectopică a markerilor căilor respiratorii proximale, se crede că Sox17 joacă un rol cheie în specificarea diferenţierii celulelor epiteliale ale căilor respiratorii.136

REGLAREA GENELOR POSTTRASCRIPŢIONALE ÎN DEZVOLTAREA PLAMÂNĂ

Micro-ARN-urile (miARN-urile) sunt molecule mici de ARN necodante care modulează procesele fiziologice şi patologice prin inhibarea expresiei genelor prin reprimarea translaţiei ARN sau degradarea ARN-ului mesager. MiARN-urile maturi funcţional sunt generate printr-o serie de etape de scindare a ribonucleazei III. Enzimele cheie în biogeneza miARN includ DROSHA, care scindează miARN primari în miARN precursori din nucleu şi DICER1, care scindează miARN precursori la forma matură din citoplasmă. MiARN-urile mature sunt încorporate în complexul mare de tăcere indus de ARN multiproteic, care reprimă translaţia ARN sau induce degradarea ARN mesager. miARN-urile reglează procesele biologice cheie importante în dezvoltarea plămânilor, inclusiv proliferarea celulară, apoptoza şi diferenţierea. Profilul miARN dezvăluie că plămânul are un profil specific de expresie a miARN care este conservat între specii (inclusiv şoarece şi om) şi reglementat specific stadiului de dezvoltare, sexului şi tipului de celule.137-140 miARN-urile au un rol critic în controlul organogenezei. Studiile privind pierderea şi câştigul funcţiei, precum şi diferitele profiluri de expresie între pacienţi sau modele animale cu boli pulmonare şi controale normale, implică miARN-urile în patogeneza multor boli pulmonare, inclusiv boala pulmonară obstructivă cronică, cancerul pulmonar, boala inflamatorie pulmonară, fibroza pulmonară idiopatică, astmul şi fibroza

chistică (pentru recenzii, referire la fibroza chistică141441). În plus, studiile în sistemele model au identificat un rol critic pentru reglarea mediată de miARN în dezvoltarea plămânilor. Inactivarea Dicer1, o enzimă cheie în biogeneza miARN, ţintită către epiteliul pulmonar în curs de dezvoltare are ca rezultat moartea neonatală din cauza morfogenezei de ramificare a căilor respiratorii oprite, moartea celulară crescută şi expresia alterată a moleculelor de semnalizare epitelial-mezenchimale critice. proliferarea, diferenţierea şi polaritatea apical-bazală a celulelor progenitoare pulmonare, 146 clusterul miR17-92 care este necesar pentru creşterea plămânilor, precum şi pentru promovarea proliferării şi inhibarea diferenţierii celulelor progenitoare epiteliale pulmonare, 147.148 miR127, care reglează dimensiunea şi numărul mugurilor terminali, 149 şi miR230, care au efect opus miR230 şi vascular asupra miR2301 morfogeneza.137 Descoperirea recentă a mutaţiilor DICER1 heterozigote cu pierdere a funcţiei liniei germinale în blastomul pleuropulmonar familial (PPB), o tumoare pulmonară pediatrică rară care apare adesea în timpul dezvoltării pulmonare, furnizează dovezi că calea DICER1 /miRNA controlează dezvoltarea plămânului uman şi suprimă tumorigeneză.150 pierderea unei alele DICER1 este compatibilă cu dezvoltarea normală şi insuficientă pentru formarea tumorii. PPB este compus atât din celule epiteliale, cât şi din celule mezenchimale.151,152 La un subgrup de pacienţi, creşterea excesivă a celulelor mezenchimale are ca rezultat un sarcom care este asociat cu un prognostic mai prost. Interesant, s-a descoperit că proteina DICER1 se pierde în componenta tumorii epiteliale, dar este reţinută în celulele mezenchimale prin imunohistochimie, sugerând că pierderea DICER1 în mod specific în epiteliul pulmonar promovează formarea PPB. 2-3). Deoarece PPB apare adesea în cadrul unui sindrom de predispoziţie tumorală moştenită, caracterizat prin incidenţa crescută a altor neoplasme, inclusiv nefromul chistic, tumora stromală a cordonului sexual ovarian, rabdomiosarcomul embrionar şi guşa multinodulară, funcţiile căii DICER1/miRNA care controlează, de asemenea, alte organe operative în dezvoltarea plămânilor sunt probabil şi ele.

Puncte cheie

Epiteliul pulmonar începe ca doi muguri din endodermul intestinului anterior. Morfogeneza ramificată ulterioară şi alveolarizarea conduce la un organ matur care conţine peste 300 de milioane de alveole.

Vasculatura pulmonară se dezvoltă în paralel cu epiteliul ramificat.

Dezvoltarea pulmonară necesită interacţiuni reciproce între epiteliu şi mezenchim derivat din mezodermul splanhnic.

Interacţiunile tisulare sunt mediate de o serie de molecule de semnalizare difuzabile. Variaţiile în expresia temporală şi spaţială a acestor mediatori adaugă complexitate acestor interacţiuni.

Diverse clase de factori de transcripţie care se află în aval de mediatorii difuzibili reglează în continuare morfogeneza şi efectuează diferenţierea tipurilor individuale de celule.

Plămân uman neonatal PPB uman PPB uman, T1a

E18.5 plămân de şoarece cu deficit de Dicerl plămân de şoarece cu deficit de Dicerl, T1 a

Figura 2-3 Plămânii de şoarece cu pierdere Dicerl imită blastomul pleuropulmonar (PPB) la nou-născuţi. PPB uman (B şi C), plămânul neonatal normal adiacent (A), plămânii

embrionari de şoarece cu deficit de Dicer1 în ziua 18,5 (E şi F) şi plămânii normali de la colegii cu competenţă Dicer1 (D) au fost comparaţi prin colorarea cu hematoxilină şi eozină. Secţiunile pulmonare murine cu deficit de PPB şi Dicer1 au fost, de asemenea, imunocolorate pentru markerul de celule de tip I, T1a (C şi F), pentru a determina fenotipul celulelor epiteliale care căptuşesc chisturile. A şi D, plămânul uman neonatal adiacent tumorii prezintă caracteristici morfologice normale pentru stadiul alveolar al dezvoltării pulmonare, iar plămânul de şoarece prezintă caracteristici morfologice tipice stadiului sacular de dezvoltare. B, PPB de tip I în stadiu incipient este caracterizată prin chisturi căptuşite cu epiteliu, cu septuri intermediare care conţin celule mezenchimale. E, Plămânii de şoarece cu deficit de Dicer1 au caracteristici morfologice similare cu cele ale PPB uman, inclusiv chisturi căptuşite cu epiteliu separate de septuri care conţin celule mezenchimale. Multe dintre celulele epiteliale care căptuşesc chisturile PPB au un fenotip de celule de tip I, determinat de expresia T1a (C). În mod similar, celulele epiteliale cu deficit de Dicer1 care căptuşesc chisturile din modelul murin exprimă, de asemenea, T1a (F). (A şi B, mărire originală x4; C, mărire originală x20; D şi E, mărire originală x10; F, mărire originală x40.)

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Domyan ET, Sun X: Modelarea şi plasticitatea în dezvoltarea liniei respiratorii. Dev Dyn 240:477-485, 2010.

Maeda Y, Dave V, Whitsett JA: Controlul transcripţional al morfogenezei pulmonare. Physiol Rev 87:219-244, 2007.

Metzger RJ, Klein OD, Martin GR şi colab.: Programul de ramificare a dezvoltării pulmonare la şoarece. Nature 453:745-750, 2008.

Morrisey EE, Hogan BLM: Pregătirea pentru prima respiraţie: mecanisme genetice şi celulare în dezvoltarea plămânilor. Dev Cell 18:8-23, 2010.

Warburton D, El-Hashash A, Carraro G, et al: Lung organogenesis. Curr Top Dev Biol 90:73-158, 2010.

Referinţe

Crapo JD, Barry BE, Gehr P şi colab.: Numărul de celule şi caracteristicile celulare ale plămânului uman normal. Am Rev Respir Dis 125:332-337, 1982.

Shannon JM, Hyatt BA: Interacţiuni epitelial-mezenchimale în plămânul în curs de dezvoltare. Annu Rev Physiol 66:625-645, 2004.

Kimura J, Deutsch GH: Mecanisme cheie ale dezvoltării pulmonare timpurii. Pediatr Dev Pathol 10:335-347, 2007.

Cardoso WV, Kotton DN: Specificaţia şi modelarea sistemului respirator. În StemBook, Cambridge, MA, 2008, Institutul de celule stem Harvard. Disponibil la: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/ NBK2 7021/>.

Morrisey EE, Hogan BL: Pregătirea pentru prima respiraţie: mecanisme genetice şi celulare în dezvoltarea plămânilor. Dev Cell 18:8-23, 2010.

Warburton D, El-Hashash A, Carraro G, et al: Lung organogenesis. Curr Top Dev Biol 90:73-158, 2010.

Metzger RJ, Klein OD, Martin GR şi colab.: Programul de ramificare a dezvoltării pulmonare la şoarece. Nature 453:745-750, 2008.

Kalina M, Mason RJ, Shannon JM: Proteina C surfactantului este exprimată în celulele alveolare de tip II, dar nu şi în celulele Clara ale plămânului de şobolan. Am J Respir Cell Mol Biol 6:595-600, 1992.

Gebb SA, Shannon JM: Interacţiunile tisulare mediază evenimentele timpurii în vasculogeneza pulmonară. Dev Dyn 217:159-169, 2000.

Oliver G, Alitalo K: Vasculatura limfatică: progrese recente şi paradigme. Annu Rev Cell Dev Biol 21:457-483, 2005.

Schellhase DE, Emrie PA, Fisher JH, et al: Ontogeny of surfactant apoproteins in the rat. Ped Res 26:167-174, 1989.

Persson A, Chang D, Rust K şi colab: Purificarea şi caracterizarea biochimică a CP4 (SP-D), o proteină asociată surfactantului colagen. Biochem 28:6361-6367, 1989.

King RJ, Ruch J, Gikas EG, şi colab: Aspectul paoproteinelor de surfactant pulmonar în lichidul amniotic uman. J Appl Physiol 39:735741, 1975.

Bourbon JR, Rieutort M, Engle MJ şi colab.: Utilizarea glicogenului pentru sinteza fosfolipidelor în plămânul fetal de şobolan. Biochim Biophys Acta 712:382-389, 1982.

Sauve RS, Robertson C, Etches P, şi colab.: Înainte de viabilitate: un studiu bazat pe criterii geografice a sugarilor care cântăresc 500 de grame sau mai puţin la naştere. Pediatrie 101:438-445, 1998.

Costeloe K, Hennessy E, Gibson AT, şi colab: Studiul EPICure: rezultate la externarea din spital pentru sugarii născuţi la pragul viabilităţii. Pediatrie 106:659-671, 2000.

Vohr BR, Wright LL, Poole WK, şi colab.: Rezultatele neurodevelopmental ale sugarilor cu greutate extrem de mică la naştere <32 de săptămâni de gestaţie între 1993 şi 1998. Pediatrics 116:635-643, 2005.

Lin S, Na CL, Akinbi HT şi colab.: şoarecii surfactant proteina B (SP-B) -/- sunt salvaţi prin restabilirea expresiei SP-B în celulele alveolare de tip II, dar nu şi celulele Clara. J Biol Chem 2 74:19168-19174, 1999.

Cameron HS, Somaschini M, Carrera P şi colab: O mutaţie comună în gena proteinei C surfactantului asociată cu boala pulmonară. J Pediatr 146:3 70-3 75, 2005.

Shulenin S, Nogee LM, Annilo T şi colab.: Mutaţii ale genei ABCA3 la nou-născuţii cu deficit de surfactant fatal. N Engl J Med 350:12961303, 2004.

Stone KC, Mercer RR, Gehr P şi colab: Relaţii alometrice ale numărului de celule şi mărimii în plămânul mamiferelor. Am J Respir Cell Mol Biol 6:225-243, 1992.

21a. Madurga A, Mizikova I, Ruiz-Camp J, Morty RE: Progrese recente în dezvoltarea tardivă a plămânilor şi patogeneza displaziei bronhopulmonare. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 305:L893-L905, 2013.

Jobe AH, Bancalari E: Displazia bronhopulmonară. Am J Respir Crit Care Med 163:1723-1729, 2001.

Jobe AH: Noua displazie bronhopulmonară. Curr Opin Pediatr 23:167-172, 2011.

Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP şi colab: Rezultatele clinice ale sugarilor la termen scurt. Pediatrie 114:372-376, 2004.

Masters JRW: Interacţiunea epitelial-mezenchimală în timpul dezvoltării pulmonare: efectul masei mezenchimale. Dev Biol 51:98-108, 1976.

Rudnick D: Capacităţi de dezvoltare ale plămânului de pui în grefele corioalantoice. J Exp Zool 66:125-154, 1933.

Taderera JT: Controlul diferenţierii pulmonare in vitro. Dev Biol 16:489-512, 1967.

Alescio T, Cassini A: Inducerea in vitro a mugurilor traheali prin mezenchimul pulmonar grefat pe epiteliul traheal. J Exp Zool 150: 83-94, 1962.

Shannon JM: Inducerea diferenţierii celulelor alveolare de tip II în epiteliul traheal fetal prin mezenchim pulmonar distal grefat. Dev Biol 166:600-614, 1994.

Wessells NK: Dezvoltarea pulmonară a mamiferelor: interacţiuni în formarea şi morfogeneza mugurilor traheali. J Exp Zool 175:455-466, 1970.

Shannon JM, Nielsen LD, Gebb SA şi colab.: Mesenchyme specifică diferenţierea epitelială în recombinanţii reciproci ai plămânului şi traheei embrionare. Dev Dyn 212:482-494, 1998.

Matsubayashi J, Ishida T, Ozawa T şi colab: Malformaţie subfrenica bronhopulmonară a intestinului anterior cu caracteristici asemănătoare sechestrarii pulmonare. Pathol Int 53:313-316, 2003.

Sen P, Yang Y, Navarro C şi colab.: Noile mutaţii FOXF1 în cazuri sporadice şi familiale de displazie capilară alveolară cu vene pulmonare nealiniate implică un rol pentru domeniul său de legare la ADN. Hum Mutat 34:801-811, 2013.

Thebaud B, Ladha F, Michelakis ED şi colab.: Terapia genică a factorului de creştere endotelial vascular creşte supravieţuirea, promovează angiogeneza pulmonară şi previne afectarea alveolară în leziunile pulmonare induse de hiperoxie: dovezi că angiogeneza participă la alveolarizare. Circulation 112:2477-2486, 2005.

34a. Desai TJ, Brownfield DG, Krasnow MA: Progenitoare alveolare şi celule stem în dezvoltarea, reînnoirea şi cancerul pulmonar. Nature 507(7491):190-194, 2014.

34b. Treutlein B, Brownfield DG, Wu AR şi colab.: Reconstruirea ierarhiilor de linie ale epiteliului pulmonar distal folosind ARN-seq. unicelular. Nature 509(7500):371-375, 2014.

Itoh N, Ornitz DM: Istoria evolutivă funcţională a familiei de gene Fgf de şoarece. Dev Dyn 23 7:18-2 7, 2008.

Zhang X, Ibrahimi OA, Olsen SK şi colab.: Specificitatea receptorului familiei factorilor de creştere a fibroblastelor: familia completă a FGF de mamifer. J Biol Chem 281:15694-15700, 2006.

3 7. Rapraeger AC, Krufka A, Olwin BB: Cerinţa de sulfat de heparan pentru creşterea fibroblastelor mediată de bFGF şi diferenţierea mioblastului. Science 252:1705-1708, 1991.

Sekine K, Ohuchi H, Fujiwara M şi colab: Fgf10 este esenţial pentru formarea membrelor şi a plămânilor. Nat Genet 21:138-141, 1999.

De Moerlooze L, Spencer-Dene B, Revest J şi colab.: Un rol important pentru izoforma IIIb a receptorului 2 al factorului de creştere a fibroblastelor (FGFR2) în semnalizarea mezenchimato-epitelială în timpul organogenezei la şoarece. Development 127:483-492, 2000.

Weaver M, Dunn NR, Hogan BL: Bmp4 şi Fgf10 joacă roluri opuse în timpul morfogenezei mugurilor pulmonari. Development 127:26952704, 2000.

Bellusci S, Grindley J, Emoto H şi colab.: factorul de creştere a fibroblastelor 10 (FGF10) şi morfogeneza ramificată în plămânul embrionar al şoarecelui. Development 124:4867-4878, 1997.

Lu J, Izvolsky KI, Qian J şi colab.: Identificarea ţintelor FGF10 în epiteliul pulmonar embrionar în timpul morfogenezei mugurilor. J Biol Chem 280:4834-4841, 2005.

Tsao PN, Chen F, Izvolsky KI şi colab: Activarea gamma-secretazei a semnalizării notch reglează echilibrul destinelor proximale şi distale în celulele progenitoare ale plămânului în curs de dezvoltare. J Biol Chem 283:2953229544, 2008.

White AC, Xu J, Yin Y şi colab.: semnalizarea FGF9 şi SHH coordonează creşterea şi dezvoltarea plămânilor prin reglarea domeniilor mezenchimale distincte. Development 133:1507-1517, 2006.

Colvin JS, White AC, Pratt SJ şi colab.: Hipoplazia pulmonară şi moartea neonatală la şoarecii Fgf9-null identifică această genă ca un regulator esenţial al mezenchimului pulmonar. Development 128:2095-2106, 2001.

Usui H, Shibayama M, Ohbayashi N, et al: Fgf18 este necesar pentru dezvoltarea alveolară pulmonară embrionară. Biochem Biophys Res Commun 322:887-892, 2004.

Ulich TR, Yi ES, Longmuir K şi colab.: Factorul de creştere a keratinocitelor este un factor de creştere pentru pneumocitele de tip II in vivo. J Clin Invest 93:12981306, 1994.

Shannon JM, Pan T, Nielsen LD şi colab.: Fibroblastele pulmonare îmbunătăţesc diferenţierea celulelor de tip II de şobolan în cultura primară. Am J Respir Cell Mol Biol 24:235-244, 2001.

Mason RJ, Pan T, Edeen KE şi colab: Factorul de creştere a keratinocitelor şi factorii de transcripţie C/EBP alfa, C/EBP delta şi SREBP-1c reglează sinteza acizilor graşi în celulele alveolare de tip II. J Clin Invest 112:244255, 2003.

Simonet WS, DeRose ML, Bucay N şi colab.: Malformaţie pulmonară la şoareci transgenici care exprimă factorul de creştere a keratinocitelor umane în plămân. Proc Natl Acad Sci USA 92:12461-12465, 1995.

Jancelewicz T, Nobuhara K, Hawgood S: Microdisecţia cu laser permite detectarea expresiei genice anormale în malformaţia adenomatoidă chistică a plămânului. J Pediatr Surg 43:1044-1051, 2008.

Padela S, Yi M, Cabacungan J, et al: Un rol critic pentru factorul de creştere a flbroblastului-7 în timpul formării alveolare timpurii la şobolanul neonatal. Pediatr Res 63:232-238, 2008.

Guo L, Degenstein L, Fuchs E: factorul de creştere a keratinocitelor este necesar pentru dezvoltarea părului, dar nu pentru vindecarea rănilor. Genes Dev 10:165175, 1996.

Weinstein M, Xu X, Ohyama K şi colab.: FGFR-3 şi FGFR-4 funcţionează în mod cooperativ pentru a direcţiona alveogeneza în plămânul murin. Development 125:3615-3623, 1998.

Taniguchi K, Ayada T, Ichiyama K şi colab: Sprouty2 şi Sprouty4 sunt esenţiale pentru morfogeneza embrionară şi reglarea semnalizării FGF. Biochem Biophys Res Commun 352:896-902, 2007.

Wilson JG, Roth CB, Warkany J: O analiză a sindromului malformaţiilor induse de deficienţa maternă a vitaminei A: efectele restabilirii vitaminei A în diferite momente în timpul gestaţiei. Am J Anat 92:189-217, 1953.

Mendelsohn C, Lohnes D, Decimo D şi colab.: Funcţia receptorilor acidului retinoic (RAR) în timpul dezvoltării (II): anomalii multiple la diferite stadii ale organogenezei la mutanţii duble RAR. Development 120:2749-2771, 1994.

Chen F, Cao Y, Qian J şi colab.: O reţea dependentă de acid retinoic în intestinul anterior controlează formarea primordiului pulmonar de şoarece. J Clin Invest 120:2040-2048, 2010.

Chen F, Desai TJ, Qian J şi colab.: Inhibarea semnalizării Tgf beta de către acidul retinoic endogen este esenţială pentru inducerea primară a mugurilor pulmonari. Development 134:2969-2979, 2007.

Massaro GD, Massaro D: Tratamentul postnatal cu acid retinoic creşte numărul de alveole pulmonare la şobolani. Am J Physiol 270:L305-L310, 1996.

Darlow BA, Graham PJ: Suplimentarea cu vitamina A pentru a preveni mortalitatea şi morbiditatea pe termen scurt şi lung la sugarii cu greutate foarte mică la naştere. Cochrane Database Syst Rev CD000501, 2007.

Tyson JE, Wright LL, Oh W, et al: Suplimentarea cu vitamina A pentru sugarii cu greutate extrem de mică la naştere. Institutul Naţional pentru Sănătatea Copilului şi Dezvoltarea Umană Reţeaua de Cercetare Neonatală. N Engl J Med 340:1962-1968, 1999.

Jacob L, Lum L: Calea de semnalizare a ariciului. Sci STKE 2007:cm6,

2007.

Urase K, Mukasa T, Igarashi H şi colab: Expresia spaţială a ariciului Sonic în epiteliul pulmonar în timpul morfogenezei ramificate. Biochem and Biophys Res Comm 225:161-166, 1996.

Bellusci S, Furuta Y, Rush MG şi colab: Implicarea ariciului Sonic (Shh) în creşterea şi morfogeneza pulmonară embrionară de şoarece. Development 124:53-63, 1997.

Miller LA, Wert SE, Whitsett JA: Imunolocalizarea ariciului sonic (Shh) în plămânul de şoarece în curs de dezvoltare. J Histochem Cytochem 49:15931604, 2001.

Litingtung Y, Lei L, Westphal H, et al: Sonic hedgehog este esenţial pentru dezvoltarea foregut. Nat Genet 20:58-61, 1998.

Pepicelli CV Lewis PM, McMahon AP: Sonic hedgehog reglează morfogeneza ramificată în plămânul mamiferelor. Curr Biol 8:1083-1086, 1998.

Weaver M, Batts L, Hogan BL: Interacţiunile ţesuturilor modelează mezenchimul plămânului embrionar al şoarecelui. Dev Biol 258:169-184,

2003.

Oldak M, Grzela T, Lazarczyk M şi colab: Aspecte clinice ale semnalizării disrupted Hedgehog (recenzie). Int J Mol Med 8:445-452, 2001.

Yu H, Wessels A, Chen J şi colab.: Hipoplazia pulmonară gestaţională târzie într-un model de şoarece al sindromului Smith-Lemli-Opitz. BMC Dev Biol 4:1,

2004.

Lewis PM, Dunn MP, McMahon JA şi colab.: Modificarea colesterolului la Sonic hedgehog este necesară pentru activitatea de semnalizare pe distanţă lungă şi modularea eficientă a semnalizării de către Ptc1. Cell 105:599-612, 2001.

Chen Y, Struhl G: Roluri duble pentru patched în sechestrarea şi transducerea Hedgehog. Cell 87:553-563, 1996.

Chuang PT, McMahon AP: Semnalizarea vertebrate Hedgehog modulată prin inducerea unei proteine care leagă Ariciul. Nature 397:617621, 1999.

Chuang PT, Kawcak T, McMahon AP: Controlul feedback-ului asupra semnalizării mamiferelor Hedgehog de către proteina de legare a Ariciului, Hip1, modulează semnalizarea Fgf în timpul morfogenezei ramificate a plămânului. Genes Dev 17:342-347, 2003.

Serra R, Pelton RW, Moses HL: TGFb1 inhibă morfogeneza ramificată şi expresia N-myc în culturile de organe din muguri pulmonari. Development 120:2153-2161, 1994.

Zhou L, Dey CR, Wert SE şi colab.: Morfogeneza pulmonară oprită la şoarecii transgenici purtând o genă himerică SP-C-TGF-p1. Dev Biol 175:227-238, 1996.

Schmierer B, Hill CS: Transducţia semnalului TGFbeta-SMAD: specificitate moleculară şi flexibilitate funcţională. Nat Rev Mol Cell Biol 8:970-982, 2007.

Zhao J, Bu D, Lee M şi colab.: Abrogarea factorului de creştere transformator beta de tip II a receptorului stimulează morfogeneza de ramificare a plămânilor de şoarece embrionar în cultură. Dev Biol 180:242-257, 1996.

Zhao J, Lee M, Smith S şi colab.: Abrogarea Smad3 şi Smad2 sau a expresiei genei Smad4 reglează pozitiv morfogeneza ramificaţiei pulmonare embrionare murine în cultură. Dev Biol 194:182-195,

1998.

Shull MM, Ormsby I, Kier AB şi colab.: Perturbarea vizată a genei factorului de creştere transformator de şoarece-beta 1 are ca rezultat boală inflamatorie multifocală. Nature 359:693-699, 1992.

Sanford LP, Ormsby I, Gittenberger-de Groot AC şi colab.: şoarecii knockout TGFbeta2 au defecte de dezvoltare multiple care nu se suprapun cu alte fenotipuri knockout TGFbeta. Development 124:2659-2670, 1997.

Kaartinen V, Voncken JW, Shuler C şi colab.: Dezvoltarea anormală a plămânilor şi palatul despicat la şoarecii lipsiţi de TGF-beta 3 indică defecte ale interacţiunii epitelial-mezenchimale. Nat Genet 11:415-421, 1995.

Eblaghie MC, Reedy M, Oliver T şi colab: Dovezi că semnalizarea autocrină prin Bmpr1a reglează proliferarea, supravieţuirea şi comportamentul morfogenetic al celulelor epiteliale ale plămânilor distale. Dev Biol 291: 67-82, 2006.

Domyan ET, Ferretti E, Throckmorton K şi colab.: Semnalizarea prin receptorii BMP promovează identitatea respiratorie în intestinul anterior prin reprimarea Sox2. Development 138:971-981, 2011.

MacDonald BT, Tamai K, He X: Wnt/beta-catenina semnalizare: componente, mecanisme şi boli. Dev Cell 17:9-26, 2009.

Logan CY, Nusse R: Calea de semnalizare Wnt în dezvoltare şi boală. Annu Rev Cell Dev Biol 20:781-810, 2004.

Cornett B, Snowball J, Varisco BM şi colab.: Wntless este necesar pentru diferenţierea pulmonară periferică şi dezvoltarea vasculară pulmonară. Dev Biol 3 79:38-52, 2013.

Harris-Johnson KS, Domyan ET, Vezina CM, et al: beta-Catenin promovează identitatea progenitoare respiratorii în intestinul anterior de şoarece. Proc Natl Acad Sci USA 106:16287-16292, 2009.

Goss AM, Tian Y, Tsukiyama T, et al: Wnt2/2b şi semnalizarea beta-cateninei sunt necesare şi suficiente pentru a specifica progenitorii pulmonari în intestinul anterior. Dev Cell 17:290-298, 2009.

Mucenski ML, Wert SE, Nation JM şi colab: beta-Catenina este necesară pentru specificarea destinului celulelor proximale/distale în timpul morfogenezei pulmonare. J Biol Chem 278:40231-40238, 2003.

Shu W, Guttentag S, Wang Z şi colab.: Semnalizarea Wnt/beta-catenină acţionează în amonte de semnalizarea N-myc, BMP4 şi FGF pentru a regla modelul proximal-distal în plămân. Dev Biol 283:226-239, 2005.

Goss AM, Tian Y, Cheng L şi colab.: Semnalizarea Wnt2 este necesară şi suficientă pentru a activa programul de mușchi netezi a căilor respiratorii în plămân prin reglarea expresiei miocardinei/Mrtf-B şi Fgf10. Dev Biol 356:541-552, 2011.

Li C, Hu L, Xiao J şi colab.: Wnt5a reglează semnalizarea Shh şi Fgf10 în timpul dezvoltării pulmonare. Dev Biol 287:86-97, 2005.

Rajagopal J, Carroll TJ, Guseh JS şi colab.: Wnt7b stimulează creşterea pulmonară embrionară prin creşterea coordonată a replicării epiteliului şi mezenchimului. Development 135:1625-1634, 2008.

Okubo T, Hogan BL: Semnalizarea hiperactivă Wnt modifică potenţialul de dezvoltare al endodermului pulmonar embrionar. J Biol 3:11, 2004.

Bostrom H, Willetts K, Pekny M şi colab.: Semnalizarea PDGF-A este un eveniment critic în dezvoltarea miofibroblastelor alveolare pulmonare şi alveogeneza. Cell 85:863-873, 1996.

Greenberg JM, Thompson FY, Brooks SK şi colab: Expresia mezenchimală a factorilor de creştere a endoteliului vascular D şi A defineşte modelarea vasculară în plămânul în curs de dezvoltare. Dev Dyn 224:144-153, 2002.

Ng YS, Rohan R, Sunday ME, et al: Expresia diferenţială a izoformelor VEGF la şoarece în timpul dezvoltării şi la adult. Dev Dyn 220:112-121, 2001.

Akeson AL, Greenberg JM, Cameron JE şi colab: Reglarea temporală şi spaţială a VEGF-A controlează modelarea vasculară în plămânul embrionar. Dev Biol 264:443-455, 2003.

Lazarus A, Del-Moral PM, Ilovich O, et al: Un rol independent de perfuzie al vaselor de sânge în determinarea stereotipiei de ramificare a căilor respiratorii pulmonare. Development 138:2359-2368, 2011.

White AC, Lavine KJ, Ornitz DM: FGF9 şi SHH reglează expresia mezenchimală Vegfa şi dezvoltarea reţelei capilare pulmonare. Development 134:3743-3752, 2007.

Liggins GC: livrarea prematură a mieii fetali perfuzaţi cu glucocorticoizi. J Endocrinol 45:515-523, 1969.

Rajatapiti P Keijzer R, Blommaart PE şi colab: Expresia spaţială şi temporală a receptorilor de glucocorticoizi, retinoizi şi hormoni tiroidieni nu este modificată în plămânii herniei diafragmatice congenitale. Pediatr Res 60:693-698, 2006.

Rooney SA: Reglarea sintezei şi secreţiei fosfolipidelor asociate surfactantului. În Polin RA, Fox WW, Abman SH, editori: Fetal and neonatal physiology, vol. 2, Philadelphia, 2004, Saunders, pp 1041-1054.

Cole TJ, Blendy JA, Monaghan AP şi colab.: Perturbarea direcţionată a genei receptorului de glucocorticoizi blochează dezvoltarea celulelor cromafine adrenergice şi întârzie sever maturarea plămânilor. Genes Dev 9:16081621, 1995.

Cole TJ, Solomon NM, Van Driel R, şi colab: Altered epithelial cell proportions in the fetal pulmonar of glucocorticoid receptor null mouse. Am J Respir Cell Mol Biol 30:613-619, 2004.

Muglia LJ, Bae DS, Brown TT şi colab: Defecte de proliferare şi diferenţiere în timpul dezvoltării pulmonare la şoarecii cu deficit de hormoni care eliberează corticotropină. Am J Respir Cell Mol Biol 20:181-188,

1999.

Roberts D, Dalziel S: Corticosteroizi prenatali pentru accelerarea maturării pulmonare fetale pentru femeile cu risc de naştere prematură. Cochrane Database Syst Rev (3):CD004454, 2006.

Willet KE, Jobe AH, Ikegami M, şi colab: Morfometrie pulmonară după tratament repetitiv cu glucocorticoizi prenatal la oile premature. Am J Respir Crit Care Med 163:1437-1443, 2001.

Mammel MC, Green TP Johnson DE şi colab.: Studiu controlat al terapiei cu dexametazonă la sugari cu displazie bronhopulmonară. Lancet 1:1356-1358, 1983.

Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL: Tratamentul cu dexametazonă în prima săptămână de viaţă pentru prevenirea displaziei bronhopulmonare la prematuri: o revizuire sistematică. Neonatologie 98:217-224,

2010.

Maeda Y, Dave V Whitsett JA: Controlul transcripţional al morfogenezei pulmonare. Physiol Rev 87:219-244, 2007.

Kimura S, Hara Y, Pineau T şi colab: The T/ebp null mouse: proteina de legare a intensificatorului tiroidian este esenţială pentru organogeneza tiroidei, plămânilor, creierului anterior ventral şi hipofizarului. Genes Dev 10:60-69, 1996.

Devriendt K, Vanhole C, Matthijs G şi colab.: ştergerea genei factorului de transcripţie tiroidian-1 la un copil cu disfuncţie tiroidiană neonatală şi insuficienţă respiratorie. N Engl J Med 338:1317-1318, 1998.

Krude H, Schutz B, Biebermann H şi colab.: Coreoatetoză, hipotiroidism şi modificări pulmonare datorate haploinsuficienţei umane NKX2-1. J Clin Invest 109:475-480, 2002.

Carre A, Szinnai G, Castanet M, et al: Cinci noi mutaţii TTF1/NKX2.1 în sindromul creier-plămân-tiroidă: salvare prin sinergismul PAX8 într-un caz. Hum Mol Genet 18:2266-22 76, 2009.

Guillot L, Carre A, Szinnai G şi colab.: Mutaţiile NKX2-1 care conduc la dereglarea promotorului proteinei surfactantului cauzează boală pulmonară interstiţială în „sindromul creier-plămân-tiroidă". Hum Mutat 31:E1146- E1162, 2010.

Platt KA, Michaud J, Joyner AL: Exprimarea genelor Gli și Ptc la șoarece este adiacentă surselor embrionare de semnale de arici care sugerează o conservare a căilor dintre muște și șoareci. Mech Dev 62:121-135, 1997.

Grindley JC, Bellusci S, Perkins D și colab.: Dovezi pentru implicarea familiei de gene Gli în dezvoltarea embrionară a plămânilor de șoarece. Dev Biol 188:337-348, 1997.

Motoyama J, Liu J, Mo R și colab: Funcția esențială a Gli2 și Gli3 în formarea plămânilor, a traheei și a esofagului. Nat Genet 20:5457, 1998.

Craig DW, Itty A, Panganiban C și colab.: Identificarea anomaliilor cromozomiale somatice în țesutul hamartom hipotalamic la locusul GLI3. Am J Hum Genet 82:366-374, 2008.

Ang SL, Wierda A, Wong D și colab: Formarea și menținerea liniei definitive de endoderm la șoarece: implicarea proteinelor HNF3/forkhead. Development 119:1301-1315, 1993.

Wan H, Kaestner KH, Ang SL și colab.: Foxa2 reglează alveolarizarea și hiperplazia celulelor caliciforme. Development 131:953-964, 2004.

Besnard V, Wert SE, Kaestner KH și colab: Reglarea specifică etapei diferențierii celulelor epiteliale respiratorii de către Foxa1. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 289:L750-L759, 2005.

Wan H, Dingle S, Xu Y și colab.: Rolurile compensatorii ale Foxa1 și Foxa2 în timpul morfogenezei pulmonare. J Biol Chem 280:13809-13816,

2005.

Mahlapuu M, Enerback S, Carlsson P: Haploinsuficiența genei Foxf1, o țintă pentru semnalizarea ariciului sonic, provoacă malformații ale plămânilor și ale intestinului anterior. Development 128:2397-2406, 2001.

Chen J, Knowles HJ, Hebert JL și colab.: Mutația genei factorului nuclear hepatocitelor de șoarece/omolog 4 forkhead are ca rezultat absența cililor și asimetrie aleatorie stânga-dreapta. J Clin Invest 102:10771082, 1998.

Li S, Wang Y, Zhang Y și colab.: Foxp1/4 controlează soarta celulelor epiteliale în timpul dezvoltării și regenerării pulmonare prin reglarea gradientului anterior 2. Dezvoltare 139:2500-2509, 2012.

Morrisey EE, Tang Z, Sigrist K și colab.: GATA6 reglează HNF4 și este necesar pentru diferențierea endodermului visceral la embrionul de șoarece. Genes Dev 12:3579-3590, 1998.

Yang H, Lu MM, Zhang L și colab.: GATA6 reglează diferențierea epiteliului pulmonar distal. Development 129:2233-2246, 2002.

Zhang Y, Goss AM, Cohen ED, et al: O cale Gata6-Wnt este necesară pentru dezvoltarea celulelor stem epiteliale şi regenerarea căilor respiratorii. Nat Genet 40:862-870, 2008.

Que J, Okubo T, Goldenring JR şi colab: Roluri multiple dependente de doză pentru Sox2 în modelarea şi diferenţierea endodermului anterior al intestinului anterior. Development 134:2521-2531, 2007.

Gontan C, de Munck A, Vermeij M, et al: Sox2 este important pentru două procese cruciale în dezvoltarea plămânilor: morfogeneza ramificată şi diferenţierea celulelor epiteliale. Dev Biol 317:296-309,

2008.

Sock E, Rettig SD, Enderich J şi colab.: ţintirea genelor dezvăluie un rol larg răspândit pentru factorul de transcripţie Sox11 cu mobilitate ridicată în remodelarea ţesuturilor. Mol Cell Biol 24:6635-6644, 2004.

Park KS, Wells JM, Zorn AM şi colab.: Sox17 influenţează diferenţierea celulelor epiteliale respiratorii. Dev Biol 294:192-202,

2006.

Mujahid S, Nielsen HC, Volpe MV: MiR-221 şi miR-130a reglează căile respiratorii pulmonare şi dezvoltarea vasculară. PLoS ONE 8:e55911, 2013.

Dong J, Jiang G, Asmann YW şi colab: Reţele de microARN în organogeneza pulmonară la şoarece. PLoS ONE 5:e10854, 2010.

Williams AE, Moschos SA, Perry MM şi colab.: MicroARN-urile imprimate maternal sunt exprimate diferenţiat în timpul dezvoltării plămânilor la şoarece şi la om. DevDyn 236:572-580, 2007.

Lu Y, Okubo T, Rawlins E şi colab.: Celulele progenitoare epiteliale ale plămânului embrionar şi rolul microARN-urilor în proliferarea lor. Proc Am Thorac Soc 5:300-304, 2008.

Rupani H, Sanchez-Elsner T, Howarth P: MicroARN şi boli respiratorii. Eur Respir J 41:695-705, 2013.

Khoshgoo N, Kholdebarin R, Iwasiow BM şi colab: MicroARN şi dezvoltare pulmonară. Pediatr Pulmonol 48:317-323, 2013.

Nana-Sinkam SP, Hunter MG, Nuovo GJ şi colab.: Integrarea MicroRNome în studiul bolilor pulmonare. Am J Respir Crit Care Med 179:4-10, 2009.

Tomankova T, Petrek M, Kriegova E: Implicarea microARN-urilor în procesele fiziologice şi patologice din plămân. Respir Res 11:159, 2010.

Harris KS, Zhang Z, McManus MT şi colab: Funcţia Dicer este esenţială pentru morfogeneza epiteliului pulmonar. Proc Natl Acad Sci USA 103:2208-2213, 2006.

Tian Y, Zhang Y, Hurd L şi colab.: Reglarea comportamentului celulelor progenitoare ale endodermului pulmonar de către miR302/367. Dezvoltare 138:1235-1245,

2011.

Lu Y, Thomson JM, Wong HY şi colab.: Supraexprimarea transgenică a clusterului microARN miR-17-92 promovează proliferarea şi inhibă diferenţierea celulelor progenitoare epiteliale pulmonare. Dev Biol 310:442-453, 2007.

Ventura A, Young AG, Winslow MM şi colab: ştergerea direcţionată dezvăluie funcţii esenţiale şi suprapuse ale familiei miR-17 până la 92 de clustere miARN. Cell 132:875-886, 2008.

Bhaskaran M, Wang Y, Zhang H şi colab.: MicroRNA-127 modulează dezvoltarea plămânilor fetali. Physiol Genomics 37:268-278, 2009.

Hill DA, Ivanovich J, Priest JR şi colab.: mutaţii DICER1 în blastomul pleuropulmonar familial. Science 325:965, 2009.

Priest JR, McDermott MB, Bhatia S şi colab.: Blastomul pleuropulmonar: un studiu clinicopatologic de 50 de cazuri. Cancer 80:147-161, 1997.

Hill DA, Jarzembowski JA, Priest JR, şi colab: Blastom pleuropulmonar de tip I: studiu de patologie şi biologie a 51 de cazuri din registrul internaţional de blastom pleuropulmonar. Am J Surg Pathol 32:282-295, 2008.

Foulkes WD, Bahubeshi A, Hamel N şi colab.: Extinderea fenotipurilor asociate cu mutaţiile DICER1. Hum Mutat 32:1381-1384, 2011.

Rio Frio T, Bahubeshi A, Kanellopoulou C şi colab.: mutaţii DICER1 în guşa multinodulară familială cu şi fără tumori cu celule Sertoli-Leydig ovariene. JAMA 305:68-77, 2011.

Slade I, Bacchelli C, Davies H, et al: Sindromul DICER1: clarificarea diagnosticului, a caracteristicilor clinice şi a implicaţiilor de management ale sindromului de predispoziţie tumorală pleiotropică. J Med Genet 48:273-278, 2011.

GENETICA BOLILOR PLAMANI

TASHA E. FINGERLIN, MS, PhD • SCOTT T. WEISS, MS, MD • DAVID A. SCHWARTZ, MD

INTRODUCERE

Sfera problemei

Impactul potențial al geneticii umane

CARACTERIZAREA MOLECULARĂ A VARIAȚII GENETICE

Hărți genomice

Genomica comparativă

Baze de date publice

APLICAȚIE LA PULMONAR

BOLI

Astm

Boala pulmonară obstructivă cronică Sindromul de detresă respiratorie acută Cancer pulmonar

Interstițial fibrozant idiopatic

Pneumonie

CALEA ÎNAINTE

INTRODUCERE

Genomul uman cuprinde aproximativ 3,2 miliarde de perechi de baze. Cu excepția gemenilor identici, fiecare ființă umană are o secvență unică de ADN. Există cel puțin 10 milioane de locații în genom în care secvența ADN variază între indivizi. Aceste locații sunt denumite „polimorfe" atunci când cel puțin două variante (cunoscute și ca „alele") sunt prezente la o frecvență mai mare de 1%. Majoritatea bolilor umane sunt rezultatul interacțiunii dintre aceste polimorfisme genetice și expunerile la mediu. Primul pas în orice investigare a cauzelor genetice ale unei boli sau fenotip este de a determina importanța relativă a acestor două cauze ale tulburării în rândul populației de interes. Pentru a începe acest proces, trebuie să se determine heritabilitatea bolii de interes. Eritabilitatea este definită ca procentul de variație fenotipică care se datorează variației factorilor genetici. Adesea, primul pas este de a determina dacă trăsătura, boala sau fenotipul se adună în

familii, dar acest lucru nu va dovedi că trăsătura de interes este genetică, deoarece trăsăturile se pot agrega în familii din motive pur de mediu, cum ar fi fumatul de ţigară, sau pentru că prevalenţa trăsăturii este mare, cum ar fi obezitatea. Cea mai directă modalitate de a estima contribuţia variaţiei genetice la o boală este măsurarea eredităţii. Heritabilitatea poate fi estimată folosind familii. De exemplu, în studiile pe gemeni, o concordanţă mai mare a fenotipului între gemenii identici (monozigoți) decât gemenii fraterni (dizigoți) poate oferi dovezi ale eredităţii acelui fenotip. Pentru tulburările pulmonare, moştenirile variază de la 20% la 90%, în funcţie de tipul de boală pulmonară, modul de moştenire şi gradul de influenţă a mediului.

Există două tipuri primare de tulburări genetice, monogenice (datorită variaţiei unei singure gene) sau complexe (datorită variaţiei în mai multe gene). Tulburările monogenice demonstrează o ereditabilitate ridicată, se segregă în familii într-un mod previzibil şi sunt cauzate de variaţia unei singure gene majore cu influenţă mai puţin evidentă a mediului. Singura genă are de obicei o variaţie specifică în regiunea de codificare a genei care duce la o proteină anormală care provoacă un fenotip clinic evident. Adesea, fenotipul are mai multe componente, sugerând efecte multiple ale variantei (variantelor) genei. Aceasta se numeşte „pleiotropie", în care o variantă are multe efecte. În prezent, există peste 10.000 de tulburări monogenice care au fost identificate şi sunt caracterizate în Online Mendelian Heritance in Man (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim). Clonarea poziţională (cartografierea legăturii urmată de maparea asocierii; descrisă mai târziu) a fost mijlocul principal de identificare a acestor variante genetice până de curând. Odată cu finalizarea Proiectului genomului uman şi progresul rapid al tehnologiilor de genotipizare, atenţia s-a îndreptat către identificarea variaţiei genetice asociate cu tulburări genetice complexe. Aceste eforturi au folosit iniţial clonarea poziţională, dar acum se bazează în principal pe studii de asociere genetică.

Spre deosebire de tulburările monogenice, tulburările genetice complexe sunt cauzate de variaţia în mai multe gene şi de expuneri multiple ale mediului, fiecare variantă genetică având un efect mult mai mic decât cele observate în tulburările monogenice. Din cauza interacţiunilor multiple genă-genă şi gene-mediu, nu există un mod evident de moştenire mendeliană în familii pentru trăsături complexe. Una dintre cele mai proeminente ipoteze pentru baza genetică a bolii comune este ipoteza bolii comune/variantei comune. Această ipoteză sugerează că determinanţii genetici cheie ai bolilor comune au o frecvenţă relativ mare de alele (adică, 5% până la 40%) şi dimensiuni modeste ale efectului. Având în vedere dimensiunile modeste ale efectului (raporturi de şanse de ordinul 1,1 la 1,4), sunt necesare dimensiuni mari ale eşantionului pentru a identifica variantele genetice asociate cu trăsăturile complexe, în ciuda frecvenţei ridicate de alele aşteptate în aceste tulburări. Este probabil să existe o serie de frecvenţe alelelor care predispun la boli complexe, cu o gamă corespunzătoare de mărimi a efectului, dar studiile la scară largă pentru a evalua dovezile pentru variaţia rară ca contribuţie la boli complexe abia încep să apară.

Dihotomia descrisă mai devreme între boala monogenă şi cea complexă este oarecum artificială, deoarece fenotipul clinic al multor tulburări monogenice variază ca urmare a

mutației specifice prezente, a altor gene modificatoare și a expunerilor la mediu. Pe măsură ce genele pentru trăsăturile complexe încep să fie identificate, rolul lor în tulburările monogenice este, de asemenea, elucidat.

DOMENIUL PROBLEMEI

Unele tulburări genetice complexe, cum ar fi degenerescenta maculară legată de vârstă, sunt oligogenice, în care un număr mic de gene, trei până la cinci, explică cea mai mare parte a fenotipului clinic. Cu toate acestea, pentru cele mai multe trăsături complexe, literalmente sute de gene cu efecte mici sunt probabil implicate în cauzarea bolii. Astfel, o serie de provocări s-au confruntat cu geneticienii de trăsături complexe în era genomului medicinei.

Domeniul geneticii umane a continuat să se extindă pe măsură ce tipul de variație genomică care poate fi măsurată se extinde. Progrese paralele în strategiile de analiză a datelor sunt necesare pentru a asigura inferențe eficiente și valide bazate pe volumul tot mai mare de date care pot fi colectate pe un număr mare de indivizi. Acest model ciclic de avansare a fost tipic pentru ultimele decenii și este probabil să fie tipic în viitor. De exemplu, problemele inițiale legate de fiabilitatea și completitudinea genotipării pentru variantele comune (cele cu o frecvență > 5% într-o anumită populație) care erau prezente la momentul lansării secvenței inițiale a genomului au fost în mare măsură rezolvate, la fel ca și metodele necesare pentru detectarea și controlul stratificării populației (confundarea prin diferențele de frecvență al alelelor în cazuri și controale, discutate mai târziu în sute de teste sau milioane de teste adecvate). un studiu de asociere la nivelul genomului. Din 2010, eforturi mari s-au concentrat asupra tehnologiilor de resecvențiere, care secvențiază același site la mai mulți indivizi pentru a capta variația secvenței și, astfel, a capta variații mai puțin frecvente și rare (frecvență < 5%). Deoarece suntem capabili să măsurăm o varietate mai mare de date genomice (de exemplu, date transcriptomice și epigenetice) pe un număr tot mai mare de indivizi, provocările analitice majore vor fi în dezvoltarea metodelor de integrare a diferitelor tipuri de date. Pentru toate tipurile de variație genetică, capacitatea de a determina dacă efectele genetice sunt reale sau nu necesită replicarea rezultatelor în populații independente, un proces care poate fi dificil cu prezența eterogenității fenotipice între populații. În special, diferitele medii genetice și influențele mediului pot avea ca rezultat variabilitatea efectelor variantelor genetice între populații. În cele din urmă, provocarea finală de a găsi și verifica variantele funcționale în genele presupuse ale bolii este încă un proces laborios, fără o metodologie clară pentru succes.

IMPACTUL POTENȚIAL AL GENETICII UMANE

Genetica are potențialul, datorită naturii sale fără ipoteze, de a identifica noi mecanisme de patobiologie a bolii și, prin urmare, de a identifica noi ținte pentru o intervenție terapeutică sau prevenirea bolii. În plus, genetica are potențialul de a prezice subgrupuri specifice de pacienți cu un curs clinic diferit sau un răspuns al bolii lor sau diferențe de tratament. În cele din urmă, genetica are potențialul de a permite detectarea precoce a indivizilor susceptibili cu risc pentru un fenotip specific de boală sau de a permite evitarea factorilor de mediu despre care se știe că cauzează boala sau de a institui terapie preventivă înainte ca

boala să se dezvolte. Aceste cunoştinţe genetice încă încep să fie aplicate şi va fi nevoie de timp pentru ca genetica să fie folosită în mod obişnuit la pat.

CARACTERIZAREA MOLECULARĂ A VARIAŢII GENETICE

Genetica moleculară este elegantă în simplitatea sa. Doar patru perechi de baze (două purine [adenină şi guanină] se leagă de două pirimidine [timină şi citozină]) codifică 20 de aminoacizi care formează blocurile moleculare ale proteinelor complexe. Cu toate acestea, ansamblul de gene moştenite (genotipuri), mecanismele de control, proteinele rezultate şi modificările post-translaţionale au capacitatea de a crea o panoplie complexă de trăsături biologice, fiziologice sau vizibile unice ale unui organism (fenotipuri). Relaţia dintre aceste caracteristici moleculare destul de simple şi gama largă de fenotipuri complexe este, parţial, explicată de o serie de descoperiri seminale care au fost făcute cu mai bine de 50 de ani în urmă.

Gregor Mendel1 a fost primul care a demonstrat că trăsăturile discrete pot fi moştenite ca factori separabili (gene) într-un mod previzibil din punct de vedere matematic. Legile lui Mendel descriu relaţia dintre genotip şi fenotip şi au stabilit conceptul că fiecare genă are forme alternative (alele). Charles Darwin2 a făcut observaţia că evoluţia reprezintă o serie de îmbunătăţiri „genomice" sensibile la mediu. Thomas Morgan3 a stabilit conceptul de legare folosind Drosophila pentru a descoperi că genele au fost organizate (şi moştenite) pe cromozomi individuali şi că materialul genetic a fost recombinat sau schimbat între cromozomii materni şi paterni în timpul meiozei şi că frecvenţa recombinării ar putea fi utilizată pentru a stabili distanţa genomică relativă dintre gene. Cu toate acestea, abia în 1944, Avery, MacLeod şi McCarty, în timp ce lucrau cu Pneumococcus, au descoperit că ADN-ul a fost identificat ca moleculă esenţială care transmite codul genetic.4 Structura cu dublu helix a ADN-ului a fost descoperită de Watson, Crick, Chargaff, Franklin şi Wilkins în 19535, iar în următorii 50 de ani şi-a asumat diferenţa dintre diferenţele genetice şi biologice. şi între specii şi între stări de sănătate şi stări de boală. În total, aceste descoperiri seminale au condus la o serie de principii fundamentale în genetica moleculară care oferă mecanismele de bază care leagă cele patru perechi de baze (adenina [A] se leagă de timină [T] şi guanina [G] se leagă de citozină [C]) de sănătate şi boală.

HĂRŢI GENOMICE

În ultimele câteva decenii, hărţile genomice au evoluat de la cariotipuri (vizualizarea microscopică a cromozomilor în timpul metafazei) la locurile de restricţie ale enzimelor la hărţi genetice la hărţi cu secvenţă de perechi de baze specifică. De fapt, până în prezent există sute de genomi de vertebrate, nevertebrate, protozoare, plante, fungice, bacteriene şi virale care au fost secvenţiate şi sunt disponibile pe site-ul web al Centrului Naţional pentru Informaţii Biotehnologice (NCBI) (www.ncbi.nlm.nih.gov). Aceste hărţi genomice nu au fost doar esenţiale pentru identificarea genelor şi modificărilor secvenţei care cauzează boli sau sporesc riscul de rezultate adverse, aceste hărţi specifice speciei au condus, de asemenea, la o înţelegere foarte clară a evoluţiei moleculare şi au oferit instrumente esenţiale pentru înţelegerea aspectelor moleculare.

Tabelul 3-1 Markeri ADN utilizaţi în mod obişnuit

Polimorfisme de lungime a fragmentului de restricţie - Prezenţa sau absenţa unei secvenţe de nucleotide specifice care poate fi scindată de o enzimă de restricţie. Aceste enzime de restricţie bacteriene fragmentează ADN-ul numai la locurile care conţin secvenţe de perechi de baze foarte specifice.

Număr variabil de polimorfisme repetate în tandem — Perechile de baze polimorfe necodante repetate în ADN (repetări dinucleotidice, trinucleotide şi tetranucleotide ale CA sau GT) care sunt prezente în întregul genom. La fiecare loc, numărul de ori se repetă o secvenţă poate varia de la un individ la altul.

Polimorfismul microsateliţilor — Număr variabil de repetări ale unui număr mic de perechi de baze într-o secvenţă.

Polimorfisme cu un singur nucleotide — Substituţii de puncte individuale ale unei singure nucleotide care nu modifică lungimea secvenţei ADN şi sunt prezente în întregul genom (la fiecare câteva sute de perechi de baze).

A, adenina; C, citozină; G, guanină; T, timină.

biologie. Construcţia acestor hărţi genomice se bazează pe observaţia că secvenţa ADN-ului este diferită de la un organism la altul în cadrul aceleiaşi specii, iar aceste diferenţe alelice/secvenţă au fost exploatate pentru a dezvolta o serie de markeri ADN utilizaţi în mod obişnuit pentru a crea hărţi genomice (Tabelul 3-1).

Hărţile genetice se bazează pe frecvenţa evenimentelor de recombinare, definită ca o formă specifică de schimb de material genetic între cromozomii materni şi paterni în timpul meiozei. Deşi a doua lege a lui Mendel afirmă că trăsăturile (sau genele) sunt moştenite independent, acum ştim că unele gene nu se segregă independent, deoarece se află pe acelaşi cromozom. Oamenii au 24 de grupuri de legătură, corespunzând celor 22 de autozomi, plus cromozomii X şi Y. Genele de pe acelaşi cromozom care sunt mai apropiate între ele au mai multe şanse să fie moştenite împreună (legate) decât genele care sunt mai îndepărtate, ceea ce poate demonstra un sortiment independent. În general, cu cât distanţa dintre gene de pe acelaşi cromozom este mai mare, cu atât frecvenţa de recombinare este mai mare (Fig. 3-1). Astfel, frecvenţa de recombinare reprezintă o măsură a legăturii genetice şi este evenimentul fundamental utilizat pentru a crea o hartă a legăturii genetice. Unitatea de măsură pentru hărţile de legătură genetică este centimorganul (cM), cu 1 cM echivalent cu o frecvenţă de recombinare de 1% (un eveniment recombinant la 100 de meioze). Deşi frecvenţele de recombinare variază de-a lungul cromozomului, în general, cel puţin pentru genomul uman, o frecvenţă de recombinare de 1% este echivalentă cu aproximativ 1 milion de perechi de baze. Hărţile genetice sunt construite prin identificarea numărului de evenimente recombinate observate în meiozele parentale şi depind de mai mulţi factori: (1) meiozele observate, (2) heterozigozitatea markerului, (3) distanţa fizică dintre markeri şi (4) probabilitatea recombinării la acel site. Hărţile genetice folosesc o metodă destul de indirectă pentru a estima ordinea genelor şi distanţa relativă dintre gene.

Hărţile genetice sunt utilizate în mod obişnuit în studiile de legătură bazate pe familie pentru a identifica locaţia generală a genelor care influenţează trăsăturile şi condiţiile umane. Markerii foarte polimorfi pot fi utilizaţi ca etichete pentru a identifica regiunile de ADN care sunt legate de un locus de boală în familii. Aceste regiuni (adesea cu lungimea de 20 până la 40 cM) ale ADN-ului servesc apoi drept ţinte de interogat prin studii de asociere. Cu toate acestea, a

Harta legăturii genetice nu trebuie confundată cu o hartă fizică a genomului deoarece hărţile genetice se bazează pe rata de recombinare, nu pe distanţa fizică, între markeri, deşi aceste două caracteristici sunt legate.

Spre deosebire de o hartă genetică, o hartă fizică descrie locaţia fizică a genelor şi relaţia fizică dintre genele de pe fiecare cromozom. Deşi ordinea genelor dintr-o hartă genetică şi o hartă fizică ar trebui teoretic să fie aceeaşi, distanţa relativă dintre gene poate fi destul de diferită atunci când se compară o hartă genetică (pe baza frecvenţei de recombinare) cu o hartă fizică (pe baza distanţei genetice de-a lungul cromozomului). Motivul acestei discrepanţe este că rata de recombinare între cromozomi nu este constantă. Cu toate acestea, hărţile genetice au oferit primul cadru pentru construirea hărţilor fizice.

Deşi de obicei ne gândim la hărţile fizice ca fiind bazate pe secvenţe, cu mulţi ani înainte ca hărţile bazate pe secvenţe să devină disponibile, anchetatorii s-au bazat pe hărţi citogenetice (cromozomiale) şi hibride de radiaţii cu rezoluţie mai mică. Hărţile citogenetice se bazează pe modele de benzi cromozomiale şi au fost folosite pentru a localiza genele la pacienţii cu boală granulomatoasă cronică, distrofie musculară Duchenne şi sindrom X fragil.

Două descoperiri majore de la sfârşitul secolului al XX-lea şi începutul secolului XXI au schimbat genetica umană pentru totdeauna — secvenţierea genomului uman6,7 şi crearea Proiectului Internaţional HapMap pentru a identifica diferenţele şi asemănările comune de secvenţe între indivizi.8 Odată cu secvenţierea genomului uman, anchetatorii au avut pentru prima dată o foaie de parcurs detaliată a genomului uman, unităţi de reglementare şi geno uman. secvenţă necodifică cu un grad foarte ridicat de rezoluţie. Din cele 3,2 miliarde de perechi de baze din genomul uman, mai puţin de 1% identifică în mod unic fiecare fiinţă umană.9 Există aproximativ 12 milioane de polimorfisme cu un singur nucleotide (SNP) în genomul uman. Acestea sunt modificări ale unei singure perechi de baze care au ca rezultat variaţia alelecă la un loc. Deşi doar o mică parte din aceste SNP-uri vor avea ca rezultat modificări de aminoacizi, aceste SNP-uri oferă o parte din diversitatea genetică care stă la baza susceptibilităţii variabile la stimulii de mediu şi a riscului variabil pentru dezvoltarea şi progresia bolii.9 Deşi proiectul HapMap iniţial s-a concentrat pe populaţii din ascendenţa africană, asiatică şi europeană, lucrări mai recente au extins colecţia pentru a include o mare varietate de grupuri de ascendenţă. Deoarece proiectul HapMap s-a concentrat pe variaţia comună, proiectul 1000 de genomi10 a fost dezvoltat pentru a cataloga variaţiile neobişnuite şi rare în rândul populaţiilor umane folosind resecvenţierea. La fel ca şi proiectul HapMap, această resursă disponibilă public oferă datele empirice necesare pentru

ca oamenii de ştiinţă să conceapă studii specifice bolii menite să înţeleagă rolul variaţiilor neobişnuite şi rare.

În total, secvenţa ADN-ului uman şi modelele genetice partajate între indivizi au permis geneticienilor să definească organizarea variantelor genetice pe cromozomi şi moştenirea comună a variantelor genetice. Aceste evoluţii au furnizat markerii polimorfi şi regiunile care sunt etichetate la aceşti markeri pentru a facilita identificarea regiunilor şi a genelor care contribuie la riscul de îmbolnăvire. În consecinţă, acum se fac progrese reale în identificarea variaţiilor genetice comune şi rare care contribuie la boli complexe precum astmul bronşic11, degenerescenta maculară legată de vârstă12, diabetul de tip 213 şi cancerul de prostată14.

GENOMICA COMPARATIVA

Deoarece structura ADN-ului şi funcţiile proteinelor sunt adesea conservate prin evoluţie, utilizarea organismelor model poate îmbunătăţi eficienţa descoperirii genelor şi poate oferi informaţii despre răspunsurile biologice la forme endogene şi exogene de stres. Deşi genele prezente la oameni au adesea omologi la alte specii, omologia dintre genă şi structura cromozomială între specii nu duce neapărat la o funcţie conservată a proteinei. Cu toate acestea, conservarea secvenţei genelor şi a structurii cromozomiale în diferite organisme a dus la descoperirea accelerată a genelor, perspective asupra biologiei umane şi o înţelegere bazată pe date a evoluţiei. În ciuda acestui entuziasm, domeniul genomicii comparative se află într-un stadiu foarte incipient de dezvoltare15 şi depinde de baze de date în evoluţie, cum ar fi clasificările funcţionale ale Ontologiei genelor,16 pentru a facilita aceste comparaţii între specii.

Genomica comparativă este o abordare puternică pentru căutarea genelor care cauzează boli. Identificarea unor regiuni similare de ADN asociate cu fenotipuri concordante la mai multe specii sporeşte încrederea că o genă care provoacă acea boală se află în acel locus. ADN-ul suprapus pentru fenotipurile concordante între specii poate fi utilizat pentru a îngusta regiunea de interes în mod substanţial. Deoarece există aproximativ 340 de segmente conservate cunoscute între şoareci şi oameni17, o regiune de interes de şoarece asociată cu o trăsătură poate fi utilizată pentru a restrânge regiunea de interes umană asociată cu o boală. În plus, genomul organismelor model, cum ar fi şoarecii, muştele, viermii sau drojdia, poate fi manipulat prin inginerie genetică (rezultând deficienţa sau supraexprimarea unei gene sau exprimarea controlată a unei alele umane) pentru a înţelege funcţia unei anumite gene. De exemplu, importanţa receptorilor Tolllike în imunitatea înnăscută la mamifere a fost descoperită ca rezultat direct al observaţiei că un receptor defect la muşte le-a determinat să fie mult mai sensibili la Aspergillus fumigatus. asociat cu imunitatea înnăscută.21 Uşurinţa cu care putem observa şi aplica cunoştinţele în sistemele model ar trebui exploatată astfel încât să putem înţelege în mod eficient importanţa biologică şi clinică a genelor reglatoare cheie.

BAZELE DE DATE PUBLICE

Dacă sunt compilate în cărţi, datele produse în definirea genomului uman ar umple 200 de volume, fiecare cu dimensiunea unei agende telefonice de 1000 de pagini. Citirea lui ar necesita 26 de ani de lucru non-stop. Deşi sunt dezvoltate noi instrumente pentru a analiza, stoca şi prezenta datele din hărţile şi secvenţele genomului, în prezent există câteva baze de date care pot fi accesate prin Internet.

Lecţii importante pot fi învăţate dintr-o analiză detaliată a caracteristicilor mutaţiilor identificate în bolile mendeliane, folosind resurse online, cum ar fi Online Mendelian Inheritance in Man, Human Gene Mutation Database şi LocusLink. Pentru informaţii generale despre accesarea informaţiilor despre secvenţe, mai multe recenzii disponibile oferă detalii despre bazele de date disponibile şi strategiile de căutare.23 NCBI este responsabil pentru asamblarea finală şi de referinţă a genomului uman. Fiecare secvenţă de ADN este adnotată cu caracteristici de secvenţă şi alte date experimentale, inclusiv locaţia SNP-urilor, etichetele de secvenţă exprimate şi clonele. Informaţii actualizate despre secvenţa genetică pot fi obţinute de la Ensembl (http://www.ensembl.org), de la Universitatea California din Santa Cruz Genome Browser şi de la GenBank al NCBI. Map Viewer al NCBI oferă un instrument prin care hărţile genetice şi datele secvenţelor pot fi vizualizate şi este legat de alte instrumente, cum ar fi Entrez, sistemul integrat de recuperare care oferă acces la numeroase baze de date componente. Baza de date de polimorfisme cu nucleotide unice de la NCBI permite utilizatorului să caute SNP-uri într-o regiune de interes (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP). Bazele de date HapMap (http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/) şi 1000 Genomes (http://www.1000genomes.org/) oferă date brute şi rezumate despre genotip şi dezechilibru legat de variaţiile genetice comune şi rare în mai multe grupuri rasiale şi etnice.

EPIDEMIOLOGIE GENETICĂ

CLONARE POZIŢIONALĂ

Progresele în înţelegerea noastră a variaţiei în genomul uman au permis aplicarea pe scară largă a abordării clonării poziţionale pentru identificarea variantelor genetice care contribuie la fenotipurile de interes. Clonarea poziţională se referă la identificarea unei poziţii cromozomiale care este legată de fenotip pe baza scanării genomului pentru o relaţie între fiecare locus şi fenotip, mai degrabă decât să se bazeze pe proprietăţile biochimice cunoscute ale unei gene pentru a o identifica ca candidat pentru a fi înrudită cu fenotip. Prima abordare a clonării poziţionale s-a bazat pe analiza legăturii, cel mai adesea urmată de analiza asocierii; din 2007, analizele de asociere la nivelul genomului au reprezentat abordarea standard de clonare poziţională. Studiile de resecvenţiere a întregului exom sunt acum fezabile pentru dimensiunile eşantioanelor de sute, iar studiile de resecvenţiere a întregului genom sunt în scădere rapidă a costurilor.

STUDII DE LEGĂTURĂ

Analiza legăturii cuprinde un grup de metode statistice pentru a examina modelul de moştenire al markerilor ADN în cadrul familiilor pentru a determina dacă există o relaţie

între o anumită regiune a genomului și un fenotip de interes. Cele mai multe studii de legare s-au bazat pe repetare scurtă în tandem (repetări ale unei secvenţe scurte de nucleotide) sau pe markeri SNP distribuiți prin genom.

Analizele de legături folosesc date de familie, care pot fi alcătuite dintr-o gamă largă de structuri genealogice, de la pedigree extins la perechi de fraţi afectaţi. Există două tipuri largi de analiză a legăturilor, parametrică și neparametrică; ambele se bazează pe moștenirea alelelor bolii cu markeri genetici utilizaţi în analiză. Când apare o mutaţie pe un anumit cromozom, inițial există un segment mare de ADN comun și, prin urmare, un dezechilibru de legătură în jurul acestuia. Cu fiecare generaţie ulterioară, această regiune de dezechilibru de legătură devine mai mică ca rezultat al recombinării meiotice. Abordarea de bază în analiza legăturii parametrice este de a determina dacă alelele de la un marker genotip se segregă cu alelele dintr-un locus presupus de boală împreună mai des decât ne-am aştepta prin sortiment aleatoriu sau întâmplător. Acest lucru poate fi evaluat prin compararea frecvenţei cromozomilor recombinanți în care un eveniment de încrucișare a rearanjat cromozomii parentali cu frecvența cromozomilor nerecombinanți. Când doi loci sunt legați, cromozomii parentali sunt mai frecventi decât cromozomii recombinanți. Puterea legăturii dintre un marker și un locus presupus de boală este exprimată ca fracțiune de recombinare. Analizele de legătură parametrică necesită specificarea unui anumit model genetic. Astfel, abordarea este ideală pentru tulburările clasice mendeliane, monogenice, dar este mai puțin bine adaptată pentru trăsăturile complexe, unde acești parametri nu sunt adesea cunoscuți. Analiza legăturii neparametrice se referă la un grup de metode de analiză care, spre deosebire de analiza legăturii parametrice, nu necesită presupuneri despre o anumită formă de moștenire. Abordarea generală pentru analiza legăturii neparametrice este de a contrasta partajarea alelelor observate între rudele afectate cu cea așteptată, având în vedere relația lor (de exemplu, frații) la un anumit locus. Regiunile care prezintă o partajare excesivă semnificativă statistic între rudele afectate sunt regiuni care pot adăposti loci importanți pentru fenotipul de interes. Această abordare neparametrică a fost combinată cu asocierea genetică în regiunea asociată pentru a identifica genele de susceptibilitate la boli pentru astm, boala Crohn și fibroza pulmonară.24-29

Rezultatele legăturii sunt de obicei exprimate ca un scor LOD, care este o funcție a unui test statistic pentru legare. Scorurile LOD sunt log de la baza 10 a șanselor ca loci să fie conectați, iar distribuția lor depinde de designul studiului.

STUDII DE ASOCIATIE

Studiile de asociere genetică sunt cele mai frecvent utilizate modele de studiu pentru a găsi genele bolii în trăsături complexe. Studiile de asociere pot fi utilizate împreună cu studiile de legătură, de novo cu genele candidate sau studiile de asociere la nivelul genomului (GWAS). Există două tipuri de bază de modele de studiu utilizate pentru studiile de asociere genetică, studiul caz-control și studiul bazat pe familie; ambele tipuri se bazează pe conceptul de dezechilibru de legătură între alele la un marker(i) genotipat(i) și alela(ele) de boală.

Când doi SNP sunt pe cromozomi separaţi, ele se vor separa aleatoriu (adică purtarea alelei minore la SNP A nu vă afectează şansele de a transporta alela minoră la SNP B). Dacă, pe de altă parte, alelele de la SNP-uri sunt în dezechilibru de legătură, cu recombinare mică sau deloc între ele, genotipul de la SNP B poate servi ca surogat pentru genotipul de la SNP A. Astfel, testarea tuturor SNP-urilor dintr-o genă sau o regiune a genomului este inutilă. Este nevoie doar de genotiparea unui subset de SNP pentru a capta modelul de dezechilibru al legăturii dintre variantele comune (> 5%) ale regiunii de interes pentru a fi cuprinzător. Este important că detectarea asocierii fenotipului cu un marker genetic nu indică faptul că markerul genetic este legat cauzal de fenotip, dar poate reflecta doar dezechilibru de legătură cu varianta cauzală.

Studiile caz-control sunt tipul cel mai frecvent efectuat de studii de asociere genetică, deoarece sunt mai simplu de implementat decât proiectele bazate pe familie. În cea mai simplă formă, studiile de asociere genetică bazate pe populaţie sunt similare cu studiile epidemiologice caz-control şi implică identificarea markerilor genetici cu diferenţe semnificative de frecvenţă alelelor, genotipului sau haplotipului între indivizii cu fenotipul de interes (cazuri) şi un set de indivizi de control neînrudiţi. alela bolii, (2) alela studiată este în dezechilibru de legătură cu alela adevărată a bolii şi (3) există o asociere falsă din cauza stratificării populaţiei. Într-adevăr, studiile de asociere genetică caz-control au contribuit deja la identificarea genelor asociate cu tulburări complexe, ca în cazurile apolipoproteinei E-4 cu boala Alzheimer cu debut tardiv31 şi genei factorului V cu tromboză venoasă.32 Astfel, efectuarea unor studii caz-control valide rămâne importantă în elucidarea factorilor de risc genetic pentru trăsăturile complexe. Silverman şi Palmer33 au revizuit aceşti factori care pot afecta negativ rezultatele oricărui studiu de asociere în boli complexe. Ei au recomandat cinci elemente cheie în efectuarea unor studii valide de asociere genetică caz-control pentru boli complexe: (1) selecţia adecvată a polimorfismelor genelor, (2) contabilizarea stratificării populaţiei, (3) evaluarea echilibrului Hardy-Weinberg, (4) replicare şi (5) ajustarea pentru comparaţii multiple.

În mod ideal, cazurile şi subiecţii studiului de control ar trebui să fie extraşi din aceeaşi populaţie de bază. Nerespectarea acestui lucru va duce adesea la o selecţie părtinitoare care poate influenţa negativ rezultatele, rezultând adesea într-o asociere falsă. Atunci când subiecţii cu istorii evolutive diferite şi, prin urmare, medii genetice diferite sunt selectaţi în mod diferenţial pentru a fi cazuri şi martori, acest lucru poate provoca rezultate false, denumite „stratificare a populaţiei". O abordare utilă în studiile caz-control pentru a controla această problemă este detectarea şi controlul stratificării populaţiei în grupurile de caz şi de control prin genotiparea markerilor polimorfi distribuiţi aleatoriu.34,35 Dacă stratificarea populaţiei este demonstrată între populaţiile de caz şi de control, metodele de detectare a asocierilor semnificative ale genelor bolii au fost dezvoltate pe baza corecţiei pentru gradul de stratificare35-38. pentru a permite o evaluare solidă a dovezilor pentru asociere. Din cauza dimensiunilor mici ale efectului genetic observate şi aşteptate pentru trăsăturile complexe, dimensiunile eşantionului de mii sunt în general necesare pe lângă replicare pentru a genera rezultate de asociere riguros validate.

Testele de asociere genetică bazate pe familie se bazează pe testul de dezechilibru de transmitere, care oferă un test de legare şi asociere fără părtinire din stratificarea populaţiei sau amestecare.39,40 Pentru testul de dezechilibru de transmitere, sunt recrutaţi părinţi şi un descendent individual (copil sau probant) cu fenotipul bolii. Pentru testare sunt utilizate doar triourile cu cel puţin un părinte heterozigot la markerul genetic de interes. Testul se bazează pe presupunerea că, dacă un locus genetic nu este implicat (nici legat, nici asociat) în fenotipul de interes, ne-am aştepta ca cele două alele parentale de la acel locus să fie transmise în mod egal unui copil afectat (adică, mendelian, transmis în 50% din timp). Cu toate acestea, dacă locusul este de fapt legat şi asociat cu boală, va exista o supratransmisie (sau subtransmisie) a unei alele la acel locus - iar transmiterea sa va diferi semnificativ de 50%.

Studiile de asociere bazate pe familie costă mai mult decât studiile caz-control, deoarece trebuie să recrutaţi şi să genotipaţi trei persoane în loc de două. În plus, nu toate bolile pot folosi designul bazat pe familie, deoarece adesea părinţii au murit şi, prin urmare, nu sunt disponibili pentru studiu. În ciuda acestor dezavantaje, există şi motive puternice pentru a folosi triourile, dacă este posibil. În primul rând, spre deosebire de studiul caz-control, studiul de asociere bazat pe familie este imun la stratificarea populaţiei deoarece genotipul parental este utilizat ca control. În al doilea rând, în cadrul fiecărui trio, o singură persoană (subiectul) trebuie să fie fenotipată. Acest lucru este util în special atunci când fenotiparea este foarte costisitoare sau invazivă. Testarea pe bază de familie oferă, de asemenea, o metodă importantă de evaluare a calităţii genotipării, deoarece datele pot fi analizate pentru erori mendeliane. Testul de dezechilibru de transmisie a fost extins în multe feluri, de exemplu, pentru a permite teste de asociere bazate pe familie pentru pedigree extins.41-46

STUDII DE ASOCIAŢIE PENTRU LAGĂ GENOM

În GWAS, SNP-urile sunt selectate pentru a acoperi cât mai mult posibil din genom. SNP-urile din toţi cromozomii şi majoritatea genelor sunt selectate pentru a evalua asocierea cu un fenotip de interes. În prezent, există două companii, Affymetrix şi Illumina, care au strategii diferite de selecţie SNP şi chimie diferită pentru cip pentru efectuarea GWAS. Ambele platforme oferă o acoperire excelentă a variantelor comune de-a lungul genomului pentru majoritatea grupurilor rasiale/etnice bazate pe milioane de markeri.

GWAS reprezintă abordarea standard pentru identificarea variaţiilor genetice comune asociate fenotipului şi există abordări bine acceptate pentru proiectarea, colectarea datelor, curăţarea datelor şi analiza datelor necesare pentru aceste studii mari şi complexe. Costul aproximativ pentru cele mai recente platforme de genotipizare este de aproximativ 250 USD per subiect, cu un cost per SNP de mai puţin de 1 cent. Deşi acest cost de genotipizare este rezonabil, dimensiunea mare a eşantionului necesară pentru aceste studii are ca rezultat milioane de dolari pentru un singur studiu caz-control. În plus, viteza de calcul şi capacitatea de stocare electronică necesare analizelor de date cresc costul studiilor. Investiţia în aceste studii a oferit o perspectivă excelentă asupra geneticii bolilor complexe,

deoarece numărul de loci genetici asociaţi robust pentru boli complexe a crescut dramatic între 2000 şi 2013.

INTERACŢIUNEA GENĂ CU MEDIU

Deoarece se ştie că atât genele, cât şi expunerile de mediu sunt legate de trăsături complexe, efectuarea de studii pentru a testa ambii factori într-un singur proiect de studiu este de mare valoare. Atât modelele bazate pe familie, cât şi cele cu control de caz permit testarea asocierii, luând în considerare atât expunerile genetice, cât şi cele de mediu şi, probabil, interacţiunea lor. Cele două provocări majore pentru aceste studii sunt puterea statistică şi măsurarea exactă a expunerii. Testele pentru interacţiunea geno-mediu necesită dimensiuni mai mari ale eşantioanelor decât testele doar pentru efectul genetic.

S-a vorbit mult despre dificultăţile de a măsura cu acurateţe mediul ca o expunere pentru studiile de asociere genetică. Deşi unii factori de mediu, cum ar fi dieta, sunt greu de măsurat cu precizie şi necesită tehnici complexe, alte expuneri, cum ar fi fumatul de ţigară pe viaţă, pot fi măsurate cu o precizie relativ ridicată. Măsurile precise ale expunerii vor spori considerabil capacitatea acestor studii de a oferi noi perspective asupra patogenezei bolii. Va fi probabil dificil să se repete aceste tipuri de studii, deoarece găsirea mai multor studii cu expuneri similare măsurate în moduri similare este adesea imposibilă.

EPIGINETICĂ

Epigenetica este studiul modificărilor transcripţiei genelor care depind de moleculele care se leagă de ADN, mai degrabă decât de secvenţa perechii de baze a ADN-ului.47,48 Aceasta include atât modificări ereditare ale expresiei genelor în descendenţa celulelor sau a indivizilor, cât şi modificări stabile, pe termen lung, ale potenţialului transcripţional al unei celule sau al ţesutului ei care nu sunt neapărat care pot fi transmise. Deoarece procesele epigenetice sunt foarte interdependente şi reglează expresia genelor într-o manieră dependentă de vârstă, stare, celule şi ţesuturi, în mod colectiv, aceste mecanisme constituie un sistem complex de controale moleculare care afectează procesele biologice şi bolile umane.

Deşi mecanismele fundamentale ale epigeneticii continuă să evolueze, se recunoaşte că reglarea epigenetică a genomului are ca rezultat o ierarhie a comutatoarelor transcripţionale care facilitează dezvoltarea şi diferenţierea, funcţia normală a ţesuturilor şi capacitatea gazdei de a răspunde la stres. moştenit, independent de secvenţa ADN-ului (Tabelul 3-2 şi Fig. 3-2). Metilarea ADN-ului este controlată de citozinmetiltransferază, care transferă gruparea metil de la S-adenosilmetionină în poziţia C-5 a citozinei. Hipermetilarea motivelor citozină-guanozină, în special la situsurile promotoare şi amplificatoare, reduce la tăcere transcripţia genei. Alternativ, hipometilarea acestor motive îmbunătăţeşte transcripţia genelor. Histonele, blocurile de construcţie ale nucleozomilor, suferă numeroase modificări post-translaţionale (metilare, acetilare sau fosforilare cu > 100 de modificări covalente conservate) care afectează structura cromatinei şi modifică expresia genelor. ARN-urile necodante se leagă de ADN şi interferează cu transcripţia şi reglarea

posttranscripţională a expresiei genelor. În total, aceste mecanisme servesc la reglarea activităţii transcripţionale a unor gene specifice, în stadii specifice de dezvoltare şi ca răspuns la forme specifice de stres endogen şi exogen. Foarte important, aceste mecanisme sunt conservate în organismele eucariote, de la drojdie la oameni.

Tabelul 3-2 Mecanisme epigenetice cunoscute

Metilarea ADN-ului gruparea metil este transferată de la S-adenosilmetionină în poziţia C-5 a citozinei de către o citozin-metiltransferază. Hipermetilarea motivelor CpG, în special la situsurile promotoare şi amplificatoare, reduce la tăcere transcripţia genei. Alternativ, hipometilarea acestor motive îmbunătăţeşte transcripţia genelor.

Modificarea histonelor - Histonele, blocurile de construcţie ale nucleozomilor, suferă numeroase modificări post-translaţionale (metilare, acetilare sau fosforilare cu > 100 de modificări covalente conservate) care reglează structura cromatinei şi expresia genelor.

ARN necodificatori - Se leagă de ADN şi interferează cu transcripţia şi reglarea posttranscripţională a expresiei genelor (de exemplu, miARN).

CpG, citozină-guanozină; miARN, micro-ARN.

Mecanismele epigenetice pot avea efecte profunde asupra fenotipului celular, tisular şi al întregului organism. Fenotipurile despre care se ştie că sunt afectate de reglarea epigenetică includ mecanisme fundamentale precum diferenţierea celulelor stem49 şi inactivarea cromozomului X50, carcinogeneza51 şi prognosticul cancerului52 şi chiar aspecte de bază ale învăţării şi memoriei53,54. s-a dovedit a fi cauza unor anomalii genetice rare, cum ar fi sindroamele Prader-Willi, Angelman, Beckwith-Wiedemann şi Silver-Russell.

Deşi semnele epigenetice (adică modificările de metilare şi modificările histonelor) pot fi moştenite, aceşti regulatori potenţi ai transcripţiei pot fi, de asemenea, modificaţi de-a lungul dezvoltării51 şi de mediu.55 De exemplu, deşi gemenii monozigoţi sunt identici genetic, perechile de gemeni diferă adesea ca fenotip (trăsături antropomorfe, precum şi rezultatele bolii). Diferenţele globale şi specifice locului în modelele de metilare a ADN-ului şi de acetilare a histonelor indică faptul că la începutul vieţii, gemenii monozigoţi sunt identici din punct de vedere epigenetic, în timp ce perechile de gemeni mai vechi au semne epigenetice divergente care sunt asociate cu diferenţe în expresia genelor. Mai mult, s-a demonstrat că perturbatorii endocrini de mediu (metoxiclor şi vinclozolin) induc efecte transgeneraţionale asupra fertilităţii masculine ca urmare a metilării ADN-ului.55 În total, aceste constatări sugerează că epigenomul poate fi reprogramat, afectând potenţial riscul, cauza şi tratamentul diferitelor stări de boală.

Tehnologia de măsurare a modificărilor epigenetice continuă să evolueze şi, odată cu apariţia secvenţierii de metilare, va fi în curând posibilă detectarea modificărilor epigenetice ale întregului genom în timpul stărilor de stres şi boală. Metilarea ADN-ului a fost evaluată în mod tradiţional folosind enzime de restricţie sensibile la metilare în combinaţie cu analiza Southern blot. Cu toate acestea, această abordare intensivă a forţei de

muncă a fost în mare măsură înlocuită de modificarea ADN-ului cu bisulfit care deaminează citozinele nemetilate în uracili fără a afecta citozinele metilate. Regiunea donată a ADN-ului este apoi amplificată prin reacţia în lanţ a polimerazei şi secvenţializată, citozina nemetilată (care a fost transformată într-un uracil) fiind înlocuită cu o timină, iar citozina metilată amplificându-se ca citozină. PCR specifică metilării, o metodă care utilizează primeri specifici pentru ADN-ul genomic metilat sau nemetilat, are un randament mai mare, dar nu este în măsură să detecteze modelul exact al metilării ADN-ului. Astfel, abordări mai globale, cum ar fi cariotiparea digitală specifică metilării56, hibridizarea de metilare pe bază de matrice sau imunoprecipitarea ADN-ului metilat cuplată fie cu matrice de tiling care includ majoritatea promotorilor umani, fie pirosecvenţierea sunt acum utilizate. Modificările de metilare relevante din punct de vedere funcţional pot fi investigate folosind agenţi de demetilare urmaţi de microarrays de expresie. Cu toate acestea, modificările de expresie induse de agenţii de demetilare ar putea fi cauzate şi de efectele indirecte ale medicamentului.

Anticorpi de înaltă calitate au fost utilizaţi pentru a detecta modificările cunoscute ale reziduurilor de aminoacizi ale histonelor. Deşi aceşti anticorpi pot fi utilizaţi pentru analiza Western blot, ei sunt utilizaţi mai frecvent într-un test de imunoprecipitare a cromatinei pentru a măsura concentraţia modificărilor histonelor specifice la loci specifici. Imunoprecipitarea cromatinei poate fi utilizată împreună cu microarrays (cip de imunoprecipitare a cromatinei) sau pirosequencing (secvenţierea imunoprecipitării cromatinei) pentru a evalua modificările globale ale modificărilor histonelor. Pe măsură ce costul de secvenţiere scade, aceste teste vor deveni din ce în ce mai accesibile.

Având în vedere importanţa mediului în dezvoltarea bolilor pulmonare, este oarecum surprinzător că nu s-a acordat mai multă atenţie mecanismelor epigenetice care duc la forme acute şi cronice de boli pulmonare. Mecanismele epigenetice (reducerea la tăcere a genelor supresoare de tumori) şi modelele (ADN hipometilat) au fost asociate cu o serie de tumori. De fapt, s-a raportat că modelul de metilare a şase gene este asociat cu dezvoltarea cancerului pulmonar.57 Cu toate acestea, cercetările abia încep să demonstreze relevanţa modificărilor epigenetice pentru formele nemaligne de boli pulmonare. Descoperirile emergente în fibroza pulmonară sugerează că metilarea ADN-ului este modificată în mod semnificativ în ţesutul pulmonar de la pacienţii cu fibroză pulmonară idiopatică (IPF).58 La om, probele de biopsie bronşică şi macrofagele alveolare au crescut activitatea histon-acetiltransferazei şi au redus activitatea histon-deacetilazei59-61. important în reglarea transcripţională a mediatorilor inflamatori în bolile căilor respiratorii. De fapt, pacienţii astmatici trataţi cu steroizi au redus histon-acetiltransferaza şi au crescut activitatea histon-deacetilazei, ducând probabil la o inflamaţie mai mică a căilor respiratorii. fenotip, în timp ce o stare hipermetilată are ca rezultat un fenotip T helper de tip 2. Deoarece fumul de ţigară, suplimentarea cu vitamine şi alte expuneri de mediu pot modifica semnele epigenetice de-a lungul genomului uman, studierea importanţei modificărilor în metilarea ADN-ului, expresia ARN-urilor necodificatoare şi modificările structurale ale reziduurilor de aminoacizi ale histonelor ar trebui să ne ajute să înţelegem mecanismele fundamentale asociate cu etiologia şi progresia mai multor tipuri de boli pulmonare.

Mai mult, epigenomul poate fi modificat de o varietate de medicamente. Compuşii care modifică metilarea ADN-ului şi reziduurile de aminoacizi de pe histone sunt investigaţi cel mai activ în rândul pacienţilor cu cancer. Doi inhibitori de metilare a ADN-ului, 5-aza-deoxicitidina şi 5-azacitidina, au fost recent aprobaţi de Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente pentru tratamentul sindromului mielodisplazic, o boală preleucemică. Compuşii care inhibă histon deacetilaza au proprietăţi proapoptotice şi antitumorale şi sunt supuşi unor studii de fază I. Acidul hidroxamic suberoilanilid, un inhibitor al histonei deacetilazei, a fost aprobat pentru tratamentul limfomului cutanat cu celule T. Interesant este că tricostatina A, un alt inhibitor al histonei deacetilazei, s-a dovedit că scade boala alergică a căilor respiratorii indusă de ovalbumină într-un model murin de astm.65 Pe măsură ce începem să înţelegem rolul mecanismelor epigenetice în dezvoltarea bolii pulmonare, va deveni mult mai evident cum putem modifica aceste mecanisme terapeutic pentru a reduce povara bolilor pulmonare în rândul pacienţilor noştri.

APLICAŢIE LA BOLI PULMONARE

ASTM

Până în prezent, au existat raportări de asocieri pozitive între variantele din peste 100 de gene şi fenotipuri de astm (de exemplu, nivelurile serice de imunoglobuline E) bazate pe gena candidată, regiunea de legătură şi GWAS. În ceea ce priveşte multe gene „replicate" în studii suplimentare de asociere, o analiză atentă a găsit un număr substanţial de studii negative pentru toate, ceea ce se datorează probabil mai multor factori, inclusiv diferenţe de populaţie, rapoarte iniţiale fals pozitive şi studii de replicare alimentate inadecvat. Constrângerile de spaţiu nu ne permit să acoperim toate variantele genetice potenţiale de susceptibilitate la astm identificate până în prezent, dar revizuim unele gene de interes deosebit, cu accent pe metodologia utilizată pentru a identifica variantele genetice şi căile biologice implicate.

Mai multe gene potenţiale de susceptibilitate la astm au fost identificate utilizând o abordare de clonare poziţională.25-28,67-71 Un exemplu de genă cu dovezi suplimentare substanţiale pentru relevanţa pentru susceptibilitatea la astm este receptorul cuplat cu proteinele G (GPR154, cunoscut şi sub numele de NPSR1) pe cromozomul 7p. ortologul GPR154 (Grpa) este reglat în sus în plămânul murin după provocarea cu ovalbumină la şoarecii sensibilizaţi, dar şi că la om GPR154 codifică izoforme de proteine care sunt produse în modele distincte de celulele epiteliale bronşice şi celulele musculare netede la indivizii astmatici şi sănătoşi.

De când primul GWAS pentru astm bronşic a fost publicat în 200711, peste 30 de GWAS au fost publicate pentru astm sau fenotipuri legate de astm. În primul studiu, a fost identificată ORMDL3 (o genă implicată în reticulul endoplasmatic care reglează sinteza sfingolipidelor) pe cromozomul 17q21, iar descoperirea asocierii la 17q21 a fost confirmată de alţii. Cu toate acestea, câteva studii mari GWAS74,75 au furnizat dovezi puternice, prin meta-analiză şi replicare, pentru variantele unui număr de gene asociate cu astmul. Foarte important, patru dintre aceşti loci arată dovezi pentru asociere între strămoşii european-american,

afro-americani sau africani din Caraibe și latino: cromozomul 17q21, receptorul interleukin-1 (IL-1) 1 (IL1RL1), limfopoietina stromală timică (TSLP) și IL-33 (IL33). IL1RL1, TSLP și IL33 sunt toate implicate în răspunsurile imune mediate de celule T helper de tip 2, făcându-le candidați biologici puternici pentru susceptibilitatea la astm.

BOALA PULMONARĂ OBSTRUCTIVA CRONICĂ

Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) se caracterizează prin obstrucție incomplet reversibilă a fluxului de aer și producție excesivă de mucus în căile respiratorii. În Statele Unite, BPOC afectează 16 milioane de persoane, este a patra cauză principală de deces și este singura dintre principalele cauze de deces cu prevalență în creștere.76 Rolul predispoziției genetice în patogeneza BPOC a fost trecut cu vederea până de curând și, totuși, există caracteristici interesante în această boală care sugerează interacțiuni geno-mediu. În primul rând, studiul Framingham a demonstrat că scăderea longitudinală a funcției pulmonare este moștenită cu o ereditabilitate de aproximativ 20%, care crește substanțial atunci când subiecții au fost stratificați în funcție de statutul de fumat.77 Expunerile de mediu, cum ar fi fumatul și poluarea, au fost implicate în patogeneza BPOC încă din anii 1960, totuși „doar simptomele" care indică BPOC 20% 1960 au fost implicate în continuare. că la unii indivizi poate exista un factor de susceptibilitate. Alpha1-antitripsina este o genă de susceptibilitate prototip care este asociată cu rate crescute de dezvoltare a BPOC la fumătorii activi. Studii recente au implicat, de asemenea, alfa1-antitripsina în scăderea funcției pulmonare observată în expunerea pasivă la fum și expunerile profesionale la indivizi susceptibili cu niveluri scăzute sever sau moderat. În plus, deși în mod tradițional emfizemul și bronșita cronică sunt considerate a fi boli obstructive cronice distincte clinic, în practică există o zonă cenușie substanțială între obstrucția „pură" ireversibilă a căilor respiratorii (adică BPOC) și obstrucția „pură" reversibilă (adică astm). Mulți medici suspectează, prin urmare, că astmul și BPOC pot avea caracteristici comune și fundal genetic (așa-numita ipoteză olandeză). Cu toate acestea, GWAS până în prezent nu a susținut această ipoteză. GWAS a identificat variante în mai multe gene asociate cu BPOC, dar genele nu se suprapun cu semnalele replicate găsite până în prezent pentru astm. În schimb, pot exista factori de risc genetic diferiți pentru suprapunerea BPOC-astm.77a Primul GWAS pentru COPD78 a identificat o regiune pe cromozomul 15q25 care conține gene în domeniul aminoglicozid fosfotransferazei care conține 1 (AGPHD1) și receptorii nicotinici de acetilcolină (CHRNA3/5), care sunt, de asemenea, asociați cu intensitatea fumatului. Acest studiu a identificat, de asemenea, gena proteinei care interacționează cu arici (HHIP), care a fost replicată în alte studii despre COPD79,80 și este asociată cu funcția pulmonară.81 Alte GWAS au identificat o familie cu asemănarea secvenței 13, membrul A (FAM13A79) și un locus pe cromozomul 19q1 382; relevanța funcțională a acestor gene în relație cu BPOC nu este încă înțeleasă. O perspectivă suplimentară asupra geneticii BPOC ar putea proveni din genetica didischinezei ciliare primare.82a

SINDROMUL DE INSUFICIENȚĂ RESPIRATORIE ACUTĂ

Leziunea pulmonară acută (ALI) care duce la sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS) este o complicație frecventă a inflamației sistemice și a sepsisului, observată la aproximativ 50% dintre astfel de pacienți. Mortalitatea ARDS rămâne ridicată, la aproximativ 30% până la

40%, în ciuda progreselor recente în ventilația mecanică și managementul pacientului. Se crede că patogenia ALI/ARDS derivă din efectele inflamației sistemice, producției de citokine și daunelor oxidative. Cu toate acestea, natura sporadică (nefamilială) a SDRA împiedică analiza genetică a subiecților umani. Analiza genetică a tulpinilor de șoareci consangvinizate a dezvăluit mai întâi că susceptibilitatea ALI a fost dependentă de tulpină și, prin urmare, poate fi, în parte, determinată genetic.83 Studiile la om au identificat enzima de conversie a angiotensinei (ACE) ca genă candidată pentru susceptibilitatea ARDS.84 Studiile ulterioare pe animale au verificat rolul ACE în susceptibilitatea ARDS și au arătat în continuare că ACE2 metabolizează un produs care metabolizează ACE2. angiotensina II, este protectoare împotriva SDRA.85 Acesta a fost primul set de studii care a arătat o legătură și un mecanism pentru susceptibilitatea genetică și patogeneza SDRA. Ulterior, variantele din peste 25 de gene s-au dovedit a fi asociate fie cu dezvoltarea, fie cu rezultatul ALI/ARDS,86 și, nu este surprinzător, aceste gene candidate sunt implicate în inflamație, imunitatea înnăscută, stresul oxidativ, apoptoză și coagulare. Au fost identificate un număr de gene candidate, în mare parte din căile de inflamație și coagulare: IL-1Ş, IL-6, factorul de țesut, inhibitorul 1 al activatorului de plasminogen și receptorii de chemokine au fost proteinele cele mai abundente reglate în sensul pozitiv87. cu toate acestea, un studiu recent la sugari și copii cu SDRA a arătat o îmbunătățire semnificativă a supraviețuirii cu un surfactant care conținea proteina surfactantă B.89. Singurul studiu de asociere la nivelul întregului genom din ALI care a fost publicat a identificat o regiune pe cromozomul 11 (11q13.3) care conținea o genă de adeziune celulară, PPFIA1.9 Deși riscul de apariție a bolii genetice continuă să se concentreze asupra ALI/ARDS. prevenirea prin identificarea celor expuși riscului și utilizarea descoperirilor genetice pentru a direcționa terapia în această formă severă de ALI.91 Cu toate acestea, rezultatele rămân preliminare, iar testarea susceptibilității pentru ALI/ARDS va necesita descoperiri mai definitive ale cercetării.

CANCERUL PLAMONI

Cancerul pulmonar este acum cea mai frecventă cauză a deceselor cauzate de cancer în Statele Unite, și totuși, cu nu mai mult de 100 de ani în urmă, cancerul pulmonar era destul de rar. Creșterea incidenței cancerului pulmonar demonstrează efectele schimbării expunerilor de mediu asupra bolilor umane. Inhalarea de substanțe cancerigene de mediu cauzează marea majoritate a cazurilor de cancer pulmonar. Fumul de țigară domină această listă. Cel puțin din anii 1950, s-a recunoscut că fumatul provoacă majoritatea cazurilor de cancer pulmonar. Cu toate acestea, doar o minoritate de fumători dezvoltă cancer pulmonar, sugerând din nou rolul susceptibilității în patogeneza cancerului pulmonar. Din păcate, fumul de țigară conține peste 4000 de substanțe chimice, fapt care face mult mai dificilă căutarea unui singur factor de susceptibilitate. Anchetatorii s-au concentrat pe clase specifice de compuși ai tutunului care sunt cancerigeni cunoscuți, cum ar fi hidrocarburile aromatice policiclice. Acestea sunt netoxice în sine, dar sunt metabolizate în organism de enzime precum CYP1A1 în diolepoxizi care leagă ADN-ul. Mai multe studii din Japonia au arătat o asociere semnificativă a variantelor CYP1A1 cu activitate ridicată cu dezvoltarea cancerului pulmonar.92 Pe de altă parte, principalele enzime policiclice de detoxifiere a hidrocarburilor aromatice sunt glutation S-transferazele GSTM1 și GSTP1. Polimorfismele

acestor enzime care duc la o activitate redusă au fost, de asemenea, legate de susceptibilitatea cancerului pulmonar.93 Variantele altor gene cunoscute pentru metabolizarea agenţilor cancerigeni inhalaţi (NAT1, NAT2, MEH, NQO1 şi MPO) sunt raportate a fi asociate cu cancerul pulmonar. Hidrocarburile aromatice policiclice şi alţi constituenţi ai fumului, cum ar fi acroleina, se pot lega de aşa-numitele puncte fierbinţi mutaţionale ale genei P53 şi pot induce deteriorarea ADN-ului.95 În consecinţă, capacitatea organismului de a corecta şi repara deteriorarea ADN-ului este strâns legată de susceptibilitatea cancerului.96,97 De exemplu, o analiză recentă a unei cohorte europene de pacienţi cu cancer pulmonar cu asociere semnificativă între enzimele de reparare a ADN-ului 116 arată XRCCI şi BRCA2 şi expunerea la poluarea urbană în susceptibilitatea la cancer.98 Alte gene de reparare a ADN-ului asociate cu dezvoltarea cancerului pulmonar includ ERCC2/XPD, ERCC1/XPF, XPA, XPC, ERCC5/XPG, OGG1, APE şi XRCC3.94

Medicina genomică nu numai că este de ajutor în detectarea genelor asociate cu dezvoltarea cancerului pulmonar, dar poate fi folosită şi pentru a ghida terapia99 şi pentru a determina prognosticul pacientului100,101 (Fig. 3-3). Într-adevăr, cancerele pulmonare pot fi acum clasificate în funcţie de profilul lor de expresie a genelor.

2004 2009

Mutaţii asociate cu sensibilitatea la medicamente

EGFR Gly719X, ştergere exon 19, Leu858Arg, Leu861Gln

Mutaţii asociate cu rezistenţa primară la medicamente

inserţii de exon 20 EGFR

Mutaţii asociate cu rezistenţa dobândită la medicamente

EGFRThr790Met, Asp761Tyr, Leu747Ser,Thr854Ala

Figura 3-3 Evoluţia cunoştinţelor în cancerul pulmonar fără celule mici. În mod tradiţional, cancerele pulmonare fără celule mici au fost clasificate în funcţie de caracteristicile histologice. Mai recent, diferite mutaţii driver au fost asociate cu aceste tipuri de cancer. Mutaţiile se exclud reciproc, cu excepţia celor din PIK3CA. (Din Pao W, Girard N: New driver mutations in non-small-cell lung cancer. Lancet Oncol 12:175-180, 2011.) au identificat că au devenit ţinte ale medicamentelor pentru cancer. Gena receptorului factorului de creştere epidermal (EGFR) şi rearanjamentele genei ALK care activează tirozin kinazei cu câştig de funcţie care prezic prognosticul şi răspunsul la terapie.104 Aceste linii celulare devin maligne prin inhibarea apoptozei indusă de EGFR, dar în acelaşi timp devin extrem de

sensibile la inhibitorii tirozin kinazei EGFR sau la inhibitorii de tirozin kinază precum gefitinib. În mod similar, cancerele pulmonare cu rearanjamente ale genei ALK arată o supraviețuire îmbunătățită fără progresie cu primul inhibitor al tirozin kinazei ALK din clasă, crizotinib.105 Acestea sunt realizări impresionante ale medicinei genomice care au oferit o legătură perfectă între patogeneza cancerului pulmonar, predicția efectului tratamentului bazat pe caracteristicile genetice ale cancerului pulmonar și aplicarea cu succes a tratamentului la pacienții cu cancer pulmonar.

PNEUMONIE INTERSTIȚIALĂ IDIOPATICĂ FIBROZANTĂ

Pneumonia interstițială idiopatică fibrozoasă (PII) se referă la un grup de boli pulmonare care se caracterizează prin cicatrizarea progresivă a interstițiului alveolar care duce la morbiditate și mortalitate semnificativă. IPF este cea mai comună și severă formă de IIP fibrozată; 50.000 de indivizi sunt nou diagnosticați în fiecare an în Statele Unite,106 și pacienții cu FPI au o supraviețuire medie de 3 ani. Există substanțial

dovezi pentru o bază genetică pentru IPF, inclusiv agregarea familială confirmată prin studii la gemeni, frați crescuți separat și familii multigenerație nale.107,108'1081 IIP fibrozant a fost asociat cu mai multe tulburări genetice pleiotrope.108 Mutații rare în TERT, TERC, SFTPC au fost asociate cu genele familiale interstițiale SFTPA2 și pneumoniile interstițiale. ca doi sau mai mulți membri ai familiei cu IIP) și ipf,109-114 și un polimorfism comun în TERT a fost asociat cu IPF.115 Cu toate acestea, în ansamblu, aceste mutații reprezintă o mică parte din riscul atribuibil populației pentru dezvoltarea IPF. Recent, s-a descoperit că o variantă de promotor în gena MUC5B (rs35705950) este prezentă la aproximativ 50% până la 60% dintre indivizii cu forme familiale sau sporadice de FPI și se estimează că crește riscul de 6 ori pentru heterozigoți și de 20 de ori pentru homozigoți29 (Fig. 3-4). Investigatorii independenți au verificat o relație similară între varianta de promotor MUC5B (rs35705950) și IPF, 116-119 și acest efect pare să fie prezent, deși mai puțin pronunțat, în rândul pacienților cu pneumonie interstițială nespecifică idiopatică. În populația Framingham (N = 2639), promotorul MUC5B SNP este asociat cu un risc în exces de trei ori până la șase ori pe alelă pentru dovezi radiografice ale bolii pulmonare interstițiale,121 sugerând că promotorul MUC5B SNP ar putea fi utilizat pentru a identifica indivizii cu forme preclinice de IPF. Mai mult decât atât, în două cohorte independente de pacienți cu FPI, polimorfismul promotorului MUC5B (rs35705950) este asociat cu o supraviețuire îmbunătățită de două ori pe alelă.122 Totuși, varianta MUC5B este observată la aproximativ 19% dintre indivizii neafectați și aproximativ o treime dintre indivizii cu FPI nu au nicio variantă identificabilă de expunere genetică/genetică care să contribuie la expunerea la boli, genetice sau de mediu identificabile. riscul de boală singur sau în combinație cu varianta MUC5B. Un studiu recent de asociere la nivelul genomului a oferit o înțelegere suplimentară a caracteristicilor genetice ale IIP prin confirmarea TERT (5p15), MUC5B (11p15) și a regiunii cromozomului 3q26 din apropierea TERC și prin identificarea a șapte noi loci de risc. (13q34), DPP9 (19p13) și regiunile cromozomiale 7q22 și 15q14-15. Caracterizarea în continuare a acestor loci asociați IIP va oferi ținte importante pentru

studiile funcţionale care vor permite în cele din urmă dezvoltarea de noi strategii de prevenire şi tratament.123

CALEA ÎNAINTE

Deşi Proiectul Genomului Uman a cartografiat cu succes genomul uman şi a dezvoltat o tehnologie inovatoare pentru studiile genomice, rămânem limitati în ceea ce priveşte modul în care aceste informaţii pot fi utilizate pentru a îmbunătăţi medicina clinică şi sănătatea publică. Această limitare apare din simplul fapt că genetica nu este singurul determinant al sănătăţii sau al bolii. De fapt, deşi un consens în curs de dezvoltare sugerează că multe dintre bolile complexe şi prevalente pe care oamenii le dezvoltă ca urmare a interacţiunilor multiple genetic unice din punct de vedere biologic şi genă-mediu, chiar şi acest cadru conceptual este limitat. Dezvoltarea bolilor la om, de mediu şi de altă natură, este pur şi simplu mult mai complexă. Expunerea mediului îi afectează pe cei care sunt vulnerabili din punct de vedere temporal (vârstă), spaţial (geografic) şi prin circumstanţe unice (boală comorbidă, stare nutriţională, stare economică, rasă şi genetică). Nici măcar această paradigmă nu reuşeşte să abordeze interacţiunea complexă a riscurilor endogene şi exogene care interacţionează în cele din urmă pentru a provoca boala. Mai mult, bolile nu sunt de obicei entităţi unice; mai degrabă, majoritatea bolilor reprezintă mai multe sau mai multe procese fiziopatologice specifice care pot fi înţelese pe deplin doar prin concentrarea asupra contribuţiilor genetice şi de mediu la etiologie şi patogeneză. Cercetarea în domeniul sănătăţii mediului şi cercetarea genomică sunt parteneri logici, chiar necesari. În cele din urmă, descoperirile care sunt făcute în genomica mediului vor duce la o mai bună diagnosticare, tratament şi prevenire a acestor boli umane comune şi complexe.

Puncte cheie

Eritabilitatea este o măsură a contribuţiei variaţiei genetice la variaţia unui fenotip.

Tulburările genetice complexe reprezintă majoritatea bolilor pulmonare şi sunt cauzate de variaţii genetice multiple şi factori de mediu multipli.

Genomul uman cuprinde aproximativ 3 miliarde de perechi de baze. Există aproximativ 12 milioane de polimorfisme cu un singur nucleotide în genomul uman.

Analiza legăturii este un grup de metode de analiză pentru a analiza distribuţia markerilor ADN în cadrul familiilor pentru a determina dacă există o relaţie între o anumită regiune a genomului şi un fenotip de interes.

Studiile de asociere la nivelul genomului au apărut ca cel mai frecvent utilizat design de studiu pentru a găsi gene ale bolii în tulburări complexe.

Epigenetica este studiul modificărilor transcripţiei genelor care depind de moleculele care se leagă de ADN, mai degrabă decât de secvenţa perechii de baze a ADN-ului. Aceasta include atât modificări ereditare ale expresiei genelor, cât şi modificări stabile, pe termen

lung, ale potenţialului transcripţional al unei celule sau ţesuturi care nu sunt neapărat ereditare.

Astmul este o tulburare ereditară, dar genetica este foarte complexă, aproape fiecare cromozom demonstrând o legătură şi peste 100 de gene s-au dovedit a fi asociate cu dezvoltarea astmului bronşic, ceea ce explică mai puţin de 10% din moştenirea acestei boli.

BPOC are multe caracteristici interesante care sugerează interacţiuni între gene şi mediu.

Cancerul pulmonar se dezvoltă doar la o minoritate de fumători şi, prin urmare, trebuie luate în considerare mecanismele genetice şi epigenetice. Cancerele pulmonare cu celule non-mici adăpostesc mutaţii în receptorul factorului de creştere epidermic şi rearanjamente ale genei ALK care activează tirozin kinazei cu creşterea funcţiei care prezic prognosticul şi răspunsul la terapie.

Boala pulmonară interstiţială este cauzată de factori de mediu şi genetici. S-a demonstrat că mutaţiile în proteina C surfactantului şi genele telomerazei sporesc riscul de a dezvolta această tulburare. Un polimorfism comun în promotorul genei MUC5B este puternic asociat cu dezvoltarea formelor familiale şi sporadice de fibroză pulmonară idiopatică. Recent, s-au descoperit şapte noi loci asociate cu dezvoltarea fibrozei pulmonare.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Burmeister M: Concepte de bază în studiul bolilor cu genetică complexă. Biol Psychiatry 45:522-532, 1999.

Cho MH, Boutaoui N, Klanderman BJ şi colab: Variantele în FAM13A sunt asociate cu boala pulmonară obstructivă cronică. Nat Genet 42:200202, 2010. [Epub 2010;23 februarie].

Christie JD, Wurfel MM, Feng R şi colab.: Asocierea la nivel de genom identifică PPFIA1 ca genă candidată pentru riscul de leziune pulmonară acută în urma unei traume majore. PLoS ONE 7:e28268, 2012. [Epub 2012;2 februarie].

Feinberg AP, Tycko B: Istoria epigeneticii cancerului. Nat Rev Cancer 4:143-153, 2004.

Fingerlin TE, Murphy E, Zhang W, et al: Studiul de asociere la nivelul genomului identifică loci de susceptibilitate multiple pentru fibroza pulmonară. Nat Genet 45:613-620, 2013. [Epub 2013; 16 aprilie].

Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR şi colab: Inhibarea kinazei limfomului anaplazic în cancerul pulmonar non-small-cell. N Engl J Med 363:1693-1703, 2010. [Epub 2010; 29 octombrie].

Moffatt MF, Gut IG, Demenais F şi colab.: Un studiu de asociere a genomului la scară largă, bazat pe consorţiu, al astmului. N Engl J Med 363:12111221, 2010. [Epub 2010; 24 septembrie].

Reich DE, Cargill M, Bolk S şi colab.: Dezechilibru de legături în genomul uman. Nature 411:199-204, 2001.

Silverman EK, Palmer LJ: Studii de asociere caz-control pentru genetica bolilor respiratorii complexe. Am J Respir Cell Mol Biol 22:645-648, 2000.

Referințe

Mendel G: Scrisorile lui Gregor Mendel către Carl Nageli, 1866-1873. Genetics 35:1-29, 1950.

Darwin C: Originea speciilor, New York, 1909, PF Collier and Son Company.

Morgan TH: Cromozomi și moștenire asociativă. Science 34:636-638, 1911.

Bracco RM, Krauss MR, Roe AS şi colab.: Reacţii de transformare între pneumococ şi trei tulpini de streptococi. J Exp Med 106:247-259, 1957.

Watson JD, Crick FH: Structura moleculară a acizilor nucleici: o structură pentru acidul nucleic dezoxiriboză. Nature 171:737-738, 1953.

McPherson JD, Marra M, Hillier L şi colab.: O hartă fizică a genomului uman. Nature 409(6822):934-941, 2001.

Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al: Secvenţa genomului uman. Science 291:1304-1351, 2001.

Proiectul Internaţional HapMap. Nature 426:789-796, 2003.

Kruglyak L, Nickerson DA: Variaţia este condimentul vieţii. Nat Genet 27:234-236, 2001.

Abecasis GR, Auton A, Brooks LD şi colab.: O hartă integrată a variaţiei genetice de la 1.092 de genomi umani. Nature 491:56-65, 2012. [Epub 2012; 7 noiembrie].

Moffatt MF, Kabesch M, Liang L şi colab: Variantele genetice care reglează expresia ORMDL3 contribuie la riscul de astm la copil. Nature 448:470-473, 2007.

Klein RJ, Zeiss C, Chew EY şi colab: Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. Science 308:385-389, 2005.

Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I şi colab: Variant of transcription factor 7-like gene 2 (TCF7L2) confers risk of type 2 diabetes. Nat Genet 38:320-323, 2006.

Amundadottir LT, Sulem P, Gudmundsson J, et al: O variantă comună asociată cu cancerul de prostată în populaţiile europene şi africane. Nat Genet 38(6):652-658, 2006.

Stuart JM, Segal E, Koller D şi colab.: O reţea de coexpresie genică pentru descoperirea globală a modulelor genetice conservate. Science 302:249255, 2003.

Harris MA, Clark J, Ireland A, et al: Baza de date Gene Ontology (GO) și resurse informatice. Nucleic Acids Res 32 (Problema bazei de date): D258-D261, 2004.

Pennacchio LA: Perspective din comparațiile genomului uman/șoarece. Mamm Genome 14:429-436, 2003.

Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L și colab.: Caseta genei de reglare dorsoventrală spatzle/Toll/cactus controlează răspunsul antifungic puternic la adulții cu Drosophila. Cell 86:973-983, 1996.

Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA: Un om omolog uman al proteinei Drosophila Toll semnalează activarea imunității adaptive Nature 388:394-397, 1997.

Arbor NC, Lorenz E, Schutte B și colab: Mutațiile TLR4 sunt asociate cu hiposensibilitatea la endotoxină la om. Nat Genet 25:187191, 2000.

Cook DN, Pisetsky DS, Schwartz DA: Toll-like receptors in the pathogenesis of human disease. Nat Immunol 5:975-979, 2004.

Botstein D, Risch N: Descoperirea genotipurilor care stau la baza fenotipurilor umane: succese trecute pentru boala mendeliană, abordări viitoare pentru boli complexe. Nat Genet 33(Suppl):228-23 7, 2003.

Hammond MP, Birney E: Resurse de informații despre genom - evoluții la Ansembl. Trends Genet 20:268-272, 2004.

Hoffjan S, Nicolae D, Ober C: Studii de asociere pentru astm și boli atopice: o revizuire cuprinzătoare a literaturii. Respir Res 4:14, 2003.

Allen M, Heinzmann A, Noguchi E și colab.: Clonarea poziţională a unei gene noi care influenţează astmul de la cromozomul 2q14. Nat Genet 35:258-263, 2003.

Zhang Y, Leaves NI, Anderson GG și colab.: Clonarea poziţională a unui locus de trăsătură cantitativă pe cromozomul 13q14 care influenţează nivelurile imunoglobulinei E și astmul. Nat Genet 34:181-186, 2003.

Van Eerdewegh P, Little RD, Dupuis J, et al: Asocierea genei ADAM33 cu astmul şi hiperreactivitatea bronşică. Nature 418:426-430, 2002.

Laitinen T, Polvi A, Rydman P, et al: Caracterizarea unui locus de susceptibilitate comun pentru trăsăturile legate de astm. Ştiinţă 304:300-304,

2004.

Seibold MA, Wise AL, Speer MC și colab.: Un polimorfism comun al promotorului MUC5B și fibroză pulmonară. N Engl J Med 364:15031512, 2011. [Epub 2011; 22 aprilie].

Palmer LJ, Knuiman MW, Divitini ML şi colab.: agregarea familială şi heritabilitatea funcţiei pulmonare adulte: rezultate din studiul de sănătate Busselton. Eur Respir J 17:696-702, 2001.

Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D şi colab.: Apolipoprotein E: legarea cu aviditate ridicată la beta-amiloid şi frecvenţa crescută a alelei de tip 4 în boala Alzheimer familială cu debut tardiv. Proc Natl Acad Sci USA 90:1977-1981, 1993.

Ridker PM, Hennekens CH, Lindpainter K şi colab.: Mutaţia genei care codifică factorul V de coagulare şi riscul de infarct miocardic, accident vascular cerebral şi tromboză venoasă la bărbaţii aparent sănătoşi. N Engl J Med 332:912-917, 1995.

Silverman EK, Palmer LJ: Studii de asociere caz-control pentru genetica bolilor respiratorii complexe. Am J Respir Cell Mol Biol 22:645-648, 2000.

Pritchard JK, Rosenberg NA: Utilizarea markerilor genetici nelegaţi pentru a detecta stratificarea populaţiei în studiile de asociere. Am J Hum Genet 65:220-228, 1999.

Devlin B, Roeder K: Controlul genomic pentru studii de asociere. Biometrics 55:997-1004, 1999.

Reich DE, Cargill M, Bolk S şi colab.: Dezechilibru de legături în genomul uman. Nature 411:199-204, 2001.

Price AL, Patterson NJ, Plenge RM şi colab: Analiza componentelor principale corectează stratificarea în studiile de asociere la nivel de genom. Nat Genet 38:904-909, 2006. [Epub 2006; 25 iulie].

Zhou X, Stephens M: Analiză eficientă a modelelor mixte la nivelul întregului genom pentru studii de asociere. Nat Genet 44:821-824, 2012. [Epub 2012; 19 iunie].

Spielman RS, McGinnis RE, Ewens WJ: Test de transmisie pentru dezechilibru de legătură: regiunea genei insulinei şi diabetul zaharat dependent de insulină. Am J Hum Genet 52:506-516, 1993.

Lange E, Boehnke M: O abordare nouă pentru identificarea haplotipurilor ancestrale comune asociate cu fenotipuri complexe. Am J Hum Genet 63(Suppl):A17, 1998.

Lu AT, Cantor RM: Varianta ponderată FBAT: o metodă puternică pentru includerea covariatelor în analizele FBAT. Genet Epidemiol 31:327-337, 2007. [Epub 2007; 27 februarie].

Whittemore AS, Halpern J, Ahsan H: Ajustarea covariatelor în studiile de asociere bazate pe familie. Genet Epidemiol 28:244-255,

[Epub 2004;14 decembrie].

Lunetta KL, Faraone SV, Biederman J şi colab.: Teste de asociere şi legături bazate pe familie care utilizează fraţi, covariate şi interacţiuni neafectate. Am J Hum Genet 66:605-614, 2000. [Epub 2000; 21 martie].

Spielman RS, Ewens WJ: Un test sibship pentru legături în prezenţa asocierii: testul de transmisie/dezechilibru sib. Am J Hum Genet 62:450-458, 1998. [Epub 1998; 16 aprilie].

Boehnke M, Langefeld CD: Cartografierea asocierii genetice bazată pe perechi de fraţi discordante: testul alelelor discordante. Am J Hum Genet 62:950-961, 1998. [Epub 1998; 13 iunie].

Martin E, Monks S, Warren L şi colab.: Un test pentru legături şi asociere în pedigree general: testul de dezechilibru al pedigree (PDT). Am J Hum Genet 67:146-154, 2000.

Feinberg AP, Tycko B: Istoria epigeneticii cancerului. Nat Rev Cancer 4:143-153, 2004.

Gal-Yam EN, Saito Y, Egger G şi colab.: Epigenetica cancerului: modificări, screening şi terapie. Annu Rev Med 59:267-280, 2007.

Bibikova M, Chudin E, Wu B şi colab: Celulele stem embrionare umane au o semnătură epigenetică unică. Genome Res 16:1075-1083,

2006.

Amos-Landgraf JM, Cottle A, Plenge RM şi colab.: Modele de inactivare a cromozomilor X a 1.005 femele neafectate fenotipic. Am J Hum Genet 79:493-499, 2006.

Fraga MF, Ballestar E, Paz MF şi colab: Diferenţele epigenetice apar în timpul vieţii gemenilor monozigoţi. Proc Natl Acad Sci USA 102:10604-10609, 2005.

Seligson DB, Horvath S, Shi T şi colab: Modelele globale de modificare a histonelor prezic riscul de recidivă a cancerului de prostată. Nature 435:12621266, 2005.

Fischer A, Sananbenesi F, Wang X şi colab: Recuperarea învăţării şi a memoriei este asociată cu remodelarea cromatinei. Nature 447:178182, 2007.

Miller CA, Sweatt JD: Modificarea covalentă a ADN-ului reglează formarea memoriei. Neuron 53:857-869, 2007.

Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, et al: Acţiuni transgeneraţionale epigenetice ale perturbatorilor endocrini şi fertilitatea masculină. Science 308:14661469, 2005.

Hu M, Yao J, Cai L şi colab: Modificări epigenetice distincte în celulele stromale ale cancerelor de sân. Nat Genet 37:899-905, 2005.

Belinsky SA, Liechty KC, Gentry FD şi colab.: Hipermetilarea promotorului a mai multor gene în sputa precede incidenţa cancerului pulmonar într-o cohortă cu risc ridicat. Cancer Res 66:3338-3344, 2006.

Sanders YY, Ambalavanan N, Halloran B şi colab.: Profilul de metilare ADN modificat în fibroza pulmonară idiopatică. Am J Respir Crit Care Med 186:525-535, 2012. [Epub 2012; 16 iunie].

Ito K, Ito M, Elliott WM şi colab: Scăderea activităţii histonei deacetilazei în boala pulmonară obstructivă cronică. N Engl J Med 352:19671976, 2005.

Ito K, Caramori G, Lim S şi colab.: Expresia şi activitatea histon-deacetilazelor în căile respiratorii astmatice umane. Am J Respir Crit Care Med 166:392-396, 2002.

Cosio BG, Mann B, Ito K şi colab: Activitatea histon-acetilazei şi deacetilazei în macrofagele alveolare şi mononocitele din sânge în astm. Am J Respir Crit Care Med 170:141-147, 2004.

Kim HP, Leonard WJ: expresia genei FoxP3 indusă de receptorul celulelor T dependente de CREB/ATF: un rol pentru metilarea ADN-ului. J Exp Med 204:1543-1551, 2007.

Câmpurile PE, Kim ST, Flavell RA: marginea de tăiere: modificări în acetilarea histonelor la loci IL-4 şi IFN-gamma însoţesc diferenţierea Th1/Th2. J Immunol 169(2):647-650, 2002.

Shin HJ, Park HY, Jeong SJ şi colab.: expresia STAT4 în celulele T umane este reglată de metilarea ADN-ului, dar nu de polimorfismul promotorului. J Immunol 175:7143-7150, 2005.

Choi JH, Oh SW, Kang MS şi colab.: Trichostatin A atenuează inflamaţia căilor respiratorii în modelul de astm la şoarece. Clin Exp Allergy 35:89-96,

2005.

March ME, Sleiman PM, Hakonarson H: Polimorfisme genetice şi susceptibilitate asociată la astm. Int J Gen Med 6:253-265, 2013. [Epub 2013; 3 mai].

Nicolae D, Cox NJ, Lester LA şi colab.: Cartografierea fine şi studiile candidate poziţionale identifică HLA-G ca genă de susceptibilitate la astm pe cromozomul 6p21. Am J Hum Genet 76:349-357, 2005.

Balaci L, Spada MC, Olla N, et al: IRAK-M este implicat în patogeneza astmului persistent cu debut precoce. Am J Hum Genet 80:11031114, 2007. [Epub 2007; 16 mai].

White JH, Chiano M, Wigglesworth M şi colab: Identificarea unei noi gene de susceptibilitate la astm pe cromozomul 1qter şi evaluarea funcţională a acesteia. Hum Mol Genet 17:1890-1903, 2008. [Epub 2008; 18 martie].

Noguchi E, Yokouchi Y, Zhang J şi colab.: Identificarea poziţională a unei gene de susceptibilitate la astm pe cromozomul uman 5q33. Am J Respir Crit Care Med 172:183-188, 2005. [Epub 2005; 10 mai].

Soderhall C, Marenholz I, Kerscher T şi colab.: Variantele unei gene de colagen epidermic nou (COL29A1) sunt asociate cu dermatita atopică. PLoS Biol 5:e242, 2007. [Epub 2007; 14 septembrie].

Tavendale R, Macgregor DF, Mukhopadhyay S, et al: Un polimorfism care controlează expresia ORMDL3 este asociat cu astmul care este slab controlat de medicamentele curente. J Allergy Clin Immunol 121:860-863, 2008.

Galanter J, Choudhry S, Eng C şi colab.: Gena ORMDL3 este asociată cu astmul bronşic în trei populaţii diverse din punct de vedere etnic. Am J Respir Crit Care Med 177:1194-1200, 2008. [Epub 2008;March 4].

Moffatt MF, Gut IG, Demenais F şi colab.: Un studiu de asociere la scară largă, bazat pe consorţiu, la nivel de genom al astmului. N Engl J Med 363:1211-1221, 2010. [Epub 2010; 24 septembrie].

Torgerson DG, Ampleford EJ, Chiu GY şi colab.: Meta-analiză a studiilor de asociere la nivel de genom ale astmului în populaţii etnice diverse din America de Nord. Nat Genet 43:887-892, 2011. [Epub 2011; 2 august].

Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL şi colab.: Boală pulmonară obstructivă şi funcţie pulmonară scăzută la adulţi din Statele Unite: date din Sondajul naţional de examinare a sănătăţii şi nutriţiei, 1988-1994. Arch Intern Med 160:1683-1689, 2000.

Gottlieb DJ, Wilk JB, Harmon M şi colab.: Eritabilitatea modificării longitudinale a funcţiei pulmonare: studiul Framingham. Am J Respir Crit Care Med 164:1655-1659, 2001.

77a. Hardin M, Cho M, McDonald ML şi colab: Caracteristicile clinice şi genetice ale sindromului de suprapunere BPOC-astm. Eur Respir J 2014 mai 29,pii:erj02160-2013. [Epub înainte de tipărire].

Pillai SG, Ge D, Zhu G şi colab.: Un studiu de asociere la nivel de genom în boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC): identificarea a două loci majore de susceptibilitate. PLoS Genet 5:e1000421, 2009. [Epub 2009; 21 martie].

Cho MH, Boutaoui N, Klanderman BJ şi colab: Variantele în FAM13A sunt asociate cu boala pulmonară obstructivă cronică. Nat Genet 42:200-202, 2010. [Epub 2010;23 februarie].

Van Durme YM, Eijgelsheim M, Joos GF şi colab: proteina care interacţionează cu ariciul este o genă de susceptibilitate la BPOC: studiul Rotterdam. Eur Respir J 36:89-95, 2010. [Epub 2009;10 decembrie].

Repapi E, Sayers I, Wain LV şi colab: Studiul de asociere la nivelul genomului identifică cinci loci asociaţi cu funcţia pulmonară. Nat Genet 42:3644, 2010. [Epub 2009;17 decembrie].

Cho MH, Castaldi PJ, Wan ES şi colab: Un studiu de asociere la nivelul întregului genom al BPOC identifică un locus de susceptibilitate pe cromozomul 19q13. Hum Mol Genet 21:947-957, 2012. [Epub 2011;15 noiembrie].

82a. Knowles MR, Daniels LA, Davis SD şi colab.: Dischinezia ciliară primară. Progrese recente în diagnosticare, genetică şi caracterizare a bolii clinice. Am J Respir Crit Care Med 188:913-922, 2013.

Leikauf GD, McDowell SA, Wesselkamper SC şi colab.: Acute pulmonar injury: functional genomics and genetic susceptibility. Cufăr 121(3 Suppl):70S-75S, 2002.

Marshall RP, Webb S, Bellingan GJ şi colab.: Polimorfismul de inserţie/deleţie a enzimei de conversie a angiotensinei este asociat cu susceptibilitatea şi rezultatul sindromului de detresă respiratorie acută. Am J Respir Crit Care Med 166:646-650, 2002.

Imai Y, Kuba K, Rao S şi colab.: Enzima de conversie a angiotensinei 2 protejează de insuficienţa pulmonară acută severă. Natura 436:112-116,

2005.

Gao L, Barnes KC: Progrese recente în predispoziţia genetică la leziunea pulmonară acută clinică. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 296:L713-L725, 2009. [Epub 2009; 17 februarie].

Grigoryev DN, Finigan JH, Hassoun P, et al: Science review: searching for gene candidates in acute pulmonar injury. Crit Care 8:440-447, 2004.

Gong MN, Wei Z, Xu LL şi colab.: Polimorfismul genei proteinei B surfactantului, sexul şi riscul de leziuni pulmonare directe şi SDRA. Cufăr 125:203-211, 2004.

Willson DF, Thomas NJ, Markovitz BP şi colab.: Efectul surfactantului exogen (calfactant) în leziunea pulmonară acută pediatrică: un studiu controlat randomizat. JAMA 293:470-476, 2005.

Christie JD, Wurfel MM, Feng R şi colab.: Asocierea la nivel de genom identifică PPFIA1 ca genă candidată pentru riscul de leziune pulmonară acută în urma unei traume majore. PLoS ONE 7:e28268, 2012. [Epub 2012;2 februarie].

Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA: Sindromul de detresă respiratorie acută. J Clin Invest 122:2731-2740, 2012. [Epub 2012; 2 august].

Nakachi K, Imai K, Hayashi S şi colab.: Polimorfisme ale genelor CYP1A1 şi glutation S-transferaze asociate cu susceptibilitatea la cancer pulmonar în raport cu doza de ţigară la o populaţie japoneză. Cancer Res 53:2994-2999, 1993.

Ryberg D, Skaug V, Hewer A şi colab.: Genotipurile glutation transferazei M1 şi P1 şi semnificaţia lor pentru nivelurile de aduct ADN pulmonar şi riscul de cancer. Carcinogenesis 18:1285-1289, 1997.

Marshall AL, Christiani DC: Susceptibilitatea genetică la cancerul pulmonar — lumină la capătul tunelului? Carcinogenesis 34:487-502, 2013. [Epub 2013; 26 ianuarie].

Feng Z, Hu W, Hu Y şi colab.: Acroleina este un agent major de cancer pulmonar legat de ţigări: legarea preferenţială la punctele fierbinţi de mutaţie p53 şi inhibarea reparării ADN-ului. Proc Natl Acad Sci USA 103:1540415409, 2006.

Ryk C, Kumar R, Thirumaran RK şi colab.: Polimorfisme în genele de reparare a ADN-ului XRCC1, APEX1, XRCC3 şi NBS1 şi riscul de cancer pulmonar la fumătorii niciodată şi niciodată. Lung Cancer 54:285-292,

2006.

Kiyohara C, Takayama K, Nakanishi Y: Asocierea polimorfismelor genetice în calea de reparare a exciziei de bază cu risc de cancer pulmonar: o meta-analiză. Lung Cancer 54:267-283, 2006.

Manuguerra M, Saletta F, Karagas MR, et al: XRCC3 şi XPD/ERCC2 polimorfisme cu un singur nucleotide şi riscul de cancer: o revizuire uriaşă. Am J Epidemiol 164:297-302, 2006.

Thomas RK, Weir B, Meyerson M: Abordări genomice ale cancerului pulmonar. Clin Cancer Res 12:4384s-4391s, 2006.

Beer DG, Kardia SL, Huang CC şi colab: Profilurile de expresie genică prezic supravieţuirea pacienţilor cu adenocarcinom pulmonar. Nat Med 8:816824, 2002.

Potti A, Mukherjee S, Petersen R şi colab.: O strategie genomică pentru a rafina prognosticul în cancerul pulmonar fără celule mici în stadiu incipient. N Engl J Med 355:570-580, 2006.

Bhattacharjee A, Richards WG, Staunton J şi colab.: Clasificarea carcinoamelor pulmonare umane prin profilarea expresiei ARNm relevă subclase distincte de adenocarcinom. Proc Natl Acad Sci US A 98:13 79013795, 2001.

Garber ME, Troyanskaya OG, Schluens K şi colab.: Diversitatea expresiei genelor în adenocarcinomul pulmonar. Proc Natl Acad Sci USA 98:13784-13789, 2001.

Li T, Kung HJ, Mack PC şi colab: Genotiparea şi profilarea genomică a cancerului pulmonar fără celule mici: implicaţii pentru terapiile actuale şi viitoare. J Clin Oncol 31(8):1039-1049, 2013.

104a. Lin L, Asthana S, Chan E şi colab.: Cartografierea determinanţilor moleculari ai dependenţei de oncogene BRAF în cancerul pulmonar uman. Proc Natl Acad Sci USA 111(7):E748-E757, 2014.

104b. Wang Y, McKay JD, Rafnar T şi colab: Variante rare de efect mare în BRCA2 şi CHEK2 afectează riscul de cancer pulmonar. Nat Genet 46(7):736-741, 2014.

Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR şi colab: Inhibarea kinazei limfomului anaplazic în cancerul pulmonar non-small-cell. N Engl J Med 363:16931703, 2010. [Epub 2010; 29 octombrie].

Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, et al: Incidenţa şi prevalenţa fibrozei pulmonare idiopatice. Am J Respir Crit Care Med 174:810816, 2006.

Steele MP, Speer MC, Loyd JE, et al: Caracteristicile clinice şi patologice ale pneumoniei interstiţiale familiale (FIP). Am J Respir Crit Care Med 172:1146-1152, 2005.

Raghu G, Hert R: Boli pulmonare interstiţiale: predispoziţie genetică şi boli pulmonare interstiţiale moştenite. Sem Resp Med 14:323-332, 1993.

108a. Putman RK, Rosas IO, Hunninghake GM: Genetica şi detectarea precoce în fibroza pulmonară idiopatică. Am J Respir Crit Care Med 189(7):770-778, 2014.

Armanios MY, Chen JJ, Cogan JD şi colab.: Mutaţii telomerazei în familiile cu fibroză pulmonară idiopatică. N Engl J Med 356:13171326, 2007. [Epub 2007; 30 martie].

Tsakiri KD, Cronkhite JT, Kuan PJ şi colab: Fibroză pulmonară cu debut la adulţi cauzată de mutaţii în telomerază. Proc Natl Acad Sci USA 104:7552-7557, 2007. [Epub 2007; 27 aprilie].

Thomas AQ, Lane K, Phillips J 3rd, şi colab.: Heterozigositate pentru o mutaţie a genei proteinei C surfactantului asociată cu pneumonită interstiţială obişnuită şi pneumonită interstiţială nespecifică celulară într-un singur rude. Am J Respir Crit Care Med 165:1322-1328, 2002. [Epub 2002; 7 mai].

Lawson WE, Grant SW, Ambrosini V şi colab.: Mutaţiile genetice ale proteinei C surfactantului sunt o cauză rară a cazurilor sporadice de FPI. Thorax 59:977-980, 2004. [Epub 2004; 2 noiembrie].

Wang Y, Kuan PJ, Xing C şi colab: Defectele genetice ale proteinei surfactantului A2 sunt asociate cu fibroza pulmonară şi cancerul pulmonar. Am J Hum Genet 84:52-59, 2009. [Epub 2008;23 decembrie].

van Moorsel CH, van Oosterhout MF, Barlo NP şi colab: Mutaţiile proteinei C surfactantului sunt baza unei părţi semnificative a fibrozei pulmonare familiale adulte într-o cohortă olandeză. Am J Respir Crit Care Med 182:1419-1425, 2010. [Epub 2010; 27 iulie].

Mushiroda T, Wattanapokayakit S, Takahashi A, et al: Un studiu de asociere la nivel de genom identifică o asociere a unei variante comune în TERT cu susceptibilitate la fibroza pulmonară idiopatică. J Med Genet 45:654-656, 2008. [Epub 2008; 7 octombrie].

Zhang Y, Noth I, Garcia GN şi colab: O variantă în promotorul MUC5B şi fibroza pulmonară idiopatică. N Engl J Med 364:15761577, 2011.

Stock CJ, Sato H, Fonseca C şi colab.: Polimorfismul promotorului mucinei 5B este asociat cu fibroza pulmonară idiopatică, dar nu cu dezvoltarea fibrozei pulmonare în scleroza sistemică sau sarcoidoza. Thorax 68:436-441, 2013. [Epub 2013;17 ianuarie].

Noth I, Zhang Y, Ma SF şi colab: Variante genetice asociate cu susceptibilitatea şi mortalitatea la fibroza pulmonară idiopatică: un studiu de asociere la nivel de genom. Lancet Respir Med 1:309-317, 2013. [Epub 2013; 17 aprilie].

Fingerlin TE, Murphy E, Zhang W, et al: Studiul de asociere la nivelul genomului identifică loci de susceptibilitate multiple pentru fibroza pulmonară. Nat Genet 45:613-620, 2013. [Epub 2013; 16 aprilie].

Helling BA, Steele MP Brown KK şi colab: Un polimorfism comun al promotorului MUC5B (rs35705950) şi risc de boală pulmonară interstiţială. Am J Respir Crit Care Med 187:A3815, 2013.

Hunninghake GM, Hatabu H, Okajima Y şi colab.: polimorfismul promotorului MUC5B şi anomalii pulmonare interstiţiale. N Engl J Med 368:2192-2200, 2013. [Epub 2013; 23 mai].

Peljto AL, Zhang Y, Fingerlin TE şi colab: Asociere între polimorfismul promotorului MUC5B şi supravieţuirea la pacienţii cu fibroză pulmonară idiopatică. JAMA 309:2232-2239, 2013. [Epub 2013; 21 mai].

Putman RK, Rosas IO, Hunninghake GM: Genetica şi detectarea precoce în fibroza pulmonară idiopatică. Am J Respir Crit Care Med 189:770-778, 2014.

SECŢIUNEA B

FIZIOLOGIE RESPIRATORIE

VENTILAŢIE, DEBIRE DE SÂNGE
ŞI SCHIMB DE GAZ

FRANK L. POWELL, dr. • PETER D. WAGNER, MD • JOHN B. WEST, MD, dr., DSc

INTRODUCERE VENTILARE

Volumele pulmonare

Ventilatie totala si alveolara

Spaţiu mort anatomic

Spaţiu mort fiziologic

Inegalitatea ventilaţiei

CURGE DE SANG

Presiunile circulaţiei pulmonare Rezistenţa vasculară pulmonară Distribuţia fluxului sanguin pulmonar Control activ al sistemului pulmonar

Circulaţie

Deteriorarea capilarelor pulmonare prin tensiuni mari ale peretelui

Funcţiile nerespiratorii ale

Circulaţia pulmonară

INTRODUCERE

Acest prim capitol din secţiunea de fiziologie respiratorie este consacrat funcţiei primare a plămânului: schimbul de gaze. În plus, sunt revizuite principiile ventilaţiei şi fluxului sanguin care stau la baza schimbului de gaze. Deşi plămânul are alte funcţii, cum ar fi metabolizarea unor compuşi, filtrarea materialelor nedorite din circulaţie şi acţionarea ca un rezervor pentru sânge, schimbul de gaze este funcţia sa principală. Bolile respiratorii interferează frecvent cu ventilaţia, fluxul sanguin şi schimbul de gaze şi pot duce în cele din urmă la insuficienţă respiratorie şi deces.

VENTILARE

Anatomia căilor respiratorii şi a regiunii alveolare a plămânului este discutată în Capitolul 1. Acolo am văzut că căile respiratorii constau dintr-o serie de tuburi ramificate care devin mai înguste, mai scurte şi mai numeroase pe măsură ce pătrund mai adânc în plămân. Acest proces continuă până la bronhiolele terminale, care sunt cele mai mici căi respiratorii fără alveole. Toate aceste bronhii alcătuiesc căile aeriene conducătoare. Funcţia lor este de a canaliza gazul inspirat către regiunile de schimb de gaze ale plămânului. Deoarece căile aeriene conducătoare nu conţin alveole şi, prin urmare, nu participă la schimbul de gaze, ele constituie spaţiul mort anatomic.

Fiecare bronhiola terminala subtinde o unitate respiratorie, sau acinus. Bronhiolele terminale se împart în bronhiole respiratorii care au ocazional alveole înmugurite din peretele lor, iar acestea trec apoi către canalele alveolare, structuri care sunt complet

căptuşite cu alveole. Această regiune alveolată a plămânului în care are loc schimbul de gaze este cunoscută sub numele de zonă respiratorie. Distanţa de la bronhiola terminală până la cea mai distală alveola este de numai aproximativ 5 mm, dar zona respiratorie constituie cea mai mare parte a plămânului în ceea ce priveşte volumul de gaz (aproximativ 2 până la 3 L).

Caracteristicile morfologice ale căilor respiratorii umane au fost foarte clarificate de Weibel.1 El a măsurat numărul, lungimea, lăţimea şi unghiurile de ramificare ale căilor respiratorii şi a propus modele care, deşi sunt idealizate, fac analizele de presiune şi alte analize mult mai uşor de tratat.

Cel mai frecvent utilizat model Weibel este aşa-numitul model A, prezentat în Figura 4-1. Reţineţi că primele 16 generaţii (Z) alcătuiesc căile aeriene conducătoare care se termină în bronhiolele terminale. Următoarele trei generaţii constituie bronhiolele respiratorii, în care gradul de alveolare creşte constant. Aceasta se numeşte zonă de tranziţie deoarece regiunile nealveolate ale bronhiolelor respiratorii nu au funcţie respiratorie. În cele din urmă, există

Figura 4-1 Idealizarea căilor respiratorii umane după modelul lui Weibel A. AD, duct alveolar; AS, sac alveolar; BL, bronhiol; BR, bronhie; RBL, bronhiol respirator; TBL, bronhiol terminal; Z, generarea căilor respiratorii. Reţineţi că RBL, AD şi AS alcătuiesc zonele de tranziţie şi respiratorie. (Redesenat din Weibel ER: Morphometry of the human pulmonar, Berlin, 1963, Springer-Verlag.)

Figura 4-2 Diagrama care arată creşterea extrem de rapidă a suprafeţei totale a secţiunii transversale a căilor respiratorii în zona respiratorie (Resp.), aşa cum este prezisă din modelul Weibel din Figura 4-1. (Redesenat din West JB: Respiratory physiology—the essentials, ed 9, Baltimore, 2012, Lippincott Williams & Wilkins.)

trei generaţii de canale alveolare şi o generaţie de saci alveolari. Aceste ultime patru generaţii constituie adevărata zonă respiratorie.

Au fost propuse şi alte modele ale căilor respiratorii.2 Cu toate acestea, modelul Weibel a fost de mare valoare pentru fiziologia respiratorie, iar un exemplu de utilizare a acestuia este prezentat în Figura 4-2. Aici modelul clarifică natura fluxului de gaz în toate generaţiile căilor respiratorii din plămân. Figura 4-2 arată că, dacă se calculează aria în secţiune transversală totală a căilor respiratorii ale fiecărei generaţii, există o schimbare relativ mică a ariei până când ne apropiem de generaţia 16, adică de bronhiolele terminale. Cu toate

acestea, aproape de acest nivel, aria secţiunii transversale creşte foarte rapid. Acest lucru i-a determinat pe unii fiziologi să sugereze că forma căilor respiratorii combinate este similară cu o trâmbiţă sau chiar cu o chindă!

Rezultatul acestei schimbări rapide a ariei este că modul de curgere a gazului se modifică în regiunea bronhiolelor terminale. În apropierea acestui punct, debitul este convectiv sau „vrac", adică similar cu tipul de flux care rezultă atunci când berea este turnată dintr-un ulcior. Cu toate acestea, atunci când gazul ajunge în regiunea care se aproximează la nivelul bronhiolelor terminale, viteza lui înainte scade dramatic din cauza creşterii foarte bruşte a ariei secţiunii transversale. Ca o consecinţă, difuzia începe să preia conducerea ca mod dominant de transport al gazelor. Desigur, nu există o tranziţie bruscă; debitul se schimbă treptat de la în primul rând convectiv la în principal difuziv în vecinătatea generală a generaţiei 16.

O implicaţie a acestei schimbări a modului de curgere este că multe particule de aerosoli pătrund în regiunea bronhiolelor terminale prin flux convectiv, dar nu penetrează mai mult din cauza masei lor mari şi a ratei de difuzie scăzute care rezultă. Astfel, sedimentarea acestor particule este grea în regiunea bronhiolelor respiratorii terminale. Acesta este unul dintre motivele pentru care această regiune a plămânului este deosebit de vulnerabilă la efectele particulelor poluante din aer.

O altă implicaţie a acestui arbore cu ramificare dihotomică a căilor respiratorii este că, cu cât este mai mare numărul de puncte de ramificaţie, cu atât este mai mare potenţialul de distribuţie neuniformă a fluxului de aer între căile respiratorii distale şi alveole. În plus, diferenţele repetate, posibil minore, în distribuţia fluxului la fiecare punct de ramificaţie vor da naştere la corelarea spaţială a debitului; cu alte cuvinte, regiunile învecinate vor avea tendinţa de a avea fluxuri mai asemănătoare decât regiunile aflate la distanţă, alţi factori fiind egali.

VOLUME PLAMANE

Figura 4-3 prezintă diviziunile majore ale volumului pulmonar. Capacitatea pulmonară totală este volumul de gaz conţinut în plămâni la inspiraţia maximă. Capacitatea vitală este volumul de gaz care poate fi expirat printr-o expiraţie maximă din capacitatea pulmonară totală. Volumul rămas în plămân după expiraţia maximă este volumul rezidual (RV). Volumul curent se referă la excursia normală a volumului respirator. Volumul pulmonar la sfârşitul unei expiraţii normale este capacitatea reziduală funcţională (FRC). Diagrama indică şi volumul de rezervă inspiratorie şi volumul de rezervă expiratorie. Aceste volume se schimbă în direcţii caracteristice cu diferite afecţiuni respiratorii şi astfel măsurarea lor devine importantă. Într-adevăr, ele au constituit de ani de zile baza pentru diagnosticarea şi monitorizarea bolilor cronice, cum ar fi boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) şi fibroza pulmonară (vezi capitolul 25).

Capacitatea reziduală funcţională, volumul rezidual şi capacitatea pulmonară totală

Aceste trei volume nu pot fi măsurate cu un spirometru (un dispozitiv care măsoară volumul de aer expirat sau

inhalat) deoarece nu există nicio modalitate de a cunoaşte volumul rămas în plămân după o expiraţie maximă (adică, VD). Cu toate acestea, dacă oricare dintre aceste trei volume este măsurat printr-o metodă independentă, celelalte două pot fi derivate prin spirometrie.

FRC poate fi măsurat convenabil prin diluarea heliului într-un circuit închis. Subiectul este conectat la un spirometru de volum cunoscut care conţine o concentraţie cunoscută de heliu (un gaz foarte insolubil) şi apoi respiră până când concentraţia de heliu din spirometru şi din plămâni este aceeaşi. Dioxidul de carbon expirat este absorbit cu calcar si se adauga oxigen pentru a mentine un volum total constant. După echilibrare, se presupune că cantitatea totală de heliu este neschimbată, deoarece atât de puţin din el este îndepărtat de sânge din cauza solubilităţii sale foarte scăzute. FRC poate fi apoi derivat din următoarea ecuaţie care exprimă acest principiu de conservare a masei:

$C1 \times V1 = C2 \times (V1 + V2)$ [1]

unde C1 şi C2 sunt concentraţiile de heliu înainte şi după echilibrare, V1 este volumul spirometrului şi V2 este volumul plămânului. Dacă subiectul este comutat în echipament când este la FRC, V2 oferă acel volum.

Un alt mod obişnuit de măsurare a FRC este cu un pletismograf corporal. Aceasta este o cutie mare etanşă în care stă subiectul. La sfârşitul unei expiraţii normale, un obturator închide piesa bucală, iar subiectul este rugat să facă eforturi respiratorii. Pe măsură ce subiectul încearcă să inspire, gazul din plămâni se extinde, volumul plămânilor creşte uşor, iar presiunea din cutie creşte uşor deoarece volumul său de gaz scade. Legea lui Boyle (presiunea ori volumul este constantă la temperatură constantă) poate fi apoi utilizată pentru a calcula modificarea volumului pletismografului. Ecuaţia este $P1V1 = P2(V1 - AV)$, unde P1 şi P2 sunt presiunile din cutie înainte şi după efortul inspirator, V1 este volumul cutiei preinspiratorii şi AV este modificarea volumului cutiei (sau plămânului). Dacă presiunea bucală este măsurată şi în timpul eforturilor respiratorii, legea lui Boyle poate fi aplicată şi plămânului şi poate fi derivată FRC. Ecuaţia de aici este $P3V2 = P4(V2 + AV)$, unde P3 şi P4 sunt presiunile bucale înainte şi după efortul inspirator, iar V2 este FRC. Deoarece aceasta este singura necunoscută (AV a fost măsurată anterior), V2 poate fi calculat.

La pacienţii cu boală pulmonară, FRC măsurată prin diluţia cu heliu poate fi substanţial mai mică decât cea măsurată prin pletismografie corporală. Motivul este că pletismograful corporal măsoară volumul total de gaz din plămân, inclusiv orice care este prins în spatele căilor respiratorii închise (adică, regiunile neventilate care conţin gaz). Prin contrast, metoda de diluare a heliului măsoară doar regiunile pulmonare ventilate. La subiecţii normali tineri, aceste volume sunt practic identice, dar pot fi considerabil diferite la pacienţii cu boală pulmonară severă. De asemenea, la aceşti pacienţi, regiunile care sunt slab ventilate reduc viteza generală de echilibrare a heliului, ceea ce va duce la subestimarea volumului dacă reinhalarea este oprită prea devreme.

VENTILAŢIA TOTALĂ ŞI ALVEOLARĂ

Ventilatie totala

Ventilaţia totală, numită şi ventilaţie minute, este volumul total de gaz expirat pe minut. Este egal cu volumul curent înmulţit cu frecvenţa respiratorie. Volumul aerului inhalat este puţin mai mare decât volumul expirat deoarece se inhalează mai mult oxigen decât se expiră dioxid de carbon, dar diferenţa este de obicei mai mică de 1%.

Ventilaţia alveolară este cantitatea de aer proaspăt inspirat (gaz care nu este în spaţiu mort) care intră în alveole pe minut şi, prin urmare, este disponibilă pentru schimbul de gaze. Strict, ventilaţia alveolară se măsoară şi în timpul expiraţiei, dar volumele inhalat şi expirat sunt aproape aceleaşi.

Ventilatia alveolara

Deoarece volumul curent (Vt) este format din volumul spaţiului mort (Vd) şi volumul de gaz care intră (sau provine din) din alveole (Va), ventilaţia alveolară poate fi măsurată din următoarele ecuaţii:

Vt = Vd + Va [2]

Înmulţirea cu frecvenţa respiratorie dă

VE = Vd + VA [3]

unde VA este ventilaţia alveolară, iar VE şi VD sunt ventilaţia totală expirată şi, respectiv, ventilaţia spaţiului mort.

Prin urmare,

[4]

O dificultate a acestei metode este că spaţiul mort anatomic nu este uşor de măsurat, deşi o valoare a acestuia poate fi asumată cu o mică eroare. Un mililitru pe kilogram de greutate corporală este o presupunere comună. Această aproximare va supraestima spaţiul mort la subiecţii obezi şi, prin urmare, ar trebui aplicată folosind greutatea corporală ideală pentru înălţime.

O altă modalitate de măsurare a ventilaţiei alveolare la subiecţii normali este utilizarea ecuaţiei ventilaţiei alveolare, care exprimă conservarea în masă a dioxidului de carbon prin definirea producţiei de dioxid de carbon (Vco2) ca produs al ventilaţiei alveolare (VA) şi al concentraţiei alveolare fracţionate de dioxid de carbon (Faco2). Deoarece concentraţia este proporţională cu presiunea parţială, relaţia poate fi scrisă ca:

VCO2 = VA x Faco2 = VA x Paco2 /K [5]

Aceasta poate fi apoi rearanjată după cum urmează:

V co2

'VA = x K

Paco2

unde V CO2 este volumul de dioxid de carbon expirat pe unitatea de timp, Paco2 este Pco2 alveolară şi K este o constantă (0,863 când VA este exprimat în LBTPS/min, VCO2 în mlSTPD/min şi Paco2 în mm Hg). La pacienţii cu plămâni normali, Pco2 al gazului alveolar şi cel al sângelui arterial sunt practic identice. Prin urmare, Pco2 arterial poate fi utilizat pentru a determina ventilaţia alveolară din ecuaţia 6. Ecuaţia devine apoi

V co2

'VA = x K

Paco2

Această ecuaţie este adesea folosită la pacienţii cu boală pulmonară, dar valoarea obţinută atunci este ventilaţia alveolară „eficientă". Aceasta nu este acelaşi lucru cu ventilaţia alveolară aşa cum este definită în ecuaţia 4. Deoarece pacienţii cu boală pulmonară trebuie să-şi crească ventilaţia totală pentru a depăşi ineficienţa schimbului de gaze cauzată de inegalitatea ventilaţie-perfuzie doar pentru a menţine Pco2 arterială normală, VA din ecuaţia 7 va fi mai mică decât cea din ecuaţia 4.

SPAŢIU MORT ANATOMIC

Spaţiul mort anatomic este volumul de gaz conţinut în căile aeriene conducătoare. Valoarea normală este în intervalul 130 până la 180 ml şi depinde de mărimea şi postura subiectului. Valoarea creşte uşor la inspiraţii mari deoarece tracţiunea radială exercitată asupra bronhiilor de către parenchimul pulmonar înconjurător măreşte dimensiunea acestora. Spaţiul mort anatomic poate fi măsurat prin metoda lui Fowler,3 în care este inhalată o singură respiraţie de oxigen

iar concentraţia de azot în expiraţia ulterioară este analizată, aşa cum se arată în Figura 4-4.

SPAŢIU MORT FIZIOLOGIC

Spre deosebire de spaţiul mort anatomic, care este determinat de anatomia căilor respiratorii, spaţiul mort fiziologic este o măsurătoare funcţională bazată pe capacitatea plămânilor de a elimina dioxidul de carbon. Este definit de ecuaţia Bohr:

Vd _ Paco2 - Peco2

Vt Paco2

unde A şi E se referă la gaz expirat alveolar şi respectiv mixt. La subiecţii cu plămâni normali, Pco2 al gazului alveolar şi cel al sângelui arterial sunt practic aceleaşi, astfel încât ecuaţia este adesea scrisă

Vd _ Paco2 - Peco2

Vt Paco2

Spaţiul mort fiziologic include şi este aproape acelaşi cu spaţiul mort anatomic atunci când plămânul este normal. Cu toate acestea, în prezenţa inegalităţii ventilaţie-perfuzie (adică, când raportul dintre ventilaţia locală şi fluxul sanguin local nu este peste tot acelaşi), spaţiul mort fiziologic este crescut, în principal din cauza ventilaţiei care merge către unităţile pulmonare cu rapoarte ventilaţie-perfuzie anormal de mari. Într-adevăr, spaţiul mort fiziologic este adesea raportat ca unul dintre indicii gradului de nepotrivire a ventilaţiei şi a fluxului sanguin în plămân. Este important de înţeles că, atunci când spaţiul mort este exprimat ca o fracţiune din volumul mareelor, ca în ecuaţia 9, rezultatul este sensibil la volumul mareelor; de exemplu, un spaţiu mort de 150 ml reprezintă 30% dintr-un volum curent de 500 ml, dar numai 15% dintr-un volum curent de 1000 ml.

INEGALITATEA VENTILĂRII

Nu toate alveolele sunt la fel de ventilate, chiar şi în plămânul normal. Există mai multe motive pentru aceasta, legate atât de influenţele gravitaţionale (topografice) cât şi de cele negravitaţionale asupra distribuţiei gazelor.

Inegalitatea topografică

Diferenţele regionale în ventilaţie pot fi măsurate prin faptul că pacientul inspiră un gaz radioactiv, cum ar fi xenonul (133mXe). Într-o tehnică pacientul inhalează o singură respiraţie de gaz, iar concentraţia acestuia este detectată de o cameră cu radiaţii plasată în spatele pieptului. O măsurătoare suplimentară este făcută după ce pacientul a reinspirat suficient de mult pentru a permite xenonului să se echilibreze în diferitele regiuni ale plămânilor, reflectând astfel volumele pulmonare regionale. Comparând prima şi a doua măsurători, se poate obţine ventilaţia pe unitatea de volum alveolar.

Măsurătorile la subiecţii normali în poziţie verticală arată că ventilaţia pe unitate de volum a plămânului este cea mai mare în apropierea bazei plămânului şi devine progresiv mai mică spre vârf. Când subiectul stă în decubit dorsal, această diferenţă devine mult mai mică, dar ventilaţia plămânului cel mai inferior (posterior) o depăşeşte pe cea a celui mai sus (anterior). În poziţia decubit lateral, din nou, plămânul dependent este mai bine ventilat. (Aceste rezultate se referă la o inspiraţie din FRC.)

O explicaţie a acestei inegalităţi topografice a ventilaţiei este prezentată în Figura 4-5A, care descrie condiţiile la FRC.4 Presiunea intrapleurală este mai puţin negativă în partea inferioară decât în partea superioară a plămânului. Acest model poate fi atribuit greutăţii plămânului, care necesită o presiune mai mare sub plămân decât deasupra acestuia pentru a

echilibra forţele de greutate care acţionează în jos.5 Există două consecinţe ale acestei presiuni mai mici de expansiune pe baza plămânului. În primul rând, volumul de repaus al alveolelor bazale este mai mic, după cum arată curba presiune-volum. În al doilea rând, modificarea volumului pentru o anumită modificare a presiunii intrapleurale este mai mare deoarece alveolele operează pe o parte mai abruptă a curbei presiunii-volum. Astfel, ventilaţia (modificarea volumului pe unitatea de volum de repaus) este mai mare la bază decât la vârf. Totuşi, dacă un subiect normal face o mică inspiraţie din RV (mai degrabă decât din FRC), se vede o schimbare interesantă în distribuţia ventilaţiei. Partea majoră a ventilaţiei merge la vârful plămânului vertical, în timp ce baza este foarte slab ventilată. Figura 4-5B arată de ce se vede un model diferit în acest caz. Acum presiunile intrapleurale sunt mai puţin negative, iar presiunea de la baza plămânului depăşeşte de fapt presiunea atmosferică. Pentru o scădere mică a presiunii intrapleurale, niciun gaz nu va intra în baza extremă a plămânului şi doar vârful va fi ventilat. Astfel, modelul normal de ventilaţie neuniformă este inversat în această fază timpurie a inhalării.

Imagistica prin rezonanţă magnetică cu heliu hiperpolarizat şi xenon au fost utilizate pentru măsurarea ventilaţiei regionale şi dau rezultate similare, deşi există mici diferenţe în rezultatele obţinute cu cele două gaze din motive care rămân de stabilit6,7.

Închiderea căilor respiratorii

La VD regiunea comprimată a plămânului de la baza din figura 4-5B nu are tot gazul stors, deoarece căile respiratorii mici, probabil în regiunea bronhiolelor respiratorii, se închid mai întâi şi captează gazul în alveolele distale. Acest lucru este cunoscut sub numele de închiderea căilor respiratorii. La subiecţii normali tineri, căile respiratorii se închid numai la volume pulmonare sub FRC. Cu toate acestea, la subiecţii normali mai în vârstă, volumul la care căile respiratorii bazale se închid (volum de închidere) creşte odată cu vârsta şi poate afecta FRC. Motivul acestei creşteri este că plămânul îmbătrânit îşi pierde o parte din recul elastic şi, prin urmare, presiunile intrapleurale devin mai puţin negative, apropiindu-se astfel de situaţia prezentată în Figura 4-5B. În aceste condiţii, regiunile bazale ale plămânului pot fi ventilate doar intermitent, rezultând schimburi de gaze defectuoase. O situaţie similară se dezvoltă frecvent la pacienţii cu BPOC la care recul elastic pulmonar poate fi redus.

Inegalitate nontopografică

Pe lângă inegalitatea topografică a ventilaţiei cauzată de factorii gravitaţionali (vezi Fig. 4-5), există şi mecanisme nongravitaţionale. Acest lucru este dovedit de faptul că chiar şi astronauţii aflaţi în spaţiu dincolo de raza gravitaţiei prezintă o ventilaţie neuniformă atât prin metodele de eliminare a azotului cu o singură respiraţie, cât şi prin cele cu mai multe respiraţii.8,9 Aceste metode sunt descrise în Capitolul 25. Astfel de constatări au fost confirmate de studii în care gazul inspirat este marcat de particule mici. Astfel de studii arată o variabilitate considerabilă a ventilaţiei la un nivel orizontal dat.6

Mai mulţi factori sunt responsabili pentru ventilaţia neuniformă în regiunile distale, mai mici, ale plămânului. Una dintre acestea este existenţa constantelor de timp inegale. Constanta de timp a unei regiuni a plămânului este dată de produsul rezistenţei şi conformităţii sale (analog cu constanta de timp din circuitele electrice, care este produsul rezistenţei electrice şi capacităţii). Unităţile pulmonare cu diferite constante de timp se umflă şi se dezumflă la debite diferite. În funcţie de frecvenţa respiraţiei, o unitate cu o constantă de timp mare nu îşi finalizează umplerea înainte de începerea expirării şi, prin urmare, este slab ventilată; cu cât frecvenţa este mai rapidă, cu atât mai puţin timp pentru ventilaţie. În schimb, o unitate cu o constantă de timp mică, care se umple rapid, poate primi o proporţie mai mare de gaz din spaţiul mort anatomic, ceea ce îi reduce şi ventilaţia alveolară eficientă.

O altă cauză a ventilaţiei neuniforme în unităţile pulmonare mici este asimetria structurii acestora, care poate duce la o pătrundere mai mare a gazului prin difuzie în unităţile mai mici decât în cele mai mari.11 Comportamentul oarecum complex rezultat este cunoscut sub numele de neomogenitate dependentă de difuzie şi convecţie şi poate juca un rol important în boala pulmonară.

Un alt motiv posibil pentru ventilaţia neuniformă la nivelul unităţilor pulmonare mici este prezenţa gradienţilor de concentraţie de-a lungul căilor respiratorii mici. Aceasta este cunoscută sub numele de inegalitate în serie. Amintiţi-vă că gazul inspirat ajunge aproximativ în regiunea bronhiolelor terminale sau respiratorii prin flux convectiv, dar fluxul de gaz pe restul distanţei până la alveole se realizează în principal prin difuzie în interiorul căilor respiratorii. Dacă există o dilatare anormală a căilor respiratorii, procesul de difuzie poate să nu fie complet în cadrul ciclului respirator, iar alveolele distale vor fi mai puţin bine ventilate decât alveolele proximale. decât cea din circulaţia pulmonară. Forţa evolutivă de a menţine presiunile din circulaţia pulmonară atât de scăzută este vulnerabilitatea mecanică a barierei sânge-gaze extrem de subţiri. Presiuni mai mari în capilarele pulmonare ar determina cedarea la stres a peretelui capilar.12

Presiunea în interiorul vaselor de sânge

Deoarece presiunea arterială pulmonară este atât de scăzută, efectele hidrostatice în circulaţia pulmonară sunt foarte importante. Plămânul uman în poziţie verticală adult are aproximativ 30 cm înălţime, dând o diferenţă hidrostatică de presiune de 30 cm sânge între vârful extrem şi bază, care este echivalent cu aproximativ 23 mm Hg. Ca rezultat, există diferenţe foarte substanţiale de flux în arterele pulmonare mici şi capilarele dintre partea superioară şi inferioară a plămânului vertical. Acest subiect este discutat în continuare în secţiunea despre distribuţia fluxului sanguin pulmonar.

Au fost utilizate diferite tehnici pentru a determina modelul de scădere a presiunii de-a lungul vaselor de sânge pulmonare. Acestea includ măsurarea presiunii de transudaţie pe suprafaţa pleurală a plămânului izolat, măsurarea presiunii tranzitorii care rezultă din injectarea unui slip de sânge cu vâscozitate scăzută sau mare în artera pulmonară13 şi puncţia directă a vaselor de diferite dimensiuni, împreună cu măsurarea directă a presiunii

hidrostatice. presiunea capilară este aproximativ la jumătatea distanţei dintre cea din artera pulmonară şi cea din vena pulmonară (Fig. 4-6). Această distribuţie a căderii de presiune este în concordanţă cu funcţia principală a circulaţiei pulmonare, care este de a expune o suprafaţă cât mai mare de sânge gazului alveolar.

Distribuţia presiunii de-a lungul vaselor de sânge pulmonare depinde de volumul pulmonar. La stările scăzute de umflare pulmonară, rezistenţa vaselor extra-alveolare (vezi secţiunea următoare) creşte şi are loc mai multă scădere a presiunii în arterele şi venele pulmonare. În schimb, există dovezi că, la stări foarte mari de umflare pulmonară, rezistenţa patului capilar este crescută şi, prin urmare, va exista o scădere suplimentară a presiunii în capilare.

Presiunile din circulaţia pulmonară sunt foarte pulsatile; într-adevăr, dacă luăm presiunile normale sistolică şi diastolică în artera pulmonară principală ca 25 şi respectiv 8 mm Hg, aceasta reprezintă o modificare proporţională mult mai mare decât diferenţa sistolic-diastolic în arterele sistemice (120 şi respectiv 80 mm Hg). Există dovezi bune că pulsatilitatea presiunii şi, prin urmare, a fluxului, se extinde până la capilarele pulmonare.15

Presiuni în afara vaselor de sânge

Unele vase de sânge pulmonare sunt expuse la presiunea alveolară (sau foarte aproape), în timp ce altele sunt în afara influenţei presiunii alveolare, dar sunt foarte sensibile la starea de inflaţie pulmonară. Aceste două tipuri de vase sunt cunoscute ca alveolare şi respectiv extra-alveolare (Fig. 4-7).

Vasele alveolare sunt în mare parte capilare care parcurg pereţii alveolari. Presiunea la care sunt expuşi este aproape aproape alveolară. Cu toate acestea, se poate demonstra că, atunci când plămânul este extins de la un volum pulmonar foarte mic, această presiune pericapilară scade sub presiunea alveolară din cauza efectelor tensiunii superficiale în stratul de căptuşeală alveolar.16 În schimb, în timpul deflaţiei de la volumele pulmonare mari, presiunea pericapilară este foarte apropiată de presiunea alveolară.

B

Figura 4-7 A, Secţiune de plămân care arată un vas extra-alveolar (în acest caz, o venă mică) înconjurat de alveole. Observaţi spaţiul perivascular potenţial. B, Diagrama vaselor alveolare şi extra-alveolare. Vasele alveolare sunt în principal capilarele şi sunt expuse presiunii alveolare. Vasele extraalveolare au lumina mărită prin

tracţiunea radială (săgeţi orientate spre exterior) a parenchimului înconjurător. (Modificat din Respiratory physiology—the essentials, ed 9, Baltimore, 2012, Lippincott Williams & Wilkins.)

Vasele extra-alveolare nu sunt expuse presiunii alveolare. Calibrul acestor vase este determinat de tracţiunea radială a pereţilor alveolari din jur şi, prin urmare, depinde de volumul pulmonar. Când plămânul se umflă, calibrul acestor vase creşte; atunci când plămânul se dezumflă, calibrul lor scade din cauza ţesutului elastic din pereţii lor şi, de asemenea, din cauza unei cantităţi mici de tonus muscular neted. Punctul important este că rezistenţa vaselor extra-alveolare scade odată cu umflarea plămânilor, în timp ce rezistenţa vaselor alveolare (capilare) creşte odată cu umflarea plămânilor.

Vasele mici (de aproximativ 30 pm diametru) din colturile peretilor alveolari se comporta intr-un mod intermediar intre cel al capilarelor si vasele extra-alveolare. Aceste vase de colţ pot rămâne deschise atunci când capilarele sunt închise. Într-adevăr, acesta este aspectul normal în zona 1 plămânului17 (vezi secţiunea ulterioară despre distribuţia fluxului sanguin). Cu toate acestea, forma şi ataşamentele vaselor de colţ sunt foarte diferite de cele ale vaselor extra-alveolare mai mari şi este puţin probabil ca presiunea din afara lor să varieze în acelaşi mod atunci când plămânul se extinde.

Vasele extra-alveolare sunt inconjurate de un potential spatiu perivascular, care are un rol important in transportul lichidului extravascular in plaman. Vasele limfatice circulă în acest spaţiu, deşi limfa poate traversa şi spaţiul din afara vaselor limfatice. Unul dintre primele semne histologice ale edemului pulmonar interstiţial este „mantuşarea" spaţiului perivascular din jurul vaselor extra-alveolare.18,19 Trebuie făcută o distincţie între presiunea netă (suma forţelor pe unitate de suprafaţă) tragerea pe peretele unui vas extra-alveolar, pe de o parte, şi presiunea hidrostatică a fluidului în spaţiul perivascular, pe de altă parte. Presiunea hidrostatică a fluidului determină mişcarea fluidului în această regiune şi există dovezi că această presiune este foarte scăzută în comparaţie cu presiunea hidrostatică din interstiţiul peretelui alveolar. În consecinţă, fluidul care trece din capilare în spaţiul interstiţial al peretelui alveolar îşi găseşte în cele din urmă drumul spre regiunea perivasculară de joasă presiune în virtutea gradientului de presiune hidrostatică.20

REZISTENTA VASCULAR PULMONAR

Rezistenţa vasculară pulmonară este dată de următoarea relaţie:

Presiunea arterială pulmonară - presiunea venoasă pulmonară 10creşte (de exemplu, prin creşterea presiunii arteriale pulmonare), rezistenţa vasculară pulmonară scade de obicei.

Este important de apreciat că un singur număr pentru rezistenţa vasculară pulmonară este o descriere foarte incompletă a proprietăţilor presiune-flux ale circulaţiei pulmonare. Cu toate acestea, în practică, rezistenţa vasculară pulmonară este adesea o măsurătoare utilă deoarece, deşi valoarea normală variază considerabil, deseori dorim să comparăm plămânul normal cu unul marcat anormal în care rezistenţa vasculară este mult crescută.

În practică, presiunea venoasă pulmonară este greu de măsurat. Prin urmare, raportul dintre presiunea arterei pulmonare şi fluxul sanguin este uneori raportat şi este numit rezistenţă vasculară pulmonară totală. O estimare a presiunii venoase pulmonare poate fi obţinută prin fixarea unui cateter într-o arteră pulmonară mică (aşa-numita presiune în pană pulmonară).

Relaţii presiune-debit

Dacă fluxul sanguin pulmonar este măsurat într-un plămân izolat, perfuzat, când presiunea arterială pulmonară este crescută (în timp ce presiunea venoasă pulmonară, presiunea alveolară şi volumul pulmonar sunt menţinute constante), atunci debitul creşte relativ mai mult decât presiunea (Fig. 4-8). Această figură arată că rezistenţa vasculară pulmonară scade atât atunci când presiunea arterială pulmonară este crescută, cât şi când presiunea venoasă pulmonară este crescută (alte presiuni menţinute constante), chiar dacă debitul scade acum. Explicaţia unificatoare pentru rezistenţa redusă în ambele cazuri este distensia şi recrutarea vasculară din cauza presiunii intravasculare crescute.

Scăderile rezistenţei vasculare pulmonare prezentate în Figura 4-8 ajută la limitarea activităţii inimii drepte în condiţii de flux sanguin pulmonar ridicat. De exemplu, în timpul efortului, atât presiunea arterială pulmonară, cât şi cea venoasă cresc. Deşi rezistenţa vasculară pulmonară normală este remarcabil de mică (debitul sanguin pulmonar normal de 5 L/min este asociat cu o diferenţă de presiune arterial-venoasă de numai aproximativ 10 mm Hg), rezistenţa scade la valori şi mai mici atunci când presiunile arteriale şi venoase pulmonare cresc, ca în timpul efortului.

Două mecanisme responsabile pentru scăderea rezistenţei vasculare pulmonare sunt recrutarea, adică deschiderea vaselor de sânge închise anterior şi distensia, adică creşterea calibrului vaselor. Figura 4-9A prezintă date experimentale din preparatele de plămâni de câine congelate rapid, indicând importanţa recrutării deoarece presiunea arterială pulmonară este crescută de la valori scăzute.21 Reţineţi că numărul de capilare deschise pe milimetru de lungime a peretelui alveolar a crescut de la aproximativ 25 la peste 50 pe măsură ce presiunea arterială pulmonară a crescut de la zero la aproape 15 cm H2O. Figura 4-9B prezintă date despre importanţa distenţiei capilarelor pulmonare.17 Reţineţi că lăţimea medie a capilarelor a crescut de la aproximativ 3,5 la aproape 7 pm, pe măsură ce presiunea capilară a crescut la aproximativ 50 cm H2O. Dincolo de asta, au fost foarte puţine schimbări.

Presiunea arterială sau venoasă pulmonară

(cm H2O)

Figura 4-8 Scăderea rezistenţei vasculare pulmonare (PVR) observată ca presiunea arterială sau venoasă pulmonară este crescută într-un preparat pulmonar canin. Când o presiune a fost schimbată, cealaltă a fost menţinută constantă. (Redesenat din

West JB: Respiratory physiology—the essentials, ed 9, Baltimore, 2012, Lippincott Williams & Wilkins.)

Mecanismul de recrutare a capilarelor pulmonare nu este pe deplin înţeles. S-a sugerat că, pe măsură ce presiunea arterială pulmonară este crescută, presiunile critice de deschidere ale diferitelor arteriole sunt depăşite succesiv. Cu toate acestea, s-a demonstrat că concentraţia de globule roşii, utilizată ca măsură de perfuzie, a variat în zonele furnizate de arteriole individuale, ceea ce indică faptul că capilarele, nu arteriolele, au reprezentat probabil perfuzia heterogenă.21 Acest lucru sugerează că vasele sunt recrutate mai degrabă la nivel capilar decât la nivel arterial.

Un posibil mecanism de recrutare a capilarelor pulmonare se bazează pe proprietăţile stocastice ale unei reţele dense de numeroase segmente capilare interconectate.22 Se poate demonstra într-un astfel de model că, dacă fiecare segment capilar necesită o presiune critică foarte mică înainte de începerea curgerii şi reţeaua conţine o distribuţie a acestor presiuni critice, capilarele pot fi recrutate pe o gamă largă de presiuni arteriale. De exemplu, într-o reţea cu tot atâtea elemente ca în patul capilar pulmonar uman1, o presiune critică de ordinul a numai 0,02 cm H2O pentru segmentele individuale ar putea avea ca rezultat recrutarea într-un interval de presiuni arteriale de la 0 la 30 cm H2O. O astfel de presiune critică foarte mică ar putea rezulta din proprietăţile intrinseci de flux ale sângelui, mai ales atunci când diametrul eritrocitelor este egal cu cel al lumenului capilar.

Mecanismul de distensie a capilarelor pulmonare este aparent pur şi simplu bombarea peretelui capilar pe măsură ce presiunea transmurală a capilarelor este crescută. După cum arată Figura 4-9B, diametrul capilar mediu creşte pe măsură ce presiunea transmurală a capilarului creşte. Probabil acest comportament este cauzat de o schimbare a formei capilarelor, mai degrabă decât de întinderea efectivă a peretelui capilar. Există dovezi că rezistenţa peretelui (cel puţin pe partea subţire) provine din colagenul de tip IV din membranele bazale (vezi mai târziu), care are o rezistenţă mare la tracţiune şi modulul Young (adică, este foarte rigid). Este puţin probabil să se întindă apreciabil când presiunea capilară transmurală creşte la 30 cm H2O. Cu toate acestea, forţele de tensiune superficială şi, de asemenea, tensiunea longitudinală în peretele alveolar asociate cu umflarea plămânilor tind să aplatizeze capilarele la presiuni transmurale capilare scăzute şi aceasta înseamnă că diametrul lor poate creşte atunci când presiunea capilară creşte. În microfotografiile preparatelor pulmonare congelate rapid, capilarele pulmonare cu presiuni intracapilare foarte mari prezintă o bombare remarcabilă.17

Recrutarea şi distensia furnizează, de asemenea, mecanisme de creştere atât a suprafeţei microvasculaturii pulmonare în contact cu gazul alveolar, cât şi a timpului de tranzit al eritrocitelor prin microvasculatură, ceea ce poate facilita schimbul de gaze.

Efectul volumului pulmonar

Volumul pulmonar are o influenţă importantă asupra rezistenţei vasculare pulmonare. Figura 4-10 arată că, pe măsură ce volumul pulmonar creşte de la valori foarte scăzute,

rezistenţa vasculară scade mai întâi şi apoi creşte. Plămânul funcţionează în mod normal în apropierea valorii minime a rezistenţei vasculare, adică FRC coincide cu o rezistenţă vasculară scăzută.

Cresterea rezistentei vasculare pulmonare la volum pulmonar foarte mic este cauzata de scaderea calibrului vaselor extraalveolare. Deoarece aceste vase sunt în mod normal ţinute deschise de tracţiunea radială a părintelui din jur.

Figura 4-10 Efectul modificării volumului pulmonar asupra rezistenţei vasculare pulmonare. Datele au fost preluate dintr-un preparat pulmonar canin. (Redesenat din West JB: Respiratory physiology—the essentials, ed 9, Baltimore, 2012, Lippincott Williams & Wilkins.)

chima, calibrul lor este cel mai puţin în plămânul prăbuşit. În aceste condiţii prezenţa ţesutului elastic şi a muşchiului neted cu tonus în peretele acestor vase poate duce la o presiune critică de deschidere de aproximativ 7 cm H2O.23 De asemenea, la volume pulmonare mici, rezistenţa vasculară este extrem de sensibilă la medicamentele vasoconstrictoare, precum serotonina, care provoacă contracţia muşchiului neted vascular.24

Un alt factor care poate contribui la rezistenţa vasculară pulmonară ridicată la stările scăzute de inflaţie pulmonară este plierea şi distorsiunea capilarelor pulmonare.25,26 Totuşi, importanţa posibilă a deformării capilarelor pulmonare ca cauză a creşterii rezistenţei vasculare la volume pulmonare mici este încă incertă.

La stări ridicate de inflaţie pulmonară, creşterea rezistenţei vasculare pulmonare este cauzată probabil de îngustarea capilarelor pulmonare. O analogie este o bucată de tub subţire de cauciuc care se îngustează considerabil atunci când este întinsă pe diametrul său. Această distorsiune creşte rezistenţa la fluidul care se deplasează prin ea. Măsurătorile directe asupra plămânilor de câine îngheţaţi rapid arată că lăţimea medie a capilarelor este mult redusă la stări mari de inflaţie pulmonară.17

Luând în considerare efectele inflaţiei pulmonare, ar trebui făcută o distincţie între inflaţia de presiune „pozitivă” şi „negativă”. Rezultatele prezentate în Figura 4-10 au fost găsite cu umflarea cu presiune negativă, adică atunci când plămânul a fost expandat prin reducerea presiunii pleurale şi relaţia dintre presiunile arteriale pulmonare şi alveolare a fost menţinută constantă. Dacă se foloseşte umflarea cu presiune pozitivă (adică presiunea alveolară este crescută în raport cu presiunea arterială pulmonară), rezistenţa vasculară pulmonară creşte şi mai mult la stările ridicate de umflare pulmonară. Motivul este că umflarea plămânilor este asociată apoi cu o scădere a presiunii transmurale a capilarelor şi acestea sunt, de fapt, strivite de presiunea alveolară crescută. Acesta este de fapt cazul subiecţilor normali, de exemplu, în timpul inhalării până la capacitatea pulmonară totală.

Deşi presiunea alveolară rămâne la presiunea atmosferică la sfârşitul inspiraţiei (glotă deschisă), presiunea arterială şi venoasă pulmonară scade odată cu presiunea intrapleurală. Astfel, rezultatul net este de a scădea presiunea transmurală peste capilarele pulmonare, iar acesta este un factor care contribuie suplimentar la creşterea rezistenţei vasculare pulmonare.

Alţi factori care afectează rezistenţa vasculară pulmonară

Diverse medicamente afectează rezistenţa vasculară pulmonară. În unele cazuri, efectele depind de specia de animal. Cu toate acestea, în general, serotonina, histamina şi norepinefrina provoacă contracţia muşchiului neted vascular pulmonar şi creşte rezistenţa vasculară. Aceste medicamente sunt deosebit de eficiente ca vasoconstrictoare atunci când volumul pulmonar este mic şi tracţiunea radială a parenchimului înconjurător pe vasele extra-alveolare este slabă. Medicamentele care relaxează adesea muşchiul neted în circulaţia pulmonară includ acetilcolina şi izoproterenolul. Cu toate acestea, vasele de sânge pulmonare normale au un tonus de repaus redus, astfel încât gradul de relaxare potenţială este mic.

Sistemul nervos autonom exercită un control slab asupra circulaţiei pulmonare. Există dovezi că creşterea tonusului simpatic poate provoca vasoconstricţie şi rigidizarea pereţilor arterelor pulmonare mai mari. Sunt prezenţi atât receptorii a- cât şi Ş-adrenergici.27 Activitatea parasimpatică crescută are o acţiune vasodilatatoare slabă. După cum sa indicat deja, orice modificări ale tonusului muşchilor netezi vasculari sunt mult mai eficiente în stările scăzute de inflaţie pulmonară (când vasele extra-alveolare sunt îngustate) sau în starea fetală (când cantitatea de muşchi neted prezent este mult mai mare decât la adult).

Edemul pulmonar creşte rezistenţa vasculară printr-un mecanism care este puţin înţeles. Este posibil să existe mecanisme diferite, în funcţie de tipul şi stadiul edemului. Edemul pulmonar interstiţial determină cuffing marcat al spaţiilor perivasculare ale vaselor extra-alveolare. Probabil că acest lucru creşte rezistenţa lor vasculară,28 deoarece, aşa cum sa indicat deja, aceste vase se bazează pe tracţiunea radială a parenchimului înconjurător pentru a le menţine extinse. În plus, totuşi, este posibil ca edemul din interstiţiul peretelui alveolar să invadeze capilarele pulmonare într-o oarecare măsură, crescând astfel rezistenţa vasculară a acestora.29 Edemul pulmonar are ca rezultat o ventilaţie redusă a regiunilor cele mai afectate. Acest lucru (vezi secţiunea de schimb de gaze) le reduce Po2 alveolar local şi, la rândul său, aceasta poate stimula ceea ce este cunoscut sub numele de vasoconstricţie pulmonară hipoxică. Acest lucru este discutat într-o secţiune ulterioară şi în capitolul 6.

DISTRIBUŢIA DEBITULUI SANGEL PULMONAR

La fel ca şi în cazul ventilaţiei, fluxul de sânge nu este împărţit în mod egal la toate alveolele, chiar şi în plămânul normal. Atât factorii gravitaţionali (topografici) cât şi cei negravitaţionali afectează distribuţia fluxului sanguin.

Distribuţie normală

Distribuţia topografică a fluxului sanguin pulmonar poate fi măsurată în mod convenabil utilizând materiale radioactive. Într-o tehnică, 133mXe este dizolvat în soluţie salină şi injectat într-o venă periferică. Când xenonul ajunge la capilarele pulmonare, evoluează în gazul alveolar din cauza solubilităţii sale scăzute în sânge. Distribuţia rezultată a radioactivităţii în plămân poate fi măsurată folosind o cameră gamma sau un dispozitiv similar şi reflectă distribuţia regională a fluxului sanguin. Ulterior, distribuţia volumului alveolar este obţinută prin faptul că subiectul respiră xenonul radioactiv până la echilibru. Prin combinarea celor două măsurători, se poate obţine fluxul de sânge pe unitatea de volum alveolar al plămânului. Distribuţia fluxului sanguin poate fi măsurată şi cu macroagregate de albumină radioactivă şi cu o varietate de alte gaze radioactive, inclusiv dioxid de carbon marcat cu 15O şi 13N. Imagistica prin rezonanţă magnetică funcţională a plămânului a fost utilizată pentru a evalua distribuţia fluxului sanguin pulmonar.30 Această tehnică neinvazivă nu expune subiecţii la radioactivitate; prin urmare, poate fi folosit în mod repetitiv şi arată o mare promisiune pentru viitor.

În plămânul uman normal, în poziţie verticală, fluxul sanguin pulmonar scade aproximativ liniar odată cu distanţa până la plămân, atingând valori foarte scăzute la vârf.31 Totuşi, dacă subiectul se află în decubit dorsal, fluxul sanguin apical şi bazal devin acelaşi, iar acum fluxul sanguin este mai mic în regiunile anterioare (mai sus) decât posterioare (mai inferioare) ale plămânului. Astfel, distribuţia fluxului sanguin este foarte dependentă de efectele gravitaţionale. În timpul exerciţiului în poziţie verticală, atât debitul apical, cât şi cel bazal cresc şi diferenţele relative sunt reduse.

Factorii responsabili pentru distribuţia topografică neuniformă a fluxului sanguin pot fi studiaţi convenabil în preparatele pulmonare izolate. Aceste studii arată că, în prezenţa presiunilor vasculare normale, fluxul sanguin scade aproximativ liniar în sus în plămân32, aşa cum se întâmplă la oamenii intacţi. Cu toate acestea, dacă presiunea arterială pulmonară este redusă, sângele curge doar până la nivelul la care arteriala pulmonară este egală cu presiunile alveolare; peste acest punct, nu poate fi detectat nici un flux. Dacă presiunea venoasă este crescută, distribuţia fluxului sanguin poate deveni mai uniformă în regiunea plămânului sub punctul în care venoa pulmonară este egală cu presiunea alveolară.

Model în trei zone pentru distribuţia fluxului de sânge

Figura 4-11 prezintă un model simplu de înţelegere a factorilor responsabili pentru inegalitatea topografică a sângelui

Figura 4-11 Model cu trei zone conceput pentru a ţine cont de distribuţia topografică neuniformă a fluxului sanguin în plămân. Pa, presiunea arterială pulmonară; PA, presiunea alveolară pulmonară; PV, presiunea venoasă pulmonară. (Redesenat din West JB, Dollery CT, Naimark A: Distribuţia fluxului sanguin în plămânul izolat: relaţie cu presiunile vasculare şi alveolare. J Appl Physiol 19:713-724, 1964.)

fluxul în plămân.32 Plămânul este împărţit în trei zone în funcţie de mărimile relative ale presiunii arteriale pulmonare, alveolare şi venoase.

Zona 1 este acea regiune a plămânului deasupra nivelului la care arteriala pulmonară este egală cu presiunile alveolare; cu alte cuvinte, în această regiune, presiunea alveolară depăşeşte presiunea arterială. Măsurătorile în plămâni izolaţi arată că în zona 1 nu există flux sanguin, explicaţia fiind că capilarele pliabile se închid deoarece presiunea din exterior depăşeşte presiunea din interior. Micrografiile plămânului îngheţat rapid din zona 1 arată că capilarele s-au prăbuşit, deşi ocazional pot fi văzute celule roşii din sânge prinse în ele.17

Nivelul vertical al fluxului sanguin poate fi influenţat de tensiunea superficială a stratului de căptuşeală alveolar, aşa cum sa discutat mai devreme. Dacă se fac măsurători pe un plămân imediat după ce acesta este umflat dintr-o stare aproape de colaps, fluxul sanguin ajunge la 3 sau 4 cm deasupra nivelului la care presiunea arterială pulmonară şi cea alveolară sunt egale.16 Acest lucru poate fi explicat prin tensiunea superficială redusă, care scade presiunea hidrostatică pericapilară.

Zona 2 este acea parte a plămânului în care presiunea arterială pulmonară depăşeşte presiunea alveolară, dar presiunea alveolară depăşeşte presiunea venoasă. Aici vasele se comportă ca nişte rezistenţe Starling,33 adică ca nişte tuburi pliabile înconjurate de o cameră de presiune. În aceste condiţii, debitul este determinat de diferenţa dintre presiunile arteriale şi alveolare, mai degrabă decât de diferenţa de presiune arterială-venoasă aşteptată. O modalitate de a privi acest lucru este că peretele subţire al vasului nu oferă rezistenţă la presiunea de colaps, astfel încât presiunea din interiorul tubului la capătul din aval este egală cu presiunea camerei. Astfel, diferenţa de presiune responsabilă pentru flux este perfuzia minus presiunea din cameră. Acest comportament a fost denumit în mod diferit efectul cascadă33 sau ecluză34 şi poate fi demonstrat în modelele de rubbertube pe banca de laborator. Creşterea fluxului sanguin în zona 2 poate fi explicată prin creşterea hidrostatică a presiunii arteriale pulmonare în jos în zonă, în timp ce presiunea alveolară rămâne constantă. Astfel, diferenţa de presiune care determină debitul creşte liniar cu distanţa.

Zona 3 este acea parte a plămânului în care presiunea venoasă depăşeşte presiunea alveolară. Măsurătorile gazelor radioactive arată că fluxul sanguin creşte pe măsură ce se măsoară vertical în această zonă, deşi, cel puţin în unele preparate, rata de creştere este aparent mai mică decât cea găsită în zona 2. Deoarece diferenţa de presiune responsabilă pentru debit este arterială minus presiunea venoasă şi pentru că aceste două presiuni cresc în mod similar cu distanţa în josul zonei, creşterea fluxului sanguin nu se explică prin modificări ale presiunii de perfuzie. În schimb, fluxul sanguin creşte în această zonă, deoarece rezistenţa vasculară scade odată cu distanţa în josul zonei, probabil din cauza distenţiei progresive (confirmată histologic17) de la creşterea presiunii transmurale (presiunea intravasculară crescând în jos în zonă în timp ce presiunea alveolară este constantă). Cu toate acestea, rezistenţa poate fi redusă şi prin recrutarea capilarelor.

Efectul volumului pulmonar asupra distribuţiei fluxului sanguin – Zona 4

În ciuda simplității sale, modelul cu trei zone din figura 4-11, bazat pe efectele presiunii arteriale pulmonare, alveolare şi venoase, reprezintă multe dintre distribuțiile observate în plămânul normal. Cu toate acestea, alți factori joacă un rol; una dintre acestea este volumul pulmonar. De exemplu, în majoritatea circumstanțelor, o zonă de flux sanguin redus, cunoscută sub numele de zona 4, este văzută în regiunea cea mai inferioară a plămânului uman vertical.35 Această zonă devine mai mică pe măsură ce volumul pulmonar crește, dar măsurătorile atente indică faptul că o zonă mică de flux sanguin redus este prezentă la capacitatea pulmonară totală la baza plămânului. Pe măsură ce volumul pulmonar este redus, această regiune a fluxului sanguin redus se extinde din ce în ce mai mult în sus în plămân, astfel încât la FRC, fluxul sanguin scade în jumătatea inferioară a plămânului. La VD, zona de flux sanguin redus se extinde până la plămâni, astfel încât fluxul sanguin la vârf îl depășește pe cel de la bază.35

Aceste modele nu pot fi explicate prin interacțiunile presiunilor arteriale pulmonare, venoase şi alveolare, ca în Figura 4-11. În schimb, trebuie să ținem cont de contribuția vaselor extra-alveolare. După cum sa subliniat anterior (vezi Fig. 4-10), calibrul acestor vase este determinat de gradul de umflare pulmonară; pe măsură ce volumul pulmonar este redus, vasele se îngustează. În plămânul uman vertical, alveolele sunt mai puțin bine extinse la bază decât la vârf din cauza distorsiunii plămânului elastic cauzată de greutatea acestuia (vezi Fig. 4-5). Ca rezultat, vasele extra-alveolare sunt relativ înguste la bază, iar contribuția lor crescută la rezistența vasculară pulmonară are ca rezultat prezența unei zone de flux sanguin redus în acea regiune. Pe măsură ce volumul pulmonar global este redus, contribuția vaselor extra-alveolare la distribuția fluxului sanguin crește, iar zona 4 se extinde mai în sus în plămân. La volumul rezidual, calibrul vaselor extra-alveolare este atât de mic încât ele domină complet imaginea şi determină distribuția fluxului sanguin.

Medicamentele vasoactive şi edemul interstițial pot modifica contribuția vaselor extra-alveolare la rezistența vasculară pulmonară. De exemplu, rolul vaselor extra-alveolare poate fi exagerat prin injectarea de medicamente vasoconstrictoare precum serotonina.36 În aceste condiții, zona 4 se extinde şi mai departe în plămân. Efectul opus este observat dacă un medicament vasodilatator, cum ar fi izoproterenolul, este infuzat în circulația pulmonară. În cazul edemului interstițial, contribuția vaselor extra-alveolare crește, deoarece edemul creează o manşetă de lichid în jurul vaselor şi astfel le îngustează. Se crede că aceasta este cauza creşterii rezistenței vasculare pulmonare observată la baza plămânului uman în condiții de edem pulmonar interstițial28, în care distribuția fluxului sanguin este adesea inversată (de exemplu, în stenoza mitrală cronică).37 În aceste condiții, fluxul sanguin către vârful plămânului vertical depăşeşte constant fluxul către regiunile bazale. Cu toate acestea, efectele edemului interstițial asupra distribuției fluxului sanguin nu sunt încă pe deplin înțelese.

Alți factori care afectează distribuția fluxului sanguin

Deoarece distribuția topografică a fluxului sanguin în plămânul normal poate fi atribuită gravitației, nu este surprinzător că, în timpul accelerației crescute, distribuția fluxului sanguin devine mai neuniform.38 De exemplu, în timpul expunerii la accelerația de +3g,

adică de trei ori accelerația normală experimentată de cineva în postura verticală, jumătatea superioară a plămânului este complet neperfuzată. Cantitatea de plămân neperfuzat este aproximativ proporțională cu nivelul g.

În schimb, la astronauți în timpul microgravitației susținute în spațiu, distribuția fluxului sanguin devine mai uniformă.39 Deoarece nu este posibilă utilizarea gazelor radioactive în acest mediu, inegalitatea fluxului sanguin a fost determinată indirect de mărimea oscilațiilor cardiogenice pentru Pco2. Oscilațiile cardiogenice sunt fluctuații ale concentrațiilor de gaze precum oxigenul, dioxidul de carbon și azotul în timpul unei singure expirații. Ele au aceeași frecvență ca și ritmul cardiac și sunt considerate a fi cauzate de ratele diferențiale de golire a diferitelor părți ale plămânului din cauza contracției și dilatației inimii care exercită presiune directă asupra parenchimului pulmonar din apropiere, dar nu la distanță. Pentru ca oscilațiile să fie detectate, aceste regiuni cu golire diferențială trebuie să aibă și valori diferite ale Po2 și Pco2 alveolare, iar acest lucru se întâmplă atunci când fluxul sanguin și ventilația nu sunt distribuite uniform în plămân. Microgravitația aproape că elimină oscilațiile cardiogenice, implicând o mai mare uniformitate în distribuția fluxului sanguin și/sau ventilație în absența gravitației. Interesant este că, pentru că aceste oscilații pot fi încă văzute, deși într-o măsură mult mai mică decât pe Pământ, există o anumită inegalitate, ceea ce indică faptul că sunt prezente și mecanisme independente de gravitație.

Deși gravitația este un factor major care determină distribuția neuniformă a fluxului sanguin în plămânul uman vertical, acum este clar că factorii nongravitaționali joacă, de asemenea, un rol important. Există mai multe mecanisme posibile. Una este că pot exista diferențe regionale de conductanță vasculară, unele regiuni ale vascularizației pulmonare având o rezistență vasculară intrinsec mai mare decât altele. Acest lucru s-a dovedit a fi cazul plămânilor izolați de câine40 și există unele dovezi pentru fluxuri de sânge mai mari în regiunile dorso-caudale decât cele ventrale ale plămânului atât la câinii intacți, cât și la cai. Un alt factor posibil este o diferență în fluxul sanguin între regiunile centrale și periferice ale plămânului41, deși această constatare este controversată. Unele măsurători arată diferențe în fluxul sanguin de-a lungul acinului, regiunile mai distale ale acinului fiind mai puțin bine perfuzate decât regiunile proximale.42,43 În sfârșit, așa cum s-a subliniat mai devreme, din cauza complexității circulației pulmonare la nivel alveolar, inclusiv a numărului foarte mare de segmente capilare, este probabil ca la acest nivel de flux sanguin să existe inegalități. S-a făcut deja referire la posibilitatea recrutării capilarelor pulmonare pe baza proprietăților stocastice ale unei rețele dense de numeroase segmente capilare interconectate.22 Există, de asemenea, lucrări care sugerează că distribuția fluxului sanguin pulmonar în vasele mici poate urma un model fractal.44 Termenul fractal descrie un model de ramificare atât al structurii (fluxului sanguin) cât și al funcției fiecărei generații de sânge. Aceasta înseamnă că orice subsecțiune a arborelui vascular prezintă același model de ramificare ca și întregul arbore. Dacă o imagine a unei astfel de subsecțiuni ar fi mărită, s-ar suprapune și s-ar potrivi cu modelul întregului copac. Așa cum sa menționat mai devreme pentru ventilație, ramificarea repetată a vaselor de sânge are implicații asupra modului în care fluxul sanguin este distribuit independent de influențele gravitaționale. Cu cât este mai mare numărul de puncte de ramificație, cu atât este mai mare probabilitatea inegalității de

perfuzie între alveole. Acest lucru implică faptul că, cu cât rezoluţia spaţială a metodei utilizate pentru a evalua distribuţia fluxului este mai fină, cu atât este mai mare cantitatea de inegalitate care poate fi detectată.

Modele anormale ale fluxului de sânge

Distribuţia normală a fluxului sanguin pulmonar este frecvent alterată de bolile pulmonare şi cardiace. Boala pulmonară localizată, cum ar fi fibroza şi formarea chistului, provoacă de obicei o reducere locală a fluxului. Acelaşi lucru este valabil şi pentru embolia pulmonară, în care reducerea locală a fluxului sanguin, determinată de o scanare de perfuzie, este de obicei cuplată cu ventilaţia normală, iar acest model oferă informaţii importante de diagnostic. Carcinomul bronşic poate reduce fluxul sanguin regional şi, ocazional, o leziune hilară mică poate provoca o reducere marcată a fluxului sanguin la un plămân, probabil prin compresia arterei pulmonare principale. Bolile pulmonare generalizate, cum ar fi BPOC şi astmul bronşic, cauzează, de asemenea, frecvent inegalitate neregulată a fluxului sanguin. Uneori, pacienţii astmatici a căror boală este considerată a fi destul de bine controlată prezintă o afectare marcată a fluxului sanguin în unele regiuni ale plămânilor.

Bolile de inimă modifică frecvent distribuţia fluxului sanguin, aşa cum ar fi de aşteptat din cauza factorilor responsabili pentru distribuţia normală (vezi Fig. 4-11). De exemplu, pacienţii cu hipertensiune pulmonară sau cu flux sanguin crescut prin şunturi de la stânga la dreapta prezintă de obicei o distribuţie mai uniformă a fluxului sanguin.45 Bolile în care presiunea arterială pulmonară este redusă, precum tetralogia lui Fallot cu plămânii oligemici, sunt asociate cu o perfuzie redusă a apei pulmonare. Creşterea presiunii venoase pulmonare, ca în stenoza mitrală, determină iniţial o distribuţie mai uniformă decât în mod normal. Cu toate acestea, în boala avansată, se observă frecvent o inversare a distribuţiei normale a fluxului sanguin, cu mai multă perfuzie în zonele superioare decât în zonele inferioare. Mecanismul acestei deplasări nu este pe deplin înţeles, dar, aşa cum sa indicat mai devreme, edem perivascular care provoacă o rezistenţă vasculară crescută a vaselor extra-alveolare este considerat a fi un factor.

CONTROLUL ACTIV AL CIRCULAŢIEI PULMONARE

Distribuţia fluxului sanguin pulmonar şi relaţiile de flux de presiune ale circulaţiei pulmonare sunt în mod normal dominate de efectele pasive ale gradientului de presiune hidrostatică descris mai devreme. Astfel, rolurile gravitaţiei, ale variaţiei lungimii şi diametrelor vasculare şi ale recrutării şi distensiei pot explica o mare parte din comportamentul circulaţiei normale. Circulaţia pulmonară normală a adultului are o cantitate limitată de muşchi neted în pereţii vaselor, iar controlul activ al tonusului vascular este slab. Cu toate acestea, în unele condiţii, există o creştere a cantităţii de muşchi neted. Este cazul în plămânul fetal, în reşedinţa de lungă durată la mare altitudine şi în hipertensiunea pulmonară prelungită. În aceste situaţii tonusul muşchiului neted vascular joacă un rol mai semnificativ. Cu toate acestea, un anumit control activ al circulaţiei este observat în plămânul normal.

Vasoconstricţie pulmonară hipoxică

Într-o regiune a plămânului cu hipoxie alveolară, muşchiul neted vascular se contractă şi creşte rezistenţa vasculară locală, ceea ce poate reduce fluxul sanguin. Mecanismul precis al unei astfel de vasoconstricţii pulmonare hipoxice nu este încă cunoscut, dar, deoarece poate fi observat în plămânii izolaţi excizat, în mod clar nu depinde de conexiunile sistemului nervos central. În plus, se poate observa că segmentele excizate ale arterei pulmonare se constrâng dacă mediul lor este făcut hipoxic, deci pare a fi o acţiune locală a hipoxiei asupra arterei însăşi. De asemenea, se ştie că Po2 a gazului alveolar, nu a sângelui arterial pulmonar, este cea care determină în principal răspunsul.46 Acest lucru poate fi dovedit prin perfuzarea unui plămân cu sânge cu o Po2 ridicată, menţinând în acelaşi timp Po2 alveolar scăzut; în aceste condiţii se mai vede răspunsul vasoconstrictiv.

Mecanismele vasoconstricţiei pulmonare hipoxice nu sunt încă pe deplin înţelese. Studiile indică faptul că sunt implicate canale de potasiu tensionate din celulele musculare netede, ceea ce duce la creşterea concentraţiilor intracelulare de ioni de calciu.47-50 Pot exista roluri pentru substanţele vasoactive generate de celula endotelială. Mai multe detalii sunt tratate în capitolul 6.

Substanţele vasoactive derivate din endoteliu joacă un rol. Oxidul nitric (NO) este un factor de relaxare derivat din endoteliu pentru vasele de sânge. Este format din L-arginina şi este o cale finală comună pentru o varietate de procese biologice. NO activează guanilat ciclaza solubilă, ceea ce duce la relaxarea muşchilor netezi prin sinteza guanozin monofosfatului ciclic. Inhibitorii sintezei de NO măresc vasoconstricţia pulmonară hipoxică în preparatele animale, iar NO inhalat reduce vasoconstricţia pulmonară hipoxică la om.51 Concentraţia necesară de NO inhalată este extrem de scăzută (aproximativ 20 părţi per milion), iar gazul este foarte toxic la concentraţii mari. Efectele NO asupra potrivirii ventilaţie-perfuzie (vezi mai târziu) şi Po2 arterial la pacienţii cu boală pulmonară depind de dacă vasodilataţia creşte sau nu perfuzia regiunilor bine ventilate ale plămânului.52

Peptidele vasoconstrictoare, cunoscute sub denumirea de endoteline şi eliberate de celulele endoteliale vasculare pulmonare, pot participa şi ele.53 Rolul lor în procesele fiziologice normale şi în boală este încă în curs de evaluare, dar antagoniştii endotelinei au devenit agenţi terapeutici importanţi în hipertensiunea arterială pulmonară.

Curba stimul-răspuns a vasoconstricţiei pulmonare hipoxice este foarte neliniară (fig. 4-12). Când Po2 alveolară este alterată în regiunea de peste 100 mm Hg, se observă o mică modificare a rezistenţei vasculare. Cu toate acestea, atunci când Po2 alveolară este redusă la aproximativ 70 mm Hg, începe vasoconstricţia şi, la o Po2 foarte scăzută care se apropie de cea a sângelui venos mixt, fluxul sanguin local poate fi aproape abolit. Datele prezentate în Figura 4-12 sunt de la pisici anesteziate.54 Cu toate acestea, există diferenţe între specii în curbele stimul-răspuns. De exemplu, la coatimundi (un mic mamifer sud-american), se constată o reducere aproape liniară a fluxului sanguin între valorile Po2 alveolare de 150 şi 40 mm Hg.55 Preparatul în care s-au făcut aceste măsurători a avut avantajele suplimentare că toracele era închisă, iar măsurătorile s-au făcut într-o regiune foarte mică a plămânului.

Aceste condiţii oferă probabil cele mai bune informaţii despre rolul fenomenului în reglarea locală a fluxului sanguin.

Sediul principal al vasoconstricţiei este în arterele pulmonare mici.56 În plămânul uman normal, arterele mici au o cantitate mică de muşchi neted, care

Po2 alveolară (mm Hg)

Figura 4-12 Curbele stimul-răspuns ale vasoconstricţiei pulmonare hipoxice. Fluxul sanguin pulmonar este prezentat în raport cu PO2 alveolar în preparatele pulmonare feline. (Redesenat din Barer GR, Howard P, Shaw JW: Curbele de răspuns la stimul pentru patul vascular pulmonar la hipoxie şi hipercapnie. J Physiol [Lond] 211:139-155, 1970.)

poate fi inegală în distribuţia sa. Acest lucru poate explica de ce, chiar şi în hipoxia alveolară globală (de exemplu, la mare altitudine), vasoconstricţia este totuşi inegală. De exemplu, hipoxia alveolară aproape dublează dispersia timpilor de tranzit prin circulaţia pulmonară a unui lob al plămânului de câine57, iar distribuţia particulelor de cerneală indiană injectate în circulaţia pulmonară în timpul hipoxiei alveolare este mai neuniformă decât în timpul normoxiei.58 Această vasoconstricţie neuniformă joacă probabil un rol în mecanismul edemului pulmonar de mare altitudine59 (seză).

Vasoconstricţia pulmonară hipoxică are efectul de a direcţiona fluxul sanguin departe de regiunile hipoxice ale plămânilor, ceea ce este benefic pentru schimbul de gaze. Cu alte lucruri egale, acest lucru reduce cantitatea de inegalitate ventilaţie-perfuzie într-un plămân bolnav şi limitează deprimarea Po2 arterială. Un exemplu în acest sens este observat la pacienţii cu astm bronşic atunci când sunt trataţi cu anumite bronhodilatatoare. Acestea reduc uneori Po2 arterial ca urmare a creşterii fluxului sanguin către zonele slab ventilate.60,61 La pacienţii cu BPOC severă cu presiune arterială pulmonară crescută, s-a demonstrat că tratamentul nocturn prelungit cu oxigen reduce gradul de hipertensiune pulmonară şi îmbunătăţeşte prognosticul la aceşti pacienţi. Mecanismul este probabil inhibarea treptată de către hiperoxie a tonusului muscular neted crescut cauzată iniţial de hipoxie. Reducerea hipertensiunii pulmonare reduce la rândul său postsarcina pe ventriculul drept.

Locuirea la mare altitudine are ca rezultat vasoconstricţie pulmonară hipoxică, atât la nou-veniţi, cât şi la rezidenţii permanenţi. Creşterea presiunii arteriale pulmonare este marcată în special în timpul efortului. Dacă subiecţilor normali se administrează oxigen 100% după ce au fost expuşi la hipoxie timp de doar 2 săptămâni, presiunea arterială pulmonară nu revine imediat la nivelul normal.62 Acest lucru sugerează că hipoxia a indus deja unele modificări structurale în vasele pulmonare şi noi experimente arată modificări ale canalelor ionice care controlează contracţia muşchilor netezi a vaselor pulmonare, care depinde de

variaţia considerabilă a răspunsului arterial pulmonar. presiunea asupra hipoxiei alveolare, determinând unii anchetatori să împartă oamenii în „răspunzători” şi „nerespondenţi”.

Probabil cel mai important rol al vasoconstricţiei pulmonare hipoxice este în perioada perinatală. În timpul vieţii fetale, când plămânii nu efectuează schimb de gaze, rezistenţa vasculară pulmonară este foarte mare, parţial din cauza vasoconstricţiei hipoxice şi doar aproximativ 15% din debitul cardiac trece prin plămâni. Restul ocoleşte plămânii prin canalul arterios. Vasoconstricţia este deosebit de eficientă datorită abundenţei muşchilor netezi din arterele pulmonare. La nastere, cand primele respiratii oxigeneaza alveolele, rezistenta vasculara scade dramatic din cauza relaxarii musculaturii netede vasculare, iar fluxul sanguin pulmonar creste enorm. În această situaţie, eliberarea vasoconstricţiei hipoxice este critică în tranziţia de la respiraţia placentară la cea aeriană şi, probabil, această situaţie este responsabilă pentru presiunea evolutivă de a menţine fenomenul.

Alte substanţe fiziologice care afectează circulaţia pulmonară

Multe peptide şi alte substanţe pot modifica tonusul vaselor de sânge pulmonare musculare, deşi rolurile acestor substanţe în condiţii fiziologice sunt încă în curs de clarificare.63 Acestea includ angiotensină II, bradikinină, vasopresină, peptida natriuretică atrială, endotelina, somatostatina, produse atât ale ciclooxigenazei, cât şi ale acidului lipoxigenază, bradikinoxigenază şi calcitonin cascadexigenază. peptidă înrudită cu gene. Unele substanţe prezintă diferenţe între specii, iar unele evocă fie vasoconstricţie, fie vasodilataţie, în funcţie de concentraţia lor. Aminele biogene precum acetilcolina, histamina, serotonina şi norepinefrina afectează, de asemenea, muşchiul neted vascular pulmonar.

DETERMINAREA CAPILARELOR PULMONARE DE CĂTRE

TENSIUNI DE PERETE ÎNALT

Bariera sânge-gaz are o dilemă de bază. Pe de o parte, bariera trebuie să fie extrem de subţire pentru a permite schimbul eficient de gaze prin difuzie pasivă. Pe de altă parte, bariera sânge-gaz trebuie să fie extrem de puternică din cauza solicitărilor mecanice mari care se dezvoltă în peretele capilarului atunci când presiunea din capilare creşte sau când peretele este întins prin umflarea plămânului la volume mari. Există dovezi că bariera sânge-gaz este suficient de puternică pentru a rezista la cele mai mari solicitări la care este supusă în mod normal. Presiunile capilare neobişnuit de mari sau volumele pulmonare duc la leziuni ultrastructurale sau „insuficienţă de stres” a peretelui capilar, ceea ce duce la un tip de edem pulmonar cu permeabilitate ridicată sau chiar la hemoragie pulmonară.

Când presiunea transmurală capilară este crescută în preparatele animale, se observă perturbarea endoteliului capilar, a epiteliului alveolar sau, uneori, a tuturor straturilor peretelui capilar. În plămânul de iepure, primele modificări sunt observate la o presiune transmurală de aproximativ 24 mm Hg, iar frecvenţa pauzelor creşte pe măsură ce presiunea este crescută.64 Deşi la prima vedere aceste presiuni capilare par a fi foarte mari, acum există dovezi bune că presiunea capilară creşte la mijlocul anilor 30 (mm Hg) în plămânul normal în timpul umplerii ventriculare secundare. presiune.66

Se poate demonstra că, la aceste presiuni transmurale capilare crescute, tensiunile „cercului" sau circumferențiale din peretele capilar devin extrem de mari. Într-adevăr, se apropie de stresul de rupere a colagenului. Principalul motiv pentru tensiunile foarte mari este subțirea extremă a peretelui, care, în plămânul uman, este mai puțin de 0,3 pm în unele locuri. Acum se crede că rezistența barierei sânge-gaz de pe partea subțire provine din colagenul de tip IV din membranele bazale. Grosimea stratului de colagen de tip IV este de numai aproximativ 50 nm.

Insuficiența de stres este mecanismul mai multor stări clinice caracterizate prin edem sau hemoragie pulmonară cu permeabilitate ridicată.67 S-a demonstrat că edemul pulmonar neurogen este asociat cu presiuni capilare foarte mari, edemul este de tip cu permeabilitate ridicată și s-a demonstrat deteriorarea ultrastructurală a capilarelor, în concordanță cu insuficiența de stres. Edemul pulmonar de mare altitudine este aparent cauzat de vasoconstricția pulmonară hipoxică neuniformă (la care se face referire mai devreme), care permite ca unele dintre capilare să fie expuse la presiuni ridicate.68 Din nou, edemul este de tip cu permeabilitate ridicată, iar modificările ultrastructurale tipice ale capilarelor au fost demonstrate în preparatele animale.69

O afecțiune deosebit de interesantă este observată la caii de curse, care pot suferi sângerări în plămâni în timpul galopului. Acest lucru este foarte frecvent și este cauzat de presiunile capilare pulmonare extrem de mari, care se apropie de 100 mm Hg. Dovezi directe ale insuficienței de stres a capilarelor pulmonare au fost demonstrate la aceste animale.70 De fapt, există dovezi că sportivii umani de elită dezvoltă unele modificări ultrastructurale în bariera lor de gaze din sânge în timpul exercițiilor extreme, deoarece concentrații semnificativ mai mari de celule roșii din sânge, proteine totale și leucotrienă B4 sunt observate în lichidele lor de spălare bronhoalveolară, decât la un nivel extrem de ridicat de control al efortului. un grup similar de sportivi care au făcut exerciții la niveluri submaximale timp de 1 oră nu au prezentat modificări în lichidul de lavaj bronhoalveolar.73

Se știe că suprainflarea plămânului crește permeabilitatea capilarelor pulmonare. Insuficiența de stres este aparent mecanismul deoarece s-a demonstrat că, pentru aceeași presiune transmurală capilară, frecvența leziunii peretelui capilar este mult crescută la volumele pulmonare mari.74 Acest lucru se datorează faptului că o parte din tensiunea crescută în peretele alveolar asociată cu umflarea pulmonară este transmisă către peretele capilar. Acest lucru poate fi important în leziunile pulmonare induse de ventilator. În cele din urmă, condițiile în care membrana bazală a peretelui capilar este deteriorată sunt asociate cu sângerarea alveolară.

FUNCȚIILE NERESPIRATORIE ALE

CIRCULAȚIA PULMONARĂ

Deși scopul principal al circulației pulmonare este de a furniza plămânului sânge venos amestecat, astfel încât să poată fi adăugat oxigen și îndepărtat dioxidul de carbon, circulația pulmonară are alte funcții, în special cele ale metabolismului.

O serie de substanţe vasoactive sunt metabolizate de plămân.75 Deoarece este singurul organ a cărui microcirculaţie primeşte întregul debit cardiac, plămânul este situat în mod unic pentru a modifica substanţele transmise prin sânge. Într-adevăr, o parte substanţială din toate celulele endoteliale vasculare din organism este localizată în plămân.

Singurul exemplu cunoscut de activare biologică prin trecerea prin circulaţia pulmonară este conversia polipeptidei angiotensină I relativ inactivă în angiotensină II vasoconstrictoare puternică.76 Aceasta din urmă este de până la 50 de ori mai activă decât precursorul său, dar nu este afectată de trecerea prin plămân. Conversia angiotensinei I este catalizată de o enzimă, enzima de conversie a angiotensinei I, care este situată în mici gropi (caveolae intracellulares) de la suprafaţa celulelor endoteliale capilare.

Un număr de substanţe vasoactive sunt complet sau parţial inactivate în timpul trecerii prin plămâni. Bradikinina este în mare parte inactivată (până la 80%), iar enzima responsabilă este enzima de conversie a angiotensinei I. Plămânul este locul principal de inactivare a serotoninei (5-hidroxitriptaminei), nu prin degradare enzimatică, ci printr-un proces de captare şi stocare. O parte din serotonină poate fi transferată în trombocite din plămân sau stocată într-un alt mod şi eliberată în timpul anafilaxiei. Prostaglandinele E1, E2 şi F2a sunt de asemenea inactivate în plămân. Noradrenalina este, de asemenea, absorbită de plămâni într-o oarecare măsură (până la 30%). Histamina pare să nu fie afectată de plămânul intact.75

Unele materiale vasoactive trec prin plămâni fără câştig sau pierdere semnificativă de activitate. Acestea includ epinefrina, prostaglandinele A1 şi A2, angiotensina II şi vasopresina (numită şi hormon antidiuretic).

Mai multe substanţe vasoactive sunt în mod normal sintetizate sau stocate în plămân, dar pot fi eliberate în circulaţie în condiţii patologice. De exemplu, în anafilaxie sau în timpul unui atac de astm, histamina, bradikinina, prostaglandinele şi „substanţa cu reacţie lentă" sunt descărcate în circulaţie. Alte afecţiuni în care plămânul poate elibera substanţe chimice puternice includ embolia pulmonară (vezi Capitolul 5 7) şi hipoxia alveolară.

Există, de asemenea, dovezi că plămânul joacă un rol în mecanismul de coagulare a sângelui în condiţii normale şi anormale. De exemplu, în interstiţiu, există un număr mare de mastocite care conţin heparină. În plus, plămânul este capabil să secrete imunoglobuline speciale, în special imunoglobulina A, în mucusul bronşic, care contribuie la apărarea acestuia împotriva infecţiilor. Sinteza fosfolipidelor precum dipalmitoilfosfatidilcolina, o componentă a surfactantului pulmonar (vezi capitolul 8), este o funcţie importantă a celulelor alveolare de tip II care previne colapsul pulmonar. Turnover-ul surfactantului este rapid şi, dacă fluxul de sânge către o regiune a plămânului este obstrucţionat (de exemplu, de o embolă), surfactantul poate deveni local epuizat cu atelectazie ulterioară. Sinteza proteinelor este de asemenea semnificativă deoarece colagenul şi elastina formează cadrul structural al plămânului. În condiţii anormale, protează sunt aparent eliberate din leucocite sau macrofage în plămâni, provocând descompunerea proteinelor şi posibil

emfizem (vezi capitolul 43). O altă activitate importantă este metabolismul carbohidraţilor, în special elaborarea mucinelor şi proteoglicanilor din mucusul bronşic (vezi capitolul 10).

Pe lângă funcţiile sale metabolice, plămânul are şi alte funcţii în afară de rolul său principal de schimb de gaze. Una este să acţioneze ca un rezervor pentru sânge. După cum s-a afirmat anterior, plămânul are o capacitate remarcabilă de a-şi reduce rezistenţa vasculară pulmonară prin mecanismele de recrutare şi dilatare pe măsură ce presiunile vasculare sunt crescute. Aceleaşi mecanisme permit plămânului să-şi crească volumul sanguin cu creşteri relativ mici ale presiunii arteriale sau venoase pulmonare. Astfel de schimbări pot fi observate, de exemplu, atunci când un subiect se întinde după ce stă în picioare şi sângele se scurge din picioare în plămân.

O altă funcţie a plămânului este filtrarea sângelui. Trombii intravasculari mici sunt îndepărtaţi din circulaţie înainte de a putea ajunge la creier sau la alte organe vitale. Există, de asemenea, dovezi că multe celule albe din sânge sunt sechestrate de plămâni, deşi semnificaţia acestui lucru nu este clară.

TRANSPORT SANG-GAZE

Presiunea parţială a unui gaz este un concept important în orice discuţie despre schimbul de gaze, aşa cum este descris mai târziu în secţiunea despre schimbul de gaze. Presiunea parţială a unui gaz (P) se află prin înmulţirea concentraţiei acestuia cu presiunea totală. De exemplu, Po2 în aerul uscat al camerei la nivelul mării este de 159 mm Hg (0,209 X 760 mm Hg), unde oxigenul reprezintă 20,9% din aerul camerei şi presiunea barometrică este de 760 mm Hg. Cu toate acestea, relaţia dintre concentraţia de oxigen şi Po2 din sânge nu este liniară şi este descrisă în mod obişnuit de o curbă de disociere a oxigenului. Consideraţii similare se aplică dioxidului de carbon din sânge. Factorii fiziologici care determină curbele de disociere a oxigenului şi dioxidului de carbon sunt luaţi în considerare mai târziu.

OXIGEN

Oxigenul este transportat în sânge în două forme. O cantitate mică este dizolvată, dar de departe cea mai importantă componentă este în combinaţie cu hemoglobina.

Oxigenul dizolvat joacă un rol mic în transportul oxigenului deoarece solubilitatea oxigenului este atât de scăzută (0,003 mL O2/100 mL sânge/mm Hg). Astfel, sângele arterial normal cu o Po2 de aproximativ 100 mm Hg conţine doar 0,3 ml de oxigen dizolvat la 100 ml, în timp ce aproximativ 20 ml este combinat cu hemoglobina.

Oxigenul dizolvat poate deveni important în anumite condiţii. Cel mai frecvent este atunci când unui pacient i se administrează oxigen 100% pentru a respira. Acest lucru creşte de obicei Po2 alveolar la peste 600 mm Hg, cu rezultatul că, dacă plămânii sunt normali, oxigenul dizolvat poate creşte de la 0,3 la aproximativ 2 ml/100 ml sânge. Acest oxigen dizolvat devine apoi o proporţie semnificativă din diferenţa normală de concentraţie de oxigen arterial-venos de aproximativ 5 ml O2/100 ml sânge.

Hemoglobina este formată din hem, un compus fier-porfirină şi o proteină (globină) care are patru lanţuri polipeptidice. Există două tipuri de lanţuri, a şi Ş, iar diferenţele dintre secvenţele lor de aminoacizi dau naştere la diferite tipuri de hemoglobină umană. Nou-născutul are predominant hemoglobină F (fetală), care este înlocuită treptat în primul an de viaţă postnatală. Hemoglobina anormală, hemoglobina S (secera), are o afinitate redusă pentru oxigen şi, în plus, forma deoxigenată tinde să se cristalizeze în interiorul celulelor roşii. Acest lucru face ca forma celulei să se schimbe de la biconcavă la seceră, iar rezultatul este o fragilitate crescută şi probabilitatea formării unui tromb. Au fost descrise multe hemoglobine anormale cu afinităţi alterate pentru oxigen.

Methemoglobina se formează atunci când ionul feros al hemoglobinei A normale este oxidat la forma ferică, adesea ca urmare a expunerii la diferite medicamente şi substanţe chimice, inclusiv nitriţi, sulfonamide şi acetanilid. Într-o formă de methemoglobinemie ereditară, există o deficienţă a enzimei citocrom b5 reductază în celulele roşii. Methemoglobina nu este utilă pentru transportul oxigenului; în plus, creşte afinitatea pentru oxigen a hemoglobinei rămase, afectând astfel descărcarea oxigenului către ţesuturi.

Cianoza se referă la culoarea albastră a pielii şi a membranelor mucoase atunci când hemoglobina este desaturată. Nu este un semn sigur de hipoxemie; dacă se suspectează hipoxemie, trebuie măsurată Po2 arterial. Cianoza depinde de cantitatea de hemoglobină redusă prezentă şi, prin urmare, este adesea marcată la pacienţii cu policitemie, dar este dificil de detectat în prezenţa anemiei.

Sângele este capabil să transporte cantităţi mari de oxigen, deoarece acea moleculă formează o combinaţie uşor reversibilă cu hemoglobina (Hb) pentru a da oxihemoglobină (HbO_2):

$O_2 + Hb \quad HbO_2$ [11]

Relaţia dintre presiunea parţială a oxigenului şi numărul de locuri de legare ale hemoglobinei care au oxigenul ataşat este cunoscută ca curba de disociere a oxigenului (Fig. 4-13). Fiecare gram de hemoglobină pură se poate combina cu 1,39 ml de oxigen şi, în sângele normal cu 15 g Hb/100 ml, capacitatea de oxigen (atinsă când toate locurile de legare sunt pline) este de 1,39 X 15, sau aproximativ 20,8 ml O_2/100 ml de sânge. Concentraţia totală de oxigen dintr-o probă de sânge (exprimată în mL O_2/100 mL de sânge), care include oxigenul combinat cu hemoglobina şi oxigenul dizolvat, este dată de

Concentraţia de O_2 = (1,39 X Hb) X

unde Hb este concentraţia hemoglobinei.

Po2 mm Hg

Figura 4-13 Curba de disociere a oxigenului care arată valorile tipice pentru sângele arterial şi venos mixt. Curba este deplasată spre dreapta de creşterea temperaturii,

PCO2, 2,3-difosfoglicerat (DPG) şi concentraţia de H+. Sat, saturaţie. (Redesenat din West JB: Respiratory physiology— the essentials, ed 9, Baltimore, 2012, Lippincott Williams & Wilkins.)

Forma caracteristică a curbei de disociere a oxigenului are mai multe avantaje. Faptul că porţiunea superioară este aproape plată înseamnă că o scădere de 20 până la 30 mm Hg în Po2 arterială la un subiect sănătos cu o valoare iniţial normală (de exemplu, aproximativ 100 mm Hg) determină doar o reducere minoră a concentraţiei de oxigen arterial. Totuşi, aceasta înseamnă, de asemenea, că monitorizarea neinvazivă a saturaţiei de oxigen prin pulsioximetrie nu va indica adesea scăderi substanţiale ale Po2 arterial. O altă consecinţă a părţii superioare plate a curbei este că încărcarea difuzivă a oxigenului în capilarul pulmonar este grăbită. Acest lucru rezultă din diferenţa mare de presiune parţială dintre gazul alveolar şi sângele capilar care continuă să existe chiar şi atunci când majoritatea oxigenului a fost încărcat. Partea inferioară abruptă a curbei de disociere a oxigenului înseamnă că cantităţi considerabile de oxigen pot fi descărcate în ţesuturile periferice cu doar o scădere relativ mică a Po2 capilară. Aceasta menţine o diferenţă mare de presiune parţială între sânge şi ţesuturi, ceea ce ajută la procesul de difuzie. O măsură utilă a poziţiei curbei de disociere este Po2 pentru 50% saturaţie de oxigen; acesta este cunoscut sub numele de P50. Valoarea normală pentru sângele uman este de aproximativ 2 7 mm Hg.

Diverşi factori afectează poziţia curbei de disociere a oxigenului (vezi Fig. 4-13). Este deplasat spre dreapta de o creştere a temperaturii, a concentraţiei ionilor de hidrogen, a Pco2 şi a concentraţiei de 2,3-difosfoglicerat (2,3-DPG) în celulele roşii. O deplasare spre dreapta indică faptul că afinitatea oxigenului pentru hemoglobină este redusă. Majoritatea efectului creşterii Pco2 în reducerea afinităţii pentru oxigen se datorează concentraţiei crescute de H+. Acesta se numeşte efect Bohr şi o consecinţă este că, pe măsură ce sângele periferic încarcă dioxid de carbon, descărcarea oxigenului este asistată. O deplasare spre dreapta este cauzată şi de 2,3-DPG, un produs final al metabolismului eritrocitar.77,78 Concentraţia de 2,3-DPG poate fi crescută în cazul hipoxiei cronice. Concentraţia de 2,3-DPG cade în sângele stocat, ceea ce poate duce la sânge cu o afinitate mare pentru oxigen, dar cu dificultăţi în eliberarea oxigenului în ţesuturi.

Cantităţi mici de monoxid de carbon din sânge cresc afinitatea oxigenului rămas pentru hemoglobină şi, prin urmare, provoacă o deplasare spre stânga a curbei de disociere. Ca urmare, descărcarea oxigenului în ţesutul periferic este împiedicată. În plus, desigur, concentraţia de oxigen din sânge este redusă, deoarece o parte din hemoglobină este legată de monoxid de carbon. Acest lucru este deosebit de periculos deoarece chemoreceptorii arteriali răspund la scăderi ale Po2 şi nu conţinut, astfel încât răspunsurile fiziologice obişnuite la hipoxemie pot fi absente.

DIOXID DE CARBON

Dioxidul de carbon este transportat în sânge în trei forme: dizolvat (aproximativ 5% din total), sub formă de bicarbonat (aproximativ 90%) şi în combinaţie cu proteine sub formă de compuşi carbamino (aproximativ 5%). Deoarece dioxidul de carbon este de aproximativ

24 de ori mai solubil decât oxigenul din sânge, dioxidul de carbon dizolvat joacă un rol mult mai important în transportul său în comparaţie cu oxigenul. De exemplu, aproximativ 10% din dioxidul de carbon care evoluează în gazul alveolar din sângele venos mixt provine din forma dizolvată.

Bicarbonatul se formează în sânge prin următoarea reacţie de hidratare:

$CO_2 + H_2O \quad H_2CO_3 \; H^+ + HCO^- \quad [13]$

Hidratarea dioxidului de carbon la acid carbonic (şi invers) este catalizată de enzima anhidrază carbonică (CA), care este prezentă în concentraţii mari în celulele roşii, dar este absentă din plasmă (unele anhidrază carbonică se află aparent localizată pe suprafaţa celulelor endoteliale ale capilarelor pulmonare). Deoarece cea mai mare parte a anhidrazei carbonice se află în celulele roşii, dioxidul de carbon este în mare parte hidratat acolo, iar ionul de bicarbonat se deplasează în afara celulei roşii pentru a fi înlocuit cu ioni de clorură pentru a menţine neutralitatea electrică (deplasarea clorurii). Unii dintre ionii de hidrogen formaţi în celulele roşii sunt legaţi de hemoglobină şi, deoarece hemoglobina redusă este un acceptor de protoni mai bun decât forma oxigenată, sângele deoxigenat poate transporta mai mult dioxid de carbon pentru un anumit P_{CO_2} decât poate sângele oxigenat (Fig. 4-14). Acesta este cunoscut sub numele de efectul Haldane.

Compuşii carbamino se formează atunci când dioxidul de carbon se combină cu grupele amine terminale ale proteinelor din sânge. Cea mai importantă proteină este globina hemoglobinei. Hemoglobina redusă poate lega mai mult dioxid de carbon decât hemoglobina oxigenată, astfel încât descărcarea oxigenului în capilarele periferice facilitează încărcarea de dioxid de carbon, în timp ce oxigenarea are efectul opus.

Curba de disociere a dioxidului de carbon care descrie relaţia dintre P_{CO_2} şi concentraţia totală de dioxid de carbon este prezentată în Figura 4-14. Reţineţi că curba este mult mai liniară în domeniul său de lucru decât curba de disociere a oxigenului (vezi Fig. 4-13) şi, de asemenea, că, după cum am văzut, cu cât este mai mică saturaţia hemoglobinei cu oxigen, cu atât este mai mare concentraţia de dioxid de carbon pentru un anumit P_{CO_2}.

Transportul dioxidului de carbon de către sânge joacă un rol important în starea acido-bazică a organismului. Acest subiect este discutat pe larg în capitolul 7.

Figura 4-14 Curbele de disociere a dioxidului de carbon pentru sângele cu diferite saturaţii de oxigen (HbO_2). Inset, „curba fiziologică" dintre sângele arterial (a) şi cel venos mixt (V). concn, concentrare. (Redesenat din West JB: Respiratory physiology—the essentials, ed 9, Baltimore, 2012, Lippincott Williams & Wilkins.)

SCHIMB DE GAZE

Funcţia principală a plămânilor este schimbul de gaze, adică de a permite oxigenului să treacă din aer în sânge şi de a permite dioxidului de carbon să se deplaseze. S-a stabilit

acum că mişcarea gazului de-a lungul interfeţei sânge-gaz se face prin difuzie pasivă simplă - adică prin mişcare aleatorie (browniană) la o rată determinată de temperatură. Difuzia are ca rezultat transferul net de molecule dintr-o zonă cu presiune parţială ridicată într-o zonă cu presiune parţială scăzută şi nu este necesar transportul activ. Structura plămânului este bine adaptată acestui mecanism de schimb de gaze. Bariera sânge-gaz este extrem de subţire (doar 0,3 pm pe o mare parte a întinderii sale), iar suprafaţa sa este între 50 şi 100 m2. Deoarece legea lui Fick a difuziei afirmă că cantitatea de gaz care se mişcă de-a lungul unei foi de ţesut este proporţională cu aria sa şi invers proporţională cu grosimea sa, bariera sânge-gaz este ideală pentru funcţia sa de schimb de gaze.

Un concept important în orice discuţie despre schimbul de gaze este presiunea parţială. După cum a fost descris mai devreme în „Transportul de sânge-gaz", presiunea parţială a unui gaz este produsul dintre concentraţia sa şi presiunea totală. De exemplu, Po2 = 0,209 X 760 mm Hg = 159 mm Hg în aer uscat cu 20,9% oxigen la nivelul mării, unde presiunea barometrică este de 760 mm Hg. Când aerul este inhalat în căile aeriene superioare, acesta este încălzit şi saturat cu vapori de apă. Presiunea vaporilor de apă la 37° C este de 47 mm Hg. În aceste condiţii, presiunea totală a gazului uscat este de numai 760 - 47 = 713 mm Hg. Po2 a aerului umed inspirat este deci (20,9/100) X 713 =

mm Hg. În general, relaţia dintre presiunea parţială (P) şi concentraţia fracţională (F) a unui gaz atunci când sunt prezenţi vapori de apă este dată de Px = Fx (Pb - PH2O), unde Pb reprezintă presiunea barometrică şi x se referă la specia de gaz.

Figura 4-15 prezintă o vedere de ansamblu asupra cascadei de oxigen din aerul pe care îl respirăm până la ţesuturile în care este utilizat. Linia continuă marcată „perfect" reprezintă o situaţie ideală care nu există de fapt, dar constituie un fundal util pentru discuţii. Una dintre primele surprize este că, în momentul în care oxigenul a ajuns în alveole, presiunea sa parţială a scăzut de la aproximativ

mm Hg până la 100 mm Hg. Motivul acestui declin este

Figura 4-15 Schema presiunilor parţiale ale oxigenului de la aer la ţesuturi. Aceasta arată o situaţie ipotetic perfectă. (Redesenat din West JB: Ventilaţie/flux de sânge şi schimb de gaze, ed 5, Oxford, 1990, Blackwell Scientific.)

că Po2 din gazul alveolar este determinat de un echilibru între doi factori. Pe de o parte, avem adăugarea în esenţă continuă de oxigen prin procesul de ventilaţie alveolară, iar pe de altă parte, eliminarea continuă a oxigenului prin fluxul sanguin pulmonar. Rezultatul net este că Po2 alveolară se stabileşte la aproximativ 100 mm Hg.

Este adevarat ca procesul de ventilatie este intermitent la fiecare respiratie si nu continuu. În acelaşi mod, fluxul sanguin capilar pulmonar este cunoscut a fi pulsatil. Cu toate acestea, volumul de gaz din plămân la FRC este suficient pentru a atenua aceste oscilaţii, cu rezultatul că Po2 alveolar variază cu doar 3 sau 4 mm Hg la fiecare respiraţie şi mai puţin la

fiecare bătăi ale inimii. Astfel, ventilaţia alveolară şi fluxul sanguin capilar pot fi considerate procese continue din punctul de vedere al schimbului de gaze. Acest lucru simplifică foarte mult luarea în considerare a schimbului de gaze.

Într-un plămân ideal (vezi Fig. 4-15), sângele venos pulmonar efluent (care devine sângele arterial sistemic) ar avea aceeaşi Po2 ca şi cea a gazului alveolar, şi anume, aproximativ 100 mm Hg. Acesta este aproape cazul în plămânul normal. Cu toate acestea, atunci când sângele arterial ajunge la ţesuturile periferice, Po2 scade substanţial în drum spre mitocondrii. Mişcarea oxigenului în ţesuturile periferice este, de asemenea, în esenţă prin difuzie pasivă, iar Po2 mitocondrial este cu siguranţă considerabil mai scăzut decât cel din sângele arterial sau venos mixt. Într-adevăr, Po2 din mitocondrii poate varia considerabil în întregul corp, în funcţie de tipul de ţesut şi de absorbţia sa de oxigen. Cu toate acestea, este util de reţinut că mitocondriile sunt ţinte pentru sistemul de transport al oxigenului şi că orice scădere a Po2 arterială cauzată, de exemplu, de schimbul ineficient de gaze pulmonare, trebuie să se reflecte într-o Po2 tisulară redusă, alţi factori fiind egali.

Pentru dioxidul de carbon, procesul este invers. În esenţă, nu există dioxid de carbon în aerul inspirat, iar Pco2 alveolar este de aproximativ 40 mm Hg. În condiţii normale, valorile Pco2 arteriale şi alveolare sunt aceleaşi, în timp ce Pco2 din sângele venos mixt este în intervalul 45 până la 47 mm Hg. Pco2 al ţesuturilor este probabil destul de variabilă, în funcţie, de exemplu, de starea metabolismului. Cu toate acestea, orice ineficienţă a plămânului pentru îndepărtarea dioxidului de carbon tinde să crească Pco2 al ţesuturilor, alţi factori fiind egali.

CAUZELE HIPOXEMIEI

Hipoxemia se referă la o reducere a Po2 arterială sub valorile normale. Există patru procese majore care pot afecta schimbul de gaze pulmonare şi pot provoca hipoxemie atunci când se respiră aerul din cameră la nivelul mării: hipoventilaţia, limitarea difuziei, şuntul şi inegalitatea ventilaţie-perfuzie. Acestea sunt acum discutate pe rând.

Hipoventilatie

Hipoventilaţia este folosită aici pentru a se referi la condiţiile în care ventilaţia alveolară este anormal de scăzută în raport cu absorbţia de oxigen sau debitul de dioxid de carbon. Ventilaţia alveolară este volumul de gaz proaspăt inspirat care ajunge la alveole (adică, ventilaţia în spaţiul mort), aşa cum am menţionat mai devreme. După cum vom vedea, hipoventilaţia provoacă întotdeauna o creştere a Pco2 arterială şi, de asemenea, hipoxemie arterială (cu excepţia cazului în care pacientul respiră un amestec de oxigen îmbogăţit). Trebuie remarcat faptul că alte condiţii (de exemplu, inegalitatea ventilaţie-perfuzie) pot duce, de asemenea, la retenţia de dioxid de carbon, iar unii folosesc termenii hipoventilaţie şi retenţie de dioxid de carbon în mod interschimbabil. Cu toate acestea, acest lucru poate fi confuz, deoarece dioxidul de carbon poate fi reţinut chiar şi atunci când un pacient respiră mai mult decât în mod normal, aşa că nu folosim termenii în mod interschimbabil.

Am văzut în ultima secţiune că Po2 al gazului alveolar este determinat de un echilibru între rata de adăugare a oxigenului prin ventilaţia alveolară şi rata de îndepărtare de către fluxul sanguin pulmonar pentru a satisface cerinţele de oxigen ale ţesuturilor. Hipoventilaţia rezultă atunci când ventilaţia alveolară este redusă şi, prin urmare, Po2 alveolară se stabileşte la un nivel mai scăzut decât în mod normal. Din acelaşi motiv, Pco2 alveolară şi, prin urmare, Pco2 arterială, sunt de asemenea ridicate.

Cauzele hipoventilaţiei includ deprimarea centrului respirator de către medicamente, cum ar fi derivaţii de morfină şi barbituricele; boli ale trunchiului cerebral, cum ar fi encefalita; anomalii ale căilor de conducere ale măduvei spinării, cum ar fi luxaţia cervicală mare; boli ale celulelor cornului anterior, inclusiv poliomielita, care afectează nervii frenici sau care furnizează muşchii intercostali; boli ale nervilor muşchilor respiratori (de exemplu, sindromul Guillain-Barre); boli ale joncţiunii mioneurale, cum ar fi miastenia gravis; boli ale muşchilor respiratori înşişi, cum ar fi distrofia musculară progresivă; anomalii ale cuştii toracice (de exemplu, piept zdrobit); obstrucţia căilor aeriene superioare (de exemplu, timom); hipoventilaţie asociată cu obezitatea extremă (sindrom pickwickian); şi alte cauze diverse, cum ar fi alcaloza metabolică şi stările idiopatice. Pentru discuţii despre hipoventilaţie, vezi capitolele 86 şi 99.

Reţineţi că, în toate aceste condiţii, plămânii sunt normali. Astfel, acest grup poate fi distins clar de acele boli în care retenţia de dioxid de carbon este asociată cu boli pulmonare cronice. În aceste din urmă condiţii, plămânii sunt anormali, iar un factor major în creşterea Pco2 este inegalitatea ventilaţie-perfuzie care provoacă ineficienţa totală a schimbului de gaze pulmonare (vezi mai târziu).

Creşterea Pco2 alveolară ca urmare a hipoventilaţiei poate fi calculată utilizând ecuaţia ventilaţiei alveolare (a se vedea secţiunea anterioară „Ventilaţia totală şi alveolară" pentru derivare):

- Vco2

'VA = x K

Paco2

unde K este o constantă. Aceasta poate fi rearanjată după cum urmează:

Paco2 = VC°2 x K [14]

„VA

Deoarece în plămânii normali, Pco2 alveolară (Paco2) şi arterială (PaCO2) sunt aproape identice, putem scrie:

PaCO2 = x K [15]

„VA

Această ecuaţie foarte importantă indică faptul că nivelul de Pco2 din gazul alveolar sau din sângele arterial este invers legat de ventilaţia alveolară. De exemplu, dacă ventilaţia alveolară este redusă la jumătate, Pco2 se dublează. Reţineţi, totuşi, că acest lucru este valabil numai după ce a fost restabilită starea de echilibru şi rata de producţie de dioxid de carbon este aceeaşi ca înainte. În practică, dacă ventilaţia alveolară a unui pacient este brusc scăzută (de exemplu, prin schimbarea setării unui ventilator), Pco2 creşte pe o perioadă de 10 până la 20 de minute. Creşterea este rapidă la început şi apoi este mai treptată pe măsură ce depozitele de dioxid de carbon din organism sunt umplute treptat.79

Aceleaşi principii folosite pentru dioxidul de carbon pot fi aplicate şi oxigenului pentru a înţelege efectul hipoventilaţiei asupra Po2 alveolară (şi, prin urmare, arterială). Ecuaţia corespunzătoare de conservare a masei pentru oxigen este următoarea:

Vo2 = VI x Fio2 - Va x Fao2 [16]

Aici, VI este ventilaţia alveolară inspirată (uneori scrisă ca VIA), în timp ce VA este ventilaţia alveolară expirată. Ecuaţia 16 exprimă absorbţia de oxigen ca diferenţă între cantitatea de oxigen inhalată pe minut (volumul de gaz inspirat [VI] X concentraţia fracţională de oxigen [Fio2]) şi cea expirată pe minut (volumul ventilaţiei alveolare [VA] X concentraţia fracţională de oxigen în gazul alveolar [Fao2]). În mod normal, deoarece este absorbit puţin mai mult oxigen pe minut decât dioxidul de carbon expirat, VI depăşeşte VA. Cu toate acestea, această diferenţă nu este de obicei mai mare de 1% din ventilaţie şi din punct de vedere clinic poate fi ignorată cel mai adesea. Dacă se face acest lucru, VI poate fi înlocuit cu VA, iar ecuaţia 16 se simplifică la

Vo2 = Va x (Fio2 - Fao2) sau

Vo2 = VA x (PIO2 Pa02) [17]

2 K

unde Pio2 este presiunea parţială a oxigenului din gazul inspirat. Astfel, pe măsură ce ventilaţia scade, Pao2 trebuie să scadă şi pentru a menţine rata de absorbţie a oxigenului necesară pentru funcţia metabolică. Ecuaţiile 14 (reexprimate ca Vco2 = Va X Paco2/K) şi 17 pot fi combinate în mod util. Dacă ecuaţia 14 este împărţită la ecuaţia 17, obţinem

Vco2 Paco2

— — R —

„VO2 (PIO2 - PAO2)

Aici, R este raportul de schimb respirator (volumul de dioxid de carbon expirat/oxigen absorbit în acelaşi timp). Atât K cât şi VA se anulează atunci când se efectuează împărţirea. Rearanjarea acestei ecuaţii are ca rezultat

Aceasta se numeşte ecuaţia gazului alveolar şi relaţionează în mod unic Po2 alveolar cu Pco2 pentru valorile date ale Po2 inspirat şi R. Este baza calculelor diferenţei Po2 alveolar-arterial, un indice utilizat în mod obişnuit al ineficienţei schimbului de gaz pulmonar. Deoarece am presupus că VI = VA în derivarea acestei ecuaţii, este o aproximare. Este posibil să se ţină seama de diferenţa dintre VI şi VA şi, atunci când se face acest lucru, ecuaţia gazului alveolar conţine un termen suplimentar:

(1 _ R)

+ Paco2 x Fio2 x9

Termenul dintre paranteze este factorul de corecţie pentru diferenţa dintre volumele inspirate şi cele expirate. În general, este mică în timpul respiraţiei cu aer (1 până la 3 mm Hg) și poate fi ignorată în majoritatea situațiilor clinice dacă pacientul respiră aer. Cu toate acestea, dacă pacientului i se administrează un amestec de oxigen îmbogăţit, factorul de corecţie creşte; de exemplu, la 10 mm Hg la cineva cu niveluri normale ale gazelor din sângele arterial care respiră oxigen pur.

Ca exemplu de utilizare a acestei ecuaţii, să presupunem că un pacient cu plămâni normali ia o supradoză de medicament barbituric care deprimă ventilaţia alveolară. Pco2 alveolar al pacientului poate creşte de la 40 la 60 mm Hg (valoarea reală este determinată de ecuaţia ventilaţiei alveolare). Înainte de medicament, Po2 alveolară a pacientului poate fi calculată presupunând R = 1,0, iar factorul de corecţie mic este neglijat:

Pao2 = Pio2 - (Paco2/R)

= 149 - (40/1)

= 109 mm Hg

După medicament şi făcând aceleaşi ipoteze, Po2 alveolară scade cu 20 mm Hg:

Pao2 = Pio2 - (Paco2/R)

= 149 - (60/1)

= 89 mm Hg

Prin urmare, când R = 1,0, Po2 alveolară scade cu 20 mm Hg, care este aceeaşi cantitate cu care creşte Pco2. Dacă R = 0,8, care este o valoare mai tipică de repaus, şi ignorăm factorul de corecţie mic din ecuaţia 20, atunci, atunci când Pco2 alveolară creşte cu 20 mm Hg, Po2 alveolară scade cu 25 mm Hg, de la 99 la 74 mm Hg.

Ambele exemple subliniază că, în termeni practici, hipoxemia este în general de importanţă minoră în comparaţie cu retenţia de dioxid de carbon şi acidoza respiratorie consecventă. Acest lucru este ilustrat în continuare în Figura 4-16, care arată modificările calculate ale schimbului de gaze ca urmare a hipoventilaţiei. Reţineţi că hipoventilaţia severă suficientă pentru a dubla Pco2 de la 40 la 80 mm Hg scade Po2 alveolară de la doar, să zicem, 100 la

50 sau 60 mm Hg. Deşi este probabil ca Po2 arterială să fie cu câţiva milimetri de mercur mai mică decât valoarea alveolară, saturaţia arterială de oxigen este de aproximativ 80%. Cu toate acestea, există acidoză respiratorie substanţială cu un pH arterial de aproximativ 7,2. Acest fapt subliniază din nou că hipoxemia nu este de obicei la fel de importantă ca retenţia de dioxid de carbon şi acidoza respiratorie în hipoventilaţia pură.

O caracteristică a hipoventilaţiei alveolare este că, deşi Pco2 arterial este întotdeauna crescut, Po2 arterial poate fi revenit la normal foarte uşor prin administrarea de oxigen suplimentar. Să presupunem că pacientului cu intoxicaţie cu barbiturice tocmai discutat i se administrează 30% oxigen pentru a respira. Dacă presupunem că ventilaţia rămâne neschimbată, se poate arăta (din ecuaţia 20) că Po2 alveolară creşte de la 74 la aproximativ 140 mm Hg. Astfel, o creştere relativ mică a Po2 inspirată este foarte eficientă în eliminarea hipoxemiei arteriale de hipoventilaţie.

Limitarea difuziei

Acum se crede în general că oxigenul, dioxidul de carbon şi, într-adevăr, toate gazele traversează bariera sânge-gaz prin difuzie pasivă simplă. Legea lui Fick a difuziei afirmă că viteza de transfer al unui gaz printr-o foaie de ţesut este proporţională cu aria ţesutului (A) şi diferenţa de presiune parţială (P1 - P2) dintre cele două părţi şi este invers proporţională cu grosimea (T):

O

Vgas = - x D x (P1 - P2) [21]

După cum am văzut deja, aria barierei sânge-gaz din plămân este enormă (50 până la 100 m2), iar grosimea este mai mică de 0,3 pm în unele locuri, astfel încât dimensiunile barierei sunt ideale pentru difuzie.

Viteza de difuzie este, de asemenea, proporţională cu o constantă (D), care depinde de proprietăţile ţesutului şi ale gazului particular. Constanta este proporţională cu solubilitatea (Sol) a gazului şi invers proporţională cu rădăcina pătrată a greutăţii moleculare (MW):

Sol

Vmw

Aceasta înseamnă că, la milimetrii de diferenţă de mercur dintre presiunile parţiale capilare şi alveolare, dioxidul de carbon difuzează de aproximativ 20 de ori mai rapid decât oxigenul prin foile de ţesut, deoarece dioxidul de carbon are o solubilitate mult mai mare (24:1 la 37° C), dar rădăcinile pătrate ale greutăţilor moleculare nu sunt foarte diferite (1.17:1). Reţineţi că acest calcul se aplică numai foilor de ţesut şi nu ţine cont în totalitate de absorbţia de oxigen sau de eliberarea de dioxid de carbon de către plămâni, deoarece reacţiile chimice dintre aceste gaze şi componentele sângelui joacă, de asemenea, un rol (vezi discuţia ulterioară).

Absorbţia de oxigen de-a lungul capilarului pulmonar

Figura 4-17 arată modificările calculate ale Po2 a sângelui de-a lungul capilarului pulmonar pe măsură ce oxigenul este absorbit în condiţii normale. Calculul se bazează pe legea difuziei lui Fick (vezi ecuaţia 21). Una dintre numeroasele presupuneri este că caracteristicile de difuzie ale barierei sânge-gaz sunt uniforme pe lungimea capilarului. Calculul este complicat de faptul că modificarea Po2 a sângelui capilar depinde de curba de disociere a oxigenului. Acest lucru nu este doar neliniar, ci este şi influenţat de eliminarea simultană a dioxidului de carbon. Calculul este adesea cunoscut sub numele de integrare Bohr, deoarece a fost efectuat pentru prima dată într-o formă simplificată de

Christian Bohr.80 Calculele moderne iau în considerare timpii de reacţie a oxigenului cu hemoglobina şi, de asemenea, ratele de reacţie asociate cu eliminarea dioxidului de carbon (vezi discuţia ulterioară).81

Figura 4-17 arată că timpul petrecut de sânge în capilarul pulmonar în condiţii normale de repaus este de aproximativ 0,75 secunde. Acest număr se obţine prin împărţirea volumului de sânge calculat a fi în capilarele pulmonare (75 mL) la debitul cardiac (6 L/min).82 Figura arată că Po2 din sângele capilar pulmonar ajunge foarte aproape de cea a gazului alveolar după aproximativ o treime din timpul disponibil în capilar. Aceasta înseamnă că, în mod normal, există timp suficient pentru oxigenarea completă a sângelui sau, aşa cum se spune uneori, plămânul normal are „rezerve" substanţiale de difuzie.

Dacă bariera sânge-gaz este îngroşată, viteza de transfer de oxigen peste barieră este redusă în conformitate cu legea lui Fick, iar viteza de creştere a Po2 este mai lentă, aşa cum se arată în Figura 4-17. În aceste circumstanţe se poate dezvolta o diferenţă de Po2 între gazul alveolar şi sângele capilar terminal. Aceasta înseamnă că există o anumită limitare de difuzie a transferului de oxigen. Este important de apreciat că în majoritatea condiţiilor la nivelul mării, transferul de oxigen este limitat de perfuzie şi numai în condiţii neobişnuite, cum ar fi boala pulmonară interstiţială severă, există o anumită limitare a difuziei. Cu toate acestea, la mare altitudine, limitarea difuziei în timpul exerciţiului este universală, chiar şi în sănătate. La sportivii bine antrenaţi, difuzia poate fi limitativă chiar şi la nivelul mării.

Se poate demonstra83 că dacă transferul difuziv al oricărui gaz este limitat de perfuzie sau difuzie depinde de raportul dintre D, conductanţa difuzivă a barierei sânge-gaz, la produsul solubilităţii gazului în sânge (denumit în mod obişnuit beta [Ş]) şi fluxul sanguin pulmonar total.

rata (Q):D/(QP). Pentru oxigen, P se referă la panta curbei de disociere oxigen-hemoglobină. Echilibrarea difuză este mai probabilă cu cât raportul D/(QP) este mai mare.

Este clar că pentru oxigen panta curbei de disociere a sângelui nu este o constantă, ceea ce face ca acest raport să fie dificil de aplicat. Depinde de Po2 şi, de asemenea, într-o măsură mai mică, de factorii care modifică curba de disociere, cum ar fi pH-ul, Pco2, temperatura şi concentraţia de globule roşii 2,3-DPG. În condiţii hipoxice, când plămânul operează pe partea inferioară, mai abruptă a curbei de disociere a oxigenului, P este mult mai mare decât

în normoxie, când Po2 arterial este pe porţiunea plată a curbei şi, prin urmare, raportul este mai mic. Aceasta explică de ce limitarea difuziei pentru oxigen, neobişnuită la nivelul mării, este comună la mare altitudine. Figura 4-18 arată măsura în care perfuzia şi difuzia limitează transferul de gaz în diferite condiţii.83 Deşi figura se bazează pe o serie de ipoteze simplificatoare, este valoroasă din punct de vedere conceptual.

Reţineţi că gazele inerte din punct de vedere fiziologic, cum ar fi azotul şi hexafluorura de sulf (capătul din dreapta al Fig. 4-18) sunt complet limitate de perfuzie în transferul lor. (Inert fiziologic înseamnă că, fiind transportaţi în sânge numai în soluţie fizică, concentraţia lor sanguină este direct proporţională cu presiunea parţială; adică se supun legii lui Henry a solubilităţii.) Aceeaşi limitare a perfuziei se aplică oxigenului în hiperoxie deoarece, sus pe curba de disociere, valoarea lui P este foarte scăzută, astfel încât (D/QP) nu este foarte mare şi limitarea difuziei. Cu toate acestea, transferul de oxigen în condiţii de hipoxie poate fi parţial limitat de difuzie, deoarece plămânul lucrează jos pe curba de disociere, unde panta (P) este mult mai mare decât în mod normal. Acesta este în special cazul transferului de oxigen în timpul exerciţiului hipoxic şi explică de ce difuzia este limitativă în plămânul normal în timpul exerciţiului maxim la altitudine extremă mare, chiar şi la subiecţii bine aclimatizaţi.84,85 Pe vârful Muntelui Everest, există aparent limitarea difuziei chiar şi în repaus.

Figura 4-18 arată, de asemenea, că transferul de monoxid de carbon de către plămân este limitat în mod semnificativ de difuzie. Aceasta rezultă din panta foarte abruptă a curbei de disociere a monoxidului de carbon cu sânge (adică P este foarte mare). Un alt mod de a privi acest lucru este de a spune că aviditatea hemoglobinei pentru monoxid de carbon este atât de mare încât presiunea parţială din sânge creşte cu greu de-a lungul capilarului pulmonar (vezi Fig. 4-17). În aceste condiţii, este intuitiv clar că cantitatea de monoxid de carbon care este absorbită depinde aproape în întregime de proprietăţile de difuzie ale barierei sânge-gaz, explicând de ce acest gaz este atât de potrivit pentru măsurarea capacităţii de difuzie a plămânilor.

Viteze de reacţie cu hemoglobina

Când se adaugă oxigen (sau monoxid de carbon) în sânge, combinaţia acestuia cu hemoglobina este destul de rapidă, fiind aproape de finalizare în 0,2 secunde. Astfel de viteze de reacţie pot fi măsurate folosind echipamente speciale în care hemoglobina redusă şi oxigenul dizolvat sunt amestecate rapid şi viteza de formare a oxihemoglobinei este măsurată fotometric. Deşi hemoglobina este oxigenată rapid în capilarul pulmonar, chiar şi această reacţie rapidă întârzie semnificativ încărcarea oxigenului de către celulele roşii.

Prin urmare, transferul oxigenului din gazul alveolar la combinaţia sa cu hemoglobina din globulele roşii poate fi privit în două etape: (1) difuzia oxigenului prin bariera sânge-gaz, incluzând plasmă şi interiorul celulelor roşii; şi (2) reacţia oxigenului cu hemoglobina (Fig. 4-19A). Deşi la prima vedere aceste două procese sunt foarte diferite, este posibil să le tratăm matematic într-un mod similar şi să le considerăm că fiecare contribuie la propria

„rezistenţă” la transferul de oxigen. O astfel de analiză a fost efectuată de Roughton şi Forster,86 care au arătat că există următoarea relaţie:

$$\frac{1}{Dl} = \frac{1}{Dm} + \frac{1}{(0 \times Vc)}$$

unde Dl se referă la capacitatea de difuzie a plămânului, Dm este capacitatea de difuzare a membranei (care include plasmă şi interiorul celulelor roşii), 0 este viteza de reacţie a oxigenului (sau monoxidului de carbon) cu hemoglobina (exprimată pe mililitru de sânge), iar Vc este volumul de sânge din capilarele pulmonare.

În plămânul normal rezistenţele oferite de componentele membranei şi ale reacţiei sângelui sunt aproximativ egale. Aceasta înseamnă că, dacă volumul sanguin capilar este redus de boală, capacitatea de difuzie măsurată a plămânului este scăzută. De fapt, ecuaţia poate fi folosită pentru a separa cele două componente. Pentru a face acest lucru, capacitatea de difuzie este măsurată atât la valori ridicate, cât şi la valori normale ale Po2 alveolare. Creşterea Po2 alveolară reduce valoarea de 0 pentru monoxidul de carbon deoarece monoxidul de carbon trebuie să concureze cu o presiune mare a oxigenului pentru hemoglobină. Dacă măsurătorile rezultate ale 1/Dl sunt reprezentate în raport cu 1/0, aşa cum se arată în Figura 4-19B, panta dreptei este 1/Vc, în timp ce interceptarea pe axa verticală este 1/Dm.

Capacitate de difuzie

Monoxidul de carbon este de obicei gazul de alegere pentru măsurarea proprietăţilor de difuzie ale plămânului deoarece, aşa cum arată Figura 4-18, transferul său este aproape în întregime limitat de difuzie. Este adevărat că o parte a limitării are de-a face cu viteza de reacţie a monoxidului de carbon cu hemoglobina (vezi Fig. 4-19A), dar aceasta este inclusă în mod convenabil în măsurarea proprietăţilor de difuzie. Deşi s-ar putea argumenta că suntem într-adevăr mai interesaţi de oxigen şi de efecte

Alveolar

Alveolă

O2

B e

Figura 4-19 A, Cele două componente ale capacităţii de difuzie măsurate (Dl) a plămânului: cea datorată procesului de difuzie în sine (Dm) şi cea atribuită timpului necesar pentru ca oxigenul (sau monoxidul de carbon) să reacţioneze cu hemoglobina (Hb) (0 x Vc). B, 1/Dl reprezentat în raport cu 1/0 poate fi utilizat pentru a deriva Dm şi VC. VC, capacitate vitală.

din orice limitare a difuziei asupra acestui gaz, absorbţia de oxigen este de obicei limitată de perfuzie în condiţii normoxice (vezi Fig. 4-18) şi parţial de perfuzie şi difuzie limitate în condiţii de hipoxie. Din acest motiv, măsurătorile folosind oxigen sunt adesea dificil de interpretat, deşi au fost propuse tehnici care folosesc izotopi ai oxigenului.83 Cu toate acestea, pentru măsurarea proprietăţilor de difuzie în laboratorul funcţiei pulmonare, monoxidul de carbon este cel mai bun gaz.

După cum sa indicat mai devreme, legea lui Fick afirmă că cantitatea de gaz transferată de-a lungul unei foi de ţesut este proporţională cu suprafaţa, o constantă de difuzie şi diferenţa de presiune parţială şi este invers proporţională cu grosimea:

O

Vgas = - x D x (P1 - P2) [21]

Plămânul real este atât de complex încât nu este posibil să se determine zona şi grosimea barierei sânge-gaz în timpul vieţii. În schimb, ecuaţia este scrisă pentru a combina factorii A, T şi D într-o constantă, Dl, după cum urmează:

V gaz = Dl x (P1 - P2) [24]

unde Dl se numeşte capacitatea de difuzie a plămânului şi, în consecinţă, include proprietăţile de suprafaţă, grosime şi difuzie ale foii de ţesut, precum şi proprietăţile gazului de difuzare. Astfel, capacitatea de difuzie a monoxidului de carbon este dată de: unde P1 şi P2 sunt presiunile parţiale ale monoxidului de carbon din gazul alveolar şi respectiv din sângele capilar. Deoarece presiunea parţială a monoxidului de carbon din sângele capilar este atât de mică (vezi Fig. 4-17), ea poate fi în general neglijată. În acest caz, ecuaţia devine:

Paco

sau, în cuvinte, capacitatea plămânului de difuzare a monoxidului de carbon este volumul de monoxid de carbon transferat în mililitri pe minut per milimetri de mercur din presiunea parţială alveolară a monoxidului de carbon.

Unii oameni, de exemplu, fumătorii de ţigări, au suficientă carboxihemoglobină în sânge, încât presiunea parţială a monoxidului de carbon din capilarele pulmonare nu poate fi neglijată. În acest caz, o estimare a presiunii parţiale a monoxidului de carbon din sângele capilar pulmonar poate fi făcută folosind o tehnică de reinhalare, iar ecuaţia 25 este apoi utilizată pentru a determina capacitatea de difuzie.

Sunt disponibile mai multe tehnici pentru măsurarea capacităţii de difuzie a plămânului pentru monoxid de carbon. În metoda unei singure respiraţii, se face o singură inspiraţie a unui amestec diluat (aproximativ 0,3%) de monoxid de carbon şi se calculează rata de dispariţie a monoxidului de carbon din gazul alveolar în timpul unei reţineri de 10 secunde. Acest lucru se face de obicei prin măsurarea concentraţiilor inspirate şi expirate de monoxid de carbon cu un analizor în infraroşu. Alternativ, un spectrometru de masă respirator poate fi utilizat dacă se utilizează monoxid de carbon marcat cu 18O. La sfârşitul perioadei de reţinere a respiraţiei, o probă de gaz alveolar post-spaţiu mort este obţinută prin aruncarea primilor 750 ml din expiraţie. Concentraţia alveolară de monoxid de carbon nu este constantă în timpul perioadei de reţinere a respiraţiei, dar poate fi luată în considerare, presupunând că dispariţia monoxidului de carbon urmează o lege exponenţială. Heliul (sau metanul) este, de asemenea, adăugat la gazul inspirat pentru a da o măsurare a volumului pulmonar prin diluare. Ecuaţia potrivită este:

Va x K P Fico x FAHe

Dl = loge

t FiHe x Faco2

unde VA este volumul alveolar în litri, t este timpul de reţinere a respiraţiei în secunde, K este o constantă, iar concentraţiile fracţionale de monoxid de carbon şi heliu în gazul

inspirat şi expirat sunt cele indicate. Mai multe detalii despre această metodă, care necesită o atenţie considerabilă pentru rezultate exacte, pot fi găsite în texte mai specializate.87

Capacitatea de difuzie poate fi măsurată şi prin metoda regimului staţionar. Subiectul respiră o concentraţie scăzută de monoxid de carbon (aproximativ 0,1%) timp de aproximativ 0,5 minute, până când a fost atinsă o stare de echilibru a schimbului de gaze. Rata constantă de dispariţie a monoxidului de carbon din gazul alveolar este apoi măsurată pentru o perioadă scurtă suplimentară, împreună cu concentraţia alveolară. Această tehnică este mai potrivită pentru măsurătorile în timpul exerciţiului în care ţinerea respiraţiei devine o problemă. Valoarea normală a capacităţii de difuziune a monoxidului de carbon depinde de vârstă, sex şi înălţime (cum este cazul majorităţii testelor funcţiei pulmonare) şi sunt disponibile ecuaţii de regresie adecvate.87 Experimentele care compară Po2 arterială măsurată cu cea prezisă pentru un anumit grad de nepotrivire ventilaţie-perfuzie (vezi mai târziu) fără nicio limitare de difuzie sunt de acord până când capacitatea reală de difuzie scade prin 50%88. plămânul normal înainte de hipoxemie rezultă dintr-o limitare a difuziei.

După cum indică Figura 4-19A, absorbţia monoxidului de carbon este determinată de proprietăţile de difuzie ale barierei sânge-gaz (inclusiv plasmă şi interiorul celulelor roşii) şi viteza de combinare a monoxidului de carbon cu sânge. Proprietăţile de difuzie ale membranei alveolare depind de grosimea şi suprafaţa acesteia. Astfel capacitatea de difuzie este redusă de bolile în care grosimea este crescută, inclusiv fibroza pulmonară interstiţială difuză, azbestoza şi sarcoidoza. De asemenea, este redusă atunci când zona este redusă, de exemplu, prin pneumonectomie. Capacitatea de difuzie în emfizem poate scădea din cauza pierderii pereţilor alveolari şi a capilarelor, dar poate şi din cauza neuniformităţii ventilaţiei şi difuziei (vezi discuţia ulterioară).

Rata de combinare a monoxidului de carbon cu sânge este redusă ori de câte ori numărul de celule roşii din capilare este redus. Acest lucru se întâmplă în anemie şi, de asemenea, în bolile care pot reduce volumul sanguin capilar în anumite regiuni ale plămânului, cum ar fi embolia pulmonară.

Figura 4-19B arată modul în care este posibilă separarea membranei şi componentelor sanguine ale capacităţii de difuzie prin efectuarea de măsurători la valori ridicate şi normale ale Po2 alveolare. Cu toate acestea, acest lucru este posibil numai la subiecţii cu plămâni aproape normali. La mulţi pacienţi la care capacitatea de difuzie măsurată este scăzută, interpretarea este incertă. Motivul pentru aceasta este neuniformitatea proprietăţilor de ventilaţie şi difuzie în plămânul bolnav. Astfel de plămâni tind să se golească în mod neuniform, astfel încât proba de gaz expirat post-moartă care este analizată pentru monoxid de carbon nu este reprezentativă pentru întregul plămân. Parţial ca urmare a acestui fapt, diferite metode de măsurare a capacităţii de difuzie la pacienţii cu plămâni bolnavi dau frecvent rezultate foarte diferite. Din acest motiv, capacitatea de difuzie este uneori denumită factor de transfer (mai ales în Europa) pentru a sublinia că este mai mult o măsură a capacităţii generale a plămânilor de a transfera monoxid de carbon în sânge decât un test specific al caracteristicilor de difuzie. Cu toate acestea, testul oferă informaţii considerabile în plămânul aproape normal şi, chiar şi la pacienţii cu boală severă,

rezultatele sunt utile din punct de vedere empiric pentru evaluarea severității și tipului bolii pulmonare în laboratorul funcției pulmonare. (Pentru o discuție despre testele clinice, vezi Capitolul 25).

Shunt

Shunt se referă la intrarea sângelui în sistemul arterial sistemic fără a trece prin zonele ventilate ale plămânilor. Chiar și sistemul cardiopulmonar normal prezintă o oarecare deprimare a Po2 arterială ca urmare a acestui factor. De exemplu, în plămânul normal, o parte din sângele arterei bronșice este colectat de venele pulmonare după ce a perfuzat bronhiile. Deoarece concentrația de oxigen din acest sânge a fost redusă, adăugarea lui la sângele endcapilar normal are ca rezultat o reducere a Po2 arterială. O altă sursă este o cantitate mică de sânge venos coronarian care se scurge direct în cavitatea ventriculului stâng prin venele tebeze. Desigur, cea mai mare parte a sângelui venos coronar ajunge în sinusul coronar și doar o fracțiune minut ajunge direct în ventriculul stâng. Astfel de șunturi deprimă Po2 arterial doar cu aproximativ 1 până la 2 mm Hg.

La pacienții cu boală cardiacă congenitală, poate exista o adăugare directă de sânge venos la sângele arterial printr-un defect între partea dreaptă și stângă a inimii. În general, aceasta este asociată cu o oarecare creștere a presiunii pe partea dreaptă; în caz contrar, șuntul este doar de la stânga la dreapta. În bolile pulmonare pot exista unități de schimb de gaze care sunt complet neventilate din cauza obstrucției căilor respiratorii, atelectaziei sau umplerii alveolare cu lichid sau celule. Sângele care se scurge din acestea constituie un șunt. S-ar putea argumenta că astfel de unități se află pur și simplu la capătul extrem al spectrului inegalității ventilație-perfuzie (a se vedea secțiunea următoare), dar proprietățile de schimb de gaze ale unităților neventilate sunt atât de diferite (de exemplu, în timpul respirației oxigenului) încât este convenabil să le separi.

Când șuntul este cauzat de adăugarea de sânge venos mixt (arteria pulmonară) la sângele care drenează din capilare (venos pulmonar), este posibil să se calculeze cantitatea de flux de șunt. Acest lucru se face folosind o ecuație de amestecare. Cantitatea totală de oxigen livrată în circulația sistemică pe minut este debitul total de sânge (Qt) înmulțit cu concentrația de oxigen din sângele arterial sistemic (CaO2) sau QTXCaO2. Aceasta trebuie să fie egală cu suma cantităților de oxigen din sângele șuntat (Qs X CvO2) și sângele nesuntat sau capilar terminal [(QT - Q s) x Cc'o2]. De asemenea, se presupune că toate regiunile pulmonare care nu sunt supuse șunturilor sunt normale. Astfel

QT x Cao2 = (Q sx Cvo2) + (QT - Q s) x Cc'o2 [2 8]

Rearanjarea, aceasta dă

Qs (Cc O2 — CaO2)

QT (Cc ZO2 — CVO2)

Concentraţia de oxigen din sângele capilar terminal este de obicei calculată din Po2 alveolar şi concentraţia de hemoglobină, presupunând o saturaţie de oxihemoglobină de 100% (de unde presupunerea normalităţii tuturor regiunilor care nu sunt supuse şunturilor).

Când şuntul este cauzat de sânge care nu are aceeaşi concentraţie de oxigen ca sângele venos mixt (de exemplu, sângele venos bronşic), în general nu este posibil să se calculeze adevărata sa magnitudine. Cu toate acestea, este adesea util să se calculeze un şunt „ca şi cum", adică care ar fi şuntul dacă scăderea observată a concentraţiei de oxigen arterial ar fi cauzată de adăugarea de sânge venos mixt. O procedură similară este frecvent utilizată pentru a cuantifica gradul de hipoxemie cauzată de inegalitatea ventilaţie-perfuzie, deşi este clar recunoscut în acest caz că poate exista un flux de sânge relativ mic sau chiar deloc la unităţile pulmonare complet neventilate.

O caracteristică de diagnosticare importantă a unui şunt este că Po2 arterială nu creşte la nivelul normal (care, în teorie, ar trebui să fie de 670 mm Hg) atunci când pacientului i se oferă oxigen 100% pentru a respira. Motivul pentru aceasta este că sângele şuntat care ocoleşte alveolele ventilate nu este niciodată expus la Po2 alveolară superioară. Prin urmare, adăugarea acestuia la sângele capilar continuă să reducă Po2 arterial. Cu toate acestea, Po2 arterială este oarecum crescută din cauza oxigenului adăugat în sângele capilar al plămânului ventilat. Majoritatea acestui oxigen adăugat este mai degrabă în formă dizolvată decât ataşată de hemoglobină, deoarece sângele care perfuzează regiunile pulmonare cu rapoarte normale ventilaţie-perfuzie (vezi mai târziu) este în mod normal aproape complet saturat.

Administrarea de 100% oxigen unui pacient cu şunt este o metodă foarte sensibilă de detectare a cantităţilor mici de şunt. Acest lucru se datorează faptului că atunci când Po2 arterială este foarte mare, o scădere foarte mică a concentraţiei de oxigen arterială cauzată de adăugarea sângelui şuntat determină o scădere relativ mare a Po2. Acest lucru este direct atribuit pantei aproape plane a curbei de disociere a oxigenului din această regiune.

Un pacient cu şunt, de obicei, nu are o Pco2 crescută în sângele arterial, în ciuda faptului că sângele şuntat este bogat în dioxid de carbon. Motivul este că chemoreceptorii simt orice creştere a Pco2 arterială şi răspund prin creşterea ventilaţiei. Ca o consecinţă, Pco2 din sângele nesuntat este redusă prin hiperventilaţie până când Pco2 arterială revine la normal. Într-adevăr, la unii pacienţi cu şunturi mari cauzate, de exemplu, de boala cardiacă congenitală cianotică, Pco2 arterial este scăzut deoarece hipoxemia arterială creşte impulsul respirator.

Relaţii ventilaţie-perfuzie

Se ştie de mulţi ani că nepotrivirea ventilaţiei şi a fluxului sanguin este cea mai frecventă cauză a hipoxemiei în bolile pulmonare. Ventilaţia neuniformă şi fluxul sanguin sunt, de asemenea, o cauză a retenţiei de dioxid de carbon. Primele insinuări ale importanţei subiectului se întorc la Krogh şi Lindhard89 şi Haldane.90 Cu toate acestea, înţelegerea noastră a avansat la sfârşitul anilor 1940, când Fenn şi colegii91 şi Riley şi Cournand92 au

introdus analiza grafică a schimbului de gaze. Acesta a fost un progres important deoarece interrelaţiile dintre ventilaţie, fluxul sanguin şi schimbul de gaze depind de curbele de disociere a oxigenului şi a dioxidului de carbon, care nu sunt doar neliniare, ci şi interdependente, iar soluţiile directe ale ecuaţiilor de schimb de gaze care relaţionează raportul ventilaţie-perfuzie la schimbul de gaze (vezi mai târziu, Ecuaţiile 31 şi 32) nu sunt posibile.

O fază mai recentă a început cu utilizarea computerelor pentru a descrie curbele de disociere a oxigenului şi dioxidului de carbon.93,94 Aceste proceduri au permis investigatorilor să răspundă la întrebări despre schimbul de gaze care fuseseră imposibil de dificil înainte de acel moment. S-a analizat comportamentul distribuţiilor rapoartelor ventilaţie-perfuzie95, iar Wagner şi colegii96 au introdus tehnica de eliminare multiplă a gazelor inerte, care a permis, pentru prima dată, informaţii despre dispersia, numărul de moduri şi forma distribuţiilor de ventilaţie, de perfuzie şi a raportului acestora de obţinut.

Schimbul de gaze într-o singură unitate pulmonară

Po2, Pco2 şi Pn2 din orice unitate de schimb de gaze a plămânului sunt determinate în mod unic de trei factori majori: (1) raportul ventilaţie-perfuzie, (2) compoziţia gazului inspirat şi compoziţia sângelui venos mixt şi (3) pantele şi poziţiile curbelor relevante de disociere a gazelor sanguine.

Formal, rolul cheie al raportului ventilaţie-perfuzie poate fi derivat după cum urmează. Cantitatea de dioxid de carbon expirată în aer din gazul alveolar pe minut este dată de ecuaţia 5:

V co2 = V ax Paco2 /K [5]

unde V CO2 este ieşirea de dioxid de carbon, VA este ventilaţia alveolară, K este o constantă şi nu există dioxid de carbon în gazul inspirat.

Cantitatea de dioxid de carbon pierdută în gazul alveolar din sângele capilar pe minut este dată de:

Vco2 = Q(Cvco2 - Cg'co2) [30]

unde Q este fluxul sanguin, iar CvCO2 şi Cc'CO2 sunt concentraţiile de dioxid de carbon din sângele mixt venos şi, respectiv, capilar terminal. Acum, în stare de echilibru, cantitatea de dioxid de carbon pierdută din alveole şi din sângele capilar trebuie să fie aceeaşi. Prin urmare:

Va x Paco2 x K = Q(Cvco2 - Cc'o2) sau

Va (Cvco2 - Cc'o2) - = - 2 xk

Q Paco2

Astfel, Pco2 alveolară şi concentraţia corespunzătoare de dioxid de carbon de la capăt-capilar (presupunând că Pco2 capilară şi alveolară sunt identice) sunt determinate de (1) raportul ventilaţie-perfuzie, (2) concentraţia de dioxid de carbon venoasă mixtă şi (3) curba de disociere a dioxidului de carbon care raportează concentraţia de dioxid de carbon de Pco2.

Deşi această ecuaţie pare simplă, aspectul ei este înşelător deoarece, atunci când raportul ventilaţie-perfuzie creşte (de exemplu), Po2 alveolară creşte. Aceasta înseamnă că saturaţia cu oxigen a sângelui creşte şi, prin urmare, relaţia dintre Pco2 şi concentraţia de dioxid de carbon este modificată. Astfel, Po2 alveolară este o variabilă implicită în ecuaţie. În plus, relaţia dintre Pco2 şi concentraţia de dioxid de carbon este neliniară. Acesta este motivul pentru care a fost posibilă rezolvarea ecuaţiei doar grafic până la introducerea computerelor.

Aşa cum, în contextul ecuaţiei ventilaţiei alveolare (a se vedea „Hipoventilaţia" mai devreme), atât schimbul de oxigen, cât şi cel de dioxid de carbon au putut fi exprimate în ecuaţii de formă similară, este posibil să se scrie o ecuaţie similară cu ecuaţia 31 pentru schimbul de oxigen pe baza aceloraşi principii ca cele aplicate pentru dioxidul de carbon. Din nou, se face aproximarea că ventilaţia alveolară inspirată (VI) este egală cu ventilaţia alveolară expirată (Va) pentru a menţine ecuaţia simplă, dar, în ceea ce priveşte ecuaţia gazului alveolar, faptul că VI şi VA nu sunt în general la fel poate fi luat în considerare în mod formal. Folosind această aproximare, ecuaţia pentru oxigen este

Va _ kx (Cc'o2 — Cvo2)

QX (P1O2 — PAO2)

Figura 4-20 Diagrama oxigen-dioxid de carbon arată cum se modifică Po2 şi Pco2 ale unei unităţi pulmonare pe măsură ce se modifică raportul ventilaţie-perfuzie (VA/C). eu, gaz inspirat; v, sânge venos mixt. (Redesenat din West JB: Respiratory physiology—the essentials, ed 9, Baltimore, 2012, Lippincott Williams & Wilkins.)

La fel ca şi în cazul dioxidului de carbon, valorile PO2 alveolare şi capilare terminale sunt considerate a fi identice, ceea ce implică un echilibru de difuzie peste bariera sânge-gaz. Se vede că determinanţii Po2 alveolar, ca şi pentru dioxidul de carbon, sunt de trei ori: (1) raportul ventilaţie-perfuzie, (2) nivelurile de oxigen venos inspirat şi mixt şi (3) relaţia dintre Po2 şi concentraţia de oxigen (adică, curba de disociere a oxigenului).

Analiza grafică a acestor relaţii este asistată de utilizarea diagramei oxigen-dioxid de carbon, în care Po2 este pe axa orizontală şi Pco2 pe axa verticală. Această diagramă a fost folosită pentru a rezolva multe probleme legate de relaţiile ventilaţie-perfuzie.97 O introducere simplă a diagramei este dată în altă parte.98 Ea arată soluţiile ecuaţiilor 31 şi

32 pentru fiecare valoare a raportului ventilaţieperfuzie de la zero (plămân neventilat) la infinit (plămân neperfuzat).

Figura 4-20 este un exemplu de utilizare a diagramei oxigenului dioxid de carbon pentru a arăta modul în care Po2 şi Pco2 ale unei unităţi pulmonare se modifică pe măsură ce raportul ventilaţie-perfuzie fie scade sub, fie creşte peste valoarea normală. Reţineţi că pentru o compoziţie dată de gaz inspirat (I) şi sânge venos mixt (v), combinaţiile posibile de Po2 şi Pco2 sunt limitate la o singură linie cunoscută sub numele de linia raportului ventilaţie-perfuzie. Fiecare punct de pe acea linie corespunde în mod unic unei valori a raportului ventilaţie-perfuzie. De remarcat, de asemenea, că, la extremele spectrului rapoartelor ventilaţie-perfuzie, Po2 şi Pco2 ale sângelui endcapilar sunt cele ale sângelui venos mixt când raportul ventilaţie-perfuzie este zero, iar Po2 şi Pco2 ale gazului alveolar sunt aceleaşi cu cele ale gazului inspirat pentru un raport ventilaţie-perfuzie de infinit. În această diagramă şi în restul acestei secţiuni, presupunem că există o echilibrare completă a difuziei între Po2 şi Pco2 din gazul alveolar şi sângele capilar terminal. Aceasta este o presupunere rezonabilă, cu excepţia cazului în care există o îngroşare marcată a barierei sânge-gaz sau nu se ia în considerare un subiect care se exercită în hipoxie.

Figura 4-21 arată concentraţia de Po2, Pco2 şi oxigen din sângele capilar terminal al unei unităţi pulmonare, deoarece raportul de ventilaţie perfuzie este crescut de la valori extrem de scăzute la valori extrem de ridicate. Se presupune că plămânul este aer de respiraţie, Po2 şi Pco2 din sângele venos mixt sunt normale (40 şi, respectiv, 45 mm Hg), iar concentraţia de hemoglobină este de 14,8 g/100 ml. Valoarea normală a ventilaţiei-

Raport ventilaţie-perfuzie

Figura 4-21 Modificările în Po2, Pco2 şi conţinutul de oxigen la capătul capilarului dintr-o unitate pulmonară sunt prezentate pe măsură ce raportul ventilaţie-perfuzie este modificat. Consultaţi textul pentru ipoteze. (Redesenat din West JB: State of the art: ventilationperfusion relations. Am Rev Respir Dis 116:919-943, 1977.)

raportul de perfuzie este în intervalul de la 0,8 la 1. Reţineţi că, pe măsură ce raportul este modificat fie peste, fie sub această valoare, Po2 se modifică considerabil. Prin contrast, concentraţia de oxigen creşte puţin pe măsură ce raportul ventilaţie-perfuzie este crescut peste valoarea normală, deoarece hemoglobina este în mod normal aproape complet saturată. Pco2 scade considerabil pe măsură ce raportul ventilaţie-perfuzie este crescut, dar creşte relativ puţin la valori mai mici ale raportului ventilaţie-perfuzie. Informaţiile cantitative din această figură sunt în concordanţă cu analiza grafică din Figura 4-20.

Model în plămânul normal

Atât ventilaţia, cât şi perfuzia variază în tot plămânul. Prin urmare, este instructiv să ne uităm la inegalitatea topografică a schimbului de gaze în plămânul normal vertical ca urmare a inegalităţii ventilaţie-perfuzie. Am văzut anterior că atât ventilaţia, cât şi fluxul de sânge pe unitate de volum scad de la partea de jos până la partea de sus a plămânului vertical. Cu toate acestea, modificările pentru fluxul sanguin sunt mai marcate decât cele pentru ventilaţie. Ca o consecinţă, raportul ventilaţie-perfuzie creşte de la valori scăzute la bază la valori ridicate la vârful plămânului normal vertical (Fig. 4-22).

Deoarece raportul ventilaţie-perfuzie determină schimbul de gaze în orice regiune (Ecuaţiile 31 şi 32), se poate calcula modelul corespunzător de variaţie a Po2 şi Pco2 în plămân. Se presupune aici compoziţia normală a sângelui venos mixt. Reţineţi că Po2 creşte cu aproximativ 40 mm Hg de la bază la vârf, în timp ce Pco2 scade cu 14 mm Hg. pH-ul este ridicat la vârf deoarece Pco2 acolo este scăzut (excesul de bază este acelaşi în tot plămânul). Foarte puţin din absorbţia totală de oxigen are loc la vârf, în principal pentru că fluxul sanguin acolo este foarte scăzut.

Figura 4-22 ajută, de asemenea, la explicarea de ce inegalitatea ventilaţiei perfuzie interferează cu schimbul general de gaze. Reţineţi că baza plămânului are cea mai mare parte a fluxului sanguin, dar concentraţia de Po2 şi oxigen din sângele capilar terminal sunt cele mai scăzute acolo. Ca urmare, sângele venos pulmonar efluent (care devine sângele arterial sistemic) este încărcat cu sânge moderat oxigenat de la bază. Rezultatul net este o scădere a Po2 arterială sub cea care ar fi văzută dacă ventilaţia şi fluxul sanguin ar fi distribuite uniform.

Acelaşi argument se aplică şi dioxidului de carbon. În acest caz, concentraţiile de Pco2 şi dioxid de carbon din sângele capilar terminal sunt cele mai mari la bază, unde fluxul sanguin este cel mai mare. Ca rezultat, Pco2 din sângele arterial este crescut peste cel care ar fi văzut dacă nu ar exista o inegalitate de ventilaţie perfuzie. Cu alte cuvinte, un plămân cu ventilaţie nepotrivită şi flux sanguin este ineficient în schimbul de gaz, fie acesta oxigen sau dioxid de carbon. De fapt, ineficienţa se aplică oricărui gaz care este transferat de plămân. Amploarea deteriorării schimbului de gaze cauzată de orice cantitate dată de inegalitate ventilaţie-perfuzie depinde în principal de solubilitatea sau panta curbei de disociere a sângelui a gazului. De exemplu, într-o distribuţie lognormală a rapoartelor ventilaţie-perfuzie, gazele cu solubilitate medie experimentează cea mai mare interferenţă cu transferul pulmonar.99 În plămânul normal, efectul inegalităţii datorate gravitaţiei asupra Po2 arterial poate fi modelat, aşa cum se arată în Figura 4-22. Efectul general al unei astfel de inegalităţi de ventilaţie perfuzie asupra schimbului de gaze este foarte mic, reducând Po2 arterial cu doar aproximativ 4 mm Hg faţă de cel dintr-un plămân omogen.

Evaluarea tradiţională a

Inegalitatea ventilaţie-perfuzie

O întrebare centrală care a atras atenţia fiziologilor şi a medicilor de mulţi ani a fost cum se evaluează cel mai bine cantitatea de inegalitate ventilaţie-perfuzie. În mod ideal, am dori să

cunoaştem distribuţia reală a rapoartelor ventilaţie-perfuzie (vezi secţiunea următoare), dar procedura necesară pentru aceasta este prea complicată pentru multe situaţii clinice. În mod tradiţional, ne bazăm pe măsurători ale Po2 şi Pco2 în sângele arterial şi gazul expirat.

Po2 arterial oferă cu siguranţă unele informaţii despre gradul de inegalitate ventilaţie-perfuzie. În general, cu cât Po2 este mai scăzut, cu atât nepotrivirea dintre ventilaţie şi fluxul sanguin este mai accentuată. Meritul principal al acestei măsurători este simplitatea ei, dar un dezavantaj este că valoarea sa este sensibilă la ventilaţia generală şi fluxul sanguin pulmonar, la Po2 inspirat şi la alte cauze potenţiale de hipoxemie deja discutate.

Pco2 arterial este atât de sensibil la nivelul de ventilaţie încât oferă puţine informaţii despre amploarea inegalităţii ventilaţiei perfuzie. Cu toate acestea, cea mai frecventă cauză a creşterii Pco2 în bolile pulmonare cronice este nepotrivirea ventilaţiei şi a fluxului sanguin, aşa cum se explică mai târziu în secţiunea despre inegalitatea ventilaţie-perfuzie şi retenţia de dioxid de carbon.

Din cauza acestor limitări, diferenţa Po2 alveolo-arterială este frecvent măsurată şi este mai informativă decât Po2 arterială singură, deoarece este mai puţin sensibilă la nivelul ventilaţiei generale. Pentru a înţelege semnificaţia acestei măsurători, trebuie să ne uităm mai detaliat la modul în care schimbul de gaze este modificat de impunerea inegalităţii ventilaţieiperfuziei.

Figura 4-23 prezintă o diagramă oxigen-dioxid de carbon cu aceeaşi linie de ventilaţie-perfuzie ca cea din Figura 4-20. Să presupunem iniţial că acest plămân nu are o inegalitate de ventilaţie perfuzie. Po2 şi Pco2 ale gazului alveolar şi sângelui arterial ar fi apoi reprezentate prin punctul i, cunoscut ca punctul ideal. Acesta se află la intersecţia liniilor de schimb respirator (R) de gaz şi sânge; acestea sunt liniile care indică posibilele compoziţii ale gazului alveolar şi ale sângelui arterial care sunt în concordanţă cu raportul general de schimb respirator (ieşire de dioxid de carbon/absorbţie de oxigen) al întregului plămân. Cu alte cuvinte, un plămân în care R = 0,8 ar trebui să aibă punctul său de gaz alveolar mixt (A) situat undeva pe linia care uneşte punctele i şi I. O afirmaţie similară poate fi făcută pentru punctul de gaz arterial (a).

Ce se întâmplă cu compoziţia amestecului de gaz alveolar şi sânge arterial pe măsură ce inegalitatea ventilaţie-perfuzie este impusă plămânului? Răspunsul este că ambele puncte se depărtează de punctul ideal (i), de-a lungul liniilor R de gaz şi sânge. Cu cât gradul de inegalitate ventilaţie-perfuzie este mai extrem, cu atât divergenţa este mai mare. Mai mult, tipul de inegalitate ventilaţie-perfuzie determină cât de mult se va mişca fiecare punct. De exemplu, o distribuţie care conţine o cantitate mare de ventilaţie către unităţi cu raport ventilaţie-perfuzie ridicat, în special mută punctul A în jos şi în dreapta departe de punctul i. În acelaşi mod, o distribuţie care conţine cantităţi mari de flux de sânge către unităţile cu rapoarte scăzute de ventilaţie-perfuzie se deplasează predominant un punct spre stânga de-a lungul liniei R de sânge.

Este clar că distanţa orizontală dintre punctele A şi a (adică diferenţa mixtă de Po2 alveolo-arterial) ar fi o măsură utilă a gradului de inegalitate ventilaţie-perfuzie. Din păcate, acest indice este imposibil de obţinut la majoritatea pacienţilor deoarece A denotă compoziţia gazului expirat mixt, excluzând gazul anatomic din spaţiul mort. În majoritatea plămânilor bolnavi, alveolele se golesc secvenţial, cu alveolele slab ventilate golindu-se ultimele, astfel încât o probă de spaţiu post-mort nu este reprezentativă pentru toate gazele alveolare expirate amestecate. La câţiva pacienţi care au ventilaţie în esenţă uniformă, dar flux sanguin neuniform, acest indice poate fi utilizat şi este raportat ocazional la pacienţii cu embolie pulmonară. În acest caz, Po2 a gazului de sfârşit de maree este considerată ca fiind gazul alveolar expirat amestecat.

Deoarece Po2 alveolar expirat mixt este de obicei imposibil de obţinut, un indice mai util este diferenţa Po2 dintre gazul alveolar ideal şi sângele arterial, adică distanţa orizontală dintre punctele i şi a. Po2 alveolară ideală este calculată din ecuaţia gazului alveolar:

raporturi, spaţiul mort fiziologic este o măsură a cantităţii de ventilaţie care merge către unităţile cu rapoarte ventilaţie-perfuzie anormal de mari. Astfel, cei doi indici furnizează măsurători ale ambelor capete ale spectrului raporturilor de perfuzie de ventilaţie.

Pentru a calcula spaţiul mort fiziologic, pretindem că toată mişcarea punctului alveolar A de la punctul ideal i (vezi Fig. 4-23) este cauzată de adăugarea gazului inspirat I la gazul ideal. Din nou, acest lucru nu este atât de nerezonabil pe cât ar putea părea la început, deoarece unităţile cu rapoarte de ventilaţie de perfuzie foarte mari se comportă foarte mult ca punctul I (vezi Fig. 4-23). Deoarece, aşa cum sa indicat mai devreme, este de obicei imposibil să obţinem o probă pură de gaz expirat amestecat, în general colectăm gazul expirat amestecat şi măsurăm compoziţia acestuia, E. Gazul expirat amestecat conţine o componentă din spaţiul mort anatomic, care, prin urmare, îşi mută compoziţia mai departe spre punctul I. Ecuaţia Bohr (Ecuaţia 9) este apoi utilizată sub forma

Pao2 = Pio2

Paco2

Paco2 x Fio2 x

[20]

VDphys _ (Paco2 - Peco2)

Vt Paco2

[34]

Pentru a folosi această ecuaţie, presupunem că Pco2 al gazului alveolar ideal este acelaşi cu Pco2 al sângelui arterial. Motivul pentru aceasta este că linia de-a lungul căreia se mişcă

punctul a (în Fig. 4-23) este atât de aproape orizontală încât valoarea este suficient de apropiată pentru scopuri clinice. Este important de menţionat că această diferenţă ideală de Po2 alveolo-arterial este cauzată de unităţile situate pe linia raportului ventilaţie-perfuzie între punctele i şi v, adică unităţi cu rapoarte de ventilaţie perfuzie anormal de scăzute. Aceasta înseamnă că un plămân bolnav poate avea o inegalitate substanţială de ventilaţie-perfuzie, dar o diferenţă de Po2 alveolar-arterială ideală aproape normală dacă cea mai mare parte a inegalităţii este cauzată de unităţi cu rapoarte ventilaţie-perfuzie anormal de mari.

Şuntul fiziologic este un alt indice util al inegalităţii ventilaţiei perfuzie. Măsoară acea mişcare a punctului arterial departe de punctul ideal de-a lungul liniei R de sânge (vezi Fig. 4-23). Prin urmare, este cauzată de fluxul de sânge către unităţile pulmonare cu rapoarte ventilaţie-perfuzie anormal de scăzute. Pentru a calcula şuntul fiziologic, pretindem că toată mişcarea spre stânga a punctului arterial a este cauzată de adăugarea sângelui venos mixt v la sângele ideal i. Acest lucru nu este atât de nerezonabil pe cât ar putea părea la început, deoarece unităţile cu rapoarte foarte scăzute de ventilaţie-perfuzie scot sânge care are în esenţă aceeaşi compoziţie cu cea a sângelui venos mixt (vezi Figurile 4-20 şi 4-21). Ecuaţia de şunt este utilizată în următoarea formă:

unde VDphys este spaţiul mort fiziologic, Vt este volumul curent şi Peco2 este Pco2 expirat amestecat şi din nou exploatăm faptul că Pco2 al gazului ideal şi cel al sângelui arterial sunt practic aceleaşi. Raportul fiziologic dintre spaţiul mort şi volumul mare este sensibil la volumul mare din cauza contribuţiei mari a spaţiului mort anatomic. Valoarea normală pentru spaţiul mort fiziologic este mai mică de 0,3. (Pentru aplicaţiile acestor principii în testarea funcţiei pulmonare, a se vedea capitolul 25.)

QPS_ (CiO2 - CaO2)

QT (CiO2 — CVO2)

[33]

unde QPS se referă la şunt fiziologic, QT se referă la fluxul total de sânge prin plămân, iar CiO2, CaO2 şi CvO2 se referă la concentraţiile de oxigen ale sângelui venos ideal, arterial şi, respectiv, mixt. Concentraţia de oxigen din sângele ideal este calculată din Po2 ideal şi curba de disociere a oxigenului. Valoarea normală pentru şuntul fiziologic este mai mică de 0,05.

Ultimul indice tradiţional care trebuie discutat este spaţiul mort fiziologic (cunoscut şi sub numele de ventilaţie irosită). În timp ce şuntul fiziologic reflectă cantitatea de flux sanguin care merge către unităţile pulmonare cu ventilaţie-perfuzie anormal de scăzută

Distribuţia raporturilor ventilaţie-perfuzie

Analiza inegalităţii ventilaţie-perfuzie descrisă pe scurt în ultima secţiune este uneori cunoscută ca modelul cu trei compartimente, deoarece plămânul este împărţit conceptual într-un compartiment neventilat (shunt), un compartiment neperfuzat (spaţiu mort) şi un

compartiment care este în mod normal ventilat şi perfuzat (ideal). Acest mod de a privi plămânul bolnav, care a fost introdus de Riley şi Cournand,92 s-a dovedit a fi de mare utilitate clinică în evaluarea efectelor nepotrivirii ventilaţiei şi fluxului sanguin.

Cu toate acestea, s-a recunoscut cu mulţi ani în urmă că plămânii adevăraţi trebuie să conţină un fel de distribuţie a rapoartelor de ventilaţie perfuzie şi că un model cu trei compartimente este, prin urmare, foarte îndepărtat de realitate. Marea dificultate de a face faţă distribuţiilor raporturilor ventilaţie-perfuzie a făcut progrese foarte lente, deşi mulţi fiziologi clinici au văzut măsurarea distribuţiilor ca un obiectiv important.

Descoperirea a venit odată cu aplicarea analizei computerizate a comportamentului distribuţiilor, o zonă foarte complexă din cauza curbelor neliniare şi interdependente de disociere a oxigenului şi a dioxidului de carbon. Prin analiza computerizată, a fost posibil să se realizeze progrese considerabile în înţelegerea comportamentului distribuţiilor raporturilor ventilaţie-perfuzie.95 Acest lucru a permis ca tehnica de eliminare multiplă a gazului inert să devină tehnica standard de cercetare pentru măsurarea tiparelor de distribuţie a ventilaţiei perfuzie la subiecţii normali şi la pacienţii cu boli pulmonare.96

Tehnica de eliminare a gazelor inerte multiple. Principiile care guvernează eliminarea gazului inert de către plămâni sunt identice cu cele ale oxigenului şi dioxidului de carbon şi sunt dictate de ecuaţiile corespunzătoare ecuaţiilor 31 şi 32.

Când un gaz inert dizolvat în soluţie salină este infuzat constant în circulaţia venoasă periferică, acesta ajunge la plămâni, iar o parte din gaz va fi expirat. Proporţia de gaz care este eliminat prin ventilaţie din sângele unei anumite unităţi pulmonare depinde numai de coeficientul de partiţie sânge-gaz al gazului (X) şi de raportul ventilaţie-perfuzie (Va/Q).100'101 Relaţia este dată de următoarea ecuaţie: unde Pc' şi Pv sunt presiunile parţiale ale gazului din sângele capilar terminal şi respectiv din sângele venos mixt. Ecuaţia 35 arată diferit de ecuaţiile 31 şi 32 doar pentru că gazele inerte respectă legea lui Henry, permiţând înlocuirea concentraţiei cu produsul solubilităţii şi presiunii parţiale. Aceasta, la rândul său, permite rearanjarea termenilor care se termină cu Ecuaţia 35. Raportul dintre presiunea parţială capilară şi venoasă mixtă este cunoscut sub numele de retenţie. Această ecuaţie este derivată din exact aceleaşi consideraţii de bilanţ de masă ca cele aplicate dioxidului de carbon în ecuaţia 5.

În practică, un amestec de şase gaze (de obicei, hexafluorură de sulf, etan, ciclopropan, izofluran, eter şi acetonă) este dizolvat în soluţie salină şi infuzat într-o venă periferică a braţului la o viteză de 3 ml/min până când se obţine o stare de echilibru a schimbului de gaze (10 până la 20 de minute). Se prelevează apoi probe de gaz expirat amestecat şi sânge arterial, iar concentraţiile de gaz din fiecare sunt determinate prin cromatografie gazoasă. În acelaşi timp, se obţine debitul cardiac (de exemplu, prin diluare a indicatorului, ecocardiografie sau altă metodă) şi se măsoară şi ventilaţia totală. Din aceste date se pot calcula concentraţiile venoase mixte ale fiecărui gaz inert şi se poate determina retenţia. La pacienţii care au deja un cateter arterial pulmonar permanent, ar putea fi luată o probă de sânge venos mixt pentru a măsura direct nivelurile de gaz inert venos mixt.

Se construieşte apoi un grafic, aşa cum se arată în Figura 4-24. Panoul superior arată punctele de date ale retenţiei de gaz inert (presiunea parţială arterială împărţită la presiunea parţială venoasă mixtă), care sunt unite pentru claritate prin linia întreruptă. Mai jos sunt punctele de date pentru excreţie (presiunea parţială expirată mixtă împărţită la presiunea parţială venoasă mixtă). Ambele sunt reprezentate în funcţie de coeficientul de partiţie. Din nou, punctele sunt unite printr-o linie întreruptă. Pentru comparaţie, cele două linii continue arată valorile retenţiei şi excreţiei pentru un plămân fără inegalităţi ventilaţie-perfuzie, dar cu aceeaşi ventilaţie generală şi flux sanguin. Liniile întrerupte şi continue sunt foarte apropiate în Figura 4-24, iar diferenţele sunt mai uşor de văzut în Figura 4-25, unde plămânul este bolnav.

Aceste diagrame, numite curbele retenţie-solubilitate şi excreţie solubilitate, conţin informaţii despre distribuţia rapoartelor ventilaţie-perfuzie în plămân. De exemplu, dacă un plămân conţine unităţi care sunt perfuzate, dar nu sunt ventilate (sunt), acestea cresc în special reţinerea celui mai puţin solubil gaz, hexafluorura de sulf. În schimb, dacă distribuţia conţine cantităţi mari de ventilaţie către unităţile pulmonare cu rapoarte ventilaţie-perfuzie foarte mari, excre-

este afectată în principal circulaţia gazelor cu solubilitate ridicată. Relaţia dintre distribuţia rapoartelor ventilaţie-perfuzie şi curbele de retenţie-solubilitate şi excreţie-solubilitate

poate fi exprimată formal printr-un set de ecuaţii liniare simultane.102 Aceste ecuaţii, câte una pentru fiecare gaz inert, reflectă pur şi simplu principiile conservării masei şi relaţionează distribuţia ventilaţie-perfuzie (adică, setul pereche de unităţi de măsurare a schimbului de gaze şi ventilaţie a fluxului de sânge şi a unităţii de schimb de gaze de ventilaţie) valorile. Distribuţia rapoartelor ventilaţie-perfuzie care este în concordanţă cu modelul de retenţie şi excreţie a gazului inert este apoi determinată folosind programe de calculator care rezolvă aceste ecuaţii simultane.

Potenţialul şi limitările acestei transformări au fost explorate în detaliu.102 Distribuţia recuperată nu este unică, dar, în majoritatea cazurilor, gama de distribuţii posibile compatibile cu datele este mică. Nu pot fi recuperate mai mult de trei moduri ale unei distribuţii şi pot fi obţinute numai distribuţii netede. Cu toate acestea, în ciuda acestor limitări, tehnica oferă mult mai mult

Figura 4-25 Distribuţia rapoartelor ventilaţie-perfuzie la un pacient de 60 de ani cu BPOC, predominant emfizem. Panoul superior, curbele de solubilitate de retenţie şi excreţie. Panoul inferior, distribuţia recuperată a rapoartelor ventilaţie-perfuzie. SF6, hexafluorura de sulf. (Redesenat din Wagner PD, Dantzker DR, Dueck R, et al: Ventilation-perfusion inequality in chronic obstructive pulmonary disease. J Clin Invest 59:203-216, 1977.)

informaţii despre modelele de distribuţie a raporturilor de ventilaţie perfuzie la pacienţii cu boală pulmonară decât au fost disponibile anterior.

Distribuţia la subiecţii normali. Figura 4-24 prezintă curbele de retenţie-şi excreţie-solubilitate şi distribuţia derivată a rapoartelor ventilaţie-perfuzie de la un voluntar normal de 22 de ani.103 În primul rând, reţineţi că retenţiile şi excreţiile indicate de punctele de date şi liniile întrerupte din panoul superior sunt aproape suprapuse pe liniile continue pentru un plămân omogen. Distribuţia recuperată (panoul inferior) este în concordanţă cu aceste date şi arată că diagramele atât ale ventilaţiei, cât şi ale fluxului sanguin sunt înguste, acoperind doar un deceniu de rapoarte ventilaţie-perfuzie (adică, de la un raport ventilaţie-perfuzie de 0,3 la unul de 10 ori mai mare, de 3). După cum era de aşteptat, această gamă de rapoarte de ventilaţie perfuzie este puţin mai mare decât diferenţele regionale, care depind în principal doar de gravitaţie (vezi Fig. 4-22). Cu toate acestea, în esenţă, nu a existat nicio ventilaţie sau flux de sânge în afara acestui interval pe scara raportului ventilaţie-perfuzie.

Reţineţi, de asemenea, că nu a existat nicio şunt, adică fluxul de sânge către alveolele neventilate. Absenţa şuntului a fost o constatare consistentă la toţi subiecţii normali studiaţi şi a fost iniţial surprinzătoare. Trebuie subliniat că, în primul rând, această tehnică este foarte sensibilă, prin aceea că un şunt de numai 0,5% din debitul cardiac dublează aproximativ concentraţia arterială de hexafluorura de sulf. Aparent, subiecţii tineri normali sunt capabili să-şi aerisească în esenţă toate alveolele. În al doilea rând, şunturile bronşice şi tebeze nu sunt detectate prin metodă.

La subiecţii normali, valoarea măsurată a Po2 arterială este în concordanţă cu cea modelată pentru o distribuţie de perfuzie de ventilaţie dată şi presupunând un echilibru de difuzie pentru oxigen. Aceasta înseamnă că eterogenitatea ventilației-perfuzie explică toată diferența dintre Po2 alveolară ideală și Po2 arterială în plămânii normali. De exemplu, la subiecţii normali mai în vârstă dispersia distribuţiei ventilaţie-perfuzie creşte, iar acest lucru explică scăderea treptată a Po2 arterială observată odată cu îmbătrânirea. Nepotrivirea ventilaţie-perfuzie trebuie să aibă loc între unităţile pulmonare perfuzate de vase cu diametrul de 150 pmin sau mai mare pentru a avea un efect semnificativ asupra Po2 arterială.104 Aceasta înseamnă că unitatea funcţională a schimbului de oxigen în ceea ce priveşte potrivirea ventilaţie-perfuzie este acinul sau unităţile pulmonare distale de bronhiola terminală.

Distribuţii în bolile pulmonare. Figura 4-25 prezintă o distribuţie tipică a rapoartelor ventilaţie-perfuzie de la un pacient cu BPOC. Distribuţia este tipică modelului observat la pacienţii despre care se crede că au, în mod predominant, emfizem.105 Panoul superior arată că retenţiile şi excreţiile măsurate (puncte, linii întrerupte) au deviat foarte mult de la cele aşteptate într-un plămân omogen cu aceeaşi ventilaţie totală şi flux sanguin (linii continue). În concordanţă cu aceasta, panoul inferior prezintă o distribuţie bimodală largă, cu cantităţi mari de ventilaţie către unităţile pulmonare cu rapoarte ventilaţie-perfuzie extrem de mari (spaţiu mort alveolar). De remarcat shuntul mic de 3,1%. Hipoxemia uşoară la acest pacient (Po2 arterială de 63 mm Hg) se explică în principal prin deplasarea uşoară a modului principal de flux sanguin la stânga normalului. Probabil că modul mare de ventilaţie-perfuzie reflectă ventilaţia către unităţile pulmonare în care multe capilare au fost distruse de procesul emfizematos, reducându-le perfuzia. Pacienţii cu embolie pulmonară acută prezintă adesea un model de raport de ventilaţie perfuzie similar cu cel din Figura 4-25. Acest lucru este bine explicat prin ventilaţia continuă în regiunile embolizate slab perfuzate. Uneori sunt văzute şi şunturi, posibil din atelectazie împrăştiată, posibil din edem şi posibil din şunturi de la dreapta la stânga printr-un foramen oval permeabil când presiunea atrială dreaptă este crescută.

Pacienţii cu BPOC a căror leziune predominantă este bronşita severă prezintă în general un model diferit. Principala anomalie în distribuţie este o cantitate mare de flux sanguin care merge către unităţile pulmonare cu rapoarte ventilaţie-perfuzie foarte mici, între 0,005 şi 0,1. Acest lucru explică hipoxemia mai severă la acest tip de pacient şi este în concordanţă cu un şunt fiziologic mare. Probabil, raporturile scăzute de ventilaţie-perfuzie din unele

unităţi pulmonare sunt rezultatul căilor respiratorii parţial blocate din cauza secreţiilor reţinute şi a bolii căilor respiratorii care reduce diametrul căilor respiratorii. Cu toate acestea, este interesant că aceşti pacienţi, în general, nu prezintă prea multe şunturi (flux de sânge către alveolele neventilate), iar o posibilă explicaţie este ventilaţia colaterală. Trebuie subliniat faptul că distribuţiile întâlnite în bronşita cronică severă prezintă o variabilitate considerabilă.

ASTM, 5 MIN DUPĂ BRONHODILATOR

Figura 4-26 Distribuţia rapoartelor ventilaţie-perfuzie la un pacient cu astm înainte (A) şi după (B) administrarea de izoproterenol prin aerosoli. (Redesenat din Wagner PD, Dantzker D, Lacovoni VE, et al: Ventilation-perfusion inequality in asymptomatic asthma. Am Rev Respir Dis 118:511-524, 1978.)

Un model deosebit de interesant al raporturilor ventilaţie-perfuzie a fost observat la unii pacienţi cu astm bronşic, chiar şi în remisie.106 Figura 4-26A prezintă un aspect bimodal evident, cu aproximativ 25% din fluxul total de sânge mergând către unităţile pulmonare cu rapoarte ventilaţie-perfuzie în regiunea de 0,1. Cu toate acestea, nu a existat un flux de sânge către unităţile neventilate. Când acestui pacient i s-a administrat un bronhodilatator Ş-adrenergic prin aerosoli, distribuţia sa schimbat, aşa cum se arată în Figura 4-26B. A existat o creştere marcată a cantităţii de flux sanguin la unităţile cu raport ventilaţie-perfuzie scăzut, iar aceasta a fost asociată cu o scădere corespunzătoare a Po2 arterială de la 81 la 70 mm Hg. Cu toate acestea, modelul a fost de scurtă durată; 5 minute mai târziu, distribuţia a revenit la modelul prezentat în Figura 4-26A şi Po2 a revenit la nivelul prebronhodilatator. Efectele bronhodilatatoare ale medicamentului asupra fluxului de aer au avut o durată mult mai lungă.

O astfel de scădere a Po2 arterială se întâlneşte adesea la astmatici după terapia bronhodilatatoare chiar şi cu fluxul de aer îmbunătăţit.60,61 Motivul redistribuirii fluxului sanguin este probabil că vasele de sânge care furnizează unităţile hipoxice de ventilaţie scăzută cu raport de perfuzie se dilată preferenţial ca răspuns la agoniştii Ş-adrenergici. Bronhodilatatoarele moderne cauzează mai puţină hipoxemie decât cea prezentată în Figura 4-26 şi, de asemenea, o deteriorare mai mică a distribuţiei raportului ventilaţie-perfuzie.

A fost surprinzător că acest pacient aproape asimptomatic a avut la fel de multă inegalitate raportului ventilaţie-perfuzie aşa cum se arată în Figura 4-26. Amploarea anomaliei

distribuţiei sugerează că au existat mult mai multe anomalii în plămâni, inclusiv obstrucţia căilor respiratorii mici, decât au fost indicate de simptomele pacientului. Un model de plămâni în concordanţă cu datele observate este că jumătate din căile respiratorii mici ar fi putut să fi fost total blocate de dopuri mucoase şi/sau edem de perete a căilor respiratorii şi că plămânul subtins de acestea a fost ventilat prin canale colaterale. Cu toate acestea, trebuie subliniat că nu toţi astmaticii bine gestionaţi prezintă astfel de distribuţii anormale ale rapoartelor de ventilaţie perfuzie. În unele, distribuţia este unimodală, cu o creştere mică sau deloc a dispersiei. Este important că amploarea inegalităţii raportului ventilaţie-perfuzie nu poate fi prezisă din afectarea spirometriei.

Pacienţii cu sindrom de detresă respiratorie acută prezintă în mod obişnuit un spectru complet de anomalii ale raportului ventilaţie-perfuzie, în special shunt, dar şi regiuni scăzute ale raportului ventilaţiei perfuzie, zone cu raport ventilaţie perfuzie normal, regiuni ale raportului ventilaţie-perfuzie ridicat şi ventilaţie crescută a plămânului neperfuzat.

Tehnici mai noi sunt dezvoltate pentru imaginea şi cuantificarea potrivirii ventilaţie-perfuzie şi chiar Po2 alveolară, dar nu au încă rezoluţia tehnicii de eliminare a gazelor inerte multiple.6,107 Cu toate acestea, cu o rezoluţie spaţială şi temporală suficientă, astfel de metode ar putea fi utile pentru a determina dacă regiunile de ventilaţie înaltă perfuzie la pacienţii cu BPOC (vezi Fig. distribuţia ventilaţiei-perfuzie găsită în astm (vezi Fig. 4-26) este fixată regional sau se mişcă.

Inegalitatea ventilaţie-perfuzie şi retenţia de dioxid de carbon

Este important de reţinut că inegalitatea ventilaţie-perfuzie interferează cu absorbţia şi eliminarea tuturor gazelor de către plămâni (oxigen, dioxid de carbon, monoxid de carbon şi gaze anestezice). Cu alte cuvinte, nepotrivirea ventilaţiei şi a fluxului sanguin reduce eficienţa globală a schimbului de gaze a plămânilor. A existat o confuzie considerabilă în acest domeniu, în special cu privire la rolul inegalităţii ventilaţieiperfuziei în retenţia de dioxid de carbon.

Imaginaţi-vă un plămân care este ventilat şi perfuzat uniform şi care transferă cantităţi normale de oxigen şi dioxid de carbon. Să presupunem că potrivirea dintre ventilaţie şi fluxul sanguin este brusc perturbată, în timp ce totul rămâne neschimbat. Ce se întâmplă cu schimbul de gaze? Se poate demonstra că efectul acestei inegalităţi „pure" ventilaţie-perfuzie (adică, cu toţi ceilalţi factori menţinuţi constant) este de a reduce atât absorbţia de oxigen, cât şi eliberarea de dioxid de carbon din plămân.95 Plămânul devine mai puţin eficient ca schimbător de gaze pentru ambele gaze şi, prin urmare, nepotrivirea ventilaţiei şi a fluxului sanguin trebuie să provoace hipoxemie şi hipercapnie (reţinerea dioxidului de carbon fiind egală).

În practică, totuşi, pacienţii cu inegalitate ventilaţie-perfuzie au adesea o Pco2 arterială normală. Motivul pentru aceasta este că, ori de câte ori chemoreceptorii simt o creştere a Pco2, există o creştere a impulsului ventilator. Creşterea ulterioară a ventilaţiei la alveole readuce de obicei Pco2 arterial la normal. Cu toate acestea, astfel de pacienţi pot menţine un

Pco2 normal doar în detrimentul acestei ventilaţii crescute la alveolele lor. Ventilaţia care depăşeşte ceea ce ar avea nevoie în mod normal este uneori denumită ventilaţie irosită şi este necesară deoarece unităţile pulmonare cu rapoarte ventilaţie-perfuzie anormal de mari contribuie puţin la eliminarea dioxidului de carbon. Astfel de unităţi fac parte din spaţiul mort alveolar (fiziologic).

Pacienţii cu inegalitatea raportului ventilaţie-perfuzie care provoacă retenţia de dioxid de carbon sunt uneori despre care se spune că sunt „hipoventilatori", dar, de fapt, ar putea respira mai mult decât în mod normal. „Hipoventilaţia" ca sinonim pentru hipercapnie este folosită de persoanele care definesc adecvarea sau inadecvarea ventilaţiei alveolare dacă menţine o Pco2 arterială normală. „Ventilaţia alveolară" în acest context nu se referă la tot gazul care intră în alveolele pulmonare, ci este legată de gazul „alveolar ideal" şi exclude gazul alveolar din spaţiul mort. În acest capitol termenul alveolar a fost folosit pentru a se referi la toate gazele din plămân, excluzând căile aeriene conducătoare care conţin spaţiu mort anatomic. Hipoventilaţia adevărată a fost discutată într-o secţiune anterioară când a fost examinată relaţia dintre ventilaţia alveolară şi Pco2.

Din punct de vedere istoric, este uşor de văzut cum termenul de hipoventilaţie a ajuns să fie aplicat atât de nediscriminatoriu. Când la sfârşitul anilor 1950 a devenit posibilă măsurarea Pco2 din sângele arterial în cadrul clinic, s-a constatat că retenţia de dioxid de carbon este o complicaţie comună şi gravă a bolii pulmonare cronice care putea fi întotdeauna eliminată prin creşterea artificială a ventilaţiei. Astfel, era firesc să spunem că aceşti pacienţi aveau o ventilaţie anormal de scăzută, iar termenul de hipoventilaţie a avut avantajul de a menţine o opţiune terapeutică importantă în prim plan.

Cu toate acestea, departe de a avea o ventilaţie redusă, majoritatea acestor pacienţi mişcă mult mai mult aer în alveole decât subiecţii normali. Într-adevăr, toţi pacienţii cu boală pulmonară cronică şi inegalitate ventilaţie-perfuzie care au o Pco2 arterială normală trebuie să fi crescut ventilaţia către alveole, iar acest lucru este valabil şi pentru majoritatea pacienţilor cu retenţie de dioxid de carbon.

Deşi pacienţii cu ventilaţie şi flux sanguin nepotriviţi pot menţine de obicei o Pco2 arterială normală prin creşterea ventilaţiei către alveole, această strategie este mult mai puţin eficientă la creşterea Po2 arterială. Motivul comportamentului diferit al celor două gaze constă în formele diferite ale curbelor de disociere a dioxidului de carbon şi a oxigenului. Curba de disociere a dioxidului de carbon este aproape dreaptă în intervalul fiziologic, cu rezultatul că o creştere a ventilaţiei creşte debitul de dioxid de carbon al unităţilor pulmonare atât cu rapoarte de ventilaţie-perfuzie ridicate, cât şi scăzute. Prin contrast, neliniaritatea curbei de disociere a oxigenului înseamnă că nu toate unităţile pulmonare beneficiază de o ventilaţie crescută în ceea ce priveşte creşterea concentraţiei de oxigen în sângele lor efluent. Acele unităţi cu raport mare de ventilaţie-perfuzie, care funcţionează sus pe porţiunea plată a curbei de disociere, cresc foarte puţin concentraţia de oxigen din sânge, în ciuda creşterilor mari ale Po2. În unităţile cu un raport ventilaţie-perfuzie scăzut, Po2 în sânge va creşte mai mult, dar, deoarece astfel de unităţi operează pe porţiunea abruptă a curbei de disociere, concentraţia de oxigen rămâne apropiată de cea a sângelui venos mixt.

Rezultatul net este că Po2 arterial mixt creşte doar modest, iar hipoxemie rămâne întotdeauna.

Pe scurt, retenţia de dioxid de carbon poate rezulta din două mecanisme clar distincte: hipoventilaţia pură şi inegalitatea ventilaţie-perfuzie. Aceasta din urmă este o cauză frecventă în practica clinică.

Efectul modificărilor debitului cardiac asupra schimbului de gaze în prezenţa inegalităţii ventilaţie-perfuzie

Într-un plămân fără inegalitate ventilaţie-perfuzie, debitul cardiac nu are niciun efect asupra Po2 arterial sau Pco2. Aceasta rezultă din ecuaţiile 5 şi 17, care nu conţin debitul cardiac. Prin contrast, aceste ecuaţii arată că nivelul de ventilaţie totală este foarte important.

Cu toate acestea, într-un plămân cu inegalitate ventilaţie-perfuzie, debitul cardiac poate avea un efect major asupra Po2 arterială, iar acest lucru este important în unele situaţii clinice. O reducere a debitului cardiac reduce Po2 din sângele venos mixt, care la rândul său exagerează hipoxemia. Acest lucru se întâlneşte uneori la pacienţii cu infarct miocardic, la care reducerea Po2 arterială pare a fi disproporţionată cu gradul de inegalitate ventilaţie-perfuzie. Opusul se observă uneori la pacienţii cu astm bronşic, care pot avea debit cardiac neobişnuit de mari, mai ales atunci când sunt trataţi cu unele medicamente Ş-agoniste. Rezultatul este că Po2 arterial este mai mare decât ar fi de aşteptat din gradul de inegalitate ventilaţie-perfuzie. Acest efect de modulare important al debitului cardiac asupra schimbului de gaze este adesea trecut cu vederea în cadrul clinic.

DETECŢIA DE OXIGEN

Răspunsurile organismului la hipoxie au fost foarte clarificate prin descoperirea factorilor inducibili ai hipoxiei (HIF). Constatarea iniţială a fost a unei proteine care s-a legat de elementul de răspuns la hipoxie al genei eritropoietinei în condiţii hipoxice.108 Mai târziu a devenit clar că HIF-urile sunt extrem de importante într-un număr mare de răspunsuri ale celulelor la hipoxie. De fapt, acum se ştie că în hipoxia celulară transcripţia a peste o sută de ARN mesageri este crescută şi expresia unui număr egal de ARN mesageri este scăzută.109

HIF-urile sunt factori de transcripţie care sunt influenţaţi de cantitatea de oxigen din celulă. Un factor de transcripţie este o proteină care se leagă de secvenţe specifice de ADN dintr-o genă şi astfel controlează fluxul de informaţii genetice de la ADN la ARN mesager. Hipoxia celulară determină o concentraţie crescută de HIF-1a care apoi se leagă de HIF-1Ş şi, în consecinţă, influenţează elementul de răspuns la hipoxie. Acum se ştie că majoritatea speciilor care respiră oxigen exprimă aceşti factori transcripţionali, ceea ce indică faptul că HIF-urile au fost foarte conservate. De exemplu, HIF-1 este exprimat la animale foarte primitive, cum ar fi viermele Caenorhabditis elegans, care nu au sisteme respiratorii sau circulatorii specializate. Acest lucru implică faptul că HIF a fost dezvoltat iniţial pentru a îmbunătăţi supravieţuirea celulelor individuale în medii cu oxigen scăzut.

HIF-urile controlează genele care au multe funcţii în întregul spectru fiziologic. Acestea includ gene mitocondriale implicate în utilizarea energiei, gene enzimelor glicolitice care influenţează metabolismul anaerob, gene asociate cu factorul de creştere a endoteliului vascular care controlează angiogeneza, gene ale metabolismului oxidului de azot şi canale ionice pe celulele musculare netede implicate în controlul fluxului sanguin pulmonar, gene eritropoietine care afectează producţia de celule roşii şi inducerea hidroxilazei care controlează rol în funcţia chemoreceptorului corpului carotidian.62a Un interes deosebit este cancerul, o afecţiune care necesită mai multă energie110 care poate fi furnizată printr-o cale HIF. În plus, inflamaţia asociată tumorii determină inducerea căilor glicolitice111 care utilizează semnalizarea HIF. Astfel, HIF-urile constituie un comutator principal în răspunsul general al organismului la hipoxie.

Puncte cheie

Mărimile ventilaţiei şi perfuziei, precum şi distribuţia lor, sunt factori cheie care determină schimbul de gaze pulmonare.

Distribuţia ventilaţiei şi perfuziei este afectată predominant de gravitaţie în plămânul normal, dar structura pulmonară intrinsecă joacă, de asemenea, un rol.

Distribuţia rapoartelor ventilaţie-perfuzie (Va/Q) este neuniformă, raportul Va/Q fiind în general mai mare în regiunile pulmonare nedependente şi mai scăzut în regiunile pulmonare dependente.

Po2 şi Pco2 alveolare regionale sunt determinate în principal de raportul Va/Q al fiecărei regiuni. Factorii secundari sunt Po2 şi Pco2 ale gazului inspirat şi sângelui venos mixt şi, de asemenea, forma curbelor de disociere a oxigenului şi a dioxidului de carbon.

Există patru cauze ale hipoxemiei: hipoventilaţia, limitarea difuziei alveolo-capilare, şuntul şi inegalitatea Va/Q.

Există două cauze principale ale hipercapniei: hipoventilaţia şi inegalitatea V a/Q.

Inegalitatea Va/Q este cea mai importantă cauză a anomaliilor schimbului de gaze în majoritatea bolilor pulmonare.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Barer GR, Howard P, Shaw JW: Curbele de răspuns la stimul pentru patul vascular pulmonar la hipoxie şi hipercapnie. J Physiol (Londra) 211:139-155, 1970.

Frostell C, Fratacci MD, Wain JC şi colab.: oxid nitric inhalat: un vasodilatator pulmonar selectiv care inversează vasoconstricţia pulmonară hipoxică. Circulation 83:2038-2047, 1991.

Glazier JB, Hughes JMB, Maloney JE şi colab: Măsurări ale dimensiunilor capilare şi volumului sanguin în plămâni îngheţaţi rapid. J Appl Physiol 26:65-76, 1969.

Milic-Emili J, Henderson JAM, Dolovich MB şi colab.: Distribuţia regională a gazului inspirat în plămâni. J Appl Physiol 21:749-759, 1966.

Rahn H, Fenn WO: O analiză grafică a schimbului de gaz respirator, Washington, DC, 1955, Societatea Americană de Fiziologie.

Riley RL, Cournand A: Aerul alveolar „ideal" şi analiza relaţiilor ventilaţie/perfuzie în plămân. J Appl Physiol 1:825-847, 1949.

Wagner PD, Dantzker DR, Dueck R şi colab.: Inegalitatea ventilaţiei-perfuzie în boala pulmonară obstructivă cronică. J Clin Invest 59:203-216, 1977.

Wagner PD, Dantzker DR, Iacovoni VE, et al: Ventilation-perfusion inequality in asymptomatic asthma. Am Rev Respir Dis 118:511-524, 1978.

Wagner PD, Laravuso RB, Uhl RR, et al: Distribuţii continue ale rapoartelor ventilaţie-perfuzie la subiecţii normali care respiră aer şi 100% O2. J Clin Invest 54:54-68, 1974.

Wagner PD, West JB: Efectele deteriorării difuziei asupra cursurilor de timp O2 şi CO2 în capilarele pulmonare. J Appl Physiol 33:62-71, 1972.

West JB: Ventilaţie/flux de sânge şi schimb de gaze, ed 5, Oxford şi Philadelphia, 1990, Blackwell Scientific Publications şi Lippincott, pp 1-120.

West JB: Inegalitatea de ventilaţie/perfuzie şi schimbul general de gaze în modelele computerizate ale plămânilor. Respir Physiol 7:88-110, 1969.

West JB, Dollery CT: Distribuţia fluxului sanguin în plămânul izolat: relaţie cu presiunile vasculare şi alveolare. J Appl Physiol 19:713-724, 1964.

West JB, Lahiri S, Gill MB şi colab: Saturaţia arterială de oxigen în timpul exerciţiului la altitudine mare. J Appl Physiol 17:617-621, 1962.

West JB, Mathieu-Costello O: Structura, rezistenţa, eşecul şi remodelarea capilarelor pulmonare. Annu Rev Physiol 61:543-572, 1999.

Referinţe

Weibel ER: Morfometria plămânului uman, Berlin, 1963, Springer-Verlag.

Horsfield K: Căile respiratorii pulmonare şi vasele de sânge considerate arbori confluenţi. În Crystal RG, West JB, Barnes PJ, et al, editori: The pulmonar: science foundations, ed 2, New York, 1997, Raven Press, pp 1073-1079.

Fowler WS: Studii ale funcţiei pulmonare. II. Spaţiul mort respirator. Am J Physiol 154:405-416, 1948.

Milic-Emili J, Henderson JAM, Dolovich MB şi colab.: Distribuţia regională a gazului inspirat în plămâni. J Appl Physiol 21:749-759,

1966.

West JB: Distorsiunea plămânului în piept. Fed Proc 38:11-16, 1979.

Petersson J, Glenny R: Imagistica regională PAO2 şi schimbul de gaze. J Appl Physiol 113(2):340-352, 2012. doi: 10.1152/japplphysiol .00173.2012.

Kirby M, Svenningsen S, Kanhere N, et al: Ventilaţia pulmonară vizualizată folosind imagistica prin rezonanţă magnetică cu heliu-3 hiperpolarizat şi xenon-129: diferenţe în BPOC şi relaţia cu emfizemul. J Appl Physiol 114(6):707-715, 2013. doi: 10.1152/ japplphysiol.01206.2012.

Guy HJ, Prisk GK, Elliott AR şi colab.: Neomogenitatea ventilaţiei pulmonare în timpul microgravitaţiei susţinute, determinată de spălarea unei singure respiraţii. J Appl Physiol 76:1719-1729, 1994.

Prisk GK, Guy HJ, Elliott AR şi colab.: Neomogenitatea ventilaţiei determinată din spălarea mai multor respiraţii în timpul microgravitaţiei susţinute pe Spacelab ShS-1. J Appl Physiol 78:597-607, 1995.

Otis AB, McKerrow CB, Bartlett RA şi colab.: Factori mecanici în distribuţia ventilaţiei pulmonare. J Appl Physiol 8:427-443, 1956.

Paiva M: Ventilaţie neuniformă. În Crystal RG, West JB, Barnes PJ, et al, editori: The pulmonar: science foundations, ed 2, New York, 1997, Raven Press, pp 1403-1413.

West JB: Rolul fragilităţii barierei hemato-gazoase pulmonare în evoluţia circulaţiei pulmonare. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 304:R171-R176, 2012.

Brody JS, Stemmler EJ, Dubois AB: Distribuţia longitudinală a rezistenţei vasculare în arterele pulmonare, capilare şi vene. J Clin Invest 47:783-799, 1968.

Bhattacharya J, Nanjo S, Staub NC: Măsurarea prin micropunctură a presiunii microvasculare pulmonare în timpul perfuziei 5-HT. J Appl Physiol 52:633-637, 1982.

Lee GD, Dubois AB: Fluxul sanguin capilar pulmonar la om. J Clin Invest 34:1380-1390, 1955.

Pain MCF, West JB: Efectul istoricului de volum al plămânului izolat asupra distribuţiei fluxului sanguin. J Appl Physiol 21:1545-1550, 1966.

Glazier JB, Hughes JMB, Maloney JE şi colab: Măsurări ale dimensiunilor capilare şi volumului sanguin în plămâni îngheţaţi rapid. J Appl Physiol 26:65-76, 1969.

Drinker CK: Edem pulmonar şi inflamaţie, Cambridge, MA, 1945, Harvard University Press.

Staub NC: Edem pulmonar. Physiol Rev 54:678-811, 1974.

Taylor AE, Adkins WK, Khimenko PL şi colab: Fluid balance. În Crystal RG, West JB, Barnes PJ, et al, editori: The pulmonar: science foundations, ed 2, New York, 1997, Raven Press, pp 1549-1566.

Warrell DA, Evans JW, Clarke RO şi colab.: Model de umplere a patului capilar pulmonar. J Appl Physiol 32:346-356, 1972.

West JB, Schneider AM, Mitchell MM: Recrutarea în reţelele capilare pulmonare. J Appl Physiol 39:976-984, 1975.

West JB, Dollery CT: Distribuţia fluxului sanguin şi relaţiile presiune-flux ale întregului plămân. J Appl Physiol 20:175-183, 1965.

Rudolph AM, Auld PAM: Factori fizici care afectează vasele pulmonare normale şi serotonină. Am J Physiol 198:863872, 1960.

Kapanci Y, Assimacopoulos A, Irle C, et al: „Celule interstiţiale contractile" în septele alveolare pulmonare: un posibil regulator al raportului ventilaţie/perfuzie? J Cell Biol 60:375-392, 1974.

Mazzone RW: Influenţa presiunilor vasculare şi transpulmonare asupra morfologiei funcţionale a microcirculaţiei pulmonare. Microvasc Res 20:295-306, 1980.

Lock JE, Olley PM, Coceani F: Răspunsuri vasculare pulmonare directe la prostaglandine la mielul nou-născut conştient. Am J Physiol 238:H631-H638, 1980.

West JB, Dollery CT, Heard BE: Creşterea rezistenţei vasculare pulmonare în zona dependentă a plămânului izolat de câine cauzată de edem perivascular. Circ Res 17:191-206, 1965.

Muir AL, Hogg JC, Naimark A şi colab.: Efectul lichidului alveolar asupra distribuţiei fluxului sanguin în plămânii câinilor. J Appl Physiol 39:885-890, 1975.

Hopkins SR, Prisk GK: Perfuzia pulmonară măsurată folosind imagistica prin rezonanţă magnetică: noi instrumente pentru perspective fiziologice în circulaţia pulmonară. J Magn Res Imaging 32:1287-1301, 2010.

West JB, Dollery CT: Distribuţia fluxului sanguin şi raportul ventilaţie/perfuzie în plămân, măsurat cu CO2 radioactiv. J Appl Physiol 15:405-410, 1960.

West JB, Dollery CT: Distribuţia fluxului sanguin în plămânul izolat: relaţie cu presiunile vasculare şi alveolare. J Appl Physiol 19:713-724, 1964.

Permutt S, Bromberger-Barnea B, Bane HN: Presiunea alveolară, presiunea venoasă pulmonară şi cascada vasculară. Med Thorac 19:239-260, 1962.

Banister J, Torrance RW: Efectele presiunii traheale asupra fluxului: relaţii de presiune în patul vascular al plămânilor izolaţi. QJ Exp Physiol 45:352-367, 2003.

Hughes JMB, Glazier JB, Maloney JE şi colab.: Efectul volumului pulmonar asupra distribuţiei fluxului sanguin pulmonar la om. Respir Physiol 4:58-72, 1968.

Hughes JMB, Glazier JB, Maloney JE şi colab.: Efectul vaselor extra-alveolare asupra distribuţiei fluxului sanguin în plămânul câinelui. J Appl Physiol 25:701-712, 1968.

Dollery CT, West JB: Absorbţia regională de oxigen radioactiv, monoxid de carbon şi dioxid de carbon în plămânii pacienţilor cu stenoză mitrală. Circ Res 8:765-771, 1960.

Glaister DH: Efectul acceleraţiei. În West JB, editor: Regional differences in the pulmonar, New York, 1977, Academic Press, pp. 323-3 79.

Prisk GK, Guy HJB, Elliott AR şi colab: Neomogenitatea perfuziei pulmonare în timpul microgravitaţiei susţinute pe SLS-1. J Appl Physiol 76:1730-1738, 1994.

Beck KC, Rehder K: Diferenţele în conductanţe vasculare regionale în plămânii izolaţi de câine. J Appl Physiol 61:530-538, 1986.

Hakim TS, Lisbona R, Dean GW: Inegalitatea independentă de gravitaţie în fluxul sanguin pulmonar la om. J Appl Physiol 63:1114-1121, 1987.

Wagner PD, McRae J, Read J: Distribuţia stratificată a fluxului sanguin în lobulul secundar al plămânului de şobolan. J Appl Physiol 22:1115-1123,

1967.

Ewan PW, Jones HA, Nosil J şi colab.: Perfuzie şi ventilaţie neuniformă în regiunile pulmonare studiate cu azot-13. Respir Physiol 34:4559, 1978.

Glenny RW, Robertson HT: Modelarea fractală a eterogenităţii fluxului sanguin pulmonar. J Appl Physiol 70:1024-1030, 1991.

Dollery CT, West JB, Wilken DEL şi colab.: Fluxul sanguin pulmonar regional la pacienţii cu şunturi circulatorii. Br Heart J 23:225-235, 1961.

Duke HN: Locul de acţiune al anoxiei asupra vaselor de sânge pulmonare ale pisicii. J Physiol (Londra) 125:373-382, 1954.

Post JM, Hume JR, Archer SL şi colab.: Rolul direct al inhibiţiei canalelor de potasiu în vasoconstricţia pulmonară hipoxică. Am J Physiol Cell Physiol 262:C882-C890, 1992.

Yuan XJ, Goldman WF, Tod ML şi colab.: Hipoxia reduce curenţii de potasiu în miocitele arteriale pulmonare de şobolan de cultură, dar nu mezenterice. Am J Physiol 264:L116-L123, 1993.

Sweeney M, Yuan XJ: Vasoconstricţia pulmonară hipoxică: rolul canalelor de potasiu dependente de tensiune. Respir Res 1:40-48, 2000.

Mandegar M, Remillard CV, Yuan XJ: Canalele ionice în hipertensiunea arterială pulmonară. Prog Cardiovasc Dis 45:81-114, 2002.

Frostell C, Fratacci MD, Wain JC şi colab.: oxid nitric inhalat: un vasodilatator pulmonar selectiv care inversează vasoconstricţia pulmonară hipoxică. Circulation 83:2038-2047, 1991.

Melsom MN, Flatebo T, Nicolaysen G: Concentraţiile scăzute de oxid nitric inhalat nu îmbunătăţesc oxigenarea la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică foarte severă. Acta Anesthesiol Scand 51(5):559-564, 2007.

Miyauchi T, Masaki T: Fiziopatologia endotelinei în sistemul cardiovascular. Annu Rev Physiol 61:391-415, 1999.

Barer GR, Howard P, Shaw JW: Curbele de răspuns la stimul pentru patul vascular pulmonar la hipoxie şi hipercapnie. J Physiol (Londra) 211:139-155, 1970.

Grant BJB, Davies EE, Jones HA, et al: Reglarea locală a fluxului sanguin pulmonar şi a raporturilor de ventilaţie/perfuzie în coati mundi. J Appl Physiol 40:216-228, 1976.

Kato M, Staub NC: Răspunsul arterelor pulmonare mici la hipoxie unilobară şi hipercapnie. Circ Res 14:426-440, 1966.

Dawson CA, Bronikowski TA, Linehan JH şi colab: Influenţa vasoconstricţiei pulmonare asupra apei pulmonare şi a heterogenităţii perfuziei. J Appl Physiol 54:654-660, 1983.

Lehr AE, Tuller MA, Fisher LE şi colab: Modificări induse în modelul fluxului sanguin pulmonar la iepure. Circ Res 13:119-131, 1963.

Hultgren HN: Edem pulmonar de mare altitudine. În Staub NC, editor: Lung water and solute exchange, vol. 7, New York, 1978, Marcel Dekker, pp 437-469.

Tai E, Read J: Răspunsul tensiunii gazelor din sânge la aminofilină şi izoprenalină la pacienţii cu astm. Thorax 22:543-549, 1967.

Knudson RJ, Constantine HP: Un efect al izoproterenolului asupra ventilaţiei/perfuziei la subiecţii astmatici comparativ cu cei normali. J Appl Physiol 22:402-406, 1967.

Groves BM, Reeves JT, Sutton JR şi colab.: Operaţiunea Everest II: rezistenţă pulmonară la altitudine ridicată, care nu răspunde la oxigen. J Appl Physiol 63:521-530, 1987.

62a. Ball MK, Waypa GB, Mungai PT şi colab.: Reglarea hipertensiunii pulmonare induse de hipoxie de către factorul 1a inductibil de hipoxie a muşchilor netezi vasculari. Am J Respir Crit Care Med 189(3):314- 324, 2014.

Rodman DM, Voelkel NF: Reglarea tonusului vascular. În Crystal RA, West JB, Barnes PJ, et al, editori: The pulmonar: science foundations, ed 2, New York, 1997, Raven Press, pp 1473-1492.

Tsukimoto K, Mathieu-Costello O, Prediletto R, et al: Ultrastructural aspects of pulmonary capilares at high transmural pressures. J Appl Physiol 71:573-582, 1991.

West JB, Mathieu-Costello O: Structura, rezistența, eșecul și remodelarea capilarelor pulmonare. Annu Rev Physiol 61:543-572, 1999.

West JB: Presiunile de umplere a ventriculului stâng în timpul efortului: un punct orb cardiologic? Chest 113:1695-1697, 1998.

West JB, Mathieu-Costello O: Insuficiența de stres a capilarelor pulmonare. În Crystal RG, West JB, Barnes PJ, et al, editori: The pulmonar: science foundations, ed 2, New York, 1997, Raven Press, pp 1493-1501.

West JB, Mathieu-Costello O: Edemul pulmonar la altitudine mare este cauzat de insuficiența de stres a capilarelor pulmonare. Int J Sports Med 13:S54-S58, 1992.

West JB, Colice GL, Lee YJ, et al: Patogeneza edemului pulmonar de mare altitudine: dovezi directe ale insuficienței de stres a capilarelor pulmonare [vezi comentariile]. Eur Respir J 8:523-529, 1995.

West JB, Mathieu-Costello O, Jones JH, și colab: Insuficiența de stres a capilarelor pulmonare la caii de curse cu hemoragie pulmonară indusă de efort. J Appl Physiol 75:1097-1109, 1993.

Hopkins SR, Schoene RB, Henderson WR și colab: Exercițiile intense afectează integritatea barierei pulmonare de gaze din sânge la sportivii de elită. Am J Respir Crit Care Med 155:1090-1094, 1997.

West JB: Vulnerabilitatea capilarelor pulmonare în timpul efortului. Exercic Sports Sci Rev 32:24-30, 2004.

Hopkins SR, Schoene RB, Henderson WR și colab: Exercițiul susținut submaximal nu modifică integritatea barierei pulmonare sânge-gaz. J Appl Physiol 84:1185-1189, 1998.

Fu Z, Costello ML, Tsukimoto K și colab.: Volumul pulmonar mare crește insuficiența de stres în capilarele pulmonare. J Appl Physiol 73:123-133, 1992.

Silverman ES, Gerritsen ME, Collins T: Funcțiile metabolice ale endoteliului pulmonar. În Crystal RG, West JB, Barnes PJ, et al, editori: The pulmonar: science foundations, ed 2, New York, 1997, Raven Press, pp 629-651.

Marshall RP: Sistemul pulmonar renină-angiotensină. Curr Pharm Design 9:715-722, 2003.

Benesch R, Benesch RE: Fosfaţii organici intracelulari ca regulatori ai eliberării de oxigen de către hemoglobină. Nature 221:618-622, 1969.

Chanutin A, Curnish RR: Efectul fosfaţilor organici şi anorganici asupra echilibrului de oxigen al eritrocitelor umane. Arch Biochem 121:96-102, 1967.

Farhi LE, Rahn H: Depozitele de gaze ale corpului şi starea instabilă. J Appl Physiol 7:472-484, 1955.

Bohr C: Uber die spezitische tatigkeit der lungen bei der respiratorischen gasaufnahme und ihr verhalten zu der durch die alveolar- wand stattfindenden gasdiffusion. Scand Arch Physiol 22:221-280, 1909.

Wagner PD, West JB: Efectele deteriorării difuziei asupra cursurilor de timp O2 şi CO2 în capilarele pulmonare. J Appl Physiol 33:62-71, 1972.

Roughton FJW: Timpul mediu petrecut de sânge în capilarul pulmonar uman şi relaţia acestuia cu ratele de absorbţie şi eliminare a CO la om. Am J Physiol 45:621-633, 1945.

Scheid P, Piiper J: Difuzie. În Crystal RG, West JB, Barnes PJ, et al, editori: The pulmonar: science foundations, ed 2, New York, 1997, Raven Press, pp 1681-1691.

West JB, Lahiri S, Gill MB şi colab: Saturaţia arterială de oxigen în timpul exerciţiului la altitudine mare. J Appl Physiol 17:617-621, 1962.

Wagner PD, Sutton JR, Reeves JT şi colab.: Operaţiunea Everest II: schimbul de gaze pulmonare în timpul unei ascensiuni simulate a Muntelui Everest. J Appl Physiol 63:2348-2359, 1987.

Roughton FJW, Forster RE: Importanţa relativă a vitezei de difuzie şi reacţii chimice care determină viteza de schimb de gaze în plămânul uman, cu referire specială la capacitatea reală de difuzare a membranei pulmonare şi volumul de sânge în capilarele pulmonare. J Appl Physiol 11:290-302, 1957.

Cotes JE: Funcţia pulmonară: evaluare şi aplicare în medicină, Oxford, Marea Britanie, 1965, Blackwell Scientific Publications, p. 232.

Agusti AG, Roca J, Gea J, et al: Mechanisms of gas-change impairment in idiopathic pulmonary fibrosis. Am Rev Respir Dis 143(2):219- 225, 1991.

Krogh A, Lindhard J: Volumul spaţiului mort în respiraţie şi amestecul de gaze în plămâni la om. J Physiol (Londra) 51:59-90, 1917.

Haldane JS: Respiraţie, New Haven, CT, 1922, Yale University Press.

Fenn WO, Rahn H, Otis AB: Un studiu teoretic al compoziţiei aerului alveolar la altitudine. Am J Physiol 146:637-653, 1946.

Riley RL, Cournand A: Aerul alveolar „ideal” şi analiza relaţiilor ventilaţie/perfuzie în plămân. J Appl Physiol 1:825847, 1949.

Kelman GR: Calcularea anumitor indici ai funcţiei cardio-pulmonare folosind un computer digital. Respir Physiol 1:335-343, 1966.

Olszowka AJ, Farhi LE: Un sistem de subrutine computerizate digitale pentru calculele gazelor din sânge. Respir Physiol 4:270-280, 1968.

West JB: Inegalitatea de ventilaţie/perfuzie şi schimbul general de gaze în modelele computerizate ale plămânilor. Respir Physiol 7:88-110, 1969.

Wagner PD, Saltzman HA, West JB: Măsurarea distribuţiilor continue ale rapoartelor ventilaţie-perfuzie: teorie. J Appl Physiol 36:588-599, 1974.

Rahn H, Fenn WO: O analiză grafică a schimbului de gaz respirator, Washington, DC, 1955, Societatea Americană de Fiziologie.

West JB: Ventilaţie/flux de sânge şi schimb de gaze, ed 5, Oxford şi Philadelphia, 1990, Blackwell Scientific Publications şi Lippincott, pp 1-120.

West JB: Efectul pantei şi al formei curbei de disociere asupra schimbului de gaze pulmonare. Respir Physiol 8:66-85, 1969.

Kety SS: Teoria şi aplicaţiile schimbului de gaz inert la plămâni şi ţesuturi. Pharmacol Rev 3:1-41, 1951.

Farhi LE: Eliminarea gazului inert de către plămâni. Respir Physiol 3:1-11, 1967.

Evans JW, Wagner PD: Limite ale distribuţiilor VA/Q din analiza eliminării experimentale a gazului inert. J Appl Physiol 42:889-898, 1977.

Wagner PD, Laravuso RB, Uhl RR, et al: Distribuţii continue ale rapoartelor ventilaţie-perfuzie la subiecţii normali care respiră aer şi 100% O2. J Clin Invest 54:54-68, 1974.

Young I, Mazzone RW, Wagner PD: Identificarea unităţii pulmonare funcţionale la câine prin embolizare vasculară gradată. J Appl Physiol 49(1):132-141, 1980.

Wagner PD, Dantzker DR, Dueck R şi colab.: Inegalitatea ventilaţiei-perfuzie în boala pulmonară obstructivă cronică. J Clin Invest 59:203-216, 1977.

Wagner PD, Dantzker DR, Iacovoni VE, et al: Ventilation-perfusion inequality in asymptomatic asthma. Am Rev Respir Dis 118:511524, 1978.

Henderson AC, Sa RC, Theilmann RJ, et al: Distribuţia gravitaţională a raportului ventilaţie-perfuzie este mai uniformă în postura înclinată decât în decubit dorsal în plămânul uman normal. J Appl Physiol 2013. [Epub înainte de tipărire]; PubMed PMID: 23620488.

Semenza GL, Wang GL: Un factor nuclear indus de hipoxie prin sinteza proteinelor de novo se leagă de amplificatorul genei eritropoietinei umane la un loc necesar pentru activarea transcripţională. Mol Cell Biol 93:391-398, 1992.

Semenza GL: Factori inducibili de hipoxie în fiziologie şi medicină. Cell 148:399-408, 2012.

Purkayastha BP, Roy JK: Metabolismul celulelor canceroase şi factorii de transcripţie ai domeniului homeodomain/POU de dezvoltare: o legătură de legătură. Cancer Lett pii: S0304-3835(14)00272-9. doi: 10.1016/j. canlet.2014.05.015. [Epub înainte de tipărire].

Atsumi T1, Singh R, Sabharwal L şi colab.: Inflammation amplifier, a

Noua paradigmă în biologia cancerului. Cancer Res 74(1):8-14, 2014.

SISTEMUL RESPIRATOR

MECANICA SI ENERGETICA

WILLIAM HENDERSON, MD • PETER A. PARE, MD • NAJIB T. AYAS, MD, MPH

INTRODUCERE

TERMINOLOGIE

Flux

Volum

Presiune

Legea gazelor combinate

Conformitate, rezistenţă şi constante de timp

MECANICA RESPIRATORIE ÎN CONDIŢII STATICE

Recul elastic al plămânilor

Recul elastic al peretelui toracic

Integrarea plămânilor şi a peretelui toracic

Mecanica

Aplicaţii clinice

SISTEMUL RESPIRATOR ÎN

CONDIȚII DINAMICE

Muncă rezistentă datorită fluxului de gaz prin căile respiratorii

Alte lucrări rezistive

PEEP intrinsecă în timpul ventilației cu presiune pozitivă a BPOC

ENERGETICĂ ȘI MUNCĂ DE RESPIRAȚIE

Măsurarea activității respiratorii efectuate de un ventilator cu presiune pozitivă la un pacient paralizat

Măsurarea muncii de respirație la un pacient cu respirație spontană

Costul oxigenului al respirației

INTRODUCERE

Mișcarea gazelor în și în afara sistemului respirator poate fi descrisă de legile fizice care guvernează presiunea, volumul și fluxul de gaz. Studiul acestor relații se numește „mecanica respiratorie", iar studiul costului energetic al mișcării gazelor se numește „energetică". "

Acest capitol trece în revistă terminologia de bază, mecanica respiratorie în condiții statice și dinamice și energia, inclusiv măsurătorile muncii respiratorii. De asemenea, capitolul evidențiază modul în care principiile fiziologice pot fi aplicate problemelor clinice specifice.

TERMINOLOGIE

FLUX

Debitul este definit ca volumul de gaz care trece printr-un punct fix pe unitatea de timp. Debitul este de obicei măsurat cu un pneumotahigraf (debitmetru), care constă dintr-un tub cu o rezistență fixă cunoscută. Debitul poate fi calculat prin măsurarea căderii de presiune pe rezistor.

Viteza gazului este distanța deplasată de o moleculă de gaz pe unitatea de timp și nu trebuie confundată cu debitul. La un debit constant, viteza gazului va fi mai mare în tuburile mai înguste (Fig. 5-1).

VOLUM

Volumul este definit de spaţiul ocupat de un gaz. Volumul ocupat de un număr fix de molecule de gaz este determinat de temperatură şi presiune.

Volumul de gaz care intră şi iese din plămân poate fi determinat de un spirometru care măsoară deplasarea volumului sau prin integrarea semnalului de flux măsurat de un pneumotahigraf. Subdiviziunile volumelor pulmonare sunt prezentate în Figura 5-2. Unele dintre aceste subdiviziuni pot fi măsurate numai prin spirometrie (capacitate vitală, volum curent), în timp ce altele necesită utilizarea pletismografiei sau a diluţiei cu heliu. Capacitatea pulmonară totală (TLC) este volumul pulmonar la sfârşitul unei inspiraţii maxime. Volumul rezidual este volumul la sfârşitul unui efort expirator maxim. Capacitatea reziduală funcţională (FRC) se referă la volumul din plămân la sfârşitul unei expiraţii normale, când există în mod normal relaxarea atât a muşchilor inspiratori, cât şi a celui expirator.

Volumul total de gaz în plămân este de obicei măsurat la FRC folosind metode pletismografice sau prin metode de diluare a gazului inert şi fiecare dintre aceste tehnici are avantaje şi dezavantaje.1 Pletismografia tradiţională a corpului este disponibilă pe scară largă şi precisă. Pentru tehnica pletismografiei corporale, subiecţii sunt complet închise într-un recipient etanş la gaz. Volumul pulmonar poate fi calculat prin compararea modificărilor presiunii alveolare (măsurate la gură în timp ce pacientul pantaloniză cu o piesa bucală oclusă) cu modificările presiunii din recipient.2 Pletismografia corporală poate supraestima volumele pulmonare deoarece va include măsurarea gazului abdominal dacă acel gaz este comprimat şi decomprimat în timpul manevrei de gâfâit. Pletismografele care utilizează inductanţa electrică3,4 sau date optice5 au fost avansate ca metode neinvazive pentru măsurarea volumelor pulmonare la cei care nu sunt capabili să tolereze pletismografia tradiţională. Cu toate acestea, având în vedere experienţa limitată cu aceste modalităţi în medii clinice, acestea sunt cel mai bine considerate progrese experimentale în acest moment.6,7

Deoarece spirometria nu poate estima FRC, se utilizează una dintre mai multe tehnici de diluare a gazului inert (de obicei cu heliu sau azot) sau evaluări radiologice. Din punct de vedere istoric, metodele cu gaz inert au folosit de obicei heliu. Pentru această metodă, subiecţii de la FRC inhalează o concentraţie şi un volum cunoscut de heliu. Heliul se amestecă cu şi este diluat de gazul aflat deja în plămân. O probă de gaz expirat este analizată pentru concentraţia de heliu, permiţând calcularea FRC astfel:

$C1 \times Vi = C2 \times (Vi + FRC)$

unde C1 este concentraţia iniţială (cunoscută) de heliu din pungă, C2 este concentraţia finală (măsurată) de heliu şi V1 este volumul iniţial de gaz din pungă. Prin urmare

$FRC = V \times (C1 - C2)/C2$

Prin acelaşi principiu, alte gaze nerespiratorii, cum ar fi hexafluorura de sulf (SF_6), pot fi utilizate pentru a calcula FRC. În general, măsurătorile diluţiei gazului inert tind să subestimeze volumul pulmonar total, în special la pacienţii cu obstrucţie substanţială a

căilor respiratorii, care pot avea gaz prins în unităţile pulmonare care nu se amestecă cu gazul inspirat.

O altă metodă utilizează gazele respiratorii prezente în mod natural în plămânii unui subiect (cum ar fi azotul) pentru a fi utilizate pentru determinarea FRC. În cea mai simplă formă, măsurarea FRC folosind metoda de diluare a azotului necesită ca subiectul să fie ventilat cu un amestec de oxigen 100% gazos pentru a permite eliminarea azotului din sistemul respirator. Odată ce tot azotul a fost spălat, amestecul iniţial de gaz (oxigen/aer) este restabilit şi concentraţia de azot este prelevată în mod repetat până când revine la nivelul de bază. Traiectoria concentraţiei de azot în gazul expirat permite estimarea FRC. Din păcate, tehnica de bază este complicată de întârzierile de timp ale analizoarelor de gaz. Ajustarea acestor întârzieri este posibilă, dar este complexă, deoarece întârzierea depinde de vâscozitatea gazului, care se modifică pe măsură ce se modifică concentraţiile de azot şi oxigen.8

Modalităţile de imagistică precum tomografia computerizată (CT) şi imagistica prin rezonanţă magnetică pot oferi o evaluare precisă a FRC.6,9-12 CT poate supraestima volumul de gaz alveolar disponibil pentru schimbul de gaze deoarece măsoară întregul volum de gaz din plămân, indiferent dacă acel gaz este prins şi nu participă la schimbul de gaze.8

PRESIUNE

Presiunea unui gaz este generată din impulsul moleculelor care se ciocnesc de o suprafaţă şi este exprimată ca forţă pe unitatea de suprafaţă. Presiunea, spre deosebire de forţă, este aceeaşi în toate direcţiile. Presiunile sistemului respirator sunt de obicei raportate în raport cu presiunea atmosferică.

Presiunile relevante pentru sistemul respirator sunt prezentate în Figura 5-3. Deşi este posibil să se măsoare direct presiunea pleurală, este obişnuit să se utilizeze presiunea esofagiană ca un surogat mai puţin invaziv. Presiunea esofagiană poate fi măsurată folosind un balon umplut cu aer introdus în treimea mijlocie a esofagului, la aproximativ 35 până la 45 cm de narină.13-15 Baloanele plasate în treimea proximală pot fi afectate de mişcarea gâtului, iar baloanele plasate în treimea distală pot înregistra valori fals ridicate din cauza compresiei inimii. Valorile absolute ale presiunii pot fi dificil de interpretat în decubit dorsal din cauza greutăţii mediastinului.

LEGEA GAZELOR COMBINATE

Pentru un gaz ideal, relaţia dintre volum, presiune, temperatură şi numărul de molecule de gaz este descrisă de legea combinată a gazelor:

$PV = nRT$

unde P este presiunea absolută a gazului, V este volumul, n este numărul de moli de gaz, R este gazul universal

constantă (8,3145 J/[mol K]), iar T este temperatura în grade Kelvin.

Această ecuație rezumă legile anterioare ale gazelor, inclusiv legea lui Boyle (PV = constantă), legea lui Charles (V/T = constantă), legea lui Gay-Lussac (P/T = constantă) și legea lui Avogadro (n/V = constantă). Volumul unui gaz ar trebui astfel să crească pe măsură ce numărul de molecule de gaz crește, temperatura crește sau presiunea aplicată scade. Deși această ecuație se aplică teoretic doar unui gaz ideal sau perfect, este o aproximare adecvată în scopuri clinice.

CONFORMITATE, REZISTENTA SI CONSTANENTE DE TIMP

Sistemul respirator poate fi gândit ca o combinație de baloane și tuburi (Fig. 5-4). Pe măsură ce presiunea peste peretele unui balon crește (numită „presiune transmurală" sau „presiunea din interior minus presiunea din exterior"), volumul din interiorul balonului crește (vezi Fig. 5-4). Raportul dintre modificarea volumului și modificarea presiunii transmurale este complianța balonului. Unitățile de conformitate sunt volumul/presiunea. O conformitate mare indică faptul că volumul se modifică semnificativ pentru fiecare schimbare a presiunii. Inversul conformității este elasticitatea, cu o valoare mai mare indicând un sistem mai rigid.

Rezistența este o măsură a presiunii necesare pentru a genera fluxul printr-un tub. Cu cât tubul este mai îngust, cu atât presiunea necesară este mai mare și rezistența este mai mare. Unitățile de rezistență sunt presiune/debit. Inversul rezistenței este conductanța, cu o valoare mai mare indicând căile respiratorii mai dilatate. Debitul într-un tub poate fi laminar sau turbulent, cu implicații semnificative pentru cantitatea de cădere de presiune sau de energie necesară pentru a conduce mișcarea gazului.

Atunci când o presiune este aplicată unei unități pulmonare (Fig. 5-5), timpul necesar umplerii unității depinde de complianța și rezistența acesteia. Adică, va dura mai mult pentru umplere dacă rezistența este mare, deoarece debitul va fi redus. În mod similar, va dura mai mult pentru a umple unitatea dacă conformitatea este ridicată, deoarece va necesita mai mult volum. Produsul rezistenței și complianței (RC) a unei unități pulmonare este constanta de timp și reprezintă timpul necesar pentru ca unitatea pulmonară să se umple până la 63% din volumul final dacă se aplică o presiune constantă. Zonele plămânului cu constante de timp mici (adică rezistență scăzută și/sau complianță scăzută) se vor umple mai rapid decât zonele cu constante de timp mai mari.

Efectul variațiilor constantelor de timp ale unităților pulmonare este prezentat în Figura 5-5. Acest concept are implicații clinice atunci când există constante de timp eterogene între unitățile pulmonare paralele, ca la pacienții cu obstrucție cronică a fluxului de aer sau cu edem/atelectazie alveolar negru, așa cum se găsește în sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS). Atâta timp cât frecvența respiratorie este lentă, toate unitățile se vor umple până la echilibrul lor static. Cu toate acestea, dacă frecvența respiratorie crește astfel încât timpul de inspirație devine mai mic decât constanta de timp a unor unități, aceste unități vor primi mai puțină ventilație și vor contribui la nepotrivirea ventilație-perfuzie.

MECANICA RESPIRATORIE ÎN CONDIȚII STATICE

Luăm în considerare mai întâi plămânul în condiţii statice, timp în care se fac măsurători în timp ce sistemul respirator este menţinut la un volum fix, fără flux de gaz. Chiar şi în condiţii statice sau fără curgere, gradienţii de presiune sunt încă necesari pentru a dilata sistemul respirator (analog cu balonul descris anterior). Energia folosită pentru a dilata sistemul respirator în timpul inhalării (muncă elastică) este stocată ca energie potenţială. Din cauza acestei energii stocate, expiraţia normală nu necesită muncă şi este un proces pasiv. Acest lucru contrastează cu lucrul rezistiv (discutat mai târziu în acest capitol), care nu poate fi stocat ca energie potenţială şi este disipat ca căldură. Munca elastică efectuată pentru umflarea sistemului respirator are atât componente ale plămânilor, cât şi ale peretelui toracic.

RECUL ELASTIC AL PLAMANILOR

Dacă este îndepărtat din corp, un plămân izolat se va dezumfla din cauza reculului său elastic la un volum minim care conţine doar gaz prins. Deoarece căile respiratorii se închid înainte de golirea alveolară completă, aplicarea unei presiuni negative la deschiderea căilor respiratorii nu va elimina gazul prins. Relaţia dintre volumul pulmonar şi presiunea transpulmonară în timpul inflaţiei este prezentată în Figura 5-6. Complianţa pulmonară este destul de mare la volumele pulmonare asociate cu respiraţia normală, dar apoi scade semnificativ în apropierea TLC. La TLC, creşterile foarte mari ale presiunii transmurale au ca rezultat mici modificări ale volumului.

Presiunea transmurală

Figura 5-6 Curbele volum-presiune ale plămânilor şi ale peretelui toracic. Sunt prezentate relaţia dintre presiunea transmurală (interior - exterior) a plămânilor şi volumul relaxat al peretelui toracic. Echilibrul static al peretelui toracic este deasupra FRC, în timp ce cel pentru plămân este sub FRC (săgeți).

Doi factori majori sunt responsabili pentru recul elastic al plămânului: (1) ţesutul conjunctiv pulmonar şi (2) tensiunea superficială legată de interfaţa aer-lichid a suprafeţei alveolare.

Țesut conjunctiv pulmonar

O rețea de fibre de ţesut conjunctiv oferă cadrul pentru alveole şi integritatea structurală pentru plămân. Fibrele sunt compuse în mare parte din colagen şi elastină. Fibrele de colagen prezintă o rezistenţă ridicată la tracţiune, dar sunt relativ neconforme. Ele pot fi extinse doar cu 2% din lungimea lor.16 Acest lucru contrastează cu elastina, care are o rezistenţă la tracţiune mai mică şi este mai flexibilă; fibrele de elastină pot fi întinse cu până la 130% din lungimea lor. Experimentele care utilizează distrugerea selectivă a fibrelor de

către colagenază sau elastază arată că fibrele de elastină contribuie major la relaţiile volum-presiune la volume scăzute ale plămânilor, în timp ce colagenul este mai important la volume mai mari care se apropie de TLC17,18. Pe măsură ce volumul pulmonar creşte, fibrele de colagen se desfăşoară şi se îndreaptă şi au un efect major de rigidizare asupra plămânilor. Cu alte cuvinte, rolul major al colagenului este de a limita supradistenţia plămânului, iar rolul principal al elastinei este de a facilita inflaţia, oferind în acelaşi timp stabilitate pulmonară pentru a menţine configuraţia structurilor interne.

Distrugerea ţesutului conjunctiv pulmonar, de la emfizemul indus de fumat, de exemplu, poate creşte substanţial complianţa pulmonară.19 Contracţia muşchilor netezi din căile respiratorii şi canalele alveolare poate afecta, de asemenea, recul elastic, deoarece contracţia muşchiului neted reduce volumul prin exercitarea tracţiunii asupra plămânului (similar cu un şnur). ductelor) modifică complianţa pulmonară la mai multe specii diferite de animale, există un efect redus al contracţiei muşchiului neted pulmonar asupra formei curbei volum-presiune la om.21-23

Forţele de suprafaţă alveolară şi surfactant

Când un plămân este complet umplut cu apă, complianţa este mult mai mare decât atunci când este umplut cu aer.24 Acest lucru sugerează că majoritatea reculului elastic pulmonar se datorează tensiunii superficiale la interfaţa aer-lichid care căptuşeşte alveole, mai degrabă decât recul de la fibrele de ţesut conjunctiv de elastină şi colagen (vezi capitolul 8 pentru mai multe detalii).

Deoarece există forţe intermoleculare de atracţie între moleculele de lichide, suprafaţa unui aer-lichid

interfaţa este sub tensiune. Adică, o moleculă din interiorul unui lichid este supusă unei forţe egale în toate direcţiile de către alte molecule lichide. Cu toate acestea, moleculele de la suprafaţă sunt atrase unele spre altele şi de molecule de sub suprafaţă, iar aceste forţe (tensiunea superficială) provoacă o tendinţă ca suprafaţa să se prăbuşească.

Din cauza tensiunii superficiale, trebuie să existe o presiune pozitivă pentru a preveni prăbuşirea unei bule pline de gaz într-un lichid. Presiunea gazului (P) în interiorul unei bule este legată de tensiunea superficială (T) şi de raza de curbură a bulei (r) prin legea lui Laplace (P = 2T/r) (Fig. 5-7). Suprafaţa alveolei cu o interfaţă aer-lichid poate fi asemănată cu o bule cu o rază de aproximativ 0,1 mm la FRC. Dacă tensiunea de suprafaţă ar fi similară cu cea a apei (72 mN/m), plămânii ar fi foarte neconformi şi ventilaţia cu presiuni transpulmonare în intervalul fiziologic (3 până la 5 cm H2O) ar fi imposibilă. În plus, tensiunea de suprafaţă ridicată ar duce la instabilitate alveolară şi ar provoca colapsul alveolar. Adică, alveolele mai mici cu raze de curbură mai mici, prin natura legii lui Laplace, ar avea presiuni alveolare mai mari decât alveolele mai mari cu raze de curbură mai mari.

Deoarece gazul se deplasează dintr-o zonă de presiune mai mare la una de presiune mai mică, alveolele mai mici ar tinde să se golească în alveole mai mari, rezultând în cele din urmă o alveola mare umplută cu aer, cu toate celelalte unităţi alveolare prăbuşite.

O serie de factori contribuie la stabilitatea alveolară în plămânii normali. În primul rând, schelele de ţesut conjunctiv limitează supradistenţia alveolelor. În al doilea rând, alveolele sunt interconectate (interdependenţă alveolară) prin pereţi şi structuri comune. Prin urmare, dacă o alveola începe să se prăbuşească, aceasta s-ar întinde pereţii alveolari adiacenţi, creând un efect de legare asupra unităţii care se prăbuşeşte. În al treilea rând, surfactantul are un efect de stabilizare important.

Histerezis şi adaptare la stres

Când plămânii normali sunt umflaţi şi dezumflaţi încet, curbele volum-presiune nu sunt identice. În timpul umflarii plămânului, presiunea necesară la orice volum pulmonar dat este mai mare decât cea din timpul dezumflarii (Fig. 5-8). Diferenţa dintre curbele de inflaţie şi de deflaţie se datorează histerezisului şi adaptării la stres.

Histerezisul se referă la modificări ale proprietăţilor mecanice datorate istoricului de volum al plămânului şi este cauzată de mai mulţi factori. În primul rând, efectul surfactantului asupra tensiunii superficiale depinde de istoricul volumului, agentul tensioactiv fiind mai puţin eficient în reducerea tensiunii superficiale în timpul inspiraţiei decât în timpul expiraţiei. În timpul inspiraţiei, fosfolipidele surfactantului se deplasează la suprafaţa stratului lichid, iar în timpul expiraţiei pelicula de suprafaţă este comprimată, fosfolipidele sunt concentrate şi tensiunea superficială scade. În al doilea rând, sunt necesare presiuni mult mai mari pentru a deschide căile respiratorii sau alveole prăbuşite decât sunt necesare pentru a le menţine deschise. În stările de boală caracterizate prin colapsul alveolelor (de exemplu, SDRA), se poate observa o histerezis semnificativă a curbei volumului presiunii25 (vezi Fig. 5-8). Acest lucru are semnificaţie clinică la pacienţii cu SDRA deoarece sunt necesare presiuni de umflare mai mari pentru a ventila plămânii.

În schimb, adaptarea la stres se referă la dependenţa de timp a măsurătorilor mecanice. Când ţesutul pulmonar este întins la o anumită lungime, tensiunea necesară pentru a menţine lungimea scade treptat datorită proprietăţilor dependente de timp ale surfactantului şi deformării ţesuturilor vâscoelastice ale plămânului. Prin urmare, după o umflare susţinută a plămânilor, presiunea necesară pentru a menţine plămânul la acel volum va scădea.

Presiune transpulmonară

Figura 5-8 Histerezis într-un plămân normal (A) şi într-un plămân afectat acut (B). În sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS), plămânul este mai rigid decât plămânul normal şi este necesară o presiune de umflare mai mare la orice volum pulmonar dat. În plus, gradul de histerezis este mult mai mare în plămânii ARDS, cu o

separare mai mare a curbelor volum-presiune la inspirație (săgeată în sus) și expirație (săgeată în jos). FRC, capacitate reziduală funcțională.

Manevre de recrutare în sindromul de detresă respiratorie acută

SDRA este o boală despre care se știe că are disfuncția surfactantului. Disfuncția surfactantului crește tensiunea superficială la interfața aer-lichid a alveolelor, ducând la colaps, șunt intrapulmonar și hipoxemie.26 Din cauza colapsului alveolar, histereza poate fi evidentă în special la pacienții cu SDRA (vezi Fig. 5-8). Colapsul pulmonar necesită presiuni mari de inflație pentru a ventila plămânii, crescând astfel munca de respirație și ducând potențial la barotraumă; volumele de maree scăzute sunt utilizate în SDRA pentru a atenua leziunile pulmonare ulterioare.27

Datorită histerezii, presiunea necesară pentru a deschide o alveolă („presiune de deschidere") este semnificativ mai mare decât presiunea la care o alveola deja deschisă se va prăbuși („presiunea de închidere"). Din această cauză, „manevrele de recrutare" au fost utilizate la pacienții ventilați cu SDRA care rămân hipoxemici în ciuda nivelurilor moderate de presiune finală expiratorie pozitivă (PEEP) aplicată extern.28-32 O manevră de recrutare constă într-o umflare susținută la o presiune ridicată constantă, care deschide alveolele colapse. Deoarece presiunile de închidere sunt mult mai mici decât presiunile de deschidere, alveolele rămân deschise (cel puțin temporar) după ce umflarea susținută este încheiată, atâta timp cât plămânul nu are voie să revină la un volum foarte scăzut (Fig. 5-9).

RECUL ELASTIC AL PERETEI PENTRU TORAC

Peretele toracic este format din cutia toracică lateral, sternul anterior, coloana vertebrală posterior și diafragma caudal. Mișcarea peretelui toracic de către mușchii de ventilație generează gradienți de presiune între alveole și aerul înconjurător, permițând circulația gazului în și în afara plămânilor.

Mușchii respiratori (vezi capitolul 97)

Diafragma este formată din doi mușchi separați uniți printr-un tendon central. Diafragma crural ia naștere din primele trei vertebre lombare și ligamentele arcuate mediale și laterale. Diafragma costală apare din suprafețele interioare și marginile superioare ale celor șase coaste inferioare și sternului. Atât fibrele costale, cât și cele crurale se introduc pe tendonul central. Nervul frenic inervează diafragma, cu fibre costale inervate din segmentele 3 și 4 cervicale spinale și fibre crurale din segmentele 4 și 5. În

subiecții normali partea inferioară a cutiei toracice cuprinde partea superioară a abdomenului la FRC. În această zonă diafragma este împinsă împotriva cutiei toracice inferioare (zona de apoziție) cu fibre dispuse în direcție cranio-caudal (Fig. 5-10). Contracția diafragmei duce la o mișcare în sus și în jos asemănătoare unui piston a

diafragmei. În plus, contracţia diafragmei duce la o creştere a presiunii abdominale, care împinge cutia toracică în sus şi în exterior.33,34.

La pacienţii cu hiperinflaţie substanţială (de exemplu, emfizem), poziţia diafragmei este mai scăzută, cu pierderea zonei de apoziţie.35 Când zona de apoziţie este pierdută, contracţia diafragmei este mai puţin avantajoasă din punct de vedere mecanic şi poate duce la o mişcare paradoxală spre interior a cutiei toracice inferioare în timpul inhalării (mişcarea semnului Hoover dihrag-like). În plus, lungimea diafragmei este scurtată, ceea ce creează un alt dezavantaj mecanic deoarece capacitatea muşchiului de a genera forţă este atenuată la lungimi mai scurte (Fig. 5-11). Cu toate acestea, la animale şi la oameni, scurtarea compensatorie a diafragmei prin pierderea sarcomerelor s-a dovedit că atenuează aceste efecte şi ajută la îmbunătăţirea caracteristicilor de lungime-tensiune ale diafragmei. 37,38 Simptomele îmbunătăţite experimentate de pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) după intervenţia chirurgicală de reducere a volumului pulmonar sau după îndepărtarea revărsaturilor pleurale pot fi legate de creşterea lungimii zonei de apoziţie şi de îmbunătăţirea funcţiei mecanice a diafragmei.39

În timpul inhalării, cutia toracică se mişcă lateral şi anterior. Mişcarea anterioară a sternului este asemănătoare cu o mişcare „mâner cu pompă", iar mişcarea laterală şi ridicarea coastelor este asemănătoare cu o mişcare „mâner cu găleată" (Fig. 5-12). Muşchii cutiei toracice includ muşchii intercostali interni, muşchii intercostali externi şi muşchii parasternali. Muşchii intercostali interni sunt utilizaţi în principal pentru expirare, în timp ce muşchii externi sunt utilizaţi pentru inhalare.40 Muşchii parasternali sunt localizaţi lângă stern; deşi fac parte din stratul muscular intercostal intern, funcţia lor principală este de a ridica sternul în timpul inhalării.41

Alţi muşchi utilizaţi în inhalare includ muşchii scaleni, care ajută la ridicarea cutiei toracice şi la prevenirea mişcării paradoxale spre interior a cutiei toracice superioare cu deplasarea diafragmei.42 În condiţii de stres ventilator, alţi muşchi care nu sunt utilizaţi în mod normal pentru respiraţie pot fi recrutaţi. Acestea includ sternocleidomastoidianul, pectoralul, trapezul şi muşchii coloanei vertebrale. Contracţia muşchilor din peretele abdominal poate fi folosită pentru a ajuta expirarea.

Oboseala muşchilor respiratori

Oboseala se dezvoltă atunci când rata de muncă cerută de muşchi depăşeşte rata de aprovizionare cu energie. De obicei există o rezervă substanţială a muşchilor respiratori care previne oboseala. Totuşi, în condiţii de sarcină elastică sau rezistivă excesivă (indusă experimental sau din cauza stărilor de boală) şi/sau aport inadecvat de energie (de exemplu, în timpul hipoxemiei sau şocului cardiogen), oboseala se dezvoltă şi afectează performanţa muşchilor respiratori.43-45 Recuperarea după oboseală necesită de obicei mai mult de 24 de ore de odihnă.46 O măsură a sarcinii de lucru a diafragmului este indicele presiune-timp. Acesta este produsul procentului de presiune maximă (adică presiunea transdiafragmatică/presiunea maximă transdiafragmatică) exercitată de muşchi înmulţit cu procentul de timp petrecut în timpul inspiraţiei (timp inspirator/timp total). La subiecţii

normali o valoare mai mare de 15% până la 18%, dacă este susţinută, va duce la oboseală şi pierderea capacităţii de generare a forţei a diafragmei.47

Oboseala respiratorie centrală apare atunci când există o reducere a puterii motorii centrale către muşchi. Oboseala centrală poate fi identificată atunci când stimularea electrică directă a muşchilor respiratori produce o generare de forţă musculară mai mare decât o generează pacientul cu un efort voluntar maxim.48 Această scădere a puterii motorului central poate reprezenta o încercare de a preveni deteriorarea muşchilor în condiţii de alimentare inadecvată cu energie. Oboseala periferică reprezintă eşecul la sau peste nivelul joncţiunii neuromusculare. În cazul oboselii periferice, generarea de forţă este redusă în ciuda unei stimulări electrice constante. Oboseala periferică poate apărea din cauza eşecului transmiterii la joncţiunea neuromusculară, a nivelului redus de adenozin trifosfat, a disponibilităţii reduse de calciu din reticulul sarcoplasmatic sau a sensibilităţii reduse la calciu a miofilamentelor (cauzată de acidoză sau creşterea fosfatului anorganic).49

Atrofia muşchilor respiratori în timpul ventilaţiei mecanice cu presiune pozitivă

Deşi încărcarea excesivă a muşchilor respiratori poate duce la oboseală şi o reducere a generării de forţă, descărcarea excesivă a muşchilor poate duce la atrofie musculară. Ventilaţia mecanică la şobolani şi babuini paralizaţi duce la atrofie diafragmatică.50,51 În plus, studiile la om la donatori de organe au arătat o atrofie diafragmatică semnificativă după 18 până la 69 de ore de inactivitate diafragmatică.52 Cu toate acestea, semnificaţia clinică a atrofiei neutilizate la pacienţii ventilaţi este încă neîntreruptă. Pacienţii care nu sunt paralizaţi pot avea încă o activare substanţială a muşchilor respiratori în timp ce beneficiază de ventilaţie mecanică53,54 şi acest grad de stimulare poate fi adecvat pentru a preveni atrofia.55-57 În plus, există şi alte cauze potenţiale de slăbiciune sau leziuni musculare în unitatea de terapie intensivă, inclusiv tulburări electrolitice, malnutriţie, corticosteroizi, aminoglicozide), citokine legate de sepsis şi tulburări inflamatorii (de exemplu, polimiozită), astfel încât atribuirea slăbiciunii musculare la atrofia dezafectată a fibrelor musculare în cadrul clinic este dificilă.

Conformitatea peretelui toracic (vezi capitolul 98)

Conformitatea peretelui toracic poate fi determinată prin măsurarea modificărilor presiunii transmurale în torace (presiunea pleurală minus presiunea suprafeţei corpului) în raport cu modificarea volumului. Curba volum-presiune a peretelui toracic relaxat este prezentată în Figura 5-6. Spre deosebire de plămân, volumul de repaus al peretelui toracic relaxat este cu aproximativ 1 L peste FRC. Diferenţa dintre volumul de repaus al plămânului şi peretele toracic poate fi apreciată la pacienţii cu pneumotorax, la care peretele toracic se retrage spre exterior, iar plămânul se retrage spre interior. Când peretele toracic este întins deasupra acestui volum de repaus, peretele toracic relaxat se retrage spre interior, iar când peretele toracic este mutat sub acest volum de repaus, se retrage în exterior. Conformitatea peretelui toracic normal este de aproximativ 200 mL/cm H_2O, dar devine progresiv mai rigidă la volume pulmonare mai mici, iar această rigiditate este cea care determină predominant volumul rezidual la subiecţii tineri normali.58

Factori precum osificarea cartilajului costal, artrita articulaţiilor costovertebrale, escarele cutanate de la arsuri, obezitatea şi distensia abdominală pot reduce complianţa peretelui toracic. Conformitatea peretelui toracic creşte în poziţia şezând în comparaţie cu poziţia dorsală, dar efectul general este de obicei modest.59

INTEGRAREA PLAMÂNULUI ŞI A TORACULUI

MECANICA PERETILOR

Peretele toracic şi plămânul sunt juxtapuse şi, în absenţa bolii pleurale (cum ar fi pneumotoraxul sau fibroza pleurală), modificările volumului peretelui toracic sunt în esenţă identice cu modificările volumului pulmonar (Fig. 5-13). O integrare a mecanicii plămânilor şi a peretelui toracic poate fi reprezentată grafic prin reprezentarea grafică a presiunii pleurale în raport cu volumele relaxate ale plămânului şi ale peretelui toracic (diagrama Campbell) (Fig. 5-14). Aceste diagrame ajută la explicarea factorilor determinanţi ai volumelor pulmonare statice măsurate în mod obişnuit. La FRC (volum de relaxare), presiunea de recul spre exterior a peretelui toracic este echilibrată de recul interior al plămânului. Presiunea pleurală la FRC este negativă (aproximativ -3 până la -4 cm H2O) la subiecţii normali. Modificările în complianţa plămânului sau a peretelui toracic pot modifica volumul de relaxare (vezi Fig. 5-14).

Creşterea complianţei pulmonare (de exemplu, din cauza emfizemului) va tinde să deplaseze curba volum-presiune a plămânului în sus şi spre stânga. Dacă complianţa peretelui toracic rămâne constantă, FRC va creşte. În schimb, dacă complianţa pulmonară este redusă (de exemplu, din cauza fibrozei pulmonare sau ARDS),

Figura 5-14 Integrarea mecanicii plămânilor şi a peretelui toracic. Modificări ale volumelor plămânilor şi ale peretelui toracic relaxat în funcţie de presiunea pleurală (diagrama Campbell). Acesta este practic acelaşi grafic ca în Fig. 5-6, cu excepţia faptului că axa x este pur şi simplu presiunea pleurală, mai degrabă decât presiunea transmurală pentru plămâni şi peretele toracic. Punctul în care cele două curbe se întâlnesc este capacitatea reziduală funcţională (FRC) (recul pulmonar echilibrat de recul peretelui toracic). Dacă complianţa pulmonară este crescută (de exemplu, în boala pulmonară obstructivă cronică [BPOC]), punctul în care cele două curbe se întâlnesc (FRC) este mai mare (punctul A). În schimb, dacă complianţa pulmonară este redusă (de exemplu, în fibroza pulmonară), punctul în care cele două curbe se întâlnesc este mai mic (punctul B).

0 Presiune pleurală negativă —>-Q

Figura 5-15 Efort inspirator maxim (diagrama Campbell). Cu efort inspirator maxim, curba volum-presiune a peretelui toracic se deplasează spre dreapta. Punctul în care există intersecţia acestei curbe şi curba volum-presiune pulmonară este capacitatea pulmonară totală (TLC). FRC, capacitate reziduală funcţională.

curba volum-presiune a plămânului se va deplasa în jos şi la dreapta, ducând la o reducere a FRC. În mod similar, modificările conformităţii peretelui toracic pot duce la creşteri sau scăderi ale FRC.

Se crede că FRC reprezintă echilibrul de forţe într-o stare relaxată în care nu există activare musculară. Cu toate acestea, FRC poate să nu fie determinat complet pasiv. Există o reducere a FRC cu paralizie în comparaţie cu starea de relaxare, ceea ce sugerează că tonusul muscular inspirator al muşchilor cutiei toracice şi al diafragmei poate contribui la complianţa „pasivă" a peretelui toracic şi, prin urmare, la FRC.60

Odată cu activarea muşchilor inspiratori şi expiratori, configuraţia peretelui toracic se modifică. Acest lucru este demonstrat în Figura 5-15. Activarea muşchilor inspiratori schimbă efectiv curba presiune-volum a peretelui toracic, astfel încât la orice presiune pleurală dată, volumul peretelui toracic este crescut în raport cu starea relaxată. Diferenţa orizontală dintre curba relaxată şi curba cu activare a muşchilor inspiratori reprezintă presiunea netă generată de muşchii inspiratori.

TLC este determinată de echilibrul dintre puterea muşchilor inspiratori contrabalansat de recul pulmonar către interior plus recul interior al peretelui toracic. Cu toate acestea, la subiecţii normali, TLC este determinată predominant de rigiditatea plămânului crescută la un volum mare de plămâni, mai degrabă decât de recul peretelui toracic sau de puterea muşchilor respiratori. la astfel de indivizi, reducerea TLC se datorează în mare parte slăbiciunii muşchilor respiratori şi poate fi îmbunătăţită într-o oarecare măsură prin antrenamentul muşchilor inspiratori.63

Activarea muşchilor expiratori deplasează curba presiune-volum a peretelui toracic în cealaltă direcţie, iar gradul de deplasare este o măsură a presiunii nete exercitate de muşchii expiratori. La subiecţii tineri, volumul rezidual este determinat de echilibrul forţei muşchilor expiratori contrabalansat de recul exterior al peretelui toracic şi recul pulmonar către interior (componentă mică).61

La subiecţii mai în vârstă sau la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă, volumul rezidual nu este determinat de acest echilibru de forţe, ci este mai degrabă determinat de închiderea căilor respiratorii. La astfel de indivizi, căile respiratorii se închid şi gazele sunt prinse în timpul expiraţiei înainte de a se atinge un echilibru static.61

Calculul conformității totale a sistemului respirator din conformitatea plămânilor și a peretelui toracic

Peretele toracic şi plămânul acţionează ca condensatori în serie, în mod analog cu condensatorii electrici. Relația dintre complianţa totală a sistemului respirator şi complianţa plămânilor şi a peretelui toracic este indicată prin următoarea formulă:

1/Complianta totală = 1/Complianta pulmonară

+ 1/Conformitatea peretelui toracic

Alternativ, deoarece elasticitatea = 1/conformitate,

Elastanta totala = Elastanta pulmonara

+ Elastanta peretelui toracic

De exemplu, la un subiect paralizat în decubit dorsal, complianţa pulmonară este de aproximativ 150 mL/cm H2O presiune, iar complianţa peretelui toracic este de aproximativ 200 mL/cm H2O presiune64; complianţa calculată a sistemului respirator ar fi astfel aproximativ:

1/(1/200 +1/150) = 85,7 ml/cm H2O

APLICAȚII CLINICE

Impactul presiunii pozitive la sfârşitul expiraţiei asupra presiunii pleurale

La pacienții care primesc ventilație mecanică cu presiune pozitivă pentru boli care scad complianța pulmonară, presiunea este de obicei aplicată la sfârşitul expiraţiei pentru a preveni colapsul alveolar.65 O parte, dar nu toate, această PEEP este transmisă din spațiul alveolar în spațiul pleural (vezi Fig. 5-13). Acest lucru este important deoarece presiunea pericardică va creşte într-o măsură similară cu cea pleurală. O creştere a presiunii pericardice reduce întoarcerea venoasă şi poate duce la reducerea debitului cardiac şi hipotensiune arterială.66 În plus, PEEP va creşte presiunea venoasă centrală şi presiunea de ocluzie a arterei pulmonare la o magnitudine similară cu creşterea presiunii pleurale. Dacă acest lucru nu este luat în considerare, pot fi făcute erori atunci când se utilizează aceste presiuni pentru a evalua starea volumului intravascular al pacienților.

În timpul ventilației mecanice, modificările atât ale presiunii pleurale, cât şi ale presiunii transpulmonare depind de relațiile dintre elasticitatea peretelui toracic (Ew), plămânul (El) şi sistemul respirator total (Ers, care este suma Ew şi El), o relație (vezi Fig. 5-13) care poate fi descrisă prin ecuația:

Ppl = Paw x Ew/Ers

unde Ppl este presiunea pleurală şi Paw este presiunea rezistentă la flux în căile respiratorii.

La indivizii sănătoşi, Ew şi El sunt aproximativ egale, iar Ew/Ers are o valoare de aproximativ 0,567 şi rămâne constantă în intervalul de ventilaţie normală. În această situaţie, este rezonabil să deducem valoarea Ppl din Paw. Cu toate acestea, în boală, atât Ew cât şi El demonstrează o variabilitate mare, astfel încât raportul Ew la Ers este impredictibil.68 În această situaţie, nu se poate presupune că Ppl este direct legat de Paw.69 Dacă complianţa pulmonară este scăzută şi complianţa peretelui toracic este mare, foarte puţin din presiunea alveolară va fi transmisă în spaţiul pleural şi invers. La indivizii sănătoşi, peretele toracic şi complianţele pulmonare sunt egale şi, prin urmare, creşterea presiunii pleurale este aproximativ egală cu jumătate din PEEP aplicată (de exemplu, presiunea de 5 cm H2O dacă PEEP este de 10 cm H2O).

Cu toate acestea, dacă complianţa pulmonară este mult mai mică decât complianţa peretelui toracic (de exemplu, la un pacient subţire cu SDRA sever), presiunea pleurală se va modifica minim cu PEEP. În schimb, dacă complianţa pulmonară este mult mai mare decât complianţa peretelui toracic (de exemplu, la un pacient cu emfizem şi cifoscolioză), o proporţie mult mai mare de PEEP va fi transmisă în spaţiul pleural.

Presiunile din platou la pacienţii care primesc ventilaţie mecanică cu presiune pozitivă

La pacienţii care primesc ventilaţie mecanică cu presiune pozitivă, presiunea de platou este presiunea de dilatare a sistemului respirator la finalul inspiraţiei, când nu există flux. Atunci când este posibil, presiunile în platou ar trebui limitate la maximum 30 până la 35 cm H2O, deoarece presiuni mai mari pot afecta plămânul prin supradistensie. Această recomandare se bazează parţial pe studii pe animale care arată că presiunile sub acest interval par să protejeze plămânii de leziuni.70 Există, de asemenea, o bază fiziologică pentru această practică, deoarece la TLC la un subiect normal, presiunea de dilatare în plămân (presiune alveolară minus presiunea pleurală) este de aproximativ 35 cm H2O. supradistinde plămânul. Utilizarea unor volume curente scăzute în timpul ventilaţiei mecanice pentru leziuni pulmonare a condus la rezultate clinice îmbunătăţite, probabil din cauza distensiei alveolare scăzute şi a volutraumei.72 Într-un studiu de referinţă, volumele curente au fost limitate la 4 până la 6 ml/kg de greutate corporală ideală în încercarea de a limita supradistenţia pulmonară. recrutare-recrutare chiar şi cu volume curente scăzute la unii pacienţi,73-75, în timp ce volumele curente ultrascăzute (4 ml/kg greutate corporală ideală sau mai puţin) pot scădea şi mai mult acest fenomen.76

Deşi limitarea presiunilor de platou şi a volumelor curente în timpul ventilaţiei mecanice a demonstrat un anumit beneficiu în scăderea leziunii pulmonare asociate ventilatorului, nu există o limită clară sub care scăderile ulterioare să nu îmbunătăţească rezultatele.77 Acest lucru se poate datora faptului că nici presiunea în platou, nici măsurătorile volumului curent nu ţin cont de efectul presiunii pleurale asupra mecanicii pulmonare. În timpul ventilaţiei mecanice, presiunea de platou este adesea folosită ca surogat pentru presiunea transpulmonară (presiunea folosită pentru a dilata plămânul), când este de fapt o măsură a presiunii sistemului transrespirator. Atunci când complianţa pulmonară este mult mai mică decât complianţa peretelui toracic, aceasta este o presupunere rezonabilă, deoarece în timpul ventilaţiei mecanice, presiunea pleurală nu va fi substanţial mai mare decât

presiunea de la suprafaţa corpului. Cu toate acestea, în condiţiile în care peretele toracic este rigid (de exemplu, obezitatea, după o intervenţie chirurgicală abdominală), presiunea platoului poate supraestima în mod substanţial presiunea de dilatare a plămânului, deoarece presiunea pleurală poate fi mult mai mare decât presiunea suprafeţei corporale.

Stresul şi încordarea

O discuţie despre mecanica stresului şi a tensiunii este disponibilă online.

SISTEMUL RESPIRATOR ÎN CONDIŢII DINAMICE

Lucrarea de dilatare a peretelui toracic şi a plămânilor în timpul inhalării este stocată ca energie potenţială (muncă elastică). De asemenea, trebuie să se lucreze pentru a depăşi inerţia gazului (care este neglijabilă atunci când se respiră aer la frecvenţa respiratorie normală şi la presiuni atmosferice) şi rezistenţa neelastică (muncă rezistivă), care nu poate fi stocată, ci este disipată sub formă de căldură. Munca rezistivă are două componente care trebuie luate în considerare.

MUNCĂ REZISTIVĂ DATORITĂ DEBUTULUI DE GAZ

PRIN CĂI AERIENE

Când gazul curge printr-o cale respiratorie, forţele de frecare şi vâscoase provoacă pierderi de energie şi o scădere a presiunii de-a lungul căilor respiratorii. Amploarea acestei căderi de presiune depinde de rezistenţa la curgerea gazului, de proprietăţile fizice ale gazului (de exemplu, densitatea şi vâscozitatea) şi de natura curgerii (laminar versus turbulent).

Flux laminar versus turbulent

Căderea de frecare este cea mai mică în cazul fluxului laminar pur, în care moleculele de gaz călătoresc în linie dreaptă. Profilul de viteză al gazului este parabolic, cu moleculele mai aproape de perete

Pentru un inginer, stresul este diferenţa netă dintre forţele care acţionează asupra unui corp (în acest caz, parenchimul pulmonar). Din punctul de vedere al mecanicii pulmonare, stresul reflectă diferenţa dintre forţele de distensie (de exemplu, presiunea alveolară) şi forţele de colaps (presiunea pleurală în acest caz), iar stresul este reprezentat, prin urmare, de presiunea transpulmonară.80

Deformarea unei structuri prin stres se numeşte „deformare”, care este definită ca schimbarea dimensiunii sau formei în comparaţie cu forma sau volumul iniţial al structurii. Adică:

Tulpina = AV/FRC

De exemplu, dacă un plămân este umflat cu un volum curent de 500 ml de la un FRC iniţial de 1500 ml, tulpina asociată cu aceasta este 0,33 (500 ml/1500 ml). Recomandarea unui volum curent specific pentru ventilaţia de protecţie pulmonară se bazează pe presupunerea

că există o cantitate uniformă de plămân capabil să primească volumul inspirat. Acest volum este cantitatea de plămân aerat la expirarea finală - FRC. La baza acesteia se află ipoteza că FRC poate fi prezis prin greutatea corporală ideală – o presupunere care nu este corectă în plămânii răniţi.81 Prin urmare, este de înţeles că, având în vedere aceleaşi greutăţi corporale ideale şi prescripţii de volum curent, doi pacienţi cu SDRA ar putea avea o tulpină pulmonară semnificativ diferită dacă au FRC diferite. Prin urmare, poate fi prudent să încercaţi să minimizaţi solicitarea în timpul ventilaţiei mecanice prin măsurarea FRC şi titrând volumul curent la această evaluare, mai degrabă decât greutatea corporală ideală. Într-adevăr, există unele dovezi că menţinerea efortului mai mic de 1,5 până la 2 reduce markerii leziunii parenchimatoase pulmonare.82 Din punct de vedere practic, totuşi, măsurarea FRC în serie este consumatoare de timp şi laborioasă. Deşi există sisteme de măsurare FRC disponibile în comerţ, fie ca sisteme de sine stătătoare, fie integrate în ventilatoare mecanice, costul acestor sisteme nu este nesemnificativ. Din fericire, este posibil să se estimeze deformarea din măsurătorile stresului, deoarece cele două valori sunt legate printr-o constantă (elastanţa specifică a plămânului [ELspec]), astfel încât:

Tulpina = Stres/ELspec

Din fericire, valoarea ELspec este destul de constantă pe tot parcursul sănătăţii şi bolii, cu o valoare de aproximativ 13 cm H20.83,84 Astfel, prin măsurarea stresului, se poate deduce deformarea (adică aproximativ o treisprezecea parte din stres). Din păcate, niciuna dintre aceste măsuri nu ţine cont de eterogenitatea locală a caracteristicilor mecanice găsite în plămânul lezat. Prin urmare, este posibil ca unităţile pulmonare susceptibile să fie supuse unor forţe critice dăunătoare chiar şi atunci când măsurile globale ale stresului şi efortului par acceptabile.85

călătorind mai lent decât moleculele din centrul căilor respiratorii (Fig. 5-16). Când debitul de gaz este laminar, debitul este proporţional cu gradientul de presiune (AP) de-a lungul căilor respiratorii şi invers proporţional cu rezistenţa (R).

Debit = AP/R

Pentru o cale respiratorie dreaptă în condiţii de flux laminar, rezistenţa unui tub este legată de vâscozitatea, lungimea şi raza tubului prin ecuaţia Poiseuille:

Rezistenta = 8 X lungime X vascozitate/(n X raza4)

Din cauza acestei relaţii, curgerea printr-un tub este afectată în mod dramatic chiar şi de mici modificări ale diametrului tubului, deoarece rezistenţa creşte odată cu a patra putere a razei (adică, reducerea razei la jumătate determină o creştere de 16 ori a rezistenţei).

În fluxul turbulent, modelul ordonat al mişcării moleculei de gaz este înlocuit cu un model întâmplător (vezi Fig. 5-16). Când debitul de gaz este turbulent, debitul este proporţional cu

rădăcina pătrată a gradientului de presiune (spre deosebire de o relaţie liniară cu gradientul de presiune însuşi în cazul curgerii laminare).66

Debit = constant X (AP)1/2

Altfel spus, căderea de presiune pentru fluxul turbulent este mult mai mare decât pentru fluxul laminar, scăderea de-a lungul căilor respiratorii proporţională cu pătratul debitului, după cum urmează:

AP = debit constant X2

Deoarece rezistenţa este definită ca gradientul de presiune împărţit la debitul, „rezistenţa" pentru curgerea turbulentă nu este constantă, ci creşte proporţional cu debitul.

Spre deosebire de curgerea laminară, fluxul turbulent este invers proporţional cu densitatea gazului, dar nu este afectat de vâscozitate. Presiunea de antrenare necesară este proporţională cu puterea a cincea a razei căilor aeriene.

Numărul Reynolds

Numărul Reynolds (Re) este un coeficient adimensional care prezice dacă fluxul printr-o cale respiratorie neramificată va fi predominant laminar, turbulent sau mixt. Ecuaţia este următoarea:

Re = pdV/p

unde p este densitatea gazului, d este diametrul căilor respiratorii, V este viteza medie a gazului şi p este vâscozitatea. În general, o valoare a lui Re mai mică de 2000 este asociată cu curgerea laminară, în timp ce o valoare mai mare de 4000 este asociată cu un flux predominant turbulent.64 Valorile intermediare sunt asociate cu modele de curgere mixte.

Diametrul secţiunii transversale a căilor respiratorii centrale (de exemplu, traheea) este mult mai mare decât a căilor respiratorii periferice mai mici (de exemplu, bronhiole). Cu toate acestea, întreaga zonă a secţiunii transversale a căilor respiratorii periferice este mult mai mare decât cea a căilor respiratorii centrale. Prin urmare, pe măsură ce gazul se deplasează de la căile respiratorii periferice la cele centrale în timpul expiraţiei, viteza gazului creşte pe măsură ce diametrul căilor respiratorii creşte. Acest lucru are ca rezultat un flux predominant turbulent în căile respiratorii centrale mai mari (cu excepţia debitelor foarte mici) şi un flux predominant laminar în periferie.

Efectele clinice ale Heliox

Heliox este un amestec de oxigen şi heliu. Heliox are o densitate mai mică decât aerul şi o vâscozitate mai mare decât aerul. De exemplu, un amestec de 20% oxigen şi 80% heliu are o densitate de 0,33 în raport cu aerul şi o vâscozitate de 1,08 în raport cu aerul.64 Deoarece densitatea gazului influenţează rezistenţa în timpul curgerii turbulente, acest amestec de gaz poate fi deosebit de benefic la pacienţii care au îngustarea căilor respiratorii superioare

(de exemplu, obstrucţie parţială a aerului sau obstrucţie a oxigenului). reduce densitatea gazului, scăzând numărul Reynolds şi ajută la transformarea fluxului turbulent în flux laminar. Aceasta reduce presiunea necesară pentru deplasarea gazului prin căile respiratorii şi diminuează munca de respiraţie, descarcând muşchii respiratori.

Heliox poate fi util la pacienţii cu astm sau BPOC, deşi acest lucru este controversat.87-89 Motivul unui efect benefic este neclar, deoarece fluxul în bronhiolele mai mici, care contribuie în cea mai mare parte a rezistenţei crescute a căilor respiratorii în astm şi BPOC, ar trebui să fie mai degrabă laminar decât turbulent. Eficacitatea helioxului în astm ar putea fi legată de îngustarea căilor respiratorii centrale mari din secreţii şi de conversia fluxului de la turbulent la laminar în căile respiratorii mai mari. Heliox ar putea fi, de asemenea, benefic în disfuncţia corzilor vocale dintr-un motiv similar.

Limitarea fluxului

La un subiect normal, creşterea efortului expirator va creşte fluxul de aer până la atingerea unui prag. Odată ce acest prag de efort este depăşit, debitul expirator nu va creşte în ciuda unei creşteri suplimentare a efortului, ceea ce duce la limitarea debitului spre deosebire de limitarea presiunii90 (Fig. 5-17). În schimb, pacienţii cu efort foarte slab sau slăbiciune marcată a muşchilor expiratori pot fi incapabili să genereze presiuni expiratorii mari, ceea ce duce la limitarea presiunii înainte de a se atinge limitarea debitului. Limitarea debitului este un concept important; dacă fluxul nu ar fi relativ independent de efort, măsuri precum volumul expirator forţat într-o secundă ar avea o utilitate redusă în monitorizarea pacienţilor, deoarece efortul variabil ar duce la rezultate slab reproductibile.

Figura 5-18 Teoria punctului de presiune egală. La punctul de presiune egal (*), presiunea din interiorul tubului este egală cu presiunea din exteriorul tubului (presiune pleurală [Ppl]) din cauza căderii de presiune legate de pierderile rezistente la flux de la alveolă la *. În aval (înspre gură) de punctul de presiune egală, căile respiratorii sunt comprimate. Odată ce se dezvoltă un punct de presiune egal, creşterea efortului expirator, deşi creşterea presiunii alveolare (Palv), pur şi simplu creşte compresia din aval şi nu provoacă creşterea debitului. Pao, presiunea de deschidere a căilor respiratorii.

Fluxul este limitat din cauza proprietăţilor căilor respiratorii. Pentru simplitate, căile respiratorii sunt adesea asemănate cu un tub rigid, dar, în realitate, căile respiratorii sunt parţial pliabile. În timpul inhalării, presiunea pleurală este negativă, iar căile respiratorii intratoracice tind să fie deschise. În timpul expiraţiei forţate, presiunea pleurală devine

pozitivă, crescând presiunea în jurul căilor respiratorii intratoracice şi predispunând la colapsul acestora.

Au fost dezvoltate mai multe teorii pentru a explica limitarea fluxului la efort sub maxim.

Teoria punctului de presiune egală (Fig. 5-18). Luaţi în considerare sistemul respirator reprezentat ca un balon (plămân) în interiorul unei cutii (peretele toracic) conectat printr-un tub care se extinde prin cutie (căile respiratorii intratoracice). Presiunea din interiorul plămânului este egală cu presiunea pleurală (creată de activarea muşchilor expiratori) plus presiunea de recul a plămânului. Pe măsură ce aerul călătoreşte pe căile respiratorii, presiunea din căile respiratorii va scădea, în principal din cauza pierderilor prin frecare. Se ajunge în cele din urmă la un punct în care presiunea din interiorul căilor respiratorii este egală cu presiunea pleurală din afara căilor respiratorii, numit punct de presiune egală (EPP).91,92 În aval (înspre gura) acestui PPE, presiunea din interiorul căilor respiratorii scade sub presiunea din afara căilor respiratorii, iar căile respiratorii tinde să se prăbuşească. Creşterile suplimentare ale efortului vor creşte presiunea pleurală, dar aceasta pur şi simplu determină o îngustare mai mare a căilor respiratorii în aval de EPP, astfel încât debitul rămâne constant. În aceste condiţii, căile respiratorii acţionează ca o rezistenţă Starling; debitul nu este acum proporţional cu diferenţa dintre presiunea alveolară şi cea bucală, ci mai degrabă este proporţional cu diferenţa dintre presiunea alveolară şi presiunea la EPP. În acest caz, presiunile din aval de PPE nu au niciun efect asupra debitului expirator.

Acest concept poate fi exprimat matematic astfel: Pentru că

Presiunea alveolară = presiunea pleurală

+ Presiunea elastică de recul a plămânului

şi

Presiunea la EPP = presiunea pleurală

şi

Presiunea de antrenare pentru debit = presiunea alveolară

- Presiunea la EPP

prin urmare

Presiune de conducere = (Presiune pleurală

+ presiune de recul pulmonar)

- presiunea pleurală

= Presiunea de recul pulmonar

Prin urmare, creşterile suplimentare ale efortului vor creşte în mod egal presiunea alveolară şi EPP, rezultând nicio diferenţă între presiunea de antrenare şi fluxul de aer.

Efectul Bernoulli şi teoria vitezei undei. Efectul Bernoulli oferă o explicaţie alternativă pentru limitarea debitului.93 Pe măsură ce gazul curge printr-un tub, presiunea laterală exercitată de gaz este mai mică decât presiunea care antrenează debitul cu o cantitate proporţională cu viteza gazului. Dacă tubul este pliabil, pe măsură ce viteza gazului creşte, există o tendinţă ca tubul să se prăbuşească, ceea ce duce la o reducere a fluxului de aer.

Teoria vitezei undei este o altă explicaţie pentru limitarea fluxului expirator.94 Când fluidul este împins printr-un tub pliabil, o undă de presiune este propagată de-a lungul peretelui tubului. Viteza acestei unde de presiune depinde mai degrabă de caracteristicile tubului şi de densitatea gazului decât de presiunea de antrenare. Viteza gazului din tub nu poate depăşi viteza undei de presiune şi astfel viteza acestei unde reprezintă o „limită de viteză" pentru gazul din tub.

În mod interesant, debitul maxim de gaz derivat folosind efectul Bernoulli şi teoria vitezei undei sunt identice, aşa cum arată următoarea formulă:

Debit maxim = A^/(A/densitatea gazului)(dP/dA)

unde A reprezintă aria secţiunii transversale a peretelui căilor respiratorii şi dP/dA reprezintă panta relaţiei dintre modificările presiunii transmurale a tubului şi modificările ariei tubului. Prin urmare, debitul maxim ar trebui să crească dacă aria tubului creşte, densitatea gazului scade sau rigiditatea tubului creşte.

Mecanismul EPP ar putea fi mai important la volume şi fluxuri pulmonare mai mici, în timp ce Bernoulli şi val

Modificat de la O'Donnell DE, Laveneziana P: Dispneea şi limitarea activităţii în BPOC: factori mecanici. COPD 4:225-236, 2007.

efectele vitezei pot predomina la volume şi debite mai mari.95

ALTE LUCRĂRI REZISTIVE

Pe lângă munca elastică efectuată de muşchii respiratori pe plămâni şi peretele toracic, o componentă suplimentară a muncii este cheltuită pentru a depăşi ceea ce se numeşte uneori „rezistenţa ţesuturilor". Aceasta este energia necesară pentru a distorsiona plămânii şi peretele toracic în timpul inhalării şi este disipată sub formă de căldură.

Defalcarea diferitelor componente ale lucrului rezistiv total este prezentată în Tabelul 5-1.

Ecuaţia mişcării

În timpul ventilaţiei, gazul se deplasează de-a lungul unui gradient de presiune (AP). Această diferenţă de presiune trebuie creată fie de propriile eforturi musculare ale pacientului (Pmus), fie de un ventilator mecanic (Paw). Pierderea de energie reprezentată de această cădere de presiune este utilizată pentru a depăşi rezistenţa la fluxul de aer şi la deformarea ţesuturilor, pentru a extinde plămânii şi peretele toracic şi pentru a depăşi inertanţa gazului (rezistenţa la modificările vitezei sau direcţiei fluxului de gaz). Ecuaţia liniară de ordinul întâi a mişcării descrie relaţia dintre aceste variabile ca:

AP = Laba + Pmus

= VR + Vt/C +1 V + PEEPi + PEEPset

Unde V este debitul de gaz, R este rezistenţa, VR este munca efectuată de presiune pentru a depăşi fluxul de aer şi rezistenţa ţesuturilor, Vt este volumul curent, C este conformitatea, Vt/C este munca efectuată de presiune pentru extinderea sistemului respirator şi IV (I reprezintă inertanţa şi V reprezintă acceleraţia) este presiunea necesară pentru a depăşi inertanţa gazului. PEEPi reprezintă presiunea intrinsecă de sfârşit de expirare pozitivă, iar PEEPset reprezintă presiunea de sfârşit de expirare pozitivă creată de ventilator. În majoritatea situaţiilor practice în care sunt implicaţi adulţi, inertanţa este ignorată deoarece aduce o contribuţie atât de mică la muncă. La pacienţii cu gaz prins din cauza PEEPi sau PEEP instigat de clinician (PEEPset), PEEP trebuie luat în considerare în această ecuaţie.

PEEP INTRINSEC ÎN TIMPUL VENTILĂRII CU PRESIUNE POZITIVĂ A BPOC

O apreciere a dinamicii sistemului respirator ajută la înţelegerea scenariilor clinice, cum ar fi pacienţii cu BPOC care sunt trataţi cu ventilaţie cu presiune pozitivă pentru insuficienţă respiratorie.77 Deoarece rezistenţa pulmonară şi

(în funcţie de gradul de PEEP intrinsec)

Figura 5-19 Eşecul declanşării ventilatorului la un pacient cu BPOC. Graficul fluxului (V) şi al presiunii esofagiene în timp la un pacient cu BPOC şi presiune intrinsecă pozitivă la final de expirare (PEEP) care primeşte ventilaţie mecanică cu presiune pozitivă. Pacientul a făcut două încercări (?) de a declanşa inspiraţia, dar nu a putut, din cauza PEEP intrinsec. Când presiunea pleurală este suficient de negativă pentru a depăşi pragul ventilatorului (linia punctată), acest lucru declanşează ventilatorul (*) şi este asigurată o respiraţie. Observaţi eşecul fluxului expirator de a ajunge la 0 înainte de o respiraţie declanşată.

complianţa este variabilă la aceşti pacienţi, plămânii lor conţin unităţi pulmonare individuale cu constante de timp lungi şi poate exista timp insuficient pentru ca plămânii să

se golească complet la sfârşitul expiraţiei. Eterogenitatea constantelor de timp va duce la eterogenitatea timpilor de golire. Dacă nu este permis un timp suficient pentru golirea completă a unităţilor pulmonare, rezultatul va fi o presiune alveolară medie pozitivă în alveole la sfârşitul expiraţiei. Aceasta a fost denumită „PEEP intrinsecă".

PEEP are o serie de consecinţe adverse. În primul rând, presiunea pozitivă la sfârşitul expiraţiei creşte presiunea intratoracică şi poate reduce întoarcerea venoasă, cauzând hipotensiune.66 În al doilea rând, presiunea alveolară finală înaltă de expiraţie acţionează ca o sarcină de prag inspirator. Adică, pentru a genera o presiune negativă suficient de mare pentru a declanşa ventilatorul şi a iniţia fluxul inspirator, muşchii respiratori inspiratori trebuie să exercite o presiune adecvată pentru a contracara presiunea PEEP intrinsecă şi pentru a reduce presiunea alveolară la o valoare subatmosferică înainte ca fluxul inspirator să poată fi iniţiat96. mai puţin decât PEEP97 aplicat (Fig. 5-19). Acest lucru poate duce la asincronia pacient-ventilator şi disconfort. În al patrulea rând, PEEP intrinsecă şi hiperinflaţia ulterioară a plămânului la sfârşitul expirării plasează muşchii inspiratori într-un dezavantaj mecanic36, ceea ce poate duce la eşecul înţărcării de la ventilaţia mecanică.

PEEP intrinsecă poate fi tratată prin creşterea PEEP aplicată din ventilator, ceea ce poate îmbunătăţi sincronia pacientului cu ventilatorul.98 Creşterea PEEP aplicată nu va reduce debitul expirator dacă PEEP aplicată este mai mică decât nivelul PEEP intrinseci, deoarece aceşti pacienţi sunt de obicei limitaţi de flux şi nu de presiune. Cu toate acestea, creşterea PEEP aplicată va scădea munca muşchilor inspiratori şi va facilita declanşarea ventilatorului.

Metoda de ocluzie finală expiratorie este utilizată în mod obişnuit pentru măsurarea PEEP intrinsecă (Fig. 5-20) (PEEP intrinsecă static). Linia expiratorie din ventilator este obturată la sfârşitul unei expiraţii.99 Dacă este prezentă PEEP intrinsecă, presiunea căilor respiratorii va creşte până la atingerea unui platou (de obicei 4 până la 5 secunde). Această valoare reprezintă o măsură „medie" a

PEEP intrinsecă după redistribuirea volumului de la unele alveole la altele în funcţie de complianţa regională (pen- delluft). Pendelluft este mişcarea tranzitorie a gazului de la o unitate pulmonară la alta.

Alternativ, PEEP intrinsecă poate fi măsurată în condiţii dinamice (PEEP dinamică intrinsecă) când pacientul respiră spontan.99 Acest lucru se poate face prin introducerea unui balon esofagian pentru a măsura presiunea pleurală şi măsurarea reducerii presiunii pleurale necesare iniţierii fluxului inspirator. PEEP intrinsecă dinamică este de obicei mai mică decât cea măsurată în condiţii statice, deoarece reflectă regiunea plămânului cu cea mai mică cantitate de PEEP intrinsecă, spre deosebire de cantitatea medie de PEEP intrinsecă.

PEEP intrinsecă nu se limitează la pacienţii cu ventilaţie mecanică. Pacienţii care respiră spontan şi care suferă de BPOC pot dezvolta o presiune alveolară pozitivă la finalul expiraţiei, mai ales atunci când îşi măresc rata de inspiraţie în timpul efortului, un fenomen

care a fost numit „hiperinflaţie dinamică”. Acest lucru creşte munca de respiraţie (vezi discuţia ulterioară) şi contribuie la limitarea efortului la aceşti pacienţi.

Măsurarea conformităţii statice şi a rezistenţei în timpul ventilaţiei mecanice

În unitatea de terapie intensivă, măsurarea complianţei şi rezistenţei sistemului respirator poate fi de ajutor în evaluarea momentului de înţărcare de la ventilaţia mecanică sau în determinarea motivelor eşecului unui test de respiraţie spontană. Conformitatea normală a sistemului respirator la un subiect în decubit dorsal este de aproximativ 100 ml/cm H2O. O complianţă scăzută semnificativ ar trebui să determine o căutare a cauzelor reduse ale plămânilor (de exemplu, edem) şi/sau complianţei peretelui toracic (distensie abdominală) care ar putea fi potenţial reversibile. În mod similar, o rezistenţă semnificativ crescută ar trebui să determine căutarea cauzelor reversibile, inclusiv bronhospasmul sau obstrucţia parţială a tubului endotraheal de la îndoire sau secreţii.

Calculul conformităţii şi rezistenţei trebuie efectuat cu un model de curgere cu undă pătrată după o pauză inspiratorie. Pacienţii trebuie să fie relaxaţi sau paralizaţi pentru a obţine măsurători precise. Dacă sunt prezente eforturi respiratorii, presiunile căilor respiratorii pot să nu reflecte presiunile transmurale în sistemul respirator, ci mai degrabă pot reflecta presiunile pleurale.

Luaţi în considerare un pacient paralizat sedat tratat cu ventilaţie mecanică cu presiune pozitivă în modul de control asistat. Modificările debitului, volumului şi presiunii în timp sunt prezentate în Figura 5-21. Să presupunem un debit inspirator constant (1 L/sec) şi un volum curent de 500 ml (timp inspirator de 0,5 secunde). Deoarece debitul este constant, volumul creşte liniar în timp. Presiunea de vârf este de 40 cm H2O, presiunea de platou este de 35 cm H2O, iar PEEP este setat la 5 cm H2O.

Folosind analogia cu balon şi tub a sistemului respirator (vezi Fig. 5-4), componentele presiunii necesare sunt următoarele:

Presiune totală = Presiune pentru dilatarea sistemului respirator + Presiune pentru menţinerea fluxului de gaz + Pierderi de presiune inerţiale

Deoarece componenta inerţială poate fi ignorată la frecvenţa respiratorie folosită în mod obişnuit:

Presiune totală = Presiune pentru dilatarea sistemului respirator + Presiune pentru menţinerea fluxului de gaz

= AVolum/conformitate + Rezistenţa fluxului X

Diferenţa dintre presiunea de platou (măsurată în timpul unei reţineri inspiratorii) şi PEEP reprezintă presiunea necesară pentru a dilata sistemul respirator la debit 0.

Prin urmare,

Presiunea platoului - PEEP = AVolum/conformitate

Rearanjarea ecuației are ca rezultat:

Conformitate = AVolum/(Presiune din platou - PEEP) [1]

Diferența dintre presiunea de vârf (punctul A din fig. 5-21) și presiunea de platou (punctul B din fig. 5-21) reprezintă presiunea necesară pentru a depăși rezistența sistemului respirator (aceasta reprezintă predominant rezistența la curgere, dar include și contribuțiile din rezistența țesuturilor, relaxarea stresului și pendelluft).

Prin urmare,

Presiune de vârf - PEEP = AVolum/conformitate

+ Debit x rezistență

Rearanjarea ecuațiilor 1 și 2:

Presiune de vârf - Presiune din platou = Rezistența fluxului X

Deoarece fluxul este cunoscut:

Rezistență = (Presiune de vârf - Presiune din platou)/Debit

Revenind la pacientul nostru:

Conformitate = 500 mL/(30 cm H2O) = 16,7 mL/cm H2O Rezistență = 40 - 35 cm H2O/l L/sec = 5 cm H2O/L/sec Cu alte cuvinte, complianța pacientului este sever redusă, sugerând un sistem respirator extrem de rigid. Cu toate acestea, rezistența este relativ scăzută. Prin plasarea unui cateter esofagian pentru a estima presiunea pleurală, se pot constata contribuțiile separate ale plămânului și ale peretelui toracic la complianța redusă a sistemului respirator, clarificând și mai mult sursa impedimentului la înțărcare.

ENERGETICĂ ȘI MUNCĂ DE RESPIRAȚIE

Când o forță este aplicată unui obiect la o distanță, este necesară energie; munca depusa este egala cu:

Munca = forta X distanta

În mod similar, deoarece presiunea este forța pe o zonă și volumul este o zonă înmulțită cu o distanță, lucrul într-un sistem fluid poate fi definit ca integrala presiunii aplicate la o modificare a volumului:

Lucrare = j PdV

În timpul inspirației, trebuie efectuată o muncă de dilatare a sistemului respirator (muncă elastică), care este stocată ca energie potențială. De asemenea, trebuie făcută o muncă

neelastică pentru a genera flux prin căile respiratorii (pentru a depăşi rezistenţa la fluxul de gaz), pentru a depăşi rezistenţa plămânilor şi a peretelui toracic şi pentru a accelera gazul (pentru a genera componenta inerţială). Acest lucru nu poate fi stocat ca energie potenţială şi este disipat ca căldură. Componenta inerţială este minimă şi este de obicei ignorată în măsurarea lucrului total.

MĂSURAREA LUCRĂRII DE RESPIRAŢIE FĂCUTĂ DE UN VENTILATOR CU PRESIUNE POZITIVĂ LA UN PACIENTUL PARALIZ

Luaţi în considerare un pacient paralizat care primeşte ventilaţie mecanică cu presiune pozitivă, astfel încât întreaga activitate de respiraţie să fie efectuată de ventilator (Fig. 5-22). Pe o diagramă volum-presiune, presiunea aplicată căilor respiratorii va urmări în dreapta curbei volum-presiune statice a sistemului respirator, deoarece este necesară o presiune suplimentară pentru a depăşi forţele rezistive. Zona umbrită albastră reprezintă munca elastică efectuată de ventilator în timpul unei inhalări, iar zona umbrită gri reprezintă munca rezistivă care a fost cheltuită pentru a genera flux şi a depăşi rezistenţa ţesuturilor. Odată cu expiraţia, energia elastică stocată poate fi utilizată pentru a dezumfla plămânii, astfel încât expiraţia este în mod normal un proces pasiv. Creşterea rezistenţei sau scăderea complianţei pot creşte semnificativ munca de respiraţie.

Figura 5-22 Munca de respiraţie în timpul ventilaţiei mecanice. Luaţi în considerare un pacient paralizat care primeşte o respiraţie curentă în timpul ventilaţiei mecanice cu presiune pozitivă (punctul A la punctul B). Linia albastră diagonală reprezintă curba volum-presiune a sistemului respirator static; zona albastra umbrita din stanga acestei linii reprezinta astfel munca elastica efectuata in timpul umflarii. Acest lucru poate fi stocat ca energie potenţială şi poate fi folosit în timpul expiraţiei. Zona umbrită cu gri din dreapta liniei reprezintă munca rezistivă efectuată.

Presiunea pleurală

Figura 5-23 Munca de respiraţie în timpul respiraţiei spontane (diagrama Campbell). Sunt prezentate o porţiune (de la capacitatea reziduală funcţională [FRC] la fRc plus volumul curent) din curbele volum-presiune pleurală ale plămânului şi peretelui toracic relaxat. Luaţi în considerare un pacient care respiră spontan din FRC (punctul A) cu un volum egal cu înălţimea săgeţii dublu (punctul B). Pentru a depăşi forţele elastice ale plămânului şi ale peretelui toracic, muşchii inspiratori trebuie să exercite o forţă egală cu distanţa orizontală dintre peretele toracic şi curbele volum pulmonar-presiune pleurală. Astfel, întregul lucru elastic efectuat va fi egal cu zona

umbrită în albastru. Mai mult, trebuie făcută şi un lucru rezistiv, necesitând muşchilor inspiratori să genereze o presiune pleurală negativă şi mai mare. Acest lucru este indicat de zona umbrită gri. Munca totală efectuată va fi suma ambelor zone.

MĂSURAREA MUNCIILOR DE RESPIRAŢIE LA UN PACIENT CU RESPIRAŢIE SPONTANĂ

La un pacient cu respiraţie spontană, munca este efectuată de muşchii inspiratori mai degrabă decât de un ventilator. Reprezentarea grafică a caracteristicilor presiune-volum ale plămânului şi peretelui toracic în funcţie de presiunea pleurală este utilă în ilustrarea muncii efectuate de muşchii inspiratori (Fig. 5-23). În timpul inspiraţiei, presiunea pleurală scade pentru a extinde plămânii (vezi Fig. 5-23). Distanţa dintre cele două curbe la orice volum pulmonar dat reprezintă presiunea pe care muşchii inspiratori trebuie să o exercite pentru a depăşi forţele elastice ale plămânului şi ale peretelui toracic. Zona umbrită albastră reprezintă astfel munca elastică a respiraţiei împotriva plămânilor şi a peretelui toracic. Pentru a depăşi forţele rezistive, sunt necesare presiuni şi muncă suplimentare, aşa cum este indicat de zona umbrită gri.

În condiţii normale, expiraţia este pasivă, deoarece energia potenţială stocată din munca elastică este mai mult decât suficientă pentru a depăşi munca rezistivă. Cu toate acestea, în prezenţa unei obstrucţii severe a fluxului de aer (de exemplu, un atac de astm), munca rezistivă necesară poate depăşi această energie stocată, necesitând generarea activă de forţă de către muşchii expiratori şi muncă suplimentară pentru expiraţie.

COSTUL OXIGENULUI RESPIRAŢIEI

Costul cu oxigen al respiraţiei este un indicator al cantităţii totale de energie necesară de muşchii respiratori pentru ventilaţie. În repaus, costul de oxigen al respiraţiei este scăzut, 0,25 până la 0,5 ml/L de ventilaţie sau 1% până la 2% din consumul total de oxigen al corpului. Cu toate acestea, la exerciţiul maxim la subiecţii normali, costul cu oxigen al respiraţiei reprezintă aproximativ 10% până la 15% din consumul total de oxigen.100 Costul cu oxigenul al respiraţiei poate creşte semnificativ pe măsură ce ventilaţia minute creşte (eFig. 5-1).

Pacienţii cu BPOC au un cost de oxigen crescut al respiraţiei în funcţie de ventilaţie (vezi eFig. 5-1). Acest lucru poate fi legat de o combinaţie de muncă crescută a respiraţiei şi eficienţă scăzută din cauza hiperinflaţiei dinamice. Hiperinflaţia dinamică este o creştere a volumului pulmonar final expirator care rezultă atunci când pacienţii cu obstrucţie a fluxului de aer dezvoltă PEEP intrinsecă din cauza constantelor lungi de timp pentru distribuţia gazelor în plămâni şi a frecvenţei respiratorii crescute pe care o prezintă adesea.101.

În plus, activitatea muşchilor inspiratori tonic la endespiraţie contribuie la hiperinflaţia dinamică. Deşi această creştere dinamică a volumului pulmonar poate avea un efect benefic

prin dilatarea căilor respiratorii intraparenchimatoase pentru a scădea munca rezistivă, presiunea alveolară finală expiratorie acţionează ca o sarcină de prag inspirator, ceea ce creşte munca de respiraţie. În plus, eficienţa mecanică a muşchilor inspiratori este compromisă de hiperinflaţie deoarece zona de apoziţie diafragmatică este redusă, iar muşchii inspiratori sunt mai scurti decât lungimea optimă pentru generarea forţei. Eficienţa respiraţiei (definită ca raport între rata de muncă mecanică realizată şi rata de energie consumată) poate fi diminuată şi mai mult dacă trebuie recrutaţi muşchii posturali sau alţi muşchi stabilizatori (trunchi, gât, umăr).

Puncte cheie

O înţelegere a proprietăţilor mecanice ale plămânilor şi ale peretelui toracic în condiţii statice şi dinamice este importantă pentru aprecierea factorilor determinanţi ai volumelor pulmonare şi a fluxurilor expiratorii în condiţii normale şi patologice.

În condiţiile curgerii laminare, debitul este direct proporţional cu diferenţa de presiune de-a lungul căii de curgere. În condiţii de curgere turbulentă, debitul este direct proporţional cu rădăcina pătrată a diferenţei de presiune. Pentru fluxul turbulent, căderea de presiune este mai mare pentru orice debit dat decât pentru fluxul laminar.

În fluxul turbulent, înlocuirea unui amestec de heliu şi oxigen poate scădea rezistenţa căilor respiratorii, deoarece densitatea gazului său este mai mică decât aerul sau oxigenul. Fluxul turbulent poate fi prezent în obstrucţia căilor respiratorii superioare şi poate în astm, dacă există o îngustare a căilor respiratorii mari.

Majoritatea reculului elastic al plămânului se datorează forţelor de suprafaţă generate de fluidul care căptuşeşte alveolele.

Proprietăţile unice ale surfactantului ajută la reducerea tensiunii superficiale şi la stabilizarea alveolelor la volume scăzute ale plămânilor, prevenind astfel colapsul acestora.

La capacitatea reziduală funcţională (volumul de relaxare), presiunea de recul spre exterior a peretelui toracic este echilibrată de recul interior al plămânului. Capacitatea pulmonară totală este determinată de echilibrul dintre presiunea inspiratorie maximă generată de muşchii respiratori şi presiunea opusă generată de recul interior al plămânilor şi al peretelui toracic. La subiecţii tineri, volumul rezidual este determinat de echilibrul presiunii generate de muşchii expiratori, recul minim spre interior al plămânului şi presiunile opuse generate de recul exterior al peretelui toracic. La subiecţii mai în vârstă sau la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă, volumul rezidual nu este determinat de acest echilibru de forţe, ci este mai degrabă determinat de închiderea căilor respiratorii.

Măsurarea rezistenţei şi complianţei sistemului respirator poate fi realizată cu uşurinţă la pacienţii ventilaţi şi este utilă pentru evaluarea motivelor dificultăţii de înţărcare de la ventilator.

La pacienţii ventilaţi, proporţia presiunii aplicate a căilor respiratorii care este transmisă în spaţiul pleural este dependentă de raportul dintre complianţa plămânilor şi a peretelui toracic. Cunoaşterea modificării presiunii pleurale este importantă deoarece influenţează întoarcerea venoasă. Inserarea unui balon esofagian poate fi necesară pentru a măsura schimbarea reală a presiunii pleurale produsă de presiunea aplicată a căilor respiratorii.

La pacienţii cu obstrucţie a fluxului de aer care sunt trataţi cu ventilaţie cu presiune pozitivă, hiperinflaţia dinamică (presiunea finală expiratorie pozitivă intrinsecă) poate duce la compromis hemodinamic, creşterea efortului respirator, o sarcină de prag inspirator, ineficienţă mecanică a diafragmei şi asincronie pacient-ventilator.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Colebourn CL, Barber V, Young JD: Utilizarea amestecului de heliu-oxigen la pacienţii adulţi care prezintă exacerbări de astm şi boală pulmonară obstructivă cronică: o revizuire sistematică. Anestezie 62:34-42,

2007.

De Troyer A, Estenne M: Coordonarea dintre muşchii cutiei toracice şi diafragma în timpul respiraţiei liniştite la oameni. J Appl Physiol 57:899-906, 1984.

Frerking I, Gunther A, Seeger W, şi colab: Surfactant pulmonar: funcţii, anomalii şi opţiuni terapeutice. Intensive Care Med 27:16991717, 2001.

Hoppin FG, Stothert JS Jr, Greaves IA și colab.: Lung Recul: Elastic and rheologic properties. În Macklem P, Mead J, editori: Manual de fiziologie. Secţiunea III. Sistemul respirator. Vol. 3: mecanica respiraţiei (partea 1), Bethesda, MD, 1986, American Physiological Society, pp. 195-216.

Leith DE, Brown R: Volumele pulmonare umane şi mecanismele care le stabilesc. Eur Respir J 13:468-472, 1999.

Loring SH, O'Donnell CR, Behazin N, et al: Presiunile esofagiene în leziunea pulmonară acută: reprezintă artefact sau informaţii utile despre

eFIGURE GALERIE DE IMAGINI

0 40 80 120 160 200 240 280 320

Ventilatie (litri/min)

Bartlett şi colab. (1958) ■— Bradley şi Leith (1978) (Emfizem) Campbell şi colab. (1957)

-— Fritis şi colab.

(1959)

Cournard et al.

(1954)

---■ McKerrow şi

Otis (1956)

Campbell şi colab. (1957) sau Milic-Emili şi Petit (1960)

eFigura 5-1 Costul oxigenului al respiraţiei. Costul cu oxigen al respiraţiei la diferite niveluri de ventilaţie. Observaţi variabilitatea dintre studii şi panta mai abruptă la pacienţii cu emfizem. STPD, temperatură standard, presiune şi condiţii uscate. (Din Roussos C, Zakynthinos S: Respiratory muscle energetics. În Roussos C, editor: The Thorax, part A. New York, 1995, Marcel Dekker, pp 681-749.)

presiunea transpulmonară, mecanica peretelui toracic şi stresul pulmonar? J Appl Physiol 108:515-522, 2010.

Lumb A, editor: Forţe elastice şi volume pulmonare. În fiziologia respiratorie aplicată a lui Nunn, ed 6, Italia, 2009, Elsevier, pp. 25-38.

Malhotra A: Ventilaţie cu volum curent scăzut în sindromul de detresă respiratorie acută. N Engl J Med 357:1113-1120, 2007.

Mead J, Takishima T, Leith D: Distribuţia stresului în plămâni: un model de elasticitate pulmonară. J Appl Physiol 28:596-608, 1970.

Talmor D, Sarge T, Malhotra A şi colab: Ventilaţia mecanică ghidată de presiunea esofagiană în leziunea pulmonară acută. N Engl J Med 359:2095-2104,

2008.

Wang X, Jiang T, Reid D, et al: Ventilatory muscle injury. În Hamid Q, Shannon J, Martin J, editori: Baza fiziologică a bolii respiratorii, Hamilton, Ontario, 2005, BC Decker, pp 639-647.

Zakynthinos A, Roussos C: Oboseala muşchilor respiratori. În Hamid Q, Shannon J, Martin J, editori: Baza fiziologică a bolii respiratorii, Hamilton, Ontario, 2005, BC Decker, pp 289-307.

Referinţe

Kendrick AH: Comparaţia metodelor de măsurare a volumelor pulmonare statice. Monaldi Arch Chest Dis 51:431-439, 1996.

Pare PD, Wiggs BJ, Coppin CA: Erori în măsurarea capacităţii pulmonare totale în boala pulmonară obstructivă cronică. Thorax 38:468471, 1983.

Cohen KP, Ladd WM, Beams DM, et al: Comparaţie a senzorilor de ventilaţie de impedanţă şi inductanţă la adulţi în timpul respiraţiei, mişcării şi obstrucţia simulată a căilor respiratorii. IEEE Trans Biomed Eng 44:555-566, 1997.

Wolf GK, Arnold JH: Evaluarea neinvazivă a volumului pulmonar: pletismografie cu inductanţă respiratorie şi tomografie cu impedanţă electrică. Crit Care Med 33(3 Suppl):S163-S169, 2005.

Aliverti A, Dellacâ R, Pelosi P, et al: Optoelectronic plethysmography in intensive care patients. Am J Resp Crit Care Med 161:1546-1552, 2000.

Clarenbach CF, Senn O, Brack T şi colab: Monitorizarea ventilaţiei în timpul exerciţiului de către un pletismograf inductiv respirator portabil. Cufăr 128:1282-1290, 2005.

Banzett RB, Mahan ST, Garner DM şi colab.: O metodă simplă şi fiabilă de calibrare a magnetometrelor respiratorii şi Respirtrace. J Appl Physiol 79:2169-2176, 1995.

Heinze H, Eichler W: Măsurări ale capacităţii funcţionale reziduale în timpul tratamentului de terapie intensivă: aspectele tehnice şi posibilele sale aplicaţii clinice. Acta Anesthesiol Scand 53:1121-1130,

2009.

Blackie SP, al-Majed S, Staples CA, et al: Modificări ale capacităţii pulmonare totale în timpul astmului spontan acut. Am Rev Respir Dis 142:79-83, 1990.

Cooper ML, Friedman PJ, Peters RM şi colab.: Precizia volumului pulmonar radiografic folosind noi ecuaţii derivate din tomografia computerizată. Crit Care Med 14:177-181, 1986.

Kauczor HU, Heussel CP, Fischer B şi colab: Evaluarea volumelor pulmonare folosind CT elicoidal la inspiraţie şi expirare: comparaţie cu testele funcţiei pulmonare. AJR Am J Roentgenol 171:1091-1095, 1998.

Kumar P, Leonidas JC, Ashtari M şi colab.: Comparaţie a zonei pulmonare prin radiografie toracică, cu estimarea volumului pulmonar prin diluarea heliului în timpul poziţionării în decubit dorsal şi dorsal la sugarii prematuri ventilaţi mecanic: un studiu pilot. Pediatr Pulmonol 40:219-222, 2005.

Baydur A, Behrakis PK, Zin WA, et al: O metodă simplă pentru evaluarea validităţii tehnicii balonului esofagian. Am Rev Respir Dis 126:788-791, 1982.

Zin W, Milic-Emili J: Măsurarea presiunii esofagiene. În Hamid Q, Shannon J, Martin J, editori: Baza fiziologică a bolii respiratorii, Hamilton, Ontario, 2005, BC Decker, pp 639-647.

Pare PD, Harvey K, Mildenberger M, et al: Efectele volumului şi poziţiei balonului asupra curbei volumului presiunii pulmonare. Clin Invest Med 6:143-146, 1983.

Stromberg DD, Wiederhielm CA: Descrierea vâscoelastică a unui ţesut colagen în alungire simplă. J Appl Physiol 26(6):857-862, 1969.

Snider GL, Sherter CB, Koo KW şi colab.: Mecanica respiratorie la hamsteri în urma tratamentului cu endotracrael elastază sau colagenază. J Appl Physiol 42:206-215, 1977.

Stamenovic D: Fundamentele micromecanice ale elasticităţii pulmonare. Physiol Rev 70:1117-1134, 1990.

Hogg JC: Fiziopatologia limitării fluxului de aer în boala pulmonară obstructivă cronică. Lancet 364:709-721, 2004.

Loring SH, Drazen JM, Smith JC şi colab.: Stimularea vagală şi histamina în aerosol măresc histereza recul pulmonar. J Appl Physiol 51:477484, 1981.

Colebatch HJ, Engel LA: Constricţia plămânului de către histamină înainte şi după adrenalectomia la pisici. J Appl Physiol 37:798-805, 1974.

Nadel JA, Colebach JH, Olsen CR: Locaţia şi mecanismul constricţiei căilor respiratorii după microembolism cu sulfat de bariu. J Appl Physiol 19:387-394, 1964.

Ploy-Song-Sand Y, Corbin RP Engel LA: Efectele histaminei intravenoase asupra mecanicii pulmonare la om după beta-blocare. J Appl Physiol 44:690-695, 1978.

Hoppin F, Stothert J, Greaves I, et al: Lung Recul: Elastic and rheologic properties. În Macklem P Mead J, editori: Manual de fiziologie. Secţiunea III. Sistemul respirator. Vol. 3: mecanica respiraţiei (partea 1), Bethesda, MD, 1986, American Physiological Society, pp. 195-216.

Hickling KG: Curba presiune-volum este modificată foarte mult de recrutare: un model matematic al plămânilor ARDS. Am J Respir Crit Care Med 158:194-202, 1998.

Kollef MH, Schuster DP: Sindromul de detresă respiratorie acută. N Engl J Med 332:27-37, 1995.

Malhotra A: Ventilaţie cu volum curent scăzut în sindromul de detresă respiratorie acută. N Engl J Med 357:1113-1120, 2007.

Reiss LK, Kowallik A, Uhlig S: Manevrele de recrutare recurente îmbunătăţesc mecanica pulmonară şi reduc la minimum leziunile pulmonare în timpul ventilaţiei mecanice a şoarecilor sănătoşi. PLoS ONE 6:e24527, 2011.

Santiago VR, Rzezinski AF, Nardelli LM şi colab: Manevra de recrutare în leziunea pulmonară acută experimentală: rolul colapsului alveolar şi al edemului. Crit Care Med 38(11):2207-2214, 2010.

Valente Barbas CS: Manevre de recrutare pulmonară în sindromul de detresă respiratorie acută şi facilitarea rezoluţiei. Crit Care Med 31(4 Suppl):S265-S271, 2003.

Brower RG, Morris A, MacIntyre N, şi colab: Efectele manevrelor de recrutare la pacienţii cu leziuni pulmonare acute şi sindrom de detresă respiratorie acută ventilaţi cu presiune finală de expirare pozitivă ridicată. Crit Care Med 31:2592-2597, 2003.

Hodgson C, Keating JL, Holland AE şi colab: Manevre de recrutare pentru adulţi cu leziuni pulmonare acute care primesc ventilaţie mecanică. Cochrane Database Syst Rev (2): CD006667, 2009.

Cohn D, Benditt JO, Eveloff S, et al: Diaphragm thickening during inspiration. J Appl Physiol 83:291-296, 1997.

Gauthier AP, Verbanck S, Estenne M şi colab.: Reconstrucţie tridimensională a formei diafragmei umane in vivo la diferite volume pulmonare. J Appl Physiol 76:495-506, 1994.

Decramer M: Hiperinflaţia şi interacţiunea muşchilor respiratori. Eur Respir J 10:934-941, 1997.

Garcia-Pachon E: Mişcarea paradoxală a marginii coastei laterale (semnul Hoover) pentru detectarea bolii obstructive a căilor respiratorii. Cufă 122: 651-655, 2002.

Walsh JM, Webber CL, Fahey PJ şi colab: Schimbarea structurală a toracelui în boala pulmonară obstructivă cronică. J Appl Physiol 72:1270-1278, 1992.

Farkas GA, Roussos C: Adaptabilitatea diafragmei hamsterului la efort şi/sau emfizem. J Appl Physiol 53:1263-1272, 1982.

Gorman RB, McKenzie DK, Butler JE şi colab.: Lungimea diafragmei şi impulsul neural după operaţia de reducere a volumului pulmonar. Am J Respir Crit Care Med 172:1259-1266, 2005.

De Troyer A, Kirkwood PA, Wilson TA: Acţiunea respiratorie a muşchilor intercostali. Physiol Rev 85:717-756, 2005.

De Troyer A, Estenne M: Coordonarea dintre muşchii cutiei toracice şi diafragma în timpul respiraţiei liniştite la oameni. J Appl Physiol 57:899-906, 1984.

Saboisky JP, Gorman RB, De Troyer A, et al: Activare diferenţială între cinci bazine de motoneuroni inspiratori umani în timpul respiraţiei de maree. J Appl Physiol 102:772-780, 2007.

Wang X, Jiang T, Reid D, et al: Ventilatory muscle injury. În Hamid Q, Shannon J, Martin J, editori: Baza fiziologică a bolii respiratorii, Hamilton, Ontario, 2005, BC Decker, pp 639-647.

Aubier M, Trippenbach T, Roussos C: Oboseala muşchilor respiratori în timpul şocului cardiogen. J Appl Physiol 51:499-508, 1981.

Vassilakopoulos T, Zakynthinos S, Roussos C: Muşchii respiratori şi eşecul înţărcării. Eur Respir J 9:2383-2400, 1996.

Laghi F, D'Alfonso N, Tobin MJ: Pattern of recovery from diafragma fatigue over 24 hours. J Appl Physiol 79:539-546, 1995.

Bellemare F, Grassino A: Evaluarea oboselii diafragmei umane. J Appl Physiol 53:1196-1206, 1982.

Bellemare F, Bigland-Ritchie B: Componentele centrale ale oboselii diafragmatice evaluate prin stimularea nervului frenic. J Appl Physiol 62:1307-1316, 1987.

Zakynthinos A, Roussos C: Oboseala muşchilor respiratori. În Hamid Q, Shannon J, Martin J, editori: Baza fiziologică a bolii respiratorii, Hamilton, Ontario, 2005, BC Decker, pp 289-307.

Shanely RA, Zergeroglu MA, Lennon SL şi colab: Atrofia diafragmatică indusă de ventilaţie mecanică este asociată cu leziuni oxidative şi activitate proteolitică crescută. Am J Respir Crit Care Med 166:1369-1374, 2002.

Anzueto A, Peters JI, Tobin MJ, et al: Efectele ventilaţiei mecanice controlate prelungite asupra funcţiei diafragmatice la babuinii adulţi sănătoşi. Crit Care Med 25:1187-1190, 1997.

Levine S, Nguyen T, Taylor N şi colab: Atrofie rapidă de neutilizare a fibrelor diafragmei la oameni ventilaţi mecanic. N Engl J Med 358:1327-1335, 2008.

Pelosi P, Gattinoni L: Sindromul de detresă respiratorie acută de origine pulmonară şi extrapulmonară: fantezie sau realitate? Intensive Care Med 27:457-460, 2001.

Talmor D, Sarge T, Malhotra A şi colab: Ventilaţia mecanică ghidată de presiunea esofagiană în leziunea pulmonară acută. N Engl J Med 359:20952104, 2008.

Wilson TA: Mecanica solidă. În Macklem P, Mead J, editori: Manual de fiziologie. Secţiunea III. Sistemul respirator, Bethesda, MD, 1986, Societatea Americană de Fiziologie, pp. 35-39.

Mattingley JS, Holets SR, Oeckler R şi colab.: Sizing the pulmonar of mechanically ventilated patients. Crit Care 15:R60, 2011.

Protti A, Cressoni M, Santini A, et al: Stresul pulmonar şi efortul în timpul ventilaţiei mecanice: orice prag sigur? Am J Respir Crit Care Med 183:1354-1362, 2011.

Gattinoni L, Carlesso E, Cadringher P, et al: Declanşatorii fizici şi biologici ai leziunii pulmonare induse de ventilator şi prevenirea acesteia. Eur Respir J 22(Suppl 47):15s-25s, 2003.

De Robertis E, Liu JM, Blomquist S și colab.: Proprietăți elastice ale plămânului și peretelui toracic la porcii sănătoşi tineri și adulți. Eur Respir J 17:703711, 2001.

Mead J, Takishima T, Leith D: Distribuția stresului pulmonar în plămâni: un model de elasticitate. J Appl Physiol 28:596-608, 1970.

Curtis JL, Mahlmeister M, Fink JB, et al: Terapia cu gaz cu heliu-oxigen: utilizare şi disponibilitate pentru tratamentul de urgenţă al obstrucţiei inoperabile a căilor aeriene. Chest 90:455-457, 1986.

Colebourn CL, Barber V Young JD: Utilizarea amestecului de heliu-oxigen la pacienţii adulţi care prezintă exacerbări ale astmului şi boală pulmonară obstructivă cronică: o revizuire sistematică. Anestezia 62:34-42, 2007.

Rodrigo GJ, Rodrigo C, Pollack CV și colab: Utilizarea amestecurilor de heliu-oxigen în tratamentul astmului acut: o revizuire sistematică. Cufăr 123:891-896, 2003.

Maggiore SM, Richard J-CM, Abroug F, şi colab.: Un studiu multicentric, randomizat de ventilaţie neinvazivă cu amestec de heliu-oxigen în exacerbările bolii pulmonare obstructive cronice. Crit Care Med 38:145-151, 2010.

Hyatt RE: Limitarea debitului expirator. J Appl Physiol 55:1-7, 1983. Wilson T, Rodarte J, Butler J: Wave-speed and viscos flow limitation. În Macklem P, Mead J, editori: Manual de fiziologie, Bethesda, MD, 1986, Societatea Americană de Fiziologie, pp. 55-61.

Mead J, Turner JM, Macklem PT, et al: Semnificaţia relaţiei dintre reculul pulmonar şi fluxul expirator maxim. J Appl Physiol 22(1):95-108, 1967.

Pedley T, Drazen J: Teoria aerodinamică. În Macklem P, Mead J, editori: Manual de fiziologie. Secţiunea III. Sistemul respirator, Bethesda, MD, 1986, Societatea Americană de Fiziologie, pp. 41-54.

Dawson SV, Elliott EA: Limitarea vitezei undei asupra fluxului expirator - un concept unificator. J Appl Physiol 43:498-515, 1977.

Bates J: Fizica limitării fluxului expirator. În Hamid Q, Shannon J, Martin J, editori: Baza fiziologică a bolii respiratorii, Hamilton, Ontario, 2005, BC Decker, pp. 55-60.

MacIntyre NR, Cheng KC, McConnell R: PEEP aplicat în timpul susținerii presiunii reduce sarcina de prag inspiratorie a PEEP intrinsecă Chest 111:188-193, 1997.

Thille AW, Rodriguez P, Cabello B, et al: asincronia pacient-ventilator în timpul ventilaţiei mecanice asistate. Intensive Care Med 32:1515-1522, 2006.

Petrof BJ, Legare M, Goldberg P, et al: Presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii reduce munca de respiraţie şi dispneea în timpul înţărcării de la ventilaţia mecanică în boala pulmonară obstructivă cronică severă. Am Rev Respir Dis 141:281-289, 1990.

Maltais F, Reissmann H, Navalesi P şi colab: Comparaţia măsurătorilor statice şi dinamice ale PEEP intrinsecă la pacienţii ventilaţi mecanic. Am J Respir Crit Care Med 150:1318-1324, 1994.

Aaron EA, Seow KC, Johnson BD şi colab: Costul oxigenului al hiperpneei exerciţiului: implicaţii pentru performanţă. J Appl Physiol 72:18181825, 1992.

O'Donnell DE, Laveneziana P: Dispneea şi limitarea activităţii în BPOC: factori mecanici. COPD 4:225-236, 2007.

CIRCULAREA PULMONARĂ ŞI REGLAREA BILANTULUI DE LICHID

JOE GN GARCIA, MD

Controlul neuronal al rezistenţei vasculare pulmonare

Reglarea umorală a rezistenţei vasculare pulmonare

SCHIMB DE LICHID ŞI SOLUTUL PULMONAR

Schimbul transcapilar şi fluidul

Ecuaţia fluxului

Locuri de schimb de fluide şi solute

Vasele limfatice pulmonare

Interstitiul pulmonar

PATOGENEA EDEMULUI PULMONAR

Mecanisme de creştere a permeabilităţii endoteliale

Strategii pentru a inversa permeabilitatea şi a restabili integritatea barierei

Fazele şi locurile acumulării edemului

GENOMICA ŞI GENETICA VASCULARĂ PULMONARĂ

O versiune extinsă a acestui capitol este disponibilă online la ExpertConsult.

INTRODUCERE

Circulaţia pulmonară se interpune între ventriculul drept şi cel stâng cu următoarele funcţii primare: (1) să livreze întregul debit cardiac sub presiune scăzută din ventriculul drept către microvasele pulmonare şi, în acest proces, să schimbe dioxid de carbon cu oxigen prin membrana alveolo-capilară; (2) să acţioneze ca o sursă de producere, eliberare şi procesare a mediatorilor umorali; şi (3) să servească drept barieră pentru schimbul de lichid şi substanţe dizolvate şi astfel să menţină echilibrul fluidului pulmonar. Caracteristicile morfologice ale circulaţiei pulmonare sunt adaptate ideal pentru aceste funcţii. Aproape întregul debit cardiac este adus în contact cu gazul alveolar la membrana alveolar-capilară cu o grosime de 1 până la 2 pm timp de aproximativ 0,75 până la 1 secundă. Această juxtapunere de capilare cu alveole asigură suprafaţa vastă necesară pentru schimbul eficient de gaze: aproximativ 70 m2 (două treimi din suprafaţa unui teren de tenis). Aranjamentul structural este astfel încât distanţa prin care oxigenul şi dioxidul de carbon trebuie să difuzeze între gaz şi sânge este de aproximativ o zecime din distanţa de difuzie în ţesuturile periferice. (Informaţii suplimentare despre anatomia circulaţiei pulmonare se găsesc în Capitolul 1, iar despre factorii fiziologici care guvernează distribuţia fluxului sanguin în Capitolul 4.)

Circulaţia pulmonară are funcţii suplimentare importante dincolo de rolul său în schimbul gazos. Microvasele fac schimb de substanţe dizolvate şi apă, iar mecanismele care reglează echilibrul fluidelor şi substanţelor dizolvate în spaţiile extravasculare ale plămânului sunt esenţiale pentru înţelegerea patofiziologiei edemului pulmonar (vezi secţiunea „Patogenia edemului pulmonar" şi capitolul 62). Endoteliul vascular pulmonar, monostratul de celule care căptuşeşte toate vasele, este un ţesut multidimensional ale cărui funcţii specializate includ reglarea directă a barierei vasculare pulmonare, participarea la iniţierea şi rezolvarea răspunsurilor inflamatorii şi procesarea mediatorilor înainte de livrarea în circulaţia sistemică.

ANATOMIE

Circulaţia pulmonară începe la valva pulmonară, marcând ieşirea vasculară din partea dreaptă a inimii şi se extinde până la orificiile venelor pulmonare din peretele atriului stâng, care marchează intrarea în partea stângă a inimii. Circulaţia pulmonară include trunchiul pulmonar (numit şi „tractul de ieşire ventricular drept"), arterele pulmonare principale drepte şi stângi şi ramurile lor lobare, arterele intrapulmonare, artere elastice mari, artere

musculare mici, arteriole, capilare, venule şi vene pulmonare mari. Datorită acestei eterogenităţi şi diferenţe de comportament fiziologic, vasele circulaţiei pulmonare sunt subdivizate funcţional în vase extra-alveolare şi vase alveolare. În plus, vasele mici care participă la schimbul de lichide şi soluţi sunt adesea denumite în mod colectiv „microcirculaţia pulmonară". Limitele anatomice ale vaselor extra-alveolare şi alveolare şi ale microcirculaţiei sunt nedefinite şi depind probabil de condiţii precum volumul pulmonar şi nivelurile presiunii intrapleurale şi interstiţiale.

Informaţii suplimentare despre anatomia circulaţiei pulmonare precum şi a circulaţiei bronşice pot fi găsite în versiunea online a textului (eFig. 6-1) şi în Capitolul 1.

HEMODINAMICA PULMONARĂ

PRESIUNI VASCULARE PULMONARE

Presiunea şi debitul sunt extrem de pulsatile în întreaga circulaţie pulmonară. Deşi pulsatilitatea presiunii

Informaţii suplimentare despre anatomia circulaţiei pulmonare precum şi a circulaţiei bronşice pot fi găsite în Capitolul 1.

DESIGN GENERAL

Trunchiul pulmonar ia naştere din infundibulul ventriculului drept prin orificiul valvei pulmonare. Trunchiul, care are aproximativ 3 cm în diametru şi 5 cm în lungime, se află în întregime în pericard, la fel ca şi aorta ascendentă adiacentă. Trunchiul pulmonar trece în sus şi înapoi în concavitatea arcului aortic, unde se împarte în cele două artere pulmonare principale.

Artera pulmonară principală dreaptă este puţin mai mare şi mai lungă decât artera pulmonară principală stângă şi ambele vase prezintă variaţii mici în poziţie sau în modul de ramificare. Artera principală dreaptă se împarte în două ramuri: o ramură inferioară mai mare care furnizează lobii mijlocii şi inferiori drepti şi o ramură superioară mai mică care alimentează lobul superior. În stânga, artera principală se află deasupra bronhiei principale până când apare prima ramură şi ulterior traversează în jos în spatele bronhiei. Ramurile arteriale care alimentează lobii plămânului drept şi cel stâng, în schimb, prezintă variaţii considerabile. Arterele pulmonare şi bronhiile sunt închise în aceeaşi înveliş de ţesut conjunctiv şi, în general, se ramifică împreună până la atingerea celor mai mici unităţi: alveolele şi capilarele.1 Venele pulmonare sunt, de asemenea, învăluite în teci de ţesut conjunctiv care sunt distincte de cele care înconjoară arterele şi bronhiile.2

Circulaţia arterială pulmonară are două seturi de ramuri: arterele convenţionale care însoţesc căile respiratorii şi arterele supranumerare care călătoresc singure şi sunt de obicei de dimensiuni mai mici. Arterele supranumerare sunt în întregime intrapulmonare, ieşind din canalele arteriale principale în unghi aproximativ drept, până la periferie până la capătul bronhiolelor respiratorii. Aceste ramuri asigură aproximativ 25% din suprafaţa

totală a secţiunii transversale a patului arterial pulmonar în apropierea hilului şi aproximativ 40% din suprafaţa totală a secţiunii transversale a patului arterial pulmonar periferic. Arterele supranumerare care sunt prezente la naştere sunt în principal cele care duc la unităţile respiratorii terminale, structurile distale de bronhiolele terminale care participă la schimbul de gaze (bronhiole respiratorii, ducte alveolare şi alveole).3 Creşterea extensivă a ramurilor convenţionale şi supranumerare însoţeşte dezvoltarea ductelor alveolare în timpul primelor luni de viaţă şi 418 alveole. arterelor convenţionale încetează practic la 18 luni, arterele supranumerare continuă să crească în număr până la vârsta de aproximativ 8 ani, pe măsură ce se formează noi alveole. Vasele supranumerare servesc fără îndoială ca o alimentare arterială auxiliară pentru paturile capilare ale unităţilor respiratorii terminale şi astfel constituie o sursă critică de flux sanguin colateral către locurile de schimb de gaze.

Rezistenţa vasculară pulmonară este de aproximativ o zecime din rezistenţa vasculară periferică sistemică. Această caracteristică unică de rezistenţă scăzută a circulaţiei pulmonare este rezultatul caracteristicilor morfologice specializate ale arterelor şi venelor pulmonare combinate cu un tonus vascular în mod normal scăzut. Atât arterele pulmonare, cât şi venele au un conţinut de muşchi netezi semnificativ mai puţin decât vasele de acelaşi diametru în alte organe, iar muşchiul neted este distribuit mai puţin uniform decât în microvasele sistemice.6 Arterele pulmonare prezintă mai multă muşchi neted decât venele pulmonare şi reprezintă principalele locuri de constricţie ca răspuns la mediatorii vasoactivi.7

La om, arterele pulmonare mai mari (>1 până la 2 mm în diametru) sunt în mare parte elastice. Arterele pulmonare elastice conţin straturi distinctive de fibre elastice încorporate într-un strat de celule musculare netede. De fapt, trunchiul arterei pulmonare, ramurile sale principale şi toate arterele pulmonare extra-alveolare sunt de tip elastic. Arterele devin treptat mai musculare la diametre mai mari de 2 mm urmate de o muscularizare progresiv mai mică pe măsură ce diametrul scade sub 100 pm.8,9 Muşchiul neted este distribuit inegal în stratul medial al peretelui vasului într-un mod diferit de distribuţia circumferenţială groasă a muşchiului neted în arteriolele sistemice. Arterele pulmonare musculare prezintă un strat subţire medial de muşchi înglobat între lamele elastice interne şi externe bine delimitate. Arterele pulmonare musculare se află în lobulii pulmonari şi, prin urmare, însoţesc bronhiolele. Deşi aceste vase sunt desemnate prin elementele lor musculare, grosimea stratului muscular nu depăşeşte aproximativ 5% din diametrul exterior al vasului; orice creştere peste această valoare conotă o stare patologică, aşa cum este asociată clinic cu afecţiuni caracterizate prin prezenţa hipertensiunii arteriale pulmonare. Pe măsură ce conţinutul de muşchi netezi scade în aceste vase, muşchiul neted ia o orientare în spirală, astfel încât într-o secţiune transversală a vasului, conţinutul de muşchi netezi este observat doar într-o porţiune a peretelui vasului. Aceste arteriole pulmonare sunt ramurile terminale ale sistemului arterial pulmonar. La originea lor din arterele musculare, arteriolele pulmonare conţin un strat parţial de muşchi care dispare treptat până când peretele vasului este format doar din monostratul endotelial şi o lamină elastică. Arteriolele pulmonare furnizează canalele alveolare şi alveolele. În vasele mai mici de 30 pm în diametru, muşchiul

neted este practic absent. Expunerea cronică la hipoxie determină o remodelare vasculară extinsă, în special cu creşterea semnificativă a muşchiului neted în arterele mici.10 Există o variabilitate considerabilă a speciilor în conţinutul de muşchi netezi ai arterei pulmonare şi în răspunsul hipertensiv pulmonar la hipoxie.11,12.

Venele pulmonare au pereţi mai subţiri decât arterele, deoarece stratul muscular nu este la fel de bine dezvoltat. Ca şi sistemul arterial, sistemul venos este compus atât din vene convenţionale, cât şi din vene supranumerare. Venulele intrapulmonare mici se unesc succesiv pentru a forma vene din ce în ce mai mari, iar în final din fiecare lob iese o singură venă lobară. Deoarece venele lobare drepte superioare şi mijlocii drepte se unesc în general împreună, drenajul venos din fiecare plămân se termină într-o venă pulmonară superioară şi o venă pulmonară inferioară. Aceste patru vene pulmonare intră apoi în atriul stâng prin orificiile din partea posterioară superioară a peretelui camerei, deşi ocazional cele două vene stângi se unesc şi intră printr-o deschidere comună. Patul vascular pulmonar constă dintr-un set de vase foarte distensibile, o caracteristică unică a acestei circulaţii prin aceea că vasele pulmonare sunt de aproximativ şapte ori mai compliante decât arterele sistemice periferice13 datorită conţinutului redus de muşchi netezi, mai puţine fibre de elastină şi colagen şi lipsei de ţesut care înconjoară vasele mici. Funcţiile de rezistenţă şi distensibilitate ale unui vas pulmonar se suprapun în acelaşi vas. Astfel, vasele pulmonare sunt capabile să găzduiască creşteri relativ mari ale volumului sanguin (ca şi în cazul exerciţiilor fizice) în raport cu arterele sistemice de aceeaşi dimensiune şi servesc ca un rezervor important de volum de sânge. Celulele musculare netede sunt intercalate cu fibrele de elastină şi colagen, permiţând astfel contracţia reflexă a celulelor musculare netede pentru a varia distensibilitatea vaselor pulmonare.14 În microvasculatură, pericitele, celulele polimorfe şi multifuncţionale care căptuşesc suprafaţa bazală a celulelor endoteliale, sunt implicate în producerea contractului laminav al plămânilor şi contribuie la reglarea contractului laminav. permeabilitatea capilară.16

Vasele pulmonare sunt inervate de fibre colinergice şi simpatice, deşi amploarea inervaţiei este specifică speciei şi poate varia de la animal la animal.17-19 În comparaţie cu vasele periferice, modelul de inervaţie este rar, inervaţia fiind cea mai evidentă în punctul de ramificare al arterelor pulmonare. Eferentele simpatice şi parasimpatice sunt cele mai proeminente în bronhiolele mici şi arteriolele circulaţiei bronşice, spre deosebire de vasele pulmonare19, deşi funcţia exactă rămâne incomplet definită. Studii recente au arătat cea mai densă inervaţie a vaselor din pereţii bronşici şi că terminalele sinaptofizină-imunoreactive sunt formate din axonii eferenţi ai neuronilor care decurg din ganglionii parasimpatici intrapulmonari20.

CIRCULAŢIA BRONŞICA

O circulaţie sistemică separată furnizează fluxul de sânge către căile respiratorii de la carină la bronhiolele terminale. În plus, arterele bronşice asigură fluxul nutritiv către traheea inferioară, nervii căilor respiratorii şi ganglionii limfatici.22,23 Drenajul vaselor bronşice în circulaţia pulmonară şi venele mari are un aranjament complex (eFig. 6-1). Au fost demonstrate interconexiuni între vasele bronşice şi vasele precapilare, capilare şi

postcapilare ale circulaţiei pulmonare.24 În ciuda faptului că plămânul adult normal rămâne viabil fără circulaţia bronşică (precum şi în absenţa inervaţiei), aşa cum este cazul plămânului transplantat, bronşicul sângelui este esenţial la schimbul de gaze în fătul pulmonar şi la dezvoltarea fluxului cardiac congenital în fătul pulmonar. anomalii. Există o creştere izbitoare a dimensiunii şi numărului arterelor bronşice (datorită angiogenezei) în tulburările pulmonare, cum ar fi fibroza pulmonară, carcinomul pulmonar şi tulburările caracterizate prin ocluzie vasculară pulmonară.25-27 Neovascularizarea circulaţiei sistemice în plămân după obstrucţia arterei pulmonare este acum bine recunoscută la mai multe specii.22,26.

Există o variaţie considerabilă în ceea ce priveşte numărul şi originea arterelor bronşice la adultul uman. Un studiu amplu pe cadavre a descoperit că majoritatea arterelor bronşice iau naştere direct din aortă.28 Peste 40% dintre cadavre aveau două artere ramificate către plămânul stâng şi o arteră către plămânul drept. Ocazional, artera bronşică dreaptă provine din prima arteră intercostală dreaptă. Număr variabil de ramuri minore mai mici au apărut din vasele din şi în apropierea mediastinului şi au traversat fiecare plămân. La intrarea în plămân, arterele bronşice investesc în ţesutul conjunctiv din jurul bronhiilor şi încep să se ramifice cu două sau trei ramuri anastomozându-se pentru a forma un plex peribronşic cu o plasă alungită şi neregulată şi însoţesc fiecare subdiviziune a căilor aeriene conducătoare.

Fluxul de sânge către plămâni prin circulaţia bronşică este scăzut, se presupune că este mai mic de 3% din debitul cardiac, dar nu a fost niciodată măsurat cu precizie la om. Studiile canine indică faptul că fluxul sanguin bronşic către plămânul stâng este de aproximativ 1% din debitul cardiac, cu aproximativ 50% din acest flux direcţionat către parenchimul pulmonar, iar restul către trahee şi bronhii.27 Dacă fluxul sanguin bronşic la om este similar cu constatările canine, estimările fluxului sanguin bronşic total către ambii plămâni ar fi aproximativ de 2% din debitul cardiac.

Sângele venos din capilarele furnizate de arterele bronşice revine la inimă pe două căi diferite (vezi eFig. 6-1). Venele bronşice adevărate se găsesc doar la hil; format din afluenţi care îşi au originea în jurul bronhiilor lobare şi segmentare şi din ramuri din pleura din vecinătatea hilului. Sângele venos bronşic se varsă în venele azygos, hemiazygos sau intercostale şi curge în atriul drept. Venele care provin din capilarele bronşice din plămâni se unesc pentru a forma afluenţi venosi care unesc venele pulmonare cu aceste vase comunicante numite „vene bronhopulmonare”. Sângele care părăseşte patul capilar din jurul bronhiolelor terminale curge prin anastomoze cu capilare alveolare, iar amestecul se întoarce în atriul stâng prin venele pulmonare.

Distribuţia fluxului arterial bronşic între cele două căi disponibile de ieşire venoasă este necunoscută la om, cu concluzii tentative extrase din studiile solicitante din punct de vedere tehnic la animale de experiment. Acestea indică faptul că aproximativ 25% până la 33% din aportul arterial bronşic revine în cele din urmă în atriul drept prin venele bronşice şi 67% până la 75% curge în atriul stâng prin venele pulmonare.27

Controverse încă există cu privire la prezența și semnificația anastomozelor arteriale bronhopulmonare (adică, conexiunile vasculare directe între arterele pulmonare și arterele bronșice). Dovezile disponibile sugerează că există anastomoze arteriale bronhopulmonare27, sunt ușor identificabile în plămânii neonatali, dar sunt rare în plămânii normali și cresc considerabil în anumite stări patologice pulmonare.29,30.

INTERFATA SANG-GAZE

Capilarele pulmonare formează o rețea extinsă împletită cu o rețea de țesut conjunctiv parenchimatos (fibre fine de colagen și elastină)31 în septurile interalveolare, pereții care separă alveolele adiacente. Patul capilar a fost descris fie ca o rețea hexagonală de cilindri doar puțin mai lung decât diametrul său, fie ca o foaie cu cele două laturi conectate periodic prin stâlpi de țesut septal.32 Aceste două modele sunt utile pentru analiza teoretică a fluxului în capilarele pulmonare, dar fiecare reprezintă simplificarea unei rețele capilare complexe. Perfuzia capilară începe atunci când presiunea intracapilară începe să depășească presiunea alveolară și sunt recrutate capilare suplimentare, cu creșteri suplimentare ale presiunii capilare în funcție de tensiunea din peretele alveolar, indiferent dacă este impusă de presiunea pozitivă a căilor respiratorii sau de gravitație când plămânul este suspendat într-un torace intact.33

Capilarele pulmonare, compuse din endoteliu capilar aranjat contiguu pentru a forma un tub vascular subțire, se împletesc prin spațiul interstițial al septului interalveolar, înfruntând mai întâi o alveola și apoi alta, traversând astfel mai multe alveole. Atât endoteliul, cât și epiteliul alveolar vecin de tip I și tip II se sprijină pe membrane bazale individuale, care par a fi fuzionate pe mai mult de 50% din perimetrul capilar, formând astfel porțiunea subțire a septului alveolar-capilar. Acesta este un loc ideal pentru schimbul de gaze datorită suprafeței maxime disponibile pentru schimbul de gaze combinată cu o distanță de difuzie extrem de scurtă. Septul subțire constă din elemente de țesut conjunctiv (în primul rând colagenul I și IV) care oferă suport structural.34 În jumătatea rămasă a perimetrului capilar, membranele bazale endoteliale și epiteliale sunt separate pentru a forma un spațiu interstițial (adică, porțiunea groasă a septului alveolar, care reprezintă locul primar de schimb transcapilla și o varietate de colagen soluționat). fibre, elastina și proteoglicani).34 Barierele existente de la spațiul aerian la lumenul vasului sunt epiteliul alveolar, membranele bazale ale epiteliului și endoteliului, spațiul interstițial care există în septul gros, dar nu și cel subțire și endoteliul.

IMAGINIREA CIRCULAȚIEI PULMONARE

Progresele în tehnicile de imagine a circulației pulmonare în ultimii ani servesc drept instrumente neprețuite pentru evaluarea pacienților cu potențiale anomalii sau boli vasculare pulmonare. Deși tomografia computerizată este o modalitate utilă în aceste scopuri, imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) este recunoscută ca cea mai eficientă abordare utilizată în prezent datorită capacității sale de a vizualiza vasele indiferent de orientare și de a oferi informații funcționale în plus față de anatomice.35,36 În plus, RMN,

spre deosebire de tomografia computerizată, nu necesită administrarea de radiaţii sau agenţi potenţial toxici.

Două tehnici RMN de mare utilitate sunt angiografia prin rezonanţă magnetică cu contrast şi maparea vitezei de rezonanţă magnetică cu contrast de fază. Angiografia prin rezonanţă magnetică se bazează pe administrarea intravenoasă de gadoliniu pentru a obţine imagini rapide şi detaliate ale anatomiei vasculare pulmonare cu un timp total de imagistică de mai puţin de 20 de secunde37, obţinând adesea imagini tridimensionale de rezoluţie relativ mare în 3 până la 4 secunde. Acest lucru permite vizualizarea vasculaturii pulmonare chiar şi la pacienţii cu dispnee semnificativă incapabili să-şi ţină respiraţia pentru o perioadă prelungită de timp.38,39 Bazându-se pe o analiză pixel cu pixel a curbelor de curs intensitate a semnalului-timp, angiografia prin rezonanţă magnetică este, de asemenea, capabilă să furnizeze date funcţionale, inclusiv cuantificarea perfuziei regionale în termeni de debit, faza de tranzit, alternativă, faza de tranzit, faza de contrast, volumul mediu MRI. oferă evaluări funcţionale similare, derivate din măsurătorile defazării nucleelor în mişcare în raport cu nucleii staţionari.40 Deşi măsurătorile precise pot fi obţinute cel mai fiabil de la vasele centrale folosind această tehnică, modelele de flux pot fi determinate cu precizie în toată vascularizaţia pulmonară, inclusiv venele periferice şi, în general, măsurătorile de flux RMN cu contrast de fază oferă o acurateţe mai mare decât 4951%42.

RMN-ul circulaţiei pulmonare oferă aplicaţii clinice semnificative. De exemplu, RMN oferă vizualizarea completă a conexiunilor venoase pulmonare anomale (reprezentând aproximativ 2% din bolile cardiace congenitale)43 şi evaluarea parametrilor hemodinamici. RMN-ul toracic şi-a îmbunătăţit potenţialul în tromboembolismul pulmonar44, în timp ce utilizarea CT multidetector-rând a fost folosită pentru cuantificarea îngustarii bronşice bilaterale.45 Separat, angiografia prin rezonanţă magnetică este acum modalitatea optimă de evaluare a stenozei venei pulmonare, depăşind sensibilitatea ecocardiografiei care permite evaluarea circulaţiei stenolaterale şi colaterale37. O serie de alte aplicaţii clinice potenţiale în ceea ce priveşte vascularizaţia pulmonară s-au dovedit foarte promiţătoare şi continuă să fie în centrul investigaţiei, inclusiv evaluarea pacienţilor cu boală tromboembolică cronică46, malformaţii arteriovenoase47,48 şi vasculită pulmonară.49

scade pe circuitul pulmonar, caracterul pulsatil al fluxului persistă pe partea venoasă.50 Presiunea arterială pulmonară (Ppa) este în mod normal de aproximativ 25 mm Hg în timpul sistolei şi 9 mm Hg în timpul diastolei. Faţă de presiunea arterială sistemică, PPA este scăzută, iar diferenţele de presiune hidrostatică datorate gravitaţiei au ca rezultat o diferenţă substanţială a presiunii vasculare de la partea superioară la partea inferioară a plămânului. Dacă artera pulmonară este considerată a fi o coloană de sânge de aproximativ 25 cm înălţime, va exista o creştere a Ppa de 25 cm H2O (sau 18 mm Hg) din partea

inferioară spre partea superioară a plămânului (presiune de 1 mm Hg = 1,36 cm H2O presiune). Această diferenţă de presiune are ca rezultat o distribuţie neuniformă a fluxului sanguin, aşa cum se discută ulterior în secţiunea „Distribuţia regională a perfuziei pulmonare".

PPA se măsoară prin introducerea unui cateter cardiac sau a unui cateter de flotaţie cu vârful balonului în artera pulmonară.51 Umflarea balonului duce la avansarea ("plutirea") a cateterului (Fig. 6-1) până când acesta „se blochează" şi oclude o arteră pulmonară periferică. Cu balonul umflat, presiunea măsurată în vârful cateterului se numeşte presiune în pană pulmonară (Ppw).52,53 Această procedură extinde efectiv lichidul static din lumenul cateterului în patul vascular, iar presiunea măsurată este astfel la locul în care această coloană extinsă se uneşte ulterior cu un vas în care curge sângele. Presiunea de pană (în mod normal 5 până la 10 mm Hg) este o estimare a presiunii vasculare în punctul de confluenţă al venelor pulmonare şi, prin urmare, reflectă presiunea atrială stângă (Pla).

Modificările presiunii distale de confluenţa venelor pulmonare, cum ar fi cea indusă de constricţia venulelor pulmonare, pot modifica relaţia dintre Pla şi Ppw. De asemenea, locaţia precisă a vârfului cateterului în plămân influenţează măsurarea Ppw (Fig. 6-2). Zona 1 este regiunea plămânului în care presiunea alveolară (Palv) este mai mare decât Ppa, care este mai mare decât presiunea venoasă pulmonară (Ppv) şi, prin urmare, există un flux sanguin minim prin vasele alveolare. Zona 2 este în cazul în care Ppa este mai mare decât Palv, care este mai mare decât Ppv şi, prin urmare, debitul creşte liniar pe măsură ce cineva se deplasează în josul plămânului. Poziţionarea cateterului în plămânul superior (în zona 1 sau 2)

rezultă o Ppw diferită de Pla deoarece presiunile alveolare mai mari oclud coloana de fluid. În aceste condiţii, Ppw oferă o măsurare incorectă a presiunii de ieşire vasculară pulmonară. Un cateter fixat în zona 3, unde Ppa este mai mare decât Ppv, care este mai mare decât Palv, reflectă mai exact Pla.54,55 Au fost propuşi diverşi algoritmi pentru a valida măsurătorile Ppw.55

REZISTENTA VASCULAR PULMONAR

Rezistenţa vasculară pulmonară (PVR) se calculează prin următoarea ecuaţie:

PVR = PPA-PLA

QT

unde QT este debitul cardiac, Ppa este presiunea medie în artera pulmonară (influx) şi Pla este presiunea medie atrială stângă (ieşire), care este adesea estimată prin Ppw. PVR este exprimat în unităţi de mm Hg/L/min sau în dyne«sec«cm-5 (pentru a converti unităţile în dyne«sec«cm-5, PVR în mm Hg/L/min se înmulţeşte cu 1332). Valoarea normală a PVR este de aproximativ 0,1 mm Hg/L/min sau 100 dyne«sec»cm-5. Această valoare este de aproximativ o zecime din valoarea rezistenţei vasculare sistemice.

Utilizarea ecuației 1 (din legea lui Ohm) este complicată de faptul că rezistența nu este independentă de PPa sau Pla. De exemplu, dacă atât Ppa cât și Pla ar fi crescute într-un asemenea grad încât diferența de presiune să rămână neschimbată, PVR ar scădea totuși din cauza distenției vaselor prin presiuni intravasculare mai mari. Astfel, inferențe privind modificările rezistenței în sistemul vascular necesită luarea în considerare a multiplilor factori mecanici care afectează rezistența vasculară, incluzând nu numai presiunile vasculare, ci și volumul pulmonar și presiunea de umflare. PVR este o funcție a volumului pulmonar deoarece umflarea dilată unele vase și comprimă altele, așa cum este descris mai târziu în discuția despre vasele alveolare și extra-alveolare.

PVR poate fi, de asemenea, potențial modelat prin legea lui Poiseuille, care, pentru fluxul laminar, descrie relația de rezistență (R) a unui tub cu caracteristicile fizice ale tubului și vâscozitatea fluidului de perfuzare:

(2)

unde l este lungimea tubului, r este raza tubului și n este vâscozitatea fluidului de perfuzie. Este evident din această ecuație că factorul critic care determină PVR este modificarea razei tubului deoarece rezistența este proporțională cu l/r4. Deși acest lucru sugerează că o scădere cu 50% a razei tubului, potențial întâlnită cu constricția vasului, crește rezistența de 16 ori, această relație derivată poate fi excesiv de robustă. Legea lui Ohm și legea lui Poiseuille, deși utile în descrierea proprietăților de rezistență ale vaselor pulmonare, au limitări care trebuie luate în considerare atunci când sunt interpretate modificări ale valorii PVR calculate. Caracteristicile care nu au fost luate în considerare în nicio ecuație includ următoarele: fluxul sanguin este pulsatil, vasele de sânge sunt tuburi ramificabile complexe distensibile (nu cilindri rigidi), iar elementele formate de sânge din plasmă constituie un fluid neomogen. Cu toate acestea, raportul dintre presiunea de perfuzie pulmonară și fluxul de sânge în condiții strict controlate este o măsură utilă a tonusului vasomotor pulmonar cu avertismentul că utilitatea sa depinde de cunoașterea nivelurilor de presiune intravasculară, volumul sanguin pulmonar și volumul pulmonar. Estimările recente ale RVP utilizând raportul dintre presiunea sistolice a arterei pulmonare și integrala timpului vitezei de ieșire a tractului de ieșire a ventriculului drept pot oferi o evaluare superioară a RVP.56

Profil de rezistență vasculară

Profilul de rezistență vasculară în circuitul pulmonar a fost estimat prin studii de micropunctură.57,58 În condițiile din zona 3, unde rezistența vasculară nu este influențată de presiunea alveolară, cea mai mare parte a rezistenței se află în microvasele pulmonare, cu aproape 50% din rezistența totală rezidând în capilarele alveolare (Fig. 6-3). Aceste rezultate indică faptul că arterele și capilarele pulmonare mici reprezintă cea mai mare parte a căderii de presiune pe patul vascular pulmonar, o constatare în contrast izbitor cu circulația sistemică, unde arteriolele reprezintă cea mai mare cădere de presiune.

Efecte mecanice asupra sistemului pulmonar

Rezistența vasculară

Presiune transmurală. Importanta presiunii transmurale este evidentiata de experimentele descrise in Figura 6-4 unde, la o Pla constanta, cresterile Ppa au determinat o scadere a PVR; totuşi, pe măsură ce Pla a fost crescut, creşterile Ppa au avut un efect progresiv mai puţin.59,60 Acest lucru indică faptul că vasele sunt aproape maxim dilatate la niveluri ridicate de Pla şi că, după ce este atins un anumit Pla, creşterile suplimentare ale presiunii transmurale (produse prin creşterea Ppa) nu produc scăderi suplimentare ale PVR.

Presiunea arterială pulmonară (mm Hg)

Figura 6-4 Rezistenţa vasculară pulmonară depinde de presiunea arterială pulmonară. Pe măsură ce presiunea arterială pulmonară creşte, vasele sunt dilatate şi rezistenţa scade. Acest efect este diminuat la presiuni atriale stângi mai mari (PLA) deoarece patul vascular este deja aproape de distensia maximă. (Date de la Borst HG, McGregor M, Whittenberger JL, Berglund E: Influence of pulmonary arterial and left atrial pressures on pulmonary vascular resistance. Circ Res 4:393-399, 1956.)

Volumul pulmonar. Modificările volumului pulmonar produc efecte opuse asupra calibrului şi rezistenţei vaselor alveolare şi extra-alveolare (Fig. 6-5). Pentru vasele alveolare, presiunea perivasculară este, în general, puţin mai mică decât presiunea alveolară, ca urmare a reculului elastic al pereţilor alveolari, reflectând atât tensiunea superficială creată de stratul de lichid la interfaţa aer-lichid61, cât şi tracţiunea asupra membranelor din jurul spaţiului interstiţial produsă de ataşamentele peretelui alveolar62.

Capacitate vitală >-

Figura 6-5 Rezistenţa vasculară pulmonară creşte pe măsură ce volumul pulmonar scade de la capacitatea reziduală funcţională (FRC) la volumul rezidual (RV) din cauza influenţei creşterii presiunii interstiţiale asupra vaselor extra-alveolare. Rezistenţa creşte, de asemenea, odată cu inflaţia pulmonară de la FRC la capacitatea pulmonară totală (TLC) din cauza vaselor alveolare întinse şi aplatizate. (Din Murray JF: The normal pulmonar, ed 2, Philadelphia, 1986, WB Saunders.)

presiunea raportată la presiunea alveolară. Cu toate acestea, în timpul inflaţiei pulmonare, vasele alveolare sunt comprimate şi alungite.63 Prin urmare, pe măsură ce plămânul creşte de la volumul rezidual la capacitatea pulmonară totală, rezistenţa vaselor alveolare creşte progresiv.

În schimb, vasele extra-alveolare sunt supuse unor tensiuni diferite. Când presiunea interstiţială din jurul vaselor extraalveolare scade odată cu umflarea plămânilor, presiunea transmurală crescută care rezultă determină o scădere a rezistenţei acestor vase. Vasele de colţ sunt, de asemenea, supuse acestei presiuni interstiţiale în scădere şi prezintă, de asemenea, o rezistenţă scăzută la umflarea plămânilor. Astfel, odată cu umflarea plămânilor, rezistenţa vaselor extra-alveolare scade progresiv (vezi Fig. 6-5).

Deoarece rezistenţele vaselor alveolare şi extra-alveolare sunt în serie, rezistenţele sunt aditive şi modificarea PVR formează o curbă în formă de „U", cu nadir-ul curbei funcţionând la capacitate reziduală aproximativ funcţională, volumul pulmonar final expirator obişnuit. Orice creştere a presiunii perivasculare a vaselor alveolare sau extra-alveolare creşte rezistenţa acestor vase. De exemplu, edemul tisular este asociat cu o creştere a presiunii lichidului interstiţial64, care scade presiunea transmurală şi, prin urmare, duce la creşterea PVR asociată cu edem pulmonar. Edemul alveolar sever serveşte la comprimarea vaselor alveolare şi poate contribui la creşterea PVR asociată cu inundarea alveolară.

Viscozitate. Termenul de vâscozitate (n) al legii lui Poiseuille (Ecuaţia 2) prezice că o creştere a vâscozităţii sângelui produce o creştere proporţională a PVR. Vâscozitatea este o funcţie a deformabilităţii globulelor roşii din microvasele pulmonare, vâscozitatea plasmei65, hematocritul fiind factorul principal care determină vâscozitatea sângelui.66 Figura 6-6 prezintă efectele modificărilor hematocritului asupra presiunii arteriale pulmonare la trei niveluri.

0 10 20 30 40 50

Hematocrit (%)

Figura 6-6 Efectul hematocritului asupra presiunii arterei pulmonare la trei niveluri de flux sanguin (sunt descrise 0,5, 1,5 şi 2,5 L/min). Presiunea atrială stângă (PLA) a fost menţinută constantă la 3,5 mm Hg. Pe măsură ce hematocritul (Hct) este crescut la niveluri constante de flux pulmonar, presiunea arterei pulmonare creşte, reflectând rezistenţa vasculară mai mare cauzată de creşterea vâscozităţii sângelui. Cu o creştere a Hct peste 40%, presiunea şi rezistenţa cresc rapid. (Din Murray JF, Karp RB, Nadel JA: Viscosity effects on pressure-flow relations and vascular resistance in dogs' lungs. J Appl Physiol 27:336-341, 1969.)

a fluxului sanguin. La fiecare nivel al fluxului sanguin, este evident că valorile hematocritului sanguin mai mari de 40% produc creşteri rapide ale PPa şi PVR. Deşi controversată, policitemia indusă de hipoxie şi viscozitatea crescută rezultată par a fi factori majori care contribuie la creşterea PVR la altitudine mare.67

COMPLIANTA VASCULAR PULMONAR

Curba presiune-volum vascular pulmonar

Vasculatura pulmonară este un circuit foarte compliant13, volumul sanguin pulmonar constituind în mod normal aproximativ 10% din volumul total de sânge. Distribuţia volumului de sânge între volumele arteriale, capilare şi venoase este, totuşi, foarte dependentă de tehnica de măsurare şi de dacă arterele, capilarele şi venele sunt definite funcţional sau anatomic. Volumul sângelui capilar uman a fost estimat funcţional68 la aproximativ 75 ml sau aproximativ 10% până la 20% din volumul total de sânge pulmonar. Cu toate acestea, estimările la animale au arătat în general o proporţie mai mare a volumului sanguin pulmonar în capilare.34,51.

Curba presiune-volum a vascularizaţiei pulmonare este liniară la niveluri scăzute ale presiunii de perfuzie pulmonară, unde mici modificări ale volumului duc la mici modificări ale presiunii şi devine neliniară la presiuni mai mari, unde mici modificări ale volumului provoacă schimbări mari de presiune. Complianţa vasculară pulmonară este definită ca AV/AP, unde AV este modificarea volumului vascular pulmonar şi AP este modificarea presiunii transmurale. Microvasele69'70 sunt de obicei locul primar al complianţei vasculare, deşi alţii au postulat că vasele pulmonare mai mari pot contribui, de asemenea, la complianţa vasculară.71

Modificări ale complianţei vasculare

Complianţa vasculară pulmonară scade odată cu creşterea activităţii nervului simpatic.72 Circulaţia pulmonară serveşte astfel ca un rezervor vascular care răspunde la stimularea simpatică prin creşterea presiunii de umplere a atriului stâng şi creşterea debitului cardiac. Complianţa vasculară pulmonară este influenţată şi de modificări ale volumului pulmonar secundar modificărilor presiunii intrapleurale. Deoarece o parte substanţială a volumului sanguin este localizată în arterele şi venele pulmonare mari (în mare parte vase extra-alveolare), umflarea plămânilor creşte presiunea transmurală, măreşte pasiv aceste vase şi, prin urmare, creşte volumul sanguin în circuitul pulmonar. În schimb, scăderile volumului pulmonar reduc volumul sanguin pulmonar în circuitul pulmonar.73

PERFUZIA PULMONARĂ

Distensie şi recrutare

Microvasele pulmonare pot fi fie recrutate (adică, noi vase „introduse în joc” în microcirculaţie) fie dilatate (adică, vasele deja perfuzate care se dilată ca urmare a presiunii transmurale crescute). Nu este întotdeauna clar care proces predomină ca răspuns la

creşterea presiunii capilare pulmonare.50 Este probabil să existe diferenţe regionale în ceea ce priveşte importanţa relativă a recrutării şi dilataţiei vaselor pulmonare. În zona 1, vasele alveolare sunt mai probabil să fie recrutate atunci când presiunea transmurală creşte, deoarece vasele sunt în mod normal prăbuşite în această regiune.74 În zona 2, atât recrutarea, cât şi distensia sunt probabile, din cauza perfuziei neuniforme din această regiune.74'75 În zona 3, distensia este probabil să predomine, deoarece această regiune perfuzată este mai consistentă74.

Distribuţia regională a perfuziei pulmonare

Din cauza gravitaţiei, presiunile intravasculare medii sunt cele mai scăzute la vârful plămânului şi cele mai mari la bază. Prin urmare, deoarece presiunea alveolară este constantă în tot plămânul, fluxul sanguin pulmonar este o funcţie a înălţimii sale verticale; fluxul sanguin depinde de interacţiunile dintre Ppa medie, Ppv medie şi Palv.

În zona 1, regiunea superioară, fluxul sanguin este limitat şi vasele alveolare sunt prăbuşite deoarece Palv este mai mare decât Ppa şi Ppv.74'76-78 Debitul în zona 1 persistă într-un grad limitat deoarece presiunile pericapilare din zona 1 sunt puţin mai scăzute decât Palv din cauza tensiunii superficiale a vaselor alveolare şi căptuşelii nu sunt supuse modificărilor colţurilor79. Palv.59 Un ultim factor care contribuie la continuarea perfuziei zonei 1 este natura pulsatilă a presiunii capilare pulmonare, care recrutează capilare cu explozii intermitente de flux în timpul sistolei.80

În zona 2, unde Ppa este mai mare decât Palv, care este mai mare decât Ppv, fluxul sanguin începe chiar sub nivelul plămânului unde Ppa este egal cu Palv; deplasându-se liniar în jos, Ppa creşte progresiv în raport cu Palv, iar fluxul sanguin creşte constant. Perfuzia pulmonară în zona 2 este determinată de diferenţa de presiune arterială pulmonară minus alveolară, sau Ppa - Palv, mai degrabă decât de diferenţa de presiune arterială minus venoasă, gradientul care guvernează în mod normal fluxul sanguin în majoritatea patului vascular. Condiţiile din zona 2 au fost comparate cu o „cascada vasculară" sau „ecluză", deoarece perfuzia este independentă de Ppv, presiunea din aval.

În Zona 3, o regiune mai dependentă a plămânului, Ppa este mai mare decât Ppv, care este mai mare decât Palv şi are ca rezultat o creştere mai treptată a fluxului, deoarece presiunile intravasculare crescânde dilată progresiv vasele, scăzând astfel rezistenţa vasculară regională şi determinând creşterea constantă a fluxului sanguin. Această regiune este locul major de schimb gazos deoarece primeşte preponderenţa fluxului sanguin şi a ventilaţiei.76-78.

Zona 4 este regiunea din cea mai dependentă porţiune a plămânului în care fluxul sanguin scade de la vârful observat în zona 3. Această zonă este o reflectare a condiţiilor de la baza plămânului, unde alveolele pot fi slab ventilate sau chiar neventilate deoarece căile respiratorii care duc în regiune sunt îngustate sau închise, producând hipoxie alveolară locală, o creştere a vasoconstricţiei arteriale şi a PVR. În plus, la volume pulmonare mici, vasele extra-alveolare devin comprimate din cauza creşterii presiunii interstiţiale,

determinând creşterea PVR.78 Mai mult, stările patologice care conduc la edem perivascular pot fi asociate cu dezvoltarea sau mărirea zonei 4.81.

Din cauza presiunilor intravasculare predominante, zona 1 nu există în plămânii oamenilor sănătoşi în condiţii obişnuite, chiar şi atunci când sunt în poziţie verticală. Majoritatea funcţiilor pulmonare normale în zona 3 şi doar regiunea superioară în zona 2. Scăderea presiunii intravasculare (şoc hemoragic sau creşterea presiunii intra-alveolare indusă de presiunea finală expiratorie pozitivă) extinde zona 2 şi, eventual, creează condiţii de zona 1. Rezoluţia crescută în măsurătorile fluxului sanguin a dus la modificări propuse ale modelului gravitaţional de zonă82 cu încorporarea de concepte mai noi de arbori vasculari fractali şi eterogenitatea perfuziei, sugerând împreună că structura vasculară pulmonară este un factor critic suplimentar în determinarea fluxului sanguin regional.82'83.

Revizuiri suplimentare aprofundate ale aspectelor hemodinamice ale circulaţiei pulmonare ar trebui consultate pentru materiale şi perspective suplimentare.50'51'84'85 Efectul gravitaţiei asupra fluxului sanguin şi implicaţiile acestui efect în ceea ce priveşte schimbul de gaze sunt, de asemenea, discutate în capitolul 4.

STR. MECANICĂ ŞI

CIRCULATIA PLAMANA

Inflaţia pulmonară şi natura pulsatilă a tensiunii şi fluxului sanguin expun vasele de sânge la forţe hemodinamice sub formă de forfecare şi întindere ciclică. Endoteliul converteşte aceşti stimuli mecanici în semnale intracelulare care afectează funcţiile celulare, inclusiv proliferarea, migrarea, remodelarea, permeabilitatea şi apoptoza. Citoscheletul este cadrul structural cheie pentru ca celulele endoteliale să transmită forţe mecanice de la suprafeţele sale luminale, abluminale şi joncţionale către interiorul său. Modificările stresului mecanic vascular activează multiple mecanisme de detectare şi reţele de semnalizare, rezultând răspunsuri funcţionale fiziologice şi patologice.

Tensiunea de forfecare

Fluxul de sânge paralel cu suprafaţa vasului produce stres de forfecare fluid din frecarea sângelui împotriva peretelui vasului. Celulele endoteliale sunt celulele vasculare primare expuse la stresul de forfecare din cauza fluxului sanguin laminar. Răspunsul celulelor endoteliale la nivelurile fiziologice de forfecare serveşte o serie de funcţii de reglare, inclusiv (1) remodelarea vasculară, (2) modularea hemostazei şi trombozei, (3) modularea inflamaţiei prin expresia moleculelor chemotactice şi de adeziune pe suprafeţele membranei şi (4) eliberarea vasodilatoarelor celulelor musculare netede vasculare prin contracţia vasodilatatoare şi a vasodilatorilor. perfuzia celulară la stresul de forfecare fiziologic de 10 dine/cm2 a fost asociată cu creşterea barierei vasculare (Fig. 6-7), sugerând că stresul de forfecare este important în menţinerea normală a barierei vasculare.87 În circulaţia sistemică, întreruperea sau fluxul sanguin instabil în regiunile predispuse la ateroscleroză ale vaselor de sânge pot duce la afectarea acestor funcţii pro-trombotice şi protrootice. state. Celulele endoteliale folosesc mai mulţi senzori pentru stresul de

forfecare, inclusiv receptori de membrană, cum ar fi integrinele,88,89 receptorul factorului de creştere endotelial vascular-2,89 canale ionice,90 molecula de adeziune a celulelor endoteliale plachetare-1 şi componente ale glicocalixului endotelial91,92. incluzând protein kinaza activată de mitogen p38 şi p42/44,95,96 şi tirozin kinaze, cum ar fi c-Abl97 şi kinaza de adeziune focală.98 Aceste semnale duc la modificarea expresiei genelor86,99 şi la rearanjarea rapidă a citoscheletului evidenţiată prin reorientarea direcţionată de flux a producţiei de stres reactiv de endoteliu10100,101000,101000,10. (ROS) prin nicotinamidă adenină dinucleotidă fosfat, activarea redusă a formei reglează creşterea, proliferarea şi diferenţierea celulară normală. turnover-ul celulelor endoteliale prin inhibarea proliferării celulare şi suprimarea apoptozei prin activarea căii de supravieţuire PI3K-AKT şi producţia de oxid nitric.105-107 Variabilitatea proprietăţilor vaselor împreună cu natura pulsatilă a fluxului sanguin are ca rezultat variaţii temporale şi spaţiale ale forfei forţei pe peretele vasului. În partea dreaptă a vasului, fluxul sanguin este netulburat cu o tensiune medie de forfecare de 10 până la 70 de dine/cm2.108 Cu toate acestea, modelele de flux sanguin în coturi şi bifurcaţii sunt perturbate, ducând la turbulenţe în care solicitările de forfecare maxime pot depăşi 100 de dine/cm2.109,110.

Întindere ciclică

Întinderea ciclică este, de asemenea, o forţă mecanică importantă generată în circulaţia pulmonară fie prin circulaţia sângelui (care produce distensie pulsatilă a peretelui arterial), fie prin respiraţia curentă. Tensiunea arterială reprezintă determinantul major al întinderii vaselor.111,112 Similar efortului de forfecare, întinderea ciclică induce reorientarea endoteliului într-o direcţie transversală.111,113,114 Expunerea in vitro a celulelor endoteliale la întindere ciclică de 5% (un nivel fiziologic de stres mecanic) are ca rezultat o redistribuire şi o redistribuire rapidă şi media a semnalului Rac GTPaze115 cortactina,87,115 o proteină care leagă actina, spre periferia celulei (vezi Fig. 6-7). Mai mult decât atât, în comparaţie cu condiţiile statice, întinderea fiziologică induce desensibilizarea la agenţii edemagenici, aşa cum este evidenţiată de reducerea formării decalajului paracelular indus de trombină. sensibilitatea la agonişti edemagenici (fig. 6-8). Acest lucru se reflectă printr-o scurgere vasculară crescută111,114 prin semnalizarea şi expresia crescută a proteinelor contractile, inclusiv Rho GTPază, lanţuri uşor de miozină, kinaza lanţului uşor de miozină, PAR1, caldesmon şi HSP27, sugerând reglarea atât la nivel translaţional, cât şi posttranslaţional.111,116. suprafaţa endotelială şi oferă încă o altă cale de inflamaţie susţinută. Din punct de vedere clinic, supradistenţia pulmonară cauzată de ventilaţia mecanică la volume mare de mare induce remodelarea matricei extracelulare.117 Răspunsurile celulare la stresul mecanic includ creşterea producţiei inflamatorii de citokine, activarea macrofagelor, inflamaţia acută şi disfuncţia barierei care rezultă în edem pulmonar. Reducerile volumului curent servesc la scăderea stresului mecanic şi a dezorganizării matricei extracelulare,117 având ca rezultat o mortalitate îmbunătăţită a pacientului din cauza leziunilor pulmonare induse de ventilator.118,119. Expunerea cronică a circulaţiei pulmonare la întinderea ciclică crescută induce proliferarea celulelor vasculare, sinteza colagenului şi fibronectinei şi remodelarea alveolară şi vasculară121.

RĂSPUNSURI VASCULARE PULMONARE

LA HIPOXIE

Elemente de răspuns

Hipoxia alveolară, definită ca o Po2 alveolară mai mică de 70 mm Hg, provoacă de obicei vasoconstricţie pulmonară.122 Experimentele pulmonare izolate au arătat că cel mai important stimul pentru vasoconstricţie este hipoxia la nivelul alveolei, spre deosebire de hipoxemia sângelui arterial pulmonar. răspunsul vasoconstrictor la hipoxie este unic pentru vasele pulmonare; expunerea vaselor sistemice la hipoxie are ca rezultat vasodilataţie. Răspunsul vasoconstrictor pulmonar hipoxic serveşte o funcţie de reglare în potrivirea perfuziei cu ventilaţia prin derivarea perfuziei departe de regiunile slab oxigenate ale plămânului. Hipoxia alveolară într-un segment pulmonar determină o deviere semnificativă a fluxului sanguin către regiunile mai normoxice ale plămânului.126

Semnalele neuroumorale generate în timpul hipoxiei au fost invocate pentru a explica răspunsul, dar baza constricţiei rămâne încă necunoscută.127 Deoarece răspunsul vasoconstrictor pulmonar hipoxic este reţinut în plămânii izolat-perfuzaţi şi în arterele pulmonare izolate mici (<300 pm)128, este puţin probabil ca acesta să fie rezultatul stimulării nervoase. Cu toate acestea, activarea locală a nervilor peptidergici şi a reflexelor axonale nu poate fi ignorată. Niciun studiu până în prezent nu a identificat un mediator transmis prin sânge sau eliberat care să ţină cont de răspunsul vasoconstricţiei hipoxice, deşi au fost sugeraţi câţiva candidaţi identificaţi prin strategii genomice.129 Mai mulţi mediatori bioactivi pot modula magnitudinea răspunsului hipoxic prin influenţarea tonusului vasomotor bazal pulmonar. Amploarea răspunsului la hipoxie este dependentă de specie şi se corelează cu cantitatea de muşchi neted prezent în arterele pulmonare.130 Viţeii cu o cantitate abundentă de muşchi neted vascular pulmonar, cum ar fi cei născuţi la mare altitudine, au un pat vascular pulmonar care este foarte reactiv la hipoxie. potrivirea ventilaţiei cu perfuzia, poate produce hipoxemie.132

Expunerea cronică la hipoxie creşte conţinutul muscular al arterelor mici, care sunt în mod normal lipsite de muşchi neted.10 Oamenii nativi de la mare altitudine în Anzi au o muscularizare crescută a arterelor până la 20 pm.133 Cu toate acestea, nu toţi nativii de la mare altitudine134 şi nici toate animalele care trăiesc la altitudini mari prezintă acest răspuns.11 Acest lucru sugerează că există factori genetici care modifică sistemul vascular în timpul remodelării vasculare. hipoxie.135.136

Răspunsul vasoconstrictor pulmonar hipoxic este sporit de creşterea concentraţiei ionilor de hidrogen în plasmă.137 Presiunea parţială a dioxidului de carbon acţionează numai prin efectul său asupra pH-ului.138,139 Concentraţia crescută de ion de hidrogen în celulele musculare netede vasculare pulmonare rezultată din hipoxie sau dioxid de carbon este un semnal intracelular important care mediază interacţiunea dintre actina şi filamentul meu osinvascular.

Răspunsul vasoconstrictor pulmonar hipoxic este, de asemenea, afectat indirect de o varietate de mediatori. Răspunsul vasoconstrictor este sporit de inhibitorii ciclooxigenazei140 prin prevenirea generării de prostacicline. O creştere a presiunii atriale stângi şi a volumului sanguin poate preveni vasoconstricţia pulmonară indusă de hipoxie, ceea ce indică faptul că modificările presiunii transmurale influenţează răspunsul.141 Un alt factor semnificativ care poate influenţa răspunsul vasoconstrictor pulmonar hipoxic este NO. După cum s-a arătat în studiile asupra inelului arterei pulmonare, vasodilataţia mediată de acetilcolină depinde de un endoteliu intact care eliberează NO.142,143 Antagoniştii relaxării dependente de endoteliu potenţează vasoconstricţia pulmonară hipoxică.144 Celulele endoteliale vasculare pulmonare nu sunt eliberate de către sistemul hipoxic în acelaşi vas. Pe lângă NO, există şi alţi factori de relaxare derivaţi din endoteliu. De exemplu, factorul hiperpolarizant derivat din endoteliu este mediatorul probabil al relaxării derivate din endoteliu care nu poate fi atribuit NO.145 Factorul hiperpolarizant derivat din endoteliu mediază efectul său vasodilatator determinând deschiderea canalelor de potasiu dependente de calciu, ducând la hiperpolarizarea rolului factorului hiperpolarizant în hiperpolarizare. controlul vasoconstricţiei pulmonare bazale şi hipoxice nu este cunoscut. Peptida bioactivă, endotelina, este un factor de constrângere eliberat de celulele endoteliale sistemice şi pulmonare prin hipoxie. Cu toate acestea, aceste experimente au fost făcute cu artere mai mari decât cele considerate în general responsabile pentru vasoconstricţia pulmonară hipoxică.

Pe lângă aceste efecte indirecte asupra vasoconstricţiei, pot exista efecte directe ale hipoxiei asupra celulelor musculare netede vasculare. Hipoxia poate fi detectată prin intermediul lanţului de transport de electroni mitocondriilor proximale, care scade producţia de ROS ca răspuns la hipoxie. Acest eveniment are ca rezultat o scădere a superoxidului sau a peroxidului de hidrogen şi inhibarea canalului de potasiu care determină depolarizarea membranei.147-149 Acest lucru are ca rezultat deschiderea unui canal de calciu şi un aflux de calciu care mediază contracţia muşchilor netezi ai arterei pulmonare.147-149 Deoarece inhibitorii metabolici sporesc vasoconstricţia hipoxică, o posibilă scădere a fosforului hipoxic sugerează, de asemenea, o posibilă scădere a fosfoxiei hipoxice. Dovezi ale deficienţei energetice nu au fost găsite decât la niveluri atât de scăzute de oxigen încât vasele se dilată, mai degrabă decât se constrâng.151 Cu toate acestea, este posibil ca modificările fosforilării oxidative să fie un mecanism de detectare şi transducţie a semnalului care activează inhibarea canalelor de potasiu.150.

Odată stimulată, vasoconstricţia este mediată de o creştere a concentraţiei intracelulare a ionilor de calciu în celulele musculare netede, „ipoteza Ca2+."152 Ionul de calciu intracelular crescut se combină cu proteina care leagă calciul calmodulină pentru a activa enzima miozin kinaza lanţului uşor (MLCK), ducând la contracţie. Blocanţii canalelor de calciu inhibă şi agoniştii canalelor de calciu intensifică153,154 constricţia vaselor pulmonare indusă de hipoxie. În acelaşi timp, hipoxia creşte sensibilizarea ionilor de calciu mediată de RhoA şi Rho kinază. Activitatea crescută a RhoA şi Rho kinazei duce la defosforilarea fosfatazei lanţului uşor de miozină şi la creşterea fosforilării lanţului uşor de miozină care duce la contracţie.155 Importanţa semnalizării Rho kinazei în acest context

este sugerată de atenuarea constricţiei pulmonare indusă de hipoxie la şoarecii trataţi cu un inhibitor de vasoconstricţie a membranei Rho kinazei. indusă de hipoxie128, cu o permeabilitate crescută la calciu, eliberare de rezerve intracelulare de calciu sau ambele. Cu toate acestea, nu este clar cum hipoxia cauzează depolarizarea membranei muşchilor netezi vasculari pulmonari sau dacă aceasta duce la afluxul de calciu prin canalele voltaj, responsabile de activarea contractilităţii muşchilor netezi vasculari pulmonari.157

Hipoxia intermitentă este o problemă relevantă clinic la mulţi pacienţi, inclusiv cei cu apnee obstructivă în somn sau cu boală pulmonară obstructivă cronică. Modelele animale confirmă că consecinţele fiziologice ale hipoxiei intermitente pot fi evidente chiar şi după expuneri extrem de scurte, dar repetate, la niveluri scăzute de oxigen. De exemplu, şoarecii şi şobolanii supuşi la 6% până la 10% oxigen intermitent (durată de 30 de secunde până la 2 minute) timp de 8 ore/zi timp de 4 până la 5 săptămâni demonstrează creşteri semnificative atât ale presiunii sistolice în ventricul drept, cât şi ale indicelui de masă al ventriculului drept,158.159, o creştere semnificativă a numărului de arterele musculare şi arteriale pulmonare15 a crescut semnificativ. supuse hipoxiei intermitente pot să nu manifeste modificări hemodinamice pulmonare în acelaşi grad ca cele observate la modelele animale160, eforturile sunt în desfăşurare pentru a caracteriza răspunsurile vasculare pulmonare la hipoxia intermitentă.

CONTROLUL NEURAL AL REZISTENŢEI VASCULARE PULMONARE

Nervii eferenţi adrenergici şi colinergici sunt prezenţi în arterele şi venele pulmonare la toate mamiferele examinate19, deşi cu variaţii considerabile atât în distribuţie, cât şi în gradul de inervaţie. Inervaţia vasculaturii pulmonare este de obicei mai mică decât cea a vaselor arteriale sistemice. Concentraţia fibrelor este cea mai mare în vasele mari şi în punctele de ramificaţie.161 Receptorii a-adrenergici predomină în patul vascular pulmonar19, în special în circulaţia fetală, unde există un tonus vasomotor bazal ridicat şi o reactivitate mai mare la stimularea a-adrenergică.162 Stimularea receptorilor a-adrenergici mediază constricţia vaselor mediate ale receptorilor pulmonare, adrenergice, dilatare.162,163 Mecanismele a-adrenergice contribuie minim la tonusul vasomotor pulmonar normal adult deoarece antagonismul receptorilor a-adrenergici nu modifică nici tonusul vasomotor pulmonar de bază, nici răspunsul la hipoxie.164 Deoarece vasele pulmonare sunt în mod normal într-o stare dilatată, răspunsurile Ş-adrenergice nu sunt evidente. Cu toate acestea, blocarea Ş-adrenergică îmbunătăţeşte răspunsul vasoconstrictor la catecolamine, care stimulează atât receptorii a-şi Ş, şi creşte răspunsurile de creştere a tonusului la agenţii Ş-adrenergici.165

Există o înţelegere limitată a semnificaţiei funcţionale a inervaţiei simpatice şi parasimpatice a vaselor pulmonare. Nu este clar de ce stimularea acestor nervi produce modificări relativ mici ale tonusului vasomotor în plămânul adult. O posibilitate este ca mecanismele neuronale să echilibreze distribuţia rezistenţei vasculare şi complianţei în patul vascular pulmonar şi astfel să regleze fin perfuzia pulmonară regională şi totală.50 Este de asemenea posibil ca influenţele vasodilatatoare (adică NO, factorul hiperpolarizant

derivat din endoteliu şi prostaciclina) să predomine în mod normal şi astfel să mascheze efectul stimulării nervoase.

REGLAREA UMORALĂ A REZISTENŢEI VASCULARE PULMONARE

Numeroşi mediatori vasoconstrictori pulmonari (norepinefrină, angiotensină II, histamină, endotelină, serotonină, tromboxan, leucotriene C4 şi D4, factorul de activare a trombocitelor)50,84,166 se leagă de receptorii de pe celulele musculare netede vasculare pulmonare şi induc contracţia căilor secundare ale musculaturii netede vasculare pulmonare. Similar cu circulaţia periferică, modificările tonusului vasomotor pulmonar induse de aceşti constrictori sunt reglementate de NO.167.

Diverse substanţe vasodilatatoare pulmonare identificate includ acetilcolina (care îşi mediază efectele parţial prin eliberarea de NO) şi bradikinină (care are răspunsuri eterogene cu acţiuni directe, precum şi dependente de NO), prostaciclina şi prostaglandina E1.167 Este important de remarcat că amploarea efectelor vasodilatatorilor şi ai vasodistritorilor de bază pulmonară depinde atât de speciile pulmonare, cât şi de influenţa vasodilatatoarelor pulmonare. tonul vasomotor. Acesta din urmă este deosebit de important pentru că, în funcţie de tonusul vasomotor, vasoconstrictorii pulmonari precum factorul de activare a trombocitelor pot avea efecte duble: inducerea constricţiei în patul vascular pulmonar când are tonusul bazal scăzut, dar inducerea dilataţiei în patul vascular pulmonar atunci când are tonusul crescut. Baza acestor efecte divergente este neclară, dar poate reflecta activarea diferenţială a căilor de mesager secund în celulele musculare netede vasculare pulmonare în starea bazală, comparativ cu o stare de tonus crescut.

Rolul sistemului renină-angiotensină în reglarea vasculară pulmonară este acum bine recunoscut. Angiotensina II, o componentă cheie a sistemului renină-angiotensină, este generată în primul rând de enzima de conversie a angiotensinei (ACE) din angiotensina I, iar efectele sale sunt mediate prin receptorii angiotensinei I şi angiotensinei II, ambii exprimaţi în plămânul normal168. În special, ACE2 este un omolog al ACE exprimat în plămân, care inactivează angiotensina II, ducând la generarea în aval a angiotensinei I până la VII, care acţionează prin receptorii angiotensinei II pentru a induce vasodilataţia, servind ca o contrabalansare la efectele vasoconstrictoare ale angiotensinei II prin receptorii angiotensinei I. Deşi componentele sistemului renină-angiotensină au fost implicate într-o varietate de boli pulmonare, inclusiv hipertensiune pulmonară169 şi boli pulmonare fibrotice, sistemul a fost, de asemenea, strâns legat de procesele fiziopatologice ale sindroamelor de scurgeri vasculare pulmonare. De exemplu, ACE şi angiotensina II s-au dovedit a avea un rol protector în sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS), în timp ce ACE2, angiotensina II şi angiotensina I par să medieze edem pulmonar şi leziuni asociate cu SDRA.170471

SCHIMB DE LICHID ŞI SOLUTUL PULMONAR

SCHIMB TRANSCAPILAR ŞI ECUAŢIA FLUXULUI DE FLUID

Ecuaţia Starling descrie filtrarea fluidului pe peretele capilar. Ecuaţia spune:

$$Jv = LpS[(Pc - Pi) - od(nc - ni)] \quad (3)$$

unde Jv este schimbul net de fluid (în cm3/sec), Lp este conductivitatea hidraulică a membranei, S este aria suprafeţei, Pc este presiunea hidrostatică microvasculară, Pi este presiunea hidrostatică perimicrovasculară, nc este presiunea osmotică coloidă microvasculară şi ni este presiunea osmotică coloidal perimicrovasculară. Termenul ad este coeficientul de reflexie osmotică; ad = 0 înseamnă că membrana a fost liber permeabilă la moleculele care traversează membrana; ad = 1 înseamnă că membrana „a respins" molecula, fiind astfel impermeabilă. Deoarece albumina este proteina plasmatică cu cea mai mare concentraţie, considerăm aici în primul rând anunţul albuminei. LpS a fost definit ca coeficient de filtrare capilară.172,173

Conform convenţiei, Pc acţionează în exterior (de exemplu, de la vas la spaţiul extravascular) şi Pi acţionează spre interior (adică, de la spaţiul extravascular la vas), în timp ce nc acţionează spre interior şi ni acţionează spre exterior (Fig. 6-9). Direcţia şi mărimea mişcării apei pe peretele vasului sunt determinate de suma diferenţelor de presiune hidrostatică şi coloid-osmotică de-a lungul peretelui. Pc + ni constituie forţa motrice pentru filtrare, iar nc + Pi este forţa motrice pentru absorbţie. Capacitatea acestor presiuni, numite „Forţele Starling", de a determina filtrarea şi absorbţia este dependentă de natura semipermeabilă a barierei endoteliale, adică de capacitatea barierei endoteliale de a restricţiona fluxul liber al proteinelor plasmatice, o caracteristică care implică stratul glicocalix endotelial, membrana matricei endoteliale şi extracelulare55.

Deoarece Pc scade de-a lungul capilarului alveolar, este mai probabil ca filtrarea să aibă loc la capătul arterial al capilarului pulmonar, iar absorbţia la capătul venos.

Figura 6-9 Reprezentare schematică a ţesutului capilar pulmonar-sistem limfatic. Forţele Starling sunt presiunea hidrostatică microvasculară (Pc), presiunea coloidoosmotică microvasculară (nc), presiunea hidrostatică perimicrovasculară (Pi) şi presiunea coloidoosmotică perimicrovasculară a lichidului interstiţial (ni). Joncţiunile epiteliale alveolare sunt strânse în comparaţie cu joncţiunile interendoteliale din plămâni şi, prin urmare, restricţionează transportul dizolvat în spaţiile aeriene. Umbrirea de fundal reprezintă proteinele plasmatice din plasmă, fluid tisular şi limfă. Fluxul limfatic reprezintă preaplinul din sistem, adică diferenţa dintre cantitatea de lichid filtrată şi cantitatea reabsorbită. Un determinant major al Pc este raportul de rezistenţă precapilar-postcapilar, aşa cum este reglat de tonusul muşchiului neted al arterelor şi venelor, reprezentat de îngustarea vaselor precapilare şi postcapilare. (Din Malik AB: Mecanisme ale edemului pulmonar neurogen. Circ Res 57:1-20, 1985.)

Cu toate acestea, aceasta este o situaţie idealizată, deoarece unele vase filtrează doar fluidul, iar alte vase doar absorb lichidul. Presiunile capilare pulmonare regionale pot determina, de asemenea, dacă vasele filtrează sau absorb lichidul. Dilatarea unei artere pulmonare mici

creşte Pc, iar aceasta creşte rata netă de filtrare transcapilară, în timp ce constricţia unei artere pulmonare reduce Pc şi creşte viteza netă de absorbţie. Aproximativ 2% până la 5% din plasma care perfuzează circulaţia pulmonară este filtrată şi, din aceasta, 80% până la 90% este absorbită înapoi în capilare şi venule. Lichidul rezidual din spaţiul extravascular intră în cele din urmă în circulaţia limfatică şi astfel revine în circulaţie.62,176.

În plămânul normal, forţele Starling au următoarele valori medii: Pc la nivelul plămânului mijlociu este 10 mm Hg, Pi este -3 mm Hg, nc este 25 mm Hg şi ni este 19 mm Hg.62 Cea mai precis cunoscută dintre aceste presiuni este nc, care este o funcţie directă a concentraţiei proteinelor plasmatice şi astfel poate fi determinată cu uşurinţă de un osmometru. Celelalte valori sunt determinate indirect şi, prin urmare, reprezintă cele mai bune estimări. Însumarea forţelor Starling în plămân indică faptul că există o presiune netă de filtrare în exterior, cu filtrarea prin vasele pulmonare depăşind absorbţia. După cum sa menţionat mai devreme, Pc şi Pi variază în funcţie de înălţimea plămânului. La o persoană în poziţie verticală, ambele presiuni sunt mai mari în regiunile dependente ale plămânului decât în apexul pulmonar. Forţele care tind să producă valoarea negativă a Pi sunt tensiunea elastică a peretelui vaselor şi tracţiunea radială exercitată de locurile de ataşare alveolară în timpul inflaţiei pulmonare.62 Creşterea volumului pulmonar scade Pi, în timp ce reducerea volumului pulmonar creşte Pi din cauza reducerii tracţiunii radiale exercitate de locurile de ataşare alveolară.177.

Esenţial pentru modelul Starling este gradientul de presiune osmotică transcapilară (An = nc - ni) care este determinat de gradientul de concentraţie al albuminei:

An = adRT(Civ - Ci) (4)

unde R este constanta gazului, T este temperatura absolută, ad este coeficientul de reflexie osmotică a albuminei şi Civ şi Ci sunt concentraţiile de albumină intravasculară şi respectiv interstiţială. Ecuaţia indică faptul că An variază proporţional cu diferenţa de concentraţie a albuminei transcapilare (Civ - Ci). Ecuaţia indică, de asemenea, că Anul efectiv este determinat de ad, care depinde de caracteristica de permeabilitate a vasului (vezi explicaţia ulterioară).

Coeficientul de reflexie (ad) defineşte permeabilitatea capilarului la molecula specifică. Coeficientul de reflexie este o constantă critică în determinarea valorii efective An. Coeficientul de reflexie al albuminei, care nu trece liber prin bariera endotelială pulmonară, este de 0,8,62 Albumina şi scade atunci când permeabilitatea albuminei endoteliale este crescută. O scădere a ad are ca rezultat o scădere a lui An, care devine apoi o forţă de absorbţie mai mică.

LOTURILE DE SCHIMB DE LICHIDE ŞI SOLUTE

Endoteliul capilar

Endoteliul microvaselor pulmonare este continuu şi nefenestrat (eFig. 6-2). Majoritatea schimburilor de lichide şi dizolvate la nivelul microvascularului pulmonar

endoteliul, stratul cu cea mai mare suprafaţă disponibilă atât pentru difuzie, cât şi pentru filtrare. Sunt disponibile mai multe căi pentru transportul substanţelor dizolvate şi al apei: (1) căi transcelulare (direct prin celulă, calea 1 în eFig. 6-2), (2) căi veziculare, (3) căi paracelulare (între celule prin pori mici sau mari şi (4) căi ale canalelor plasmalemale (căi prin adăugarea celulelor fuzibile, cum ar fi dioxidul de carbon). iar oxigenul difuzează rapid pe întreaga suprafaţă a endoteliului capilar. Apa traversează, de asemenea, în mod liber întreaga suprafaţă a membranei, prin intermediul canalelor de apă de acvaporină. glicocalixul, semnificativ mai gros decât glicocalixul sistemic, formează un strat de suprafaţă endotelial substanţial in vivo şi o barieră structurală pentru transportul de dizolvat, care este critică pentru inflamaţie, reglarea barierei şi mecanotransducţie. molecule foarte anionice compuse din 20% proteine şi 80% glicozaminoglicani cu o greutate moleculară cuprinsă între 1000 şi 4000 kd. Astfel, stratul de suprafaţă endotelial serveşte funcţii suplimentare în fiziologia vasculară. Factorii care guvernează transportul proteinelor plasmatice prin monostratul endotelial vascular sunt prezentaţi în Tabelul 6-1 şi subdivizaţi în forţe plasmatice şi hemodinamice, proprietăţi ale

Tabelul 6-1 Factori care guvernează transportul moleculelor de plasmă prin endoteliul vascular

PLASMA, FORŢE HEMODINAMICE ŞI MECANICE

Gradient de presiune hidrostatică

Gradientul de presiune osmotică

Tensiunea de forfecare

Întindere ciclică

PROPRIETATI ALE MOLECULELOR PERMEANTE

Dimensiunea moleculară

Forma moleculară

Sarcina moleculara

Chimie moleculară (legarea moleculelor de receptorii de suprafaţă celulară)

Generarea de gradienţi transendoteliali prin concentraţia moleculei care pătrunde

PROPRIETĂŢILE CELULELE ŞI MATRICEI ENDOTELIALE

Sarcina de suprafaţă endotelială

Structura suprafeţei celulelor endoteliale

Localizare în sistemul vascular (specificitatea locului)

Compoziţia, sarcina şi densitatea matricei extracelulare

moleculele permeante şi proprietăţile endoteliului pulmonar şi ale matricei extracelulare subiacente.

Epiteliul alveolar

Celulele epiteliale alveolare de tip I şi de tip II care căptuşesc alveolele terminale servesc, de asemenea, ca o barieră la mişcarea apei şi a substanţelor dizolvate în spaţiul alveolar. Raza de joncţiune intraepitelială calculată a epiteliului alveolar este de numai aproximativ 2Â, mult mai mică decât raza de joncţiune a endoteliului pulmonar1 şi diferă considerabil de cea din artera pulmonară.192 Majoritatea moleculelor insolubile în lipide nu traversează bariera epitelială. Apa şi ionii pot pătrunde în această barieră doar într-o măsură limitată, în timp ce substanţele liposolubile cu greutate moleculară mică, cum ar fi oxigenul şi dioxidul de carbon, sunt liber permeabile. Bariera epitelială alveolară este mult mai strânsă decât bariera endotelială în ceea ce priveşte fluxul de fluid şi are, în plus, o funcţie activă de transport ionic care poate pompa în mod activ fluidul din spaţiul alveolar în interstiţiu (a se vedea capitolul 9 pentru mai multe detalii).

Septul alveolar-capilar

Barierele alveolo-capilare au atât porţiuni subţiri, cât şi porţiuni groase (descrise anterior), cu septul gros definit de spaţiul său interstiţial mai mare. Schimbul de fluid şi substanţă dizolvată are loc în primul rând în septul gros, deoarece este porţiunea mai flexibilă a barierei. Septul subţire este un spaţiu relativ neconform în care celulele endoteliale şi epiteliale sunt practic fuzionate între ele.62

VASOLE LIMFATICE PULMONARE

Plămânul are o reţea extinsă de canale limfatice implicate în drenajul lichidelor şi soluţiilor şi în traficul de limfocite şi alte elemente formate din sânge. Limfaticele terminale se găsesc în ţesutul areolar lax care înconjoară vasele pulmonare şi, într-o oarecare măsură, în septul interstiţial gros şi sunt în mare parte limitate la interstiţiul extra-alveolar.193 Fluidul care se scurge din capilarele din pereţii alveolari se deplasează spre spaţiile din jurul căilor respiratorii, pătrunzând în capetele distale ale peretelui limfatic al limfaticului176. gradientul de presiune predominant departe de alveola si spre spatiul extra-alveolar.194-196 Cresterile volumului lichidului interstitial sunt gestionate de cresteri ale fluxului limfatic pulmonar.197,198 Totusi, relatia dintre volumul lichidului interstitial si debitul limfatic nu este liniara deoarece, dincolo de un volum critic de lichid, nu mai creste debitul de lichid limfatic pulmonar proportional cu cresterea volumului limfatic pulmonar. Această „insuficienţă limfatică" poate fi legată de afectarea forţei de pompare a limfaticului, constricţia limfatică terminală prin compresia lichidului extravascular sau compartimentarea lichidului alveolar în zonele inaccesibile sistemului limfatic. Incapacitatea relativă de a drena interstiţiul dincolo de un anumit punct este o cauză principală a formării edemului.176,199,200.

INTERSTITIUL PLAMANI

Presiuni interstiţiale

Gradienţii de presiune a lichidului interstiţial au fost măsuraţi de la peretele alveolar la hilul pulmonar194-196 (Fig. 6-11), iar aceşti gradienţi de presiune de la alveole la spaţiul interstiţial hilar formează baza pentru drenajul interstiţial al lichidului filtrat prin microvase. Lichidul filtrat se deplasează de-a lungul gradientului de presiune a fluidului interstiţial în ţesutul conjunctiv din jurul arterei pulmonare, căilor respiratorii şi venelor.176 Când filtrarea lichidului depăşeşte

capacitatea de pompare a sistemului limfatic, lichidul se acumulează mai întâi în regiunile hilare şi în tecile din jurul vaselor pulmonare mari,201 unde presiunea este cea mai scăzută şi complianţa interstiţială este cea mai mare. Acest lucru explică „manşetele" de lichid observate în mod obişnuit în jurul vaselor din plămânii edematoşi şi care sunt adesea vizibile în apropierea hilei în radiografiile toracice.

Compoziţia interstiţiului pulmonar

O componentă importantă a barierei peretelui capilar pulmonar este matricea extracelulară endotelială constând dintr-o serie complexă de molecule: laminină, colagen de tip I şi de tip IV, proteoglicani, fibronectină şi vitronectină. teaca conjunctivă care înconjoară bronhiile şi vasele de sânge, septul alveolar şi alveolele terminale. Capacitatea matricei interstiţiale de a reţine apa este similară cu un burete în care apa este încorporată în reţeaua densă a matricei de proteoglicani.203 Albumina este distribuită în 60% din volumul fluidului ca urmare a excluderii sterice şi electrostatice,204 excludere care scade ratele de difuzie a proteinelor prin matrice, în comparaţie cu rata de difuziune a acesteia în apă. Mişcarea apei prin proteinele matricei interstiţiale creşte pe măsură ce matricea este hidratată,205 sugerând că creşterea conductibilităţii hidraulice a interstiţiului pulmonar în timpul edemului poate ajuta la drenarea apei din spaţiul interstiţial şi de aici către vasele limfatice (eFig. 6-3).

Conformitate interstiţială

Complianţa ţesutului interstiţial pulmonar este o funcţie neliniară195 şi are două faze: o complianţă scăzută la volume scăzute de lichid interstiţial şi complianţă ridicată în timpul fazei de edem interstiţial sau de inundare alveolară. La niveluri scăzute de hidratare a ţesuturilor, presiunea ţesuturilor se modifică semnificativ ca răspuns la o mică modificare a volumului ţesuturilor, care indică o complianţă scăzută a ţesuturilor. Ţesutul se extinde cu un nivel crescut de hidratare, iar complianţa creşte dramatic. Conformitatea creşte pe măsură ce presiunea fluidului tisular se apropie de presiunea alveolară. La o presiune a lichidului interstiţial mai mare decât zero (adică, valori mai mari decât presiunea alveolară),

lichidul tisular se acumulează doar cu o mică modificare a presiunii interstiţiale. Porţiunea de înaltă complianţă a curbei poate reprezenta trecerea de la edem interstiţial la edem alveolar62; adică punctul de inflexiune al presiunii poate fi volumul interstiţial maxim înainte de inundarea alveolară. Acest punct de inflexiune este observat la o creştere în greutate a plămânilor de 35% până la 50% şi o presiune interstiţială de 2 până la 3 cm H2O.50 Creşterea bruscă a complianţei atenuează creşterile suplimentare ale presiunii hidrostatice interstiţiale. Plămânul prezintă, de asemenea, diferenţe regionale în ceea ce priveşte complianţa interstiţiului pulmonar. Spaţiile interstiţiale din jurul vaselor mari sau bronhiilor au o complianţă mai mare decât interstiţiul din regiunea septală.195,206 Când spaţiile perivasculare din jurul vaselor extra-alveolare şi bronhiilor sunt umplute cu lichid, presiunile interstiţiale se echilibrează în tot spaţiul interstiţial. Continuarea nivelului ridicat de filtrare a fluidelor creşte apoi presiunea interstiţială la un nivel critic, iar bariera epitelială este spartă (potenţial facilitată de leziunea epiteliului alveolar), ducând la inundarea alveolară rapidă.62

PATOGENEA EDEMULUI PULMONAR

FAZE ŞI SITURI DE ACUMULARE EDEM

Edemul pulmonar este definit ca acumularea de apă în spaţiile extravasculare pulmonare şi este un proces secvenţial care se dezvoltă iniţial în regiunea hilară a plămânilor, urmat de umplerea cu lichid a compartimentului interstiţial şi care, în final, duce la intrarea lichidului în alveole într-un mod totul sau nimic. înălţimile, presiunea verticală a lichidului pleural şi volumul pulmonar regional, produc o presiune hidrostatică capilară mai mare în regiunile pulmonare dependente care favorizează formarea edemului în aceste regiuni. Deşi se prevede un conţinut mai mare de apă pulmonară în plămânii dependenţi, nu s-a găsit un astfel de gradient vertical nici prin măsurarea conţinutului de apă pulmonară extravasculară, fie prin determinări morfometrice ale spaţiului interstiţial. vasele şi căile respiratorii şi devine compartimentată, formând manşete perivasculare.211 După o creştere a volumului lichidului interstiţial de la 35% la 50%, alveolele individuale încep să se inunde într-un mod totul sau nimic195 cu distribuţia inundaţiilor alveolare în negru, dar urmată de inundaţii rapide. Aceste anomalii explică tulburările secvenţiale caracteristice ale schimbului de gaze în edemul pulmonar (vezi capitolul 62), cu inundarea alveolară un eveniment cataclismic care are ca rezultat schimbul de gaze afectat, hipoxemie arterială şi insuficienţă respiratorie. Secvenţa formării edemului pulmonar176 reflectă o defalcare a mecanismelor homeostatice normale care menţin echilibrul fluidului pulmonar.176 Au fost revizuite caracteristicile schimbului de lichide între spaţiul vascular şi interstiţiul pulmonar62,176, la fel ca şi factorii care reglează permeabilitatea endotelială vasculară pulmonară212 şi sunt detaliate mai jos.

Starling Forces în formarea edemului pulmonar

Creşterile permeabilităţii vasculare pulmonare sunt definite operaţional în ecuaţia Starling printr-un coeficient crescut de filtrare capilară (LpS), care indică o rezistenţă scăzută la curgerea apei prin bariera peretelui capilar şi o scădere a coeficientului de reflexie a

albuminei (oalb), care descrie permeabilitatea la albumină a barierei endoteliale vasculare. Definiţia funcţională critică a permeabilităţii vasculare pulmonare crescute este extravazarea lichidului bogat în proteine în spaţiul interstiţial207 şi în cele din urmă în spaţiul alveolar, rezultând edem pulmonar fulminant. În edemul pulmonar cu permeabilitate înaltă, concentraţia proteinei din lichidul alveolar se aproximează la concentraţia proteinei plasmatice, în timp ce în edemul hidrostatic (adică, edemul rezultat din creşterea presiunii hidrostatice capilare pulmonare), raportul dintre concentraţia de proteină din plasmă şi lichidul alveolar este de obicei mai mic de 0,6,62.

Presiunea capilară pulmonară şi presiunea osmotică plasmatică în formarea edemului

Relaţia dintre presiunea atrială stângă şi rata de formare a edemului pulmonar este prezentată în Figura 6-12. Pentru presiuni atriale stângi de până la 20 până la 25 mm Hg, conţinutul de apă nu creşte în plămânul normal213 deoarece acumularea de lichid este minimizată de „factori de siguranţă".62 Când presiunea hidrostatică capilară creşte peste o valoare critică, conţinutul de apă extravascular pulmonar creşte progresiv ca urmare a incapacităţii acestor factori de siguranţă de a

Presiunea atrială stângă (mm Hg)

Figura 6-12 Grafic care arată rata de formare a edemului în funcţie de presiunea atrială stângă. În plămânul normal (linie continuă), edemul nu se formează până când presiunea atrială stângă depăşeşte 20 până la 25 mm Hg. Peste această presiune, edemul se formează la început lent, apoi mai rapid la presiuni mai mari. Dacă endoteliul este deteriorat (linia întreruptă) sau dacă presiunea coloid osmotică a plasmei este redusă, edemul începe să se formeze la presiunea atrială stângă inferioară şi într-un ritm mai rapid. (Din Guyton AC, Lindsay AW: Efectul presiunii atriale stângi crescute şi concentraţia scăzută a proteinelor plasmatice în dezvoltarea edemului pulmonar. Circ Res 7:649-653, 1959.)

reduce rata de filtrare a fluidului. Factorii primari de siguranta care actioneaza la nivelul capilarelor sunt cresterea fluxului limfatic; scăderea ni, care rezultă dintr-un flux transcapilar mai mare de apă decât proteine; creşterea Pi; şi scăderea volumului de excludere a albuminei (vezi mai târziu). Aceste modificări servesc la minimizarea creşterii conţinutului de apă pulmonară extravasculară atunci când presiunea atrială stângă este crescută.

În schimb, scăderea concentraţiei proteinelor plasmatice poate contribui la formarea edemului. Aceste evenimente reduc presiunea de absorbţie (nc) şi astfel cresc presiunea netă de filtrare transcapilară. Important este că presiunea capilară critică la care plămânii încep să câştige apă scade direct proporţional cu reducerea presiunii osmotice plasmatice.62

Insuficienţa limfatică şi formarea edemului

Vasele limfatice sunt capabile să elimine excesul de lichid extravascular datorită eficacităţii lor ca pompe. Propulsia limfatică este determinată de contractilitatea intrinsecă a vaselor limfatice, de acţiunea de pompare a inspiraţiei şi expiraţiei şi de valvele limfatice, care explică fluxul limfatic unidirecţional.207 Limfaticele au însă o capacitate limitată de a creşte fluxul limfatic. Dincolo de capacitatea lor critică, fluxul limfatic nu creşte direct proporţional cu creşterea volumului lichidului interstiţial şi poate scădea de fapt din cauza compresiei canalelor limfatice.214 Nu este clară măsura în care insuficienţa limfatică serveşte ca mecanism important de acumulare de lichid în plămân. Unele studii au indicat că îndepărtarea chirurgicală a limfaticelor predispune plămânul la edem, deşi creşterea conţinutului de apă este de obicei tranzitorie.215

Factori de siguranţă în homeostazia fluidelor pulmonare

Factorii de siguranţă citaţi în discuţia despre creşterea presiunii capilare pulmonare devin operativi atunci când lichidul începe să se acumuleze în spaţiul interstiţial. Când lichidul se acumulează în spaţiul interstiţial, există două consecinţe care servesc la scăderea ni: o consecinţă este că excesul de lichid scade concentraţia de albumină direct şi astfel scade ni; cealaltă consecinţă este că excesul de lichid alterează proteinele matricei interstiţiale şi scade volumul de excludere al albuminei, scăzând şi mai mult ni.62 Volumul de excludere al albuminei este volumul interstiţiului din care albumina este exclusă de proteinele matricei. Dacă volumul de excludere creşte, albumina este concentrată în lichidul interstiţial rămas, crescând astfel ni; dacă volumul de excludere scade, albumina este distribuită într-un volum interstiţial mai mare, scăzând astfel ni. Albumina este în mod normal exclusă din aproximativ 40% din spaţiul interstiţial pulmonar de proteinele matricei colagen, acid hialuronic şi laminină.62 O creştere a volumului lichidului interstiţial perturbă structura proteinelor matricei interstiţiale (vezi eFig. 6-3); astfel volumul disponibil pentru distribuţia albuminei creşte. Concentraţia proteinei albuminei scade într-o măsură mai mare din cauza acestei scăderi a volumului de excludere a albuminei. Prin urmare, creşterea volumului de distribuţie a albuminei amplifică scăderea ni, care nu ar scădea în aceeaşi măsură fără această scădere concomitentă a volumului de excludere. Examinarea efectului excluderii albuminei asupra presiunii coloid osmotice atunci când volumul lichidului interstiţial este crescut (vezi eFig. 6-3) relevă că pentru aceeaşi creştere a volumului lichidului interstiţial, presiunea osmotică interstiţială este mai mică atunci când excluderea albuminei este scăzută.62

În plus, rolul circulaţiei bronşice poate modula clearance-ul limfei în condiţii bazale şi după leziune pulmonară.125,216'217 Mişcarea lichidului interstiţial prin pleura viscerală în spaţiul pleural este un alt mijloc de eliminare a lichidului edem din plămân şi poate fi considerat un alt factor de siguranţă.218

Efectele încărcăturii celulare şi moleculare

Membrana celulelor endoteliale intactă este netrombogenă datorită eliberării de prostaciclină şi a reţelei de glicoproteine (glicozaminoglicani 219-222) care formează glicocalixul endotelial223,224, care reprezintă stratul de suprafaţă a celulei endoteliale

anionice încărcat negativ. Permeabilitatea selectivă a barierei endoteliale față de proteinele plasmatice, cum ar fi albumina, este legată parțial de sarcina anionică a moleculei de albumină, precum și de sarcina de suprafață a celulei endoteliale. Ruperea sarcinii negative la suprafață are ca rezultat „scurgerea" de albumină în complexul matrice capilară.225 Sarcinile de suprafață ale membranei celulelor endoteliale influențează transportul albuminei cu un punct izoelectric de 4.1.220 Distribuția locurilor de încărcare oferă un mijloc de trecere preferențială a albuminei în monostratul endotelial. Un alt efect legat de sarcină este distribuția negativă a sarcinii macromoleculelor interstițiale (sulfat de heparan, sulfat de condroitină și alți proteoglicani complecși) care duce la repulsia albuminei și la creșterea transportului prin domenii specifice ale matricei.226-228.

Din cauza încărcăturii negative de albumină, permeabilitatea albuminei este mai mare decât cea prevăzută din dimensiunea sa moleculară. De exemplu, sulfatul de dextran (dextran încărcat negativ, greutate moleculară 500 kd) este de trei ori mai permeabil decât dextranul neutru de aceeași greutate moleculară. Studiile asupra limfei pulmonare de oaie indică, de asemenea, că transportul plasmă-limfă al dextranilor negativi prin bariera endotelială pulmonară este mai mare decât transportul cu dextran neutru.228 Astfel, moleculele încărcate negativ sunt transportate de preferință peste bariera endotelială din cauza fenomenelor de trecere legate de sarcină, în ciuda sarcinii negative nete a membranelor celulelor endoteliale228.

Diferențele regionale în permeabilitatea endotelială

Eterogenitatea celulelor endoteliale conferă proprietăți specifice care disting endoteliul de vasele mari și de vasele mici dintr-un organ și dintre cele din diferite organe (de exemplu, între bariera hemato-encefalică și endoteliul pulmonar).219,229 Permeabilitatea albuminei în endoteliul microvascular pulmonar este de la jumătate la o cincime din valoarea principală a artelei pulmonare. caracteristică observată in vivo.230 Endoteliul microvascular este semnificativ mai restrictiv la zaharoză și inulină decât endoteliul cu vase mari, ceea ce indică faptul că transportul prin căile paracelulare este redus într-o măsură mai mare. Endoteliul microvascular proliferează, de asemenea, la un nivel mai înalt decât endoteliul cu vase mari și reține răspunsurile de semnalizare fenotipic distincte de calciu și nucleotide ciclice.229 Studiile endoteliale din diferite situsuri vasculare au identificat antigene specifice organelor pe endoteliul microvascular care pot fi responsabile pentru diferența de permeabilitate a patului regional în grade22923. Diferențele fenotipice în domeniile de legare a lectinei ale endoteliului pulmonar din diferite paturi vasculare (aglutinină de Ricinus communis și aglutinină de arahide) sunt legate de caracteristicile de permeabilitate.232,233.

MECANISME DE CREȘTERE A PERMEABILITĂȚII ENDOTELIALE

După cum este descris în Figura 6-10, două căi generale descriu mișcarea și fluxul de lichid, macromolecule și leucocite în interstițiu și ulterior în spațiile de aer alveolare, pentru a produce edem pulmonar semnificativ clinic în timpul inflamației pulmonare (vezi eFig. 6-2). Calea transcelulară utilizează o cale de albumină transcitotică mediată de glicoproteină 60,

dependentă de tirozin kinază, a cărei reglare şi funcţie poate servi la decuplarea permeabilităţii proteinelor şi fluidelor.234,235 Cu toate acestea, există un consens general că, în contextul leziunii pulmonare inflamatorii, modul primar al fluidului şi al circulaţiei transendoteliale este prezentat de calea de circulaţie transendotelială22. Studiile de microscopie electronică care demonstrează formarea de goluri paracelulare la locurile de inflamaţie activă din interiorul sistemului vascular.236,237 Mecanismele care mediază modificările permeabilităţii endoteliale vasculare pulmonare ca urmare a unei varietăţi de factori de stres mecanic, mediatori inflamatori şi produse neutrofile activate (cum ar fi peptidele reactive, peptidele şi speciile proteice) au fost discutate mai devreme. Din fericire, s-au înregistrat progrese în identificarea agenţilor capabili să inverseze sau să restabilească integritatea vasculară cu potenţial terapeutic în bolile pulmonare inflamatorii acute şi cronice.238 În secţiunile următoare, mecanismele importante care contribuie la creşterea permeabilităţii vasculare pulmonare sunt discutate şi tratate mai detaliat în recenziile citate.212,239.

Caracteristicile creşterii vasculare

Permeabilitatea endotelială

O varietate de agonişti bioactivi, citokine, factori de creştere şi forţe mecanice modifică proprietăţile barierei vasculare pulmonare şi măresc permeabilitatea vasculară.111,212,240-246 Trombina serin protează reprezintă un model ideal pentru examinarea activării endoteliale pulmonare mediate de agonişti, deoarece evocă numeroase disfuncţii ale barierei pulmonare. reglează hemostaza, tromboza şi caracteristicile fiziopatologice ale peretelui vasului şi este recunoscută ca un mediator important în patogenia SDRA.212 Trombina creşte scurgerea vasculară la macromolecule prin legarea şi clivajul proteolitic al domeniului extracelular al PAR1, un membru al receptorilor activaţi de proteinază, receptorii activaţi, activaţi şi legaţi de teter247. iniţiază o serie de efecte în aval247-251 (vezi Fig. 6-8). Legarea trombinei fără scindarea receptorului nu reuşeşte să provoace cascada complexă de semnalizare care creşte permeabilitatea endotelială.249 Efectul trombinei asupra permeabilităţii endoteliale este rapid (în decurs de 2 minute) şi reversibil245 şi dependent în mod critic de semnalele transduse de proteina G115,212 care măresc calciul şi caracteristicile inflamatorii comune ale calciului şi activează caracteristicile inflamatorii comune ale calciului mediatori de asemenea.111.212.240-244

Alterări citoscheletale

Majno şi Palade237 au observat pentru prima dată că celulele endoteliale pulmonare prezintă o formă rotunjită, producând goluri paracelulare în timpul edemului inflamator. Această schimbare conformaţională profundă şi perturbarea ulterioară a integrităţii monostratului de celule endoteliale este acum recunoscută ca o trăsătură cardinală a inflamaţiei.245,246,252-255. Formarea golurilor paracelulare implică implicarea directă a componentelor structurale endoteliale compuse din proteine citoscheletale intermediare, filamente microtubulare, filamente).212 O paradigmă utilă pentru înţelegerea influenţelor citoscheletice asupra reglării barierei vasculare implică un echilibru de forţe concurente:

forţe de legare celulă-celulă şi matrice celulară adezive (care promovează integritatea monostratului) şi forţe contractile (care generează tensiune centripetă). (proteine de acoperire, nucleare şi separare), care sunt participanţi critici la rearanjarea citoscheletică, generarea forţei de tracţiune şi reglarea stabilităţii joncţiunii endoteliale. menţinerea integrităţii endoteliale şi a funcţiei de barieră bazală. Agenţii edemageni, cum ar fi trombina, iniţiază rearanjarea citoscheletică caracterizată prin pierderea filamentelor periferice de actină cu o creştere concomitentă a cablurilor organizate de actină F care se întind pe celulă ca „fibre de stres" pentru a creşte tensiunea intracelulară. creşte nivelul de lanţuri uşoare de miozină fosforilate (MLC) într-o manieră distinctă spaţial (vezi Fig. 6-8).115,241,256-258 Creşterile rezultate în formarea fibrelor de stres şi contracţia celulară a actomiozinei perturbă echilibrul de reglare a barierei şi destabilizează legăturile citoscheletice-, culminarea articulaţiilor vasculare. 6-8). În concordanţă cu acest model, permeabilitatea indusă de trombină şi formarea decalajului intercelular perturbă integritatea joncţiunilor aderente paracelulare şi reorganizarea plăcilor de adeziune focală.241,259-262 Inhibarea MLCK sau Rho kinazei sau antagonismul calciului atenuează formarea MLC indusă de agonist şi bariera gfosfofap. disfuncţie256-258 în multe modele de edem pulmonar.241,242,255,263-269

Microtubulii sunt polimeri ai tubulinei a- şi Ş care contribuie, de asemenea, la reglarea barierei.270-275 Ei formează o reţea reţelei de tije goale rigide care se întinde pe celulă, supuşi asamblarii şi dezasamblarii frecvente276,277 şi prezintă interacţiuni funcţionale complexe, dar intime, cu filamentele de actină în timpul proceselor de disrupţie microcelulară27272dinamică. agenţi precum nocodazolul sau vinblastina induc asamblarea rapidă a filamentelor de actină şi aderenţe focale,272,273,278 contracţia celulară izometrică272 care se corelează cu nivelul de fosforilare MLC, permeabilitate crescută în monostraturile de celule endoteliale,272,273,278 şi creşterea fenomenului de migraţie, care poate inversa transendocitatea78. sau atenuat prin stabilizarea microtubulilor cu paclitaxel. Diafonia microfilament-microtubuli reprezintă o zonă interesantă de reglare a barierei celulelor endoteliale.279 Funcţia filamentelor intermediare în reglarea barierei celulelor endoteliale este mult mai puţin definită,212 deşi studii recente au evidenţiat consecinţa redistribuirii vimentinei, o proteină intermediară a filamentului, în stabilizarea barierei în hipoxie280.

Pe lângă căile mediate de receptori, semnalele mecanice sunt, de asemenea, transduse în citoscheletul endotelial87,111 prin, parţial, şirul complex de proteine din glicocalixul endotelial pulmonar. Tehnicile de rezonanţă magnetică nucleară au demonstrat că proteoglicanii de suprafaţă celulară se comportă ca polimeri anionici vâscoelastici, suferind modificări conformaţionale dependente de forfecare, care pot funcţiona ca senzori de flux sanguin pentru a transduce semnalele în celulele endoteliale. prin efecte asupra citoscheletului şi reprezintă domenii de legare la suprafaţa endotelială pentru peptidele cationice inflamatorii.282,283 Syndecanul este un proteoglican cu sulfat de heparan care s-a dovedit că influenţează organizarea citoscheletică, adeziunea celulă-celulă şi motilitatea283; gruparea şi formarea fibrelor de stres de actină, duce la rearanjarea citoscheletică şi la disfuncţia barierei.282 Aceasta oferă o bază mecanică pentru creşterile

induse de peptida cationică derivată de neutrofile activate ale permeabilităţii vasculare.244,284.

Schimbări intracelulare de calciu şi alte semnale de reglare a barierei

Creşterile permeabilităţii vasculare sunt semnalate în multe modele edemagenice de o creştere iniţială rapidă a calciului intracelular240,255,285 urmată de o a doua fază de degradare lentă246,248,286,287. din hidroliza fosfoinozitidelor activată de fosfolipaza C).286.288 A doua fază este cauzată de afluxul de calciu prin canalele operate de depozit287 şi este critică pentru creşterea permeabilităţii.285.289 Creşterile directe ale calciului intracelular (prin ionofor de calciu) măresc permeabilitatea endotelială şi albumina2, scăderea permeabilităţii endoteliale26 şi a rezistenţei electrice265. creşte conductivitatea hidraulică a microvaselor intacte.248,257,267,288 Creşterea calciului intracelular semnalează rearanjarea citoscheletică prin polimerizarea/depolimerizarea actinei care necesită activarea sistemelor kinazei dependente de calciu (de exemplu, MLCK, kinaza II calciu/calmodulină, kinaza II9290 dependentă de calciu/calmodulină, kinaza II9290) fosforilarea proteinelor cheie citoscheletice implicate în reglarea barierei endoteliale (vimentin,290,294 caldesmon,294 Ş-catenin,261 vinculin,262 a-actinin,295 MLC,257 filamin,291 cortactin,296 vasodilatator-stimulat-proteină, 296 proteina stimulată cu vasodilatator-proteină, 297297297).

Există căi alternative care nu necesită o fosforilare MLC crescută şi sunt implicate în reglarea barierei. De exemplu, protein kinaza C, o familie de serină/treonin kinaze care cuprinde cel puţin 12 izotipuri,294,298 este legată cauzal de fosforilarea proteinelor citoscheletice, cum ar fi caldesmon, o proteină care leagă actina, miozină şi calmodulină prezentă în punţile încrucişate ale fibrelor de stres, p260 şi stres. Activarea protein kinazei activate de mitogen p38 reglează formarea fibrelor de stres endotelial şi reglarea contractilă, migrarea celulelor endoteliale şi permeabilitatea indusă atât de factorul de creştere a endoteliului vascular, cât şi de citokine.241'243,296,299'301.

Aderenţe focale şi extracelulare

Componentele matricei

Adeziunile celulare-matrice sunt esenţiale pentru menţinerea şi restaurarea barierei şi există în echilibru dinamic cu forţele contractile endoteliale. O membrană bazală organizată şi o matrice extracelulară care înconjoară endoteliul302 pot controla fluxul de soluţi transendotelial, iar acest lucru poate fi dependent de anumite constituenţi ai matricei extracelulare (de exemplu, anumite proteine ale matricei sunt cunoscute că limitează transportul albuminei din cauza încărcării negative a constituenţilor lor glicozaminoglicani).

Adeziunile focale endoteliale sunt compuse din proteine ale matricei extracelulare (colagen, fibronectină, laminină, vitronectină, proteoglicani), receptori transmembranari integrinei şi plăci de adeziune focală citoplasmatică (conţinând a-actinină, vinculină, paxilină şi talină), care se combină pentru a furniza forţe de reglare suplimentară a semnalului de barieră şi de

transducere a semnalului bidirecţional. citoscheletul de actină şi interfaţa celulă-matrice302,304 (vezi Fig. 6-7). Proteinele matricei de bază, datorită poziţiei şi punctelor de contact cu endoteliul, pot determina aderenţa celulă-substrat225 şi permeabilitatea vasculară în condiţii normale şi ca răspuns la mediatorii inflamatori.305 Stimulii extracelulari pot fi transmisi la citoschelet prin rearanjarea adeziunii focale legată de ligatura integrinei, care influenţează direct răspândirea endotelială, raspandirea şi infiltraţia celulară30. legarea de matricea extracelulară induce ataşarea integrinelor la fibrele de actină intracelulară, un proces care stimulează fosforilarea tirozinei a proteinelor de adeziune focală multiple, precum şi influxul de calciu dependent de fosforilarea tirozinei. pentru a deveni mai permeabil.305 Integrina Ş4 este un mediator cheie al atenuării răspunsurilor inflamatorii pulmonare de către statine şi este legată de activarea GTPazei Rac1. Integrinele suplimentare Ş sunt din ce în ce mai recunoscute ca regulatori importanţi ai funcţiei de barieră a celulelor endoteliale şi includ P3 şi P5.309,310

Permeabilitatea apei endoteliale şi transcitoza albuminei

Endoteliul vascular pulmonar asigură rezistenţa primară la fluxul transvascular de apă303, deşi distribuţia relativă a fluxului de apă transcapilar prin căile paracelulare şi transcelulare rămâne controversată.236,225,311 Albumina este un determinant major al permeabilităţii apei endoteliale, deoarece interacţiunea albuminei cu peretele vasului31, reglează conductivitatea pereţilor vasului31.

Transcitoza dizolvate mediată de receptor este un mecanism important de transport prin bariera endotelială microvasculară pulmonară. Fluxul transendotelial al proteinelor, cum ar fi albumina, insulina şi transferrina implică recunoaşterea de către receptorii localizaţi pe partea luminală a celulei endoteliale187,313-317 (vezi Fig. 6-10). Albumina se leagă de proteina glicoproteina de suprafaţă a celulei endoteliale 60 de pe partea luminală a endoteliului187,313,314,315-318 semnalând (prin activităţi tirozin kinazei) formarea veziculelor234 cu albumină care trece de la nivelul luminal la cel abluminal, pot fi, în plus, site-uri celulare luminale13,1935 în plus, pot exista transporturi. albumina din partea abluminală către cea luminală a monostratului endotelial,233,319 prezentând un potenţial intrigant pentru un mecanism activ de transport al albuminei. Legarea albuminei de celulele endoteliale este reversibilă.186,320,321 Albumina se leagă cu o afinitate mai mare în celulele endoteliale ale microvaselor pulmonare,314 în concordanţă cu numărul mai mare de vezicule prezente în aceste celule.

Apoptoza şi disfuncţia celulelor endoteliale

Celulele endoteliale pulmonare au rate de turnover relativ scăzute, datorate în parte efectelor protectoare ale forţelor mecanice fiziologice, inclusiv stresul de forfecare şi întinderea ciclică. Cu toate acestea, din cauza poziţionării endoteliului la suprafaţa sângelui şi a ţesuturilor, celulele endoteliale sunt expuse constant la mai multe stresuri biochimice şi biofizice, cum ar fi endotoxine, factor de necroză tumorală-a, stres oxidativ şi stres mecanic excesiv care pot iniţia apoptoza sau moartea celulară programată. Celulele apoptotice suferă un model morfologic şi molecular de moarte bine ordonat, incluzând rearanjarea

citoscheletică, blebbing membranar, condensare nucleară, fragmentare ADN şi contracţie celulară (vezi recenzia citată).322 De obicei, celulele apoptotice nu provoacă un răspuns inflamator şi sunt fagocitate de celulele învecinate. În schimb, celulele supuse necrozei demonstrează umflare celulară şi nucleară, adesea însoţită de inflamaţie în ţesuturile deteriorate.

Dacă deteriorarea este limitată la o mică parte a căptuşelii celulare endoteliale, celulele viabile învecinate se pot răspândi pentru a acoperi spaţiul deteriorat şi, prin urmare, a atenua efectele procoagulante. Deteriorarea extinsă, totuşi, are ca rezultat o pierdere extinsă a endoteliului, expunând membrana bazală deteriorată la tromboze şi tromboză ulterioară. Căile extrinseci şi intrinseci împărtăşesc mecanisme folosind cascadele de cisteinil proteaze (caspaze) specifice aspartatului. Cele mai bine caracterizate căi extrinseci sunt legarea ligandului FAS la receptorii FAS323 şi factorul de necroză tumorală-a la receptorul factorului de necroză tumorală 1324 care declanşează cascada caspazei. Apoptoza pulmonară mediată de ligand FAS/FAS a fost implicată în leziuni pulmonare acute şi ARDS.325,326 În schimb, calea intrinsecă poate fi iniţiată la expunerea la stres, cum ar fi medicamente citotoxice, oxidanţi, radiaţii şi deprivarea factorului de creştere, ceea ce are ca rezultat eliberarea mitocondriilor a mai multor proteine apoptogenice, cum ar fi apoptocromii, care servesc la proteinele c activează caspaza-9. Un mediator comun al leziunii celulelor endoteliale este ROS generat de neutrofile, fie singur, fie combinat cu oxid nitric pentru a forma peroxinitrit. ROS este catalizat de enzima fagocitara oxidaza, exprimată de neutrofile şi macrofage, în timp ce celulele vasculare exprimă oxidaza nefagocitară omoloagă. Aceste stres oxidativ pot provoca disfuncţii ale barierei şi pot antagoniza răspunsurile factorului de necroză tumorală.327 Mai multe studii preclinice au vizat apoptoza în strategii terapeutice noi pentru păstrarea vascularizaţiei pulmonare.328.

STRATEGII PENTRU INVERSIREA PERMEABILITĂŢII

ŞI RESTAURĂ INTEGRITATEA BARIEREI

Progresul semnificativ în înţelegerea evenimentelor moleculare şi celulare care reglează permeabilitatea vasculară pulmonară a condus la dezvoltarea de noi agenţi terapeutici pentru modularea funcţiei de barieră într-un mod avantajos clinic.

Bariera endotelială poate fi îmbunătăţită şi protejată de factorii de creştere angiogenici (factor de creştere a hepatocitelor, 329 angiopoietină, 330 sfingozin-1-fosfat [S1P]).271,329-332 De exemplu, S1P, un sfingolipid, metabolitul generat de numeroase tipuri de celule, incluzând celule endoteliale puternice, este un endoteliu puternic. factor chemotactic şi angiogenic producând o îmbunătăţire robustă şi susţinută a barierei endoteliale.300,331,333,334. Ligarea receptorului S1PR1 de către S1P îmbunătăţeşte puternic funcţia barierei vasculare pulmonare in vitro 331,335 şi in vivo336,337 şi produce reduceri foarte semnificative ale indicilor pulmonari indus de endotoxină multiple şi ale radiaţiilor multiple induse de inflamaţie. leziuni, inclusiv scurgeri vasculare, demonstrate atât în modelele ARDS murine336,337 cât şi canine336. Această creştere profundă a barierei este mediată de cascade de semnalizare dependente de proteina G, care duc la

rearanjarea citoscheletică şi la creşterea integrităţii joncţiunii endoteliale (vezi Fig. 6-7).331,338,339 Receptorul S1PR3, în contrast, activează Rho GTPaza, produce perturbarea barierei şi este eliberat prin procesele inflamatorii în endozomi pulmonari; poate servi ca biomarker nou şi predictor al supravieţuirii în SDRA.340

Alţi agonişti care promovează bariera includ analogul S1P, FTY720, statine, proteina C activată, adenozin trifosfat, hialuronan cu greutate moleculară mare, metilnaltrexonă şi fosfolipide oxidate (pentru revizuire, vezi Chiang şi Garcia341). FTY720, un analog S1P nefosforilat, este un imunosupresor aprobat de Food and Drug Administration pentru scleroza multiplă şi produce limfopenie prin inhibarea ieşirii celulare din ţesuturile limfoide342. un inhibitor al coenzimei 3-hidroxi-3-metilglutaril A reductază, îmbunătăţeşte funcţia de barieră endotelială pulmonară în modelele de leziuni pulmonare induse de lipopolizaharide şi ventilator, precum şi în permeabilitatea pulmonară indusă de radiaţii,343 prin activarea unui mecanism dependent de Rac1, care activează citoscheletul C-34, care este independent de mecanismul de activare a citoscheletului. anticoagulant aprobat anterior de Food and Drug Administration pentru sepsis sever, îmbunătăţeşte, de asemenea, funcţia de barieră vasculară in vitro şi in vivo345,346, dar a fost retras din lipsă de eficacitate.347 Trifosfatul de adenozină induce creşterea barierei prin fosfolipaza C şi Rac1 dependentă de citoscheletul, protecţia34948 indusă de reorganizare a citoscheletului pulmonar4948. Atât proteina C activată, prin receptorul endotelial al proteinei C, cât şi hialuronanul cu greutate moleculară mare, prin intermediul receptorului CD44, transactivează S1PR1 pentru a induce creşterea barierei dependente de AKT1 şi Rac1. modele murine de leziuni pulmonare induse de ventilator.353 Aceşti agenţi noi care păstrează sau restaurează integritatea vasculară oferă promisiune pentru managementul viitor al scurgerii vasculare crescute la bolnavii critici şi aşteaptă transpunerea în practica clinică.

GENOMICA ŞI GENETICA VASCULARĂ PULMONARĂ

Înţelegerea bazei genetice şi epigenetice a bolii vasculare pulmonare oferă potenţialul pentru perspective valoroase asupra semnificaţiei funcţionale a genelor individuale în fiziologia pulmonară normală şi în bolile pulmonare complexe caracterizate prin disfuncţie vasculară. De exemplu, profilul de expresie al celulelor endoteliale pulmonare murine asociate tumorii a produs o semnătură a genei inflamatorii cu şase gene care a prezis în mod semnificativ o supravieţuire redusă la oamenii cu cancer de sân, cancer de colon şi cancer pulmonar, indicând rolul potenţial al expresiei genei endoteliale vasculare pulmonare şi variaţia în prognosticul cancerelor umane.354.

ARDS reprezintă ultimul stres genetic şi o tulburare de neegalat a funcţiei vasculare pulmonare. Studiile genetice timpurii au identificat mutaţii în gena care codifică ACE, o enzimă exprimată extensiv în endoteliul pulmonar pentru a regla producţia de angiotensină II. Aceste mutaţii ACE, care corespund cu variaţia activităţii ACE plasmatice,355 au crescut riscul şi prognosticul prost în ARDS în populaţiile de origine europeană.356 Abordările genomic-intensive cu profilarea expresiei ţesuturilor pulmonare din modele preclinice de ARDS şi leziuni pulmonare induse de ventilator au identificat cu succes noi gene candidate

ARDS. De exemplu, aceste studii au identificat o citokină obscure, un factor de creştere a coloniei pre-celulele B, codificat de NAMPT şi cunoscut şi sub numele de NAMPT şi visfatin,357,358 ca un biomarker nou în studiile preclinice şi umane ale SDRA. un haplotip de polimorfism cu un singur nucleotide care a modificat un situs de legare a factorului de transcripţie pentru traductorul de semnal şi activatorul transcripţiei 5, conferind o susceptibilitate crescută la stres mecanic excesiv şi mortalitate prin ARDS. mortalitate362-366 şi au evidenţiat diferenţe rasiale importante în frecvenţele alelice minore, o constatare relevantă pentru ratele disproporţionate de morbiditate şi mortalitate observate la hispanici şi afro-americani.367 Această disparitate de sănătate, deşi reflectă diferenţe de statut socio-economic şi acces la îngrijire, implică, de asemenea, variaţia epigenetică/genetică ca un factor de risc al polimorfismului unic368. în MYLK, gena de reglare a barierei care codifică MLCK (discută mai devreme), este rară la descendenţii europeni, dar frecventă la cei de origine africană şi conferă susceptibilitate la ARDS369 şi risc de astm bronşic sever la afro-americani. rezultate clinice mai proaste în rândul afro-americanilor cu ARDS,368 şi polimorfisme cu un singur nucleotide în ANGPT2, care codifică angiopoietină-2, antagonistul natural al angiopoietinei-1, sunt implicate în sindroamele de scurgeri vasculare pulmonare şi conferă un risc crescut de ARDS asociat traumei într-o cohortă de descendenţă africană. Genele suplimentare asociate cu ARDS care sunt plauzibil legate de modificările patobiologice vasculare includ S1PR1, S1PR3,372 IL6,373 IL10,374 DIO2 (codifică o iodotironin deiodinază), factorul inhibitor al migraţiei macrofagelor sau MIF375,376 şi contribuţia factorului de creştere genetică vasculară la studiul ARDS61V3777. patogeneza, severitatea şi răspunsul la terapie rămân un domeniu în curs de dezvoltare, deşi incitantă, care poate defini noi biomarkeri şi ţinte terapeutice în tulburările circulaţiei pulmonare.

MULŢUMIRI

Autorul îi este recunoscător lui Alexander N. Garcia, care a făcut o cantitate enormă de muncă pregătind fundalul pentru acest capitol.

Puncte cheie

Circulaţia pulmonară serveşte atât funcţiilor respiratorii cât şi hemodinamice contribuind la schimbul de gaze în unităţile respiratorii terminale.

Gravitaţia afectează profund distribuţia fluxului sanguin în plămân.

Juxtapunerea capilarelor cu alveolele asigură suprafaţa vastă necesară pentru un schimb eficient de gaze; acest aranjament este o caracteristică unică a microcirculaţiei pulmonare.

Circulaţia pulmonară este o circulaţie de joasă presiune, cu rezistenţă vasculară scăzută, diferită funcţional de circulaţia sistemică.

Vasele pulmonare se vasoconstric ca răspuns la hipoxie, în timp ce vasele sistemice se vasodilata.

Presiunea şi debitul sunt extrem de pulsatile în întreaga circulaţie pulmonară.

O varietate de evenimente şi mediatori patofiziologici produc fie edem hidrostatic, fie edem pulmonar cu permeabilitate ridicată.

Integritatea vasculară depinde de monostratul de celule endoteliale şi este influenţată de glicocalixul încărcat negativ, de apoziţia celulă-celulă şi de interacţiunile celulă-matricea celulă.

O microvasculatură pulmonară cu scurgeri este strâns legată de citoscheletul endotelial.

Factorii genomici şi genetici influenţează răspunsurile circulaţiei pulmonare, cum ar fi dezvoltarea permeabilităţii vasculare într-un mod specific rasial şi etnic.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Bhattacharya J, Matthay MA: Reglarea şi repararea barierei alveolo-capilare în leziunea pulmonară acută. Annu Rev Physiol 75:593-615, 2013.

Garcia JG: Concentrarea asupra inundaţiilor: vizarea polimorfismelor funcţionale în căile de permeabilitate ALI. Am J Respir Crit Care Med 183(10):1287- 1289, 2011.

eFIGURE GALERIE DE IMAGINI

eFigura 6-1 Ilustrare schematică a componentelor circulaţiei bronşice. Fluxul din paturile capilare care furnizează căile aeriene mari şi glandele limfatice drenează în venele bronşice şi în vena azygos şi vena cavă superioară. Fluxul intrapulmonar se scurge în circulaţia pulmonară la nivelul alveolelor (anastomoze bronhopulmonare) sau venelor pulmonare (vene bronhopulmonare). (Din Deffebach ME, Charan NB, Lakshminarayan S, Butler J: The bronchial circulation. Am Rev Respir Dis 135:463-481, 1987.)

eFigura 6-2 Reprezentare schematică a căilor ipotetice de transport în endoteliul continuu: 1, cale transcelulară; 2, cale veziculoasă;

calea cu pori mici şi mari; şi 4, calea canalului plasmalimmal fuzionat. BM, membrană bazală; E, celula endotelială. Consultaţi eTabelele 6-1 şi 6-2 pentru explicaţii detaliate.

eFigura 6-3 A, Diagrama schematică care arată matricea interstiţială pulmonară. În mod normal, proteinele sunt excluse din 40% din spaţiul interstiţial. Când conţinutul de apă interstiţială creşte, matricea este perturbată şi volumul de excludere scade, făcând mai multă matrice accesibilă proteinelor. Volumul de distribuţie crescut ajută la menţinerea unei concentraţii mai scăzute de proteine şi la scăderea presiunii coloid osmotice decât altfel şi constituie un important factor de siguranţă al edemului care se opune filtrării. B, Odată cu creşterea volumului interstiţial (Vi), presiunea coloid osmotică (ni) a proteinelor extravasculare scade. Linia continuă reprezintă scăderea în ni prin diluarea unui spaţiu interstiţial fix. Linia întreruptă reprezintă scăderea lui ni când volumul de excludere scade odată cu creşterea Vi. (A, reprodus cu permisiunea de la Parker JC, Falgout HJ, Parker RE, et al: The effect of fluid volume loading on exclusion of interstitial albumin and lymph flow in the dog pulmonar. Circ Res 45:440-450, 1979; B, reprodus cu permisiunea de la Taylor AE, Parker JC, Kvietys in Pulmonary Interstitium M: Ann PRNY Capillary Exchange. AcadSci 384:148-168, 1982.) e Tabelul 6-1 Căile de transport endotelial al moleculelor insolubile în lipide

TRANSCELULAR (MEMBRANA CELULAR)

Constă din trei bariere în serie (membrană plasmatică, citoplasmă, membrană plasmatică).

VEZICELE

Implica echilibrarea fluidelor luminale si abluminale.

Transportul poate fi dependent de gradientul de concentraţie şi viteza de turnover veziculară.

„POI" MICI ŞI MARI

Există o cale continuă de la laturile luminale la cele abluminale.

Fluxul de apă şi substanţe dizolvate prin aceste căi poate fi difuziv şi convectiv.

Transportul difuziv şi convectiv poate fi cuplat.

Cernerea moleculară (adică restricţia penetrării substanţei dizolvate pe măsură ce dimensiunea moleculară se apropie de dimensiunea porilor) este o caracteristică a căilor porilor.

CANALE PLASMALE MAME FUNZIONATE

Creat prin fuziunea tranzitorie a două sau mai multe vezicule.

Prezintă aceleaşi caracteristici ca şi porii mari de joncţiune.

*Coeficient de difuzie în apă la 37° C = D37 x 10-5. *Coeficient de difuzie liberă în apă la 20°C.

*Coeficient de difuzie liberă în apă la 27°C.

BSA, albumină serică bovină.

Lehoux S, Castier Y, Tedgui A: Mecanismele moleculare ale răspunsurilor vasculare la forţele hemodinamice. J Intern Med 259(4):381-392, 2006.

Levick JR, Michel CC: Schimbul de fluide microvasculare şi principiul Starling revizuit. Cardiovasc Res 87(2):198-210, 2010.

Mackersie RC, Christensen J, Lewis FR: Rolul limfaticului pulmonar în eliminarea edemului pulmonar hidrostatic. J Surg Res 43(6):495-504, 1987.

Malik AB: ţintirea receptorilor de suprafaţă a celulelor endoteliale: mecanisme noi de transport al barierei endoteliale microvasculare. J Med Sci 2(1):13-17, 2009.

Murray JF: Plămânul normal, ed 2, Philadelphia, 1986, WB Saunders.

Natarajan V, Dudek SM, Jacobson JR şi colab.: Sfingozină 1-fosfat, FTY720 şi receptorii de sfingozină 1-fosfat în patobiologia leziunii pulmonare acute. Am J Respir Cell Mol Biol 49(1):6-17, 2013. [Epub martie 2013].

Petersson J, Glenny RW: Imagistica regională PAO2 şi schimbul de gaze. J Appl Physiol 113(2):340-352, 2012.

Presson RG Jr, Baumgartner WA Jr, Peterson AJ şi colab.: capilarele pulmonare sunt recrutate în timpul fluxului pulsatil. J Appl Physiol 92(3):1183-1190,

2002.

Ward JP, McMurtry IF: Mecanismele vasoconstricţiei pulmonare hipoxice şi rolurile lor în hipertensiunea pulmonară: noi constatări pentru o problemă veche. Curr Opin Pharmacol 9(3):287-296, 2009.

West JB, Dollery CT, Naimark A: Distribuţia fluxului sanguin în plămânul izolat; raport cu presiunile vasculare si alveolare. J Appl Physiol 19:713-724, 1964.

Widdicombe J: Control fiziologic. Anatomia şi fiziologia circulaţiei căilor aeriene. Am Rev Respir Dis 146(5 Pt 2):S3-S7, 1992.

Referinţe

Horsfield K: Morfometria arterelor pulmonare mici la om. Circ Res 42(5):593-597, 1978.

Horsfield K, Gordon WI: Morfometria venelor pulmonare la om. Lung 159(4):211-218, 1981.

Hislop A, Reid L: Dezvoltarea arterială intra-pulmonară în timpul modelului şi structurii de ramificare a vieţii fetale. J Anat 113(Pt 1):35-48, 1972.

Hislop A, Reid L: Dezvoltarea arterială pulmonară în timpul copilăriei: model şi structură de ramificare. Thorax 28(2):129-135, 1973.

Hislop A, Reid L: Creşterea şi dezvoltarea sistemului respirator - Dezvoltarea anatomică. În Davis JA, Dobbing J, editori: Scientific foundations of pediatrics, ed 2, Baltimore, 1981, University Park Press, pp 390-432.

Cumming G, Henderson R, Horsfield K şi colab.: Morfologia funcţională a circulaţiei pulmonare şi a spaţiului interstiţial. În Fishman AP, Hecht HH, editori: Pulmonary circulation and interstitial space, Chicago, 1969, University of Chicago Press, pp 327-340.

Michel RP: Arterele şi venele plămânului normal de câine: diferenţe structurale calitative şi cantitative. Am J Anat 164(3):227-241, 1982.

Reid L: Reevaluare structurală şi funcţională a sistemului arterei pulmonare. Sci Basis Med Annu Rev 289-307, 1968.

Reid L, Meyrick B: Microcirculaţia: definiţie şi organizare la nivel de ţesut. Ann NY Acad Sci 384:3-20, 1982.

Sobin SS, Tremer HM, Hardy JD şi colab.: Modificări ale arteriolei în hipertensiunea pulmonară hipoxică acută şi cronică şi recuperarea la şobolan. J Appl Physiol 55(5):1445-1455, 1983.

Grover RF, Wagner WW, McMurtry IF şi colab.: Circulaţia pulmonară. În Fishman AP, Fisher AB, Geiger SR, editori: Handbook of physiology: the respiratory system, Bethesda, MD, 1985, American Physiological Society, pp 93-165.

Rhodes J: Fiziologia comparativă a hipertensiunii pulmonare hipoxice: indicii istorice din boala pieptului. J Appl Physiol 98(3):1092-1100, 2005.

Shoukas AA: Relaţii presiune-flux şi presiune-volum în întregul pat vascular pulmonar al câinelui determinate prin analiză în două porturi. Circ Res 37(6):809-818, 1975.

Szidon JP, Flint JF: Semnificaţia inervaţiei simpatice a vaselor pulmonare ca răspuns la hipoxia acută. J Appl Physiol 43(1):65-71, 1977.

Sennino B, McDonald DM şi colab.: Pierderea secvenţială a pericitelor vaselor tumorale şi a celulelor endoteliale după inhibarea factorului de creştere B derivat din trombocite de către aptamerul selectiv AX102. Cancer Res 67(15):7358-7367, 2007.

Ayres-Sander CE, Gonzalez AL, şi colab: Migraţia transendotelială permite transmigrarea ulterioară a neutrofilelor prin pericitele subiacente. PLoS ONE 8(3):e60025, 2013.

Richardson JB: Alimentarea cu nervi a plămânilor. Am Rev Respir Dis 119(5):785-802, 1979.

Richardson JB: Progrese recente în inervaţia pulmonară. Am Rev Respir Dis 128(2 Pt 2):S65-S68, 1983.

Hebb C: Inervaţia motorie a vaselor de sânge pulmonare ale mamiferelor. În Fishman AP, Hecht HH, editori: The pulmonary circulation and interstitial space, Chicago, 1969, University of Chicago Press, pp 195-222.

Chumasov EI, Voronchikhin PA, Korzhevskii DE: Inervaţia eferentă a vaselor de sânge pulmonare şi a bronhiilor la şobolan (un studiu imunohistochimic)]. Morfologiia 142(4):49-53, 2012.

Kummer W: Inervaţia vasculară pulmonară şi rolul său în răspunsurile la hipoxie: dimensiunea contează! Proc Am Thorac Soc 8(6):471-476, 2011.

Wagner EM: Circulaţia bronşică. În Crystal RG, et al, editori: The pulmonar: science foundations, ed 2, New York, 1997, Lippincott-Raven, pp 1093-1105.

Widdicombe J: Control fiziologic. Anatomia şi fiziologia circulaţiei căilor aeriene. Am Rev Respir Dis 146(5 Pt 2):S3-S7, 1992.

Wagenvoort CA, Wagenvoort N: anastomoze arteriale, artere bronhopulmonare şi artere pulmobronşice în plămânii perinatali. Lab Invest 16(1):13-24, 1967.

Strieter RM, Belperio JA, Keane MP: Chemokinele CXC în angiogeneza legate de fibroza pulmonară. Piept 122(6 Suppl):298S-301S,

2002.

Mitzner W, Lee W, Georgakopoulos D şi colab.: Angiogenesis in the mouse pulmonar. Am J Pathol 157(1):93-101, 2000.

2 7. Malik AB: Microembolism pulmonar. Physiol Rev 63(3):1114-1207, 1983.

Cauldwell EW, Siekert RG, et al: The bronchial arteries; un studiu anatomic a 150 de cadavre umane. Surg Gynecol Obstet 86(4):395-412, 1948.

Gossage JR, Kanj G: Malformaţii arteriovenoase pulmonare. O revizuire a stadiului tehnicii. Am J Respir Crit Care Med 158(2):643-661,

1998.

Fung YC, Sobin SS: Teoria fluxului de foi în alveolele pulmonare. J Appl Physiol 26(4):472-488, 1969.

Weibel ER, Gil J: Relaţie structural-funcţională la nivel alveolar. În West JB, editor: Lung biology in health and disease. Vol 3: aspecte de bioinginerie ale plămânului, New York, 1977, Marcel Dekker, pp 1-81.

Fung YC, Sobin SS: Fluxul sanguin alveolar pulmonar. În West JB, editor: Lung biology in health and disease. Vol. 3: aspecte de bioinginerie ale plămânului, New York, 1977, Marcel Dekker, pp 267-359.

Godbey PS, Graham JA, Presson RG Jr, şi colab: Efectul presiunii capilare şi al distensiei pulmonare asupra recrutării capilare. J Appl Physiol 79(4):1142-1147, 1995.

Weibel ER: Designul şi structura plămânului uman. În Fishman AP, editor: Pulmonary diseases and disorders, New York, 1980, McGraw-Hill, pp. 224-271.

Grosse-Wortmann L, Al-Otay A, Goo HW şi colab: Evaluarea anatomică şi funcţională a venelor pulmonare la copii prin imagistica prin rezonanţă magnetică. J Am Coll Cardiol 49(9):993-1002, 2007.

Masui T, Seelos KC, Kersting-Sommerhoff BA, et al: Anomalii ale venelor pulmonare: evaluare cu imagistica RM şi comparaţie cu angiografia cardiacă şi ecocardiografia. Radiology 181(3):645-649, 1991.

Valsangiacomo ER, Levasseur S, McCrindle BW şi colab.: Angiografia MR cu contrast a anomaliilor venoase pulmonare la copii. Pediatr Radiol 33(2):92-98, 2003.

Goyen M, Laub G, Ladd ME şi colab.: Angiografia RM 3D dinamică a arterelor pulmonare în mai puţin de patru secunde. J Magn Reson Imaging 13(3):372-377, 2001.

Ohno Y, Hatabu H, Murase K şi colab.: Evaluarea cantitativă a perfuziei pulmonare regionale în întregul plămân folosind imagistica prin rezonanţă magnetică cu contrast dinamic ultrarapid tridimensional: experienţă preliminară la 40 de subiecţi. J Magn Reson Imaging 20(3):353-365, 2004.

Lotz J, Meier C, Leppert A şi colab: Măsurarea fluxului cardiovascular cu imagistica RM cu contrast de fază: fapte de bază şi implementare. Radiographics 22(3):651-671, 2002.

Hundley WG, Li HF, Hillis LD şi colab.: Cuantificarea debitului cardiac cu imagistica prin rezonanţă magnetică cu diferenţă de fază codificată în viteză. Am J Cardiol 75(17):1250-1255, 1995.

Powell AJ, Maier SE, Chung T şi colab.: Măsurarea imagistică prin rezonanţă magnetică cinematografică cu viteză de fază a fluxului sanguin pulsatil la copii şi adulţi tineri: validare in vitro şi in vivo. Pediatr Cardiol 21(2):104-110, 2000.

Gilljam T, McCrindle BW, Smallhorn JF şi colab: Rezultatele izomeriei atriale stângi pe o perioadă de 28 de ani la o singură instituţie. J Am Coll Cardiol 36(3):908-916, 2000.

Fink C, Henzler T, Shirinova A şi colab.: Imagistica prin rezonanţă magnetică toracică: tromboembolism pulmonar. J Thorac Imaging 28(3):171-177, 2013.

Watanabe N, Kagami S şi colab.: Evaluarea tomografiei computerizate cu mai multe detectoare a îngustării bronşice bilaterale asociată cu creşterea fluxului sanguin pulmonar la copiii cu boală cardiacă congenitală. Congenit Heart Dis 7(5):410-416, 2012.

Ley S, Kauczor HU, Heussel CP şi colab: Valoarea angiografiei MR cu contrast şi angiografiei CT elicoidale în hipertensiunea pulmonară tromboembolica cronică. Eur Radiol 13(10):2365-2371,

2003.

Maki DD, Siegelman ES, Roberts DA, et al: Malformaţii arteriovenoase pulmonare: angiografie MR tridimensională cu gadoliniu - experienţă iniţială. Radiologie 219(1):243-246, 2001.

Ohno Y, Hatabu H, Takenaka D şi colab.: Imagistica de perfuzie RM îmbunătăţită cu contrast şi angiografie MR: utilitate pentru managementul malformaţiilor arteriovenoase pulmonare pentru emboloterapie. Eur J Radiol 41(2):136-146, 2002.

Yamada I, Nakagawa T, Himeno Y şi colab.: Arterita Takayasu: diagnostic cu angiografie MR tridimensională cu contrast cu reţinere a respiraţiei. J Magn Reson Imaging 11(5):481-487, 2000.

Fishman AP: Circulaţia pulmonară. În Fisher AB, editor: Manual de fiziologie. Secţiunea 3: sistemul respirator. Vol I: circulaţie şi funcţie nonrespiratorie, Bethesda, MD, 1985, Societatea Americană de Fiziologie, pp 93-165.

Dawson CA: Rolul vasomoţiei pulmonare în fiziologia plămânului. Physiol Rev 64(2):544-616, 1984.

Swan HJ, Ganz W, Forrester J, şi colab.: Cateterizarea inimii la om cu utilizarea unui cateter cu vârf de balon direcţionat de flux. N Engl J Med 283(9):447-451, 1970.

O'Quin R, Marini JJ: Presiunea de ocluzie a arterei pulmonare: fiziologie clinică, măsurare şi interpretare. Am Rev Respir Dis 128(2):319-326, 1983.

Tooker J, Huseby J, Butler J: Efectul înălţimii cateterului Swan-Ganz asupra relaţiilor presiune-presiune atrială stângă în edem în timpul ventilaţiei cu presiune pozitivă. Am Rev Respir Dis 117(4):721- 725, 1978.

Pellett AA, Johnson RW, Morrison GG şi colab.: O comparaţie a algoritmilor de ocluzie arterială pulmonară pentru estimarea presiunii capilare pulmonare. Am J Respir Crit Care Med 160(1):162-168,

1999.

Alexander R, Paul R, Forfia MDd, et al: O metodă ecocardiografică simplă pentru a estima rezistenţa vasculară pulmonară. Am J Cardiol 2013. pii: S0002-9149(13)01129-6.

Bhattacharya J, Staub NC: Măsurarea directă a presiunilor microvasculare în plămânul izolat de câine perfuzat. Science 210(4467):327-328, 1980.

Bhattacharya J, Nanjo S, Staub NC: Măsurarea prin micropunctură a presiunii microvasculare pulmonare în timpul perfuziei 5-HT. J Appl Physiol 52(3):634-637, 1982.

Lamm WJ, Kirk KR, Hanson WL şi colab.: Fluxul prin zona 1 plămânii utilizează vasele de colţ alveolare. J Appl Physiol 70(4):1518-1523,

1991.

Borst HG, McGregor M, Whittenberger JL şi colab: Influenţa presiunilor arteriale pulmonare şi atriale stângi asupra rezistenţei vasculare pulmonare. Circ Res 4(4):393-399, 1956.

Gil J: Influenţa feţelor de suprafaţă asupra circulaţiei pulmonare. În Fishman AP Renkin EM, editori: Pulmonary edema, Bethesda, MD, 1979, American Physiological Society, pp. 53-64.

Taylor AE, Parker JC: Spaţii interstiţiale pulmonare şi limfatice. În Fishman AP, Fisher AB, editori: Manual de fiziologie. Secţiunea 3: sistemul respirator. Vol I: circulaţie şi funcţie nonrespiratorie, Bethesda, MD, 1985, Societatea Americană de Fiziologie, pp. 167-230.

Gil J: Organizarea microcirculaţiei în plămân. Annu Rev Physiol 42:177-186, 1980.

Guyton AC, Taylor AE, Drake RE şi colab.: Dinamica presiunii subatmosferice în fluidul interstiţial pulmonar. Ciba Found Symp 38:77100, 1976.

Chien S: Comportamentul biofizic al celulelor roşii în suspensie. În Surgenor DM, editor: The red blood cell, vol 2, New York, 1975, Academic Press, pp 1031-1133.

Murray JF, Karp RB, Nadel JA: Efectele vâscozităţii asupra relaţiilor presiune-flux şi rezistenţei vasculare în plămânii câinilor. J Appl Physiol 27(3):336-341, 1969.

Fried R, Meyrick B, Rabinovitch M şi colab.: Policitemia şi răspunsul hipoxic acut la şobolani treji în urma hipoxiei cronice. J Appl Physiol 55(4):1167-1172, 1983.

Roughton FJ, Forster RE: Importanţa relativă a vitezei de difuzie şi reacţii chimice în determinarea ratei de schimb de gaze în plămânul uman, cu referire specială la capacitatea reală de difuzare a membranei pulmonare şi volumul de sânge în capilarele pulmonare. J Appl Physiol 11(2):290-302, 1957.

Hakim TS, Dawson CA, Linehan JH: Răspunsurile hemodinamice ale lobului pulmonar de câine la ocluzia venoasă lobară. J Appl Physiol 47(1):145-152, 1979.

Dawson CA, Linehan JH, Rickaby DA: Hemodinamica microcirculatorii pulmonare. Ann NY Acad Sci 384:90-106, 1982.

Engelberg J, Dubois AB: Mecanica circulaţiei pulmonare în plămânii de iepure izolaţi. Am J Physiol 196(2):401-414, 1959.

Pace JB: Controlul simpatic al impedanţei vasculare pulmonare la câinii anesteziaţi. Circ Res 29(5):555-568, 1971.

Lai-Fook SJ: O analiză a mecanicii continue a interdependenţei vasculare pulmonare în lobii de câine izolaţi. J Appl Physiol 46(3):419-429, 1979.

Glazier JB, Hughes JM, Maloney JE, şi colab: Măsurări ale dimensiunilor capilare şi volumului sanguin în plămâni îngheţaţi rapid. J Appl Physiol 26(1):65-76, 1969.

Okada O, Presson RG Jr, Kirk KR şi colab.: Modele de perfuzie capilară în pereţii alveolari unici. J Appl Physiol 72(5):1838-1844, 1992.

West JB, Dollery CT, Naimark A: Distribuţia fluxului sanguin în plămânul izolat; Relaţia cu presiunile vasculare şi alveolare. J Appl Physiol 19:713-724, 1964.

West JB, Dollery CT: Distribuţia fluxului sanguin şi raportul de perfuzie a ventilaţiei în plămân, măsurat cu dioxid de carbon radioactiv. J Appl Physiol 15:405-410, 1960.

Hughes JM, Glazier JB, Maloney JE şi colab.: Efectul volumului pulmonar asupra distribuţiei fluxului sanguin pulmonar la om. Respir Physiol 4(1):58-72, 1968.

King RJ: Surfactant pulmonar. J Appl Physiol 53(1):1-8, 1982.

Presson RG Jr, Baumgartner WA Jr, Peterson AJ şi colab.: capilarele pulmonare sunt recrutate în timpul fluxului pulsatil. J Appl Physiol 92(3): 1183-1190, 2002.

Milic-Emili J, Siafakas NM: Natura zonei 4 în distribuţia regională a fluxului sanguin pulmonar. În Cumming G, Bonsignore G, editori: Circulaţia pulmonară în sănătate şi boală, New York, 1980, Plenum, pp 211-224.

Hlastala MP, Glenny RW: Structura vasculară determină distribuţia fluxului sanguin pulmonar. News Physiol Sci 14:182-186, 1999.

Petersson J, Glenny RW: Imagistica regională PAO2 şi schimbul de gaze. J Appl Physiol 113(2):340-352, 2012.

Barnes PJ, Liu SF: Reglarea tonusului vascular pulmonar. Pharmacol Rev 47(1):87-131, 1995.

Gao Y, Raj JU: Rolul venelor în reglarea circulaţiei pulmonare. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 288(2):L213-L226, 2005.

Li YS, Haga JH, Chien S: Baza moleculară a efectelor stresului de forfecare asupra celulelor endoteliale vasculare. J Biomech 38(10):1949-1971,

2005.

Birukov KG, Birukova AA, Dudek SM şi colab: Remodelarea citoscheletică mediată de forfecare şi translocarea cortactinei în celulele endoteliale pulmonare. Am J Respir Cell Mol Biol 26(4):453-464, 2002.

Jalali S, del Pozo MA, Chen K şi colab.: Mecanotransducţia mediată de integrină necesită interacţiunea sa dinamică cu liganzi specifici matricei extracelulare (ECM). Proc Natl Acad Sci USA 98(3):1042-1046, 2001.

Chen KD, Li YS, Kim M şi colab.: Mechanotransduction ca răspuns la forfecarea. Rolurile receptorilor tirozin kinazelor, integrinelor şi Shc. J Biol Chem 274(26):18393-18400, 1999.

Olesen SP, Clapham DE, Davies PF: Stresul de forfecare hemodinamic activează un curent K+ în celulele endoteliale vasculare. Nature 331(6152):168-170, 1988.

Harada N, Masuda M, Fujiwara K: Fluxul fluidului şi stresul osmotic induc fosforilarea tirozinei a unei glicoproteine de suprafaţă de 128 kDa de celule endoteliale. Biochem Biophys Res Commun 214(1):69-74, 1995.

Osawa M, Masuda M, Harada N şi colab.: Fosforilarea tirozinei a moleculei de adeziune a celulelor endoteliale plachetare-1 (PECAM-1, CD31) în celulele endoteliale vasculare stimulate mecanic. Eur J Cell Biol 72(3):229-237, 1997.

Wang Y, Miao H, Li S şi colab.: Interacţiunea dintre integrine şi FLK-1 în semnalizarea indusă de forfecare. Am J Physiol Cell Physiol 283(5): C1540-C1547, 2002.

Lehoux S, Castier Y, Tedgui A: Mecanismele moleculare ale răspunsurilor vasculare la forţele hemodinamice. J Intern Med 259(4):381-392, 2006.

Azuma N, Akasaka N, Kito H şi colab: Rolul kinazei p38 MAP în alinierea celulelor endoteliale indusă de stresul de forfecare a fluidului. Am J Physiol Heart Circ Physiol 280(1):H189-H197, 2001.

Bao X, Clark CB, Frangos JA: Gradient temporal în calea de semnalizare indusă de forfecare: implicarea kinazei MAP, c-fos şi conexine43. Am J Physiol Heart Circ Physiol 278(5):H1598-H1605,

2000.

Huynh TT, Davies MG, Trovato MJ şi colab.: Modificări ale tensiunii peretelui şi stresului de forfecare modulează semnalizarea tirozin kinazei şi remodelarea peretelui în grefele venoase experimentale. J Vasc Surg 29(2):334-344, 1999.

Li S, Kim M, Hu YL, et al: Fluid shear stress activation of focal adhesion kinase. Legătura cu protein kinazele activate de mitogeni. J Biol Chem 2 72(48):30455-30462, 1997.

Mohan S, Mohan N, Valente AJ şi colab: Reglarea expresiei HAEC VCAM-1 induse de flux de forfecare scăzut şi a aderenţei monocitelor. Am J Physiol 2 76(5 Pt 1):C1100-C1107, 1999.

Galbraith CG, Skalak R, Chien S: Stresul de forfecare induce reorganizarea spaţială a citoscheletului celulelor endoteliale. Cell Motil Cytoskeleton 40(4):317-330, 1998.

Malek AM, Izumo S: Mecanismul de schimbare a formei celulelor endoteliale şi remodelarea citoscheletului ca răspuns la stresul de forfecare a fluidului. J Cell Sci 109 (Pt 4): 713-726, 1996.

Browning EA, Chatterjee S, Fisher AB: Opriţi fluxul: o paradigmă pentru semnalizarea celulară mediată de speciile reactive de oxigen în endoteliul pulmonar. Annu Rev Physiol 74:403-424, 2012.

Ando J, Yamamoto K: Efectele tensiunii de forfecare şi întinderii asupra funcţiei endoteliale. AntioxidRedox Signal 15(5):1389-1403, 2011.

Birukov KG: întindere ciclică, specii reactive de oxigen şi remodelare vasculară. Antioxid Redox Signal 11(7):1651-1667, 2009.

Dimmeler S, Assmus B, Hermann C şi colab: Stresul de forfecare fluid stimulează fosforilarea Akt în celulele endoteliale umane: implicarea în suprimarea apoptozei. Circ Res 83(3):334-341,

1998.

Dimmeler S, Fleming I, Fisslthaler B, şi colab: Activarea sintetazei de oxid nitric în celulele endoteliale prin fosforilare dependentă de Akt. Nature 399(6736):601-605, 1999.

Dimmeler S, Hermann C, Galle J şi colab.: Supreglarea superoxid dismutazei şi a oxidului nitric sintetazei mediază efectele supresoare de apoptoză ale stresului de forfecare asupra celulelor endoteliale. Arterioscler Thromb Vasc Biol 19(3):656-664, 1999.

Nerem RM, Alexander RW, Chappell DC, et al: Studiul influenţei fluxului asupra biologiei endoteliale vasculare. Am J Med Sci 316(3): 169-175, 1998.

Ku DN, Giddens DP, Zarins CK şi colab: Fluxul pulsatil şi ateroscleroza în bifurcaţia carotidei umane. Corelaţie pozitivă între localizarea plăcii şi efortul de forfecare oscilant scăzut. Arteriosclerosis 5(3):293-302, 1985.

Motomiya M, Karino T: Modele de flux în bifurcaţia arterei carotide umane. Stroke 15(1):50-56, 1984.

Birukov KG, Jacobson JR, Flores AA şi colab.: Reglarea dependentă de mărime a funcţiei de barieră a celulelor endoteliale pulmonare prin întindere ciclică. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 285(4):L785-L797,

2003.

Reinhart-King CA, Fujiwara K, Berk BC: semnalizare mediată de stres fiziologic în endoteliu. Methods Enzymol 443:25-44, 2008.

Shirinsky VP, Antonov AS, Birukov KG şi colab: Controlul mecano-chimic al orientării şi dimensiunii endoteliului uman. J Cell Biol 109(1):331-339, 1989.

Birukova AA, Chatchavalvanich S, Rios A şi colab.: Reglarea diferenţială a integrităţii monostratului endotelial pulmonar prin diferite grade de întindere ciclică. Am J Pathol 168(5):1749-1761,

2006.

Birukova AA, Smurova K, Birukov KG şi colab: Rolul Rho GTPazelor în disfuncţia barierei celulelor endoteliale vasculare pulmonare induse de trombină. Microvasc Res 67(1):64-77, 2004.

Birukova AA, Rios A, Birukov KG: Întinderea ciclică pe termen lung controlează permeabilitatea endotelială pulmonară la niveluri translaţionale şi post-translaţionale. Exp Cell Res 314(19):3466-3477, 2008.

Pelosi P, Rocco PR: Efectele ventilaţiei mecanice asupra matricei extracelulare. Intensive Care Med 34(4):631-639, 2008.

Reţeaua sindromului de detresă respiratorie acută: ventilaţie cu volume curente mai mici în comparaţie cu volumele curente tradiţionale pentru leziunea pulmonară acută şi sindromul de detresă respiratorie acută. N Engl J Med 342(18):1301-1308, 2000.

Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL şi colab.: Reducerea volumului curent la pacienţii cu leziuni pulmonare acute atunci când presiunile de platou nu sunt ridicate. Am J Respir Crit Care Med 172(10):1241-1245, 2005.

Chien S, Li S, Shyy YJ: Efectele forţelor mecanice asupra transducţiei semnalului şi expresiei genelor în celulele endoteliale. Hipertensiune 31(1 Pt 2):162-169, 1998.

O'Callaghan CJ, Williams B: Producţia de matrice extracelulară indusă de tulpini mecanice de către celulele musculare netede vasculare umane: rolul TGF-beta (1). Hipertensiune 36(3):319-324, 2000.

Barer GR, Howard P, Shaw JW: Curbele de răspuns la stimul pentru patul vascular pulmonar la hipoxie şi hipercapnie. J Physiol 211(1):139-155, 1970.

Glazier JB, Murray JF: Locurile de reactivitate vasomotorie pulmonară la câine în timpul hipoxiei alveolare şi perfuziei cu serotonină şi histamină. J Clin Invest 50(12):2550-2558, 1971.

Dawson CA, Grimm DJ, Linehan JH: Influenţa hipoxiei asupra distribuţiei longitudinale a rezistenţei vasculare pulmonare. J Appl Physiol 44(4):493-498, 1978.

Wagner WW Jr, Latham LP, Capen RL: Recrutarea capilară în timpul hipoxiei căilor respiratorii: rolul presiunii arterei pulmonare. J Appl Physiol 47(2):383-387, 1979.

Marshall BE, Marshall C, Benumof J şi colab.: Vasoconstricţia pulmonară hipoxică la câini: efectele dimensiunii segmentului pulmonar şi tensiunii de oxigen. J Appl Physiol 51(6):1543-1551, 1981.

Stenmark KR, Fagan KA, Frid MG: Remodelarea vasculară pulmonară indusă de hipoxie: mecanisme celulare şi moleculare. Circ Res 99(7):675-691, 2006.

Madden JA, Dawson CA, Harder DR: Activarea indusă de hipoxie în arterele pulmonare mici izolate de la pisică. J Appl Physiol 59(1):113-118, 1985.

Teng X, Li D, Champion HC şi colab: FIZZ1/RELMalpha, un nou factor mitogen indus de hipoxie în plămâni cu proprietăţi vasoconstrictoare şi angiogenice. Circ Res 92(10):1065-1067, 2003.

Tucker A, McMurtry IF, Reeves JT şi colab.: Muşchiul neted vascular pulmonar ca determinant al hipertensiunii pulmonare la altitudine mare. Am J Physiol 228(3):762-767, 1975.

Weir EK, Will DH, Alexander AF şi colab.: Hipertrofie vasculară la bovine susceptibile la hipertensiune pulmonară hipoxică. J Appl Physiol 46(3): 517-521, 1979.

Weissmann N, Grimminger F, Olschewski A, et al: Vasoconstricţie pulmonară hipoxică: un răspuns multifactorial? Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 281(2):L314-L317, 2001.

Arias-Stella J, Saldana M: Porţiunea terminală a arborelui arterial pulmonar la oamenii nativi la altitudini mari. Circulation 28:915925, 1963.

Gupta ML, Rao KS, Anand IS şi colab: Lipsa muşchiului neted în arterele pulmonare mici ale nativului Ladakhi. Este montanul din Himalaya adaptat? Am Rev Respir Dis 145(5):1201-1204, 1992.

Stenmark KR, Mecham RP: Mecanisme celulare şi moleculare ale remodelării vasculare pulmonare. Annu Rev Physiol 59:89-144,

1997.

Thomas KA: Factorul de creştere a endoteliului vascular, un agent angiogenic puternic şi selectiv. J Biol Chem 2 71(2):603-606, 1996.

Rudolph AM, Yuan S: Răspunsul vasculaturii pulmonare la hipoxie şi modificări ale concentraţiei ionilor H+. J Clin Invest 45(3):399-411, 1966.

Malik AB, Kidd BS: Efectele independente ale modificărilor concentraţiilor de H+ şi CO 2 asupra vasoconstricţiei pulmonare hipoxice. J Appl Physiol 34(3):318-323, 1973.

Loeppky JA, Scotto P, Riedel CE şi colab: Efectele statutului acido-bazic asupra vasoconstricţiei pulmonare hipoxice acute şi a schimbului de gaze. J Appl Physiol 72(5):1787-1797, 1992.

Garrett RC, Thomas HM al treilea: Meclofenamat scade uniform fracţia de şunt la câinii cu atelectazie lobară. J Appl Physiol 54(1): 284-289, 1983.

Quebbeman EJ, Dawson CA: Influenţa inflaţiei şi atelectaziei asupra răspunsului presor hipoxic în lobii pulmonari izolaţi de câine. Cardiovasc Res 10(6):672-677, 1976.

De Mey JG, Vanhoutte PM: Comportamentul heterogen al peretelui arterial şi venos canin. Importanţa endoteliului. Circ Res 51(4):439-447, 1982.

Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S: Eliberarea de oxid nitric explică activitatea biologică a factorului de relaxare derivat din endoteliu. Nature 327(6122):524-526, 1987.

Brashers VL, Peach MJ, Rose CE Jr: Creşterea vasoconstricţiei pulmonare hipoxice în plămânul de şobolan perfuzat izolat de către antagonişti in vitro ai relaxării dependente de endoteliu. J Clin Invest 82(5):1495-1502, 1988.

Nagao T, Vanhoutte PM: Factor hiperpolarizant derivat din endoteliu şi relaxări dependente de endoteliu. Am J Respir Cell Mol Biol 8(1):1-6, 1993.

Edwards G, Dora KA, Gardener MJ şi colab.: K+ este un factor hiperpolarizant derivat din endoteliu în arterele de şobolan. Nature 396(6708):269-272, 1998.

Archer SL, Souil E, Dinh-Xuan AT, et al: Identificarea moleculară a rolului canalelor K+ dependente de voltaj, Kv1.5 şi Kv2.1, în vasoconstricţia pulmonară hipoxică şi controlul potenţialului membranei de repaus în miocitele arterei pulmonare de şobolan. J Clin Invest 101(11): 2319-2330, 1998.

Barman SA: Canalele de potasiu modulează vasoconstricţia pulmonară hipoxică. Am J Physiol 275(1 Pt 1):L64-L70, 1998.

Michelakis ED, Hampl V Nsair A, et al: Diversitatea funcţiei mitocondriale explică diferenţele în detectarea oxigenului vascular. Circ Res 90(12):1307-1315, 2002.

Kozlowski RZ: Canalele ionice, senzaţia de oxigen şi transducţia semnalului în muşchii netezi arteriali pulmonari. Cardiovasc Res 30(3):318-325, 1995.

Buescher PC, Pearse DB, Pillai RP şi colab: Stare energetică şi tonus vasomotor în plămânii de porc hipoxic. J Appl Physiol 70(4):1874-1881, 1991.

Archer S, Michelakis E: Mecanismul (mecanismele) vasoconstricţiei pulmonare hipoxice: canale de potasiu, senzori redox O (2) şi controverse. News Physiol Sci 17:131-137, 2002.

McMurtry IF, Davidson AB, Reeves JT şi colab.: Inhibarea vasoconstricţiei pulmonare hipoxice de către antagonişti de calciu în plămânii de şobolan izolaţi. Circ Res 38(2):99-104, 1976.

Tolins M, Weir EK, Chesler E, et al: Tonul vascular pulmonar este crescut de un potenţator al canalului de calciu dependent de tensiune. J Appl Physiol 60(3):942-948, 1986.

Jernigan NL, Walker BR, Resta TC: Hipoxia cronică măreşte desensibilizarea Ca2+ mediată de protein kinaza G în muşchiul neted vascular pulmonar prin inhibarea semnalizării RhoA/Rho kinazei. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 287(6):L1220-L1229, 2004.

Fagan KA, Oka M, Bauer NR şi colab.: Atenuarea vasoconstricţiei pulmonare hipoxice acute şi a hipertensiunii pulmonare hipoxice la şoareci prin inhibarea Rho-kinazei. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 287(4):L656-L664, 2004.

Ward JP, McMurtry IF: Mecanismele vasoconstricţiei pulmonare hipoxice şi rolurile lor în hipertensiunea pulmonară: noi constatări pentru o problemă veche. Curr Opin Pharmacol 9(3):287-296, 2009.

Fagan KA: Contribuţie selectată: hipertensiune pulmonară la şoareci în urma hipoxiei intermitente. J Appl Physiol 90(6):2502-2507,

2001.

McGuire M, Bradford A: Hipoxia hipercapnică intermitentă cronică creşte presiunea arterială pulmonară şi hematocritul la şobolani. Eur Respir J 18(2):279-285, 2001.

Zielinski J: Efectele hipoxiei intermitente asupra hemodinamicii pulmonare: modele animale versus studii la oameni. Eur Respir J 25(1):173-180, 2005.

Daly ID, Hebb CO: Sisteme vasculare pulmonare şi bronşice. În Sistemele vasculare pulmonare şi bronşice, Londra, 1966, Arnold.

Colebatch HJ: Mecanisme adrenergice în efectele histaminei în circulaţia pulmonară a pisicii. Circ Res 26(3):379-396, 1970.

Ingram RH Jr, Szidon JP, Fishman AP: Răspunsul arterei pulmonare principale a câinilor la noradrenalina eliberată neuronal faţă de norepinefrina transmisă prin sânge. Circ Res 26(2):249-262, 1970.

Silove ED, Grover RF: Efectele blocării alfa adrenergice şi ale epuizării catecolaminelor tisulare asupra răspunsului vascular pulmonar la hipoxie. J Clin Invest 47(2):274-285, 1968.

Hyman AL, Kadowitz PJ: Îmbunătăţirea răspunsurilor alfa şi betaadrenoceptorilor prin creşterea tonusului vascular în circulaţia pulmonară. Am J Physiol 250(6 Pt 2):H1109-H1116, 1986.

Hamasaki Y, Mojarad M, Saga T, et al: factorul de activare a trombocitelor creşte presiunile căilor respiratorii şi vasculare şi induce edem în plămâni perfuzaţi cu soluţie fără trombocite. Am Rev Respir Dis 129(5):742-746, 1984.

Vanhoutte PM, Rubanyi GM, Miller VM şi colab.: Modularea contracţiei musculare netede vasculare de către endoteliu. Annu Rev Physiol 48:307-320, 1986.

Bullock GR, Steyaert I, Bilbe G şi colab.: Distribuţia receptorilor de angiotensină de tip 1 şi tip 2 în plămânul uman normal şi în plămâni de la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Histochem Cell Biol 115(2):117-124, 2001.

Schuster DP, Crouch EC, Parks WC şi colab: Expresia enzimei de conversie a angiotensinei în hipertensiunea pulmonară primară. Am J Respir Crit Care Med 154(4 Pt 1):1087-1091, 1996.

Imai Y, Kuba K, Rao S şi colab.: Enzima de conversie a angiotensinei 2 protejează de insuficienţa pulmonară acută severă. Nature 436(7047):112-116,

2005.

Wosten-van Asperen RM, Lutter R, Specht PA şi colab.: Sindromul de detresă respiratorie acută duce la un raport redus al activităţilor ACE/ACE2 şi este prevenit de angiotensină-(1-7) sau de un antagonist al receptorului de angiotensină II. J Pathol 225(4):618-627, 2011.

Landis EM, Pappenheimer JR: Schimb de substanţe prin pereţii capilari. În Hamilton WF, editorii Dow P: Manual de fiziologie. Secţiunea 2: circulaţie, vol II, Washington, DC, 1963, Societatea Americană de Fiziologie, pp. 961-1034.

Landis EM: Presiunea capilară şi permeabilitatea capilară. Physiol Rev 14(3):404-481, 1934.

Levick JR, Michel CC: Schimbul de fluide microvasculare şi principiul Starling revizuit. Cardiovasc Res 87(2):198-210, 2010.

Woodcock TE, Woodcock TM: Ecuaţia Starling revizuită şi modelul glicocalix al schimbului de fluide transvasculare: o paradigmă îmbunătăţită pentru prescrierea fluidoterapiei intravenoase. Br J Anaesth 108(3):384-394, 2012.

Staub NC: Edem pulmonar. Physiol Rev 54(3):678-811, 1974.

Smith JC, Mitzner W: Analiza interdependenţei vasculare pulmonare în lobii de câine excizaţi. J Appl Physiol 48(3):450-467, 1980.

Kozono D, Yasui M, King LS, et al: Canalele de apă Aquaporin: dinamica moleculară a structurii atomice întâlneşte medicina clinică. J Clin Invest 109(11):1395-1399, 2002.

Mullertz KM, Jonassen TE, et al: Reglarea în jos a acvaporinei-1 în microvasele alveolare din plămâni adaptate la insuficienţa cardiacă cronică. Lung 189(2):157-166, 2011.

Siflinger-Birnboim A, Cooper JA, del Vecchio PJ, et al: Selectivity of the endothelial monolayer: effects of increase permeability. Micro-vasc Res 36(3):216-22 7, 1988.

Simionescu N, Simionescu M, Palade GE: Baza structurală a permeabilităţii în segmente secvenţiale ale microvasculaturii diafragmei. II. Căi urmate de microperoxidază prin endoteliu. Microvasc Res 15(1):17-36, 1978.

Stevenson BR, Siliciano JD, Mooseker MS şi colab.: Identificarea ZO-1: o polipeptidă cu greutate moleculară mare asociată cu joncţiunea strânsă (zonula occludens) într-o varietate de epitelii. J Cell Biol 103(3):755-766, 1986.

Luna EJ, Hitt AL: Interacţiuni citoschelet-membrană plasmatică. Science 258(5084):955-964, 1992.

Takeichi M: Cadherine: o familie moleculară importantă în adeziunea selectivă celulă-celulă. Annu Rev Biochem 59:23 7-252, 1990.

Parsons JT: Kinaza de adeziune focală: primii zece ani. J Cell Sci 116 (Pt 8): 1409-1416, 2003.

Ghinea N, Eskenasy M, Simionescu M, et al: Endothelial albumin binding proteins are membrane-associated components expuse on the cell surface. J Biol Chem 264(9):4755-4758, 1989.

Ghitescu L, Fixman A, Simionescu M, et al: Specific binding sites for albumin restricted to plasmalemmal vesicles of continuous capillary endothelium: receptor-mediated transcytosis. J Cell Biol 102(4):1304-1311, 1986.

Schnitzer JE, Carley WW, Palade GE: Albumina interacţionează în mod specific cu o glicoproteină endotelială microvasculară de 60 kDa. Proc Natl Acad Sci USA 85(18):6773-6777, 1988.

Qiao RL, Yan W, Lum H şi colab.: peptida Arg-Gly-Asp creşte conductivitatea hidraulică endotelială: comparaţie cu răspunsul la trombină. Am J Physiol 269(1 Pt 1):C110-C117, 1995.

Dull RO, Garcia JG, et al: sulfaţii de heparan endotelial pulmonar mediază disfuncţia barieră indusă de peptide cationice: un nou rol pentru glicocalix. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 285(5):L986-L995, 2003.

Horwitz AL, Crystal RC: Conţinutul şi sinteza glicozaminoglicanilor în plămânul în curs de dezvoltare. J Clin Invest 56(5):1312-1318, 1975.

Taylor AE, Gaar KA Jr: Estimarea razelor porilor echivalente ale membranelor capilare şi alveolare pulmonare. Am J Physiol 218(4):1133-1140, 1970.

Lauweryns JM, Baert JH: Clearance-ul alveolar şi rolul limfaticului pulmonar. Am Rev Respir Dis 115(4):625-683, 1977.

Lai-Fook SJ: Presiunea fluidului interstiţial perivascular măsurată cu micropipete în plămânul izolat de câine. J Appl Physiol 52(1):9-15, 1982.

Lai-Fook SJ, Toporoff B: Comportamentul presiune-volum al interstitiului perivascular măsurat în plămânul izolat de câine. J Appl Physiol 48(6):939-946, 1980.

Lai-Fook SJ, Beck KC: Presiunea lichidului alveolar măsurată cu micropipete în plămânul izolat de câine. J Appl Physiol 53(3):737-743, 1982.

Miserocchi G: Mecanisme care controlează volumul lichidului pleural şi al apei pulmonare extravasculare. Eur Respir Rev 18(114):244-252, 2009.

Negrini D, Moriondo A: Funcţia pleurală şi limfatice. Acta Physiol (Oxf) 207(2):244-259, 2013.

Mackersie RC, Christensen J, Lewis FR: Rolul limfaticului pulmonar în eliminarea edemului pulmonar hidrostatic. J Surg Res 43(6):495-504, 1987.

Laine GA, Drake RE, et al: Efectul creşterii presiunii venoase sistemice asupra fluxului limfatic şi formării edemului pulmonar. J Appl Physiol 61(5):1634-1638, 1986.

Staub NC: Fiziopatologia edemului pulmonar. În Staub NC, Taylor AE, editori: Edema, New York, 1984, Raven, pp 719-746.

Granger HJ, Shepherd AP: Dinamica şi controlul microcirculaţiei. Adv Biomed Eng 7:1-63, 1979.

Wiederhielm CA, Fox JR, Lee DR: Mucopolizaharidele şi proteinele plasmatice ale substanţei fundamentale: rolul lor în echilibrul apei capilare. Am J Physiol 230(4):1121-1125, 1976.

Mullins RJ, Tahamont MV, Bell DR şi colab: Efectul resuscitării fluidelor de la şocul de endotoxină asupra lichidului transvascular pulmonar şi a schimbului de proteine. Am J Physiol 260(5 Pt 2):H1415-H1423, 1991.

Granger HJ: Proprietăţile fizico-chimice ale matricei extracelulare. În Hargens A, editor: Tissue fluid pressure and composition, Baltimore, MD, 1981, Williams & Wilkins, pp 43-62.

Hida W, Inoue H, Hildebrandt J: Creşterea în greutate a lobului şi presiunile lichidului interstiţial vascular, alveolar şi peribronşic. J Appl Physiol 52(1):173-183, 1982.

Staub NC: Fiziopatologia edemului pulmonar. În Staub NC, Taylor AE, editori: Edema, New York, 1984, Raven, pp 719-746.

Bachofen H, Gehr P, Weibel ER: Alterări ale proprietăţilor mecanice şi morfologiei în plămânii excizaţi de iepure clătiţi cu un detergent. J Appl Physiol 47(5):1002-1010, 1979.

Baile EM, Pare PD, Dahlby RW, et al: Distribuţia regională a apei extravasculare şi a hematocritului în plămân. J Appl Physiol 46(5):937-942, 1979.

Snashall PD, Keyes SJ, Morgan B şi colab.: Apa pulmonară extravasculară şi interstiţială regională la câinii normali. J Appl Physiol 49(4):547-551, 1980.

Gee MH, Williams DO: Efectul inflaţiei pulmonare asupra volumului fluidului perivascular al manşetei în lobii pulmonari izolaţi de câine. Microvasc Res 17(2):192-201, 1979.

Dudek SM, Garcia JG: Reglarea citoscheletică a permeabilităţii vasculare pulmonare. J Appl Physiol 91(4):1487-1500, 2001.

Guyton AC, Lindsey AW: Efectul presiunii atriale stângi crescute şi concentraţia scăzută a proteinelor plasmatice asupra dezvoltării edemului pulmonar. Circ Res 7(4):649-657, 1959.

Malik AB: Mecanisme ale edemului pulmonar neurogen. Circ Res 57(1):1-18, 1985.

Magno M, Szidon JP: Edem pulmonar hemodinamic la câini cu ligatură limfatică acută şi cronică. Am J Physiol 231(6):1777-1782, 1976.

Dodd-o JM, Welsh LE, Salazar JD şi colab: Efectul fluxului sanguin al arterei bronşice asupra leziunii pulmonare induse de bypass cardiopulmonar. Am J Physiol Heart Circ Physiol 286(2):H693-H700, 2004.

Wagner EM, Blosser S, Mitzner W: Contribuţia vasculară bronşică la fluxul limfatic pulmonar. J Appl Physiol 85(6):2190-2195, 1998.

Broaddus VC, Wiener-Kronish JP, Staub NC: Eliminarea edemului pulmonar în spaţiul pleural al oilor anesteziate încărcate cu volum. J Appl Physiol (1985) 68(6):2623-2630, 1990.

Simionescu M, Simionescu N: Ultrastructura peretelui microvascular: corelaţii funcţionale. În Renkin EM, Michel CC, editori: Manual de fiziologie. Secţiunea 2: sistemul cardiovascular. Vol IV: microcirculation, Bethesda, MD, 1984, American Physiological Society, pp. 41-101.

Simionescu N, Simionescu M, Palade GE: Microdomenii diferenţiate pe suprafaţa luminală a endoteliului capilar. I. Distribuţia preferenţială a siturilor anionice. J Cell Biol 90(3):605-613, 1981.

Simionescu M, Simionescu N, Palade GE: Microdomenii diferenţiate pe suprafaţa luminală a endoteliului capilar: distribuţia receptorilor de lectină. J Cell Biol 94(2):406-413, 1982.

Ghinea N, Simionescu N: Hemeundecapeptidele anionizate şi cationizate ca sonde pentru studiile de încărcare şi permeabilitate a suprafeţei celulare: marcarea diferenţiată a veziculelor plasmalimmale endoteliale. J Cell Biol 100(2):606-612, 1985.

Skutelsky E, Danon D: Redistribuirea situsurilor anionice de suprafaţă pe faţa luminală a endoteliului vaselor de sânge după interacţiunea cu ligand policationic. J Cell Biol 71(1):232-241, 1976.

Pelikan P, Gimbrone MA Jr, Cotran RS: Distribuţia şi mişcarea situsurilor de suprafaţă a celulelor anionice în celulele endoteliale vasculare umane cultivate. Atherosclerosis 32(1):69-80, 1979.

Michel CC: Mişcarea fluidului prin pereţii capilari. În Renkin EM, Michel CC, editori: Manual de fiziologie. Secţiunea 2: sistemul cardiovascular. Vol IV: microcirculation, Bethesda, MD, 1984, American Physiological Society, pp. 142-156.

Taylor A, Townsley MI, Korthuis RJ: Transportul de macromolecule prin pereţii microvaselor pulmonare. Exp Lung Res 8(2-3):97-123, 1985.

Perry MA, Benoit JN, Kvietys PR şi colab: Transport restricţionat de macromolecule cationice prin capilarele intestinale. Am J Physiol 245(4):G568-G572, 1983.

Lanken PN, Hansen-Flaschen JH, Sampson PM şi colab.: Trecerea dextranilor neîncărcaţi de la sânge la limfa pulmonară la oaia trează. J Appl Physiol 59(2):580-591, 1985.

Gebb S, Stevens T: Despre eterogenitatea celulelor endoteliale pulmonare. Microvasc Res 68(1):1-12, 2004.

Parker JC, Yoshikawa S: Permeabilităţi segmentare vasculare la presiunea de umflare de vârf înaltă în plămânii de şobolan izolaţi. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 283(6):L1203-L1209, 2002.

Auerbach R, Alby L, Morrissey LW şi colab.: Exprimarea antigenelor specifice de organ pe celulele endoteliale capilare. Microvasc Res 29(3):401-411, 1985.

Belloni PN, Nicolson GL: Expresia diferenţială a glicoproteinelor de suprafaţă celulară pe diferite endotelii microvasculare derivate din organe şi culturi de celule endoteliale. J Cell Physiol 136(3):398-410, 1988.

Schnitzer JE, Oh P: Permeabilitatea capilară mediată de Albondin la albumină. Rolul diferenţial al receptorilor în transcitoza endotelială şi endocitoza albuminelor native şi modificate. J Biol Chem 269(8):6072-6082, 1994.

Minshall RD, Tiruppathi C, Vogel SM şi colab: gp60 de la suprafaţa celulelor endoteliale activează formarea veziculelor şi traficul prin calea de semnalizare a kinazei Src cuplate cu G(i). J Cell Biol 150(5):1057-1070, 2000.

Li HH, Zhang LM, et al: Efecte citoprotectoare ale albuminei, nitrozate sau reduse, în celulele vasculare pulmonare de şobolan cultivate. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 300(4):L526-L533, 2011.

Hirata A, Baluk P Fujiwara T, et al: Locaţia colorării focale de argint la golurile endoteliale în venule inflamate examinate prin microscopie electronică de scanare. Am J Physiol 269(3 Pt 1):L403-L418, 1995.

Majno G, Palade GE: Studii asupra inflamaţiei. 1. Efectul histaminei şi serotoninei asupra permeabilităţii vasculare: un studiu microscopic electronic. J Biophys Biochem Cytol 11:571-605, 1961.

Natarajan V Dudek SM, Jacobson JR, et al: Sphingosine 1-fosfat, FTY720 şi sphingosine 1-fosfat receptori în patobiologia leziunii pulmonare acute. American J Respiratory Cell Molecular Biology 49(1):6-17, 2013. [Epub martie 2013].

Bhattacharya J, Matthay MA: Reglarea şi repararea barierei alveolo-capilare în leziunea pulmonară acută. Annu Rev Physiol 75:593-615, 2013.

Moore TM, Chetham PM, Kelly JJ şi colab.: Transducţia semnalului şi reglarea permeabilităţii celulelor endoteliale pulmonare. Interacţiunea dintre calciu şi cAMP Am J Physiol 275(2 Pt 1):L203-L222,

1998.

Garcia JG, Schaphorst KL, Verin AD şi colab.: Diperoxovanadate alterează contactele focale ale celulelor endoteliale şi funcţia de barieră: rolul fosforilării tirozinei. J Appl Physiol 89(6):2333-2343, 2000.

Petrache I, Verin AD, Crow MT şi colab: Efectul diferenţial al kinazei MLC în apoptoza celulelor endoteliale induse de TNF-alfa şi disfuncţia barierei. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 280(6):L1168-L1178, 2001.

Becker PM, Verin AD, Booth MA şi colab: Reglarea diferenţială a diferitelor răspunsuri fiziologice la VEGF în celulele endoteliale pulmonare. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 281(6):L1500-L1511,

2001.

Dull RO, Garcia JG: Permeabilitatea microvasculară indusă de leucocite: cum ajustările contractile duc la scurgeri. Circ Res 90(11):1143-1144,

2002.

Garcia JG, Siflinger-Birnboim A, Bizios R şi colab: creşterea indusă de trombina a permeabilităţii albuminei în endoteliu. J Cell Physiol 128(1):96-104, 1986.

Rotrosen D, Gallin JI: ocuparea receptorului de histamină de tip I creşte calciul citosol endotelial, reduce F-actina şi promovează difuzia albuminei în monostraturile endoteliale cultivate. J Cell Biol 103 (6 Pt 1): 2379-2387, 1986.

Vu TK, Hung DT, Wheaton VI şi colab.: Clonarea moleculară a unui receptor funcţional de trombină dezvăluie un mecanism proteolitic nou de activare a receptorului. Cell 64(6):1057-1068, 1991.

Garcia JG, Patterson C, Bahler C şi colab.: Peptidele de activare a receptorului de trombină induc mobilizarea Ca2+, disfuncţia barierei, sinteza prostaglandinelor şi expresia ARNm a factorului de creştere derivat din trombocite în endoteliul de cultură. J Cell Physiol 156(3):541-549, 1993.

Vogel SM, Gao X, Mehta D şi colab.: Abrogarea creşterii induse de trombină a permeabilităţii microvasculare pulmonare la şoarecii knockout PAR-1. Physiol Genomics 4(2):137-145, 2000.

Garcia JG, Fenton JW, 2nd, Natarajan V: Stimularea trombinei a activităţii fosfolipazei D celulelor endoteliale umane. Reglarea de către fosfolipaza C, protein kinaza C şi adenozină ciclică 3'5'-monofosfat. Blood 79(8):2056-2067, 1992.

Tiruppathi C, Lum H, Andersen TT şi colab: Peptida de 14 aminoacizi a receptorului de trombină se leagă de celulele endoteliale şi stimulează tranzitorii de calciu. Am J Physiol 263(5 Pt 1):L595-L601, 1992.

Galdal KS, Evensen SA, Hoglund AS şi colab: Pools de actină şi organizarea microflamentului de actină în celulele endoteliale umane cultivate după expunerea la trombină. Br J Haematol 58(4):617-625, 1984.

Phillips PG, Lum H, Malik AB şi colab: Phallacidin previne creşterile induse de trombină ale permeabilităţii endoteliale la albumină. Am J Physiol 257(3 Pt 1):C562-C567, 1989.

Shasby DM, Shasby SS, Sullivan JM şi colab: Rolul citoscheletului celulelor endoteliale în controlul permeabilităţii endoteliale. Circ Res 51(5):657-661, 1982.

Stevens T, Garcia JG, Shasby DM şi colab: Mecanisme de reglare a funcţiei de barieră a celulelor endoteliale. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 279(3):L419-L422, 2000.

Carbajal JM, Gratrix ML, Yu CH, şi colab: ROCK mediază disfuncţia barierei endoteliale a trombinei. Am J Physiol Cell Physiol 279(1): C195-C204, 2000.

Garcia JG, Davis HW, Patterson CE: Reglarea formării decalajului celulelor endoteliale şi a disfuncţiei barierei: rolul fosforilării lanţului uşor de miozină. J Cell Physiol 163(3):510-522, 1995.

Verin AD, Patterson CE, Day MA şi colab: Reglarea formării decalajului celulelor endoteliale şi a funcţiei de barieră prin activităţile fosfatazei asociate miozinei. Am J Physiol 269(1 Pt 1):L99-L108, 1995.

Corada M, Mariotti M, Thurston G şi colab.: Endoteliul vascular-caderina este un determinant important al integrităţii microvasculare in vivo. Proc Natl Acad Sci USA 96(17):9815-9820, 1999.

Dejana E: Joncţiunile aderente endoteliale: implicaţii în controlul permeabilităţii vasculare şi angiogenezei. J Clin Invest 100(11 Suppl):S7-S10, 1997.

Dudek SM, Jacobson JR, Chiang ET, şi colab.: Îmbunătăţirea barierei celulelor endoteliale pulmonare prin sfingozină 1-fosfat: roluri pentru cortactin şi miozin kinaza lanţului uşor. J Biol Chem 279(23):24692-24700, 2004.

Schaphorst KL, Pavalko FM, Patterson CE şi colab: Reorganizarea plăcii de adeziune focală mediată de trombina în endoteliu: rolul fosforilării proteinelor. Am J Respir Cell Mol Biol 17(4):443-455, 1997.

Garcia JG, Verin AD, Herenyiova M, şi colab.: Neutrofilele aderente activează kinaza lanţului uşor de miozină endotelială: rol în migrarea transendotelială. J Appl Physiol 84(5):1817-1821, 1998.

Khimenko PL, Moore TM, Wilson PS şi colab.: Rolul calmodulinei şi al kinazei cu lanţ uşor al miozinei în afectarea ischemiei-reperfuzie pulmonară. Am J Physiol 271(1 Pt 1):L121-L125, 1996.

Parker JC: Inhibitorii lanţului uşor de miozin kinazei şi fosfodiesterazei reduc leziunile pulmonare induse de ventilator. J Appl Physiol 89(6): 2241-2248, 2000.

Tinsley JH, De Lanerolle P, Wilson E şi colab.: Transferul kinazei lanţului uşor al miozinei induce activarea lanţului uşor al miozinei şi hiperpermeabilitatea endotelială. Am J Physiol Cell Physiol 279(4):C1285-C1289,

2000.

Garcia JG, Schaphorst KL, Shi S şi colab.: Mecanisme de disfuncţie a barierei celulelor endoteliale induse de ionomicină. Am J Physiol 273(1 Pt 1):L172-L184, 1997.

Garcia JG, Wang P, Schaphorst KL şi colab.: Implicarea critică a kinazei p38 MAP în reorganizarea citoscheletică indusă de toxina pertussis şi permeabilitatea pulmonară. FASEB J 16(9):1064-1076, 2002.

Shepard JM, Goderie SK, Brzyski N şi colab.: Efectele modificărilor volumului celulelor endoteliale asupra permeabilităţii albuminei transendoteliale. J Cell Physiol 133(2):389-394, 1987.

Bhalla DK, Rasmussen RE, Tjen S: Efectele interactive ale O3, citocalazinei D şi vinblastinei asupra transportului transepitelial şi citoscheletului în căile respiratorii de şobolan. Am J Respir Cell Mol Biol 3(2):119-129, 1990.

2 71. Birukov KG, Leitinger N, Bochkov VN şi colab.: Căi de transducţie a semnalului activate în celulele endoteliale pulmonare umane de OxPAPC, o componentă bioactivă a lipoproteinelor oxidate. Microvasc Res 67(1):18-28, 2004.

Petrache I, Birukova A, Ramirez SI, şi colab: Rolul microtubulilor în permeabilitatea celulelor endoteliale indusă de factorul de necroză tumorală. Am J Respir Cell Mol Biol 28(5):574-581, 2003.

Verin AD, Birukova A, Wang P, şi colab: Dezasamblarea microtubulilor creşte disfuncţia barierei celulelor endoteliale: rolul fosforilării MLC. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 281(3):L565-L574,

2001.

Komarova YA, Malik AB şi colab.: Semnalizarea VE-cadherină induce fosforilarea EB3 pentru a suprima creşterea microtubulilor şi a asambla joncţiunile aderente. Mol Cell 48(6):914-925, 2012.

Kratzer E, Birukova AA, et al: Stresul oxidativ contribuie la leziuni pulmonare şi disfuncţia barierei prin destabilizarea microtubulilor. Am J Respir Cell Mol Biol 47(5):688-697, 2012.

2 76. Goode BL, Drubin DG, Barnes G: Cooperare funcţională între microtubuli şi citoscheletele de actină. Curr Opin Cell Biol 12(1):63-71, 2000.

Klymkowsky MW: Ţeserea unei reţele încâlcite: citoscheletul interconectat. Nat Cell Biol 1(5):E121-E123, 1999.

Birukova AA, Smurova K, Birukov KG şi colab.: Dezasamblarea microtubulilor induce remodelarea citoscheletică şi disfuncţia barierei vasculare pulmonare: rolul mecanismelor dependente de Rho. J Cell Physiol 201(1):55-70, 2004.

2 79. Tian X, Birukova AA, şi colab.: Rolul nou al stathminului în controlul dependent de microtubuli al permeabilităţii endoteliale. FASEB J 26(9):3862- 3874, 2012.

Liu T, Kayyali US, şi colab: Reglarea vimentinei intermediare flaments în celulele endoteliale prin hipoxie. Am J Physiol Cell Physiol 299(2):C363-C373, 2010.

Siegel G, Walter A, Kauschmann A, et al: Anionic biopolymers as blood flow sensors. Biosens Bioelectron 11(3):281-294, 1996.

Dull RO, Dinavahi R, Schwartz L, et al: Lung endothelial heparan sulfates mediate cationic peptide-induced barier dysfunction: a new role for the glycocalyx. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 285(5): L986-L995, 2003.

Echtermeyer F, Baciu PC, Saoncella S, et al: proteina de bază Syndecan-4 este suficientă pentru asamblarea aderenţelor focale şi a fibrelor de stres cu actină. J Cell Sci 112 (Pt 20): 3433-3441, 1999.

Gautam N, Olofsson AM, Herwald H şi colab.: Proteina de legare a heparinei (HBP/CAP37): o verigă lipsă în alterarea permeabilităţii vasculare provocată de neutrofile. Nat Med 7(10):1123-1127, 2001.

Chetham PM, Babal P, Bridges JP şi colab.: Reglarea segmentară a permeabilităţii vasculare pulmonare prin intrarea Ca2+ operată în depozit. Am J Physiol 2 76(1 Pt 1):L41-L50, 1999.

Jaffe EA, Grulich J, Weksler BB şi colab: Corelaţia dintre producţia de prostaciclină indusă de trombină şi inozitol trifosfat şi nivelurile de calciu liber citosol în celulele endoteliale umane cultivate. J Biol Chem 262(18):8557-8565, 1987.

Ryan US, Avdonin PV, Posin EY şi colab: Influenţa agenţilor vasoactivi asupra calciului liber citoplasmatic în celulele endoteliale vasculare. J Appl Physiol 65(5):2221-2227, 1988.

Lum H, Aschner JL, Phillips PG şi colab.: Cursul de timp al creşterii induse de trombină a permeabilităţii endoteliale: relaţie cu polifosfaţii de Ca2+i şi inozitol. Am J Physiol 263(2 Pt 1):L219-L225,

1992.

Cioffl DL, Stevens T: Reglarea funcţiei de barieră a celulelor endoteliale prin intrarea calciului operată de depozit. Microcirculaţie 13(8):709-723,

2006.

Borbiev T, Verin AD, Birukova A şi colab: Rolul activării CaM kinazei II şi ERK în disfuncţia barierei celulelor endoteliale induse de trombină. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 285(1):L43-L54, 2003.

Borbiev T, Verin AD, Shi S şi colab.: Reglarea funcţiei de barieră a celulelor endoteliale de către protein kinaza II dependentă de calciu/calmodulină. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 280(5):L983-L990, 2001.

Bershadsky AD, Ivanova OY, Lyass LA, şi colab: Reorganizări citoscheletice responsabile pentru formarea indusă de ester de forbol a proceselor citoplasmatice: posibilă implicare a flamentelor intermediare. Proc Natl Acad Sci USA 87(5):1884-1888, 1990.

Garcia JG, Lazar V, Gilbert-McClain LI şi colab: Myosin light chain kinase in endothelium: molecular cloning and regulation. Am J Respir Cell Mol Biol 16(5):489-494, 1997.

Stasek JE Jr, Garcia JG: Rolul proteinei kinazei C în activarea celulelor endoteliale mediată de alfatrombină. Semin Thromb Hemost 18(1):117-125, 1992.

Edlund M, Lotano MA, Otey CA: Dinamica alfa-actininei în adeziunile focale şi fibrele de stres vizualizate cu proteină fluorescentă alfa-actinină-verde. Cell Motil Cytoskeleton 48(3):190-200, 2001.

Garcia JG, Verin AD, Schaphorst K şi colab.: Reglarea kinazei lanţului uşor de miozină a celulelor endoteliale de către Rho, cortactin şi p60 (src). Am J Physiol 2 76(6 Pt 1):L989-L998, 1999.

Huttelmaier S, Harbeck B, Steffens O, şi colab.: Caracterizarea proprietăţilor de legare la actină a fosfoproteinei stimulate de vasodilatator VASP FEBS Lett 451(1):68-74, 1999.

Lynch JJ, Ferro TJ, Blumenstock FA şi colab.: Creşterea permeabilităţii albuminei endoteliale mediată de activarea proteinei kinazei C. J Clin Invest 85(6):1991-1998, 1990.

Bogatcheva NV, Garcia JG, Verin AD: Rolul semnalizării tirozin kinazei în reglarea barierei celulelor endoteliale. Vascul Pharmacol 39(4-5):201-212, 2002.

Liu F, Verin AD, Wang P şi colab: Reglarea diferenţială a chimiotaxiei celulelor endoteliale induse de sfingozină-1-fosfat şi VEGF. Implicarea activităţii Rho kinazei legate de G(ialpha2). Am J Respir Cell Mol Biol 24(6):711-719, 2001.

Chen XL, Schlaepfer DD şi colab.: permeabilitatea vasculară indusă de VEGF este mediată de FAK. Dev Cell 22(1):146-157, 2012.

Jockusch BM, Bubeck P, Giehl K şi colab.: Arhitectura moleculară a adeziunilor focale. Annu Rev Cell Dev Biol 11:3 79-416, 1995.

Taylor AE, Granger DN: Schimb de macromolecule prin microcirculaţie. În Renkin EM, Michel CC, editori: Manual de fiziologie. Secţiunea 2: sistemul cardiovascular. Vol IV: microcirculation, Bethesda, MD, 1984, American Physiological Society, pp 467-520.

Schoenwaelder SM, Burridge K: Semnalizarea bidirecţională între citoschelet şi integrine. Curr Opin Cell Biol 11(2):274-286,

1999.

Partridge CA, Horvath CJ, Del Vecchio PJ şi colab: Influenţa matricei extracelulare în creşterea indusă de factorul de necroză tumorală a permeabilităţii endoteliale. Am J Physiol 263(6 Pt 1):L627-L633, 1992.

Lampugnani MG, Resnati M, Dejana E, et al: Rolul integrinelor în menţinerea integrităţii monostratului endotelial. J Cell Biol 112(3):479-490, 1991.

Bhattacharya S, Ying X, Fu C şi colab.: integrina alfa(v)beta(3) induce un influx de Ca(2+) dependent de fosforilarea tirozinei în celulele endoteliale pulmonare. Circ Res 86(4):456-462, 2000.

Felsenfeld DP, Choquet D, Sheetz MP: Legarea ligandului reglează mişcarea direcţionată a integrinelor beta1 pe fibroblaste. Nature 383(6599):438-440, 1996.

Su G, Sheppard D şi colab.: Absenţa integrinei avp3 îmbunătăţeşte scurgerea vasculară la şoareci prin inhibarea formării de actină corticală endotelială. Am J Respir Crit Care Med 185(1):58-66, 2012.

Su G, Pittet JF, et al: Integrina alphavbeta5 reglează permeabilitatea vasculară pulmonară şi funcţia de barieră endotelială pulmonară. Am J Respir Cell Mol Biol 36(3):377-386, 2007.

Curry FW: Mecanisme şi termodinamica schimbului transcapilar. În Renkin EM, Michel CC, editori: Manual de fiziologie. Secţiunea 2: sistemul cardiovascular. Vol IV: microcirculation, Bethesda, MD, 1980, American Physiological Society, pp 309-374.

Michel CC, Phillips ME, Turner MR: Efectele albuminei serice bovine native şi modificate asupra permeabilităţii capilarelor mezenterice ale broaştei. J Physiol 360:333-346, 1985.

Milici AJ, Watrous NE, Stukenbrok H, et al: Transcytosis of albumin in capilar endothelium. J Cell Biol 105 (6 Pt 1): 2603-2612, 1987.

Schnitzer JE, Carley WW, Palade GE: Legarea specifică a albuminei la endoteliul microvascular în cultură. Am J Physiol 254(3 Pt 2):H425-H43 7, 1988.

Michel CC: Transportul albuminei: o critică a sistemului vezicular în transportul transendotelial. Am Rev Respir Dis 146(5 Pt 2):S32-S36, 1992.

Jefferies WA, Brandon MR, Hunt SV şi colab: Receptorul de transferină pe endoteliul capilarelor cerebrale. Nature 312(5990):162-163, 1984.

King GL, Johnson SM: Transportul mediat de receptor al insulinei prin celulele endoteliale. Science 227(4694):1583-1586, 1985.

Yokota S: Dovezi imunocitochimice pentru transportul transendotelal al albuminei şi fibrinogenului în inima şi diafragma şobolanului. Biomed Res 4:577-586, 1983.

Siflinger-Birnboim A, Del Vecchio PJ, Cooper JA, et al: Transendothelial albumin flux: evidence against asymmetric transport. J Appl Physiol 61(6):2035-2039, 1986.

Siflinger-Birnboim A, Schnitzer J, Lum H şi colab.: legarea lectinei la gp60 scade legarea specifică a albuminei şi transportul în monostraturile endoteliale ale arterei pulmonare. J Cell Physiol 149(3):575-584, 1991.

Ghinea N, Fixman A, Alexandru D, et al: Identification of albuminbinding proteins in capilar endothelial cells. J Cell Biol 107(1):231-239, 1988.

Pober JS, Min W: Disfuncţia celulelor endoteliale, leziuni şi moarte. Handb Exp Pharmacol 176(Pt 2):135-156, 2006.

DosReis GA, Borges VM: Rolul apoptozei induse de ligand Fas în inflamaţia şi leziunile pulmonare. Curr Drug Targets Inflamm Allergy 2(2):161-167, 2003.

Wallach D, Varfolomeev EE, Malinin NL şi colab: Receptorul factorului de necroză tumorală şi mecanismele de semnalizare Fas. Annu Rev Immunol 17:331367, 1999.

Sheppard D: Fibroza pulmonară: o reacţie celulară excesivă sau o eşec de comunicare? J Clin Invest 107(12):1501-1502, 2001.

Chapman HA: O cale Fas către fibroza pulmonară. J Clin Invest 104(1):1-2, 1999.

Bradley JR, Johnson DR, Pober JS: Activarea endotelială prin peroxid de hidrogen. Creşteri selective ale moleculei de adeziune intercelulară-1 şi complex major de histocompatibilitate clasa I. Am J Pathol 142(5): 1598-1609, 1993.

Lopez AD, London L, şi colab: Rolul diferenţial al căii apoptotice a ligandului FAS/FAS în inflamaţia şi fibroza pulmonară asociată cu bronşiolita obliterantă indusă de reovirus 1/L care organizează pneumonia şi sindromul de detresă respiratorie acută. J Immunol 183(12):8244, 2009.

Liu F, Schaphorst KL, Verin AD, et al: factorul de creştere a hepatocitelor îmbunătăţeşte funcţia de barieră a celulelor endoteliale şi rearanjarea citoscheletică corticală: rolul potenţial al glicogen sintazei kinazei-3beta. FASEB J 16(9):950-962, 2002.

Thurston G, Rudge JS, Ioffe E, et al: Angiopoietiin-1 protejează sistemul vascular adult împotriva scurgerilor de plasmă. Nat Med 6(4):460-463,

2000.

Garcia JG, Liu F, Verin AD şi colab: 1-fosfatul de sfingozină promovează integritatea barierei celulelor endoteliale prin rearanjarea citoscheletică dependentă de Edg. J Clin Invest 108(5):689-701, 2001.

Jacobson JR, Dudek SM, Birukov KG şi colab: Activarea citoscheletică şi expresia modificată a genei în reglarea barierei endoteliale de către simvastatină. Am J Respir Cell Mol Biol 30(5):662-670, 2004.

Wang L, Dudek SM: Reglarea permeabilităţii vasculare prin sfingozină 1-fosfat. Microvasc Res 2008.

English D, Garcia JG, et al: Sfingozină-1-fosfat eliberat de trombocite în timpul coagulării reprezintă activitatea chemotactică puternică a celulelor endoteliale a serului sanguin şi oferă o nouă legătură între angiogeneză şi hemostază. FASEB J 14(14):2255-2265, 2000.

Schaphorst KL, Chiang E, Jacobs KN şi colab: Rolul sfingozinei-1 fosfat în îmbunătăţirea integrităţii barierei endoteliale prin produsele eliberate de trombocite. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 285(1):L258-L267, 2003.

McVerry BJ, Peng X, Hassoun PM şi colab.: 1-fosfatul de sfingozină reduce scurgerea vasculară la modelele murine şi canine de leziuni pulmonare acute. Am J Respir Crit Care Med 170(9):987-993, 2004.

Peng X, Hassoun PM, Sammani S şi colab.: Efectele protectoare ale sfingozinei 1-fosfat în leziunile pulmonare inflamatorii induse de endotoxina murină. Am J Respir Crit Care Med 169(11):1245-1251,

2004.

Shikata Y, Birukov KG, Birukova AA şi colab.: Implicarea fosforilării FAK specifică locului în remodelarea aderenţei focale induse de sfingozină-1 fosfat şi trombină: rolul Src şi GIT. FASEB J 17(15):2240-2249, 2003.

Shikata Y, Birukov KG, Garcia JG: S1P induce remodelarea FA în celulele endoteliale pulmonare umane: rolul Rac, GIT1, FAK şi paxilină. J Appl Physiol 94(3):1193-1203, 2003.

Sun X, Garcia JG şi colab.: Receptorul sfingozină-1-fosfat-3 este un biomarker nou în leziunile pulmonare acute. Am J Respir Cell Mol Biol 47(5):628-636, 2012. doi: 10.1165/rcmb.2012-00480C.

Chiang EC, Wang T, Garcia JGN: Leziune pulmonară acută: endoteliul pulmonar rănit, strategii terapeutice pentru protecţia barierei şi biomarkeri vasculari. În Yuan JXJ, Garcia JGN, Hales CA, et al, editori: Textbook of pulmonary vascular disease, 2011, Springer Inc SUA.

Matloubian M, Lo CG, Cinamon G şi colab.: Ieşirea limfocitelor din timus şi organele limfoide periferice este dependentă de receptorul S1P 1. Nature 427(6972):355-360, 2004.

Mathew B, Garcia JG şi colab.: Simvastatina atenuează leziunile pulmonare murine induse de radiaţii şi expresia dereglată a genei pulmonare. Am J Respir Cell Mol Biol 44(3):415-422, 2011.

Chen W, Pendyala S, Natarajan V şi colab.: Protecţia barierei celulelor endoteliale prin simvastatină: reglarea GTPază şi inhibarea NADPH oxidazei. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 295(4):L575-L583, 2008.

Finigan JH: Sistemul de coagulare şi funcţia endotelială pulmonară în leziunea pulmonară acută. Microvasc Res 2008.

Finigan JH, Dudek SM, Singleton PA şi colab: Proteina C activată mediază o nouă îmbunătăţire a barierei endoteliale pulmonare: rolul transactivării receptorului de sfingozină 1-fosfat. J Biol Chem 280(17):17286-17293, 2005.

Lai PS, Thompson BT: De ce proteina C activată nu a avut succes în sepsis sever şi şoc septic: încă ne înclinăm la morile de vânt? Curr Infect Dis Rep 2013.

Jacobson JR, Dudek SM, Singleton PA şi colab.: Îmbunătăţirea barierei celulelor endoteliale de către ATP este mediată de mica GTPase Rac şi cor- tactină. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 291(2):L289-L295, 2006.

Kolosova IA, Mirzapoiazova T, Adyshev D şi colab.: Căi de semnalizare implicate în îmbunătăţirea barierei celulelor endoteliale induse de adenozin trifosfat. Circ Res 97(2):115-124, 2005.

Kolosova IA, Mirzapoiazova T, Moreno-Vinasco L, et al: Protective effect of purinergic agonist ATPgammaS against acute pulmonar injury. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 294(2):L319-L324, 2008.

Singleton PA, Dudek SM, Ma SF şi colab.: Transactivarea receptorilor de sfingozină 1-fosfat este esenţială pentru reglarea barierei vasculare. Rol nou pentru familia de receptori hialuronan şi CD44. J Biol Chem 281(45):34381-34393, 2006.

Singleton PA, Moreno-Vinasco L, Sammani S şi colab.: Atenuarea permeabilităţii vasculare prin metilnaltrexonă: rolul transactivării mOP-R şi S1P3. Am J Respir Cell Mol Biol 37(2):222-231, 2007.

Birukov KG, Bochkov VN, Birukova AA şi colab.: fosfolipidele oxidate care conţin epoxiciclopentenonă restabilesc funcţia de barieră endotelială prin Cdc42 şi Rac. Circ Res 95(9):892-901, 2004.

Nonas S, Birukova AA, Fu P şi colab.: fosfolipidele oxidate reduc scurgerile vasculare induse de ventilator şi inflamaţia in vivo. Crit Care 12(1):R27, 2008.

Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F şi colab: Un polimorfism de inserţie/deleţie în gena enzimei de conversie a angiotensinei I care reprezintă jumătate din varianţa nivelurilor enzimelor serice. J Clin Invest 86(4): 1343-1346, 1990.

Marshall RP, Webb S, Bellingan GJ şi colab.: Polimorfismul de inserţie/deleţie a enzimei de conversie a angiotensinei este asociat cu susceptibilitatea şi rezultatul sindromului de detresă respiratorie acută. Am J Respir Crit Care Med 166(5):646-650, 2002.

Ye SQ, Garcia JG şi colab.: Factor de creştere a coloniilor pre-B-celule ca un potenţial biomarker nou în leziunile pulmonare acute. Am J Respir Crit Care Med 171(4):361-370, 2005.

Bajwa EK, Christiani DC şi colab.: Polimorfisme ale genei factorului de creştere a coloniei de celule pre-B şi riscul sindromului de detresă respiratorie acută. Crit Care Med 35(5):1290-1295, 2007.

Ye SQ, Simon BA, Maloney JP şi colab.: Factor de îmbunătăţire a coloniilor pre-B-celule ca un potenţial biomarker nou în leziunea pulmonară acută. Am J Respir Crit Care Med 171(4):361-370, 2005.

Ye SQ, Zhang LQ, Adyshev D şi colab: factorul de îmbunătăţire a coloniilor de celule pre-B este implicat critic în dereglarea barierei celulelor endoteliale pulmonare induse de trombină. Microvasc Res 70(3):142-151, 2005.

Garcia JG: Concentrarea asupra inundaţiilor: vizarea polimorfismelor funcţionale în căile de permeabilitate ALI. Am J Respir Crit Care Med 183(10):1287-1289, 2011.

Gao L, Garcia JG, şi colab.: Polimorfisme noi în gena kinazei lanţului uşor al miozinei conferă risc pentru leziuni pulmonare acute. Am J Respir Cell Mol Biol 34(4):487-495, 2006.

Christie JD, Garcia JG şi colab.: Variaţia genei kinazei lanţului uşor al miozinei este asociată cu dezvoltarea leziunii pulmonare acute după traume majore. Crit Care Med 36(10):2794-2800, 2008.

Wurfel MM, Martin TR şi colab.: Polimorfismele receptorului 1 de tip Toll afectează răspunsurile imune înnăscute şi rezultatele în sepsis. Am J Respir Crit Care Med 178(7):710-720, 2008.

Meyer NJ, Christie JD şi colab.: Varianta genetică ANGPT2 este asociată cu leziuni pulmonare acute asociate traumei şi raportul izoformat al angiopoietinei-2 plasmatice alterat. Am J Respir Crit Care Med 183(10):1344- 1353, 2011.

Su L, Christiani DC, et al: Variantele genetice în gena angiopoietină-2 sunt asociate cu risc crescut de SDRA. Intensive Care Med 35(6):1024-1030, 2009.

Moss M, Mannino DM: Diferenţele de rasă şi de gen în decesele cauzate de sindromul de detresă respiratorie acută în Statele Unite: o analiză a datelor privind mortalitatea cu cauze multiple (1979-1996). Crit Care Med 30(8): 1679-1685, 2002.

Garcia JGN, Sznajder J: Disparităţile de îngrijire a sănătăţii la pacienţii cu sindrom de detresă respiratorie acută: spre echitate. Am J Respir Crit Care Med 188(6):631-632, 2013.

Gao L, Grant A, Halder I, şi colab.: Polimorfisme noi în gena kinazei lanţului uşor de miozină conferă risc pentru leziuni pulmonare acute. Am J Respir Cell Mol Biol 34(4):487-495, 2006.

Erickson SE, Shilipak MG, Martin GS şi colab.: Disparităţi rasiale şi etnice în mortalitatea prin leziune pulmonară acută Crit Care Med 37(1):1-6, 2009.

3 71. Kangelaris KN, Matthay MA: National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Network. Asocierea dintre polimorfismul genei Darc şi rezultatele clinice la pacienţii afro-americani cu leziuni pulmonare acute. Cufăr 141(5):1160-1169, 2012.

3 72. Sun X, Garcia JG, şi colab.: Variante funcţionale de promotor în receptorul 3 de sfingozină 1-fosfat se asociază cu susceptibilitatea la sindromul de detresă respiratorie acută asociat cu sepsis. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 305(7):L467-477, 2013.

Sutherland AM, Walley KR, Manocha S şi colab.: Asocierea cladelor haplotipului interleukinei 6 cu mortalitatea la adulţii în stare critică. Arch Intern Med 165(1):75-82, 2005.

Gong MN, Thompson BT, Williams PL şi colab.: Polimorfismul interleukin-10 în poziţia -1082 şi sindromul de detresă respiratorie acută. Eur Respir J 27(4):674-681, 2006.

Gao L, Flores C, Fan-Ma S şi colab.: Factorul inhibitor al migraţiei macrofagelor în leziunea pulmonară acută: expresie, biomarker şi asocieri. Transl Res 150(1):18-29, 2007.

Damico RL, Chesley A, Johnston L şi colab.: Factorul inhibitor al migraţiei macrofagelor guvernează sensibilitatea celulelor endoteliale la apoptoza indusă de LPS. Am J Respir Cell Mol Biol 39(1):77-85, 2008.

Medford AR, Keen LJ, Bidwell JL şi colab.: Polimorfismul genei factorului de creştere endotelial vascular şi sindromul de detresă respiratorie acută. Thorax 60(3):244-248, 2005.

Romer LH, Birukov KG, Garcia JG: Adeziuni focale: paradigmă pentru un nexus de semnalizare. Circ Res 98(5):606-616, 2006.

Echilibrul acido-bazic

RICHARD M. EFFROS, MD • ERIK R. SWENSON, MD

Acidoza hipercloremică

Terapia manifestărilor clinice a acidozei diluţionale

ALCALOZA METABOLICA

Consideraţii generale Alcaloză sensibilă la cloruri Alcaloză rezistentă la cloruri Consum excesiv de alcali Contracţie lichid extracelular Manifestări clinice Terapie

ACIDOZA RESPIRATORIE

Consideraţii generale

Cauze

Manifestări clinice

Terapie

ALCALOZA RESPIRATORIE

Consideraţii generale

Cauze

Manifestări clinice

Terapie

CONCEPTE FUNDAMENTALE

Pe măsură ce medicii pulmonari au devenit din ce în ce mai implicaţi în îngrijirea pacienţilor în stare critică, o înţelegere aprofundată a metabolismului acido-bazic a devenit indispensabilă. Reglarea pH-ului arterial este un factor critic în menţinerea fluidului extracelular stabil şi a homeostaziei acido-bazice intracelulare. pH-ul arterial este ţinut sub control strict atât prin mecanisme pulmonare, cât şi prin mecanisme renale, fiecare dintre acestea trebuie să regleze şi alte procese, cum ar fi schimbul de gaze în plămâni şi echilibrul fluidelor şi electroliţilor de către rinichi. Deşi pH-ul arterial este de obicei bine păzit, acesta poate fi preemptat de alte priorităţi. De exemplu, hipoxia stimulează corpii carotidieni, rezultând hiperventilaţie şi alcaloză respiratorie. Mai mult, alcaloza metabolică este adesea perpetuată de răspunsul renal la contracţia volumului extracelular la pacienţii care au avut vărsături severe.

Înţelegerea modului în care mecanismele respiratorii şi metabolice interacţionează pentru a guverna pH-ul a fost complicată de introducerea unui sortiment uluitor de abordări conflictuale acido-bazice. Meritele relative ale fiecăruia trebuie judecate în termeni de definiţii şi concepte chimice atent selectate, care sunt luate în considerare pe scurt în acest capitol. Aceasta este urmată de o trecere în revistă a unora dintre cele mai importante tulburări ale echilibrului acido-bazic.

CHIMIA ACIDO-BAZĂ

pH versus H+

În soluțiile apoase, ionii de hidrogen „liberi” (protoni) sunt asociaţi cu grupuri de molecule de apă, dar pentru comoditate, aceștia sunt desemnaţi ca H+ sau H3O+. În loc să exprime aciditatea în termeni de concentrație de H+ ([H+], în mod normal 35 până la 45 nanomoli/L în plasmă), funcţia logaritmică („pH,” în mod normal 7,35 până la 7,45 în plasmă) este în general preferată atât pentru comoditatea de a reprezenta o gamă largă de concentrații, cât şi pentru că energia liberă asociată cu modificările concentrației de hidrogen este mai degrabă legată de diferența dintre concentrația de hidrogen:

$$pH = -\log_{10}[H^+] \qquad [1]$$

sau mai precis,

$pH = - \log_{10}(aH+)$ [2]

unde (aH+) desemnează „activitatea” lui H+. (aH+) se determină cu un electrod cu ioni de hidrogen şi se apropie numeric de concentraţia de H+ în soluţii diluate. Deşi concentraţiile de H+ din fluidele tisulare sunt de obicei foarte scăzute în comparaţie cu cele ale electroliţilor, ele pot fi responsabile pentru diferenţe importante de energie liberă între membranele celulare dacă raportul dintre concentraţiile compartimentale este mare. De exemplu, mare parte din energia stocată în mitocondrii este atribuită raportului dintre concentraţiile de ioni H+ care este menţinut în membrana interioară a mitocondriilor (vezi mai târziu). Deoarece concentraţia de H+ este împărţită în mod obişnuit la activitatea de stare termodinamică standard a unei soluţii care conţine 1 mol/L de ioni de H+, nu sunt utilizate unităţi pentru aH+ sau pH.

Acizi şi baze conjugate

Conceptul Bronsted-Lowry (BL) a înlocuit în mare măsură abordările Arrhenius şi anterioare pentru descrierea reacţiilor acido-bazice în studiile chimice, fiziologice şi clinice. După criteriile BL, un acid este un donor de protoni (H+), în timp ce o bază este un acceptor de H+. De exemplu, acizii BL sunt desemnaţi cu font roman şi bazele BL cu caractere cursive în următoarea reacţie:

$CH3COOH + H2O \quad CH3COO- + H3O+$

unde CH3COOH şi CH3COO- reprezintă „perechea acid-bază conjugată” pentru acidul acetic. CH3COOH pierde un H+ atunci când reacţia continuă spre dreapta. H3O+ şi H2O reprezintă perechea conjugată acido-bază de apă. H2O acceptă un H+ pe măsură ce reacţia se desfăşoară spre dreapta.

Ioni puternici versus slabi

Ionii care sunt complet ionizaţi în apă (de exemplu, Na+, K+ şi Cl-) nu sunt consideraţi baze sau acizi BL deoarece nici nu acceptă şi nici nu donează ioni de H+ şi uneori sunt denumiţi „ioni de spectator”. Deoarece pH-ul fluidului extracelular este în mod normal de aproximativ 7,4, unele interpretări ale chimiei acido-bazice clasifică mulţi acizi organici (cu constante de disociere sub ~ 4,0, vezi mai târziu) drept acizi „puternici”, deoarece mai puţin de 0,1% din aceşti acizi rămân nedisociaţi în mediul extracelular. Detectarea concentraţiilor în exces de anioni relativ puternici, cum ar fi lactatul, poate indica aportul excesiv, producţia sau reţinerea acidului lactic. Cu toate acestea, din perspectiva BL, anionul lactat corespunzător se comportă mai degrabă ca o bază slabă decât ca un acid, deoarece anionii lactat pot accepta ioni H+. În plus, prezenţa anionilor lactat poate reflecta de fapt infuzii de soluţii care favorizează alcaloza mai degrabă decât acidoza. De exemplu, o perfuzie de lactat Ringer diluează iniţial plasma, ceea ce tinde să provoace o acidoză diluţională (vezi mai târziu). Cu toate acestea, metabolizarea ulterioară a lactatului în HCO- duce la alcalinizare.

Sisteme tampon. Perechile conjugate acid-bază pot fi utilizate pentru a minimiza modificările pH-ului atunci când se adaugă acizi sau baze puternice (de exemplu, HCI şi NaOH) la soluţiile apoase. Dacă constituenţii unei soluţii nu sunt nici creaţi, nici distruşi şi nu fac schimb cu mediul, sistemul este denumit „închis". Eficacitatea unui sistem tampon închis este maximă atunci când concentraţiile acizilor şi bazelor conjugate sunt similare şi le depăşesc pe cele ale acizilor sau bazelor tari care se adaugă, cu alte cuvinte, când H3O+ al soluţiei este aproape de constanta de disociere (Ka) a perechii de tampon. Pentru un acid slab (HA):

HA + H2O H3O+ + A- [3]

^[H3O+][A-]
a [HA]

unde Ka este constanta de disociere a acidului. Rearanjarea acestei ecuaţii şi luarea logaritmilor ambelor părţi rezultă ecuaţia generalizată Henderson-Hasselbalch:

pH = pKa + log —A—— = pKa + [4]

a [HA] [acid]

Tamponarea este maximă când pH = pKa. De obicei, se presupune că concentraţiile de H+ eliberate din apă sunt neglijabile în comparaţie cu cele derivate din acid.

pH-ul arterial este menţinut la aproximativ 7,4, cu mult peste pKa perechii de tampon HCO-/Pco2 (6.1). Acest lucru reflectă faptul că această pereche de tampon este volatilă şi concentraţiile de bicarbonat sunt menţinute la concentraţii de 20 de ori mai mari decât cele ale dioxidului de carbon dizolvat. Concentraţiile relativ mari de HCO- comparativ cu cele de dioxid de carbon reflectă parţial o relaţie de stare de echilibru între plămâni şi rinichi care consumă probabil mai multă energie decât tampoanele menţinute la echilibru, dar care permite acestei perechi acidobaze să neutralizeze eficient acizii nevolatili produşi în organism.

DIOXID DE CARBON ŞI BICARBONAT

La începutul secolului al XX-lea, importanţa reacţiilor de dioxid de carbon şi ion bicarbonat (HCO-) cu H+ şi OH- în echilibrul acido-bazic a fost bine stabilită1:

CO2 + OH- HCO- [5]

2 ' CA 3

CO2 + H2O ax H2CO3 H++ HCO- [6]

reacţia 6 oferă calea dominantă către HCO- din dioxid de carbon, dar vitezele de formare fie a H2CO3 (acid carbonic) în reacţia 6, fie a HCO- direct în reacţia 5 sunt relativ lente în absenţa unui catalizator. Aceste rate sunt în mod normal accelerate de anhidraza carbonică (CA) prezentă în eritrocite, endoteliul vascular, epiteliul alveolar şi în majoritatea celorlalte

organe, inclusiv rinichii.2-4 În condiţii fiziologice, [H2CO3] este mult mai puţin concentrat decât [dioxidul de carbon], iar cantităţile relative de HCO- şi dioxidul de carbon pot fi calculate din vasul de carbon convenţional. ecuaţie:

pH = pKa + [7]

aPCO2

unde constanta pKa (= 6,1 la 37° C) desemnează logaritmul negativ al constantei aparente de disociere a dioxidului de carbon, care caracterizează echilibrul acestuia cu acidul carbonic şi produşii de disociere din reacţia 5 şi 6. După cum sa menţionat mai devreme, pKa este egal cu pH-ul când concentraţiile de HCO- şi dioxidul de carbon dizolvat sunt egale. În ecuaţia 7, sunt prezentate de obicei concentraţiile de dizolvat mai degrabă decât activităţile, iar dioxidul de carbon dizolvat a fost înlocuit cu aPCO2, unde a este coeficientul de solubilitate, care este egal cu 0,03 (mmol/L)/mm Hg la 37° C. pKa şi a rămân relativ constante cu modificări clinice ale pH-ului şi tăriei ionice5; cu toate acestea, ele sunt influenţate semnificativ de temperatură. Din fericire, rareori este necesar să se corecteze pH-ul pentru modificări ale temperaturii corpului din cauza modului în care disocierea constantelor tampoanelor din sânge (în primul rând grupările imidazolului din proteine) sunt afectate de temperatură.6 Unii clinicieni preferă să folosească ecuaţia

H+= 24Pco2/[HCO-] [8]

unde unităţile de H+, Pco2 şi HCO- sunt nanomoli/L, mm Hg şi mEq/L şi apoi convertiţi [H+] calculat în pH.

MĂSURĂTORI

Pco2 şi pH-ul sunt uşor măsurate cu electrozi în sângele arterial, dar pH-ul detectat este mai degrabă cel din plasmă decât cel din celulele roşii din sânge. pH-ul plasmatic este cu aproximativ 0,2 unităţi mai mare decât în celulele roşii sau în majoritatea celorlalte celule. Starea acido-bazică intracelulară a compartimentelor corpului este rar măsurată; pH-ul plasmatic este adesea presupus a fi reprezentativ pentru organismul în ansamblu şi se presupune că modificările pH-ului plasmatic reflectă schimbări comparabile în interiorul celulelor. Această simplificare este adesea inadecvată. De exemplu, pH-ul intracelular poate fi acidotic la pacienţii cu hipokaliemie, dar care au o plasmă alcalină. Prin urmare, este mai exact să ne referim la abaterile de la normalul pH-ului plasmatic ca acidemie şi alcaliemie, mai degrabă decât ca acidoză şi alcaloză. Aceşti din urmă termeni se referă la procese şi nu desemnează pH-ul real sau compartimentele. pH-ul intracelular este reglat de o serie complexă de transportatori, iar pH-ul organelelor intracelulare poate fi extrem de eterogen (între 4 şi 5 în fagozomi şi până la 8 în compartimentele din apropiere ale mitocondriilor) (vezi Casey şi asociaţii7).

HCO- plasmatic este calculat în mod obişnuit în laboratorul de gaze din sânge din măsurătorile Pco2 arteriale şi pH-ul folosind ecuaţia 7. Alternativ, [HCO-] poate fi estimat din dioxidul de carbon total care poate fi eliberat din plasmă cu un acid puternic (conţinutul

de dioxid de carbon). Conţinutul de dioxid de carbon este de obicei măsurat cu concentraţiile de electroliţi din sângele venos şi este de obicei cu aproximativ 5% mai mare decât HCO arterial, deoarece include şi H2CO3, dioxid de carbon dizolvat, carbonat şi dioxid de carbon legat de aminoacizi (carbamaţi) şi deoarece Pco2 este mai mare în sângele venos. Dacă estimările [HCO-] făcute din probele arteriale şi venoase diferă cu mai mult de 4 mEq/L, trebuie suspectate o varietate de probleme, inclusiv debit cardiac foarte scăzut, erori administrative sau tehnice şi recoltare în momente diferite.

Este deosebit de probabil ca pH-ul şi Pco2 din sânge să se schimbe dacă probele de sânge sunt expuse la aer, dacă nu sunt păstrate la rece sau dacă analiza este întârziată. Expunerea la aer scade Pco2, creşte pH-ul şi mai mult scade conţinutul de dioxid de carbon. Din fericire, diferenţele în conţinutul de dioxid de carbon al plasma arterială şi venoasă sunt de obicei destul de mici, iar probele venoase pot fi utilizate pentru a oferi estimări rezonabile ale HCO arteriale şi ale modificărilor direcţionale ale acestui parametru, cu excepţia cazului în care debitul cardiac este foarte scăzut.

PARAMETRI VENTILATORI: PCO2 ATERIAL

Ecuaţia Henderson-Hasselbalch (Ecuaţia 7) indică faptul că pH-ul poate fi calculat din două variabile, Pco2 şi HCO-, fără a lua în considerare alte perechi acid-bază din plasmă (principiul izohidric). Pco2 arterial poate fi interpretat ca un parametru „ventilator" care reflectă adecvarea ventilaţiei în raport cu rata producţiei de dioxid de carbon. Dacă Pco2 arterială depăşeşte intervalul normal (35 până la 45 mm Hg), atunci pacientul este hipoventilat şi, dimpotrivă, dacă Pco2 arterial este mai scăzut, pacientul este hiperventilat. Aceşti termeni ar trebui să fie distinşi de hiperpnee şi hipopnee, care se referă la creşterile sau scăderile ventilaţiei pentru a satisface cerinţele respiratorii, cum ar fi, de exemplu, hiperpneea în timpul efortului, şi de tahipnee şi bradipnee, care indică frecvenţe respiratorii rapide şi lente. Mai mult, parametrul cheie care determină Pco2 arterial în orice rată a producţiei de dioxid de carbon este ventilaţia alveolară, deoarece ventilaţia spaţiului mort nu duce la pierderea de dioxid de carbon. Pco2 arterial este determinat de rata de producţie de dioxid de carbon, raportul dintre spaţiul mort şi volumul curent şi ventilaţia minute.

Utilitatea Pco2 arterială ca parametru ventilator este uşor ilustrată prin câteva exemple scurte. Pco2 arterială este de obicei normală în timpul efortului moderat, iar subiectul nu este nici hiperventilant, nici hipoventilant, în ciuda hiperpneei şi tahipneei evidente. Pacienţii cu boală pulmonară severă hipoventilează frecvent în ciuda hiperpneei şi tahipneei în repaus, deoarece o mare parte din aerul inhalat este livrat într-un spaţiu mort fiziologic lărgit ca rezultat atât al şunturilor, cât şi al regiunilor cu raport Va/Q scăzut. O creştere a producţiei de dioxid de carbon poate fi cauzată de o rată metabolică crescută (de exemplu, exerciţii fizice sau febră) sau, ocazional, de o eliberare acută de dioxid de carbon din depozitele de HCO din cauza unei acidoze metabolice severe, acute (de exemplu, în timpul şi după stop cardiorespirator sau criză grand mal, când sunt produse cantităţi mari de acid lactic şi HCO- este convertit în dioxid de carbon). Indiferent de motivul pentru care ventilaţia nu reuşeşte să ţină pasul cu producţia de dioxid de carbon, creşterea concomitentă a Pco2 arterial este clasificată drept hipoventilaţie. În schimb, hiperventilaţia

este frecvent văzută ca o compensare respiratorie a acidozei metabolice sau ca răspuns la hipoxie, anxietate sau alte afecţiuni care stimulează corpii carotidieni şi centrii respiratori.

PARAMETRI METABOLICI

Titrimetrie

Din punct de vedere conceptual, cantitatea de exces de bază sau acid nevolatil din probele de plasmă sau sânge ar trebui determinată prin titrarea acestora la pH 7,4 cu volume mici de acid tare (HCl) sau bază (NaOH) în probe complet oxigenate menţinute la Pco2 de 40 mm Hg şi 3 7° C. Trebuie remarcat că atunci când soluţiile de Na şi dioxid de carbon sunt menţinute constante, atunci când soluţiile de Na şi dioxid de carbon sunt menţinute constante, transformat în soluţii de NaHCO3, care poate fi folosit şi pentru a titra probe acide de plasmă la pH 7,4. Titrimetria trebuie utilizată în principal ca referinţă standard pentru toate celelalte metode de evaluare a acidozei metabolice şi a alcalozei metabolice. Acesta oferă informaţii cu privire la concentraţia de acid sau bază din plasmă şi cantitatea de HCl sau NaOH care trebuie adăugată pentru a readuce pH-ul la 7,4. Din păcate, titrimetria este dificil de efectuat, mai ales în sânge, şi nu indică ce acizi şi baze metabolice sunt prezenţi. În prezent, sunt utilizaţi trei parametri metabolici alternativi: bicarbonatul, excesul de bază şi diferenţa puternică de ioni.

Bicarbonat

Mai degrabă decât titrarea laborioasă a sângelui sau a plasmei cu acizi şi baze puternice, măsurătorile sunt de obicei făcute cu HCO plasmatic pentru a estima cantitatea de acid sau bază nevolatilă care ar fi necesară pentru a restabili pHa la normal. Deşi reprezintă cel mai vechi şi mai popular parametru metabolic, modificările HCO plasmatice - subestimează cantitatea de acid (sau bază) care trebuie de fapt utilizată pentru a titra probele de sânge, plasmă sau organismul în ansamblu la un pH de 7,4. Aceasta reflectă prezenţa altor perechi de tampon care sunt, de asemenea, titrate de acizi şi baze puternice, care sunt în general nevolatile şi conservate (de exemplu, proteine şi fosfaţi).

Există o a doua problemă cu utilizarea bicarbonatului ca parametru metabolic: un parametru metabolic ideal nu ar trebui să fie influenţat de modificările Pco2 arteriale După cum se arată în Figura 7-1, în soluţii bine tamponate, HCO- poate creşte semnificativ atunci când creşte Pco2 arterial. Dacă dioxidul de carbon este barbotat printr-o soluţie salină care conţine HCO- fără alte soluţii tampon, bicarbonatul rămâne relativ constant pe o gamă largă de Pco2. În contrast, atunci când dioxidul de carbon este barbotat prin probe de plasmă sau sânge, concentraţiile de HCO cresc semnificativ, un efect datorat tampoanelor nevolatile disponibile în plasmă şi sânge (vezi Fig. 7-1, diagrama sângelui in vitro). După cum este indicat în reacţia din această figură, tamponarea cu R- poate scădea concentraţiile de H+ şi poate promova formarea de HCO- (în conformitate cu principiul Le Chatelier.) Producţia de HCO- din dioxid de carbon din sânge este crescută atunci când H+ devine asociat cu anioni tampon nevolatili (R-) în sânge, care includ hemoglobina, proteinele şi fosfaţii anorganici. Hemoglobina eritrocitară este deosebit de eficientă în tamponarea H+, din trei motive. În

primul rând, concentrația de hemoglobină este extrem de mare în celulele roşii din sânge. În al doilea rând, există o abundenţă de grupări imidazol titrabile pe molecula de hemoglobină, al căror pKa este foarte aproape de pH-ul din interiorul celulelor şi astfel capabile să titreze cantităţi mari de H+. În al treilea rând, capacitatea de tamponare a hemoglobinei este aproape dublată de caracterul său oxilabil (efectul Haldane), astfel încât, la valori scăzute ale Po2, precum cele întâlnite în capilarele sistemice şi sângele venos, afinitatea acesteia pentru H+ este crescută, permițând

Figura 7-1 Relația dintre PCO2 şi HCO- în probele de soluţie salină izotonică cu 25 mEq/L NaHCO3 (soluţie netamponată), în probele de sânge integral (in vitro) şi în probele de sânge arterial prelevate de la pacienţi la 20 de minute după expunerea la creşteri ale PCO2 (in vivo).

mai multă conversie a dioxidului de carbon în HCO-. La valori ridicate ale Po2, precum cele întâlnite în capilarele pulmonare, afinitatea pentru H+ este redusă, HCO- este transformat în dioxid de carbon, iar dioxidul de carbon este îndepărtat din plămâni prin ventilaţie.

Exces de bază

Fiabilitatea plasmei HCO- ca parametru metabolic a fost contestată deoarece proteinele şi tamponele fosfat din plasmă şi sânge promovează creşteri ale [HCO-] atunci când probele de plasmă sau sânge sunt expuse la tensiuni ridicate de dioxid de carbon. Acest lucru a condus la dezvoltarea unor abordări alternative care utilizează alţi parametri care sunt relativ independenţi de Pco2. Printre multe scheme concepute în acest scop, trebuie menţionate graficele HCO-pH ale lui Davenport8 şi conceptele de bază tampon şi exces de bază ale lui Astrup şi Sigaard-Anderson.9 Excesul de bază estimează cât de mult acid sau alcali puternic trebuie adăugat pentru a titra sângele complet oxigenat la un pH de 7,4 la 37°C şi concentraţia în hemoglobină respectivă.

Deşi excesul de bază poate prezice cu acurateţe modificările in vitro ale pH-ului probelor de sânge după adăugarea de acid sau bază sau expunerea la Pco2 ridicat sau scăzut, este mai puţin fiabil în prezicerea modificărilor in vivo ale pH-ului atunci când probele de sânge sunt colectate de la pacienţi expuşi la provocări metabolice şi respiratorii. Când răspunsul in vivo al HCO- la o modificare acută a tensiunilor arteriale de dioxid de carbon (Pco2 arterial) a fost determinat empiric la subiecţii normali, s-a constatat că creşterile Pco2 arteriale de la 40 la 78 mm Hg au dus la creşteri ale HCO- plasma arterială de numai 3 mEq/L. Pco2 este indicat în banda de acidoză respiratorie acută din Figura 7-2A. Acest grafic indică de asemenea (în banda de alcaloză respiratorie acută) că există o tendinţă ca HCO- să scadă ceva mai mult odată cu scăderea Pco2 arterială decât să crească odată cu creşterea Pco2 arterială. (vezi discuţia ulterioară). Recunoaşterea faptului că creşterile Pco2 arteriale in vivo au ca rezultat creşteri mai mici ale excesului de baze la pacienţi decât cele observate in vitro a condus la practica oarecum arbitrară de a presupune că tamponarea non-bicarbonată a lichidului extracelular este echivalentă cu o probă „anemică” de sânge care a

fost diluată de trei ori sau conţine doar 50 g/L hemoglobină. (Aceste ipoteze ar putea induce în eroare în mod evident dacă pacientul este foarte edematos sau anemic.) Acest parametru metabolic revizuit este de obicei denumit „exces de bază standard" şi variază în mod normal între -2 şi +2 mEq/L. O altă formă corectată a excesului de bază standard încorporează concentraţiile plasmatice atât de albumină, cât şi de fosfat (SBEc).13

Stabilitatea relativă a HCO- în faţa modificărilor acute ale Pco2 arterial este responsabilă pentru o mare parte din popularitatea HCO- ca parametru metabolic util, deşi aproximativ, şi pentru scăderea treptată a utilizării bazei tampon şi a sistemelor de exces de bază în scopuri de diagnostic. Indiferent de parametrul metabolic utilizat, acesta trebuie în cele din urmă validat cu observaţii empirice făcute la subiecţii care sunt hiperventilaţi sau hipoventilaţi intenţionat (vezi Fig. 7-2). Desigur, presupunerea că aceleaşi criterii şi normograme ar trebui să se aplice tuturor pacienţilor, indiferent de vârstă, sex sau alte caracteristici, este nerealistă. De asemenea, trebuie subliniat că imediat după expunerea la tensiuni alveolare crescute de dioxid de carbon în alveole, concentraţiile de HCO- în plasmă din capilarele şi venele pulmonare şi apoi în arterele sistemice ar trebui să crească într-un mod similar cu cel observat in vitro. Cu toate acestea, concentraţiile arteriale de HCO- scad rapid de la valorile de vârf, pe măsură ce dioxidul de carbon şi HCO- difuzează în ţesuturi şi pe măsură ce capacitatea de tamponare a tampoanelor conservate (în primul rând proteinelor) din sânge este epuizată. Atât măsurătorile bicarbonatului, cât şi excesului de bază standard sunt efectuate în mod convenabil în probe de sânge integral, în acelaşi timp, în care pH-ul, Pco2 şi PO2 şi concentraţia şi saturaţia hemoglobinei, precum şi concentraţiile de carboxihemoglobină şi methemoglobină pot fi evaluate în laboratorul de gaze din sângele arterial.

Diferenţă puternică de ioni

Stewart14 şi ulterior Constable15,16 s-au străduit să analizeze tulburările acido-bazice pe baza concentraţiilor şi constantelor de disociere ale fiecăruia dintre acizii şi bazele puternice şi slabe prezente în plasmă, evitând astfel fie titrarea, fie utilizarea unora dintre aproximările asociate cu abordările anterioare. Ei au modificat o metodă care a fost folosită de mult timp de chimişti pentru a estima efectul mai multor acizi şi baze asupra pH-ului arterial. Stewart14 şi Constable15,16 au calculat pH-ul plasmatic arterial şi HCO- din (1) diferenţa dintre concentraţiile totale de cationi puternici şi anioni puternici din plasmă (diferenţa de ioni puternici [SID], care este în mod normal de 40 până la 42 mEq/L), (2) concentraţia totală şi constantele de disociere ale tuturor acizilor slabi nevolatili şi acizilor şi bazele de fosfaţi (primari P2) albuminilor (primari). SID este în mod normal aproape de diferenţa dintre concentraţiile de Na+ şi Cl-, iar albumina reprezintă de obicei o mare parte din anionii slabi nonbicarbonat din SID. Stewart a presupus că toţi constituenţii din plasmă, alţii decât H+, dioxidul de carbon, HCO- şi CO32- au fost conservaţi şi că soluţia a rămas electroneutră. Mai mult, el a inclus anioni organici, cum ar fi acidul lactic, cu pKa sub 4 printre ionii „puternici", deoarece aceste molecule sunt în mare parte ionizate la pH fiziologic. Ecuaţiile simultane pentru pH şi HCO- au fost apoi rezolvate iterativ ca un polinom de ordinul al patrulea folosind un program de calculator. Stewart a concluzionat că

modificările „metabolice” ale echilibrului acido-bazic se datorează modificărilor fie ale SID, fie ale concentrației totale. Dacă concentrațiile serice de albumină sunt normale, atunci o creștere a SID indică o alcaloză metabolică și o scădere a SID indică o acidoză metabolică.

În principiu, există un merit în definirea efectelor fiecăreia dintre perechile acid-bază asupra pH-ului plasmatic. Cu toate acestea, este dificil să se facă măsurători suficient de precise ale constituenților SID și ale concentrațiilor de acizi și baze slabe din plasmă, dintre care multe nu au fost identificate sau cuantificate corespunzător, în special la pacienții cu boală hepatică sau renală.17,18 În plus, presupunerea că o singură constantă de disociere poate fi presupusă pentru toți acizii slabi este discutabilă. Distincțiile lui Stewart între variabilele „independente” și „dependente”, precum și ipoteza sa că transportul H+ și HCO- nu modifică pH-ul compartimental au fost, de asemenea, contestate.19-21 Nici abordarea SID nu face distincție între tulburările acute și cronice. Sugestia originală că pH-ul și HCO- pot fi calculate mai degrabă decât măsurate este deosebit de nefericită, deoarece aceste două variabile pot fi măsurate mult mai ușor și mai fiabil decât estimate indirect din concentrațiile tuturor acizilor și bazelor nevolatile din sânge.

Se poate concluziona că niciunul dintre cei mai populari trei parametri metabolici (bicarbonat, exces de bază și diferență puternică de ioni) nu oferă o estimare complet fiabilă a cantității de H+ sau OH- nevolatil care a fost adăugată la probele de sânge sau plasmă, după cum se apreciază prin titrarea efectivă a probelor. Nici nu este clar că fie titrarea in vitro, fie calculele SID ar oferi un ghid de încredere pentru starea acido-bazică in vivo a pacienților. În consecință, monitorizarea frecventă a sângelui arterial este esențială la pacienții cu tulburări metabolice acido-bazice care primesc perfuzii cu lichide acide sau alcaline.

În concluzie, rămâne nedovedit că oricare dintre abordările alternative oferă informații mai fiabile decât practica convențională de utilizare a Pco2 ca parametru respirator, bicarbonatul ca parametru metabolic și „decalajul anionic” pentru a interpreta efectele modificărilor concentrațiilor constituenților nevolatili din sânge (vezi mai târziu). Prin urmare, abordarea convențională va fi reținută în restul acestui capitol.

ROLUL RINCHIILOR

Aproximativ 1 mEq/kg de acizi „fixi” (adică, acizi alții decât H2CO3) sunt produși zilnic în metabolismul unei diete tipice cu proteine.22,23 Acești acizi nevolatili nu pot fi excretați de plămâni și trebuie îndepărtați din organism pe alte căi, sau tamponați, pentru a evita acidoza progresivă. Se produc atât sulfat, cât și fosfat, iar aceștia pot fi însoțiți de o varietate de acizi organici, dintre care unii scapă de metabolism și contribuie la încărcătura zilnică de acid. Excreția cu succes a acestor ioni de către rinichi depinde atât de transportul tubular de H+, cât și de prezența tampoanelor urinare. În absența tampoanelor, mai puțin de 0,1 mEq de acid pe litru ar fi excretat chiar și la cel mai scăzut pH urinar (4,5) generat de rinichi.

Cele mai importante trei soluții tampon găsite în urină sunt bicarbonatul/dioxidul de carbon, amoniul/amoniacul și acizii titrabili. Aproximativ 3600 mEq de HCO- sunt filtrati

prin glomeruli zilnic, dar pierderile prin urină sunt banale. Majoritatea HCO- filtrată este recuperată printr-un schimb de H+ intracelular cu Na+ (printr-un antiportor Na+-H+, NHE3) mai degrabă decât prin reabsorbţia directă a HCO-, deşi acest din urmă proces poate fi stimulat în stări acidotice. Generarea intracelulară de H+ este mediată de hidratarea dioxidului de carbon la H2CO3, care este intensificată de anhidraza carbonică şi este urmată de disocierea H2CO3 la H+ şi HCO-. H+ care intră în tubul proximal se combină cu HCO- şi regenerează rapid dioxidul de carbon şi H2O, accelerat de prezenţa anhidrazei carbonice (tipurile IV şi XIV) pe suprafaţa luminală a celulelor tubului proximal. HCO-ul format în celulele tubulare proximale se deplasează prin membranele bazolaterale în schimbul clorurii prin canale facilitate de anhidraza carbonică a membranei bazolaterale (tip XII).

Eliminarea HCO- din lichidul tubular proximal este esenţială, iar nerespectarea acestui lucru duce inevitabil la acidoză hipercloremică. Cu toate acestea, reabsorbţia HCO nu are ca rezultat excreţia acidă în urină şi, prin urmare, nu poate contribui la excreţia acidă fixă. Spre deosebire de HCO-, care este de obicei reabsorbit de nefroni, acizii titrabili şi amoniul ajung în urină, iar cea mai mare parte a H+ este transportată în urină de aceste tampoane. Anionul principal titrabil este H2PO-, din care cea mai mare parte este secretată în tubul proximal. În timpul cetoacidozei, acidul Ş-hidroxibutiric poate acţiona şi ca un tampon eficient.

NH4+ este produs din glutamină de către celulele tubulare proximale, iar acest proces poate fi stimulat de acidoza cronică, care creşte absorbţia de glutamină prin transportorii de glutamină dependenţi de H+ de pe celulele tubulare proximale. NH4+ este secretat în tubul proximal printr-un schimbător de hidrogen sodiu (NHE3). O parte din acest ion este reabsorbită în limbul gros ascendent al tubului, iar o fracţiune este transformată în NH3. Aceasta creşte concentraţia medulară de NH3, care difuzează în canalele colectoare. Deoarece fluidul conductei colectoare tinde să fie foarte acid, NH3 devine „prins" ca NH4+. Detalii privind metabolismul renal şi excreţia de NH3 şi NH4+ pot fi găsite în altă parte.22,23.

Mişcarea H+ în nefronul proximal diferă în mai multe aspecte importante de transportul în nefronul distal. Deoarece tubul proximal este responsabil pentru absorbţia majorităţii HCO- filtrate, în această locaţie este transportat considerabil mai mult H+ decât distal (=3600 mEq, aşa cum s-a descris mai devreme, faţă de 50 până la 100 mEq de acizi fixaţi). Cu toate acestea, capacitatea tubului proximal de a concentra H+ este limitată, iar fluidul care părăseşte tubul proximal are un pH de aproximativ 6,8. Deşi porţiunile mai distale ale tubului secretă mai puţin H+ total decât tubii proximali, ei cresc concentraţia de H+ de aproape 1000 de ori în comparaţie cu plasma, producând un pH urinar de până la 4,5. Aceasta permite excreţia renală netă a acizilor generaţi în mod normal de metabolism. Secreţia acidă tubulară distală este mediată de o H+-ATPază şi K+/H+-ATPază vacuolară pe suprafaţa luminală a celulelor alfa intercalate ale tubilor colectori şi de transportori pe celulele medulare interne. Acest proces este accelerat de reabsorbţia electrogenă de Na+ de către celulele principale adiacente, un proces care face potenţialul electric al lumenului tubular mai negativ şi, prin urmare, creşte secreţia de H+. Când este prezentă alcaloza, o a doua populaţie de celule intercalate denumite celule beta secretă HCO- în tubii distali.

Deoarece dioxidul de carbon difuzează uşor prin membranele celulare, Pco2 şi pH-ul celulelor tubulare renale sunt afectate prompt de modificările Pco2 arteriale. Aceste modificări iniţiază modificări ale excreţiei renale de H+, cu o creştere în timpul hipercapniei şi scădere în timpul hipocapniei.

NOMENCLATURA TULBURĂRILOR ACIDO-BAZICE

Procedurile de denumire a tulburărilor acido-bazice devin destul de simple dacă dioxidul de carbon şi HCO- sunt utilizaţi ca parametri respiratori şi metabolici. Se face o ipoteză suplimentară că compensaţia este incompletă. Dacă pH-ul arterial este scăzut, tulburarea primară trebuie să fie o acidoză, iar dacă este ridicată, tulburarea primară este o alcaloză. O modificare secundară sau compensatorie a parametrului respirator sau metabolic restabileşte pH-ul la normal, dar acest efect ar trebui să rămână incomplet. Pe baza acestei abordări, combinaţiile anormale de pH, Pco2 şi HCO- pot fi desemnate în termeni de tulburare primară şi orice compensare care ar putea fi prezentă.

Exemple de aproape fiecare combinaţie de modificări primare şi secundare sunt furnizate în Tabelul 7-1 şi ilustrate în Figura 7-2. Figura 7-2A indică intervalele în care au fost observate modificări ale HCO- şi Pco2 la persoanele normale supuse modificărilor respiratorii sau metabolice acute sau cronice. Figurile 7-2A şi B se bazează pe presupunerea simplă că modificările HCO reflectă evenimente metabolice, în timp ce modificările Pco2 reflectă evenimente respiratorii (aşa cum este indicat în Tabelul 7-1). Câteva comentarii cu privire la fiabilitatea acestei analize preliminare sunt furnizate în Tabelul 7-1 şi sunt discutate mai târziu în capitol. Abaterile orizontale ale acestor coordonate indică modificări respiratorii, în timp ce abaterile verticale desemnează modificări metabolice. Patru tulburări primare (A, C, E şi G) şi patru răspunsuri compensatorii (B, D, F şi H) sunt prezentate în Figura 7-2. Fiecare dintre aceste din urmă răspunsuri readuce pH-ul la 7,4. Cu toate acestea, pH-ul rămâne anormal în aceeaşi direcţie ca schimbarea primară. Reţineţi că dacă parametrii respiratori şi metabolici se modifică proporţional, pH-ul nu se modifică şi, în acest caz, rămâne normal (I şi J). În această circumstanţă, tulburarea este considerată o combinaţie „mixtă" de tulburări primare. O altă tulburare mixtă apare atunci când ambii parametri sunt modificaţi într-un mod care modifică pH-ul în aceeaşi direcţie (K şi L) şi nicio modificare nu poate fi considerată compensatorie. Un al treilea tip de tulburare mixtă trebuie întreţinut dacă un pacient pur şi simplu nu reuşeşte să „compenseze" în modul aşteptat pentru o tulburare primară după ce a trecut un timp suficient, indicând probabil o insuficienţă a funcţiei renale sau pulmonare.

Deoarece cele trei variabile trebuie legate prin ecuaţia 3, nu toate combinaţiile de pH, Pco2 şi HCO- sunt posibile. O combinaţie (M), care este imposibil din punct de vedere chimic şi

nu poate fi reprezentat grafic, trebuie să reprezinte o eroare de laborator sau diferenţe de timp la care s-au obţinut diferiţi parametri, este indicat în Tabelul 7-1. De asemenea, pot fi întâlnite „tulburări triple", care implică un amestec de două sau mai multe procese independente care induc acidoză metabolică (detectată de anioni anormali) în prezenţa unei tulburări respiratorii. Măsurarea anionilor suplimentari în plasmă poate permite

identificarea unor tulburări şi mai complexe. Cu toate acestea, evident că nu este posibil să existe atât hiperventilaţie, cât şi hipoventilaţie în acelaşi timp.

Ar trebui luate în considerare mai multe avertismente atât cu privire la acest sistem, cât şi la alte sisteme care clasifică tulburările acido-bazice strict pe baza pH-ului, Pco2 şi a unui parametru metabolic. Distincţia dintre tulburările primare şi cele compensatorii din laborator se bazează pur şi simplu pe care modificare este proporţional mai mare la momentul prelevării sângelui, mai degrabă decât pe succesiunea evenimentelor implicate. De exemplu, este obişnuit ca pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) să fie internaţi în spital cu acidoză respiratorie compensată. Cu terapie, Pco2 poate scădea, lăsând ceea ce altfel, în absenţa istoricului clinic, ar putea fi considerat „o alcaloză metabolică primară cu compensare respiratorie secundară". Winters24 a sugerat să se facă o distincţie între limbajul „fiziologic" folosit în mod obişnuit de medic şi terminologia „de laborator", care se bazează strict pe parametrii sanguini.

Definiţiile de laborator ale modificărilor primare şi secundare sau compensatorii ale tulburărilor acido-bazice presupun că una este mai mare decât cealaltă şi că a existat suficient timp pentru ca procesele compensatorii să îşi atingă expresia cantitativă deplină. După cum sa discutat mai târziu, compensarea respiratorie completă durează ore, dar compensarea renală completă durează câteva zile. Astfel, în orice scenarii de boală care evoluează şi se schimbă rapid, clinicienii nu ar trebui să presupună întotdeauna că lipsa unei compensaţii aşteptate impune luarea în considerare a unei a doua sau a treia tulburări primare. În unele circumstanţe, totuşi, compensarea (corecţia la pH-ul normal) poate fi completă în absenţa aparentă a ceea ce ar putea fi identificat ca o a doua tulburare primară. De exemplu, compensarea completă este observată în rândul pacienţilor cu BPOC care sunt hipercapnici cronic, a căror funcţie pulmonară se poate îmbunătăţi pe parcursul zilei cu eliminarea secreţiilor. Cu o ventilaţie mai bună şi o potrivire V a/Q, Pco2 arterială scade şi pH-ul creşte la niveluri normale sau chiar mai mari decât nivelul normal înainte ca rinichii să poată răspunde cantitativ (vezi discuţia ulterioară despre compensaţii). Compensarea completă este, de asemenea, caracteristică hiperventilaţiei cronice observată la mare altitudine.

Dacă HCO- ar fi o variabilă strict metabolică („nonrespiratorie"), atunci modificările Pco2 ar duce la o mişcare de-a lungul unei linii perpendiculare pe axa HCO- (de exemplu, A şi C în Fig. 7-2B). Răspunsul real al HCO- la modificările acute şi cronice poate fi indicat de benzile de încredere de 95%

prezentat în Figura 7-2. Reţineţi că atât A cât şi C deviază de la răspunsurile aşteptate la modificările acute ale Pco2 (vezi comentariile din Tabelul 7-1). Deoarece se presupune că Pco2 este o variabilă indice fiabilă a ventilaţiei, E şi G reprezintă modificări metabolice fără compensare respiratorie.

COMPENSĂRI

Acidoza respiratorie

Deşi creşterea acută a HCO- este relativ modestă după debutul hipercapniei, HCO- continuă să crească dacă hipercapnia persistă şi atinge o valoare maximă după aproximativ 5 zile (Tabelul 7-2). Acest lucru este legat în primul rând de o creştere a schimbului de H+ cu Na+ în tubul proximal şi de creşterea reabsorbţiei HCO- (vezi discuţia ulterioară). Creşterile HCO- plasmatice necesită o pierdere netă iniţială de H+, care este posibilă prin pierderea cantităţilor crescute de NH4+ în urină. Odată ce plasma HCO- a atins o nouă stare de echilibru, secreţia de H+ trebuie să fie suficientă doar pentru a reabsorbi HCO- din lichidul tubular, iar excreţia de NH4+ şi H+ revine de obicei la normal. În schimb, excreţia atât a NH4+ net, cât şi a H+ net rămâne crescută în acidoza metabolică cronică, deoarece încărcătura zilnică de acizi nevolatili trebuie excretată, peste excreţia acidă necesară pentru reabsorbţia HCO-. Diferenţele în excreţia netă de NH4+ şi H+ în acidoza respiratorie cronică şi metabolică pot fi legate de faptul că lichidul tubular proximal conţine concentraţii mari de HCO- în acidoza respiratorie cronică, dar concentraţii scăzute sunt prezente în acidoza metabolică cronică. Fluxul crescut de HCO în celulele tubulare proximale în acidoza respiratorie cronică menţine pH-ul intracelular relativ alcalin în comparaţie cu situaţia observată în acidoza metabolică cronică. Acidoza intracelulară stimulează secreţia de NH4+ în acidoza metabolică cronică.25

Alcaloza respiratorie

Hipocapnia are ca rezultat o scădere a excreţiei renale de acid şi o scădere a HCO- care devine complet evidentă în 2 până la 3 zile. După cum este indicat în Tabelul 7-2, HCO- scade cu 2,5 mEq/L pentru fiecare scădere de 10 mm Hg în Pco226 şi, în general, nu scade cu mult sub 16 mEq/L în alcaloza respiratorie, cu excepţia cazului în care există o acidoză metabolică independentă. În contrast, se poate aştepta o creştere de aproximativ 4 mEq/L a HCO- atunci când Pco2 este crescut în paşi de 10 mm Hg. Benzile de încredere pentru compensarea cronică sunt indicate în Figura 7-2A.

Acidoza metabolica

Compensarea respiratorie pentru tulburările metabolice este destul de rapidă (în câteva minute) şi atinge valorile maxime în 24 de ore. O scădere a Pco2 de 1 până la 1,5 mm Hg trebuie observată pentru fiecare scădere mEq/L a HCO- în acidoza metabolică.27 O regulă simplă pentru a decide dacă scăderea Pco2 este adecvată pentru gradul de acidoză metabolică este ca Pco2 să fie egal cu ultimele două cifre ale pH-ului. De exemplu, compensarea este adecvată dacă Pco2 scade la 28 când pH-ul este 7,28. Alternativ, Pco2 poate fi prezis prin adăugarea de 15 la HCO- observat (până la o valoare de 12). Deşi reducerea Pco2 joacă un rol important în corectarea oricărei acidoze metabolice, dovezile sugerează că poate fi contraproductivă în unele privinţe deoarece inhibă excreţia renală a acidului.

Alcaloza metabolica

Compensarea alcalozei metabolice are ca rezultat o scădere a ventilaţiei şi o creştere a Pco2 cu aproximativ 0,6 până la 0,7 mm Hg pentru fiecare creştere mEq/L a HCO-, dar rareori are

ca rezultat o Pco2 mult mai mare de 55 mm Hg28 deoarece hipoxemia însoţitoare din hipoventilaţie generează un stimul ventilator opus. În plus, creşterile compensatorii ale Pco2 pot fi mai pronunţate la pacienţii cu alcaloză metabolică care nu au pierdut K+. Pierderile de K+ sunt asociate cu o creştere intracelulară a H+, inclusiv neuronii centrului respirator.28 Au fost raportaţi o varietate de alţi factori care pot creşte valorile Pco2 la pacienţii cu alcaloză metabolică.29 Compensarea respiratorie pentru alcaloza metabolică, precum cea pentru acidoza metabolică, poate avea un efect contraproductiv asupra transportului renal de H+: scăderea pH-ului intracelular asociată cu scăderea alcalozei metabolice. rinichi, promovând astfel secreţia acidă şi crescând în continuare nivelurile serice de HCO-.30

ACIDOZA METABOLICA

CONCEPTUL ANION GAP

Cea mai utilă clasificare a acidozei metabolice se bazează pe conceptul de decalaj anionic, care este calculat prin

scăzând suma concentraţiilor plasmatice de Cl- şi HCO- din cea de Na+ (Fig. 7-3). Această diferenţă, care utilizează mai puţine concentraţii de ioni decât diferenţa puternică de ioni, oferă un indice convenabil al concentraţiilor relative de anioni plasmatici, alţii decât Cl- şi HCO-. În mod normal, gap-ul anionic este între 8 şi 16 mEq/L, deşi s-au observat valori ceva mai mici (5 până la 11 mEq/L) atunci când sunt utilizate tehnici mai noi de măsurare a activităţilor ionice, mai degrabă decât concentraţiile totale. şi fosfat. Creşterile decalajului anionic indică, de obicei, acumularea unui alt acid decât HCl în plasmă şi sunt în general însoţite de o scădere similară a HCO- („acidoza gap anionic”) (vezi B în Fig. 7-3). Alternativ, reducerea [HCO-] poate fi cauzată de o creştere a [Cl-] fără o creştere a decalajului anionic (acidoză hipercloremică) (vezi C în Fig. 7-3).

Aplicarea adecvată a abordării decalajului anionic necesită aprecierea mai multor factori:

Deşi adăugarea de alţi acizi decât H2CO3 şi HCl în plasmă tinde să crească decalajul anionic, acest efect este oarecum mai mic decât s-ar putea aştepta, deoarece H+ tinde să se combine cu grupuri negative de pe moleculele de albumină, reducând astfel contribuţia acestei proteine la decalajul anionic. În schimb, alcalimia tinde să crească numărul de grupări anionice de pe albumină, crescând astfel decalajul anionic. Recunoaşterea acestui fenomen poate fi utilă atunci când sunt raportate concentraţii mari de HCO- cu electroliţii din sângele venos, dar pH-ul arterial şi Pco2 nu sunt disponibile. De exemplu, dacă un HCO- crescut este legat de o alcaloză metabolică primară (vezi Fig. 7-3D), sângele este alcalin şi ionii de hidrogen sunt îndepărtaţi din albumină şi din alte soluţii tampon. Intervalul anionic va fi în consecinţă crescut (de exemplu, 15 mEq/L). Pe de altă parte, dacă creşterea HCO- se datorează acidozei respiratorii cu o creştere secundară a reabsorbţiei HCO- din tubii renali, acidemia primară va tinde să reducă gap-ul anionic (de exemplu, 5 mEq/L) (vezi Fig. 7-3E).

Deoarece aproximativ jumătate din decalajul anionic este în mod normal legat de sarcinile negative ale albuminei, hipoalbuminemia scade decalajul anionic cu aproximativ 2,5 mEq/L pentru fiecare scădere a concentrației de albumină de 1 g/dL.32

Un decalaj anionic scăzut, care poate fi mai mic decât zero, poate reflecta o creștere a altor cationi decât Na+ (de exemplu, calciu [Ca2+], magneziu [Mg2+], litiu [Li+] și proteine cationice anormale în mielomul multiplu). După cum este ilustrat în Figura 7-3F, decalajul anionic poate fi scăzut sau chiar negativ, din cauza creșterii concentrației de cationi necunoscuți. Acesta poate fi considerat ca un decalaj anionic negativ sau un decalaj cationic pozitiv.

Pierderile de apă în timpul deshidratării cresc nivelurile tuturor concentrațiilor de dizolvat, inclusiv bicarbonatul și golul anionic (vezi Fig. 7-3G). Deoarece centrul respirator menține Pco2 relativ constant în comparație cu HCO-, poate apărea alcaloză metabolică. Retenția de apă (sau soluție salină) are efectul opus, reducând HCO- în raport cu Pco2, promovând astfel o „acidoză diluțională" (vezi Fig. 7-3H).

Administrarea de cantități mari de săruri de sodiu ale antibioticelor anionice (de exemplu, penicilină și medicamente înrudite) sau alți anioni (de exemplu, lactat, citrat, acetat) poate crește, de asemenea, decalajul anionic fără acidoză. Dacă anionii de acest tip nu au fost administrați și pacientul nu este deshidratat, atunci un decalaj anionic crescut sugerează o acidoză metabolică subiacentă, chiar dacă pH-ul este normal sau ridicat.

Deoarece o mare parte din H+ produsă în organism este tamponată de tampoane non-HCO- în interiorul celulelor, scăderea HCO- tinde să fie mai mică decât creșterea decalajului anionic atunci când este prezentă acidoza metabolică. De exemplu, creșterea decalajului anionic este în medie cu aproximativ 60% mai mult decât scăderea HCO- în acidoza lactică. Deoarece cetonele se pierd mai ușor în urină decât lactatul, creșterea decalajului anionic este în general similară cu scăderea HCO- în condiții care duc la cetoacidoză33 (vezi discuția ulterioară). În schimb, dacă scăderea HCO- depășește creșterea gap-ului anionic, este probabil ca cel puțin o parte din acidoză să fie cauzată de o acidoză hipercloremică non-anion gap.

ACIDOZA ANION GAP33a

Acidoza lactica

Aproximativ 1400 mEq de lactat sunt în mod normal produși în fiecare zi, dar producția poate crește cu un ordin de mărime în cazul exercițiilor fizice intense. În repaus, producția este echilibrată de consum și reglată cu precizie, astfel încât nivelurile serice să fie menținute la aproximativ 1 mEq/L. Majoritatea lactatului este produs de mușchii scheletici, dar cu diverse tensiuni, cum ar fi ischemia, hipoxemie profundă, sepsis și tonus simpatic ridicat, alte țesuturi pot genera și lactat. La indivizii sănătoși care se odihnesc, ficatul și, într-o măsură mai mică, rinichii sunt responsabili pentru cea mai mare parte a consumului său34, oxidarea în mușchiul scheletic roșu reprezentând restul. Deși lactatul este principalul precursor gluconeogenic în ficat și rinichi în timpul efortului fizic, oxidarea

muşchilor care lucrează reprezintă 70% până la 80% din eliminarea lactatului. Lucrările mai noi şi analiza metabolismului intermediar glicolitic sugerează că ar putea fi nevoiţi să ne reconsiderăm gândirea clasică despre ceea ce am numit mult timp „acidoză lactică". Din punct de vedere biochimic strict, lactatul şi nu acidul lactic este generat în punctul terminal al glicolizei atunci când piruvatul este redus la lactat de către lactat dehidrogenază, o etapă care consumă mai degrabă decât produce un proton (Fig. 7-4).

Piruvat + NADH + H+ Lactat + NAD+

În ceea ce priveşte producţia de protoni, analiza căii glicolitice arată că calea este neutră pentru protoni. Astfel, acidoza care se dezvoltă atunci când lactatul creşte odată cu efortul şi posibil cu alte afecţiuni asociate cu acumularea de lactat şi acidoză poate fi înşelătoare.35 S-a sugerat, de fapt, că dacă nu ar exista formarea de lactat, gradul de acidoză care apare în aceste circumstanţe ar fi chiar mai mare. Ionul de hidrogen care se formează în stările de „acidoză lactică" provine din adenozin trifosfat (ATP), a cărui hidroliză generează un ion de hidrogen.

ATP + H2O ADP + PO4 + H+

În condiţiile în care adenozin difosfatul (ADP) nu este refosforilat, se va acumula H+. Acest lucru se întâmplă cu deficienţa reală de oxigen în stări ischemice (hipoperfuzie severă) sau foarte hipoxemice când livrarea de oxigen nu poate fi menţinută pentru a susţine metabolismul aerob. Deşi se crede că producţia de cantităţi excesive de lactat este legată într-un fel de hipoxia tisulară în multe condiţii clinice asociate cu acidoza lactică, au existat puţine dovezi de hipoxie tisulară în exercitarea maximă a muşchilor36 sau în sepsis,37 deşi ar fi dificil de detectat regiuni mici locale de hipoxie tisulară. Natura benignă, sau mai degrabă eficientă, a lactatului a fost demonstrată în studiile „lactat clamp"38, în care concentraţia de lactat este crescută la 4 mM prin perfuzia unui amestec de lactat de sodiu-acid lactic împreună cu trasori de glucoză şi lactat. În aceste condiţii, lactatul este combustibilul preferat şi, deoarece eliminarea sa prin gluconeogeneză sau oxidare implică îndepărtarea protonilor, infuziile de lactat au un efect uşor de alcalinizare. Cu toate acestea, creşterea lactatului şi a producţiei de acid în timpul exerciţiilor intense este probabil atribuită unei creşteri a fracţiei de glucoză deviată mai degrabă către metabolismul glicolitic decât mitocondrial.

După cum este indicat în Figura 7-4, glucoza este în mod normal metabolizată în piruvat, care este în echilibru cu lactat, într-un raport de 1: 10 în repaus şi crescând la 1: 100 în timpul efortului. Lactatul poate fi metabolizat numai dacă este convertit înapoi în piruvat fie în citosol, fie în mitocondrii (vezi discuţia ulterioară). Piruvatul poate fi transportat în mitocondrii în oricare dintre două moduri. În organele gluconeogene, dioxidul de carbon poate fi adăugat la piruvat de către enzima piruvat carboxilază pentru a forma oxaloacetat, care poate fi apoi transformat în fosfoenolpiruvat şi transformat în glucoză-6-fosfat şi glucoză. Alternativ, piruvatul poate fi oxidat la acetil coenzima A (CoA) de către piruvat dehidrogenază. Acetil CoA se combină apoi cu oxalacetat şi este metabolizat pentru a forma atât ATP, cât şi nicotinamidă adenin dinucleotidă (NAD+). În absenţa oxigenului suficient,

nicotinamidă adenin dinucleotidă, redusă (NADH) nu poate fi oxidată la NAD+, iar producţia de ATP de către sistemul citocrom este blocată. Deoarece reacţia carboxilază necesită ATP şi reacţia dehidrogenază necesită NAD+, piruvatul nu mai poate intra în mitocondrii, iar concentraţiile atât de piruvat citosolic, cât şi de lactat cresc. Creşterea NADH citosolică are ca rezultat o creştere disproporţionată a lactatului. În plus, acumularea de ADP citosolic, adenozin monofosfat şi fosfaţi activează fosfofructokinaza şi piruvat kinaza. Aceasta, la rândul său, creşte metabolismul glicogenului şi glucozei, care sunt convertite efectiv în lactat, o secvenţă de evenimente denumită „efectul Pasteur". De fapt, hipoxia favorizează acidoza lactică atât prin creşterea producţiei de lactat, cât şi prin reducerea metabolismului acestuia (vezi Fig. 7-4).

Concentraţiile de lactat peste 4 mM sunt asociate cu o mortalitate ridicată în majoritatea stărilor de boală. Creşterea raportului lactat: piruvat poate indica prezenţa hipoxiei tisulare, dar este dificil să se măsoare concentraţiile de piruvat, mai ales când nivelurile de lactat sunt crescute. Concentraţiile venoase sunt apropiate de cele arteriale, dar poate fi de preferat să colectaţi sânge din artera pulmonară sau arterele sistemice pentru a vă asigura că valorile reprezintă o medie a corpului în ansamblu, mai degrabă decât de la o extremitate.

lactat NADH+H+

piruvat NAD+

O2 H2O

 GLUT Glucoză Glycoge^ ATP->ADP i HK

Glucoză-1-P<^ Glucoză-6-P

Fructoza-6-P

PFK

Membrana interioara Membrana exterioara

Lanţul respirator

H+ H+

H+

CYTOSOL

Fructoza 1,6-diP

4ADP

2 piruvat

2NADH + 2H+

2 NAD+

4ATP!

2NAD+->-2NADH + 2H+ fl~

2P-enolpiruvat

PK

H+

PDH

H+

Matrice

H+

Navetă de substrat

— H+ H+

H+

H+

H+

H+ H+

H+

H+

H+

H+

H+

H+

H+ H+

Krebs

ciclu

32ATP

H+

H + H

ATP sintetaza ~32ADP

Acetil CoA

LDH

2 lactat

2 lactat

Spaţiul intermembranar

Figura 7-4 Evenimentele metabolice responsabile de dezvoltarea acidozei lactice în timpul hipoxiei sunt indicate schematic. Sunt prezentate atât îmbunătăţirile, cât şi reducerea reacţiilor metabolice care produc acid lactic (vezi textul). Factorii care afectează echilibrul dintre lactat şi piruvat sunt indicaţi în ecuaţia din partea de sus a figurii. ADP, adenozin difosfat; ATP, adenozin trifosfat; CoA, coenzima A; GLUT, transportor de glucoză; HK, hexozo kinază; k, constantă; LDH, lactat dehidrogenază; MCT, transportor monocarboxilat; NAD+, nicotinamidă adenin dinucleotidă (oxidată); NADH, nicotinamidă adenin dinucleotidă (redusă); P, fosfat; PC, piruvat carboxilază; PDH, piruvat dehidrogenază; PFK, fosfofructokinaza; PK, piruvat kinaza. Stoichiometria nu este prezentată pentru majoritatea reacţiilor din mitocondrie (altele decât ADP şi ATP).

CO2

Producţia anaerobă de ATP este mult mai puţin eficientă decât producţia aerobă. Pentru fiecare milimol de glucoză transformat în 2 mmol de piruvat, se produce o reţea de 2 mmol de ATP. În absenţa metabolismului oxidativ, NADH şi H+ se acumulează, încurajând formarea lactatului. Dacă, dimpotrivă, piruvatul este metabolizat aerob, se produc încă 36 mmol de ATP prin intermediul ciclului Krebs. Reţineţi că protonii şi electronii pot fi „transportaţi" peste membranele mitocondriale într-un mod care tinde să egaleze potenţialele redox ale mitocondriilor şi citoplasmei.

După cum sa menţionat anterior, în multe stări ale ţesuturilor presupus hipoxice, cum ar fi efortul intens, convulsii şi sepsis, livrarea de oxigen nu este neapărat insuficientă şi trebuie luate în considerare alte cauze pentru creşterea formării de lactat şi acidoză. O cauză importantă este activarea simpatică crescută şi stimularea catecolaminei a glicolizei în exces faţă de capacitatea mitocondrială pentru absorbţia piruvatului şi metabolismul care rezultă din utilizarea stimulată a ATP-ului membranar de către Na+/K+-ATPaza şi acumularea de ADP, H+ şi fosfat. navetă" în condiţii în care intrarea piruvatului din motive necunoscute în totalitate poate fi insuficientă de căile clasice de intrare.38,39 Intrarea lactatului mitocondrial este facilitată de un complex transportor monocarboxilic-lactat dehidrogenază localizat pe membrana mitocondrială internă, unde piruvatul poate fi regenerat pentru utilizare în ciclul Kreb. Alte motive invocate pentru creşterea producţiei de lactat citosolic includ regenerarea NAD+ pentru a menţine rate ridicate de glicoliză şi pentru a oferi echivalenţii redox necesari pentru a susţine funcţia glicolitică ridicată şi a lanţului de transport de electroni.40-42.

Diagnosticul de acidoză lactică se bazează pe prezenţa unei acidoze şi a unei concentraţii de lactat semnificativ mai mari decât concentraţia normală de 1 mEq/L (de obicei >5 mEq/L). Indiferent de rolul real al generării de lactat în acidificare, utilizarea termenului de acidoză lactică este justificată de prezenţa atât a acidozei, cât şi a contracţiilor crescute ale lactatului în această afecţiune. Probele de lactat arterial sunt de obicei colectate deoarece, cu excepţia cazului în care se obţine o probă venoasă mixtă, probele venoase periferice reflectă concentraţiile de lactat din sânge lăsând doar o parte a corpului şi, prin urmare, pot fi nereprezentative pentru întregul corp. În circumstanţe normale, concentraţiile de lactat le depăşesc pe cele ale piruvatului cu un factor de 10. Creşteri semnificative ale acestui raport sugerează hipoxie tisulară adevărată, stări de tonus adrenergic ridicat sau anomalii nonhipoxice în metabolismul intermediar.

Având în vedere hipoxemia arterială marcată la unii pacienţi cu insuficienţă respiratorie severă sau boli cardiace cianotice, poate părea paradoxal ca acidemia lactică să nu fie observată mai frecvent. Acidoza lactică este mult mai probabil să apară atunci când perfuzia tisulară este afectată decât atunci când Po2 arterială este redusă moderat. Mai multe compensaţii pentru hipoxemia arterială cronică ajută la minimizarea hipoxiei tisulare: debitul cardiac creşte, hematocritul creşte şi, dacă pH-ul scade la cei cu retenţie de dioxid de carbon, afinitatea hemoglobinei pentru oxigen scade din cauza concentraţiilor crescute de 2,3-difosfoglicerat.

Muşchiul scheletic reprezintă locul principal al turnover-ului lactatului. În timpul exerciţiilor fizice moderate, nivelurile de lactat din sânge rămân în mod normal neschimbate, în ciuda producţiei crescute. Într-un test progresiv (în rampă), atunci când ratele de lucru cresc peste ceea ce se numeşte „pragul anaerob", concentraţiile de lactat cresc deoarece rata de creştere a producţiei de lactat depăşeşte rata de eliminare. Deşi iniţial se credea la acest nivel de exerciţiu că consumul de oxigen depăşeşte livrarea de oxigen în mitocondriile celulelor musculare, acest lucru pare acum oarecum mai puţin probabil, iar creşterea concentraţiilor de lactat poate fi legată de creşterea glicolizei nonhipoxice stimulată de catecolamine.40 În timpul exerciţiilor viguroase, nivelurile de lactat pot creşte tranzitoriu la 20 mEq/L sau mai mare. Producţia excesivă de lactat de către muşchii scheletici poate fi observată şi în timpul crizelor de mare mal şi poate însoţi frison sever la pacientul hipotermic (Tabelul 7-3).

Cohen şi Woods42 au împărţit cauzele acidozei lactice în două tipuri: tip A, în care hipoxia tisulară este evidentă, şi tip B, în care Po2 tisulară pare a fi normală. Tulburările de tip A includ toate formele de şoc, sindromul de detresă respiratorie acută, hipoxemia acută şi o varietate de afecţiuni care afectează livrarea oxigenului, cum ar fi intoxicaţia cu monoxid de carbon şi anemia severă. După cum sa explicat mai devreme, rolul real al hipoxiei tisulare în tulburările de tip A rămâne oarecum controversat. Tulburările de tip B, care nu sunt de obicei asociate cu hipoxia tisulară, includ boli comune care pot fi asociate cu acumularea de acid lactic, o varietate de medicamente şi otrăvuri care pot induce acidoză lactică (asociată cu mioglobinemie după administrarea de propofol43) şi deficienţe congenitale de enzime metabolice. La pacienţii diabetici, nivelurile scăzute de insulină reduc metabolismul

piruvatului de către piruvat dehidrogenază, rezultând o concentraţie crescută de lactat. De asemenea, s-au raportat dovezi că acumularea de cetone în plasmă poate inhiba pompa de acid monocarboxilic care este responsabilă de captarea hepatică a lactatului.44 La unii pacienţi cu cetoacidoză diabetică (DKA), lactatul crescut poate fi cauzat de depleţia volumului lichidului extracelular din cauza diurezei osmotice induse de hiperglicemie. Afecţiunile maligne, în special tulburările limfoproliferative şi mieloproliferative, pot duce la supraproducţia de acid lactic. Acest fenomen recunoscut de Otto Warburg şi numit aşa pare să reprezinte nevoia celulelor cu creştere rapidă pentru cantităţi mari de doi până la trei intermediari de carbon (cum ar fi lactatul) necesari pentru a susţine cerinţele anabolice ale metabolismului de acid nucleic, lipide şi proteine.

Insuficienţa renală sau hepatică poate duce, de asemenea, la acidoză lactică. După cum este menţionat în Tabelul 7-3, multe medicamente au fost implicate în acidoza lactică, iar prezenţa polietilenglicolului ca excipient într-o mare varietate de preparate medicamentoase poate fi, de asemenea, asociată cu acidoza lactică.

Tabelul 7-3 Cauzele Acidozei Anion Gap

ACIDOZA LACTICA

Tip A: Hipoxie tisulară

Perfuzie tisulară slabă: şoc din cauza hipovolemiei, sepsis, cardiogen, idiopatic

Hipoxemie severă: tulburări pulmonare (de exemplu, astm, agenţi p2-adrenergici inhalaţi în exces), sindrom de detresă respiratorie acută, intoxicaţie cu monoxid de carbon

Exerciţii fizice peste pragul anaerob, convulsii, tremurând Rabdomioliză

Anemie severă, monoxid de carbon

Tip B: metabolizare alterată a lactatului fără hipoxie

Boli hepatice, insuficienţă renală, diabet zaharat, afecţiuni maligne (în special hematopoietice), SIRS, HIV

Medicamente: acetaminofen, p-agonişti, biguanide, cocaină, cianura, etanol, dietil eter, fluorouracil, halotan, fier, metanol, salicilaţi, etilen şi propilenglicol, toxicitate pentru izoniazidă, linezolid, acid nalidixic, niacină, zidoformină (AZ, zidoterapie), mettropină cianură, propofol, nutriţie parenterală totală, acid valproic

rabdomioliză

Ereditar: deficit de glucoză-6-fosfatază, deficit de fructoză-1,6-fosfatază

D-acidoza lactica

CETOACIDOZA

Diabet zaharat

Foame

Etanol

Erori moştenite ale metabolismului

UREMIE

ANIONI TOXICI

Etilen glicol (gliceraldehidă, oxalat, hipurat)

Metanol (formaldehidă, formiat)

Paraldehidă (acetoacetat)

Salicilati

Acid aminocaproic

HIV, virusul imunodeficienţei umane; SIRS, sindrom de răspuns inflamator sistemic.

Deşi L-lactatul este de obicei cauza acidozei lactice, acumularea de D-lactat din cauza metabolismului bacterian intestinal a fost documentată la pacienţii cu sindrom de intestin scurt, ischemie intestinală sau obstrucţie; poate fi detectată numai dacă o enzimă bacteriană adecvată este utilizată în analiza acidului lactic.44 Acidoza D-lactică poate fi de asemenea de aşteptată cu utilizarea acelor soluţii de lactat Ringer care conţin un amestec racemic de stereoizomeri ai acidului lactic. Cu toate acestea, o mare parte din D-lactat se pierde în urină deoarece, spre deosebire de L-lactat, acesta nu este reabsorbit de tubii renali, iar o parte din D-lactat este metabolizat la mamifere.45 Prin urmare, golul anionic poate fi relativ normal. Acidoza D-lactică poate fi asociată cu simptome neurologice şi psihiatrice. Poate fi tratată prin evitarea alimentelor care conţin lactobacil (de exemplu, iaurt şi varză murată), prin scăderea carbohidraţilor din dietă şi prin administrarea de antibiotice orale.

Cetoacidoza diabetică

Acumularea de acetoacetat, P-hidroxibutirat şi acetonă („corpii cetonici") în organism este denumită „cetoacidoză". Această tulburare pare să necesite ambele

mobilizarea crescută a acizilor graşi liberi din depozitele de lipide şi conversia lor excesivă în hepatocite în corpi cetonici (Fig. 7-5). Trigliceridele din grăsime sunt de obicei descompuse de lipază în acizi graşi liberi şi glicerol. Activitatea lipazei este îmbunătăţită de concentraţii scăzute de insulină şi concentraţii crescute de glucagon, catecolamine şi hormon de creştere. Acizii graşi liberi eliberaţi din adipocite sunt absorbiţi de ficat şi legaţi de CoA pentru a forma acil CoA. Acyl CoA este fie transformat prin esterificare în trigliceride şi lipoproteine, fie transferat în mitocondrii ca un complex cu carnitină şi apoi metabolizat

în dioxid de carbon şi apă în ciclul Krebs sau transformat în corpi cetonici. Fracţia de acil CoA care este transferată în matricea mitocondrială este crescută de concentraţiile crescute de glucagon. Acest transport este mediat de enzima acilcarnitin transferaza I, care la rândul ei este inhibată de cantitatea de malonil CoA prezentă. Inhibarea normală a acilcarnitinei transferazei I de către malonil CoA este indicată de săgeata curbată din Figura 7-5. Concentraţia de malonil CoA scade atunci când glucagonul este crescut sau este prezentă deficienţa de insulină, iar transportul fragmentului acil în matricea mitocondrială este în consecinţă crescut. Glucagonul crescut creşte, de asemenea, cantitatea de carnitină prezentă, accelerând şi mai mult mişcarea acil CoA în mitocondrii. Complexul acil CoA care intră în mitocondrii este degradat succesiv pentru a forma acetil CoA, care în circumstanţe normale este încorporat în ciclul Krebs şi metabolizat oxidativ în dioxid de carbon. În DKA, cantităţile de acetil CoA produse depăşesc capacitatea de manipulare de către ciclul Krebs şi sunt convertite în corpi cetonici. Cetoacizii sunt în mod normal absorbiţi şi metabolizaţi în dioxid de carbon şi apă de muşchi şi rinichi, mai degrabă decât de ficat, dar acest proces poate fi redus în DKA.45

În mod normal, există un echilibru între Ş-hidroxibutirat, acetoacetat şi acetonă. De obicei, există de două până la trei ori mai mult Ş-hidroxibutirat decât acetoacetat, dar acest raport poate fi crescut semnificativ dacă Po2 tisulară este redusă. Deoarece testele standard pentru cetone măsoară acetona (care nu este un acid) şi acetoacetatul, dar nu detectează Ş-hidroxibutiratul (care nu este o cetonă), hipoxia poate duce la o subestimare a severităţii „cetoacidozei". La subiecţii normali, raportul dintre Ş-hidroxibutirat şi acetoacetat este de 2: 1. În cazul DKA, acest raport creşte la 2,5: 1 până la 3: 1, iar cu perfuzie tisulară slabă şi acidoză lactică asociată, poate depăşi 8: 1,46 Deoarece sensibilitatea la insulină şi starea volumului se îmbunătăţesc odată cu terapia, conversia cantităţii de hidroxibutirat Ş-cetat în acetat poate creşte detectat, ceea ce poate fi interpretat greşit ca agravare a cetoacidozei.46 Tratamentul cetoacidozei diabetice este discutat în detaliu în altă parte.47

Înfometarea duce adesea la cetoacidoză în decurs de 1 sau 2 zile, în special după efort,48 dar nivelurile de HCO scad rareori sub 18 mEq/L. Cetoacidoza de inaniţie este, de asemenea, atribuită scăderii concentraţiilor de insulină, dar acestea nu scad la niveluri la fel de scăzute precum cele întâlnite în DKA şi există dovezi că cetoza stimulează secreţia de insulină la cei cu funcţie pancreatică normală. Alcoolicii care se înghit şi apoi încetează brusc să bea şi să mănânce pot dezvolta cetoacidoză severă49,50, care poate fi subestimată din cauza creşterii disproporţionate a Ş-hidroxibutiratului. De obicei, se deshidratează din cauza vărsăturilor înainte de internarea la spital şi pot dezvolta acidoză severă, frecvent cu acidoză lactică concomitentă. Concentraţiile de glucoză sunt frecvent scăzute, iar glucoza (administrată cu tiamină pentru a evita sindromul Wernicke-Korsakoff al beriberiului cerebral) stimulează secreţia de insulină şi corectează cetoacidoza. Insulina trebuie evitata in general la acesti pacienti. Suplimentarea cu K+, fosfat şi Mg2+ este frecvent necesară. De asemenea, au fost descrise mai multe erori congenitale de metabolism care au ca rezultat cetoacidoză. Ingestia unei diete bogate în grăsimi, paraldehidă sau alcool izopropilic poate duce, de asemenea, la un test pozitiv pentru cetone.

Acidoza uremica

Insuficienţa renală nu produce de obicei o acidoză cu gap anionic până când rata de filtrare glomerulară scade sub 20 ml/min şi nivelurile de azot ureic şi creatinina din sânge cresc la mai mult de 40 mg/dL (14,3 mmol/L) şi, respectiv, 4 mg/dL (354 pmol/L). Cu toate acestea, există o oarecare variaţie în pragul de filtrare la care se dezvoltă acidoza anionică din cauza diferenţei de dietă şi a locurilor de afectare renală.46 Pierderea nefronilor este însoţită de o scădere a capacităţii de a excreta atât NH_4^+, cât şi anioni. Numeroşi anioni menţinuţi în mod normal la nivel scăzut de clearance-ul renal normal contribuie la decalajul anionic, inclusiv sulfatul, fosfatul şi lactatul. În cazul insuficienţei renale acută, concentraţiile de HCO^- scad în mod caracteristic cu 1 până la 2 mEq/zi, dar scad mai rapid în prezenţa hipercatabolismului. Hemodializa devine necesară atunci când nivelul HCO scade la mai puţin de 10 mEq/L. Formele mai uşoare de insuficienţă renală pot fi însoţite de acidoză hipercloremică (vezi discuţia ulterioară).

Forme toxice de acidoză anionică

După cum se menţionează în Tabelul 7-3, numeroase substanţe pot fi transformate în ioni de hidrogen şi anioni prin metabolism, rezultând o acidoză cu gap anionic. Stimularea sistemului nervos central (SNC) prin ingestii mari de aspirină poate provoca iniţial hiperventilaţie la adulţi, dar aceasta este urmată în curând de o acidoză metabolică cu decalaj anionic. Salicilaţii sunt ei înşişi anioni, dar cea mai mare parte a acidozei observate după supradozaj este legată de formarea acizilor organici, în special a acidului lactic şi a cetonelor.51 Cu concentraţii foarte mari de aspirină, schimbul de celule roşii HCO^-/Cl^- este afectat, iar acest lucru poate duce la retenţia tisulară de dioxid de carbon, care poate să nu fie evidentă în sângele arterial datorită stimulării ventilatorii menţionate anterior. Alcaloza respiratorie iniţială contribuie la producerea de lactat. Administrarea de $NaHCO_3$ favorizează atât redistribuirea salicilaţilor din ţesuturi în sânge, cât şi excreţia urinară prin captare ionică, dar trebuie evitate alcaloza severă şi pierderile de K^+; hemodializa poate fi de ajutor. Perfuziile de glucoză sunt folosite pentru a creşte concentraţia de glucoză în lichidul cefalorahidian, care este frecvent scăzută.52

Ingestia de alcool volatil sunt cauze frecvente ale acidozei metabolice, cel mai frecvent metanol, izopropanol sau etilenglicol. Metanolul (alcoolul de frecare) este transformat în acid formic, iar etilenglicolul (fluidul radiatorului) este transformat în acid oxalic şi alţi anioni toxici. Ambii aceşti alcooli sunt metabolizaţi de alcool dehidrogenază şi provoacă acidoză direct prin metaboliţii lor. Deşi ingestia de alcool izopropilic duce la deprimarea SNC şi prezenţa cetonelor urinare (acetonă), acesta nu este metabolizat într-un acid organic, iar acidoza se observă doar cu colaps vascular şi acidemia lactică. Etanolul (la o concentraţie serica de 100 până la 150 mg/L) sau, de preferinţă, fomepizolul,53 ar trebui utilizat pentru a inhiba formarea metaboliţilor toxici din metanol şi etilenglicol, iar hemodializa poate fi utilizată pentru a elimina aceşti metaboliţi. Toluenul, care induce euforie atunci când este inhalat, este transformat în acizi hipurici benzoici şi poate provoca hipokaliemie severă.

Alcoolii şi etilenglicolul trebuie suspectate dacă osmolalitatea serică prin scăderea punctului de îngheţ depăşeşte cu mai mult de 20 mmol/L osmolalitatea calculată din valorile de laborator ale Na+, glucoză şi uree prin următoarea ecuaţie:

Osmolalitatea serică = 2 X [Na +] + BUN/2,8 + glucoză/18 [9] unde sodiul este în miliechivalenţi pe litru şi azotul ureic din sânge (BUN) şi glucoza sunt în miligrame pe decilitru. (Măsurările de osmolalitate ale presiunii vaporilor nu trebuie utilizate deoarece nu detectează prezenţa alcoolilor volatili.) „Gapul osmolar" poate fi crescut şi în „pseudohiponatremie" (datorită prezenţei excesului de lipide sau proteine în plasmă) şi după administrarea de manitol sau coloranţi radioopaci, iar aceşti factori trebuie, de asemenea, evaluaţi. „Moletele de noroi" mnemonice sunt frecvent utilizate de clinicieni pentru a reţine multe dintre cauzele acidozei cu gap anionic (metanol, uremie, cetoacidoză diabetică, propilen glicol, infecţie, acidoză lactică, etilenglicol, salicilaţi).

ACIDOZA HIPERCLOREMICA

Acidoza metabolică în absenţa unui decalaj anionic crescut este de obicei asociată cu hipercloremia. Acidoza hipercloremică poate fi observată într-o varietate de afecţiuni renale şi gastrointestinale, acestea din urmă fiind mai frecvente.

Acidoza tubulara renala

Acidoza metabolică apare dintr-o varietate de tulburări tubulare renale. Tulburările funcţiei tubulare renale care au ca rezultat acidoză hipercloremică pot fi împărţite în patru categorii care pot fi diferenţiate prin caracteristicile lor clinice şi de laborator.54-56 Au fost identificate defecte particulare ale diferitelor proteine de transport membranar care explică tocmai anumite forme moştenite de acidoză tubulară renală (ATR), dar definiţiile clasice sunt încă prezentate clinic şi aici rămân cele mai utile.

Acidoza tubulara renala de tip 1. Tipul 1, sau „clasic", RTA implică defecte ale secreţiei de acid tubular distal. Doar nefronii distali pot produce o urină acidă, astfel încât în caz de leziune sau disfuncţie este imposibil ca pH-ul urinei să fie scăzut sub 5,3, indiferent de cât de acidotic este pacientul. HCO seric poate fi sub 10 mEq/L. Excreţia urinară de HCO- este de obicei scăzută, deoarece majoritatea HCO- este reabsorbită proximal. Prin urmare, infuzia de HCO poate fi utilizată pentru a demonstra că defectul este distal (RTA de tip 1) mai degrabă decât proximal (RTA de tip 2): fracţia de HCO- filtrat pierdută în urină rămâne scăzută în tipul 1, dar este ridicată în RTA de tip 2. Un alt defect observat cu RTA de tip 1 este incapacitatea de a genera Pco2 ridicat în urină după perfuzia de HCO-. Subiecţii normali produc urină cu valori ale Pco2 care le depăşesc pe cele din plasmă cu mai mult de 30 până la 100 mm Hg. Acest fenomen este legat de transportul tubular distal de H+ pentru a forma H2CO3. Generarea ulterioară de dioxid de carbon din HCO- în nefronul distal este relativ lentă deoarece există puţină anhidrază carbonică pe suprafaţa luminală. Disiparea dioxidului de carbon din urină dincolo de canalele colectoare este ineficientă din cauza raportului mic suprafaţă-volum al tractului urinar inferior.

Deoarece pacienţii nu sunt capabili să secrete ioni H+ în tubii distali, Pco2 lor urinar rămâne mai mic de 40 mm Hg.

După cum este indicat în Tabelul 7-4, multe tulburări sunt asociate cu RTA distal. Poate fi cauzată de o mare varietate de mutaţii, dintre care majoritatea afectează anhidraza carbonică II, schimbătorul de anioni sau pompa de protoni (H+-ATPaza) în celulele intercalate ale ductului colector cortical renal. Acidoza cronica

Tabelul 7-4 Cauzele acidozei hipercloremice

ACIDOZA TUBULARĂ RENALĂ

Tip 1 (Distal, Clasic), Hipokaliemic

Defecte congenitale fără boală sistemică (schimbător de anioni, deficit de AE1) sau cu boală sistemică (de exemplu, sindromul Ehlers-Danlos, anemia secerată)

Hiperglobulinemie (de exemplu, lupus eritematos sistemic, fibroză pulmonară idiopatică, sindrom Sjogren, tiroidită, hepatită cronică activă, ciroză biliară, vasculită)

Toxicitate medicamentoasă (de exemplu, amfotericină B, toluen, analgezice, litiu) Nefrocalcinoză (de exemplu, hiperparatiroidism primar, intoxicaţie cu vitamina D, hiperoxalurie, boala Fabry, boala Wilson)

Boală renală tubulară şi interstiţială (de exemplu, pielonefrită şi boală renală obstructivă, respingerea transplantului renal)

Tip 2 (Proximal), Hipokaliemic

Tulburări congenitale: izolate sau asociate cu retard mintal, anomalii oculare

Selectiv (acetazolamidă, sulfonamide) sau asociat cu pierderea de glucoză, fosfat, aminoacizi, proteine cu greutate moleculară mică, lizozimă, lanţuri uşoare, acid uric

Genetică (de exemplu, cistinoză, boala Wilson)

Disproteinemii (de exemplu, mielom multiplu, gammapatie monoclonală) Toxicitate medicamentoasă sau chimică (de exemplu, tetraciclină învechită, metale grele, ifosfamidă)

Hiperparatiroidism secundar cu hipocalcemie (de exemplu, deficit de vitamina D sau rezistenţă)

Boală interstiţială renală (de exemplu, boală chistică medulară, sindrom Sjogren, transplant renal)

Tip 3

RTA de tip 1 şi 2, deficit de anhidrază carbonică II

Tipul 4, hiperkaliemic

Deficienţă de mineralocorticoizi: boala Addison, tuberculoză, carcinom metastatic, autoimun, hemoragie suprarenală, sindrom de imunodeficienţă dobândită (SIDA), pacienţi în stare critică, medicamente (ketoconazol, fenitoină, rifampină)

Stări hiporeninemice: diabet zaharat, nefrită, lupus, SIDA Rezistenţă la mineralocorticoizi: pseudohipoaldosteronism (congenital, spironolactonă)

Medicamente: diuretice care economisesc potasiul (amilorid, triamteren), inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, trimetoprim, pentamidină, antiinflamatoare nesteroidiene, ciclosporină A, inhibitori p-adrenergici, agonişti a-adrenergici, heparină, supradozaj digitalice, litiantoxidant, insulină, succinilcolina

ACIDOZA HIPERCLOREMICĂ NERENALĂ

Diaree

Drenaj pancreatic

Ureterosigmoidostomie

Colestiramină (diaree), NH4Cl şi hiperalimentare cu perfuzii de aminoacizi, CaCl2

Expunerea la toluen (producţia de hipurat)

Pierderea cetonelor care ar fi putut fi convertite în bicarbonat duce la osteopenie cu pierderi de Ca2+, Mg2+ şi PO42- în urină. Precipitarea Ca2+ şi PO42- este în mod normal inhibată de secreţia tubulară de citrat. Deoarece secreţia de citrat tinde să fie redusă, aceasta şi o urină alcalină cu calciurie şi hipocitraturie pare să fie responsabile pentru nefrolitiază şi nefrocalcinoză care caracterizează RTA distal, dar nu proximal. Pierderile de K+ tind să fie crescute din cauza schimbului crescut de K+ cu Na+ în tubul distal. Defectele de concentrare sunt frecvente.

În absenţa terapiei, acidoza progresează fără încetare în RTA distal, deoarece acizii fixaţi nu pot fi excretaţi în ritmul lor de producţie. Hipokaliemia poate fi deosebit de severă, cu slăbiciune musculară sau chiar paralizie. Tratamentul cu 1 mEq/kg NaHCO3 zilnic (aproximativ rata de generare a acidului fixat pe corp) este de obicei suficient la adulţi; este necesar mai mult la copii. Demineralizarea osoasa este redusa prin aceasta terapie, iar pierderile de K+ sunt minimizate.

Acidoza tubulara renala de tip 2. În RTA de tip 2 sau proximal, reabsorbţia HCO- este afectată din cauza unui defect în schimbul ionic proximal de H+ cu Na+, care este mediat de un antiportor Na+-H+ al membranei apicale. În mod normal, HCO- este complet îndepărtat din filtratul glomerular până când concentraţiile serice de HCO- depăşesc 22 până la 24 mEq/L, iar ratele maxime de reabsorbţie nu sunt observate până când concentraţiile sunt de aproximativ 28 mEq/L. În RTA proximal, valorile

maxime de reabsorbție pot depăși la o concentrație serică de aproximativ 18 mEq/L. Tubulii distali nu pot absorbi mai mult de 15% până la 20% din încărcătura filtrată de HCO-, astfel încât HCO- se pierde în urină, determinând creșterea pH-ului urinei chiar și atunci când pacientul este acidotic. Când HCO- seric este normalizat la 25 mmol/L prin perfuzie cu HCO, mai mult de 10% din HCO- filtrat se pierde în urină în RTA de tip 2, comparativ cu mai puțin de 5% la subiecții normali și cei cu RTA de tip 1. Dacă nivelul seric de HCO scade sub pragul de recuperare a HCO, atunci pierderea urinară de HCO încetează, pH-ul urinei scade și acidoza nu progresează. Un pacient tipic va avea o valoare serica stabilă a HCO în intervalul de la 12 la 20 mEq/L. Este obișnuit să constatăm că pacienții cu RTA proximală își acidifică maxim urina, dar numai în prezența unei acidoze metabolice semnificative. La unii pacienți, poate fi necesară scăderea HCO- seric la un nivel mai mic decât nivelul lor obișnuit cu administrarea de NH4Cl înainte de a se observa acidificarea maximă a urinei.

RTA proximală poate fi o leziune tubulară izolată, dar este asociată mai frecvent cu alte defecte tubulare proximale care duc la pierderea de glucoză, fosfat, aminoacizi și proteine cu greutate moleculară mică (sindromul Fanconi). Nefrolitiaza și nefrocalcinoza nu sunt caracteristice, dar pacienții sunt susceptibili la osteomalacie și rahitism, dacă defectul de acidificare este asociat cu pierderea de calciu și fosfat. Ei necesită mult mai mult NaHCO3 (10 până la 15 mEq/kg/zi) pentru a-și corecta acidoza decât pacienții cu RTA distal. Citratul de sodiu este mai bine tolerat decât NaHCO3, iar tiazidele pot scădea necesarul de alcali administrat. Cantități mari de NaHCO3 exacerba pierderile de K+, iar suplimentele și/sau diureticele care economisesc potasiu sunt de obicei necesare. Nivelul seric de fosfat poate fi redus dacă există un defect în reabsorbție, iar nivelul fosfatazei alcaline poate fi crescut. Unele boli asociate cu RTA proximală sunt indicate în Tabelul 7-4.

Acidoza tubulara renala de tip 3. Un adevărat RTA de tip 3 include caracteristici atât ale formei proximale, cât și ale formei distale, dar nu are o semnificație clinică mare. Cel mai mare grup de pacienți din această categorie, rar întâlnit în prezent, a fost sugari sau copii mici cu RTA distală ereditară care au manifestat o oarecare pierdere proximală de bicarbonat în mod tranzitoriu. O combinație similară de defecte se observă și la un număr mic de pacienți cu o formă moștenită de deficiență de anhidrază carbonică II.

Acidoza tubulara renala de tip 4. RTA de tip 4 este cauzată fie de scăderea producției de aldosteron, fie de hiposensibilitatea tubulară la hormon. Deoarece aldosteronul stimulează secreția distală de H+ și K+, deficiența are ca rezultat acidoză hipercloremică hiperkaliemică, în timp ce alte forme de RTA sunt de obicei asociate cu hipokaliemie. Hiperkaliemia suprimă producția proximală de NH3. În consecință, chiar dacă pH-ul urinei poate fi scăzut, cantitatea de acid pierdută poate fi insuficientă pentru a evita acidoza. O mare varietate de tulburări duc la o producție scăzută de aldosteron (vezi Tabelul 7-4), dar scăderea secreției de renină la pacienții vârstnici cu boală renală diabetică este frecventă. Producția de aldosteron scade la pacienții critici cu sepsis și șoc cardiogen. Diureticele care economisesc potasiul,

inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, soluţiile intravenoase şi heparina (care poate inhiba secreţia de aldosteron) pot provoca, de asemenea, hiperkaliemie şi RTA de tip 4. Hiperkaliemia este asociată cu o incidenţă mare de aritmii (25%), hipertensiune arterială şi slăbiciune.

Majoritatea K+ găsită în urină este secretată în canalul colector cortical, iar detectarea scăderii secreţiei este facilitată prin calcularea gradientului transtubular de potasiu (TTKG):

TTKG = {[K+ U /[K]plasmă }/{[Osm]

urină /[Osm]plasmă } [10] unde [Osm] desemnează osmolalitatea. Acest raport corectează raportul urină-potasiu plasmatic pentru concentraţia de urină, care apare mai distal în nefron. TTKG trebuie să fie mai mare de 8 la pacienţii cu hiperkaliemie şi ar trebui să crească după administrarea de mineralocorticoizi la pacienţii cu deficit de aldosteron. Eşecul creşterii TTKG după mineralocorticoizi sugerează pierderea sensibilităţii tubulare.

Acidoza insuficienţei renale progresive. ATR hipercloremic fără hiperkaliemie este caracteristic multor boli renale asociate cu pierderea ţesutului renal şi scăderea ratei de filtrare glomerulară. Retenţia acidului la aceşti pacienţi este atribuită unei scăderi a capacităţii rinichilor de a excreta NH4+. Deşi scăderea bicarbonatului seric este relativ modestă, se recomandă, în general, ca concentraţiile serice de HCO- să fie menţinute peste 22 mEq/L cu o suplimentare modestă de NaHCO3 pentru a minimiza reabsorbţia osoasă, rezistenţa la insulină şi catabolismul proteinelor.57

Cauzele gastrointestinale ale acidozei hipercloremice

Diareea este o cauză mai frecventă de acidoză hipercloremică decât tulburările tubulare renale. În intestinul normal, Cl- este absorbit selectiv în schimbul HCO-, mai mult în colon decât proximal. În mod normal, volumul de lichid din scaun şi pierderile de Cl- sunt modeste, dar, atunci când există diaree, se pot pierde cantităţi semnificative de HCO-. Acidul lactic şi alţi acizi organici sunt, de asemenea, produşi de microorganismele intestinale, iar acestea reduc concentraţiile reale de HCO- în scaun.58 Cu toate acestea, aceşti anioni organici nu sunt absorbiţi uşor din colon cu tranzit rapid, iar rezultatul net este că HCO- se pierde din organism, în timp ce Cl- seric este crescut fără creşterea decalajului anionic. Absorbţia NH4+ generată de bacteriile intestinale contribuie la acidoză. Trecerea urinei în intestin după ureterosigmoidostomie sau ureteroileostomie poate produce, de asemenea, acidoză hipercloremică, deoarece Cl- tinde să fie absorbit în loc de HCO-.

Fiecare litru de lichid diareic poate duce la pierderea a 200 mEq de HCO-. Lichidele pancreatice şi biliare conţin 50 până la 100 mEq de HCO- per litru, iar acidoza hipercloremică severă poate apărea după pierderea acestor lichide. Colestiramina conţine o răşină schimbătoare de anioni care poate genera acidoză hipercloremică prin eliberarea Cl- în schimbul HCO-. Pierderile de K+ în scaunul diareic (30 până la 60 mEq K+ pe litru) în schimbul Na+ pot fi severe. În plus, epuizarea volumului extracelular promovează secreţia de aldosteron, care la rândul său măreşte pierderea urinară de K+. Acidoza cronică creşte

secreţia renală de NH4+, deosebindu-se de RTA, care poate fi detectată prin măsurarea încărcăturii nete de urină (vezi mai târziu).

Cauze diverse ale acidozei hipercloremice

Alcaloza respiratorie este compensată în mod normal de o scădere a reabsorbţiei proximale de HCO. Corectarea alcalozei respiratorii poate produce tranzitoriu o acidoză hipercloremică, la fel ca unele fluide de hiperalimentare, NH4Cl sau CaCl2. Toluenul, inhalat de sniffers de lipici, este transformat în acid benzoic şi hipurat, care sunt rapid excretaţi renal cu cationi, ducând la acidoză hipercloremică. Unele soluţii intravenoase de aminoacizi sintetici care pot fi titrate cu exces de HCl (acid clorhidric) şi infuzii saline scad concentraţiile de HCO- şi cresc concentraţiile de Cl- (vezi discuţia ulterioară).

Sarcina netă de urină şi decalajul osmolar

Măsurarea încărcăturii nete de urină (UNC) sau a decalajului anionic din urină poate fi utilizată pentru a ajuta la distingerea între acidoza hipercloremică cauzată de diaree sau RTA. Spre deosebire de ser, urina conţine rareori HCO- semnificativ la pacienţii acidotici, dar concentraţiile de K+ şi NH4+ pot fi considerabile. UNC se calculează din următoarea ecuaţie:

UNC = Na++ K+- Cl- [11]

Dacă NH4+ urinar este mare, atunci concentraţia urinară de Cl- va depăşi pe cea de Na+ plus K+, iar UNC va fi negativă cu 20 până la 50 mEq/L. UNC oferă o estimare a NH4+ din urină şi este negativă cu acidoza hipercloremică cauzată de diaree deoarece producţia renală de NH4+ este crescută ca răspuns la acidoza metabolică. În schimb, UNC este mai pozitivă la pacienţii cu RTA, cu producţie şi/sau excreţie afectată de NH4+. Prezenţa cetonelor şi a altor anioni poate determina, de asemenea, ca UNC să fie negativ, iar măsurătorile directe ale NH4+ oferă un indice mai fiabil al metabolismului acidului tubular renal. Concentraţiile de NH4+ au fost estimate şi prin calcularea decalajului osmolar al urinei, care reprezintă diferenţa dintre osmolaritatea urinei observată şi cea calculată.

ACIDOZA DILUTIONALA

O acidemie modestă se observă atunci când apa diluează sângele după ce a fost extrasă din celule prin concentraţii crescute de soluţi extracelulari precum glucoza.59 În general, se atribuie faptului că HCO- plasmatic scade într-un grad mai mare decât Pco2 care este reglat de creier.60 Perfuziile saline pot avea un efect similar; totuşi, diluţia asociată cu secreţia inadecvată a hormonului antidiuretic nu este de obicei însoţită de acidoză.57

MANIFESTĂRI CLINICE

Poate cel mai evident semn al acidozei metabolice este răspunsul respirator, care constă într-o respiraţie lentă, dar profundă, cunoscută sub numele de respiraţie Kussmaul. Este deosebit de eficient deoarece contribuţia spaţiului mort la ventilaţie este minimizată. Pacienţii cu acidoză metabolică sunt adesea asimptomatici, iar hiperventilaţia lor poate să

nu fie evidentă clinic. Cu acidoză mai severă, dispneea poate fi îngrijorătoare, iar pacienţii se plâng de dureri de cap, greaţă şi vărsături. Aceasta poate fi urmată de confuzie, stupoare şi chiar comă, care sunt în mod deosebit susceptibile de a fi prezente în acidoza respiratorie. Acidoza poate reduce reacţia miocardică la catecolamine şi poate induce vasodilataţie arteriolară, dar aceste efecte sunt în mare parte atenuate de creşterea secreţiei de catecolamine şi cortizol.61 Venoconstricţia este caracteristică acidozei62 şi poate deplasa sângele în volumul central şi poate declanşa edem pulmonar63. Aritmiile, inclusiv fibrilaţia ventriculară, pot fi fatale.

Hiperkaliemia (în ciuda epuizării totale a K+) este uneori observată cu acidoză metabolică. Este adesea asociată cu DKA, dar aceasta este legată în mare parte de hiperosmolaritatea plasmatică care face ca apa şi K+, principalul cation intracelular, să iasă din celule. Infuziile de acizi organici sunt mult mai puţin susceptibile de a provoca hiperkaliemie decât infuziile de acizi anorganici64, iar înţelepciunea convenţională conform căreia K+ seric creşte într-un mod previzibil cu acidoză metabolică65 nu s-a dovedit a fi foarte utilă. Nici hiperkaliemia nu se găseşte la majoritatea pacienţilor cu RTA de tip 1, 2 sau 3 sau cu diaree din cauza pierderilor simultane de HCO- şi K+ cu aceste tulburări.

Retenţia cronică de peste 10 mEq H+ pe zi poate fi tolerată pe o perioadă de ani la pacienţii cu boală renală cronică din cauza tamponării cu constituenţii alcalini ai oaselor (calciu, fosfat şi carbonat).66,67 Când producţia de acid depăşeşte eliberarea tampoanelor osoase, o scădere a HCO- este inevitabilă. Dovezi recente sugerează că încărcătura acidă a dietei occidentale tipice bogate în proteine poate să nu fie pe deplin excretată de rinichi şi eşecul foarte uşor de a elimina integral trebuie tratat prin tamponarea osoasă. De-a lungul multor decenii de viaţă, această tamponare osoasă cumulativă poate ajuta la explicarea incidenţei ridicate a osteopeniei şi a osteoporozei la adulţii în vârstă.

TERAPIE

Tratamentul acidozei metabolice ar trebui să se concentreze în primul rând pe corectarea tulburării metabolice responsabile de apariţia acesteia şi a tulburărilor hemodinamice, de oxigenare şi electrolitice care rezultă, mai degrabă decât acidemia în sine. De exemplu, insulina şi înlocuirea volumului sunt pilonii terapiei diabetice, dializa pentru acidoza uremică şi inversarea şocului, ischemia locală şi hipoxemia pentru acidoza lactică. Dacă o altă boală este responsabilă pentru acidoza lactică (vezi Tabelul 7-3), atunci trebuie selectată terapia adecvată.2

Administrarea de NaHCO3 sau alţi agenţi alcalini pentru acidoza metabolică este în mod clar indicată la pacienţii cu acidoză metabolică cronică, cum ar fi cei cu acidoză hipercloremică semnificativă (de exemplu, RTA) pentru a preveni catabolismul osos şi muscular, pentru a ameliora dispneea de efort şi pentru a promova creşterea la copii. În acidoza metabolică acută severă (în special acidozele anionice endogene), devine clar că administrarea de HCO nu este întotdeauna utilă sau eficientă. Cu toate acestea, agenţii de alcalinizare sunt încă indicaţi pentru a contracara hiperkaliemia severă asociată sau pentru a îmbunătăţi excreţia metaboliţilor acizi ai anumitor toxine.68 În CAD severă, în ciuda pH-ului arterial de până la

6,8, administrarea de bicarbonat nu modifică ratele de corecţie a glucozei sau clearance-ul cetoacidului în comparaţie cu administrarea echivalentă de sodiu dată ca NaCl. Dovezi echivalente în sepsis, hipoxemie severă şi şoc cardiogen (din nou în studiile randomizate controlate cu soluţie salină descrise anterior pentru DKA) nu au găsit beneficii evidente şi, adesea, parametri puţin mai rău la pacienţii trataţi cu bicarbonat (pentru revizuirea acestor studii, vezi Swenson69). Au fost recunoscute un număr de posibile consecinţe negative ale încercării de alcalinizare în aceste condiţii.68,70-73 Acestea includ o deplasare a curbei de disociere a hemoglobinei oxigen la stânga care poate afecta furnizarea de oxigen în ţesuturile deja hipoxice, producţie mai mare de acid lactic sau suprimarea clearance-ului lactatului hepatic cu o creştere a pH-ului paraoxidului de carbon de la generarea de dioxid de carbon nonmetabolic şi acidoza intracelulara. Creşterile PCO2 asociate cu NaHCO3 pot să nu fie observate în sângele arterial, chiar dacă PCO2 venos mixt este semnificativ crescut. Perfuziile excesiv de rapide de NaHCO3 pot duce la o scădere paradoxală a lichidului cefalorahidian şi a pH-ului interstiţial cerebral dacă reduc impulsul de a respira. Echilibrarea HCO- cu lichidul cefalorahidian este mult mai lentă decât echilibrarea corespunzătoare a dioxidului de carbon, iar creşterea PCO2 cauzată de hipoventilaţie tinde să facă lichidul cefalorahidian mai acid înainte ca HCO- să poată difuza în acest compartiment. Deoarece soluţiile alcaline uzuale administrate sunt extrem de hipertonice, poate exista o scădere bruscă a K+ seric pe măsură ce potasiul este returnat în compartimentul celular. Perfuziile de NaHCO3 trebuie menţinute cât mai scăzut posibil (de obicei <200 mmol) pentru a evita supraîncărcarea de volum, care poate fi, alternativ, redusă la minimum prin hemodializă împotriva unei soluţii de NaHCO3. Pe măsură ce tulburările de bază se îmbunătăţesc, atât corpii cetonici, cât şi lactatul pot fi metabolizaţi la HCO-, ducând la dezvoltarea alcalozei postterapeutice. Deşi se susţine adesea că atunci când pH-ul este mult mai mic decât 7,2, perfuziile de NaHCO3 se pot dovedi a salva vieţi prin creşterea contractilităţii cardiace şi a răspunsului la presiori, datele de susţinere sunt destul de neconvingătoare. După cum sa menţionat anterior în studiile care compară NaCl şi NaHCO3 echivalent, orice beneficii scurte observate cu bicarbonatul în tensiunea arterială poate fi pur şi simplu rezultatul expansiunii de volum de către orice lichid care conţine sodiu. Indiferent de cauza acidemiei, dacă se consideră necesară administrarea bazei, NaHCO3 este de preferat soluţiilor de lactat, deoarece lactatul este complet ionizat la orice pH încă compatibil cu viaţa şi nu

furnizează tampon până când este transformat în HCO- prin funcţia hepatică normală.

Ca o primă estimare a cantităţii necesare pentru a creşte HCO- seric cu un număr dat de miliechivalenţi pe litru, este o practică obişnuită să presupunem că HCO- intră într-un spaţiu de 40% sau 50% din greutatea corporală totală. Nu de puţine ori, este nevoie de mult mai mult pentru a repara deficitul. Cu toate acestea, nu trebuie făcută nicio încercare de a creşte pH-ul la mai mult de 7,2 cu astfel de perfuzii şi este prudent să creşteţi concentraţia de HCO- nu mai mult de jumătate din normal în prima zi. Determinările din sângele arterial Po2, Pco2, HCO-, pH, glucoză şi electroliţi trebuie repetate la intervale frecvente pentru a monitoriza răspunsul la terapie.

Cu toate acestea, având în vedere eşecul studiilor controlate de a arăta vreun beneficiu cu administrarea de bicarbonat în cele mai severe acidoze metabolice cu decalaj anionic endogene şi observaţiile negative la care se face referire mai devreme, poate fi mai bine, deşi dificil, să se abţină de la utilizarea fluidelor alcalinizante în aceste circumstanţe. De fapt, studiile pe organe şi celule animale dezvăluie descoperirile surprinzătoare şi contraintuitive conform cărora recuperarea după ischemie sau privarea de oxigen este clar îmbunătăţită atunci când mediul de perfuzare este acid şi recuperarea este mai proastă în condiţii alcalotice, fenomen numit „paradoxul pH-ului". pentru multe dintre căile oxidative şi proinflamatorii excesiv activate asociate în leziunile hipoxice şi septice care pot perpetua leziunile în curs. Un alt argument potenţial împotriva încercărilor agresive de reducere a acidozei lactice, independent de tratarea cauzei iniţiale, este eşecul dicloracetatului, un compus care stimulează activitatea piruvat dehidrogenazei şi intrarea piruvatului în mitocondrii, pentru a modifica rezultatele la pacienţii cu acidoză lactică severă.

ALCALOZA METABOLICA

CONSIDERAŢII GENERALE

Atât din motive diagnostice, cât şi terapeutice, este util să se împartă cauzele alcalozei metabolice în cele asociate cu o scădere a volumului extracelular (sensibile la clorură) şi cele asociate cu un volum extracelular normal sau crescut (rezistent la cloruri)74a (Tabelul 7-5).

ALCALOZA RESPONSIVE LA CLORURI

Pierderi gastrointestinale

După cum sa indicat anterior, pierderile de acid din tractul gastrointestinal superior generează o alcaloză care este iniţial asociată cu excreţia renală crescută de Na+. Depleţia volumului lichidului extracelular (ECF) determină scăderea ratei de filtrare glomerulară şi este asociată cu creşterea secreţiei de aldosteron. Aceasta măreşte reabsorbţia HCO şi alcaloza persistă chiar şi după ce toţi factorii iniţiatori (de exemplu, vărsături prelungite şi aspiraţie nazogastrică continuă) s-au diminuat. La aceşti pacienţi, Cl- este reabsorbit cu avid din tubuli, iar concentraţiile în urină rămân mai mici de 10 mEq/L. Corectarea de

PIERDERE DE H+ DIN CORP

Reactiv la cloruri cu Cl urinar < 20 mEq/L şi normotensiune

Pierderi gastrointestinale de clorură: stomac (vărsături, aspiraţie, unele adenoame viloase, diaree congenitală cu pierderi de clorură, drenaj de ileostomie de volum mare)

Pierderi renale de clorură: diuretice de ansă şi tiazidice, posthipercapnic

Pierderi de clorură din transpiraţie: fibroză chistică

Posthipercapnie: HCO crescut - după rezolvarea acidozei respiratorii cronice

Rezistent la cloruri cu Cl urinar > 20 mEq/L

şi hipertensiune arterială

Hiperaldosteronism (primar sau secundar), sindrom Cushing, deficit de cortizol 11-p-ketoreductază, lemn dulce etc.

Sindromul Liddle: canalul de sodiu epitelial crescut (ENaC) în canalul colector

Rezistent la cloruri cu Cl urinar > 20 mEq/L, hipotensiune arterială sau normotensiune

Sindromul Bartter: afectarea reabsorbţiei ionilor de sodiu şi a ionilor de clorură în bucla groasă ascendentă a lui Henle (variante)

Sindromul Gitelman: afectarea transportorului de sodiu/clorură sensibil la tiazide (NCCT) în tubul contort distal

APORTUL EXCESIV DE HCO-

Sindromul lapte-alcali

Administrarea de anioni slab absorbiţi (de exemplu, penicilină)

Dializa cu bicarbonat în boala renală în stadiu terminal

Recuperarea după cetoacidoză sau acidoză lactică după administrarea de bicarbonat

Transfuzii masive de sânge (citrat)

REDUCEREA VOLUMULUI DE LICHID EXTRACELULAR

alcaloza metabolică depinde de înlocuirea pierderilor de Cl-, administrate în principal sub formă de soluţie salină. Deşi diareea generează de obicei o acidoză hipercloremică (vezi discuţia anterioară), alcaloza poate fi observată rar cu schimbul de Cl--HCO- prin mucoasa ileală75 şi într-o minoritate de adenoame viloase ale colonului.

Diuretice

Aceşti agenţi sunt cea mai frecventă cauză a pierderilor excesive de lichid renal. Când livrarea de Na+ la nefronul distal persistă în ciuda epuizării volumului extracelular (de exemplu, după terapia diuretică), secreţia de H+ de către acest segment este îmbunătăţită. În aceste condiţii, concentraţiile de Cl- în urină pot fi apreciabile. Atât diureticele de ansă (furosemid, bumetanid, acid etacrinic) cât şi tiazidele pot favoriza secreţia de H+ şi K+ din segmentele mai distale ale nefronului. Acest lucru duce frecvent la alcaloză hipokaliemică severă.

Transpira

Alcaloza metabolică a fost raportată şi la pacienţii cu fibroză chistică, care au tendinţa de a pierde proporţional mai mult Cl- decât HCO- în transpiraţie.

Ventilatie mecanica

Alcaloza este observată nu de puţine ori la pacienţii ventilaţi mecanic trataţi pentru hipercapnie cronică. Trebuie avut grijă pentru a evita creşterile bruşte ale ventilaţiei, care pot duce la alcaloză metabolică care pune viaţa în pericol. pH-ul arterial şi nivelurile plasmatice ale HCO- ale acestor persoane pot rămâne ridicate şi pot inhiba ventilaţia spontană, cu excepţia cazului în care pierderile de Cl- sunt restaurate, în general sub formă de KCl. Acetazolamida poate fi de asemenea utilă deoarece inhibă reabsorbţia tubulară renală de HCO, dar utilizarea ei necesită o monitorizare atentă la cei neventilati mecanic cu funcţie pulmonară limitată (volum expirator forţat în 1 secundă <1 L) şi evitată la cei cu insuficienţă renală sau hepatică.

Anioni neresorbabili

Sărurile de sodiu ale penicilinei sau alţi anioni care nu pot fi reabsorbite de tubii renali pot stimula pierderile de acid şi K+ la pacienţii cu depleţie de volum. depleţie sau boală renală, alcaloza datorată aportului crescut de HCO3 se rezolvă rapid odată ce aportul este restricţionat.

CONTRACŢIA LICHIDULUI EXTRACELULAR

Pierderea de apă din plasmă poate induce o alcalimie modestă, care este uneori denumită o alcaloză de „contracţie" şi este legată de creşterea relativ mai mare a HCO-, în comparaţie cu Pco2. Probabil că ar fi mai potrivit să desemnăm aceasta ca o alcaloză de concentraţie pentru a o distinge de alcaloza de contracţie cauzată de epuizarea fluidului ECF, care promovează excreţia renală a acidului şi alcalemia (vezi discuţia anterioară).

ALCALOZA RESISTENT LA CLORURI

Alcaloza metabolică poate fi, de asemenea, asociată cu volumul ECF normal sau crescut, în special în prezenţa secreţiei excesive de aldosteron. Mineralocorticoizii acţionează pentru a creşte atât secreţia de H+ şi K+, cât şi retenţia de Na+ de către nefronul distal. Aceasta are ca rezultat o alcaloză hipokaliemică care este asociată cu o expansiune modestă a volumului ECF. Retenţia Na+ şi Cl- pare să fie limitată de expansiunea ECF, iar producţia şi aportul de Na+ devin egale. Spre deosebire de situaţiile în care ECF este scăzut, Cl- se pierde prin urină cu alcaloză metabolică care este cauzată de secreţia excesivă de mineralocorticoizi (urină Cl- > 20 mEq/L). Menţinerea alcalozei metabolice este rezultatul secreţiei excesive persistente de mineralocorticoizi, precum şi al hipokaliemiei.

Orice modificare a axei renină-angiotensină-aldosteron care favorizează secreţia de aldosteron provoacă şi această formă de alcaloză metabolică (vezi Tabelul 7-5) prin efectele sale stimulatoare asupra a două populaţii diferite de celule din nefronul distal.76 Schimbul tubular distal de K+ pentru Na+ pare a fi limitat în celulele corticale principale. Deoarece sunt lăsaţi în urmă mai mulţi ioni de Cl- decât cationi, se stabileşte un potenţial lumen negativ care facilitează secreţia de H+ de către celulele alfa intercalate mai distal poziţionate. Pacienţii cu edem din cauza bolii hepatice, sindrom nefrotic sau insuficienţă cardiacă congestivă pot secreta aldosteron în exces, deoarece volumul lor efectiv de sânge arterial este redus, chiar dacă volumul lor total ECF este crescut. Dezvoltarea alcalozei hipokaliemice este deosebit de probabilă atunci când primesc diuretice.

Patogenia mai multor forme de alcaloză metabolică hipokaliemică, hipocloremică congenitală neasociată cu hiperaldosteronism (sindromul Bartter şi sindromul Gitelman) a fost determinată de anomalii ale transportatorilor tubulari renali.77

ADMINISTRARE EXCESIVA DE ALCALII

Deşi rinichii pot excreta în mod normal cantităţi mari de HCO-, ocazional alcaloza metabolică poate fi generată de aportul excesiv de HCO- sau alţi anioni care sunt metabolizaţi la HCO-, în special la pacienţii cu insuficienţă renală. De exemplu, alcaloza metabolică poate fi observată la pacienţii care ingerează cantităţi extrem de mari de HCO- şi lapte (sindromul lapte-alcalin, care este asociat cu calcificarea renală), după post (datorită conversiei cetonelor în HCO-)74 şi după transfuzii de cantităţi mari de sânge (conversia citratului în HCO- 78).

MANIFESTĂRI CLINICE

Alcaloza metabolică rămâne frecvent asimptomatică şi este adesea netratată chiar şi după descoperire. Cu toate acestea, poate fi asociată cu o mortalitate semnificativă, în special atunci când pH > 7,5 şi [HCO-] > 45 mM.79-81 Alcaloza tinde să crească afinitatea hemoglobinei pentru oxigen, reducând astfel livrarea de oxigen către ţesuturi. De asemenea, scade ventilaţia prin suprimarea corpului carotidian şi poate îngusta vascularizaţia periferică, limitând şi mai mult aportul de oxigen către ţesuturi.

Hiperiritabilitatea neuromusculară poate fi observată în alcaloză şi a fost atribuită parţial legării crescute a calciului de albumină. Convulsii şi tetanie pot fi precedate de semnele Chvostek şi Trousseau şi pot apărea convulsii. Alcaloza metabolică este de obicei asociată cu hipopotasemia, care poate fi responsabilă atât pentru aritmiile supraventriculare, cât şi pentru cele ventriculare.80 Alcaloza promovează mişcarea intracelulară a K+ şi poate provoca, de asemenea, o creştere a decalajului anionic din cauza eliminării H+ din albumină şi a creşterii generării de lactat.

TERAPIE

Tratamentul alcalozei metabolice depinde de starea volumului ECF. Pacienţii cu scădere a volumului ECF pot fi diferenţiaţi de cei cu exces de volum pe baza Cl-urii, care este de obicei

mai mică de 10 mEq/L în primul şi mai mare de 20 mEq/L în cel de-al doilea. Pentru pacienţii care au suferit pierderi severe de volum, fluidele care conţin Na+, Cl-, K+ şi Mg2+ sunt frecvent indicate.

Administrarea lichidelor la pacienţii edematoşi cu alcaloză este de obicei inadecvată. Spironolactona este utilă în prezenţa secreţiei excesive de mineralocorticoizi. Inhibitorul anhidrază carbonică acetazolamida poate fi de ajutor la pacienţii cu alcaloză posthipercapnică, deşi poate creşte pierderea de K+ şi poate provoca ocazional leziuni hepatice şi encefalopatie hepatică. Deşi NH4Cl şi clorhidratul de arginină pot fi utilizate pentru tratarea alcalozei, utilizarea lor trebuie evitată la pacienţii cu boală hepatică severă, deoarece aceşti agenţi pot precipita coma hepatică prin scăderea sintezei de uree şi/sau creşterea concentraţiilor de NH3. De asemenea, pot induce hiperkaliemie şi pot creşte nivelul de uree la pacienţii cu azotemie.

Perfuziile de HCl (la o concentraţie de 100 până la 200 mEq/L) pot fi mai sigure decât NH4Cl la pacienţii cu boală hepatică şi renală, dar aceste perfuzii necesită acces central confirmat radiologic prin localizarea vârfului cateterului în vena cavă superioară pentru a minimiza probabilitatea necrozei tisulare şi a hemolizei cauzate de perfuzia acidă. Alternativ, pot fi utilizate intubarea şi hipoventilaţia intenţionată pentru a creşte Pco2, reducând astfel pH-ul arterial. Alcaloza metabolică severă poate fi tratată şi prin hemodializă. Antagoniştii receptorului H2 al histaminei sau inhibitorii pompei de protoni gastrici (H+/K+-ATPaza) sunt utili la pacienţii cărora li se administrează aspiraţie nazogastrică.

ACIDOZA RESPIRATORIE

CONSIDERAŢII GENERALE

Acidoza respiratorie este o problemă frecvent frustrantă pentru pacienţii cu insuficienţă respiratorie. Pco2 este menţinut în mod normal în limite înguste de către centrul respirator din SNC. Chemoreceptorii care răspund la modificările Pco2 sunt prezenţi în medular, aproape de podeaua ventriculului al patrulea şi în corpii carotidieni. Ambele locuri sunt stimulate de modificările pH-ului asociate cu modificări ale Pco2. În mod normal, Pco2 arterial este controlat în primul rând de chemoreceptorii centrali, care pot avea o sensibilitate crescută din cauza aportului concomitent de chemoreceptori periferici hipercapnici. Cu toate acestea, ele pot fi suprimate de hipoxie cronică şi hipercapnie, mai ales la pacienţii cu BPOC severă. Când se întâmplă acest lucru, ventilaţia este menţinută de corpii carotidieni care răspund la modificări ale Po2 şi pH-ului. Dacă Po2 este crescută excesiv, debitul carotidian poate fi suprimat, ducând la hipercapnie progresivă şi narcoză. Creşterile acute ale Pco2 sunt tamponate de tampoane non-HCO- pentru a forma HCO-, dar concentraţiile de HCO- rareori depăşesc 30 mEq/L în primele 24 de ore de hipercapnie. Creşterile Pco2 au ca rezultat o acidoză intracelulară în celulele tubulare renale care favorizează excreţia acidă, iar în următoarele câteva zile, excreţia acidă este accelerată de o creştere a formării NH4+.

CAUZE

Orice proces care interferează cu ventilaţia poate duce la acidoză respiratorie (Tabelul 7-6; vezi şi Capitolul 99). BPOC este cea mai frecventă cauză a acestei probleme, legată în primul rând de condiţiile mecanice care scad ventilaţia alveolară. Boala pulmonară interstiţială este mai puţin probabil să crească valorile Pco2, cu excepţia cazului în care devine severă. Procesele infiltrative extinse (inclusiv pneumoniile şi toate formele de edem pulmonar) şi revărsările pleurale mari pot scădea ventilaţia alveolară. În cazul obstrucţiei embolice acute semnificative ale arterei pulmonare, ventilaţia irosită din cauza creşterii spaţiului mort alveolar poate explica creşterile bruşte ale ventilaţiei sau poate apărea hipercapnie dacă ventilaţia nu poate fi crescută. În astfel de situaţii, ventilaţia în spaţiu mort poate fi măsurată direct prin prelevarea de probe atât de sânge arterial, cât şi de gaze expirate amestecate. O diafragmă paralizată sau fracturi de coaste extinse care duc la un piept unilateral poate produce un mod ineficient de ventilaţie.

Hipoventilaţia este cea mai gravă complicaţie a unei game largi de tulburări neuromusculare (vezi Tabelul 7-6). Centrii respiratori centrali pot fi deprimaţi acut sau cronic de narcotice sau de orice proces care lezează

Tabelul 7-6 Cauzele acidozei respiratorii

DEPRESIA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Medicamente: opiacee, sedative, anestezice

Oxigenoterapia în BPOC

Sindromul de obezitate-hipoventilatie

Tulburări ale sistemului nervos central

TULBURĂRI NEUROMUSCULARE

Neurologic: scleroză multiplă, poliomielita, leziuni ale nervului frenic, leziuni ale cordonului înalt, sindrom Guillain-Barre, botulism, tetanos, scleroză laterală amiotrofică

Placă de capăt: miastenia gravis, clorură de succinilcolină, curare, aminoglicozide, organofosfor

Muşchi: hipokaliemie, hipofosfatemie, distrofie musculară, poliomielită

OBSTRUCŢIA CAI AERIENE

BPOC

Aspiraţie acută, laringospasm

RESTRICŢIA PERETELOR PENTRU TORAC

Pleural: revărsări, empiem, pneumotorax, fibrotorax

Peretele toracic: cifoscolioză, sclerodermie, spondilită anchilozantă, obezitate extremă

TULBURĂRI RESTRICTIVE PULMONARE SEVERE

Fibroza pulmonară

Infiltratii parenchimatoase: pneumonie, edem

ANORMALITĂŢI ÎN TRANSPORTUL CO2 din sânge

Scăderea perfuziei: insuficienţă cardiacă, stop cardiac cu resuscitare cardiopulmonară, embolie pulmonară extinsă, anemie severă

Inhibarea anhidrazei carbonice - acetazolamidă în doză mare

trunchiul cerebral, inclusiv hipoxemie cronică şi hipercapnie. O tulburare complexă a centrului respirator poate fi întâlnită la pacienţii cu sindromul de obezitate-hipoventilaţie. Episoadele apneice în timpul somnului sunt frecvente la aceste persoane şi sunt legate de obstrucţia căilor respiratorii sau de o eşec central de a iniţia ventilaţia, sau ambele.

Rareori, dacă debitul cardiac este scăzut, dacă anemia este severă şi/sau dacă sunt utilizate anumite medicamente care interferează cu eficienţa normală ridicată a transportului şi schimbului de dioxid de carbon de celule roşii (vezi Tabelul 7-6), retenţia de dioxid de carbon în ţesuturi se poate dezvolta şi totuşi nu se reflectă în Pco2 arterial.82,83 hipocapnie arterială paradoxală care poate fi confundată ca dovadă a unei alcaloze respiratorii primare. Dacă Pco2 este măsurat în circulaţia venoasă (Pco2 venoasă mixtă), se va găsi o Pco2 crescută şi un pH mai scăzut, dezvăluind adevărata stare a homeostaziei dioxidului de carbon.

MANIFESTĂRI CLINICE

Dacă hipoventilaţia este cauzată de probleme neuromusculare sau mecanice, pacientul va fi dispneic şi tahipneic. În schimb, dacă centrul respirator este afectat, ventilaţia poate fi redusă fără nicio senzaţie de dispnee.

Consecinţele fiziologice şi clinice ale acidozei respiratorii tind să fie mai grave în stările acute decât în cele cronice. Creşterile de Pco2 provoacă vasodilataţie sistemică care este deosebit de evidentă în circulaţia cerebrală. Fluxul sanguin cerebral şi presiunile intracerebrale cresc şi pot duce la o imagine a pseudotumorarii cerebrale cu edem papilar, distensie venoasă retiniană şi hemoragii retiniene. The

pacientul se poate plânge de dispnee şi se poate manifesta convulsii mioclonice, asterixis, tremor, neliniște şi confuzie. Coma poate fi observată la valori ale Pco2 de 70 până la 100 mm Hg când debutul hipercapniei este brusc. Niveluri semnificativ mai mari pot fi bine tolerate la pacienţii cu acidoză respiratorie cronică, care au concentraţii mult mai mari de HCO- din compensarea renală. Vasodilataţia periferică şi creşterea debitului cardiac

favorizează pielea caldă şi îmbujorată şi un puls limită. Se observă ocazional aritmii. Creşteri uşoare ale fosfatului seric şi K+ şi scăderi ale lactatului şi piruvatului au fost descrise în acidoza respiratorie acută, iar Na+ seric poate creşte modest atât în hipercapnia acută, cât şi în cea cronică.

TERAPIE

Tratamentul acidozei respiratorii depinde de restabilirea ventilaţiei adecvate. În BPOC, atenţia trebuie concentrată pe bronhodilataţie, suplimentarea adecvată cu oxigen şi ameliorarea anxietăţii sau a altor cauze ale creşterii ratei metabolice. Ar trebui evitată administrarea nediscriminată şi necontrolată a concentraţiilor mari de oxigen. Fenomenul de hipercapnie indusă de oxigen la aceşti pacienţi este de obicei observat în secţia de urgenţă şi în secţia de terapie intensivă atunci când pacienţii prezintă hipoxemie severă, deja hipercapnic şi oboseală. Corectarea bruscă a hipoxemiei arteriale provoacă o hipercapnie suplimentară printr-o combinaţie de trei mecanisme: (1) prin deprimarea unui chemoreceptor periferic condus de hipoxie, care provoacă mai multă hipoventilaţie, (2) prin ameliorarea vasoconstricţiei pulmonare hipoxice în regiunile pulmonare slab ventilate, care reduce şi mai mult capacitatea plămânului de a elimina dioxidul de carbon sau de a creşte perfuzia locală prin perfuzie locală3. de hemoglobină cu oxigen care face ca protonii tamponaţi anterior de pe deoxihemoglobină să fie eliberaţi cu generarea ulterioară de nou dioxid de carbon din depozitele de HCO- (efect Haldane). Oxigenul cu debit scăzut este în general suficient pentru a creşte Po2 la niveluri satisfăcătoare (60 mm Hg şi saturaţia arterială de oxigen [SO2 arterial] ~ 90%); cote mai mari nu sunt nici necesare, nici recomandabile. Dacă devine necesară utilizarea unui ventilator, trebuie avut grijă ca Pco2 să nu fie scăzut cu mai mult de 10 mm Hg în fiecare oră pentru a evita alcaloza metabolică care pune viaţa în pericol. Dacă opiaceele sunt responsabile pentru depresia respiratorie centrală, acidoza respiratorie poate fi atenuată de naloxonă. Aminofilina acţionează ca un stimulent al centrului respirator, dar nivelurile din sânge trebuie monitorizate cu atenţie. Bicarbonatul este, în general, contraindicat deoarece tinde să scadă impulsul respirator şi creşte nivelul de dioxid de carbon din ţesuturi.

„Hipercapnia permisivă" cu creşteri treptate ale Pco2 de 10%/oră până la niveluri de până la 100 mm Hg poate ajuta la atenuarea leziunilor pulmonare prin barotrauma asociată cu ventilaţia mecanică. Această abordare este frecvent utilizată la pacienţii cu leziuni pulmonare acute, sindrom de detresă respiratorie acută, insuficienţă respiratorie neonatală sau astm bronşic prin hipoventilaţie cu volume curente mai mici de 7 ml/kg şi presiuni de platou mai mici de 30 până la 35 cm H2O. Valoarea perfuziilor cu bicarbonat pentru a inversa acidoza la acesti pacienti ramane incerta. Hipercapnia permisivă trebuie evitată la cei cu traumatism cranian, presiune intracerebrală crescută sau disfuncţie cardiacă.

ALCALOZA RESPIRATORIE

CONSIDERAŢII GENERALE

Deşi alcaloza respiratorie este o tulburare comună şi uneori este un semn de prognostic grav, rareori are un impact semnificativ asupra stării clinice a pacienţilor şi, în general, necesită puţine terapii specifice pentru a inversa direct hiperventilaţia. Modificările pH-ului legate de hiperventilaţie sunt rapid moderate de tamponarea tisulară şi, într-o măsură mai mică, de eliberarea de acid lactic, aşa cum s-a descris mai devreme. Cu toate acestea, concentraţiile de HCO- nu scad de obicei sub 18 mEq/L în mod acut şi chiar şi cu compensare renală, o concentraţie de HCO sub 16 mEq/L ar trebui să creeze posibilitatea unei acidoze metabolice independente.

CAUZE

Este convenabil să se împartă cauzele alcalozei respiratorii în trei categorii majore: hipoxie, boli pulmonare şi tulburări ale SNC (Tabelul 7-7). Atât hipoxia centrală (arterială), cât şi cea periferică (capilară) sunt cauze ale hiperventilaţiei. Scăderea Po2 arterială stimulează direct corpii carotidieni. Spre deosebire de aceasta, hipoxia tisulară cauzată de scăderea debitului cardiac, şoc, anemie severă sau afinitate excesivă cu oxigenul hemoglobinei are ca rezultat producerea de acid lactic şi alţi stimuli, care sunt sesizaţi în sânge de chemoreceptorii carotidieni şi de alte chemorecepţii mai puţin bine definite în ţesuturile afectate. Ascensiunea acuta la altitudini mai mari de 8000 de picioare poate duce la rau acut de munte. Simptomele includ în general dispnee, stare de rău, dureri de cap, insomnie, anorexie, greaţă, vărsături, respiraţie periodică şi tahicardie. Aceste manifestări hipoxice se diminuează treptat în câteva zile odată cu aclimatizarea.

Multe tulburări pulmonare sunt asociate cu hiperventilaţia. Hipoxia joacă cu siguranţă un rol, dar, în plus, receptorii au fost descrişi în ţesutul pulmonar care sunt

Tabelul 7-7 Cauzele alcalozei respiratorii

STIMULAREA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Sindrom de hiperventilaţie, anxietate, sarcină

Boli cerebrale, hemoragie subarahnoidiană

Meningita, encefalita

Septicemie, hipotensiune arterială

Insuficienţă hepatică

Medicamente: salicilaţi, nicotină, xantine, quetiapină, hormoni progestativi (şi sarcină)

ELIMINAREA EXCESULUI DE CO2

Ventilatoare mecanice

Hemodializă cu acetat, aparat inimă-plămân, oxigenare cu membrană extracorporală

HIPOXIE

Altitudine mare

Anemie severă, hemoglobinopatie

Scăderea debitului cardiac

BOALA PULMONARĂ

Pneumonie, fibroză interstiţială, fibroză pulmonară, embolie, edem

Şunt de la dreapta la stânga

SCADEREA PRODUCȚIEI DE CO2

Mixedemul, hipotermia activată de stimuli iritanţi locali şi acumularea de lichide şi rămâne activată chiar şi după ce hipoxemia a fost corectată.

Tulburările SNC sunt printre cele mai frecvente cauze ale alcalozei respiratorii. Anxietatea poate provoca hiperventilaţie (sindrom de hiperventilaţie). Stimularea centrală a respiraţiei este, de asemenea, comună într-o mare varietate de leziuni intracerebrale. Multe medicamente şi hormoni (în special salicilaţii, teofilina şi progesteronul) stimulează ventilaţia (vezi Tabelul 7-7), iar hiperventilaţia poate fi un semn precoce al sepsisului datorat bacteriilor gram-negative şi insuficienţei hepatice din cauza acumulării de amoniac şi amine despre care se ştie că sunt responsabile pentru stimularea centrului respirator.

MANIFESTĂRI CLINICE

Multe manifestări ale alcalozei respiratorii pot fi legate parţial de o scădere a Ca2+ seric liber din cauza legării crescute de proteinele serice. Fosfatul poate de asemenea să scadă uşor şi uneori să scadă la concentraţii destul de scăzute la pacienţii care au alcaloză respiratorie severă prelungită. S-a sugerat că această scădere a fosfatului este legată de activarea glicolizei şi fosforilarea metaboliţilor de glucoză astfel produşi. Hiponatremie uşoară şi hipercloremie, precum şi hipokaliemie70, au fost, de asemenea, raportate la pacienţii cu alcaloză respiratorie acută. Unele dintre modificările SNC ale alcalozei respiratorii acute pot fi cauzate de vasoconstricţia cerebrală hipocapnică care duce la reducerea fluxului sanguin şi hipoxie tisulară. Adesea, hiperventilaţia deliberată este utilizată pentru a reduce fluxul sanguin cerebral în stările de hernie cerebrală iminentă din cauza presiunii intracraniene ridicate, dar sunt tot mai multe dovezi că este utilă doar pentru câteva ore ca măsură de temporizare pentru a permite o reducere mai definitivă a presiunii prin alte mijloace.

Panica, slăbiciunea şi sentimentul de moarte iminentă sunt frecvente, la fel ca parestezиile şi slăbiciunea musculară sau crampele. Ca şi în alcaloza metabolică, semnele Trousseau şi Chvostek pot fi adesea provocate şi pot apărea tetanie sau convulsii deschise, în special la pacienţii cu diateze convulsive anterioare. Vederea şi vorbirea pot deveni afectate şi poate

urma sincopa. Modificările electrocardiografice tranzitorii pot să semene cu cele ale ischemiei miocardice; această constatare poate fi deosebit de înşelătoare, deoarece nu este neobişnuit ca pacienţii cu hiperventilaţie să se plângă de disconfort toracic. Într-adevăr, hipocapnia acută, de exemplu cu ventilaţie mecanică, poate induce spasm de artere coronare, angină, aritmii cardiace de rău augur şi creşterea ST la pacienţii cu boală coronariană. Alcaloza respiratorie acută poate creşte nivelul seric de clorură şi concentraţiile de lactat şi gap anionic şi poate reduce concentraţiile serice de K+.

TERAPIE

Reasigurarea şi reinhalarea într-o pungă mică de hârtie sunt adesea tot ceea ce este necesar pentru a controla hiperventilaţia asociată cu atacurile de anxietate. În cazuri mai severe, inhibitorii Ş-adrenergici s-au dovedit utili, putând fi indicată o terapie specifică pentru anxietate. Administrarea de acetazolamidă sau corticosteroizi înainte de ascensiunea la altitudini mari poate preveni boala acută de munte la persoanele predispuse. Ventilaţia este stimulată de acetazolamidă, dar mecanismul prin care acţionează corticosteroizi rămâne necunoscut. Corectarea alcalozei respiratorii în alte afecţiuni, cum ar fi coma hepatică şi tulburări pulmonare, depinde de tratamentul tulburării primare. Inhalarea de dioxid de carbon de către pacienţii cu comă hepatică nu a fost de ajutor.

Puncte cheie

Analizele clinice acido-bazice ar trebui să fie în concordanţă cu terminologia Bronsted-Lowry, care a înlocuit definiţiile mai vechi care nu sunt suficient de cuprinzătoare sau precise. Utilizarea pH-ului este de preferat concentraţiei ionilor de hidrogen pentru cuantificarea acidităţii.

Pco2 arterial oferă un criteriu „respirator" adecvat pentru a determina dacă ventilaţia alveolară este adecvată pentru rata la care este produs dioxidul de carbon în organism. Anomaliile Pco2 arteriale pot fi cauze „primare" ale pH-ului anormal sau răspunsuri „secundare", care minimizează tulburările de pH.

O tulburare „metabolică" se referă la o acumulare sau o pierdere netă de acizi şi baze nevolatile din organism şi poate fi primară sau secundară. Atât rinichii, cât şi alte organe, inclusiv tractul gastrointestinal şi pielea, pot fi implicate. Nici un singur parametru nu reprezintă un indice ideal al tulburărilor acido-bazice metabolice in vivo, dar utilizarea tradiţională a HCO- este probabil cea mai uşor de utilizat pentru a distinge între tulburările primare, compensatorii şi mixte.

Încorporarea concentraţiilor de electroliţi în analiză permite calcularea „decalajului" anionic şi a diferenţelor puternice de ioni şi identificarea diferitelor procese implicate atât în acidoza metabolică, cât şi în alcaloză. Cu toate acestea, aceste măsurători trebuie să fie întotdeauna însoţite de măsurarea parametrilor acidobazici convenţionali (pHa, Pco2 arterial şi HCO-).

Corectarea tulburării metabolice sau respiratorii de bază reprezintă cel mai eficient mod de a trata tulburarea acido-bazică.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Buckley MS, Leblanc JM, Cawley MJ: Tulburări electrolitice asociate cu medicamentele prescrise frecvent în unitatea de terapie intensivă. Crit Care Med 38(6 Suppl):S253-S264, 2010.

Casey JR, Grinstein S, Orlowski J: Senzori şi regulatori ai pH-ului intracelular. Nat Rev Mol Cell Biol 11:50-61, 2010.

Gennari FJ: Fiziopatologia alcalozei metabolice: o nouă clasificare bazată pe centralitatea transportului ionic stimulat al canalului colector. Am J Kidney Dis 58(4):626-636, 2011.

Herzig S, Raemy E, Montessuit S, et al: Identificarea şi expresia funcţională a purtătorului piruvat mitocondrial. Science 337:93-96, 2012.

Kraut JA, Madias NE: Diagnosticul diferenţial al acidozei metabolice non-gap: valoarea unei abordări sistematice. Clin J Am Soc Nephrol 7:671-679, 2012.

Kurtz I, Kraut J, Ornekian V et al: Analiza acid-bazică: o critică a abordărilor Stewart şi centrate pe bicarbonat. Am J Physiol Renal Physiol 294:F1009-F1031, 2008.

Nguyen MK, Kao L, Kurtz I: Calculul pH-ului de echilibru într-o soluţie apoasă cu tampon multiplu bazat pe împărţirea tamponării cu protoni: o nouă formulă predictivă. Am J Physiol Renal Physiol 296:F1521-F1529, 2009.

Palmer BF: Evaluarea şi tratamentul alcalozei respiratorii. Am J Kidney Dis 60(5):834-838, 2012.

Palmer BF, Alpern RJ, Seldin DW: Echilibrul acido-bazic normal, capitolul 11 şi acidoză metabolică, capitolul 12. În Floege J, Johnson RJ, Feehally J, editori: Comprehensive clinical nephrology, ed 4, St. Louis, 2011, Saunders.

Rice M, Ismail B, Pillow MT: Abordarea acidozei metabolice în departamentul de urgenţă. Emerg Med Clin N Am 32:4403-4420, 2014.

Rogovik A, Goldman R: Hipercapnie permisivă. Emerg Med Clin N Am 26:941-952, 2008.

Soifer JT, Kim HT: Abordarea alcalozei metabolice. Emerg Med Clin N Am 32:453-463, 2014.

Stewart PA: Cum să înţelegem acido-bază. Un primer cantitativ acido-bazic pentru biologie şi medicină, NY, 1981, Elsevier.

Van Slyke DB: Măsurarea valorilor tamponului şi a relaţiei dintre valoarea tamponului şi constanta de disociere a tamponului şi concentraţia şi reacţia soluţiei tampon. J Biol Chem 52:523-570, 1923.

Vernon C, Letourneau JL: Acidoza lactică: recunoaştere, cinetică şi prognostic asociat. Crit Care Clin 26:255-283, 2010.

Referinţe

Van Slyke DB: Măsurarea valorilor tamponului şi a relaţiei dintre valoarea tamponului şi constanta de disociere a tamponului şi concentraţia şi reacţia soluţiei tampon. J Biol Chem 523570, 1923.

Maren TH: Anhidraza carbonică: chimie, fiziologie şi inhibiţie. Physiol Rev 47:595-781, 1967.

Meldrum NV Roughton FJW: Anhidrază carbonică: prepararea şi proprietăţile sale. J Physiol (Londra) 80:113-142, 1933.

Effros RM, Chang RS, Silverman P: Accelerarea conversiei bicarbonatului plasmatic în dioxid de carbon de către anhidraza carbonică pulmonară. Science 199:427-429, 1978.

Hood I, Campbell EJ: Case de sunet. Este pK OK? N Engl J Med 306:864-866, 1982.

Reeves RB: O ipoteză imidazol alphastat pentru acidul de vertebrate - reglarea bazelor: conţinutul de dioxid de carbon din ţesut şi temperatura corpului la broaşte taur. Respir Physiol 14:219-236, 1972.

Casey JR, Grinstein S, Orlowski J: Senzori şi regulatori ai pH-ului intracelular. Nat Rev Mol Cell Biol 11:50-61, 2010.

Davenport HW, editor: The ABC of acid-baze chemistry, ed 4, Chicago, 1958, University of Chicago Press.

Sigaard-Anderson O, editor: The acid-bazic status of blood, Baltimore, 1964, Williams & Wilkins.

Brackett NCJ, Cohen JJ, Schwartz WB: Curba de titrare a dioxidului de carbon la om normal: efectul gradelor crescânde de hipercapnie acută asupra echilibrului acido-bazic. N Engl J Med 272:6-12, 1965.

Arbus GS, Herbert LA, Levesque PR, et al: Caracterizarea şi aplicarea clinică a „bandei de semnificaţie" pentru alcaloza respiratorie acută. N Engl J Med 280:117-123, 1969.

Eichenholz A, Mulhausen RO, Anderson EW, et al: Primary hypocapnia: a cause of metabolic acidosis. J Appl Physiol 17:283-288, 1962.

Wooten EW: Calcul analitic al parametrilor fiziologici acido-bazici în plasmă. J Appl Physiol 86:326-334, 1999.

Stewart PA: Chimie cantitativă modernă acido-bazică. Can J Physiol Pharmacol 61:1444-1461, 1983.

Constable PD: Acidoza hipercloremică: exemplul clasic de acidoză cu ioni puternici. Anesth Analg 96:919-922, 2003.

Constable PD: Un model simplificat de ioni puternici pentru echilibrul acido-bazic: aplicarea la plasma de cal. J Appl Physiol 83:297-311, 1997.

Forni LG, McKinnon W, Lord GA, et al: Anionii circulanţi, de obicei, asociaţi cu ciclul Krebs la pacienţii cu acidoză metabolică. Crit Care 9(5):R591-R595, 2005.

Saha H, Harmoinen A, Karvonen AL şi colab: Seriu ionizat faţă de magneziu total la pacienţii cu boală intestinală sau hepatică. Clin Chem Lab Med 36:715-718, 1998.

Kurtz I, Kraut J, Ornekian V, et al: Analiza acid-bazică: o critică a abordărilor Stewart şi centrate pe bicarbonat. Am J Physiol Renal Physiol 294:F1009-F1031, 2008.

Rastegar A: Utilitatea clinică a metodei Stewart în diagnosticul şi managementul tulburărilor acido-bazice. CASN 1267-1274, 2009.

Schuck O, Matousovic K: Relaţia dintre pH şi ionul puternic. diferenţă (SID) în fluidele corporale. Biomed Papers 149:69-73, 2005.

Palmer BF, Alpern RJ, Seldin DW: Echilibrul acido-bazic normal, capitolele 11 şi acidoză metabolică, capitolul 12. În Floege J, Johnson RJ, Feehally J, editori: Comprehensive clinical nephrology, ed 4, St. Louis, 2011, Saunders.

Stanton BA, Koeppen BM: CAPITOLUL 32 — Elemente ale funcţiei renale în Koeppen & Stanton: Berne and Levy physiology, ediţie actualizată, ed 6, St. Louis, 2009, Mosby, Inc.

Winters RW: Terminologia tulburărilor acido-bazice. Ann Intern Med 63:873-884, 1965.

Krapf R, Berry CA, Alpern RJ şi colab.: Reglarea pH-ului celular prin bicarbonatul ambiental, tensiunea dioxidului de carbon şi pH-ul în tubul contort proximal de iepure. J Clin Invest 81:381-389, 1988.

Gennari FJ, Goldstein MB, Schwartz WB: Natura adaptării renale la hipocapnia cronică. J Clin Invest 51:1722-1730, 1972.

2 7. Albert MS, Dell RB, Winters RW: Deplasarea cantitativă a echilibrării acidobazice în acidoza metabolică. Ann Intern Med 66:31323322, 1967.

Goldring RM, Casson PJ, Henemann HO şi colab.: Ajustare respiratorie la alcaloza metabolică cronică la om. J Clin Invest 47:188-202, 1968.

Madias NE, Adrogue HJ, Cohen JJ: Răspuns renal maladaptativ la hipercapnia secundară în alcaloza metabolică cronică. Am J Physiol Renal Physiol 238:F283-F289, 1980.

Feldman M: Compensarea respiratorie la o alcaloză metabolică primară la om. Clin Nephrol 78:365-369, 2012.

Gamble J: Anatomia chimică, fiziologia şi patologia fluidului extracelular, Cambridge, 1950, Harvard University Press.

Kraut JA, Madias NE: Gap anionic seric: utilizările şi limitările sale în medicina clinică. CJASN 2:162-174, 2007.

Narins RG, Jones ER, Strohen MC şi colab.: Strategii de diagnostic în tulburările de homeostazie fluidă, electrolitică şi acido-bazică. Am J Med 72:496519, 1982.

33a. Rice M, Ismail B, Pillow MT: Abordarea acidozei metabolice în departamentul de urgenţă. Emerg Med Clin N Am 32:4403-4420, 2014.

Vernon C, Letourneau JL: Acidoza lactică: recunoaştere, cinetică şi prognostic asociat. Crit Care Clin 26:255-283, 2010.

Robergs RA, Ghiasvand F, Parker D: Biochimia acidozei metabolice induse de efort. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 287:R502-R516, 2004.

Richardson RS, Noyszewski EA, Leigh JS şi colab.: Eflux de lactat de la exercitarea muşchiului scheletic uman: rolul PO2 intracelular. J Appl Physiol 85:627-634, 1998.

James JH, Luchette FA, McCarter FD şi colab.: Lactatul este un indicator nesigur al hipoxiei tisulare în leziuni şi sepsis. Lancet 354:505-508, 2004.

Brooks GA: Navete cu lactat în natură. Biochem Soc Trans 32:258264, 2002.

Robergs RA, Robergs RA, Ghiasvand F şi colab.: Biochimie a acidozei metabolice induse de efort. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 287:R502-R516, 2004.

Hashimoto T, Hussein R, Cho HS şi colab: Dovezi pentru complexul de oxidare a lactatului mitocondrial în neuronii de şobolan: demonstrarea unei componente esenţiale a navetelor lactatului cerebral. PLoS ONE 3:e2915, 2008.

Gladden LB: Metabolismul lactatului: o nouă paradigmă pentru mileniul trei. J Physiol 558:5-30, 2004.

Cohen RD, Woods HF, editori: Aspecte clinice şi biochimice ale acidozei lactice, Oxford, 1976, Blackwell Scientific.

Kam PC, Cardone D: Sindromul perfuziei cu propofol. Anestezie 62:690701, 2007.

Metcalfe HK, Monson JP, Welch SG şi colab.: Inhibarea eliminării lactatului de către corpii cetonici în ficatul de şobolan: dovezi pentru un rol important cantitativ al transportorului

de lactat al membranei plasmatice în metabolismul lactatului. J Clin Invest 78:743-747, 1986.

Oh MS, Uribarri J, Alveranga D, şi colab: Utilizarea metabolică şi manipularea renală a D-lactatului la bărbaţi. Metabolism 34:621-625, 1985.

Wildenhoff KE: Rata de dispariţie a corpilor cetonici din sânge la diabetici şi normali după perfuzia rapidă de dl-3-hidroxibutirat: studii înainte şi după tratamentul diabetic. Acta Med Scand 200:79-86, 1976.

Savage MW: Managementul cetoacidozei diabetice. Clin Med (Northfield Il) 11:154-156, 2011.

Carroll HJ, Oh MS: Tulburări în echilibrul acido-bazic. În Carroll HJ, Oh MS, editori: Apa, electrolitul şi metabolismul acido-bazic, Philadelphia, 1989, JB Lippincott, pp 206-286.

Gray NJ, Karl I, Kipnis DM: Mecanisme fiziologice în dezvoltarea cetozei de foame la om. Diabet 24:10-16, 1975.

Fulop M, Hoberman HD: Cetoză alcoolică. Diabet 24:785-790, 1975.

Smith PK, Gleason HL, Stoll CG şi colab.: Studii privind farmacologia salicilaţilor. J Pharmacol Exp Ther 87:237-255, 1946.

Thurston JH, Pollock PG, Warren SK, şi colab: Reduced brain glucose with normal plasma glucose in salicilate intoxican. J Clin Invest 49:2139-2145, 1970.

Brent J: Fomepizol pentru intoxicaţia cu etilenglicol şi metanol. N Engl J Med 360:2216-2223, 2009.

Kraut JA, Madias NE: Diagnosticul diferenţial al acidozei metabolice non-gap: valoarea unei abordări sistematice. Clin J Am Soc Nephrol 7:671679, 2012.

Halperin ML, Goldstein MB, Stinebaugh MJ şi colab.: Acidoza tubulară renală. În Narins RG, Halperin ML, Carlisle EJF, et al, editori: Maxwell and Kleeman's clinical disorders of fluid and electrolite metabolism, New York, 1996, McGraw-Hill, pp 875-910.

DuBose TD Jr: Tulburări ale echilibrului acido-bazic. În Brenner BM, editor: Brenner and Rector's the kidney, ed 8, Philadelphia, 2007, Saunders Elsevier, pp 505-546.

Cohen JJ, Hulter HN, Smithline N şi colab.: Rolul critic al glandei suprarenale în reglarea renală a echilibrului acido-bazic în timpul expansiunii hipotonice cronice: dovezi că hiponatremia cronică este un stimul puternic al secreţiei de aldosteron. J Clin Invest 58:1201-1208, 1976.

Wrong O, Metcalfe-Gibson A: Conţinutul de electroliţi al fecalelor. Proc R Soc Med 58:1007-1009, 1965.

Winter RW, Scaglione PR, Hahas GG, et al: Mecanismul acidozei produs de perfuzii hiperosmotice. J Clin Invest 43:647-658, 1964.

Garella S, Chang BS, Kahn SI: Acidoza de diluţie şi alcaloza de contracţie: revizuirea unui concept. Kidney Int 8:279-283, 1975.

Mitchell JH, Wildenthal K, Johnson RL Jr: Efectele tulburărilor acido-bazice asupra funcţiei cardiovasculare şi pulmonare. Kidney Int 1:375-389, 1972.

Sharpey-Schafer EP, Semple SJ, Halls RW: Constricţia venoasă după exerciţiu: relaţia sa cu modificările acido-bazice din sângele venos. Clin Sci 29:397-406, 1965.

Harvey RM, Enson Y, Lewis ML şi colab.: Efectele hemodinamice ale deshidratării şi acidozei metabolice în holera asiatică. Trans Assoc Am Physicians 79:177-186, 1966.

Adrogue HJ, Madias NE: Modificări ale concentraţiei plasmatice de potasiu în timpul tulburărilor acido-bazice acute. Am J Med 71:456-467, 1981.

Perez GO, Oster JR, Vaamonde CA: Concentraţia de potasiu seric în stări acide. Nephron 27:233-243, 1981.

Goodman AD, Lemann J, Lennon EJ şi colab.: Excreţia de producţie şi echilibrul net al acidului fix la pacienţii cu acidoză renală. J Clin Invest 44:495-506, 1965.

Sellmeyer DE, Stone KL, Sebastian A, et al: Studiul Fracturii Osteoporotice Grupul de Cercetare Un raport ridicat de proteine animale în alimentaţie cu cea vegetală creşte rata pierderii osoase şi riscul de fractură la femeile aflate în postmenopauză. Am J Clin Nutr 73:118-120, 2001.

Posner JB, Plum F: pH-ul lichidului spinal şi simptome neurologice în acidoza sistemică. N Engl J Med 277:605-613, 1967.

Swenson ER: Acidoză metabolică. Respir Care 46:342-353, 2001.

Fraley DS, Adler S, Bruns FJ şi colab.: Stimularea producţiei de lactat prin administrarea de bicarbonat la un pacient cu un neoplasm solid şi acidoză lactică. N Engl J Med 303:1100-1102, 1980.

Stacpoole PW: Acidoza lactică: cazul împotriva terapiei cu bicarbonat. Ann Intern Med 105:2 76-2 79, 1986.

Weil MH, Rackow EC, Trevino R, et al: Diferenţa în starea acido-bazică între sângele venos şi arterial în timpul resuscitarii cardiopulmonare. N Engl J Med 315:153-156, 1986.

Stacpoole PW, Wright EC, Baumgartner TG şi colab.: Un studiu clinic controlat al dicloracetatului pentru tratamentul acidozei lactice la adulţi. N Engl J Med 327:1564-1569, 1992.

Stinebaugh BJ, Schloeder FX: Alcaloza indusă de glucoză la subiecţii aflaţi în post: relaţie cu reabsorbţia renală a bicarbonatului în timpul postului şi al realimentării. J Clin Invest 51:1326-1336, 1972.

74a. Soifer JT, Kim HT: Abordarea alcalozei metabolice. Emerg Med Clin N Am 32:453-463, 2014.

Bieberdorf FA, Gorden P, Fordtran JS: Patogenia alcalozei congenitale cu diaree: implicaţii pentru fiziologia absorbţiei şi secreţiei normale a electroliţilor ileali. J Clin Invest 51:1958-1968, 1972.

Stone DK, Seldin DW, Kokko JP şi colab.: Modularea mineralocorticoidului a acidificării canalului colector medular de iepure: un efect independent de sodiu. J Clin Invest 72:77-83, 1983.

Naesens M, Steels P, Verberckmoes R şi colab.: Sindroamele Bartter şi Gitelman: de la genă la clinică. Nephron Physiol 96:65-78, 2004.

Litwin MS, Smith LL, Moore FD: Alcaloză metabolică după transfuzie masivă. Chirurgie 45:805-813, 1959.

Anderson LE, Henrich WL: Morbiditatea şi mortalitatea asociate cu alcalemia la pacienţii medicali şi chirurgicali. South Med J 80:729-733, 1987.

Sliwinski M, Hoffman M, Biederman A şi colab: Asociere între alcaloza hipokaliemică şi dezvoltarea aritmiei în perioada postoperatorie timpurie. Anaesth Resusc Intensive Ther 2:193-204, 1974.

Gallaj JH: Boala lunii: alcaloza metabolică. Am Soc Nephrol 11:369-375, 2000.

Swenson ER: Transport tisular şi celular de dioxid de carbon şi echilibru acidobazic. În Haddad GG, Abman SH, editorii Cherniack V: Mecanismele de bază ale bolii respiratorii pediatrice, Londra, 2002, BC Decker, pp 216-233.

Androgue JH, Rashad MN, Gorin AB şi colab: Disparitate acido-bazică arteriovenoasă în insuficienţa circulatorie: studii asupra mecanismelor. Am J Physiol 257:F1087-F1093, 1980.

SECŢIUNEA C

MECANISME DE APĂRARE ŞI IMUNOLOGIE

EPITELIUL ALVEOLAR ŞI

SURFACTANT PULMONAR

INTRODUCERE

Funcţia principală a plămânului este de a facilita schimbul de gaze între compartimentele de aer şi sânge, care are loc în regiunea alveolară a plămânului. În plămânul adult, bariera alveolo-capilară care permite schimbul eficient de gaze este formată din extensii citoplasmatice subţiri de celule alveolare de tip I (TI) şi celule endoteliale capilare, separate printr-o membrană bazală fuzionată comună.1

Suprafaţa alveolară cuprinde mai mult de 99,5% din suprafaţa internă mare a plămânului2, estimată la omul adult ca fiind de aproximativ 100 până la 150 m2. Difuzia eficientă a gazelor între aer şi sânge depinde de stratul subţire de căptuşeală apos/lipidic şi de compartimentele celulare (epitelial, interstiţial şi endotelial). Capilarele sunt localizate în septul interalveolar care uneşte diferite suprafeţe alveolare.3 Pe partea aeriană, alveola este căptuşită de două celule epiteliale distincte morfologic, celule TI şi celule alveolare de tip II (TII). Caracteristicile morfologice şi morfometrice ale celulelor TI şi TII sunt remarcabil de constante pe o gamă de aproximativ 10.000 de ori în dimensiunea plămânilor mamiferelor,4 din care se poate deduce că există o conservare a funcţiilor ambelor tipuri de celule. Deşi caracteristicile anatomice distinctive ale celulelor alveolare permit difuzarea eficientă a gazelor prin formarea unei bariere celulare subţiri, celulele epiteliale alveolare au evoluat şi pentru a îndeplini alte funcţii necesare, inclusiv producerea surfactantului pulmonar, menţinerea unui strat optim de lichid alveolar prin reglarea transportului ionilor şi apei, protejarea împotriva toxinelor inhalate şi repararea agenţilor epiteliali şi infecţionari pulmonari sau pulmonari. inflamatie.4,5

Materialul tensioactiv pulmonar (surfactant) este esenţial pentru funcţionarea normală a plămânilor. Fără surfactant, munca de respiraţie creşte semnificativ şi detresa respiratorie se dezvoltă rapid. În absenţa surfactantului, munca de respiraţie poate creşte de la mai puţin de 2% la mai mult de 10% din consumul total de oxigen. Surfactantul asigură tensiunea superficială scăzută la interfaţa aer-lichid, care este necesară pentru a preveni atelectazia, inundaţiile alveolare şi hipoxia severă. Un proces complex, dar foarte reglementat, a evoluat pentru sinteza, secreţia şi reutilizarea materialului activ de suprafaţă. Pe lângă proprietatea sa bine-cunoscută de a oferi stabilitate alveolară, surfactantul este, de asemenea, important pentru menţinerea permeabilităţii căilor respiratorii mici şi prevenirea inundaţiilor alveolare.

Acest capitol trece în revistă funcţiile celulelor TI şi ale celulelor TII, proprietăţile fiziologice ale surfactantului pulmonar, utilizarea terapiei de substituţie cu surfactant în tratamentul insuficienţei respiratorii hipoxice (sindromul de detresă respiratorie a nou-născutului [SNDR]) şi rolul epiteliului alveolar şi al agentului tensioactiv în anumite boli pulmonare. Discuţii suplimentare despre epiteliul alveolar pot fi găsite în Capitolul 1, iar recenzii

cuprinzătoare ale sindromului de detresă respiratorie acută (ARDS) pot fi găsite în Capitolul 100.

ALVEOLI

Numărul de alveole dintr-un plămân depinde în mare măsură de dimensiunea plămânilor, plămânii mai mari conţinând mai multe alveole. În medie, Ochs şi colegii6 au estimat că plămânul uman adult conţine aproximativ 480 de milioane de alveole, fiecare având o dimensiune de aproximativ 4,2 X 106 cu p. Recent, numărul alveolelor din plămânul şoarecelui a fost estimat la 560 la şoarecii tineri (12 săptămâni) şi 880 la şoarecii bătrâni (91 săptămâni); aceste estimări au fost obţinute prin utilizarea imagistică prin tomografie computerizată, o tehnică care este destul de diferită de stereologia tradiţională şi poate permite măsurători cantitative în modele de boli şi leziuni pulmonare.7 La plămânul adult, adâncimea medie a fluidului alveolar este estimată la 0,14 până la 0,20 pm.8

JONCTII INTERCELULARE EPITELIALE ALVEOLARE

Studiile fiziologice timpurii9 au demonstrat că transportul apei şi al substanţelor dizolvate cu greutate moleculară mică din capilarele pulmonare este rapid, în timp ce transportul substanţelor dizolvate din alveole este extrem de lent. Baza anatomică a funcţiei de barieră a epiteliului alveolar a devenit clară din studiile de congelare-fractură ale plămânului10,11 care au demonstrat că joncţiunile intercelulare epiteliale au caracteristici morfologice ale „joncţiunilor strânse", spre deosebire de joncţiunile intercelulare endoteliale care aveau caracteristici morfologice ale joncţiunilor intercelulare sau „strânse".

Celulele epiteliale sunt ataşate una de alta la membranele lor laterale printr-o serie de complexe joncţionale diferite, inclusiv joncţiuni strânse, joncţiuni aderente şi joncţiuni gap. Aceste complexe joncţionale sunt compuse fiecare din proteine diferite care transmit funcţii specifice. Deşi atât joncţiunile strânse, cât şi joncţiunile aderente se asociază cu citoscheletul de actină, ele au funcţii oarecum diferite; joncţiunile strânse reglează mişcarea paracelulară a ionilor şi a substanţelor dizolvate, în timp ce joncţiunile aderente mediază aderenţa celulelor celulare şi participă la semnalizarea celulară.

Cea mai apicală dintre joncţiunile intercelulare este joncţiunea strânsă sau zona ocludentă (de exemplu, „centrul de închidere"). Prin analize ultrastructurale, joncţiunile strânse apar ca o serie de apoziţii anatomice între membranele laterale ale celulelor adiacente care se extind într-o reţea de tip centură care înconjoară celulele, ataşându-le de celulele adiacente şi formând o etanşare continuă. Joncţiunea strânsă este factorul major în determinarea permeabilităţii paracelulare. Pe lângă funcţiile de „barieră" care reglează trecerea apei, ionilor şi diferitelor molecule prin spaţiile paracelulare, joncţiunile strânse au şi o funcţie de „gard", care împiedică amestecarea proteinelor şi lipidelor în membranele apicale şi laterale, stabilind polaritatea celulară. Joncţiunea strânsă este compusă dintr-un complex dinamic de proteine care includ proteine transmembranare, proteine de schele citoplasmatice, proteine de semnalizare şi adaptori care se leagă de citoscheletul. Claudinele joacă roluri cheie în formarea catenelor de joncţiune strânsă şi în determinarea

permeabilităţii paracelulare.12 Permeabilitatea poate fi modulată în continuare de diverşi alţi factori, inclusiv protein kinaza asociată Rho, protein kinaza C şi alte kinaze, precum şi diverse citokine, factori de creştere şi hormoni.13

Un al doilea tip de joncţiune intercelulară, joncţiunea adherens, este localizată mai bazal. Joncţiunile aderente sunt compuse din grupuri de molecule aderente, cum ar fi cadherina-endotelială vasculară, Ş-catenina şi plakoglobina, legate de citoscheletul de actină. Există, de asemenea, asocieri cu kinaze, fosfataze şi receptori ai factorului de creştere. Interacţiunile intermoleculare complexe mediază adeziunea celulă-celulă şi modulează semnalizarea celulară de la factorii de creştere şi de la forţele mecanice, cum ar fi stresul pur. Joncţiunile aderente joacă un rol important atât în dezvoltare, cât şi în vindecarea rănilor. Domeniul complex al joncţiunilor de aderenţă a fost bine revizuit.14-16

Un al treilea tip de joncţiune, joncţiunea gap, este omniprezentă în majoritatea ţesuturilor mamiferelor. Joncţiunile gap sunt compuse din conexine, proteine care formează canale intercelulare, permiţând difuzarea moleculelor în celulele interconectate, permiţând celulelor să funcţioneze într-o măsură coordonată. În epiteliul alveolar, joncţiunile gap mediază fluxurile intercelulare de calciu, care joacă un rol în secreţia de surfactant.17

CELULELE ALVEOLARE DE TIP I

În plămânul mamiferelor, celulele TI cuprind doar aproximativ 10% din celulele din regiunea alveolară, dar acoperă mai mult de 95% din suprafaţa alveolară internă; Celulele TII (= 18% din celulele alveolare) acoperă restul de mai puţin de 5% din suprafaţa.4 Celulele TI sunt mari (suprafaţă =7 X 103 sq pm) celule scuamoase cu prelungiri citoplasmatice subţiri care formează componenta epitelială a barierei aer-sânge. Extensiile citoplasmatice ale celulelor TI au o grosime de numai 50 până la 100 nm, sub rezoluţia microscopiei cu lumină convenţională. Înainte de dezvoltarea microscopului electronic, a existat o dezbatere intensă cu privire la faptul dacă mucoasa plămânului era celulară sau acelulară. Studiile microscopice electronice au demonstrat definitiv că suprafaţa alveolară era căptuşită de un epiteliu continuu.18,19 Celulele TII sunt celule mult mai mici (=30% din volum şi 3% din aria suprafeţei celulelor TI) care au adesea, dar nu întotdeauna, formă cuboidală (Fig. 8-1).4 Ambele celule TI nu sunt neapărat limitate la o singură parte a celulelor TI, dar nu întotdeauna. sept alveolar, dar poate face o punte între două sau trei alveole diferite19 (vezi Fig. 8-3B). Aceste relaţii morfologice tridimensionale complexe pot complica interpretările simple ale funcţiei celulare care presupun domenii distincte ale membranei apicale, bazale şi laterale.3

Figura 8-1 Celule imunofluorescente TI şi TII în plămânul şoarecelui. Majoritatea suprafeţei epiteliale alveolare este compusă din celule TI. Şoarece transgenic cu celule TII care exprimă proteină verde fluorescentă îmbunătăţită (verde) şi celule TI care exprimă podoplanină de şobolan (imunofluorescenţă secundară, roşu). (J. Vanderbilt, L. Allen şi L. Dobbs, micrografie nepublicată.)

Am aflat o cantitate considerabilă despre biologia celulelor TII din studiul celulelor TII izolate şi cultivate şi din dezvoltarea modelelor de şoareci transgenici. În schimb, tehnicile de izolare şi studiere a celulelor TI au durat mulţi ani pentru a se dezvolta din cauza lipsei de reactivi biochimici sau moleculari pentru izolarea şi evaluarea celulelor şi fragilitatea celulelor TI izolate. Până de curând, conceptul acceptat a fost că celula TI era o celulă inactivă din punct de vedere biologic, diferenţiată la nivel terminal. Cu toate acestea, dovezile recente bazate pe studii de celule TI izolate şi profilarea expresiei genice sugerează că celulele TI joacă roluri importante în numeroase funcţii alveolare.

Multe imagini publicate arată doar porţiuni mici de celule TI din cauza suprafeţei mari a celulei şi a zonei limitate de eşantionare a microscopiei electronice. Aceste imagini au dat naştere unei impresii incorecte că celulele TI nu conţin nici microvilozităţi sau organele subcelulare necesare pentru biosinteză şi alte căi. De fapt, celulele TI conţin microvilozităţi, mitocondrii abundente, Golgi, reticul endoplasmatic aspru şi neted, vezicule intracelulare mici şi caveole, domenii subcelulare compatibile atât cu funcţiile metabolice, cât şi cu cele endocitare (Fig. 8-2).

Analize mai detaliate ale diferenţelor dintre celulele TI şi celulele TII atât din studiile specifice, cât şi din profilarea expresiei genelor au oferit o perspectivă asupra diferenţelor funcţionale dintre cele două tipuri de celule.20,21 De exemplu, există diferenţe în exprimarea proteinelor joncţionale intercelulare. Atât celulele TI, cât şi cele TII exprimă în primul rând trei claudine (claudin-3, claudin-4 şi claudin-18.1).22,23 Claudin-3 este asociată cu funcţia de barieră scăzută, în timp ce claudinele 4 şi 18 sunt asociate cu o funcţie de barieră crescută. Proporţia fiecărei claudine este diferită între cele două tipuri de celule.12 În celulele TI, claudina-18.1 specifică plămânilor constituie mai mult de 50% din ARNm de claudină, în timp ce în celulele TII, claudina-3 este claudina dominantă. Deoarece celulele TII conţin de aproximativ 20 de ori mai multă proteină claudin-3 decât celulele TI, s-a sugerat că claudin-3 este localizat în principal în joncţiunile celulelor TI-TII şi că joncţiunile celulelor TI-TII şi TI-TI pot avea caracteristici diferite de permeabilitate paracelulară; de exemplu, s-a propus că joncţiunile celulelor TI-TII sunt mai permeabile decât joncţiunile celulelor TI-TI care constituie majoritatea suprafeţei epiteliale alveolare.12,22 Pot exista şi alte diferenţe între joncţiunile TI-TI şi TI-TII. De exemplu, în modelele de leziuni pulmonare, neutrofilele par să migreze prin bariera epitelială selectiv între celulele TI şi TII, deşi mecanismele moleculare responsabile pentru această selectivitate aparentă sunt necunoscute.24,25.

Conceptele noastre despre homeostazia fluidului alveolar au evoluat în ultimii 10 ani. Studiile privind clearance-ul lichidului pulmonar adăugat exogen demonstrează eliminarea rapidă a lichidului din spaţiul alveolar, sugerând că clearance-ul este mediat de canalele Na+ cu o conductanţă mare şi/sau un număr mare de canale cu o conductanţă mai mică. Ionii sunt transportaţi activ, apă urmând pasiv. Permeabilitatea osmotică la apă a celulelor TI este una dintre cele mai ridicate găsite în membranele celulare de mamifere, sugerând că celulele TI joacă un rol major în transportul pasiv al apei. baza moleculară pentru

transportul apei pe suprafaţa bazală rămâne necunoscută.14 Celulele TI şi TII diferă şi prin conţinutul anumitor canale ionice. Studiile fie cu celule TI şi TII proaspăt izolate28, fie cu celule TII cultivate în condiţii speciale29 au demonstrat că ambele tipuri de celule conţin canale de sodiu cu conductivitate ridicată. Celulele TI, spre deosebire de celulele TII, conţin canale nucleotide ciclice (CNG) şi canale K+, iar celulele TII conţin mai mult regulator de conductanţă transmembranară a fibrozei chistice (CFTR) decât celulele TI pe unitate de suprafaţă. Na+-, K+- ATPaza.30 Pe lângă canalele de sodiu cu conductivitate mare, ambele tipuri de celule conţin canale Na+ mai puţin selective, deşi acestea sunt mult mai puţin abundente.28 La majoritatea speciilor, mai puţin de jumătate din transportul fluidului în plămân este inhibabil de către amilorid31,32; astfel, s-a postulat că canalele GNC insensibile la amiloride sunt responsabile pentru cea mai mare parte a transportului. Importanţa transportului de sodiu insensibil la amilorid a fost revizuită recent de O'Brodovich şi asociaţii.33 Deşi datele de fixare a plasturelui sunt în concordanţă cu prezenţa canalelor CNG în celulele TI, dar nu şi în celulele TII, prezenţa canalelor CNG în celulele TII nu poate fi exclusă definitiv.

În timp ce, la adult, epiteliul de la alveolă până la nas este, în general, un epiteliu absorbant de sodiu, in utero epiteliul alveolar secretă activ clorură în spaţiul aerian în curs de dezvoltare.8,34 Secreţia de clorură în epiteliul alveolar adult nu a fost clar stabilită şi probabil variază în funcţie de condiţiile de micromediu. Cu toate acestea, celulele epiteliale alveolare umane in vitro pot fi stimulate să secrete clorură.35 Atât celulele TI (CFTR, schimbătorul de anioni Cl-/HCO- şi canalele Cl- dependente de tensiune) cât şi celulele TII (CFTR) conţin canale Cl-, iar celulele TI s-a dovedit că transportă Cl-.36 lichid alveolar acidifiant.8,37

Pompa legată de resorbţia activă a sodiului este Na+-, K+-ATPaza. S-a estimat că aproximativ 60% din transportul fluidului nestimulat în plămân este mediat prin subunitatea a2 a Na+-, K+-ATPazei, care este exprimată în celulele TI, dar nu şi în celulele TII.38 Datele în prezent

Figura 8-2 Septul alveolar şi celulele TI. A, Micrografie electronică cu mărire redusă care arată zona alveolară a plămânului. O celulă TI se află în centrul imaginii; din zona perinucleară (N), prelungiri citoplasmatice subţiri (săgeţi) acoperă suprafaţa alveolară. Celulele TI conţin mitocondrii (M) şi aparat Golgi abundent (G). Eritrocitele (R) pot fi observate în capilare. Capetele de săgeţi opuse delimitează lăţimea unei extensii a unei celule TI diferite. B, Extensiile citoplasmatice (săgeţile) a două celule TI diferite formează o joncţiune strânsă (zonă cutie). C, Mărire mai mare a zonei casete din panoul B care arată o ultrastructură mai detaliată a joncţiunii strânse (TJ). D, Vedere cu mărire mai mare a unei celule TI diferite care arată mitocondriile (M), invaginările membranei în formă de balon tipice caveolelor (săgeată, C) şi alte structuri endocitare (vârfurile săgeţii). E, Detaliu anatomic al barierei aer-sânge, cu prelungiri subţiri ale unei celule TI (TI, săgeţi') şi o celulă endotelială (endo, săgeată}

şi membrana bazală comună (BM) între compartimentele endotelial şi epitelial. Capilarul conţine eritrocite (RBC). (Lennell Micrographs Allen şi L.) nepublicate.

*Prezentă în celulele TI, nu în celulele TII.

CFTR, regulator de conductanţă transmembranară a fibrozei chistice; GNC, cu nucleotide ciclice.

susţin ipoteza că ionii şi apa sunt transportaţi prin întregul epiteliu alveolar. Luate împreună, discrepanţa mare a suprafeţei dintre tipurile de celule, densitatea canalului pe unitate de suprafaţă (Tabelul 8-1), rolul central probabil pentru canalele CNG şi importanţa relativă a subunităţii a2 a Na+-, K+-ATPazei sugerează că celula TI, mai degrabă decât celula TII, joacă un rol major în transportul fluidului vrac în regiunea alveolară.

Funcţiile imune înnăscute ale celulelor TII au fost bine documentate, dar abia recent s-a demonstrat că celulele TI au şi potenţiale funcţii imunomodulatoare.39 Celulele TI produc citokine proinflamatorii cum ar fi TNF-a, IL-6 şi IL-1Ş după tratamentul cu lipopolizaharide (LPS) 40. sistemul renină-angiotensină.40

Celulele TI par să fie mai susceptibile la leziuni pulmonare acute decât celulele TII,41 şi procesele lor de reparare celulară sunt relevante pentru restabilirea funcţiei pulmonare după leziune. Celulele TI conţin caveole abundente (vezi Fig. 8-2D) şi exprimă caveolina-1.42 Caveolele au diverse funcţii, inclusiv endocitoza şi traficul membranar,43 şi, în plus, se crede că joacă un rol protector important, oferind o sursă de membrană pentru a proteja împotriva lizei celulare. Studii recente ale celulelor TI lezate in vitro au confirmat că repararea membranei prin recrutarea lipidelor este facilitată de calea endocitară caveolară şi de remodelarea citoscheletului de actină aproape de locul rănirii.44,45.

Pe baza studiilor efectuate pe modele animale de leziuni pulmonare, s-a considerat că epiteliul alveolar lezat este reparat prin proliferarea şi transdiferenţierea celulelor TII în celule TI, celulele TI fiind considerate celule diferenţiate terminal, fără potenţial proliferativ. Atât capacitatea potenţială de proliferare, cât şi plasticitatea fenotipică a celulei TI in vitro ridică posibilitatea ca celulele TI in vivo să poată participa la repararea plămânilor după leziune.

Unii cercetători au subliniat conceptul că epiteliul pulmonar din căile respiratorii conducătoare poate simţi mediul (de exemplu, gaze oxidante, fum de ţigară, nanoparticule) (vezi capitolul 10). Dacă acest lucru este valabil şi în alveole, atunci este probabil că celulele TI, care acoperă aproape toată suprafaţa alveolară, se vor dovedi a fi senzori importanţi ai mediului.

CELULELE ALVEOLARE DE TIP II

Celulele TII au fost descrise pentru prima dată de CC Macklin înainte de apariţia microscopiei electronice.50 Multe dintre predicţiile sale iniţiale despre funcţia acestor celule au fost verificate în ultimii 60 de ani. În micrografiile electronice, celulele TII sunt uşor identificate prin prezenţa corpurilor lamelare, forma de stocare intracelulară a surfactantului pulmonar (Fig. 8-3). Funcţiile majore ale celulelor TII includ: producerea de surfactant pulmonar, servirea ca celule progenitoare pentru menţinerea epiteliului alveolar în circumstanţe normale şi după leziuni uşoare, transportarea lichidului pentru a împiedica inundarea alveolelor şi joacă un rol important în imunitatea înnăscută. Densitatea mare a mitocondriilor şi consumul ridicat de glucoză şi oxigen indică faptul că celulele TII sunt foarte metabolice. Deoarece celulele TII sunt singura sursă de agent activ de suprafaţă, care este bogat în fosfolipide, metabolismul lipidic al celulelor TII a fost studiat extensiv.51 Celulele TII sunt foarte îmbogăţite în gene implicate în sinteza lipidelor.52,53 De exemplu, celulele TII pot fi identificate în plămân prin exprimarea a două enzime de metabolizare a acidului gras Codesaza şi stearoil sinteza acidului gras. precum şi prin exprimarea markerilor tradiţionali, cum ar fi proteina surfactant (SP) C.52 Lipogeneza este reglată la sfârşitul gestaţiei şi este reglată de factorii de transcripţie sterol regulatory element binding protein-1c şi CCAAT/ enhancer binding protein (C/EBP) alfa, similar cu alte celule lipogene.52,54. promotorul pentru SP-C a fost extrem de util pentru exprimarea sau ştergerea genelor în celulele TII murine. Cu toate acestea, în timp ce celulele TII exprimă alte proteine surfactante, SP-A, SP-B şi SP-D, aceste proteine sunt exprimate şi în celulele bronşiolare neciliate (celule club [Clara]) şi la niveluri scăzute în unele probleme extrapulmonare.55,56.

Turnover-ul celulelor TII în plămânul normal, neinflamat este relativ lentă. Cu toate acestea, ca răspuns la rănirea celulelor TI, celulele TII proliferează rapid pentru a restabili epiteliul. Aceste celule TII devin o populaţie care amplifica tranzitul.57 Studiile iniţiale pentru a demonstra această relaţie au folosit leziuni oxidante la rozătoare pentru a identifica celulele proliferante cu timidină titrată.58-62 În aceste studii, a existat o etichetare iniţială a celulelor TII şi, cu timpul, celulele marcate s-au diferenţiat în celule TI. Mai recent, capacitatea celulelor TII de a prolifera şi de a se transdiferenţia în celule TI a fost documentată prin tehnici de urmărire a filiaţiei în plămânul de şoarece.46 Acest raport recent a demonstrat că celulele TII sunt sursa de noi celule TI şi celule TII în condiţii normale şi în condiţii de leziuni uşoare. Prin urmare, celulele TII pot servi ca o populaţie de celule în proliferare tranzitorie pentru a menţine epiteliul alveolar în circumstanţe normale. Cu toate acestea, ca răspuns la leziuni severe, cum ar fi după gripă sau toxine specifice celulelor TII, alte celule epiteliale din joncţiunea bronhio-veolară sau din căile respiratorii terminale care exprimă cheratina V, integrina a6/p4 sau proteina secretorie a celulelor club (Clara), pot prolifera, migra şi, în unele circumstanţe, ele nu au fost raportate şi exprimă SP-C. complet definit, poate fi important în SDRA. Deşi nu se cunoaşte reglarea precisă a tranziţiei celulei TII la fenotipul celulei TI, proteina morfogeneză osoasă 2 şi factorul de creştere transformator-fl 1 (TGF-Ş1) au fost sugerate ca regulatori ai celulei TII.

la transdiferenţierea celulelor TI in vitro.64 Factorul de creştere a keratinocitelor şi factorul de creştere a hepatocitelor sunt, de asemenea, mitogeni importanţi pentru celulele TII in vivo şi in vitro.65-71,71a.

După cum sa menţionat mai devreme, celulele alveolare TII pot, de asemenea, transporta sodiu şi clorura pentru a ajuta la menţinerea volumului fluidului alveolar.72,73 Acest transport de fluid de suprafaţă apicală la bazală a fost demonstrat pentru prima dată in vitro prin formarea de cupole, colecţii de fluid sub celule care le-au ridicat într-o structură de tip dom. canale de sodiu insensibile la amilorid, menţinând astfel alveola relativ liberă de lichid.33 Cu toate acestea, în anumite condiţii in vitro, celulele TII pot, de asemenea, secreta clorură.35 Din păcate, definirea funcţiilor precise de transport ale celulelor TII alveolare in vitro este compromisă de faptul că condiţiile de cultură folosite pentru a studia transportul celulei T nu determină expresia los, deoarece fenotipul celulei T II nu menţin markeri specifici de diferenţiere, cum ar fi proteinele surfactantului.

Celulele TII alveolare sunt, de asemenea, importante în răspunsul imun înnăscut iniţial la insultele mediului, cum ar fi poluanţii din aer, toxine, bacterii şi viruşi. Celulele TII alveolare fac parte din primii răspunsuri atunci când microbii şi alţi agenţi toxici intră în alveole. Proteinele tensioactive A şi D (SP-A şi SP-D) sunt componente importante ale sistemului imunitar înnăscut şi sunt discutate în detaliu mai târziu în acest capitol. SP-A şi SP-D sunt lectine multivalente (adică proteine care se leagă de carbohidraţi şi pot juca numeroase roluri în recunoaşterea biologică). Într-adevăr, SP-A şi SP-D se pot lega la o varietate de viruşi, bacterii şi ciuperci. Cu toate acestea, celulele TII pot fi, de asemenea, ţinta unor viruşi respiratori specifici, cum ar fi SARS-CoV şi gripa.74,75 De exemplu, dacă gripa este instilată în plămânul uman excizat, ea infectează în principal celulele TII şi nu infectează celulele TI.76 Ca răspuns la infecţia virală, celulele TII secretă o varietate de citokine, declanşează şi recrutează monofazele imune. sistem.75 Interferonul dominant produs de celulele TII este interferon-Ă (IL29), un interferon de tip III. Mărimea generală a răspunsului citokinei este robustă şi similară cu răspunsul la macrofagele alveolare. Citokinele majore produse ca răspuns la gripă includ CXCL10, IL6, RANTES şi IL29.75. Microbii pot fi recunoscuţi de receptorii de recunoaştere a patogenilor (PRR), cum ar fi receptorii Toll-like (TLR). La nivel de ARNm, celulele TII umane au o expresie semnificativă a TLR2, TLR3 şi TLR5, dar o expresie scăzută a TLR4 şi TLR7, similară cu cea din celulele epiteliale bronşice.75 Celulele TII pot răspunde, de asemenea, la modelele moleculare asociate pericolului (DAMPs).77.

Celulele TII sunt considerate a fi importante în diferite boli pulmonare.78 În ARDS şi modelele de leziune pulmonară acută, celulele TII pot repara epiteliul alveolar, deşi este posibil ca şi alte populaţii de celule să participe la acest proces în timpul leziunilor severe. În boala pulmonară interstiţială, hiperplazia celulelor TII este o caracteristică patologică comună. Una dintre ipotezele actuale privind patogeneza fibrozei pulmonare idiopatice (IPF) este că răspunsul fibrotic este cauzat de disfuncţia celulelor TII din cauza plierii greşite a proteinelor şi a stresului reticulului endoplasmatic (RE), care în cele din urmă duce la secreţia de TGF-Ş şi alţi factori profibrogeni. răspuns fibrotic, este puţin probabil ca acesta să fie important pe baza studiilor recente de urmărire a descendenţei.47 Se crede că

mutaţiile SP-A şi SP-C provoacă unele tipuri de fibroză pulmonară familială şi se crede că acest lucru se datorează plierii greşite a proteinelor şi stresului reticular endoplasmatic.82-86 Se vor afla potenţial mai multe despre rolul pe care îl au aceste celule pulmonare interstiţiale din bolile TII din bolile pulmonare interstiţiale. În cele din urmă, celulele TII pot fi o sursă de adenocarcinoame.87 Carcinoamele bronhioalveolare şi unele adenocarcinoame apar probabil în celulele TII. Proteinele surfactante şi factorul de transcripţie TTF1 au fost utilizate pentru a diferenţia adenocarcinoamele pulmonare de sursele extrapulmonare şi prezenţa micrometastazelor în nodulii pulmonari regionali în stadializarea adenocarcinoamelor. La şoarece, adenoamele uretanice exprimă toate SP-C, ceea ce indică faptul că sunt de origine celulelor TII88 şi adenocarcinoamele induse de mutaţiile KRAS sunt, de asemenea, de origine a celulelor TII.89

FUNCŢIILE FIZIOLOGICE ALE SURFACTANTULUI PULMONAR

Descoperirea surfactantului pulmonar a venit din observarea fiziologică directă şi o înţelegere a relaţiei Laplace pentru calcularea tensiunii superficiale. În 1929, von Neergaard90 a descoperit că există o diferenţă.

Figura 8-4 Curbele volum-presiune aer şi soluţie salină. Această figură descrie observaţia fiziologică clasică care a condus la descoperirea surfactantului. Este nevoie de mai multă presiune pentru a umfla plămânul cu aer decât cu ser fiziologic. Cu toate acestea, diferenţa de presiune este mult mai mică decât ar fi de aşteptat dacă căptuşeala alveolară ar avea aceeaşi tensiune superficială ca şi alte fluide biologice, ceea ce indică prezenţa unui material activ de suprafaţă. Limbul descendent al curbei volum-presiune a aerului este foarte reproductibil şi este folosit pentru a estima tensiunea superficială a plămânului şi complianţa statică. (Adaptat de la Radford EP Jr: Studii recente despre proprietăţile mecanice ale plămânilor de mamifer. În Remington JW, editor: Tissue elasticity. Washington, DC, 1957, American Physiological Society, pp. 177-190.)

rea în proprietăţile de recul elastic ale plămânului în funcţie de dacă plămânul a fost umflat cu aer sau cu soluţie salină, astfel încât a fost nevoie de mai multă presiune pentru a umfla un plămân cu aer decât cu soluţie salină (Fig. 8-4). Chiar dacă este nevoie de mai multă presiune pentru a umfla plămânii cu aer decât cu ser fiziologic, von Neergaard90 a calculat că presiunea necesară pentru a umfla plămânii cu aer era mult mai mică decât se aştepta la volume pulmonare scăzute. Din aceste observaţii, von Neergaard a dedus că tensiunea superficială în plămân a fost scăzută.90 Prin studierea extractelor de plămân, Clements şi Pattle91,92 au demonstrat în mod independent că surfactantul, în special fosfolipidele surfactantului, este responsabil pentru scăderea tensiunii superficiale. Tensiunea superficială scăzută, produsă de surfactantul pulmonar, scade semnificativ munca de respiraţie, previne colapsul alveolar şi atelectazia, permite stabilitatea alveolelor de diferite

dimensiuni (raza de curbură) şi previne inundarea alveolară. La scurt timp după aceste descoperiri, Avery şi Mead au demonstrat că o deficienţă a materialului activ de suprafaţă a cauzat NRDS.93 Componenta critică a surfactantului care asigură tensiunea superficială scăzută este dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC). Aceasta este o specie neobişnuită de fosfatidilcolină, deoarece ambii acizi graşi sunt saturati. Moleculele DPPC se pot împacheta strâns între ele şi permit monostratului de suprafaţă să reziste la presiuni mari ale peliculei necesare pentru a produce o tensiune superficială scăzută la volume scăzute ale plămânilor.93a

Presiunea filmului este presiunea necesară pentru a menţine o peliculă de suprafaţă şi este cel mai uşor măsurată şi conceptualizată într-un echilibru Langmuir-Whilhemy în care o barieră mobilă este utilizată pentru a comprima un monostrat de suprafaţă. Comprimarea echilibrului suprafeţei reduce aria peliculei de suprafaţă similar cu expiraţia. Surfactantul produce o peliculă stabilă şi este capabil să reziste la presiuni mari ale filmului fără a se prăbuşi. În timpul umflării, surfactantul trebuie absorbit în suprafaţă. În timpul dezumflarii, pe măsură ce suprafaţa scade, presiunea filmului creşte şi tensiunea superficială scade. Moleculele de fosfolipide deja prezente în interfaţa aer-lichid sunt împachetate strâns. Presiunile ridicate ale filmului stoarce unele componente ale peliculei, cum ar fi fosfolipidele nesaturate şi proteinele surfactantului, din monostrat. Filmul de suprafaţă generat la volume scăzute ale plămânilor este considerat a fi compus din DPPC aproape pur (95%).94 Studiile de epifluorescenţă cu markeri hidrofili au arătat că, pe măsură ce filmul este comprimat, există zone din care markerii apos sunt excluşi. Fixarea plămânului cu vapori de osmiu a arătat că o parte din suprafaţa alveolară este acoperită cu mai multe straturi de fosfolipide, care servesc ca un rezervor de surfactant pentru a pătrunde în peliculă la volume pulmonare mari. Sistemul surfactant asigură o tensiune superficială scăzută în alveole şi căile respiratorii mici, dar nu şi în căile respiratorii mari sau trahee.95,96.

Există patru proteine asociate surfactantului, fiecare dintre ele având funcţii diferite. Din studiile in vitro privind formarea peliculei, este clar că SP-A, SP-B şi SP-C pot creşte rata de livrare a fosfolipidelor la interfaţa aer-lichid; în sine, DPPC are o rată extrem de scăzută de adsorbţie la suprafaţă. În plus, SP-A şi SP-B s-au dovedit a fi necesare pentru formarea mielinei tubulare (Fig. 8-5).97 Mielina tubulară este o formă unică extracelulară de surfactant, în care se formează o reţea organizată de straturi duble de surfactant. Aceste straturi duble par să se formeze în unghi drept atât în micrografiile electronice de transmisie, cât şi în imaginile de fractură îngheţată.11 Mielina tubulară este forma de agent activ de suprafaţă intermediar între corpul lamelar, care este secretat, şi monostratul de suprafaţă. Mielina tubulară este o componentă majoră a surfactantului cu agregate mari, forma care se sedimentează rapid la centrifugare şi este activă la suprafaţă. Cu toate acestea, deoarece şoarecii cu deficit de SP-A nu au mielină tubulară şi au mecanică respiratorie normală, formarea mielinei tubulare nu este absolut necesară pentru funcţionarea surfactantului.98

Figura 8-5 Mielina tubulară. Surfactantul pulmonar formează o structură tridimensională unică compusă din fosfolipide şi proteinele surfactante SP-A, SP-B şi probabil SP-C. Mielina tubulară se găseşte numai extracelular şi se crede că reprezintă un rezervor de surfactant care se poate adsorbi rapid în interfaţa aer-lichid. Mielina tubulară este izolată ca componentă a surfactantului mare agregat, care este fracţia care se sedimentează uşor şi este cea mai activă la suprafaţă. (Micrografia electronică, prin amabilitatea lui Mary Williams, Universitatea din Boston.)

Funcţia fiziologică majoră a agentului tensioactiv este de a scădea tensiunea superficială şi, prin urmare, de a asigura stabilitate alveolară, dar surfactantul are şi alte funcţii.99 Surfactantul este important pentru menţinerea permeabilităţii şi stabilizarea căilor respiratorii mici.100,101 Studiile efectuate în tuburi înguste umplute cu fluid au demonstrat importanţa critică a tensiunii superficiale scăzute şi nevoia de a adăuga presiune de suprafaţă deschisă. Din acest motiv, surfactantul este important în astm, bronşiolită constrictivă şi alte boli ale căilor respiratorii mici. În cele din urmă, există dovezi convingătoare că SP-A şi SP-D joacă roluri importante în apărarea gazdei (vezi mai târziu).102,103

COMPOZIŢIE ŞI DIMENSIUNI PISCINE

Componentele critice ale surfactantului purificat sunt DPPC, fosfatidilcolina nesaturată, fosfatidilglicerolul şi proteinele surfactantului (Tabelul 8-2).104 La o varietate de specii, cantitatea de fosfatidilcolină saturată este legată de suprafaţa alveolară.105 Fosfatidilglicerolul este important şi este considerat a fi electrostatic anididilglicerol important. interacţiuni dependente de calciu cu proteinele tensioactive. În leziunile pulmonare, o reducere a procentului de fosfatidilglicerol este cea mai timpurie şi mai sensibilă modificare a compoziţiei surfactantului. Recent, s-a raportat că lipozomii puri de fosfatidilglicerol au proprietăţi antivirale.106 Cu toate acestea, fosfatidilglicerolul găsit în miceliile amestecate cu alte fosfolipide în surfactantul natural probabil că nu are proprietăţi antivirale semnificative. Mecanismul prin care dimensiunile piscinelor de surfactant sunt reglementate nu este înţeles. Cu toate acestea,

*Compoziţia fosfolipidelor este constantă la majoritatea speciilor de mamifere. Fosfatidilcolina disaturată reprezintă aproximativ două treimi din fosfatidilcolina totală. Dipalmitoilfosfatidilcolina alcătuieşte speciile majoritare ale fracţiunii de fosfatidilcolină disaturată şi este molecula critică pentru furnizarea tensiunii superficiale scăzute.

Există aproximativ 5% lipide neutre, dintre care majoritatea sunt colesterol şi acizi graşi liberi. Există relativ puţin ester de trigliceride şi colesterol.

* Compoziţia proteinelor surfactantului nu este cunoscută cu precizie, dar pe bază de masă pare să existe mai mult SP-A decât SP-D şi mai mult SP-A decât SP-B şi SP-C. Cu toate acestea, există o incertitudine semnificativă cu privire la valorile exacte pentru SP-B şi SP-C.

SP-D

Figura 8-6 Organizarea structurală a proteinelor surfactante A şi D (SP-A şi SP-D). SP-A (sus) şi SP-D (jos) sunt glicoproteine colagenoase cu patru domenii importante. Regiunea amino-terminală conţine cisteine pentru legarea disulfurică intermoleculară pentru a forma unităţi oligomerice covalente. Domeniul asemănător colagenului conferă rigiditate structurală şi structură moleculară alungită ambelor proteine. În SP-A, regiunea de colagen are o îndoire, ceea ce reprezintă îndoirea regiunii de colagen şi structura de tip buchet a octadecamerului. În SP-D, domeniul de colagen este drept şi permite formarea unui dodecamer în formă de cruce. Gâtul contribuie la asamblarea trimerică a subunităţilor polipeptidice şi la distanţarea domeniului terminal de recunoaştere a carbohidraţilor (CRD). CRD este o regiune globulară a moleculei care joacă un rol major în recunoaşterea liganzilor multipli. În SP-A, CRD reprezintă cea mai mare parte a legării la veziculele de dipalmitoilfosfatidilcolină, celulele TII, macrofagele şi organismele inhalate. În SP-D, unitatea CRD este responsabilă pentru toate interacţiunile raportate cu viruşi şi bacterii. (Adaptat de la Kuroki Y, Voelker DR: Pulmonary surfactant proteins. J Biol Chem 269:25943-25946, 1994.)

recent s-a sugerat că celula TII detectează pool-ul de surfactant prin SP-D şi receptorul orfan Hepta/GPR116.107-109 Un regulator fiziologic major al mărimii pool-ului de surfactant este clearance-ul de către macrofagele alveolare, aşa cum se discută mai târziu în acest capitol şi în Capitolul 70.

PROTEINA SURFACTANTE A

SP-A a fost prima proteină surfactant identificată prin asocierea sa cu fosfolipidele surfactant (Fig. 8-6). SP-A este o proteină octadecamerică mare, cu o masă moleculară de aproximativ 650 kDa.110,111 SP-A este o glicoproteină colagenă cu o structură terţiară complexă, foarte ordonată. Structura organizatorică generală a SP-A este similară cu lectina serică care leagă manoza şi componenta complementului C1q. Aceste molecule formează o structură asemănătoare unui buchet polarizat compusă din 18 monomeri care sunt organizaţi ca şase unităţi trimerice. Domeniul C-terminal de recunoaştere a carbohidraţilor (CRD) este critic pentru majoritatea funcţiilor SP-A şi constă dintr-un domeniu globular care leagă carbohidraţii şi alţi liganzi recunoscuţi de SP-A. Structura CRD este foarte conservată în această clasă de lectine dependente de calciu. Structura macromoleculară a SP-A este de 20 nm de la unitatea CRD N-terminală la unitatea C-terminală şi de-a lungul şirului de unităţi CRD. Structura cristalină a dezvăluit un buzunar de legare hidrofobă în CRD, care probabil ţine cont de proprietăţile de legare a lipidelor ale SP-A.112

SP-A este localizat în principal în unităţile de schimb de gaze ale plămânilor şi căilor respiratorii mici. La rozătoare, SP-A se găseşte în celulele TII alveolare şi, de asemenea, în celulele bronşiolare neciliate (celule club) care căptuşesc căile respiratorii conducătoare. La om, aproape toată SP-A se găseşte în alveole şi puţin se găseşte în epiteliul respirator pseudostratificat care căptuşeşte căile aeriene conducătoare. Cu toate acestea, există SP-A în glandele submucoase traheale umane.113

Gena pentru SP-A este localizată pe cromozomul 10 în apropierea proteinelor strâns înrudite, SP-D şi lectina care leagă manoza. Oamenii au două gene pentru SP-A, care codifică proteine cu modificări minore de aminoacizi în domeniul colagenului.114 SP-A nou sintetizat suferă o varietate de modificări post-traducţionale care includ îndepărtarea proteolitică a peptidei semnal, adăugarea de carbohidraţi N-legaţi, sialilare, acetilare şi sulfatare. SP-A secretat este puternic glicozilat, în timp ce cea mai mare parte a formei intracelulare a SP-A nu este. S-a raportat că un număr de factori cresc sinteza SP-A, inclusiv adenozin monofosfat ciclic (AMP), factor de creştere a keratinocitelor şi interleukina (IL)-1. Corticosteroizii produc un răspuns la doză bifazic cu stimulare la concentraţii scăzute şi inhibare la concentraţii mari.

SP-A este secretat de celulele TII pe două căi diferite. Calea dominantă este prin secreţie constitutivă directă independentă de exocitoza corpurilor lamelare.115,116 În plus, există secreţie de SP-A conţinută în corpurile lamelare. SP-A secretat direct este nou sintetizat, în timp ce SP-A găsit în corpurile lamelare este probabil derivat din SP-A reciclat.

In vitro, funcţiile SP-A includ legarea lipidelor şi formarea mielinei tubulare, accelerarea adsorbţiei surfactantului la interfaţa aer-lichid şi inhibarea secreţiei de surfactant. Cu toate acestea, importanţa fiziologică a acestor observaţii in vitro asupra reglării surfactantului a fost serios pusă la îndoială, deoarece şoarecele cu deficit de SP-A are funcţie normală de surfactant.98,117 Mai mult de 99% din SP-A din lichidul de spălare este legat de fosfolipide. funcţia surfactantului; SP-A inhibă parţial aceste efecte.

Cu toate acestea, funcţia majoră a SP-A pare să fie în imunitatea înnăscută; SP-A se leagă de o varietate de microorganisme, promovează eliminarea acestora de către celulele fagocitare şi modifică direct funcţia celulelor efectoare imune.102,120,121 SP-A, ca şi SP-D, este o moleculă de recunoaştere a modelului multivalent şi se leagă la o mare varietate de glicoproteine şi alţi liganzi. Deoarece legarea este oarecum promiscuă cu o afinitate scăzută, efectele fiziologice ale SP-A se datorează probabil structurii sale polivalente şi situsurilor multiple de legare pe celule şi organisme. S-a propus că SP-A asociat cu mielina tubulară ar putea fi una dintre primele bariere pentru protecţia gazdei; SP-A multivalent ar putea lega atât lipidele surfactantului din lichidul alveolar, cât şi organismele sau particulele inhalate.122

SP-A se leagă de bacterii gram-pozitive şi gram-negative şi se crede că este o componentă importantă a apărării gazdei. SP-A leagă bacteriile gram-negative cu forma brută a LPS, agregează aceste bacterii şi creşte fagocitoza şi uciderea.123,124 SP-A se leagă slab de variantele netede ale Escherichia coli. Bacteriile Gram-negative care colonizează tractul respirator prezintă de obicei forma netedă a LPS, în timp ce cele care colonizează tractul gastrointestinal prezintă forme brute de LPS. SP-A îmbunătăţeşte, de asemenea, aderenţa şi fagocitoza ulterioară a micobacteriilor de către macrofage. Lipoglicanii, în special lipoarabinomananul manozilat, sunt liganzi importanţi pentru SP-A pe micobacterii. SP-A se leagă, de asemenea, la o varietate de virusuri, inclusiv gripa şi virusul sinciţial respirator şi probabil agregă virusul extracelular, care poate inhiba infecţia.

S-a raportat că SP-A se leagă de câţiva receptori de pe macrofage şi modulează expresia factorilor microcizi, TLR2 şi 4, precum şi clearance-ul celulelor apoptotice.102,125,126 Legarea SP-A de macrofagele alveolare pare a fi specifică şi nu este observată la alte fagocite mononucleare, precum celulele pertoneale rezidente, Kup iffer sau macrofage. macrofage.127 Studiile privind activarea directă a celulelor inflamatorii sunt complexe şi depind de metoda de izolare a SP-A şi de starea celulelor inflamatorii, mai ales dacă acestea au fost amorsate de o citokină precum interferonul-y. În plus, pentru studiile in vitro pentru a simula situaţia in vivo, este important ca efectul SP-A să fie evaluat în prezenţa fosfolipidelor surfactantului deoarece SP-A poate lega fosfolipidele surfactantului cu o afinitate mai mare decât microbii sau celulele inflamatorii. În cele din urmă, unele preparate de SP-A ar fi putut conţine TGF-Ş, ceea ce ar putea explica unele proprietăţi antiinflamatorii.128

SP-A pare să suprime secreţia de citokine inflamatorii de către macrofage în plămânul normal, dar creşte producţia de citokine în timpul infecţiei sau leziunii pulmonare. Acesta este uneori denumit paradoxul inflamator al SP-A. Gardai şi colegii129 au formulat un mecanism interesant pentru aceste observaţii. În condiţii normale, SP-A interacţionează cu macrofagele prin domeniul său CRD şi se leagă de proteina reglatoare a inhibitoare a semnalului, care suprimă producţia de citokine. Cu toate acestea, în timpul infecţiei, SP-A leagă organismul invadator cu domeniul său CRD şi, în schimb, interacţionează cu macrofagele prin domeniul său N-terminal şi se leagă de complexul calreticulină/CD91 pentru a stimula producţia de citokine inflamatorii. Prin urmare, SP-A poate stimula şi inhiba producţia de citokine inflamatorii in vitro. Este important să ne amintim că in vivo există o interacţiune complexă între SP-A, fosfolipidele surfactantului, microbii inhalaţi şi receptorii de pe celulele inflamatorii. Fiecare are o afinitate de legare diferită pentru SP-A şi o reglare independentă. În cele din urmă, s-a demonstrat că SP-A se leagă de celulele apoptotice şi creşte absorbţia şi îndepărtarea acestora de către macrofage,125 deşi SP-A pare a fi mai puţin important decât SP-D în eliminarea celulelor apoptotice in vivo (vezi capitolul 12).

Identificarea receptorilor celulari funcţionali pentru SP-A şi SP-D a fost o provocare, deoarece ambele sunt lectine polivalente şi se pot lega la o varietate de glicoproteine şi glicolipide. Au existat mai mulţi receptori presupuşi pe macrofage, inclusiv complexul calreticulină/CD91, proteina reglatoare a inhibitoare de semnal şi SP-R210.131,132 Receptorul funcţional major pentru SP-A pe celulele TII este P63 (CKAP4).130,133 În prezent, nu cunoaştem rolul precis al acestor receptori în metabolismul surfactantului normal sau în bolile normale.

SP-A serveşte şi ca hormon fetal al naşterii. Mendelson şi colegii134 au sugerat că plămânul fetal secretă SP-A, care activează macrofagele fetale care migrează către peretele uterin, unde produc IL-1Ş şi iniţiază travaliul.

Şoarecii cu deficit de SP-A au demonstrat importanţa SP-A în apărarea gazdei pentru agenţii patogeni virali şi bacterieni. Nu sunt raportate boli genetice din cauza deficienţei de SP-A la

om. Cu toate acestea, există o sugestie că mutaţia în SP-A poate contribui la o formă familială de fibroză pulmonară.85

În rezumat, SP-A se leagă de fosfolipidele surfactantului pulmonar in vivo şi funcţionează în principal în imunitatea înnăscută şi apărarea gazdei.

PROTEINA SURFACTANTE B

SP-B este singura proteină surfactant care s-a dovedit a fi crucială pentru funcţia surfactantului şi se crede că este critică pentru adsorbţia şi răspândirea la suprafaţă a fosfolipidelor.138-140 SP-B matur este un homodimer compus din două lanţuri polipeptidice de 79 de aminoacizi legate prin legături disulfurice. Monomerul are o masă aşteptată de 8,7 kDa şi homodimerul de 17,4 kDa. Fiecare monomer are cinci elice amfipatice care interacţionează cu suprafaţa monostratului, dar nu se întind pe monostrat. Există trei punţi disulfurice interne în monomer (C8C17, C11-C71 şi C35-C46) şi o disulfură intercatenară la C48.

Există o genă pentru SP-B care este localizată pe cromozomul uman 2. Sinteza SP-B este stimulată semnificativ de corticosteroizi in vitro. Această proteină este supusă unei procesări intracelulare extinse înainte ca homodimerul matur să se formeze. În ER, peptida semnal este scindată şi se formează o specie precursoare de 42 kd de SP-B. În corpurile multiveziculoase, proteoliza suplimentară îndepărtează o peptidă amino terminală de 16 kd şi o peptidă carboxi terminală de 30 kd. Procesarea finală a SP-B are loc probabil în corpurile multiveziculare, iar homodimerul matur SP-B se formează în momentul în care ajunge în corpul lamelar.

SP-B este necesar pentru organizarea fosfolipidelor în corpuri lamelare, pentru formarea mielinei tubulare şi pentru livrarea fosfolipidelor la interfaţa alveolară aer-lichid. Se crede că SP-B este important în formarea filmului şi în pătrunderea fosfolipidelor în monostratul de suprafaţă atunci când filmul este expandat în timpul inspiraţiei. Cele cinci elice amfipatice ale SP-B sunt preconizate a fi situate de-a lungul bistratului lipidic sau monostratului de suprafaţă.138 SP-B interacţionează cu straturile duble fosfolipide prin interacţiuni electrostatice între grupările capului polar ale fosfolipidelor şi aminoacizii săi încărcaţi pozitiv şi prin feţele nepolare ale helicelor amfipatice care interacţionează cu helicele amfipatice. SP-B este încărcat pozitiv şi are o preferinţă pentru interacţiunea cu fosfolipidele încărcate negativ, cum ar fi fosfatidilglicerolul. Această proteină surfactantă este stoarsă din monostrat la presiuni moderate ale filmului (40 până la 45 mN/m) şi nu se inserează direct în monostrat sau în straturile duble lipidice. SP-B poate converti veziculele lipidice în foi de fosfolipide şi este probabil să fie important în mutarea lipidelor în monostrat cu fiecare ciclu respirator.

Şoarecii cu alele nule homozigote pentru SP-B mor din cauza insuficienţei respiratorii la scurt timp după naştere, iar heterozigoţii au funcţia de surfactant afectată.139,141-143 La şoarecii ţintiţi genetic cu exprimarea condiţionată a SP-B, reducerea SP-B sub 25% din nivelul de tip sălbatic are ca rezultat insuficienţa respiratorie şi deficitul respirator la

sugar139. la şoarecii modificaţi genetic, SP-B este absolut necesar pentru formarea corpurilor lamelare înalt structurate.142-145 SP-B este secretată exclusiv ca componentă a corpurilor lamelare, iar formarea corpului lamelar poate depinde de capacitatea SP-B de a organiza şi lega două straturi lipidice adiacente. SP-B se găseşte în preparatele de surfactant naturali, deşi conţinutul poate varia de la lot la lot şi poate diferi de cel găsit în surfactant izolat de la animale normale. SP-B se găseşte şi în celulele clubului (Clara), dar funcţia SP-B asociată cu celulele clubului nu este cunoscută. În deficienţa SP-B, există şi o procesare aberantă a SP-C, care are ca rezultat secreţia unei forme parţial procesate de 12 kDa de SP-C.

În rezumat, SP-B este o proteină hidrofobă critică pentru funcţia surfactantului, iar o deficienţă totală a SP-B este o cauză a detresei respiratorii la nou-născut. Această formă de detresă respiratorie nu răspunde la terapia de înlocuire cu surfactant şi necesită transplant pulmonar.

SURFACTANT PROTEINĂ C

SP-C este o proteină extrem de hidrofobă care este unică pentru celulele TII surfactante şi alveolare.146-148 SP-C este exprimată numai în plămân şi este un marker foarte specific pentru identificarea celulelor TII. Cu toate acestea, funcţia fiziologică precisă a acestei proteine nu este complet înţeleasă. Forma complet procesată a SP-C este o lipopeptidă de 35 de aminoacizi care are doi palmitati ataşaţi ca tioesteri la aminoacizii C5 şi C6. Segmentul dintre resturile 13 şi 28 formează un a-helix hidrofob care conţine aminoacizi alifatici, în principal valină. Acest a-helix este porţiunea care se întinde pe membrană a SP-C şi este extrem de stabil. La majoritatea speciilor, există doi aminoacizi încărcaţi pozitiv, lizina la poziţia 11 şi arginina la poziţia 12, care par a fi necesari pentru a muta proteina din ER în reţeaua Golgi, unde este palmitoilată. Orientarea precisă a palmitatilor în raport cu a-helixul bogat în valină nu este complet rezolvată, dar ambele regiuni sunt probabil importante pentru interacţiunile cu straturile duble sau monostraturile fosfolipide. SP-C se poate amesteca cu fosfolipidele şi promovează răspândirea şi fuziunea fosfolipidelor. SP-C se inserează în monostrat şi este stors din monostratul de suprafaţă numai la presiuni relativ mari ale peliculei (>55 mN/m). Se presupune că SP-C este important în organizarea fosfolipidelor în timpul ciclului respirator. Se crede că SP-C stabilizează filmul de suprafaţă şi minimizează colapsul filmului. Spre deosebire de SP-B, SP-C nu pare să interacţioneze cu SP-A şi nu este critic pentru formarea mielinei tubulare. SP-C se găseşte în toate preparatele de surfactant natural, iar o formă recombinată de SP-C este utilizată într-un tip de terapie de înlocuire cu surfactant.

La om, există o genă pentru SP-C care este localizată pe cromozomul uman 8. Ca şi SP-B, SP-C este sintetizată ca o formă precursoare mai mare de 21 kDa şi procesată prin scindarea proteolitică atât a fragmentelor N-terminale, cât şi a fragmentelor C-terminale. Cea mai mare parte a procesării posttranslaţionale a fost finalizată înainte ca SP-C să ajungă la corpul lamelar. Se pare că există o anumită interacţiune între procesarea SP-B şi SP-C deoarece, în deficienţa ereditară a SP-B, o formă de 12 kDa procesată aberant a unui precursor SP-C se acumulează în celulele TII şi în lichidul alveolar. Promotorul SP-C a fost

un instrument important pentru supraexprimarea unei varietăţi de transgene în celulele TII la şoareci.

Rolul fiziologic al SP-C nu este încă complet cunoscut. Într-o tulpină, şoarecii SP-C nuli par normali până la vârsta de aproximativ 6 luni, moment în care dezvoltă pneumonită cronică şi mărirea spaţiului aerian.149 Acest lucru demonstrează că SP-C nu este absolut necesar pentru funcţia surfactantului. Cu toate acestea, la o altă tulpină, şoarecii dezvoltă pneumonită cronică mai devreme, în decurs de 3 luni.150 Fondul genetic şi genele care modifică boala sunt, prin urmare, probabil implicate în manifestările clinice ale deficienţei şi mutaţiilor SP-C. Unele mutaţii SPC la oameni produc, de asemenea, o proteină pliată greşit care se acumulează şi provoacă stres ER în celulele TII şi o boală pulmonară interstiţială cronică.151,152 Aceste observaţii oferă fundalul pentru investigarea variantelor genetice în SP-C ca cauză a bolilor pulmonare interstiţiale idiopatice, despre care se discută mai târziu.

În rezumat, SP-C este o proteină hidrofobă care se inserează în monostratul de surfactant, dar nu pare a fi critică pentru funcţia surfactantului. Cu toate acestea, mutaţiile acestei proteine şi absenţa totală pot duce la boală pulmonară interstiţială. Aceasta este singura proteină surfactant care este limitată la celulele TII.

PROTEINA SURFACTANTE D

SP-D este o lectină dependentă de calciu şi o componentă importantă a imunităţii înnăscute.102,153-155 SP-D recombinant a fost chiar propus ca agent terapeutic în tratamentul infecţiilor pulmonare. SP-D seric este crescut în bolile pulmonare interstiţiale şi poate prezice rezultatul la primitorii de transplant pulmonar.156 La om, gena pentru SP-D este situată în apropierea locusului SP-A pe cromozomul 10. SP-D este o glicoproteină colagenoasă cu o structură terţiară complexă, dar foarte ordonată (vezi Fig. 8-6). Structura primară este formată din patru domenii. Segmentul N-terminal conţine cisteine care formează legături disulfurice intercatenare care leagă subunităţile încrucişate pentru a forma structuri oligomerice covalente. Regiunea adiacentă asemănătoare colagenului promovează formarea de trimeri necovalenti, conferă moleculelor o structură longitudinală rigidă şi organizează distribuţia spaţială a CRD-urilor C-terminale. Motivul coiled-coil al gâtului contribuie la organizarea spaţială a domeniilor CRD. Domeniul CRD C-terminal conţine situsurile de legare a calciului şi carbohidraţilor. Structura cristalină a CRD şi a regiunii gâtului SP-D a arătat o distribuţie spaţială distinctă a celor trei CRD, a definit buzunarul de legare a carbohidraţilor şi a permis studiile de andocare pe computer pentru a demonstra importanţa grupărilor vinil hidroxil specifice în zaharuri pentru legare. moleculă simetrică în formă de cruciformă, cu o distanţă de aproximativ 100 nm între CRD-urile terminale, de aproximativ cinci ori mai mare decât SP-A. Unitatea CRD este în primul rând responsabilă pentru legarea multivalentă la liganzii de suprafaţă de pe microorganisme. Ca şi în cazul SP-A, oligomerizarea completă a SP-D pare să joace un rol important în menţinerea potenţei biologice care poate rezulta din reticulare spaţială specifică a liganzilor, precum şi amplificarea interacţiunilor relativ slabe prin mai multe site-uri de legare.

Conceptual, SP-D ar trebui gândit ca o proteină distinctă de sistemul surfactant. SP-D leagă slab fosfolipidele materialului activ de suprafaţă şi este în mare parte solubil în lichidul alveolar. Cu toate acestea, SP-D leagă două lipide cu motive de carbohidraţi, fosfatidilinozitol şi glucosilceramidă, dar nu şi fosfatidilcolina. Locaţia SP-D în plămân sugerează, de asemenea, că acesta nu este direct implicat cu sistemul surfactant. SP-D se găseşte în ER ale celulelor TII şi în granulele secretoare ale celulelor club sau celulelor bronşiolare neciliate, dar nu în corpurile lamelare ale celulelor TII sau în mielina tubulară. SP-D este foarte exprimat în celulele hiperplazice TII prezente în bolile pulmonare interstiţiale. La fel ca SP-A, SP-D este foarte exprimat în căile respiratorii conducătoare ale rozătoarelor, dar rar în căile respiratorii conducătoare majore la om. SP-D este prezent şi pe multe alte suprafeţe mucoase.56,159

SP-D este o moleculă importantă de apărare a gazdei şi leagă o varietate de organisme, de obicei prin domeniul său CRD.160 În ceea ce priveşte legarea monozaharidelor, SP-D are o preferinţă pentru maltoză, glucoză şi manoză. Legarea SP-D de organisme poate fi modificată de concentraţiile fiziologice de glucoză, iar legarea afectată în prezenţa glucozei poate fi importantă la diabetici.161 SP-D leagă gripa A, inhibă hemaglutinarea şi inhibă infecţia.162,163,163a,163b. pentru a se lega de tulpinile circulante ale gripei.163,164 Tulpinile cu mai putina legare SP-D, cum ar fi tulpina H1N1 1918 si tulpina pandemica 2009 sunt clinic mai virulente. Deşi studiile privind interacţiunea SP-D cu viruşi au fost raportate doar pentru câţiva viruşi, este probabil ca SP-D să se lege de mulţi viruşi respiratori. SP-D se leagă şi de bacterii şi ar trebui considerată o moleculă importantă în apărarea gazdei. SP-D leagă ambele componente majore ale pereţilor celulari gram-pozitivi, peptidoglicanul şi acidul lipoteicoic.154,165 SP-D se leagă de asemenea la LPS şi bacteriile gram-negative cu forma brută a LPS şi agregează aceste bacterii. SP-D este, de asemenea, probabil important în apărarea împotriva infecţiilor fungice. SP-D se leagă de conidii şi histoplasmă de Aspergillus fumigatus şi sporeşte fagocitoza şi uciderea acestora. SP-D se leagă, de asemenea, şi aglutinează Saccharomyces cerevisiae, iar ligand de perete celular pentru legare este P (1^6) glucan.166 Această legare este inhibată de pustulan, un inhibitor competitiv extrem de eficient al SP-D. SP-D leagă, de asemenea, Alternaria, un mucegai comun şi aeroalergen, iar SP-D poate fi important în curăţarea unei varietăţi de spori fungici inhalaţi. În cele din urmă, SP-D aglutinează Mycobacterium tuberculosis, dar îi inhibă fagocitoza de către macrofagele umane. Odată ajuns în macrofage, SP-D promovează fuziunea fagozom-lizozom şi, prin urmare, uciderea intracelulară a micobacteriilor.167

S-a raportat că SP-D se leagă de câţiva receptori diferiţi de pe macrofage şi stimulează metabolismul microbicid, aşa cum este indicat de producţia de specii reactive de oxigen.102 SP-D de şobolan creşte producţia de radicali de oxigen de către macrofagele alveolare, dar nu macrofagele peritoneale. SP-D este, de asemenea, implicat în eliminarea celulelor apoptotice. SP-D se leagă de celulele apoptotice şi facilitează ingestia lor de către macrofage prin complexul calreticulină şi CD91.125,170.

Fenotipul şoarecelui SP-D knockout a fost neaşteptat din studiile in vitro anterioare. Şoarecele knockout arată o creştere a bazinelor extracelulare de surfactant şi o acumulare

de macrofage mari spumoase cu activitate metaloprotează în exces, ceea ce are ca rezultat distrugerea peretelui alveolar şi mărirea ulterioară a spaţiului aerian.171 Implicaţiile sunt că SP-D ajută la eliminarea surfactantului şi reglează funcţia macrofagelor. În plus, un număr mare de celule apoptotice se găsesc în spaţiile de aer şi lichidul de spălare al şoarecilor SP-D nul, ceea ce indică faptul că SP-D are un rol important în eliminarea celulelor apoptotice. Şoarecii cu deficit de SP-D sunt, de asemenea, sensibili la infecţia cu diverşi microbi, inclusiv virusul gripal A şi Aspergillus.136,172.

Interacţiunile SP-D şi SP-A cu organisme şi celule fagocitare sunt complexe, iar identificarea clară a receptorilor acestor proteine este aşteptată pentru a rezolva observaţiile aparent contradictorii. Interacţiunea va fi afectată de organism, ciclul de creştere al organismului, celula fagocitară şi starea de activare a celulei fagocitare, precum şi sursa de SP-A sau SP-D şi prezenţa sau absenţa endotoxinei contaminante sau TGF-P în preparatul de proteină surfactant.

În rezumat, SP-D este o proteină de apărare a gazdei precum lectina care leagă manoza şi nu ar trebui considerată ca parte a sistemului surfactant. Funcţiile majore ale SP-D sunt eliminarea virusurilor puternic glicozilate, cum ar fi gripa şi îndepărtarea celulelor apoptotice.

SECREŢIA ŞI PRELUCRAREA EXTRACELULARĂ A SURFACTANTULUI

Secreţia componentelor fosfolipide ale surfactantului a fost studiată pe larg (Fig. 8-7).173 Studiile privind turnover-ul au demonstrat că sistemul surfactantului este dinamic; 10% până la 20% din rezervorul de surfactant este secretat în fiecare oră.174,175 Secreţia necesită extrudarea activă a conţinutului corpului lamelar,176 care implică fuziunea membranei limitatoare a corpului lamelar cu membrana plasmatică.97 Mai multe căi independente diferite pentru stimularea secreţiei lucrează prin diferiţi receptori şi mecanisme de semnalizare. Secreţia in vivo este stimulată de hiperventilaţie sau chiar de o singură respiraţie profundă sau oftat. Stretch-ul este o stimulare fiziologică importantă, care semnalează exocitoza printr-o creştere a calciului intracelular, care poate fi parţial stimulată de valuri de creştere a calciului în celulele vecine transmise prin joncţiuni gap.12,177 In vitro, acetatul de tetradecanoil şi adenozin trifosfat (ATP) stimulează foarte mult secreţia bazală. Agenţii care stimulează secreţia prin căi dependente de AMP ciclic, cum ar fi agoniştii P şi toxina holeră, stimulează secreţia mai modest. Secreţia in vivo este probabil să fie puternic reglată şi pot fi prezente controale şi echilibrări multiple, astfel încât modificarea unei căi să nu modifice rotaţia.

După exocitoza de către celulele TII alveolare, corpurile lamelare secretate suferă rearanjamente fizice extracelular (vezi Fig. 8-5). Modificarea iniţială este conversia din

MONOSTRAT
COMPRIMAT

Adsorbţia 5

LA

4

Celulă de tip I Macrofag alveolar

Figura 8-7 Traficul metabolic al fosfolipidelor surfactantului. Fosfolipidele sunt sintetizate în reticulul endoplasmatic rugos (RER) al celulei TII alveolare (1). Ele sunt transportate în corpurile multiveziculare (MVB) (2), unde se formează primele lamele. Aceste lamele cresc pentru a forma corpuri lamelare (LB), care sunt ulterior secretate prin exocitoză (3). Corpul lamelar secretat se desfăşoară pentru a forma mielină tubulară (TM) (4) şi alte agregate mari (LA). Aceste forme se adsorb în monostratul de suprafaţă expandată (5). Acesta este un pas critic pentru producerea unei tensiuni superficiale scăzute în alveole. În timpul ciclului respirator, pe măsură ce filmul este comprimat în timpul expiraţiei, presiunea filmului creşte şi se formează un monostrat comprimat, strâns împachetat de dipalmitoilfosfatidilcolină aproape pură (6). Materialul este exclus din monostratul (7) şi formează mici agregate (SA). Unele dintre aceste agregate sunt ingerate de macrofage (8), dar majoritatea sunt endocitozate pentru reprocesare de către celulele alveolare de tip II (9 şi 10).

stare multilamelară la mielina tubulară (vezi Fig. 8-7). Aceasta necesită SP-A, SP-B şi calciu şi poate fi reprodus in vitro.97 În probele de lavaj, surfactantul cu agregat mare (LA) poate fi izolat prin centrifugare diferenţială. Aceste agregate conţin SP-A şi SP-B şi sunt compuse din mielină tubulară, structuri multilamelare şi alte reţele de lipide libere, care sunt formele aşteptate de corpuri lamelare secretate şi desfăcute. LA se absoarbe rapid la interfaţa aer-lichid şi poate fi considerat un rezervor extracelular de surfactant. LA poate fi transformat în agregate mai mici (SA), care sunt mult mai puţin active la suprafaţă. Se crede că aceste SA reprezintă surfactant care a părăsit interfaţa aer-lichid şi sunt disponibile pentru a fi preluat de celulele TII şi reprocesat. Cele două căi dominante pentru catabolismul materialului activ de suprafaţă sunt absorbţia de către celulele TII şi catabolismul de către macrofagele alveolare.174 Estimările actuale sunt că aproximativ 85% din surfactantul secretat este reciclat de celulele adulte TII şi aproximativ 15% este catabolizat de macrofage.178,179. sau limfatice. Catabolismul materialului activ de suprafaţă extracelular este reglat de factorul de stimulare a coloniilor granulocite-macrofage (GM-CSF) şi capacitatea acestuia de a activa macrofagele.180 Sindromul de proteinoză alveolară autoimună este cauzat de un autoanticorp la GM-CSF181,182; unele forme pediatrice de proteinoză alveolară se datorează mutaţiilor receptorului pentru GM-CSF.183,184 Rezerva extracelulară de surfactant pare a fi reglată predominant de macrofagele alveolare. Deficienţa macrofagelor sau inhibarea stării lor de activare afectează clearance-ul surfactantului şi duce la acumularea de surfactant în spaţiile alveolare (a se vedea capitolul 70 pentru detalii suplimentare).

ANOMALITATI DE SURFACTANT

ÎN BOALA PLAMÂNĂ

DEFICIENTA DE SURFACTANT PRIMAR DE

NOUL NĂSCUT

Importanţa sistemului de surfactant pulmonar în patofiziologia NRDS a fost raportată pentru prima dată de Avery şi Mead la sfârşitul anilor 1950.93 Observaţia că NRDS s-a datorat unei deficienţe primare de surfactant a fost confirmată de impactul extraordinar pe care l-a avut administrarea de surfactant exogen asupra mortalităţii infantile. Aproximativ 15% dintre sugarii născuţi între 34 şi 37 săptămâni (<1700 g) dezvoltă NRDS, în timp ce 50% dintre sugarii între 30 şi 34 săptămâni (<1500 g) şi 70% dintre cei născuţi la mai puţin de 30 săptămâni (<1250 g) dezvoltă această boală. Aceste rate pot fi influenţate şi de alţi factori, inclusiv rasa, sexul, statutul socioeconomic şi sănătatea maternă.

Chiar dacă ventilaţia artificială şi surfactantul exogen au scăzut mortalitatea infantilă, există încă o rată majoră a dizabilităţilor în rândul supravieţuitorilor, în special la sugarii cu greutate foarte mică la naştere. Analiza surfactantului din lichidul amniotic prezice în mod fiabil riscul de NRDS. Modificările patologice tipice NRDS includ atelectazie pe scară largă, congestie capilară, microhemoragie, edem şi prezenţa membranelor hialine.93

Fujiwara şi colegii187 au raportat prima utilizare cu succes a surfactantului exogen la nou-născuţii cu NRDS în 1980. Mai multe studii clinice mari au demonstrat îmbunătăţirea semnificativă a schimbului de gaze, scăderea barotraumatismului şi scăderea mortalităţii infantile ca răspuns la această terapie. Rezultatele acestor studii au arătat, de asemenea, că surfactantul administrat profilactic (adică înainte de prima respiraţie) este superior surfactantului administrat după o perioadă de ventilaţie. Aceste diferenţe au fost deosebit de notabile la sugarii cu greutate foarte mică la naştere (<28 săptămâni de vârstă gestaţională) şi astfel, tratamentul profilactic este rezervat sugarilor din acest grup. În caz contrar, surfactantul trebuie administrat odată ce diagnosticul de NRDS este stabilit, de obicei în 30 de minute după naştere. Doza uzuală de surfactant administrată acestor sugari este de aproximativ 100 mg fosfolipide/kg greutate corporală. Deşi terapia cu surfactant este eficientă pentru NRDS, aproximativ 30% dintre sugarii afectaţi nu răspund la această terapie.

PROTEINĂ SURFACTANTE EREDITARĂ

B DEFICIENTA

Deşi majoritatea cazurilor de NRDS rezultă din imaturitate, există forme moştenite în mod specific datorate deficienţei SP-B.188-192 Anomaliile asociate includ mielina tubulară structurată aberant, un număr scăzut de corpi lamelari şi o procesare anormală a proteinei SP-C. Indiferent de vârsta gestaţională, pacienţii afectaţi dezvoltă detresă respiratorie în primele zile de viaţă, care este refractară la orice terapie, inclusiv la suplimentarea cu surfactant. Aceşti sugari mor de obicei în primele luni de viaţă, cu excepţia cazului în care primesc un transplant pulmonar. Deşi cea mai frecventă anomalie implică o deleţie de 1 pb şi inserţie de 3 pb în codonul 121 în exonul 4, care are ca rezultat un codon stop prematur, alte mutaţii pot duce şi la insuficienţă respiratorie. Heterozigoţii, reprezentând aproximativ

1 din 3000 de indivizi în populaţia generală, s-ar preconiza că au aproximativ jumătate din nivelul SP-B şi ar putea fi mai susceptibili la ARDS. La şoareci, aproximativ 20% din SP-B de tip sălbatic este necesară pentru funcţia ventilatorie normală, dar mai mult de 50% din SP-B poate fi necesară pentru a proteja împotriva susceptibilităţii la leziuni pulmonare acute. NRDS rezultă şi din alte deficienţe în sinteza şi asamblarea surfactanţilor. Cea mai frecventă deficienţă este a familiei de casete care leagă ATP-ul A3 (ABCA3), o proteină de transport de fosfolipide din corpul lamelar.

DEFICIENTA EREDITARĂ SP-C

ŞI MUTAŢII

Deficitul de SP-C nu ar fi de aşteptat să producă insuficienţă respiratorie acută. La şoareci, deficitul de SP-C provoacă pneumonită interstiţială cronică nespecifică difuză de-a lungul lunilor până la ani şi depinde de tulpina genetică. O mutaţie a locului de îmbinare în intronul 4 al genei SP-C produce boală pulmonară interstiţială cronică cu un model de moştenire autozomal dominant.189,198,199 Recent, au fost raportate cazuri suplimentare de pneumonită interstiţială nespecifică şi pneumonită interstiţială obişnuită cu o singură mutaţie a genei. Ipoteza este că mutaţiile provoacă o proteină SP-C pliată greşit, care se acumulează şi produce stres ER şi boală pulmonară cronică. Aceeaşi anomalie genetică poate avea un fenotip variabil, ceea ce indică importanţa altor gene care modifică boala.

SINDROMUL DE INSUFICIENŢĂ RESPIRATORIE ACUTĂ

Descrierile timpurii ale ARDS au sugerat că anomaliile surfactantului joacă un rol important în disfuncţia pulmonară. Petty şi Ashbaugh201 au înregistrat curbe anormale de presiune-volum în plămâni izolaţi de la pacienţii care au murit de SDRA. Modificările morfologice observate în ţesutul pulmonar al acestor pacienţi la autopsie au fost similare cu cele ale sugarilor prematuri care suferă de NRDS. Criteriile clinice utilizate pentru diagnosticarea SDRA, inclusiv hipoxemie severă, complianţă pulmonară scăzută şi infiltrate bilaterale pe radiografie toracică, sunt, de asemenea, similare cu cele utilizate pentru diagnosticarea NRDS. Spre deosebire de o deficienţă primară de surfactant, totuşi, SDRA este mult mai complexă, cu multe etiologii diferite şi o cascadă inflamatorie care duce la leziuni pulmonare şi edem alveolar. Epiteliul alveolar este grav afectat în ARDS, în timp ce epiteliul alveolar este relativ intact la debutul NRDS.

Studii extinse pe animale şi mai multe rapoarte umane care caracterizează modificările surfactantului în ARDS şi leziuni pulmonare acute au arătat o scădere a procentului de fosfatidilcolină, fosfatidilglicerol şi DPPC şi o creştere corespunzătoare a fosfatidilinozitolului, sfingomielinei şi, în unele cazuri, a nivelului de lizofosfatidilcolină şi SP104202-204. SP-B a fost, de asemenea, demonstrat în probe de lavaj bronhoalveolar (BAL) de la pacienţii cu SDRA, iar proprietăţile de scădere a tensiunii superficiale ale surfactantului izolat sunt anormale.203 Aceste anomalii au corelat cu severitatea SDRA. Probele de BAL izolate de la pacienţii cu ARDS sever arată, de asemenea, o scădere a surfactantului LA şi o creştere a SA slab activ la suprafaţă. În modelele animale de leziuni

pulmonare acute, există o reducere severă a expresiei genei proteinei tensioactive la debutul insuficienţei respiratorii.205 Cu o permeabilitate alveolară crescută la pacienţii cu SDRA, o serie de proteine intră în spaţiul aerian şi leagă fosfolipidele şi proteinele surfactantului sau concurează direct cu moleculele surfactantului pentru spaţiul aer-lichid la interfaţa aer-lichid. Interesant este că această inhibare nestoichiometrică a surfactantului de către proteinele plasmatice poate fi depăşită in vitro prin creşterea concentraţiei de surfactant. Această observaţie oferă o justificare pentru administrarea de doze mari de surfactant exogen la pacienţii cu SDRA. Componentele trombogenice care se scurg în spaţiul aerian se pot coagula şi încorpora fosfolipide de surfactant în cheaguri de fibrină, făcând astfel surfactantul inaccesibil la interfaţa aer-lichid. Inactivarea surfactantului a fost descrisă şi datorită creşterii lipidelor neutre, în primul rând colesterolului. Un alt mecanism care contribuie la disfuncţia surfactantului în ARDS implică conversia crescută a LA în SA. Studiile in vivo au arătat că volumele curente crescute, dar nu ratele respiratorii sau nivelurile de presiune finală expiratorie pozitivă (PEEP), s-au corelat cu o conversie crescută a LA în SA206 şi cu deteriorarea fiziologică. Minimizarea acestor modificări fazice ale suprafeţei prin intermediul unor volume curente mai mici permite menţinerea surfactantului în forme de LA şi are ca rezultat rezultate fiziologice îmbunătăţite.206 Aceste constatări sunt susţinute de studiile clinice care demonstrează rezultate îmbunătăţite ale pacienţilor atunci când volume curente mai mici sunt utilizate în tratarea pacienţilor cu SDRA.207,208.

S-a demonstrat că administrarea de surfactant exogen îmbunătăţeşte oxigenarea, dar nu şi mortalitatea la pacienţii cu SDRA.209,209a Câteva studii clinice mari multicentrice au evaluat această terapie şi au arătat rezultate dezamăgitoare.210-212 Se presupune că complexitatea SDRA nu este abordată prin administrarea de surfactant exogen singur.

BOLI INTERSTIŢIALE PULMONARE

Pe lângă bolile care implică inflamaţia alveolară acută, modificările surfactantului au fost, de asemenea, caracterizate în diferite boli pulmonare interstiţiale. Scăderea nivelurilor de DPPC şi fosfatidilglicerol, niveluri crescute de fosfatidilinozitol şi niveluri reduse de SP-A au fost observate în lichidul BAL de la pacienţii cu ipf.213-215 Reducerea SP-A în lichidul BAL se găseşte într-o varietate de boli pulmonare interstiţiale difuze. Raportul dintre SP-A şi fosfolipide, utilizat pentru a corecta recuperarea surfactantului total, este redus la pacienţii cu FPI. În plus, Gunther şi colegii216 au demonstrat că proprietăţile biofizice ale surfactantului sunt afectate în IPF.

SP-A şi SP-D au fost, de asemenea, măsurate în ser şi pot servi ca biomarkeri ai bolii pulmonare, în special atunci când integritatea epitelială alveolară este compromisă. Concentraţiile serice de SP-A şi SP-D sunt crescute la pacienţii cu proteinoză alveolară, ARDS şi ipf.214'217'218 Măsurarea SP-A şi SP-D în ser poate fi utilă în diagnosticul proteinozei alveolare deoarece, împreună cu o imagine foarte specifică pe tomografie computerizată de înaltă rezoluţie, este posibil să obţină o scanare tomografică computerizată de înaltă rezoluţie. Un mic subgrup de pacienţi cu fibroză pulmonară familială a fost atribuit mutaţiilor SP-C. Majoritatea cazurilor au un diagnostic

histopatologic de pneumonie interstiţială nespecifică, dar câteva au caracteristicile morfologice ale pneumoniei interstiţiale obişnuite.200 S-a raportat, de asemenea, că mutaţiile în gena care codifică SP-A2 sunt asociate cu boala pulmonară interstiţială şi cancerul pulmonar.219

BOLI OBSTRUCTIVE PULMONARE

Rolul surfactantului ca regulator în jos al inflamaţiei şi importanţa surfactantului în menţinerea deschiderii căilor respiratorii conducătoare sugerează că modificările surfactantului pot fi importante în bolile pulmonare obstructive. emfizem.

Fibroza chistică se caracterizează prin colonizarea atât a bacteriilor gram-negative, cât şi a bacteriilor gram-pozitive şi prin inflamarea precoce a căilor respiratorii. Atât SP-A cât şi SP-D sunt reduse în BAL de la pacienţii cu fibroză chistică, iar deficienţa relativă ar putea contribui la colonizarea bacteriilor.221

ALTE BOLI PLAMĂNI

Proteinoza alveolară autoimună s-a dovedit a fi o boală produsă de un anticorp la GM-CSF, care are ca rezultat scăderea clearance-ului macrofagilor de surfactant (vezi capitolul 70 pentru mai multe informaţii).181,182 Fosfolipidele alveolare şi proteinele surfactantului SP-A, SP-B şi SP-D sunt semnificativ crescute la pacienţii afectaţi de BAL. SP-A şi SP-D seric sunt, de asemenea, crescute la aceşti pacienţi.214,218 Scăderea catabolismului surfactantului are ca rezultat o acumulare în exces a structurilor multilamelare în interiorul alveolelor. Tratamentul eficient implică îndepărtarea acestui material prin lavaj pulmonar întreg şi/sau tratament cu GM-CSF exogen. Formele pediatrice de proteinoză alveolară se pot datora modificărilor semnalizării GM-CSF, de obicei din cauza modificărilor receptorului GM-CSF.183,184 Alte forme de afectare genetică a funcţiei macrofagelor la şoareci duc la un sindrom de proteinoză alveolară.222

Leziunea ischemie-reperfuzie asociată cu transplantul pulmonar are ca rezultat modificări ale surfactantului pulmonar similare cu cele observate la pacienţii cu SDRA sever. Surfactantul administrat la scurt timp după transplant şi reperfuzie are ca rezultat îmbunătăţirea schimbului de gaze în comparaţie cu plămânii netrataţi cu surfactant. Mai mult, atunci când surfactantul este administrat plămânilor donatorului înainte de depozitare, timpii de depozitare mai lungi sunt toleraţi (până la 38 de ore) cu funcţie fiziologică relativ mai bună după reperfuzie.

Măsurarea SP-A şi SP-D în lichidul pleural ar putea fi, de asemenea, utilă pentru a distinge adenocarcinomul pulmonar metastatic de alte adenocarcinoame sau mezoteliom.223 În plus, expresia genei proteinei tensioactive poate fi utilizată pentru a detecta micrometastazele în ganglionii limfatici.224 La şoarecii cu adenocarcinom pulmonar, dimensiunea SP-D se corelează extrem de bine25 cu tumorile25.

CONFIRMARE

Autorii îi mulţumesc lui Lennell Allen pentru figurile 1, 2 şi 3; Dennis Voelker pentru figura de pe SP-A şi SP-D; Mary Williams pentru figura mielinei tubulare; şi Sarah Murrell pentru asistenţă administrativă.

Puncte cheie

Celulele epiteliale alveolare de tip I acoperă aproximativ 95% din suprafaţa alveolară a plămânului normal, sunt esenţiale pentru schimbul eficient de gaze, participă la mişcarea fluidului transepitelial şi joacă un rol în imunitatea înnăscută.

Celulele epiteliale alveolare de tip II acoperă aproximativ 5% din suprafaţa alveolară a plămânului normal, produc surfactant pulmonar, participă la mişcarea fluidului transepitelial, sunt precursorii celulelor de tip I în leziuni şi reparaţii normale şi joacă un rol în imunitatea înnăscută.

Surfactantul pulmonar permite tensiunea superficială scăzută în porţiunile de schimb de gaze ale plămânului şi previne atelectazia, scade munca de respiraţie, îmbunătăţeşte oxigenarea şi ajută la menţinerea permeabilităţii căilor respiratorii mici.

Proteina B surfactant este singura proteină surfactant critică pentru formarea surfactantului in vivo.

Mutaţiile genelor care codifică SP-A, SP-B şi SP-C pot duce la boli pulmonare parenchimatoase.

SP-A şi SP-D sunt lectine polivalente (adică proteine care se leagă de carbohidraţi) şi se consideră că sunt componente importante ale imunităţii înnăscute. Se leagă atât de microorganisme, cât şi de celulele inflamatorii.

Terapia de substituţie cu surfactant în sindromul de detresă respiratorie neonatală îmbunătăţeşte supravieţuirea, în timp ce terapia de substituţie în sindromul de detresă respiratorie acută îmbunătăţeşte oxigenarea, dar nu şi supravieţuirea.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Ballard PL, Lee JW, Fang X şi colab: Expresia genică reglată în celulele cultivate de tip II ale plămânului uman adult. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 299:L36-L50, 2010.

Barkauskas CE, Cronce MJ, Rackley CR şi colab: Celulele alveolare de tip 2 sunt celule stem în plămânul adult. J Clin Invest 123:3025-3036, 2013.

Clements J: Dependenţa caracteristicilor presiune-volum ale plămânilor de materialul activ de suprafaţă intrinsec. Am J Physiol 187:592, 1956.

Dobbs LG, Johnson MD, Vanderbilt J şi colab.: The great big alveolar TI cell: evoluing concepts and paradigms. Cell Physiol Biochem 25:55-62, 2010.

Fehrenbach H: Celulă epitelială alveolară de tip II: apărătorul alveolei revizuit. Respir Res 2:33-46, 2001.

Gonzalez R, Yang YH, Griffin C şi colab: Celulele alveolare de tip I de şobolan proaspăt izolate, celulele de tip II şi celulele de tip II cultivate au fenotipuri moleculare distincte. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 288:L179-L189,

2005.

Gonzalez RF, Dobbs LG: Izolarea şi cultura celulelor epiteliale alveolare de tip I şi tip II din plămânii de şobolan. Methods Mol Biol 945:145-159, 2013.

Goss V, Hunt AN, Postle AD: Reglarea sintezei şi metabolismului fosfolipidelor surfactantului pulmonar. Biochim Biophys Acta 448-458:2013, 1831.

Johnson MD, Widdicombe JH, Allen L, et al: Celulele epiteliale alveolare de tip I conţin proteine de transport şi sodiu de transport, susţinând un rol activ pentru celulele de tip I în reglarea homeostaziei lichide pulmonare. Proc Natl Acad Sci USA 99:1966-1971, 2002.

Kikkawa Y, Yoneda K: Celulele epiteliale de tip II ale plămânului. I. Metoda de izolare. Lab Invest 30:76-84, 1974.

Kumar PA, Hu Y, Yamamoto Y, şi colab.: Celulele stem ale căilor respiratorii distale produc alveole in vitro şi în timpul regenerării pulmonare după infecţia cu gripă H1N1. Cell 147:525-538, 2011.

Macklin CC: Filmul mucoid alveolar pulmonar şi pneumonocitele. Lancet 1099-1104, 1954.

Mason RJ, Williams MC, Widdicombe JH şi colab.: Transport transepitelial prin celule alveolare pulmonare de tip II în cultura primară. Proc Natl Acad Sci USA 79:6033-603 7, 1982.

Pattle RE: Proprietăţile, funcţia şi originea stratului de căptuşeală alveolară. Nature 175:1125-1126, 1955.

Wright JR: Funcţiile imunoregulatoare ale proteinelor surfactant. Nat Rev Immunol 5:58-68, 2005.

Referinţe

Burri PH: Aspecte structurale ale dezvoltării şi creşterii prenatale şi postnatale a plămânilor. În McDonald JA, editor: Lung growth and development, New York, Basel, Hong Kong, 1997, Marcel Dekker, pp 1-35.

Mercer RR, Russell ML, Roggli VL şi colab.: Numărul de celule şi distribuţia în căile respiratorii umane şi şobolan. Am J Respir Cell Mol Biol 10:613-624,

1994.

Burri PH: Aspecte structurale ale dezvoltării pulmonare postnatale - formarea şi creşterea alveolară. Biol Neonate 89:313-322, 2006.

Stone KC, Mercer RR, Gehr P şi colab: Relaţii alometrice ale numărului de celule şi mărimii în plămânul mamiferelor. Am J Respir Cell Mol Biol 6:235-243, 1992.

Fehrenbach H: Celulă epitelială alveolară de tip II: apărătorul alveolei revizuit. Respir Res 2:33-46, 2001.

Ochs M, Nyengaard JR, Jung A şi colab.: Numărul de alveole din plămânul uman. Am J Respir Crit Care Med 169:120-124, 2004.

Vasilescu DM, Gao Z, Saha PK, et al: Assessment of morphometry of pulmonary acini in mouse chairs by nondistructive imaging using multiscale microcomputed tomography. Proc Natl Acad Sci USA 109:17105-17110, 2012.

Wilson SM, Olver RE, Walters DV: Reglarea dezvoltării fluidului pulmonar lumen şi transportul electroliţilor. Respir Physiol Neurobiol 159:247-255, 2007.

Taylor AE, Guyton AC, Bishop VS: Permeabilitatea membranei alveolare la substanţe dizolvate. Circ Res 16:353-362, 1965.

Schneeberger EE, Karnovsky MJ: Substructura joncţiunilor intercelulare în membranele alveolare-capilare fracturate prin congelare ale plămânului de şoarece. Circ Res 38:404-411, 1976.

Williams MC: Studii de congelare-fractură ale mielinei tubulare şi a corpurilor lamelare în plămânii fetali şi de şobolani adulţi. J Ultrastruct Res 64:352-361, 1978.

Koval M: Claudin eterogenitatea şi controlul joncţiunilor strânse ale plămânilor. Annu Rev Physiol 75:551-567, 2013.

Hu YJ, Wang YD, Tan FQ şi colab: Reglarea permeabilităţii paracelulare: factori şi mecanisme. Mol Biol Rep 40:6123-6142, 2013.

Dejana E, Tournier-Lasserve E, Weinstein BM: Controlul integrităţii vasculare prin joncţiunile celulelor endoteliale: bază moleculară şi implicaţii patologice. Dev Cell 16:209-221, 2009.

Lampugnani MG: Joncţiuni endoteliale celulă-celulă: aderenţă şi semnalizare în fiziologie şi patologie. Cold Spring Harb Perspect Med 2(10):pii:a006528, 2012.

Collinet C, Lecuit T: Stabilitatea şi dinamica joncţiunilor celulă-celulă. Prog Mol Biol Transl Sci 116:25-47, 2013.

Johnson LN, Koval M: Discuţii între leziuni pulmonare, stres oxidant şi comunicare joncţională decalată. Antioxid Redox Signal 11:355-367, 2009.

FN scăzut: microscopia electronică a plămânului de şobolan. Anat Rec 113:437449, 1952.

Weibel ER: S-a explicat misterul „plăcilor nenucleate" din epiteliul alveolar al plămânului. Acta Anat (Basel) 78:425-443, 1971.

Dahlin K, Mager EM, Allen L şi colab.: Identificarea genelor exprimate diferenţial în celulele alveolare de tip i de şobolan. Am J Respir Cell Mol Biol 31:309-316, 2004.

Gonzalez R, Yang YH, Griffin C şi colab: Celulele alveolare de tip I de şobolan proaspăt izolate, celulele de tip II şi celulele de tip II cultivate au fenotipuri moleculare distincte. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 288:L179-L189, 2005.

Frank JA: Claudins şi funcţia de barieră epitelială alveolară în plămân. Ann NY Acad Sci 1257:175-183, 2012.

LaFemina MJ, Rokkam D, Chandrasena A şi colab: Factorul de creştere a keratinocitelor îmbunătăţeşte funcţia de barieră fără a modifica expresia claudinei în celulele epiteliale alveolare primare. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 299:L724-L734, 2010.

Damiano VV, Cohen A, Tsang AL şi colab.: Un studiu morfologic al influxului de neutrofile în alveolele pulmonare ale câinelui după spălarea cu soluţie salină sterilă. Am J Pathol 100:349-364, 1980.

Walker DC, Behzad AR, Chu F: Migrarea neutrofilelor prin găurile preexistente în lamele bazale ale capilarelor alveolare şi epiteliului în timpul pneumoniei streptococice. Microvasc Res 50:397-416,

1995.

Dobbs LG, Gonzalez R, Matthay MA, şi colab: Celulele epiteliale alveolare de tip I foarte permeabile la apă conferă o permeabilitate ridicată la apă între spaţiul aerian şi vasculatură în plămânul şobolanului. Proc Natl Acad Sci USA 95:2991-2996, 1998.

2 7. Nielsen S, King LS, Christensen BM, et al: Aquaporins in complex tissues. II. Distribuţia subcelulară în ţesuturile respiratorii şi glandulare ale şobolanului. Am J Physiol 273:C1549-C1561, 1997.

Johnson MD, Bao HF, Helms MN şi colab.: Canalele ionice funcţionale în celulele alveolare pulmonare de tip I susţin un rol pentru celulele de tip I în transportul ionilor pulmonari. Proc Natl Acad Sci USA 103:4964-4969, 2006.

Jain L, Chen XJ, Ramosevac S şi colab.: Exprimarea canalelor de sodiu foarte selective în celulele alveolare de tip II este determinată de condiţiile de cultură. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 280:L646-L658,

2001.

Johnson MD, Widdicombe JH, Allen L, et al: Celulele epiteliale alveolare de tip I conţin proteine de transport şi sodiu de transport, susţinând un rol activ pentru celulele de tip I în reglarea homeostaziei lichide pulmonare. Proc Natl Acad Sci USA 99:1966-1971, 2002.

Matthay MA, Folkesson HG, Clerici C: Transportul fluidului epitelial pulmonar şi rezoluţia edemului pulmonar. Physiol Rev 82:569-600,

2002.

Norlin A, Lu LN, Guggino SE şi colab.: Contribuţia căilor insensibile la amiloride la clearance-ul fluidului alveolar la şobolanii adulţi. J Appl Physiol (1985) 90:1489-1496, 2001.

O'Brodovich H, Yang P Gandhi S, et al: Amiloride-insensibil na+ şi absorbţia fluidelor în plămânul distal al mamiferelor. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 294:L401-L408, 2008.

Olver RE, Walters DV, Wilson MS: Reglarea dezvoltării transportului lichidului pulmonar. Annu Rev Physiol 66:77-101, 2004.

Bove PF, Grubb BR, Okada SF şi colab.: Celulele alveolare umane de tip II secretă şi absorb lichid ca răspuns la semnalizarea nucleotidelor locale. J Biol Chem 285:34939-34949, 2010.

Johnson M, Allen L, Dobbs L: Caracteristici ale captării cl- în celulele alveolare de tip I de şobolan. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 297:L816-L827, 2009.

Nielson DW, Goerke J, Clements JA: ph subfaza alveolară în plămânii iepurilor anesteziaţi. Proc Natl Acad Sci USA 78:71197123, 1981.

Ridge KM, Olivera WG, Saldias F, et al: Celulele alveolare de tip 1 exprimă alfa2 na,k-atpaza, care contribuie la clearance-ul lichidului pulmonar. Circ Res 92:453-460, 2003.

Yamamoto K, Ferrari JD, Cao Y şi colab.: Celulele epiteliale alveolare de tip I montează răspunsuri imune înnăscute în timpul pneumoniei pneumococice. J Immunol 189:2450-2459, 2012.

Wong MH, Chapin OC, Johnson MD: Producţia de citokine stimulată de Lps în celulele de tip I este modulată de sistemul renină-angiotensină. Am J Respir Cell Mol Biol 46:641-650, 2012.

Bachofen M, Weibel ER: Alterări structurale ale parenchimului pulmonar în sindromul de detresă respiratorie a adultului. Clin Chest Med 3:35-56, 1982.

Campbell L, Hollins AJ, Al-Eid A şi colab: Expresia caveolinei-1 şi biogeneza caveolelor în timpul transdiferenţierii celulare în culturile primare epiteliale alveolare pulmonare. Biochem Biophys Res Commun 262:744751, 1999.

Parton RG, del Pozo MA: Caveolae ca senzori, protectori şi organizatori cu membrană plasmatică. Nat Rev Mol Cell Biol 14:98-112, 2013.

Godin LM, Vergen J, Prakash YS şi colab.: Dinamica spaţio-temporală a remodelării actinei şi a traficului endomembranar în vindecarea rănilor celulelor epiteliale alveolare de tip I. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 300:L615-L623, 2011.

Wang S, Singh RD, Godin L şi colab.: Răspunsul endocitar al celulelor epiteliale alveolare de tip I la stresul hipertonic. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 300:L560-L568, 2011.

Barkauskas CE, Cronce MJ, Rackley CR şi colab: Celulele alveolare de tip 2 sunt celule stem în plămânul adult. J Clin Invest 123:3025-3036, 2013.

Rock JR, Barkauskas CE, Cronce MJ şi colab.: Populaţiile stromale multiple contribuie la fibroza pulmonară fără dovezi pentru tranziţia epitelială la mezenchimală. Proc Natl Acad Sci USA 108:E1475-E1483, 2011.

Gonzalez RF, Allen L, Dobbs LG: Celulele alveolare de tip i de şobolan proliferează, exprimă oct-4 şi prezintă plasticitate fenotipică in vitro. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 297:L1045-L1055, 2009.

Wang S, Hubmayr RD: Fenotipul epitelial alveolar tip I în cultura primară. Am J Respir Cell Mol Biol 44:692-699, 2011.

Macklin CC: Filmul mucoid alveolar pulmonar şi pneumonocitele. Lancet 1099-1104, 1954.

Batenburg JJ: Surfactant phospholipides: synthesis and storage. Am J Physiol 262:L367-L385, 1992.

Mason RJ, Pan T, Edeen KE şi colab: Factorul de creştere a keratinocitelor şi factorii de transcripţie c/ebpa, c/ebp8 şi srebp-1c reglează sinteza acizilor graşi în celulele alveolare de tip ii. J Clin Invest 112:244-255, 2003.

Ballard PL, Lee JW, Fang X şi colab.: Expresia genică reglată în celulele cultivate de tip ii ale plămânului uman adult. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 299:L36-L50, 2010.

Chang Y, Edeen K, Lu X şi colab.: factorul de creştere a keratinocitelor induce lipogeneza în celulele alveolare de tip ii printr-o cale dependentă de proteina-1c care leagă elementul de reglare a sterolului. Am J Respir Cell Mol Biol 35:268-274, 2006.

Akiyama J, Hoffman A, Brown C şi colab: Distribuţia tisulară a proteinelor surfactant A şi D la şoarece. J Histochem Cytochem 50:993996, 2002.

Stahlman MT, Gray ME, Hull WM şi colab.: Imunolocalizarea proteinei surfactant-d (sp-d) în ţesuturile umane fetale, nou-născuţilor şi adulţi. JHistochem Cytochem 50:651-660, 2002.

Weiss DJ, Bates JH, Gilbert T, et al: Celule stem şi terapii celulare în biologia pulmonară şi boli: raport de conferinţă. Ann Am Thorac Soc 10:S25-S44, 2013.

Evans MJ, Cabral LJ, Stephens RJ şi colab.: Reînnoirea epiteliului alveolar la şobolan după expunerea la no2. Am J Pathol 70:175-198, 1973.

Evans MJ, Cabral LJ, Stephens RJ şi colab.: Transformarea celulelor alveolare de tip ii în celule de tip i după expunerea la dioxid de azot. Exp Mol Pathol 22:145-150, 1975.

Adamson IYR, Bakowska J: Relaţia dintre nivelurile factorului de creştere a keratinocitelor şi a factorului de creştere a hepatocitelor în lichidul de spălare a plămânilor de şobolan cu regenerarea celulelor epiteliale după bleomicina. Am J Pathol 155:949954, 1999.

Adamson IYR, Bowden DH: Celula de tip 2 ca progenitoare a regenerării epiteliale alveolare. Lab Invest 30:35-42, 1974.

Adamson IYR, Hedgecock C, Bowden DH: Interacţiuni celule epiteliale-fibroblast în leziuni pulmonare şi reparaţii. Am J Pathol 137:385-392, 1990.

Zheng D, Limmon GV, Yin L şi colab.: O cale celulară implicată în diferenţierea celulelor Clara către celulele alveolare de tip II după leziuni pulmonare severe. PLoS ONE 8:e71028, 2013.

Zhao L, Yee M, O'Reilly MA: Transdiferenţierea celulelor epiteliale alveolare de tip II la tipul I este controlată prin semnalizarea TGF-beta şi bmp opusă. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 305:L409-L418, 2013.

Panos RJ, Rubin JS, Aaronson SA şi colab.: Factorul de creştere a keratinocitelor şi factorul de creştere/factorul de dispersie a hepatocitelor sunt factori de creştere care leagă heparina pentru celulele alveolare de tip II în mediu condiţionat de fibroblast. J Clin Invest 92:969-977, 1993.

Panos RJ, Bak PM, Simonet WS şi colab.: Instilarea intratraheală a factorului de creştere a keratinocitelor scade mortalitatea indusă de hiperoxie la şobolani. J Clin Invest 96:2026-2033, 1995.

Verghese GM, McCormick-Shannon K, Mason RJ, et al: factorul de creştere a hepatocitelor şi factorul de creştere a keratinocitelor în fluidul de edem pulmonar al pacienţilor cu leziune pulmonară acută. Am J Resp Crit Care Med 158:386-394, 1998.

Ware LB, Matthay MA: Factorii de creştere a keratinocitelor şi hepatocitelor în plămâni: roluri în dezvoltarea, inflamaţia şi repararea plămânilor. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 282:L924-L940, 2002.

Yanagita K, Matsumoto K, Sekiguchi K şi colab: Factorul de creştere a hepatocitelor poate acţiona ca un factor pulmotrofic în regenerarea plămânilor după o leziune pulmonară acută. J Biol Chem 268:21212-21217, 1993.

Gazdhar A, Temuri A, Knudsen L şi colab.: Transferul genic direcţionat al factorului de creştere a hepatocitelor către celulele epiteliale alveolare de tip II reduce fibroza pulmonară la şobolani. Hum Gene Ther 24:105-116, 2013.

Crestani B, Marchand-Adam S, Quesnel C, et al: Hepatocyte growth factor and pulmonar fibrosis. Proc Am Thorac Soc 9:158-163, 2012.

71a. Shyamsundar M, McAuley DF, Ingram RJ şi colab: Factorul de creştere a keratinocitelor promovează supravieţuirea şi rezoluţia epitelială într-un model uman de leziune pulmonară. Am J Respir Crit Care Med 189(12):1520- 1529, 2014.

Mason RJ, Williams MC, Widdicombe JH şi colab.: Transport transepitelial prin celule alveolare pulmonare de tip II în cultura primară. Proc Natl Acad Sci USA 79:6033-6037, 1982.

Sugahara K, Caldwell JH, Mason RJ: Curenţii electrici curg din cupole formate din celule epiteliale cultivate. J Cell Biol 99:1541-1546, 1984.

Qian Z, Travanty EA, Oko L şi colab.: Răspunsul imun înnăscut al celulelor alveolare umane de tip II infectate cu sindrom respirator acut sever-coronavirus. Am J Respir Cell Mol Biol 48:742-748, 2013.

Wang J, Nikrad MP, Phang T şi colab.: Răspunsul imun înnăscut la virusul gripal a în celulele alveolare umane de tip II diferenţiate. Am J Respir Cell Mol Biol 45:582-591, 2011.

Weinheimer VK, Becher A, Tonnies M şi colab.: Viruşii gripei a vizează pneumocite de tip II în plămânul uman. J Infect Dis 206:16851694, 2012.

Tolle LB, Standiford TJ: Modele moleculare asociate pericolelor (umiditate) în leziunea pulmonară acută. J Pathol 229:145-156, 2013.

Kasper M, Haroske G: Modificări ale epiteliului alveolar după leziuni care duc la fibroză pulmonară. Histol Histopathol 11:463-483,

1996.

Bhattacharya J, Matthay MA: Reglarea şi repararea barierei alveolo-capilare în leziunea pulmonară acută. Annu Rev Physiol 75:593615, 2013.

Haschek WM, Witschi H: Fibroza pulmonară - un posibil mecanism. Toxicol Appl Pharm 51:475-487, 1979.

Selman M, King TE, Pardo A: Fibroza pulmonară idiopatică: ipoteze predominante şi în evoluţie despre patogeneza şi implicaţiile sale pentru terapie. Ann Intern Med 134:136-151, 2001.

Tanjore H, Blackwell TS, Lawson WE: Dovezi emergente pentru stresul reticulului endoplasmatic în patogeneza fibrozei pulmonare idiopatice. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 302:L721-L729,

2012.

Lawson WE, Cheng DS, Degryse AL şi colab: Stresul reticulului endoplasmatic îmbunătăţeşte remodelarea fibrotică în plămâni. Proc Natl Acad Sci USA 108:10562-10567, 2011.

Zhong Q, Zhou B, Ann DK şi colab.: Rolul stresului reticulului endoplasmatic în tranziţia epitelial-mezenchimală a celulelor epiteliale alveolare: efectele proteinei surfactant pliate greşit. Am J Respir Cell Mol Biol 45:498-509, 2011.

Maitra M, Wang Y, Gerard RD şi colab.: Mutaţiile proteinei a2 ale surfactantului asociate cu fibroza pulmonară duc la instabilitatea proteinelor şi stresul reticulului endoplasmatic. J Biol Chem 285:22103-22113, 2010.

Korfei M, Ruppert C, Mahavadi P şi colab: Stresul reticulului endoplasmatic epitelial şi apoptoza în fibroza pulmonară idiopatică sporadică. Am J Respir Crit Care Med 178:838-846, 2008.

Ten Have-Opbroek AA, Benfield JR, van Krieken JH, et al: Celula alveolară de tip ii este o celulă stem pluripotenţială în geneza adenocarcinoamelor umane şi a carcinoamelor cu celule scuamoase. Histol Histopathol 12:319-336, 1997.

Mason RJ, Kalina M, Nielsen LD şi colab: Expresia proteinei c surfactant în tumorile pulmonare murine induse de uretan. Am J Pathol 156:175-182, 2000.

Xu X, Rock JR, Lu Y şi colab.: Dovezi pentru celulele de tip II ca celule de origine a adenocarcinomului pulmonar distal indus de k-ras. Proc Natl Acad Sci USA 109:4910-4915, 2012.

Neergaard K: Noi interpretări ale conceptelor de bază ale mecanismelor respiratorii. Z Gesamte Exp Med 66:3 73-394, 1929.

Clements J: Dependenţa caracteristicilor presiune-volum ale plămânilor de materialul activ de suprafaţă intrinsec. Am J Physiol 187:592, 1956.

Pattle RE: Proprietăţile, funcţia şi originea stratului de căptuşeală alveolară. Nature 175:1125-1126, 1955.

Avery M, Mead J: Proprietăţi de suprafaţă în relaţie cu atelectazia şi boala membranei hialine. Am J Dis Child 97:517-523, 1959.

93a. Lopez-Rodriguez E, Perez-Gil J: Relaţii structură-funcţie în membranele surfactantului pulmonar: de la biofizică la terapie. Biochim Biophys Acta 1838(6):1568-1585, 2014.

Hildebrandt JN, Goerke J, Clements JA: Stabilitatea şi compoziţia filmului de suprafaţă pulmonară. J Appl Physiol 47:604-611, 1979.

Im Hof V, Gehr P, Gerber V şi colab: Determinarea in vivo a tensiunii de suprafaţă în traheea calului şi studii de model in vitro. Respiration Physiol 109:81-93, 1997.

Schurch S, Goerke J, Clements JA: Determinarea directă a tensiunii superficiale în plămân. Proc Natl Acad Sci US A 73:4698-4702, 1976.

Williams MC, Hawgood S, Hamilton RL: Modificări ale structurii lipidelor produse de proteinele surfactante SP-A, SP-B şi SP-C. Am J Respir Cell Mol Biol 5:41-50, 1991.

Ikegami M, Korfhagen TR, Whitsett JA şi colab.: Caracteristicile surfactantului de la şoareci cu deficit de SP-A. Am J Physiol 275:L247-L254, 1998.

Hamm H, Fabel H, Bartsch W: Sistemul surfactant al plămânului adult: fiziologie şi perspective clinice. [recenzie]. Clin Investigator 70:637-657, 1992.

Enhorning G: Surfactant în boala căilor respiratorii. Cufăr 133:975-980, 2008.

Enhorning G, Duffy LC, Welliver RC: Surfactantul pulmonar menţine potenţa de conducere a căilor respiratorii la şobolan. Am J Respir Crit Care Med 151:534-556, 1995.

Crouch E, Wright JR: Proteinele tensioactive A şi D şi apărarea gazdei pulmonare. Annu Rev Physiol 63:521-554, 2001.

Wright JR: Funcţiile imunoregulatoare ale proteinelor surfactant. Nat Rev Immunol 5:58-68, 2005.

Veldhuizen R, Nag K, Orgeig S şi colab.: Rolul lipidelor în surfactantul pulmonar. Biochim Biophys Acta 1408:90-108, 1998.

Clements JA, Nellenbogen J, Traham HJ: Surfactant pulmonar şi evoluţia plămânilor. Science 169:603-604, 1970.

Numata M, Kandasamy P Nagashima Y, şi colab.: Phosphatidylglycerol suprimă infecţia cu virus gripal a. Am J Respir Cell Mol Biol 46:479-487, 2012.

Fukuzawa T, Ishida J, Kato A şi colab.: Nivelurile de surfactant pulmonar sunt reglementate de IG-hepta/GPR116 prin monitorizarea proteinei D. PLoS ONE 8:e69451, 2013.

Bridges JP, Ludwig MG, Mueller M şi colab.: Receptorul GPR116 cuplat cu proteine orfan GPR116 reglează dimensiunea piscinei de surfactant pulmonar. Am J Respir Cell Mol Biol 49:348-357, 2013.

Yang MY, Hilton MB, Seaman S şi colab.: Reglarea esenţială a homeostaziei surfactantului pulmonar de către receptorul orfan GPR116 cuplat cu proteina G. Cell Rep 3:1457-1464, 2013.

Heinrich S, Hartl D, Griese M: Surfactant proteina A - de la gene la bolile pulmonare umane. Curr Med Chem 13:3239-3252, 2006.

Kishore U, Greenhough TJ, Waters P et al: Surfactant proteine SP-A şi SP-D: structură, funcţie şi receptori. Mol Immunol 43:12931315, 2006.

Seaton BA, Crouch EC, McCormack FX şi colab.: Revizuire: determinanţi structurali ai recunoaşterii modelelor de către colectinele pulmonare. Innate Immun 16:143-150, 2010.

Mason RJ, Greene K, Voelker DR: Surfactant protein A şi surfactant protein D în sănătate şi boală. Am J Physiol 275:L1-L13, 1998.

Scavo LM, Ertsey R, Gao BQ: Proteinele surfactante umane A1 şi A2 sunt reglate diferenţiat în timpul dezvoltării şi de factori solubili. Am J Physiol 275:L653-L669, 1998.

Ochs M, Johnen G, Muller KM şi colab: Localizarea intracelulară şi intraalveolară a proteinei surfactant a (SP-A) în regiunea parenchimală a plămânului uman. Am J Respir Cell Mol Biol 26:91-98, 2002.

Osanai K, Mason RJ, Voelker DR: Traficul de proteină A surfactant nou sintetizată în celule izolate alveolare de tip II de şobolan. Am J Respir Cell Mol Biol 19:929-935, 1998.

Ikegami M, Korfhagen TR, Bruno MD şi colab: Metabolismul surfactantului la şoarecii cu deficit de proteină A surfactantului. Am J Physiol 272:L479-L485,

1997.

Tino MJ, Wright JR: Surfactant protein a stimulează fagocitoza anumitor agenţi patogeni pulmonari de către macrofagele alveolare. Am J Physiol 270:L677-L688, 1996.

van de Graaf EA, Jansen HM, Lutter R şi colab.: Surfactant protein A in bronhoalveolar lavage fluid. J Lab Clin Med 120:252-263, 1992.

Pastva AM, Wright JR, Williams KL: Rolurile imunomodulatoare ale proteinelor surfactante A şi D: implicaţii în boala pulmonară. Proc Am Thorac Soc 4:252-257, 2007.

Haagsman HP, Hogenkamp A, van Eijk M, et al: Surfactant collectins and innate immunity. Neonatology 93:288-294, 2008.

McCormack FX, Whitsett JA: Colectinele pulmonare, SP-A şi SP-D, orchestrează imunitatea înnăscută în plămân. J Clin Invest 109:707-712, 2002.

Wu H, Kuzmenko A, Wan S şi colab.: Proteinele tensioactive A şi D inhibă creşterea bacteriilor gram-negative prin creşterea permeabilităţii membranei. J Clin Invest 111:1589-1602, 2003.

Kabha K, Schmegner J, Keisari Y şi colab.: SP-A îmbunătăţeşte fagocitoza Klebsiella prin interacţiunea cu polizaharidele capsulare şi macrofagele alveolare. Am J Physiol 272:L344-L352, 1997.

Vandivier RW, Ogden CA, Fadok VA şi colab.: Rolul proteinelor surfactante A, D şi C1q în clearance-ul celulelor apoptotice in vivo şi in vitro: Calreticulină şi cd91 ca un complex comun al receptorilor colectinei. J Immunol 169:3978-3986, 2002.

Henning LN, Azad AK, Parsa KV şi colab: Proteina surfactantului pulmonar a reglează expresia şi activitatea tlr în macrofagele umane. J Immunol 180:7847-7858, 2008.

van Iwaarden F, Welmers B, Verhoef J, et al: Pulmonary surfactant protein A îmbunătățește mecanismul de apărare al gazdei al macrofagelor alveolare de șobolan. Am J Respir Cell Mol Biol 2:91-98, 1990.

Kunzmann S, Wright JR, Steinhilber W, et al: TGF-beta1 în preparatele SP-A influențează proprietăţile de supresie imună ale SP-A asupra limfocitelor t CD4+ umane. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 291:L747-L756, 2006.

Gardai SJ, Xiao YQ, Dickinson M, et al: Prin legarea sirpalpha sau calreticulina/cd91, colectinele pulmonare acţionează ca molecule de supraveghere cu dublă funcţie pentru a suprima sau a îmbunătăţi inflamaţia. Celula 115:13-23,

2003.

Bates SR: P63 (ckap4) ca receptor SP-A: implicaţii pentru turnover-ul surfactantului. Cell Physiol Biochem 25:41-54, 2010.

Yang CH, Szeliga J, Jordan J şi colab.: Identificarea receptorului 210 al proteinei A surfactantului ca miozina neconvenţională 18a. J Biol Chem 280:34447-34457, 2005.

Sever-Chroneos Z, Krupa A, Davis J şi colab.: Clearance-ul mediat de proteina surfactant a (SP-A) a Staphylococcus aureus implică legarea SP-A la adezină stafilococică şi a receptorilor macrofagii SP-A receptor 210 şi a receptorilor scavenger clasa a. J Biol Chem 286:4854-4870, 2011.

Bates SR, Kazi AS, Tao JQ şi colab.: Rolul p63 (ckap4) în legarea proteinei surfactant-a la pneumocitele de tip ii. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 295:L658-L669, 2008.

Condon JC, Jeyasuria P, Faust JM şi colab.: Proteina surfactant secretată de plămânul fetal de şoarece în curs de maturizare acţionează ca un hormon care semnalează iniţierea naşterii. Proc Natl Acad Sci USA 101:4978-4983,

2004.

LeVine AM, Hartshorn K, Elliott J şi colab.: Absenţa SP-A modulează răspunsurile de apărare înnăscute şi adaptive la infecţia gripală pulmonară. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 282:L563-L572, 2002.

LeVine AM, Whitsett JA: Colectine pulmonare şi apărarea înnăscută a gazdei a plămânului. Microbes Infect / Institut Pasteur 3:161-166, 2001.

LeVine AM, Bruno MD, Huelsman KM şi colab.: Şoarecii cu deficit de proteină A de surfactant sunt sensibili la infecţia cu streptococ de grup b. J Immunol 158:4336-4340, 1997.

Whitsett JA, Weaver TE: Proteinele tensioactive hidrofobe în funcţia pulmonară şi boli. N Engl J Med 347:2141-2148, 2002.

Melton KR, Nesslein LL, Ikegami M şi colab.: Deficienţa SP-B provoacă insuficienţă respiratorie la şoarecii adulţi. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 285:L543-L549, 2003.

Serrano AG, Perez-Gil J: Interacţiuni proteină-lipidă şi activitatea de suprafaţă în sistemul surfactant pulmonar. Chem Phys Lipids 141:105118, 2006.

Nesslein LL, Melton KR, Ikegami M, et al: Deficienţa B perturbă funcţia pulmonară şi provoacă anomalii ale spaţiului aerian. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 288:L1154-L1161, 2005.

Tokieda K, Whitsett JA, Clark JC şi colab.: Disfuncţie pulmonară la şoareci neonatali cu deficit de SP-B. Am J Physiol 273:L875-L882,

1997.

Clark JC, Weaver TE, Iwamoto HS şi colab: Scăderea complianţei pulmonare şi captarea aerului la şoarecii heterozigoţi cu deficit de SP-B. Am J Respir Cell Mol Biol 16:46-52, 1997.

Nogee LM, Garnier G, Dietz HC şi colab.: O mutaţie a genei proteinei B surfactantului responsabilă de boala respiratorie neonatală fatală la mai multe rude. J Clin Invest 93:1860-1863, 1994.

Nogee LM, DeMello DE, Dehner LP şi colab.: Raport scurt: deficienţa proteinei B surfactant pulmonar în proteinoza alveolară congenitală. New Engl J Med 328:406-410, 1993.

Mulugeta S, Beers MF: Surfactant proteina C: proprietăţile sale unice şi rolul imunomodulator emergent în plămân. Microbes Infect 8:2317-2323, 2006.

Beers MF, Mulugeta S: Biosinteza proteinei c surfactantului şi rolul său emergent în boala pulmonară conformaţională. Annu Rev Physiol 67:663-696, 2005.

Kalina M, Mason RJ, Shannon JM: Proteina C surfactantului este exprimată în celulele alveolare de tip II, dar nu şi în celulele Clara ale plămânului de şobolan. Am J Respir Cell Mol Biol 6:595-600, 1992.

Glasser SW, Burhans MS, Korfhagen TR şi colab.: Stabilitatea alterată a surfactantului pulmonar la şoareci cu deficit de SP-C. Proc Natl Acad Sci USA 98:6366-6371, 2001.

Glasser SW, Detmer EA, Ikegami M şi colab: Pneumonită şi emfizem la şoarecii vizaţi de gena SP-C. J Biol Chem 278:14291-14298, 2003.

Ono S, Tanaka T, Ishida M şi colab.: Mutaţia proteinei surfactant c g100s provoacă fibroză pulmonară familială la rudele japoneze. Eur Respir J 38:861-869, 2011.

Thomas AQ, Lane K, Phillips J 3rd, et al: Heterozygoity for a surfactant protein C gene mutation asociate cu interstiţial obişnuit

pneumonită şi pneumonită interstiţială nespecifică celulară într-o singură natură. Am J Respir Crit Care Med 165:1322-1328, 2002.

Hartl D, Griese M: Surfactant proteina D în bolile pulmonare umane. Eur J Clin Invest 36:423-435, 2006.

Palaniyar N, Nadesalingam J, Reid KB: Proteinele imune înnăscute pulmonare şi receptorii care interacţionează cu liganzii bacterieni gram-pozitivi. Immunobiology 205:575-594, 2002.

Hansen S, Holmskov U: Proteina surfactant pulmonar d (SP-D) şi descendenţii deviaţi molecular: Conglutinin, cl-43 şi cl-46. Immunobiology 205:498-517, 2002.

Bejvl I, Weseslindtner L, Strassl R şi colab.: Analiza nivelurilor proteinei D surfactantului plasmatic la receptorii de transplant pulmonar. Transpl Infect Dis 15(6):645-651, 2013.

Allen MJ, Laederach A, Reilly PJ şi colab.: Recunoaşterea polizaharidelor prin proteina surfactant d: interacţiuni noi ale unei lectine de tip c cu resturi de glucozil neterminale. Biochemistry 40:7789-7798, 2001.

Shrive AK, Tharia HA, Strong P şi colab.: Perspective structurale de înaltă rezoluţie asupra legării liganzilor şi recunoaşterii celulelor imune de către proteina surfactant pulmonar uman d. J Mol Biol 331:509-523, 2003.

Akiyama J, Hoffman A, Brown C şi colab: Distribuţia tisulară a proteinelor surfactant A şi D la şoarece. J Histochem Cytochem 50:993996, 2002.

Lawson PR, Reid KB: Rolurile proteinelor tensioactive A şi D în imunitatea înnăscută. Immunol Rev 173:66-78, 2000.

Reading PC, Allison J, Crouch EC, et al: Susceptibilitate crescută a şoarecilor diabetici la infecţia cu virusul gripal: compromisul apărării plămânului gazdei mediată de colectină de către glucoză? J Virol 72:6884-6887,

1998.

White M, Kingma P, Tecle T şi colab: Multimerizarea proteinei D surfactantului, dar nu a domeniului său de colagen, este necesară pentru activităţile antivirale şi opsonice legate de virusul gripal. J Immunol 181:79367943, 2008.

Hillaire ML, Haagsman HP, Osterhaus AD şi colab: Proteina D surfactant pulmonar în apărarea înnăscută de primă linie împotriva infecţiilor cu virus gripal a. J Innate Immun 5:197-208, 2013.

163a. Hillaire ML, Haagsman HP, Osterhaus AD şi colab: Proteina D surfactant pulmonar în apărarea înnăscută de primă linie împotriva infecţiilor cu virusul gripal A. J Innate Immun 5(3):197-208, 2013.

163b. Hillaire ML, van Eijk M, Vogelzang-van Trierum SE, et al: Recombinant porcine surfactant protein D inhibă replicarea virusului gripal A ex vivo. Virus Res 181:22-26, 2014.

Reading PC, Morey LS, Crouce EC, şi colab.: Apărarea gazdă antivirală mediată de colectină a plămânului: dovezi ale infecţiei cu virusul gripal la şoareci. J Virol 71:8204-8212, 1997.

van de Wetering JK, van Eijk M, van Golde LM şi colab.: Caracteristicile surfactantului proteinei a şi d care se leagă de acid lipoteicoic şi peptidoglican, 2 componente majore ale peretelui celular al bacteriilor gram-pozitive. J Infect Dis 184:1143-1151, 2001.

Allen MJ, Voelker DR, Mason RJ: Interacţiunile proteinelor tensioactive A şi D cu saccharomyces cerevisiae şi aspergillus fumigatus. Infect Immun 69:2037-2044, 2001.

Ferguson JS, Martin JL, Azad AK şi colab: Surfactant proteina D creşte fuziunea fagozomilor care conţin micobacterium tuberculosis cu lizozomi în macrofagele umane. Infect Immun 74:7005-7009,

2006.

van Iwaarden JF, Shimizu H, van Golde PHM şi colab.: proteina D surfactant de şobolan îmbunătăţeşte producţia de radicali de oxigen de către macrofagele alveolare de şobolan. Biochem J 286:5-8, 1992.

Wright JR, Zlogar DF, Taylor JC şi colab: Efectele endotoxinei asupra stimulării proteinei A şi D a surfactantului fără producţie de către macrofagele alveolare. Am J Physiol 276:L650-L658, 1999.

Clark H, Reid KB: Cerinţe structurale pentru funcţia SP-D in vitro şi in vivo: potenţialul terapeutic al SP-D recombinant. Immunobiology 205:619-631, 2002.

Wert SE, Yoshida M, LeVine AM şi colab: creşterea activităţii metaloproteinazei, producţia de oxidanţi şi emfizemul la şoarecii inactivaţi cu gena proteinei D surfactant. Proc Natl Acad Sci USA 97:5972-5977, 2000.

Madan T, Reid KB, Clark H şi colab.: Susceptibilitatea şoarecilor cu deficit genetic în gena SP-A sau SP-D la aspergiloza pulmonară invazivă. Mol Immunol 47:1923-1930, 2010.

Andreeva AV, Kutuzov MA, Voyno-Yasenetskaya TA: Reglarea secreţiei de surfactant în celulele alveolare de tip II. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 293:L259-L271, 2007.

Wright JR, Dobbs LG: Reglarea secreţiei şi clearance-ului surfactantului pulmonar. Annu Rev Physiol 53:395-414, 1991.

Ueda T, Ikegami M, Henry M şi colab: Clearance of surfactant protein B from iepure plămâni. Am J Physiol 268:L636-L641, 1995.

Frick M, Bertocchi C, Jennings P, et al: intrarea Ca2+ este esenţială pentru fuziunea corpului lamelar indusă de tulpina celulară în pneumocite izolate de tip II de şobolan. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 286:L210-L220, 2004.

Wirtz HRW, Dobbs LG: Mobilizarea calciului şi exocitoza după o întindere mecanică a celulelor epiteliale pulmonare. Science 250:1266-1269, 1990.

Jacobs HC, Ikegami M, Jobe AH şi colab: Reutilizarea surfactantului fosfatidilcolină la iepurii adulţi. Biochim Biophys Acta 83 7:7784, 1985.

Magoon MW, Wright JR, Baritussio A şi colab.: Subfracţionarea surfactantului pulmonar. Implicaţii pentru metabolism şi activitatea de suprafaţă. Biochim Biophys Acta 750:18-31, 1983.

Ikegami M, Ueda T, Hull W şi colab: Metabolismul surfactantului la şoarecii transgenici după ablaţia factorului de stimulare a coloniilor de macrofage de granulocite. Am J Physiol 270:L-650-L658, 1996.

Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K: Proteinoza alveolară pulmonară. N Engl J Med 349:2527-2539, 2003.

Kitamura T, Tanaka N, Watanabe J şi colab.: Proteinoza alveolară pulmonară idiopatică ca boală autoimună cu anticorp neutralizant împotriva factorului de stimulare a coloniilor de granulocite/macrofage. J Exp Med 190:875-880, 1999.

Suzuki T, Sakagami T, Rubin BK şi colab: proteinoza alveolară pulmonară familială cauzată de mutaţii în csf2ra. J Exp Med 205:2 7032710, 2008.

Martinez-Moczygemba M, Doan ML, Elidemir O şi colab.: Proteinoza alveolară pulmonară cauzată de ştergerea genei gm-csfralpha în regiunea pseudoautozomală a cromozomului x 1. J Exp Med 205:2 7112716, 2008.

Polin RA, Carlo WA: Terapia de substituţie cu surfactant pentru nou-născuţii prematuri şi la termen cu detresă respiratorie. Pediatrie 133:156163, 2014.

Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al: Ghidurile de consens european privind gestionarea sindromului de detresă respiratorie neonatală la sugarii prematuri-actualizare 2013. Neonatologie 103:353-368,

2013.

Fujiwara T, Maeta H, Chida S şi colab.: Terapia cu surfactant artificial în boala membranei hialine. Lancet 79:31-37, 1980.

Cole FS, Hamvas A, Nogee LM: Tulburări genetice ale funcţiei respiratorii neonatale. Pediatr Res 50:157-162, 2001.

Hamvas A: Deficienţă moştenită de proteină-b surfactant şi boală asociată cu surfactant-c: caracteristici clinice şi evaluare. Semin Perinatol 30:316-326, 2006.

Hamvas A, Cole FS, Nogee LM: Tulburări genetice ale proteinelor surfactant. Neonatology 91:311-317, 2007.

Nogee LM: Genetica bolii pulmonare interstiţiale pediatrice. Curr Opin Pediatr 18:287-292, 2006.

Wert SE, Whitsett JA, Nogee LM: Tulburări genetice ale disfuncţiei surfactantului. Pediatr Dev Pathol 12:253-274, 2009.

Henderson LB, Melton K, Wert S şi colab.: Deleţii mari abca3 şi sftpc care au ca rezultat boală pulmonară. Ann Am Thorac Soc 10:602-607, 2013.

Thavagnanam S, Cutz E, Manson D şi colab.: Rezultatul clinic variabil al deficienţei abca3 la doi fraţi. Pediatr Pulmonol 48:1035-1038, 2013.

Besnard V, Matsuzaki Y, Clark J şi colab.: ştergerea condiţionată a abca3 în celulele alveolare de tip II modifică homeostazia surfactantului la şoarecii nou-născuţi şi adulţi. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 298:L646-L659, 2010.

Galambos C, Levy H, Cannon CL şi colab: Patologie pulmonară în sindromul de deficienţă a factorului de transcripţie tiroidian-1. Am J Respir Crit Care Med 182:549-554, 2010.

Hamvas A, Deterding RR, Wert SE şi colab.: Fenotipuri pulmonare eterogene asociate cu mutaţii în gena factorului de transcripţie tiroidian nkx2-1. Cufă 144:794-804, 2013.

Nogee LM, Dunbar AE 3rd, Wert SE, et al: O mutaţie în gena proteinei c surfactant asociată cu boala pulmonară interstiţială familială. N Engl J Med 344:573-579, 2001.

Hartl D, Griese M: Boala pulmonară interstiţială la copii - fundal genetic şi fenotipuri asociate. Respir Res 6:32, 2005.

Thomas AQ, Lane K, Phillips J 3rd, şi colab.: Heterozigositate pentru o mutaţie a genei proteinei c surfactant asociate cu pneumonită interstiţială obişnuită şi pneumonită interstiţială nespecifică celulară într-o familie. Am J Respir Crit Care Med 165:1322-1328, 2002.

Petty TL, Ashbaugh DG: Sindromul de detresă respiratorie adultă: factori clinici care influenţează prognosticul şi principiile managementului. Cufăr 60:233-239, 1971.

Gregory TJ, Longmore WJ, Moxley MA şi colab: Compoziţia chimică a surfactantului şi activitatea biofizică în sindromul de detresă respiratorie acută. J Clin Invest 88:1976-1981, 1991.

Gunther A, Siebert C, Schmidt R şi colab.: Modificări de surfactant în pneumonia severă, sindromul de detresă respiratorie acută şi edem pulmonar cardiogen. Am J Respir Crit Care Med 153:176-184, 1996.

Markart P, Ruppert C, Wygrecka M şi colab.: Pacienţii cu SDRA arată îmbunătăţirea, dar nu normalizarea activităţii suprafeţei alveolare cu tratament surfactant: rolul presupus al lipidelor neutre. Thorax 62:588594, 2007.

Savani RC, Godinez RI, Godinez MH, et al: Respiratory distress after intratraheal bleomycin: selective deficiency of surfactant proteins B and C. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 281:L685-L696, 2001.

Veldhuizen RA, Marcou J, Yao LJ şi colab.: Conversia agregatului de surfactant alveolar la iepuri normali şi răniţi ventilaţi. Am J Physiol 270:L152-L158, 1996.

Amato MBP Barbas LV Medeiros DM, şi colab: Efectul unei strategii de protecţie-ventilaţie asupra mortalităţii în sindromul de detresă respiratorie acută. N Engl J Med 339:347-354, 1998.

Eisner MD, Thompson T, Hudson LD şi colab.: Eficacitatea ventilaţiei cu volum curent scăzut la pacienţii cu diferiţi factori de risc clinic pentru leziuni pulmonare acute şi sindromul de detresă respiratorie acută. Am J Respir Crit Care Med 164:231-236, 2001.

Lewis JF Veldhuizen R: Rolul surfactantului exogen în tratamentul leziunii pulmonare acute. Annu Rev Physiol 65:613-642, 2003.

209a. El-Gendy N, Kaviratna A, Berkland C, Dhar P: Livrarea şi performanţa terapiilor de înlocuire cu surfactant pentru a trata tulburările pulmonare. Ther Deliv 4(8):951-980, 2013.

Dushianthan A, Cusack R, Goss V şi colab.: Revizuire clinică: terapie cu surfactant exogen pentru leziunea pulmonară acută/sindromul de detresă respiratorie acută - unde mergem de aici? Crit Care 16:238, 2012.

Raghavendran K, Willson D, Notter RH: Terapia cu surfactant pentru leziunea pulmonară acută şi sindromul de detresă respiratorie acută. Crit Care Clin 27:525-559, 2011.

Taut FJ, Rippin G, Schenk P şi colab.: O căutare pentru subgrupuri de pacienţi cu ARD care ar putea beneficia de terapia de înlocuire cu surfactant: o analiză comună a cinci studii cu surfactant recombinant protein-C surfactant (venticute). Cufăr 134:724-732, 2008.

McCormack FX, King TEJ, Voelker DR şi colab.: Fibroză pulmonară idiopatică. Anomalii în conţinutul de lavaj bronhoalveolar al proteinei surfactant A. Am Rev Respir Dis 144:160-166, 1991.

Honda Y, Kuroki Y, Matsuura E, et al: Pulmonary surfactant protein D in ser and bronhoalveolar lavage fluides. Am J Respir Crit Care Med 152:1860-1866, 1995.

McCormack FX, King TE Jr, Bucher BL şi colab.: Surfactant protein A prezice supravieţuirea în fibroza pulmonară idiopatică. Am J Respir Crit Care Med 152:751-759, 1995.

Gunther A, Schmidt R, Nix F şi colab: Anomalii de surfactant în fibroza pulmonară idiopatică, pneumonită de hipersensibilitate şi sarcoidoză. Eur Respir J 14:565-573, 1999.

Greene KE, Bucher-Bartelson BL, Akino T, et al: şi nivelurile de SP-D sunt crescute la pacienţii cu IPF. Am J Respir Crit Care Med 155:A216,

1997.

Kuroki Y, Takahashi H, Chiba H şi colab.: Surfactant proteins A and D: disease markers. Biochim Biophys Acta 1408:334-345,

1998.

Wang Y, Kuan PJ, Xing C şi colab: Defectele genetice ale proteinei surfactantului A2 sunt asociate cu fibroza pulmonară şi cancerul pulmonar. Am J Hum Genet 84:52-59, 2009.

Hohlfeld J, Fabel H, Hamm H: Rolul surfactantului pulmonar în boala obstructivă a căilor respiratorii. Eur Respir J 10:482-891, 1997.

Postle AD, Mander A, Reid KB şi colab.: Proteinele A şi D de surfactant pulmonar hidrofil cu deficit de specii moleculare de fosfolipide de surfactant normal în fibroza chistică. Am J Respir Cell Mol Biol 20:9098, 1999.

Nakamura A, Ebina-Shibuya R, Itoh-Nakadai A, et al: Represorul transcripţiei bach2 este necesar pentru homeostazia surfactantului pulmonar şi funcţia macrofagelor alveolare. J Exp Med 210:2191-2204, 2013.

Shijubo N, Tsutahara S, Hirasawa M, et al: Pulmonary surfactant protein A in pleural efusions. Cancer 69:2905-2909, 1992.

Betz C, Papadopoulos T, Buchwald J, şi colab: Expresia genei proteinei surfactant în adenocarcinoamele pulmonare metastatice şi micrometastatice şi alte carcinoame pulmonare cu celule non-mici: detectarea prin reacţia în lanţ a polimerazei-transcriptază inversă. Cancer Res 55:4283-4286, 1995.

Zhang F, Pao W, Umphress SM şi colab.: Nivelurile serice ale proteinei D surfactantului sunt crescute la şoarecii cu tumori pulmonare. Cancer Res 63:5889-5894, 2003.

EPITELIUL ALVEOLAR ŞI TRANSPORTUL LICHIDILOR

MICHAEL A. MATTHAY, MD • PR CHRISTINE CLERICI

INTRODUCERE

ABSORȚIA LICHIDULUI EPITELIAL PULMONAR

DOVEZI PENTRU TRANSPORTUL ACTIV DE LICHID ÎN PLAMÂNUL INTACT

TRANSPORTUL IONILOR ÎN CELULELE EPITELIALE ALVEOLARE ŞI DISTALE A căilor respiratorii

REGLAREA TRANSPORTULUI LICHIDULUI EPITELIAL PULMONAR

MECANISME CARE POT AJUNCA REZOLUȚIA EDEMULUI ALVEOLAR TRANSPORTUL LICHIDILOR ALVEOLAR ÎN CONDIȚII PATOLOGICE

DIRECȚII VITORIALE

INTRODUCERE

Acest capitol discută modul în care epiteliul pulmonar distal reglează echilibrul fluidului pulmonar prin mecanisme active de transport ionic atât în epiteliul alveolar cât şi în cel distal al căilor respiratorii. Atât modelele experimentale de edem pulmonar, cât şi studiile clinice sunt considerate pentru a ilustra modul în care transportul activ de ioni de sodiu şi clorură reglează rezoluția edemului alveolar. O parte din materialul din acest capitol a fost inclus în recenzii recente.1-3

Timp de mulți ani s-a crezut în general că diferențele de presiune hidrostatică şi osmotică proteică (forțele Starling) au explicat eliminarea excesului de lichid din spațiile de aer ale plămânului. Această concepție greşită a persistat în parte deoarece unele experimente care măsurau fluxul de soluți prin barierele epiteliale şi endoteliale ale plămânului au fost făcute la temperatura camerei4, iar studiile au fost făcute la câini, o specie care s-a dovedit a avea o rată foarte scăzută de transport activ de sodiu şi lichid. a fost îndepărtat din spațiile de aer distale ale plămânului matur. Perspectivele asupra contribuției transportului de ioni activi au venit din studii experimentale ale clearance-ului fluidului alveolar în plămânul matur şi în momentul naşterii, precum şi din dezvoltarea sistemelor de cultură pentru a studia celulele epiteliale pulmonare.

ABSORȚIA LICHIDULUI EPITELIAL PULMONAR

Cu câteva excepţii, modelul general pentru mişcarea fluidului transepitelial este că transportul activ de sare determină transportul osmotic al apei. Această paradigmă este, de asemenea, corectă pentru clearance-ul lichidelor din spaţiile de aer distale ale plămânului.7,8 Rezultatele mai multor studii in vivo au demonstrat că modificările presiunii hidrostatice sau osmotice proteice nu pot explica eliminarea excesului de lichid din spaţiile de aer distale. Mai mult, inhibitorii farmacologici ai transportului de sodiu pot reduce rata clearance-ului de lichid în plămânii mai multor specii diferite, inclusiv plămânul uman.9 În plus, există dovezi bune că celulele epiteliale izolate din spaţiile de aer distale ale plămânului transportă activ sodiu şi alţi ioni, ducând la absorbţia osmotică a lichidului din spaţiile de aer distale ale plămânului.

Suprafaţa mare a alveolelor favorizează ipoteza că majoritatea lichidului este reabsorbit la nivel alveolar, deşi lichidul poate fi reabsorbit activ în toate segmentele diferite ale epiteliului pulmonar al plămânului distal. Contribuţia precisă a fiecărui segment anatomic din spaţiile de aer distale la reabsorbţia fluidelor nu este stabilită cu fermitate. Epiteliul distal al căilor respiratorii este compus din unităţi respiratorii şi bronşiolare terminale care conţin celule epiteliale polarizate care au capacitatea de a transporta sodiu şi clor, inclusiv celule ciliate şi celule club cuboidale neciliate (Clara). Alveolele în sine sunt compuse dintr-un epiteliu alveolar subţire (0,1 până la 0,2 pm) care acoperă 99% din suprafaţa spaţiului aerian din plămân şi conţine celule subţiri, scuamoase de tip I şi celule cuboidale de tip II.10 Celula alveolară de tip I acoperă 95% din suprafaţa alveolară. Apoziţia strânsă dintre epiteliul alveolar şi endoteliul vascular facilitează schimbul eficient de gaze, dar formează şi o barieră strânsă în calea mişcării lichidelor şi proteinelor din spaţiile interstiţiale şi vasculare, ajutând astfel la menţinerea alveolelor relativ uscate.

Transportatorii de ioni şi alte proteine de membrană sunt distribuite asimetric pe suprafeţele celulare opuse, conferind proprietăţi de transport vectorial epiteliului. Studiile fiziologice ale proprietăţilor de barieră ale joncţiunilor strânse din epiteliul alveolar indică faptul că difuzia substanţelor dizolvate solubile în apă între celulele epiteliale alveolare este mult mai lentă decât prin joncţiunile intercelulare ale capilarelor pulmonare adiacente.11. epiteliul alveolar.12

DOVEZI PENTRU TRANSPORTUL ACTIV DE LICHID ÎN PLAMÂNUL INTACT

Un număr substanţial de metode experimentale inovatoare au fost utilizate pentru a studia transportul fluidelor şi proteinelor din spaţiile de aer distale ale plămânului intact, inclusiv preparate pulmonare perfuzate izolate, preparate pulmonare in situ, metode de fluorescenţă de suprafaţă şi preparate pulmonare intacte la animale vii pentru perioade scurte de timp (30 până la 240 de minute) sau pentru perioade de timp extinse (24 până la 144 de ore). Avantajele şi dezavantajele acestor preparate au fost trecute în revistă în detaliu.8

Prima dovadă in vivo că transportul ionic activ ar putea explica eliminarea lichidului de edem alveolar prin epiteliul pulmonar distal al plămânului matur a fost obţinută în studiile efectuate pe oi anesteziate şi ventilate.13 În aceste studii, descoperirea critică a fost că

clearance-ul lichidului isomolar de sare şi apă a avut loc în faţa unei concentraţii crescânde de proteine în soluţia pulmonară sau aeriană. soluție de proteină isomolară. Concentrația inițială de proteine a soluției proteice instilate a fost aceeași cu cea a plasmei circulante. După 4 ore, concentrația proteinei a crescut de la aproximativ 6,5 g/100 ml la 8,4 g/100 ml, în timp ce concentrația proteinei plasmatice a rămas neschimbată. În studiile pe termen lung efectuate la oi neanesteziate, care respiră spontan, concentraţiile de proteine alveolare au crescut la niveluri foarte ridicate. După 12 şi 24 de ore, concentraţiile de proteine alveolare au crescut la 10,2 şi, respectiv, 12,9 g/100 mL.14 Creşterea globală a concentraţiei de proteine a fost echivalentă cu o creştere a presiunii osmotice a proteinelor din spaţiul aerian distal de la 25 la 65 cm H2O. Deoarece bariera epitelială a fost intactă şi astfel a prevenit scurgerea de proteine în plămân, singura modalitate prin care concentrația de proteine ar fi putut crește a fost dacă apa ar fi fost îndepărtată (adică, absorbită).

Alte studii în plămânul intact au susţinut ipoteza că îndepărtarea lichidului alveolar necesită transport activ.15 De exemplu, eliminarea ventilaţiei într-un plămân nu a modificat rata clearance-ului lichidului la oi, excluzând astfel modificările presiunii transpulmonare ale căilor respiratorii ca un determinant major al clearance-ului lichidului, cel puţin în plămânul nevătămat16. ar trebui să fie dependent de temperatură. Într-un preparat de plămân de şobolan in situ, clearance-ul lichidului a fost inhibat de temperatură scăzută.17 Rezultate similare au fost obţinute în studiile ex vivo asupra plămânilor umani,9 în care hipotermia a inhibat transportul de sodiu şi lichid.

Dovezi suplimentare pentru transportul ionic activ au fost obţinute la animalele intacte cu utilizarea amiloridei, un inhibitor al captării sodiului de către membrana apicală a epiteliului alveolar şi a epiteliului distal al căilor respiratorii. Amilorida a inhibat 40% până la 70% din clearance-ul lichidului bazal la oi, iepuri, şobolani, cobai şi şoareci şi în plămânul uman.1 Amilorida a inhibat şi absorbţia de sodiu în epiteliul distal al căilor respiratorii de la oi şi porci.18 Pentru a explora în continuare rolul transportului activ de sodiu, au fost concepute experimente pentru a inhiba Na+Paza, K+-AT. A fost dificil de studiat efectul ouabainului la animalele intacte din cauza toxicităţii cardiace. Cu toate acestea, în plămânul izolat de şobolan, ouabain a inhibat mai mult de 90% din clearance-ul lichidului.19 În urma dezvoltării unui preparat de oaie in situ pentru măsurarea clearance-ului lichidului în absenţa fluxului sanguin, sa raportat că ouabain a inhibat 90% din clearance-ul lichidului pe o perioadă de 4 ore.

TRANSPORTUL IONILOR ÎN CELULELE EPITELIALE ALVEOLARE ŞI DISTALE A căilor respiratorii

Succesul în obținerea de culturi aproape pure de celule epiteliale alveolare de tip II de la șobolani a făcut posibilă studierea proprietăţilor de transport ale acestor celule şi corelarea rezultatelor cu constatările din studiile asupra plămânilor intacţi. Când celulele epiteliale alveolare de tip II au fost cultivate pe o suprafaţă neporoasă precum plasticul, acestea au format un strat confluent continuu de celule polarizate după 2 până la 3 zile.20,21 Interesant este că după 3 până la 5 zile au putut fi apreciate mici cupole de fluid sub care substratul a fost detaşat prin formarea domurilor. Se credea că domurile rezultă din

transportul de ioni activi de la suprafaţa apicală la suprafaţa bazală, apă urmând pasiv, deoarece au fost inhibate prin înlocuirea sodiului cu un alt anion sau de inhibitori farmacologici ai transportului de sodiu, cum ar fi amilorida şi ouabaina. Informaţii mai detaliate despre natura transportului ionic prin celulele alveolare de tip II au fost obţinute prin cultivarea acestor celule pe suporturi poroase şi montarea lor în camere Ussing şi măsurarea curentului de scurtcircuit şi a fluxului de ioni în condiţii de cleme de tensiune.1,20,22,23.

Rolul coordonat al transportului apical şi bazolateral de sodiu a fost studiat în mai multe studii in vitro. Ionii de sodiu care intră în celulele epiteliale la nivelul membranei apicale sunt pompaţi în afara celulelor de la membrana bazolaterală de către enzima Na+,K+-ATPaza. Datorită pompei continue, potenţialul chimic de sodiu este mai scăzut în interiorul celulei. Etapa de intrare este pasivă, iar sodiul curge pe un gradient de potenţial chimic prin căi specializate, unde transportul bazolateral necesită energie pentru a deplasa ionii împotriva gradientului. Datorită activităţii pompei, potenţialul electrochimic de potasiu este mai mare în interiorul celulei, iar potasiul se scurge prin membrana bazolaterală şi este apoi reciclat de Na+,K+-ATPaza. Căile de intrare a sodiului în celulele alveolare de tip II sunt numeroase. Amilorida a blocat formarea domului20,21 şi a scăzut curentul de scurtcircuit în studiile in vitro,22 o constatare care a susţinut importanţa critică a absorbţiei de sodiu printr-o cale sensibilă la amiloride în membrana apicală a celulelor epiteliale alveolare. După cum sa discutat deja, eficacitatea amiloridei ca inhibitor al clearance-ului lichidului în plămânul intact a fost demonstrată în mai multe studii in vivo, deşi fracţiunea de transport sensibil la amilorid a fost de la 40% până la 50% în unele preparate pentru plămâni, în special la şobolan şi plămânul uman. Influxul de sodiu insensibil la amiloridă poate fi reprezentat in vivo în parte de cotransportul Na+-glucoză. O discuţie detaliată a bazelor farmacologice, biofizice şi moleculare pentru clearance-ul lichidului în epiteliul alveolar şi distal al căilor aeriene este disponibilă în alte referinţe.1,3,24,25.

Rolul celulei alveolare de tip I în transportul fluidului vectorial în plămân a fost necunoscut până de curând; cercetătorii au evaluat acum potenţiala contribuţie a celulei alveolare de tip I la transportul fluidului vectorial. Pe baza studiilor efectuate pe celule de tip I proaspăt izolate, se ştie că aceste celule au o permeabilitate osmotică ridicată la apă cu expresia acvaporinei-5 pe suprafaţa apicală.26 Studii recente ale celulelor alveolare de tip I proaspăt izolate de la şobolani au demonstrat

că aceste celule exprimă izoformele subunităţii Na+,K+-ATPaza ar şi a2-.27,28 În acelaşi studiu au existat dovezi pentru expresia subunităţii Na+,K+-ATPaza a1 pe suprafaţa bazolaterală a celulelor epiteliale alveolare de tip I in situ în plămânul şobolanului. În plus, există dovezi pentru expresia tuturor subunităţilor canalului epitelial Na+ (ENaC) în celulele alveolare de tip I proaspăt izolate, precum şi in situ în plămânul de şobolan.29 În cele din urmă, există unele dovezi că absorbţia de Na poate fi parţial inhibată de amilorid în celulele alveolare de tip I alveolare de şobolan proaspăt izolate, deşi studiile definitive de cultură de tip I nu au fost încă polarizate. Date recente demonstrează că celulele epiteliale alveolare de tip I exprimă o multitudine de proteine transportatoare de sodiu, ENaC, canale de sodiu

ciclice dependente de nucleotide şi Na+,K+-ATPaza. lichid alveolar.31 Contribuţia relativă a celulelor de tip I şi tip II la clearance-ul lichidului edemului alveolar este încă nerezolvată.

Epiteliul alveolar constituie 99% din suprafaţa plămânului, o descoperire care sugerează că lichidul de edem din plămân ar putea fi îndepărtat în principal prin epiteliul alveolar. Totuşi, s-a demonstrat că şi epiteliul distal al căilor respiratorii transportă activ sodiul, proces care depinde de absorbția inhibită de amiloride a sodiului pe suprafaţa apicală şi de extrudarea sodiului printr-o Na+,K+-ATPază bazolaterală. clearance-ul fluidului ciclic de 3',5'-adenozin monofosfat (cAMP) (vezi secţiunea „Regularea transportului fluidului epitelial pulmonar”). Aceste informaţii oferă sprijin pentru un posibil rol al epiteliului distal al căilor respiratorii în clearance-ul lichidului, deoarece CFTR este exprimat abundent în celulele epiteliale distale ale căilor respiratorii, precum şi în celulele epiteliale alveolare. Astfel, chiar dacă suprafaţa lor este limitată, este probabilă o contribuţie a epiteliului distal al căilor respiratorii la transportul total de lichid, mai ales pentru că celulele din epiteliul distal al căilor respiratorii transportă în principal sare de la suprafaţa apicală la suprafaţa bazolaterală. Figura 9-1 oferă o diagramă schematică a înţelegerii noastre actuale a locaţiei transportatorilor de ioni în căile aeriene distale şi epiteliul alveolar care sunt responsabili pentru transportul fluidului vectorial sau clearance-ul net de fluid în spaţiul aerian distal.

Există, de asemenea, date noi care confirmă importanţa ENaC pentru clearance-ul fluidului alveolar utilizând interferenţa ARN împotriva subunităţii aENaC.32 În acele studii, inhibarea exprimării aENaC de către ARN-ul mic interferent specific împotriva aENaC a atenuat sensibilitatea amiloride a ambelor valori normale.

CLUB CELL (CLARA)

ENaC CFTR

Apical

Figura 9-1 O diagramă schematică a epiteliului pulmonar distal care este relevantă pentru transportul de sare şi apă. AQP5, acvaporin-5; CFTR, regulator transmembranar al fibrozei chistice; CNG, canal de sodiu ciclic cu nucleotide; ENaC, canal Na+ epitelial. (Modificat din Matthay MA, Folkesson HG, Clerici C: Lung epithelial fluid transport and the resolution of pulmonary edem. Physiol Rev 82:569-600, 2002.)

şi a stimulat clearance-ul lichidului alveolar, demonstrând astfel importanţa ENaC. În cele din urmă, există o subunitate 8 de ENaC recent donată care a fost identificată în plămânii umani şi poate juca un rol în echilibrul fluidelor din plămân.33

REGLAREA TRANSPORTULUI LICHIDULUI EPITELIAL PULMONAR

Această secţiune ia în considerare modul în care rata transportului fluidului vectorial prin epiteliul pulmonar distal poate fi crescută prin catecolamină sau mecanisme dependente de cAMP. Relevanţa potenţială a acestor mecanisme în condiţii patologice este evaluată în secţiunea „Transportul fluidului alveolar în condiţii patologice", mai târziu în acest capitol.

Studiile la nou-născuţi au indicat că eliberarea endogenă de catecolamine, în special epinefrina, poate stimula reabsorbţia fluidului pulmonar fetal din spaţiile de aer ale plămânului. administrarea de epinefrină sau instilarea terbutalinei în spaţiul alveolar şi este prevenită fie de un antagonist nespecific al receptorului P2 (propranolol), fie, la şobolani, de un antagonist specific P2.

Clearance-ul crescut al lichidelor de către agoniştii P2 poate fi prevenit prin interferenţa cu amiloride sau ARN împotriva aENaC, ceea ce indică faptul că stimularea este legată de un transport transepitelial crescut de sodiu.32,38 La oile ventilate anesteziate, stimularea clearance-ului lichidului indusă de terbutalină a fost, de asemenea, asociată cu o creştere a fluxului limfatic pulmonar, o constatare care reflectă volumul crescut al lichidului alveolar. interstitiul pulmonar.5 Deşi terbutalina a crescut fluxul sanguin pulmonar, acest efect nu a fost important deoarece studiile de control cu nitroprusiatul, un agent care a crescut fluxul sanguin pulmonar, nu au crescut clearance-ul lichidelor. Alte studii au demonstrat că agoniştii P-adrenergici au crescut clearance-ul lichidului la şobolan, câine, cobai şi şoarece, precum şi plămânul uman.1 Prezenţa receptorilor P1 şi P2 pe celulele alveolare de tip II a fost demonstrată in vivo prin tehnici autoradiografice şi imunochimice.1

A fost dificil de cuantificat efectul catecolaminelor asupra ratei clearance-ului lichidului alveolar şi rezoluţiei edemului la om.39 Cu toate acestea, studiile privind clearance-ul lichidului în plămânul uman izolat au demonstrat că terapia cu agonisti P-adrenergici creşte clearance-ul lichidelor, iar clearance-ul crescut de lichide poate fi inhibat cu propranolol sau amilorid.9 puternic decât agoniştii P hidrofili în plămânul uman ex vivo.38 Amploarea efectului stimulator este similară cu cea observată la alte specii, cu o dublare dependentă de P-agonist a clearance-ului lichidului faţă de nivelurile iniţiale.40 Aceste date sunt deosebit de importante deoarece tratamentul cu aerosol cu agonist P la unii pacienţi cu edem pulmonar ar putea accelera rezoluţia edemului pulmonar alveolar „Transport alveolar" sub secţiunea alveolară.

Ce s-a învăţat despre mecanismele de bază care mediază reglarea ascendentă dependentă de catecolamine a transportului de sodiu în plămân? Pe baza studiilor in vitro, s-a propus că o creştere a cAMP intracelular a dus la creşterea transportului de sodiu în celulele alveolare de tip II printr-o reglare independentă a căilor conductoare de sodiu apicale şi a Na+,K+-ATPazei bazolaterale. Mecanismele propuse pentru reglarea în sus a proteinelor de transport de sodiu de către AMPc includ probabilitatea crescută de deschidere a canalului de sodiu, 1,41 creşteri ale fosforilării subunităţii a Na+,K+-ATPazei şi livrarea mai multor canale ENaC către membrana apicală şi mai multe Na+,K+-ATPaze către membrana celulară bazolaterală.1

Deşi majoritatea studiilor experimentale au atribuit un rol principal transportului activ de sodiu în transportul vectorial al sării şi apei de la suprafaţa apicală la suprafaţa bazală a epiteliului alveolar al plămânului, rolul potenţial al clorurii, în special în medierea reglării pozitive mediată de cAMP a clearance-ului lichidului în epiteliul pulmonar distal, a făcut obiectul mai multor studii. Un studiu al celulelor epiteliale alveolare cultivate de tip II a sugerat că absorbţia apicală a sodiului mediată de AMPc ar putea depinde de o absorbţie iniţială a clorurii.42 Un studiu mai recent al celulelor alveolare cultivate de tip II în condiţii de interfaţă apicală suprafaţă-aer a raportat că agoniştii P-adrenergici au produs activarea acută a canalelor apicale de clorură4, cu toate acestea, odată cu absorbţia canalelor de sodiu îmbunătăţite. considerate a fi neconcludente de unii cercetători44, parţial pentru că datele depind de celulele cultivate cu un fenotip incert. Celulele de tip II cultivate în condiţii pentru studierea transportului transepitelial sunt de obicei studiate în condiţii care nu îşi mai menţin fenotipul aşa cum este definit de expresia proteinei surfactantului. În plus, studiile celulelor epiteliale alveolare izolate de tip II nu abordează posibilitatea ca transportul fluidului vectorial să fie mediat de mai multe celule epiteliale diferite, inclusiv celulele epiteliale alveolare de tip I, precum şi celulele epiteliale distale ale căilor aeriene. Contribuţia relativă a celulelor alveolare de tip I şi a celulelor alveolare de tip II la transportul transepitelial rămâne nerezolvată.3

Pentru a defini rolul transportului clorurii în transportul activ al sării şi apei în epiteliul pulmonar distal al plămânului, un grup a folosit studii pulmonare in vivo pentru a defini mecanismele şi căile care reglează transportul clorurii în timpul absorbţiei fluidului din spaţiile aeriene distale ale plămânului. ENaC şi CFTR sunt exprimate în epiteliile alveolare şi distale ale căilor aeriene.

Atât studiile de inhibiţie, cât şi de substituţie ionică au demonstrat că transportul clorurii este necesar pentru clearance-ul lichidului bazal. Rolul potenţial al CFTR în condiţii bazale şi stimulate de cAMP a fost testat folosind studii pulmonare intacte în care CFTR nu a fost funcţional din cauza eşecului în traficul CFTR către membrana celulară, cea mai frecventă mutaţie umană în fibroza chistică (şoareci AF508). Rezultatele au susţinut ipoteza că CFTR a fost esenţial pentru reglarea mediată de cAMP a clearance-ului lichidului isomolar din spaţiile de aer distale ale plămânului, deoarece clearance-ul lichidului nu a putut fi crescut nici la şoarecii AF508.

cu agonişti P sau cu forskolină, spre deosebire de şoarecii martor de tip sălbatic.45 Studii suplimentare care utilizează inhibarea farmacologică a CFTR atât în plămânii de şoarece, cât şi de oameni cu glibenclamidă au susţinut aceeaşi concluzie, şi anume că absorbţia clorurii şi transportul asemănător CFTR păreau a fi necesare pentru clearance-ul lichidului stimulat de cAMP din spaţiile de aer distale, astfel încât potassidul poate inhiba, de asemenea, canalul de aer distal al glibenclamidei. efectele inhibitoare pot să nu fie specifice pentru CFTR, dar studiile la şoareci AF508 au furnizat dovezi mai directe. Deşi absenţa CFTR în căile respiratorii superioare are ca rezultat o absorbţie îmbunătăţită a sodiului, datele din aceste studii oferă dovezi că absenţa CFTR împiedică clearance-ul fluidului reglat cu cAMP din spaţiile de aer distale ale plămânului, o constatare care este similară cu rezultatele

studiilor privind importanţa CFTR în mediarea absorbţiei de sodiu stimulate de cAMP în căile respiratorii distale ale CFTR47. epiteliului, precum şi la nivel alveolar în plămânul uman,48 datele sugerează, de asemenea, că reabsorbţia reglată în sus, mediată de cAMP, a lichidului de edem pulmonar poate avea loc în epiteliul distal al căilor respiratorii, precum şi la nivelul epiteliului alveolar. În cele din urmă, studii suplimentare au indicat că lipsa CFTR are ca rezultat o acumulare mai mare de edem pulmonar în prezenţa unui stres hidrostatic, demonstrând astfel importanţa fiziologică potenţială a CFTR în reglarea ascendentă a transportului fluidului din spaţiile aeriene distale ale plămânului. este expresia CFTR în ambele celule alveolare de tip I şi II.30,31 Un studiu care a utilizat un nou inhibitor specific CFTR, CFTRInh_172, în plămânii umani a demonstrat din nou importanţa CFTR şi a transportului de clorură pentru absorbţia fluidelor determinată de cAMP.50

În ultimii câţiva ani, au fost identificate câteva mecanisme interesante independente de catecolamine care pot regla în sus transportul fluidului prin spaţiile de aer distale ale plămânului, precum şi în celulele alveolare de tip II cultivate. Factorii hormonali, cum ar fi glucocorticoizii, pot regla în sus transportul prin mecanisme transcripţionale, în timp ce hormonul tiroidian poate funcţiona printr-un mecanism posttranslaţional. Unii factori de creştere pot funcţiona fie prin efecte transcripţionale sau directe ale membranei, fie prin creşterea numărului de celule alveolare de tip II. De exemplu, factorul de creştere al keratinocitelor este un mitogen puternic pentru celulele alveolare de tip II. Administrarea factorului de creştere a keratinocitelor (5 mg/kg) în spaţiile de aer distale ale plămânului de şobolan creşte clearance-ul fluidelor cu 66% faţă de nivelurile iniţiale.51 Alţi cercetători au arătat că factorul de creştere a keratinocitelor poate îmbunătăţi transportul de sodiu şi fluid în plămânii normali şi răniţi de şobolan. citokina, factorul de necroză tumorală-a, poate regla rapid absorbţia de sodiu şi transportul fluidelor. Efectul factorului de necroză tumorală-a este inhibabil atât la şobolani, cât şi la celulele umane izolate A549.55,56 În cele din urmă, serin proteazele pot regla activitatea ENaC şi pot creşte clearance-ul lichidului în epiteliul distal al căilor respiratorii.57 Aceste mecanisme independente de catecolamină sunt explorate mai detaliat într-o singură analiză. capacitatea de a absorbi sodiul prin mecanisme dependente de ENaC şi de a secreta clorură prin căi dependente de CFTR. Pe baza acestor studii in vitro, celulele epiteliale alveolare de tip II (1) au obţinut o înălţime lichidă a suprafeţei alveolare la starea de echilibru, dependentă de concentraţia de nucleotide extracelulare de aproximativ 4 pm in vitro, (2) lichid absorbit atunci când lumenul a fost inundat şi (3) lichid secretat atunci când au fost tratate cu trifosfat de uridină sau respiraţie comprimată toeskolinică sau miciclică comprimată. În mod colectiv, aceste studii sugerează că celulele epiteliale alveolare umane de tip II in vitro au capacitatea de a absorbi sau de a secreta lichid ca răspuns la condiţiile alveolare locale.58

MECANISME CARE POT AJUNCA REZOLUŢIA EDEMULUI ALVEOLAR

la o modificare a calciului liber citosolic. Luate împreună, aceste observaţii sugerează că anestezicele halogenate pot interfera cu eliminarea edemului alveolar.

Lidocaina este utilizată pe scară largă la pacienţii cu tulburări cardiace acute şi a fost recent implicată ca o posibilă cauză a edemului pulmonar în urma liposucţiei. În studiile

experimentale efectuate la șobolani, lidocaina intravenoasă sau intra-alveolară a redus clearance-ul lichidului la șobolani cu 50%.66 Deoarece lidocaina nu a inhibat ENaC atunci când este exprimată în ovocite, se pare că efectul inhibitor asupra transportului fluidului vectorial a fost în principal pe suprafața bazală a celulelor epiteliale alveolare, fie printr-un efect de blocare a NaTPazei, fie printr-un efect indirect asupra activității K+A-A+. canalele de potasiu, o proprietate binecunoscută a lidocainei. Efectul lidocainei a fost complet reversibil și cu terapia cu Ş2-agonist.66

În mai multe condiții patologice, ca răspuns la citokinele proinflamatorii, neutrofilele și macrofagele activate se pot localiza în plămân și migra în spațiile de aer ale plămânului și eliberează specii reactive de oxigen prin complexul enzimatic legat de membrană nicotinamidă adenin dinucleotidă fosfat oxidaza și oxid nitric (NO) prin forma insensibilă de calciu sintetizată a NO. NO a scăzut curentul de scurtcircuit în celulele de tip II de șobolan cultivat fără a afecta rezistența transepitelială. NO a inhibat, de asemenea, 60% din curentul de scurtcircuit sensibil la amiloride prin monostraturile celulare de tip II, ca urmare a permeabilizării membranei bazolaterale cu amfotericină B.67 NO a reacționat cu superoxidul (O2-) pentru a forma peroxinitrit (ONOO-), un oxidant puternic și o specie de nitrare care oxidează direct un spectru larg de molecule de proteine, lipide și molecule biologice de ADN, precum lipide și molecule biologice. Bolusurile de peroxinitrit (0,5 până la 1 mM) administrate în suspensii de celule de tip II proaspăt izolate de la iepuri au scăzut absorbția de sodiu inhibată de amiloride la 68% și, respectiv, 56% din valorile de control, fără a afecta viabilitatea celulelor. Unii cercetători au raportat că produsele macrofagelor, inclusiv NO, pot regla în jos transportul de sodiu în epiteliul pulmonar distal fetal stimulat cu endotoxină.68 Datele indică faptul că oxidarea reziduurilor critice de aminoacizi din proteina ENaC este probabil responsabilă pentru acest efect. Aceste dovezi se potrivesc bine cu alte studii care au arătat că nitrarea și oxidarea proteinelor de către speciile reactive de oxigen și azot au fost asociate cu funcția diminuată a unei varietăți de proteine importante prezente în spațiul alveolar, inclusiv proteina surfactant A.69

Există, de asemenea, dovezi că transformarea factorului de creștere-Ş 1 scade expresia ENaC și transportul de fluid și sodiu epitelial alveolar printr-un mecanism dependent de ERK 1/2 atât în celulele primare de șobolan, cât și în celulele alveolare umane de tip II.70

TRANSPORTUL LICHIDULUI ALVEOLAR ÎN CONDIȚII PATOLOGICE în mai multe modele animale concepute pentru a simula condiții patologice relevante clinic.

Studiile privind clearance-ul lichidelor au fost efectuate la pacienți intubați, ventilați, prin măsurarea concentrației de proteine totale în probe succesive de lichid de edem pulmonar nediluat aspirat din spațiile de aer distale ale plămânului cu un cateter de aspirație standard trecut prin tubul endotraheal într-o poziție înclinată în căile respiratorii distale ale plămânului. aspirarea lichidului din spațiile de aer distale ale plămânului în studii experimentale la animale mici și mari.5,8 Procedura clinică a fost validată la pacienți demonstrând că există o relație între clearance-ul lichidului și îmbunătățirea oxigenării și radiografia toracică.39,72.

La pacienţii cu edem pulmonar hidrostatic sever, a existat clearance-ul net de lichid în majoritatea primelor 4 ore după intubaţia endotraheală şi debutul ventilaţiei cu presiune pozitivă.73 Rata clearance-ului lichidelor a fost de 14%/oră la 38% dintre pacienţi. În general, 75% dintre pacienţi au avut clearance-ul lichidului intact. Nu a existat o corelaţie semnificativă între nivelurile de clearance a lichidelor şi nivelurile plasmatice endogene ale epinefrinei, deşi de două ori mai mulţi dintre pacienţii cu clearance-ul lichidului intact au primit terapie Ş-adrenergică în aerosol decât cei cu clearance-ul lichidului afectat; această diferenţă nu a atins semnificaţie statistică, poate pentru că numărul total de pacienţi studiaţi a fost modest. Într-un studiu recent al insuficienţei cardiace congestive la şobolani, s-a demonstrat că stimularea Ş-adrenergică a crescut clearance-ul lichidului alveolar şi că hiperplazia celulelor de tip II ar putea fi responsabilă pentru stimulare.71

Majoritatea pacienţilor cu edem cu permeabilitate crescută şi leziune pulmonară acută (ALI) au afectat transportul lichidului epitelial alveolar, o constatare care este asociată cu insuficienţă respiratorie mai prelungită şi o mortalitate mai mare (Fig. 9-2). În schimb, o minoritate de pacienţi pot elimina rapid lichidul de edem alveolar, iar aceşti pacienţi au o rată de supravieţuire mai mare.39,72 Aceste rezultate indică faptul că un epiteliu pulmonar distal funcţional, intact este asociat cu o

Clearance-ul lichidului alveolar

Figura 9-2 Mortalitatea în spital este crescută la pacienţii cu leziune pulmonară acută (ALI) sau sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS) cu clearance-ul lichidului afectat. Clearance-ul lichidului afectat (<14%/h) a fost comparat cu cei cu clearance-ul maxim al lichidului (>14%/h). Coloanele reprezintă procentul de mortalitate spitalicească în fiecare grup. Mortalitatea spitalicească a pacienţilor cu clearance maxim de lichide a fost semnificativ mai mică (P < 0,02). N, numărul de pacienţi. (Date de la Ware LB, Matthay MA: Clearance-ul fluidului alveolar este afectat la majoritatea pacienţilor cu leziuni pulmonare acute şi sindrom de detresă respiratorie acută. Am J Respir Crit Care Med 163:1376-1383, 2001.)

prognostic mai bun la pacienţii cu ALI, susţinând astfel ipoteza că gradul de leziune a epiteliului pulmonar distal este un determinant important al evoluţiei la pacienţii cu edem pulmonar cu permeabilitate crescută de la ALI. Există, de asemenea, dovezi noi că clearance-ul lichidului alveolar la pacienţii cu sepsis este invers legat de severitatea şocului (numărul de vasopresoare) la pacienţii cu ALI.74

Care sunt mecanismele care pot afecta clearance-ul lichidului din spaţiile de aer ale plămânilor la pacienţii cu ALI? După cum sa explicat deja, hipoxia alveolară poate deprima transportul lichidului epitelial alveolar. De asemenea, infecţia pulmonară virală sau bacteriană poate deprima transportul fluidului alveolar, fie prin interferarea cu transportul normal de ioni, fie prin inducerea apoptozei sau necrozei epiteliului pulmonar distal. În plus, o scădere a clearance-ului lichidului poate fi asociată cu niveluri mai mari de nitraţi şi

nitriţi în lichidul de edem pulmonar, o descoperire care susţine ipoteza că proteinele esenţiale pentru transportul lichidului epitelial pot suferi nitrare şi oxidare la unii pacienţi cu leziuni pulmonare, deprimându-le şi mai mult capacitatea de a elimina lichidul de edem alveolar69. prezice o rată redusă de curăţare a lichidului de edem pulmonar.75

DIRECŢII VITORIALE

Este posibilă cuantificarea ratei de reabsorbţie a edemului din spaţiile de aer distale ale plămânului la pacienţii ventilaţi, în stare critică, cu edem pulmonar acut. Împreună cu progresul în studiile experimentale ale echilibrului fluidului pulmonar în condiţii patologice relevante din punct de vedere clinic, ar trebui făcute studii suplimentare pentru a testa rolul potenţial al terapiilor dependente de catecolamine şi independente de catecolamine care ar putea îmbunătăţi rezoluţia edemului pulmonar clinic. Datele experimentale dintr-un model de ALI la şobolan au indicat că terapia cu agonist p2-adrenergic poate scădea permeabilitatea endotelială pulmonară, creşte clearance-ul lichidului alveolar şi poate scădea edemul pulmonar atunci când este administrată după o leziune pulmonară. agoniştii p2 aerosolizaţi sau intravenosi nu au îmbunătăţit rezultatele clinice la pacienţii cu ALI, poate pentru că leziunea epiteliului alveolar a fost prea severă.78,79 agoniştii p2-adrenergici pot avea totuşi un rol terapeutic în creşterea ratei clearance-ului lichidului alveolar la pacienţii cu edem pulmonar hidrostatic sau cardiogen.

Puncte cheie

Căile aeriene conducătoare distale şi suprafaţa alveolară sunt căptuşite cu celule epiteliale care asigură o barieră strânsă pentru a proteja spaţiile de aer distale pentru schimbul de gaze.

Mecanismul principal de reabsorbţie a excesului de lichid alveolar este transportul vectorial activ de sodiu şi clorură.

Transportorii cel mai bine înţeleşi sunt canalul epitelial Na+ şi regulatorul transmembranar al fibrozei chistice.

Rezolvarea edemului alveolar este determinată de transportul ionic activ şi poate fi reglată prin stimularea ciclică cu 3',5'-adenozin monofosfat.

Transportul fluidului alveolar este afectat la pacienţii cu leziuni pulmonare acute.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Bove PF, Grubb BR, Okada SF şi colab.: Celulele alveolare umane de tip II secretă şi absorb lichid ca răspuns la semnalizarea nucleotidelor locale. J Biol Chem 285:34939-34949, 2010.

Dada LA, Chandel NS, Ridge KM şi colab.: Endocitoza Na,K-ATPazei indusă de hipoxie în celulele epiteliale alveolare este mediată de speciile reactive de oxigen mitocondriale şi PKC-zeta. J Clin Invest 111:1057-1064, 2003.

Dobbs LG, Gonzalez R, Matthay MA, şi colab: Celulele epiteliale alveolare de tip I foarte permeabile la apă conferă o permeabilitate ridicată la apă între spaţiul aerian şi vasculatură în plămânul şobolanului. Proc Natl Acad Sci USA 95:29912996, 1998.

Fang X, Fukuda N, Barbry P şi colab: Rol nou pentru CFTR în absorbţia fluidelor din spaţiile aeriene distale ale plămânului. J Gen Physiol 119:199-207, 2002.

Johnson MD, Bao HF, Helms MN şi colab.: Canalele ionice funcţionale în celulele alveolare pulmonare de tip I susţin un rol pentru celulele de tip I în transportul ionilor pulmonari. Proc Natl Acad Sci USA 103:4964-4969, 2006.

Mason RJ, Williams MC, Widdicombe JH şi colab.: Transport transepitelial prin celule alveolare pulmonare de tip II în cultura primară. Proc Natl Acad Sci USA 79:6033-603 7, 1982.

Matalon S, O'Brodovich H: Canalele de sodiu în celulele epiteliale alveolare: caracterizare moleculară, proprietăţi biofizice şi semnificaţie fiziologică. Annu Rev Physiol 61:627-661, 1999.

Matthay MA, Berthiaume Y, Staub NC: Eliminarea pe termen lung a lichidelor şi proteinelor din plămânii oilor neanesteziate. J Appl Physiol 59:928934, 1985.

Matthay MA, Folkesson HG, Clerici C: Transportul fluidului epitelial pulmonar şi rezoluţia edemului pulmonar. Physiol Rev 82:569-600, 2002.

Sakuma T, Folkesson HG, Suzuki S şi colab.: Agonistul beta-adrenergic a stimulat clearance-ul fluidului alveolar în plămânii umani şi şobolani ex vivo. Am J Respir Crit Care Med 155:506-512, 1997.

Vivona ML, Matthay M, Chabaud MB şi colab.: Hipoxia reduce sodiul epitelial alveolar şi transportul fluidelor la şobolani: inversare prin tratament cu agonist beta-adrenergic. Am J Respir Cell Mol Biol 25:554-561, 2001.

Ware LB, Matthay MA: Clearance-ul lichidului alveolar este afectat la majoritatea pacienţilor cu leziuni pulmonare acute şi sindrom de detresă respiratorie acută. Am J Respir Crit Care Med 163:1376-1383, 2001.

Referinţe

Matthay MA, Folkesson HG, Clerici C: Transportul fluidului epitelial pulmonar şi rezoluţia edemului pulmonar. Physiol Rev 82:569-600, 2002.

Folkesson HG, Matthay MA: Ioni epiteliali alveolari şi transport de fluide: progres recent. Am J Respir Cell Mol Biol 35:10-19, 2006.

Dobbs LG, Johnson MD: Transportul epitelial alveolar în plămânul adult. Respir Physiol Neurobiol 159:283-300, 2007.

Taylor AE, Guyton AC, Bishop VS: Permeabilitatea epiteliului alveolar la substanţe dizolvate. Circ Res 16:353-362, 1965.

Berthiaume Y, Staub NC, Matthay MA: Agonistii beta-adrenergici cresc clearance-ul lichidului pulmonar la oile anesteziate. J Clin Invest 79:335-343, 1987.

Staub NC: Edem pulmonar. Physiol Rev 54:678-811, 1974.

Basset G, Crone C, Saumon G: absorbţia fluidelor de către plămânul de şobolan in situ: căi de intrare a sodiului în membrana luminală a epiteliului alveolar. J Physiol 384:325-345, 1987.

Matthay MA, Folkesson HG, Verkman AS: Transportul de sare şi apă prin epiteliile alveolare şi distale ale căilor respiratorii în plămânul adult. Am J Physiol 270:L487-L503, 1996.

Sakuma T, Okaniwa G, Nakada T şi colab: Clearance-ul fluidului alveolar în plămânul uman rezecat. Am J Respir Crit Care Med 150:305-310, 1994.

Weibel ER: Morfometrie pulmonară şi modele în fiziologia respiratorie. În Chang HK, Paiva M, editori: Respiratory physiology: an analytical approach, New York, 1989, Marcel Dekker, pp 1-56.

Schneeberger-Keeley EE, Karnovsky MJ: Baza ultrastructurală a permeabilităţii membranei alveolare-capilare la peroxidază utilizată ca trasor. J Cell Biol 37:781-793, 1968.

Hastings RH, Folkesson HG, Matthay MA: Mecanisme de clearance al proteinelor alveolare în plămânul intact. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 286:L679-L689, 2004.

Matthay MA, Landolt CC, Staub NC: Clearance-ul diferenţial al lichidului şi al proteinelor din alveolele oilor anesteziate. J Appl Physiol 53:96104, 1982.

Matthay MA, Berthiaume Y, Staub NC: Eliminarea pe termen lung a lichidelor şi proteinelor din plămânii oilor neanesteziate. J Appl Physiol 59:928-934, 1985.

Walters DV, Olver RE: Rolul catecolaminelor în absorbţia lichidului pulmonar la naştere. Pediatr Res 12:239-242, 1978.

Sakuma T, Pittet JF, Jayr C şi colab: Clearance-ul alveolar al lichidului şi al proteinelor în absenţa fluxului sanguin sau a ventilaţiei la oaie. J Appl Physiol 74:176-185, 1993.

Rutschman DH, Olivera W, Sznajder JI: Transport activ şi mişcare pasivă a lichidului în plămânii de şobolan perfuzaţi izolaţi. J Appl Physiol 75:1574-1580, 1993.

Ballard ST, Schepens SM, Falcone JC şi colab.: Proprietăţi bioelectrice regionale ale epiteliului căilor respiratorii porcine. J Appl Physiol 73:2021-2027, 1992.

Olivera W, Ridge K, Wood LD şi colab.: Transportul activ de sodiu şi Na-K-ATPaza epitelială alveolară cresc în timpul hiperoxiei subacute la şobolani. Am J Physiol 266:L577-L584, 1994.

Mason RJ, Williams MC, Widdicombe JH şi colab.: Transport transepitelial prin celule alveolare pulmonare de tip II în cultura primară. Proc Natl Acad Sci USA 79:6033-603 7, 1982.

Goodman BE, Crandall ED: Formarea domului în monostraturi de cultură primară ale celulelor epiteliale alveolare. Am J Physiol 243:C96-C100, 1982.

Cheek JM, Kim KJ, Crandall ED: Monostraturi strânse ale celulelor epiteliale alveolare de şobolan: proprietăţi bioelectrice şi transport activ de sodiu. Am J Physiol 256:C688-C693, 1989.

Planes C, Blot-Chabaud M, Matthay MA şi colab.: Hipoxia şi beta 2-agoniştii reglează expresia de suprafaţă celulară a canalului epitelial de sodiu în celulele epiteliale alveolare native. J Biol Chem 277:4731847324, 2002.

Matalon S, O'Brodovich H: Canalele de sodiu în celulele epiteliale alveolare: caracterizare moleculară, proprietăţi biofizice şi semnificaţie fiziologică. Annu Rev Physiol 61:627-661, 1999.

Hummler E, Planes C: Importanţa transportului de sodiu mediat de ENaC în clearance-ul fluidului alveolar folosind şoareci modificaţi genetic. Cell Physiol Biochem 25:63-70, 2010.

Dobbs LG, Gonzalez R, Matthay MA, şi colab: Celulele epiteliale alveolare de tip I foarte permeabile la apă conferă o permeabilitate ridicată la apă între spaţiul aerian şi vasculatură în plămânul şobolanului. Proc Natl Acad Sci USA 95:2991-2996, 1998.

Ridge KM, Rutschman DH, Factor P şi colab.: Expresia diferenţială a izoformelor Na-K-ATPazei în celulele epiteliale alveolare de şobolan. Am J Physiol 273:L246-L255, 1997.

Borok Z, Liebler JM, Lubman RL şi colab.: Proteinele de transport Na sunt exprimate de celulele epiteliale alveolare de şobolan de tip I. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 282:L599-L608, 2002.

Johnson MD, Widdicombe JH, Allen L, et al: Celulele epiteliale alveolare de tip I conţin proteine de transport şi sodiu de transport, susţinând un rol activ pentru celulele de tip I în reglarea homeostaziei lichide pulmonare. Proc Natl Acad Sci USA 99:1966-1971, 2002.

Johnson MD, Bao HF, Helms MN şi colab.: Canalele ionice funcţionale în celulele alveolare pulmonare de tip I susţin un rol pentru celulele de tip I în transportul ionilor pulmonari. Proc Natl Acad Sci USA 103:4964-4969, 2006.

Johnson M, Allen L, Dobbs L: Caracteristici ale captării Cl în celulele alveolare de tip I de şobolan. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 297:L816-L827, 2009.

Li T, Folkesson HG: interferența ARN pentru alfa-ENaC inhibă absorbția fluidului pulmonar de șobolan in vivo. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 290:L649-L660, 2006.

Zhao RZ, Nie HG, Su XF și colab.: Caracterizarea unei variante noi de îmbinare a subunității delta ENaC în plămânii umani. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 302:L1262-L12 72, 2012.

Brown MJ, Olver RE, Ramsden CA, et al: Efectele adrenalinei și ale travaliului spontan asupra secreției și absorbției lichidului pulmonar la mielul fetal. J Physiol 344:137-152, 1983.

Finley N, Norlin A, Baines DL și colab: Clearance-ul lichidului epitelial alveolar este mediat de catecolamine endogene la naștere la cobai. J Clin Invest 101:972-981, 1998.

Charron PD, Fawley JP, Maron MB: Efectul epinefrinei asupra clearance-ului lichidului alveolar la șobolan. J Appl Physiol 87:611-618, 1999.

Crandall ED, Heming TA, Palombo RL și colab.: Efectele terbutalinei asupra transportului de sodiu în plămânul de șobolan perfuzat izolat. J Appl Physiol 60:289294, 1986.

Sakuma T, Folkesson HG, Suzuki S și colab.: Agonistul beta-adrenergic a stimulat clearance-ul fluidului alveolar în plămânii umani și șobolani ex vivo. Am J Respir Crit Care Med 155:506-512, 1997.

Matthay MA, Wiener-Kronish JP: Funcția de barieră epitelială intactă este esențială pentru rezolvarea edemului alveolar la om. Am Rev Respir Dis 142:1250-1257, 1990.

Frank JA, Briot R, Lee JW și colab: Markeri fiziologici și biochimici ai disfuncției barierei epiteliale alveolare în plămânii umani perfuzați. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 293:L52-L59, 2007.

Matalon S: Mecanisme și reglare a transportului ionic în pneumocite alveolare de tip II la mamifere adulte. Am J Physiol 261:C727-C738, 1991.

Jiang X, Ingbar DH, O'Grady SM: Stimularea adrenergică a transportului Na+ prin celulele epiteliale alveolare implică activarea canalelor apicale Cl-. Am J Physiol 275:C1610-C1620, 1998.

Jiang X, Ingbar DH, O'Grady SM: Reglarea adrenergică a transportului ionic în celulele epiteliale alveolare adulte: efectele asupra activării canalului Cl și asupra funcției de transport în culturi cu o interfață aeriană apicală. J Membr Biol 181:195-204, 2001.

Lazrak A, Nielsen VG, Matalon S: Mecanisme ale transportului crescut de Na(+) în celulele ATII prin cAMP: suntem de acord să nu fim de acord și să facem mai multe experimente. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 278:L233-L238,

2000.

Fang X, Fukuda N, Barbry P et al: Rol nou pentru CFTR în absorbţia fluidelor din spaţiile aeriene distale ale plămânului. J Gen Physiol 119:199-207, 2002.

Sakuma T, Gu X, Wang Z şi colab.: Stimularea clearance-ului lichidului epitelial alveolar în plămânii umani de către epinefrină exogenă. Crit Care Med 34:676-681, 2006.

Reddy MM, Light MJ, Quinton PM: Activarea canalului epitelial Na+ (ENaC) necesită funcţia de canal CFTR Cl. Nature 402:301304, 1999.

Engelhardt JF, Zepeda M, Cohn JA, şi colab: Expression of the cystic fibrosis gene in adult human pulmonar. J Clin Invest 93:73 7-749, 1994.

Brochiero E, Dagenais A, Prive A şi colab.: Evidenţa unui canal CFTR Cl(-) funcţional în celulele epiteliale alveolare adulte. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 287:L382-L392, 2004.

Fang X, Song Y, Hirsch J, şi colab.: Contribuţia CFTR la transportul fluidului apical-bazolateral în celulele epiteliale alveolare umane de tip II cultivate. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 290:L242-L249, 2006.

Wang Y, Folkesson HG, Jayr C şi colab.: Transportul fluidului epitelial alveolar poate fi reglat simultan atât prin terapia cu KGF, cât şi prin terapia beta-agonistă. J Appl Physiol 87:1852-1860, 1999.

Guery BP, Mason CM, Dobard EP şi colab: Factorul de creştere a keratinocitelor creşte reabsorbţia transalveolară de sodiu în plămânii de şobolan normali şi răniţi. Am J Respir Crit Care Med 155:1777-1784, 1997.

Guo J, Yi ES, Havill AM şi colab: Factorul de creştere a keratinocitelor intravenos protejează împotriva leziunii pulmonare experimentale. Am J Physiol 275:L800-L805, 1998.

Borok Z, Lubman RL, Danto SI, şi colab.: Keratinocyte growth factor modulates alveolar epithelial cell phenotype in vitro: expression of aquaporin 5. Am J Respir Cell Mol Biol 18:554-561, 1998.

Borjesson A, Norlin A, Wang X şi colab: TNF-alfa stimulează clearance-ul lichidului alveolar în timpul ischemiei-reperfuziei intestinale la şobolani. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 278:L3-L12, 2000.

Fukuda N, Jayr C, Lazrak A şi colab.: Mecanisme de stimulare TNF-alfa a transportului de sodiu sensibil la amilorid în epiteliul alveolar. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 280:L1258-L1265, 2001.

Planes C, Randrianarison NH, Charles RP şi colab.: Clearance-ul fluidului alveolar mediat de ENaC şi echilibrul fluidului pulmonar depind de proteaza care activează canalul 1. EMBO Mol Med 2:26-3 7, 2010.

Bove PF, Grubb BR, Okada SF şi colab.: Celulele alveolare umane de tip II secretă şi absorb lichid ca răspuns la semnalizarea nucleotidelor locale. J Biol Chem 285:34939-34949, 2010.

Vivona ML, Matthay M, Chabaud MB şi colab.: Hipoxia reduce transportul de sodiu şi fluid în epiteliul alveolar la şobolani: inversare prin tratament cu agonist beta-adrenergic. Am J Respir Cell Mol Biol 25:554-561,

2001.

Suzuki S, Noda M, Sugita M şi colab: Deteriorarea transportului fluidului transalveolar şi a funcţiei Na(+)-K(+)-ATPazei pulmonare prin hipoxie la şobolani. J Appl Physiol 87:962-968, 1999.

Kleyman TR, Ernst SA, Coupaye-Gerard B: Arginina vasopresina şi forskolina reglează expresia suprafeţei celulare apicale a canalelor epiteliale Na+ în celulele A6. Am J Physiol 266:F506-F511, 1994.

Snyder PM: Mutaţiile sindromului Liddle perturbă translocarea mediată de cAMP a canalului epitelial Na(+) la suprafaţa celulei. J Clin Invest 105:45-53, 2000.

Dada LA, Chandel NS, Ridge KM şi colab.: Endocitoza Na,K-ATPazei indusă de hipoxie în celulele epiteliale alveolare este mediată de speciile reactive de oxigen mitocondriale şi PKC-zeta. J Clin Invest 111:10571064, 2003.

Rezaiguia-Delclaux S, Jayr C, Luo DF şi colab.: Halotanul şi izofluranul scad clearance-ul lichidului epitelial alveolar la şobolani. Anesthesiology 88:751-760, 1998.

Molliex S, Crestani B, Dureuil B şi colab.: Efectele halotanului asupra biosintezei surfactantului de către celulele alveolare de tip II de şobolan în cultura primară. Anesthesiology 81:668-676, 1994.

Laffon M, Jayr C, Barbry P, et al: Lidocaina induce o scădere reversibilă a clearance-ului lichidului epitelial alveolar la şobolani. Anesthesiology 96:392-399, 2002.

Guo Y, DuVall MD, Crow JP şi colab.: Oxidul nitric inhibă absorbţia Na+ prin monostraturile alveolare cultivate de tip II. Am J Physiol 274:L369-L377, 1998.

Compeau CG, Rotstein OD, Tohda H şi colab.: Macrofagele alveolare stimulate de endotoxină afectează transportul Na+ epitelial pulmonar printr-un mecanism dependent de L-Arg. Am J Physiol 266:C1330-C1341, 1994.

Zhu S, Ware LB, Geiser T şi colab.: Niveluri crescute de nitraţi de nitraţi şi surfactant proteină A în lichidul de edem pulmonar al pacienţilor cu leziuni pulmonare acute. Am J Respir Crit Care Med 163:166-172, 2001.

Frank J, Roux J, Kawakatsu H şi colab.: Transformarea factorului de creştere-beta1 scade expresia canalului epitelial de sodiu alfaENaC şi transportul vectorial de sodiu şi fluid

alveolar epitelial printr-un mecanism dependent de ERK1/2. J Biol Chem 278:4393943950, 2003.

Maron MB, Luther DJ, Pilati CF şi colab.: Stimularea beta-adrenoceptorilor a clearance-ului fluidului alveolar este crescută la şobolanii cu insuficienţă cardiacă. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 297:L487-L495, 2009.

Ware LB, Matthay MA: Clearance-ul lichidului alveolar este afectat la majoritatea pacienţilor cu leziuni pulmonare acute şi sindrom de detresă respiratorie acută. Am J Respir Crit Care Med 163:1376-1383, 2001.

Verghese GM, Ware LB, Matthay BA şi colab: Transportul fluidului epitelial alveolar şi rezoluţia edemului pulmonar hidrostatic sever clinic. J Appl Physiol 87:1301-1312, 1999.

Zeyed YF, Bastarache JA, Matthay MA, şi colab: Severitatea şocului este asociată cu ratele afectate de clearance-ul net alveolar al lichidului în leziunea pulmonară acută clinică. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 303:L550-L555, 2012.

Briot R, Frank JA, Uchida T, şi colab: Nivelurile crescute ale receptorului pentru produsele finale de glicaţie avansată, un marker al leziunii celulelor epiteliale alveolare de tip I, prezic clearance-ul lichidului alveolar afectat în plămânii umani perfuzaţi izolaţi. Cufăr 135:269-275, 2009.

McAuley DF, Frank JA, Fang X şi colab.: Concentraţiile relevante din punct de vedere clinic ale agoniştilor beta2-adrenergici stimulează clearance-ul fluidului din spaţiul aerian dependent de adenozină monofosfat ciclic maxim şi scad edemul pulmonar în leziunile pulmonare experimentale induse de acid. Crit Care Med 32:1470-1476, 2004.

Atabai K, Ware LB, Snider ME şi colab.: Agoniştii beta(2)-adrenergici aerosolizati ating niveluri terapeutice în lichidul de edem pulmonar al pacienţilor ventilaţi cu insuficienţă respiratorie acută. Intensive Care Med 28:705-711, 2002.

Matthay MA, Liu KD: Contra: corticosteroizii nu sunt indicaţi pentru tratamentul leziunilor pulmonare acute din pneumonia virală H1N1. Am J Respir Crit Care Med 183:1127-1128, 2011.

Gao Smith F, Perkins GD, Gates S şi colab.: Efectul tratamentului intravenos cu agonist beta-2 asupra rezultatelor clinice în sindromul de detresă respiratorie acută (BALTI-2): un studiu controlat multicentric, randomizat. Lancet 379:229-235, 2012.

EPITELIUL ŞI
SECREŢIA MUCOSĂ A CĂI AERIENE

JAY A. NADEL, MD, DSc (honor), DLaw (honor)

INTRODUCERE

COMPONENTELE MUCUSULUI

MUCINE CAI AERIENE NORMALE

BOLI HIPERSECRETORII MUCOASE ŞI CONSECINȚELE LOR CLINICE

Diferențele de prezentare clinică între diverse boli hipersecretorii

Manifestările hipersecreției mucoase depind de localizarea căilor respiratorii

IMPORTANȚA HIPERSECREȚIEI MUCOSE ÎN BOLI CRONICE INFLAMATORIE A CĂI AERIENE

Scurtă revizuire a fibrozei chistice, astmului şi bronşitei cronice/BPOC

CĂI DE SEMNALIZARE EPITEIALĂ PENTRU PRODUCȚIA DE MUCINĂ

Studii timpurii ale mucinelor

Activarea receptorilor factorului de creştere epidermică

Metaloproteazele scindează liganzii EGFR legaţi la membrană pentru a produce mucine

Rolurile speciilor reactive de oxigen în producţia de mucină epitelială a căilor respiratorii

MECANISME PENTRU HIPERSECREȚIE ŞI ALTE RĂSPUNSURI EXAGERATE ÎN BOLI OBSTRUCTIVE A CĂI AERIENE

Receptori asemănător taxei

Receptorii cuplaţi cu proteinele G şi a acestora

Roluri în modularea epitelială a căilor respiratorii

Mucine şi alte răspunsuri epiteliale

CFTR modulează EGFR-dependent

Producţia de chemokine proinflamatorii

Activarea EGFR scade apărările antivirale epiteliale

BIOLOGIA MUCUSULUI: STARE PREZENT ŞI OPORTUNITĂȚI VIITOARE

INTRODUCERE

Când animalele au migrat de la mare la uscat, branhiile au fost schimbate cu plămâni, crescând astfel suprafaţa pentru schimbul de gaze, iar organul respirator (plămânii) a fost mutat adânc în torace. Acest nou aparat a necesitat o conexiune din zonele de schimb de gaze din alveole la mediul extern, care era asigurată de căile respiratorii. Epiteliul căilor respiratorii este expus la o gamă largă de „invadatori" de mediu, cum ar fi bacterii, viruşi, alergeni şi toxine de mediu, cum ar fi fumul de ţigară şi poluanţii atmosferici. Invadatorii de particule se depun mai întâi pe suprafaţa epitelială a căilor respiratorii luminale şi se deplasează pe suprafaţă pentru a intra în corpul gazdei. La indivizii sănătoşi, deficitul de secreţii, eficacitatea curăţării invadatorilor de pe suprafaţa epitelială şi eficienţa sistemelor gazdă pentru răspunsurile celulare defensive la invadatori permit protejarea gazdei fără simptome sau modificări patologice semnificative. Cu toate acestea, în bolile inflamatorii cronice ale căilor respiratorii, răspunsurile patologice sunt supraexuberant, afectând mai degrabă decât protejând gazda. Acest capitol se concentrează pe mucus şi pe constituentul său principal, mucine, şi pe efectele hipersecreţiei lor.

COMPONENTELE MUCUSULUI

Secreţia mucoasă joacă în mod normal un rol protector în epiteliu. Mucusul căilor respiratorii este un amestec complex de proteine şi lichide şi include o fază de sol compusă din apă şi electroliţi.1,2 Mucusul este format din apă (95%), cea mai mare parte fiind legată într-un gel vâscoelastic care conţine mucine.3,4 Mucinele formatoare de gel din mucus sunt glicoproteine cu greutate moleculară mare care sunt componente cheie ale mucocinei şi sunt bogate în carbohidraţi5. oligozaharidele sunt unite printr-o legătură a0-glicozidă iniţială a N-acetilgalactozaminei la fragmentele hidroxil de serină sau treonina din scheletul proteinei mucinei.6 Mucinele produse intracelular sunt strâns strâns în granule. În timpul exocitozei, celulele îşi secretă conţinutul de granule într-o formă condensată, iar mucinele secretate suferă o hidratare rapidă pentru a forma un gel cu proprietăţi vâscoelastice neobişnuite care permit mucinelor să interacţioneze cu cilii pentru a efectua clearance-ul mucociliar. Diverse mucine pot avea proprietăţi biofizice foarte diferite şi sunt necesare studii viitoare pentru a caracteriza aceste proprietăţi şi potenţialele lor implicaţii patofiziologice. În prezent, aproximativ 19 gene de mucină (MUC) au fost donate. Ele sunt împărţite în două grupe: mucine secretate asociate membranelor şi formatoare de gel.7,8 Dintre mucinele secretate, două sunt deosebit de proeminente în bolile inflamatorii ale căilor respiratorii: MUC5AC în celulele caliciforme ale căilor respiratorii9-12 şi MUC5B în celulele mucoase ale glandei submucoase.9,10,13,14.

MUCINE CAI AERIENE NORMALE

Mucinele formatoare de gel sunt produse de tubulii mucoşi din glandele submucoase din căile aeriene conducătoare mari şi de celulele caliciforme situate în epiteliul de suprafaţă atât în căile respiratorii mari cât şi mici. MUC5AC este mucina predominantă produsă de

epiteliul de suprafaţă15 şi de celulele epiteliale ale căilor respiratorii în cultură.11,16 MUC5B este mucina predominantă în glandele submucoase.17 MUC5AC este mai susceptibilă la degradarea proteolitică decât MUC5B.18 Astfel, mucinele au o structură complicată, care este probabil să contribuie la funcţia lor. În epiteliul normal de suprafaţă, celulele caliciforme sunt rare11,19,20, dar prezente la toate nivelurile, scăzând în număr periferic, reflectând probabil un contact mai mic al căilor respiratorii periferice cu particulele invadatoare din mediu. Animalele fără agenţi patogeni au puţine celule caliciforme în epiteliul căilor respiratorii. În căile respiratorii sănătoase, stimulii multipli induc producţia de mucină, dar cantitatea de producţie de mucină este mică.

Pe suprafaţa căilor respiratorii se află o fază de sol periciliară, deasupra căreia pluteşte gelul mucos. Cilii contractaţi propulsează pătura mucoasă înspre gură, împreună cu particulele de mediu prinse care s-au depus pe suprafaţa epitelială.

BOLI HIPERSECRETORII MUCOASE ŞI CONSECINŢELE LOR CLINICE

DIFERENŢE DE PREZENTARE CLINICĂ DINTRE DIVERSE BOLI HIPERSECRETORII

Bolile inflamatorii cronice ale căilor respiratorii sunt asociate cu hipersecreţia mucoasă, iar stimulii implicaţi pot varia. De exemplu, factorii alergici sunt implicaţi în astm (vezi capitolul 41), anomaliile genetice stau la baza fibrozei chistice (CF) (vezi capitolul 47), iar inhalarea componentelor toxice ale fumului de ţigară este cauza principală a bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC) (vezi capitolul 43). Indiferent de varietatea cauzelor, asemănările care există în răspunsurile celulare între aceste diferite stări de boală (inclusiv hipersecreţia mucoasă) sugerează că este probabil să existe unele mecanisme comune care ar putea fi utile în terapie.

La pacienţii cu astm bronşic sever,21 CF,19 şi BPOC22, producţia exagerată de mucină epitelială a căilor respiratorii poate duce la obturarea mucoasei şi uneori la moarte. MUC5AC contribuie în mod important la obturarea mucoasei în aceste boli.9-12,19 La pacienţii cu boli hipersecretorii, stimulii multipli pot exagera producţia de mucus şi pot provoca exacerbări clinice. Exemple ale acestor stimuli sunt enumerate în Tabelul 10-1.

MANIFESTĂRILE HIPERSECREŢIEI MUCOSE DEPIND DE LOCALIZAREA CĂILOR AERIENE

Căile respiratorii intratoracice se ramifică continuu de la trahee la căile respiratorii mici (bronhiole terminale) înainte de a ajunge în cele din urmă în zona alveolară. Datorită locaţiei lor periferice, căile respiratorii mici rămân relativ „tăcute”.

În anii 1950, clinicienii au recunoscut o afecţiune clinică constând în tuse şi producţie de spută (pe care le-au numit „bronşită cronică” sau „bronşită simplă”).23 Ei au recunoscut simptomele ca parte a unei boli a căilor respiratorii conducătoare care deranja pacienţii, dar nu a cauzat o deteriorare clinică gravă sau deces. O explicaţie logică pentru această afecţiune clinică a fost următoarea: în boala căilor respiratorii conducătoare,

supraproducţia de mucine în glandele submucoase se deplasează către lumenul căilor respiratorii prin canalele localizate în bifurcaţiile căilor respiratorii.24 Receptorii pentru tuse sunt colocalizaţi la bifurcaţiile căilor respiratorii. Stimularea acestor receptori (de exemplu, prin fumatul cronic) provoacă tuse şi activează secreţia mucoasă (Fig. 10-1).

Împreună, anatomiştii şi fiziologii au avansat analiza structurală a producţiei de mucină în glandele submucoase şi în celulele caliciforme epiteliale. Aceşti inovatori au acordat puţină atenţie importanţei căilor respiratorii periferice. Cu toate acestea, patologii au fost intrigaţi de obturarea mucoasei bronhiolare şi au sugerat că blocarea a fost un eveniment timpuriu în dezvoltarea emfizemului.25 În studiul mucinelor, această observaţie seminală a pierdut în faţa interesului pentru studiile mucinei în căile respiratorii mari,26 care a condus la descoperirea genelor mucinei şi a căilor de semnalizare a mucinei implicate. Cu toate acestea, importanţa căilor respiratorii mici a reapărut curând: în 1963 anatomistul Ewald Weibel a analizat secţiunea transversală totală a căilor respiratorii în funcţie de numărul generaţiei.27 El a arătat că primele cinci generaţii ocupă o arie de secţiune transversală mică şi că bronhiolele ocupă o zonă de secţiune transversală crescută exponenţial (vezi fig.-2). Folosind datele lui Weibel, s-a prezis că, în mod normal, cea mai mare parte a rezistenţei la fluxul de aer rezidă în căile respiratorii mari şi că rezistenţa la fluxul de aer contribuită de bronhiole este în mod normal foarte mică.

Studiile timpurii au implicat bronhiolele în bolile pulmonare, dar studiul lor a fost împiedicat deoarece (1) bronhoscopia, care este foarte utilă pentru examinarea şi biopsia căilor respiratorii mari, nu este capabilă să vizualizeze bronhiolele; (2) tehnicile radiologice clinice încă nu pot rezolva bronhiolele; şi (3) din motive structurale, biopsiile nu sunt de obicei utile în condiţii patologice bronşiolare. Din aceste motive, bronhiolele rămân încă o „zonă tăcută" a plămânilor!

În bronhiole, din cauza diferenţelor frapante de structură faţă de căile respiratorii mari, efectele hipersecreţiei mucoase au manifestări diferite. Hipersecreţia bronhiolară nu este asociată cu tusea deoarece bronhiolele nu posedă receptori pentru tuse. În plus, numărul de bronhiole şi, prin urmare, suprafaţa totală a secţiunii transversale este foarte mare28, astfel încât obstrucţia bronhiolelor nu va avea un efect măsurabil asupra rezistenţei la fluxul de aer până când majoritatea bronhiolelor nu vor fi obturate.29 În astmul acut, importanţa obstrucţiei bronşiolare a fost adesea descoperită doar atunci când examenul bronşic extensiv bronşic post-mortem a arătat. blocarea bronhiolară difuză se găseşte, de asemenea, în FC avansată la momentul transplantului pulmonar.19 Remarcabil, importanţa potenţială a obstrucţiei bronşiolare a fost raportată încă din 1956 de către patologi ca o manifestare precoce a emfizemului, dar rolul blocării în degradarea ţesutului pulmonar nu a fost explorat.25

Din cauza diametrelor mici, bronhiolele sunt mai susceptibile de a deveni obturate („obturate") decât căile respiratorii cu diametre mai mari. Terapia pentru obstrucţia căilor respiratorii se concentrează de obicei pe contracţia muşchilor netezi („bronhospasm"). Cu toate acestea, în bolile obstructive cronice ale căilor respiratorii, se preconizează că îngroşarea peretelui căilor respiratorii şi hipersecreţia mucoasă vor contribui semnificativ

la limitarea fluxului de aer care este prezentă (prezentată schematic în Fig. 10-2). În ciuda faptului că obturarea cronică progresivă a mucoasei este frecventă în bolile inflamatorii cronice ale căilor respiratorii, cum ar fi BPOC,22 CF,19 şi astmul bronşic acut fatal,21,30-33, detectarea clinică a obturarii mucoasei periferice este foarte dificilă. Acest lucru se datorează faptului că aceste structuri mici nu sunt vizualizate radiologic sau vizual în timpul bronhoscopiei şi sunt dificil de prelevat în biopsii. Sunt extrem de necesare metode noi pentru examinarea ulterioară a structurii şi funcţiei bronhiolare.

IMPORTANȚA HIPERSECREȚIEI MUCOASE ÎN

BOLI INFLAMATORIE CRONICE A CĂI AERIENE

La subiecţii sănătoşi, secreţia mucoasă este implicată în apărarea imună înnăscută a gazdei (vezi capitolul 12). Aceste răspunsuri ale gazdei apără în mod normal eficient împotriva inhalării

Figura 10-2 Reprezentare schematică a impactului potenţial al hiperplaziei celulelor caliciforme şi al obturaţiei mucoase asupra obstrucţiei mici a căilor respiratorii. La indivizii normali, epiteliul de suprafaţă care acoperă căile respiratorii mici (albastru) conţine puţine celule caliciforme şi este compus dintr-un strat subţire de celule epiteliale. A şi B, Epiteliul normal, subţire contribuie puţin la îngustarea luminală atât atunci când muşchii netezi ai căilor respiratorii sunt relaxaţi (A), cât şi când muşchii netezi se scurtează (B). C şi D, în diferite boli inflamatorii ale căilor respiratorii (de exemplu, astm bronşic acut, BPOC, fibroză chistică), hiperplazia celulelor epiteliale este prezentă în epiteliul căilor respiratorii mici, ducând la îngroşarea epiteliului. C, Când muşchii netezi ai căilor respiratorii sunt relaxaţi, epiteliul îngroşat poate contribui puţin la limitarea fluxului de aer. D, Cu toate acestea, atunci când muşchii netezi se scurtează, epiteliul hiperplazic (compus din epiteliu, lamina propria, muşchi şi compartimente adventiţiale) devine un determinant important al limitării fluxului de aer. E şi F, Când celulele caliciforme hiperplazice eliberează mucine în lumenul căilor respiratorii (cercul verde pal), umflarea mucinelor secretate în timpul hidratării poate duce la obstrucţia mucoasă. F, Contribuţia secreţiilor mucoase la limitarea fluxului de aer este crescută atunci când muşchii netezi se scurtează. Astfel, atât hiperplazia celulelor caliciforme, cât şi obstrucţia mucoasă a căilor respiratorii mici se preconizează că vor contribui semnificativ la limitarea fluxului de aer în bolile inflamatorii cronice ale căilor respiratorii. (Redesenat din Burgel PR, Montani D, Danel C şi colab.: A morphometric study of mucines and small airway plugging in cystic fibrosis. Thorax 62:153, 2007.)

„invadatori" (de exemplu, microbi, iritanţi inhalaţi), de obicei fără interferenţe evidente cu funcţia. Cu toate acestea, în diferite boli inflamatorii cronice ale căilor respiratorii, există dovezi de răspunsuri inflamatorii anormale, care sunt implicate în modificările patofiziologice ale bolilor. Astfel, deşi secreţia de mucus joacă în mod normal un rol protector în apărarea gazdei, hipersecreţia joacă un rol important în caracteristicile fiziopatologice ale diferitelor boli cronice ale căilor respiratorii. Următoarea secţiune este o

scurtă discuţie a unor probleme actuale legate de hipersecreţia mucoasă în anumite boli obstructive ale căilor respiratorii. Recenzii detaliate sunt furnizate în capitolele despre bronşita cronică şi BPOC (vezi capitolele 43 şi 44), astm (vezi capitolele 41 şi 42) şi fibroza chistică (vezi capitolul 47).

SCURT REVIZIE A FIBROZEI CHISTICE, A ASTMULUI ŞI A BRONŞITEI CRONICE/BPOC

Fibroza chistică (vezi capitolul 47)

În CF, se ştie de multă vreme că obturarea mucoasei joacă un rol major în modificările fiziopatologice ale bolii, dar amploarea şi caracteristicile astupării au scăpat anterior analizei. Diverşi cercetători au raportat că mucinele contribuie la modificările fiziopatologice ale CF.10,34,35 Un studiu biopsic al căilor respiratorii conducătoare în CF a arătat o creştere a dimensiunii celulelor caliciforme şi un volum mărit al glandei submucoase.17 Kreda şi colegii36 au descris relaţia dintre fibroza chistică transmembranară, reglatorul mucinei şi obstrucţia conductanţei mucoase (CFTR). Într-o analiză cantitativă a plămânilor îndepărtaţi în momentul transplantului pulmonar, Burgel şi colaboratorii19 au raportat că în CF majoritatea căilor respiratorii mici conţineau blocaj extins, în timp ce plămânii de control conţineau doar dopuri rare (Fig. 10-3). Un alt exemplu de blocare a căilor respiratorii mici necartilaginoase este prezentat în Figura 10-4. Studiile funcţiei pulmonare la aceşti pacienţi cu FC înainte de transplant au indicat o obstrucţie severă a căilor respiratorii, iar autorii au sugerat că obturarea extinsă a căilor respiratorii periferice a contribuit la pierderea funcţiei pulmonare. În căile respiratorii cu dopuri, a existat o hiperplazie extinsă a celulelor caliciforme, cu mucine curgând în dopurile luminale. Aceste studii indică faptul că pacienţii cu FC cu boală în stadiu avansat şi obstrucţie severă a căilor respiratorii au obturarea extinsă a căilor respiratorii periferice, ceea ce contribuie la obstrucţia avansată prezentă şi la necesitatea transplantului.

Deşi mucinele joacă un rol în producerea de dopuri mucoase, contribuie şi alte componente (de exemplu, produse neutrofile), inclusiv ADN-ul şi produsele sanguine extravazate (cum ar fi albumina). De reţinut că observaţia că

Figura 10-4 Plug de mucină în bronhiola terminală la un pacient cu fibroză chistică (FC). Această secţiune a fost colorată cu albastru Alcian/acid periodic Schiff (AB/PAS). Bronhiola obturată este înconjurată de alveole.

producţia de mucină este crescută în CF nu înseamnă neapărat că celulele epiteliale CF au o reacţie crescută la producţia de mucină, ci doar că, în zona dopurilor, există stimuli (de exemplu, bacteriile Pseudomonas) care stimulează eficient producţia şi secreţia de mucine.

În CF, Burgel şi asociaţii19 au remarcat că colorarea pentru mucine a ocupat aproximativ 20% din volumul lumen obturat, indicând faptul că mucinele au contribuit la dopuri, dar că

şi alte molecule au fost prezente. Neutrofilele erau, de asemenea, vizibile în dopuri. Voynow şi colegii37 au raportat că elastaza, un produs secretat de neutrofile, provoacă degradarea MUC5AC. Davies şi colegii18 au raportat descoperiri care sugerează că o mucină a căilor respiratorii (MUC5AC) este mai vulnerabilă la degradarea proteolitică decât cealaltă (MUC5B). Descoperirile raportate de Burgel şi asociaţii19 au confirmat această observaţie. Prezenţa proeminentă a neutrofilelor în căile respiratorii obturate sugerează posibilitatea ca efectele mediate de neutrofile să fie implicate în inactivarea proteolitică a mucinelor secretate. Multe alte molecule pot fi, de asemenea, componente ale dopurilor mucoase. De exemplu, albumina este o componentă normală a sângelui, dar, în stările de inflamaţie cu permeabilitate vasculară crescută, albumina se deplasează din lumenul vascular în lumenul căilor respiratorii. Albumina este o proteină plasmatică care se poate mişca pe suprafaţa endotelială prin mecanisme multiple.38 Când albumina este prezentă în celulele epiteliale tubulare renale, activează receptorii factorului de creştere epidermic (EGFR) şi provoacă producerea de mediatori inflamatori. hipersecreţie.

În CF, o boală cauzată de mutaţii în CFTR,40,41, producţia exagerată de interleukine-8 (IL-8) a celulelor epiteliale din căile respiratorii42,43 duce la inflamaţie neutrofilă persistentă, o caracteristică severă şi netratată a bolii căilor respiratorii CF.44 Unii cercetători sugerează că modificările inflamatorii ale CF rezultă din infecţie, iar alţii sugerează că efectele intrinseci ale bolii CF sunt intense. Se ştie că activarea EGFR este responsabilă pentru producerea de IL-8, care este o chemokină neutrofilă puternică.45 Kim şi asociaţii46 au emis recent ipoteza că CFTR normal suprimă producţia de IL-8 dependentă de EGFR şi că pierderea CFTR la suprafaţa epitelială exagerează producţia de IL-8 prin activarea unei cascade proinflamatorii EGFR. Celulele epiteliale ale căilor respiratorii cunoscute că conţin CFTR normal au fost tratate cu un inhibitor selectiv de CFTR, CFTR(inh)-172. Autorii au descoperit că CFTR(inh)-172 a crescut producţia de IL-8 printr-o cascadă de semnalizare a suprafeţei epiteliale prin producerea şi eliberarea de interleukin-1-a (IL-1a) şi legarea IL-1a de receptorul său, ducând la activarea EGFR şi, prin urmare, la producţia exagerată de IL-8. (Pentru o descriere a cascadei care duce la producţia exagerată de IL-8, vezi Kim.46) Efecte exagerate similare au fost observate în celulele epiteliale CF. Dacă această cascadă este activată şi la pacienţii cu FC in vivo, s-ar putea prezice că răspunsul crescut al epiteliului căilor respiratorii reprezintă creşterea marcată a răspunsurilor pacientului. În CF acest lucru ar putea explica efectele infecţiilor cu Pseudomonas asupra simptomelor pacienţilor şi a răspunsurilor acestora la terapia bacteriană. Aceste studii sunt de interes deoarece sugerează că răspunsurile inflamatorii, cum ar fi hipersecreţia mucoasă în CF, se pot datora exagerării răspunsurilor proinflamatorii EGFR atunci când CFTR este absent de pe suprafaţa epitelială. În plus, în alte boli ale căilor respiratorii, reglarea în jos a CFTR poate creşte, de asemenea, răspunsurile proinflamatorii mediate de EGFR. O limitare a studiului este faptul că a fost efectuat în celule epiteliale izolate ale căilor respiratorii. În plus, CFTR(inh)-172 ar putea avea alte efecte secundare. Sunt indicate studii suplimentare pentru a determina validitatea antagonismului CFTR şi EGFR şi pentru a investiga în continuare implicaţiile. Este posibil ca înţelegerea interacţiunilor dintre CFTR şi cascadele de semnalizare EGFR să ofere noi terapii.

Astm (vezi capitolele 41 şi 42)

Spre deosebire de indivizii normali, la pacienţii cu astm bronşic, secreţie de spută şi tuse, simptomele de hipersecreţie în căile respiratorii mari sunt frecvente. Astfel, Turner-Warwick şi Openshaw47 au raportat că 77% dintre pacienţii cu astm bronşic au avut antecedente de producţie de spută, iar 56% au raportat producţia maximă de spută la vârful crizelor de astm. Numărul de celule caliciforme din căile respiratorii conducătoare48 este crescut chiar şi în cazul astmului bronşic uşor.11,49

Astmul cronic a crescut ca o povară pentru sănătatea publică în ultimii 20 de ani, iar exacerbările acute ale astmului bronşic joacă un rol important în morbiditate şi cost. Viruşii respiratori, în principal rinovirusurile, provoacă majoritatea exacerbărilor.50 Crizele de astm provoacă apariţia acută a simptomelor şi deteriorarea acută a funcţiei pulmonare. Hipersecreţia cronică de mucus este un simptom comun la adulţii cu astm bronşic stabil, în special la fumători şi la pacienţii cu boală severă.50a Un istoric de astm bronşic cu supraproducţie cronică de spută este asociat cu o scădere accelerată a fluxului maxim de aer expirator (indicativ de obstrucţie a căilor respiratorii).51 Morgan şi colegii52 au raportat că subiecţii astmatici au o funcţie mai mare în timp decât subiecţii normali.

Hipersecreţia mucoasă în căile respiratorii mari conducătoare provoacă simptome semnificative (tuse şi hipersecreţie mucoasă).24 Hipersecreţia în căile respiratorii mici este în general asimptomatică precoce, dar este adesea asociată în cele din urmă cu îngustarea marcată a căilor respiratorii (obturarea mucoasei). Alte dovezi pentru implicarea căilor respiratorii periferice în astm au fost furnizate de Yanai şi colegii de muncă53, care au raportat că

cea mai mare parte a rezistenţei crescute la fluxul de aer la astmatici rezidă în căile respiratorii mici.

Hipersecreţia mucoasă pe scară largă a fost raportată în astmul fatal de către Cardell şi Pearson21 în 1959 şi a fost confirmată de alte studii.30-33 Mortalitatea în astmul bronşic acut este asociată cu obturarea mucoasei, care este considerată a fi o cauză majoră de deces în astm. Un exemplu de blocare mucoasă în astmul bronşic fatal este prezentat în Figura 10-5.

În modelele experimentale de boală alergică a căilor respiratorii, a fost raportată şi hipersecreţia mucoasă. De exemplu, sensibilizarea alergică de către ovalbumină la şobolani a crescut producţia de mucină în epiteliul căilor respiratorii54, un efect care a fost prevenit printr-o inhibare selectivă a activării EGFR. Pentru detalii despre semnalizarea implicată în producţia de mucină, consultaţi secţiunea „Căi de semnalizare epitelială pentru producţia de mucină”.

Bronşită cronică şi BPOC (vezi capitolele 43 şi 44)

În trecut, hipersecreţia mucoasă era adesea considerată a fi un aspect enervant, dar de altfel benign, al bolilor căilor respiratorii asociate cu fumatul. Treptat, cercetătorii au realizat că

implicaţiile clinice ale efectelor fumului de ţigară şi ale altor iritanţi cronici depind de localizarea şi compoziţia iritantului inhalat. Iniţial, cercetătorii clinici au descris un grup de pacienţi cu simptome de tuse şi spută care au fost doar slab asociate cu declinul funcţiei pulmonare. Boala a fost numită „bronşită cronică". Spre deosebire de cele de la persoanele normale sănătoase, glandele submucoase situate în căile aeriene conducătoare mari ale acestor indivizi s-au mărit şi au produs secreţii abundente, care au fost curăţate în spută, asistate de tuse.55,56 S-a argumentat că, dacă boala la fumători este limitată la căile respiratorii mari şi obstrucţia căilor respiratorii poate deveni hipersecretă, dar deteriorarea plămânilor poate să nu devină proeminentă. evidentă. S-a găsit o corelaţie între prezenţa bronşitei şi prezenţa hipertrofiei glandelor submucoase în căile respiratorii centrale ale fumătorilor.57 Cu toate acestea, s-a demonstrat ulterior că hipersecreţia mucoasă cronică este adesea asociată cu scăderea excesivă a funcţiei pulmonare şi riscul crescut de spitalizare. Producţia de mucină este crescută, în special cu exacerbarea bolii şi este asociată cu o scădere a volumului expirator forţat în 1 secundă.58

Fumatul cronic poate duce, de asemenea, la obstrucţia progresivă a căilor respiratorii mici, dar modificările au fost dificil de vizualizat din cauza locaţiei lor periferice. În plus, căile respiratorii sunt în număr mare27, astfel încât majoritatea căilor respiratorii mici trebuie obturate înainte ca rezistenţa la fluxul de aer să crească şi să provoace simptome. Din aceste motive, aceste căi respiratorii periferice rămân o zonă relativ tăcută până la sfârşitul bolii. Totuşi, specimenele morfologice ale căilor respiratorii mici în BPOC, cum ar fi în studiul specimenelor chirurgicale59, au arătat o expresie crescută a mucinelor în bronhiole în BPOC şi un număr crescut de celule caliciforme în căile respiratorii periferice.60 Din aceste rezultate s-a concluzionat că producţia exagerată de mucină are loc în bronhiolele din BPOC.

Pentru a examina rolul îngustării căilor respiratorii periferice, în 1968 Hogg şi colegii61 au arătat că principalele locuri de obstrucţie a căilor respiratorii în BPOC sunt bronhiile mai mici şi bronhiolele cu diametrul mai mic de 2 mm. În 2004, Hogg şi asociaţii22 au efectuat o evaluare cantitativă a căilor respiratorii mici în ţesutul pulmonar rezecat chirurgical la pacienţii cu BPOC cu diferite grade de obstrucţie a căilor respiratorii. Progresia BPOC a fost puternic asociată cu o creştere a exsudatelor mucoase inflamatorii în lumenele căilor respiratorii mici. În plus, ei au raportat o creştere a volumului de ţesut în peretele căilor respiratorii, care potenţează efectele obturaţiei luminale (vezi Fig. 10-2). Aceste rezultate subliniază rolul proceselor de reparare în peretele căilor respiratorii care scad aria luminală şi astfel joacă roluri importante în obstrucţia căilor respiratorii în BPOC.62

Într-o revizuire din 2010 sa concluzionat că acumularea de mucus în căile respiratorii conducătoare reprezintă simptomele pacienţilor cu BPOC.63,64 Astfel, BPOC afectează căile respiratorii centrale şi periferice; efectele căilor respiratorii mari duce la majoritatea simptomelor, dar căile respiratorii periferice par a fi locurile majore de obstrucţie a căilor respiratorii. Natura obstrucţiei căilor respiratorii mici în BPOC este revizuită de Hogg şi colegii.22 Pentru o revizuire mai recentă a rolurilor căilor respiratorii mici în BPOC, vezi Burgel şi asociaţii.65

CĂI DE SEMNALIZARE EPITEIALĂ PENTRU PRODUCŢIA DE MUCINĂ

STUDII TIMPURII ALE MUCINS

Bolile cronice ale căilor respiratorii au fost mult timp asociate cu hipersecreția mucoasă. Mucinele formatoare de gel, care sunt glicoproteine mari, au devenit recunoscute ca fiind responsabile pentru caracteristicile majore ale mucusului. Clonarea genelor mucinei (revizuită de Rose și colegii de muncă66) a oferit instrumente pentru studierea reglării mucinei. În anii 1990, au început cercetări intense asupra mucinelor și s-a demonstrat că mulți stimuli produc mucine în celulele epiteliale ale căilor respiratorii. Pe baza noilor instrumente celulare și moleculare disponibile, progresele rapide au început să clarifice căile implicate în producția de mucină. În 1997, Li și asociații35 au raportat că bacteriile Pseudomonas stimulează producția de mucină epitelială printr-o cale Ras/Raf/MAPK dependentă de Src.

FACTORUL DE CREȘTERE EPIDERMAL

ACTIVAREA RECEPTORULUI

Mulți dintre stimulii, cum ar fi microbii și fumul de țigară, care induc producția de mucină în căile respiratorii provin din mediu și sunt inhalați, depunându-se pe suprafața epitelială a căilor respiratorii. Takeyama și colegii54 au emis ipoteza că receptorii de pe suprafața epiteliului căilor respiratorii ar putea fi candidați pentru semnalizarea epitelială, rezultând producția de mucină ca răspuns la depunerea particulelor străine inhalate. EGF, un ligand EGFR, a fost descoperit de Cohen,67 și, ulterior, grupul său a extins înțelegerea EGF și a receptorului său EGFR, concentrându-se pe proliferarea celulelor epiteliale și cancer. EGFR este o glicoproteină de membrană de 170 kd care este activată de liganzi multipli.

Takeyama și colegii au emis ipoteza că răspunsurile epiteliale la microbii inhalați, cum ar fi Pseudomonas, sunt inițiate pe suprafața luminală epitelială, unde microbii sunt depuși, prin activarea EGFR. efect care este prevenit prin inhibarea EGFR. Ei au confirmat aceste rezultate la șobolani in vivo și au descoperit, de asemenea, că sensibilizarea la ovalbumină crește mucina MUC5AC.

Perrais și asociații au confirmat că liganzii EGFR activează EGFR pentru a produce mucine și au raportat că căile din aval includ o cascadă Ras/Raf/MAPK.

METALOPROTEAZELE CIDE LIGANDII EGFR LEGATI LA MEMBRANĂ PENTRU A PRODUCE MUCINE

Celulele epiteliale ale căilor respiratorii ele însele sintetizează liganzii EGFR în epiteliul căilor respiratorii69 ca precursori transmembranari care pot fi scindați de metaloproteaze, eliberând factori de creștere activi solubili.70 În 1999, Dong și colegii71 au raportat că inhibitorii generali ai EGFR previn efectele proliferării EGFR și au ajuns la concluzia eliberării metaloproteazei de EGFR, care leagă ligand-ul de membrană FEG și le-au legat de membrană. Ligandul solubil a fost responsabil pentru efectele activării EGFR. Prenzel și colegii72 au raportat în mod similar că un inhibitor general de metaloprotează a prevenit eliberarea ligandului EGFR și activarea ulterioară a EGFR. Aceste lucrări au fost primele care

au implicat scindarea liganzilor EGFR de către metaloprotează(e) în semnalizarea suprafeţei EGFR. Ulterior, Kohri şi colegii73 au legat supernatantul bacterian Pseudomonas de producţia de mucină. Activarea EGFR a fost necesară, dar modul de semnalizare EGFR în epiteliul căilor respiratorii a fost neclar. Un indiciu a venit din studiul enzimei de conversie a factorului de necroză tumorală (TACE), un membru al familiei de proteaze ADAM, care este legat de suprafaţa luminală a epiteliului căilor respiratorii. Shao şi Nadel74 au recunoscut că TACE a fost capabil să scinda proliganzii EGFR legaţi de membrană (de exemplu, factorul de necroză tumorală alfa).75 Shao şi asociaţii76 au arătat că Pseudomonas şi lipopolizaharidul lor produs cresc producţia de mucină în celulele epiteliale ale căilor respiratorii umane, un efect care a fost raportat a fi legat de ligand EGFR şi legat de EGFR şi legat de EGFR şi eliberarea de membrană. TGF-a. Eliminarea selectivă a TACE a prevenit secvenţa care duce la producţia de mucină, stabilind că TACE este important în semnalizarea autocrină implicată în producţia de mucină. Aceste rezultate au stabilit rolul TACE în activarea autocrină a EGFR şi în producţia de mucină în căile respiratorii. Ulterior, s-a demonstrat că o varietate de stimuli stimulează producţia de mucină prin semnalizarea autocrină EGFR în epiteliul căilor respiratorii.

ROLULE SPECIILOR REACTIVE DE OXIGEN ÎN PRODUCȚIA DE MUCINĂ EPITELIALĂ A căilor respiratorii

Se ştie că producţia în exces de specii reactive de oxigen (ROS) provoacă leziuni celulare în bolile inflamatorii cronice.77 De exemplu, captatorii de ROS inhibă producţia de IL-8.78 Studii recente au contribuit la înţelegerea rolului ROS în semnalizarea epitelială şi producţia de mucină. Astfel, stimularea ROS (de exemplu, cu H2O2) activează EGFR79,80 şi are ca rezultat producerea de mucină.16

Oxidaza dual̆-1 (DUOX1) a fost găsită în celulele epiteliale ale căilor respiratorii umane şi sa raportat că generează ROS.81,82 Shao şi asociaţii74 au sugerat că DUOX1 ar putea elibera ROS şi, prin urmare, să activeze TACE. Ei au folosit elastaza neutrofilă umană ca stimul, deoarece elastaza neutrofilă umană fusese raportată anterior că produce mucină prin

Activarea dependentă de ligand EGFR.83 Shao şi asociaţii74 au raportat că elastaza neutrofilă umană a indus activarea TACE, eliberarea de TGF-a şi expresia mucinei, efecte care au fost inhibate de captatorii ROS, implicând ROS în răspuns. Reducerea expresiei DUOX1 cu ARN mic de interferenţă a împiedicat răspunsurile. Mai mult, rottlerinul inhibitor al proteinei kinazei C (PKC)-8/PKC-0 a prevenit efectele elastazei neutrofile umane, sugerând că DUOX1 joacă un rol critic în producţia de mucină printr-o cascadă PKC-S/PKC-0-DUOX1-ROS-TACE-proligand-EGFR. Schema este prezentată schematic în Figura 10-6. Este de interes faptul că DUOX1 poate elibera ROS într-un compartiment limitat de celule adiacente TACE, producând astfel un semnal de apărare a gazdei fără efecte dăunătoare asupra viabilităţii celulelor epiteliale. De fapt, DUOX1 este acum recunoscut ca joacă un rol în răspunsurile defensive epiteliale multiple, cum ar fi vindecarea rănilor.84 Activarea DUOX1 stimulează producţia de chemokină IL-8.85 Se speră că studiile viitoare în diferite epitelii vor evalua importanţa cascadei proinflamatorii într-o varietate de boli epiteliale.

ROS eliberat de celulele inflamatorii recrutate în epiteliu poate juca, de asemenea, roluri în producţia de mucină. Se ştie că neutrofilele recrutate în căile respiratorii şi activate produc ROS.86,87 Când supernatantul de neutrofile din neutrofilele activate a fost adăugat la celulele epiteliale ale căilor respiratorii umane, celulele au fost fosforilate EGFR şi au crescut sinteza mucinei, efecte care s-au dovedit a fi datorate fosforilării EGFR. a celulelor epiteliale.89 Astfel, la concentraţii scăzute, molecule precum ROS pot induce răspunsuri defensive precum producţia de mucină, în timp ce, la concentraţii mai mari, ROS pot fi distructive. Deoarece ROS pare să joace roluri importante în producţia de mucină şi deoarece studiile de modulare indusă de ROS sunt limitate, este necesară o examinare suplimentară a efectelor ROS asupra semnalizării celulelor epiteliale.

MECANISME PENTRU HIPERSECREŢIE ŞI ALTE RĂSPUNSURI EXAGERATE ÎN BOLI OBSTRUCTIVE A CĂI AERIENE

O caracteristică majoră a bolilor obstructive cronice ale căilor respiratorii este prezenţa secreţiei mucoase în exces şi o reacţie crescută a celulelor mucoase ale căilor respiratorii la o varietate de stimuli. Deoarece se crede că aceste răspunsuri anormale joacă un rol major în deteriorarea şi moartea acestor pacienţi, înţelegerea mecanismelor care stau la baza ar putea duce la terapii eficiente. Aici vom oferi un exemplu de căi de semnalizare care ar putea produce producţia exagerată de mucină în bolile căilor respiratorii. Deoarece răspunsurile exagerate, altele decât mucinele, folosesc şi cascade proinflamatorii EGFR, este inclus un exemplu care implică chemokine neutrofile (IL-8).

Pe suprafaţa epiteliului căilor respiratorii, există două familii de receptori de interes: (1) receptori Toll-like (TLR) şi (2) receptori cuplaţi cu proteina G (GPCR) (Fig. 10-7).

RECEPTORI ASEMNĂ TALL

Mulţi stimuli activează celulele epiteliale ale căilor respiratorii şi produc răspunsuri defensive. (Pentru o discuţie despre răspunsurile imune înnăscute vezi capitolul 12). Datorită importanţei lor în studiile efectuate asupra producţiei de mucină, TLR-urile sunt incluse aici. Recunoaşterea stimulilor inhalaţi a fost iniţiată cu studii ale microorganismelor inhalate. Recunoaşterea agenţilor patogeni este mediată de un set de receptori codificaţi în linii germinale numiţi „receptori de recunoaştere a modelelor", care recunosc modelele moleculare conservate împărtăşite de grupuri mari de microorganisme. Un grup important al acestor receptori a fost descoperit în muştele de fructe (aşa-numiţii receptori Toll). Când

au fost găsite la mamifere, au fost numiţi „receptori de tip Toll."90

Studiile timpurii ale TLR au arătat că aceşti receptori sunt responsabili pentru multe dintre efectele fiziopatologice ale microbilor. De exemplu, membranele exterioare ale bacteriilor gramnegative conţin lipopolizaharida glicolipidă, care este responsabilă pentru multe dintre caracteristicile fiziopatologice ale acestor bacterii şi se datorează stimulării TLR4. Ulterior, multe TLR au fost descrise în celulele de mamifere, inclusiv în epiteliul căilor respiratorii.

Descoperirea TLR-urilor oferă un mecanism pentru ca microbii să se lege de epiteliul gazdă şi astfel să invadeze. Legarea virală de aceşti receptori este importantă pentru intrarea multor viruşi în celulă, cu multiplicarea virală în consecinţă. Această legare este, de asemenea, un dispozitiv de detectare important, permiţând epiteliului să detecteze prezenţa microbilor şi apoi să iniţieze semnalizarea care oferă răspunsuri defensive. De exemplu, TLR-urile multiple sunt implicate în răspunsurile de semnalizare la diferiţi viruşi prin IL-8 şi prin producerea factorului de creştere endotelial vascular.91 Aceste rezultate arată că TLR-urile multiple joacă roluri în răspunsurile celulelor epiteliale ale căilor respiratorii prin activarea EGFR printr-o cascadă complexă de celule epiteliale. Multiplii stimuli, cum ar fi produsele bacteriene,76,92 viruşii respiratori10 şi fumul de ţigară11 induc producţia de mucină. TLR-urile primesc mesaje de la stimuli de mediu (de exemplu, viruși, bacterii, fum de ţigară) şi activează căi în aval, ducând la activarea EGFR şi producţia ulterioară de produse celulare, inclusiv mucine şi chemoatractantul neutrofil IL-8. Interesant este că peptida antibacteriană catelicidină LL-3 7 este, de asemenea, produsă prin activarea EGFR.92a LL-37 provoacă, de asemenea, activarea EGFR.92b Este probabil ca căile selective să fie produse pentru a modula aceste diverse activităţi.

G RECEPTORII CUPLAȚI DE PROTEINE ŞI ROLULILE LOR ÎN MODULAREA MUCINELOR EPITELIALE A CĂI AERIENE ŞI ALTE RĂSPUNSURI EPITELIALE

Această familie de receptori este foarte mare, constituind aproape 1% din genomul uman.93 Aceşti receptori joacă un rol în reglarea răspunsurilor celulare, cum ar fi în inflamaţia alergică.93 (Pentru revizuirea proteinelor G şi a receptorilor lor vezi Barnard şi colegii,94 Gilman,95 şi Pierce şi asociaţii96). Aici ne concentrăm asupra efectelor GPCR asupra exagerării răspunsurilor mucinei epiteliale ale căilor respiratorii.

GPCR poate exagera dependenta de EGFR

Producţia de Mucină

După cum sa descris mai devreme în capitol, mucinele sunt produse şi recrutate în căile respiratorii ca răspuns imun înnăscut la „iritanţii" inhalaţi. În bolile obstructive ale căilor respiratorii, cum ar fi BPOC22, astmul fatal97 şi CF19, producţia exagerată de mucină duce la obturarea mucoasei.9-12,19 Deoarece stimuli multipli determină producţia de mucină în celulele epiteliale ale căilor respiratorii umane printr-o cascadă EGFR şi pentru că mulţi liganzi GPCR induc activarea EGFR, Kim şi coworkingul ar putea duce la activarea EGFR98. Ligand GPCR, care ar putea induce refosforilarea EGFR, ducând la producţia exagerată de mucină la pacienţii cu boli obstructive cronice ale căilor respiratorii. Ei au folosit un sistem de model de celule canceroase NCI-H292 disponibil, utilizat pe scară largă pentru producerea de mucină.99 În aceste celule, dar nu în celulele epiteliale normale, activarea EGFR a dus la stimularea producţiei endogene şi a secreţiei de CCL20 (un ligand GPCR). Acest lucru a dus la reactivarea EGFR, care a condus la producţia suplimentară de mucină în aval de faza a doua a activării EGFR. Această a doua fază a activării EGFR a fost absentă în celulele normale. Autorii au concluzionat că producţia exagerată de mucină în celulele anormale a avut loc printr-o cale de feedback pozitiv, în care activarea EGFR duce la

producerea de CCL20, un ligand GPCR, ducând la reactivarea EGFR și producția exagerată de mucină. Aceste descoperiri pot avea implicații terapeutice potențial importante. Studiile viitoare ar trebui să se concentreze asupra bolilor pulmonare obstructive cronice folosind celule epiteliale de la subiecți cu astm bronșic, BPOC și CF. Studiile in vivo ar putea ajuta la determinarea utilității lor în terapie.

GPCR poate exagera producția de interleukină-8 dependentă de EGFR

Pe lângă mucine, activarea EGFR are ca rezultat producerea chemokinei IL-8, un chemoatractant puternic pentru neutrofile în celulele epiteliale ale căilor respiratorii.45 În unele cancere pulmonare și în bolile obstructive cronice ale căilor respiratorii, activarea epitelială a EGFR are ca rezultat producția exagerată a chemokinei care recrutează neutrofile, deoarece atât IL-18, cât și IL-10 sunt producția de mucine. exagerat în unele boli pulmonare cronice și în cancerul pulmonar, Kim și asociații102 au sugerat că GPCR-urile sunt implicate în răspunsurile „proinflamatorii" exagerate ale IL-8. Autorii au stimulat celulele epiteliale (NHBE și NCI-H292) direct cu un ligand EGFR (TGF-a). În celulele canceroase NCI-H292, activarea EGFR a condus producția timpurie de IL-8, urmată de producția și eliberarea prostaglandinei (PG) E2 dependente de ciclooxigenază-2 (COX2). PGE2 a stimulat o refosforilare a EGFR și a dus la o producție exagerată de IL-8 prin legarea la receptorul său prostanoid E (EP) 3 cuplat cu proteina Gi. În celulele epiteliale umane normale, activarea EGFR indusă de TGF-a nu a reactivat EGFR și s-a produs mai puțin IL-8 total. Din aceste studii concluzionăm că în celulele epiteliale hiperresponsive ale căilor respiratorii, activarea EGFR determină o exagerare prin feedback a activității chemoatractante neutrofile printr-o cale de feedback pozitiv care implică fosforilarea EGFR dependentă de receptorul COX2/PGE2/EP3.

CFTR MODULĂ PRODUCȚIA DE CHEMOKINE PROINFLAMATOARE DEPENDENTĂ DE EGFR

Mutațiile proteinei CFTR provoacă CF, o boală caracterizată prin producția exagerată de IL-8 epitelială a căilor respiratorii a chemokinei neutrofile IL-8, care are ca rezultat inflamație neutrofilă severă.42-44,103 Există dovezi tot mai mari că producția exagerată de IL-8 este o proprietate intrinsecă a celulelor epiteliale CFTR normale ale căilor respiratorii. Deoarece producția de IL-8 în celulele epiteliale căilor respiratorii depinde de activarea EGFR,45 Kim și colegii au emis ipoteza că CFTR suprimă în mod normal producția de IL-8 dependentă de EGFR și că pierderea CFTR exagerează producția de IL-8 dependentă de EGFR printr-o cascadă exagerată de EGFR. CFTR(inh)-172 a indus creșterea producției de IL-8 dependentă de EGFR, ceea ce a condus la producerea și eliberarea de IL-1a. IL-1a secretată, legată de receptorul său (IL-1R), a provocat activarea EGFR și producția exagerată de IL-8 în aval (în exces față de producția constitutivă de IL-8). Acest studiu sugerează că reglarea în sus și în jos a CFTR pe suprafața epiteliului poate juca roluri în modularea răspunsurilor inflamatorii epiteliale în sănătate și poate juca roluri importante în boală. Componentele acestei cascade de semnalizare, cum ar fi IL-1a, EGFR și CFTR pot fi ținte terapeutice pentru inflamația neutrofilă exuberantă în CF și în alte boli inflamatorii.

ACTIVAREA EGFR SCADĂ APĂRĂRILE ANTIVIRALE EPITELIALE

Deoarece suprafaţa luminală epitelială a căilor respiratorii este primul loc de contact al gazdei şi invadatorilor de mediu, cum ar fi virusurile respiratorii, nu este surprinzător că suprafaţa epitelială conţine o cale de semnalizare antivirală înnăscută. (Pentru o discuţie completă despre imunitatea înnăscută, a se vedea capitolul 12.) Interferonul (IFN)-Ă, un IFN de tip III descoperit recent, 104,105, a fost raportat că oferă protecţie antivirală împotriva infecţiilor virale. suprafaţa luminală epitelială, s-a sugerat că această cale antivirală IFN poate fi suprimată prin activarea virală a unui răspuns EGFR.109 Autorii raportează că activarea EGFR indusă de virus suprimă semnalizarea antivirală epitelială endogene a căilor respiratorii. Virusul gripal şi activarea EGFR indusă de Rfiinoviras au suprimat IFN-Ă indus de factorul de reglare 1 IFN. producţia şi creşterea infecţiei virale. În schimb, inhibarea EGFR în timpul infecţiei virale a crescut factorul de reglare a IFN 1 şi IFN-Ă, ceea ce a dus la scăderea titrurilor virale. Studiile viitoare pot investiga semnalizarea EGFR în aval implicată. În mod interesant, Wark şi colegii110 au raportat că celulele epiteliale bronşice astmatice au un răspuns imun înnăscut deficitar, sugerând că există o legătură între deficitul de IFN-Ş şi replicarea crescută a virusului. Aceste rezultate sugerează că interferonii epiteliali ar putea fi ţinte terapeutice pentru terapia antivirală.

Se recomandă studii viitoare pentru a examina astfel de căi exagerate în boli specifice, cum ar fi astmul, BPOC, CF şi cancerul.

BIOLOGIE MUCUS: PREZENT

STATUT ŞI OPORTUNITĂŢI VIITOARE

Studiile asupra mucusului/mucinelor au dus la progrese interesante, inclusiv importanţa următoarelor: (1) rolul căilor respiratorii în apărarea împotriva invadatorilor de particule inhalate; (2) mucine epiteliale în eliminarea particulelor străine prin clearance-ul mucociliar şi tuse; (3) proprietăţile fizico-chimice ale mucusului care conduc la eliminarea eficientă a invadatorilor; (4) căile de semnalizare responsabile pentru eliminarea eficientă a invadatorilor şi semnalizarea anormală care are ca rezultat simptome, deteriorarea funcţiei pulmonare şi moartea; şi (5) rolul special şi relativ neglijat al obstrucţiei mucoase (obturarea) căilor respiratorii periferice, în prezent o zonă tăcută în plămâni. De asemenea, trebuie să încurajăm cercetările suplimentare privind interacţiunile celulelor şi moleculelor care duc la boli şi descoperirea unor medicamente care pot atenua sau preveni boala.

Puncte cheie

Datorită locaţiei lor la suprafaţa căilor respiratorii luminale, celulele epiteliale sunt componente cheie ale sistemului defensiv al gazdei.

Producţia şi secreţia de mucină epitelială joacă un rol major în eliminarea „invadatorilor” inhalaţi prin tuse şi prin clearance-ul mucociliar. În mod normal, producţia de mucină este modestă, iar substanţele străine inhalate sunt eliminate asimptomatic şi fără modificări patologice evidente.

Stimuli multipli (de exemplu, viruși, bacterii, fum de țigară, alergeni) induc producția de mucină prin stimularea receptorilor Toll-like, care recunosc prezența unei molecule străine (de exemplu, un virus) și răspund prin activarea unei căi de semnalizare care are ca rezultat producția de mucină printr-o cascadă a receptorului factorului de creștere epidermic (EGFR).

În bolile obstructive cronice ale căilor respiratorii (de exemplu, BPOC, fibroză chistică, astm acut), hipersecreția mucoasă se dezvoltă prin semnalizare dependentă de EGFR, ceea ce determină producția exagerată de mucină.

Hipersecreția mucoasă în căile aeriene conducătoare mari se manifestă prin simptome, preponderent tuse și producție de spută. Spre deosebire de efectele asupra căilor respiratorii mari, hipersecreția bronșiolară este în general asimptomatică precoce și constă în obturarea mucoasei luminale, care poate duce în cele din urmă la incapacitate și moarte.

Există dovezi că secreția mucoasă este dependentă de EGFR. Studii recente sugerează că o familie specială de receptori, receptorii cuplați cu proteina G, ar putea fi implicată în răspunsurile exagerate ale mucinei în bolile cronice ale căilor respiratorii prin căile de feedback pozitiv EGFR.

Studii recente sugerează că efectele proinflamatorii ale activării EGFR sunt în mod normal antagonizate de prezența regulatorului de conductanță transmembranară a fibrozei chistice (CFTR) pe suprafața luminală epitelială. Astfel, modularea CFTR ar putea afecta răspunsurile mediate de EGFR.

Pe lângă hipersecreția mucoasă, bolile obstructive cronice ale căilor respiratorii prezintă adesea și alte răspunsuri inflamatorii exagerate, cum ar fi inflamația neutrofilă, care sunt, de asemenea, dependente de EGFR. Analiza căilor responsabile pentru răspunsurile epiteliale anormale ale căilor respiratorii sugerează strategii importante pentru terapia efectelor hipersecretorii și proinflamatorii care sunt recunoscute ca importante în bolile cronice ale căilor respiratorii.

Lista completă de referințe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Burgel PR, Bourdin A, Chanez P, et al: Actualizare privind rolurile căilor respiratorii distale în BPOC. Eur Respir Rev 20(119):7-22, 2011.

Burgel PR, Montani D, Danel C și colab.: Un studiu morfometric al mucinelor și a blocării căilor respiratorii mici în fibroza chistică. Thorax 62(2):153-161, 2007.

Caramori G, Di Gregorio C, Carlstedt I, et al: Expresia mucinei în căile respiratorii periferice ale pacienților cu boală pulmonară obstructivă cronică. Histopathology 45(5):477-484, 2004.

Druey KM: Reglarea căilor de semnalizare cuplate cu proteinele G în inflamaţia alergică. Immunol Res 43(1-3):62-76, 2009.

Fahy JV: Anomalii ale celulelor caliciforme şi ale genei mucinei în astm. Cufăr 122(6 Suppl):320S-326S, 2002.

Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM: Locul şi natura obstrucţiei căilor respiratorii în boala pulmonară obstructivă cronică. N Engl J Med 278(25):1355-1360, 1968.

Kim S, Beyer BA, Lewis C şi colab.: CFTR normal inhibă producţia de chemokine proinflamatorii dependente de receptorul factorului de creştere epidermic în celulele epiteliale ale căilor respiratorii umane. PLoS ONE 8(8):e72981, 2013.

Kim S, Lewis C, Nadel JA: Feedback-ul CCL20/CCR6 exagerează producţia de mucină MUC5AC dependentă de receptorul factorului de creştere epidermic în celulele epiteliale ale căilor respiratorii umane (NCI-H292). J Immunol 186(6):3392-3400, 2011.

Kim S, Lewis C, Nadel JA: Reactivarea receptorului factorului de creştere epidermic indusă de receptorul E-prostanoid-3 şi feedback-ul dependent de enzima de conversie a factorului de necroză tumorală exagerează producţia de interleukină-8 în celulele cancerului căilor respiratorii (NCI-H292). Exp Cell Res 317(18): 2650-2660, 2011.

Kreda SM, Davis CW, Rose MC: CFTR, mucine şi obstrucţie a mucusului în fibroza chistică. Cold Spring Harb Perspect Med 2(9):a009589, 2012.

McLean KH: Patogeneza emfizemului pulmonar. Am J Med 25(1):62-74, 1958.

Nadel JA: Hipersecreţia mucoasă şi relaţia cu tusea. Pulm Pharmacol Ther 26(5):510-513, 2013.

Openshaw PJ, Turner-Warwick M: Observaţii asupra producţiei de spută la pacienţii cu obstrucţie variabilă a fluxului de aer: implicaţii pentru diagnosticul astmului şi bronşitei cronice. Respir Med 83(1):25-31, 1989.

Shao MX, Ueki IF, Nadel JA: Enzima de conversie alfa factorului de necroză tumorală mediază expresia mucinei MUC5AC în celulele epiteliale ale căilor respiratorii umane cultivate. Proc Natl Acad Sci USA 100(20):11618-11623, 2003.

Subauste MC, Proud D: Efectele factorului de necroză tumorală-alfa, factorului de creştere epidermică şi factorului de creştere transformator-alfa asupra producţiei de interleukină-8 şi replicării rinovirusului uman în celulele epiteliale bronşice. Int Immunopharmacol 1(7):1229-1234, 2001.

Takeyama K, Dabbagh K, Lee HM şi colab: Sistemul factorului de creştere epidermic reglează producţia de mucină în căile respiratorii. Proc Natl Acad Sci USA 96(6): 3081-3086, 1999.

Ueki IF, Min-Oo G, Kalinowski A, şi colab: Activarea EGFR indusă de virusul respirator suprimă interferonul lambda dependent de IRF1 şi apărarea antivirală în epiteliul căilor respiratorii. J Exp Med 210(10):1929-1936, 2013.

Vestbo J, Prescott E, Lange P: Asocierea hipersecreţiei cronice de mucus cu declinul FEV1 şi morbiditatea bolii pulmonare obstructive cronice. Grupul de studiu al inimii oraşului Copenhaga. Am J Respir Crit Care Med 153(5):1530-1535, 1996.

Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F şi colab: Celulele epiteliale bronşice astmatice au un răspuns imun înnăscut deficitar la infecţia cu rinovirus. J Exp Med 201(6):93 7-947, 2005.

Weibel ER: Morfometria plămânului uman, Berlin, 1963, SpringerVerlag.

Referinţe

Creeth JM: Constituenţii mucusului şi separarea lor. Br Med Bull 34(1):17-24, 1978.

Robinson NP, Kyle H, Webber SE şi colab: Electroliţi şi alte concentraţii chimice în lichidul şi mucusul de la suprafaţa căilor respiratorii traheale. J Appl Physiol 66(5):2129-2135, 1989.

Reid LM, Bhaskar KR: constituenţii macromoleculari şi lipidici ai mucusului epitelial bronşic. Symp Soc Exp Biol 43:201-219, 1989.

Widdicombe JG: Mucusul căilor respiratorii. Eur Respir J 2(2):107-115, 1989.

Lamblin G, Aubert JP, Perini JM şi colab.: Human respiratory mucins. Eur Respir J 5(2):247-256, 1992.

Seregni E, Botti C, Massaron S, et al: Structura, funcţia şi expresia genică a mucinelor epiteliale. Tumori 83(3):625-632, 1997.

Leikauf GD, Borchers MT, Prows DR şi colab: Exprimarea apoproteinei mucină în BPOC. Cufăr 121(5 Suppl):166S-182S, 2002.

Moniaux N, Escande F, Porchet N, et al: Organizarea structurală şi clasificarea genelor mucinei umane. Front Biosci 6:D1192-D1206, 2001.

Groneberg DA, Eynott PR, Lim S şi colab.: Exprimarea mucinelor respiratorii în starea fatală astmatică şi astm uşor. Histopathology 40(4):367-373, 2002.

Davies JR, Hovenberg HW, Linden CJ şi colab.: Mucine în secreţiile căilor respiratorii de la subiecţii bronşici sănătoşi şi cronici. Biochem J 313 (Pt 2): 431-439, 1996.

Ordonez CL, Khashayar R, Wong HH şi colab.: Astmul bronşic uşor şi moderat este asociat cu hiperplazia celulelor caliciforme a căilor respiratorii şi anomalii în expresia genei mucinei. Am J Respir Crit Care Med 163(2):517-523, 2001.

Groneberg DA, Eynott PR, Oates T şi colab: Exprimarea mucinelor MUC5AC şi MUC5B în plămânul normal şi cu fibroză chistică. Respir Med 96(2):81-86, 2002.

Sharma P, Dudus L, Nielsen PA şi colab.: MUC5B şi MUC7 sunt exprimate diferenţial în celulele mucoase şi seroase ale glandelor submucoase din căile respiratorii bronşice umane. Am J Respir Cell Mol Biol 19(1):30-37,

1998.

Thornton DJ, Howard M, Khan N şi colab.: Identificarea a două glicoforme ale mucinei MUC5B în mucusul respirator uman. Dovezi pentru o secvenţă bogată în cisteină repetată în interiorul moleculei. J Biol Chem 2 72(14):9561-9566, 1997.

Meezaman D, Charles P, Daskal E şi colab.: Clonarea şi analiza ADNc care codifică o glicoproteină majoră a căilor respiratorii, mucina traheobronşică umană (MUC5). J Biol Chem 269(17):12932-12939, 1994.

Takeyama K, Dabbagh K, Jeong Shim J, şi colab.: Stresul oxidativ provoacă sinteza mucinei prin transactivarea receptorului factorului de creştere epidermic: rolul neutrofilelor. J Immunol 164(3):1546-1552, 2000.

Hays SR, Fahy JV: Caracterizarea remodelării celulelor mucoase în fibroza chistică: relaţie cu neutrofile. Am J Respir Crit Care Med 174(9): 1018-1024, 2006.

Davies JR, Svitacheva N, Lannefors L şi colab.: Identificarea MUC5B, MUC5AC şi cantităţi mici de mucine MUC2 în secreţiile căilor respiratorii de fibroză chistică. Biochem J 344 (Pt 2): 321-330, 1999.

Burgel PR, Montani D, Danel C şi colab.: Un studiu morfometric al mucinelor şi a blocării căilor respiratorii mici în fibroza chistică. Thorax 62(2):153-161, 2007.

Takeyama K, Fahy JV, Nadel JA: Relaţia dintre receptorii factorului de creştere epidermic şi producţia de celule caliciforme în bronhiile umane. Am J Respir Crit Care Med 163(2):511-516, 2001.

Cardell BS, Pearson RSB: Moartea la astmatici. Thorax 14:341-352,

1959.

Hogg JC, Chu F, Utokaparch S: Natura obstrucţiei căilor respiratorii mici în boala pulmonară obstructivă cronică. N Engl J Med 350(26):2645-2653, 2004.

Fletcher CM, Elmes PC, Fairbairn AS, et al: Semnificaţia simptomelor respiratorii şi diagnosticul bronşitei cronice într-o populaţie care lucrează. Br Med J 2(5147):257-266, 1959.

Nadel JA: Hipersecreţia mucoasă şi relaţia cu tusea. Pulm Pharmacol Ther 26(5):510-513, 2013.

McLean KH: Patogeneza emfizemului pulmonar. Am J Med 25(1):62-74, 1958.

Hyatt RE, Rodarte JR: „Volum de închidere”, zgomotul unui bărbat-experimentul altor bărbaţi. Mayo Clin Proc 50(1):17-2 7, 1975.

2 7. Weibel ER: Morphometry of the human pulmonar, Berlin, 1963, Springer-Verlag.

Weibel ER: Principii şi metode pentru studiul morfometric al plămânului şi al altor organe. Lab Invest 12:131-155, 1963.

Cosio M, Ghezzo H, Hogg JC, et al: Relaţiile dintre modificările structurale în căile respiratorii mici şi testele funcţiei pulmonare. N Engl J Med 298(23):1277-1281, 1978.

Aikawa T, Shimura S, Sasaki H, et al: Hiperplazie marcată a celulelor caliciforme cu acumulare de mucus în căile respiratorii a pacienţilor care au murit în urma unui atac de astm acut sever. Cufăr 101(4):916-921, 1992.

Carroll N, Elliot J, Morton A, et al: Structura căilor respiratorii mari şi mici în astmul nonfatal şi fatal. Am Rev Respir Dis 147(2):405-410, 1993.

Dunnill MS: Patologia astmului, cu referire specială la modificările mucoasei bronşice. J Clin Pathol 13:27-33,

1960.

Earle BV: Astm bronşic fatal; o serie de cincisprezece cazuri cu o trecere în revistă a literaturii. Thorax 8(3):195-206, 1953.

Dohrman A, Miyata S, Gallup M şi colab: Reglarea genei mucinei (MUC 2 şi MUC 5AC) de către bacterii Gram-pozitive şi Gram-negative. Biochim Biophys Acta 1406(3):251-259, 1998.

Li JD, Dohrman AF, Gallup M şi colab: Activarea transcripţională a mucinei de către lipopolizaharida Pseudomonas aeruginosa în patogeneza bolii pulmonare cu fibroză chistică. Proc Natl Acad Sci USA 94(3):967-972, 1997.

Kreda SM, Davis CW, Rose MC: CFTR, mucine şi obstrucţie a mucusului în fibroza chistică. Cold Spring Harb Perspect Med 2(9):a009589,

2012.

3 7. Voynow JA, Young LR, Wang Y şi colab.: Elastaza neutrofilă creşte expresia ARNm MUC5AC şi a proteinei în celulele epiteliale respiratorii. Am J Physiol 276(5 Pt 1):L835-L843, 1999.

Minshall RD, Tiruppathi C, Vogel SM şi colab.: Suprafaţa celulară endotelială gp60 activează formarea veziculelor şi traficul prin calea de semnalizare a kinazei Src cuplate cu G(i). J Cell Biol 150(5):1057-1070,

2000.

Reich H, Tritchler D, Herzenberg AM şi colab.: Albumina activează ERK prin receptorul EGF în celulele epiteliale renale umane. J Am Soc Nephrol 16(5):1266-1278, 2005.

Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, et al: Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. Science 245(4922):1073-1080, 1989.

Riordan JR, Rommens JM, Kerem B şi colab.: Identificarea genei fibrozei chistice: clonarea şi caracterizarea ADN-ului complementar. Science 245(4922):1066-1073, 1989.

Bonfield TL, Panuska JR, Konstan MW şi colab.: Citokine inflamatorii în plămânii cu fibroză chistică. Am J Respir Crit Care Med 152(6 Pt 1):2111- 2118, 1995.

Salva PS, Doyle NA, Graham L şi colab.: TNF-alfa, IL-8, ICAM-1 solubil şi neutrofile în sputa pacienţilor cu fibroză chistică. Pediatr Pulmonol 21(1):11-19, 1996.

Davis PB, Drumm M, Konstan MW: Fibroza chistică. Am J Respir Crit Care Med 154(5):1229-1256, 1996.

Richter A, O'Donnell RA, Powell RM şi colab.: Liganzii autocrini pentru receptorul factorului de creştere epidermic mediază eliberarea interleukinei-8 din celulele epiteliale bronşice ca răspuns la fumul de ţigară. Am J Respir Cell Mol Biol 2 7(1):85-90, 2002.

Kim S, Beyer BA, Lewis C şi colab.: CFTR normal inhibă producţia de chemokine proinflamatorii dependente de receptorul factorului de creştere epidermic în celulele epiteliale ale căilor respiratorii umane. PLoSONE 8(8):e72981,

2013.

Turner-Warwick M, Openshaw P: Sputa în astm. Postgrad Med J 63(Suppl 1):79-82, 1987.

Openshaw PJ, Turner-Warwick M: Observaţii asupra producţiei de spută la pacienţii cu obstrucţie variabilă a fluxului de aer; implicaţii pentru diagnosticul astmului şi bronşitei cronice. Respir Med 83(1):25-31, 1989.

Fahy JV: Anomalii ale celulelor caliciforme şi ale genei mucinei în astm. Cufăr 122(6 Suppl):320S-326S, 2002.

Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G şi colab.: Studiu comunitar al rolului infecţiilor virale în exacerbările astmului la copiii de 9-11 ani. BMJ 310(6989):1225-1229, 1995.

50a. Thomson NC, Chaudhuri R, Messow CM, et al: tusea cronică şi producţia de spută sunt asociate cu rezultate clinice mai proaste în astmul stabil. Respir Med 10(10):1501-1508, 2013.

Lange P, Parner J, Vestbo J, et al: Un studiu de urmărire pe 15 ani al funcţiei ventilatorii la adulţii cu astm. N Engl J Med 339(17):1194-1200, 1998.

Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, et al: Rezultatul astmului şi respiraţia şuierătoare în primii 6 ani de viaţă: urmărire până la adolescenţă. Am J Respir Crit Care Med 172(10):1253-1258, 2005.

Yanai M, Sekizawa K, Ohrui T, şi colab.: Locul obstrucţiei căilor respiratorii în boala pulmonară: măsurarea directă a presiunii intrabronşice. J Appl Physiol (1985) 72(3):1016-1023, 1992.

Takeyama K, Dabbagh K, Lee HM şi colab: Sistemul factorului de creştere epidermic reglează producţia de mucină în căile respiratorii. Proc Natl Acad Sci USA 96(6):3081-3086, 1999.

Fletcher CM, Petro R, Tinker C şi colab.: Istoria naturală a bronşitei cronice şi a emfizemului, Oxford, 1976, Oxford University Press.

Fletcher C, Peto R: Istoria naturală a obstrucţiei cronice a fluxului de aer. Br Med J 1(6077):1645-1648, 1977.

Jamal K, Cooney TP, Fleetham JA şi colab.: Bronşită cronică. Corelarea constatărilor morfologice cu producţia de spută şi debitele. Am Rev Respir Dis 129(5):719-722, 1984.

Vestbo J, Prescott E, Lange P: Asocierea hipersecreţiei cronice de mucus cu declinul FEV1 şi morbiditatea bolii pulmonare obstructive cronice. Grupul de studiu al inimii oraşului Copenhaga. Am J Respir Crit Care Med 153(5):1530-1535, 1996.

Caramori G, Di Gregorio C, Carlstedt I, et al: Expresia mucinei în căile respiratorii periferice ale pacienţilor cu boală pulmonară obstructivă cronică. Histopathology 45(5):477-484, 2004.

Saetta M, Turato G, Baraldo S, et al: Hiperplazia celulelor caliciforme şi inflamaţia epitelială în căile respiratorii periferice ale fumătorilor, cu atât simptome de bronşită cronică, cât şi limitarea cronică a fluxului de aer. Am J Respir Crit Care Med 161(3 Pt 1):1016-1021, 2000.

Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM: Locul şi natura obstrucţiei căilor respiratorii în boala pulmonară obstructivă cronică. N Engl J Med 278(25):1355-1360, 1968.

Hogg JC, Timens W: Patologia bolii pulmonare obstructive cronice. Annu Rev Pathol 4:435-459, 2009.

Mullen JB, Wright JL, Wiggs BR şi colab: Reevaluarea inflamaţiei căilor respiratorii în bronşita cronică. Br Med J (Clin Res Ed) 291(6504): 1235-1239, 1985.

Saetta M, Turato G, Facchini FM şi colab.: Celulele inflamatorii în glandele bronşice ale fumătorilor cu bronşită cronică. Am J Respir Crit Care Med 156(5):1633-1639, 1997.

Burgel PR, Bourdin A, Chanez P, et al: Actualizare privind rolurile căilor respiratorii distale în BPOC. Eur Respir Rev 20(119):7-22, 2011.

Rose MC, Nickola TJ, Voynow JA: Obstrucţia mucusului căilor respiratorii: glicoproteinele mucinei, reglarea genei MUC şi hiperplazia celulelor caliciforme. Am J Respir Cell Mol Biol 25(5):533-537, 2001.

Cohen S: Conferinţă Nobel. Factorul de creştere epidermică. Biosci Rep 6(12):1017-1028, 1986.

Perrais M1, Pigny P, Copin MC şi colab: Inducerea mucinelor MUC2 şi MUC5AC de către factorii familiei factorului de creştere epidermică (EGF) este mediată de receptorul EGF/Ras/Raf/ cascada kinazei reglate de semnal extracelular şi Sp1. J Biol Chem 277(35):32258-32267, 2002.

Polosa R, Prosperini G, Leir SH şi colab: Exprimarea receptorilor şi liganzilor c-erbB în mucoasa bronşică umană. Am J Respir Cell Mol Biol 20(5):914-923, 1999.

Massague J, Pandiella A: Factori de creştere ancoraţi la membrană. Annu Rev Biochem 62:515-541, 1993.

Dong J, Opresko LK, Dempsey PJ şi colab.: Eliberarea ligandului mediată de metaloprotează reglează semnalizarea autocrină prin receptorul factorului de creştere epidermic. Proc Natl Acad Sci USA 96(11):6235-6240,

1999.

Prenzel N, Zwick E, Daub H şi colab.: transactivarea receptorului EGF de către receptorii cuplaţi cu proteina G necesită scindarea metaloproteinazei proHB-EGF. Nature 402(6764):884-888, 1999.

Kohri K, Ueki IF, Shim JJ şi colab: Pseudomonas aeruginosa induce producţia de MUC5AC prin receptorul factorului de creştere epidermic. Eur Respir J 20(5):1263-1270, 2002.

Shao MX, Nadel JA: Expresia mucinei MUC5AC dependentă de oxidază 1 dual în celulele epiteliale ale căilor respiratorii umane cultivate. Proc Natl Acad Sci USA 102(3):767-772, 2005.

Peschon JJ, Slack JL, Reddy PP şi colab.: Un rol esenţial pentru eliminarea ectodomeniului în dezvoltarea mamiferelor. Science 282(5392):1281-1284, 1998.

Shao MX, Ueki IF, Nadel JA: Enzima de conversie alfa factorului de necroză tumorală mediază expresia mucinei MUC5AC în celulele epiteliale ale căilor respiratorii umane cultivate. Proc Natl Acad Sci USA 100(20):11618-11623, 2003.

Rahman I, MacNee W: Stresul oxidativ şi reglarea glutationului în inflamaţia pulmonară. Eur Respir J 16(3):534-554, 2000.

Massion PP, Linden A, Inoue H şi colab.: Dimetilsulfoxidul scade recrutarea neutrofilelor mediată de interleukina-8 în căile respiratorii. Am J Physiol 271(5 Pt 1):L838-L843, 1996.

Gamou S, Shimizu N: Peroxidul de hidrogen îmbunătăţeşte preferabil fosforilarea tirozinei a receptorului factorului de creştere epidermic. FEBS Lett 357(2):161-164, 1995.

Goldkorn T, Balaban N, Matsukuma K şi colab.: fosforilarea şi semnalizarea receptorului EGF sunt vizate de stresul redox H2O2. Am J Respir Cell Mol Biol 19(5):786-798, 1998.

De Deken X, Wang D, Many MC, et al: Clonarea a două cADN-uri tiroidiene umane care codifică noi membri ai familiei NADPH oxidazei. J Biol Chem 275(30):23227-23233, 2000.

Geiszt M, Witta J, Baffi J şi colab: Oxidazele duale reprezintă surse noi de peroxid de hidrogen care susţin apărarea mucoasei gazdei. FASEB J 17(11):1502-1504, 2003.

Kohri K, Ueki IF, Nadel JA: Elastaza neutrofilă induce producţia de mucină prin activarea receptorului factorului de creştere epidermic dependent de ligand. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 283(3):L531-L540, 2002.

Koff JL, Shao MX, Kim S şi colab.: Lipopolizaharida Pseudomonas accelerează repararea rănilor prin activarea unei noi cascade de semnalizare a celulelor epiteliale. J Immunol 177(12):8693-8700, 2006.

Boots AW, Hristova M, Kasahara DI şi colab: Activarea mediată de ATP a NADPH oxidazei DUOX1 mediază răspunsurile epiteliale ale căilor respiratorii la stimulii bacterieni. J Biol Chem 284(26):17858-17867, 2009.

Derevianko A, D'Amico R, Graeber T şi colab: Intermediarii de oxigen reactiv derivaţi de PMN endogeni furnizează reglarea feedback-ului asupra transducţiei semnalului de explozie respiratorie. J Leukoc Biol 62(2):268-276, 1997.

Kapp A, Zeck-Kapp G: Activarea metabolismului oxidativ în granulocite neutrofile polimorfonucleare umane: rolul citokinelor imuno-modulatoare. J Invest Dermatol 95(6 Suppl):94S- 99S, 1990.

Lee HM, Takeyama K, Dabbagh K şi colab.: Instilarea dopului de agaroză provoacă metaplazia celulelor caliciforme prin activarea receptorilor EGF în căile respiratorii de şobolan. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 278(1):L185-L192,

2000.

Weissmann G, Smolen JE, Korchak HM: Eliberarea mediatorilor inflamatori din neutrofilele stimulate. N Engl J Med 303(1):27-34, 1980.

Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA Jr: Un om omolog uman al proteinei Drosophila Toll semnalează activarea imunităţii adaptive. Nature 388(6640):394-397, 1997.

Koff JL, Shao MX, Ueki IF şi colab.: TLR-urile multiple activează EGFR printr-o cascadă de semnalizare pentru a produce răspunsuri imune înnăscute în epiteliul căilor respiratorii. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 294(6):L1068-L1075, 2008.

Lemjabbar H, Basbaum C: Receptorul factorului de activare a trombocitelor şi ADAM10 mediază răspunsurile la Staphylococcus aureus în celulele epiteliale. Nat Med 8(1):41-46, 2002.

92a. Tjabringa GS, Aarbiou J, Ninaber DK şi colab.: Peptida antimicrobiană LL-37 activează imunitatea înnăscută la suprafaţa epitelială a căilor respiratorii prin transactivarea receptorului factorului de creştere epidermic. J Immunol 171(12):6690-6696, 2003.

92b. Zhang Y, Jiang Y, Sun C şi colab.: Cathelicidinul uman LL-37 îmbunătăţeşte producţia de mucus a căilor respiratorii în boala pulmonară obstructivă cronică. Biochem BiophysRes Commun443(1):103-109, 2014.

Druey KM: Reglarea căilor de semnalizare cuplate cu proteinele G în inflamaţia alergică. Immunol Res 43(1-3):62-76, 2009.

Barnard EA, Burnstock G, Webb TE: receptori cuplaţi cu proteine G pentru ATP şi alte nucleotide: o nouă familie de receptori. Trends Pharmacol Sci 15(3):67-70, 1994.

Gilman AG: proteine G: traductoare de semnale generate de receptor. Annu Rev Biochem 56:615-649, 1987.

Pierce KL, Premont RT, Lefkowitz RJ: Receptori cu şapte transmembranare. Nat Rev Mol Cell Biol 3(9):639-650, 2002.

Kuyper LM, Pare PD, Hogg JC şi colab: Caracterizarea blocării căilor respiratorii în astmul fatal. Am J Med 115(1):6-11, 2003.

Kim S, Lewis C, Nadel JA: Feedback-ul CCL20/CCR6 exagerează producţia de mucină MUC5AC dependentă de receptorul factorului de creştere epidermic în celulele epiteliale ale căilor respiratorii umane (NCI-H292). J Immunol 186(6): 3392-3400, 2011.

Song KS, et al: Interleukina-1 beta şi factorul de necroză tumorală-alfa induc supraexprimarea MUC5AC printr-un mecanism care implică activarea protein kinazelor activate de mitogen ERK/p38-MSK1-CREB

în celulele epiteliale ale căilor respiratorii umane. J Biol Chem 278(26):23243-23250, 2003.

Arenberg DA, Kunkel SL, Polverini PJ şi colab.: Inhibarea interleukinei-8 reduce tumorigeneza cancerului pulmonar uman fără celule mici la şoarecii SCID. J Clin Invest 97(12):2792-2802, 1996.

Smith DR, Polverini PJ, Kunkel SL şi colab.: Inhibarea interleukinei 8 atenuează angiogeneza în carcinomul bronhogenic. J Exp Med 179(5):1409-1415, 1994.

Kim S, Lewis C, Nadel JA: Reactivarea receptorului factorului de creştere epidermic indusă de receptorul E-prostanoid-3 şi feedback-ul dependent de enzima de conversie a factorului de necroză tumorală exagerează producţia de interleukină-8 în celulele cancerului căilor respiratorii (NCI-H292). Exp Cell Res 317(18):2650-2660, 2011.

Dean TP Dai Y, Shute JK, et al: Concentraţiile de interleukină-8 sunt crescute în spălarea bronhoalveolară, spută şi serul copiilor cu fibroză chistică. Pediatr Res 34(2):159-161, 1993.

Khaitov MR, et al: Inducerea virusului respirator a interferonilor alfa, beta şi lambda în celulele epiteliale bronşice şi celulele mononucleare din sângele periferic. Alergie 64(3):3 75-386, 2009.

Mordstein M, Neugebauer E, Ditt V: Interferonul lambda face ca celulele epiteliale ale tractului respirator şi gastrointestinal să fie rezistente la infecţiile virale. J Virol 84(11):5670-5677, 2010.

Jewell NA, Cline T, Mertz SE şi colab.: interferonul lambda este interferonul predominant indus de infecţia cu virusul gripal A in vivo. J Virol 84(21):11515-11522, 2010.

Choi AM, Jacoby DB: Infecţia cu virusul gripal A induce expresia genei interleukinei-8 în celulele epiteliale ale căilor respiratorii umane. FEBS Lett 309(3): 327-329, 1992.

Subauste MC, Proud D: Efectele factorului de necroză tumorală-alfa, factorului de creştere epidermică şi factorului de creştere transformator-alfa asupra producţiei de interleukină-8 şi replicării rinovirusului uman în celulele epiteliale bronşice. Int Immunopharmacol 1(7):1229-1234,

2001.

Ueki IF, Min-Oo G, Kalinowski A, şi colab: Activarea EGFR indusă de virusul respirator suprimă interferonul lambda dependent de IRF1 şi apărarea antivirală în epiteliul căilor respiratorii. J Exp Med 210(10):1929-1936, 2013.

Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F şi colab: Celulele epiteliale bronşice astmatice au un răspuns imun înnăscut deficitar la infecţia cu rinovirus. J Exp Med 201(6):937-947, 2005.

Takeyama K, Jung B, Shim JJ şi colab: Activarea receptorilor factorului de creştere epidermic este responsabilă pentru sinteza mucinei indusă de fumul de ţigară. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 280(1):L165-L172,

2001.

Burgel PR şi colab.: Eozinofilele umane induc producţia de mucină în celulele epiteliale ale căilor respiratorii prin activarea receptorului factorului de creştere epidermic. J Immunol 167(10):5948-5954, 2001.

Chokki M, Yamamura S, Eguchi H şi colab.: Proteaza asemănătoare tripsinei căilor respiratorii umane creşte expresia genei mucinei în celulele epiteliale ale căilor respiratorii. Am J Respir Cell Mol Biol 30(4):470-478, 2004.

Shim JJ, Dabbagh K, Ueki IF şi colab.: IL-13 induce producţia de mucină prin stimularea receptorilor factorului de creştere epidermic şi prin activarea neutrofilelor. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 280(1):L134-L140, 2001.

Vargaftig BB, Singer M: Leucotrienele mediază o parte din efectele pulmonare induse de ovule la şoareci prin EGFR. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 285(4):L808-L818, 2003.

Zhang Y, Jiang Y, Sun C şi colab.: Cathelicidinul uman LL-37 îmbunătăţeşte producţia de mucus a căilor respiratorii în boala pulmonară obstructivă cronică. Biochem BiophysRes Commun443(1):103-109, 2014.

DEPUNEREA AEROSOLILOR
ŞI LIBERAREA

THOMAS G. O'RIORDAN, MD • GERALD C. SMALDONE, MD, PhD

INTRODUCERE

DEFINIŢIA ŞI DESCRIEREA UNUI AEROSOL

PRINCIPII ALE MĂSURĂTORILOR DE DEPOZIŢIE ALE DIMENSIUNILOR PARTICILEI

Evaluarea dimensiunii particulelor de aerosoli Aplicarea Măsurătorilor in vitro de

Dimensiunea particulelor la studiile clinice

GENERAREA DE AEROSOLI TERAPEUTICI

Dispozitive de pulbere uscată

Inhalatoare presurizate cu doză măsurată

Nebulizatoare cu jet

Noi evoluţii în sistemele de livrare de aerosoli

PRINCIPII DE EVALUARE A SISTEMELOR DE LIVRARE

Masa inhalată

Depunere

STRATEGII PENTRU OPTIMIZAREA DEPOZERII DE AEROSOLI TERAPEUTICI

Trecerea particulelor dincolo de orofaringe

Controlul tiparului de respiraţie şi al depunerii de aerosoli

Expirare şi probleme cu depunerea de aerosoli

FACTORI SUPLIMENTAŢI CARE INFLUENŢEAZĂ DEZVOLTAREA AEROSOLILOR TERAPEUTICI

Astm

Fibroza chistica

Livrarea de medicamente inhalate copiilor mici

Livrarea de aerosoli terapeutici la mucoasa nazală

Livrarea de aerosoli în timpul ventilaţiei mecanice

RADIOAEROSOLI DE DIAGNOSTIC

CLARAŢIA MUCOCILIARĂ ŞI BOLI

CLARAŢIA ALVEOLARĂ

AEROSOLI DE MEDIU

Toxine

Aerosoli infecţioşi

INTRODUCERE

Plămânul uman are o suprafaţă mare, care pentru o persoană de talie medie se aproximează la jumătate de teren de tenis dublu, maximizând astfel aproximarea şi apunerea capilarelor la suprafaţa epitelială. În timp ce acest design optimizează schimbul de gaze, are şi riscul intrinsec de a expune ţesuturile alveolare delicate la particule potenţial nocive care pot fi prezente în aerul ambiant. Există diferite măsuri de protecţie împotriva pericolului reprezentat de particulele inhalate. Prima linie de apărare este că configuraţia nazofaringelui şi ramificarea în serie a căilor respiratorii determină depunerea particulelor în apropierea structurilor alveolare mai vulnerabile.1,2 În al doilea rând, dacă o particulă insolubilă se depune în plămân, există procese prin care aceasta poate fi curăţată din căile respiratorii sau alveole. Clearance-ul particulelor insolubile care se depun în căile respiratorii ciliate se realizează prin clearance-ul mucociliar.3 Particulele sunt prinse într-o pătură mucoasă, care este apoi transportată proximal prin lovirea cililor. Dacă cilii nu

funcţionează optim sau dacă cantitatea/calitatea mucusului căilor respiratorii este anormală, mucusul şi particulele sale prinse pot fi curăţate prin tuse. Particulele care se depun în distanţă de căile respiratorii ciliate sunt îndepărtate prin clearance-ul alveolar, în principal de către macrofagele care ingerează particulele şi le transportă la ganglionii limfatici regionali.

Structura ramificată a căilor respiratorii este o barieră nu numai pentru aerosolii nocivi de mediu, ci şi pentru aerosolii terapeutici. Cu toate acestea, aplicarea principiilor depunerii facilitează proiectarea dezvoltării aerosolilor terapeutici.4 În cea mai mare parte, aerosolii terapeutici sunt „ţintiţi" către plămâni, adică sunt proiectaţi pentru a trata bolile pulmonare în mod direct şi pentru a evita toxicitatea sistemică. Teoretic, suprafaţa mare a plămânilor poate facilita livrarea sistemică a medicamentelor nerespiratorii prin plămâni sub formă de aerosoli, de obicei proteine precum insulina care nu pot fi administrate pe cale orală. Cu toate acestea, până în prezent, utilizarea acestei căi nu a avut un impact major asupra medicamentelor terapeutice sistemice de succes clinic.

DEFINIŢIA ŞI DESCRIEREA UNUI AEROSOL

Un aerosol poate fi definit ca un sistem de particule solide sau picături lichide care pot rămâne dispersate într-un gaz, de obicei aer. Aerosolii care apar în mod natural, precum şi cei emisi de generatoarele clinice de aerosoli, conţin aproape întotdeauna o gamă largă de dimensiuni ale particulelor. Deoarece comportamentul aerodinamic al unei particule aerosolizate este influenţat critic de masa acesteia, este important să se poată descrie cu precizie distribuţia dimensiunilor particulelor aerosolizate. În studiile clinice, diametrul aerodinamic median de masă (MMAD) şi deviaţia standard geometrică (de exemplu) sunt adesea folosite pentru a caracteriza dimensiunile unui aerosol. Atunci când distribuţia de masă a particulelor dintr-un aerosol este fracţionată şi distribuţia cumulativă a particulelor este reprezentată ca o distribuţie lognormală pe hârtie de probabilitate, adesea se aproximează o linie dreaptă. Cu toate acestea, studii recente asupra aerosolilor clinici au indicat că particulele nebulizate nu sunt adesea lognormale în distribuţie.5 MMAD reprezintă punctul din distribuţie deasupra căruia se află 50% din masă, exprimat ca diametrul unei sfere cu densitate unitară (1 g/mL) având aceeaşi viteză terminală de decantare ca şi particulele de aerosol în cauză, indiferent de forma sa.

Graficul lognormal este convenabil deoarece, dacă este liniar, defineşte o distribuţie „normală" din punct de vedere statistic, iar datele pot fi descrise cu acurateţe de către MMAD şi numai deviaţia standard. Pentru o distribuţie lognormală, o abatere standard este numită „deviaţia standard geometrică" sau ag. Ag este raportul dintre dimensiunea de 84% (sau 16%) faţă de MMAD şi este un indicator al variabilităţii diametrelor particulelor. Dacă dimensiunea particulelor variază într-un interval larg (ag > 1,2), aceasta este descrisă ca având o distribuţie a particulelor polidispersă; dacă particulele au dimensiuni similare (ag < 1,2), distribuţia particulelor este descrisă ca monodispersă. Aerosolii monodispersi sunt de obicei întâlniţi numai în studiile de cercetare în care se folosesc generatoare specializate pentru a crea un astfel de aerosol.6 Pentru aerosolii clinici care nu sunt lognormali şi sunt larg polidispersi, cel mai bine este să relaţionaţi studiile de depunere cu întreaga distribuţie

a particulelor şi să evitaţi concentrarea pe termeni descriptivi simpli precum MMAD şi ag.5,7.

Definiţia diametrului median al masei este aceeaşi cu cea a MMAD, cu excepţia faptului că datele nu sunt normalizate la densitatea unitară.

PRINCIPII DE DEPOZIRE particulă, iar y este vâscozitatea aerului. Prin urmare, pentru o anumită viteză, cu cât este mai mare masa aerodinamică a unui aerosol, cu atât mai scurt va rămâne suspendat în fluxul de aer. Sedimentarea gravitaţională este mecanismul principal prin care particulele (0,5 până la 5,0 pm în diametru) se depun în regiunile periferice ale plămânului.

Sedimentarea depinde în mod critic de modelul de respiraţie al pacientului.8 Dacă există o reţinere a respiraţiei înainte de expirare, particulele sunt mai susceptibile de a sedimenta; fără o oprire a respiraţiei, este mai probabil ca particulele să fie expirate decât depuse. De asemenea, sa sugerat că volumul alveolar poate afecta fracţia de depunere (spaţiile de aer mai mari necesită mai mult timp pentru sedimentare).

Particulele foarte mici (<0,2 pm) se pot depune prin difuzie. Coeficientul de difuzie al unei particule (D) poate fi exprimat ca

D = kT/3nnd [3]

unde k este constanta Boltzmann, T este temperatura în Kelvin, n este vâscozitatea gazului şi d este diametrul particulei.

Aceste particule mici sunt rareori importante în aerosolii terapeutici, dar în studiile de toxicologie prin inhalare, aceste particule pot fi produse prin ardere şi pot fi relevante din punct de vedere clinic, chiar dacă tind să fie tranzitorii din cauza tendinţei de aglomerare. În plus, nanoparticulele create de om, care prezintă un interes din ce în ce mai mare în domeniul electronicii şi al cercetării biomedicale, ar putea, dacă sunt inhalate din greşeală, să se depună prin difuzie (discutat mai târziu la „Aerosoli de mediu”).

Particulele între 0,2 şi 0,5 pm în diametru tind să fie prea mici pentru a fi depozitate eficient prin sedimentare şi totuşi prea mari pentru a se depune eficient prin difuzie browniană şi tind să fie expirate mai degrabă decât să se depună în plămân.1,2

MĂSURĂTORI DE

DIMENSIUNEA PARTICILEI

EVALUAREA DIMENSIUNILOR DE AEROSOL

Dimensiunea particulelor este un factor important în determinarea dacă o particulă va suferi depunere nazofaringiană, depunere în căile respiratorii sau depunere alveolară.10 Mărimea particulelor este de obicei măsurată prin împrăştierea luminii sau impactul în cascadă: împrăştierea luminii se bazează pe principiul că există o împrăştiere diferenţială a

luminii polarizate de către particule de diferite dimensiuni; impactul în cascadă se bazează pe o traiectorie diferită a particulelor de masă diferită. În impactul în cascadă, particulele la un debit stabilit trec printr-o serie de deschideri cu diametrul descrescător şi impactează o serie de plăci dacă nu reuşesc să urmeze fluxul de aer.

Elementele de lovire în cascadă cu debite mari (de exemplu, 28 L/min) au fost proiectate iniţial pentru prelevarea de probe de mediu a aerului ambiental pentru a colecta 100% din doza emisă. Acestea au fost adoptate ca metodă de alegere pentru monitorizarea controlului calităţii într-o fabrică de producţie pentru livrarea de aerosoli. Impactul în cascadă are un avantaj faţă de împrăştierea luminii prin aceea că facilitează corelarea diferitelor metode de cuantificare a distribuţiei medicamentului activ (de exemplu, analiza chimică a medicamentului pe fiecare placă în comparaţie cu eticheta sau greutatea radioactivă). Cu toate acestea, măsurarea dozei emise de aerosol folosind un impactor în cascadă cu debit mare nu este ideală pentru a prezice modul în care va funcţiona un aerosol în practica clinică. Deşi impactorii în cascadă cu debit scăzut eşantionează doar o parte din ieşire, ei duplică mai îndeaproape condiţiile in vivo.5'11'12

APLICAREA MĂSURĂTORILOR IN VITRO ALE DIMENSIUNILOR PARTICULUI LA STUDIILE CLINICE

Măsurătorile dimensiunii particulelor folosind diferite tehnici nu sunt neapărat interschimbabile. Comparaţiile semnificative ale dimensiunilor aerosolilor clinici, în special cele produse de un inhalator cu doză măsurată presurizat (MDI; care emite particule de mare viteză), pot fi făcute numai dacă sunt obţinute cu tehnici identice. Cu toate acestea, în ciuda dificultăţilor tehnice întâmpinate în măsurarea dimensiunii aerosolilor clinici polidispersi, unii cercetători au stabilit că, atunci când sunt utilizate cu precauţie adecvată, datele obţinute prin măsurarea in vitro a dimensiunii particulelor oferă date predictive utile pentru studiile clinice ulterioare.5'7'11.

Studiile clasice ale influenţei dimensiunii particulelor asupra depunerii pulmonare au fost efectuate cu aerosoli monodispersi constând din particule care nu ar absorbi umezeala din aer (nehigroscopice).6 În schimb, aerosolii farmaceutici tind să fie picături lichide polidisperse, ingredientul farmaceutic activ (precum şi în unele cazuri, conservanţi sau conservanţi inactivi din punct de vedere farmaceutic, cum ar fi soluţii sau conservanţi în suspensie) particule micronizate. Picăturile pot schimba dimensiunea prin schimbul de apă fie cu gazul purtător uscat, fie cu mediul umed al căilor aeriene superioare.2'13 În plus, unele ingrediente medicamentoase sunt higroscopice, iar unele soluţii de diluant sunt hipertonice, ambele putând duce la creşterea dimensiunii particulelor; semnificaţia clinică a unor astfel de modificări nu este cunoscută cu certitudine. S-a raportat că aerosolii salini hipotonici au fost asociaţi cu un model de depunere puţin mai periferic pe scintigrafia gamma în comparaţie cu aerosolii salini hipertonici.14 Măsurarea distribuţiei particulelor de aerosoli cu picături este dificilă deoarece particulele pot fi afectate de umiditatea ambientală. Prin urmare, valoarea predictivă a datelor de impact în cascadă de la aerosoli de picături pentru depunerea in vivo (de exemplu, pentru depunerea în căile respiratorii

superioare măsurată prin scintigrafie gamma) este puternic dependentă de tehnica specifică utilizată pentru impactul în cascadă.12

GENERAREA DE AEROSOLI TERAPEUTICI

Există trei moduri comune în care pot fi generaţi aerosoli terapeutici. În primul rând, fluxul de aer inspirator al pacientului poate aerosoliza o pulbere uscată micronizată (inhalatoare cu pulbere uscată). În al doilea rând, particulele micronizate pot fi suspendate într-un lichid sub presiune volatil care se vaporizează la presiunea atmosferică, conferind astfel viteză particulelor emise (MDI). În al treilea rând, o forţă de dispersie poate fi aplicată unui lichid pentru a genera picături, care sunt apoi inhalate prin respiraţia curentă. Generarea forţei de dispersie poate fi la fel de simplă ca utilizarea unei surse de aer comprimat ataşată la un orificiu îngust pentru a genera un efect Venturi (adică, nebulizator cu jet) sau prin membrane şi ochiuri vibrante mai complexe.

DISPOZITIVE PUDRĂ USCATĂ4,15,16

Deoarece aerosolii de inhalator cu pulbere uscată sunt generaţi de inspiraţia pacientului, aceştia sunt prin definiţie coordonaţi cu inspiraţia (Fig. 11-1A). În optimizarea designului noilor dispozitive, este necesar să se minimizeze rezistenţa la flux, astfel încât pacienţii slabi şi tahipneici să poată genera un prag de debit. Mai mult, este de dorit ca doza emisă să nu varieze semnificativ cu modificările fluxului inspirator, astfel încât doza intersubiecţi să rămână consecventă. Pentru medicamentele cu potenţă mare, lactoza este adesea folosită ca agent inert, de volum. Dispozitivele pot fi dispozitive cu doză unică în care o capsulă de pulbere este perforată în dispozitiv (Spiriva HandiHaler, Boehringer Ingelheim, Ridgefield, CT), multidisc cu doze individuale învelite în blistere de folie16 (Advair/Seretide Diskus, GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC), reservoir multi-reservoirs (P, NC) AstraZeneca, Wilmington, DE). Pentru ca dispozitivele cu pulbere uscată să menţină o dozare reproductibilă în timp, este esenţial ca pulberea să fie protejată de umiditate. În ciuda acestor provocări tehnice, proiectarea inhalatoarelor cu pulbere uscată s-a îmbunătăţit mult, iar dispozitivele descrise anterior funcţionează la niveluri ridicate de eficienţă şi reproductibilitate.17

INHALATOARE CU DOZA CU PRESIUNE

MDI-urile presurizate care folosesc propulsori cu clorofluorocarbon au fost utilizate în practica clinică de 50 de ani şi rămân cea mai populară metodă de administrare a inhalatoarelor de salvare cu acţiune scurtă şi a corticosteroizilor inhalatori. Sunt portabile şi discrete. Viteza particulelor emise, totuşi, necesită ca pentru o depunere pulmonară adecvată, trebuie să existe o coordonare precisă cu respiraţia pacientului. Studiile au arătat că tehnica de acţionare este suboptimă la majoritatea pacienţilor. Chiar şi cu o tehnică optimă, 80% din doza emisă se poate depune pe faringe şi poate provoca iritaţii locale (vezi Fig. 11-1B). În plus, unele medicamente biodisponibile oral provoacă o expunere sistemică semnificativă din cauza medicamentelor înghiţite. Camerele de reţinere cu supape reduc depunerile faringiene deoarece particulele de mare viteză impactează interiorul camerei şi,

dacă camera are supape, este eliminată necesitatea unei coordonări precise cu respiraţia.18 Pentru copiii mici, o mască facială poate fi utilizată împreună cu o cameră de reţinere cu supape. Din păcate, studiile de înregistrare pentru medicamentele MDI sunt aproape întotdeauna efectuate fără o cameră de reţinere, deoarece producătorii nu doresc ca prescripţia produsului lor să fie legată de o cameră de reţinere specifică. Pentru a face camerele mai acceptabile pentru pacienţi, au fost dezvoltate camere eficiente de volum mic (140 ml) şi camere pliabile.

În ultimul deceniu, a existat un program de eliminare treptată a MDI-urilor sub presiune care conţin clorofluorocarburi din cauza preocupărilor legate de impactul clorofluorocarburilor asupra mediului. Agoniştii Ş cu acţiune scurtă şi MDI-urile sub presiune cu corticosteroizi au fost reformulaţi folosind hidrofluoroalcan ca propulsor. Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente a mandatat ca aceste noi MDI-uri sub presiune care conţin hidrofluoroalcani să aibă standarde de performanţă cel puţin egale cu MDI-urile sub presiune care conţin clorofluorocarburi existente. Deşi această sarcină a fost mult mai dificilă şi mai costisitoare decât se anticipa, ultimele MDI-uri sub presiune care conţin clorofluorocarburi rămase au fost scoase de pe piaţa din SUA la începutul anului 2009.19-21.

NEBULIZARE JET

Nebulizatorul omniprezent cu jet de volum mic este pilonul eliberării bronhodilatatorului la pacienţii spitalizaţi şi la pacienţii la vârste extreme. Aceste dispozitive sunt ieftine şi necesită puţină cooperare a pacientului. În plus, sunt utile pentru administrarea de medicamente care au o masă relativ mare, cum ar fi antibioticele. Generarea presiunii de antrenare necesită fie un rezervor de gaz sub presiune, fie un compresor electric. Deşi producătorii de compresoare au făcut aceste dispozitive mai portabile, ele sunt departe de a fi convenabile pentru pacienţii ambulatori. În plus, nebulizatoarele convenţionale tind să dureze între 10 şi 20 de minute pentru a oferi un singur tratament, ceea ce interferează cu aderenţa. Majoritatea nebulizatoarelor generice sunt ineficiente şi livrează plămânului mai puţin de 10% din încărcarea nebulizatorului. Restul este lăsat în camera nebulizatorului ca aşa-numit volum mort (picături şi particule uscate rămase pe pereţii nebulizatorului), pierdut prin orificiul expirator deoarece dispozitivul generează aerosoli pe tot parcursul ciclului respirator sau depozitat în căile respiratorii superioare extrapulmonare deoarece cea mai mare parte a dozei emise este conţinută în particule mari, slab respirabile.

NOI DEZVOLTĂRI ÎN AEROSOL

SISTEME DE LIVRARE

Producătorii au adus îmbunătăţiri la nebulizatoare.22 Deflectoarele interne de reciclare reduc dimensiunea particulelor emise. Au fost adăugate filtre de expirare pentru aerosolii potenţial periculoşi pentru a reduce expunerea colaterală. Îmbunătăţiri semnificative în livrarea medicamentelor prin nebulizatoare sunt posibile prin coordonarea nebulizării cu inspiraţia (de exemplu, „acţionarea respiraţiei”) care, în esenţă, opreşte nebulizatorul în

timpul expirării. O altă îmbunătăţire a eficienţei se numeşte „imbunătăţire a respiraţiei”, care utilizează fluxul inspirator al pacientului prin nebulizator pentru a creşte eliberarea medicamentelor (de exemplu, LC Star, Pari, Germania; Ventstream, Medicaid, Bognor Regis, Marea Britanie).23

Dispozitivele mai noi includ AKITA (Activaero GmbH, Gemunden, Germania), AERX (Aradigm, Hayward, CA), eFlow (Pari, Midlothian, VA) şi I-neb (Philips/Respironics, Pittsburgh, PA). Fiecare dispozitiv foloseşte tehnologii brevetate unice care îl deosebesc de dispozitivele tradiţionale. Unii tind să fie mai precisi în coordonarea lor cu tiparele de respiraţie ale pacienţilor individuali (AKITA, I-neb, AERx); de obicei au un volum mort mai mic în camera nebulizatorului, o fracţiune mai mare de particule în intervalul respirabil (adică, <5 pm) şi timpi de tratament mai scurti.24 Evită compresoarele voluminoase, folosesc fie plasă vibrantă sau cristal, fie extrud lichidul prin găuri minuscule sau o combinaţie de vibraţii şi microextrudare.25

Recent, proiectarea sistemelor de livrare de aerosoli a combinat inspiraţia lentă şi profundă cu feedback-ul mecanic direct către pacient pentru particule de MMAD relativ mari. După cum sa discutat mai devreme, o inspiraţie „lentă” reduce inerţia particulelor şi permite inhalarea particulelor care altfel s-ar depune în orofaringe în timpul respiraţiei curente şi vor minimiza astfel depunerea orofaringiană.24

PRINCIPII DE EVALUARE A SISTEMELOR DE LIVRARE

Evaluarea efectelor unui medicament aerosol necesită înţelegerea a trei factori majori: caracteristicile sistemului de livrare a aerosolilor, calitatea aerosolului produs şi cuantificarea depunerilor în plămâni.25a Cuantificarea depunerilor se realizează in vivo şi este consumatoare de timp şi costisitoare şi implică un anumit grad de risc şi incertitudine pentru pacient. Celelalte două componente ale procesului de livrare a aerosolilor pot fi bine caracterizate şi studiate in vitro. Domeniul livrării de aerosoli a avansat semnificativ în ultimii 10 ani, astfel încât caracteristicile de livrare a aerosolilor şi calitatea aerosolului pot fi optimizate semnificativ pe banc înainte de expunerea la pacienţi.

MASA INHALATĂ

Figura 11-2 prezintă o configuraţie simplă in vitro pentru măsurarea cantităţii de aerosol produsă de un nebulizator. Un filtru care captează particulele aerosolizate a înlocuit piesa bucală. Acest sistem nu necesită o înţelegere a funcţiei nebulizatorului de la primele principii. Deoarece nebulizatorul este ataşat la un dispozitiv de respiraţie (pompa Harvard, aparatul Harvard, South Natick, MA), condiţiile de livrare, cum ar fi respiraţia curentă de rutină, pot fi duplicate. Cantitatea de medicament captată pe filtrul inspirator reprezintă cantitatea care trece prin buzele pacientului. Pentru a distinge această cantitate de o „doză” sau medicament depus, a fost inventat termenul de masă inhalată. Masa inhalată reprezintă „livrarea” de medicament către pacient constrânsă de condiţii care ar trebui să imite livrarea clinică reală.

DEPUNERE

Termenul depunere începe să implice o „doză” pentru pacient. Termenul de depunere trebuie să fie mai rafinat într-o situaţie dată (de exemplu, depunere orofaringiană versus parenchimatoasă sau depunere centrală versus periferică în plămân). Fiecare dintre aceşti termeni poate fi important în funcţie de entitatea bolii care trebuie tratată. Evident, măsurarea depunerilor reale necesită un experiment in vivo. Cu toate acestea, depunerea poate fi estimată pe baza parametrilor care sunt măsuraţi in vitro, aşa cum se arată în ecuaţia 4:

Depunere = aerosol inhalat - aerosol expirat [4]

Deoarece termenul aerosol este puţin vag în ceea ce priveşte activitatea medicamentului, ecuaţia 4 poate fi rescrisă ca

Depunere = masa inspirata - masa expirata [5]

Modelele de banc sunt utile în identificarea parametrilor care definesc masa inhalată pentru diferite dispozitive şi condiţii experimentale (Ecuaţia 5).11 Investigatorii au dezvoltat protocoale pentru a testa rezultatul in vitro în moduri care reproduc mai îndeaproape practica clinică. De exemplu, testarea pe banc a nebulizatoarelor cu jet poate încorpora un ventilator cu piston pentru a duplica tiparele de respiraţie ale pacienţilor cu respiraţie spontană sau un circuit ventilator şi tub endotraheal pentru a duplica livrarea de aerosoli în setarea ventilaţiei mecanice. Aceste protocoale in vitro pot fi utilizate pentru a evalua protocoalele de aerosolizare în moduri care pot optimiza depunerea pulmonară a medicamentului în studiile clinice ulterioare. De exemplu, la pacienţii supuşi ventilaţiei mecanice, marca nebulizatorului, umidificarea, setările ventilatorului şi volumul de umplere al nebulizatorului sunt factori care pot fi optimizaţi in vitro înainte de a trece la studiile clinice.26,27.

Deoarece anatomia pulmonară este un determinant important al depunerii medicamentului, studiile in vitro sunt un adjuvant util, dar nu un substitut pentru studiile clinice de depunere. Studiile clinice de depunere sunt utilizate atât pentru a cuantifica masa unui medicament inhalat depus în pacient, cât şi pentru a determina distribuţia regională a medicamentului depus în pacient.28 Depunerea poate fi împărţită în depunere extrapulmonară versus depunere pulmonară, în timp ce depunerea pulmonară poate fi subdivizată în continuare în depunere în căile respiratorii centrale versus spaţiile aeriene periferice. Scintigrafia gamma poate fi utilizată pentru a obţine ambele tipuri de date. Un radiotrasor (de obicei tehneţiu) este amestecat cu medicamentul de studiu şi aerosolizat şi inhalat. Imaginile de depunere a medicamentului pe camera gamma sunt suprapuse unui contur al plămânului pacientului (obţinute printr-un studiu separat de gaz radioactiv29,30 sau o imagine de transmisie de la o sursă radioactivă externă standardizată31). Cuantificarea depunerilor pulmonare poate fi obţinută prin exprimarea radioactivităţii detectate în plămâni ca procent din radioactivitatea plasată iniţial în nebulizator. Trebuie corectată atenuarea radioactivităţii de către habitus-ul corpului pacientului folosind imaginea de transmisie. De asemenea, este necesar să se confirme cu un impactor în cascadă că distribuţia radiotrasorului şi a medicamentului este identică în întreaga gamă de

dimensiuni ale particulelor.26 De exemplu, analizarea şi corelarea atât a compoziţiei chimice, cât şi a radioactivităţii aerosolilor terapeutici capturaţi pe etapele unui impactor în cascadă verifică că radiotrasorul de distribuţie măsurat prin scintigrafie gamma este o reflexie a distribuţiei gene vectorului3.

Există şi alte metode de măsurare a depunerilor de medicamente care nu necesită scintigrafie gamma. O tehnică de echilibrare a masei foloseşte filtre plasate în apropierea gurii pacientului pentru a măsura prima cantitate inhalată şi cea expirată, diferenţa fiind cea depusă în pacient.29,30 Abordările farmacocinetice includ compararea nivelurilor sanguine de aminoglicozide obţinute după un standard de calibrare intravenoasă cu nivelurile sanguine obţinute după inhalare33 sau concentraţiile urinare4 după inhalare. folosit pentru a bloca absorbţia medicamentului depus în faringian înghiţit, astfel încât nivelurile sanguine se vor datora în întregime medicamentului absorbit prin depunerea şi absorbţia pulmonară.15

STRATEGII PENTRU OPTIMIZAREA DEPOZIŢIEI DE

AEROSOLI TERAPEUTICI

Determinanţii depunerii de aerosoli se aplică atât particulelor inhalate din punct de vedere terapeutic, cât şi din mediu. Pentru a optimiza depunerea aerosolilor terapeutici, au fost dezvoltate o serie de strategii.

TREBUIE DE PARTICILE PENTRU OROFARINX

În studiile clinice, predicţia penetrării aerosolului dincolo de orofaringe şi depunerea ulterioară a plămânilor este un criteriu major pentru selecţia dispozitivului. Estimările depunerii se bazează adesea pe măsurătorile dimensiunii particulelor definite prin caracterizarea in vitro a aerosolului produs de un dispozitiv dat. În timpul respiraţiei curente, cei mai mulţi investigatori s-ar aştepta ca aerosolii cu particule sub 5 pm să se depună în principal în plămâni („fracţia de particule fine"). Dispozitivele convenţionale de livrare a aerosolilor (nebulizator cu jet, MDI presurizat şi inhalator de pulbere uscată) emit particule cu o gamă largă de dimensiuni şi viteze. Se estimează că efectul combinat al mărimii particulelor, al inerţiei particulelor şi al geometriei orofaringelui are ca rezultat depunerea căilor respiratorii superioare variind de la 30% la 90% din depunerea totală la pacient. Doar nebulizatoarele care produc particule cu MMAD deosebit de mici (de exemplu, AeroTech II, Biodex, Shirley, NY; MMAD, 1.0 pm) ocolesc căile aeriene superioare (5% depunere orofaringiană la adulţi).36 La copii, căile respiratorii orofaringiene mai mici fac sarcina mai dificilă. (Fig. 11-3).

CONTROLUL MODELULUI DE RESPIRAŢIE ŞI A DEPOZIŢIEI DE AEROSOLI

La subiecţii normali, modelul de respiraţie este cel mai important factor care afectează livrarea şi depunerea aerosolilor. Modul în care pacientul respiră poate afecta performanţa dispozitivului, distribuţia particulelor, penetrarea particulelor dincolo de orofaringe şi depunerea în parenchim. Studiile anterioare au sugerat că o mare parte din variaţia

depunerilor parenchimatoase a fost legată de diferenţele în geometria căilor respiratorii între subiecţi. Cu toate acestea, variabilitatea depunerilor între subiecţi pare bine controlată dacă modelul de respiraţie este controlat. Figura 11-4 prezintă date de la 11 subiecţi care inhalează particule monodisperse de 2,6 pm. Fracţia de particule care se depune în plămân poate fi strâns legată de perioada de respiraţie. Într-o formă simplificată, punctele din apropierea originii axei orizontale reprezintă volume şi frecvenţe normale ale mareelor. Pe măsură ce volumul curent creşte şi frecvenţa respiraţiei scade, timpul de inspiraţie este prelungit (de exemplu, „inspiraţie lentă şi profundă"). Curba prezentată în Figura 11-4 reprezintă maxim

Figura 11-4 Depunerea în plămâni este determinată în primul rând de tiparul de respiraţie. Datele sunt de la 1 subiect în timpul respiraţiei controlate (cercuri deschise) şi de la 10 pacienţi în timpul respiraţiei spontane (cercuri umplute; date pentru particule monodisperse de 2,6 pm). Fracţia de depunere este fracţia de particule inhalate care s-a depus în subiect. Modelul de respiraţie este definit printr-o relaţie care reprezintă o măsură a perioadei de respiraţie (volumul curent împărţit la frecvenţa respiraţiei la pătrat sau VT/f2). Respiraţia tipică de maree se găseşte în apropierea originii, inspiraţiile lente şi profunde apar departe de origine. Fracţia de depunere a variat într-un interval larg, dar modificările fracţiei de depunere au fost explicate de modificările parametrului de respiraţie. (Modificat din Bennet WD, Smaldone GC: Human variation in the peripheral airspace deposition of inhaled particles. J Appl Physiol 62:1603-1610, 1987, cu permisiunea.)

depunere cu o inspiraţie lentă şi profundă pentru particule de 2,6 pm. Pentru particulele mai mari, curba ar fi deplasată în sus, cu depunerea apropiindu-se de 100%.

EXPIRARE SI PROBLEME CU

DEPOZIŢIE DE AEROSOLI

La subiecţii normali, acele particule care nu se depun în timpul inspiraţiei sunt în mare parte expirate complet. Particulele care trec prin orofaringe în timpul inspiraţiei intră în căile respiratorii centrale şi le traversează fără dificultate, deoarece bronhiile lobare şi segmentare sunt în general patente în timpul inspiraţiei. Apoi particulele intră în alveole cu câteva depuneri prin sedimentare şi, ca şi fumul de ţigară, cea mai mare parte a aerosolului este expirată. Depunerea este controlată de sedimentarea în căile respiratorii mici şi este influenţată de geometria locală şi, într-o măsură puternică, de timpul de rezidenţă (perioada de respiraţie).

În boala pulmonară obstructivă, fluxurile expiratorii maxime sunt diminuate. Cu boala moderată, debitele maxime pot fi suprapuse respiraţiei de maree; pe măsură ce boala progresează, debitele maxime pot fi reduse şi mai mult. Prin urmare, este obişnuit să observăm că pacienţii respiră adesea pe curbele de volum maxim al fluxului expirator chiar şi în timpul respiraţiei curente liniştite38 (Fig. 11-5). La aceşti pacienţi, segmentele care limitează fluxul există în aceleaşi căi respiratorii întâlnite la subiecţii normali în timpul

expiraţiei forţate, dar la aceşti pacienţi se formează în timpul fiecărei respiraţii de maree. Prin urmare, la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă, depunerea în plămânul periferic

L/S

^1

B

Figura 11-5 Urmări ale debitului maxim şi al fluxului curent versus volum pentru subiecţii normali (A) şi pacienţii cu boală pulmonară obstructivă severă (B). Observaţi diferenţa de dimensiune a axelor pentru cele două panouri (ordonată: intervalul debitului de la 0 la 10 sau de la 0 la 5 L/sec; abscisă: intervalul de volum de la 0 la 2 sau, respectiv, de la 0 la 1 L). B, Pentru pacienţi, buclele de maree sunt suprapuse pe curbele de volum maxim al debitului. (Modificat din Smaldone GC, Messina M: Flow-limitation, cough and patterns of aerosol deposition in humans. J Appl Physiol 59:515-520, 1985, cu permisiune.)

reprezintă o provocare semnificativă deoarece depunerea de aerosol este sporită în timpul expirării în locurile de limitare a fluxului (Fig. 11-6). Pe baza acestor consideraţii fiziologice, depunerea periferică de aerosol la aceşti subiecţi ar fi favorizată prin utilizarea unui sistem care combină o inspiraţie lentă prelungită cu o respiraţie de durată suficient de lungă pentru a promova depunerea prin sedimentare şi pentru a minimiza particulele disponibile căilor respiratorii în timpul expiraţiei.

Pentru multe aplicaţii de aerosoli, inhalarea particulelor „încet şi profund” rezolvă problemele prezentate anterior. O inhalare lentă va minimiza depunerea orofaringiană. Inspiraţia „lentă” reduce inerţia particulelor şi permite inhalarea particulelor mai mari care s-ar fi depus în orofaringe în timpul respiraţiei curente. Acest concept a fost exploatat în studiile fiziologice ale clearance-ului mucociliar în căile respiratorii distale folosind particule de până la 6 pm.39 Mai recent, aplicaţiile comerciale ale acestor principii au combinat inspiraţia lentă şi profundă cu feedback mecanic direct către pacient pentru particule de MMAD relativ mari, rezultând o livrare mai eficientă către căile respiratorii mai distale (Fig.4011-7).

FACTORI SUPLIMENTAŢI CARE INFLUENŢEAZĂ DEZVOLTAREA AEROSOLILOR TERAPEUTICI

Pe lângă eforturile de ocolire a orofaringelui şi de optimizare a depunerilor pulmonare, alţi factori influenţează proiectarea aerosolilor terapeutici. Unii dintre aceşti factori sunt legaţi de boală, iar alţii se referă la populaţii specifice.

ASTM

Una dintre cele mai importante caracteristici ale formulărilor comerciale de corticosteroizi inhalatori, principala terapie de întreţinere pentru astm bronşic, este biodisponibilitatea orală redusă.41'43 Multe sisteme de administrare pentru inhalatori.

corticosteroizii au niveluri ridicate de depunere orofaringiană (până la 80% cu MDI-uri sub presiune şi inhalatoare cu pulbere uscată) şi este esenţial ca, atunci când acest medicament depus în orofaringian este ulterior înghiţit, expunerea sa sistemică să fie menţinută cât mai scăzută posibil. Biodisponibilitatea orală a beclometazonei ca unul dintre cei mai vechi corticosteroizi inhalatori este de aproximativ 20%, fluticazona este de aproximativ 1%, iar mometazona mai mică de 1%. Un medicament mai nou, ciclesonida, nu devine activat până când nu se depune în ţesutul pulmonar.43 Cu toate acestea, chiar dacă nu există biodisponibilitate orală, expunerea sistemică poate apărea atunci când corticosteroizii inhalaţi sunt absorbiţi direct în plămân după depunere. Se pare că depunerea alveolară poate da naştere la o expunere sistemică mai mare decât depunerea căilor respiratorii, deoarece particulele care se depun în alveole nu sunt îndepărtate prin clearance-ul mucociliar şi deoarece alveolele pot fi mai permeabile la difuzie decât căile respiratorii. Există unele date farmacodinamice care sugerează că atunci când fluticazona este administrată atât la subiecţi normali, cât şi la astmatici, subiecţii astmatici sunt mai puţin susceptibili la suprimarea axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale. Această constatare se datorează cel mai probabil depunerii mai proximale la subiecţii astmatici din cauza calibrului redus al căilor respiratorii.44 Majoritatea producătorilor de produse farmaceutice au încercat, prin urmare, să ţintească depunerea căilor respiratorii evitând în acelaşi timp depunerea alveolară. Acest lucru pare rezonabil deoarece se crede că astmul este o boală a căilor respiratorii. Unii cercetători, totuşi, au sugerat că ar putea exista o componentă inflamatorie alveolară în astm, sugerând astfel că depunerea alveolară poate fi benefică.45 Cu toate acestea, acesta rămâne un punct de vedere minoritar.

Direcţionarea căilor respiratorii în astm este complicată de natura polidispersă a aerosolilor terapeutici. Scăderea diametrului mediu al aerosolului reduce depunerea orofaringiană, dar creşte cantitatea de depunere alveolară. O biodisponibilitate orală scăzută este mai importantă pentru aerosolii polidispersi cu MMAD mai mari, pentru a minimiza expunerea sistemică de la medicamentul înghiţit. Expunerea sistemică la corticosteroizi inhalatori poate duce la suprimarea pe termen scurt a creşterii la copii, la scăderea densităţii minerale osoase şi, eventual, la o creştere a cataractei.41-43 În timp ce rolul potenţial al corticosteroizilor inhalatori în prevalenţa cataractei este confundat de utilizarea concomitentă a corticosteroizilor sistemici intermitenţi, la fumatul la ultraviolete şi la controlul expunerii la lumină ultravioletă, din studiul australian şi controlat46. utilizarea steroizilor sistemici şi oculari a găsit o asociere între steroizii inhalaţi şi prevalenţa cataractei.47 Cataracta s-ar putea datora teoretic pulverizării involuntare de aerosoli în ochi în plus faţă de expunerea sistemică.

În timp ce căutarea continuă pentru metoda ideală de administrare a steroizilor inhalatori la pacienţii cu astm bronşic, progresele în proiectarea, formularea şi livrarea medicamentelor oferă acum o gamă mai largă de opţiuni clinicianului. Cu toate acestea,

niciun sistem de livrare nu poate fi considerat a fi intrinsec superior tuturor celorlalte. Sistemul de administrare ar trebui judecat în schimb după capacitatea sa de a optimiza proprietăţile farmacocinetice ale medicamentului, în special biodisponibilitatea orală, şi după potrivirea sa pentru subpopulaţia ţintă de astmatici.4

FIBROZA CHISTICA

Antimicrobienele sunt inhalate pentru tratamentul fibrozei chistice, de exemplu, tobramicină, aztreonam şi polimixină. Antibioticele necesită de obicei aerosolizarea a câteva sute de miligrame de medicamente. Nebulizatoarele cu jet sau dispozitivele cu plasă vibrantă sunt de obicei necesare pentru a furniza o masă atât de mare de medicament. Cu toate acestea, doar aproximativ 10% din doză este depusă în plămâni din cauza ineficienţei sistemelor de livrare. Cu toate acestea, inhalarea poate fi eficientă în direcţionarea medicamentului către plămâni şi evitarea efectelor secundare sistemice şi a toxicităţii. De exemplu, aminoglicozidele, atunci când sunt administrate sistemic, au o penetrare slabă în căile respiratorii şi sunt limitate de renală şi ototoxicitate. Pe de altă parte, inhalarea de tobramicină poate duce la niveluri de spută cu două ordine de mărime mai mari decât cele asociate cu livrarea sistemică. În scopul inhalării, tobramicina a fost reformulată fără conservantul prezent în preparatul intravenos.48 Aztreonam a fost reformulat cu un lanţ lateral de lizină pentru inhalare în loc de lanţul lateral de metionină găsit în formularea intravenoasă, pentru a reduce riscul de iritare a căilor respiratorii.49

Pentru pacienţii cu fibroză chistică, antimicrobienele şi mucoliticele (DNază recombinată) şi agenţii de hidratare osmotici (soluţie salină hipertonică şi manitol) s-au dovedit a fi benefice.50 Totuşi, multiplicitatea tratamentelor inhalatorii este probabil să aibă un impact negativ asupra aderenţei pacientului şi, prin urmare, creează nevoia de a explora utilizarea dispozitivelor cu o durată mai scurtă de îmbunătăţire a tratamentului.

LIVRARE DE MEDICAMENTE INHALATE LA

COPII MĂCRI

Astmul este frecvent la copii, iar livrarea de aerosoli ridică provocări speciale. Există o nevoie de cooperare şi coordonare cu tiparul de respiraţie şi necesitatea de a genera un flux inspirator de prag. Astfel, cei mai mici de 4 ani nu pot folosi un inhalator de pulbere uscată. La această vârstă, copiii pot beneficia de măşti de faţă încorporate fie cu camere de reţinere, fie cu nebulizatoare cu jet. Copiii cu vârsta cuprinsă între 4 şi 6 ani pot folosi un MDI presurizat, dar acesta ar trebui să fie utilizat cu o cameră de reţinere cu supapă deoarece vor avea dificultăţi în coordonarea acţionării cu ciclul respirator.51 După vârsta de 6 ani, copiii pot fi învăţaţi cum să folosească un MDI presurizat fără distanţiere, deşi utilizarea distanţierelor ar trebui să fie încurajată în continuare.

Pentru copiii mici cu astm bronşic, tratamentul nebulizat cu o suspensie de budesonid este o alternativă eficientă şi bine tolerată.52 Trebuie remarcat faptul că nebulizatoarele tind să fie mai puţin eficiente la aerosolizarea suspensiilor decât soluţiile, iar clinicienii sunt sfătuiţi

să prescrie budesonida numai cu marca de nebulizatoare utilizate în studiile clinice ale acestui produs.

Medicii ar trebui să fie conştienţi de faptul că măştile de faţă afectează camerele de reţinere cu supape MDI în mod diferit decât nebulizatoarele. Pentru măştile utilizate cu camere de reţinere cu supape MDI, ar trebui să existe o „etanşare etanşă" între masca de faţă şi faţă. Lipsa unui sigiliu va duce la scăderi marcate ale eficienţei livrării aerosolilor, iar experţii în aerosoli şi prospectele pentru medicamentele cu aerosoli au recomandat ca măştile cu aerosoli să fie „sigilate etanş pe faţă". Studii recente sugerează că modelarea in vitro relevantă din punct de vedere clinic ar trebui să includă imitarea modelului de respiraţie al copilului şi plasarea măştii faciale pe un model al feţei unui copil.51 Pentru un MDI presurizat utilizat cu o cameră de reţinere cu supapă, s-a demonstrat că scurgerile din jurul măştii faciale limitează schimbul de aer de maree cu aer din cameră, reducând astfel inhalarea aerosolului de către pacient. Pentru nebulizatoare, acesta nu este cazul. Pentru nebulizatoarele care funcţionează cu compresoare, masca facială poate fi menţinută umplută cu particule în ciuda scurgerilor, deoarece debitul compresorului poate depăşi ventilaţia pe minut a copilului.53 Atunci când sunt utilizate cu o mască, nebulizatoarele par să aibă ca rezultat o variabilitate mai mică a masei inhalate decât rezultatele cu camerele de reţinere cu supape.53.

Este imposibil să sigilaţi perfect o mască pe faţă. Scurgerile mici, în special de-a lungul pliului nazal-labial, creează jeturi de aerosoli de mare viteză direcţionate către ochi. Depunerea de medicamente în ochi poate fi relevantă clinic, aşa cum se arată în Figura 11-8.54. Folosind modele de manechin de respiraţie şi aerosoli radioactivi, experimentele recente au definit

Figura 11-8 Pupila stângă dilatată la un copil în urma tratamentului cu aerosoli pentru astm. Băiatul i s-au prescris atât salbutamol, cât şi inhalatoare cu bromură de ipratropiu, care au fost administrate printr-un distanţier şi o mască de faţă. Această imagine demonstrează că particulele aerosolizate se pot depune direct în ochi (vezi Fig. 11-10). Descoperiri similare au fost raportate la adulţi după terapia cu nebulizator.55 (Din Brodie T, Adalat S: Pupila dilatată fixă unilaterală într-un copil bine. Arch Dis Child 91:961, 2006, cu permisiune.)

mecanismul acestei depuneri. După cum se arată în Figura 11-9A, medicamentul nebulizat poate fi direcţionat în ochi folosind măşti de faţă strânse. Acest efect poate fi inversat dacă măştile sunt proiectate astfel încât viteza liniară în regiunea scurgerilor de lângă puntea nasului să fie redusă (vezi Figura 11-9B).51 Deşi în mod obişnuit credem că masca de faţă este o simplă

conductă pentru particule de aerosoli, studiile de depunere umană la copiii mici au confirmat că măştile faciale cauzează de obicei depuneri faciale, în concordanţă cu constatările prezentate mai devreme folosind manechinul pediatric. În Figura 11-10, toate

măştile comerciale de faţă au fost asociate cu depunerea facială.56 Chiar dacă incidenţa cataractei în

Debit de aer: compresor Vios

Figura 11-11 Un sistem „blow-by" poate fi utilizat pentru administrarea de medicamente cu copiii necooperanţi. O faţă ventilată a manechinului pediatric este prezentată în timpul unui tratament cu nebulizator folosind o mască de faţă. Masca este ţinută departe de faţă în încercarea de a preveni retragerea pacientului văzută în Videoclipul 11-1. Deşi evaporarea este controversată, studii recente au arătat că pot fi livrate cantităţi rezonabile de aerosol (de exemplu, către filtrul de masă inhalat) folosind această tehnică, cu condiţia să fie utilizată combinaţia adecvată dispozitiv-mască. (Din Mansour MM, Smaldone GC: Blow-by as potential therapy for uncooperative children: an in-vitro study. Respir Care 57:2004-2011,2012, cu permisiunea).

copiii care primesc corticosteroizi inhalatori este foarte scăzut, există dovezi epidemiologice care leagă utilizarea de steroizi inhalatori la adulţi cu un risc crescut de cataractă.47

În cele din urmă, copiii de multe ori nu vor coopera cu terapia cu mască de faţă. O combinaţie de cameră de reţinere cu supapă MDI nu va furniza aerosol decât dacă masca este presată şi sigilată pe faţă. Este posibil ca un nebulizator combinat cu o mască să nu fie tolerat (Video 11-1). Nebulizarea cu jet oferă posibilitatea terapiei „blow-by", în care masca este ţinută departe de faţă şi aerosolul este direcţionat către pacient, adesea în încercarea de a minimiza iritaţia pacientului. Blow-by-ul a fost criticat ca ineficient57, dar studii recente au demonstrat că administrarea medicamentelor poate fi menţinută folosind combinaţii testate corespunzător de nebulizator şi mască facială58 (Fig. 11-11). O mască mai nouă numită „mască de suzetă" încorporează în mască o suzetă (Video 11-2) care poate relaxa unii copii.59 Aspectele prezentate mai devreme întăresc din nou principiul conform căruia medicul trebuie să lucreze cu pacientul pentru a decide combinaţia adecvată dispozitiv-medicament atunci când prescrie medicamente aerosolizate.

LIVRAREA AEROSOLILOR TERAPEUTIC LA MUCOSA NASALĂ

Corticosteroizii, antihistaminicele, cromoglicatul şi decongestionantele sunt inhalaţi pe cale nazală pentru a trata rinita. Aceste formulări folosesc particule mari pentru a maximiza depunerea nazală. Pentru copiii care utilizează corticosteroizi inhalatori pentru rinita perenă, formulările cu biodisponibilitate orală scăzută, cum ar fi fluticazona, mometazona şi ciclesonida, sunt de preferat şi reduc riscul de suprimare a creşterii.60,61.

Printre o listă din ce în ce mai mare de medicamente în aerosol care sunt utilizate pentru tratarea bolilor mucoasei nazale se numără corticosteroizii, anticolinergicele (bromură de

ipratropiu), soluţia salină şi decongestionantele. Pompele manuale care produc particule mari, cu viteză relativ scăzută sunt utilizate ca alternativă la MDI-urile sub presiune pe bază de freon de mare viteză. Există raportări izolate de perforaţie nazală cu inhalatoare de mare viteză62 şi pacienţii trebuie sfătuiţi să direcţioneze spray-ul în direcţia urechii omolaterale şi departe de septul nazal. În plus, acţionarea inhalatorului împotriva peretelui lateral al narinei reduce riscul de epistaxis (cauzat de iritarea septului prin orientare medială) sau cefalee (cauzată de stimularea nervului olfactiv printr-o livrare verticală). În sinuzita alergică severă, mucoasa poate fi atât de congestionată încât poate fi necesară o cură scurtă de corticosteroizi sistemici pentru a permite penetrarea terapiei cu aerosol. Utilizarea prelungită a spray-urilor decongestionante topice poate duce la hiperemie de rebound şi congestie nazală insolubilă. În anumite cazuri, administrarea sistemică de decongestionante poate fi de preferată.

LIVRARE AEROSOLI ÎN TIMPUL VENTILĂRII MECANICE

Bronhodilatatoarele sunt utilizate pentru a trata pacienţii cu obstrucţie a căilor respiratorii în timp ce aceştia sunt supuşi ventilaţiei mecanice. Există, de asemenea, interes în furnizarea terapiei antimicrobiene topice la pacienţii cu traheobronşită purulentă. Doza administrată în această setare poate fi foarte variabilă, iar eliberarea poate fi subterapeutică dacă anumiţi factori nu sunt optimizaţi. Livrarea poate fi îmbunătăţită prin umidificare redusă (întreruperea temporară a umidificării dublează doza administrată prin reducerea ploii de medicamente), coordonarea cu ciclul respirator şi selectarea adecvată a sistemului de administrare. Dacă aceşti factori sunt luaţi în considerare, livrarea poate fi realizată în mod constant la doze care se aproximează la dozele eliberate la subiecţii care respiră spontan.26,27 Folosind astfel de tehnici optimizate de eliberare la pacienţii critici cu traheobronşită asociată ventilatorului, antibioticele în aerosol scad pneumonia asociată ventilatorului şi alte semne şi simptome ale infecţiei respiratorii, reduc rezistenţa bacteriilor şi facilitează utilizarea rezistenţei la antibiotice a sistemului respirator6.

Livrarea agenţilor Ş-simpatomimetici în aerosol poate fi, de asemenea, optimizată la un pacient supus ventilaţiei mecanice. Utilizarea MDI presurizat este fezabilă cu condiţia să fie îndeplinite anumite condiţii.64 De exemplu, este necesar să se folosească un distanţier/cameră de reţinere atunci când se foloseşte un MDI presurizat în această setare. Nu toate camerele de reţinere sunt echivalente ca eficienţă, iar diferitele mărci nu sunt neapărat interschimbabile. Spre deosebire de tratamentul pacienţilor cu respiraţie spontană, livrarea în timpul ventilaţiei mecanice trebuie să fie sincronizată cu respiraţia. Este esenţial să se utilizeze un protocol de creştere a dozei, deoarece pot fi necesare doze mult mai mari decât cele utilizate pentru terapia de întreţinere. Prin urmare, trebuie căutate eforturi pentru a obţine dovezi obiective privind răspunsul la tratament (de exemplu, presiunea maximă a căilor respiratorii, complianţa dinamică) şi toxicitate (tahicardie, aritmii). În încercarea de a maximiza dozele eliberate, trebuie totuşi amintit că eficienţa administrării MDI sub presiune scade semnificativ dacă intervalul dintre acţionările în serie este mai mic de 1 minut şi dacă sincronizarea cu ciclul respirator este suboptimă65.

În concluzie, odată ce factorii tehnici au fost identificaţi şi optimizaţi, livrarea eficientă a medicamentelor aerosolizate

la pacienţii supuşi ventilaţiei mecanice este uşor de atins.27

RADIOAEROSOLI DE DIAGNOSTIC

În acest capitol discutăm în primul rând despre utilizarea aerosolilor radio ca instrumente de cercetare pentru a măsura depunerea pulmonară şi clearance-ul mucociliar. Cu toate acestea, aerosolii radio sunt utilizaţi şi în practica clinică.

Scanarea de ventilaţie-perfuzie radiomarcată este un instrument clinic important pentru detectarea embolilor pulmonare. Perfuzia este măsurată prin injectarea de macroagregate de proteine marcate radioactiv care au impact asupra capilarelor, în timp ce ventilaţia este evaluată de un gaz sau aerosol radioactiv. Discrepanţele dintre anomaliile de perfuzie şi anomaliile de ventilaţie sunt utilizate pentru a evalua probabilitatea apariţiei embolilor pulmonare. În mod ideal, măsurarea ventilaţiei ar trebui să fie efectuată prin utilizarea unui gaz radioactiv (de exemplu, xenon-133). Totuşi, xenonul are un timp de înjumătăţire relativ lung şi trebuie să fie prins după expiraţie. Ca răspuns la aceste preocupări, aerosolii marcaţi cu tehneţiu au fost dezvoltaţi pe presupunerea că, dacă ventilaţia ar fi absentă dintr-o regiune pulmonară, atunci aerosolul nu s-ar depune în acea regiune. În general, această ipoteză este adevărată dacă aerosolii submicronici sunt inhalaţi, dar trebuie amintit că comportamentul aerosolului nu este identic cu cel al unui gaz.66 De exemplu, pacienţii care sunt tahipneici cu fluxuri inspiratorii mari şi care au obstrucţie a căilor respiratorii vor avea „puncte fierbinţi" centrale (vezi Fig. 11-6).38 Acest lucru limitează utilizarea tehnicilor de aerosoli în anumite grupuri de pacienţi.

CLARAŢIA MUCOCILIARĂ ŞI BOLI

Particulele inhalate care se depun în căile respiratorii ciliate sunt prinse într-o pătură de mucus. Acest gel mucos care pluteşte liber suprapune epiteliul respirator. Echilibrul dintre modulul osmotic al stratului de gel şi cel al pensulei menţine o adâncime periciliară adecvată pentru a facilita mişcarea optimă a cililor.67 Mucusul este transportat proximal prin bătaia ritmică a acestor cili (o lovitură rapidă, cu putere înainte şi mai lentă, cu recuperare înapoi) către faringe, unde este un proces de limpezire inferior, numit cilianc3.

Celulele epiteliale respiratorii ciliate sunt cele mai numeroase în bronhiile traheale şi lobare şi scad progresiv în căile respiratorii mai distale. Celulele secretoare sunt, de asemenea, mai numeroase în căile respiratorii proximale: celulele caliciforme produc secreţii groase bogate în carbohidraţi, în timp ce alte celule produc secreţii mai seroase. În boli precum bronşita cronică şi bronşiectazia, numărul de celule caliciforme creşte în căile respiratorii mai distale. Secreţiile căilor respiratorii sunt produse şi de glandele submucoase. Acestea din urmă sunt căptuşite de celule epiteliale mucinoase şi seroase şi devin hipertrofice şi hiperplazice în bronşita cronică şi alte tipuri de inflamaţie cronică a căilor respiratorii.

Clearance-ul mucociliar poate fi afectat de defecte intrinseci ale funcţiei ciliare, care pot fi congenitale (dischinezii ciliare primare) sau dobândite (fumatul de tutun, gripa). Insuficienţa clearance-ului mucociliar se poate datora şi modificărilor cantităţii şi compoziţiei secreţiilor căilor respiratorii (bronşită cronică, fibroză chistică). Hidratarea adecvată a secreţiilor căilor respiratorii este esenţială pentru clearance-ul mucociliar optim.67 Canalele de clorură şi sodiu din epiteliul căilor respiratorii au roluri cheie în reglarea conţinutului de apă al secreţiilor căilor respiratorii.68,69.

Dacă aparatul mucociliar este afectat semnificativ, secreţiile sunt curăţate predominant prin tuse. Dacă atât clearance-ul mucociliar, cât şi clearance-ul tusei devin ineficiente, secreţiile reţinute produc atât obstrucţia fizică a lumenului căilor respiratorii, cât şi amplificarea proceselor inflamatorii subiacente.

Clearance-ul mucociliar la subiecţii sănătoşi este de obicei finalizat în 24 de ore de la depunere.3 Calea mucoasă poate fi urmărită folosind aerosoli radiomarcaţi (Video 11-3). Particulele care conţin tehneţiu-99m şi legate de o moleculă care împiedică absorbţia în circulaţie se pot depune pe căile respiratorii ciliate şi urmează mucusul de curăţare. Particulele se depun în căile respiratorii proximale prin impact inspirator (laringele, trunchiul principal, lobare şi bronhiile segmentare). Particulele depuse extrapulmonare vor fi înghiţite şi vor apărea în scintigrafia gamma ca „puncte fierbinţi" din stomac care se află deasupra câmpului pulmonar inferior stâng.

Dischinezia ciliară primară este o afecţiune congenitală a braţelor dineinei ale cililor.3,69a Ciliul normal are nouă perechi de braţe periferice dineine şi două perechi centrale. Fiecare pereche constă dintr-un braţ de dineină interior şi exterior. O varietate de anomalii genetice pot duce la pierderea mişcării ciliare. În absenţa mişcării ciliare, aceşti pacienţi vor avea stază mucoasă şi vor dezvolta bronşiectazii şi sinuzite. La bărbaţi, dischinezia ciliară este, de asemenea, asociată cu infertilitatea din cauza spermatozoizilor imotili. Există anomalii asociate ale organelor viscerale, cum ar fi situs inversus şi dextrocardia.67

Fibroza chistică, cea mai frecventă boală genetică cu o singură genă fatală în Europa şi America de Nord, este asociată cu bronşiectazie severe.3,696 Mucusul devine deshidratat şi mai puţin uşor de curăţat din cauza unui canal de clorură afectat (regulator de conductanţă transmembranară a fibrozei chistice [CFTR]), care duce la secreţia redusă de clor în căile respiratorii, în plus, prin activarea canalului epil, astfel încât lumenul şi creşterea canalului respirator. la proteazele inflamatorii promovează absorbţia sodiului din lumen, exacerbând şi mai mult deshidratarea mucusului. Soluţia salină hipertonică, atunci când este administrată în căile respiratorii ale pacienţilor cu fibroză chistică, creează un gradient osmotic care atrage apa în lumenul căilor respiratorii, iar acest tratament este asociat cu rate scăzute de exacerbare acută. Gena CFTR (G551D), ivacaftor, un agent nou administrat pe cale orală, poate potenţa deschiderea canalului CFTR.69 Beneficiile clinice asociate terapiei cu ivacaftor, inclusiv îmbunătăţirea funcţiei pulmonare şi scăderea ratelor de exacerbare acută, ar părea să valideze conceptul de necesitate de optimizare a hidratării căilor respiratorii. Sunt în curs de desfăşurare studii pentru a determina dacă genotipurile mai frecvente ale fibrozei chistice ar beneficia de terapia potenţiatoare. În plus, există

interes în studierea dacă blocarea canalelor epiteliale de sodiu în prezența soluției saline hipertonice ar putea crește și conținutul de apă al mucusului. Amilorida inhalată poate bloca canalele epiteliale de sodiu, dar timpul său scurt de înjumătățire la nivelul epiteliului căilor respiratorii îi limitează eficacitatea clinică.69,72 Secreţiile căilor respiratorii în fibroza chistică nu numai că conţin mucus secretat de căile respiratorii, dar constau şi în ADN şi actină de la neutrofilele moarte. ADNza recombinantă, administrată prin inhalare, poate facilita eliminarea secreţiilor şi poate distruge capcanele extracelulare pentru neutrofile, ADN-ul extracelular eliberat de neutrofile la locurile de infecţie.

În bronşita cronică există hipertrofie şi hiperplazie a glandelor submucoase, precum şi o creştere a numărului de celule caliciforme şi prezenţa celulelor caliciforme în căile respiratorii mai distale faţă de normal. Mucusul rezultat are o creştere a componentei mucoase faţă de componenta seroasă, ceea ce înseamnă că stratul mucos este relativ deshidratat.68,73.

La pacienţii care mor din cauza statutului astmatic, căile respiratorii la autopsie sunt umplute cu mucus inspiciat. Mucusul la pacienţii cu status astmatic are proprietăţi statice vâscoelastice anormale care se pot datora parţial reticularii excesive a glicoproteinelor mucoase.74 Clearance-ul mucusului radiomarcat este grav afectat la pacienţii cu status astmaticus, dar clearance-ul mucociliar se poate recupera în câteva săptămâni.75.

Deteriorarea clearance-ului mucociliar radiomarcat poate fi un indice al severităţii bolii în astm,75,76 BPOC,77 şi fibroza chistică.78 Măsurătorile în serie ale clearance-ului mucociliar pot fi utile în măsurarea creşterii farmaceutice a clearance-ului mucociliar, ca de exemplu, în efectele susţinute ale fibrozei hipertonice.

În concluzie, clearance-ul mucociliar este afectat în astm, bronşită cronică/BPOC, fibroză chistică, bronşiectazie şi diskinezie ciliară primară. Eliminarea tusei sporită de kinetoterapie şi alte intervenţii mecanice (supape de flutter, veste cu vibraţii) oferă un anumit tratament, dar intervenţiile farmaceutice sunt limitate.

CLARAŢIA ALVEOLARĂ

Solubilitatea particulelor afectează clearance-ul în alveole. Particulele solubile pot fi absorbite prin membrana subţire a spaţiilor de aer periferice.3,79,80 Particulele insolubile, totuşi, tind să fie fagocitate de macrofagele alveolare. Conţinutul lor de metal influenţează proprietăţile de generare a radicalilor liberi ale particulei şi poate promova inflamaţia, mai ales atunci când particulele sunt livrate la lizozomi. Lizozomii au un pH foarte scăzut conceput pentru a ucide microorganismele, dar pH-ul scăzut poate promova solubilitatea metalelor de tranziţie, cum ar fi fierul feros şi, prin urmare, poate fi proinflamator.

Răspunsurile la inflamaţia preexistentă pot fi importante deoarece celulele care sunt provocate de un tip de inflamaţie (de exemplu, de fumul de tutun sau de endotoxină) pot fi mai reactive la un al doilea stimul de la o particule inhalate. Doza inhalată este importantă, iar expunerea excesivă poate duce la supraîncărcarea macrofagelor alveolare, care pot fi proinflamatorii chiar şi cu particule relativ nereactive.80 Macrofagele migrează către

ganglionii limfatici regionali, iar unele particule sunt caracterizate printr-o adenopatie distinctă (de exemplu, silicoză şi calcificări ale cojii de ou).

AEROSOLI DE MEDIU

TOXINE

O apreciere a principiilor depunerii şi clearance-ului de aerosoli este esenţială atât pentru înţelegerea epidemiologiei bolii cauzate de expunerea la aerosoli din mediul înconjurător, cât şi în dezvoltarea strategiilor raţionale de reducere a impactului acestor expuneri. Impactul expunerii la un aerosol depinde de o serie de factori, dintre care unii sunt evidenti de la sine, iar altii mai putin evidenti. Aceşti factori includ masa totală a particulelor din aer, distribuţia mărimii, forma şi suprafaţa particulelor, compoziţia chimică a particulelor, nivelul turbulenţei ambientale, anatomia căilor respiratorii şi modelele de respiraţie ale persoanelor expuse şi răspunsul imun la agenţii inflamatori sau infecţioşi. afectarea clearance-ului alveolar82 şi o tendinţă crescută de a dezvolta tumori.81 Cu toate acestea, nu este încă clar dacă este adecvat să se extrapoleze din studiile care utilizează expuneri la doze mari la rozătoare pentru a determina pragurile de expunere raţionale pentru oameni.81 Din păcate, se pare că expunerea in vitro a culturilor celulare la particulele din mediu corelează slab cu expunerea in vivo8483 la animale.

În decembrie 1952, la Londra, Anglia, 4000 de decese în exces au fost atribuite smogului. Acest dezastru a avut un impact uriaş asupra politicii de sănătate publică şi a condus la eforturi de reducere a impactului poluării aerului. La acea vreme, se presupunea că concentraţia totală de particule era cel mai important factor determinant al mortalităţii. Cu toate acestea, analiza retrospectivă a specimenelor de autopsie depozitate a sugerat că expunerea la particule fine şi metale poate fi mai importantă decât masa totală de expunere.85 Accentul crescut pe dimensiunea particulelor a fost susţinut de o serie de studii epidemiologice urbane care au găsit corelaţii între concentraţiile zilnice de particule şi mortalitate. Folosind date de la dispozitive de eşantionare urbane care pot măsura cantitatea de particule mai mici de 10 pm în diametru, s-a demonstrat că chiar şi mici creşteri ale particulelor mai mici de 10 pm în diametru au produs o creştere a ratelor de deces acute. Studiile ulterioare, folosind eşantionare şi mai sofisticate, au găsit o corelaţie între mortalitate şi fluctuaţiile particulelor fine cu diametrul mai mic de 2,5 pm.87 Cercetări mai recente s-au concentrat pe particule şi mai mici între 1 şi 100 nm.88 Când acestea sunt găsite în atmosferă, de obicei ca rezultat al arderii, ele sunt denumite particule „ultrafine”; atunci când sunt fabricate în industriile semiconductoare, farmaceutice sau chimice, chiar dacă dimensiunile lor sunt, de asemenea, de la 1 la 100 nm, ele sunt denumite „nanoparticule”. Spre deosebire de particulele ultrafine din mediu, care tind să fie polidisperse, nanoparticulele sunt mai monodisperse. Măsurarea distribuţiilor dimensiunilor particulelor în spectrul nano necesită tehnici mai sofisticate decât pentru particulele convenţionale. Spectrofotometria, microscopia cu forţă atomică şi tehnici complexe de împrăştiere a luminii au fost dezvoltate pentru a face aceste măsurători. Pe măsură ce particulele se apropie de intervalul nano, comportamentul lor se poate schimba. Atât cele ultrafine, cât şi nanoparticulele se pot depune prin difuzie, au o fracţie de

depunere foarte mare şi sunt suficient de mici pentru a trece între celulele epiteliale din plămân şi a provoca toxicitate sistemică. Suprafaţa particulelor inhalate poate deveni mai importantă decât masa totală inhalată în înţelegerea toxicităţii acestora. De exemplu, titanul este o substanţă relativ inertă şi netoxică atunci când este inhalată ca un aerosol respirabil tipic (dimensiunea particulelor de 0,5 până la 5 pm), dar expunerea la particulele de titan în intervalul nano are ca rezultat citotoxicitate marcată şi efecte proinflamatorii în plămânii şobolanilor. Aceste efecte au condus la solicitări pentru o reglementare mai strictă a producţiei de nanoparticule şi distribuţiei de nanomateriale.

Aplicarea principiilor depunerii de aerosoli poate reduce expunerea la aerosolii toxici din mediu. De exemplu, aerosolii fecale de acarieni tind să fie mari şi să aibă o viteză relativ rapidă de sedimentare.89 Cu toate acestea, energia transmisă de un ventilator de tavan le poate prelungi timpul de şedere şi poate facilita inhalarea lor; prin urmare, pacienţii astmatici sunt sfătuiţi să evite utilizarea ventilatoarelor de tavan în dormitoarele lor. Majoritatea aerosolilor care apar în mod natural au particule suficient de mari pentru a fi filtrate de nas şi de structura ramificată a căilor respiratorii centrale mari. Unii aerosoli prezintă totuşi pericole deosebite. Fibrele de azbest, în ciuda faptului că sunt relativ mari, se pot depune în spaţii de aer periferice mici, deoarece structura lor cilindrică le permite să urmeze fluxul de aer către periferia plămânilor.90 După cum sa discutat anterior, aerosolii ultrafini reprezintă un pericol suplimentar dacă sunt inhalaţi. Ele pot trece între celulele epiteliale protectoare ale plămânului şi pot provoca toxicitate sistemică. Depunerea de aerosoli din mediu este afectată de dimensiunea şi forma particulelor şi, de asemenea, de modelul de respiraţie. Generarea de aerosoli de către lucrătorii care efectuează muncă manuală şi au debite inspiratorii crescute şi ventilaţie pe minut poate duce la o doză crescută depusă în plămân. Deşi particulele mai mari au depunere periferică scăzută, aceste particule pot fi totuşi periculoase din cauza masei lor. De exemplu, după atacul asupra World Trade Center, particulele mai mari de 50 pm au fost depuse în spaţiile de aer periferice deoarece au fost prezente în concentraţii foarte mari în aer timp de ore întregi după prăbuşirea turnurilor. În consecinţă, pompierii din New York care au răspuns la locul dezastrului în ziua în care turnurile s-au prăbuşit au avut rate semnificativ mai mari de leziuni pulmonare decât cei care au raportat în ziua 2.91 Toxicitatea particulelor anorganice inhalate este complexă şi dincolo de scopul acestui text. Factorii care influenţează toxicitatea includ conţinutul de metal al particulelor, în special metalele de tranziţie, cum ar fi fierul, care pot influenţa generarea de radicali liberi.92

Fumul de tutun rămâne una dintre cele mai importante expuneri în interior la aerosoli toxici. Unele dintre principiile eliberării şi depunerii aerosolilor sunt utile pentru a explica unele dintre asocierile epidemiologice cu diferite tipuri de ţigări.89,93 În ciuda diferenţelor marcate în concentraţiile de gudron generate de „maşini de fumat", ţigările marcate ca gudron mediu, gudron scăzut („lite") şi gudron ultrascăzut („ultralit") sunt asociate cu incidenţe similare ale cancerului pulmonar. (Ţigările nefiltrate cu conţinut ridicat de gudron sunt asociate cu o incidenţă şi mai mare a cancerului pulmonar.) Explicaţia pentru acest paradox pare să fie parţial din faptul că un generator de fum standardizat nu reproduce expunerea reală a fumătorului. În primul rând, orificiile de ventilaţie din ţigările „lege" care

diluează fumul generat de maşină pot fi astupate de buzele umane, crescând astfel expunerea la fum de la ţigările „lite". Cu toate acestea, un factor mai important poate fi acela că oamenii tind să inspire mai adânc fumul ţigărilor „lite" şi să depună particule cancerigene în spaţiile de aer mai distale. Această ultimă teorie este susţinută de observarea unei creşteri relative a incidenţei mai multor adenocarcinoame periferice faţă de carcinoamele scuamoase mai centrale, ca urmare a introducerii ţigărilor „lite/ultralite" pe piaţa americană, unde acestea deţin acum o cotă de piaţă de 80%.93

AEROSOLI INFECŢIOŞI

Expunerile la aerosoli toxici, deşi complexe şi multifactoriale, pot fi de obicei reduse prin evitare. Aerosolii infecţioşi ridică probleme suplimentare, deoarece evitarea simplă nu este întotdeauna posibilă. De exemplu, lucrătorul din domeniul sănătăţii trebuie să ofere îngrijire şi adesea nu este posibil să se definească expuneri minime sigure.

Tuberculoza pulmonară este o infecţie răspândită exclusiv prin inhalarea nucleelor de picături infectate (1 la 5 pm), nuclee care se formează după evaporarea picăturilor expectorate şi care pot rămâne în aer timp de ore în aerul ambiant.94 Gripa se poate răspândi prin contact direct şi prin picături mari (>10 pm) şi mici (<5 pm). Prevenirea răspândirii infecţiilor prin aer este o problemă de îngrijire a sănătăţii în creştere în spitale şi în comunitate. Practica curentă include plasarea unei măşti de faţă pe pacienţii cu suspiciune de tuberculoză sau infecţii virale respiratorii transmisibile pentru a intercepta aerosolii generaţi de tuse înainte ca aceştia să aibă posibilitatea de a se usca şi de a deveni în aer, unde pot pluti timp de multe ore. În spitale, practica curentă include, de asemenea, folosirea măştilor strânse pentru lucrătorul din domeniul sănătăţii, astfel încât tot aerul inspirat să fie filtrat de mască, cu gândul că aerosolii sunt suficient de mici pentru a urma fluxul de aer şi a trece în jurul măştilor care se potrivesc lejer. Cu toate acestea, eficacitatea acestei tehnici este necunoscută. Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor recomandă măşti chirurgicale pentru gripa sezonieră, dar au recomandat aparate respiratorii N95 pentru virusul pandemic H1N1 din 2009.95-98 Prima recomandare se bazează pe presupunerea că transmiterea gripei sezoniere se face prin contact direct sau prin inhalarea picăturilor mari, în aer99 (>5 pm); ultima recomandare pentru virusul H1N1 mai periculos se bazează pe presupunerea că toate particulele, inclusiv particulele aerosolizate (<5 pm), ar fi mai bine interceptate de capacitatea de filtrare mai mare a aparatelor respiratorii N95.100 Cu toate acestea, nu există o înţelegere fermă a diferitelor mecanisme potenţiale de transmitere a gripei.96,97.

Studiile in vitro concepute pentru a evalua eficacitatea măştilor s-au concentrat pe măştile de filtrare ca singurul mecanism de protecţie.101 Mai recent, modelele interactive de schimb de aerosoli în medii definite au sugerat că filtrarea simplă a particulelor nu este adesea mecanismul principal de protecţie (Fig. 11-12). Transmiterea infecţioase

Fluxul de aer din mediu

SURSĂ

RECEPTOR

Figura 11-12 Transferul de aerosoli infecţioşi de la un individ infectat (Sursă) la un lucrător medical neinfectat (Destinator). Particulele infecţioase pot fi afectate de modelul de respiraţie, diluarea cu aerul ambiant, extracţia prin flux de aer (de exemplu, o cameră cu presiune negativă într-un spital), filtrarea cu oricare mască sau devierea cu mască. Majoritatea studiilor care definesc politica spitalului şi protecţia lucrătorilor din domeniul sănătăţii s-au concentrat doar pe filtrare. (Redesenat din Diaz KT, Smaldone GC: Cuantificarea riscului de expunere: măşti chirurgicale şi aparate respiratorii. Am J Infect Control 38[7]:501-508, 2010, cu permisiune.)

Capota

Carcasă din plastic

Fluxul de aer din mediu

Epuiza

Sursa [S]

Receptor [R]

Pompă cu piston S

MM O pompă cu piston R

Nebulizator

Filtru de expunere

3 ft

•Aer comprimat

Lovitor în cascadă

■< Intrare aer

Figura 11-13 Camera de testare pentru a evalua transferul de aerosoli infecţioşi descris în Figura 11-12. Sursa şi receptorul sunt reprezentate de capete de manechin ventilate, fluxul de aer din încăpere a imitat o cameră cu presiune negativă a spitalului (de exemplu, aerul

care curge sub uşă şi iese dintr-un orificiu de ventilaţie din spatele pacientului), iar aerosolii de testare marcaţi radioactiv au fost generaţi printr-un nebulizator, expiraţi de sursă şi inhalaţi de receptor. Expunerea receptorului a fost cuantificată printr-un filtru din receptor, iar distribuţiile de aerosoli au fost măsurate prin impactoare în cascadă plasate în diferite locaţii din cameră. (Redesenat din Diaz KT, Smaldone GC: Cuantificarea riscului de expunere: măşti chirurgicale şi aparate respiratorii. Am J Infect Control 38[7]:501-508, 2010, cu permisiune.)

aerosoli între subiecţi umani este mai complexă, implicând multiple mecanisme de transport de aerosoli şi sugerează astfel soluţii potenţial neaşteptate. De exemplu, care este mai bine, să pună măştii de protecţie pe persoana infectată sau pe lucrătorul sanitar neinfectat? Aceste întrebări sunt foarte greu de răspuns în situaţii clinice. Studii in vitro recente, bazate pe conceptele ilustrate în Figura 11-12, au sugerat că aplicarea unei măşti chirurgicale simple pe sursa infectată (controlul sursei respiratorii) este mult mai eficientă decât încercarea de a filtra toate particulele inhalate de un lucrător din domeniul sănătăţii neinfectat.102 De exemplu, atunci când comportamentul expirat şi ulterior a fost testat în aerosol între inhalaţi inhalaţi şi ulterior, testat în camera inhalată. într-o cameră cu presiune negativă într-un spital (Fig. 11-13), s-a obţinut o protecţie mult mai bună a lucrătorului din domeniul sănătăţii atunci când o mască chirurgicală ieftină a fost plasată la sursă în comparaţie cu toate formele de măşti plasate pe lucrătorul din domeniul sănătăţii, inclusiv una sigilată direct pe faţă cu vaselina (Fig. 11-14).102. facilităţi de îngrijire.

Figura 11-14 Datele din camera de testare descrise în Figura 11-13. Expunerea receptorului a fost cuantificată printr-un aşa-numit factor simulat de protecţie a locului de muncă, raportul dintre expunerea fără protecţie cu mască facială împărţit la expunerea cu protecţie cu mască facială (numerele mai mari sunt mai bune). Plasarea unei măşti pe sursă a fost mult mai eficientă decât măştile pe receptor. N95, un respirator N95; N95 + sigilant de vaselină, un respirator N95 sigilat pe manechin cu vaselină pentru a preveni orice scurgere; Tight Surgical Mask, o mască chirurgicală legată strâns în jurul feţei. (Modificat din Diaz KT, Smaldone GC: Cuantificarea riscului de expunere: măşti chirurgicale şi aparate respiratorii. Am J Infect Control 38[7]:501-508, 2010, cu permisiune.)

În concluzie, progresele suplimentare în înţelegerea rolului aerosolilor de mediu în sănătate şi boli vor depinde de colaborarea mai multor discipline. O apreciere a principiilor depunerii şi autorizaţiei de către anchetatorii participanţi ar trebui să faciliteze comunicarea şi cooperarea interdisciplinară.

Puncte cheie

Probabilitatea ca o particulă să se depună într-o cale respiratorie depinde de caracteristicile fizice ale particulei, de fluxul de gaz care transportă particula şi de anatomia căilor respiratorii. Cu cât masa este mai mare, cu atât fluxul este mai rapid şi cu cât căile respiratorii sunt mai înguste, cu atât este mai mare potenţialul de impact inerţial. Pentru clinician, forţele care definesc impactul inerţial sunt cele mai importante în determinarea depunerii căilor aeriene superioare şi a trecerii aerosolului în plămâni.

Odată ce particulele trec prin căile aeriene superioare, depunerea în plămâni este în mare măsură definită de sedimentare. Acest proces depinde de tiparul de respiraţie al subiectului, atât de adâncimea cât şi de durata respiraţiei.

Camerele de reţinere reduc depunerile faringiene şi reduc nevoia de coordonare precisă pentru a obţine doza completă.

Sigilarea şi designul măştii faciale pot fi factori importanţi în furnizarea de aerosoli clinici.

În comparaţie cu terapia parenterală, medicamentele pot fi eliberate prin aerosoli în concentraţie mai mare către organul ţintă, plămânul, cu mai puţine efecte secundare, dar majoritatea nebulizatoarelor cu jet tradiţionale sunt ineficiente şi livrează mai puţin de 10% din medicamente către plămân.

Dirijarea laterală a jetului de spray nazale de mare viteză evită efectele secundare ale durerii de cap atunci când este direcţionată vertical şi epistaxisul când este direcţionată medial.

Tulburările mucociliare, care pot fi moştenite sau dobândite, pot rezulta din modificări ale structurii cililor sau din modificări ale compoziţiei sau cantităţii mucusului.

Aerosolii de mediu, în special particulele fine, duc la decese acute în exces, adesea din cauza evenimentelor cardiovasculare.

Prevenirea răspândirii aerosolilor infecţioşi poate fi îmbunătăţită prin plasarea unei simple măşti faciale pe pacient, o strategie numită „controlul sursei respiratorii”.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Brain JD, Valberg PA, Sneddon S: Mecanisme de depunere şi clearance-uri de aerosoli. În Moren F, Newhouse MT, Dolovich MB, editori: Aerosols in medicine, Amsterdam, 1985, Elsevier, pp 123-148.

Diaz KT, Smaldone GC: Cuantificarea riscului de expunere: măşti chirurgicale şi aparate respiratorii. Am J Infect Control 38(7):501-508, 2010.

Messina MS, O'Riordan TG, Smaldone GC: Modificări ale clearance-ului mucociliar în timpul exacerbărilor acute ale astmului. Am Rev Respir Dis 143:993997, 1991.

Mossman BT, Borm PJ, Castranova V, et al: Mecanisme de acţiune a fibrelor, particulelor şi nanoparticulelor inhalate în bolile pulmonare şi cardiovasculare. Part Fiber Toxicol 4:4, 2007.

Palmer LB, Smaldone GC, Chen JJ şi colab.: Antibiotice aerosolizate şi traheobronşită asociată ventilatorului în unitatea de terapie intensivă. Crit Care Med 36:2008-2013, 2008.

Samet JM, Dominici F, Frank C şi colab.: Poluarea aerului cu particule fine şi mortalitatea în 20 de oraşe din SUA, 1987-1994. N Engl J Med 343:1742-1749,

2000.

Shine KI, Rogers B, Goldfrank LR: Novel grip H1N1 şi protecţie respiratorie pentru lucrătorii din domeniul sănătăţii. N Engl J Med 361:1823-1825, 2009.

Stuart BO: Depunerea şi eliminarea particulelor inhalate. Environ Health Perspect 55:369-390, 1984.

Wanner A, Salathe M, O'Riordan TG: Stadiul tehnicii: disfuncţia mucociliară în boala căilor respiratorii. Am J Respir Crit Care Med 154:1868-1902,

1996.

Referinţe

Stuart BO: Depunerea şi eliminarea particulelor inhalate. Environ Health Perspect 55:369-390, 1984.

Brain JD, Valberg PA, Sneddon S: Mecanisme de depunere şi clearance-uri de aerosoli. În Moren F, Newhouse MT, Dolovich MB, editori: Aerosols in medicine, Amsterdam, 1985, Elsevier, pp 123-148.

Wanner A, Salathe M, O'Riordan TG: Stadiul tehnicii: disfuncţia mucociliară în boala căilor respiratorii. Am J Respir Crit Care Med 154:18681902, 1996.

Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR şi colab.: Selecţia dispozitivului şi rezultatele terapiei cu aerosoli: linii directoare bazate pe dovezi. American College of Chest Physicians/American College of Asthma, alergie şi imunologie. Cufăr 127:335-371, 2005.

Sangwan S, Condos R, Smaldone GC: Depunerea pulmonară şi masa respirabilă în timpul nebulizării umede. J Aerosol Med 16:379-386, 2003.

Stahlhofen W, Gebhart J, Heyder J: Determinarea experimentală a depunerii regionale a particulelor de aerosoli în tractul respirator uman. Am Ind Hyg Assoc J 41:385-398, 1980.

Smaldone GC, Solomita M: Predicţia depunerii in vivo in vitro. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 22:9-10, 2009.

Bennet WD, Smaldone GC: Variaţia umană în depunerea în spaţiul aerian periferic a particulelor inhalate. J Appl Physiol 62:1603-1610, 1987.

Pavia D, Thomson ML, Clarke SW, et al: Efectul funcţiei pulmonare şi al modului de inhalare asupra penetrării aerosolului în plămânul uman. Thorax 32:194-197, 1977.

Ziegler J, Wachtel H: Comparaţie între impactul în cascadă şi difracţia laser pentru măsurătorile distribuţiei dimensiunii particulelor. J Aerosol Med 18:311-324, 2005.

Smaldone GC: Livrarea medicamentelor prin sisteme de aerosoli: conceptul de „aerosol inhalat". J Aerosol Med 4:229-235, 1991.

Solomita M, Smaldone GC: Reconcilierea impactului în cascadă în timpul nebulizării umede. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 22:11-18, 2009.

Finlay WH, editor: Mecanica aerosolilor farmaceutici inhalaţi, Londra, 2001, Academic Press, pp. 47-85.

Phipps PR, Gonda I, Anderson SD şi colab.: Depunerea regională de aerosoli salini de diferite tonicităţi la subiecţii normali şi astmatici. Eur Respir J 7:1474-1482, 1994.

Thorsson L, Edsbacker S, Conradson TB: Depunerea pulmonară de budesonidă de la Turbuhaler este de două ori mai mare decât de la un inhalator presurizat cu doză măsurată P-MDI. Eur Resp J 7:1839-1844, 1994.

Fuller R: The Diskus. Un nou dispozitiv multidoză cu pulbere uscată: eficacitate şi comparaţie cu Turbuhaler. J Aerosol Med 8:S11-S17, 1998.

Fink JB: Inhalatoare cu doză măsurată, inhalatoare cu pulbere uscată şi tranziţii. Respir Care 45:623-635, 2000.

Nelson HS, Loffert DT: Comparaţie a răspunsului bronhodilatatorului la albuterol administrat de OptiHaler, AeroChamber sau doar cu inhalatorul cu doză măsurată. Ann Allergy 72:337-340, 1994.

Dolovich M: Noi tehnologii fără propulsor în curs de investigare. J Aerosol Med 12 (Suppl 1): S9-S17, 1999.

Busse WW, Brazinsky S, Jacobson K, et al: Răspunsul de eficacitate al dipropionatului de beclometazonă inhalat în astm este proporţional cu doza şi este îmbunătăţit prin formularea cu un nou propulsor. J Allergy Clin Immunol 104:1215-1222, 1999.

Wildhaber JH, Devadson SG, Eber E şi colab.: Efectul încărcării electrostatice, al fluxului, al întârzierii şi al acţionărilor multiple asupra eliberării in vitro de salbutamol din diferiţi distanţieri de volum mic pentru sugari. Thorax 51:985-988, 1996.

Smaldone GC: Progrese în aerosoli: boală respiratorie adultă. J Aerosol Med 19:36-46, 2006.

Devadason SG, Everard ML, Linto JM şi colab.: Comparaţie între eliberarea medicamentelor de la nebulizatoarele convenţionale versus „Venturi”. Eur Respir J 10:2479-2483, 1997.

Nikander K: Livrarea adaptivă de aerosoli: principiile. Eur Respir Rev 7:385-387, 1997.

Sangwan S, Agosti J, Bauer L şi colab.: Livrarea proteinelor aerosol în astm: Analiza camerei Gamma a depunere şi perfuzie regională. J Aerosol Med 14:185-195, 2001.

25a. Carrigy NB, Ruzycki CA, Golshahi L, Finlay WH: Modele pediatrice in vitro şi in silico de depunere prin inhalare orală şi nazală. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 27(3):149-169, 2014.

O'Riordan TG, Greco MJ, Perry RJ, et al: Funcţia nebulizatorului în timpul ventilaţiei mecanice. Am Rev Respir Dis 145:1117-1122, 1992.

Miller DD, Amin MM, Palmer LB şi colab.: Livrarea de aerosoli şi ventilaţia mecanică modernă: evaluare in vitro/in vivo. Am J Respir Crit Care Med 168:1205-1209, 2003.

Itoh H, Smaldone GC, Swift DL şi colab: Măsurarea cantitativă a depunerilor totale de aerosoli: compararea a trei tehnici diferite. J Aerosol Sci 16:367-371, 1985.

Smaldone GC, Fuhrer J, Steigbigel RT şi colab: Factori care determină depunerea pulmonară de pentamidină aerosolizată la pacienţii cu infecţie cu virusul imunodeficienţei umane. Am Rev Respir Dis 143:727-737, 1991.

Iloite JS, Gorvoy JD, Smaldone GC: Depunerea cantitativă de gentamicină aerosolizată în fibroza chistică. Am Rev Respir Dis 136:1445-1449, 1987.

Macey DJ, Marshall R: Cuantificarea absolută a absorbţiei radiotracerului în plămâni folosind o cameră gamma. J Nucl Med 23:731-734, 1982.

Manunta MD, McAnulty RJ, McDowell A şi colab.: Depunerea în căile respiratorii a nanocomplexelor de livrare a genelor nebulizate monitorizate de agenţi de radioimagini. Am J Respir Cell Mol Biol 49:471-480, 2013.

Le Conte P, Potel G, Peltier P şi colab.: Distribuţia pulmonară şi farmacocinetica tobramicinei în aerosol. Am Rev Respir Dis 147:12791282, 1993.

Smaldone GC, Dickinson G, Marcial E şi colab: Depunerea de pentamidină aerosolizată şi eşecul profilaxiei Pneumocystis. Chest 101:82-87, 1992.

Smaldone GC, Vinciguerra C, Morra L: Pentamidină urinară ca indicator al pentamidinei pulmonare la pacienţii care primesc terapie cu aerosoli. Cufăr 100:1219-1223, 1991.

Smaldone GC, Diot P, Groth M, et al: Masa respirabilă: vagă şi indefinibilă în boală. J Aerosol Med 11 (Suppl 1): S105-S111, 1998.

Diot P, Palmer LB, Smaldone A şi colab.: depunerea de aerosoli RhDNase I şi factorii înrudiţi în fibroza chistică. Am J Respir Crit Care Med 156:1662-1668, 1997.

Smaldone GC, Messina M: Limitarea fluxului, tuse şi modele de depunere de aerosoli la om. J Appl Physiol 59:515-520, 1985.

Anderson M, Philipson K, Svartengren M, et al: Depunerea umană şi eliminarea particulelor de 6-pm inhalate cu un debit extrem de scăzut. Exp Lung Res 21:187-195, 1995.

Smaldone GC: Evaluarea noilor tehnologii: interacţiuni pacient-dispozitiv şi depunere. Respir Care 50:1151-1160, 2005.

O'Riordan TG: Optimizarea eliberării de corticosteroizi inhalatori: potrivirea medicamentelor cu dispozitivele. J Aerosol Med 15:245-250, 2002.

Peters SP: Siguranţa corticosteroizilor inhalatori în tratamentul astmului persistent. J Natl Med Assoc 98:851-861, 2006.

Skoner JD, Schaffner TJ, Schad CA şi colab.: Abordarea fobiei de steroizi: îmbunătăţirea raportului risc-beneficiu cu agenţi noi. Allergy Asthma Proc 29:358-364, 2008.

Brutsche MH, Brutsche IC, Munawar M şi colab: Comparaţia farmacocineticii şi a efectelor sistemice ale propionatului de fluticazonă inhalat la pacienţii cu astm bronşic şi voluntari sănătoşi: un studiu încrucişat randomizat. Lancet 356:556-561, 2000.

Kraft M, Pak J, Martin RJ şi colab.: Disfuncţie pulmonară distală noaptea în astmul nocturn. Am J Respir Crit Care Med 163:1551-1556,

2001.

Hiller R, Sperduto RD, Podgor MJ şi colab.: Fumatul de ţigări şi riscul de dezvoltare a opacităţilor lentilelor. Studiile Framingham. Arch Ophthalmol 115:1113-1118, 1997.

Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR: Utilizarea corticosteroizilor inhalatori şi riscul de cataractă. N Engl J Med 337:6-14, 1997.

Cheer SM, Waugh J, Noble S: Tobramicină inhalată (TOBI): o revizuire a utilizării acesteia în gestionarea infecţiilor cu Pseudomonas aeruginosa la pacienţii cu fibroză chistică. Drugs 63:2501-2520, 2003.

Retsch-Bogart GZ, Burns JL, Otto KL şi colab. şi Grupul de studiu de fază II AZLI: Un studiu de fază 2 al aztreonam lizinei pentru inhalare pentru tratarea pacienţilor cu fibroză chistică şi infecţie cu Pseudomonas aeruginosa. Pediatr Pulmonol 43:47-58, 2008.

Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA şi colab: Ghidurile pulmonare pentru fibroza chistică. Medicamente cronice pentru menţinerea sănătăţii plămânilor. Am J Respir Crit Care Med 176:957-969, 2007.

Smaldone GC, Sangwan S, Shah A: Designul măştii faciale, depunerea facială şi doza eliberată de aerosoli nebulizaţi. J Aerosol Med 20(Suppl 1):S66-S75, 2007.

Szefler SJ: Farmacodinamica şi farmacocinetica budesonidei: un nou corticosteroid nebulizat. J Allergy Clin Immunol 104:175183, 1999.

Nikander K, Berg E, Smaldone GC: Nebulizatoare cu jet versus inhalatoare cu doză măsurată sub presiune cu camere de reţinere cu supape: efectele

mască facială la livrarea de aerosoli. J Aerosol Med 20 (Suppl 1): S46-S55, 2007.

Brodie T: Adalat S: Pupila dilatată fixă unilaterală la un copil bine. Arch Dis Child 91:961, 2006.

losson N: anizocorie asociată nebulizatorului. N Engl J Med 354:e8, 2006.

Erzinger S, Schuepp KG, Brooks-Wildhaber J, şi colab.: Măşti faciale şi livrare de aerosoli in vivo. J Aerosol Med 20(Suppl):S78-S84, 2007.

Rubin BK: La revedere, trezire. Respir Care 52(8):981, 2007.

Mansour MM, Smaldone GC: Blow-by ca terapie potenţială pentru copiii necooperanţi: un studiu in vitro. Respir Care 57:2004-2011,

2012.

Amirav I, Luder A, Chleechel A, et al: Lung aerosol deposition in suckling infants. Arch Dis Child 97:497-501, 2012.

Skoner DP, Rachelefsky GS, Meltzer EO şi colab.: Detectarea suprimării creşterii la copii în timpul tratamentului cu dipropionat de beclometazonă intranazală. Pediatrie 105:E23, 2000.

Schenkel EJ, Skoner DP, Bronsky EA şi colab.: Absenţa întârzierii creşterii la copiii cu rinită alergică perenă după un an de tratament cu spray nazal apos cu furoat de mometazonă. Pediatrie 105:E22, 2000.

Soderberg-Warner ML: Perforarea septului nazal asociată cu terapia topică cu corticosteroizi. J Pediatr 105:840-841, 1984.

Palmer LB, Smaldone GC, Chen JJ şi colab.: Antibiotice aerosolizate şi traheobronşită asociată ventilatorului în unitatea de terapie intensivă. Crit Care Med 36:2008-2013, 2008.

Dhand R, Tobin MJ: Terapia cu bronhodilatator inhalat la pacienţii ventilaţi mecanic. Am J Respir Crit Care Med 156:3-10, 1997.

Diot P, Morra L, Smaldone GC: Livrarea de albuterol într-un model de ventilaţie mecanică: comparaţie a eficienţei MDI şi a nebulizatorului. Am J Respir Crit Care Med 152:1391-1394, 1995.

O'Riordan TG, Smaldone GC: Aerosolii ca indici ai ventilaţiei regionale. J Aerosol Med 7:111-117, 1994.

Noone PG, Leigh MW, Sannuti A şi colab.: Dischinezia ciliară primară: caracteristici diagnostice şi fenotipice. Am J Respir Crit Care Med 169(4):459-467, 2004.

Clunes MT, Boucher RC: Pionieri pentru corectarea farmacoterapeutică a defectului de transport ionic al căilor respiratorii în fibroza chistică. Curr Opin Pharmacol 8:292-299, 2008.

Hoffman LR, Ramsey BW: Terapia fibrozei chistice: drumul de urmat. Cufăr 143(1):207-213, 2013.

69a. Knowles MR, Daniels LA, Davis SD şi colab.: Dischinezia ciliară primară. Progrese recente în diagnosticare, genetică şi caracterizare a bolii clinice. Am J Respir Crit Care Med 188:913-922, 2013.

69b. Davies LA, Nunez-Alonso GA, McLachlan G şi colab.: Livrarea cu aerosoli a ADN-ului/lipozomilor la plămân pentru terapia genică a fibrozei chistice. Hum Gene Ther Clin Dev 25(2):97-107, 2014.

Elkins MR, Robinson M, Rose BR şi colab: Un studiu controlat de soluţie salină hipertonică inhalată pe termen lung la pacienţii cu fibroză chistică. N Engl J Med 354(3):229-240, 2006.

Daviskas E, Rubin BK: Efectul manitolului pulbere uscată inhalat asupra mucusului şi clearance-ul acestuia. Expert Rev Respir Med. 7(1):65-75,

2013.

Hirsh AJ, Zhang J, Zamurs A, şi colab.: Proprietăţi farmacologice ale N-(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carbonil)-N'-4-[4-(2,3-dihidroxipropoxi)fenil]butil-guanidină metansulfonat (55202), un nou canal epitelial cu potenţial clinic de blocare a fibrozei de sodiu. boala. J Pharmacol Exp Ther 325(1): 77-88, 2008.

Boucher RC: Relaţia transportului ionic epitelial al căilor respiratorii cu bronşita cronică. Proc Am Thorac Soc 1:66-70, 2004.

Fahy JV, Dickey BF: Funcţia şi disfuncţia mucusului căilor respiratorii. N Engl J Med 363(23):2233-2247, 2010.

Messina MS, O'Riordan TG, Smaldone GC: Modificări ale clearance-ului mucociliar în timpul exacerbărilor acute ale astmului. Am Rev Respir Dis 143:993-997, 1991.

O'Riordan TG, Zwang J, Smaldone GC: Clearance-ul mucociliar în astmul adult. Am Rev Respir Dis 146:598-603, 1992.

Smaldone G, Foster WM, O'Riordan TG şi colab: Insuficienţă regională a clearance-ului mucociliar în boala pulmonară obstructivă cronică. Cufăr 103:1390-1396, 1993.

Regnis JA, Robinson M, Bailey DL şi colab: Clearance-ul mucociliar la pacienţii cu fibroză chistică şi la subiecţii normali. Am J Respir Crit Care Med 150:66-71, 1994.

Jones JG: Eliminarea particulelor inhalate din alveole. În Clarke S, Pavia D, editori: Aerosols and the pulmonar: clinical and experimental aspects, Londra, 1984, Butterworths, pp 49-70.

Schoonen MA, Cohn CA, Roemer E, et al: Mineral-induced formation of reactive oxygen species. Rev Geochem Mineral 64:179-221, 2006.

Oberdorster G: Semnificaţia parametrilor particulelor în evaluarea relaţiilor expunere-doză-răspuns ale particulelor inhalate. Inhal Toxicol 8(Suppl):73-89, 1996.

Warheit DB, Hansen JF, Yuen IS şi colab.: Inhalarea de concentraţii mari de praf cu toxicitate scăzută la şobolani are ca rezultat tulburări ale clearance-ului pulmonar şi macrofagelor. Toxicol Appl Pharmacol 145:10-22,

1997.

Sayes CM, Reed KL, Warheit DB: Evaluarea toxicităţii finelor şi nanoparticulelor: compararea măsurătorilor in vitro cu profilurile de toxicitate pulmonară in vivo. Toxicol Sci 97:163-180, 2007.

Seagrave JC, Mauderly JL, Seilkop SK: Analiza in vitro a toxicităţii relative a fracţiilor organice combinate de particule şi semivolatile ale emisiilor motoarelor pe benzină şi diesel. J Toxicol Environ Health Part A 66:1113-1132, 2003.

Hunt A, Abraham JL, Judson B şi colab.: Indicii toxicologici şi epidemiologici din caracterizarea particulelor fine de smog din Londra din 1952 în ţesuturile pulmonare de autopsie de arhivă. Environ Health Perspect 111:1209-1214, 2003.

Samet JM, Dominici F, Frank C şi colab.: Poluarea aerului cu particule fine şi mortalitatea în 20 de oraşe din SUA, 1987-1994. N Engl J Med 343:17421749, 2000.

Miller KA, Siscovick DS, Sheppard L, et al: Expunerea pe termen lung la poluarea aerului şi incidenţa evenimentelor cardiovasculare la femei. N Engl J Med 356:447-458, 2007.

Oberdorster G, Oberdorster E, Oberdorster J: Nanotoxicologie: o disciplină emergentă care evoluează din studiile particulelor ultrafine. Environ Health Perspect 113:823-839, 2005.

Arlian LG, Platts-Mills TA: Biologia acarienilor de praf şi remedierea alergenilor acarienilor în bolile alergice. J Allergy Clin Immunol 107(3 Suppl):S406-S413, 2001.

Baron PA: Măsurarea fibrelor aeropurtate: o revizuire. Ind Health 39:39-50, 2001.

Prezant DJ, Weiden M, Banauch GI, et al: Tusea şi reacţia bronşică la pompierii de la World Trade Center. N Engl J Med 347:806-815, 2002.

Mossman BT, Borm PJ, Castranova V, et al: Mecanisme de acţiune a fibrelor, particulelor şi nanoparticulelor inhalate în bolile pulmonare şi cardiovasculare. Part Fiber Toxicol 4:4, 2007.

Harris JE, Thun MJ, Mondul AM, et al: Cigarette tar yields in relation to mortality from cancer pulmonar in the cancer prevention study II prospective cohort, 1982-1988. BMJ 328:72, 2004.

Fennelly KP, Martyny JW, Fulton KE şi colab.: Aerosoli generaţi de tuse de Mycobacterium tuberculosis: o nouă metodă de a studia infecţiozitatea. Am J Respir Crit Care Med 169:604-609, 2004.

Shine KI, Rogers B, Goldfrank LR: Novel grip H1N1 şi protecţie respiratorie pentru lucrătorii din domeniul sănătăţii. N Engl J Med 361:1823-1825, 2009.

Radonovich LJ Jr, Perl TM, Davey V, şi colab.: Prevenirea soldaţilor din domeniul sănătăţii să devină victime pe câmpul de luptă pandemic: aparatele respiratorii sau măştile chirurgicale ca armură de alegere. Disaster Med Public Health Prep 3 (Supliment 2): S203-S210, 2009.

CDC. Informaţii noi despre focar de gripă A (H1N1). Disponibil la: <http://cdc.gov/h1n1flu/masks.htm>. Accesat 18 februarie 2010.

Siegel JD, Jackson M, Chiarello L, 2007 Ghid pentru precauţii de izolare: Prevenirea transmiterii agenţilor infecţioşi în instituţiile medicale. Disponibil la: <http://www.cdc.gov/hicpac/2007IP/2007isolationPrecautions.html>. Accesat 18 februarie 2010.

Brankston G, Gitterman L, Hirji Z, et al: Transmission of influenza A in human beings. Lancet Infect Dis 7:257-265, 2007.

Tellier R: Revizuirea transmiterii prin aerosoli a virusului gripal A. Emerg Infect Dis 12:1657-1662, 2006.

Balazy A, Toivola M, Reponen T şi colab: Evaluarea performanţei pe bază de manichin a aparatelor respiratorii filtrante N95 provocate cu nanoparticule. Ann Occup Hyg 50:259-269, 2006.

Diaz KT, Smaldone GC: Cuantificarea riscului de expunere: măşti chirurgicale şi aparate respiratorii. Am J Infect Control 38(7):501-508, 2010.

IMUNITATEA ÎNĂSCUȚĂ

dr. ELIZABETH F. REDENTE • dr. CLAUDIA V. JAKUBZICK • dr. THOMAS R. MARTIN • dr. DAVID WH RICHES

INTRODUCERE

PREZENTARE GENERALĂ A COMPONENTELOR ALE

IMUNITATEA ÎNĂNĂ PLAMÂNĂ

RECUNOAŞTERE ÎNĂSCUŢĂ ÎN PLAMÂN

Receptori secretaţi de recunoaştere a modelelor

Receptori de recunoaştere a modelelor celulare

Rezumat

MECANISME EFECTOR

Epiteliu

Leucocite polimorfonucleare

INTRODUCERE

Sistemul imunitar este conceptualizat în linii mari ca având două braţe separate, dar interconectate. În termeni evolutivi, braţul imunitar înnăscut este un sistem mai vechi şi mai primitiv, care s-a dezvoltat pentru a asigura apărarea timpurie a gazdei împotriva viruşilor, ciupercilor şi bacteriilor. Baza fundamentală a imunităţii înnăscute este un sistem pentru detectarea agenţilor patogeni care se bazează pe recunoaşterea unei game de modele moleculare asociate patogenului (PAMP), care includ lipide complexe, carbohidraţi, secvenţe ADN nemetilate de citozină-guanozină şi ARN-uri dublu catenar. PAMP-urile sunt recunoscute de o serie de receptori secretaţi, de suprafaţă celulară şi de recunoaştere a modelului intracelular (PRR) care promovează recunoaşterea, fagocitoza şi uciderea multor microbi. În plus, recunoaşterea PAMP-urilor de către PRR iniţiază inflamaţia, care, la rândul său, duce la recrutarea de fagocite care ucid şi degradează microbii, promovează repararea ţesuturilor deteriorate şi ajută la restabilirea funcţiei tisulare. Deşi unele organisme, de exemplu aricii de mare, au dezvoltat un sistem de apărare a gazdei bazat exclusiv pe sistemul imunitar înnăscut1, mamiferele şi animalele superioare au dezvoltat un sistem imunitar adaptativ care diferă de sistemul imunitar înnăscut prin specificitatea sa antigenică rafinată şi capacitatea de a dezvolta memoria imunologică, permiţând un răspuns mai rapid la microbii anteriori şi la antigeni. Atât sistemul imunitar înnăscut, cât şi cel

adaptiv funcţionează împreună şi există într-o relaţie simbiotică clasică pentru a asigura o apărare optimă a plămânilor şi a altor organe şi ţesuturi (vezi capitolul 13).

Conceptele largi de imunitate înnăscută şi adaptativă prezentate anterior au evoluat pentru a proteja majoritatea organelor şi ţesuturilor de microbi, un termen pe care îl folosim pentru a include bacterii, drojdii, ciuperci, protozoare, paraziţi multicelulari şi viruşi. Cu toate acestea, majoritatea organelor şi ţesuturilor, inclusiv plămânii, au dezvoltat mecanisme suplimentare pentru a adapta sistemul imunitar la propriile nevoi specifice. Epiteliul pulmonar are o suprafaţă de aproximativ dimensiunea unui teren de tenis şi reprezintă cea mai mare suprafaţă epitelială din organism. Cu o frecvenţă respiratorie medie de 10-12 respiraţii/min şi un volum curent mediu de 600 ml, plămânii sunt expuşi la peste 10.000 L de aer ambiental pe zi. Aerul pe care îl respirăm este un amestec complex de gaze şi particule care poate conţine poluanţi, oxidanţi, pulberi anorganice şi organice, polen, toxine, bacterii şi constituenţii acestora (de exemplu, endotoxina bacteriană, lipopolizaharide [LPS]) şi viruşi. În plus, căile respiratorii şi suprafeţele de schimb de gaze ale plămânului pot fi expuse prin aspiraţie la conţinutul gastric acid, precum şi la mucusul infectat din sinusurile nazale. Astfel, toate suprafeţele tractului respirator de la căile nazale până la alveole sunt expuse în mod constant la un spectru de agenţi inofensivi, nocivi şi patogeni, ridicând întrebarea cheie despre modul în care plămânul diferenţiază ceea ce este dăunător şi ceea ce este în esenţă inofensiv.

La fel ca intestinul, plămânul a dezvoltat mecanisme discriminatorii atât pentru a suprima răspunsurile nedorite şi potenţial dăunătoare la materialele inofensive, cât şi pentru a păstra capacitatea de a activa o imunitate viguroasă înnăscută şi adaptativă atunci când se confruntă cu microbi dăunători şi factori de stres. Scopul general al acestui capitol este de a trece în revistă conceptele actuale despre imunitatea înnăscută pulmonară şi mecanismele sale fundamentale subiacente. Liniile celulare multiple participă la protecţia înnăscută a plămânilor şi multe au similarităţi în modul în care recunosc şi răspund la microbi şi alţi agenţi dăunători. Prin urmare, am organizat capitolul în patru secţiuni mari. În primul rând, oferim o imagine de ansamblu asupra imunităţii înnăscute pulmonare şi a componentelor sale fundamentale. În al doilea rând, discutăm mecanismele generale ale recunoaşterii imune înnăscute. În al treilea rând, analizăm celulele pulmonare înnăscute şi mecanismele efectoare pe care le folosesc. În al patrulea rând, discutăm despre modul în care aceste sisteme şi mecanisme sunt integrate. De-a lungul capitolului discutăm, de asemenea, despre modul în care sistemul imunitar înnăscut stimulează sistemul imunitar adaptativ, ca preludiu la capitolul despre imunitatea adaptivă (vezi capitolul 13).

PREZENTARE GENERALĂ A COMPONENTELOR IMUNITĂŢII ÎNĂNATE PULMONARE

Speciile microbiene pot fi rareori cultivate din plămânii indivizilor sănătoşi, ceea ce duce la dogma de lungă durată că căile respiratorii inferioare şi suprafeţele de schimb de gaze ale plămânilor subiecţilor sănătoşi sunt sterile. Cu toate acestea, studii recente bazate pe metodologii independente de cultură, în special secvenţierea ARN ribozomal 16S bacterian, au început să conteste această noţiune. Pe baza unui studiu anterior uniccentric cu un număr modest de subiecţi2, un studiu multicentric recent, sponsorizat de National Heart,

Lung and Blood Institute, cu 64 de subiecţi, a furnizat date care să indice faptul că ADN-ul bacterian este prezent în lavajul bronhoalveolar al subiecţilor sănătoşi şi că cele mai multe secvenţe seamănă cu

Suprimarea tonică a inflamaţiei

(Alveola)

Macrofage alveolare

SP-D

Particule inofensive

dendritice

Suprimarea tonica

celula imunitatii adaptative

chemokină

producţie

recrutare PMN

Uciderea microbiană

Maturarea DC

Recrutarea monocitelor

Iniţierea inflamaţiei

PAMP+

f Alveola)

SP-D

PMN-uri(&

dendritice

Macrofage alveolare

Activarea imunității adaptive

Monocite

celulă

Figura 12-1 Prezentare generală a protecţiei imune înnăscute în căile aeriene conducătoare (superioare) şi alveolele (inferioare) ale plămânului. A, În absenţa modelelor moleculare asociate patogenului (PAMP), adică în starea de echilibru, căile respiratorii sunt protejate de mucus care captează particule inofensive şi le transportă de-a lungul scării rulante mucociliare. Celulele dendritice (DC) captează, de asemenea, particule, circulă către ganglionii limfatici regionali şi promovează toleranţa la antigenele inhalate în mod obişnuit. De asemenea, în absenţa PAMP-urilor, alveolele sunt menţinute într-o stare antiinflamatoare şi imunodeprimată pentru a preveni inflamaţia nedorită şi activarea imună faţă de particulele şi antigenele inhalate în mod obişnuit. B, În prezenţa PAMP-urilor, imunitatea înnăscută este activată. PAMP-urile stimulează celulele epiteliale ale căilor respiratorii să exprime chemokine, citokine şi mediatori lipidici care atrag neutrofilele (leucocite polimorfonucleare [PMN]), care la rândul lor ucid microbii care exprimă PAMP. Celulele dendritice ale căilor respiratorii răspund la PAMP prin maturizare, migrând către ganglionii limfatici regionali şi stimulând proliferarea celulelor T. Un program similar este activat în alveole la detectarea PAMP de către macrofagele alveolare, celulele epiteliale alveolare şi celulele dendritice, având ca rezultat iniţierea inflamaţiei şi activarea imunităţii adaptive. SP-D, surfactant proteina D.

diversitatea observată în gură. Cu toate acestea, secvenţele din speciile Enterobacteriaceae, Haemophilus, Methylobacterium şi Ralstonia au fost reprezentate în mod disproporţionat în plămâni. indică faptul că pot exista comunităţi bacteriene comensale în plămânii indivizilor sănătoşi. Astfel, va deveni din ce în ce mai important să integrăm informaţiile emergente despre microbiota pulmonară în înţelegerea noastră a modului în care sistemul imunitar înnăscut interacţionează cu aceste bacterii potenţial comensale.

Având în vedere acest avertisment, sistemul imunitar înnăscut este în prezent conceptualizat ca oferind protecţie plămânilor împotriva unui spectru divers de particule şi antigeni inhalaţi, care variază de la particule nemicrobiene inofensive (de exemplu, praf şi polen) până la microbi patogeni dăunători (de exemplu, Mycobacterium tuberculosis). Pentru a realiza gama de protecţie, plămânii au dezvoltat mecanisme multiple pentru a supraveghea şi a răspunde la particulele inhalate, în principal pe baza dimensiunii şi proprietăţilor lor fizico-chimice, în special prezenţa şi absenţa PAMP-urilor. După cum este ilustrat în Figura 12-1, protecţia imună înnăscută a plămânului poate fi împărţită în linii mari în consideraţii ale căilor aeriene conducătoare şi ale suprafeţelor de schimb de gaze ale alveolelor. La nivel celular, protecţia înnăscută este asigurată de funcţiile coordonate ale căilor respiratorii şi ale celulelor epiteliale alveolare, macrofagelor rezidente şi celulelor dendritice (DC) şi neutrofilele recrutate (leucocite polimorfonucleare [PMN]), monocite şi precursori DC.

Deşi adesea subestimată, o componentă importantă a apărării căilor respiratorii a gazdei rezidă în structura anatomică şi liniile de celule epiteliale ale arborelui traheobronşic.

Turbulenţa aerului creată de căile nazale şi segmentarea cartilaginoasă a traheei şi a căilor respiratorii mari asigură depunerea particulelor de peste 10 pm în diametru pe suprafeţele acoperite cu mucus ale nasului, faringelui, traheei şi căilor respiratorii descendente. La rândul lor, mucusul, particulele sale prinse în capcană şi substanţele dizolvate sunt în mod constant transportate către faringe prin bătaia coordonată a celulelor epiteliale ciliate ale căilor respiratorii, unde îndepărtarea lor este ajutată de tuse, strănut şi înghiţire. Pe lângă cele biofizice

Tabelul 12-1 Unii constituenţi ai lichidului epitelial al căilor respiratorii

•Restrâns la alveole.

IgA, imunoglobulina A; SP-A, surfactant proteină A; SP-D, surfactant proteina D.

Adaptat după Diamond G, Legarda D, Ryan LK: Răspunsul imun înnăscut al epiteliului respirator. Immunol Rev 173:27-38, 2000.

proprietăţile mucusului în apărarea înnăscută a gazdei a căilor respiratorii, gelul şi fazele lichide pericelulare conţin, de asemenea, o serie de peptide şi proteine antimicrobiene, antioxidanţi, antiproteaze şi anticorpi specifici de imunoglobulină A (IgA) (Tabelul 12-1), toate fiind menţinute la un pH moderat acid (pH 6 printre peptidele principale ale căilor respiratorii umane). P-defensinele cationice bogate în cisteină sensibile la sare şi catelicidina LL37/hCAP18.5-9 Ş-defensin-1 este secretată constitutiv de epiteliul căilor respiratorii şi se acumulează în lichidul de suprafaţă a căilor respiratorii la concentraţii de micrograme pe mililitru. mediatori.11-13 Proteinele antimicrobiene, inclusiv lactoferina şi lizozima, sunt de asemenea prezente în secreţiile epiteliale ale căilor respiratorii şi contribuie la menţinerea sterilităţii normale a căilor respiratorii.14,15.

Căile respiratorii conducătoare sunt căptuşite cu celule epiteliale ciliate şi secretoare care au un rol cheie în evaluarea iniţială a suprafeţelor particulelor mari cu care intră în contact. În plus, o reţea de DC rezidă în epiteliul căilor respiratorii şi prelevează continuu lumenul căilor respiratorii (vezi Fig. 12-1). DC sunt deosebit de abundente în trahee şi în căile aeriene conducătoare mari, unde sunt depuse cele mai multe particule mari. În absenţa PAMP-urilor, DC captează antigenele căilor respiratorii şi migrează către ganglionii limfatici regionali unde, pentru antigenele inofensive, induc toleranţa celulelor T CD4+ şi CD8+.

Spre deosebire de particulele mari, particulele mai mici de 5 pm în diametru sunt capabile să coboare întregul arbore traheobronşic şi să se aşeze la joncţiunile conductelor bronhiolar-respiratorii sau să se depună pe suprafeţele bogate în surfactant ale alveolelor. Deşi împărtăşesc multe asemănări cu protecţia înnăscută a căilor respiratorii - de exemplu, prezenţa antioxidanţilor, antiproteazelor şi enzimelor antimicrobiene - o protecţie înnăscută suplimentară a alveolelor este oferită de prezenţa macrofagelor alveolare rezidente şi a colectinelor specifice plămânilor, a surfactantului proteina A (SP-A) şi a surfactantului proteina D (SP-D) (Fig. 12-1). În plus faţă de exprimarea receptorilor de tip

Toll (TLR), macrofagele alveolare rezidente exprimă receptori scavenger (SR) care participă la fagocitoza particulelor microbiene şi nemicrobiene. SP-A şi SP-D sunt PRR secretate şi sunt capabile să se lege de PAMP-urile microbiene, ducând la opsonizare şi fagocitoză de către macrofagele alveolare şi DC-urile intraseptale, care apoi fie se târăsc în căile respiratorii şi se deplasează în sus pe scara rulantă mucociliară, fie migrează către ganglionii limfatici regionali. În absenţa PAMP-urilor, macrofagele alveolare rezidente joacă şi ele

Tabelul 12-2 Gene reprezentative activate de receptorii de recunoaştere a modelelor

CHIMOCINE CXCL

CXCL1, CXCL2, CXCL4, CXCL9, CXCL10, CXCL11

CCL CHEMOKINE

CCL1, CCL2, CCL7

CITOKINE

TNF-a, IL-1 ft, TGF-P, IL-10

TLRS

TLR2, TLR4, TLR9

PROSUPRAVIEUT

BCL2, cIAPI, cIAP2, BCL10

ANTIMICROBIAN

p-defensine, catelicidine

MATURAREA DC

CD40, CD80, CD86, MHC Clasa II, Clasa II

Transcrierea majorităţii acestor gene este iniţiată de activarea NFkB şi/sau API. Activarea NFkB este iniţiată de majoritatea PRR-urilor.

API, proteina activatoare-1; CCL, ligand de chemokine CC; CXCL, ligand de chemokină CXC; DC, celulă dendritică; MHC, complex major de histocompatibilitate; NFkB, factor nuclear-KB; PRR, receptor de recunoaştere a modelului; TLR, receptor asemănător Toll.

un rol important în suprimarea inflamaţiei şi a imunităţii adaptive, protejând astfel alveolele de răspunsurile nedorite la particulele inofensive inhalate. SP-A şi SP-D joacă, de asemenea, un rol cheie în suprimarea inflamaţiei în absenţa PAMP-urilor prin efectele de semnalizare tonice asupra macrofagelor alveolare rezidente. Astfel, sistemul imunitar

înnăscut nu numai că protejează plămânii de microbii dăunători, dar previne şi inflamaţia, vătămarea şi activarea sistemului imunitar adaptativ în starea de echilibru şi ca răspuns la particulele inofensive inhalate.

Atunci, cum răspund căile respiratorii şi alveolele la prezenţa microbilor potenţial dăunători? După cum este ilustrat în Figura 12-1, macrofagele rezidente ale căilor respiratorii şi alveolare, DC şi celulele epiteliale alveolare şi ale căilor respiratorii şi alveolare sunt capabile să recunoască diferite PAMP prin repertoriile lor de suprafaţă celulară şi PRR-uri intracelulare şi prin interacţiunea PRR-urilor secretate legate de PAMP cu receptori specifici de pe celulele epiteliale şi DC, macrofage. La rândul lor, aceste interacţiuni induc răspunsuri de semnalizare care promovează expresia unei serii de gene de răspuns înnăscute (Tabelul 12-2). Aceste produse genetice promovează în mod colectiv migrarea PMN-urilor şi monocitelor din circulaţia pulmonară în spaţiile de aer, facilitează modificările permeabilităţii endoteliale şi epiteliale pentru a îmbunătăţi transmigrarea celulelor inflamatorii în spaţiile de aer şi iniţiază expresia genelor specifice implicate în distrugerea microbilor. În plus, DC-urile fagocitează microbii care exprimă PAMP, se maturizează şi migrează către ganglionii limfatici regionali (vezi Fig. 12-1). În timpul acestui proces, produsele microbiene ingerate sunt digerate, capturate de moleculele complexului major de histocompatibilitate (MHC) clasa II şi afişate pe membrana plasmatică DC împreună cu molecule co-stimulatoare precum CD40, CD80 şi CD86 pentru prezentare eficientă la celulele T CD4+ şi CD8+ naive. În urma activării şi expansiunii în ganglionii limfatici regionali, celulele T efectoare CD4+ şi CD8+ migrează apoi înapoi în

locul infecţiei microbiene pentru a creşte apărarea specifică a gazdei prin capacitatea lor de a activa macrofagele şi alte celule efectoare.

În rezumat, mecanismele imune înnăscute care implică căile respiratorii şi epiteliul alveolar, enzimele antimicrobiene secretate, PRR şi peptide, transportul mucusului şi mucociliar şi macrofagele rezidente şi DC protejează plămânul împotriva particulelor microbiene şi nemicrobiene inhalate pentru a menţine homeostazia pulmonară. În timpul stării de echilibru, sistemul imunitar înnăscut suprimă în mod activ inflamaţia şi promovează toleranţa la particulele inofensive inhalate în mod obişnuit. Cu toate acestea, peste un anumit prag şi/sau la detectarea prezenţei PAMP-urilor, sunt activate mecanisme suplimentare pentru a proteja plămânii prin promovarea inflamaţiei şi a imunităţii adaptative şi prin stabilirea comunicării şi cooperării între aceste sisteme. Deşi este convenabil să ne gândim la aceste evenimente separat, răspunsurile înnăscute ale gazdei atât la particulele nemicrobiene inofensive, cât şi la microbii dăunători au loc simultan şi în tăcere pentru a maximiza sănătatea şi protecţia plămânilor.

RECUNOAŞTERE ÎNĂSCUŢĂ ÎN PLAMÂN

Cu această privire de ansamblu asupra elementelor cheie în apărarea înnăscută a plămânului a gazdei şi a conexiunilor lor cu imunitatea adaptivă, luăm în considerare acum modul în care microbii sunt recunoscuţi de celulele pulmonare rezidente şi recrutate. În acest scop, ne concentrăm în mod special asupra mecanismelor de recunoaştere de către

PRR care sunt exprimate de celulele epiteliale, macrofage şi DC sau care sunt prezente în lichidele de suprafaţă a căilor respiratorii sau alveolare.

RECEPTORI DE RECUNOAŞTERE DE MODEL SECRET

PRR-urile secretate au evoluat pentru a servi drept punţi între anumite PAMP-uri şi receptori specifici pentru aceste molecule. În plămân, PRR-urile secretate au roluri deosebit de importante în protecţia înnăscută a suprafeţelor alveolare.

Colectine

Colectinele sunt o familie de PRR secretate; SP-A şi SP-D sunt colectine care sunt exprimate în mod unic în plămânul distal.16 Toţi membrii familiei colectinei sunt caracterizaţi prin prezenţa unui domeniu necolagen N-terminal bogat în cisteină, a unui domeniu asemănător colagenului, a unui domeniu a gâtului spiralat spiralat a-helicoidal şi a unui domeniu globular de lectină de tip C numit „domeniu de recunoaştere (domeniu de recunoaştere) (domeniul CR) (domeniu de recunoaştere a lectinei). interacţionează cu PAMP-urile microbiene (Fig. 12-2A). La momentul iniţial, SP-A şi SP-D suprimă inflamaţia (vezi mai târziu) (prezentat pentru SP-D în Fig. 12-2B); în prezenţa unei varietăţi de PAMP-uri, SP-A şi SP-D stimulează fagocitoza microbiană, producerea de specii oxidante reactive şi expresia citokinelor proinflamatorii (vezi Fig. 12-2C).17,18 Un răspuns proinflamator este activat atunci când SP-A şi SP-D legate de PAMP interacţionează cu macrofagele CD-19119 prin intermediul macrofagelor lor (fig. 12-2C). În concordanţă cu aceste constatări, şoarecii cu deficit de SP-A şi SP-D au o susceptibilitate crescută la infecţia pulmonară cu Pseudomonas aeruginosa şi Staphylococcus aureus,22,23 subliniind contribuţia importantă a acestor colectine specifice plămânilor la apărarea pulmonară înnăscută a gazdei. Informaţii suplimentare despre SP-A şi SP-D pot fi găsite în Capitolul 8.

Plămânul este remarcabil prin faptul că este capabil să elimine agenţii patogeni dăunători de pe suprafeţele alveolare, în timp ce suprimă în mod activ răspunsurile inflamatorii nedorite şi potenţial dăunătoare la materialele inhalate inofensive. Mai multe studii au aruncat o lumină nouă asupra acestei dihotomii, dezvăluind un rol suplimentar pentru SP-A şi SP-D în suprimarea tonică a inflamaţiei pulmonare. Când au fost creaţi iniţial, şoarecii cu deficit de SP-D s-au dovedit a avea un număr crescut de macrofage alveolare spumoase, activate, ceea ce sugerează că SP-D poate suprima tonic activarea macrofagelor pulmonare şi inflamaţia pulmonară (vezi Fig. 12-2B). macrofagele prin grupele lor globulare ale capului şi semnalizează prin intermediul proteinei reglatoare inhibitoare de semnal a pentru a suprima răspunsurile proinflamatorii.19 Astfel, SP-A şi SP-D, prin capacitatea lor de a interacţiona în diferite circumstanţe cu CD91 şi proteina reglatoare inhibitoare de semnal a, joacă un rol esenţial în menţinerea mediului antiinflamator al alveolelor în condiţii de răspuns microinflamator stabil şi stabil, în timp ce promovează un răspuns microinflamator. Alte studii sugerează că constituenţii lipidici şi fosfolipide ai surfactantului contribuie, de asemenea, la menţinerea mediului antiinflamator al alveolelor.25

Completa

Sistemul complement funcţionează ca un sistem de recunoaştere a modelului şi o punte către imunitatea adaptivă prin capacitatea sa de a recunoaşte structuri repetitive pe unii microbi şi pe regiunea Fc a anticorpilor imunoglobulinei G (IgG) şi imunoglobulinei M (IgM). Activarea complementului este importantă în imunitatea înnăscută pulmonară, deoarece promovează opsonizarea microbilor şi generarea puternicului factor chimiotactic C5a, care, la rândul său, ajută la recrutarea celulelor fagocitare. Componentele complementare ale căilor de activare a lectinei clasice, alternative şi de legare a manozei sunt prezente în căile respiratorii pulmonare şi fluidele alveolare26-28 şi sunt sintetizate de celulele alveolare de tip II, macrofage şi DC.15,29-31 Mulţi microbi pot activa direct calea alternativă a complementului, rezultând ataşarea microbiană a peretelui celular C3b de peretele covalent. Microbii care exprimă polizaharide bogate în manoză asociate peretelui celular pot lega, de asemenea, lectina care leagă manoză şi poate activa calea lectinei care leagă manoză pentru a promova ataşarea C3b la peretele celular microbian. Celulele fagocitare, în special macrofagele, PMN-urile şi DC-urile, exprimă diverşi receptori pentru C3b şi C3bi şi, împreună cu alţi receptori, fagocitează şi ucid microbii opsonizaţi de complement.

Pentraxinele şi alte modele secretate

Receptori de recunoaştere

Pentraxinele, inclusiv proteina C-reactivă, amiloidul seric P şi pentraxina 3, recunosc, de asemenea, PAMP-urile pe microbi şi activează sistemul complementului pentru a ajuta la îndepărtarea microbiană de către celulele fagocitare.32,33 În mod similar, ficolinele promovează fagocitoza şi activarea complementului prin

Structura trimerică

MBL

Figura 12-2 Colectinele pulmonare, în special proteina surfactant A (SP-A) şi proteina surfactantă D (SP-D), joacă un rol cheie în suprimarea inflamaţiei în absenţa modelelor moleculare asociate patogenului (PAMP) în timp ce stimulează inflamaţia în prezenţa PAMP-urilor. A, Structura colectinelor pulmonare. B, Importanţa SP-D în suprimarea tonică a inflamaţiei pulmonare este ilustrată de fenotipul proinflamator spontan al şoarecilor cu deficit de SP-D. C, Suprimarea tonică a inflamaţiei este mediată de legarea colectinelor de proteina reglatoare a inhibitoare a semnalului a (SIRPa) prin intermediul grupurilor lor de cap, în timp ce activarea inflamaţiei este mediată atunci când colectinele legate de PAMP interacţionează cu CD91 prin regiunile cozii lor colagenoase. CRD, domeniul de recunoaştere a carbohidraţilor (domeniul lectină de tip C); MBL, lectină care leagă manoza. (A, Adaptat de la Wright JR: Immunoregulatory functions of surfactant proteins. Nat Rev Immunol 5:58-8668, 2005; B, adaptat de la Fisher JH, Sheftelyevich V, Ho YS, et al: Pulmonary-specific expression of SP-D corrects pulmonary lipid gene accumulation in SP-D Ph-D mice acumulation. Mol Physiol 278:L365-L373, 2000 C, adaptat de la Gardai SJ, Xiao YQ, Dickinson M, et al: Prin legarea SIRPalpha sau calreticulină/CD91, colectinele

pulmonare acționează ca molecule de supraveghere cu dublă funcție pentru a suprima sau a îmbunătăți inflamația.

legarea de componentele peretelui celular bacterian gram-pozitiv N-acetilglucozamină și acid lipoteicoic.34

RECEPTORI DE RECUNOAȘTERE A MODELULUI CELULAR

Diferite familii de PRR au evoluat pentru a permite gazdei să simtă prezența PAMP-urilor în compartimentele extracelulare, endozomale și citoplasmatice, în fiecare dintre liniile implicate în imunitatea înnăscută pulmonară (Fig. 12-3). Suprafața celulelor transmembranare și PRR-urile asociate endozomului includ TLR-urile exprimate pe scară largă pe celulele epiteliale, macrofagele, PMN-urile și DC-urile (vezi Fig. 12-3A), SR-urile exprimate în principal pe macrofage (vezi Fig. 12-3B) și receptorii de lectină de tip C exprimați în principal pe DC-uri (fig. 12-3C). PRR-urile citoplasmatice sunt compuse din receptori asemănători domeniului de legare a nucleotidelor și de oligomerizare (NOD) (NLR) și helicaze ARN din familia genelor inductibile de acid retinoic (RIG). Fiecare dintre PRR-urile citoplasmatice a evoluat ca o strategie de alertare a gazdei cu privire la prezența PAMP-urilor în citoplasmă, așa cum se întâmplă adesea în timpul replicării intracelulare a bacteriilor facultative și a virusurilor.

Receptorii de recunoaștere a modelelor endozomale și de membrană plasmatică

Receptori asemănător taxei. TLR-urile sunt exprimate pe căile respiratorii și celulele epiteliale alveolare, macrofage, PMN și DC.35-38 Treisprezece TLR au fost descrise la șoareci (Tlr1 la Tlr13) și 10 la om. S-au făcut progrese semnificative în înțelegerea funcțiilor și a căilor de transducție a semnalului în aval ale TLR-urilor. TLR-urile recunosc, de asemenea, liganzi endogeni numiți modele moleculare asociate pericolului (DAMP), inclusiv proteine de șoc termic, hialuronan cu greutate moleculară mică, sulfat de heparină, fibronectină, cutie 1 de grup de mobilitate ridicată, proteine și lipoproteine cu densitate scăzută. Recunoașterea DAMP-urilor de către TLR și alte PRR este de obicei asociată cu inițierea inflamației sterile. TLR-urile de suprafață recunosc o mare varietate de PAMP-uri, în timp ce TLR-urile intracelulare recunosc în principal PAMP-urile pe bază de acid nucleic. TLR-urile nu numai că își recunosc PAMP-urile înrudite individuale, ci și se combină cu alte TLR pentru a forma complexe heteromerice care recunosc o gamă mai largă de PAMP.42-45 De exemplu, TLR1 se asociază cu TLR2 pentru a recunoaște lipopeptidele microbiene,45 TLR2 și TLR4 recunosc proteina de legare a LPS/diferențierea mieloidă prin complexul de proteină-2 de diferențiere mieloidă, atunci când prezintă complexul lipoprotein 2, modelul TLR21 și lipoproteinele broad. împreună cu TLR1 sau TLR6.46 TLR5 recunoaște flagelina și este deosebit de important în răspunsul celulelor epiteliale ale căilor respiratorii la infecția cu P aeruginosa. În mod similar, TLR6 se poate asocia funcțional cu TLR2 pentru a recunoaște o varietate de lipopeptide microbiene și peptidoglicani din pereții celulelor bacteriene gram-pozitive.47 TLR3, 7, 8 și 9 nu sunt foarte exprimate la suprafața celulei, dar sunt

exprimate intracelular în membranele reticulului endozomal şi endoplasmatic, unde sunt ingerate şi eliberate de acizi dinucleici. microbii.39-42 TLR3 recunoaşte ARN-ul viral dublu catenar şi induce producerea de interferoni de tip I (IFN) (IFN-a/IFN-P),48 care, la rândul lor, joacă un rol vital în imunitatea antivirală şi în maturarea DC49.

Receptori Scavenger. Primul macrofag SR a fost descris de Goldstein şi colegii52 şi Brown şi asociaţii53 şi s-a demonstrat că se leagă şi interiorizează lipoproteina acetilată de joasă densitate. De atunci, s-au identificat mai multe SR şi s-au demonstrat că joacă roluri diverse în fagocitoza unei varietăţi de particule şi molecule, de la bacterii la lipide (vezi Fig. 12-3B). Familia SR cuprinde opt clase (A la H), dintre care clasa A (SRA) şi clasa B (SRB) sunt implicate în principal în imunitatea înnăscută prin capacitatea lor de a recunoaşte şi de a promova fagocitoza unei game largi de bacterii. Membrii subfamiliilor SR-A şi SR-B sunt exprimaţi abundent pe macrofage, dar nu par să fie exprimaţi de către căile respiratorii sau celulele epiteliale alveolare. Lipsa de expresie a celulelor epiteliale este în concordanţă cu ideea că, în timpul expunerii la microbi şi particule inhalaţi, epiteliul pulmonar a dezvoltat mecanisme de a răspunde la PAMP prin promovarea inflamaţiei, dar nu pentru a se angaja în fagocitoză, lăsând această activitate fagocitelor profesioniste.

SR de clasa A sunt proteine transmembranare homotrimerice de tip II (C-terminal extracelular). SRA există ca două variante de îmbinare (SRAI şi SRAII) ale unei singure gene a cărei funcţie principală este de a promova fagocitoza unei game de bacterii neopsonizate, inclusiv S. aureus, Streptococcus pneumoniae şi Escherichia coli. infecţii cu S. pneumoniae.57 Receptorul macrofagilor cu structură colagenoasă (MARCO) este un SR suplimentar de clasă A care este implicat în apărarea înnăscută a gazdei pulmonare împotriva S. pneumoniae.58 Reglarea în jos a MARCO de către IFN-y creşte susceptibilitatea la S. pneumoniae la şoareci şi poate contribui la dezvoltarea infecţiei pulmonare bacteriene în pneumonia59. atenuarea inflamaţiei pulmonare, deoarece şoarecii cu deficit de MARCO prezintă o inflamaţie pulmonară crescută ca răspuns la silice şi oxidanţi inhalaţi.60,61.

SR de clasa B sunt reprezentate în principal în plămân de CD36. CD36 este exprimat pe monocite, macrofage, DC şi endoteliu vascular.62-64 Ca şi SR de clasa A, CD36 a fost implicat în recunoaşterea PAMP65 şi în fagocitoza S. aureus. printr-o deficienţă genetică naturală, nu este asociată cu un fenotip pulmonar.68

Receptori de lectină de tip C. Domeniile receptorului de lectină de tip C (CLR) sunt de asemenea prezente într-o familie de receptori de suprafaţă celulară care joacă un rol important în funcţia DC şi macrofage (vezi Fig. 12-3C). CLR recunosc PAMP-urile pe bază de carbohidraţi de înaltă densitate pe pereţii celulelor microbiene şi pe straturile virale. Legarea carbohidraţilor poate fi împărţită în specificitate manoză şi galactoză.69 CLR-urile de tip I includ celula epitelială dendritică şi timică-205 (DEC205) şi receptorul de manoză macrofagică, iar CLR-urile de tip II includ molecula de adeziune intracelulară specifică celulei dendritice (ICAM3), moleculă de adeziune intracelulară specifică celulei dendritice (ICAM3), moleculă de adeziune intercelulară

nespecifică a celulelor dendritice. (DC-SIGN) şi receptorul-1 specific celulei dendritice (DECTIN1).

Peptidoglican (G+) Lipoproteină Lipoarabinomannan

(Micobacterii)

LPS (Leptospira)

LPS (Porphyromonas)

GPI (Trypanosoma cruzi) Zymosan (drojdie)

TLR2 TLR1

Compartimentele intracelulare

Suprafaţa celulei

A Receptori de tip Toll (TLR)

C CC

niiiiiiiiii aaaaaa

C

CC

NNN

SR-AI

CC

iiiiiifi aaaa

iiiiiiiiiiiiinii iinnnniiniiniin iiii iiniin yyyyyyyy. yyyyyyyyyywyyyy

NNN

SR-AII

NC

CD36

NNN

MARCO

SRCR Bobina spiralată a-Helicoidal asemănătoare colagenului

B Receptorii Scavenger

C Receptori de lectină de tip C

Figura 12-3 Clase majore de receptori de recunoaştere a modelului de suprafaţă celulară transmembranară exprimaţi de celulele pulmonare. A, receptori de tip Toll. B, Receptori Scavenger. C, receptori de lectină de tip C. CpG, citozină-guanozină; DC-SIGN, nonintegrină de adeziune intercelulară specifică celulei dendritice; DEC205, celula epitelială dendritică şi timică-205; ARNds, ARN dublu catenar; ITAM, motiv de activare pe bază de tirozină imunoreceptor; LPS, lipopolizaharid; MARCO, receptor de macrofage cu structură colagenoasă; MD2, proteina de diferenţiere mieloidă-2; MMR, receptor de manoză macrofag; RSV, virus respirator sincițial; SRAI, scavenger receptor AI; SRAII, scavenger receptor AI; SRCR, domeniul bogat în cisteină a receptorului scavenger; ssRNA, ARN monocatenar. (A, Modificat din Medzhitov R: Toll-like receptors and innate immunity. Nat Rev Immunol 1:135-145, 2001; B, modificat de la Taylor PR, Martinez-Pomares L, Stacey M, et al: Macrophage receptors and immune recognition. Annu Rev Immunol; redesenat din Gijzen K, Cambi A, Torensma R, Figdor CG: lectine de tip C pe celulele dendritice şi interacţiunea lor cu glicoconjugatele endogeni şi derivate de patogeni Curr Protein Pept Sci 7:283-294, 2006;

D, redesenat din Geddes K, Magalhaes JG, Girardin SE: Unleashing therapeutic potential of NOD-like receptors. Nat Rev Drug Discovery 8:465-479, 2009.)

După cum vom discuta mai târziu, studiile la şoareci care poartă întreruperi ţintite ale genelor CLR au subliniat importanţa lor în apărarea înnăscută a gazdei şi în special în maturarea DC şi prezentarea antigenului.

DEC205 este o proteină receptor transmembranar de tip 1 găsită pe o varietate de subseturi de DC şi macrofage.70 Liganzii carbohidraţi naturali rămân în mare parte necaracterizaţi, deşi s-a demonstrat că receptorul induce endocitoza complexelor experimentale antigen-anti-receptor DEC205 şi promovează livrarea lor la endozomi înainte de procesarea şi prezentarea antigenului. Când DC sunt tratate numai cu proteina de fuziune antigen-anti-CD205, ele induc toleranţă la antigen prin ştergerea celulelor T CD4+ şi CD8+ specifice şi prin promovarea dezvoltării celulelor T reglatoare (Treg). Celulele T CD8+.72,73 Antigenele eliberate prin ţintirea DEC205 pot fi prezentate atât cu molecule MHC clasa II, cât şi prin prezentare încrucişată cu molecule MHC clasa I.74-76 În plus, un studiu recent a arătat că DEC205 mediază captarea auto-antigenelor prin intermediul mecanismului endocitozant de plasare a celulelor, care oferă o plasare încrucişată, posibilă pentru prezentarea celulelor. de autoantigene rezultând inducerea toleranţei atât centrale cât şi periferice.77

S-a crezut iniţial că DECTIN1 este exprimată în mod specific pe DC, dar ulterior s-a demonstrat că este exprimată şi pe macrofage, monocite, PMN şi unele subseturi de celule T.78,79 DECTIN1 recunoaşte în mod specific glucanii legaţi de Ş-(1,3) şi glucanii legaţi de Ş-(1,6) şi se crede că joacă rolul cheie al numărului apsozonic al Ş-(1,6). drojdii, ciuperci şi

bacterii patogene de către macrofage şi DC.81 Ligarea DECTIN1 stimulează, de asemenea, producerea unei serii de citokine proinflamatorii, oxidanţi şi mediatori lipidici.82-86.

DC-SIGN este, de asemenea, un CLR8788 de tip II, dar diferă de DECTIN1 prin specificitatea sa pentru carbohidraţii microbieni bogati în manoză.87,89-91 DC-SIGN este important în traficul DC şi interacţiunile celulelor DC-T prin capacitatea sa de a interacţiona cu ICAM3 şi, respectiv, ICAM2. DC-SIGN este, de asemenea, exprimat pe suprafaţa unui subset de sânge periferic şi plămâni BDCA-2+ plasmacitoide DC (pDC) şi macrofage alveolare rezidente.92 Interesant, exprimarea crescută a DC-SIGN de către macrofagele alveolare a fost raportată ca răspuns la stimularea cu interleukina-13 (IL-13), sugerând un posibil rol al patei DC-SIGN pentru celulele T2-13+. boli pulmonare mediate de helper (Th2).92

Receptori de recunoaştere a modelelor citoplasmatice Receptori de tipul domeniului de legare a nucleotidelor şi oligomerizare. La oameni, NLR-urile sunt o familie de 22 de PRR intracelulare care au evoluat pentru a detecta PAMP-urile în citoplasma majorităţii celulelor. PAMP-urile citoplasmatice recunoscute de NLR includ peptidoglicanii bacterieni şi flagelina din bacterii gram-pozitive şi gram-negative, precum şi toxine microbiene, cum ar fi factorul letal de Bacillus anthracis.93-95 Mai devreme, am introdus pe scurt DAMP-urile ca o colecţie de molecule nucleare şi citoplasmatice, incluzând proteina cu mobilitate ridicată, fosfato-fosfato-fosfat, a grupului de fosfati de box-nicoină. adenin dinucleotida (NAD+) şi adenozină, care sunt eliberate în urma leziunilor tisulare.96 Studii recente au arătat, de asemenea, că, deşi nu sunt DAMP din punct de vedere tehnic, acidul uric şi silicea cristalină sunt, de asemenea, detectate de NLR şi, ca şi PAMP, iniţiază răspunsuri inflamatorii sterile. a căilor de transducţie a semnalului care duc la producerea de citokine proinflamatorii. NLR-urile induc, de asemenea, asamblarea unor complexe intracelulare proteină-proteină numite „inflamazomi",100-103, care stimulează producţia de IL-1Ş şi iniţiază mai multe forme diferite de moarte celulară programată, inclusiv apoptoza, necroza, piroptoza şi pironecroza.104 NLR-urile pot juca, de asemenea, un rol în maturarea DC-urilor imature, după expunerea la PAMP-uri imature10. mecanismele prin care semnalul NLR este un domeniu de investigaţie intensă, dar studiile arată că NLR-urile participă la formarea a trei inflamazomi distincti, inclusiv inflamazomii care conţin NALP1- şi NALP3- şi enzima de conversie a interleukinei-1Ş care conţine inflamazomii care conţin factor de activare a proteazei93,101. moleculele din homeostazia şi apărarea plămânilor nu sunt încă pe deplin înţelese. Mai multe informaţii despre structura şi funcţia NLR sunt disponibile în câteva recenzii recente.93,95,101,104-110

Receptori asemănători genei 1 inductibili de acid retinoic. Ultimul grup de senzori PAMP citoplasmatici este receptorii de tip RIG1 care au evoluat pentru a detecta prezenţa ARN din virusurile ARN şi virusurile ADN care se replic. Au fost identificaţi trei membri ai familiei, RIG1, gena 5 asociată cu diferenţierea mielomului şi laboratorul de genetică şi fiziologie 2. S-a dovedit că RIG1 recunoaşte secvenţele de ARN viral de la mai mulţi virusuri şi este implicat în răspunsul celulelor epiteliale

pulmonare la virusul gripal. IFN-urile şi citokinele proinflamatorii,114 inducând şi sporind astfel imunitatea înnăscută a gazdei şi a plămânilor.

REZUMAT

PRR-urile secretate, ale membranei plasmatice, endozomale şi citosolice oferă o flexibilitate remarcabilă în protecţia înnăscută a plămânului. În căile respiratorii descendente, PRR-urile membranei plasmatice, în special TLR-urile, sunt pregătite să detecteze PAMP-urile, dar în general nu sunt capabile să fagociteze microbii care conţin PAMP. Cu toate acestea, semnalizarea TLR în celulele epiteliale căilor respiratorii are ca rezultat producerea de mediatori proinflamatori, în special chemokine şi citokine, care apelează la PMN şi macrofage la locul detectării PAMP pentru a permite clearance-ul microbian. În plus, DC-urile intraepiteliale prelevează în mod constant lumenul căilor respiratorii pentru a menţine toleranţa imunologică la antigenele întâlnite în mod obişnuit care nu exprimă PAMP-uri, rămânând în acelaşi timp pregătite să activeze sistemul imunitar adaptativ odată ce PAMP-urile sunt detectate. Alveolele sunt, de asemenea, protejate de celulele epiteliale, DC şi macrofagele alveolare rezidente care simt, de asemenea, PAMP-urile prin intermediul PRR-urilor alveolare plasmatice. Cu toate acestea, în alveole, există două niveluri suplimentare de protecţie. În primul rând, PRR-urile secretate, în special SP-A şi SP-D, protejează suprafeţele alveolare suprimând tonic inflamaţia nedorită în starea de echilibru, rămânând în acelaşi timp pregătite să stimuleze răspunsurile înnăscute în prezenţa PAMP-urilor. În al doilea rând, macrofagele alveolare rezidente exprimă o serie suplimentară de PRR, în special SR care promovează fagocitoza microbilor şi a altor particule. Pare rezonabil să sugerăm că, în starea de echilibru, sistemul imunitar înnăscut răspunde la particulele şi microbii inhalaţi în mod continuu, dar în tăcere. În secţiunea următoare, discutăm despre modul în care legarea acestor diferite PRR activează şi reglează răspunsurile înnăscute de apărare ale gazdei în celulele pulmonare.

MECANISME EFECTOR

Tipurile de celule care sunt în primul rând responsabile pentru protecţia înnăscută a plămânului în starea de echilibru sunt (1) celulele epiteliale ale căilor respiratorii şi alveolare şi (2) macrofagele şi DC. În plus, ca răspuns la activarea iniţială a acestor celule, PMN-urile, care, deşi nu sunt un tip de celulă abundent în starea de echilibru, sunt recrutate rapid pentru a creşte numărul de fagocite pulmonare odată ce este detectată prezenţa PAMP-urilor. În secţiunea următoare, trecem în revistă originea şi funcţiile acestor celule rezidente şi recrutate în protecţia înnăscută a plămânului.

EPITELIU

Epiteliul pulmonar are un rol important în apărarea gazdei împotriva microbilor care trec prin glotă şi ajung în căile respiratorii conducătoare şi în parenchimul schimbător de gaze. Căile aeriene conducătoare ale tractului respirator inferior sunt căptuşite de celule epiteliale columnare ciliate până la căile respiratorii terminale; aceste celule devin neciliate în bronhiolele respiratorii. În schimb, epiteliul alveolar constă din celule epiteliale turtite de

tip I care formează cea mai mare parte a suprafeţei alveolare şi celule epiteliale cuboidale de tip II care produc surfactant şi proteine înrudite cu surfactant şi se proiectează în structurile subepiteliale ale plămânilor. Mecanismul clasic de apărare antimicrobiană în căile aeriene conducătoare este sistemul mucociliar, care mută microbii depuşi pe suprafaţa epitelială a căilor respiratorii în sus şi în afara plămânilor. Pe lângă acest sistem de îndepărtare fizică, căile respiratorii şi epiteliul alveolar participă activ la apărarea înnăscută a plămânilor, cu scopul major de a proteja suprafaţa critică de schimb de gaz de invazia microbiană. 11-3). Cilii de pe suprafaţa epitelială bat în valuri coordonate, direcţionând mişcarea particulelor în sus, spre laringe. Activarea celulelor epiteliale nu este necesară pentru o bătaie ciliară optimă, deşi frecvenţa bătăilor poate fi accelerată de agoniştii P şi încetinită de opiacee şi alte medicamente.116 Informaţii suplimentare despre clearance-ul mucociliar pot fi găsite în Capitolul 11.

Sistemul mucociliar şi constituenţii antimicrobieni ai lichidului epitelial al căilor respiratorii discutaţi în secţiunea „Prezentare generală asupra componentelor imunităţii înnăscute pulmonare" (vezi Tabelul 12-1) pot fi considerate apărări constitutive ale gazdei, deoarece nu depind de mecanismele specifice de recunoaştere microbiană şi nu au nevoie de activare. Cu toate acestea, căile respiratorii şi epiteliul alveolar participă şi la mecanismele imune înnăscute prin faptul că exprimă molecule de recunoaştere bacteriene (PRR) comune celulelor imune înnăscute şi pot produce o serie de mediatori proinflamatori care recrutează leucocite în căile respiratorii direct prin căile respiratorii şi pereţii epiteliali alveolari. Produsele bacteriene stimulează epiteliul căilor respiratorii pentru a produce semnale chemotactice care recrutează celule inflamatorii în căile respiratorii. Citokinele endogene stimulează, de asemenea, căile respiratorii şi celulele epiteliale alveolare pentru a amplifica migrarea leucocitelor. LPS bacterian stimulează celulele epiteliale ciliate ale căilor respiratorii pentru a produce chemokine CXC şi CC, care recrutează PMN şi, respectiv, monocite în lumenul căilor respiratorii. (GM-CSF) şi factorul de creştere transformator-fl (TGF-P).115 Ca şi în cazul altor celule implicate în imunitatea înnăscută, celulele epiteliale ale căilor respiratorii produc citokine prin activarea factorilor de transcripţie, inclusiv factorul nuclear-KB (NFkB), proteina activatoare-1 şi factorul nuclear interleukina 6.118 Interesant, cum ar fi agenţii neinfectiosi de mediu diesel, ozonicul,1119 particulele,121 şi particulele de poluare a aerului122 toate duc la activarea NFkB în celulele epiteliale ale căilor respiratorii în condiţii experimentale, care este de obicei urmată de producerea şi eliberarea IL-8. Celulele epiteliale ale căilor respiratorii recunosc, de asemenea, ADN-ul bacterian nemetilat prin TLR9, ceea ce duce la activarea NFkB şi producerea de IL-6, IL-8 şi P2-defensină în căile respiratorii. macrofagele alveolare ca răspuns la bacterii sau produsele acestora.

Rolul critic al epiteliului pulmonar în imunitatea înnăscută şi apărarea microbiană a fost susţinut de studii care utilizează şoareci transgenici. Când un construct IkB negativ dominant a fost exprimat în celulele epiteliale distale ale căilor respiratorii ale şoarecilor, prevenind astfel activarea NFkB, recrutarea PMN căilor respiratorii ca răspuns la LPS inhalat a fost afectată. sunt la fel de importante ca şi citokinele derivate din macrofage în stimularea răspunsurilor inflamatorii înnăscute în căile respiratorii şi spaţiile alveolare.

Hajjar şi colegii125 au creat himere de măduvă osoasă în care fie celulele mieloide (leucocite), fie celulele nonmieloide (epiteliale) le lipsea Myd88, o moleculă adaptor-cheie necesară pentru semnalizarea prin toate TLR-urile, cu excepţia TLR3. S-a dovedit că deficitul nonmieloid de Myd8 a afectat clearance-ul bacterian mai mult decât deficitul mieloid. În mod specific, şoarecii cărora le lipseşte Myd8 (şi, prin urmare, lipseşte semnalizarea TLR) în celulele nonmieloide, inclusiv căile respiratorii şi epiteliul alveolar, au avut clearance-ul P aeruginosa semnificativ afectat, în timp ce şoarecii cu sau fără Myd8 în celulele mieloide au avut clearance-ul bacterian normal. Acest rezultat surprinzător susţine şi mai mult rolul important al căilor respiratorii şi al epiteliului alveolar în recunoaşterea şi eliminarea bacteriilor din plămâni, un rol care este probabil echivalent cu cel al leucocitelor rezidente şi recrutate.

Răspunsurile imune înnăscute în epiteliul căilor respiratorii pot genera sau influenţa răspunsurile adaptative. De exemplu, recunoaşterea P-(1,3)-glucanului în acarienii de praf de casă stimulează

Granule azurofile (primare)
Mieloperoxidază, BPI, elastaza neutrofilă,
catepsină G, proteinază 3, azurocidină, defensine

Phox

HOCl

HOl

HOBr Cloramine

OH

NET extracelulare
Conţin elastaze neutrofile,
defensine, proteine histonice

NEUTROFIL

Granule specifice şi terţiare

Lactoferină, lizozim, MMP8, MMP9, MMP25,
lipocalină, LL37

Figura 12-4 Neutrofilele folosesc mai multe mecanisme pentru a ucide microbii. BPI, proteină de creştere a permeabilităţii bacteriene; LL37, catelicidină; MMP, metaloproteinaza matricei; MPO, mieloperoxidază; NET, capcană extracelulară pentru neutrofile. (Modificat din Nathan C: Neutrophils and immunity: challenges and opportunités. Nat Rev Immunol 6:173-182, 2006.)

producerea de CCL20, o chemokină care recrutează DC imature în căile respiratorii.126 Epiteliul căilor respiratorii poate influenţa în mod direct funcţia DC pulmonar, inducând răspunsuri adaptative Th2 despre care se crede că sunt importante în patogeneza astmului, iar răspunsurile LPS în epiteliul căilor respiratorii sunt implicate în unele răspunsuri ale celulelor epitemice Th127 ale căilor respiratorii conduse de DC. limfopoietină, GM-CSF, IL-1Ş, IL-25, IL-33 şi osteopontină, toate care activează DC.128

Un concept în curs de dezvoltare este că stimularea deliberată a imunităţii înnăscute în căile respiratorii şi spaţiile aeriene produce o îmbunătăţire largă a apărării antimicrobiene. Expunerea şoarecilor la un extract brut de bacterii Haemophilus influenzae netipificabile prin aerosoli a stimulat iniţial imunitatea înnăscută şi apoi a protejat şoarecii de infecţia letală cu S. pneumoniae.129 Acest lucru a fost asociat cu producţia îmbunătăţită de lizozim, lactoferină şi defensine în plămâni. În mod similar, expunerea la acest extract bacterian brut a protejat şoarecii de S. aureus, P aeruginosa şi ciuperca Aspergillus fumigatus130. Astfel, prestimularea mecanismelor imune înnăscute în căile respiratorii şi, probabil, epiteliul alveolar îmbunătăţeşte activitatea antimicrobiană şi apărarea plămânilor împotriva unei game largi de bacterii şi fungi. Implicaţia este că stimularea deliberată la nivel scăzut a imunităţii înnăscute în plămâni ar putea fi folosită ca strategie de protecţie; cu toate acestea, recunoaşterea în curs de dezvoltare a rolului important al imunităţii înnăscute epiteliale pulmonare în stimularea şi reglarea mecanismelor imunitare adaptative ridică posibilitatea ca o astfel de strategie să aibă efecte neaşteptate.

Astfel, mecanismele imune înnăscute ale căilor respiratorii stimulează apărarea endogene prin creşterea producţiei de defensine ale căilor respiratorii şi a altor produse antimicrobiene, prin stimularea PMN şi recrutarea monocitelor în căile respiratorii pentru a creşte apărarea antimicrobiană şi prin stabilirea stadiului pentru DC şi răspunsurile imune adaptative mediate de Th2 care ar putea fi importante în patogeneza pulmonară.

LEUCOCITE POLIMORFONUCLARE

PMN-urile servesc drept braţul efector imediat al sistemului imunitar înnăscut.131,132 PMN-urile sunt produse din celulele progenitoare din măduva osoasă, circulă pentru o scurtă perioadă de timp în fluxul sanguin şi migrează către locurile de inflamaţie a

ţesuturilor ca răspuns la semnalele produse de mecanismele imune înnăscute locale. PMN-urile mature sunt eliberate din măduvă ca răspuns la factorul de stimulare a coloniilor de granulocite şi alţi stimuli şi circulă timp de până la 6 până la 8 ore. Măduva osoasă eliberează între 109 şi 1010 PMN în fiecare zi, iar eliberarea măduvei poate creşte de mai multe ori ca răspuns la semnalele acute de la plămâni şi alte ţesuturi. PMN-urile conţin mai multe tipuri diferite de granule citoplasmatice, care conţin o serie de proteine (Fig. 12-4). Granulele specifice mici servesc ca o sursă de nouă membrană şi fuzionează cu marginea anterioară a celulei în timpul migrării. Granulele primare (azurofile) conţin mieloperoxidază, care reprezintă culoarea verde a puroiului, proteina de creştere a permeabilităţii bacteriene, elastaza PMN, metaloproteinazele matriceale, alte proteinaze şi defensine.

PMN-urile circulante sunt sferice, cu un diametru de aproximativ 8 pm şi trebuie să se deformeze pentru a-şi croi drum prin microcirculaţia capilară în plămâni şi alte organe. PMN-urile poartă molecule de adeziune la suprafaţă care recunosc fragmente de carbohidraţi şi proteine exprimate pe celulele endoteliale activate. În circulaţia sistemică, PMN-urile migrează în ţesut prin venule postcapilare într-un proces în patru etape prin (1) aderarea slabă la endoteliul venular, (2) rularea de-a lungul suprafeţei endoteliale, (3) oprirea pe suprafaţa endotelială şi (4) migrarea între joncţiunile endoteliale în sistemul chemotactic la gradienţii de ţesut local. este diferită în plămâni, unde capilarele pulmonare încetinesc tranzitul PMN din cauza diametrului capilar în secţiune transversală mic.135,136 Acest lucru produce un rezervor de PMN capilare care sunt gata să răspundă direct la semnalele de la sistemul imunitar înnăscut în spaţiile aeriene. Când bacteriile sau produsele lor, cum ar fi LPS gram-negativ, circulă în sânge, PMN-urile sunt supuse activarii cu rearanjamente citoscheletice care provoacă rigidizare,137 promovând captarea crescută a PMN-urilor în capilarele pulmonare.

Când imunitatea înnăscută este activată în plămâni, factorii chemotactici sunt produşi de macrofagele alveolare rezidente şi de epiteliul activat, care creează gradienţi solubili şi fixaţi în ţesuturi care recrutează PMN în spaţiile alveolare. Leucotriena B4 este un produs al metabolismului acidului arahidonic în macrofagele alveolare care produce un gradient solubil imediat şi de scurtă durată care recrutează PMN-uri în spaţiile aeriene, dar se disipează în câteva minute. un rezervor tisular care promovează gradienţi cu viaţă lungă.140,141 IL-8 este membrul dominant al unui grup de chemokine CXC, care includ şi GRO-a, GRO-Ş şi GRO-y şi ENA-78. Chemokinele CXC au o secvenţă CXC la capătul N-terminal, care oferă specificitate PMN şi o secvenţă peptidică Glu-Leu-Arg N-terminală, care este importantă în legarea receptorului chemotactic. Chemokinele CXC recrutează PMN în locurile de inflamaţie, în timp ce chemokinele cu secvenţa CC N-terminală recrutează monocite. IL-8 şi chemokinele înrudite ajung probabil la suprafaţa luminală endotelială prin difuzie din fluidele alveolare şi se leagă de glicozaminoglicanii de la suprafaţa celulelor endoteliale pentru a crea un semnal local fix care ghidează PMN-urile sechestrate în capilarele pulmonare în spaţiile aeriene. În timp ce PMN-urile poartă un singur receptor pentru leucotriena B4, ele exprimă doi receptori diferiţi cu afinitate diferită pentru IL-8. Se crede că receptorul cu afinitate scăzută (CXCR2) recrutează PMN în locurile de inflamaţie, în

timp ce receptorul cu afinitate mare (CXCR1) ghidează migrarea PMN în țesuturi. Receptorul cu afinitate scăzută este îndepărtat de la suprafața PMN-urilor circulante în sepsis, lăsând receptorul CXCR1 de mare afinitate drept receptorul IL-8 dominant.142 Acest lucru sugerează că o strategie țintită pe receptorul CXCR1 ar putea fi eficientă în limitarea inflamației PMN la pacienții cu sepsis. PMN-urile au, de asemenea, receptori pentru componenta complementului C5a și pentru peptidele formilate produse de bacterii în spațiile aeriene, astfel încât semnalele endogene, precum și cele exogene, atrag PMN-urile către locurile de inflamație. Diversitatea stimulilor chimiotactici recunoscuți de PMN promovează formarea de gradienți combinatori care ghidează migrarea PMN către locurile localizate de inflamație în plămâni și alte țesuturi.143

În circulația sistemică, migrarea PMN în țesuturi depinde de integrina CD11/CD18 de pe suprafața PMN care recunoaște contraligandul ICAM1 de pe suprafața endotelială. În plămâni, totuși, există atât mecanisme dependente de CD18, cât și independente de CD18, iar semnalele care determină dependența de CD18 nu sunt clare.144 De exemplu, migrarea PMN în plămâni ca răspuns la E. coli și P aeruginosa este dependentă de CD18, în timp ce migrarea PMN ca răspuns la S. pneumoniae nu necesită CD18. TNF-a și IL-1Ş par să direcționeze migrarea dependentă de CD18, în timp ce IFN-y este mai important pentru migrarea independentă de CD18.

În circumstanțe normale, migrarea PMN din sânge în spațiile de aer nu este asociată cu leziuni ale barierelor endoteliale sau epiteliale. La bariera endotelială, celulele endoteliale suferă contracție reversibilă ca răspuns la trombină și alți stimuli inflamatori, deschizând astfel joncțiunile endoteliale și permițând trecerea leucocitelor. Bariera alveolară este mult mai strânsă și totuși PMN-urile ajung în spațiile de aer cu doar modificări minore și tranzitorii ale permeabilității epiteliale.145,146 În timpul migrării, PMN-urile sferice din fluxul sanguin își schimbă forma, iar micile granule specifice fuzionează cu marginea anterioară a membranei celulare, oferind un nou material membranar care poartă molecule de adeziune specifice. PMN-urile din spațiile aeriene sunt polarizate, ceea ce este un semn inițial de activare, dar conțin întregul pachet de granule azurofile primare care conțin mieloperoxidază și defensine.145 Studiile metabolice ale PMN-urilor la iepuri cu pneumonie pneumococică și la oameni cu bronșiectazie au arătat că majoritatea PMN-urilor devin activate în spațiul aerian și nu migrează în spațiul aerian. pulmonar.147,148 Cu toate acestea, atunci când activarea endotelială este intensă sau când semnalele de activare a PMN sunt prezente în circulație, PMN-urile devin preactivate și migrarea poate fi asociată cu deteriorarea barierelor endoteliale și epiteliale, cu dezvoltarea edemului pulmonar cu permeabilitate crescută.149.

Odată ajuns în spațiile aeriene, PMN-urile ingerează bacterii și ciuperci care au fost opsonizate de complement și imunoglobuline care se acumulează în spațiile de aer la locurile de inflamație. PMN-urile conțin o serie de mecanisme efectoare pentru a ucide bacteriile și ciupercile, inclusiv producția de oxidanți, proteine microbicide în granulele azurofile primare și capcane extracelulare (vezi Fig. 12-4). Pe măsură ce microbii sunt recunoscuți și fagozomul începe să se formeze, subunitățile unei nicotinamidă adenin

dinucleotid fosfat, formă redusă (NADPH) oxidază sunt asamblate în membrana celulară, iar celula suferă o explozie respiratorie, în care un electron este transferat oxigenului molecular pentru a forma anion superoxid, care este din nou redus pentru a forma peroxid de hidrogen. Acest lucru se întâmplă pe membrana fagozomală invaginată, concentrând oxidanţii asupra conţinutului fagozomului în curs de dezvoltare. Pe măsură ce se formează fagozomul, granulele primare fuzionează cu membrana fagozomală, adăugând mieloperoxidază şi peptide antimicrobiene cationice la fagolizozom. Mieloperoxidaza catalizează formarea acidului hipocloros din peroxid de hidrogen şi o halogenură, de obicei clorură (Cl-) datorită concentraţiei sale mari în mediul celular. Acidul hipocloros este un oxidant foarte reactiv care oxidează metioninele, tirozinele şi alţi aminoacizi de pe proteine, ucigând microbul.

În plus faţă de prezenţa lor în lichidul de la suprafaţa căilor respiratorii, granulele azurofile primare conţin şi concentraţii mari de a-defensine, proteinele neutrofile umane 1, 2 şi 3.150,151 Când defensinele sunt adăugate în spaţiul fagolizozomal, ele se ataşează la membranele microbiene încărcate negativ prin intermediul interacţiunilor microbiene şi sunt considerate pori electrostatici în pereţii celulari. Defensinele PMN au activitate antimicrobiană pentru organisme gram-pozitive şi gramnegative, ciuperci şi unele viruşi. Defensinele sunt cele mai active în condiţii de tărie ionică scăzută şi îşi pierd activitatea odată cu creşterea concentraţiilor de sare sau proteine plasmatice, care interferează cu interacţiunile electrostatice dintre defensinele cationice şi suprafaţa microbiană anionice.150 Pierderea activităţii defensinei în concentraţii mai mari de sare a fost propusă ca un factor care contribuie la patogenia infecţiei cronice a căilor respiratorii în afecţiunea cistică şi fibromică. defensinele participă direct la imunitatea înnăscută şi adaptativă, deoarece stimulează producţia de IL-8 de către celulele epiteliale şi modulează răspunsurile celulelor T şi ale DC imature.151,153.

Când fagocitoza este reglată corespunzător, microbii sunt ucişi în mediul protejat al fagolizozomului PMN. Cu toate acestea, în locurile de inflamaţie intensă, PMN-urile eliberează anioni superoxid, peroxid de hidrogen şi conţinuturi granulare direct în mediul extracelular, ceea ce duce la formarea de oxidanţi în spaţiile alveolare cu oxidarea proteinelor structurale în pereţii alveolari şi a proteinelor intracelulare în leucocite şi acumularea de defensine şi alţi produşi indirecti în spaţiul alveolar contribuie la aceste conţinuturi extracelulare. leziuni tisulare de către PMN.

În plus faţă de uciderea microbilor intracelulari folosind oxidanţi, clorinare şi peptide antimicrobiene, ca act final, PMN-urile pot proiecta ADN-ul nuclear necoilat în mediul înconjurător pentru a forma capcane extracelulare pentru neutrofile (NET) care prind şi distrug bacteriile. necroza.157 PMN-urile pacienţilor cu boală granulomatoasă cronică, cărora le lipseşte o membrană funcţională NADPH oxidază, nu formează NET după stimularea adecvată.157 O varietate de stimuli proinflamatori activează formarea NET, inclusiv LPS şi IL-8. C5a declanşează formarea NET în PMN după amorsarea cu IFN sau GM-CSF. Unii microbi, inclusiv S. aureus, E. coli, P aeruginosa şi M. tuberculosis, stimulează direct formarea NET de către PMN.158 Reţeaua ADN extracelular conţine proteine cationice

încorporate în reţeaua ADN încărcată negativ, inclusiv histone, defensine şi catelicidin, care ucid bacteriile înglobate. Capcane extracelulare similare sunt produse de eozinofile şi mastocite, dar spre deosebire de PMN, eozinofilele supravieţuiesc aparent formării NET. Formarea NET îngroaşă secreţiile la locurile de inflamaţie, creând un puroi vâscos care conţine microbi închişi. După cum era de aşteptat, unele bacterii produc enzime extracelulare care degradează NET-urile ADN, inclusiv Streptococcus pyogenes (DNase Sda1/2) şi S. pneumoniae (DNase EndA).159,160 Mecanismele prin care NET-urile sunt curăţate din spaţiile de aer în timpul rezoluţiei inflamaţiei nu sunt clare.

PMN-urile au un rol important în semnalizarea activării imunităţii adaptive.161 La iepurii cu pleurezie tuberculoasă, PMN-urile sunt primele celule care migrează în spaţiul pleural infectat, unde produc factori chemotactici care direcţionează valul ulterior de recrutare a monocitelor, care caracterizează întreaga reacţie inflamatorie la proteina M. ca2 tuberculosthepsin16 şi la proteina M. azurocidin sunt chemoatractanţi pentru celulele mononucleare, care se maturizează în macrofage şi DC la locurile de inflamaţie, iar chemokinele CC derivate din neutrofile recrutează DC.163,164 PMN-urile eliberează cantităţi limitate de TNF-a şi IFN-Y, care reglează activarea şi maturarea macrofagelor, celulelor T şi DC; cu toate acestea, numărul mare de PMN la locurile de inflamaţie poate aduce concentraţiile acestor citokine derivate din PMN în intervale relevante din punct de vedere biologic. PMN-urile produc, de asemenea, ligand 10 al chemokinei CXC (proteina 10 inductibilă cu IFN-y), care este un chemoatractant pentru celulele natural killer şi celulele T helper de tip 1 (Th1).165

În acelaşi timp, PMN-urile participă şi intensifică inflamaţia în ţesut, ele produc, de asemenea, semnale care controlează şi încep rezolvarea inflamaţiei. PMN-urile, ca macrofagele şi celulele endoteliale, eliberează inhibitorul secretor al proteazei leucocitare, care inhibă elastaza PMN.166 După migrarea în ţesuturi, PMN-urile produc lipoxine din acidul arahidonic membranar, care inhibă recrutarea PMN, generarea de anioni superoxid şi activarea NFkB şi îmbunătăţeşte activarea PMN-urilor de către macrofage17. Oxidanţii derivaţi de PMN inactivează protezele şi alte proteine la locurile de inflamaţie.

PMN-urile şi produsele lor sunt eliminate în mare parte de macrofage în timpul rezolvării inflamaţiei. PMN-urile mor în principal prin apoptoză, necroză sau formare de NET. Apoptoza este o formă foarte reglată de moarte celulară şi este mediată de o serie de caspaze intracelulare.168,169 Apoptoza este mediată prin două căi majore: legarea receptorilor de moarte membranară, în principal FAS/CD95 şi TNFRI (p55), şi stresul mitocondrial care are ca rezultat eliberarea citocromului c în citoplasmă. PMN-urile care suferă apoptoză exprimă fosfatidilserina pe foiţa exterioară a membranei celulare şi suferă condensarea cromatinei nucleare şi contracţia celulară. PMN-urile apoptotice sunt recunoscute de macrofage prin clasa B SR, CD36 şi sunt ingerate rapid, astfel încât un număr mare de PMN-uri apoptotice nu sunt de obicei văzute. Macrofagele care ingerează PMN-uri apoptotice produc TGF-Ş şi IL-10, care au efecte antiinflamatorii. Acest proces are ca rezultat eliminarea PMN-urilor şi a conţinutului lor intracelular rezidual şi atenuarea inflamaţiei. PMN-urile care nu sunt ingerate de macrofage suferă necroză secundară cu

pierderea integrității membranei, umflarea citoplasmatică și eliberarea conținutului intracelular rămas în mediul inflamator. Componentele intracelulare sunt recunoscute ca semnale de pericol de către macrofage, dintre care unele au fost incluse ca „alarmine” sau DAMP-uri. Macrofagele care recunosc aceste semnale de pericol produc IL-1Ș, TNF-a, IL-8 și alte citokine proinflamatorii, inițiind sau perpetuând răspunsuri inflamatorii. Unele PMN recuperate din plămânii pacienților cu sindrom de detresă respiratorie acută au caracteristici de apoptoză, cu caracteristici citoplasmatice mici și picnoză nucleară, în timp ce multe au caracteristici de necroză, inclusiv degranulare severă, sângerări ale membranei și umflare citoplasmatică. Semnalele care guvernează echilibrul dintre necroză și apoptoză sunt incomplet înțelese.

Astfel, PMN-urile sunt celule efectoare importante în imunitatea înnăscută, proiectate în mod ideal să circule prin corp și să se acumuleze rapid la locurile tisulare de inflamație acută. În circumstanțe normale, ei ajung în țesut gata să ingereze și să omoare microbii, apoi dispar în liniște prin moartea celulară programată. Semnalele derivate din PMN reglează inflamația locală și stimulează răspunsurile imune adaptative, oferind un rol mai larg PMN-urilor în apărarea gazdei.

FAGOCITE MONONUCLARE

Conceptul de sistem de fagocite mononucleare ca sistem eterogen din punct de vedere funcțional și fenotipic de fagocite mononucleare distribuite în întregul corp a fost dezvoltat în anii 1960 și 1970 printr-o serie de studii perspicace lansate de van Furth și Cohn171 și Volkman și Gowans. celule progenitoare din măduva osoasă. La rândul lor, celulele progenitoare au dat naștere la monocite sanguine circulante care au fost recrutate în organe și țesuturi, unde s-au diferențiat în macrofage, pentru a menține homeostazia macrofagelor. Ca răspuns la nevoi suplimentare în timpul inflamației sau infecției, producția de monocite în măduva osoasă crește, permițând astfel recrutarea crescută de monocite în țesuturile afectate. Deși multe aspecte ale acestui cadru conceptual au fost confirmate, studiile recente bazate pe lucrările fundamentale anterioare173-175 au contestat conceptul că macrofagele rezidente sunt derivate din monocite derivate din măduva osoasă și au oferit perspective importante asupra originii macrofagelor tisulare rezidente în timpul dezvoltării embrionare timpurii. au sugerat că există un grup de macrofage rezidente strălucitoare F4/80 „primitive” localizate în țesuturile care sunt derivate din sacul vitelin, începând cu ziua embrionară 8 (E8) (Fig. 12-5A). receptorul factorului de stimulare a coloniilor 1 (CSF1R, c-fms) și depind de IL-34, CSF1 și factorul de transcripție PU.1

pentru dezvoltarea lor (vezi Fig. 12-5A).181,187-190 Până la E10.5, macrofagele derivate din sacul vitelin se găsesc în majoritatea țesuturilor, inclusiv în plămâni, și sunt capabile să sufere de auto-reînnoire. De asemenea, poate fi găsită o populație unică de macrofage „definitivă” derivată din celula stem hematopoietică.181,189 Aceste celule exprimă niveluri scăzute de F4/80, niveluri ridicate de CD11b și, spre deosebire de macrofagele derivate din sacul vitelin, sunt dependente de factorul de transcripție c-Myb pentru dezvoltare.181 celulele din multe organe189 și importanța lor în dezvoltarea embrionară a fost demonstrată definitiv în studiile care utilizează șoareci cu deficit de c-fms-, factor de

stimulare a coloniilor 1-, CX3CR1-, c-Myb- şi PU.1. dezvoltarea lor este dependentă de IL-34 şi CSF1R. În studiile care utilizează aceste şi alte modele, s-a demonstrat că macrofagele joacă un rol important în morfogeneza osoasă, ramificarea ductală în glanda mamară, modelarea neuronală, angiogeneza, remodelarea vasculară şi în dezvoltarea rinichilor şi endocrinului. conţin macrofage de origine atât a sacului vitelin, cât şi a celulelor stem hematopoietice.181 Cu toate acestea, o analiză mai detaliată a locaţiei precise a acestor subpopulaţii (de exemplu, căile respiratorii sau interstiţiul), profilurile lor unice ale markerilor de suprafaţă celulară şi modul în care interacţionează cu alte celule pulmonare în timpul dezvoltării nu a fost încă efectuată. Macrofagele pot contribui la dezvoltarea plămânilor prin eliminarea resturilor celulare asociate cu remodelarea ţesuturilor195 şi prin producerea de factori de creştere care influenţează epiteliul căilor respiratorii.190,196 Recent, macrofagele pozitive pentru receptorul factorului 1 de stimulare a coloniilor cu un fenotip de „remodelare" s-au dovedit a fi localizate în apropierea punctelor de ramificare a ramurilor pulmonare, în timpul originii celulelor197 plămânul adult rămâne necunoscut.

Pe lângă macrofage, DC joacă un rol fundamental în imunitatea înnăscută a plămânilor. Steinman198 a publicat primul raport despre o populaţie de celule prezentatoare de antigen în splina de şoarece şi, pe baza caracteristicilor lor morfologice, a inventat denumirea de celule dendritice (DC). Această lucrare a fost recunoscută în 2012 cu acordarea postumă a Premiului Nobel pentru Fiziologie sau Medicină. De la sfârşitul anilor 1980, o gamă largă de anticorpi monoclonali împotriva monocitelor, macrofagelor şi antigenelor de suprafaţă celulelor DC, împreună cu şoarecii de urmărire a liniei, a fost dezvoltată şi utilizată pentru a clasifica monocite/macrofage şi DC. DC (aşa cum a fost revizuit de Hume200). În plus, o mare parte din înţelegerea noastră iniţială a funcţiilor fagocitelor mononucleare pulmonare rezidente a provenit din studii efectuate fără utilizarea panourilor extensive de markeri ai suprafeţei celulare sau a tehnologiilor de urmărire a liniilor. Astfel, deşi este clar că celulele descrise în multe studii sunt fagocite mononucleare, uneori este dificil să le clasificăm mai departe fără utilizarea unor combinaţii multiple de markeri de anticorpi.201 După cum este ilustrat în Figura 12-5B, fagocitele mononucleare pulmonare pot fi considerate în linii mari ca trei subpopulaţii suprapuse: (1) macrofage rezidente, suprafaţa interstiţială a marginii mononucleare2 în microvasculatura pulmonară şi pot fi recrutate în spaţiile aeriene ca răspuns la activarea înnăscută şi (3) DC rezidente şi recrutate ale căilor respiratorii şi parenchimului pulmonar. În această secţiune, discutăm despre localizarea şi funcţiile imune înnăscute ale fiecărui grup de celule.

Macrofage rezidente

Macrofagele alveolare rezidente se află în mediul mixt al fluidului de căptuşeală epitelial şi al aerului ambiental inhalat, în timp ce macrofagele interstiţiale rezidente sunt localizate în ţesutul interstiţial sau septele alveolare. Analizele morfometrice indică faptul că numărul de macrofage interstiţiale din plămânul normal este între o zecime şi jumătate din numărul total de macrofage alveolare.202-204 Spre deosebire de macrofagele alveolare rezidente care pot fi obţinute prin lavaj bronhoalveolar, macrofagele interstiţiale pot fi obţinute numai prin utilizarea tehnicilor de dispersie tisulară. În consecinţă, se cunosc mult mai

puţine despre biologia şi funcţia macrofagelor interstiţiale decât despre macrofagele alveolare rezidente, în special la om. În plus, interpretarea studiilor actuale şi trecute poate fi dificilă, deoarece artefactele în fenotipul şi funcţia celulei pot fi introduse ca o consecinţă a abordării dispersiei tisulare sau prin expunerea in vitro la urme de PAMP contaminanţi în timpul izolării. În ciuda acestor avertismente, se crede că macrofagele interstiţiale au multe asemănări funcţionale cu macrofagele alveolare rezidente.

Funcţiile macrofagelor alveolare rezidente şi interstiţiale. Funcţiile primare ale macrofagelor alveolare rezidente sunt (1) de a elimina microbii şi particulele inhalate, (2) de a elimina surfactantul pulmonar şi (3) de a suprima dezvoltarea răspunsurilor inflamatorii şi imune neadecvate. Macrofagele alveolare rezidente sunt capabile să fagocitoze un spectru larg de microbi inofensivi şi dăunători şi alte particule. În condiţii bazale, majoritatea particulelor fagocitate ingerate sunt închise în fagozomi, care în cele din urmă fuzionează cu lizozomi, ducând la degradarea lor de către o serie de enzime hidrolitice optime cu pH acid. Unii microbi inhalaţi (de exemplu, M. tuberculosis) şi unele particule din mediu (de exemplu, silice cristalină) sunt rezistenţi la acest proces şi devin sechestraţi în lizozomi secundari, unde rămân pe durata de viaţă a macrofagului. Cele mai multe dintre aceste din urmă celule se târăsc probabil în căile respiratorii şi sunt curăţate prin scara rulantă mucociliară.205,206 Unele macrofage încărcate cu particule pot rămâne în plămâni perioade lungi de timp înainte fie de a muri şi de a-şi elibera încărcătura de particule, făcându-le astfel disponibile pentru fagocitoză de către alte macrofage sau de a fi supuse apoptozei limpezite de către alte macrofage.

Macrofagele alveolare rezidente contribuie, de asemenea, în mod activ la homeostazia normală a surfactantului pulmonar. Acest punct este subliniat cel mai clar la pacienţii cu proteinoză alveolară pulmonară, o tulburare caracterizată prin acumularea de surfactant proteic şi bogat în lipide în alveole, ceea ce duce la afectarea schimbului de gaze. O caracteristică fundamentală a tulburării este constatarea că numărul de macrofage alveolare este redus, iar cele care sunt prezente sunt ineficiente în curăţarea surfactantului pulmonar. macrofage. Informaţii suplimentare despre proteinoza alveolară pot fi găsite în capitolul 70.

În cele din urmă, macrofagele alveolare rezidente joacă un rol important în suprimarea tonică a inflamaţiei alveolare şi a imunităţii adaptive. Bazat parţial pe studiile lui Maclean şi asociaţii210, conceptul a evoluat conform căruia plămânul poate face faţă microbilor şi particulelor inhalaţi până la atingerea unui anumit prag. Pragul este parţial determinat de capacitatea fagocitară a macrofagelor alveolare. Odată ce pragul este depăşit, microbii şi alte particule sunt fagocitate de DC rezidente care „snorkeling” prin joncţiuni strânse ale epiteliului alveolar pentru a eşantiona compartimentul alveolar. În concordanţă cu acest concept, studiile au arătat că epuizarea macrofagelor alveolare cu clodronat încapsulat în lipozomi măreşte prezentarea antigenului de către DC pulmonare, care, la rândul lor, măreşte răspunsurile imune adaptative la antigenele intratraheale.211,212 Alte studii au

arătat că macrofagele alveolare rezidente suprimă funcţiile celulelor plasmatice5,21 ucigatoare naturale.

Capacitatea macrofagelor alveolare rezidente de a suprima inflamaţia şi răspunsurile celulelor T este specifică acestor celule şi nu este o caracteristică a macrofagelor obţinute din alte locaţii sau din sângele periferic.214,215 Aceste constatări sugerează că micromediul alveolar poate juca un rol important în dezvoltarea activităţii supresoare a macrofagelor alveolare rezidente. După cum s-a menţionat mai devreme, colectinele pulmonare SP-A şi SP-D inhibă producţia dependentă de PAMP de citokine proinflamatorii prin interacţiunea lor cu proteina reglatoare inhibitoare a semnalului a.19 În plus, TGF-Ş, produs de macrofagele alveolare şi activat la suprafaţa celulelor epiteliale alveolare de către integrina a fost demonstrată suprimarea basculară a integrinei avoş6. Alte studii au subliniat importanţa IL-10, a prostaglandinei E2 şi a oxidului nitric în suprimarea tonică a inflamaţiei alveolare şi a imunităţii adaptive.218,219 Împreună, aceste studii sugerează că macrofagele alveolare rezidente au mai multe mecanisme care suprimă activ antiinflamaţia DC şi suprimă activitatea interstiţială antiinflamatoare. rămânând în acelaşi timp pregătit să inverseze acest răspuns la stimularea adecvată.

Activitatea de supresie tonica a macrofagelor alveolare poate fi inversata in doua moduri diferite. Un mecanism implică depăşirea capacităţii fagocitare de prag a macrofagelor alveolare rezidente, permiţând astfel microbilor să interacţioneze cu alte celule pulmonare, de exemplu, DC pulmonare sau celule epiteliale, care răspund la PAMP şi alte molecule prin producerea de citokine proinflamatorii. Într-adevăr, GM-CSF şi TNF-a s-au dovedit că inversează suprimarea tonică a imunităţii adaptive in vivo.220 Un al doilea mecanism implică macrofagele alveolare în sine. Aici, recunoaşterea PAMP de către grupele capului globular ale SP-A şi SP-D permite colectinelor pulmonare să interacţioneze cu macrofagele prin calreticulină şi CD91.19 Spre deosebire de semnalul supresor iniţiat atunci când SP-A şi SP-D interacţionează cu macrofage prin intermediul proteinei de reglare inhibitoare a semnalului a în absenţa PAMP-urilor, semnalizarea CD91 duce la producerea inflamaţiei şi apoi la creşterea prokinei inflamatorii. recrutarea PMN-urilor şi a monocitelor. Astfel, macrofagele alveolare rezidente sunt capabile să suprime inflamaţia alveolară inadecvată şi răspunsurile imune adaptative la antigenele întâlnite în mod obişnuit. Cu toate acestea, există mecanisme pentru a depăşi această suprimare pentru a permite recrutarea celulelor inflamatorii, în special PMN şi monocite, şi pentru a promova imunitatea adaptativă.

Recrutarea fagocitelor mononucleare

După naştere şi formarea osoasă postnatală, hematopoieza hepatică scade şi este înlocuită de hematopoieza măduvei osoase, care devine apoi sursa exclusivă de monocite circulante. Monocitele circulante au potenţialul de a se diferenţia în macrofage sau DC,221-226 şi până de curând se credea că monocitele circulante contribuie la reaprovizionarea macrofagelor pulmonare rezidente.227-229 Cu toate acestea, studii incisive recente au clarificat măsura şi circumstanţele în care monocitele reînnoiesc populaţiile rezidente de macrofage şi DC. În 1989, Passlick şi asociaţii au raportat eterogenitate între macrofagele umane bazată pe expresia diferenţială a CD14 şi CD16.230 Monocitele „clasice” CD14hiCD16- reprezintă

aproximativ 95% din monocitele circulante în starea de echilibru, iar CD14loCD16+ „neclasice" rămân monocitele umane, 25%. monocitele de şoarece au fost, de asemenea, clasificate în subseturi de monocite clasice (Ly6Chi(GR1+)CCR2+CX3CR11°) şi neclasice (Ly6C1°(GR11°)CCR21°CX3CR1hl).185a,225,233,234. 12-5A). Acest subset exprimă, de asemenea, niveluri ridicate de receptor de fractalkine (Cx3CR1), care interacţionează cu fractalkină (CX3CR1L) exprimată pe faţa luminală a celulelor endoteliale vasculare şi promovează aderenţa heterotipică. 1)-dependent şi se diferenţiază în macrofage inflamatorii şi celule dendritice (vezi Fig. 12-5A).184,226,233,236 Monocitele Ly6Chi au fost, de asemenea, recunoscute a fi un intermediar precursor obligatoriu de scurtă durată pentru monocitele Ly6Cto în condiţii de stare de echilibru, furnizate de colegii Jakubzick şi recent,2184. arătând că, în condiţii de stare de echilibru, monocitele Ly6Chi circulante pot, de asemenea, să circule constitutiv în plămâni şi ganglionii limfatici fără a se diferenţia în macrofage rezidente sau celule dendritice. Mai degrabă, aceste monocite Ly6Chi dobândesc antigen şi trafic către ganglionii limfatici regionali (vezi Fig. 12-5A).237 Informaţii suplimentare despre mecanismele de migrare a monocitelor, macrofagelor şi celulelor dendritice pot fi găsite în Bromley şi asociaţii238 şi Springer şi colegii.239.

Funcţiile monocitelor şi macrofagelor recrutate. Spre deosebire de macrofagele alveolare rezidente, monocitele şi macrofagele recrutate au activităţi proinflamatorii şi de apărare a gazdei importante, inclusiv (1) distrugerea microbiană şi (2) amplificarea inflamaţiei. Monocitele şi macrofagele ucid microbii cu specii reactive de oxigen şi specii reactive de azot. Anionul superoxid (O'2) este produs în principal de fagocitul NADPH oxidaza.240 Ca şi PMN-urile, monocitele transformă ulterior O'2 în specii reactive de oxigen suplimentare într-o manieră dependentă de mieloperoxidază241, dar pe măsură ce se diferenţiază în macrofage, conţinutul de mieloperoxidază intracelulară scade (de exemplu, conţinutul de mieloperoxidază intracelulară se formează radicali reactivi [de ex. prin reacţia Fenton.242

Generarea de specii reactive de oxigen este esenţială pentru apărarea gazdei împotriva bacteriilor patogene şi întâlnite frecvent. Pacienţii cu boală granulomatoasă cronică şi şoarecii care prezintă o întrerupere ţintită a componentei p47phox a NADPH oxidazei243,244 au deficienţă în capacitatea lor de a controla infecţiile pulmonare şi alte infecţii.243-246 Cu toate acestea, producţia inadecvată de specii reactive de oxigen de către macrofage (şi alte celule inflamatorii pot duce la leziuni fibroase, care poate duce la leziuni ale epidermei) pot fi observate la supravieţuitorii sindromului de detresă respiratorie acută şi la pacienţii cu fibroză pulmonară idiopatică, azbestoză sau silicoză.247-250 Astfel, în timp ce speciile reactive de oxigen joacă un rol vital în protecţia plămânilor împotriva microbilor, producţia inadecvată ca răspuns la particulele nemicrobiene şi poluanţii, inclusiv la fumatul de ţigară, poate duce la fumatul de ţigară. căile respiratorii şi epiteliul alveolar. Oxidul azotic (NO) produs de sintetaza oxidului azotic inductibil (iNOS sau NOS2) contribuie, de asemenea, la distrugerea microbiană mediată de macrofage şi la lezarea epitelială în urma condensării cu O'2 pentru a forma peroxinitrit.251,252 În timp ce importanţa NO în uciderea microbiană a L. monocytogenes şi rolul lui M. tuberculos a fost demonstrat în mice, rolul NO în gazda M. tuberculos a fost clar demonstrat. apărarea la om este mai puţin clară.

Monocitele şi macrofagele recrutate amplifică, de asemenea, inflamaţia prin producerea de citokine, chemokine şi mediatori lipidici. Studiile efectuate la sfârşitul anilor 1970 au indicat că macrofagele hidrolizează fosfolipidele care conţin arahidonil ca răspuns la expunerea la o varietate de agonişti TLR prin acţiunile enzimelor fosfolipazei A2 celulare şi secretate254,255. lizofosfatidilcolina, care, după acetilare, duce la producerea factorului de activare a trombocitelor256 şi (2) acid arahidonic, care serveşte ca substrat pentru producerea tuturor eicosanoidelor (aşa cum au fost revizuite de Riches şi colegii).257

Factorul de activare a trombocitelor este produs în câteva minute de la expunerea macrofagelor la agoniştii TLR şi are activităţi proinflamatorii largi care promovează recrutarea PMN, bronhoconstricţia şi vasodilataţia. Factorul de activare a trombocitelor stimulează, de asemenea, PMN-urile, monocitele şi macrofagele pentru producţia îmbunătăţită de citokine proinflamatorii ca răspuns la PAMP.258,259 Acidul arahidonic este oxidat la prostaglandina E2, prostaglandina D2, prostaglandina I2 şi aceste tromboxan A2 de către prostaglandina A2 şi-oxi-oxigenaza şi-2-cicloxigenaza şi prostaglandina E2. au roluri importante în reglarea tonusului vascular şi în inhibarea prin feedback a funcţiilor efectoare ale macrofagelor.260 Principala leucotrienă produsă de macrofage este leucotriena B4, care este sintetizată în urma angajării TLR şi reprezintă factorul chimiotactic major imediat al PMN produs în plămân înainte de exprimarea chemokinelor.138,261.

În timp ce producţia de mediatori lipidici contribuie la aspecte ale inflamaţiei pulmonare timpurii, producţia de citokine şi chemokine de către macrofage şi celulele epiteliale este necesară pentru recrutarea optimă a celulelor inflamatorii şi pentru activarea acestora. După cum sa discutat mai devreme, familia de chemokine umane constă din patru subfamilii strâns înrudite care au fost clasificate pe baza prezenţei şi modelului de reziduuri de cisteină conservate şi au fost desemnate familiile C, CC, CXC şi CXXXC (aşa cum au fost revizuite de Kunkel şi colegii262 şi Keane şi Stricter263). Familiile CXC şi CC sunt esenţiale pentru dezvoltarea inflamaţiei pulmonare. Membrii familiei CXC care conţin motivul Glu-Leu-Arg stimulează chimiotaxia PMN, în timp ce membrii familiei cărora le lipseşte motivul Glu-Leu-Arg (de exemplu, ligandul chemokinei CXC 10) sunt produşi ca răspuns la IFN-y şi ajută la reglarea răspunsurilor angiogenice. celule. Macrofagele sunt capabile să producă chemokine CXC, în special IL-8, în situaţiile de inflamaţie pulmonară acută şi cronică la pacienţii cu pneumonie bacteriană, sindrom de detresă respiratorie acută, fibroză pulmonară idiopatică, bronşiolită obliterantă cu pneumonie organizatoare şi fibroză chistică. sunt produse de macrofage în bolile pulmonare interstiţiale.270,271

Monocitele recrutate care se dezvoltă în macrofage sunt, de asemenea, capabile de diferenţiere suplimentară. Pe baza lucrărilor anterioare în care s-a constatat că diferite PAMP-uri induc modele distincte de expresie a genelor macrofagelor,29,272-274, conceptul a evoluat că diferite modele de expresie a genelor ar putea fi induse ca răspuns la condiţiile sau stimulii care predomină la locurile în care macrofagele au fost recrutate.275-277 LPS şi acid poliriboinozinic:poliribocitidilic) au ca rezultat o expresie crescută a oxidului nitric sintetaza 2 (NOS2), TNF-a, IL-12, IL-23 şi IL1-Ş, în timp ce expresia IL-10 şi arginază I sunt

reprimate. Acest răspuns duce, în general, la un „macrofag activat clasic” (Fig. 12-6A).29,272-274,276,278 În schimb, expunerea la citokinele Th2, inclusiv IL-4 şi IL-13, duce la un model diferit de expresie a genelor, caracterizat prin creşterea expresiei arginazei I, FIZZ-kinei (zona inflamatorie), găsită împreună cu liganza inflamatorie şi FIZZ1 (zona inflamatorie CC9). expresia NOS2 într-un răspuns global care duce la un „macrofag activat alternativ” (vezi Fig. 12-6A).276-279 Spectrul de citokine identificate ca fiind capabile de a induce programarea alternativă a macrofagelor este în creştere şi include acum IL-33, IL-21, IL-10, factorii de stimulare a coloniilor, chemokine liga CX4 şi CXC2, CXCL4 şi CXC2, factori de chemokină. glucocorticoizi şi TGF-Ş.280 În plus, o aşa-numită stare de programare a macrofagelor restauratoare, care este diferită de macrofagele programate clasic şi alternativ, a fost identificată recent în fibroza hepatică cu auto-rezolvare (vezi Fig. 12-6A).281

Definirea acestor răspunsuri ca „fenotipuri” distincte poate fi utilă pentru a ne gândi la modul în care macrofagele participă la imunitatea înnăscută şi la celulele efectoare în răspunsul imun adaptativ (vezi Fig. 12-6A). Cu toate acestea, programarea macrofagelor este mai complexă decât unele dintre schemele simpliste care au fost propuse, deoarece există adesea modele suprapuse de expresie a genelor ca răspuns la stimuli multipli.282 Astfel, poate fi mai potrivit să ne gândim la aceste răspunsuri adaptative ca puncte pe un continuum în care răspunsul generat este pur o adaptare la micromediul pe care îl întâlnesc macrofagele.275,275 funcţia macrofagelor, diferenţele dintre profilurile de expresie a genelor depind, de asemenea, de fondul genetic.285 În plus, legarea receptorilor diferiţi şi a căilor de transducţie a semnalului duce la activarea diferenţială a factorilor transcripţionali PU.1, STAT1, STAT6, factori de reglare a interferonului (IRF4, IRF5), PPAR-y, proteina 3',5 '-adenobină monofosfată ciclică care răspunde (CREBs), NFkB şi proteina activatoare-1, care, la rândul lor, contribuie la diversitatea în programarea macrofagelor (vezi Fig. 12-6B).286 Programarea macrofagelor este, de asemenea, reglată şi îmbunătăţită posttranscripţional de micro-ARN.287-289 Astfel, diversitatea în PAMP şi modelele induse de stimuli contribuie în mare măsură la expresia diverselor modele induse de stimuli la protecţia genetică a macrofagelor. plămâni, cancer pulmonar, reparare, fibroză şi eliminare microbiană.284

IFN-7 + TNF-a LPS

Monocit

„Macrofag activat clasic”

NOS2 TNF-a IL-12

Arginaza I

FIZZ

CCL19

Macrofage inflamatorii

„Macrofag activat alternativ”

IGFI MMP12 CD51

”
Macrofag restaurator”

Figura 12-6 Fenotipurile macrofagelor şi expresia genelor. A, Macrofagele prezintă modele distincte de expresie a genelor ca răspuns la celulele T helper (Th1) de tip 1 şi citokinele de tip Th2 şi modelele moleculare asociate patogenului (PAMP). Stările prototipice sunt macrofagele „activate clasic" şi „activate alternativ". Este posibil ca macrofagele să poată prezenta un repertoriu divers de alte stări, inclusiv macrofage „restauratoare" descrise recent. B, Stimuli multipli, care acţionează prin mai multe combinaţii de receptori, căi de transducţie a semnalului şi factori de transcripţie, duc la modele complexe de expresie genetică asociată programării macrofagelor, inclusiv dezvoltarea macrofagelor activate clasic şi a proteinelor activate alternativ CC1, macrofage CCL9 activate. ligand de chemokină 19, CCAAT/proteina de legare a amplificatorului CSF, factor de stimulare a coloniilor, GM-N-IFZ; receptor de interferon-I, IL-4RA, factor de reglare a interferonului, JMJD, lipopolizaharidă; MMP12, metaloproteinaza-12 de matrice; MSK, kinaza activată de mitogen şi stres; NFkB, factor nuclear-KB; NOS2, oxid nitric sintaza 2; PI3K, fosfatidilinozitol-3-kinaza; PPAR-y receptorul activat de proliferator peroxizom-y STAT, traductor de semnal şi activator al transcripţiei; TLR4, receptor 4 de tip Toll; TNF-a, factor de necroză tumorală-a. (B, adaptat şi redesenat din Lawrence T, Natoli G: Reglarea transcripţională a polarizării macrofagelor: permiterea diversităţii cu identitate. Nat Rev Immunol 1 1:750-761,2011.)

Figura 12-7 Celulele dendritice ale căilor respiratorii există ca o reţea de interdigitare în interiorul epiteliului şi sub membrana bazală. Secţiunea a fost colorată pentru complexul major de histocompatibilitate clasa II. (Din Vermaelen K, Pauwels R: Pulmonary dendritic cells. Am J Respir Crit Care Med 172:530-551, 2005.)

În rezumat, macrofagele joacă un rol cheie în menţinerea homeostaziei pulmonare prin abilităţile lor de a suprima inflamaţia nedorită şi răspunsurile imune la materiale inofensive, întâlnite frecvent. Cu toate acestea, ei rămân în mod constant pregătiţi să răspundă la microbii şi alte substanţe nocive inhalaţi. O parte a acestui răspuns implică solicitarea de sprijin suplimentar prin recrutarea de PMN şi monocite din sânge circulant. La rândul lor, monocitele recrutate se pot diferenţia în macrofage, care pot exprima apoi răspunsuri adecvate la indicii de micromediu pe care le simt la locul în care au fost atraşi.

Celulele dendritice

DC reprezintă un grup important de celule fagocitare şi prezentatoare de antigen care acţionează ca o punte între sistemul imunitar înnăscut şi cel adaptativ. În plămân, s-a demonstrat că DC formează o reţea extinsă intraepitelială şi subepitelială în tot tractul respirator (Fig. 12-7). DC-urile sunt deosebit de abundente în nas, trahee, căile respiratorii mari şi septele alveolare.290-298 Aceste celule prelevează continuu căile respiratorii şi lumenul alveolar prin extinderea şi retragerea proiecţiilor dendritice bulboase prin epiteliu în căile respiratorii şi lumenul alveolar.299,300. epiteliul şi traficul în ganglionii limfatici

regionali, unde transmit semnale stimulatoare sau tolerogene celulelor T naive.301,302 DC-urile circulă constitutiv în starea de echilibru şi, ca atare, DC-urile pulmonare pot fi considerate rezidenţi tranzitori care sunt reumplute continuu de precursori derivaţi din măduva osoasă în sânge.294,303.

DC rezidente nou recrutate au un fenotip imatur caracterizat prin exprimarea unor niveluri ridicate de MHC clasa II şi niveluri scăzute de molecule co-stimulatoare. Aceste celule servesc ca celule primare profesionale prezentatoare de antigen ale organismului care activează şi iniţiază expansiunea clonală a celulelor T specifice antigenului. DC endocitoză continuu materiale solubile şi sub formă de particule care intră în tractul respirator. Dacă aceste materiale conţin PAMP-uri, DC-urile vor trece printr-un program de maturare asociat cu reglarea în sus a moleculelor co-stimulatoare (cum ar fi CD40, CD80 şi CD86), vor activa expresia genelor pentru citokine şi factori de creştere care promovează activarea celulelor T naive şi traficul către ganglionul limfatic regional (Fig. 12-8). În absenţa PAMP-urilor, DC întâlnesc şi prezintă auto-antigen prin capacitatea lor de a fagocita celulele apoptotice. Aceste DC nu se maturizează pe deplin, dar încă circulă către ganglionii limfatici, unde exprimă receptori tolerogeni (complexe cu antigen peptidic MHC) şi mediatori solubili (IL-10, ICOSL, PDL1) către receptorii celulelor T de pe celulele T naive generând celule Treg care împiedică dezvoltarea unui răspuns imun împotriva antigenului inofensiv (vezi Fig. Acest lucru se vede şi în urma unei răni sterile. În schimb, atunci când ingerează materiale în prezenţa PAMP-urilor (de la bacterii şi viruşi), DC activează un program de maturare asociat cu reglarea în jos a activităţilor endocitare şi fagocitare, reglarea în sus a maşinilor de procesare a antigenului, reglarea în sus a moleculelor de costimulare, în special CD40, CD80 şi activarea genelor CD40, CD80 şi CD83, şi activarea genelor CD83 şi care codifică citokine şi factori de creştere care promovează activarea şi maturarea celulelor T naive în aval în celule efectoare Th1,306,307 care recirculează la locul iniţial al activării PAMP pentru a creşte dezvoltarea imunităţii adaptive (vezi Fig. 12-8B). Când întâlnesc alergeni, DC determină o expansiune a celulelor efectoare Th2 care produce citokine, inclusiv IL-4, IL-5 şi IL-13, rezultând producerea de imunoglobuline E (IgE) (vezi Fig. 12-8C). Cu această prezentare generală a funcţiei DC ca fundal, discutăm acum mai detaliat funcţia şi controlul mai multor subseturi de DC reprezentate în plămân. Ne concentrăm în mare măsură pe subseturile DC pulmonare de şoarece, deoarece majoritatea cunoştinţelor actuale au fost dezvoltate la această specie.

Subseturi de celule dendritice de şoarece şi plămân uman. Studiile care utilizează markeri de suprafaţă celulară, în special CD11c şi CD8a, au sugerat iniţial că DC au apărut atât din precursori mieloizi, cât şi din precursori limfoizi despre care se credea că dau naştere unei game uluitoare de subseturi de DC308. DC (iDC) (Fig. 12-9).

pDC-urile sunt caracterizate prin prezenţa TLR-urilor 7 şi 9 şi expresia markerului de suprafaţă celulară Siglec-H. De asemenea, ele secretă cantităţi abundente de IFN de tip I ca răspuns la ligatura TLR de către PAMP. Mulţi agonişti TLR7 şi TLR9 sunt produse virale, iar capacitatea lor de a stimula secreţia de IFN de tip I de către DC este o componentă

importantă în răspunsul antiviral timpuriu. De obicei, pDC-urile sunt prezente în număr redus în ţesuturile pulmonare în starea de echilibru, dar sunt recrutate rapid în plămâni atunci când sunt detectate PAMP-uri virale. Ca şi alte DC, pDC-urile pot, de asemenea, procesa antigene, pot circula către ganglionii limfatici regionali şi pot participa la prezentarea antigenului la celulele T naive. În plus, pDC-urile pot, de asemenea, restrânge activitatea DC convenţionale, controlând astfel atât inflamaţia, cât şi inducerea imunităţii adaptive.

CDC sunt DC prezentatoare de antigen arhetip şi pot fi subdivizate în DC rezidente în ţesutul limfoid şi DC migratoare. După cum sugerează şi numele lor, DC rezidente în ţesutul limfoid rezidă în splină şi ganglioni limfatici şi răspund la antigenele eliberate prin drenarea vaselor limfatice aferente. DC migratoare au, de asemenea, funcţii clasice de prezentare a antigenului, dar rezidă tranzitoriu în epiteliul căilor respiratorii şi septele alveolare înainte de a migra către ganglionii limfatici de drenaj regional prin limfatice aferente. CD-urile migratoare îşi extind

Virusuri bacteriene

Antigen inofensiv

CB

stimularea TLR

Alergeni

Absenţa inflamaţiei

Migraţia constitutivă

▼

CD 80

Migraţie amplificată

CD 86

CD 40

GM-CSF

PGE2

Migraţie amplificată

AT de reglementare

IL-12 CD40L

Ajutor BT 1

Ajutor CT 2

Figura 12-8 Celulele dendritice pulmonare rezidente sunt capabile să inducă activarea diferitelor celule T CD4+. A, celule reglatoare CD4+ T după expunerea la antigene inofensive. B, celule T helper de tip 1 CD4+ după expunerea la PAMP de la bacterii şi viruşi. C, celule T Th2 CD4+ după expunerea la alergeni. DC, celulă dendritică; GM-CSF, factor de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage; ICOSL, ligand co-stimulator inductibil al celulelor T; IFN-y, interferon-y; IL, interleukină; MHC, complex major de histocompatibilitate; OX40L, ligand OX40; PDL1, moarte programată-ligand 1; PGE2, prostaglandina E2; TGF-p, factor de creştere transformator-p; TLR, receptori de tip Toll; TNF-p, factor de necroză tumorală-p; TSLP, limfopoietină stromală timică. (Redesenat din Vermaelen K, Pauwels R: Pulmonary dendritic cells. Am J Respir Crit Care Med 172:530-551, 2005.)

procesele dendritice prin căile respiratorii şi joncţiunile strânse epiteliale alveolare pentru a captura, procesa şi prezenta antigenele inhalate în asociere cu moleculele MHC clasa II. La migrarea către ganglionii limfatici, DC-urile migratoare prezintă complexe de antigen MHC-peptidă şi molecule co-stimulatoare celulelor T naive.

DC inflamatorii, spre deosebire de DC şi pDC migratoare, sunt absente din ţesuturile limfoide şi periferice în condiţii de echilibru. Cu toate acestea, ca răspuns la activarea locală a imunităţii înnăscute, monocitele din sângele periferic Ly6Chi găzduiesc locuri de inflamaţie şi/sau infecţie şi se diferenţiază în DC inflamatorii ca răspuns la citokine specifice, în special GM-CSF şi ligand Flt3.224,230 Funcţiile DC inflamatorii sunt similare cu cele ale DC-urilor migratoare.

Acum este recunoscut că toate DC şi monocitele provin dintr-o singură celulă progenitoare mieloidă numită „macrofag şi precursor DC".309 Macrofagul şi precursorul DC se diferenţiază pentru a produce celule şi monocite precursoare comune DC. Celulele precursoare DC comune se pot diferenţia în continuare în DC şi pDC preconvenţionale, în timp ce monocitele pot da naştere DC inflamatorii sau îşi pot păstra caracterul asemănător monocitar în ţesuturi în condiţii de stare de echilibru.

Pe baza expresiei markerului de suprafaţă celulară, plămânul şoarecelui conţine două subseturi majore de DC convenţionale. Toate DC-urile pulmonare de şoarece exprimă niveluri ridicate de proteine MHC clasa II şi CD11c, dar cele două subseturi pot fi diferenţiate prin prezenţa sau absenţa CD103 (vezi Fig. 12-9). Ele pot fi subdivizate în continuare prin prezenţa sau absenţa CD11b şi/sau langerină (vezi Fig. 12-9). DC Langerin+, care seamănă cu celulele DC langerin+ ale pielii, există împreună cu subseturile de langerin- în epiteliul traheei şi ale căilor aeriene mari. în interiorul submucoasei traheei şi a căilor respiratorii mari. Aceste celule sunt de obicei CD103-CD11bhiCD11chi şi sunt celule eficiente prezentatoare de antigen. Deşi mai puţin bine caracterizate, DC ale parenchimului pulmonar murin sunt în general caracterizate ca fiind CD11chiCD11bloCD103-CD205+. În plus, informaţii despre subseturile de DC umane

este limitată şi nu este clar în ce măsură profilele markerului subseturilor de DC de şoarece pot fi traduse la oameni. Sunt disponibile mai multe recenzii excelente despre subseturile DC pulmonare de şoarece.312.313

Studiile subgrupurilor de DC pulmonare umane sunt limitate de dificultăţile în disponibilitatea probelor de ţesut şi, aşa cum este cazul macrofagelor interstiţiale, de posibilitatea ca metodele de izolare a DC din probele de ţesut pulmonar să activeze şi/sau să modifice expresia markerului de suprafaţă DC, introducând astfel artefacte în analiză. DC-urile pulmonare umane se disting de macrofagele alveolare rezidente prin expresia MHC clasa II, în special antigenul leucocitar uman-DR4. În plus, macrofagele alveolare rezidente umane sunt foarte autofluorescente, în timp ce DC-urile pulmonare prezintă o autofluorescenţă scăzută.314 DC-urile pulmonare umane pot fi distinse de alte celule mieloide şi limfoide prin absenţa celulelor T, celulelor B, celulelor ucigaşe naturale, monocitelor şi markerilor de linie de granulocite. DC MHC clasa II+ se găsesc în epiteliul normal al căilor respiratorii umane, parenchimul pulmonar şi pleura viscerală,291 şi un subset de DC langerin+ este prezent în bronhiole.315 Ca şi la şoarece, un număr mare de DC sunt prezente în septele alveolare.290,293 Au fost găsite cinci subseturi de CDC pulmonare umane. Demedts şi colegii316 au identificat trei subseturi de DC în specimene de plămâni umani normali. Acestea includ un subset CD1a+MHCII+BDCA-1 (antigen celulelor dendritice din sânge-1) cDC, un alt subset cDC care exprimă BDCA3+ şi CD11c+ şi un subset pDC care exprimă BDCA2+ şi CD123+.317 Un al patrulea subset langerin+cDC este asociat cu mucoasa căilor respiratorii. Un al cincilea subset CD103 +Langerin+CD11bl° care exprimă proteine de joncţiune strânsă, claudin 1, claudin 7 şi zona occludens-2 se află sub lamina bazală atât a epiteliului mucoasului uman, cât şi a celui de şoarece.316-319

DC inflamatorii apar prin recrutarea monocitelor din sânge şi diferenţierea ca răspuns la activarea mecanismelor imune înnăscute. CDC-urile inflamatorii reţin iniţial markeri de monocite şi sunt caracterizate ca CD11chlCD11bhlLy6Chl. Pe baza capacităţii lor de a produce TNF-a şi NOS2, aceste celule au fost numite şi Tip-DC.320

Funcţiile celulelor dendritice pulmonare. DC pulmonare au capacitatea remarcabilă de a-şi schimba fenotipul la expunerea la PAMP-uri şi la alte semnale „de pericol". Termenul de polarizare este folosit aici pentru a indica faptul că subsetul de DC expus la antigen dobândeşte capacitatea de a deforma celulele T naive pentru a deveni Th1 sau Th2 (sau eventual chiar celule Th17 sau Treg).198,323-325 Capacitatea de a părăsi bariera epitelială şi de a migra la ganglionii limfatici regionali este mediată parţial de expresia matricei metaloproteinazei; de fapt, şoarecii cu deficienţă de metaloproteinază-9 matriceală nu reuşesc să dezvolte inflamaţia alergică a căilor respiratorii.326 Când DC imature sunt activate de chemokine, ei, de asemenea, reglează în jos căile inflamatorii ale chemokinelor şi traficul către ganglionii limfatici drenaţi prin reglarea CCR7. Liganzii CCR7, ligandul chemokinei CC 19 şi ligandul chemokinei CC 21, sunt exprimaţi pe endoteliul limfatic periferic şi celulele stromale ale ganglionilor limfatici. Acest mecanism serveşte la ghidarea DC din ţesuturile nelimfoide în ţesuturile limfoide. Utilizarea chemokinelor, receptorilor

chemoatractanţi, selectinelor şi liganzilor acestora reglează strâns migrarea subseturilor de pDC şi cDC către, din şi în interiorul ţesutului pulmonar. Aceste diverse interacţiuni au fost revizuite de Springer239 şi Bromley şi asociaţii.238

În nodulii limfatici regionali de drenaj, DC mature care ajung din plămâni sunt capabile să furnizeze semnale specifice patogenului celulelor T naive. Diferenţierea ulterioară a acestor celule T activate în subseturi funcţionale de celule T este determinată de modele specifice de citokine derivate din celulele DC şi T care induc un răspuns complet matur al celulelor T. Aceste modele de citokine susţin apoi activarea celulelor T şi deformarea celulelor T în aval.321 De exemplu, IL-12, IL-13 şi IL-27, IFN-urile de tip I şi angajarea ICAM determină polarizarea celulelor T naive în fenotipul Th1. În contrast, ligandul CCL2 şi OX40 promovează polarizarea fenotipului Th2, în timp ce IL-10, acidul retinoic şi TGF-Ş promovează dezvoltarea Treg. Modelele de producţie de citokine a celulelor T care se dezvoltă după expunerea la un agent patogen sunt relativ specifice acelui agent patogen şi determină în mare parte răspunsul rezultat al celulelor T determinate de subgrupul DC. Acest amestec de molecule de semnalizare include citokine proinflamatorii şi antiinflamatorii, specii reactive de oxigen, chemokine, eicosanoide, proteine de şoc termic, proteine din matricea extracelulară şi molecule endogene, cum ar fi histamina şi prostaglandina E2, care polarizează fenotipul celulelor T. Cu toate acestea, polarizarea celulelor T nu este fixă şi se poate modifica pe baza modificărilor acestor modele de semnalizare, care pot apărea în timpul maturizării răspunsului gazdei la un agent patogen. Cu toate acestea, în general, conceptul că antigenele plus PAMP-urile polarizează DC-urile pulmonare către imunitatea celulelor T specifice antigenului, în timp ce antigenele singure polarizează DC-urile pulmonare faţă de toleranţa la antigen327 pare a fi corect. Un beneficiu major al capacităţii DC pulmonare de a recunoaşte şi curăţa materialul prezent în aerul inhalat este menţinerea unui schimb eficient de oxigen în plămân.

În acest fel, majoritatea materialelor antigenice inofensive care sunt întâlnite în timpul respiraţiei sunt eliminate şi nu reuşesc să declanşeze inflamaţia pulmonară, asigurându-se că plămânul nu declanşează un răspuns inflamator sau imunitar care ar putea duce la leziuni pulmonare.

INTEGRAREA SISTEMULUI

Sistemele imunitare înnăscute şi adaptative au evoluat pentru a proteja plămânii de efectele nocive cauzate de microbii dobândiţi de mediu şi de alte substanţe inhalate, precum şi de factorii de stres nocivi derivaţi de gazdă, cum ar fi inflamaţia nedorită şi activarea necorespunzătoare a imunităţii adaptive. Un concept de bază este că protecţia imună înnăscută în plămâni nu este o consecinţă a răspunsurilor individualizate ale celulelor individuale, ci, mai degrabă, reprezintă răspunsuri coordonate şi cooperare colectivă între multe tipuri de celule pulmonare rezidente şi recrutate. Aceste evenimente coordonate au ca rezultat homeostazia căilor respiratorii şi a unităţilor de schimb de gaze, toleranţă la substanţe inhalate şi auto-antigene inofensive şi vigilenţă pentru a răspunde microbilor şi substanţelor dăunătoare. În plus, mecanismele imune înnăscute ajută la rezolvarea rapidă a leziunilor şi la restabilirea funcţiei pulmonare.

De la nas până la alveole, epiteliul respirator, DC interdigitante şi macrofagele rezidente şi recrutate au evoluat mecanisme rafinate, diverse şi suprapuse pentru a distinge între dăunătoare şi inofensive. În forma sa cea mai simplă, această distincţie este obţinută prin detectarea prezenţei PAMP-urilor microbiene. În absenţa PAMP-urilor, epiteliul rămâne în mare parte ignorant cu privire la particulele inhalate, în timp ce DC-urile „snorkeling" prelevează continuu căile respiratorii şi alveolele pentru particule, antigene şi celule apoptotice pentru a fagocita şi pentru a prezenta antigen la ganglionii limfatici rezidenţi naivi CD4+ şi CD8+, pentru a menţine toleranţa comună la antigen şi, astfel autoantigene. În mod similar, macrofagele rezidente fagocită şi elimină particulele care ajung în alveole, menţinând tonic un mediu antiinflamator şi imunosupresor prin producerea de citokine antiinflamatoare, în special TGF-Ş şi IL-10, şi eicosanoide precum prostaglandina E2.

Integrarea funcţiilor înnăscute depinde de comunicarea celulă-celulă. În unele situaţii, comunicarea este favorizată de proximitate: DC există ca o reţea în epiteliul căilor respiratorii şi se contactează între ele prin joncţiuni strânse, în timp ce macrofagele alveolare rezidente folosesc integrinele pentru a comunica cu celulele epiteliale alveolare. În alte situaţii, comunicarea celulă-celulă este mediată prin secreţia unei game largi de citokine şi mediatori lipidici, care pot acţiona în mod autocrin sau paracrin. Astfel, diferite linii celulare pot comunica între ele şi între ele. Comunicarea între diferite tipuri de celule joacă, de asemenea, un rol important în coordonarea imunităţii înnăscute şi în activarea imunităţii adaptive. De exemplu, epuizarea macrofagelor alveolare rezidente reduce toleranţa la antigenele inhalate şi induce alveolită şi leziuni pulmonare,77,212 subliniind importanţa macrofagelor alveolare rezidente pentru suprimarea inflamaţiei. Integrarea imunităţii înnăscute în plămân este, de asemenea, asociată cu „împărţirea coordonată a sarcinii". De exemplu, celulele caliciforme ale căilor respiratorii şi glandele submucoase produc mucus, în timp ce celulele epiteliale ciliate propulsează mucusul şi particulele prinse spre faringe. Partajarea coordonată a sarcinii este prezentată de celulele epiteliale ale căilor respiratorii, care sunt slab fagocitare, dar sunt foarte capabile să detecteze PAMP-uri şi să apeleze PMN-uri şi monocite, care la rândul lor sunt foarte fagocitare, microbicide şi elimină o serie de microbi. Împreună, aceste sisteme integrate au evoluat pentru a oferi plămânilor protecţie maximă împotriva microbilor dăunători, reducând în acelaşi timp răspunsurile dăunătoare împotriva substanţelor inhalate inofensive. Rezultatul net este un sistem rafinat pentru protejarea delicatului şi extrem de important parenchimului plămânilor cu schimb de gaze împotriva vătămării.

Puncte cheie

Un sistem primitiv de apărare a gazdei se bazează în mare măsură pe recunoaşterea structurilor repetitive pe microbi numite modele moleculare asociate patogenului (PAMP) de către receptorii de recunoaştere a modelelor exprimaţi pe celulele pulmonare.

Epiteliul căilor aeriene ale traheei şi căilor respiratorii mari este protejat de (1) lichid de suprafaţă a căilor respiratorii, care conţine proteine antibacteriene, (2) mucus, care prinde particulele mari inhalate şi le transportă la faringe prin transport mucociliar şi (3) celule imune, care produc chemokine, citokine şi mediatori lipidAMP.

Epiteliul alveolar este protejat de proteinele surfactante A şi D, care servesc scopului dublu de (1) opsonizarea microbilor şi (2) suprimarea inflamaţiei nedorite şi a răspunsurilor imune adaptative la antigenele întâlnite frecvent.

Leucocitele polimorfonucleare (adică neutrofile) sunt recrutate în căile respiratorii şi alveole atunci când căile respiratorii şi celulele epiteliale alveolare detectează PAMP-urile. Neutrofilele fagocitează şi ucid microbii prin mecanisme oxidative şi neoxidative combinate.

Macrofagele sunt celule fagocitare rezidente ale lumenului alveolar care sunt implicate în îndepărtarea unei game largi de particule microbiene şi nemicrobiene inhalate. Macrofagele suprimă, de asemenea, inflamaţia alveolară nedorită şi imunitatea adaptivă în starea de echilibru, dar pot fi activate de PAMP pentru a amplifica inflamaţia.

Celulele dendritice sunt celulele primare care sesizează şi prezintă antigenul din sistemul imunitar înnăscut. În absenţa PAMP-urilor, celulele dendritice imature circulă către ganglionii limfatici regionali şi promovează toleranţa la antigenele inhalate. În prezenţa PAMP-urilor, celulele dendritice se maturizează, exprimă molecule co-stimulatoare şi promovează dezvoltarea celulelor T în celule efectoare Th1, Th2, Th17 sau Treg.

■ Liniile celulare ale imunităţii pulmonare înnăscute colaborează pentru a promova răspunsuri optime la semnalele de pericol percepute (în primul rând PAMP) menţinând în acelaşi timp toleranţa la antigenele inhalate în starea de echilibru.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Geissmann F, Manz MG, Jung S şi colab.: Dezvoltarea monocitelor, macrofagelor şi a celulelor dendritice. Science 327(5966):656-661, 2010.

Gordon S: Activarea alternativă a macrofagelor. Nat Rev Immunol 3(1):23-35, 2003.

Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA Jr: Un om omolog uman al proteinei Drosophila Toll semnalează activarea imunităţii adaptive. Nature 388(6640):394-397, 1997.

Poltorak A, He X, Smirnova I şi colab: Semnalizarea LPS defectuoasă la şoarecii C3H/HeJ şi C57BL/10ScCr: mutaţii în gena Tlr4. Science 282(5396): 2085-2088, 1998.

Schulz C, Gomez Perdiguero E, Chorro L şi colab.: O linie de celule mieloide independente de Myb şi celulele stem hematopoietice. Science 336(6077):86-90, 2012.

Steinman RM, Cohn ZA: Identificarea unui nou tip de celule în organele limfoide periferice ale şoarecilor. I. Morfologie, cuantificare, distribuţie tisulară. J Exp Med 13 7(5):1142-1162, 1973.

Wright JR: Funcţiile imunoregulatoare ale proteinelor surfactant. Nat Rev Immunol 5(1):58-68, 2005.

Referințe

Sodergren E, Weinstock GM, Davidson EH și colab.: Genomul ariciului de mare Strongylocentrotus purpuratus. Science 314(5801):941-952, 2006.

Charlson ES, Bittinger K, Haas AR, et al: Continuitatea topografică a populațiilor bacteriene în tractul respirator uman sănătos. Am J Respir Crit Care Med 184(8):957-963, 2011.

Morris A, Beck JM, Schloss PD și colab: Comparația microbiomului respirator la nefumătorii și fumătorii sănătoși. Am J Respir Crit Care Med 187(10):1067-1075, 2013.

Bodem CR, Lampton LM, Miller DP și colab.: Endobronchial pH. Relevanța activității aminoglicozidelor în pneumonia bacilară gram-negativă. Am Rev Respir Dis 127(1):39-41, 1983.

Bals R, Wang X, Wu Z, et al: beta-defensinul uman 2 este un antibiotic peptidic sensibil la sare exprimat în plămânul uman. J Clin Invest 102(5):874-880, 1998.

Bals R, Wang X, Zasloff M, et al: Antibioticul peptidic LL-37/hCAP-18 este exprimat în epiteliile plămânului uman unde are activitate antimicrobiană largă la suprafața căilor respiratorii. Proc Nat! Acad Sci USA 95(16):9541-9546, 1998.

Garcia JR, Krause A, Schulz S și colab.: beta-defensină umană 4: o nouă peptidă inductibilă cu un spectru specific de activitate antimicrobiană sensibilă la sare. FASEB J 15(10):1819-1821, 2001.

Goldman MJ, Anderson GM, Stolzenberg ED, et al: beta-defensin-1 umană este un antibiotic sensibil la sare în plămâni care este inactivat în fibroza chistică. Ce!! 88(4):553-560, 1997.

Jia HP, Schutte BC, Schudy A, et al: Descoperirea de noi beta-defensine umane folosind o abordare bazată pe genomică. Gene 263(1-2):211-218, 2001.

Singh PK, Jia HP, Wiles K și colab.: Producția de beta-defensine de către epiteliul căilor respiratorii umane. Proc Nat! Acad Sci USA 95(25):14961-14966, 1998.

Alekseeva L, Huet D, Femenia F și colab: Expresia inductibilă a beta defensinei de către celulele epiteliale respiratorii umane expuse la organisme Aspergillus fumigatus. BMC Microbio! 9:33, 2009.

Beisswenger C, Bals R: Funcțiile peptidelor antimicrobiene în apărarea și imunitatea gazdei. Curr Protein Pept Sci 6(3):255-264,

2005.

Harder J, Meyer-Hoffert U, Teran LM şi colab: Mucoid Pseudomonas aeruginosa, TNF-alfa şi IL-1beta, dar nu IL-6, induc beta-defensin-2 umană în epiteliile respiratorii. Am J Respir Ce!! Mo! bio! 22(6):714-721, 2000.

Thompson AB, Bohling T, Payvandi F şi colab.: Lactoferina şi lizozimul căilor respiratorii inferioare apar în principal în căile respiratorii şi sunt crescute în asociere cu bronşita cronică. J Lab C!in Med 115(2): 148-158, 1990.

Zhao YX, Andoh A, Shimada M şi colab.: Secreţia componentelor complementului căii alternative (C3 şi factorul B) de către linia de celule epiteliale alveolare umane de tip II A549. Int J Mo! Med 5(4):415-419, 2000.

Haagsman HP, Hogenkamp A, van Eijk M, et al: Surfactant collectins and innate immunity. Neonato!ogy 93(4):288-294, 2008.

Crouch E, Hartshorn K, Ofek I: Colectine şi imunitatea înnăscută pulmonară. Imuno! Apoc. 173:52-65, 2000.

McCormack FX, Whitsett JA: Colectinele pulmonare, SP-A şi SP-D, orchestrează imunitatea înnăscută în plămân. JC!in Invest 109(6): 707-712, 2002.

Gardai SJ, Xiao YQ, Dickinson M, et al: Prin legarea SIRPalpha sau calreticulina/CD91, colectinele pulmonare acţionează ca molecule de supraveghere cu dublă funcţie pentru a suprima sau a îmbunătăţi inflamaţia. Ce!! 115(1):13-23,

2003.

Madan T, Eggleton P, Kishore U şi colab.: Legarea proteinelor surfactantului pulmonar A şi D la conidia Aspergillus fumigatus îmbunătăţeşte fagocitoza şi uciderea de către neutrofilele umane şi macrofagele alveolare. Infect Immun 65(8):3171-3179, 1997.

Pikaar JC, Voorhout WF, van Golde LM şi colab: Activităţile opsonice ale proteinelor tensioactive A şi D în fagocitoza bacteriilor gram-negative de către macrofagele alveolare. J Infect Dis 172(2):481-489, 1995.

Giannoni E, Sawa T, Allen L şi colab: Proteinele tensioactive A şi D sporesc clearance-ul pulmonar al Pseudomonas aeruginosa. Am J Respir Ce!! Mo! bio! 34(6):704-710, 2006.

LeVine AM, Kurak KE, Bruno MD şi colab.: şoarecii cu deficit de proteină A surfactant sunt susceptibili la infecţia cu Pseudomonas aeruginosa. Am J Respir Ce!! Mo! bio! 19(4):700-708, 1998.

Botas C, Poulain F, Akiyama J, et al: Altered surfactant homeostasis and alveolar type II cell morphology in mouse lacking surfactant protein D. Proc Nat! Acad Sci USA 95(20):11869-11874, 1998.

Kuronuma K, Mitsuzawa H, Takeda K şi colab.: fosfolipidele de surfactant pulmonar anionic inhibă răspunsurile inflamatorii de la macrofagele alveolare şi celulele U937 prin legarea

proteinelor care interacţionează cu lipopolizaharidele CD14 şi MD2. J Bio! Chem 284(38):25488-25500, 2009.

Roozendaal R, Carroll MC: Modele emergente în recunoaşterea patogenilor mediată de complement. Ce!! 125(1):29-32, 2006.

2 7. Walport MJ: Complement. Prima din două părţi. N Eng! J Med 344(14): 1058-1066, 2001.

Walport MJ: Complement. A doua din două părţi. N Eng! J Med 344(15):1140-1144, 2001.

Riches DW, Henson PM, Remigio LK şi colab: Reglarea diferenţială a expresiei genelor în timpul activării macrofagelor cu o poliribonucleotidă. Rolul IFN-ului derivat endogen. J Imuno! 141(1): 180-188, 1988.

Strunk RC, Eidlen DM, Mason RJ: Celulele epiteliale alveolare pulmonare de tip II sintetizează şi secretă proteine din căile complementului clasice şi alternative. JC!in Invest 81(5):1419-1426, 1988.

van Kooten C, Fiore N, Trouw LA, şi colab: Producţia şi reglarea complementului de către celulele dendritice: comutări moleculare între toleranţă şi imunitate. Mo! Imuno! 45(16):4064-4072, 2008.

He X, Han B, Liu M: pentraxină lungă 3 în infecţia pulmonară şi leziunea pulmonară acută. Sunt J Physio! Lung Ce!! Mo! Kinetoterapie! 292(5):L1039-L1049, 2007.

Manfredi AA, Rovere-Querini P, Bottazzi B, et al: Pentraxins, humoral innate immunity and tissue injury. Curr Opin Immuno! 20(5):538-544, 2008.

Zhang XL, Ali MA: Ficolin: structură, funcţie şi boli asociate. Adv Exp Med Bio! 632:105-115, 2008.

Armstrong L, Medford AR, Uppington KM şi colab: Exprimarea receptorilor funcţionali de tip toll-2 şi -4 pe celulele epiteliale alveolare. Am J Respir Ce!! Mo! bio! 31(2):241-245, 2004.

Muir A, Soong G, Sokol S şi colab: Toll-like receptors in normal and cystic fibrosis airway epitelial cells. Am J Respir Ce!! Mo! bio! 30(6):777-783, 2004.

Sha Q, Truong-Tran AQ, Plitt JR şi colab.: Activarea celulelor epiteliale a căilor respiratorii de către agonişti ai receptorilor de tip toll. Am J Respir Ce!! Mo! bio! 31(3):358-364, 2004.

Underhill DM, Ozinsky A: Toll-like receptors: mediatori cheie ai detectării microbilor. Curr Opin Immuno! 14(1):103-110, 2002.

Jin MS, Lee JO: Structurile familiei de receptori de tip toll şi complexele sale liganzi. Imunitatea 29(2):182-191, 2008.

Jin MS, Lee JO: Structuri ale complexelor TLR-ligand. Curr Opin Immuno! 20(4):414-419, 2008.

Kawai T, Akira S: semnalizare TLR. Semin Imuno! 19(1):24-32, 2007.

Takeda K, Kaisho T, Akira S: Toll-like receptors. Annu Rev Immuno! 21:335-376, 2003.

Sugawara I, Yamada H, Li C şi colab: Infecţie micobacteriană la şoarecii knockout TLR2 şi TLR6. Microbio! Imuno! 47(5):32 7-336, 2003.

Takeuchi O, Kawai T, Sanjo H şi colab.: TLR6: un nou membru al unei familii de receptori în expansiune asemănătoare taxei. Gene 231(1-2):59-65, 1999.

Takeuchi O, Sato S, Horiuchi T şi colab.: Cutting Edge: Rolul receptorului 1 de tip toll-like în mediarea răspunsului imun la lipoproteinele microbiene. J Imuno! 169(1):10-14, 2002.

Takeda K, Akira S: Toll-like receptors. Curr Protoc Immuno! 2007. Capitolul 14: Unitatea 14 12.

Ozinsky A, Underhill DM, Fontenot JD, et al: Repertoriul pentru recunoaşterea modelelor de agenţi patogeni de către sistemul imunitar înnăscut este definit de cooperarea între receptorii de tip toll. Proc Nat! Acad Sci USA 97(25):13766-13771, 2000.

Schulz O, Diebold SS, Chen M, et al: Toll-like receptor 3 promovează amorsarea încrucişată a celulelor infectate cu virus. Nature 433(7028):887-892, 2005.

Edelmann KH, Richardson-Burns S, Alexopoulou L, et al: Does tolllike receptor 3 play a biological role in virus infecties? Viro!ogy 322(2):231-238, 2004.

Diebold SS, Kaisho T, Hemmi H şi colab.: Răspunsuri antivirale înnăscute prin recunoaşterea mediată de TLR7 a ARN monocatenar. Science 303(5663):1529-1531, 2004.

Krug A, Rothenfusser S, Hornung V şi colab.: Identificarea secvenţelor de oligonucleotide CpG cu inducerea ridicată a IFN-alfa/beta în celulele dendritice plasmacitoide. Eur J Immuno! 31(7):2154-2163, 2001.

Goldstein JL, Ho YK, Basu SK şi colab.: Situl de legare pe macrofage care mediază absorbţia şi degradarea lipoproteinei acetilate de joasă densitate, producând depunerea masivă de colesterol. Proc Natl Acad Sci USA 76(1):333-337, 1979.

Brown MS, Basu SK, Falck JR şi colab.: Calea celulelor scavenger pentru degradarea lipoproteinelor: specificitatea locului de legare care mediază absorbţia LDL încărcată negativ de către macrofage. J Supramol Struct 13(1):67-81, 1980.

Peiser L, Gough PJ, Kodama T şi colab.: Fagocitoza mediată de receptorul scavenger de macrofage de clasa A a Escherichia coli: rolul eterogenităţii celulelor, tulpina microbiană şi condiţiile de cultură in vitro. Infect Immun 68(4):1953-1963, 2000.

Suzuki H, Kurihara Y, Takeya M şi colab: Un rol pentru receptorii de captare a macrofagelor în ateroscleroză şi susceptibilitate la infecţii. Nature 386(6622):292-296, 1997.

Thomas CA, Li Y, Kodama T, şi colab.: Protecţie împotriva infecţiei grampozitive letale prin fagocitoza dependentă de receptorul scavenger de macrofage. J Exp Med 191(1):147-156, 2000.

Arredouani MS, Yang Z, Imrich A şi colab.: Receptorul SR-AI/II şi apărarea pulmonară împotriva pneumococilor şi a particulelor. Am J Respir Cell Mol Biol 35(4):474-478, 2006.

Arredouani M, Yang Z, Ning Y şi colab.: Receptorul scavenger MARCO este necesar pentru apărarea plămânilor împotriva pneumoniei pneumococice şi a particulelor inhalate. J Exp Med 200(2):267-272, 2004.

Sun K, Metzger DW: Inhibarea apărării antibacteriene pulmonare de către interferon-gamma în timpul recuperării de la infecţia gripală. Nat Med 14(5):558-564, 2008.

Dahl M, Bauer AK, Arredouani M, et al: Protecţie împotriva oxidanţilor inhalaţi prin eliminarea lipidelor oxidate de către receptorii macrofagilor MARCO şi SR-AI/II. J Clin Invest 117(3):757-764, 2007.

Thakur SA, Beamer CA, Migliaccio CT şi colab: Rolul critic al MARCO în inflamaţia pulmonară indusă de siliciu cristalin. Toxicol Sci 108(2):462-471, 2009.

Mayer AK, Muehmer M, Mages J şi colab.: Recunoaşterea diferenţială a liganzilor microbieni dependenţi de TLR în celulele epiteliale bronşice umane. J Immunol 178(5):3134-3142, 2007.

Urban BC, Willcox N, Roberts DJ: Un rol pentru CD36 în reglarea funcţiei celulelor dendritice. Proc Natl Acad Sci USA 98(15):8750-8755, 2001.

Wintergerst ES, Jelk J, Asmis R: Expresia diferenţială a CD14, CD36 şi a receptorului LDL pe macrofagele derivate din monocite umane. Un nou sistem de cultură celulară pentru a studia diferenţierea şi eterogenitatea macrofagelor. Histochem Cell Biol 110(3):231-241, 1998.

Hoebe K, Georgel P, Rutschmann S, et al: CD36 este un senzor de diacilgliceride. Nature 433(7025):523-527, 2005.

Baranova IN, Kurlander R, Bocharov AV şi colab: Rolul CD36 uman în recunoaşterea bacteriilor, fagocitoza şi semnalizarea mediată de JNK indusă de patogen. J Immunol 181(10):7147-7156, 2008.

Stuart LM, Deng J, Silver JM şi colab.: Răspunsul la Staphylococcus aureus necesită fagocitoză mediată de CD36 declanşată de domeniul citoplasmatic terminal COOH. J Cell Biol 170(3):477-485, 2005.

Hirano K, Kuwasako T, Nakagawa-Toyama Y şi colab.: Patofiziologia deficienţei CD36 genetice umane. Trends Cardiovasc Med 13(4):136-141, 2003.

Gijzen K, Cambi A, Torensma R şi colab: lectine de tip C pe celulele dendritice şi interacţiunea lor cu glicoconjugatele endogene şi derivate din patogeni. Curr Protein Pept Sci 7(4):283-294, 2006.

Jiang W, Swiggard WJ, Heufler C şi colab.: Receptorul DEC-205 exprimat de celulele dendritice şi celulele epiteliale timice este implicat în procesarea antigenului. Nature 375(6527):151-155, 1995.

Mahnke K, Qian Y, Knop J şi colab.: Inducerea celulelor T reglatoare CD4+/CD25+ prin direcţionarea antigenelor către celulele dendritice imature. Blood 101(12):4862-4869, 2003.

Bonifaz LC, Bonnyay DP, Charalambous A şi colab.: ţintirea in vivo a antigenelor către celulele dendritice maturizate prin intermediul receptorului DEC-205 îmbunătăţeşte vaccinarea celulelor T. J Exp Med 199(6):815-824, 2004.

Hawiger D, Inaba K, Dorsett Y şi colab.: Celulele dendritice induc lipsa de răspuns a celulelor T periferice în condiţii de stare de echilibru in vivo. J Exp Med 194(6):769-779, 2001.

Bonifaz L, Bonnyay D, Mahnke K şi colab.: ţintirea eficientă a antigenului proteic către receptorul celulelor dendritice DEC-205 în starea de echilibru duce la prezentarea antigenului pe produsele majore de clasă I de histocompatibilitate şi toleranţa celulelor T CD8+ periferice. J Exp Med 196(12):1627-1638, 2002.

Heath WR, Belz GT, Behrens GM şi colab.: Prezentare încrucişată, subseturi de celule dendritice şi generarea de imunitate la antigenele celulare. Immunol Rev 199:9-26, 2004.

Mahnke K, Guo M, Lee S şi colab.: Receptorul de celule dendritice pentru endocitoză, DEC-205, poate recicla şi îmbunătăţi prezentarea antigenului prin intermediul compartimentelor lizozomale pozitive ale complexului major de histocompatibilitate clasa II. J Cell Biol 151(3):673-684, 2000.

Shibata Y, Zsengeller Z, Otake K şi colab.: Deficienţa macrofagelor alveolare la şoarecii osteopetrotici cu deficit de factor de stimulare a coloniilor de macrofage este corectată spontan cu vârsta şi asociată cu expresia metaloproteinazei matriceale şi emfizemul. Blood 98(9):2845-2852, 2001.

Ariizumi K, Shen GL, Shikano S, şi colab.: Identificarea unei noi molecule asociate celulelor dendritice, dectina-1, prin donarea cADN-ului subtractiv. J Biol Chem 2 75(26):20157-20167, 2000.

Taylor PR, Brown GD, Reid DM şi colab.: Receptorul beta-glucan, dectina-1, este exprimat predominant pe suprafaţa celulelor liniilor monocite/macrofage şi neutrofile. J Immunol 169(7): 3876-3882, 2002.

Brown GD, Gordon S: Recunoaşterea imună. Un nou receptor pentru betaglucani. Nature 413(6851):36-37, 2001.

Herre J, Gordon S, Brown GD: Dectin-1 şi rolul său în recunoaşterea beta-glucanilor de către macrofage. Mol Immunol 40(12):869-876,

2004.

Gantner BN, Simmons RM, Canavera SJ şi colab.: Inducerea în colaborare a răspunsurilor inflamatorii prin dectina-1 şi receptorul Toll-like 2. J Exp Med 197(9):1107-1117, 2003.

Gantner BN, Simmons RM, Underhill DM: Dectin-1 mediază recunoaşterea macrofagelor drojdiei Candida albicans, dar nu a filamentelor. EMBO J 24(6):1277-1286, 2005.

Rogers NC, Slack EC, Edwards AD şi colab.: Inducerea citokinelor dependentă de Syk de către Dectin-1 dezvăluie o nouă cale de recunoaştere a modelelor pentru lectinele de tip C. Imunitatea 22(4):507-517, 2005.

Steele C, Marrero L, Swain S şi colab.: Uciderea Pneumocystis carinii f mediată de macrofage alveolare. sp. muris implică recunoaşterea moleculară de către receptorul Dectin-1 beta-glucan. J Exp Med 198(11):1677-1688, 2003.

Underhill DM, Rossnagle E, Lowell CA şi colab.: Dectin-1 activează Syk tirozin kinaza într-un subset dinamic de macrofage pentru producerea de oxigen reactiv. Blood 106(7):2543-2550, 2005.

Khoo US, Chan KY, Chan VS şi colab.: DC-SIGN şi L-SIGN: semnele pentru infecţie. J Mol Med (Berl) 86(8):861-874, 2008.

Serrano-Gomez D, Dominguez-Soto A, Ancochea J, şi colab: Moleculă de adeziune intercelulară specifică celulei dendritice 3-grabbing nonintegrina mediază legarea şi internalizarea conidiilor Aspergillus fumigatus de către celulele dendritice şi macrofage. J Immunol 173(9):5635-5643, 2004.

Cambi A, Koopman M, Figdor CG: Cum lectinele de tip C detectează agenţii patogeni. Cell Microbiol 7(4):481-488, 2005.

Koppel EA, van Gisbergen KP, Geijtenbeek TB şi colab: Funcţii distincte ale DC-SIGN şi omologii săi L-SIGN (DC-SIGNR) şi mSIGNR1 în recunoaşterea patogenilor şi reglarea imună. Cell Microbiol 7(2):157-165, 2005.

Willment JA, Brown GD: receptori de lectină de tip C în imunitatea antifungică. Trends Microbiol 16(1):27-32, 2008.

Soilleux EJ, Morris LS, Leslie G şi colab.: Expresia constitutivă şi indusă a DC-SIGN pe subpopulaţiile de celule dendritice şi macrofage in situ şi in vitro. JLeukoc Biol 71(3):445-457, 2002.

Kanneganti TD, Lamkanfi M, Nunez G: Receptori intracelulari de tip NOD în apărarea gazdei şi boli. Imunitatea 27(4):549-559, 2007.

Martinon F, Tschopp J: NLR-urile se alătură TLR-urilor ca senzori înnăscuţi ai agenţilor patogeni. Trends Immunol 26(8):447-454, 2005.

Rosenstiel P, Jacobs G, Till A şi colab.: Receptori asemănători NOD: sentinelele antice ale sistemului imunitar înnăscut. Cell Mol Life Sci 65(9):1361-1377, 2008.

Bianchi ME: DAMP-uri, PAMP-uri şi alarmine: tot ce trebuie să ştim despre pericol. J Leukoc Biol 81(1):1-5, 2007.

Cassel SL, Eisenbarth SC, Iyer SS, et al: Inflamazomul Nalp3 este esenţial pentru dezvoltarea silicozei. Proc Natl Acad Sci USA 105(26):9035-9040, 2008.

Dostert C, Petrilli V, Van Bruggen R şi colab: Activarea imună înnăscută prin detectarea inflamasomului Nalp3 a azbestului şi silicei. Science 320(5876):674-677, 2008.

Petrilli V, Papin S, Dostert C şi colab.: Activarea inflamazomului NALP3 este declanşată de concentraţia scăzută de potasiu intracelular. Cell Death Differ 14(9):1583-1589, 2007.

Chu ZL, Pio F, Xie Z şi colab.: Un nou amplificator al apoptozomului Apafl implicat în activarea şi apoptoza caspazei dependente de citocrom c. J Biol Chem 2 76(12):9239-9245, 2001.

Fritz JH, Ferrero RL, Philpott DJ şi colab.: Nod-like proteins in immunity, inflammation and disease. Nat Immunol 7(12):1250-1257,

2006.

Martinon F, Tschopp J: Caspaze inflamatorii: leagă un sistem imunitar înnăscut intracelular cu bolile autoinflamatorii. Cell 117(5):561-574, 2004.

Wong AW, Brickey WJ, Taxman DJ şi colab: plexin-A1 reglat de CIITA afectează interacţiunile celulelor T-celule dendritice. Nat Immunol 4(9):891-898, 2003.

Yu HB, Finlay BB: Inflamazomul caspaza-1: un pilot al răspunsurilor imune înnăscute. Cell Host Microbe 4(3):198-208, 2008.

Ting JP Davis BK: CATERPILLER: o nouă familie de gene importantă în imunitate, moarte celulară şi boli. Annu Rev Immunol 23:387-414,

2005.

Benko S, Philpott DJ, Girardin SE: Semnalele microbiene şi de pericol care activează receptorii de tip nod. Cytokine 43(3):368-373, 2008.

Geddes K, Magalhaes JG, Girardin SE: Dezlănţuirea potenţialului terapeutic al receptorilor de tip NOD. Nat Rev Drug Discov 8(6):465-479,

2009.

Kumar H, Kawai T, Akira S: Recunoaşterea agenţilor patogeni în răspunsul imun înnăscut. Biochem J 420(1):1-16, 2009.

Martin TR, Frevert CW: Imunitatea înnăscută în plămâni. Proc Am Thorac Soc 2(5):403-411, 2005.

Ting JP, Willingham SB, Bergstralh DT: NLR-urile la intersecţia dintre moartea celulelor şi imunitatea. Nat Rev Immunol 8(5):3 72-3 79, 2008.

Le Goffic R, Pothlichet J, Vitour D şi colab.: Cutting Edge: virusul gripal A activează răspunsurile antivirale dependente de TLR3 şi antivirale dependente de RIG-I în celulele epiteliale pulmonare umane. J Immunol 178(6):3368-3372, 2007.

Opitz B, Rejaibi A, Dauber B şi colab.: Inducerea IFNbeta de către virusul gripal A este mediată de RIG-I care este reglată de proteina virală NS1. Cell Microbiol 9(4):930-938, 2007.

Gitlin L, Barchet W, Gilfillan S şi colab.: Rolul esenţial al mda-5 în răspunsurile IFN de tip I la acid poliriboinosinic: acid poliribocitidilic şi encefalomiocardita picornavirus. Proc Natl Acad Sci USA 103(22):8459-8464, 2006.

Yoneyama M, Kikuchi M, Natsukawa T şi colab: ARN helicaza RIG-I are o funcţie esenţială în răspunsurile antivirale înnăscute induse de ARN dublu catenar. Nat Immunol 5(7):730-737, 2004.

Diamond G, Legarda D, Ryan LK: Răspunsul imun înnăscut al epiteliului respirator. Immunol Rev 173:27-38, 2000.

Salathe M: Efectele beta-agoniştilor asupra celulelor epiteliale ale căilor respiratorii. J Allergy Clin Immunol 110(6 Suppl):S275-S281, 2002.

Becker MN, Diamond G, Verghese MW şi colab.: expresie beta-defensin-2 indusă de lipopolizaharide CD14 în epiteliul traheobronşic uman. J Biol Chem 275(38):29731-29736, 2000.

Jany B, Betz R, Schreck R: Activarea factorului de transcripţie NF-kappa B în celulele epiteliale traheobronşice umane prin stimuli inflamatori. Eur Respir J 8(3):387-391, 1995.

Jaspers I, Flescher E, Chen LC: Expresia IL-8 indusă de ozon şi legarea factorului de transcripţie în celulele epiteliale respiratorii. Am J Physiol 272(3 Pt 1):L504-L511, 1997.

Janssen YM, Barchowsky A, Treadwell M şi colab.: azbestul induce activitatea de legare a ADN-ului factorului nuclear kappa B (NF-kappa B) şi expresia genei dependente de NF-kappa B în celulele epiteliale traheale. Proc Natl Acad Sci USA 92(18):8458-8462, 1995.

Takizawa H, Ohtoshi T, Kawasaki S şi colab.: Particulele de eşapament diesel induc activarea NF-kappa B în celulele epiteliale bronşice umane in vitro: importanţă în transcripţia citokinelor. J Immunol 162(8):4705-4711, 1999.

Quay JL, Reed W, Samet J şi colab.: Particulele de poluare a aerului induc expresia genei IL-6 în celulele epiteliale ale căilor respiratorii umane prin activarea NF-kappaB. Am J Respir Cell Mol Biol 19(1):98-106, 1998.

Platz J, Beisswenger C, Dalpke A şi colab.: ADN-ul microbian induce o reacţie de apărare a gazdei a celulelor epiteliale respiratorii umane. J Immunol 173(2):1219-1223, 2004.

Skerrett SJ, Liggitt HD, Hajjar AM şi colab: Celulele epiteliale respiratorii reglează inflamaţia pulmonară ca răspuns la endotoxina inhalată. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 287(1):L143-L152, 2004.

Hajjar AM, Harowicz H, Liggitt HD şi colab.: Un rol esenţial pentru celulele non-derivate din măduva osoasă în controlul pneumoniei cu Pseudomonas aeruginosa. Am J Respir Cell Mol Biol 33(5):470-475, 2005.

Nathan AT, Peterson EA, Chakir J, et al: Răspunsurile imune înnăscute ale epiteliului căilor respiratorii la acarienii de praf sunt mediate prin căi dependente de betaglucan. J Allergy Clin Immunol 123(3):612-618, 2009.

Hammad H, Chieppa M, Perros F şi colab.: Alergenul acarienilor de praf de casă induce astm prin declanşarea receptorului 4 asemănător cu toll a celulelor structurale ale căilor respiratorii. Nat Med 15(4):410-416, 2009.

Hammad H, Lambrecht BN: Celulele dendritice şi celulele epiteliale: leagă imunitatea înnăscută şi adaptativă în astm. Nat Rev Immunol 8(3):193-204, 2008.

Clement CG, Evans SE, Evans CM şi colab.: Stimularea imunităţii înnăscute pulmonare protejează împotriva pneumoniei pneumococice letale la şoareci. Am J Respir Crit Care Med 177(12):1322-1330, 2008.

Evans SE, Scott BL, Clement CG şi colab: Rezistenţa înnăscută stimulată a epiteliului pulmonar protejează şoarecii în general împotriva bacteriilor şi ciupercilor. Am J Respir Cell Mol Biol 42(1):40-50, 2010.

Cowburn AS, Condliffe AM, Farahi N, et al: Advances in neutrophil biology: clinical implications. Cufăr 134(3):606-612, 2008.

Nathan C: Neutrofile şi imunitatea: provocări şi oportunităţi. Nat Rev Immunol 6(3):173-182, 2006.

Zarbock A, Ley K: Adeziunea şi activarea neutrofilelor sub flux. Microcirculation 16(1):31-42, 2009.

Mayadas TN, Cullere X, Lowell CA: Funcţiile cu mai multe faţete ale neutrofilelor. Annu Rev Pathol 9:181-218, 2014.

Burns AR, Smith CW, Walker DC: Caracteristici structurale unice care influenţează emigrarea neutrofilelor în plămân. Physiol Rev 83(2):309-336, 2003.

Doerschuk CM, Beyers N, Coxson HO şi colab.: Comparaţia diametrelor neutrofilelor şi capilare şi relaţia lor cu sechestrarea neutrofilelor în plămân. J Appl Physiol 74(6):3040-3045, 1993.

Erzurum SC, Downey GP, Doherty DE şi colab.: Mecanisme de retenţie a neutrofilelor indusă de lipopolizaharide. Contribuţii relative ale proprietăţilor mecanice adezive şi celulare. J Immunol 149(1):154-162, 1992.

Martin TR, Raugi G, Merritt TL şi colab.: Contribuţia relativă a leucotrienei B4 la activitatea chemotactică a neutrofilelor produsă de macrofagul alveolar uman rezident. J Clin Invest 80(4):1114-1124, 1987.

Westcott JY, McDonnell TJ, Voelkel NF: Transferul alveolar şi metabolismul eicosanoizilor la şobolan. Am Rev Respir Dis 139(1):80-87, 1989.

Frevert CW, Goodman RB, Kinsella MG şi colab: Mecanismele specifice ţesuturilor controlează reţinerea IL-8 în plămâni şi piele. J Immunol 168(7):3550-3556, 2002.

Frevert CW, Kinsella MG, Vathanaprida C şi colab: Legarea interleukinei-8 la sulfatul de heparan şi sulfatul de condroitină în ţesutul pulmonar. Am J Respir Cell Mol Biol 28(4):464-472, 2003.

Cummings CJ, Martin TR, Frevert CW şi colab: Expresia şi funcţia receptorilor de chemokine CXCR1 şi CXCR2 în sepsis. J Immunol 162(4):2341-2346, 1999.

Foxman EF, Campbell JJ, Butcher EC: Navigarea în mai multe etape şi controlul combinatoriu al chimiotaxiei leucocitelor. J Cell Biol 139(5): 1349-1360, 1997.

Wang Q, Doerschuk CM, Mizgerd JP: Neutrofile în imunitatea înnăscută. Semin Respir Crit Care Med 25(1):33-41, 2004.

Martin TR, Pistorese BP, Chi EY şi colab.: Efectele leucotrienei B4 în plămânul uman. Recrutarea neutrofilelor în spaţiile alveolare fără modificarea permeabilităţii proteinelor. J Clin Invest 84(5):1609-1619, 1989.

Walker DC, Behzad AR, Chu F: Migrarea neutrofilelor prin găurile preexistente în lamele bazale ale capilarelor alveolare şi epiteliului în timpul pneumoniei streptococice. Microvasc Res 50(3):397-416, 1995.

Jones HA, Clark RJ, Rhodes CG şi colab: Măsurarea in vivo a activităţii neutrofilelor în inflamaţia pulmonară experimentală. Am J Respir Crit Care Med 149(6):1635-1639, 1994.

Jones HA, Sriskandan S, Peters AM şi colab: Disociarea emigrării neutrofilelor şi a activităţii metabolice în pneumonia lobară şi bronşiectazie. Eur Respir J 10(4):795-803, 1997.

Hidalgo A, Chang J, Jang JE, et al: Interacţiunile heterotipice activate de microdomeniile neutrofile polarizate mediază leziunile tromboinflamatorii. Nat Med 15(4):384-391, 2009.

Ganz T: Defensine: peptide antimicrobiene ale imunităţii înnăscute. Nat Rev Immunol 3(9):710-720, 2003.

Voglis S, Quinn K, Tullis E şi colab.: Peptide neutrofile umane şi deficienţă fagocitară în plămânii bronşiectatici. Am J Respir Crit Care Med 180(2):159-166, 2009.

Smith JJ, Travis SM, Greenberg EP şi colab: Epiteliul căilor respiratorii de flbroză chistică nu reuşeşte să omoare bacteriile din cauza fluidului anormal de la suprafaţa căilor respiratorii. Cell 85(2):229-236, 1996.

Yang D, Chertov O, Bykovskaia SN, et al: Beta-defensins: leagă imunitatea înnăscută şi adaptativă prin celulele dendritice şi T CCR6. Science 286(5439):525-528, 1999.

Sittipunt C, Steinberg KP, Ruzinski JT şi colab: Oxid nitric şi nitrotirozină în plămânii pacienţilor cu sindrom de detresă respiratorie acută. Am J Respir Crit Care Med 163(2):503-510, 2001.

Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C şi colab.: Capcanele extracelulare pentru neutrofile kill bacteriile. Science 303(5663):1532-1535, 2004.

von Kockritz-Blickwede M, Nizet V: Imunitatea înnăscută inversată: apărare antimicrobiană prin capcanele extracelulare ale fagocitelor. J Mol Med 87(8):775-783, 2009.

Fuchs TA, Abed U, Goosmann C şi colab.: Noul program de moarte celulară duce la capcane extracelulare pentru neutrofile. J Cell Biol 176(2):231-241, 2007.

Yipp BG, Petri B, Salina D şi colab: NEToza indusă de infecţie este un proces dinamic care implică multitasking cu neutrofile in vivo. Nat Med 18(9):1386-1393, 2012.

Beiter K, Wartha F, Albiger B şi colab.: O endonuclează permite Streptococcus pneumoniae să scape din capcanele extracelulare pentru neutrofile. Curr Biol 16(4):401-407, 2006.

Sumby P, Barbian KD, Gardner DJ şi colab.: Dezoxiribonucleaza extracelulară produsă de streptococul de grup A ajută la patogeneza prin îmbunătăţirea evadării răspunsului imun înnăscut. Proc Natl Acad Sci USA 102(5):1679-1684, 2005.

Mocsai A: Diverse funcţii noi ale neutrofilelor în imunitate, inflamaţie şi nu numai. J Exp Med 210(7):1283-1299, 2013.

Antony VB, Sahn SA, Antony AC şi colab.: Neutrofilele stimulate de Bacillus Calmette-Guerin eliberează chemotaxine pentru monocite în spaţiile pleurale de iepure şi in vitro. J Clin Invest 76(4):1514-1521, 1985.

Bennouna S, Bliss SK, Curiel TJ şi colab.: Dialogul în sistemul imunitar înnăscut: neutrofilele instruiesc recrutarea şi activarea celulelor dendritice în timpul infecţiei microbiene. J Immunol 171(11):6052-6058, 2003.

Chertov O, Ueda H, Xu LL şi colab.: Identificarea catepsinei G derivate din neutrofile umane şi a azurocidinei/CAP3 7 ca chimioatractanţi pentru celulele mononucleare şi neutrofile. J Exp Med 186(5):739-747,

1997.

Tamassia N, Calzetti F, Ear T şi colab: Mecanismele moleculare care stau la baza inducerii sinergice a CXCL10 de către LPS şi IFN-gamma în neutrofilele umane. Eur J Immunol 37(9):2627-2634,

2007.

Jin FY, Nathan C, Radzioch D şi colab.: Inhibitor secretor de protează leucocitară: un produs macrofag indus de şi antagonist faţă de lipopolizaharida bacteriană. Cell 88(3):417-426, 1997.

Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE: Rezolvarea inflamaţiei: mediatori lipidici duali antiinflamatori şi pro-rezoluţie. Nat Rev Immunol 8(5):349-361, 2008.

Galluzzi L, Maiuri MC, Vitale I, et al: Cell death modalities: classification and patophysiological implications. Cell Death Differ 14(7): 1237-1243, 2007.

Henson PM, Tuder RM: Apoptoza în plămân: inducţie, clearance şi detectare. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 294(4):L601-L611, 2008.

Oppenheim JJ, Tewary P, de la Rosa G, et al: Alarmins initiate host defense. Adv Exp Med Biol 601:185-194, 2007.

van Furth R, Cohn ZA: Originea şi cinetica fagocitelor mononucleare. J Exp Med 128(3):415-435, 1968.

Volkman A, Gowans JL: Originea macrofagelor din măduva osoasă la şobolan. Br J Exp Pathol 46:62-70, 1965.

Coggle JE, Tarling JD: Cinetica de proliferare a macrofagelor alveolare pulmonare. J Leukoc Biol 35(3):317-327, 1984.

Sawyer RT: Ontogenia macrofagelor alveolare pulmonare la şoarecii parabiotici. JLeukoc Biol 40(4):347-354, 1986.

Sawyer RT, Strausbauch PH, Volkman A: Proliferarea macrofagelor rezidente la şoarecii epuizaţi de monocite din sânge de stronţiu-89. Lab Invest 46(2):165-170, 1982.

Ajami B, Bennett JL, Krieger C şi colab: Auto-reînnoirea locală poate susţine întreţinerea şi funcţionarea microgliei SNC pe parcursul vieţii adulte. Nat Neurosci 10(12):1538-1543, 2007.

Ginhoux F, Greter M, Leboeuf M, et al: Analiza de cartografiere a destinului arată că microglia adultă derivă din macrofage primitive. Science 330(6005):841-845, 2010.

Cecchini MG, Dominguez MG, Mocci S şi colab.: Rolul factorului de stimulare a coloniilor-1 în stabilirea şi reglarea macrofagelor tisulare în timpul dezvoltării postnatale a şoarecelui. Development 120(6):1357-1372, 1994.

Erblich B, Zhu L, Etgen AM şi colab: Absenţa receptorului factor-1 de stimulare a coloniilor duce la pierderea microgliei, dezvoltarea creierului perturbată şi deficite olfactive. PLoS ONE 6(10):e26317, 2011.

Pollard JW: Macrofage trofice în dezvoltare şi boală. Nat Rev Immunol 9(4):259-270, 2009.

Schulz C, Gomez Perdiguero E, Chorro L şi colab.: O linie de celule mieloide independente de Myb şi celulele stem hematopoietice. Science 336(6077):86-90, 2012.

Scott EW, Simon MC, Anastasi J, et al: Requirement of transcription factor PU. 1 în dezvoltarea mai multor linii hematopoietice. Science 265(5178):1573-1577, 1994.

Merad M, Manz MG, Karsunky H şi colab.: Celulele Langerhans se reînnoiesc în piele de-a lungul vieţii în condiţii de echilibru. Nat Immunol 3(12):1135-1141, 2002.

Yona S, Kim KW, Wolf Y şi colab: Cartografierea destinului dezvăluie originile şi dinamica monocitelor şi a macrofagelor tisulare în homeostazie. Imunitatea 38(1):79-91, 2013.

Hashimoto D, Chow A, Noizat C şi colab.: Macrofagele rezidente în ţesut se auto-entreţin local pe tot parcursul vieţii adulte, cu contribuţia minimă a monocitelor circulante. Imunitatea 38(4):792-804, 2013.

185a. Ginhoux F, Jung S: Monocite şi macrofage: căi de dezvoltare şi homeostazie tisulară. Nat Rev Immunol 14(6):392-404, 2014.

Takahashi K, Naito M, Takeya M: Dezvoltarea şi eterogenitatea macrofagelor şi a celulelor aferente acestora prin căile lor de diferenţiere. Pathol Int 46(7):473-485, 1996.

Bertrand JY, Jalil A, Klaine M şi colab: Trei căi de maturizare a macrofagelor în sacul vitelin timpuriu al şoarecelui. Sânge 106(9):3004-3011,

2005.

Lichanska AM, Browne CM, Henkel GW şi colab.: Diferenţierea sistemului fagocitar mononuclear în timpul embriogenezei şoarecelui: rolul factorului de transcripţie PU.1. Blood 94(1):127-138, 1999.

Lichanska AM, Hume DA: Originile şi funcţiile fagocitelor în embrion. Exp Hematol 28(6):601-611, 2000.

Ovchinnikov DA: Macrofage în embrion şi nu numai: mult mai mult decât fagocite gigantice. Geneza 46(9):447-462, 2008.

Jenkins SJ, Ruckerl D, Cook PC şi colab: Proliferarea macrofagelor locale, mai degrabă decât recrutarea din sânge, este o semnătură a inflamaţiei TH2. Science 332(6035):1284-1288, 2011.

Cumano A, Godin I: Ontogenia sistemului hematopoietic. Annu Rev Immunol 25:745-785, 2007.

Geutskens SB, Otonkoski T, Pulkkinen MA şi colab.: Macrofage în pancreasul murin şi implicarea lor în dezvoltarea endocrinului fetal in vitro. JLeukoc Biol 78(4):845-852, 2005.

Rae F, Woods K, Sasmono T şi colab: Caracterizarea şi funcţiile trofice ale macrofagelor embrionare murine bazate pe utilizarea unui reporter transgen Csf1r-EGFP. Dev Biol 308(1):232-246, 2007.

Henson PM, Hume DA: Îndepărtarea celulelor apoptotice în dezvoltarea şi homeostazia ţesuturilor. Trends Immunol 2 7(5):244-250, 2006.

Wynes MW, Riches DW: Inducerea exprimării factorului I de creştere asemănător insulinei macrofage de către citokinele Th2 IL-4 şi IL-13. J Immunol 171(7):3550-3559, 2003.

Jones CV, Williams TM, Walker KA şi colab: polarizarea macrofagelor M2 este asociată cu formarea alveolară în timpul dezvoltării pulmonare postnatale. Respir Res 14:41, 2013.

Steinman RM: Celulele dendritice in vivo: o ţintă cheie pentru o nouă ştiinţă a vaccinurilor. Imunitatea 29(3):319-324, 2008.

Jakubzick C, Bogunovic M, Bonito AJ şi colab.: Celulele dendritice derivate din ţesut, care migrează limfatic, sunt constituenţi minori în ganglionii limfatici în stare de echilibru. J Exp Med 205(12):2839-2850, 2008.

Hume DA: Macrofagele ca APC şi mitul celulelor dendritice. J Immunol 181(9):5829-5835, 2008.

Misharin AV, Morales-Nebreda L, Mutlu GM şi colab.: Analiza citometrică în flux a macrofagelor şi a subseturilor de celule dendritice în plămânul şoarecelui. Am J Respir Cell Mol Biol 49(4):503-510, 2013.

Crowell RE, Heaphy E, Valdez YE şi colab: Populaţii de macrofage alveolare şi interstiţiale în plămânul murin. Exp Lung Res 18(4):435-446, 1992.

Laskin DL, Weinberger B, Laskin JD: eterogenitatea funcţională în macrofagele hepatice şi pulmonare. J Leukoc Biol 70(2):163-170, 2001.

Bedoret D, Wallemacq H, Marichal T şi colab.: Macrofagele interstiţiale pulmonare modifică funcţiile celulelor dendritice pentru a preveni alergia căilor respiratorii la şoareci. J Clin Invest 119(12):3723-3738, 2009.

Doherty DE, Hirose N, Zagarella L şi colab.: Acumulare prelungită de monocite în plămân în timpul fibrozei pulmonare induse de bleomicina. O evaluare neinvazivă a cineticii monocitelor prin scintigrafie. Lab Invest 66(2):231-242, 1992.

Harmsen AG, Muggenburg BA, Snipes MB şi colab: Rolul macrofagelor în translocarea particulelor de la plămâni la ganglionii limfatici. Science 230(4731):1277-1280, 1985.

Martin RJ, Coalson JJ, Rogers RM şi colab.: Proteinoza alveolară pulmonară: diagnosticul prin spălare segmentară. Am Rev Respir Dis 121(5):819-825, 1980.

Nugent KM, Pesanti EL: Funcţia macrofagelor în proteinoza alveolară pulmonară. Am Rev Respir Dis 127(6):780-781, 1983.

Kitamura T, Tanaka N, Watanabe J şi colab.: Proteinoza alveolară pulmonară idiopatică ca boală autoimună cu anticorp neutralizant împotriva factorului de stimulare a coloniilor de granulocite/macrofage. J Exp Med 190(6):875-880, 1999.

MacLean JA, Xia W, Pinto CE şi colab.: Sechestrarea antigenelor de particule inhalate de către fagocitele pulmonare. Un mecanism pentru inhibarea eficientă a imunităţii mediate de celule pulmonare Am J Pathol 148(2):657-666, 1996.

Thepen T, McMenamin C, Oliver J şi colab.: Reglarea răspunsului imun la antigenul inhalat de către macrofagele alveolare: efecte diferenţiale ale eliminării macrofagelor alveolare in vivo asupra inducerii toleranţei vs. imunităţii. Eur J Immunol 21(11):2845-2850, 1991.

Thepen T, Van Rooijen N, Kraal G: Eliminarea macrofagelor alveolare in vivo este asociată cu o creştere a răspunsului imun pulmonar la şoareci. J Exp Med 170(2):499-509, 1989.

Lauzon W, Lemaire I: Inhibarea macrofagelor alveolare a activităţii NK asociate cu plămâni: implicarea prostaglandinelor şi factorul de creştere transformator-beta 1. Exp Lung Res 20(4):331-349, 1994.

Holt PG: Activitatea inhibitoare a macrofagelor alveolare nestimulate asupra răspunsului blastogen al limfocitelor T. Am Rev Respir Dis 118(4): 791-793, 1978.

Toews GB, Vial WC, Dunn MM şi colab.: Funcţia celulelor accesorii a macrofagelor alveolare umane în proliferarea celulelor T specifice. J Immunol 132(1):181-186, 1984.

Morris DG, Huang X, Kaminski N şi colab.: Pierderea integrinei alfa(v) beta6-mediată de activare TGF-beta cauzează emfizem dependent de Mmp12. Nature 422(6928):169-173, 2003.

Munger JS, Huang X, Kawakatsu H şi colab.: Integrina alfa v beta 6 se leagă şi activează TGF beta 1 latent: un mecanism de reglare a inflamaţiei pulmonare şi a fibrozei. Cell 96(3):319-328, 1999.

Kawabe T, Isobe KI, Hasegawa Y şi colab.: Activitate imunosupresoare indusă de oxid nitric în supernatantul culturii de macrofage alveolare de şobolan activate. Immunology 76(1):72-78, 1992.

Roth MD, Golub SH: Macrofagele pulmonare umane utilizează prostaglandine şi factorul de creştere transformator beta 1 pentru a suprima activarea limfocitelor. JLeukoc Biol 53(4):366-371, 1993.

Bilyk N, Holt PG: Inhibarea activităţii imunosupresoare a macrofagelor alveolare pulmonare rezidente de către factorul de stimulare a coloniilor de granulocite/ macrofage. J Exp Med 177(6):1773-1777, 1993.

Fogg DK, Sibon C, Miled C şi colab.: Un progenitor clonogenic de măduvă osoasă specific pentru macrofage şi celule dendritice. Science 311(5757): 83-87, 2006.

Geissmann F, Manz MG, Jung S şi colab.: Dezvoltarea monocitelor, macrofagelor şi a celulelor dendritice. Science 327(5966):656-661,

2010.

Leon B, Lopez-Bravo M, Ardavin C: celule dendritice derivate din monocite. Semin Immunol 17(4):313-318, 2005.

Naik SH, Sathe P, Park HY şi colab.: Dezvoltarea subtipurilor de celule dendritice plasmacitoide şi convenţionale din celule precursoare unice derivate in vitro şi in vivo. Nat Immunol 8(11):1217-1226, 2007.

Tacke F, Randolph GJ: Soarta migratoare şi diferenţierea subgrupurilor de monocite din sânge. Immunobiology 211(6-8):609-618, 2006.

Wynn TA, Chawla A, Pollard JW: Biologia macrofagelor în dezvoltare, homeostazie şi boală. Nature 496(7446):445-455, 2013.

Blusse van Oud Alblas A, van der Linden-Schrever B, van Furth R: Originea şi cinetica macrofagelor pulmonare în timpul unei reacţii inflamatorii induse de administrarea intravenoasă a bacilului Calmette-Guerin ucis de căldură. J Exp Med 154(2):235-252, 1981.

Blusse van Oud Alblas A, van der Linden-Schrever B, Van Furth R: Originea şi cinetica macrofagelor pulmonare în timpul unei reacţii inflamatorii induse de administrarea intra-alveolară de BCG aerosol ucis prin căldură. Am Rev Respir Dis 128(2):276-281, 1983.

Van Furth R, Diesselhoff-den Dulk MC, Mattie H: Studiu cantitativ privind producţia şi cinetica fagocitelor mononucleare în timpul unei reacţii inflamatorii acute. J Exp Med 138(6):1314-1330, 1973.

Passlick B, Flieger D, Ziegler-Heitbrock HW: Identificarea și caracterizarea unei noi subpopulații de monocite în sângele periferic uman. Blood 74(7):2527-2534, 1989.

Jakubzick C, Tacke F, Ginhoux F și colab: Subseturile de monocite din sânge dau naștere diferențial la populații de celule dendritice pulmonare CD103+ și CD103-. J Immunol 180(5):3019-3027, 2008.

Onai N, Obata-Onai A, Schmid MA și colab.: Identificarea progenitorilor plasmocitoizi comuni clonogenici Flt3+M-CSFR+ și a celulelor dendritice convenționale în măduva osoasă de șoarece. Nat Immunol 8(11): 1207-1216, 2007.

Geissmann F, Jung S, Littman DR: Monocitele din sânge constau din două subseturi principale cu proprietăți migratoare distincte. Imunitatea 19(1):71-82, 2003.

Sunderkotter C, Nikolic T, Dillon MJ și colab.: Subpopulațiile de monocite din sângele de șoarece diferă în stadiul de maturare și răspunsul inflamator. J Immunol 172(7):4410-4417, 2004.

Auffray C, Fogg D, Garfa M și colab: Monitorizarea vaselor de sânge și a țesuturilor de către o populație de monocite cu comportament de patrulare. Science 317(5838):666-670, 2007.

Steppich B, Dayyani F, Gruber R și colab.: Mobilizarea selectivă a monocitelor CD14(+)CD16(+) prin exercițiu. Am J Physiol Cell Physiol 279(3):C578-C586, 2000.

Jakubzick C, Gautier EL, Gibbings SL și colab.: Diferențierea minimă a monocitelor clasice, deoarece cercetează țesuturile în stare de echilibru și transportă antigenul la ganglionii limfatici. Imunitatea 39(3):599-610, 2013.

Bromley SK, Mempel TR, Luster AD: Orchestrarea orchestratorilor: chemokine în controlul traficului de celule T. Nat Immunol 9(9):970-980, 2008.

Springer TA: Semnale de trafic pentru recirculația limfocitelor și emigrarea leucocitelor: paradigma în mai multe etape. Cell 76(2):301-314, 1994.

Vignais PV: NADPH oxidaza generatoare de superoxid: aspecte structurale și mecanism de activare. Cell Mol Life Sci 59(9):1428-1459, 2002.

Sasada M, Kubo A, Nishimura T și colab: Activitatea candidacida a macrofagelor umane derivate din monocite: relația dintre uciderea Candida și generarea de radicali de oxigen de către macrofagele umane. JLeukoc Biol 41(4):289-294, 1987.

Klebanoff S: metaboliți de oxigen din fagocite. În Gallin JI, Goldstein IM, Snyderman R, editori: Inflamație: principii de bază și corelații clinice, New York, 1992, Raven, pp 541-588.

Chang YC, Segal BH, Holland SM și colab.: Virulența aspergillus nidulans cu deficit de catalază la șoareci p47(phox)-/-. Implicații pentru patogenitatea fungică și apărarea gazdei în boala granulomatoasă cronică. J Clin Invest 101(9):1843-1850, 1998.

Jackson SH, Gallin JI, Holland SM: Modelul knock-out de șoarece p47phox al bolii granulomatoase cronice. J Exp Med 182(3):751-758, 1995.

Kelly JK, Pinto AR, Whitelaw WA și colab.: Pneumonia fatală cu Aspergillus în boala granulomatoasă cronică. Am J Clin Pathol 86(2):235-240, 1986.

Tauber AI, Borregaard N, Simons E și colab.: Boala granulomatosă cronică: un sindrom al deficienţelor fagocitelor oxidazei. Medicine (Baltimore) 62(5):286-309, 1983.

Castranova V: Generarea de radicali de oxigen şi mecanisme de prevenire a vătămărilor. Environ Health Perspect 102(Suppl 10):65-68,

1994.

Fireman E, Ben Efraim S, Greif J şi colab.: Activitatea supresoare a macrofagelor alveolare şi a monocitelor din sânge din bolile pulmonare interstiţiale: rolul factorilor solubili eliberaţi. Int J Immunopharmacol 11(7):751-760, 1989.

Gossart S, Cambon C, Orfila C şi colab: Intermediari reactivi de oxigen ca regulatori ai producţiei de TNF-alfa în inflamaţia pulmonară la şobolan indusă de silice. J Immunol 156(4):1540-1548, 1996.

Kondo T, Tagami S, Yoshioka A, et al: Fumatul curent al bărbaţilor în vârstă reduce antioxidanţii din macrofagele alveolare. Am J Respir Crit Care Med 149(1):178-182, 1994.

Gow AJ, Thom SR, Ischiropoulos H: Moartea celulelor pulmonare mediată de oxid nitric şi peroxinitrit. Am J Physiol 274(1 Pt 1):L112-L118, 1998.

Saleh D, Barnes PJ, Giaid A: Creşterea producţiei de peroxinitrit oxidant puternic în plămânii pacienţilor cu fibroză pulmonară idiopatică. Am J Respir Crit Care Med 155(5):1763-1769, 1997.

MacMicking JD, Nathan C, Hom G și colab.: Răspunsuri modificate la infecţia bacteriană şi şoc endotoxic la şoarecii lipsiţi de sintaza de oxid nitric inductibil. Cell 81(4):641-650, 1995.

Humes JL, Bonney RJ, Pelus L şi colab.: Sinteza macrofagelor şi eliberează prostaglandine ca răspuns la stimuli inflamatori. Nature 269(5624):149-151, 1977.

Leslie CC: Proprietăţi şi reglare a fosfolipazei citosolice A2. J Biol Chem 272(27):16709-16712, 1997.

Albert DH, Snyder F: Biosinteza 1-alchil-2-acetil-sn-glicero-3-fosfocolină (factor de activare a trombocitelor) din 1-alchil-2-acil-sn-glicero-3-fosfocolină de către macrofagele alveolare de şobolan. Activităţile fosfolipazei A2 şi acetiltransferazei în timpul fagocitozei şi stimulării ionoforelor. J Biol Chem 258(1):97-102, 1983.

Riches DW, Channon JY, Leslie CC şi colab.: Transducţia semnalului mediată de receptor în fagocite mononucleare. Prog Allergy 42:65-122, 1988.

Lo CJ, Cryer HG, Fu M şi colab: Expresia genei macrofage indusă de endotoxină depinde de factorul de activare a trombocitelor. Arch Surg 132(12):1342-1347, 1997.

Maier RV, Hahnel GB, Fletcher JR: Factorul de activare a trombocitelor măreşte factorul de necroză tumorală şi activitatea procoagulantă. J Surg Res 52(3):258-264, 1992.

Hsueh W: Biosinteza prostaglandinelor în macrofagele pulmonare. Am J Pathol 97(1):137-148, 1979.

Rankin JA, Sylvester I, Smith S, şi colab.: Macrofagele cultivate in vitro eliberează leucotrienă B4 şi proteina de atractare/activare a neutrofilelor (interleukina 8) secvenţial ca răspuns la stimularea cu lipopolizaharidă şi zimosan. J Clin Invest 86(5):1556-1564, 1990.

Kunkel SL, Lukacs NW, Strieter RM şi colab.: Rolul chemokinelor în imunopatologia bolii pulmonare. Forum (Genova) 9(4): 339-355, 1999.

Keane MP, Strieter RM: Semnalizarea chemokinelor în inflamaţie. Crit Care Med 28(4 Suppl):N13-N26, 2000.

Moore BB, Keane MP Addison CL, et al: CXC chemokine modulation of angiogenesis: the important of balance between angiogenic and angiostatic members of family. J Investig Med 46(4):113-120,

1998.

Strieter RM, Polverini PJ, Kunkel SL şi colab.: Rolul funcţional al motivului ELR în angiogeneza mediată de chemokine CXC. J Biol Chem 270(45):27348-27357, 1995.

Carre PC, King TE Jr, Mortensen R, şi colab.: Pneumonie cu organizare criptogenă: expresie crescută a genelor interleukinei-8 şi fibronectinei de către macrofagele alveolare. Am J Respir Cell Mol Biol 10(1):100-105, 1994.

Carre PC, Mortenson RL, King TE Jr, şi colab: Expresie crescută a genei interleukinei-8 de către macrofagele alveolare în fibroza pulmonară idiopatică. Un mecanism potenţial pentru recrutarea şi activarea neutrofilelor în fibroza pulmonară. J Clin Invest 88(6):1802-1810, 1991.

Donnelly SC, Strieter RM, Kunkel SL şi colab: Interleukin-8 şi dezvoltarea sindromului de detresă respiratorie la adulţi la grupurile de pacienţi cu risc. Lancet 341(8846):643-647, 1993.

Khan TZ, Wagener JS, Bost T şi colab: Inflamaţia pulmonară precoce la sugarii cu fibroză chistică. Am J Respir Crit Care Med 151(4):1075-1082, 1995.

2 70. Smith RE, Strieter RM, Zhang K şi colab.: Un rol pentru chemokinele CC în boala pulmonară fibrotică. JLeukoc Biol 57(5):782-787, 1995.

2 71. Standiford TJ, Rolfe MW, Kunkel SL şi colab.: Exprimarea proteinei inflamatorii macrofage-1 alfa în boala pulmonară interstiţială. J Immunol 151(5):2852-2863, 1993.

2 72. Lake FR, Noble PW, Henson PM şi colab.: Comutarea funcţională a răspunsurilor macrofagelor la factorul de necroză tumorală-alfa (TNF alfa) de către interferoni. Implicaţii pentru activităţile pleiotrope ale TNF alfa. J Clin Invest 93(4):1661-1669, 1994.

2 73. Laszlo DJ, Henson PM, Remigio LK, et al: Development of functional diversity in mouse macrophages. Excluderea reciprocă a două stări fenotipice. Am J Pathol 143(2):587-597, 1993.

274. Noble PW, Lake FR, Henson PM şi colab.: Activarea cu hialuronat a CD44 induce expresia factorului de creştere asemănător insulinei-1 printr-un mecanism dependent de factorul de necroză tumorală în macrofagele murine. J Clin Invest 91(6):2368-2377, 1993.

2 75. Stout RD, Jiang C, Matta B, et al: Macrofagele îşi schimbă secvenţial fenotipul funcţional ca răspuns la modificările influenţelor micromediului. J Immunol 175(1):342-349, 2005.

Gordon S: Activarea alternativă a macrofagelor. Nat Rev Immunol 3(1):23-35, 2003.

Riches DW: Semnalizarea eterogenităţii ca factor care contribuie la diversitatea funcţională a macrofagelor. Semin Cell Biol 6(6):377-384,

1995.

Mosser DM, Edwards JP: Explorarea întregului spectru de activare a macrofagelor. Nat Rev Immunol 8(12):958-969, 2008.

Mantovani A, Sozzani S, Locati M, et al: Polarizarea macrofagelor: macrofagele asociate cu tumori ca paradigmă pentru fagocite mononucleare M2 polarizate. Trends Immunol 23(11):549-555, 2002.

Mantovani A, Biswas SK, Galdiero MR, et al: Plasticitatea şi polarizarea macrofagelor în repararea şi remodelarea ţesuturilor. J Pathol 229(2): 176-185, 2013.

Ramachandran P Pellicoro A, Vernon MA, et al: Expresia diferenţială Ly-6C identifică fenotipul macrofagului recrutat, care orchestrează regresia fibrozei hepatice murine. Proc Natl Acad Sci USA 109(46):E3186-E3195, 2012.

Martinez FO, Gordon S, Locati M, et al: Profilul transcripţional al diferenţierii şi polarizării monocite-la-macrofage umane: noi molecule şi modele de expresie a genelor. J Immunol 177(10):7303-7311, 2006.

Murray PJ, Wynn TA: Obstacole şi oportunităţi pentru înţelegerea polarizării macrofagelor. JLeukoc Biol 89(4):557-563, 2011.

Sica A, Mantovani A: Plasticitatea şi polarizarea macrofagelor: in vivo veritas. J Clin Invest 122(3):787-795, 2012.

Mills CD, Kincaid K, Alt JM şi colab.: macrofage M-1/M-2 şi paradigma Th1/Th2. J Immunol 164(12):6166-6173, 2000.

Lawrence T, Natoli G: Reglarea transcripţională a polarizării macrofagelor: permiterea diversităţii cu identitate. Nat Rev Immunol 11(11):750-761, 2011.

Banerjee S, Xie N, Cui H şi colab: MicroRNA let-7c reglează polarizarea macrofagelor. J Immunol 190(12):6542-6549, 2013.

Graff JW, Dickson AM, Clay G şi colab.: Identificarea micro-ARN-urilor funcţionale în macrofage cu fenotipuri polarizate. J Biol Chem 287(26):21816-21825, 2012.

Liu G, Abraham E: MicroARN în răspunsul imun şi polarizarea macrofagelor. Arterioscler Thromb Vasc Biol 33(2):170-177, 2013.

Holt PG, Schon-Hegrad MA: Localizarea celulelor T, macrofagelor şi celulelor dendritice în ţesutul tractului respirator de şobolan: implicaţii pentru studiile funcţiei imune. Immunology 62(3):349-356, 1987.

Sertl K, Takemura T, Tschachler E şi colab.: Celulele dendritice cu capacitate de prezentare a antigenului se află în epiteliul căilor respiratorii, parenchimul pulmonar şi pleura viscerală. J Exp Med 163(2):436-451, 1986.

Nelson DJ, McMenamin C, McWilliam AS şi colab.: Dezvoltarea reţelei de celule dendritice intraepiteliale a căilor respiratorii la şobolan de la precursorii negativi de histocompatibilitate majoră (Ia) de clasa II: reglarea diferenţială a expresiei Ia la diferite niveluri ale tractului respirator. J Exp Med 179(1):203-212, 1994.

Schon-Hegrad MA, Oliver J, McMenamin PG şi colab.: Studii privind densitatea, distribuţia şi fenotipul de suprafaţă al celulelor dendritice (DC) purtătoare de antigenul complex major de histocompatibilitate intraepitelială clasa II (Ia) în căile respiratorii conducătoare. J Exp Med 173(6):1345-1356, 1991.

Holt PG, Haining S, Nelson DJ şi colab: Originea şi turnover-ul la starea de echilibru a celulelor dendritice purtătoare de MHC de clasa II în epiteliul căilor respiratorii conducătoare. J Immunol 153(1):256-261, 1994.

von Garnier C, Filgueira L, Wikstrom M, et al: Locaţia anatomică determină distribuţia şi funcţia celulelor dendritice şi a altor APC în tractul respirator. J Immunol 175(3):1609-1618, 2005.

Fokkens WJ, Vroom TM, Rijntjes E, et al: CD-1 (T6), celule care exprimă HLA-DR, probabil celule Langerhans, în mucoasa nazală. Allergy 44(3):167-172, 1989.

Gong JL, McCarthy KM, Telford J, şi colab.: Celulele dendritice intraepiteliale ale căilor respiratorii: un subset distinct de celule dendritice pulmonare obţinute prin microdisecţie. J Exp Med 175(3):797-807, 1992.

Holt PG, Schon-Hegrad MA, Phillips MJ şi colab.: Celulele dendritice Ia-pozitive formează o reţea strânsă în interiorul epiteliului căilor respiratorii umane. Clin Exp Allergy 19(6):597-601, 1989.

Blank F, Rothen-Rutishauser B, Gehr P: Celulele dendritice şi macrofagele formează o reţea transepitelială împotriva antigenelor cu particule străine. Am J Respir Cell Mol Biol 36(6):669-677, 2007.

Jahnsen FL, Strickland DH, Thomas JA şi colab.: Prelevare accelerată de antigen şi transport prin celulele dendritice ale mucoasei căilor respiratorii după inhalarea unui stimul bacterian. J Immunol 177(9):5861-5867,

2006.

Jakob T, Udey MC: Reglarea aderenţei mediate de E-cadherină în celulele dendritice asemănătoare celulelor Langerhans de către mediatori inflamatori care

mobilizează celulele Langerhans in vivo. J Immunol 160(8):4067-4073, 1998.

Sung SS, Fu SM, Rose CE Jr, şi colab: O populaţie de celule dendritice epiteliale pozitive pentru integrină CD103 (alfaE)-beta7 pulmonar majoră care exprimă Langerin şi proteine de joncţiune strânsă. J Immunol 176(4):2161-2172,

2006.

Hintzen G, Ohl L, del Rio ML şi colab.: Inducerea toleranţei la antigenul inhalat inofensiv se bazează pe transportul antigenului mediat de celule dendritice dependent de CCR7 la ganglionul limfatic bronşic. J Immunol 177(10):7346-7354, 2006.

McWilliam AS, Napoli S, Marsh AM şi colab: Celulele dendritice sunt recrutate în epiteliul căilor respiratorii în timpul răspunsului inflamator la un spectru larg de stimuli. J Exp Med 184(6):2429-2432, 1996.

Iwasaki A: Celulele dendritice ale mucoasei. Annu Rev Immunol 25:381-418,

2007.

Chiu BC, Freeman CM, Stolberg VR şi colab: Activarea celulelor dendritice pulmonare afectate la şoarecii knockout CCR2. Am J Pathol 165(4):1199-1209, 2004.

Jakubzick C, Tacke F, Llodra J şi colab.: Modularea traficului de celule dendritice către şi dinspre căile respiratorii. J Immunol 176(6):3578-3584, 2006.

Vermaelen K, Pauwels R: Celulele dendritice pulmonare. Am J Respir Crit Care Med 172(5):530-551, 2005.

Liu K, Victora GD, Schwickert TA şi colab: Analiza in vivo a dezvoltării şi homeostaziei celulelor dendritice. Science 324(5925):392-397, 2009.

Shortman K, Naik SH: Dezvoltarea celulelor dendritice în stare de echilibru şi inflamatorie. Nat Rev Immunol 7(1):19-30, 2007.

Brokaw JJ, White GW, Baluk P şi colab.: Apoptoza indusă de glucocorticoizi a celulelor dendritice în mucoasa traheală de şobolan. Am J Respir Cell Mol Biol 19(4):598-605, 1998.

GeurtsvanKessel CH, Lambrecht BN: Diviziunea muncii între subseturile de celule dendritice ale plămânului. Mucosal Immunol 1(6):442-450, 2008.

Hammad H, Lambrecht BN: Migrarea celulelor dendritice pulmonare. Adv Immunol 93:265-278, 2007.

van Haarst JM, Verhoeven GT, de Wit HJ şi colab.: Celulele accesorii CD1a+ şi CD1a- din lavajul bronhoalveolar uman diferă în potenţialul alostimulator şi producţia de citokine. Am J Respir Cell Mol Biol 15(6):752-759, 1996.

Valladeau J, Duvert-Frances V, Pin JJ şi colab.: Anticorpul monoclonal DCGM4 recunoaşte Langerin, o proteină specifică celulelor Langerhans şi este internalizat rapid de la suprafaţa celulei. Eur J Immunol 29(9):2695-2704, 1999.

Demedts IK, Brusselle GG, Vermaelen KY, et al: Identificarea şi caracterizarea celulelor dendritice pulmonare umane. Am J Respir Cell Mol Biol 32(3):177-184, 2005.

Dzionek A, Fuchs A, Schmidt P şi colab: BDCA-2, BDCA-3 şi BDCA-4: trei markeri pentru subseturi distincte de celule dendritice din sângele periferic uman. J Immunol 165(11):603 7-6046, 2000.

Bratke K, Lommatzsch M, Julius P şi colab.: Subseturi de celule dendritice în fluidul de lavaj bronhoalveolar uman după provocarea cu alergen segmentar. Thorax 62(2):168-175, 2007.

Lommatzsch M, Bratke K, Bier A şi colab: Fenotipurile celulelor dendritice ale căilor respiratorii în bolile inflamatorii ale plămânului uman. Eur Respir J 30(5):878-886, 2007.

Serbina NV Salazar-Mather TP Biron CA, et al: Celulele dendritice producătoare de TNF/iNOS mediază apărarea imună înnăscută împotriva infecţiei bacteriene. Imunitatea 19(1):59-70, 2003.

Kapsenberg ML: Controlul celulelor dendritice al polarizării celulelor T determinate de patogeni. Nat Rev Immunol 3(12):984-993, 2003.

Lambrecht BN: Celulele dendritice pulmonare: ţinte pentru terapia în bolile alergice. Curr Mol Med 8(5):393-400, 2008.

Khare A, Krishnamoorthy N, Oriss TB, şi colab: De vârf: antigenul inhalat reglează retinaldehida dehidrogenaza în CD103+ pulmonar, dar nu celulele dendritice plasmacitoide pentru a induce Foxp3 de novo în celulele T CD4+ şi pentru a promova toleranţa căilor respiratorii. J Immunol 191(1):25-29, 2013.

Schlitzer A, McGovern N, Teo P şi colab.: Celulele dendritice CD11b+ dependente de factorul de transcripţie IRF4 în răspunsurile citokinei IL-17 mucoase de control uman şi de şoarece. Imunitatea 38(5):970-983, 2013.

Dudziak D, Kamphorst AO, Heidkamp GF şi colab.: Procesarea antigenului diferenţial prin subseturi de celule dendritice in vivo. Science 315(5808):107-111, 2007.

Vermaelen KY, Cataldo D, Tournoy K, şi colab: Recrutarea celulelor dendritice mediate de metaloproteinaza matricei în căile respiratorii este un pas critic într-un model de şoarece de astm. J Immunol 171(2):1016-1022, 2003.

Herrick CA, Bottomly K: A răspunde sau a nu răspunde: celulele T în astmul alergic. Nat Rev Immunol 3(5):405-412, 2003.

de Heer HJ, Hammad H, Soullie T şi colab.: Rolul esenţial al celulelor dendritice plasmacitoide pulmonare în prevenirea reacţiilor astmatice la antigenul inhalat inofensiv. J Exp Med 200(1):89-98, 2004.

IMUNITATE ADAPTIVĂ

ANDREW P. FONTENOT, MD • PHILIP L. SIMONIAN, MD

INTRODUCERE

COMPONENTELE SISTEMULUI IMUN: PREZENTARE GENERALĂ

RECUNOAŞTERE IMUNĂ

Celule B şi anticorpi

Celulele T şi celulele prezentatoare de antigen

GENERAREA UNUI RĂSPUNS IMUN

Activarea şi co-stimularea celulelor T

Subseturi de celule T Helper

CD4+ T-Cell-B-Cell Collaboration and

Reglarea producerii de anticorpi şi reglarea celulelor

Răspunsuri imune mediate

RĂSPUNSURI IMUNE SPECIFICE ÎN PLAMÂN

Populaţiile de limfocite şi traficul în plămân

Răspunsuri imune mediate de anticorpi în plămân

Răspunsuri inflamatorii mediate de celule în plămân

Reacţii citotoxice ale celulelor T în plămân

INTRODUCERE

Sistemul imunitar uman constă din multe tipuri diferite de celule şi organe care au evoluat pentru a distruge sau a controla substanţele străine potenţial dăunătoare. Răspunsul imun este esenţial pentru supravieţuire deoarece constituie principalul mijloc de apărare împotriva infecţiei cu microorganisme patogene, inclusiv cele care intră şi rezidă în tractul respirator. Răspunsul imun este, de asemenea, implicat critic în procesele patologice ale plămânilor şi ale tractului respirator superior. Acest capitol oferă o înţelegere a răspunsului imun adaptiv (sau dobândit), care depinde de recunoaşterea specifică a antigenelor de către limfocitele T şi B. Recunoaşterea imună este foarte specifică pentru un anumit agent patogen şi, totuşi, celulele imune ale unui individ pot răspunde colectiv la un număr aproape nelimitat de antigeni străini. Mecanismele moleculare care stau la baza acestei specificităţi şi diversitate sunt unice pentru sistemul imunitar. Răspunsul imun adaptiv se modifică, de asemenea, după întâlniri succesive cu acelaşi agent patogen. De exemplu, memoria unui antigen permite sistemului imunitar să răspundă mai rapid şi cu o magnitudine mai mare în comparaţie cu întâlnirea iniţială. Acest capitol descrie, de asemenea, modul în care răspunsurile imune primare şi secundare sunt reglate de interacţiuni celulare complexe şi eliberarea unor tipuri particulare de mediatori solubili. Răspunsurile imune specifice antigenului sunt, de asemenea, reglate şi mărite de celulele inflamatorii nespecifice ale sistemului imunitar, cum ar fi celulele dendritice, macrofagele, neutrofilele, eozinofilele şi mastocite. Defectele dezvoltării imunităţii adaptive sunt discutate în capitolul 92 despre imunodeficienţe primare.

COMPONENTELE SISTEMULUI IMUN: PREZENTARE GENERALĂ

Toate celulele sistemului imunitar provin din celule stem hematopoietice pluripotente prin două linii principale de diferenţiere care dau naştere liniei limfoide şi descendenţei mieloide.1 Specificitatea în cadrul sistemului imunitar este asigurată în primul rând de limfocite. Cele două categorii majore de limfocite sunt celulele T2, care sunt derivate din celulele stem din măduva osoasă şi se dezvoltă în principal în timus, şi celulele B, care se

dezvoltă în măduva osoasă la oamenii adulţi. O a treia populaţie de limfocite este celulele natural killer (NK).

Limfocitele şi alte celule ale sistemului imunitar exprimă un număr mare de molecule diferite pe suprafaţa lor. Unii dintre aceşti markeri pot fi utilizaţi pentru a separa celulele cu funcţii diferite sau pentru a distinge celulele în anumite stadii de diferenţiere. Au fost produşi anticorpi monoclonali la mulţi markeri diferiţi de suprafaţă celulară şi a fost dezvoltată o nomenclatură sistematică. Sistemul CD („cluster de diferenţiere" sau „cluster determinant") oferă o bază prin care anticorpii monoclonali care se leagă la aceeaşi moleculă de suprafaţă sunt grupaţi împreună, iar numărul CD este utilizat pentru a indica molecula specifică recunoscută. Tabelele 13-1 până la 13-3 oferă o listă parţială a antigenelor de suprafaţă, în special a celor menţionate în acest capitol. Markerii sunt parţial grupaţi în funcţie de tipul de celulă care le exprimă. Poate fi necesar să facem referire la această listă de molecule pe parcursul acestui capitol.

Celulele T se disting prin prezenţa receptorului celulelor T (TCR).3-5 Majoritatea celulelor T exprimă un receptor compus dintr-un lanţ a şi un P, în timp ce un subset mult mai mic exprimă un receptor similar structural compus din lanţul ay şi un lanţ 8. Ambii receptori sunt asociaţi cu un complex de polipeptide, complexul CD3, care asigură o funcţie de semnalizare transmembranară şi permite cuplarea angajării TCR la activarea celulară. Celulele T care exprimă aP TCR pot fi împărţite în subseturi de celule T CD4+ şi CD8+. Celulele T CD4+ recunosc în primul rând antigenele prezentate de moleculele complexului major de histocompatibilitate (MHC) clasa II. Celulele T CD8+ recunosc în primul rând antigenele prezentate de moleculele MHC clasa I. Din punct de vedere funcţional, celulele T pot fi împărţite în mai multe subseturi majore. De exemplu, celulele T helper pot interacţiona cu celulele B şi le pot ajuta să supravieţuiască şi să se dividă, să producă anticorpi şi să devină celule B de memorie. Celulele T helper pot interacţiona, de asemenea, cu celulele T citotoxice sau cu celulele fagocitare şi le pot ajuta să distrugă agenţii patogeni intracelulari. Diferite subseturi de celule T helper pot fi distinse prin modelul de citokine pe care le secretă în timpul unui răspuns imun. Celulele T helper sunt în general cuprinse în subsetul de celule T CD4+. Un alt subset de celule T este responsabil pentru distrugerea celulelor care au fost infectate cu virus sau

CTLA4, antigen-4 al limfocitelor T citotoxice; ICOS, co-stimulator inductibil;

IL-2, interleukină-2; LFA3, antigen-3 asociat funcţiei limfocitelor;

MHC, complex major de histocompatibilitate; PD1, moartea celulară programată-1; TCR, receptor de celule T; TNF, factor de necroză tumorală.

alţi agenţi patogeni intracelulari. Aceste celule sunt numite „celule T citotoxice" şi exprimă de obicei markerul fenotipic CD8. Deşi nu se disting clar prin markerii fenotipici, subseturile separate de celule T, atât în cadrul subseturilor CD4, cât şi a celor CD8, au fost denumite „celule T reglatoare (sau supresoare)" deoarece reglează în jos răspunsurile imune.

Celulele B sunt identificate prin expresia imunoglobulinei de suprafaţă (Ig) sau a moleculelor de anticorpi, care reprezintă receptorul lor specific pentru celulele B (BCR) pentru antigen. Analog cu complexul CD3 de pe celulele T, BCR-urile sunt, de asemenea, legate de molecule accesorii, Ig-a (CD79a) şi Ig-Ş (CD79b), care sunt necesare pentru activarea celulară după interacţiunea cu antigen.6 După diferenţiere, celulele B pot dezvolta capacitatea de a produce niveluri ridicate de anticorpi (Ig solubile). Celulele B exprimă, de asemenea, un număr mare de alţi markeri de suprafaţă care sunt implicaţi critic în funcţia şi interacţiunea lor cu celulele T. De exemplu, majoritatea celulelor B exprimă molecule MHC clasa II care le permit să prezinte antigen celulelor T helper. Alte molecule de suprafaţă a celulelor B sunt enumerate în Tabelul 13-2.

BCR, receptor de celule B; CD40L, ligand CD40; CTLA4, antigen-4 al limfocitelor T citotoxice; EBV, virusul Epstein-Barr; Ig, imunoglobulina.

O a treia populaţie de limfocite este probabil cel mai bine definită ca acele celule care nu exprimă nici TCR, nici Ig şi include în principal celule NK.7 O mare parte din acest subset conţine numeroase granule dense de electroni şi este recunoscută morfologic ca limfocite granulare mari. Markerii de pe aceste celule sunt frecvent împărtăşiţi cu celulele T (de exemplu, CD2 şi CD8) sau celulele din seria mielomonocitară, de exemplu, molecula de integrină CD11b sau receptorul cu afinitate scăzută pentru IgG (FCGR3 sau CD16). Celulele NK par să joace un rol important în apărarea iniţială (înnăscută) a gazdei împotriva infecţiilor şi a celulelor tumorale. Similar cu anumite fagocite, ele au, de asemenea, capacitatea de a distruge celulele ţintă sau agenţii patogeni care au fost acoperiţi cu anticorpi specifici printr-un proces cunoscut sub numele de citotoxicitate celulară dependentă de anticorpi.

Linia mieloidă constă în principal din monocite (macrofage) şi neutrofile, care asigură mediatori inflamatori nespecifici şi funcţie fagocitară. Aceste celule sunt implicate critic în componenta nespecifică a răspunsului inflamator (vezi capitolele 12 şi 15). În plus, macrofagele şi anumite alte celule nelimfoide, cum ar fi celulele dendritice, sunt specializate să prezinte antigene celulelor T, contribuind astfel la răspunsuri imune specifice.

Celulele implicate în răspunsul imun sunt organizate în ţesuturi şi organe. Organele limfoide primare sunt locurile majore ale limfopoiezei, în care celulele stem şi celulele lor precursoare angajate se diferenţiază în limfocite şi dobândesc funcţii specifice. La om, limfocitele T se dezvoltă în principal în timus, iar limfocitele B se dezvoltă în ficatul fetal şi în măduva osoasă adultă. În timus, diferenţierea celulelor T include şi dobândirea capacităţii de a recunoaşte antigenele străine în contextul moleculelor auto-MHC şi eliminarea celulelor autoreactive (autotoleranţă). Achiziţia celulelor B a auto-toleranţei în timpul dezvoltării pare să aibă loc în măduva osoasă.

Limfocitele diferenţiate migrează către organele limfoide secundare, care includ ganglioni limfatici, splina şi

ţesuturile limfoide asociate mucoasei, cum ar fi amigdalele, ganglionii limfatici ai tractului respirator şi plasturi Peyer din intestin. Aceste ţesuturi oferă un mediu pentru ca limfocitele să interacţioneze între ele, cu celulele prezentatoare de antigen şi alte celule accesorii şi cu antigenele străine. Răspunsul imun este generat mai ales în aceste organe limfoide secundare, iar limfocitele migrează prin sânge şi limfă de la un organ limfoid la altul şi către ţesuturile nelimfoide. De exemplu, expunerea la antigen străin în plămâni implică de obicei mişcarea antigenului către ganglionii limfatici din jur, unde are loc răspunsul imun specific al celulelor T şi B. Generarea unui răspuns imun mediat de celule sau a unui răspuns anticorp permite celulelor T efectoare specifice antigenului sau, respectiv, anticorpilor specifici, să călătorească înapoi în ţesutul pulmonar pentru un atac direct asupra antigenilor străini.

În condiţii normale, există un flux activ continuu de trafic de limfocite prin ganglionii limfatici. Aproximativ 1% până la 2% din rezervorul de limfocite recirculează în fiecare oră, permiţând unui număr mare de limfocite specifice antigenului să intre în contact cu antigenul corespunzător. Limfocitele recirculare părăsesc sângele şi intră în ganglionul limfatic prin venule postcapilare specializate, cunoscute sub numele de venule endoteliale înalte (HEV). Receptorii specifici care interacţionează pe limfocite şi celulele HEV facilitează acest proces de homing. Limfocitele revin în circulaţie prin intermediul limfaticelor aferente care trec prin ductul toracic în vena subclavie stângă. Limfocitele intră, de asemenea, în ţesuturile limfoide asociate mucoasei, cum ar fi amigdalele şi plasturii Peyer, prin intermediul HEV. Recircularea şi traficul celulelor T şi B efectoare ale memoriei şi ale celulelor T şi B sunt strâns reglementate, determinate de combinaţii unice de molecule de adeziune şi chemokine.8 De exemplu, anumite limfocite pot migra de preferinţă prin HEV în ţesuturile limfoide intestinale (fie plasturi Peyer, fie ganglionii limfatici mezenterici) sau în ţesuturile tractului respirator sau în ţesuturile periferice de domiciliu. splina.

Combinaţii separate de molecule de adeziune la suprafaţa celulară şi chemokine permit limfocitelor activate şi altor leucocite să migreze în ţesuturile nelimfoide, în special în timpul inflamaţiei şi ca răspuns la eliberarea de citokine inflamatorii. controlul migraţiei limfocitelor.

RECUNOAŞTERE IMUNĂ

CELULELE B ŞI ANTICORPI

Structura imunoglobulinei şi a receptorului de celule B pentru antigen

Moleculele de imunoglobuline, sau anticorpii, sunt glicoproteine care acţionează ca BCR. Aceste molecule pot fi, de asemenea, secretate în cantităţi mari de celulele B şi plasmocite activate. Figura 13-1 prezintă structura de bază a unei molecule de Ig. Fiecare moleculă de Ig este bifuncţională – o regiune (Fab) se leagă de antigen, iar o regiune diferită (Fc) mediază diferite funcţii efectoare, cum ar fi legarea la ţesuturile gazdă (prin receptorii Fc de suprafaţa celulei) şi legarea şi activarea primei componente a sistemului complement clasic.

Structura de bază a tuturor moleculelor de Ig implică două lanţuri polipeptidice uşoare identice şi două lanţuri polipeptidice grele identice legate între ele prin legături disulfurice (vezi Fig. 13-1A). Izotipul (clasa sau subclasa) unei molecule de Ig este determinat de tipul său de lanţ greu. Există cinci clase de Ig - IgG, IgM, IgA, IgD şi IgE - corespunzătoare

Tipuri de lanţ greu Y, y, a, 8 şi e. La om, există patru subclase de IgG, de la IgG1 la IgG4. Există diferenţe majore în structura şi funcţiile principale ale acestor diferite clase şi subtipuri de Ig.

În Figura 13-1B, molecula IgG este prezentată ca un exemplu de structură de bază a anticorpului. Fiecare lanţ este compus dintr-o serie de regiuni sau domenii globulare. Fiecare domeniu cuprinde aproximativ 60 până la 70 de aminoacizi şi are o legătură disulfurică internă. Locul de legare a antigenului este domeniul amino (NH2)-terminal atât pentru lanţul greu (H) cât şi pentru cel uşor (L). Acest domeniu este caracterizat printr-o variabilitate remarcabilă a secvenţei şi este denumit „regiunea variabilă" a lanţurilor grele şi uşoare (regiunea VH şi, respectiv, VL). Combinaţia de VH şi VL formează situsul de legare a antigenului şi există două astfel de situsuri per moleculă de IgG (vezi Fig. 13-1B). Restul fiecărei polipeptide are o structură relativ constantă. Domeniul constant al lanţului uşor este denumit „regiune CL", în timp ce lanţul greu are trei domenii constante: CH1, CH2 şi CH3. Regiunea balama, situată între domeniile CH1 şi CH2, oferă flexibilitate şi independenţă celor două situsuri de legare a antigenului. În ambele lanţuri grele y şi e, există un domeniu constant suplimentar între CH1 şi CH2, rezultând un total de patru domenii constante.

Cea mai mare variabilitate a moleculelor de anticorp are loc în domeniile VH şi VL, iar aceste domenii sunt responsabile de specificitatea legării antigenului.9,10 În cadrul domeniilor variabile (vezi Fig. 13-1C), anumite segmente scurte prezintă o variabilitate excepţională şi sunt numite „regiuni hipervariabile". Aceste regiuni sunt, de asemenea, denumite regiuni care determină complementaritatea (CDR) deoarece sunt direct implicate în legarea la antigen. În ambele regiuni VH şi VL, există trei CDR-uri (CDR1 la CDR3) cu segmente intermediare denumite „regiuni cadru" (vezi Fig. 13-1C). CDR3 (o componentă a regiunii polipeptidei V) este formată din părţi ale segmentelor genei V (variabilă), D (diversitate) şi J (ună). Variaţia în regiunile VH şi VL distinge o moleculă de anticorp de alta şi este denumită „idiotip" sau „variaţie idiotipică". Informaţii suplimentare despre rearanjarea lanţului greu sunt prezentate în eFig. 13-1.

Formarea repertoriului receptorilor de celule B

Repertoriul BCR şi moleculele Ig se caracterizează printr-o diversitate enormă. Principalele mecanisme genetice care sunt utilizate pentru a genera această diversitate includ (1) recombinarea genetică a segmentelor de gene pentru a forma o genă Ig funcţională, (2) diversitatea combinatorie a lanţului greu şi uşor.

larg separat în linia germinativă ADN
5' |Vi||V2||V3^Z | C | 3'

Genă variabilă Segment de genă constantă
~ |
V3|| C |

O genă a anticorpilor funcţionali

ADN-ul liniei germinale

Ln Vn L2 V2 V1 J1J2J3J4

Rearanjarea genelor

ADN-ul celulelor B —QOKO—EZ

L2 V2J2 Ck

potrivirea şi (3) mutaţia somatică a genelor rearanjate.9-11 O altă forţă majoră în modelarea repertoriului de anticorpi a fost numită „editare a receptorilor", care permite ca receptorii cu potenţial autoreactiv să fie modificaţi prin evenimente suplimentare de recombinare în timpul diferenţierii celulelor B.12,13.

Figura 13-2A ilustrează principiul recombinării genetice pentru o genă Ig.9,10 În acest caz, unul dintre mai multe segmente de genă a regiunii variabile (V) (separate în mod normal în amonte de segmentele de gene a regiunii [C] constante de pe acelaşi cromozom) poate fi legat de un singur segment de genă a regiunii C prin recombinare genetică. Combinarea segmentelor de gene, mai degrabă decât existenţa unei singure gene care codifică fiecare moleculă individuală de anticorp, reduce considerabil cantitatea de informaţii genetice necesare pentru a codifica multe molecule de anticorpi diferite. În Figura 13-2B sunt prezentate diferitele segmente de genă care codifică un lanţ polipeptidic uşor K. Reţineţi că, în acest caz, o regiune V se rearanjează proximal unui segment J, care este legat de segmentul regiunii C. Rearanjarea genelor lanţului uşor K sau y implică segmentele genei regiunii V, J şi C (vezi Fig. 13-2A; vezi şi Fig. 13-1C). În formarea unei gene funcţionale a lanţului greu, o rearanjare cu succes a segmentelor de genă include un segment de regiune V, unul D şi un segment de regiune J legat de un segment de regiune C (comparaţi Figurile 13-1C şi 13-2B).

În timpul recombinării genetice, variabilitatea suplimentară este generată de un proces cunoscut sub numele de „diversificare joncţională". Când două segmente de gene sunt reunite în timpul rearanjare, legătura nu este precisă. În schimb, unele nucleotide sunt inserate sau şterse aleatoriu la locul de joncţiune. Acest lucru introduce noi codoni şi, prin urmare, noi aminoacizi, în secvenţa de joncţiune. Dacă un număr incorect de nucleotide joncţionale este adăugat sau şters, moleculele funcţionale nu vor fi codificate, deoarece

restul genei va fi „în afara cadrului” sau va fi introdusă o secvenţă „stop”. Diversificarea joncţională are loc în regiunea CDR3 hipervariabilă a moleculei (vezi Fig. 13-1C).

În general, o singură celulă B exprimă de obicei o moleculă de Ig cu o singură specificitate de antigen, compusă dintr-o moleculă de lanţ greu şi o moleculă de lanţ uşor. Chiar dacă există două copii cromozomiale ale genelor lanţului greu în fiecare celulă, doar una este de obicei exprimată funcţional. Acest fenomen de folosire a genelor pe un singur cromozom parental este cunoscut sub numele de „excludere alelică”. Odată ce a avut loc o rearanjare funcţională a genelor lanţului greu pe un cromozom parental, rearanjarea genelor lanţului greu pe celălalt cromozom este prevenită în mare parte. Dacă prima rearanjare nu are succes, a doua poate avea loc. Toate evenimentele genetice descrise mai devreme au loc înainte ca celula B să-şi întâlnească antigenul. Răspunsul celulelor B (sau anticorpului) se diversifică în continuare după interacţiunea cu antigenul printr-un proces cunoscut sub numele de „mutaţie somatică”, care implică în primul rând mutaţii punctuale în regiunile hipervariabile ale regiunilor V.10,11 Mutaţia somatică poate fi privită ca „ajustare fină” a răspunsului anticorpului, care apare după răspunsul primar la un stimul şi în timpul dezvoltării celulelor B de memorie. Prin urmare, este observată mai ales în timpul unui răspuns imun secundar. Mutaţia somatică permite producerea de anticorpi cu afinitate mai mare pentru antigen, adică capacitatea de a se lega mai puternic de un antigen. Deşi mutaţiile sunt aleatorii, celulele B cu afinitate ridicată sunt extinse selectiv (denumite „maturare a afinităţii”) deoarece legarea mai puternică permite stimularea preferenţială de către antigenul ţintă. Mutaţia somatică este strâns legată de schimbarea izotipului şi este necesar ajutorul celulelor T. Mutaţia somatică are loc de obicei la locul interacţiunii celulelor T-celule B în centrii germinali ai ganglionilor limfatici sau splinei.

Schimbarea izotipului şi funcţia diferitelor clase de imunoglobuline

O celulă B produce de obicei anticorpi cu o singură specificitate care este fixată de natura rearanjamentelor VLJL şi VHDHJH. Pe durata de viaţă a acestei celule, totuşi, ea poate trece de la producerea unei molecule IgM la producerea unei clase diferite de anticorpi, cum ar fi IgG sau IgA, păstrând în acelaşi timp aceeaşi specificitate antigenică. Acest fenomen este cunoscut sub denumirea de „comutare de clasă” sau „schimbare de izotip.”10,14

Figura 13-3 arată mecanismul predominant prin care o celulă B trece de la producerea de IgM de suprafaţă la secreţia unei molecule de IgG, IgA sau IgE. Mecanismul implică o rearanjare suplimentară a ADN-ului (un proces unic pentru genele lanţului greu Ig), legând segmentele genei VDJ rearanjate cu un segment al genei din regiunea C a lanţului greu diferit în aval. Regiunea de comutare (S) este o întindere de secvenţe repetate 5’ către regiunea C care permite unei unităţi VDJ (legată anterior la segmentul genei regiunii Cp) să se rearanjeze la

ADN iniţial rearanjat în

celule B mature în repaus

Stt Sy3 Sy1 Sal Sy2 Se Sa2

5'-!VD 3'

Rearanjarea ADN-ului după \ /

comutare izotip Sa1 Sy2 Sy2 Se Sa2

5 3'

Figura 13-3 Mecanisme genetice implicate în schimbarea izotipului imunoglobulinei (Ig). Sus, rearanjarea inițială a segmentelor de genă a lanțului greu Ig a avut deja loc în celula B pentru a pune regiunea V în apropierea segmentelor D, J și Cp. Această ultimă regiune genetică conține alte segmente de genă a regiunii constante mai în aval, inclusiv C8, diverse segmente de gene Cy și Ca și Ce. În procesul de activare a celulelor B dependente de celule T în centrii germinali, celulei B este semnalată să sufere schimbarea izotipului pentru a permite secreția cu viteză mare a unui anticorp IgG1. De jos, acest lucru este realizat prin rearanjamente suplimentare ADN care pun unitatea VDJ adiacentă segmentului Cy1 în aval. ADN-ul intermediar este șters.

„Nivelurile de activitate ale claselor și subclaselor de imunoglobuline: +++ ridicat; ++ moderat; + scăzut; =/— minim; — niciunul. Ig, imunoglobulina.

o altă regiune C în aval. În acest proces, ADN-ul intermediar este șters. Prin urmare, celula B nu poate reveni la producția de IgM. Comutarea de clasă urmează în general stimulării celulei B de către antigen și adesea depinde de factorii eliberați de celulele T helper.

Fiecare clasă de Ig secretate are un set diferit de funcții (Tabelul 13-4).10,15 IgG este anticorpul major al răspunsurilor imune secundare și este cel mai important pentru obținerea unei imunizări eficiente la diferite toxine, toxoizi și anumiți agenți patogeni extracelulari. IgG reprezintă 70% până la 75% din totalul de Ig și este clasa majoră de Ig din serul uman normal. De asemenea, traversează placenta și conferă imunitate nou-născuților și nou-născuților în primele câteva luni de viață. Interacțiunea anticorpilor IgG cu antigenul poate avea numeroase consecințe, inclusiv precipitarea, aglutinarea, activarea complementului și diverse funcții efectoare celulare prin intermediul receptorilor IgG.10,15-18 Există patru subclase de IgG, IgG1 și IgG3 fiind cele mai eficiente în fixarea complementului și activarea funcțiilor efectoare mediate de complement.

IgM este anticorpul secretat precoce predominant, observat frecvent în răspunsurile imune primare. IgM este importantă pentru răspunsuri eficiente la organismele infecțioase complexe antigenic, în special la cele cu pereți celulari care conțin polizaharide. Anticorpii IgM pot fi, de asemenea, extrem de eficienți la precipitare, aglutinare și activare a complementului după legarea la antigen. IgM secretată se găsește de obicei ca pentamer al unității Ig de bază (cu patru domenii). Polimerizarea este facilitată de legarea coziilor lanțului greu la o peptidă de unire (J).

IgA joacă un rol major în imunitatea mucoasei şi este Ig predominant în secreţii precum saliva şi secreţiile traheobronşice. IgA secretorie există în principal sub formă dimerică şi conţine o componentă secretorie, care este sintetizată de celulele epiteliale şi facilitează transportul în secreţii, precum şi protecţia împotriva proteolizei. IgA secretorie este implicată în prevenirea aderenţei microbiene la celulele mucoasei şi în aglutinarea microorganismelor. IgA oferă prima linie de apărare împotriva unei varietăţi de agenţi patogeni.

IgE sunt rare în ser. Importanţa sa majoră se referă la capacitatea sa de a se lega de receptorii FceR1 de pe mastocite şi bazofile, iar legarea încrucişată a IgE legată de aceste celule are ca rezultat activarea celulară, degranularea şi eliberarea de mediatori implicaţi în răspunsurile alergice, cum ar fi histamina şi diverse leucotriene19. răspunsuri şi boli alergice, cum ar fi febra fânului şi astmul (vezi capitolele 41 şi 42).20

Dezvoltarea celulelor B

Celulele B sunt produse în micromediile specializate ale ficatului fetal şi ale măduvei osoase adulte.21 După migrarea din măduva osoasă, durata de viaţă a celulelor B mature naive este limitată dacă nu există contact cu antigenul. Celulele B interacţionează cu antigenul străin din ţesuturile limfoide periferice, în special în centrii germinali ai ganglionilor limfatici şi ai splinei.22 Interacţiunea cu antigenul, în stabilirea ajutorului celulelor T, are ca rezultat generarea de celule B de memorie şi celule care secretă o cantitate mare de Ig. Aceasta implică frecvent schimbarea clasei şi mutaţia somatică, ceea ce permite unui răspuns secundar de anticorpi pentru a genera anticorpi de un izotip diferit cu afinitate mai mare pentru antigenul de stimulare. O vedere suplimentară a dezvoltării celulelor B este prezentată în eFig. 13-2.

Formarea repertoriului de celule B în măduva osoasă este în mare parte aleatorie, iar celulele B cu auto-reactivitate sunt generate. Selecţia negativă a celulelor capabile să se lege puternic de auto-antigenele este o parte importantă a dezvoltării celulelor B. Acest proces de auto-toleranţă a celulelor B implică atât ştergerea (eliminarea), cât şi inactivarea funcţională (anergie) a celulelor autoreactive.23 În plus, celulele B cu specificitate pentru autoantigene îşi pot modifica receptorii printr-un proces numit „editare a receptorilor". Dacă o celulă B nu reuşeşte să îşi editeze BCR, este destinată morţii celulare (apoptoză). Celulele B imature din măduva osoasă par a fi capabile de editarea receptorilor, în timp ce celulele B mature din ţesuturile limfoide periferice îşi pierd în mod normal această capacitate de a iniţia o nouă rundă de rearanjamente ale genei Ig.

Interacţiuni imunoglobuline cu antigen

Un antigen este o moleculă sau un complex molecular recunoscut de celulele B sau celulele T. Termenul imunogen se referă de obicei la o substanţă capabilă să provoace un răspuns imun şi, prin urmare, trebuie să fie capabilă să fie recunoscută ca antigen. Un antigen (de exemplu, o moleculă de proteină) este de obicei mult mai mare decât regiunea mică care se potriveşte în situsul de legare al unei molecule de Ig sau peptida procesată recunoscută de

un TCR. Această regiune mai mică este denumită frecvent „determinant antigenic” sau „epitop”. Într-o proteină, un epitop de celule B poate fi teoretic construit în două moduri - ca epitop continuu sau discontinuu. Într-un epitop continuu, resturile de aminoacizi fac parte dintr-o singură secvenţă neîntreruptă, în timp ce într-un epitop discontinuu, reziduurile nu sunt contigue în structura primară, ci sunt aduse împreună prin plierea lanţului polipeptidic. Deoarece acest tip de epitop necesită o conformaţie specială a antigenului, este adesea denumit „epitop conformaţional”.

Celulele B şi celulele T recunosc de obicei diferite părţi ale unui antigen. Celulele B şi moleculele lor Ig secretate recunosc cel mai frecvent antigenele neprocesate sau „native”. Aceşti antigeni şi-au menţinut configuraţia nativă şi majoritatea epitopilor sunt de obicei de tip discontinuu sau conformaţional. În general, doar o componentă minoră a răspunsului celulei B este direcţionată către regiuni peptidice liniare mici ale antigenului. Studiile indică faptul că epitopii recunoscuţi de celulele B nu sunt distribuiţi aleatoriu în întregul antigen, ci mai degrabă rezidă în regiuni cu caracteristici structurale particulare. O caracteristică importantă este „accesibilitatea”, deoarece, în mod normal, epitopii trebuie să fie pe suprafaţa exterioară a unei proteine şi pot ieşi din suprafaţa globulară a unui antigen pentru a putea interacţiona cu BCR.

CELULELE T ŞI CELULELE PREZENTATORE DE ANTIGEN

Spre deosebire de celulele B, celulele T recunosc bucăţi procesate ale unui antigen proteic, care sunt prezentate TCR de moleculele MHC de pe suprafaţa celulelor prezentatoare de antigen.4,5

Receptorii de celule T

TCR-ul prezintă asemănări structurale importante cu moleculele de Ig (Fig. 13-4).3 TCR-ul aŞ este exprimat de cel puţin 90% din celulele T din sângele periferic. În esenţă, toate celulele T CD4+ şi majoritatea celulelor T CD8+ exprimă această formă a TCR. Un mic procent de celule T care exprimă aŞ au un fenotip dublu negativ (CD4- şi CD8-). După cum se arată în Figura 13-4, fiecare lanţ constă din două domenii de tip Ig extracelular ancorate

în membrana plasmatică printr-o regiune transmembranară şi o coadă citoplasmatică scurtă. Similar cu moleculele Ig, domeniul exterior NH2-terminal al fiecărui lanţ constituie regiunea variabilă. În afara regiunii transmembranare, cele două lanţuri sunt legate covalent împreună prin legături disulfurice. Datorită cozii citoplasmatice scurte, heterodimerul aŞ nu este capabil să transmită un semnal intracelular după angajarea TCR. Această funcţie este realizată de complexul CD3 de polipeptide şi alte proteine de semnalizare care sunt asociate cu TCR.

TCR-ul y8 este o formă alternativă de TCR care este similară ca structură generală cu receptorul aŞ.24 Deşi unele celule y8 exprimă CD8, majoritatea sunt CD4- şi CD8- (dublu negativ). Expresia CD8 este în mare măsură limitată la acele celule y8 care locuiesc în intestinul subţire. TCR-ul y8 este, de asemenea, exprimat în asociere cu complexul CD3. Deşi celulele T y8 formează o proporţie minoră din celulele T din timus şi organele limfoide secundare, ele sunt abundente în diferite locaţii intraepiteliale, cum ar fi în piele, intestine şi plămâni.24,25.

Structura receptorului de celule T şi formarea repertoriului receptorilor de celule T

Genele care codifică TCR sunt organizate în mod similar cu genele Ig3,26 (eFig. 13-3). Într-o manieră similară cu cea descrisă anterior pentru celulele B, rearanjarea segmentelor de gene, diversitatea joncţională şi unirea combinatorie a celor două lanţuri sunt responsabile pentru diversitatea repertoriului TCR. Cu toate acestea, spre deosebire de celulele B, genele TCR nu suferă mutaţii somatice. Astfel, aproape întregul repertoriu TCR aŞ este format în timpul dezvoltării celulelor T în timus şi înainte de orice interacţiune cu antigenul. Deoarece repertoriul celulelor T este modelat pentru a recunoaşte antigenele auto-MHC, se crede că mutaţia somatică extratimică ar putea duce la generarea de celule T auto-reactive dăunătoare.

Componentele heterodimerului ap TCR sunt prezentate în Figura 13-4, iar structura scheletului panglică a porţiunilor Va şi Vp ale unui TCR uman sunt prezentate în Figura 1 3-5.4,5'27'28 Structurile bucle îndreptate în sus sunt CDR-urile. Aceste regiuni sunt partea cea mai variabilă a lanţurilor TCR a şi p şi sunt cele mai importante pentru legarea TCR la complexul MHC/peptidă. Regiunile CDR1 şi CDR2 ale lanţului a şi lanţului P sunt codificate în segmentele genelor TCRAV şi TCRBV ale liniei germinale, iar variabilitatea secvenţelor lor distinge diferitele subfamilii ale regiunii V. Cea mai diversă parte a lanţurilor a şi P este CDR3, care interacţionează direct cu peptida din canalul de legare al moleculei MHC.

CDR3

Figura 13-5 O structură de coloană vertebrală tip panglică a porţiunilor Va şi VŞ ale unui receptor de celule T uman (TCR). Structurile bucle orientate în sus sunt regiunile care determină complementaritatea (CDR). Aceste regiuni sunt partea cea mai variabilă a lanţurilor a şi p TCR şi sunt cele mai importante pentru legarea TRC la peptidă/complexul major de histocompatibilitate. Regiunile CDR1 şi CDR2 ale lanţului a şi lanţului p sunt codificate în segmentele genei TCRAV şi, respectiv, TCRBV ale liniei germinale. Regiunea CDR3 foarte variabilă este formată prin rearanjarea segmentelor genelor V, D şi J. Substituţiile şi deleţiile de nucleotide joncţionale la marginile de rearanjare se adaugă la diversitatea potenţială a regiunii CDR3. (Adaptat de la Kotzin BL, Kappler J: Targeting the TCR in rheumatoid artrita. Arthritis Rheum 41:1907, 1998.)

Celulele prezentatoare de antigen şi complexul major de histocompatibilitate

Există două varietăţi majore de molecule (şi gene) MHC implicate în prezentarea antigenelor la celulele T.29 Moleculele MHC clasa I includ moleculele de antigen leucocitar uman (HLA)-A, HLA-B şi HLA-C. Moleculele MHC clasa II includ moleculele HLA-DR, HLA-DQ şi HLA-DP. Moleculele de clasa I sunt exprimate pe aproape toate celulele nucleate. În contrast, moleculele de clasa II au o distribuţie limitată şi sunt prezente în mod normal numai pe celulele implicate în prezentarea antigenului la celulele T, inclusiv celulele dendritice, macrofagele, celulele B şi celulele epiteliale timice. Expresia limitată a antigenelor de clasa II în diferite ţesuturi poate fi extrem de importantă în prevenirea diferitelor tipuri de reacţii autoimune. După activare sau expunere la anumite citokine, cum ar fi interferon-y (IFN-y), alte tipuri de celule umane, cum ar fi celulele T activate şi celulele epiteliale, pot exprima molecule de clasa II.

Structurile generale ale celor două clase de molecule MHC sunt prezentate în Figura 13-6. Pentru antigenele MHC clasa I, lanţul a (codificat în MHC) este complexat cu beta2-microglobulină (codificat în afara MHC). Lanţul a este foarte polimorf (variabil între indivizi), în timp ce beta2-microglobulina este invariabilă. Porţiunea extracelulară a lanţului a este împărţită în trei domenii: a1, a2 şi a3. Domeniile exterioare a1 şi a2 reprezintă componentele polimorfe ale moleculei, iar domeniul a3 este relativ constant. Moleculele MHC clasa II sunt compuse dintr-un lanţ a şi un P, ambele fiind codificate în MHC. Domeniile NH2-terminale ale fiecărui lanţ (domeniile a1 şi P1) reprezintă regiunile polimorfe ale moleculei şi sunt importante în prezentarea antigenului, în timp ce domeniile a2 şi P2 sunt relativ constante.

Structurile moleculelor MHC clasa I şi clasa II au oferit o perspectivă remarcabilă asupra modului în care peptidele antigenice sunt legate şi prezentate la celulele T.4'5'30-33 În Figura 13-7A, canelura de legare a peptidei a unei molecule de clasa I este văzută de sus, arătând suprafaţa care este contactată de un TCR. Pungile MHC clasa I pot lega de obicei numai peptide cu 8 până la 10 aminoacizi, care sunt legaţi într-o conformaţie extinsă tipică atât cu capătul terminal NH2 cât şi cu capătul carboxi (COOH) ancorat în şanţul de legare a peptidei. În cazul MHC clasa II, canalul de legare a peptidei este

B

Figura 13-7 Structura complexului major de histocompatibilitate (MHC)/complecşi peptidici. A, O vedere schematică a unui canal de legare MHC clasa I cu peptidă. Peptida este prezentată în reprezentare cu bile şi băţ. În moleculele de clasa I, peptida este de obicei de lungime fixă (8-10 aminoacizi) şi legată astfel încât ambele capete terminale NH2 şi COOH sunt ancorate în şanţul de legare a peptidei. B, O

vedere schematică a unei molecule MHC clasa II (antigen leucocitar uman [HLA]-DR1) cu peptidă legată în canal. Peptida este prezentată în reprezentare cu bile şi băţ. Peptida are conformaţia elicoială extinsă tipică de poliprolină văzută în toate peptidele legate de clasa II. Structura clasei II permite peptidelor de lungimi diferite să se lege, deoarece ambele capete ale peptidei sunt libere şi se pot extinde în afara canelurii pe ambele părţi. (Din Jones EY: structuri MHC clasa I şi clasa II. Curr Opin Immunol 9:76-77, 1997.)

format din interacţiunea domeniilor NH2-terminale ale lanţurilor a şi p (vezi Fig. 13-7B). Structura MHC clasa II permite peptidelor de lungimi variabile să se lege deoarece ambele capete ale peptidei sunt libere, iar peptida prezentată în Fig. 13-7B are conformaţia elicoială extinsă tipică asemănătoare poliprolinei văzută în toate peptidele legate de MHC de clasa II.

Prezentarea şi recunoaşterea celulelor T a antigenelor

Spre deosebire de celulele B, celulele T recunosc peptidele procesate ale unui antigen străin care sunt complexate cu moleculele MHC pe celulele prezentatoare de antigen. Din cauza procesului de selecţie timică pentru recunoaşterea auto-MHC, există o capacitate redusă pentru celulele T de a recunoaşte antigenele proteice intacte sau native. Celulele T CD4+ recunosc în general peptidele complexate la clasă

Figura 13-8 Recunoaşterea celulelor T a unui antigen peptidic convenţional. Molecula complexului major de histocompatibilitate (MHC) de pe celula prezentatoare de antigen (maro) prezintă şanţul de legare a peptidei cu o peptidă în ea. TCR-ul care interacţionează este prezentat ca o structură albastră. Reţineţi că regiunile joncţionale ale lanţului TCR a (Va/Ja) şi lanţul p (Vp/Dp/Jp) sunt descrise astfel încât acestea par să aibă cea mai importantă interacţiune cu peptida. Aceste regiuni joncţionale formează regiunea de determinare a complementarităţii (CDR) 3 a lanţurilor a şi p, care este cea mai variabilă componentă a TRC. Buclele CDR1 şi CDR2 sunt codificate în regiunile Va şi Vp şi pot avea mai multă interacţiune cu părţile MHC ale complexului în comparaţie cu CDR3. O diagramă tip panglică a buclelor TRC CDR este prezentată în Figura 13-5. (Adaptat de la Drake CG, Kotzin BL: Superantigens: biology, immunology, and potential role in disease. J Clin Immunol 12:140, 1992.)

II MHC, în timp ce celulele T CD8+ interacţionează cu moleculele MHC peptide/clasa I.3-5,29 Scopul acestui proces relativ complex de prezentare a antigenului poate fi focalizarea răspunsului celulelor T asupra celulelor. De exemplu, este mult mai uşor pentru o celulă T să omoare o celulă infectată cu virus înainte ca agentul patogen să aibă posibilitatea de a se înmulţi decât este să omoare particulele individuale de virus. Prin urmare, moleculele MHC de clasa I concentrează răspunsul celulelor T citotoxice asupra celulelor infectate cu

organisme intracelulare, în timp ce particulele infecţioase libere sunt ţinta anticorpilor. Moleculele MHC de clasa II concentrează în mod similar furnizarea de ajutor pentru celulele T asupra limfocitelor B relevante antigen-specifice care în cele din urmă produc anticorpi. Recunoaşterea antigenului numai pe suprafaţa celulelor care exprimă MHC clasa II permite, de asemenea, un sistem prin care activarea celulelor T CD4+ poate fi strâns reglată.

Moleculele MHC de clasa I şi clasa II care conţin peptide de pe suprafaţa celulelor prezentatoare de antigen servesc ca liganzi pentru TCR-urile celulelor T CD8+ şi, respectiv, CD4+. Pentru a prezenta peptidele antigenice în mod eficient, celulele prezentatoare de antigen trebuie să fie capabile să îndeplinească cel puţin două funcţii: (1) procesarea şi afişarea părţilor antigenelor în canalul de legare a peptidei a moleculelor MHC de pe suprafaţa lor celulară şi (2) furnizarea celorlalte semnale accesorii necesare pentru activarea celulelor T. Procesarea antigenului se referă la seria de paşi care generează aceste fragmente de peptide, le încarcă pe moleculele MHC şi permit exprimarea complexului peptidă/MHC pe suprafaţa celulei.34 Există diferenţe majore în modul în care antigenele străine endogene şi exogene sunt procesate şi prezentate celulelor T,34-39 care sunt dincolo de scopul acestui capitol.

Figura 13-8 prezintă o vedere schematică a recunoaşterii antigenului de către o celulă T CD4+. O peptidă străină este conţinută în canalul de legare la antigen al unei molecule MHC de clasa II, iar TCR recunoaşte simultan complexul de peptidă şi molecula MHC de clasa II. Astfel, reziduurile regiunii variabile a TCR interacţionează cu resturile de peptidă şi MHC care se extind din canalul de legare a peptidei. Regiunea CDR3 foarte variabilă a aP TCR este frecvent cea mai importantă în legarea peptidei, în timp ce alte părţi ale regiunilor variabile sunt mai implicate în interacţiunile reziduurilor MHC.3-5.

Dezvoltarea şi Selectarea Repertoriului TCR

Celulele stem pre-angajate în descendenţa celulelor T apar în măduva osoasă şi migrează în timus. Vezi eFig. 13-4 pentru informaţii suplimentare despre dezvoltarea şi maturarea celulelor T. Aceste celule nu exprimă molecule TCR şi nu exprimă molecule CD4 sau CD8. Aceste celule se dezvoltă prin rearanjarea genelor lanţului TCR a şi P şi generarea unui ap TCR funcţional. În timus, două procese majore modifică acest repertoriu.40-42 Un proces selectează pozitiv celulele care au o anumită afinitate TCR pentru moleculele auto-MHC. Dovezile sugerează că o interacţiune cu celulele epiteliale corticale timice este implicată în această etapă de selecţie pozitivă. Acest proces permite celulelor mature să recunoască în cele din urmă antigene străine în contextul antigenelor auto-MHC (un fenomen numit „restricţie auto-MHC"). Celulele care nu sunt selectate pozitiv suferă moartea celulară programată (apoptoză) în timus. Celălalt proces şterge celulele care au un nivel ridicat de auto-reactivitate (numită „selecţie negativă" sau „autotoleranţă").42 Acest proces de ştergere implică în primul rând o interacţiune cu celulele derivate din măduva osoasă (macrofage, celule dendritice, celule B) care au migrat în timus şi celule specializate din cadrul soiului medutelului amedumic care exprimă antigene specifice organului.43,44 Regulatorul transcripţional, Aire, joacă un rol important în inducerea toleranţei celulelor T în timus, în principal prin promovarea expresiei ectopice a unui repertoriu mare de

transcrieri care codifică proteine în mod normal limitate la organele diferenţiate de la periferie. timocite care au un nivel relativ ridicat de expresie a TCR şi exprimă fie markeri CD4+, fie CD8+. În general, celulele care sunt selectate pozitiv printr-o interacţiune cu moleculele MHC de clasa II se maturizează în populaţia CD4, în timp ce celulele care sunt selectate pozitiv pe moleculele MHC de clasa I devin populaţia CD8.45 Timocitele mature migrează ulterior către ţesuturile limfoide periferice, unde îşi menţin aceste caracteristici de suprafaţă.

Toleranţa la celulele T: prevenirea auto-reactivităţii

Toleranţa la nivelul celulelor T este critică pentru prevenirea autoimunităţii. Deleţia clonală a celulelor T autoreactive din timus este un proces major pentru eliminarea celulelor T care sunt reactive la proteinele celulare nespecifice de organ şi la proteinele circulante, deoarece aceşti auto-antigeni sunt probabil să fie în timus în timpul dezvoltării celulelor T. Unele antigene sechestrate de organe (de exemplu, anumite antigene ale tractului uveal, creierului şi organelor endocrine) sunt, de asemenea, exprimate în timus.43,44 Cu toate acestea, studiile au arătat în mod clar că celulele T faţă de diverşi auto-antigeni, inclusiv multe antigene sechestrate de organe şi modificate posttranslaţional, nu sunt complet şterse în timus. Prin urmare, autotoleranţa trebuie să implice şi prevenirea activării acestor celule T autoreactive după ce migrează din timus către ţesuturile limfoide periferice.46,47.

Studiile au arătat că celulele T cu TCR autoreactive sunt prezente în organele limfoide periferice şi în circulaţia indivizilor sănătoşi, dar nu sunt suficiente pentru dezvoltarea bolii autoimune. Diferite mecanisme periferice par să ajute la prevenirea generării de răspunsuri autoimune. Un proces pare să împiedice auto-antigenul să fie prezentat în mod eficient unei celule T auto-reactive, care menţine acea celulă T într-o stare de ignoranţă. De exemplu, celulele T în repaus cu potenţial autoreactiv ar putea să nu fie capabile să circule către ţesutul care exprimă antigenul sau este posibil ca antigenul să nu fie prezentat de către celulele eficiente prezentatoare de antigen. Unele studii au sugerat că exprimarea inadecvată a antigenelor de clasa II într-un ţesut poate duce la autoimunitate, poate prin eludarea acestui mecanism de protecţie. Activarea celulelor T declanşată de un proces separat (de exemplu, un agent infecţios) poate, de asemenea, ocoli acest mecanism de protecţie, permiţând celulelor cu potenţial autoreactiv să circule către ţesuturi în mod necorespunzător. Celulele T care recunosc antigenul fără celule prezentatoare de antigen şi co-stimulare pot fi, de asemenea, dezactivate funcţional (sau anergizate)48 şi prevenite de la orice stimulare ulterioară de către acel auto-antigen. Aceste celule continuă să fie prezente în repertoriul celulelor T periferice, dar contactul lor anterior cu auto-antigenul previne orice răspuns ulterior. Dovezile actuale indică faptul că celulele T anergice activează unele, dar nu şi alte căi de semnalizare după angajarea TCR.48 Există, de asemenea, dovezi că întâlnirea celulelor T autoreactive cu antigen, dar fără prezentare eficientă, duce uneori la moartea celulei T autoreactive mai degrabă decât doar la anergie.

Un ultim mecanism de prevenire a activării celulelor T autoreactive implică celulele T reglatoare (supresoare). În modelele experimentale animale, există dovezi că celulele T CD4+, CD8+ şi y8 pot fi implicate în reglarea în jos a anumitor răspunsuri imune, iar absenţa

lor poate fi asociată cu răspunsuri autoimune patologice. Au fost descrise cel puţin două subseturi de celule T CD4+ reglatoare care pot inhiba răspunsurile imune mediate de celule şi răspunsurile patologice autoimune: celulele naturale cu activitate supresă şi cele induse de stimulare.49,50 Celulele T CD4+ regulatoare care apar în mod natural sunt caracterizate prin expresia constitutivă a CD25 şi constituie 5% din populaţia CD25-490+ circulantă. modele, epuizarea acestor celule T CD4+CD25+ are ca rezultat declanşarea spontană a autoimunităţii multiorgane. Aceste celule îşi mediază efectele supresive într-o manieră dependentă de contact, independentă de antigen în absenţa interleukinei-10 (IL-10) sau a factorului de creştere transformator-^ (TGF-P). Un nou membru al familiei de regulatori ai transcripţiei cutiţă/helix înaripat, denumit FOXP3, a fost identificat ca un marker molecular specific pentru acest tip de celule T reglatoare, iar expresia sa este esenţială pentru programarea dezvoltării timice şi a funcţiei acestor celule T49,53. în ciuda suprimării proliferării celulelor T indusă de mitogen, celulele T reglatoare din plămâni nu au putut suprima complet secreţia de factor de necroză tumorală-a (TNF-a) şi IFN-y, sugerând că activitatea acestui subset de celule T reglatoare a fost incapabilă de a controla inflamaţia granulomatoasă. Celălalt tip de celule T CD4+ reglatoare este indusă de activare, iar acestor celule le lipseşte expresia CD25 şi FOXP3.49 O mare parte din suprimarea din acest grup de celule reglatoare poate fi, cel puţin parţial, atribuită citokinelor precum TGF-Ş, deoarece TGF-P este capabil să suprime atât tipul 1 (Th1) cât şi celula Th2 (Th2) şi răspunsul de tip Th2 (Th2) răspunsuri, mai târziu). Este relevant de remarcat faptul că şoarecii cu deficit de TGF-P prezintă dovezi de inflamaţie progresivă şi autoimunitate care implică mai multe organe.55 În unele cazuri, celulele T CD4+ reglatoare par să elibereze citokine, cum ar fi IL-10 sau chiar IL-4, care modulează dezvoltarea şi activarea celulelor de tip Th1 implicate într-un răspuns mediat celular570,56.

GENERAŢIA AN

RĂSPUNS IMUN

ACTIVAREA ŞI CO-STIMULARE CELULELE T

Majoritatea răspunsurilor imune depind de activarea celulelor T şi, în mod normal, răspunsurile imune la antigenele străine sunt orchestrate cu grijă printr-o comunicare reciprocă între celulele T specifice antigenului şi celulele prezentatoare de antigen. Pentru a fi activate, celulele T naive trebuie să primească mai multe semnale. Un semnal este specific antigenului şi este furnizat prin angajarea TCR. Semnale suplimentare sunt furnizate de moleculele co-stimulatoare şi interacţiunile lor (Fig. 13-9). Celulele prezentatoare de antigen în repaus, cum ar fi celulele B în repaus, frecvent nu exprimă niveluri semnificative de molecule co-stimulatoare, iar interacţiunea lor cu celulele T nu duce la activarea celulelor T. Două dintre cele mai importante sisteme de co-stimulare implică interacţiunea CD28 cu B7-1 (CD80) şi B7-2 (CD86) şi interacţiunea ligandului CD40 cu CD40.58 Aceste două sisteme de molecule care interacţionează se afectează, de asemenea, reciproc.

CD28 este exprimat constitutiv pe celulele T CD4+. La începutul răspunsului imun, B7-1 şi B7-2 sunt reglate în sus asupra celulelor prezentatoare de antigen. Legarea CD28 la B7 co-

stimulează activarea celulelor T, ducând la creşterea producţiei de celule T a IL-2 şi a altor citokine, creşterea expresiei receptorului de citokine, creşterea supravieţuirii celulelor şi creşterea proliferării celulelor T.59-61 Ocuparea receptorului CD28 singur, fără angajarea TCR, are un efect redus asupra celulelor T; prin urmare, semnalizarea prin CD28 este în mod clar un eveniment co-stimulator. Semnalizarea intracelulară care urmează co-stimularea CD28 poate depăşi anumite semnale negative generate atunci când TCR este activat singur.58,62,63.

Prezentarea într-un cadru inflamator duce, de asemenea, la reglarea în sus a ligandului CD40 (CD154) pe celulele T CD4+.64 Ligandul CD40 interacţionează cu contrareceptorul său, CD40, asupra celulelor B şi a altor celule prezentatoare de antigen, inducând, de asemenea, reglarea în sus a B7-1 şi B7-2, precum şi producerea anumitor molecule de aderenţă şi interacţiune5 cu celulele de aderenţă. a ligandului CD40 cu CD40 este în mod clar bidirecţional prin faptul că oferă semnale importante pentru activarea celulelor T şi B. Ligandul CD40 este un membru al familiei receptorilor TNF şi o varietate de alți membri ai familiei receptorilor TNF, cum ar fi CD134 (OX40), CD13 7 (4-1BB) şi CD27, s-a dovedit, de asemenea, că posedă funcţie de co-stimulare după activarea celulelor T58,66. prevenirea morţii celulare induse de activare în celulele T efectoare CD4+ din plămân.67

După activare, celulele T exprimă antigenul citotoxic al limfocitelor T (CTLA4) pe suprafaţa lor, care leagă şi B7-1 şi B7-2 de celula prezentatoare de antigen şi cu o afinitate mai puternică decât CD28. CTLA4 pare să fie implicat în dezvoltarea anergiei şi în generarea toleranţei periferice. Şoarecii cu deficienţă de CTLA4 dezvoltă o tulburare limfoproliferativă şi mor devreme, precum şi modificări ale genei care codifică

CD40 OX40L

Figura 13-9 Interacţiuni dintre celulele T helper şi celulele B importante pentru producerea de anticorpi dependenti de celulele T. Antigenul leagă imunoglobulina membranară (Ig) pe receptorul celulei B (BCR), care furnizează primul semnal pentru celula B. CD79a (Ig-a) şi CD79b (Ig-p) sunt molecule accesorii Ig necesare pentru transmiterea semnalului intracelular. Antigenul este interiorizat într-un compartiment intracelular al celulei B, procesat în peptide şi combinat cu molecule de clasa II a complexului major de histocompatibilitate (MHC) pentru exprimare şi prezentare la celula T helper. Legarea receptorului celulei T (TCR) la peptidă/MHC oferă primul semnal pentru celula T. Complexul CD3 şi lanţurile Z permit ca semnalul TCR să fie transmis intracelular. Activarea celulei T are ca rezultat expresia ligandului CD40 (CD40L), OX40 şi 4-1BB. Interacţiunea cu CD40 oferă cel mai important semnal secundar celulei B şi este implicată în activarea celulelor T. În plus, B7-1 (CD80) şi B7-2 (CD86) sunt supra-reglate pe celula B. Interacţiunea cu CD28

oferă un semnal important de co-stimulare celulei T. Această figură nu arată eliberarea de citokine din celula T helper care sunt necesare pentru activarea şi diferenţierea completă a celulei B. În plus, această cifră nu arată alte interacţiuni celulare mediate de molecule de adeziune. De exemplu, integrina antigenului funcţiei leucocitelor (LAF)-1 (CD11a, CD18) de pe celula T interacţionează cu molecula de adeziune intercelulară-1 (CD54) de pe celula B. Această interacţiune pare să fie îmbunătăţită odată ce TCR şi BCR au fost angajate. CD2 de pe celula T interacţionează, de asemenea, cu LFA-3 de pe celula B, ceea ce asigură o aderenţă suplimentară celulă-celulă.

4-1BBL

CD40L OX40

4-1BB

Imunitate mediată celular Patogeni intracelulari

IL-17A Clearance of

IL-17F —>■ patogeni bacterieni

Autoimunitate IL-22

Imunitatea umorală Infecţii cu helminţi Atopie

Boli alergice

Figura 13-10 Reglarea activării şi răspunsurilor celulelor T helper. Celulele T CD4+ naive se pot dezvolta în celule T helper de tip 1 (Th1) dacă sunt activate în prezenţa interleukinei (IL)-12, produsă în principal de macrofage şi alte celule non-T. Interferonul-y (IFN-y), crescut cu factorul de inducere a IFN-y (IL-18), îmbunătăţeşte, de asemenea, dezvoltarea către un răspuns Th1. IFN-y pare să mărească producţia de IL-12 şi, de asemenea, expresia receptorilor pentru IL-12. Generarea unui răspuns Th1 conduce la producerea de IL-2, IFN-y, factor de necroză tumorală limfotoxină-p (TNF-p) şi factor de necroză tumorală-a (TNF-a). Aceste citokine inflamatorii sunt importante pentru un răspuns imun de succes la agenţii patogeni intracelulari. Răspunsurile Th1 inadecvate au fost, de asemenea, implicate în autoimunitatea specifică organelor, cum ar fi diabetul de tip 1, scleroza multiplă şi artrita reumatoidă. Prezenţa timpurie a IL-4 în activarea unei celule helper previne răspunsurile Th1 şi îmbunătăţeşte dezvoltarea unui răspuns al celulei helper T de tip 2 (Th2). Sursa IL-4 timpurie nu este clară, dar poate proveni din celulele Th2 deja prezente, celulele T natural killer 1+ sau celulele non-T, cum ar fi mastocitele şi eozinofilele. Răspunsul Th2 are ca rezultat producerea de IL-4, IL-5, IL-10 şi IL-13 şi îmbunătăţeşte imunitatea umorală. Deşi celulele Th2 sunt esenţiale pentru răspunsul imun la helminţi, în lumea dezvoltată, celulele Th2 sunt probabil cel mai remarcate pentru rolul lor important în bolile alergice şi astm. IL-4 şi IFN-y inhibă dezvoltarea unui răspuns al celulei T helper de tip 17 (Th17) care promovează clearance-ul bacterian şi poate juca un rol în dezvoltarea autoimunităţii. IL-6 şi factorul de creştere transformator-p (TGF-p) promovează dezvoltarea celulelor Th17, în timp ce IL-23 exprimată de macrofage măreşte expresia citokinelor Th17 prin memorie, dar nu celulele T CD4+ naive. Au fost de asemenea descrise diverse celule T CD4+ reglatoare. S-a demonstrat că celulele T CD4+ reglatoare care secretă IL-10 suprimă răspunsurile Th1. Celulele T reglatoare care secretă TGF-p au capacitatea de a suprima atât răspunsurile Th1, cât şi Th2. Dovezile sugerează că, în plus faţă de citokinele prezente în momentul în care celulele T CD4+ naive sunt stimulate, tipul de celulă dendritică poate regla diferenţierea celulelor T CD4+ în subseturi Th1, Th2 sau TM7.

CTLA4 au fost asociate cu boli endocrine autoimune, subliniind şi mai mult rolul CTLA4 în controlul homeostaziei limfocitelor.69,70 Moartea celulară programată 1 este un alt receptor inhibitor indus de activare care este exprimat de celulele T şi leagă membrii familiei B7. Deficienţele acestei gene au fost asociate cu boli autoimune la animale şi pot fi o

posibilă contribuţie a genei la lupusul uman.72,73 În plus faţă de aceste semnale negative, reglarea în jos a răspunsului celulelor T poate fi asigurată în continuare prin scăderea exprimării la suprafaţă a ligandului CD40, OX40 şi 4-1BB după activarea celulelor T61,66.

După cum s-a discutat mai devreme în contextul auto-toleranţei, angajarea TCR pe o celulă T naivă în absenţa co-stimularii poate avea ca rezultat rezultate diferite.58 În unele situaţii rezultatul este un eşec de stimulare, iar celula T nu este atentă la această întâlnire. Alteori, recunoaşterea poate induce moartea (apoptoza) celulelor T care răspund sau anergie, caz în care celulele T sunt incapabile să răspundă la o întâlnire ulterioară cu acelaşi antigen (toleranţă). Celulele T de memorie par a fi mai puţin dependente de moleculele co-stimulatoare. Cu toate acestea, antagoniştii care întrerup interacţiunile co-stimulatoare s-au dovedit a avea efecte profunde chiar şi mai târziu în cursul unui răspuns imun stabilit. Blocanţii interacţiunii CD28-B7 (cu anticorpi monoclonali CTLA4-Ig, anti-B7 sau anti-CD28) sau ai interacţiunii ligand CD40-CD40 (cu anticorpi monoclonali ligand anti-CD40), separat şi împreună, sunt investigaţi ca terapii pentru tratarea bolilor autoimune şi a răspunsurilor aloreactive după transplant. furtuna la voluntari sănătoşi care primesc un anticorp monoclonal anti-CD28 demonstrează riscul potenţial al imunoterapiei.78

SUBSETURI DE CELULE T AJUTOR

Deşi sunt definite mai clar la şoareci decât la oameni, este clar că celulele T după activare pot evolua în cel puţin trei subseturi majore de celule T helper, care se disting prin citokinele lor secretate (Fig. 13-10). limfotoxină. Celulele Th2 se disting în principal prin secreţia lor de IL-4, IL-5 şi IL-13. Celulele Th17 reprezintă o linie distinctă de celule T din celulele Th1 sau Th2 şi exprimă IL-17A, IL-17F şi IL-22.79'82 Aceste tipuri majore de celule T helper par să îndeplinească funcţii foarte diferite. Celulele Th1 sporesc în primul rând răspunsurile imune mediate de celule, cum ar fi reacţiile de hipersensibilitate de tip întârziat, care implică frecvent activarea macrofagelor şi a celulelor T efectoare. Celulele Th2 oferă în principal ajutor celulelor B prin promovarea schimbării de clasă şi creşterea producţiei de anumite izotipuri IgG şi producţia de IgE. Capacitatea de a media un răspuns imun eficient împotriva anumitor agenţi patogeni intracelulari şi patogeneza anumitor boli par să fie puternic influenţate de tipul de celule T helper implicate. De exemplu, în leishmanioză şi lepră, dezvoltarea unui răspuns polarizat către calea Th1 este importantă pentru apărarea imunitară de succes. Dezvoltarea unui răspuns Th2 precoce poate duce la incapacitatea de a curăţa organismul ofensator. Celulele Th1 dezvoltate şi activate inadecvat au fost implicate în patogeneza anumitor boli autoimune, cum ar fi diabetul de tip 1, scleroza multiplă şi artrita reumatoidă. Celulele Th2 par a fi importante pentru anumite răspunsuri imune.20 Eradicarea helminţilor este dependentă de Th2. Cu toate acestea, celulele Th2 par să fie, de asemenea, implicate în boală prin declanşarea răspunsurilor alergice, cum ar fi producţia de IgE şi activarea eozinofilelor în astm (vezi capitolul 41).20 Celulele Th17 funcţionează la interfaţa dintre răspunsul imun înnăscut şi adaptiv, secretând citokine care sunt importante în clearance-ul bacterian şi în patogenia autoimunităţii. Dovezile sugerează că în artrita indusă de colagen, colita mediată de celule T şi encefalita

autoimună experimentală, Th17, spre deosebire de Th1, citokinele sunt critice pentru inducerea şi menţinerea inflamaţiei.83-85.

Subseturile Th1, Th2 şi Th17 se dezvoltă din acelaşi precursor de celule T, care este un limfocit T CD4+ naiv care produce în principal IL-2 după stimularea cu antigen. Dovezi considerabile indică faptul că micromediul citokinei este factorul determinant principal pentru diferenţierea Th1, Th2 sau Th17 (vezi Fig. 13-10).40,56,57,79,80 IL-12 şi IFN-y sunt cele mai importante în direcţionarea dezvoltării celulelor Th1 care apoi produc IFN-a şi TNF-a. IL-12 este produsă de celulele prezentatoare de antigen (de exemplu, macrofage şi celule dendritice) ca răspuns la stimularea receptorului Toll-like de către agenţi patogeni. IL-12 conduce diferenţierea Th1 prin traductorul de semnal şi activatorul transcripţiei 4 şi activarea unui factor de transcripţie Th1 unic cunoscut sub numele de T-box exprimat în celulele T.86,87 Produsele microbiene induc frecvent macrofagele şi celulele NK să elibereze IFN-y, care este implicat în dezvoltarea celulelor Th1 din precursorii lor naivi. IFN-y reglează în sus o componentă a receptorului IL-12 pe celulele T naive şi diferenţiate.88 Cu toate acestea, unele organisme, cum ar fi virusul rujeolic, au capacitatea de a regla în jos producţia de IL-12 de către macrofage şi, prin urmare, poate evita distrugerea prin răspunsurile imune mediate de celule. Producţia timpurie de IFN-y de către celulele Th1 şi celulele NK a fost legată de producerea factorului inducător de IFN-y (IL-18), iar această citokină poate face sinergie cu IL-12 pentru producţia timpurie maximă a dezvoltării IFN-y şi Th1.

Într-o manieră similară, dar opusă, prezenţa IL-4 la începutul răspunsului imun induce dezvoltarea celulelor Th2 din precursori naivi prin traductorul de semnal şi activatorul transcripţiei 6, ceea ce duce la activarea factorului de transcripţie GATA3 şi la reglarea în sus a IL-4 şi IL-5.87,89. citokine.56,57,90 Astfel, dacă nivelul IL-4 depăşeşte un prag, apare dezvoltarea Th2, ceea ce duce la producţia suplimentară de IL-4. Celulele Th2 nu răspund la IL-12, ceea ce poate fi legat de capacitatea IL-4 de a regla în jos expresia unei componente a receptorului IL-12.

TGF-Ş şi IL-6 sunt necesare pentru diferenţierea celulelor T CD4+ naive în celule Th17.90-93 Receptorul nuclear orfan al acidului retinoic este factorul de transcripţie principal în diferenţierea celulelor Th17.94 Expresia receptorului nuclear orfan al acidului retinoic este dependent de TGF-Ş şi IL-6 şi este atât necesar, cât şi suficient pentru a induce dezvoltarea celulelor T-T-X4+ Unlike CD79. în celulele T şi GATA3, ligandul receptorului nuclear orfan al acidului retinoic rămâne necunoscut. Folosind o cale independentă de IL-6, IL-21 şi TGF-Ş pot induce celule Th17. IL-21 este, de asemenea, foarte exprimată de celulele Th17, iar producţia de IL-21 creează o buclă de feedback pozitiv pentru a amplifica răspunsurile Th17 in vivo.90 În ciuda constatării că semnalizarea IL-23 nu este necesară pentru angajamentul Th17 şi secreţia timpurie de IL-17, IL-23 este importantă în amplificarea şi/sau stabilizarea fenotipului Th179.

Citokinele produse de subseturile Th1, Th2 şi Th17 reglează reciproc dezvoltarea şi funcţia. De exemplu, IFN-y produs de celulele Th1 inhibă dezvoltarea celulelor Th2 şi Th17, precum şi anumite răspunsuri umorale.56,57,87 În mod similar, IL-4 produsă de celulele Th2 inhibă

dezvoltarea şi activarea Th1 şi Th17, precum şi activarea macrofagelor de către citokinele Th1. IL-4 şi IL-10 inhibă producţia de IL-12 de către celulele dendritice şi macrofage. În plus, este posibil ca factorii de transcripţie GATA3 şi T-box exprimaţi în celulele T să antagonizeze dezvoltarea subsetului opus de celule T opunându-se direct expresiei reciproce.87,89 TGF-Ş inhibă şi dezvoltarea fenotipurilor Th1 şi Th2.87

În urma expunerii la antigen, celulele T naive devin activate, proliferează şi migrează către locurile de inflamaţie. Deşi majoritatea celulelor amorsate cu antigen mor, se dezvoltă o populaţie de celule T de memorie, ceea ce permite un răspuns imun secundar mai rapid şi mai eficient la reexpunerea la antigen.95,96 Există cel puţin două subseturi de celule T de memorie, care posedă capacităţi funcţionale şi migratorii diferite în comparaţie cu limfocitele naive. Celula T de memorie efector reprezintă o celulă diferenţiată terminal care produce imediat citokină în urma expunerii la antigen şi nu are receptorii de localizare a ganglionilor limfatici L-selectină şi CCR7. În schimb, celulele T de memorie centrală exprimă L-selectina şi CCR7 şi se pot diferenţia în celule de memorie efectoare după restimulare.

COLABORAREA ŞI REGLAREA PRODUCŢIEI DE ANTICORPI CD4+ T-CELL-B-CELL

Un eveniment central în răspunsul imun este interacţiunea specifică antigenului dintre un limfocit T helper şi un limfocit B, care duce la activarea lor reciprocă. Deşi unii antigeni (de obicei neproteine derivate din bacterii) pot activa celulele B într-un mod independent de celulele T, răspunsul anticorpilor la majoritatea antigenelor proteice necesită ca celula B relevantă să recunoască antigenul cu receptorul său Ig de suprafaţă şi să primească anumite semnale de activare de la o celulă CD4+ T helper. Aceste semnale includ atât limfokinele secretate derivate din celulele T, cât şi cele rezultate din contactul celulă-celulă. Recunoaşterea celulelor T a peptidelor antigenice legate de moleculele MHC de clasa II de pe suprafaţa celulelor B şi semnalele co-stimulatoare conduc la activarea celulelor T şi secreţia de limfokine T helper. Secreţia este direcţionată către locul de contact cu celula B. Până acum, nicio combinaţie de factori cunoscuţi derivaţi din celulele T nu poate înlocui complet contactul cu celula T helper, ceea ce indică faptul că interacţiunea moleculelor de suprafaţă oferă semnale suplimentare celulei B care promovează activarea acesteia. Au fost identificate numeroase molecule care interacţionează care ar putea transmite semnale în interacţiunea celulelor T-celule B (vezi Fig. 13-9).

Similar procesului de stimulare eficientă a celulelor T, care necesită interacţiunea TCR cu MHC/peptidă şi semnale co-stimulatoare, celulele B au nevoie, de asemenea, de mai mult de un semnal pentru ca activarea să aibă loc. Primul semnal este furnizat de legarea antigenului la Ig de suprafaţă (BCR) şi este de obicei necesară reticulare a receptorilor multipli. Celula B apoi procesează şi prezintă antigenul prin intermediul moleculei sale MHC de clasa II unei celule T helper înrudite care este specifică pentru acel complex MHC/peptidă. Un al doilea semnal major către celulele B este furnizat prin CD40 pe suprafaţa sa prin interacţiunea cu ligand CD40 reglat în sus de pe celula T helper. După ce a primit semnale suplimentare de co-stimulare de la B7-1 şi B7-2 reglate în sus pe celulele B, celula T helper activată furnizează citokine într-o manieră concentrată celulei B specifice antigenului pe care o ajută. Deşi multe perechi reciproce receptor-ligand sunt exprimate pe

celulele T şi celulele B, semnalizarea dintre ligand CD40 şi CD40 a apărut ca o interacţiune obligatorie şi neredundantă pentru ca activarea funcţională a celulelor B dependentă de celulele T să continue. 75 Semnalele transduse de CD40 sunt esenţiale pentru prevenirea apoptozei celulelor B specifice antigenului în centrul germinativ şi necesare pentru proliferarea şi diferenţierea celulelor B, schimbarea izotipului şi formarea celulelor B de memorie. Mutaţiile din gena ligandului CD40 provoacă sindromul hiper-IgM legat de X, caracterizat prin niveluri absente sau scăzute de IgG, IgA şi IgE (izotipuri Ig care necesită ajutor celulelor T), dar niveluri normale sau crescute de IgM. Deoarece activarea celulelor T necesită, de asemenea, semnale co-stimulatoare prin ligand CD40, aceşti indivizi demonstrează defecte ale imunităţii mediate de celulele T şi activarea defectuoasă a celulelor T.97

Ajutorul celulelor T este necesar pentru răspunsuri eficiente de anticorpi, în special cele care implică anticorpi specifici de mare afinitate ai izotipurilor IgG, IgA şi IgE. Cu toate acestea, după cum s-a subliniat mai devreme, semnalizarea celulelor T-celule B este în mod clar bidirecţională. După activarea celulelor T în repaus, ceea ce necesită frecvent celule prezentatoare de antigen specializate, cum ar fi celulele dendritice, celulele B specifice antigenului pot fi cei mai eficienţi prezentatori ai determinanţilor unui antigen specific.98 Celula T CD4+ helper recunoaşte un antigen procesat prezentat pe celula B în contextul antigenelor MHC de clasa II. Celula B concentrează antigenul pentru ajutor specific antigenului prin legarea antigenului prin receptorul său Ig, internalizarea şi procesarea antigenului şi prezentând peptidele derivate cu molecule MHC de clasa II (vezi Fig. 13-9). Este important de subliniat faptul că epitopul de pe antigenul nativ recunoscut de celula B este aproape întotdeauna diferit de epitopul peptidic recunoscut de celula T CD4+ helper.

După recunoaşterea celulelor T, celula T este activată şi poate fi oferit ajutor pentru proliferarea şi diferenţierea celulelor B. Ajutorul celulelor T depinde în mod critic de eliberarea celulelor T a diferitelor citokine, aşa cum a fost descris mai devreme. Aceste citokine au efecte marcate asupra maturării celulelor B, în special în determinarea izotipurilor care vor fi produse de celula B. Interacţiunile moleculare de suprafaţă reciproce, natura direcţionată a eliberării de citokine a celulelor T şi acţiunea locală controlată a acestor molecule au ca rezultat „ajutor concentrat al celulelor T" fără activarea generalizată a celulelor B din jur.

GENERAREA ŞI REGLAREA RĂSPUNSURILOR IMUNALE MEDIATE DE CELULE

Citotoxicitatea mediată celular este o apărare esenţială împotriva agenţilor patogeni intracelulari, inclusiv viruşii şi anumite bacterii şi paraziţi. Celulele T citotoxice sunt stimulate de antigenele endogene prezentate, majoritatea derivate din agenţi patogeni intracelulari şi asociate cu molecule MHC de clasa I. Spre deosebire de majoritatea celulelor helper care exprimă CD4, celulele T citotoxice sunt de obicei CD4-CD8+. Recunoaşterea antigenului prezentat de moleculele MHC de clasa I declanşează celulele T să exprime receptorii pentru IL-2. Deşi unele limfocite citotoxice sunt capabile să-şi producă propria IL-2, majoritatea depind de IL-2 produsă de celulele T CD4+ helper de tip Th1. Legarea IL-2 şi, eventual, a altor citokine duce la o anumită proliferare şi la dezvoltarea funcţiei citotoxice.

Celulele CD4+ T helper (tip Th1) furnizează semnale şi citokine suplimentare pentru generarea unui răspuns citotoxic maxim.

Celulele efectoare activate sunt capabile să transmită un mesaj letal unei celule ţintă, separându-se de ţinta lor pe moarte şi trecând mai departe pentru a lovi o nouă ţintă. Acest lucru creează un sistem foarte eficient de ucidere a celulelor nedorite. Mai multe mecanisme sunt implicate în procesul real de ucidere.99-102 De exemplu, celulele T citotoxice pot semnala direct ţintelor lor să sufere apoptoză prin interacţiunea ligandului FAS, exprimat pe suprafaţa celulelor T activate, cu FAS pe celula ţintă. Celula T citotoxică produce, de asemenea, substanţe precum limfotoxina (TNF-Ş), trimerii cărora se leagă de receptorii de pe ţintele celulare şi semnalează apoptoză. În timpul legării de celula ţintă, celulele T citotoxice CD8+ eliberează, de asemenea, conţinutul granulelor lor, care includ perforine şi serin-esteraze asociate granulelor (granzime), către membrana adiacentă celulei ţintă. Perforinele eliberate se asamblează pe suprafaţa celulei ţintă şi perforează membrana plasmatică a celulei ţintă, rezultând liza şi intrarea enzimelor. Canalul transmembranar creat de perforine seamănă cu complexul de atac membranar al cascadei complementului. După intrarea în celula ţintă, granzimele activate eliberate din celulele T citotoxice activează proteinele care mediază apoptoza şi provoacă alte tipuri de leziuni celulare.

RĂSPUNSURI IMUNE SPECIFICE ÎN PLAMÂN

POPULAŢII DE LIMFOCIŢI ŞI

TRAFICUL ÎN PLAMÂN

Plămânul la indivizii sănătoşi adăposteşte de obicei doar un număr mic de limfocite.103,104 Localizarea celulelor T CD4+ şi CD8+ aŞ poate fi separată arbitrar în patru compartimente: spaţiu bronhoalveolar, ţesut limfoid asociat bronhiilor (BALT), ţesuturi interstiţiale pulmonare şi spaţiu intravascular. Deşi limfocitele din aceste poziţii diferite pot fi implicate în răspunsurile imune pulmonare, nu există nicio indicaţie clară că aceste celule reprezintă o populaţie de limfocite rezidente în plămâni la oameni. Mai probabil, aceste limfocite aparţin pool-ului de limfocite recirculate. În schimb, celulele T y8 au fost localizate în poziţii intraepiteliale în plămân, iar aceste celule pot locui selectiv în plămân.25

La un individ normal nefumător, limfocitele reprezintă aproximativ 10% până la 15% din celulele bronhoalveolare obţinute în timpul lavajului bronhoalveolar.104 Numărul limfocitelor bronhoalveolare poate creşte semnificativ în bolile inflamatorii care implică alveolele şi interstiţiul, cum ar fi în sarcoidoza şi pneumonia hipersensibilă6. 66). Majoritatea limfocitelor bronhoalveolare sunt celule T şi, în esenţă, toate aceste celule exprimă markeri de celule de memorie (de exemplu, CD45RO şi CD62L scăzut), indicând activarea anterioară.105 În boală, un procent semnificativ crescut din aceste celule T, comparativ cu cele din sângele periferic, exprimă şi markeri de activare recentă, cum ar fi receptorii HLA-DR, IL92-2 şi receptorii HLA-DR, IL92-2.

BALT este o colecţie localizată de limfocite în zona subepitelială a bronhiilor, analogă cu ţesutul limfoid asociat intestinului (de exemplu, plasturi Peyer).106 Aceste agregate

limfoide sunt separate de lumenul căilor respiratorii printr-un limfoepiteliu compus din celule epiteliale aplatizate, cărora le lipsesc cilii. BALT conține, de asemenea, HEV care facilitează recirculația limfocitelor între sânge și limfă. Cu toate acestea, spre deosebire de țesuturile limfoide asociate intestinului sub formă de plasturi Peyer, care sunt prezente la toate mamiferele, BALT se găsește numai la unele specii de mamifere. Într-adevăr, este de obicei absent la oameni atâta timp cât nu există infecție a tractului respirator. Dovezile sugerează că BALT poate apărea la pacienți după inflamația cronică a căilor respiratorii și boala pulmonară obstructivă cronică.107,108.

Interstițiul plămânului normal conține puține celule limfoide, iar cele mai multe dintre acestea nu sunt celule T. Majoritatea limfocitelor interstițiale sunt celule NK, care constituie 10% până la 15% din limfocitele circulante. Aceste celule nu exprimă TCR sau Ig, dar exprimă markeri caracteristici atât pentru celulele T, cât și pentru liniile mielomonocitare.7 Celulele NK recunosc și ucid celulele tumorale și celulele infectate cu virus într-o manieră nespecifică.7 Aceste celule ucid, de asemenea, ținte acoperite cu anticorpi prin receptorii de suprafață pentru IgG (FCGR3 sau CD16) într-un proces cunoscut sub numele de „dependență celulară de anticorpi". Mai mult, celulele NK pot fi, de asemenea, o sursă importantă de citokine (de exemplu, INF-y, TNF-a și factor de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage [GM-CSF]) la începutul răspunsului imun.

y8 Celulele T constituie doar 0,5% până la 10% din populația de limfocite din sângele periferic la om.25 Cu toate acestea, ele reprezintă o populație de celule T îmbogățită în epiteliul pulmonar, epiteliul intestinal și piele. Spre deosebire de celulele T aŞ, celulele T epiteliale y8 nu recirculează și par să reprezinte limfocitele pulmonare rezidente. Populația de celule T y8 din plămânul șoarecilor adulți normali C57BL/6 este de aproximativ 2 până la 5 X 104 celule, majoritatea fiind fie Vy4+, fie Vy1+.109 Important, se crede că diferitele subseturi de celule T y8 au capacități funcționale diferite. De exemplu, într-un model murin de astm, celulele T Vy1+ y8 îmbunătățesc hiperreactivitatea căilor respiratorii, în timp ce celulele T Vy4+ y8 suprimă acest răspuns.110 Celulele T pulmonare y8 interacționează de preferință cu macrofagele F4/80+ și celulele dendritice care exprimă clasa II MHC, sugerând că celulele T y8 reprezintă o linie primitivă de apărare și protejează și evoluează o linie de apărare epilială primitivă. posibilă punte între imunitatea înnăscută și răspunsurile imune dobândite. Celulele T y8 au fost, de asemenea, implicate în reglarea diferitelor răspunsuri imune în plămâni prin exprimarea IL-22.111

Distribuția și traficul de limfocite este guvernată de interacțiunile dintre moleculele de pe suprafața limfocitelor și liganzii prezenți pe celulele endoteliale vasculare. Migrarea limfocitelor din fluxul sanguin nu este un eveniment aleatoriu, iar această migrare pare să fie limitată la țesutul limfoid și zonele de inflamație.8 Celulele T naive nu au capacitatea de a iniția un răspuns antigenic până când sunt activate într-un organ limfoid secundar. Dovezile indică faptul că interacțiunea lor inițială cu un antigen care intră prin plămân are loc în țesuturile limfoide din jur și nu direct în plămân. Limfocitele naive și în repaus reprezintă populația majoră care recirculează din sânge în limfă prin VHE112, cu atașarea inițială

mediată de receptorul de origine L-selectina (CD62L) la adresa ganglionilor limfatici periferici şi molecula de adeziune celulară dependentă de glicozilare-1 de pe suprafaţa celulelor endoteliale de-a lungul acestei interacţiuni de-a lungul celulelor limfatice. suprafaţa endotelială. Legarea ulterioară a chemokinelor (de exemplu, factorul 1a derivat din celulele stromale, kina 6-C şi proteina inflamatorie a macrofagelor-3b) la receptorii cuplaţi cu proteina G de pe suprafaţa limfocitelor duce la activarea moleculelor de integrină (antigenul asociat funcţiei limfocitelor-1). molecula-1 pe endoteliul vascular, rezultând o aderenţă fermă.8 Aceasta este urmată de migrarea transendotelială a limfocitelor în ţesutul limfoid. O a doua familie de receptori cuplaţi cu proteina G, cunoscută sub denumirea de receptor de sfingozină-1-fosfat-1, este necesară pentru ieşirea limfocitelor din ganglionul limfatic.113 După cum sa menţionat mai devreme, BALT constă din agregate limfoide difuze găsite în mucoasa bronşică a majorităţii mamiferelor. molecula de adeziune celulară-1, care leagă integrina a4Ş1 pe celulele T. Astfel, există o cascadă de aderenţă care implică L-selectina/adresina ganglionilor periferici, integrina a4Ş1/molecula de adeziune a celulelor vasculare-1 şi antigenul-1 asociat funcţiei limfocitelor/molecula de adeziune intercelulară-1, care vizează populaţii specifice de limfocite către BALT şi alte ţesuturi bronhopulmonare.8,106.

Limfocitele T efectoare şi cu memorie par să aibă căi distincte de recirculare a limfocitelor în comparaţie cu limfocitele naive.8 Celulele T efectoare, în special după activarea în ţesuturile limfoide, călătoresc în regiunile de inflamaţie în care chemokinele şi alte molecule chimiotactice sunt generate de procesul inflamator subiacent, care îşi exprimă moleculele de adeziune diferite la diferitele molecule de adeziune. ţintele moleculare exprimate pe endoteliul vascular inflamat permit celulelor să intre în locurile de inflamaţie.8 Expresia moleculei de adeziune intercelulară-1, P-selectina şi a moleculei de adeziune a celulelor vasculare-1 pe suprafaţa endoteliului vascular inflamat este implicată în intrarea limfocitelor în zonele de inflamaţie.8 un subset diferit de celule efectoare pentru a adăposti diferite site-uri. De exemplu, limfocitele circulante cu memorie specifice antigenelor asociate pielii exprimă antigenul limfocitar cutanat.8 Dimpotrivă, memoria pentru antigenele intestinale a fost localizată la limfocitele circulante care exprimă niveluri ridicate de integrină a4p7.8 Astfel, celulele T de memorie prezintă o orientare selectivă către tipul de ţesut în care antigenul a fost întâlnit pentru prima dată.

RĂSPUNSURI IMUNE MEDIATE DE ANTICORPI

ÎN PLAMÂN

Răspunsul imun la agenţii patogeni extracelulari

Răspunsul imun umoral este adaptat pentru eliminarea agenţilor patogeni extracelulari. Un exemplu de răspuns imun mediat de anticorpi este cel care are loc după expunerea la Streptococcus pneumoniae. Această bacterie colonizează frecvent nazofaringe şi este cea mai frecventă cauză a pneumoniei comunitare.114 Pneumococii au acces la tractul respirator inferior prin aspiraţie. Căile aeriene superioare sunt echipate cu mecanisme de eliminare (de exemplu, clearance-ul mucociliar şi tuse) care elimină efectiv majoritatea

bacteriilor inhalate sau aspirate din căile respiratorii (vezi capitolul 11). Dacă pneumococul aspirat sustrage apărarea căilor aeriene superioare, agentul patogen întâlneşte mai întâi sistemul imunitar umoral al mucoasei. IgA oferă prima linie de apărare împotriva agenţilor infecţioşi, IgG şi IgM fiind mai puţin importante în secreţiile bronşice. Funcţiile majore ale IgA secretoare includ prevenirea aderenţei microbiene la suprafaţa epitelială şi promovarea aglutinării microorganismelor. Combinaţia dintre inhibarea aderenţei şi aglutinarea microbiană favorizează eliminarea pneumococilor prin forţe mecanice. Spre deosebire de IgG, IgA nu poate activa complementul şi nu este o opsonină eficientă.

Prima expunere a gazdei la pneumococ generează un răspuns umoral primar. Bacteriile din plămâni sunt legate de celule prezentatoare de antigen, care migrează către organele limfoide secundare, unde antigenele sunt procesate şi prezentate cu molecule MHC de clasa II la celulele T CD4+ (Fig. 13-11). După legarea TCR şi co-stimularea eficientă îmbunătăţită de un mediu inflamator, celulele T specifice sunt activate şi sunt elaborate mai multe citokine T helper. În timpul acestui proces, celulele B naive din ganglionul limfatic leagă antigenul neprocesat prin IgM de suprafaţă şi prezintă fragmente de peptide la celulele T helper specifice prin moleculele MHC de clasa II. Interacţiunile celulelor T-celule B în centrii germinali conduc la activarea suplimentară a celulelor T şi a celulelor B complete, caracterizată prin proliferare clonală, schimbarea izotipului şi diferenţierea celulelor B în celule secretoare şi celule de memorie. Ulterior, anticorpi specifici, celulele T activate şi, probabil, unele celule B activate circulă înapoi în plămân pentru a combate infecţia pneumococică.

În zona infecţiei, IgG1, IgG3 şi IgM specifice pentru antigenele pneumococice intacte activează sistemul complement, ducând la unele lize ale celulelor bacteriene. Mai important, anticorpul şi complementul acţionează ca opsonine, sporind fagocitoza microorganismelor încapsulate. Eliberarea de mediatori din celulele T activate sporeşte, de asemenea, capacitatea antibacteriană a celulelor inflamatorii nespecifice recrutate în plămân. Aceste evenimente au loc pe o perioadă de 4 până la 7 zile

Figura 13-11 Răspunsurile imune în plămân. Antigenul (de exemplu, patogenul bacterian) intră în plămân. Produsele microbiene creează un mediu inflamator. 1, Antigenul este preluat de celulele fagocitare nespecifice şi transportat la ganglionii limfatici regionali. 2, În ganglionii limfatici este generat un răspuns imun primar. Celulele T specifice antigenului sunt stimulate, iar interacţiunile iniţiale celule T helper-celula B şi producţia de anticorpi au loc în centrii germinali. 3, Anticorpii, celulele T helper şi celulele efectoare circulă înapoi în plămân pentru ca răspunsul imun să ţintească agentul patogen. Traficul de celule inflamatorii este îmbunătăţit de producţia de chemokine şi alţi factori chemotactici şi implică interacţiuni ale leucocitelor cu celulele endoteliale din zona inflamaţiei. În procesul răspunsului imun iniţial, sunt generate celulele T de memorie şi celulele B. Acest lucru permite generarea unui răspuns imun secundar mai eficient dacă acelaşi agent patogen este întâlnit mai târziu.

perioadă şi caracterizează faza iniţială a unui răspuns primar. Timpul necesar pentru un răspuns maxim este de aproximativ 7 până la 10 zile. Prezenţa celulelor B şi T de memorie asigură că expunerea repetată la S. pneumoniae are ca rezultat un răspuns imun secundar, care este caracterizat printr-o fază de întârziere mai scurtă, rezultând un răspuns mai rapid, de amploare mai mare şi de durată mai lungă. Din punct de vedere clinic, vaccinarea pneumococică, care induce un răspuns umoral primar, a scăzut ratele bolii pneumococice invazive atât la copii, cât şi la adulţi.115

Răspunsul imun la autoantigeni

Tulburările autoimune apar atunci când mecanismele normale de auto-toleranţă imunitară eşuează. În esenţă, toate bolile autoimune, inclusiv bolile autoimune mediate de anticorpi, par să fie dependente de activarea inadecvată a celulelor T CD4+ autoreactive, precum şi de celulele B autoreactive responsabile de autoanticorpii patogeni. Un exemplu de boală autoimună care implică plămânul este sindromul Goodpasture. Acest sindrom este caracterizat prin hemoragie pulmonară şi glomerulonefrită, care sunt asociate cu niveluri crescute de anticorpi IgG direcţionaţi împotriva antigenelor membranei bazale. În diverse studii, s-a demonstrat că leziunile patologice sunt dependente de legarea acestor autoanticorpi, care sunt în primul rând direcţionaţi împotriva domeniului noncolagen (lanţul a3) al colagenului de tip IV din membrana bazală.116-118 Colorarea imunofluorescentă cu anticorpi anti-IgG uman dezvăluie, de obicei, o depunere liniară a IgG şi membrana glomerului de bază în membrana bazală. În ciuda distribuţiei pe scară largă a colagenului de tip IV în organism, exprimarea bolii este limitată în mare parte la plămâni şi rinichi. Această expresie limitată a bolii sugerează posibilitatea ca alţi factori să permită expunerea acestui autoantigen în mod selectiv în membranele bazale alveolare sau glomerulare. În acest sens, infecţia cu gripă A2, inhalarea de hidrocarburi şi fumatul de ţigară au fost asociate cu episodul iniţial de hemoragie alveolară difuză şi exacerbarea bolii în stabilirea unor niveluri ridicate de anticorpi antimembrană bazală.119 Acum se cunosc multe despre modul în care autoanticorpii provoacă leziuni într-o boală autoimună precum Goodpasture. Mai recent, au fost identificate asociaţii HLA şi epitopul celulelor B şi T.120 HLA-DRB1*15:01 este puternic asociat cu dezvoltarea sindromului Goodpasture, în timp ce HLA-DRB1*07:01 şi DRB1*01:01 conferă protecţie împotriva dezvoltării acestei boli. În plus, epitopul celulei T a fost mapat la regiunea amino-terminală a lanţului a3 de colagen de tip IV.121 După cum sa menţionat mai devreme, activarea atât a celulelor T CD4+ autoreactive, cât şi a celulelor B autoreactive pare a fi necesară pentru un răspuns autoimun patologic. Aceste celule T autoreactive CD4+ necesită co-stimulare CD28, deoarece blocarea acestei molecule co-stimulatoare reduce producţia de anticorpi anti-membrană bazală şi previne dezvoltarea glomerulonefritei autoimune experimentale.122

Studiile au identificat o cauză autoimună care stă la baza dezvoltării proteinozei alveolare pulmonare dobândite.123 Această tulburare se caracterizează prin acumularea unui material granular, eozinofil, colorat periodic acid-Schiff în spaţiul alveolar (vezi capitolul 70). Pe baza dezvoltării proteinozei alveolare pulmonare la şoarecii deficienţi de GM-CSF, a

fost descoperit un rol fundamental al acestui factor în homeostazia surfactantului.124 În plus, prezenţa autoanticorpilor IgG neutralizanţi direcţionaţi împotriva GM-CSF a fost identificată în lichidul şi serul de spălare bronhoalveolar al tuturor pacienţilor cu proteină pulmonară dobândită, dar nu cu proteină pulmonară dobândită individual. forma congenitală sau secundară a tulburării sau la subiecţii normali de control.125 Detectarea acestui autoanticorp IgG este foarte sensibilă şi specifică şi astfel utilă în diagnosticul formei dobândite a acestei boli. Mai recent, la pacienţii pediatrici cu proteinoză alveolară pulmonară au fost identificate mutaţii în lanţul de legare a ligandului a receptorului GM-CSF.126

Răspunsul imun în bolile alergice

Astmul atopic apare atunci când un răspuns imun şi anticorpii IgE sunt direcţionaţi împotriva proteinelor în mod normal inofensive prezente în mediu (vezi capitolul 41). Numeroase tipuri de celule, inclusiv mastocite, eozinofile, macrofage şi limfocite T CD4+, precum şi celulele B secretoare de IgE specifice, sunt importante în dezvoltarea alergiei şi a astmului. Celulele T CD4+, care se acumulează în plămânii astmaticilor, prezintă un fenotip Th2127, iar studiile care utilizează modele de astm murin au arătat că inflamaţia alergică a căilor respiratorii este dependentă de celulele T CD4+ de tip Th2. După cum sa discutat mai devreme, dezvoltarea unui răspuns Th2 este determinată de expunerea celulelor T CD4+ naive la IL-4 la începutul unui răspuns imun.56,57,87,89 În prezenţa unei expresii ridicate a IL-4 şi a unui IFN-y scăzut, aceste celule T Th2 CD4+ induc schimbarea izotipului în celulele B specifice antigenului la niveluri IgE tematice ridicate ale IgE. sunt esenţiale pentru răspunsul imediat de hipersensibilitate. Prezenţa IL-4 şi IL-5 şi producerea diferitelor chemokine în timpul activării celulelor T sporesc, de asemenea, acumularea de eozinofile şi bazofile în căile respiratorii. Studiile pe modele murine de astm alergic au sugerat un rol important pentru o altă citokină Th2, IL-13, care a fost capabilă să inducă caracteristicile patologice ale astmului independent de IgE şi eozinofile. Studiile sugerează, de asemenea, că anomaliile determinate genetic în celulele prezentatoare de antigen pot juca, de asemenea, un rol în dezvoltarea reacţiilor alergice. La indivizii atopici, s-a demonstrat că celulele prezentatoare de antigen subproduc IL-12 sau produc în exces prostaglandina E2, ceea ce favorizează un răspuns Th2.131

RĂSPUNSURI INFLAMATORIE MEDIATE DE CELULE

ÎN PLAMÂN

Răspunsurile imune mediate de celule pot fi împărţite în două categorii majore: (1) celule T CD4+ care mediază reacţii de hipersensibilitate de tip întârziat şi (2) celule T CD4+ care ajută celulele T efectoare cu funcţie citotoxică.

Boala pulmonară granulomatoasă

Granuloamele sunt caracteristice infecţiilor care trăiesc cel puţin parţial intracelular, cum ar fi Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium leprae şi organismelor care sunt mari şi persistente. Există dovezi considerabile care sugerează că celulele T CD4+ şi elaborarea

citokinelor Th1 sunt necesare pentru inflamaţia granulomatoasă maximă în răspunsul la aceste infecţii. Evenimentul declanşator în dezvoltarea bolii pulmonare granulomatoase neinfecţioase este depunerea de antigen în parenchimul pulmonar. În cazul bolii cronice de beriliu67,132 şi pneumoniei de hipersensibilitate (vezi capitolul 64), stimulul antigenic este cunoscut. În sarcoidoză, agentul incitator este necunoscut, deşi se crede că evenimentele imunopatogene sunt aceleaşi (vezi capitolul 66).133 Astfel, antigenul necunoscut este probabil să fie înghiţit de celulele prezentatoare de antigen (adică, celulele dendritice şi macrofagele) în parenchimul pulmonar şi prezentat limfoidelor CD4+ organelor periferice naive. În absenţa IL-4, expunerea acestor celule T CD4+ naive activate la IL-12 eliberată de macrofage direcţionează celula T către un răspuns Th1.56,57,87,89 Dezvoltarea unui răspuns Th1 este, de asemenea, influenţată de eliberarea timpurie a IFN-y prin reglarea în sus a producţiei de IL-12 de către macrofage şi prin reglarea receptorilor Th1 pentru această celule Th1.

Producţia de chemokine şi alţi factori chemotactici la locul inflamaţiei din plămân direcţionează migrarea celulelor T CD4+ efectoare activate în plămân. Citokinele Th1 şi alţi mediatori produşi de aceste celule T sunt responsabile pentru recrutarea şi activarea macrofagelor şi a altor celule inflamatorii nespecifice. Acumularea de celule inflamatorii în alveole (alveolită) pare a fi leziunea iniţială care caracterizează sarcoidoza şi alte boli pulmonare granulomatoase. În sarcoidoză, celulele T CD4+ acumulate (obţinute la lavajul bronhoalveolar) includ subseturi extinse, identificate prin exprimarea anumitor regiuni TCR VP şi Va. În cadrul acestor subseturi sunt expansiuni ale clonelor de celule T, fiecare cu un lanţ P TCR unic şi o secvenţă de lanţ. Prezenţa acestor expansiuni oligoclonale indică un răspuns al celulelor T la antigenele peptidice convenţionale, iar prezenţa diferitelor clone de celule T cu TCR-uri înrudite indică un răspuns la acelaşi antigen. Atât haplotipul HLA (molecula MHC de clasa II prezentatoare) la un individ, cât şi antigenul(ele) stimulator(i) vor determina TCR-urile utilizate în aceste răspunsuri ale celulelor T. În boala cronică de beriliu, anumite alele HLA-DP (de exemplu, alelele HLA-DPB1 care exprimă un reziduu de acid glutamic la poziţia 69 a lanţului Ş) par a fi cele mai importante în prezentarea antigenului la celulele T specifice beriliului,134 şi acest lucru explică probabil susceptibilitatea crescută la boală la indivizii cu aceleaşi alele HLA-5-DP care exprimă aceleaşi alele HLA-5-DP similare. S-a observat că TCR-urile (cu aceleaşi regiuni V şi regiuni CDR3 foarte asemănătoare) sunt extinse în plămânii diferiţilor indivizi cu boală cronică de beriliu, reflectând asemănări în prezentarea moleculelor MHC clasa II şi acelaşi antigen stimulator (beriliu). subliniază că răspunsurile patologice ale celulelor T în aceste boli sunt compartimentate în plămân, deoarece aceleaşi clone de celule T sunt fie absente, fie rare în sângele periferic.105

Celulele efectoare majore ale inflamaţiei în boala cronică de beriliu, sarcoidoză şi alte boli granulomatoase par a fi macrofage derivate în principal din monocite circulante în timpul procesului de inflamaţie. Macrofagele alveolare activate exprimă molecule MHC clasa II şi pot contribui la prezentarea antigenului. Granuloamele noncaseating se formează prin coalescenţa macrofagelor activate, care pot fuziona şi forma celule gigantice multinucleate.

Celulele T CD4+ predomină în centrul granulomului noncaseating, cu celule T CD8+ situate la periferia răspunsului granulomatos.

REACȚII CITOTOXICE T-CELULELE ÎN PLAMÂN

Limfocitele T citotoxice (CTL) sunt critice în recunoaşterea şi eliminarea celulelor infectate cu virus şi a celulelor tumorale, precum şi în respingerea alografei. Aceste celule exprimă predominant CD8, deşi CTL CD4+ şi celulele NK pot fi, de asemenea, implicate în răspunsurile celulelor T citotoxice. Celulele CD4+ T helper sunt aproape întotdeauna necesare pentru exprimarea completă a unei reacţii citotoxice a celulelor T. Răspunsurile CTL au fost detectate la oameni după infectarea cu numeroşi viruşi, inclusiv virusul sinciţial respirator, paragripa şi gripa A şi B. Odată ce un CTL CD8+ recunoaşte o celulă infectată cu virusul sinciţial respirator, există cel puţin trei mecanisme distincte prin care CTL poate induce moartea celulei. IFN-y în vecinătatea celulei ţintă. În plus, CTL-urile pot elibera enzime granulare, inclusiv perforine şi granzime, care provoacă formarea porilor în membrana celulei ţintă şi apoptoza mediată de enzime. În cele din urmă, CTL-urile pot induce moartea celulei prin interacţiunea ligandului FAS de pe suprafaţa sa cu FAS de pe celula ţintă. CTL-urile CD4+ nu au granule citotoxice şi folosesc în principal apoptoza mediată de FAS ca mecanism de citotoxicitate.

Celulele NK au un rol complementar celui al CTL-urilor în combaterea celulelor infectate cu virus sau a celulelor tumorale.7 Celulele NK par să formeze prima linie de apărare împotriva infecţiei virale, oferind activitate citotoxică nespecifică. Aceste celule diferă de CTL prin lipsa lor de TCR şi îşi recunosc ţintele într-un mod nerestricţionat la MHC. Cu toate acestea, mecanismul de ucidere a celulelor NK pare a fi similar cu cel folosit de CTL-urile CD8+. În plus, celulele NK au receptori pentru IgG (FCGR3; CD16) şi se pot lega la regiunea Fc a anticorpului ataşat la suprafaţa unei celule ţintă şi poate media citotoxicitatea celulară dependentă de anticorp.

Puncte cheie

Sănătatea plămânilor şi a individului depinde de un sistem imunitar funcţional care să protejeze împotriva invaziei microbiene.

Agenţii patogeni sunt vizaţi atât de răspunsurile imune umorale specifice, cât şi de o varietate de răspunsuri mediate celular, care au ca rezultat activarea şi acumularea de leucocite.

Deşi leucocitele efectoare pot fi atât specifice pentru antigen, cât şi nespecifice pentru antigen, în esenţă toate aceste răspunsuri imune sunt dependente de celulele T (helper) specifice pentru exprimarea completă şi efectul maxim.

Gama vastă de agenţi patogeni şi numărul lor mare de strategii de subminare a sistemului imunitar este combatată de un sistem de apărare cu o specificitate remarcabilă şi totuşi o diversitate enormă. Aceste capacităţi sunt obţinute prin mecanisme moleculare unice ale receptorului celulelor B şi formării repertoriului receptorului celulelor T, care sunt fundamentale pentru înţelegerea răspunsului imun adaptativ.

Reglarea răspunsurilor imune specifice depinde de expresia citokinelor şi de interacţiunile celulare ale diferitelor celule T reglatoare cu subseturi de celule T efectoare.

La indivizii ocazional, sistemul de apărare se poate deteriora, iar la alţii, răspunsurile imune aberante par să contribuie la diferite stări patologice relevante pentru plămâni şi tractul respirator.

Bolile pulmonare granulomatoase (de exemplu, sarcoidoza şi boala cronică de beriliu) sunt caracterizate printr-un răspuns excesiv al celulelor T CD4+ T helper de tip 1, în timp ce bolile alergice (de exemplu, astmul) sunt caracterizate prin răspunsuri T helper excesive de tip 2.

Răspunsurile imune polarizate de tip 17 T helper sunt de obicei observate în pneumonia bacteriană şi la subiecţii cu astm sever, care nu răspunde la corticosteroizi.

Cunoştinţe suplimentare despre structura şi funcţia sistemului imunitar vor oferi probabil noi perspective asupra dezvoltării bolilor pulmonare şi vor duce la noi abordări terapeutice.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Barry M, Bleackley RC: Limfocite T citotoxice: toate drumurile duc la moarte. Nat Rev Immunol 2:401-409, 2002.

Chen K, Kolls JK: Apărarea gazdă mediată de celule T în plămân. Annu Rev Immunol 31:605-633, 2013.

Chen L, Fly DB: Mecanisme moleculare de co-stimulare şi co-inhibire a celulelor T. Nat Rev Immunol 13:227-242, 2013.

Davis MM, Boniface JJ, Reich Z şi colab.: Recunoaşterea ligandului de către receptorii celulelor T alfa beta. Annu Rev Immunol 16:523-544, 1998.

Garcia KC, Teyton L, Wilson IA: Baza structurală a recunoaşterii celulelor T. Annu Rev Immunol 17:369-397, 1999.

eFIGURE GALERIE DE IMAGINI

ADN-ul genei

Lider

5' /p- 1 | 1Exonul 1 |Exonul 2 |Exonul 3| |Exon 4 7/ 3'

^Transcriere

ARN de transcriere primar

Lider

5' /p 1 | 1Exonul 1 |Exonul 2 |Exonul 3| |Exon 4 7/ 3'

^Splicing

Leader Messenger ARN (ARNm)

A | |Exon t|Exon 2|Exon 3|Exon 4

Gena lanţului greu rearanjat în celulele B

Lider VDJ Cy1 h Cy2 Cy3

ARN de transcriere primar

eu

ARN mesager matur

Vh Ch1 h Ch2 Ch2 Ch3

B Translaţie la proteina lanţului greu Ig

eFigura 13-1 Genele care codifică moleculele de imunoglobulină. A, Structura caracteristică a genelor care codifică o proteină membranară. Reţineţi că exonii codifică regiuni structurale discrete ale proteinei, de exemplu, un domeniu extern, o regiune transmembranară şi o coadă citoplasmatică. B, Structura corespunzătoare a unei gene a lanţului greu de imunoglobulină (Ig)G rearanjată. Segmentul de regiune lider-V al ADN-ului a fost iniţial localizat în amonte pe acelaşi cromozom şi a fost rearanjat proximal de segmentul DJ, care este proximal de exonii IgG Cy. Procesarea transcriptului primar aduce toate regiunile de codificare împreună în molecula de ARN mesager pentru translarea proteinei. (Adaptat după MKSAP în specialitatea de reumatologie, Philadelphia, 1993, Colegiul American al Medicilor, p. 7.)

etapele pre-B

Celula stem limfoidă Pro-B şi celule stem precoce Pre-B

Celulă B matură

Comutarea clasei de mutaţii somatice

Celula B imature

Celula B de memorie

Celulă plasmatică

—Ajutor pentru celulele T—►

^Activare-►

Diferenţierea
celulelor B
dependentă
de antigen
în
organele limfoide periferice

eFigura 13-2 Dezvoltarea celulelor B. Diferenţierea independentă de antigen a celulei B în măduva osoasă adultă este prezentată de la stânga la dreapta. Stadiile Pro-B şi pre-B precoce implică rearanjarea segmentelor de gene DJ şi V-DJ ale lanţului greu de imunoglobuline (Ig) şi expresia tranzitorie a unui receptor pre-celulă B (BCR). Rearanjarea ulterioară a genelor lanţului uşor de imunoglobuline (Ig) în celula pre-B ulterioară permite dezvoltarea unei celule B imature care exprimă BCR. Interacţiunea celulei B naive mature cu antigenul din centrii germinali ai organelor limfoide periferice şi în prezenţa ajutorului celulelor T permite mutaţia somatică a genelor Ig (maturarea afinităţii), schimbarea izotipului, generarea de celule B care sunt capabile de secreţie de IgG cu viteză ridicată şi generarea de celule B de memorie.

ADN-ul liniei germinale

ADN-ul rearanjat

Un ARNm cu lanţ a celulelor T

ADN-ul lanţului p liniei germinale

L Vp1-nLVp Dp JP1.1-1.6 Cp Dp2 JP2.1-2.7 Cp2 L Vp14

ADN-ul lanţului p rearanjat

L Vpn-1 L VpDpJp Cp Dp2 Jp2.1-2.7 Cp2 L Vp14

ARNm cu lanţ p al celulelor T B

eFigura 13-3 Rearanjarea genelor care codifică receptorul celulelor T (TCR). A, în linia germinativă TCR un complex de gene în lanţ, înainte de orice rearanjare în celulele T, aproximativ 40 până la 50 segmente de genă Va sunt localizate în amonte de segmentele multiple de gene Ja şi Ca. În cadrul TCR, un locus al lanţului este complexul genei TCR 8 (exprimat în celulele T y8), care este șters atunci când genele Va sunt rearanjate. În timpul

dezvoltării celulelor T, genele Va sunt rearanjate în aval segmentele genei Ja pentru a forma o genă a lanţului funcţional. Acest proces este similar cu cel descris pentru rearanjarea genei imunoglobulinei. Expresia ARN-ului şi procesarea ARN-ului permite generarea de TCR un ARN mesager în lanţ (ARNm). B, Un proces similar permite rearanjarea genelor lanţului p TCR în celula pre-T în timpul dezvoltării celulelor T. Atât în A cât şi în B, adăugările şi deleţiile de nucleotide la marginile segmentelor de rearanjare nu sunt prezentate.

eFigura 13-4 Dezvoltarea şi maturarea celulelor T în timus. Rearanjarea genelor lanţului p TCR în celula pre-T şi apoi a genelor lanţului TCR a are ca rezultat generarea unui repertoriu TCR remarcabil de divers, exprimat în stadiul timocitului imatur major. Aceste celule exprimă TCR la o densitate relativ scăzută şi sunt dublu pozitive atât pentru CD4, cât şi pentru CD8. Repertoriul este selectat pozitiv pentru afinitatea (scăzută) faţă de complexul auto-major de histocompatibilitate (MHC) (restricţie auto-MHC). Celulele cu TCR care nu suferă selecţie pozitivă mor în timus prin apoptoză. Timocitele imature şi mature cu afinitate mare pentru complecşii auto-MHC/peptidă sunt selectate negativ şi suferă apoptoză (ştersă). În general, mai mult de 95% dintre timocite imature nu se maturizează pentru a fi exportate către organele limfoide periferice. Pe măsură ce timocitele imature se maturizează, ele menţin expresia CD4 şi reduc CD8 (MHC clasa II restricţionată) sau menţin expresia CD8 şi reduc CD4 (MHC clasa I restricţionată).

Gauld SB, Dal Porto JM, Cambier JC: semnalizarea receptorului antigen al celulelor B: roluri în dezvoltarea şi boala celulelor. Science 296:1641-1642, 2002.

Josefowicz SZ, Lu LF, Rudensky AY: Celulele T reglatoare: mecanisme de diferenţiere şi funcţie. Annu Rev Immunol 30:531-564, 2012.

Masopust D, Schenkel JM: Integrarea migraţiei, diferenţierii şi funcţiei celulelor T. Nat Rev Immunol 13:309-320, 2013.

Stritesky GL, Jameson SC, Hogquist KA: Selecţia celulelor T auto-reactive în timus. Annu Rev Immunol 30:95-114, 2012.

Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR şi colab: citokinele familiei IL-17 şi diversitatea în creştere a liniilor de celule T efectoare. Annu Rev Immunol 25:821-852, 2007.

Referinţe

Kondo M, Wagers AJ, Manz MG şi colab: Biologia celulelor stem hematopoietice şi a progenitorilor: implicaţii pentru aplicarea clinică. Annu Rev Immunol 21:759-806, 2003.

Chen K, Kolls JK: Apărarea gazdă mediată de celule T în plămân. Annu Rev Immunol 31:605-633, 2013.

Marrack P, Kappler J: Receptorul celulelor T. Science 238:1073-1078, 1987.

Davis MM, Boniface JJ, Reich Z şi colab.: Recunoaşterea ligandului de către receptorii celulelor T alfa beta. Annu Rev Immunol 16:523-544, 1998.

Garcia KC, Teyton L, Wilson IA: Baza structurală a recunoaşterii celulelor T. Annu Rev Immunol 17:369-397, 1999.

Gauld SB, Dal Porto JM, Cambier JC: semnalizarea receptorului antigen al celulelor B: roluri în dezvoltarea şi boala celulelor. Science 296:1641-1642,

2002.

Yokoyama WM, Kim S, French AR: Viaţa dinamică a celulelor ucigaşe naturale. Annu Rev Immunol 22:405-429, 2004.

Sigmundsdottir H, Butcher EC: Indicaţii de mediu, celule dendritice şi programarea traficului de limfocite selective de ţesut. Nat Immunol 9:981-987, 2008.

Alt FW, Blackwell TK, Yancopoulos GD: Dezvoltarea repertoriului de anticorpi primari. Science 238:1079-1087, 1987.

Torres RM, Imboden J, Schroeder HW Jr: Genele receptorului antigen, produse genetice şi co-receptori. În Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, et al, editori: Imunologie clinică: principii şi practică, Londra, 2008, Mosby, pp 53-78.

Odegard VH, Schatz DG: ţintirea hipermutaţiei somatice. Nat Rev Immunol 6:573-583, 2006.

Edry E, Melamed D: Editarea receptorilor în selecţia pozitivă şi negativă a limfopoiezei B. J Immunol 173:4265-4271, 2004.

Nemazee D: Editarea receptorilor în dezvoltarea limfocitelor şi toleranţa centrală. Nat Rev Immunol 6:724-740, 2006.

Stavnezer J, Guikema JE, Schrader CE: Mecanismul şi reglarea recombinării comutatorului de clasă. Annu Rev Immunol 26:261-292, 2004.

Clark MR: Mecanisme efectoare IgG. Chem Immunol 65:88-110, 1997.

Ravetch JV Bolland S: receptori IgG Fc. Annu Rev Immunol 19:275290, 2001.

Ravetch JV, Clynes RA: Roluri divergente pentru receptorii Fc şi complement in vivo. Annu Rev Immunol 16:421-432, 1998.

Takai T: Rolurile receptorilor Fc în autoimunitate. Nat Rev Immunol 2:580-592, 2002.

Kawakami T, Galli SJ: Reglarea funcţiei mastocitelor şi bazofilelor şi supravieţuirea de către IgE. Nat Rev Immunol 2:773-786, 2002.

Gould HJ, Sutton BJ: IgE în alergie şi astm astăzi. Nat Rev Immunol 8:205-217, 2008.

Nagasawa T: Nişele de micromediu în măduva osoasă necesare pentru dezvoltarea celulelor B. Nat Rev Immunol 6:107-116, 2006.

Klein U, Dalla-Favera R: Centri germinali: rol în fiziologia celulelor B şi malignitate. Nat Rev Immunol 8:22-33, 2008.

Wardemann H, Nussenzweig MC: Auto-toleranţa celulelor B la om. Adv Immunol 95:83-110, 2007.

Adams EJ, Garcia KC: Structura unui receptor de celule T y8 în complex cu MHC T22 neclasic. Science 308:22 7-231, 2005.

Born WK, Reardon CL, O'Brien RL: Funcţia celulelor T y8 în imunitatea înnăscută. Curr Opin Immunol 18:31-38, 2006.

Sebzda E, Mariathasan S, Ohteki T, et al: Selection of the T cell repertoire. Annu Rev Immunol 17:829-874, 1999.

2 7. Garcia KC, Degano M, Stanfield RL şi colab.: O structură a receptorului celulei T ap la 2,5A şi orientarea sa în complexul TCR-MHC. Science 274:209-219, 1996.

Garboczi DN, Ghosh P, Utz U şi colab: Structura complexului dintre receptorul celulei T umane, peptida virală şi HLA-A2. Nature 384:134141, 1996.

Winchester RJ: Complexul major de histocompatibilitate. În Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, et al, editori: Imunologie clinică: principii şi practică, Londra, 2008, Mosby, pp 79-90.

Saper MA, Bjorkman PJ, Wiley DC: Structura rafinată a antigenului uman de histocompatibilitate HLA-A2 la rezoluţie de 2,6 A. J Mol Biol 219:277-319, 1991.

Fremont DH, Hendrickson WA, Marrack P şi colab.: Structuri ale unei molecule MHC clasa II cu peptide unice legate covalent. Science 272:1001-1004, 1996.

Dessen A, Lawrence CM, Cupo S, et al: Structura cristalină cu raze X a HLA-DR4 (DRA*0101, DRB1*0401) complexată cu o peptidă din colagenul uman II. Immunity 7:473-481, 1997.

Jardetzky TS, Brown JH, Gorga JC şi colab.: Analiza cristalografică a peptidelor endogene asociate cu HLA-DR1 sugerează o conformaţie comună, asemănătoare poliprolinei II pentru peptidele legate. Proc Natl Acad Sci USA 93:734-738, 1996.

Rodgers JR, Rich RR: Antigeni şi procesarea antigenelor. În Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, et al, editori: Imunologie clinică: principii şi practică, Londra, 2008, Mosby, pp 91-102.

Blum JS, Wearsch PA, Cresswell P: Procesarea şi prezentarea antigenului. Annu Rev Immunol 31:443-473, 2013.

Cresswell P, Ackerman AL, Giodini A şi colab: Mecanisme de procesare restricţionată şi prezentare încrucişată MHC clasa I. Immunol Rev 207:145-157, 2005.

Hammer GE, Kanaseki T, Shastri N: Retusurile finale fac perfect repertoriul de peptide-MHC clasa I. Imunitatea 26:397-406, 2007.

Purcell AW, Elliott T: Maşinaţiuni moleculare ale complexului de încărcare a peptidei MHC I. Curr Opin Immunol 20:75-81, 2008.

van Endert P, Villadangos JA: Procesarea şi prezentarea antigenului. Curr Opin Immunol 19:63-65, 2007.

Budd RC, Fortner KA: Dezvoltarea celulelor T. În Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, et al, editori: Imunologie clinică: principii şi practică, Londra, 2008, Mosby, pp 127-138.

Stritesky GL, Jameson SC, Hogquist KA: Selecţia celulelor T auto-reactive în timus. Annu Rev Immunol 30:95-114, 2012.

Palmer E: Selecţie negativă - Eliminarea merelor urâte din repertoriul celulelor T. Nat Rev Immunol 3:383-391, 2003.

Anderson MS, Venanzi ES, Klein L şi colab.: Proiecţia unei umbre de sine imunologice în timus de către proteina Aire. Science 298:1395-1400, 2002.

Mathis D, Benoist C: Aire. Annu Rev Immunol 2 7:287-312, 2009.

Singer A, Adoro S, Park JH: Soarta liniei şi dezbateri intense: mituri, modele şi mecanisme ale alegerii liniei CD4 versus CD8. Nat Rev Immunol 8:788-801, 2008.

Walker LSK, Abbas AK: Inamicul din interior: ţinerea la distanţă a celulelor T auto-reactive la periferie. Nat Rev Immunol 2:11-19, 2002.

Jiang H, Chess L: Reglarea răspunsurilor imune de către celulele T. N Engl J Med 354:1166-1176, 2006.

Fathman CG, Lineberry NB: Mecanismele moleculare ale anergiei celulelor T. Nat Rev Immunol 7:599-609, 2007.

Ramsdell F: Foxp3 şi celulele T reglatoare naturale: cheia unei filiaţii celulare? Imunitate 19:165-168, 2003.

Josefowicz SZ, Lu LF, Rudensky AY: Celulele T reglatoare: mecanisme de diferenţiere şi funcţie. Annu Rev Immunol 30:531-564, 2012.

Sakaguchi S, Sakaguchi N, Shimizu J şi colab: Toleranţa imunologică menţinută de celulele T reglatoare CD25+ CD4+: rolul lor comun în controlul autoimunităţii, imunităţii tumorale şi toleranţei la transplant. Immunol Rev 182:18-32, 2001.

Shevach EM, McHigh RS, Piccirillo CA şi colab.: Controlul activării celulelor T de către celulele supresoare CD4+ CD25+. Immunol Rev 182:58-78,

2001.

Sakaguchi S: Originea celulelor T reglatoare CD4+ care exprimă F0XP3: timus sau periferie. J Clin Invest 112:1310-1312, 2003.

Miyara M, Amoura Z, Parizot C, et al: The immune paradox of sarcoidosis and regulatory T cells. J Exp Med 203:359-3 70, 2006.

Gorelik L, Flavell RA: Transformarea factorului de creştere-p în biologia celulelor T. Nat Rev Immunol 2:46-53, 2002.

O'Garra A: Citokinele induc dezvoltarea de subseturi de celule T helper eterogene din punct de vedere funcţional. Immunity 8:2 75-283, 1998.

Abbas AK, Murphy KM, Sher A: Diversitatea funcţională a limfocitelor T helper. Nature 383:787-793, 1996.

Chen L, Fly DB: Mecanisme moleculare de co-stimulare şi co-inhibire a celulelor T. Nat Rev Immunol 13:227-242, 2013.

Alegre ML, Frauwirth KA, Thompson CB: Reglarea celulelor T de către CD28 şi CTLA-4. Nat Rev Immunol 1:220-228, 2001.

Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH: Familia B7 revăzută. Annu Rev Immunol 23:515-548, 2005.

Sharpe AH, Freeman GJ: Superfamilia B7-CD28. Nat Rev Immunol 2:116-126, 2002.

Skalhegg BS, Tasken K, Hansson V şi colab.: Localizarea proteinei kinazei dependente de cAMP de tip I cu complexul TCR-CD3. Science 263:84-87, 1994.

Li L, Yee C, Beavo JA: inducţia dependentă de CD3 şi CD28 a PDE7 necesară pentru activarea celulelor T. Science 283:848-851, 1999.

92.

93.

94.

95.

96.

97.

98.

99.

100.

101.

102.

103.

104.

105.

106.

107.

108.

109.

110.

111.

112.

113.

114.

115.

116.

117.

118.

119.

120.

Grewal IS, Flavell RA: CD40 şi CD154 în imunitatea mediată celular. Annu Rev Immunol 16:111-135, 1998.

Yang Y, Wilson JM: Activarea celulelor T dependentă de ligand CD40: necesitatea semnalizării B7-CD28 prin CD40. Science 273: 1862-1864, 1996.

Watts TH: membrii familiei TNF/TNFR în costimularea răspunsurilor celulelor T. Annu Rev Immunol 23:23-68, 2005.

Mack DG, Lanham AK, Palmer BE, et al: 4-1BB îmbunătăţeşte proliferarea celulelor T specifice beriliului în plămânul subiecţilor cu boală cronică de beriliu. J Immunol 181:4381-4388, 2008.

Valk E, Rudd CE, Schneider H: Traficul CTLA-4 şi expresia de suprafaţă. Trends Immunol 29:272-279, 2008.

Waterhouse P, Penninger JM, Timms E şi colab.: Tulburări limfoproliferative cu letalitate timpurie la şoareci cu deficit de Ctla-4. Science 270:985-988, 1995.

Ueda H, Howson JMM, Esposito L şi colab.: Asocierea genei de reglare a celulelor T CTLA4 cu susceptibilitatea la boli autoimune. Nature 423:506-511, 2003.

Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al: PD-1 şi liganzii săi în toleranţă şi imunitate. Annu Rev Immunol 26:667-704, 2008.

Nishimura H, Nose M, Hiai H şi colab.: Dezvoltarea bolilor autoimune asemănătoare lupusului prin perturbarea genei PD-1 care codifică un imunoreceptor purtător de motive ITIM. Immunity 11:141-151, 1999.

Prokunina L, Castillejo-Lopez C, Oberg F şi colab: Un polimorfism de reglementare în PDCD1 este asociat cu susceptibilitatea la lupus eritematos sistemic la om. Nat Genet 32:666-669, 2002.

Kishimoto K, Dong VM, Issazadeh S şi colab.: Rolul căilor costimulatoare CD154-CD40 faţă de CD28-B7 în reglarea răspunsurilor alogene Th1 şi Th2 in vivo. J Clin Invest 106:63-72, 2000.

Yamada A, Sayegh MH: Calea costimulatoare CD154-CD40 în transplant. Transplant 73:S36-S39, 2002.

Daikh DI, Wofsy D: Inversarea nefritei lupice murine cu CTLA4Ig şi ciclofosfamidă. J Immunol 166:2913-2916, 2001.

Kremer JM, Westhovens R, Leon M şi colab.: Tratamentul artritei reumatoide prin inhibarea selectivă a activării celulelor T cu proteina de fuziune CTLA4Ig. N Engl J Med 349:1907-1915, 2003.

Suntharalingam G, Perry MR, Ward S şi colab.: Furtuna de citokine într-un studiu de fază 1 a anticorpului monoclonal anti-CD28 TGN1412. N Engl J Med 355:1018-1028, 2006.

Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR şi colab: citokinele familiei IL-17 şi diversitatea în creştere a liniilor de celule T efectoare. Annu Rev Immunol 25:821-852, 2007.

Park H, Li Z, Yang XO şi colab.: O linie distinctă de celule T CD4 reglează inflamaţia ţesuturilor prin producerea de interleukina 17. Nat Immunol 6:1133-1141, 2005.

Nembrini C, Marsland BJ, Kopf M: celulele T producătoare de IL-17 în imunitatea pulmonară şi inflamaţie. J Allergy Clin Immunol 123:986-994, 2009.

Gaffen SL: Structura şi semnalizarea în familia receptorilor IL-17. Nat Rev Immunol 9:556-567, 2009.

Cua DJ, Sherlock J, Chen Y, et al: Interleukina-23, mai degrabă decât IL-12, este citokina critică pentru inflamaţia autoimună a creierului. Nature 421:744-748, 2003.

Murphy CA, Langrish CL, Chen Y şi colab.: Roluri pro- şi antiinflamatorii divergente ale IL-23 şi IL-12 în inflamaţia autoimună a articulaţiilor. J Exp Med 198:1951-1957, 2003.

Yen D, Cheung J, Scheerens H şi colab.: IL-23 este esenţială pentru colita mediată de celulele T şi promovează inflamaţia prin IL-17 şi IL-6. J Clin Invest 116:1317-1326, 2006.

Szabo SJ, Kim ST, Costa GL şi colab.: Un nou factor de transcripţie, T-bet, dirijează angajamentul descendenţei TH1. Cell 100:655-669, 2000.

Robinson DS, O'Garra A: Alte puncte de control în dezvoltarea Th1. Immunity 16:755-758, 2002.

Rogge L, Barberis-Maino L, Biffi M şi colab.: Expresia selectivă a unui component receptor de interleukin-12 de către celulele T helper 1 umane. J Exp Med 185:825-831, 1997.

Lee GR, Fields PE, Flavell RA: Reglarea expresiei genei IL-4 prin elemente reglatoare distale şi GATA-3 la nivelul cromatinei. Immunity 14:447-459, 2001.

Betteli E, Korn T, Kuchroo VK: Th17: al treilea membru al trilogiei celulelor T efectoare. Curr Opin Immunol 19:652-657, 2007.

Veldhoen M, Hocking RJ, Atkins CJ şi colab: TGFbeta în contextul unui mediu de citokine inflamatorii sprijină diferenţierea de novo a celulelor producătoare de IL-17. Immunity 24:179-189, 2006.

Robertson J, Wu J, Arends J, et al: Fumatul de ţigară şi hemoragia pulmonară în glomerulonefrita cauzată de autoanticorpi la membrana bazală glomerulară. Kidney Int 68:1061-1070, 2005.

Reynolds J, Tam FW, Chandraker A, et al: blocarea CD28-B7 previne dezvoltarea glomerulonefritei autoimune experimentale. J Clin Invest 105:643-651, 2000.

Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K: Proteinoza alveolară pulmonară. N Engl J Med 349:2527-2539, 2003.

Dranoff G, Crawford AD, Sadelain M, et al: Implicarea factorului de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage în homeostazia pulmonară. Science 264:713-716, 1994.

Kitamura T, Tanaka N, Watanabe J şi colab.: Proteinoza alveolară pulmonară idiopatică ca boală autoimună cu anticorp neutralizant împotriva factorului de stimulare a coloniilor de granulocite/macrofage. J Exp Med 190:875-880, 2003.

Notarangelo LD, Pessach I: Scăpat de aer: mutaţiile GM-CSFRalpha perturbă homeostazia surfactantului. J Exp Med 205:2693-2697, 2008.

Herrick CA, Bottomly K: A răspunde sau a nu răspunde: celulele T în astmul alergic. Nat Rev Immunol 3:405-412, 2003.

Kapsenberg ML, Hilkens CM, Wierenga EA şi colab: Rolul celulelor prezentatoare de antigen în reglarea răspunsurilor celulelor T specifice alergenului. Curr Opin Immunol 10:607-613, 1998.

Wynn TA: IL-13 funcţii efectoare. Annu Rev Immunol 21:425-456,

2003.

Marsh DG, Neely JD, Breazeale DR şi colab.: Analiza legăturii IL4 şi a altor markeri ai cromozomului 5q31.1 şi concentraţiile totale ale imunoglobulinei E serice. Science 264:1152-1156, 1994.

van der Pouw Kraan TC, Boeije LC, de Groot ER şi colab: Reducerea producţiei de IL-12 şi eliberarea IFN-gama dependentă de IL-12 la pacienţii cu astm alergic. J Immunol 158:5560-5565, 1997.

Fontenot AP, Maier LA: Susceptibilitatea genetică şi distrugerea mediată imun în boala indusă de beriliu. Trends Immunol 26:543549, 2005.

Newman LS, Rose CS, Maier AL: Sarcoidoza. N Engl J Med 336:12241234, 1997.

Fontenot AP Vollmer M, Newman LS, et al: restricţia HLA-DP a celulelor T CD4+ din plămânii pacienţilor cu boală pulmonară indusă de beriliu. Proc Natl Acad Sci USA 97:12717-12722, 2000.

Richeldi L, Sorrentino R, Saltini C: HLA-DPB1 glutamat 69: un marker genetic al bolii beriliului. Science 262:242-244, 1993.

Grunewald J, Wahlstrom J, Berlin M, şi colab: Lung restricted T cell receptor AV2S3+ CD4+ T cell expansions in sarcoidosis patients with a shared HLAS-DRbeta chain conformation. Thorax 57:348-352,

2002.

SECŢIUNEA D

PATOLOGIE ŞI INFLAMAŢIE RESPIRATORIE

PATOLOGIE: BOLI MALIGNE ŞI INTERSTIŢIALE PULMONARE

W. DEAN WALLACE, MD • WILLIAM D. TRAVIS, MD

INTRODUCERE

Acest capitol se concentrează pe trei domenii care au primit un interes considerabil recent. Prima este utilizarea biopsiilor mici şi a citologiei, care sunt utilizate nu numai pentru diagnosticarea ţesuturilor, ci şi pentru studii moleculare în cancerul pulmonar. A doua este clasificarea tumorilor pulmonare, care s-a schimbat considerabil pe baza mai multor conferinţe de consens. Aceasta include o clasificare mai precisă a adenocarcinoamelor pulmonare, care au frecvent un amestec de subtipuri. Acest lucru este important pentru diagnostic, rezultatul prognozat şi terapie. A treia zonă este domeniul bolii pulmonare interstiţiale (ILD), care are acum o bază fermă pentru studii clinice şi evaluarea de noi terapii. Acestea sunt domenii care au înregistrat progrese considerabile în ultimii 5 ani. Subiecte precum patologia astmului, boala pulmonară obstructivă cronică, pneumonia şi bolile infecţioase sunt abordate în alte capitole ale acestei cărţi şi în referinţele cheie.

CANCERUL PLAMONI

Cancerul pulmonar este cea mai frecventă cauză a incidenţei majore a cancerului şi a mortalităţii la nivel mondial la bărbaţi, în timp ce la femei este a treia cea mai frecventă cauză de incidenţă a cancerului şi a doua cea mai frecventă cauză de mortalitate prin cancer.

Diagnosticul patologic al cancerului pulmonar se stabileşte fie printr-o abordare histologică, fie citologică.3-6 Schimbări majore în diagnosticul cancerului pulmonar au fost recomandate de Asociaţia Internaţională pentru Studiul Cancerului Pulmonar/Societatea Americană Toracică/Societatea Europeană de Respiraţie (IASLC/ATS/ERS) Clasificarea Internaţională Multidisciplinară a Adenocarcinomului Pulmonar 5,14-1 (T) din 2011. S-au făcut modificări în abordarea diagnostică a biopsiilor şi citologiilor mici, precum şi a probelor de rezecţie (eTabel 14-1).4,5,7 Acest lucru este de mare importanţă deoarece 70% dintre pacienţii cu cancer pulmonar prezintă boală în stadiu avansat, iar diagnosticul se bazează pe specimene mici. Există patru tipuri histologice majore de cancer pulmonar, inclusiv carcinomul cu celule scuamoase, adenocarcinomul, carcinomul cu celule mici şi carcinomul cu celule mari.6 Aceste tipuri majore pot fi clasificate în subtipuri mai specifice, cum ar fi subtipul predominant lepidic de adenocarcinom sau varianta bazaloidă a carcinomului cu celule scuamoase.4,5,7,7.

VASCULITA

Granulomatoza cu poliangeita

Granulomatoza eozinofilă cu poliangeită

Poliangeita microscopică

HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ

Tabelul 14-1 Clasificarea histologică a cancerului pulmonar

Adenocarcinom

Adenocarcinom invaziv

Predominant lepidic (model BAC anterior nemucinos, cu

>5 mm invazie) Predominant acinar Predominant papilar Predominant micropapilar Predominant solid cu mucină

Variante ale adenocarcinomului invaziv

Adenocarcinom mucinos invaziv (fost BAC mucinos) Coloid

Fetal (grad scăzut și înalt)

Enteric

Adenocarcinom minim invaziv (tumoare cu predominant lepidic <3 cm cu invazie <5 mm) - nemucinos, mucinos, mixt mucinos/nemucinos

Leziuni preinvazive

Hiperplazie adenomatoasă atipică

Adenocarcinom in situ (nemucinos, mucinos sau mixt nemucinos/mucinos)

Carcinom cu celule scuamoase

Bazaloid cheratinizant nekeratinizant

Leziuni preinvazive

Displazia scuamoasă Carcinom in situ

Tumori neuroendocrine

Carcinom cu celule mici

Carcinom combinat cu celule mici

Carcinom neuroendocrin cu celule mari

Carcinom neuroendocrin combinat cu celule mari

Tumori carcinoide

Carcinoid tipic

Carcinoid atipic Leziune preinvazivă:

Hiperplazia difuză a celulelor neuroendocrine pulmonare idiopatice

Carcinom cu celule mari

Carcinom adenosquamos

Carcinoame sarcomatoide

Carcinom pleomorf Carcinom cu celule fusiforme Carcinom cu celule gigantice

Carcinosarcom

Blastomul pulmonar

Alte

Alte carcinoame şi neclasificate

Carcinom asemănător limfoepiteliomului

carcinom NUT

Carcinom neclasificat

Carcinoame de tip glandă salivară

Carcinom mucoepidermoid Carcinom adenoid chistic Carcinom epimioepitelial

Această clasificare se adresează în primul rând histologiei specimenelor rezecate.

Modificat din Travis WD, Brambilla E, Noguchi M şi colab.: Diagnostic of pulmonar adenocarcinom in rezected samples: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society Lung Classification. Arch Pathol Lab Med 137:685-705, 2013; şi Travis Wd, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC: Patologia şi genetica: tumori ale plămânului, pleurei, timusului şi inimii. Lyon, 2004, IARC.

BAC, carcinom bronhioloalveolar; NUT, proteină nucleară în testicul.

Din punct de vedere istoric, cea mai importantă distincţie a fost între carcinomul pulmonar cu celule mici (SCLC) şi carcinomul pulmonar cu celule non-mici (NSCLC)6 din cauza diferenţelor semnificative în prezentarea clinică, răspândirea tumorii şi răspunsul la terapie. Cu toate acestea, în ultimul deceniu, schimbări majore în abordarea diagnosticului şi tratamentului NSCLC au condus la o nevoie mai mare de clasificare mai precisă bazată pe biopsii mici şi citologie.4,5,7 Mai multe progrese terapeutice au furnizat nevoia patologilor de a clasifica tumorile mai precis deoarece alegerea terapiilor şi decizia de a efectua teste moleculare se bazează pe histologie. Testarea moleculară pentru mutaţiile receptorului factorului de creştere epidermic (EGFR) şi rearanjarea kinazei asemănătoare receptorului activină (ALK) este recomandată pentru pacienţii cu adenocarcinoame, „NSCLC, favorizează adenocarcinomul" şi NSCLC-nespecificat altfel (NSCLC-NOS). Pacienţii cu o mutaţie EGFR sunt eligibili pentru inhibitori ai tirozin kinazei EGFR, iar cei cu rearanjamente similare proteinei 4 (EML4)-ALK asociate microtubulilor echinodermului sunt eligibili pentru terapia cu crizotinib.8-12 Dacă nu sunt prezente nici mutaţiile EGFR, nici rearanjamentele ALK, pacienţii sunt eligibili, totuşi, pentru pacienţii pe bază de regim pemetre8x1. cu carcinom cu celule scuamoase nu sunt eligibile pentru aceste terapii. Aceste progrese au transformat domeniul cancerului pulmonar şi au dus la multiple schimbări de paradigmă în practica clinică pentru toţi specialiştii, inclusiv patologii. Pentru informaţii suplimentare despre cancerul pulmonar, consultaţi capitolele 51, 52 şi 53.

ADENOCARCINOM

Adenocarcinoamele reprezintă 36% din toate cancerele pulmonare din Statele Unite.13 Clasificarea adenocarcinomului pulmonar IASLC/ATS/ERS din 2011 a recomandat modificări majore multiple (vezi Tabelul 14-1).4,5,14 În primul rând, se recomandă întreruperea utilizării termenului bronhiolo-alveolar, deoarece aceste tumori sunt clasificate acum în cinci tumori diferite ca tumori (BAC). În al doilea rând, există noi concepte de adenocarcinom in situ (AIS) (vezi Leziuni preinvazive) şi adenocarcinom minim invaziv (MIA). În al treilea rând, se recomandă încetarea utilizării termenului „subtip mixt" şi utilizarea subtipului histologic cuprinzător pentru a estima procentul de modele histologice în incremente de 5% în cadrul unei tumori cu clasificarea finală în funcţie de subtipul predominant. În al patrulea rând, tumorile cu o componentă predominantă numită anterior „BAC nemucinos" ar trebui clasificate ca adenocarcinom cu predominanţă lepidic (LPA). Lepidic se referă la creşterea neinvazivă a celulelor tumorale de-a lungul suprafeţei spaţiilor aeriene. În al cincilea rând, adenocarcinomul micropapilar este recunoscut ca un nou subtip cu prognostic prost. În al şaselea rând, adenocarcinomul mucinos invaziv este termenul recomandat pentru acele tumori clasificate anterior ca BAC mucinos. În cele din urmă, terminologia şi criteriile de diagnostic specifice sunt propuse pentru tumorile din biopsii mici şi specimene citologice, împreună cu recomandări pentru managementul strategic al testării mutaţiilor tisulare şi EGFR la pacienţii cu adenocarcinom avansat4,5,14.

Clasificarea adenocarcinomului în

Specimenele rezecate

Adenocarcinom invaziv. Clasificarea adenocarcinoamelor în mod evident invazive se face acum în funcţie de subtipul predominant.5,14 Acest lucru este cel mai bine determinat folosind

subtipări histologice cuprinzătoare pentru a estima procentele diferitelor subtipuri histologice dintr-o tumoră într-o manieră semicantitativă în trepte de 5% până la 10%. LPA constă din tumori clasificate anterior ca tumori de subtip mixt care conţin un model de creştere lepidic predominant de pneumocite de tip II şi/sau celule club (Clara) (cunoscute anterior ca BAC nemucinos) care au o componentă invazivă mai mare de 5 mm (Fig. 14-1A-C). Celelalte subtipuri majore includ acinare (vezi Fig. 14-1D), papilare (vezi Fig. 14-1E), micropapilare (vezi Fig. 14-1F) şi solide cu adenocarcinoame predominante de mucină (vezi Fig. 14-1G-H). Subtipul predominant micropapilar este o nouă adăugare datorită observării în mai multe studii că este asociat cu un prognostic prost în adenocarcinoamele în stadiu incipient.5,14-20 S-a propus că un model cribriform este asociat cu un prognostic prost şi, dacă această constatare este validată, poate fi adăugat ca un inel de carcinom pulmonar cu prognostic prost şi al subtipului de carcinom cu semne de pulmon. subtipurile nu mai sunt considerate subtipuri histologice, dar acum sunt documentate ca caracteristici citologice ori de câte ori sunt prezente cu un comentariu despre procentul identificat. Deşi modificările citologice ale celulelor cu inel clar şi cu sigiliu sunt observate mai ales în subtipul solid, ele pot fi observate şi în modele acinare sau papilare.5,14 Există o corelaţie ridicată între aspectul la tomografia computerizată (CT) şi caracteristicile patologice la biopsie; componenta de sticlă şlefuită pe CT tinde să se coreleze cu creşterea lepidică la biopsie, în timp ce componenta solidă pe CT tinde să se coreleze cu componentele invazive la biopsie.22,23.

Variante de adenocarcinom. Adenocarcinomul pulmonar poate consta din mai multe variante, inclusiv adenocarcinomul mucinos invaziv (fostul BAC mucinos), adenocarcinomul coloid, adenocarcinomul fetal şi adenocarcinomul enteric.5,14 Adenocarcinomul mucinos invaziv (fostul BAC mucinos) diferă de cel nemucinos.

Figura 14-2 Adenocarcinom mucinos invaziv. Această zonă de adenocarcinom mucinos invaziv demonstrează o creştere lepidică pură. Tumora este formată din celule columnare pline cu mucină abundentă în citoplasma apicală şi prezintă nuclei bazali mici orientaţi. (Pata H&E; mărire originală x200.)

adenocarcinoamele datorate asocierii frecvente cu mutaţiile KRAS, lipsei factorului de transcripţie tiroidian-1 (TTF-1) şi prezentării frecvente cu implicare pulmonară multicentrică. Deşi din punct de vedere istoric, modelul lepidic a fost accentuat cu aceste

tumori, uneori nu este prezent, iar aceste tumori prezintă cantităţi variate de alte modele invazive, inclusiv creşterea acinară, papilară sau micropapilară. Trăsăturile histologice caracteristice constau în morfologia celulelor tumorale a celulelor columnare cu mucină apicală abundentă şi nuclei mici orientaţi bazal (Fig. 14-2).5,14 Prin CT, aceste tumori prezintă de obicei consolidare localizată sau multifocală cu bronhograme aeriene, formând noduli şi/sau consolidare lobară.

PROGNOSTICUL SUBTIPURILOR DE ADENOCARCINOM ÎN PROBE RESECTATE. Un număr tot mai mare de studii au evaluat prognosticul subtipurilor de adenocarcinom conform criteriilor şi terminologiei precise ale noii clasificări.15-19,24-29 Yoshizawa şi colegii16 au identificat trei grupuri de tumori cu diferite grade de comportament clinic: (1) AIS de grad scăzut şi MIA cu supravieţuire intermediară 100% (2) fără boală (2) predominant lepidic, predominant papilar şi predominant acinar, cu 90%, 83% şi, respectiv, 84% supravieţuire fără boală la 5 ani şi (3) adenocarcinom mucinos invaziv de grad înalt, predominant coloid, predominant solid şi predominant micropapilar cu 75%, 71%, supravieţuire şi supravieţuire fără boală. respectiv. În general, rezultate similare au fost demonstrate în seturi suplimentare de date independente.15,17-19,24-29 Studiile care nu au reuşit să arate semnificaţia prognostică pentru conceptele din noua clasificare a adenocarcinomului fie au avut un număr mic de pacienţi, au folosit supravieţuirea globală mai degrabă decât supravieţuirea fără boală sau s-au concentrat pe pacienţii cu boală avansată30-32, deoarece majoritatea pacienţilor cu carcinoame pulmonare sunt cauzate de alte carcinoame pulmonare în stadiul I. cancer, supravieţuirea globală nu reflectă adevărata biologie a tumorii, iar metode precum supravieţuirea fără boli sau fără recidivă sunt mai relevante din punct de vedere clinic.

Adenocarcinom minim invaziv. MIA a fost introdusă pentru a descrie o tumoare cu predominanţă lepidică, care măsoară 3 cm sau mai puţin, care are 5 mm sau mai puţin dintr-o componentă invazivă (Fig. 14-3).5,14 Date limitate sugerează că pacienţii cu MIA vor avea o supravieţuire fără boală aproape 100% la 5 ani.5,14-16,16,33,34. cazuri.5,14-16 Pe CT toracic, MIA nemucinoasă prezintă de obicei o opacitate de sticlă şlefuită cu o componentă solidă care măsoară 5 mm sau mai puţin, în timp ce MIA mucinoasă se prezintă de obicei ca un nodul solid.5,14.

Leziuni preinvazive. Hiperplazia adenomatoasă atipică (AAH) a fost anterior singura leziune preinvazivă pentru adenocarcinomul pulmonar, dar acum a fost adăugată AIS.

hiperplazie adenomatoasă atipică. AAH este o proliferare atipică a pneumocitelor care seamănă, dar nu corespunde criteriilor pentru AIS nemucinos (vezi Fig. 14-1).6,35-38 AAH este de obicei găsită ca o descoperire histologică incidentală într-un specimen de rezecţie de cancer pulmonar.

Incidenţa AAH variază de la 6% până la 21% în funcţie de amploarea căutării şi de criteriile utilizate pentru diagnostic.39,40 Majoritatea leziunilor de AAH au diametrul mai mic de 5

mm şi frecvent sunt multiple.6,35-40 Histologic, AAH constă într-o proliferare focală a celulelor respiratorii uşor atipice cuboidal şi coloanei respiratorii mici atipice cuboidal epilipidic. bronhiole (Fig. 14-4). Poate fi prezentă o uşoară îngroşare a septurilor alveolare.

AAH trebuie distinsă de o varietate de leziuni; dintre care cel mai important este AIS nemucinos, MIA sau adenocarcinomul cu predominanţă lepidic.4 Această distincţie poate fi dificilă deoarece există o suprapunere considerabilă a caracteristicilor morfologice între AAH şi modelul lepidic al adenocarcinomului. În prezent, nu există date care să arate că pacienţii cu cancer pulmonar şi AAH au un prognostic diferit de cei fără AAH.41

ADENOCARCINOM IN SITU. În noua clasificare a adenocarcinomului IASLC/ATS/ERS, AIS este definit ca o proliferare glandulară de 3 cm sau mai puţin, care are o creştere lepidică pură, lipsită de invazie (Fig. 14-5).5,14 În cele mai multe cazuri, celulele tumorale sunt nemucinoase, cu o proliferare a pneumocitelor de tip II sau a celulelor club de tip coloană, dar rar sunt formate din celule mucinoase abundente, colonoare, abundente, dar rar abundente. mucină apicală. Dacă aceste leziuni sunt rezecate complet, s-a raportat că pacienţii au o supravieţuire fără boală de 100% la 5 ani.5,14,42-45 Pe CT toracic, aceste leziuni constau de obicei dintr-o opacitate de sticlă şlefuită dacă nu sunt mucinoase şi un nodul solid de AIS mucinos5,14,46.

Stadializarea TNM: modificări potenţiale conform noii clasificări

Mai multe aspecte ale stadializării TNM (tumoare, ganglioni, metastaze) pot fi modificate pe baza clasificării adenocarcinomului pulmonar din 2011.5,14 În cazul nodulilor multipli ai adenocarcinomului pulmonar, distincţia dintre metastaze sau cancere primare care sunt fie sincrone (prezentate în termen de 2 luni una de celălalt) poate fi ajutată de o separare mai mare de 2 luni unul de celălalt utilizarea subtipizării histologice cuprinzătoare şi analiza altor caracteristici morfologice, inclusiv caracteristicile citologice şi stromale. S-a demonstrat că aceste trăsături morfologice se corelează foarte mult cu rezultatele moleculare şi clinice.47-49 Decizia de a clasifica o a doua tumoare ca o tumoră.

metastaza intrapulmonară sau un primar separat are un impact mare asupra stadializării TNM şi a managementului pacientului (vezi capitolul 55).

În viitor, dimensiunea tumorii pentru stadializarea factorului T poate fi măsurată mai degrabă prin dimensiunea invazivă decât prin dimensiunea totală. Din punct de vedere patologic, subtipizarea histologică cuprinzătoare poate ajuta la determinarea mărimii componentei invazive prin scăderea procentului componentei lepidice. Mai multe studii au arătat că dimensiunea invazivă este un factor de prognostic independent.16,19,29,50 Aceste date sugerează că, ca şi în cancerul de sân, factorul T pentru adenocarcinoamele pulmonare precoce poate fi determinat cel mai bine de dimensiunea componentei invazive, mai degrabă decât de dimensiunea totală a tumorii. La CT toracic, componenta solidă versus sticlă şlefuită corespunde în general modelului invaziv versus lepidic observat la examenul histologic. Datele iniţiale sugerează, de asemenea, că dimensiunea componentei solide, mai

degrabă decât dimensiunea totală, inclusiv componenta din sticlă șlefuită, este un predictor mai bun al prognosticului.51 Deoarece CT

Figura 14-5 Adenocarcinom nemucinos in situ. A, Această tumoare nemucinoasă circumscrisă crește pur cu un model lepidic. Nu se observă focare de invazie sau cicatrici. (pata H&E x4). B, Mărirea mai mare arată o ușoară îngroșare a pereților alveolari care sunt căptușiți de pneumocite atipice aglomerate. (pata H&E x200).

evaluarea este utilizată pentru stadializarea clinică, sperăm că se pot acumula suficiente date înainte de următoarea revizuire TNM pentru a aborda această problemă.

Clasificarea adenocarcinomului în biopsii mici şi citologie

Clasificarea adenocarcinomului pulmonar IASLC/ATS/ERS oferă criterii de diagnosticare a cancerului pulmonar în biopsii mici şi citologie (vezi eTabelul 14-1).4,14 Acest lucru este de mare importanţă deoarece 70% dintre pacienţii cu cancer pulmonar prezintă boală în stadiu avansat, iar diagnosticul se bazează pe specimene mici. Noile implicaţii terapeutice bazate pe histologie oferă motivul pentru patologi pentru a distinge adenocarcinomul de carcinomul cu celule scuamoase. Pacienţii cu tumori în stadiu avansat care au diagnosticul patologic de adenocarcinom, NSCLC, favorizează adenocarcinom sau NSCLC-NOS sunt eligibili pentru trei opţiuni terapeutice care nu sunt disponibile pacienţilor cu cancer cu celule scuamoase. Pacienţii cu adenocarcinom pot prezenta mutaţii EGFR şi, dacă da, terapia cu inhibitori ai tirozin kinazei EGFR are beneficii pentru răspuns şi supravieţuire fără progresia bolii.9-11 În plus, pacienţii cu adenocarcinom răspund la pemetrexed, în timp ce cei cu carcinom cu celule scuamoase prezintă un răspuns redus la creşterea anticarcinomului vascular.52 agentul factor bevacizumab, în timp ce cei cu carcinom cu celule scuamoase trataţi cu bevacizumab au prezentat hemoragie care ameninţă viaţa.53 Aceste diferenţe importante din punct de vedere clinic între adenocarcinom şi carcinom cu celule scuamoase fac distincţia patologică esenţială.

În clasificarea adenocarcinomului pulmonar din 2011, tumorile care prezintă caracteristici morfologice clare ale adenocarcinomului sau carcinomului cu celule scuamoase sunt clasificate cu aceşti termeni standard. Cu toate acestea, dacă tumora prezintă doar un carcinom fără caracteristici scuamoase sau glandulare clare (NSCLC-NOS), se recomandă o analiză imunohistochimică minimă folosind un singur marker de adenocarcinom şi un marker scuamos, care ar trebui să permită clasificarea majorităţii tumorilor. În momentul de faţă, cei mai buni markeri pentru adenocarcinom şi carcinom cu celule scuamoase sunt TTF-1 şi, respectiv, p63.4,14 Într-o tumoare care nu prezintă o morfologie scuamoasă sau glandulare clară, dar rezultatele coloraţiei favorizează adenocarcinomul (adică TTF-1 pozitiv, p63 negativ), tumora trebuie clasificată ca adenocarcinom (fig. 46 NSCLC). La fel, dacă petele dintr-o astfel de tumoră favorizează carcinomul scuamos, diagnosticul ar fi NSCLC, favorizează carcinomul scuamos (Fig. 14-7). Apoi, pentru tumorile la care există o

diferenţiere clară prin microscopie uşoară sau colorări speciale sau dacă rezultatele sunt contradictorii, diagnosticul rămâne NSCLC-NOS. Citologia este un alt instrument puternic în subclasificarea NSCLC slab diferenţiat.54 În unele cazuri, poate fi mai uşor să se clasifice tumora pe baza citologiei decât pe biopsie.4,14 Se recomandă evitarea folosirii termenului „carcinom nonsquamous" şi enunţarea diagnosticului specific în termeni precisi, aşa cum s-a subliniat mai devreme4,14. (adenocarcinom sau carcinom cu celule scuamoase) trebuie utilizat atunci când este posibil.4,14

Abordarea interpretării biopsiilor mici şi citologiei trebuie să includă consideraţii ale altor diagnostice decât NSCLC, cum ar fi tumorile neuroendocrine (carcinoid, carcinom cu celule mici sau carcinom neuroendocrin cu celule mari), precum şi tumorile metastatice, inclusiv melanomul malign metastatic, cancerul de sân sau cancerul de prostată. carcinom, unele dintre aceste alte diagnostice ar putea trebui luate în considerare.

Diagnosticul NSCLC-NOS a fost încurajat de clasificările anterioare ale Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii când nu a existat nicio valoare clinică pentru a fi mai precis. În studiile privind NSCLC avansat, acest diagnostic a fost pus în 20% până la 40% din cazuri, iar unele date sugerează că utilizarea sa a crescut.

Testarea mutaţiei EGFR

În noua clasificare a adenocarcinomului pulmonar IASLC/ATS/ERS, există o recomandare clinică conform căreia testarea mutaţiei EGFR ar trebui efectuată în adenocarcinoamele pulmonare avansate din cauza beneficiului predictiv al

Mutaţii EGFR cu tratament cu inhibitori ai tirozin kinazei EGFR aşa cum s-a descris mai devreme.4,14 Testarea mutaţiei EGFR trebuie efectuată pentru toţi pacienţii cu diagnostic patologic de (1) adenocarcinom, (2) NSCLC, favorizează adenocarcinomul şi (3) NSCLC-NOS. Această recomandare are implicaţii majore pentru managementul ţesuturilor şi diagnosticul patologic.

Strategie multidisciplinară necesară pentru obţinerea şi procesarea biopsiilor mici şi a citologiei

Fiecare instituţie trebuie să dezvolte o strategie multidisciplinară pentru a gestiona aceste bucăţi mici de ţesut la fiecare etapă de manipulare: (1) obţinerea probei, (2) prelucrarea acestuia în laboratorul de patologie, (3) furnizarea de material pentru laboratorul de diagnostic molecular şi (4) documentarea rezultatelor într-un raport de patologie şi fişa medicală.4,14 Acest proces necesită o comunicare continuă între specialişti şi pentru a asigura un management optim al raportării rezultatelor. Unul dintre aspectele centrale ale acestui proces care îi afectează pe radiologi, pneumologi şi chirurgi este necesitatea de a obţine suficient ţesut nu numai pentru diagnostic, ci şi pentru studii moleculare. În acest scop, procedurile de biopsie ar trebui concepute astfel încât să rezulte fie o biopsie de bază, fie un bloc celular din probe de ţesut obţinute pentru citologie.4,14 Probele citologice, cum ar fi lichidele pleurale, ar trebui, de asemenea, procesate pentru a genera blocuri celulare, astfel încât să poată fi efectuate imunocolorarea şi studii moleculare.

Utilizarea petelor minime pentru a maximiza ţesutul pentru testarea moleculară

Patologii ar trebui să reducă la minimum cantitatea de ţesut utilizată pentru stabilirea diagnosticului, inclusiv utilizarea a cât mai puţine pete speciale posibil.4,14 Acest lucru este necesar pentru a păstra cât mai mult ţesut posibil pentru testarea moleculară. O abordare utilă este tăierea mai multor lame necolorate din bloc după revizuirea iniţială în cazurile care sunt potenţiali candidaţi pentru testarea moleculară, astfel încât blocul să fie tăiat o singură dată şi ţesutul valoros să nu se piardă în timpul procesului de înfruntare a blocului de mai multe ori; confruntarea este procesul de bărbierire a ţesutului de la suprafaţă pentru a obţine tăieturi complete în blocul de ţesut. Aceasta ar include tumorile care sunt fie în mod clar adenocarcinom, fie cele cu modele NSCLC-NOS care vor necesita pete speciale. Dacă se suspectează adenocarcinom, o singură colorare pentru TTF-1, dacă este pozitivă, ar confirma nu numai diagnosticul de adenocarcinom, ci şi originea pulmonară. Dacă, după morfologie, tumora ar putea fi fie adenocarcinom, fie carcinom cu celule scuamoase, poate fi cel mai bine să se efectueze un marker de adenocarcinom (adică, TTF-1) şi un marker scuamos (adică, p63), aşa cum se recomandă în noua clasificare.4,14 Petele suplimentare limitate pot fi luate în considerare pentru procentul mic de cazuri care nu pot fi clasificate după acest panou iniţial de testare moleculară4, ghidul plămânilor414. adenocarcinom: Utilitatea blocurilor celulare şi concordanţa între probele citologice de aspiraţie cu ac fin şi histologie.55a

CARCINOM CU CELULE SCUAMOSE

Carcinomul cu celule scuamoase reprezintă aproximativ 20% din toate cancerele pulmonare din Statele Unite.13 Din punct de vedere istoric, două treimi din carcinoamele cu celule scuamoase s-au prezentat ca tumori pulmonare centrale, dar o treime au fost periferice. diferenţierea scuamoasă include puntea intercelulară, formarea de perle scuamoase şi cheratinizarea celulelor individuale (Fig. 14-8). În tumorile bine diferenţiate aceste caracteristici sunt uşor evidente; totuşi, în tumorile slab diferenţiate, ele sunt greu de găsit.59 Carcinomul cu celule scuamoase apare cel mai adesea în bronhiile segmentare şi implică prin extensie bronhiile lobare şi tulpina principală. Conform clasificării Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii din 2004, carcinomul cu celule scuamoase poate avea subtipuri papilare, cu celule clare, cu celule mici şi bazaloide.

Figura 14-8 Carcinom cu celule scuamoase. Aceste celule tumorale au citoplasmă cheratinizată eozinofilă abundentă şi formează cuiburi şi perle de keratina (săgeată) caracteristice diferenţierii scuamoase. (Pata H&E; mărire originală x200.)

nu permite corelaţii semnificative cu caracteristicile clinice, prognostice sau moleculare. De exemplu, varianta cu celule mici probabil ar trebui abandonată, deoarece majoritatea acestor cazuri ar fi mai bine clasificate ca variante bazaloide, iar termenul „celule mici” creează confuzie cu adevăratul carcinom cu celule mici.

Mai multe lucrări au propus abordări alternative pentru subclasificarea carcinoamelor spinocelulare pulmonare.58,60,61 Acestea includ recunoaşterea unei variante de umplere a spaţiului alveolar, ceea ce corespunde unui prognostic favorabil.58,61 Cu toate acestea, acest tipar este observat în minoritatea cazurilor, mai des este observat doar focal şi, într-un studiu prognostic, nu ar putea fi prognostic din America de Nord6. Într-un alt studiu al cancerului cu celule scuamoase pulmonare, cuiburile minime de celule tumorale au fost definite ca mari (mai mult de şase celule tumorale), mici (două până la cinci celule) şi cu o singură celulă; tumorile cu infiltrare cu celule unice au avut cel mai prost prognostic.60 De asemenea, tumorile asociate cu un fond de pneumonie interstiţială uzuală (UIP) şi metastaze ganglionare au avut un prognostic prost.60 Sunt necesare lucrări suplimentare pentru a dezvolta o abordare mai practică a subclasificării carcinomului cu celule scuamoase şi pentru a identifica predictori histologici mai buni ai prognosticului.

Displazia scuamoasă şi carcinomul in situ

Carcinomul cu celule scuamoase se dezvoltă printr-un proces în mai multe etape în care mucoasa bronşică normală progresează printr-o serie de leziuni de la hiperplazia bazocelulară la metaplazie scuamoasă, displazie şi carcinom in situ. carcinom cu celule scuamoase.35

După severitatea atipiei citologice şi grosimea implicării mucoasei bronşice, displazia scuamoasă poate fi clasificată în uşoară, moderată sau severă.6,35,36 Aceste modificări reprezintă un continuum de anomalii; când există o atipie citologică marcată pe toată grosimea mucoasei bronşice, diagnosticul este carcinom in situ.63 Displazia trebuie distinsă de atipia reactivă asociată cu inflamaţie sau ţesut de granulaţie. Carcinomul microinvaziv cu celule scuamoase trebuie, de asemenea, distins de carcinomul in situ cu implicarea glandelor submucoase.6,35,36.

TUMORI NEUROENDOCRINE

Carcinom cu celule mici

SCLC reprezintă anual 14% din cancerele pulmonare invazive din Statele Unite.13 Majoritatea cazurilor se prezintă ca o masă perihilară (vezi eFig. 53-21). Deoarece majoritatea pacienţilor se prezintă într-un stadiu avansat, diagnosticul se face adesea pe baza biopsiei transbronşice şi/sau citologiei, iar aceste specimene sunt foarte fiabile. SCLC se poate prezenta, de asemenea, ca o leziune monedă solitară în până la 5% din cazuri,64,65, dar raritatea tumorilor în stadiu incipient face neobişnuită întâlnirea SCLC ca specimen chirurgical.

Morfologia SCLC prezintă în mod caracteristic celule tumorale cu dimensiuni mici, o formă rotundă până la fuziformă, citoplasmă redusă, cromatina nucleară fin granulată şi nucleoli absenţi sau neobservaţi (Fig. 14-9).6,66 Celulele tumorale de obicei

Figura 14-9 Carcinom cu celule mici. Această tumoare este compusă din celule mici cu citoplasmă redusă, cromatină fin granulată şi mitoze frecvente. Nucleolii sunt absenţi. (Pata H&E; mărire originală x400.)

cresc în foiţe difuze, dar pot prezenta rozete, palisaţii periferice şi cuibări organoide.6,66,67 Mitozele sunt frecvente, având în medie 80 pe suprafaţa de 2 mm2, iar necroza este de obicei extinsă.6,66,67.

SCLC combinat. SCLC se poate prezenta în combinaţie cu diferite tipuri de carcinoame non-microcelulare în mai puţin de 10% din cazuri, cu carcinom cu celule mari (Fig. 14-10) în aproximativ 4% până la 6% din cazuri68 şi cu adenocarcinom sau carcinom cu celule scuamoase în 1% până la 3% din cazuri.68-71 carcinom cu celule gigantice73 şi carcinosarcom.74 Până în prezent, în comparaţie cu pacienţii cu SCLC pur, nu a fost demonstrată nicio diferenţă semnificativă în ceea ce priveşte caracteristicile clinice, prognostic sau răspunsul la terapie.70,71.

O colorație cu hematoxilină şi eozină de bună calitate este cea mai importantă colorare pentru diagnosticul SCLC, deşi imunohistochimia este frecvent utilizată. În majoritatea tumorilor, un diagnostic cert poate fi stabilit pe baza hematoxilinei şi eozinei fără imunocolore. Imunohistochimia folosind un anticorp de pancitokeratină poate ajuta la confirmarea faptului că tumora este un carcinom şi poate face distincţia de o leziune limfoidă. Un panou de markeri neuroendocrini este util, incluzând CD56, cromogranina şi sinaptofizina. TTF-1 este exprimat în 70% până la 80% din SCLC.66 Cu toate acestea, deoarece TTF-1 poate fi pozitiv în carcinoamele cu celule mici extrapulmonare, nu trebuie utilizat pentru a determina locul primar.75 Rata de proliferare a Ki-67 este foarte mare, cu o medie de 70% până la 90%.76

În până la 5% până la 7% din cazuri, patologii experţi în cancer pulmonar nu sunt de acord cu privire la separarea SCLC şi NSCLC.77-79 Acordul pentru diagnosticul SCLC pentru toţi cei cinci observatori dintr-un studiu a fost de 93% şi, pentru cel puţin patru din cinci observatori, a fost de 98%. Consultarea extramurală poate fi necesară dacă nu se poate ajunge la un diagnostic de consens la nivel local. Compararea probelor de biopsie problematice cu orice specimene de citologie disponibile poate fi foarte utilă, deoarece morfologia este adesea mai uşor de evaluat pe baza citologiei.

Unul dintre motivele pentru care interpretarea biopsiei mici poate fi dificilă se datorează descoperirii frecvente a „artefactului de zdrobire”, un

Figura 14-10 Carcinom neuroendocrin cu celule mari. A, Structurile palisante periferice şi asemănătoare rozetei conferă acestei tumori un aspect morfologic neuroendocrin. Celulele tumorale au citoplasmă abundentă cu nuclei mari hipercromatici. Unii dintre nuclei prezintă cromatină veziculoasă şi/sau nucleoli

proeminenţi. Mitozele sunt frecvente. (coloraţie H&E; mărire originală x200.) B, Celulele tumorale sunt pozitive difuz pentru sinaptofizină (Imunohistochimie pentru sinaptofizină; mărire originală x400.)

pierderea detaliilor celulare observată de obicei din zdrobirea celulelor tumorale de către forcepsul pentru biopsie. Marea majoritate a tumorilor cu foi dense de celule albastre mici care prezintă artefact de zdrobire se dovedesc a fi SCLC, indicând probabil fragilitatea celulelor tumorale SCLC. Cu toate acestea, un artefact similar de zdrobire poate fi observat în tumorile carcinoide, infiltratele limfocitare sau NSCLC slab diferenţiat. În contextul artefactului extins, diagnosticul SCLC necesită ca unele celule tumorale conservate cu morfologie diagnostică compatibilă cu SCLC să fie văzute pentru a confirma diagnosticul. Chiar şi în specimenele zdrobite, markerii imunohistochimici pot fi utili, deoarece SCLC poate demonstra o colorare pozitivă pentru citokeratină, cromogranină, CD56, sinaptofizina, TTF-1 şi un indice de proliferare ridicat cu Ki-67.66.

În cazul colorării cu keratina negativă într-un SCLC suspectat, este important să se excludă alte diagnostice diferenţiale, cum ar fi inflamaţia cronică, limfomul, tumora neuroectodermală primitivă sau sarcomul cu celule rotunde mici.

Carcinom neuroendocrin cu celule mari

În seria chirurgicală, carcinomul neuroendocrin cu celule mari (LCNEC) cuprinde aproximativ 3% din cancerele pulmonare rezecate.80,81 LCNEC diferă de tumorile carcinoide tipice şi atipice prin faptul că este un carcinom neuroendocrin non-microcelular de grad înalt. Se face distincţie faţă de SCLC pe baza caracteristicilor morfologice (Tabelul 14-2 şi vezi eTabelul 14-1).66 Criteriile morfologice includ (1) morfologie neuroendocrină: modele de creştere organoid, palisading, trabecular sau asemănător rozetei (vezi Fig. 14-10A); (2) caracteristici citologice non-microcelulare: dimensiune mare, formă poligonală, raport nuclear/citoplasmatic scăzut, cromatina nucleară grosieră sau veziculoasă şi nucleoli frecventi; (3) rată mitotică mare (11 sau mai mult pe 2 mm2) cu o medie de 60 mitoze pe 2 mm2; (4) frecvente

Tabelul 14-2 Spectrul proliferărilor pulmonare neuroendocrine şi al tumorilor

Hiperplazia celulelor neuroendocrine şi tumorile

Hiperplazia celulelor neuroendocrine

Hiperplazia celulelor neuroendocrine asociată cu fibroză şi/sau inflamaţie

Hiperplazia celulelor neuroendocrine adiacente tumorilor carcinoide

Hiperplazie difuză idiopatică a celulelor NE cu sau fără fibroză/obstrucţie a căilor respiratorii

Tumorile (<0,5 cm)

Tumori cu morfologie neuroendocrină

Carcinoid tipic (>0,5 cm)

Carcinoid atipic

Carcinom neuroendocrin cu celule mari

1. Carcinom neuroendocrin combinat cu celule mari

Carcinom cu celule mici

1. Carcinom combinat cu celule mici*

Carcinoame non-microcelulare cu diferenţiere neuroendocrină

Alte tumori cu proprietăţi neuroendocrine

Blastomul pulmonar

Tumora neuroectodermală primitivă

Tumora desmoplastică cu celule rotunde

Carcinoame cu fenotip rabdoid

necroza paragangliomului; (5) cel puţin un marker imunohistochimic neuroendocrin pozitiv sau granule neuroendocrine observate la microscopie electronică (vezi Fig. 14-10B).6,82 Diagnosticul LCNEC bazat pe specimene de biopsie mici, cum ar fi specimenele de biopsie cu ac sau bronhoscopie, este de obicei foarte dificil deoarece morfologia neuroendocrină este un specimen greu de resecţionat. LCNEC combinat este termenul folosit pentru LCNECa care sunt combinate cu alte tipuri histologice de NSCLC, cum ar fi adenocarcinomul sau carcinomul cu celule scuamoase (vezi Tabelul 14-1).6

Carcinoid tipic şi atipic

Tumorile carcinoide reprezintă 2% până la 3% din toate malignităţile pulmonare invazive.13 Pacienţii sunt asimptomatici la prezentare în aproximativ 50% din cazuri.80,83,84 Vârsta medie de prezentare pentru tumorile carcinoide tipice (TC) şi carcinoide atipice (AC) este de 45 până la 55 de ani fără nicio predilecţie sexuală14-3. Carcinoizii sunt cea mai frecventă tumoră pulmonară la copii.85 Simptomele tipice de prezentare sunt hemoptizia la 18%, pneumonita postobstructivă la 17% şi dispneea la 2% dintre pacienţi. Pacienţii pot prezenta sindroame paraneoplazice, cum ar fi sindromul carcinoid sau sindromul Cushing.80,83,84 Rezecţia chirurgicală este abordarea principală a tratamentului.80,83,84 TC au un prognostic favorabil.80,83,84 Deoarece 5% până la 20% dintre TC au o diferenţă regională de ganglion limfatic, această caracteristică nu ar trebui să fie utilizată de la nivelul ganglionilor regionali. AC.80,83,84 AC au o dimensiune tumorală

mai mare şi o rată mai mare de metastaze decât TC, iar pacienţii au o supravieţuire semnificativ mai proastă; Supravieţuirea la 5 ani în AC este de aproximativ 30%.80,83,84

Tumorile carcinoide pot fi centrale (vezi eFig. 54-7) sau periferice. Tumorile centrale au adesea o creştere endobronşică polipoid, în timp ce carcinoizii periferici sunt de obicei subpleurale. Modelul histologic clasic constă dintr-un model de creştere organoid şi caracteristici citologice uniforme constând din citoplasmă eozinofilă moderată, fin granulată, cu nuclei care posedă un model de cromatină fin granulară (Fig. 14-11). Atât TC, cât şi AC pot prezenta o varietate de modele histologice, inclusiv modele de celule fusiforme, trabeculare, palisante, papilare, sclerozante papilare, asemănătoare rozetei, glandulare şi foliculare.82 Citologic, celulele tumorale pot avea caracteristici asemănătoare celulelor acinice, tip sigiliu, producătoare de mucină sau melanocitare82.

Tabelul 14-3 Carcinoid tipic şi atipic: caracteristici distinctive

Modificat din Kreisman H, Wolkove N, Quoix E: Cancer pulmonar cu celule mici care se prezintă ca un nodul pulmonar solitar. Chest 101:225-231, 1992; Johkoh T, Muller NL, Pickford HA, et al: Pneumonie interstiţială limfocitară: constatări CT în secţiune subţire la 22 de pacienţi. Radiology 212:567-572, 1999.

Criteriile de diagnostic pentru AC sunt o tumoră carcinoidă cu mitoze între 2 şi 10 pe 2 mm2 suprafaţă de tumoră viabilă sau prezenţa necrozei (Fig. 14-12).6,86 În TC, cifrele mitotice sunt rare (<2 la 2 mm2), iar necroza este absentă.6,86 Pleomorfismul, separarea vasculară celulară şi creşterea invaziei vasculare nu sunt utile. Aceste tumori se colorează de obicei puternic pentru markeri neuroendocrini, cum ar fi cromogranina, sinaptofizina şi CD56. Rata de proliferare a TC prin Ki-67 este de obicei scăzută (<5%) în comparaţie cu rata AC, care este de obicei între 5% şi 20%.76,87 În biopsiile mici zdrobite, Ki-67 poate ajuta la separarea TC sau AC de LCNEC sau SCLC de grad înalt, unde ratele de proliferare sunt foarte mari.76,87.

Leziune preinvazivă

Hiperplazia celulară neuroendocrină pulmonară idiopatică difuză. Hiperplazia difuză idiopatică a celulelor neuroendocrine pulmonare este o afecţiune rară în care căile respiratorii periferice sunt implicate difuz de hiperplazia celulelor neuroendocrine şi tumorile (Fig. 14-13).88-90 Prezentarea clinică seamănă cu ILD manifestată prin obstrucţia căilor respiratorii datorată fibrozei bronşiolare la aproximativ jumătate dintre pacienţii prezenţi tipici cu multiple incidente. noduli, adesea găsiţi în timpul urmăririi pentru o malignitate extratoracică. Deoarece tumorile carcinoide sunt

frecvent întâlnite la pacienţii cu hiperplazie difuză a celulelor neuroendocrine pulmonare idiopatice şi tumorile sunt adesea multiple, se crede că aceasta reprezintă o leziune preinvazivă pentru tumorile carcinoide.6,89 Există un aspect distinctiv CT format din noduli centrilobulari şi noduli pulmonari care corespund tumorilor şi respectiv tumorilor carcinoide. În plus, la pacienţii care prezintă manifestări clinice ale ILD, CT toracic poate fi normal sau poate prezenta perfuzie mozaic din captarea aerului, îngroşarea peretelui bronşic şi bronşiectazie.88-90.

CARCINOMUL CELULUI MARI

Conform datelor NCI SEER din SUA, carcinomul cu celule mari cuprinde 3% din toate carcinoamele pulmonare, ceea ce este un

Figura 14-14 Carcinom cu celule mari. Aceasta tumora este formata din foi si cuiburi de celule mari cu citoplasma abundenta si nuclei veziculari cu nucleoli proeminenti. (Pata H&E; mărire originală x400.)

scădere marcată de la 9% raportată anterior pentru 1983-1987.6,13,90a Carcinoamele cu celule mari sunt prezente cel mai adesea la periferia plămânilor şi sunt de obicei tumori necrotice mari. Diagnosticul de carcinom cu celule mari este unul de excludere, unde prezenţa celulelor scuamoase sau a diferenţierii glandulare nu a putut fi observată prin microscopie cu lumină. Aspectul microscopic este format din foi şi cuiburi de celule poligonale mari cu nuclei veziculare şi nucleoli proeminenţi (Fig. 14-14).6 Deoarece adenocarcinomul solid necesită un minim de cinci celule mucin-pozitive în cel puţin două câmpuri de mare putere, în carcinomul cu celule mari, numărul de celule mucinpozitive ar trebui să fie mai mic decât acesta.

O probă de rezecţie chirurgicală cu prelevare histologică amănunţită este necesară pentru diagnosticul carcinomului cu celule mari, prin urmare diagnosticul nu poate fi pus pe baza unei biopsii mici sau a unei specimene citologice, deoarece nu poate fi exclus un adenocarcinom sau o componentă de carcinom cu celule scuamoase.6 Clasificarea adenocarcinomului pulmonar 2011 IASLC/ATS/ERS.4,14,52,91 Dacă se efectuează imunocolorații, unele dintre aceste tumori ar putea fi reclasificate ca NSCLC, favorizează adenocarcinomul sau NSCLC, favorizează carcinomul cu celule scuamoase, iar un procent mic ar rămâne ca NSCLC-14. 38% dintre cazurile care sunt tipice pentru adenocarcinom, inclusiv KRAS, BRAF, ALK, EGFR, MAP2K1 şi PIC3CA.92

CARCINOM ADENOSCUAMOS

Carcinomul adenosquamos reprezintă 1% din toate cancerele pulmonare din Statele Unite.13 Diagnosticul carcinomului adenosquamos necesită prezenţa a cel puţin 10%

componente cu celule scuamoase şi adenocarcinom, aşa cum se observă la microscopie cu lumină. este nevoie de specimen de rezecţie.

CARCINOAME CU ELEMENTE PLEOMORFICE, SARCOMATOIDE SAU SARCOMATOICE

Cel mai rar subgrup histologic al cancerelor pulmonare majore este cel al carcinoamelor sarcomatoide, care cuprind 0,5% din toate tumorile maligne pulmonare invazive din Statele Unite.13 Aceste tumori slab diferenţiate constau dintr-un spectru de carcinoame pulmonare cu elemente pleomorfe, sarcomatoide şi sarcomatoase cu prognostic slab. peretele toracic.6,96 Diagnosticul carcinoamelor pleomorfe necesită prezenţa a cel puţin 10% componentă a unei celule fusiforme şi/sau a unei componente cu celule gigantice precum şi a unei componente carcinomatoase care poate consta dintr-un singur sau amestec de modele de alte tipuri histologice, cum ar fi adenocarcinomul şi/sau carcinomul cu celule scuamoase.

În biopsiile mici sau specimenele citologice, se poate sugera doar diagnosticul de carcinom pleomorf deoarece acest diagnostic necesită o probă de rezecţie. Carcinoamele cu un model pur cu celule gigantice sau cu celule fusiforme sunt clasificate ca carcinom cu celule gigantice sau, respectiv, cu celule fusiforme. Carcinoamele cu celule gigantice sunt compuse din celule gigante tumorale pleomorfe şi multinucleate uriaşe.6,96 Diagnosticul carcinomului pleomorf poate fi făcut prin microscopie luminoasă, dar imunohistochimia, în special pentru markerii epiteliali precum cheratina, poate fi de ajutor în confirmarea diferenţierii epiteliale în componentele tumorale slab diferenţiate.

Carcinosarcom şi Blastom pulmonar

Conform clasificării Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii din 2004, tumorile compuse dintr-un amestec de carcinom şi sarcom care prezintă elemente heterologe precum cartilajul malign, osul sau mușchiul scheletic sunt clasificate ca carcinosarcom6,96. Aceste tumori se disting acum de adenocarcinomul fetal, care sunt clasificate ca o variantă a adenocarcinomului.6,80,83,84,96.

TUMORI PLURALE

TUMORĂ FIBRĂ SOLITARĂ

Tumorile fibroase solitare ale pleurei sunt neoplasme localizate care apar la nivelul pleurei care sunt de obicei benigne, cu un procent mic care sunt maligne. Aproximativ 80% apar pe pleura viscerală, o minoritate provine din pleura parietală sau mai rar din parenchimul pulmonar. Aceste tumori nu sunt de origine mezotelială. Ele sunt derivate din ţesutul conjunctiv submezotelial şi nu sunt legate de azbest.

Majoritatea tumorilor sunt mari, măsurând peste 10 cm în diametru şi au adesea un pedicul.6,97,98 Tumorile sunt alb-cenuşii, cu aspect nodular, spiralat sau lobulat (Fig. 14-15A; vezi eFig. 56-11E).

Din punct de vedere histologic, tumorile prezintă cel mai adesea un „model fără model” de amestecuri dezordonate sau aranjate aleatoriu de celule fusiforme cu o formă ovală cu o stromă colagenoasă ropy (vezi Fig. 14-15B). Criteriile de malignitate includ creşterea

celularitate, pleomorfism, necroză şi mai mult de patru mitoze la 10 câmpuri de mare putere. Coloraţiile imunohistochimice pentru CD34 şi BCL2 sunt pozitive.

MEZOTELIOM MALIGN

Mezoteliom malign este un neoplasm malign care poate avea un aspect epitelioid, sarcomatoid sau bifazic.6,99,100 Aceste tumori au un aspect grosier caracteristic cu îngroşare pleurală difuză. De obicei, tumora nu invadează parenchimul pulmonar, cu excepţia răspândirii de-a lungul fisurilor interlobare. Microscopic, mezotelioamele clasice prezintă atât modele epiteliale, cât şi sarcomatoide (Fig. 14-16).6,99 Tumorile epitelioide constau din glande, tubuli şi foiţe solide de celule tumorale cu citoplasmă eozinofilă abundentă. Tumorile sarcomatoide sunt compuse din foi de celule fusiforme care sunt similare cu un fibrosarcom. Mezotelioamele bifazice ar trebui să aibă cel puţin 10% din fiecare componentă.

Imunohistochimia joacă un rol important în diagnosticul mezoteliomului malign, în special pentru a ajuta la realizarea distincţiei cu carcinoamele care metastazează la pleura.100,101 Atât mezotelioamele, cât şi carcinoamele sunt pozitive pentru citokeratine. Mezotelioamele sunt de obicei pozitive pentru calretinină, WT-1 şi D2-40 (podoplanină), în timp ce adenocarcinoamele sunt de obicei negative. Din punct de vedere istoric, absenţa mucinei şi prezenţa acidului hialuronic (colorare pozitivă cu albastru Alcian) şi microvilozităţi lungi şi subţiri observate la microscopia electronică au fost folosite pentru a susţine diagnosticul de mezoteliom malign, dar imunohistochimia a înlocuit în mare măsură aceste studii.6,99 Vezi capitolul 82 pentru informaţii suplimentare despre tumorile pleurei.

BOLI INTERSTIŢIALE PULMONARE

PNEUMONII INTERSTIŢIALE IDIOPATICE

Termenul de boală pulmonară interstiţială cuprinde un grup eterogen de tulburări cu diferite caracteristici histopatologice. Multe etiologii diferite au caracteristici patologice ILD foarte similare sau identice şi necesită o corelaţie clinică şi radiologică aprofundată pentru a se rezolva. Diagnosticul diferenţial pentru majoritatea modelelor patologice include boala vasculară de colagen, reacţia la medicament, reacţia de hipersensibilitate sau un proces idiopatic.102-104 Prin urmare, sarcina principală a patologului este de obicei să recunoască şi să categorizeze modelul patologic pentru a accelera evaluarea clinică corectă, a informa deciziile de tratament şi a ghida prognosticul. Pot exista indicii histologice care pot indica un proces etiologic subiacent, aşa cum se discută în fiecare secţiune ulterioară.

Au existat diverse clasificări ale ILD, începând din 1969 de către Liebow şi Carrington.105 În 2002, a fost publicată o clasificare consensuală ATS/ERS a pneumoniilor interstiţiale idiopatice (IIP).106 De atunci, au existat numeroase publicaţii şi studii care au adăugat în mod semnificativ înţelegerea noastră a acestei categorii de pacienţi cu implicaţii clinice difuze pentru managementul bolii parchiale cu implicaţii clinice importante pentru tratamentul bolii parchiale. boala. Clasificarea ATS/ERS IIP a fost actualizată recent

de către un grup internaţional multidisciplinar format din pneumologi, patologi, radiologi şi biologi moleculari.107 IIP-urile au fost împărţite în patru grupe: (1) fibrozante, (2) acute/subacute, (3) legate de fumat şi (4) a fost introdusă o nouă subcategorie de „IIP rare", care include acum limfoteopatia limfotică şi pneumonia interstiţială. fibroelastoza pleuropulmonară.107 Sunt recunoscute modelele histologice rare de pneumonie fibrinoasă acută şi organizatoare (PO) şi modelele bronhiolocentrice ale pneumoniei interstiţiale, dar nu au existat suficiente dovezi pentru a le accepta ca IIP distincte.

În cazurile care se dovedesc imposibil de clasificat, a fost inventat termenul de pneumonie interstiţială neclasificabilă. Ea ţine cont de cazurile cu date clinice sau radiologice inadecvate sau o biopsie inadecvată sau nediagnosticată. Este, de asemenea, diagnosticul sugerat atunci când există o discrepanţă majoră între constatările clinice, radiologice şi patologice, când terapia anterioară a dus la modificări ale constatărilor radiologice sau histologice sau când există discrepanţe între constatările histologice în diferiţi lobi nerezolvate după corelarea cu datele clinice şi radiologice.108 Informaţii suplimentare despre IIP se găsesc în capitolul IIP.

Boala pulmonară interstiţială fibrozată

Pneumonie interstiţială uzuală/fibroză pulmonară idiopatică. UIP este cel mai frecvent model de ILD şi este semnul distinctiv patologic al fibrozei pulmonare idiopatice (IPF). Incidenţa FPI, forma idiopatică a UIP, este de 7 până la 20 la 100.000 de persoane şi nu are predilecţie geografică sau etnică.109,110 Prezentarea clinică clasică este apariţia treptată a dificultăţii respiratorii cu tuse şi bătaie în până la 50% din cazuri. transplant şi se asociază cu o mortalitate mai mare în comparaţie cu pacienţii fără hipertensiune pulmonară.112 Studiile imagistice radiografice relevă volume pulmonare mici cu opacităţi reticulare grosiere bilaterale, cel mai pronunţate în lobii inferiori subpleurali şi porţiunile inferioare ale lobilor superiori (vezi Fig. 63-6 şi 63-7). Modificările în fagure şi bronşiectazia de tracţiune sunt caracteristici tipice şi devin mai pronunţate pe măsură ce boala progresează. Când sunt prezente aceste caracteristici tipice, aspectul CT de înaltă rezoluţie este specific în proporţie de 90% pentru UIP şi biopsia chirurgicală este adesea amânată (vezi Fig. 63-11 şi eFigs. 63-2 până la 63-5 şi 63 - 7).104,106,113-115 Un diagnostic foarte probabil de IPF poate fi diagnosticat definitiv de IPF pulmonar, dar poate fi pus un diagnostic definitiv de IPF pulmonar, fără a fi diagnosticat cu biopsie pulmonară. biopsie şi excluderea altor cauze cunoscute de ILD. Este important ca medicul curant să

efectueze o analiză amănunţită, inclusiv istoricul expunerii şi studii serologice, pentru a exclude cauzele secundare ale fibrozei pulmonare, cum ar fi pneumonita cronică de hipersensibilitate (HP), boala vasculară de colagen, toxicitatea medicamentului, azbestoza, aspiraţia cronică şi sindromul Hermansky-Pudlak, deoarece fiecare dintre aceste entităţi poate provoca un model interstiţial de UIP. fibroza.102,103,116-118 În plus, după ce a fost efectuată o biopsie şi s-a stabilit un diagnostic patologic, este important să se coreleze caracteristicile radiografice cu constatările patologice, deoarece cazurile de UIP histologică ar putea să nu fie asociate cu constatările tipice CT de înaltă rezoluţie ale UIP. În acest context, este necesară o discuţie multidisciplinară pentru ca unii dintre aceşti pacienţi să genereze diagnosticul corect de FPI 104,106,107

UIP este o boală pulmonară fibrozată difuză cu o distribuţie caracteristică a bolii (vezi Fig. 63-22). Fibroza este mai gravă în lobii inferiori şi porţiunile inferioare ale lobului superior. În general, pleura este fermă şi îngroşată, cu aspect de pietruit. Caracteristica histologică a UIP este eterogenitatea fibrozei interstiţiale, atât în spaţiu, cât şi în timp. Ca dovadă a eterogenităţii spaţiale, ar trebui să existe zone de fibroză separate de zone cu plămâni mai normale. Zonele pulmonare normale trebuie să fie prezente într-o probă de biopsie pentru a susţine diagnosticul şi pentru a exclude alte boli interstiţiale. Fibroza este distribuită la periferia lobulilor şi este cel mai pronunţată în regiunile subpleurale (Fig. 14-17A). Ca dovadă a eterogenităţii temporale, există zone de fibroză interstiţială mai veche de lungă durată şi zone de fibroză mai nouă caracterizate prin focare fibroblastice (vezi Fig. 14-7B-C; vezi Fig. 63-24). Focarele fibroblastice sunt compuse din proeminenţe în formă de semilună de ţesut fibroblastic bogat în glicozaminoglicani, compus din fibroblaste pline şi miofibroblaste. Focarele fibroblastice sunt localizate în zone cu leziuni pulmonare în curs sau recent şi se disting de zonele mai vechi de fibroză mai densă. Deoarece prezenţa numeroaselor focare fibroblastice se corelează cu progresia mai rapidă a bolii şi cu scăderea timpului de supravieţuire, este important să se califice numărul focarelor fibroblastice în raportul de patologie chirurgicală.119 Zonele mai vechi de fibroză sunt marcate de distorsiunea arhitecturală a parenchimului pulmonar subiacent cu eventuala dezvoltare a modificărilor tip fagure. Pot exista ocazional agregate de celule inflamatorii cronice în zonele cu fibroză mai veche, dar aceasta nu tinde să se extindă în parenchimul pulmonar cu aspect normal. Modificările în fagure sunt zone de dilatare anormală a spaţiilor de aer căptuşite de epiteliul bronşiolar (vezi Fig. 63-25). Spaţiile chistice de fagure sunt umplute cu celule inflamatorii acute care conţin mucină groase; totuşi, prezenţa neutrofilelor nu indică un proces infecţios. Alte trăsături caracteristice în zonele de fibroză mai în vârstă şi cicatrici includ hiperplazia muşchilor netezi, îngroşarea arterială pulmonară şi bronşiectazia de tracţiune. Nu trebuie să existe inflamaţie granulomatoasă sau minimă, eozinofilie, pleurită acută sau praf anorganic exogen semnificativ, silice sau fibre de azbest.102'104'106'110'111'120.

Exacerbarea acută a FPI este un fenomen comun, dar nu bine înțeles. Exacerbarea acută este dezvoltarea unei leziuni pulmonare acute severe pe un fundal de fibroză interstițială și a fost raportată în mai multe dintre ILD fibrozante. 5% până la 10% dintre pacienți dezvoltă anual o agravare respiratorie acută. Criteriile de diagnostic includ (1) diagnosticul anterior sau concomitent de FPI, (2) agravarea sau dezvoltarea inexplicabilă a dispneei în decurs de 30 de zile, (3) demonstrarea CT de înaltă rezoluție a unei noi anomalii bilaterale de sticlă șlefuită și/sau consolidare suprapusă unui model UIP de fundal (vezi eFig. 63-11), (4) nicio dovadă de infecție pulmonară stângă și excludere (5) insuficiență, embolie pulmonară sau altă cauză identificabilă a leziunii pulmonare acute. Semnul distinctiv histologic este prezența leziunii pulmonare acute cu alveolară difuză și/sau OP suprapusă unei fibroze mai stabilite. Tabloul histologic poate fi confuz mai ales atunci când lipsesc informații clinice sau radiologice sau când exacerbarea acută este prima prezentare pentru pacient. Cu toate acestea, recunoașterea leziunii fibrotice mai vechi, inclusiv modificările fagurelor,

împreună cu leziunea pulmonară acută ajută la stabilirea diagnosticului corect.121-125

După cum sa discutat anterior, mai multe entități pot manifesta un model UIP de fibroză în plămâni, inclusiv HP cronică, boala vasculară de colagen care implică plămânii, aspirația cronică, toxicitatea medicamentului, azbestoza și sindromul Hermansky-Pudlak. Evaluarea clinică și radiologică dezvăluie adesea etiologia de bază și distinge un proces secundar de FPI. Cu toate acestea, poate exista o anumită incertitudine de diagnostic și evaluarea patologică poate oferi indicii cu privire la etiologia de bază. HP cronică este întotdeauna asociată cu metaplazia peribronhiolară și majoritatea cazurilor au granuloame slab formate demonstrabile. Boala vasculară de colagen poate avea inflamație pleurală, infiltrate celulare interstițiale proeminente și alte caracteristici (Tabelul 14-4). Aspirația cronică are sechele de iritare cronică a căilor respiratorii, în special metaplazie peribronhiolară, și poate avea material străin și celule gigantice sau granuloame. Toxicitatea medicamentului poate avea caracteristici histologice nespecifice, dar acumularea de macrofage spumoase ar putea sugera toxicitatea amiodaronei. Azbestoza este initial bronhocentrica; petele de fier pot dezvălui corpuri feruginoase diagnosticarea azbestului. Sindromul Hermansky-Pudlak este cel mai frecvent întâlnit la oamenii albinoși de moștenire portoricană; în acest sindrom sunt demonstrate pneumocite de tip II vacuolate și macrofage alveolare.102,116,118,119'126-131 Caracteristicile pneumoniei interstițiale obișnuite la pacienții cu sindrom Sjogren primar în comparație cu fibroza pulmonară idiopatică. constatările le disting cu ușurință pe cele două.

Pneumonie interstițială nespecifică. Termenul de pneumonie interstițială nespecifică (NSIP) a fost inventat pentru prima dată

DAD, Lezarea alveolară difuză; DAH, hemoragie alveolară difuză;

LIP, pneumonie interstițială limfocitară; NSIP, pneumonie interstițială nespecifică; OP, pneumonie organizatoare; UIP, pneumonie interstițială obișnuită.

descriu un model de ILD asociat cu infecţia cu HIV.132 Ulterior, Katzenstein şi Fiorelli au folosit termenul pentru a descrie un model specific de ILD distinct de UIP care de atunci s-a descoperit că are caracteristici clinice şi epidemiologice diferite.133-135 Katzenstein şi Fiorelli au grupat NSIP în trei categorii: grupul I, predominanţa inflamaţiei intercelulare; grupa II, amestec de inflamaţie şi fibroză (mixt celular şi fibrotic); grupul III, în primul rând fibroză interstiţială (fibrotică).133 Când NSIP a fost introdus în clasificarea ATS/ERS Idiopathic Interstitial Pneumonia in 2002, i s-a acordat un statut provizoriu din cauza incertitudinilor cu privire la entitate.106 De atunci a devenit stabilit ca un model specific de ILD şi s-a dovedit a fi asociat cu etiologii secundare. Studii recente sugerează că majoritatea cazurilor de ILD cu model NSIP sunt secundare bolii autoimune, HP cronică, reacţii la medicamente sau organizarea leziunii alveolare difuze (DAD) şi relativ puţine cazuri sunt cu adevărat idiopatice.134-137 Prin urmare, atunci când modelul NSIP este recunoscut, se recomandă căutarea cauzelor secundare ale ILD, deoarece pot exista diferenţe semnificative de tratament şi de prognostic.

În comparaţie cu pacienţii cu UIP, pacienţii cu NSIP tind să fie mai tineri – vârsta medie 52 de ani – şi au mai multe şanse să fie femei.135 Această diferenţă de gen poate reflecta asocierea puternică cu boala vasculară de colagen care tinde să afecteze femeile de vârstă mijlocie şi mai tinere. Pacienţii cu NSIP secundară bolii vasculare de colagen au adesea studii serologice care dezvăluie anticorpi antinucleari pozitivi sau factor reumatoid.134,135,137 Studiile imagistice demonstrează opacităţi reticulare bilaterale cu sau fără opacificări de sticlă şlefuită, predominant în lobii inferiori.114,138,139.

Spre deosebire de cel al UIP, modelul bolii interstiţiale asociate cu NSIP este în general uniform în spaţiu şi în timp. În general, trecerea de la plămânul fibrotic la cel normal este mai graduală şi nu prezintă modificările foarte proeminente în fagure care caracterizează UIP (Fig. 14-18A). Din punct de vedere histologic, pneumonia interstiţială este distribuită uniform în lobuli fără accentuare în jurul căilor respiratorii sau în regiunile subpleurale (vezi Fig. 14-18B-C). Gradul de infiltrare celulară este variabil şi invers legat de fibroză. În NSIP celular, interstiţiul este extins de limfocite cu histiocite împrăştiate şi eozinofile şi neutrofile rare (vezi Fig. 63-2 7). Prezenţa a numeroase eozinofile sau a granuloamelor frecvente ar indica o cauză secundară a NSIP. În NSIP fibrotică, interstiţiul este extins prin fibroză, dar distribuţia uniformă în lobul este aceeaşi ca şi în NSIP celular (vezi Fig. 63-28). În NSIP mixt celular şi fibrotic, există o tranziţie treptată între infiltratele celulare şi fibrotice. Rareori există modificări în fagure şi doar în cazuri avansate de fibroză interstiţială. Când se dezvoltă modificări de tip fagure, prognosticul general se potriveşte cu cel al UIP.140,141 În mod similar, focarele fibroblastice nu sunt o caracteristică diagnostică a NSIP, dar focarele fibroblastice nu sunt specifice UIP şi prezenţa focarelor fibroblastice rare nu exclude un model de fibroză NSIP. De asemenea, un anumit grad de metaplazie peribronşială nu exclude diagnosticul de NSIP, deoarece metaplazia peribronşică este adesea observată în plămânii pacienţilor expuşi la iritanti de mediu, în special fumul de ţigară. OP este un nespecific

Figura 14-18 Pneumonie interstițială nespecifică. A, Imaginea brută arată tranziția treptată a fibrozei de la lobul inferior la lobul superior, cu plămâni normale neregulate. B, Vedere cu putere redusă a infiltratului interstițial fibrotic cu păstrarea arhitecturii alveolare. (colorație H&E; mărire originală x40.) C, Vedere de mare putere a infiltratului celular și fibrotic mixt cu omogenitate temporală și spațială.

reacție la leziunea pulmonară și poate fi prezentă în NSIP, dar nu ar trebui să fie răspândită.141

După cum s-a menționat anterior, modelul NSIP al ILD poate fi văzut secundar la numeroase etiologii (Tabelul 14-5). Înainte de a încerca să determinați cauza de bază a bolii, este important să distingem NSIP de UIP. Distributia-

Tabelul 14-5 Condiții asociate cu modelul nespecific de pneumonie interstițială

Idiopat

Pneumonită de hipersensibilitate

Boala vasculară de colagen

HIV

Deficit de imunoglobuline

Organizarea leziunii pulmonare acute

Reacția la medicamente

Infecție virală/atipică

ținerea fibrozei și prezența sau absența eterogenității ajută la diagnosticul corect. Cu toate acestea, dacă ambele modele de ILD sunt prezente, boala tinde să se comporte ca UIP, un factor care ar trebui să ghideze managementul.120 Modelul particular al NSIP influențează, de asemenea, prognosticul și tratamentul. NSIP celular are o supraviețuire excelentă de 5 ani, cu un studiu care arată o supraviețuire de 100%.134 NSIP fibrotic are o supraviețuire mai proastă, dar este totuși mult mai bună decât UIP, cu excepția cazului în care se dezvoltă modificări de tip fagure. În acest cadru, supraviețuirea este egală cu cea a UIP.114'141

Boală pulmonară interstițială acută/subacută

Pneumonie organizatoare/Pneumonie organizatoare criptogenă. OP este o reacție reparatorie nespecifică la multe forme de leziune pulmonară și a fost sursa unor confuzii de-a lungul anilor. OP poate fi întâlnită cel mai frecvent ca un proces reactiv secundar, dar ocazional poate fi o leziune idiopatică. Implicațiile clinice ale descoperirii cauzei OP sunt foarte importante. Dacă OP este asociată cu un proces

autoimun sau este idiopatică, tratamentul primar va fi imunosupresia; daca etiologia este infectioasa, tratamentul ar fi antibiotic si nu imunosupresie. Confuzia a fost cauzată într-o oarecare măsură de folosirea denumirii pentru boala idiopatică cu leziunea histologică şi asemănarea cu o boală fără legătură, bronşiolita obliterantă. Pentru a atenua o parte din neînţelegere, termenul mai vechi pentru OP idiopatică, bronşiolită obliterantă organizatoare de pneumonie, a fost înlocuit cu termenul de pneumonie organizatoare criptogenă (COP) în cea mai actuală clasificare ATS/ERS.106 Prin urmare, s-a pus accentul în cea mai recentă clasificare ATS/ERS pentru a folosi termenul de leziune organizatorică pentru leziune histologică şi termenul de rezervare pentru pneumonie organizatoare. diagnosticul clinic de excludere.

Pacienţii cu COP prezintă adesea febră, frisoane, transpiraţii nocturne şi dispnee cu tuse uscată. Imagistica toracică arată în mod obişnuit opacităţi bilaterale din sticlă şlefuită cu bronhograme de aer şi predominanţa lobului inferior la majoritatea pacienţilor (vezi Fig. 63-33, eFigs. 63-21 şi Video 63-2).142-144 Microscopic, OP este caracterizată prin dopuri poliploide de ţesut fibros proaspăt care se dezvoltă adesea în căile respiratorii mici, dar se extind şi în caile respiratorii mici. conducte şi saci. În forma idiopatică, există o inflamaţie celulară minimă şi nici o fibroză interstiţială semnificativă102'145 (Fig. 14-19). Dacă există o inflamaţie proeminentă, o leziune pulmonară acută semnificativă sau fibroză interstiţială, atunci OP este mult mai probabil secundar procesului de boală care afectează plămânii. Petele speciale pot fi utile pentru evaluarea infecţiilor.145'146

Figura 14-19 Pneumonie cu organizare criptogenă (COP). Focare neregulate de organizare a pneumoniei în absenţa inflamaţiei interstiţiale semnificative şi a fibrozei, caracteristice COP. (Pata H&E; mărire originală x40.)

Leziuni alveolare difuze/Pneumonie interstiţială acută. DAD este imaginea histologică a leziunii pulmonare acute severe şi poate fi secundară numeroaselor leziuni pulmonare. Acesta este diagnosticul patologic comun al pacienţilor cu sindrom de detresă respiratorie acută clinic. Pneumonia interstiţială acută (AIP) este forma idiopatică a DAD. În acest context, nu există o cauză identificabilă pentru leziunea pulmonară acută şi este un diagnostic de excludere. AIP este un sindrom rar şi se prezintă clinic ca detresă respiratorie severă şi bruscă la un individ anterior sănătos. Mortalitatea este mai mare de 50%. AIP este un diagnostic de excludere şi necesită o analiză clinică extinsă pentru a exclude infecţiile sau alte injurii pulmonare identificabile, cum ar fi toxicitatea medicamentului, boala vasculară de colagen, leziuni cauzate de radiaţii sau traumatisme.102,106,147.

Caracteristicile radiografice şi patologice variază în funcţie de stadiul bolii. Devreme, studiile imagistice relevă opacităţi difuze din sticlă şlefuită cu densităţi crescute în părţile

dependente ale plămânului (vezi eFigurile 63-19 şi 63-20). Iniţial, nu există remodelări arhitecturale sau bronşiectazii de tracţiune. După 2 până la 3 săptămâni, în etapele ulterioare, opacităţile reticulare pot deveni mai pronunţate şi se pot dezvolta bronşiectazii de tracţiune şi modificări chistice.148,149.

Din punct de vedere patologic, în stadiul exsudativ precoce, peretele alveolar este îngroşat de edem interstiţial şi marginea neutrofilelor în capilare. Pneumocitele devin hipertrofiate şi pot suferi hiperplazie a pneumocitelor de tip II. În general, plămânii sunt grei şi plini de apă, cu o suprafaţă tăiată roşu închis. Spre sfârşitul primei săptămâni, exsudatele alveolare cresc şi se dezvoltă. Membranele hialine sunt acumulări liniare de material hialin dens compus din fibrină, resturi celulare şi proteine serice care căptuşesc suprafaţa sacilor alveolari (Fig. 14-20A, vezi Fig. 63-32). Arterele mici şi arteriolele conţin adesea trombi in situ în zonele de leziune pulmonară acută. Arhitectura pulmonară de bază este iniţial normală dacă pacientul nu a avut o boală pulmonară anterioară. În etapa ulterioară de organizare care se dezvoltă după 2 până la 3 săptămâni, OP apare şi începe să înlocuiască membranele hialine (vezi Fig. 14-20B). Concomitent, fibroza se dezvoltă în pereţii alveolari şi poate duce în cele din urmă la un model NSIP de fibroză interstiţială. The

Figura 14-20 Lezarea alveolară difuză (DAD). A, Membrane hialine (săgeţi) căptuiesc pereţii alveolari care sunt umflaţi cu edem şi celule inflamatorii împrăştiate. Pneumocitele sunt umflate şi par reactive. (colorarea H&E; mărire originală x40.) B, Organizarea leziunilor alveolare difuze arată pierderea membranelor hialine cu dezvoltarea fibrozei precoce în interstiţiu. Există doar inflamaţie paucicelulară. (Pata H&E; mărire originală x400.)

fibroza poate provoca bronşiectazii de tracţiune şi formare de microchistice. Plămânii grososi în stadiul târziu DAD/AIP devin fermi şi fibrozaţi cu mici modificări chistice. Spre deosebire de UIP/IPF, plămânii au dimensiuni normale, dar sunt grei.106,147,150.

În AIP, DAD are o inflamaţie celulară relativ uşoară. Prezenţa anumitor caracteristici patologice poate sugera o etiologie; grupuri de neutrofile, granuloame necrozante sau incluziuni virale ar indica o etiologie infectioasa; neutrofilele, granuloamele necrozante şi necroza tisulară cu sau fără vasculită pot fi, de asemenea, cauzate de vasculită; materialul străin cu sau fără celule gigantice sugerează pneumonie de aspiraţie; inflamaţia pleurală poate indica o boală vasculară de colagen; eozinofilia poate sugera pneumonie acută eozinofilă; iar acumularea de histiocite spumoase sau modificările citoplasmatice spumoase în pneumocite pot sugera o toxicitate a medicamentului. Studiile clinice, inclusiv culturi microbiologice şi corelarea serologică pentru vasculită şi markerii bolii vasculare de colagen, pot dezvălui o etiologie secundară.

În unele cazuri de boală pulmonară fibrotică difuză, în special UIP/IPF, se dezvoltă exacerbare acută. Din punct de vedere patologic, aceasta seamănă cu organizarea DAD suprapusă pe un fundal de fibroză interstiţială difuză.121,122.

Boala pulmonară interstiţială legată de fumat

Fumatul este etiologia primară pentru două modele de ILD, bronşiolita respiratorie-ILD (RB-ILD) şi pneumonia interstiţială descuamativă (DIP), care sunt considerate ca extreme ale unui spectru de boli pulmonare caracterizate prin acumularea de macrofage pigmentate, fibroză interstiţială uşoară până la moderată şi inflamaţie cronică a căilor respiratorii. În RB-ILD, macrofagele sunt centrate pe şi în jurul căilor respiratorii mici şi, în DIP, macrofagele sunt distribuite mai difuz în întregi lobuli. Între cazuri individuale, unele caracteristici se pot suprapune; cu toate acestea, în general, caracteristicile clinice, radiologice, patologice şi de tratament sunt diferite şi entităţile rămân clasificate separat.106

Bronşiolită respiratorie-Boala pulmonară interstiţială. RB-ILD este manifestarea patologică a inflamaţiei cronice a căilor respiratorii, de obicei datorată fumatului şi modificărilor reactive/reparatoare în şi în jurul căilor respiratorii mici. În practica clinică, diagnosticul se bazează pe antecedente de fumat, dispnee, opacităţi de sticlă şlefuită cu noduli centrilobulari la imagistică (vezi eFig. 63-16) şi acumulare de macrofage pigmentate (fumători) pe lichidul de lavaj bronhoalveolar (BAL). Biopsiile chirurgicale nu sunt efectuate ca parte a examinării decât dacă există îngrijorări pentru un alt proces. Cele două caracteristici histologice ale RB sunt metaplazia peribronhiolară a canalelor alveolare care înconjoară bronhiolele terminale şi respiratorii şi grupurile însoţitoare de macrofage pigmentate (Fig. 14-21; vezi Fig. 63-30). Când RB este asociată cu caracteristicile clinice ale ILD, boala clinică este denumită bronşiolită respiratorie-boală pulmonară interstiţială.

RB-ILD este aproape întotdeauna asociată cu fumatul sau cu alt iritant de mediu şi se găseşte de obicei în asociere cu emfizemul centrilobular. RB este o descoperire incidentală frecventă în probele de excizie pulmonară şi este deosebit de comună la pacienţii cu antecedente de fumat. Metaplazia peribronhiolară este o reacţie nespecifică la inflamaţia cronică a căilor respiratorii şi este o caracteristică foarte proeminentă a HP cronică. Spre deosebire de HP cronică, RB are de obicei macrofage pigmentate mai vizibile, nu este asociat cu granuloame şi nu prezintă limfocitoză la analiza lichidului BAL.151-155.

Pneumonie interstiţială descuamativă. DIP este o altă ILD puternic asociată cu fumatul şi este întotdeauna asociată cu RB. DIP este o entitate din ce în ce mai neobişnuită, dar a fost observată la nefumători. Se prezintă ca dispnee cu tuse şi dezvăluie opacităţi bilaterale de sticlă şlefuită cu marcaje reticulare (vezi eFig. 63-17) corespunzătoare fibrozei interstiţiale. Histologic, DIP este caracterizat prin foi de macrofage pigmentate (fumători) care umplu spaţiile alveolare şi tind să se aglomereze (vezi Fig. 63-31). De obicei, există grupuri de eozinofile, dar acestea sunt mult depăşite numeric de macrofage şi nu sunt suficiente pentru a sugera pneumonie

eozinofilă (Fig. 14-22). De obicei, există fibroză interstițială în septurile alveolare care seamănă cu NSIP fibrotică și este mai extinsă decât fibroza interstițială microscopică asociată cu emfizemul centrilobular legat de fumat.151,152,156-160.

Simptomele DIP răspund de obicei la renunțarea la fumat și la steroizi atunci când este necesar, dar o minoritate de pacienți nu reușesc să răspundă la tratament.

Pneumonii interstițiale idiopatice rare

Pentru a se adapta la introducerea entităților rare nou descrise și pentru a clasifica LIP idiopatică, a fost creată o nouă subcategorie de „IIP rare" în cea mai recentă clasificare ATS/ERS IIP.

Pneumonie interstițială limfocitară. LIP este o entitate rară asociată cel mai adesea cu infecții sau boli autoimune sau imunodeficiențe care stau la baza, dar poate fi idiopatică. Cauzele secundare includ artrita reumatoidă, sindromul Sjogren, lupusul, tiroidita Hashimoto, miastenia gravis, imunodeficiența variabilă comună, transplantul alogen de măduvă osoasă și infecțiile virale. Virușii implicați în LIP includ virusul 1 al imunodeficienței umane

Figura 14-23 Pneumonie interstițială limfocitară (LIP). Interstițiul este extins foarte mult printr-un infiltrat limfoplasmocitar dens cu pierderea spațiilor alveolare. În zonele mai puțin implicate, arhitectura este menținută. (Pata H&E; mărire originală x40.)

(HIV-1), virusul limfotrofic al celulelor T umane 1 (HTLV-1) și virusul Epstein-Barr (EBV) (în special la copii). Clinic, LIP se prezintă cu tuse, febră și dispnee; studiile imagistice pot arăta diferite constatări, inclusiv opacitatea sticlei șlefuite (vezi eFig. 63-28), noduli (vezi eFig. 63-29), infiltrate interstițiale bibazilare, chisturi (vezi Fig. 63-36 și eFig. 63-30) și modificări în fagure la până la o treime din pacienți.

Din punct de vedere patologic, interstițiul este extins foarte mult printr-un infiltrat limfoplasmocitar dens (vezi Fig. 63-37) care este cel mai pronunțat în lobii inferiori și este distribuit uniform în toți lobuli (Fig. 14-23). Modelul seamănă cu NSIP celular, dar se distinge printr-un grad mai mare de infiltrat celular care perturbă arhitectura de bază normală care este de obicei menținută în NSIP. În cele din urmă, se poate dezvolta fibroză cu modificări în fagure. Infiltratul limfoid este neoplazic și constă dintr-un amestec organizat de celule T și agregate nodulare de celule B. Cu toate acestea, limfomul secundar de grad scăzut se poate dezvolta în cadrul LIP în până la 30% din cazuri și este cel mai frecvent un limfom cu celule B din zona marginală extranodal. Limfoamele asociate cu LIP trebuie să fie distinse de pseudolimfom, o altă descoperire asociată în LIP, care este o variantă localizată

asemănătoare cu masa a LIP, care este policlonală şi nu prezintă dovezi de malignitate prin imunohistochimie sau citometrie în flux.102'167'168.

O categorie nou descrisă de LIP secundară este ILD limfocitară granulomatoasă care este asociată cu deficit de imunoglobuline, adesea imunodeficienţă variabilă comună. Din punct de vedere patologic şi radiografic, este foarte asemănător cu LIP, dar se distinge prin prezenţa a numeroase granuloame necrozante. Granuloamele nu sunt asociate cu organisme infecţioase, dar trebuie efectuate coloraţii speciale pentru a exclude o infecţie accidentală în cadrul LIP.161'169.

Fibroelastoza pleuroparenchimatoasă idiopatică. Fibroelastoza pleuroparenchimală idiopatică este un termen creat recent pentru a descrie o entitate rară de fibroelastoză extinsă predominantă a lobului superior în pleura şi subpleura, care este diferită de alte forme de ILD. Din punct de vedere clinic, pacienţii sunt activi

Figura 14-24 Fibroelastoza pleuroparenchimală. A, Vedere cu putere redusă care arată întinderea ţesutului cicatricial subpleural. (Pata H&E; mărire originală x20.) B, Putere mai mare care arată o tranziţie ascuţită între cicatrice şi plămânul normal. Ţesutul cicatricial fibroelastic este paucicelular şi nu sunt prezente focare fibroblastice. (Pata H&E; mărire originală x40.)

vârsta medie de 57 de ani şi nu au predilecţie de gen. Simptomele includ dispnee şi tuse. Studiile imagistice (vezi eFig. 63-31) arată consolidări subpleurale dense cu pierdere de volum a lobului superior şi posibilă distorsiune arhitecturală cu bronşiectazie de tracţiune în lobii implicaţi. Patologia se caracterizează prin cicatrici fibroelastice extinse în interstiţiu, care pătrund în spaţiul alveolar la periferia subpleurală a lobulilor (Fig. 14-24). Tranziţia dintre fibroelastoză şi plămânul normal este foarte bruscă şi aminteşte de eterogenitatea spaţială în UIP. Cu toate acestea, focarele fibroblastice sunt absente sau rare în fibroelastoza pleuropulmonară, iar inflamaţia cronică uşoară prezentă în UIP este practic inexistentă în fibroelastoza pleuropulmonară. În ciuda aspectului blând al fibrozei, boala progresează la 60% dintre pacienţi cu eventual deces în 40%.102'170-173.

Modele histologice rare. Cea mai recentă clasificare ATS/ERS include o nouă categorie de modele histologice rare care să ţină cont de două entităţi relativ nou descrise, pneumonia fibrinoasă acută şi OP şi pneumonia interstiţială bronhiolocentrică. Ambele aceste entităţi împărtăşesc un histologic suprapus

caracteristici cu alte entităţi bine definite, pot fi văzute în asociere cu numeroase etiologii secundare şi pot reprezenta sau nu boli idiopatice adevărate şi distinctive. Cu toate acestea, este util să recunoaşteţi tiparele, deoarece acestea pot ghida procesul de diagnosticare.

PNEUMONIE ACUTĂ FIBRINĂ ŞI ORGANIZATORĂ. Fibrinosul acut şi OP este un model histologic de leziune pulmonară care este asociat cu insuficienţă respiratorie acută cu o rată de mortalitate similară cu AIP. Studiile imagistice relevă opacităţi şi consolidări bazale bilaterale din sticlă şlefuită. Caracteristica histologică diagnostică este acumularea de fibrină intra-alveolară rotunjită care poate fuziona cu OP (Fig. 14-25). Pneumocitele sunt reactive cu hiperplazia pneumocitelor de tip II şi edem interstiţial şi intra-alveolar însoţitor cu inflamaţie paucicelulară. Nu există membrane hialine sau granuloame, iar eozinofilele ar trebui să fie discrete.

Nu este clar dacă fibrinosul acut şi OP este o entitate distinctivă, o formă mai agresivă de COP sau un model subacut sau organizator al AIP. Ca şi în cazul altor forme de leziune pulmonară acută/subacută, cauzele secundare trebuie luate în considerare în etiologie, inclusiv boala ţesutului conjunctiv, pneumonita subacută de hipersensibilitate, infecţia şi reacţia medicamentoasă. Dacă nu se descoperă nicio cauză etiologică prin studii clinice sau pete speciale, aceasta poate fi considerată idiopatică 174-177

proces.174

PNEUMONIE INTERSTIŢIALĂ BRONHIOLOCENTRICĂ. Pneumonia interstiţială bronhiolocentrică se caracterizează prin fibroză centrilobulară cu metaplazie peribronhiolară (fig. 14-26). Există o inflamaţie cronică variabilă, dar nu există granuloame, abcese sau eozinofile. Poate fi imposibil de distins histologic de HP cronică fără granuloame; prin urmare, o evaluare clinică amănunţită pentru a exclude HP este esenţială înainte ca diagnosticul clinic să poată fi luat în considerare. Pacienţii sunt de vârstă mijlocie, cu predominanţă feminină şi demonstrează o fiziopatologie restrictivă la testele funcţiei pulmonare. Caracteristicile radiografice includ opacităţi reticulonodulare şi captarea aerului. Etiologiile secundare includ toate entităţile care pot induce inflamaţia cronică a căilor respiratorii, în special HP cronică, boala ţesutului conjunctiv şi leziunea cronică prin aspiraţie/inhalare.178'179.

ALTE BOLI INTERSTIŢIALE PULMONARE

Pneumonită de hipersensibilitate

Pneumonita de hipersensibilitate (HP), denumită anterior alveolită extrinsecă alergică, este o cauză importantă şi relativ frecvent întâlnită a ILD. HP este o entitate proteică care are diverse prezentări atât clinic, cât şi patologic. Alţi termeni/mai vechi pentru HP includ plămânul fermierului, plămânul crescătorului de păsări, plămânul umidificatorului, plămânul liliacului, plămânul lucrătorului de cafea şi plămânul pituitar al consumatorului de snuff, printre multe altele. Diferiţii termeni sunt derivaţi din sursa antigenului care incită reacţia de hipersensibilitate autoimună. Peste 300 de antigene au fost implicate în patogeneza HP. O discuţie mai detaliată despre patogeneza HP este găsită în capitolul 64.

HP poate prezenta în diferite etape. Clasificarea tradiţională a HP separă boala în forme acute, subacute şi cronice de HP. HP acută este un proces tranzitoriu care are ca rezultat

frisoane, constricție în piept, mialgii, dureri de cap, tuse și dispnee și nu durează mai mult de câteva zile în cele mai grave cazuri. Cazurile subacute și cronice de HP necesită mai mult timp pentru a se dezvolta și sunt mai mult asociate cu constatări patologice distinctive.180

Patologia HP acută nu este bine descrisă deoarece este doar rar biopsiată, iar cele mai multe serii de cazuri sunt prezente în literatura mai veche. Rapoartele descriu edem celular peribronhiolar și din spațiul aerian cu exsudate fibrinoase, în concordanță cu organizarea leziunii pulmonare acute, precum și infiltrate neutrofile și capilarită.176'181-183.

HP subacută se distinge în primul rând de HP cronică prin lipsa sau deficitul de fibroză bine stabilită. Există un infiltrat interstițial limfoplasmocitar dens care este centrat sau accentuat în jurul căilor respiratorii mici. Bronhiolele dezvăluie bronșiolită celulară care poate include agregate limfoide nodulare adiacente căilor respiratorii. Metaplazia peribronhiolară poate să nu fie pe deplin dezvoltată în cazuri

Figura 14-27 Pneumonită de hipersensibilitate (HP). A, Bronhiole demonstrează metaplazie peribronhiolară floridă. Interstițiul este ușor extins prin infiltrat celular și un granulom slab format este prezent în partea stângă a câmpului. (colorarea H&E; mărire originală x100). B, Mic grup de celule gigantice multinucleate în centrul câmpului (săgeată). (Pata H&E; mărire originală x200.)

de HP subacută. Unul dintre caracteristicile patologice ale HP este prezența granuloamelor necrozante slab formate în interstițiul adiacent căilor respiratorii (Fig. 14-27A). Granuloamele sunt compuse dintr-o colecție circumscrisă neregulat de histiocite epitelioide cu sau fără celule gigantice multinucleate. Celulele gigantice pot conține fisuri de colesterol, cristale de oxalat, corpi Schaumann sau corpi de asteroizi (vezi Fig. 14-2 7B). Incidența raportată a granuloamelor a fost destul de variabilă și se recunoaște că pe măsură ce boala progresează, granuloamele devin mai puțin prevalente, în timp ce fibroza devine mai stabilită. În cazurile de HP subacută granuloamele pot fi întâlnite în până la 70% din cazuri.182

HP cronică se distinge de formele mai puțin avansate prin prezența și distribuția fibrozei interstițiale bine stabilite.184 Modelul fibrozei este variabil și poate să semene cu UIP, NSIP fibrotică, pneumonie interstițială bronșiolocentrică sau fibroză interstițială neclasificabilă. HP cronică este invariabil asociată cu metaplazia peribronhiolară care devine mai floră pe măsură ce cazul devine mai avansat. Absența metaplaziei peribronhiolare ar trebui să determine reconsiderarea acestui diagnostic. Ca și în cazul altor forme de pneumonie interstițială cronică, arterele pulmonare se îngroașă cu hipertrofie medială, dar caracteristicile hipertensiunii pulmonare idiopatice, cum ar fi leziunile plexiforme, nu sunt văzute.126,181-183 Fumatorii de țigară au o incidență mai mică a HP decât fumătorii niciodată; cu toate acestea, fumătorii care dezvoltă HP au un rezultat mai slab decât omologii nefumători.185

Diagnosticul diferenţial patologic pentru HP depinde de caracteristicile histologice ale unui caz dat. Cazurile cu toate caracteristicile histologice şi clinice clasice oferă un diagnostic simplu. În cazurile de HP cronică fără granuloame, poate fi dificilă distincţia faţă de alte modele de ILD, cum ar fi UIP, NSIP, LIP, COP sau pneumonia interstiţială bronhiolocentrică. Distribuţia centrilobulară a fibrozei sau a infiltratului celular poate favoriza HP faţă de UIP, NSIP sau LIP. Prezenţa unei fibroze semnificative sau a unei inflamaţii celulare ar trebui să distingă HP de COP. În absenţa granuloamelor, caracteristicile clinice şi istoricul de expunere pot fi necesare pentru a separa HP de pneumonia interstiţială bronhiolocentrică.102403455478481.

În cazurile cu granuloame, diagnosticul diferenţial include infecţii, sarcoidoză şi aspiraţie. Granuloamele infecţioase par mai frecvent a fi „plutitoare" în spaţiile de aer şi pot dezvălui organisme cu pete speciale; granuloamele HP sunt localizate în interiorul interstiţiului. În sarcoidoză, granuloamele sunt bine formate şi sunt asociate cu mai puţină inflamaţie celulară interstiţială decât cea observată în mod obişnuit la HP. Descoperirea de materiale străine, în special fragmente de alimente sau tablete, poate ajuta la dezvăluirea sursei unei pneumonite granulomatoase care trebuie indusă prin aspiraţie. HP este bilaterală şi adesea predomină lobul superior, în timp ce aspiraţia poate implica lobii inferiori, în special lobul inferior drept. Prin urmare, contextul clinic şi radiologic poate ajuta la ghidarea diagnosticului patologic, mai ales dacă la o biopsie mică nu se observă material străin sau pneumonie acută.116,186.

Sarcoidoza

Sarcoidoza este o tulburare multisistem idiopatică care afectează frecvent plămânii şi ganglionii limfatici hilari; cu toate acestea, orice sistem de organ poate fi implicat. Femeile sunt afectate mai frecvent decât bărbaţii cu cea mai mare incidenţă la nivel mondial în ţările din nordul Europei. În Statele Unite, sarcoidoza este cea mai frecventă la afro-americani, cu o incidenţă de 35,5 la 100.000 de oameni faţă de 10,9 la 100.000 de caucazieni.187 Incidenţa maximă variază între diferite etnii, dar în general tinde să afecteze pacienţii mai tineri în decada a treia până la a cincea de viaţă. O discuţie amănunţită despre demografia, caracteristicile clinice şi etiologia propusă se găseşte în Capitolul 66.

Caracteristicile clinice şi radiografice ale sarcoidozei depind de sistemele de organe implicate şi de stadiul bolii. Simptomele nespecifice includ febră, scădere în greutate, letargie, mialgie, artralgie şi ochi uscaţi cu vedere înceţoşată. Simptomele pulmonare includ dispnee, tuse uscată şi, în unele cazuri, clubbing digital. Studiile imagistice evidenţiază adenopatie hilară şi mediastinală bilaterală (vezi Fig. 66-3), micronoduli perilimfatici (vezi Fig. 18-24, 66-4 şi 66-5) şi opacităţi reticulare bilaterale predominante în lobul superior (vezi Fig. 66-6) la până la 9185%-1 pacienţi.

În general, plămânii cu sarcoidoză pot dezvălui fibroză interstiţială difuză cu modificări de tip fagure la cei mai afectaţi.

zone. Noduli mici, palizi, de dimensiunea milimetrică, reprezentând granuloame, pot fi adesea observaţi în plămâni şi pe suprafeţele pleurale (Fig. 14-28A). Ganglionii limfatici hilari pot fi semnificativ mari, fermi şi palizi.

Din punct de vedere histologic, caracteristica cardinală a sarcoidozei este prezenţa a numeroase granuloame necrozante care sunt bine formate şi constau din grupuri de celule gigantice multinucleate cu histiocite epitelioide amestecate. Celulele gigantice pot conţine corpuri de asteroizi, corpi Schaumann, oxalat de calciu sau cristale de carbonat şi corpi Hamazaki-Wesenberg. Granuloamele se pot coalesce şi forma noduli de fibroză, aşa-numitul sarcoid nodular. Granuloamele sunt distribuite de-a lungul canalelor limfatice şi se găsesc frecvent în fascicul bronhovascular, pe suprafaţa pleurală şi în septurile interlobulare şi difuz în ganglionii limfatici hilari (vezi Fig. 14-28B-C). Localizarea granuloamelor în şi în jurul căilor respiratorii permite un grad ridicat de acurateţe diagnostică prin biopsie transbronşică cu o sensibilitate de până la 90%.192,193 Necroza punctată poate fi observată în până la o treime din cazuri, dar coloraţiile speciale pentru organisme şi culturi trebuie să fie negative. Există o inflamaţie cronică interstiţială relativ rară. Toate aceste constatări sunt nespecifice şi necesită o evaluare patologică şi clinică atentă pentru a exclude alte forme de pneumonită granulomatoasă.186,194,195 Sarcoidoza şi imunodeficienţa variabilă comună: asemănări şi diferenţe.19511.

Vasculita granulomatoasă necrozantă este observată în până la două treimi din probele de biopsie pulmonară deschisă. Pereţii vaselor implicate conţin celule gigantice multinucleate sau granuloame epitelioide. Necroza fibrinoidă a vaselor şi inflamaţia acută neutrofilă nu sunt observate în sarcoidoză.186

La până la 15% dintre pacienţi, boala pulmonară progresează şi poate duce la fibroză interstiţială extinsă cu formare în fagure şi modificări chistice. Fibroza se extinde din zonele limfatice şi poate să semene cu un model UIP de fibroză. Cu toate acestea, fibroza are un aspect temporal uniform şi focarele fibroblastice nu sunt vizibile. Aspergiloamele neinvazive sau alte bile fungice pot creşte în spaţiile chistice cu risc de dezvoltare a bolii fungice invazive (vezi Fig. 38-3), dacă pacientul devine imunocompromis. Pe măsură ce fibroza creşte, concentraţia şi numărul de granuloame pot scădea. În unele cazuri de fibroză pulmonară avansată în stadiu terminal, este posibil să nu existe granuloame identificabile la evaluarea patologică.186

Diagnosticul diferenţial cuprinde multe boli granulomatoase ale plămânilor; consideraţiile includ infecţia, pneumonita de hipersensibilitate, reacţia la medicamente şi reacţia la materiale exogene, cum ar fi beriliu şi talc. Studiile clinice şi microbiologice pot exclude majoritatea entităţilor din diagnosticul diferenţial. În HP, granuloamele sunt slab formate şi procesul este de obicei asociat cu o inflamaţie interstiţială celulară mai proeminentă. Cu toate acestea, implicarea pulmonară de către boala beriliu poate fi identică cu sarcoidoza şi doar istoricul de expunere şi/sau testul de stimulare a limfocitelor beriliu poate distinge cele două entităţi.196

Histiocitoza cu celule Langerhans pulmonare

Histiocitoza celulelor Langerhans pulmonare (PLCH) descrie o proliferare a celulelor Langerhans şi a fost descrisă în mai multe locaţii, inclusiv piele, ganglioni limfatici, oase şi plămâni. În locaţii extrapulmonare, Langerhans

proliferarea celulară este clonală şi probabil un proces neoplazic, care afectează de obicei copiii sau adulţii tineri.197 În PLCH, boala este de obicei asociată cu fumatul şi este cel mai adesea un proces reactiv. Incidenţa maximă este la fumătorii adulţi tineri, iar boala poate remite odată cu renunţarea la fumat dacă fibroza proeminentă nu s-a dezvoltat încă.

Din punct de vedere clinic, pacienţii se pot plânge de tuse, dispnee, scădere în greutate şi febră şi prezintă un risc crescut de pneumotorax spontan. Studiile radiografice relevă opacităţi reticulonodulare bilaterale cele mai proeminente în zonele medii. Pe măsură ce boala progresează, nodulii devin mai chistici şi pot implica toate zonele pulmonare (vezi eFig. 54-37).198,199.

Din punct de vedere patologic, stadiul cel mai timpuriu al bolii are mai mulţi noduli stelaţi centrilobulari de infiltrate celulare de celule Langerhans, eozinofile, limfocite şi histiocite (Fig. 14-29A-B). Identificarea clusterelor de celule Langerhans confirmă diagnosticul. Celulele Langerhans au citoplasmă granulară roz cu nuclee veziculoase, asemănătoare fasolei şi sunt evidenţiate prin colorarea imunochimică CD1A (vezi Fig. 14-29C) şi S100. Iniţial, leziunile apar rotunjite, dar pe măsură ce boala progresează, cicatricile fibrotice în formă de stelat înlocuiesc încet infiltratele celulare până când rămân doar câteva celule inflamatorii (vezi Fig. 14-29A). Stadiul ulterioar PLCH poate fi diagnosticat prin forma stelată şi localizarea centrilobulară a cicatricilor în asociere cu constatările radiografice caracteristice şi istoricul clinic al fumatului. Infiltratul şi cicatrizarea PLCH pot duce la o mică obstrucţie a căilor respiratorii şi la captarea aerului acinar distal care poate duce la dezvoltarea unui pneumotorax. În cazurile severe de PLCH, fibroza pulmonară predominantă în zonele superioare şi medii poate progresa către modificări în fagure şi boală pulmonară fibrotică în stadiu terminal, ceea ce duce la necesitatea transplantului pulmonar.159,200,201.

Limfangioleiomiomatoza

Limfangioleiomiomatoza (LAM) este o boală rară a proliferării anormale a celulelor musculare netede, întâlnită aproape exclusiv la femeile de vârstă reproductivă. LAM este observată sporadic sau ca o complicaţie a sclerozei tuberoase. Pacienţii prezintă de obicei dispnee şi sunt predispuşi la hemoptizie, revărsări chiloase şi pneumotorace. Studiile imagistice arată câmpuri pulmonare mărite cu modificări chistice difuze cu pereţi subţiri în toate zonele pulmonare şi pot fi diagnostice dacă pacientul are caracteristici clinice de LAM (vezi Fig. 18-29).

Aspectul grosier dezvăluie plămâni mari cu înlocuirea difuză a parenchimului cu chisturi cu pereţi subţiri în toţi lobii (Fig. 14-30A). Microscopic, plămânul prezintă multiple chisturi, precum şi nenumărate focare de agregate neregulate de celule musculare netede în pereţii

alveolelor şi bronhiolelor în toate părţile plămânului şi în ganglionii limfatici toracici (vezi Fig. 14-30B-C). Aceste celule provin dintr-o mutaţie de celule somatice şi sunt de fapt o tumoare mezenchimală. Agregatele musculare netede au ca rezultat obstrucţia căilor respiratorii şi a vaselor limfatice care provoacă dilatare chistică şi obstrucţie limfatică distală de leziune. Celulele musculare netede par mici, cu rapoarte nucleare/citoplasmatice mai mari decât în mod normal şi pot fi în formă de fus sau epitelioide cu nuclei blanzi în formă de trabuc. Împreună cu alţi markeri de celule musculare netede, LAM exprimă şi HMB-45 (vezi Fig. 14-30C), precum şi receptorii de estrogen şi progesteron. Expresia HMB-45 este o caracteristică comună a unei categorii rare de tumori cunoscute sub numele de clasă de tumori „celule epitelioide perivasculare" (PEComa). PEComele sunt tumori mezenchimale compuse din celule epitelioide clare şi sunt mai frecvent întâlnite la femei. LAM şi angiomiolipoamele renale sunt cel mai frecvent tip de PECom. LAM şi alte PECome se găsesc adesea în contextul sclerozei tuberoase, dar pot apărea şi sporadic.196,202-204 Informaţii suplimentare despre LAM pot se găsesc în capitolul 69.

Pneumonie eozinofilă

Pneumonia eozinofilă (EP) reprezintă un spectru de boală de la un proces tranzitoriu uşor până la fibroză interstiţială severă. În cele mai multe cazuri, pacienţii au eozinofilie periferică care, cuplată cu infiltrate la studiile imagistice, duce la diagnostic. EP poate fi un proces idiopatic sau poate fi secundar a numeroase alte procese.

Atât formele idiopatice, cât şi cele secundare de PE pot fi clasificate în PE simplă, acută sau cronică. EP simplă, numită şi sindromul Loffler, se caracterizează prin eozinofilie periferică foarte mare, dar tranzitorie, şi opacităţi pulmonare migratoare. Mulţi pacienţi sunt asimptomatici, dar alţii au tuse uscată şi dispnee. Mulţi pacienţi pot demonstra în cele din urmă infecţie cu Ascaris, dar sunt observate cazuri idiopatice. Datorită caracteristicilor clinice şi radiologice clasice, cazurile sunt rareori biopsiate. Cu toate acestea, biopsiile pulmonare pot prezenta numeroase eozinofile în spaţiul alveolar şi interstiţiu.196

EP acută este un proces de boală cu debut brusc, care se prezintă cu tuse, febră, dispnee şi durere pleuritică în piept şi poate duce la sindromul de detresă respiratorie acută. EP acută poate fi observată la orice vârstă, iar sexele sunt afectate în mod egal. Sângele poate avea niveluri crescute sau normale de eozinofile, dar lichidul BAL are de obicei mai mult de 25% eozinofile. Studiile imagistice arată opacităţile difuze caracteristice sindromului de detresă respiratorie acută (vezi eFig. 68-4). Patologia demonstrează o leziune pulmonară acută cu eozinofilie tisulară însoţitoare (Fig. 14-31). Din fericire, majoritatea cazurilor răspund rapid la tratamentul cu corticosteroizi, care poate eradica eozinofilele după prima doză, îngreunând diagnosticul patologic dacă biopsia a fost efectuată după iniţierea tratamentului. Cu toate acestea, în cadrul clinic adecvat, diagnosticul de „compatibil cu pneumonia acută eozinofilă parţial tratată/rezolvată" poate fi pus dacă biopsia evidenţiază doar leziune pulmonară acută/DAD.205

EP cronică este un proces insidios care progresează cu câteva luni înainte de prezentare. Majoritatea pacienţilor sunt femei cu o incidenţă maximă în decada a cincea şi mulţi au

antecedente de astm bronşic sau alte boli atopice. Simptomele includ tuse, dispnee, febră şi scădere în greutate. Eozinofilele sunt adesea foarte mari în sânge şi în lichidul BAL. Radiografiile toracice demonstrează consolidarea subpleurală bilaterală

Figura 14-31 Pneumonie eozinofilă (EP). Această zonă de leziune pulmonară acută are un infiltrat florid de eozinofile în spaţiile alveolare şi în interstiţiu. (Pata H&E; mărire originală x200.)

regiunile pulmonare, o constatare care a fost numită „model de edem pulmonar invers" (vezi eFigurile 68-1 şi 68-3 şi Video 68-1).206

Din punct de vedere patologic, eozinofilele sunt grupate în spaţii alveolare împreună cu macrofagele alveolare şi pot forma mici abcese cu necroză centrală (vezi Figurile 68-1 până la 68-3). În cazurile idiopatice, colorarea pentru organisme şi rezultatele culturii sunt negative. Pot exista ocazional granuloame de tip sarcoid şi inflamaţie vasculară, dar nu există leziuni de vasculită necrozantă. Semnul patologic al PE cronică este prezenţa fibrozei interstiţiale, care poate progresa şi deveni extinsă cu modificări în fagure. Fibroza poate să semene cu modelele UIP sau NSIP fibrotice. Ca şi în cazul EP acută, eozinofilele din EP cronică răspund bine la tratamentul cu corticosteroizi şi pot deveni rare după iniţierea tratamentului. Contextul clinic şi istoricul eozinofiliei sanguine sau BAL pot ajuta la recunoaşterea diagnosticului corect.196,205-207 Mai multe informaţii despre plămânul eozinofil se găsesc în capitolul 68.

O discuţie extinsă despre diferite forme de vasculită şi hipertensiune pulmonară este disponibilă online la ExpertConsult.

Puncte cheie

Evoluţia noastră în înţelegerea şi tratamentul cancerului pulmonar necesită acum utilizarea unor diagnostice patologice specifice. Combinaţia de caracteristici morfologice şi utilizarea judicioasă a coloraţiilor imunohistochimice ar trebui utilizată pentru a clasifica tipul de carcinom.

Adenocarcinoamele pot avea mutaţii identificabile care pot reprezenta ţinte terapeutice. Atunci când se examinează specimenele mici de biopsie, este important să fii prudent în utilizarea analizei imunohistochimice pentru a păstra materialul pentru analizele moleculare şi citogenetice ulterioare. Analiza moleculară minimă recomandată a adenocarcinomului pulmonar este o investigaţie pentru mutaţiile EGFR şi pentru translocaţiile ALK.

Clasificarea adenocarcinomului se bazează pe dimensiunea specimenului de patologie şi a celui predominant

VASCULITA

Vasculita este o inflamaţie a peretelui unui vas şi poate fi primară (idiopatică) sau secundară. Vasculitele idiopatice care afectează cel mai frecvent plămânii sunt granulomatoza cu poliangeită (GPA), fosta granulomatoză Wegener, granulomatoza eozinofilă cu poliangeita (EGPA) sau sindromul Churg Strauss şi poliangeita microscopică. Vasculitidele au mai multe caracteristici clinice şi radiografice şi pot fi distinse prin date de laborator, în special studii serologice şi constatări patologice. Toate cele trei vasculitide sunt asociate cu anticorpi circulanţi autoimuni anormali numiţi ANCA (anticorpi citoplasmatici antineutrofili) care afectează vasele de sânge de dimensiuni mici şi medii, adesea prezente cu hemoptizie şi au adesea implicarea concomitentă a rinichilor, ducând la sindrom renal pulmonar. Alte locuri pot fi, de asemenea, implicate, inclusiv tractul respirator superior, pielea, tractul gastrointestinal şi sistemele musculo-scheletice şi nervoase.208-210.

Fiziopatologia şi caracteristicile clinice ale diferitelor vasculite sunt revizuite mai detaliat în capitolul 60.

GRANULOMATOZA CU POLIANGIITA

GPA este o boală rară caracterizată printr-o triadă de vasculită granulomatoasă necrozantă în tractul respirator superior, tractul respirator inferior şi rinichi, care are ca rezultat secreţii nazale sângeroase, hemoptizie cu detresă respiratorie şi, respectiv, insuficienţă renală acută. Frecvenţa afectării este de 90% pentru căile respiratorii superioare şi inferioare şi de 80% pentru rinichi. GPA este de obicei asociată cu ANCA de tip citoplasmatic (c-ANCA), spre deosebire de celelalte două vasculite asociate ANCA.211

Studiile radiografice relevă mase pulmonare multiple şi bilaterale care cavitează frecvent şi pot fi găsite în toate zonele pulmonare, dar sunt cele mai frecvente în lobii inferiori (vezi eFigurile 60-1 şi 60-2). Din punct de vedere patologic, leziunile sunt compuse din necroză de formă neregulată sau „geografică", care este de obicei bazofilă (eFig. 14-1A; vezi Fig. 60-5). Vasele de dimensiuni mici sau medii cu necroză fibrinoidă transmurală pot fi găsite în leziunile de necroză geografică. Există o reacţie granulomatoasă prost definită a histiocitelor epitelioide care înconjoară vasele inflamate cu celule gigantice multinucleate împrăştiate cu citoplasmă întunecată sau bazofilă care uneori par mici. Capilarele alveolare pot avea capilarită cu ingurgitare de neutrofile şi resturi cariorectice (vezi eFig. 14-1B). Microabcesele neutrofile marginate de inflamaţie granulomatoasă şi celule gigantice multinucleate împrăştiate este o constatare caracteristică şi nu indică o infecţie concomitentă. Leziunile vasculare pot duce la hemoragie alveolară difuză care poate fi dificil de distins de artefactul biopsiei. Prezenţa a numeroase macrofage încărcate cu hemosiderin confirmă hemoragia autentică şi reduce sângerarea artefactuală. Bronhiolele pot fi implicate sau obliterate de inflamaţia granulomatoasă necrozantă şi, dacă sunt implicate căi respiratorii mai mari, necroza afectează cartilajul. În cazurile mai vechi care au suferit reparaţii, modificările vasculare cronice pot fi detectate prin identificarea întreruperii laminei elastice interne arteriale cu ajutorul petelor de ţesut elastic. Stratul elastic prezintă

perturbări şi fragmentări bruşte, iar intima arterială poate conţine fibroză anormală cu infiltrare de celule mononucleare.211-213.

Studiile de imunofluorescenţă pentru evaluarea depunerilor de anticorpi sunt foarte slabe sau negative şi sunt utile doar pentru a exclude alte entităţi în diagnosticul diferenţial, cum ar fi vasculita mediată de complexul imun. Studiile de microscopie electronică nu sunt indicate.

GRANULOMATOZA EOSINOFILĂ

CU POLIANGIITA

EGPA este o boală foarte rară, definită prin prezenţa astmului bronşic, a eozinofiliei periferice şi a vasculitei sistemice. Cel mai frecvent tip de ANCA este ANCA perinuclear (p-ANCA), dar c-ANCA se găseşte în 10% din cazuri şi 30% din cazuri nu au ANCA identificabile. Din punct de vedere patologic, EGPA şi GPA au multe caracteristici, dar se pot distinge prin prezenţa a numeroase eozinofile în EGPA. Ca şi în cazul GPA, pot fi observate vasculite cu inflamaţie granulomatoasă palisantă, necroză geografică, capilarită şi hemoragie alveolară difuză (eFig. 14-2; vezi Fig. 68-6).205,213-215.

POLIANGIITA MICROSCOPICĂ

Poliangeita microscopică afectează doar vasele mici şi nu este asociată cu inflamaţia granulomatoasă. Se asociază cu p-ANCA în 50% din cazuri, cu c-ANCA în 40% din cazuri sau fără ANCA identificabilă în 10% din cazuri. Este cea mai frecventă cauză a sindromului pulmonar-renal. Caracteristica patologică dominantă este capilarita cu hemoragie alveolară difuză (eFig. 14-3). În acest context, studiile de imunofluorescenţă sunt utile pentru a exclude alte cauze ale hemoragiei alveolare difuze, cum ar fi sindromul Goodpasture, pneumonita lupusă, crioglobulinemia sau alte boli mediate de complexul imun.211-213,216,217.

HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ

Hipertensiunea pulmonară este o complicaţie frecventă a pacienţilor cu boală pulmonară difuză subiacentă, boală cardiacă stângă şi boală tromboembolică cronică, dar este rară în contextul primar şi afectează de obicei femeile tinere şi de vârstă mijlocie. O discuţie completă a caracteristicilor clinice şi fiziopatologice ale hipertensiunii pulmonare este găsită în capitolul 58.

După cum este descris în Capitolul 58 (vezi Tabelul 58-1), hipertensiunea pulmonară este clasificată în cinci clase clinice. Fiecare grup are subcategorii şi etiologii multiple.

Patologia hipertensiunii arteriale pulmonare este gradată în funcţie de severitatea modificărilor peretelui şi creşte astfel: arteriopatie pulmonară cu hipertrofie medială izolată, arteriopatie pulmonară cu hipertrofie medială şi îngroşare a intimalei, arteriopatie pulmonară cu leziuni plexiforme şi/sau dilatative şi arteriopatie pulmonară cu arterită izolată. Leziunea plexiformă constă dintr-un mic focar de spaţii vasculare sub formă de

fante, strâns împletite, căptuşite de celule endoteliale uşor umflate (eFig. 14-4). Plămânul din jur poate părea normal sau poate avea o creştere a macrofagelor încărcate cu hemosiderin. Leziunile plexiforme sunt adesea adiacente canalelor vasculare dilatate cu pereţi subţiri care se balonează ca răspuns la creşterea tensiunii arteriale pulmonare asociată cu leziunea plexiformă. Prezenţa a numeroase leziuni de dilatare indică un grad patologic mai ridicat. În cazuri severe, hipertensiunea pulmonară poate duce la necroză paucicelulară a peretelui vasului şi arterită necrozantă.196,219.

Leziunile plexiforme pot imita modificările asociate cu organizarea tromboembolii, dar pot fi distinse prin mai multe caracteristici. Leziunile plexiforme se găsesc în arterele mici sau arteriole, în timp ce tromboembolii organizatori implică adesea artere pulmonare mari sau medii. Leziunile plexiforme au canale ca fante, în timp ce tromboembolii organizatori au canale mai mari şi rotunjite. În cele din urmă, o colorare cu elastină a leziunilor plexiforme prezintă elastină anormală, cu mici bucăţi de ţesut elastic prezente între spaţiile ca fante, în timp ce o colorare de elastină în tromboembolii organizatori prezintă o lamină elastică internă intactă.

Capilarele şi venele pulmonare pot fi, de asemenea, locul obstrucţiei vasculare. În hemangiomatoza capilară pulmonară, există o creştere a capilarelor în pereţii alveolari, ţesutul peribronhiolar, pleura şi septurile interlobulare (eFig. 14-5A). Proliferarea capilară poate fi demonstrată printr-o colorare reticulină-colagen sau un marker de celule endoteliale, cum ar fi CD31. În cele mai multe cazuri, hemangiomatoza capilară pulmonară este însoţită de îngroşarea venoasă a intimalei în septurile interlobulare, denumită boală veno-ocluzivă pulmonară. Îngroşarea intimală se datorează fibrozei care este iniţial de caracter mixoid, dar în cele din urmă devine mai densă şi mai colagenizată (vezi eFig. 14-5B). Există adesea celule mononucleare împrăştiate în întreaga intimă, dar nu există dovezi de vasculită.196,219,220.

subtip. Studiile de supravieţuire fără boală au arătat cel mai bun prognostic pentru pacienţii cu adenocarcinom in situ sau adenocarcinom minim invaziv.

Distincţia diagnostică între adenocarcinom şi carcinom cu celule scuamoase este acum importantă din cauza mai multor diferenţe terapeutice dintre cele două tipuri patologice de cancer pulmonar cu celule non-mici.

Cea mai recentă clasificare a pneumoniilor interstiţiale idiopatice (ILP) împarte principalele boli în patru categorii: boala pulmonară interstiţială fibrozată (BPI), BPI acută/subacută, BPI legată de fumat şi BPI rare.

Cel mai frecvent model de ILD fibrozată este pneumonia interstiţială obişnuită, urmată de pneumonia interstiţială nespecifică. Toate modelele de ILD pot fi primare sau secundare. Este necesară o corelaţie clinică, radiologică şi patologică atentă pentru a determina etiologia de bază.

Diagnosticul diferenţial al pneumoniei granulomatoase include sarcoidoza, pneumonia de hipersensibilitate, infecţiile, reacţia medicamentoasă şi aspiraţia cronică.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Churg A, Muller NL, Flint J şi colab.: Pneumonită cronică de hipersensibilitate. Am J Surg Pathol 30:201-208, 2006.

Corte TJ, Copley SJ, Desai SR, et al: Semnificaţia caracteristicilor bolii ţesutului conjunctiv în pneumonia interstiţială idiopatică. Eur Respir J 39:661-668,

2012.

Grunes D, Beasley MB: Pneumonita de hipersensibilitate: o revizuire şi o actualizare a constatărilor histologice. J Clin Pathol 66:888-895, 2013.

Hodnett PA, Naidich DP: Boală pulmonară interstiţială fibrosă. O abordare practică bazată pe tomografie computerizată de înaltă rezoluţie pentru diagnostic şi management şi o revizuire a literaturii. Am J Respir Crit Care Med 188:141-149, 2013.

Husain AN, Colby T, Ordonez N şi colab.: Ghid pentru diagnosticul patologic al mezoteliomului malign: actualizarea din 2012 a declaraţiei de consens de la Grupul internaţional de interes pentru mezoteliom. Arch Pathol Lab Med 137:647-667, 2013.

Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al: 2012 revizuit International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Artrita Rheum 65:1-11, 2013.

Ma Y, Gal A, Koss MN: Patologia sarcoidozei pulmonare: actualizare. Semin Diagn Pathol 24:150-161, 2007.

Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al: O declaraţie oficială ATS/ERS/JRS/ALAT: fibroza pulmonară idiopatică: linii directoare bazate pe dovezi pentru diagnostic şi management. Am J Respir Crit Care Med 183:788-824, 2011.

Ramsey J, Amari M, Kantrow SP: Vasculita pulmonară: prezentare clinică, diagnostic diferenţial şi management. Curr Rheumatol Rep 12:420-428, 2010.

Roggli VL, Gibbs AR, Attanoos R, et al: Patologia azbestozei - o actualizare a criteriilor de diagnostic: raport al Comitetului de azbestoză al Colegiului American de Patologi şi al Societăţii de Patologie Pulmonară. Arch Pathol Lab Med 134:462-480, 2010.

Russell PA, Wainer Z, Wright GM şi colab.: Subtipul de adenocarcinom pulmonar prezice supravieţuirea pacientului? Un studiu clinicopatologic bazat pe noua Asociaţie Internaţională pentru Studiul Cancerului Pulmonar/Societatea Americană Toracică/Societatea Europeană de Respiraţie Clasificarea Internaţională Multidisciplinară a Adenocarcinomului Pulmonar. J Thorac Oncol 6:14961504, 2011.

Ryerson CJ, Collard HR: Actualizare privind diagnosticul şi clasificarea ILD. Curr Opin Pulmon Med 19:453-459, 2013.

Silva CI, Churg A, Muller NL: Pneumonita de hipersensibilitate: spectrul de CT de înaltă rezoluţie şi constatări patologice. AJR Am J Roentgenol 188:334-344, 2007.

Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al: Noua clasificare internaţională multidisciplinară a adenocarcinomului pulmonar IASLC/ATS/ERS. J Thoracic Oncol 6:244-285, 2011.

Travis WD, Brambilla E, Riely GJ: Noua clasificare patologică a cancerului pulmonar: relevanţă pentru practica clinică şi studiile clinice. J Clin Oncol 31:992-1001, 2013.

Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al: O declaraţie oficială a Societăţii Americane de Torac/Societatea Europeană de Respiraţie: actualizare a Clasificării Internaţionale Multidisciplinare a Pneumoniilor Interstitiale Idiopatice. Am J Respir Crit Care Med 188:733-748, 2013.

Travis WD, Hunninghake G, King TE Jr, şi colab: Pneumonie interstiţială nespecifică idiopatică: raport al unui proiect al Societăţii Toracice Americane. Am J Respir Crit Care Med 177:1338-1347, 2008.

Travis WD: Actualizare despre carcinomul cu celule mici şi diferenţierea acestuia de carcinomul cu celule scuamoase şi alte carcinoame cu celule non-mici. Mod Pathol 25(Suppl 1):S18-S30, 2012.

Tsuta K, Kawago M, Inoue E şi colab: Utilitatea subtipurilor propuse de adenocarcinom pulmonar IASLC/ATS/ERS pentru prognosticul bolii şi corelarea modificărilor genelor conducătoare. Lung Cancer 81:3 71-3 76, 2013.

Yanagawa N, Shiono S, Abiko M şi colab.: Noua clasificare IASLC/ATS/ERS şi dimensiunea tumorii invazive sunt predictive pentru recurenţa bolii în adenocarcinomul pulmonar în stadiul I. J Thorac Oncol 8:612-618, 2013.

Yoshizawa A, Sumiyoshi S, Sonobe M şi colab: Validarea clasificării adenocarcinomului pulmonar IASLC/ATS/ERS pentru prognostic şi asociere cu mutaţiile genelor EGFR şi KRAS: analiza a 440 de pacienţi japonezi. J Thorac Oncol 8:52-61, 2013.

■ Cele mai frecvente trei vasculitide pulmonare sunt de obicei asociate cu anticorpi citoplasmatici antineutrofili şi implică adesea alte sisteme de organe, inclusiv rinichii şi tractul respirator superior.

eFIGURE GALERIE DE IMAGINI

eFigura 14-1 Granulomatoza cu poliangeita (granulomatoza Wegener). A, La putere mică, această vasculită demonstrează necroză bazofilă cu contur neregulat sau „geografic”. (colorație H&E; mărire originală x40.) B, Aceste capilare alveolare au ingurgitare de

neutrofile cu absenţa unei inflamaţii acute intra-alveolare semnificative. (Acid periodic – coloraţie Schiff; mărire originală x400.)

eFigura 14-2 Granulomatoza eozinofilă cu poliangeită (sindromul Chug-Strauss). A, Acest focar de necroză este puternic infiltrat de eozinofile şi este înconjurat de histiocite sau granuloame epitelioide. (colorarea H&E; mărire originală x100.) B, Acest vas de sânge prezintă un infiltrat inflamator marcat sau vasculită cu multe limfocite şi eozinofile. (Pata H&E; mărire originală x200.)

eFigura 14-3 Poliangeita microscopică. Plămânul prezintă hemoragie acută proeminentă, iar pereţii alveolari sunt îngroşaţi cu capilarită sau infiltrate neutrofile şi hiperplazie proeminentă a pneumocitelor. (Pata H&E; mărire originală x200.)

eFigura 14-4 Hipertensiune pulmonară cu leziuni plexiforme şi dilatative. Vasul este foarte anormal şi este compus din celule endoteliale dezorganizate şi miofibroblaste. Lumenele din leziunea plexiformă au deschideri ca fante. Canalele vasculare în amonte de leziunea plexiformă obstructivă sunt dilatate şi umplute cu sânge. (Pata H&E; mărire originală x400.)

eFigura 14-5 A, Hemangiomatoza capilară pulmonară, Dublarea capilară este evidentă în pereţii alveolelor şi în jurul venulei (centrul stâng al imaginii). (Cota de reticulină; mărire originală x200.) B, Boală veno-ocluzivă pulmonară. Intima acestei venule este extinsă semnificativ de fibroză cu îngustarea lumenului. (Pata combinată Masson tricrom/Elastic van Gieson; mărire originală x200.)

Referinţe

Jemal A, Bray F, Center MM, et al: Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 61(2):69-90, 2011.

Siegel R, Naishadham D, Jemal A: Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin 63(1):11-30, 2013.

Nizzoli R, Tiseo M, Gelsomino F şi colab: Precizia citologiei de aspiraţie cu ac fin în tiparea patologică a cancerului pulmonar cu celule non-mici. J Thorac Oncol 6(3):489-493, 2011.

Travis WD, Brambilla E, Noguchi M şi colab: Diagnosticul cancerului pulmonar în biopsii mici şi citologie: implicaţii ale clasificării adenocarcinomului pulmonar IASLC/ATS/ERS din 2011. Arch Pathol Lab Med 13 7(5):668-684, 2013.

Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al: Diagnostic of pulmonar adenocarcinom in rezected samples: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society plaman classific. Arch PatholLab Med 13 7(5):685-705, 2013.

Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, et al: Pathology and genetics: tumors of the pulmonar, pleura, thymus and heart, Lyon, 2004, IARC.

Travis WD, Brambilla E, Noguchi M şi colab.: Asociaţia Internaţională pentru Studiul Cancerului pulmonar/Societatea Americană Toracică/Societatea Europeană de Respiraţie: clasificarea internaţională multidisciplinară a adenocarcinomului pulmonar: rezumat. Proc Am Thorac Soc 8(5):381-385, 2011.

7a. Weissferdt A, Kalhor N, Moran CA: Carcinom pulmonar: dincolo de clasificarea OMS. Semin Diagn Pathol 31(4):259, 2014.

Travis WD, Brambilla E, Riely GJ: Noua clasificare patologică a cancerului pulmonar: relevanţă pentru practica clinică şi studiile clinice. J Clin Oncol 31(8):992-1001, 2013.

Mok TS, Wu YL, Thongprasert S şi colab.: Gefitinib sau carboplatin-paclitaxel în adenocarcinomul pulmonar. NEngl J Med 361(10):947-957, 2009.

Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, şi colab: Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel la pacienţii cu cancer pulmonar fără celule mici care adăpostesc mutaţii ale receptorului factorului de creştere epidermic (WJTOG3405): un studiu deschis, randomizat de fază 3. Lancet Oncol 11(2):121- 128, 2010.

Rosell R, Carcereny E, Gervais R şi colab.: Erlotinib versus chimioterapia standard ca tratament de primă linie pentru pacienţii europeni cu cancer pulmonar fără celule mici (EURTAC) cu mutaţie EGFR avansată: un studiu multicentric, deschis, randomizat de fază 3. Lancet Oncol 13(3):239-246, 2012.

Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ şi colab.: Efectul crizotinibului asupra supravieţuirii globale la pacienţii cu cancer pulmonar avansat non-microcelular care adăposteşte rearanjarea genei ALK: o analiză retrospectivă. Lancet Oncol 12(11):1004-1012, 2011.

Cancerul pulmonar confirmat histologic Registrele SEER 18 Date de cercetare plus cazurile afectate de uraganul Katrina Louisianna, noiembrie 2012 1973-2010; Total atribute judeţene din SUA. Institutul Naţional al Cancerului, DCCPS, Programul de Cercetare în Supraveghere, Filiala Sisteme de Supraveghere; 2013. www.seer.cancer.go . Accesat august,

2013.

Travis WD, Brambilla E, Noguchi M şi colab: Noua clasificare internaţională multidisciplinară a adenocarcinomului pulmonar IASLC/ATS/ERS. J Thoracic Oncol 6(2):244-285, 2011.

Yoshizawa A, Sumiyoshi S, Sonobe M şi colab.: Validarea clasificării adenocarcinomului pulmonar IASLC/ ATS/ERS pentru prognostic şi asociere cu mutaţiile genelor EGFR şi KRAS: analiza a 440 de pacienţi japonezi. J Thorac Oncol 8(1):52-61, 2013.

Yoshizawa A, Motoi N, Riely GJ şi colab.: Impactul clasificării propuse de IASLC/ATS/ERS a adenocarcinomului pulmonar: subgrupuri de prognostic şi implicaţii pentru revizuirea ulterioară a stadializării pe baza analizei a 514 cazuri de stadiul I. Mod Pathol 24(5):653-664, 2011.

Tsuta K, Raso MG, Kalhor N şi colab.: Caracteristici histologice ale carcinomului neuroendocrin de grad scăzut şi intermediar (tumori carcinoide tipice şi atipice) ale plămânului. Lung Cancer 71(1):34-41, 2011.

Russell PA, Wainer Z, Wright GM, şi colab: Does pulmonar adenocarcinom subtip prezice supravieţuirea pacientului?: Un studiu clinicopatologic bazat pe noua clasificare internaţională multidisciplinară a adenocarcinomului pulmonar al Asociaţiei Internaţionale pentru Studiul Cancerului Pulmonar/American Thoracic Society/European Respiratory Society. J Thorac Oncol 6(9):1496-1504, 2011.

Warth A, Muley T, Meister M, et al: Noul sistem de clasificare histologic IASLC/ATS/ERS al adenocarcinomului pulmonar invaziv este un predictor independent de stadiu al supravieţuirii. J Clin Oncol 30(13):1438-1446, 2012.

Song Z, Zhu H, Guo Z şi colab.: Valoarea prognostică a clasificării IASLC/ATS/ERS la pacienţii cu adenocarcinom pulmonar în stadiul I, pe baza unui studiu spitalicesc din China. Eur JSurg Oncol 39(11):1262-1268, 2013.

Kadota K, Yeh YC, Sima CS, et al: Modelul cribriform identifică un subset de tumori predominante acinare cu prognostic prost la pacienţii cu adenocarcinom pulmonar în stadiul I: o propunere conceptuală de clasificare a tumorilor predominante cribriforme ca subtip histologic distinct. Mod Pathol 27(5):690-700, 2014.

Lederlin M, Puderbach M, Muley T şi colab: Corelaţia modelului radio şi histomorfologic al adenocarcinomului pulmonar. Eur Respir J 41(4):943-951, 2013.

Takahashi M, Shigematsu Y, Ohta M, et al: Invazivitatea tumorii, aşa cum este definită de noua clasificare propusă IASLC/ATS/ERS, are semnificaţie prognostică pentru adenocarcinomul pulmonar în stadiul patologic IA şi poate fi prezisă de parametrii radiologici. J Thorac Car- diovasc Surg 147(1):54-59, 2014 [pub info per pubmed; există o dată epub de 13 octombrie 2013].

Zhang J, Wu J, Tan Q, şi colab.: De ce adenocarcinomul pulmonar în stadiul patologic IA diferă de prognostic?: un studiu clinicopatologic pe 176 de pacienţi cu adenocarcinom

pulmonar în stadiu patologic IA, bazat pe clasificarea IASLC/ATS/ERS. J Lung Cancer 8(9):1196-1202, 2013.

von der Thusen JH, Tham YS, Pattenden H şi colab.: Semnificaţia prognostică a modelului histologic predominant şi a gradului nuclear în adenocarcinomul pulmonar rezecat: parametri potenţiali pentru un sistem de gradare. J Thorac Oncol 8(1):3 7-44, 2013.

Gu J, Lu C, Guo J şi colab.: Semnificaţia prognostică a clasificării IASLC/ATS/ERS la pacienţii chinezi-Un studiu retrospectiv cu o singură instituţie a 292 de adenocarcinom pulmonar. J Surg Oncol 107(5):474-480, 2013 [vă rugăm să verificaţi editarea—am folosit informaţii în pubmed—a existat şi o dată epub din 2012].

Woo T, Okudela K, Mitsui H şi colab.: Valoarea prognostică a clasificării IASLC/ATS/ERS a adenocarcinomului pulmonar în stadiul I bolii japoneze. Pathol Int 62(12):785-791, 2012.

Hung JJ, Jeng WJ, Chou TY şi colab.: Valoarea prognostică a noii Asociaţii Internaţionale pentru Studiul Cancerului Pulmonar/Societatea Americană Toracică/Societatea Europeană de Respiraţie Clasificarea adenocarcinomului pulmonar privind moartea şi recurenţa în adenocarcinomul pulmonar în stadiul I complet rezecat. Ann Surg 258(6):1079-1086, 2013.

Yanagawa N, Shiono S, Abiko M şi colab.: Noua clasificare IASLC/ATS/ERS şi dimensiunea tumorii invazive sunt predictive pentru recurenţa bolii în adenocarcinomul pulmonar în stadiul I. J Thorac Oncol 8(5):612-618, 2013.

Urer HN, Kocaturk CI, Gunluoglu MZ şi colab: Relaţia dintre subtipul histologic de adenocarcinom pulmonar şi prognosticul pacientului. Ann Thorac Cardiovasc Surg 20(1):12-18, 2013.

Weissferdt A, Kalhor N, Marom EM şi colab.: Adenocarcinom pulmonar în stadiu incipient (T1N0M0): o corelaţie clinică, radiologică, chirurgicală şi patologică a 104 cazuri. Experienţa MD Anderson Cancer Center. Mod Pathol 26(8):1065-1075, 2013.

Westaway DD, Toon CW, Farzin M şi colab.: Sistemul de clasificare al Asociaţiei Internaţionale pentru Studiul Cancerului Pulmonar/Societatea Americană Toracică/Societatea Europeană de Respiraţie are o semnificaţie prognostică limitată în adenocarcinomul pulmonar rezecat avansat. Patologia 45(6):553-558, 2013.

Tsuta K, Kawago M, Inoue E şi colab.: Utilitatea subtipurilor propuse de adenocarcinom pulmonar IASLC/ ATS/ERS pentru prognosticul bolii şi corelarea modificărilor genelor conducătoare. Lung Cancer 81(3):371-376, 2013.

Yim J, Zhu LC, Chiriboga L şi colab.: Caracteristicile histologice sunt indicatori de prognostic importanţi în adenocarcinoamele pulmonare în stadiile incipiente. Mod Pathol 20(2):233-241, 2007.

Lantuejoul S, Salameire D, Salon C, et al: Pulmonary preneoplazia-sequential molecular carcinogenetic events. Histopathology 54(1): 43-54, 2009.

Travis WD, Brambilla E: Patologia preneoplaziei pulmonare. În Hirsch FR, Bunn PA, Kato H, et al, editori: Manual de prevenire şi detecţie a cancerului pulmonar precoce; Asociaţia internaţională pentru studiul cancerului pulmonar, vol. 1, Londra şi New York, 2006, Taylor & Francis, pp. 75-89.

Noguchi M: Progresia treptată a adenocarcinomului pulmonar - implicaţii clinice şi moleculare. Cancer Metastasis Rev 29(1):15-21, 2010.

Yoo SB, Chung JH, Lee HJ şi colab.: Mutaţia receptorului factorului de creştere epidermic şi supraexpresia p53 în timpul progresiei în mai multe etape

de adenocarcinom mic al plămânului. J Thorac Oncol 5(7):964-969,

2010.

Miller RR: Adenoame cu celule bronhioloalveolare. Am J Surg Pathol 14:904-912, 1990.

Weng S, Tsuchiya E, Satoh Y şi colab.: Hiperplazia adenomatoasă atipică multiplă a pneumonocitelor de tip II şi a carcinomului bronhiolo-alveolar. Histopathology 16:101-103, 1990.

Suzuki K, Nagai K, Yoshida J şi colab.: Prognosticul carcinomului pulmonar rezecat asociat cu hiperplazia adenomatoasă atipică: o comparaţie a prognosticului adenocarcinomului bine diferenţiat asociat cu hiperplazia adenomatoasă atipică şi metastaza intrapulmonară. Cancer 79(8):1521-1526, 1997.

Watanabe S, Watanabe T, Arai K şi colab.: Rezultatele rezecţiei cu pană pentru carcinomul bronhioloalveolar focal care arată o atenuare pură din sticlă şlefuită pe tomografie computerizată Ann ThoracSurg 73(4):1071-1075, 2002.

Vazquez M, Carter D, Brambilla E şi colab.: Adenocarcinoame rezecate solitare şi multiple după screeningul CT pentru cancerul pulmonar: caracteristici histopatologice şi implicaţiile lor prognostice. Lung Cancer 64(2):148-154, 2009.

Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M şi colab.: Adenocarcinom mic al plămânului. Caracteristici histologice şi prognostic. Cancer 75:2844-2852, 1995.

Yoshida J, Nagai K, Yokose T, şi colab.: Trial de rezecţie limitată pentru nodulii de opacitate pulmonară din sticlă şlefuită: experienţă de tip flfty-case. J Thorac Cardiovasc Surg 129(5):991-996, 2005.

Austin JH, Garg K, Aberle D şi colab: Implicaţii radiologice ale clasificării din 2011 a adenocarcinomului pulmonar. Radiologie 266(1):62-71, 2013 [prin pubmed, a existat şi epub 2012 data].

Girard N, Deshpande C, Azzoli CG şi colab: Utilizarea testării mutaţiilor EGFR/KRAS pentru a defini relaţiile clonale între adenocarcinoamele pulmonare multiple: comparaţie cu ghidurile clinice. Cufă 137: 46-52, 2010.

Girard N, Ostrovnaya I, Lau C şi colab.: Profilare genomică şi mutaţională pentru a evalua relaţiile clonale dintre multiplele cancere pulmonare fără celule mici. Clin Cancer Res 15(16):5184-5190, 2009.

Girard N, Deshpande C, Lau C şi colab: Evaluarea histologică cuprinzătoare ajută la diferenţierea mai multor carcinoame pulmonare primare non-microcelulare de metastaze. Am J Surg Pathol 33(12):1752-1764, 2009.

Borczuk AC: Evaluarea invaziei în clasificarea adenocarcinomului pulmonar, inclusiv adenocarcinomul in situ şi adenocarcinomul minim invaziv. Mod Pathol 25(Suppl 1):S1-S10, 2012.

Tsutani Y, Miyata Y, Nakayama H şi colab.: Semnificaţia prognostică a utilizării dimensiunii tumorii solide faţă de întreaga tumoră pe tomografia computerizată de înaltă rezoluţie pentru prezicerea gradului patologic malign al tumorilor în stadiul clinic IA adenocarcinomului pulmonar: un studiu multicentric. J Thorac Cardiovasc Surg 143(3):607-612, 2012.

Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, şi colab.: Studiu de fază III care compară cisplatin plus gemcitabină cu cisplatin plus pemetrexed la pacienţii naivi cu chimioterapie cu cancer pulmonar fără celule mici în stadiu avansat. J Clin Oncol 26(21):3543-3551, 2008.

Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF şi colab.: Studiu randomizat de fază II care compară bevacizumab plus carboplatină şi paclitaxel cu carboplatină şi paclitaxel în monoterapie în cancerul pulmonar cu celule mici, avansat sau metastatic, netratat anterior. J Clin Oncol 22(11):2184-2191, 2004.

Rekhtman N, Brandt SM, Sigel CS şi colab.: Adecvarea citologiei toracice pentru noi paradigme terapeutice în carcinomul pulmonar cu celule non-mici: precizie ridicată a subtipării tumorii şi fezabilitatea testării moleculare EGFR şi KRAS. J Thoracic Oncol 6(3):451-458,

2011.

Ou SH, Zell JA: Carcinomul NOS este un diagnostic histologic comun şi este în creştere proporţional în rândul histologiilor de cancer pulmonar fără celule mici. J Thorac Oncol 4(10):1202-1211, 2009.

55a. Heymann JJ, Bulman WA, Maxfield RA şi colab.: Orientări de testare moleculară pentru adenocarcinomul pulmonar: utilitatea blocurilor celulare şi concordanţa între probele de citologie şi histologie de aspiraţie cu ac fin. Cytojournal 11:12, 2014. doi: 10.4103/1742-6413 .132989. eColectie 2014.

Tomashefski JF Jr, Connors AF Jr, Rosenthal ES şi colab.: Carcinom cu celule scuamoase periferice vs. central al plămânului. O comparaţie a caracteristicilor clinice, histopatologie şi supravieţuire. Arch Pathol Lab Med 114:468-474, 1990.

Colby TV Koss MN, Travis WD: Tumori ale tractului respirator inferior; Institutul de Patologie al Forţelor Armate fascicul, seria a treia, Washington, DC, 1995, Institutul de Patologie al Forţelor Armate, pp. 135-143.

Funai K, Yokose T, Ishii G şi colab.: Caracteristicile clinicopatologice ale carcinomului cu celule scuamoase periferice ale plămânului. Am J Surg Pathol 27(7):978-984, 2003.

Carlile A, Edwards C: Carcinom scuamos slab diferenţiat al bronhiei: un studiu cu microscopul luminos şi electronic. J Clin Pathol 39:284-292, 1986.

Maeshima AM, Maeshima A, Asamura H şi colab.: Factori de prognostic histologic pentru carcinoamele cu celule scuamoase de dimensiuni mici ale plămânului periferic. Lung Cancer 52(1):53-58, 2006.

Watanabe Y, Yokose T, Sakuma Y şi colab.: Raportul de umplere al spaţiului alveolar ca factor de prognostic favorabil în carcinomul cu celule scuamoase periferice mici al plămânului. Lung Cancer 73(2):217-221, 2011.

Yousem SA: Carcinom cu celule scuamoase periferice de plămâni: modele de creştere cu accent deosebit pe umplerea spaţiului aerian. Hum Pathol 40(6):861-867, 2009.

Nicholson AG, Perry LJ, Cury PM şi colab: Reproductibilitatea sistemului de clasificare OMS/IASLC pentru leziunile scuamoase pre-invazive ale bronhiei: un studiu al variaţiei inter-observator şi intra-observator. Histopathology 38(3):202-208, 2001.

Quoix E, Fraser R, Wolkove N şi colab.: Cancerul pulmonar cu celule mici care se prezintă ca un nodul pulmonar solitar. Cancer 66:577-582, 1990.

Kreisman H, Wolkove N, Quoix E: Cancerul pulmonar cu celule mici care se prezintă ca un nodul pulmonar solitar. Chest 101:225-231, 1992.

Travis WD: Actualizare despre carcinomul cu celule mici şi diferenţierea acestuia de carcinomul cu celule scuamoase şi alte carcinoame cu celule non-mici. Mod Pathol 25(Suppl 1):S18-S30, 2012.

Nicholson SA, Beasley MB, Brambilla E şi colab.: Carcinom pulmonar cu celule mici (SCLC): un studiu clinicopatologic a 100 de cazuri cu specimene chirurgicale. Am J Surg Pathol 26(9):1184-1197, 2002.

Hirsch FR, Matthews MJ, Aisner S, şi colab.: Clasificarea histopatologică a cancerului pulmonar cu celule mici. Schimbarea conceptelor şi terminologiei. Cancer 62:973-977, 1988.

Sehested M, Hirsch FR, Osterlind K şi colab.: Variaţii morfologice ale cancerului pulmonar cu celule mici. Un studiu histopatologic al specimenelor pre- şi post-tratament la 104 pacienţi. Cancer 57:804-807, 1986.

Fraire AE, Johnson EH, Yesner R şi colab.: Semnificaţia prognostică a subtipului şi stadiului histopatologic în cancerul pulmonar cu celule mici. Hum Pathol 23:520-528, 1992.

Mangum MD, Greco FA, Hainsworth JD şi colab: Cancer pulmonar combinat cu celule mici şi non-mici. J Clin Oncol 7:607-612, 1989.

Tsubota YT, Kawaguchi T, Hoso T şi colab.: Un carcinom cu celule mici şi fusiform combinat al plămânului. Raportarea unui caz unic cu studii imunohistochimice şi ultrastructurale. Am J Surg Pathol 16:1108-1115, 1992.

Fishback NF, Travis WD, Moran CA şi colab.: Carcinom pleomorf al plămânului (spindle/giant cell). O corelaţie clinicopatologică de 78 de cazuri. Cancer 73:2936-2945, 1994.

Summermann E, Huwer H, Seitz G: Carcinosarcomul pulmonar, o tumoare care are un prognostic prost şi este extrem de rar diagnosticată preoperator. Thorac Cardiovasc Surg 38:247-250, 1990.

Agoff SN, Lamps LW, Philip AT, et al: factorul de transcripţie tiroidian-1 este exprimat în carcinoamele cu celule mici extrapulmonare, dar nu şi în alte tumori neuroendocrine extrapulmonare. Mod Pathol 13(3):238-242, 2000.

Pelosi G, Rodriguez J, Viale G şi colab.: Tumora carcinoidă pulmonară tipică şi atipică supradiagnosticată ca carcinom cu celule mici pe specimene de biopsie: o capcană majoră în gestionarea pacienţilor cu cancer pulmonar. Am J Surg Pathol 29(2):179-187, 2005.

Vollmer RT, Ogden L, Crissman JD: Separarea cancerului pulmonar cu celule mici de cel pulmonar non-mici. Experienţa patologilor Grupului de Studiu al Cancerului de Sud-Est. Arch Pathol Lab Med 108:792-794, 1984.

Roggli VL, Vollmer RT, Greenberg SD şi colab.: Heterogenitatea cancerului pulmonar: un studiu orb şi randomizat de 100 de cazuri consecutive. Hum Pathol 16:569-579, 1985.

Travis WD, Gal AA, Colby TV şi colab: Reproductibilitatea clasificării tumorilor pulmonare neuroendocrine. Hum Pathol 29(3):2 72-2 79, 1998.

Krug LM, Pietanza MC, Kris MG şi colab.: tumori cu celule mici şi alte tumori neuroendocrine ale plămânului. În DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editori: DeVita, Hellman and Rosenberg's cancer, principles and practice of oncology, vol 9, Philadelphia, 2011, Wolters Kluwer; Lippincott Williams & Wilkins, pp. 848-870.

Travis WD, Krug LM, Rusch V: Carcinom neuroendocrin cu celule mari. În Raghavan D, Brecher ML, Johnson DH, et al, editori: Textbook of uncommon cancer, vol 3, Chichester, West Sussex, England, 2006, John Wiley & Sons, Ltd., pp 298-306.

Travis WD, Linnoila RI, Tsokos MG şi colab.: Tumori neuroendocrine ale plămânului cu criterii propuse pentru carcinomul neuroendocrin cu celule mari. Un studiu ultrastructural, imunohistochimic şi citometric în flux a 35 de cazuri. Am J Surg Pathol 15:529-553, 1991.

Asamura H, Kameya T, Matsuno Y şi colab.: Neoplasme neuroendocrine ale plămânului: un spectru de prognostic. J Clin Oncol 24(1):70-76, 2006.

Travis WD: Progrese în tumorile pulmonare neuroendocrine. Ann Oncol 21 (Suppl 7):vii65-vii71, 2010.

Lipsa EE, Harris GB, Eraklis AJ şi colab: Primary bronhial tumors in childhood. Un studiu clinicopatologic pe şase cazuri. Cancer 51:492497, 1983.

Travis WD, Rush W, Flieder DB şi colab.: Analiza de supravieţuire a 200 de tumori neuroendocrine pulmonare cu clarificarea criteriilor pentru carcinoid atipic şi separarea acestuia de carcinoid tipic. Am J Surg Pathol 22(8):934-944, 1998.

Iyoda A, Hiroshima K, Moriya Y şi colab.: Carcinomul neuroendocrin cu celule mari pulmonare demonstrează o activitate proliferativă ridicată. Ann Thorac Surg 77(6):1891-1895, 2004.

Aguayo SM, Miller YE, Waldron JA Jr, şi colab: Raport scurt: hiperplazia difuză idiopatică a celulelor neuroendocrine pulmonare şi a bolii căilor respiratorii. N Engl J Med 327:1285-1288, 1992.

Davies SJ, Gosney JR, Hansell DM şi colab.: Hiperplazia celulelor neuroendocrine pulmonare idiopatice difuze: un spectru de boală subrecunoscut. Thorax 62(3):248-252, 2007.

Nassar AA, Jaroszewski DE, Helmers RA şi colab.: Hiperplazia celulelor neuroendocrine pulmonare idiopatice difuze: o privire de ansamblu sistematică. Am J Respir Crit Care Med 184(1):8-16, 2011.

90a. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, et al: Cancer incidence in five continents, vol VIII, IARC Scientific Publications No. 155, Lyon, France, 2002, IARC Press.

Rossi G, Marchioni A, Milani M, et al: TTF-1, citokeratină 7, 34betaE12 şi imunocolorarea CD56/NCAM în subclasificarea carcinoamelor cu celule mari ale plămânului. Am J Clin Pathol 122(6): 884-893, 2004.

Rekhtman N, Tafe LJ, Chaft JE şi colab.: Profil distinct al mutaţiilor driverului şi al caracteristicilor clinice în subseturile definite de imunomarkeri ale carcinomului pulmonar cu celule mari. Mod Pathol 26(4):511-522, 2013.

Filosso PL, Ruffini E, Asioli S şi colab.: Carcinoame pulmonare adenoscuamoase: un subtip histologic cu prognostic prost. Lung Cancer 74(1): 25-29, 2011.

Fitzgibbons PL, Kern WH: Carcinom adenosquamos al plămânului: un studiu clinic şi patologic pe şapte cazuri. Hum Pathol 16:463466, 1985.

Ishida T, Kaneko S, Yokoyama H, et al: Adenosquamous carcinom of the pulmonar. Caracteristici clinicopatologice şi imunohistochimice. Am J Clin Pathol 97:678-685, 1992.

Travis WD: Neoplasme sarcomatoide ale plămânilor şi pleurei. Arch Pathol Lab Med 134(11):1645-1658, 2010.

England DM, Hochholzer L, McCarthy MJ: Tumori fibroase benigne şi maligne localizate ale pleurei. O revizuire clinicopatologică a 223 de cazuri [erată publicată apare în Am J Surg Pathol 15(8):818, 1991]. Am J Surg Pathol 13:640-658, 1989.

Schirosi L, Lantuejoul S, Cavazza A, et al.: Tumori fibroase solitare pleuro-pulmonare: un studiu clinicopatologic, imunohistochimic şi molecular a 88 de cazuri care confirmă valoarea prognostică a sistemului de stadializare de Perrot şi a expresiei p53 şi evaluează rolul c-kit, BRAF, PDGFRs (alfa/beta), cFR-met, şi beta. Am J Surg Pathol 32(11):1627-1642, 2008.

Husain AN, Colby T, Ordonez N şi colab.: Ghid pentru diagnosticul patologic al mezoteliomului malign: actualizarea din 2012 a declaraţiei de consens de la Grupul internaţional de interes pentru mezoteliom. Arch Pathol Lab Med 13 7(5):647-667, 2013 [info via pubmed].

Churg A, Cagle PT, Roggli VL: Tumori ale membranelor seroase; Atlasul AFIP de patologie tumorală, Vol. a patra serie, Silver Spring, MD, 2006, ARP Press.

Ordonez NG: Aplicarea imunohistochimiei în diagnosticul mezoteliomului epitelioid: o revizuire şi o actualizare. Hum Pathol 44(1):1-19, 2013.

Larsen BT, Colby TV: Actualizare pentru patologi despre pneumoniile interstiţiale idiopatice. Arch Pathol Lab Med 136(10):1234-1241, 2012.

Leslie KO: Abordarea mea asupra bolii pulmonare interstiţiale folosind modele clinice, radiologice şi histopatologice. J Clin Pathol 62(5):387-401, 2009.

Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al: O declaraţie oficială ATS/ERS/JRS/ALAT: fibroza pulmonară idiopatică: linii directoare bazate pe dovezi pentru diagnostic şi management. Am J Respir Crit Care Med 183(6): 788-824, 2011.

Liebow AA: Pneumoniile interstiţiale. În Simon MPE, LeMay M, editori: Frontiers of pulmonary radiology, New York, 1969, Grune şi Stratton, pp 102-141.

American Thoracic Society, European Respiratory Society: American Thoracic Society/European Respiratory Society. Clasificarea internaţională multidisciplinară de consens a pneumoniilor interstiţiale idiopatice: Am J Respir Crit Care Med 165:277-304, 2002.

Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al: O declaraţie oficială a American Thoracic Society/European Respiratory Society: actualizare a clasificării internaţionale

multidisciplinare a pneumoniilor interstiţiale idiopatice. Am J Respir Crit Care Med 188(6):733-748, 2013.

Ryerson CJ, Collard HR: Actualizare privind diagnosticul şi clasificarea ILD. Curr Opin Pulm Med 19(5):453-459, 2013.

Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC şi colab.: Epidemiologia bolilor pulmonare interstiţiale. Am J Respir Crit Care Med 150:967-972, 1994.

Borchers AT, Chang C, Keen CL şi colab: Fibroză pulmonară idiopatică - o revizuire epidemiologică şi patologică. Clin Rev Allergy Immunol 40(2):117-134, 2011.

Lynch JP 3rd, Fishbein MC, Saggar R, et al: Idiopathic pulmonary fibrosis. Expert Rev Respir Med 1(3):377-389, 2007.

Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD şi colab: Prevalenţa şi rezultatele hipertensiunii arteriale pulmonare în fibroza pulmonară idiopatică avansată. Cufăr 129(3):746-752, 2006.

Hodnett PA, Naidich DP: Boală pulmonară interstiţială fibrosă. O abordare practică bazată pe tomografie computerizată de înaltă rezoluţie a diagnosticului şi managementului şi o revizuire a literaturii. Am J Respir Crit Care Med 188(2):141-149, 2013.

Flaherty KR, Thwaite EL, Kazerooni EA şi colab.: Diagnosticul radiologic versus histologic în UIP şi NSIP: implicaţii de supravieţuire. Thorax 58(2):143-148, 2003.

Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV şi colab: Constatări ale tomografiei computerizate în pneumonia interstiţială uzuală patologică: relaţie cu supravieţuirea. Am J Respir Crit Care Med 177(4):433-439, 2008.

Mukhopadhyay S, Katzenstein AL: Boală pulmonară datorată aspiraţiei alimentelor şi a altor particule: un studiu clinicopatologic a 59 de cazuri diagnosticate pe probe de biopsie sau rezecţie. Am J Surg Pathol 31(5):752-759, 2007.

Myers JL, Limper AH, Swensen SJ: Boala pulmonară indusă de medicamente: o clasificare pragmatică care încorporează aspectul HRCT. Semin Respir Crit Care Med 24(4):445-454, 2003.

Song JW, Do KH, Kim MY şi colab: Diferenţele patologice şi radiologice între pneumonia interstiţială obişnuită legată de boala vasculară idiopatică şi de colagen. Cufăr 136(1):23-30, 2009.

Flaherty KR, Colby TV, Travis WD şi colab.: Focare fibroblastice în pneumonia interstiţială obişnuită: boala vasculară idiopatică versus colagen. Am J Respir Crit Care Med 167(10):1410-1415, 2003.

Flaherty KR, Toews GB, Travis WD şi colab.: Semnificaţia clinică a clasificării histopatologice la pacienţii cu suspiciune de pneumonie interstiţială idiopatică: rezultatele unei cohorte mari bine caracterizate. Eur Respir J 19(2):275-283, 2002.

Agarwal R, Jindal SK: Exacerbarea acută a fibrozei pulmonare idiopatice: o revizuire sistematică. Eur J Intern Med 19(4):227-235, 2008.

Churg A, Wright JL, Tazelaar HD: Exacerbari acute ale bolii pulmonare interstiţiale fibrotice. Histopathology 58(4):525-530, 2011.

Collard HR, Moore BB, Flaherty KR şi colab.: Perspectivă pulmonară: exacerbari acute ale fibrozei pulmonare idiopatice. Am J Respir Crit Care Med 176(7):636-643, 2007.

Hyzy R, Huang S, Myers J şi colab.: Exacerbarea acută a fibrozei pulmonare idiopatice. Cufăr 132(5):1652-1658, 2007.

Kim DS, Park JH, Park BK şi colab: Exacerbarea acută a fibrozei pulmonare idiopatice: frecvenţă şi caracteristici clinice. Eur Respir J 27(1):143-150, 2006.

Silva CI, Churg A, Muller NL: Pneumonita de hipersensibilitate: spectrul de CT de înaltă rezoluţie şi constatări patologice. AJR Am J Roentgenol 188(2):334-344, 2007.

Corte TJ, Copley SJ, Desai SR, et al: Semnificaţia caracteristicilor bolii ţesutului conjunctiv în pneumonia interstiţială idiopatică. Eur Respir J 39(3):661-668, 2012.

Park JH, Kim DS, Park IN şi colab.: Prognosticul pneumoniei interstiţiale fibrotice: subtipuri legate de boala vasculară idiopatică versus colagen. Am J Respir Crit Care Med 175(7):705-711, 2007.

Roggli VL, Gibbs AR, Attanoos R şi colab.: Patologia azbestozei - o actualizare a criteriilor de diagnostic: raportul comitetului de azbestoză al colegiului patologilor americani şi al societăţii de patologie pulmonară. Arch Pathol Lab Med 134(3):462-480, 2010.

Huizing M, Gahl WA: Tulburări ale veziculelor de descendenţă lizozomală: sindroamele Hermansky-Pudlak. Curr Mol Med 2(5):451-467, 2002.

Pierson DM, lonescu D, Qing G, et al: Pulmonary fibrosis in Hermansky-Pudlak syndrome. un raport de caz şi o revizuire. Respiraţie 73(3):382-395, 2006.

131a. Enomoto Y, Takemura T, Hagiwara E şi colab.: Caracteristici ale pneumoniei interstiţiale uzuale la pacienţii cu sindrom Sjogren primar, comparativ cu fibroza pulmonară idiopatică. Respir Investig 52(4): 227-235, 2014.

Ognibene FP Masur H, Rogers P et al: Pneumonită interstiţială nespecifică fără dovezi de Pneumocystis carinii la pacienţii asimptomatici infectaţi cu virusul imunodeficienţei umane (HIV). Ann Intern Med 109(11):874-879, 1988.

Katzenstein AL, Fiorelli RF: Pneumonie/fibroză interstiţială nespecifică. Caracteristici histologice şi semnificaţie clinică. Am J Surg Pathol 18:136-147, 1994.

Suda T, Kono M, Nakamura Y şi colab.: Prognostic distinct al pneumoniei interstiţiale nespecifice idiopatice (NSIP) care îndeplineşte criteriile pentru boala ţesutului conjunctiv nediferenţiat (UCTD). Respir Med 104(10):1527-1534, 2010.

Travis WD, Hunninghake G, King TE Jr, şi colab: Pneumonie interstiţială nespecifică idiopatică: raport al unui proiect al Societăţii Toracice Americane. Am J Respir Crit Care Med 177(12):1338-1347, 2008.

Felicio CH, Parra ER, Capelozzi VL: Boală vasculară idiopatică şi de colagen Pneumonie interstiţială nespecifică: semnificaţia clinică a procesului de remodelare. Lung 185(1):39-46, 2007.

Kinder BW, Collard HR, Koth L şi colab.: Pneumonie interstiţială nespecifică idiopatică: manifestarea pulmonară a bolii nediferenţiate ale ţesutului conjunctiv? Am J Respir Crit Care Med 176(7):691-697, 2007.

Johkoh T, Muller NL, Colby TV şi colab: Pneumonie interstiţială nespecifică: corelaţie între constatările CT cu secţiune subţire şi subgrupurile patologice la 55 de pacienţi. Radiologie 225(1):199-204, 2002.

Park JS, Lee KS, Kim JS şi colab.: Pneumonie interstiţială nespecifică cu fibroză: constatări radiografice şi CT la şapte pacienţi. Radiology 195:645-648, 1995.

Monaghan H, Wells AU, Colby TV şi colab: Implicaţiile prognostice ale modelelor histologice în biopsiile pulmonare chirurgicale multiple de la pacienţi cu pneumonii interstiţiale idiopatice. Cufăr 125(2):522-526, 2004.

Travis WD, Matsui K, Moss J şi colab.: Pneumonie interstiţială nespecifică idiopatică: semnificaţia prognostică a modelelor celulare şi fibrozante: comparaţie de supravieţuire cu pneumonia interstiţială obişnuită şi pneumonia interstiţială descuamativă. Am J Surg Pathol 24(1):19-33, 2000.

Lee JS, Lynch DA, Sharma S şi colab.: Organizarea pneumoniei: implicaţia prognostică a caracteristicilor tomografiei computerizate de înaltă rezoluţie. J Comput Assist Tomogr 2 7(2):260-265, 2003.

Lee JW, Lee KS, Lee HY şi colab.: Pneumonie cu organizare criptogenă: constatări seriale de CT de înaltă rezoluţie la 22 de pacienţi. AJR Am J Roentgenol 195(4):916-922, 2010.

Oymak FS, Demirbas HM, Mavili E, et al: Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Caracteristici clinice şi roentgenologice în 26 de cazuri. Respiraţie 72(3):254-262, 2005.

Lohr RH, Boland BJ, Douglas WW, et al: Organizing pneumonia. Caracteristicile şi prognoza variantelor criptogenice, secundare şi focale. Arch Intern Med 157(12):1323-1329, 1997.

Epler GR, Colby TV McLoud TC, et al: Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. N Engl J Med 312:152-158, 1985.

Bouros D, Nicholson AC, Polychronopoulos V, şi colab.: Pneumonie interstiţială acută. Eur Respir J 15(2):412-418, 2000.

Ichikado K, Suga M, Muller NL, şi colab: Pneumonie interstiţială acută: comparaţie a rezultatelor tomografiei computerizate de înaltă rezoluţie între supravieţuitori şi nesupravieţuitori. Am J Respir Crit Care Med 165(11):1551-1556, 2002.

Johkoh T, Muller NL, Taniguchi H, et al: Pneumonie interstiţială acută: constatări CT în secţiune subţire la 36 de pacienţi. Radiologie 211(3):859-863, 1999.

Vourlekis JS, Brown KK, Cool CD şi colab: Pneumonită interstiţială acută. Serii de cazuri şi trecerea în revistă a literaturii. Medicine 79(6):369-378, 2000.

Fraig M, Shreesha U, Savici D şi colab.: Bronşiolita respiratorie: un studiu clinicopatologic la fumătorii actuali, foşti fumători şi nefumători niciodată. Am J Surg Pathol 26(5):647-653, 2002.

Hidalgo A, Franquet T, Gimenez A, et al: Smoking-related interstitial pulmonar diseases: radiologic-pathologic corelation. Eur Radiol 16(11): 2463-2470, 2006.

Kawabata Y, Hoshi E, Murai K şi colab: Modificări legate de fumat în plămânul de fundal ale specimenelor rezecate pentru cancer pulmonar: un studiu semi-cantitativ cu corelaţie cu evoluţia postoperatorie. Histopathology 53(6):707-714, 2008.

Portnoy J, Veraldi KL, Schwarz MI, et al: Respiratory bronchiolitisinterstitial pulmonar disease: long-term outcome. Cufăr 131(3):664-671, 2007.

Fukuoka J, Franks TJ, Colby TV şi colab: Metaplazia peribronhiolară: o leziune histologică comună în boala pulmonară difuză şi o cauză rară a bolii pulmonare interstiţiale: caracteristici clinicopatologice ale 15 cazuri. Am J Surg Pathol 29(7):948-954, 2005.

Katzenstein AL: Fibroza interstiţială legată de fumat (SRIF), patogeneza şi tratamentul pneumoniei interstiţiale obişnuite (UIP) şi biopsia transbronşică în UIP. Mod Pathol 25 (Supliment 1): S68-S78,

2012.

Katzenstein AL, Mukhopadhyay S, Zanardi C şi colab: Fibroza interstiţială ocultă clinic la fumători: clasificarea şi semnificaţia unei descoperiri surprinzător de frecvente în specimenele de lobectomie. Hum Pathol 41(3):316-325, 2010.

Tazelaar HD, Wright JL, Churg A: Pneumonie interstiţială descuamativă. Histopathology 58(4):509-516, 2011.

Vassallo R: Bolile pulmonare difuze la fumătorii de ţigări. Semin Respir Crit Care Med 33(5):533-542, 2012.

Vassallo R, Ryu JH: Boli pulmonare difuze legate de fumul de tutun. Semin Respir Crit Care Med 29(6):643-650, 2008.

Arish N, Eldor R, Fellig Y şi colab.: Pneumonie interstiţială limfocitară asociată cu imunodeficienţa variabilă comună rezolvată cu imunoglobuline intravenoase. Thorax 61(12):1096-1097,

2006.

Becciolini V, Gudinchet F, Cheseaux JJ şi colab: Pneumonie interstiţială limfocitară la copii cu SIDA: constatări CT de înaltă rezoluţie. Eur Radiol 11(6):1015-1020, 2001.

Johkoh T, Ichikado K, Akira M şi colab.: Pneumonie interstiţială limfocitară: constatări CT de urmărire la 14 pacienţi. J Thorac Imaging 15(3):162-167, 2000.

Johkoh T, Muller NL, Pickford HA, et al: Pneumonie interstiţială limfocitară: constatări CT în secţiune subţire la 22 de pacienţi. Radiology 212(2):567-572, 1999.

Travis WD, Fox CH, Devaney KO şi colab.: Pneumonită limfoidă la 50 de pacienţi adulţi infectaţi cu virusul imunodeficienţei umane: pneumonită interstiţială limfocitară versus pneumonită interstiţială nespecifică. Hum Pathol 23:529-541, 1992.

White DA, Matthay RA: Complicaţii pulmonare neinfecţioase ale infecţiei cu virusul imunodeficienţei umane. Am Rev Respir Dis 140(6):1763-1787, 1989.

Cha SI, Fessler MB, Cool CD şi colab: Pneumonie interstiţială limfoidă: caracteristici clinice, asocieri şi prognostic. Eur Respir J 28(2):364- 369, 2006.

Strimlan CV, Rosenow EC, Weiland LH şi colab.: Pneumonită interstiţială limfocitară. Revizuirea a 13 cazuri. Ann Intern Med 88(5):616-621, 1978.

Prasse A, Kayser G, Warnatz K: Boală pulmonară granulomatoasă şi interstiţială asociată imunodeficienţei variabile comune. Curr Opin Pulm Med 19(5):503-509, 2013.

Becker CD, Gil J, Padilla ML: Fibroelastoza pleuroparenchimală idiopatică: o entitate nerecunoscută sau diagnosticată greşit? Mod Pathol 21(6): 784-787, 2008.

Frankel SK, Cool CD, Lynch DA şi colab: Fibroelastoza pleuroparenchimală idiopatică: descrierea unei noi entităţi clinicopatologice. Cufăr 126(6):2007-2013, 2004.

Reddy TL, Tominaga M, Hansell DM şi colab: Fibroelastoza pleuroparenchimală: un spectru de fenotipuri histopatologice şi imagistice. Eur Respir J 40(2):377-385, 2012.

Watanabe K, Nagata N, Kitasato Y, et al: Scăderea rapidă a capacităţii vitale forţate la pacienţii cu fibroză pulmonară idiopatică a lobului superior. Respir Investig 50(3):88-97, 2012.

Balduin R, Giacometti C, Saccarola L şi colab.: Pneumonie acută fibrinoasă şi organizatoare la un pacient cu „stigmat" de boală vasculară de colagen. Sarcoidoza Vasc Diffuse Lung Dis 24(1):78-80,

2007.

Beasley MB, Franks TJ, Galvin JR şi colab.: Pneumonie fibrinoasă acută şi organizatoare: un model histologic de leziune pulmonară şi posibilă variantă de afectare difuză alveolară. Arch Pathol Lab Med 126(9):1064-1070, 2002.

Hariri LP, Mino-Kenudson M, Shea B şi colab.: Histopatologie distinctă a debutului acut sau exacerbarea bruscă a pneumonitei de hipersensibilitate. Hum Pathol 43(5):660-668, 2012.

Yokogawa N, Alcid DV: Pneumonie fibrinoasă acută şi organizatoare ca o prezentare rară a reacţiei de hipersensibilitate la abacavir. SIDA 21(15):2116-2117, 2007.

Churg A, Myers J, Suarez T şi colab: Fibroza interstiţială centrată pe căile respiratorii: o formă distinctă de boală pulmonară difuză agresivă. Am J Surg Pathol 28(1):62-68, 2004.

Yousem SA, Dacic S: Pneumonie interstiţială bronhiolocentrică idiopatică. Mod Pathol 15(11):1148-1153, 2002.

Selman M, Pardo A, King TE Jr: Pneumonita de hipersensibilitate: perspective în diagnostic şi patobiologie. Am J Respir Crit Care Med 186(4):314-324, 2012.

Grunes D, Beasley MB: Pneumonita de hipersensibilitate: o revizuire şi o actualizare a constatărilor histologice. J Clin Pathol 66(10):888-895,

2013.

Reyes CN, Wenzel FJ, Lawton BR şi colab.: Patologia pulmonară a bolii pulmonare a fermierului. Chest 81:142-146, 1982.

Seal RM, Hapke EJ, Thomas GO şi colab.: Patologia stadiilor acute şi cronice ale plămânului fermierului. Thorax 23(5):469-489, 1968.

Churg A, Muller NL, Flint J şi colab.: Pneumonită cronică de hipersensibilitate. Am J Surg Pathol 30(2):201-208, 2006.

Ohtsuka Y, Munakata M, Tanimura K, et al: Fumatul promovează boala pulmonară insidioasă şi cronică a fermierului şi deteriorează rezultatul clinic. Intern Med 34(10):966-971, 1995.

Cavazza A, Harari S, Caminati A, et al: Histologia sarcoidozei pulmonare: o revizuire cu accent deosebit pe caracteristicile neobişnuite şi subrecunoscute. Int J Surg Pathol 17(3):219-230, 2009.

Henke CE, Henke G, Elveback LR şi colab: Epidemiologia sarcoidozei în Rochester, Minnesota: un studiu bazat pe populaţie al incidenţei şi supravieţuirii. Am J Epidemiol 123(5):840-845, 1986.

Israel-Biet D, Valeyre D: Diagnosticul sarcoidozei pulmonare. Curr Opin Pulm Med 19(5):510-515, 2013.

Judson MA: Sarcoidoza: prezentare clinică, diagnostic şi abordare a tratamentului. Am J Med Sci 335(1):26-33, 2008.

Nunes H, Uzunhan Y, Gille T şi colab: Imagistica sarcoidozei căilor respiratorii şi a parenchimului pulmonar şi corelarea cu funcţia pulmonară. Eur Respir J 40(3):750-765, 2012.

lannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS: Sarcoidoza. N Engl J Med 357(21):2153-2165, 2007.

Gilman MJ, Wang KP: Biopsie pulmonară transbronşică în sarcoidoză. O abordare pentru a determina numărul optim de biopsii. Am Rev Respir Dis 122(5):721-724, 1980.

Hsu RM, Connors AF Jr, Tomashefski JF Jr: corelaţii histologice, microbiologice şi clinice ale diagnosticului de sarcoidoză prin biopsie transbronşică. Arch Pathol Lab Med 120:364-368, 1996.

El-Zammar OA, Katzenstein AL: Diagnosticul patologic al bolii pulmonare granulomatoase: o revizuire. Histopathology 50(3):289-310, 2007.

Ma Y, Gal A, Koss MN: Patologia sarcoidozei pulmonare: actualizare. Semin Diagn Pathol 24(3):150-161, 2007.

195a. Verbsky JW, Routes JM: Sarcoidoza şi imunodeficienţa variabilă comună: asemănări şi diferenţe. Semin Respir Crit Care Med 35(3):330-335, 2014.

Travis WD, Colby TV, Koss MN şi colab.: Tulburări non-neoplazice ale tractului respirator inferior, Washington DC, 2002, Registrul American de Patologie.

Badalian-Very G, Vergilio JA, Fleming M şi colab.: Patogeneza histiocitozei celulelor Langerhans. Annu Rev Pathol 8:1-20, 2013.

Friedman PJ, Liebow AA, Sokoloff J: Granulomul eozinofil al plămânului. Aspecte clinice ale histiocitozei primare la adult. Medicine (Baltimore) 60:385-396, 1981.

Ryu JH, Colby TV, Hartman TE şi colab.: Boli pulmonare interstiţiale legate de fumat: o revizuire concisă. Eur Respir J 17(1):122-132, 2001.

Caminati A, Cavazza A, Sverzellati N, et al: O abordare integrată în diagnosticul bolilor pulmonare interstiţiale legate de fumat. Eur Respir Rev 21(125):207-217, 2012.

Vassallo R, Ryu JH, Colby TV şi colab.: Histiocitoza celulelor Langerhans pulmonare. N Engl J Med 342(26):1969-1978, 2000.

Avila NA, Dwyer AJ, Moss J: Caracteristici imagistice ale limfangioleio-miomatozei: capcane de diagnostic. AJR Am J Roentgenol 196(4):982- 986, 2011.

Hancock E, Osborne J: Limfangioleiomiomatoza: o revizuire a literaturii. Respir Med 96(1):1-6, 2002.

Hohman DW, Noghrehkar D, Ratnayake S: Limfangioleiomiomatoza: o revizuire. Eur J Intern Med 19(5):319-324, 2008.

Fernandez Perez ER, Olson AL, Frankel SK: Boli pulmonare eozinofile. Med Clin North Am 95(6):1163-1187, 2011.

Jeong YJ, Kim KI, Seo IJ şi colab.: Boli pulmonare eozinofile: o privire de ansamblu clinică, radiologică şi patologică. Radiographics 27(3):617-637, discuţie 63 7-639, 2007.

Kumasawa F, Kobayashi T, Noda A şi colab.: Pneumonie eozinofilă cronică cu debut acut. Asian Pac J Allergy Immunol 30(4):321-325, 2012.

Castaner E, Alguersuari A, Andreu M, et al: Imaging findings in pulmonary vasculitis. Semin Ultrasound CT MR 33(6):567-579, 2012.

Ramsey J, Amari M, Kantrow SP: Vasculita pulmonară: prezentare clinică, diagnostic diferenţial şi management. Curr Rheumatol Rep 12(6):420-428, 2010.

West S, Arulkumaran N, Ind PW, et al: Diffuse alveolar hemorrhage in ANCA-associated vasculitis. Intern Med 52(1):5-13, 2013.

Mark EJ, Smith RN, Stone JH şi colab: Vasculita pulmonară şi sindroame de hemoragie pulmonară. În Hasleton P, Flieder DB, editori: Spencer'spathology of the pulmonar, vol 1, ed 6, Cambridge, UK, 2013, Cambridge University Press, pp 711-766.

Fishbein GA, Fishbein MC: Vasculita pulmonară şi hemoragia alveolară: patologie. Semin Respir Crit Care Med 32(3):254-263, 2011.

Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al: 2012 revizuit International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Artrita Rheum 65(1):1-11, 2013.

Jennette JC, Falk RJ: Vasculita vaselor mici. N Engl J Med 337(21):1512-1523, 1997.

Katzenstein AL: Caracteristici de diagnostic şi diagnostic diferenţial al sindromului Churg-Strauss în plămân. O recenzie. Am J Clin Pathol 114(5):767-772, 2000.

Jennette JC, Thomas DB, Falk RJ: Poliangeită microscopică (poliarterita microscopică). Semin Diagn Pathol 18(1):3-13, 2001.

Travis WD: Vasculită. În Tomashefski JF, Cagle PT, Farver CF, et al, editori: Dail and Hammar's pulmonary pathology, China, 2008, Springer, pp 1088-1138.

Coriat P, Labrousse J, Vilde F, et al: Pneumonită interstițială difuză datorată aspirației conținutului gastric. Anestezia 39(7):703-705, 1984.

Stewart S, Rassl D: Progrese în înțelegerea și clasificarea hipertensiunii pulmonare. Histopathology 54(1):104-116, 2009.

Lantuejoul S, Sheppard MN, Corrin B și colab.: Boala venoocluzivă pulmonară și hemangiomatoza capilară pulmonară: un studiu clinicopatologic de 35 de cazuri. Am J Surg Pathol 30(7):850-857, 2006.

Burgel PR, Bergeron A, de Blic J și colab.: Bolile căilor respiratorii mici, excluzând astmul și BPOC: o prezentare generală. Eur Respir Rev 22(128): 131-147, 2013.

Ryu JH: Clasificarea și abordarea bolilor bronhiolare. Curr Opin Pulm Med 12(2):145-151, 2006.

Ryu JH, Myers JL, Swensen SJ: Tulburări bronhiolare. Am J Respir Crit Care Med 168(11):1277-1292, 2003.

Saldias PF, Diaz PO, Gonzalez BS, et al: [Tulburări bronhiolare: evaluare și clasificare clinico-radiologică]. Rev Med Chil 139(9):1218-1228, 2011.

rănire și reparații

RACHEL L. ZEMANS, MD • GREGORY P. DOWNEY, MD

INTRODUCERE

LEZIUNEA PLAMÂNĂ ŞI REPARAŢIE ÎN TIMPUL

HOMEOSTAZA

LEZIUNEA PLAMÂNĂ ŞI REPARAŢII ÎN TIMPUL

BOALA

Leziuni pulmonare

Repararea plămânilor

Repararea endotelială

Repararea epitelială

CELULELE STEM, TURNOVERUL CELULUI CONSTITUTIV ŞI TIPURI DE CELULE REPARATIVE

Ierarhiile celulelor reparatoare

Ierarhia clasică a celulelor stem

Celulele implicate în repararea plămânilor

INTERACŢIUNI GENĂ-MEDIUL ÎN LEZIUNEA ŞI REPARAŢIA PULMONARĂ

REPARAŢIA PLAMÂNĂ RECAPITULĂ DEZVOLTAREA PLAMÂNĂ?

INTRODUCERE

Patogenia multor boli pulmonare implică procesele de leziune şi reparare pulmonară şi, într-adevăr, menţinerea homeostaziei pulmonare normale implică cicluri de microleziune şi reparare subclinice în curs de desfăşurare. Leziunile pot fi văzute la diferite niveluri din contextul funcţiei întregului organ sau la nivelul celulelor sau moleculelor individuale. În mod similar, reparaţia poate fi luată în considerare la mai multe niveluri. Reparaţia poate fi considerată ca o succesiune de procese patologice ca în repararea unei plăgi cutanate, la nivelul înlocuirii celulelor, la nivelul plastării orificiilor din membranele plasmatice sau la nivelul moleculelor descompuse în proteozom şi înlocuite prin sinteza de novo. Având în vedere complexitatea acestor procese, oferim definiţia noastră a termenilor prejudiciu şi reparaţie cu scopul de a limita ceea ce altfel ar fi o discuţie exhaustivă. În acest capitol ne vom concentra asupra leziunilor celulare care au ca rezultat disfuncţia sau moartea celulelor care stau la baza patogenezei multor boli pulmonare. Leziunea oricăruia dintre diferitele tipuri de celule care rezidă în plămân poate duce în cele din urmă la disfuncţii de organ (pentru o revizuire a structurii plămânilor, vezi capitolul 1). Un concept larg de reparare pulmonară include procese prin care funcţia plămânului lezat este restabilită la normal. În ceea ce priveşte procesele reparatorii, ne vom concentra pe aspectele celulare ale reparaţiei, inclusiv înlocuirea celulelor distruse şi restabilirea funcţiei celulare normale.

Leziuni pulmonare şi reparaţii în timpul HOMEOSTAZEI

Fiind un portal major către mediu, plămânul este expus continuu la o gamă largă de agenţi chimici şi biologici care pot provoca disfuncţii celulare sau chiar moarte. Episoadele acute de leziuni ale plămânilor, ca urmare a infecţiei virale sau a expunerilor chimice, duc la modificări tranzitorii ale funcţiei pulmonare. Prin urmare, reparaţia poate fi definită ca restabilirea celulelor şi, prin urmare, a plămânului, la nivelul structurii şi funcţiei dinainte

de leziune. Reparaţia normală readuce plămânul la o stare sănătoasă care este capabilă să răspundă la leziunile ulterioare. Răspunsul plămânului la leziuni şi reparaţii repetate este prezentat în Figura 15-1. Îmbătrânirea normală se manifestă prin scăderi constante şi progresive ale numărului şi/sau funcţiei celulelor şi ale funcţiei pulmonare generale (Fig. 15-1, linie dreaptă albastră), în parte datorită episoadelor de microleziune recurente şi scăderii capacităţii epiteliului sau endoteliului de a se vindeca singur. Reparaţia normală poate readuce funcţia pulmonară la starea anterioară (Fig. 15-1, linie albastră fluctuantă). Reparaţia defectuoasă duce la pierderea episodică a funcţiei care duce în cele din urmă la insuficienţă respiratorie (Fig. 15-1, linie portocalie).

LEZIUNEA PLAMÂNĂ ŞI REPARARE ÎN TIMPUL BOLII

Multe tulburări pulmonare comune, cum ar fi boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC), boala pulmonară interstiţială, astmul, fibroza chistică şi sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS), sunt caracterizate prin leziuni celulare şi reparaţii defectuoase care au ca rezultat anomalii fiziologice semnificative clinic. Intensitatea şi durata insultei contribuie la momentul apariţiei simptomelor şi la cronicitatea bolii. În ARDS, o insultă gravă cauzează leziuni pulmonare pe scară largă şi insuficienţă respiratorie în câteva ore până la zile. În schimb, în BPOC, ani de expunere la agentul infractor (de obicei fum de ţigară în lumea dezvoltată şi combustibili din biomasă în ţările în curs de dezvoltare) au ca rezultat pierderea progresivă lentă a funcţiei respiratorii. Pacienţii cu boală pulmonară interstiţială au adesea un curs de bâlbâială cu perioade de scădere rapidă a funcţiei pulmonare intercalate cu perioade de relativă linişte. Este important că, pe lângă leziuni, repararea disfuncţională şi „remodelarea” contribuie la patogeneza şi cursul clinic al bolilor pulmonare, inclusiv BPOC, astmul, boala pulmonară interstiţială şi ARDS fibroproliferativ.

LEZIUNE PLAMÂNĂ

Patogenia multor boli pulmonare implică un agent exogen (de exemplu, toxină inhalată, alergen, agent infecţios) sau endogen (inflamaţie sau autoimun) care provoacă disfuncţie celulară sau moarte. În BPOC, toxinele inhalate, cum ar fi cele care alcătuiesc fumul de ţigară, iniţiază procese

20 -

10

0

0 10 20 30 40 50 60 70

Timp (ani)

Figura 15-1 Relaţia conceptuală între funcţia pulmonară şi timp. Îmbătrânirea normală poate fi privită ca un proces în care scăderile constante şi progresive ale numărului şi/sau funcţiei celulelor reflectă scăderi paralele ale capacităţii epiteliului sau endoteliului de a se vindeca singur (linia albastră dreaptă). Episoadele acute de leziuni ale plămânului şi ale

componentelor sale celulare şi structurale, cum ar fi infecţia virală sau expunerile chimice, duc la fluctuaţii temporare ale funcţiei pulmonare (linia albastră fluctuantă). Boala pulmonară cronică este asociată cu o pierdere progresivă a funcţiei pulmonare care este exacerbată de expunerile la mediu. Persoanele afectate de boli pulmonare cronice pot fi predispuse la episoade repetate de leziuni pulmonare si pot suferi cicluri de leziuni care au ca rezultat o scadere accelerata a functiei pulmonare (linia portocalie). Odată ce este atins un prag funcţional ipotetic (linia roşie), plămânul poate să nu mai aibă capacitatea de a se repara şi funcţionalitatea se pierde ireversibil. (Adaptat după Lazaar AL, Panettieri RA Jr: Remodelarea căilor respiratorii este relevantă clinic în astm? Am J Med 115:652-659, 2003.)

care culminează cu moartea celulelor epiteliale şi endoteliale,1-5 precum şi cu distrugerea matricei extracelulare, schelele plămânului.6 În astm, alergenii, poluanţii mediului, agenţii patogeni şi răspunsul inflamator la aceşti agenţi induc leziuni ale epiteliului bronşic.7-9. cu perioade de relativă repaus.10,11

Pentru a ilustra procesele implicate în leziunea pulmonară, ne vom concentra pe leziunea pulmonară inflamatorie în ARDS. O trecere în revistă amplă a cauzelor, patogenezei, manifestărilor clinice şi tratamentului SDRA este inclusă în Capitolul 100. Pe scurt, SDRA este definită ca debutul acut (în decurs de 1 săptămână de la evenimentul instigator) al hipoxemiei şi al opacităţilor bilaterale la imagistica toracică atribuite edemului pulmonar necardiogen (permeabilitate crescută). Severitatea SDRA este clasificată în funcţie de raportul („raportul P/F") dintre presiunea parţială a oxigenului din sângele arterial şi concentraţia fracţională de oxigen din aerul inspirat, cu un raport P/F de 200 la 300 definit ca „uşor", 100 la 200 definit ca „moderat" şi mai mic decât „ARDS100"12. sindromul eterogen mai degrabă decât o singură boală, iar cauzele predispozante includ pneumonie, sepsis extrapulmonar, leziuni inhalatorii, aspiraţie, ventilaţie mecanică lezătoare (volum mare mare), pancreatită, traumatisme şi transfuzii de sânge. Pe lângă condiţia medicală acută, factorii de risc pentru dezvoltarea SDRA includ tulburări dobândite precum abuzul de alcool13 sau fumatul de ţigară14 şi determinanţi genetici precum anumite polimorfisme genetice15-34 (Fig. 15-2). Tratament

de ARDS este în principal de susţinere şi include ventilaţie mecanică de protecţie pulmonară (volum curent scăzut)35 şi o strategie conservatoare de gestionare a fluidelor.36

Epiteliile şi endoteliile formează bariere selective care separă diferite compartimente ale corpului de compoziţie diferită unele de altele sau corpul de mediu. Această funcţie de barieră depinde de prezenţa unui strat intact de celule viabile, precum şi de joncţiunile intercelulare care leagă celulele adiacente, limitând astfel mişcarea fluidului, ionilor şi macromoleculelor. În plămânul sănătos, epiteliul datorită joncţiunilor sale intercelulare strânse este bariera majoră pentru scurgerea pasivă de lichid în spaţiile alveolare şi, în plus, există îndepărtarea activă a lichidului din spaţiul alveolar prin acţiunea pompelor de ioni specializate şi a transportorilor din celulele epiteliale. În ARDS, compromisul barierelor selective, atât epiteliale, cât şi endoteliale, fie prin dezasamblarea joncţiunilor intercelulare, fie prin moartea şi desprinderea celulelor, are ca rezultat o creştere a permeabilităţii pulmonare şi afluxul de lichid de edem bogat în proteine,37,38 care duce la hipoxemie

refractară şi infiltrate celulare bilaterale, cum ar fi infiltrate celulare bilaterale,37,38. transportul fluidului afectat43,44 şi scăderea producţiei de surfactant45,46 contribuie în continuare la alterarea complianţei pulmonare şi la anomaliile schimbului de gaze.

În ARDS, leziunea epitelială şi endotelială este în mare parte atribuită inflamaţiei excesive şi dereglate41,47 (Fig. 15-3) (vezi capitolul 100). În cazul pneumoniei, cea mai frecventă cauză a SDRA, produsele microbiene sunt recunoscute de celulele pulmonare rezidente, care, la rândul lor, secretă chimioatractanţi care recrutează celule inflamatorii, iniţial neutrofile, în plămâni.48-52. aderenţa mediată de moleculă la endoteliu54-56, un proces care necesită clivaj mediat de heparanază a glicocalixului57, ieşirea din fluxul sanguin58 şi transmigrarea prin epiteliu în spaţiile aeriene.59 Neutrofilele conţin puternice

Figura 15-3 Micrografie electronică a leziunii inflamatorii în plămânul murin. Un factor cheie la leziunile pulmonare, fie de pe suprafaţa vasculară, fie de pe suprafaţa epitelială, este procesul inflamator, inclusiv efectele mediatorilor inflamatori şi acumularea şi activarea celulelor inflamatorii. Această micrografie electronică înfăţişează deteriorarea celulelor epiteliale endoteliale şi alveolare care însoţesc sechestrarea şi activarea neutrofilelor într-un răspuns inflamator acut. Procesul este de obicei asociat cu creşterea permeabilităţii vasculare şi alveolare, uneori cu leziuni suficiente a peretelui alveolar pentru a duce la coagulare (fibrină) şi acumularea de eritrocite în spaţiile aeriene. RBC, globule roşii.

compuşi antimicrobieni, inclusiv oxidanţi, proteinaze şi peptide cationice. În timpul supravegherii imune sau al unui răspuns imun normal, neutrofilele ingerează (fagocitează) microorganisme şi eliberează aceşti compuşi antimicrobieni direct în fagozom.60 Influxul de neutrofile în plămâni în majoritatea circumstanţelor nu duce la leziuni tisulare. enzime şi oxidanţi în spaţiul extracelular, provocând leziuni tisulare.59,63,64 De exemplu, elastaza neutrofilă, deşi este în mod inerent antimicrobian şi critică pentru apărarea gazdei,65,66 s-a dovedit că provoacă leziuni nu numai matricei extracelulare în BPOC67,68, ci şi membranei capilare alveolare, atât în elastaza. perturbarea joncţiunilor intercelulare77,78 şi moartea celulelor endoteliale79-81 şi epiteliale82,83. Pacienţii cu SDRA au niveluri crescute de elastază în lichidul şi plasmă de lavaj bronhoalveolar, iar aceste niveluri se corelează cu severitatea leziunii pulmonare.84-87 Din păcate, agenţii farmacologici care inhibă elastaza neutrofilă nu s-au dovedit a fi eficienţi în tratamentul SDRA.88,89.

În plus faţă de elastaza neutrofilă, alte serin proteaze, metaloproteinaze ale matricei (MMP) şi cistein proteinaze sunt eliberate de celulele inflamatorii şi contribuie la distrugerea ţesuturilor în timpul leziunii pulmonare. prin care MMP-urile provoacă leziuni pulmonare nu au fost pe deplin elucidate. Se ştie că ele degradează proteinele joncţionale atât în celulele epiteliale101-103, cât şi în cele endoteliale104,105 şi induc moartea celulară,103, deşi aceasta din urmă depinde de tipul celulei şi de MMP specifică. În schimb, unele MMP

promovează supraviețuirea epiteliului pulmonar106, iar altele pot atenua leziunile107 sau chiar promovează repararea.108,109.

Defensinele sunt peptide cationice eliberate de celulele inflamatorii care au proprietăți antimicrobiene puternice. Ca și în cazul altor mediatori inflamatori, defensinele sunt eliberate în spațiul extracelular în ARDS110 și pot provoca leziuni pulmonare,111,112 inclusiv moartea celulelor endoteliale113 și epiteliale114-117 și leziuni necitotoxice.118 Similar cu proteinazele, în anumite contexte, defensinele pot, de asemenea, promova repararea plămânilor20119.

În plus față de proteinaze și peptide antimicrobiene, oxidanții, inclusiv speciile reactive de oxigen și azot, sunt eliberați de celulele inflamatorii în timpul ARDS121-123 și contribuie la leziuni tisulare,124-132 inclusiv epiteliale133-141 și endoteliale142,143 ale morții celulare și dereglarea joncțiunii pulmonare. posedă mecanisme antioxidante endogene puternice, care servesc la limitarea leziunilor,147-155 în ARDS aceste mecanisme sunt copleșite de cantitatea mare de specii reactive generate. În plus, oxidanții pot potența leziunea pulmonară indusă de proteinază, în parte prin inactivarea antiproteinazelor.156 În cele din urmă, mediatorii lipidici132 și o altă armă antimicrobiană recent recunoscută, capcanele extracelulare pentru neutrofile, pot provoca leziuni epiteliale și endoteliale.157-160.

Deși o mare parte a leziunii precoce a membranei capilare alveolare este atribuită neutrofilelor (leucocite polimorfonucleare) și mediatorilor acestora,59,161-163 leucocitele polimorfonucleare nu pot fi singurii autori ai leziunii pulmonare, deoarece ARDS se poate dezvolta la pacienții neutropenici.164 ARDS.165 Spre deosebire de macrofagele alveolare rezidente, care tind să aibă funcții antiinflamatorii,165a macrofagele recrutate secretă mediatori proinflamatori, inclusiv citokine, chemokine și lipide, care propagă răspunsul inflamator. Macrofagele recrutate eliberează, de asemenea, mediatori toxici, inclusiv specii reactive de oxigen și azot,166,167 MMPs,93,98,99,168 factor de necroză tumorală (TNF)-a,169 factor de creștere a endoteliului vascular,170 și interferon-Ş,171 care pot îmbunătăți apărarea gazdei, dar și induce injury tisulare172,173. macrofagele recrutate joacă, de asemenea, un rol critic atât în repararea țesuturilor174-176, cât și în rezolvarea inflamației177,178 (vezi mai târziu). Rolul macrofagelor în inflamația, leziunile și repararea plămânilor este analizat în continuare în Capitolul 12. În cele din urmă, pe lângă neutrofile și macrofage, trombocitele,179 factori de coagulare,56.180 produșii agenților infecțioși,181 toxinele inhalate,182 oxigenul,183 și forțele mecanice184, toate contribuie la ajutoare capilare, aljulare18. membrana. Într-adevăr, o gamă diversă de mecanisme, mediatori și căi de semnalizare a fost implicată în leziunea pulmonară.94,186-194 Deoarece spectrul agenților nocivi în ARDS este atât de larg, nu este surprinzător că strategiile farmacologice de blocare a unei singure căi sau clasă de mediatori au fost ineficiente.

După ce am analizat agenții patogeni care induc leziuni pulmonare, ne vom concentra acum pe explorarea a ceea ce constituie leziunea pulmonară. După cum am menționat mai devreme, definim leziunea ca disfuncție celulară sau moarte. Deși disfuncția celulară în ARDS include producerea afectată de surfactant,195 care este critic pentru complianța pulmonară și importantă în apărarea gazdei,196 ne vom concentra aici pe disfuncția

celulară şi moartea care contribuie la creşterea permeabilităţii pulmonare. În leziunea pulmonară inflamatorie, disfuncţia celulară care contribuie la formarea edemului include (1) perturbarea joncţiunilor intercelulare care sunt responsabile pentru menţinerea funcţiei de barieră a endoteliului şi epiteliului şi (2) transportul activ de lichid afectat care este responsabil pentru reabsorbţia lichidului şi menţinerea spaţiilor de aer uscat. Deschiderea şi închiderea tranzitorie a joncţiunilor intercelulare este necesară pentru transmigrarea celulelor imune în timpul supravegherii imune sau în timpul unui răspuns imun normal197 şi poate avea loc fără a compromite funcţia de barieră. care contribuie la inundarea spaţiilor alveolare cu lichid de edem. Această inundare alveolară este exacerbată de funcţionarea afectată a pompelor epiteliale Na+/K+ şi a canalelor epiteliale Na+ care sunt responsabile de reabsorbţia lichidului.202-208 Încercările de stimulare a clearance-ului lichidului cu agonişti Ş nu au îmbunătăţit rezultatele în SDRA,209, deoarece poate fi restabilită eficient înainte ca pompa de barieră să poată fi restabilită (capitolul9).

Pe lângă perturbarea joncţiunilor intercelulare, leziunile pulmonare severe în SDRA şi alte boli pulmonare5,210-212 se caracterizează prin moartea celulelor. În ARDS, mediatorii inflamatori induc moartea celulelor endoteliale213, precum şi a celulelor epiteliale alveolare de tip I (ATI), lăsând supravieţuirea celulelor epiteliale alveolare de tip II (ATII), care sunt mai rezistente la leziuni, populând o membrană bazală în mare măsură denudată.38,214-217. termenul de afectare alveolară difuză218, care descrie aspectul histologic al plămânilor prelevaţi de la pacienţii decedaţi de SDRA.

Celulele endoteliale şi epiteliale pot fi pierdute prin moartea celulelor necrotice sau prin moartea celulară programată, aceasta din urmă numită „apoptoză". Iniţial, o definiţie morfologică, apoptoza ar putea fi definită cel mai bine nu numai pe baza condensării nucleare şi a fragmentării caracteristice a ADN-ului, ci şi pe baza biochimice pe activarea proteazelor intracelulare numite „caspaze". Multe recenzii recente abordează diferitele mecanisme care stau la baza apoptozei.219,220 Cu toate acestea, este important de remarcat că există două căi majore care conduc la apoptoză: calea intrinsecă, care implică semnalizarea de la mitocondrii; şi calea extrinsecă, care derivă din semnale generate de stimularea externă a receptorilor „de moarte". La oamenii adulţi „normali" sau la animalele de experiment, analizele instantanee ale ţesutului pulmonar indică doar exemple mici împrăştiate de celule care se replic sau de celule supuse apoptoză. Deoarece celulele apoptotice sunt extrudate în mod activ de pe suprafeţele epiteliale şi curăţate rapid, faptul că dovezile apoptozei sunt deloc detectabile poate indica un grad mai mare de turnover celular decât se credea anterior. Rapoartele timpurii au sugerat că reglarea mitocondrială a apoptozei epiteliale alveolare poate fi indusă de membrii familiei BCL2 proapoptotice BAX221 şi p53.222 Literatura suplimentară sugerează că receptorii de moarte ai familiei de receptori TNF, cum ar fi FAS, mediază apoptoza prin calea extrinsecă. Atât nivelurile de ligand FAS, cât şi FAS sunt crescute în lichidul edem al pacienţilor cu SDRA, ele induc apoptoza celulelor epiteliale într-o manieră dependentă de modularea lor de către oxidanţi şi proteaze, iar nivelurile crescute sunt predictive pentru rezultate clinice mai proaste. apoptoza şi inhibarea apoptozei îmbunătăţesc supravieţuirea.227 În schimb, hialuronanul, în timp ce promovează inflamaţia, atenuează apoptoza celulelor epiteliale.191 Celulele

epiteliale apoptotice sunt înghiţite atât de fagocitele profesionale (macrofage) cât şi de alte celule epiteliale.228,229.

În ARDS, celulele pulmonare pot muri şi prin necroză, ceea ce duce la distrugerea membranelor celulare cu eliberarea ulterioară a conţinutului celular care poate fi dăunător. Cauzele necrozei epiteliale şi endoteliale în SDRA includ efectele fizice ale acidului din inspiraţia conţinutului stomacului, inhalarea de materiale toxice sau fum, infecţia cu virusuri litice sau produse bacteriene, hiperoxia230 şi distrugerea mecanică a membranelor celulare în timpul ventilaţiei mecanice. În concluzie, moartea celulară este un mecanism major al leziunii pulmonare, având ca rezultat denudare şi contribuind la permeabilitatea plămânilor şi la afluxul masiv de lichid de edem, în ciuda existenţei unor mecanisme endogene de protecţie.

REPARAŢIA PLAMÂNĂ

Capacitatea plămânului de a rezista la leziuni considerabile şi de a se repara în sine permite recuperarea şi supravieţuirea dintr-o varietate de stimuli nocivi.231 În scopul acestui capitol, definim repararea în linii mari ca procese prin care funcţia plămânului lezat este restabilită la normal. Repararea plămânului după o leziune acută necesită restabilirea barierelor endoteliale şi epiteliale, curăţarea lichidului de edem,232-237 şi rezolvarea inflamaţiei.238 În cazul SDRA, supravieţuirea depinde de repararea plămânului lezat, deşi unii supravieţuitori nu-şi redobândesc funcţia pulmonară normală.239.

REPARARE ENDOTELIALĂ

Având în vedere că leziunea pulmonară implică perturbarea joncţiunilor intercelulare şi moartea celulelor, repararea necesită repopularea membranei bazale denudate şi reasamblarea acestor joncţiuni. Lucrări elegante au demonstrat importanţa sfingozin-1-fosfat, eliberat din trombocitele activate, în stimularea reasamblarii joncţiunilor intercelulare endoteliale prin rearanjarea citoscheletică dependentă de Rho şi Rac.240-242 Acest proces este dependent de integrina avŞ3.243 În plus, mecanismul SLITher a fost identificat şi stabilizat recent pentru a stabiliza BO. joncţiuni prin promovarea asocierii p120-catenină/E-cadherină.244,245 Stabilizarea citoscheletului de actină de către Rho GTPazele îmbunătăţeşte integritatea barierei endoteliale.246 Informaţii suplimentare despre reglarea funcţiei endoteliale se găsesc în Capitolul 6.

REPARARE EPITELIALA

Deşi epiteliul alveolar este mai rezistent la leziuni decât endoteliul247, este necesară o permeabilitate epitelială crescută pentru dezvoltarea edemului în spaţiul aerian. În schimb, repararea epiteliului alveolar este esenţială pentru rezolvarea edemului, restabilirea funcţiilor precum producţia de surfactant şi transportul de ioni şi fluide, precum şi creşterea epiteliului clinic, rezultatul epiteliului,248202. factorul (KGF), 146 interferon-y, 249 fosfataza şi omologul tensinei, 250 factorul de creştere epidermică, 236 şi c-Met251 protejează integritatea joncţională strânsă în timpul leziunii pulmonare prin mecanisme care implică reorganizarea citoscheletică, mai degrabă decât expresia îmbunătăţită a

proteinelor joncţionale după reglarea joncţiunii în joncţiunea epidemiologică.252. este un domeniu important şi activ de investigaţie.253

Dacă severitatea leziunii este de aşa natură încât a existat o moarte celulară extinsă, endoteliul şi epiteliul trebuie repopulate. Ca o ilustrare a mecanismelor implicate, ne vom concentra pe reepitelizarea epiteliului alveolar denudat după leziune. Epiteliul alveolar lezat se reepiteliază în etape, dintre care multe sunt orchestrate de celula ATII, „apărătorul alveolei".254 Aceste etape includ (1) răspândirea şi migrarea celulelor ATII, (2) proliferarea celulelor ATII, (3) diferenţierea celulelor ATII în celule ATI pentru a restabili constituţia finală a epiliului (ATII) normală şi (a) restabilirea normală a epiteliului. dacă leziunea este extinsă, migrarea şi proliferarea celulelor stem bronhiolare pentru a repopula alveola lezată (Fig. 15-4; Video 15-1). Lucrări recente au identificat diferite populaţii de celule stem care probabil contribuie la această reparare. Leziunile şi repararea epiteliului promovează activarea fibroblastelor,255,256 care, deşi sunt importante pentru repararea fiziologică a rănilor, în anumite circumstanţe, atunci când sunt dereglate, pot duce la boală pulmonară fibrotică. Fiecare dintre aceste fenomene va fi discutat mai detaliat în secţiunile următoare.

Răspândirea şi migrarea celulelor

După moartea celulelor epiteliale alveolare, celulele ATII supravieţuitoare se răspândesc probabil şi migrează pe membrana bazală denudată. Deşi acest lucru nu a fost observat în mod direct în epiteliul alveolar in vivo, răspândirea şi migrarea celulelor este cu siguranţă cel mai rapid mecanism de resigilare a epiteliului permeabil218 pe baza observaţiilor in vitro257-259 şi pe observaţiile privind importanţa acestor fenomene în repararea rănilor altor organe. proeminenţa „lamellipodia" şi „filopodia" de la marginea anterioară urmată de forţe contractile care eliberează marginea posterioară din matricea extracelulară, procese care depind de Rho GTPazele.261,262 În epiteliul pulmonar, răspândirea şi migrarea celulelor după leziune sunt declanşate de factori solubili precum factorul de creştere KGF,2558F-2558. TGF-Ş,263 interleukina-1Ş,264,265 şi

I Bronhial
'I celule epiteliale

51

Daune ATI

Denudat BM

Răspândirea celulei ATII pe

ATI

Acvaporine ţ

H2O

Figura 15-4 Epiteliul alveolar lezat se reepiteliază în etape. Celulele epiteliale alveolare de tip I (ATI) sunt cele mai susceptibile la leziuni. Celulele supravieţuitoare de tip II (ATII) se răspândesc şi migrează pe membrana bazală denudată (BM), proliferează şi se diferenţiază în celule ATI pentru a restabili o arhitectură alveolară normală. Între timp, transportul de ioni activ de către ATPaza Na+/K+, precum şi absorbţia pasivă de ioni prin canalele ionice (regulator de conductanţă transmembranară Na+ epitelial şi fibroza chistică, neprezentat) creează un gradient osmotic. Reabsorbţia apei urmează prin canalele de acvaporină. Rezolvarea inflamaţiei depinde de apoptoza neutrofilelor urmată de absorbţia neutrofilelor apoptotice de către macrofage ("eferocitoză"), un proces care este îmbunătăţit prin transformarea factorului de creştere (TGF)-p eliberat din limfocitele reglatoare T (Treg).

chimioatractant neutrofil indus de citokine 2.266 Migrarea celulelor este mediată în continuare de căi de semnalizare, inclusiv Rac1/TIAM1,267 fosfatază şi omologul tensinei,268 P-catenina,269-272 sindecan-1,273,274 adenozin trifosfat,273,272,273,272,273,272,272,262,262,262,262,267 277 Integrinele, care sunt supra-reglate în epiteliul alveolar după leziune,278 contribuie la migrarea celulei prin interacţiuni atât cu citoscheletul de actină279, cât şi cu matricea extracelulară.257,280-282. Producerea matricei extracelulare, precum şi a MMP-urilor, sunt esenţiale pentru a îmbunătăţi migrarea celulelor2717. prin scindarea moleculelor de adeziune celulă-celulă şi celulă-matrice extracelulară, activarea chemokinelor şi a factorilor de creştere prin proteoliză şi degradarea matricei provizorii.175 În special, întinderea ciclică, impusă de ventilaţia mecanică în timpul reparaţiei după ARDS, împiedică reorganizarea citoscheletică în timpul răspândirii celulelor.283.

Proliferarea celulară

Pe lângă răspândirea şi migrarea celulelor, membrana bazală epitelială denudată este repopulată prin proliferarea celulelor ATII supravieţuitoare, ceea ce explică hiperplazia

celulelor epiteliale observată pe probele histologice. leziunile includ factorii de creştere care leagă heparina KGF, factorul de creştere a hepatocitelor şi factorul de creştere epidermal care leagă heparina286-292, un efect care este suficient de semnificativ pentru a scădea mortalitatea la modelele animale de leziuni pulmonare,293, deşi rolul protector al KGF poate fi atribuit parţial creşterii celulelor epiteliale în supravieţuirea celulelor epiteliale şi alţi factori implicaţi în proliferarea celulelor ATII în supravieţuirea celulelor epiteliale. factorul de stimulare a coloniilor granulocite-macrofage,295,296, care este, de asemenea, protector împotriva rănilor,297-299 semnalizarea P-cateninei,300,301 factor inhibitor al migraţiei macrofagelor,302 şi FOXM1 .303 Celulele ATII proliferante se diferenţiază în cele din urmă în celule ATI236,304,285 apoptoza şi sunt ulterior îndepărtate de macrofage sau celulele ATII învecinate.306,307 Mecanismele care reglează diferenţierea celulelor ATII în celule ATI nu sunt bine înţelese, dar acest proces este promovat de TGF-P308 şi factorul de creştere asemănător insulinei-I.309 Conceptul clasic a fost că răspândirea, proliferarea şi repararea tuturor celulelor ATII în zona de proliferare a celulelor sunt responsabile de răspândirea, proliferarea şi repararea celulelor ATII în zona de proliferare. diferenţierea în cele din urmă în celule ATI. Cu toate acestea, cel puţin in vitro, transdiferenţierea este reversibilă.310 În această privinţă, un studiu recent in vitro dezvăluie că celulele ATI sunt, de asemenea, capabile de răspândire, migrare, proliferare şi exprimare a proteinei C surfactant-ului celular,311 sugerând că aceste celule pot juca, de asemenea, un rol în reparare.

Rolul fibroblastelor în reparaţii

Repararea normală depinde de interacţiunile epitelial-mezenchimatoase, inclusiv de proliferarea fibroblastelor subepiteliale cu depunerea de ţesut de granulaţie. Celulele mezenchimale furnizează semnale şi factori de creştere specifici, cum ar fi factorul de creştere a hepatocitelor şi KGF, celulelor epiteliale pentru a facilita repararea. Prin contrast, după leziuni repetitive şi/sau nerezolvabile, repararea epitelială disfuncţională are ca rezultat recrutarea, proliferarea şi diferenţierea fibroblastelor în miofibroblaste cu depunerea excesivă de matrice extracelulară compusă din colagen şi fibronectină. Leziunea epitelială severă sau repetitivă cu reparare disfuncţională poate promova răspunsuri fibroproliferative255,256,272,284,312-314 în ARDS38,40,315-317 şi alte boli pulmonare, inclusiv fibroza pulmonară idiopatică,318-320, care este astmul bronşic şi COPD,73,1. în altă parte.11,322 Deşi citokinele şi factorii de creştere care induc repararea fiziologică pot preveni fibroza în anumite circumstanţe,270,272,301,323,324 în alte circumstanţe, aceşti factori pot promova de fapt fibroza,300,325-327 subliniind importanţa contextului în repararea plămânilor. Prin urmare, se recomandă prudenţă atunci când se are în vedere intervenţia terapeutică care vizează accelerarea reparării plămânului lezat, pentru a nu induce fibroză. „Regenerarea" epitelială, refacerea arhitecturii normale pulmonare, trebuie să fie distinsă de „repararea simplă", care poate include repopularea prin tipuri de celule anormale şi formarea de cicatrici.328

Rezolvarea inflamaţiei

În cele din urmă, răspunsul inflamator trebuie să se rezolve pentru a opri leziunile pulmonare în curs şi pentru a permite proceselor reparatorii să continue. Un pas important pentru rezolvarea inflamaţiei este clearance-ul apoptotic al neutrofilelor. Neutrofilele suferă apoptoză, o formă neinflamatoare, non-imunogenă de moarte celulară, în timpul căreia îşi păstrează mediatorii toxici în membrana lor plasmatică. Aceasta este în contrast cu o moarte celulară necrotică, în care neutrofilele se dezintegrează odată cu eliberarea constituenţilor lor intracelulari, inclusiv mediatorii toxici şi proinflamatori, rezultând în prelungirea răspunsului inflamator. Apoptoza neutrofilelor poate fi întârziată de mediatori proinflamatori, cum ar fi factorul de stimulare a coloniilor granulocite-macrofage şi endotoxina329 şi de hipoxie,330,331, dar este îmbunătăţită de limfocitele reglatoare T într-o manieră dependentă de TGF-P. semnalizarea factorului-1331 şi a kinazelor dependente de ciclină prin membrul familiei antiapoptotice BCL2 MCL1.329 Neutrofilele apoptotice sunt curăţate de macrofage într-un proces fagocitar numit „eferocitoză", fără eliberarea de conţinut intracelular toxic. ine333 şi calreticulină,334 care sunt afişate pe suprafaţa celulei apoptotice de către o varietate de receptori.335,336. Aceasta este urmată de activarea Rho GTPazelor, ducând la înghiţire, care este reglată de proteina membranei mitocondriale UCP2,337, precum şi de HMGB1338 şi activarea plasminokinezei de tipul HMGB133839. eliberarea de mediatori antiinflamatori care promovează în continuare rezoluţia inflamaţiei340, mai degrabă decât inducerea unui răspuns macrofagic proinflamator. Neutrofilele apoptotice pot fi, de asemenea, eferocitate de celulele supresoare derivate din mieloid într-o manieră dependentă de interleukină 10.341 În timp ce eliminarea neutrofilelor apoptotice este de obicei foarte eficientă, producând un număr mic de celule apoptotice observabile la un moment dat,342 dacă clearance-ul apoptotic sau apoptotic este sub încărcare apoptotică sau apoptotică. necroză secundară sau citoliză postapoptotică.343 Astfel, afectarea apoptozei neutrofilelor şi eferocitozei ar prelungi durata răspunsului inflamator, ducând probabil la o boală pulmonară inflamatorie cronică.344 Mediatorii lipidici promovează rezoluţia inflamaţiei prin creşterea apoptozei neutrofilelor345 şi eferocytosis345, precum şi a altor efferocy346,346. mecanisme.349-352 Pe lângă neutrofile, macrofagele inflamatorii trebuie să fie, de asemenea, curăţate în timpul rezoluţiei leziunii pulmonare.353

CELULELE STEM, TURNOVERUL CELULUI CONSTITUTIV ŞI TIPURI DE CELULE REPARATIVE

IERARHIILE CELULELE REPARATORII

Conceptul de rănire şi reparare este legat în mod fundamental de atributele celulelor stem ale potenţialului mitotic şi capacităţii de diferenţiere. Potenţialul mitotic are două componente, de câte ori o celulă poate suferi diviziuni şi momentul în care au loc aceste diviziuni celulare. Potenţialul de diferenţiere este definit în funcţie de varietatea de tipuri de celule diferenţiate care pot fi generate de o celulă mitotică individuală. Multe dintre conceptele actuale despre funcţia celulelor stem şi progenitoare în plămâni derivă din studiile celulelor epiteliale ale căilor respiratorii. Comparativ mai puţin cunoscut în ceea ce priveşte identitatea celulelor stem pe termen lung în regiunea alveolară şi chiar mai puţin

este cunoscut despre celulele stem rezidente şi celulele progenitoare pentru diversele populaţii de celule mezenchimale pulmonare. Cunoaşterea funcţiilor celulelor stem şi a celulelor progenitoare din căile respiratorii va fi folosită ca fundaţie pentru a ilustra principiile de bază ale modului în care celulele stem sunt implicate în repararea plămânului rănit.

IERARHIA CELULELE STEM CLASICA

În cadrul unei ierarhii clasice de celule stem (Fig. 15-5), celula stem este definită ca celula reparatoare cu cel mai mare potenţial mitotic şi de diferenţiere. O celulă stem proliferează la infinit şi îşi distribuie astfel potenţialul mitotic pe durata de viaţă a organismului. Aceste atribute de „stemness" sunt controlate de interacţiunea celulei stem cu micromediul sau nişa celulelor stem. Nişa serveşte la protejarea sau sechestrarea celulelor stem de factorii care promovează diferenţierea lor. Diviziunea celulelor stem produce două celule fiice a căror soartă este determinată de interacţiunile cu nişa celulelor stem. Diviziunea celulară simetrică are ca rezultat faptul că ambele celule fiice păstrează contactul cu nişa şi menţinerea acestor celule în curs de dezvoltare ca celule stem. Acest mecanism, care are ca rezultat amplificarea numărului de celule stem, a fost demonstrat în ţesuturile cu turnover celular rapid, cum ar fi măduva osoasă şi intestinul. În schimb, diviziunea celulară asimetrică are ca rezultat generarea unei celule fiice care menţine contactul cu nişa şi este reţinută ca o celulă stem. A doua celulă fiică pierde apoi contactul cu nişa şi suferă diviziuni celulare repetate într-o perioadă scurtă de timp. Această a doua celulă fiică este celula fondatoare pentru populaţia de celule de tranzitamplificare. Celulele de amplificare a tranzitului sunt constituenţi temporari ai nişei. Ele proliferează în mod repetat pe o perioadă scurtă de timp şi apoi se retrag din ciclul celular pe măsură ce se angajează într-o cale de diferenţiere. Astfel, celulele care amplifica tranzitul servesc la creşterea numărului de celule şi sunt destinate să producă celule diferenţiate terminal. Celulele diferenţiate terminal pot avea unul sau mai multe fenotipuri şi constituie majoritatea celulelor dintr-un ţesut dat. Aceste celule sunt în mare parte responsabile pentru conferirea

Figura 15-5 Ierarhia clasică a celulelor stem: celulă stem, celulă de amplificare a tranzitului şi celulă diferenţiată terminal. În cadrul unei ierarhii clasice de celule stem, celula stem este definită ca celula reparatoare cu cel mai mare potenţial mitotic şi de diferenţiere. Diviziunea celulară simetrică are ca rezultat ambele celule fiice menţinând contactul cu nişa şi păstrarea acestor celule în curs de dezvoltare ca celule stem. În schimb, diviziunea celulară asimetrică (prezentată aici) are ca rezultat generarea unei celule fiice care este reţinută ca celulă stem şi a unei a doua celulă fiică care devine celula de amplificare a tranzitului. Celula care amplifica tranzitul suferă diviziuni celulare repetate pe o perioadă scurtă de timp, producând în cele din urmă celule diferenţiate terminal, care asigură funcţii caracteristice unui ţesut specific. Celulele diferenţiate terminal sunt postmitotice.

caracteristicile fenotipice ale unui anumit ţesut sau organ. Celulele diferenţiate terminal sunt postmitotice. Astfel, pierderea populaţiei de celule diferenţiate terminal acţionează ca un stimul pentru diferenţierea celulelor care amplifica tranzitul care alimentează această populaţie.

CELULELE IMPLICATE ÎN REPARAŢIA PLAMÂNĂ

Celula progenitoare

Termenul celulă progenitoare este un termen colectiv folosit pentru a descrie orice celulă care are capacitatea de a prolifera. Este folosit în mod obişnuit pentru a indica o celulă care este în proces de diviziune celulară sau care are potenţialul de a intra în ciclul celular. Distincţiile funcţionale dintre celulele progenitoare pulmonare sunt definite în secţiunile care urmează.

Celule stem specifice ţesuturilor

O celulă stem specifică ţesutului este un tip de celulă rar care este nediferenţiat în raport cu descendenţa sa. Această celulă are capacitatea de auto-reînnoire nelimitată ca o consecinţă a interacţiunilor stabile cu o nişă de celule stem. În contextul unei ierarhii, celula stem este definită ca celula reparatoare cu cel mai mare potenţial mitotic şi de diferenţiere. Celulele stem tisulare adulte au un potenţial de diferenţiere echivalent cu diversitatea celulară a ţesutului în care se află.354 Din cauza stării relativ de repaus a epiteliului pulmonar, celulele stem pulmonare sunt identificate ca celule care sunt activate ca răspuns la epuizarea celulară severă. Ca o consecinţă a acestei abordări experimentale, vom revizui proprietăţile celulelor stem pulmonare în contextul leziunilor severe.

Celulele stem specifice ţesutului traheobronşic au fost evaluate în detaliu la şoareci. Aceste celule prezintă o morfologie cuboială scăzută până la piramidală şi sunt denumite celule bazale. Studii suplimentare au sugerat că celula stem specifică ţesutului traheobronşic se află în micromedii specializate situate la joncţiunea ductului glandei submucoase şi în regiunile intercartilaginoase ale traheei şi epiteliului bronşic.355 În bronhiolele murine, celulele stem specifice ţesuturilor au fost identificate în mediul neuroepitelial şi bronhio-junctional. Aceste celule sunt rezistente la substanţele toxice specifice celulelor club (Clara), cum ar fi naftalina şi exprimă proteina secretorie a celulelor club marker molecular (CCSP).356 Identitatea celulelor stem alveolare rămâne incomplet înţeleasă. Celula ATII se crede în general că serveşte această funcţie,305,357-360, deşi populaţiile de celule stem bronşiolare,305,358,359,361 care exprimă «6Ş4 integrină, keratina 5 sau p63, dar nu prosurfactantul C,362 pot funcţiona ca alveolare epitelială în anumite circumstanţe ale celulelor progenitoare.

Pool-uri de celule progenitoare facultative

O celulă progenitoare facultativă este una care prezintă caracteristici diferenţiate în starea de repaus, dar are capacitatea de a prolifera pentru menţinerea ţesutului normal şi ca răspuns la leziuni. Spre deosebire de măduva osoasă şi intestinul, epiteliul pulmonar este

menţinut şi reparat în majoritatea condiţiilor printr-un pool de celule progenitoare facultative abundente, larg distribuite. Celulele progenitoare facultative există în două stări: repaus şi reparator. În starea de echilibru, celulele progenitoare facultative sunt nemitotice şi îndeplinesc funcţii diferenţiate necesare pentru homeostazia tisulară. Ca răspuns la leziuni, celulele progenitoare facultative se dediferenţiază, intră în ciclul celular, se auto-reînnoiesc şi au o probabilitate dependentă de context de a se diferenţia în tipuri de celule diferenţiate specifice regionale, cum ar fi celulele epiteliale ciliate şi celulele ATII.

Pierderea potenţialului de regenerare: epuizarea fondului de celule progenitoare facultative

Proprietăţile multifuncţionale ale celulelor progenitoare facultative pulmonare limitează, de asemenea, capacitatea lor de a repara epiteliul căilor respiratorii conducătoare lezate în plămânul şoarecelui. În primul rând, căile metabolice care permit celulei club să elimine agenţii lipofili o sensibilizează şi la efectele toxice ale acestor compuşi.367-369 În al doilea rând, plasticitatea fenotipică, care este esenţială pentru capacitatea celulei club de a detecta şi elimina agenţii patogeni, poate compromite funcţiile reparatoare ale acestui tip de celule.370-372. pool de celule progenitoare facultative. Depleţia acestui tip de celule ar lăsa epiteliul deficitar atât în funcţiile regenerative, cât şi în cele diferenţiate şi ar putea duce la o cascadă de modificări care contribuie la fragilitatea epitelială prin pierderea mecanismelor de protecţie celulare autocrine/paracrine, hipoplazie epitelială şi dereglarea interacţiunilor dintre compartimentele epitelial, mezenchimal şi vascular.

Măsurile histologice ale unei abundenţe scăzute de celule club şi CCSP susţin conceptul că tipul (tipurile) de celule progenitoare facultative sunt epuizate în leziunile pulmonare acute şi în bolile pulmonare cronice. Aceste studii sugerează că patru procese duc la epuizarea acestui tip de celule critice. În primul rând, tranziţia la un tip de celulă producătoare de mucus poate modifica atât funcţia progenitoare, cât şi interacţiunile celulare. În căile respiratorii mici ale pacienţilor cu BPOC şi ale astmaticilor, celulele club suferă o tranziţie metaplazică la un fenotip mucosecretor.373 În boala severă, atât celulele club, cât şi tipurile de celule mucosecretoare sunt epuizate, iar epiteliul devine hipoplazic.374-376 Analiza celulelor formatoare de colonii din mulicul uman postbronşic a demonstrat că celulele epiteliale umane postbronhice sunt celule.377 Aceste observaţii sugerează că hiperplazia celulelor mucoase, în contextul bolii pulmonare acute sau cronice, este o consecinţă a unei tranziţii fenotipice de către celulele neproducătoare de mucus.

În al doilea rând, tranziţia celulelor progenitoare de la o stare facultativă la una obligatorie poate duce, de asemenea, la epuizarea celulelor reparatoare. Creşterea proliferării epiteliale în plămânii fumătorilor sugerează un proces de leziune în desfăşurare şi potenţialul de senescenţă replicativă în cadrul pool-ului de celule progenitoare facultative.378 Celulele senescente persistă şi, în consecinţă, inhibă activarea celulelor reparatoare rămase. Astfel, celulele senescente ar putea compromite funcţiile diferenţiate, blocând în acelaşi timp mecanismele de înlocuire a celulelor.

În al treilea rând, intrarea celulei progenitoare facultative în ciclul celular este însoţită de pierderea funcţiilor diferenţiate, cum ar fi secreţia de CCSP sau producţia de surfactant.

Analiza extinsă a nivelurilor CCSP în bolile pulmonare acute şi cronice, inclusiv BPOC, sugerează că funcţiile diferenţiate ale celulelor progenitoare facultative sunt compromise379,380 şi că aceste celule sunt o ţintă directă a agenţilor toxici de mediu. Astfel, leziunile care activează celulele progenitoare facultative pot afecta negativ mecanismele de protecţie şi pot face epiteliul susceptibil la leziuni ulterioare.

În cele din urmă, defectele de maturare celulară pot contribui, de asemenea, la eşecul stabilirii fondului de celule progenitoare facultative sau la epuizarea acestuia după leziune. Plămânul suferă o maturizare rapidă şi extinsă în perioada postnatală. Procesul de maturare este întrerupt de naşterea prematură şi tratamentul asociat cu oxigen şi este atenuat de expunerea postnatală la agenţii de mediu, inclusiv ozon şi fumul de tutun secundar, la sugarii la termen. Hipoplazia celulelor club bronşice este asociată cu remodelarea ţesuturilor caracterizată prin hiperplazia unui progenitor alternativ, celula bazală, şi metaplazia scuamoasă în consecinţă. mai devreme, celulele stem bronhiolare pot repopula alveola,305,358,359,361, iar o celulă epitelială alveolară care exprimă integrina 6Ş4, dar nu prosurfactantul C, poate funcţiona ca o celulă progenitoare epitelială alveolară după leziune. compartimente de ţesut. Astfel, schimbările în funcţie şi/sau abundenţa progenitoarelor facultative pot fi legătura pentru modificările fiziopatologice complexe în bolile pulmonare cronice.

INTERACŢIUNI GENĂ-MEDIUL ÎN LEZIUNEA ŞI REPARAŢIA PULMONARĂ

Cei patru R (regenerare, reparare, remodelare şi înlocuire) sunt prezentaţi ca procese distincte; cu toate acestea, ele sunt de fapt răspunsuri complicate împletite la leziuni pulmonare acute sau cronice (Fig. 15-6). Aceste relaţii sunt modificate de interacţiuni genă-mediu, interacţiuni bazate pe conceptul că constituţia genetică determină răspunsul la agenţii nocivi din mediu.

Predispoziţia genetică a fost asociată cu variante alelice care modifică susceptibilitatea celulară la agenţii de mediu, inclusiv agenţi chimici (ozon, naftalină, fum de ţigară) şi microbieni (lipopolizaharide, agenţi patogeni virali). Astfel de alele pot sensibiliza un individ la o vătămare iniţială sau repetată, dar îl pot face şi rezistent la expunerile ulterioare prin inducerea toleranţei.

Genotipul poate fi, de asemenea, un factor determinant al răspunsului celular la un agent. La şoareci, mediile genetice specifice sunt susceptibile la tranziţii metaplazice, cum ar fi conversia celulelor secretoare ale căilor respiratorii într-un produs de mucus.

Figura 15-6 Interacţiuni genă-mediu în leziuni pulmonare, regenerare, reparare şi remodelare. Cei patru R (regenerare, reparare, remodelare şi înlocuire) sunt prezentaţi ca procese distincte; cu toate acestea, ele sunt de fapt răspunsuri împletite la leziuni pulmonare acute sau cronice. Aceste relaţii sunt modificate de interacţiuni genă-mediu, interacţiuni bazate pe conceptul că constituţia genetică determină răspunsul la agenţii nocivi din mediu. (Adaptat după Lazaar AL, Panettieri RA Jr:

Remodelarea căilor respiratorii este relevantă clinic în astm? Am J Med 115:652-659, 2003.)

fenotipul celulelor caliciforme (de exemplu, C57BL/6 vs. tulpini Balb/c de şoareci). Astfel de tranziţii sunt asociate cu protecţia epiteliului de leziuni ulterioare. Modificările fenotipului celular se pot extinde şi la interacţiunile dintre elementele pulmonare endogene (epiteliu, mezenchim, nervi) şi celulele itinerante (recrutate), cum ar fi neutrofilele, monocitele şi limfocitele. Anumite tulpini consangvinizate de şoareci (de exemplu, C57BL/6) sunt mai susceptibile la inflamaţia indusă de bleomicină şi dezvoltă înlocuirea tranzitorie a structurilor alveolare cu celule mezenchimale, ducând la fibroză. Astfel, susceptibilitatea la rănire şi răspunsul la o astfel de insultă sunt determinate de factori multipli, inclusiv natura agentului, doza şi calea de expunere, istoricul expunerii, genotipul gazdei şi factorii epigenetici modelaţi de interacţiunile genă-mediu.

REPARAŢIA PLAMÂNĂ RECAPITULĂ DEZVOLTAREA PLAMÂNĂ?

Se ştie că numeroase procese de semnalizare sunt implicate în dezvoltarea plămânilor, inclusiv Wnt/Ş-catenina, notch-delta, sonic hedgehog-patched, factorul de creştere fibroblastic-receptor factor de creştere fibroblastic şi proteina morfogenetică osoasă/ TGF-Ş.387 Aceste căi sunt interactive şi integrează formarea şi diferenţierea adecvată a ţesuturilor (epiteliu, mezenchim pulmonar) În timpul leziunii pulmonare şi reparării, a fost raportată reactivarea multora dintre aceste căi. Cu toate acestea, nu este clar dacă aceste diferite căi de semnalizare sunt integrate şi dacă această semnalizare are ca rezultat înlocuirea productivă a celulelor. Într-adevăr, analiza ţesutului pulmonar uman deteriorat este descriptivă şi, prin urmare, cauza şi consecinţa de obicei nu pot fi separate. În schimb, analiza căilor de semnalizare în modelele animale se bazează pe eliminarea unei căi specifice sau pe reglarea greşită profundă a procesului vizat. În consecinţă, este posibil ca mecanismele de feedback să fie perturbate şi pot avea ca rezultat activarea/inactivarea modificate a reţelelor de semnalizare paralelă sau secvenţială. Dezvoltarea unor metode de monitorizare simultană a modificărilor în cascadele multiple de semnalizare este necesară pentru a aborda acest obstacol fundamental în calea înţelegerii reglării moleculare a proceselor reparatorii. Prin urmare, în acest moment nu se ştie dacă căile de reglare care sunt dominante în timpul dezvoltării reglează şi repararea la adult.

Puncte cheie

Procesele de leziune şi reparare pulmonară stau la baza patogenezei nenumăratelor boli pulmonare, precum şi a procesului normal de îmbătrânire.

Mecanismele de vătămare sunt înrădăcinate în modificările celulare şi moleculare care iniţiază modificări structurale şi duc la funcţionarea pulmonară compromisă. La nivel tisular şi celular, insultele exogene şi/sau stimulii inflamatori au ca rezultat creşterea permeabilităţii vasculare şi pierderea funcţiei de barieră epitelială alveolară din cauza perturbării joncţiunilor intercelulare şi a morţii celulare.

Susceptibilitatea la leziuni pulmonare este determinată de sănătatea generală, expunerile anterioare şi constituţia genetică a individului. Această „interacţiune genă-mediu" este piatra de temelie a iniţiativelor de cercetare îndreptate către identificarea genelor de susceptibilitate şi a celor care modifică răspunsul la tratament.

Repararea plămânilor implică restabilirea compoziţiei celulare normale, a arhitecturii pulmonare, a funcţiei de barieră şi a schimbului de gaze.

Ca răspuns la leziunile celulare cauzate de stimuli nocivi, cum ar fi microbii şi compuşii toxici, celulele stem endogene şi celulele progenitoare suferă o proliferare şi diferenţiere rapidă, rezultând repararea şi regenerarea plămânului lezat. În circumstanţe normale, repararea epiteliului alveolar după leziune depinde de răspândirea celulelor, migrarea şi proliferarea celulelor epiteliale alveolare de tip II (ATII) supravieţuitoare, urmată de diferenţierea celulelor ATII în celule ATI. Cu toate acestea, în cazul unei leziuni severe, celulele suplimentare care exprimă proteina C non-surfactant, probabil din joncţiunea bronşioalveolară, pot repopula epiteliul alveolar.

Leziunile epiteliale repetitive şi repararea disfuncţională pot duce la răspunsuri fibroproliferative în căile respiratorii şi parenchim; răspunsurile fibroproliferative sunt considerate a fi critice pentru patogeneza unor boli, inclusiv fibroza pulmonară, BPOC şi astmul.

În cele din urmă, răspunsul inflamator trebuie să se rezolve pentru a opri leziunile pulmonare în curs şi pentru a permite repararea. Celulele inflamatorii suferă apoptoză şi sunt curăţate de macrofage într-un proces fagocitar numit „eferocitoză".

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Abrams ST, Zhang N, Manson J, et al: Histonele circulante sunt mediatori ai leziunilor pulmonare asociate traumei. Am J Respir Crit Care Med 187:160169, 2013.

Adamson IY, Bowden DH: Celula de tip 2 ca progenitoare a regenerării epiteliale alveolare: un studiu citodinamic la şoareci după expunerea la oxigen. Lab Invest 30:35-42, 1974.

Bachofen M, Weibel ER: Alterări structurale ale parenchimului pulmonar în sindromul de detresă respiratorie a adultului. Clin Chest Med 3:35-56, 1982.

Barkauskas CE, Cronce MJ, Rackley CR şi colab: Celulele alveolare de tip 2 sunt celule stem în plămânul adult. J Clin Invest 123:3025-3036, 2013.

Beers MF, Morrisey EE: Cei trei R ai sănătăţii şi bolii pulmonare: reparare, remodelare şi regenerare. J Clin Invest 121(6):2065-2073,

2011.

Berthiaume Y, Lesur O, Dagenais A: Tratamentul sindromului de detresă respiratorie adultă: pledoaria pentru terapia de salvare a epiteliului alveolar. Thorax 54:150-160, 1999.

Bertoncello I, McQualter JL: Celulele stem pulmonare: există? Respirologie 18:587-595, 2013.

Caudrillier A, Kessenbrock K, Gilliss BM şi colab: Trombocitele induc capcane extracelulare de neutrofile în leziunile pulmonare acute legate de transfuzie. J Clin Invest 122:2661-2671, 2012.

Chapman HA, Li X, Alexander JP şi colab.: Integrina a6p4 identifică o populaţie de epiteliu pulmonar distal adult cu potenţial regenerativ la şoareci. J Clin Invest 121:2855-2862, 2011.

Crosby LM, Waters CM: Mecanisme de reparare epitelială în plămân. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 298:L715-L731, 2010.

Gardner A, Borthwick LA, Fisher AJ şi colab.: Vindecarea rănilor epiteliale pulmonare în sănătate şi boală. Expert Rev Respir Med 4:647-660, 2010.

Herridge MS, Tansey CM, Matte A, et al: Functional disability 5 years after acute respiratory destres syndrome. N Engl J Med 364:1293-1304,

2011.

Jamieson AM, Pasman L, Yu S şi colab.: Rolul protecţiei ţesuturilor în coinfecţia virală-bacteriană respiratorie letală. Science 340(6137):1230-1234, 2013.

Kumar PA, Hu Y, Yamamoto Y, şi colab.: Celulele stem ale căilor respiratorii distale produc alveole in vitro şi în timpul regenerării pulmonare după infecţia cu gripă H1N1. Cell 147:525-538, 2011.

Martin TR, Hagimoto N, Nakamura M şi colab: Apoptoză şi leziuni epiteliale în plămâni. Proc Am Thorac Soc 2:214-220, 2005.

Mason RJ, Williams MC: Celula alveolară de tip II: apărătoarea alveolei. Am Rev Respir Dis 115:81-91, 1977.

Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA: Sindromul de detresă respiratorie acută. J Clin Invest 122:2731-2740, 2012.

Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT şi colab.: Sindromul de detresă respiratorie acută: definiţia Berlinului. JAMA 307:2526-2533,

2012.

Serhan CN, Savill J: Rezolvarea inflamaţiei: începutul programează sfârşitul. Nat Immunol 6:1191-1197, 2005.

Wansleeben C, Barkauskas CE, Rock JR şi colab.: Celulele stem ale plămânului adult: dezvoltarea şi rolul lor în homeostazie, regenerare şi boală. Wiley Interdiscip Rev Dev Biol 2:131-148, 2013.

Referinţe

Yoshida T, Mett I, Bhunia AK, et al: Rtp801, un supresor al semnalizării mTOR, este un mediator esenţial al leziunii pulmonare şi al emfizemului induse de fumul de ţigară. Nat Med 16(7):767-773, 2010.

Rangasamy T, Cho CY, Thimmulappa RK şi colab: Ablaţia genetică a Nrf2 creşte susceptibilitatea la emfizemul indus de fumul de ţigară la şoareci. J Clin Invest 114(9):1248-1259, 2004.

Seimetz M, Parajuli N, Pichl A şi colab: Inhibarea NOS inductibilă inversează emfizemul indus de fum de tutun şi hipertensiunea pulmonară la şoareci. Cell 147(2):293-305, 2011.

Kasahara Y, Tuder RM, Taraseviciene-Stewart L, et al: Inhibarea receptorilor VEGF cauzează apoptoza celulelor pulmonare şi emfizem. J Clin Invest 106(11):1311-1319, 2000.

Petrache I, Natarajan V, Zhen L şi colab.: Supreglarea ceramidei cauzează apoptoza celulelor pulmonare şi boală asemănătoare emfizemului la şoareci. Nat Med 11(5):491-498, 2005.

Hautamaki RD, Kobayashi DK, Senior RM şi colab.: Cerinţă pentru elastaza macrofagică pentru emfizemul indus de fum de ţigară la şoareci. Science 2 77(5334):2002-2004, 1997.

Davies DE: Rolul epiteliului în remodelarea căilor respiratorii în astm. Proc Am Thorac Soc 6(8):678-682, 2009.

Holgate ST, Roberts G, Arshad HS şi colab: Rolul epiteliului căilor respiratorii şi interacţiunea acestuia cu factorii de mediu în patogenia astmului. Proc Am Thorac Soc 6(8):655-659, 2009.

Chanez P: Astmul sever este o boală epitelială. Eur Respir J 25(6):945-946, 2005.

Chapman HA: Tulburări ale remodelării matricei pulmonare. J Clin Invest 113(2):148-157, 2004.

Zoz DF, Lawson WE, Blackwell TS: Fibroza pulmonară idiopatică: o tulburare a disfuncţiei celulelor epiteliale. Am J Med Sci 341(6):435-438, 2011.

Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT şi colab.: Sindromul de detresă respiratorie acută: definiţia Berlinului. JAMA 307(23):2526-2533,

2012.

Moss M, Bucher B, Moore FA şi colab: Rolul abuzului cronic de alcool în dezvoltarea sindromului de detresă respiratorie acută la adulţi. JAMA 2 75(1):50-54, 1996.

Calfee CS, Matthay MA, Eisner MD şi colab.: Fumatul de ţigară activ şi pasiv şi leziunea pulmonară acută după traumatisme contondente severe. Am J Respir Crit Care Med 183(12):1660-1665, 2011.

Marshall RP Webb S, Bellingan GJ şi colab.: Polimorfismul de inserţie/deleţie a enzimei de conversie a angiotensinei este asociat cu susceptibilitatea şi rezultatul sindromului de detresă respiratorie acută. Am J Respir Crit Care Med 166(5):646-650, 2002.

Tejera P, Meyer NJ, Chen F şi colab: Factori de risc genetici distinşi şi replicabili pentru sindromul de detresă respiratorie acută de origine pulmonară sau extrapulmonară. J Med Genet 49(11):671-680, 2012.

O'Mahony DS, Glavan BJ, Holden TD şi colab.: Inflamaţie şi asocieri ale genelor candidate legate de imunitatea cu susceptibilitatea şi severitatea leziunilor pulmonare acute: un studiu de validare. PLoS ONE 7(12):e51104, 2012.

Christie JD, Wurfel MM, Feng R şi colab.: Asocierea la nivel de genom identifică PPFIA1 ca genă candidată pentru riscul de leziune pulmonară acută în urma unei traume majore. PLoS ONE 7(1):e28268, 2012.

Meyer NJ, Li M, Feng R şi colab.: Varianta genetică ANGPT2 este asociată cu leziuni pulmonare acute asociate traumei şi raportul izoformat al angiopoietinei-2 plasmatice alterat. Am J Respir Crit Care Med 183(10):1344- 1353, 2011.

Glavan BJ, Holden TD, Goss CH şi colab.: Variaţia genetică a genei FAS şi asocierile cu leziunea pulmonară acută. Am J Respir Crit Care Med 183(3):356-363, 2011.

Marzec JM, Christie JD, Reddy SP şi colab: Polimorfismele funcţionale în factorul de transcripţie NRF2 la oameni cresc riscul de leziuni pulmonare acute. FASEB J 21(9):2237-2246, 2007.

Ma SF, Xie L, Pino-Yanes M, et al: deiodinaza de tip 2 şi răspunsurile gazdei de sepsis şi leziuni pulmonare acute. Am J Respir Cell Mol Biol 45(6):1203-1211, 2011.

Flores C, Ma SF, Maresso K şi colab: haplotipul la nivelul genei IL6 este asociat cu susceptibilitatea la leziuni pulmonare acute. Transl Res 152(1):11- 17, 2008.

Gao L, Flores C, Fan-Ma S şi colab.: Factorul inhibitor al migraţiei macrofagelor în leziunea pulmonară acută: expresie, biomarker şi asocieri. Transl Res 150(1):18-29, 2007.

Gao L, Grant A, Halder I, şi colab.: Polimorfisme noi în gena kinazei lanţului uşor de miozină conferă risc pentru leziuni pulmonare acute. Am J Respir Cell Mol Biol 34(4):487-495, 2006.

Meyer NJ, Huang Y, Singleton PA şi colab: GADD45a este o nouă genă candidată în leziunile pulmonare inflamatorii prin influenţe asupra semnalizării Akt. FASEB J 23(5):1325-1337, 2009.

2 7. Ye SQ, Simon BA, Maloney JP şi colab.: Factor de creştere a coloniei pre-B-celule ca un potenţial biomarker nou în leziunea pulmonară acută. Am J Respir Crit Care Med 171(4):361-370, 2005.

Garcia JG: Investigaţii genomice în leziuni pulmonare inflamatorii acute. Proc Am Thorac Soc 8(2):167-172, 2011.

Grigoryev DN, Ma SF, Irizarry RA şi colab.: Profilarea expresiei genelor ortologe în modele cu mai multe specii: căutarea genelor candidate. Genome Biol 5(5):R34, 2004.

Villar J, Flores C, Mendez-Alvarez S: Susceptibilitate genetică la leziuni pulmonare acute. Crit Care Med 31(4 Suppl):S2 72-S2 75, 2003.

Leikauf GD, McDowell SA, Wesselkamper SC şi colab.: Acute pulmonar injury: functional genomics and genetic susceptibility. Cufăr 121(3 Suppl):S70-S75, 2002.

Pino-Yanes M, Ma SF, Sun X şi colab.: Gena kinazei 3 asociată receptorului de interleukin-1 se asociază cu susceptibilitatea la leziuni pulmonare acute. Am J Respir Cell Mol Biol 45(4):740-745, 2011.

Gao L, Barnes KC: Progrese recente în predispoziţia genetică la leziunea pulmonară acută clinică. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 296(5):L713-L725, 2009.

Tejera P Wang Z, Zhai R şi colab.: Polimorfismele genetice ale inhibitorului de peptidază 3 (elafină) sunt asociate cu sindromul de detresă respiratorie acută. Am J Respir Cell Mol Biol 41(6):696-704, 2009.

Ventilaţie cu volume curente mai mici în comparaţie cu volumele curente tradiţionale pentru leziunea pulmonară acută şi sindromul de detresă respiratorie acută. Reţeaua sindromului de detresă respiratorie acută. N Engl J Med 342(18):1301-1308, 2000.

Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR şi colab: Comparaţia a două strategii de gestionare a fluidelor în leziunea pulmonară acută. N Engl J Med 354(24):2564-2575, 2006.

Fein A, Grossman RF, Jones JG şi colab.: Valoarea măsurării proteinei fluidului edem la pacienţii cu edem pulmonar. Am J Med 67(1):32-38, 1979.

Bachofen M, Weibel ER: Alterări structurale ale parenchimului pulmonar în sindromul de detresă respiratorie a adultului. Clin Chest Med 3(1):35-56, 1982.

Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA: Sindromul de detresă respiratorie acută. J Clin Invest 122(8):2731-2740, 2012.

Bachofen M, Weibel ER: Alterări ale aparatului de schimb de gaze în insuficienţa respiratorie adultă asociată cu septicemia. Am Rev Respir Dis 116(4):589-615, 1977.

Ware LB, Matthay MA: Sindromul de detresă respiratorie acută. N Engl J Med 342(18):1334-1349, 2000.

Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL şi colab.: Detresă respiratorie acută la adulţi. Lancet 2(7511):319-323, 1967.

Ware LB, Matthay MA: Clearance-ul lichidului alveolar este afectat la majoritatea pacienţilor cu leziuni pulmonare acute şi sindrom de detresă respiratorie acută. Am J Respir Crit Care Med 163(6):1376-1383,

2001.

Dada LA, Chandel NS, Ridge KM şi colab.: Endocitoza Na,K-ATPazei indusă de hipoxie în celulele epiteliale alveolare este mediată de speciile reactive de oxigen mitocondriale şi PKC-zeta. J Clin Invest 111(7):1057-1064, 2003.

Gregory TJ, Longmore WJ, Moxley MA şi colab: Compoziţia chimică a surfactantului şi activitatea biofizică în sindromul de detresă respiratorie acută. J Clin Invest 88(6):1976-1981, 1991.

Albert RK, Lakshminarayan S, Hildebrandt J, et al: Tensiunea de suprafaţă crescută favorizează formarea edemului pulmonar în plămânii câinilor anesteziaţi. J Clin Invest 63(5):1015-1018, 1979.

Rinaldo JE: Medierea SDRA de către leucocite. Dovezi clinice şi implicaţii pentru terapie. Cufăr 89(4):590-593, 1986.

Mizgerd JP: Infecţie acută a tractului respirator inferior. N Engl J Med 358(7):716-727, 2008.

Hammerschmidt DE, Weaver LJ, Hudson LD şi colab.: Asocierea activării complementului şi plasma-C5a crescută cu sindromul de detresă respiratorie a adultului. Relevanţă fiziopatologică şi posibilă valoare prognostică. Lancet 1(8175):947-949, 1980.

Abraham E, Carmody A, Shenkar R şi colab.: Neutrofilele ca efectori imunologici timpurii în leziuni pulmonare acute induse de hemoragie sau endotoxemie. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2 79(6):L1137-L1145, 2000.

Standiford TJ, Kunkel SL, Basha MA şi colab.: expresia genei interleukin-8 de către o linie de celule epiteliale pulmonare. Un model pentru reţelele de citokine din plămân. J Clin Invest 86(6):1945-1953, 1990.

Steinberg KP, Milberg JA, Martin TR şi colab: Evoluţia populaţiilor de celule bronhoalveolare în sindromul de detresă respiratorie adultă. Am J Respir Crit Care Med 150(1):113-122, 1994.

Worthen GS, Schwab B 3rd, Elson EL, şi colab.: Mecanica neutrofilelor stimulate: rigidizarea celulelor induce reţinerea în capilare. Science 245(4914):183-186, 1989.

Doyle NA, Bhagwan SD, Meek BB şi colab: Marginarea, sechestrarea şi emigrarea neutrofilelor în plămânii şoarecilor cu deficit de L-selectină. J Clin Invest 99(3):526-533, 1997.

Doerschuk CM, Winn RK, Coxson HO şi colab.: mecanisme dependente şi independente de CD18 ale emigrării neutrofilelor în microcirculaţia pulmonară şi sistemică a iepurilor. J Immunol 144(6):2327-2333, 1990.

Zimmerman GA, McIntyre TM, Prescott SM: Trombina stimulează aderenţa neutrofilelor la celulele endoteliale umane in vitro. J Clin Invest 76(6):2235-2246, 1985.

Schmidt EP, Yang Y, Janssen WJ şi colab.: Glicocalixul endotelial pulmonar reglează aderenţa neutrofilelor şi leziunile pulmonare în timpul sepsisului experimental. Nat Med 18(8):1217-1223, 2012.

Thommasen HV, Russell JA, Boyko WJ şi colab: Leucopenia tranzitorie asociată cu sindromul de detresă respiratorie a adultului. Lancet 1(8381):809-812, 1984.

Zemans RL, Colgan SP, Downey GP: Migrarea transepitelială a neutrofilelor: mecanisme şi implicaţii pentru leziuni pulmonare acute. Am J Respir Cell Mol Biol 40(5):519-535, 2009.

Wang Q, Doerschuk CM, Mizgerd JP: Neutrofile în imunitatea înnăscută. Semin Respir Crit Care Med 25(1):33-41, 2004.

Martin TR: Neutrofile şi leziuni pulmonare: cum trebuie. J Clin Invest 110(11):1603-1605, 2002.

Martin TR, Pistorese BP, Chi EY şi colab.: Efectele leucotrienei B4 în plămânul uman. Recrutarea neutrofilelor în spaţiile alveolare fără modificarea permeabilităţii proteinelor. J Clin Invest 84(5):1609-1619, 1989.

Lee WL, Downey GP: Activarea neutrofilelor şi leziunea pulmonară acută. Curr Opin Crit Care 7(1):1-7, 2001.

Diep BA, Chan L, Tattevin P şi colab.: Leucocitele polimorfonucleare mediază Staphylococcus aureus Panton-Valentine leucocidină-induse de inflamaţie pulmonară şi leziuni. Proc Natl Acad Sci US A 107(12): 5587-5592, 2010.

Belaaouaj A, Kim KS, Shapiro SD: Degradarea proteinei A membranei exterioare în uciderea Escherichia coli de către elastaza neutrofilă. Science 289(5482):1185-1188, 2000.

Belaaouaj A, McCarthy R, Baumann M şi colab.: Soarecii lipsiţi de elastaza neutrofilă dezvăluie o apărare afectată a gazdei împotriva sepsisului bacterian gram negativ. Nat Med 4(5):615-618, 1998.

Stoller JK, Aboussouan LS: deficit de alfa1-antitripsină. Lancet 365(9478):2225-2236, 2005.

Shapiro SD: Elastaza neutrofilă: mai clară calea, ucigaş de patogeni sau doar patologic? Am J Respir Cell Mol Biol 26(3):266-268, 2002.

Lee WL, Downey GP: Elastaza leucocitară: funcţii fiziologice şi rol în leziunea pulmonară acută. Am J Respir Crit Care Med 164(5):896-904,

2001.

Delacourt C, Herigaault S, Delclaux C şi colab: Protecţie împotriva leziunilor pulmonare acute prin pretratament intravenos sau intratraheal cu EPI-HNE-4, un nou inhibitor puternic de elastază neutrofilă. Am J Respir Cell Mol Biol 26(3):290-297, 2002.

Gossage JR, Kuratomi Y, Davidson JM şi colab.: Inhibitorii de elastază neutrofilă, SC-37698 şi SC-39026, reduc disfuncţia pulmonară indusă de endotoxină la oile trează. Am Rev Respir Dis 147(6 Pt 1):1371-1379, 1993.

Sakamaki F, Ishizaka A, Urano T şi colab.: Efectul unui inhibitor specific de elastază neutrofilă, ONO-5046, asupra leziunii pulmonare acute induse de endotoxină. Am J Respir Crit Care Med 153(1):391-397, 1996.

Kawabata K, Hagio T, Matsumoto S şi colab.: Inhibarea întârziată a elastazei neutrofile previne progresia ulterioară a leziunii pulmonare acute induse de inhalarea de endotoxine la hamsteri. Am J Respir Crit Care Med 161(6):2013-2018, 2000.

Takayama M, Ishibashi M, Ishii H şi colab: Efectele inhibitorului de elastază neutrofilă (ONO-5046) asupra leziunii pulmonare după ischemia perfuziei intestinale. J Appl Physiol 91(4):1800-1807, 2001.

Tkalcevic J, Novelli M, Phylactides M, et al: Imunitate afectată şi rezistenţă sporită la endotoxină în absenţa elastazei neutrofile şi a catepsinei G. Immunity 12(2):201-210, 2000.

Hilgendorff A, Parai K, Ertsey R şi colab.: Inhibarea activităţii elastazei pulmonare permite creşterea plămânilor la şoarecii nou-născuţi ventilaţi mecanic. Am J Respir Crit Care Med 184(5):53 7-546, 2011.

Ginzberg HH, Cherapanov V, Dong Q şi colab: Leziunea epitelială mediată de neutrofile în timpul transmigrării: rolul elastazei. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 281(3):G705-G717, 2001.

Carden D, Xiao F, Moak C şi colab: Elastaza neutrofilă promovează leziunile microvasculare pulmonare şi proteoliza caderinelor endoteliale. Am J Physiol 275(2 Pt 2):H385-H392, 1998.

Smedly LA, Tonnesen MG, Sandhaus RA şi colab.: Leziunea celulelor endoteliale mediată de neutrofile. Îmbunătăţirea prin endotoxină şi rolul esenţial al elastazei neutrofile. J Clin Invest 77(4):1233-1243, 1986.

Harlan JM, Killen PD, Harker LA şi colab.: Mecanisme in vitro de leziune endotelială mediată de neutrofile ale detaşării celulare. J Clin Invest 68(6):1394-1403, 1981.

Yang JJ, Kettritz R, Falk RJ, şi colab.: Apoptoza celulelor endoteliale indusă de proteazele neutrofile serin proteaza 3 şi elastază. Am J Pathol 149(5):1617-1626, 1996.

Ginzberg HH, Shannon PT, Suzuki T şi colab.: Elastaza leucocitară induce apoptoza epitelială: rolul modificărilor permeabilităţii mitocondiale şi Akt. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 287(1):G286-G298, 2004.

Suzuki T, Moraes TJ, Vachon E şi colab.: Receptorul-1 activat de proteinază mediază apoptoza indusă de elastază a celulelor epiteliale pulmonare umane. Am J Respir Cell Mol Biol 33(3):231-247, 2005.

Lee CT, Fein AM, Lippmann M, şi colab: Activitatea elastolitică în fluidul de lavaj pulmonar de la pacienţii cu sindrom de detresă respiratorie la adulţi. N Engl J Med 304(4):192-196, 1981.

Idell S, Kucich U, Fein A şi colab: Factori de eliberare a elastazei neutrofile în lavajul bronhoalveolar de la pacienţii cu sindrom de detresă respiratorie la adulţi. Am Rev Respir Dis 132(5):1098-1105, 1985.

Cochrane CG, Spragg RG, Revak SD şi colab: Prezenţa elastazei neutrofile şi dovezile activităţii de oxidare în lichidul de lavaj bronhoalveolar al pacienţilor cu sindrom de detresă respiratorie adulţilor. Am Rev Respir Dis 127(2):S25-S27, 1983.

Donnelly SC, MacGregor I, Zamani A, et al: Nivelurile de elastază plasmatică şi dezvoltarea sindromului de detresă respiratorie a adultului. Am J Respir Crit Care Med 151(5):1428-1433, 1995.

Zeiher BG, Artigas A, Vincent JL şi colab.: Inhibarea elastazei neutrofile în leziunea pulmonară acută: rezultatele studiului STRIVE. Crit Care Med 32(8):1695-1702, 2004.

Iwata K, Doi A, Ohji G şi colab.: Efectul inhibitorului de elastază neutrofilă (sivelestat de sodiu) în tratamentul leziunii pulmonare acute (ALI) şi a sindromului de detresă respiratorie acută (ARDS): o revizuire sistematică şi meta-analiză. Intern Med 49(22):2423-2432, 2010.

Torii K, Iida K, Miyazaki Y, et al: Concentraţii mai mari de metaloproteinaze ale matricei în fluidul de lavaj bronhoalveolar al pacienţilor cu sindromul de detresă respiratorie a adultului. Am J Respir Crit Care Med 155(1):43-46, 1997.

Ricou B, Nicod L, Lacraz S, et al: Matrix metalloproteinases and TIMP in acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 154(2 Pt 1):346-352, 1996.

Delclaux C, Delacourt C, D'Ortho MP şi colab: Rolul gelatinazei B şi al elastazei în migrarea neutrofilelor polimorfonucleare umane prin membrana bazală. Am J Respir Cell Mol Biol 14(3):288-295, 1996.

Fligiel SE, Standiford T, Fligiel HM şi colab.: Metaloproteinaze de matrice şi inhibitori de metaloproteinaze de matrice în leziunea pulmonară acută. Hum Pathol 37(4):422-430, 2006.

Pugin J, Ricou B, Steinberg KP şi colab: Activitatea proinflamatoare în fluidele de lavaj bronhoalveolare de la pacienţii cu SDRA, un rol proeminent pentru interleukina-1. Am J Respir Crit Care Med 153(6 Pt 1):1850- 1856, 1996.

Carney DE, Lutz CJ, Picone AL şi colab: Inhibitorul de metaloproteinază matriceală previne leziunile pulmonare acute după bypass cardiopulmonar. Circulation 100(4):400-406, 1999.

Kim JH, Suk MH, Yoon DW şi colab.: Inhibarea metaloproteinazei-9 a matricei previne inflamaţia neutrofilă în leziunile pulmonare induse de ventilator. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 291(4):L580-L587, 2006.

Kim KH, Burkhart K, Chen P şi colab: Inhibitorul de ţesut al deficienţei de metaloproteinază-1 amplifică leziunea pulmonară acută la şoarecii expuşi la bleomicină. Am J Respir Cell Mol Biol 33(3):271-279,

2005.

Warner RL, Beltran L, Younkin EM şi colab: Rolul stromelizinei 1 şi gelatinazei B în leziunea pulmonară acută experimentală. Am J Respir Cell Mol Biol 24(5):537-544, 2001.

Warner RL, Lewis CS, Beltran L şi colab.: Rolul metaloelastazei în leziunea pulmonară acută indusă de complexul imun. Am J Pathol 158(6):2139-2144, 2001.

Pardo A, Selman M, Ridge K şi colab.: Expresie crescută a gelatinazelor şi colagenazei în plămânii de şobolan expuşi la oxigen 100%. Am J Respir Crit Care Med 154(4 Pt 1):1067-1075, 1996.

Gorodeski GI: Scăderea estrogenului în rezistenţa joncţională strânsă implică remodelarea ocludinei mediată de matrice-metaloproteinaza-7. Endocrinology 148(1):218-231, 2007.

Pflugfelder SC, Farley W, Luo L şi colab.: Knockout-ul Matrix metaloproteinase-9 conferă rezistenţă la perturbarea barierei epiteliale corneene în ochiul uscat experimental. Am J Pathol 166(1):61-71, 2005.

Vermeer PD, Denker J, Estin M şi colab.: MMP9 modulează integritatea joncţiunii strânse şi viabilitatea celulară în epiteliul căilor respiratorii umane. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 296(5):L751-L762, 2009.

Alexander JS, Elrod JW: Matricea extracelulară, integritatea joncţională şi interacţiunile metaloproteinazei matricei în reglarea permeabilităţii endoteliale. J Anat 200(6):561-574, 2002.

Navaratna D, McGuire PG, Menicucci G şi colab: Degradarea proteolitică a VE-cadherinei alterează bariera sânge-retină în diabet. Diabet 56(9):2380-2387, 2007.

Manicone AM, Harju-Baker S, Johnston LK şi colab.: Epilysin (matrix metaloproteinase-28) contribuie la supravieţuirea celulelor epiteliale ale căilor respiratorii. Respir Res 12:144, 2011.

Quintero PA, Knolle MD, Cala LF şi colab.: Matrix metaloproteinase-8 inactivează proteina-1 alfa inflamatorie a macrofagelor pentru a reduce inflamaţia pulmonară acută şi rănirea la şoareci. J Immunol 184(3):1575-1588, 2010.

Gonzalez-Lopez A, Astudillo A, Garcia-Prieto E şi colab: Inflamaţie şi remodelare a matricei în timpul reparaţiei leziunii pulmonare induse de ventilator. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 301(4):L500-L509,

2011.

Davey A, McAuley DF, O'Kane CM: Metaloproteinazele matriceale în leziunea pulmonară acută: mediatori ai leziunii şi factorii de reparare. Eur Respir J 38(4):959-970, 2011.

Ashitani J, Mukae H, Arimura Y, et al: Concentraţii mari de alfa-defensine în plasmă şi lichid de lavaj bronhoalveolar la pacienţii cu sindrom de detresă respiratorie acută. Life Sci 75(9):1123-1134,

2004.

Zhang H, Porro G, Orzech N şi colab.: Defensinele neutrofile mediază răspunsul inflamator acut şi disfuncţia pulmonară în funcţie de doză. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 280(5):L947-L954, 2001.

Bdeir K, Higazi AA, Kulikovskaya I, et al: Neutrophil alpha-defensins provoacă leziuni pulmonare prin perturbarea barierei capilar-epiteliale. Am J Respir Crit Care Med 181(9):935-946, 2010.

Okrent DG, Lichtenstein AK, Ganz T: Citotoxicitatea directă a proteinelor granulate de leucocite polimorfonucleare la celulele umane derivate din plămâni şi celulele endoteliale. Am Rev Respir Dis 141(1):179-185,

1990.

Aarbiou J, Tjabringa GS, Verhoosel RM, et al: Mecanisme de moarte celulară induse de peptidele antimicrobiene neutrofile alfa-defensine şi LL-37. Inflamm Res 55(3):119-127, 2006.

Van Wetering S, Mannesse-Lazeroms SP, Dijkman JH şi colab.: Efectul neutrofil serin proteinazes şi defensins asupra celulelor epiteliale pulmonare: modularea citotoxicităţii şi producţia de IL-8. J Leukoc Biol 62(2):217-226, 1997.

Sakamoto N, Mukae H, Fujii T şi colab: Efecte diferenţiale ale alfa şi beta-defensinei asupra producţiei de citokine de către celulele epiteliale bronşice umane cultivate. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 288(3):L508-L513, 2005.

Saito A, Ariki S, Sohma H, et al: Pulmonary surfactant protein A protejează epiteliul pulmonar de citotoxicitatea beta-defensinei umane 3. J Biol Chem 287(18):15034-15043, 2012.

Nygaard SD, Ganz T, Peterson MW: Defensinele reduc integritatea barierei unui monostrat epitelial cultivat fără citotoxicitate. Am J Respir Cell Mol Biol 8(2):193-200, 1993.

Aarbiou J, Verhoosel RM, Van Wetering S, et al: Neutrophil defensins îmbunătăţesc închiderea plăgii epiteliale pulmonare şi expresia genei mucinei in vitro. Am J Respir Cell Mol Biol 30(2):193-201, 2004.

Aarbiou J, Ertmann M, van Wetering S, şi colab: Defensinele neutrofile umane induc proliferarea celulelor epiteliale pulmonare in vitro. J Leukoc Biol 72(1):167-174, 2002.

Sznajder JI, Fraiman A, Hall JB, et al: Creşterea peroxidului de hidrogen în respiraţia expirată a pacienţilor cu insuficienţă respiratorie hipoxemică acută. Cufăr 96(3):606-612, 1989.

Sittipunt C, Steinberg KP, Ruzinski JT şi colab: Oxid nitric şi nitrotirozină în plămânii pacienţilor cu sindrom de detresă respiratorie acută. Am J Respir Crit Care Med 163(2):503-510, 2001.

Zhu S, Ware LB, Geiser T şi colab.: Niveluri crescute de nitrat şi proteine surfactant o nitraţie în fluidul de edem pulmonar al pacienţilor cu leziuni pulmonare acute. Am J Respir Crit Care Med 163(1):166-172, 2001.

Fink MP: Rolul speciilor reactive de oxigen şi azot în sindromul de detresă respiratorie acută. Curr Opin Crit Care 8(1):6-11, 2002.

Kristof AS, Goldberg P, Laubach V şi colab: Rolul sintetazei de oxid nitric inductibil în leziunea pulmonară acută indusă de endotoxină. Am J Respir Crit Care Med 158(6):1883-1889, 1998.

Wang W, Suzuki Y, Tanigaki T şi colab.: Efectul apocininei inhibitorului de oxidază NADPH asupra leziunii pulmonare septice la cobai. Am J Respir Crit Care Med 150(5 Pt 1):1449-1452, 1994.

Lang JD, McArdle PJ, O'Reilly PJ şi colab.: Echilibrul oxidant-antioxidant în leziunea pulmonară acută. Cufăr 122(6 Suppl):S314-S320, 2002.

Johnson KJ, Fantone JC 3rd, Kaplan J, şi colab: Lezarea in vivo a plămânilor de şobolan de către metaboliţii de oxigen. J Clin Invest 67(4):983-993, 1981.

Berisha HI, Pakbaz H, Absood A şi colab.: Oxidul nitric ca mediator al leziunii pulmonare oxidante din cauza paraquat-ului. Proc Natl Acad Sci USA 91(16):7445-7449, 1994.

Li Z, Potts EN, Piantadosi CA şi colab.: Fragmentele de hialuronan contribuie la răspunsul imun la lipopolizaharidă amorsat de ozon. J Immunol 185(11):6891-6898, 2010.

Ward PA: Stresul oxidativ: leziune pulmonară acută şi progresivă. Ann NY Acad Sci 1203:53-59, 2010.

Imai Y, Kuba K, Neely GG şi colab: Identificarea stresului oxidativ şi a semnalizării receptorului Toll-like 4 ca o cale cheie a leziunii pulmonare acute. Cell 133(2):235-249, 2008.

Budinger GR, Mutlu GM, Urich D şi colab: Moartea celulelor epiteliale este un contributor important la leziunile pulmonare acute mediate de oxidanţi. Am J Respir Crit Care Med 183(8):1043-1054, 2011.

Barazzone C, Horowitz S, Donati YR, et al: Oxygen toxicity in mouse pulmonar: pathways to cell death. Am J Respir Cell Mol Biol 19(4):573-581, 1998.

Buckley S, Barsky L, Driscoll B şi colab: Apoptoza şi deteriorarea ADN-ului în celulele epiteliale alveolare de tip 2 cultivate de la şobolani hiperoxici. Am J Physiol 2 74(5 Pt 1):L714-L720, 1998.

De Paepe ME, Mao Q, Chao Y şi colab.: Apoptoza indusă de hiperoxie şi expresia Fas/FasL în celulele epiteliale pulmonare. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 289(4):L647-L659, 2005.

Jyonouchi H, Sun S, Abiru T, et al: Efectele leziunii hiperoxice şi vitaminele antioxidante asupra morţii şi proliferării celulelor epiteliale ale căilor respiratorii mici umane. Am J Respir Cell Mol Biol 19(3):426-436,

1998.

Kazzaz JA, Xu J, Palaia TA, et al: Cellular oxygen toxicity. Leziuni oxidante fără apoptoză. J Biol Chem 271(25):15182-15186, 1996.

Otterbein LE, Chin BY, Mantell LL şi colab.: Apoptoza pulmonară la şobolani în vârstă şi toleranţi la oxigen expuşi la hiperoxie. Am J Physiol 275(1 Pt 1):L14-L20, 1998.

Pagano A, Barazzone-Argiroffo C: Moartea celulelor alveolare în leziuni pulmonare induse de hiperoxie. Ann NY Acad Sci 1010:405-416,

2003.

Zhang X, Shan P, Sasidhar M şi colab.: Speciile reactive de oxigen şi kinaza 1/2 protein kinaza activată de mitogen reglată de semnal extracelular mediază moartea celulară indusă de hiperoxie în epiteliul pulmonar. Am J Respir Cell Mol Biol 28(3):305-315, 2003.

Sacks T, Moldow CF, Craddock PR şi colab: Radicalii de oxigen mediază deteriorarea celulelor endoteliale de către granulocitele stimulate de complement. Un model in vitro de afectare vasculară imună. J Clin Invest 61(5):1161-1167, 1978.

Varani J, Fligiel SE, Till GO, et al: Uciderea celulelor endoteliale pulmonare de către neutrofile umane. Posibilă implicare a radicalului hidroxil. Lab Invest 53(6):656-663, 1985.

Kevil CG, Oshima T, Alexander B şi colab.: permeabilitatea mediată de H(2)O(2): rolul MAPK şi al ocludinei. Am J Physiol Cell Physiol 279(1):C21-C30, 2000.

Cheek JM, Postlethwait EM, Shaw ME şi colab.: Efectele expunerii la NO2 asupra formării domului în monostraturile de celule epiteliale alveolare. Environ Res 42(1):1-11, 1987.

Chapman KE, Waters CM, Miller WM: Expunerea continuă a celulelor epiteliale ale căilor respiratorii la peroxid de hidrogen: protecţie prin KGF. J Cell Physiol 192(1):71-80, 2002.

Folz RJ, Abushamaa AM, Suliman HB: Superoxid dismutaza extracelulară în căile respiratorii ale şoarecilor transgenici reduce inflamaţia şi atenuează toxicitatea pulmonară în urma hiperoxiei. J Clin Invest 103(7):1055-1066, 1999.

Bowler RP, Arcaroli J, Abraham E şi colab.: Dovezi pentru superoxid dismutaza extracelulară ca mediator al leziunii pulmonare induse de hemoragie. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 284(4):L680-L687, 2003.

Kosmider B, Messier EM, Janssen WJ şi colab.: Nrf2 protejează celulele epiteliale alveolare umane împotriva rănilor induse de virusul gripal A. Respir Res 13:43, 2012.

Reddy NM, Potteti HR, Mariani TJ, et al: ştergerea condiţionată a Nrf2 în epiteliul căilor respiratorii exacerbează leziunea pulmonară acută şi afectează rezoluţia inflamaţiei. Am J Respir Cell Mol Biol 45(6):1161-1168, 2011.

Raval CM, Lee PJ: Heme oxigenază-1 în bolile pulmonare. Curr Drug Targets 11(12):1532-1540, 2010.

Lee PJ, Alam J, Wiegand GW şi colab.: Supraexprimarea hemoxigenazei-1 în celulele epiteliale pulmonare umane are ca rezultat stoparea creşterii celulelor şi rezistenţa crescută la hiperoxie. Proc Natl Acad Sci USA 93(19):10393-10398, 1996.

Cho HY, Gladwell W, Wang X şi colab: Expresia PPARy reglată de Nrf2 este esenţială pentru protecţia împotriva leziunii pulmonare acute la şoareci. Am J Respir Crit Care Med 182(2):170-182, 2010.

Sohn MH, Kang MJ, Matsuura H şi colab.: Proteinele asemănătoare chitinazei, proteina de regresie a sânilor-39 şi YKL-40 reglează leziunea pulmonară acută indusă de hiperoxie. Am J Respir Crit Care Med 182(7):918- 928, 2010.

Ballinger MN, Newstead MW, Zeng X şi colab.: Semnalizarea TLR previne leziunile pulmonare induse de hiperoxie prin protejarea epiteliului alveolar de moartea mediată de oxidant. J Immunol 189(1):356-364, 2012.

Baird BR, Cheronis JC, Sandhaus RA şi colab.: metaboliţii O2 şi elastaza neutrofilă provoacă sinergic leziuni edematoase în plămânii izolaţi de şobolan. J Appl Physiol 61(6):2224-2229, 1986.

Saffarzadeh M, Juenemann C, Queisser MA şi colab: Capcanele extracelulare pentru neutrofile induc direct moartea celulelor epiteliale şi endoteliale: un rol predominant al histonelor. PLoS ONE 7(2):e32366, 2012.

Caudrillier A, Kessenbrock K, Gilliss BM şi colab: Trombocitele induc capcane extracelulare de neutrofile în leziunile pulmonare acute legate de transfuzie. J Clin Invest 122(7):2661-2671, 2012.

Abrams ST, Zhang N, Manson J, et al: Histonele circulante sunt mediatori ai leziunilor pulmonare asociate traumei. Am J Respir Crit Care Med 187(2):160-169, 2013.

Xu J, Zhang X, Pelayo R şi colab: Histonele extracelulare sunt mediatori majori ai morţii în sepsis. Nat Med 15(11):1318-1321, 2009.

Folkesson HG, Matthay MA, Hebert CA şi colab.: Leziunea pulmonară indusă de aspiraţia acidă la iepuri este mediată de mecanisme dependente de interleukina-8. J Clin Invest 96(1):107-116, 1995.

Grommes J, Soehnlein O: Contribuţia neutrofilelor la leziunea pulmonară acută Mol Med 17(3-4):293-307, 2011.

Belperio JA, Keane MP, Burdick MD şi colab: Rol critic pentru liganzii CXCR2 şi CXCR2 în timpul patogenezei leziunii pulmonare induse de ventilator. J Clin Invest 110(11):1703-1716, 2002.

Ognibene FP, Martin SE, Parker MM şi colab.: Sindromul de detresă respiratorie a adultului la pacienţii cu neutropenie severă. N Engl J Med 315(9):547-551, 1986.

Rosseau S, Hammerl P Maus U, şi colab: Caracterizarea fenotipică a recrutării monocitelor alveolare în sindromul de detresă respiratorie acută. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2 79(1):L25-L35, 2000.

165a. Westphalen K, Gusarova GA, Islam MN şi colab.: Macrofagele alveolare sesile comunică cu epiteliul alveolar pentru a modula imunitatea. Nature 506(7489):503-506, 2014.

Gossart S, Cambon C, Orfila C şi colab: Intermediari reactivi de oxigen ca regulatori ai producţiei de TNF-alfa în inflamaţia pulmonară la şobolan indusă de silice. J Immunol 156(4):1540-1548, 1996.

Haddad IY, Pataki G, Hu P şi colab: Cuantificarea nivelurilor de nitrotirozină în secţiunile pulmonare ale pacienţilor şi animalelor cu leziuni pulmonare acute. J Clin Invest 94(6):2407-2413, 1994.

Gibbs DF, Shanley TP, Warner RL şi colab: Rolul metaloproteinazelor matriceale în modelele de leziune pulmonară acută dependentă de macrofage. Dovezi pentru macrofagele alveolare ca sursă de proteinaze. Am J Respir Cell Mol Biol 20(6):1145-1154, 1999.

Herold S, Steinmueller M, von Wulffen W şi colab.: Apoptoza epitelială pulmonară în pneumonia cu virusul gripal: rolul ligandului care induce apoptoza legat de TNF exprimat de macrofage. J Exp Med 205(13):3065-3077, 2008.

Thickett DR, Armstrong L, Christie SJ, et al: factorul de creştere endotelial vascular poate contribui la creşterea permeabilităţii vasculare în sindromul de detresă respiratorie acută. Am J Respir Crit Care Med 164(9):1601-1605, 2001.

Hogner K, Wolff T, Pleschka S şi colab.: IFN-beta exprimat de macrofage contribuie la lezarea celulelor epiteliale alveolare apoptotice în pneumonia severă cu virusul gripal. PLoS Pathog 9(2):e1003188, 2013.

Frank JA, Wray CM, McAuley DF şi colab.: Macrofagele alveolare contribuie la disfuncţia barierei alveolare în leziunile pulmonare induse de ventilator. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 291(6):L1191-L1198,

2006.

Wilson MR, O'Dea KP, Zhang D şi colab.: Rolul monocitelor marginate de plămâni într-un model de şoarece in vivo al leziunii pulmonare induse de ventilator. Am J Respir Crit Care Med 179(10):914-922, 2009.

173a. Aggarwal NR, King LS, D'Alessio FR: Diverse populaţii de macrofage mediază inflamaţia pulmonară acută şi rezoluţia. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 306(8):L709-L725, 2014.

McGuire JK, Li Q, Parks WC: Matrilysin (matrix metaloproteinase-7) mediază eliminarea ectodomeniului E-cadherin în epiteliul pulmonar lezat. Am J Pathol 162(6):1831-1843, 2003.

Gill SE, Parks WC: Metaloproteinaze şi inhibitorii lor: regulatori ai vindecării rănilor. Int J Biochem Cell Biol 40(6-7):1334-1347,

2008.

Novak ML, Koh TJ: Fenotipurile macrofagelor în timpul reparării ţesuturilor. JLeukoc Biol 93(6):875-881, 2013.

Savill JS, Wyllie AH, Henson JE şi colab.: Fagocitoza macrofage a neutrofilelor îmbătrânite în inflamaţie. Moartea celulară programată în neutrofile duce la recunoaşterea acestuia de către macrofage. J Clin Invest 83(3):865-875, 1989.

deCathelineau AM, Henson PM: Pasul final în moartea celulară programată: fagocitele transportă celulele apoptotice în mormânt. Essays Biochem 39:105-117, 2003.

Looney MR, Nguyen JX, Hu Y şi colab.: Depleţia trombocitară şi tratamentul cu aspirină protejează şoarecii într-un model cu două evenimente de leziune pulmonară acută legată de transfuzie. J Clin Invest 119(11):3450-3461, 2009.

Bastarache JA, Fremont RD, Kropski JA, et al: Microparticule alveolare procoagulante în plămânii pacienţilor cu sindrom de detresă respiratorie acută. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 297(6):L1035-L1041,

2009.

Lucas R, Sridhar S, Rick FG şi colab.: Agonistul hormonului de eliberare a hormonului de creştere reduce edemul de permeabilitate pulmonară indus de pneumolizină. Proc Natl Acad Sci USA 109(6):2084-2089,

2012.

White CW, Martin JG: Inhalarea de gaz de clor: dovezi clinice umane de toxicitate şi experienţă pe modele animale. Proc Am Thorac Soc 7(4):257-263, 2010.

Aggarwal NR, D'Alessio FR, Tsushima K şi colab.: Moderate oxygen augments lipopolysaccharide-induced pulmonar injury la şoareci. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 298(3):L3 71-L381, 2010.

Kuebler WM, Ying X, Singh B şi colab.: Presiunea este proinflamatoare în capilarele venulare pulmonare. J Clin Invest 104(4):495-502, 1999.

Frank JA, Gutierrez JA, Jones KD şi colab.: Volumul tidal scăzut reduce leziunile epiteliale şi endoteliale în plămânii de şobolan răniţi de acid. Am J Respir Crit Care Med 165(2):242-249, 2002.

Imai Y, Kuba K, Rao S şi colab.: Enzima de conversie a angiotensinei 2 protejează de insuficienţa pulmonară acută severă. Nature 436(7047):112-116,

2005.

Dolinay T, Kim YS, Howrylak J şi colab.: Citokinele reglate de inflamazomi sunt mediatori critici ai leziunii pulmonare acute. Am J Respir Crit Care Med 185(11):1225-1234, 2012.

Parthasarathi K, Ichimura H, Monma E şi colab.: Connexin 43 mediază răspândirea răspunsurilor proinflamatorii dependente de Ca2+ în capilarele pulmonare. J Clin Invest 116(8):2193-2200, 2006.

Donnelly SC, Haslett C, Reid PT şi colab: Rolul de reglementare al factorului inhibitor al migraţiei macrofagelor în sindromul de detresă respiratorie acută. Nat Med 3(3):320-323, 1997.

Zhang Q, Raoof M, Chen Y şi colab.: DAMP-urile mitocondriale circulante provoacă răspunsuri inflamatorii la răni. Nature 464(7285):104-107, 2010.

Jiang D, Liang J, Fan J, şi colab: Reglarea leziunilor pulmonare şi repararea de către receptorii Toll-like şi hialuronan. Nat Med 11(11):1173-1179, 2005.

Pittet JF, Griffiths MJ, Geiser T, et al: TGF-beta este un mediator critic al leziunii pulmonare acute. J Clin Invest 107(12):1537-1544, 2001.

Su G, Hodnett M, Wu N şi colab: Integrina alphavbeta5 reglează permeabilitatea vasculară pulmonară şi funcţia de barieră endotelială pulmonară. Am J Respir Cell Mol Biol 36(3):377-386, 2007.

Finigan JH, Faress JA, Wilkinson E, et al: Neuregulin-1-receptorul epidermic uman-2 de semnalizare este un regulator central al permeabilităţii epiteliale pulmonare şi a leziunii pulmonare acute. J Biol Chem 286(12): 10660-10670, 2011.

Baker CS, Evans TW, Randle BJ şi colab: Daune la proteinele specifice surfactantului în sindromul de detresă respiratorie acută. Lancet 353(9160): 1232-1237, 1999.

Wright JR: Funcţiile imunoregulatoare ale proteinelor surfactant. Nat Rev Immunol 5(1):58-68, 2005.

Schulte D, Kuppers V, Dartsch N şi colab.: Stabilizarea complexului VE-cadherinatenin blochează extravazarea leucocitelor şi permeabilitatea vasculară. EMBO J 30(20):4157-4170, 2011.

Broermann A, Winderlich M, Block H, et al: Disociarea VE-PTP de VE-caderina este necesară pentru extravazarea leucocitelor şi pentru permeabilitatea vasculară indusă de VEGF in vivo. J Exp Med 208(12): 2393-2401, 2011.

Gao X, Kouklis P, Xu N şi colab: Reversibilitatea permeabilităţii crescute a microvaselor ca răspuns la dezasamblarea VE-cadherinei. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 279(6):L1218-L1225, 2000.

Corada M, Mariotti M, Thurston G şi colab.: Endoteliul vascular-caderina este un determinant important al integrităţii microvasculare in vivo. Proc Natl Acad Sci USA 96(17):9815-9820, 1999.

Hurst VI, Goldberg PL, Minnear FL şi colab: Rearanjarea joncţiunilor aderente prin transformarea factorului de creştere-beta1: rolul contracţiei. Am J Physiol 2 76(4 Pt 1):L582-L595, 1999.

Ware LB, Matthay MA: Clearance-ul maxim al fluidului epitelial alveolar în leziunea pulmonară acută clinică: un excelent predictor al supravieţuirii şi al duratei ventilaţiei mecanice. Am J Respir Crit Care Med 159(Suppl):A694, Abstract, 1999.

Pittet JF, Lu LN, Morris DG şi colab.: Speciile reactive de azot inhibă transportul fluidului epitelial alveolar după şocul hemoragic la şobolani. J Immunol 166(10):6301-6310, 2001.

Lee JW, Fang X, Dolganov G şi colab.: Fluidul de edem cu leziuni pulmonare acute scade transportul net de fluid prin celulele epiteliale alveolare umane de tip II. J Biol Chem 282(33):24109-24119, 2007.

Factor P Saldias F, Ridge K şi colab.: creşterea clearance-ului lichidului pulmonar prin transferul mediat de adenovirus al unei gene a subunităţii Na,K-ATPaza beta1. J Clin Invest 102(7):1421-1430, 1998.

Adir Y, Welch LC, Dumasius V şi colab.: Supraexprimarea subunităţii Na-K-ATPaza alfa2 îmbunătăţeşte clearance-ul lichidului pulmonar în timpul leziunii pulmonare induse de ventilaţie. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 294(6):L1233-L1237, 2008.

Litvan J, Briva A, Wilson MS şi colab.: Stimularea receptorilor beta-adrenergici şi supraexprimarea adenovirală a superoxid dismutazei previn scăderea mediată de hipoxie a reabsorbţiei Na, K-ATPazei şi lichidului alveolar. J Biol Chem 281(29):19892-19898,

2006.

Planes C, Blot-Chabaud M, Matthay MA şi colab.: Hipoxia şi beta 2-agoniştii reglează expresia de suprafaţă celulară a canalului epitelial de sodiu în celulele epiteliale alveolare native. J Biol Chem 277(49):47318-47324, 2002.

Matthay MA, Brower RG, Carson S şi colab.: Studiu clinic randomizat, controlat cu placebo, a unui beta(2)-agonist aerosol pentru tratamentul leziunilor pulmonare acute. Am J Respir Crit Care Med 184(5):561-568,

2011.

Tuder RM, Petrache I, Elias JA, et al: Apoptosis and emphysema: the missing link. Am J Respir Cell Mol Biol 28(5):551-554, 2003.

Imai K, Mercer BA, Schulman LL şi colab.: Corelaţia suprafeţei pulmonare cu apoptoza şi proliferarea în emfizemul uman. Eur Respir J 25(2):250-258, 2005.

Aoshiba K, Yokohori N, Nagai A: Apoptoza peretelui alveolar provoacă distrugerea plămânilor şi modificări emfizematoase. Am J Respir Cell Mol Biol 28(5):555-562, 2003.

Hamacher J, Lucas R, Lijnen HR şi colab.: factorul de necroză tumorală alfa şi angiostatina sunt mediatori ai citotoxicităţii endoteliale în spălaturile bronhoalveolare ale pacienţilor cu sindrom de detresă respiratorie acută. Am J Respir Crit Care Med 166(5):651-656,

2002.

Newman V, Gonzalez RF, Matthay MA şi colab.: Un nou marker biochimic alveolar de tip I specific celulei umane al leziunii pulmonare acute. Am J Respir Crit Care Med 161(3 Pt 1):990-995, 2000.

Li X, Shu R, Filippatos G şi colab.: Apoptoza în leziuni pulmonare şi remodelare. J Appl Physiol 97(4):1535-1542, 2004.

Martin TR, Hagimoto N, Nakamura M şi colab: Apoptoză şi leziuni epiteliale în plămâni. Proc Am Thorac Soc 2(3):214-220, 2005.

Adamson IY, Bowden DH: Celula de tip 2 ca progenitoare a regenerării epiteliale alveolare. Un studiu citodinamic la şoareci după expunerea la oxigen. Lab Invest 30(1):35-42, 1974.

Berthiaume Y, Lesur O, Dagenais A: Tratamentul sindromului de detresă respiratorie adultă: pledoaria pentru terapia de salvare a epiteliului alveolar. Thorax 54(2):150-160, 1999.

Galluzzi L, Maiuri MC, Vitale I, et al: Cell death modalities: classification and patophysiological implications. Cell Death Differ 14(7): 1237-1243, 2007.

Kim I, Xu W, Reed JC: Moartea celulară şi stresul reticulului endoplasmatic: relevanţa bolii şi oportunităţile terapeutice. Nat Rev Drug Discov 7(12):1013-1030, 2008.

Guinee D Jr, Brambilla E, Fleming M şi colab: Rolul potenţial al expresiei BAX şi BCL-2 în afectarea difuză alveolară. Am J Pathol 151(4):999-1007, 1997.

Guinee D Jr, Fleming M, Hayashi T şi colab: Asocierea expresiei p53 şi WAF1 cu apoptoza în afectarea alveolară difuză. Am J Pathol 149(2):531-538, 1996.

Albertine KH, Soulier MF, Wang Z şi colab.: Fas şi ligandul fas sunt reglaţi în sus în lichidul de edem pulmonar şi ţesutul pulmonar al pacienţilor cu leziuni pulmonare acute şi sindrom de detresă respiratorie acută. Am J Pathol 161(5):1783-1796, 2002.

Matute-Bello G, Liles WC, Steinberg KP şi colab.: Ligandul Fas solubil induce apoptoza celulelor epiteliale la oameni cu leziuni pulmonare acute (ARDS). J Immunol 163(4):2217-2225, 1999.

Herrero R, Kajikawa O, Matute-Bello G, şi colab: Activitatea biologică a FasL în plămânii umani şi de şoarece este determinată de structura regiunii sale tulpinii. J Clin Invest 121(3):1174-1190, 2011.

Matute-Bello G, Liles WC, Frevert CW şi colab.: Ligandul Fas uman recombinant induce apoptoza celulelor epiteliale alveolare şi leziuni pulmonare la iepuri. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 281(2):L328-L335,

2001.

Kawasaki M, Kuwano K, Hagimoto N şi colab: Protecţie împotriva apoptozei letale în leziuni pulmonare acute induse de lipopolizaharide la şoareci de către un inhibitor de caspază. Am J Pathol 157(2):597-603, 2000.

Juncadella IJ, Kadl A, Sharma AK şi colab: Clearance-ul celulelor apoptotice de către celulele epiteliale bronşice influenţează în mod critic inflamaţia căilor respiratorii. Nature 493(7433):547-551, 2013.

Elliott MR, Ravichandran KS: Clearance-ul celulelor apoptotice: implicaţii în sănătate şi boală. J Cell Biol 189(7):1059-1070,

2010.

Bhandari V Choo-Wing R, Lee CG şi colab.: Hiperoxia cauzează leziuni pulmonare acute mediate de angiopoietină 2 şi moartea celulelor necrotice. Nat Med 12(11):1286-1293, 2006.

Jamieson AM, Pasman L, Yu S şi colab.: Rolul protecţiei ţesuturilor în coinfecţia virală-bacteriană respiratorie letală. Science 340(613 7): 1230-1234, 2013.

Sznajder JI: Strategii pentru a creşte eliminarea lichidului epitelial alveolar în plămânul lezat. Am J Respir Crit Care Med 160(5 Pt 1):1441-1442,

1999.

Folkesson HG, Kuzenko SR, Lipson DA şi colab.: Agonistul receptorului de adenozină 2A GW328267C îmbunătăţeşte funcţia pulmonară după o leziune pulmonară acută la şobolani. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 303(3):L259-L271, 2012.

Eckle T, Grenz A, Laucher S şi colab.: Semnalizarea receptorului de adenozină A2B atenuează leziunea pulmonară acută prin îmbunătăţirea clearance-ului fluidului alveolar la şoareci. J Clin Invest 118(10):3301-3315, 2008.

Johnson MD, Widdicombe JH, Allen L, et al: Celulele epiteliale alveolare de tip I conţin proteine de transport şi sodiu de transport, susţinând un rol activ pentru celulele de tip I în reglarea homeostaziei lichide pulmonare. Proc Natl Acad Sci USA 99(4):1966-1971,

2002.

Borok Z, Hami A, Danto SI şi colab.: Efectele EGF asupra permeabilităţii joncţiunilor epiteliale alveolare şi transportului activ de sodiu. Am J Physiol 270(4 Pt 1):L559-L565, 1996.

Borok Z, Liebler JM, Lubman RL şi colab.: Proteinele de transport Na sunt exprimate de celulele epiteliale alveolare de şobolan de tip I. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 282(4):L599-L608, 2002.

Serhan CN, Savill J: Rezolvarea inflamaţiei: începutul programează sfârşitul. Nat Immunol 6(12):1191-1197, 2005.

Herridge MS, Tansey CM, Matte A, et al: Functional disability 5 years after acuterespiratory detrese syndrome. NEngl J Med 364(14):1293-1304, 2011.

Garcia JG, Liu F, Verin AD şi colab: 1-fosfatul de sfingozină promovează integritatea barierei celulelor endoteliale prin rearanjarea citoscheletică dependentă de Edg. J Clin Invest 108(5):689-701, 2001.

Ephstein Y, Singleton PA, Chen W şi colab.: Rolul critic al S1PR1 şi al integrinei beta4 în creşterile mediate de HGF/c-Met ale integrităţii vasculare J Biol Chem 288(4):2191-2200, 2013.

Zhao Y, Gorshkova IA, Berdyshev E şi colab.: Protecţia leziunii pulmonare acute murine induse de LPS prin supresia sphingosine-1-fosfat liază. Am J Respir Cell Mol Biol 45(2):426-435, 2011.

Su G, Atakilit A, Li JT şi colab.: Absenţa integrinei alphavbeta3 îmbunătăţeşte scurgerea vasculară la şoareci prin inhibarea formării de actină corticală endotelială. Am J Respir Crit Care Med 185(1):58-66,

2012.

Jones CA, Nishiya N, London NR şi colab.: Semnalizarea Slit2-Robo4 promovează stabilitatea vasculară prin blocarea activităţii Arf6. Nat Cell Biol 11(11):1325-1331, 2009.

London NR, Zhu W, Bozza FA şi colab.: ţintirea semnalizării Slit dependente de Robo4 pentru a supravieţui furtunii de citokine în sepsis şi gripă. Sci Transl Med 2(23):23ra19, 2010.

Kouklis P, Konstantoulaki M, Vogel S, et al: Cdc42 reglează restabilirea funcţiei barierei endoteliale. Circ Res 94(2):159-166,

2004.

Wiener-Kronish JP Albertine KH, Matthay MA: Răspunsuri diferenţiate ale barierelor endoteliale şi epiteliale ale plămânului la oaie la endotoxina Escherichia coli. J Clin Invest 88(3):864-875,

1991.

Matthay MA, Wiener-Kronish JP: Funcţia de barieră epitelială intactă este esenţială pentru rezolvarea edemului alveolar la om. Am Rev Respir Dis 142(6 Pt 1):1250-1257, 1990.

Ahdieh M, Vandenbos T, Youakim A: Funcţia de barieră epitelială pulmonară şi vindecarea rănilor sunt scăzute de IL-4 şi IL-13 şi îmbunătăţite de IFN-gamma. Am J Physiol Cell Physiol 281(6):C2029-C2038, 2001.

Miyoshi K, Yanagi S, Kawahara K, et al: Epithelial Pten controlează leziunile pulmonare acute şi fibroza prin reglarea integrităţii celulelor epiteliale alveolare. Am J Respir Crit Care Med 187(3):262-2 75, 2013.

Zhao Y, Zhao J, Mialki RK, et al: fosforilarea indusă de lipopolizaharide a reziduului de tirozină c-Met 1003 reglează traficul intracelular c-Met şi funcţia de barieră epitelială pulmonară. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 305(1):L56-L63, 2013.

LaFemina MJ, Rokkam D, Chandrasena A şi colab: Factorul de creştere a keratinocitelor îmbunătăţeşte funcţia de barieră fără a modifica expresia claudinei în celulele epiteliale alveolare primare. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 299(6):L724-L734, 2010.

Wray C, Mao Y, Pan J, et al: Claudin-4 măreşte funcţia de barieră epitelială alveolară şi este indusă în leziuni pulmonare acute. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 297(2):L219-L227, 2009.

Mason RJ, Williams MC: Celulă alveolară de tip II. Apărătorul alveolei. Am Rev Respir Dis 115(6 Pt 2):81-91, 1977.

Adamson IY, Hedgecock C, Bowden DH: Interacţiuni celule epiteliale-fibroblast în leziuni pulmonare şi reparaţii. Am J Pathol 13 7(2):385-392, 1990.

Adamson IY, Young L, Bowden DH: Relaţia dintre leziunile epiteliale alveolare şi repararea cu inducerea fibrozei pulmonare. Am J Pathol 130(2):377-383, 1988.

Garat C, Kheradmand F, Albertine KH şi colab.: Fibronectina solubilă şi insolubilă creşte vindecarea rănilor epiteliale alveolare in vitro. Am J Physiol 271(5 Pt 1):L844-L853, 1996.

Kheradmand F, Folkesson HG, Shum L şi colab.: Transformarea factorului de creştere alfa îmbunătăţeşte repararea celulelor epiteliale alveolare într-un nou model in vitro. Am J Physiol 267(6 Pt 1):L728-L738, 1994.

Atabai K, Ishigaki M, Geiser T şi colab: Factorul de creştere a keratinocitelor poate îmbunătăţi repararea epitelială alveolară prin mecanisme nonmitogenice. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 283(1):L163-L169, 2002.

Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, et al: Repararea şi regenerarea rănilor. Nature 453(7193):314-321, 2008.

Raftopoulou M, Sala A: Migraţia celulară: Rho GTPazele conduc la drum. Dev Biol 265(1):23-32, 2004.

Desai LP, Aryal AM, Ceacareanu B, et al: RhoA şi Rac1 sunt ambele necesare pentru închiderea eficientă a plăgii celulelor epiteliale ale căilor respiratorii. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 287(6):L1134-L1144, 2004.

Rogel MR, Soni PN, Troken JR, et al: Vimentin este suficient şi necesar pentru repararea şi remodelarea rănilor în celulele epiteliale alveolare. FASEB J 25(11):3873-3883, 2011.

Geiser T, Atabai K, Jarreau PH şi colab.: Fluidul de edem pulmonar de la pacienţii cu leziune pulmonară acută măreşte repararea epitelială alveolară in vitro printr-un mecanism dependent de IL-1beta. Am J Respir Crit Care Med 163(6):1384-1388, 2001.

Geiser T, Jarreau PH, Atabai K, et al: Interleukin-1beta augments in vitro alveolar epithelial repair. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 279(6):L1184-L1190, 2000.

Buckley S, Shi W, Carraro G şi colab.: Mediul celulelor epiteliale alveolare deteriorate de tip 2 stimulează repararea plăgii alveolare de către progenitorii endogeni şi exogeni. Am J Respir Cell Mol Biol 45(6): 1212-1221, 2011.

Desai LP, Chapman KE, Waters CM: Întinderea mecanică scade migraţia celulelor epiteliale alveolare prin mecanisme care implică Rac1 şi Tiam1. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 295(5):L958-L965, 2008.

Mihai C, Bao S, Lai JP, et al: Inhibarea PTEN îmbunătăţeşte vindecarea rănilor în epiteliul pulmonar prin modificări ale mecanicii celulare care îmbunătăţesc migraţia. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 302(3):L287-L299, 2012.

Flozak AS, Lam AP, Russell S şi colab.: Semnalizarea factorului beta-catenină/celule T este activată în timpul leziunii pulmonare şi promovează supravieţuirea şi migrarea celulelor epiteliale alveolare. J Biol Chem 285(5):3157-3167, 2010.

Zemans RL, McClendon J, Aschner Y şi colab.: Rolul proteinelor matricelulare CCN reglate cu beta-catenina în repararea epitelială după leziuni pulmonare inflamatorii. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 304(6): L415-L427, 2013.

2 71. Zhu M, Tian D, Li J şi colab.: Glicogen sintaza kinaza 3beta şi beta-catenina sunt implicate în lezarea şi repararea celulelor epiteliale bronşice induse de zgâriere. Exp Mol Pathol 83(1):30-38,

2007.

2 72. Tanjore H, Degryse AL, Crossno PF şi colab.: p-Catenina din epiteliul alveolar protejează de fibroza pulmonară în urma bleomicinei intratraheale. Am J Respir Crit Care Med 187(6):630-639, 2013.

2 73. Altemeier WA, Schlesinger SY, Buell CA, et al: Domeniile transmembranare şi extracelulare ale sindecanului-1 au funcţii distincte în reglarea migraţiei şi aderenţei epiteliale pulmonare. J Biol Chem 287(42):34927-34935, 2012.

2 74. Chen P, Abacherli LE, Nadler ST, et al: eliminarea MMP7 a sindecanului-1 facilitează reepitelizarea prin afectarea activării integrinei alfa(2)beta(1). PLoS ONE 4(8):e6565, 2009.

275. Gorissen SH, Hristova M, Habibovic A, şi colab.: Dual oxidase-1 is required for airway epitelial cell migration and bronchiolar reepitelization after injury. Am J Respir Cell Mol Biol 48(3):337-345,

2013.

2 76. Wesley UV Bove PF, Hristova M, et al: Migrarea celulelor epiteliale a căilor respiratorii şi repararea plăgii prin activarea mediată de ATP a oxidazei duale 1. J Biol Chem 282(5):3213-3220, 2007.

277. Crosby LM, Waters CM: Mecanisme de reparare epitelială în plămân. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 298(6):L715-L731, 2010.

2 78. Horan GS, Wood S, Ona V et al: Inhibarea parţială a integrinei alfa(v)beta6 previne fibroza pulmonară fără a exacerba inflamaţia. Am J Respir Crit Care Med 177(1):56-65, 2008.

Hynes RO: Integrine: maşini de semnalizare bidirecţionale, alosterice. Cell 110(6):673-687, 2002.

Kim HJ, Henke CA, Savik SK şi colab.: Medierea integrinei a migrării celulelor epiteliale alveolare pe fibronectină şi colagen de tip I. Am J Physiol 273(1 Pt 1):L134-L141, 1997.

Kim HJ, Ingbar DH, Henke CA: Medierea integrinei aderenţei celulelor de tip II la proteinele matricei provizorii. Am J Physiol 271(2 Pt 1):L277-L286, 1996.

Aoshiba K, Rennard SI, Spurzem JR: Fibronectina susţine aderenţa şi supravieţuirea celulelor epiteliale bronşice în absenţa factorilor de creştere. Am J Physiol 273(3 Pt 1):L684-L693, 1997.

Crosby LM, Luellen C, Zhang Z şi colab.: Echilibrul vieţii şi morţii în celulele epiteliale alveolare de tip II: proliferare, apoptoză şi efectele întinderii ciclice asupra vindecării rănilor. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 301(4):L536-L546, 2011.

Kasper M, Haroske G: Modificări ale epiteliului alveolar după leziuni care duc la fibroză pulmonară. Histol Histopathol 11(2):463-483, 1996.

Rock JR, Barkauskas CE, Cronce MJ şi colab.: Populaţiile stromale multiple contribuie la fibroza pulmonară fără dovezi pentru tranziţia epitelială la mezenchimală. Proc Natl Acad Sci USA 108(52):E1475-E1483, 2011.

Panos RJ, Rubin JS, Csaky KG şi colab.: Factorul de creştere a keratinocitelor şi factorul de creştere/factorul de dispersie a hepatocitelor sunt factori de creştere care leagă heparina pentru celulele alveolare de tip II în mediu condiţionat de fibroblast. J Clin Invest 92(2):969-977, 1993.

Mason RJ, Leslie CC, McCormick-Shannon K şi colab.: Factorul de creştere a hepatocitelor este un factor de creştere pentru celulele alveolare de tip II de şobolan. Am J Respir Cell Mol Biol 11(5):561-567, 1994.

Leslie CC, McCormick-Shannon K, Shannon JM şi colab: factorul de creştere asemănător EGF care leagă heparina este un mitogen pentru celulele alveolare de tip II de şobolan. Am J Respir Cell Mol Biol 16(4):379-387, 1997.

Yano T, Mason RJ, Pan T şi colab.: KGF reglează proliferarea epitelială pulmonară şi expresia genei proteinei surfactant în plămânul de şobolan adult. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 279(6):L1146-L1158,

2000.

Morikawa O, Walker TA, Nielsen LD şi colab.: Efectul transferului de gene mediat de adenovector al factorului de creştere a keratinocitelor asupra proliferării celulelor alveolare de tip II in vitro şi in vivo. Am J Respir Cell Mol Biol 23(5):626-635, 2000.

Mason RJ, McCormick-Shannon K, Rubin JS şi colab.: factorul de creştere a hepatocitelor este un mitogen pentru celulele alveolare de tip II în lichidul de spălare a şobolanului. Am J Physiol 2 71(1 Pt 1):L46-L53, 1996.

Shiratori M, Michalopoulos G, Shinozuka H, et al: factorul de creştere a hepatocitelor stimulează sinteza ADN-ului în celulele epiteliale alveolare de tip II in vitro. Am J Respir Cell Mol Biol 12(2):171-180, 1995.

Panos RJ, Bak PM, Simonet WS şi colab.: Instilarea intratraheală a factorului de creştere a keratinocitelor scade mortalitatea indusă de hiperoxie la şobolani. J Clin Invest 96(4):2026-2033, 1995.

Ray P, Devaux Y, Stolz DB şi colab.: Expresia inductibilă a factorului de creştere a keratinocitelor (KGF) la şoareci inhibă moartea celulelor epiteliale pulmonare indusă de hiperoxie. Proc Natl Acad Sci USA 100(10):6098-6103,

2003.

Huffman Reed JA, Rice WR, Zsengeller ZK şi colab.: GM-CSF îmbunătăţeşte creşterea plămânilor şi provoacă hiperplazia celulelor epiteliale alveolare de tip II la şoarecii transgenici. Am J Physiol 273(4 Pt 1):L715-L725, 1997.

Cakarova L, Marsh LM, Wilhelm J, şi colab: Factorul de necroză tumorală macrofage-alfa induce expresia epitelială a factorului de stimulare a coloniilor de granulocitemacrofage: impact asupra reparării epiteliale alveolare. Am J Respir Crit Care Med 180(6):521-532, 2009.

Standiford LR, Standiford TJ, Newstead MJ şi colab.: GM-CSF dependent de TLR4 protejează împotriva leziunilor pulmonare în pneumonia bacteriană gram-negativă. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 302(5):L447-L454, 2012.

Huang FF, Barnes PF, Feng Y şi colab.: GM-CSF în plămâni protejează împotriva infecţiei letale cu gripă. Am J Respir Crit Care Med 184(2):259-268, 2011.

Sturrock A, Seedahmed E, Mir-Kasimov M şi colab.: GM-CSF oferă protecţie autocrină pentru celulele epiteliale alveolare murine de leziuni mitocondriale induse de oxidanţi. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 302(3):L343-L351, 2012.

Konigshoff M, Kramer M, Balsara N şi colab.: proteina-1 de semnalizare inducibilă WNT1 mediază fibroza pulmonară la şoareci şi este supraregulată la oameni cu fibroză pulmonară idiopatică. J Clin Invest 119(4):772-787, 2009.

Zemans RL, Briones N, Campbell M şi colab.: Transmigrarea neutrofilelor declanşează repararea epiteliului pulmonar prin semnalizarea beta-cateninei. Proc Natl Acad Sci USA 108(38):15990-15995, 2011.

Marsh LM, Cakarova L, Kwapiszewska G şi colab: Expresia de suprafaţă a CD74 de către celulele epiteliale alveolare de tip II: un mecanism potenţial pentru repararea epitelială indusă de factorul inhibitor al migraţiei macrofagelor. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 296(3):L442-L452, 2009.

Liu Y, Sadikot RT, Adami GR şi colab.: FoxM1 mediază funcţia progenitoare a celulelor epiteliale de tip II în repararea leziunii alveolare induse de Pseudomonas aeruginosa. J Exp Med 208(7):1473-1484, 2011.

Adamson IY, Bowden DH: Derivarea epiteliului de tip 1 din celulele de tip 2 din plămânul de şobolan în curs de dezvoltare. Lab Invest 32(6):736-745, 1975.

Barkauskas CE, Cronce MJ, Rackley CR şi colab: Celulele alveolare de tip 2 sunt celule stem în plămânul adult. J Clin Invest 123(7):3025-3036, 2013.

305a. Desai TJ, Brownfield DG, Krasnow MA: Progenitoare alveolare şi celule stem în dezvoltarea, reînnoirea şi cancerul pulmonar. Nature 507(7491):190-194, 2014.

Bardales RH, Xie SS, Schaefer RF şi colab.: Apoptoza este o cale majoră responsabilă pentru rezoluţia pneumocitelor de tip II în leziunea pulmonară acută. Am J Pathol 149(3):845-852, 1996.

Fehrenbach H, Kasper M, Tschernig T şi colab: Hiperplazia indusă de factorul de creştere a keratinocitelor a celulelor alveolare de tip II de şobolan in vivo este rezolvată prin diferenţiere în celule de tip I şi prin apoptoză. Eur Respir J 14(3):534-544, 1999.

Zhao L, Yee M, O'Reilly MA: Transdiferenţierea celulelor epiteliale alveolare de tip II la tipul I este controlată prin opunerea semnalizării TGF-beta şi BMP. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 305(6):L409-L418,

2013.

Ghosh MC, Gorantla V Makena PS, et al: factorul de creştere asemănător insulinei-I stimulează diferenţierea celulelor ATII la celule asemănătoare ATI prin activarea Wnt5a. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 305(3):L222-L228, 2013.

Danto SI, Shannon JM, Borok Z şi colab.: Transdiferenţierea reversibilă a celulelor epiteliale alveolare. Am J Respir Cell Mol Biol 12(5):497-502, 1995.

Gonzalez RF, Allen L, Dobbs LG: Celulele alveolare de tip I de şobolan proliferează, exprimă OCT-4 şi prezintă plasticitate fenotipică in vitro. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 297(6):L1045-L1055, 2009.

Lawson WE, Cheng DS, Degryse AL şi colab: Stresul reticulului endoplasmatic îmbunătăţeşte remodelarea fibrotică în plămâni. Proc Natl Acad Sci USA 108(26):10562-10567, 2011.

Sisson TH, Mendez M, Choi K şi colab.: Leziunea ţintită a celulelor epiteliale alveolare de tip II induce fibroză pulmonară. Am J Respir Crit Care Med 181(3):254-263, 2010.

Kuwano K, Hagimoto N, Kawasaki M şi colab: Rolurile esenţiale ale căii ligandului Fas-Fas în dezvoltarea fibrozei pulmonare. J Clin Invest 104(1):13-19, 1999.

Martin C, Papazian L, Payan MJ şi colab: Fibroza pulmonară se corelează cu rezultatul sindromului de detresă respiratorie a adultului. Un studiu la pacienţi ventilaţi mecanic. Cufăr 107(1):196-200, 1995.

Marshall RP, Bellingan G, Webb S, et al: Fibroproliferarea apare la începutul sindromului de detresă respiratorie acută şi are impact asupra rezultatului. Am J Respir Crit Care Med 162(5):1783-1788, 2000.

Burnham EL, Janssen WJ, Riches DW, et al: Răspunsul fibroproliferativ în sindromul de detresă respiratorie acută: mecanisme şi semnificaţie clinică. Eur Respir J 43(1):2 76-285, 2013.

Young LR, Gulleman PM, Bridges JP şi colab: Epiteliul alveolar determină susceptibilitatea la fibroză pulmonară în sindromul Hermansky-Pudlak. Am J Respir Crit Care Med 186(10):1014-1024, 2012.

Fernandez IE, Eickelberg O: Noi mecanisme celulare şi moleculare ale leziunii pulmonare şi fibrozei în fibroza pulmonară idiopatică. Lancet 380(9842):680-688, 2012.

Serrano-Mollar A, Nacher M, Gay-Jordi G şi colab: Transplantul intratraheal al celulelor alveolare de tip II inversează fibroza pulmonară indusă de bleomicina. Am J Respir Crit Care Med 176(12):1261-1268, 2007.

Puchelle E, Zahm JM, Tournier JM şi colab.: Repararea, regenerarea şi remodelarea epiteliului căilor respiratorii după leziuni în boala pulmonară obstructivă cronică. Proc Am Thorac Soc 3(8):726-733, 2006.

Uhal BD: Apoptoza epitelială în iniţierea fibrozei pulmonare. Eur Respir J Suppl 44:7s-9s, 2003.

Yano T, Deterding RR, Simonet WS, et al: factorul de creştere a keratinocitelor reduce afectarea plămânilor din cauza instilării de acid la şobolani. Am J Respir Cell Mol Biol 15(4):433-442, 1996.

Garibaldi BT, D'Alessio FR, Mock JR, et al: Celulele T de reglementare reduc fibroproliferarea leziunii pulmonare acute prin scăderea recrutării fibrocitelor. Am J Respir Cell Mol Biol 48(1):35-43, 2013.

Zemke AC, Teisanu RM, Giangreco A, et al: beta-Catenina nu este necesară pentru întreţinerea sau repararea epiteliului bronhiolar. Am J Respir Cell Mol Biol 41(5):535-543, 2009.

Henderson WR Jr, Chi EY, Ye X şi colab.: Inhibarea semnalizării proteinei de legare a Wnt/betacatenin/CREB (CBP) inversează fibroza pulmonară. Proc Natl Acad Sci USA 107(32):14309-14314, 2010.

Zhou B, Liu Y, Kahn M, et al: Interacţiunile dintre beta-catenina şi căile de semnalizare a factorului de creştere transformator-beta mediază tranziţia epitelial-mezenchimală şi sunt dependente de proteina de legare a elementului (CBP) de co-activator transcripţional cAMP-răspuns la proteina de legare a elementului (CREB). J Biol Chem 287(10):7026-7038, 2012.

Beers MF, Morrisey EE: Cei trei R ai sănătăţii şi bolii pulmonare: reparare, remodelare şi regenerare. J Clin Invest 121(6):2065- 2073, 2011.

Rossi AG, Sawatzky DA, Walker A şi colab.: Inhibitorii kinazei dependenţi de ciclină îmbunătăţesc rezoluţia inflamaţiei prin promovarea apoptozei celulelor inflamatorii. Nat Med 12(9):1056-1064, 2006.

Walmsley SR, Chilvers ER, Thompson AA şi colab.: Prolyl hydroxylase 3 (PHD3) este esenţială pentru reglarea hipoxică a inflamaţiei neutrofile la oameni şi şoareci. J Clin Invest 121(3):1053-1063, 2011.

Walmsley SR, Print C, Farahi N şi colab.: Supravieţuirea neutrofilelor indusă de hipoxie este mediată de activitatea NF-kappaB dependentă de HIF-1alfa. J Exp Med 201(1):105-115, 2005.

D'Alessio FR, Tsushima K, Aggarwal NR şi colab.: CD4+CD25+Foxp3+ Tregs rezolvă leziunile pulmonare experimentale la şoareci şi sunt prezente la oameni cu leziuni pulmonare acute. J Clin Invest 119(10):2898-2913, 2009.

Hoffmann PR, deCathelineau AM, Ogden CA şi colab.: Fosfatidilserina (PS) induce macropinocitoza mediată de receptorul PS şi promovează eliminarea celulelor apoptotice. J Cell Biol 155(4):649-659,

2001.

Gardai SJ, McPhillips KA, Frasch SC şi colab.: Calreticulina de suprafaţă celulară iniţiază eliminarea celulelor viabile sau apoptotice prin transactivarea LRP pe fagocit. Cell 123(2):321-334, 2005.

Ogden CA, deCathelineau A, Hoffmann PR şi colab.: angajarea lectinei de legare a manozei şi a C1q a calreticulinei de suprafaţă celulară şi CD91 iniţiază macropinocitoza şi absorbţia celulelor apoptotice. J Exp Med 194(6):781-795, 2001.

Teder P, Vandivier RW, Jiang D şi colab.: Rezolvarea inflamaţiei pulmonare prin CD44. Science 296(5565):155-158, 2002.

Park D, Han CZ, Elliott MR şi colab: Eliminarea continuă a celulelor apoptotice depinde în mod critic de proteina Ucp2 fagocitară. Nature 477(7363):220-224, 2011.

Banerjee S, de Freitas A, Friggeri A, et al: Intracellular HMGB1 reglează negativ eferocitoza. J Immunol 187(9):4686-4694, 2011.

Yang Y, Friggeri A, Banerjee S şi colab.: Activatorul plasminogenului de tip urokinază inhibă eferocitoza neutrofilelor. Am J Respir Crit Care Med 182(12):1516-1523, 2010.

Fadok VA, Bratton DL, Konowal A şi colab.: Macrofagele care au ingerat celule apoptotice in vitro inhibă producţia de citokine proinflamatorii prin mecanisme autocrine/paracrine care implică TGF-beta, PGE2 şi PAF. J Clin Invest 101(4):890-898, 1998.

Poe SL, Arora M, Oriss TB şi colab: Celulele asemănătoare MDSC ale plămânilor reglate STAT1 produc IL-10 şi eferocitoză neutrofile apoptotice cu relevanţă în rezolvarea pneumoniei bacteriene. Mucosal Immunol 6(1):189-199, 2013.

Matute-Bello G, Liles WC, Radella F 2nd, şi colab: Apoptoza neutrofilelor în sindromul de detresă respiratorie acută. Am J Respir Crit Care Med 156(6):1969-1977, 1997.

Haslett C: Apoptoza granulocitelor şi rolul său în rezolvarea şi controlul inflamaţiei pulmonare. Am J Respir Crit Care Med 160(5 Pt 2):S5-S11, 1999.

Vandivier RW, Henson PM, Douglas IS: Îngroparea morţilor: impactul îndepărtării eşuate a celulelor apoptotice (eferocitoză) asupra bolii pulmonare inflamatorii cronice. Cufăr 129(6):1673-1682, 2006.

El Kebir D, Gjorstrup P, Filep JG: Resolvin E1 promovează apoptoza neutrofilelor indusă de fagocitoză şi accelerează rezoluţia inflamaţiei pulmonare. Proc Natl Acad Sci USA 109(37):14983-14988, 2012.

Godson C, Mitchell S, Harvey K, şi colab.: De vârf: lipoxinele stimulează rapid fagocitoza neflogistică a neutrofilelor apoptotice de către macrofagele derivate din monocite. J Immunol 164(4):1663-1667,

2000.

Morimoto K, Janssen WJ, Fessler MB şi colab: Lovastatin îmbunătăţeşte clearance-ul celulelor apoptotice (eferocitoză) cu implicaţii pentru boala pulmonară obstructivă cronică. J Immunol 176(12):7657-7665, 2006.

Frasch SC, Fernandez-Boyanapalli RF, Berry KA şi colab.: Neutrofilele reglează neutrofilia tisulară în inflamaţie prin lizofosfatidilserina lipidă modificată cu oxidant. J Biol Chem 288(7):4583-4593, 2013.

Uddin M, Levy BD: Resolvins: agonişti naturali pentru rezolvarea inflamaţiei pulmonare. Prog Lipid Res 50(1):75-88, 2011.

Bonnans C, Levy BD: Mediatorii lipidici ca agonişti pentru rezolvarea inflamaţiei şi leziunilor pulmonare acute. Am J Respir Cell Mol Biol 36(2):201-205, 2007.

Planaguma A, Pfeffer MA, Rubin G şi colab.: Lovastatin scade inflamaţia acută a mucoasei prin 15-epi-lipoxină A(4). Mucosal Immunol 3(3):270-279, 2010.

Serhan CN, Maddox JF, Petasis NA şi colab.: Design of lipoxin A4 stabil analogs that block transmigration and adering of human neutrofiles. Biochemistry 34(44):14609-14615, 1995.

Janssen WJ, Barthel L, Muldrow A, et al: Fas determină soarta diferenţială a macrofagelor rezidente şi recrutate în timpul rezoluţiei leziunii pulmonare acute. Am J Respir Crit Care Med 184(5):547-560, 2011.

Morrison SJ: Potenţialul celulelor stem: poate ceva să facă ceva? Curr Biol 11(1):R7-R9, 2001.

Engelhardt JF: Nişe de celule stem în căile respiratorii ale şoarecelui. Am J Respir Cell Mol Biol 24(6):649-652, 2001.

Stripp BR, Reynolds SD: Întreţinerea şi repararea epiteliului bronhiolar. Proc Am Thorac Soc 5(3):328-333, 2008.

Bertoncello I, McQualter JL: Celulele stem pulmonare: există? Respirology 18(4):587-595, 2013.

Kumar PA, Hu Y, Yamamoto Y, şi colab.: Celulele stem ale căilor respiratorii distale produc alveole in vitro şi în timpul regenerării pulmonare după infecţia cu gripă H1N1. Cell 147(3):525-538, 2011.

Kim CF, Jackson EL, Woolfenden AE şi colab.: Identificarea celulelor stem bronhioalveolare în cancerul pulmonar şi pulmonar normal. Cell 121(6):823-835, 2005.

Wansleeben C, Barkauskas CE, Rock JR şi colab.: Celulele stem ale plămânului adult: dezvoltarea şi rolul lor în homeostazie, regenerare şi boală. Wiley Interdiscip Rev Dev Biol 2(1):131-148, 2013.

Zheng D, Limmon GV, Yin L şi colab.: Regenerarea celulelor alveolare de tip I şi II din celulele care exprimă Scgb1a1 după leziuni pulmonare severe induse de bleomicină şi gripă. PLoS ONE 7(10):e48451, 2012.

Chapman HA, Li X, Alexander JP şi colab: Integrina alfa6beta4 identifică o populaţie de epiteliu pulmonar distal adult cu potenţial regenerativ la şoareci. J Clin Invest 121(7):2855-2862, 2011.

Evans MJ, Cabral-Anderson LJ, Freeman G: Rolul celulei Clara în reînnoirea epiteliului bronhiolar. Lab Invest 38(6):648-653, 1978.

Evans MJ, Dekker NP, Cabral-Anderson LJ şi colab.: Cuantificarea leziunilor epiteliului alveolar prin intermediul proliferării celulelor de tip 2. Am Rev Respir Dis 118(4):787-790, 1978.

Evans MJ, Johnson LV, Stephens RJ şi colab.: Reînnoirea epiteliului bronhiolar terminal la şobolan după expunerea la NO2 sau O3. Lab Invest 35(3):246-257, 1976.

Evans MJ, Shami SG, Cabral-Anderson LJ şi colab: Rolul celulelor neciliate în reînnoirea epiteliului bronşic al şobolanilor expuşi la NO2. Am J Pathol 123(1):126-133, 1986.

Plopper CG, Macklin J, Nishio SJ şi colab.: Relaţia activităţii citocromului P-450 cu citotoxicitatea celulelor Clara. III. Comparaţia morfometrică a modificărilor populaţiilor epiteliale ale bronhiolelor terminale şi bronhiilor lobare la şoareci, hamsteri şi şobolani după administrarea parenterală de naftaline. Lab Invest 67(5):553-565, 1992.

Plopper CG, Suverkropp C, Morin D şi colab.: Relaţia activităţii citocromului P-450 cu citotoxicitatea celulelor Clara. I. Comparaţia histopatologică a tractului respirator la şoareci, şobolani şi hamsteri după administrarea parenterală a naftalinei. J Pharmacol Exp Ther 261(1):353-363, 1992.

Buckpitt A, Buonarati M, Avey LB şi colab: Relaţia activităţii citocromului P450 cu citotoxicitatea celulelor Clara. II. Comparaţia stereoselectivităţii epoxidării naftalenei în mucoasa pulmonară şi nazală la şoarece, hamster, şobolan şi maimuţă rhesus. J Pharmacol Exp Ther 261(1):364-372, 1992.

Larson SD, Plopper CG, Baker G şi colab.: Celulele mucoase proximale ale căilor respiratorii ale şobolanilor Brown Norway sensibilizaţi şi provocaţi cu ovalbumină acumulează peptida neuropeptidă înrudită cu gena calcitoninei. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 287(2):L286-L295, 2004.

Evans CM, Williams OW, Tuvim MJ şi colab.: Mucina este produsă de celulele Clara în căile respiratorii proximale ale şoarecilor provocaţi de antigen. Am J Respir Cell Mol Biol 31(4):382-394, 2004.

Tesfaigzi Y: Rolurile apoptozei în epiteliul căilor respiratorii. Am J Respir Cell Mol Biol 34(5):537-547, 2006.

Jeffery PK: Remodelarea în astm şi boala pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 164(10 Pt 2):S28-S38,

2001.

Shijubo N, Itoh Y, Yamaguchi T şi colab: Celulele epiteliale pozitive pentru proteine celule Clara sunt reduse în căile respiratorii mici ale astmaticilor. Am J Respir Crit Care Med 160(3):930-933, 1999.

Mattsson J, Remberger M, Andersson O, et al: Nivelurile serice scăzute ale proteinei secretoare ale celulelor Clara (CC16) sunt asociate cu bronşiolita obliterantă şi pot permite diagnosticarea precoce la pacienţi după transplantul de celule stem alogene. Transplant 79(10):1411-1416,

2005.

Zhang Y, Wroblewski M, Hertz MI şi colab.: Analiza respingerii transplantului pulmonar cronic prin profilele MALDI-TOF ale fluidului de lavaj bronhoalveolar. Proteomics 6(3):1001-1010, 2006.

Engelhardt JF, Schlossberg H, Yankaskas JR şi colab.: Celulele progenitoare ale căilor respiratorii umane adulte implicate în dezvoltarea glandei submucoase. Development 121(7):2031-2046, 1995.

Miller YE, Blatchford P, Hyun DS şi colab.: Indicele Ki-67 epitelial bronşic este legat de histologie, fumat şi sex, dar nu cancerul pulmonar sau boala pulmonară obstructivă cronică. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 16(11):2425-2431, 2007.

3 79. Broeckaert F, Clippe A, Knoops B, et al: Clara cell secretory protein (CC16): caracteristici ca biomarker pulmonar periferic. Ann NY Acad Sci 923:68-77, 2000.

Mutti A, Corradi M, Goldoni M, et al: Elemente metalice expirate şi pneumoproteine serice la fumătorii asimptomatici şi la pacienţii cu BPOC sau astm. Cufăr 129(5):1288-1297, 2006.

Szefler SJ: Progresia astmului: putem şi trebuie să o măsurăm? J Allergy Clin Immunol 121(3):598-600, 2008.

Bisgaard H, Szefler S: Prevalenţa simptomelor asemănătoare astmului la copiii mici. Pediatr Pulmonol 42(8):723-728, 2007.

Rabinovitch N, Strand M, Gelfand EW: Nivelurile de particule sunt asociate cu agravarea precoce a astmului la copiii cu boală persistentă. Am J Respir Crit Care Med 173(10):1098-1105, 2006.

Chilosi M, Poletti V, Zamo A şi colab: Activarea căii aberante Wnt/beta-catenine în fibroza pulmonară idiopatică. Am J Pathol 162(5):1495-1502, 2003.

Voynow JA, Fischer BM, Roberts BC şi colab.: Celulele asemănătoare bazale constituie populaţia celulară în proliferare în căile respiratorii de fibroză chistică. Am J Respir Crit Care Med 172(8):1013-1018, 2005.

Wang H, Liu X, Umino T şi colab: Fumul de ţigară inhibă procesele de reparare a celulelor epiteliale bronşice umane. Am J Respir Cell Mol Biol 25(6):772-779, 2001.

Cardoso WV: Reglarea moleculară a dezvoltării pulmonare. Annu Rev Physiol 63:471-494, 2001.

SECŢIUNEA E

DIAGNOSTIC

ISTORIE ŞI EXAMENUL FIZIC

J. LUCIAN DAVIS, MD • JOHN F. MURRAY, MD

INTRODUCERE

Documentatie electronica

Abilităţi de comunicare

INTERVIUL MEDICAL

Plângere principală şi boală actuală Simptome pulmonare majore Istoricul familial şi istoricul social Antecedentele medicale

Informaţii din chestionare şi alte surse

INTRODUCERE

Realizarea unui istoric atent şi complet şi efectuarea unui examen fizic amănunţit sunt semnele distinctive ale unui bun internist şi una dintre caracteristicile distinctive ale unui maestru clinician. Vizita iniţială dă tonul relaţiei imediate şi viitoare cu pacientul şi începe procesul de diagnostic şi management al bolii; este o întâlnire dinamică, fiecare dintre răspunsurile pacientului stimulând sondarea ulterioară şi formarea de ipoteze diagnostice. Medicul trebuie să fie atent la povestea pacientului, punând împreună fiecare dovadă pentru a forma un diagnostic preliminar preliminar şi diagnostice diferenţiale. Nimic nu ar trebui să scape de ochii şi urechile unui diagnosticist atent. Preluarea anamnezei este mai mult decât colectarea de informaţii: oferă oportunitatea de a descifra limbajul corpului pacientului pe măsură ce interogarea continuă. În această etapă, niciun simptom sau circumstanţă nu trebuie ignorat. Cu o înţelegere a biologiei şi medicinei cuplate cu experienţa trecută, medicul încearcă să conecteze părţile importante ale poveştii pacientului pentru a dezvolta o explicaţie plauzibilă a evenimentelor fiziologice sau patologice care duc la boală.

Deşi se străduieşte pentru un singur diagnostic, medicul ar trebui să realizeze că pot fi prezente mai multe boli şi că bolile rare sunt diagnosticate doar de cei care le consideră. Cu toate acestea, maxima „prezentările neobişnuite ale bolilor comune sunt mai frecvente decât prezentările obişnuite ale bolilor neobişnuite" este probabil să fie adevărată. Este important să continuăm atât culegerea de informaţii, cât şi deschiderea către reformarea ipotezei diagnostice pe măsură ce devin disponibile mai multe informaţii. Judecata prematură sau eşecul de a continua să se ia în considerare alternative rezonabile după ce a fost pus un diagnostic iniţial este singura eroare de diagnostic cea mai frecventă.1,2 În domeniul ştiinţei deciziei, aceste eşecuri sunt postulate a fi cauzate de „dispoziţiile cognitive de a răspunde" şi includ mai multe dintre prejudecăţile de judecată sau raţionament definite în Tabelul 16-1.3. debiasing", reducând astfel frecvenţa acestor erori comune de raţionament.4 O abordare alternativă sau potenţială complementară este utilizarea software-ului de sprijinire a deciziilor pentru a extinde diagnosticul diferenţial şi a evita trecerea cu vederea condiţiilor neobişnuite sau severe.5

Teorema Bayes implică faptul că testele de diagnostic vor avea un randament mai mare dacă probabilitatea anterioară de diagnosticare este mare (numită şi probabilitate pretest). Detaliile specifice din istorie ridică probabilitatea unor diagnostice diferite şi direcţionează testele ulterioare într-o manieră productivă. Investigaţiile de diagnostic ulterioare - imagistică, teste de sânge, studii ale funcţiei pulmonare şi chiar părţi ale examenului fizic - depind de istoric. Indiciile istorice cresc sau scad probabilităţile, îmbunătăţind astfel valoarea întrebărilor şi evaluărilor ulterioare. Rezultatele testelor plus constatările din anamneză şi examenul fizic pot confirma sau infirma diagnosticele principale şi diferenţiale, stabilind fie un plan de management, fie necesitatea unei ipoteze alternative.

La sfârşitul evaluării iniţiale, evaluarea şi planul ar trebui să identifice problemele şi un curs de acţiune care

Căutare Tendinţa de a anula o căutare odată ce ceva este

găsit satisfăcător. Comorbidităţile, al doilea corp străin, alte fracturi şi substanţele concomitente în otrăvire pot fi toate ratate. De asemenea, dacă căutarea nu dă nimic, diagnosticienii ar trebui să se convingă că au căutat în locul potrivit.

Despachetarea Principiul nerespectării tuturor informaţiilor relevante
(despachetare), care poate duce la lipsă

posibilităţi semnificative de diagnostic.

ia în considerare preocupările şi întrebările pacientului. Pacientul ar trebui să simtă satisfacţia că medicul a făcut o treabă amănunţită de a-şi explora plângerile, a oferit o explicaţie plauzibilă pentru acestea şi a planificat un curs rezonabil de acţiune.

DOCUMENTARE ELECTRONICĂ

Dosarul medical electronic permite acum documente de o calitate superioară decât înregistrările scrise, datorită organizării îmbunătăţite, lizibilităţii sporite, utilizării de materiale suplimentare şi comparaţiilor mai bune. Elimină scrisul de mână slab şi informaţiile pierdute sau deplasate. Beneficiile suplimentare includ economii de costuri pentru stocare, accesibilitate uşoară şi transfer rapid către un alt furnizor de servicii medicale.6 Fişa medicală electronică facilitează o abordare coordonată în echipă şi reduce dublarea testelor. Pacienţii cu boli complicate au adesea mai mulţi medici diferiţi, iar înregistrările electronice pot face mai uşor pentru o echipă să urmărească ceea ce face o altă echipă. Accesul uşor la o înregistrare completă este deosebit de important în situaţii de urgenţă pentru medicii care nu sunt familiarizaţi cu pacientul care se prezintă. Listele electronice de medicamente şi mementourile pot economisi timp şi pot reduce erorile. Reţetele electronice asigură o mai mare siguranţă a pacientului.

Scrierea direct în fişa medicală, sau iniţial printr-un program de procesare de text, face mai uşor de realizat un rezumat convingător şi o poveste cronologică. Capacitatea de a introduce informaţii acolo unde îi aparţine ajută la menţinerea unei cronologie congruente. Verificările ortografice şi gramaticale şi corectarea automată a abrevierilor ar trebui să facă din raportul final un document uşor de citit.

Dezavantajele înregistrărilor medicale electronice includ „supraîncărcarea de informaţii" şi potenţiala pierdere a confidenţialităţii. Perioada de nefuncţionare a software-ului poate fi paralizantă. Învăţarea cum să utilizaţi aplicaţii specifice şi dezvoltarea abilităţilor de tastare poate necesita instruire. Majoritatea programelor de procesare a textului utilizate în fişele medicale electronice sunt mai puţin eficiente decât software-urile de procesare a textului comercial utilizate în mod obişnuit.

Tehnica „cut-and-paste”, care începe de unde a rămas ultima vizită, economisește timp și asigură că problemele în curs nu sunt trecute cu vederea. Problema abordării prin tăiere și lipire este că prea multe informații pot fi depuse și duplicate în dosarul medical, inclusiv informații irelevante pentru scopul consultației. Un astfel de text în exces poate înlocui uneori informații esențiale și poate afecta înțelegerea ușoară și raționamentul critic. Tăierea și lipirea informațiilor de la consultanți și alte persoane implicate nu ar trebui să înlocuiască niciodată propria colectare de istorie primară sau gândire clinică. Decuparea și lipirea informațiilor adunate de altcineva implică acordul cu declarațiile. Corectarea este esențială, în special a rețetelor electronice, din cauza diferitelor doze și mijloace de administrare a anumitor medicamente.

Transferul de informații medicale electronice nu este sigur. Pacienților și medicilor le este ușor și convenabil să comunice și să transfere informații prin e-mail, dar există riscul ca înregistrarea acestor schimburi să nu fie plasată în fișa medicală permanentă a pacientului, să fie interceptată intenționat sau neintenționat, ceea ce duce la pierderea confidențialității sau să provoace altfel neînțelegeri. Medicii pot trimite pacienților copii electronice ale dosarului lor, dar dacă acestea sunt într-un format de procesare a textului, pacienții ar putea modifica înregistrarea pentru un câștig secundar. Multe dintre aceste preocupări ar putea avea consecințe medicolegale.6

ABILITĂȚI DE COMUNICARE

Capacitatea de a asculta cu pricepere și de a comunica clar și empatic cu pacientul este fundamentul relației medic-pacient. Comunicarea eficientă cu pacienții și colegii stă la baza succesului unui medic. Comunicarea medicului ar trebui să fie obiectivă, nejudecată și empatică. Medicii sunt adesea mai buni în a obține informații medicale decât în a înțelege modul în care aceste informații îi afectează pe pacienți.7 Comunicarea conține atât interacțiuni verbale, cât și nonverbale.8 O atmosferă calmă, un cadru relaxat și un timp suficient sunt esențiale, în special atunci când dezvăluie vești proaste9, dar chiar și atunci, un medic cu abilități bune de comunicare ar trebui să fie capabil să-l facă pe pacient mulțumit că ea sau el a aflat. Acest lucru poate fi realizat afirmând întotdeauna adevărul, dar atenuând informațiile de rău augur cu speranță. Atunci când este realist, medicul ar putea spune, de exemplu, că cancerul a fost depistat devreme, să ofere asigurări cu privire la un rezultat probabil bun sau să sugereze o terapie nouă și îmbunătățită.

Abordarea didactică de modă veche de a învăța cum să fii un medic bun a avut multe neajunsuri; studenții, rezidenții și colegii au învățat medicina ca ucenici într-un mod „catch-as-catch-can”. Cu toate acestea, mai recent, testele științifice și analiza psihologică socială au descoperit defecte flagrante în modul în care medicii obțin, sortează și evaluează informațiile de diagnostic. Sir William Osler le spunea studenților să „asculte pacientul, el (sau ea) vă va spune diagnosticul”. Astăzi, în schimb, așa cum subliniază Dr. J. Groopman în cartea sa excelentă, How Doctors Think, medicii întrerup istoricul inițial al pacientului în doar 16 secunde și, adesea, după aceea, fac judecăți rapide și cad în capcane cognitive care sunt mult mai probabil decât ignoranța faptică să conducă la erori medicale. simptome

neobişnuite şi boli neobişnuite necesită medici înţelepţi şi perseverenţi, nu algoritmi inflexibili.

INTERVIUL MEDICAL

Există mult mai mult în istoria medicală decât o recitare a întrebărilor şi înregistrarea răspunsurilor. În schimb, interviul medical a fost definit ca întregul mediu de interacţiune dintre pacient şi medic.11 Din această experienţă interactivă, atât medicii, cât şi pacienţii învaţă unul despre celălalt: cunoştinţele împărtăşite şi sentimentele transmise influenţează încrederea, înţelegerea, îngrijorarea şi aderarea ulterioară la planul de sănătate. Experienţa este valoroasă în dobândirea recunoaşterii modelelor clinice şi în acumularea de cunoştinţe clinice. Deşi abilităţile de intervievare pot fi învăţate sistematic12, dobândirea artei de a face istoria şi examinarea fizică este un proces pe tot parcursul vieţii, care este îmbunătăţit progresiv printr-o practică atentă.

Principalele scopuri ale interviului medical sunt de a (1) aduna informaţii utile, (2) de a dezvolta relaţii, (3) de a răspunde preocupărilor şi (4) de a educa pacientul. Uşurinţa cu care pacienţii pot accesa informaţiile medicale poate duce la un rol mai activ din partea lor; pacienţii pot fi bine informaţi sau dezinformaţi cu privire la diagnosticele lor reale sau percepute. Oricare ar fi cunoştinţele lor, cei mai mulţi pacienţi doresc să fie informaţi cu acurateţe despre starea lor şi să fie implicaţi în deliberări şi luarea deciziilor.13 În acelaşi timp, în general, doresc ca medicul lor să îşi orienteze îngrijirea sănătăţii într-o manieră raţională, ceea ce presupune luarea în considerare a cunoştinţelor de bază, a prejudecăţilor şi a culturii pacientului într-o manieră sensibilă. Aceasta înseamnă că planul medicului ar trebui să ţină cont de individualitatea pacientului.

Încurajarea pacientului să preia conducerea în exprimarea simptomelor sale şi a relaţiilor cu aceste simptome formează baza interviului centrat pe pacient14 şi dezvoltă un raport adecvat. Chiar şi în această eră a dependenţei de studiile de laborator, afirmaţia iniţială a lui Platt15 că un diagnostic poate fi obţinut doar prin anamneza la majoritatea pacienţilor a fost reafirmată de câteva investigaţii ulterioare.16-18.

PLÂNGEREA ŞEFĂ ŞI BOALA ACTUALĂ

Istoricul medical a fost în mod tradiţional subdivizat în plângerea principală; istoriile prezente, trecute, familiale şi sociale; şi revizuirea sistemelor. Datorită relevanţei şi importanţei sale în evaluarea pacienţilor cu boli pulmonare cunoscute sau suspectate, istoricul profesional este inclus ca o componentă separată a istoricului social. Istoricul călătoriilor, inclus şi în istoricul social, este de ajutor în diagnosticarea anumitor boli pulmonare.

Numai plângerea principală este un răspuns discret la o singură întrebare. În general, se recomandă ca plângerea principală să fie scrisă cu propriile cuvinte ale pacientului, pentru ca interpretarea medicului să nu fie înlocuită prematur cu preocuparea unică a pacientului. Fiecare plângere principală trebuie explorată în detaliu, iar agregatul de informaţii rezultat constituie istoria bolii prezente. Diferitele elemente din restul istoriei sunt sortate în

categoriile lor adecvate după ce interviul a fost finalizat. Istoria rezultată a bolii prezente este o poveste cronologică convingătoare care încorporează toate faptele şi relaţiile lor care susţin diagnosticul preliminar şi diagnosticele diferenţiale. Deşi este o întâlnire deschisă şi care curge liber, interviul ar trebui totuşi să fie concentrat şi organizat. Fiecare întrebare nouă este adesea legată de răspunsul la cea anterioară. La final, revizuirea sistemelor este o serie de întrebări menite să acopere un teritoriu neexaminat anterior.

Chiar dacă clinicianul îndeplineşte rolurile de colector de informaţii şi de detectiv, are loc un proces mai complex în care răspunsurile verbale şi nonverbale ale pacientului la întrebările despre simptome oferă o naraţiune personală şi adesea explicativă, care poate îngloba aspecte unice şi individuale ale bolii. Acestea pot include experienţa bolii şi relaţia acesteia cu toate aspectele vieţii pacientului. Domeniul emergent al medicinei narative evidenţiază efectele pe care o astfel de povestire le are asupra pacienţilor şi furnizorilor, precum şi capacitatea sa de a îmbogăţi relaţia medic-pacient şi experienţa clinică.19,20.

SIMPTOME PULMONARE MAJORE

Deoarece dispneea, tusea şi durerea toracică sunt printre cele mai frecvente motive pentru care pacienţii să viziteze medic şi pentru că aceste simptome pot rezulta dintr-o boală toracică subiacentă gravă, este nevoie de o interogare atentă pentru a stabili etiologia şi semnificaţia lor. Bazele anatomice şi fiziopatologice ale acestor simptome cardinale sunt prezentate în capitolele 29 până la 31. Pentru a ajuta intervievatorul să obţină un istoric medical, în această secţiune este oferită o scurtă prezentare a acestor trei simptome prezente comune şi a unuia asociat, hemoptizia.

Dispneea

Când o persoană sănătoasă îşi creşte suficient nivelul de activitate fizică, apare o conştientizare a respiraţiei; dacă severitatea activităţii creşte şi mai mult, senzaţia devine progresiv mai neplăcută, până când de obicei obligă individul să încetinească sau să se oprească21. patologic. Mulţi pacienţi îşi descriu disconfortul de respiraţie ca fiind „lipsă de aer", dar mulţi alţii se plâng de „strângere", „sufocare", „incapacitate de a respira adânc", „sufocare", „incapacitate de a primi suficient aer" sau, ocazional, chiar „oboseală".

Mecanismele care stau la baza senzaţiei de dispnee rămân puţin înţelese şi sunt revizuite în capitolul 29. Spre deosebire de durere şi tuse, pentru care au fost identificaţi receptori şi căi neuronale specifice, lipsesc cunoştinţe detaliate similare pentru dispnee, deşi sunt în creştere dovezi care leagă simptomul de durere.21,22. senzaţie subiectivă cu variaţie interindividuală. Instrumentele de evaluare – cum ar fi scara Borg23 şi chestionarele, cum ar fi chestionarul British Medical Research Council24 şi Chestionarul privind starea funcţională pulmonară şi dispneea25 – au fost validate ca fiind utile în măsurarea dispneei. Versiunile computerizate, autoadministrate ale Indexului de dispnee tranzitorie şi ale Indexului de dispnee iniţială multidimensională par să fie cel puţin la fel de bune ca interviul pentru această evaluare.

Caracteristici clinice. Pacienţii cu tulburări respiratorii, cardiace, hematologice, metabolice şi neuromusculare se pot plânge cu toţii de dispnee. Este necesar un istoric atent şi detaliat pentru a descoperi cauza senzaţiei. În plus, este important să documentăm impactul simptomului asupra activităţilor zilnice ale pacientului şi să fim atenţi la „fenomenul de scădere a activităţii". Acesta din urmă descrie pacienţi care spun că dispneea lor nu s-a agravat, ci doar pentru că acum merg mai încet sau nu mai urcă scările sau nu se angajează în activităţi atletice. Uneori, această încetinire este atât de graduală, încât pacienţii pot să nu fie conştienţi sau să o atribuie îmbătrânirii. Evaluarea activităţii necesare pentru a provoca dispnee este importantă. Câte scări pot fi urcate înainte de a te opri? Cât de departe poate merge cineva pe un teren plan, în ritmul său, fără să se oprească? A vorbi la telefon, a te îmbrăca sau a mânca provoacă dispnee? Pacientul este în repaus?

Trebuie remarcat cursul în timp. Dispneea bruscă fără o provocare evidentă sugerează embolie pulmonară sau pneumotorax, deşi ischemia miocardică şi astmul bronşic pot avea, de asemenea, un debut rapid. Dispneea cauzată de fum de ţigară, praf, mucegaiuri, parfumuri, iarbă proaspăt tăiată, pisici şi mirosuri puternice este caracteristică reactivităţii bronşice crescute observată în astm. Caracteristicile asociate, cum ar fi respiraţia şuierătoare şi prezenţa şi tipul de apăsare sau durere în piept, sunt indicii importante. Agravarea dispneei cu tuse producând cantităţi crescute de spută purulentă în 1 până la 3 zile caracterizează o exacerbare a BPOC.

Tipurile speciale de dispnee sunt suficient de distinctive pentru a justifica desemnări separate. Episoadele de dispnee care trezesc persoanele dintr-un somn profund, dispneea nocturnă paroxistică, denotă de obicei insuficienţă ventriculară stângă, dar pot apărea şi la pacienţii cu boli pulmonare cronice din cauza reunirii secreţiilor, scăderii volumului pulmonar induse de gravitaţie, creşterii rezistenţei la fluxul de aer induse de somn sau aspiraţiei nocturne. Ortopneea, declanşarea sau agravarea dispneei la asumarea poziţiei dorsale, ca şi dispneea paroxistică nocturnă, se întâlneşte la pacienţii cu boli cardiace şi boli pulmonare cronice. Măsurarea peptidei natriuretice amino-terminale de tip pro-B s-a dovedit utilă în diferenţierea dintre originea cardiacă şi cea respiratorie la pacienţii cu dispnee.28

Incapacitatea de a-şi asuma poziţia dorsală (ortopnee instantanee) este caracteristică paraliziei ambelor frunze ale diafragmei. Dispneea imediat după asumarea poziţiei decubit dorsal poate fi asociată şi cu alte afecţiuni, cum ar fi malformaţia arteriovenoasă, bronşiectazia şi abcesul pulmonar. Platypneea, care denotă dispneea în poziţie verticală, şi trepopneea, o formă şi mai rară de dispnee care se dezvoltă fie în decubit lateral drept, fie în stânga, sugerează şuntarea vasculară pulmonară. Atât termenii hiperpnee, o creştere a ventilaţiei minute, cât şi hiperventilaţie, o creştere a ventilaţiei alveolare în exces faţă de producţia de dioxid de carbon, indică faptul că ventilaţia este crescută anormal. Cu toate acestea, niciunul dintre termeni nu are vreo implicaţie cu privire la prezenţa sau absenţa dispneei.

Tuse

Cantitatea de secreţii bronşice produse în fiecare zi de un adult sănătos nefumător nu este cunoscută cu precizie, dar este suficient de mică pentru a fi eliminată numai prin acţiunea mucociliară: persoanele sănătoase tusesc rar.29 După cum este descris în capitolul 30, tusea este un mecanism esenţial care protejează căile respiratorii de efectele adverse ale inhalării şi apărând excesul de substanţe nocive30. Tusea poate fi ocazională, trecătoare şi lipsită de importanţă. În schimb, poate indica prezenţa unei boli intratoracice severe.

Caracteristici clinice. Majoritatea episoadelor de tuse sunt asociate cu infecţii sau alergii ale tractului respirator superior de scurtă durată, iar pacienţii, recunoscând acest lucru, îşi vizitează rar medicii pentru acest tip de tuse. Cu toate acestea, tusea este cea mai frecventă plângere pentru care pacienţii solicită asistenţă medicală şi al doilea motiv cel mai frecvent pentru a avea un examen medical general.31 Medicii ar trebui să realizeze că atunci când pacienţii îşi caută ajutorul pentru tuse, este adesea din preocuparea pentru ceva nou, diferit şi alarmant cu privire la simptom. Primul pas esenţial în evaluarea unui pacient cu tuse este obţinerea unui istoric amănunţit, acordând o atenţie deosebită următoarelor aspecte: acut sau cronic, productiv sau neproductiv, caracter, relaţii de timp, tipul şi cantitatea de spută şi caracteristicile asociate. Este de remarcat faptul că, dintre diferitele componente ale examenului utilizat de autorii unei investigaţii anatomice sistematice pentru a determina cauzele tusei cronice, doar istoricul medical a condus la diagnosticul corect la 70% dintre pacienţi.31

Tusea acută este frecvent asociată cu rinofaringită, laringotraheobronşită sau alte infecţii ale tractului respirator superior, de obicei induse de virus. Mai rar, poate fi manifestarea principală care anunţă debutul infecţiei bronhopulmonare virale sau bacteriene sau inhalarea de substanţe alergene sau iritante. Cauzele tusei care au persistat timp de 3 săptămâni sau mai mult la 102 pacienţi au fost picurarea postnazală (41%), astmul (24%), refluxul gastroesofagian (21%), bronşita cronică (5%) şi bronşiectazia (4%). În 1999, importanţa celor „trei mari" – picurare postnazală, astm şi reflux gastroesofagian – a fost verificată de rezultatele unui alt studiu asupra cauzelor tusei cronice.34 Totuşi, nu toată lumea este de acord, iar unii experţi susţin că accentul pus pe primele trei afecţiuni este nejustificat şi, în plus, că înăbuşă interesul şi mecanismele altor cauze ale tusei cronice3.

Un istoric atent al pacienţilor cu tuse care durează cel puţin 3 luni a arătat că aproape toţi pacienţii diagnosticaţi greşit ca „psihogeni" au avut una dintre afecţiunile enumerate anterior pentru tuse cronică.36 Chiar şi tusea care este agravată cu stresul psihologic este adesea cauzată de boala pulmonară subiacentă. Pacienţii cu răspunsuri exagerate la tuse sau tuse obişnuită pot avea o componentă „psihogenă"; prin urmare, chiar şi atunci când tusea cronică are o cauză pulmonară, poate răspunde la modificarea comportamentală.37

Majoritatea medicilor au auzit vechea axiomă de diagnostic, care este încă adevărată, că orice modificare a caracterului sau modelului tusei cronice la un fumător necesită o evaluare radiografică a toracelui prompt pentru cancerul pulmonar. Mai puţin cunoscut este că tusea poate fi singura manifestare a astmului bronşic38 sau a bolii de reflux gastroesofagian.39

În ţările cu venituri mici, unde trăieşte majoritatea populaţiei globale, tusea, de obicei productivă, dar nu întotdeauna, de 3 săptămâni sau mai mult a fost markerul clinic tradiţional (şi de încredere) al posibilei tuberculoze pulmonare care ar trebui să declanşeze examinarea probelor de sputa pentru Mycobacterium tuberculosis. Recomandările revizuite ale experţilor în tuberculoză includ acum tusea de „2 sau 3 săptămâni" sau mai mult, ca indicaţie pentru examinarea sputei.40

Printre numeroasele complicaţii ale tusei persistente sau recurente se numără sincopa tusivă; ruptura vaselor retiniene; dureri de cap persistente; încordări ale peretelui toracic şi ale muşchilor abdominali, inclusiv dezvoltarea herniei peretelui abdominal41; şi chiar fracturi de coastă. Tusea cronică severă poate crea suferinţă personală devastatoare, determinând pacienţii să-şi restrângă activităţile sociale şi profesionale.

Hemoptizie

Expectoraţia oricărei cantităţi de sânge denotă hemoptizie. Fiecare pacient cu hemoptizie nou debut sau apreciabilă merită o evaluare diagnostică amănunţită, care include în general tomografia computerizată (CT) a toracelui şi bronhoscopie. Timp de secole, hemoptizia a fost considerată patognomonică a tuberculozei pulmonare, o viziune care este rezumată în aforismul hipocratic „scuipatul de puroi urmează scuipatul de sânge, consumul urmează scuipatul acestuia, iar moartea urmează consumului."42 Frecvenţa diferitelor afecţiuni care provoacă hemoptizia depinde în mare măsură de populaţia studiată, bronşic, tuberculoză şi cancer pulmonar, tuberculoză pulmonară şi cancer. sunt de obicei cele mai frecvente cauze.43-45 Acestea sunt, de asemenea, principalele cauze ale hemoptiziei masive (definite în diverse serii ca >200 sau >600 ml de sânge în 24 de ore). Cancerul pulmonar şi bronşita provoacă, de obicei, sângerări uşoare până la moderate, în timp ce pacienţii cu bronşiectazie, abces pulmonar, boală fungică sau diateză hemoragică sunt mai susceptibili de a avea sângerare severă.43 Afecţiunile mai puţin frecvente asociate cu hemoptizie includ malformaţii arteriovenoase, bronholitiază, corpi străini, traumă, anticoagulant, aspergivă. sindroame de hemoragie pulmonară, insuficienţă cardiacă, pneumonie şi granulomatoză cu poliangeită (granulomatoză Wegener).

Caracteristici clinice. Evaluarea promptă, începând cu o anamneză amănunţită, este necesară la toţi pacienţii. Este important să se determine de unde provine sângele. În mod surprinzător, este posibil ca pacienţii să nu fie întotdeauna capabili să distingă hemoptizia de hematemeză şi sângerare nazofaringiană. Vărsăturile cu sânge pot urma un episod prelungit de tuse. Pacienţii pot înghiţi sau aspira sânge din căile aeriene superioare. Unii pacienţi raportează doar că sângele le „a curăţat" în gât. Alţii vor spune că este amestecat cu spută. Hematemeza poate fi de obicei diferenţiată de hemoptizie prin prezenţa simptomelor de afectare gastrointestinală, cum ar fi greaţă şi vărsături, antecedente de boală de ulcer peptic, alcoolism sau semne de ciroză; la îndoială este indicată esofagoscopia.

În urma examinării fizice, sunt necesare o radiografie toracică şi (deseori) un CT toracic. În funcţie de amploarea pierderii de sânge şi de circumstanţele clinice, este indicată

bronhoscopia pentru a determina localizarea sângerării. Deşi aceste studii dezvăluie în general care regiune a plămânilor este sursa, cauza hemoptiziei nu poate fi determinată în 20% până la 30% din cazuri.46 Progresele radiologice recente, care îmbunătăţesc identificarea vasului vinovat, în special angiografia tomografică computerizată multidetector, l-au ajutat foarte mult pe intervenţionist atunci când embolizarea arterei bronşice este necesară oprirea embolizării47.

Dureri în piept

Diverse tipuri de dureri în piept sunt extrem de frecvente; mecanismele şi tiparele lor clinice sunt descrise în Capitolul 31. Durerea toracică este unul dintre cele mai frecvente simptome care determină pacientul să solicite asistenţă medicală. Deoarece nu există o relaţie clară între intensitatea disconfortului şi importanţa cauzei sale de bază, toate plângerile de durere în piept trebuie luate în considerare cu atenţie. Dezvoltarea recentă a centrelor dedicate durerii toracice în cadrul secţiilor de urgenţă a îmbunătăţit acurateţea şi rapiditatea diagnosticului, a tratamentului şi a supravieţuirii pacienţilor cu acest simptom mereu supărător.48

Caracteristici clinice. Pleurezia sau inflamaţia acută a suprafeţelor pleurale are mai multe caracteristici distinctive. Durerea pleuritică este de obicei localizată şi unilaterală şi tinde să fie distribuită de-a lungul zonelor nervoase intercostale. Durerea din pleurezia diafragmatică se referă adesea la umărul ipsilateral şi pe partea laterală a gâtului. Cea mai izbitoare şi definitorie caracteristică a durerii pleuritice este relaţia sa clară cu mişcările respiratorii. Durerea poate fi descrisă în mod diferit ca „ascuţită", „arsătoare" sau pur şi simplu „o captură", dar de obicei se agravează prin respiraţie adâncă, iar tusea sau strănutul provoacă suferinţă intensă. Pacienţii cu pleurezie prezintă frecvent şi dispnee, deoarece agravarea durerii lor în timpul inspiraţiei îi face să conştientizeze fiecare respiraţie.

Durerea pleuritică acută se găseşte la pacienţii cu pneumotorax spontan, embolie pulmonară şi pneumonie, în special pneumonie pneumococică, în timp ce la pacienţii cu tuberculoză se observă un debut treptat pe mai multe zile; o dezvoltare şi mai lentă este caracteristică afecţiunilor maligne primare sau secundare. Durerea pleuritică cronică este caracteristică mezoteliomului. Poate fi dificil să distingem durerea pleuritică de durerea unei fracturi de coastă, deşi localizarea punctuală o favorizează pe cea din urmă. Durerea pericardică este de obicei ascuţită, retrosternală şi ameliorată stând în picioare şi aplecându-se înainte.

Distribuţia şi calitatea superficială, asemănătoare cuţitului, a durerii nevritei sau radiculitei intercostale poate să semene cu durerea pleurală deoarece este agravată de mişcări respiratorii viguroase, dar, spre deosebire de pleurezie, nu de respiraţia obişnuită. O origine nevritică poate fi sugerată de prezenţa senzaţiilor lancinante sau asemănătoare şocului electric care nu au legătură cu mişcări, iar hiperalgezia sau anestezia asupra distribuţiei nervului intercostal afectat oferă dovezi de confirmare. În multe cazuri de durere nevuritică

de perete toracic de nou-apariţie, diagnosticul devine clar o zi sau două mai târziu, când apare erupţia veziculoasă tipică a herpesului zoster.49

Printre cele mai importante tipuri de durere toracică se numără ischemia miocardică, care este de obicei cauzată de ateroscleroza arterei coronare. Aceste atacuri, care sunt provocate de livrarea inadecvată a oxigenului la nivelul miocardului, acoperă un continuum de severitate de la angina cronică stabilă până la infarctul miocardic acut clasic. Durerea anginoasă tipică este indusă de exerciţii fizice, mese grele şi tulburări emoţionale; durerea este de obicei descrisă ca o „presiune", „constricţie" sau „strângere" substernală care, atunci când este intensă, poate radia spre gât sau pe aspectul ulnar al unuia sau ambelor braţe.50 Durerea de la varianta sau angina Prinzmetal este similară ca localizare şi calitate cu durerea anginoasă tipică, dar este resimţită intermitent în repaus, mai degrabă decât în timpul efortului coronarian. medicamente vasodilatatoare, cum ar fi nitroglicerina. Angina tipică scade, de asemenea, odată cu repausul sau eliminarea stresului care provoacă.

În schimb, durerea infarctului miocardic acut, deşi similară ca localizare şi caracter cu durerea anginoasă, este de obicei de o intensitate şi o durată mai mare, nu este atenuată de repaus sau de nitroglicerină, poate necesita doze mari de opiacee şi este adesea însoţită de transpiraţie abundentă, greaţă, hipotensiune arterială şi aritmii. În timpul atacurilor de ischemie miocardică şi a infarctului miocardic, pacienţii au adesea dificultăţi de respiraţie din cauza edemului pulmonar asociat, care poate fi sever, dar durerea în sine nu este legată de respiraţie. Durerea similară cu cea a ischemiei miocardice apare şi la pacienţii cu boală valvulară aortică, în special stenoză aortică, şi alte boli cardiace noncoronare şi tulburări extracardiace.

Inflamaţia sau traumatismul articulaţiilor, muşchilor, cartilajelor, oaselor şi fasciilor cuştii toracice este o cauză frecventă a durerii toracice.52 Înroşirea, umflarea şi durerea joncţiunilor costocondrale se numesc sindrom Tietze. Toate aceste tulburări sunt caracterizate prin sensibilitate punctiformă asupra zonei afectate.

Majoritatea tromboembolielor pulmonare nu sunt asociate cu dureri toracice; semnul distinctiv al infarctului pulmonar este însă durerea pleuritică tipică. Atât cauzele acute, cât şi cele cronice ale hipertensiunii pulmonare pot fi asociate cu episoade de durere toracică care seamănă cu durerea ischemiei miocardice în localizarea substernă şi modelul de radiaţii şi fiind descrisă ca „zdrobitoare" sau „constrângătoare". presiuni sau la compresia arterei coronare principale stângi de către trunchiul arterei pulmonare dilatate.

ISTORIE FAMILIARĂ ŞI ISTORIE SOCIALĂ

Istoricul familial oferă indicii importante asupra prezenţei bolilor pulmonare ereditare, cum ar fi fibroza chistică, deficitul de alfa1-antitripsină, telangiectazia hemoragică ereditară (boala Osler-Weber-Rendu), sindromul cililor imobili şi sindroamele imunodeficienţei, printre altele. De asemenea, o anamneză atentă poate descoperi şi mai multe asociaţii de boli familiale comune, care sunt poligenice sau în care modul exact de transmitere genetică nu a fost încă stabilit. Pe măsură ce supravegherea genomică descoperă din ce în ce mai

multe legături genetice, istoria familiei își asumă o funcție și mai importantă. Istoricul familiei ar trebui să cuprindă cel puțin trei generații pentru a ține cont de trăsăturile legate de sex. Istoricul familial poate identifica, de asemenea, expunerile, cum ar fi tuberculoza sau alte boli contagioase.

Desigur, nicio evaluare a simptomelor pulmonare nu este completă fără un istoric detaliat al obiceiurilor de fumat. Medicul ar trebui să întrebe: „Ați fumat vreodată?" Un răspuns negativ ar trebui să provoace un răspuns de confirmare, cum ar fi: „Deci ești un nefumător pe viață?" și un compliment dacă al doilea răspuns este da. Dacă pacientul a fumat, următoarele întrebări ar trebui să fie: „Când ați început?" „Când ai renunțat?" și „Cât ai fumat când ai fost la asta?" Întrebați, de asemenea, despre diferitele forme de tutun și despre expunerea acasă sau la locul de muncă la fumul de tutun al altor persoane. Un istoric de expunere la fumul din mediu este, de asemenea, important.53 În multe țări în curs de dezvoltare, fumul de la gătit în interior și incendii de încălzire este o cauză majoră a bolilor pulmonare, în special la femei. Factorii de risc pentru infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV), cum ar fi activitatea sexuală neprotejată și abuzul de droguri injectabile, ar trebui să fie interogați în mod specific.

Medicamente și alergii

O listă completă a tuturor medicamentelor este esențială pentru un istoric complet. În mod ideal, pacientul ar trebui să-și aducă toate medicamentele, iar medicul să le parcurgă cu atenție pe fiecare, verificând dacă rețeta a fost scrisă și completată corect și dacă pacientul înțelege beneficiile și posibilele efecte secundare ale fiecărui medicament. Este vital să rețineți dacă pacientul a avut vreodată o reacție alergică sau toxică și care au fost aceste reacții. O listă completă a suplimentelor și a medicamentelor pe bază de plante ar trebui, de asemenea, înregistrată și revizuită pentru eventualele interacțiuni cu medicamentele convenționale. Nici un istoric de droguri nu este complet fără a evalua dacă pacientul consumă băuturi alcoolice sau consumă droguri ilicite. Cantitatea și frecvența utilizării lor trebuie înregistrate.

Istoricul ocupațional

Istoricul ocupațional, care este adesea inclus ca parte a istoriei sociale, este o parte integrantă a unui interviu medical amănunțit. Identificarea unei expuneri profesionale relevante poate oferi singura oportunitate de a scoate pacientul din expunere și de a preveni afectarea pulmonară progresivă și ireversibilă. Mai mult, identificarea expunerilor profesionale vătămătoare poate facilita compensarea justificată pentru pacient și îndepărtarea materialelor periculoase de la locul de muncă de către industrie.

Evaluarea bolilor pulmonare profesionale suspectate este discutată în capitolele 64, 72, 73 și 74. Deși doar câteva întrebări sunt adresate în majoritatea interviurilor medicale inițiale, dacă boala profesională este luată în considerare în mod serios, trebuie efectuată o anchetă detaliată despre fiecare industrie, profesie și loc de muncă pe care pacientul a deținut-o.54,55 Deoarece există atât de mulți agenți de mediu și diferiți asociați.

boli, diagnosticianul ar trebui să consulte resurse online, cum ar fi Institutul Naţional pentru Securitate şi Sănătate în Muncă, Agenţia pentru Protecţia Mediului, Banca de date pentru substanţe periculoase, Administraţia pentru securitate şi sănătate în muncă sau alte resurse online pentru a afla mai multe despre presupusa toxină de mediu.56,57.

Istoricul călătoriilor

Locurile de reşedinţă anterioare ajută la diagnosticarea bolilor fungice endemice, în special histoplasmoza şi coccidioidomicoza. Un istoric al călătoriilor recente poate ajuta la stabilirea posibilităţii de expunere la boli infecţioase care sunt limitate la anumite regiuni geografice.58 Medicul ar trebui să se intereseze cu privire la durata călătoriei. Călătoriile lungi cu avionul sau cu maşina cresc riscul de tromboză venoasă profundă şi tromboembolism venos, care sunt raportate la până la 10% dintre pasagerii zborurilor pe distanţe lungi.59 Este important să se ia în considerare evenimentele după călătorie: simptomele de tromboembolism pulmonar şi infarct pot apărea la un timp variabil după evenimentul instigator. Epidemia de sindrom respirator acut sever (SARS) din sud-estul Chinei în 2002 şi răspândirea sa rapidă în întreaga lume de către pasagerii companiilor aeriene subliniază importanţa obţinerii unui istoric de călătorie atent.

ISTORIC MEDICAL TRECUT

Bolile anterioare pot recidiva (de exemplu, tuberculoza), iar bolile noi le pot complica pe cele vechi (de exemplu, bronşiectazia ca o sechelă a pneumoniei necrozante). Informaţiile despre boli anterioare, operaţii, intubaţii şi traume care implică sistemul respirator pot fi esenţiale pentru înţelegerea problemei actuale. Deşi aceste date pot fi adunate ca parte a istoriei medicale trecute, multe dintre informaţiile pertinente vor fi absorbite în succesiunea cronologică a istoriei bolii prezente. Radiografiile toracice anterioare sunt un ajutor important în evaluarea oricărei radiografii toracice anormale, datorită informaţiilor pe care le oferă asupra duratei şi traiectoriei bolii. Pacienţii ar trebui să fie rugaţi să aducă filme anterioare, dar dacă acestea nu sunt disponibile, medicii ar trebui să depună toate eforturile pentru a le obţine, deoarece radiografiile vechi pot economisi intervenţii inutile, costisitoare şi uneori riscante.

INFORMAŢII DIN CHESTIONARE ŞI ALTE SURSE

Chestionarele tipărite sau pe computer şi anamnezele luate de asistente medicale sau de profesionişti din domeniul sănătăţii sunt adesea folosite pentru a accelera înregistrarea anamnezei. Ei pot identifica probleme care pot fi explorate în continuare în interviul medical şi facilitează o evaluare concentrată, dar cuprinzătoare. S-a dovedit că chestionarele profesionale sporesc recunoaşterea bolilor profesionale şi se corelează bine cu constatările unui igienist industrial.60 Interviurile pe computer pot aduna mai multe informaţii, acordă mai mult timp pentru finalizarea interviului, descoperă informaţii sensibile şi pot fi adaptabile persoanelor cu deficienţe de auz şi persoanelor care vorbesc o limbă diferită de cea a medicului.

Aceste forme de colectare a informaţiilor ar trebui considerate adjuvante şi nu un substitut pentru istoricul complet luat de medic. Limitările întrebărilor programate sunt că pacientul poate să nu înţeleagă sau să nu-şi poată exprima preocupările atunci când este limitat de un formular care nu permite explorarea liberă a simptomelor pe care o face interviul deschis. Colectarea automată a datelor, desigur, nu are beneficiile obţinute din interacţiunea pacient-medic, cum ar fi stabilirea unui raport şi capacitatea de a observa comportamentul nonverbal. Interviul în sine oferă, de asemenea, atât timp cât şi oportunitate pentru ca medicul să înţeleagă pe deplin boala pacientului şi să contemple diagnosticul primar şi diferenţial.

Pentru monitorizarea cursului anumitor tulburări, cum ar fi astmul, înregistrarea zilnică a simptomelor, cum ar fi respiraţia şuierătoare şi dificultăţile respiratorii, şi evaluările obiective ale severităţii bolii, cum ar fi fluxul expirator maxim, într-un jurnal sunt preferabile unui singur chestionar, deoarece amintirea simptomelor poate fi defectuoasă şi o măsurătoare poate să nu fie reprezentativă. Monitorizarea electronică care vine acum ca echipament standard cu majoritatea dispozitivelor de ventilaţie neinvazivă de acasă oferă data şi ora evenimentelor respiratorii şi utilizarea acestor dispozitive.

EXAMENUL FIZIC

Din păcate, scăderea accentului pus pe competenţa în examinarea fizică în timpul şcolii de medicină şi a pregătirii rezidenţiale şi dependenţa din ce în ce mai mare pe diagnosticul bazat pe tehnologie au condus la un interes scăzut pentru, unii spun chiar şi „decesul” examenului fizic. ţine astăzi. Cel puţin, un istoric şi un fizic executat cu atenţie conduc la o utilizare mai inteligentă şi mai rentabilă a tehnologiei de diagnosticare. În plus, o examinare fizică poate fi efectuată practic oriunde, poate oferi informaţii importante, se pretează la observaţii în serie şi creşte încrederea pacienţilor în medicii lor.

EXAMINAREA POPRATULUI

Examenul fizic al toracelui foloseşte cele patru tehnici clasice de inspecţie, palpare, percuţie şi auscultare. Fiecare este descris ulterior, la fel ca şi constelaţiile de anomalii care permit examinatorului să deducă prezenţa şi tipul diferitelor tulburări pulmonare. În afară de inspecţie, care nu este doar un instrument vizual, ci şi uneori olfactiv şi este întotdeauna o abilitate cognitivă structurată, celelalte trei modalităţi depind de generarea şi percepţia senzaţiilor şi vibraţiilor sonore sau tactile. Aşa cum a fost valabil şi în cazul istoriei, mediul în care are loc examenul fizic trebuie să fie adecvat atât nevoilor examinatorului, cât şi ale celui examinat. Intimitatea, căldura, lumina bună şi liniştea sunt toate esenţiale. Cea mai bună sursă de lumină este lumina naturală a soarelui, care ar trebui folosită dacă este posibil. Un mediu prost iluminat, zgomotos sau care distrag atenţia va duce probabil la o examinare fizică care este defectuoasă sau incompletă.

Inspecţie

Examenul fizic începe în momentul în care clinicianul vede pacientul, chiar înainte de introducerea şi începerea interviului medical. Observaţiile atente şi capacitatea de a urmări şi interpreta aceste observaţii sunt cheile unui diagnostic clinic calificat.

Inspecţia toracelui se efectuează după ce a fost îndepărtată suficientă îmbrăcăminte şi pacientul a fost drapat corespunzător pentru a permite observarea întregului torace. În mod obişnuit, inspecţia se efectuează cu pacientul aşezat, dar dacă pacientul este prea slab sau nu poate sta neajutat, el sau ea trebuie sprijinit în această poziţie. Observarea formei şi simetriei toracelui permite apariţia unor anomalii precum cifoscolioza, pectus excavatum, pectus carinatum, spondilita anchilozantă, osteoporoza, ginecomastia şi cicatricile sau defecte chirurgicale.

Mai multe modele clasice de ventilaţie pot fi uşor recunoscute (Fig. 16-1). Exemple sunt tahipneea, care este aproape uniformă o respiraţie superficială rapidă; Respiraţia Kussmaul, care este o respiraţie necruţătoare, rapidă şi profundă (foame de aer); Respiraţii Cheyne-Stokes, o creştere ciclică şi o scădere a adâncimii respiraţiei cu perioade regulate de apnee recurente; şi respiraţia Biot, care este o respiraţie total neregulată, atât de dimensiunea respiraţiilor, cât şi a perioadelor de apnee, care sunt uneori prelungite. Insuficienţa respiratorie iminentă din oboseala musculară poate fi detectată prin observarea unei respiraţii superficiale rapide, mişcări paradoxale abdominale şi alternanţă între cutia toracică şi respiraţia abdominală, aşa-numitele alternative respiratorii.64 Semnul Hoover este deplasarea paradoxală spre interior a marginii costale la sfârşitul inspiraţiei sau pe tot parcursul inspiraţiei. Scăderea ventilaţiei regionale poate fi detectată dacă observăm o întârziere în mişcarea părţii afectate a peretelui toracic în timpul respiraţiei.

Palpare

Palparea toracelui este o parte necesară a examinărilor cardiace, ale sânilor şi ganglionilor limfatici şi poate detecta adesea anomalii osoase, cum ar fi o coastă cervicală şi calcinoza subcutanată observată în scleroza sistemică. Este esenţial în examinarea cauzelor durerii să se determine sensibilitatea punctului şi sensibilitatea coloanei toracice. Poate detecta zone fluctuante asociate cu empiem necesitans şi zone crepitante asociate cu emfizem subcutanat. Localizarea prin palpare a traheei în crestătura suprasternală este o modalitate utilă de a detecta deplasările mediastinului. Un muşchi spastic, cu senzaţie extraferme, recunoscut la palpare, poate identifica cauza durerii toracice. O întârziere în mişcare a peretelui toracic, suspectată din inspecţie, poate fi confirmată prin plasarea celor două mâini peste porţiuni opuse ale fiecărui hemitorace şi ambele simţind şi observând dacă toracele se mişcă sau nu simetric.65 Simetria este la fel de importantă la palpare, precum este la inspecţie.

O vibraţie palpabilă resimţită pe corp, de obicei peste piept, se numeşte fremitus. Fremitusul vocal este provocat de pacientul să vorbească „unu, doi, trei", în timp ce cele două palme ale examinatorului sau părţile laterale ale mâinilor sunt deplasate orizontal de sus în jos a celor două hemitorace. Fremitusul vocal este crescut în regiunile plămânilor prin care există o transmisie crescută a sunetului, de exemplu, consolidarea din pneumonie.

În schimb, fremitusul este scăzut în condiţiile în care transmisia sunetului este afectată, de exemplu, revărsat pleural. Ocazional, fremitus peste o parte a peretelui toracic poate detecta prezenţa secreţiilor căilor respiratorii (fremitus roncal) sau o frecare pleurală subiacentă (fremitus).

În examinarea inimii, medicul examinator ar trebui să caute întotdeauna un impuls apical, uşuri şi ridicări, fiori şi închiderea valvei palpabile. La pacienţii cu BPOC severă, mişcările cardiace anormale sunt adesea resimţite mai bine în regiunea subxifoidă decât peste precordiu.

Percuţie

Percuţia pricepută depinde de o lovitură uniformă, liberă şi uşoară a degetului care loveşte (plexorul) pe degetul care este lovit (pleximetru), capacitatea de a simţi modificări minore ale înălţimii şi un simţ acut al vibraţiei - deşi nota de percuţie este auzită, este simţită predominant. Percuţia toracelui peste plămânul normal care conţine aer produce o notă de rezonanţă.

Sunetele şi percepţia tactilă de la percuţie variază în funcţie de grosimea pielii, stratul subcutanat, ţesutul mamar şi peretele toracic, precum şi de calitatea, distribuţia şi tensiunea aerului de sub zona percută. Procesele patologice pot afecta sau spori calitatea rezonante a toracelui. De exemplu, nota de percuţie peste un pneumotorax mare este hiperrezonantă şi devine timpanică atunci când este prezentă tensiune; dimpotrivă, percuţia peste un revărsat pleural sau pneumonie produce tonalitate, care a fost definită ca un sunet de intensitate scăzută de scurtă durată, putere de purtare slabă şi înălţime destul de înaltă.66 Planeitatea este sunetul fără rezonanţă obţinut prin percutarea peste ficat. Trei zone tonale diferite pot fi astfel detectate atunci când se percută revărsate pleurale mari: rezonanţă normală deasupra lichidului, tocitură la mijloc şi planeitate când este complet sub lichid; aceste variaţii ale sunetului pot rezulta din prezenţa unui menisc intern sau a unei pane de lichid, care este orientată în sus, în plămân, deasupra acestuia. Efectuarea unei toracenteze în zona plictisitoare oferă cele mai bune şanse de a obţine lichid pleural şi evită perforarea fie a unui vâscos abdominal, fie a plămânului care conţine aer.

Auscultatie

Un stetoscop drapat în jurul gâtului a fost multă vreme insigna profesioniştilor din domeniul medical şi este purtat cu mândrie de medici, asistente şi terapeuţi respiratori, în ciuda predicţiilor precum „şi el, într-o zi, va fi retrogradat pe raftul unui muzeu."67 Acest lucru nu se va întâmpla mult timp, potrivit lui Murphy,68. obţinut prin înregistrarea acustică respiratorie. Într-adevăr, există acum o literatură despre cartografierea asistată de computer a sunetelor respiratorii, folosind atât tehnici de înregistrare, cât şi de imagistică, care oferă noi perspective asupra originii şi semnificaţiei lor clinice.69-71 De exemplu, imagistica computerizată multisenzoră a sunetului respirator s-a dovedit a fi un instrument sensibil şi specific pentru diferenţierea pneumoniei sau a efuziunii pleurale de plămânii normali, aplicaţii clinice promiţătoare de semnale electronice similare.72 şi este utilă

pentru predarea auscultaţiei cardiace.73 Fundamentele auscultaţiei pulmonare la examenul fizic au fost revizuite recent.74

Stetoscoapele sunt, de asemenea, utile în detectarea şuierătoarelor la astmatici şi a trosnetului la pacienţii cu boală pulmonară interstiţială a căror radiografie toracică este normală. În plus, pacienţii se aşteaptă ca medicii lor să le asculte inimile şi plămânii dacă au probleme cardiorespiratorii.

Ca orice echipament medical, există o serie de opţiuni disponibile, iar designul şi îngrijirea stetoscopului pot avea un impact substanţial asupra performanţei acestuia. Modelele electronice promit reducerea zgomotului ambiental şi amplificarea audio, caracteristici care au fost demonstrate în studiile randomizate pentru a oferi îmbunătăţiri semnificative statistic ale acusticii, în special în medii zgomotoase. integritatea fitingurilor din cauciuc şi contactul prelungit al tubului cu pielea atunci când este purtat în jurul gâtului poate duce la întărirea tubului şi la scăderea performanţei. În orice caz, stetoscopul trebuie păstrat curat deoarece este din ce în ce mai recunoscut ca vector al infecţiei nosocomiale.78

Terminologia sunetelor respiratorii a fost standardizată şi simplificată pentru a îmbunătăţi înţelegerea şi comunicarea (Tabelul 16-2). Deşi o nomenclatură standardizată a fost propusă de Societatea Toracică Americană79 şi de Conferinţa Internaţională a X-a privind Sunetele Plămânilor80, comunicarea la pat se abate adesea de la terminologia recomandată.

Tehnica de bază a auscultării cu un stetoscop obişnuit este bine cunoscută de majoritatea medicilor: diafragma detectează sunetele cu tonuri mai înalte, iar clopotul detectează sunetele cu tonuri mai joase, deşi, dacă clopotul este apăsat strâns pe corp, pielea subiacentă încordată poate servi ca o „diafragmă" şi poate îmbunătăţi percepţia tonurilor mai înalte. În schimb, clopoţelul trebuie aplicat foarte uşor pentru a auzi, de exemplu, zgomotul scăzut al stenozei mitrale. Contactul complet cu pielea este necesar pentru o ascultare optimă, ceea ce poate reprezenta o problemă la un pacient ale cărui spaţii intercostale sunt scufundate din cauza pierderii în greutate. În plus, pielea sau firele de păr se pot atinge de diafragmă şi pot produce un sunet care seamănă cu o frecare pleurală. Ca şi în cazul mâinilor examinatorilor, un cap de stetoscop cald este apreciat de pacienţi. Importanta unei camere linistite si a aplicarii stetoscopului direct pe piele, mai degraba decat prin imbracaminte, a fost recent subliniata din nou.81Uneori, mai ales in sectia de terapie intensiva, nu este intotdeauna posibil sa se aseze pacientii pentru a asculta cu atentie spatele lor, ceea ce compromite integralitatea auscultatiei.

Acest capitol include link-uri către înregistrări audio, unele cu animaţii. Pentru a auzi sunetele pulmonare înregistrate la înălţimea şi intensitatea dorite, se recomandă ca cititorii să asculte printr-un stetoscop, cu pieptul ţinut la 4-5 inci de difuzorul audio.

Terminologia recomandată pentru sunetele obişnuite asociate respiraţiei auzite cu un stetoscop plasat pe pieptul unei persoane sănătoase sunt sunetele pulmonare normale, dar, aşa cum se arată în Tabelul 16-2, mulţi medici preferă termenul mai vechi de sunete veziculare ale respiraţiei (Audio 16-1). Componenta inspiratorie predominantă de obicei

apare din sunetele generate de fluxul de aer turbulent în bronhiile lobare şi segmentare, în timp ce componenta expiratorie mai slabă apare în căile respiratorii mai mari, mai centrale.79 Sunetele sunt atenuate pe măsură ce se deplasează periferic de-a lungul căilor de aer şi sunt amortizate în continuare de volumul mare al spaţiilor de aer ale plămânilor. Intensitatea zgomotelor respiratorii normale variază în funcţie de amploarea ventilaţiei regionale şi, la fel ca notele de percuţie, se diminuează odată cu creşterea grosimii ţesutului care se află deasupra peretelui toracic. Există o variaţie considerabilă între persoane în ceea ce priveşte calitatea sunetelor respiratorii, ceea ce face esenţială compararea sunetelor respiratorii dintr-o parte cu cele auzite în aceeaşi locaţie pe hemitoracele opus.

Transmiterea sunetelor pulmonare normale către peretele toracic în condiţii patologice poate fi fie atenuată, fie exagerată. Când parenchimul pulmonar este consolidat şi căile respiratorii care conduc către regiunea implicată sunt vizibile, sunetele respiratorii sunt bine transmise către peretele toracic şi sunt denumite sunete respiratorii bronşice (Audio 16-2). Sunetele respiratorii bronşice sunt sunete puternice, ascuţite, tubulare sau şuierate cu expiraţie la fel de tare sau mai puternică decât la inspiraţie. Zgomotele respiratorii bronşice sunt similare cu sunetele respiraţiei traheale (Audio 16-3), iar prezenţa lor este semnul auscultator clasic al pneumoniei cu consolidare. Sunete similare se aud la pacienţii cu alte tipuri de consolidare, cum ar fi edem pulmonar şi hemoragie. Prezenţa acestui semn presupune că sunetele provin central şi ajung la peretele toracic.82

Interpunerea unei bariere de sunet între căile respiratorii centrale de unde provin sunetele şi peretele toracic de unde sunt auzite, de asemenea, atenuează sau întrerupe transmiterea sunetelor pulmonare normale. În consecinţă, zgomotele respiratorii normale sunt diminuate sau absente peste un revărsat pleural, pneumotorax şi bule periferice, sau distal faţă de o leziune de masă obstructivă. În schimb, ele pot fi crescute dacă deformarea peretelui toracic sau tulburarea bronşică sau traheală permite mişcarea aerului să fie mai aproape decât de obicei de stetoscop.

Sunete adventive

Principalele tipuri de sunete accidentale sunt clasificate în Tabelul 16-2. Două categorii generice de sunete accidentale au fost documentate prin tehnici de înregistrare de mare viteză, iar fiecare dintre acestea are două subdiviziuni: sunete discontinue, inclusiv trosnet fine şi trosnet grosier, şi sunete continue, inclusiv şuierătoare şi rhonchi.83

Sunete discontinue (trosnet)

Trăsăturile, încă adesea denumite „rale" în Statele Unite şi „crepitaţii" în Marea Britanie, constau într-o serie de sunete scurte, explozive, nemuzicale, care punctează sunetul respirator de bază; trosniturile fine (Audio 16-4) sunt mai moi, mai scurte ca durată şi mai înalte ca înălţime decât trosniturile grosiere (Audio 16-5). Există un acord general că scurtele detonări recurente care caracterizează trosniturile fine sunt cauzate de deschiderile explozive ale căilor respiratorii mici care s-au închis datorită forţelor de suprafaţă din interiorul lor.79,84 Acest lucru explică de ce trosniturile fine sunt mult mai

frecvente în timpul inspiraţiei decât în timpul expiraţiei şi de ce sunt cel mai bine auzite în regiunile dependente ale plămânilor - unde căile respiratorii sunt mai susceptibile să se închidă - decât în regiunile cele mai superioare. Acest lucru este, de asemenea, compatibil cu prezenţa crestăturilor la persoanele în vârstă sănătoase la care căile respiratorii dependente se închid la volumele pulmonare în repaus. Prin urmare, trosniturile se aud cel mai bine în timpul primelor respiraţii profunde la bazele plămânilor din spate. După mai multe astfel de respiraţii sau tuse intenţionată, aceste pocnituri fine vor dispărea dacă căile respiratorii mici rămân deschise pe tot parcursul timpului în care pacientul este examinat.84

Momentul trosnetului este, de asemenea, important. Nath şi Capel85 au arătat că trosniturile cu inspiraţie târzie sunt mai des întâlnite în bolile pulmonare restrictive decât obstructive. Într-un studiu realizat de Purila şi colegii,86 trosniturile fibrozei pulmonare au început la 45% din inspiraţie, în timp ce cele ale afecţiunilor pulmonare nefibrotice au fost auzite mai devreme: BPOC la 25%, bronşiectazie la 33% şi insuficienţă cardiacă la 37% din inspiraţie.86 Acest lucru sugerează că este nevoie de mai multă tensiune respiratorie în edem pulmonar cu fibroză secretă sau mai multă tensiune respiratorie. Pe măsură ce inspiraţia progresează, tracţiunea radială pe pereţii căilor respiratorii creşte până când se deschid brusc.85 Astfel, trosniturile auzite mai târziu în timpul inspiraţiei implică faptul că tensiunea necesară pentru deschiderea căilor respiratorii individuale este mai mare. Tusea sau inspiraţia profundă pot schimba calitatea trosneturilor grosiere, cum ar fi cele asociate cu boala alveolară sau a căilor respiratorii subiacente, dar trosniturile rareori dispar complet. Crestăturile expiratorii sunt mult mai puţin frecvente decât crestăturile inspiratorii şi sunt adesea observate în boala pulmonară obstructivă.83

Sunete continue (wheezes)

Comitetul American Thoracic Society on Pulmonary Nomenclature a definit wheezing-ul ca fiind sunete pulmonare adventiţiale continue ascuţite (frecvenţă dominantă > 400 Hz).82 Sunetele continue au o durată mai mare de 250 msec. Respiraţiile şuierătoare sunt de obicei mai puternice decât sunetele respiratorii subiacente şi sunt observate frecvent de către pacienţi. O teorie principală este că respiraţia şuierătoare este produsă de fluturarea pereţilor căilor respiratorii şi a fluidului împreună induse de o viteză critică a curgerii.87 Pasul şuierării este dependentă de masa şi elasticitatea pereţilor căilor respiratorii şi de viteza de curgere. Gradul de obstrucţie bronşică este proporţional cu volumul ciclului respirator pe care îl ocupă. Nu există nicio relaţie cu intensitatea sau înălţimea respiraţiei şuierătoare şi cu funcţia pulmonară. Suierurile sunt bine auzite peste trahee, iar ascultarea peste trahee poate fi superioară ascultarii peste plămâni la majoritatea pacienţilor astmatici87 (Audio 16-6). Respiraţia şuierătoare cu expiraţie forţată poate fi uneori provocată la subiecţii sănătoşi79 şi nu stabileşte un diagnostic de astm. Mai util este de a provoca respiraţia şuierătoare şi/sau tusea la expirarea completă, fără efort forţat. Deoarece mai multe stări de boală sunt asociate cu respiraţia şuierătoare, ar trebui să se obţină informaţii suplimentare pentru a face diagnosticul corect.

Rhonchi sunt sunete continue joase cu o frecvenţă dominantă de aproximativ 200 Hz sau mai puţin (Audio 16-7). Este posibil ca aceste sunete să provină din ruperea peliculelor fluide şi vibraţiile pereţilor căilor respiratorii.79 Rhonchiul se poate curăţa prin tuse sau prin aspirare la pacienţii intubaţi. Unii s-au pus la îndoială dacă termenul rhonchi este deloc necesar, considerând înlocuitorul „wheezes low-pitched" mai parcimonios.88 Cu toate acestea, termenul îşi păstrează locul în sistemele de clasificare şi în utilizarea clinică.79,80,89.

Sunete generate de voce

O altă modalitate de a genera sunete pentru auscultare este de a face ca pacientul să vorbească în timp ce examinatorul îi ascultă pieptul. De obicei, pacientul este rugat să spună cu o voce liniştită „unu, doi, unu, doi", „nouăzeci şi nouă, nouăzeci şi nouă" sau „E, E". Dacă se aude răspunsuri îmbunătăţite, pacientul repetă cuvintele în timp ce şopteşte. Deoarece sunetele de origine centrală sunt atenuate pe măsură ce sunt transmise periferic prin plămânul normal plin de aer, sunetele generate de voce au o calitate înăbuşită, iar cuvintele sunt indistincte. În schimb, în prezenţa consolidării, caracteristicile sunetelor sunt remarcabil de diferite. Termenul de egofonie (Audio 16-8) indică sunetele care au o calitate ascuţită, behăiind; o modificare a proprietăţilor de filtrare a sunetului ale plămânilor consolidaţi explică prezenţa egofoniei, care nu necesită, aşa cum se spune adesea, prezenţa unui revărsat pleural supraiacent. Bronhofonia (Audio 16-9) şi pectorilocva (Audio 16-10) înseamnă că sunetele vorbite sunt transmise cu intensitate şi înălţime crescute; când fiecare silabă a fiecărui cuvânt, mai ales atunci când este şoptită, este distinctă şi uşor de recunoscut, pectorilocva este descrierea preferată. Un semn E-la-A înseamnă că litera „E" rostită sună ca „A" în timp ce este ascultată peste plămâni. Fiecare dintre aceste constatări auscultatorii este o manifestare a aceleiaşi proprietăţi acustice a plămânilor consolidaţi şi, prin urmare, are o semnificaţie diagnostică similară.

Frecare pleurală Frecare

Cantitatea mică de lichid prezentă în mod normal în spaţiul pleural separă stratul pleural visceral şi parietal şi permite plămânilor să se extindă şi să se contracte liber în timpul respiraţiei. În schimb, atunci când suprafeţele pleurale sunt îngroşate şi aspre de un proces inflamator sau neoplazic, mişcarea uşoară este împiedicată şi se poate produce o frecare pleurală. Aceste sunete variază în intensitate, dar au adesea o calitate de piele sau scârţâit care poate fi exagerată de presiunea cu stetoscopul (Audio 16-11). De obicei, frecţiile sunt auzite atât în timpul inspiraţiei, cât şi în timpul expiraţiei, dar sunt evanescente şi variabile şi pot fi auzite doar într-o singură parte a ciclului respirator. În mod surprinzător, frecţiile pot fi încă auzite în prezenţa unui revărsat pleural mare, care împiedică suprafeţele pleurale aspre să se frece efectiv unele de altele.

Sunete extrapulmonare

Prezenţa aerului sau a altor gaze în mediastin poate fi asociată cu zgomote, trosnet, care sunt sincrone cu contracţia cardiacă şi sunt audibile atunci când respiraţia este oprită

momentan. Constatarea unei crize mediastinale prin auscultatie semnifica de obicei emfizem mediastinal, chiar si atunci cand radiografia toracica nu prezinta anomalii. În schimb, o frecare pleurală se aude de obicei atât în timpul inspirației, cât și în timpul expirației și are o înălțime mai mare.

Stridorul este un sunet continuu cu ton înalt produs de fluxul turbulent în căile respiratorii extratoracice, care, spre deosebire de respirația șuierătoare, este mai puternic și mai lung în timpul inspirației decât expirației (Audio 16-12). Stridorul are multe cauze90, dintre care unele pun viața în pericol și necesită atenție imediată (vezi capitolul 49).

După cum sa menționat anterior, diferite sunete pot proveni din peretele pieptului însuși. Unele dintre acestea au semnificație patologică; alții nu. Frecarea firelor de păr prinse între piele și stetoscop produce zgomote intermitente care pot fi confundate cu trosnituri (Audio 16-13). Se produc crestături variabile și atunci când stetoscopul este plasat peste o zonă de emfizem subcutanat și este balansat înainte și înapoi (Audio 16-14). Contractarea mușchilor peretelui toracic poate genera sunete care au o calitate înăbușită, îndepărtată, joasă și zgomotoasă. Ocazional, este posibil să auziți un pocnet în timpul respirației din mișcarea unei coaste nou fracturate (Audio 16-15).

Interpretare

Când anomalii sunt descoperite la examinarea fizică a toracelui, este util să le identificăm după localizarea lor anatomică în plămânul implicat. Acest lucru necesită cunoașterea proiecțiilor de suprafață ale lobilor bronhopulmonari subiacente, care sunt prezentate în Figura 16-2. Lobii superior și inferior ai ambilor plămâni sunt despărțiți de cele două fisuri oblice, care parcurg dinspre procesul spinos al celei de-a treia vertebre toracice în spate până la nivelul celei de-a 6-a coaste în linia media-claviculară anterior. Pe partea dreaptă anterior, lobii superior și mijlociu sunt separați de fisura orizontală, care se află aproximativ la nivelul celui de-al patrulea cartilaj costal. În prezența fie a distorsiunilor anatomiei pulmonare, fie a formei cutiei toracice, proiecțiile de suprafață ale plămânului subiacent se schimbă și ele.

Constatările clasice la examenul fizic al toracelui în unele tulburări pulmonare comune sunt prezentate în Tabelul 16-3. De obicei, consolidarea trebuie să fie la 1 sau 2 cm de suprafața costală pentru a fi detectată în mod fiabil. Chiar și atunci, examenul fizic singur nu poate fi bazat pe diagnosticarea sau excluderea pneumoniei.91 Unele pneumonii,

cum ar fi pneumonia Mycoplasma, cauzează de obicei surprinzător de puține anomalii fizice în ciuda implicării radiografice extinse (vezi eFig. 33-9), dar, chiar și la pacienții cu pneumonie lobară clasică, constatările pot fi nespecifice. Deși nu pot distinge în mod fiabil între pneumonia cu debut și alte boli pulmonare, constatările de la examenul fizic – semne vitale, confuzie mentală, cianoză, utilizarea mușchilor accesorii și respirație paradoxală – sunt extrem de importante în evaluarea severității și pentru a decide dacă trebuie sau nu spitalizați pacienții cu pneumonie.92

Distincţia dintre revărsat pleural şi atelectazie poate fi făcută la examenul fizic, determinând dacă inima şi conţinutul mediastinal se deplasează către sau se îndepărtează de partea anormală, o constatare care poate fi făcută de obicei numai dacă revărsatul este mare sau dacă atelectazia implică cel puţin un lob. Atunci când aceste manifestări în general sunt prezente, prezenţa tulburării cauzale poate fi dedusă cu o certitudine rezonabilă. Cu toate acestea, absenţa acestor constatări nu exclude o anomalie, iar o radiografie toracică trebuie întotdeauna efectuată ca parte a analizei pulmonare complete.

MANIFESTĂRI EXTRAPULMONARE

Examinarea plămânilor şi a pleurei dezvăluie doar câteva dintre indicii ale prezenţei bolii pulmonare. Căutarea semnelor extrapulmonare poate indica adesea o anumită boală pulmonară sau către boli sistemice cum ar fi lupusul eritematos sau către boli care apar în altă parte a corpului care implică secundar plămânul. Anumite manifestări extrapulmonare sunt deosebit de utile.

Clubing

Asocierea băturilor de la mâini sau de la picioare cu boala a atras atenţia medicilor încă de pe vremea lui Hipocrate. Clubbing-ul este uşor de recunoscut când este sever (Fig. 16-3), dar modificările subtile sunt mai frecvente şi mai puţin sigure. Semnele distinctive ale clubbing-ului sunt (1) un eritem de înmuiere şi periungual al patului unghial, care face ca unghiile să pară să plutească mai degrabă decât să fie ferm ataşate, (2) o creştere a unghiului normal de 165 de grade pe care unghia îl formează cu cuticula sa, (3) o mărire sau bombare a unghiilor, care poate fi caldă şi distală a unghiei şi ematoase. (4) o curbură a unghiilor în sine. Dintre aceste caracteristici, îndreptarea unghiului cuticulei unghiei pare a fi cea mai sensibilă măsurătoare.93

Pacienţii cu clubbing pot avea, de asemenea, osteoartropatie hipertrofică, o afecţiune caracterizată prin formarea subperiostală a osului spongios nou la capetele distale ale

condiţiile în care s-a observat bătaia.94 Una dintre trăsăturile izbitoare ale clubului este viteza cu care se poate dezvolta, aproximativ 2 săptămâni la pacienţii cu empiem nou debut, şi cu care se poate inversa, de asemenea, aproximativ 2 săptămâni la pacienţii după intervenţia chirurgicală corectivă cardiacă. Prezenţa clubbing-ului, care s-a constatat în 1% din toate internările într-un departament de medicină internă, a fost asociată cu „boală gravă" la 40% dintre pacienţii afectaţi95; prin urmare, nou-apariţia clubbing justifică întotdeauna o radiografie toracică şi, dacă nu este găsită nicio anomalie, o scanare CT pentru a căuta un neoplasm pulmonar sau o altă leziune, care poate fi încă localizată şi vindecabilă.

Clubbing a fost găsit în multe afecţiuni diverse, cum ar fi copiii cu HIV96, sindromul hepatopulmonar97 şi boala pleurală benignă de azbest98 (Tabelul 16-4). Atât osteoartropatia hipertrofică cât şi clubbing pot fi idiopatice sau familiale; forma familială este adesea transmisă ca trăsătură dominantă. Forma ereditară de osteoartropatie hipertrofică se mai numeşte şi pahidermoperiostoză, o afecţiune în care afectarea oaselor şi articulaţiilor este adesea uşoară, dar brăzdarea pielii feţei şi scalpului este de obicei marcată.

Principala constatare patologică în clubbing este densitatea capilară crescută. Cel mai puternic stimul pentru o nouă creştere a capilarelor este hipoxia, care determină o producţie intensă de factori de creştere vasculară, cum ar fi factorul de creştere a endoteliului vascular. Odată cu coloraţia histochimică, Atkinson şi Fox99 au arătat creşteri ale factorului de creştere endotelial vascular, factorului de creştere derivat din trombocite, factorului 1a inductibil de hipoxie şi factorul 2 a inductibil de hipoxie, împreună cu densitatea crescută a microvaselor în stroma degetelor bătute. A doua caracteristică comună a pacienţilor cu clubbing digital este şuntarea sângelui dincolo de patul capilar fie al plămânului, fie al ficatului, ceea ce sugerează că poate fi implicată lipsa metabolismului factorilor angiogeni care ocolesc un organ critic. Mai multe dintre afecţiunile asociate cu clubbing-ul au inflamaţie şi şunt, cum ar fi bronşiectazia şi ciroza hepatică.

Alte Asociaţii Extrapulmonare

Pe lângă clubbing, neoplasmele toracice pot provoca alte anomalii extratoracice care pot deveni evidente la examenul fizic, inclusiv anemie, sindrom Cushing, ginecomastie şi alte sindroame paraneoplazice (Tabelul 16-5). Alte manifestări extratoracice comune care oferă indicii despre prezenţa sau starea unei malignităţi subiacente sunt epuizarea, răguşeala, adenopatia (în special supraclaviculară) şi hepatomegalia. Când se evaluează pacienţii cu dispnee, trebuie efectuată o examinare amănunţită a venelor gâtului pentru evidenţierea presiunii venoase centrale crescute şi auscultarea cardiacă atentă pentru prezenţa unui al treilea zgomot cardiac sau a suflurilor distinctive pentru a exclude insuficienţa cardiacă.100 Extremităţile trebuie să fie efectuate.

oasele lungi, în special radiusul şi ulna şi tibia şi peronéul. Osteoartropatia hipertrofică (Fig. 16-4) este aproape întotdeauna asociată cu clubbing, în special la pacienţii cu carcinom bronhogen, alte afecţiuni maligne intratoracice şi fibroză chistică. Se dezvoltă ocazional la pacienţii cu bronşiectazie, empiem şi abces pulmonar, dar este rar la pacienţii cu majoritatea celorlalte, de asemenea, examinaţi pentru dovezi de edem periferic, tromboză venoasă, stază venoasă cronică şi cicatrici care sugerează abuzul de droguri injectabile.

Asocierea anomaliilor din alte sisteme de organe cu boala pulmonară subiacentă poate fi de mare ajutor în stabilirea unui diagnostic.

Leziunile importante asociate cu diferite tulburări pulmonare primare sunt enumerate în tabelele disponibile în versiunea electronică a textului la ExpertConsult.

O mare varietate de leziuni cutanate sau subcutanate (eTabelul 16-1)99 şi leziuni oculare (eTabelul 16-2)100 a fost asociată cu diferite afecţiuni pulmonare primare. De asemenea, o combinaţie de boli pulmonare şi renale (eTabel 16-3); leziuni pulmonare şi osoase, articulare, musculare sau nervoase (eTabel 16-4); iar afectarea gastrointestinală şi hepatică (eTabelul 16-5) poate sugera un proces de boală unificator care poate fi detectat prin examen fizic.

eTabelul 16-1

LEZIUNI CUITANE

Schimbare difuză de pigment

Acanthosis nigricans - neoplasm pulmonar

Albinism-sindrom Hermansky-Pudlak

Pigmentarea bronzului - hemosideroză

Cenuşiu-maro-boala Whipple

Sinus de drenaj cutanat

Infecţii fungice (în special histoplasmoză)

Infecţii micobacteriene (în special tuberculoză)

Vasculita necrozanta

Neoplasme (în special tumori mezoteliale)

Alte infecţii bacteriene (în special actinomicoză)

Ulcere cutanate

Boala de beriliu

Insuficienţă venoasă cronică

Infecţii fungice (în special histoplasmoză)

Boala micobacteriană

Vasculita necrozanta

Boala parazitară

Policitemie

Siclemie

Tularemie

Vasculita cutanată

sindromul Behţet

Boala vasculară de colagen

Granulomatoza eozinofila cu poliangeita (sindromul Chug-Strauss) Granulomatoza cu poliangeita (granulomatoza Wegener) Sarcoidoza

Eritem multiform

Reacţii la medicamente

Ciuperci (în special coccidiomicoză)

Micoplasma şi alţi agenţi infecţioşi

Neoplasme

Dermatită exfoliativă

Reacţii adverse la medicamente

Chimioterapia

Malignitate diseminată

Boala grefă contra gazdă

Radioterapia

Flushing

Carcinoid bronşic, feocromocitom, alte neoplasme

Dioxid de carbon, cianură şi alte toxine

Droguri

Alimente şi substanţe vasodilatatoare

Hormonii

Mastocitoza

Stări metabolice (de exemplu, hipertiroidism, febră)

Erupţie maculară

Boala anti-membrană bazală glomerulară

Pete cafe-au-lait (neurofibromatoză)

Cicatricile minerului de cărbune

Boala vasculară de colagen

Fibroza pulmonară idiopatică

Pete de trandafiri (psitacoză)

Sarcoidoza

Sifilis

Pneumonie virală

Erupţie cutanată maculopapulară

amiloidoza

Boala pulmonară indusă de medicamente

Boala vasculară de colagen

boala Gaucher

sarcomul Kaposi

Neoplasm pulmonar

Limfom

Granulomatoza limfomatoidă

Paraziți

Sarcoidoza

Sifilis

Vasculita

Pneumonie virală

Sindromul Sicca (gura si ochi uscati)

boala Gaucher

Pneumonie interstiţială limfocitară

sindromul Sjogren

Telangiectazie

Malformaţie arteriovenoasă

Ataxie-telangiectazie

Sindromul carcinoid

boala Cushing

Sindrom hepatopulmonar şi alte boli hepatice cronice Telangiectazii hemoragice ereditare (Osler-Weber-Rendu) Mastocitoză

Scleroza sistemică şi alte boli vasculare de colagen

ORBIRE

Amauroza fugace

Sindromul antifosfolipidic

Aspergiloza

Granulomatoza eozinofilă cu poliangeită (sindromul Chug-Strauss)

Granulomatoza cu poliangeita (granulomatoza Wegener) Arterita temporala

Arterita cu celule gigantice

Stadiul târziu al multor boli

Sarcoidoza

COROIDĂ

Histoplasmoza

Lupus eritematos

Toxoplasmoza

CONJUNCTIVĂ

Reacţie alergică

Chlamydia

Granulomatoza cu poliangeita

Herpes

sarcomul Kaposi

Sarcoidoza

CORNEE

Chlamydia

Granulomatoza cu poliangeita

Herpes

Sifilis

IRIS

Neoplasm

Neurofibromatoza

OBIECTIV

Cataracta

Utilizarea steroizilor

Fumatul de tutun

sindromul Marfan (dislocat)

CAPACELE

Proptoza

boala Graves

leucemie

Neoplasm

Ptoza

Miastenia gravis

Distrofie musculară

NERVUL OPTIC

Criptococoza

Granulomatoza cu poliangeita

boala Graves

leucemie

Neurofibromatoza

Sarcoidoza

Sifilis

eTabelul 16-3 Implicarea renală în bolile pulmonare

GLOMERULONEFRITA

Boala anti-membrană bazală glomerulară

Sarcoidoza

Boala vasculară de colagen

Vasculita sistemica

SINDROMUL NEFROTICE

amiloidoza

Histiocitoză cu celule Langerhans diseminate

Boala pulmonară indusă de medicamente

Sindrom paraneoplazic

Post transplant

Boala hidatică pulmonară

Lupus eritematos sistemic

Vasculita

Tromboza venoasa

MASĂ RENALĂ

Granulomatoza cu poliangeita (granulomatoza Wegener) Limfangioleiomiomatoza

Neoplasm metastatic

Carcinoid renal

Scleroza tuberculoasă

NEFROLITIAZĂ

Proteinoza alveolara

Fibroza chistica

Sindroame hipercalcemice

Osteoliza din micobacterii sau ciuperci

Sarcoidoza

HIPERTENSIUNEA SISTEMICA

Boala vasculară de colagen

Hemoragie alveolară difuză

Neurofibromatoza

Sindroame pulmonar-renale

Apneea în somn

eTabel 16-4 Implicarea articulaţiilor, osoase, musculare şi neurologice în bolile pulmonare

ARTRITĂ

Spondilita anchilozantă

Boli vasculare de colagen

Artrita reactivă

Sarcoidoza

Vasculita sistemica Tuberculoza

LEZIUNI OSOARE

Spondilita anchilozantă

Blastomicoza şi alte boli fungice

Boli vasculare de colagen

Granulomatoza eozinofilă

Histiocitom fibros

boala Gaucher

Neoplasm

Sarcoidoza

Tuberculoză

BOALA MUSCULARĂ

Boala vasculară de colagen

Diabet insipid

Granulomatoza eozinofilă

L-triptofan

Polimiozită

Sarcoidoza

BOALA NEUROLOGICĂ

Polineuropatie inflamatorie acută

Scleroza laterală amiotrofică

Aspiraţie

Botulism

Granulomatoza eozinofilă cu poliangeită (sindromul Chug-Strauss)

Granulomatoza cu poliangeita (granulomatoza Wegener) Sindromul Lambert-Eaton

Miastenia gravis

Intoxicatia cu organofosfati

Poliomielita si sindromul postpolio Sarcoidoza

eTabel 16-5 Implicarea gastrointestinală şi hepatică în bolile pulmonare

REFLUX ESOFAGIAN

Pneumonie de aspiraţie

Astm

Bronşiectazie

Bronşită

Tuse

Boala micobacteriană

Fibroza pulmonară

Sclerodermie

BOALA INFLAMATORIA INTESTERNULUI

Reacţii adverse la tratamentele medicamentoase

Bronşiectazie

Bronşiolită

Bronşită

FISTULA COLOBRONHICA

Boala pulmonară interstiţială descuamativă

Boala pulmonară eozinofilă

Boala pulmonară interstiţială

Noduli necrobiotici

Boala pulmonară obstructivă

Organizarea pneumoniei

Sarcoidoza

Seroza care afectează pleura sau pericardita

Stenoza traheala

FICAT

Deficit de alfa1-antitripsină

Hepatită cronică activă

Sindromul hepatopulmonar

Hipertensiune arterială portopulmonară

Ciroza biliară primară

Hepatosplenomegalie

amiloidoza

Boala vasculară de colagen

Granulomatoza eozinofilă

Pneumonie interstiţială limfatică

Sarcoidoza

Tabelul 16-4 Cauzele clubbing (lista parţială)

NU ESTE ASOCIAT CU BOALA AFISĂ

Cluburi ereditare

Cluburi sporadice

Pahidermoperiostoza

NEOPLASME TORACICE

Cancerul pulmonar, în special tumorile fibroase (reprezintă majoritatea cluburilor)

Tumori pleurale benigne şi maligne

Alte neoplasme toracice, inclusiv cancerul esofagian şi limfomul

BOLI DE INIMA SI VASCULAREA

Boala cardiacă congenitală cianotică

Endocardita bacteriană subacută

Grefă de aortă infectată

Chirurgie aortică

Arterita Takayasu

sindromul Behţet

ŞUNTARE AV PULMONARĂ

Boala cardiacă congenitală cianotică

Boală cardiacă dobândită

Fistula AV pulmonară

Telangiectazii hemoragice ereditare

BOALA PLAMÂNĂ INTERSTIȚIALĂ

azbestoza

Fibroza pulmonară idiopatică

Boala vasculară de colagen

Histiocitoza celulelor Langerhans

Pneumonie lipoidă

INFECȚII CRONICE

Bronşiectazie

Bronşiectazie din sarcoidoză sau tuberculoză

Abces pulmonar

Empyema

Fibroza chistica

BOLI GASTROINTESTINALE SI HEpatice

Boala inflamatorie intestinală

boala Crohn

Colita ulcerativă

Polipoza coli

Colita amibiană

Dizenterie bacilară

Boală hepatică

hepatom

Sindromul hepatopulmonar

ciroza biliara

Strictura esofagiană

HEMOGLOBINOPATIE

Hemoglobinopatii

Methemoglobinemie congenitală

ALTE

Acropatie tiroidiană

Hiperparatiroidism secundar

legate de HIV

Pneumonie interstiţială limfoidă

Alte infectii

Infuzie de prostaglandine

boala Fabry

Expunere toxică la arsenic, mercur sau beriliu

CLUBBING UNILATERAL

Tulburări vasculare

Anevrism de arteră subclavie

Fistula AV brahială

Subluxaţia umărului

Leziunea nervului median

Traumă locală

Hemiplegie

Puncte cheie

Realizarea unui istoric atent şi efectuarea unui examen fizic amănunţit sunt primii paşi esenţiali în formularea unui diagnostic diferenţial preliminar al plângerilor unui pacient.

După ce clinicianul ajunge la un diagnostic provizoriu, sunt comandate anumite teste radiografice, de laborator şi alte teste pentru evaluare ulterioară şi de confirmare.

Fişa medicală electronică oferă documente de o calitate mai bună decât înregistrările scrise, datorită organizării îmbunătăţite, lizibilităţii sporite, utilizării materialelor suplimentare şi comparaţiilor mai bune.

Deoarece dispneea, tusea cu sau fără hemoptizie şi durerea toracică sunt printre cele mai frecvente motive pentru care pacienţii să viziteze medic şi pentru că aceste simptome pot rezulta dintr-o boală toracică subiacentă gravă, interogarea atentă şi examinarea este obligatorie.

Examenul fizic poate fi efectuat practic oriunde, oferă informaţii importante, se pretează la observaţii în serie şi creşte încrederea pacienţilor în medicii lor.

Stridor, un sunet continuu ascuţit, care, spre deosebire de respiraţia şuierătoare, este mai puternic şi mai lung în timpul inspiraţiei decât în expirare, poate indica o obstrucţie a căilor aeriene superioare care pune viaţa în pericol şi necesită o atenţie imediată.

Noul debut al degetelor în bâtă justifică detectarea şi investigarea datorită asocierii sale frecvente cu boala de bază gravă.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Charon R: Naraţiune şi medicină. N Engl J Med 350:862-864, 2004.

Croskerry P: Importanţa erorilor cognitive în diagnostic şi strategii pentru a le minimiza. Acad Med 78:775-780, 2003.

Croskerry P: De la practica fără minte la practica conştientă — părtinire cognitivă şi luare a deciziilor clinice. N Engl J Med 368:2445-2448, 2013.

Groopman J: How doctors think, New York City, 2007, Houghton Mifflin.

Hurwitz B: Naraţiune şi practica medicinei. Lancet 356:20862089, 2000.

Irwin RS, Curley FJ, French CL: Tuse cronică: spectrul şi frecvenţa cauzelor, componente cheie ale evaluării diagnostice şi rezultatul terapiei specifice. Am Rev Respir Dis 141:640-647, 1990.

Lipkin JM, Quill TE, Napodano RJ: Interviul medical: un curriculum de bază pentru rezidenţiate în medicină internă. Ann Intern Med 100:277-284, 1984.

McGee SR: Diagnostic fizic bazat pe dovezi, ed 3, Philadelphia, 2012, Elsevier/Saunders.

Referinţe

Graber ML, Franklin N, Gordon R: Eroare de diagnostic în medicina internă. Arch Intern Med 165:1493-1499, 2005.

McSherry D: Evitarea închiderii premature în diagnosticul secvenţial. Artif Intell Med 10:269-283, 1997.

Croskerry P: Importanţa erorilor cognitive în diagnostic şi strategii pentru a le minimiza. Acad Med 78:775-780, 2003.

Croskerry P, Singhal G, Mamede S: Cognitive debiasing 1: origins of bias and theory of debiasing. BMJ Qual Saf 22(Suppl 2):ii58-ii68, 2013.

Hafner K: „Pentru a doua opinie, consultaţi un computer?" New York Times, 2 decembrie 2012. Accesat pe 20 septembrie 2013 la http://www.nytimes.com/ 2012/12/ 04/health/quest-to-eliminate-diagnostic-lapses.html

Tsai J, Bond G: O comparaţie a înregistrărilor electronice cu înregistrările pe hârtie din centrele de sănătate mintală. Int J Qual Health Care 20:136-143, 2008.

Argent J, Faulkner A, Jones A, et al: Abilităţi de comunicare în îngrijirea paliativă: dezvoltarea şi modificarea unei scale de evaluare. Med Educ 28:559-565, 1994.

Kirscht JP: Comunicaţii între pacienţi şi medici. Ann Intern Med 86:499-500, 1977.

Faulkner A: ABC-ul îngrijirilor paliative. Comunicarea cu pacienţii, familiile şi alţi profesionişti. BMJ 316:130-132, 1998.

Groopman J: How doctors think, Boston, 2007, Houghton Mifflin Co., pp 1-307.

Lipkin M Jr, Quill TE, Napodano RJ: Interviul medical: un curriculum de bază pentru rezidenţiate în medicină internă. Ann Intern Med 100:277-284, 1984.

Lipkin M Jr, Putnam SM, Lazare A, et al, editori: Interviul medical: îngrijire clinică, educaţie şi cercetare, New York, 1994, Springer Verlag.

Benaroia M, Elinson R, Zarnke K: Sisteme computerizate inteligente şi interactive de colectare a istoricului medical, direcţionate de pacient: un studiu de utilitate şi fezabilitate în departamentul de urgenţă. Int J Med Inform 76:283-288, 2007.

Schattner A: Esenţa îngrijirii pacientului. J Intern Med 254:1-4,

2003.

Platt R: Două eseuri despre practica medicinei. Manchester Univ Med Sch Gazet 27:139-145, 1947.

Hampton JR, Harrison MJ, Mitchell JR, et al: Contribuţii relative ale anamnezei, examinării fizice şi investigaţiilor de laborator la diagnosticarea şi gestionarea pacienţilor medicali în ambulatoriu. Br Med J 2:486-489, 1975.

Sandler G: Importanţa istoricului în clinica medicală şi costul analizelor inutile. Am Heart J 100:928-931, 1980.

Peterson MC, Holbrook JH, Von Hales D, şi colab: Contribuţii ale istoriei, examinării fizice şi investigaţiilor de laborator în stabilirea diagnosticelor medicale. West J Med 156:163-165, 1992.

Hurwitz B: Naraţiune şi practica medicinei. Lancet 356:20862089, 2000.

Charon R: Naraţiune şi medicină. N Engl J Med 350:862-864,

2004.

Morelet-Panzini C, Demoule A, Straus C, et al: Dispneea ca senzaţie nocivă: încărcarea pragului inspirator poate declanşa controale inhibitorii nocive difuze la oameni. J Neuophysiol 97:1396-1404, 2007.

Yu J: Receptorii căilor respiratorii şi articol invitat de funcţia lor reflexă. Adv Exp Med Biol 648:411-420, 2009.

Borg GA: Bazele psihofizice ale efortului perceput. Med Sci Sports Exercice 14:377-381, 1982.

Comitetul pentru etiologia bronşitei cronice a Consiliului de Cercetare Medicală: chestionare standardizate privind simptomele respiratorii. Br Med J 2:1665, 1960.

Lareau SC, Carrieri-Kohlman V Janson-Bjerklie S, et al: Dezvoltarea şi testarea chestionarului privind starea funcţională pulmonară şi dispneea (PFSDQ). Heart Lung 23:242-250, 1994.

Mahler DA, Waterman LA, Ward J şi colab.: Validitatea şi capacitatea de răspuns a versiunilor computerizate autoadministrate ale indicilor de dispnee de bază şi de tranziţie. Cufăr 132:1283-1290, 2007.

2 7. O'Donnell DE, Laveneziana P: Dispneea şi limitarea activităţii în BPOC: factori mecanici. COPD 4:225-236, 2007.

Baggish AL, van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr: Testarea şi prognosticul peptidei natriuretice de tip amino-terminal pro-B la pacienţii cu dispnee acută, inclusiv cei cu insuficienţă cardiacă acută. Am J Cardiol 101:49-55, 2008.

Bennett WD, Foster WM, Chapman WF: Eliminarea mucusului îmbunătăţită de tuse în plămânul normal. J Appl Physiol 69:1670-1675, 1990.

Chang AB: Fiziologia tusei. Pediatr Respir Rev 7:2-8, 2006.

Irwin RS, Curley FJ, French CL: Tuse cronică. Spectrul şi frecvenţa cauzelor, componentele cheie ale evaluării diagnostice şi rezultatul terapiei specifice. Am Rev Respir Dis 141:640-647, 1990.

Brightling CE, Ward R, Goh KL şi colab.: Bronşita eozinofilă este o cauză importantă a tusei cronice. Am J Respir Crit Care Med 160: 406-410, 1999.

Lacourciere Y, Brunner H, Irwin R şi colab.: Efectele modulatorilor sistemului renină-angiotensină-aldosteron asupra tusei. Grupul de studiu al tusei cu losartan. J Hypertens 12:1387-1393, 1994.

Palombini BC, Villanova CA, Araujo E şi colab.: O triadă patogenă în tusea cronică: astm, sindromul de picurare postnazală şi boala de reflux gastroesofagian. Chest 116:279-284, 1999.

Pavord ID, Chung KF: Tuse cronică 2. Managementul tusei cronice. Lancet 373:1375-1384, 2008.

Irwin RS, Madison JM: Tusea persistentă supărătoare. Am J Respir Crit Care Med 165:1469-1474, 2002.

Vertigan AE, Theodoros DG, Gibson PG şi colab.: Seria de recenzii: tuse cronică: terapii de modificare a comportamentului pentru tuse cronică. Chron Respir Dis 4:89-97, 2007.

Corrao WM, Braman SS, Irwin RS: Tusea cronică ca singura manifestare a astmului bronşic. N Engl J Med 300:633637, 1979.

Ing AJ, Ngu MC: Tuse şi reflux gastro-esofagian. Lancet 353:944-946, 1999.

Standarde internaţionale pentru îngrijirea tuberculozei (ISTC), ed 3, Haga, 2014, TB CARE.

Vasquez JC, Halasz NA, Chu P: Hernie traumatică a peretelui abdominal cauzată de tuse persistentă. South Med J 92:907-908, 1999.

Pursel SE, Linkskog GE: Hemoptizie. O evaluare clinică a 105 pacienţi examinaţi consecutiv pe un serviciu de chirurgie toracică. Am Rev Respir Dis 84:329-336, 1961.

Hirshberg B, Biran I, Glazer M şi colab: Hemoptizia: etiologie, evaluare şi rezultat într-un spital de referinţă terţiar. Cufăr 112:440444, 1997.

Santiago S, Tobias J, Williams AJ: O reevaluare a cauzelor hemoptiziei. Arch Intern Med 151:2449-2451, 1991.

Johnston H, Reisz G: Schimbarea spectrului de hemoptizie. Cauzele care stau la baza la 148 de pacienti supusi unei bronhoscopii diagnostice cu fibra optica flexibila. Arch Intern Med 149:1666-1668, 1989.

Anderson PE: Imagistica şi tratamentul radiologic intervenţional al hemoptiziei. Acta Radiol 47:780-792, 2006.

Khalil A, Fartoukh M, Tassart M, et al: Rolul MDCT în identificarea locului de sângerare şi a vaselor care provoacă hemoptizie. AJR Am J Roentgenol 188:W117-W125, 2007.

Kost GJ, Tran NK: Testare la punctul de îngrijire şi biomarkeri cardiaci: standardul de îngrijire şi viziune pentru centrele de durere toracică. Cardiol Clin 23:467-490, 2005.

Gnann JW Jr, Whitley RJ: Practică clinică. Herpes zoster. N Engl J Med 347:340-346, 2002.

Davies SW: Prezentarea clinică şi diagnosticul bolii coronariene: angină stabilă. Br Med Bull 59:17-27, 2001.

Mayer S, Hillis LD: Varianta de angină Prinzmetal. Clin Cardiol 21:243246, 1998.

Wise CM: Sindroame peretelui toracic. Curr Opin Rheumatol 6:197-202, 1994.

Chan-Yeung M, Mich-Ward H: Efectele asupra sănătăţii respiratorii ale expunerii la fumul de tutun din mediu. Respirology 8:131-139, 2003.

Begin R, Christman JW: Istoricul ocupaţional detaliat: piatra de temelie în diagnosticul bolilor pulmonare legate de azbest. Am J Respir Crit Care Med 163:598-599, 2001.

Levy BS, Wegman DH: Istoricul ocupaţional în practica medicală. Ce întrebări să puneţi şi când să le puneţi. Postgrad Med 79:301311, 1986.

Kuschner WG, Stark P: Boala pulmonară profesională. Partea 1. Identificarea astmului şi a altor tulburări legate de muncă. Postgrad Med 113:7078, 2003.

Kuschner WG, Stark P: Boala pulmonară profesională. Partea 2. Descoperirea cauzei bolii pulmonare parenchimatoase difuze. Postgrad Med 113:81-88, 2003.

Spira AM: Evaluarea călătorilor care se întorc bolnavi acasă. Lancet 361:1459-1469, 2003.

Scurr JH, Machin SJ, Bailey-King S, et al: Frecvenţa şi prevenirea trombozei venoase profunde fără simptome în zborurile pe distanţe lungi: un studiu randomizat. Lancet 357:1485-1489, 2001.

Rosenstock L, Logerfo J, Heyer NJ, et al: Dezvoltarea şi validarea unui chestionar auto-administrat privind istoricul de sănătate a muncii. J Occup Med 26:50-54, 1984.

Bachman JW: Interviul pacient-calculator: un instrument neglijat care poate ajuta clinicianul. Mayo Clin Proc 78:67-78, 2003.

Jauhar S: Decesul examenului fizic. N Engl J Med 354:548553, 2006.

Crombie DL: Proces de diagnosticare. J Coll Gen Pract 6:579-589, 1963.

Roussos C, Macklem PT: Mușchii respiratori. N Engl J Med 307:786-797, 1982.

Maitre B, Similowski T, Derenne JP: Examenul fizic al pacientului adult cu boli respiratorii: inspecție și palpare. Eur Respir J 8:1584-1593, 1995.

Yernault JC: Istoricul, simptomele și examenul clinic în boala pleurală. În Loddenkemper R, Antony VB, editori: Pleural diseases, vol. 7, Sheffield, Marea Britanie, 2002, European Respiratory Society Monographie, pp. 60-75.

Markel H: Stetoscopul și arta de a asculta. N Engl J Med 354:551-553, 2006.

Murphy RLH: În apărarea stetoscopului. Respir Care 53:355369, 2008.

Dellinger RP Parrillo JE, Kushnir A, et al: Vizualizarea dinamică a sunetelor pulmonare cu un dispozitiv de răspuns la vibrații: o serie de cazuri. Respirația 75:60-72, 2008.

Jacome C, Marques A: Sunete respiratorii computerizate la pacienții cu BPOC: o revizuire sistematică. BPOC 2014. PubMed PMID: 24914587.

Oliveira A, Marques A: Sunete respiratorii la oameni sănătoși: o revizuire sistematică. Respir Med 108(4):550-570, 2014. PubMed PMID: 24491278.

Mor R, Kushnir I, Ekstein J, et al: Imagini de distribuție a sunetului respirației la pacienții cu pneumonie și revărsat pleural. Respir Care 52: 1753-1760, 2007.

Tavel ME: Auscultația cardiacă: un trecut glorios – și are un viitor! Circulation 113:1255-1259, 2006.

Bohadana A, Izbicki G, Kraman SS: Fundamentele auscultației pulmonare. N Engl J Med 370(8):744-751, 2014. PubMed PMID: 24552321.

Hoffmann C, Falzone E, Verret C și colab.: Raport scurt: auscultarea pulmonară în sala de operație: un studiu prospectiv randomizat în orb care compară stetoscoapele electronice și convenționale. Anesth Analg 117:646-648, 2013.

Tourtier JP, Fontaine E, Coste S și colab.: Auscultarea în zbor: comparație între stetoscoape electronice și convenționale. Am J Emerg Med 29:932-935, 2011.

Iversen K, Sogaard Teisner A, Dalsgaard M, et al: Efectul predării și tipul de stetoscop asupra performanței auscultatorii cardiace. Am Heart J 152(85):e1-e7, 2006.

Walsh K: Igiena stetoscopului: ce se poate face? J Hosp Infect 85:84, 2013.

Pasterkamp H, Kraman SS, Wodicka GR: Sunete respiratorii. Avansuri dincolo de stetoscop. Am J Respir Crit Care Med 156:974-987, 1997.

Mikami R, Murao M, Cugell DW, et al: Simpozion internațional despre sunete pulmonare. Rezumatul procedurilor. Chest 92:342-345, 1987.

Kraman SS: Transmiterea sunetelor pulmonare prin îmbrăcăminte uşoară. Respiraţie 75:85-88, 2008.

Baughman RP, Loudon RG: Analiza spectrală a sunetului a sunetului transmis prin voce. Am Rev Respir Dis 134:167-169, 1986.

Comitetul ad-hoc al Societăţii Americane de Torac pentru Nomenclatura Pulmonară: Nomenclatură actualizată pentru reacţia membrilor. ATS News 3:5-6, 1977.

Piirila P, Sovijarvi AR: Crackles: înregistrare, analiză şi semnificaţie clinică. Eur Respir J 8:2139-2148, 1995.

Nath AR, Capel LH: trosnituri inspiratorii şi evenimente mecanice ale respiraţiei. Thorax 29:695-698, 1974.

Purilă P, Sovijarvi AR, Kaisla T, et al: Crackles in patients with fibrosing alveolitis, bronchiectasis, COPD, and heart failure. Chest 99:1076-1083, 1991.

Meslier N, Charbonneau G, Racineux JL: Wheezes. Eur Respir J 8:1942-1948, 1995.

Coleman JJ, Ferner RE: Corespondenţă: fundamentale ale auscultaţiei pulmonare. N Engl J Med 3 70(21):2052, 2014. PubMed PMID: 24849096.

Bohadana A, Izbicki G, Kraman SS: Răspunsul autorului: Fundamentele auscultaţiei pulmonare. N Engl J Med 3 70(21):2053, 2014. PubMed PMID: 24849095.

Ozgursoy OB, Batikhan H, Beton S şi colab.: Stridor care pune viaţa în pericol la un adult cu debut brusc, cauzat de un chist ductal laringian. Ureche, nas, gât, J 88:828-830, 2009.

Wipf JE, Lipsky BA, Hirschmann JV, et al: Diagnostic pneumonia by physical examination: relevant or relic? Arch Intern Med 159:10821087, 1999.

Renaud B, Coma E, Labareree J, şi colab: Utilizarea de rutină a indicelui de severitate a pneumoniei pentru ghidarea deciziei privind locul de tratament a pacienţilor cu pneumonie din departamentul de urgenţă: un studiu de cohortă multicentric, prospectiv, observaţional, controlat. Clin Infect Dis 44:50-52, 2007.

Myers KA, Farquhar DR: Examenul clinic raţional. Acest pacient are clubbing? JAMA 286:341-347, 2001.

Hansen-Flaschen J, Nordberg J: Clubbing and hypertrophic osteoarthropathy Clin Chest Med 8:287-298, 1987.

Vandemergel X, Renneboog B: Prevalenţa, etiologiile şi semnificaţia clubului într-un departament de medicină internă generală. Eur J Intern Med 19:325-329, 2008.

Zar HJ, Hussey G: Clubbing cu degetele la copiii cu infecţie cu virusul imunodeficienţei umane. Ann Trop Pediatr 21:15-19, 2001.

Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ: Sindromul hepatopulmonar - o tulburare vasculară indusă de ficat. N Engl J Med 358:2378-2387, 2008.

McGavin C, Hughes P: Degetele bătute în mezoteliom malign şi boala pleurală benignă de azbest. Respir Med 92:691-692, 1998.

Atkinson S, Fox SB: Factorul de creştere endotelial vascular (VEGF)-A şi factorul de creştere derivat din trombocite (PDGF) joacă un rol central în patogeneza clubbingului digital. J Pathol 203:721-728, 2004.

Drazner MH, Rame JE, Dries DL: Al treilea zgomot cardiac şi presiune venoasă jugulară crescută ca markeri ai dezvoltării ulterioare a insuficienţei cardiace la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă asimptomatică. Am J Med 114:431-437, 2003.

DIAGNOSTICUL MICROBIOLOGIC AL INFECȚIEI PULMONARE

NIAZ BANAEI, MD • STANLEY C. DERESINSKI, MD • BENJAMIN A. PINSKY, MD, PhD

Selectarea specimenului, colectarea şi

Transport

Adecvarea specimenului

TESTELE MICROBIOLOGICE

Microscopie

Cultură

Testarea sensibilității antimicrobiene Teste pentru acid nucleic

Testarea antigenului

Testare serologică şi interferon-y

Teste de eliberare

INTRODUCERE

Laboratorul de microbiologie clinică joacă un rol critic în diagnosticul şi managementul pacienţilor cu infecţii ale tractului respirator inferior. Oferind detectarea şi identificarea agenţilor patogeni şi testarea sensibilităţii, laboratorul oferă baza terapiei antimicrobiene empirice optime şi a unor regimuri personalizate.1 Laboratorul de microbiologie oferă, de asemenea, date epidemiologice care ajută epidemiologul spitalului în prevenirea, detectarea, investigarea şi încetarea focarelor nosocomiale. reduce utilizarea inutilă a antibioticelor şi previne transmisiile nosocomiale.3,4

Scopul principal al acestui capitol este de a ajuta clinicienii în utilizarea eficientă şi eficientă a resurselor laboratorului de microbiologie clinică în diagnosticarea cauzelor infecţiilor tractului respirator inferior. Acest capitol presupune că laboratoarele clinice utilizează metode validate şi raportează rezultate asigurate de calitate şi nu se aprofundează în aspectele tehnice sau operaţionale ale laboratorului de microbiologie clinică. Pentru informaţii suplimentare despre funcţionarea în laborator, cititorul este trimis la cea mai recentă ediţie a Manualului de Microbiologie Clinică (Societatea Americană de Microbiologie).5

PRINCIPII PREANALITICE

PRINCIPII DE TESTARE

Decizia de a comanda un test de diagnostic ar trebui să depindă de dacă rezultatul este probabil să afecteze deciziile clinicienului de tratament. Dacă clinicianul este sigur că pacientul are o boală bazată pe prezentarea clinică şi prevalenţa (probabilitate mare înainte de testare), atunci decizia de a trata probabil nu va fi modificată de rezultatul testului şi testarea nu ar trebui ordonată. În mod similar, testarea nu ar trebui să fie comandată dacă clinicianul are un grad ridicat de certitudine a priori că pacientul nu are o boală, deoarece decizia de a nu trata probabil nu va fi modificată de rezultatul testului. Testarea este cea mai utilă atunci când clinicianul nu este sigur de probabilitatea bolii şi rezultatul poate influenţa decizia medicului cu privire la tratament. Pe lângă probabilitatea pretest, mai mulţi factori afectează această decizie. De exemplu, dacă terapia are un prejudiciu scăzut (în ceea ce priveşte toxicitatea, costul dolarului şi selecţia rezistenţei), atunci tratarea tuturor pacienţilor fără testare poate fi adecvată. Dacă diagnosticul are o sensibilitate scăzută (adică testul este pozitiv la un procent mic de pacienţi cu boală), atunci testarea poate duce la o decizie inadecvată de a nu trata. În mod similar, dacă un diagnostic are o specificitate scăzută (adică, testul este pozitiv la un procent mare de pacienţi fără boală), atunci testarea poate duce la un tratament inutil. Determinarea faptului că suspiciunea clinică este suficient de incertă pentru a beneficia de un anumit diagnostic implică interacţiunea dintre costul şi acurateţea testului de diagnostic, probabilitatea înainte de testare a bolii şi beneficiul şi prejudiciul tratamentului.

PREVENIREA INFECTIILOR

Clinicianul joacă un rol esenţial în anunţarea laboratorului de microbiologie (şi a epidemiologului de control al infecţiilor din spital) atunci când agenţii virulenţi şi transmisibili sunt suspectaţi ca fiind cauza bolii. Alertarea personalului de laborator reduce riscul de expunere al personalului de laborator care manipulează mostre şi culturi care adăpostesc agenţi patogeni foarte virulenţi. O listă cu astfel de agenţi patogeni este prezentată în Tabelul 17-1. Nu toate probele de la pacienţii cu boli infecţioase trebuie manipulate de laboratorul de la faţa locului. Conform ghidurilor elaborate de oficialii locali şi naţionali din domeniul sănătăţii publice, probele care pot conţine agenţi selecţionaţi cu risc ridicat, cum ar fi sporii de Bacillus anthracis, Francisella tularensis, Yersinia pestis, variola majoră, virusurile febrei hemoragice sau toxina Clostridium botulinum sunt trimise direct laboratoarelor de sănătate publică, acolo unde sunt aplicate instalaţii de izolare adecvate şi instrumente de diagnosticare. Alţi agenţi patogeni care sunt manipulaţi de laboratorul la faţa locului, dar care necesită încă notificare de laborator includ speciile Coccidioides şi Brucella, deoarece culturile acestora sunt asociate cu un risc ridicat de infecţie asociată laboratorului. Deşi se aşteaptă ca tehnologii să manipuleze toate probele şi culturile microbiologice folosind măsuri de precauţie universale, se pot întâmpla expuneri accidentale, mai ales dacă descoperirile sunt neaşteptate. Prin urmare, notificarea de laborator serveşte pentru a alerta personalul să se protejeze de o potenţială expunere la agenţi foarte transmisibili.

SETURI DE ORDINE SINDROMICE

Diversitatea agenţilor etiologici ai infecţiei tractului respirator inferior prezintă o serie de provocări de diagnostic pentru clinician. În primul rând, furnizorul trebuie să formuleze un diagnostic diferenţial cuprinzător, dar pragmatic, care ţine cont de prezentarea clinică, starea imunitară şi istoricul de expunere al pacientului. Apoi, clinicianul trebuie să comande setul corect de teste de laborator şi să asigure colectarea probelor corespunzătoare şi plasarea acestora în containere de transport corecte, precum şi transportul lor la laborator în condiţii permisive pentru testare. Deoarece selecţia necorespunzătoare a testelor şi colectarea probelor ar putea reduce sensibilitatea analitică şi specificitatea testelor efectuate în laborator, au fost concepute seturi de ordine sindromice care iau în considerare cei mai comuni agenţi patogeni pentru sindromul specific. Seturile de ordine sindromice încorporează linii directoare generale pentru tipurile de specimene necesare, colectarea şi transportul şi testele disponibile pentru agenţii patogeni aşteptaţi într-un anumit cadru clinic sau sindrom. Prin prioritizarea diagnosticelor care maximizează randamentul şi evitând necesitatea de a repeta procedurile invazive, aceste seturi de ordine servesc, de asemenea, la minimizarea riscului pentru pacient şi la reducerea costurilor de îngrijire a sănătăţii. Cu toate acestea, este responsabilitatea clinicianului să se asigure că cerinţele privind specimenele sunt îndeplinite şi că cele mai critice teste sunt prioritizate, în special atunci când cantitatea de material eşantion obţinut este limitată şi sunt comandate mai multe teste. Tabelele 17-2, 17-3 şi 17-4 prezintă seturi de ordine sindromice pentru pneumonia dobândită în comunitate (CAP), pneumonia dobândită în spital şi pneumonia asociată ventilatorului şi, respectiv, pneumonia imunocompromisă a gazdei. Seturile de ordine dezvoltate pentru a aborda caracteristicile epidemiologice locale şi practicile

preanalitice pot fi adaptate pentru a servi fiecare instituţie. De asemenea, clinicienii ar trebui să se familiarizeze cu

Tabelul 17-1 Agenţi patogeni care necesită notificare de laborator

Când este suspectat clinic

ORGANISM

Bacilul antracis

specie Brucella

Clostridium botulinum

Specii Coccidioides

Francisella tularensis

Virusurile febrei hemoragice

Yersinia pestis

Practicile locale majore de depozitare a probelor Variola în cazul în care trebuie efectuate teste suplimentare.

SELECTAREA, COLECTAREA ŞI TRANSPORTUL PROBELOR

În general, probele sterile, cum ar fi probele de ţesut şi aspiratele sunt cele mai valoroase din punct de vedere diagnostic, deoarece absenţa contaminării cu organisme comensale asigură că orice organism detectat reprezintă probabil un adevărat patogen. Examenul histopatologic al ţesutului oferă, de asemenea, informaţii despre caracteristicile imunopatologice ale procesului infecţios. Cu toate acestea, o provocare majoră de diagnosticare a infecţiei tractului respirator inferior este că secreţiile tractului respirator inferior sunt obţinute de obicei prin orofaringe, care în mod normal conţine 1010 până la 1012 unităţi formatoare de colonii (CFU) de bacterii aerobe şi anaerobe pe mililitru. Prin urmare, secreţiile tractului respirator inferior colectate pentru examinarea microbiologică sunt de obicei contaminate cu diverse bacterii (Tabelul 17-5),6 dintre care unele, cum ar fi Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis şi Neisseria meningitidis, pot fi, de asemenea, agenţi patogeni ai tractului respirator inferior.7-9. actinomicete incluzând Nocardia şi micobacteriile netuberculoase în absenţa bolii.11 În plus, aspirarea unor cantităţi chiar mici (0,1 până la 1 pL) de secreţii orofaringiene poate elibera un bolus de 109 CFU arborelui traheobronşic. Distincţia în astfel de cazuri între colonizarea căilor respiratorii superioare şi pneumonie nu poate fi făcută cu uşurinţă prin examinarea şi cultura sputei. O altă provocare este că secreţiile orofaringiene, care în mod normal conţin doar câţiva bacili gram negativi (cum ar fi Enterobacteriaceae, Pseudomonas, Acinetobacter), devin adesea colonizate cu până la 107 UFC de bacili gramnegativi pe mililitru la pacienţii grav bolnavi care necesită terapie intensivă12, la pacienţii trataţi cu

boli pulmonare inflamatorii şi cronice13 pacienţi diabetici14, adulţi în vârstă şi bolnavi cronici instituţionalizaţi15 şi pacienţi internaţi cu leucemie acută16. În cele din urmă, sporii de Aspergillus prezenţi în mediu se depun în mod obişnuit în tractul respirator inferior şi pot fi recuperaţi din spută în absenţa bolii, deşi la pacienţii imunocompromişi este cel mai bine să se ia în considerare această descoperire secretă prin tractul respirator inferior grav. orofaringele sunt aproape întotdeauna contaminate cu microflora rezidentă a cavităţii bucale şi

BCYE, extract de drojdie de cărbune tamponat; DFA, anticorp fluorescent direct; EIA, imunotest enzimatic; FFPE, fixat în formalină încorporat în parafină; UTI, unitate de terapie intensivă; Ig, imunoglobulina; NAT, test de acid nucleic.

AG, aminoglicozide; BCYE, extract de drojdie de cărbune tamponat; DFA, anticorp fluorescent direct; FFPE, fixat în formalină încorporat în parafină; GI, gastrointestinal; NAT, test de acid nucleic; spp., specii.

MICOBACTERII

Tabelul 17-4 Set de ordine pentru pneumonia gazdă imunocompromisă—continuare

BCYE, extract de drojdie de cărbune tamponat; CAP, pneumonie comunitară; CGD, boala granulomatoasa cronica; CMV, citomegalovirus; DFA, anticorp fluorescent direct; FFPE, fixat în formalină încorporat în parafină; HAP, pneumonie dobândită în spital; HSV, virusul herpes simplex; IgM, imunoglobulina M; NAT, test de acid nucleic; VAP, pneumonie dobândită prin ventilator.

diagnosticul definitiv ar necesita țesut pulmonar steril cu demonstrarea invaziei parenchimatoase, trebuie luate măsuri adecvate pentru a obține specimene de cea mai înaltă calitate pentru testarea microbiologică.

Sputa expectorata este specimenul cel mai frecvent obtinut pentru diagnosticul de laborator al infectiei tractului respirator inferior.5 Importanta colectarii corecte a sputei a fost documentata de Laird18 acum 100 de ani in studiile privind randamentul Mycobacterium tuberculosis in functie de aspectul si compozitia celulara a sputei examinate. Prima cerință pentru recoltarea unui eșantion de spută de bună calitate este un pacient alert și cooperant, care poate fi instruit să-și clătească gura cu apă sau chiar să se spele pe dinți înainte de a produce un specimen de tract respirator inferior. Apoi, pacientul trebuie încurajat să tușească profund pentru a expectora un specimen de secreții ale tractului respirator inferior. În cazul unor infecții, cum ar fi tuberculoza (TB), un volum mai mare de probă poate îmbunătăți sensibilitatea culturii.19 Specimenele trebuie colectate în recipiente sterile, etanșe, cu capac filetat. Containerele trebuie transportate într-o pungă de plastic etanșă pentru risc biologic.

Deși o singură probă de sputa poate fi suficientă pentru stabilirea diagnosticului unui proces bacterian acut, recoltarea unei serii de două sau trei probe de sputa obținute în una sau două zile este recomandată pentru pacienții suspectați de infecții micobacteriene.

induce producerea de spută cu un aerosol inhalat de soluție de sare hipertonică (3% până la 10%).

Odată colectate, probele ar trebui să fie livrate rapid la laborator pentru procesare pentru a evita creșterea excesivă prin contaminarea florei, ceea ce poate compromite detectarea microscopică și izolarea bacteriilor patogene.22,23 Penn și Silberman23 au descoperit că organismele observate microscopic pe frotiuri colorate cu Gram ale specimenelor de spută și schimbarea semnificativă a numărului lor de recoltare în cultură, după o oră de procesare semnificativă a procesului de recoltare a acestora. refrigerare peste noapte. Deși nu au existat diferențe semnificative în rezultatele culturii între culturile imediate și cele întârziate în acest studiu, pierderea caracteristicilor microscopice de încredere a avut un impact semnificativ asupra interpretării rezultatelor culturii. Întârzierea procesării este deosebit de importantă pentru recuperarea culturii micobacteriilor cu creștere lentă.24 Specimenele care nu sunt trimise la laborator pentru prelucrare în decurs de 2 ore trebuie păstrate la frigider pentru cel mult 5 zile. Dacă refrigerarea nu este posibilă, probele trebuie tratate mai întâi cu volum egal de bromură de cetilpiridiniu 0,6% sau clorură de cetilpiridiniu 1% în clorură de sodiu 2%, ceea ce reduce supraviețuirea microorganismelor contaminante, păstrând în același timp viabilitatea M. tuberculosis până la 8 zile. pentru a supraviețui depozitării de 16 zile sau mai mult.27 Specimenele pentru culturi virale trebuie expediate la frigider, dar nu congelate, în timp ce specimenele pentru cultura de chlamydia trebuie plasate în mediu fosfat de zaharoză și expediate congelate.

Deși nu există un acord universal cu privire la valoarea culturii anaerobe28, periile cateter protejate pot fi utilizate pentru a obține probe pentru cultură și identificarea organismelor

care cauzează boala pleuropulmonară anaerobă.29 Este esenţial să transportaţi probe într-un flacon anaerob pentru a păstra viabilitatea organismelor anaerobe.

Pentru detectarea virusurilor respiratorii, sunt preferate probele nazofaringiene, deşi probele de tract respirator inferior pot fi necesare pentru a detecta infecţia virală a tractului respirator inferior.30 Există o serie de metode de colectare a probelor nazofaringiene, care include tampoane flocate şi tradiţionale, precum şi aspiraţii şi spălări. Tampoanele flocate conţin aranjamente perpendiculare de fibre cu o structură deschisă pentru a crea un strat subţire foarte absorbant, capabil de absorbţia eficientă a probelor respiratorii şi de eluţie în mediul de transport viral. Tampoanele nazofaringiene flocate s-au dovedit a fi mai sensibile pentru detectarea virusurilor respiratorii decât tampoanele tradiţionale.31,32 La rândul lor, aspiratele sau spălările nazofaringiene s-au dovedit a fi mai sensibile decât tampoanele nazofaringiene flocate33-35. de recoltare a specimenelor nazofaringiene folosind tampoane flocate. Probele orofaringiene sunt mai puţin sensibile decât probele nazofaringiene, deşi combinaţia poate creşte detectarea virusului respirator.36-39 Tampoanele orofaringiene pot fi, de asemenea, utilizate pentru detectarea Chlamydophila pneumoniae,40-43 M. pneumoniae, 40,44,45 şi speciile Legionella.40

La pacienţii care sunt grav bolnavi, imunocompromişi sau care nu pot produce expectorat, pot fi necesare una sau mai multe abordări invazive pentru a obţine probe de diagnostic. Specimenele pot include aspirate endotraheale, lichide pleurale, lavaj bronhoalveolar (BAL), aspirat pulmonar percutan sau biopsii pulmonare.5,46 Utilizarea BAL a fost, de asemenea, extinsă pentru a include diagnosticul de pneumonie bacteriană, în special pentru cazurile nosocomiale.47-49 La pacienţii cu CAP care necesită internare în spital, a fost demonstrată utilizarea periei microbiologice pentru diagnosticul BAL. care nu pot fi obţinute prin mijloace neinvazive50, deşi există puţin suport pentru utilizarea acestor proceduri pentru a diagnostica CAP.51 Deşi rezultatele culturilor din perii de cateter protejate şi probele BAL sunt similare cantitativ, Meduri şi Baselski50 au concluzionat că probele BAL au furnizat o probă mai mare şi mai reprezentativă de secreţii ale tractului respirator inferior decât cele ale analizelor cu perie microscopică a cateterului protejat BAL să identifice tipul de bacterii prezente şi să demonstreze prezenţa neutrofilelor cu organisme intracelulare. Aceste proceduri pot produce, de asemenea, agenţi patogeni suplimentari care nu pot fi obţinuţi prin abordări neinvazive. De asemenea, s-a lucrat mult cu utilizarea BAL pentru diagnosticul pneumoniei asociate ventilatorului49-52 (vezi capitolul 34).

La copiii sub 7 ani cu suspiciune de TB, aspiratul gastric este utilizat ca surogat pentru probele respiratorii. Din punct de vedere istoric s-a recomandat ca pH-ul aspiratului gastric să fie neutralizat cu bicarbonat de sodiu înainte de transportul la laborator; totuşi, un studiu recent sugerează că neutralizarea aspiratului gastric poate reduce recuperarea M. tuberculosis.53 Aspiratele nazofaringiene au fost, de asemenea, folosite pentru diagnosticul TB, deşi sensibilitatea TB confirmată prin cultură este mai mică în comparaţie cu sputea indusă.54 Probele de scaun la copiii cu TB pulmonară pot deveni alegerea de alegere dacă tubul de prelucrare5, metoda concentrată56 poate fi optimizată.

Alte tipuri de specimene care pot ajuta la diagnosticarea infecţiei tractului respirator inferior includ sânge integral pentru hemocultură, ser pentru testarea anticorpilor şi antigenului şi urina pentru testarea antigenului. Hemocultura este recomandată în cazurile de pneumonie severă57, dar este pozitivă doar până la 37% în CAP şi în mai puţin de 25% în pneumonia nosocomială.57-61 Este important de reţinut că un volum mare de sânge (60 ml sau trei seturi de sticle de hemocultură la adulţi) este necesar pentru a maximiza sensibilitatea hemoculturii. criptococemia, sistemele automate de hemocultură sunt insensibile la cultivarea mucegaiurilor monomorfe şi dimorfe. Izolarea mucegaiurilor (şi a bacteriilor pretenţioase) din sânge necesită metoda lisiscentrifugării (Izolator)64-66 sau utilizarea sticlelor medii cu fungi îmbogăţite.67,68.

S. pneumoniae poate fi recuperat din uroculturi la 38% dintre pacienţii cu pneumonie pneumococică.69 Urina poate fi testată pentru prezenţa antigenelor pneumococice70 şi Legionella pneumophila serogrup 171. Testele de urină cu antigen fungic sunt de asemenea disponibile pentru diagnosticul histoplasmozei şi blastomicozei.72,73 Testele antigenului sunt discutate mai târziu în acest capitol.

ADECVATEA EŞTIMENULUI

Laboratoarele clinice sunt mandatate de către agenţiile de acreditare să monitorizeze calitatea şi cantitatea probei şi să aplice criteriile de respingere atunci când cerinţele privind mostrele nu sunt îndeplinite. Cauzele comune pentru respingere includ cantitatea insuficientă de eşantion, calitatea proastă a probei şi etichetarea greşită a probelor. Pentru culturile bacteriene, examinarea microscopică a sputei şi a aspiratului endotraheal cu coloraţie Gram este utilizată pentru a verifica o calitate adecvată a probelor.18,74 Prezenţa celulelor epiteliale scuamoase excesive (>10 până la 25 pe câmp de putere scăzută) indică contaminarea orofaringiană şi, prin urmare, motive pentru respingerea culturii bacteriene (Fig.17-1). Deşi criteriile anterioare de adecvare a probelor de spută pentru culturile bacteriene necesitau şi prezenţa leucocitelor polimorfonucleare (neutrofile), numărul de neutrofile dintr-o probă nu mai este utilizat pentru a evalua adecvarea probei.75 Aspiratele endotraheale sunt respinse dacă frotiurile colorate cu Gram de screening nu prezintă organisme fungice, bacteriene şi virale66. culturi, screening-ul citologic pentru a determina acceptabilitatea specimenului nu este impus, deoarece contaminarea cu comensale nu interferează cu interpretarea rezultatelor culturii. Cu toate acestea, s-a demonstrat că prezenţa celulelor epiteliale columnare respiratorii îmbunătăţeşte detectarea virusului respirator prin testarea anticorpilor fluorescenţi direct (DFA).77

TESTELE MICROBIOLOGICE

Laboratorul de microbiologie clinică oferă o gamă largă de teste pentru diagnosticarea infecţiei tractului respirator inferior. Pentru orice anumit agent patogen, pot fi disponibile teste multiple şi, prin urmare, este responsabilitatea clinicianului să aleagă testul cu cea mai bună caracteristică de performanţă pentru un anumit tip de specimen. Tabelul 17-6 rezumă acurateţea testelor utilizate în diagnosticul inferior

Figura 17-1 Colorație Gram a specimenelor de spută. A, Acest specimen conține numeroase leucocite polimorfonucleare și nicio celule epiteliale scuamoase vizibile, ceea ce indică faptul că specimenul este acceptabil pentru cultura bacteriologică de rutină. B, Acest specimen conține numeroase celule epiteliale scuamoase și leucocite polimorfonucleare rare, indicând un specimen inadecvat pentru cultura de spută de rutină. (Din Tille P: Bailey & Scott's diagnostic microbiology, ed 13, Philadelphia, 2014, Mosby, Fig. 69-4.)

Tabelul 17-6 Precizia testelor utilizate în diagnosticarea infecțiilor tractului respirator inferior cauzate de bacterii, ciuperci și paraziți

A continuat

Tabelul 17-6 Precizia testelor utilizate în diagnosticarea infecţiilor tractului respirator inferior cauzate de bacterii, ciuperci şi paraziţi—continuare

umor/BAL

*Testările pentru febra Q acută şi toxoplasmoză ar trebui să fie efectuate folosind o baterie de teste care trebuie interpretate împreună, deoarece sensibilitatea şi specificitatea testelor individuale nu sunt disponibile.

*Reacţia încrucişată este observată cu Histoplasma capsulatum.

SIDA, sindromul imunodeficienţei dobândite; BAL, lavaj bronhoalveolar; LCR, lichid cefalorahidian; HIV, virusul imunodeficienţei umane; IC, imunocompromis; Ig, imunoglobulina; N/A, nu este disponibil; NAT, test de acid nucleic; PCR, reacţie în lanţ a polimerazei.

infecţii ale tractului respirator cauzate de bacterii, ciuperci şi paraziţi. În plus, clinicianul trebuie să fie familiarizat cu timpul de răspuns pentru fiecare test pentru a optimiza utilizarea rezultatelor în gestionarea pacientului.

MICROSCOPIE

Examinarea microscopică a specimenelor de tract respirator inferior oferă o abordare rapidă pentru detectarea şi identificarea multor agenţi patogeni. Cu toate acestea, după cum sa discutat mai devreme, o limitare majoră a examinării microscopice este că nu poate distinge între infecţie, colonizare şi contaminare atunci când specimenul este colectat prin orofaringe. Microscopia oferă în mod obişnuit informaţii valoroase despre calitatea specimenului şi tipul de răspuns inflamator prezent. Specimenele care demonstrează o preponderenţă de leucocite polimorfonucleare, celule epiteliale columnare ciliate sau macrofage alveolare cu puţine, dacă există, celule epiteliale scuamoase (<10 pe câmp de putere mică) reprezintă secreţii ale tractului respirator inferior. Prezenţa macrofagelor alveolare este un marker mai specific al secreţiilor căilor respiratorii inferioare decât neutrofilele şi este mai probabil să fie asociată cu o incidenţă semnificativ mai scăzută a contaminării orofaringiene.81 Descoperirea neutrofilelor cu organisme intracelulare este considerată indicativă a unui proces infecţios activ.82-84.

Frotiul cu coloraţie Gram este o parte esenţială şi necesară a evaluării sputei şi aspiratelor traheale pentru a determina calitatea şi acceptabilitatea probelor pentru cultura

bacteriană74,76 şi pentru a oferi o evaluare rapidă a agentului etiologic cel mai probabil al pneumoniei. Deşi colorațiile Gram ar putea sugera, de asemenea, prezența micobacteriilor, ciupercilor şi paraziților, pete speciale ar trebui comandate atunci când aceşti agenți patogeni sunt suspectați. Coloraţia Gram colorează, de asemenea, celulele epiteliale scuamoase, celulele epiteliale columnare ciliate, neutrofilele şi macrofagele alveolare, care sunt utilizate pentru evaluarea calității specimenului şi a răspunsului inflamator. Tabelul 17-7 prezintă criteriile utilizate de laborator pentru a interpreta constatările privind coloraţia Gram şi pentru a le raporta medicului. Deşi este imposibil să se coreleze fiecare model de colorare cu un anumit agent patogen, mai multe modele de colorare Gram sunt patognomonice pentru un anumit agent patogen sau entitate clinică (Tabelul 17-8).

Precizia coloraţiei Gram pentru detectarea infecției depinde de rigurozitatea criteriilor. În evaluarea pacienților cu CAP acută, Rein şi colegii85 au constatat că trei sau mai mulți diplococi gram-pozitivi în formă de lancetă (Fig. 17-2) au prezis corect prezența pneumococilor în culturile corespunzătoare în 90% din cazuri, cu o sensibilitate şi specificitate de 62% şi, respectiv, 85%. După cum era de aşteptat, îmbunătățirea sensibilității examinării coloraţiei Gram prin scăderea criteriilor de pozitivitate a dus la o specificitate redusă în diagnosticul infecției pneumococice. Niveluri similare de sensibilitate ale frotiurilor cu coloraţie Gram au fost raportate de către alții în identificarea pneumococilor, precum şi a H. influenzae (Fig. 17-3) în probele de spută de la pacienții cu CAP acută.86,87 Pentru diagnosticul pneumoniei pneumococice, o combinaţie de frotiu colorat Gram şi

*Nu se poate distinge de Neisseria meningitidis.

Figura 17-2 Diplococi în formă de lancetă în sputa colorată cu Gram dintr-un caz de pneumonie cu Streptococcus pneumoniae. „Haloul" clar care înconjoară unii dintre diplococi (săgeți) este consecința capsulei groase de polizaharidă. (Din Tille P: Bailey & Scott's diagnostic microbiology, ed 13, Philadelphia, 2014, Mosby, Fig. 15-1.)

cultura sputei poate da diagnosticul corect la mai mult de 80% dintre pacienții care au primit mai puțin de 24 de ore de terapie antibiotică eficientă.88

Examinarea directă a sputei pentru identificarea altor organisme care pot fi fie comensale, fie cauze

Figura 17-3 Colorație Gram a Haemophilus influenzae în spută. Bacilii gram negativi mici (săgeți) pot fi greu de distins de resturile. (Din Tille P: Bailey & Scott's diagnostic microbiology, ed 13, Philadelphia, 2014, Mosby, Fig. 32-1.)

de pneumonie bacteriană acută la adulți, cum ar fi H. influenzae, M. catarrhalis și N. meningitidis, poate fi, de asemenea, problematică. în afara neutrofilelor din probele de spută.82-84 Deoarece microscopia sputei (și cultura ulterioară) poate da rezultate înșelătoare, diagnosticul de Haemophilus, Moraxella sau pneumonie meningococică poate fi confirmat numai prin tehnici invazive. Deoarece tehnicile invazive sunt efectuate rar pentru a identifica agenții etiologici ai CAP acute, sensibilitatea și specificitatea sputei frotiurilor colorate cu Gram nu pot fi determinate în mod fiabil în astfel de cazuri. O provocare similară se confruntă atunci când se încearcă distingerea între colonizarea și infecția cu bacili gram-negativi. De exemplu, până la 108 UFC de bacili gram negativi pe mililitru pot fi găsite în secrețiile respiratorii ale pacienților sub ventilație mecanică din secțiile de terapie intensivă fără dovezi de pneumonie.12

Colorarea acido-rezistentă este metoda de alegere pentru vizualizarea micobacteriilor în probele respiratorii. Laboratoarele pot folosi fie carbolfuchsin, fie fluorocrom pentru a colora micobacteriile. Tabelul 17-9 prezintă criteriile utilizate de laborator pentru a raporta constatările privind colorarea acido-rezistentă. În majoritatea studiilor colorația pe bază de carbolfucsină are o sensibilitate de 60% sau mai mică în comparație cu cultura90. Colorația fluorocrom, care folosește colorant fluorescent, cum ar fi auramină sau auraminerodamină, pentru a evidenția micobacteriile, este în medie cu 10% mai sensibilă decât carbolfuchsin90 și, prin urmare, este metoda recomandată de Organizația Mondială a Sănătății pentru screeningul micobacteriilor. Sensibilitatea microscopiei acido-resistente depinde de sarcina bacilară, volumul probei, starea imună a gazdei, metoda de colorare și alte variabile.91 Factorul limitator major este că trebuie să fie prezenți aproximativ 104 bacili acido-rezistenți per mililitru de spută pentru a fi vizualizați la microscopie cu lumină folosind o colorație acido-rezistentă.91 metode sensibile, cum ar fi testele de cultură și de acid nucleic.92,93 În plus, deși colorațiile acido-resistente au o specificitate ridicată, ele nu pot face distincția între complexul M. tuberculosis și micobacteriile netuberculoase, iar petele de carbolfuchsin colorează și Legionella micdadei (cunoscută și sub numele de Tatlockia micdadei).94 organisme parțial acid-rezistente pozitive, cum ar fi Nocardia, Tsukamurella, Rhodococcus și Gordonia.5

Examinarea imunofluorescenței prin colorare cu DFA este o metodă alternativă pentru vizualizarea directă a organismelor. Diagnosticul de legioneloză se face de obicei printr-o combinație de examinare directă prin imunofluorescență și cultura probelor respiratorii și testarea antigenului și a anticorpilor. Colorația DFA poate fi efectuată pe specimene de spută, aspirat endotraheal, spălare bronșică și țesut pulmonar, cu sensibilități variind de la 25% la 66% pentru diagnosticul pneumoniei cu L. pneumophila și specificități de peste

94%95 (Fig. 17-4). Atât variabilele clinice, cât şi cele tehnice ţin cont de gama largă de sensibilitate a acestui test, iar acurateţea acestei metode pentru detectarea pneumoniei cauzate de alte specii de Legionella este mai puţin cunoscută. În absenţa altor dovezi de susţinere, un rezultat DFA pozitiv nu este, în general, acceptat ca fiind suficient pentru diagnosticarea infecţiei cu Legionella şi ar trebui luate alte măsuri de confirmare.

Testarea DFA s-a dovedit, de asemenea, a fi sensibilă şi specifică în detectarea Chlamydia trachomatis în nazofaringian.

AFB, bacili acido-rezistenţi.

Adaptat de la David HL: Bacteriology of the mycobacterioses, Atlanta, GA, Publicaţia DHEW Nr. (CDC) 76-8316, 1976:153.

specimene de la sugari cu pneumonie şi a fost, de asemenea, aplicată pe spută şi BAL pentru detectarea P. jirovecii, agentul cauzal al pneumoniei cu Pneumocystis. probe de spută şi BAL de la pacienţi infectaţi cu virusul imunodeficienţei umane (HlV)98 (Fig. 17-5). Toate aceste tehnici de colorare au o sensibilitate mai scăzută la pacienţii care nu sunt infectaţi cu HIV, dar DFA este în mod constant mai sensibil decât celelalte tehnici de colorare.99,100.

DFA a fost, de asemenea, aplicat secreţiilor respiratorii pentru diagnosticarea infecţiilor cu virus respirator. Testarea DFA poate fi efectuată în 1 până la 4 ore şi este de obicei mai sensibilă decât testele rapide cu antigen.77,101 Cu toate acestea, testarea DFA pentru viruşi respiratori necesită un nivel ridicat de expertiză tehnică şi interpretativă, este dificil de adaptat la debitul mare necesar pentru testele de pandemie sau de volum mare şi rămâne mai puţin sensibilă decât reacţia în lanţ a polimerazei în timp real. eliminat treptat în multe laboratoare clinice, pe măsură ce au devenit disponibile teste de virus respirator respirator de diagnostic molecular multiplexate, rapide, sensibile.

Vizualizarea elementelor fungice din secreţiile respiratorii necesită utilizarea unor pete speciale. Din punct de vedere istoric, hidroxidul de potasiu a fost folosit pentru a degrada ţesutul gazdă şi a vizualiza elementele fungice (Fig. 17-6). Colorantul alb Calcofluor, un fluorocrom care se leagă de chitina şi celuloza prezente în peretele celular fungic, este acum adăugat în mod obişnuit la hidroxidul de potasiu sau utilizat singur pentru a oferi o delimitare mai bună a elementelor fungice (Fig. 17-7).103,104 Tabelul 17-10 enumeră modelele de colorare care sugerează anumiţi agenţi patogeni fungici. Este important de remarcat faptul că identificarea ciupercilor pe baza aspectului microscopic al elementelor fungice din ţesutul sau secreţiile pulmonare este supusă erorilor, iar identificarea definitivă trebuie amânată până la cultură.105

Identificarea paraziţilor pulmonari precum Strongyloides stercoralis şi Paragonimus spp. se face de obicei prin examinarea microscopică a secreţiilor respiratorii. Larvele de S. stercoralis şi, rar, ouăle pot fi văzute pe majoritatea petelor, dar sunt suficient de mari încât sunt mai probabil să fie găsite folosind un obiectiv de putere mică (Fig. 17-12).106

Diagnosticul de microfilarii care provoacă eozinofilie pulmonară tropicală necesită examinarea parazitului din sângele periferic a probelor de sânge nocturne, deoarece aceste probe de sânge circulă în mod obişnuit noaptea, care coincid doar noaptea cu activitatea parazitului. vectorul său insectă.107 Chisturile Echinococcus pot fi detectate în lichidul chistului pulmonar, iar Entamoeba histolytica poate fi observată în asociere cu boala pleurală, dacă un abces hepatic amibian se erodează prin diafragmă.

CULTURĂ

Cultura microbiologică a probelor respiratorii permite identificarea definitivă a agenţilor patogeni suspectaţi şi permite determinarea sensibilităţii bacteriene, micobacteriene şi a drojdiei la agenţii antimicrobieni. Pentru cultivarea anumitor grupuri sau specii de microorganisme, laboratoarele trebuie să inoculeze probe procesate pe unul sau mai multe medii de cultură suplimentate cu nutrienţi adecvati pentru cultivarea microorganismelor şi inhibitorilor doriti.

Figura 17-5 Forme de chisturi ale Pneumocystis jirovecii (săgeţi) colorate cu argint metanamină şi coloraţie cu hematoxilină şi eozină (mărire originală x500). (Din Tille P: Bailey & Scott's diagnostic microbiology, ed 13, Philadelphia, 2014, Mosby, Fig. 62-1.)

pentru inhibarea selectivă a organismelor nedorite. Prin urmare, clinicianul trebuie să fie conştient de faptul că, deşi multe organisme cresc pe culturi aerobe şi anaerobe de rutină, o serie de agenţi patogeni respiratori, cum ar fi Mycoplasma, Legionella, Mycobacterium, Nocardia, Rhodococcus şi Histoplasma capsulatum necesită condiţii de creştere specifice patogenului (suplimente de creştere, temperatură şi timpi de incubare specifici), care sunt parţial patogeni şi timpi de incubaţie specifici. De exemplu, speciile de Legionella necesită medii de cultură suplimentate cu L-cisteină şi a-ketoglutarat (extract tamponat de drojdie de cărbune),95 micobacteriile cu creştere lentă necesită medii îmbogăţite cu extract lipidic şi antimicrobiene pentru a limita creşterea comensalelor orale,91 şi H. capsulatum necesită timp prelungit până la cele mai multe săptămâni de incubaţie184. speciile cresc bine pe medii de cultură micobacteriene precum şi pe medii de cultură bacteriene şi fungice obişnuite, recuperarea optimă din probele clinice se obţine prin utilizarea aceluiaşi mediu de cultură cu extract de drojdie de cărbune tamponat ca cel pentru izolarea Legionellei.109.

Laboratoarele folosesc în mod obişnuit o metodă de cultură semicantitativă şi raportează numărul de colonii prezente în cadrane cu dungi consecutive folosind un sistem de clasificare 1+ până la 4+. Tabelul 17-11 enumeră criteriile pentru raportarea culturilor semicantitative. Este important de remarcat faptul că, în cazul metodei de cultură semi-cantitativă, volumul specimenului cultivat nu este standardizat. Culturile cantitative sunt, de asemenea, efectuate pe anumite specimene respiratorii, cum ar fi specimenele de perie cu cateter protejat şi lichidul BAL.110 Cu toate acestea, un studiu randomizat a constatat că la pacienţii ventilaţi mecanic cu pneumonie, utilizarea culturilor BAL cantitative şi aspirate

endotraheale necantitative a dus la rezultate clinice similare, deşi pacienţii cunoscuţi a fi colonizaţi sau infectaţi cu aeruginoase sau infectaţi cu Pneumonie. Staphylococcus aureus rezistent la meticilină au fost

Figura 17-7 Coloraţie albă Calcofluor a sputei care arată Histoplasma capsulatum intracelulară cu diametrul de 2 până la 5 um (săgeţi). (Din Tille P: Bailey & Scott's diagnostic microbiology, ed 13, Philadelphia, 2014, Mosby, Fig. 60-6.)

excluse şi antibioticele au fost reţinute până când rezultatele culturii au fost disponibile.52 Bacteriile prezente în cantităţi mai mari de 103 UFC/mL în culturile de perii cateter protejate48 şi în cantităţi mai mari de 104 UFC/mL în culturile de lichide BAL50 sunt definite de laborator ca pozitive şi identificate şi testate pentru susceptibilitatea lor antimică la punctele de creştere1 antimice ale bacteriilor1 corespunzătoare. (adică, 103 până la 105 CFU/mL) depinde nu numai de tipul de procesare microbiologică utilizată, ci şi de relaţia dintre două variabile: concentraţia agenţilor patogeni prezenţi în lichidul BAL şi gradul de contaminare a canalului bronhoscopic prin care a fost injectat şi aspirat lichidul de lavaj. Alte variabile care afectează sensibilitatea probelor BAL includ administrarea de antibiotice şi volumul lavajului

Figura 17-8 Cryptococcus neoformans cu mugure cu bază îngustă; pata de argint. Capsula uşor colorată este şi ea vizibilă (săgeţi). (De la Mandell GL,

Bennett JE, Dolin R: Principles and practice of infectious dseases, ed 7, Philadelphia, 2010, Churchill Livingstone, Fig. 263-8.)

Figura 17-9 Coccidioides immitis sferule într-o biopsie tisulară. Sferulele pot fi găsite şi în probele proaspete de spută. Endosporii interni se colorează cu argint (vârful săgeţii), în timp ce peretele extern al sferulei nu. Endosporii care au fost eliberaţi dintr-o sferulă seamănă cu drojdia în devenire (săgeată) (colorare GMS; mărire originală x400). (Din Tille P: Bailey & Scott's diagnostic microbiology, ed 13, Philadelphia, 2014, Mosby, Fig. 60-31.)

lichidul injectat şi volumul de lichid extras.112 Specificitatea diagnosticului depinde în mare măsură de tehnicile utilizate pentru a minimiza contaminarea specimenului cu flora respiratorie superioară, cum ar fi aruncarea primei alicote de lichid aspirat.113

Deoarece mulţi agenţi patogeni ai tractului respirator inferior sunt, de asemenea, membri ai florei orofaringiene, rezultatele culturii trebuie să fie corelate cu constatările coloraţiei Gram, inclusiv prezenţa sau absenţa leucocitelor polimorfonucleare. Patogenii respiratori observaţi pe coloraţia Gram ca fiind predominanţi cu caracteristici morfologice tipice atât în interiorul cât şi în exteriorul leucocitelor polimorfonucleare sunt raportaţi şi identificaţi la nivelul speciei. Colonizarea căilor respiratorii superioare cu microorganisme potenţial patogene, cum ar fi bacilii gram negativi, poate să nu fie legată de agenţii etiologici actuali ai infecţiei tractului respirator inferior. Specimenele de spută contaminate cu Enterobacteriaceae sau S. aureus din secreţiile orofaringiene pot ascunde diagnosticul de pneumonie pneumococică, infecţie pleuropulmonară anaerobă sau chiar TB.114-117.

Tabelul 17-11 Schema semicantitativă pentru clasificarea creşterii bacteriene pe plăci de agar cu dungi

Figura 17-11 Hife septate ramificate (săgeţi) de Aspergillus fumigatus. Colorarea sputei cu Papanicolaou. (Din Tille P: Bailey & Scott's diagnostic microbiology, ed 13, Philadelphia, 2014, Mosby, Fig. 60-17.)

pentru Cryptococcus, drojdiile sunt considerate a fi de origine respiratorie superioară şi nu sunt identificate în mod obişnuit.117

Sensibilitatea şi specificitatea culturilor depind de sarcina patogenului, tipul specimenului, metoda de colectare, criteriile de screening citologic aplicate pentru a asigura prelevarea de secreţii ale tractului respirator inferior şi pragul de numărare a coloniilor pentru a distinge infecţia de contaminare.

NU. A COLONIILOR PREZENTE ÎN CADRANTE CONSECUTIV STRATE

Pe baza datelor de la Waites KB, Saubolle MA, Talkington DF şi colab.: Cumitech IDA: diagnosticul de laborator al infecţiilor tractului respirator superior (Sharp SF, editor coordonator), Washington, DC, 2006, ASM Press.

În 1971, Barrett-Connor114 a arătat că doar 45% dintre pacienţii cu pneumonie pneumococică bacteriemică aveau pneumococi izolaţi din culturile lor de spută, în timp ce 2-7% dintre pacienţi au avut o creştere moderată până la puternică a unui alt potenţial patogen în aceste culturi. În schimb, culturile fungice ale probelor respiratorii au fost pozitive în aproximativ 85% din cazurile cu histoplasmoză pulmonară diseminată sau cronică.118,119 Acum înţelegem mai bine cum colectarea atentă a probelor, screening-ul citologic al probelor pentru a le arunca pe cele contaminate cu secreţii orofaringiene şi utilizarea rezultatelor frotiului colorat cu Gram contribuie la identificarea valorii de diagnostic a izolatelor în culturile de identificare a tuturor culturilor. pneumonie pneumococică acută.

Este important ca clinicianul să cunoască timpul de realizare al tuturor testelor, inclusiv culturilor. Timpul până la detectarea rezultatelor pozitive ale culturii depinde de numărul de organisme din inocul şi de rata de replicare a agentului patogen.108 Tabelul 17-12 prezintă timpii tipici de întoarcere pentru agenţii patogeni ai tractului respirator inferior.

Cultura fecală poate fi utilă în cazurile de suspiciune de implicare pulmonară cu S. stercoralis atunci când sputa citologică

*Poate dura mai mult.

Adaptat după Hove MG, Woods GL: Durata incubaţiei culturii fungice într-o zonă endemică pentru Histoplasma capsulatum. Diagn Microbiol Infect Dis 28:41, 1997.

examinarea nu reuşeşte să identifice larvele. Metoda plăcii de agar, care caută urmărirea bacteriilor de către larvele mobile, este un adjuvant util la examenul microscopic standard al fecalelor şi poate fi de până la şase ori mai sensibilă.120-123.

Tehnicile de cultură virală au jucat anterior un rol important în diagnosticarea infecţiilor virale respiratorii.124 Cu toate acestea, cultura virală tradiţională este laborioasă, necesită o expertiză tehnică şi interpretativă semnificativă, permite izolarea doar a unei game limitate de viruşi care cauzează boli şi are un timp lung de răspuns care limitează utilitatea clinică. antigen. Culturile de flacoane de coajă, în special cele care utilizează un amestec de plămân de nurcă şi celule A549, oferă o sensibilitate echivalentă cu o sensibilitate îmbunătăţită în comparaţie cu cultura tradiţională, cu un timp de răspuns mai rapid.126-128 Similar cu DFA pentru virusul respirator, culturile virale respiratorii de rutină sunt eliminate treptat în multe laboratoare clinice, cu disponibilitatea pe scară largă a testelor de diagnostic molecular a virusului respirator. Cu toate acestea, în probele BAL de la primitorii de transplant şi de la alţi pacienţi imunocompromişi, culturile de flacon de coajă care utilizează linii de celule fibroblaste umane pot fi utile din punct de vedere clinic pentru detectarea citomegalovirusului (CMV)129,130, iar culturile virale tradiţionale pot fi utile pentru recuperarea virusului herpes simplex131-133.

TESTARE DE SUSceptibilitate ANTIMICROBIANĂ

Testarea de susceptibilitate antimicrobiană este efectuată pentru a ajuta clinicienii să selecteze terapia antibiotică ţintită adecvată pentru a optimiza rezultatele clinice. Există mai multe aspecte ale acestei teste in vitro care sunt importante de înţeles. În primul rând, metodele de testare şi interpretarea rezultatelor trebuie făcute conform standardelor acceptate, precum Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), US Food and Drug Administration (FDA) sau European Committee on Antimicrobian Susceptibility Testing (EUCAST) pentru diferitele categorii de organism. În al doilea rând, selecţia antibioticelor pentru testare şi raportare este determinată în colaborare cu ghidurile CLSI/EUCAST, cu formularul spitalului, cu specialişti în boli infecţioase, cu farmacie şi cu comitetul de prevenire a infecţiilor. În al treilea rând, testarea de susceptibilitate antimicrobiană nu trebuie efectuată atunci când agentul patogen are un profil de susceptibilitate previzibil (de exemplu, toate Streptococcus pyogenes sunt în prezent susceptibile la penicilină) şi nici nu este necesară testarea de sensibilitate pentru un anumit antibiotic atunci când un organism are rezistenţă intrinsecă la acel antibiotic (de exemplu, Enterobacter spp., Klebsiella pyogenes şi Serras Tiapps. sunt toate antibioticele. rezistentă intrinsec la ampicilină). Agenţii patogeni bacterieni din tractul respirator inferior, pentru care profilul de susceptibilitate nu este previzibil şi astfel se efectuează în mod obişnuit testarea sensibilităţii antimicrobiene, sunt S. pneumoniae, S. aureus, H. influenzae, M. catarrhalis, Enterobacteriaceae, P aeruginosa şi alte tije gram-negative nefermentante. În al patrulea rând, deoarece testarea sensibilităţii antimicrobiene măsoară activitatea in vitro, alţi factori trebuie luaţi în considerare atunci când se determină activitatea in vivo, inclusiv farmacocinetica şi farmacodinamia antimicrobiene şi factori specifici pacientului, cum ar fi starea imună.

Metodele de testare a sensibilităţii fenotipice utilizate de laboratorul clinic constau în metoda difuziei pe disc, care generează un rezultat calitativ pe baza mărimii zonei de inhibare a creşterii bacteriene, şi metoda diluţiei, care generează un rezultat cantitativ: concentraţia minimă inhibitoare. Rezultatele generate de fiecare metodă sunt raportate ca: „susceptibile", „intermediare" sau „rezistente". Susceptibil înseamnă că organismul va răspunde probabil la tratamentul cu antibiotic la o doză standard. Intermediarul poate fi eficient dacă se pot utiliza doze mai mari (de exemplu, P-lactamine) sau antibioticul utilizat se concentrează la locul infecţiei (de exemplu, fluorochinolone pentru infecţiile tractului urinar). Rezistent înseamnă că organismul nu este probabil să răspundă la terapia cu acel antibiotic. Criteriile de interpretare (susceptibil, intermediar, rezistent) sunt specifice fiecărei combinaţii organism-medicament, precum şi caracteristicilor farmacocinetice (de exemplu, nivelurile serice maxime, legarea proteinelor şi rata de clearance a medicamentului) şi farmacodinamice (de exemplu, dacă rata de distrugere a bacteriilor este dependentă de concentraţie) ale fiecărui medicament. Prin urmare, deoarece măsurarea concentraţiei minime inhibitorii singură nu surprinde aceste consideraţii multiple, nu se recomandă alegerea pur şi simplu a unui medicament pe baza celei mai scăzute concentraţii inhibitorii minime într-un raport de susceptibilitate.

Testarea de susceptibilitate genotipică este, de asemenea, posibilă pentru anumite combinaţii de agent patogen-medicament atunci când o mutaţie monogenă prezice cu exactitate un fenotip rezistent. Exemplele includ gena mecA pentru rezistenţa la meticilină la Staphylococcus134, vanA şi vanB pentru rezistenţa la vancomicină la Enterococcus135 şi mutaţii specifice rpoB în rezistenţa la rifampină la M. tuberculosis.136

Nu toţi agenţii patogeni izolaţi în laborator pot fi testaţi în mod fiabil pentru sensibilitatea antimicrobiană. Pentru organisme precum Chlamydophila, Mycoplasma, Legionella, micobacterii netuberculoase şi mucegaiuri, în prezent nu există metode de testare standard sau criterii de interpretare. Pentru aceşti agenţi patogeni, experienţa clinică, utilizarea ghidurilor de consens şi evaluarea atentă a răspunsului pacientului la terapia antimicrobiană sunt cele mai valoroase pentru gestionarea optimă a pacientului.

TESTE DE ACID NUCLEIC

În ultimii ani, progresele tehnologice în testarea acidului nucleic (NAT) şi automatizarea instrumentelor au revoluţionat simplitatea, viteza şi acurateţea detectării agenţilor patogeni pretenţioşi direct din probele respiratorii.136-138 În multe laboratoare, aceste teste au înlocuit metodele convenţionale, mai puţin sensibile, mai laborioase pentru utilizarea de rutină. Cu capabilităţile unice ale testelor de diagnostic molecular şi nevoia de detectare rapidă şi sensibilă a agenţilor patogeni respiratori, testele moleculare vor continua să câştige un rol tot mai mare în diagnosticul şi gestionarea pacienţilor cu pneumonie oportunistă şi dobândită în comunitate. Majoritatea NAT-urilor se bazează pe amplificarea şi detectarea ţintelor de acid nucleic specifice agenţilor patogeni de interes. NAT-urile oferă mai multe avantaje faţă de examinarea directă convenţională, culturile microbiologice şi testele serologice. În primul rând, NAT-urile au capacitatea de a detecta şi identifica agenţii patogeni rapid (în ore). În al doilea rând, NAT-urile oferă singurul mijloc de detectare pentru unele microorganisme care sunt dificil sau imposibil de crescut în cultură. Anumite viruşi, de exemplu, sunt foarte greu de cultivat prin metode convenţionale bazate pe cultură, iar NAT-urile permit detectarea acestor organisme în specimenele clinice.139 În al treilea rând, NAT-urile fac posibilă detectarea agenţilor patogeni, cum ar fi M. tuberculosis, în medii cu resurse limitate, unde infrastructura de laborator pentru cultură lipseşte.140, 141. susceptibilitate direct de la specimenele de tract respirator.

O serie de NAT comerciale şi interne sunt disponibile pentru detectarea directă a M. tuberculosis în spută. Aceste teste pot da rezultate în 2 până la 8 ore. De exemplu, în comparaţie cu culturile convenţionale pentru M. tuberculosis, NAT-urile au sensibilităţi mari (86% până la 9,7%) şi specificităţi (98%) în probele respiratorii cu frotiu pozitiv. sputa cu frotiu negativ dacă testul este efectuat pe una sau două probe suplimentare.136 Detectarea susceptibilităţii M. tuberculosis la medicamentele de linia întâi şi a doua poate fi realizată şi direct din spută.142,143 NAT-urile comerciale detectează rezistenţa la rifampină şi izoniazidă cu o sensibilitate de 94% până la 8,9% la 95% şi 99% respectiv.91,143-145 Pe baza performanţei îmbunătăţite a NAT-urilor faţă de microscopia frotiului şi a timpului de răspuns rapid în comparaţie cu cultură, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) din SUA au recomandat ca „testarea NAT să fie efectuată pe cel puţin

o probă respiratorie de la fiecare pacient cu semne şi simptome de tuberculoză pulmonară, dar pentru care nu a fost stabilit diagnosticul de tuberculoză, dar pentru care nu a fost stabilit diagnosticul de tuberculoză, dar pentru care nu a fost stabilit diagnosticul de tuberculoză. ar modifica managementul cazurilor sau activităţile de control al tuberculozei."93 În plus, Organizaţia Mondială a Sănătăţii a recomandat utilizarea NAT pentru a depista tuberculoza multirezistentă. Trei astfel de NAT sunt disponibile comercial în Europa şi în alte părţi, iar unul a fost aprobat de FDA din 2014.

De asemenea, au fost descrise metode de diagnosticare pentru detectarea acizilor nucleici ai C. pneumoniae,7,41,42 M. pneumoniae,40,44,45 L. pneumophila,40 fungi dimorfi,146 monomorfi,147-150 P jirovecii,151,152 Toxoplasma virus herpes simples,153 gondiipes,153. virus,132 şi CMV154,155 direct în specimenele respiratorii ale gazdelor normale şi imunodeprimate. Studiile de acurateţe au indicat că majoritatea acestor teste sunt cel puţin comparabile, dacă nu mai bune decât metodele convenţionale de detecţie a culturii, antigenului direct şi/sau serologic, în special atunci când se examinează probele respiratorii care conţin un număr redus de agenţi patogeni. De exemplu, a fost aplicat un test PCR rapid pentru diagnosticarea unui focar de Chlamydia psittaci care a rezultat din transmiterea acestui agent infecţios la om de la păsări achiziţionate din magazine; în acest focar, PCR a detectat cu 50% mai multe cazuri decât în cultură.156 În comparaţie cu testele de cultură şi serologice, PCR s-a dovedit, de asemenea, a fi cea mai sensibilă metodă de detectare a C. pneumoniae în timpul unui focar de CAP.157 Cu toate acestea, rezultatele NAT ar trebui interpretate cu prudenţă, deoarece NAT-urile în prezent nu pot face diferenţa între organismele care locuiesc fără boli ale pacientului şi cele care trăiesc în aer şi cele care provoacă bolile pacientului. boală. De exemplu, după cum s-a menţionat, S. pneumoniae, C. pneumoniae şi M. pneumoniae pot locui în căile aeriene superioare fără a provoca boală. bolnavi.158-160

La pacienţii cu infecţie cu cultură negativă sau când culturile nu au fost efectuate pe o probă de biopsie de ţesut înainte de fixare, un test PCR cu gamă largă cuplată cu secvenţierea ampliconului poate fi utilizat pentru detectarea şi identificarea ADN-ului bacterian şi fungic din probele proaspete sau fixate în parafină (FFPE) fixate în formalină (FFPE). Operonul ARN (codifică genele subunităţii ribozomale 5.8S, 18S, 28S cu regiunile distanţiere transcrise interne [ITS1 şi ITS2]) sunt ţintele cele mai fiabile şi mai frecvent utilizate pentru identificarea secvenţelor bacteriene şi, respectiv, fungice. 97% din probe atunci când sunt efectuate pe probe proaspete, comparativ cu 63% până la 70% când sunt efectuate pe specimene FFPE.163 În ciuda numeroaselor avantaje ale identificării directe bacteriene şi fungice prin secvenţiere, clinicienii trebuie să fie conştienţi de faptul că succesul acestei metode depinde de cantitatea de eşantion prezentată (de exemplu, biopsie deschisă versus biopsie cu ac), dacă biopsia cu ac este proaspătă, FF. Este imperativ ca testarea să fie strict limitată la probele obţinute din surse sterile, deoarece contaminarea probei cu organisme comensale sau spori de mediu ar putea produce rezultate fals pozitive şi poate duce la o gestionare greşită a pacientului.163,164 Rezultatele secvenţei trebuie întotdeauna corelate cu rezultatele testelor clinice, histopatologice şi auxiliare (anticorpi sau antigen) pentru a asigura acurateţea rezultatelor detecţiei clinice a secvenţei.

Diagnosticul infecţiilor virale respiratorii (Tabelul 17-13) a fost revoluţionat de testarea amplificarii acidului nucleic.139 Aceste teste sunt acum considerate mai sensibile decât toate celelalte metode actuale de detectare a virusului, inclusiv cultura virală şi testarea DFA, discutate mai devreme, precum şi testele rapide de antigen, discutate mai târziu. În urma pandemiei de gripă A H1N1 din 2009, a existat o creştere extraordinară a disponibilităţii şi implementării pe scară largă a testelor PCR în timp real pentru gripă şi alte boli respiratorii.

Tabelul 17-13 Virusuri respiratorii

PANOUL STANDARD DE TESTARE A VIRUSULUI RESPIRATORII

Gripa A, B

Virus respirator sinciţial

Metapneumovirusul uman

Paragripa 1, 2, 3

Adenovirus

PANOUL DE VIRUS RESPIRATORI EXPANDIT (POT INCLUDE UNUL SAU MAI MULTE)

Rinovirus

Enterovirus

Coronavirus uman (229E, HKU1, OC43, NL63)

Bocavirus uman (HBoV)*

VIRUSURI SUPLIMENTARE DE LUAT ÎN CAZUL

IMUNĂ COMPROMizată

Citomegalovirus

Virusul herpes simplex

Virusul varicelo-zosterian

Herpesvirus uman 6

ALTE VIRUSURI CARE PROVOCĂ RESPIRATORII INFERIOR

INFECŢIA tractului

Hantavirus

Virusul rujeolei

Parechovirus

Virusul paragripal 4

Gripa C

Poliomavirus (BK, WU, K1)

VIRUSURI RESPIRATORII ACUTE SEVERE EMERGENȚE

Gripa aviară (H5N1, H7N9)

Coronavirus uman - sindrom respirator acut sever

Coronavirus uman - Sindromul respirator din Orientul Mijlociu simplitatea testelor rapide de antigen cu sensibilitatea amplificării acidului nucleic. Aceste teste includ Xpert Flu (Cepheid; Sunnyvale, CA), care detectează gripa A şi B în aproximativ 1 oră şi Verigene Respiratory Virus Plus (Nanosphere; Northbrook, IL), care detectează şi subtipizează gripa A şi B şi detectează şi tipează virusul respirator sincițial (RSV) în mai puțin de 2% ore. Deşi mai sensibil decât diagnosticarea tradițională a virusului respirator, Xpert Flu este puțin mai puțin sensibil decât testele PCR în timp real interne.101,166-171 Performanța Verigene Respiratory Virus Plus pare comparabilă cu PCR în timp real intern.

Un al doilea grup de teste sunt panourile cuprinzătoare de virus respirator respirator de mare complexitate, aprobate de FDA, care necesită etape separate de extracție şi amplificare PCR înainte de detectarea multiplex a acidului nucleic. Aceste teste includ xTAG Respiratory Virus Panels (Luminex; Austin, TX): xTAG RVPv1 şi xTAG RVP FAST, precum şi eSensor Respiratory Virus Panel (GenMark Diagnostics; Carlsbad, CA). RVP-urile xTAG realizează multiplexarea la nivel înalt prin combinația de etichetare a ampliconului țintă cu secvențe de oligonucleotide complementare universale, cu hibridizare minimă încrucişată şi detecție citometrică în flux, folosind o matrice de fază soluție compusă din microsfere spectral distincte.173 În aproximativ 8 ore, RVPv1, inclusiv, detectează gripa H3, gripa H3 şi HSV. RSV B, virusul parainfluenza 1, 2 şi 3, metapneumovirus uman, adenovirus şi rinovirus/enterovirus. Comparativ cu RVPv1, RVP FAST are un timp mai scurt până la rezultat (aproximativ 6 ore); cu toate acestea, nu detectează virusurile paragripale şi nu distinge între tipurile de RSV. Mai multe studii au comparat performanța clinică a xTAG RVP şi au descoperit că atât panourile xTAG RVPv1, cât şi RVP FAST sunt mai sensibile decât metodologiile tradiționale de testare a virusurilor respiratorii, mai puțin sensibile decât PCR în timp real şi că RVPv1 este mai sensibil decât RVP FAST. picornavirusuri, rinovirus şi enterovirus.

În acelaşi grup, eSensor RVP realizează multiplexare la nivel înalt prin hibridizare competitivă şi detecție electrochimică folosind un dispozitiv microfluidic care conține o serie de sonde de captare a oligonucleotidelor monocatenar. În aproximativ 8 ore, eSensor RVP detectează gripa A, inclusiv subtiparea H1, 2009 H1 şi H3, gripa B, RSV A, RSV B, virusul

parainfluenza 1, 2 şi 3, metapneumovirusul uman, adenovirusul C, adenovirusul B/E şi rinovirusul. eSensor RVP demonstrează performanţe comparabile cu PCR-ul intern în timp real, inclusiv detectarea adenovirusului şi a rinovirusului şi, în acest moment, pare a fi cel mai sensibil dintre testele multiplex ale virusului respirator.180,181 Atât testele xTAG, cât şi eSensor RVP au versiuni doar pentru cercetare sau versiuni ale coronavirusului uman aprobate în afara Statelor Unite4 pentru detecţia gripei umane. 229E, HKU1, OC43 şi NL63 şi, pentru xTAG RVP, bocavirus şi coronavirusul sindromului respirator acut sever. Determinarea utilităţii clinice a acestor panouri extinse necesită un studiu suplimentar.

Al treilea grup de teste cu virusuri respiratorii moleculare sunt de complexitate moderată şi combină simplitatea şi viteza testării rapide a antigenului cu sensibilitatea şi capacitatea de multiplexare a xTAG sau eSensor RVP. În prezent, un test este disponibil în această categorie: FilmArray Respiratory Panel (BioFire Diagnostics; Salt Lake City, UT), care integrează pregătirea probei, amplificarea prin PCR imbricată, detectarea fluorescentă în timp real şi analiza într-o singură pungă de analiză. Subtipizarea H1 şi H3, gripa B, RSV, virusul paragripal 1, 2, 3 şi 4, metapneumovirus uman, adenovirus, rinovirus/enterovirus şi coronavirusuri umane 229E, HKU1, OC43 şi NL63. În plus, detectează trei specii bacteriene: Bordetella pertussis, C. pneumoniae şi M. pneumoniae. Performanţa clinică este similară cu xTAG RVPv1, demonstrând o sensibilitate mai mare decât metodologiile tradiţionale de testare a virusurilor respiratorii şi o sensibilitate mai scăzută în comparaţie cu PCR-ul intern în timp real. un timp. Cu toate acestea, operaţiunea sa rapidă şi uşurinţa de utilizare permite celor mai multe laboratoare să efectueze teste multiplexate ale virusului respirator molecular. În viitor, este de aşteptat ca testele din această categorie să îmbunătăţească sensibilitatea, specificitatea şi debitul pentru a crea teste de virus respirator molecular multiplex optime şi rapide.

Având în vedere varietatea de teste de acid nucleic care sunt disponibile în prezent pentru diagnosticarea infecţiei cu virus respirator şi dezvoltarea rapidă a noilor NAT, este important să comunicaţi cu laboratorul pentru a confirma viruşii incluşi în panoul local, timpul de răspuns aşteptat şi caracteristicile de performanţă a testelor locale. Mai mult, reţineţi că tampoanele nazofaringiene şi aspirarea/spălarea sunt singurele tipuri de specimene care au primit până acum autorizaţia FDA, deci este, de asemenea, important să se verifice dacă laboratorul local a validat utilizarea probelor de tract respirator inferior în sistemul lor de testare înainte de a trimite astfel de probe pentru testare.

TESTARE DE ANTIGEN

Diagnosticul infecţiilor tractului respirator inferior poate fi ajutat prin detectarea antigenelor specifice patogenului în ser sau alte fluide corporale. Detectarea antigenului oferă o alternativă la examinarea directă a ţesutului infectat şi poate juca un rol în detectarea agenţilor patogeni care cresc slab, sau deloc, în cultură.

Testele antigenului urinar pot avea valoare pentru adulţii cu infecţii cu S. pneumoniae şi L. pneumophila. Într-o meta-analiză a 27 de studii folosind un compus de teste de cultură ca standard de referinţă, sensibilitatea combinată pentru detectarea directă a antigenului S.

pneumoniae în urină a adulţilor cu CAP a fost de 74% (interval de încredere [IC] 95%, 67% până la 82%) şi specificitatea a fost de 97% (IC 95% până la 903% pneumoniae, 1903% la copii, 1903%). antigenul din urină este mai puţin specific pentru infecţia invazivă, deoarece a fost detectat la 43% dintre copiii cu doar colonizare nazofaringiană.190 În mod similar, la copiii cu pneumonie, depistarea antigenelor H. influenzae tip B în urină are o potenţială valoare diagnostică, dar antigenuria tranzitorie poate urma imunizării cu H. influenzae de tip B a adulţilor. Antigenul urinar de serogrup 1 L. pneumophila are o valoare predictivă negativă ridicată, cu o sensibilitate combinată de 74% (IC 95%, 68% până la 81%) şi o specificitate de 99% (IC 95%, 98% până la 100%).192 Antigenul urinar pentru L. pneumophila este detectabil în 80% din pacienţii cu primele simptome ale bolii la 89% până la 8% de legionari. continuă timp de cel puţin 14 zile; durata antigenuriei a fost redusă prin terapie cu antibiotice şi a fost detectabilă până la 42 de zile, în special la pacienţii imunocompromişi.193 Testele antigenului urinar sunt limitate la detectarea infecţiilor datorate L. pneumophila serogrupul 1 şi nu a altor serogrupuri sau specii de Legionella.94

Detectarea antigenului fungic în ser, urină şi alte fluide corporale este utilizată ca ajutor în diagnosticarea infecţiilor cauzate de Cryptococcus neoformans, Aspergillus, H. capsulatum şi P jirovecii. Testele pentru detectarea polizaharidelor capsulare ale C. neoformans în ser sau lichid cefalorahidian sunt esenţiale pentru diagnosticarea rapidă a criptococozei. Testele disponibile comercial arată o sensibilitate cuprinsă între 83% şi 97% şi specificitate de la 93% la 100%.194 Antigenul criptococic poate fi detectabil şi în lichidul pleural şi lichidul BAL al pacienţilor cu pneumonie criptococică.195'196 Măsurarea în serie a titrurilor de antigen seric de-a lungul timpului nu este utilă pentru gestionarea criptococică a pacienţilor cu criptocoză.197 antigenul tococic poate fi fals pozitiv din cauza prezenţei factorului reumatoid sau a anticorpilor heterofili (adică, anticorpi produşi la antigeni prost definiti cu afinitate slabă şi activităţi multispecifice) şi fals negativ din cauza efectului prozonei (exces de antigen), infecţie localizată, infecţie cu o tulpină de organism slab încapsulată sau scăzută194.

Pentru diagnosticul histoplasmozei sunt disponibile mai multe teste comerciale de antigen H. capsulatum cu precizie variabilă.198 Antigenul polizaharidic al H. capsulatum poate fi detectat în urină la aproximativ 90% dintre pacienţii cu boală diseminată şi 75% cu histoplasmoză pulmonară acută difuză. 158 pacienţi cu histoplasmoză diseminată, 83,3% din 6 pacienţi cu histoplasmoză acută, 30,4% din 46 pacienţi cu infecţie subacută şi 87,5% din 8 pacienţi cu histoplasmoză cronică; antigenemia a fost detectată la 100% din 31 de pacienţi cu infecţie diseminată.199 Nivelurile de antigen al histoplasmei urinare persistă în timpul infecţiei active în curs, devin nedetectabile cu terapia de succes şi cresc odată cu recidiva infecţiei. Specificitatea testului antigen Histoplasma a fost de 99% la pacienţii cu infecţii nefungice şi la martorii sănătoşi199; totuşi, se ştie că testul dă rezultate pozitive la pacienţii cu infecţii diseminate cauzate de Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis, Paracoccidioides brasiliensis, Aspergillus şi Penicillium marneffei.

Cel puţin un laborator comercial oferă teste antigen pentru diagnosticul coccidioidomicozei şi blastomicozei, dar ambele teste prezintă o reacţie încrucişată semnificativă cu H. capsulatum.202

Aspergillus galactomannan este o componentă majoră a peretelui celular al ciupercii, iar detectarea acestui antigen a fost studiată în multe situaţii clinice diferite. Galactomananul detectat în ser prin imunotestul enzimatic poate ajuta la diagnosticarea precoce a aspergilozei pulmonare invazive, cu o sensibilitate diagnostică combinată de 71% (IC 95%, 68% până la 74%) şi o specificitate de 89% (IC 95%, 88% până la 90%) pentru cazurile dovedite de aspergiloză invazivă şi specificitate raportate de la 20% până la sensibilitate raportată. 100% şi, respectiv, 56% până la 100%, în diferite grupuri de pacienţi17,147,204-206 Testul Platelia Aspergillus (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA), un test disponibil comercial care detectează galactomananul din A. fumigatus, A. flavus, A. versicolor, a avut rezultate pozitive şi A. niger, A. versicolor, s-au dovedit pozitive. într-un stadiu incipient al infecţiei, cu valori predictive pozitive şi negative de peste 90% la pacienţii cu risc înalt care au fost testaţi o dată pe săptămână.204 Cu toate acestea, acest test poate reacţiona încrucişat cu Histoplasma, P brasiliensis, Penicillium, Paecilomyces, Alternaria şi Cryptococcus,206-208, iar rezultatele pot fi observate ca antigen fals pozitiv la pacienţii galacto. alimente sau piperacilină-tazobactam intravenos, amoxicilină sau ticarcilină.208-211 A fost raportată, de asemenea, reactivitate încrucişată cu Listeria monocytogenes.212 Probele de lichid BAL de la primitorii de transplant pulmonar au fost, de asemenea, evaluate pentru testare prin testul de detecţie a galactomananului Aspergillus, cu o sensibilitate de 8296% şi o specificitate de 8296%. Soluţia Plasma-Lyte (Baxter International Inc., Deerfield, IL) folosită în mod obişnuit pentru a efectua BAL a dat rezultate fals pozitive cu testul Platelia Aspergillus.214 În general, testele pentru galactomanan arată promiţătoare, dar în prezent un singur rezultat pozitiv are valoare limitată şi reactivitatea încrucişată este comună.

Un alt antigen fungic utilizat pentru diagnosticul infecţiei fungice invazive este (1^3)-Ş-D-glucan, care este o componentă a peretelui celular exterior al ciupercilor saprofite şi patogeni, cu excepţia Zygomycetes (speciile Mucor şi Rhizopus) şi speciile Cryptococcus204,215 Acest antigen a fost detectat la pacienţii cu alte fluide corporale, ca şi perserum. candidoză invazivă şi infecţii cauzate de Fusarium, Acremonium, Trichosporum, Scedosporium, Saccharomyces şi P jirovecii.149,216,217. O metaanaliză pentru diagnosticul infecţiei fungice invazive a arătat o sensibilitate cumulată de 77% (95% CI, 68%, IC 85% şi specificitate la 68%, IC 85%, IC 80% până la 90%).218 Utilizarea diferitelor valori limită ale testului poate duce la diferenţe de sensibilitate şi specificitate între diferitele teste disponibile comercial pentru detectarea acestui antigen.215,219 Pentru diagnosticul pneumoniei cu Pneumocystis la pacienţii HIV pozitivi, sensibilitatea testului (1^3)-Ş-D-Glucan a fost de 92% şi specificitatea testului de pneumocystis%20%20. pneumonie, nivelurile de Ş-D-glucan nu se corelează cu povara organismului, severitatea pneumoniei cu Pneumocystis sau răspunsul la terapie.220 Reactivitatea încrucişată a testelor Ş-D-glucanului a fost raportată cu utilizarea tifonului de bumbac, tampoanelor, pachetelor, tampoanelor sau bureţilor pentru îngrijirea rănilor sau intervenţii chirurgicale; filtre de

celuloză la pacienţii cu hemodializă; şi diverşi agenţi antimicrobieni inclusiv piperacilină-tazobactam.215,221

Testele rapide de antigen pentru gripa A şi B sunt utilizate în mod obişnuit atât în ambulatoriu, cât şi în spitale. Detectarea rapidă a gripei este esenţială pentru a permite tratamentul prompt cu agenţi antivirale, pentru a reduce riscul de transmitere ulterioară prin implementarea practicilor de control al infecţiilor şi pentru a reduce utilizarea inadecvată a antibioticelor. IC, 98% până la 99%).223,224 Din cauza acestei sensibilităţi scăzute, medicii ar trebui să ia în considerare urmărirea testelor rapide negative cu antigen gripal cu teste mai sensibile, în special dacă probele sunt colectate în perioadele de prevalenţă ridicată a gripei.225 Testele rapide antigene pentru RSV sunt, de asemenea, disponibile şi pot ajuta, în mod similar, triajul pacienţilor, controlul antibioticelor şi pacienţii pediatrici, în special controlul infecţiilor, la copii. Sensibilitatea şi specificitatea acestor teste rapide pentru antigenul RSV variază de la 59% la 89% şi, respectiv, de la 93% la 100%.124,226.

TESTARE SEROLOGICĂ ŞI ELIBERARE INTERFERON-Y

Cauza infecţiilor tractului respirator inferior poate fi sugerată prin detectarea şi cuantificarea răspunsurilor umorale (de exemplu, anticorpi) la agenţii patogeni. În plus, infecţia TB latentă (LTBI) poate fi diagnosticată prin detectarea răspunsurilor imune celulare la antigenele M. tuberculosis, cum ar fi testele de eliberare a interferonului (IGRA). Testarea serologică este utilizată în mod obişnuit pentru a identifica infecţiile datorate agenţilor patogeni care sunt greu de detectat prin alte metode convenţionale, pentru a evalua cursul unei infecţii şi pentru a determina natura infecţiei (infecţie primară versus reinfecţie, infecţie acută versus cronică). Testele serologice şi IGRA sunt mai puţin sensibile la pacienţii cu sistem imunitar compromis şi, prin urmare, nu pot fi utilizate pentru a exclude infecţia.227-229 Când este posibil, cultura microbiologică şi NAT-urile pe secreţiile respiratorii sau ţesutul pulmonar ar trebui efectuate pentru a detecta şi confirma prezenţa agenţilor patogeni la pacienţii imunodeprimaţi care ar putea să nu fie capabili să monteze anticorpi mediaţi sau răspunsul celular.

Metodele serologice utilizate în mod obişnuit în laboratoarele de diagnostic includ imunotestul enzimatic, imunoprecipitarea, imunodifuzia (ID), fixarea complementului (CF), imunoblotting (inclusiv Western blot), aglutinarea, inhibarea hemaglutinării şi testul de imunofluorescenţă indirectă. Rezultatele serologice sunt adesea exprimate ca titru, care este inversul celei mai mari diluţii sau a celei mai mici concentraţii a serului unui pacient care păstrează reactivitatea specifică măsurabilă anticorp-antigen (de exemplu, diluţie de 1: 16 = titrul de 16). O creştere de patru ori sau mai mare a titrului de anticorpi între serurile acute şi cele convalescente este de obicei necesară pentru diagnostic. Un titru crescut de anticorpi IgM specific patogenului într-o singură probă de ser sugerează o infecţie recentă, iar un titru în scădere oferă un sprijin suplimentar pentru semnificaţia etiologică a acestui organism. Cu toate acestea, testele fals pozitive cu imunoglobulină (Ig) M nu sunt rare. Astfel, testarea serologică a anticorpilor IgG specifici patogenului în serurile acute şi convalescente rămâne abordarea pentru stabilirea unei cauze microbiene specifice a infecţiei.230

Diverse teste comerciale sunt disponibile pentru detectarea anticorpilor specifici IgM şi/sau IgG la agenţii patogeni ai tractului respirator.231 Aceste teste sunt utile pentru susţinerea sau confirmarea diagnosticului de infecţii bacteriene cauzate de C. pneumoniae, specii de Legionella, F tularensis, Y. pestis, C. trachomatis, C. pneumonie bursă, C. pneumonie, C. pneumoniae şi C. pneumoniae. Deşi testarea anticorpilor este folosită în mod obişnuit pentru detectarea infecţiei cu M. pneumoniae, un studiu recent nu a reuşit să facă distincţia între infecţie şi colonizarea asimptomatică cu acest organism.10 Diagnosticul infecţiei cu C. pneumoniae poate fi, de asemenea, o problemă. În unele cazuri suplimentare, cum ar fi infecţia cu M. tuberculosis, testele serologice comerciale s-au dovedit a fi inconsecvente şi imprecise, ceea ce stă la baza declaraţiei de politică a Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii care sfătuieşte utilizarea testelor serologice existente în TB.232

Infecţia cu M. pneumoniae este adesea diagnosticată prin prezenţa anticorpilor specifici în ser.233 Aglutininele reci, detectate prin aglutinarea globulelor roşii de tip O Rh-negative la 4°C, sunt prezente în serul a aproximativ 50% dintre pacienţii cu infecţie cu M. pneumoniae, iar nivelurile scad până la valoarea iniţială după infecţia acută, totuşi, în decurs de 6 săptămâni. nespecific. Anticorpii la un extract de cloroformmetanol glicolipid de M. pneumoniae sunt detectaţi printr-un test CF la mai mult de 85% dintre pacienţii cu cultură pozitivă; este necesar un singur titru crescut mai mare de 80 sau o creştere mai mare de patru ori a titrului între serurile acute şi cele convalescente pentru a stabili un diagnostic. Imunotestele enzimatice pentru detectarea anticorpilor IgM şi IgA care recunosc în mod specific proteinele membranei M. pneumoniae au fost dezvoltate cu sensibilitate şi specificitate îmbunătăţite faţă de testul CF.233 Anticorpii specifici IgM apar în prima săptămână de boală şi ating titrurile maxime în timpul celei de-a treia săptămâni. Cu toate acestea, anticorpii IgM la M. pneumoniae nu sunt produşi în mod constant la adulţi din cauza sensibilizării anterioare, astfel încât un rezultat IgM negativ nu exclude infecţia acută cu M. pneumoniae, în special la adulţii în vârstă. Detectarea anticorpilor specifici IgA în ser s-a dovedit de către un grup a fi o abordare fiabilă pentru diagnostic, deoarece aceşti anticorpi sunt, de asemenea, produşi devreme în cursul bolii şi mai fiabil prezenţi la indivizii infectaţi, indiferent de vârstă.233 Alţii, totuşi, i-au găsit de mică valoare10.

Testarea serologică joacă un rol important în diagnosticarea infecţiilor fungice ale căilor respiratorii cauzate de C. immitis şi

capsulatum.234 Pentru C. immitis un diagnostic de infecţie se poate baza pe detectarea anticorpilor la antigene derivaţi din micelii sau sferule coccidioidale, deşi poate exista reactivitate încrucişată cu alte drojdii şi ciuperci dimorfe. Anticorpii la C. immitis pot fi detectaţi prin ID, CF şi imunotestul enzimatic. Anticorpii IgM specifici precipitinei se dezvoltă la până la 75% dintre indivizi în decurs de 2 până la 3 săptămâni după infecţia primară cu C. immitis şi dispar ulterior, cu excepţia pacienţilor cu infecţie diseminată. Anticorpii IgG care fixează complementul apar mai târziu şi persistă în raport cu severitatea bolii, dar scad odată cu remiterea bolii. Titruri de 32 sau mai mari sugerează posibilitatea unei infecţii diseminate.235,236 Sensibilitatea testelor serologice scade cu 8% până la 20% la gazdele imunocompromişi, comparativ cu pacienţii imunocompetenţi.237

Pentru H. capsulatum, anticorpii serici sunt detectaţi de FC utilizând atât antigene de drojdie, cât şi antigene miceliale şi un test ID, care arată titruri crescute la peste 90% dintre pacienţii cu histoplasmoză pulmonară şi aproximativ 80% cu boală diseminată.119 Testul CF este mai sensibil, dar mai puţin specific decât testul ID pentru diagnosticul de anticorpi pulmonari sub-clinici detectabili şi acute pulmonar. prin FC la 2 până la 6 săptămâni după infecţia cu histoplasmă şi apoi prin ID 2 până la 4 săptămâni mai târziu. Cu toate acestea, testul ID rămâne pozitiv mai mult timp decât testul CF după rezolvarea infecţiei, devenind negativ 2 până la 5 ani mai târziu. Nivelurile de anticorpi rămân ridicate la cei cu infecţie pulmonară cronică, boală diseminată progresivă sau fibroză mediastinală. Testele serologice disponibile comercial pentru blastomicoză există, dar au acurateţe limitată şi au o valoare minimă în îngrijirea pacientului.239

Testarea serologică este, de asemenea, utilă pentru diagnosticarea infecţiilor parazitare, în special Paragonimus, T gondii şi S. stercoralis, 240,241 şi pentru diagnosticul bolii extraintestinale E. histolytica. Testarea serologică joacă un rol deosebit de important pentru screeningul potenţialii primitori de transplant de organe şi alţi pacienţi luaţi în considerare pentru terapii imunosupresoare.

Testarea serologică joacă un rol limitat ca ajutor pentru diagnosticarea infecţiilor virale respiratorii. Deşi detectarea infecţiei recente cu virus respirator, de exemplu cu gripa A, poate fi determinată prin seroconversie sau o creştere de patru ori sau mai mare a titrului de anticorpi la un convalescent faţă de o probă de ser acută, necesitatea a două probe distincte temporal face ca rezultatele serologice să nu aibă în vedere luarea deciziilor clinice. Sechele legate de CMV, inclusiv dezvoltarea bolilor respiratorii.243

IGRA-urile sunt teste in vitro utilizate pentru a măsura răspunsurile celulelor T la antigenele specifice M. tuberculosis, cum ar fi ESAT-6, CFP-10 şi TB7.7.244 Sunt disponibile în prezent două IGRA comerciale aprobate de FDA: testul QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT; Qiagen, the Carnegie, Australia) Abingdon, Regatul Unit). IGRA-urile au fost dezvoltate ca o alternativă la testul cutanat cu tuberculină (TST) pentru diagnosticarea LTBI.245,246 În comparaţie cu TST, IGRA-urile au o specificitate îmbunătăţită pentru a distinge răspunsurile datorate vaccinării cu bacilul Calmette-Guerin (BCG) şi infecţiei cu TB latentă, deoarece antigenele utilizaţi în IGRA-uri sunt absente din toate tulpinile ESAT-106 şi CFP. BCG. De asemenea, în comparaţie cu TST, IGRA-urile oferă avantaje logistice deoarece nu depind de injecţia intradermică precisă şi pacienţii nu trebuie să se întoarcă la o unitate de sănătate pentru ca rezultatul să fie citit.244 Cu toate acestea, la fel ca TST-urile, IGRA-urile nu pot face distincţia între LTBI şi boala activă.247 Sensibilitatea IGRA în cazurile de TB activă în cultură este de 65% la TB activă. 100%,244,248,249, iar sensibilitatea la pacienţii cu LTBI care au progresat la TB activă a variat de la 40% la 100%.250 Atât IGRA, cât şi TST s-au dovedit a avea o sensibilitate similară la adulţii din ţările cu venituri mici şi medii.251 Cu toate acestea, acurateţea testării IGRA pare să fie la limita pozitivităţii testării. Studiile efectuate pe lucrătorii din domeniul sănătăţii în medii cu incidenţă scăzută au arătat rezultate IGRA foarte variabile cu teste în serie. Rata de conversie (rezultat negativ la pozitiv folosind limita recomandată de producător şi CDC de >

0,35 UI/mL) a variat de la 2% la 15%, iar rata de reversiuni (rezultat pozitiv la negativ) a variat de la 20% la 40%. În cele din urmă, există limitări ale utilizării IGRA. Rezultatele IGRA nu s-au dovedit utile pentru monitorizarea răspunsului la tratamentul TB. În mod similar, IGRA nu sunt mai capabili decât TST să prezică ce pacienţi cu rezultate pozitive vor dezvolta TB activă.254,255 În prezent, prin urmare, IGRA este cel mai util ca alternativă la TST, în special în populaţiile de subiecţi cu o incidenţă mare a vaccinării BCG.

CONFIRMARE

Mulţumim rezidenţilor de patologie Stanford Natalia Isaza, Albert Tsai şi Lee Frederick Schroeder pentru contribuţia la acest capitol.

Puncte cheie

Testele de diagnostic ar trebui comandate numai dacă rezultatul va modifica deciziile de tratament.

Clinicianul joacă un rol esenţial în prevenirea expunerii accidentale în laborator prin anunţarea laboratorului de microbiologie atunci când agenţii foarte virulenţi şi transmisibili sunt suspectaţi ca fiind cauza bolii.

Seturile de ordine sindromice pot îmbunătăţi acurateţea şi eficienţa selecţiei testelor şi, astfel, pot facilita diagnosticarea precisă a bolilor infecţioase.

Secreţiile tractului respirator inferior colectate prin orofaringe sunt aproape întotdeauna contaminate cu microflora rezidentă a cavităţii bucale şi, prin urmare, rezultatele microscopiei, culturii şi testelor de acid nucleic trebuie interpretate în contextul altor dovezi clinice şi constatări diagnostice.

Testele cu acid nucleic pot facilita diagnosticarea rapidă şi precisă a infecţiilor tractului respirator inferior, în special a celor cauzate de viruşi şi agenţi patogeni greu de cultivat.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Mackowiak PA, Martin RM, Jones SR şi colab.: Colonizarea faringiană prin bacili gram-negativi la persoanele predispuse la aspiraţie. Arch Intern Med 138:1224-1227, 1978.

Mills CC: Apariţia altor Mycobacterium decât Mycobacterium tuberculosis în cavitatea bucală şi în spută. Appl Microbiol 24:307-310, 1972.

Pai M, Elwood K: Teste de eliberare a interferon-gamma pentru screening-ul lucrătorilor din domeniul sănătăţii în setări de incidenţă scăzută a tuberculozei: modele dinamice şi provocări de interpretare. Can Respir J 19:81-83, 2012.

Pauker SG, Kassirer JP: Luarea deciziilor terapeutice: o analiză cost-beneficiu. N Engl J Med 293:229-234, 1975.

Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR şi colab.: Valoarea predictivă a testelor de eliberare a interferongamma pentru tuberculoza activă incidentă: o revizuire sistematică şi meta-analiză. Lancet Infect Dis 12:45-55, 2012.

Spuesens EB, Fraaij PL, Visser EG şi colab: Transportul Mycoplasma pneumoniae în tractul respirator superior al copiilor simptomatici şi asimptomatici: un studiu observaţional. PLoS Med 10:e1001444, 2013.

Tillotson JR, Finlanda M: Colonizarea bacteriană şi suprainfecţia clinică a tractului respirator care complică tratamentul cu antibiotice al pneumoniei. J Infect Dis 119:597-624, 1969.

Valenti WM, Trudell RG, Bentley DW: Factori care predispun la colonizarea orofaringiană cu bacili gram negativi la vârstnici. N Engl J Med 298:1108-1111, 1978.

Versalovic J, Carroll KC, Funke G, et al: Manual of clinical microbiology, ed 10, Washington, DC, 2011, ASM Press.

Zwerling A, van den Hof S, Scholten J, et al: Teste de eliberare a interferonului gamma pentru screeningul tuberculozei lucrătorilor din domeniul sănătăţii: o revizuire sistematică. Thorax 67:62-70, 2012.

Referinţe

Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, et al: Infectious Diseases Society of America şi Society for Healthcare Epidemiology of America linii directoare pentru dezvoltarea unui program instituţional de îmbunătăţire a administrării antimicrobiene. Clin Infect Dis 44(2):159-177, 2007.

Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV: Cum se selectează şi se interpretează metodele de tipare a tulpinilor moleculare pentru studii epidemiologice ale infecţiilor bacteriene: o revizuire pentru epidemiologii din domeniul sănătăţii. Grupul de lucru pentru tipărirea moleculară al Societăţii pentru Epidemiologie a Sănătăţii din America. Infect Control Hosp Epidemiol 18(6):426-439, 1997.

Nguyen DT, Yeh E, Perry S şi colab.: Testarea PCR în timp real pentru mecA reduce utilizarea vancomicinei şi durata spitalizării pentru pacienţii infectaţi cu stafilococi sensibili la meticilină. J Clin Microbiol 48(3):785-790, 2010.

Perez K, Olsen R, Musick W, et al: Integrarea identificării rapide a agenţilor patogeni şi a administrării antimicrobiene reduce semnificativ costurile spitaliceşti. Arch Pathol Lab Med 137(9):1247-1254, 2013.

Versalovic J, Carroll KC, Funke G, et al: Manual of clinical microbiology, ed 10, Washington, DC, 2011, ASM Press.

Bik EM, Long CD, Armitage GC, et al: Diversitatea bacteriană în cavitatea bucală a 10 indivizi sănătoşi. ISME J 4(8):962-974, 2010.

Kuklinska D, Kilian M: Proporţii relative ale speciilor de Haemophilus în gâtul copiilor şi adulţilor sănătoşi. Eur J Clin Microbiol 3(3):249-252, 1984.

Paisley JW, Lauer BA, McIntosh K, şi colab: Patogeni asociaţi cu infecţia acută a tractului respirator inferior la copiii mici. Pediatr Infect Dis 3(1):14-19, 1984.

Graffelman AW, Knuisting Neven A, le Cessie S, et al: Patogeni implicaţi în infecţiile tractului respirator inferior în practica generală. Br J Gen Pract 54(498):15-19, 2004.

Spuesens EB, Fraaij PL, Visser EG şi colab: Transportul Mycoplasma pneumoniae în tractul respirator superior al copiilor simptomatici şi asimptomatici: un studiu observaţional. PLoS Med 10(5): e1001444, 2013.

Mills CC: Apariţia altor Mycobacterium decât Mycobacterium tuberculosis în cavitatea bucală şi în spută. Appl Microbiol 24(3):307-310, 1972.

Johanson WG Jr, Pierce AK, Sanford JP şi colab.: Infecţii respiratorii nosocomiale cu bacili gram-negativi: semnificaţia colonizării tractului respirator. Ann Intern Med 77(5):701-706, 1972.

Tillotson JR, Finlanda M: Colonizarea bacteriană şi suprainfecţia clinică a tractului respirator care complică tratamentul cu antibiotice al pneumoniei. J Infect Dis 119(6):597-624, 1969.

Mackowiak PA, Martin RM, Jones SR şi colab.: Colonizarea faringiană prin bacili gram-negativi la persoanele predispuse la aspiraţie. Arch Intern Med 138(8):1224-1227, 1978.

Valenti WM, Trudell RG, Bentley DW: Factori care predispun la colonizarea orofaringiană cu bacili gram negativi la vârstnici. N Engl J Med 298(20):1108-1111, 1978.

Fainstein V, Rodriguez V, Turck M şi colab: Modele de flora orofaringiană şi fecală la pacienţii cu leucemie acută. J Infect Dis 144(1):10-18, 1981.

Hope WW, Walsh TJ, Denning DW: Diagnosticul de laborator al aspergilozei invazive. Lancet Infect Dis 5(10):609-622, 2005.

Laird AT: O metodă pentru creşterea valorii diagnostice a rapoartelor de spută. JAMA 52:294-296, 1909.

Warren JR, Bhattacharya M, De Almeida KN, et al: Un minim de 5,0 ml de spută îmbunătăţeşte sensibilitatea frotiului acido-rezistent pentru Mycobacterium tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 161(5):1559-1562, 2000.

Davis JL, Cattamanchi A, Cuevas LE, şi colab: Precizia diagnostică a microscopiei în aceeaşi zi faţă de microscopia standard pentru tuberculoza pulmonară: o revizuire sistematică şi meta-analiză. Lancet Infect Dis 13(2):147-154, 2013.

LaRocque RC, Katz JT, Perruzzi P, et al: Utilitatea inducerii sputei pentru diagnosticul pneumoniei cu Pneumocystis la pacienţii imunocompromişi fără virusul imunodeficienţei umane. Clin Infect Dis 37(10):1380-1383, 2003.

Jefferson H, Dalton HP, Escobar MR şi colab: Întârzierea transportului şi calitatea microbiologică a specimenelor clinice. Am J Clin Pathol 64(5):689-693, 1975.

Penn RL, Silberman R: Efectele refrigerarii peste noapte asupra evaluării microscopice a sputei. J Clin Microbiol 19(2):161-163, 1984.

Pal N, Sharma B, Malhotra B, et al: Transportul şi depozitarea specimenului de spută prin utilizarea clorurii de cetilpiridiniu pentru izolarea micobacteriilor. Indian J Pathol Microbiol 52(1):59-61, 2009.

Smithwick RW, Stratigos CB, David HL: Utilizarea clorurii de cetilpiridiniu şi a clorurii de sodiu pentru decontaminarea probelor de spută care sunt transportate la laborator pentru izolarea Mycobacterium tuberculosis. J Clin Microbiol 1(5):411-413, 1975.

Tazir M, David HL, Boulahbal F: Evaluarea sărurilor de clorură şi bromură de cetilpiridiu pentru transportul sputei în bacteriologia tuberculozei. Tubercle 60(1):31-36, 1979.

Hariri AR, Hempel HO, Kimberlin CL şi colab: Efectele intervalului de timp dintre colectarea sputei şi cultivare asupra izolării ciupercilor semnificative clinic. J Clin Microbiol 15(3):425-428, 1982.

Bordelon JY Jr, Legrand P, Gewin WC, et al: Cateterul obturat telescopic în infecţiile anaerobe suspectate. O serie controlată. Am Rev Respir Dis 128(3):465-468, 1983.

Pollock HM, Hawkins EL, Bonner JR şi colab.: Diagnostic of bacterial pulmonary infecties with cantitativ protected cateter cultures received during bronhoscopy. J Clin Microbiol 17(2):255-259, 1983.

Yeh E, Luo RF, Dyner L şi colab.: Infecţie preferenţială a tractului respirator inferior în gripa de origine porcină 2009 A(H1N1). Clin Infect Dis 50(3):391-394, 2010.

Daley P, Castriciano S, Chernesky M, şi colab.: Comparaţie între tampoane flocate şi raion pentru colectarea celulelor epiteliale respiratorii de la voluntari neinfectaţi şi pacienţi simptomatici. J Clin Microbiol 44(6):2265-2267, 2006.

Hernes SS, Quarsten H, Hagen E şi colab.: Tampoane pentru infecţii virale respiratorii la pacienţii mai în vârstă: o comparaţie a tampoanelor de raion şi nailon. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 30(2):159-165, 2011.

Abu-Diab A, Azzeh M, Ghneim R şi colab.: Comparaţie între tampoanele flocate pernazale şi aspiratele nazofaringiene pentru detectarea virusurilor respiratorii comune în probe de la copii. J Clin Microbiol 46(7):2414-2417, 2008.

Chan KH, Peiris JS, Lim W, şi colab: Comparaţia tampoanelor şi aspiratelor nazofaringiene pentru diagnosticarea rapidă a virusurilor respiratorii la copii. J Clin Virol 42(1):65-69, 2008.

Debyle C, Bulkow L, Miernyk K şi colab.: Comparaţie între tampoane nazofaringiene şi metode de colectare a spălării nazofaringiene pentru detectarea virusului respirator la copiii spitalizaţi folosind reacţia în lanţ a polimerazei în timp real. J Virol Methods 185(1):89-93, 2012.

Robinson JL, Lee BE, Kothapalli S, şi colab.: Utilizarea probelor de tampon de gât sau de salivă pentru detectarea virusurilor respiratorii la copii. Clin Infect Dis 46(7):e61-e64, 2008.

Lieberman D, Lieberman D, Shimoni A, et al: Identificarea virusurilor respiratorii la adulţi: prelevarea de probe nazofaringiene versus orofaringiene. J Clin Microbiol 47(11):3439-3443, 2009.

Hammitt LL, Kazungu S, Welch S, et al: Valoarea adăugată a unui tampon orofaringian în detectarea virusurilor la copiii spitalizaţi cu infecţie a tractului respirator inferior. J Clin Microbiol 49(6):2318-2320,

2011.

Kim C, Ahmed JA, Eidex RB şi colab.: Comparaţia tampoanelor nazofaringiene şi orofaringiene pentru diagnosticarea a opt virusuri respiratorii prin teste PCR cu transcripţie inversă în timp real. PLoS One 6(6):e21610, 2011.

Welti M, Jaton K, Altwegg M şi colab.: Dezvoltarea unui test PCR cantitativ multiplex în timp real pentru a detecta Chlamydia pneumoniae, Legionella pneumophila şi Mycoplasma pneumoniae în secreţiile tractului respirator. Diagn Microbiol Infect Dis 45(2):85-95, 2003.

Tondella ML, Talkington DF, Holloway BP şi colab.: Dezvoltarea şi evaluarea testelor de fluorescenţă bazate pe PCR în timp real pentru detectarea Chlamydia pneumoniae. J Clin Microbiol 40(2):575-583, 2002.

Reischl U, Lehn N, Simnacher U, et al: Detectarea rapidă şi standardizată a Chlamydia pneumoniae folosind PCR cu fluorescenţă în timp real LightCycler. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 22(1):54-57, 2003.

Kuoppa Y, Boman J, Scott L şi colab.: Detectarea cantitativă a infecţiei respiratorii cu Chlamydia pneumoniae prin PCR în timp real. J Clin Microbiol 40(6):2273-2274, 2002.

Ursi D, Dirven K, Loens K şi colab.: Detectarea Mycoplasma pneumoniae în probe respiratorii prin PCR în timp real utilizând un control de inhibiţie. J Microbiol Methods 55(1):149-153, 2003.

Hardegger D, Nadal D, Bossart W, et al: Detectarea rapidă a Mycoplasma pneumoniae în probe clinice prin PCR în timp real. J Microbiol Methods 41(1):45-51, 2000.

Stover DE, Zaman MB, Hajdu SI şi colab.: Lavaj bronhoalveolar în diagnosticul infiltratelor pulmonare difuze în gazda imunodeprimată. Ann Intern Med 101(1):1-7, 1984.

van der Eerden MM, Vlaspolder F, de Graaff CS, şi colab: Valoarea investigaţiei microbiologice intensive de diagnostic la pacienţii cu risc scăzut şi înalt cu pneumonie dobândită în comunitate. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 24(4):241-249, 2005.

Cook DJ, Fitzgerald JM, Guyatt GH şi colab.: Evaluarea cateterului cu perie protejată şi lavaj bronhoalveolar în diagnosticul pneumoniei nosocomiale. J Intensive Care Med 6(4):196-205, 1991.

Fagon JY: Pneumonie dobândită în spital: strategii de diagnostic: lecţii din studiile clinice. Infect Dis Clin North Am 17(4):717-726,

2003.

Meduri GU, Baselski V: Rolul lavajului bronhoalveolar în diagnosticarea pneumoniei bacteriene neoportuniste. Cufăr 100(1):179- 190, 1991.

Ramirez P Valencia M, Torres A: Lavaj bronhoalveolar pentru a diagnostica infectiile respiratorii. Semin Respir Crit Care Med 28(5):525-533, 2007.

Canadian Critical Care Trials Group: Un studiu randomizat de tehnici de diagnostic pentru pneumonia asociată ventilatorului. N Engl J Med 355(25):2619-2630, 2006.

Parashar D, Kabra SK, Lodha R, et al: Neutralizarea aspiratelor gastrice de la copiii cu suspiciune de tuberculoză intratoracică afectează producţia de micobacterie în cultura MGIT? J Clin Microbiol 51(6):1753-1756, 2013.

Zar HJ, Workman L, Isaacs W, şi colab: Diagnostic molecular rapid al tuberculozei pulmonare la copii care utilizează probe nazofaringiene. Clin Infect Dis 55(8):1088-1095, 2012.

Nicol MP, Spiers K, Workman L şi colab.: Testarea Xpert MTB/RIF a probelor de scaun pentru diagnosticarea tuberculozei pulmonare la copii. Clin Infect Dis 57(3):e18-e21, 2013.

Taylor N, Gaur RL, Baron EJ, et al: Poate o metodă simplă de flotare să scadă limita de detecţie a Mycoplasma pneumoniae în probele extrapulmonare analizate prin testul GeneXpert MTB/RIF? J Clin Microbiol 50(7):2272-2276, 2012.

Metersky ML, Ma A, Bratzler DW şi colab.: Predicţia bacteriemiei la pacienţii cu pneumonie dobândită în comunitate. Am J Respir Crit Care Med 169(3):342-347, 2004.

Luna CM, Videla A, Mattera J şi colab.: Hemoculturile au o valoare limitată în prezicerea severităţii bolii şi ca instrument de diagnostic în pneumonia asociată ventilatorului. Cufăr 116(4):1075-1084, 1999.

Mayer J: Diagnosticul de laborator al pneumoniei nosocomiale. Semin Respir Infect 15(2):119-131, 2000.

Abe T, Tokuda Y, Ishimatsu S, et al: Utilitatea culturilor sanguine iniţiale la pacienţii internaţi cu pneumonie dintr-un departament de urgenţă din Japonia. J Infect Chemother 15(3):180-186, 2009.

Shah SS, Dugan MH, Bell LM şi colab.: Culturi de sânge în evaluarea departamentului de urgenţă a pneumoniei copilăriei. Pediatr Infect Dis J 30(6):475-479, 2011.

Cockerill FR 3rd, Wilson JW, Vetter EA, et al: Optimal testing parameters for blood cultures. Clin Infect Dis 38(12):1724-1730,

2004.

Lee A, Mirrett S, Reller LB, et al: Detectarea infecţiilor sângelui la adulţi: Câte culturi de sânge sunt necesare? J Clin Microbiol 45(11):3546-3548, 2007.

Pohlman JK, Kirkley BA, Easley KA şi colab.: Comparaţie clinică controlată a flaconului de răşină Isolator şi BACTEC 9240 Aerobic/F pentru detectarea infecţiilor în sânge. J Clin Microbiol 33(10):2525-2529, 1995.

Cockerill FR 3rd, Reed GS, Hughes JG, et al: Comparaţie clinică a sticlelor de răşină BACTEC 9240 plus aerobic/F şi a sistemului de cultură aerobă Isolator pentru detectarea infecţiilor în sânge. J Clin Microbiol 35(6):1469-1472, 1997.

Hellinger WC, Cawley JJ, Alvarez S şi colab.: Comparaţie clinică a sistemelor de culturi de sânge aerobe Isolator şi BacT/Alert. J Clin Microbiol 33(7):1787-1790, 1995.

Waite RT, Woods GL: Evaluarea mediului litic BACTEC MYCO/F pentru recuperarea micobacteriilor şi ciupercilor din sânge. J Clin Microbiol 36(5):1176-1179, 1998.

Pohlman JK, Kirkley BA, Easley KA şi colab.: Evaluare clinică controlată a sticlelor BACTEC plus Aerobic/F şi BacT/Alert aerobic FAN pentru detectarea infecţiilor în sânge. J Clin Microbiol 33(11):2856-2858, 1995.

Mathers G: Bacteriologia urinei în pneumonia lobară. J Infect Dis 19:416-418, 1916.

Roson B, Fernandez-Sabe N, Carratala J, şi colab.: Contribuţia unui test de antigen urinar (binax NOW) la diagnosticul precoce al pneumoniei pneumococice. Clin Infect Dis 38(2):222-226, 2004.

Kashuba AD, Ballow CH: Testarea antigenului urinar Legionella: impact potențial asupra diagnosticului și terapiei cu antibiotice. Diagn Microbiol Infect Dis 24(3):129-139, 1996.

Pappas PG: Blastomicoza. Semin Respir Crit Care Med 25(2):113- 121, 2004.

Kauffman CA: Histoplasmoza: o actualizare clinică și de laborator. Clin Microbiol Rev 20(1):115-132, 2007.

Morris AJ, Tanner DC, Reller LB: Criterii de respingere pentru aspirații endotraheale de la adulți. J Clin Microbiol 31(5):102 7-1029, 1993.

Geckler RW, Gremillion DH, McAllister CK și colab: Comparație microscopică și bacteriologică a sputa perechi și aspirate transtraheale. J Clin Microbiol 6(4):396-399, 1977.

Zaidi AK, Reller LB: Criterii de respingere pentru aspiratele endotraheale de la copii și adolescenți. J Clin Microbiol 34(2):352-354, 1996.

Pollock NR, Duong S, Cheng A și colab.: Excluderea infecției cu virusul gripal H1N1 cu testarea directă a antigenului fluorescent. Clin Infect Dis 49(6):e66-e68, 2009.

Levin DC, Schwarz MI, Matthay RA și colab.: Pneumonia bacteriemică cu Hemophilus influenzae la adulți. Un raport de 24 de cazuri și o trecere în revistă a literaturii. Am J Med 62(2):219-224, 1977.

Verghese A, Berk SL: Pneumonia bacteriană la vârstnici. Medicine (Balt) 62(5):271-285, 1983.

Everett ED, Rham AE Jr, Adaniya R, et al: Haemophilus influenzae pneumonia in adult. JAMA 238(4):319-321, 1977.

Courcol RJ, Damien JM, Ramon P et al: Prezența macrofagelor alveolare ca criteriu pentru determinarea adecvării specimenelor de spută pentru cultura bacteriană. Eur J Clin Microbiol 3(2):122-125, 1984.

Johnson MA, Drew WL, Roberts M: Branhamella (Neisseria) catarrhalis - un agent patogen al tractului respirator inferior? J Clin Microbiol 13(6):1066-1069, 1981.

Putsch RW, Hamilton JD, Wolinsky E: Neisseria meningitidis, un agent patogen respirator? J Infect Dis 121(1):48-54, 1970.

Thornley PE, Aitken J, Drennan CJ, et al: Branhamella catarrhalis infectie of the lower respiratory tract: fiable diagnostic by sputa examination. Br Med J (Clin Res Ed) 285(6354):1537-1538, 1982.

Rein MF, Gwaltney JM Jr, O'Brien WM și colab.: Precizia colorării Gram în identificarea pneumococilor în sputa. JAMA 239(25):2671-2673, 1978.

Roson B, Carratala J, Verdaguer R, et al: Studiu prospectiv al utilităţii coloraţiei Gram sputei în abordarea iniţială a pneumoniei dobândite în comunitate care necesită spitalizare. Clin Infect Dis 31(4):869-874, 2000.

Boerner DF, Zwadyk P: Valoarea coloraţiei Gram din spută în pneumonia dobândită în comunitate. JAMA 247(5):642-645, 1982.

Musher DM, Montoya R, Wanahita A: Valoarea diagnostică a examinării microscopice a sputei colorate Gram şi a culturilor de spută la pacienţii cu pneumonie pneumococică bacteriemică. Clin Infect Dis 39(2):165-169, 2004.

Jones GR, Christodoulides M, Brooks JL şi colab.: Dinamica transportului Neisseria meningitidis într-un grup de recruţi militari: stabilitatea subtipului şi specificitatea răspunsului imun după colonizare. J Infect Dis 178(2):451-459, 1998.

Steingart KR, Henry M, Ng V şi colab.: Fluorescenţă versus microscopie convenţională a frotiului de spută pentru tuberculoză: o revizuire sistematică. Lancet Infect Dis 6(9):570-581, 2006.

Parsons LM, Somoskovi A, Gutierrez C şi colab.: Diagnosticul de laborator al tuberculozei în ţările cu resurse sărace: provocări şi oportunităţi. Clin Microbiol Rev 24(2):314-350, 2011.

Yeager H Jr, Lacy J, Smith LR şi colab.: Studii cantitative ale populaţiilor de micobacterie în sputa şi saliva. Am Rev Respir Dis 95(6): 998-1004, 1967.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): orientări actualizate pentru utilizarea testelor de amplificare a acidului nucleic în diagnosticul tuberculozei. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 58(1):7-10, 2009.

Newton HJ, Ang DK, van Driel IR şi colab.: Patogeneza moleculară a infecţiilor cauzate de Legionella pneumophila. Clin Microbiol Rev 23(2):2 74-298, 2010.

Murdoch DR: Diagnosticul infecţiei cu Legionella. Clin Infect Dis 36(1):64-69, 2003.

Bell TA, Kuo CC, Stamm WE şi colab.: Colorare directă cu anticorpi monoclonali fluorescent pentru detectarea rapidă a infecţiilor cu Chlamydia trachomatis la sugari. Pediatrie 74(2):224-228, 1984.

Paisley JW, Lauer BA, Melinkovich P et al: Diagnosticul rapid al pneumoniei Chlamydia trachomatis la sugari prin microscopie directă de imunofluorescenţă a secreţiilor nazofaringiene. J Pediatr 109(4): 653-655, 1986.

Cregan P, Yamamoto A, Lum A şi colab: Comparaţie a patru metode pentru detectarea rapidă a Pneumocystis carinii în specimenele respiratorii. J Clin Microbiol 28(11):2432-2436, 1990.

Fraser JL, Lilly C, Israel E şi colab.: Randamentul diagnostic al lavajului bronhoalveolar şi al biopsiei pulmonare bronhoscopice pentru detectarea Pneumocystis carinii. Mayo Clin Proc 71(11):1025-1029, 1996.

Aslanzadeh J, Stelmach PS: Detectarea Pneumocystis carinii cu anticorp de fluorescenţă directă şi colorare albă de calcofluor. Infection 24(3):248-250, 1996.

DiMaio MA, Sahoo MK, Wagoner J, şi colab: Comparaţie între testele rapide de acid nucleic Xpert grip cu testarea rapidă a antigenului pentru diagnosticul gripei A şi B. J Virol Methods 186(1-2):13 7-140, 2012.

Ginocchio CC, Zhang F, Manji R şi colab.: Evaluarea mai multor metode de testare pentru detectarea noii gripe A (H1N1) din 2009 în timpul focarului din New York. J Clin Virol 45(3):191-195, 2009.

Monheit JE, Cowan DF, Moore DG: Detectarea rapidă a ciupercilor în ţesuturi utilizând microscopie cu fluorescenţă şi alb calcofluor. Arch Pathol Lab Med 108(8):616-618, 1984.

Kim YK, Parulekar S, Yu PK şi colab: Evaluarea coloraţiei albe de calcofluor pentru detectarea Pneumocystis carinii. Diagn Microbiol Infect Dis 13(4):307-310, 1990.

Sangoi AR, Rogers WM, Longacre TA şi colab.: provocări şi capcane ale identificării morfologice a infecţiilor fungice în specimenele histologice şi citologice: o revizuire retrospectivă de zece ani la o singură instituţie. Am J Clin Pathol 131(3):364-375, 2009.

Schroeder L, Banaei N: Imagini în medicina clinică. Strongyloides stercoralis ovule embrionate în plămân. N Engl J Med 368(12):e15, 2013.

Scott AL: Filariile limfatice. În Nutman TB, editor: Fllariasis limfatic, Londra, 2000, Imperial College Press, pp 5-39.

Hove MG, Woods GL: Durata incubaţiei culturii fungice într-o zonă endemică pentru Histoplasma capsulatum. Diagn Microbiol Infect Dis 28(1):41-43, 1997.

Vickers RM, Rihs JD, Yu VL: Demonstrarea clinică a izolării asteroizilor Nocardia pe mediu tamponat de extract de drojdie de cărbune. J Clin Microbiol 30(1):227-228, 1992.

Baselski V Klutts JS, Baselski V et al: Culturile cantitative ale specimenelor obţinute bronhoscopic trebuie efectuate pentru gestionarea optimă a pneumoniei asociate ventilatorului. J Clin Microbiol 51(3):740-744, 2013.

Craven DE, Hjalmarson KI: Traheobronşită şi pneumonie asociate cu ventilatorul: gândirea în afara cutiei. Clin Infect Dis 51(Suppl 1):S59-S66, 2010.

Souweine B, Veber B, Bedos JP şi colab.: Precizia diagnostică a periei de specimen protejate şi lavaj bronhoalveolar în pneumonia nosocomială: impactul tratamentelor antimicrobiene anterioare. Crit Care Med 26(2):236-244, 1998.

Baselski VS, Wunderink RG: Diagnosticul bronhoscopic al pneumoniei. Clin Microbiol Rev 7(4):533-558, 1994.

Barrett-Connor E: Nonvaloarea culturii sputei în diagnosticul pneumoniei pneumococice. Am Rev Respir Dis 103(6):845-848, 1971.

Bartlett JG, Finegold SM: Infecţii anaerobe pleuropulmonare. Medicine (Balt) 51(6):413-450, 1972.

Hahn HH, Beaty HN: Aspiraţia transtraheală în evaluarea pacienţilor cu pneumonie. Ann Intern Med 72(2):183-187, 1970.

Rello J, Esandi ME, Diaz E şi colab.: Rolul Candida sp izolat din probe bronhoscopice la pacienţii nonneutropenici. Cufăr 114(1): 146-149, 1998.

Wheat LJ, Conces D, Allen SD şi colab: Sindroame de histoplasmoză pulmonară: recunoaştere, diagnostic şi management. Semin Respir Crit Care Med 25(2):129-144, 2004.

Wheat LJ, Kauffman CA: Histoplasmoza. Infect Dis Clin North Am 17(1):1-19, vii, 2003.

Koga K, Kasuya S, Khamboonruang C şi colab.: O evaluare a metodei plăcii de agar pentru detectarea Strongyloides stercoralis în nordul Thailandei. J Trop Med Hyg 93(3):183-188, 1990.

Koga K, Kasuya S, Ohtomo H: Cât de eficientă este metoda plăcii de agar pentru Strongyloides stercoralis? J Parasitol 78(1):155-156, 1992.

Intapan PM, Maleewong W, Wongsaroj T şi colab.: Comparaţie a tehnicii cantitative de concentrare a acetatului de formalină de etil şi a culturii pe plăci de agar pentru diagnosticul strongiloidiazei umane. J Clin Microbiol 43(4):1932-1933, 2005.

Arakaki T, Iwanaga M, Kinjo F şi colab: Eficacitatea culturii pe plăci de agar în detectarea infecţiei cu Strongyloides stercoralis. J Parasitol 76(3):425-428, 1990.

Leland DS, Ginocchio CC: Rolul culturii celulare pentru detectarea virusului în era tehnologiei. Clin Microbiol Rev 20(1):49-78, 2007.

Shetty AK, Treynor E, Hill DW şi colab: Comparaţia culturilor virale convenţionale cu coloraţii directe de anticorpi fluorescenţi pentru diagnosticarea infecţiilor virale respiratorii dobândite în comunitate la copiii spitalizaţi. Pediatr Infect Dis J 22(9):789-794, 2003.

Fong CK, Lee MK, Griffith BP: Evaluarea R-mix FreshCells în flacoane înveliş pentru detectarea virusurilor respiratorii. J Clin Microbiol 38(12):4660-4662, 2000.

LaSala PR, Bufton KK, Ismail N şi colab.: Comparaţie prospectivă a sistemului de flacon de înveliş R-mix cu teste directe de antigen şi cultura celulară convenţională pentru detectarea virusului respirator. J Clin Virol 38(3):210-216, 2007.

Kim JS, Kim SH, Bae SY şi colab.: Detectarea îmbunătăţită a virusurilor respiratorii folosind ReadyCells R-mix crioconservat. J Clin Virol 42(3):264-267, 2008.

Paya CV, Wold AD, Smith TF: Detectarea infecţiilor cu citomegalovirus în eşantioane, altele decât urină, prin testul în flacon înveliş şi culturile convenţionale de celule tubulare. J Clin Microbiol 25(5):755-757, 1987.

Chemaly RF, Yen-Lieberman B, Chapman J şi colab.: Utilitatea clinică a încărcăturii virale cu citomegalovirus în lavaj bronhoalveolar la primitorii de transplant pulmonar. Am J Transplant 5(3):544-548, 2005.

Connolly MG Jr, Baughman RP Dohn MN, et al: Recuperarea virusurilor, altele decât citomegalovirusul din fluidul de lavaj bronhoalveolar. Cufăr 105(6):1775-1781, 1994.

Engelmann I, Hesse N, Fegbeutel C şi colab.: Incidenţa şi impactul detecţiei herpes simplex şi citomegalovirusului în tractul respirator după transplantul pulmonar. Transpl Infect Dis 13(3):259-265,

2011.

Piret J, Boivin G: Rezistenţa virusurilor herpes simplex la analogii nucleozidici: mecanisme, prevalenţă şi management. Antimicrob Agents Chemother 55(2):459-472, 2011.

Pinsky BA, Samson D, Ghafghaichi L şi colab.: Comparaţie între PCR în timp real şi metodele biochimice convenţionale pentru identificarea Staphylococcus lugdunensis. J Clin Microbiol 47(11):3472-3477, 2009.

Palladino S, Kay ID, Flexman JP şi colab.: Detectarea rapidă a genelor vanA şi vanB direct din specimene clinice şi bulioane de îmbogăţire prin test PCR multiplex în timp real. J Clin Microbiol 41(6):2483-2486, 2003.

Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D şi colab.: Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. N Engl J Med 363(11):1005-1015, 2010.

Niemz A, Ferguson TM, Boyle DS: Testarea acidului nucleic la punctul de îngrijire pentru boli infecţioase. Trends Biotechnol 29(5):240-250, 2011.

Espy MJ, Uhl JR, Sloan LM şi colab.: PCR în timp real în microbiologie clinică: aplicaţii pentru testele de laborator de rutină. Clin Microbiol Rev 19(1):165-256, 2006.

Mahony JB, Petrich A, Smieja M: Diagnosticul molecular al infecţiilor cu virus respirator. Crit Rev Clin Lab Sci 48(5-6):217-249, 2011.

Vassall A, van Kampen S, Sohn H şi colab.: Diagnosticul rapid al tuberculozei cu testul Xpert MTB/RIF în ţările cu sarcină mare: o analiză cost-eficacitate. PLoS Med 8(11):e1001120, 2011.

Boehme CC, Nicol MP, Nabeta P, şi colab: Fezabilitatea, acurateţea diagnosticului şi eficacitatea utilizării descentralizate a testului Xpert MTB/RIF pentru diagnosticarea tuberculozei şi rezistenţei la multidrog: un studiu de implementare multicentric. Lancet 377(9776):1495-1505, 2011.

Ling DI, Zwerling AA, Pai M: Teste GenoType MTBDR pentru diagnosticul tuberculozei multirezistente: o meta-analiză. Eur Respir J 32(5):1165-1174, 2008.

Steingart KR, Sohn H, Schiller I şi colab.: Testul Xpert(R) MTB/RIF pentru tuberculoza pulmonară şi rezistenţa la rifampicină la adulţi. Cochrane Database Syst Rev (1):CD009593, 2013.

Hillemann D, Weizenegger M, Kubica T şi colab: Utilizarea testului genotip MTBDR pentru detectarea rapidă a rezistenţei la rifampină şi la izoniazidă în izolatele complexului Mycobacterium tuberculosis. J Clin Microbiol 43 (8):3699-3703, 2005.

Barnard M, Albert H, Coetzee G şi colab: Screening molecular rapid pentru tuberculoza multirezistentă într-un laborator de sănătate publică de mare volum din Africa de Sud. Am J Respir Crit Care Med 177(7):787- 792, 2008.

Binnicker MJ, Buckwalter SP, Eisberner JJ şi colab.: Detectarea speciilor de Coccidioides în specimene clinice prin PCR în timp real. J Clin Microbiol 45(1):173-178, 2007.

Torelli R, Sanguinetti M, Moody A şi colab.: Diagnostic al aspergilozei invazive printr-un test PCR comercial în timp real pentru ADN-ul Aspergillus în probe de lichid de lavaj bronhoalveolar de la pacienţi cu risc ridicat, în comparaţie cu un imunotest cu enzimă galactomannan. J Clin Microbiol 49(12):4273-4278, 2011.

Balajee SA, Sigler L, Brandt ME: ADN şi calea clasică: identificarea mucegaiurilor importante din punct de vedere medical în secolul XXI. Med Mycol 45(6):475-490, 2007.

Nguyen MH, Wissel MC, Shields RK şi colab.: Performanţa reacţiei în lanţ a polimerazei în timp real a Candida, testul beta-D-glucanului şi culturile de sânge în diagnosticul candidozei invazive. Clin Infect Dis 54(9):1240-1248, 2012.

Mengoli C, Cruciani M, Barnes RA, et al: Utilizarea PCR pentru diagnosticul aspergilozei invazive: revizuire sistematică şi meta-analiză. Lancet Infect Dis 9(2):89-96, 2009.

Durand-Joly I, Chabe M, Soula F şi colab.: Diagnosticul molecular al pneumoniei cu Pneumocystis. FEMS Immunol Med Microbiol 45(3):405-410,

2005.

Samuel CM, Whitelaw A, Corcoran C şi colab.: Detectarea îmbunătăţită a Pneumocystis jirovecii în specimenele de tract respirator superior şi inferior de la copii cu suspiciune de pneumonie cu Pneumocystis folosind PCR în timp real: un studiu prospectiv. BMC Infect Dis 11:329, 2011. doi: 10.1186/1471-2334-11-329.

Bretagne S, Costa JM, Fleury-Feith J, et al: PCR competitiv cantitativ cu lichid de lavaj bronhoalveolar pentru diagnosticul toxoplasmozei la pacienţii cu SIDA. J Clin Microbiol 33(6):1662-1664, 1995.

Boivin G, Olson CA, Quirk MR, et al: Cuantificarea ADN-ului citomegalovirusului şi caracterizarea expresiei genelor virale în celulele bronhoalveolare ale pacienţilor infectaţi cu şi fără pneumonită. J Infect Dis 173(6):1304-1312, 1996.

Goto H, Yuasa K, Sakamaki H, şi colab: Detectarea rapidă a pneumoniei cu citomegalovirus la beneficiarii de transplant de măduvă osoasă: evaluarea şi compararea a cinci metode de cercetare pentru lichidul de lavaj bronhoalveolar. Transplant de măduvă osoasă 17(5):855-860, 1996.

Messmer TO, Skelton SK, Moroney JF şi colab.: Aplicarea unei PCR multiplex imbricate la focarele de psitacoză. J Clin Microbiol 35(8):2043-2046, 1997.

Boman J, Allard A, Persson K şi colab.: Diagnosticul rapid al infecţiei respiratorii cu Chlamydia pneumoniae prin reacţia în lanţ a polimerazei de atingere imbricată în comparaţie cu cultura şi detectarea antigenului prin EIA. J Infect Dis 175(6):1523-1526, 1997.

Hauser PM, Bille J, Lass-Florl C şi colab.: Evaluare clinică prospectivă multicentrică a probelor respiratorii de la subiecţi cu risc de infecţie cu Pneumocystis jirovecii prin utilizarea unui test PCR comercial în timp real. J Clin Microbiol 49(5):1872-1878, 2011.

Maskell NA, Waine DJ, Lindley A şi colab.: Transport asimptomatic de Pneumocystis jiroveci la subiecţii supuşi bronhoscopiei: un studiu prospectiv. Thorax 58(7):594-597, 2003.

Torres J, Goldman M, Wheat LJ, et al: Diagnostic of Pneumocystis carinii pneumonia in human imunodeficiency virus-infected patients with polymerase chain reacting: o comparaţie oarbă cu metodele standard. Clin Infect Dis 30(1):141-145, 2000.

Petti CA: Detectarea şi identificarea microorganismelor prin amplificarea şi secvenţierea genelor. Clin Infect Dis 44(8):1108-1114, 2007.

Relman DA, Schmidt TM, MacDermott RP şi colab.: Identificarea bacilului necultiv al bolii Whipple. N Engl J Med 327(5):293-301, 1992.

Rickerts V, Khot PD, Myerson D şi colab.: Comparaţie a PCR cantitativă în timp real cu secvenţierea şi ARN-FISH ribozomal pentru identificarea ciupercilor în specimene de ţesut fixate cu formol, încorporate în parafină. BMC Infect Dis 11:202, 2011.

Lau A, Chen S, Sorrell T, et al: Dezvoltarea şi aplicarea clinică a unui test PCR panfungic pentru a detecta şi identifica ADN-ul fungic în specimenele de ţesut. J Clin Microbiol 45(2):380-385, 2007.

Schoch CL, Seifert KA, Huhndorf S şi colab.: Regiunea distanţierului intern transcris (ITS) ribozomal nuclear ca marker de cod de bare ADN universal pentru ciuperci. Proc Natl Acad Sci USA 109(16):6241-6246,

2012.

Sambol AR, Iwen PC, Pieretti M, şi colab.: Validarea Cepheid Xpert Flu Un panou de detecţie RT-PCR în timp real pentru autorizarea utilizării de urgenţă. J Clin Virol 48(4):234-238, 2010.

Miller S, Moayeri M, Wright C şi colab.: Comparaţie dintre GeneXpert FluA PCR cu testele PCR cu anticorpi fluorescenţi directe şi panoul viral respirator pentru detectarea virusului gripal H1N1 din 2009. J Clin Microbiol 48(12):4684-4685, 2010.

Popowitch EB, Rogers E, Miller MB: Verificarea retrospectivă şi prospectivă a testului virusului gripal Cepheid Xpert. J Clin Microbiol 49(9):3368-3369, 2011.

Li M, Brenwald N, Bonigal S şi colab.: Diagnosticul rapid al gripei: o evaluare a două teste RT-PCR disponibile comercial. J Infect 65(1):60-63, 2012.

Novak-Weekley SM, Marlowe EM, Poulter M şi colab: Evaluarea testului Cepheid Xpert Grip pentru identificarea şi diferenţierea rapidă a virusurilor gripei A, gripei A 2009 H1N1 şi gripei B. J Clin Microbiol 50(5):1704-1710, 2012.

Salez N, Ninove L, Thirion L şi colab.: Evaluarea testului Xpert Flu şi compararea cu testele interne RT-PCR în timp real pentru detectarea virusului gripal din 2008 până în 2011 în Marsilia, Franţa. Clin Microbiol Infect 18(4):E81-E83, 2012.

Alby K, Popowitch EB, Miller MB: Evaluare comparativă a testului Nanosphere Verigene RV+ şi a trusei Simplexa Flu A/B & RSV pentru detectarea virusurilor gripale şi sinciţiale respiratorii. J Clin Microbiol 51(1):352-353, 2013.

Krunic N, Merante F, Yaghoubian S, şi colab.: Progrese în diagnosticul infecţiilor tractului respirator: rolul panoului viral respirator Luminex xTAG. Ann NY Acad Sci 1222:6-13, 2011.

Pabbaraju K, Tokaryk KL, Wong S şi colab.: Comparaţia panoului viral respirator Luminex xTAG cu testele interne de amplificare a acidului nucleic pentru diagnosticarea infecţiilor cu virus respirator. J Clin Microbiol 46(9):3056-3062, 2008.

Gadsby NJ, Hardie A, Claas EC şi colab.: Comparaţie a testului Luminex Respiratory Virus Panel FAST cu PCR în timp real intern pentru diagnosticarea infecţiilor virale respiratorii. J Clin Microbiol 48(6):2213-2216, 2010.

Pabbaraju K, Wong S, Tokaryk KL şi colab.: Comparaţie între Luminex xTAG Respiratory Viral Panel cu xTAG Respiratory Viral Panel FAST pentru diagnosticarea infecţiilor virale respiratorii. J Clin Microbiol 49(5):1738-1744, 2011.

Rand KH, Rampersaud H, Houck HJ: Comparaţie a două metode multiplex pentru detectarea virusurilor respiratorii: FilmArray RP şi xTAG RVP J Clin Microbiol 49(7):2449-2453, 2011.

Raymaekers M, de Rijke B, Pauli I, şi colab.: Diagnosticul în timp util al infecţiilor tractului respirator: evaluarea performanţei testului Respi-finder în comparaţie cu testul panoului viral respirator xTAG. J Clin Virol 52(4):314-316, 2011.

Babady NE, Mead P, Stiles J şi colab.: Comparaţie între testul Luminex xTAG RVP FAST şi testul Idaho Technology FilmArray RP pentru detectarea virusurilor respiratorii la pacienţii pediatrici la un spital de cancer. J Clin Microbiol 50(7):2282-2288, 2012.

Popowitch EB, O'Neill SS, Miller MB: Comparaţie între testele multiplex Biofire FilmArray RP, GenMark eSensor RVP, Luminex xTAG RVPv1 şi Luminex xTAG RVP FAST pentru detectarea virusurilor respiratorii. J Clin Microbiol 51(5):1528-1533,

2013.

Pierce VM, Hodinka RL: Comparaţie între panoul viral eSensor Respiratory Viral de diagnosticare GenMark cu PCR în timp real pentru detectarea virusurilor respiratorii la copii. J Clin Microbiol 50(11):3458-3465,

2012.

Poritz MA, Blaschke AJ, Byington CL, et al: FilmArray, un sistem automatizat de PCR multiplex imbricat pentru detectarea multi-patogenilor: dezvoltare şi aplicare la infecţiile tractului respirator. PLoS One 6(10): e26047, 2011.

Loeffelholz MJ, Pong DL, Pyles RB şi colab.: Comparaţie între panoul respirator FilmArray şi testele PCR în timp real Prodesse pentru detectarea agenţilor patogeni respiratori. J Clin Microbiol 49(12):4083-4088,

2011.

Hammond SP, Gagne LS, Stock SR şi colab.: Detectarea virusului respirator la pacienţii imunocompromişi cu FilmArray Respiratory Panel în comparaţie cu metodele convenţionale. J Clin Microbiol 50(10):3216-3221, 2012.

Hayden RT, Gu Z, Rodriguez A şi colab.: Comparaţie a două sisteme PCR multiplexate pe scară largă pentru detectarea virală în specimenele clinice ale tractului respirator de la copii imunodeprimaţi. J Clin Virol 53(4):308-313, 2012.

Pierce VM, Elkan M, Leet M, şi colab: Comparaţia sistemului Idaho Technology FilmArray cu PCR în timp real pentru detectarea agenţilor patogeni respiratori la copii. J Clin Microbiol 50(2):364-371, 2012.

Renaud C, Crowley J, Jerome KR şi colab.: Comparaţie între panoul respirator FilmArray şi testele de reacţie în lanţ a polimerazei cu transcripţie inversă în timp real dezvoltate în

laborator pentru detectarea virusului respirator. Diagn Microbiol Infect Dis 74(4):379-383, 2012.

Couturier MR, Barney T, Alger G, et al: Evaluarea panoului respirator FilmArray (R) pentru uz clinic într-un spital mare de copii. J Clin Lab Anal 2 7(2):148-154, 2013.

Sinclair A, Xie X, Teltscher M, et al: Un test de antigen pneumococic urinar pentru diagnosticul pneumoniei Streptococcus pneumoniae dobândite în comunitate: revizuire sistematică și meta-analiză. J Clin Microbiol 51(7):2303-2310, 2013.

Dominguez J, Blanco S, Rodrigo C și colab.: Utilitatea detectării antigenului urinar printr-un test imunocromatografic pentru diagnosticul pneumoniei pneumococice la copii. J Clin Microbiol 41(5): 2161-2163, 2003.

Rothstein EP, Madore DV, Girone JA și colab.: Comparația antigenuriei după imunizare cu trei vaccinuri conjugate Haemophilus influenzae tip b. Pediatr Infect Dis J 10(4):311-314, 1991.

Shimada T, Noguchi Y, Jackson JL și colab.: Revizuire sistematică și metaanaliza: teste de antigen urinar pentru legioneloză. Cufăr 136(6):1576- 1585, 2009.

Kohler RB, Winn WC Jr, Wheat LJ: Debutul și durata excreției de antigen urinar în boala legionarilor. J Clin Microbiol 20(4):605-607, 1984.

Feldmesser M, Harris C, Reichberg S și colab.: Antigenul criptococic seric la pacienții cu SIDA. Clin Infect Dis 23(4):827-830, 1996.

Baughman RP, Rhodes JC, Dohn MN și colab.: Detectarea antigenului criptococic în lichidul de lavaj bronhoalveolar: un studiu prospectiv al utilității diagnostice. Am Rev Respir Dis 145(5):1226-1229, 1992.

Young EJ, Hirsh DD, Fainstein V și colab.: Efuzii pleurale datorate Cryptococcus neoformans: o revizuire a literaturii și raportul a două cazuri cu determinări de antigen criptococic. Am Rev Respir Dis 121(4):743-747, 1980.

Lortholary O, Nunez H, Brauner MW și colab: Criptococoză pulmonară. Semin Respir Crit Care Med 25(2):145-157, 2004.

Cloud JL, Bauman SK, Pelfrey JM și colab.: Raport părtinitor asupra imunotestului imunoenzimatic al antigenului IMMY ALPHA Histoplasma pentru diagnosticul histoplasmozei. Clin Vaccine Immunol 14(10):1389-1390, răspunsul autorului 1390-1391, 2007.

Hage CA, Ribes JA, Wengenack NL, et al: O evaluare multicentrică a testelor pentru diagnosticul histoplasmozei. Clin Infect Dis 53(5):448-454, 2011.

Connolly PA, Durkin MM, Lemonte AM și colab.: Detectarea antigenului histoplasmatic printr-un imunotest enzimatic cantitativ. Clin Vaccine Immunol 14(12):1587-1591, 2007.

Kuberski T, Myers R, Wheat LJ şi colab.: Diagnosticul coccidioidomicozei prin detectarea antigenului folosind reacţia încrucişată cu un antigen Histoplasma. Clin Infect Dis 44(5):e50-e54, 2007.

Connolly P, Hage CA, Bariola JR şi colab.: Detectarea antigenului Blastomyces dermatitidis prin imunotest cantitativ enzimatic. Clin Vaccine Immunol 19(1):53-56, 2012.

Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N: Diagnosticul aspergilozei invazive folosind un test de galactomanan: o meta-analiză. Clin Infect Dis 42(10): 1417-1427, 2006.

Wheat LJ: detectarea antigenului, serologia şi diagnosticul molecular al micozelor invazive la gazda imunodeprimată. Transpl Infect Dis 8(3):128-139, 2006.

Wheat LJ, Walsh TJ: Diagnosticul aspergilozei invazive prin detectarea antigenemiei galactomananului folosind un imunotest enzimatic. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 27(4):245-251, 2008.

Wheat LJ, Hackett E, Durkin M şi colab.: reactivitate încrucişată asociată histoplasmozei în imunotestul enzimatic BioRad Platelia Aspergillus. Clin Vaccine Immunol 14(5):638-640, 2007.

Xavier MO, Pasqualotto AC, Cardoso IC şi colab: Reactivitatea încrucişată a Paracoccidioides brasiliensis, Histoplasma capsulatum şi speciile Cryptococcus în imunotestul enzimatic Platelia Aspergillus comercial. Clin Vaccine Immunol 16(1):132-133, 2009.

Guarner J, Brandt ME: Diagnosticul histopatologic al infecţiilor fungice în secolul 21. Clin Microbiol Rev 24(2):247-280, 2011.

Adam O, Auperin A, Wilquin F şi colab.: Tratament cu piperacilină-tazobactam şi rezultate fals pozitive ale testului antigen Aspergillus galactomannan pentru pacienţii cu malignităţi hematologice. Clin Infect Dis 38(6):917-920, 2004.

Ansorg R, van den Boom R, Rath PM: Detectarea antigenului galactomannan Aspergillus în alimente şi antibiotice. Mycoses 40(9-10):353-357, 1997.

Viscoli C, Machetti M, Cappellano P şi colab.: rezultate fals pozitive ale testului cu galactomannan Platelia Aspergillus pentru pacienţii care primesc piperacilină-tazobactam. Clin Infect Dis 38(6):913-916, 2004.

Petti MC, Prignano G, Mengarelli A şi colab.: Recunoaşterea încrucişată a Aspergillus galactomannan cauzată de infecţia cu Listeria monocytogenes. Diagn Microbiol Infect Dis 76(2):250-251, 2013.

Husain S, Clancy CJ, Nguyen MH şi colab.: Caracteristicile de performanţă ale imunotestului enzimatic Platelia Aspergillus pentru detectarea antigenului galactomannan Aspergillus în fluidul de lavaj bronhoalveolar. Clin Vaccine Immunol 15(12):1760-1763, 2008.

Hage CA, Reynolds JM, Durkin M şi colab.: Plasmalyte ca cauză a rezultatelor fals pozitive pentru Aspergillus galactomannan în lichidul de lavaj bronhoalveolar. J Clin Microbiol 45(2):676-677, 2007.

Kedzierska A, Kochan P Pietrzyk A, şi colab.: Starea actuală a componentelor peretelui celular fungic în imunodiagnostica infecţiilor fungice invazive la om: antigene galactomannan, manan şi (1->3)-beta-D-glucan. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 26(11):755-766, 2007.

Marty FM, Koo S, Bryar J, et al: (1->3)beta-D-glucan pozitivitatea testului la pacienţii cu pneumonie Pneumocystis (carinii) jiroveci. Ann Intern Med 147(1):70-72, 2007.

Cuetara MS, Alhambra A, Moragues MD şi colab.: Detectarea (1->3)-beta-D-glucanului ca adjuvant la diagnostic într-o populaţie mixtă cu boli fungice invazive dovedite neobişnuite sau cu o prezentare clinică neobişnuită. Clin Vaccine Immunol 16(3):423-426, 2009.

Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Ntziora F şi colab.: Testul beta-D-glucan pentru diagnosticul infecţiilor fungice invazive: o metaanaliză. Clin Infect Dis 52(6):750-770, 2011.

Sax PE, Komarow L, Finkelman MA şi colab.: Blood (1->3)-beta-D-glucan as a diagnostic test for HIV-related Pneumocystis jirovecii pneumonia. Clin Infect Dis 53(2):197-202, 2011.

Morris A, Norris KA: Colonizarea de către Pneumocystis jirovecii şi rolul său în boală. Clin Microbiol Rev 25(2):297-317, 2012.

Marty FM, Lowry CM, Lempitski SJ şi colab.: Reactivitatea testului (1->3)-beta-D-glucan cu antimicrobiene intravenoase utilizate în mod obişnuit. Antimicrob Agents Chemother 50(10):3450-3453, 2006.

Clark NM, Lynch JP 3rd: Gripa: epidemiologie, caracteristici clinice, terapie şi prevenire. Semin Respir Crit Care Med 32(4):373-392,

2011.

Chartrand C, Pai M: Cât de precise sunt testele rapide de diagnosticare a gripei? Expert Rev Anti Infect Ther 10(6):615-617, 2012.

Chartrand C, Leeflang MM, Minion J şi colab.: Precizia testelor rapide de diagnosticare a gripei: o meta-analiză. Ann Intern Med 156(7):500-511, 2012.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Testare de diagnosticare rapidă pentru gripă: informaţii pentru profesioniştii din domeniul sănătăţii, <http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/rapidclin.htm>.

Ginocchio CC, Swierkosz E, McAdam AJ şi colab.: Studiu multicentric al performanţei clinice a testului RSV de detectare rapidă 3M. J Clin Microbiol 48(7):2337-2343, 2010.

Fried AJ, Bonilla FA: Patogeneza, diagnosticul şi gestionarea deficienţelor şi infecţiilor primare de anticorpi. Clin Microbiol Rev 22(3):396-414, 2009.

Picard C, Casanova JL, Puel A: Boli infecţioase la pacienţii cu deficienţă IRAK-4, MyD88, NEMO sau IkappaBalpha. Clin Microbiol Rev 24(3):490-497, 2011.

Salvana EM, Salata RA: Complicaţii infecţioase asociate cu anticorpi monoclonali şi molecule mici asociate. Clin Microbiol Rev 22(2):274-290, 2009.

Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, şi colab.: Ghid de consens al Societăţii de Boli Infecţioase din America/Societatea Americană Toracică privind gestionarea pneumoniei dobândite în comunitate la adulţi. Clin Infect Dis 44(Suppl 2):S2 7-S72, 2007.

Hill HR, Matsen JM: Testul imunosorbent legat de enzime şi radioimunoanalizarea în diagnosticul serologic al bolilor infecţioase. J Infect Dis 147(2):258-263, 1983.

Steingart KR, Flores LL, Dendukuri N, et al: Teste serologice comerciale pentru diagnosticul tuberculozei pulmonare şi extrapulmonare active: o revizuire sistematică actualizată şi meta-analiză. PLoS Med 8(8):e1001062, 2011.

Daxboeck F, Krause R, Wenisch C: Diagnosticul de laborator al infecţiei cu Mycoplasma pneumoniae. Clin Microbiol Infect 9(4):263-273, 2003.

Pappagianis D, Zimmer BL: Serologia coccidioidomicozei. Clin Microbiol Rev 3(3):247-268, 1990.

Catanzaro A: Coccidioidomicoza. Semin Respir Crit Care Med 25(2):123-128, 2004.

Anstead GM, Graybill JR: Coccidioidomicoza. Infect Dis Clin North Am 20(3):621-643, 2006.

Blair JE, Coakley B, Santelli AC şi colab.: Testare serologică pentru coccidioidomicoza simptomatică la gazde imunocompetente şi imunodeprimate. Mycopathologia 162(5):317-324, 2006.

Wheat LJ: Îmbunătăţiri în diagnosticul histoplasmozei. Expert Opin Biol Ther 6(11):1207-1221, 2006.

McKinnell JA, Pappas PG: Blastomicoza: noi perspective asupra diagnosticului, prevenirii şi tratamentului. Clin Chest Med 30(2):227-239, 2009.

Vijayan VK: Cum să diagnosticaţi şi să gestionaţi pneumoniile parazitare comune. Curr Opin Pulm Med 13(3):218-224, 2007.

Berk SL, Verghese A: Pneumonie parazitară. Semin Respir Infect 3(2):172-178, 1988.

Katz JM, Hancock K, Xu X: Teste serologice pentru supravegherea gripei, diagnostic şi evaluare a vaccinurilor. Expert Rev Anti Infect Ther 9(6):669-683, 2011.

Snydman DR, Limaye AP, Potena L şi colab.: Actualizare şi revizuire: managementul de ultimă generaţie al infecţiei cu citomegalovirus şi bolii după transplantul de organe toracice. Transplant Proc 43(3 Suppl):S1-S17, 2011.

Menzies D, Pai M, Comstock G: Meta-analiză: noi teste pentru diagnosticul infecţiei tuberculoase latente: domenii de incertitudine şi recomandări pentru cercetare. Ann Intern Med 146(5):340-354, 2007.

Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, et al: Ghid pentru utilizarea testului de aur QuantiFERON-TB pentru detectarea infecţiei cu Mycobacterium tuberculosis, Statele Unite. MMWR Recomm Rep 54(RR-15):49-55, 2005.

Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, şi colab.: Orientări actualizate pentru utilizarea testelor de eliberare a interferonului gamma pentru a detecta infecţia cu Mycobacterium tuberculosis—Statele Unite, 2010. MMWR Recomm Rep 59 (RR-5):1-25, 2010.

Barry CE 3rd, Boshoff HI, Dartois V, et al: Spectrul tuberculozei latente: regândirea biologiei şi a strategiilor de intervenţie. Nat Rev Microbiol 7(12):845-855, 2009.

Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A: Comparaţie bazată pe dovezi a testelor comerciale de eliberare a interferonului gamma pentru detectarea TB activă: o metaanaliză. Cufăr 13 7(4):952-968, 2010.

Mazurek M, Jereb J, Vernon A şi colab.: Orientări actualizate pentru utilizarea testelor de eliberare a interferonului gamma pentru a detecta infecţia cu Mycobacterium tuberculosis—Statele Unite, 2010. MMWR Recomm Rep 59 (RR-5):1-25, 2010.

Herrera V, Perry S, Parsonnet J, şi colab: Aplicaţie clinică şi limitări ale testelor de eliberare a interferon-{gamma} pentru diagnosticul infecţiei tuberculoase latente. Clin Infect Dis 52(8):1031-1037,

2011.

Metcalfe JZ, Everett CK, Steingart KR şi colab.: Teste de eliberare a interferon-gamma pentru diagnosticul activ de tuberculoză pulmonară la adulţi din ţările cu venituri mici şi medii: revizuire sistematică şi meta-analiză. J Infect Dis 204(Suppl 4):S1120-S1129,

2011.

Pai M, Elwood K: Teste de eliberare a interferon-gamma pentru screening-ul lucrătorilor din domeniul sănătăţii în setări de incidenţă scăzută a tuberculozei: modele dinamice şi provocări de interpretare. Can Respir J 19(2):81-83,

2012.

Zwerling A, van den Hof S, Scholten J, et al: Teste de eliberare a interferonului gamma pentru screeningul tuberculozei lucrătorilor din domeniul sănătăţii: o revizuire sistematică. Thorax 67(1):62-70, 2012.

Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR şi colab.: Valoarea predictivă a testelor de eliberare a interferonului gamma pentru tuberculoza activă incidentă: o revizuire sistematică şi meta-analiză. Lancet Infect Dis 12(1):45-55,

2012.

Machingaidze S, Verver S, Mulenga H, et al: Valoarea predictivă a recentei conversii QuantiFERON pentru boala tuberculoză la adolescenţi. Am J Respir Crit Care Med 186(10):1051-1056,

2012.

Benitez AJ, Thurman KA, Diaz MH şi colab.: Comparaţie între PCR în timp real şi un test serologic de microimunofluorescenţă pentru detectarea infecţiei cu Chlamydophila pneumoniae într-o investigaţie a focarului. J Clin Microbiol 50(1):151-153, 2012.

Miyashita N, Ouchi K, Kishi F şi colab: Diagnosticul rapid şi simplu al pneumoniei Chlamydophila pneumoniae printr-un test imunocromatografic pentru detectarea anticorpilor imunoglobulinei M. Clin Vaccine Immunol 15(7):1128-1131, 2008.

Gaydos CA, Roblin PM, Hammerschlag MR şi colab.: Utilitatea de diagnosticare a imunotestului, culturii şi serologiei cu enzime PCR pentru detectarea Chlamydia pneumoniae la pacienţii simptomatici şi asimptomatici. J Clin Microbiol 32(4):903-905, 1994.

Tarnvik A, Chu MC: Noi abordări ale diagnosticului şi terapiei tularemiei. Ann NY Acad Sci 1105:378-404, 2007.

Sharma N, Hotta A, Yamamoto Y şi colab.: Detectarea anticorpilor specifici Francisella tularensis la pacienţii cu tularemie printr-un nou test imunosorbent competitiv legat de enzime. Clin Vaccine Immunol 20(1):9-16, 2013.

Blazquez RM, Espinosa FJ, Martinez-Toldos CM, et al: Sensibilitatea testului antigen urinar în relaţie cu severitatea clinică într-un focar mare de pneumonie cu Legionella în Spania. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 24(7):488-491, 2005.

Dominguez J, Gali N, Matas L şi colab.: Evaluarea unui test imunocromatografic rapid pentru detectarea antigenului Legionella în probele de urină. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 18(12):896-898, 1999.

Murdoch DR, Walford EJ, Jennings LC, et al: Utilizarea reacţiei în lanţ a polimerazei pentru a detecta ADN-ul Legionella în probele de urină şi ser de la pacienţii cu pneumonie. Clin Infect Dis 23(3):475-480, 1996.

Ramirez JA, Ahkee S, Tolentino A şi colab.: Diagnostic of Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae sau Chlamydia pneumoniae infecţie respiratorie inferioară

folosind reacţia în lanţ a polimerazei pe un singur specimen de tampon gât. Diagn Microbiol Infect Dis 24(1):7-14, 1996.

Beersma MF, Dirven K, van Dam AP şi colab.: Evaluarea a 12 teste comerciale şi a testului de fixare a complementului pentru anticorpii imunoglobulină G (IgG) şi IgM specifici Mycoplasma pneumoniae, cu PCR utilizată ca „standard de aur". J Clin Microbiol 43(5):2277-2285, 2005.

Zhang L, Zong ZY, Liu YB şi colab.: PCR versus serologie pentru diagnosticarea infecţiei cu Mycoplasma pneumoniae: o revizuire sistematică şi metaanaliză. Indian J Med Res 134:270-280, 2011.

Couble A, Rodriguez-Nava V, de Montclos MP, et al: Direct detection of Nocardia spp. în probe clinice printr-o metodă moleculară rapidă. J Clin Microbiol 43(4):1921-1924, 2005.

Murdoch DR, Anderson TP, Beynon KA şi colab.: Evaluarea unui test PCR pentru detectarea Streptococcus pneumoniae în probe respiratorii şi nerespiratorii de la adulţi cu pneumonie dobândită în comunitate. J Clin Microbiol 41(1):63-66, 2003.

Gieseker KE, Mackenzie T, Roe MH şi colab.: Comparaţie a două teste de diagnostic rapide pentru Streptococcus pyogenes cu un standard de cultură riguros. Pediatr Infect Dis J 21(10):922-927, 2002.

Francesconi A, Kasai M, Petraitiene R, şi colab: Caracterizarea şi compararea imunotestului enzimatic galactomanan şi testul cantitativ PCR în timp real pentru detectarea Aspergillus fumigatus în lichidul de lavaj bronhoalveolar din aspergiloza pulmonară invazivă experimentală. J Clin Microbiol 44(7):2475-2480, 2006.

2 71. Durkin M, Witt J, Lemonte A, et al: Test antigen cu potențialul de a ajuta la diagnosticarea blastomicozei. J Clin Microbiol 42(10):4873-4875, 2004.

272. Bariola JR, Hage CA, Durkin M şi colab.: Detectarea antigenului Blastomyces dermatitis la pacienţii cu blastomicoză nou diagnosticată. Diagn Microbiol Infect Dis 69(2):187-191, 2011.

2 73. Klein BS, Vergeront JM, Kaufman L, şi colab.: Teste serologice pentru blastomicoză: evaluări în timpul unui focar mare punct-source în Wisconsin. J Infect Dis 155(2):262-268, 1987.

Hage CA, Knox KS, Wheat LJ: Micoze endemice: cauze ignorate ale pneumoniei dobândite în comunitate. Respir Med 106(6):769-776,

2012.

Binnicker MJ, Buckwalter SP, Eisberner JJ şi colab.: Detectarea speciilor de Coccidioides în specimene clinice prin PCR în timp real. J Clin Microbiol 45(1):173-178, 2007.

2 76. Martins TB, Jaskowski TD, Mouritsen CL şi colab.: Comparaţia imunotestelor enzimatice disponibile comercial cu testele serologice tradiţionale pentru detectarea anticorpilor la Coccidioides immitis. J Clin Microbiol 33(4):940-943, 1995.

277. McMullan BJ, Halliday C, Sorrell TC, şi colab.: Utilitatea clinică a testului fluxului lateral al antigenului criptococic într-un laborator de micologie de diagnostic. PLoS One 7(11):e49541, 2012.

2 78. Tanner DC, Weinstein MP, Fedorciw B şi colab.: Comparaţie între truse comerciale pentru detectarea antigenului criptococic. J Clin Microbiol 32(7):1680-1684, 1994.

2 79. Lindsley MD, Mekha N, Baggett HC şi colab.: Evaluarea unui imunotest cu flux lateral nou dezvoltat pentru diagnosticul criptococozei. Clin Infect Dis 53(4):321-325, 2011.

Guimaraes AJ, Nosanchuk JD, Zancope-Oliveira RM: Diagnostic of histoplasmosis. Braz J Microbiol 37(1):1-13, 2006.

Sekhon AS, Kaufman L, Kobayashi GS şi colab.: Evaluare comparativă a imunotestelor enzimatice de prim rang, micro-imunodifuzie şi teste de fixare a complementului pentru detectarea Histoplasma capsulatum var. anticorpi capsulatum. Mycoses 37(9-10):313-316, 1994.

Bastien P: Diagnosticul molecular al toxoplasmozei. Trans R Soc Trop Med Hyg 96(Suppl 1):S205-S215, 2002.

RADIOLOGIE TORACICĂ: DIAGNOSTIC IMAGINTIC NEINVAZIV

MICHAEL B. GOTWAY, MD • PRASAD M. PANSE, MD • JAMES F. GRUDEN, MD • BRETT M. ELICKER, MD

INTRODUCERE

RADIOGRAFIA PRACTICĂ: TEHNICI

Vizualizări şi tehnici radiografice

Fluoroscopie

TOMOGRAFIE COMPUTERIZATĂ

Principii fizice

Afişare imagine

Spiral şi Multislice calculate

Tomografie

Protocoale de scanare a tomografiei computerizate

Imagistica medicală şi radiaţii

IMAGINI DE REZONANŢA MAGNETICĂ

Principii fizice

Tehnici

APLICAŢII ALE RADIOGRAFIILOR CONVENŢIONALE DE PRACTIC

Screening şi radiografii toracice „de rutină".

Detectarea cancerului pulmonar şi evaluarea nodulilor pulmonari solitar

Evaluarea Pacienţilor din Unitatea de Terapie Intensivă

Indicaţii în afecţiuni pulmonare acute

APLICAŢII ALE TEHNICILOR DE IMAGINI TRANSVERSALE

Noduli pulmonari solitari

Noduli pulmonari multipli

Stadializarea cancerului pulmonar

Screeningul cancerului pulmonar

Masele hilare şi mediastinale

Boala pulmonară difuză

Boala cailor respiratorii intratoracice Boala cardiovasculara

Boala pleurală

INTRODUCERE

Imagistica joacă un rol major în detectarea, diagnosticarea şi evaluarea în serie a bolii toracice. Utilizarea adecvată a tehnicilor imagistice necesită o înţelegere de bază a aspectelor tehnice şi a constatărilor anormale vizibile cu diferite tehnici imagistice şi a acurateţei diagnostice a acestor tehnici. Intenţia acestui capitol nu este de a oferi o descriere completă a tehnicilor implicate sau un catalog enciclopedic al anomaliilor radiografice ale bolilor toracice. Mai degrabă, acest capitol are scopul de a oferi o prezentare generală a metodelor de imagistică disponibile, a indicaţiilor lor cele mai comune şi a anumitor principii privind utilizarea lor.

De la sfârşitul anilor 1990, au existat progrese remarcabile în eficacitatea tehnicilor de imagistică transversală pentru diagnosticul bolilor toracice, în special odată cu dezvoltarea tomografiei computerizate (CT) multislice, precum şi îmbunătăţiri în imagistica prin rezonanţă magnetică (RMN) şi ultrasonografie. În multe cazuri, metodele transversale au înlocuit radiografia pentru diagnosticul bolilor toracice. Ca şi în cazul oricărei metode imagistice, decizia de a utiliza imagistica în secţiune transversală ar trebui să se bazeze pe luarea în considerare a problemei clinice a pacientului şi a rezultatelor altor teste imagistice şi de laborator.

Radiografia toracică joacă încă un rol fundamental în diagnosticul bolii toracice. Radiografia toracică este de obicei procedura imagistică iniţială efectuată atunci când se suspectează boala toracică şi, în ciuda proliferării altor metode imagistice, radiografia toracică rămâne una dintre cele mai frecvent efectuate examinări radiografice în Statele Unite.

Toracele este dificil de imagine cu tehnici radiografice din cauza diferenţelor regionale mari în densitatea şi grosimea ţesuturilor. De exemplu, cu radiografia standard, numărul de fotoni de raze X care trec prin plămâni este de peste 100 de ori mai mare decât numărul de fotoni de raze X care pătrund în mediastin.1 Intervalul de contrast dinamic al radiografiei convenţionale pe ecran pe film este insuficient pentru a demonstra în mod corespunzător acest interval de transmitere a fotonului cu raze X; cu tehnici radiografice standard, utilizarea unei expuneri suficient de mare pentru a afişa mediastinul şi regiunile subdiafragmatice de obicei duce la supraexpunerea plămânilor (Fig. 18-1A). În schimb, o expunere concepută pentru a oferi cea mai bună vizualizare a parenchimului pulmonar (vezi Fig. 18-1B) este în mod normal prea uşoară pentru a vizualiza anatomia mediastinală. Unul dintre avantajele imaginii digitale este că contrastul şi luminozitatea afişate sunt în mare măsură independente de valorile de kilovoltaj şi miliamperaj utilizate pentru a obține examinarea; atât contrastul, cât şi luminozitatea pot fi ajustate manual de către utilizator după ce imaginea a fost obținută.2 În plus, intervalul de contrast dinamic (latitudinea) tehnicilor radiografice digitale îl depăşeşte pe cel al metodelor film-ecran cu un factor de 10 sau mai mult.2

Radiografia toracică a fost folosită încă de la descoperirea razelor X, iar evoluţia evolutivă a tehnologiei radiografice s-a adresat unora dintre limitările fundamentale ale tehnicilor radiografice.1 În timp ce radiografia de proiecţie film-ecran a fost metoda principală prin care a fost efectuată radiografia toracică timp de mulţi ani, radiografia digitală a înlocuit în mare măsură tehnicile film-ecran, oferind avantaje precum stocarea postprocesare a

imaginilor şi stocarea electronică a datelor radiografice. Acesta din urmă este deosebit de important deoarece permite simultan

Factori majori care afectează calitatea imaginii în radiografia standard pe ecran cu film şi radiografia digitală

Bronhografie

Angiografie pulmonară

Aortografie şi angiografie bronşică

ULTRASONOGRAFIE

Figura 18-1 Radiografia toracică supraexpusă versus expusă corect. A, Radiografia toracică frontală efectuată cu tehnica supraexpusă arată o vizualizare relativ bună a mediastinului, dar plămânii sunt anormal de „negri", ceea ce ascunde detaliile fine. B, Repetarea radiografiei toracice frontale efectuată cu expunere adecvată arată o capacitate uşor redusă de „a vedea prin" mediastin în comparaţie cu radiografia toracică supraexpusă, dar detaliul parenchimului pulmonar este net superior în imaginea expusă corespunzător. Expunerea adecvată permite vizualizarea unui nodul din lobul superior stâng (săgeată). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

acces la studii imagistice de către mai mulţi furnizori şi transmiterea rapidă a datelor pe distanţe lungi.

Atenţia meticuloasă la tehnică este esenţială. Indiferent de metoda de înregistrare a imaginii, fie prin radiografie film-ecran standard, intensificare a imaginii sau înregistrare digitală, controlul slab al calităţii duce la degradarea informaţiilor de diagnostic. Din păcate, sunt produse multe radiografii inadecvate din punct de vedere tehnic, ducând fie la repetarea studiilor cu expunere suplimentară la radiaţii a pacientului, fie la interpretarea imaginilor slabe, crescând şansa de erori de diagnostic.

Indicaţiile pentru utilizarea radiografiei toracice sunt proteice şi includ evaluarea bolilor pulmonare acute (de exemplu, pneumonie) şi cronice (de exemplu, boala pulmonară obstructivă cronică [BPOC]), evaluarea dispneei sau a altor simptome respiratorii, evaluarea succesului tratamentului la pacienţii cu boală pulmonară acută, urmărirea pacienţilor cu o boală cronică cunoscută, monitorizarea pacienţilor cu o boală pulmonară cronică cunoscută, diagnosticul unităţii de terapie intensivă, diagnosticul de terapie intensivă. screening pentru boli asimptomatice la pacienţii cu risc, monitorizarea pacienţilor cu expunere industrială, evaluarea preoperatorie a pacienţilor operaţi şi ca studiu imagistic iniţial la pacienţii cu cancer pulmonar cunoscut sau suspectat şi alte tumori, anomalii vasculare şi hemoptizie. Constatările radiografice anormale pot fi totuşi destul de subtile şi, în multe circumstanţe, sensibilitatea şi specificitatea radiografiei toracice este limitată. În astfel de situaţii, sunt efectuate alte studii imagistice, în special CT toracic, pentru a investiga anomalii vizibile pe radiografii sau pentru a evalua pacienţii consideraţi cu risc ridicat pentru o anumită afecţiune, dar cu rezultate radiografice toracice normale.

Utilitatea radiografiei toracice a fost studiată într-un număr de setari clinice, iar criteriile adecvate pentru utilizarea lor au fost determinate de Colegiul American de Radiologie (ACR, http://www.acr.org/Quality-Safety/ Appropriateness-Criteria/Diagnostic/Thoracic-Imaging). Deşi o analiză detaliată a acurateţei diagnostice a radiografiilor toracice în toate cazurile depăşeşte sfera acestui capitol, în scopuri ilustrative, utilitatea şi limitările lor în mai multe situaţii clinice specifice sunt revizuite.

RADIOGRAFIE PRACTIC:

TEHNICI 0

VEZI ŞI TEHNICI RADIOGRAFICE

Examinare de rutină

Un examen radiografic toracic de rutină la un pacient ambulator constă, de obicei, în proiecţii posteroanterioare (PA) şi laterale stângi. Utilitatea radiografiilor laterale de rutină a fost însă pusă sub semnul întrebării. După ce au analizat peste 10.000 de examinări radiografice toracice obţinute în mod obişnuit într-o populaţie din spital, Sagel şi asociaţii20 au concluzionat că radiografia laterală ar putea fi eliminată în siguranţă în examinarea de rutină a pacienţilor cu vârsta cuprinsă între 20 şi 39 de ani. În schimb, ei şi alţii21 au ajuns la concluzia că radiografia laterală trebuie obţinută la pacienţii cu suspiciune de boală toracică şi în examenele de screening ale pacienţilor cu vârsta de 40 de ani sau mai mult (Fig. 18-2).

Vizualizări expiratorii

Radiografiile convenţionale sunt făcute la capacitatea pulmonară totală (adică, inspiraţie completă), permiţând astfel evaluarea celui mai mare volum de plămân pentru o posibilă patologie şi oferind cel mai mare contrast între aerul intrapulmonar şi structurile intratoracice normale şi anormale (Fig. 18-3). Cu toate acestea, captarea aerului localizată sau generalizată în plămân sau în spaţiul pleural este mai uşor de detectat (şi uneori doar detectat) pe o radiografie făcută în timpul expiraţiei. Plămânul normal scade în volum şi creşte în densitate odată cu expiraţia. Zonele de captare îşi păstrează de obicei luminositatea şi volumul, indiferent de faza de respiraţie. Cu captarea aerului unilateral sau localizat, deplasarea mediastinală (Fig. 18-4) şi eşecul ridicării normale a hemidiafragmului pe partea afectată sunt adesea evidente doar la expiraţie. Pneumotoracele mici, greu de vizualizat şi frecvent trecute cu vederea pe radiografiile inspiratorii, apar mai mari şi mai evidente în studiul expirator. Pe măsură ce toracele şi plămânul subiacent scad în volum, plămânul devine mai dens, în timp ce pneumotoraxul rămâne

Scopul radiografiei toracice este de a maximiza informaţiile de diagnostic prin calitatea optimă a filmului, limitând în acelaşi timp expunerea la radiaţii a pacientului. Deşi există dezacorduri minore între experţi, practic toate definiţiile calităţii imaginii includ trei factori generali: contrastul radiografic, rezoluţia şi zgomotul imaginii.1,3 Acestea sunt interdependente, iar calitatea finală a radiografiei este determinată de cei mai rău dintre factorii implicaţi în producerea acesteia.

FACTORI PRINCIPALI CARE AFECTEAZĂ CALITATEA IMAGINII ÎN RADIOGRAFIA STANDARD PENTRU ECRAN FILM ŞI RADIOGRAFIA DIGITALĂ

Radiografia pe ecran cu film analogic standard a fost folosită pentru producerea de imagini radiografice toracice de mulţi ani, dar a fost în mare parte înlocuită de tehnici digitale. Cu radiografia film-ecran, un foton cu raze X este absorbit într-un ecran care conţine o acoperire fotostimulabilă, rezultând producerea de fotoni de lumină multipli care, la rândul lor, expun filmul real. Această metodă diferă de cea utilizată de tehnicile radiografice digitale pentru crearea imaginilor;4 diferenţele dintre tehnicile de radiografie digitală şi film-ecran sunt analizate mai jos. Cu toate acestea, următoarea discuţie despre factorii tehnici care influenţează calitatea imaginii se aplică ambelor metode.

Contrast radiografic

Contrastul radiografic, sau rezoluţia contrastului, poate fi definită ca mărimea diferenţei de semnal dintre obiectul imagine şi împrejurimile acestuia în imaginea afişată,2,4 şi este determinată în principal de componentele sistemului, în principal energia razelor X şi gradul în care radiaţia secundară (împrăştiere) este eliminată. O combinaţie film-ecran care posedă o scară de gri intermediară sau largă (latitudine) este de preferat uneia care produce un contrast extrem1,3; o astfel de „latitudine largă" este intrinsecă metodelor de producţie radiografică digitală şi, aşa cum va fi discutat în scurt timp, este unul dintre avantajele de care se bucură imagistica digitală faţă de tehnicile mai vechi analogice pe ecran. Deşi radiografiile foarte „alb-negru" par să demonstreze detalii excelente, diferenţierea structurilor care diferă uşor ca densitate, cum ar fi vasele pulmonare şi plămânul de fundal, se realizează mai bine cu o combinaţie film-ecran de latitudine largă sau radiografie digitală. Combinaţiile film-ecran cu latitudine largă sau radiografia digitală arată, de asemenea, mai bine gama largă de densităţi prezente în torace.1

Când un obiect este radiografiat, unii fotoni sunt absorbiţi sau împrăştiaţi, în timp ce alţii trec neafectaţi prin obiect (eFig. 18-1A). Dacă obiectul este aproape de detector, expunerea la radiaţia împrăştiată degradează contrastul şi detaliile imaginii.1,3 Deoarece producţia de radiaţie împrăştiată variază în funcţie de volumul de ţesut capturat, utilizarea dispozitivelor, denumite „colimatoare", pentru a restricţiona dimensiunea fasciculului la zona studiată, reduce radiaţia împrăştiată. Adăugarea suplimentară de filtrare la tubul de raze X în zona colimatorului împiedică radiaţia de kilovoltaj scăzut să ajungă la pacient, reducând astfel radiaţia absorbită de pacient fără a compromite informaţiile de diagnostic.

Radiaţiile împrăştiate pot fi, de asemenea, îndepărtate prin plasarea unei grile antiîmprăştiere între pacient şi caseta de raze X cu sisteme cu ecran de film (eFigurile 18-1B şi 18-2A).1,3,5,6 Astfel de grile permit trecerea fotonilor primari paraleli de raze X pentru a expune detectorul în timp ce absorb radiaţia împrăştiată la primar; grila absoarbe, de asemenea, nişte fotoni primari, ceea ce face necesară creşterea tehnicii de expunere pentru a menţine densitatea corectă a filmului. În mod similar, este necesară şi o creştere a expunerii atunci când se utilizează grile cu detectoare digitale pentru a compensa atenuarea fasciculului de radiaţie primar de către grilă.2,4 Trebuie avut grijă să se asigure că grila este de tipul adecvat şi este aliniată corespunzător cu fasciculul de raze X. Plasarea decentrată, angularea sau utilizarea unei grile focalizate la o distanţă greşită pot afecta simetria expunerii radiografiei sau chiar o pot face ininterpretabilă. Radiaţia de împrăştiere poate fi redusă şi prin creşterea distanţei dintre detector şi pacient, un proces denumit „crearea unui spaţiu de aer" (eFigurile 18-1C şi 18-2B). Unele sisteme de imagistică digitală, cum ar fi detectoarele de radiografie digitală cu fantă scanată, au o capacitate intrinsecă de respingere a împrăştierii şi, prin urmare, nu necesită utilizarea unei grile.2,4

Rezoluţie spaţială

Rezoluţia spaţială reflectă capacitatea unui sistem de imagistică de a permite vizualizarea a două structuri adiacente ca distinct distincte.2,4 Rezoluţia spaţială a combinaţiilor film-

ecran de uz curent este de 10 până la 12 perechi de linii/mm şi este determinată în primul rând de grosimea ecranului folosit (ecranele mai groase sunt asociate cu rezoluţia spaţială mai slabă). O serie de alţi factori pot contribui la reducerea rezoluţiei finale obţinute pe o radiografie toracică produsă fie prin tehnici de film, fie prin tehnici digitale. Utilizarea punctelor focale mari, în special în părţile groase ale corpului, cum ar fi toracele, degradează rezoluţia prin producerea de „neclaritate a marginilor" sau neclaritate din cauza efectelor penumbrei. Dimpotrivă, capacitatea limitată a unui punct focal foarte mic dictează o expunere lungă la raze X, iar mişcarea corpului poate degrada rezoluţia spaţială, provocând şi neclaritatea marginilor. Se recomandă o alegere de compromis în dimensiunea punctului focal cu raze X de 1 mm sau mai puţin. Prelungirea duratei de expunere determină degradarea rezoluţiei spaţiale din cauza puterii insuficiente a generatorului de raze X sau a deficienţei capacităţii termice a tubului. În mod ideal, durata expunerii nu ar trebui să depăşească 25 msec şi, pentru proiecţiile frontale, ar trebui să fie considerabil mai mică. O distanţă de detector de tub de cel puţin 6 picioare (1,8 m) este de obicei utilizată pentru a reduce mărirea şi neclaritatea imaginii (vezi eFig. 18-2).

Zgomot

Toate sistemele de imagistică sunt limitate de zgomot, care, în radiografie, poate fi definit ca fluctuaţii în interiorul imaginii care nu corespund variaţiilor de atenuare a razelor X în obiectul imaginat.2,4 În radiografie, zgomotul este adesea denumit „pestriţă cuantică". numărul de fotoni, cu atât imaginea va fi mai zgomotoasă. Cu un anumit ecran de film sau sistem digital, încercările de a creşte viteza au ca rezultat, în general, o rezoluţie scăzută din cauza pestriţei.

Au fost dezvoltate ecrane cu raze X care folosesc fosfor de pământuri rare şi au proprietatea de a converti fotonii de raze X în lumină mai eficient. Când sunt utilizate cu filme potrivite, aceste ecrane cu pământuri rare dublează sau triplează viteza cu care poate fi realizată o radiografie expusă corespunzător. Acestea nu măresc zgomotul sistemului în mod semnificativ şi permit reducerea expunerii la radiaţii a pacientului la jumătate sau mai mult.

Colegiul American de Standarde de Radiologie

Standardele ACR pentru efectuarea radiografiei toracice pentru adulţi (http://www.acr.org/~/media/ACR/Documents/PGTS/guidelines/Chest_Radiography)7 specifică utilizarea unei distanţe tub-peliculă de cel puţin 72 de inci, un punct focal al tubului care să nu depăşească 2 mm (se recomandă 0,6 până la 1,2 mm), colimarea dreptunghiulară la 120 de tensiune şi o tehnică de filtrare înaltă (120 de voltaj). kVp) adecvate caracteristicilor combinaţiei film ecran, o viteză film-ecran de cel puţin 200, o tehnică antiîmprăştiere (grilă sau spaţiu de aer) echivalentă cu o grilă de 10 : 1 (de preferinţă 12 : 1) şi un timp maxim de expunere de 40 msec. ACR specifică, de asemenea, o doză medie maximă de radiaţie la intrarea pe piele (0,3 mGy/expunere). Au fost publicate linii directoare pentru realizarea radiografiilor digitale toracice.2

Radiografie portabilă

Proliferarea UTI şi utilizarea crescută a monitorizării pacientului pentru dispozitivele de susţinere a vieţii au crescut semnificativ numărul de radiografii portabile obţinute.1,8,9 După cum sa indicat mai devreme, aceste examinări sunt necesare pentru a determina dacă cateterele, tuburile endotraheale, baloanele intraaortice şi diverse alte dispozitive au fost plasate corect (eFigurile 18-73 sunt de asemenea esenţiale pentru radiografie10,18-73). evaluarea răspunsurilor la terapie şi pentru cercetarea prezenţei unei noi boli toracice.

Chiar şi în împrejurări ideale, calitatea radiografiilor obţinute cu tehnici portabile nu se apropie de standardul celor realizate în secţia de radiologie (eFig. 18-8). Examinările portabile sunt, în general, efectuate la o distanţă focală a detectorului de puncte de mai puţin de 72 inci, rezultând înceţoşarea penumbrală, neclaritatea marginilor şi degradarea detaliilor fine.3 Utilizarea de rutină a proiecţiei anteroposterioare (AP), cu dispozitivul de înregistrare adiacent spatelui pacientului, măreşte silueta cardiacă şi alte structuri anterioare. Atunci când este posibil, radiografia trebuie făcută cu pacientul în poziţia şezând, dar acest lucru nu este adesea fezabil. Imaginile obţinute cu pacientul în decubit compromit detectarea revărsaturilor pleurale şi a pneumotoraxului, precum şi evaluarea distribuţiei gravitaţionale a fluxului sanguin pulmonar în funcţie de dimensiunea vasului şi de opacitatea zonei pulmonare.

Niciunul dintre diferitele tipuri diferite de generatoare mobile disponibile nu este ideal. Durata expunerii este dificil de controlat şi este relativ lungă, iar estomparea mişcării degradează imaginea. Datorită acestor limitări şi nevoii frecvente de vizualizare imediată a radiografiilor toracice, unităţile digitale de stocare computerizate cu fosfor sunt utilizate pe scară largă pentru radiografia ICU (vezi discuţia ulterioară).11 Capacitatea plăcii de depozitare a fosforului de a oferi o densitate relativ uniformă pentru filmele supraexpuse şi subexpuse şi capacitatea sa de a ajusta imaginile digital pentru a vizualiza zonele radiale mediastinale pulmonare bine adaptate pentru ICU.

Standardele ACR pentru efectuarea radiografiilor toracice portabile (http://www.acr.org/~/media/ACR/ Documents/PGTS/guidelines/Portable_Chest.pdf) sunt relativ îngăduitoare.7,12 Se recomandă o distanţă tub-peliculă de 40 până la 72 inchi, mai aproape de cea din urmă preferată. Se recomandă între 70 şi 100 kVp dacă nu se utilizează o reţea, în timp ce mai mult de 100 kVp pot fi utilizate împreună cu o reţea. Timpul de expunere trebuie să fie cât mai scurt posibil pentru a reduce artefactele de mişcare.

Radiografie digitală (calculată).

Dezvoltarea detectorilor de radiaţii reutilizabile, împreună cu progresele în electronică şi tehnologia computerizată, au permis dezvoltarea unui nou tip de imagistică radiografică: radiografia digitală şi radiografia computerizată. gamă mai largă de sensibilitate, sau latitudine, în comparaţie cu combinaţiile standard film-ecran (10.000 : 1 mai degrabă decât 100 : 1), iar răspunsul lor la radiaţii este liniar pe întregul interval.1,2 În aceste limite mari, contrastul imaginii este independent de expunere. Mai mult, imaginile digitale pot fi afişate, transmise şi stocate electronic,2,3 iar sistemele digitale permit o deplasare mai rapidă a

pacientului, o eficienţă crescută a dozei şi, posibil, o expunere redusă la raze X în comparaţie cu tehnicile pe ecran cu film.4,13 Aceste avantaje au permis radiografiei digitale să înlocuiască radiografia pe ecran cu film în multe unităţi de radiologie.13

Sisteme de stocare a fosforului

Un sistem utilizat în mod obişnuit de imagistică radiografică digitală, cunoscut sub numele de radiografie computerizată (CR), utilizează plăci de imagistică care sunt expuse de echipamente radiografice convenţionale şi pot fi utilizate ca orice casetă cu raze X.1,3 Plăcile reutilizabile sunt acoperite cu un fosfor fotostimulabil care absoarbe energie şi păstrează o imagine latentă atunci când sunt expuse la raze X. Energia stocată a imaginii latente este eliberată sub formă de lumină atunci când placa este scanată de un laser într-un cititor de plăci de imagine.4 Lumina produsă este măsurată şi digitizată, obţinând o imagine care poate fi supusă contrastului şi îmbunătăţirii frecvenţei spaţiale şi poate fi stocată pe discuri magnetice sau optice, vizualizată pe monitoare sau imprimată pe film cu o imprimantă laser (eFig 18-9). Plăcile de imagistică sunt şterse prin expunerea la lumină şi pot fi reutilizate aproape imediat.

Rezoluţia imaginilor digitale depinde de dimensiunea matricei utilizată. Rezoluţia spaţială este mai mică decât cea a combinaţiilor film-ecran (2,5 până la 5 perechi de linii/mm), în funcţie de dimensiunea şi tipul plăcii utilizate pentru captarea imaginii.1 Unitatea poate fi setată să efectueze procesare automată prin preprogramare a parametrilor pentru anumite examinări sau poate fi postprocesată manual de radiolog pentru a îmbunătăţi diferite caracteristici specifice ale imaginii. schimbat. Îmbunătăţirea marginilor poate fi obţinută prin amplificarea frecvenţelor înalte pentru a vizualiza detalii pulmonare minuscule. Pentru torace, procesarea automată poate fi prestabilită pentru a produce o pereche de imagini: una care seamănă cu o radiografie film-ecran convenţională şi cealaltă prezentând cantităţi variate de îmbunătăţire a marginilor (eFig. 18-10).

Un avantaj evident este că imaginile pot fi transmise imediat electronic şi vizualizate la o staţie de lucru din departamentul de urgenţă, UTI, sala de operaţie sau altă zonă în care este necesară vizualizarea online.1,3 Deoarece imaginile sunt stocate electronic, ele pot fi rechemate pentru comparare cu studiile ulterioare şi pot fi tipărite pentru afişare convenţională în orice moment. Unităţile de afişare de înaltă rezoluţie (2000 de linii) permit imagini afişate cu rezoluţie spaţială excelentă.

Eficacitatea clinică

Un număr mare de studii au comparat sistemele de imagistică digitală cu radiografiile convenţionale pe ecran, atât în ceea ce priveşte performanţa fizică măsurată, cât şi acurateţea interpretativă. În general, este de acord că porţiunile mai dense ale toracelui şi ale plămânului din faţa sau din spatele acestor zone dense sunt văzute semnificativ mai bine cu sistemele digitale. Există un dezacord în ceea ce priveşte vizualizarea detaliilor fine ale plămânilor, umbrele liniilor, pneumotoracele şi boala pulmonară interstiţială.15-19 O consideraţie importantă este că sistemele de înregistrare digitală au o latitudine de

expunere foarte mare şi imagini adecvate pot fi obţinute cu o gamă largă de expuneri, ceea ce reduce nevoia de repetare a imaginilor.4

Alţi factori decât calitatea imaginii au jucat un rol preeminent în diseminarea tehnicilor digitale. Printre acestea se numără disponibilitatea imediată a imaginilor, uşurinţa de stocare şi recuperare, interacţiunea cu sistemele informatice electronice ale spitalului şi costul de funcţionare a filmului şi a camerei de fişiere. CT, RMN, ultrasonografia şi studiile de medicină nucleară sunt deja digitale. Departamentul de imagistica complet digital este acum obisnuit si probabil va fi omniprezent in viitorul apropiat. Imagistica digitală permite, de asemenea, utilizarea tehnicilor de detectare asistată de computer, în special în cadrul mamografiei, radiografiei toracice şi CT toracic.1

în esenţă neschimbat ca mărime, ocupând astfel o proporţie mai mare a hemitoracelui dezumflat, fiind astfel conturat mai clar de parenchimul pulmonar mai dens (Fig. 18-5).

Alte cauze ale luciditățiii localizate sau unilaterale pe radiografie sunt diferenţiate de captarea aerului prin studiul expirator. Printre acestea se numără cauze tehnice precum rotația pacientului (eFig. 18-11), fascicul sau grila de raze X centrate greşit şi „efectul anod-călcâi”, un artefact de generare asimetrică de către anodul tubului de raze X. Anomalii ale peretelui toracic, fie congenitale, fie postoperatorii (Fig. 18-6),

Figura 18-5 Radiografia toracică de inspirație şi expirație a pneumotoraxului. A, Pe imaginea inspiratorie, pneumotoraxul drept este greu de vizualizat, dar se vede slab în toracele superior drept (săgeți). B, Pe imaginea expiratorie, pneumotoraxul drept (săgeţile) este conturat pe plămânul mai dens şi apare mai mare decât în studiul de inspirație (A). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

Figura 18-6 „Plămân hiperlucid unilateral” care simulează captarea aerului. Radiografia frontală a toracelui arată claritate în toracele stâng în comparație cu cea dreaptă, simulând captarea aerului (comparați cu Fig. 18-4B). Reținеți, totuși, că toracele stâng nu prezintă nici o creştere anormală (spre deosebire de Fig. 18-4B), nici o scădere a volumului pulmonar. Hipertransparentă a plămânului stâng: mastectomia stângă pentru o malignitate a sânului anterioară Îndepărtarea ţesutului moale toracic stâng creează o densitate mai mică a ţesuturilor de-a lungul căii de

deplasare a fotonilor de raze X prin partea stângă a pacientului în raport cu dreapta, rezultând o claritate relativă a toracelui stâng în comparaţie cu cel drept.

poate produce luciditate unilaterală. Zonele nedetectate de atelectazie cu supraexpansiune compensatorie a porţiunilor pulmonare şi boala vasculară primară, cum ar fi embolul pulmonar (vezi eFigurile 57-7 şi 5 7-9), pot produce, de asemenea, luciditate. Niciuna dintre aceste cauze ale lucidităţii pulmonare nu va arăta aer prins pe radiografia expirativă.

Figura 18-7 Valoarea radiografiei de decubit. Acest pacient a avut dureri în piept pleuritic drept. A, O radiografie frontală a toracelui nu prezintă anomalii specifice; unghiul costofrenic drept este ascuţit. B, O radiografie de decubit lateral drept arată un mic revărsat pleural drept (săgeţi). Reţineţi că imagistica decubit provoacă colapsul plămânului ipsilateral. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

Vederi în decubit

Radiografia de decubit se realizeaza prin plasarea pacientului in pozitie decubit, de obicei culcat pe o parte si apoi pe cealalta. Expunerea la raze X se face cu un fascicul orizontal fie în proiecţia AP, fie în PA.

Tehnica este utilă pentru determinarea prezenţei sau absenţei lichidului liber în spaţiul pleural sau în cavităţile parenchimoase, pentru estimarea mărimii revărsaturilor şi pentru diagnosticarea pneumotoraxului la pacienţii care nu pot sta în picioare sau în picioare. Lichidul liber gravitează către porţiunea dependentă a toracelui, care la pacientul în decubit se află pe cutia toracică laterală a hemitoracelui dependent (Fig. 18-7) sau mediastinul părţii contralaterale; pneumotoraxul se comportă în sens invers. În radiografia toracică tipică AP în decubit dorsal, lichidul liber se va stratifica în spate şi se va manifesta ca o creştere a densităţii care implică întregul hemitorace. Aerul din spaţiul pleural se va colecta anterior şi este adesea dificil de detectat. Utilizarea corectă a radiografiei decubit va demonstra prezenţa lichidului liber, a pneumotoraxului sau a ambelor (Fig. 18-8 şi 18-9). Atunci când un studiu portabil trebuie efectuat cu pacientul în pat, poate fi dificil din punct de vedere tehnic să se obţină radiografii de înaltă calitate ale porţiunii dependente a hemitoracelui din cauza patului subiacent, a hainelor sau a altor inconveniente. Din acest motiv, se pot obţine studii bilaterale de decubit. Chiar şi la pacienţii la care se pot efectua radiografii PA şi erecţii laterale, efuziunile subpulmonice pot fi dificil de detectat şi nu poate fi vizualizat niciun menisc lichid. Dacă lichidul nu este complet locul, un studiu de decubit va demonstra prezenţa şi dimensiunea acestuia (vezi Fig. 18-9). În poziţia decubit se pot observa doar 20 ml de lichid.

Vederi lordotice

Radiografiile efectuate în poziţie lordotică pot fi de valoare pentru a demonstra leziuni în regiunea subclaviculară imediată sau parţial ascunse de claviculă (eFig. 18-12). Acest lucru este valabil mai ales dacă aceste leziuni sunt localizate posterior. În vederea lordotică, care se obţine cel mai frecvent în proiecţia AP, clavicula, fiind o structură anterioară, este proiectată deasupra apexului pulmonar, iar regiunile pulmonare subclaviculare sunt bine vizualizate (vezi eFig. 18-12). Vederea lordotică poate fi folosită şi pentru a confirma atelectazia lobului mijlociu sau lingular. O vedere lordotică centrată peste porţiunea inferioară a toracelui va proiecta lobul sau segmentul atelectatic astfel încât să fie direct în faţa fasciculului de raze X şi va fi uşor de vizualizat ca o umbră triunghiulară densă.

Vederi oblice

Ocazional, vizualizările oblice de mică adâncime sunt valoroase în sortarea umbrelor suprapuse şi în vizualizarea opacităţilor parenchimatoase pulmonare ascunse prin suprapunerea de la inimă, mediastin (eFig. 18-13) sau porţiuni ale toracelui osos. În general, este mai plină de satisfacţii să studiezi aceste opacităţi cu CT.

FLUOROSCOPIE

La un moment dat, fluoroscopia a fost folosită în mod obişnuit fie ca metodă principală de examinare radiologică a toracelui, fie ca studiu adjuvant la radiografiile standard. Utilizarea sa în ultimele decenii a scăzut considerabil. Cu toate acestea, rămân câteva situaţii în care fluoroscopia poate oferi informaţii greu de obţinut prin alte mijloace, cum ar fi pentru detectarea anomaliilor mişcării diafragmatice care rezultă din afecţiunile care afectează nervul frenic (Video 18-1). Utilizarea majoră a fluoroscopiei toracice în practica medicală curentă este ca ghid pentru procedurile intervenţionale, cum ar fi angiografia cu cateter şi biopsiile cu ac sau transbronşice.

O discuţie extinsă a diferitelor modalităţi şi tehnici radiografice este disponibilă online la ExpertConsult.

TOMOGRAFIE COMPUTERIZATĂ

PRINCIPII FIZICE

CT se bazează pe măsurarea precisă a atenuării unui fascicul de raze X colimat subţire. Atenuarea diferenţială a fasciculului de raze X de către diferite ţesuturi formează baza contrastului imaginii pe imaginile CT. Avantajele CT sunt formatul tomografic axial („slicelike”) şi sensibilitatea sa ridicată la diferenţele de densitate dintre diferitele ţesuturi.

Pentru a obţine imagini CT, razele X - produse de un tub de raze X standard modificat - sunt trecute prin pacient, iar fotonii transmisi sunt măsuraţi cu o serie de detectoare de raze X. Detectoarele produc un curent electric proporţional cu intensitatea fasciculului de raze X incident. Puterea acestui curent este măsurată şi digitalizată de un convertor analog-digital şi astfel este disponibilă pentru manipulare pe computer. Reducerea intensităţii fasciculului pe măsură ce trece prin corpul pacientului se numeşte „atenuare” şi se datorează

împrăştierii şi absorbţiei fotonilor de raze X de către ţesut. Atenuarea (mai precis, coeficientul de atenuare liniar) a fiecărui punct din corp poate fi calculată de computerul scanerului, cu condiţia ca măsurători multiple ale atenuării razelor X să poată fi făcute din unghiuri diferite. Detaliile fasciculului de raze X şi mişcarea detectorului prin care sunt obţinute aceste măsurători multiple variază considerabil între scanere.

Scanerele CT spiralate sau elicoidale şi, mai recent, scanerele CT multislice, folosesc un portal care se roteşte continuu (conţinând tubul şi matricea de detectoare) şi sunt capabile să imagineze întregul torace într-o singură reţinere a respiraţiei.

Deoarece măsurătorile de atenuare a razelor X sunt stocate în computer, imaginea poate fi îmbunătăţită sau manipulată matematic cu algoritmi specifici de reconstrucţie. De exemplu, tehnica CT de înaltă rezoluţie (HRCT) combină colimaţia îngustă şi reconstrucţia imaginii cu un algoritm de frecvenţă spaţială înaltă pentru a produce o claritate crescută în etapa finală.

AFIŞARE IMAGINII

Imaginea CT reconstruită este alcătuită dintr-o matrice de elemente de imagine sau „pixeli". Atenuarea razelor X a fiecărui pixel este normalizată la cea a unui obiect de testare care conţine apă pură. Numărul CT este raportul dintre atenuarea ţesutului minus atenuarea apei în raport cu atenuarea apei multiplicat cu 1000 şi este exprimat în unităţi Hounsfield (HU). Numărul CT pentru plămânul normal variază de la -700 la -900 HU, în timp ce ţesuturile moi au numere CT cuprinse între -100 (grăsime) şi +100 HU (cheag de sânge), cu apa măsurând 0 HU şi majoritatea ţesuturilor moi în intervalul 20 până la 60 HU. Intervalul de numere CT întâlnite la pacienţi este de aproximativ 2000, variind de la -1000 (aer) la +1000 (os). Cu toate acestea, deşi imaginea calculată conţine 2000 de niveluri numerice, care ar putea corespunde la 2000 de nuanţe de gri, ochiul uman poate percepe doar aproximativ 16 până la 20 de nuanţe distincte de gri. Prin urmare, atunci când se afişează imagini CT, este necesar să se restricţioneze afişarea imaginii la o mică parte din intervalul real de valori de atenuare.

Această restricţie se face mai întâi prin combinarea numerelor CT similare într-o singură nuanţă de gri şi în al doilea rând prin setarea setărilor de afişare pentru lăţimea ferestrei şi nivelul ferestrei. Lăţimea ferestrei este intervalul de densităţi care vor fi afişate ca nuanţe de gri; toate valorile mai mari de pixeli sunt afişate ca alb, iar toate cele mai mici sunt afişate ca negru. Nivelul ferestrei este pur şi simplu valoarea mediană a pixelilor în jurul căreia este centrat intervalul de afişare. Astfel, pentru a vizualiza plămânii, un nivel adecvat al ferestrei este -700 HU, cu o lăţime a ferestrei de aproximativ 1200 HU, care poate fi ajustată în funcţie de preferinţele utilizatorului. Pentru vizualizarea ţesuturilor moi, spaţiului pleural, mediastinului sau hilei, este de preferat un nivel de fereastră de 20 până la 40 HU cu o lăţime de aproximativ 400 HU. Acestea sunt de obicei denumite, respectiv, setări „fereastră pulmonară" şi „fereastră mediastinală sau ţesut moale" şi ambele ar trebui să fie afişate pentru un studiu CT toracic.

TOMOGRAFIE COMPUTERIZĂ SPIRALĂ ŞI MULTISLICE

Termenii „spiral” şi „helical” CT sunt în esenţă echivalenti; ele se referă la traseul pe care fasciculul de raze X rotativ îl descrie ca rezultat al rotaţiei sale continue în jurul axei longitudinale a pacientului, pe măsură ce pacientul este transportat prin portalul CT pe o masă în mişcare continuă. La mulţi pacienţi, întregul torace poate fi scanat în timpul unei singure reţineri. CT spirală are avantajele (1) imagisticii volumetrice, care asigură reconstrucţia imaginii contigue şi permite efectuarea de reconstrucţii multiplanare sau tridimensionale; (2) scanare mai rapidă; şi (3) perfuzie de contrast mai rapidă cu opacificare mai densă a vaselor.

CT volumetric se referă la capacitatea scanerelor CT moderne de a obţine date de scanare în mod continuu între două puncte (în torace, de obicei de la joncţiunea cervico-toracică până la diafragmă), mai degrabă decât, ca în tehnologia CT mai veche,

BRONHOGRAFIE

Bronhografia cu contrast, anterior un examen toracic destul de comun, a fost înlocuită cu bronhoscopia cu fibre optice şi fie CT, fie tomografia computerizată de înaltă rezoluţie (HRCT) a plămânului. La pacienţii cu suspiciune de bronşiectazie, HRCT şi CT sunt la fel de sensibile şi sunt mai sigure, mai uşor de obţinut şi mult mai plăcut de suferit decât bronhografia.

ANGIOGRAFIA PULMONARĂ

Angiografia pulmonară a fost folosită în mod tradiţional în primul rând pentru detectarea sau excluderea emboliei pulmonare (eFig. 18-14; vezi Fig. 57-7, 11 şi 16, Video 18-2). Deşi în mod tradiţional a fost considerat „standardul de aur” pentru diagnosticarea emboliei pulmonare, are limitări şi tinde să fie subutilizat.22 Alte situaţii în care a fost folosită angiografia pulmonară includ diagnosticul şi embolizarea malformaţiilor arteriovenoase pulmonare (eFig. 18-15; vezi Fig. 19-15; vezi Fig. 19-6; corp străin pulmonar, corp străin pulmonar, cap. vasculită (eFig. 18-16; vezi capitolul 60) şi ocazional, delimitarea anatomiei vaselor pulmonare înainte de operaţia pulmonară. Studiul este realizat prin injectarea rapidă a materialului de contrast intravenos printr-un cateter şi imagistica plămânului în timp ce materialul de contrast traversează arterele şi venele. Cel mai frecvent, cateterul este introdus în vena femurală percutanat şi apoi ghidat în artera pulmonară sub control fluoroscopic.

Angiografiile pot fi făcute cu cateterul într-o ramură principală a arterei pulmonare sau mai selectiv în vasele distale. Materialul de contrast radiografic este injectat cu o viteză de aproximativ 10 până la 25 ml/sec, în funcţie de dimensiunea vasului. Volumul contrastului depinde de locaţia cateterului. Între 40 şi 60 ml de substanţă de contrast sunt de obicei injectate în artera pulmonară principală dreaptă sau stângă; jumătate din această cantitate de contrast este necesară cu tehnicile de scădere digitală. Injecţiile selective efectuate în arterele pulmonare mai distale necesită volume mai mici. Dacă angiografia este efectuată pentru detectarea sau excluderea emboliei pulmonare după o scanare de perfuzie anormală, dar nediagnostică, localizarea defectului de perfuzie pe scanare poate acţiona ca o „foaie de

parcurs" pentru angiograf şi pot fi efectuate injecţii selective sau supraselective în apropierea zonei de deficit de perfuzie.

Cu excepţia cazului în care angiografia se face cu o tehnică de ocluzie cu balon, este necesară înregistrarea în serie. În trecut, se foloseau schimbătoare rapide de film cu o rată de expunere de 3 sau 4/sec, dar astfel de tehnici „cut-film" au fost înlocuite cu angiografia digitală cu scădere. Filmarea este de obicei efectuată timp de câteva secunde după injectare pentru a permite vizualizarea venelor pulmonare, a părţii stângi a inimii şi a aortei toracice.

Adesea, este necesară realizarea imaginilor în mai multe proiecţii diferite pentru a confirma sau exclude embolia pulmonară. Pot fi de dorit proiecţii oblice sau laterale. Dacă suita angiografică conţine echipament biplan, numărul necesar de injecţii de substanţă de contrast poate fi diminuat prin imagistica în două planuri ortogonale după o singură injecţie de substanţă de contrast. Angiografia cu mărire poate arăta embolii în vase care sunt prea mici pentru a fi văzute clar în studiile standard.

Pentru un diagnostic cert de embolie pulmonară, este necesar să se vizualizeze embolul fie ca un defect de umplere (vezi eFig. 18-14) în interiorul unui vas, fie ca marginea de fugă a unui tromb. Alte anomalii nu trebuie considerate ca diagnostic de embolie.

Complicaţiile şi moartea sunt rare, din fericire. Complicaţii semnificative sunt observate la mai puţin de 5% dintre pacienţi, iar 0,1% până la 0,5% dintre pacienţi mor în urma unor studii angiografice pentru a evalua suspectarea emboliei pulmonare.23 Aritmiile minore nu sunt rare când vârful cateterului traversează ventriculul drept. S-a raportat fibrilaţie ventriculară, la fel ca şocul refractar. Monitorizarea electrocardiografică şi disponibilitatea imediată a echipamentelor de defibrilare sunt obligatorii. Reacţiile la substanţa de contrast sunt cel mai frecvent minore şi constau în principal în urticarie şi răspunsuri vasovagale. Cu toate acestea, pacienţii pot suferi ocazional reacţii majore, cu bronhospasm şi colaps cardiopulmonar. Insuficienţa renală după administrarea substanţei de contrast iodate este o complicaţie bine-cunoscută, iar boala renală preexistentă manifestată prin valori crescute ale creatininei serice reprezintă o contraindicaţie relativă la angiografie. În toate circumstanţele, cantitatea de substanţă de contrast injectată ar trebui să fie minimă necesară pentru a produce opacificarea diagnostică a vaselor pulmonare. Utilizarea materialului de contrast neionic sau cu osmolar scăzut diminuează numărul de reacţii minore şi creşte confortul pacientului în timpul procedurii. Acum este o rutină în majoritatea practicilor.

AORTOGRAFIE ŞI BRONŞICĂ

ANGIOGRAFIE

Aortografia se realizează, în general, prin trecerea retrogradă a unui cateter de la artera femurală la aortă sau ramurile acesteia după introducerea percutanată (eFig. 18-17). Studiul aortei şi al ramurilor sale joacă un rol limitat în bolile pulmonare. Modalităţile imagistice de elecţie pentru diagnosticarea anomaliilor aortice suspectate, inclusiv disecţia aortică, sunt CT, RMN şi, în cazuri acute, ultrasonografia transesofagiană; aortografia este

rareori necesară. Diagnosticul de sechestrare pulmonară depindea cândva de demonstrarea aportului sanguin sistemic anormal prin aortografie, dar, în practica modernă, aortografia toracică şi angiografia prin rezonanţă magnetică (ARM) sunt adesea diagnostice şi demonstrează cu uşurinţă aportul vascular anormal (eFig. 18-18). Pacienţii cu hemoptizie severă pot necesita arteriografia bronşică şi embolizarea arterei bronşice sau a arterelor care alimentează locul sângerării (eFig. 18-19). Aceste studii necesită cateterizarea selectivă a arterelor bronşice. Tehnica angiografică este, în cea mai mare parte, individualizată pentru a se potrivi stării clinice particulare care este studiată.

Angiografia poate fi efectuată cu o tehnică numită „angiografie digitală cu scădere". Cu angiografia digitală cu scădere, o imagine timpurie din angiogramă este înregistrată cu un intensificator de imagine şi o cameră de televiziune de înaltă rezoluţie şi este digitizată şi stocată. O imagine ulterioară în care vasele sunt opacificate este tratată într-un mod similar. Prima imagine este apoi scăzută din a doua, iar imaginea rezultată este afişată. Structurile corpului de fundal sunt scăzute, lăsând o imagine a vasului plin de contrast (vezi eFigurile 18-17 şi 18-19). Deoarece fundalul corpului nu ascunde imaginea finală, angiografia poate fi realizată cu cantităţi mai mici de contrast decât este necesar. Mişcarea structurilor în zona studiată poate face dificilă scăderea imaginilor.

ULTRASONOGRAFIE

Ecografia, despre care se discută şi în capitolul 20, are o utilitate limitată în imagistica toracică deoarece fasciculul de ultrasunete este reflectat la interfaţa aer-ţesut moale din jurul plămânilor, dar au fost recunoscute unele utilizări specifice.24-26 Este utilă pentru studierea anomaliilor vasculare, cardiace şi a unor anomalii mediastinale, pentru localizarea intervenţiilor de colectare pleurală şi de fluide-aer19. Sonografia transesofagiană poate permite imagistica unor structuri mediastinale şi este adesea efectuată pentru a evalua aorta toracică şi inima. Utilizarea ultrasonografiei în imagistica pulmonară este limitată în mare măsură la pleura şi zonele subpleurale imediate sau la zonele de plămâni consolidaţi sau mase care contactează (vezi Fig. 19-3) sau invadează peretele toracic. Este cel mai frecvent utilizat pentru detectarea, localizarea şi caracterizarea revărsaturilor pleurale şi pentru ghidarea toracentezei (eFig. 18-20).

Ecografia este, de asemenea, valoroasă în diferenţierea efuziunii de îngroşarea pleurală. Efuzia este de obicei anecoică sau hipoecogenă, în timp ce îngroşarea pleurală are ca rezultat o dungă ecogenă în marginea coastei care înconjoară. Când fluidul care curge liber sau stratificat nu este demonstrat pe radiografiile decubitului în prezenţa unei dungi pleurale îngroşate, studiul cu ultrasunete poate arăta colecţii de lichid loculat înconjurat de aderenţe pleurale. Septările pot fi vizualizate în colecţiile pleurale, iar forma acestora se poate modifica în timpul ciclului respirator, confirmând prezenţa lichidului cu vâscozitate scăzută. O colecţie complexă de fluid ecogen indică prezenţa exudatului, empiemului sau hemotoraxului, dar o colecţie fără ecou nu exclude aceste diagnostice. Ecografia este, de asemenea, eficientă în diferenţierea lichidului subfrenic de efuziunea pleurală, deoarece cele două hemidiafragme sunt reflectoare excelente ale fasciculului de ultrasunete şi, prin urmare, oferă o limită vizibilă care distinge spaţiile intratoracice de cele subdiafragmatice

(eFig. 18-21). Prezența unei zone hipoecogene caudale față de dunga diafragmatică ecogenă, dar craniană față de ficat sau splină indică ascită.

Toracenteza ghidată cu ultrasunete se efectuează frecvent atunci când se suspectează lichidul loculat sau după ce încercările de toracenteză au eșuat.27 Utilizarea echipamentului în timp real permite efectuarea acestei proceduri la pat (vezi eFig. 18-20). După localizarea colectării aparente de fluid, pe ecran este afișată adâncimea corespunzătoare la care trebuie introdus acul, iar aspirația se efectuează în mod obișnuit. Plasarea cateterelor pentru drenaj poate fi realizată într-un mod similar.

Neoplasmele pleurale, mase mediastinale sau mase parenchimatoase care se lipesc de suprafața pleurală pot fi biopsiate sub ghidaj ultrasonic (vezi Fig. 19-3), cu condiția ca niciun plămân aerat să nu intervină între leziune și pleură. Vârful acului poate fi ghidat și identificat în interiorul masei, confirmând astfel plasarea adecvată înainte de aspirație sau biopsie.28 Cu toate acestea, CT (vezi Fig. 19-1, 2 și 6) sau ghidarea fluoroscopică este folosită mai frecvent în acest scop.

folosind o metodă „stop-and-shoot". Cu cea din urmă tehnică, „feliile" de imagine individuale ar putea fi însumate pentru a crea un volum de țesut imagine, dar au fost limitate de înregistrarea greșită între feliile individuale de imagine, în special între reprizele individuale succesive. Datorită timpilor de achiziție rapidi ai scanerelor CT moderne, întregul torace poate fi acum imaginat complet într-o singură apăsare a respirației, ceea ce duce la un singur „bloc" de date despre țesut care poate fi reconstruit practic în orice grosime a secțiunii și planul de imagistică dorit.

Multislice CT (MSCT) îmbunătățește considerabil avantajele oferite de CT spirală cu o singură secțiune. Scanerele MSCT dobândesc informații folosind mai multe canale în timpul unei singure rotații a tubului, crescând astfel dramatic rata de achiziție a datelor. Scanerele MSCT actuale pot obține până la 320 de imagini per rotire a tubului pentru o anumită colimare, în timp ce scanerele CT spiralate de rutină cu o singură felie ar dobândi doar 1 imagine pe rotire a tubului pentru o colimare similară. Avantajul de viteză al scanării MSCT este evident, iar această viteză extraordinară permite imagistica rapidă a unor volume mari de țesut în practic orice fază de îmbunătățire a contrastului intravenos. Seturile de date de imagine furnizate de scanerele MSCT permit, de asemenea, imagini reformatate de calitate îmbunătățită (eFig. 18-22, Videoclipuri 18-3 și 18-4). În plus, datele imagistice obținute cu scanarea MSCT permit „reconstrucția retrospectivă" a imaginilor cu secțiuni înguste (de exemplu, „secțiuni subțiri" sau imagini „de înaltă rezoluție") după finalizarea scanării.

Cu MSCT, capacitatea de a reconstrui imagini cu secțiune îngustă retrospectiv a transformat procesul de caracterizare a nodulilor. În era scanării CT cu o singură secțiune, când imagistica în secțiune îngustă a fost utilizată pentru a caracteriza un nodul pulmonar, în special prin detectarea calciului sau a grăsimii în nodul, fie pacientul era ținut în departament și radiologul era contactat pentru a revizui scanarea pentru a determina dacă

era necesară imagistica în secţiune îngustă (cu efectul nociv asociat asupra departamentului), fie pacientul va fi chemat ulterior pentru imagistică. inconvenientul medicului). Cu scanarea MSCT, protocoalele CT care dobândesc secţiuni înguste (adesea de ordinul a 1 mm sau mai puţin) sunt concepute, dar sunt reconstruite folosind secţiuni mai largi (adesea 5 mm) pentru interpretarea de rutină, ceea ce permite o performanţă optimizată a computerului şi manipularea datelor; cu toate acestea, secţiunile înguste au fost achiziţionate şi sunt disponibile pentru revizuire, dacă este necesar. În exemplul de mai sus, dacă sunt necesare secţiuni înguste pentru caracterizarea nodulilor pulmonari, datele secţiunii înguste pot fi reconstruite şi revizuite retrospectiv (Fig. 18-10). De fapt, multe departamente de radiologie reconstruiesc prospectiv atât lăţimi de secţiuni mai largi pentru vizualizarea de rutină, cât şi lăţimi de secţiuni înguste pentru aplicaţii specializate şi salvează ambele serii în sistemul de comunicare de arhivare a imaginilor; o astfel de abordare realizează un echilibru excelent între nevoia de seturi de date mai mici pentru a facilita manipularea de rutină a datelor, permiţând în acelaşi timp ca întrebări specifice să fie abordate mai târziu prin utilizarea imaginilor în secţiune subţire fără a reimagina pacientul.

PROTOCOLE DE SCANARE TOMOGRAFIE COMPUTERIZĂ

Scanările CT se obţin cu parametri diferiţi, în funcţie de indicaţia pentru examinare (Tabelul 18-1). Variabilele includ intervalul de scanare, poziţia pacientului, grosimea secţiunii de scanare, viteza/pasul de transport al mesei şi rata de injectare a contrastului intravenos, timpul şi volumul. Aceşti parametri sunt analizaţi pe scurt mai târziu. Influenţa vitezei/pasului de transport al mesei asupra protocoalelor CT a evoluat odată cu

Figura 18-10 Imagistica CT volumetrică multislice a unui nodul pulmonar detectat la radiografia toracică. A, Imaginea CT axială de 5 mm „de rutină" arată un nodul de ţesut moale în lobul superior stâng. Se observă o atenuare vag crescută în interiorul nodulului, sugerând calcificare, dar descoperirea nu este bine văzută. B, Imaginile ferestrei pulmonare arată că nodulul este circumscris. C, Imaginea de ţesut moale reconstruită retrospectiv în secţiune subţire (1 mm) arată mai clar un mic focar de calcificare (săgeată) în interiorul leziunii, sugerând o etiologie benignă. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

„Grosimea secţiunii CT toracice „de rutină” (colimaţie) variază în funcţie de producătorul scanerului, dar de obicei este de aproximativ 5 mm. Secţiunile mai înguste sunt obţinute automat în mod obişnuit cu protocoalele moderne de scanare CT multislice (de ordinul a <1 mm); cu toate acestea, aceste imagini pot fi sau nu reconstruite şi arhivate în sistemul de arhivă de imagini şi comunicaţii (PACS), în funcţie de protocoalele departamentului de radiologie individuale. Chiar şi atunci când astfel de imagini sunt reconstruite şi arhivate în mod obişnuit în PACS, adesea o serie suplimentară de imagini care utilizează un interval de reconstrucţie mai larg (de obicei, aproximativ 5 mm) este salvată în PACS pentru a facilita interpretarea de zi cu zi şi gestionarea datelor şi eficienţa stocării.

ECG, electrocardiogramă.

proliferarea scanerelor MSCT. Luarea în considerare a acestor variabile este mai relevantă pentru imagistica cardiovasculară şi nu este discutată aici. Cititorul interesat este referit la recenzii excelente pe tema parametrilor de scanare MSCT şi aspectele tehnice ale scanării MSCT.22,23 Datorită capacităţii de scanare rapidă a MSCT şi a capacităţii de a reconstrui retrospectiv date în secţiuni înguste, în ultimii ani a existat un anumit grad de „simplificare” a protocolului CT în comparaţie cu era CT cu o singură secţiune. De exemplu, protocoalele CT cu o singură secţiune de înaltă rezoluţie includeau anterior scanări inspiratorii necontigue în decubit dorsal şi de 1 mm, precum şi scanare expiratorie necontiguă în decubit dorsal. Folosind un astfel de protocol, nu era neobişnuit să confundăm un vas pulmonar cu un nodul pulmonar; incapacitatea de a revizui secţiunile adiacente imediat

craniale şi caudale cu vasul, din cauza naturii necontigue a protocoalelor CT cu o singură secţiune de înaltă rezoluţie, a dus adesea la un vas pulmonar simulând un nodul. Acest protocol CT de înaltă rezoluţie a fost diferit de protocolul CT toracic „de rutină" cu o singură felie, care folosea imagini adiacente, care era necesar pentru a clarifica natura acestei anomalii potenţiale. Cu toate acestea, protocoalele CT de înaltă rezoluţie MSCT actuale utilizează în mod obişnuit imagistica în decubit dorsal de 1 mm, suplimentată cu imagistica inspiratorie şi expiratorie în decubit dorsal de 1 mm, atenuând astfel dificultăţile asociate cu tehnicile imagistice necontigue, menţinând în acelaşi timp beneficiile imagisticii în secţiune subţire în caracterizarea bolilor pulmonare difuze.

Interval de scanare

În cele mai multe cazuri, un studiu CT toracic ar trebui să cuprindă întregul torace, de la apele pulmonare până la unghiurile costofrenice posterioare. Acest lucru este uşor de realizat în câteva secunde cu MSCT. La pacienţii cu cancer pulmonar, CT toracic efectuat în scopuri de stadializare poate include glandele suprarenale şi ficatul, deşi achiziţia hepatică trebuie cronometrată corespunzător pentru a obţine imagini în faza corectă de îmbunătăţire a ficatului. În practică, studiile de stadializare a cancerului pulmonar sunt de obicei efectuate ca examinări dedicate ale întregului piept, abdomen şi pelvis.

Poziţia pacientului

În mod normal, pacienţii sunt scanaţi în decubit dorsal. Cu toate acestea, poziţionarea în decubit sau poziţionarea în decubit poate fi utilizată pentru a elucida dacă colecţiile de lichid pleural sunt libere sau loculate, pentru a distinge atelectazia dependentă de fibroza parenchimatoasă sau pentru a poziţiona leziunile pulmonare în mod optim pentru biopsie. Imaginile sunt obţinute în mod normal la capacitatea pulmonară totală pentru a obţine un contrast maxim aer-ţesut şi pentru a răspândi structurile anatomice şi leziunile pe o suprafaţă mai mare, minimizând astfel media volumului. Imaginile predispuse sunt obţinute de obicei cu studii HRCT. Progresele tehnice permit acum achiziţionarea de imagini CT în timpul, mai degrabă decât după, manevrele de capacitate vitală expiratorie forţată (vezi Videoclipurile 106-1 până la 3).

Grosimea secţiunii de scanare

În era CT spirală cu o singură secţiune, grosimea unei secţiuni CT individuale a fost setată la o valoare predeterminată înainte de scanare prin setarea fasciculului de raze X la o anumită grosime: un proces denumit „colimaţie". Grosimile tipice ale feliei pentru CT spirală cu o singură felie au variat de la 1 la 10 mm, cu colimare de 5 până la 7 mm folosită pentru majoritatea aplicaţiilor CT toracice „de rutină". Odată cu dezvoltarea sistemelor MSCT, deşi sunt încă posibile diferite opţiuni de colimare, majoritatea protocoalelor MSCT folosesc anumite configuraţii de detectoare care fie favorizează lăţimea îngustă a detectorului (pentru a promova rezoluţia spaţială optimă) fie lăţimi mai largi ale detectorului (pentru a facilita volumul rapid de acoperire). Pe măsură ce sunt dezvoltate sisteme cu un număr mai mare de detectoare, alegerea unei rezoluţii spaţiale ridicate în detrimentul volumului de

acoperire şi a duratei totale de expunere - un compromis vechi în era CT spirală cu o singură secţiune - devine din ce în ce mai puţin o dilemă. Sistemele moderne MSCT permit acum scanarea întregului torace cu o configuraţie de detector îngustă (1 mm) în câteva secunde. Odată ce astfel de imagini sunt achiziţionate, ele pot fi combinate în diferite moduri pentru o vizualizare optimă. De exemplu, un studiu CT toracic obţinut pe un sistem MSCT cu elemente detectoare dispuse într-o manieră care rezultă într-o configuraţie de detector de 1 mm ar produce câteva sute de imagini de 1 mm pentru toracele unui pacient de dimensiuni medii. Cu toate acestea, aceste imagini de 1 mm pot fi „combinate" pentru a genera imagini de 5 mm, iar aceste imagini pot fi afişate pentru revizuire de rutină; acest lucru are ca rezultat aproximativ 50 până la 70 de imagini pentru un CT toracic tipic. Dacă radiologul doreşte să vadă imaginile de înaltă rezoluţie, de 1 mm, aceste imagini pot fi reconstruite din setul de date original, atâta timp cât datele scanate originale sunt salvate. De exemplu, cu scanerele CT spiralate cu o singură secţiune, frecvent pacientul ar trebui să se întoarcă pentru imagini suplimentare în secţiune subţire (colimaţie îngustă) pentru a caracteriza orice noduli întâlniţi la examinare. Singura modalitate de a evita readucerea pacienţilor în această setare a fost să păstraţi pacientul pe scaner în timp ce studiul a fost revizuit, dar această abordare scade serios debitul scanerului. Chiar dacă pacientul a fost ţinut în timpul examinării scanării, caracterizarea suplimentară a nodulului cu CT cu o singură secţiune ar necesita scanarea repetată cu colimare îngustă pentru a detecta grăsimea sau calciul în nodul, ceea ce necesită expunere suplimentară la radiaţii. Cu MSCT, atunci când un nodul este recunoscut într-un studiu, imaginile pot fi reconstruite conform celei mai înguste configuraţii de detector pentru a realiza acest obiectiv mult timp după ce pacientul a părăsit scanerul, fără a fi nevoie de scanare suplimentară.

Un beneficiu suplimentar realizat de dezvoltarea MSCT este capacitatea de a face imagini folosind voxeli izotropi. Termenul voxel izotrop indică faptul că rezoluţia scanării în planurile x, y şi z este egală. Cu alte cuvinte, scanarea MSCT folosind voxeli izotropi permite ca datele CT să fie reconstruite în orice plan cu rezoluţie egală cu cea a scanărilor axiale. Majoritatea examinărilor CT cu o singură secţiune nu au avut această capacitate şi, prin urmare, imaginile reformatate nonaxiale au suferit de o calitate degradată în comparaţie cu cea a scanărilor axiale. Capacitatea MSCT de a scana folosind voxeli izotropi permite crearea de imagini în orice plan dorit, care au rezoluţie egală cu scanările axiale (vezi eFig. 18-22, Videoclipurile 18-3 şi 18-4) - această capacitate multiplanară a fost anterior un avantaj de care se bucurau RMN şi ultrasunete faţă de CT.

Îmbunătăţirea contrastului

Injectarea intravenoasă a substanţei de contrast iodate în timpul CT toracic este importantă în multe situaţii. Administrarea substanţei de contrast nu este de rutină, cu excepţia diagnosticului anomaliilor vasculare precum disecţia aortică, anevrismul, embolia pulmonară, atunci când se utilizează un protocol specific la pacienţii selectaţi cu noduli pulmonari, sau pentru examinările efectuate pentru stadializarea cancerului pulmonar sau evaluarea bolilor pleurale ale peretelui toracic. Dacă este posibil, substanţele de contrast iodate sunt evitate deoarece sunt scumpe şi asociate cu un risc mic, dar cert de reacţii grave

şi toxicitate. Deşi perfuzia de contrast poate fi utilă în distingerea vaselor şi a maselor de ţesut moale din mediastin şi hilă, nu este considerată necesară pentru diagnostic de către toţi radiologii. Pentru CT de rutină a plămânilor (de exemplu, pentru a exclude metastaze), materialul de contrast este rareori necesar.

Materialele de contrast neionice şi cu osmolar scăzut s-au dovedit a avea o incidenţă mai mică a reacţiilor adverse decât agenţii cu osmolar înalt.24 Pacienţii cu antecedente de reacţie de contrast trebuie trataţi cu atenţie extremă, deoarece aceştia prezintă un risc mai mare pentru reacţii grave ulterioare, în special acei pacienţi rari care au prezentat reacţii de contrast în ciuda premedicaţiei adecvate cu corticosteroizi şi pacienţii antihistologici. RMN-ul este modalitatea preferată. Dacă este necesară CT cu creşterea contrastului, este recomandabil un pretratament cu corticosteroizi. Reacţiile la substanţele de contrast iodate („leucostaza indusă de substanţa de contrast radiografic") sunt discutate în capitolul 71.

Tehnica de administrare intravenoasă a materialului de contrast este importantă. Opacificarea maximă a structurilor vasculare este de dorit. Pentru a realiza acest lucru, trebuie administrat un bolus de substanţă de contrast, de preferinţă printr-un injector mecanic calibrat, iar zona de interes trebuie scanată rapid în timpul tranzitului iniţial al agentului de contrast. Momentul administrării contrastului intravenos trebuie ajustat la sistemul de organe de interes. De exemplu, protocoalele CT toracice concepute pentru detectarea emboliei pulmonare utilizează în general întârzieri destul de scurte de la începutul injecţiei de contrast până la începutul imagisticii (de obicei < 20 sec), în timp ce protocoalele CT toracice concepute pentru evaluarea disecţiei aortice utilizează în general întârzieri puţin mai mari de injectare de contrast.

IMAGISTICĂ MEDICALĂ ŞI RADIAŢII

Dezavantajul major al utilizării crescute a CT este expunerea la radiaţii. În 1980-1982, radiaţiile din imagistica medicală au reprezentat aproximativ 18% din doza eficientă de radiaţii pe cap de locuitor în Statele Unite, dar această valoare a crescut la 54% până în 2006, în mare parte datorită creşterii dozelor de radiaţii rezultate din scanarea CT şi, într-o măsură mult mai mică, procedurile de medicină nucleară. Sa raportat recent că CT reprezintă aproximativ 17% din toate procedurile radiologice din lume, dar reprezintă mai mult de 40% din doza colectivă.32 Având în vedere utilizarea crescută continuă a CT din 2006, este probabil ca aceste numere să fie acum şi mai mari.26

Material suplimentar privind expunerea la radiaţii din surse medicale este disponibil online.

Dozele efective aproximative (ieşirile scanerului) pentru CT sunt date în Tabelul 18-2 şi comparate cu expunerile la radiaţii nemedicale.29 De notat, valorile date sunt măsurători reprezentative, dar, de fapt, există o gamă largă de expuneri care depind de tehnica CT şi metoda de estimare. De asemenea, indicaţii precum embolia pulmonară, care necesită secţiuni mai înguste, pot implica o relativă

*Valorile pot varia în funcţie de producătorii individuali de echipamente, dimensiunea pacientului, durata studiului, utilizarea tehnicilor de reducere a dozei şi protocoalele instituţionale individuale.

*Date de la http://www.ans.org/pi/resources/dosechart/

*Date de la http://web.princeton.edu/sites/ehs/osradtraining/backgroundradiation/background.htm

CT, tomografie computerizată; PET, [18F]fluor-2-deoxi-D-glucoză PET.

Comparaţii suplimentare sunt disponibile în McCollough CH, Guimaraes L, Fletcher JG: În apărarea CT corporală. AJR Am J Roentgenol l93(l):28-39, 2009.

cantitate mai mare de expunere la radiaţii în comparaţie cu protocoalele CT toracice „standard". În ultimii ani, eforturile concertate de a reduce expunerea la radiaţii medicale au dus la o serie de progrese care au redus semnificativ cantitatea de radiaţii furnizată pacientului, în principal prin reducerea expunerilor legate de CT. O revizuire amănunţită a acestor metode depăşeşte scopul acestei scurte discuţii, dar include creşterea gradului de conştientizare a publicului şi a furnizorilor prin eforturi precum campania „ImageGently" condusă de Alianţa pentru Siguranţa Radiaţiei în Imagistica Pediatrică şi efortul ACR „ImageWisely" (securitatea radiaţiilor în imagistica medicală pentru adulţi); progrese tehnice în echipamentul scanerului CT (noi algoritmi de reconstrucţie şi controale automate ale expunerii care aplică mai eficient expunerea la radiaţii la pacient, cum ar fi reducerea automată a curentului tubului prin regiunile mai subţiri ale corpului); încurajarea utilizării alternativelor imagistice cu radiaţii neionizante pentru tulburări selectate; şi intervenţii active ale radiologilor, inclusiv limitarea intervalului de scanare şi reducerea curentului şi tensiunii tubului cu raze X, printre alte considerente. Acum este relativ obişnuit ca expunerile asociate cu protocoalele CT mai noi să fie semnificativ mai mici decât valorile raportate în Tabelul 18-2 (Video 18-5).

Controverse considerabile cu privire la geneza şi amploarea efectelor adverse rezultate din expunerea la radiaţii la oameni există şi a fost subiect de dezbatere de zeci de ani.27 Creşterea rapidă a utilizării scanării CT în ultima perioadă.

Cei doi termeni primari pentru descrierea radiaţiilor transmise de o scanare CT sunt doza adsorbită şi eficientă. Doza adsorbită, măsurată în gri (Gy), este energia absorbită pe unitatea de masă a unui anumit organ. Cu alte cuvinte, este radiaţia transmisă unui anumit organ şi, prin urmare, reprezintă riscul viitor de a dezvolta o malignitate la acel loc. Doza efectivă, măsurată în sieverts (Sv), este o estimare globală a expunerii la radiaţii a corpului total; această unitate încearcă să ofere o măsură a potenţialului rău general cauzat de expunerea la radiaţii. Doza efectivă este definită ca doza de radiaţii care trebuie să fie eliberată întregului corp pentru a produce aceleaşi consecinţe biologice (specifice numai pentru inducerea cancerului) ca şi doza primită efectiv de organele expuse.27 Aceasta este

calculată prin însumarea dozelor individuale adsorbite la fiecare organ, fiecare dintre acestea fiind înmulţită cu un factor de ponderare care reflectă radiosensibilităţile individuale ale organelor. Doza eficientă este utilă pentru comparaţii brute între diferitele modalităţi şi tehnici. Trebuie înţeles că doza eficientă nu este o măsură reală a radiaţiei transmise unui pacient în timpul unei anumite examinări CT, deşi multe articole publicate folosesc această unitate (deseori exprimată ca miliSieverts [mSv] sau sub forma unităţii mai vechi, millirems [mrem]) în acest mod. Mai degrabă, doza reală de radiaţii transmisă unui pacient în timpul unei examinări CT depinde direct de mărimea şi forma pacientului real.28 Unităţile raportate de scanerul CT, adesea CT Doze Index (exprimat de obicei ca CTDIvol, raportat ca doză absorbită, în mGy) sau Dose-Length Product (DLP, raportat ca doză efectivă, multiplicată cu CTDIvol, vol. lungimea scanării iradiate), sunt măsuri ale emisiei de radiaţii ale scanerului, nu doza pacientului. Calcularea dozei de radiaţii transmise unui pacient în timpul unei anumite scanări CT necesită ecuaţii complexe care iau în considerare dimensiunea pacientului, forma, compoziţia corpului şi organele iradiate, precum şi intervalul de scanare. Cu cunoştinţele despre dimensiunea pacientului, regiunea corpului scanată, ieşirea scanerului CT şi lungimea scanării, este posibilă o aproximare rezonabilă a dozei pacientului pentru o anumită scanare CT, dar rămâne imperativ să înţelegem că unităţile de ieşire ale scanerului - CTDI şi DLP - nu sunt măsuri ale dozei de radiaţii ale pacientului. pacienţii supuşi procedurilor imagistice medicale.28

ani, precum şi mai multe evenimente bine mediatizate de supraexpunere a pacientului la scanarea CT au alimentat această dezbatere.27 Cu toate acestea, investigatorii de ambele părţi ale acestei dezbateri pot conveni asupra mai multor puncte:

Radiaţiile sunt potenţial dăunătoare sistemelor biologice, iar expunerea poate induce cancer, printre alte efecte30;

Există dovezi relativ clare pentru carcinogeneza indusă de radiaţii pentru expuneri care depăşesc 100 mSv27,31;

Radiaţiile sunt un cancerigen relativ slab, iar riscul de cancer radiogen în exces, dacă există, este considerabil mai mic decât riscul de cancer spontan32;

Nu există parametri care să permită distingerea unei malignităţi induse de radiaţii de una „naturală”33;

Riscul de malignitate indusă de radiaţii este în general invers legat de vârsta30 şi relativ mai mare la femei comparativ cu bărbaţii32,34;

Riscul de carcinogeneză indusă de radiaţii de la o scanare CT este, în general, mult mai mic decât beneficiul informaţiilor obţinute din studiile CT indicate în mod corespunzător.29,35.

Detalii suplimentare privind riscul de cancer radiogenic sunt disponibile online.

Deşi interpretările contradictorii sunt dificil de reconciliat şi datele de ambele părţi ale argumentului pot fi convingătoare, în practică, folosirea radiaţiilor medicale numai atunci când este necesar şi înlocuirea neradiaţiei folosind proceduri şi metodologii de economisire a dozei ori de câte ori este posibil ar trebui să ofere o abordare optimă pentru a echilibra nevoia imediată de informaţii de diagnostic cu siguranţa pacientului.

IMAGINI DE REZONANȚA MAGNETICĂ

PRINCIPII FIZICE

RMN se efectuează prin magnetizarea uşoară a ţesutului pacientului, generând un semnal electromagnetic slab prin aplicarea unui impuls de radiofrecvenţă şi cartografierea acelui semnal în spaţiu prin manipularea frecvenţei şi fazei sale într-o manieră dependentă de locaţie cu gradienţi de câmp magnetic. RMN-ul nu necesită mişcări mecanice ale scanerului şi, prin urmare, poate imaginea direct în planuri nonaxiale.

Deşi RMN utilizează radiaţii electromagnetice, nivelurile de energie utilizate în RMN sunt destul de scăzute (adică, neionizante). RMN-ul pare a fi remarcabil de lipsit de efecte biologice semnificative. Potenţialele pericole de siguranţă în RMN sunt legate de câmpul magnetic static extrem de puternic şi câmpurile magnetice cu gradient comutate rapid utilizate şi de posibilitatea de încălzire a ţesuturilor din energia de radiofrecvenţă absorbită de organism. Încălzirea ţesuturilor este o preocupare teoretică, dar, în practică, nu este semnificativă atunci când sunt utilizate tehnici RMN convenţionale. Teoretic, câmpurile magnetice cu gradient care variază rapid ar putea stimula ţesutul excitabil electric, dar aceasta nu este o problemă cu tehnicile RMN de rutină. În schimb, câmpul magnetic static puternic este un pericol major pentru siguranţă, deoarece forţele magnetice din apropierea unui aparat de imagine prin rezonanţă magnetică (MR) pentru întregul corp sunt suficient de puternice pentru a provoca pericole semnificative de proiectil. De exemplu, un cilindru obişnuit de oxigen din oţel adus într-o cameră de examinare RMN va zbura în orificiul magnetului cu o viteză terminală de aproximativ 45 mph. De asemenea, trebuie luată în considerare posibilitatea deplasărilor sau cuplurilor pe implanturi metalice în cadrul pacienţilor. Deşi marja de siguranţă este mare, există cazuri rare documentate de vătămare a pacienţilor din cauza dislocarii clipurilor anevrismului intracranian sau a corpurilor străine metalice intraoculare. În cele din urmă, câmpul magnetic poate acţiona relee cu lame în stimulatoarele cardiace şi poate provoca o schimbare a modului de stimulare. În consecinţă, securitatea strictă în jurul facilităţilor RMN este esenţială pentru a preveni pacienţii cu anumite tipuri de implanturi metalice să intre în scaner şi pentru a împiedica personalul medical să transporte în camera de scanare obiecte care ar putea deveni proiectile.

RMN produce un contrast extrem de mare între diferitele tipuri de ţesut moale. Acest contrast de ţesut moale se bazează pe proprietăţile intrinseci ale ţesuturilor, dar poate fi modificat şi exploatat prin utilizarea adecvată a tehnicilor de imagistică selectabile de operator. Proprietăţile ţesuturilor utilizate în mod normal în RMN sunt următoarele: concentraţia de protoni disponibili pentru a produce un semnal MR ("densitatea

protonilor"), prezenţa mişcării sau a fluxului sanguin şi două proprietăţi cunoscute sub denumirea de T1 şi T2, constante de timp care descriu cât de repede poate fi generat un semnal MR dintr-un ţesut (T1) şi cât de repede se degradează semnalul MR, odată generat (T2). În general, ţesuturile patologice au timpi T1 lungi şi apar întunecate pe acele imagini RM al căror aspect este condiţionat în primul rând de efectele T1 („imagini ponderate T1"). De obicei, ţesuturile patologice au, de asemenea, timpi T2 lungi şi apar strălucitori pe imaginile ponderate în T2. Motivul pentru acest comportament opus este că „T1" şi „T2" descriu procese care au efecte opuse asupra intensităţii semnalului MR. Sângele care curge, de asemenea, poate apărea fie luminos, fie întunecat pe imaginile RM, în funcţie de tehnica de examinare utilizată. Arta efectuării unei examinări RMN depinde de manipulările adecvate ale tehnicilor imagistice pentru a valorifica diferenţele de densitate de protoni, flux, T1 şi T2 între ţesutul normal şi patologic. În plus, utilizarea materialelor de contrast RMN pe bază de gadoliniu, care modifică T1 şi T2 ale ţesuturilor în mod semiselectiv, a devenit importantă pentru numeroase aplicaţii clinice, în special angiografia MR (MRA). RMN-ul poate afişa, de asemenea, alte proprietăţi tisulare, cum ar fi autodifuzia moleculară, temperatura şi metaboliţii (spectroscopie MR), dar acestea sunt mai puţin importante pentru aplicaţiile toracice, deşi imagistica prin difuzie şi spectroscopia MR au arătat recent unele promiţătoare în evaluarea şi stadializarea cancerului pulmonar.

TEHNICI

Mişcarea în timpul RMN provoacă artefacte care pot degrada grav calitatea imaginii. Tehnicile de compensare a mişcării, cum ar fi declanşarea electrocardiografică şi compensarea respiratorie, sunt utilizate pe scară largă în RMN-ul toracic. Tehnicile de mare viteză permit imagistica în câteva secunde, chiar suficient de rapid pentru a opri mişcarea cardiacă.

RMN direct în planurile sagital, coronal şi oblic poate oferi o reprezentare superioară a structurilor care sunt orientate pe axa lungă a corpului, cum ar fi aorta, şi a marginilor structurilor care se află în planul axial, cum ar fi leziunile în fereastra aortopulmonară sau apexul pulmonar.48

Fluxul are efecte profunde asupra imaginii RM. Două efecte de bază ale fluxului sunt observate în RMN; ele sunt numite „efecte de timp de zbor" şi „efecte de fază de rotaţie". Manifestările efectelor de flux în imaginile RM depind puternic de tipul de

Sursa principală de controversă între cei care cred că expunerile la radiaţii de nivel scăzut - expuneri mai mici de 100 mSv, care sunt tipice pentru expunerile asociate cu imagistica medicală - pot duce la dezvoltarea malignităţii şi cei care susţin că nu există astfel de dovezi se află în modelul liniar fără prag (LNT) pentru carcinogeneza indusă de radiaţii. Teoria LNT susţine că există o relaţie dreaptă între doza de radiaţii şi riscul de cancer şi nu există o doză prag sub care radiaţia să nu fie cancerigenă.27,29 Susţinătorii teoriei LNT susţin că un model liniar descrie cel mai bine relaţia dintre expunerea la radiaţii şi inducerea cancerului şi nu există dovezi care să susţină o abatere de la modelul LNT; dimpotrivă, criticii modelului LNT pentru predicţia riscului de carcinogeneză indusă de radiaţii insistă că

modelul LNT a fost dezvoltat pentru a stabili standarde de protecţie a persoanelor expuse profesional şi supraestimează riscul incremental de dezvoltare a cancerului la expuneri la radiaţii de nivel scăzut şi, prin urmare, este inadecvat să se proiecteze riscurile individuale de cancer din expunerea la radiaţii medicale folosind acest model27. numărul de decese cauzate de cancer rezultate în urma scanării CT au folosit metodologia LNT.

Estimările pentru riscul de carcinogeneză indusă de radiaţii la oameni provin în principal din studii epidemiologice ale cohortelor de pacienţi expuşi, în special supravieţuitorii japonezi ai bombardamentelor atomice din 1945; alte surse de date includ expunerile profesionale la radiaţii şi accidentele la radiaţii, cum ar fi accidentele Three Mile Island şi Cernobîl.27,29,30,41 Modelul LNT este adesea folosit pentru a extrapola rata crescută de malignitate găsită în rândul acestor cohorte expuse la pacienţii care primesc expuneri la radiaţii de nivel relativ scăzut, tipice imagisticii medicale, în efortul de a estima riscul individual de cancer; în plus, atât Consiliul Naţional pentru Protecţie şi Măsurări la Radiaţii, cât şi Comisia Internaţională pentru Protecţie Radiologică sfătuiesc utilizarea paradigmei dozei eficiente şi a teoriei LNT în acest mod. Cu alte cuvinte, indiferent de expunerile anterioare ale pacientului la radiaţii, studiul imagistic pe care pacientul urmează să-l supună adaugă doar riscul potenţial incremental de dezvoltare a cancerului atribuit acelei examinări34; expunerile la radiaţii din examinările separate nu sunt aditive.34,42-44 Această noţiune are implicaţii semnificative în ceea ce priveşte tendinţa recentă de dezvoltare a „registrurilor de doze" de radiaţii,45 prin care expunerile la radiaţii imagistice medicale ale pacienţilor sunt urmărite într-o bază de date cu intenţia de a utiliza astfel de informaţii pentru a lua decizii viitoare de imagistică medicală.

Nivel scăzut de malignitate indusă de radiaţii: dovezi pro şi contra

Anchetatorii care susţin că radiaţiile de nivel scăzut au potenţial cancerigen citează incidenţa crescută a malignităţii observată în multe cohorte epidemiologice mari de pacienţi expuşi, în special supravieţuitorii bombei atomice japoneze în Studiul Life Span. Acest argument se bazează pe modelul LNT pentru a extrapola experienţa acestor cohorte, expuse la rate relativ mai mari, pentru a estima riscurile asociate cu expunerile la radiaţii de nivel inferior tipice imagisticii medicale.37 Aceşti investigatori afirmă că o relaţie liniară (de exemplu, modelul LNT) descrie cel mai bine relaţia dintre ratele de cancer şi expunerile la radiaţii pe o gamă largă de expuneri; în plus, această relaţie este observată în mod constant nu numai în Studiul privind durata de viaţă, ci şi în analiza altor studii epidemiologice mari ale indivizilor expuşi la radiaţii,37 şi că liniaritatea descrie cel mai bine răspunsurile sistemelor biologice la expunerea la radiaţii. În plus, dovezile experimentale pot arăta în mod direct leziuni celulare induse de radiaţii.30 În cele din urmă, un studiu epidemiologic de amploare recent, care se concentrează pe pacienţii mai tineri supuşi scanării CT, a arătat o asociere liniară semnificativă între doza de radiaţii la creier şi măduva osoasă şi dezvoltarea ulterioară a tumorilor cerebrale şi, respectiv, a leucemiei. 280.000 de scanări CT în Regatul Unit între 1985 şi 2002, care au fost urmărite ulterior pentru dezvoltarea cancerului; investigaţia s-a concentrat în mod special pe tumorile cerebrale şi leucemiile, care sunt cancerele de aşteptat să apară mai întâi la pacienţii pediatrici iradiaţi35,46;

riscurile pentru dezvoltarea tumorii cerebrale şi a leucemiei în această cohortă de pacienţi au fost mici: s-a estimat că o CT a capului poate duce la o tumoare cerebrală în exces, la fiecare 10.000 de pacienţi supuşi CT, în prima decadă după expunere35,46. tumori maligne induse de radiaţii în această cohortă de pacienţi, având în vedere că latenţa unor tumori maligne induse de radiaţii poate fi de până la 20 până la 40 de ani. Extrapolând riscul de 10 ani de carcinogeneză indusă de radiaţii pentru pacienţii studiaţi la riscurile carcinogene pe viaţă pentru indivizii expuşi, rezultă estimări pentru inducerea cancerului care sunt aproximativ similare cu cele afirmate de Life Span Study.35 Reţineţi că acest studiu46 s-a concentrat pe pacienţi pediatrici, la care riscurile individuale de malignitate, induse de radiaţii, sunt mai mari decât la adulţi90 decât adulţii. scanările se efectuează la pacienţii adulţi.35

Anchetatorii care contestă ideea că radiaţiile de nivel scăzut prezintă un potenţial cancerigen semnificativ notează dificultăţile care rezultă din dependenţa de modelul LNT, aşa cum s-a discutat anterior, dar indică şi diferenţe semnificative între pacienţii din Studiul privind durata de viaţă în comparaţie cu cei supuşi procedurilor care utilizează radiaţii medicale. Astfel de diferenţe includ următoarele: faptul că incidenţa cancerului în Japonia astăzi este substanţial diferită de cea din Statele Unite şi că incidenţa cancerului în ambele ţări astăzi este probabil substanţial diferită de cea a Japoniei în 1945.41 Sursele de expunere la radiaţii imagistice medicale includ raze X şi raze gamma cu energie relativ scăzută, în timp ce exploziile bombei atomice au expus pacienţii la raze gamma de mare energie, neutroni şi alte particule de încărcare41; imagistica medicală utilizează în mod obişnuit doze fracţionate (doze de radiaţii eliberate intermitent pe o perioadă de timp), în timp ce expunerile la explozii cu bombe atomice sunt instantanee41; şi supravieţuitorii japonezi ai bombei atomice au suferit expuneri uniforme, întregului corp şi precipitaţii radioactive, în timp ce pacienţii supuşi procedurilor de imagistică medicală

de obicei, expun doar regiuni limitate ale corpului într-o manieră neuniformă (excepţia fiind unele proceduri de medicină nucleară).41 În plus, sănătatea supravieţuitorilor bombei atomice japoneze a fost comparativ compromisă, în comparaţie cu pacienţii supuşi imagisticii medicale, din cauza resurselor limitate pentru îngrijire medicală, hrană şi adăpost în Japonia în urma exploziilor bombei atomice.41 Astfel, se pare că extrapolarea populaţiei a limitat aceste diferenţe substanţiale de cancer. incidenta de la o cohorta la alta.

Spre deosebire de alţi cercetători30, cei care contestă credinţa că radiaţiile de nivel scăzut au potenţial cancerigen susţin că rezultatele studiilor epidemiologice ale carcinogenezei induse de radiaţii nu arată efecte asupra sănătăţii cauzate de expunerea la radiaţii sau sunt mult mai mici decât datele din Studiul privind durata de viaţă. modelarea „riscului atribuibil pe durata de viaţă".41

Liniile de dovezi biologice pun, de asemenea, sub semnul întrebării ideea simplă că rata inducerii cancerului este proporţională cu cantitatea de expunere la radiaţii. De exemplu, s-a sugerat că o doză de radiaţii de 0,1 Sv, care se află la limita superioară a ceea ce se numeşte „radiaţii de nivel scăzut", este estimată că provoacă 0,004 mutaţii pe termen lung per celulă, ceea ce reprezintă o adăugare minoră la 1 mutaţie per celulă pe zi care rezultă

din procese naturale. expunerea la radiaţii la nivel scăzut datorită producţiei stimulate de enzime de reparare a ADN-ului şi activării sistemului imunitar – aşa-numitul „răspuns adaptativ”. un efect de prag, sub care cancerul nu este indus sau, în unele cazuri, sub care riscul de cancer scade efectiv. Ultimul concept a fost denumit „hormesis” şi se crede că se datorează reglării în creştere a mecanismelor de protecţie din celule şi ţesuturi induse de radiaţii de nivel scăzut.31,47.

flux care este prezent şi pe tehnicile specifice RMN utilizate. Implicaţia clinică a acestui lucru este că se poate face imaginea RM a sângelui fie strălucitoare („imagini cu sânge alb”), fie întunecată („imagini cu sânge negru”). Cele mai multe tipuri de patologie vasculară pot fi demonstrate fie cu imagini cu sânge alb, fie cu sânge negru, dar există de obicei avantaje clinice la utilizarea unei abordări sau a celeilalte în situaţii specifice. Viteza fluxului poate fi estimată cu tehnici RMN şi, prin urmare, estimări neinvazive ale fluxului sanguin sunt potenţial disponibile.

Deşi tehnicile de imagistică de mare viteză sunt acum disponibile cu RMN, aceasta nu este încă o metodă adecvată de utilizat pentru examinări de screening ample ale întregului trunchi pentru boala metastatică. În mod normal, astfel de examinări ar trebui efectuate cu scanere CT moderne. De obicei, este mai plină de satisfacţii să puneţi o întrebare centrată pe anatomie atunci când solicitaţi un studiu RMN.

APLICAŢII ALE RADIOGRAFIILOR CONVENŢIONALE DE PRACTIC

PROIECTARE ŞI „RUTINĂ”

RADIOGRAFII DE TORACE

În prezent, este de acord în general că radiografia toracică de screening nu este indicată decât în anumite populaţii cu risc ridicat.37 Estimările cu privire la posibila boală iatrogenă cauzată de radiaţiile ionizante din examenele de screening, prognozele posibilelor consecinţe genetice şi preocupările financiare depăşesc valoarea medicală a unor astfel de examinări. În 1973, Departamentul de Sănătate, Educaţie şi Bunăstare, împreună cu ACR şi Colegiul American al Medicilor Pieptului, a recomandat întreruperea examinărilor de screening. În 1985, recomandările ACR au fost mai explicite: radiografiile toracice obţinute pentru examinarea de rutină, screeningul înainte de angajare49, screeningul prenatal sau obstetric şi internarea în spital, precum şi examinările repetate ale pacienţilor cu teste tuberculină pozitive şi radiografie toracică iniţială negativă, ar trebui eliminate. Din analiza lor a peste 10.000 de examinări radiografice toracice obţinute într-o populaţie spitalicească, Sagel şi asociaţii20 au concluzionat că examinările de rutină efectuate numai din cauza internării la spital sau a unei intervenţii chirurgicale programate nu sunt justificate la pacienţii mai tineri de 20 de ani. Chiar şi în populaţiile selectate cu risc ridicat, screening-ul radiografic pentru carcinomul pulmonar nu a reuşit să crească semnificativ longevitatea.

Valoarea radiografiei toracice de rutină la spitalizare este încă controversată. Deşi randamentul este scăzut la pacienţii asimptomatici, examinarea poate fi extrem de valoroasă ca studiu de referinţă pentru comparaţie cu radiografiile efectuate în timpul sau după cursul spitalizării la pacienţii care dezvoltă simptome pulmonare.

DETECŢIA CANCERULUI PULMONAR ŞI EVALUAREA SOLITARILOR

NODULI PULMONARI

Deşi radiografiile toracice sunt în mod clar utile în evaluarea iniţială a pacienţilor suspectaţi de cancer pulmonar, acestea au o acurateţe limitată în evidenţierea cancerelor mici sau precoce. La momentul diagnosticului lor iniţial, nu este neobişnuit ca cancerele pulmonare să fie vizibile retrospectiv pe radiografiile anterioare.50 Deşi studiile radiografice suplimentare, cum ar fi vizualizările oblice, sunt rentabile pentru evaluarea iniţială a „opacităţilor nodulare" (vezi eFig. 18-13) care nu reprezintă în mod clar un nodul pulmonar şi care determină adesea această opacitate „nu este o valoare adevărată". nodul, studiile prin CT sunt superioare pentru evaluarea detaliată a unui nodul pulmonar cunoscut.51

EVALUAREA TERMINEI INTENSIVE

PACIENȚI DE UNITATE

Radiografia toracică este, în general, cel mai frecvent studiu imagistic efectuat la pacienţii cei mai grav bolnavi din spital - cei din UTI. Radiografiile UTI se fac cu tehnica portabila si, prin urmare, suboptima; cu toate acestea, informaţiile pe care le furnizează sunt utile şi pot modifica managementul pacientului.9

Incidenţa generală a anomaliilor găsite pe filmele toracice la pacienţii de UTI este destul de mare; într-un studiu de peste 1000 de filme consecutive de UTI medicale sau chirurgicale obţinute în mod obişnuit sau după o modificare a stării clinice, poziţia incorectă a dispozitivului de monitorizare sau o schimbare marcată a stării cardiopulmonare aparente a fost găsită la 65%.8 Într-un studiu efectuat pe pacienţi dintr-o UTI respiratorie,52 radiografiile toracice au arătat cel puţin un nou, nebănuit clinic clinic, descoperirea la 19% la 352% dintre pacienţi. schimbare în management. Descoperirile semnificative sunt chiar mai probabile atunci când studiul este obţinut pentru a evalua o schimbare a stării clinice. La pacienţii intubaţi dintr-o UTI medicală, 43% din radiografii au arătat o agravare semnificativă a unui proces cunoscut sau dezvoltarea unei noi anomalii.53 Valoarea obţinerii zilnice a radiografiilor toracice la pacienţii UTI este mai puţin clară. Strain şi colegii54 au descoperit că radiografiile de rutină de dimineaţă au evidenţiat anomalii nebănuite care au dus la o schimbare a managementului doar la aproximativ 15% dintre pacienţii de UTI medicale, deşi acest procent a fost considerabil mai mare (57%) la pacienţii cu boală pulmonară sau cardiacă instabilă. Graat şi colegii55 au evaluat prospectiv valoarea a 2457 de radiografii toracice de rutină efectuate pacienţilor într-o UTI medicală şi chirurgicală combinată şi au constatat că doar 5,8% din radiografiile toracice de rutină au arătat constatări noi sau neaşteptate; doar 2,2% dintre pacienţi au necesitat o schimbare a managementului. Hall şi colegii56 au descoperit că 18% dintre pacienţii ventilaţi mecanic

dintr-o UTI medicală/chirurgicală au avut cel puţin o radiografie care a arătat o descoperire semnificativă clinic şi nebănuită. Valoarea radiografiei toracice zilnice la pacienţii care au suferit toracotomie şi rezecţie pulmonară a fost, de asemenea, contestată. Radiografia toracică zilnică la pacienţii nonhipoxici care au suferit recent toracotomie şi rezecţie pulmonară a schimbat îngrijirea la doar 27% dintre pacienţi, în timp ce radiografia toracică a modificat managementul la 79% dintre aceşti pacienţi care erau hipoxici. fie în UTI sau spital, fie perioada necesară pentru ventilaţie mecanică, între pacienţii care efectuează o radiografie toracică zilnică de rutină şi cei care primesc imagistică „la cerere".58 În mod similar, Hejblum şi colaboratorii59 au concluzionat că o strategie la cerere pentru a comanda radiografii toracice pentru pacienţii ventilaţi mecanic din UTI este asociată cu o strategie de reducere de 32% a toracelui, în comparaţie cu strategia zilnică a radiografiei toracice. o rată similară de intervenţie terapeutică sau diagnostică. Pe baza acestor rezultate, ACR a recomandat ca radiografia toracică portabilă să fie efectuată numai pentru indicaţii clinice, nu evaluarea de rutină, atunci când se monitorizează un pacient stabil sau pentru un pacient supus ventilaţie mecanică în UTI. pacienţii după plasarea iniţială a dispozitivului de sprijin, inclusiv intubaţia endotraheală, inserarea cateterului venos central, plasarea cateterului arterial pulmonar, plasarea sondei nazogastrice şi inserarea tubului de toracostomie.60

INDICAŢII ÎN BOALA ACUTĂ DE PULMON

Dispneea

Două studii sugerează că radiografia toracică ar trebui utilizată în mod obişnuit la pacienţii cu dispnee acută sau cronică.61,62 Într-un studiu, au fost identificate anomalii radiografice noi, importante din punct de vedere clinic, care necesită intervenţie acută sau evaluare ulterioară, la 35% din 221 de pacienţi simptomatici. acest grup, 86% dintre pacienţii cu dispnee au avut radiografii toracice anormale, în timp ce radiografiile au fost anormale la doar 31% dintre pacienţii mai tineri de 40 de ani. Doar 2% dintre pacienţii mai tineri de 40 de ani cu un examen fizic normal au avut radiografii anormale care indicau o anomalie acută. ACR64 recomandă radiografia toracică atunci când dispneea este cronică sau severă sau când sunt prezenţi factori de risc suplimentari, cum ar fi vârsta mai mare de 40 de ani; boli cardiovasculare, pulmonare sau neoplazice cunoscute; sau constatări fizice anormale.

Simptome respiratorii acute

De asemenea, părerile sunt împărţite cu privire la utilitatea radiografiilor toracice la pacienţii cu suspiciune de boală pulmonară acută şi alte simptome decât dispneea. Într-un studiu pe 1102 pacienţi ambulatori cu boală respiratorie acută, Benacerraf şi colegii de muncă63 au descoperit că vârsta pacientului, rezultatele examenului fizic şi prezenţa sau absenţa hemoptiziei sunt factori importanţi în prezicerea valorii radiografiilor; doar 4% dintre pacienţii mai tineri de 40 de ani, fără hemoptizie şi fără anomalii detectabile la examenul fizic, au prezentat anomalii radiografice acute, în timp ce o incidenţă mult mai mare a anomaliilor radiografice a fost prezentă dacă pacientul avea mai mult de 40 de ani, avea hemoptizie sau prezentau constatări fizice anormale. Heckerling65, într-un studiu pe

464 de pacienţi cu simptome respiratorii acute, a constatat o incidenţă scăzută a pneumoniei (3%) la pacienţii cu examen fizic negativ, cu excepţia celor cu demenţă. Ori de câte ori se suspectează pneumonie la adulţi, Societatea Americană de Torac recomandă radiografia toracică PA (şi laterală atunci când este posibil), deşi impactul radiografiei toracice asupra rezultatelor clinice la pacienţii cu infecţii ale tractului respirator inferior rămâne neclar. pacienţi imunocompetenţi cu afecţiuni respiratorii acute când sunt prezente una sau mai multe dintre următoarele: pacient mai în vârstă de 40 de ani; demenţă, rezultate pozitive ale examenului fizic; hemoptizie, hipoxemie, leucocitoză şi o serie de alţi factori de risc, inclusiv boala coronariană, insuficienţa cardiacă congestivă sau insuficienţa respiratorie indusă de medicamente.67 Pentru pacienţii sub 40 de ani cu o boală respiratorie acută, dar fără astfel de constatări suplimentare, radiografia toracică nu este, în general, indicată în mod obişnuit. Radiografia toracică este de asemenea considerată adecvată pentru orice pacient suspectat clinic de pneumonie.67

Astm acut

Radiografia toracică este mai puţin frecvent utilizată pentru a stabili un diagnostic de astm; radiografiile sunt adesea normale, iar anomaliile vizibile în această boală sunt de obicei nespecifice.68 Deşi Petheram şi asociaţii69 au raportat că 9% din 117 pacienţi cu astm bronşic acut sever au avut anomalii radiografice nebănuite care afectează managementul, utilitatea radiografiei atât la pacienţii adulţi, cât şi la copii69a cu un diagnostic stabilit de astm bronşic care suferă un atac acut este limitată. Corelaţia dintre severitatea constatărilor radiografice şi severitatea sau reversibilitatea unui atac de astm este în general slabă68-70, iar radiografiile oferă informaţii semnificative care modifică tratamentul la 5% sau mai puţini pacienţi cu astm bronşic acut.65,71,72. sau alte complicaţii atunci când simptome semnificative şi/sau constatări clinice sau de laborator adecvate sunt sugestive.68,70,72 ACR consideră că radiografia toracică este justificată la pacienţii adulţi cu astm bronşic atunci când este prezentă o suspiciune clinică de pneumonie sau pneumotorax, sau dacă nu se observă una sau mai multe dintre următoarele: durere toracică, edem, sau antecedente de leucocitoză, pacientul are antecedente de boală coronariană. eşec.67

Exacerbarea obstructivă cronică

Boli pulmonare

Radiografiile toracice sunt adesea folosite în evaluarea iniţială a pacienţilor cu suspiciune de BPOC; totuşi, ele au o valoare limitată la pacienţii cu BPOC cunoscute care prezintă o agravare a bolii lor.72,73 Într-un studiu pe 107 pacienţi cu BPOC care prezentau o exacerbare a simptomelor, doar 17 (16%) au avut o radiografie toracică anormală, iar la doar jumătate dintre aceştia rezultatele radiografice au condus la o modificare semnificativă a managementului72. a fost alterată de constatările radiografice.73 S-a recomandat ca radiografiile toracice să fie efectuate la pacienţii cu BPOC numai dacă sunt prezenţi anumiţi indicatori clinici; în diferite studii, acestea au inclus o suspiciune clinică de pneumonie sau pneumotorax, antecedente de boală coronariană sau insuficienţă cardiacă congestivă, leucocitoză, dureri toracice, boli periferice.

edem,67 abuz de droguri intravenoase, febră, convulsii, imunosupresie şi alte boli pulmonare. Când astfel de indicatori sunt utilizaţi ca ghid, aproape tuturor pacienţilor cu constatări semnificative li se vor efectua radiografii; în plus, trebuie remarcat faptul că mai mult de două treimi dintre pacienţii dintr-un studiu au îndeplinit criteriile de includere pentru efectuarea radiografiei.73

La majoritatea pacienţilor cu un diagnostic stabilit de fibroză chistică, rezultatele clinice şi radiografiile toracice sunt adesea suficiente pentru managementul clinic. În schimb, trebuie recunoscut faptul că pacienţii cu fibroză chistică pot avea o exacerbare semnificativă a simptomelor lor cu modificări radiografice puţin vizibile.

APLICAŢII ALE TEHNICILOR DE IMAGINI TRANSVERSALE

NODULI PULMONARI SOLITARI

Evaluarea unui nodul pulmonar solitar (SPN) observat pe radiografiile toracice este o indicaţie comună pentru CT.51,74 CT este utilizat pentru a confirma că SPN este real, pentru a confirma că SPN este solitar, pentru a încerca o caracterizare neinvazivă ulterioară a leziunii, pentru a ghida biopsia percutanată a leziunii şi pentru a oferi informaţii despre stadializare a carcinomului găsit. Probabilitatea de apariţie a malignităţii în astfel de noduli variază de la mai puţin de 10% în screening-urile de masă până la aproximativ 50% în rândul nodulilor rezecaţi.

În general, CT unui pacient cu SPN trebuie efectuată cu imagistică volumetrică în secţiune subţire pentru a oferi o analiză detaliată a morfologiei nodulului şi pentru a permite identificarea prezenţei grăsimii sau calciului (vezi Fig. 18-10, Video 18-6) în nodul, iar atunci când acesta din urmă este prezent, modelul de calcificare; aceasta este acum destul de rutină în era tehnologiei MSCT.

Figura 18-12 CT toracic al carcinomului bronhogen. CT axial afişat în ferestrele pulmonare arată o leziune spiculată în lobul superior stâng. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

În până la 20% din cazuri, un „nodul pulmonar" vizibil pe radiografiile toracice reprezintă de fapt un artefact, o leziune a peretelui toracic (eFig. 18-24) sau o anomalie pleurală; în unele cazuri, CT este esenţială pentru a determina adevărata natură a opacităţii. CT poate fi utilă pentru a defini morfologia SPN şi a sugera dacă este benign, probabil malign sau nedeterminat, cu alte cuvinte, fără caracteristici nici benigne, nici maligne. La unii pacienţi, un diagnostic specific de leziuni, cum ar fi atelectazia rotunjită (Fig. 18-11, Video 18-7), un dop mucos sau malformaţie arteriovenoasă (Video 18-8) poate fi pus pe baza constatărilor CT, indicând natura benignă a leziunii.51,74 Alte apariţii CT sugerează prezenţa malignităţii (18-25). caracteristicile includ un contur spiculat (vezi eFig. 18-25D) sau neregulat;

prezența bronhogramelor de aer în nodul (vezi eFig. 18-25A), colecții de aer cu bule („pseudocavitație") sau cavități; și un diametru mai mare de 2 cm (Fig. 18-12, vezi eFig. 18-25A).51,74 Caracteristicile benigne includ prezența mai multor modele de calcifiere; Modelele „benigne" includ calcificarea difuză, centrală, laminată și condroidă sau „popcorn" (Fig. 18-13).51,74 În aproximativ 30% dintre nodulii benini, calciul care nu este ușor vizibil pe radiografiile toracice poate fi observat pe secțiunea CT subțire (eFigurile 18-26 și eFigurile 27). Carcinoamele pot prezenta ocazional calcificare (eFig. 18-28), deși adesea într-un model excentric sau punctat. Prezența grăsimii în cadrul unui SPN, indicată de un coeficient de atenuare CT scăzut (Fig. 18-14), sugerează puternic prezența hamartomului51,74 sau pneumonie lipoidală (eFig. 18-29); astfel de noduli pot fi urmăriți în siguranță cu radiografii în serie.

Figura 18-13 CT toracic al hamartomului. CT toracic care arată calcificarea „popcorn" (condroidă) într-un nodul din lobul superior stâng (săgeată), în concordanță cu hamartom. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

Figura 18-14 CT toracic al unui hamartom. Imaginea CT a arătat o atenuare scăzută în nodulul pulmonar solitar (numerele CT tipice din leziune au variat între -90 și -100 HU), în concordanță cu grăsimea. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

Tumorile maligne tind să prezinte o intensificare mai mare decât nodulii benigni după injectarea rapidă a substanței de contrast iodate.75-78 Deoarece gradul de intensificare depinde de cantitatea și rapiditatea perfuziei de contrast, este important să se folosească o tehnică consecventă. Folosind un protocol CT specific de îmbunătățire a contrastului, un prag pentru îmbunătățirea de 15 HU sau mai mult este de obicei observat în cazul malignității, hamartomului și unele leziuni inflamatorii. Creșterea mai mică de 15 HU indică aproape întotdeauna o leziune benignă, de obicei un granulom. Prin urmare, în timp ce rezultatele pozitive (îmbunătățirea >15 HU în orice moment al studiului) sunt nespecifice, rezultatele negative sunt destul de utile (eFig. 18-30). S-a demonstrat că această tehnică are o sensibilitate de 98% și o specificitate de 58% în diagnosticarea carcinomului. Mai important, valoarea predictivă negativă a acestei tehnici este de aproximativ 96%.77 Studiile CT de îmbunătățire a nodulilor sunt cele mai adecvate utilizate pentru pacienții care au noduli nedeterminați (adică cei fără aspect tipic benign sau malign). A fost raportată o utilizare similară pentru RMN dinamic, cu contrast, deși datele sunt limitate.79 Utilizarea tomografiei cu emisie de pozitroni cu fluorodeoxiglucoză (PET) (vezi capitolul 21) s-a dovedit, de asemenea, utilă pentru a distinge nodulii benini de maligni (vezi Fig. 21-1)80 și este, în general, favorizată de caracterizarea imagistică suplimentară a contrastului CT în comparație cu CT-ul pulmonar. Într-o meta-analiză, 79 PET s-a dovedit a fi sensibilă în

proporţie de 94% şi specifică în proporţie de 83% pentru diferenţierea nodulilor solizi benini de cei maligni cu dimensiunea de 1 până la 3 cm. Adăugarea de PET-CT tinde să crească sensibilitatea fără modificarea specificităţii în comparaţie cu PET în monoterapie.81 Rezultatele fals pozitive ale PET pot fi observate în procesele inflamatorii, în special bolile granulomatoase79, cum ar fi tuberculoza (vezi eFig. 53-6C şi D), histoplasmoza şi sarcoidoza. Tumorile care pot fi 18PET-negative includ adenocarcinomul minim invaziv (vezi Fig. 21-2, eFig. 53-7A), tumorile carcinoide79 şi unele metastaze (de exemplu, carcinomul cu celule renale).82 În plus, nodulii mici pot să nu aibă o dimensiune suficientă pentru a produce un rezultat pozitiv cu scanarea PET-eF. Sensibilitatea imaginii PET scade semnificativ cu nodulii care măsoară mai puţin de 8 până la 10 mm în diametru (vezi eFig. 53-7F). Ca şi în cazul oricărei modalităţi imagistice, corelarea rezultatelor PET cu caracteristicile morfologice pe CT, examinările radiografice anterioare şi prezentarea clinică va îmbunătăţi determinarea probabilităţii de malignitate.

NODULI PULMONARI MULTIPI

CT este procedura preferată pentru identificarea nodulilor sau maselor pulmonare multiple. Detectează metastaze mai multe şi mai mici (Fig. 18-15, Video 18-9) decât orice altă tehnică imagistică, iar nodulii de 2 până la 3 mm sunt vizibili de rutină.83-85 Acest lucru este cel mai relevant pentru pacienţii cu tumori maligne extratoracice, la care detectarea bolii metastatice are un impact major asupra stadializării iniţiale şi a evaluării răspunsului la terapie. Sursele majore de controversă cu privire la utilizarea CT pentru evaluarea posibilelor metastaze au fost specificitatea sa limitată şi raportul cost-beneficiu.84

CT este în mod clar mai sensibil decât radiografiile toracice în diagnosticarea nodulilor pulmonari multipli la pacienţii cu suspiciune de metastază.83-85 Sensibilitatea CT pentru detectarea

Figura 18-15 CT toracic la o pacientă cu carcinom cervical metastatic. CT proiectat de intensitate maximă arată numeroşi noduli pulmonari bilaterali (săgeţi) care nu erau vizibili pe radiografie toracică. CT este mai sensibil decât radiografia pentru detectarea nodulilor mici de orice cauză. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

nodulii dovediţi chirurgical variază de la 50% la 75% (adică 50% până la 75% din toţi nodulii rezecaţi sunt observaţi pe tomografii preoperatorii), în timp ce sensibilitatea radiografiilor toracice este de aproximativ 25%. În unele studii, majoritatea nodulilor (55% până la 60%) observaţi pe CT şi ulterior rezecaţi s-au dovedit a fi benign (granuloame, ganglioni limfatici intrapulmonari şi altele asemenea).86 În alte studii, majoritatea nodulilor detectaţi prin CT (80% până la 95%) s-au dovedit a fi leziuni metastatice din studiul radiologic precursor CT-87 radiologic. corelaţie, Peuchot şi Libshitz87 au evaluat 84 de pacienţi cu malignităţi extratoracice documentate anterior şi noduli pulmonari nou identificaţi. Aceşti autori au remarcat limitări importante atât în sensibilitatea, cât şi în

specificitatea CT. Dintr-un total de 237 de noduli rezecati, CT a putut identifica doar 173 (73%); 207 (87%) au fost tumori metastatice, 21 (9%) au fost benigne, iar 9 (4%) au fost carcinoame bronhogenice. Din 65 de noduli interpretaţi ca solitar pe radiografiile toracice, CT a dezvăluit noduli multipli în 46%, iar 84% dintre aceşti noduli suplimentari au fost metastaze. Deşi extrem de sensibil pentru detectarea nodulilor mici, CT nu este infailibil. Într-un studiu pe 53 de pacienţi preoperatori care au suferit 60 de intervenţii chirurgicale de metastectomie în perioada 1996-2004, la care nodulii detectaţi la CT toracic au fost comparaţi cu metastaze confirmate patologic, 46% până la 47% dintre metastazele pulmonare palpabile chirurgical nu au fost raportate la CT preoperatorie, deşi există posibilităţi care afectează astfel de posibilităţi88. palparea chirurgicală va detecta noduli benini şi poate trece cu vederea unii noduli maligni care se vor manifesta ulterior ca noduli în creştere la CT toracic, precum şi dificultăţile inerente de corelare a locaţiei nodulilor detectaţi la CT toracic cu specimenele patologice, rezultatele acestui studiu evidenţiază totuşi limitările CT toracice pentru delimitarea şi caracterizarea micilor noduli88.

În consecinţă, rezultatele CT trebuie interpretate în lumina caracteristicilor clinice ale pacientului. Tumorile primare care se răspândesc în mod obişnuit la plămâni, afecţiunile maligne mai avansate şi absenţa oricăror simulatori de metastaze (silicoză, sarcoidoză şi infecţie granulomatoasă anterioară) ar favoriza malignitatea în nodulii pulmonari detectaţi prin CT. În plus, nodulii mai mici şi mai puţin numeroşi au mai multe şanse să fie benigne. Totuşi, rezultatele CT nu sunt specifice în sine şi poate fi necesară o urmărire pentru a demonstra creşterea sau stabilitatea nodulilor mici.

STADIALIZAREA CANCERULUI PLAMANI

La pacienţii cu cancer pulmonar, stadializarea anatomică precisă este esenţială pentru planificarea abordării terapeutice.89,90 CT este utilizat atât în evaluarea extinderii tumorii primare, cât şi în detectarea metastazelor ganglionare. Cu toate acestea, acurateţea sa în ambele situaţii este limitată.89,90 Stadializarea cancerului pulmonar este revizuită în detaliu în capitolul 53.

Tomografia computerizată

Scopul principal al CT este de a ajuta la deosebirea pacienţilor care probabil au tumori rezecabile de cei care nu le au.91 Malignitatea pulmonară este considerată a fi probabil nerezecabilă (stadiul T4) dacă tumora primară (1) implică traheea (eFig. 18-31) sau carina; (2) invadează mediastinul (eFig. 18-32) cu implicarea structurilor mediastinale (eFig. 18-33); (3) invadează peretele toracic cu implicarea vaselor mari, a plexului brahial (vezi eFig. 53-18) sau a coloanei vertebrale (eFig. 18-34); sau (4) are ca rezultat un revărsat pleural malign sau implanturi pleurale (eFig. 18-35, vezi eFigurile 53-4 şi eFig. 53-5).92-95 Reţineţi, totuşi, că morbiditatea şi mortalitatea acceptabile au fost raportate în urma rezecţiei în bloc a corpului vertebral cu reconstrucţie pentru neoplasme care invadează coloana vertebrală, dar astfel de terapii chirurgicale de inducţie sunt în mod special, relativ restrânsă la centrele academice mai mari sau cu volum mare. Prezenţa nodulilor sateliti în acelaşi lob cu tumora

primară (vezi eFig. 53-19) este acum desemnată ca T3 în cea de-a şaptea ediţie a Clasificării TNM a tumorilor maligne şi nu exclude rezecţia chirurgicală.93,94.

Invazia traheală (vezi eFig. 18-31) sau carinală (eFig. 18-36) poate fi sugerată cu CT, dar necesită confirmarea biopsiei. Diagnosticul CT al invaziei peretelui toracic (vezi eFig. 53-16) sau mediastinal (vezi eFig. 18-32) poate fi o problemă, iar multe scanări CT care sugerează invazia peretelui toracic sunt relativ nespecifice şi pot fi observate cu o serie de tulburări inflamatorii. Sensibilitatea şi specificitatea CT pentru diagnosticarea invaziei mediastinului T4 sau a peretelui toracic sunt de aproximativ 60%, respectiv 90%,96,97, deşi unele constatări (de exemplu, distrugerea corpului vertebral, învelirea structurilor mediastinale, infiltrarea grăsimii mediastinale) sunt practic diagnostice.93-101. amploarea este totuşi un factor important în planificarea terapiei.

Constatările CT care sugerează invazia mediastinală97,99 includ (1) înlocuirea grăsimii mediastinale prin atenuarea ţesuturilor moi; (2) compresia sau deplasarea vaselor mediastinale de către tumoră; (3) tumoare care contactează mai mult de 90 de grade din circumferinţa unei structuri cum ar fi aorta sau artera pulmonară (cu cât este mai mare gradul de contact circumferenţial, adică 180 de grade, cu atât este mai mare probabilitatea de invazie); (4) mai mult de 3 cm de contact între tumoră şi mediastin; şi (5) obliterarea planului adipos mediastinal observată în mod normal în apropierea majorităţii structurilor mediastinale (vezi eFig. 18-32 şi eFig. 18-37). Cu toate acestea, individual, aceste constatări nu sunt de încredere pentru diferenţierea invaziei mediastinale de contiguitatea anatomică.99

CT are o valoare mică în diagnosticul de revărsat pleural malign, deoarece acest diagnostic necesită confirmare citologică.102 Cu toate acestea, la unii pacienţi, CT poate prezenta îngroşare pleurală difuză sau nodulară cu (vezi eFig. 53-4) sau fără (vezi eFig. 18-35 şi eFig. 53-53.102) pacienţi cu revărsat pleural malign (vezi eFig. 53-4), chiar şi atunci când CT nu prezintă semne de îngroşare pleurală nodulară şi când analiza citologică este negativă.104

Diagnosticul metastazei ganglionilor mediastinali prin CT este determinat în mare parte de dimensiunea ganglionilor, deşi conservarea grăsimii în ganglionii limfatici reflectă adesea absenţa infiltraţiei patologice, în timp ce necroza poate implica infiltrare patologică chiar şi în ganglionii de dimensiuni normale. 18-16),90,94 cu excepţia spaţiului subcarinal.105,106 În general, o tumoare nu poate fi detectată în ganglionii limfatici de dimensiune normală prin CT şi nu există apariţii caracteristice care să permită distingerea cauzelor benigne şi maligne de mărire a ganglionilor (vezi eFigurile 53-1 şi 53-103 - 38106 din 3891 informaţii publicate din 3891). şi iunie 2006, evaluarea performanţei scanării CT pentru stadializarea neinvazivă a mediastinului a arătat că acest prag de dimensiune are o sensibilitate de doar aproximativ 51% şi o specificitate de 86% pentru diagnosticarea metastazelor ganglionare mediastinale la pacienţii cu cancer pulmonar.95,109,110. ca 40%.109 Într-o revizuire mai recentă90 a acurateţei stadializării ganglionilor mediastinali folosind CT, o combinaţie de studii care evaluează 7368 de pacienţi a găsit sensibilitatea şi specificitatea mediană pentru detectarea metastazelor ganglionilor mediastinali la CT toracică de 55% şi, respectiv, 81%.

În ciuda acurateței sale limitate, CT, în special în asociere cu PET, este utilă pentru a determina necesitatea mediastinoscopia preoperatorie. Mai mult, CT poate fi, de asemenea, utilă pentru a decide cu privire la necesitatea mediastinoscopiei preoperatorii, mediastinotomiei anterioare (de exemplu, procedura Chamberlain) sau sugerând proceduri alternative pentru stadializarea ganglionilor limfatici (de exemplu, biopsie cu ac, ecografie endoscopică și/sau endobronșică).

Poate cea mai importantă contribuție potențială a CT la stadializarea intratoracică este cartografierea precisă a ganglionilor susceptibili de a fi implicați de tumoră și, prin urmare, să direcționeze procedurile suplimentare de diagnostic necesare pentru stadializarea precisă a cancerului pulmonar.

Tomografie cu emisie de pozitroni și Tomografie cu emisie de pozitroni-Tomografie computerizată

Rolul imagisticii PET în stadializarea malignității bronhogenice este explorat în detaliu în capitolele 21 și 53. Valoarea principală a PET este de a crește sensibilitatea pentru detectarea malignității locale și la distanță pentru a preveni pacienții cu boală nerezecabilă să sufere o intervenție chirurgicală inutilă. PET și PET-CT sunt cele mai utile pentru evaluarea componentelor N (Fig. 18-17) și M ale stadializării, deși activitatea PET în tumora primară (componenta T) poate oferi o perspectivă asupra agresivității biologice și șansa de răspândire viitoare a tumorilor localizate timpurii.111

Imagistica prin rezonanță magnetică

Există puține situații în care RMN este modalitatea de imagistică preferată pentru pacienții cu cancer pulmonar primar. Amploarea invaziei peretelui toracic adiacent unei tumori pulmonare poate fi uneori arătată cel mai bine prin RMN și poate exista un avantaj pentru RMN față de CT pentru evaluarea invaziei mediastinale, a invaziei corpului vertebral și a implicării peretelui toracic. În consecință, RMN-ul este mai precis decât CT pentru a determina implicarea peretelui toracic în tumorile de sulcus superior; în plus, implicarea fasciculului neurovascular112 este mai bine arătată cu RMN coronal și sagital decât cu imaginile CT axiale (vezi eFig. 53-18B și C).

La majoritatea pacienților cu cancer pulmonar primar, RMN-ul nu are informații unice de oferit și CT este procedura imagistică preferată.90 RMN-ul este similar cu CT prin capacitatea sa de a identifica ganglionii mediastinali90 și de a diagnostica metastazele mediastinale. Deși s-a raportat că RMN-ul este mai precis decât CT în detectarea invaziei mediastinale90,95,113 cardiace sau vasculare de către cancerul pulmonar, diferențele raportate de precizie sunt mici. În general, proprietățile RM ale ganglionilor limfatici mediastinali benign și purtători de tumori nu diferă semnificativ la majoritatea pacienților și, ca și în cazul CT, dimensiunea nodului este de obicei principalul discriminator util din punct de vedere diagnostic. Cu toate acestea, datele recente cu secvențe RM mai noi - în special imagistica ponderată prin difuzie, 114 imagistica de recuperare cu inversare scurt-tau (STIR) 115, 116 și observațiile recente cu privire la constatările la RMN toracic ponderat

T2117 - pot permite discriminarea între implicarea ganglionilor limfatici benign şi malign, chiar şi pentru ganglionii limfatici mai mici decât ganglionii limfatici cu dimensiuni mai mici decât în cm. În plus, în unele cazuri, RMN-ul este capabil să demonstreze masele mai bine decât CT prin imagistica în plan coronal sau sagital şi, în unele cazuri, RMN-ul poate fi folosit ca instrument de rezolvare a problemelor.

Plexopatia brahială

Imagistica plexului brahial este utilă pentru pacienţii cu suspiciune de boală metastatică, leziune prin radiaţii, tumoră primară sau leziune traumatică. Evaluarea clinică poate sugera posibile etiologii ale plexopatiei brahiale şi dacă deficitul neurologic este mai probabil din cauza unei leziuni centrale sau periferice.118 Cu toate acestea, evaluarea clinică nu poate demonstra patologia şi nu poate localiza cu exactitate locul de implicare.

Boala metastatică şi leziunea prin radiaţii sunt cele mai frecvente cauze ale plexopatiei brahiale, iar distincţia clinică între acestea este dificilă, deşi durerea, sindromul Horner şi afectarea trunchiului inferior sunt caracteristice implicării metastatice.119,120 CT este de valoare dovedită pentru pacienţii cu tumori primare sau metastatice,118,121, dar poate fi util pentru pacienţii cu fibroză mai mică. CT este superioară pentru detectarea implicării osoase din cauza tumorilor de sulcus superior.112 Date mai vechi au indicat clar că RM este superioară CT pentru evaluarea implicării plexului brahial de către leziunile din sulcusul superior, în primul rând datorită capacităţilor multiplanare ale RM. Cu toate acestea, aşa cum sa menţionat anterior, progresele în tehnologia CT permit acum reconstrucţia imagistică în orice plan şi este probabil ca aceste îmbunătăţiri să fi îmbunătăţit capacităţile de diagnosticare ale CT pentru evaluarea tumorilor de sulcus superior. Cu toate acestea, MR posedă o rezoluţie de contrast în mod inerent superioară faţă de CT, care este o proprietate valoroasă pentru imagistica regiunii sulcus superioare. Prin urmare, RM este încă considerat standardul de referinţă pentru evaluarea tumorilor din sulcusul superior şi pentru evaluarea implicării plexului brahial de către tumorile din această regiune.90,112.

Mielografia CT, adesea în combinaţie cu mileografia convenţională şi imagistica RM, este modalitatea imagistică optimă pentru evaluarea leziunii traumatice ale plexului brahial.122

DESCRIEREA CANCERULUI PLAMONI

Utilitatea CT pentru screening-ul cancerului pulmonar a constituit un subiect de controversă semnificativă, dar odată cu publicarea rezultatelor National Lung Screening Trial (NLST),123 beneficiul screening-ului CT al cancerului pulmonar pentru fumătorii cu risc ridicat nu mai este pus la îndoială. Înainte de NLST, o serie de studii de cohortă sugeraseră beneficii semnificative ale screening-ului CT pulmonar la fumători, dar aceste studii au fost puse la îndoială în mod persistent din cauza diferitelor părtiniri, inclusiv prejudecăţi de timp, părtinire de lungă durată şi părtinire de supradiagnostic, inerente studiilor nerandomizate. Multe dintre aceste studii de screening au arătat un procent ridicat de cancere în stadiu incipient găsite, sugerând detectarea precoce şi o şansă mai mare de vindecare. De exemplu, în studiul internaţional ELCAP124, 8 5% dintre cancerele detectate

au fost în stadiul I. Deoarece niciunul dintre aceste studii nu a avut un braţ de control, beneficiul mortalităţii în urma diagnosticului precoce presupune că cancerul pulmonar este o boală invariabil fatală; cu toate acestea, acest lucru nu este neapărat adevărat. În ciuda acestor rezultate încurajatoare, perspectiva unor părtiniri în designul studiului a împiedicat acceptarea utilizării CT pentru screening-ul cancerului pulmonar şi a subliniat necesitatea unor studii randomizate, controlate pentru a soluţiona dezbaterea.

O a doua problemă potenţială cu screening-ul cancerului pulmonar este incidenţa mare a nodulilor pulmonari nemaligni detectaţi. Conform datelor Clinicii Mayo125, 74% dintre pacienţi au avut cel puţin un nodul detectat în timpul perioadei de studiu de 4 ani şi doar 2% dintre nodulii necalcificati s-au dovedit a fi maligni. Având în vedere că majoritatea pacienţilor cu noduli sunt urmăriţi cu CT pentru a demonstra 2 ani de stabilitate, acceptarea screening-ului cancerului pulmonar ar avea, fără îndoială, ca rezultat un număr mare de scanări CT ulterioare care altfel nu ar fi fost efectuate. Acest lucru ar putea avea un impact semnificativ asupra eficienţei costurilor a screening-ului cancerului pulmonar şi a expunerii la radiaţii la această populaţie de pacienţi. Eforturile de cercetare în curs au fost îndreptate spre identificarea populaţiilor cele mai potrivite pentru a fi supuse screening-ului cancerului pulmonar cu CT şi modul de optimizare a abordării anomaliilor detectate la screening, în special pentru a limita rezultatele fals-pozitive şi pentru a dezvolta strategii de gestionare a nodulilor detectaţi la screening-ul CT.

Deşi au fost publicate o serie de studii nonrandomizate care evaluează capacitatea screening-ului cu CT de a reduce mortalitatea de orice cauză şi cea specifică cancerului pulmonar şi mai multe studii randomizate sunt în desfăşurare (în special în Europa), datele NLST123 reprezintă cel mai mare studiu randomizat, controlat de screening al cancerului pulmonar cu CT până în prezent. Între august 2002 şi aprilie 2004, 53.454 de pacienţi asimptomatici, cu risc crescut de malignitate pulmonară, la 33 de centre medicale academice din Statele Unite, au fost înrolaţi şi randomizaţi pentru a fi supuşi a trei screening-uri anuale cu CT toracic în doză mică (26 722 participanţi) sau pacienţi cu o singură vedere post-operatorie (26 pacienţi post-terograf 732). CT toracic cu „doză mică" reduce doza efectivă la aproximativ 2 mSv în comparaţie cu 5-8 mSv tipice CT toracice cu „doză standard" (vezi Tabelul 18-2). Pacienţii eligibili cu „risc ridicat" au fost definiţi ca pacienţi cu vârsta cuprinsă între 55 şi 74 de ani, cu un istoric de fumat de cel puţin 30 de ani şi care au fost fie fumători actuali, fie fumători în ultimii 15 ani. Opt participanţi au avut cancer pulmonar şi alţi şapte au murit înainte de primul screening, lăsând 26.715 pacienţi în grupul de screening CT cu doză mică şi 26.724 în grupul de screening cu radiografia toracică. Durata medie a fumatului a fost de 43 pachet-ani şi 48% dintre pacienţi erau fumători actuali.123

Primul screening programat a fost efectuat cu succes la 98,5% (n = 26.309) dintre pacienţii din grupul CT cu doză mică şi 97,4% (n = 26.035) dintre pacienţii din grupul cu radiografie toracică. Nu a fost observată nicio diferenţă în ceea ce priveşte conformitatea cu screening-ul între cele două grupuri.123

Un rezultat de screening „pozitiv" la CT cu doză mică a fost definit ca detectarea oricărui nodul necalcificat de cel puţin 4 mm în orice diametru, în timp ce un rezultat pozitiv la radiografia toracică a fost definit ca orice nodul necalcificat sau masă „suspectă pentru" cancer pulmonar. Prezenţa limfadenopatiei sau a efuziunii pleurale ar putea fi considerată şi un rezultat pozitiv. Proporţia rezultatelor pozitive ale screening-ului a fost mai mare în grupul de screening CT cu doză mică (24,2%) comparativ cu grupul de screening cu radiografia toracică (6,7%) în toate cele trei runde de screening şi, în general, 39,1% dintre pacienţii supuşi screening-ului cu doză mică cu CT au avut cel puţin un rezultat pozitiv al screening-ului, în timp ce 16% dintre cei din braţul radiografic toracic au avut cel puţin un rezultat pozitiv. Proporţia pacienţilor cu rezultate negative la screening, dar cu constatări incidentale semnificative, a fost de peste trei ori mai mare în grupul CT cu doză mică, comparativ cu grupul screening cu radiografie toracică (7,5 vs. 2,1%, respectiv).123

În cele trei runde de screening, 96,4% dintre rezultatele pozitive la CT cu doză mică şi 94,5% dintre rezultatele pozitive la radiografia toracică au fost rezultate fals pozitive.

Un total de 1060 de carcinoame pulmonare (645 la 100.000 de persoane-ani) au fost diagnosticate în grupul de screening CT cu doze mici, iar 941 (543 la 100.000 de persoane-ani) de cancere pulmonare au fost diagnosticate prin radiografie toracică. Proporţia carcinoamelor pulmonare în stadiul I în rândul celor cu rezultate pozitive la screening în grupul screening CT cu doze mici a fost de 63%, în timp ce această valoare a fost de 47,6% în grupul screening radiografic toracic.123 O preponderenţă a adenocarcinoamelor a fost găsită în grupul CT screening. O reducere relativă de 20% a mortalităţii specifice cancerului pulmonar a fost găsită în grupul de screening CT cu doze mici la 6 ani după scanarea iniţială a prevalenţei şi două runde de screening, în comparaţie cu grupul examinat cu radiografia toracică. În mod similar, mortalitatea de orice cauză a scăzut cu 6,7% în grupul de screening CT cu doze mici, comparativ cu grupul screening prin radiografie toracică.123 S-a remarcat că beneficiul mortalităţii al screening-ului pulmonar cu CT este probabil mai mare decât reducerea cu 20% raportată în NLST, deoarece acest studiu a fost oprit devreme când analiza a arătat că nivelul ţintă de reducere a mortalităţii pentru cancerul pulmonar 126 a fost atins atât pentru screening-ul pulmonar. Radiografiile toracice au fost asociate cu rate relativ mari de fals pozitive, majoritatea rezultatelor fals pozitive au fost supuse unor evaluări în serie, mai degrabă decât teste invazive şi, prin urmare, complicaţiile legate de evaluarea diagnostică invazivă au fost mai puţin frecvente.

În urma publicării rezultatelor de succes observate în NLST, o serie de organizaţii, inclusiv National Comprehensive Cancer Network,127,128 American Lung Association,127,129 American College of Chest Physicians, American Society of Clinical Oncology,127,130 American Cancer Society,131 American Thoracic Society,13 American Thoracic Society,132. Chirurgii127,133 şi, cel mai recent, US Preventive Services Task Force134-136 au aprobat acum screeningul CT cu doze mici pentru cancerul pulmonar la pacienţii cu risc ridicat. Cu toate acestea, o serie de întrebări rămân fără răspuns137:

Vor beneficia populaţiile de pacienţi cu profiluri de risc diferite de cele studiate în NLST de screening CT cu doze mici?

Sunt intervalele mai puţin frecvente de screening CT la fel de eficiente ca screening-ul anual şi cât timp ar trebui să continue screening-ul? Un ghid recent bazat pe dovezi sugerează screening-ul CT anual cu doze mici la indivizii cu risc ridicat timp de 3 ani consecutivi şi, dacă aceste studii sunt negative (definite ca fără nodul solid > 5 mm sau nodul cu opacitate din sticlă şlefuită [GGO] > 8 mm), screening-ul bianual ulterior137;

Cum ar trebui gestionaţi nodulii pulmonari detectaţi la screening-ul CT cu doze mici, marea majoritate dintre care reprezintă constatări fals pozitive?

Criteriile diferite pentru un rezultat „pozitiv" de screening ar spori sau scădea eficacitatea screening-ului CT?

Pot fi extrapolate rezultatele NLST la practica comunitară? Important, NLST a fost realizat în rândul centrelor cu excelenţă recunoscută în imagistica de diagnostic şi chirurgie toracică, iar unul dintre cei mai importanţi factori care influenţează succesul screening-ului cancerului pulmonar – mortalitatea asociată cu chirurgia toracică – a fost de numai 1% în NLST, ceea ce a fost substanţial mai mic decât rata de mortalitate de 4% raportată pentru populaţia din Statele Unite, în general138123.

Studiile iniţiale139,140 ale cost-eficacităţii screening-ului cancerului pulmonar cu CT sugerează că CT cu doze mici efectuate la pacienţi cu risc ridicat, asiguraţi comercial, utilizând de obicei criterii de selecţie a pacienţilor similare cu cele utilizate în NLST, se compară favorabil cu alte programe de screening acceptate pe scară largă, cum ar fi screening-ul pentru cancerul de col uterin, colo-rectal şi analizele maligne ale sânului140. costul pe viaţă economisit pentru screeningul carcinomului pulmonar cu CT cu doză mică este mai mic de 19.000 USD şi este încă mai mic de 27.000 USD în scenariul „cel mai mare cost", cu ambele valori mai mici decât costurile pentru programele de screening deja recomandate de US Preventive Services Task Force. screening-ul a fost de 0,76 USD în 2012, în comparaţie cu 2,50 USD, 1,10 USD şi 0,95 USD pentru screening-ul cancerului de sân, col uterin şi, respectiv, colorectal.140 Adăugarea programelor de renunţare la fumat la eforturile de screening CT cu doze mici îmbunătăţeşte şi mai mult rentabilitatea screening-ului cancerului pulmonar cu CT140.

În cele din urmă, deşi NLST a oferit un mare optimism pentru reducerea mortalităţii cauzate de cancerul pulmonar, acest optimism a fost oarecum temperat de lipsa unei reduceri similare a mortalităţii prin cancer pulmonar în urma screening-ului CT în mai multe studii europene. S-a remarcat că lipsa reducerii mortalităţii prin screening-ul CT în aceste alte studii132,141-143 poate fi rezultatul dimensiunii mai mici a eşantionului acestor studii132,141-143 în comparaţie cu NLST (numărul de pacienţi randomizaţi în braţul de intervenţie variind de la 1202 la 2052 în studiile mai mici11-3234, vs. 26.722 în NLST), dar mai multe caracteristici specifice ale NLST ridică întrebări cu privire la generalizarea acestui proces. Astfel de caracteristici includ o aderenţă mult mai mare la monitorizarea screening-ului în rândul pacienţilor cu NLST (>90%) decât s-ar putea aştepta în practică şi că pacienţii NLST erau mai educaţi şi mai puţin probabil să fie fumători actuali în comparaţie cu populaţia generală, ceea ce sugerează că pacienţii NLST pot fi mai sănătoşi

decât pacienţii din populaţia generală eligibili pentru screening-ul CT132. indivizi din populaţia generală. Luate împreună, aceste preocupări indică faptul că programele de screening pentru cancerul pulmonar folosind CT trebuie implementate în cel mai sigur şi eficient mod, iar eforturile viitoare de cercetare pentru a identifica astfel de metode rămân de importanţă critică.132,144.

Figura 18-18 CT toracic pentru localizarea maselor mediastinale. O imagine CT axială arată o masă mediastinală anterioară de ţesut moale (M). Nu există caracteristici de atenuare (de exemplu, grăsime, calciu). Localizarea masei este însă documentată cu precizie şi astfel diagnosticul diferenţial a fost limitat şi biopsia facilitată. Leziunea a fost un seminom. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

MASELE HILARE SI MEDIASTINALE

CT este indicată ca modalitate imagistică primară la majoritatea pacienţilor cu suspiciune de mase hilare sau mediastinale. Afişarea în secţiune transversală şi discriminarea tisulară a CT au revoluţionat imagistica de diagnosticare a hilului şi mediastinului.

Leziunile pot fi detectate cu sensibilitate ridicată şi localizate exact la structura lor de origine sau regiunea anatomică (Fig. 18-18). (Vezi capitolul 83.) Prin localizarea unei mase într-o anumită regiune a mediastinului145,146, diagnosticul diferenţial poate fi făcut mai specific, iar procedurile de biopsie pot fi planificate cu o mai mare acurateţe. Pe lângă informaţiile obţinute din localizarea masei, discriminarea densităţii CT permite distingerea cu acurateţe a anomaliilor ţesuturilor moi, a colecţiilor de lichide şi a ţesutului gras (vezi Capitolul 83 eFigure Galerie de imagini) (Fig. 18-19).147-149 Cu utilizarea substanţei de contrast intravenos, mase şi anomalii vasculare. 48B-D, 49B şi 50B-D) pot fi delimitate cu precizie. CT este utilă în evaluarea suplimentară a unei mase detectate iniţial pe radiografia toracică, pentru demonstrarea patologiei care este suspectată pe baza cadrului clinic (dar nu vizibilă în studiile imagistice convenţionale) şi pentru delimitarea precisă a locaţiei leziunilor pentru planificarea terapiei.

RMN-ul poate fi indicat ca modalitate de imagistică primară la pacienţii cu suspiciune de masă mediastinală în multe situaţii: pentru a determina dacă anomaliile mediastinale sunt vasculare, pentru afişarea leziunilor la intrarea toracală în plan coronal, pentru distingerea maselor chistice de cele solide (vezi eFigurile 83-28 şi 83-28 şi 83-430C pentru detectarea hemurologiei şi componentele D-150C), leziune mediastinală (vezi eFig. 83-36D şi E), pentru a face distincţia între masele mediastinale chirurgicale (vezi eFigurile 83-17D-G şi 83-24C şi D) şi nechirurgicale (vezi eFig. 83-16B-D) 151 şi pentru evaluarea maselor mediastinale posterioare şi a maselor mediastinale E83-4. tumori (vezi eFig. 83-15), care pot avea componente intrarahidiene.150,152,153 Experienţa timpurie cu RMN mediastinal a sugerat că această modalitate poate fi capabilă să facă distincţia între o masă tumorală şi o masă fibroasă benignă154-156 după radioterapie,

o distincţie care poate fi dificilă cu CT. Cu toate acestea, în practică, diferenţierea tumorii de inflamaţia asociată sau modificările post-tratament este dificilă,154,155 şi PET este în general preferat pentru această distincţie.

RMN-ul este rar indicat pentru imagistica maselor hilare; CT este de obicei preferată pentru această aplicaţie. În mod tradiţional, RM îmbunătăţită cu contrast ar fi considerată o alternativă la CT toracică cu contrast pentru evaluarea leziunilor hilare sau mediastinale la pacienţii cu insuficienţă renală, dar recunoaşterea faptului că, la pacienţii cu insuficienţă renală, gadoliniul poate predispune la dermopatie fibrozantă, denumită fibroză sistemică nefrogenă, o astfel de abordare nefavorabilă. RM, datorită rezoluţiei sale inerente de contrast ridicat (vezi eFig. 83-14), poate oferi în continuare informaţii valoroase cu privire la masele hilare şi mediastinale.

Tumorile cardiace primare şi metastatice sunt adesea detectate iniţial prin ecocardiografie, dar RMN-ul este, de asemenea, o metodă precisă de delimitare a unor astfel de leziuni.158-160 Este astfel adecvată ca tehnică de rezolvare a problemelor pentru pacienţii cu examinări ecocardiografice neconcludente, dar apare şi ca un examen de primă linie pentru o serie de aplicaţii cardiovasculare. Atât RMN, cât şi CT pot demonstra în mod specific grăsimea în leziunile cardiace şi lichidul în chisturile pericardice (vezi eFig. 83-43B-D). Tumoarea intracardiacă (Fig. 18-20) şi trombul pot fi diferenţiate frecvent prin RMN, în special după administrarea de contrast.

BOALA PLAMÂNĂ DIFUZĂ

Evaluarea clinică a unui pacient cu suspiciune de boală pulmonară interstiţială difuză (DILD) poate fi o problemă dificilă şi nedumerită. Studiile imagistice sunt adesea importante pentru a ajunge la un diagnostic final, pentru a sugera proceduri de diagnosticare adecvate şi pentru a evalua evoluţia şi prognosticul pacientului.

În practica clinică, studiile imagistice utilizate cel mai frecvent pentru a evalua pacienţii cu suspiciune de DILD sunt radiografiile toracice şi HRCT. HRCT este utilizat în mod obişnuit atunci când diagnosticul este incert la radiografia toracică şi la evaluarea clinică şi o evaluare ulterioară este considerată justificată, precum şi pentru a evalua răspunsul la tratament la pacienţii cu diagnostice stabilite.

Descoperirile HRCT într-o mare varietate de boli parenchimatoase au fost descrise, inclusiv pneumoniile interstiţiale idiopatice,161 sarcoidoza,162-165 neoplasme difuze, pneumoconioze,166-170 infecţii şi numeroase alte tulburări.171-183 Aceste studii au arătat că structura anatomică a HRCT este normală (28). iar alterările patologice ale morfologiei pulmonare mai clar

Figura 18-21 CT toracic normal de înaltă rezoluţie (HRCT): anatomie lobulară. A (C, imagine detaliată a zonei de interes din lobul inferior drept), imaginea HRCT axială prin nivelul bronhiei lobului inferior drept arată fisuri majore (oblice), căile respiratorii centrale şi vase pulmonare normale. Sunt vizibile vene pulmonare periferice mici (puncte de săgeţi albe mici). Venele pulmonare se deplasează în septurile interlobulare şi, prin urmare, pot contura lobulii pulmonari secundari (parenchimul pulmonar între vârfurile mici de săgeţi albe). Ocazional, artera centrilobulară (săgeţi negre mici), structura arterială care intră în centrul lobulului pulmonar, poate fi vizibilă în mod normal. O înţelegere a anatomiei lobulare pulmonare secundare stă la baza abordării anatomice pentru localizarea nodulilor mici detectaţi la HRCT, care oferă baza pentru diagnosticul diferenţial al unor astfel de noduli. B, Ilustraţie a lobulului pulmonar secundar normal. Venele pulmonare (single vârfuri de săgeată), se deplasează în septurile interlobulare (săgeţi duble). Artera şi bronşia centrilobulară (săgeata) intră în lobulul secundar şi se ramifică secvenţial, extinzându-se în cele din urmă la nivelul unităţilor de schimb de gaze - bronhiole respiratorii, canale alveolare, saci alveolari şi alveole şi reţeaua capilară asociată cu aceste structuri. (A şi C, cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

decât CT de rutină sau radiografiile toracice.165,179,184,185 O mare parte din baza interpretării HRCT se bazează pe recunoaşterea anatomiei lobulului pulmonar secundar (vezi Fig. 18-21) aşa cum se reflectă în imaginile HRCT; în special, modelele histopatologice de implicare a bolii a lobulului pulmonar secundar sunt adesea reflectate în imaginile HRCT, iar recunoaşterea corelaţiilor HRCT ale acestor boli facilitează diagnosticul neinvaziv. Această abordare este deosebit de utilă pentru localizarea anatomică a nodulilor mici la HRCT, aşa cum va fi ilustrat ulterior.

În general, constatările HRCT ale bolii pulmonare pot fi împărţite în opacitate pulmonară crescută, inclusiv opacităţi reticulare, liniare şi nodulare, consolidare şi GGO şi opacităţi pulmonare scăzute, cum ar fi chisturi, cavităţi, emfizem şi perfuzie mozaic.186

Opacitate pulmonară crescută

Opacităţi liniare şi reticulare. Îngroşarea reţelei de fibre interstiţiale a plămânului de către fluide, ţesuturi fibroase sau infiltrarea interstiţială de către celule are ca rezultat o creştere atât a opacităţilor liniare, cât şi a reticulare, aşa cum se observă pe HRCT. sarcoidoza,164 pe lângă un număr mic de cauze mai rare.169,187,188 Îngroşarea septului nu este frecventă la pacienţii cu fibroză interstiţială, cu excepţia celor cu sarcoidoză şi azbestoză.189 Fagurerul reflectă fibroză extinsă cu distrugere pulmonară şi are ca rezultat un aspect chistic, reticular, care este caracteristic pe HRCT. 18-23).186,189 Atunci când este prezentă forma de fagure, arhitectura pulmonară normală este distorsionată, iar lobulii secundari sunt greu sau imposibil de recunoscut. Spaţiile cistice ale faguretor pot varia de la câţiva milimetri până la câţiva centimetri în diametru şi sunt caracterizate de pereţi fibroşi groşi, clar definibili şi se găsesc adesea stivuite în mai multe straturi în regiunile subpleurale ale plămânului.190,191.

Noduli. Nodulii pot fi clasificaţi în funcţie de distribuţia lor ca perilimfatici, aleatoriu sau centrilobulari, în funcţie de distribuţia lor în interiorul pulmonar secundar.

lobul (vezi Fig. 18-21).186,192 Recunoaşterea uneia dintre aceste distribuţii este fundamentală pentru generarea diagnosticelor diferenţiale.192,193 Nodulii perilimfatici afectează compartimentele peribronhovasculare, septale interlobulare, subpleurale şi interstiţiale centrilobulare şi sunt tipice pentru sarcoidoză şi subbronho-vasculară predominantă. (vezi Fig. 18-24, Video 18-10)164,192-194; silicoza si pneumoconioza carbunelui, care predomina in regiunile subpleurale si centrilobulare169,174,187; şi răspândirea limfangitică a tumorii, care este de obicei peribronhovasculară şi septală.186 Nodulii aleatori sunt cei mai tipici infecţiilor miliare (vezi Fig. 18-25)195 şi metastazelor hematogene.186 Nodulii centrilobulari bine delimitaţi pot fi observaţi în silicoză şi la lucrătorii cărbunelui, pneumoconioza şi lastozanta celulară1617 histiocitoză.196 Nodulii centrilobulari slab definiţi reflectă adesea anomalii bronşiolare sau peribronhiolare193 şi pot fi observaţi în silicoză şi pneumoconioza lucrătorilor de cărbune,167 răspândirea

endobronșică a infecției,195 hemoragie pulmonară (vezi Fig. 18-26), pneumonie (hipersensibilitate). 18-27),197,198 și edem pulmonar.199

Consolidarea și opacitatea geamului. Consolidarea spațiului aerian, prin definiție, este observată atunci când aerul alveolar este înlocuit cu lichid, celule sau alt material.191 La HRCT, consolidarea are ca rezultat o creștere a opacității pulmonare asociată cu obturarea vaselor subiacente. Printre pacienții cu DILD cronică, cauzele obișnuite ale acestui tipar includ pneumonia cronică eozinofilă și pneumonia cu organizare criptogenă.200,201 Termenul GGO se referă la o creștere neclară a opacității pulmonare care nu este asociată cu obturarea vaselor subiacente.191 Această constatare poate reflecta prezența unui număr de boli și poate fi observată fie la pacienții cu spațiu interstițial minim, fie cu spațiu interstițial minim. umplere.178,180,202-205 Reflectă adesea prezența unei boli active, cum ar fi edem pulmonar (vezi eFig. 70-6G); alveolită asociată cu unele pneumonii interstițiale idiopatice (vezi eFigurile 63-11C-F, 16, 17, 18, 20, 28, 26 și 29);

hemoragie pulmonară (vezi Fig. 18-26, vezi eFigurile 70-6C, eFigurile 67-1, 2E și F, 3C, 4, 5, 8B, 9B-E); pneumonii infecțioase (în special pneumonie cu Pneumocystis jirovecii (vezi eFigurile 90-12B, 14C, 15B, 18 și 20B și C), pneumonie lipoidală (vezi eFig. 70-6B), proteinoză alveolară (vezi eFigurile 5, 9, 8A și 70-4) pneumonită de hipersensibilitate (vezi Fig. 64-4), adesea cu aspect nodular centrilobular (vezi Fig. 18-27, vezi eFigurile 64-2C și D și 64-3C-E și sarcoidoză.206 Cu toate acestea, GGO poate reflecta prezența fibrozei sub rezoluția HRCT, în special atunci când se găsesc alte boli pulmonare GGO, cum ar fi coagularea); reticulare, distorsiune arhitecturală, bronșiectazie de tracțiune și fagure de miere.203 Datorită reflectării potențiale a bolii pulmonare active, prezența GGO poate duce la biopsie pulmonară chirurgicală, în funcție de starea clinică a pacientului.

Scăderea opacității pulmonare

Emfizem. Emfizemul este diagnosticat cu acuratețe cu HRCT, iar HRCT este mai sensibilă pentru detectarea emfizemului decât CT de rutină sau radiografiile toracice. La pacienții cu emfizem centrilobular, zonele de luciditate pot fi văzute în jurul arterei centrilobulare și au o distribuție neregulată în lobul superior. În emfizemul panlobular, zonele focale de luciditate nu sunt de obicei prezente, dar a

Figura 18-28 Scanări HRCT pentru emfizem. Acest HRCT este de la un pacient cu emfizem panlobular care a suferit un transplant de plămân drept. Plămânul stâng emfizematos este ușor de contrastat cu plămânul drept cu aspect normal. Plămânul stâng emfizematos este mai puțin dens, este mai mare ca volum și conține mai puține și mai mici vase. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

simplificarea difuză a arhitecturii pulmonare şi o scădere a atenuării pulmonare sunt prezente (vezi Fig. 18-28). În practica clinică, HRCT este rar utilizată în încercarea de a diagnostica emfizemul. De obicei, combinaţia dintre antecedentele de fumat, o capacitate scăzută de difuzare, obstrucţia căilor respiratorii la testele funcţiei pulmonare şi o radiografie anormală a toracelui care arată volume pulmonare mari este suficientă pentru a pune diagnosticul. HRCT este utilă pentru evaluarea pacienţilor cu BPOC care sunt consideraţi candidaţi pentru intervenţia chirurgicală de reducere a volumului pulmonar. În plus, unii pacienţi cu emfizem precoce pot prezenta constatări clinice mai tipice bolii pulmonare infiltrative sau bolii vasculare pulmonare, şi anume dificultăţi de respiraţie şi capacitate scăzută de difuzie, fără dovezi de obstrucţie a căilor respiratorii la testele funcţiei pulmonare.207 La astfel de pacienţi, HRCT poate fi valoroasă pentru detectarea prezenţei emfizemului şi excluderea unei anomalii interstiţiale. Dacă la HRCT se constată emfizem semnificativ, nu este necesară o evaluare ulterioară.208

Boli chistice pulmonare. Limfangioleiomiomatoza (vezi imaginile asociate cu Capitolul 69, eFig. 56-2 şi Fig. 18-29) şi histiocitoza cu celule Langerhans duc adesea la multiple chisturi pulmonare (vezi Fig. 69-3B), care au un aspect distinct pe HRCT.196,209-215. milimetri de grosime. Descoperirile asociate de fibroză sunt de obicei absente sau mult mai puţin vizibile decât sunt la pacienţii cu fagure de miere. În aceste boli, chisturile sunt de obicei intercalate în zone ale plămânilor cu aspect normal. La pacienţii cu histiocitoză cu celule Langerhans (vezi Fig. 69-3B şi eFig. 54-37), chisturile pot avea forme bizare şi o predominanţă a lobului superior. Sunt recunoscute numeroase cauze ale leziunilor pulmonare chistice şi cavitare.216

Perfuzie Mozaic. Scăderea atenuării pulmonare care nu reflectă prezenţa leziunilor chistice sau a emfizemului poate fi uneori recunoscută la HRCT la pacienţii care au boli care produc captarea aerului, ventilaţie deficitară sau perfuzie deficitară.

Figura 18-29 HRCT pentru leziuni chistice. Un HRCT la un pacient cu limfangioleiomiomatoză evidenţiază zonele chistice multiple, care au pereţi clar definibili, în contrast cu aspectul emfizemului (vezi Fig. 18-28). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

Figura 18-30 HRCT pentru perfuzia mozaic. HRCT la un pacient cu fibroză chistică prezintă opacitate neomogenă la nivelul bazelor pulmonare bilateral, oarecum distribuită geografic. Zonele de atenuare scăzută reprezintă perfuzia mozaic la acest pacient rezultată dintr-o combinaţie de captare a aerului regional din cauza bolii

mari ale căilor respiratorii şi hipoperfuzie în zonele afectate ale plămânilor. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

atenuarea pulmonară care se observă la HRCT poate fi focală, lobulară,219 lobară sau multifocală. Termenul de perfuzie mozaic a fost folosit pentru a se referi la atenuarea pulmonară scăzută neregulată rezultată din anomalii de perfuzie (Fig. 18-30).191 La pacienţii cu captare a aerului, acest aspect poate fi îmbunătăţit cu HRCT expirator.187218,220,221.

Utilitar de diagnosticare

Utilitatea radiografiilor toracice şi a HRCT în diagnosticul clinic al bolii pulmonare difuze se referă la capacitatea acestora de a detecta prezenţa bolii pulmonare (sensibilitate şi specificitate), de a caracteriza natura acesteia, de a evalua activitatea bolii şi de a ghida biopsia pulmonară.

Sensibilitate şi specificitate. Este bine documentat faptul că radiografiile toracice sunt limitate atât ca sensibilitate, cât şi ca specificitate la pacienţii cu DILD.222-224 De exemplu, Gaensler şi Carrington223 au raportat că aproape 16% dintre pacienţii cu dovezi patologice de boală pulmonară interstiţială au avut radiografii toracice normale. Sensibilitatea CT pentru detectarea bolilor pulmonare a fost comparată cu cea a radiografiei toracice într-un număr de studii; fără excepţie, acestea au arătat că CT, şi în special HRCT, este mai sensibilă decât radiografia toracică pentru detectarea bolilor pulmonare difuze atât acute, cât şi cronice.163'170'175'197'225'226 Rezultatele medii ale mai multor studii arată că sensibilitatea HRCT pentru detectarea DILD este de aproximativ 94% comparativ cu radiografiile toracice 80%, de asemenea, HRCT are sensibilitate22. s-a dovedit superior celui al CT de rutină obţinut cu colimaţie mai largă.166'205'206

Este important de remarcat faptul că sensibilitatea crescută a HRCT nu se realizează în detrimentul scăderii specificităţii sau acurateţei diagnosticului.171'174'224 O specificitate de 96% pentru HRCT comparativ cu 82% pentru radiografiile toracice a fost raportată de Padley şi colegii224 la pacienţii cu DILD. În alte studii ale pacienţilor cu suspiciune de DILD pe radiografiile toracice, rezultatele normale ale biopsiei au fost dovedite la 10% până la 20% dintre pacienţi.222'223 Deşi HRCT este în mod clar mai sensibilă decât radiografiile toracice, sensibilitatea acesteia în detectarea bolii pulmonare nu este de 100% şi un HRCT negativ nu poate fi utilizat în general pentru a exclude DILD. De exemplu, „într-un studiu", deşi HRCT a avut valori ridicate de sensibilitate şi specificitate, 4% dintre subiecţii cu boală pulmonară dovedită prin biopsie au fost interpretaţi ca având un HRCT normal.224

Acurateţea diagnosticului. Chiar şi în prezenţa unor anomalii clare, radiografiile toracice au o acurateţe diagnostică limitată pentru pacienţii cu DILD.227 Numeroase rapoarte au arătat că HRCT este semnificativ mai precisă decât sunt radiografiile toracice în diagnosticarea bolii pulmonare difuze acute şi cronice" permite de obicei

un diagnostic mai sigur" şi este supusă unei variaţii considerabil mai mici între observatori. interpretare.171'173'174'181'189'205'228-234

În încercarea de a rafina acurateţea diagnosticului, Grenier şi colegii de muncă172 au folosit analiza bayesiană pentru a determina valoarea relativă a datelor clinice „radiografiile toracice" şi HRCT pentru pacienţii cu DILD cronică. Pentru acest studiu au fost evaluate consecutiv două eşantioane din aceeaşi populaţie de pacienţi cu 27 boli pulmonare difuze diferite: un set iniţial evaluat retrospectiv de cazuri de „antrenament" (n = 208) şi un set ulterior evaluat prospectiv de cazuri „test" (n = 100) pentru validare. Rezultatele au arătat că, pentru lotul de testare, un diagnostic precis ar putea fi pus în 27% din cazuri pe baza datelor clinice, crescând la 53% (P < 0,0001) cu adăugarea de radiografii toracice şi la 61% (P = 0,07) cu adăugarea ulterioară a scanărilor HRCT. În unele situaţii, rezultatele HRCT sunt suficient de diagnostice pentru a evita biopsia.161'186'235 În special, prezenţa unui model HRCT tipic pneumoniei interstiţiale obişnuite/fibrozei pulmonare idiopatice, observată la mai mult de 50% dintre pacienţii suspectaţi de această afecţiune, este uneori suficientă pentru a ocoli contextul chirurgical al biopsilor pulmonare tipice în cazul biopsilor clinice tipice. caracteristici.190'235'236

Evaluarea activităţii bolii. Pe lângă faptul că este mai sensibilă „specifică" şi mai precisă decât radiografiile toracice, HRCT poate juca, de asemenea, un rol critic în evaluarea activităţii bolii la pacienţii cu boală pulmonară difuză.161'186'235 Datele disponibile sugerează că „în anumite cazuri" HRCT poate fi utilizată pentru a determina prezenţa sau absenţa" şi amploarea" bolii pulmonare reversibile (acute sau active) ireversibile (fibro). În plus, „deoarece HRCT poate identifica cu precizie boala pulmonară „activă" subtilă", poate fi folosită pentru a studia pacienţii care sunt trataţi pentru a monitoriza succesul sau eşecul tratamentului.161'162'186'235'237-240.

Deşi o serie de constatări HRCT au fost descrise ca fiind indicative ale bolii pulmonare active sau reversibile la pacienţii cu diferite entităţi de boală, cea mai mare atenţie s-a concentrat asupra semnificaţiei potenţiale a GGO la pacienţii cu DILD cronică. proteinoza alveolară „pneumonie cu organizare criptogenă" „bronşiolită respiratorie" şi pneumonie eozinofilă cronică.178 GGO a fost descrisă, de asemenea, la pacienţii cu leziuni pre-maligne şi neoplasme pulmonare, în special hiperplazie adenomatoasă atipică şi adenocarcinom in situ (fost carcinom larg) denumit „carcinom bronşic" larg. varietate de procese pulmonare acute, cum ar fi pneumonia interstiţială acută; infecţii bacteriene „fungice" virale şi parazitare; sindroame hemoragice pulmonare; şi insuficienţa cardiacă congestivă şi alte cauze ale edemului pulmonar.

Deşi GGO este o constatare nespecifică şi poate reflecta diferite anomalii histologice la pacienţii cu DILD cronică, GGO poate reprezenta inflamaţie parenchimatoasă activă. Într-un studiu pe 26 de pacienţi cu DILD la care s-a obţinut corelaţia histopatologică, probele de biopsie au demonstrat că GGO corespundea inflamaţiei în 24 de cazuri (65%) şi în 8 cazuri suplimentare (22%) a fost prezentă inflamaţia, dar a predominat fibroza178'203; în doar 5 cazuri (13%) fibroza a fost singura constatare histologică. În mod similar, „Leung şi

asociaţii”202, într-un studiu pe 22 de pacienţi cu o varietate de DILD cronice şi dovezi ale GGO, fie ca o constatare HRCT predominantă, fie exclusivă, a arătat că 18 (82%) aveau boală potenţial activă identificată pe biopsia pulmonară.

GGO poate fi observată şi în prezenţa fibrozei interstiţiale fără inflamaţie activă.178'202'203 Pentru ca GGO să indice o boală activă, această constatare nu ar trebui, în general, să fie asociată cu constatările HRCT de fibroză. dezvoltarea fibrozei pulmonare' prognosticul pacientului'182'237'238'240-247 şi probabilitatea de răspuns la terapie.237'238'240 HRCT a fost de asemenea utilizat pentru a evalua activitatea bolii' precum şi probabilitatea de răspuns la terapie la pacienţii cu sarcoidoză.162'238'240'4 din seria pacienţilor cu majoritatea pacienţilor cu sarcoidoză. sarcoidoza' principalul determinant HRCT al activităţii bolii a fost prezenţa şi 'într-o măsură mai mică' extinderea şi distribuţia nodulilor mici.165'204.

Biopsie pulmonară de ghidare. Printre numeroasele indicaţii pentru HRCT, una importantă este ca un potenţial ghid pentru biopsiile pulmonare chirurgicale. Multe boli pulmonare „difuze” au o distribuţie destul de neregulată, cu zone de plămâni anormale intercalate frecvent în zonele relativ normale ale parenchimului pulmonar. În plus, atât boala activă, cât şi boala fibrotică pot fi prezente în acelaşi plămân.

semnificaţia anomaliilor prezente, este extrem de important să prelevăm acele porţiuni ale plămânului care sunt cele mai anormale şi cele mai probabile să fie active. Locurile optime de prelevare pot fi selectate cu HRCT. De asemenea, ca o consecinţă directă a capacităţii sale de a vizualiza, caracteriza şi determina distribuţia bolii parenchimatoase, HRCT oferă, de asemenea, o perspectivă unică asupra eficacităţii probabile a biopsiei pulmonare transbronşice sau chirurgicale la pacienţii cu boală pulmonară difuză acută sau cronică. Biopsia chirurgicală pulmonară este adesea diagnostică, cu acurateţe mai mare de 90% raportate în general,186,223,235,248,249, dar această procedură este, de asemenea, supusă unei erori de prelevare. HRCT are o valoare considerabilă în determinarea locurilor cele mai potrivite pentru biopsie.161486,229,235.

BOALA INTRATORACICA A CAII AERIENE

Anterior, CT a fost folosit pentru a evalua traheea sau căile respiratorii centrale, dar HRCT este în prezent mai adecvată pentru imagistica căilor respiratorii periferice. Odată cu dezvoltarea TCSM, este acum posibilă HRCT volumetrică, ceea ce permite evaluarea simultană optimizată a căilor respiratorii centrale combinată cu tehnica HRCT pentru evaluarea căilor aeriene periferice într-o singură examinare.190

Central Airways

CT poate evalua eficient leziunile (Fig. 18-31) ale traheei şi ale căilor respiratorii centrale250, inclusiv stricturi şi stenoze, boli inflamatorii precum policondrita (Fig. 18-32), unele cazuri de obstrucţie extrinsecă versus intrinsecă,251 obiecte străine aspirate, traheobronchomalacie-11, şi neoplasme video (11, 251). cu capacitatea sa de a achiziţiona rapid imagini cu rezoluţie egală în toate planurile, este deosebit de util în această evaluare şi

poate oferi o analiză tridimensională detaliată a căilor respiratorii centrale (Video 18-11B). Abilitatea de a produce imagini tridimensionale de calitate excelentă ajută la evaluarea stenozelor subtile ale căilor respiratorii şi a leziunilor complexe ale căilor respiratorii, în special atunci când acestea sunt oblice în raport cu planul imagistic. În evaluarea neoplasmelor traheale şi bronşice centrale, CT nu înlocuieşte bronhoscopia şi biopsia, dar poate fi utilă pentru a determina amploarea invaziei şi pentru a direcţiona bronhoscopistul către un anumit

Figura 18-32 CT multislice pentru evaluarea căilor respiratorii centrale. Cu imagini volumetrice rapide de înaltă rezoluţie, MSCT permite analiza tridimensională detaliată a căilor respiratorii. La un pacient cu policondrită recidivă, imaginea reconstruită coronal arată îngroşarea difuză şi îngustarea traheei. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

segment sau la o localizare precisă a bolii peribronşice. Valoarea majoră a imagistică CT este capacitatea sa de a vizualiza conţinutul luminal, peretele căilor respiratorii şi ţesutul moale din jur. În consecinţă, utilizarea CT aduce cel mai mare beneficiu în circumstanţe care necesită toate aceste trei capacităţi.

Bronşiectazie

CT ar trebui să fie investigaţia iniţială la toţi pacienţii cu suspiciune de bronşiectazie, aşa cum se discută în continuare în capitolul 48.252-255. Sensibilitatea şi specificitatea HRCT (scanare la intervale de 1 mm) pentru diagnosticarea bronşiectaziei la nivel segmentar sunt de 95% până la 98% (Fig. 18-33), unde sensibilitatea şi specificitatea de aproximativ 0%. În practica medicală actuală, CT a înlocuit bronhografia şi a fost publicată o trecere în revistă a criteriilor CT pentru diagnosticarea bronşiectaziei şi a capcanelor tehnice care pot fi întâlnite.256 Scanarea MSCT cu colimaţie îngustă (de ordinul 1 mm) oferă un volum mai mare de acoperire cu rezoluţie spaţială superioară faţă de rutină o singură secţiune de imagini CT şi permite, de asemenea, crearea unui volum spiralat de CT, dar şi volumul reformat al imagisticii. redare.

Boala căilor respiratorii mici

HRCT are capacitatea de a demonstra anomalii ale căilor respiratorii mici cu un diametru de câţiva milimetri sau mai puţin.161,193,199'200'218'220'221'235'257 Anomaliile care pot fi diagnosticate includ (1) forme inflamatorii de bronşiolită, cum ar fi infecţiile bronşiolite celulare [fig. 18-34A] „aspiraţie" sau pneumonită de hipersensibilitate [vezi Figurile 18-27 şi 18-34B]). bronşiolita respiratorie (Fig. 18-34C) „bronşiolita foliculară" şi panbronşiolita (Fig. 18-34D); şi (2) boli ale căilor respiratorii mici asociate cu obstrucţia fluxului de aer (de exemplu, bronşiolita constrictivă [Fig. 18-34E şi F]).257 Pneumonia organizatoare criptogenă a fost clasificată anterior ca o boală a căilor respiratorii mici, dar acum este

considerată o pneumonie interstiţială idiopatică.161'235'257 boli ale căilor respiratorii deoarece captarea aerului poate fi vizibilă în absenţa altor anomalii (vezi eFig. 106-3).220'221 HRCT postespiratorie poate fi efectuată prin imagistică după o manevră forţată a capacităţii vitale (Video 18-12' vezi Videoclipurile 106-1 şi 106-3)258 sau date disponibile cu date CT postspiratorii efectuate de CT259 post-expiratorie. în timpul unei manevre forţate de capacitate vitală' numită „TC expirator dinamic" este o tehnică mai eficientă pentru demonstrarea captării subtile sau tranzitorii de aer.258'260'261.

BOALA CARDIOVASCULARĂ

Tromboembolism pulmonar

MSCT toracic „realizat cu injecţie intravenoasă de contrast folosind o tehnică specifică de angiografie pulmonară CT (CTPA)" a apărut ca testul de elecţie pentru evaluarea imagistică a suspectării de embolie pulmonară. Scanarea prin ventilaţie-perfuzie a fost folosită de mult timp ca test iniţial pentru astfel de pacienţi. Punctele sale forte şi limitările sunt bine cunoscute şi revizuite în Capitolul 57. Testul este extrem de sigur „disponibil pe scară largă" şi extrem de sensibil: o scanare normală de perfuzie exclude efectiv embolia pulmonară. O scanare cu probabilitate mare este destul de specifică (9 7% în studiul Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis [PIOPED] I).262 Cu toate acestea, o parte substanţială a scanărilor de perfuzie dă rezultate care sunt anormale, dar nespecifice. În plus, sa recunoscut din ce în ce mai mult că imagistica venelor extremităţilor inferioare poate fi utilă şi rentabilă pentru mulţi pacienţi suspectaţi de a avea embolie pulmonară acută; astfel, ar fi destul de utilă o singură procedură imagistică care evaluează atât venele extremităţilor inferioare, cât şi arterele pulmonare. Datorită acestor considerente, tehnicile CTPA îmbunătăţite sunt din ce în ce mai utilizate pentru a diagnostica tromboembolismul pulmonar.

CTPA' spirală într-o singură felie în datele reunite dintr-un număr de studii' a arătat o sensibilitate şi o specificitate globale care se apropie de 90% şi, respectiv, 96%. Indiferent de criticile referitoare la metodologia folosită în studiile CTPA cu o singură felie, precum şi încrederea de mult timp în acurateţea diagnosticului angiografiei pulmonare cu cateter pentru suspiciunea de embolie pulmonară au condus la adoptarea relativ lentă a utilizării CTPA pentru această aplicaţie în unele centre. Odată ce tehnologia MSCT a devenit disponibilă, „totuşi", a devenit clar că scanările CTPA multislice ar putea demonstra vase mai mici şi, prin urmare, „prin deducere" ar trebui să fie mai sensibile decât CTPA cu o singură felie pentru detectarea bolii tromboembolice. Mai multe studii care investighează valoarea incrementală a CTPA multislice faţă de CTPA cu o singură felie pentru diagnosticul bolii tromboembolice (Fig. 18-35A' Video 18-13)

au fost efectuate la scurt timp după introducerea acestei tehnologii, inclusiv studiul PIOPED II263, ale cărui rezultate au fost publicate în 2006. În PIOPED II, sensibilitatea CTPA multislice pentru diagnosticul de embolie pulmonară a fost de 83% (limite de încredere 95%, 76% până la 92%), iar specificitatea a fost de 96%. Valoarea predictivă pozitivă a unui studiu CTPA multislice pozitiv a fost de 86%, iar valoarea predictivă negativă a fost de 95%.

Sensibilitatea CTPA multislice in studiul PIOPED II i-a determinat pe unii cercetatori sa puna la indoiala utilitatea CTPA pentru evaluarea suspiciunii de embolie pulmonara; în prezent, totuşi, CTPA multislice este utilizat pe scară largă ca modalitate de diagnostic de primă linie pentru investigarea acestor pacienţi din întreaga lume.

În cele din urmă, întrebarea principală la care trebuie să se răspundă atunci când pacienţii suspectaţi de boală tromboembolică sunt supuşi CTPA este: „Se poate opri anticoagularea în siguranţă.

la pacienţii cu rezultat negativ?" Cu alte cuvinte, care este valoarea predictivă negativă a CTPA pentru boala tromboembolice? Mai multe studii au abordat această întrebare, iar valoarea predictivă negativă a CTPA variază de la 95% la 99%.263,264 Important, s-a sugerat că ar trebui efectuate teste de diagnostic ulterioare atunci când rezultatele CTPA (cu sau fără venografie CT indirectă, vezi mai târziu) sunt discordante cu probabilitatea clinică pentru embolia pulmonară, în special atunci când probabilitatea de embolie pulmonară este considerată negativă şi probabilitatea de embolie pulmonară este considerată negativă. înalt.263

Diverse investigaţii sugerează, de asemenea, că CTPA poate fi, de asemenea, capabilă să detecteze tromboza venoasă profundă la nivelul piciorului proximal şi venele pelvine fără injectarea de material de contrast suplimentar (Fig. 18-35B şi C), o tehnică cunoscută sub denumirea de venografie CT indirectă.265-267 Adăugarea venografiei CT la studiile CTPA obţinute pentru evaluarea suspectului de tromboembolism pulmonar permite evaluarea suspectului de tromboembolism pulmonar simultan. si embolie pulmonara cu un singur test. Combinarea CTPA cu venografia CT a crescut sensibilitatea pentru diagnosticul de embolie pulmonară la 90%, iar valoarea predictivă negativă a combinaţiei de examinări a fost de 9 7% în studiul PIOPED II.263.

În ceea ce priveşte CTPA, RMN poate demonstra embolia pulmonară direct ca defecte de umplere intravasculară pe imaginile în secţiune transversală (Fig. 18-36 şi Video 18-14).268-280 Experienţa cu RMN la pacienţii suspectaţi de a avea embolie pulmonară este mult mai limitată decât cea cu CTPA. Cele două tehnici sunt probabil similare în general în ceea ce priveşte acurateţea pentru detectarea emboliei pulmonare, deşi RMN poate prezenta o variabilitate interobservator mai pronunţată decât CTPA şi poate prezenta o sensibilitate uşor scăzută în comparaţie cu CTPA la niveluri vasculare segmentare şi subsegmentare. imagistica de precesiune liberă, imagistica de perfuzie, unghi de răsturnare scăzut, imagistica cu eco gradient tridimensional şi MRA îmbunătăţită cu contrast (vezi Video 18-14) 268,269,272,275,276; nu toate studiile care raportează acurateţea diagnosticului RMN pentru diagnosticul de embolie pulmonară acută au folosit o abordare multiparametrică.278 În plus, RMN s-a dovedit a fi foarte precis pentru detectarea trombozei venoase profunde.281,282.

Avantajele potenţiale ale RMN sunt lipsa necesităţii de substanţe de contrast iodate sau radiaţii ionizante, capacitatea de a

imaginează arterele pulmonare şi sistemul venos profund într-o singură examinare, capacitatea de a evalua simultan funcţia ventriculului drept şi capacitatea de a efectua imagistica de perfuzie. Ultimul punct are o semnificaţie deosebită în lumina sensibilităţii imperfecte a CTPA. Avantajele CTPA sunt rezoluţia spaţială mai mare, disponibilitatea mai largă, mai puţine artefacte, timpul de examinare mai rapid şi o tehnologie mai simplă şi mai robustă, precum şi, important, disponibilitatea diagnosticelor alternative pentru pacienţii cu rezultate negative. În prezent, CTPA este o opţiune realistă în managementul clinic al pacienţilor cu suspiciune de embolie pulmonară; utilizarea clinică a RMN este limitată la centrele medicale cu personal care este înalt calificat cu tehnologie avansată RMN.278

Consultaţi versiunea online a acestui capitol pentru discuţii suplimentare despre bolile aortice dobândite prin imagistică şi anomaliile congenitale ale vaselor mari toracice.

BOALA PLURALA

Cele mai multe procese pleurale, aşa cum se discută în continuare în capitolele 79 până la 82, pot fi vizualizate cu acurateţe şi eficient din punct de vedere al costurilor cu radiografia convenţională sau ultrasonografia. Cu toate acestea, CT, inclusiv spirală cu o singură secţiune, multislice şi de înaltă rezoluţie, poate fi utilă în evaluarea mai multor probleme clinice legate de pleura.102,296,297 Acestea includ diferenţierea bolii pleurale şi parenchimatoase (inclusiv distincţia dintre abcesul pulmonar şi empiem); detectarea anomaliilor pleurale subtile (cum ar fi plăci pleurale precoce sau pneumotorace mici); localizarea colecţiilor de lichid pleural şi a tumorilor pleurale, inclusiv localizarea în scopuri intervenţionale (de exemplu, drenaj cu tub, biopsie); determinarea extinderii tumorilor pleurale (în special, metastaze şi mezoteliom); şi ocazional, caracterizarea leziunilor pleurale (Fig. 18-37, 18-38 şi Fig. 18-11) sau leziuni paradiafragmatice. RMN-ul are în prezent un rol limitat în evaluarea anomaliilor pleurale.

Tip de fluid

Majoritatea revărsărilor sunt aproape de apă în atenuare; în consecinţă, numerele CT nu pot fi folosite pentru a prezice gravitatea specifică a fluidului sau cauza acestuia. Cu toate acestea, o excepţie este hemotoraxul acut sau subacut. Hemotoraxul poate apărea uneori neomogen în atenuare, unele zone având o valoare de atenuare mai mare decât cea a apei.

Prezenţa îngroşării pleurale este adesea valoroasă în prezicerea naturii efuziunii. La pacienţii cu revărsat (vezi capitolul 79), prezenţa îngroşării pleurale pe CT indică faptul că revărsatul este un exsudat.102 Prin definiţie, pleura este considerată îngroşată dacă este vizibilă pe un CT cu contrast sau neamplificat. Transudatele nu sunt asociate cu îngroşarea pleurală. În schimb, absenţa îngroşării pleurale la CT cu contrast este mai puţin utilă. În acest caz, revărsatul poate fi un exudat sau un transudat. Doar aproximativ 60% din exsudate sunt asociate cu îngroşarea pleurală vizibilă. Cu toate acestea, absenţa îngroşării pleurale la o scanare cu substanţă de contrast exclude empiem; empiemul este întotdeauna asociat cu îngroşarea pleurală parietală la CT cu contrast.

Boala pleurală versus boala parenchimoasă

Opacităţile detectate la radiografia toracică pot fi frecvent localizate fie parenchimatoase, fie extraparenchimatoase (perete pleural sau toracic). Caracteristicile radiografice toracice care favorizează o localizare parenchimoasă pentru o opacitate pulmonară includ un contur relativ rotunjit; unghiuri relativ acute între opacitate şi peretele toracic (Fig. 18-39, vezi eFigurile 33-4B-E, 13B şi C şi 26B şi C) şi niveluri de aer-fluid (atunci când sunt prezente) care sunt relativ similare ca lungime atât în proiecţiile frontale cât şi laterale (Fig. 18-40). În schimb, opacităţile care sunt extraparenchimatoase în localizare prezintă adesea un contur eliptic sau lenticular; opacitatea formează unghiuri obtuze în punctul de contact cu peretele toracic (vezi Fig. 18-39), iar nivelurile aer-fluidului prezintă de obicei lungimi semnificativ diferite în proiecţiile frontale şi laterale (vezi Fig. 18-40). Cu toate acestea, ocazional, radiografia toracică poate să nu poată distinge între boala parenchimatoasă, boala pleurală şi patologia care afectează ambele compartimente. CT poate fi util în această setare. Leziuni pleurale

Boala aortică dobândită

Bolile aortei dobândite, cum ar fi disecţia aortică, pot fi vizualizate cu aortografie, aortografie CT, ecocardiografie şi RMN.283,284 Ecocardiografia transtoracică poate evalua aorta ascendentă, dar câmpul său vizual limitat îi restrânge utilitatea. Ecocardiografia transesofagiană a produs rezultate definitive285, dar această tehnică necesită sedare şi prezintă riscul de leziune esofagiană. Aortografia pe cateter a fost considerată anterior metoda standard pentru demonstrarea disecţiei aortice, dar este invazivă şi poate produce atât rezultate fals pozitive, cât şi (mai frecvent) fals negative.283 A fost în mare măsură înlocuită de metode de imagistică transversală pentru evaluarea patologiei aortice.

Aortografia CT poate identifica cu precizie lamboul intimal, lumenii adevărat şi fals (eFig. 18-38), vasele implicate de disecţie şi prezenţa tulburării perfuziei organului terminal; astfel, aortografia CT este utilizată în mod obişnuit pentru evaluarea disecţiei de aortă.286 Complicaţiile disecţiei, cum ar fi hematomul mediastinal, hemotoraxul şi hemopericardul, pot fi de asemenea detectate. Limitările aortografiei CT includ nevoia de substanţă de contrast iodata şi capacitatea sa limitată de a evalua funcţia valvei aortice (informaţii pe care unii chirurgi le necesită, iar alţii nu). Această din urmă îngrijorare a fost oarecum atenuată odată cu dezvoltarea aortografiei CT cu control electrocardiografic retrospectiv. Cu această tehnică, achiziţia imagistică este efectuată simultan cu trasarea electrocardiografică, iar datele pot fi apoi reconstruite în orice moment în timpul ciclului cardiac. Imaginile reconstruite în timpul diastolei tardive sunt adesea libere de mişcare şi permit evaluarea arterelor coronare şi a valvei aortice (eFig. 18-39).

RMN-ul are mai multe avantaje în disecţia aortică suspectată. Nu este necesar material de contrast iodat (eFig. 18-40), iar RMN nu necesită radiaţii ionizante. Secvenţele RMN de precesie liberă cu gradient rapid şi în stare de echilibru pot evalua valva aortică şi funcţia ventriculară stângă. Cu toate acestea, RMN are şi limitări în evaluarea disecţiilor. Unii pacienţi sunt excluşi de la RMN din motive de siguranţă. Examinările RMN necesită de obicei mai mult timp decât studiile de aortografie CT pentru disecţie. Artefactele conduc la

studii nondiagnostice mai des cu RMN decât cu aortografie CT. Este necesară o experienţă mai mare pentru a interpreta cu acurateţe imaginile RM.

Precizia relativă a aortografiei, ecocardiografiei transesofagiene, aortografiei CT şi RMN pentru detectarea şi caracterizarea disecţiilor nu a fost stabilită prin studii clinice prospective definitive. Din motive practice, un astfel de proces nu este probabil să fie efectuat. În consecinţă, care tehnică este superioară este discutabilă, iar judecata este necesară pentru cazuri individuale. Aortografia este standardul de aur testat în timp, dar este invazivă şi cunoscută a fi inexactă, în special în cazurile cu lumina falsă trombozată, şi a fost în mare parte înlocuită cu metode transversale. Datele extinse indică faptul că atât aortografia CT, cât şi RMN-ul sunt precise în evaluarea disecţiilor.286,287 Experienţa noastră este că aortografia CT şi RMN au o precizie echivalentă pentru detectarea disecţiei şi că ambele sunt mai sensibile decât aortografia. Cu toate acestea, nicio tehnică nu îndeplineşte întotdeauna toate cerinţele pentru caracterizarea disecţiilor. Mai multe rapoarte sugerează că pacienţii instabili hemodinamic cu suspiciune de disecţie aortică ar trebui studiaţi cu ecocardiografie transesofagiană, în timp ce pacienţii stabili ar trebui evaluaţi prin aortografie CT sau RMN.285,288 RMN-ul este, de asemenea, recomandat pentru studiile în serie ale pacienţilor cu disecţie cronică.

Atât aortografia CT cât şi RMN au avantaje faţă de aortografie pentru evaluarea anevrismelor de aortă toracică. Ambele sunt neinvazive, pot documenta că o masă mediastinală este un anevrism, pot evalua grosimea peretelui aortic şi pot măsura cu precizie diametrul şi întinderea longitudinală a anevrismului.286 În majoritatea situaţiilor, aortografia CT este suficientă pentru diagnostic şi, deoarece este mai puţin costisitoare şi mai rapidă decât studiul IRM, este studiul preferat. RMN-ul este util în special pentru pacienţii cu contraindicaţii la substanţa de contrast iodata.

În cazul suspiciunii de ruptură traumatică de aortă, aortografia CT a înlocuit aortografia cu cateter pentru diagnosticul iniţial.289 Aortografia cu cateter este, în general, rezervată studiilor de aortografie CT nedeterminate, cazurilor de rezolvare a problemelor sau terapiei intervenţionale percutanate, cum ar fi în timpul plasării stentului endovascular. Deşi RMN a fost raportat în acest cadru, nu este utilizat în mod normal deoarece problemele de monitorizare şi susţinere a pacientului traumatizat sunt mai mari în cazul RMN; în plus, examinările de aortografie CT sunt substanţial mai rapide decât examinările RM, iar timpul este esenţial la pacienţii traumatizaţi. Pseudoanevrismele cronice (eFig. 18-41) la supravieţuitorii unei leziuni aortice traumatice sau iatrogenice pot fi evaluate fie prin RMN, fie prin aortografie CT.

Anomalii congenitale ale marilor vase toracice

Ecocardiografia, RMN şi angiografia sunt modalităţi alese în mod obişnuit pentru a demonstra anomaliile mari ale vaselor, malformaţiile cardiace asociate şi sechelele lor fiziologice la copii. Angiografia CT poate demonstra în mod util anomalii vasculare simple, cum ar fi o arteră subclavie aberantă şi persistenţa venei cave superioare stângi. Aportul vascular al sechestrelor poate fi identificat prin angiografie RMN sau CT, iar angiografia este

rareori necesară (vezi eFig. 18-18). La adulţii cu anomalii congenitale ale marilor vase, RMN-ul este adesea procedura de elecţie deoarece câmpul său vizual este mai larg decât cel al ecocardiografiei şi este neinvazivă, dar, în leziunile complexe, aceste tehnici sunt adesea complementare. Angiografia CT este, de asemenea, un instrument eficient pentru investigarea anomaliilor cardiovasculare congenitale la adulţi şi copii.

Experienţa publicată cu RMN în anomaliile de dezvoltare ale marilor vase s-a concentrat pe coarctaţia aortică şi pe obstrucţia arterei pulmonare, dar au fost efectuate investigaţii extinse privind utilitatea tehnicilor RM pentru alte anomalii vasculare, inclusiv şunturi extracardiace şi întoarcere venoasă pulmonară anormală parţială. Coarctaţia este detectată cu acurateţe prin RMN (eFig. 18-42) sau angiografie CT. Complicaţiile tratamentului, inclusiv restenoza şi anevrismul, pot fi detectate290,291, iar gradul de aport vascular colateral, care afectează riscul intervenţiei chirurgicale, poate fi stabilit cu oricare dintre tehnici. Gradientul de presiune de-a lungul coarctaţiei şi creşterea relativă a fluxului sanguin distal de coarctaţie pot fi cuantificate prin RMN. Astfel de calcule oferă şi date cantitative privind eficacitatea intervenţiilor operatorii şi percutanate.

RMN-ul este procedura imagistică neinvazivă de elecţie pentru detectarea obstrucţiei arterei pulmonare centrale292, evaluând potenţialul de şunturi paliative,293 şi evaluarea rezultatelor intervenţiei chirurgicale290,294,295, deşi angiografia CT este, de asemenea, foarte utilă. Comparaţiile dintre RMN cu ecocardiografia transtoracică au arătat de obicei că RMN este superior pentru demonstrarea anomaliilor mari ale vaselor. De asemenea, a fost raportat diagnosticul unei varietăţi de alte anomalii vasculare congenitale prin RMN şi angiografie MSCT.

de obicei au margini conice obtuze şi interfeţe ascuţite cu parenchimul pulmonar adiacent (vezi eFig. 33-7B-E), în timp ce leziunile parenchimatoase tind să se amestece cu parenchimul pulmonar şi au margini acute, neregulate (vezi eFigurile 33-4B-E, 13A şi 26A). Una dintre cele mai frecvente şi mai importante probleme din punct de vedere terapeutic din această categorie este diferenţierea abcesului pulmonar de empiem. Empemele au, de obicei, marginile exterioare şi interioare netede, o formă lenticulară şi o interfaţă ascuţită cu plămânul subiacent; ele au tendinţa de a deplasa vasele pulmonare din jurul lor (vezi eFig. 33-7B-E) şi prezintă adesea o intensificare proeminentă a marginii („semnul pleurei despicate”) cu administrarea intravenoasă de substanţă de contrast iodata. Abcesele pulmonare sunt caracterizate prin formă sferică sau poligonală, un perete gros cu o margine interioară ascuţită sau neregulată şi permeaţie între vasele pulmonare adiacente (vezi eFigurile 33-4B-E, 12B şi C, 26B şi C). Niciuna dintre aceste caracteristici nu este unică, dar atunci când sunt luate în considerare împreună, ele permit clasificarea anomaliei în majoritatea cazurilor.

Detectare precoce

Rezoluţia de contrast şi formatul secţiunii transversale a CT îl fac extrem de sensibil şi precis în detectarea îngroşării pleurale şi a plăcilor pleurale precoce la pacienţii cu boală pleurală legată de azbest (vezi Fig. 18-38).166,297 Plăcile circumscrise sunt adesea trecute cu vederea la radiografiile toracice, cu excepţia cazului în care au o grosime calcificată sau mai mare de 5 mm sau la aproximativ 5 mm. În plus, ţesuturile moi extrapleurale normale şi grăsimea pot fi interpretate greşit ca plăci atunci când sunt proeminente pe radiografia toracică. Atât CT standard, cât şi HRCT sunt precise pentru detectarea plăcilor pleurale, dar HRCT poate fi mai precisă pentru caracterizarea plăcilor subtile.

CT s-a dovedit a fi precis şi mai sensibil decât radiografiile convenţionale în detectarea pneumotoracelor. Acest lucru poate fi de o importanţă deosebită la pacienţii cu traumatisme, care pot necesita intubare şi ventilaţie cu presiune pozitivă.

Puncte cheie

După istoricul medical şi examenul fizic, radiografia este tehnica cea mai frecvent utilizată în evaluarea pacienţilor cu boală toracică cunoscută sau suspectată.

Radiografiile toracice frontale şi laterale de înaltă calitate pot aborda multe întrebări clinice. Tehnicile disponibile în prezent de înregistrare digitală a imaginilor oferă multe avantaje interpretative şi logistice.

Tehnologia CT spirală (sau elicoidală) permite scanarea întregului torace în timpul unei singure reţineri, permiţând astfel imagistica volumetrică, care generează un bloc continuu de date (mai degrabă decât felii) care pot fi reconstruite pentru a produce imagini în diferite grosimi sau orientări ale feliei. Multislice CT utilizează mai multe canale în timpul achiziţiei în spirală, crescând astfel dramatic cantitatea de date achiziţionate şi viteza de achiziţie.

CT multislice, cu timpul său rapid de achiziţie şi rezoluţia mult îmbunătăţită, a devenit metoda imagistică de alegere pentru evaluarea ulterioară a nodul(ilor) pulmonar(i), cancerul pulmonar, anomaliile mediastinale, bolile pulmonare difuze, bolile căilor respiratorii şi suspiciunea de embolie pulmonară.

Radiaţia este un cancerigen relativ slab, iar riscul de carcinogeneză indusă de radiaţii de la o scanare CT este în general mult mai mic decât informaţiile obţinute dintr-un studiu indicat corespunzător.

Imagistica prin rezonanţă magnetică (RMN) este utilă în evaluarea leziunilor de şanţ superior, plexopatia brahială şi anumite anomalii cardiace şi mediastinale. RMN-ul este, de asemenea, util, deşi mai rar utilizat decât CT multislice, pentru evaluarea suspiciunii de disecţie aortică şi embolie pulmonară.

Informaţii suplimentare despre aplicarea tehnicilor imagistice şi rezultatele acestor studii sunt prezentate în capitolele referitoare la boli pulmonare specifice care apar mai târziu în această carte.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Bach PB, Kelley MJ, Tate RC şi colab: Screening pentru cancer pulmonar: o revizuire a literaturii actuale. Cufăr 123(Suppl 1):72S-82S, 2003.

Colby TV, Swensen SJ: Distribuţia anatomică şi modelele histopatologice în boala pulmonară difuză: corelaţie cu HRCT. J Thorac Imaging 11(1):1-26, 1996.

Cronin P, Dwamena BA, Kelly AM şi colab: Noduli şi mase pulmonare solitare: o meta-analiză a utilităţii de diagnosticare a testelor imagistice alternative. Eur Radiol 18(9):1840-1856, 2008.

Detterbeck FC, Mazzone PJ, Naidich DP şi colab.: Screening pentru cancer pulmonar: diagnostic şi management al cancerului pulmonar, a treia ed.: Colegiul American al Medicilor Piept orientări de practică clinică bazate pe dovezi. Cufăr 143(Suppl 5):e78S-e92S, 2013.

Gotway MB, Reddy GP, Webb WR şi colab.: CT de înaltă rezoluţie a plămânului: modele de boală şi diagnostice diferenţiale. Radiol Clin North Am 43(3):513-542, 2005.

Hansell DM: CT cu secţiune subţire a plămânilor: interiorul normalului. Radiologie 256(3):695-711, 2010.

Hansell DM: Clasificarea bolilor pulmonare difuze: de ce şi cum. Radiologie 268(3):628-640, 2013.

Hodnett PA, Naidich DP: Boală pulmonară interstiţială fibrosă. o abordare practică bazată pe tomografie computerizată de înaltă rezoluţie a diagnosticului şi managementului şi o revizuire a literaturii de specialitate. Am J Respir Crit Care Med 188(2):141-149, 2013.

Moore EM: Biopsie pulmonară percutanată: un ghid al clinicianului pentru practica curentă. Semin Respir Crit Care Med 29(4):323-334, 2008.

Patel VK, Naik SK, Naidich DP, et al: O abordare algoritmică practică a diagnosticului şi managementului nodulilor pulmonari solitar: partea 1: caracteristici radiologice şi modalităţi imagistice. Cufăr 143(3):825- 839, 2013.

Patel VK, Naik SK, Naidich DP şi colab.: O abordare algoritmică practică a diagnosticului şi gestionării nodulilor pulmonari solitar: partea 2: probabilitatea şi algoritmul pretest. Cufăr 143(3):840-846, 2013.

Stein PD, Matta F: Embolie pulmonară acută. Curr Probl Cardiol 35(7):314-337, 2010.

Travis WD, Costabel U, Hansell DM: ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias: o declaraţie oficială American Thoracic Society/ European Respiratory Society: actualizare a clasificării internaţionale multidisciplinare a pneumoniilor interstiţiale idiopatice. Am J Respir Crit Care Med 188(6):733-748, 2013.

eFIGURE GALERIE DE IMAGINI

Y sursă de raze X

eFigura 18-1 Radiaţia împrăştiată şi reducerea împrăştierii. A, Când un obiect este radiografiat, unii fotoni (razele X primare) (linia continuă) trec neafectaţi prin pacient. Radiaţia împrăştiată sau secundară (linii întrerupte) apare la diferite unghiuri faţă de fasciculul primar şi poate expune mediul de înregistrare, reducând contrastul şi detaliile imaginii. B, Scatterul poate fi redus cu o grilă. O grilă antiîmprăştiere plasată între obiect şi mediul de înregistrare reduce expunerea din cauza radiaţiilor împrăştiate. O grilă este făcută din straturi subţiri de absorbant de radiaţii (de exemplu, plumb). Radiaţia împrăştiată care călătoreşte într-un unghi faţă de straturile grilei este absorbită, deşi unele radiaţii împrăştiate la unghiuri mici pot trece. Raportul grilei este egal cu înălţimea benzilor de absorbţie a radiaţiilor împărţită la distanţa dintre ele. C, împrăştierea poate fi redusă cu un spaţiu de aer. Când distanţa dintre obiect şi mediul de înregistrare este mărită, se creează un spaţiu de aer. Cu un spaţiu de aer, fotonii împrăştiaţi la unghiuri suficient de mari ratează dispozitivul de înregistrare.

B Scala în picioare

eFigura 18-2 A, Geometria unei radiografii toracice standard de 6 picioare. Pentru energiile fasciculului în intervalul recomandat (>120 kVp), este necesară o grilă între pacient şi detector pentru a diminua radiaţia împrăştiată. B, Un spaţiu de aer de 10 picioare sau „barieră spaţială” poate fi, de asemenea, utilizat. Spaţiul de aer înlătură necesitatea unei grile. Distanţa de 10 picioare între tub şi detector ajută la minimizarea măririi geometrice. Evitarea grilei diminuează expunerea pacientului la radiaţii.

eFigura 18-3 Radiorgaph toracic portabil arată poziţia incorectă a unui tub enteric. Radiografia toracică frontală arată plasarea unui tub enteric în bronhia lobului inferior drept. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 18-5 O radiografie portabilă în unitatea de terapie intensivă demonstrează poziţia incorectă a cateterului venos central drept. Cateterul a fost introdus din neatenţie în artera carotidă dreaptă; vârful (săgeata) rezidă în arcul aortic. În plămânul stâng se observă o zonă mare de consolidare. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 18-4 O radiografie portabilă arată o linie venoasă centrală deplasată. Reţineţi că vârful cateterului venos jugular extern drept (săgeata) se află în vena jugulară internă dreaptă, mai degrabă decât în vena cavă superioară. Opacităţi extinse (edem pulmonar) sunt prezente în ambii plămâni. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 18-6 Radiografia portabilă în unitatea de terapie intensivă este utilă în mai multe situaţii. A, Radiografia toracică efectuată după introducerea unui cateter venos central jugular intern stâng arată cateterul (săgeţile) urmând un curs mai medial şi inferior decât era de aşteptat pentru plasarea cateterului venos jugular intern stâng şi brahiocefalic. Imagini CT toracice axiale secvenţiale cu contrast în apropierea apexului toracic (B), la nivelul arcului aortic toracic (C), la nivelul arterei pulmonare stângi (D) şi la nivelul arterei pulmonare principale (E) arată cateterul (săgeata) extinzându-se prin marginea inferioară a brahiocefalei stângi, cu contrastul inferioar înconjurând vena extravasculară şi mai activă (C) săgeată. extravazare (*) şi hematom rezultat din perforaţia venoasă şi laceraţia arterei pulmonare. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 18-7 Sechele ale unui cateter de arteră pulmonară (AP) defectuoasă. Cateterul (săgeată = vârf) se extinde prea mult periferic în vasele segmentare ale arterei lobului superior drept. Cateterul se afla în această locaţie de câteva ore. Observaţi opacitatea în lobul superior drept (puncte de săgeată), reprezentând hemoragie pulmonară sau infarct secundar obstrucţiei vasculare de către cateterul PA. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 18-8 Radiografia portabilă are limitări. A, Această radiografie portabilă anteroposterior (AP) în decubit dorsal a fost realizată în secţia de terapie intensivă. Energia fasciculului a fost de 100 kVp, iar distanţa focală a filmului spot a fost de 40 de inchi. Marcajele pulmonare sunt slab vizualizate din cauza unei expuneri lungi cu mişcare înceţoşată şi a unei distanţe scurte de film spot focal cu mărire şi degradare a detaliilor. B, Această radiografie a fost obţinută de la acelaşi pacient la scurt timp după cea prezentată în A, dar în secţia principală de radiologie. Pacientul stătea pe un scaun. Energia fasciculului a fost de 130 kVp, cu o distanţă focală a filmului spot de 60 de inchi. Radiografia din B

prezintă detalii mult mai bune decât radiografia A şi are, de asemenea, o mărire mai mică. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 18-9 Această diagramă bloc prezintă componentele unui sistem radiografic digital. Manipularea imaginii, scăderea şi alte astfel de funcţii sunt efectuate în timpul fazei digitale. (Din Nudelman S: În radiologie digitală—aspecte fizice şi clinice: lucrările reuniunii desfăşurate la Middlesex Hospital and Medical School, Londra, Anglia, 9 martie 1983. Londra, 1984, Institute of Physical Sciences in Medicine, pp. 1-43.)

eFigura 18-10 Acest studiu digital (radiografic computerizat) al toracelui a fost realizat într-o unitate de terapie intensivă. A, Această vedere seamănă cu o radiografie „convenţională" pe ecran. B, Această vizualizare a fost procesată pentru îmbunătăţirea marginilor. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 18-12 Radiografia lordotică toracică. A, Radiografia frontală a toracelui arată modul în care coastele craniene anterioare şi posterioare se suprapun cu claviculele, creând o suprapunere care deseori ascunde anomaliile apei. B, Radiografia lordotică a toracelui arată că claviculele sunt acum proiectate cranial către primele coaste, iar porţiunile anterioare şi posterioare ale coastelor aproape se suprapun una cu cealaltă, îmbunătăţind vizualizarea parenchimului pulmonar în apei pulmonare. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 18-13 Valoarea radiografiei oblice toracice. A, Radiografia frontală posteroanterior arată o posibilă opacitate nodulară (săgeată) la apexul drept, ascunsă de suprapunerea claviculei drepte şi a primei coaste anterioare. B, radiografia toracică oblic anterior drept de 5 grade arată că opacitatea posibilă „se mişcă" în raport cu claviculă şi prima coastă, indicând că leziunea nu are legătură cu peretele toracic anterior şi se află în plămân. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 18-14 Angiografia pulmonară cu cateter a emboliei pulmonare acute. Angiografia pulmonară evidenţiază embolii multiple. Defecte de umplere intraluminală (săgeţi) sunt prezente în vascularizaţia arterială pulmonară stângă, în concordanţă cu emboliile pulmonare. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 18-15 Malformaţie arteriovenoasă. A, CT toracic cu volum axial evidenţiază o malformaţie arteriovenoasă (săgeţi) în plămânul drept periferic. B, Angiografia coronală pulmonară înainte de embolizare arată malformaţia arteriovenoasă (săgeţi). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 18-18 Sechestrarea bronhopulmonară intralobară. A, CT toracic axial la un bărbat de 24 de ani, cu pneumonie recurentă, evidenţiază o opacitate asemănătoare masei în lobul inferior bazilar stâng posterior. Observaţi vasul aberant proeminent care provine din aorta toracică descendentă (săgeata) care furnizează masa. B, imaginea redată în volum coronal oblic arată masa lobului inferior stâng bazilar posterior, precum şi două vase aberante (săgeţi) care furnizează leziunea. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 18-19 Arteriografia bronşică la un pacient cu bronşiectazie lobului inferior drept şi hemoptizie. A, Injectarea iniţială de contrast într-o arteră bronşică hipertrofiată. B, Injectarea în aceeaşi arteră ca în A arată o scădere semnificativă a fluxului sanguin după embolizarea spiralei. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 18-22 Imagistica multiplanară izotropă cu CT multislice a toracelui. Imaginile AC, axiale (A), sagitale (B) şi coronale (C) ale ţesuturilor moi dintr-un studiu CTA pulmonar arată că rezoluţia şi calitatea diagnosticului imaginii sagitale (B) şi coronale (C) sunt identice cu cele ale imaginilor axiale sursei (A). D, Axial şi E, imaginile coronale afişate în ferestrele pulmonare arată, de asemenea, o calitate de diagnostic echivalentă. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

Raportul dozei

1/1

eFigura 18-23 CT „raportul dozei”. Expunerea totală la radiaţii asociată cu această examinare CT este afişată atât ca indice de doză CT (CTDIvol) cât şi ca produs de lungime a dozei (DLP). Astfel de rapoarte de doză sunt adesea înregistrate ca imagini DICOM şi arhivate ca parte a examinării CT în baza de date de radiologie, de obicei un PACS (Picture Archiving and Communication System). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 18-24 Leziunea peretelui toracic simulând un nodul pulmonar solitar la radiografia toracică: valoarea Ct toracică. A, Radiografia toracică frontală arată o opacitate a lobului inferior drept (săgeată) simulând un nodul pulmonar. B, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare arată o leziune sclerotică (săgeată) în interiorul unei coaste anterioare, care explică anomalia radiografică toracică; nu este prezent nici un nodul pulmonar. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 18-25 Caracteristicile CT ale nodulilor pulmonari maligni. A, Bronhogramă aeriană (vârf de săgeată) în interiorul unui nodul pulmonar solitar; B, semn de convergenţă vasculară - observaţi vasele pulmonare (vârfurile de săgeți) care par să „converge" spre nodulul pulmonar slab definit; C, semnul „crestătură" - se notează defectul luminos în porţiunea anterioară a nodulului lingular (vârful săgeții) și; D, spiculare. Reţineți că acest nodul prezintă, de asemenea, o crestătură sau o mică bronhogramă aeriană anterior. Toți cei patru noduli prezintă o „coadă" pleurală – opacităţi liniare care se extind de la nodul la suprafaţa pleurală viscerală. Cândva considerată a fi o caracteristică care sugerează o etiologie malignă pentru un nodul pulmonar solitar, „coada" pleurală este de fapt o constatare nespecifică. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 18-26 Eșecul detectării calcificării în cadrul unui nodul pulmonar solitar la radiografia toracică: valoarea CT toracică. A, Radiografia toracică frontală arată un nodul pulmonar solitar (săgeată) în plămânul drept. Nodulul poate fi calcificat, dar determinarea absolută a calcificării în interiorul unui nodul la radiografia toracică poate fi atât dificilă, cât și uneori inexactă. B, CT toracic neintensificat afișat în ferestrele țesuturilor moi arată că nodulul (săgeata) este aproape în întregime calcificat. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 18-27 A, Radiografie frontală şi B, laterală a toracelui la un pacient cu un nodul solitar din lobul mijlociu drept (săgeată) nu arată clar calcificarea în interiorul nodulului. C, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare arată un mic focar de calcificare (vârful săgeții) în centrul nodulului. Această leziune creștea încet și a fost rezecata; s-a dovedit a fi un granulom necrotic. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 18-28 Calcificare într-un carcinom bronhogen. A, Radiografie frontală de detaliu a toracelui arată un nodul din lobul superior drept (săgeată), dar calcificarea nu este vizibilă clar în leziune. B, CT toracic neintensificat, afișat în ferestrele țesuturilor moi, arată calcificarea (vârful săgeții) în interiorul nodulului. Observați aspectul eterogen al acestui nodul; biopsia a confirmat ulterior adenocarcinomul. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 18-29 Detectarea grăsimii în interiorul unui nodul la CT toracică: pneumonie lipoidă. A, CT toracic axial afișat în ferestrele pulmonare arată o opacitate spiculată a lobului inferior stâng asociată cu opacitatea pulmonară neomogenă înconjurătoare. Aspectul seamănă cu carcinomul bronhogen. B, CT toracic axial afișat în ferestrele țesuturilor moi arată că nodulul conține material cu atenuare scăzută, în concordanță cu grăsimea (vârfuri de săgeată), în concordanță cu pneumonia lipoidă. Ulterior, s-a descoperit că pacientul folosea ulei mineral ca laxativ. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 18-30 Studiu de intensificare a nodulului solitar CT toracic: rezultate negative. Imagistica CT toracică axială A, înainte de injectarea intravenoasă de contrast, B, la 1 minut, C, la 2 minute, D, la 3 minute și, E, la 4 minute după injectarea intravenoasă de contrast arată un coeficient de atenuare a nodulului (săgeată) neintensificat de 18 HU și după injectarea intravenoasă de contrast de 20 HU, 22, 1 HU și 22 HU, 24 HU și 22 HU. 3 și, respectiv, 4 minute după injectarea intravenoasă de contrast. Lipsa unei creșteri semnificative a contrastului intravenos (adică >15 HU) în oricare dintre cele 4 momente de timp după injectarea intravenoasă de contrast sugerează cu tărie că nodulul este benign. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 18-31 CT toracic pentru stadializarea cancerului pulmonar: implicarea traheală. CT toracic îmbunătățit afișat în ferestrele țesuturilor moi arată o masă mare pulmonară drept care invadează mediastinul și se extinde clar în trahee. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 18-32 CT şi RMN pentru stadializarea cancerului pulmonar: invazie mediastinală. A şi B, CT toracic axial (A) şi coronal (B) afişat în ferestrele ţesuturilor moi arată un carcinom bronhogen medial al lobului superior drept care invadează mediastinul - remarcaţi obliterarea planurilor de grăsime mediastinală de către tumoră (vârfurile de săgeată) şi apropierea apropiată a tumorii de artera brahiocefalică dreaptă. Imaginile RM CE, ponderate T2 axial (C), ponderate T1 axială neintensificată (D) şi coronale ponderate T1 (E) îmbunătăţită arată tumora cu intensitate de semnal intermediară până la scăzută (săgeţile) care se extinde în grăsimea mediastinală (banda albă hiperintensă dintre tumoră şi trahee [7] în C şi E). Tumora prezintă un contact extins cu mediastinul (marginile tumorii — contactul mediastinal este indicat prin vârfuri de săgeată). Tumoarea prezintă, de asemenea, un contact extins cu artera brahiocefalică dreaptă (vârf de săgeată dublu, D). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 18-34 CT pentru stadializarea cancerului pulmonar: invazia peretelui toracic şi a corpului vertebral. CT toracic axial neintensificat, afişat în ferestrele ţesuturilor moi, arată un neoplasm apical drept extins care invadează peretele toracic posterior şi corpul vertebral. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 18-36 CT pentru stadializarea cancerului pulmonar: invazie carinală traheală. A, CT toracic axial cu contrast evidenţiază implicarea tumorală extinsă a mediastinului cu invazia carinei traheale. B, CT toracic axial cu contrast la un alt pacient evidenţiază tumora care înconjoară ambele bronhii principale la nivelul marginii inferioare a carinei. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 18-37 CT toracic pentru stadializarea cancerului pulmonar: rezumatul abordării CT a posibilei invazii mediastinale de către carcinomul bronhogen. A şi B, CT toracic axial afişat în ferestrele ţesuturilor moi arată un contact extins cu tumora mediastinală (>3 cm) şi noduli tumorali clari care invadează grăsimea mediastinală (vârful săgeţii). C, CT toracic axial amplificat afişat în ferestrele ţesuturilor moi arată un neoplasm medial al lobului superior stâng care exercită un efect de masă asupra grăsimii mediastinale adiacente şi obliterează planul adipos (capul săgeţii) care înconjoară în mod normal esofagul (săgeata); ecografie endoscopică a confirmat invazia esofagului. D, RMN-ul axial intensificat, ponderat T1, arată invazia grăsimii mediastinale hiperintense (observaţi caracteristicile semnalului grăsimii mediastinale normale din jurul arterei subclaviei stângi [LSCA] şi venei

brahiocefalice stângi [£BV]). Tumora invadează artera brahiocefalică dreaptă (vârful săgeții) - remarcați efectul de masă care deformează acest vas și micul focar intraluminal de țesut moale, reprezentând trombul tumoral. E, CT toracic axial, afișat în ferestrele țesuturilor moi, arată un neoplasm bronhogen medial din lobul inferior stâng, care contactează mediastinul și aorta toracică descendentă; tumora contactează mai puțin de 90 de grade din circumferința aortă toracală descendentă, ceea ce prezice în general absența invaziei vasculare. F și G, CT toracic axial intensificat afișat în ferestrele țesuturilor moi arată un neoplasm bronhogen medial din lobul inferior stâng, care contactează mediastinul și aorta toracică descendentă; această tumoare contactează mai mult de 90 de grade dar mai puțin de 180 de grade din circumferința aortică toracică descendentă, care este nedeterminată în ceea ce privește invazia vasculară. H și I, CT toracic axial intensificat afișat în ferestrele țesuturilor moi arată un neoplasm bronhogen medial al lobului superior stâng, care contactează mediastinul și artera subclaviană stângă (cap săgeată); această tumoare contactează mai mult de 180 de grade din acest vas, sugerând prezența invaziei vasculare. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 18-40 Acest pacient a prezentat simptome clasice pentru disectia de aorta. Imaginile RMN cu „sânge alb" arată un lambou intimal în interiorul arcului aortic (vârfuri de săgeată), în concordanță cu disecția aortică. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 18-38 Aortografie CT toracică. Aortograma CT toracică la un pacient cu disecție aortică Stanford tip A arată un lambou intimal (săgeți) în aorta toracică ascendentă și descendentă. Observați dilatarea aortei ascendente. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 18-39 Valoarea aortografiei CT toracice retrospective pentru evaluarea aortei. Imaginea de aortografie CT axială obținută cu gating electrocardiografic retrospectiv (imagine reconstruită în timpul diastolei) arată o imagine fără mișcare. Observați claritatea cuspidelor valvei aortice. Comparați cu imaginea de aortografie CT negated din eFig. 18-38. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 18-41 Pseudoanevrism cronic la un supraviețuitor pe termen lung cu leziune traumatică aortică nediagnosticată cu 17 ani mai devreme. A, Aortograma CT toracică la nivelul arcului aortic evidențiază un pseudoanevrism (puncte de săgeată); observați calcificarea de-a lungul peretelui medial al leziunii. B, imaginea MRA sagitală oblică tridimensională arată pseudoanevrismul (vârfurile de săgeată) în avantaj. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 18-42 Valoarea RMN în evaluarea bolilor cardiovasculare congenitale: coarctaţia aortică. A, Imaginea spin-ecou ponderată T1 sagital oblic a aortei toracice arată îngustarea focală, severă a aortei toracice descendente proximale (săgeata) în concordanţă cu coarctaţia aortică. B, imaginea redată în volum sagital oblic arată coarctaţia (săgeata), precum şi formarea vaselor colaterale. Acestea din urmă derivă din arterele intercostale (puncte de săgeată simple), mamare interne (vârf de săgeată dublu) şi arterele peretelui toracic şi indică prezenţa unui gradient de presiune semnificativ în coarctaţie. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

Referinţe

Ravin CE, Chotas HG: Radiografie toracică. Radiologie 204(3):593-600, 1997.

Colegiul American de Radiologie, Asociaţia Americană a Fizicienilor în Medicină şi Society for Imaging Informatics in Medicine ghid de practică pentru radiografia digitală. Prac Guide Tech Stand 1-16, 2012. <http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/guidelines/dx/digital_radiography.aspx>.

MacMahon H, Giger M: Tehnici portabile de radiografie toracică şi teleradiologie. Radiol Clin North Am 34(1):1-20, 1996.

Colegiul American de Radiologie: ghid de practică pentru radiografia digitală. PP 22-57, 2007. www.ACR.org.

Butler PF, Conway BJ, Suleiman OH, et al: Radiografie toracică: un studiu al tehnicilor şi nivelurilor de expunere utilizate în prezent. Radiology 156(2):533-536, 1985.

Revesz G, Shea FJ, Kundel HL: Efectele kilovoltajului asupra acurateţei diagnosticului în radiografia toracică. Radiology 142(3):615-618, 1982.

Radiologie ACoRaSfP: Colegiul American de Radiologie - Ghidul de practică al Societăţii pentru Radiologie Pediatrică pentru efectuarea radiografiei toracice. Prac Guide Tech Stand 1-5,2011. <http://www.acr.org/~7 media/ACR/Documents/PGTS/guidelines/Chest_Radiography>. Accesat 5/19/13.

Henschke CI, Pasternack GS, Schroeder S, şi colab.: Radiografia toracică de lângă pat: eficacitate diagnostică. Radiology 149(1):23-26, 1983.

Henschke CI, Yankelevitz DF, Wand A, et al: Precizia şi eficacitatea radiografiei toracice în unitatea de terapie intensivă. Radiol Clin North Am 34(1):21-31, 1996.

Miller WT Sr: Radiografia toracică în secţia de terapie intensivă. Semin Roentgenol 32(2):89-101, 1997.

Wiener MD, Garay SM, Leitman BS, et al: Imaging of the intensive care unit pacient. Clin Chest Med 12(1):169-198, 1991.

Radiologie ACo: Colegiul American de Radiologie-Societatea pentru Radiologie Pediatrică ghid de practică pentru efectuarea radiografiei toracice portabile (unitate mobilă) pentru copii și adulți. Prac Guide Tech Stand 1-5, 2011. <http://www.acr.org/~/media/ACR/Documents/PGTS/guidelines/Portable_Chest.pdf>.

Korner M, Weber CH, Wirth S, și colab.: Progrese în radiografia digitală: principii fizice și prezentare generală a sistemului. Radiographics 27(3):675-686, 2007.

Volpe JP Storto ML, Andriole KP și colab: Artefacte în radiografiile toracice cu un sistem de radiografie computerizat de a treia generație. AJR Am J Roentgenol 166(3):653-657, 1996.

Aberle DR, Hansell D, Huang HK: Starea actuală a radiografiei digitale cu proiecție a pieptului. J Thorac Imaging 5(1):10-20,

1990.

Fuhrman CR, Gur D, Good B, et al: Radiografii cu fosfor de stocare vs. filme convenționale: percepțiile interpreților despre calitatea diagnosticului. AJR Am J Roentgenol 150(5):1011-1014, 1988.

Kido S, Ikezoe J, Takeuchi N, și colab.: Interpretarea anomaliilor pulmonare interstițiale subtile: radiografia cu fosfor convențional versus depozitare Radiology 187(2):527-533, 1993.

MacMahon H, Doi K, Sanada S și colab: Comprimarea datelor: efect asupra acurateței diagnosticului în radiografia digitală a pieptului. Radiology 178(1):175-179, 1991.

Schaefer CM, Greene R, Oestmann JW și colab.: Imagistica cu fosfor de stocare digitală versus radiografia film convențională în boala toracică documentată prin CT. Radiology 174(1):207-210, 1990.

Sagel SS, Evens RG, Forrest JV și colab.: Eficacitatea screening-ului de rutină și a radiografiilor laterale toracice într-o populație din spital. N Engl J Med 291(19):1001-1004, 1974.

Austin JH: Radiografia toracică laterală în evaluarea sănătății și bolii non-pulmonare. Radiol Clin North Am 22(3):687-698,

1984.

Mahesh M: Căutare rezoluție izotropă în CT de la detector convențional prin mai multe rânduri. Radiographics 22(4):949-962,

2002.

Mahesh M, Cody DD: Fizica imagistică cardiacă cu detector CT cu mai multe rânduri. Radiographics 27(5):1495-1509, 2007.

Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T şi colab: Reacţii adverse la mediile de contrast ionice şi neionice. Un raport al Comitetului japonez pentru siguranţa mijloacelor de contrast. Radiologie 175(3):621-628,

1990.

Morcos SK: Articol de recenzie: reacţii acute grave şi fatale la mediile de contrast: înţelegerea noastră actuală. Br J Radiol 78(932):686-693, 2005.

Smith-Bindman R, Miglioretti DL, Johnson E şi colab.: Utilizarea studiilor imagistice de diagnostic şi expunerea asociată la radiaţii pentru pacienţii înrolaţi în sisteme mari integrate de îngrijire a sănătăţii, 1996-2010. JAMA 307(22):2400-2409, 2012.

Boone JM, Hendee WR, McNitt-Gray MF, et al: Expunerea la radiaţii de la scanările CT: cum să ne închidem lacunele de cunoştinţe, să monitorizăm şi să protejăm expunerea - proceduri şi recomandări ale Summit-ului dozei de radiaţii, sponsorizat de NIBIB, 24-25 februarie 2011. Radiology 265-51.

McCollough CH, Leng S, Yu L, et al: indicele dozei CT şi doza pacientului: nu sunt acelaşi lucru. Radiologie 259(2):311-316, 2011.

McCollough CH, Guimaraes L, Fletcher JG: În apărarea CT corporală. AJR Am J Roentgenol 193(1):28-39, 2009.

Brenner DJ, Hall EJ: Tomografia computerizată — o sursă în creştere de expunere la radiaţii. N Engl J Med 357(22):22 77-2284, 2007.

Tubiana M, Feinendegen LE, Yang C şi colab: Relaţia liniară fără prag este incompatibilă cu datele biologice şi experimentale ale radiaţiilor. Radiologie 251(1):13-22, 2009.

Hricak H, Brenner DJ, Adelstein SJ şi colab.: Gestionarea utilizării radiaţiilor în imagistica medicală: o provocare cu mai multe faţete. Radiologie 258(3):889- 905, 2011.

Amis ES Jr: Doza de radiaţii CT: tendinţă în direcţia corectă. Radiologie 261(1):5-8, 2011.

Balter S, Zanzonico P, Reiss GR, et al: Radiaţia nu este singurul risc. AJR Am J Roentgenol 196(4):762-767, 2011.

Brenner DJ, Hall EJ: Riscurile de cancer de la tomografii: acum avem date, ce urmează? Radiologie 265(2):330-331, 2012.

Shah DJ, Sachs RK, Wilson DJ: Cancerul indus de radiaţii: o viziune modernă. Br J Radiol 85(1020):e1166-e1173, 2012.

Little MP, Wakeford R, Tawn EJ, et al: Riscuri asociate cu doze mici şi rate scăzute de doză de radiaţii ionizante: de ce liniaritatea poate fi (aproape) cel mai bun lucru pe care îl putem face. Radiologie 251(1):6-12, 2009.

Berrington de Gonzalez A, Mahesh M, Kim KP şi colab.: Riscurile de cancer proiectate de la scanări tomografice computerizate efectuate în Statele Unite în 2007. Arch Intern Med 169(22):2071-2077, 2009.

Smith-Bindman R: Este tomografia computerizată sigură? N Engl J Med 363(1):1-4, 2010.

Smith-Bindman R, Lipson J, Marcus R şi colab.: Doza de radiaţii asociată cu examinările obișnuite cu tomografie computerizată și riscul asociat de cancer atribuit pe parcursul vieţii. Arch Intern Med 169(22):2078-2086, 2009.

Hendee WR, O'Connor MK: Riscurile de radiaţii ale imagistică medicală: separarea faptului de fantezie. Radiologie 264(2):312-321, 2012.

Durand DJ: O abordare raţională a utilizării clinice a estimărilor de doză efectivă cumulativă. AJR Am J Roentgenol 197(1):160-162,

2011.

Eisenberg JD, Harvey HB, Moore DA şi colab.: Căderea pradă părtinirii costurilor scufundate: un potențial prejudiciu al istoriilor dozei de radiaţii ale pacientului. Radiologie 263(3):626-628, 2012.

Pandharipande PV, Eisenberg JD, Avery LL şi colab.: Clubul Jurnalului: cum istoriile expunerii la radiaţii influenţează deciziile de imagistică ale medicului: un studiu de sondaj radiolog multicentric. AJR Am J Roentgenol 200(6):1275-1283, 2013.

Cook TS, Zimmerman SL, Steingall SR şi colab.: RADIANCE: o soluţie automată, la nivel de întreprindere, pentru arhivarea și raportarea estimărilor dozei de radiaţii CT. Radiographics 31(7):1833-1846, 2011.

Pearce MS, Salotti JA, Little MP şi colab.: Expunerea la radiaţii de la scanările CT în copilărie şi riscul ulterior de leucemie şi tumori cerebrale: un studiu de cohortă retrospectiv Lancet 380(9840):499-505,

2012.

Cohen BL: Risc de cancer de la radiaţii de nivel scăzut. AJR Am J Roentgenol 179(5):1137-1143, 2002.

Heelan RT, Demas BE, Caravelli JF, et al: Superior sulcus tumors: CT and MR imaging. Radiology 170(3 Pt 1):637-641, 1989.

Radiologie ACo: Colegiul American de Radiologie criterii de adecvare: dispnee cronică de origine pulmonară suspectată. Criteriile de adecvare a Colegiului American de Radiologie, Reston, VA, 2009, Colegiul American de Radiologie, pp. 1-4.

Muhm JR, Miller WE, Fontana RS şi colab.: Cancer pulmonar detectat în timpul unui program de screening folosind radiografii toracice de patru luni. Radiology 148(3):609-615, 1983.

Winer-Muram HT: Nodul pulmonar solitar. Radiologie 239(1):34-49, 2006.

Bekemeyer WB, Crapo RO, Calhoon S, et al: Eficacitatea radiografiei toracice într-o unitate de terapie intensivă respiratorie. Un studiu prospectiv. Cufăr 88(5):691-696, 1985.

Greenbaum DM, Marschall KE: Valoarea radiografiilor toracice zilnice de rutină la pacienţii intubaţi din unitatea de terapie intensivă medicală. Crit Care Med 10(1):29-30, 1982.

Tulpina DS, Kinasewitz GT, Vereen LE şi colab: Valoarea radiografiilor toracice zilnice de rutină în unitatea de terapie intensivă medicală. Crit Care Med 13(7):534-536, 1985.

Graat ME, Hendrikse KA, Spronk PE şi colab.: Practica radiografiei toracice la pacienţii critici: un sondaj poştal în Ţările de Jos. BMC Med Imaging 6:8, 2006.

Hall JB, White SR, Karrison T: Eficacitatea radiografiilor toracice zilnice de rutină la pacienţii intubaţi, ventilaţi mecanic. Crit Care Med 19(5):689-693, 1991.

Cerfolio RJ, Bryant AS: Roentgenogramele toracice zilnice nu sunt necesare la pacienţii nonhipoxici care au suferit rezecţie pulmonară prin toracotomie. Ann Thorac Surg 92(2):440-443, 2011.

Oba Y, Zaza T: Abandonarea radiografiei toracice de rutină zilnică în unitatea de terapie intensivă: meta-analiză. Radiologie 255(2):386-395, 2010.

Hejblum G, Chalumeau-Lemoine L, loos V şi colab: Comparaţie a prescripţiei de rutină şi la cerere a radiografiilor toracice la adulţi ventilaţi mecanic: un studiu multicentric, randomizat, în două perioade. Lancet 374(9702):1687-1693, 2009.

Amorosa JK, Bramwit MP, Mohammed TL, et al: criteriile de adecvare ACR radiografii toracice de rutină la pacienţii unităţii de terapie intensivă. J Am Coll Radiol: JACR 10(3):170-174, 2013.

Butcher BL, Nichol KL, Parenti CM: Randament mare de radiografie toracică la pacienţii de la clinică cu simptome toracice. J Gen Intern Med 8(3):115-119, 1993.

Pratter MR, Curley FJ, Dubois J, et al: Cauza şi evaluarea dispneei cronice într-o clinică de boli pulmonare. Arch Intern Med 149(10):2277-2282, 1989.

Benacerraf BR, McLoud TC, Rhea JT, et al: O evaluare a contribuţiei radiografiei toracice la pacienţii ambulatori cu plângeri toracice acute: un studiu prospectiv. Radiology 138(2):293-299, 1981.

Dyer DS, Khan AR, Mohammed TL şi colab.: Criterii de adecvare ACR privind dispneea cronică: suspiciune de origine pulmonară. J Thorac Imaging 25(2):W21-W23, 2010.

Heckerling PS: Nevoia de radiografii toracice la adulţii cu boală respiratorie acută. Predictori clinici. Arch Intern Med 146(7):1321-1324, 1986.

65a. Cao AM, Choy JP, Mohanakrishnan LN şi colab.: Radiografii toracice pentru infecţii acute ale tractului respirator inferior. Cochrane Database Syst Rev (12):CD009119, 2013. doi: 10.1002/14651858.CD009119.pub2.

Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A şi colab.: Ghid pentru managementul adulţilor cu pneumonie dobândită în comunitate. Diagnostic, evaluarea severităţii, terapie antimicrobiană şi prevenire. Am J Respir Crit Care Med 163(7):1730-1754, 2001.

Kirsch J, Ramirez J, Mohammed TL, et al: criteriile de adecvare ACR (R) boala respiratorie acuta la pacientii imunocompetenti. J Thorac Imaging 26(2):W42-W44, 2011.

Zieverink SE, Harper AP, Holden RW, şi colab.: Radiografia camerei de urgenţă a astmului: un studiu de eficacitate. Radiology 145(1):2 7-29, 1982.

Petheram IS, Kerr IH, Collins JV: Valoarea radiografiilor toracice în astmul acut sever. Clin Radiol 32(3):281-282, 1981.

69a. Narayanan S, Magruder T, Walley SC şi colab: Relevanţa radiografiei toracice la pacienţii pediatrici cu astm. J Asthma 51(7): 751-755, 2014.

Blair DN, Coppage L, Shaw C: Imagistica medicală în astm. J Thorac Imaging 1(2):23-35, 1986.

Gershel JC, Goldman HS, Stein RE şi colab.: Utilitatea radiografiilor toracice în primele atacuri de astm. N Engl J Med 309(6):336-339, 1983.

Sherman S, Skoney JA, Ravikrishnan KP: Radiografii toracice de rutină în exacerbările bolii pulmonare obstructive cronice. Valoarea diagnostica. Arch Intern Med 149(11):2493-2496, 1989.

Tsai TW, Gallagher EJ, Lombardi G şi colab.: Linii directoare pentru ordonarea selectivă a radiografiei toracice de admitere în boala obstructivă a căilor respiratorii la adulţi. Ann Emerg Med 22(12):1854-1858, 1993.

Trotman-Dickenson B, Baumert B: CT multidetector-rând al nodulului pulmonar solitar. Semin Roentgenol 38(2):158-167,

2003.

Swensen SJ, Brown LR, Colby TV şi colab.: Noduli pulmonari: evaluarea CT a intensificării cu material de contrast iodat. Radiology 194(2):393-398, 1995.

Swensen SJ, Brown LR, Colby TV şi colab.: Îmbunătăţirea nodulilor pulmonari la CT: constatări prospective. Radiology 201(2):447-455, 1996.

Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE, et al: Lung nodule enhancement at CT: multicentric study. Radiologie 214(1):73-80, 2000.

Zhang M, Kono M: Noduli pulmonari solitar: evaluarea tiparelor fluxului sanguin cu CT dinamic. Radiologie 205(2):471-478,

1997.

Cronin P, Dwamena BA, Kelly AM şi colab: Noduli pulmonari solitar: comparaţie meta-analitică a modalităţilor de imagistică transversală pentru diagnosticul de malignitate. Radiologie 246(3):772-782, 2008.

Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG şi colab: Precizia tomografiei cu emisie de pozitroni pentru diagnosticarea nodulilor pulmonari şi a leziunilor de masă: o meta-analiză. JAMA 285(7):914-924, 2001.

Kim SK, Allen-Auerbach M, Goldin J şi colab.: Precizia PET/CT în caracterizarea leziunilor pulmonare solitare. J Nucl Med 48(2):214-220, 2007.

Bryant AS, Cerfolio RJ: Valorile maxime standardizate de absorbţie pe FDG-PET/CT integrate sunt utile în diferenţierea nodulilor pulmonari benini de cei maligni. Ann Thorac Surg 82(3):1016-1020,

2006.

Brandman S, Ko JP: Detectarea, caracterizarea şi managementul nodulilor pulmonari cu tomografie computerizată multidetector. J Thorac Imaging 26(2):90-105, 2011.

Davis SD: Evaluare CT pentru metastazele pulmonare la pacienţii cu malignitate extratoracică. Radiology 180(1):1-12, 1991.

Mohammed TL, Chowdhry A, Reddy GP, et al: ACR Appropriateness Criteria(R) screening for pulmonary metastases. J Thorac Imaging 26(1):W1-W3, 2011.

Gross BH, Glazer GM, Bookstein FL: Noduli pulmonari multipli detectaţi prin tomografie computerizată: implicaţii diagnostice. J Comput Assist Tomogr 9(5):880-885, 1985.

Peuchot M, Libshitz HI: Boala metastatică pulmonară: corelaţie radiologic-chirurgicală. Radiology 164(3):719-722, 1987.

Parsons AM, Ennis EK, Yankaskas BC şi colab.: Inexactitatea tomografiei computerizate elicoidale în detectarea metastazelor pulmonare: poate fi îmbunătăţită? Ann Thorac Surg 84(6):1830-1836, 2007.

Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM: Stabilirea diagnosticului de cancer pulmonar: diagnosticul şi managementul cancerului pulmonar, a treia ed.: Colegiul American al Medicilor în Piept, ghiduri de practică clinică bazate pe dovezi. Cufăr 143(5 Suppl):e142S-e165S, 2013.

Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, şi colab.: Metode pentru stadializarea cancerului pulmonar cu celule non-mici: diagnosticul şi managementul cancerului pulmonar, a treia

ed.: Ghidurile de practică clinică bazate pe dovezi ale Colegiului American al Medicilor în piept. Cufăr 143(5 Suppl):e211S-e250S, 2013.

Almeida FA, Uzbeck M, Ost D: Evaluarea inițială a pacientului cu cancer pulmonar fără celule mici: diagnostic și stadializare. Curr Opin Pulm Med 16(4):307-314, 2010.

Klein JS, Webb WR: Stadializarea radiologică a cancerului pulmonar. J Thorac Imaging 7(1):29-47, 1991.

Nair A, Klusmann MJ, Jogeesvaran KH și colab.: Revizuiri ale stadializării TNM a cancerului pulmonar cu celule non-mici: justificare, implicații clinicoradiologice și limitări persistente. Radiographics 31(1):215-238, 2011.

UyBico SJ, Wu CC, Suh RD și colab: Elemente esențiale pentru stadializarea cancerului pulmonar: noul sistem de stadializare TNM și potențiale capcane imagistice. Radiographics 30(5):1163-1181, 2010.

Webb WR, Gatsonis C, Zerhouni EA și colab.: Imagistica CT și RM în stadializarea carcinomului bronhogen cu celule non-mici: raport al Grupului de Oncologie de Diagnostic Radiologic. Radiologie 178(3):705-713,

1991.

Glazer HS, Duncan-Meyer J, Aronberg DJ și colab: Invazia peretelui pleural și toracic în carcinomul bronhogenic: evaluare CT. Radiology 157(1):191-194, 1985.

Glazer HS, Kaiser LR, Anderson DJ și colab.: Invazia mediastinală nedeterminată în carcinomul bronhogenic: evaluare CT. Radiology 173(1):37-42, 1989.

Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al: Proiectul IASLC Lung Cancer Staging: propuneri pentru revizuirea grupărilor de etape TNM în următoarea (a șaptea) ediție a clasificării TNM a tumorilor maligne. J Thoracic Oncol: Publicația oficială a Asociației Internaționale pentru Studiul Cancerului pulmonar 2(8):706-714,

2007.

Herman SJ, Winton TL, Weisbrod GL și colab.: Invazia mediastinală prin carcinom bronhogenic: semne CT. Radiology 190(3):841-846, 1994.

Pennes DR, Glazer GM, Wimbish KJ și colab.: Invazia peretelui toracic de către cancerul pulmonar: limitările evaluării CT. AJR Am J Roentgenol 144(3):507-511, 1985.

Ratto GB, Piacenza G, Frola C și colab: Implicarea peretelui toracic de către cancerul pulmonar: detecția tomografică computerizată și rezultatele operației. Ann Thorac Surg 51(2):182-188, 1991.

Aquino SL, Webb WR, Gushiken BJ: Exsudate și transudate pleurale: diagnostic cu CT cu contrast. Radiologie 192(3):803-808, 1994.

Mori K, Hirose T, Machida S, şi colab: Diagnostic tomografie computerizată elicoidă a diseminării pleurale în cancerul pulmonar: comparaţie a tomografiei computerizate elicoidale cu secţiune groasă şi secţiune subţire. J Thorac Imaging 13(3):211-218, 1998.

Erasmus JJ, McAdams HP, Rossi SE şi colab.: FDG PET a efuziunilor pleurale la pacienţii cu cancer pulmonar fără celule mici. AJR Am J Roentgenol 175(1):245-249, 2000.

Kiyono K, Sone S, Sakai F şi colab: Numărul şi dimensiunea ganglionilor limfatici mediastinali normali: un studiu postmortem. AJR Am J Roentgenol 150(4):771-776, 1988.

Mori K, Yokoi K, Saito Y, et al: Diagnostic of mediastinal limfate nod metastases in cancer pulmonar. Jpn J Clin Oncol 22(1):35-40, 1992.

Gross BH, Glazer GM, Orringer MB şi colab.: Carcinom bronhogenic metastatic la ganglioni limfatici de dimensiuni normale: frecvenţă şi semnificaţie. Radiology 166(1 Pt 1):71-74, 1988.

Staples CA, Muller NL, Miller RR şi colab.: Noduri mediastinale în carcinomul bronhogenic: comparaţie între CT şi mediastinoscopia. Radiology 167(2):367-372, 1988.

McLoud TC, Bourgouin PM, Greenberg RW şi colab.: Carcinom bronhogenic: analiza stadializării în mediastin cu CT prin cartografierea corelativă a ganglionilor limfatici şi prelevarea de probe. Radiologie 182(2):319-323,

1992.

Patterson GA, Ginsberg RJ, Poon PY şi colab: O evaluare prospectivă a imagistică prin rezonanţă magnetică, tomografie computerizată şi mediastinoscopia în evaluarea preoperatorie a stării nodului mediastinal în carcinomul bronhogen. J Thorac Cardiovasc Surg 94(5): 679-684, 1987.

Goodgame B, Pillot GA, Yang Z şi colab.: Valoarea prognostică a tomografiei preoperatorii cu emisie de pozitroni în cancerul pulmonar fără celule mici în stadiul I rezecat. J Thoracic Oncol: Publicaţia oficială a Asociaţiei Internaţionale pentru Studiul Cancerului pulmonar 3(2):130-134, 2008.

Bruzzi JF, Komaki R, Walsh GL şi colab: Imagistica cancerului pulmonar cu celule non-mici al sulcusului superior: partea 2: Stadializarea iniţială şi evaluarea rezecabilităţii şi răspunsului terapeutic. Radiographics 28(2):561-572, 2008.

Laurent F, Drouillard J, Dorcier F, et al: Stadializarea carcinomului bronhogen: CT versus imagistica RM. Evaluare cu intervenţie chirurgicală. Eur J Cardiothorac Surg 2(1):31-36, 1988.

Hasegawa I, Boiselle PM, Kuwabara K şi colab.: Ganglionii limfatici mediastinali la pacienţii cu cancer pulmonar fără celule mici: experienţă preliminară cu imagistica RM ponderată prin difuzie. J Thorac Imaging 23(3):157-161, 2008.

Morikawa M, Demura Y, Ishizaki T, et al: Eficacitatea 18F-FDG PET/CT combinată cu STIR RMN pentru diagnosticarea implicării ganglionare în torace. J Nucl Med 50(1):81-87, 2009.

Ohno Y, Hatabu H, Takenaka D şi colab.: Metastaze în ganglionii limfatici mediastinali şi hilari la pacienţii cu cancer pulmonar non-small cell: evaluare cantitativă şi calitativă cu imagistica MR STIR turbo spin-echo. Radiologie 231(3):872-879, 2004.

Yeh DW, Lee KS, Han J şi colab.: Nodurile mediastinale la pacienţii cu cancer pulmonar fără celule mici: constatări RMN cu PET/CT şi corelaţie patologică. AJR Am J Roentgenol 193(3):813-821, 2009.

Armington WG, Harnsberger HR, Osborn AG şi colab.: Evaluarea radiografică a plexopatiei brahiale. AJNR Am J Neuroradiol 8(2):361-367, 1987.

Kori SH, Foley KM, Posner JB: Leziuni ale plexului brahial la pacienţii cu cancer: 100 de cazuri. Neurology 31(1):45-50, 1981.

Lederman RJ, Wilbourn AJ: Plexopatie brahială: cancer recurent sau radiaţii? Neurology 34(10):1331-1335, 1984.

Cascino TL, Kori S, Krol G şi colab.: CT a plexului brahial la pacienţii cu cancer. Neurology 33(12):1553-1557, 1983.

Yoshikawa T, Hayashi N, Yamamoto S, et al: Leziunea plexului brahial: manifestări clinice, constatări imagistice convenţionale şi cele mai recente tehnici imagistice. Radiografie 26 (Supliment 1): S133-S143,

2006.

National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM şi colab.: Reducerea mortalităţii prin cancer pulmonar cu screening tomografic computerizat cu doze mici. N Engl J Med 365(5):395-409, 2011.

Investigatorii programului internaţional de acţiune precoce pentru cancerul pulmonar, Henschke CI, Yankelevitz DF şi colab.: Supravieţuirea pacienţilor cu cancer pulmonar în stadiul I detectat la screeningul CT. N Engl J Med 355(17):1763-1771, 2006.

Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, et al: Screening CT pentru cancer pulmonar: experienţă prospectivă de cinci ani. Radiologie 235(1):259-265, 2005.

Yankelevitz DF, Smith JP: Înţelegerea rezultatului de bază al procesului naţional de screening pulmonar. N Engl J Med 368(15):1460-1461,

2013.

Munden RF, Godoy MC: Screeningul cancerului pulmonar: stadiul tehnicii. J Surg Oncol 108(5):270-274, 2013.

Wood DE: Screeningul cancerului pulmonar: ultimii 10 ani. J Natl Compr Canc Netw: JNCCN 10(11):1323-1325, 2012.

Asociaţia Americană a Plămânilor: Oferă îndrumări cu privire la screeningul cancerului pulmonar pacienţilor şi medicilor. 2013:1-35, 2012. http://www .lung.org/lung-disease/lung-cancer/lung-cancer-screening -guidelines/lung-cancer-screening.pdf.

Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK şi colab.: Beneficiile şi daunele screening-ului CT pentru cancerul pulmonar: o revizuire sistematică. JAMA 307(22):2418- 2429, 2012.

Wender R, Fontham ET, Barrera E Jr, et al: Ghidurile de depistare a cancerului pulmonar al Societăţii Americane de Cancer. CA Cancer J Clin 63(2):107-117, 2013.

Bach PB: Potenţial periculos: şansa de a salva vieţi sau de a le pierde, prin screeningul cu tomografie computerizată cu doze mici pentru cancerul pulmonar. JSurg Oncol 108(5):287-288, 2013.

Jacobson FL, Austin JH, Field JK şi colab.: Dezvoltarea ghidurilor Asociaţiei Americane pentru Chirurgie Toracică pentru scanări de tomografie computerizată cu doze mici pentru a detecta cancerul pulmonar în America de Nord: recomandări ale Grupului de lucru al Asociaţiei Americane pentru Chirurgie Toracică pentru screening şi supraveghere a cancerului pulmonar. J Thorac Cardiovasc Surg 144(1):25-32, 2012.

Force USPST: Screening pentru cancer pulmonar: proiect de declaraţie de recomandare. Publicaţia AHRQ nr: 13-05196-EF-3.

Humphrey LL, Deffebach M, Pappas M, şi colab.: Screening pentru cancerul pulmonar cu tomografie computerizată cu doze mici: o revizuire sistematică pentru a actualiza recomandarea Grupului operativ al serviciilor preventive din SUA. Ann Intern Med 159(6):411-420, 2013.

Moyer VA: Screening pentru cancer pulmonar: US Preventive Services Task Force declaraţie de recomandare. Ann Intern Med 160(5):330-338, 2013.

Roberts H, Walker-Dilks C, Sivjee K şi colab: Screeningul populaţiilor cu risc ridicat pentru cancer pulmonar: recomandări de ghidare. J Thorac Oncol 8:1232-1237, 2013.

Bach PB, Cramer LD, Schrag D şi colab: Influenţa volumului spitalicesc asupra supravieţuirii după rezecţie pentru cancerul pulmonar. N Engl J Med 345(3):181-188, 2001.

Pyenson BS, Sander MS, Jiang Y, et al: O analiză actuarială arată că oferirea de screening-ul cancerului pulmonar ca beneficiu de asigurare ar salva vieţi la un cost relativ scăzut. Health Aff 31(4):770-779,

2012.

Villanti AC, Jiang Y, Abrams DB, et al: O analiză cost-utilitate a screening-ului cancerului pulmonar şi beneficiile suplimentare ale încorporării intervenţiilor de renunţare la fumat. PLoS ONE 8(8):e71379, 2013.

Infante M, Cavuto S, Lutman FR, et al: Un studiu randomizat al screening-ului cancerului pulmonar cu tomografie computerizată spirală: rezultate de trei ani din studiul DANTE. Am J Respir Crit Care Med 180(5):445- 453, 2009.

Pastorino U, Rossi M, Rosato V şi colab.: Screening CT anual sau bienal versus observaţie la fumătorii înrăiţi: rezultatele pe 5 ani ale studiului MILD. Eur J Cancer Prev: jurnalul oficial al Organizaţiei Europene pentru Prevenirea Cancerului 21(3):308-315, 2012.

Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H, et al: screening-ul CT pentru cancerul pulmonar aduce înainte boala timpurie. Studiul danez de screening randomizat al cancerului pulmonar: starea după cinci runde anuale de screening cu CT cu doză mică. Thorax 67(4):296-301, 2012.

Field JK, Baldwin D, Brain K şi colab: Screening CT pentru cancerul pulmonar în Marea Britanie: declaraţie de poziţie a anchetatorilor UKLS în urma raportului NLST. Thorax 66(8):736-737, 2011.

Ahn JM, Lee KS, Goo JM şi colab.: Predicţia histologiei maselor mediastinale anterioare: comparaţie a radiografiei toracice şi CT. J Thorac Imaging 11(4):265-271, 1996.

Brown LR, Aughenbaugh GL: Masele mediastinului anterior: imagistica CT şi RM. AJR Am J Roentgenol 157(6):1171-1180,

1991.

Glazer HS, Molina PL, Siegel MJ şi colab.: Mase mediastinale cu atenuare mare pe CT neamplificat. AJR Am J Roentgenol 156(1):45-50,

1991.

Glazer HS, Siegel MJ, Sagel SS: Mase mediastinale cu atenuare scăzută pe CT. AJR Am J Roentgenol 152(6):1173-1177, 1989.

Glazer HS, Wick MR, Anderson DJ şi colab.: CT al maselor grase toracice. AJR Am J Roentgenol 159(6):1181-1187, 1992.

Takahashi K, Al-Janabi NJ: Tomografia computerizată şi imagistica prin rezonanţă magnetică a tumorilor mediastinale. J Magn Reson Imaging: JMRI 32(6):1325-1339, 2010.

Ackman JB, Wu CC: RMN-ul timusului. AJR Am J Roentgenol 197(1):W15-W20, 2011.

Tanaka O, Kiryu T, Hirose Y şi colab.: Tumori neurogenice ale mediastinului şi peretelui toracic: aspectul imagisticii RM. J Thorac Imaging 20(4):316-320, 2005.

Weinreb JC, Naidich DP: Imagistica prin rezonanţă magnetică toracică. Clin Chest Med 12(1):33-54, 1991.

Glazer HS, Lee JK, Levitt RG şi colab: Fibroza radiaţiilor: diferenţierea de tumora recurentă prin imagistica RM. Radiologie 156(3):721-726,

1985.

Lee JK, Glazer HS: Controversa în aspectul imagistic RM al fibrozei. Radiology 177(1):21-22, 1990.

Nyman RS, Rehn SM, Glimelius BL şi colab: Masele mediastinale reziduale în boala Hodgkin: predicţia dimensiunii cu imagistica RM. Radiology 170(2):435-440, 1989.

Prince MR, Zhang H, Morris M, et al: Incidenţa fibrozei sistemice nefrogenice la două centre medicale mari. Radiologie 248(3):807- 816, 2008.

Araoz PA, Mulvagh SL, Tazelaar HD şi colab.: Imagistica CT şi RM a neoplasmelor cardiace primare benigne cu corelaţie ecocardiografică. Radiographics 20(5):1303-1319, 2000.

Buckley O, Madan R, Kwong R, et al: Mase cardiace, partea 1: strategii imagistice şi consideraţii tehnice. AJR Am J Roentgenol 197(5):W837-W841, 2011.

O'Donnell DH, Abbara S, Chaithiraphan V şi colab.: Tumorile cardiace: secvenţe RM cardiace optime şi spectrul de apariţii imagistice. AJR Am J Roentgenol 193(2):377-387, 2009.

Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al: O declaraţie oficială a American Thoracic Society/European Respiratory Society: actualizare a clasificării internaţionale multidisciplinare a pneumoniilor interstiţiale idiopatice. Am J Respir Crit Care Med 188(6):733-748,

2013.

Brauner MW, Grenier P, Mompoint D, et al: Sarcoidoza pulmonară: evaluare cu CT de înaltă rezoluţie. Radiologie 172(2):467-471,

1989.

Brauner MW, Lenoir S, Grenier P şi colab.: Sarcoidoza pulmonară: evaluarea CT a reversibilităţii leziunilor. Radiology 182(2):349-354, 1992.

Lynch DA, Webb WR, Gamsu G şi colab.: Tomografia computerizată în sarcoidoza pulmonară. J Comput Assist Tomogr 13(3):405-410,

1989.

Remy-Jardin M, Giraud F, Remy J, et al: Sarcoidoza pulmonară: rolul CT în evaluarea activităţii bolii şi a deteriorării funcţionale şi în evaluarea prognosticului. Radiology 191(3):675-680, 1994.

Aberle DR, Gamsu G, Ray CS şi colab.: Fibroza pleurală şi parenchimatoasă legată de azbest: detecţie cu CT de înaltă rezoluţie. Radiology 166(3):729-734, 1988.

Akira M, Higashihara T, Yokoyama K şi colab.: Pneumoconioza radiografică de tip p: CT de înaltă rezoluţie. Radiology 171(1):117-123, 1989.

Akira M, Yokoyama K, Yamamoto S, et al: azbestoza timpurie: evaluare cu CT de înaltă rezoluţie. Radiology 178(2):409-416, 1991.

Remy-Jardin M, Degreef JM, Beuscart R, et al: Pneumoconioza lucrătorului cărbunelui: evaluarea CT la lucrătorii expuşi şi corelarea cu constatările radiografice. Radiology 177(2):363-371, 1990.

Staples CA, Gamsu G, Ray CS şi colab: Tomografia computerizată de înaltă rezoluţie şi funcţia pulmonară la lucrătorii expuşi la azbest cu radiografii toracice normale. Am Rev Respir Dis 139(6):1502-1508, 1989.

Grenier P, Chevret S, Beigelman C şi colab.: Boală pulmonară infiltrativă difuză cronică: determinarea valorii diagnostice a datelor clinice, radiografia toracică şi analiza CT şi bayesiană. Radiology 191(2):383-390, 1994.

Grenier P, Valeyre D, Cluzel P şi colab.: Boala pulmonară interstiţială difuză cronică: valoarea diagnostică a radiografiei toracice şi CT de înaltă rezoluţie. Radiology 179(1):123-132, 1991.

Hartman TE, Primack SL, Muller NL, et al: Diagnostic of thoracic complications in SIDA: acurateţea CT. AJR Am J Roentgenol 162(3):547-553, 1994.

Mathieson JR, Mayo JR, Staples CA şi colab.: Boală pulmonară infiltrativă difuză cronică: comparaţie a acurateţei diagnostice a CT şi radiografia toracică. Radiology 171(1):111-116, 1989.

Muller NL: Tomografia computerizată în boala pulmonară interstiţială cronică. Radiol Clin North Am 29(5):1085-1093, 1991.

Muller NL, Miller RR: Tomografia computerizată a bolii pulmonare infiltrative difuze cronice. Partea 2. Am Rev Respir Dis 142(6 Pt 1):1440-1448, 1990.

Muller NL, Miller RR: Tomografia computerizată a bolii pulmonare infiltrative difuze cronice. Partea 1. Am Rev Respir Dis 142(5):1206-1215,

1990.

Remy-Jardin M, Giraud F, Remy J, şi colab: Importanţa atenuării din sticlă şlefuită în boala pulmonară infiltrativă difuză cronică: corelaţia patologică-CT. Radiology 189(3):693-698, 1993.

Webb WR: Tomografie computerizată pulmonară de înaltă rezoluţie. Constatări anatomice şi patologice normale. Radiol Clin North Am 29(5):1051- 1063, 1991.

Webb WR: Tomografia computerizată de înaltă rezoluţie a plămânului: anatomie normală şi anormală. Semin Roentgenol 26(2):110-117,

1991.

Webb WR: Tomografia computerizată de înaltă rezoluţie a bolii pulmonare obstructive. Radiol Clin North Am 32(4):745-757, 1994.

Wells AU, Rubens MB, du Bois RM, et al: Serial CT in fibrosing alveolitis: prognostic signification of initial pattern. AJR Am J Roentgenol 161(6):1159-1165, 1993.

Young K, Aspestrand F, Kolbenstvedt A: CT de înaltă rezoluţie şi bronhografie în evaluarea bronşiectaziei. Acta Radiol 32(6):439-441, 1991.

Itoh H, Murata K, Konishi J, şi colab: Boala pulmonară difuză: bază patologică pentru constatările tomografiei computerizate de înaltă rezoluţie. J Thorac Imaging 8(3):176-188, 1993.

Webb WR, Stein MG, Finkbeiner WE şi colab.: Plămâni izolaţi normali şi bolnavi: CT de înaltă rezoluţie. Radiologie 166(1 Pt 1):81-87,

1988.

Gotway MB, Reddy GP, Webb WR şi colab.: CT de înaltă rezoluţie a plămânului: modele de boală şi diagnostice diferenţiale. Radiol Clin North Am 43(3):513-542, viii, 2005.

Remy-Jardin M, Beuscart R, Sault MC şi colab: Micronoduli subpleurali în bolile pulmonare infiltrative difuze: evaluare cu scanări CT cu secţiune subţire. Radiology 177(1):133-139, 1990.

Sibtain NA, Ujita M, Wilson R şi colab.: Îngroşarea septală interlobulară în bronşiectazia idiopatică: un studiu CT cu secţiune subţire pe 94 de pacienţi. Radiologie 237(3):1091-1096, 2005.

Primack SL, Hartman TE, Hansell DM şi colab: Boală pulmonară în stadiu terminal: constatări CT la 61 de pacienţi. Radiology 189(3):681-686, 1993.

Hodnett PA, Naidich DP: Boală pulmonară interstiţială fibrosă. o abordare practică bazată pe tomografie computerizată de înaltă rezoluţie a diagnosticului şi managementului şi o revizuire a literaturii de specialitate. Am J Respir Crit Care Med 188(2):141-149, 2013.

Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, et al: Fleischner Society: glosar de termeni pentru imagistica toracică. Radiologie 246(3):697-722,

2008.

Colby TV, Swensen SJ: Distribuţia anatomică şi modelele histopatologice în boala pulmonară difuză: corelaţie cu HRCT. J Thorac Imaging 11(1):1-26, 1996.

Gruden JF, Webb WR, Naidich DP şi colab.: Boală multinodulară: localizare anatomică la CT cu secţiune subţire - evaluarea multireader a unui algoritm simplu. Radiology 210(3):711-720, 1999.

Muller NL, Kullnig P, Miller RR: Constatările CT ale sarcoidozei pulmonare: analiza a 25 de pacienţi. AJR Am J Roentgenol 152(6):1179-1182, 1989.

Im JG, Itoh H, Shim YS, et al: Tuberculoza pulmonară: constatări CT - boală activă precoce şi schimbare secvenţială cu terapia antituberculoasă. Radiology 186(3):653-660, 1993.

Brauner MW, Grenier P, Mouelhi MM şi colab.: Histiocitoză pulmonară X: evaluare cu CT de înaltă rezoluţie. Radiologie 172(1):255-258,

1989.

Lynch DA, Rose CS, Way D şi colab.: Pneumonita de hipersensibilitate: sensibilitatea CT de înaltă rezoluţie într-un studiu bazat pe populaţie. AJR Am J Roentgenol 159(3):469-472, 1992.

Silver SF, Muller NL, Miller RR şi colab.: Pneumonită de hipersensibilitate: evaluare cu CT. Radiology 173(2):441-445, 1989.

Gruden JF, Webb WR, Warnock M: Opacităţi centrilobulare în plămâni pe CT de înaltă rezoluţie: consideraţii de diagnostic şi corelaţie patologică. AJR Am J Roentgenol 162(3):569-574, 1994.

Muller NL, Miller RR: Boli ale bronhiolelor: CT şi constatări histopatologice. Radiology 196(1):3-12, 1995.

Nishimura K, Itoh H: Caracteristicile tomografice computerizate de înaltă rezoluţie ale bronşiolitei obliterante care organizează pneumonia. Chest 102(1 Suppl):26S-31S, 1992.

Leung AN, Miller RR, Muller NL: Opacificarea parenchimului în bolile pulmonare infiltrative cronice: corelaţia CT-patologică. Radiology 188(1):209-214, 1993.

Lynch DA: Atenuarea sticlei şlefuite pe CT la pacienţii cu fibroză pulmonară idiopatică. Cufăr 110(2):312-313, 1996.

Muller NL, Miller RR: Atenuare din sticlă şlefuită, noduli, alveolită şi granuloame sarcoide. Radiology 189(1):31-32, 1993.

Remy-Jardin M, Remy J, Deffontaines C, şi colab: Evaluarea bolii pulmonare infiltrative difuze: comparaţie CT convenţională şi CT de înaltă rezoluţie. Radiology 181(1):157-162, 1991.

Leung AN, Staples CA, Muller NL: Boala pulmonară infiltrativă difuză cronică: comparaţie a acurateţei diagnosticului CT de înaltă rezoluţie şi convenţional. AJR Am J Roentgenol 157(4):693-696, 1991.

Kuwano K, Matsuba K, Ikeda T şi colab.: Diagnosticul emfizemului uşor. Corelarea scorurilor de tomografie computerizată şi patologie. Am Rev Respir Dis 141(1):169-178, 1990.

Klein JS, Gamsu G, Webb WR şi colab.: Diagnosticul CT de înaltă rezoluţie al emfizemului la pacienţii simptomatici cu radiografii toracice normale şi capacitate de difuzie scăzută izolată. Radiologie 182(3):817-821,

1992.

Abbott GR Rosado-de-Christenson ML, Frazier AA, et al: Din arhivele AFIP: limfangioleiomiomatoza: corelaţie radiologic-patologică. Radiographics 25(3):803-828, 2005.

Harari S, Torre O, Moss J: Limfangioleiomiomatoza: ce ştim şi ce căutăm? Eur Respir Rev: un jurnal oficial al Societăţii Europene de Respiraţie 20(119):34-44, 2011.

Lenoir S, Grenier P, Brauner MW, şi colab: Limfangiomiomatoza pulmonară şi scleroza tuberoasă: comparaţie a constatărilor CT radiografice şi subţiri. Radiology 175(2):329-334, 1990.

Moore AD, Godwin JD, Muller NL, şi colab.: Histiocitoză pulmonară X: comparaţie a constatărilor radiografice şi CT. Radiology 172(1):249-254, 1989.

Templeton PA, McLoud TC, Muller NL şi colab: Limfangioleiomiomatoza pulmonară: CT şi constatări patologice. J Comput Assist Tomogr 13(1):54-57, 1989.

Abbott GF, Rosado-de-Christenson ML, Franks TJ, et al: Din arhivele AFIP: pulmonary Langerhans cell histiocytosis. Radiographics 24(3):821-841, 2004.

McCormack FX: Limfangioleiomiomatoza: o actualizare clinică. Cufăr 133(2):507-516, 2008.

Grant LA, Babar J, Griffin N: Chisturi, cavităţi şi fagure în tulburările multisistem: diagnostic diferenţial şi constatări pe CT cu secţiune subţire. Clin Radiol 64(4):439-448, 2009.

Lynch DA, Brasch RC, Hardy KA şi colab: Boala pulmonară pediatrică: evaluare cu CT ultrarapidă de înaltă rezoluţie. Radiology 176(1):243-248, 1990.

Webb WR: Radiologia bolii pulmonare obstructive. AJR Am J Roentgenol 169(3):637-647, 1997.

Im JG, Kim SH, Chung MJ şi colab.: Atenuarea lobulară scăzută a parenchimului pulmonar pe CT: evaluarea a patruzeci şi opt de pacienţi. J Comput Assist Tomogr 20(5):756-762, 1996.

Arakawa H, Webb WR: Captarea aerului pe scanările CT expiratorii de înaltă rezoluţie în absenţa anomaliilor de scanare inspiratorie: corelaţia cu testele funcţiei pulmonare şi diagnosticul diferenţial. AJR Am J Roentgenol 170(5):1349-1353, 1998.

Arakawa H, Webb WR: CT expirator de înaltă rezoluţie. Radiol Clin North Am 36(1):189-209, 1998.

Epler GR, McLoud TC, Gaensler EA şi colab.: Radiografia toracică normală în boala pulmonară infiltrativă difuză cronică. N Engl J Med 298(17):934-939, 1978.

Gaensler EA, Carrington CB: Biopsie deschisă pentru boala pulmonară infiltrativă difuză cronică: corelaţii clinice, radiografice şi fiziologice la 502 pacienţi. Ann Thorac Surg 30(5):411-426, 1980.

Padley SP, Hansell DM, Flower CD şi colab.: Precizia comparativă a tomografiei computerizate de înaltă rezoluţie şi a radiografiei toracice în diagnosticul bolii pulmonare infiltrative difuze cronice. Clin Radiol 44(4):222-226, 1991.

Stein MG, Mayo J, Muller N şi colab.: Răspândirea limfangitică pulmonară a carcinomului: apariţia la tomografii. Radiology 162(2):371-375, 1987.

Strickland B, Strickland NH: Valoarea tomografiei computerizate cu secţiune îngustă de înaltă definiţie în alveolita fibrozată. Clin Radiol 39(6):589-594, 1988.

McLoud TC, Carrington CB, Gaensler EA: Boala pulmonară infiltrativă difuză: o nouă schemă pentru descriere. Radiology 149(2):353-363, 1983.

Aberle DR: HRCT în boala pulmonară difuză acută. J Thorac Imaging 8(3):200-212, 1993.

Janzen DL, Padley SP, Adler BD şi colab: Complicaţii pulmonare acute la pacienţii imunocompromişi fără SIDA: comparaţie a acurateţei diagnosticului CT şi radiografia toracică. Clin Radiol 47(3):159-165, 1993.

Johkoh T, Muller NL, Cartier Y şi colab.: Pneumonii interstiţiale idiopatice: acurateţea diagnosticului CT cu secţiune subţire la 129 de pacienţi. Radiology 211(2):555-560, 1999.

Lee KS, Primack SL, Staples CA şi colab.: Boală pulmonară infiltrativă cronică: comparaţie a acurateţelor diagnostice ale radiografiei şi CT cu secţiune subţire cu doză mică şi convenţională. Radiologie 191(3):669-673, 1994.

Nishimura K, Izumi T, Kitaichi M şi colab.: Precizia diagnostică a tomografiei computerizate de înaltă rezoluţie în bolile pulmonare infiltrative difuze. Cufăr 104(4):1149-1155, 1993.

Padley SP, Adler B, Muller NL: Tomografia computerizată de înaltă rezoluţie a pieptului: indicaţii curente. J Thorac Imaging 8(3):189-199, 1993.

Primack SL, Muller NL: Tomografia computerizată de înaltă rezoluţie în boala pulmonară difuză acută la pacientul imunocompromis. Radiol Clin North Am 32(4):731-744, 1994.

Societatea Americană de Torac, Societatea Europeană de Respiraţie: Societatea Americană de Torac/Societatea Europeană de Respiraţie Clasificarea Internaţională Multidisciplinară de Consens a Pneumoniilor Interstiţiale Idiopatice. Această declaraţie comună a Societăţii Americane Toracice (ATS) şi a Societăţii Europene de Respiraţie (ERS) a fost adoptată de consiliul de administraţie al ATS, iunie 2001 şi de Comitetul executiv ERS, iunie 2001. Am J Respir Crit Care Med 165(2):277-304, 2002.

Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al: O declaraţie oficială ATS/ERS/JRS/ALAT: fibroza pulmonară idiopatică: linii directoare bazate pe dovezi pentru diagnostic şi management. Am J Respir Crit Care Med 183(6): 788-824, 2011.

Akira M, Sakatani M, Ueda E: Fibroza pulmonară idiopatică: progresia fagurelor la CT cu secţiune subţire. Radiologie 189(3):687-691, 1993.

Lee JS, Im JG, Ahn JM şi colab.: Alveolita fibrozată: implicaţia prognostică a atenuării sticlei şlefuite la CT de înaltă rezoluţie. Radiology 184(2):451-454, 1992.

Murdoch J, Muller NL: Sarcoidoza pulmonară: modificări la examinarea CT de urmărire. AJR Am J Roentgenol 159(3):473-477, 1992.

Terriff BA, Kwan SY, Chan-Yeung MM şi colab.: Alveolita fibrozată: radiografia toracică şi CT ca predictori ai deteriorării clinice şi funcţionale la urmărire la 26 de pacienţi. Radiologie 184(2):445-449,

1992.

Flaherty KR, Thwaite EL, Kazerooni EA şi colab.: Diagnosticul radiologic versus histologic în UIP şi NSIP: implicaţii de supravieţuire. Thorax 58(2):143-148, 2003.

Galvin JR, Frazier AA, Franks TJ: Evaluarea radiologică şi histopatologică în colaborare a bolii pulmonare fibrotice. Radiologie 255(3):692- 706, 2010.

Gay SE, Kazerooni EA, Toews GB şi colab: Fibroza pulmonară idiopatică: predicţia răspunsului la terapie şi supravieţuire. Am J Respir Crit Care Med 157(4 Pt 1):1063-1072, 1998.

Jeong YJ, Lee KS, Muller NL şi colab.: Pneumonie interstiţială obişnuită şi pneumonie interstiţială nespecifică: constatări CT în secţiune subţire în serie corelate cu funcţia pulmonară. Korean J Radiol: Jurnalul Oficial al Societăţii Coreene de Radiologie 6(3):143-152, 2005.

Nagao T, Nagai S, Hiramoto Y şi colab.: Evaluarea în serie a rezultatelor tomografiei computerizate de înaltă rezoluţie la pacienţii cu fibroză pulmonară idiopatică în pneumonia interstiţială obişnuită. Respiraţie 69(5):413-419, 2002.

Wells AU, Hansell DM, Corrin B şi colab.: Tomografia computerizată de înaltă rezoluţie ca predictor al histologiei pulmonare în scleroza sistemică. Thorax 47(9):738-742, 1992.

Wells AU, Hansell DM, Rubens MB şi colab.: Valoarea predictivă a aparițiilor pe tomografia computerizată cu secțiune subțire în alveolita fibrozată. Am Rev Respir Dis 148(4 Pt 1):1076-1082, 1993.

Bensard DD, McIntyre RC Jr, Waring BJ şi colab.: Comparația dintre biopsia pulmonară video toracoscopică cu biopsia pulmonară deschisă în diagnosticul bolii pulmonare interstițiale. Cufăr 103(3):765-770, 1993.

Wall CP, Gaensler EA, Carrington CB şi colab.: Comparație a biopsiilor transbronşice şi deschise în bolile pulmonare infiltrative cronice. Am Rev Respir Dis 123(3):280-285, 1981.

Boiselle PM: Imagistica căilor respiratorii mari. Clin Chest Med 29(1):181- 193, vii, 2008.

Conces DJ Jr, Tarver RD, Vix VA: Broncolitiază: caracteristici CT la 15 pacienți. AJR Am J Roentgenol 157(2):249-253, 1991.

Grenier P Lenoir S, Brauner M: Evaluarea tomografică computerizată a bronşiectaziei. Semin Ultrasound CT MR 11(5):430-441, 1990.

Grenier P, Maurice F, Musset D şi colab: Bronşiectazie: evaluare prin CT cu secțiune subțire. Radiology 161(1):95-99, 1986.

Hansell DM: Bronşiectazie. Radiol Clin North Am 36(1):107-128,

1998.

Kim JS, Muller NL, Park CS şi colab: Bronşiectazie cilindrice: constatări diagnostice pe CT cu secțiune subțire. AJR Am J Roentgenol 168(3):751-754, 1997.

McGuinness G, Naidich DP, Leitman BS şi colab.: Bronchiectazie: evaluare CT. AJR Am J Roentgenol 160(2):253-259, 1993.

Lynch DA: Imagistica bolii căilor respiratorii mici şi a bolii pulmonare obstructive cronice. Clin Chest Med 29(1):165-179, vii, 2008.

Gotway MB, Lee ES, Reddy GP şi colab.: CT cu secțiune subțire, dinamică, expiratorie cu doză mică a plămânilor folosind un scaner CT spiral. J Thorac Imaging 15(3):168-172, 2000.

Franquet T, Stern EJ, Gimenez A, et al: CT decubit lateral: un adjuvant util la CT inspirator-expirator standard pentru detectarea captării aerului. AJR Am J Roentgenol 174(2):528-530, 2000.

Baroni RH, Feller-Kopman D, Nishino M, et al: Traheobronchomalacia: comparație între CT expirator final şi expirator dinamic pentru evaluarea colapsului căilor respiratorii centrale. Radiologie 235(2):635- 641, 2005.

Lee EY, Boiselle PM: Traheobronchomalacia la sugari şi copii: evaluare CT multidetector. Radiologie 252(1):7-22, 2009.

Anchetatorii PIOPED. Valoarea scanării ventilației/perfuziei în embolia pulmonară acută. Rezultatele investigației prospective a diagnosticului de embolie pulmonară (PIOPED). JAMA 263(20):2 7532759, 1990.

Stein PD, Fowler SE, Goodman LR și colab.: Tomografia computerizată multidetector pentru embolia pulmonară acută. N Engl J Med 354(22):2317-2327, 2006.

Swensen SJ, Sheedy PF 2nd, Ryu JH, et al: Rezultate după reținerea anticoagulării la pacienții cu suspiciune de embolie pulmonară acută și rezultate negative tomografice computerizate: un studiu de cohortă. Mayo Clin Proc 77(2):130-138, 2002.

Goodman LR, Stein PD, Beemath A și colab.: venografie CT pentru tromboză venoasă profundă: imagini continue versus imagini discontinue reformatate folosind date PIOPED II. AJR Am J Roentgenol 189(2):409-412, 2007.

Goodman LR, Stein PD, Matta F și colab.: venografia CT și sonografia de compresie sunt echivalente din punct de vedere diagnostic: date din PIOPED II. AJR Am J Roentgenol 189(5):1071-1076, 2007.

Loud PA, Katz DS, Bruce DA și colab.: Tromboză venoasă profundă cu suspiciune de embolie pulmonară: detecție cu venografie CT combinată și angiografie pulmonară. Radiologie 219(2):498-502, 2001.

Frechen D, Kruger S, Paetsch I, et al: Imagistica de perfuzie pulmonară: noi perspective asupra consecințelor funcționale ale emboliei pulmonare folosind un protocol de imagistică prin rezonanță magnetică cardiovasculară multicomponent. J Am Coll Cardiol 60(22):2335-2337, 2012.

Hochhegger B, Ley-Zaporozhan J, Marchiori E și colab.: Constatări imagistice prin rezonanță magnetică în embolia pulmonară acută. Br J Radiol 84(999):282-287, 2011.

Hochhegger B, Marchiori E, Irion K: Embolie pulmonară acută. N Engl J Med 363(20):1972, replica autorului 1974-1975, 2010.

Hochhegger B, Marchiori E, Zanetti G și colab.: Imagistica MR în embolia pulmonară în timpul sarcinii. Radiologie 260(1):304-305, răspunsul autorului 305, 2011.

Kalb B, Sharma P, Tigges S și colab.: Imagistica RM a emboliei pulmonare: acuratețea diagnosticului angiografiei pulmonare 3D MR îmbunătățite cu contrast, GRE 3D cu unghi de flip scăzut îmbunătățit cu contrast și secvențe FISP de inducție liberă neenhanced. Radiologie 263(1):271-278, 2012.

Kluge A, Gerriets T, Lange U, et al: RMN pentru urmărirea pe termen scurt a emboliei pulmonare acute. Evaluarea aspectului trombului și a perfuziei pulmonare: un studiu de fezabilitate. Eur Radiol 15(9):1969- 1977, 2005.

Kluge A, Gerriets T, Stolz E şi colab.: Perfuzia pulmonară în embolia pulmonară acută: acordul RMN şi SPECT pentru defecte de perfuzie lobare, segmentare şi subsegmentare. Acta Radiol 47(9):933-940, 2006.

Kluge A, Luboldt W, Bachmann G: Embolia pulmonară acută la nivel subsegmental: acurateţea diagnosticului a trei tehnici RMN în comparaţie cu 16-MDCT. AJR Am J Roentgenol 187(1):W7-W14,

2006.

Kluge A, Mueller C, Strunk J şi colab.: Experienţă în 207 examinări RMN combinate pentru embolia pulmonară acută şi tromboza venoasă profundă. AJR Am J Roentgenol 186(6):1686-1696, 2006.

Kluge A, Muller C, Hansel J, et al: MR în timp real cu TrueFISP pentru detectarea emboliei pulmonare acute: experienţa clinică iniţială. Eur Radiol 14(4):709-718, 2004.

Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE şi colab.: Angiografie prin rezonanţă magnetică îmbunătăţită cu gadoliniu pentru embolie pulmonară: un studiu prospectiv multicentric (PIOPED III). Ann Intern Med 152(7):434-443, W142-W433, 2010.

Zhang LJ, Luo S, Yeh BM, şi colab.: Precizia diagnostică a angiografiei RM tridimensionale cu contrast la 3-T pentru detectarea emboliei pulmonare acute: comparaţie cu angiografia CT cu multidetector. Int J Cardiol 168(5):4775-4783, 2013.

Revel MP, Sanchez O, Lefort C şi colab.: Precizia diagnosticului a perfuziei neamplificate, îmbunătăţite cu contrast şi a secvenţelor RMN angiografice pentru diagnosticul de embolie pulmonară: rezultate ale citirilor de secvenţă independente. Eur Radiol 23(9):2374-2382, 2013.

Evans AJ, Sostman HD, Knelson MH, et al: 1992 ARRS Executive Council Award. Detectarea trombozei venoase profunde: comparaţie prospectivă a imagistică RM cu venografia de contrast. AJR Am J Roentgenol 161(1):131-139, 1993.

Evans AJ, Sostman HD, Witty LA şi colab.: Detectarea trombozei venoase profunde: comparaţie prospectivă a imagistică RM şi sonografie. J Magn Reson Imaging: JMRI 6(1):44-51, 1996.

Cigarroa JE, Isselbacher EM, DeSanctis RW, et al: Diagnostic imaging in the evaluation of suspected aortic dissection. Standarde vechi şi direcţii noi. N Engl J Med 328(1):35-43, 1993.

Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al: 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM ghiduri pentru diagnosticul şi managementul pacienţilor cu boală de aortă toracică: un raport al Fundaţiei American College of Cardiology/American Heart Association Task Force, American Association of Thoracic Practice, American College Guides of Radiology, American College of Radiology

Guidelines Asociaţia Stroke, Societatea Anestezilor Cardiovasculari, Societatea pentru Angiografie şi Intervenţii Cardiovasculare, Societatea de Radiologie Intervenţională, Societatea Chirurgilor Toracici şi Societatea pentru Medicină Vasculară. Circulaţie 121(13):e266-e369, 2010.

Sommer T, Fehske W, Holzknecht N, et al: Disecţia aortică: un studiu comparativ al diagnosticului cu CT spirală, ecocardiografie transesofagiană multiplanară şi imagistica RM. Radiology 199(2):347-352, 1996.

Litmanovich D, Bankier AA, Cantin L şi colab.: CT şi RMN în bolile aortei. AJR Am J Roentgenol 193(4):928-940, 2009.

Gotway MB, Dawn SK: Imagistica aortei toracice cu CT multislice. Radiol Clin North Am 41(3):521-543, 2003.

Nienaber CA, von Kodolitsch Y, Nicolas V şi colab: Diagnosticul disecţiei aortei toracice prin proceduri imagistice neinvazive. N Engl J Med 328(1):1-9, 1993.

Mirvis SE, Shanmuganathan K: Diagnosticul leziunii aortice traumatice contondente 2007: încă un nemesis. Eur J Radiol 64(1):2 7-40,

2007.

Kersting-Sommerhoff BA, Sechtem UP Fisher MR, et al: Imagistica RM a anomaliilor congenitale ale arcului aortic. AJR Am J Roentgenol 149(1):9-13, 1987.

Knauth Meadows A, Ordovas K, Higgins CB, et al: Imagistica prin rezonanţă magnetică la adultul cu boală cardiacă congenitală. Semin Roentgenol 43(3):246-258, 2008.

Strouse PJ, Hernandez RJ, Beekman RH 3rd: Evaluarea arterelor pulmonare centrale la pacienţii cu leziuni obstructive ale ventriculului drept: comparaţie a imagistică RM şi cineangiografie. AJR Am J Roentgenol 167(5):1175-1183, 1996.

Lu JC, Dorfman AL, Attili AK, et al: Evaluare cu imagistica RM cardiovasculară a deflectoarelor şi conductelor utilizate în ameliorarea sau repararea bolilor cardiace congenitale. Radiografie 32(3):E107-E12 7, 2012.

Rodriguez E, Soler R, Fernandez R şi colab.: Imagistica postoperatorie în bolile cardiace congenitale cianotice: partea 1, constatări normale. AJR Am J Roentgenol 189(6):1353-1360, 2007.

Soler R, Rodriguez E, Alvarez M, et al: Imagistica postoperatorie în bolile cardiace congenitale cianotice: partea 2, complicaţii. AJR Am J Roentgenol 189(6):1361-1369, 2007.

Leung AN, Muller NL, Miller RR: CT în diagnosticul diferenţial al bolii pleurale difuze. AJR Am J Roentgenol 154(3):487-492,

1990.

McLoud TC, Flower CD: Imagistica pleurei: sonografie, CT şi imagistica RM. AJR Am J Roentgenol 156(6):1145-1153, 1991.

Davies HE, Wathen CG, Gleeson FV: Riscurile expunerii la radiaţii legate de imagistica de diagnostic şi cum să le minimizezi. BMJ 342:d947, 2011.

Lockwood D, Einstein D, Davros W: Imagistica de diagnostic: doza de radiaţii şi preocupările pacienţilor. Cleve Clin J Med 73(6):583-586, 2006.

Zanotti-Fregonara P, Hindie E: Riscul de radiaţii de la scanerele cu raze X de la aeroport: ar trebui să ne temem de microsievert? Radiologie 261(1):330-331, răspuns autor 331-332, 2011.

RADIOLOGIE TORACICĂ: INVAZIVĂ

DIAGNOSTIC IMAGISTICO ŞI INTERVENŢII GHIDATE DE IMAGINI

JEFFREY S. KLEIN, MD • ANANT D. BHAVE, MD

INTRODUCERE

BIOPSIE CU AC TRANSTORACIC

Indicatii si contraindicatii

Selectia pacient-leziune si

Preprocedura clinică şi imagistică

Evaluare

Alegerea îndrumării imagistice

Procedură

Managementul pacientului după procedură

Rezultate

Complicaţii

DRENAJ CATETER AL COLECŢIILOR INTRATORACICE

Efuzii parapneumonice—Empiem

Efuziuni pleurale maligne Pneumotorax

Abcesul pulmonar

ARTERIOGRAFIA BRONŞICA

Indicatii si contraindicatii

ARTERIOGRAFIA PULMONARĂ

Indicatii si contraindicatii

ABLAȚIA TERMICĂ A CANCERULUI PLAMONI LOCALIZAT ŞI A BOLII METASTATICE PULMONARE

Indicatii si contraindicatii

LOCALIZARE PREOPERATORIA GIDATĂ CT PENTRU REZECȚIA NODULOR DE CHIRURGIE TORACICĂ VIDEOASISTĂ

Indicatii si contraindicatii

INTRODUCERE

Biopsia cu ac transtoracică ghidată de imagini (TNB), care este de obicei efectuată folosind ghidaj tomografic computerizat (CT) sub anestezie locală şi sedare conştientă, este o procedură minim invazivă care poate oferi un diagnostic citologic, histologic sau microbiologic definitiv la 90% dintre pacienţii cu leziuni toracice localizate1. în special pentru leziunile pulmonare nedeterminate, se efectuează de obicei în urma unei analize multidisciplinare a materialului clinic, de laborator, imagistic şi patologic relevant şi necesită luarea în considerare a expertizei locale, disponibilitatea procedurilor alternative de diagnostic invazive, inclusiv bronhoscopie şi chirurgie toracică asistată video (VATS) şi nevoile medicului de trimitere şi ale pacientului.

Radiologii intervenţionali joacă, de asemenea, un rol important în gestionarea colecţiilor de aer şi fluide intratoracice, folosind imagistica transversală pentru a ghida plasarea cateterului şi pentru a monitoriza răspunsul la drenaj şi în controlul hemoptiziei masive prin embolizarea arterelor bronşice sau sistemice. Mai recent, ablaţia termică ghidată de CT a cancerului pulmonar în stadiu incipient şi a bolii metastatice pulmonare limitate a demonstrat eficacitatea ca alternativă minim invazivă la managementul chirurgical şi la radioterapia externă la pacienţii selectaţi cu cancer pulmonar în stadiul IA sau cei cu metastaze pulmonare limitate.

BIOPSIE CU AC TRANSTORACIC

INDICAȚII ŞI CONTRAINDICAȚII

Cea mai frecventă indicaţie pentru TNB este diagnosticul unui nodul pulmonar solitar (Fig. 19-1).2 Indicaţiile suplimentare includ diagnosticul unei mase mediastinale, un ganglion limfatic hilar sau mediastinal mărit,3 masa peretelui toracic sau masa sau îngroşarea pleurală4. indicaţie pentru TNB ghidat de imagine. La aceşti din urmă pacienţi, prelevarea materialului pentru coloraţii şi culturi microbiologice, mai degrabă decât analiza citologică pentru malignitate, este scopul principal pentru TNB. receptori)6 sau testare moleculară (de exemplu, receptorul factorului de creştere epidermic sau cuantificarea rearanjamentului limfom kinazei 4-anaplazice asemănătoare proteinei asociate microtubulilor echinodermic [EML4-ALK])7 pentru a ajuta la ghidarea terapiei. Ocazional, o leziune considerată probabil a fi benignă pe baza analizei clinice şi imagistice este prelevată folosind TNB pentru a oferi un diagnostic definitiv benign.

Singura contraindicaţie absolută pentru TNB este incapacitatea unui pacient de a coopera pentru prelevarea sigură şi cu succes a leziunii toracice în cauză. Majoritatea adulţilor, chiar şi cei cu funcţie pulmonară compromisă, pot fi supuşi cu succes TNB ghidat de imagini folosind anestezie locală şi fie sedare conştientă, fie îngrijire monitorizată prin anestezie. Pentru prelevarea de probe de leziuni mici (<15 mm în diametru), pacientul trebuie să fie capabil să-şi ţină respiraţia atunci când este instruit să permită operatorului să poziţioneze cu precizie acul în leziune pentru recuperarea cu succes a materialului citologic. Pentru leziunile mai mari, în special cele de la periferia pulmonară şi cele din lobii superiori, care sunt mai puţin supuse mişcării craniocaudale în timpul respiraţiei normale, ţinerea respiraţiei este mai puţin importantă şi TNB poate fi efectuată în siguranţă la majoritatea acestor pacienţi, fără a fi nevoie ca pacientul să răspundă la comenzile verbale. TNB poate fi efectuat selectiv la pacienţii care primesc anestezie generală şi endotraheală

Figura 19-1 Biopsie transtoracică cu ac a unui nodul pulmonar solitar. CT cu pacientul predispus în timpul biopsiei transtoracice cu ac care arată cursul vertical al acului coaxial cu vârful său la marginea unui nodul de 1 cm din lobul superior stâng.

intubarea când este necesar. Chiar şi pacienţii cu dispnee severă - care nu pot sta în decubit pentru biopsie ghidată de CT sau fluoroscopic şi nu îşi pot ţine respiraţia - pot fi supuşi cu succes a TNB ghidat ultrasonografic în poziţia şezând dacă leziunea care urmează să fie prelevată în plămân sau pleură oferă o fereastră acustică intercostală adecvată pentru a permite vizualizarea şi biopsia în timp real. Ca şi în cazul leziunilor mediastinale superioare, se poate folosi un abord suprasternal ghidat ecografic cu pacientul în poziţie şezând.

Diatezele hemoragice sunt doar o contraindicaţie relativă pentru TNB şi, dacă sunt identificate, pot fi de obicei corectate înainte de procedură. Deşi nu există date obiective care să arate un risc crescut de sângerare de la TNB la pacienţii cu parametri anormali de coagulare, cum ar fi un raport internaţional normalizat crescut mai mare de 1,5 sau un număr de trombocite mai mic de 50.000 celule/pL, majoritatea operatorilor şi ghidurilor

publicate recomandă corectarea înainte de procedură a parametrilor de sângerare anormali, inclusiv pacienţii care primesc medicamente antiplatelen/apidogrel. (Plavix) pentru profilaxia după infarct miocardic, accident vascular cerebral sau plasarea recentă a stentului de arteră coronară, care necesită TNB, ar trebui să aibă o evaluare a riscurilor şi beneficiilor relative ale întreruperii acestor agenţi în comparaţie cu potenţialele complicaţii hemoragice induse de TNB. Ghidurile publicate recomandă întreruperea antiagregantelor plachetare cu cel puţin 5 zile înainte de TNB.8 Acei pacienţi care sunt consideraţi a fi expuşi riscului de tromboză dacă anticoagularea sau agenţii antiagregante plachetar sunt retraşi înainte de biopsie pot fi înlănţiţi pentru a primi heparină intravenoasă, care poate fi întreruptă cu câteva ore înainte de TNB, oferind astfel o scurtă fereastră periprocedurală fără anticoagulare. Pentru mase mediastinale mari sau leziuni pulmonare periferice mari sau perete pleural/toracic, biopsia de aspiraţie poate fi efectuată în siguranţă în timp ce pacientul rămâne pe anticoagulare sau agenţi antiplachetari. Dacă este necesară biopsia ţesutului central, în mod obişnuit pentru diagnosticul unei mase mediastinale anterioare, cum ar fi limfomul sau neoplasmul timic sau pentru analiza moleculară a NSCLC (adenocarcinoame), agenţii antiplachetari ar trebui întrerupt în mod ideal timp de 7 zile înainte de biopsie. Pacienţii care au suferit o pneumonectomie anterioară prezintă un risc mai mare de compromis respirator în cazul în care dezvoltă sângerare sau pneumotorax în urma biopsiei pulmonare. Cu toate acestea, deoarece aceste complicaţii pot fi de obicei anticipate şi gestionate cu succes, pneumonectomia anterioară nu exclude TNB pentru evaluarea unei leziuni suspecte în plămânul rezidual.

SELECŢIA PACIENTULUI-LEZIUNEA ŞI EVALUARE CLINICĂ ŞI IMAGISTICA PREPROCEDURĂ

Decizia de a efectua un TNB pentru diagnostic urmează o evaluare imagistică amănunţită şi o evaluare clinică a pacientului; de obicei, aceasta include o consultare cu un pneumolog sau un oncolog care intervievează şi examinează pacientul pentru a determina probabilitatea clinică de malignitate după ce a fost identificată o leziune toracică suspectă. Pentru pacienţii mai tineri de 35 de ani fără factori de risc semnificativi pentru malignitate şi care au leziuni pulmonare focale, urmărirea imagistică este aproape invariabil utilizată deoarece probabilitatea de malignitate la astfel de pacienţi este foarte scăzută. Dimpotrivă, pentru pacienţii cu leziuni localizate care au o probabilitate mare prebiopsie de cancer pulmonar, trimiterea directă pentru consult chirurgical este rezonabilă şi mai rentabilă, deoarece rezultatul TNB va fi puţin probabil să evite rezecţia leziunii. Cu toate acestea, biopsia nodulilor maligni probabili poate fi utilă la pacienţii care sunt candidaţi săraci la chirurgie, la care leziunea nu este susceptibilă de rezecţie VATS pentru diagnosticul intraoperator de secţiune congelată şi la cei cu antecedente de malignitate anterioară, la care boala metastatică este considerată şi diagnosticul de metastază TNB nu ar duce la o intervenţie chirurgicală. Pentru masele mediastinale anterioare, biopsia de bază este aproape întotdeauna necesară pentru diagnosticul iniţial al limfomului, mai ales dacă diagnosticul ar exclude sternotomia şi rezecţia inutile, deoarece aceste leziuni sunt tratate cu radioterapie şi/sau chimioterapie sistemică.

Este important să se determine următoarele înainte de procedură: (1) dacă TNB va modifica abordarea terapeutică a leziunii în cauză şi (2) dacă un pacient cu suspiciune de malignitate ar opta pentru tratament pe baza rezultatelor procedurii în cazul în care ar produce material malign. Este rezonabil să se trimită pacienţii cu probabilitate mare de NSCLC direct la VATS cu rezecţie sublobară sau pene pentru diagnosticul iniţial, deoarece această procedură poate oferi atât material de diagnostic, cât şi tratament definitiv, în special pentru leziunile pulmonare periferice mai mici, susceptibile de a reflecta adenocarcinomul, aşa cum este determinat prin analiza CT subţire. La pacienţii cu NSCLC în stadiul I, care au mai mult de 75 de ani, segmentectomia sau rezecţia în pană extinsă poate fi oferită ca o alternativă eficientă şi potenţial benefică la lobectomie, în special dacă pacienţii au leziuni indolente (de exemplu, sticlă şlefuită sau subsolidă) sau comorbidităţi medicale semnificative, cum ar fi boala pulmonară obstructivă cronică severă.9

Toţi pacienţii trimişi pentru TNB ghidat de imagine ar trebui să aibă o examinare CT recentă (optim în 4 săptămâni de la procedură) cu secţiune subţire (<2 mm grosime a secţiunii) a leziunii care urmează să fie prelevată. Pentru TNB a maselor mediastinale, a ganglionilor mediastinali măriţi sau a maselor pleurale şi ale peretelui toracic, un studiu recent CT cu contrast sau imagistică prin rezonanţă magnetică ajută la determinarea vascularităţii leziunii şi a proximităţii acesteia de structurile vasculare critice.

Consimţământul informat este obţinut la sosirea la secţia de radiologie pentru toţi pacienţii care suferă de TNB fie de către persoana care efectuează procedura, fie de un profesionist din domeniul sănătăţii care este capabil să descrie procedura cu acurateţe şi să răspundă la întrebări pentru pacient şi membrii familiei care îi însoţesc. Consimţământul informat ar trebui să includă o explicaţie detaliată a procedurii TNB în sine, durata aşteptată în departament (de obicei 1 oră pentru procedură şi 3 ore de observare postprocedură) şi beneficiile abordării transtoracice ghidate de imagini în comparaţie cu opţiunile alternative de diagnostic neinvaziv, inclusiv opţiunea de a nu fi supus altor proceduri de diagnosticare, odată ce riscurile şi beneficiile TNB au fost descrise. Incidenţa publicată a pneumotoraxului indus de TNB (aproximativ 20%), inserarea tubului toracic (3%) şi hemoptizie (5%)10 sunt furnizate înainte ca pacientul să semneze formularul de consimţământ tipărit.

ALEGEREA GHIDULUI IMAGISTICO

Deşi TNB poate fi efectuată sub ghidare fluoroscopică, CT sau ultrasonografică, majoritatea operatorilor folosesc ghidarea CT exclusiv sau pentru majoritatea procedurilor lor. CT oferă informaţii rapide şi precise cu privire la leziunea şi localizarea acului. Este singura modalitate imagistică care permite accesul la leziunile centrale mici şi accesul în siguranţă la ganglionii mediastinali măriţi (Fig. 19-2). Capacitatea de a vizualiza structurile intermediare permite operatorului să evite bolele sau vasele mari în traseul proiectat al acului. Localizarea precisă a vârfului acului permite o evaluare mai sigură a adecvării plasării acului, în special în leziunile mici sau cu un centru necrotic sau cavitar. Complicaţiile precum sângerarea sau pneumotoraxul sunt uşor identificate şi gestionate rapid.

Fluoroscopia poate fi utilizată pentru biopsia leziunilor care sunt uşor de observat radiografic.11 În mod ideal, o unitate biplană sau C-arm care să permită obţinerea vederilor ortogonale în timpul plasării acului fără a rula pacientul din poziţia decubit ajută la evaluarea preciziei plasării acului în leziune. Doza de radiaţii la pacient de la TNB ghidat fluoroscopic este în general mai mică decât de la TNB ghidată de CT. Deoarece majoritatea radiologilor care efectuează în prezent TNB au fost instruiţi să utilizeze CT pentru intervenţii ghidate de imagini abdominale şi pelvine, majoritatea radiologilor folosesc CT pentru a efectua TNB.

Ecografia poate fi utilizată pentru a ghida TNB în cazuri selectate.12 Avantajul său principal este vizualizarea în timp real în timpul administrării anesteziei locale, plasarea acului în leziune şi prelevarea de probe a leziunii, în special biopsia automată a acului central pentru analiza histologică. Structurile vasculare care intervin sunt uşor de identificat folosind Doppler, astfel încât să poată fi evitate. Deşi tehnica este dependentă de operator, majoritatea radiologilor au experienţă cu sonde de diagnosticare cu ultrasunete şi tehnici de biopsie care sunt uşor de aplicat la TNB. Utilizarea ultrasonografiei pentru ghidarea TNB este limitată la leziunile cu o fereastră acustică adecvată, cum ar fi mase mediastinale anterioare şi leziuni pulmonare periferice cu un contact pleural larg între leziune şi peretele toracic (Fig. 19-3).

PROCEDURĂ

Pentru TNB ghidat de CT pacientul este aşezat în decubit şi poziţionat astfel încât să asigure cea mai scurtă distanţă de la locul de puncţie a pielii anticipat la leziune, de obicei cu locul de puncţie a pielii nedependent, permiţând o traiectorie verticală a acului (vezi Fig. 19-1). Pentru acei pacienţi care nu pot sta culcat în decubit pentru procedură din cauza dificultăţilor de respiraţie, pacientul poate fi plasat în decubit lateral şi se poate efectua o puncţie posterioară cu acul orientat orizontal. Majoritatea pacienţilor primesc sedare conştientă cu agenţi analgezici şi amnestici cu acţiune relativ scurtă şi uşor reversibile, cum ar fi fentanil şi, respectiv, midazolam (Versed); dacă este necesar, totuşi, pacienţii ocazional necesită îngrijire monitorizată prin anestezie sau anestezie generală. Pentru TNB efectuat cu sedare conştientă, o asistentă de radiologie intervenţională dedicată administrează medicamentele şi

monitorizează saturaţia de oxigen a pacientului, ritmul cardiac, ritmul respirator şi nivelul de răspuns pe parcursul procedurii. În mod ideal, pacientul ar trebui să poată coopera cu o reţinere constantă a respiraţiei, ceea ce este necesar pentru a poziţiona cu precizie acul de biopsie în leziuni mici pentru prelevarea cu succes; acest lucru este deosebit de important pentru leziunile din apropierea diafragmei, care prezintă o mişcare craniocaudală semnificativă în timpul respiraţiei chiar de maree.

Odată ce pacientul a fost poziţionat corespunzător, se obţine o vedere de scout (o imagine plană a toracelui analogă cu o radiografie frontală care este utilizată pentru a planifica scanările axiale) la capacitatea reziduală funcţională. Toate scanările obţinute prin regiunea de interes sunt, de asemenea, obţinute la expirarea finală normală, care este un volum

pulmonar confortabil şi reproductibil pentru a obţine pacientului, chiar şi atunci când este sedat. Pentru TNB a nodulilor pulmonari mici, trebuie obţinută o grosime de scanare reconstruită de cel mult jumătate din diametrul leziunii pentru identificarea şi marcarea locului de puncţie cu ac. Acest lucru oferă o vedere detaliată a coastelor şi a spaţiului intercostal, ajută la vizualizarea traseului anticipat al acului şi a oricăror vase mari sau bulle care trebuie evitate şi minimizează media parţială a volumului atunci când se evaluează poziţia vârfului acului în raport cu leziunea prelevată. Secţiunile subţiri sunt deosebit de importante atunci când se prelevează leziuni cu atenuare subsolidă, deoarece este important să se identifice orice componente solide din leziune pentru a viza TNB pentru a oferi un diagnostic citologic mai sigur de malignitate. Odată obţinute secţiunile subţiri care cuprind leziunea, se suprapune imaginii o grilă electronică la nivelul dorit pentru intrarea acului la consola tehnologului. Această grilă are axe majore care marchează meridianul central al portalului în planul coronal (axa x) şi sagital (axa y) şi corespund cu exactitate luminilor laser de pe portalul CT care se proiectează pe pielea pacientului la nivelul axial ales. Apoi se fac măsurători pe consolă de pe axa cea mai apropiată de punctul de intrare dorit, iar folosind o riglă pe pielea pacientului, acest punct este marcat pe piele cu un marker de neşters.

Zona este apoi pregătită şi drapată cu o soluţie sterilizantă precum povidonă-iodă (Betadine) sau, pentru cei cu alergii la iod, gluconat de clorhexidină (Hibiclens). Lidocaina locală 2% se administrează subcutanat

Tabelul 19-1 Indicaţii pentru biopsia cu ac central în torace

Masă mediastinală anterioară sau posterioară

Leziune benignă probabilă (hamrom, granulom)

Markeri moleculari în adenocarcinom

mezoteliom

Revizuirea citopatologică rapidă nu este disponibilă

?Leziuni pulmonare subsolide

locul de intrare şi mai adânc, apropiindu-se de suprafaţa pleurală, deoarece pleura parietală este puternic inervată şi este cel mai bine anesteziată înainte de plasarea transpleurală a acului de biopsie. Noi şi majoritatea operatorilor folosim o abordare coaxială cu ac, cu un ac ghidaj exterior cu pereţi subţiri 18- sau

calibre în diametru plasat prin peretele toracic şi pleura vecină şi poziţionat cu vârful la marginea leziunii. Probele sunt obţinute prin plasarea unui ac subţire de aspiraţie sau miez de calibrul 20 până la 22 prin acul de ghidare coaxial exterior. Reţinerea respiraţiei pacientului în timpul plasării acului şi repoziţionarea la acelaşi volum expirator final aşa cum este indicat pentru scanările preliminare este cheia pentru plasarea precisă a acului. Evaluarea rapidă a poziţiei acului după avansare şi repoziţionare poate fi obţinută prin

imagini axiale repetate prin regiune sau prin utilizarea fluoroscopiei CT, care permite operatorului să obţină mai multe imagini contigue în secţiune subţire în doză mică prin leziune şi ac fără a fi nevoie să părăsească camera.

Odată ce acul de ghidare este poziţionat corespunzător la marginea leziunii care urmează să fie prelevată, biopsia de aspiraţie se efectuează utilizând o mişcare rapidă, rotativă şi înainte şi înapoi cu acul interior ataşat la o seringă cu aspiraţie aplicată. Combinaţia ac-seringă este îndepărtată şi predată unui citotehnolog care exprimă conţinutul pe o lamă de sticlă şi apoi fixează lama în alcool. Lamele sunt apoi colorate cu albastru de toluidină O şi examinate cu un microscop ţinut într-o zonă învecinată. Probele de aspiraţie suplimentare sunt obţinute de obicei pentru analiză imunocitochimică, blocare celulară sau colorare şi culturi atunci când este necesar. Probele de biopsie de ţesut central pot fi obţinute folosind

ace de tăiere automate sau mai mari şi sunt rezervate pentru situaţiile în care analiza histologică este considerată necesară (Tabelul 19-1).

Practica noastră este ca un citopatolog să participe la fiecare procedură de biopsie ghidată de imagine efectuată în departamentul de radiologie pentru a oferi o interpretare rapidă a materialului aspirat folosind microscopia cu lumină. Acest feedback îl ajută pe radiolog să obţină probe suplimentare aspirate pentru cultură sau analiză imunocitochimică sau să efectueze biopsia cu ac central pentru analiza histologică.13 În mod ideal, înainte de biopsie, este consultat patologul responsabil cu procesarea şi interpretarea probelor obţinute în urma procedurii de biopsie; aceasta permite revizuirea specimenelor patologice existente care ajută la interpretarea specimenului de biopsie. Dacă se anticipează o biopsie de bază pentru materialul histologic, ca pentru o masă mediastinală, sau dacă este posibil să se obţină culturi, patologul sau citotehnologul poate aduce materialele adecvate la locul biopsiei în departamentul de radiologie pentru a procesa specimenele. Soluţia CytoLyt trebuie utilizată pentru a păstra materialul celular pentru blocarea celulelor, iar mediul Roswell Park Memorial Institute este utilizat pentru citometria în flux atunci când limfomul este o consideraţie de diagnostic şi biopsia cu ac nu este posibilă. Mediul de cultură trebuie utilizat pentru procesarea aspiratelor pentru petele microbiologice şi culturi, chiar şi atunci când infecţia este suspectată de la distanţă.

Abordarea iniţială a evaluării patologice a unui specimen de TNB obţinut dintr-un nodul pulmonar sau dintr-o masă este de a determina dacă leziunea reprezintă un cancer pulmonar cu celule mici (SCLC) sau un NSCLC. Această distincţie se face de obicei pe baza examinării cu microscopie uşoară a specimenului colorat.14 În majoritatea probelor de biopsie care prezintă o malignitate epitelială, sunt necesare teste imunocitochimice suplimentare efectuate pe probele aspirate pentru determinarea definitivă a locului primar al bolii. Imunocitochimia presupune legarea anticorpilor monoclonali sau policlonali de antigeni specifici din celulele tumorale care fac aceste proteine antigenice vizibile la microscopie cu lumină.6 Tehnica este versatilă, deoarece poate fi efectuată pe material citologic obţinut fixat pe lame, pe un bloc celular sau pe specimene histologice care sunt înglobate în parafină. Folosind controale pozitive şi negative şi evaluând colorarea nucleară, citoplasmatică sau membranoasă, patologul poate încorpora rezultatele coloraţiilor

imunocitochimice în algoritmul de diagnostic pentru a face o impresie cu privire la cauza specifică a leziunii prelevate.

Markerii neuroendocrini, inclusiv cromogranina, sinaptofizina şi CD56, sunt utilizaţi pentru a ajuta la confirmarea diagnosticului de carcinom cu celule mici, tumori carcinoide tipice şi atipice şi carcinom neuroendocrin cu celule mari. Markerii cei mai des utilizaţi pentru determinarea situsului primar al adenocarcinomului includ factorul de transcripţie tiroidian 1 (pozitiv în carcinomul pulmonar şi tiroidian) (Fig. 19-4), citokeratina 7 şi, respectiv, 20 (pozitiv în carcinomul pulmonar şi, respectiv, colorectal, şi util în distingerea celor doi), CDX2 (pozitiv în carcinomul colorectal şi estrogen fig. 5). şi HER2neu (pozitiv în unele carcinoame mamare).15 Din ce în ce mai mult, probele de bază pentru analiza mutaţională EGFR şi ALK la pacienţii cu NSCLC despre care se crede că reflectă adenocarcinomul ar trebui obţinute la pacienţii care ar putea beneficia de astfel de informaţii (Fig. 19-6).

MANAGEMENTUL PACIENTULUI POSTPROCEDURĂ

Odată ce biopsia a fost finalizată, pacientul este monitorizat şi sunt instituite măsuri de precauţie pentru a minimiza complicaţiile întârziate. De obicei, pacienţii sunt ţinuţi în decubit, în mod ideal cu biopsia în jos) într-un efort de a reduce probabilitatea scurgerii de aer din locul puncţiei pulmonare16,17 şi de a scădea probabilitatea ca orice hemoragie alveolară indusă de biopsie să fie aspirată în plămânul neafectat şi să producă compromisuri respiratorii. După finalizarea biopsiei, acul coaxial este retras şi pacientul este mutat imediat de către personalul de radiologie de pe masa de biopsie pe o targă cu partea de biopsie aşezată dependent; aceasta evită încordarea care ar produce o creştere a presiunii intratoracice care ar favoriza scurgerea de aer. Unii radiologi injectează cheag de sânge autolog sau soluţie salină la retragerea acului de ghidare exterior al unui sistem coaxial în încercarea de a sigila suprafaţa pleurală viscerală pentru a preveni scurgerea de aer şi pneumotoraxul după biopsie. Pacientul primeşte oxigen suplimentar ca măsură de precauţie în timpul recuperării după sedarea conştientă şi, de asemenea, pentru a ajuta la promovarea resorbţiei oricărui pneumotorax.

Se obţine o radiografie toracică în poziţie verticală la 2 până la 3 ore după finalizarea biopsiei pentru a evalua

Figura 19-6 Biopsie de bază pentru analiză moleculară. CT efectuat la nivelul arcului aortic arată acul de ghidare coaxial (săgeata) cu vârful său la marginea anterioară a unui nodul lobulat al lobului superior stâng, cu styletul receptacul al acului de tăiere interior (între vârfurile de săgeată) în interiorul nodulului. S-au obţinut probe de bază pentru analiza moleculară ulterioară a acestui adenocarcinom pulmonar cunoscut.

hemoragie intraparenchimatoasă sau pleurală şi pentru a exclude un pneumotorax. Dacă nu este detectat pneumotorax, pacientul poate fi externat în siguranţă la domiciliu.18 Dacă este prezent un pneumotorax mic (<2 cm de la apexul toracic până la linia pleurală a lobului superior) şi pacientul este asimptomatic, pacientul poate fi externat în siguranţă dacă pneumotoraxul a fost detectat pe CT în timpul biopsiei. În caz contrar, pacientul este observat încă 2 ore pentru a confirma că pneumotoraxul este stabil; dacă se măreşte, un cateter de drenaj pleural este plasat sub ghidaj fluoroscopic sau CT, iar pacientul este internat pentru observaţie şi management. Orice pneumotorax simptomatic, de dimensiuni moderate (2 până la 4 cm), mare (>4 cm) sau în creştere este evacuat, iar pacientul este internat pentru management. Pacienţii selectaţi care sunt supuşi evacuării unui pneumotorax indus de biopsie cu un cateter ataşat la o valvă Heimlich pot fi gestionaţi în condiţii de siguranţă în ambulatoriu, cu condiţia să aibă familia sau prietenii care îi pot monitoriza şi dacă locuiesc la distanţă scurtă de o unitate de îngrijire a sănătăţii care îi poate evalua şi gestiona în cazul în care dificultăţile de respiraţie le revin. Pacienţii supuşi drenajului cu cateter au etanşare şi aspiraţie sub apă până când pneumotoraxul s-a rezolvat şi nu poate fi demonstrată nicio scurgere de aer, moment în care cateterul poate fi îndepărtat în siguranţă.

REZULTATE

TNB s-a dovedit extrem de sensibil pentru diagnosticul citologic al malignităţii, cu sensibilităţi depăşind 90% în cea mai mare serie publicată.1,2 Distincţia dintre NSCLC şi SCLC este făcută cu o acurateţe ridicată (>85%).14 S-a demonstrat că o varietate de factori afectează sensibilitatea, inclusiv capacitatea pacientului de a sta nemişcat şi de a coopera suficient, prezenţa leziunii sub dimensiunea operatorului, experienţa leziunii şi a emfizei sub dimensiunea operatorului. densitatea şi disponibilitatea analizei citopatologice de specialitate; toţi aceşti factori afectează rata de succes a TNB. Chiar şi pentru leziunile mai mici de 10 mm, rata de sensibilitate a TNB este mare.19 Anumite leziuni, în special limfoamele mediastinale mari, cum ar fi limfomul Hodgkin scleroz nodular şi anumite forme de limfom nonHodgkin care conţin fibroză semnificativă, tumorile fibroase localizate ale pleurei şi leziunile neurogenice pot fi diagnosticate mai greu citologic; biopsiile cu ac de miez sunt de obicei obţinute pentru diagnosticul definitiv al acestor leziuni. Probele de TNB de adenocarcinoame subsolide pot fi dificil de distins citologic de atipie sau hiperplazie adenomatoasă, deşi experienţa noastră sugerează că producţia de TNB din aceste leziuni este similară cu cea pentru nodulii solizi.

Diagnosticul citologic precis al leziunilor pulmonare benigne, cum ar fi granuloamele, este mai dificil decât cel al leziunilor maligne, deoarece dimensiunea lor relativ mică şi matricea fibrotică de obicei hipocelulară face dificilă extragerea materialului de diagnostic din TNB. Biopsia cu ac de nucleu ca adjuvant la analiza citologică poate creşte randamentul diagnosticului de la TNB al leziunilor benigne la aproximativ 80%.20 Hamartoamele pulmonare, în special cele cu o componentă cartilaginoasă semnificativă, pot fi dificil de aspirat, iar biopsia cu ac de nucleu poate fi necesară pentru aceste leziuni. Cu toate acestea,

un citopatolog calificat poate pune diagnosticul de hamartom pulmonar dacă i se oferă material citologic adecvat (Fig. 19-7).

Randamentul diagnostic al TNB pentru infecţie este oarecum mai mic decât pentru malignitate. Cu toate acestea, TNB poate identifica

microorganismele cauzale producând leziuni focale la 80% dintre pacienţii imunocompromişi cu suspiciune de infecţie pulmonară.21

COMPLICATII

Cele mai frecvente complicaţii ale TNB includ pneumotoraxul şi sângerarea. Pneumotoraxul se dezvoltă la aproximativ 20% dintre pacienţii supuşi TNB, dintre care 3% necesită drenaj cu cateter sau tub.10 Factorii care pot fi asociaţi cu o rată crescută de pneumotorax indus de TNB includ lipsa de experienţă a operatorului, vârsta înaintată a pacientului, dimensiunea mai mică a leziunii, adâncimea mai mare a leziunii de la suprafaţa pleurală, prezenţa bolii emfixiem obstructive sau pulmonare mari. diametrul acului, timpul prelungit de staţionare a acului şi o oblicitate mai mare a unghiului dintre acul de biopsie şi suprafaţa pleurală viscerală transgresată.22-24

Hemoragia (eFig. 19-1) cu sau fără hemoptizie se dezvoltă la aproximativ 5% dintre pacienţii supuşi TNB, dar rareori este cauza observării prelungite, spitalizării sau necesităţii de transfuzie. Hemoragia indusă de biopsie poate împiedica finalizarea cu succes a TNB dacă duce la tuse insolubilă sau dacă sângele la locul biopsiei din plămân ascunde leziunea prelevată, făcând astfel imposibile încercările ulterioare de prelevare precisă.

Complicaţiile rare ale TNB includ hemotoraxul cauzat de afectarea arterei intercostale (vezi eFig. 19-1), embolia aeriană (eFig. 19-2), însămânţarea malignă a căii de biopsie şi, rareori, moartea.

DRENAJ CATETER AL COLECŢIILOR INTRATORACICE

Drenajul cu cateter sau tub ghidat de imagini al colecţiilor intratoracice este o metodă eficientă, minim invazivă pentru tratarea unui spectru de colecţii intrapleurale şi intrapulmonare (vezi discuţia suplimentară în capitolul 79). Această secţiune va trece în revistă indicaţiile obişnuite, considerentele imagistice, plasarea cateterului şi personalul post-procedură.

Tabelul 19-2 Indicaţii pentru drenajul cateter al efuziunii parapneumonice

Colecţie cu curgere liberă de dimensiuni mici până la moderate, lipsită de septări la ultrasonografie

Colecţii uniloculare lipsite de septări la ultrasonografie

Colecţii multiloculare sau septate selectate la candidaţii neoperatori

îmbătrânirea colecţiilor intratoracice cu o trecere în revistă a complicaţiilor şi a rezultatelor la pacienţii selectaţi.

EFUZII PARAPNEUMONICE—EMPYEMA

Colecţiile intrapleurale susceptibile de drenaj ghidat de imagini includ un spectru larg de cauze comune ale revărsaturilor pleurale (vezi discuţia suplimentară în capitolul 80). Pacienţii selecţionaţi cu revărsate parapneumonice complicate, definite ca cei puţin probabil să se rezolve spontan cu tratamentul infecţiei pulmonare subiacente, sau empiem franc pot beneficia de drenaj ghidat de imagine, evitând astfel spitalizarea prelungită şi procedurile de drenaj chirurgical deschis şi/sau decorticare (Tabelul 19-2).

Conform declaraţiei de consens Colegiului American al Medicilor în Piept cu privire la managementul medical şi chirurgical al efuziunilor parapneumonice, anatomia colecţiilor de lichid pleural infectat, prezenţa sau absenţa bacteriilor în efuziunea parapneumonică şi chimia lichidului pleural au utilitate prognostică pentru prezicerea morbidităţii şi mortalităţii pacientului. eşantionarea sigură şi diagnostică a acestor colecţii atunci când este necesar. Constatările ecografice care prezic probabilitatea de succes a drenajului cu cateter sau tub, corespunzătoare colecţiilor parapneumonice în stadiul exsudativ timpuriu, includ colecţii neloculate, cu curgere liberă, de dimensiuni mici până la moderate, lipsite de ecouri interne sau septări. Alternativ, septaţiile detectate ultrasonografic în cadrul colecţiilor parapneumonice complicate şi empiemelor fac mai probabil ca o durată mai lungă a drenajului tubului toracic şi o spitalizare mai lungă să fie necesară.

Deoarece este posibil ca aceste colecţii să necesite fibrinolitice (vezi discuţia ulterioară) şi în cele din urmă intervenţie chirurgicală, tratamentul chirurgical primar poate fi justificat la acest subgrup de pacienţi.26 Analiza întregii dimensiuni a colectării de lichid pleural şi caracterizarea bolii pulmonare de bază şi a peretelui toracic adiacent este cel mai bine demonstrată pe baza de contrast, care oferă imagini multidetector, CT reformate şi coronale. oferă informaţii importante atunci când se iau în considerare opţiunile terapeutice pentru efuziunile parapneumonice. În mod similar, revărsările exudative sau fibrinopurulente în stadiu incipient caracterizate pe CT ca colecţii meniscoide sau uniloculare dependente sunt cele mai potrivite pentru plasarea cateterului ghidat de imagine cu orificiu mic, cu seriile de cazuri raportând rate de succes de până la 93%. empiem, deşi identificarea acestui semn pleurei divizat nu împiedică drenajul cu succes al cateterului. Pacienţii selectaţi cu empiem unilocular sau colecţii multiloculate care sunt candidaţi chirurgicale slabi pentru managementul deschis al colecţiilor pleurale infectate pot fi gestionaţi cu succes cu unul sau mai multe catetere ghidate de imagine, fie ca terapie definitivă, fie ca punte către tratamentul chirurgical definitiv.

După localizarea ultrasonografică pentru tratamentul cu cateter ghidat de imagine cu diametru mic al efuziunilor parapneumonice, preferăm o tehnică de plasare a cateterului trocar folosind un cateter de drenaj francez de 14 sau 16) pentru colecţii parapneumonice cu curgere liberă sau uniloculare, neseptate, care au o zonă adecvată de contact cu suprafaţa costal-pleurpată suficientă pentru a permite plasarea în siguranţă a suprafeţei costale

lăţime. combinaţie trocar-cateter în partea dependentă a colecţiei (Fig. 19-8). Pentru tratamentul empiemelor france sau a colecţiilor mari cu septaţii detectate prin ultrasonografie sau CT la pacienţii nechirurgical, preferăm un tub mare de 28 de franceză plasat folosind o tehnică Seldinger, care implică plasarea unui ac de calibrul 18 urmat de un ghidaj şi dilatare secvenţială până la 30 de metri înainte de introducerea tubului francez. Dacă este necesar, mai multe catetere sau tuburi pot fi folosite pentru a drena diferite locuri din torace, aşa cum este ilustrat pe CT, în special pentru acei pacienţi consideraţi a fi candidaţi slabi pentru drenajul chirurgical primar.27

Odată ce cateterele şi tuburile au fost plasate sub ghidare imagistică, starea clinică a pacientului, debitul tubului şi studiile radiologice sunt revizuite zilnic pentru a determina eficacitatea drenajului. Tubul sau cateterul trebuie spălat cu soluţie salină de trei ori pe zi pentru a menţine permeabilitatea lumenului şi pentru a preveni ocluzia orificiilor de drenaj situate în partea distală a dispozitivului de către fibrină şi resturi. Un răspuns inadecvat la tratament este definit ca o lipsă de îmbunătăţire a febrei, a numărului de globule albe periferice şi a oxigenării, cu dispnee sau durere persistentă; important, o colectare persistentă sau extinsă pe radiografie sau CT justifică o reevaluare a pacientului cu luarea în considerare a unor manevre suplimentare pentru a îmbunătăţi drenajul sau trecerea la managementul chirurgical. Presupunând că evaluarea şi managementul radiologic demonstrează poziţionarea şi funcţionarea adecvată a cateterului sau tubului de drenaj în cadrul colecţiilor, drenajul inadecvat poate necesita creşterea dimensiunii tubului şi/sau utilizarea agenţilor fibrinolitici intrapleurali pentru a promova drenajul. Evaluarea CT toracică cu substanţă de contrast este utilă pentru pacienţii care nu au reuşit să se îmbunătăţească după plasarea adecvată a tubului pentru a detecta locurile nedrenate şi pentru a ghida schimbul de tuburi atunci când este necesar; CT poate evalua, de asemenea, starea pneumoniei sau abcesului subiacent pentru a determina dacă lipsa îmbunătăţirii clinice este mai mult un rezultat al infecţiei pulmonare progresive decât un drenaj pleural inadecvat. Odată ce a existat rezoluţia clinică şi radiografică a colectării şi drenajul a scăzut la mai puţin de 100 ml/zi, cateterul este îndepărtat.

Utilizarea agenţilor fibrinolitici intrapleurali ca adjuvant al drenajului cu cateter sau tub poate ajuta la gestionarea cu succes a efuziunilor parapneumonice complicate şi a empiemelor, în special a acelor colecţii în stadiile fibrinopurulente sau de organizare a formării empiemului. a arătat rezoluţia radiografică a colecţiilor de lichid pleural infectat (vezi Fig. 19-8), evitând necesitatea drenajului chirurgical. Având în vedere problemele legate de reacţiile alergice la streptokinază şi disponibilitatea limitată a urokinazei, majoritatea centrelor, inclusiv al nostru, utilizează activatorul de plasminogen tisular recombinant pentru fibrinoliza intrapleurală. Deşi există literatură care indică faptul că fibrinoliticele intrapleurale nu oferă niciun beneficiu suplimentar în comparaţie cu drenajul în monoterapie în ceea ce priveşte supravieţuirea, durata spitalizării sau nevoia de drenaj chirurgical deschis, au fost identificate limitările metodologice ale acestor studii.30

Mai exact, cel mai mare studiu controlat randomizat, studiul MIST1, a folosit doar radiografia toracică pentru a evalua caracteristicile morfologice ale lichidului pleural, care

nu este la fel de precisă ca CT sau ultrasonografia pentru a evalua septaţiile, loculaţiile şi locurile pleurale intrafisurale şi mediale29. 2012 din şapte studii controlate randomizate, efectuate în principal în Europa, care compară fibrinoliticele cu placebo folosind date colectate până în octombrie 2011.31 Acest studiu a arătat că fibrinoliticele sunt potenţial benefice pentru gestionarea efuziunilor parapneumonice şi a empiemelor la adulţi.

Cea mai recentă dovadă care susţine terapia intrapleurală pentru tratamentul infecţiei pleurale este un studiu controlat randomizat care compară activatorul plasminogenului tisular recombinant intrapleural în combinaţie cu ADNază sau cu oricare dintre agenţi singur versus niciun tratament intrapleural, care a arătat o modificare semnificativă a opacităţii pleurale medii la radiografie la 1 săptămână după 3 zile de administrare intraurală de două ori a agenţilor subgrup23. nu au arătat diferenţe în efectul tratamentului între utilizarea tuburilor cu orificii mari sau mici, lichid pleural purulent sau nepurulent sau prezenţa sau absenţa loculaţiilor. În plus, frecvenţa trimiterii pentru intervenţii chirurgicale şi durata şederii în spital au fost reduse pentru pacienţii care au primit tratament intrapleural combinat în comparaţie cu cei care au primit fie un agent sau nici un agent singur şi nu a existat nicio diferenţă în ceea ce priveşte evenimentele adverse între toate grupurile. Deşi este nevoie de un studiu suplimentar al tratamentului intrapleural pentru colecţiile pleurale infectate, acest ultim studiu sugerează că combinaţia de activator de plasminogen tisular recombinant pentru fibrinoliză şi DNază pentru a scinda ADN-ul extracelular şi a reduce vâscozitatea lichidului pleural poate deveni standardul de tratament pentru pacienţii selectaţi cu colecţii de lichid pleural infectate. Cu toate acestea, potenţiala rentabilitate a tratamentului fibrinolitic intrapleural nu a fost bine delimitată.

EFUZII PLEURALE MALIGNE

Un revărsat pleural malign este definit de prezenţa rezultatelor citologice pozitive la analiza lichidului pleural sau la biopsia pleurală pozitivă la un pacient cu neoplazie. Revărsatul pleural malign se datorează cel mai frecvent cancerului pulmonar sau de sân, deşi la 10% până la 15% dintre pacienţii cu revărsări maligne, nu poate fi identificată nicio tumoare primară.33 Drenajul pe cateter al unui revărsat malign, urmat fie de pleurodeză chimică, fie de utilizarea unui cateter tunelizat, poate fi utilizat pentru a oferi pacienţilor drenaj malign prelungit cu simptome de efuziune limitată. este o alternativă rezonabilă la drenajul chirurgical toracoscopic sau deschis şi la scleroză (Fig. 19-9).34

Deoarece majoritatea revărsaturilor maligne simptomatice şi recurente sunt mari şi curg liber, plasarea cateterului pentru drenaj şi pleurodeza cu talc ulterioară se efectuează de obicei folosind ghidare ultrasonografică cu pacientul în poziţie şezând. Se efectuează un examen ultrasonografic de diagnostic pentru a confirma dimensiunea şi locaţia dependentă a colecţiei. O abordare intercostală inferioară este utilizată pentru a plasa vârful cateterului într-o locaţie dependentă pentru a facilita drenajul lichidului dependent, indiferent de poziţia (adică în decubit dorsal sau vertical) pe care o menţine pacientul. În mod optim, cateterul este plasat prin joncţiunea muşchilor serratus anterior şi latissimus dorsi de-a lungul peretelui toracic posterolateral inferior, unde traversează cea mai mică cantitate de muşchi şi nu va fi comprimat sau îndoit atunci când pacientul este culcat pe spate. Pentru

revărsările seroase sau subţiri serosanguine, un cateter cu 10 sau 12 franceză permite un drenaj adecvat, în timp ce se foloseşte un diametru mai mare (12 sau 14 franceză) dacă se administrează suspensie de talc pentru pleurodeza ulterioară după drenarea adecvată a spaţiului pulmonar şi reexpansiunea pulmonară. Colecţiile loculate pot beneficia de fibrinolitice intrapleurale pentru a liza aderenţele înaintea încercărilor de scleroză chimică.

Dacă pasta de talc este utilizată pentru pleurodeza chimică, se injectează 4 g de talc amestecat cu 50 ml de soluţie salină normală în spaţiul pleural evacuat şi se lasă să stea timp de 1 oră. Se reia apoi aspiraţia, cateterul fiind îndepărtat odată ce drenajul a scăzut la mai puţin de 150 ml/zi şi pacientul a prezentat o îmbunătăţire simptomatică şi radiografică. Au fost raportate rate de răspuns complete de 70% şi mai mari pentru utilizarea cateterelor cu diametru mic şi a pleurodezei cu talc la pacienţi selectaţi.35

PNEUMOTORAX

Drenajul pneumotoraxului cu cateter cu diametru mic ghidat prin fluoroscopie sau CT (<12-franceză) poate fi utilizat pentru gestionarea pneumotoraxului moderat până la mare sau în creştere sau a pneumotoraxului de orice dimensiune care este simptomatic (vezi discuţia suplimentară în capitolul 81). Astăzi, cel mai adesea, drenajul cu cateter ghidat de imagine al pneumotoraxului este efectuat pentru pneumotoraxul care se dezvoltă ca o complicaţie a TNB sau ablaţia termică a malignităţii toracice localizate, deşi drenajul cateterului a fost utilizat în mod tradiţional pentru a trata pneumotoraxul spontan şi pneumotoraxul legat de cauze traumatice (Fig. 19-10).

Pentru pneumotoraxul rezultat dintr-o procedură ghidată de CT, plasarea cateterului este de obicei efectuată folosind CT. În caz contrar, fluoroscopia oferă vizualizarea în timp real a plasării cateterului şi este modalitatea de ghidare preferată. În mod obişnuit, se utilizează o abordare prin spaţiul intercostal al 2-lea anterior în linia media-claviculară, deşi la femei se poate folosi o abordare laterală prin spaţiul intercostal 5 până la 6 din linia mediaxilară pentru a evita traversarea ţesutului mamar. Se utilizează sedarea conştientă şi anestezia locală, cu amorţirea adecvată a pleurei parietale puternic inervate, lidocaina fiind cheia pentru confortul pacientului în timpul plasării cateterului. Folosim o tehnică de trocar în care, după o anestezie pleurală reuşită, un cateter de drenaj cu o configuraţie de vârf de coadă de porc cu auto-reţinere încărcat pe o canulă de rigidizare şi un trocar interior cu vârf ascuţit este plasat în spaţiul pleural şi poziţionat în apexul pleural sub vizualizare directă. Odată ce se confirmă că vârful cateterului se află în vârful spaţiului pleural, vârful coadă este „blocat” în poziţie prin utilizarea unui şir care opune vârful cateterului unei porţiuni mai proximale a cateterului, iar lidocaina este injectată prin lumenul cateterului pentru a oferi anestezie locală pleurei apicale, care, dacă este în contact semnificativ, ar trebui să producă durerea capsiterului. Alternativ, cateterul poate fi introdus în spaţiul pleural într-un mod treptat, prin care un ac gol este iniţial utilizat pentru a accesa spaţiul pleural, urmat de plasarea unui fir de ghidare şi apoi dilatarea progresivă a căii până la diametrul cateterului care urmează să fie plasat pentru drenaj.

Odată ce cateterul a fost plasat cu succes, acesta este fixat pe piele folosind un pansament adeziv de tip ostomie cu legături care înconjoară cateterul şi este ataşat la un dispozitiv Pleur-evac pentru drenaj prin aspiraţie. Cateterul trebuie spălat de două până la trei ori pe zi pentru a preveni depunerea de fibrină care poate bloca orificiile de drenaj situate în componenta distală în formă de coadă a cateterului.

Ratele de succes ale drenajului cu cateter mic al pneumotoraxului iatrogen depăşesc 85% în mai multe serii,36,37, dar drenajul are succes şi la majoritatea pacienţilor atunci când este utilizat în situaţii de urgenţă pentru pneumotoracele traumatice şi spontane neiatrogene.38

ABSCES PULMONAR

Deşi drenajul postural şi antibioticele sunt metodele standard pentru managementul medical al abcesului pulmonar, acele colecţii care nu comunică uşor cu căile respiratorii sau pentru care managementul medical nu reuşeşte pot fi tratate cu drenaj cateter sub îndrumarea CT, aşa cum se discută în capitolul 33. Deoarece majoritatea acestor colecţii sunt pe bază pleurală, cu riscul de dezvoltare a adeziunilor de contact intrapleural tipic la nivelul locului pleural. fistula abronchopleurală este minimă. Ca şi în cazul drenajului colecţiilor pleurale complexe, drenajul cateter ghidat de imagine poate fi definitiv sau poate fi folosit ca o punte către managementul chirurgical.39

Drenajul abcesului pulmonar sau al unei bulle infectate se realizează cel mai bine sub îndrumarea CT, deoarece aceasta oferă vizualizarea directă a cursului cateterului şi ajută la minimizarea traversării plămânului normal de intervenţie de către cateterul de drenaj. Principiile de plasare a cateterului sunt similare cu cele pentru drenarea abceselor în altă parte a corpului. Pacientul este poziţionat pentru a permite accesul la acea parte a abcesului care este cea mai apropiată de o suprafaţă pleurală. Dacă este posibil, cel mai bine este să evitaţi plasarea pacientului în poziţie decubit cu partea neafectată dependentă, deoarece puroiul sau sângele se pot scurge din cavitatea abcesului în plămânul dependent în timpul plasării cateterului, producând compromis respirator. De obicei, folosim o tehnică de trocar pentru plasarea cateterului în abcese mai mari, prin care cateterul de drenaj (de obicei 12 sau 14 franceză) este încărcat atât peste o canulă de rigidizare, cât şi pe un trocar cu vârf ascuţit care permite perforarea peretelui cavităţii. Alternativ, pentru colecţii mai mici, un ac poate fi plasat în cavitate, poziţia acestuia fiind confirmată prin imagistica CT repetă sau aspirarea puroiului prin ac, urmată de plasarea unui fir de ghidare în cavitate şi dilatarea progresivă până la obţinerea diametrului dorit al cateterului. Cateterul este apoi plasat direct în cavitatea abcesului peste firul de ghidare. Vârful în formă de coadă trebuie plasat în partea dependentă a colecţiei pentru a facilita drenarea dependentă a lichidului infectat. Odată poziţionat corect, cateterul de drenaj este fixat pe piele şi ataşat la drenajul prin aspiraţie până când drenajul lichidului încetează şi există dovezi de îmbunătăţire clinică şi radiologică (Fig. 19-11).

Există doar serii de cazuri limitate care descriu rata de succes şi complicaţiile din drenajul percutanat cu cateter al abcesului pulmonar. O actualizare recentă care rezumă rezultatele a 21 de studii a arătat o rată de succes de 84%, cu o rată de complicaţii de 16%.40 Înfundarea

tuburilor de drenaj mai mici, pneumotoraxul, hemotoraxul, hemoptizia şi formarea fistulei bronhopleurale sunt cele mai frecvente complicaţii după drenajul abcesului cateter.

ARTERIOGRAFIA BRONŞICA

INDICAȚII ŞI CONTRAINDICAȚII

Cea mai frecventă indicaţie pentru arteriografia bronşică urgentă sau emergentă este hemoptizia masivă. Cel mai frecvent utilizat criteriu pentru hemoptizia masivă este 500 ml de sânge expectorat într-o perioadă de 24 de ore, deşi a fost definit variabil de la un nivel scăzut de expectoraţie de 100 ml până la mai mult de 1000 ml de sânge într-o perioadă de 24 de ore. retenţie de sânge; hemoptizia cauzează rareori exsanguinare care pune viaţa în pericol. În scopuri practice, orice cantitate de hemoptizie care provoacă incapacitatea care pune viaţa în pericol de a menţine căile respiratorii permeabile ar trebui considerată emergentă.

Hemoptizia masivă rezultă cel mai frecvent din bolile pulmonare inflamatorii cronice datorate bronşiectaziei, fibrozei chistice (Fig. 19-12) sau complicarea infecţiei fungice.41 Neoplasmul, cum ar fi carcinomul bronhogen sau boala metastatică vasculară, poate provoca, de asemenea, hemoptizie. Cauzele mai puţin frecvente ale hemoptiziei includ abcesul pulmonar, pneumonia, bronşita cronică, anevrismul arterei bronşice rupte, malformaţiile arteriovenoase pulmonare şi anevrismele arterei pulmonare traumatice sau inflamatorii. În ţările sărace de resurse, tuberculoza pulmonară este de departe cea mai frecventă cauză a hemoptiziei masive.

Indicaţiile pentru arteriografia şi intervenţia bronşică neemergentă includ pacienţii cu hemoptizie cronică care nu pune viaţa în pericol şi care nu răspunde la terapia medicală.42 Indicaţiile mai puţin frecvente pentru arteriografia bronşică includ anevrismele sau pseudoanevrismele arterei bronşice şi fistulele arteriovenoase. Eşecul unei grefe de stent toracic cauzat de fluxul colateral arterial bronşic în

Figura 19-11 Drenajul ghidat de CT al abcesului pulmonar drept. A, Scanare CT coronal-reformatată afişată în ferestrele osoase prin toraceul posterior la un bărbat de 19 ani care prezintă o leziune cavitar mare care se extinde de la lobul superior spre cel inferior, reprezentând un abces. Există un revărsat parapneumonic drept multiloculat (asteriscuri). B, Radiografia toracică frontală în poziţie verticală după plasarea ghidată de CT a unui cateter de drenaj curbat 16-French (săgeată) în abces şi a unui cateter 12-French pigtail (vârf de săgeată) în colecţia de lichid pleural lateral inferior drept, arată o îmbunătăţire a abcesului şi a colecţiei pleurale. Pacientul a prezentat o îmbunătăţire clinică semnificativă în urma drenajului.

două pe dreapta (10%) (Fig. 19-13).41,43 Arterele bronşice drepte şi stângi pot avea originea din aorta toracică ca trunchi comun.

Arterele bronşice anormale, care pot fi găsite la până la 35% dintre indivizi, pot apărea din arcul aortic, arterele intercostale, arterele mamare interne, trunchiul tirocervical, trunchiul costocervical, artera brahiocefalică, artera subclavie sau artera frenică inferioară. Vasele bronşice anormale urmează cursul bronhiilor majore. Arterele care alimentează peretele toracic şi diafragma pot fi, de asemenea, recrutate ca colaterale sistemice nebronşice în cadrul bolii pleurale sau parenchimatoase. Aceste colaterale furnizează de obicei plămânul după traversarea directă a pleurei bolnave (eFig. 19-4) sau prin intermediul ligamentului pulmonar. Spre deosebire de colateralele arterei bronşice, aceste colaterale sistemice nu urmează cursul bronhiilor. Evaluarea prezenţei aportului sanguin anormal sau colateral este importantă atunci când se evaluează hemoptizie, dar, atunci când alimentarea arterei bronşice la o anomalie parenchimatoasă cunoscută nu este demonstrată în timpul angiografiei ramurilor arteriale bronşice convenţionale, procedura poate deveni dificilă şi consumatoare de timp.

ARTERIOGRAFIA PULMONARĂ

sacul anevrismului (o endoscurgere de tip II) este o indicaţie suplimentară rară pentru arteriografia şi intervenţia bronşică. Arteriografia şi intervenţia bronşică a fost utilizată

pentru pacienţii cu cancer pulmonar şi alte afecţiuni maligne intratoracice care pot produce sângerări semnificative, cum ar fi metastaze hipervasculare în piept. Contraindicaţiile relative ale arteriografiei bronşice includ alergia severă la contrast iodat şi boala renală acută sau cronică. Boala severă aorto-iliaca sau ocluzivă a extremităţilor superioare poate reprezenta, de asemenea, o provocare în accesarea originilor arterelor bronşice.

Managementul conservator al hemoptiziei masive este asociat cu o rată a mortalităţii de 50% până la 100%.43 Mai mult, ratele de mortalitate raportate pentru intervenţiile chirurgicale efectuate pentru hemoptizie masivă sunt de până la 35%. Embolizarea arterei bronşice este o alternativă sigură şi eficientă la managementul medical sau chirurgical al hemoptiziei cu controlul cu succes al hemoptiziei acute care pun viaţa în pericol la 73 până la 98% dintre pacienţi, deşi hemoptizia poate recidiva42-44.

Arterele bronşice au o anatomie variabilă, cu multiple combinaţii diferite de origini, modele de ramificare şi curs vascular. Arterele bronşice provin cel mai frecvent din aorta toracică descendentă între nivelurile corpurilor vertebrale T5 şi T6 (eFig. 19-3), dar pot avea originea oriunde de la nivelurile T3 până la T7. Optzeci la sută dintre indivizi vor avea o arteră bronşică dreaptă care apare ca un trunchi intercostobronşic comun (ICBT) din aspectul posterolateral al aortei toracice. Celelalte artere bronşice provin din aspectul anterolateral al aortei toracice. Au fost descrise patru modele clasice de ramificare: două în stânga şi unul în dreapta, care apar ca trunchi intercostobronşic (40%); unul în stânga şi unul intercostobronşic în dreapta (20%); două în stânga şi două în dreapta (20%); iar unul în stânga şi

INDICAŢII ŞI CONTRAINDICAŢII

Angiografia pulmonară CT multidetector (CTPA) a înlocuit în mare măsură angiografia pulmonară convenţională în localizarea şi diagnosticarea stărilor patologice ale arterei pulmonare, în special pentru embolia pulmonară (vezi Capitolul 5 7). Prin urmare, diagnosticul CTPA este rareori efectuat în practica modernă în scopuri pur diagnostice, dar este mai frecvent folosit ca instrument de navigare înainte de intervenţia transcateterului în artera pulmonară. Cu toate acestea, cele mai frecvente indicaţii pentru CTPA convenţională sunt embolia pulmonară acută şi diagnosticul de malformaţii arteriovenoase pulmonare (Fig. 19-14), aşa cum se discută în continuare în capitolul 61. Indicaţiile mai puţin frecvente pentru arteriografia pulmonară includ embolia pulmonară cronică, sechestrarea pulmonară, stenoza arterei pulmonare, arteria pulmonară sau anevrismul pulmonar sau pseudoanevrismul pulmonar. neoplasme.45-47 Contraindicaţiile relative pentru arteriografia pulmonară includ alergia severă la contrast, hipertensiunea pulmonară severă şi blocul de ramură stângă.

Artera pulmonară principală este intrapericardică. Începe anterior, la valva pulmonară, apoi se desfăşoară în direcţia posterioară şi craniană până când se împarte în arterele pulmonare principale drept şi stâng. Artera pulmonară principală dreaptă traversează mediastinul

posterior de aorta ascendentă şi vena cavă superioară şi anterior de carina şi bronhia principală dreaptă. Lăsând hilul pulmonar drept şi lateral de mediastin, artera se ramifică în trunchiuri superioare şi inferioare şi apoi în artere lobare şi segmentare care, în general, sunt paralele cu bronhiile. Artera pulmonară principală stângă continuă superior şi apoi traversează anterior de bronhia principală stângă şi chiar inferioară arcului aortic înainte de a cursa posterior spre hilul pulmonar stâng. La hilul pulmonar stâng, artera pulmonară principală stângă furnizează ramuri arteriale segmentare lobului superior înainte de a continua ca un singur trunchi pentru a alimenta lobul inferior. Alimentarea cu sânge la

Arterele bronşice

Bronhia dreaptă

Artera bronşică

A treia arteră intercostală posterioară dreaptă

Figura 19-13 Cele mai comune patru modele de ramificare a arterei bronşice (văzute din spate). A, Două vase stângi şi un vas drept care reprezintă un trunchi intercostobronşic. B, Un vas stâng şi un vas trunchi intercostobronşic în dreapta. C, două vase stânga şi două drepte (un trunchi intercostobronşic şi o arteră bronşică). D, Un vase stâng şi două drepte (un trunchi intercostobronşic şi o arteră bronşică). (Redesenat din Cauldwell EW, Siekert RG, Lininger RE, Anson BJ: The bronchial arteries: an anatomic study of 105 human cadavers. Surg Gynecol Obstet 86:395-412, 1948.)

lingula este variabilă, dar de obicei apare din ramura lingulară a lobului superior stâng. Ca şi în cazul plămânului drept, trunchiul lobului inferior al arterei pulmonare stângi se ramifică apoi în vase segmentare care urmează bronhiilor.

ABLAŢIA TERMICĂ A CANCERULUI PLAMONI LOCALIZAT

SI PULMONAR

BOALA METASTATICA

INDICAŢII ŞI CONTRAINDICAŢII

Ablaţia termică a nodulilor pulmonari folosind unde de radiofrecvenţă (RF), microunde sau o criosondă a fost utilizată pentru a obţine controlul local al malignităţii toracice de peste 10 ani.48-50 Toate cele trei tehnici minim invazive implică ţintirea ghidată de imagine a nodulilor sau a maselor pulmonare folosind ace care induc necroza tumorală, fie prin coagulare, fie prin coagulare sau necroză tumorală. decongelarea ţesuturilor (crioablaţia). Deşi toate cele trei tehnici au fost utilizate în tratamentul malignităţii toracice localizate, cea mai vastă experienţă a fost cu ablaţia RF. Când sunt utilizate în piept, sondele cu ac sunt de obicei plasate prin ghidare CT cu pacientul sub sedare conştientă, ca şi în cazul TNB.

Tabelul 19-3 Indicaţii pentru ablaţia termică a tumorilor pulmonare

Stadiul IA (T1a sau T1b) cancer pulmonar fără celule mici la candidatul nechirurgical

Metastaze pulmonare limitate (<4); toate < 3 cm diametru; tumora primara controlata

Controlul recurenţei localizate a cancerului pulmonar la pacientul cu cancer pulmonar anterior în stadiu avansat

Pacienţi selectaţi cu tumoră carcinoidă pulmonară nerezecabilă

Două grupuri primare de pacienţi sunt luate în considerare pentru ablaţia termică a plămânului: (1) cei cu NSCLC mic, în stadiul IA (<3 cm), la care intervenţia chirurgicală este contraindicată sau refuzată şi (2) pacienţi cu malignitate şi metastaze pulmonare limitate (mai puţin de patru) care nu sunt candidaţi pentru metastasectomie chirurgicală şi au control documentat al tumorii lor primare. Pentru cei cu metastaze pulmonare limitate, ar trebui să existe un potenţial beneficiu de supravieţuire în urma tratamentului cu succes al metastazelor lor, pentru a lua în considerare aceşti pacienţi pentru ablaţia termică. Deoarece mulţi dintre aceşti pacienţi sunt, de asemenea, candidaţi pentru radiaţii externe folosind tehnici stereotactice, decizia candidaţilor nechirurgicale de a utiliza una sau ambele tehnici, dacă sunt disponibile, este luată de un grup multidisciplinar în consultare cu pacientul. Indicaţii suplimentare, mai puţin frecvente, pentru ablaţia termică pulmonară sunt enumerate în Tabelul 19-3.

Există mai multe contraindicaţii relative sau absolute pentru efectuarea ablaţiei termice ghidate de imagine a plămânului. Incapacitatea unui pacient de a coopera pentru o procedură prelungită (112 ore) pe masa CT, în ciuda utilizării sedării conştiente, poate fi gestionată prin utilizarea anesteziei generale cu întreţinere a căilor respiratorii. Coagulopatia este o preocupare deosebită în cazul crioablaţiei, care tinde să inducă sângerare locală ca urmare a îngheţului şi decongelarii ţesuturilor inerente acestei tehnici. Din aceste motive, orice diateză hemoragică trebuie corectată înainte de ablaţia termică. Leziunile care sunt imediat adiacente inimii, aortei, venei cave superioare, traheei sau esofagului nu sunt supuse ablaţiei termice, din cauza îngrijorării pentru deteriorarea acestor structuri.

În plus, ablaţia termică a leziunilor adiacente vaselor intratoracice mai mari poate să nu fie încălzită în mod adecvat (ablaţie RF, cuptor cu microunde) sau îngheţată (crioablaţie), deoarece sângele care curge în aceste vase produce un efect de „radiator de căldură", prin care temperaturile din partea leziunii cea mai apropiată de sângele care curge nu ating temperatura necesară de agulare a necrozei şi, prin urmare, pentru a produce efectul de coagulare a necrozei şi de coagulare. componenta tumorii rămâne viabilă după ablaţie. Pacienţii cu stimulatoare cardiace sau cardioverter-defibrilatoare implantabile pot fi supuşi ablaţiei RF, dar din cauza posibilei interferenţe electromagnetice din undele RF emise de sonda de ablaţie, aceşti pacienţi trebuie reprogramaţi de un electrofiziolog pe durata procedurii pentru a evita posibila funcţionare defectuoasă a dispozitivului cardiac.

Procedura de efectuare a ablaţiei RF este similară cu celelalte două metode de tratament termic aprobate. Pacientul este poziţionat ca şi cum ar fi supus TNB ghidat de CT, cu locul de puncţie anticipat plasat nedependent. Deoarece ablaţia RF implică curent electric care se

extinde de la sondă în ţesuturile din jur şi prin corp, plăcuţele de împământare sunt plasate pe coapsele pacientului înainte de procedură pentru a preveni potenţialul de arsuri ale pielii, permiţând evacuarea în siguranţă a curentului electric din corp. Pentru majoritatea leziunilor pulmonare, se foloseşte o singură sondă cu ac şi se plasează prin meridianul leziunii de-a lungul axei sale lungi. Pentru tratamentul leziunilor mai mici de 2,5 cm, o sondă standard de calibrul 14 abate aproximativ o zonă de ţesut de 3 până la 4 cm, care asigură un tratament eficient al leziunii şi o zonă de 1 cm de plămân normal în jurul leziunii, care ar trebui să trateze orice boală microscopică la marginea tumorii. Pentru leziuni mai mari de 2,5 cm sau pentru leziuni cu formă neregulată care nu pot fi tratate eficient folosind o singură aplicare de ablaţie, pot fi efectuate mai multe zone de ablaţie suprapuse cu repoziţionarea acului între aplicaţii, deşi unii radiologi preferă sonde multicolore sau electrozi grupaţi care sunt proiectaţi pentru a oferi o zonă de ablaţie mai mare.

Pentru ablaţia RF folosind un algoritm de feedback pentru a monitoriza impedanţa, temperatura intratumorală şi curentul electric, acul este ataşat la un generator şi conduce un curent alternativ la frecvenţa undelor radio (460 până la 500 kHz) prin cei 3 cm distali care au fost plasaţi prin leziunea de tratat. De obicei, se administrează un ciclu de 12 minute, timp în care curentul curge intermitent prin cei 3 cm distali ai acului. Este monitorizată impedanţa şi temperaturile sunt măsurate pentru a confirma încălzirea adecvată a ţesuturilor pentru a asigura moartea tumorii şi o zonă înconjurătoare de necroză pulmonară. În mod ideal, temperatura măsurată de electrodul din tumoră după ciclul de ablaţie depăşeşte 50° C, o temperatură la care celulele mor în câteva minute. Ablaţia RF cu succes produce o zonă de opacitate de sticlă şlefuită care înconjoară leziunea şi electrodul ac pe scanările CT obţinute imediat după ablaţie (Fig. 19-15). După ce unul sau mai multe cicluri au produs o zonă de ablaţie adecvată, aşa cum a fost determinată pe CT, acul este îndepărtat şi pacientul este gestionat ca pentru TNB.

Serii multiple care detaliază ablaţia RF ghidată de CT a cancerului pulmonar în stadiu incipient nerezecabil şi a bolii pulmonare metastatice limitate au arătat că procedura este sigură, cu o rată de complicaţii acceptabilă.48-50 Cele mai frecvente complicaţii includ pneumotoraxul la 30% până la 50% dintre pacienţi, cu 10% până la 20% necesitând cateter pentru drenaj pulmonar şi dureri tipice. fie în timpul procedurii de ablaţie, fie în decurs de 5 zile de la tratament, deoarece ablaţia RF induce infarct tisular semnificativ şi iritaţie pleurală parietală secundară. Douăzeci la sută dintre pacienţi vor dezvolta un revărsat pleural, din nou cel mai frecvent atunci când se tratează leziuni periferice, deşi majoritatea rămân mici şi nu produc compromisuri respiratorii şi nu necesită drenaj.

Deşi niciun studiu controlat randomizat nu a comparat încă RF sau alte proceduri de ablaţie termică cu terapiile standard de tratament, cum ar fi chirurgia şi radioterapia, mai multe serii au arătat rate de supravieţuire la 2 ani de 50% până la 60% pentru tratamentul NSCLC în stadiul I (Fig. 19-16) şi aproximativ 70% pentru pacienţii cu RF, trataţi cu leziuni colorectale mici sau cu leziuni metalice. în diametru.52-54 Majoritatea recidivelor sunt locale şi sunt direct legate de diametrul mediu al tumorii, cu leziuni mai mari de 3 cm

prezentând rate semnificativ mai mari de recidivă şi supravieţuire generală şi specifică a pacientului mai scăzută decât cele cu diametrul mai mic de 3 cm.55.

LOCALIZARE PREOPERATORIA GIDATĂ CT PENTRU REZECŢIA NODULOR DE CHIRURGIE TORACICĂ VIDEOASISTĂ

INDICAŢII ŞI CONTRAINDICAŢII

Odată cu detecţia crescută a nodulilor pulmonari mici la examenele CT toracice multidetector, există o creştere concomitentă a necesităţii diagnosticului patologic al acelor leziuni prea mici pentru a fi caracterizate ca fiind definitiv benigne sau pentru a preleva cu precizie cu TNB. Cel mai frecvent scenariu clinic este pacientul cu nodul sau noduli pulmonari mici si o malignitate toracica sau extratoracica primara cunoscuta la care diagnosticul de boala metastatica trebuie exclus. Un pacient cu un mic nodul pulmonar solitar la care rezecţia pene ar oferi atât informaţii diagnostice, cât şi beneficii terapeutic potenţial poate fi, de asemenea, luat în considerare pentru rezecţia VATS.

Majoritatea nodulilor solizi de 1,5 cm sau mai mici de la periferia pulmonară (adică la 1,5 cm de suprafaţa pleurală costală sau diafragmatică) pot fi identificaţi şi rezecaţi cu succes la VATS. La anumiţi pacienţi cu leziuni mai mici de 10 mm sau cu noduli subsolidi, localizarea preoperatorie a acului poate ajuta chirurgul să identifice nodulii intraoperator. Acest lucru facilitează rezecţia intraoperatorie cu succes a acestor leziuni, în special dacă nodulul este mai mare de 1 cm de suprafaţa pleurală viscerală şi va fi dificil de identificat intraoperator.

Pregătirea preoperatorie a pacientului şi tehnica de bază de marcare a nodulilor subpleurali pentru rezecţia VATS este similară cu cea pentru TNB. Procedura este de obicei efectuată sub ghidare CT şi este coordonată cu sala de operaţie, astfel încât pacientul să treacă direct de la radiologie la zona de deţinere preoperatorie şi sala de operaţie imediat după localizarea ghidată de imagine.

Pacientul este poziţionat ca pentru efectuarea unui TNB ghidat de CT, abordul planificat cu ac fiind distanţa cea mai scurtă dintre nodul şi suprafaţa pleurală costală. Acest lucru ajută chirurgul să folosească acul sau firul de localizare pentru a palpa nodulul subpleural intraoperator şi a rezeca cea mai mică cantitate de plămân normal împreună cu leziunea care trebuie îndepărtată. Rareori, o biopsie a unui mic

nodul este încercat înainte de procedura de localizare, astfel încât un VATS planificat pentru diagnostic poate fi anulat dacă TNB recuperează o probă cu rezultate citologice pozitive sau poate continua dacă TNB este nediagnostic. Pentru pacienţii la care se va efectua rezecţia VATS indiferent de diagnosticul preoperator, se efectuează doar o procedură de localizare. În mod obişnuit, sedarea conştientă este utilizată ca şi pentru TNB.

Deşi au fost detaliate mai multe tehnici diferenţiale pentru marcarea nodulilor periferici mici pentru a ajuta rezecţia VATS, cele mai multe descriu introducerea unui ac prin nodul cu un fir cu cârlig desfăşurat prin ac şi poziţionat cu cârligul adânc până la nodul şi lăsat în poziţie pentru a ajuta rezecţia în sala de operaţie (Fig. 19-17).56

Ratele de succes publicate din mai multe serii care detaliază localizarea preoperatorie înainte de rezecţia cu succes VATS a nodulilor periferici sunt în general de aproximativ 90%.56,57 Chiar şi atunci când un fir este deplasat după desfăşurare, locul de puncţie la pleura viscerală este de obicei vizibil intraoperator şi ajută la ghidarea chirurgului către rezecţia cu succes. Pneumotoraxul se dezvoltă la aproximativ 10% dintre pacienţi, dar rareori duce la deplasarea firului şi este uşor de gestionat deoarece pacienţii trec în mod invariabil la toracoscopie în care este indus un pneumotorax ca parte a procedurii operatorii.

Puncte cheie

Cele mai frecvente indicaţii pentru efectuarea biopsiei transtoracice cu ac includ diagnosticul patogen definitiv al unui nodul pulmonar solitar, al masei mediastinale, al ganglionului limfatic mărit, al masei peretelui toracic sau al masei sau îngroşării pleurale.

Efuziunile parapneumonice în stadiu incipient, în special cele care curg liber sau uniloculare, sunt predispuse la un drenaj cu succes de cateter ghidat de imagine folosind ghidare tomografică computerizată sau ultrasonografică, adesea cu utilizarea agenţilor fibrinolitici intrapleurali.

Drenajul cateter, cu sau fără scleroză pleurală, oferă un tratament eficient al revărsaturilor pleurale maligne recurente, simptomatice.

Drenajul cateterului cu diametru mic este un tratament deosebit de eficient pentru pneumotoraxul iatrogen, cu rate de succes depăşind 85%.

Când este indicat, drenajul cu cateter pentru abcesele pulmonare trebuie efectuat sub ghidaj tomografic computerizat, plasând cateterul în acea parte a abcesului cea mai apropiată de suprafaţa pleurală, evitând în mod ideal traversarea plămânului normal.

Ablaţia cu radiofrecvenţă ghidată de imagini a tumorilor pulmonare este cea mai eficientă pentru leziunile cu diametrul mai mic de 3 cm, cu rate mai mari de recurenţă şi supravieţuire globală mai mică pentru pacienţii cu leziuni care depăşesc 3 cm.

Localizarea nodulilor pulmonari cu ajutorul acului înainte de rezecţia chirurgicală toracoscopică videoasistată este cea mai utilă pentru leziunile de 1 cm sau mai mici şi la mai mult de 1 cm de suprafaţa pleurală.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Bargellini I, Bozzi E, Cioni R, et al: Radiofrequency ablation of pulmonar tumours. Insights Imaging 2(5):567-576, 2011.

Gould MK, Donington J, Lynch WR, et al: Evaluarea persoanelor cu noduli pulmonari: când este cancerul pulmonar. Diagnosticul şi managementul cancerului pulmonar, a treia ed.:

Colegiul American al medicilor toracici, ghiduri de practică clinică bazate pe dovezi. Chest 143(5 Suppl):e93S-e120S, 2013. doi: 10.13 78/chest12-2351.

Heffner JE, Klein JS, Hampson C: Managementul intervenţional al infecţiilor pleurale. Cufăr 136(4):1148-1159, 2009.

Janda S, Swiston J: Terapia fibrinolitică intrapleurală pentru tratamentul efuziunilor şi empiemelor parapneumonice la adulţi: o revizuire sistematică şi meta-analiză. Cufă 142:401-411, 2012.

Klein JS, Schultz S, Heffner JE: Radiologie intervenţională a toracelui: drenaj percutanat ghidat de imagini al revărsaturilor pleurale, abcesului pulmonar şi pneumotoraxului. AJR Am J Roentgenol 164(3):581-588, 1995.

Klein JS, Zarka MA: Biopsie transtoracică cu ac. Radiol Clin North Am 38(2):235-266, 2000.

Lopez JK, Lee HY: Embolizarea arterei bronşice pentru tratamentul hemoptiziei care pune viaţa în pericol. Semin Intervent Radiol 23:223-229, 2006.

eFIGURE GALERIE DE IMAGINI

eFigura 19-1 Complicaţie transtoracică la biopsie cu ac: laceraţie a arterei intercostale care are ca rezultat hemotorax. Radiografia toracică frontală (A) arată două opacităţi nodulare (săgeţi) proiectate peste baza plămânului stâng. CT toracic axial predispus în timpul biopsiei percutanate cu ac (B) arată vârful acului într-un nodul din lobul inferior stâng (singur vârf de săgeată). Celălalt nodul observat la radiografia toracică (tot în A) este vizibil în lingula (săgeată). Se observă hemoragie (puncte de săgeată) adânc până la leziunea supusă biopsiei. Reţineţi că punctul de intrare a acului în torace este inferior coastei. Radiografia toracică frontală efectuată la câteva ore după finalizarea biopsiei (C), când pacientul a început să se plângă de durere toracică şi dificultăţi de respiraţie, arată o nouă opacitate extinsă a bazei stângi, în concordanţă cu o combinaţie de revărsat pleural şi consolidare adiacentă. CT toracic axial neintensificat efectuat pentru evaluarea noilor rezultate radiografice toracice (D) arată material cu atenuare ridicată în toracele posterior stâng (asterisc), în concordanţă cu hemotorace. Aceste descoperiri au sugerat posibilitatea lacerării arterei intercostale. Angiografia selectivă a arterei intercostale (E) arată artera intercostală (vârfurile de săgeţi) care a fost rănită şi documentează prezenţa extravazării active (săgeţi) din acest vas. Un cateter tip coadă este vizibil în partea dreaptă a imaginii, iar cateterul din aortă este vizibil în partea stângă a imaginii, proiectat peste regiunea paraspinoasă stângă. Observaţi relaţia arterei intercostale pe această imagine - la jumătatea distanţei dintre coastele toracice posterioare. Angiografia selectivă a arterei intercostale (F)

în urma embolizării spiralei arterei intercostale (săgeata) arată încetarea extravazării active din vasul lezat (vârfurile de săgeată). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 19-2 Complicaţia biopsiei cu ac transtoracice: embolism aerian masiv. A, CT toracic axial în timpul biopsiei percutanate cu ac arată vârful acului de biopsie (săgeata) uşor scurt de nodulul mic vizat (vârful săgeţii). B, CT toracic axial efectuat în urma dezvoltării tusei severe evidenţiază opacitate rotunjită din sticlă şlefuită (puncte de săgeată), reprezentând hemoragie pulmonară. CT toracic axial efectuat după colapsul cardiopulmonar (C şi D) arată o embolie aeriană extinsă, cu luminanţă gazoasă ocupând acum aorta ascendentă (vârful săgeţii, C), artera pulmonară principală (săgeata, C) şi ventriculul stâng (săgeţi duble, D). Numeroşi noduli centrilobulari mici reprezintă bilateral sânge aspirat în urma hemoragiei pulmonare. Pacientul a murit ulterior. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 19-3 Artere bronşice hipertrofiate. Imaginile CT toracice îmbunătăţite axiale (AD) şi coronale cu intensitate maximă proiectată (E şi F) arată trunchiul intercostobronşic mărit (vârfurile de săgeţi). Originea trunchiului intercostobronşic din aortă este vizibilă în A şi E. De remarcat asocierea strânsă a ramurilor arterei bronşice cu căile respiratorii (vârfuri de săgeţi; BD). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 19-4 Vase colaterale transpleurale sistemic-pulmonare. Imaginile CT toracice axiale (A) şi sagitale cu intensitate maximă proiectată (B) cu contrast sporit de la un pacient cu inflamaţie cronică a pleurală dreaptă arată vase colaterale transpleurale proeminente (vârfuri de săgeată). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

Referinţe

Laspas F, Roussakis A, Efthimiadou R şi colab.: Aspiraţia percutanată cu ac fin ghidată de CT a leziunilor pulmonare: rezultate şi complicaţii la 409 pacienţi. J Med Imaging Radiat Oncol 52:458-462, 2008.

Stanley JH, Fish GD, Andiole JG şi colab: Leziuni pulmonare: diagnostic citologic prin biopsie cu ac fin. Radiology 162:389, 1987.

Morrissey B, Adams H, Gibbs AR şi colab.: Biopsie percutanată cu ac a mediastinului: revizuirea a 94 de proceduri. Thorax 48:632-637, 1993.

Adams RF, Gleeson FV: Biopsie percutanată cu ac tăietor ghidată de imagine a pleurei în prezenţa unui revărsat malign suspectat. Radiologie 219:510-514, 2001.

Conces DJ, Clark SA, Tarver RD, et al: Biopsie cu ac de aspiraţie transtoracică: valoare în diagnosticul infecţiilor pulmonare. Am J Roentgenol 152(1):31-34, 1989.

Mani H, Zander D: Immunohistochemistry: applications to the evaluation of pulmonar and pleural neoplasms: part 1. Chest 142(5):1316-1323, 2012.

Moreira AL, Thornton RH: Medicină personalizată pentru cancerul pulmonar fără celule mici: implicaţiile progreselor recente în achiziţia de ţesut pentru testarea moleculară şi histologică. Clin Lung Cancer 13(5):334-339, 2012.

Patel IJ, Davidson JC, Nikolic B şi colab: Comitetul pentru standarde de practică cu aprobarea Societăţii Europei de Radiologie Cardiovasculară şi Intervenţională (CIRSE). Ghid de consens pentru managementul periprocedural al stării de coagulare şi al riscului de hemostază în intervenţiile percutanate ghidate de imagini. J Vasc Interv Radiol 23:727-736, 2012.

Donington J, Ferguson M, Mazzone, et al: Colegiul American al Medicilor Pieptului şi al Societăţii de Chirurgii Toracici Declaraţie de consens pentru evaluarea şi managementul pacienţilor cu risc ridicat cu cancer pulmonar fără celule mici în stadiul I. Cufăr 142(6):1620-1635, 2012.

Richardson CM, Pointon KS, Manhire AR: Biopsii pulmonare percutanate: un studiu al practicii din Regatul Unit bazat pe 5444 de biopsii. Br J Radiol 75(897):731-735, 2002.

Westcott JL: Biopsie percutanată transtoracică cu ac. Radiology 169:593-601, 1988.

Yang PC, Chang DB, Yu CJ şi colab.: Biopsie de bază ghidată cu ultrasunete a tumorilor toracice. Am Rev Respir Dis 146:763-767, 1992.

Mazza E, Maddau C, Ricciardi A şi colab.: Evaluarea la faţa locului a aspiraţiei cu ac fin ghidată de CT percutanat a leziunilor pulmonare. Un studiu de 321 de cazuri. Radiol Med 110(3):141-148, 2005.

Arora VK, Singh N, Chaturvedi S şi colab.: Semnificaţia criteriilor citologice în distingerea carcinomului pulmonar cu celule mici de cel cu celule non-mici. Acta Cytol 47(2):216-220, 2003.

Mani H, Zander DS: Imunohistochimie. Aplicaţii la evaluarea neoplasmelor pulmonare şi pleurale: partea 2. Piept 142(5):1324- 1333, 2012.

Moore EH, Shepard JA, McLoud TC şi colab.: Precauţii poziţionale în biopsia pulmonară prin aspiraţie cu ac. Radiology 175(3):733-735, 1990.

Collings CL, Westcott JL, Banson NL şi colab.: Pneumotorax şi poziţia pacientului dependent versus nondependent după biopsia cu ac a plămânului. Radiology 210(1):59-64, 1999.

Dennie CJ, Matzinger FR, Marriner JR şi colab.: Biopsie cu ac transtoracică a plămânului: rezultate ale eliberării precoce la 506 pacienţi ambulatori. Radiology 219(1):247-251, 2001.

Ng YL, Patsios D, Roberts H şi colab.: biopsie percutanată prin aspiraţie cu ac fin a nodulilor pulmonari care măsoară 10 mm sau mai puţin. Clin Radiol 63(3):272-277, 2008.

Loubeyre P, Copercini M, Dietrich PY: Biopsie cu ac de nucleu de prelevare multiplă percutanată ghidată de CT a leziunilor toracice. Am J Roentgenol 185:1294-1298, 2005.

Hwang SS, Kim HH, Park HS şi colab.: Valoarea aspiraţiei percutanate cu ac ghidată de CT la pacienţii imunocompromişi cu suspiciune de infecţie pulmonară. Am J Roentgenol 175(1):235-238, 2000.

Laurent F, Michel P, Latrabe V şi colab.: Pneumotorace şi plasarea tubului toracic după biopsie pulmonară transtoracică ghidată de CT folosind o tehnică coaxială: incidenţă şi factori de risc. Am J Roentgenol 172(4):1049-1053, 1999.

Topal U, Ediz B: Biopsie transtoracică cu ac: factori care afectează riscul de pneumotorax. Eur J Radiol 48(3):263-267, 2003.

Saji H, Nakamura H, Tsuchida T şi colab: Incidenţa şi riscul de pneumotorax şi plasarea tubului toracic după biopsia pulmonară percutanată ghidată de CT: unghiul traiectoriei acului este un nou predictor. Cufăr 121(5):521-526, 2002.

Sahn SA: Diagnosticul şi managementul efuziunilor parapneumonice şi empiemului. Clin Infect Dis 45:1480-1486, 2007.

Chen CH, Chen W, Chen HJ şi colab.: Ultrasonografia transtoracică în prezicerea rezultatului drenajului cateterului cu orificiu mic în empiem sau efuziuni parapneumonice complicate. Ultrasound Med Biol 35(9):1468-1474, 2009.

Akhan O, Ozkan O, Akinci D şi colab.: Drenajul cateterului ghidat de imagini al efuziunilor pleurale infectate. Diagn Interv Radiol 13(4):204-209,

2007.

Moulton JS: Managementul ghidat de imagini al colecţiilor complicate de lichid pleural. Radiol Clin North Am 38:345-374, 2000.

Maskell NA, Davies CWH, Nunn AJ şi colab: studiu controlat din Marea Britanie a streptokinazei intrapleurale pentru infecţia pleurală. N Engl J Med 352:865874, 2005.

Heffner JE: Studii multicentrice de tratament pentru empiem - după toţi aceşti ani. N Engl J Med 352:926-928, 2005.

Janda S, Swiston J: Terapia fibrinolitică intrapleurală pentru tratamentul efuziunilor şi empiemelor parapneumonice la adulţi: o revizuire sistematică şi meta-analiză. Cufăr 142(2):401-411, 2012.

Rahman NM, Maskell NA, West A şi colab.: Utilizarea intrapleurală a activatorului de plasminogen tisular şi ADNază în infecţia pleurală. N Engl J Med 365:518-526, 2011.

Societatea Americană Toracică: Managementul efuziunilor pleurale maligne. Am J Respir Crit Care Med 162(5):1987-2001, 2000.

Heffner JE, Klein JS: Progrese recente în diagnosticul şi managementul efuziunilor pleurale maligne. Mayo Clin Proceedings 83(2):235-250, 2008.

Marom EM, Patz EF Jr, Erasmus JJ, şi colab.: Efuzii pleurale maligne: tratament cu toracostomie cu cateter mic şi pleurodeză cu talc. Radiology 210:277-281, 1999.

Conces DJ Jr, Tarver RD, Gray WC şi colab: Tratamentul pneumotoracelor utilizând tuburi toracice de calibru mic. Cufăr 94:55-57, 1988.

Casola G, VanSonnenberg E, Keightley A, et al: Pneumotorax: tratament radiologic cu catetere mici. Radiology 166:89-91, 1988.

Contou D, Razazi K, Katsahian S, et al: cateter cu găuri mici versus drenaj cu tub toracic pentru pneumotorax. Am J Emerg Med 30(8):1407-1413, 2012.

vanSonnenberg E, D'Agostino HB, Casola G, et al: Lung abcess: CT-guided drainage. Radiology 178:347-351, 1991.

Wali SO: Actualizare privind drenajul abceselor pulmonare piogene. Ann Thorac Med 7(1):3-7, 2012.

Yoon W, Kim JK, Kim YH şi colab: Embolizarea arterei sistemice bronşice şi nonbronşice pentru hemoptizie care pune viaţa în pericol: o revizuire cuprinzătoare. Radiographics 22(6):1395-1409, 2002.

Wang GR, Ensor JE, Gupta S, et al: Embolizarea arterei bronşice pentru managementul hemoptiziei la pacienţii cu oncologie: utilitate şi factori de prognostic. J Vasc Intervent Radiol 20(6):722-729, 2009.

Najarian KE, Morris CS: Embolizare arterială în piept. J Thorac Imag 13:93-104, 1998.

Vidal V, Therasse E, Berthiaume Y şi colab.: Embolizarea arterei bronşice la adulţi cu fibroză chistică: impact asupra evoluţiei clinice şi a supravieţuirii. J Vasc Intervent Radiol 17(6):953-958, 2006.

Pollak JS, Saluja S, Thabet A şi colab: Rezultate clinice şi anatomice după emboloterapia malformaţiilor arteriovenoase pulmonare. J Vasc Intervent Radiol 17(1):35-45, 2006.

Kuo WT: Terapia endovasculară pentru embolia pulmonară acută. J Vasc Intervent Radiol 23(2):167-179, 2012.

Castaner E, Gallardo X, Rimola J şi colab: Anomalii congenitale şi dobândite ale arterei pulmonare la adult: prezentare radiologică. Radiographics 26:349-371, 2006.

Suh RD, Wallace AB, Sheehan RE, şi colab.: Tumori pulmonare nerezecabile: ablaţie percutanată cu radiofrecvenţă ghidată de CT - rezultate preliminare. Radiologie 229:821-829, 2003.

Yamauchi Y, Izumi Y, Hashimoto K şi colab.: Crioablaţia percutanată pentru tratamentul cancerului pulmonar fără celule mici în stadiul I inoperabil medical. PLoS ONE 7(3):e33223, 2012. doi: 10.1371/journal.pone .0033223.

Wolf FJ, Grand DJ, Machan JT şi colab.: Ablaţia cu microunde a malignităţilor pulmonare: eficacitate, constatări CT şi siguranţă la 50 de pacienţi. Radiologie 247(3):871-879, 2008.

Hiraki T, Tajiri N, Mimura H şi colab.: Pneumotorax, revărsat pleural şi plasarea tubului toracic după ablaţia cu radiofrecvenţă a tumorilor pulmonare: incidenţă şi factori de risc. Radiologie 241(1):275-283, 2006.

de Baere T, Palussiere J, Auperin A şi colab.: Eficacitatea locală la mijlocul termenului şi supravieţuirea după ablaţia cu radiofrecvenţă a tumorilor pulmonare cu urmărire minimă de 1 an: evaluare prospectivă. Radiologie 240(2):587- 596, 2006.

Simon CJ, Dupuy DE, DiPetrillo TA şi colab.: Ablaţia cu radiofrecvenţă pulmonară: siguranţă şi eficacitate pe termen lung la 153 de pacienţi. Radiologie 243:268-275, 2007.

Lencioni R, Crocetti L, Cioni R şi colab.: Răspunsul la ablaţia cu radiofrecvenţă a tumorilor pulmonare: un studiu clinic multicentric prospectiv, cu intenţie de tratare (studiul RAPTURE). Lancet Oncol 9(7):621-628,

2008.

Beland MD, Wassner EJ, Mayo-Smith WW, et al: Primary non-small cell pulmonar cancer: review of frecvenţa, locaţia şi timpul de recidivă după ablaţia cu radiofrecvenţă. Radiologie 254:301-307, 2010.

Sartoris F, Cittadini G, Saitta S, et al: CT-guided needle localization of pulmonar nodules for toracoscopic resection. Eur Radiol 6(4):420-424, 1996.

Thaete FL, Peterson MS, Plunkett MB şi colab.: Localizarea cu sârmă ghidată de tomografie computerizată a leziunilor pulmonare înainte de rezecţia toracoscopică: rezultate în 101 cazuri. J Thorac Imaging 14(2):90-98, 1999.

ULTRASONOGRAFIE

DEVANAND ANANTHAM, MBBS • ARMIN ERNST, MD

INTRODUCERE

BAZELE ULTRASONOGRAFII

Ultrasunete Fizica Moduri ultrasonografice Traductoare

Ultrasonografia Doppler

ACHIZIȚIA IMAGINILOR ULTRASONOGRAFICE

Poziționarea pacienților și a sondei

Orientare scanare/sondă

Evaluarea algoritmică a acută

Dispneea

ECOGRAFIE PLEURALA

Efuziuni pleurale

Leziuni pleurale solide

Ghid pentru procedura toracică

DOCUMENTARE

ANTRENAMENT

AVANTAJE ȘI DEZAVANTAJE

INTRODUCERE

Aplicația toracică a ultrasonografiei poate fi împărțită pe scară largă în imagistica pulmonară și pleurală. Aplicațiile suplimentare concepute pentru evaluarea pacienților cu dispnee includ scanarea vasculară pentru diagnosticul trombozei venoase profunde ale membrelor inferioare și ultrasonografia de bază a inimii. În plus, ultrasonografia oferă ghidaj vizual pentru intervențiile în spațiul pleural. În loc să fie considerată o modalitate opțională de imagistică toracică, ultrasonografia la pat este văzută din ce în ce mai mult ca o extensie a examinării fizice în evaluarea și managementul clinic al pacienților.1

Ultrasonografia continuă să revoluţioneze medicina pulmonară prin extinderea capacităţilor de diagnosticare la pat. Rămân preocupări cu privire la implicaţiile medicolegale ale erorilor în interpretarea imaginilor. Cu toate acestea, utilitatea ultrasonografiei face treptat adevărat şi inversul: este din ce în ce mai inexcusabil să nu se folosească ultrasonografia.2,3 Prin urmare, pare inevitabil ca ultrasonografia să devină stabilită în curriculumul standard al antrenamentului pulmonar.

BAZELE ULTRASONOGRAFII

FIZICA ECOGRAFEI

Ultrasunetele este energie sonoră neaudibilă utilizată pentru aplicaţii medicale într-un interval de frecvenţă de la 2 la 20 MHz, frecvenţe care s-au dovedit a oferi cea mai bună combinaţie de penetrare şi rezoluţie în organism. Aceste frecvenţe sunt de peste 1000 de ori mai mari decât intervalul audibil al sunetului, care variază până la doar 20 kHz. Pe măsură ce undele ultrasunete călătoresc prin ţesut, ele suferă o atenuare şi sunt, de asemenea, deviate prin împrăştiere, refracţie şi reflexie; este reflexia undelor care formează baza imaginilor ultrasonografice. Reflexia depinde de diferenţa dintre caracteristicile de transmisie a sunetului ale ţesutului sau de impedanţa, care este o măsură a rezistenţei la propagarea undelor sonore de la un mediu la altul. La limita dintre două structuri de ţesut cu impedanţă diferită (adică o nepotrivire a impedanţei), un puls de ultrasunete este parţial reflectat. Cu cât diferenţa de impedanţă acustică este mai mare, cu atât puterea semnalului cu ultrasunete reflectat va fi mai mare. Diferenţa de impedanţă dintre aer şi ţesut este cea mai mare şi astfel aproape toată energia este reflectată înapoi; este necesar un gel de cuplare pentru a elimina tot aerul dintre traductor şi piele pentru a permite energiei ultrasunetelor să pătrundă în corp. Diferenţele mai minore de impedanţă între diferitele ţesuturi ale corpului permit reflectarea parţială a undelor care oferă informaţii despre locaţia şi caracteristicile ţesuturilor. Procesarea semnalului energiei reflectate într-o imagine în scară de gri pe un ecran formează baza tehnologiei ultrasonografice. (Tabelul 20-1 oferă un glosar al terminologiei ultrasonografice.)

Pulsul cu ultrasunete este generat de cristalele piezoelectrice din sonda traductorului. Când se aplică un curent alternativ, aceste cristale vibrează pentru a converti energia electrică în energie mecanică şi pentru a produce un impuls emitent. După ce pulsul este transmis, sistemul aşteaptă revenirea semnalelor reflectate, care sunt recepţionate de aceleaşi cristale piezoelectrice din traductor. Energia ultrasunetelor returnate oferă două tipuri de informaţii: amplitudinea semnalului, care indică cât de multă energie este reflectată, şi sincronizarea semnalului de întoarcere, care este legat de distanţa ţintei de la sonda emiţătoare.

MODURI ULTRASONOGRAFICE

Prelucrarea semnalelor reflectate determină tipul de imagine văzută. În modul A (sau modul amplitudine), amplitudinea de energie primită de la traductor este afişată ca vârfuri sau unde afişate la distanţa determinată de adâncimea imaginii. Acest mod nu este utilizat în

prezent în ultrasonografia toracică. Cu modul B (sau modul de luminozitate), amplitudinea energiei este afișată în schimb ca puncte de luminozitate diferită, astfel încât o serie de imagini în modul B pot fi utilizate pentru a produce o imagine ultrasonografică bidimensională convențională. În modul M (sau modul de mișcare), imaginea unui anumit obiect este urmărită prin capturarea a

Imagine în modul B în timp ce trece pe ecran pe o axă a timpului. Aceasta oferă o singură imagine în care pozițiile relative ale imaginilor sunt afișate în timp pe axa x. Modul B este modul standard pentru toate studiile, iar modul M este de obicei folosit ca adjuvant, mai ales când constatările modului B sunt echivoce.

TRADUCTOARE

Ecografia toracică utilizează de obicei intervalul de frecvență de 3,5 până la 5 MHz, care oferă compromisul optim între rezoluția spațială și adâncimea de penetrare pentru indicațiile toracice. Frecvențele mai mari îmbunătățesc rezoluția, dar limitează profunzimea imaginii; frecvențele mai mici se vizualizează cu o rezoluție mai mică, dar la o adâncime mai mare. Ultrasonografia toracică utilizează, în general, sonde curbilinii sau microconvexe, care utilizează o suprafață curbată pentru a crea un câmp scanat care este mai larg decât amprenta sondei, producând un sector sau o imagine în formă de evantai; amprente mici pot fi, de asemenea, realizate cu sonde phased array cu direcție electronică. Amprentele mici permit un acces mai bun prin ferestrele acustice înguste disponibile între nervuri prin care fasciculul poate accesa țesuturile mai adânci. Comparativ cu sondele liniare, sondele cu traductor curbiliniu au rezoluție laterală redusă; cu toate acestea, rezoluția este acceptabilă pentru discriminarea dimensiunilor relative ale structurilor imagine în piept.

ECOGRAFIE DOPPLER

Imagistica Doppler este utilizată pentru a detecta mișcarea. Imaginile Doppler se bazează pe principiul că frecvența sunetului crește pe măsură ce sursa de sunet se deplasează către un observator și scade pe măsură ce sursa de sunet se îndepărtează. În Doppler cu undă pulsată, un impuls este transmis și modificarea frecvenței ecoului care se întoarce este măsurată la un anumit moment. În mod tradițional, roșul indică obiectele care se deplasează spre sondă, iar albastrul de pe ecran indică obiectele care se îndepărtează de sondă. Imagistica optimă pentru Doppler color se obține atunci când traductorul este direcționat paralel cu fluxul țintei; în contrast, pentru ultrasonografia în modul B și în modul M, imagistica optimă este produsă atunci când traductorul este îndreptat perpendicular pe țintă.

ACHIZIȚIA IMAGINILOR ULTRASONOGRAFICE

POZIȚIONAREA PACIENȚILOR ȘI SONDA

Într-un spațiu pleural liber, fără septații, efuziunile se vor colecta în părțile dependente ale toracelui, în timp ce aerul liber se va colecta în locații superioare, nedependente. Prin urmare, pozițiile pacientului și ale sondei ultrasonografice sunt de o importanță crucială

pentru evaluarea acestor indicaţii. În majoritatea evaluărilor toracice pacientul este examinat stând în picioare. Pacienţii bolnavi pot fi examinaţi în decubit dorsal sau lateral, dar acest lucru trebuie luat în considerare atunci când sunt interpretate imagini. Prin răpirea braţului, distanţa spaţiului intercostal poate fi mărită pentru a oferi o fereastră acustică mai mare. Pentru o evaluare sistematică, hemitoracele trebuie examinat în fiecare dintre cele patru zone delimitate de linia parasternală, axilară anterioară şi axilară posterioară4,5 (Fig. 20-1). Pacientului i se cere apoi să stea drept şi este scanat de-a lungul liniei paravertebrale posterioare. Fiecare scanare trebuie să vizualizeze diafragma în jos. Pentru un acces mai bun la toracele posterior, pacienţii în decubit dorsal, care nu pot sta în picioare, pot fi mutaţi pe marginea laterală a patului.

Figura 20-1 Patru zone de ultrasonografie toracică. Abordarea sistematică a ultrasonografiei toracice începe prin evaluarea hemitoraxului în fiecare dintre cele patru zone delimitate de liniile parasternale (PSL), axilare anterioare (AAL) şi axilare posterioare (PAL).2 Operatorul trebuie să obţină cel puţin o scanare intercostală reprezentativă din fiecare regiune. Pacientului i se cere apoi să stea drept şi este scanat de-a lungul liniei paravertebrale posterioare (nu este prezentată).

ORIENTARE SCANARE/SONDĂ

Scanările longitudinale prin spaţiile intercostale (adică paralele cu axa lungă a corpului) sunt preferate scanării transversale atât din cauza convenţiei, cât şi deoarece o imagine longitudinală va include diafragma pentru uşurinţă de referinţă. Pentru a menţine orientarea sondei şi a imaginii rezultate, sonda traductorului are o creastă sau o canelură. Cu şanţul orientat spre capul pacientului, imaginea rezultată va arăta direcţia craniană în stânga ecranului. Structurile superficiale vor fi în partea superioară a ecranului şi structurile adânci în partea de jos a ecranului (Fig. 20-2).

MANIPULAREA SONDEI

Sonda este ţinută în mâna dominantă aşa cum s-ar ţine un stilou, cu degetul arătător pe canalul de orientare. Mâna examinatorului se sprijină pe pielea pacientului ca suport pentru stabilizarea traductorului. Sonda este mutată din spaţiul intercostal în spaţiul intercostal şi mutată transversal în spaţiile intercostale. Pentru această mişcare, numită „mişcare a traductorului”, sonda este ţinută perpendicular pe piele. Pentru alte două mişcări, sonda este înclinată: „înclinarea traductorului” descrie mişcarea de balansare a sondei în orice poziţie specială pentru a obţine imagini de-a lungul aceluiaşi plan tomografic şi „angulaţia traductorului” pentru a obţine imagini în planurile adiacente. Înclinarea şi angularea sunt mişcări fine şi prea mult din oricare poate duce la pierderea contactului cu pielea, provocând o imagine slabă. Deoarece aerul formează o barieră aproape impermeabilă la ultrasunete, captarea aerului este minimizată prin utilizarea unui gel de cuplare pe bază de apă şi prin ţinerea fermă a sondei pe piele. Sonda trebuie ţinută nemişcată în timpul

achiziţiei imaginii pentru a preveni confuzia între mişcarea sondei şi semnele dinamice din torace.

ACHIZIŢIE DE IMAGINI

Doi parametri trebuie ajustaţi pentru achiziţia optimă a imaginilor: adâncimea şi câştigul. Adâncimea câmpului este stabilită în funcţie de nevoile ultrasonografiei

Figura 20-2 Revărsat pleural. În această imagine în modul B, un revărsat pleural anechoic este mărginit de diafragma hiperecogenă şi de un plămân atelectatic izoecogen. Punctul verde din partea de sus a ecranului indică faptul că orientarea craniană este în stânga ecranului.

examen: o adâncime de 10 cm va fi de obicei suficientă pentru majoritatea investigaţiilor toracice. Adâncimea mai mică măreşte imaginea şi permite o vizualizare mai clară a câmpului apropiat, cum ar fi, de exemplu, evaluarea suprafeţei pleurale pentru alunecarea plămânilor. Uneori poate fi necesară o penetrare mai profundă pentru a defini limitele imaginii de interes. Câştigul este setat pentru a amplifica semnalele în raport cu zgomotul de fundal. Creşterea câştigului face o imagine mai albă, în timp ce reducerea câştigului face imaginea mai neagră. Câştigul variabil în timp permite operatorului să amplifice semnalele ultrasunete proporţional cu adâncimea pentru a face structurile mai adânci să pară la fel de strălucitoare ca structurile mai superficiale. Deoarece organele solide, cum ar fi ficatul normal, sunt considerate a fi de densitate intermediară (izoecogene), amplificarea poate fi ajustată cu referire la imaginea ficatului pentru a o face gri pe ecran; alte ţesuturi pot fi apoi evaluate în comparaţie cu această imagine standard gri. Deşi filtrele de zgomot pot îmbunătăţi calitatea imaginilor structurilor solide şi lichide, utilizarea unor astfel de filtre poate, de asemenea, şterge artefactele de semnal care sunt cruciale pentru analiza de diagnosticare a plămânilor aeraţi.

INTERPRETAREA IMAGINILOR

Două tipuri de imagini sunt vizualizate prin ultrasonografie, fie structuri anatomice, fie artefacte.6 Structurile anatomice sunt identificate pe baza locaţiei şi ecogenităţii lor. Ecogenitatea structurilor corpului poate fi referită la organe solide, cum ar fi ficatul, care sunt făcute să pară gri sau izoecoice pe ecran. Colecţiile fluide necomplicate apar mai întunecate decât aceste organe solide şi sunt denumite „hipoecogene”; dacă apar negre, sunt denumite „anecoice”. Aerul pare alb şi este hiperecogen. Omogenitatea sau eterogenitatea ecourilor contribuie, de asemenea, la recunoaşterea diferitelor ţesuturi.

Artefactele sunt imagini care nu corespund unor structuri anatomice specifice, dar oferă informaţii utile dacă sunt recunoscute corespunzător. Exemple de artefacte sunt umbrele acustice, îmbunătăţirea acustică şi ecourile de reverberaţie (vezi Tabelul 20-1). Spre deosebire de structurile anatomice, artefactele tind să se deplaseze odată cu mişcarea sondei şi să convergă către câmpul apropiat din partea de sus a ecranului. Umbrele acustice sunt regiuni anechoice care se află în spatele structurilor osoase, cum ar fi coastele. Deoarece umbrele acustice nu furnizează informaţii cu ultrasunete, sonda traductorului ar trebui să aibă o amprentă suficient de mică pentru a transmite impulsuri de ultrasunete între structurile osoase şi astfel să le evite. Amplificarea acustică este o regiune hiperecogenă (mai uşoară decât ficatul) situată distal de o colecţie de lichid; regiunea mărită distală de fluid nu trebuie confundată cu o altă structură tisulară. Ecourile de reverberaţie sunt linii întunecate şi albe alternative produse atunci când fasciculele de ultrasunete se reflectă înainte şi înapoi între două suprafeţe, adesea la o interfaţă aer-ţesut moale. Aceste ecouri produc imagini cu mai multe copii văzute la adâncimi diferite, în funcţie de numărul de ori în care fasciculul a fost reflectat (Fig. 20-3).

ULTRASONOGRAFIE PLAMANA

Competenţa în ecografie pulmonară implică cunoaşterea terminologiei semnăturilor ecografice în torace, precum şi identificarea artefactelor pulmonare şi aeriene consolidate.7 (Tabelul 20-2 enumeră semnele ultrasonografice pulmonare, iar Tabelul 20-3 compară competenţele ultrasonografice pulmonare şi pleurale.) Diagnosticele cheie care pot fi puse includ pneumotoraxul şi consolidarea edemului pulmonar.

PLAMANI NORMALI

„Alunecarea pulmonară” este semnul cheie folosit pentru a identifica plămânii normali.6 Pentru a identifica alunecarea pulmonară, se identifică mai întâi „linia pleurală” ca o linie orizontală hiperecogenă situată la aproximativ 0,5 cm sub suprafaţa pielii corespunzătoare interfeţei dintre plămân şi peretele toracic.8 Linia pleurală este încadrată de umbre anechoice cauzate de coaste. Liniile A sunt linii orizontale mai profunde care sunt artefacte de reverberaţie ale liniei pleurale8 (vezi Fig. 20-3). Odată ce aceste linii sunt identificate, alunecarea plămânilor este văzută ca sclipirea şi mişcarea plămânului adiacent liniei pleurale în ritm cu inspiraţia şi expiraţia (Video 20-1). Imaginea de deasupra liniei pleurale de pe ecran este nemişcată. Prin urmare, alunecarea pulmonară identifică pleura viscerală care alunecă peste pleura parietală. O imagine în modul M a acestei vederi va apărea ca un model granulat care se retrage distal şi este denumit „semnul de la malul mării”9 (Fig. 20-4A).

Alunecarea plămânilor este un semn important pentru identificarea plămânului normal, dar depinde de probleme tehnice şi de interpretare. De exemplu, semnul poate să nu fie detectat cu sonde de joasă frecvenţă sub 2,5 MHz sau dacă adâncimea este setată prea adânc.9 În plus, amplitudinea alunecării pulmonare va scădea la vârful plămânului, unde mişcarea plămânului este mai mică. Alunecarea pulmonară poate fi mimată prin contracţii accesorii ale muşchilor respiratori, deşi, spre deosebire de alunecarea plămânilor, mişcarea

musculară va apărea superficială față de linia pleurală. Alunecarea pulmonară poate fi absentă și în condiții patologice în care mișcarea plămânilor este afectată, cum ar fi pleurezia, pleurodeza, pneumotoraxul, emfizemul subcutanat, apneea, ventilația cu jet, bronhospasmul extrem, pneumonia extinsă și sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS).8 a anomaliilor pulmonare.

Tabelul 20-2 Semne ecografice ale plămânilor normali și afecțiunilor patologice pulmonare

SDRA, sindromul de detresă respiratorie acută.

Tabelul 20-3 Competențe necesare pentru ecografia pulmonară și pleurală48

Ecografia pulmonară Ecografia pleurală

Cunoașterea semnelor ultrasonografice: alunecare pulmonară, linii A, linii B, punct pulmonar

Identificarea plămânului normal

Identificarea semnelor care exclud și guvernează în pneumotorax

Identificarea plămânului consolidat

Identificarea modelului interstițial alveolar

Recunoașterea faptului că absența alunecării pulmonare și a liniilor B este un semn sensibil, dar nu specific, pentru pneumotorax

Identificarea unui revărsat pleural așa cum este definit de limitele anatomice tipice

Identificarea semnelor dinamice ale efuziunilor pleurale

Identificarea ascitei și a organelor adiacente, cum ar fi ficatul, splina, rinichii și inima

Caracterizarea lichidului pleural pe baza ecogenității, omogenității și prezenței de resturi/septări

Evaluarea semicantitativă a volumului revărsat pleural

Identificarea leziunilor pleurale solide și îngroșările pleurale

Recunoașterea limitărilor ultrasonografiei în identificarea lichidului pleural

Figura 20-4 Plămân normal în comparaţie cu un pneumotorax. În aceste imagini în modul M, este văzut un plămân normal care arată semnul litoralului (A) lângă un pneumotorax care arată semnul stratosferei (B). Semnul de la malul mării este recunoscut după textura granulată şi se distinge de semnul stratosferei, în care calitatea granulată este absentă şi se văd doar liniile orizontale. Sus, Imaginile în modul B din care au fost generate imaginile în modul M.

PNEUMOTORAX

Ultrasonografia este mai precisă decât radiografiile toracice anteroposterioare în decubit dorsal în diagnosticul de pneumotorax.10 Pneumotoraxul în sine are puţine constatări pozitive; se identifică în general prin absenţa semnelor de plămân aerat normal. După cum s-a descris mai devreme, plămânul aerat este remarcat prin prezenţa semnului de alunecare a plămânului; plămânul este, de asemenea, observat de artefacte numite „cozi de cometă", inclusiv liniile B şi liniile Z, care sunt linii hiperecogene verticale care apar din linia pleurală şi se mişcă în sincronie cu alunecarea plămânului.9 Liniile B se răspândesc de la linia pleurală până la marginea ecranului, fără a se estompa. 20-2). Liniile Z sunt similare, dar, spre deosebire de liniile B, se estompează rapid şi nu ajung la periferia ecranului.9

În orice examinare ultrasonografică pentru pneumotorax, partea nedependentă a hemitoraxului trebuie scanată. Într-un pneumotorax, liniile A reprezentând ecouri de reverberaţie ale liniei pleurale vor fi încă văzute, arătând că este prezentă o interfaţă aer-ţesut, dar nu va exista nicio mişcare a plămânului care alunecă la linia pleurală şi nicio dovadă de linii B11,12 (Video 20-3). În contextul clinic adecvat, absenţa alunecării

pulmonare şi a liniilor B indică prezenţa pneumotoraxului cu o sensibilitate raportată de 100% şi specificitate de 96,5%13. Pe de altă parte, prezenţa semnului de alunecare pulmonară exclude practic un pneumotorax, cu o valoare predictivă negativă raportată de 100%11. capturat în modul M ca o serie de linii orizontale asemănătoare stratosferei (adică, semnul stratosferei)9 (Fig. 20-4B). Liniile orizontale observate în semnul stratosferei, care sunt caracteristice aerului liber, pot fi contrastate cu modelul granulat proeminent în semnul de la malul mării al plămânului normal aerat (vezi Fig. 20-4A). Un pneumotorax poate fi cuantificat ca fiind mare dacă pierderea atât al glisării pulmonare, cât şi al cozilor de cometă se extinde la părţile dependente ale toracelui. Apariţia bruscă şi trecătoare a alunecării pulmonare şi a liniilor B într-o zonă în care acestea au fost absente anterior poate indica un plămân aerat care se extinde intermitent într-un pneumotorax de dimensiuni moderate. Acest aspect trecător dacă este capturat în modul M este denumit „punctul pulmonar" şi s-a raportat că are o sensibilitate de 66% şi o specificitate de 100% pentru diagnosticul de pneumotorax.14 Aceste semne ultrasonografice atunci când sunt utilizate în combinaţie pot diagnostica pneumotoracele oculte nedetectate pe radiografiile toracice în decubit dorsal15 şi sunt utile pentru evaluarea pacienţilor central, cum ar fi evaluarea venoasă centrală a pacienţilor. biopsie pulmonară transbronşică şi clampare a tubului toracic. Prezenţa unui pneumotorax trebuie să fie puternic suspectată dacă liniile B care erau prezente înainte de procedură nu sunt detectate după procedură.

Erorile care pot duce la eşecul diagnosticării pneumotoraxului includ eşecul de a scana în părţile nedependente ale toracelui, eşecul de a scana longitudinal, utilizarea excesivă a filtrelor de zgomot şi o mână de scanare instabilă care poate da impresia falsă de alunecare a plămânilor. Un diagnostic fals de pneumotorax poate apărea la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC), bule pulmonare şi aderenţe, care pot imita pneumotoraxul la ultrasonografie.4 La pacienţii cu BPOC, specificitatea diagnosticului de pneumotorax este redusă la 71% chiar şi în rândul operatorilor experimentaţi, indicând faptul că sunt necesare studii imagistice suplimentare pentru a confirma un astfel de pneumotorax16.

CONSOLIDARE PLAMÂNĂ/ATELECTAZĂ

Consolidarea alveolară poate fi identificată la ecografie dacă zona de consolidare se extinde până la pleura viscerală; dacă nu, plămânul aerat care intervine va genera artefacte care îngreunează diagnosticul. În consolidarea alveolară, alunecarea pulmonară va fi abolită şi se va dezvolta un model de ţesut similar cu ficatul din cauza consolidării şi „hepatizării" plămânului. Acest semn, care a fost numit „sindrom alveolar" în unele studii17 şi este denumit aici „model alveolar", se poate datora unei varietăţi de cauze, inclusiv pneumonie, atelectazie, contuzie, malignitate şi infarct. Discriminarea între aceste diagnostice poate fi încercată prin analize ultrasonografice suplimentare, inclusiv evaluarea marginilor profunde de consolidare, identificarea bronhogramelor cu aer sau fluid şi evaluarea modelului vascular în cadrul consolidării folosind Doppler color4.

La pacienţii care au pneumonie, limita superficială a plămânului consolidat este de obicei regulată şi se conformează pleurei viscerale, în timp ce marginea profundă este neregulată

şi estompată şi variază în funcţie de respiraţie.17,18 Artefactele de coadă de cometă pot fi, de asemenea, observate la această graniţă de câmp îndepărtat. (Fig. 20-5). Aerul prins în căile respiratorii distale se manifestă ca pete albe punctate.20 Pe Doppler color, vasele de sânge pulmonare ramificate pot fi vizualizate în zona de consolidare.21 Aceste semne împreună cu absenţa unui model sinusoidal în modul M care ar indica mişcarea plămânilor conferă ultrasonografiei o sensibilitate diagnostică de 90% şi o specificitate de 98% în comparaţie cu CT (comparaţie de consolidare). scanări.22 Un diagnostic fals-pozitiv de consolidare poate rezulta atunci când revărsate pleurale ecogenice complexe sau grăsime intratoracică sunt confundate cu consolidare. Dimensiunea consolidării este de obicei mai mică la imaginile ultrasonografice decât la radiografiile toracice, deoarece periferiile unei zone pneumonice sunt de obicei parţial umplute cu aer.23

Atelectazia este fotografiată prin scanare ultrasonografică într-un mod similar cu cel pentru consolidare. În plus, spaţiile intercostale pot fi îngustate şi hemidiafragmul ridicat. Dacă se văd bronhograme cu aer, acestea nu îşi schimbă dimensiunea odată cu respiraţia. Dacă bronhiile sunt umplute cu lichid într-o atelectazie postobstructivă, atunci bronhogramele lichide pot fi văzute ca umbre liniare anechoice în zona de consolidare.24 Caracteristicile tumorilor maligne pulmonare periferice cu invazia peretelui toracic şi infarctele asociate cu embolie pulmonară sunt descrise în secţiunile ulterioare.

MODEL INTERSTIŢIAL ALVEOLAR

Modelul interstiţial alveolar (sau sindromul) este un termen folosit pentru a descrie mai multe linii B în mai multe zone de scanare ale toracelui, un model care poate fi văzut în diferite afecţiuni patologice, cum ar fi edem pulmonar, SDRA,

si fibroza pulmonara. În timp ce liniile B unice se găsesc în plămânii normali, aşa cum este descris, s-a demonstrat că mai multe linii B se corelează cu septele interlobulare îngroşate.25 Pentru a identifica un model interstiţial alveolar, trebuie să vedeţi cel puţin trei linii B în orice spaţiu intercostal unic şi în cel puţin două zone de scanare ale toracelui (vezi Fig. 20-1).4,26. comparativ cu radiografiile toracice în diagnosticul edemului pulmonar.27,27a Diagnosticul poate fi confirmat prin dispariţia acestei constatări cu tratamentul adecvat al insuficienţei cardiace. S-a demonstrat că acest tipar ultrasonografic se corelează cu nivelurile N-terminale pro-creierului peptidei natriuretice.28 Numărul total de linii B din toracele anterioare şi laterale ale pacienţilor în decubit dorsal s-a dovedit, de asemenea, că se corelează atât cu nivelurile de oxigenare, cât şi cu presiunea arterei pulmonare.29,30.

Prezenţa efuziunilor pleurale anechoice bilaterale poate contribui la diagnosticul edemului pulmonar. Ecocardiografia la aceeaşi setare poate evalua dimensiunea şi funcţia ventriculului stâng pentru a confirma diagnosticul şi cauza. Un ventricul stâng dilatat care sugerează supraîncărcare de volum poate fi identificat în vederea axului lung parasternal la marginea sternului stâng în al treilea până la al cincilea spaţiu intercostal, cu şanţul de orientare îndreptat spre umărul drept. Dacă există o aproximare de 5 mm sau mai mică a valvei mitrale anterioare spre septul interventricular, fracţia de ejecţie este probabil să fie

normală. Rotirea sondei la 90 de grade pentru a îndrepta către umărul stâng ar trebui să producă vederea axului scurt parasternal la secţiunea mediană a muşchiului papilar. Această viziune ajută la identificarea contractilităţii heterogene care sugerează ischemie/infarct miocardic. Atât vizualizările pe axa lungă, cât şi pe axa scurtă ajută, de asemenea, medicul să analizeze funcţia globală a ventriculului stâng. Acestea sunt exemple de evaluări calitative care pot fi făcute de către medici care au primit pregătirea adecvată şi pot oferi diagnostice precise la punctul de îngrijire.31

Fibroza pulmonară şi SDRA pot fi confundate cu edem pulmonar, deoarece ultrasonografia nu poate face distincţia între îngroşarea interlobulară datorată edemului şi îngroşarea interstiţială din cauza inflamaţiei sau infiltraţiei.27 Cu toate acestea, în SDRA şi fibroza pulmonară, alunecarea pulmonară este redusă sau absentă, modelul liniei B este neomogen şi pot fi detectate anomalii precum linia pleurală şi fragmentarea neregulată23. În plus, SDRA prezintă o consolidare anterioara neregulată şi zone economisite reprezentând regiuni ale plămânului normal.32 Dacă se găseşte un model interstiţial alveolar unilateral sau focal, diagnosticele diferenţiale includ pneumonie, pneumonită, atelectazie, contuzie, infarct şi malignitate.4,33.

ALTE DIAGNOSTICE

Funcţia diafragmatică poate fi evaluată prin ultrasonografie. Acest lucru poate fi util în special în evaluarea pacienţilor cu dificultăţi în înţărcarea de la ventilaţia mecanică. Pentru astfel de studii, pentru a asigura recrutarea diafragmei şi pentru a evita rezultatele fals negative ale studiilor, pacienţii trebuie supuşi unui studiu de respiraţie spontană. Odată cu inspiraţia, diafragma normală se mişcă caudal între 10 şi 15 mm.18 În cazul disfuncţiei diafragmatice, mişcarea diafragmei la inspiraţie poate fi mai mică de 5 mm, iar semnele de mişcare a plămânilor, cum ar fi alunecarea plămânilor, pot fi pierdute. Diafragma normală trebuie să aibă o grosime mai mare de 2 mm în zona de apoziţie cu cutia toracică şi trebuie să se îngroaşe cu mai mult de 20% la inspiraţie34 (Video 20-4). Subţierea diafragmei în repaus sau o îngroşare redusă cu inspiraţie sugerează paralizie.35 Îngroşarea normală poate prezice succesul înţărcării de la ventilaţie.35a.

Embolia pulmonară este sugerată de consolidarea periferică reprezentând infarct pulmonar şi de depistarea unui revărsat pleural unilateral, care poate fi hiperecogen din cauza hemoragiei. Infarctele pulmonare apar de obicei ca leziuni pleurale rotunde sau triunghiulare36 cu dovezi de vascularizaţie redusă pe Doppler color.23 Rezultatele ecografice toracice pot fi completate cu ecografia vasculară de compresie a membrelor inferioare pentru a identifica tromboza venoasă profundă, care poate fi detectată la peste 50% dintre pacienţii cu embolism venos simptomatic,337,37,37 pulmonar. folosind o sondă liniară de 5 până la 10 MHz, care are o rezoluţie mai mare decât o sondă toracică. Pacientul este poziţionat cu coapsa rotită extern şi genunchiul flectat la 45 de grade. Scanarea transversală începe la vena femurală comună proximală de joncţiunea marii safene şi se deplasează distal la intervale de 2 cm de-a lungul venei femurale superficiale şi apoi a venei poplitee până la trifurcarea acesteia în venele gambei. Trombul cronic, organizat, este ecogen Ae şi este văzut în interiorul venei (Video 20-5). Trombul acut este hipoecogen şi

necesită o manevră de compresie pentru identificare. Folosind artera adiacentă ca referinţă, operatorul aplică compresie ţesuturilor care acoperă structurile vasculare. În condiţii normale, vena poate fi complet comprimată, cu pereţii anterior şi posterior opozaţi şi lumenul obliterat, în timp ce există doar o deformare minimă a arterei adiacente (Video 20-6). În prezenţa trombului, vena nu se va comprima sau se va comprima doar parţial (Video 20-7). Ecografia de compresie efectuată de intensivişti are o sensibilitate şi o specificitate diagnostică de 86%, respectiv 96%38. Dacă diagnosticul ultrasonografic de compresie rămâne incert, atunci se poate utiliza dovezi Doppler de absenţă a fluxului, în special în timpul măririi prin compresie a gambei.39

Corpul pulmonar acut cauzat de embolie pulmonară poate fi diagnosticat prin identificarea dilataţiei ventriculului drept şi a suprasolicitarii de presiune.40 Când ultrasonografia este utilizată pentru a evalua inima, operatorul trebuie să fie instruit în recunoaşterea dimensiunii şi funcţiei ventriculului în diferite vederi. În vederea apicală cu patru camere, la pacienţii normali, ventriculul stâng formează vârful inimii, iar ventriculul drept are aproximativ 60% dimensiunea celui stâng. Disfuncţia ventriculară dreaptă poate fi identificată printr-o dilatare a ventriculului drept faţă de stânga şi prin identificarea unei diskinezii a septului interventricular cauzată de suprasolicitarea presiunii. Pe axa scurtă parasternală, septul se aplatizează şi ventriculul drept îşi pierde forma normală de semilună, luând în schimb o configuraţie în formă de D. Semnul McConnell (de exemplu, disfuncţie regională a ventriculului drept cu akinezie a peretelui mijlociu liber, dar mişcare normală a peretelui la apex) este foarte specific pentru embolia pulmonară acută, dar are o sensibilitate limitată41 (vezi Video 57-1).

Invazia peretelui toracic de către cancerul pulmonar poate fi evaluată mai precis prin ultrasonografie decât prin scanare CT, cu sensibilitate şi specificitate de 89% şi respectiv 95%.42 Invazia peretelui toracic este diagnosticată prin descoperirea creşterii tumorii la nivelul pleurei, invazia coastelor şi absenţa alunecării pulmonare. Poate fi necesară o sondă vasculară de înaltă frecvenţă pentru a identifica invazia tumorală.1 Tumorile subpleurale au de obicei ecogenitate eterogenă şi vascularitate distorsionată, aşa cum se observă la imagistica Doppler color.23,43.

Bolile căilor respiratorii nu sunt în general evaluate cu ajutorul ultrasonografiei. Deşi ultrasonografia are o valoare diagnostică mică în bolile căilor respiratorii, bronhospasmul poate fi suspectat la un pacient cu respiraţie pe baza liniilor A proeminente şi alunecării pulmonare conservate.44,44a Intubaţia unilaterală a bronhiei principale duce la oprirea ventilaţiei la un plămân şi, în consecinţă, determină abolirea alunecării pulmonare pe acea parte. Cu toate acestea, plămânul poate fi încă aerat, determinând reţinerea liniilor A şi a semnului pulsului pulmonar al contracţiilor cardiace transmise.45

Abcesele pulmonare se prezintă sub formă de colecţii de lichid hipoecogen într-o zonă de consolidare cu pereţi bine delimitaţi.46 Marginile neregulate de consolidare se întâlnesc cu pleura într-un unghi ascuţit şi, în centrul abcesului, poate fi văzut lichid învolburat. Cavităţile umplute cu aer vor avea focare ecogenice în abces.1 Poate fi dificil să distingem un abces pulmonar de un empiem pleural şi o distincţie între cele două diagnostice poate fi

importantă din cauza implicaţiilor pentru drenajul pleural. Identificarea vaselor în consolidarea pericavitară cu ajutorul Doppler color are o specificitate apropiată de 100% pentru abcesele pulmonare periferice. În schimb, prezenţa septaţiilor şi atelectaziei pasive sunt constatări frecvente în empiem.47

EVALUARE ALGORITMICĂ A

DISNEE ACUTA

Ecografia poate fi utilizată în evaluarea unui pacient cu dispnee severă, de nou-apariţie, utilizând o abordare algoritmică numită protocolul Ultrasunete pulmonare în caz de urgenţă (adică, protocolul „ALBASTRU") (Fig. 20-6). Pentru acest protocol se scanează mai întâi toracele anterior cu pacientul în decubit dorsal.44 Se evaluează alunecarea plămânului, apoi se caută patru modele: linii A bilaterale, model interstiţial alveolar bilateral şi fie model interstiţial alveolar unilateral, fie consolidare. Diagnosticul se perfecţionează apoi în funcţie de prezenţa concomitentă a revărsatului pleural, a consolidării posterioare sau a trombozei venoase profunde.44 La pacienţii care se prezintă la urgenţă cu dispnee acută, există un grad ridicat de concordanţă între ecografie şi radiografiile toracice pentru diagnostice precum edem pulmonar (k = 95, 85%) şi consolidare pulmonară. (k = 70,0%).17 Ultrasonografia inimii cu obiective poate suplimenta evaluarea prin evaluarea cauzelor cardiace ale dispneei. Disfuncţia ventriculară dreaptă sau stângă, precum şi revărsatul pericardic pot fi excluse. Revărsările pericardice se deosebesc de revărsările pleurale pe vederea pe axul lung parasternal prin localizarea faţă de aortă: revărsările pericardice sunt situate anterior de aorta descendentă (Video 20-8). Caracteristicile fiziologice ale tamponului sunt identificate prin colapsul diastolic precoce al ventriculului drept, care se vede cel mai bine fie pe vedere apicala cu patru camere, fie subcostal. Cu siguranţă, o astfel de utilizare pentru diagnosticare a ultrasonografiei are un potenţial mare, dar necesită şi o pregătire adecvată pentru o interpretare adecvată.

ECOGRAFIE PLEURALA

Ecografia este extrem de valoroasă pentru o varietate de indicaţii pleurale (Tabelul 20-4). Ecografia este mai sensibilă decât radiografia toracică în diagnosticarea revărsaturilor pleurale mici şi este deosebit de eficientă în distingerea revărsaturilor de atelectazia pulmonară.7 Competenţa în ultrasonografia pleurală implică identificarea unei regiuni hipoecogene înconjurate de limitele anatomice adecvate, identificarea ficatului/splei şi a altor organe, recunoaşterea caracteristicilor pleurale, dinamica pleurală a fluidului abdominal, caracterul pleural al efuziunii abdominale. evaluarea semicantitativă a volumului revărsat şi identificarea maselor pleurale, precum şi o înţelegere a limitărilor scanărilor ultrasonografice ale pleurei (vezi Tabelul 20-3).7

EFUZII PLEURALE

Efuziunile pleurale sunt diagnosticate fie prin utilizarea scanării longitudinale prin spaţiile intercostale, fie prin utilizarea scanării abdominale subcostale pentru a vizualiza pleura diafragmatică prin ficat sau splină. Scanările subcostale, care identifică revărsările în raport

cu poziţia diafragmei, a splinei/ficatului şi a plămânului atelectatic, sunt deosebit de utile atunci când aerul intratoracic (de exemplu, hidropneumotorax) împiedică achiziţia de imagini prin scanări intercostale. Efuziunile pleurale pot fi identificate prin utilizarea atât a semnelor statice, cât şi a celor dinamice.

Semnele statice pentru identificarea efuziunilor pleurale sunt găsirea unei regiuni hipoecogene în limitele anatomice ale diafragmei caudal, peretele toracic superficial şi plămânul atelectatic în partea de jos a ecranului (vezi Fig. 20-2). Deşi revărsatul este de obicei hipoecogen, ecogenitatea nu poate fi singurul criteriu de identificare a unui revărsat pleural. De exemplu, în timp ce toate revărsările transsudative şi unele revărsări exsudative sunt anecoice, regiunile anecoice pot fi observate şi din cauza îngroşării pleurale48 sau a ascitei abdominale. Alternativ, regiunile ecogenice pot fi observate cu revărsări pleurale complexe, cum ar fi hemotoraxul sau empiemul.

Semnele dinamice utilizate pentru a identifica revărsările pleurale includ mişcarea diafragmei adiacentă revărsării şi a plămânului în interiorul efuziunii. Diafragma este identificată ca o structură concavă hiperecogenă care coboară în interiorul inspiraţiei şi este mărginită caudal fie de ficat, fie de splină, ambele structuri izoecogene. Poziţia diafragmei ajută la distingerea unui revărsat pleural de ascita în recesul hepatorenal, unde diafragma şi mişcarea acestuia nu vor fi văzute. De notat, trebuie folosită prudenţă în interpretarea imaginilor subcostale, deoarece diafragma concavă are proprietăţi reflectorizante ridicate care pot duce la artefacte de îmbunătăţire acustică care pot fi confundate cu consolidare.9 Un alt semn dinamic al revărsaturilor pleurale care poate ajuta la evitarea acestor diagnostice greşite include mişcarea plămânului atelectatic văzută ca o „făsărire" (video) în cadrul efuziunii. În plus, uneori, în modul B, o „cortina" de plămâni aeraţi alunecă în şi din mici efuzii. Dacă diagnosticul este echivoc în modul B, informaţii suplimentare pot fi obţinute prin utilizarea modului M; în modul M un revărsat pleural poate fi identificat văzând mişcarea respiratorie a pleurei viscerale spre peretele toracic ca un model sinusoidal.9

Caracterizarea ecografică a lichidului pleural se bazează pe ecogenitate şi omogenitate. Cu toate acestea, toracenteza este încă necesară pentru a distinge transudatele de exsudate. În efuziunile eterogene, prezenţa ecourilor interne, cum ar fi resturile învolburate sau septaţiile, este foarte predictivă fie pentru revărsări parapneumonice complicate, fie pentru malignitate49,50 (Videoclipurile 20-10 şi 20-11). La pacienţii imobili, componentele celulare se pot stabili pentru a crea un strat dublu cu o componentă dependentă mai ecogenă. Acesta a fost numit „semnul hematocritului" şi poate fi observat fie în hemotorax, fie în empiem48 (Video 20-12). În timpul scanării, pleura trebuie, de asemenea, examinată cu atenţie, deoarece îngroşarea pleurală mai mare de 10 mm, nodularitatea pleurală şi îngroşarea diafragmatică mai mare de 7 mm s-au dovedit a fi toate sugestive pentru un revărsat malign51 (Video 20-13).

Utilizarea ultrasonografiei pentru cuantificarea volumului revărsaturilor pleurale nu a fost încă stabilită în practica clinică. Mărimea cavităţii toracice, prezenţa loculaţiilor, poziţia diafragmei şi gradul de colaps pulmonar afectează măsurătorile ultrasonografice52. În

ciuda acestor limitări, la pacienţii în decubit dorsal, distanţa maximă de separare a pleurei parietale şi viscerale la ultrasonografie s-a dovedit a se corela mai bine cu volumul drenajului toracentezei decât măsurătorile efectuate pe radiografie laterală5 pentru comparaţie cu mărimea pieptului, decubitul lateral5. aceeaşi efuziune în timp, traductorul şi pacientul trebuie să fie exact în aceeaşi poziţie pentru fiecare măsurătoare.

LEZIUNI PLURALE SOLIDE

Pleurita este vizualizată ca o exfoliere groasă şi hipoecogenă a ţesuturilor fără componente mobile (adică, Doppler negativ).54 Calcificarea în fibroza pleurală, indicând inflamaţie cronică, cum ar fi tuberculoza anterioară, poate fi văzută ca pete hiperecogene, dar este de obicei dificil de detectat din cauza plămânului aerat adiacent. Inflamaţia şi îngroşarea pleurală viscerală este asociată cu consolidarea subiacentă.48

Carcinomatoza pleurală este vizualizată prin fereastra acustică oferită de efuziunea adiacentă fie ca noduli îngroşaţi, fie ecogeni de diferite forme şi dimensiuni.55 Mezoteliomul malign este văzut ca o îngroşare hipoecogenă şi neregulată care acoperă suprafeţe mari ale pleurei cu margini indistincte. Nodulii şi invazia peretelui toracic pot fi detectate şi în mezoteliom.48 Tumorile pleurale benigne, cum ar fi condroamele şi lipoamele sunt atât rare, cât şi mai dificil de diagnosticat. Ele prezintă ecogenitate ecografică variată, au capsule distincte, nu invadează ţesutul adiacent şi nu au revărsat pleural asociat.48

GHIDUL PROCEDURII TORACICE

Îndrumarea ecografică poate fi valoroasă în creşterea succesului şi siguranţei toracentezei. Toracenteza ghidată ecografic poate obţine lichid în până la 88% din cazurile „oarbe" sau neghidate anterior nereuşite.56 În majoritatea punţilor pleurale oarbe eşuate, examinarea ulterioară prin ultrasonografie a arătat că acul a fost introdus subdiafragmatic56,57. splina si inima. Ghidarea ecografică poate reduce incidenţa pneumotoraxului iatrogen de la 5% la 39% după toracenteza oarbă până la 0% până la 5,4%.58-63 Cu toracenteza ghidată ultrasonografic, rata pneumotoraxului poate fi menţinută la 1,3% chiar şi la pacienţii cu presiune pozitivă.

O toracenteză dirijată ultrasonografic este efectuată prin identificarea şi marcarea locului ţintă cu pacientul poziţionat confortabil. Pentru a reduce riscul de complicaţii, operatorul trebuie să poziţioneze sonda traductorului astfel încât cea mai groasă porţiune a colecţiei de fluid ţintă să fie în centrul ecranului. O separare de 10 mm între pleura viscerală şi parietală este de obicei considerată adecvată pentru atingerea în siguranţă.65 Zonele cu semnul cortinei reprezentând plămânul care apare intermitent sau cu incursiunea diafragmei în timpul respiraţiei sunt relativ contraindicate. Trebuie identificate toate structurile care intervin de-a lungul traiectoriei acului. Dacă aerul liber este prezent în torace din cauza hidropneumotoraxului, vizualizarea se pierde; în acest caz, ghidarea ultrasonografică trebuie să se limiteze la identificarea poziţiei diafragmei.48 Adâncimea de inserare a acului poate fi estimată pe ecranul ultrasonografiei, dar, deoarece sonda comprimă ţesuturile moi

din câmpul apropiat, această distanţă poate fi apreciată greşit; problema estimarii distantei este exacerbata la pacientii edematosi sau obezi.

Momentul procedurii poate fi concomitent cu ultrasonografia (adică, în timp real) sau mai târziu. Într-o procedură în timp real, acul este de obicei îndreptat la un unghi descendent de 45 de grade faţă de axa lungă a sondei peste coastă; operatorul încearcă să ţină la vedere întreaga lungime a acului de-a lungul traiectoriei acestuia. Toracenteza în timp real necesită o manta sterilă a sondei şi un asistent care să ţină sonda în timpul introducerii acului. Acest lucru complică inutil procedura fără nicio dovadă de îmbunătăţire fie a siguranţei, fie a succesului.48 Dacă locul este marcat pentru o toracenteză care va fi efectuată mai târziu, poziţia pacientului trebuie menţinută constantă pentru a evita schimbarea locaţiei lichidului pleural. Pacientul este apoi curăţat, drapat şi anesteziat, iar acul este plasat la acelaşi unghi cu sonda, de obicei perpendicular, la locul ţintă. Punctul de intrare este în mod ideal superior coastei pentru a evita lezarea fasciculului neurovascular. Dacă sunt introduse catetere, se poate folosi ultrasonografia pentru a confirma poziţia cateterelor (Video 20-14). Cateterul pleural va apărea ca o structură liniară hiperecogenă în cadrul unei colecţii de lichid anecoic. Scanările ultrasonografice post-procedură ale peretelui toracic nedependent pentru a identifica alunecarea pulmonară şi artefactele din coada cometă exclud un pneumotorax iatrogen.12,13

În ciuda ghidării ultrasonografice, atingerile pot fi ocazional fără succes. Motivele includ astuparea acului de aspiraţie sau prezenţa loculaţiilor sau septurilor care împiedică drenajul liber. Eroarea operatorului din cauza artefactelor de compresie poate duce la evaluarea greşită a adâncimii efuziei. Este posibil ca pacientul să se fi mutat în timpul dintre scanare şi atingere. Dacă un robinet este uscat, acul de toracenteză trebuie retras imediat şi pacientul trebuie scanat din nou. Scanarea repetată permite repoziţionarea punctului de intrare, precum şi excluderea complicaţiilor precum pneumotoraxul.

Scanarea ultrasonografică poate evalua şi rezultatul intervenţiilor anterioare. O pleurodeză reuşită care are ca rezultat simfiză pleurală poate fi determinată de absenţa alunecării pulmonare.66 Rezolvarea cu succes a pneumotoraxului prin aspiraţie sau drenaj cu tub toracic poate fi evaluată prin ultrasonografie; de fapt, ultrasonografia poate identifica pneumotoraxul rezidual mai bine decât radiografiile toracice.67

Ghidarea ecografică poate fi utilizată pentru a ghida biopsia leziunilor pulmonare periferice, a maselor pleurale şi a tumorilor mediastinale anterioare. Biopsiile pleurale închise cu un ac Abrams atunci când sunt ghidate de ecografie s-au dovedit că conţin pleura în 91% şi sunt diagnostice pentru tuberculoză în 82% din cazuri.68 Deoarece poate distinge componentele solide de cele lichide, ultrasonografia este utilă în special în evitarea zonelor necrotice. Cu toate acestea, biopsia transtoracică cu ac a unei leziuni pulmonare sau mediastinale ar trebui efectuată numai de către pneumologi cu cunoştinţe de specialitate atât cu ecografie, cât şi cu tehnici de biopsie cu ac,69 deoarece este necesară vizualizarea în timp real a acului, iar potenţialul de complicaţii este crescut.

Condiţiile prealabile pentru biopsia cu ac transtoracic ghidată ultrasonografic sunt prezenţa unei ferestre acustice şi absenţa structurilor supraiacente, cum ar fi osul sau plămânul aerat. Contraindicaţiile absolute includ incapacitatea pacienţilor de a coopera, de a menţine o poziţie optimă sau de a controla tusea. Coagulopatia necorectată, trombocitopenia (număr de trombocite < 50 X 109/L), uremia şi hipertensiunea pulmonară severă sunt contraindicaţii relative. Leziunile cavitare bronşiectatice şi cronice sunt considerate candidate slabe pentru biopsie din cauza capacităţii limitate de tamponare locală a oricărei sângerări.69

Metoda preferată de biopsie este prin tehnica coaxială, în care se introduce un stylet cu un introductor şi se prelevează biopsiile prin introducetor atunci când stilul este îndepărtat. Pacienţii sunt rugaţi să îşi ţină respiraţia atunci când acul este avansat, în timpul biopsiei şi ori de câte ori introductorul nu este blocat de stilt. Acul trebuie vizualizat pe tot parcursul traseului său, iar nerespectarea acestui lucru este de obicei rezultatul unei angulaţii slabe. Orice rezistenţă nejustificată ar trebui să ridice suspiciunea de plasare proastă. Aspiratele cu ace produc material citologic; biopsiile de bază pentru un diagnostic tisular sunt necesare dacă sunt suspectate tumori precum mezoteliom, limfom, teratom sau timom. Biopsiile de bază sunt de asemenea preferate pentru markerii tumorali ai cancerului pulmonar, cum ar fi analiza mutaţiei receptorului factorului de creştere epidermic.

Complicaţiile biopsiei includ pneumotorax, hemoptizie, embolie gazoasă şi perforarea altor organe. Rata pneumotoraxului în biopsia cu ac a leziunilor pulmonare a fost raportată la mai puţin de 4%70-73, o rată scăzută, probabil deoarece majoritatea leziunilor biopsiate se învecinau cu pleura. Embolia aeriană poate apărea atunci când o variaţie a presiunii intratoracice atrage aer în venele pulmonare prin intermediul introductorului.

DOCUMENTARE74

Documentarea adecvată a constatărilor ultrasonografice şi a procedurilor intervenţionale este esenţială pentru cercetare, rambursare şi comunicarea informaţiilor medicale. Capturarea de imagini sau clipuri video permite comparaţii cu scanările viitoare şi evaluarea progresului unui pacient. Documentaţia standard ar trebui să includă identificarea pacientului, ora şi data procedurii, identificarea operatorului, poziţia pacientului, tipul şi locaţia traductorului, precum şi indicaţiile şi amploarea anatomică a studiului. Rapoartele ar trebui să comenteze constatările normale, stările patologice, măsurile subiective de certitudine (probabil versus posibil) şi modificările în comparaţie cu scanările anterioare. Rapoartele privind revărsatul pleural trebuie să menţioneze localizarea, ecogenitatea, gradul de omogenitate şi dimensiunea estimată. De asemenea, trebuie făcut un comentariu cu privire la caracteristicile suprafeţei pleurale şi prezenţa oricăror noduli sau septări, dacă este cazul. De asemenea, trebuie remarcate orice limitări ale studiului. Dacă au fost efectuate proceduri intervenţionale, documentaţia include de obicei locul, anestezia, specimenele obţinute, complicaţiile şi instrucţiunile de urmărire.

ANTRENAMENT

American College of Chest Physicians şi La Societe de Reanimation de Langue Franpaise au enumerat competenţele necesare pentru ultrasonografia pulmonară şi pleurală7 (vezi Tabelul 20-3). Societatea Europeană de Medicină Intensivă a fost de acord să folosească acest document ca document de bază în stabilirea standardelor de formare.3 Principiile de bază necesare înainte de a dobândi aceste competenţe specifice includ cunoştinţele de fizică a ultrasunetelor, setările aparatului şi manipularea sondei pentru a obţine imagini adecvate. O înţelegere a anatomiei ultrasonografice şi a interpretării imaginilor este, de asemenea, necesară.7 Pentru siguranţa pacientului, este necesară conştientizarea de sine a limitărilor capacităţii atunci când se adoptă noile tehnologii. Pneumologii trebuie să identifice imagini de proastă calitate sau complexe care necesită o consultare suplimentară cu colegii cu experienţă sau trimitere la un radiolog. În plus, atunci când scanările nu se corelează cu constatările clinice, scanările nu ar trebui să fie luate în considerare până când nu se solicită opinia unui expert sau nu se obţine o metodă imagistică alternativă, cum ar fi CT.

Recomandările actuale pentru ultrasonografia generală de îngrijiri critice necesită un program teoretic cu învăţare bazată pe imagini înainte de a trece la procedurile supravegheate.3 Instruirea practică pe voluntari normali facilitează predarea manipulării sondei, orientării spaţiale şi anatomiei normale. Acest lucru ajută la perfecţionarea abilităţilor psihomotorii şi la utilizarea corectă a butoanelor de pe aparatul de ultrasonografie. Pentru procedurile supravegheate asupra pacienţilor, se recomandă un jurnal de bord în care cursanţii ar trebui să scrie rapoarte detaliate de interpretare pentru verificarea de către formatori.3 Nu există un consens cu privire la numărul de proceduri necesare pentru autorizare. Cu toate acestea, pe baza standardelor de ecocardiografie şi medicină de urgenţă, examinările supravegheate în 25 până la 30 de cazuri pentru fiecare aplicaţie unică reprezintă o ţintă rezonabilă pentru atingerea competenţei în achiziţia de imagini.3,75,76.

AVANTAJE ŞI DEZAVANTAJE

Avantajele imagistică ultrasonografică includ disponibilitatea la pat şi uşurinţa relativă de a efectua examinări repetate. Imagistica este în timp real şi nu conţine radiaţii nocive. Nu există efecte secundare documentate, iar disconfortul este minim. Ultrasonografia oferă, de asemenea, o delimitare excelentă a structurilor tisulare solide şi lichide. Mai mult, această modalitate este uşor de stăpânit odată ce achiziţia imaginii, interpretarea şi jargonul tehnic (vezi Tabelul 20-1) sunt învăţate. În ciuda absenţei studiilor controlate randomizate, procedurile intervenţionale ghidate ultrasonografic în torace sunt susceptibile de a îmbunătăţi randamentul diagnosticului şi de a reduce complicaţiile prin furnizarea de îndrumare vizuală.77 Ecografia la pat permite clinicienilor care înţeleg contextul clinic al pacienţilor să efectueze cele mai adecvate scanări direcţionate pentru a răspunde întrebărilor relevante clinic.

Dezavantajele ultrasonografiei sunt legate în primul rând de faptul că este foarte dependentă de operator. Revizuirea retrospectivă a imaginilor oferă doar un control limitat al calităţii. Nu există nicio scanare pentru a oferi o imagine globală pentru orientare. În plus, evaluarea ultrasonografică de bază nu poate determina poziţia exactă a dispozitivelor, cum

ar fi tubul endotraheal, liniile centrale şi tuburile de alimentare în organism. Calitatea imaginii este degradată la pacienţii care sunt edematoşi, musculari sau obezi. Rănile toracice sau pansamentele împiedică plasarea optimă a sondei, iar emfizemul subcutanat poate reflecta atât de mult semnal încât imagistica nu este posibilă. Natura de lângă pat a ultrasonografiei ridică probleme de control al infecţiilor. Aparatele portabile nu trebuie niciodată aşezate pe paturile pacienţilor şi, în mod ideal, ar trebui să aibă suporturi independente. Teci sterile trebuie utilizate în toate procedurile intervenţionale în timp real împreună cu tehnicile aseptice standard. Gelul pentru ultrasonografie poate fi un mediu de cultură pentru bacterii78 şi este o curtoazie obişnuită să curăţaţi tot gelul de pe corpul pacientului la sfârşitul procedurii. Aparatul de ultrasonografie trebuie, de asemenea, şters între studii, acordând o atenţie deosebită componentelor care pot contribui la transmiterea nosocomială a infecţiei: sonda traductorului, cablul şi tastatura.

Puncte cheie

Ultrasonografia oferă avantajele imagistică în timp real, la pat, fără radiaţii, care extinde posibilităţile de diagnostic şi tratament de către medicii pulmonari şi critici.

Alegerea sondelor cu traductor depinde de frecvenţă (compromis între rezoluţia spaţială şi adâncimea scanării) şi amprenta (determinând dimensiunea ferestrei acustice).

Poziţia pacientului şi a sondei trebuie luate în considerare atunci când se evaluează condiţii patologice dependente de gravitaţie, cum ar fi pneumotoraxul şi revărsatul pleural.

Structurile anatomice sunt identificate pe baza locaţiei şi ecogenităţii lor.

Ghidarea ecografică pentru toracenteză şi plasarea cateterului pleural creşte succesul acestor proceduri şi reduce complicaţiile.

Un dezavantaj cheie al ultrasonografiei este că este dependentă de operator, limitând astfel analiza retrospectivă a imaginilor dobândite anterior.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Masa rotundă de experţi cu ultrasunete în UTI: Declaraţie internaţională a experţilor privind standardele de formare pentru ultrasonografia de îngrijiri critice. Intensive Care Med 37:1077-1083, 2011.

Havelock T, Teoh R, Laws D, et al: BTS Pleural Disease Guideline Group. Proceduri pleurale şi ecografie toracică: Ghid pentru boala pleurală a Societăţii Toracice Britanice 2010. Thorax 65(Suppl 2):ii61-ii76, 2010.

Koegelenberg CF, Bollinger CT, Theron J şi colab.: Comparaţie directă a randamentului de diagnostic al biopsiilor cu ac Abrams şi Tru-Cut asistate cu ultrasunete pentru tuberculoza pleurală. Thorax 65:857-862, 2010.

Kory PD, Pellecchia CM, Shiloh AL şi colab: Precizia ultrasonografiei efectuată de medicii de îngrijire critică pentru diagnosticul TVP. Cufă 139:538-542, 2011.

Lichtenstein DA: Ultrasunetele în managementul bolii toracice. Crit Care Med 35(5 Suppl):S250-S261, 2007.

Lichtenstein DA, Lascols N, Meziere G şi colab.: Diagnostic cu ultrasunete al consolidării alveolare la bolnavii critici. Intensive Care Med 30(2):276-281, 2004.

Lichtenstein DA, Meziere GA: Relevanţa ultrasunetelor pulmonare în diagnosticul insuficienţei respiratorii acute: protocolul BLUE. Cufăr 134(1):117- 125, 2008.

Lichtenstein D, Meziere G, Biderman P, et al: Artefactul de coadă de cometă: un semn cu ultrasunete care exclude pneumotoraxul. Intensive Care Med 25:383388, 1999.

Mathis G, Blank W, Reissig A, et al: Ecografia toracică pentru diagnosticarea emboliei pulmonare: un studiu prospectiv multicentric pe 352 de pacienţi. Cufăr 128(3):1531-1538, 2005.

Mayo PH, Beaulieu Y, Doelken P, et al: Colegiul American al Medicilor Pieptului/La Societe de Reanimation de Langue Frangaise declaraţie privind competenţa în ultrasonografia de îngrijiri critice. Piept 135:1050-1060,

2009.

Mayo P, Doelken P: Ecografia pleurală. Clin Chest Med 27:215-227, 2006.

Mayo PH, Goltz HR, Tafreshi M, et al: Siguranţa toracentezei ghidate cu ultrasunete la pacienţii care primesc ventilaţie mecanică. Piept 125:10591062, 2004.

Qureshi NR, Rahman NM, Gleeson FV: Ecografia toracică în diagnosticul revărsat pleural malign. Thorax 64:139-143, 2009.

Vieillard-Baron A, Prin S, Chergui K, et al: Echo-Doppler demonstration of acute cor pulmonale at the bedside in medical intensiv care unit. Am J Respir Crit Care Med 166:1310-1319, 2002.

Vignon P, Dugard A, Abraham J şi colab.: Antrenament concentrat pentru ecocardiografie manuală orientată spre obiective efectuată de rezidenţi noncardiologi în unitatea de terapie intensivă. Intensive Care Med 33:1795-1799, 2007.

Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, et al; International Liaison Committee on Lung Ultrasound (ILC-LUS) pentru Conferinţa Internaţională de Consens privind Lung Ultrasound (ICC-LUS): Recomandări internaţionale bazate pe dovezi pentru ecografia pulmonară la punctul de îngrijire. Terapie intensivă Med 38:577-591, 2012.

Zanobetti M, Poggioni C, Rini R: Ecografia toracică poate înlocui radiografia toracică standard pentru evaluarea dispneei acute în UR? Cufăr 139:1140-1147, 2011.

Referințe

Koenig SJ, Narasimhan M, Mayo PH: Ecografia toracică pentru specialistul pulmonar. Cufăr 140(5):1332-1341, 2011.

Havelock T, Teoh R, Laws D, et al; Grupul de ghiduri pentru boli pleurale BTS. Proceduri pleurale şi ecografie toracică: Ghid pentru boala pleurală a Societăţii Toracice Britanice 2010. Thorax 65(Suppl 2):ii61-ii76,

2010.

Masa rotundă de experţi cu ultrasunete în UTI: Declaraţie internaţională a experţilor privind standardele de formare pentru ultrasonografia de îngrijiri critice. Intensive Care Med 37(7):1077-1083, 2011.

Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, et al; International Liaison Committee on Lung Ultrasound (ILC-LUS) pentru Conferinţa Internaţională de Consens privind Lung Ultrasound (ICC-LUS): Recomandări internaţionale bazate pe dovezi pentru ecografia pulmonară la punctul de îngrijire. Intensive Care Med 38(4):577-591, 2012.

Volpicelli G, Mussa A, Garofalo G şi colab.: Ecografia pulmonară la pat în evaluarea sindromului alveolar-interstiţial. Am J Emerg Med 24:689-696, 2006.

Lichtenstein D: Noţiuni de bază. În Lichtenstein D, editor: Ecografia generală la bolnavii critici, Heidelberg, 2005, Springer-Verlag, pp 3-8.

Mayo PH, Beaulieu Y, Doelken P, et al: Colegiul American al Medicilor Pieptului/La Societe de Reanimation de Langue Frangaise declaraţie privind competenţa în ultrasonografia de îngrijiri critice. Cufăr 135(4):1050-1060, 2009.

Lichtenstein D: Pneumotorax şi introducere în semnele cu ultrasunete în plămân. În Lichtenstein D, editor: General ultrasound in the critically ill, Heidelberg, 2005, Springer-Verlag, pp 105-115.

Lichtenstein DA: Ultrasunetele în managementul bolii toracice. Crit Care Med 35(5 Suppl):S250-S261, 2007.

Wilkerson RG, Stone MB: Sensibilitatea ultrasunetelor la pat şi a radiografiilor toracice anteroposterioare în decubit dorsal pentru identificarea pneumotoraxului după un traumatism contondent. AcadEmerg Med 17(1):11-17, 2010.

Lichtenstein DA, Meziere G, Lascols N, et al: Ultrasound diagnostic of occult pneumotorax. Crit Care Med 33(6):1231-1238, 2005.

Lichtenstein DA, Meniul Y: Un semn cu ultrasunete la pat care exclude pneumotoraxul la bolnavii critici. Alunecarea plămânilor. Cufăr 108(5):1345-1348, 1995.

Lichtenstein D, Meziere G, Biderman P, et al: Artefactul de coadă de cometă: un semn cu ultrasunete care exclude pneumotoraxul. Intensive Care Med 25(4):383-388, 1999.

Lichtenstein D, Meziere G, Biderman P, et al: „Punctul pulmonar": un semn cu ultrasunete specific pneumotoraxului. Intensive Care Med 26(10):1434-1440, 2000.

Soldati G, Testa A, Sher S, et al: Occult traumatic pneumotorax: diagnostic accuracy of pulmonar ultrasonography in the emergency service. Cufăr 133(1):204-211, 2008.

Slater A, Goodwin M, Anderson KE, et al: BPOC poate imita aspectul pneumotoraxului la ecografia toracică. Cufăr 129(3):545-550, 2006.

Zanobetti M, Poggioni C, Rini R: Ecografia toracică poate înlocui radiografia toracică standard pentru evaluarea dispneei acute în UR? Cufăr 139(5):1140-1147, 2011.

Lichtenstein D: Plămân. În Lichtenstein D, editor: General ultrasound in the critically ill, Heidelberg, 2005, Springer-Verlag, pp 116-128.

Yang PC, Luh KT, Chang DB şi colab.: Evaluarea ultrasonografică a consolidării pulmonare. Am Rev Respir Dis 146(3):757-762, 1992.

19a. Shah VP, Tunik MG, Tsung JW: Evaluarea prospectivă a ultrasonografiei la punctul de îngrijire pentru diagnosticul pneumoniei la copii şi adulţi tineri. JAMA Pediatr 167(2):119-125, 2013.

Targhetta R, Chavagneux R, Bourgeois JM şi colab.: abordare sonografică pentru diagnosticarea consolidării pulmonare. J Ultrasound Med 11(12):667-672, 1992.

Mathis G: Consolidare pulmonară subpleurală. În Mathis G, editor: Chest sonography, Heidelberg, 2005, Springer-Verlag, pp. 50-106.

Lichtenstein DA, Lascols N, Meziere G şi colab.: Diagnostic cu ultrasunete al consolidării alveolare la bolnavii critici. Intensive Care Med 30(2): 276-281, 2004.

Mathis G: toraxsonografia – partea a II-a: consolidarea pulmonară periferică. Ultrasound Med Biol 23(8):1141-1153, 1997.

Dorne HL: Diferenţierea consolidării parenchimului pulmonar de boala pleurală utilizând bronhograma cu fluid ecografic. Radiology 158(1):41-42, 1986.

Lichtenstein D, Goldstein I, Mourgeon E şi colab.: Performanţe de diagnostic comparative ale auscultaţiei, radiografia toracică şi ultrasonografia pulmonară în sindromul de detresă respiratorie acută. Anesthesiology 100(1):9-15, 2004.

Liteplo AS, Marill KA, Villen T, şi colab: Ecografia toracică de urgenţă în diferenţierea etiologiei dificultăţii respiratorii (ETUDES): liniile B sonografice şi peptida natriuretică de tip N-terminal pro-creier în diagnosticarea insuficienţei cardiace congestive. Acad Emerg Med 16(3):201-210, 2009.

Lichtenstein D, Meziere G, Biderman P, et al: The comet-tail artefact. Un semn ecografic al sindromului alveolar-interstiţial. Am J Respir Crit Care Med 156(5):1640-1646, 1997.

2 7a. Pinal Fernandez I, Pallisa Nunez E, Selva-O'Callaghan A, et al: Corelation of ultrasound B-lines with high-resolution computed tomography in antisynthetase syndrome. Clin Exp Rheumatol 32(3): 404-407, 2014.

Gargani L, Frassi F, Soldati G, et al: Comete pulmonare cu ultrasunete pentru diagnosticul diferenţial al dispneei acute cardiogenice: o comparaţie cu peptidele natriuretice. Eur J Heart Fail 10(1):70-77, 2008.

Fagenholz PJ, Gutman JA, Murray AF, et al: Ultrasonografia toracică pentru diagnosticul şi monitorizarea edemului pulmonar la altitudine mare. Cufăr 131(4):1013-1018, 2007.

Agricola E, Bove T, Oppizzi M, şi colab.: „Imagini cu ultrasunete de coadă de cometă": un marker al edemului pulmonar: un studiu comparativ cu presiunea prin pană şi apa pulmonară extravasculară. Cufăr 127(5):1690-1695, 2005.

Vieillard-Baron A, Charron C, Chergui K, et al.: Evaluare ecocardiografică de la noptul hemodinamicii în sepsis: este suficientă o evaluare calitativă? Intensive Care Med 32(10):1547-1552, 2006.

Copetti R, Soldati G, Copetti P: Sonografia toracică: un instrument util pentru diferenţierea edemului pulmonar cardiogen acut de sindromul de detresă respiratorie acută. Ecografia Cardiovasc 6:16, 2008.

Soldati G, Testa A, Silva FR, et al: Chest ultrasonography in pulmonar contusion. Cufăr 130(2):533-538, 2006.

McCool FD, Tzelepis GE: Disfuncţia diafragmei. N Engl J Med 366(10):932-942, 2012.

Gottesman E, McCool FD: Evaluarea cu ultrasunete a diafragmei paralizate. Am J Respir Crit Care Med 155(5):1570-1574, 1997.

35a. DiNino E, Gartman EJ, Sethi JM, McCool FD: Ultrasunetele diafragmei ca predictor al extubării cu succes de la ventilaţia mecanică. Thorax 69(5):423-427, 2014.

Mathis G, Blank W, Reissig A, et al: Ecografia toracică pentru diagnosticarea emboliei pulmonare: un studiu prospectiv multicentric pe 352 de pacienţi. Cufăr 128(3):1531-1538, 2005.

Girard P, Sanchez O, Leroyer C, et al: Evaulation du Scanner Spirale dans l'Embolie Pulmonaire Study Group: tromboza venoasă profundă la pacienţii cu embolie pulmonară acută: prevalenţă, factori de risc şi semnificaţie clinică. Cufăr 128(3):1593-1600, 2005.

37a. Nazerian P, Vanni S, Volpicelli G, şi colab: Precizia ultrasonografiei multiorgane la punctul de îngrijire pentru diagnosticul emboliei pulmonare. Cufăr 145(5):950-957, 2014.

37b. Koenig S, Chandra S, Alaverdian A, et al: Evaluarea cu ultrasunete a emboliei pulmonare la pacienţii care primesc angiografie pulmonară CT Chest 145(4):818-823, 2014.

Kory PD, Pellecchia CM, Shiloh AL şi colab: Precizia ultrasonografiei efectuată de medicii de îngrijire critică pentru diagnosticul TVP. Cufăr 139(3):538-542, 2011.

Bernardi E, Camporese G, Buller HR şi colab.: Grup de studiu Erasmus: ultrasonografie în serie în 2 puncte plus D-dimer vs ultrasonografie Doppler cu coduri de culoare pentru piciorul întreg pentru diagnosticarea suspectării trombozei venoase profunde simptomatice: un studiu controlat randomizat. JAMA 300(14):1653-1659, 2008.

Vieillard-Baron A, Prin S, Chergui K, et al: Echo-Doppler demonstration of acute cor pulmonale at the bedside in medical intensiv care unit. Am J Respir Crit Care Med 166(10):1310-1319, 2002.

McConnell MV, Solomon SD, Rayan ME şi colab.: Disfuncţia ventriculară dreaptă regională detectată prin ecocardiografie în embolia pulmonară acută. Am J Cardiol 78(4):469-473, 1996.

Bandi V, Lunn W, Ernst A, et al: Ultrasound vs CT în detectarea invaziei peretelui toracic de către tumoră: un studiu prospectiv. Cufăr 133(4):881-886,

2008.

Hsu WH, Ikezoe J, Chen CY şi colab.: Semnale cu ultrasunete Doppler color ale leziunilor toracice. Am J Respire Crit Care Med 153(6):1938-1951, 1996.

Lichtenstein DA, Meziere GA: Relevanţa ultrasunetelor pulmonare în diagnosticul insuficienţei respiratorii acute: protocolul BLUE. Cufăr 134(1):117-125, 2008.

44a. Laursen CB, Sloth E, Lambrechtsen J, şi colab.: Sonografia focalizată a inimii, plămânilor şi venelor profunde identifică ratarea ameninţătoare de viaţă

condiţii la pacienţii internaţi cu simptome respiratorii acute. Cufăr 144(6):1868-1875, 2013.

Lichtenstein DA, Lascols N, Prin S şi colab.: „Pulsul pulmonar”: un semn ecografic precoce al atelectaziei complete. Intensive Care Med 29:21872192, 2003.

Lichtenstein D, Peyrouset O: Este ultrasunetele pulmonare superioare CT? Exemplul unei pneumonii necrozante oculte CT. Intensive Care Med 32(2):334-335, 2006.

Chen HJ, Yu YH, Tu CY, et al: Ultrasound in peripheral pulmonary air-fluid lesions. Imagistica Doppler color ca ajutor în diferenţierea empiemului şi abcesului. Cufăr 135(6):1426-1432, 2009.

Mayo P, Doelken P: Ecografia pleurală Clin Chest Med 27:215227, 2006.

Chian CF, Su WL, Soh LH şi colab.: Modelul de turbionare ecogenă ca predictor al revărsărilor pleurale maligne la pacienţii cu afecţiuni maligne. Cufăr 126(1):129-134, 2004.

Chen KY, Liaw YS, Wang HC şi colab.: Septarea ecografică: un indicator de prognostic util al empiemului toracic acut. J Ultrasound Med 19(12):837-843, 2000.

Qureshi NR, Rahman NM, Gleeson FV: Ecografia toracică în diagnosticul revărsat pleural malign. Thorax 64(2):139-143,

2009.

Eibenberger KL, Dock WI, Ammann ME, et al: Cuantificarea revărsaturilor pleurale: sonografie versus radiografie. Radiologie 191(3): 681-684, 1994.

Balik M, Plasil P Waldauf P et al: Estimarea cu ultrasunete a volumului lichidului pleural la pacienţii ventilaţi mecanic. Intensive Care Med 32(2):318-321, 2006.

Beckh S, Bolcskei PL, Lessnau KD: Ecografia toracică în timp real: o revizuire cuprinzătoare pentru pneumolog. Cufăr 122(5):1759- 1773, 2002.

Mathis G: toraxsonografia - partea I: peretele toracic şi pleura. Ultrasound Med Biol 23(8):1131-1139, 1997.

Weingardt JP, Guico RR, Nemcek Jr AA şi colab.: Constatări ecografice în urma toracentezelor eşuate, direcţionate clinic. J Clin Ultrasound 22(7):419-426, 1994.

Diacon AH, Brutsche MH, Soler M: Precizia locurilor de puncţie pleurală: o comparaţie prospectivă a examenului clinic cu ultrasunete. Cufăr 123(2):436-441, 2003.

Grogan DR, Irwin RS, Channick R şi colab.: Complicaţii asociate toracentezei. Un studiu prospectiv, randomizat, care compară trei metode diferite. Arch Intern Med 150(4):873-877, 1990.

Colt HG, Brewer N, Barbur E: Evaluarea factorilor legaţi de pacient şi de procedură care contribuie la pneumotorax după toracenteză. Cufăr 116(1):134-138, 1999.

Barnes TW, Morgenthaler TI, Olson EJ şi colab: toracenteză ghidată ecografic şi rata pneumotoraxului. J Clin Ultrasound 33(9):442-446, 2005.

Jones PW, Moyers JP Rogers JT, et al: Toracenteza ghidată cu ultrasunete: este o metodă mai sigură? Cufăr 123(2):418-423, 2003.

Capizzi SA, Prakash UB: Roentgenografia toracică după toracenteză în ambulatoriu. Mayo Clin Proc 73(10):948-950, 1998.

Doyle JJ, Hnatiuk OW, Torrington KG, şi colab.: Necesitatea roentgenografiei toracice de rutină după toracenteză. Ann Intern Med 124(9):816-820, 1996.

Mayo PH, Goltz HR, Tafreshi M, et al: Siguranţa toracentezei ghidate cu ultrasunete la pacienţii care primesc ventilaţie mecanică. Cufăr 125(3):1059-1062, 2004.

Lichtenstein D: Revărsat pleural şi introducere în tehnica cu ultrasunete pulmonare. În Lichtenstein D, editor: General ultrasound in the critically ill, Heidelberg, 2005, Springer-Verlag, pp 96-104.

Alayouty HD, Hasan TM, Alhadad ZA, et al: Pleurodeza mecanică versus chimică pentru managementul pneumotoraxului spontan primar evaluat cu ecografie toracică. Interact Cardiovasc Thorac Surg 13(5):475-479, 2011.

Galbois A, Ait-Oufella H, Baudel JL şi colab.: Ecografia pleurală în comparaţie cu detectarea radiografică toracică a rezoluţiei pneumotoraxului după drenaj. Cufăr 138(3):648-655, 2010.

Koegelenberg CF, Bollinger CT, Theron J şi colab.: Comparaţie directă a randamentului de diagnostic al biopsiilor cu ac Abrams şi Tru-Cut asistate cu ultrasunete pentru tuberculoza pleurală. Thorax 65(10):857-862,

2010.

Doelken P: Biopsie cu ac transtoracică ghidată cu ultrasunete. În Ernst A, Feller-Kopman D, editori: Ultrasound-guided procedures and investigations, New York, 2006, Taylor and Francis Group, pp. 63-74.

Pedersen OM, Aasen TB, Gulsvik A: Biopsie prin aspiraţie cu ac fin a maselor pulmonare mediastinale şi periferice ghidată de sonografie în timp real. Cufăr 89(4):504-508, 1986.

Yang PC, Chang DB, Yu CJ şi colab.: Biopsie de bază ghidată cu ultrasunete a tumorilor toracice. Am Rev Respir Dis 146(3):763-767, 1992.

Ikezoe J, Morimoto S, Arisawa J, et al: Biopsia percutanată a leziunilor toracice: valoarea sonografiei pentru ghidarea acului. AJR Am J Roentgenol 154(6):1181-1185, 1990.

Yuan A, Yang PC, Chang DB, et al: Biopsie de aspiraţie ghidată cu ultrasunete a nodulilor pulmonari periferici mici. Cufăr 101(4):926-930, 1992.

Simoff MJ: Documentare. În Ernst A, Feller-Kopman D, editori: Ultrasound-guided procedures and investigations, New York, 2006, Taylor and Francis Group, pp. 139-147.

Heller MB, Mandavia D, Tayal VS şi colab.: Formare rezidenţială în ecografie de urgenţă: îndeplinirea mandatului. Acad Emerg Med 9(8):835-839, 2002.

Vignon P, Dugard A, Abraham J şi colab.: Antrenament concentrat pentru ecocardiografie manuală orientată spre obiective efectuată de rezidenţi noncardiologi în unitatea de terapie intensivă. Intensive Care Med 33(10):1795- 1799, 2007.

Feller-Kopman D: toracenteză ghidată cu ultrasunete. Cufăr 129(6): 1709-1714, 2006.

Lichtenstein D: Noţiuni specifice de ultrasunete la bolnavii critici. În Lichtenstein D, editor: Ecografia generală la bolnavii critici, Heidelberg, 2005, Springer-Verlag, pp. 13-18.

TOMOGRAFIE CU EMISIE DE POZITRONI

JOHAN F. VANSTEENKISTE, MD, PhD • CHRISTOPHE DEROOSE, MD, PhD • CHRISTOPHE DOOMS, MD, PhD

INTRODUCERE

Tomografia cu emisie de pozitroni (PET) cu 18F-fluorodeoxiglucoză (FDG) este o tehnică imagistică neinvazivă cu mai multe aplicaţii importante în medicina respiratorie. PET-ul a fost folosit de multă vreme pentru evaluarea stărilor inflamatorii precum sarcoidoza sau fibroza pulmonară idiopatică; de exemplu, în serii mici de aproximativ 20 de pacienţi, amploarea şi/sau activitatea acestor boli ar putea fi evaluată mai precis prin PET/tomografie computerizată (CT) decât prin scintigrafie cu tomografie computerizată cu emisie de foton unic 67Gallium.

Marea majoritate a datelor şi aplicaţiilor clinice ale PET, totuşi, se referă la pacienţii cu afecţiuni respiratorii maligne, cum ar fi cancerul pulmonar sau mezoteliom, iar acestea sunt principalele subiecte de discuţie în acest capitol. Deoarece FDG este de departe cel mai frecvent utilizat trasor în acest scop, termenul PET se referă la FDG-PET, dacă nu se specifică altfel.

PRINCIPII

CAMERA PET PET

O cameră PET produce imagini tridimensionale care reprezintă distribuţia radioactivităţii în corpul unui pacient. Orice moleculă marcată cu un radioizotop care emite pozitroni poate fi utilizată pentru a genera imagini PET. Camera PET constă dintr-un inel complet de câteva mii de detectoare de scintilaţie pentru a genera imaginea, rezultând o sensibilitate mai mare la radioactivitate şi o rezoluţie spaţială mai bună decât camera gamma convenţională. Rezoluţia spaţială a camerelor PET contemporane este de aproximativ 4 mm, permiţând caracterizarea precisă a leziunilor mai mari de 8 mm.

Camerele moderne PET sunt sisteme hibride în care o cameră PET este combinată fie cu o cameră CT6, fie cu rezonanţă magnetică. Camerele hibride PET/CT sunt acum considerate standard, în timp ce PET/rezonanţa magnetică este o tehnologie în curs de dezvoltare. În comparaţie cu PET numai, camerele hibride PET/CT oferă trei avantaje principale: (1) corecţia atenuării bazată pe CT (AC) este aplicată imaginii PET pentru a corecta absorbţia

de către corpul pacientului; (2) există o precizie crescută a poziţiei exacte a leziunii şi caracterizarea morfologică a corelatului subiacent, reducând constatările echivoce; şi (3) imaginea combinată creşte încrederea medicului raportor.

Timpii tipici de scanare pentru PET/CT moderne sunt de ordinul a 15 minute pentru o imagine de la craniu la coapsă, „întregul corp". Cu excepţia cazului în care este deja disponibilă o scanare CT separată cu intensitate de contrast, PET/CT este de preferinţă combinată cu CT diagnostic cu doze mari, cu contrast, decât cu CT cu doză mică; cu CT cu doze mari, PET/CT este mai precis pentru stadializarea nodului tumoral (TNM) datorită AC şi localizării mai bune.7 S-a demonstrat că utilizarea agenţilor de contrast oral sau intravenos nu induce modificări semnificative clinic în imaginile PET.8

TRACER METABOLIC: FDG

Pentru imagistica clinică a cancerului, analogul de glucoză FDG este de departe cel mai comun trasor. Utilizarea sa se bazează pe absorbţia celulară crescută a glucozei, datorită atât unei exprimări crescute a proteinelor transportoare de glucoză, cât şi unei rate mult mai mari de glicoliză a celulelor canceroase.9 FDG, un analog de glucoză în care molecula de oxigen din poziţia 2 este înlocuită cu un atom de fluor-18 emiţător de pozitroni, dar este supus metabolic prin aceeaşi capsă a glucozei în glucoză. celulele neoplazice după fosforilarea prin hexokinază.10 Doza de radiaţii pentru o examinare tipică este de ordinul 5 până la 8 mSv,11 comparabilă cu doza eficientă a unui CT toracic de diagnostic (7 până la 7,5 mSv). Captarea FDG este, în general, exprimată ca valoare standardizată de absorbţie (SUV), o măsură semicantitativă a absorbţiei FDG care exprimă absorbţia unei leziuni în funcţie de doza totală injectată.

INTERPRETAREA IMAGINILOR DE ANIMĂT DE CASĂ

Pentru diagnostic şi stadializare, analiza vizuală se bazează pe depistarea focarelor cu activitate mai mare decât fondul nedeterminate de procese fiziologice, atât pentru discriminarea nodulilor, cât şi pentru evaluarea implicării mediastinale. Imaginile non-AC trebuie examinate pentru a detecta leziuni pulmonare mici, deoarece imaginile non-AC au un contrast mai bun pentru astfel de noduli decât imaginile AC.12 Captarea fiziologică mare de FDG este prezentă în creier, rinichi şi tractul urinar (excreţie urinară) şi poate fi prezentă în inimă.13 Captarea mare în creier interferează cu detectarea leziunilor. Există un grad scăzut de captare fiziologică a FDG în celelalte structuri intratoracice.

Descoperirile fals pozitive sunt posibile, deoarece absorbţia FDG nu este specifică tumorii şi poate fi găsită în toate ţesuturile active cu metabolism ridicat al glucozei, în special în locurile de inflamaţie. Prin urmare, constatările FDG-pozitive, mai ales dacă sunt izolate şi decisive pentru managementul pacientului, necesită confirmare. Diferenţierea dintre metastaze, o leziune benignă sau inflamatorie şi chiar o a doua malignitate fără legătură ar trebui stabilită prin alte teste sau biopsie tisulară.14 Cauzele majore ale rezultatelor fals pozitive în stările patologice toracice sunt tulburările infecţioase, inflamatorii şi granulomatoase (Tabelul 21-1)15 şi procedurile medicale recente,17.

Constatările fals-negative sunt mai puțin frecvente și se pot datora unor factori dependenți de leziune sau factori tehnici (vezi Tabelul 21-1). O masă critică de celule maligne active metabolic este

Tabelul 21-1 Cauzele rezultatelor fals-negative și fals-pozitive la scanarea PET

CONSTATĂRI FALS NEGATIVE

Dependent de leziune

Tumori mici (<8-10 mm)

Neoplasme cu opacitate din sticlă șlefuită (adenocarcinom cu model lepidic)

Tumori carcinoide

Depinde de tehnică

Hiperglicemie

Injecție paravenoasă de FDG

Timp excesiv între injecție și scanare

CONSTATĂRI FALS-POZITIV

Leziuni infecțio-inflamatorii

pneumonie (postobstructivă) — abces

Infecție micobacteriană sau fungică Tulburări granulomatoase (sarcoidoză, granulomatoză cu poliangeită [granulomatoză Wegener])

Limfadenita cronică nespecifică

Artrita (reumatoida).

Expunerea profesională (antracosilicoză) Bronșiectazie

Organizarea pneumoniei

Esofagită de reflux

Cauze iatrogene

embolie FDG

Procedura invaziva (puncție, biopsie)

Pleurodeza de talc

Esofagită şi pneumonită prin radiaţii Expansiunea măduvei osoase după chimioterapie Factori de stimulare a coloniilor Hiperplazie timică după chimioterapie Leziuni de masă benigne

Adenom al glandei salivare (Warthin)

Adenom tiroidian

Adenom suprarenal

Polipi displazici colorectali

Captarea fiziologică focală de FDG

Tractul gastrointestinal

Activitatea musculară

Grăsime brună

Activitate unilaterală a corzilor vocale

Plăci aterosclerotice

necesare pentru detectarea PET. Prin urmare, se justifică o interpretare atentă în tumorile cu absorbţie scăzută de FDG, cum ar fi adenocarcinomul de dimensiuni mici foarte bine diferenţiat, adenocarcinomul cu creştere lepidică sau tumorile carcinoide. În plus, chiar şi în tumorile cu captare mare de FDG, leziunile mai mici de 8 mm se pot dovedi fals negative din cauza limitărilor rezoluţiei spaţiale; în câmpurile pulmonare inferioare, datorită mişcării respiratorii mai mari de acolo, limita de detecţie poate fi chiar de 10 mm.18 Un factor de interferenţă inerent tehnicii este un nivel ridicat de glucoză din sânge, care ar trebui verificat şi să fie într-un interval acceptabil (de obicei 60 până la 180 mg/dL) înainte de injectarea trasorului.

DIAGNOSTIC

Nodulii pulmonari solitar necalcificati (SPN) sunt descoperiri comune la radiografiile toracice sau la examenul CT în practica clinică şi au devenit şi mai frecvente odată cu interesul recent pentru CT toracic cu doze mici pentru depistarea precoce a cancerului pulmonar. Aplicând acest criteriu, sensibilitatea generală, specificitatea şi valorile predictive pozitive şi negative de 96%, 78%, 91% şi, respectiv, 92% au fost raportate într-o meta-analiză bazată pe serii cu noduli mai mari de 1 cm20 (Fig. 21-1).

Cu toate acestea, mai recent utilizarea unui nivel SUVmax sub 2,5 pentru a exclude malignitatea a fost contestată ca fiind prea restrictivă.21 Este adevărat că leziunile maligne solide de cel puţin 1 cm vor avea de obicei un SUVmax peste 2,5, dar cancere mai mici, leziuni cu aspect de sticlă şlefuită pe CT (de exemplu, tipul lepidic de adenocarcinom) (22, 23) sau tumori cu metabolism scăzut. (de exemplu, tumorile carcinoide24,25) pot avea un

SUVmax sub 2,5. Într-un studiu prospectiv amplu al scanărilor PET/CT ale leziunilor nedeterminate, s-a constatat că SPN mai mici de 2,5 cm au o şansă de 24% de a fi maligne atunci când SUVmax era între 0 şi 2,5, 80% dacă este între 2,6 şi 4,0 şi 96% dacă 4,1 sau mai mult.26

În loc să utilizeze un criteriu SUVmax fix ca prag, informaţiile vizuale din imaginile PET - leziunile cu absorbţia crescută de FDG fiind potenţial maligne - ar trebui adăugate la o evaluare cuprinzătoare a nodulilor bazată pe caracteristici clinice precum fumatul şi vârsta, caracteristicile imagistice CT, cum ar fi aspectul (sticlă şlefuită, semisolidă sau solidă) şi marginile şi modelul de creştere, dacă este disponibil. Folosind această abordare, şansa de a identifica un SPN ca malign este îmbunătăţită în comparaţie cu utilizarea doar a informaţiilor din PET. Beneficiul PET în acest context a fost confirmat într-o serie de 106 SPN nedeterminate radiologic, dintre care 61 au fost maligne27; PET a îmbunătăţit acurateţea faţă de un model de predicţie care nu a încorporat date PET28 cu 13,6%.

INSTALARE

MONTARE TNM

Sistemul de stadializare TNM clasifică tumorile maligne în funcţie de extinderea tumorii primare (T), de răspândirea la ganglionii limfatici locoregionali (N) şi de prezenţa

metastaze (M); ca urmare, pacienţii cu cancer pulmonar din diferite subseturi de TNM cu prognostice similare pot fi grupaţi în etape. Stadiul este cel mai important factor în prognostic şi alegerea tratamentului29, ceea ce înseamnă că metodele neinvazive de încredere pentru stadializare precisă sunt extrem de importante. Scanările CT, tehnicile endoscopice şi procedurile de stadializare chirurgicală sunt factori cheie, dar s-a demonstrat că adăugarea PET la aceste metode convenţionale îmbunătăţeşte procesul de stadializare în mod substanţial; PET ajută foarte mult la distingerea pacienţilor care sunt candidaţi pentru terapie cu intenţie curativă, cum ar fi rezecţia chirurgicală sau tratamentul multimodal intens, de cei care nu sunt30.

Factorul T

Imaginile moderne CT multislice permit evaluarea detaliată a relaţiilor anatomice dintre tumoră şi fisurile pulmonare, care pot determina tipul de rezecţie, şi între tumoră şi atât structurile mediastinale, cât şi pleura şi peretele toracic. În plus, imaginile PET/CT integrate pot îmbunătăţi definirea precisă a peretelui toracic şi a infiltraţiei mediastinale sau diferenţierea corectă între tumoră şi inflamaţia peritumorală sau atelectazia31-33 (Fig. 21-3).

Factorul N

A fost clar încă de la studiile iniţiale34,35 că adăugarea de PET la CT are ca rezultat stadializarea ganglionilor limfatici mai precisă decât CT numai, cu o sensibilitate globală de 80% până la 90% şi o specificitate de 85% până la 95% pentru detectarea ganglionilor

patologici36-38. testele invazive de stadializare a ganglionilor limfatici pot fi adesea omise, permiţând acestor pacienţi să treacă direct la rezecţia chirurgicală. Cu toate acestea, există limitări în a se baza pe rezultatele negative PET; ar trebui să avem mai puţină încredere în rezultatele negative ale PET în cazurile unei tumori primare mai mari de 3 cm, captarea insuficientă a FDG în tumora primară, o tumoare localizată central sau boala ganglionară hilară concomitentă care poate ascunde boala N2 coexistentă pe PET. Pe de altă parte, constatările pozitive PET/CT determină localizarea ganglionilor suspectaţi şi, prin urmare, ajută la direcţionarea procedurilor de prelevare de ţesut, cum ar fi aspiraţia transbronşică cu ac transbronşică ghidată ultrasonografic endobronşic sau mediastinoscopia cervicală. Din cauza imaginilor fals pozitive în ganglionii limfatici – pe baza condiţiilor enumerate în Tabelul 21-1 – ar trebui căutată dovada implicării ganglionilor limfatici în procesele patologice la majoritatea pacienţilor cu ganglioni mediastinali pozitivi la PET, cu excepţia celor cu ganglioni voluminosi evident la imagistică.

Factorul M

PET adăugat la CT este aproape uniform superioară doar CT, cu excepţia imagistică a creierului, unde sensibilitatea pentru detectarea leziunilor este inacceptabil de scăzută din cauza absorbţiei mari de glucoză.

a ţesutului cerebral normal din jur. Pentru detectarea metastazelor extratorace, sensibilitatea şi specificitatea combinate pentru PET/CT au fost de 77% (interval de încredere 95% [IC], 47% până la 93%) şi, respectiv, 95% (IC 95%, 92% până la 97%), într-o meta-analiză recentă.

Pentru metastazele osoase, PET este mai precisă decât scanarea osoasă cu 99mTc metilen difosfat: sensibilitatea este cel puţin la fel de bună (90% până la 95%) şi specificitatea este mult mai bună (95% faţă de 60% pentru scanarea osoasă).40,41 Limitările sunt că PET doar imaginile de la cap până chiar sub pelvis şi, prin urmare, nu vor detecta leziunile osteoblastice în afara acestui interval şi leziunile osteoblastice. cu toate acestea, sunt rare în cancerul pulmonar netratat. Pentru metastazele glandelor suprarenale, PET are o sensibilitate ridicată, astfel încât o leziune echivocă pe CT fără captarea FDG nu va fi de obicei metastatică. PET poate fi, de asemenea, de ajutor în diferenţierea leziunilor hepatice care rămân nedeterminate prin studii convenţionale. PET poate dezvălui, de asemenea, metastaze în locuri care scapă atenţiei în stadializarea convenţională (Fig. 21-4), inclusiv leziuni ale ţesuturilor moi, ganglioni limfatici retroperitoneali, ganglioni supraclaviculari abia palpabili şi leziuni osoase nedureroase. Excluderea malignităţii necesită prudenţă atunci când sunt prezente leziuni mai mici (<1 cm) (vezi Tabelul 21-1). Un exemplu particular este un mic nodul pulmonar contralateral) - o descoperire comună în epoca imagistică CT multislice toracică - unde rezultatele negative PET/CT nu garantează adesea certitudinea, astfel încât prelevarea de probe invazive (de exemplu, toracoscopie) este încă necesară pentru a exclude malignitatea.

PET/CT a fost folosit de mult timp pentru a evalua implicarea pleurală, iniţial cu rezultate promiţătoare,42,43, dar recent cu rezultate mai variabile.44 Depozitele pleurale mici pot fi

omise pe PET/CT, din cauza încărcăturii tumorale reduse şi/sau a efectelor de volum parţial, în timp ce constatările fals pozitive pot fi cauzate de leziuni pleurale inflamatorii. Dacă diagnosticul anomaliilor pleurale va determina şansa unui tratament cu intenţie curativă, este adesea necesară verificarea unui proces patologic cu analiză citologică sau toracoscopie.

INFLUENŢĂ ASUPRA ALEGEREI DE TRATAMENT ŞI PLANIFICAREA CU INTENŢIE CURATIVA

PET are un rol complementar semnificativ cu CT din două motive. În primul rând, PET poate detecta implicarea neaşteptată a ganglionilor limfatici sau răspândirea metastatică a organelor îndepărtate (vezi Fig. 21-4). După o stadializare convenţională negativă, metastazele necunoscute anterior sunt găsite pe PET/CT la 5% până la 20% dintre pacienţi, în număr din ce în ce mai mare de la tumorile în stadiile clinice I—III.45-54 În al doilea rând, PET este capabilă să determine natura unor leziuni care sunt echivoce la imagistica convenţională.45-47,49 Nu există nicio problemă de interpretare a metastazelor izolate, dar echivoc în multe locuri, dar PET-ul în multe situsuri izolate. leziunea suspectă care determină intenţia de tratament radical ar trebui întotdeauna verificată prin alte teste sau prelevare de ţesut, din cauza riscului pentru o constatare fals pozitivă (vezi Tabelul 21-1) sau o a doua tumoră primară. Într-o serie mare retrospectivă, au fost documentate leziuni extratoracice solitare la aproximativ 20% dintre pacienţi; aproximativ jumătate dintre acestea au fost metastatice, în timp ce cealaltă jumătate nu au avut nicio legătură cu cancerul pulmonar (leziuni inflamatorii sau alte leziuni benigne) sau cu a doua tumoră primară.55

Efectul adăugării PET sau PET/CT la un algoritm standard de stadializare a fost investigat în mai multe studii randomizate controlate. Două studii anterioare au analizat avantajele PET de sine stătătoare şi au raportat aparent contradictorii

rezultate, probabil din cauza diferenţelor în designul testului. În studiul olandez56, care a găsit valoare în adăugarea PET la evaluarea standard, punctul final – „toracotomie inutilă" – a fost clar definit ca indicând boală benignă, toracotomie explorativă, stadiu patologic IIIA-N2/IIIB sau recidivă postoperatorie sau deces în decurs de 12 luni. În schimb, în studiul australian57, care a găsit o valoare mai mică în adăugarea PET, nu au existat leziuni benigne, intervenţia chirurgicală a fost considerată a fi de folos la unii pacienţi în stadiul IIIA-N2 şi nu au fost predefiniti termeni stricti de urmărire. Studiul australian s-a concentrat, de asemenea, pe pacienţii în stadiul clinic I şi II, de la care se aşteptau mai puţine beneficii suplimentare ale PET pe baza studiilor anterioare de acurateţe nerandomizate.

Trei studii ulterioare au folosit imagistica PET/CT în plus faţă de examinarea standard, dintre care două au avut loc în cadrul chirurgical (Tabelul 21-2). Studiul lui Fischer şi colab.58 a reprodus în mare măsură experienţa olandeză, în care adăugarea de PET a condus la o reducere semnificativă a toracotomiilor inutile. Studiul lui Maziak şi colab.59 s-a uitat în principal la îmbunătăţirea stadiilor corecte în stadiile I-III rezecabile ale cancerului

pulmonar fără celule mici (NSCLC) și a îndeplinit acest obiectiv primar. În general, în cele două studii a existat o rată de detecție crescută cu 4% până la 11% a bolii în stadiul IV58,59, iar utilizarea PET/CT a condus la o schimbare în managementul pacientului, atât în intenție (curativ versus paliativ) cât și în mod (chimioterapia versus alte modalități). Într-un studiu al NSCLC în stadiul III nerezecabil, 21/140 (15%) pacienți au fost corect suplinți cu PET/CT față de 4/149 (2,7%) numai cu CT60. Acest lucru duce la beneficii adevărate, cum ar fi migrarea în etape61, alegeri mai bune de tratament și, probabil, un rezultat mai bun62, deși acesta din urmă trebuie încă dovedit, deoarece studiile controlate randomizate au fost insuficiente pentru a evalua acest punct final.

S-a demonstrat în multe studii de planificare a radioterapiei că PET/CT influențează delimitarea precisă a volumelor țintă pentru radioterapie. În general, delimitările de volum bazate pe PET sunt mai mici decât cele cu CT numai, în principal datorită stadializării ganglionare mai precise63; volumul mai mic al tumorii a permis escaladarea dozei de radiații la tumoră la un număr substanțial de pacienți. Studiile clinice prospective care utilizează iradierea ganglionară selectivă pe baza scanării PET/CT au raportat insuficiențe ganglionare izolate la mai puțin de 5% dintre pacienții tratați cu chimioradioterapie64,65, ceea ce este mai mic decât rata de 13% a rezultatelor PET fals negative raportate în ganglionii limfatici CT pozitivi. În

Tabelul 21-2 Studii controlate randomizate care compară stadializarea convențională cu stadializarea PET/CT integrată la pacienții cu NSCLC

(P = 0,002)

N, numărul de pacienți; NSCLC, cancer pulmonar fără celule mici. În plus, delimitarea bazată pe PET/CT ar putea fi crucială pentru a evita greșelile geografice care conduc la eșecuri ale tratamentului. Datorită posibilității ganglionilor fals pozitivi pe PET, stadializarea ganglionară invazivă folosind endosonografia (ecografia endobronșică sau ultrasonografia endoscopică) sau mediastinoscopia poate fi justificată dacă ganglionii în cauză ar avea un impact major asupra definirii domeniului de radioterapie (vezi capitolul 22).

Delimitarea pe bază de PET a tumorii primare de obicei nu se adaugă semnificativ la cea a delimitării pe bază de CT, cu excepția situațiilor cu atelectazie postobstructivă. Metoda optimă de delimitare rămâne încă de definită. O delimitare automată PET/CT poate reduce variabilitatea interobservatori în planificarea tratamentului în comparație cu CT numai.67 PET poate identifica, de asemenea, regiunile cu absorbție mare de FDG din cadrul tumorii primare ca fiind mai radiorezistente.68 Se lucrează în desfășurare pentru a planifica doze mai mari de radiații în aceste zone potențial radiorezistente. Creșterea dozei de radiații folosind un impuls integrat în regiunile cu absorbție ridicată a FDG din cadrul tumorii primare s-a dovedit a fi sigură și fezabilă într-un mic studiu randomizat de fază II.69

PROGNOZĂ

Mai multe studii de stadializare PET au demonstrat clar migrarea stadiului TNM. Efectul posibil al migrației în stadiu poate explica în parte o îmbunătățire aparentă a supraviețuirii pacienților tratați atât în stadiile incipiente, cât și în cele avansate ale bolii. Îmbunătățirea artefactuală observată cu migrarea etapelor este denumită pe scară largă „fenomenul Will Rogers", în care pacienții care trec de la o etapă la alta pot îmbunătăți supraviețuirea aparentă în ambele etape. Studiile de până în prezent au fost insuficiente pentru a evalua potențialul beneficiu individual de supraviețuire a pacientului din cauza migrației stadiului TNM determinată de PET.

De asemenea, s-a demonstrat că PET prezice prognosticul pacienților cu NSCLC.71 Într-o revizuire sistematică și o meta-analiză recentă, SUV-ul tumorii primare la diagnosticare s-a dovedit a prezice rezultatul în NSCLC, în special în stadiile incipiente.72 Aceste studii au găsit aproape uniform o supraviețuire generală mai bună în rândul pacienților cu o activitate metabolică mai mică decât pragul de valoare calculată fie de la valoarea SUV-SUV fie cea mai discriminativă de la valoarea SUV sau cel mai discriminatoriu. SUV median Cu toate acestea, deși SUV-ul poate fi o modalitate de a evalua prognosticul, nu există un punct de limită adevărat adecvat pentru utilizare clinică largă. În loc de un adevărat punct de limită, poate exista mai degrabă un spectru SUV continuu al unui prognostic care se înrăutățește treptat. Când SUV inițial a fost încorporat ca o variabilă continuă într-un model de riscuri proporționale Cox, o creștere cu o unitate a SUV a fost asociată cu o creștere cu 7% a riscului de deces în stadiile I-III rezecate NSCLC73 și o creștere cu 6% a riscului de deces la pacienții cu NSCLC inoperabili tratați cu radioterapie.74

ECONOMIA SĂNĂTĂȚII

În calitate de oncologi respiratori, ne propunem asistența medicală de cea mai bună calitate pentru pacienții noștri, dar recunoaștem nevoia de prudență financiară. Costul major al practicii oncologice moderne nu constă însă în procesul de diagnostic de bază, ci în furnizarea de tratamente costisitoare și morbiditatea legată de posibilele efecte secundare. Prin urmare, aplicarea modelării economice la utilizarea PET trebuie să se bazeze atât pe aspectele diagnostice, cât și pe cele terapeutice ale cheltuielilor pentru îngrijirea sănătății într-un cadru clinic zilnic.

Într-o prezentare recentă a tuturor evaluărilor economice ale PET în oncologie efectuată între 2005 și 2010, s-a ajuns la concluzia că cea mai puternică dovadă a utilizării rentabile a PET a fost pentru stadializarea NSCLC, unde pot exista beneficii atât pentru pacienți în ceea ce privește o posibilă creștere a speranței de viață, cât și pentru sistemul de sănătate în ceea ce privește economiile de costuri rezultate în urma procedurii superioare75. acuratețea PET/CT în comparație cu PET singur în stadializarea cancerului pulmonar, impactul economic al sănătății în ceea ce privește eficiența costurilor poate fi extins cel mai probabil și la PET/CT. De la introducerea tehnologiei PET/CT în medicina clinică în 2001, studii suplimentare în oncologia respiratorie au confirmat rentabilitatea acestei metode de scanare integrată.

INDICATII MAI MAI CLASICE

CANCERUL PULMONAR MICI

Cancerul pulmonar cu celule mici (SCLC) prezintă de obicei o acumulare foarte mare de FDG; cu toate acestea, valoarea PET pentru SCLC nu este la fel de bine stabilită ca pentru NSCLC. Pentru managementul SCLC, datele privind utilizarea PET sunt mai puțin robuste decât pentru NSCLC, deoarece accentul pus pe terapia sistemică și radioterapie, spre deosebire de rezecția chirurgicală, oferă mai puține date histologice care să servească drept standard de aur. În plus, majoritatea studiilor au fost destul de mici (media n = 40) și de natură retrospectivă. O revizuire a 14 studii care compară FDG-PET cu procedurile convenționale de stadializare a constatat o concordanță globală cumulativă a stadializării între PET și imagistica convențională în 84%.79 Pe baza PET, SCLC în stadiu limitat a fost depășit la SCLC în stadiu extins la 18% dintre pacienți, iar SCLC în stadiu extins a fost redus la stadiul limitat la 11%. Informațiile despre PET ar putea duce la schimbări considerabile în managementul pacienților, variind de la 27%80 la 47%81 în cadrul studiilor. Utilizarea PET/CT a dus la modificări ale planului de radioterapie conformă tridimensională la 58% dintre pacienți, în principal prin scăderea volumului țintă (în cazul atelectaziei) sau prin detectarea focarelor ganglionare sau pulmonare nebănuite.82 Pentru predicțiile prognostice, valorile PET pretratament nu au avut valoare pentru etapele I-III, dar răspunsul metabolic post-a-III a fost asociat cu SCET post-a-III. rezultat în analizele retrospective.83,84

MEZOTELIOM

Imagistica integrată PET/CT joacă un rol tot mai mare în evaluarea mezoteliomului pleural malign suspectat sau cunoscut (MPM, Fig. 21-5). PET/CT ar putea fi un instrument eficient în diferențierea corectă a bolilor pleurale maligne (în principal MPM) și benigne în rezultatele CT legate de azbest, cu o acuratețe generală mai mare de 90% și o valoare predictivă negativă de peste 90%.85,86 În comparație cu CT numai, PET/CT este semnificativ mai adecvată pentru stadializarea TNM de bază pentru pacienții care sunt considerați mai adecvati pentru stadializarea de bază. terapie.87-89 Deși PET/CT nu oferă informații suplimentare despre tumora primară în comparație cu CT numai, identifică un număr mai mare de ganglioni metastatici mediastinali și/sau boală metastatică la distanță necunoscută la până la două treimi dintre pacienți, cu un impact clinic semnificativ asupra planificării tratamentului. Dovezile timpurii sugerează, de asemenea, că PET/CT poate avea un rol în evaluarea răspunsului la terapie în MPM,90 ceea ce este interesant deoarece evaluarea răspunsului la pacienții cu MPM conform criteriilor standard de răspuns la CT este departe de a fi simplă. Este nevoie de mai multă muncă pentru definirea criteriilor de răspuns pentru MPM pe PET. În plus, un studiu prospectiv în

pacienții cu MPM nonsarcomatoid au observat că volumul glicolitic total de bază pe PET a fost mai predictiv de supraviețuire decât stadiul TNM evaluat prin CT într-o analiză multivariată.91 Aceste observații ale capacității de prognostic necesită încă validare prospectivă.

TUMORI NEUROENDOCRINE

Tumorile neuroendocrine (NET) apar în celulele sistemului de captare şi decarboxilare a precursorilor aminei. NET ale plămânilor sunt împărţite în patru categorii: carcinoid tipic, carcinoid atipic, carcinom neuroendocrin cu celule mari şi carcinom neuroendocrin cu celule mici.92 Absorbţia FDG este adesea scăzută la carcinoid tipic - o cauză binecunoscută a rezultatelor potenţial fals negative - în timp ce în NET de grad superior, absorbţia FDG poate fi similară cu cea a tractorului NSC şi SCLC93. studiat pentru detectarea şi stadializarea NET cu aviditate FDG scăzută. Celulele neuroendocrine sintetizează şi secretă o serie de hormoni peptidici. Caracteristicile moleculare ale acestei producţii de hormoni au fost valorificate pentru a oferi ţinte imagistice. Cea mai studiată ţintă este receptorul de somatostatina (SSTR), receptorul peptidic cuplat cu şapte transmembranare G, care joacă un rol în controlul secreţiei hormonale şi al creşterii celulare94 şi este internalizat la legarea ligandului95.

Peptidele sintetice derivate din hormonul somatostatina au fost cuplate cu chelatori şi radiomarcate cu o gamă de radionuclizi diferiţi, dintre care cele mai interesante pentru PET sunt aşa-numitele peptide 68Ga-DOTA marcate cu galiu-68 derivat din generator. Aceşti trasori constau dintr-o moleculă vector care leagă SSTR (de exemplu, TOC, TATE, NOC), un chelator (DOTA) şi un radionuclid emiţător de pozitroni (galiu-68). Trei dintre aceşti trasori sunt în prezent în uz clinic: 68Ga-DOTATOC, 68Ga-DOTATATE şi 68Ga-DOTANOC, toate cu o afinitate ridicată pentru subtipul 2 al SSTR (gamă nanomolară scăzută), afinitate variabilă pentru subtipurile 3 şi 5 şi afinitate scăzută pentru subtipurile 1 şi 4. Au existat multe studii de diagnosticare pentru aceste studii96 şi 4. detectarea NET-urilor.97,98

Un studiu recent a documentat exprimarea SSTR2A, ţinta principală pentru aceşti radioliganzi, la mai mult de 80% dintre pacienţii cu carcinoid bronşic, cu expresie prin imunohistochimie similară pentru carcinoidul tipic şi atipic. 68Ga-DOTATATE,93 68Ga-DOTATOC,100 şi respectiv 68Ga-DOTANOC,101 (Fig. 21-6). În majoritatea cazurilor, NET-urile bronşice vor prezenta o captare fie a unui ligand SSTR, fie a FDG, practic nicio tumoră nu prezintă captarea ambelor sau a niciunui trasor93; carcinoizii tipici prezintă mai multă aviditate pentru ligandul SSTR, în timp ce carcinoizii atipici şi leziunile de grad superior prezintă mai multă aviditate pentru FDG.101a Comparând captarea FDG şi 68Ga-DOTATATE, s-a făcut o observaţie interesantă în ceea ce priveşte carcinoizii bronşici centrale,102 care prezintă adesea un alect postobstructiv. 68Ga-DOTATATE a arătat în mod constant o captare scăzută în aceste tumori, în timp ce FDG a prezentat o captare moderată până la foarte mare din cauza inflamaţiei postobstructive sau a infecţiei cu captare scăzută în tumora primară.93

RĂSPUNS LA TERAPIE

Absorbţia FDG în tumori este legată de (1) numărul de celule canceroase viabile, (2) activitatea lor metabolică şi capacitatea de proliferare şi (3) prezenţa celulelor inflamatorii.103 În multe situaţii clinice, modificările metabolice cauzate de terapia cancerului preced modificările morfologice. Această discriminare a tumorii viabile de tumora neviabilă este baza pentru utilizarea PET pentru determinarea răspunsului la terapie. Ori de câte ori scanările PET urmează să fie comparate în momente diferite, este crucial să se efectueze fiecare procedură PET conform unei metodologii similare, prin

standardizarea intervalului de la ultima terapie, pregătirea pacientului, setarea camerei, parametrii de reconstrucţie şi analiza imaginii.104,105.

Pentru NSCLC în stadiu incipient tratat cu radioterapie ablativă stereotactică (SABR), predicţia rezultatului şi evaluarea răspunsului au devenit foarte importante.106 Pentru predicţia răspunsului la SABR, date retrospective

în ceea ce privește valoarea captării FDG pretratament, sunt prea conflictuale pentru a fi utilizate în practica clinică.107,108 Pe de altă parte, evaluarea răspunsului folosind o captare cantitativă de FDG pe PET la 3, 6 şi 9 luni după SABR pentru NSCLC stadiul I a fost mai promiţătoare. O revizuire sistematică a literaturii sugerează că modificările CT observate frecvent după SABR sunt puţin probabil să fie recidive dacă SUVmax este sub 5 (adică, o valoare predictivă negativă de 100%).109 Sunt necesare totuşi studii suplimentare pentru a valida aceste constatări.

Pentru NSCLC în stadiul III potenţial rezecabil, evaluarea eligibilităţii pentru rezecţie după chimioradioterapie de inducţie este crucială, iar restabilirea după terapia de inducţie a fost abordată în mai multe studii (eTabelul 21-1). Când ganglionii mediastinali sunt restabiliţi, PET/CT integrat are o sensibilitate de până la 70% cu o specificitate de până la 90%. Stadializarea mediastinală cu PET/CT atinge astfel un nivel de acurateţe de o anumită valoare clinică, dar confirmarea tisulară este încă obligatorie pentru a certifica starea ganglionară reală. Noile leziuni pozitive, în special ganglionii limfatici, trebuie interpretate cu atenţie, deoarece aceste noi constatări au o rată ridicată de fals pozitive.110 Constatările privind predicţia rezultatului în acest context sunt şi mai interesante. Parametrii clasici de prognostic pentru intervenţia chirurgicală la aceşti pacienţi sunt obţinuţi din specimenul(e) rezecat(e) care demonstrează (1) stadializarea nodurilor mediastinale şi (2) răspunsul patologic în tumora primară. Aceşti parametri sunt prost prezişi de evoluţia clinică sau CT-grafică în timpul terapiei. Cu toate acestea, în studiile prospective, atât captarea reziduală de FDG în tumora primară după inducţie, cât şi modificarea captării FDG atunci când se compară valorile pre-inducţie şi post-inducţie au avut o putere puternică de a prezice răspunsul patologic şi rezultatul după tratamentul cu modalităţi combinate (Fig. 21-7). Într-o meta-analiză recentă, PET a avut o sensibilitate de 83% şi o specificitate de 84% în predicţia răspunsului patologic.111 Odată cu apariţia stadializării mediastinale de bază endoscopice pentru a confirma boala N2/N3, evaluarea post-inducţie se poate baza pe răspunsul tumorii primare prin PET în serie şi evaluarea ganglionilor după mediastinoscopie de inducţie. Într-un model, combinaţia dintre implicarea ganglionilor limfatici şi răspunsul tumoral primar la PET ar putea discrimina pacienţii cu „prognostic bun" (supravieţuire la 5 ani 62%) de pacienţii cu „prognostic prost" (doar 6%, hazard ratio 0,18).112 În cadrul chimioradioterapiei de inducţie, a existat şi o separare a prognosticului, cu o supravieţuire şi un răspuns bun în grupul de ET5-70. 22% în grupul cu răspuns slab la PET.113

Pentru NSCLC stadiile I-III nerezecabile tratate cu radioterapie radicală, datele sunt în concordanţă cu constatările din

eTabel 21-1 Rezultatele PET şi PET/CT integrate în restadierea după tratamentul de inducţie pentru NSCLC local avansat

2006

boala operabila. Într-adevăr, răspunsurile PET timpurii în a treia săptămână de radioterapie s-au corelat cu prognosticul după radioterapie în monoterapie, sau chimioradioterapie secvenţială sau concomitentă: supravieţuirea la 2 ani a fost de 92% pentru respondenţi, comparativ cu 33% pentru cei care nu răspund. răspunsuri metabolice incomplete şi performanţă de răspuns CT, stadiu sau pretratament depăşit.116,117 La pacienţii cu boală local avansată trataţi cu chimioradioterapie concomitentă, după terminarea tratamentului, PET are o precizie de aproximativ 90% pentru prezicerea răspunsului tumoral.118 PET a fost, de asemenea, utilizat pentru a prezice controlul tumorii în timpul tratamentului cu radiaţii, cu o sensibilitate specifică şi control tumoral de 100%3. probabilitate de detectare de 80%.119 Un studiu a sugerat că, în comparaţie cu CT, PET a identificat mai bine recăderea după chimioradioterapie definitivă şi că pacienţii evaluaţi prin PET au avut un rezultat mai bun atunci când trimiţi la intervenţia chirurgicală de salvare, cu o supravieţuire globală mediană de 12 luni la pacienţii operaţi pentru recidivă pe CT faţă de 43 de luni pentru pacienţii operaţi pentru recidivă pe PET.120

La pacienţii cu NSCLC în stadiul IV, chimioterapia sistemică eficientă determină o scădere rapidă a absorbţiei FDG pe PET în timpul primului ciclu şi, prin urmare, PET ar putea identifica respondenţii şi nonrespondenţii la chimioterapie într-un stadiu incipient al tratamentului. Două studii independente au arătat că PET precoce poate prezice supravieţuirea fără progresie şi supravieţuirea globală la pacienţii trataţi cu erlotinib, chiar şi în absenţa unui răspuns CT.123,124.

URMARE

După terapia NSCLC, depistarea precoce a recurenţei este importantă deoarece terapiile de salvare pot fi utile, în special în recidivele locoregionale asimptomatice.

Utilizarea selectivă a PET poate fi recomandată pentru evaluarea unei recidive locale suspectate la imagistica radiologică convenţională la pacienţii cu cancer pulmonar trataţi anterior pentru NSCLC în stadiu incipient cu intenţie curativă. Două studii prospective au comparat performanţa diagnostică diferenţială a PET şi CT în depistarea precoce a recidivei locale125,126; în ambele, acurateţea PET a fost mai bună decât cea a CT (93% faţă de 82%; 96% faţă de 84%). Mai multe serii prospective la pacienţii cu o anomalie toracică reziduală după tratament au abordat valoarea PET pentru a diferenţia între recidiva locală şi modificările reziduale nespecifice post-tratament.125-132 Un cutoff SUV de 2,5, diferenţierea leziunilor benigne de cele maligne, aşa cum este sugerat pentru leziunile pulmonare nou diagnosticate, a avut o sensibilitate şi o anumită sensibilitate variind de la 210907%% la 100%.

Supravegherea prin PET/CT la fiecare 6 până la 12 luni după un tratament cu intenție curativă (chirurgie sau SABR) pentru NSCLC în stadiu incipient nu poate fi recomandată. În ciuda mai multor rapoarte privind o sensibilitate mai bună la detectarea recurenței bolii pe PET/CT la pacienții asimptomatici, comparativ cu scanarea toracică toracică, nu a fost demonstrat niciun beneficiu de supraviețuire în cadrul urmăririi postoperatorii. Mai mult decât atât, constatările fals-pozitive nu sunt rare după SABR.109,133-135

TRACERE NOI

Trasoarele PET au fost dezvoltate pentru o gamă întreagă de procese biologice şi fiziopatologice. Un domeniu de mare interes a fost imagistica proliferării, un semn distinctiv cheie al celulelor canceroase. 18F-fluorodeoxitimidină (FLT) este un analog al timidinei marcat cu emițătorul de pozitroni fluor-18.136 La intrarea în celule, FLT este fosforilat de timidin kinaza de tip 1, dar nu este metabolizat în continuare şi, prin urmare, nu este încorporat în ADN-ul nou sintetizat. Timidin kinaza de tip 1 este o enzimă majoră în calea de salvare a ADN-ului, iar activitatea sa este puternic corelată cu proliferarea celulară, deoarece este reglată înainte şi în timpul sintezei ADN-ului. O meta-analiză recentă oferă dovezi puternice pentru relația dintre absorbția FLT şi scorul KI-67 într-o serie de tipuri de tumori, inclusiv cancerul pulmonar.137 Captarea FLT în tumorile maligne este mai mică decât captarea FDG, ceea ce duce la o sensibilitate scăzută pentru diagnostic şi stadializare. cursul terapiei a prezis supraviețuirea fără progresie.139 Studii mai recente care au comparat FLT şi FDG într-un cadru terapeutic similar au confirmat potențialul FLT, dar totuşi FDG s-a dovedit a fi un predictor mai bun al răspunsului.123,124.

Hipoxia în tumorile pulmonare poate fi descrisă folosind trasori care se acumulează în ţesutul cu tensiune scăzută a oxigenului, cum ar fi 18F-fluoromisonidazol şi 64Cu-diacetil-bis(N4-metiltiosemicarbazona).140 Ambii trasori suferă reducerea în condiții hipoxice şi se leagă ulterior de macromolecule intracelulare. Deoarece hipoxia tumorală este o componentă importantă a rezistenței la radioterapie, măsurarea neinvazivă a zonelor hipoxice ar putea direcționa dozele crescute de radiații către zonele hipoxice şi poate îmbunătăți controlul tumorii locoregionale.

O altă cale potențială interesantă este utilizarea medicamentelor radiomarcate pentru a determina biodistribuția şi ţintirea tumorii.141 Inhibitorii tirozin kinazei şi agenții chimioterapeutici pot fi marcați folosind carbon-11 şi fluor-18, rezultând 11C-gefitinib, 18F-gefitinib, 11C-erlotinib şi 11C-erlotinib. 11C-docetaxel a fost studiat la pacienții cu cancer pulmonar, iar absorbția trasorului a fost predictivă a răspunsului măsurat pe CT ulterioară.142 Anticorpii monoclonali precum bevacizumab pot fi, de asemenea, marcați folosind zirconiu-89, care are un timp de înjumătățire de 78 de ore, cu cinetică egală cu cea a anticorpilor monoclonali.

Puncte cheie

PET îmbunătăţeşte acurateţea diagnosticului nodulilor pulmonari solitar, deoarece modelul lor de absorbţie a FDG îmbunătăţeşte evaluarea cuprinzătoare a probabilităţii de malignitate atunci când este combinată cu caracteristicile demografice, clinice şi CT.

Combinaţia PET/CT stadiază mai precis cancerul pulmonar decât imagistica convenţională singură şi conduce la alegeri mai bune de tratament la o proporţie substanţială de pacienţi cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC).

Absorbţia FDG se poate corela cu agresivitatea şi prognosticul NSCLC.

Utilizarea PET pentru diagnostic sau stadializare este rentabilă la pacienţii cu NSCLC cu potenţial de vindecare.

PET s-a dovedit a fi cel mai util în ghidarea deciziilor privind tratamentul cu modalităţi combinate la pacienţii cu NSCLC local avansat.

PET/CT nu este indicat pentru urmărirea standard a pacientului după tratamentul curativ pentru malignitate, dar este util pentru a caracteriza constatările anormale detectate pe imagistica convenţională.

PET pare a fi la fel de util în evaluarea cancerului pulmonar cu celule mici şi a mezoteliomului ca şi în NSCLC, dar este susţinut de date mai puţin abundente; PET folosind trasori neuroendocrini speciali este de ajutor la pacienţii cu tumori carcinoide bronşice.

Cercetările actuale cu PET se concentrează pe aplicaţiile PET/rezonanţei magnetice şi pe noi trasori pentru imagistica moleculară şi predicţia răspunsului, care pot ghida terapii ţintite şi radioterapie individualizată.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

De Leyn P, Stroobants S, De Wever W, şi colab: Studiu comparativ prospectiv al tomografiei computerizate cu emisie de pozitroni integrate în comparaţie cu remediastinoscopia în evaluarea bolii ganglionilor limfatici mediastinali reziduali după chimioterapie de inducţie pentru mediastinoscopie dovedit stadiul IIIA-N2 non-small cell pulmonar cancer study: A Can Leuven Group cancer pulmonar. J Clin Oncol 24:3333-3339, 2006.

Dooms C, Verbeken E, Stroobants S, şi colab: Stratificarea prognostică a cancerului pulmonar cu celule non-mici stadiul IIIA-N2 după chimioterapie de inducţie: un model bazat pe combinaţia de răspuns morfometric-patologic în ganglionii mediastinali şi răspunsul tumoral primar la emisia de pozitroni seriale de 18-fluoro-2-deoxi-glucoză la tomografie. J Clin Oncol 26:11281134, 2008.

Fischer B, Lassen U, Mortensen J şi colab: Stadializarea preoperatorie a cancerului pulmonar cu PET-CT combinat. N Engl J Med 361:32-39, 2009.

Fischer BM, Mortensen J, Hojgaard L: Tomografia cu emisie de pozitroni în diagnosticul şi stadializarea cancerului pulmonar: o revizuire sistematică, cantitativă. Lancet Oncol 2:659-666, 2001.

Gorospe L, Raman S, Echeveste J, et al: PET/CT pentru întregul corp: spectru de variante fiziologice, artefacte şi capcane interpretative la pacienţii cu cancer. Nucl Med Commun 26:671-687, 2005.

Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG şi colab: Precizia tomografiei cu emisie de pozitroni pentru diagnosticarea nodulilor pulmonari şi a leziunilor de masă: o meta-analiză. JAMA 285:914-924, 2001.

Gould MK, Sanders GD, Barnett PG şi colab: Cost-eficacitatea strategiilor alternative de management pentru pacienţii cu noduli pulmonari solitar. Ann Intern Med 138:724-735, 2003.

Hoekstra CJ, Stroobants SG, Smit EF şi colab.: Relevanţa prognostică a evaluării răspunsului folosind tomografia cu emisie de pozitroni [18F]-2-fluor-2-deoxi-D-glucoză la pacienţii cu cancer pulmonar non-microcelular avansat local. J Clin Oncol 23:8362-83 70, 2005.

Huang K, Dahele M, Senan S şi colab.: Modificări radiografice după radioterapie ablativă stereotactică pulmonară (SABR) - putem distinge recurenţa de fibroză? O revizuire sistematică a literaturii. Radiother Oncol 102:335-342, 2012.

Lardinois D, Weder W, Hany TF şi colab: Stadializarea cancerului pulmonar cu celule non-mici cu tomografie integrată cu emisie de pozitroni şi tomografie computerizată. N Engl J Med 348:2500-2507, 2003.

Sogaard R, Fischer BM, Mortensen J, şi colab.: Stadializarea preoperatorie a cancerului pulmonar cu PET/CT: evaluarea cost-eficacităţii alături de un studiu controlat randomizat. Eur J Nucl Med Mol Imaging 38:802-809,

2011.

Sohn HJ, Yang YJ, Ryu JS, et al: [18F]Tomografia cu emisie de pozitroni fluorotimidină înainte şi la 7 zile după tratamentul cu gefitinib prezice răspunsul la pacienţii cu adenocarcinom pulmonar avansat. Clin Cancer Res 14:7423-7429, 2008.

Van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF şi colab.: Eficacitatea tomografiei cu emisie de pozitroni în evaluarea preoperatorie a pacienţilor cu suspectare de cancer pulmonar cu celule non-mici: studiul randomizat multicentric PLUS. Lancet 359:1388-1393, 2002.

Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR şi colab.: Stadializarea ganglionilor limfatici în cancerul pulmonar cu celule non-mici cu scanare FDG-PET: un studiu prospectiv pe 690 de staţii de ganglioni limfatici de la 68 de pacienţi. J Clin Oncol 16:2142-2149,

1998.

Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR şi colab: Importanţa prognostică a valorii standardizate de absorbție pe scanarea FDG-PET în cancerul pulmonar cu celule non-mici: o analiză a 125 de cazuri. J Clin Oncol 17:3201-3206,

1999.

Wauters I, Stroobants S, De Leyn P şi colab: Impactul alegerilor de tratament induse de FDG-PET asupra rezultatului pe termen lung în NSCLC. Respiraţia 79:97-104,

2010.

Referinţe

Braun JJ, Kessler R, Constantinesco A, et al: 18F-FDG PET/CT în managementul sarcoidozei: revizuire şi raportare a 20 de cazuri. Eur J Nucl Med Mol Imaging 35:1537-1543, 2008.

Keijsers RG, Grutters JC, Thomeer M şi colab.: Imagistica activităţii inflamatorii a sarcoidozei: sensibilitatea şi acordul inter-observator al imagistică (67) Ga şi (18) PET F-FDG. QJ Nucl Med Mol Imaging 55:66-71, 2011.

Umeda Y, Demura Y, Morikawa M şi colab.: Valoarea prognostică a tomografiei cu emisie de pozitroni 18F-fluorodeoxiglucoză cu punct dublu de timp la pacienţii cu sarcoidoză pulmonară. Respirologie 16:713-720,

2011.

Blaes AH, Cioc AM, Froelich JW şi colab: Scanarea tomografiei cu emisie de pozitroni în contextul tulburărilor limfoproliferative post-transplant. Clin Transplant 23:794-799, 2009.

Marom EM, McAdams HP, Butnor KJ şi colab.: Tomografia cu emisie de pozitroni cu fluoro-2-deoxi-D-glucoză (FDG-PET) în stadializarea tulburării limfoproliferative post-transplant la primitorii de transplant pulmonar. J Thorac Imaging 19:74-78, 2004.

De Wever W, Stroobants S, Verschakelen JA: PET/CT integrat în imagistica cancerului pulmonar: istorie şi aspecte tehnice. JBR-BTR 90:112-119, 2007.

Pfannenberg AC, Aschoff P, Brechtel K şi colab.: CT cu doză scăzută neintensificată versus CT cu doză standard îmbunătăţită cu contrast în protocoalele combinate PET/CT pentru stadializare şi planificare a terapiei în cancerul pulmonar fără celule mici. Eur J Nucl Med Mol Imaging 34:36-44,

2007.

Dizendorf E, Hany TF, Buck A şi colab.: Cauza şi magnitudinea erorii induse de agentul de contrast oral CT în corectarea atenuării bazată pe CT a studiilor de emisie PET. J Nucl Med 44:732-738,

2003.

Kaelin WG, Thompson CB: Întrebări şi răspunsuri: cancer: indicii din metabolismul celular. Nature 465:562-564, 2010.

Jadvar H, Alavi A, Gambhir SS: Absorbţia 18F-FDG în cancerele pulmonare, de sân şi de colon: se corelează biologia moleculară şi caracterizarea bolii. J Nucl Med 50:1820-1827, 2009.

Hays MT, Watson EE, Thomas SR şi colab.: Raportul de estimare a dozei MIRD nr. 19: estimări ale dozei absorbite de radiaţii din 18F-FDG. J Nucl Med 43:210-214, 2002.

Reinhardt MJ, Wiethoelter N, Matthies A şi colab.: Recunoaşterea PET a metastazelor pulmonare pe imagistica PET/CT: impactul imaginilor PET corectate cu atenuare şi necorectate cu atenuare. Eur J Nucl Med Mol Imaging 33:134-139, 2006.

Gorospe L, Raman S, Echeveste J, et al: PET/CT pentru întregul corp: spectru de variante fiziologice, artefacte şi capcane interpretative la pacienţii cu cancer. Nucl Med Commun 26:671-687, 2005.

Metser U, Even-Sapir E: Creşterea absorbţiei 18F-fluorodeoxiglucozei în leziuni benigne, nonfiziologice găsite pe tomografia cu emisie de pozitroni/tomografie computerizată (PET/CT) pe întregul corp: date acumulate din patru ani de experienţă cu PET/CT. Semin Nucl Med 37:206-222, 2007.

Culverwell AD, Scarsbrook AF, Chowdhury FU: Absorbţie fals pozitivă pe 2-18F-fluoro-2-deoxi-D-glucoză (FDG) tomografie cu emisie de pozitroni/tomografie computerizată (PET/CT) în imagistica oncologică. Clin Radiol 66:366-382, 2011.

Cook GJ, Fogelman I, Maisey MN: Variante patologice normale şi benigne ale scanării tomografiei cu emisie de pozitroni cu 18-fluor-2-deoxiglucoză: potenţial de eroare în interpretare. Semin Nucl Med 26:308-314, 1996.

McDermott S, Skehan SJ: Imagistica întregului corp la pacientul cu cancer abdominal: capcanele PET-CT. Abdom Imaging 35:55-69,

2010.

Kawano T, Ohtake E, Inoue T: PET/CT cu reţinere a respiraţiei cu inspiraţie profundă a cancerului pulmonar: analiza valorii maxime standardizate de absorbţie a 108 pacienţi. J Nucl Med 49:1223-1231, 2008.

Vansteenkiste J, Dooms C, Mascaux C, et al: Screening şi depistare precoce a cancerului pulmonar. Ann Oncol 23(Suppl 10):320-327,

2012.

Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG şi colab: Precizia tomografiei cu emisie de pozitroni pentru diagnosticarea nodulilor pulmonari şi a leziunilor de masă: o meta-analiză. JAMA 285:914-924, 2001.

Vansteenkiste JF: Noduli, CT-scans şi PET-scans: un parteneriat bun [editorial]. Lung Cancer 45:29-30, 2004.

Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka M şi colab: Evaluarea scanării PET cu fluorodeoxiglucoză F-18 (FDG) pentru noduli pulmonari cu diametrul mai mic de 3 cm, cu referire specială la imaginile CT. Lung Cancer 43:19-2 7, 2004.

Heyneman LE, Patz EF: Imagistica PET la pacienţii cu carcinom cu celule bronhioloalveolare. Lung Cancer 38:261-266, 2002.

Erasmus JJ, McAdams HP, Patz EF şi colab.: Evaluarea tumorilor carcinoide pulmonare primare folosind FDG PET. AJR Am J Roentgenol 170:1369-1373, 1998.

Belhocine T, Foidart J, Rigo P, et al: tomografie cu emisie de pozitroni cu fluorodeoxiglucoză şi scintigrafie cu receptori de somatostatina pentru diagnosticarea şi stadializarea tumorilor carcinoide: corelaţii cu indicii patologici p53 şi Ki-67. Nucl Med Commun 23:727734, 2002.

Bryant AS, Cerfolio RJ: Valorile maxime standardizate de absorbţie pe FDG-PET/CT integrate sunt utile în diferenţierea nodulilor pulmonari benini de cei maligni. Ann Thorac Surg 82:1016-1020, 2006.

Herder GJ, Van Tinteren H, Golding RP şi colab.: Model de predicţie clinică pentru a caracteriza nodulii pulmonari: validarea şi valoarea adăugată a tomografiei cu emisie de pozitroni 18F-fluorodeoxiglucoză. Cufăr 128:2490-2496, 2005.

Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, et al: Probabilitatea de malignitate în noduli pulmonari solitar. Aplicare la noduli mici nedeterminaţi radiologic. Arch Int Med 157:849-855, 1997.

Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al: Proiectul IASLC de stadializare a cancerului pulmonar: propuneri pentru revizuirea grupărilor de etape TNM în următoarea (a şaptea) ediţie a Clasificării TNM a tumorilor maligne. J Thorac Oncol 2:706-714, 2007.

Vansteenkiste J, Dooms C, De Leyn P: NSCLC în stadiu incipient: provocări în stadializarea şi tratamentul adjuvant: stadializare bazată pe dovezi. Ann Oncol 21 (Suppl 7):189-195, 2010.

Lardinois D, Weder W, Hany TF şi colab: Stadializarea cancerului pulmonar cu celule non-mici cu tomografie integrată cu emisie de pozitroni şi tomografie computerizată. N Engl J Med 348:2500-2507, 2003.

Cerfolio RJ, Ojha B, Bryant AS şi colab.: Precizia PET-CT integrată în comparaţie cu PET dedicată numai pentru stadializarea pacienţilor cu cancer pulmonar fără celule mici. Ann Thorac Surg 78:10171023, 2004.

Halpern BS, Schiepers C, Weber WA şi colab.: Stadializarea prechirurgicală a cancerului pulmonar cu celule non-mici: tomografie cu emisie de pozitroni, tomografie/CT integrată cu emisie de pozitroni şi fuziune software de imagine. Cufăr 128:2289-2297, 2005.

Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR şi colab.: Stadializarea ganglionilor limfatici mediastinali cu scanare FDG-PET la pacienţii cu cancer pulmonar cu celule non-mici potenţial operabil: o analiză prospectivă a 50 de cazuri. Chest 112:1480-1486, 1997.

Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR şi colab.: Stadializarea ganglionilor limfatici în cancerul pulmonar cu celule non-mici cu scanare FDG-PET: un studiu prospectiv pe 690 de staţii de ganglioni limfatici de la 68 de pacienţi. J Clin Oncol 16:2142-2149, 1998.

Fischer BM, Mortensen J, Hojgaard L: Tomografia cu emisie de pozitroni în diagnosticul şi stadializarea cancerului pulmonar: o revizuire sistematică, cantitativă. Lancet Oncol 2:659-666, 2001.

Toloza EM, Harpole L, McCrory DC: Stadializarea neinvazivă a cancerului pulmonar cu celule non-mici: o revizuire a dovezilor actuale. Cufăr 123 (Suppl 1): S137-S146, 2003.

Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE şi colab.: Performanţa de testare a tomografiei cu emisie de pozitroni şi a tomografiei computerizate pentru stadializarea mediastinală la pacienţii cu cancer pulmonar fără celule mici: o meta-analiză. Ann Intern Med 139:879-892, 2003.

Wu Y, Li P Zhang H, şi colab: Valoarea diagnostică a tomografiei cu emisie de pozitroni cu fluor 18 fluorodeoxiglucoză/tomografie computerizată pentru detectarea metastazelor la pacienţii cu cancer pulmonar fără celule mici. Int J Cancer 132:e37-e47, 2013.

Qu X, Huang X, Yan W şi colab.: O meta-analiză a (18)FDG-PET-CT, (18)FDG-PET, RMN şi scintigrafie osoasă pentru diagnosticarea metastazelor osoase la pacienţii cu cancer pulmonar. Eur J Radiol 81:1007-1015,

2012.

Chang MC, Chen JH, Liang JA, şi colab: Meta-analiză: comparaţie a tomografiei cu emisie de pozitroni cu fluorodeoxiglucoză F-18 şi scintigrafia osoasă în detectarea metastazelor osoase la pacienţii cu cancer pulmonar. Acad Radiol 19:349-357, 2012.

Gupta NC, Rogers JS, Graeber GM şi colab: Rolul clinic al imagistică tomografică cu emisie de pozitroni F-18 fluorodeoxiglucoză la pacienţii cu cancer pulmonar şi suspectare de efuziune pleurală malignă. Cufăr 122: 1918-1924, 2002.

Schaffler GJ, Wolf G, Schoellnast H şi colab.: Cancer pulmonar fără celule mici: evaluarea anomaliilor pleurale la scanările CT cu 18F FDG PET. Radiologie 231:858-865, 2004.

Shim SS, Lee KS, Kim BT şi colab.: PET/CT integrat şi diseminarea pleurală uscată a adenocarcinomului periferic al plămânului: implicaţii diagnostice. J Comput Assist Tomogr 30:70-76, 2006.

Stroobants S, Dhoore I, Dooms C şi colab.: Valoarea suplimentară a tomografiei cu emisie de pozitroni cu fluorodeoxiglucoză pentru întregul corp în detectarea metastazelor la distanţă ale cancerului pulmonar cu celule non-mici. Clin Lung Cancer 4:242-247, 2003.

Bury T, Dowlati A, Paulus P şi colab: Tomografia cu emisie de pozitroni 18FDG pentru întregul corp în stadializarea cancerului pulmonar cu celule non-mici. Eur Respir J 10:2529-2534, 1997.

Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ şi colab.: Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. Radiology 212:803-809, 1999.

Pieterman RM, Van Putten JW, Meuzelaar JJ şi colab.: Stadializarea preoperatorie a cancerului pulmonar cu celule non-mici cu tomografie cu emisie de pozitroni N Engl J Med 343:254-261, 2000.

Valk PE, Pounds TR, Hopkins DM şi colab.: Stadializarea cancerului pulmonar cu celule non-mici prin imagistica tomografică cu emisie de pozitroni pentru întregul corp. Ann Thorac Surg 60:1573-1581, 1995.

Weder W, Schmid RA, Bruchhaus H şi colab.: Detectarea metastazelor extratoracice prin tomografia cu emisie de pozitroni în cancerul pulmonar. Ann Thorac Surg 66:886-892, 1998.

Vesselle H, Pugsley JM, Vallieres E şi colab.: Impactul tomografiei cu emisie de pozitroni F18 cu fluorodeoxiglucoză asupra stadializării chirurgicale a cancerului pulmonar cu celule non-mici. J Thorac Cardiovasc Surg 124:511519, 2002.

Saunders CA, Dussek JE, O'Doherty MJ şi colab.: Evaluarea imaginilor cu tomografie cu emisie de pozitroni în întregul corp cu fluor-18-fluorodeoxiglucoză în stadializarea cancerului pulmonar. Ann Thorac Surg 67:790-797, 1999.

Mac Manus MP, Hicks RJ, Matthews JP, et al: Rata ridicată de detecţie a metastazelor la distanţă nebănuite prin PET în cancerul pulmonar cu celule non-mici în stadiul III aparent: implicaţii pentru radioterapia radicală. Int J Radiat Oncol Biol Phys 50:287-293, 2001.

Eschmann SM, Friedel G, Paulsen F şi colab.: FDG PET pentru stadializarea cancerului pulmonar cu celule non-mici avansate înainte de radiochimioterapie neoadjuvantă. Eur J Nucl Med Mol Imaging 29:804-808, 2002.

Lardinois D, Weder W, Roudas M şi colab.: Etiologia tomografiei cu emisie de pozitroni extrapulmonare solitare şi a rezultatelor tomografiei computerizate la pacienţii cu cancer pulmonar. J Clin Oncol 23:6846-6853,

2005.

Van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF şi colab.: Eficacitatea tomografiei cu emisie de pozitroni în evaluarea preoperatorie a pacienţilor cu suspectare de cancer pulmonar cu celule non-mici: studiul randomizat multicentric PLUS. Lancet 359:1388-1393, 2002.

Viney RC, Boyer MJ, King MT şi colab.: Studiu controlat randomizat al rolului tomografiei cu emisie de pozitroni în gestionarea cancerului pulmonar fără celule mici în stadiul I şi II. J Clin Oncol 22:2357-2362,

2004.

Fischer B, Lassen U, Mortensen J şi colab: Stadializarea preoperatorie a cancerului pulmonar cu PET-CT combinat. N Engl J Med 361:32-39, 2009.

Maziak DE, Darling GE, Inculet RI, et al: Tomografia cu emisie de pozitroni în stadializarea cancerului pulmonar precoce: un studiu randomizat. Ann Intern Med 151:221-228, 2009.

Ung Y, Sun A, Macrae R şi colab: Impactul tomografiei cu emisie de pozitroni (PET) în stadiul III cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC): un studiu prospectiv randomizat (PET START). J Clin Oncol 2 7(Suppl): Abstract 7548, 2009.

Dinan MA, Curtis LH, Carpenter WR, şi colab: Migraţie în etape, prejudecăţi de selecţie şi supravieţuire asociate cu adoptarea tomografiei cu emisie de pozitroni în rândul beneficiarilor de asistenţă medicală cu cancer pulmonar fără celule mici, 1998-2003. J Clin Oncol 2012.

Wauters I, Stroobants S, De Leyn P şi colab: Impactul alegerilor de tratament induse de FDG-PET asupra rezultatului pe termen lung în NSCLC. Respiraţie 79:97-104, 2010.

Vanuytsel LJ, Vansteenkiste JF, Stroobants SG şi colab.: Impactul stadializării ganglionilor limfatici cu tomografie cu emisie de pozitroni (18)F-fluoro-2-deoxi-D-glucoză (FDG-PET) asupra volumelor de tratament cu radiaţii la pacienţii cu cancer pulmonar fără celule mici. Radiother Oncol 55:317324, 2000.

De Ruysscher D, Wanders S, Van Haren E, şi colab.: Iradierea selectivă a nodului mediastinal pe baza datelor de scanare FDG-PET la pacienţii cu cancer pulmonar fără celule mici: un studiu clinic prospectiv. Int J Radiat Oncol Biol Phys 62:988-994, 2005.

Fleckenstein J, Hellwig D, Kremp S şi colab.: Radioterapie limitată F-18-FDG-PET a NSCLC local avansat cu chimioterapie concomitentă: rezultate ale studiului pilot PET-PLAN. Int J Radiat Oncol Biol Phys 81:e283-e289, 2011.

Hellwig D, Ukena D, Paulsen F şi colab: Meta-analiză a eficacităţii tomografiei cu emisie de pozitroni cu F-18-fluorodeoxiglucoză în tumorile pulmonare. Baza de discuţie a Conferinţei Germane de Consens privind PET în Oncologie 2000 (în germană). Pneumologie 55:367377, 2001.

Van Baardwijk A, Bosmans G, Boersma L şi colab: Autocontouring-ul bazat pe PET-CT în cancerul pulmonar cu celule non-mici se corelează cu patologia şi reduce variabilitatea interobservator în delimitarea tumorii primare şi a volumelor nodale implicate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007.

Aerts HJ, Bosmans G, Van Baardwijk AA şi colab.: Stabilitatea locaţiilor de absorbţie a 18F-deoxiglucozei în cadrul tumorii în timpul radioterapiei pentru NSCLC: un studiu prospectiv. Int J Radiat Oncol Biol Phys 71:1402-1407, 2008.

Van Elmpt W, De Ruysscher D, Lakeman A, şi colab: The PET-boost randomized phase II dose-escalation trial in non-small cell pulmonar cancer. Radiother Oncol 104:67-71, 2012.

Chee KG, Nguyen DV, Brown M şi colab: Tomografia cu emisie de pozitroni şi supravieţuirea îmbunătăţită la pacienţii cu cancer pulmonar: fenomenul Will Rogers revizuit. Arch Intern Med 168:1541-1549,

2008.

Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR şi colab.: Importanţa prognostică a valorii standardizate de absorbţie pe scanarea FDG-PET în cancerul pulmonar cu celule non-mici: o analiză a 125 de cazuri. J Clin Oncol 17:3201-3206, 1999.

Berghmans T, Dusart M, Paesmans M, et al: Valoarea standardizată de absorbţie a tumorii primare (SUVmax) măsurată pe tomografia cu emisie de pozitroni cu fluorodeoxiglucoză (FDG-PET) are valoare de prognostic pentru supravieţuirea în cancerul pulmonar non-small cell (NSCLC): o revizuire sistematică şi meta-analiză prin Working Lung Can Staging Party (Lung MA) IAS Proiect. J Thorac Oncol 3:6-12, 2008.

Downey RJ, Akhurst T, Gonen M, et al: tomografia cu emisie de fluorodeoxiglucoză-pozitroni preoperatorie F-18 valoarea maximă standardizată de absorbţie prezice supravieţuirea după rezecţia cancerului pulmonar. J Clin Oncol 22:3255-3260, 2004.

Borst GR, Belderbos JS, Boellaard R şi colab.: Absorbţia standardizată de FDG: un factor de prognostic pentru cancerul pulmonar cu celule non-mici inoperabile. Eur J Cancer 41:1533-1541, 2005.

Langer A: O revizuire sistematică a PET şi PET/CT în oncologie: o modalitate de a personaliza tratamentul cancerului într-un mod rentabil? BMC Health Serv Res 10:283, 2010.

Schreyogg J, Weller J, Stargardt T şi colab: Cost-eficacitatea hibridului PET/CT pentru stadializarea cancerului pulmonar cu celule non-mici. J Nucl Med 51:1668-1675, 2010.

Sogaard R, Fischer BM, Mortensen J, şi colab.: Stadializarea preoperatorie a cancerului pulmonar cu PET/CT: evaluarea cost-eficacităţii alături de un studiu controlat randomizat. Eur J Nucl Med Mol Imaging 38:802809, 2011.

Gould MK, Sanders GD, Barnett PG şi colab: Cost-eficacitatea strategiilor alternative de management pentru pacienţii cu noduli pulmonari solitar. Ann Intern Med 138:724-735, 2003.

Kalemkerian GP, Gadgeel SM: Stadializarea modernă a cancerului pulmonar cu celule mici. J Natl Compr Canc Netw 11:99-104, 2013.

Kamel EM, Zwahlen D, Wyss MT şi colab: PET-ul 18F-FDG pentru întregul corp îmbunătăţeşte gestionarea pacienţilor cu cancer pulmonar cu celule mici. J Nucl Med 44:1911-1917, 2003.

Blum R, Mac Manus MP, Rischin D şi colab: Impactul tomografiei cu emisie de pozitroni asupra managementului pacienţilor cu cancer pulmonar cu celule mici: experienţă preliminară. Am J Clin Oncol 27:164-171, 2004.

Bradley JD, Dehdashti F, Mintun MA şi colab: Tomografia cu emisie de pozitroni în cancerul pulmonar cu celule mici în stadiu limitat: un studiu prospectiv. J Clin Oncol 22:3248-3254, 2004.

Gomez DR, Gladish GW, Wei X şi colab.: Valoarea prognostică a tomografiei cu emisie de pozitroni/tomografiei computerizate în cancerul pulmonar cu celule mici în stadiu limitat înainte de terapia chimioradioasă. Am J Clin Oncol 2012; [E-pub 29 oct].

Ziai D, Wagner T, El BA şi colab: Evaluarea răspunsului la terapie cu FDG-PET/CT în cancerul pulmonar cu celule mici: un studiu de prognostic şi comparaţie a criteriilor PERCIST şi EORTC. Cancer Imaging 13:73-80,

2013.

Yildirim H, Metintas M, Entok E şi colab.: Valoarea clinică a tomografiei cu emisie de fluorodeoxiglucoză-pozitroni/tomografie computerizată în diferenţierea mezoteliomului malign de boala pleurală benignă legată de azbest: un studiu pilot observaţional. J Thorac Oncol 4:1480-1484, 2009.

Orki A, Akin O, Tasci AE, et al: Rolul tomografiei cu emisie de pozitroni/tomografiei computerizate în diagnosticul bolilor pleurale. Thorac Cardiovasc Surg 57:217-221, 2009.

Ambrosini V, Rubello D, Nanni C şi colab.: Valoarea suplimentară a imagistică prin fuziune PET/CT hibridă faţă de scanarea CT convenţională numai în stadializarea şi gestionarea pacienţilor cu mezoteliom pleural malign. Nucl Med Rev Cent East Eur 8:111-115, 2005.

Plathow C, Staab A, Schmaehl A şi colab: Tomografie computerizată, tomografie cu emisie de pozitroni, tomografie cu emisie de pozitroni/tomografie computerizată şi imagistica prin rezonanţă magnetică pentru stadializarea mezoteliomului pleural limitat: rezultate iniţiale. Invest Radiol 43:737-744, 2008.

Wilcox BE, Subramaniam RM, Peller PJ şi colab.: Utilitatea tomografiei computerizate integrate-tomografie cu emisie de pozitroni pentru selecţia mezoteliomului pleural malign operabil. Clin Lung Cancer 10:244-248, 2009.

Veit-Haibach P, Schaefer NG, Steinert HC şi colab: FDG-PET/CT combinat în evaluarea răspunsului la mezoteliom pleural malign. Lung Cancer 67:311-317, 2010.

Nowak AK, Francis RJ, Phillips MJ şi colab.: Un nou model de prognostic pentru mezoteliom malign care încorporează imagistica cantitativă FDG-PET cu parametri clinici. Clin Cancer Res 16:2409-2417,

2010.

Travis WD, Rush W, Flieder D şi colab.: Analiza de supravieţuire a 200 de tumori neuroendocrine pulmonare cu clarificarea criteriilor pentru carcinoid atipic şi separarea acestuia de carcinoid tipic. Am J Surg Pathol 22:934-944, 1998.

Kayani I, Conry BG, Groves AM şi colab: O comparaţie a 68Ga-DOTATATE şi 18F-FDG PET/CT în tumorile neuroendocrine pulmonare. J Nucl Med 50:1927-1932, 2009.

Weckbecker G, Lewis I, Albert R, et al: Oportunităţi în cercetarea somatostatinei: aspecte biologice, chimice şi terapeutice. Nat Rev Drug Discov 2:999-1017, 2003.

Waser B, Tamma ML, Cescato R şi colab: Internalizarea indusă de agonist in vivo foarte eficientă a receptorilor SST2 în ţesuturile ţintă de somatostatina. J Nucl Med 50:936-941, 2009.

Wild D, Macke HR, Waser B şi colab.: 68Ga-DOTANOC: un prim compus pentru imagistica PET cu afinitate mare pentru subtipurile 2 şi 5 de receptori de somatostatina. Eur J Nucl Med Mol Imaging 32:724, 2005.

Binderup T, Knigge U, Loft A şi colab.: Imagistica funcţională a tumorilor neuroendocrine: o comparaţie directă a scintigrafiei receptorului de somatostatina, scintigrafiei 123I-MIBG şi PET 18F-FDG. J Nucl Med 51:704-712, 2010.

Buchmann I, Henze M, Engelbrecht S şi colab.: Comparaţie între 68Ga-DOTATOC PET şi 111In-DTPAOC (Octreoscan) SPECT la pacienţii cu tumori neuroendocrine. Eur J Nucl Med Mol Imaging 34:1617-1626, 2007.

Zahel T, Krysa S, Herpel E şi colab.: Fenotiparea carcinoizilor pulmonari şi o abordare de gradare bazată pe Ki-67. Virchows Arch 460:299308, 2012.

Jindal T, Kumar A, Venkitaraman B şi colab: Rolul 68Ga-DOTATOC PET/CT în evaluarea carcinoizilor pulmonari primari. Korean J Intern Med 25:386-391, 2010.

Ambrosini V, Castellucci P, Rubello D şi colab.: 68Ga-DOTA-NOC: un nou trasor PET pentru evaluarea pacienţilor cu carcinoid bronşic. Nucl Med Commun 30:281-286, 2009.

101a. Venkitaraman B, Karunanithi S, Kumar A, et al: Rolul 68Ga-DOT-ATOC PET/CT în evaluarea inițială a pacienților cu carcinoid bronhopulmonar suspectat. Eur J Nucl Med Mol Imaging 41:856-864,

2014.

Detterbeck FC: Managementul tumorilor carcinoide. Ann Thorac Surg 89:998-1005, 2010.

Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, et al: De la RECIST la PERCIST: considerații în evoluție pentru criteriile de răspuns PET în tumorile solide. J Nucl Med 50(Suppl 1):S122-S150, 2009.

Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA și colab.: FDG PET și PET/CT: ghiduri de procedură EANM pentru imagistica tumorală PET: versiunea 1.0. Eur JNucl Med Mol Imaging 37:181-200, 2010.

Boellaard R: Nevoia de standardizare a 18F-FDG PET/CT pentru evaluările răspunsului la tratament. J Nucl Med 52(Suppl 2):93S-100S,

2011.

Takeda A, Yokosuka N, Ohashi T, et al: Valoarea maximă standardizată de absorbție (SUVmax) pe FDG-PET este un predictor puternic al recidivei locale pentru cancerul pulmonar cu celule non-mici localizat după radioterapie stereotactică a corpului (SBRT). Radiother Oncol 101:291-297, 2011.

Takeda A, Kunieda E, Fujii H și colab.: Evaluare pentru eșecul local prin 18F-FDG PET/CT în comparație cu constatările CT după radioterapie corporală stereotactică (SBRT) pentru cancerul pulmonar cu celule non-mici localizat. Lung Cancer 79:248-253, 2012.

Hoopes DJ, Tann M, Fletcher JW, et al: FDG-PET și radioterapie stereotactică a corpului (SBRT) pentru cancerul pulmonar fără celule mici în stadiul I. Lung Cancer 56:229-234, 2007.

Huang K, Dahele M, Senan S și colab.: Modificări radiografice după radioterapie ablativă stereotactică pulmonară (SABR) - putem distinge recurența de fibroză? O revizuire sistematică a literaturii. Radiother Oncol 102:335-342, 2012.

Collaud S, Lardinois D, Tischler V, și colab.: Semnificația unei noi leziuni fluorodeoxiglucoză pozitive la tomografie cu emisie de pozitroni/tomografie computerizată după terapia de inducție pentru cancerul pulmonar cu celule non-mici. Eur J Cardiothorac Surg 41:612-616, 2012.

Zhang C, Liu J, Tong J și colab.: evaluarea 18F-FDG-PET a răspunsului tumoral patologic la terapia neoadjuvantă la pacienții cu NSCLC. Nucl Med Commun 34:71-77, 2013.

Dooms C, Verbeken E, Stroobants S, și colab: Stratificarea prognostică a cancerului pulmonar cu celule non-mici stadiul IIIA-N2 după chimioterapie de inducție: un model bazat

pe combinaţia de răspuns morfometric-patologic în ganglionii mediastinali şi răspunsul tumoral primar pe tomografie serială cu emisie de pozitroni 18-fluoro-2-deoxi-glucoză. J Clin Oncol 26:1128-1134, 2008.

Hehr T, Friedel G, Steger V şi colab.: Chimioradierea neoadjuvantă cu paclitaxel/carboplatină pentru cancerul pulmonar cu celule non-mici de stadiul III selectat: rezultatele pe termen lung ale unui protocol de fază II de trimodalitate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 76:1376-1381, 2010.

Massaccesi M, Calcagni ML, Spitilli MG, et al: 18F-FDG PET-CT în timpul chimio-radioterapiei la pacienţii cu cancer pulmonar non-microcelular: răspunsul metabolic precoce se corelează cu doza de radiaţie eliberată. Radiat Oncol 7:106-107, 2012.

Van Elmpt W, Ollers M, Dingemans AM şi colab: Evaluarea răspunsului folosind 18F-FDG PET la începutul cursului radioterapiei se corelează cu supravieţuirea în cancerul pulmonar fără celule mici în stadiu avansat. J Nucl Med 53:1514-1520, 2012.

Mac Manus MP, Hicks RJ, Matthews JP, et al: Tomografia cu emisie de pozitroni este superioară scanării tomografiei computerizate pentru evaluarea răspunsului după radioterapia radicală sau chimioradioterapie la pacienţii cu cancer pulmonar fără celule mici. J Clin Oncol 21:1285-1292, 2003.

Mac Manus MP, Hicks RJ, Matthews JP, et al: Răspunsul metabolic (FDG-PET) după radioterapia radicală/chimioradioterapia pentru cancerul pulmonar cu celule non-mici se corelează cu modelele de eşec. Lung Cancer 49:95-108, 2005.

Huang W, Zhou T, Ma L şi colab.: Valoarea standard de absorbţie şi volumul tumorii metabolice ale 18F-FDG PET/CT prezic rezultatul pe termen scurt la începutul cursului chimioradioterapiei în cancerul pulmonar cu celule non-mici avansate. Eur J Nucl Med Mol Imaging 38:1628-1635, 2011.

Choi NC, Chun TT, Niemierko A, şi colab: potenţialul 18F-FDG PET către radioterapie personalizată sau chimioradioterapie în cancerul pulmonar. Eur J Nucl Med Mol Imaging 40:832-841, 2013.

Bauman JE, Mulligan MS, Martins RG şi colab: Rezecţie pulmonară de salvare după radiaţie definitivă (> 59 gy) pentru cancerul pulmonar cu celule non-mici: rezultate chirurgicale şi oncologice. Ann Thorac Surg 86:1632-1639, 2008.

Weber WA, Petersen V, Schmidt B şi colab: Tomografia cu emisie de pozitroni în cancerul pulmonar cu celule non-mici: predicţia răspunsului la chimioterapie prin evaluarea cantitativă a utilizării glucozei. J Clin Oncol 21:2651-2657, 2003.

Novello S, Vavala T, Levra MG şi colab: Răspunsul precoce la chimioterapie la pacienţii cu cancer pulmonar fără celule mici, evaluat prin tomografie cu emisie de pozitroni [18F]-fluoro-deoxi-D-glucoză şi tomografie computerizată. Clin Lung Cancer 14:230-237, 2013.

Zander T, Scheffler M, Nogova L şi colab.: Predicţia timpurie a neprogresiei în cancerul pulmonar cu celule non-mici avansate tratat cu erlotinib prin utilizarea tomografiei cu emisie de pozitroni [18F]fluorodeoxiglucoză şi [18F]fluorotimidină. J Clin Oncol 29:1701-1708,

2011.

Mileshkin L, Hicks RJ, Hughes BG şi colab: Modificări în imagistica FDG- şi FLT-PET la pacienţii cu cancer pulmonar fără celule mici trataţi cu erlotinib. Clin Cancer Res 17:3304-3315, 2011.

Frank A, Lefkowitz D, Jaeger S, şi colab.: Logica de decizie pentru retratarea recidivei asimptomatice a cancerului pulmonar pe baza constatărilor tomografiei cu emisie de pozitroni. Int J Radiat Oncol Biol Phys 32:1495-1512, 1995.

Bury T, Corhay JL, Duysinx B şi colab.: Valoarea FDG-PET în detectarea cancerului pulmonar cu celule non-mici reziduale sau recurente. Eur Respir J 14:1376-1380, 1999.

Hicks RJ, Kalff V Mac Manus MP, et al: Utilitatea (18)F-FDG PET pentru suspectarea de cancer pulmonar cu celule non-mici recurente după o terapie potenţial curativă: impact asupra managementului şi stratificării prognostice. J Nucl Med 42:1605-1613, 2001.

Patz EF, Lowe VJ, Hoffman JM şi colab.: Carcinom bronhogenic persistent sau recurent: detecţie cu PET şi 2-[F-18]-2-deoxi-D-glucoză. Radiology 191:379-382, 1994.

Duhaylongsod FG, Lowe VJ, Patz EF şi colab.: Detectarea cancerului pulmonar primar şi recurent prin tomografie cu emisie de pozitroni cu fluorodeoxiglucoză F-18 (FDG PET). J Thorac Cardiovasc Surg 110:130-139, 1995.

Inoue T, Kim EE, Komaki R şi colab.: Detectarea cancerului pulmonar recurent sau rezidual cu FDG-PET. J Nucl Med 36:788-793, 1995.

Ukena D, Hellwig D, Palm I şi colab: Valoarea tomografiei cu emisie de pozitroni cu 18-fluorodeoxiglucoză (FDG-PET) în diagnosticul carcinomului bronşic recurent (în germană). Pneumologie 54:49-53,

2000.

Lee J, Aronchick JM, Alavi A: Precizia tomografiei cu emisie de pozitroni cu fluorodeoxiglucoză F-18 pentru evaluarea malignităţii la pacienţii care prezintă noi anomalii pulmonare: o revizuire retrospectivă. Cufăr 120:1791-1797, 2001.

Choi SH, Kim YT, Kim SK şi colab: tomografie cu emisie de pozitroni - tomografie computerizată pentru supravegherea postoperatorie în cancerul pulmonar fără celule mici. Ann Thorac Surg 92:1826-1832, 2011.

Toba H, Sakiyama S, Otsuka H şi colab.: Tomografia cu emisie de pozitroni 18F-fluorodeoxiglucoză/tomografia computerizată este utilă în urmărirea postoperatorie a

pacienţilor asimptomatici cu cancer pulmonar fără celule mici. Interact Cardiovasc Thorac Surg 15:859-864, 2012.

Monteil J, Vergnenegre A, Bertin F şi colab.: Studiu de urmărire randomizat al pacienţilor cu NSCLC rezecat: imagistica de coincidenţă convenţională versus 18F-DG. Anticancer Res 30:3811-3816, 2010.

Shields AF, Grierson JR, Dohmen BM şi colab.: Proliferarea imagistică in vivo cu [F-18]FLT şi tomografie cu emisie de pozitroni. Nat Med 4:1334-1336, 1998.

Chalkidou A, Landau DB, Odell EW, et al: Corelaţia dintre imunohistochimia Ki-67 şi absorbţia 18F-fluorotimidină la pacienţii cu cancer: o revizuire sistematică şi meta-analiză. Eur J Cancer 48:3499-3513, 2012.

Yap CS, Czernin J, Fishbein MC şi colab: Evaluarea tumorilor toracice cu tomografie cu emisie de pozitroni 18F-fluorotimidină şi 18F-fluorodeoxiglucoză. Cufăr 129:393-401, 2006.

Sohn HJ, Yang YJ, Ryu JS, et al: Tomografia cu emisie de pozitroni cu 18F]fluorotimidină înainte şi la 7 zile după tratamentul cu gefitinib prezice răspunsul la pacienţii cu adenocarcinom pulmonar avansat. Clin Cancer Res 14:7423-7429, 2008.

Bollineni VR, Wiegman EM, Pruim J şi colab.: Imagistica hipoxiei folosind tomografia cu emisie de pozitroni în cancerul pulmonar cu celule non-mici: implicaţii pentru radioterapie. Cancer Treat Rev 38:1027-1032, 2012.

Van Dongen GA, Poot AJ, Vugts DJ: Imagistica PET cu anticorpi marcaţi radioactiv şi inhibitori ai tirozin kinazei: imuno-PET şi TKI-PET. Tumor Biol 33:607-615, 2012.

Van der Veldt AA, Lubberink M, Mathijssen RH, şi colab.: Către predicţia eficacităţii chimioterapiei: un studiu de dovadă a conceptului la pacienţii cu cancer pulmonar folosind [11C]docetaxel şi tomografie cu emisie de pozitroni Clin Cancer Res 19(15):4169-4173, 2013.

Vansteenkiste J, Stroobants S, Hoekstra C şi colab.: tomografia cu emisie de pozitroni (PET) cu 18fluoro-2-deoxi-glucoză în evaluarea chimioterapiei de inducţie (IC) în stadiul IIIA-N2 NSCLC: un studiu prospectiv multicentric. Proc ASCO 20:313A, 2001.

Akhurst T, Downey RJ, Ginsberg MS, et al: O experienţă iniţială cu FDG-PET în imagistica bolii reziduale după terapia de inducţie pentru cancerul pulmonar. Ann Thorac Surg 73:259-266, 2002.

Ryu JS, Choi NC, Fischman AJ, şi colab: FDG-PET în stadializarea şi stadializarea cancerului pulmonar fără celule mici după chimioradioterapie neoadjuvantă: corelaţie cu histopatologie. Lung Cancer 35:179-187, 2002.

Cerfolio RJ, Ojha B, Mukherjee S, şi colab: Scanarea tomografiei cu emisie de pozitroni cu 2-fluor-2-deoxi-d-glucoză ca predictor al răspunsului tratamentului neoadjuvant pentru carcinomul cu celule non-mici. J Thorac Cardiovasc Surg 125:938-944, 2003.

Hellwig D, Graeter TP, Ukena D şi colab.: Valoarea tomografiei cu emisie de pozitroni F-18-fluorodeoxi-glucoză după terapia de inducţie a carcinomului bronhogen local avansat. J Thorac Cardiovasc Surg 128:892-899, 2004.

Port JL, Kent MS, Korst RJ şi colab.: Scanarea tomografiei cu emisie de pozitroni prezice prost răspunsul la chimioterapia preoperatorie în cancerul pulmonar fără celule mici. Ann Thorac Surg 77:254-259, 2004.

Hoekstra CJ, Stroobants SG, Smit EF şi colab.: Relevanţa prognostică a evaluării răspunsului folosind tomografia cu emisie de pozitroni [18F]-2-fluor-2-deoxi-D-glucoză la pacienţii cu cancer pulmonar cu celule non-mici avansat local. J Clin Oncol 23:8362-8370, 2005.

Yamamoto Y, Nishiyama Y, Monden T şi colab: Corelaţia constatărilor FDG-PET cu histopatologie în evaluarea răspunsului la chimioradioterapie de inducţie în cancerul pulmonar cu celule non-mici. Eur J Nucl Med Mol Imaging 33:140-147, 2006.

Eschmann SM, Friedel G, Paulsen F şi colab.: Repetaţi (18)F-FDG PET pentru monitorizarea chimioterapiei neoadjuvante la pacienţii cu cancer pulmonar fără celule mici în stadiul III. Lung Cancer 55:165-171, 2007.

Cerfolio RJ, Bryant AS, Ojha B: Restadiarea pacienţilor cu cancer pulmonar fără celule mici N2 (stadiul IIIa) după chimioradioterapie neoadjuvantă: un studiu prospectiv. J Thorac Cardiovasc Surg 131:1229-1235,

2006.

Pottgen C, Levegrun S, Theegarten D şi colab.: Valoarea tomografiei cu emisie de 18F-fluor-2-deoxi-D-glucoză-pozitroni/tomografie computerizată în cancerul pulmonar cu celule non-mici pentru predicţia răspunsului patologic şi a timpilor de recidivă după chimioradioterapie neoadjuvantă. Clin Cancer Res 12:97-106, 2006.

De Leyn P, Stroobants S, De Wever W, şi colab: Studiu comparativ prospectiv al tomografiei computerizate cu emisie de pozitroni integrate în comparaţie cu remediastinoscopia în evaluarea bolii ganglionilor limfatici mediastinali reziduali după chimioterapie de inducţie pentru mediastinoscopie dovedit stadiul IIIA-N2 non-small cell pulmonar cancer study: A Can Leuven Group cancer pulmonar. J Clin Oncol 24:33333339, 2006.

BRONHOSCOPIE DIAGNOSTIC

ELIF KUPELI, MD • DAVID FELLER-KOPMAN, MD • ATUL C. MEHTA, MBBS

INTRODUCERE ŞI CONTEXT ISTORIC

INDICAŢII

PROCEDURĂ

Sedare şi anestezie

Anestezie locală

MONITORIZARE

BRONHOSCOPIA DIAGNOSTIC DE BAZĂ

Lavaj bronhoalveolar

Spălături bronşice

Periajele bronşice

Biopsie endobronşică

Biopsie transbronşică

Aspiraţia transbronşică cu ac

Ultrasonografia endobronşică

INTRODUCERE ŞI CONTEXT ISTORIC

Bronhoscopia flexibilă (FB) este unul dintre exemplele principale ale unui domeniu al medicinei pulmonare transformat de progresele tehnologice. Astăzi a devenit una dintre cele mai frecvent efectuate proceduri invazive în medicina pulmonară. Utilizarea bronhoscopiei pentru diagnostic este tratată în acest capitol, iar utilizarea bronhoscopiei pentru terapie este tratată în Capitolul 23. Bronhoscopia diagnostică poate fi, de asemenea, împărţită în proceduri de bază, cele disponibile pentru majoritatea unităţilor şi cu dovezi semnificative care să susţină utilizarea lor, şi proceduri avansate, cele disponibile numai în unele centre şi aflate încă în curs de investigare a utilizării celei mai adecvate pentru a determina utilizarea acestora.

Gustav Killian a efectuat prima bronhoscopie în 1897 pentru a extrage o bucată de os de porc din bronhia principală dreaptă.1 De la acel început slab, tehnologia bronhoscopiei a avansat exponenţial. În 1966, bronhoscopul flexibil a fost introdus în practica clinică de către Shigeto Ikeda.2 În prezent, acest instrument este unul dintre cele mai importante instrumente de diagnostic şi tratament al bolilor pulmonare.

Bronhoscopia poate fi efectuată cu uşurinţă în ambulatoriu, sub sedare moderată şi anestezie locală. În comparaţie cu FB, bronhoscopia rigidă este acum utilizată în principal pentru indicaţii selective, cum ar fi hemoptizia masivă şi terapii (vezi capitolul 23).3-6.

INDICAŢII

Indicaţiile pentru diagnosticarea FB sunt largi şi în creştere (Tabelul 22-1). Cu toate acestea, anumite condiţii nu sunt considerate indicaţii pentru FB. De exemplu, FB nu este indicat să evalueze pacienţii cu tuse decât dacă tusea nu răspunde la tratamentul convenţional sau dacă există o schimbare a caracterului său. În mod similar, bronhoscopia nu este indicată pentru evaluarea pacienţilor cu revărsat pleural izolat sau atelectazie7-9, iar utilizarea acesteia pentru îndepărtarea secreţiilor în timpul exacerbărilor acute ale bolii pulmonare obstructive cronice este, de asemenea, considerată inadecvată. carcinom.11 Contraindicaţiile absolute şi relative pentru efectuarea FB sunt prezentate în Tabelul 22-2.

PROCEDURĂ

FB se efectuează de obicei pe cale orală sau pe cale nazală.12 Oricare cale oferă acces excelent la căile respiratorii inferioare. Pe orice cale, trebuie acordată atenţie şi căilor aeriene superioare. În special, bronhoscopia efectuată pentru evaluarea hemoptiziei sau a respiraţiei şuierătoare ar trebui să includă o evaluare atentă a căilor aeriene superioare, inclusiv a nazofaringelui şi orofaringelui şi a corzilor vocale.

SEDARE ŞI ANESTEZIE

Necesitatea sedării în timpul FB rămâne un subiect de dezbatere în literatura de specialitate.13-15 Scopul sedării este de a îmbunătăţi confortul pacientului şi de a spori uşurinţa procedurii pentru bronhoscopist.16,17 Deşi bronhoscopia poate fi efectuată fără sedare,18,19 majoritatea sunt efectuate sub sedare moderată.20-23.

Preparatele intravenoase din diferite sedative, cum ar fi diazepam, midazolam, lorazepam, sulfat de morfină, fentanil şi hidrocodonă au fost utilizate fie singure, fie în combinaţie, în funcţie de preferinţa bronhoscopistului şi de disponibilitatea medicamentului.24-29 Fentanilul are o potenţă analgezică mai mare decât morfina.25. phine.30 Datorită debutului său rapid şi proprietăţilor anxiolitice şi amnestice, midazolamul este unul dintre cele mai frecvent utilizate sedative; sedarea cu midazolam în FB îmbunătăţeşte confortul pacientului şi scade plângerile, fără a provoca un compromis hemodinamic semnificativ. Ar trebui să fie oferit pacientului în mod obişnuit.31,32

Combinaţia dintre o benzodiazepină şi un opioid s-a dovedit a fi sigură şi sinergică în scopul sedării în timpul FB.28,33 Deoarece combinaţia de benzodiazepine şi opiacee poate provoca hipoventilaţie, în special la pacienţii cu insuficienţă respiratorie preexistentă, pacienţii trebuie monitorizaţi în mod corespunzător34.

Tabelul 22-1 Indicaţii pentru Diagnostic Flexible

Bronhoscopie (adult)

Hemoptizie

Wheeze şi stridor: suspiciune de strictură, obstrucţie a căilor aeriene superioare

Opacităţi pulmonare de cauză necunoscută

Infecţii pulmonare suspectate care nu răspund la tratamentul convenţional

Localizat

Difuz

Opacităţi pulmonare la o gazdă imunocompromisă

Pneumonie recurentă sau nerezolvată

Leziune cavitară

Opacităţi interstiţiale

Nodul pulmonar nou

Colaps pulmonar inexplicabil

Carcinom bronhogen suspectat sau cunoscut

Constatări citologice pozitive sau suspecte ale sputei

Înscenare

Urmărire după tratamente endobronşice

Limfadenopatie mediastinală şi hilară şi mase

Transplantul pulmonar

Inspectaţi anastomoza căilor respiratorii

Supravegherea respingerii

Evaluarea cancerului esofagian

Intubaţia endotraheală

Confirmaţi poziţia tubului

Evaluaţi pentru leziuni legate de tub

Evaluarea aspiraţiei de corp străin

Traumatism toracic

Excludeţi ruperea căilor respiratorii centrale

Examinaţi conţinutul aspirat

Evaluare după arsuri sau leziuni chimice ale căilor respiratorii

Sindromul venei cave superioare inexplicabil

Paralizie sau răguşeală inexplicabilă a corzilor vocale

Fistule suspectate

Bronchopleurală

Traheoesofagian şi bronhoesofagian

Traheoaortică sau bronhoaortică

Iatrogen (postchirurgical)

Tabelul 22-2 Contraindicaţii pentru bronhoscopia flexibilă

ABSOLUT

Hipoxemie incorectabilă

Lipsa de cooperare a pacientului

Lipsa personalului calificat

Lipsa echipamentelor şi instalaţiilor adecvate

Angina instabilă

Aritmii necontrolate

RELATIV

Hipercarbie inexplicabilă sau severă

Astm necontrolat

Coagulopatie incorectabilă

Coloana vertebrală cervicală instabilă

Necesitatea unui specimen mare de ţesut pentru diagnostic

Debilitate, vârstă înaintată, malnutriţie

hidrocodona şi midazolamul reduc tusea în timpul FB fără a provoca desaturare semnificativă şi îmbunătăţeşte toleranţa pacientului la procedură.28,33.

Dexmedetomidina (Precedex, Dexdomiror) are, de asemenea, proprietăţi favorabile de sedare, simpatoliza, analgezie şi un risc scăzut de apnee. Aceste proprietăţi sugerează că dexmedetomidina poate fi utilă în sedarea procedurală. Cu toate acestea, s-a demonstrat că dexmedetomidina ca agent unic nu este în măsură să ofere o sedare adecvată pentru diagnosticul de FB treaz, fără a fi nevoie de sedare de salvare la o proporţie mare de pacienţi.35

Dextrometorfanul poate fi administrat, de asemenea, pe cale orală cu 90 de minute înainte de procedură pentru a îmbunătăţi suprimarea tusei în timpul procedurii.36

Interesant este că, conform unor sondaje, 16% până la 21% dintre medici folosesc sedarea profundă sau anestezia generală pentru FB.20,22 Utilizarea propofolului în monoterapie este la fel de eficientă şi sigură ca sedarea combinată la pacienţii supuşi FB sub sedare conştientă, reprezentând astfel o opţiune atrăgătoare dacă externarea în timp util este o prioritate pentru sedarea bronhoscopiei. în ultimii ani, deşi a fost ridicată îngrijorarea cu privire la capacitatea sa potenţială de a induce depresie respiratorie severă. Într-un studiu prospectiv, utilizarea unor boluri mici de propofol la intervale scurte de timp cu monitorizarea nivelului transcutanat de dioxid de carbon sa dovedit a fi sigură; autorii au concluzionat că propofolul utilizat în acest mod nu provoacă depresie respiratorie excesivă şi reprezintă o alternativă excelentă la agenţii tradiţionali de sedare.38 Într-un alt studiu prospectiv, combinaţia de propofol şi hidrocodonă a fost sigură şi mai bună pentru suprimarea tusei decât propofolul singur în FB.39

Fospropofolul disodic este un promedicament solubil în apă al propofolului. O analiză de subgrup a fost întreprinsă în rândul pacienţilor vârstnici (>65 ani) supuşi FB; fospropofolul a oferit sedare sigură şi eficientă, timp rapid până la starea de alertă completă şi satisfacţie ridicată, care au fost comparabile cu rezultatele la pacienţii mai tineri.40

Pacienţii cu infecţie cu virusul imunodeficienţei umane (HIV), primitorii de transplant de celule stem, primitorii de transplant pulmonar pentru fibroză chistică şi consumatorii de droguri necesită de obicei doze mai mari de sedative decât alţi pacienţi.

ANESTEZIA LOCALA

Deşi blocurile nervoase pot fi utilizate pentru a oferi o analgezie excelentă căilor respiratorii, medicii se bazează în general pe administrarea locală de agenţi anestezici locali.

Lidocaina este medicamentul cel mai frecvent utilizat pentru furnizarea anesteziei topice.44 Oferă o marjă de siguranţă relativ largă, cu un debut rapid şi o durată suficientă de acţiune pentru a permite finalizarea majorităţii procedurilor bronhoscopice. Prepararea gelului de lidocaină este preferată faţă de spray-ul pentru anestezia nazală.45-47 Având în vedere că anestezia senzorială nu depinde de concentraţia de lidocaină, se preferă 1% deoarece se pot instila volume mai mari pentru a acoperi o suprafaţă mai mare a mucoasei înainte de a se atinge dozele toxice.48,49. un spray, soluţie nebulizată sau gargară.

Corzile vocale, precum şi arborele endobronşic sunt anesteziate prin instilarea directă de lidocaină prin canalul de lucru al bronhoscopului. Doza totală de lidocaină trebuie limitată la 8,2 mg/kg la adulţi, cu precauţie suplimentară la adulţii în vârstă sau la cei cu insuficienţă hepatică, renală sau cardiacă.24

Agenţii anticolinergici precum atropina şi glicopirolatul au fost utilizaţi în mod obişnuit ca premedicaţie pentru FB50,51 cu scopul de a reduce secreţiile bronşice şi de a suprima hiperactivitatea vagală. Mai multe studii au arătat că anticolinergicele oferă puţine avantaje ca premedicaţii, iar utilizarea lor ar trebui abandonată.52-54

MONITORIZARE

Pentru a asigura o oxigenare adecvată (saturaţie în oxigen de > 92%) şi stabilitatea hemodinamică, pulsoximetria, ritmul cardiac şi tensiunea arterială sunt monitorizate pe tot parcursul procedurii. Ar trebui să existe acces intravenos şi echipament pentru resuscitare. Oxigen suplimentar ar trebui să fie disponibil. La multe instituţii, monitorizarea continuă a dioxidului de carbon la sfârşitul mareei este utilizată pentru a evalua ventilaţia. Toate procedurile FB sunt efectuate cu respectarea precauţiilor universale. În urma fiecărei proceduri, instrumentul este complet dezinfectat sau sterilizat conform declaraţiilor de consens publicate recent.55,56,561.

BRONHOSCOPIE DIAGNOSTIC DE BAZĂ condiţii (Fig. 22-2A şi B). Mucoasa endobronşică prezintă modificări caracteristice datorită stărilor infiltrative sau sistemice (vezi Fig. 22-2C şi D). Leziunile endobronşice pot fi cauzate de o multitudine de afecţiuni, inclusiv boli inflamatorii, maligne sau infecţioase sau de corpi străini (Fig. 22-3). De asemenea, trebuie acordată atenţie colapsului expirator normal al căilor aeriene centrale, precum şi prezenţei colapsului dinamic excesiv al căilor respiratorii/traheobroncomalaciei.57,57a-e.

LAVAJUL BRONHOALVEOLAR

Lavajul bronhoalveolar (BAL) a devenit un instrument clinic şi investigaţional important.58,59 Este o procedură standard de diagnosticare la toţi pacienţii cu anomalii pulmonare difuze de cauză necunoscută, indiferent dacă se suspectează o cauză infecţioasă, neinfecţioasă, imunologică sau malignă. tract. Componentele lichidului BAL reprezintă starea inflamatorie şi imunitară a tractului respirator inferior şi alveolelor58,62 (Fig. 22-4). BAL, care prelevează probe din spaţiile de aer distale, diferă semnificativ de o spălare bronşică, care prelevează probele căilor respiratorii mari prin aspirarea unor cantităţi mici de instilare.

Procedura standard pentru FB implică o examinare amănunţită a întregului arbore traheobronşic într-o manieră sistematică, de la căile aeriene superioare şi corzile vocale până la trahee şi carina, bronhiile majore şi bronhiile segmentare din fiecare dintre cei cinci lobi pulmonari. O înţelegere prin înţelegerea caracteristicilor normale poate permite detectarea anomaliilor în anatomie (de exemplu, lipsa sau duplicarea bronhiilor), forma (de exemplu, îngustarea sau distorsiunea), modificările anatomiei cu respiraţie (de exemplu, colapsul) sau mucoasa endobronşică (de exemplu, indurație, friabilitate, eritem, leziuni). O bronhoscopie a unui pacient cu un arbore traheobronşic relativ normal este prezentată în Video 22-1.

Examenul căilor aeriene superioare poate fi instructiv. Corzile vocale pot fi implicate cu infecţii (Fig. 22-1) sau malignitate; cordoanele pot fi paralizate ca urmare a întreruperii nervului laringian recurent sau eritematos sau edematos din cauza refluxului gastroesofagian. Traheea poate fi anormală din cauza congenitale sau dobândite

Figura 22-2 A, Inel traheal complet, denumit şi „traheea din ţeava de sobă". Reţineţi absenţa membranei posterioare. B, Trahee „saber-heath" la un pacient cu emfizem. C, Aspectul difuz „mural cu pietriş" al sarcoidozei endobronşice. D, Peteşiile endobronşice la un pacient care primeşte clopidogrel. (A, cu amabilitatea dr. James Stoller.)

Figura 22-3 Leziuni endobronșice. A, Melanomul metastatic care implică bronhia principală stângă. Observați pigmentarea neagră a tumorii. B, Infecția cu Aspergillus niger la un pacient cu transplant pulmonar. Pigmentul negru indică ciuperca, iar pigmentul alb indică cristale de oxalat de calciu produse de ciupercă. C, Papilomatoză respiratorie recurentă care implică traheea. Observați aspectul tipic de dud. D, Un corp străin în bronhia principală stângă. Obiectul este o cameră folosită pentru endoscopia capsulă care a fost aspirată în plămâni. (D, cu amabilitatea Dr. Thomas Gildea.)

180 ml injectat

100 ml aspirat

ser fiziologic.61,63,64 BAL ar trebui să fie considerată o procedură standard în evaluarea bolilor pulmonare difuze, a infecției suspectate sau a malignității, mai ales atunci când riscul de sângerare interzice fie periajul bronșic, biopsia transbronșică (TBB), fie aspirația transbronșică cu ac (TBNA).

Pentru opacităţile difuze se poate alege orice zonă pentru BAL; totuşi, în astfel de cazuri, fie lobul mijlociu drept, fie lingula este de preferat, deoarece, la un pacient în decubit dorsal, gravitaţia ajută la recuperarea unei cantităţi maxime de retur de lichid BAL.59,60,65 În cazul bolii localizate, lavajul trebuie efectuat în zona de anomalie radiografică focală61,63,65 şi pentru recuperarea maximă a segmentului dorit, poate fi îmbunătăţită recuperarea corespunzătoare a pacientului. Poziţia „bună a panei" înseamnă de obicei că bronhoscopul este avansat cât mai mult posibil, fără a pierde vederea lumenului distal. În această poziţie optimă, o aspiraţie lentă, manuală blândă, fără a permite pereţilor căilor respiratorii să se prăbuşească, tinde să maximizeze întoarcerea lavajului.

BAL a îmbunătăţit semnificativ procesul de diagnostic al bolilor pulmonare, fie ele difuze sau localizate. În proteinoza alveolară pulmonară, are valoare atât diagnostică, cât şi terapeutică.60,66-69 Într-o declaraţie internaţională privind bolile pulmonare interstiţiale majore, BAL este considerată a fi utilă în consolidarea diagnosticului de sarcoidoză în absenţa unui diagnostic tisular, prin găsirea unei limfocitoze (>25%) şi a unui instrument CD4/BAL870 mai util în raportul CD4/BAL877. diagnosticul de cancer pulmonar primar localizat periferic, cu o gamă de randament diagnostic global de 33% până la 69%, fiind exclusiv diagnostic în 9% până la 11% din cazuri.72-79 Numeroase rapoarte de caz confirmă capacitatea BAL de a diagnostica leucemia şi afectarea pulmonară limfomatoasă precum şi discrazia celulelor plasmatice. totuşi, în sine, nu este dovada unei boli legate de azbest.83,84 Prezenţa a mai mult de 25% eozinofile în lichidul BAL confirmă diagnosticul de boli pulmonare eozinofile, iar prezenţa a peste 4% celule Langerhans CD1+ confirmă diagnosticul de histiocitoză cu celule Langerhans cu sensibilitate scăzută a bolii limfocitelor, albe limfocitozei. din BAL proliferează la stimularea in vitro cu săruri solubile de beriliu, cu o sensibilitate şi specificitate apropiată de 100%; acest test de limfocite a devenit un instrument valoros de diagnostic pentru această afecţiune şi a înlocuit biopsia pulmonară deschisă.86,87

La pacienţii cu pneumonie asociată ventilatorului, o cultură cantitativă pozitivă (>104 unităţi formatoare de colonii (UFC)/mL) pe lichidul BAL poate fi utilă clinic, cu o sensibilitate de 22% până la 93% şi o specificitate de 45% până la 100%, în funcţie de starea clinică a pacientului. pacienţi, cu randamentul raportat la 93%96-103 (Fig. 22-5). Astfel, în anumite condiţii, rezultatele BAL pot fi diagnostice şi, prin urmare, pot evita necesitatea fie a TBB, fie a biopsiei pulmonare deschise (Tabelul 22-3). În alte situaţii, deşi nu diagnostic, BAL poate fi utilizat ca adjuvant la diagnostic atunci când este interpretat în contextul întregului tablou clinic.

În timpul efectuării BAL la o gazdă imunocompromisă şi dacă se suspectează o infecţie invazivă cu Aspergillus, lichidul trebuie supus pentru detectarea antigenului de perete celular galactomanan folosind un imunotest enzimatic. Sensibilitatea şi specificitatea nivelurilor crescute de galactomanan în lichidul BAL sunt valoroase la pacienţii imunocompromişi. Conform unei meta-analize recente, sensibilitatea, specificitatea şi acurateţea sunt raportate a fi de 79%, 86% şi, respectiv, 89%. Trebuie subliniat faptul că utilizarea concomitentă a anumitor antibiotice, cum ar fi piperacilină-tazobactam,

Figura 22-5 Specimenul de lavaj bronhoalveolar dezvăluie o larvă de Strongy-

loidesstercoralis. (Cu amabilitatea dr. Suhail Raoof.)

Tabelul 22-3 Boli în care lavajul bronhoalveolar poate fi diagnosticat

Infecţii oportuniste (Pneumocystis jirovecii, ciuperci)

Aspergiloză invazivă (prin niveluri de galactomanan)

Proteinoza alveolară pulmonară

Sindromul hemoragiei alveolare

Opacităţi maligne (tumori solide, limfom, leucemie) Boală pulmonară eozinofilă

Boala cronică de beriliu

Histiocitoza celulelor Langerhans

amoxicilină sau amoxicilină-clavulanat şi toţi produşii de fermentaţie din speciile Penicillium pot produce rezultate falspozitive. În plus, testul poate avea şi reactivitate încrucişată cu antigenul de perete celular Histoplasma capsulatum. Prin urmare, rezultatele trebuie interpretate în contextul tabloului clinic total şi reverificate periodic.104

Cele mai frecvente complicaţii asociate cu BAL sunt febra, care poate fi observată la până la 30% dintre pacienţi şi hipoxemia tranzitorie, care este uşor de tratat cu oxigen suplimentar.

SPĂLĂRI BRONŞICE

Spălarile bronşice sunt obţinute prin avansarea bronhoscopului într-o cale respiratorie, instilarea a 10 până la 20 ml de soluţie salină sterilă şi apoi aspirarea rapidă a soluţiei saline instilate într-o capcană pentru specimene. Utilitatea spălărilor bronşice este în mare măsură pentru diagnosticarea bolilor căilor respiratorii, inclusiv a carcinomului pulmonar primar sau metastatic şi a infecţiilor fungice sau micobacteriene. Dintre diferitele proceduri bronhoscopice, spălarea bronşică este cea mai uşor de efectuat, dar are cel mai mic randament (sensibilitate, 27% până la 90%),105-110 cu un randament mai mare pentru leziunile centrale. pot creşte randamentul diagnostic general al procedurii.108,114,115

PERIATURI BRONSIALE

Periajele bronşice au fost analizate pentru prima dată în 1973 şi au prezentat constatări citologice extrem de suspecte în majoritatea cazurilor cu cancer pulmonar.116 În general, periajele bronşice furnizează material de diagnostic la 72% (44% până la 94%) dintre pacienţii cu cancer pulmonar central şi 45% dintre pacienţii cu leziuni periferice, atunci

când sunt obţinute sub ghidare bronşică cu fluoroscopie. biopsia endobronşică (EBB) a leziunilor centrale, randamentul diagnostic al FB creşte între 79% şi 96%.118 De obicei, efectuăm periajul după obţinerea tuturor celorlalte probe de bronhoscopie pentru a evita sângerarea sau distorsiunea celulară care interferează cu obţinerea sau interpretarea probelor ulterioare. Nu s-a demonstrat că diametrul sau lungimea periei afectează randamentul de diagnostic al periajului bronşic.

Perie pentru specimen protejat

Peria pentru specimene protejate a fost descrisă pentru prima dată în 1979 de către Wimberley şi colegii de muncă119 ca o tehnică de stabilire a unui diagnostic precis la pacienţii cu suspiciune de pneumonie. Specimenele de periaj sunt colectate folosind o perie specială care este închisă într-o înveliş dublu cateter. Cateterul este închis la capătul său distal printr-un dop de ceară, care poate fi dislocat cu uşurinţă înainte de obţinerea probei. Scopul tecii cateterului şi al dopului de ceară este de a preveni contaminarea periei cu flora orofaringiană care rămâne în interiorul canalului de lucru al bronhoscopului.

La pacienţii cu pneumonie asociată ventilatorului, sensibilitatea periului de specimen protejat variază de la 58% la 86% şi specificitatea de la 71% la 100%.120,121 Deocamdată, procedura pare să fi pierdut popularitatea faţă de empirism pentru diagnosticul pneumoniei asociate ventilatorului; totuşi, atunci când este utilizat, trebuie obţinute culturi cantitative cu o valoare limită mai mare de 103 CFU/mL pentru a optimiza acurateţea acesteia (vezi şi Capitolul 34).

BIOPSIE ENDOBRONHICA

EBB este un instrument esenţial şi simplu din punct de vedere tehnic în diagnosticarea neoplasmelor endobronşice, precum şi pentru afecţiunile inflamatorii precum sarcoidoza şi amiloidoza. Când forcepsul este deschis, ele sunt avansate pe ţintă şi închise, prinzând astfel ţinta. Pensul este tras cu viteză înapoi, preluând o probă din leziunea endobronşică cu diametrul de 2 până la 4 mm. Forcepsul şi specimenul de biopsie sunt apoi scoase prin canalul de lucru, iar proba de ţesut este colectată în soluţie salină sau fixativ. EBB este utilizat pentru leziunile vizualizate direct în timpul bronhoscopiei. Oferă probe histologice, în timp ce spălarea bronşică oferă doar probe citologice. Randamentul diagnostic al EBB raportat este de 80%, cu un interval de la 51% la 97%, în funcţie de populaţia de pacienţi. Trei specimene de biopsie ale unei leziuni endobronşice suspectate a fi carcinom bronhogen pot oferi un randament diagnostic de peste 97%.125 Biopsia suprafeţei tumorilor endobronşice poate fi fals negativă dacă există necroză de suprafaţă; în astfel de circumstanţe, prelevarea cu ac mai adânc în masă poate fi diagnostică.

BIOPSIE TRANSBRONHICA

TBB este tehnica prin care se obţine o bucată de parenchim pulmonar prin utilizarea forcepsului flexibil poziţionat distal prin FB. Probele de TBB pot fi obţinute orbeşte sau cu îndrumare prin fluoroscopie, tomografie computerizată (CT) sau ultrasonografie endobronşică cu sondă radială. În multe cazuri, TBB poate evita necesitatea unei biopsii

pulmonare deschise; cu toate acestea, anumite diagnostice, cum ar fi fibroza pulmonară idiopatică, necesită în general probe de ţesut mai mari decât cele care pot fi obţinute bronhoscopic. TBB este util diagnostic la 38% până la 79% dintre pacienţi (sensibilitate medie, 52%), în funcţie de boala de bază. randament diagnostic mai mare.133 TBB s-a dovedit, de asemenea, a fi diagnostic în până la 10% până la 40% din cazurile de histiocitoză cu celule Langerhans,134 88% până la 9 7% în pneumonia Pneumocystis jirovecii,98,135 şi 57% până la 79% în infecţiile pulmonare cauzate de pacienţii cu tuberculos suspect pulmonar136 cu tuberculos suspect. proteinoza alveolară, randamentul său diagnostic a fost raportat a fi de până la 100% (Fig. 22-6).

Randamentul diagnostic al TBB creşte odată cu numărul de probe de biopsie obţinute.137 De obicei, 6 până la 10 probe de biopsie sunt obţinute sub ghidaj fluoroscopic. Cu toate acestea, utilizarea fluoroscopiei nu este obligatorie la pacienţii cu boală parenchimatoasă difuză, iar probele de biopsie pot fi obţinute prin evaluarea apropierii de pleura, ghidată de percepţia pacientului asupra durerii toracice. Randamentul TBB pentru leziunile periferice maligne cu diametrul mai mare de 2 cm a fost, de asemenea, raportat a fi de 70% într-un studiu recent, chiar şi fără ghidaj fluoroscopic.138 Când este efectuat în asociere cu periaj bronşic şi TBNA, TBB se adaugă la randamentul diagnostic al FB pentru cancerele pulmonare periferice.119241474.

Succesul transplantului pulmonar nu poate fi imaginat fără contribuţiile FB şi mai ales TBB. La primitorii de transplant pulmonar, TBB ajută la diagnosticarea sau excluderea respingerii celulare acute. De asemenea, ajută la stabilirea diagnosticului de respingere mediată de anticorpi, precum şi a celui de respingere cronică, deşi cu randament mai scăzut. Până în prezent, totuşi, nu există descoperiri standard de aur pentru diagnosticarea respingerii în populaţia cu transplant pulmonar.

Pneumotoraxul şi hemoragia sunt complicaţiile cele mai de temut după TBB, cu o incidenţă de până la 5%

Figura 22-6 Proba de biopsie transbronşică confirmă diagnosticul de proteinoză alveolară pulmonară. Reţineţi că materialul periodic acid-Schiff cu pată pozitivă umple spaţiile alveolare.

de cazuri. Insuficienţa renală (nivelul de azot din sânge [BUN] > 30 mg/dL [10,7 mmol/L] şi nivelul creatininei > 3 mg/dL [265 y.mol/L]) şi alte coagulopatii sunt considerate factori de risc pentru sângerare după TBB. totuşi, bisulfatul de clopidogrel trebuie reţinut timp de cel puţin 5 până la 7 zile înainte de procedură.147,148

ASPIRAŢIA CU AC TRANSBRONŞIC

TBNA este o tehnică sensibilă, precisă, sigură şi rentabilă în diagnosticul şi stadializarea cancerului pulmonar,144,149-154 şi poate fi, de asemenea, aplicată pentru diagnosticarea bolilor nemaligne, cum ar fi sarcoidoza155-159 (Video 22-2). În ciuda avantajelor dovedite,

practica TBNA rămâne subutilizată.160-162 Nu există contraindicaţii absolute, specifice pentru TBNA.

Diagnosticul şi stadializarea carcinomului bronhogen, limfomului şi sarcoidozei pot fi stabilite utilizând ace citologice de calibrul 21 sau 22.133,161,163,164 Pentru diagnosticul cancerului pulmonar, sensibilitatea raportată, specificitatea şi acurateţea TBNA sunt de la 60% până la 90% până la 60% până la 90% până la 90% până la 100% 90%, respectiv.163-170 Pentru stadializarea mediastinală, sensibilitatea generală, specificitatea şi acurateţea TBNA sunt de 50%, 96% şi, respectiv, 78%.117 Utilizarea judicioasă a TBNA poate reduce astfel necesitatea stadializării chirurgicale. În diagnosticul de afectare a ganglionilor mediastinali sau hilari prin sarcoidoză sau tuberculoză, TBNA poate fi de asemenea utilă155-159 (Fig. 22-7). În cazurile cu noduli pulmonari, TBNA creşte randamentul diagnostic al FB cu 25%.133 TBNA poate fi efectuată în siguranţă şi la pacienţii ventilaţi mecanic.168

Procedura de TBNA este sigură, cu o rată generală a complicaţiilor majore de aproximativ 0,26%. Complicaţiile includ deteriorarea canalului de lucru al bronhoscopului, febră, bacteriemie şi sângerare de la locul puncţiei (Fig. 22-8).139,144,161. Sa demonstrat că utilizarea CT, fluoroscopia şi ghidarea ultrasonografică îmbunătăţeşte randamentul TBNA 171,172,172ad.

Figura 22-7 Proba de aspiraţie cu ac transbronşică, obţinută folosind un ac histologic de calibrul 19, evidenţiază granuloame necazeizante la o mărire de mare putere (mărire originală x200) după colorarea cu hematoxilină şi eozină.

Figura 22-8 Complicaţia aspiraţiei transbronşice cu ac. A, În ziua 1, se notează hemoragia mediastinală (săgeţi). B, Până în ziua 6, anomalia s-a rezolvat. (Cu amabilitatea dr. Stefano Gasparini.)

ECOGRAFIE ENDOBRONHICA

Ultrasonografia endobronşică (EBUS) este o tehnică bronhoscopică care utilizează ultrasunetele pentru a vizualiza structurile din interiorul şi adiacent peretelui căilor respiratorii. Există două tipuri de dispozitiv EBUS: EBUS cu sondă radială (RP-EBUS) (Fig. 22-9A-C) şi EBUS cu sondă convexă (CP-EBUS) (Fig. 22-9D).173,174.

RP-EBUS este o tehnică prin care o sondă cu ultrasunete mică (1,4 până la 2,8 mm diametru, 20 MHz) este introdusă în căile respiratorii prin canalul de lucru al FB pentru a obţine imagini ultrasonografice ale ţesuturilor peribronşice. Deoarece RP-EBUS este plasat în

arborele endobronşic prin canalul de lucru al bronhoscopului convenţional, exclude prelevarea de probe în timp real. Folosind un balon umplut cu lichid în jurul sondei, structura peretelui căilor respiratorii poate fi studiată, de exemplu, pentru a determina profunzimea invaziei tumorale sau pentru a evalua structura peretelui bronşic în boli precum traheobroncomalacia. RP-EBUS oferă o vedere de 360 de grade a ţesutului peribronşic cu imagini ultrasonografice de înaltă rezoluţie ale straturilor de ţesut aflate în contact strâns cu sonda sau cu balonul fluid (vezi Fig. 22-9C).

Pentru obţinerea de probe folosind RP-EBUS, RP-EBUS este introdus printr-o teacă de ghidare şi este avansat în leziunea pulmonară periferică sub ghidaj bronhoscopic. Odată ce leziunea este identificată cu imagini ultrasonografice, sonda este îndepărtată lăsând teaca de ghidare pe loc; accesoriile endobronşice sunt introduse prin teacă până la leziunea periferică pentru a obţine probe de diagnostic (vezi Fig. 22-9B şi C). Folosind această tehnică, randamentul diagnostic al FB pentru leziunile pulmonare periferice mai mici de 3 cm în dimensiune a fost îmbunătăţit la aproape 75%.175 În primii ani de aplicare a EBUS, sonda radială a fost, de asemenea, utilizată pentru a ghida TBNA în diagnosticul bolii mediastinale şi pentru stadializarea carcinomului cu celule non-mici. Cu toate acestea, deoarece ghidarea în timp real nu este posibilă cu RP-EBUS, în ultimii ani, prelevarea de afecţiuni patologice mediastinale a fost efectuată cu bronhoscop CP-EBUS (vezi Fig. 22-9D).

CP-EBUS este o tehnică ultrasonografică endobronşică care permite imagistica în timp real în timpul prelevării. Un traductor cu ultrasunete curbat de 7,5 MHz integrat în vârful distal al bronhoscopului oferă unde sonore într-o manieră liniară sau longitudinală, cuprinzând o zonă de 55 de grade. Scopul are un diametru exterior de 6,9 mm şi o vedere oblică endoscopică înainte de 30 de grade.176,177 În timp ce locul este fotografiat ultrasonografic, specimenul TBNA este obţinut cu un ac special conceput de calibrul 21 până la 22, introdus prin canalul de lucru al lunetei pentru a obţine o examinare citologică video. Procedura se efectuează fie sub sedare moderată, fie sub anestezie generală.

Rolul principal al CP-EBUS este în stadializarea ganglionilor cancerului pulmonar fără celule mici. Atunci când ganglionii limfatici mediastinali/hilari mai mici de 20 mm pe axa scurtă, în special în staţia 4L, trebuie să fie prelevaţi, CP-EBUS-TBNA ar trebui să fie metoda de prelevare preferată. Pentru leziunile paraesofagiene, în mediastinul inferior sau care implică glanda suprarenală stângă, aspiraţia endoscopică cu ac fin, ghidată cu ultrasunete, poate fi o metodă iniţială de prelevare mai adecvată. S-a demonstrat că utilizarea combinată a EBUS-TBNA cu aspiraţia cu ac fin ghidată cu ultrasunete reduce nevoia de prelevare chirurgicală şi, prin stadializarea cu precizie a pacienţilor nerezecabile, pentru a evita „toracotomiile inutile". valoarea şi acurateţea diagnosticului de 95%, 100%, 100%, 90% şi, respectiv, 96%.179,181 În ciuda naturii citologice a specimenului EBUS-TBNA, ţesutul adecvat este uşor de obţinut pentru studii moleculare şi analiza mutaţiilor genetice pentru tratamentul personalizat pentru adenocarcinomul pulmonar nerezecabil pentru procedura convenţională a adenocarcinomului pulmonar cu FB182. EBUS-TBNA durează mai mult şi necesită pregătire suplimentară. EBUS-TBNA este mai scump decât TBNA convenţional, dar ar putea reduce cheltuielile prin limitarea numărului de proceduri chirurgicale mai

costisitoare (Tabelul 22-4). În viitor, EBUS-TBNA poate avea aplicaţii în diagnosticul căilor respiratorii precum şi al bolii vasculare pulmonare.183

Comparativ cu mediastinoscopia, EBUS-TBNA a fost la fel de eficientă în determinarea stării patologice a ganglionilor limfatici în studiile prospective care au implicat pacienţi cu cancer pulmonar potenţial rezecabil.184 Specificitatea şi valoarea predictivă pozitivă pentru ambele tehnici a fost de 100%, în timp ce sensibilitatea, valoarea predictivă negativă şi acurateţea diagnosticului au fost de 81%, respectiv 93%, US-NA şi, respectiv, 93%, US-NA 79%, 90% şi, respectiv, 93% pentru mediastinoscopie. Aceste studii sugerează că, atunci când este efectuată sub anestezie generală, cu examen citologic rapid la faţa locului şi folosind ace diferite pentru fiecare staţie ganglionară, EBUS-TBNA poate înlocui mediastinoscopia pentru stadializarea ganglionilor limfatici.184

Pentru a determina dacă o leziune endobronşică este invazivă sau rezecabilă, recomandăm utilizarea RP-EBUS172,185,186 cu un cateter cu înveliş cu balon. Pentru prelevarea de probe endobronşice

leziuni, EBUS-TBNA este rareori necesară, iar în schimb ar trebui efectuate EBB şi TBNA convenţional. Pentru a preleva un nodul pulmonar periferic, sugerăm ca TBB ghidat de RP-EBUS să fie prima procedură de prelevare. TBB ghidat de RP-EBUS a nodulilor pulmonari periferici detectează boala malignă cu o sensibilitate şi specificitate de 73%, respectiv 100%187. Randamentul diagnostic al TBB ghidat de RP-EBUS este, de asemenea, mai mare decât cel al TBB convenţional.172'180'188.

BRONHOSCOPIE DIAGNOSTIC AVANSAT

Următoarele tehnici avansează în domeniul bronhoscopiei folosind noi tehnologii fie pentru a îmbunătăţi imagistica, fie pentru a îmbunătăţi navigarea către leziunile periferice. Aplicaţiile şi beneficiile lor specifice sunt încă în curs de determinare, dar sunt promiţătoare pentru extinderea gamei de bronhoscopie pentru diagnosticul leziunilor centrale sau periferice.

Figura 22-10 Bronhoscop ultrasubţire cu o pensetă flexibilă introdusă prin canalul de lucru. (Cu amabilitatea dr. Rex Yung.)

BRONHOSCOPIE ULTRATHINĂ

Bronhoscopul ultrasubţire studiat în prezent are un diametru exterior de 2,8 mm şi un diametru al canalului interior de 1,2 mm şi este alcătuit în principal din fascicule de fibre optice (Fig. 22-10). Acest dispozitiv a fost dezvoltat pentru a depăşi randamentul scăzut de diagnostic al FB pentru leziunile cu diametrul mai mic de 20 mm.189-192 Complexităţile anatomiei distale ale căilor respiratorii necesită ghidare fluoroscopică sau CT pentru a manevra osciloscopul către leziunile periferice.193 Aceste bronhoscoape pot fi utilizate cu

uşurinţă şi la pacienţii cu tuburi ventilate endotrahe mecanice mici. Bronhoscoapele ultrasubţiri ajută la evaluarea naturii şi amplorii obstrucţiei căilor respiratorii superioare acolo unde există riscul de a compromite complet căile respiratorii cu bronhoscoape standard.192 Un bronhoscop ultrasubţire este, de asemenea, util pentru definirea extinderii distale a unei tumori endobronşice atunci când provoacă o obstrucţie semnificativă a căilor respiratorii.194.

BRONHOSCOPIA CONFOCALĂ

Microscopia de fluorescenţă confocală cu fibre este o nouă tehnică care produce imagini microscopice ale unui ţesut viu prin intermediul unei sonde cu fibre optice de 1 mm care poate fi introdusă prin canalul de lucru al bronhoscopului convenţional. Endomicroscopia confocală este o metodă fezabilă pentru analiza arhitecturii peretelui căilor respiratorii umane şi a anomaliilor endobronşice în detaliu histologic in vivo. Într-un studiu recent, microscopia de fluorescenţă confocală cu fibre bronşice a fost efectuată la o lungime de undă de excitaţie de 488 nm pe două specimene bronşice ex vivo şi la 29 de persoane cu risc crescut de cancer pulmonar in vivo; modificările semnalului fluorescent păreau să provină din componenta de elastină a zonei membranei bazale.195 Modificări ale microstructurii de autofluorescenţă au fost observate în 19 din 22 de probe metaplazice sau displazice, 5 din 5 carcinoame in situ şi 2 din 2 leziuni invazive, reprezentând un studiu al modificărilor specifice ale bronhiilor bazale ale metodei pre-invazive ale membranei bronşice minim invazive. leziuni in vivo. În viitor, tehnica poate fi utilizată pentru a studia remodelarea peretelui bronşic în bolile bronşice cronice nemaligne.

NAVIGARE ELECTROMAGNETICA SI VIRTUALA BRONHOSCOPICA

Navigaţia electromagnetică (EMN) şi navigaţia bronhoscopică virtuală pot fi utilizate pentru a ghida bronhoscopistul către

Figura 22-11 Monitor electromagnetic de navigare. Un nodul pulmonar este reprezentat în trei vederi diferite. Imaginea din cadranul inferior din dreapta prezintă poziţia microsenzorului (inelul portocaliu} în raport cu nodulul pulmonar virtual (cercul verde}).

leziuni care nu pot fi vizualizate în căile respiratorii, deoarece sunt fie distale, fie paratraheale. EMN creează un câmp electromagnetic în jurul pieptului unui pacient care suferă de FB, suprapune câmpul imaginilor CT tridimensionale dobândite anterior şi determină poziţia unui ghid localizabil care conţine senzori în arborele endobronşic.196 Odată direcţionat în poziţie, ghidul este retras, iar instrumentele de biopsie sunt avansate prin teaca de ghidare pentru a obţine probele de biopsie la locul de biopsie. În principiu, sistemul de navigaţie este similar cu sistemul de poziţionare globală utilizat în automobile şi

avioane. Navigarea bronhoscopică virtuală, pe de altă parte, creează o hartă bronhoscopică virtuală din datele CT existente şi apoi sugerează cea mai bună cale către leziunea ţintă.

EMN poate îmbunătăţi randamentul de diagnostic altfel limitat al FB pentru leziunile pulmonare periferice şi nodulii pulmonari solitar.168 Studii recente au arătat că EMN creşte acest randament la intervalul de 63% până la 90%.197-207 EMN şi navigaţia bronhoscopică virtuală sunt bine tolerate şi s-au dovedit a fi atât sigure, cât şi utile la nivel local de leziuni invizibile cu fluoroscopie. (Fig. 22-11).208,209 Nu se cunoaşte valoarea finală a acestor ajutoare de navigaţie şi dacă beneficiile lor vor justifica costul lor.

BRONHOSCOPIE AUTOFLUORESCENTA

În tratamentul cancerului pulmonar, cel mai bun rezultat este obţinut dacă leziunea este descoperită în stadiul intraepitelial. Cu toate acestea, leziunile neoplazice intraepiteliale sunt dificil de localizat prin bronhoscopie convenţională cu lumină albă (WLB). Bronhoscopia cu autofluorescenţă (AFB) a fost utilizată din 1988 ca ajutor pentru diagnosticarea leziunilor precanceroase bronşice şi a cancerelor pulmonare precoce.210-215 În această metodă, căile respiratorii sunt iluminate de lumină albastră. Fluorescenţa emisă de pe suprafaţa mucoasei este parţial stinsă în zonele cu displazie, un rezultat care poate fi îmbunătăţit prin procesarea semnalului video. Zonele normale sunt de obicei prezentate într-o culoare verde, în timp ce zonele suspecte apar cu decolorare roşiatică până la maro (Fig. 22-12). Leziunile detectate de AFB includ cancerul cu celule scuamoase şi displaziile „premaligne" ale epiteliului scuamos.216 AFB poate captura, de asemenea,

Figura 22-12 Bronhoscopie cu autofluorescenţă. Imagine cu lumină albă (stânga) faţă de imaginea autofluorescentă (dreapta). O leziune care este vizibilă slab folosind lumina albă (săgeata neagră, stânga) devine mai evidentă sub lumină fluorescentă (săgeata albă, dreapta). Decolorarea maronie care implică peretele posterior al căilor respiratorii descrie o zonă suspectă de cancer pulmonar precoce.

extinderea endobronşică a tumorii; astfel poate fi de ajutor pentru a decide linia de rezecţie preoperator sau pentru planificarea terapiilor endobronşice.

Discriminarea între leziunile canceroase sau precanceroase şi inflamaţie nu este posibilă numai prin imagini endoscopice, iar un diagnostic histologic este încă necesar.210 Într-un studiu multicentric combinaţia de WLB şi AFB a avut o sensibilitate mai mare (82,3%) pentru detectarea displaziei decât WLB (57,9%) singur, deşi beneficiul pentru depistarea in situ a carcinomului nu a fost semnificativ21. AFB împreună cu WLB este mai scăzut decât cel al WLB singur, AFB plus WLB pare să îmbunătăţească sensibilitatea pentru detectarea neoplaziei intraepiteliale. Cu toate acestea, ambele tehnici sunt similare pentru detectarea cancerului pulmonar invaziv.217,218

Specificitatea scăzută a AFB, lipsa dovezilor pentru o scădere a mortalității specifice bolii și lipsa analizelor de cost sunt câteva dintre dezavantajele acestei tehnici.216 Prin urmare, AFB nu este încă considerat un instrument de screening pentru cancerul pulmonar și este utilizat în primul rând ca instrument de cercetare213,216 (Fig. 22-13).

Imagistica cu bandă îngustă

Vizualizarea modelului vascular al suprafeței epiteliale bronșice promite să avanseze înțelegerea angiogenezei în fazele incipiente ale carcinogenezei țesutului pulmonar și să avanseze diagnosticul leziunilor premaligne. Imagistica în bandă îngustă (NBI) este un nou sistem alternativ de captare a lungimii de undă a luminii care poate fi utilizat pentru a detecta morfologia alterată a vaselor de sânge a displaziei bronșice. Lungimile de undă ale luminii din spectrul vizibil (400 până la 700 nm) sunt filtrate pentru a îngusta lungimea de undă la benzi din spectrul albastru și verde (415 și 540 nm), care coincid cu spectrul de absorbție maximă al oxihemoglobinei și, astfel, îmbunătățind detectarea vaselor de sânge. Poate fi utilă detectarea leziunilor sever displazice; se estimează că carcinomul invaziv se va dezvolta la 40% până la 83% dintre pacienții cu leziuni sever displazice.219.220 NBI în combinație cu bronhoscopia cu mărire mare poate fi utilă în caracterizarea modelelor de anse capilare ale leziunilor displazice ale căilor aeriene.221,222.

NBI poate fi mai specific decât AFB pentru detectarea displaziei atunci când este utilizat ca adjuvant la AFB pentru a evalua vascular.

Figura 22-13 Imagine bronhoscopică cu autofluorescență fals pozitivă la pacient cu papilomatoză respiratorie recurentă care implică traheea. Toate probele de biopsie endobronșică din zonele suspecte au fost negative pentru malignitate.

modele vizualizate pe zone cu autofluorescență anormală.203 Când NBI este utilizat cu WLB, detectarea displaziei bronșice este îmbunătățită semnificativ în comparație cu WLB singur. În același timp, NBI necesită o examinare mai atentă atât ca tehnologie de sine stătătoare, cât și în comparație cu alte strategii imagistice, inclusiv AFB, în cadrul studiilor clinice.223

Deoarece atât AFB cât și NBI sunt „tehnologii în căutarea unei indicații", ele rămân în mare măsură instrumente de cercetare și nu ar trebui efectuate în mod obișnuit în afara unor studii clinice bine concepute sau circumstanțe clinice speciale.216,223 Într-un studiu, bronhovideoscopia cu mărire mare combinată cu NBI a fost găsită utilă în detectarea vaselor sanguine angiogenice capilare anormale în vasele angiogenice capilare din vasele de sânge anormale. fluorescență. Astfel de abordări combinate pot permite discriminarea între displazia scuamoasă angiogenă și alte leziuni bronșice preinvazive.221

Puncte cheie

De la introducerea sa în 1966, bronhoscopia flexibilă a înlocuit bronhoscopia rigidă pentru majoritatea indicațiilor diagnostice și terapeutice; bronhoscopia rigidă are un rol continuat pentru câteva indicații precum hemoptizia masivă și îndepărtarea de corpuri străine mari, în special în populația pediatrică.

Lavajul bronhoalveolar, care prelevează probele din spațiile de aer distale, poate diagnostica mai multe boli care implică spațiile aeriene, inclusiv infecții oportuniste, pneumonie eozinofilă și proteinoza alveolară pulmonară.

Biopsia transbronșică (TBB) are valoare în diagnosticul bolilor pulmonare difuze infiltrative. Odată cu apariția unor noi tehnici de ghidare, cum ar fi navigația electromagnetică, TBB poate deveni precis la eșantionarea leziunilor focale distale.

Ultrasonografia endobronșică (EBUS) reprezintă un progres major în bronhoscopia de diagnostic, permițând biopsii ghidate cu ultrasunete dincolo de limitele arborelui traheobronșic. Indicația sa majoră astăzi este eșantionarea ganglionilor limfatici pentru a evalua stadializarea metastazei ganglionilor tumorali a cancerului pulmonar fără celule mici.

Combinația dintre EBUS și ultrasonografia endoscopică este la fel de precisă ca mediastinoscopia în stadializarea cancerului pulmonar fără celule mici.

Progresele în bronhoscopia confocală, bronhoscopia cu autofluorescență și imagistica în bandă îngustă se pot dovedi valoroase în detectarea leziunilor maligne precoce ale parenchimului pulmonar și ale căilor respiratorii mari în viitor; totuși, deocamdată, rămân instrumente de cercetare.

Lista completă de referințe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Antoniades N, Worsnop C: Lidocaina topică prin bronhoscop reduce rata de tuse în timpul bronhoscopiei. Respirology 14:873-876, 2009.

Carmi U, Kramer MR, Zemtzov D și colab.: Siguranța propofolului în bronhoscopie: studiu prospectiv randomizat folosind monitorizarea tensiunii transcutanate de dioxid de carbon. Respirație 82:515-521, 2011.

Cazuri Viedma E, Perez Pallares J, Martinez Garcia MA și colab: Un studiu randomizat al midazolamului pentru sedare în bronhoscopie flexibilă. Arch Bronconeumol 46:302-309, 2010.

Choudhury M, Singh S, Agarwal S: Eficacitatea citologiei periei bronșice și a spălărilor bronșice în diagnosticul leziunilor bronhopulmonare neoplazice și neoplazice. Turk Patoloji Derg 28:142-146, 2012.

De S: Evaluarea satisfacției pacientului și a necesarului de lidocaină în timpul bronhoscopiei flexibile fără sedare. J Bronchology Interv Pulmonol 16:176-179, 2009.

Dooms C, Seijo L, Gasparini S, et al: Diagnostic bronhoscopy: state of the art. Eur Respir Rev 19:229-236, 2010.

Dreher M, Ekkernkamp E, Storre JH, et al: Sedarea în timpul bronhoscopiei flexibile la pacienţii cu insuficienţă respiratorie preexistentă: midazolam versus Midazolam plus Alfentanil. Respiraţie 79:307-314, 2010.

Eberhardt R, Herth FJ, Petermann C şi colab: Criobiopsia creşte randamentul diagnostic al biopsiei endobronşice: un studiu multicentric. Eur Respir J 39:685-690, 2012.

Ernst A, Eberhardt R, Wahidi M şi colab: Efectul utilizării de rutină a clopidogrelului asupra complicaţiilor hemoragice după biopsia transbronşică la om. Cufăr 129:734-737, 2006.

Fujitani S, Yu VL: Diagnosticul pneumoniei asociate ventilatorului: se concentrează pe tehnici nonbronhoscopice (lavaj bronhoalveolar nebronhoscopic, inclusiv mini-BAL, perie pentru eşantionare protejată oarbă şi eşantionare bronşică oarbă) şi aspirate endotraheale. J Intensive Care Med 21:17-21, 2006.

Gildea TR, Mazzone PJ, Karnak D, et al: Electromagnetic navigation diagnostic bronhoscopy: a prospective study. Am J Respir Crit Care Med 174:982-989, 2006.

Griffin JP, Zaman MK, Niell HB şi colab.: Diagnostic of cancer pulmonar: a bronhoscopist's perspective. J Bronchology Interv Pulmonol 19:12-18, 2012.

Lee GD, Kim HC, Kim YE şi colab.: Valoarea analizei citologice a spălărilor bronşice în cancerul pulmonar pe baza aspectului bronhoscopic. Clin Respir J 2012. doi: 10.1111/j.1752-699X.2012.00293.x.

Lee K, Orme R, Williams D şi colab.: studiu pilot prospectiv al sedării cu dexmedetomidină pentru bronhoscopie flexibilă de diagnostic treaz. J Bronchology Interv Pulmonol 17:323-328, 2010.

Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, et al: Un ghid oficial de practică clinică a Societăţii Toracice Americane: utilitatea clinică a analizei celulare lavaj bronhoalveolar în boala pulmonară interstiţială. Am J Respir Crit Care Med 185:1004-1014, 2010.

National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al: Reducerea mortalităţii prin cancer pulmonar cu screening tomografic computerizat cu doze mici, The National Lung Screening Trial Research Team. N Engl J Med 365:395-409, 2011.

Pastis NJ, Silvestri GA: Bronhoscopia flexibilă fără sedare: este mai puţin sau deloc mai mult când vine vorba de sedare? J Bronchology Interv Pulmonol 17:3-4, 2010.

Rolo R, Mota PC, Coelho F şi colab.: Sedare cu midazolam în bronhoscopie flexibilă - studiu prospectiv. Rev Port Pneumol 18:226-232, 2012.

Schlatter L, Pflimlin E, Fehrke B şi colab: Propofol versus propofol plus hidrocodonă pentru bronhoscopie flexibilă: un studiu randomizat. Eur Respir J 38:529-537, 2011.

Silvestri GA, Vincent BD, Wahidi MM: Fospropofol disodic pentru sedare la pacienţii vârstnici supuşi bronhoscopiei flexibile. J Bronchology Interv Pulmonol 18:15-22, 2011.

Stolz D, Kurer G, Meyer A şi colab.: Propofol versus sedare combinată în bronhoscopie flexibilă: un studiu randomizat de non-inferioritate. Eur Respir J 34:1024-1030, 2009.

Wahidi MM, Jain P, Jantz M, et al: Colegiul American al Medicilor Chest Declaraţie de consens privind utilizarea anesteziei topice, analgeziei şi sedării în timpul bronhoscopiei flexibile la pacienţii adulţi. Cufăr 140:1342-1350, 2011.

Wheat LJ, Walsh TJ: Diagnosticul aspergilozei invazive prin detectarea antigenemiei galactomananului folosind un imunotest enzimatic. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 27:245-251, 2008. doi: 10.1007/s10096-007-0437-7.

Yasufuku K, Chiyo M, Koh E şi colab.: Aspiraţia cu ac transbronşică ghidată cu ultrasunete endobronşică pentru stadializarea cancerului pulmonar. Lung Cancer 50:347-354, 2005.

Yasufuku K, Chiyo M, Sekine Y şi colab.: Aspiraţia cu ac transbronşică ghidată cu ultrasunete endobronşice în timp real a ganglionilor limfatici mediastinali şi hilari. Cufăr 126:122-128, 2004.

Referinţe

Becker HD: Gustav Killian: o schiţă biografică. J Bronchol 2:7783, 1995.

Ikeda S, Yanai N, Ioshikawa S: Bronhofiberoscop flexibil. Keio J Med 17:1-16, 1968.

Prakash UBS, Diaz Jimenes JP: Bronhoscopul rigid. În Prakash UBS, editor: Bronchoscopy, New York, 1994, Raven, pp. 53-69.

Helmers RA, Sanderson DR: Bronhoscopie rigidă. Arta uitată. Clin Med 16:393-399, 1995.

Beamis JF: Bronhoscopie rigidă. În Beamis JF, Mathur PN, editori: Pneumologie intervenţională, New York, 1999, McGraw-Hill.

Miller JI Jr: Bronhoscopie rigidă. Chest Surg Clin North Am 6:161167, 1996.

Upham JW, Mitchell CA, Armstrong JG, et al: Investigarea efuziunii pleurale: rolul bronhoscopiei. Aust NZJ Med 22:41-43, 1992.

Chang SC, Perng RP: Rolul bronhoscopiei cu fibre optice în evaluarea cauzelor efuziunilor pleurale. Arch Intern Med 149:855-857,

1989.

Marini JJ, Pierson DJ, Hudson LD: Atelectazia lobară acută: o comparaţie prospectivă a bronhoscopiei cu fibre optice şi a terapiei respiratorii. Am Rev Respir Dis 119:971-978, 1979.

Wiedemann HP: Bronhoscopia în boala pulmonară obstructivă cronică severă. J Bronchol 1:177-178, 1994.

Liam CK, Pang YK, Poosparajah S: Randamentul de diagnostic al procedurilor bronhoscopice flexibile la pacienţii cu cancer pulmonar în funcţie de localizarea tumorii. Singapore Med J 48:625-631, 2007.

Mehta AC, Dweik RA: Controverse in bronhoscopy. Inserţia nazală versus orală a bronhoscopului flexibil: inserţia pronazală. J Bronchol 3:224-228, 1996.

Kvale PA: Este necesară sedarea pentru bronhoscopie? Pro sedare. J Bronchol 1:246-249, 1994.

Colt HG: Este necesară sedarea pentru bronhoscopie? Consedarea. J Bronchol 1:250-253, 1994.

Gonzalez R, De-La-Rosa-Ramirez I, Maldonado-Hernandez A, et al.: Ar trebui să fie sedaţi pacienţii supuşi unei bronhoscopii? Acta Anaes-thesiol Scand 47:411-415, 2003.

Mehta AC: Nu pierde pădurea pentru copaci: satisfacţie şi succes la bronhoscopie. Am J Respir Crit Care Med 166:1306-1307, 2002.

Pastis NJ, Silvestri GA: Bronhoscopia flexibilă fără sedare: este mai puţin sau deloc mai mult când vine vorba de sedare? J Bronchology Interv Pulmonol 17(1):3-4, 2010.

Pearce S: Bronhoscopie cu fibre optice: este necesară sedarea? BMJ 281:79-80, 1980.

Colt HG, Morris JF: Bronhoscopie cu fibre optice fără premedicaţie. Un studiu retrospectiv. Chest 98:1327-1330, 1990.

Prakash UB, Offord KP, Stubbs SE: Bronhoscopie în America de Nord: sondajul ACCP. Chest 100:1668-1675, 1991.

Reed A: Pregătirea pacientului pentru bronhoscopie flexibilă treaz. Chest 101:244-253, 1992.

Wahidi MM, Jain P, Jantz M, et al: Colegiul American al Medicilor Chest Declaraţie de consens privind utilizarea anesteziei topice, analgeziei şi sedării în timpul bronhoscopiei flexibile la pacienţii adulţi. Cufăr 140(5):1342-1350, 2011.

Prakash UB, Stubbs SE: Studiul bronhoscopic: unele reflecţii. Cufăr 100:1660-1667, 1991.

Ghidurile Societăţii Toracice Britanice privind bronhoscopia flexibilă de diagnostic. Thorax 56(Suppl 1):i1-i21, 2001.

Chhajed PN, Aboyoun C, Malouf MA şi colab.: Managementul hipoxemiei acute în timpul bronhoscopiei flexibile cu inserarea unui tub nazofaringian la primitorii de transplant pulmonar. Cufăr 121:13501354, 2002.

Maltias F, Laberge F, Laviolette M: Un studiu randomizat dublu-orb, controlat cu placebo al lorazepamului ca premedicaţie pentru bronhoscopie. Cufăr 109:1195-1198, 1996.

Rab-Khan A, MacLeod D, Prichard JS: Creştere marcată a cerinţelor de benzodiazepine în timpul bronhoscopiei la consumatorii HIV pozitivi de droguri intravenoase. Ir Med J 85:37-38, 1992.

Stolz D, Chhajed PN, Leuppi JD şi colab: Suprimarea tusei în timpul bronhoscopiei flexibile folosind sedare combinată cu midazolam şi hidrocodonă: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Thorax 59:773-776, 2004.

Tuller C, Tuller D, Tamm M şi colab: Efectele hemodinamice ale aplicării endobronşice a ornipresinei versus terlipresină. Respiraţie 71:397-401, 2004.

Braga PC, Allegra L, editori: Droguri opioide cu acţiune centrală, New York, 1989, Raven Press.

Rolo R, Mota PC, Coelho F şi colab: Sedare cu midazolam în bronhoscopie flexibilă - un studiu prospectiv. Rev Port Pneumol 18(5):226- 232, 2012.

Cazuri Viedma E, Perez Pallares J, Martinez Garcia MA şi colab: Un studiu randomizat al midazolamului pentru sedare în bronhoscopie flexibilă. Arch Bronconeumol 46(6):302-309, 2010.

Vincent BD, Silvestri GA: O actualizare privind sedarea şi analgezia în timpul bronhoscopiei flexibile. J Bronchol 14:173-180, 2007.

Dreher M, Ekkernkamp E, Storre JH, et al: Sedarea în timpul bronhoscopiei flexibile la pacienţii cu insuficienţă respiratorie preexistentă: midazolam versus midazolam plus alfentanil. Respiraţie 79(4):307- 314, 2010.

Lee K, Orme R, Williams D şi colab.: studiu pilot prospectiv al sedării cu dexmedetomidină pentru bronhoscopie flexibilă de diagnostic treaz. J Bron- chology Interv Pulmonol 17(4):323-328, 2010.

Schwarz Y, Greif J, Lurie O, et al: Premedicaţia cu dextrometorfan reduce necesarul de midazolam: parametri obiectivi şi subiectivi în peribronhoscopie. Respiraţie 74:314-319, 2007.

Stolz D, Kurer G, Meyer A şi colab.: Propofol versus sedare combinată în bronhoscopie flexibilă: un studiu randomizat de non-inferioritate. Eur Respir J 34(5):1024-1030, 2009.

Carmi U, Kramer MR, Zemtzov D şi colab.: Siguranţa propofolului în bronhoscopie: studiu prospectiv randomizat folosind monitorizarea tensiunii transcutanate de dioxid de carbon. Respiraţie 82(6):515-521, 2011.

Schlatter L, Pflimlin E, Fehrke B şi colab: Propofol versus propofol plus hidrocodonă pentru bronhoscopie flexibilă: un studiu randomizat. Eur Respir J 38(3):529-537, 2011.

Silvestri GA, Vincent BD, Wahidi MM: Fospropofol disodic pentru sedare la pacienţii vârstnici supuşi bronhoscopiei flexibile. J Bronchology Interv Pulmonol 18(1):15-22, 2011.

Borer H, Chhajed PN, Mueller P: Evaluarea satisfacţiei pacientului cu bronhoscopie. Chestionarul Solothurn. Eur Respir J 26(Suppl 49):530S, 2005.

Chhajed PN, Wallner J, Stolz D şi colab.: Cerinţe de medicamente sedative în timpul bronhoscopiei flexibile. Respiraţie 72:617-621, 2005.

Chhajed PN, Aboyoun C, Chhajed TP şi colab.: Cerinţele de medicamente sedative în timpul bronhoscopiei sunt mai mari în fibroza chistică după transplantul pulmonar. Transplant 80:1081-1085, 2005.

Teale C, Gomes PJ, Muers MF şi colab.: Anestezia locală pentru bronhoscopie cu fibre optice: comparaţie între cocaină şi lidocaină. Respir Med 84:407-408, 1990.

Webb AR, Woodhead MA, Dalton HR şi colab.: Anestezie nazală topică pentru bronhoscopie cu fibre optice: preferinţa pacienţilor pentru gel de lignocaină. Thorax 44:674-675, 1989.

Efthimiou J, Higenbottam T, Holt D şi colab.: Concentraţiile plasmatice ale lignocainei în timpul bronhoscopiei cu fibre optice. Thorax 3 7:68-71, 1982.

Randell T, Yli-Hankala A, Valli H, şi colab.: Anestezie topică a mucoasei nazale pentru endoscopia căilor respiratorii cu fibre optice. Br J Anaesth 68:164167, 1992.

Antoniades N, Worsnop C: Lidocaina topică prin bronhoscop reduce rata de tuse în timpul bronhoscopiei. Respirology 14(6): 873-876, 2009.

De S: Evaluarea satisfacţiei pacientului şi a necesarului de lidocaină în timpul bronhoscopiei flexibile fără sedare. J Bronchology Interv Pulmonol 16(3):176-179, 2009.

Honeybourne D, Neuman C: Un audit al practicii bronhoscopiei în Regatul Unit: un studiu privind respectarea ghidurilor naţionale. Thorax 52:709-713, 1997.

Roffe C, Smith MJ, Basran GS: Premedicaţie anticolonergică pentru bronhoscopie cu fibre optice. Monaldi Arch Chest Dis 49:101-106, 1994.

Cowl CT, Prakash UB, Kruger BR: Rolul anticolinergicelor în bronhoscopie. Un studiu clinic randomizat. Cufăr 118:188-192, 2000.

Williams T, Brooks T, Ward C: Rolul premedicaţiei cu atropină în bronhoscopia cu fibre optice folosind sedarea intravenoasă cu midazolam. Chest 133:1394-1398, 1998.

Makker H, Kishen R, O'Driscoll R: Atropina ca premedicaţie pentru bronhoscopie. Lancet 345:724-725, 1995.

Mehta AC, Prakash UBS, Garland R şi colab.: Collage american al medicilor pieptului şi Declaraţia de consens al Asociaţiei Americane pentru Bronhoscopie: prevenirea infecţiei flexibile asociate bronhoscopiei. Cufăr 128:1742-1755, 2005.

Du Rand A, Blaikley J, Booton R, et al; în numele British Thoracic Society Bronhoscopy Guideline Group: Rezumat al ghidului British Thoracic Society pentru diagnosticare bronhoscopie flexibilă la adulţi. Thorax 68:786-787, 2013.

56a. Abdelmalak B, Wang J, Mehta AC: Monitorizarea capnografiei în sedarea procedurală pentru bronhoscopie. J Bronchology Interv Pulmonol 21(3):188-191, 2014.

Murgu S, Colt H: Traheobronchomalacia şi colapsul dinamic excesiv al căilor respiratorii. Respirology 11:388-406, 2006.

57a. Mehta AC, Khemasuan D: Un corp străin de alt fel: aspiraţia de pilule. Ann Thorac Med 9(1):1-2, 2014.

57b. Kupeli E, Khemasuan D, Lee P, Mehta AC: „Pilulele" şi căile de aer. Cufăr 144(2):651-660, 2013.

57c. Tunsupon P, Panchabhai T, Khemasuan D, Mehta AC: Black bronhoscopy. Cufăr 144(5):1696-1706, 2013.

57d. Khemasuan D, Farver C, Mehta AC: Paraziţii căilor aeriene. Cufăr 145(4):883-895, 2014.

57e. Kupeli E, Khemasuan D, Tunsupon P, Mehta AC: „Pilule" şi pasajele aeriene: un continuum. Cufăr 2014. În presă.

Hunninghake GW, Gadek JE, Kwanami O, et al: Procese inflamatorii şi imune la om în sănătate şi boală: evaluare prin lavaj bronhoalveolar. Am J Pathol 97:149-198, 1979.

Reynolds HY, Newball HH: Analize ale proteinelor şi celulelor respiratorii din plămânii umani prin lavaj bronşic. J Lab Clin Med 84:559-573, 1974.

Costabel U, Guzman J: Lavaj bronhoalveolar în boala pulmonară interstiţială. Curr Opin Pulm Med 7:255-261, 2001.

Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, et al; Documente ale Societăţii Toracice Americane: Ghid de practică clinică oficială a Societăţii Toracice Americane: Utilitatea clinică a analizei celulare de lavaj bronhoalveolar în boala pulmonară interstiţială. Am J Respir Crit Care Med 185(9):1004-1014, 2010.

American Thoracic Society: Rolul clinic al lavajului bronhoalveolar la adulţii cu boală pulmonară. Am Rev Respir Dis 142:481,

1990.

Helmers RA, Hunninghake GW: Lavaj bronhoalveolar. În Wang KP editor: Biopsy techniques in pulmonary disorders, New York, 1989, Raven, pp. 15-28.

Pingleton SK, Harrison GF, Stechschulte DJ şi colab: Efectul locaţiei, pH-ului şi temperaturii instilării în lavaj bronhoalveolar la voluntar normal. Am Rev Respir Dis 128:1035-1037, 1983.

Helmers RA, Hunninghake GW: Bronhoscopie: lavaj bronhoalveolar la pacientul nonimunitarcompromis. Piept 96:11841190, 1989.

Meyer KC: Rolul lavajului bronhoalveolar în boala pulmonară interstiţială. Clin Chest Med 25:637-649, 2005.

Enomoto K, Takada T, Suzuki E şi colab.: Celulele fluide bronhoalveolare în boala mixtă a ţesutului conjunctiv. Respirology 8:149-156, 2003.

Ryu RJ, Chung MP, Han J şi colab.: Lavaj bronhoalveolar în pneumoniile interstiţiale fibrotice idiopatice. Respir Med 101:655-660, 2007.

Costabel U, Uzaslan E, Guzman J: Lavaj bronhoalveolar în boala pulmonară indusă de medicamente. Clin Chest Med 25:25-35, 2004.

Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, et al: ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. Sarc Vasc Diffuse Lung Dis 16:149-173, 1999.

Declaraţie ATS/ERS: Fibroza pulmonară idiopatică: diagnostic şi tratament. Am J Respir Crit Care Med 161:646-664, 2000.

de Gracia J, Bravo C, Miravitlles M, et al: Diagnostic value of bronchoalveolar lavage in peripheral pulmonar cancer. Am Rev Respir Dis 147:649-652, 1993.

Linder J, Radio SJ, Robbins RA şi colab.: Lavaj bronhoalveolar în diagnosticul citologic al carcinomului pulmonar. Acta Cytol 31:796801, 1987.

Pirozynski M: Lavaj bronhoalveolar în diagnosticul cancerului pulmonar primar periferic. Chest 102:372-374, 1992.

Sestini P, Rottoli L, Gotti G şi colab.: Diagnostic lavaj bronhoalveolar al carcinomului bronhoalveolar. Eur J Respir Dis 66:55-58, 1985.

Fedullo AJ, Ettensohn DB: Lavaj bronhoalveolar în răspândirea limfangitică a adenocarcinomului la plămân. Chest 87:129-131, 1985.

Levy H, Horak DA, Lewis MI: Valoarea spălărilor bronşice şi a lavajului bronhoalveolar în diagnosticul carcinomatozei limfangitice. Chest 94:1028-1230, 1988.

Lowe EE, Baughman RP: Metastaze limfangitice pulmonare din cancerul de sân. Alveolita limfocitară este asociată cu un prognostic favorabil. Chest 102:1113-1117, 1992.

Choudhury M, Singh S, Agarwal S: Eficacitatea citologiei periei bronşice şi a spălărilor bronşice în diagnosticul leziunilor bronhopulmonare neoplazice şi neoplazice. Turk Patoloji Derg 28(2):142-146, 2012.

Wisecarver C, Ness MJ, Rennard SI şi colab.: Lavaj bronhoalveolar în evaluarea bolii Hodgkin pulmonare. Acta Cytol 33:528529, 1989.

Menashe P Stenson W, Reynoso G şi colab.: Plasmocitoza lavaj bronhoalveolar la un pacient cu discrazie cu celule plasmatice. Chest 95:226-231, 1989.

Rossini GA, Balbi B, Risso M, et al: Acute myelomonocytic leukemia. Demonstrarea afectării pulmonare prin lavaj bronhoalveolar. Cufăr 87:259, 1985.

DeVuyst P, DuMortier P Moulin E, şi colab.: Valoarea diagnostică a corpurilor de asbestos în fluidul de spălare bronhoalveolar. Am Rev Respir Dis 136:12191224, 1987.

Cordeiro CR, Jones JC, Alfaro T şi colab: Lavaj broncoalveolar în bolile pulmonare profesionale. Semin Respir Crit Care Med 28:504-513, 2007.

Costabel U, Guzman J, Bonella F şi colab: Lavaj bronhoalveolar în alte boli pulmonare interstiţiale. Semin Respir Crit Care Med 28:514524, 2007.

Fontenot AP, Canavera SJ, Gharavi L, et al: Localizarea organului ţintă a celulelor T CD4+ de memorie la pacienţii cu boală cronică de beriliu. J Clin Invest 110:1473-1482, 2002.

Rossman MD, Kern JA, Elias JA, et al: Răspunsul proliferativ al limfocitelor bronhoalveolare la beriliu: un test pentru boala cronică de beriliu. Ann Intern Med 108:687-693, 1988.

Thorpe JE, Baughman RP, Frame BT şi colab.: Lavaj bronhoalveolar pentru diagnosticarea pneumoniei bacteriene acute. J Infect Dis 155:855-861, 1987.

Clech C, Jaureguy F, Hamza L, şi colab.: Acord între culturile cantitative de postintubare a aspiraţiei traheale şi cateterul telescopic obturat, peria de specimen protejată sau BAL pentru diagnosticul pneumoniei nosocomiale. Cufăr 130:956-961, 2006.

Veber B, Souweine B, Gachot B şi colab.: Comparaţia examinării directe a trei tipuri de specimene de bronhoscopie utilizate pentru a diagnostica pneumonia nosocomială. Crit Care Med 28:962-968, 2000.

Leong JR, Huang DT: Pneumonie asociată cu ventilatorul. Surg Clin North Am 86:1409-1429, 2006.

Torres A, El-Ebiary M: BAL bronhoscopic în diagnosticul pneumoniei asociate ventilatorii. Cufăr 117:198S-202S, 2000.

Porzecanski I, Bawton D: Diagnosticul şi tratamentul pneumoniei asociate ventilatorului. Cufăr 130:597-604, 2006.

The Canadian Critical Care Trials Group: Un studiu randomizat de tehnici de diagnostic pentru pneumonia asociată ventilatorului. N Engl J Med 355:2619-2632, 2006.

Fagon JY, Chastre J, Wolff M şi colab: Strategii invazive şi neinvazive pentru gestionarea pneumoniei suspectate asociate ventilatorului: un studiu randomizat. Ann Intern Med 132:621-630, 2000.

White P, Bonacum JT, Miller CB: Utilitatea bronhoscopiei cu fibre optice la pacienţii cu transplant de măduvă osoasă. Transplant de măduvă osoasă 20:681-687, 1997.

Stover DE, Zaman MB, Hajdu SI şi colab.: Lavaj bronhoalveolar în diagnosticul infiltratelor pulmonare difuze în gazda imunodeprimată. Ann Intern Med 101:1-7, 1984.

Broaddus C, Dake MD, Stulbarg MS şi colab.: Lavaj bronhoalveolar şi biopsie transbronşică pentru diagnosticul infecţiilor pulmonare în sindromul imunodeficienţei dobândite. Ann Intern Med 102(6):747-752, 1985.

Jain P, Sandur S, Meli Y şi colab: Rolul bronhoscopiei flexibile la pacienţii imunocompromişi cu infiltrate pulmonare. Piept 125:712-722,

2004.

Feller Kopman D, Ernst A: Rolul lavajului bronhoalveolar la gazda imunocompromisă. Semin Respir Infect 18:87-94, 2003.

Joos L, Chhajed PN, Wallner J şi colab.: Infecţii pulmonare diagnosticate de BAL: o experienţă de 12 ani la 1066 de pacienţi imunocompromişi. Respir Med 101:93-97, 2007.

Boersma WG, Erjavec Z, van der Werf TS şi colab: Diagnosticul bronhoscopic al infiltratelor pulmonare la pacienţii granulocitopenici cu malignităţi hematologice: BAL versus PSB şi PBAL. Respir Med 101:317-325, 2007.

Hohenthal U, Itala M, Salonen J, et al: Lavaj bronhoalveolar la pacienţii imunocompromişi cu malignitate hematologică - valoarea noilor metode microbiologice. Eur J Haematol 74:203-211,

2005.

Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N: Diagnosticul aspergilozei invazive folosind un test de galactomanan: o meta-analiză. Clin Dis 42(10):1417— 1427, 2006.

Buccheri G, Barberis P, Delfino M: corelaţii diagnostice, morfologice şi histopatologice în carcinomul bronhogenic: o revizuire a 1.045 de examinări bronhoscopice. Chest 99:809-814, 1991.

Dasgupta A, Jain P Minai O, et al: Utilitatea aspiraţiei cu ac transbronşică în diagnosticul leziunilor endobronşice. Chest 115:1237-1241, 1999.

Govert JA, Dodd LG, Kussin PS şi colab.: O comparaţie prospectivă a aspiraţiei cu ac transbronşic cu fibre şi biopsie bronşică pentru carcinomul pulmonar vizibil bronhoscopic. Cancer 87:129-134, 1999.

Mak V, Johnston I, Hetzel M, et al: Valoarea spălărilor şi periajului la bronhoscopie cu fibre optice în diagnosticul cancerului pulmonar. Thorax 45:373-376, 1990.

Rosell A, Monso E, Lores L şi colab.: Citologia lichidului de clătire pentru biopsie bronşică pentru a îmbunătăţi randamentul diagnosticului pentru cancerul pulmonar. Eur Respir J 12:1415-1418, 1998.

Yung RCW: Diagnosticul tisular al suspectului de cancer pulmonar: selectarea între bronhoscopie, aspiraţie cu ac transtorazică şi biopsie rezecţională. Respir Care Clin North Am 9:51-76, 2003.

Henschke C, Yankelevitz D, Libby D şi colab: Screening CT pentru cancer pulmonar: primii zece ani. Cancer J 8 (Suppl 1): S47-S54, 2002.

Baaklini WA, Reinoso MA, Gorin AB şi colab.: Randamentul diagnostic al bronhoscopiei cu fibre optice în evaluarea nodulilor pulmonari solitar. Cufăr 117:1049-1054, 2000.

Reichenberger F, Weber J, Tamm M, et al: Valoarea aspiraţiei cu ac transbronşică în diagnosticul leziunilor pulmonare periferice. Chest 116:704-708, 1999.

Griffin JP Zaman MK, Niell HB, et al: Diagnostic of cancer pulmonar: a bronhoscopist's perspective. J Bronchology Interv Pulmonol 19(1):12-18, 2012.

Lee GD, Kim HC, Kim YE şi colab.: Valoarea analizei citologice a spălărilor bronşice în cancerul pulmonar pe baza aspectului bronhoscopic. Clin Respir J 2012. doi: 10.1111/j.1752-699X.2012 .00293.x.

Zavala DC, Richardson RH, Mukerjee PK şi colab.: Utilizarea bronhofiberoscopului pentru biopsia cu perie bronşică. Chest 63:889-892, 1973.

Mazzone P, Jain P, Arroliga A şi colab: Bronhoscopie şi tehnici de biopsie cu ac pentru diagnosticul şi stadializarea cancerului pulmonar. Clin Chest Med 23:137-158, 2002.

Saita S, Tanzillo A, Riscica C şi colab.: Periaj şi biopsie bronşică: o evaluare comparativă în diagnosticarea leziunilor bronşice vizibile. Eur J Cardiothorac Surg 4:270-272, 1990.

Wimberley N, Faling LC, Barlett JG: O tehnică de bronhoscopie cu fibre optice pentru a obține secreții necontaminate ale căilor respiratorii inferioare pentru cultura bacteriană. Am Rev Respir Dis 119:337-343, 1979.

Campbell GD: Proceduri de diagnostic invazive în orb în pneumonia asociată ventilatorului. Piept 117(4 Suppl):207S-211S, 2000.

Fujitani S, Yu VL: Diagnosticul pneumoniei asociate ventilatorului: se concentrează pe tehnici nonbronhoscopice (lavaj bronhoalveolar nebronhoscopic, inclusiv mini-BAL, perie pentru eșantionare protejată oarbă și eșantionare bronșică oarbă) și aspirate endotraheale. J Intensive Care Med 21(1):17-21, 2006.

Chaudhary B, Yoneda K, Burki N: Bronhoscopie cu fibre optice: comparație a procedurilor utilizate în diagnosticul cancerului pulmonar. J Thorac Cardiovasc Surg 76:33-3 7, 1978.

Hetzel J, Eberhardt R, Herth FJ și colab: Criobiopsia crește randamentul diagnostic al biopsiei endobronșice: un studiu multicentric. Eur Respir J 39(3):685-690, 2012.

Dooms C, Seijo L, Gasparini S, et al: Diagnostic bronhoscopy: state of the art. Eur Respir Rev 19(117):229-236, 2010.

Rivera MP, Mehta AC: Diagnosticul inițial al cancerului pulmonar: ghiduri de practică clinică bazate pe dovezi ACCP (ediția a 2-a). Cufăr 132(3 Suppl):131S-148S, 2007.

Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA și colab.: Utilitatea unei biopsii pulmonare pentru diagnosticul fibrozei pulmonare idiopatice. Am J Respir Care Med 164:193-196, 2001.

Comitetul DPLD Thorax: Diagnosticul și evaluarea bolii pulmonare parenchimatoase difuze. Thorax 54(Suppl):S1-S14, 1999.

Green FHY: Prezentare generală a fibrozei pulmonare. Cufăr 122(6 Suppl): 334S-339S, 2002.

Berbescu EA, Katzenstein AL, Snow JL, et al: Transbronchial biopsy in usual interstitial pneumonia. Cufăr 129:1126-1131,

2006.

Tokuda A, Katayama N, Nakatsumi Y, et al: actinomicoză pulmonară asimptomatică diagnosticată prin biopsie transbronșică. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi 45:494-498, 2007.

Societatea Americană Toracică: Declarație despre sarcoidoză. Am J Respir Crit Care Med 160:736-755, 1999.

Oki M, Saka H, Kitagawa C și colab.: Studiu prospectiv al aspirației cu ac transbronșică ghidată de ultrasunete endobronșice a ganglionilor limfatici versus biopsia pulmonară

transbronşică a ţesutului pulmonar pentru diagnosticul de sarcoidoză. J Thorac Cardiovasc Surg 143(6):1324-1329, 2012.

Tremblay A, Stather DR, MacEachern P, şi colab: Un studiu controlat randomizat de aspiraţie transbronşică cu ac transbronşică ghidată de ultrasonografie standard vs endobronşică la pacienţii cu suspiciune de sarcoidoză. Cufăr 1362:340-346, 2009.

Green MB, Allen JN: Tuse, dispnee şi opacităţi reticulonodulare la un fumător de 58 de ani. Cufă 132:700-703, 2007.

Mones JM, Salvana MJ, Oldham SA: Diagnostic of Pneumocystis carinii pneumonia. Corelaţii radigenografice-patologice pe baza probelor de fibrobronhoscopie de la pacienţi cu sindrom de imunodeficienţă dobândită. Chest 89:522-526, 1986.

Venkateshiah S, Mehta AC: Rolul bronhoscopiei flexibile în diagnosticul tuberculozei pulmonare la indivizii imunocompetenţi. J Bronchol 10:300-308, 2003.

Szlubowski A, Soja J, Kuzdzal J şi colab.: Biopsia pulmonară transbronşică ca metodă de diagnosticare a leziunilor periferice. Pneumonol Alergol Pol 72:482-486, 2004.

Rhee CK, Kang HH, Kang JY şi colab.: Randamentul diagnostic al bronhoscopiei flexibile fără ghidaj fluoroscopic în evaluarea leziunilor pulmonare periferice. J Bronchology Interv Pulmonol 17(4):317-322, 2010.

Chechani V: Diagnosticul bronhoscopic al nodulilor pulmonari solitar şi al maselor pulmonare în absenţa anomaliei endobronşice. Chest 109:620-625, 1996.

Hanson RR, Zavala DC, Rhodes ML şi colab.: Biopsie transbronşică prin bronhoscop cu fibre optice flexibile: rezultat la 164 de pacienţi. Am Rev Respir Dis 114:67-72, 1976.

Milman N, Faurschou P, Munch EP şi colab: Biopsie pulmonară transbronşică prin bronhoscop cu fibre optice: rezultate şi complicaţii în 452 de examinări. Respir Med 88:749-753, 1994.

Torrington TG, Kern JD: Utilitatea bronhoscopiei cu fibre optice în evaluarea nodulului pulmonar solitar. Cufăr 104:10211024, 1993.

Descombes E, Gardiol D, Leuenberger PH: Biopsie pulmonară transbronşică: o analiză a 530 de cazuri cu referire la numărul de probe. Monaldi Arch Chest Dis 53:324-329, 1997.

Sharafkhaneh A, Baaklini W, Gorin AB şi colab: Randamentul aspiraţiei cu ac transbronşică în diagnosticul leziunilor mediastinale. Cufăr 124:2131-2135, 2003.

Hernandez Blasco L, Sanchez Hernâândez IM, Villena Garrido V et al: Safety of the transbronchial biopsy in ambulatori. Chest 99:562-565, 1991.

Wahidi MM, Rocho AT, Hollingsworth JW, et al: Contraindicaţii şi siguranţă a biopsiei pulmonare transbronşice prin bronhoscopie flexibilă Respiraţie 72:285-295, 2005.

Herth FJ, Becker HD, Ernst A: Aspirina nu creşte complicaţiile hemoragice după biopsia transbronşică. Cufăr 122:1461-1464,

2002.

Ernst A, Eberhardt R, Wahidi M şi colab: Efectul utilizării de rutină a clopidogrelului asupra complicaţiilor hemoragice după biopsia transbronşică la om. Cufăr 129:734-737, 2006.

Bilaqeroglu S, Qagirici U, Gunel O, et al: Comparison of rigid and flexible transbronchial needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinom. Respiration 65:441-449, 1998.

Harrow EM, Abi-Saleh W, Blum J şi colab.: Utilitatea aspiraţiei cu ac transbronşică în stadializarea carcinomului bronhogenic. Am J Respir Crit Care Med 161:601-607, 2000.

Hermens FHW, Van Engelenburg TCA, Visser FJ şi colab.: Randamentul diagnostic al aspiraţiei cu ac de histologie transbronşică la pacienţii cu mărire a ganglionilor limfatici mediastinali. Respiraţia 70:631-635,

2003.

Shah PL, Singh S, Bower M, et al: Rolul aspiraţiei transbronşice cu ac fin într-o cale de îngrijire integrată pentru evaluarea pacienţilor cu cancer pulmonar suspectat. J Thorac Oncol 1:324-327, 2006.

Aono H, Okamoto H, Kunikane H şi colab.: Citologia de aspiraţie cu ac transbronşică a ganglionilor limfatici subcarinali pentru procedura de stadializare în diagnosticul cancerului pulmonar. Respirology 11:782-785, 2006.

Le Jeune I, Baldwin D: Măsurarea succesului aspiraţiei transbronşice cu ac în fiecare practică clinică. Respir Med 101:670675, 2007.

Trisolini R, Agli LL, Cancellieri A, et al: Valoarea aspiraţiei cu ac flexibil în diagnosticul de sarcoidoză în stadiul I. Cufă 124:21262130, 2003.

Smojver-Jezek S, Peros-Golubicic T, Tekavec-Trkanjec J, et al: Transbronchial fine needle aspiration cytology in the diagnostic of mediastinal/hilar sarcoidosis. Citopatologie 18:3-7, 2007.

Qetinkaya E, Yildiz P Altin S, şi colab.: Valoarea diagnostică a aspiraţiei acului transbronşic prin ac de citologie Wang 22-gauge în limfadenopatia intratoracică. Cufăr 125:527-531, 2004.

Bilageroglu S, Gunel O, Eris N, şi colab: Aspiraţia cu ac transbronşică în diagnosticul limfadenitei tuberculoase intratoracice. Cufăr 126:259-267, 2004.

Garg S, Handa U, Mohan H şi colab.: Analize comparative ale diferitelor tehnici citohistologice în diagnosticul bolilor pulmonare. Diagn Cytopatol 35:26-31, 2007.

Du Rand IA, Barber PV Goldring J, et al; BTS Interventional Bronhoscopy Guideline Group: rezumat al ghidurilor British Thoracic Society pentru diagnosticare avansată şi bronhoscopie flexibilă terapeutică la adulţi. Thorax 66(11):1014-1015, 2011.

Dasgupta A, Mehta AC: Aspiraţia cu ac transbronşică: o tehnică de diagnostic subutilizată. Clin Chest Med 20:39-51, 1999.

Wang KP Haponik EF, Britt EJ şi colab.: Aspiraţia cu ac transbronşică a nodulilor pulmonari periferici. Chest 86:819-823, 1984.

Bilageroglu S, Chhajed P: Aspiraţia transbronşică cu ac: un instrument de diagnostic în bronhoscopia de rutină. J Assoc Physicians India 53:797802, 2005.

Kennedy MP, Jimenez CA, Bruzzi JF şi colab.: Aspiraţia cu ac transbronşică ghidată cu ultrasunete endobronşică în diagnosticul limfomului. Thorax 63:360-365, 2008.

Toloza EM, Harpole L, Detterbeck F şi colab: Stadializarea invazivă a cancerului pulmonar cu celule non-mici: o revizuire a dovezilor actuale. Cufăr 123(Suppl):137S-146S, 2003.

Schreiber G, McCrory DC: Caracteristicile de performanţă ale diferitelor modalităţi de diagnosticare a suspectului de cancer pulmonar: rezumatul dovezilor publicate. Cufăr 123(Suppl):115S-128S, 2003.

Diacon AC, Schuurmans MM, Theron J şi colab.: Aspirate cu ac transbronşice: comparaţie a două metode de preparare. Cufă 127:20152018, 2005.

Ghamande SA, Rafanan A, Dweik RA, et al: Role of transbronchial needle aspiration in mechanically ventilated patients. Cufă 122: 985-989, 2002.

Kupeli E, Corut R, Memiş L, et al: Transbronchial needle aspiration: a tool for a community bronhoscopist. J Bronchology Interv Pulmonol 19(2):115-120, 2012.

Kupeli E, Memis L, Ozdemirel TS, et al: Transbronchial needle aspiration „by the books". Ann Thorac Med 6(2):85-90, 2011.

White CS, Weiner EA, Patel P, şi colab: Aspiraţia cu ac transbronşică: ghidare cu fluoroscopie CT. Cufăr 118:1630-1638, 2000.

Garpestad E, Goldberg S, Herth F şi colab: Ghid de fluoroscopie CT pentru aspiraţia cu ac transbronşică: o experienţă la 35 de pacienţi. Cufăr 119:329-332, 2001.

172a. Mehta AC, Almeida F: Alegeţi cu înţelepciune: aspiraţia cu ac transbronşică ghidată cu ultrasunete endobronşică pentru sarcoidoză. Cufăr 146(3):530-532, 2014.

172b. Kupeli E, Memis L, Ozdemirel TS, et al: Transbronchial needle aspiration „by thebooks". Ann Thorac Med 6(2):85-90, 2011.

172c. Kupeli E: Aspiraţia transbronşică cu ac: de la achiziţie la precizie. Ann Thorac Med 2014. În presă.

172d. Gupta D, Dadhwal DS, Agarwal R şi colab.: Aspiraţia cu ac transbronşică ghidată cu ultrasunete endobronşică versus aspiraţia cu ac transbronşică convenţională în diagnosticul de sarcoidoză. Cufăr 146(3):547-556, 2014.

Hurter T, Hanrath P: Sonografia endobronşică: fezabilitate şi rezultate preliminare. Thorax 47:565, 1992.

Kurimoto N, Murayama M, Yoshioka S şi colab.: Evaluarea utilităţii ultrasonografiei endobronşice în determinarea adâncimii invaziei tumorii traheobronşice. Cufă 115:1500, 1999.

Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM: Stabilirea diagnosticului de cancer pulmonar: diagnosticul şi managementul cancerului pulmonar, a treia ed.: Colegiul American al Medicilor în Piept, ghiduri de practică clinică bazate pe dovezi. Chest 143(5 Suppl):e142S-e165S, 2013. doi: 10.1378/ chest.12-2353.

Yasufuku K, Chiyo M, Koh E şi colab.: Aspiraţia cu ac transbronşică ghidată cu ultrasunete endobronşică pentru stadializarea cancerului pulmonar. Lung Cancer 50:347-354, 2005.

Yasufuku K, Chiyo M, Sekine Y şi colab.: Aspiraţia cu ac transbronşică ghidată de ultrasunete endobronşice în timp real a ganglionilor limfatici mediastinali şi hilari. Cufăr 126(1):122-128, 2004.

Herth F, Becker HD, Ernst A: Aspiraţia cu ac transbronşică ghidată cu ultrasunete convenţională vs endobronşică: un studiu randomizat. Cufăr 125(1):322-325, 2004.

Wallace MB, Pascual JM, Raimondo M şi colab: Stadializarea endoscopică minim invazivă a suspectului de cancer pulmonar. JAMA 299(5):540-546, 2008.

Annema JT, van Meerbeeck JP, Rintoul RC şi colab: Mediastinoscopia vs endosonografia pentru stadializarea ganglionilor mediastinali a cancerului pulmonar: un studiu randomizat. JAMA 304(20):2245-2252, 2010.

Gu P, Zhao YZ, Jiang LY, et al: Aspiraţia cu ac transbronşică ghidată de ultrasunete endobronşice pentru stadializarea cancerului pulmonar: o revizuire sistematică şi meta-analiză. Eur J Cancer 45(8):1389-1396, 2009.

Jurado J, Saqi A, Maxfield R şi colab.: Eficacitatea aspiraţiei cu ac transbronşică ghidată de EBUS pentru testarea moleculară în adenocarcinomul pulmonar. Ann Thorac Surg 96(4):1196-1202, 2013. doi: 10.1016/j. athoracsur.2013.05.066.

Medford AR, Bennett JA, Free CM, et al: Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration. Postgrad Med J 86(1012): 106-115, 2010.

Yasufuku K, Pierre A, Darling G şi colab: Un studiu prospectiv controlat al aspiraţiei cu ac transbronşică ghidată de ultrasunete endobronşice în comparaţie cu mediastinoscopia pentru stadializarea ganglionilor limfatici mediastinali a cancerului pulmonar. J Thorac Cardiovasc Surg 142(6):1393-1400,

2011.

Tanaka F, Muro K, Yamasaki S, et al: Evaluarea invaziei peretelui traheo-bronşic folosind ultrasonografia transbronşică (TBUS). Eur J Cardiothorac Surg 17(5):570-574, 2000.

Herth F, Ernst A, Schulz M, et al: Ecografia endobronşică diferenţiază în mod fiabil între infiltrarea căilor respiratorii şi compresia de către tumoră. Cufăr 123(5):458-462, 2003.

Steinfort DP, Khor YH, Manser RL şi colab.: Ecografia endobronşică cu sondă radială pentru diagnosticul cancerului pulmonar periferic: revizuire sistematică şi meta-analiză. Eur Respir J 37(4):902-910, 2011.

Santambrogio L, Nosotti M, Bellaviti N şi colab.: Citologie de aspiraţie cu ac fin ghidată de CT a nodulilor pulmonari solitar: un studiu prospectiv, randomizat al evaluării citologice imediate. Cufăr 112(2):423-425, 1997.

Rooney CP, Wolf K, McLennan G: Bronhoscopia ultrasubţire ca adjuvant la bronhoscopia standard în diagnosticul leziunilor pulmonare periferice. Respiraţie 69:63-68, 2002.

Yamamoto S, Ueno K, Imamura F şi colab: Utilitatea bronhoscopiei ultrasubţiri în diagnosticul cancerului pulmonar. Cancerul pulmonar 46:43-48,

2004.

Shinagawa N, Yamazaki K, Onodera Y şi colab: Factori legaţi de sensibilitatea de diagnostic folosind un bronhoscop ultrasubţire sub ghidare CT. Cufăr 131:549-553, 2007.

Raoof S, Mehrishi S, Prakash UB: Rolul bronhoscopiei în unitatea modernă de terapie intensivă medicală. Clin Chest Med 22:241-261, 2001.

Matsuno Y, Asano F, Shindoh J şi colab.: Bronhoscopie ultrasubţire ghidată de CT: abordare bioptică şi factori în predicţia diagnosticului. Intern Med 50(19):2143-2148, 2011.

Musani AI, Sims M, Sareli C şi colab.: Un studiu pilot al fezabilităţii endomicroscopiei confocale pentru examinarea căilor respiratorii umane. J Bronchology Interv Pulmonol 17(2):126-130, 2010.

Thiberville L, Moreno-Swirc S, Vercauteren T şi colab.: Imagistica in vivo a microstructurii peretelui bronşic folosind microscopie de fluorescenţă confocală cu fibre. Am J Respir Crit Care Med 175:22-31, 2007.

Leong S, Ju H, Marshall H şi colab.: Bronhoscopie de navigaţie electromagnetică: o analiză descriptivă. J Thorac Dis 4(2):173-185, 2012.

Becker HC, Herth F, Ernst A şi colab.: Biopsie bronhoscopică a leziunilor pulmonare periferice sub ghidare electromagnetică: un studiu pilot. J Bronchol 12:9-13, 2005.

Schwarz Y, Greif J, Becker HD şi colab: Bronhoscopia de navigaţie electromagnetică în timp real la leziuni pulmonare periferice folosind imagini CT suprapuse: primul studiu uman. Cufăr 129:988-994, 2006.

Gildea TR, Mazzone PJ, Karnak D, et al: Electromagnetic navigation diagnostic bronhoscopy: a prospective study. Am J Respir Crit Care Med 174:982-989, 2006.

Eberhardt R, Anantham D, Herth F şi colab.: Bronhoscopie de diagnostic de navigaţie electromagnetică în leziunile pulmonare periferice. Cufă 131:1800-1805, 2007.

Eberhardt R, Anantham D, Ernst A şi colab.: Diagnosticul bronhoscopic multimodal al leziunilor pulmonare periferice: un studiu controlat randomizat. Am J Respir Crit Care Med 176:36-41, 2007.

Makris D, Scherpereel A, Leroy S şi colab.: Bronhoscopie de diagnostic de navigaţie electromagnetică pentru leziuni pulmonare periferice mici. Eur Respir J 29:1187-1192, 2007.

Herth FJ, Eberhardt R, Ananthan D şi colab.: Bronhoscopia imagistică în bandă îngustă creşte specificitatea detectării precoce a cancerului pulmonar bronhoscopic. J Thorac Oncol 4:1060-1065, 2009.

Herth FJ, Ernst A: Tehnici inovatoare de diagnostic bronhoscopic: ultrasunete endobronşice şi navigaţie electromagnetică. Curr Opin Pulm Med 11:278-281, 2005.

Jensen KW, Hsia DW, Seijo LM, et al: Experienţă multicentrică cu bronhoscopie de navigaţie electromagnetică pentru diagnosticul nodulilor pulmonari. J Bronchology Interv Pulmonol 19(3):195-199,

2012.

Brownback KR, Quijano F, Latham HE şi colab.: Bronhoscopia de navigaţie electromagnetică în diagnosticul leziunilor pulmonare. J Bronchology Interv Pulmonol 19(2):91-97, 2012.

Mahajan AK, Patel S, Hogarth DK, et al: Bronhoscopia de navigaţie electromagnetică: o abordare eficientă şi sigură pentru a diagnostica leziunile pulmonare periferice inaccesibile prin bronhoscopia convenţională la pacienţii cu risc ridicat. J Bronchology Interv Pulmonol 18(2):133-137, 2011.

Wang Memoli JS, Nietert PJ, Silvestri GA: Meta-analiză a bronhoscopiei ghidate pentru evaluarea nodulului pulmonar. Cufăr 142(2):385-393, 2012.

Herth FJ, Eberhardt R, Becker HD şi colab: Biopsie pulmonară transbronşică ghidată cu ultrasunete endobronşic în noduli pulmonari solitar invizibili fluoroscopic: un studiu prospectiv. Cufăr 129(1):147-150, 2006.

Lam S, Kennedy T, Unger M şi colab.: Localizarea leziunilor neoplazice intraepiteliale bronşice prin bronhoscopie cu fluorescenţă. Chest 113:696-702, 1998.

Moro-Sibilot D, Jeanmart M, Lantuejoul S, et al: Fumatul de ţigări, leziunile bronşice preinvazive şi bronhoscopie cu autofluorescenţă. Cufăr 122: 1902-1908, 2002.

Franklin WA: Evaluarea premaligne a cancerului pulmonar: prelegere Gilles F Filley. Piept 125(5 Suppl):90S-94S, 2004.

Huussinger K, Becker H, Stanzel F şi colab: Bronhoscopia cu autofluorescenţă cu bronhoscopia cu lumină albă în comparaţie cu bronhoscopia cu lumină albă numai pentru detectarea leziunilor precanceroase: un studiu multicentric controlat randomizat european. Thorax 60:496-503, 2005.

Nakanishi K, Ohsaki Y, Kurihara M, şi colab: Auto-fluorescenţă de culoare din leziuni canceroase: detectarea îmbunătăţită a cancerului pulmonar de tip central. Lung Cancer 58:214-219, 2007.

Baba M, lyoda A, Nomoto Y şi colab.: Constatări citologice ale leziunilor bronşice preinvazive detectate prin endoscopie de fluorescenţă indusă de lumină într-un sistem de screening pentru cancerul pulmonar. Oncol Resp 17:579-583, 2007.

Mehta AC, Gildae TR: Este necesară bronhoscopia cu autofluorescenţă pentru a diagnostica carcinomul bronhogen precoce? J Bronchol 10:70-74, 2003.

Sun J, Garfield DH, Lam B, et al: Valoarea bronhoscopiei cu autofluorescenţă combinată cu bronhoscopia cu lumină albă în comparaţie cu lumina albă singură în diagnosticul neoplaziei intraepiteliale şi cancerului pulmonar invaziv: o meta-analiză. J Thorac Oncol 6(8):1336-1344, 2011.

Chen W, Gao X, Tian Q şi colab: O comparaţie a bronhoscopiei cu autofluorescenţă şi a bronhoscopiei cu lumină albă în detectarea cancerului pulmonar şi a leziunilor preneoplazice: o meta-analiză. Lung Cancer 73(2):183-188, 2011.

Band PR, Feldstein M, Saccomanno G: Reversibilitatea atipiei marcate bronşice: implicaţie pentru chimioprevenţie. Cancer Detect Prev 9:157-160, 1986.

Frost JK, Ball WC, Jr, Levin ML, et al: Citopatologie a sputei: utilizare şi potenţial în monitorizarea mediului la locul de muncă prin screening pentru efectele biologice ale expunerii. J Occup Med 28:692-703, 1986.

Shibuya K, Hoshino H, Chiyo M şi colab.: Bronho-videoscopia cu mărire mare combinată cu imagistica cu bandă îngustă ar putea detecta buclele capilare ale displaziei scuamoase angiogenice la fumătorii înrăiţi cu risc crescut de cancer pulmonar. Thorax 58:989-995, 2003.

Shibuya K, Nakajima T, Fujiwara T şi colab.: Imagistica în bandă îngustă cu bronhovideoscopie de înaltă rezoluție: o nouă abordare pentru vizualizarea angiogenezei în carcinomul cu celule scuamoase al plămânului. Lung Cancer 69(2):194-202, 2010.

Vincent BD, Fraig M, Silvestri GA: Un studiu pilot al imagisticii în bandă îngustă în comparație cu bronhoscopia cu lumină albă pentru evaluarea căilor respiratorii normale și a bolii premaligne și maligne ale căilor respiratorii. Cufăr 131:1794-1799, 2007.

BRONHOSCOPIA TERAPEUTICĂ

DAVID FELLER-KOPMAN, MD • ATUL C. MEHTA, MBBS • MOMEN M. WAHIDI, MD, MBA

INTRODUCERE ŞI CONTEXT ISTORIC

BRONHOSCOPIA TERAPEUTICĂ

EVALUAREA ŞI MANAGEMENTUL OBSTRUCŢIEI CĂI AERIENE CENTRALE

Îndepărtarea corpului străin

Electrocauter

Brahiterapie

TEHNOLOGII EMERGENȚE

Termoplastie Bronhoscopica de Reducere a Volumului pulmonar

Plasarea valvei endobronșice pentru

Scurgeri de aer prelungite

INTRODUCERE ŞI CONTEXT ISTORIC

Gustav Killian a efectuat prima bronhoscopie rigidă în 1897 pentru a extrage o bucată de os de porc din bronhia principală dreaptă.1 Această inovaţie a dus la o scădere dramatică a mortalităţii prin pneumonie de aspiraţie. În 1966, bronhoscopul flexibil a fost introdus în practica clinică de către Shigeto Ikeda2. În prezent, majoritatea pneumologilor sunt instruiţi în bronhoscopie flexibilă (FB), în timp ce doar o minoritate au fost instruiţi în bronhoscopie rigidă. managementul obstrucţiei căilor aeriene centrale5 (Video 23-1). În timp ce FB rămâne de nepreţuit pentru diagnosticul maselor pulmonare, bolii parenchimatoase şi adenopatiei mediastinale/hilare, bronhoscopul rigid oferă capacitatea de a oferi o cale respiratorie care să permită oxigenarea şi ventilaţia, precum şi trecerea cateterelor de aspiraţie cu orificii mari şi o varietate de instrumente care pot ajuta la distrugerea şi excizia tumorii. În plus, stenturile din silicon pot fi plasate numai prin intermediul bronhoscopului rigid, permiţând astfel medicului să plaseze „cel mai bun" stent la un pacient selectat, spre deosebire de a fi limitat la stenturile care pot fi plasate numai prin FB.

BRONHOSCOPIA TERAPEUTICĂ

Obstrucţia căilor respiratorii centrale, atât din cauze maligne, cât şi din cauze non-maligne (Tabelul 23-1), este asociată cu morbiditate şi mortalitate semnificativă şi prezintă adesea o mare provocare pentru medici. Se estimează că 20% până la 30% dintre pacienţii cu cancer pulmonar vor dezvolta complicaţii asociate cu obstrucţia căilor respiratorii, iar incidenţa cauzelor nemaligne, cum ar fi stenoza postintubare/posttraheostomie, este probabil să crească din cauza utilizării tot mai mari a căilor respiratorii artificiale la o populaţie în continuă îmbătrânire.6

Trebuie remarcat faptul că proiectarea unor studii randomizate mari pentru a investiga eficacitatea comparativă este extrem de dificilă la pacienţii cu obstrucţie a căilor respiratorii centrale. Limitările includ selectarea pacienţilor cu boli şi comorbidităţi comparabile, precum şi faptul că mulţi dintre aceşti pacienţi prezintă detresă respiratorie. Dublu orb este, de asemenea, clar imposibil. Prin urmare, literatura de specialitate care susţine bronhoscopia terapeutică se bazează în primul rând pe serii mari de cazuri şi pe analize retrospective. Acestea fiind spuse, impactul bronhoscopiei terapeutice asupra calităţii şi duratei vieţii este impresionant.7-10.

Pregătirea în diagnosticare avansată şi bronhoscopie terapeutică tinde să fie limitată şi este mai frecventă în centrele care au programe dedicate de formare în pneumologie intervenţională.12 În ultimii câţiva ani, formarea dedicată în pneumologie intervenţională a devenit mai populară, cu 26 de programe dedicate disponibile în prezent în Statele Unite (www.aabronchology.org) şi dezvoltarea unor programe standardizate de examinare, examene şi programe de examinare. IP a fost administrat în 2013.

Chiar şi cu creşterea recentă a pregătirii în bronhoscopia rigidă, bronhoscopul flexibil rămâne un instrument esenţial în bronhoscopia terapeutică. Este utilizat în aproape orice procedură bronhoscopică rigidă şi, atunci când bronhoscopia rigidă nu este disponibilă,

poate fi, de asemenea, utilizat ca singurul bronhoscop pentru îndepărtarea corpului străin, excizia tumorii/distrugerea tumorii şi dilatarea cu balon. Există mai multe tehnici terapeutice, fiecare cu propriile riscuri şi beneficii asociate, avantaje şi dezavantaje (Tabelul 23-2). Deoarece datele comparative lipsesc, tehnica de alegere depinde adesea de disponibilitatea echipamentului şi de expertiza bronhoscopistului. Două dintre cele mai importante consideraţii în îngrijirea pacienţilor cu obstrucţie centrală a căilor respiratorii sunt evaluarea stabilităţii pacientului pentru procedura planificată şi înţelegerea realistă a resurselor locale şi a setului de abilităţi. În mod clar, trebuie depuse toate eforturile pentru a se asigura că un pacient cu o cale respiratorie relativ stabilă nu dezvoltă o cale respiratorie instabilă în timpul procedurii, deoarece aceşti pacienţi se pot deteriora rapid. Aceşti pacienţi sunt adesea îngrijiţi cel mai bine într-o abordare multidisciplinară în „centre de excelenţă" care evaluează şi gestionează în mod obişnuit astfel de probleme.6

EVALUAREA ŞI MANAGEMENTUL CĂILOR AERIENE CENTRALE

OBSTRUCŢIE

ÎNDEPARTAREA CORPULUI STRĂIN

Indicatii

Aspiraţia de corp străin este una dintre cele mai frecvente indicaţii pentru bronhoscopia terapeutică. Există o incidenţă bimodală a aspiraţiei căilor respiratorii, care atinge vârful la copiii cu vârsta de 1 până la 2 ani şi la adulţii peste 70 de ani. Factorii de risc pentru aspiraţie la adulţi includ intoxicaţia alcoolică, consumul de droguri sedative şi hipnotice, dentiţia deficitară, senilitatea, convulsii, traumatisme, tulburări de deglutiţie, parkinsonismul şi anestezia generală. La adulţi, corpii străini se găsesc cel mai frecvent în căile respiratorii din partea dreaptă, dar, la copii, se găsesc în mod egal în stânga şi în dreapta datorită dimensiunii şi angulaţiei egale a bronhiilor principale. Deoarece un istoric de aspiraţie se obţine la mai puţin de 50% dintre pacienţi, iar corpurile străine vizibile pot fi identificate pe radiografia toracică în mai puţin de 10% din cazuri, este necesar un indice mare de suspiciune.14-17.

Contraindicaţii, procedură, rezultate şi complicaţii

Toate contraindicaţiile care se aplică FB de rutină se aplică şi pentru îndepărtarea unui corp străin. Lipsa de experienţă şi lipsa disponibilităţii tuturor accesoriilor endobronşice necesare sunt cele mai importante consideraţii. Îndepărtarea unui corp străin folosind FB ar trebui încercată numai de către sau sub supravegherea unui bronhoscopist expert. Îndepărtarea

AICD, defibrilator cardiac intern automat.

O

Figura 23-1 A, Exemple de instrumente de recuperare a corpurilor străine: pense pentru dinți de șobolan, pense pentru coș, pense pentru trepied, pense cu cinci dinte. B, Reprezentare schematică a utilizării unui cateter cu balon pentru dislocarea unui corp străin printr-o tragere retrogradă. (B, cu amabilitatea Dr. Eric Folch.)

a corpurilor străine poate fi efectuată cu succes fie cu bronhoscopul flexibil, fie cu bronhoscopul rigid. Bronhoscopia flexibilă are succes în 86% până la 91% din cazuri, în timp ce bronhoscopia rigidă are succes în 99,9%.15,16,18-24 Dacă este disponibilă, bronhoscopia rigidă trebuie utilizată în toate cazurile de detresă respiratorie acută cauzată de aspirația unui corp străin, având în vedere rata de succes de aproape 100% și viteza cu care poate fi efectuată procedura. Beneficiile FB includ disponibilitatea sa pe scară largă și lipsa unei cerințe pentru anestezie generală.

Îndepărtarea corpului străin folosind FB se realizează în etape: în primul rând, dislocarea corpului străin; apoi, prinderea sau asigurarea obiectului; și, în final, îndepărtarea acestuia împreună cu bronhoscopul flexibil ca o singură unitate. O varietate de accesorii auxiliare (penseps, gheare de prindere, capcane, coșuri și magneți) sunt disponibile pentru extracția corpului străin (Fig. 23-1). O criosondă trecută prin bronhoscopul flexibil poate fi deosebit de utilă pentru îndepărtarea cheagurilor de sânge, a dopurilor de mucoase și a materialului organic, deoarece frigul extrem poate determina o aderență imediată și puternică („crioaderență") la materialele biologice. Odată prins și asigurat obiectul, trebuie avut grijă să nu se piardă în zona subglotică, dacă este necesar și la nivelul coardei vocale a pacientului. a tuși pentru a expulza corpul străin odată ce acesta a fost introdus în traheea media superioară.

Complicațiile grave pot însoți îndepărtarea unui corp străin, inclusiv obstrucția căilor respiratorii centrale, hipoxemie, bronhospasm și sângerare. De asemenea, obiectele pot migra, iar fragmentele lor pot avea impact asupra căilor respiratorii distale.

ELECTROCAUTER

Electrocauterizarea endobronșică este aplicarea căldurii produse de curent electric de înaltă frecvență pentru a trata țesutul tumoral. Aceasta implică utilizarea de accesorii speciale, cum ar fi sonde contondente, pense fierbinte, cuțite și capcane introduse printr-un bronhoscop. Sonda funcționează ca un electrod activ care concentrează căldura în punctul de contact, ducând la coagularea sau vaporizarea țesuturilor. De asemenea, curentul electric poate întrerupe sau combina tăierea cu coagularea. Gradul de distrugere a țesuturilor

depinde de puterea utilizată, durata contactului, suprafaţa de contact şi conţinutul de apă al ţesutului. Utilizarea dispozitivului de capt este potrivită în special pentru îndepărtarea unei leziuni pedunculate a căilor respiratorii, deoarece cauterizarea tulpinii poate permite îndepărtarea majorităţii tumorii pentru examinare patologică (Video 23-2).

Pentru a evita aprinderea endobronşică, concentraţia fracţională de oxigen din gazul inspirat (Fio2) trebuie menţinută sub 0,4. Bronhoscoapele izolate, compatibile cu electrocauterizarea, sunt folosite pentru a preveni scurgerea curentului electric, evitand arsurile sau socul electric la pacient si bronhoscopist.

Indicatii si contraindicatii

Electrocauterizarea este utilizată fie pentru coagularea, fie pentru vaporizarea bolilor maligne sau nemaligne în căile respiratorii şi s-a dovedit a fi potenţial curativă la pacienţii cu carcinom in situ. Coagularea se realizează prin atingerea uşoară a ţesutului tumoral şi aplicarea de explozii de 1 până la 2 secunde de energie de 20 până la 40 W până când devine evidentă albirea sau distrugerea mucoasei. Timpul de contact suplimentar poate duce la vaporizarea ţesutului după cum se doreşte. Zona tumorii trebuie menţinută liberă de sânge sau mucus prin aspirare continuă, sau curentul electric va fi disipat prin aceste lichide. Ţesutul coagulat poate fi apoi îndepărtat folosind forcepsul pentru biopsie sau aspiraţia. Utilizarea electrocauterizării este contraindicată la pacienţii cu stimulatoare cardiace şi/sau defibrilatoare pentru a evita interferenţa electrică cu aceste dispozitive.25

Rezultate şi Complicaţii

Electrocauterizarea a fost utilizată eficient şi în siguranţă ca modalitate ablativă atât în obstrucţia malignă, cât şi în cea nemalignă a căilor respiratorii. În mai multe studii, s-a demonstrat că electrocauterizarea realizează permeabilitatea luminală şi ameliorarea simptomatică la viteze similare cu laserul (amplificarea luminii prin emisie stimulată de radiaţii) şi alte modalităţi ablative ale căilor respiratorii. leziunile endobronşice, Coulter şi Mehta31 au arătat că electrocauterizarea a avut o rată de succes ridicată (89%) sub anestezie locală, eliminând astfel necesitatea terapiei cu laser mai costisitoare. Complicaţiile sunt rare la mâinile cu experienţă: cele mai frecvente sunt sângerarea (2% până la 5%), incendiul endobronşic într-un mediu cu FlO2 ridicat şi şocul electric pentru operator în cazul în care sonda de cauter atinge un bronhoscop neîmpământat.

COAGULARE PLASMA ARGON

Coagularea cu plasmă cu argon (APC) este o formă de electrocauterizare fără contact care utilizează gazul de argon ionizat (plasmă) pentru a conduce curentul electric de la sondă la ţesut. Deoarece gazul argon încărcat pozitiv curge către ţesutul încărcat negativ, tratamentul poate fi direcţionat într-o manieră axială sau tangenţială (Fig. 23-2A). Pe măsură ce ţesutul devine deshidratat, acesta oferă mai multă rezistenţă la curentul electric, limitând penetrarea acestuia la aproximativ 2 până la 3 mm.25,26 Sondele APC pot fi trecute printr-un bronhoscop rigid sau flexibil.

O

Figura 23-2 A, Prezentarea schematică a coagulării plasmei cu argon. Săgeata arată electrodul din carbură de tungsten. Gazul argon încărcat pozitiv curge automat radial către ţesutul sângerând încărcat negativ. B, Deteriorarea vârfului bronhoscopului cauzată în timpul coagulării cu plasmă cu argon, prin faptul că cateterul este prea aproape de vârful bronhoscopului în timpul activării. Observaţi vârful carbonizat împreună cu teaca de cauciuc uzată. (A, cu amabilitatea Dr. Eric Folch.)

Indicatii si contraindicatii

APC este frecvent utilizat pentru ameliorarea obstrucţiei maligne a căilor respiratorii ca parte a terapiei multimodale, inclusiv debridarea mecanică; debridarea mecanică este necesară pentru a îndepărta ţesutul cauterizat deoarece, spre deosebire de laser, APC şi alte forme de electrocauterizare nu vaporizează ţesutul. APC este, de asemenea, extrem de util pentru controlul sângerării în căile respiratorii centrale şi a fost utilizat pentru tratamentul excesului de ţesut de granulaţie (inclusiv granulomul asociat stent), stenoza postinfecţioasă a căilor respiratorii şi papilomatoza endobronşică (Video 23-3). la stenturile căilor respiratorii şi pentru a obţine hemostaza superioară. Limitarea sa majoră este adâncimea de penetrare mai mică de 3 mm; cu toate acestea, acest lucru poate reduce şi riscul de perforare a căilor respiratorii. Singura sa contraindicaţie absolută este prezenţa unui stimulator cardiac sau a unui defibrilator implantabil susceptibil la interferenţe electrice. Ca şi în cazul utilizării electrocauterizării şi laserului în căile respiratorii, APC necesită ca Fio2 să fie < 0,4.

Rezultate şi Complicaţii

În cazurile corect selectate, APC oferă o ameliorare simptomatică la aproape 90% dintre pacienţi. Este, de asemenea, portabil, mai puţin costisitor decât laserul şi, de obicei, disponibil în majoritatea sălilor de operaţie (deşi fibrele bronhoscopice ar putea fi nevoie să fie achiziţionate). Complicaţiile potenţiale includ embolizarea gazoasă32, incendiul căilor respiratorii, stenoza după procedură şi leziuni ale structurilor mai profunde sau ale bronhoscopului flexibil (vezi Fig. 23-2B). Mortalitatea observată şi ratele generale de complicaţii sunt de 0,4%, respectiv 3,7% din cazuri.33,34

FOTORESECŢIE LASER

Lumina laser are trei caracteristici unice – monocromaticitate, coerenţă şi colimaţie – care permit livrarea controlată a unei energii bine definite. Lumina laser provoacă modificări

termice, fotodinamice şi electromagnetice în ţesutul viu. Energia laserului poate tăia, coagula sau vaporiza leziunile endobronşice într-un mod previzibil, în funcţie de lungimea de undă utilizată. Deşi există multe tipuri de sisteme laser, laserele cu neodim:itriu-aluminiu-granat (Nd:YAG) şi neodim:itriu-aluminiu-perovskit (Nd:YAP) sunt utilizate cel mai frecvent în căile respiratorii, datorită capacităţii lor de a coagula şi vaporiza ţesuturile, cu o adâncime de penetrare minimă, deşi laserul oferă dioxid de carbon de mm52610. hemostază, este extrem de precisă (adâncime de penetrare <1 mm). O astfel de precizie poate permite proceduri fine, cum ar fi cele necesare pentru incizarea stenozelor sub formă de pânză sau pentru îndepărtarea ţesutului de granulaţie din jurul stenturilor căilor respiratorii.

Indicatii

Principalele indicaţii pentru fotorezecţia cu laser (LPR) sunt ameliorarea obstrucţiei căilor respiratorii centrale din neoplasmele obstructive exofitice şi din stenoza traheală (Video 23-4). O leziune ideală pentru LPR este o tumoră endobronşică care ia naştere dintr-un singur perete al căilor respiratorii centrale şi are un lumen distal vizibil, cu o durată a colapsului pulmonar mai mică de 4 până la 6 săptămâni. LPR poate fi efectuată folosind fie un bronhoscop rigid, fie flexibil. Rezultatele finale şi ratele de complicaţii sunt similare cu ambele tipuri de instrumente. Selectarea domeniului de aplicare depinde în principal de preferinţele personale, de disponibilitatea instrumentelor şi de pregătire. Bronhoscopiştii cunoscători în bronhoscopie rigidă preferă să folosească luneta rigidă din cauza uşurinţei decupării mecanice şi a capacităţilor superioare de aspiraţie.

Contraindicatii

Leziunile care nu pot fi afectate de LPR sunt extrinseci sau submucoase, implicând în primul rând bronhiile lobare sau segmentare, şi cele pentru care operatorul nu este capabil să identifice căile respiratorii permeabile distale de obstrucţie. Ca şi în cazul altor forme de terapie termică, laserul este contraindicat la pacienţii cu un necesar mare de oxigen.26

Rezultate şi Complicaţii

LPR poate restabili permeabilitatea căilor respiratorii cu ameliorare simptomatică imediată în 93% din cazuri (Fig. 23-3).26,35 Poate fi combinată cu alte tehnici precum APC şi plasarea stentului pentru a obţine permeabilitatea deplină a căilor respiratorii majore. Această tehnică ameliorează simptomele de tuse, dispnee şi hemoptizie împreună cu beneficii documentate în parametrii radiografici, spirometrici şi de calitate a vieţii. Studiile au arătat un mic beneficiu de supravieţuire atunci când LPR emergentă este comparată cu radioterapia emergentă. LPR este asociată cu următoarele complicaţii (interval, 0% până la 2,2%): exsanguinare (2%), aprindere endobronşică, pneumotorax sau barotraumatism, fistulă bronhopleurală sau bronhoesofagiană şi hipoxemie. Acumularea de sânge şi secreţii poate duce la desaturare rapidă. Perforarea arborelui traheobronşic poate fi fatală datorită apropierii mari a vaselor mari. În timpul efectuării procedurii, trebuie luate măsuri de precauţie pentru a evita incendiile căilor respiratorii, activând laserul numai când Fio2 este

< 0,4. Sunt necesare şi măsuri de siguranţă cu laser pentru bronhoscopist şi personalul sălii de operaţie.36

AMPLASAREA STENTULUI

Stenturile sunt dispozitive utilizate pentru atelarea internă a structurilor luminale. Primele stenturi care au fost utilizate în trahee au fost tuburile T dezvoltate de Montgomery.37 Deşi necesită o traheostomie pentru plasarea lor, aceste silicone

Stenturile sunt încă utilizate pe scară largă, în primul rând la pacienţii cu stenoză traheală mare şi/sau malacie. Westaby şi colegii au modificat acest stent şi au proiectat o proteză TY, care a permis atelarea traheei distale şi a carinei. Dumon38 a dezvoltat mai târziu primele stenturi care puteau fi introduse printr-un bronhoscop fără traheostomie. De-a lungul anilor, s-au dezvoltat mai multe alte stenturi, inclusiv stenturi „dinamice" realizate pentru a imita căile respiratorii cu o „membrană longitudinală posterioară", stenturi din oţel sau nitinol (un aliaj de nichel-titan), precum şi soiuri bioabsorbabile şi care eludă medicamentele nou dezvoltate (deşi nu sunt disponibile în comerţ) (Fig. 23-4).39. Stentul ideal ar fi uşor de introdus şi îndepărtat, suficient de puternic pentru a susţine căile respiratorii, dar suficient de flexibil pentru a imita fiziologia normală a căilor respiratorii şi pentru a promova clearance-ul secreţiei, biologic inert pentru a minimiza formarea de ţesut de granulaţie şi disponibil într-o varietate de dimensiuni şi forme. În timp ce stenturile metalice auto-expandibile pot fi plasate cu bronhoscopie flexibilă, stenturile din silicon necesită bronhoscopie rigidă. Mulţi bronhoscopişti care efectuează bronhoscopie rigidă consideră că este semnificativ mai uşor să plasaţi stenturi metalice prin bronhoscopul rigid, datorită faptului că pacienţii sunt sub anestezie generală şi forcepsul rigid mai mare permite manipularea mai uşoară a stentului. Toate stenturile disponibile în prezent au propriile avantaje şi dezavantaje şi, prin urmare, este cel mai important să selectaţi cel mai bun stent pentru fiecare pacient. Acest lucru necesită ca bronhoscopistul să fie familiarizat cu şi să fie capabil să plaseze o varietate de stenturi.

Indicatii si contraindicatii

Indicaţiile pentru plasarea stentului căilor respiratorii includ (1) contracararea compresiei extrinseci din tumori sau ganglioni limfatici (Video 23-5); (2) prevenirea recreşterii tumorii intraluminale care va compromite căile respiratorii, (3) menţinerea permeabilităţii căilor respiratorii la pacienţii cu malacie semnificativă şi simptomatică şi (4) sigilarea fistulelor maligne.26 Deoarece una dintre complicaţiile majore ale stenturilor metalice este epitelizarea, ceea ce face îndepărtarea extrem de dificilă, Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente a eliberat pacienţii cu stenturi metalice benigne până când Au fost explorate opţiunile terapeutice, inclusiv utilizarea stentului cu silicon şi intervenţia chirurgicală. Deşi multe dintre celelalte modalităţi descrise în acest capitol pot fi utilizate pentru a trata pacienţii cu boală intraluminală sau transmurală, stenturile căilor respiratorii sunt singura modalitate bronhoscopică care poate trata compresia extrinsecă a căilor respiratorii.

Rezultate şi Complicaţii

Stentul căilor respiratorii a fost asociat cu o calitate şi o durată îmbunătăţită a vieţii la pacienţii cu obstrucţie malignă a căilor respiratorii,26,40,41 îmbunătăţirea calităţii vieţii la pacienţii cu traheobroncomalacie42, o capacitate crescută de a fi eliberat de ventilator, chiar şi la pacienţii cu boală nemalignă,43 şi îmbunătăţirea funcţiei pulmonare şi a ratelor infecţiilor pulmonare la pacienţii cu transplant de căi respiratorii42.

Secreţiile reţinute, colonizarea bacteriană, migrarea, fracturile stentului şi dezvoltarea ţesutului de granulaţie sunt complicaţii frecvente şi toate pot fi văzute cu orice tip de stent. Stenturile din silicon tind să aibă o incidenţă mai mare a migraţiei, în timp ce stenturile metalice acoperite sunt mai predispuse la infecţie.45 S-urile din silicon şi prezenţa infecţiilor tractului respirator inferior au fost, de asemenea, descoperite că cresc riscul de formare a ţesutului de granulaţie. Deşi necesită de obicei bronhoscopie rigidă, îndepărtarea stenturilor din silicon este o procedură relativ uşoară. Pe de altă parte, îndepărtarea stenturilor metalice, în special a soiurilor neacoperite/parţial acoperite, poate fi extrem de dificilă şi asociată cu complicaţii şi costuri semnificative.46,47 Ca atare, practica noastră este să efectuăm bronhoscopie de supraveghere pentru a evalua complicaţiile legate de stenturi la aproximativ 6 săptămâni după plasarea stentului, deoarece complicaţiile, dacă sunt prezente, sunt adesea mai uşor de gestionat mai devreme decât simptomele pacientului mai devreme.

MICRODEBRIDER

Microdebriderul este o formă de „instrumentare motorizată” care foloseşte o lamă rotativă conţinută într-un cateter de aspiraţie rigid pentru a tăia ţesutul, oferind în acelaşi timp aspiraţie pentru a îndepărta sângele şi ţesutul tumoral/granulativ48,49 (Video 23-6). În general, folosim o lamă cu vârf unghiular de 45 cm lungime şi 4 mm lăţime, permiţându-i să ajungă la leziuni în trahee, bronhiile tulpinii principale şi bronhiile intermediare. Avantajele microdebriderului sunt că poate fi utilizat în medii cu conţinut ridicat de FlO2 şi, deoarece nu vaporizează ţesutul, o capcană pentru specimene poate fi conectată în linie, astfel încât ţesutul să poată fi supus analizei patologice. Aspiraţia continuă oferă, de asemenea, un mediu de funcţionare curat. Deoarece microdebriderul nu foloseşte nicio energie termică, este adesea necesar să se utilizeze modalităţi suplimentare, cum ar fi APC, pentru a obţine hemostaza completă. Când sunt utilizate de către operatori calificaţi, evenimentele adverse sunt rare, dar pot include perforarea căilor respiratorii şi sângerare.

CRIOTERAPIA

Crioterapia se bazează pe cicluri repetate de îngheţ-dezgheţ pentru a provoca leziuni tisulare. Daune celulare maxime rezultă din răcirea rapidă şi profundă şi o dezgheţare relativ lentă. Efectul Joule-Thomson descrie scăderea temperaturii care se dezvoltă pe măsură ce un gaz se extinde de la un mediu de înaltă presiune la un mediu de joasă presiune. Cei mai des utilizaţi agenţi de răcire (criogeni) disponibili sunt protoxidul de azot şi dioxidul de carbon. Criosonda poate fi utilizată prin bronhoscoape rigide sau flexibile.

Când se utilizează protoxid de azot, temperatura de la vârful sondei scade la -89 ° C în câteva secunde. Temperatura creşte cu aproximativ 10° C per mm de la vârf („efect de încălzire"), astfel încât zona efectivă de ucidere este de aproximativ 5 până la 8 mm. Deoarece îngheţarea şi recristalizarea depind de conţinutul de apă celular, cartilajul şi ţesutul fibros sunt relativ criorezistente, ceea ce face mai dificilă deteriorarea căilor respiratorii normale cu această terapie decât cu alte forme de energie termică. Cicluri repetate de îngheţare şi dezgheţare sunt aplicate pe ţesutul endobronşic într-o manieră contiguă pentru a acoperi întreaga suprafaţă a leziunii. Necroza ţesuturilor şi desprinderea au loc în decurs de 24 până la 48 de ore şi, de obicei, este necesară o bronhoscopie de „curăţare" pentru a îndepărta ţesutul necrotic. Acest efect tisular întârziat este unul dintre neajunsurile crioterapiei.50

Indicatii si contraindicatii

Crioterapia a fost folosită pentru distrugerea leziunilor endobronşice atunci când rezultatele imediate nu sunt obligatorii şi terapiile „fierbinte" sunt contraindicate (Video 23-7). De exemplu, crioterapia este ideală pentru tratarea granuloamelor legate de stent atunci când stentul este realizat dintr-un material inflamabil.26,50 Crioterapia poate fi utilizată cu rezultate excelente în îndepărtarea obiectelor străine organice, a cheagurilor de sânge şi a dopurilor mucoase prin crioaderenţă, aşa cum este descris mai devreme. Avantajele crioterapiei includ capacitatea sa de a fi utilizată într-un mediu cu oxigen ridicat şi afectarea limitată a peretelui bronşic50. O formă mai nouă de crioterapie, crioextracţia, a fost, de asemenea, descrisă recent, în care tumora din căile respiratorii centrale este îngheţată în criosonda şi îndepărtată în bloc cu bronhoscopul într-un mod similar cu îndepărtarea unui corp străin51.

Rezultate şi Complicaţii

În cele mai multe cazuri, crioterapia oferă o alternativă sigură şi ieftină pentru ablaţia tumorii endobronşice, cu rate de succes de până la 80%.52,53 După cum sa menţionat, desprinderea tumorii care necesită o bronhoscopie repetată şi efectul maxim întârziat sunt cele două dezavantaje majore ale utilizării crioterapiei pentru excizia tumorii. Sângerare moderată, mediastinită şi formare de fistulă după crioterapie au fost, de asemenea, întâlnite în puţine cazuri, deşi riscul de sângerare este probabil mai mic decât în cazul altor terapii datorită proprietăţilor vasoconstrictoare şi de agregare a trombocitelor ale crioterapiei.50 De asemenea, riscul de incendiu al căilor respiratorii este inexistent. Trebuie remarcat faptul că riscul de sângerare cu crioextracţia poate fi mai mare decât atunci când crioterapia este utilizată pentru distrugerea tumorii.

TERAPIA FOTODINAMICĂ

Terapia fotodinamică (PDT) se referă la un proces prin care un medicament fotosensibilizant este activat de o lumină laser netermică pentru a induce o reacţie fototoxică care duce la moartea celulei. PDT este un proces în trei etape. În ziua 1, se administrează intravenos un agent fotosensibilizant, cum ar fi porfimer de sodiu. La patruzeci şi opt de ore după injectare,

medicamentul este reținut în mod preferabil de celulele tumorale și curățat din majoritatea țesuturilor sănătoase, iar tumora este apoi expusă la o lumină laser netermică introdusă printr-un bronhoscop flexibil. Expunerea medicamentului la lumină de 630 nm are ca rezultat o reacție fotochimică, incluzând generarea de specii de radicali de oxigen, deteriorarea directă a celulelor și organelelor, efecte ischemice indirecte, apoptoză și efecte inflamatorii. Una sau două zile mai târziu, este necesară o bronhoscopie de curățare pentru a îndepărta țesutul devitalizat, care este dificil de expectorat și poate provoca complicații precum pneumonia post-obstructivă, detresă respiratorie sau insuficiență respiratorie.26

Indicatii si contraindicatii

PDT este indicat pentru ameliorarea cancerului pulmonar cu celule non-mici avansate care obstrucționează arborele traheobronșic și pare a fi eficient pentru bolile superficiale și submucoase. Tratamentul curativ pentru cancerul pulmonar precoce/carcinomul in situ este o altă indicație pentru PDT. Ocazional, este folosit și preoperator pentru a reduce amploarea rezecției chirurgicale prin eliberarea liniei de rezecție de boală.

Datorită efectului său întârziat și a posibilei umflături a leziunii în urma terapiei, PDT este relativ contraindicată pentru tratamentul leziunilor traheale și carinale sau leziunilor la pacienții postpneumonectomie (adică, leziuni pentru care orice umflare ar putea precipita obstrucția pulmonară totală). PDT este de asemenea contraindicată dacă tumora invadează structurile vasculare sau dacă există antecedente de porfirie și/sau hipersensibilitate la porfirine.

Rezultate și Complicații

PDT a fost utilizată pentru a trata cancerul pulmonar avansat54, pentru a trata mai multe afecțiuni maligne singure sau în combinație cu intervenția chirurgicală55 și pentru a pretrata pentru a reduce amploarea rezecției chirurgicale.56 În tumorile superficiale a fost descrisă o rată completă de remisie între 64% și 98% cu PDT, iar teaca balonului endobronșic poate fi inestimabilă în determinarea ultrasonografică. răspândire.54,55,57 În comparație cu alte terapii, PDT nu este imediat eficientă și, prin urmare, nu trebuie utilizată pentru obstrucția acută a căilor respiratorii centrale. În plus, este necesară bronhoscopia de curățare, iar fotosensibilitatea sistemică indusă obligă pacientul să evite lumina soarelui timp de 4 până la 6 săptămâni, un dezavantaj potențial major pentru cei cu speranță de viață limitată.58 Cele mai frecvente complicații includ fotosensibilitatea pielii, edem local al căilor respiratorii, stricturi, hemoragie și formarea de fistule.26

BRAHITERAPIE

Brahiterapia se referă la o tehnică în care sursa de radiații este plasată în interiorul sau în imediata apropiere a țintei pentru a furniza doza maximă de radiație tumorii, în timp ce economisesc țesuturile normale din jur. Doza de radiație către țesutul înconjurător este dictată de legea inversului pătratului, conform căreia doza de radiație scade în funcție de pătratul invers al distanței de la centrul sursei. Astfel, acest mod de radioterapie permite

tumorii să primească doze de radiaţii semnificativ mai mari decât ţesuturile sănătoase din jur, cum ar fi parenchimul pulmonar şi vascularizaţia mediastinală.

Pentru leziunile căilor respiratorii centrale, un cateter din polietilenă este plasat adiacent leziunii prin FB şi poziţia acestuia este verificată prin fluoroscopie. Cateterul este apoi încărcat cu sursa radioactivă. Tratamentele cu rată de doză mică, cu rată de doză intermediară şi cu rată de doză mare implică o doză mai mică de 2 Gy/h, 2 până la 12 Gy/h şi, respectiv, mai mare de 12 Gy/h, la o ţintă la o distanţă de 10 mm. Brahiterapia cu doze mari, care foloseşte iridiu-191 ca sursă de radiaţii, este cea mai comună formă de brahiterapie şi se aplică de obicei în trei şedinţe de tratament pe o săptămână în ambulatoriu.59 Brahiterapia necesită o colaborare strânsă între bronhoscopist şi radiooncologul. Rolul bronhoscopistului este de a identifica pacienţii adecvaţi şi de a plasa un cateter în arborele traheobronşic, în timp ce medicul oncolog radiator calculează doza de radiaţii şi ghidează livrarea efectivă a radiaţiilor către tumoră.

Indicatii

Brahiterapia este cea mai utilă pentru tumorile endobronşice cu o componentă a bolii submucoase/peribronşice. Brahiterapia este, de asemenea, utilă pentru tumorile recurente după radiaţia externă tolerată maxim. Scopul principal al brahiterapiei este ameliorarea simptomelor tumorale, cum ar fi tusea, dispneea şi hemoptizia. Deoarece este nevoie de până la 3 săptămâni pentru ca tumora să regreseze, brahiterapia nu este potrivită pentru ameliorarea imediată a simptomelor obstructive.59 Brahiterapia este o opţiune terapeutică pentru cancerele pulmonare centrale oculte în stadiu incipient când intervenţia chirurgicală nu poate fi efectuată. Brahiterapia a fost, de asemenea, utilizată în gestionarea ţesutului de granulaţie excesivă la locul anastomozei la primitorii de transplant pulmonar.60

Contraindicatii

Există câteva contraindicaţii absolute pentru brahiterapie endobronşică, cum ar fi fistulele cunoscute care implică căile respiratorii. Pentru a evita complicaţiile care pun viaţa în pericol, ar trebui excluse tumorile care implică direct vasele majore. Pacienţii cu carcinom endotraheal care provoacă obstrucţie de grad înalt nu trebuie trataţi cu brahiterapie din cauza efectelor întârziate şi a potenţialului edem postradiere care ar putea duce la obstrucţia totală a căilor respiratorii.

Rezultate şi Complicaţii

Studiile care au combinat radiaţiile externe cu brahiterapie au arătat că, chiar dacă s-a obţinut un răspuns rapid al căilor respiratorii, nu există niciun beneficiu de supravieţuire; astfel rolul său este în principal de paliare. Se raportează că brahiterapia ameliorează tusea în 20% până la 70%, dispneea în 25% până la 80% şi hemoptizia la 70% până la 90% dintre pacienţi. Pentru pacienţii care nu au primit încă radiaţii, radioterapia cu fascicul extern oferă o durată îmbunătăţită a răspunsului şi supravieţuire în comparaţie cu brahiterapia în monoterapie; astfel încât radioterapia externă ar trebui să fie selectată ca terapie de primă linie în loc de brahiterapie pentru pacienţii cu cancer pulmonar cu leziuni centrale.61 La

pacienţii cu cancer inoperabil în stadiu incipient al căilor respiratorii centrale, brahiterapia a fost raportată că produce un răspuns endoscopic complet de până la 60% până la 90%, cu rate de supravieţuire la 5 ani de 30% la 30% până la 82%

Complicaţiile includ compromisul respirator, hemoptizia masivă, formarea de fistule, bronşita prin radiaţii şi stenoza căilor respiratorii. Hemoptizia fatală a fost raportată la până la 5% până la 10% dintre pacienţi. Riscul de exsanguinare tardivă s-a dovedit a fi cel mai mare la pacienţii care primesc brahiterapie în lobul superior drept, datorită apropierii sale de artera pulmonară.59,62.

TEHNOLOGII EMERGENŢE

REDUCEREA VOLUMULUI PULMONAR BRONHOSCOPIC

Până în prezent, singurele opţiuni pentru pacienţii cu emfizem avansat sunt operaţia de reducere a volumului pulmonar şi transplantul pulmonar. National Emphysema Treatment Trial a demonstrat că, la pacienţii cu emfizem eterogen cu predominanţă a lobului superior şi capacitate scăzută de efort, intervenţia chirurgicală de reducere a volumului pulmonar îmbunătăţeşte semnificativ funcţia pulmonară, toleranţa la efort, calitatea vieţii şi supravieţuirea.64 Din păcate, morbiditatea şi mortalitatea asociate procedurii au limitat aplicarea sa pe scară largă.

Indicatii si contraindicatii

Tratamentul endobronşic al emfizemului sever a fost studiat de peste un deceniu şi a fost aprobat în mai multe ţări din întreaga lume. De altfel, rămâne încă o chestiune de cercetare în Statele Unite la momentul scrierii acestui capitol. Diverse dispozitive şi agenţi chimici au fost utilizaţi pe cale endobronşică pentru a reduce volumele pulmonare într-un mod relativ neinvaziv.65-70 Majoritatea studiilor s-au concentrat pe pacienţi cu emfizem eterogen (adică, predominant în lobul superior), deşi unii au investigat şi pacienţi cu boală omogenă. Deoarece toate aceste tehnici sunt relativ noi, va trebui definită populaţia ideală de pacienţi pentru fiecare abordare specifică. Următoarea secţiune oferă o scurtă trecere în revistă a cunoştinţelor actuale legate de conceptele de reducere a volumului pulmonar bronhoscopic.

Valve endobronşice

Valvele endobronşice sunt valve unidirecţionale concepute pentru a permite aerului să iasă din segmentul pulmonar vizat fără a permite reintrarea aerului inspirat, ducând astfel la deflaţia porţiunii emfizematoase a plămânului şi reducerea volumului. Au fost evaluate două tipuri diferite de supape, Zephyr (Pulmonx Corporation) şi IBV (Olympus Corporation). Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT), un studiu randomizat, prospectiv, multicentric, a examinat siguranţa şi eficacitatea valvei endobronşice Zephyr în comparaţie cu îngrijirea medicală optimă la pacienţii cu emfizem eterogen avansat66. Deşi au existat îmbunătăţiri modeste în aceste puncte finale, acestea nu au atins semnificaţie clinică, iar Administraţia pentru Alimente şi Medicamente din SUA nu a aprobat supapa pentru utilizare în Statele Unite. Plasarea optimă a valvei pentru a obţine

excluderea totală a lobarului şi prezenţa unei fisuri complete care separă lobul tratat au fost doi factori determinanţi ai îmbunătăţirii semnificative. A fost dezvoltat un sistem bronhoscopic (Chartis; Pulmonx Corporation) pentru a detecta ventilaţia colaterală, care are o eficacitate de aproximativ 75% în prezicerea ameliorării clinice după ocluzia lobară cu valve.70 Studiile asupra IBV la pacienţii cu emfizem predominant la lob superior au raportat, de asemenea, îmbunătăţiri ale calităţii vieţii legate de sănătate, dar nu au găsit îmbunătăţiri ale funcţiei pulmonare sau capacităţii de efort69.

Bobine de reducere a volumului pulmonar bronşic

Bobina de reducere a volumului pulmonar bronşic (PneumRx) este realizată din fire de nitinol care, atunci când sunt desfăşurate prin avansarea în bronhie prin intermediul bronhoscopului, retrag şi pliază parenchimul, reducând astfel volumul pulmonar în zonele anormale cu scopul de a restabili elasticitatea în zonele normale. Virtutea acestei abordări este că prezenţa ventilaţiei colaterale nu afectează eficacitatea acesteia. S-a demonstrat că studiile preliminare care utilizează bobine de reducere a volumului pulmonar îmbunătăţesc calitatea vieţii, funcţia pulmonară şi testul de mers pe jos de 6 minute.71

Sigilant biologic

S-a raportat reducerea volumului pulmonar bronhoscopic prin aplicarea directă a unui etanşant biologic pe zonele de colaps ale plămânului emfizematos. Testele iniţiale ale unui material de etanşare din spumă polimerică sintetică (sealant pulmonar emfizematos, AeriSeal) au arătat îmbunătăţiri ale funcţiei pulmonare, capacităţii de efort şi calităţii vieţii.68 Trebuie remarcat faptul că integritatea fisurilor poate să nu fie la fel de importantă cu această metodă de a obţine reducerea volumului pulmonar bronhoscopic.72

Ablaţia bronhoscopică cu vapori termici

Ablaţia bronhoscopică cu vapori termici implică livrarea unei cantităţi precise de vapori de apă cu abur la o temperatură precisă direct în segmentele pulmonare vizate printr-un cateter specializat. Reacţia termică produce un răspuns inflamator localizat care duce la fibroză şi atelectazie. Aceasta are ca rezultat reducerea completă şi permanentă a volumului pulmonar. Îmbunătăţiri ale funcţiei pulmonare şi ale calităţii vieţii au fost raportate cu această tehnică în studiile preliminare.73 Ca şi în cazul serpentinelor de reducere şi al etanşanţilor biologici, un avantaj potenţial al ablaţiei bronhoscopice cu vapori termici este că succesul este independent de prezenţa sau absenţa ventilaţiei colaterale.74

Complicaţii

Deoarece aceste proceduri sunt efectuate la pacienţii cu emfizem subiacent sever, pot fi de aşteptat complicaţii. Complicaţiile mai frecvente includ reduceri tranzitorii ale funcţiei pulmonare, erupţii de bronşită sau pneumonie şi pneumotorax. În timp ce amplasarea supapelor este reversibilă, plasarea bobinelor, instilarea de etanşant şi ablaţia prin vapori termici bronhoscopici sunt proceduri ireversibile.

TERMOPLASTIA BRONŞICA

Termoplastia bronşică (BT) este un tratament bronhoscopic nou pentru pacienţii cu astm bronşic sever, care urmăreşte reducerea masei musculare netede a căilor respiratorii, diminuând astfel constricţia bronşică şi îmbunătăţind simptomele astmului.75

Figura 23-5 A, Cateterul de ablaţie cu radiofrecvenţă utilizat pentru termoplastia bronşică. B, Cateterul de unică folosinţă conţine un coş cu patru electrozi care furnizează căldură controlată căilor respiratorii.

se realizează prin furnizarea de căldură controlată către pereţii căilor respiratorii printr-un generator electric de radiofrecvenţă şi un cateter de unică folosinţă cu un coş extensibil cu patru electrozi la vârful distal (Fig. 23-5). BT se efectuează în trei şedinţe de bronhoscopie, la distanţă de 2 până la 3 săptămâni. Primele două şedinţe tratează fiecare lob inferior separat, iar a treia şedinţă tratează ambii lobi superiori (lobul mijlociu drept nu este tratat, deoarece nu a fost inclus în protocoalele recente de studiu). Energia de radiofrecvenţă este furnizată în mod sistematic la intervale de 5 mm, începând cu puţin dincolo de limita vizuală endoscopică până la bronhiile lobare proximale.

Indicatii si contraindicatii

BT este indicat la pacienţii adulţi cu astm bronşic sever persistent, care rămân simptomatici în ciuda tratamentului medical maxim. Afecţiunile medicale concomitente care pot contribui la simptomele astmului bronşic trebuie căutate şi tratate înainte de a recurge la acest tratament. În plus, BT nu trebuie utilizat ca un substitut pentru complianţa cu medicamentele. Contraindicaţiile pentru BT includ prezenţa unui dispozitiv electronic implantabil, afecţiuni comorbide severe care cresc riscul procedurii şi VEMS de peste 65% prezis. La copii (vârsta < 18 ani), procedura nu a fost studiată şi nu este aprobată.

Rezultate şi Complicaţii

În multiple studii efectuate la pacienţi cu astm bronşic de severitate diferită, s-a demonstrat că BT reduce exacerbările astmului şi îmbunătăţeşte calitatea vieţii. Evenimentele adverse s-au limitat la o creştere a exacerbărilor astmului bronşic în perioada perioperatorie.76-80

Studiul definitiv al BT, care a condus la aprobarea Food and Drug Administration, a folosit un design randomizat, dublu-orb, controlat prin simulare, a 288 de subiecţi cu astm bronşic persistent sever. Pacienţii care au primit BT au avut o îmbunătăţire a calităţii vieţii pe baza unui chestionar, dar, cel mai important, au avut o reducere cu 30% a exacerbărilor severe, o reducere cu 80% a vizitelor la urgenţă şi o scădere a zilelor lipsite de la serviciu sau de la şcoală. A existat o rată mai mare de spitalizare în grupul BT în perioada postprocedură. Un studiu recent a raportat urmărirea pe 5 ani a 162 de pacienţi înscrişi în studiu tocmai a descris şi a demonstrat durabilitatea beneficiilor BT şi siguranţa până la 5 ani.81

AMPLASAREA SUPPAPELOR ENDOBRONŞICE PENTRU SCURTĂRI PRELUNGITE DE AER

Scurgerile de aer prelungite în urma intervenţiilor chirurgicale toracice sunt o complicaţie frecventă, raportată la până la 18% dintre pacienţii supuşi lobectomiei sau rezecţiilor mai mici şi sunt asociate cu spitalizări prelungite, morbiditate şi costuri considerabile de îngrijire a sănătăţii.82-84 Managementul obişnuit al acestor pacienţi include drenaj prelungit prin tub toracostomie sau tentativă de reparare a pleurodelor. IBV (Olympus), dezvoltat iniţial ca o abordare pentru a obţine reducerea volumului pulmonar bronhoscopic la pacienţii cu emfizem, a primit aprobarea Food and Drug Administration ca dispozitiv de uz umanitar pentru tratamentul scurgerilor prelungite după lobectomie, segmentectomie sau intervenţii chirurgicale de reducere a volumului pulmonar. Procedura se efectuează sub sedare profundă/anestezie generală şi începe cu ocluzia selectivă cu balon a căilor aeriene suspectate. Când căile respiratorii vinovate sunt obturate, o reducere semnificativă sau încetarea scurgerii poate fi vizualizată în camera de etanşare cu apă a sistemului de drenaj toracic. Un balon calibrat este utilizat pentru a selecta supapa de dimensiuni adecvate, care este apoi plasată sub control bronhoscopic. Este obişnuit ca mai multe valve să fie utilizate în fiecare caz, deoarece mulţi pacienţi au un grad de ventilaţie colaterală. După 6 săptămâni supapele sunt îndepărtate. Utilizarea IBV la această populaţie de pacienţi a fost asociată cu încetarea scurgerii de aer în doar 1 zi după plasare şi externarea din spital în 3 zile la majoritatea pacienţilor. Deşi complicaţiile pot include, teoretic, pneumonia post-obstructivă, hipoxemia şi migrarea valvei, acestea par a fi destul de rare. Sunt necesare mai multe date înainte ca utilizarea valvelor endobronşice să poată fi recomandată pentru alte cauze de scurgeri prelungite de aer, cum ar fi în cazul pneumotoraxului spontan secundar.

Puncte cheie

Bronhoscopia rigidă şi flexibilă sunt instrumente esenţiale pentru pneumologul intervenţional.

Bronhoscopia terapeutică poate îmbunătăţi calitatea şi durata vieţii la pacienţii cu obstrucţie centrală a căilor respiratorii.

Fiecare modalitate terapeutică bronhoscopică are propriile avantaje şi dezavantaje; se speră că, odată cu cercetările în curs, se va determina cea mai bună utilizare a acestor tehnici.

Pacienţii cu obstrucţie a căilor respiratorii centrale sunt cel mai bine deserviţi de o echipă multidisciplinară formată din pneumolog intervenţional, chirurg toracic, chirurg cap şi gât, anestezist şi oncolog medical şi radioterapist.

Obstrucţia căilor respiratorii centrale cu tumoră poate fi abordată prin abordări imediate (de exemplu, laser, stent) sau întârziate (de exemplu, crioterapie, terapie fotodinamică). Tehnicile cu acţiune imediată trebuie selectate atunci când este necesară o terapie urgentă sau când orice umflare ar compromite ventilaţia.

Tehnicile fierbinţi (electrocauterizare, coagulare cu plasmă cu argon, fotorezecţie cu laser) au efecte imediate, dar nu pot fi utilizate într-un mediu cu FIO2 ridicat din cauza riscului de incendiu. Pentru terapia imediată într-un cadru cu FlO2 ridicat, poate fi luat în considerare un stent sau un microdebrider.

Plasarea stentului este singura tehnică care poate trata compresia extrinsecă a căilor respiratorii.

Reducerea volumului pulmonar poate fi acum realizată prin tehnici bronhoscopice, inclusiv valve endobronşice unidirecţionale; cu toate acestea, acestea nu sunt încă aprobate în Statele Unite. Supapele cu un singur sens sunt reversibile şi afectate de fluxul colateral; serpentinele de reducere a volumului pulmonar, etanşanţii biologici şi ablaţia cu vapori termici sunt ireversibile şi sunt utile chiar şi în prezenţa ventilaţiei colaterale a aerului.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Amjadi K, Voduc N, Cruysberghs Y, et al: Impactul bronhoscopiei intervenţionale asupra calităţii vieţii în obstrucţia malignă a căilor respiratorii. Respiraţie 76:421-428, 2008.

Becker HD: Gustav Killian: O schiţă biografică. J Bronchol 2:77-83,

1995.

Bolliger CT, Sutedja TG, Strausz J, et al: Bronhoscopie terapeutică cu efect imediat: laser, electrocauterizare, coagulare cu plasmă cu argon şi stenturi. Eur Respir J 27:1258-1271, 2006.

Castro M, Rubin AS, Laviolette M, et al: Eficacitatea şi siguranţa termoplastiei bronşice în tratamentul astmului bronşic sever: un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat de simulare. Am J Respir Crit Care Med 181:116-124, 2010.

Chhajed PN, Baty F, Somandin S şi colab.: Rezultatul cancerului pulmonar non-microcital avansat tratat cu şi fără obstrucţie centrală a căilor respiratorii. Cufăr 130:1803-1807, 2006.

Colt HG, Harrell JH: Bronhoscopia rigidă terapeutică permite modificări ale nivelului de îngrijire la pacienţii cu insuficienţă respiratorie acută din obstrucţia căilor respiratorii centrale. Cufăr 112:202-206, 1997.

Ernst A, Feller-Kopman D, Becker H, şi colab: State of the art: central airway obstruction. Am J Respir Crit Care Med 169:1278-1297,

2004.

Lamb C, Feller-Kopman D, Ernst A, şi colab.: O abordare a pregătirii pentru bursă pulmonară intervenţională. Cufă 137:195-199, 2010.

Ost DE, Shah AM, Lei X, et al: Infecţiile respiratorii cresc riscul de formare a ţesutului de granulaţie în urma stentului căilor respiratorii la pacienţii cu obstrucţie malignă a căilor respiratorii. Cufăr 141:1473-1481, 2012.

Pastis NJ, Nietert PJ, Silvestri GA: Variaţie în formarea pentru procedurile pulmonare intervenţionale printre bursele de îngrijire pulmonară/critică din SUA: un sondaj al directorilor de burse. Cufăr 127:1614-1621, 2005.

Seijo LM, Sterman DH: Pneumologie intervenţională. N Engl J Med 344: 740-749, 2001.

Referinţe

Becker HD: Gustav Killian: o schiţă biografică. J Bronchol 2:77-83, 1995.

Ikeda S, Yanai N, Ioshikawa S: Bronhofiberoscop flexibil. Keio J Med 17:1-16, 1968.

Helmers RA, Sanderson DR: Bronhoscopie rigidă. Arta uitată. Clin Med 16:393-399, 1995.

Prakash UB, Offord KP Stubbs SE: Bronhoscopia în America de Nord: sondajul ACCP. Chest 100:1668-1675, 1991.

Lamb C, Feller-Kopman D, Ernst A, şi colab.: O abordare a pregătirii intervenţionale a bursei pulmonare. Cufă 137:195-199, 2010.

Ernst A, Feller-Kopman D, Becker H, şi colab: State of the art: central airway obstruction. Am J Respir Crit Care Med 169:1278-1297, 2004.

Chhajed PN, Baty F, Somandin S şi colab.: Rezultatul cancerului pulmonar cu celule non-mici, avansat, tratat, cu şi fără obstrucţie centrală a căilor respiratorii. Cufăr 130:1803-1807, 2006.

Oviatt PL, Stather DR, Michaud G, et al: Capacitatea de exerciţiu, funcţia pulmonară şi calitatea vieţii după bronhoscopie intervenţională. J Thorac Oncol 6:38-42, 2011.

Razi SS, Lebovics RS, Schwartz G, et al: Stentarea la timp a căilor respiratorii îmbunătăţeşte supravieţuirea la pacienţii cu obstrucţie malignă a căilor respiratorii centrale. Ann Thorac Surg 90:1088-1093, 2010.

Amjadi K, Voduc N, Cruysberghs Y, et al: Impactul bronhoscopiei intervenţionale asupra calităţii vieţii în obstrucţia malignă a căilor respiratorii. Respiraţie 76:421-428, 2008.

Colt HG, Harrell JH: Bronhoscopia rigidă terapeutică permite modificări ale nivelului de îngrijire la pacienţii cu insuficienţă respiratorie acută din obstrucţia căilor respiratorii centrale. Cufăr 112:202-206, 1997.

Pastis NJ, Nietert PJ, Silvestri GA: Variaţie în formarea pentru procedurile pulmonare intervenţionale printre bursele de îngrijire pulmonară/critică din SUA: un sondaj al directorilor de burse. Cufăr 127:1614-1621,

2005.

Lee HJ, Feller-Kopman D, Shepherd RW şi colab.: Validarea unui examen pulmonar intervenţional. Cufăr 143:1667-1670, 2013.

Mehta AC, Rafanan AL: Extracţia de corpuri străine ale căilor respiratorii la adulţi: „Cum o fac. J Bronchol 8:123-131, 2001.

Rafanan A, Mehta AC: Îndepărtarea FB a căilor respiratorii la adulţi: ce este nou? Clin Chest Med 22:319, 2001.

Swanson KL, Prakash UB, Midthun DE şi colab.: Managementul bronhoscopic flexibil al corpurilor străini ale căilor respiratorii la copii. Piept 121:16951700, 2002.

Martinot A, Closset M, Marquette CH, şi colab.: Indicaţii pentru bronhoscopie flexibilă versus rigidă la copiii cu suspiciune de aspiraţie de corp străin. Am J Respir Crit Care Med 155:1676-1679, 1997.

Hsu WC, Sheen TS, Lin CD şi colab: Experienţe clinice de îndepărtare a corpurilor străine în căile respiratorii şi esofag cu un endoscop rigid: o serie de 3217 cazuri din 1970-1996. Otolaryngol Head Neck Surg 122:450-454, 2000.

El-Khushman HM, Sharara AM, Sa Ada MA, şi colab.: Aspiraţia traheobronşică a pinului metalic drept la tinerele femele iordaniene. Saudi Med J 28:913-916, 2007.

Gencer M, Ceylan E, Koksal N: Extragerea pinilor din căile respiratorii cu bronhoscopie flexibilă. Respiraţie 74:674-679, 2007.

Karakoc F, Cakir E, Ersu R şi colab.: Diagnosticul tardiv al aspiraţiei de corp străin la copiii cu simptome respiratorii cronice. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 71:241-246, 2007.

Debeljak A, Sorli J, Music E şi colab.: Îndepărtarea bronhoscopică a corpurilor străine la adulţi: experienţă cu 62 de pacienţi din 1974-1998. Eur Respir J 14:792-795, 1999.

Ramirez-Figueroa JL, Gochicoa-Rangel LG, Ramirez-San Juan DH şi colab.: Îndepărtarea corpului străin prin bronhoscopie cu fibre optice flexibile la sugari şi copii. Pediatr Pulmonol 40:392-397, 2005.

Tariq SM, George J, Srinivasan S: Corpi străini inhalaţi la adolescenţi şi adulţi. Monaldi Arch Chest Dis 63:193-198, 2005.

Seijo LM, Sterman DH: Pneumologie intervenţională. N Engl J Med 344:740-749, 2001.

Bolliger CT, Sutedja TG, Strausz J, et al: Bronhoscopie terapeutică cu efect imediat: laser, electrocauterizare, coagulare cu plasmă cu argon şi stenturi. Eur Respir J 27:1258-1271, 2006.

2 7. Sutedja TG, van Boxem TJ, Schramel FM, et al: Electrocauterizarea endobronşică este o alternativă excelentă pentru laserul Nd:YAG pentru tratarea tumorilor căilor respiratorii. J Bronchol 4:101-105, 1997.

Wahidi MM, Unroe MA, Adlakha N, et al: Utilizarea electrocauterizării ca modalitate primară de ablaţie pentru obstrucţia malignă şi benignă a căilor respiratorii. J Thorac Oncol 6:1516, 2011.

Sutedja G, van Kralingen K, Schramel FM şi colab.: Electrochirurgie bronhoscopică cu fibre optice sub anestezie locală pentru paliaţie rapidă la pacienţii cu malignităţi ale căilor respiratorii centrale: un raport preliminar. Thorax 49:1243-1246, 1994.

Hooper RG, Jackson FN: Electrocauterizare endobronşică. Cufăr 94:595598, 1988.

Coulter T, Mehta AC: Căldura este pe: impactul electrochirurgiei endobronşice asupra necesităţii fotorezecţiei cu laser Nd-YAG. Cufă 118:516521, 2000.

Reddy C, Majid A, Michaud G şi colab.: Embolism gazos după coagularea bronhoscopică cu plasmă cu argon: o serie de cazuri. Cufă 134:10661069, 2008.

Reichle G, Frietag L, Kullmann HJ şi colab: Coagularea cu plasmă cu argon în bronhologie: o nouă metodă alternativă şi complementară. J Bronchol 7:109-117, 2000.

Du Rand IA, Barber PV, Goldring J, şi colab.: Ghidul Societăţii Toracice Britanice pentru diagnosticare avansată şi bronhoscopie flexibilă terapeutică. Thorax 66:iii1-iii21, 2011.

Cavaliere S, Venuta F, Foccoli P, et al: Endoscopic treatment of malign airway obstruction in 2008 patients. Piept 110:1536-1542,

1996.

Turner JF Jr, Wang KP: Terapia cu laser endobronşică. Clin Chest Med 20:107-122, 1999.

3 7. Montgomery WW: Stent traheal cu tub în T. Arch Otolaryngol 82:320321, 1965.

Dumon JF: Un stent traheobronşic dedicat. Chest 97:328-332, 1990.

Chao YK, Liu KS, Wang YC şi colab.: Stent traheal biodegradabil care eludă cisplatină pentru obstrucţia malignă a căilor respiratorii: studii in vivo şi in vitro. Cufă 144:193-199, 2013.

Lin HC, Chou CL, Chen HC şi colab: Stentul căilor respiratorii îmbunătăţeşte rezultatul la pacienţii cu cancer esofagian intubaţi. Cufă 36:204-205, 2010.

Razi SS, Lebovics RS, Schwartz G, et al: Stentarea la timp a căilor respiratorii îmbunătăţeşte supravieţuirea la pacienţii cu obstrucţie malignă a căilor respiratorii centrale. Ann Thorac Surg 90:1088-1093, 2010.

Ernst A, Odell DD, Michaud G şi colab.: Stabilizarea căilor respiratorii centrale pentru traheobroncomalacie îmbunătăţeşte calitatea vieţii la pacienţii cu BPOC. Cufăr 140:1162-1168, 2011.

Noppen M, Stratakos G, Amjadi K şi colab.: Stentarea permite înţărcarea şi extubarea în dependenţa de ventilator sau traheostomie secundară bolii benigne ale căilor respiratorii. Respir Med 101:139-145, 2006.

Burns KE, Orons PD, Dauber JH şi colab.: Plasarea de stent metalic endobronşic pentru complicaţiile căilor respiratorii după transplantul pulmonar: rezultate longitudinale. Ann Thorac Surg 74:1934-1941, 2002.

Ost DE, Shah AM, Lei X, et al: Infecţiile respiratorii cresc riscul de formare a ţesutului de granulaţie în urma stentului căilor respiratorii la pacienţii cu obstrucţie malignă a căilor respiratorii. Cufăr 141:1473-1481, 2012.

Lunn W, Feller-Kopman D, Wahidi M şi colab.: Îndepărtarea endoscopică a stenturilor metalice ale căilor respiratorii. Cufăr 127:2106-2112, 2005.

Alazemi S, Lunn W, Majid A, et al: Rezultate, utilizarea resurselor de vindecare şi costurile îndepărtării endoscopice a stenturilor metalice ale căilor respiratorii. Cufă 138:350-356, 2010.

Lunn W, Garland R, Ashiku S, et al: Microdebrider bronhoscopy: a new tool for interventional pneumolog. Ann Thorac Surg 80:1485-1488, 2005.

Casal RF, Iribarren J, Eapen G, et al: Siguranţa şi eficacitatea bronhoscopiei cu micro-debrider pentru gestionarea obstrucţiei căilor respiratorii centrale. Respirologie 18:1011-1015, 2013.

Sheski FD, Mathur PN: Crioterapie, electrocauterizare şi brahiterapie Clin Chest Med 20:123-138, 1999.

Schumann C, Hetzel M, Babiak AJ şi colab: Debulking tumoral endobronşic cu o criosondă flexibilă pentru tratamentul imediat al stenozei maligne. J Thorac Cardiovasc Surg 139:997-1000, 2010.

Maiwand MO, Evans JM, Beeson JE: Aplicarea criochirurgiei în tratamentul cancerului pulmonar. Cryobiology 48:55-61, 2004.

Maiwand MO, Homasson JP: Crioterapia pentru tulburări traheobronşice. Clin Chest Med 16:427-443, 1995.

Moghissi K, Dixon K, Stringer M şi colab.: Locul terapiei fotodinamice bronhoscopice în cancerul pulmonar nerezecabil avansat: experienţa a 100 de cazuri. Eur J Cardiothorac Surg 15:1-6, 1999.

Okunaka T, Kato H, Konaka C şi colab: Terapie fotodinamică pentru carcinomul bronhogen primar multiplu. Cancer 68:253-258, 1991.

Kato H, Konaka C, Ono J şi colab: Terapia fotodinamică cu laser preoperatorie în combinaţie cu operaţia în cancerul pulmonar. J Thorac Cardiovasc Surg 90:420-429, 1985.

Moghissi K, Dixon K: Terapia fotodinamică bronhoscopică este o opţiune terapeutică în cancerul pulmonar? Eur Respir J 22:535-541, 2003.

Usuda J, Kato H, Okunaka T, et al: Terapia fotodinamică (PDT) pentru cancerele pulmonare. J Thorac Oncol 1:489-493, 2006.

Brenner B, Kramer MR, Katz A şi colab.: Brahiterapie cu rată mare de doză pentru obstrucţia nemalignă a căilor respiratorii: nouă opţiune de tratament. Cufăr 124:1605-1610, 2003.

Madu CN, Machuzak MS, Sterman DH şi colab.: Brahiterapie cu rată de doză mare pentru tratamentul ţesutului de granulaţie endobronşică obstructivă benignă. Int J Radiat Oncol Biol Phys 66:1450-1456, 2006.

Stout R, Barber P, Burt P, şi colab: Rezultate clinice şi de calitate a vieţii în primul studiu randomizat din Regatul Unit al brahiterapiei endobronşice (radioterapia intraluminală) vs radioterapia cu fascicul extern în tratamentul paliativ al cancerului pulmonar cu celule non-mici inoperabil. Radiother Oncol 56:323-327, 2000.

Ozkok S, Karakoyun-Celik O, Goksel T şi colab: Brahiterapie endobronşică cu rată de doză mare în managementul cancerului pulmonar: evaluarea răspunsului şi a toxicităţii la 158 de pacienţi. Lung Cancer 62:326-333, 2008.

Kelly JF, Delclos ME, Morice RC, et al: Brahiterapia cu rată de doză ridicată atenuează eficient simptomele datorate tumorilor căilor respiratorii: experienţa de 10 ani a centrului de cancer MD Anderson. Int J Radiat Oncol Biol Phys 48:697-702, 2000.

Fishman A, Martinez F, Naunheim K şi colab: Un studiu randomizat care compară intervenţia chirurgicală de reducere a volumului pulmonar cu terapia medicală pentru emfizemul sever. N Engl J Med 348:2059-2073, 2003.

Sciurba FC, Ernst A, Herth FJ şi colab.: Un studiu randomizat al valvelor endobronşice pentru emfizemul avansat. N Engl J Med 363:1233-1244, 2010.

Sterman DH, Mehta AC, Wood DE şi colab.: Un studiu pilot multicentric al unei valve bronşice pentru tratamentul emfizemului sever. Respiraţia 79:222-233, 2010.

Shah PL, Slebos DJ, Cardoso PF, et al; Ets de grup: reducerea bronhoscopică a volumului pulmonar cu stenturi ale căilor respiratorii expirate pentru emfizem (trial EASE): studiu randomizat, controlat simulator, multicentric. Lancet 378:997-1005, 2011.

Herth FJ, Gompelmann D, Stanzel F şi colab.: Tratamentul emfizemului avansat cu etanşant pulmonar emfizematos (AeriSeal(R). Respiration 82:36-45, 2011).

Springmeyer SC, Bolliger CT, Waddell TK şi colab.: Tratamentul emfizemului heterogen folosind valvele IBV de spiraţie. Thorac Surg Clin 19:247-253, ix-x, 2009.

Herth FJF, Eberhardt R, Gompelmann D şi colab.: Rezultatele radiologice şi clinice ale utilizării Chartis pentru a planifica tratamentul valvei endobronşice. Eur Respir J 41:302-308, 2013.

Slebos DJ, Klooster K, Ernst A şi colab.: Tratamentul cu bobine de reducere a volumului pulmonar bronhoscopic al pacienţilor cu emfizem eterogen sever. Cufăr 142:574-582, 2012.

Magnussen H, Kramer M, Kirsten AM şi colab: Efectul integrităţii fisurilor asupra reducerii volumului pulmonar folosind un material de etanşare polimeric în emfizemul avansat. Thorax 67:302-308, 2012.

Snell G, Herth FJ, Hopkins P şi colab.: Terapia de ablaţie cu vapori termici bronhoscopic în gestionarea emfizemului heterogen. Eur Respir J 39:1326-1333, 2012.

Gompelmann D, Heussel CP, Eberhardt R şi colab.: Eficacitatea ablaţiei termice bronhoscopice şi completitatea fisurilor lobare la pacienţii cu emfizem eterogen. Respiraţie 83:400-406, 2012.

Wahidi M, Kraft M: Termoplastie bronşică pentru astm sever. Am J Respir Crit Care Med 185:709-714, 2012.

Miller JD, Cox G, Vincic L, et al: Un studiu prospectiv de fezabilitate al termoplastiei bronşice în căile respiratorii umane. Cufăr 127:1999-2006, 2005.

Cox G, Miller JD, McWilliams A şi colab.: Termoplastie bronşică pentru astm. Am J Respir Crit Care Med 173:965-969, 2006.

Cox G, Thomson NC, Rubin AS, et al: Controlul astmului în timpul anului după termoplastia bronşică. N Engl J Med 356:1327-1337, 2007.

Pavord ID, Cox G, Thomson NC, et al: Siguranţa şi eficacitatea termoplastiei bronşice în astmul simptomatic, sever. Am J Respir Crit Care Med 176:1185-1191, 2007.

Castro M, Rubin AS, Laviolette M, et al: Eficacitatea şi siguranţa termoplastiei bronşice în tratamentul astmului bronşic sever: un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat de simulare. Am J Respir Crit Care Med 181:116-124, 2010.

Wechsler M, Laviolette M, Rubin AS şi colab.: Termoplastie bronşică: siguranţă şi eficacitate pe termen lung la pacienţii cu astm persistent sever. J Allergy Clin Immunol 132(6):1295-1302, 2013.

Liang S, Ivanovic J, Gilbert S şi colab.: Cuantificarea incidenţei şi impactului scurgerii de aer alveolar prelungit postoperator după rezecţia pulmonară. J Thorac Cardiovasc Surg 145:948-954, 2013.

Travaline JM, McKenna RJ, De Giacomo T şi colab: Tratamentul scurgerilor persistente de aer pulmonar folosind valve endobronşice. Cufă 136:355360, 2009.

Gillespie CT, Sterman DH, Cerfolio RJ şi colab.: Tratamentul valvei endobronşice pentru scurgerile de aer prelungite ale plămânului: o serie de cazuri. Ann Thorac Surg 91:270-273, 2011.

TORACOSCOPIE

ROBERT LODDENKEMPER, MD • JULIUS P. JANSSEN, MD, PhD

INTRODUCERE

TORACOSCOPIE (PLEUROSCOPIE/TORACOSCOPIE MEDICALĂ)

Dezvoltare istorică

Tehnici

Echipamente

Tehnica toracoscopică

Pleurodeza de talc

Rezultate

DIFERENȚE DINTRE TORACOSCOPIE ŞI CHIRURGIA TORACICĂ VIDEOASISTĂ

INTRODUCERE

Procedurile de biopsie joacă un rol esențial în evaluarea diagnostică a pacienților cu boli respiratorii. Majoritatea tehnicilor de bază pe care le folosim astăzi au fost dezvoltate şi rafinate în principal în timpul secolului al XX-lea. Recent, progrese semnificative în tehnologia endoscopică au furnizat instrumente endoscopice sofisticate şi telescoape endoscopice cu rezoluție optică extrem de mare şi diametre mici. În plus, evoluțiile în

anestezie oferă o gamă largă de alternative, de la proceduri efectuate sub anestezie locală până la intubaţie selectivă cu dublu lume sub anestezie generală.

Ca şi în cazul tuturor procedurilor medicale, raportul risc-beneficiu al metodelor mai invazive trebuie luat în considerare pentru fiecare pacient în parte, cântărind riscul de morbiditate şi mortalitate faţă de beneficiul obţinerii unui diagnostic precoce pentru a ghida terapia corectă. De obicei, procedurile mai invazive sunt utilizate dacă metodele mai simple, mai puţin invazive au eşuat, dacă acestea din urmă nu sunt foarte promiţătoare pentru obţinerea unui diagnostic de încredere sau dacă opţiunile terapeutice suplimentare pot fi combinate cu abordarea diagnostică.

Acest capitol trece în revistă aceste proceduri toracoscopice mai invazive, aşa cum sunt efectuate de pneumologi. Alte metode de biopsie, cum ar fi biopsiile bronhoscopice, toracenteza, biopsia cu ac a leziunilor pulmonare şi biopsia cu ac închis a pleurei, sunt descrise în alte capitole.

TORACOSCOPIE (PLEUROSCOPIE/TORACOSCOPIE MEDICALĂ)

DEZVOLTAREA ISTORICĂ

Toracoscopia a fost introdusă împreună cu laparoscopia în 1910 de către Hans-Christian Jacobaeus, care la acea vreme lucra ca medic internist la Stockholm, Suedia. El şi-a publicat primele experienţe într-o lucrare intitulată „On the Possibility to Use Cystoscopy in the Examination of Serous Cavities."1 Recent a fost raportat că, încă din 1866, FR Cruise din Irlanda a fost probabil primul care a efectuat o toracoscopie, examinând spaţiul pleural al unei fete cu empiem printr-o fistulă pleurocutanală spontană, după ce s-a dezvoltat un fistul pleurocutanal spontan. Jacobaeus, în lucrarea sa de pionier,1 menţionează două cazuri de pleurită exudativă (pleurezie tuberculoasă), în care a studiat suprafeţele pleurale după înlocuirea lichidului cu aer. Deşi nu a reuşit să-şi facă o impresie clară asupra modificărilor pleurale, era încrezător că metoda va avea succes în viitor şi ar putea oferi în cele din urmă informaţii prognostice. Jacobaeus3 însuşi a iniţiat aplicarea terapeutică a toracoscopiei pentru liza aderenţelor pleurale prin intermediul toracocauteriei pentru a facilita tratamentul pneumotorax al tuberculozei („operaţia Jacobaeus"). În următorii 40 de ani, tehnica sa de a folosi un singur loc de intrare pentru toracoscop şi un altul pentru dispozitivul de electrocauterizare sub anestezie locală a fost aplicată în întreaga lume în acest scop terapeutic specific, până când terapia cu antibiotice a tuberculozei a fost introdusă şi a făcut procedura învechită4. utilizaţi tehnica de diagnosticare prin biopsie a bolii pleurale şi chiar pulmonare.5 Astăzi, toracoscopia este considerată parte integrantă a pneumologiei intervenţionale.6

În acelaşi timp, rezultatele excelente ale chirurgiei laparoscopice şi progresele extraordinare ale tehnologiei endoscopice au stimulat mulţi chirurgi toracici aproape simultan din Europa şi Statele Unite să dezvolte tehnici minim invazive, care au fost denumite „toracoscopie chirurgicală" sau „toracoscopie chirurgicală", precum şi chirurgie

video-controlată sau video-toracică, chirurgie video-toracică sau video-torac-asială. (TVA).7-10

Pentru a clarifica diferenţa dintre cele două metode, a fost introdus termenul de toracoscopie medicală11. Aceasta se realizează folosind tehnica Jacobaeus sub anestezie locală sau sedare conştientă, printr-un singur loc sau două locuri de intrare, de către medicul pulmonar într-o suită de endoscopie folosind instrumente rigide de unică folosinţă12. pneumotorax. Cu toate acestea, deoarece termenul de toracoscopie este folosit atât pentru procedurile medicale, cât şi pentru cele chirurgicale, a apărut un grad de incertitudine, care poate duce la intervenţii chirurgicale inutile pentru ceea ce sunt, de fapt, indicaţii medicale. Recent, vechiul termen pleuroscopie4 a fost reintrodus în principal pentru toracoscopie cu instrumentul semirigid (semiflexibil) numit pleuroscop.

În sfârşit, în unele ţări, pneumologii intervenţionisti şi-au lărgit domeniul de expertiză pentru a include intervenţii mai elaborate (de exemplu, simpatectomie, splanhnicectomie, tratarea empiemului)13-15 şi pentru a efectua toracoscopie în sala de operaţie, sub anestezie totală intravenoasă şi ventilaţie spontană (cu mască laringo-mecanală sau simplă de protecţie a căilor respiratorii) ventilatie.

De fapt, termenii toracoscopie, toracoscopie medicală şi pleuroscopie sunt folosiţi interschimbabil în literatură. Pentru a evita confuziile, în acest capitol vom folosi termenul de toracoscopie pentru procedura efectuată de medicul pneumolog, şi în consecinţă şi termenii de toracoscopist şi toracoscop. Pentru procedura toracoscopică efectuată de un chirurg vom folosi termenul VATS.

În Europa, toracoscopia face parte din programul de pregătire al medicinii pulmonare16 şi devine din ce în ce mai populară în Statele Unite. Conform unui sondaj naţional din 1994, toracoscopia a fost folosită frecvent de 5% dintre toţi medicii pulmonari.17 Deşi nu sunt încă disponibile date mai noi, interesul pentru tehnică pare să fie în creştere.18 Cu toate acestea, pregătirea este în urmă: într-un sondaj al Colegiului American al Medicilor în Piept privind pulmonul/îngrijirea critică din SUA, doar 20203% din programul de burse de îngrijire pulmonară/criticală din SUA. directorii au declarat că toracoscopia a fost oferită în programele lor.19 În Regatul Unit, unde toracoscopia a fost subutilizată în comparaţie cu restul Europei, există, de asemenea, un interes din ce în ce mai mare.20-23 Societatea Toracică Britanică a publicat un ghid privind toracoscopie (folosind anestezic local) în 2010. include tehnici de diagnostic şi terapeutice de bază, iar nivelul 2 tehnicile mai avansate, în timp ce nivelul 3 acoperă toate tehnicile VATS (de exemplu, rezecţia pulmonară) şi este provincia chirurgului toracic.25

Între timp, tehnica a fost introdusă cu succes în multe ţări asiatice şi în alte părţi ale lumii, în special odată cu introducerea toracoscopului semirigid (semiflexibil), numit pleuroscop.26-28.

TEHNICI

Toracoscopia este o tehnică invazivă care ar trebui utilizată pentru a obţine un diagnostic atunci când alte metode mai simple sunt nediagnostice (în cazul exsudatelor pleurale) sau pentru a obţine pleurodeză (în caz de efuziune pleurală recurentă sau pneumotorax).25,29 Ca şi în cazul tuturor procedurilor tehnice, există o curbă de învăţare înainte de a se obţine competenţa deplină31. obligatoriu.12,31,32,33 Tehnica introducerii cu ajutorul unui trocar este de fapt foarte asemănătoare cu cea a introducerii tubului toracic. Odată ce pleuroscopul este în spaţiul pleural, toracoscopistul poate vizualiza şi obţine un specimen de biopsie din toate zonele cavităţii pleurale, inclusiv peretele toracic, diafragma, mediastinul şi plămânul sub control vizual direct. Atunci când este indicat, poate fi efectuată pulverizarea cu talc. În general, toracoscopia este mai uşor de învăţat decât bronhoscopia flexibilă dacă a fost deja dobândită suficientă experienţă în toracocenteză şi plasarea tubului toracic.12

Există două tehnici diferite de toracoscopie diagnostică şi terapeutică, aşa cum sunt efectuate de medicul pulmonar (Video 24-134).12,25,35,36 În prima metodă, aşa cum a descris prima dată de Jacobaeus în scopuri de diagnostic, un singur loc de intrare este de obicei produs cu un trocar de 7 sau 9 mm pentru un toracoscop cu forţă de lucru şi canal accesoriu pentru instrumente optice pentru biopsie; pentru această tehnică, se foloseşte de obicei anestezia locală.5 Această abordare poate fi modificată pentru utilizarea unui toracoscop semirigid (numit şi pleuroscop).26-28 În cealaltă tehnică, aşa cum este folosită de Jacobaeus pentru liza aderenţelor, se folosesc două locuri de intrare: unul cu un trocar de 7 mm pentru telescopul de examinare şi celălalt cu un trocar de 5 mm pentru instrumentele accesorii, inclusiv trocarul de 5 mm. Pentru aceasta tehnica se prefera sedarea constienta sau anestezia generala.35

ECHIPAMENTE

Instrumentele rigide sunt încă în uz, aşa cum au fost de la început.25 În comparaţie cu toracoscoapele rigide, bronhoscoapele flexibile sau alte endoscoape flexibile prezintă mai multe dezavantaje, în principal o orientare mai puţin adecvată în cavitatea pleurală şi canale mici care limitează dimensiunea pensei de biopsie, ceea ce poate duce la probe de biopsie inadecvate. Un pleuroscop semirigid recent modificat cu vârf flexibil a devenit o alternativă atractivă.26-28,2811 După cum sa menţionat, tehnica cu intrare unică se realizează de obicei printr-un trocar cu diametrul de 7 sau 9 mm şi o canulă cu valvă. Trocarele sunt disponibile şi cu diametre de 5 şi 3,75 mm pentru efectuarea toracoscopiei la copii. Dispozitivele optice există cu diferite câmpuri de vedere (0, 30 şi 90 de grade) (Fig. 24-1). Recent a fost introdusă minitoracoscopia, cu utilizarea unui telescop optic rigid de 3 mm şi a unui trocar cu diametrul de 4 mm.36 Indicaţia minitoracoscopia este pentru evaluarea unui revărsat pleural mic sau a prezenţei unui spaţiu intercostal îngust. Un al doilea port de intrare este necesar pentru a obţine probe de biopsie. La sugari se folosesc echipamente rigide mai mici (3,5 mm), folosite şi pentru minitoracoscopie, sau instrumente similare celor utilizate în bronhoscopie rigidă. Pensele pentru biopsie cu caracteristica de a vizualiza direct în faţa locului de biopsie, precum şi instrumente accesorii, cum ar fi ac de puncţie, electrod de cauterizare, sondă, aspiraţie combinată, canulă de cauterizare cu valve şi

diverse pense și foarfece pentru biopsie. Pentru pleurodeza de talc se foloseste un atomizator de talc.35

D

Figura 24-1 Instrumente pentru toracoscopie. A, Trocar şi canulă cu supapă. B, Toracoscop cu o singură incizie (9 mm diametru). C, Pensă pentru biopsie cu optică dreaptă. D, Vedere mărită a dispozitivului optic şi a pensei în tija toracoscopului, pregătite pentru biopsie. (Redesenat din Loddenkemper R: Thoracoscopy—state of the art. Eur Respir J 11:213-221, 1998.)

Figura 24-2 Pleuroscopul semirigid (semiflexibil) (Olympus Corporation). Secţiunea de control permite manevrarea ca şi în cazul bronhoscopului flexibil. (Drepturi de autor Olympus SE & Co. KG.)

Tehnica cu două locuri de intrare foloseşte un trocar de 7 mm pentru primul loc de intrare pentru telescoape şi forceps adecvate şi instrumente accesorii similare. Pentru al doilea loc de intrare, un trocar de 5 mm este utilizat pentru introducerea instrumentelor proiectate pentru orificiul său mai mic, inclusiv o buclă pentru divizarea aderenţelor şi un insuflator cu dublu lumen.35

După cum sa spus mai devreme, pleuroscopul semirigid (semiflexibil) a fost dezvoltat recent.26-28 Designul, inclusiv mânerul, este similar cu cel al unui bronhoscop flexibil standard; totuşi, proximal 22 cm este rigid, iar distal 5 cm este îndoit cu o angulaţie de 160 şi 130 de grade (Fig. 24-2). Diametrul exterior al arborelui este de 7 mm, iar un canal de lucru cu un diametru de 2,8 mm permite utilizarea instrumentelor standard disponibile pentru bronhoscopie flexibilă. Pleuroscopul semirigid are mai multe avantaje. Abilităţile implicate în operarea instrumentului sunt deja familiare bronhoscopistului practicant. Deoarece axul este rigid, acesta poate fi mutat ca toracoscopul rigid fără a pierde orientarea şi este compatibil cu procesoarele video şi sursele de lumină ale aceluiaşi producător. În cele din urmă, vârful flexibil permite vizualizarea mai uşoară a întregii cavităţi pleurale şi permite o distribuţie omogenă a talcului pe toate suprafeţele25. În comparaţie cu instrumentele toracoscopice rigide, dezavantajele pleuroscopului flexibil sunt costurile,

vulnerabilitatea opticului şi probele de biopsie mai mici, deşi randamentul său diagnostic în boala pleurală convenţională a fost comparabil cu cel al bolii convenţionale. toracoscop.25,28 În plus, forcepsul flexibil folosit cu pleuroscopul poate să nu aibă rezistenţa mecanică pentru a obţine probe de biopsie pleurală de suficientă adâncime, ceea ce poate reduce randamentul diagnosticului în mezoteliom. Această problemă tehnică poate fi depăşită prin utilizarea unui cuţit diatermic, care este util şi pentru tăierea aderenţelor pleuropulmonare.27

Sala de proceduri trebuie să fie echipată cu electrocoagulare monopolară şi, dacă este posibil, bipolară, precum şi echipamente pentru resuscitare şi ventilaţie asistată, electrocardiografie şi monitorizare a tensiunii arteriale, precum şi un defibrilator, o sursă de oxigen şi generatoare de vid.5,35.

Toracoscopia poate fi efectuată în sala de operaţie sau într-un mediu dedicat procedurilor invazive (vezi Video 24-134).11,12,27 Personalul necesar pentru efectuarea toracoscopiei include o asistentă de endoscopie (sau un asistent de endoscopie) care să asiste cu instrumentarul, un asistent suplimentar în afara câmpului steril pentru a aduce echipamentul necesar şi persoana ideală care efectuează toracoscopia suplimentară1. stă la capul pacientului şi monitorizează starea generală a acestuia. În caz de urgenţă, toracoscopia poate fi efectuată numai cu un medic şi o asistentă, dar aceasta este mai puţin eficientă şi prelungeşte procedura.5 Toracoscopia medicală poate fi efectuată în siguranţă şi într-un cadru complet ambulatoriu.36a

INDICAŢII

Toracoscopia este astăzi în primul rând o procedură de diagnostic, dar poate fi aplicată şi în scopuri terapeutice (Tabelul 24-1).11,12,15,25 Toracoscopia este utilizată în principal pentru diagnosticul exsudatelor de cauză necunoscută, pentru stadializarea mezoteliomului malign difuz sau a cancerului pulmonar şi pentru tratamentul prin talc pleurodeză sau alte sifone recidivante de efuzocopie malignă. este de asemenea utilă pentru evaluarea şi eventual tratamentul pneumotoraxului şi empiemului spontan.11 Pentru cei familiarizaţi cu tehnica, toracoscopia este indicată şi pentru biopsiile diagnostice de la diafragm, plămâni, mediastin şi pericard şi pentru proceduri mai elaborate.13-15 După cum am menţionat mai devreme, există o suprapunere a indicaţiilor later-4 şi toracoscopice între VATS şi discuţia later. În plus, toracoscopia oferă un instrument remarcabil pentru cercetare ca standard de aur în studiul efuziunilor pleurale.

Diagnosticul revărsaturilor pleurale este principala şi cea mai veche indicaţie pentru toracoscopie, aşa cum este descrisă de însuşi Jacobaeus în primele sale articole.1,4 Cu toate acestea, chiar şi în epoca terapeutică, publicaţiile din multe ţări au subliniat valoarea diagnostică a toracoscopiei în pneumotoraxul spontan, boala pulmonară focală, boli ale peretelui toracic şi vaselor mari, boli ale peretelui toracic şi al vasului mare, traumatisme toracice.4 Ulterior, aceste indicaţii au fost extinse pentru a include efectuarea de biopsii pentru boli pulmonare localizate şi difuze.11,12 În prezent, utilizarea toracoscopiei pentru diagnosticarea bolilor pulmonare a scăzut datorită îmbunătăţirii tehnicilor de biopsie

pulmonară mai puţin invazivă, cum ar fi biopsia bronhoscopică flexibilă şi tomografia computerizată, biopsia12-ghidată (CT).

În trecut, toracoscopia terapeutică a fost utilizată pe scară largă pentru tratamentul colapsului tuberculozei pentru a rupe aderenţe care au prevenit un pneumotorax artificial complet.3 Această indicaţie a dispărut după introducerea cu succes a chimioterapiei pentru tuberculoză.4 Astăzi, principala indicaţie pentru toracoscopia terapeutică este poudrage de talc în primul raport malign-sicuronic sau pleuronic38. talcage a fost publicat în 1935,38 şi în 1963 a fost folosit pentru prima dată pentru tratarea efuziunilor recurente4. De atunci, decupajul de talc efectuat în timpul toracoscopiei pentru pleurodeză în revărsate pleurale maligne a fost aplicat pe scară largă, în special în Europa.4 Pleurodeza cu talc prin toracoscopie are mai multe avantaje: lichid pleural, vizualizarea pleurei viscerale pentru a se asigura că plămânul nu este acoperit de îngroşarea pleurală sau tumora care ar putea preveni reexpansiunea (Video 24-2) şi ghidarea plasării tubului toracic.39 În plus, pleurodeza cu talc poate fi utilizată şi pentru a preveni pneumotoraxul recurent.40

Alte indicaţii pentru toracoscopia terapeutică sunt drenajul empiemului15 sau simpatectomia dorsală la pacienţii cu hiperhidroză.13,14 Rapoartele anecdotice descriu utilizarea sa pentru îndepărtarea corpilor străini, pentru îndepărtarea tumorilor benigne şi pentru producerea de fenestraţii pericardice.12

CONTRAINDICAŢII

Contraindicaţiile toracoscopiei sunt puţine şi rareori absolute.25 Principala limitare este dimensiunea spaţiului pleural liber, care trebuie să fie de cel puţin 6 până la 10 cm în lăţime.12 Dacă aderenţele extinse împiedică prăbuşirea plămânului de peretele toracic, toracoscopia poate fi efectuată totuşi (toracoscopie extinsă), dar aceasta nu necesită o pregătire specială1 şi fără a fi necesară o pregătire specială.

Mai mulţi factori pot face necesară amânarea toracoscopiei, dar sunt rareori prohibitive; acestea includ tuse persistentă, hipoxemie, hipocoagulabilitate (raport normalizat internaţional prelungit sau număr de trombocite <40.000 până la 60.000/pL) şi anomalii cardiace. Hipercarbia care indică insuficienţa respiratorie se poate dovedi a fi o contraindicaţie absolută, cu excepţia pacienţilor cu pneumotorax tensional sau revărsat pleural masiv, la care se poate anticipa că toracoscopia ar oferi beneficii terapeutice pe lângă un eventual diagnostic. În aceste condiţii, premedicaţia trebuie administrată în mod judicios pentru a minimiza deprimarea centrului respirator. Chiar şi la pacienţii foarte bolnavi pe ventilator, toracoscopia diagnostică a fost efectuată fără complicaţii semnificative5,35.

Contraindicaţiile pentru biopsia pulmonară sunt suspiciunea de anevrism pulmonar arteriovenos, tumori vasculare, chisturi hidatice şi un plămân fibrotic rigid.30,42 Contraindicaţiile relative pentru biopsia pulmonară ar include terapia sistemică anterioară cu steroizi sau imunosupresoare deoarece, în aceste circumstanţe, poate rezulta fistule bronhopleurale din biopsie pulmonară.

Toracoscopistul trebuie să ia în considerare raportul risc-beneficiu în fiecare caz. Toracoscopia trebuie efectuată numai după o evaluare atentă care vizează răspunsul la întrebări specifice.

COMPLICATII

Toracoscopia este o modalitate sigură și eficientă în diagnosticul și tratamentul mai multor afecțiuni pleuropulmonare dacă sunt îndeplinite anumite criterii standard.5,25,35,43 În cea mai amănunțită analiză, s-a înregistrat doar 1 deces la 8000 de cazuri, pentru o rată a mortalității de 0,01%.42 Într-o altă serie care a analizat rata mortalității de 4300%. toracoscopia este astfel aproximativ echivalentă sau mai mică decât cea a biopsiilor transbronșice. Într-un alt raport de 817 proceduri de toracoscopie folosind sedare conștientă și anestezie locală, complicațiile au fost scurgeri persistente de aer cu o durată de peste 7 zile la 2%, emfizemul subcutanat la 2% și febra postoperatorie la 16%.44 Rata complicațiilor majore într-o serie de 102 pacienți a fost 1,9% răspuns la resuscitarea tahică și subcardio-ventriculară. emfizem și scurgeri persistente de aer.45 Rata complicațiilor minore a fost de 7,5%, incluzând scurgeri tranzitorii de aer, febră și sângerări minore la locul biopsiei. O altă serie mare, incluzând 360 de pacienți, au raportat morbidități de febră în 9,8%, empiem în 2,5%, infecție pulmonară în 0,8% și invazia malignă a cicatricii în 0,3%.46 Sângerarea majoră incontrolabilă care necesită toracotomie nu a fost raportată în niciuna dintre aceste serii mari și pare a fi extrem de rară. Multe complicații, cum ar fi aritmiile benigne, hipotensiunea arterială de grad scăzut și hipoxemia pot fi prevenite prin administrarea de oxigen.47 În caz de sângerare persistentă, electrocoagularea poate deveni necesară.35

Edemul pulmonar de reexpansiune de la îndepărtarea revărsaturilor pleurale mari este rar, poate pentru că echilibrarea imediată a presiunii pleurale este asigurată de intrarea directă a aerului prin canulă în spațiul pleural. Fistulele bronhopleurale pot urma biopsiile pulmonare; dacă plămânii sunt rigidi, o fistulă poate necesita mai mult pentru vindecare decât perioada obișnuită de 3 până la 5 zile de drenaj cu tubul toracic cu aspirație pleurală aplicată.35 Infecția locală este mai puțin frecventă, iar empiemul a fost raportat doar foarte rar.42 În cazurile de mezoteliom, complicația tardivă a creșterii tumorii la locul de intrare și, de asemenea, după toracocenteză a fost observată și după toracocenteză. biopsie cu ac închis. Radioterapia la 10 până la 12 zile după toracoscopie a fost raportată pentru a preveni această complicație tardivă48, deși utilizarea standard a radioterapiei profilactice în aceste cazuri este controversată.49 După dozarea cu talc, orice febră post-procedură, ca reacție inflamatorie nespecifică, și durerea pot fi tratate simptomatic. În concluzie, rata globală a mortalității cu toracoscopie este extrem de scăzută. Morbiditatea, care se datorează în principal febrei benigne post-procedurale, este, de asemenea, minimă. Toracoscopia în mâinile pneumologului instruit corespunzător este sigură.43

PREGĂTIREA PACIENTULUI

Înainte de toracoscopie, evaluarea radiologică trebuie să includă în mod obișnuit o radiografie posteroanterior și laterală a toracelui.25 Este utilă ecografie pentru localizarea

lichidului pleural şi pentru diagnosticarea eventualelor membrane fibrinoase sau aderenţe în spaţiul pleural (vezi capitolul 20). Într-un studiu observaţional britanic, ultrasonografia toracică a localizat un loc sigur pentru toracoscopie atunci când nu este evident clinic în 11 din 80 de cazuri (14%) şi a detectat septaţii neaşteptate în 7 (9%).50 Conform ghidurilor Societăţii Toracice Britanice privind procedurile pleurale şi ultrasonografia, ultrasonografia toracică este o procedură puternic recomandată pentru plezura locală a lichidului pleural5. Scanarea CT nu este obligatorie, dar poate fi de ajutor pentru a localiza anomalii precum empiem locul sau leziuni localizate (tumori) ale peretelui toracic sau diafragmei.

Evaluarea stării respiratorii a pacientului necesită, cel puţin, analiza gazelor sanguine arteriale sau capilare. Trebuie efectuată o electrocardiogramă pentru a exclude infarctul miocardic recent sau aritmia semnificativă. Laboratorul clinic va furniza parametrii de coagulare, nivelurile de electroliţi seric şi nivelul de glucoză din sânge, precum şi tipul grupului sanguin, numărul de trombocite, rezultatele studiilor funcţiei hepatice şi nivelul creatininei serice.

Tehnica planificată, managementul posibilelor complicaţii postoperatorii şi rezultatele diagnostice sau terapeutice aşteptate trebuie explicate pacientului. Abia atunci pacientul poate oferi cu adevărat consimţământul informat.5

Locul de introducere a toracoscopului depinde parţial de localizarea anomaliilor de accesat şi de localizarea zonelor potenţial periculoase de evitat. Toracoscopia se efectuează de obicei cu pacientul în decubit lateral cu locul procedural vizat în sus.5,11,35,52 O pernă este plasată sub flancul pacientului, determinând flexia laterală a coloanei vertebrale şi lărgirea spaţiilor intercostale la locul procedurii.

ACCES LA SPATIUL PLEURAL

Deoarece este imposibil de efectuat procedura dacă cavitatea pleurală este complet obliterată, un spaţiu pleural suficient de mare este o condiţie prealabilă esenţială, permiţând introducerea trocarului şi a toracoscopului fără a leza plămânul sau alte organe (vezi Video 24-134).25

Cel mai simplu acces este disponibil în situaţia unui pneumotorax complet preexistent sau a unui revărsat pleural mare, în care trocarul poate fi introdus direct în spaţiul pleural fără riscul de leziune a plămânului. În cazul unui revărsat pleural de dimensiuni mici sau moderate, o puncţie cu ac trebuie efectuată la nivelul celui mai mare opacifiere/matitate sau, în mod ideal, sub ghidare ultrasonografică sau fluoroscopică. Când lichidul pleural este aspirat, seringa este scoasă din ac, iar aerul intră în spaţiul pleural fie spontan, fie după ce pacientul respiră profund câteva respiraţii. Intrarea aerului face ca plămânul să se prăbuşească departe de peretele toracic şi creează un spaţiu pleural pentru introducerea trocarului în siguranţă. Alternativ, dacă cineva este sigur că acul este bine poziţionat în lichidul pleural (de exemplu, nu în plămân), aerul poate fi injectat în spaţiul pleural cu ajutorul unei seringi. Cel mai adesea, câţiva mililitri de aer sunt suficienţi pentru a crea o bună separare a plămânului de peretele toracic. Este asigurată o siguranţă mai mare sub

îndrumarea ultrasonografică, care permite operatorului să localizeze revărsatul pleural şi să excludă septaţii/aderenţe groase, care pot preveni un colaps suficient al plămânului şi, astfel, pot provoca posibile complicaţii precum sângerare şi leziuni ale plămânului, diafragmului şi altor structuri toracice la introducerea trocarului la locul de aderare, o altă opţiune este fluoroscopiile. tabel", care poate indica nivelul aer-fluid cauzat după injectarea aerului, precum şi prezenţa oricăror aderenţe.

Dacă nu sunt prezente nici efuziune, nici pneumotorax, un pneumotorax artificial trebuie creat fie prin tehnica de disecţie contonată cu ajutorul degetului41, fie prin tehnica inducerii pneumotoraxului. Tehnica disecţiei contondente (toracoscopie extinsă) implică disecţia blândă a aderenţelor pleurale cu un deget pentru a avansa toracoscopul în spaţiul pleural.41,52 Unii operatori introduc dioxid de carbon, în loc de aer, pentru a maximiza ratele de absorbţie în cazul improbabil al unei embolii gazoase. Dacă da, pneumotoraxul trebuie indus imediat înainte de efectuarea toracoscopiei, deoarece pneumotoraxul va fi absorbit rapid5,12. Unii toracoscopişti induc pneumotoraxul cu o zi înainte de procedură, lăsând mai mult timp pentru a obţine măsurători de presiune şi pentru a determina dacă spaţiul pleural este permeabil, după cum indică o fluctuaţie a presiunii cu respiraţie (-1 cm H2O = 1 cm H2O) mbar).

Cu toate acestea, unele echipe cu experienţă efectuează în mod regulat toracoscopie fără nicio formă de inducţie ghidată de imagine a unui pneumotorax. Într-o serie de peste 700 de toracoscopii efectuate fără imagistica preprocedurală a locului de intrare, inducerea unui pneumotorax a fost imposibilă la doar 10 pacienţi, din cauza aderenţelor extinse.54 În această serie, nu au fost observate complicaţii majore precum sângerare.

ANESTEZIE

Toracoscopia prin tehnica cu intrare unică se face de obicei sub anestezie locală cu premedicaţie, împreună cu un antianxiolitic, un narcotic sau ambele (de exemplu, midazolam şi hidrocodonă).25 Dacă este necesar, în timpul procedurii trebuie administrate medicamente suplimentare pentru durere, după cum este necesar. Cu această sedare conştientă, nu este nevoie de un anestezist. Excepţiile sunt rarele sensibilităţi idiosincratice sau alergice la anestezicele tipice, pacienţii foarte anxioşi sau necooperanţi, inclusiv copiii şi hipercarbia severă. O alternativă excelentă astăzi este sedarea cu propofol cu sau fără premedicaţie55; totuşi, utilizarea propofolului pentru sedare moderată nu este aprobată în unele ţări, inclusiv în Statele Unite, fără supravegherea unui anestezist.56 Anestezia generală cu intubaţie intratraheală şi ventilaţie este utilizată în unele centre,57 aşa cum este pentru VATS, dar nu este în general necesară pentru toracoscopie.12,52.

Sunt aplicate dispozitive de monitorizare precum un monitor cardiac, un monitor de saturaţie în oxigen şi un monitor automat al tensiunii arteriale. Unii susţin măsurarea simultană a tensiunii cutanate sau expirate de dioxid de carbon, deoarece sedarea poate duce la hipoventilaţie semnificativă.58 Se menţine o linie intravenoasă, atât pentru sedarea intravenoasă, cât şi pentru eventualele medicamente de resuscitare.

TEHNICA TORACOSCOPICA

Locul de introducere a toracoscopului trebuie ales pentru a accesa locaţia presupuselor anomalii şi pentru a evita zonele potenţial periculoase, cum ar fi linia mediană, unde se găsesc artera mamară internă, regiunea axilară cu artera toracică laterală şi regiunea infraclaviculară cu artera subclaviară (vezi Video 24-134). Regiunea diafragmei este nepotrivită, nu numai pentru că sunt frecvente aderenţe, ci şi pentru că ficatul sau splina pot fi lezate.5,12,25,52 Pentru aplicaţii generale trocarul este introdus în regiunea toracică laterală între linia mediaxilară şi axilară anterioară în spaţiul triunghiular intercostal al 4-lea până la al 7-lea („safele"); pentru revărsate pleurale, în al 6-lea sau al 7-lea spaţiu intercostal; iar pentru pneumotorax, în spaţiul al 4-lea intercostal. După pregătirea cu un dezinfectant chirurgical şi anestezie locală folosind 1% sau 2% lidocaină, se face o mică incizie cutanată, iar trocarul este avansat cu o mişcare destul de puternică de tirbuşon până când rezistenţa detectabilă a fasciei toracice interne a fost depăşită. Canula trocarului trebuie să se afle la cel puţin 0,5 cm în spaţiul pleural. Revărsatul pleural trebuie îndepărtat folosind un tub de aspiraţie care nu oclude canula, astfel încât aerul să poată pătrunde rapid în spaţiul pleural pentru a egaliza presiunile. După îndepărtarea completă a efuziunii, sau în cazurile fără revărsat, dispozitivul optic este introdus prin canulă, iar spaţiul pleural este apoi inspectat (vezi Video 24-134) (Fig. 24-3).

Spaţiul pleural poate fi inspectat direct prin toracoscop sau indirect prin vizualizarea imaginii pe un ecran prin videotoracoscopie, procedura standard în prezent. Avantajele videotoracoscopiei faţă de toracoscopia directă sunt multiple: vizualizarea este mai bună atunci când este proiectată pe un ecran, ceilalţi participanţi la procedură (coleg, asistent medical, anestezist) pot urmări toracoscopia, care este, de asemenea, importantă în scopuri didactice, iar vizualizarea indirectă oferă o sterilitate mai mare.

Relaţiile anatomice şi structurile intratoracice sunt de obicei bine recunoscute (Video 24-3). Biopsiile pleurei şi, dacă este necesar, ale plămânilor pot fi efectuate cu uşurinţă şi în siguranţă cu ajutorul pensei pentru biopsie pulmonară (Video 24-4). În prezenţa revărsaturilor pleurale nediagnosticate, probele de biopsie trebuie prelevate din leziuni macroscopice la nivelul

Figura 24-3 Reprezentarea CT a pleuroscopiei în cavitatea toracică dreaptă cu pacientul în decubit lateral stâng. Este posibilă vizualizarea peretelui toracic, pleurei, diafragmei, plămânului şi mediastinului anterior (şi a unei părţi din posterior). (Din Loddenkemper R: Thoracoscopy— stadiul tehnicii. Eur Respir J 1 1:213-221, 1998.)

peretele toracic anterior, diafragma şi peretele toracic posterior pentru evaluarea histologică şi, dacă există suspiciune de tuberculoză, pentru cultura micobacteriană. Dacă nu sunt vizibile anomalii macroscopice, mai multe probe de biopsie trebuie prelevate din diferite locuri ale pleurei parietale. Probele de biopsie din plămân nu sunt luate în mod

obişnuit din cauza riscului de a crea o fistulă, dar pot fi necesare atunci când anomaliile sunt observate numai pe suprafaţa plămânului. Probabilitatea creării unei fistule bronhopleurale poate fi redusă prin utilizarea unei pense biopsie electrocauterizare.59 În cazurile de exsudate pleurale inflamatorii sau când au fost deja efectuate mai multe toracenteze terapeutice, pot fi prezente membrane fibrinoase sau aderenţe care împiedică examinarea. Dacă da, acestea pot fi tăiate folosind o pensetă contonată sau prin tăiere cu electrocauterizare.

Deşi un singur loc de intrare este în general suficient, un al doilea loc de intrare poate fi util pentru biopsii sau pentru coagulare.35 Un al doilea port de intrare este obligatoriu pentru introducerea unui forceps de biopsie în cazul minitoracoscopiei, în care sfera este prea mică pentru a găzdui un forceps36. degetul. Uneori este util să introduceţi un ac prin acelaşi loc în timp ce vizualizaţi locaţia lui precisă prin toracoscop. După administrarea unui anestezic local, se face o incizie de 5 mm şi se introduce direct trocarul de 5 mm. Canula sa va găzdui multe instrumente proiectate pentru orificiul său mai mic.

PLEURODEZA TALC

Poudrage de talc este cea mai răspândită metodă de instilare a talcului în spaţiul pleural.38 Este utilizată în principal pentru pleurodeză în revărsate pleurale maligne sau recurente27,38,42, dar este utilizată şi în pneumotoraxul spontan persistent sau recurent.40 Pleurodeza toracoscopică cu talc poate fi efectuată, dar în general este necesară o medicaţie suplimentară pentru durere25.

Înainte de procedură este important să se confirme că plămânul se poate extinde complet deoarece contactul plămânului cu peretele toracic va fi necesar pentru o pleurodeză reuşită.38,39 Eşecul de a se extinde complet poate indica un plămân prins cauzat de îngroşarea pleurei viscerale (care poate fi confirmată la toracoscopie) sau o ocluzie bronşică a tulpinii principale de către tumoră. Dacă radiografiile toracice nu reuşesc să evidenţieze o deplasare mediastinală contralaterală în prezenţa unui revărsat pleural mare, trebuie suspectată o obstrucţie endobronşică şi, dacă este posibil, îndepărtată prin bronhoscopie înainte de toracoscopie.

În timpul procedurii, în cazurile de revărsat pleural este important să eliminaţi tot lichidul pleural înainte de a pulveriza cu talc. Colapsul complet al plămânului este de dorit, deoarece permite distribuţia largă şi uniformă a talcului.

Doza optimă de talc pentru insuflare nu este cunoscută, dar de obicei se recomandă o doză de aproximativ 5 g pentru revărsate maligne sau recurente39, în timp ce pentru pacienţii cu pneumotorax 2 g sunt de obicei suficiente.40 Cavitatea pleurală trebuie inspectată în timpul insuflaţiei de talc pentru a se asigura că talcul este distribuit uniform (Video 24-5). În acest scop se poate folosi un toracoscop cu un dispozitiv optic în unghi şi un cateter de aspiraţie flexibil care este conectat la o sticlă mică care conţine talc şi la un atomizor pneumatic introdus prin canalul de lucru fie al toracoscopului35,52 (Fig. 24-4) fie al pleuroscopului semirigid27.

După dozarea cu talc, trebuie introdus întotdeauna un tub toracic de 10 până la 24 de franceză şi îndreptat spre costul posterior.

Figura 24-4 Cateterul flexibil, conectat la o sticlă mică ce conţine talc şi la un atomizor pneumatic (insuflator manual), este introdus prin canalul de lucru al toracoscopului rigid.

jgheab vertebral la pacientii cu revarsate sau spre apex la pacientii cu pneumotorax. Este îndoielnic dacă este necesară aspiraţia. Dacă se aplică aspiraţia, se recomandă utilizarea unor sisteme de volum mare, de joasă presiune, cu o creştere treptată a presiunii până la aproximativ -20 cm H2O.60 În urma procedurii, s-a recomandat îndepărtarea tubului toracic atunci când cantitatea zilnică de lichid este mai mică de 150 ml, dar există puţine dovezi care să susţină această practică. dozarea prin toracoscopie în comparaţie cu suspensia administrată prin tuburi toracice este distribuţia mai uniformă a talcului pe întreaga suprafaţă pleurală.39 În trei studii cap-la-cap62-64, care au comparat dozarea de talc cu instilarea suspensiei de talc, dozarea de talc a fost cel puţin la fel de egală, iar în unele studii, cantitatea de talc semnificativ mai mare, eficientă; nămolul nu s-a dovedit niciodată a fi superioară nămolului. Prin urmare, la pacienţii supuşi toracoscopiei, dozarea cu talc ar trebui să fie metoda preferată. La pacienţii cu un indice Karnofsky slab sau când toracoscopia este refuzată sau imposibilă, pasta de talc reprezintă o alternativă validă.

Talcul este ieftin şi foarte eficient.65 Cele mai frecvente efecte adverse pe termen scurt includ febra şi durerea. Au fost observate complicaţii cardiovasculare, cum ar fi aritmii, stop cardiac, durere toracică, infarct miocardic şi hipertensiune arterială66; nu a fost determinat dacă aceste complicaţii rezultă din proceduri sau sunt legate de talcul în sine.67 Sindromul de detresă respiratorie acută, pneumonita acută şi insuficienţa respiratorie au fost, de asemenea, raportate după dozarea şi nămolul de talc, în special în Statele Unite. Dezvoltarea insuficienţei respiratorii se datorează cel mai probabil dozei şi mai ales dimensiunilor mai mici ale particulelor de talc68, care se pot distribui prin stomatele pleurale (care sunt deschiderile către limfatice) către plămâni.69 Ferrer şi asociaţii69 au demonstrat că dimensiunea particulelor de talc utilizat în Statele Unite este semnificativ mai mică decât talcul francez utilizat în Europa (dimetrul 102124 la sută în Europa. pm în Statele Unite faţă de 22,5 pentru talcul francez). Într-o revizuire s-a demonstrat că o dimensiune mică de particule de talc joacă un rol cheie în dezvoltarea complicaţiilor după pleurodeza talcului70 prin limfaticele pleurale către restul corpului. Utilizarea talcului de dimensiuni mai mari pare a fi absolut sigură în tratamentul efuziunilor pleurale recurente şi al pneumotoraxului spontan.71-74 Din păcate, talcul francez calibrat în funcţie de dimensiunea particulelor nu a fost încă aprobat pentru utilizare în Statele Unite.

REZULTATE

Efuziuni pleurale

Chiar şi după o analiză de diagnosticare extinsă a lichidului pleural, cauza unui număr de revărsări pleurale poate rămâne nedeterminată.12,75 Biopsiile cu ace oarbe pot stabili diagnosticul în unele cazuri suplimentare, în special în pleurezia tuberculoasă. Într-o serie a lui Boutin şi colegii30 de 1000 de pacienţi consecutivi cu revărsat pleural, 215 cazuri au rămas nediagnosticate după analize repetate ale lichidului pleural şi efectuarea de biopsii pleurale. Acest lucru este în acord cu rezultatele altor câţiva autori care, fără utilizarea toracoscopiei, raportează că cel puţin 20% până la 25% din revărsările pleurale rămân nediagnosticate, deşi acest lucru depinde cu siguranţă în mare măsură de populaţia particulară de pacienţi. costuri în evaluarea revărsaturilor pleurale inexplicabile în comparaţie cu alte teste, inclusiv biopsia pleurală ghidată de imagine.76

Mai multe studii au încercat să determine acurateţea diagnostică a toracoscopiei în contextul revărsat pleural nediagnosticat, dar rezultatele variază foarte mult, cu un interval de 60% până la 90%.30,45,77. Un studiu bine conceput de toracoscopie pe 102 pacienţi raportaţi de Menzies şi Charbonneau45, cu perioade de urmărire între 1 şi 2 ani, a găsit o sensibilitate de 91%, o specificitate de 100%, o acurateţe de 96% şi o valoare predictivă negativă de 93%. Boutin şi colegii30 au raportat o rată falsnegativă de 15% în decurs de 1 an de urmărire. Într-un studiu retrospectiv pe 709 pacienţi cărora li s-a efectuat toracoscopie pentru diagnosticul de efuziuni exsudative inexplicabile, Janssen şi colegii77 au găsit, de asemenea, o rată de fals-negative de 15% la o urmărire pe termen lung (minimum, 24 de luni) a 208 pacienţi cu rezultate negative iniţiale; sensibilitatea globală a toracoscopiei a fost de 91%, specificitatea a fost de 100%, valoarea predictivă pozitivă a fost de 100%, iar valoarea predictivă negativă a fost de 92%.77 De notat, chiar şi toracotomia poate rata diagnosticul. Într-un studiu al rezultatelor toracotomiei la pacienţii cu revărsat pleural de cauză nedeterminată, chiar şi după un diagnostic patologic al unui proces pleural benign, 25% dintre pacienţi au fost diagnosticaţi cu o malignitate.78 Diagnosticele omise cel mai des au fost mezoteliom pleural malign şi limfom (mezoteliom în 10 cazuri şi limfoame 3 din 14 şi 77 limfoame). 6 şi mezoteliom în 4 din 13 cazuri78). Videotoracoscopia cu autofluorescenţă poate ajuta în viitor la evitarea unora dintre rezultatele fals-negative.79

Datorită acurateţei sale diagnostice ridicate, toracoscopia diagnostică este o opţiune excelentă în cazurile de exsudate în care cauza rămâne nedeterminată după analiza lichidului pleural.27,39,42 Procedura permite diagnosticarea biopsiei rapidă şi mai precisă, inclusiv un randament ridicat pentru culturile de tuberculoză şi determinarea receptorilor hormonali în unele tumori maligne. În plus, este posibilă stadializarea cancerului pulmonar şi a mezoteliomului difuz. Excluderea unei malignităţi subiacente sau a tuberculozei este prevăzută cu mare probabilitate. Chirurgia, inclusiv toracoscopia chirurgicală, nu numai că este mai invazivă şi mai costisitoare, dar nici nu produce rezultate mai bune decât toracoscopia şi, prin urmare, ar trebui rezervată cazurilor foarte selectate.

Efuziuni pleurale maligne

Diagnostic. Efuziunile pleurale maligne sunt astăzi principala indicaţie diagnostică şi terapeutică pentru toracocopie12,27,80 (Fig. 24-5 şi 24-6). Într-o comparaţie prospectivă a diferitelor teste de diagnostic, randamentul diagnostic al metodelor de

biopsie nechirurgicală în revărsate pleurale maligne a fost studiat simultan la 208 pacienţi, inclusiv 116 revărsate pleurale metastatice (din 28 de cancere de sân, 30 de cancere ale diferitelor organe şi 58 de cancere de neoplasm).

Figura 24-5 Vedere prin toracoscop la o pacientă cu revărsat pleural malign din cauza cancerului de sân. Se pot vedea mici noduli tumorali albici pe pleura parietală (peretele toracic) (partea superioară a fotografiei). Suprafaţa plămânilor (partea de jos a fotografiei) prezintă o anumită antracoză. (Din Loddenkemper R, Mathur PN, Noppen M, Lee P: Medical toracoscopy/pleuroscopy: manual and atlas, New York, 2011, Thieme.)

Figura 24-6 Vedere prin toracoscop la un pacient cu mezoteliom malign difuz în urma expunerii profesionale la azbest. Se pot observa noduli tumorali şi zone albicioase cu îngroşare pleurală pe pleura parietală (peretele toracic) (partea superioară a fotografiei). Examenul histologic a evidenţiat un tip de celule sarcomatoide. (Din Loddenkemper R, Mathur PN, Noppen M, Lee P: Medical toracoscopy/pleuroscopy: manual and atlas, New York, 2011, Thieme.)

origine determinată); 29 de cancere pulmonare; 58 mezotelioame maligne difuze; şi 5 limfoame maligne.42 Randamentul diagnostic al examenului citologic al lichidului pleural a fost de 62%, al biopsiei pleurale închise a fost de 44%, iar al toracoscopiei a fost de 95%. Sensibilitatea toracoscopiei a fost mai mare decât cea a examenului citologic şi a biopsiei pleurale închise combinate (95% vs. 74%, $P < 0,001$). Metodele combinate au fost diagnostice în 97% dintre efuziunile pleurale maligne (fig. 24-7). În 6 din 208 cazuri (2,9%), un neoplasm subiacent a fost suspectat la toracoscopie, dar confirmat doar prin toracotomie sau autopsie. Rezultate similare au fost raportate de un număr de alţi anchetatori.21,29,77

Figura 24-7 Sensibilitatea diferitelor metode de biopsie (rezultate citologice şi histologice combinate) pentru diagnosticul revărsaturilor pleurale maligne. Numerele reprezintă sensibilitatea (%) a testelor, fie singure, fie combinate, într-o comparaţie prospectivă intrapacient de 208 pacienţi. Arată că doar toracoscopia are o sensibilitate de 95% pentru diagnosticul de malignitate; citologia şi biopsia pleurală închisă contribuie puţin la sensibilitatea totală pentru toate cele trei teste de 97%. (Redesenat din Loddenkemper R, Boutin C: Thoracoscopy: present diagnostic and therapeutic indications. Eur Respir J 6:1544-1555, 1993.)

Motivele rezultatelor fals-negative ale toracoscopiei includ probe de biopsie insuficiente şi nereprezentative, probabil din cauza lipsei de experienţă a toracoscopistului sau a prezenţei aderenţelor fibroase care împiedică accesul la ţesutul neoplazic.35,42.

Sensibilitatea diagnostică a toracoscopiei este similară pentru toate tipurile de efuziune malignă. Într-un studiu, randamentul total în 287 de cazuri a fost de 62% pentru examenul citologic şi 95% pentru toracoscopie; randamentele relative pentru examinarea citologică şi toracoscopie nu au variat foarte mult pentru carcinoamele pulmonare (n = 67), la 67% şi, respectiv, 96%, pentru primare extratoracice (n = 154), la 62% şi 95,5%, sau pentru mezotelioamele maligne difuze (n = 66% şi, respectiv, 9282%).

Înscenare. Toracoscopia poate fi utilă în stadializarea cancerului pulmonar, mezoteliomului malign difuz şi cancerului metastatic. La pacienţii cu cancer pulmonar, toracoscopia poate ajuta la determinarea dacă revărsatul este malign sau paramalign.42 Ca rezultat, poate fi posibilă evitarea toracotomiei exploratorii pentru stadializarea tumorii. Canto şi asociaţii81 nu au găsit dovezi toracoscopice de implicare pleurală la 8 din 44 de pacienţi cu cancer pulmonar şi revărsat pleural; 6 a procedat la rezecţie, unde s-a confirmat lipsa de implicare pleurală. Noul Ghid de practică clinică a Colegiului American al Medicilor în Piept recomandă ca pacienţii suspectaţi de cancer pulmonar, care au un revărsat pleural accesibil şi o citologie negativă a lichidului pleural, să facă o biopsie pleurală, fie prin tehnici ghidate de imagini, fie prin toracoscopie.81a.

În mezoteliomul malign difuz (Videoclipurile 24-6 şi 24-7), toracoscopia poate oferi un diagnostic mai precoce şi o clasificare histologică mai bună decât biopsia pleurală închisă, datorită probelor de biopsie mai mari şi mai reprezentative şi stadializării mai precise.82,83. au fost observate rezultate pentru pacienţii depistaţi în stadiile incipiente (I şi II).82

Toracoscopia este, de asemenea, utilă în diagnosticul efuziunii pleurale benigne legate de azbest prin excluderea mezoteliomului sau a tumorilor maligne. Pot fi găsite plăci pleurale fibrohialine sau calcificate, groase şi alb sidefat (vezi ca o mică parte a Video 24-8), indicând o posibilă expunere la azbest.82 Probele de biopsie pulmonară toracoscopică şi chiar probele de biopsie din leziuni speciale ale pleurei parietale pot demonstra concentraţii mari de fibre de azbest şi, prin urmare, asigură un sprijin suplimentar pentru boala indusă de azbest48.

Un alt avantaj al toracoscopiei în boala pleurală metastatică este că biopsiile pleurei viscerale şi diafragmatice sunt posibile sub observaţie directă. În plus, dimensiunea mai mare a probelor de biopsie toracoscopică poate oferi o identificare mai uşoară a tumorii primare, incluzând determinarea receptorilor hormonali în cancerul de sân85 şi o clasificare morfologică îmbunătăţită în limfoame.86,87 În plus, gradul de răspândire a tumorii intrapleurale poate fi descris folosind un sistem de scor care s-a demonstrat că se corelează bine cu supravieţuirea88 şi cu răspunsul talc poudra88.

De interes recent este evaluarea mutaţiilor specifice în celulele canceroase pulmonare care pot direcţiona terapia ţintită. În probele de biopsie pleurală, Guo et al90 au găsit o rată de 70% a mutaţiilor receptorului factorului de creştere epidermic şi au concluzionat că specimenele de biopsie pleurală, în acest caz obţinute de VATS, au furnizat un material mai bun decât alte tehnici, inclusiv rezecţia chirurgicală. Ţesutul adecvat pare a fi important pentru aceste teste; fiabilitatea examinării citologice pentru demonstrarea mutaţiilor receptorului factorului de creştere epidermic este supusă cercetărilor ulterioare.91 Nu sunt disponibile studii comparative directe asupra ratei de mutaţie a receptorului factorului de creştere epidermic a probelor histologice şi citologice.

Terapie. În efuziunile pleurale maligne, pleurodeza cu talc atinge rate de succes de peste 90%, după cum se raportează în mai multe serii.39 Deşi există o lipsă de studii controlate randomizate, dozarea cu talc pare să fie cea mai eficientă metodă de pleurodeză. instilare. La 36 de pacienţi au găsit rate de recurenţă mult mai scăzute ale efuziunii după dozarea de talc (13% şi, respectiv, 65%, după 180 de zile). O estimare a costurilor a favorizat şi poudragele de talc, atât pentru spitalizarea iniţială, cât şi pentru recidive. Boutin şi asociaţii35 au comparat aleatoriu instilarea cu talc şi tetraciclină la 40 de pacienţi: după 1 lună, rata de succes a fost de 90% pentru talc şi 80% pentru tetraciclină; cu toate acestea, după 9 luni, pleurodeza cu talc a persistat, în timp ce jumătate a recidivat după tetraciclină. Fentiman şi colegii93 au găsit talcul superior tetraciclinei pentru controlul revărsaturilor pleurale secundare cancerului de sân. Viallat şi asociaţii46, într-un studiu retrospectiv pe peste 300 de pacienţi, au constatat că dozarea cu talc a atins o rată de succes de 90% la 1 lună şi, în 82%, a produs o simfiză pe tot parcursul vieţii. Rata de succes în cazurile de adenocarcinom metastatic a fost mai mare decât în cazurile de mezoteliom. Weissberg şi BenZeev94 au raportat rezultate similare într-o altă serie mare cu 360 de cazuri. Aelony,95, într-o serie de cazuri, a observat o supravieţuire prelungită, cu o medie de 22,4 luni după tratamentul cu pleurodeză cu talc poudrage. Studiile in vitro sugerează că talcul produce apoptoză în celulele mezoteliom maligne umane şi, prin urmare, ar putea avea un efect antitumoral96, precum şi antiangiogenic.97

În chilotoraxul datorat limfomului, Mares şi Mathur98 au prezentat rezultate excelente la dozarea cu talc, toate în cazuri refractare la chimioterapie sau radioterapie. Toţi cei 19 pacienţi cu 24 de hemitorace implicate nu au avut recidivă după 30, 60 şi 90 de zile (8 pacienţi au murit în timpul celor 90 de zile de urmărire).

Dezvoltarea recentă a cateterelor pleurale permanente (numite şi „tunelate") a contestat poziţia pleurodezei cu talc ca primă opţiune de tratament pentru revărsatul pleural malign.99-101 Scopul principal al cateterului pleural permanent este ameliorarea simptomelor prin drenarea repetată a lichidului pleural la domiciliu. Cateterul pleural rezidual poate induce o pleurodeză spontană, cu o rată raportată a varia de la 26% la 70%,101-104 cu o rată medie de 46%.105 Pleurodeza spontană a fost observată între 29 şi 59 de zile.102-104 Pentru drenajul zilnic de unică folosinţă, producătorul de recipiente de

unică folosinţă sunt asigurate de sistemul de drenaj dedicat. Aceste sticle sunt scumpe, iar rambursarea de către casele de asigurări de sănătate nu este asigurată în multe ţări. Complicaţiile raportate sunt funcţionarea defectuoasă a cateterului (9,1%), pneumotoraxul care necesită tub toracic (5,9%), durerea (5,6%) şi cateterul blocat (3,7%). Complicaţiile mai puţin frecvente sunt fractura cateterului, empiemul, celulita şi metastazele tumorale de-a lungul tractului cateterului.105

Nu sunt încă disponibile studii randomizate care să compare dozarea toracoscopică de talc şi plasarea cateterului pleural permanent. Într-un studiu controlat randomizat, pleurodeza în suspensie de talc şi un cateter pleural permanent au fost comparate cu un punct final primar al ameliorării dispneei raportate de pacient; în acest studiu nu s-a găsit nicio diferenţă semnificativă între cele două metode în dispnee sau în calitatea vieţii. Doisprezece pacienţi (22%) din grupul cu suspensie de talc au necesitat proceduri pleurale suplimentare, ceea ce a fost semnificativ în comparaţie cu 3 pacienţi (6%) din grupul cu cateter pleural permanent. Pe de altă parte, semnificativ mai mulţi pacienţi (40%) au prezentat evenimente adverse în grupul cu cateter pleural permanent, comparativ cu 13% în grupul cu talc.106 Într-un studiu de analiză a costurilor, pleurodeza în suspensie de talc s-a dovedit a fi mai rentabilă decât cateterul pleural permanent dacă pacientul a supravieţuit mai mult de 107 săptămâni.

Într-un alt studiu, dozarea toracoscopică de talc şi plasarea cateterului pleural permanent au fost combinate la 30 de pacienţi.108 Pleurodeza cu succes a fost obţinută la 92%; cateterul pleural rezidual ar putea fi îndepărtat la o medie de 7,54 zile. Autorii au afirmat că atât durata spitalizării, cât şi durata utilizării cateterului pleural permanent ar putea fi reduse semnificativ în comparaţie cu oricare dintre procedurile în monoterapie.

Plasarea unui cateter pleural permanent este cel mai probabil cea mai bună opţiune de tratament la pacienţii cu plămâni blocaţi. Pentru toţi ceilalţi pacienţi, avantajul plasării unui cateter pleural permanent, spre deosebire de pleurodeza cu talc toracoscopic (sau combinaţia dintre ambele) rămâne de stabilit. Un avantaj major al pleurodezei cu talc toracoscopic este posibilitatea de a obţine un diagnostic histologic al pleurei în aceeaşi şedinţă. În studiile viitoare care compară cateterul pleural permanent şi pleurodeza cu talc toracoscopic, acest fapt important ar trebui inclus în proiectarea studiului.

Efuziuni pleurale tuberculoase (Video 24-8). Deşi randamentul diagnostic al culturii de lichid pleural combinat cu biopsia cu ac închis pentru diagnosticul de tuberculoză este destul de mare, pot exista indicaţii pentru toracoscopie în revărsările pleurale altfel incerte12,37 (Fig. 24-8). Precizia diagnostică a toracoscopiei este de aproape 100% deoarece medicului patolog i se pun la dispoziţie mai multe probe de biopsie selectate şi există o probabilitate mai mare de obţinere a bacililor tuberculi pe cultură.12,42 În această comparaţie prospectivă intrapacient, s-a stabilit un diagnostic imediat de infecţie cu M. tuberculosis în 100 de cazuri, dar histologic cu nevoie de 94% doar în toracoscopie 94% în toracoscopie. biopsie.12,42 Aceasta poate fi de importanţă clinică, deoarece un diagnostic histopatologic adecvat permite începerea fără întârziere a chimioterapiei antituberculoase. Randamentul combinat

al diagnosticului histologic şi al culturii bacteriologice a fost de 99% pentru toracoscopie şi 51% pentru biopsia cu ac, crescând la 61% atunci când au fost adăugate rezultatele culturii din revărsate (Fig. 24-9). Procentul de culturi pozitive de M. tuberculosis din biopsiile toracoscopice (78%) a fost de două ori mai mare decât cel din lichidul pleural şi biopsiile cu ac combinate (39%), permiţând confirmarea bacteriologică a

Figura 24-8 Vedere prin toracoscop la un pacient cu revărsat pleural tuberculos. Observaţi numeroşii noduli mici albicios de pe pleura parietală (peretele toracic) (partea superioară a fotografiei). Examenul histologic a evidenţiat pleurezie tuberculoasă exudativă floridă cu granuloame cu celule epitelioide, numeroase celule gigantice multinucleate de tip Langerhans şi necroză. Culturile de Mycobacterium tuberculosis din probele de biopsie au fost pozitive, în timp ce cele din efuziune au fost negative. (Din Loddenkemper R, Mathur PN, Noppen M, Lee P: Medical toracoscopy/pleuroscopy: manual and atlas, New York, 2011, Thieme.)

Biopsie pleurală închisă

Figura 24-9 Sensibilitatea diferitelor metode de biopsie (rezultate histologice şi bacteriologice combinate) pentru diagnosticul infecţiei cu Mycobacterium tuberculosis. Numerele reprezintă sensibilitatea (%) a testelor, fie singure, fie combinate, într-o comparaţie prospectivă intrapacient de 100 de pacienţi. Doar toracoscopia are o sensibilitate de 99% pentru diagnosticul de tuberculoză. (Redesenat din Loddenkemper R, Boutin C: Thoracoscopy: present diagnostic and therapeutic indications. Eur Respir J 6:1544-1555, 1993.) diagnosticul şi, mai important, testarea sensibilităţii la medicamente. În 5 din cele 78 de cazuri pozitive (6,4%) s-a constatat rezistenţa la unul sau mai multe medicamente antituberculoase şi a influenţat terapia şi prognosticul.

Biopsia cu ac închis poate avea un randament mare în zonele cu prevalenţă ridicată a tuberculozei, dar chiar şi atunci toracoscopia poate avea alte beneficii.109 Într-un studiu prospectiv pe 40 de cazuri din Africa de Sud, toracoscopia a avut un randament diagnostic de 98% în comparaţie cu un randament diagnostic de 80% din pleural şi biopsii. pentru drenarea completă a efuziunii; drenajul complet iniţial al efuziunii, efectuat în timpul şi după toracoscopie, a fost asociat cu o îmbunătăţire simptomatică mai mare decât orice terapie ulterioară,111 Rolul pozitiv al îndepărtării precoce a lichidului pleural a fost demonstrat recent şi într-un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo din Taiwan. tratament medicamentos precoce, cu cele ale tratamentului medicamentos numai.

Este discutabil dacă să se trateze pacienţii cu medicamente antituberculoase doar pe suspiciunea de pleurezie tuberculoasă dacă prezintă un număr mare de limfocite în lichidul pleural şi un test cutanat pozitiv. Cel puţin în ţările cu o prevalenţă scăzută a tuberculozei,

unde alte teste de laborator precum adenozin deaminaza pot să nu fie specifice, toracoscopia poate fi indicată în locul biopsiilor cu ace oarbe, pentru a dovedi sau exclude tuberculoza. influenţează terapia şi prognosticul.12.109

Alte efuziuni pleurale. Pentru diagnostic, în cazurile cu revărsări care nu sunt nici maligne, nici tuberculoase, toracoscopia poate oferi indicii vizuale asupra cauzei, cum ar fi dezvăluirea depozitelor groase de fibrină albă observate în revărsările reumatoide, calcificări în revărsările după pancreatită, vene dilatate în ciroză hepatică sau semne ale acestor traume ale fluidelor. analiza, iar examinările fizice şi alte examinări sunt de obicei utile, toracoscopia poate fi indicată pentru a confirma suspiciunea clinică.75 Dacă revărsatul pleural este secundar unor boli pulmonare subiacente, cum ar fi infarctul pulmonar sau pneumonia, diagnosticul poate fi pus frecvent la examen vizual şi poate fi confirmat prin biopsie pulmonară5,35,42. expunerea la azbest are probabil revărsat pleural benign legat de azbest, care, prin definiţie, este un diagnostic de excludere a altor cauze, în special a bolilor maligne.82

Pentru diagnostic, în cadrul altor revărsate pleurale nediagnosticate, principala valoare diagnostică a toracoscopiei constă în capacitatea sa de a exclude boala malignă şi tuberculoasă.12,75 Prin intermediul toracoscopiei, proporţia aşa-numitelor revărsate pleurale idiopatice scade, de obicei, sub 10%, în timp ce în studiile care nu s-au utilizat diagnosticul nu poate depăşi diagnosticul de toracoscopie. cazuri.71 Cu toate acestea, acest lucru depinde cu siguranţă şi de selecţia pacienţilor şi de definiţia „idiopatic". Chiar şi după explorarea chirurgicală – standardul de aur – există încă efuzii nediagnosticate.78,114.

Pentru tratament, pleurodeza cu talc poate fi luată în considerare în unele cazuri de efuziuni pleurale nemaligne care sunt recurente şi simptomatice şi nu răspund la terapia medicală (Video 24-9). Astfel de revărsate pot include cele datorate hidrotoraxului hepatic şi renal, chilotoraxului, sindromului unghiei galbene şi lupus eritematos sistemic.115-117 La astfel de pacienţi cu revărsări benigne recidivante nediagnosticate, Vargas şi colegii118 au obţinut pleurodeză cu succes în 20 din 22 de revărsate prin talcoscopul sub toracoscop, folosind tehnica toracoscopică. anestezie generală.

Empyema

Toracoscopia poate fi utilizată şi în gestionarea empiemului precoce, în principal pentru a realiza drenajul precoce şi complet15,35,119,120 (Video 24-10). Ca o procedură intermediară între toracostomia cu tub şi VATS, toracoscopia este eficientă şi, în comparaţie cu drenajul chirurgical, costă semnificativ mai puţin şi evită anestezia generală. Este indicat în special pentru pacienţii fragili cu risc chirurgical ridicat.15,121 În cazurile cu multiple loculaţii, este posibilă deschiderea acestor spaţii pentru îndepărtarea membranelor fibrinopurulente cu forceps şi crearea unei singure cavităţi care poate fi apoi drenată şi irigată cu succes.122 Dacă se efectuează pentru această indicaţie, toracoscopia trebuie efectuată înainte de a deveni precoce adezivele fibroase şi adezive la cursul fibros. efectuează toracoscopie. Adeziunile pot fi evaluate inainte de procedura prin ultrasonografie; aderenţe groase dense pot împiedica toracoscopia sau pleurodeza de

talc.123 De fapt, imagistica ultrasonografică înainte de toracoscopie reduce semnificativ numărul defecţiunilor de acces pleural: ajută la localizarea locului optim pentru toracoscopie şi, în cazul aderenţei complete a pleurei, indică necesitatea unei alte proceduri precum VATS sau biopsie CT ghidată123.

Astfel, dacă este prezentă indicaţia de amplasare a unui tub toracic şi dacă facilităţile sunt disponibile, toracoscopia poate fi efectuată în momentul inserării tubului toracic. În general, toracoscopia este o procedură similară cu plasarea tubului toracic, dar care permite crearea unei singure cavităţi pleurale, permiţând un tratament local mult mai bun.119,122,123 Într-un studiu retrospectiv pe 41 de pacienţi, toracoscopia a avut succes fără intervenţii suplimentare la 35 (85%). (92%), dar la doar 4 din 8 pacienţi cu empiem în stadiu organizatoric. Cu toate acestea, studii prospective privind rolul toracoscopiei în tratamentul empiemului precoce la adulţi nu au fost încă publicate.

Pneumotorax spontan

În pneumotoraxul spontan, toracoscopia are atât scopuri diagnostice, cât şi terapeutice5,35,40,42,125-127,127a (Fig. 24-10). Ori de câte ori se introduce un tub toracic prin tehnica trocarului, este uşor să se utilizeze un dispozitiv optic pentru inspecţia vizuală a plămânului şi a cavităţii pleurale înainte de introducerea tubului toracic. Tehnici speciale, inclusiv toracoscopie cu fluorescenţă, au fost utilizate pentru identificarea bulelor şi a altor porozităţi (Video 24-11).128 Prin inspecţie în timpul toracoscopiei, leziunile subiacente pot fi evaluate direct conform clasificării lui Schramel şi colaboratorii126: stadiul I, cu un plămân endoscopic normal; stadiul II, cu

Figura 24-10 Vedere prin toracoscop la un pacient cu pneumotorax spontan. Pe suprafaţa plămânului (partea inferioară a fotografiei), sunt vizibile bule apicale mari.

aderenţe pleuropulmonare; stadiul III, cu bule mici şi bule (<2 cm în diametru); şi stadiul IV, cu numeroase bule mari (>2 cm în diametru). În 1047 de cazuri de pneumotorax în care toracoscopia a fost utilizată de trei echipe diferite, leziunile patologice au fost detectate în aproximativ 70%, cu procente similare pentru stadiile II, III şi IV12 În acest studiu, ble şi bule au fost detectate în 45% până la 62% din cazuri. Deşi ratele de detecţie a bulelor şi bulelor sunt raportate a fi mai mari (76% până la 100%) în serii care utilizează VATS sau toracotomie,126 este puţin probabil ca bulele mari şi bulele sau fistulele să fie trecute cu vederea în timpul toracoscopiei.

Tratamentul prin toracoscopie poate include electrocauterizarea bulelor şi a bulelor (dacă locul scurgerii de aer este vizibil) şi pleurodeză folosind poudrage de talc (Video 24-12).40,125 Prima utilizare a toracoscopiei pentru tratamentul pneumotoraxului a fost la Viena în 1937 de către Sattler, care a prevenit adeziunile bronhopulate. fistule.4 Dozarea cu talc obţine rezultate excelente, cu rate de recurenţă raportate sub 10%.40 Un studiu

prospectiv a arătat că, pentru pneumotoraxul complicat, definit ca pneumotorax recurent sau persistent, dozarea simplă de talc sub anestezie locală a prevenit o recidivă a pneumotoraxului. pneumotoraxul s-a dovedit mai eficient (doar 1 din 61 de pacienţi cu drenaj de talc a avut o recidivă, comparativ cu 10 din 47 cu drenaj pleural simplu) şi mai rentabil decât drenajul singur.130 Rata de recurenţă după dozarea toracoscopică de talc este de 5%, ceea ce este similar cu rata de recurenţă a VATS este importantă. durere postoperatorie de lungă durată, care se poate dezvolta la mai mult de 30% dintre pacienţi şi poate dura între 3 şi 18 luni.132 În prezent, nu există niciun studiu care să compare direct eficacitatea şi ratele de complicaţii ale VATS şi toracoscopiei.131

Alte tipuri de pneumotorax tratate cu succes prin toracoscopie au inclus cele datorate pneumoniei cu Pneumocystis jirovecii (fostul Pneumocystis carinii), osteosarcomului metastatic, endometrioza pleurală, limfangioleiomiomatoza şi fibroza chistică.75

În dotarea cu talc pentru pneumotorax, doar 2 până la 4 ml de talc pot fi suficiente pentru o pleurodeză eficientă.40 Siguranţa pe termen scurt a insuflării de talc de particule mari la pacienţii cu pneumotorax spontan a fost recent dovedită într-un studiu prospectiv multicentric. capacitatea pulmonară totală a fost în medie de 89% din valoarea prezisă la 46 de pacienţi, în timp ce a fost de 97% din valoarea prezisă la 29 de pacienţi trataţi numai cu toracostomie cu tub.133 În această urmărire pe termen lung, niciunul din grupul Poudrage nu a dezvoltat mezoteliom. Deşi dozarea de talc poate duce la o scădere minimă a capacităţii pulmonare totale, precum şi la îngroşarea pleurală pe radiografia toracică, aceste modificări par a fi neimportante din punct de vedere clinic.72,134 Poudrage de talc poate fi relativ contraindicat pentru pacienţii care pot deveni candidaţi pentru transplant pulmonar, deşi în prezent nu este considerat o contraindicaţie absolută pentru transplantul pulmonar.135.

În Statele Unite, unde talcul de dimensiune mare a particulelor nu este încă disponibil, bullectomia apicală urmată de abraziunea mecanică sau rezecţia pleurei este uneori considerată a fi procedura de elecţie pentru tratamentul pneumotoraxului spontan recurent, dacă sunt prezente bule sau bule apicale. Este important să se adauge pleurodeza (chimică sau mecanică) la o procedură VATS deoarece rata de recurenţă după numai bullectomie este inacceptabil de mare, 27,5% după 10 ani de urmărire într-un studiu.136 Pleurodeza mecanică poate include abraziunea sau o pleurectomie parietală parţială. Există câteva studii care compară aceste abordări. Când pleurodeza cu talc a fost adăugată la procedura VATS, Bridevaux şi colegii73 au descoperit o rată de recurenţă semnificativ mai mică de 1,8%, comparativ cu 9,2% după pleurectomia parietală parţială. Într-o analiză realizată de Sepehripour şi asociaţii137, s-a demonstrat că rata de recurenţă după pleurectomia VATS este mai mică decât după abraziunea pleurală; cu toate acestea, au existat rezultate puţin mai bune cu pleurodeza cu talc decât cu oricare dintre tehnicile mecanice.

Prin urmare, dacă facilităţile sunt disponibile, toracoscopia poate fi efectuată la toţi pacienţii cu pneumotorax spontan la care este indicat drenajul cu tub. Sunt oferite mai multe avantaje: evaluarea precisă a leziunilor subiacente sub control vizual direct, alegerea celor mai bune măsuri de tratament (conservative sau chirurgicale), tratamentul direct prin

electrocauterizare a micilor ble şi bule şi separarea aderenţelor, dacă este necesar, urmată de dozare de talc, precum şi selectarea celei mai bune locaţii pentru plasarea ulterioară a tubului toracic.42

Boli pulmonare difuze

Bolile pulmonare difuze oferă o bună indicaţie pentru toracoscopia diagnostică5,35,42,135,138,139 (Fig. 24-11). O privire de ansamblu asupra întregii suprafeţe pulmonare, asistată de mărirea toracoscopului, permite recoltarea de mostre reprezentative de zone anormale de parenchim. Într-o recenzie a

Figura 24-11 O vedere prin toracoscop la o pacientă cu metastaze pulmonare multiple din cauza cancerului ovarian (partea de jos a fotografiei).

în literatura de specialitate, sensibilitatea probelor de biopsie pulmonară toracoscopică a fost de 93% în 1031 cazuri cu cauze diferite.35 Într-o serie mare de 419 pacienţi cu boli pulmonare difuze, sensibilitatea globală a fost de 85% cu randamente diferite în funcţie de boala de bază: 98% în sarcoidoza stadiul II şi III, 88% în fibroza pulmonară difuză/interstiţială malignă, 88% în fibroza pulmonară difuză. pneumonie şi 42% în histiocitoză X.42 Toracoscopia a fost, de asemenea, utilizată cu un randament ridicat de diagnostic la pacienţii imunocompromişi.138

În comparaţie cu bronhoscopia, toracoscopia este mai invazivă (vezi secţiunea „Contraindicaţii"), dar prezintă câteva avantaje. Oferă mostre semnificativ mai mari şi permite medicului să aleagă locul biopsiei. Spre deosebire de biopsia transbronşică, toracoscopia permite electrocauterizarea, astfel încât sângerarea în urma unei biopsii parenchimatoase toracoscopice poate fi gestionată fără dificultate. În cazurile în care se poate anticipa o fistulă bronchopleurală prelungită după biopsie, ca în cazul fibrozei pulmonare în stadiu terminal, biopsiile toracoscopice trebuie evitate în favoarea unei biopsii VATS cu sutură sau capsare. Vansteenkiste şi colegii139 au descoperit că timpul necesar de drenaj pleural (în medie 5,3 ± 4,7 zile) a fost legat de capacitatea pulmonară totală, ceea ce reflectă severitatea şi rigiditatea bolii pulmonare interstiţiale.

În ceea ce priveşte sensibilitatea şi invazivitatea, toracoscopia se clasifică între biopsia transbronşică şi biopsia pulmonară deschisă.42 Într-un studiu experimental recent pe animale, probele de biopsie pulmonară subpleurală şi profundă au fost prelevate în timpul toracoscopiei la şase oi.140 Nu au fost găsite diferenţe semnificative între biopsiile subpleurale şi cele profunde în ceea ce priveşte scorul mediu de calitate a ţesutului obţinut. Conform acestui studiu, probele de biopsie subpleurală obţinute în timpul toracoscopiei ar putea fi suficiente pentru stabilirea unui diagnostic precis în boala pulmonară difuză parenchimoasă, unde straturile subpleurale sunt implicate.

Boli localizate

Anomaliile localizate ale peretelui toracic, diafragmului şi coloanei vertebrale toracice pot fi diagnosticate folosind toracoscopie dacă spaţiul pleural nu este obliterat.5,42 Plăcile pleurale hialine, mezoteliom pleural localizat, lipom, neurinom, metastaze ale coastelor, eroziuni ale coastelor şi altele asemenea pot fi examinate şi, dacă este necesar, biopsia. Metastaze foarte discrete se găsesc uneori în regiunea diafragmului şi a peretelui toracic posterior, cu sau fără revărsat pleural asociat. Leziunile peretelui toracic pot fi mai uşor de diagnosticat decât leziunile pulmonare: într-un studiu retrospectiv în care au fost analizate 109 cazuri cu leziuni ale peretelui toracic de diferite cauze, sensibilitatea diagnostică a fost de 83%,42 în timp ce, în leziunile pulmonare solitare, sensibilitatea diagnostică globală a fost de doar 46%.

În prezent, aplicarea toracoscopiei a scăzut substanţial pentru boala localizată datorită tehnicilor imagistice mai bune, cum ar fi CT, imagistica prin rezonanţă magnetică şi ultrasonografia, care permit biopsiile ghidate de imagini. De exemplu, astfel de biopsii s-au dovedit utile pentru diagnosticul plăcilor pleurale, lipoamelor şi chisturilor.12 Alternativ, toracoscopia chirurgicală (VATS) va fi acum utilizată pentru aceste indicaţii, deoarece tehnica nu este doar diagnostică, ci permite şi îndepărtarea leziunilor benigne sau maligne.

DIFERENŢE DINTRE TORACOSCOPIE ŞI CHIRURGIA TORACICĂ VIDEOASISTĂ

După cum este descris în secţiunile precedente, toracoscopia este utilizată în principal pentru diagnosticul bolilor pleurale. Cele mai frecvente indicaţii pentru toracoscopie sunt diagnosticul de revărsat pleural cu inspecţia cavităţii pleurale, combinat cu probe de biopsie din pleura parietală şi viscerală, precum şi tratamentul revărsaturilor maligne sau alte refractare la terapie prin pleurodeză de talc (poudrage). Este o tehnică relativ simplă şi ieftină deoarece poate fi efectuată într-o cameră de endoscopie, sub anestezie locală sau sedare conştientă, printr-un singur loc de intrare cu instrumentar de unică folosinţă.

VATS, dimpotrivă, care îşi are rădăcinile din toracoscopie, a fost acum dezvoltată tehnic până la punctul în care poate înlocui toracotomia pentru majoritatea indicaţiilor, dacă nu sunt prezente anumite limitări precum simfiza pleurală densă. VATS necesită o sală de operaţie, anestezie generală cu ventilaţie cu un singur plămân, mai mult de două (de obicei trei) locuri de intrare şi instrumente complexe. În general, este o tehnică mai invazivă şi mai costisitoare, cu un risc mai mare decât toracoscopia; cu toate acestea, în mâinile cu experienţă şi într-un cadru adecvat, VATS este mai puţin invaziv, este mai puţin costisitor şi are un risc mai mic decât procedurile deschise.

Diferitele indicaţii clare fie pentru toracoscopie, fie pentru VATS sunt enumerate în Tabelul 24-1. Cu toate acestea, rămâne o zonă gri de indicaţii pentru care poate fi utilizată oricare dintre metode (vezi Tabelul 24-1). Zonele cenuşii includ tratamentul pneumotoraxului în stadiile I până la III, drenajul empiemului stadiilor I şi II, biopsii în bolile pulmonare difuze parenchimatoase şi intervenţii ale nervului simpatic. Pentru aceste indicaţii alegerea abordării medicale sau chirurgicale depinde de expertiza locală, disponibilitatea tehnicii şi

starea de performanţă şi prognosticul pacientului. Mai multe detalii sunt date în cartea Medical Thoracoscopy/ Pleuroscopy: Manual and Atlas.25

Puncte cheie

Toracoscopia (toracoscopia medicală/pleuroscopia) este mai puţin invazivă decât chirurgia toracică video-asistată (toracoscopia chirurgicală) deoarece se efectuează sub anestezie locală şi sedare conştientă, cel mai frecvent printr-o singură intrare. Este, de asemenea, mai puţin costisitor, deoarece poate fi efectuat într-o suită de endoscopie, folosind endoscoape rigide sau semirigide de unică folosinţă şi, de obicei, nu necesită un anestezist.

Toracoscopia este utilizată astăzi în principal în scopuri de diagnostic, în special în revărsările pleurale de origine altfel nedeterminată, datorită sensibilităţii şi specificităţii sale ridicate pentru diagnosticul de malignitate şi tuberculoză.

Toracoscopia este utilă în stadializarea mezoteliomului malign difuz şi a cancerului pulmonar cu revărsat pleural.

Toracoscopia permite dozarea talcului, care este o metodă conservatoare de mare succes pentru pleurodeza în revărsările pleurale maligne şi recurente.

Toracoscopia poate fi utilă pentru tratamentul pneumotoraxului spontan; introducerea scope prin tehnica trocarului este similară cu introducerea unui tub toracic, iar un dispozitiv optic poate fi utilizat pentru a inspecta spaţiul pleural urmat de coagularea bulelor şi a bulelor şi a pulverizaţiei de talc.

Toracoscopia poate fi utilizată în managementul empiemului precoce, pentru diagnosticul prin biopsie a bolilor pulmonare difuze şi pentru simpatectomie la pacienţii cu hiperhidroză. Ca procedură invazivă, ar trebui utilizată numai dacă alte metode mai simple eşuează sau nu sunt disponibile.

Toracoscopia este o procedură sigură, care este chiar mai uşor de învăţat decât bronhoscopia flexibilă, dacă a fost deja dobândită suficientă experienţă în toracocenteză şi plasarea tubului toracic. Ca parte a pneumologiei intervenţionale, aceasta ar trebui inclusă în programul de formare al medicilor pneumologi.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Bridevaux PO, Tschopp JM, Cardillo G şi colab.: Siguranţa pe termen scurt a pleurodezei talc toracoscopice pentru pneumotoraxul spontan primar recurent. Eur Respir J 38:770-773, 2011.

Brutsche MH, Tassi GF, Gyorik S şi colab.: Tratamentul empiemului toracic multiloculat stratificat ecografic prin toracoscopie medicală. Cufăr 128:3303-3309, 2005.

Havelock T, Teoh R, Laws D şi colab.: Proceduri pleurale şi ultrasunete toracic: Ghid pentru boala pleurală a Societăţii Toracice Britanice 2010. Thorax 65 (Suppl 2): ii61-ii76, 2010.

Hooper CE, Lee TCG, Maskell NA şi colab.: Înfiinţarea unui serviciu specializat în boli pleurale. Respirologie 15:1028-1036, 2010.

Jacobaeus HC: Uber die Moglichkeit, die Zystoskopie bei Untersuchung seroser Hohlungen anzuwenden. Munch Med Wochenschr 57:20902092, 1910.

Janssen J, Collier G, Astoul P, et al: Siguranţa pleurodezei cu poudrage de talc în efuziunea pleurală malignă: un studiu de cohortă prospectiv. Lancet 369:1535-1539, 2007.

Janssen JP: De ce ai sau nu nevoie de toracoscopie. Eur Resp Rev 19:1-4, 2010.

Lee P, Colt HG: Pleuroscopy in 2013. Clin Chest Med 34:81-91, 2013.

Loddenkemper R: Toracoscopie – stadiul tehnicii. Eur Respir J 11:213221, 1998.

Loddenkemper R, Mathur PN, Noppen M, et al: Medical toracoscopy/ pleuroscopy: manual and atlas, New York, 2011, Thieme.

Rahman NM, Ali NJ, Brown G, et al: Local anestetic toracoscopy: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. Thorax 65 (Suppl 2): ii54-ii60, 2010.

Rodriguez-Panadero F, Janssen JP Astoul P: Toracoscopie: prezentare generală şi locul în diagnosticul şi managementul revărsat pleural. Eur Respir J 28:409-421, 2006.

Tassi GF, Davies RJO, Noppen M: Tehnici avansate în toracoscopie medicală. Eur Respir J 28:1051-1059, 2006.

Tschopp JM, Purek L, Frey JG şi colab: Sedare titrată cu propofol pentru toracoscopie medicală: un studiu de fezabilitate şi siguranţă. Respiraţie 82:451457, 2011.

Tschopp JM, Rami-Porta R, Noppen M, et al: Management of spontaneous pneumotorax: state of the art. Eur Respir J 28:637-650, 2006.

Referinţe

Jacobaeus HC: Uber die Moglichkeit, die Zystoskopie bei Untersuc- hung seroser Hohlungen anzuwenden. Munch Med Wochenschr 57:2090-2092, 1910.

Hoksch B, Birken-Bertsch H, Muller JM: Toracoscopie înainte de Jacobaeus. Ann Thorac Surg 74:1288-1290, 2002.

Jacobaeus HC: Cauterizarea aderenţelor în terapia cu pneumotorax artificial a tuberculozei. Am Rev Tuberc 6:871, 1922.

Loddenkemper R: Toracoscopie medicală—perspectivă istorică. În Beamis JF Jr, Mathur PN, Mehta AC, editori: Interventional pulmonary medicine, New York, 2004, Marcel Dekker, pp 411-429.

Brandt HJ, Loddenkemper R, Mai J, editori: Atlas of diagnostic toracoscopy: indications—technique, New York, 1985, Thieme.

Seijo LM, Sterman DH: Pneumologie intervenţională. N Engl J Med 344:740-749, 2001.

Inderbitzi R, Althaus U: Toracoscopie terapeutică, o nouă tehnică chirurgicală (rezumat). Thorac Cardiovasc Surg 39(Suppl):89, 1991.

Miller JI Jr: Toracoscopie terapeutică: noi orizonturi pentru o procedură stabilită (editorial). Ann Thorac Surg 52:1036-1037,

1991.

Landreneau RI, Mack MI, Hazelrigg SR şi colab.: Chirurgie toracică asistată video: concepte tehnice de bază şi strategii de abordare intercostală. Ann Thorac Surg 54:800-807, 1992.

LoCicero J: Chirurgie toracică minim invazivă, chirurgie toracică asistată video şi toracoscopie (editorial). Cufă 102:330-331,

1992.

Mathur PN, Boutin C, Loddenkemper R: Toracoscopie „medicală": tehnică şi indicaţii în medicina pulmonară. J Bronchol 1:228-239, 1994.

Loddenkemper R: Toracoscopie – stadiul tehnicii. Eur Respir J 11:213-221, 1998.

Noppen M, Herregodts P, D'haese J, şi colab.: O tehnică simplificată de simpaticoliză T2-T3 pentru tratamentul hiperhidrozei esenţiale: rezultate pe termen scurt la 100 de pacienţi. J Laparoendosc Surg 6:151-159,

1996.

Noppen M, Meysman M, D'Haese J, şi colab: Splanchnolysis toracoscopic pentru ameliorarea durerii cronice de pancreatită: experienţă de la un grup de pneumologi. Chest 113:528-531, 1998.

Tassi GF, Davies RJO, Noppen M: Tehnici avansate în toracoscopie medicală. Eur Respir J 28:1051-1059, 2006.

Dijkman JH, Martinez Gonzales del Rio J, Loddenkemper R, şi colab: Raport al grupului de lucru al „UEMS Monospecialty Section on Pneumology" privind cerinţele şi facilităţile de formare în Europa. Eur Respir J 7:1019-1022, 1994.

Tape TG, Blank LL, Wigton RS: Abilităţi procedurale ale pneumologilor practicanţi: un sondaj naţional de 1.000 de membri ai Colegiului American al Medicilor. Am J Respir Crit Care Med 151:282-287, 1995.

Lee P, Lan RS, Colt HG: Sondajul perspectivelor pneumologilor asupra toracoscopiei. J Bronchol 10:99-106, 2003.

Pastis NJ, Nietert PJ, Silvestri GA: Variaţie în formarea pentru procedurile pulmonare intervenţionale în rândul burselor de îngrijire pulmonară/critică din SUA - un sondaj al directorilor de burse. Cufăr 127:16141618, 2005.

Burrows NJ, Ali NJ, Cox GM: Utilizarea şi dezvoltarea toracoscopiei medicale în Regatul Unit în ultimii 5 ani. Respir Med 7:1234-1238, 2006.

Buchanan DR, Neville E, editori: Thoracoscopy for physicians: a practice guide, Londra, 2004, Arnold.

Hooper CE, Lee TCG, Maskell NA şi colab.: Înfiinţarea unui serviciu specializat în boli pleurale. Respirologie 15:1028-1036, 2010.

Medford ARL, Agrawal S, Free CM şi colab: Un serviciu de toracoscopie video-asistată cu anestezie locală: analiză prospectivă a performanţei într-un centru respirator terţiar din Regatul Unit. Lung Cancer 66:355-358, 2009.

Rahman NM, Ali NJ, Brown G şi colab.: Toracoscopie cu anestezie locală: Ghid pentru boala pleurală a Societăţii Toracice Britanice 2010. Thorax 65 (Suppl 2): ii54-ii60, 2010.

Loddenkemper R, Mathur PN, Noppen M, et al: Medical toracoscopy/ pleuroscopy: manual and atlas, New York, 2011, Thieme.

Ernst A, Hersh CP, Herth F şi colab: Un instrument nou pentru evaluarea spaţiului pleural: o experienţă la 34 de pacienţi. Cufăr 122:1530-1534, 2002.

Lee P, Colt HG: Pleuroscopy in 2013. Clin Chest Med 34:81-91,

2013.

Munawar M, Khan MA, Edwards J, et al: Toracoscopul semirigid autoclavabil: calea de urmat în boala pleurală? Eur Respir J 29:571-574, 2007.

28a. Yap KH, Phillips MJ, Lee YC: Toracoscopie medicală: toracoscopie rigidă sau pleuroscopie flexi-rigidă? Curr Opin Pulm Med 20(4):358-365,

2014.

Rodriguez-Panadero F, Janssen JP, Astoul P: Toracoscopie: prezentare generală şi locul în diagnosticul şi managementul revărsat pleural. Eur Respir J 28:409-421, 2006.

Boutin C, Viallat JR, Cargnino C, et al: Thoracoscopy in maligne pleural efusions. Am Rev Respir Dis 124:588-592, 1981.

Ernst A, Silvestri GA, Johnstone D: Proceduri pulmonare intervenţionale: linii directoare de la Colegiul American al Medicilor Piept. Chest 123:1693-1717, 2003.

Colt HG, Davoudi M, Quadrelli S, et al: Utilizarea valorilor bazate pe competenţe pentru a determina eficacitatea unui curs postuniversitar de toracoscopie. Respiraţie 80:553-559, 2010.

Loddenkemper R, Lee P, Noppen M, et al: Medical toracoscopy/ pleuroscopy: step by step. Respira 8:156-167, 2011.

Gruning W, Loddenkemper R: Toracoscopie/pleuroscopie medicală. Video cu procedura, European Respiratory Society 201235.

Boutin C, Viallat JR, Aelony Y, editori: Practical Thoracoscopy, New York, 1991, Springer.

Tassi GF, Marchetti GP, Pinelli V, et al: Minitoracoscopie: o tehnică complementară pentru toracoscopie medicală. Respiraţie 82:204206, 2011.

36a. DePew ZS, Wigle D, Mullon JJ şi colab.: Fezabilitatea şi siguranţa toracoscopiei medicale în ambulatoriu la un centru medical terţiar mare: o iniţiativă de colaborare medico-chirurgicală. Cufăr 146:398-405, 2014.

Loddenkemper R: Toracoscopie medicală. În Light RW, Lee YCG, editori: Textbook of pleural diseases, ed 2, Londra, 2008, Hodder Arnold, pp 583-597.

Rodriguez-Panadero F, Antony VB: Pleurodesis: stadiul tehnicii. Eur Respir J 10:1648-1654, 1997.

Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P, et al: Management of maligne pleural efusions (Declaraţia ATS/ERS). Am J Respir Crit Care Med 162:1987-2001, 2000.

Boutin C, Astoul P, Rey F şi colab.: Toracoscopie în diagnosticul şi tratamentul pneumotoraxului spontan. Clin Chest Med 16:497503, 1995.

Janssen JP, Boutin C: Toracoscopie extinsă: o metodă de biopsie care trebuie utilizată în cazul aderenţelor pleurale. Eur Respir J 5:763-766, 1992.

Loddenkemper R, Boutin C: Toracoscopie: prezentaţi indicaţii diagnostice şi terapeutice. Eur Respir J 6:1544-1555, 1993.

Colt HG: Toracoscopie: un studiu prospectiv al siguranţei şi rezultatului. Chest 108:324-329, 1995.

Boutin C, Viallat JR, Cargnino P et al: Thoracoscopy. În Chretien J, Bignon J, Hirsch A, editori: Lung biology in health and disease. Vol 30: the pleura in health and disease, New York, 1985, Marcel Dekker, pp 587-622.

Menzies R, Charbonneau M: Toracoscopie pentru diagnosticul bolii pleurale. Ann Intern Med 114:271-276, 1991.

Viallat JR, Rey F, Astoul P, et al: Thoracoscopic talc poudrage. Pleurodeza pentru efuziuni maligne: o revizuire a 360 de cazuri. Chest 110:1387-1393, 1996.

Cho K, Ozawa S, Kuzihara M, et al: Modificări cardiorespiratorii în toracoscopie sub anestezie locală. J Bronchol 7:215-220, 2000.

Boutin C, Rey F, Viallat JR: Prevenirea însămânţarii maligne după proceduri de diagnostic invazive la pacienţii cu mezoteliom pleural: un studiu randomizat de radioterapie locală. Chest 108:754-758, 1995.

Davies HE, Musk AW, Lee YC: Radioterapie profilactică pentru locurile de puncţie pleurală în mezoteliom: controversa continuă. Curr Opin Pulm Med 14:326-330, 2008.

Medford ARL, Entwisle JJ: Indicaţii pentru ultrasunete în medicina toracică: un studiu observaţional. Postgrad Med J 86:8-11, 2010.

Havelock T, Teoh R, Laws D şi colab.: Proceduri pleurale şi ultrasunete toracic: Ghid pentru boala pleurală a Societăţii Toracice Britanice 2010. Thorax 65 (Suppl 2): ii61-ii76, 2010.

Mares DC, Mathur PN: Toracoscopie medicală: perspectiva pneumologului. Semin Respir Crit Care Med 18:603-615, 1997.

Hersh CP, Feller-Kopman D, Wahidi M şi colab.: Ghid cu ultrasunete pentru toracoscopie medicală: o abordare nouă. Respiraţie 70:299-301, 2003.

Noppen M: Ecografia toracica este ok pentru alpinisti si astronauti...si pentru pneumologi? (editorial). Respiraţie 70:240-241, 2003.

Tschopp JM, Purek L, Frey JG şi colab: Sedare titrată cu propofol pentru toracoscopie medicală: un studiu de fezabilitate şi siguranţă. Respiraţie 82:451-457, 2011.

Jose RJ, Shaefi S, Navan N: Sedare pentru bronhoscopie flexibilă: dovezi actuale şi emergente. Eur Respir Rev 22:106-116, 2013.

D'haese J, Camu F, Noppen M, et al: Anestezia intravenoasă totală şi ventilaţia cu jet de înaltă frecvenţă în timpul simpatectomiei endoscopice transtoracice pentru tratamentul hiperhidrozei palmare esenţiale: o nouă abordare. J Cardiothorac Vasc Anesth 10:767-771, 1996.

Chhajed PN, Kaegi B, Rajasekaran R, et al: Detectarea hipoventilaţiei în timpul toracoscopiei: monitorizarea combinată a tensiunii cutanate de dioxid de carbon şi a oximetriei cu un nou senzor digital. Cufăr 127(2):585-588, 2005.

Lee P, Colt HG: Utilizarea toracoscopiei de diagnostic pentru un efect optim. J Respir Dis 24:503-509, 2003.

Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, et al: Management of a malign pleural efusion: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. Thorax 65 (Suppl 2): ii32-ii40, 2010.

Goodman A, Davies CW: Eficacitatea drenajului pe termen scurt comparativ cu tubul toracic pe termen lung după pleurodeza cu suspensie de talc la pacienţii cu revărsate pleurale maligne: un studiu randomizat. Lung Cancer 54:5155, 2006.

Yim AP, Chan AT, Lee TW şi colab.: Insuflaţia toracoscopică de talc versus suspensie de talc pentru revărsat pleural malign simptomatic. Ann Thorac Surg 62:1655-1658, 1996.

Stefani A, Natali P Casali C, et al: Talc poudrage versus talc slurry in the treatment of malign pleural efusion. Un studiu comparativ prospectiv. Eur J Cardiothorac Surg 30:827-832, 2006.

Dressler CM, Olak J, Herndon JE, şi colab.: Studiu intergrup de fază III al sclerozei cu nămol de talc pentru revărsatul pleural malign. Cufăr 127:909-915, 2007.

Kennedy L, Sahn SA: Pleurodeza cu talc pentru tratamentul pneumotoraxului şi revărsat pleural. Chest 106:1215-1222, 1984.

Light RW: Talcul nu trebuie utilizat pentru pleurodeză. Am J Respir Crit Care Med 162:2024-2026, 2000.

Sahn SA: Talcul ar trebui folosit pentru pleurodeză. Am J Respir Crit Care Med 162:2023-2024, 2000.

Gonzales AV Bezwada V Beamis JF Jr, et al: Leziune pulmonară în urma insuflaţiei toracoscopice de talc: experienţa unui singur centru nord-american. Cufăr 137:1375-1381, 2010.

Ferrer J, Villarino MA, Tura JM şi colab.: Preparatele de talc utilizate pentru pleurodeză variază semnificativ de la un preparat la altul. Cufăr 119:1901-1905, 2001.

Janssen JP: Pleurodeza toracoscopică cu talc este cu adevărat sigură? Monaldi Arch Chest Dis 61:35-38, 2004.

Janssen J, Collier G, Astoul P, et al: Siguranţa pleurodezei cu poudrage de talc în efuziunea pleurală malignă: un studiu de cohortă prospectiv. Lancet 369:1535-1539, 2007.

Noppen M: Cui îi este (încă) frică de talc? Eur Respir J 29:619-621, 2007.

Bridevaux PO, Tschopp JM, Cardillo G şi colab.: Siguranţa pe termen scurt a pleurodezei talc toracoscopice pentru pneumotoraxul spontan primar recurent. Eur Respir J 38:770-773, 2011.

Tschopp JM, Schnyder JM, Astoul P, et al: Pleurodesis by talc poudrae under simple medical toracoscopy: an international opinion. Thorax 64:2 73-2 74, 2009.

Light RW: revărsat pleural nediagnosticat. Clin Chest Med 27:309319, 2006.

Medford AR: Costuri beneficii teoretice ale toracoscopiei medicale (MT). Respir Med 104:1075-1076, 2010.

Janssen JP, Ramlal S, Mravumac M: Urmărirea pe termen lung a efuziunii pleurale exudative după toracoscopie nondiagnostic. J Bronchol 11:169-174, 2004.

Ryan CJ, Rodgers RF, Unni UK şi colab.: Rezultatul pacienţilor cu revărsat pleural de cauză nedeterminată la toracotomie. Mayo Clin Proc 56:145-149, 1981.

Chrysanthidis MG, Janssen JP: Videotoracoscopie cu autofluorescenţă în revărsate pleurale exudative: rezultate preliminare. Eur Respir J 26:989-992, 2005.

Harris RJ, Kavuru MS, Rice TW: Utilitatea diagnostică şi terapeutică a toracoscopiei. O recenzie. Chest 108:828-841, 1995.

Canto A, Ferrer G, Romagosa V et al: Cancerul pulmonar şi revărsatul pleural: semnificaţia clinică şi studiul locaţiilor metastatice pleurale. Chest 87:649-652, 1985.

81a. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM: Stabilirea diagnosticului de cancer pulmonar: diagnosticul şi managementul cancerului pulmonar, a treia ed.: Colegiul American al Medicilor în Piept, ghiduri de practică clinică bazate pe dovezi. Cufăr 143(5 Suppl):e142S-e165S, 2013.

Greillier L, Astoul P: Mezoteliom şi boli pleurale legate de azbest. Respiraţia 76:1-15, 2008.

Scherpereel A, Astozul P, Baas P, et al: Ghidurile Societăţii Europene de Respiraţie şi ale Societăţii Europene de Chirurgii Toracici pentru managementul mezoteliomului pleural malign. Eur Respir J 35:479-495, 2010.

Boutin C, Dumortier P, Rey F şi colab: Black spots concentre oncogenic asbestosis fibres in the parietal pleura: Thoracoscopic and Mineralogic study Am J Respir Crit Care Med 153:111-119, 1996.

Schwarz C, Lubbert H, Rahn W, et al: Toracoscopie medicală: conţinutul receptorilor hormonali în metastazele pleurale din cauza cancerului de sân. Eur Respir J 24:728-730, 2004.

Celikoglu F, Teirstein AS, Krellenstein DJ: Efuziune pleurală în limfomul non-Hodgkin. Chest 101:1357-1360, 1992.

Schwarz C, Bittner R, Kirsch A, et al: O femeie de 62 de ani cu revărsări pleurale bilaterale şi infiltrate pulmonare cauzate de hematopoieza extramedulară. Respiraţie 78:110-113, 2009.

Sanchez-Armengol A, Rodriguez-Panadero F: Supravieţuirea şi pleurodeza talcului în carcinomul pleural metastatic, revizuit: raport de 125 de cazuri. Chest 104:1482-1485, 1993.

Antony VB, Nasreen N, Mohammed KA şi colab.: Pleurodeza de talc: factorul de creştere a fibroblastelor de bază mediază fibroza pleurală. Cufăr 126:15221528, 2004.

Guo H, Wan Y, Tian G şi colab: Mutaţiile EGFR prezic un rezultat favorabil pentru revărsatul pleural malign al adenocarcinomului pulmonar cu terapia Tarceva. Oncol Rep 2 7:880-890, 2012.

Goto K, Satouchi M, Ishii G, et al: Un studiu de evaluare a testelor de mutaţii EGFR utilizate pentru cancerul pulmonar fără celule mici în cadrul diagnosticului. Ann Oncol 23:2914-2919, 2012.

Diacon AH, Wyser C, Bolliger CT şi colab.: Comparaţie prospectivă randomizată a debitului toracoscopic de talc sub anestezie locală versus instilarea de bleomicină pentru pleurodeză în efuziunile pleurale maligne. Am J Respir Crit Care Med 162:1445-1449, 2000.

Fentiman IS, Rubens RD, Hayward JL: O comparaţie a talcului intracavitar şi a tetraciclinei pentru controlul efuziunilor pleurale secundare cancerului de sân. Eur J Cancer Clin Oncol 22:1079-1081, 1986.

Weissberg D, BenZeev I: Pleurodeza de talc: experienţă cu 360 de pacienţi. J Thorac Cardiovasc Surg 106:689-695, 1993.

Aelony Y: Tratamentul efuziunii pleurale mezoteliomatoase: terapie experimentală versus dozarea toracoscopică de talc? Pro: Terapia cu talc pou- drage. J Bronchol 8:54-59, 2001.

Nasreen N, Mohammed KA, Dowling PA: Talcul induce apoptoza în celulele umane de mezoteliom malign in vitro. Am J Respir Crit Care Med 161:595-600, 2000.

Najmunnisa N, Mohammed KA, Brown S şi colab.: Talcul mediază angiostaza în efuziunile pleurale maligne prin inducerea endostatinului. Eur Respir J 29:761-769, 2007.

Mares CC, Mathur PN: Pleurodeza toracoscopică de talc pentru chilotorax indus de limfom, o serie de cazuri de douăzeci şi două de hemitorace tratate la optsprezece pacienţi. Am J Respir Crit Care Med 155:A481,

1997.

Lee P: Punct: pleurodeza toracoscopică cu talc ar trebui să fie primul tratament pentru revărsat malign? Da. Cufă 142:15-17, 2012.

Light RW: Contrapunct: pleurodeza toracoscopică cu talc ar trebui să fie primul tratament pentru revărsat malign? Nr. Cufă 142:17-19, 2012.

MacEachern P, Tremblay A: Controversa pleurală: pleurodeză versus catetere pleurale reziduale pentru revărsate maligne. Respirology 16:747-754, 2011.

Tremblay A, Michaud G: Experienţă cu un singur centru cu 250 de inserţii de cateter pleural tunel pentru revărsat pleural malign. Cufăr 129:362-368, 2006.

Suzuki K, Servais EL, Rizk NP şi colab: Paliaţie şi pleurodeză în revărsatul pleural malign: rolul cateterelor pleurale tunelizate. J Thorac Oncol 6:762-767, 2011.

Warren WH, Kalimi R, Khodadadian LM şi colab: Managementul revărsaturilor pleurale maligne folosind cateterul Pleurx. Ann Thorac Surg 85:1049-1055, 2008.

Van Meter MEM, McKee KY, Kohlwes RJ: Eficacitatea şi siguranţa cateterelor pleurale tunelizate la adulţi cu revărsări pleurale maligne: o revizuire sistematică. J Gen Int Med 26:70-76, 2010.

Davies H, Mishra EK, Kahan BC şi colab.: Efectul unui cateter pleural permanent faţă de tubul toracic şi pleurodeza de talc pentru ameliorarea dispneei în

pacienţii cu revărsat pleural malign. JAMA 307:2383-2389, 2012.

Olden AM, Holloway R: Tratamentul revărsat pleural malign: cateter pleurx sau pleurodeză de talc? O analiză cost-eficacitate. J Palliat Med 13:59-65, 2010.

Reddy C, Ernst A, Lamb C şi colab: Pleurodeza rapidă pentru revărsate pleurale maligne. Un studiu pilot. Cufăr 139:1419-1423, 2011.

Diacon AH, van de Wal BW, Wyser C şi colab.: Instrumente de diagnosticare în pleurezia tuberculoasă: un studiu comparativ direct. Eur Respir J 22:589591, 2003.

Walzl G, Wyser C, Smedema J şi colab.: Compararea randamentului diagnostic al biopsiei pleurale cu ac Abrams şi toracoscopiei. Am J Respir Crit Care Med 153:A460, 1996.

Wyser C, Walzl G, Smedema JP şi colab: Corticosteroizi în tratamentul pleurezie tuberculoase: un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, randomizat. Chest 110:333-338, 1996.

Chung CL, Chen CH, Yeh CH, şi colab: Drenaj eficient timpuriu în tratamentul pleureziei tuberculoase loculate. Eur Respir J 31:12611267, 2008.

Janssen JP: De ce ai sau nu nevoie de toracoscopie. Eur Resp Rev 19:1-4, 2010.

Venekamp LN, Velkeniers B, Noppen M: Există „pleurita idiopatică”? Istoria naturală a pleuritei nespecifice diagnosticată după toracoscopie. Respiraţie 72:74-78, 2005.

Sudduth C, Sahn SA: Pleurodeza pentru revărsate pleurale nemaligne: recomandări. Chest 102:1855-1860, 1992.

Aelony Y, King R, Boutin C: Toracoscopic talc poudrage pleurodesis pentru revărsate pleurale recurente cronice. Ann Intern Med 115:778782, 1991.

Glazer M, Berkman N, Lafair JS, et al: Pleurodeza cu suspensie de talc de succes la pacienţii cu revărsat pleural non-malign: raport de 16 cazuri şi revizuire a literaturii. Cufăr 117:1404-1409, 2000.

Vargas FS, Milanez JRC, Filomeno LTB şi colab.: Talc intrapleural pentru prevenirea recidivelor în efuziunile pleurale benigne sau nediagnosticate. Chest 106:1771-1775, 1994.

Soler M, Wyser C, Bolliger CT şi colab.: Tratamentul empiemului parapneumonic precoce prin toracoscopie „medicală". Schweiz Med Wochenschr 127:1748-1753, 1997.

Loddenkemper R, Kaiser D, Frank W: Tratamentul efuziunii pleurale parapneumonice şi al empiemului - vedere conservatoare. Eur Respir Mon 29:199-207, 2004.

Heffner JE, Klein JS, Hampson C: Managementul intervenţional al infecţiilor pleurale. Cufăr 136:1148-1159, 2009.

Brutsche MH, Tassi GF, Gyorik S şi colab.: Tratamentul empiemului toracic multiloculat stratificat ecografic prin toracoscopie medicală. Cufăr 128:3303-3309, 2005.

Medford ARM, Agrawal S, Bennet JA: Ecografia toracică înainte de toracoscopia medicală îmbunătățește accesul pleural și prezice septarea fibroasă. Respirologie 15:804-808, 2010.

Ravaglia C, Gurioli C, Tomasetti S, et al: Este toracoscopia medicală eficientă în managementul empiemului toracic multiloculat şi organizat? Respiraţia 84:219-224, 2012.

Tschopp JM, Rami-Porta R, Noppen M, et al: Management of spontaneous pneumotorax: state of the art. Eur Respir J 28:637-650, 2006.

Schramel FMNH, Postmus PE, Vanderschueren RG: Aspecte actuale ale pneumotoraxului spontan. Eur Respir J 10:13 72-1379, 1997.

van de Brekel JA, Duurkens VA, Vanderschueren RG: Pneumotorax: rezultate ale toracoscopiei şi pleurodezei cu poudrage de talc şi toracotomie. Chest 103:345-347, 1993.

127a. Parrrish S, Browning RF, Turner JF şi colab: Rolul toracoscopiei medicale în pneumotorax. J Thoracic Dis 6(S4):S383-S391, 2014.

Noppen M, De Keukeleire T, Hanon S şi colab.: toracoscopie cu autofluorescenţă îmbunătăţită cu fluorescein la pneumotoraxul spontan primar şi subiecţii normali. Am J Respir Crit Care Med 174:26-30, 2006.

Tschopp JM, Brutsche M, Frey JG: Tratamentul pneumotoraxului spontan complicat prin pleurodeză simplă de talc sub toracoscopie şi anestezie locală. Thorax 52:329-332, 1997.

Tschopp JM, Boutin C, Astoul P, et al: Talcage prin toracoscopie medicală pentru pneumotoraxul spontan primar este mai rentabil decât drenajul: un studiu randomizat. Eur Respir J 20:1003-1009, 2002.

Grundy S, Bentley A, Tschopp JM: Pneumotorax spontan primar: o boală difuză a pleurei. Respiraţia 83:185-189, 2012.

Jutley RS, Khalil MW, Rocco G: Uniportal vs tehnica VATS standard cu trei porturi pentru pneumotoraxul spontan: compararea durerii postoperatorii şi a paresteziei reziduale. Eur J Cardiothor Surg 28:43-46, 2005.

Lange P, Mortensen J, Groth S: Funcţia pulmonară 22-35 de ani după tratamentul pneumotoraxului spontan idiopatic cu poudrage de talc sau drenaj simplu. Thorax 43:559-561, 1988.

Gyorik S, Erni S, Studler U, et al: Urmărirea pe termen lung a pleurodezei talc toracoscopice pentru pneumotoraxul spontan primar. Eur Respir J 29:757-760, 2007.

Judson MA, Sahn SA: Spaţiul pleural şi transplantul de organe. Am J Respir Crit Care Med 153:1153-1165, 1996.

Nakanishi K: Efectul pe termen lung al unei bullectomie capsate toracoscopice în monoterapie pentru prevenirea recidivei pneumotoraxului spontan primar. Surg Today 39:553-557, 2012.

Sepehripour A, Nasir A, Shah R: Pleurodeza mecanică are rezultate mai bune decât pleurodeza chimică pentru pneumotoraxul spontan primar recurent? Interactive Cardiovasc Thorac Surg 14:307-311, 2012.

Dijkman JH, Van der Meer JW, Bakker W şi colab.: Biopsie pulmonară transpleurală pe calea toracoscopică la pacienţii cu boală pulmonară interstiţială difuză. Chest 82:76-83, 1982.

Vansteenkiste J, Verbeken E, Thomeer M şi colab: Biopsie pulmonară toracoscopică medicală în boala pulmonară interstiţială: un studiu prospectiv al calităţii biopsiei. Eur Respir J 14:585-590, 1999.

Emam RH, Froudarakis ME, Refaat AI şi colab.: Biopsii pulmonare subpleurale versus profunde obţinute în timpul pleuroscopiei pentru examinare histologică: un studiu experimental pe animale. Respiraţie 84:423428, 2012.

SECŢIUNEA F

EVALUARE

TESTARE A FUNCŢIEI PULMONARE

cerinţele de echipamente şi protocol şi rezultatele clinice ale acestora.

Acest capitol are o versiune online extinsă. O multitudine de detalii despre proceduri, valori normale şi prezise, ecuaţii şi descrieri ale tehnicilor pot fi găsite în capitolul online.

INTRODUCERE

Testele funcţionale pulmonare permit evaluarea precisă şi reproductibilă a stării funcţionale a sistemului respirator. Merită subliniat faptul că testele funcţiei pulmonare nu diagnostichează boli specifice. Diferite boli cauzează modele diferite de anomalii într-o baterie de teste ale funcţiei pulmonare. Aceste modele ne permit să cuantificăm severitatea bolii respiratorii, ceea ce ne permite să detectăm boala devreme şi să caracterizăm istoria naturală şi răspunsul la tratament. Este important să ne amintim, totuşi, că aceste concluzii se bazează pe inferenţe, nu pe dovezi specifice. Acurateţea inferenţelor noastre depinde de cunoaşterea completă a bazei fiziologice a funcţiilor testate, de echipamente validate corespunzător şi de protocoale adecvate. Scopul acestui capitol este de a descrie aceste teste ale funcţiei pulmonare, trecând în revistă pe scurt baza lor fiziologică,

PROPRIETĂŢI MECANICE ALE APARATULUI RESPIRATOR

MĂSURĂRILE FUNCŢIEI VENTILATORII

Determinanţii fiziologici ai fluxului de aer în timpul respiraţiei liniştite, fluxul maxim de aer, volumele pulmonare şi recul elastic sunt analizaţi în detaliu în Capitolul 5. Figura 25-1 trece în revistă mecanismele implicate în determinarea fluxului maxim de aer.

Flux

Spirometrie forţată

Spirometria necesită înregistrarea volumului de aer inspirat şi expirat, reprezentat în timp, în timpul unei serii de manevre ventilatorii. Curbele rezultate permit

INDICAŢII. Există mai multe motive pentru efectuarea spirometriei:

În orice ocupaţie care este potenţial periculoasă pentru plămâni, lucrătorii individuali ar trebui monitorizaţi periodic prin spirometrie pentru a detecta şi cuantifica dovezile problemelor pulmonare.

Spirometria pare a fi cea mai bună metodă de identificare a fumătorilor cu risc de a dezvolta obstrucţie cronică severă a fluxului de aer.1

Spirometria poate indica riscul statistic al procedurilor chirurgicale specifice pentru un grup de pacienti, dar probabil nu este utila pentru pacientul individual. Desaturarea oxigenului arterial este un indicator mult mai bun al probabilităţii unui risc ridicat asociat cu o procedură chirurgicală (de exemplu, nevoia de ventilaţie mecanică postoperatorie prelungită) decât spirometria.2

Multe agenţii guvernamentale (de exemplu, Administraţia Securităţii Sociale) solicită rezultate ale spirometriei pentru a cuantifica afectarea la pacienţii care pretind invaliditate cauzată de bronşită cronică sau emfizem, precum şi pneumoconioze, fibroză pulmonară şi alte tulburări pulmonare.

Rezultatele spirometrice, inclusiv debitele de vârf, sunt extrem de utile în evaluarea eficacităţii tratamentului la pacienţii astmatici. Aceste teste simple sunt la fel de valoroase pentru cuantificarea efectelor tratamentului la pacienţii cu alte forme de obstrucţie cronică a fluxului de aer, precum şi multe forme de tulburări restrictive.

Spirometria poate fi foarte sensibilă pentru evaluarea progresiei bolii, mai ales dacă valorile iniţiale sau rezultatele obţinute la începutul cursului bolii sunt disponibile pentru comparaţie. Variaţia în intervalul normal este atât de mare încât modificările rezultatelor testelor în serie sunt mult mai sensibile decât o singură valoare pentru detectarea funcţiei anormale. De exemplu, modificările capacităţii vitale forţate s-au dovedit a fi predictive pentru timpul de supravieţuire în fibroza pulmonară idiopatică.3

Spirometria este un test de screening excelent pentru detectarea obstrucţiei cronice a fluxului de aer, localizarea şi gradarea unui orificiu critic în căile respiratorii centrale, dar poate fi utilă şi în detectarea tulburărilor restrictive.

Figura 25-1 Model de limitare a fluxului expirator. Sus, relaţiile statice dintre presiunea pleurală (Ppl), presiunea alveolară (Palv) şi presiunea intraluminală a căilor respiratorii (PAW) şi dimensiunile căilor respiratorii la un volum pulmonar fix. Mijloc şi inferior, Condiţii la debutul fluxului maxim şi, respectiv, cu efort expirator crescut. Liniile punctate arată dimensiunile statice ale căilor respiratorii pentru comparaţie cu starea dinamică. Toate cele trei panouri arată presiuni (cm H2O) la acelaşi volum pulmonar: 60% din capacitatea pulmonară totală, unde presiunea de recul elastic pulmonar este de +16 cm H2O şi este egală cu presiunea transpulmonară (PL) (PL = Palv - Ppl). Sus, când condiţiile sunt

statice, Palv este zero (adică, atmosferic) și debitul (V) la gură este zero. Mijloc, Subiectul face un efort expirator forţat la acelaşi volum pulmonar. Acum V este de 6,5 L/sec condus de Palv de +36 cm H2O. Din cauza rezistenţelor pe căile respiratorii de la alveolă la gură, PAW scade până la punctul în care PAW = Ppl (+20 cm H2O, care se numeşte punct de presiune egală [EPP] deoarece Ppl = PAW). Între alveola şi EPP, căile respiratorii nu sunt comprimate, dar distal de EPP există compresie şi îngustarea căilor respiratorii, deoarece Ppl depăşeşte presiunea din interiorul căilor respiratorii. Pentru acest volum pulmonar, 6,5 L/sec este debitul maxim posibil (vezi discuţia din panoul de jos, în continuare). Jos, Subiectul face un efort de expiraţie forţată începând de la acelaşi volum ca în panourile de sus şi mijloc (PL = Palv - Ppl = +16). În acest caz, efortul expirator este semnificativ crescut, reflectat de creşterea Ppl (+50 cm H2O) şi Palv (+66 cm H2O). Totuşi, debitul generat este încă de doar 6,5 L/sec deoarece efortul crescut reuşeşte doar să comprima mai mult căile respiratorii, disipând presiunea de antrenare crescută prin rezistenţa crescută oferită de căile respiratorii mai înguste; astfel debitul este maxim pentru acest volum pulmonar particular. (Modificat din Rodarte JR: Respiratory mechanics. În Basics of RD, New York, 1976, American Thoracic Society.)

determinarea dacă subiectul are o rezervă ventilatorie normală sau un model anormal caracteristic anomaliilor ventilatorii obstructive, restrictive sau mixte. Niciunul dintre aceste modele nu este specific, deşi majoritatea bolilor provoacă un tip previzibil de defect ventilator. Spirometria singură nu poate stabili un diagnostic al unei anumite boli, dar este suficient de reproductibilă pentru a fi utilă în urmărirea cursului multor boli diferite. În plus, rezultatele spirometriei fac posibilă estimarea gradului de limitare a efortului din cauza unui defect ventilator (de exemplu,

Figura 25-2 Volumul şi capacitatea plămânilor. Volume: Există patru volume, care nu se suprapun: (1) volumul curent (VT) este volumul de gaz inhalat sau expirat în timpul fiecărui ciclu respirator; (2) volumul de rezervă inspiratorie (IRV) este volumul maxim de gaz inspirat din finalul inspiraţiei; (3) volumul de rezervă expirator (VRE) este volumul maxim de gaz expirat din endespiraţie; şi (4) volumul rezidual (RV) este volumul de gaz rămas în plămâni după o expiraţie maximă. Capacităţi: Există patru capacităţi, fiecare dintre ele conţine două sau mai multe volume primare: (1) capacitatea pulmonară totală (TLC) este cantitatea de gaz conţinută în plămân la inspiraţia maximă; (2) capacitatea vitală (VC) este volumul maxim de gaz care poate fi expulzat din plămâni printr-un efort puternic în urma inspiraţiei maxime, fără a ţine cont de timpul implicat; (3) capacitatea inspiratorie (IC) este volumul maxim de gaz care poate fi inspirat de la nivelul expirator de repaus; şi (4) capacitatea reziduală funcţională (FRC) este volumul de gaz din plămâni la expirarea de repaus.

Figura 25-3 Spirograma obţinută la un subiect normal care prezintă manevre pentru determinarea capacităţii vitale şi a capacităţii vitale forţate. Pe trasarea prezentată în stânga, subiectul respiră liniştit (viteză mică de înregistrare), apoi ia o inspiraţie maximă urmată de o expiraţie maximă fără grija de timp (capacitate vitală). Pe trasarea prezentată în dreapta, după o inspiraţie maximă (neprezentată), cu o viteză rapidă de înregistrare, subiectul expiră apoi complet, forţat şi cât mai rapid posibil (capacitate vitală forţată).

ventilaţia voluntară [VMV] poate fi prezisă din volumul expirator forţat în 1 secundă [FEV1])4 şi pentru a identifica tipul de pacient susceptibil de a dezvolta insuficienţă ventilatorie după pneumonectomie.5,6.

Volumele de aer inspirate şi expirate cu efort relaxat şi maxim pot fi măsurate cu uşurinţă cu echipamente standard. Volumele şi capacităţile pulmonare sunt definite în Figura 25-2. Rezultatele sunt obţinute şi afişate într-o manieră standardizată sub formă de spirogramă (Fig. 25-3). Testele pot fi efectuate cu un spirometru de înregistrare simplu, care este suficient de ieftin pentru a fi echipament standard în cabinetul unui medic sau în laboratorul de diagnostic al unei clinici mici sau

spital. Au fost publicate criterii recomandate pentru standardele de performanţă acceptabile pentru echipamente.7 Deşi au fost stabilite valori normale la un spectru de subiecţi de sex, vârstă, mărime şi origine etnică diferită, puţine au fost raportate folosind standardele Societăţii Americane de Torac (ATS).8-11 Multe eşantioane sunt deficitare la subiecţii mai în vârstă. Aproape nu există date referitoare la ecuaţiile de predicţie adecvate care să fie utilizate la indivizii de origine străină după ce familia a trăit în Statele Unite de câteva generaţii. Unele ecuaţii de regresie care includ „greutatea" ca determinant produc valori absurde la subiecţii foarte obezi.12 Toate aceste măsurători depind în mare măsură de înţelegerea şi cooperarea pacientului şi trebuie efectuate de un tehnician bine pregătit, capabil să comunice instrucţiunile în mod clar.

CAPACITATE VITALĂ EXPIRATORIE MAXIMALĂ. Pentru a obţine o capacitate vitală expiratorie (VC) cu efort maxim, subiectul inspiră maxim până la capacitatea pulmonară totală (TLC) şi apoi expiră cât mai rapid şi mai puternic posibil. Când volumul este înregistrat pe axa y şi timpul pe axa x, curba rezultată se numeşte curba capacităţii vitale forţate (FVC). Analiza acestei curbe permite calcularea volumului expirat în timpul de după începerea manevrei (volumul expirator forţat în timp, sau FEVt), raportul dintre FEVt şi FVC total şi debitele medii în diferite porţiuni ale curbei. Termenii utilizaţi în spirometria clinică, inclusiv aceste componente diferite, sunt rezumaţi în Tabelul 25-1.13.

Mai multe variabile utile pot fi derivate din FVC cu efort maxim.

VOLUM EXPIRATOR FORŢAT DE-A lungul timpului. VEMS este măsurarea volumului dinamic utilizat cel mai adesea împreună cu FVC în analiza spirometriei (Fig. 25-4). Măsurarea încorporează porţiunea timpurie, dependentă de efort a curbei şi suficient din porţiunea mediană pentru a o face reproductibilă şi sensibilă în scopuri clinice. Măsurătorile volumului expirator forţat (FEV) efectuate la 0,5, 0,75, 2,0 şi 3,0 secunde adaugă puţine informaţii la măsurarea VEMS. Volumul expirator forţat expirat în 6 secunde (FEV6) este util, totuşi, deoarece se aproximează îndeaproape FVC, s-a dovedit a fi o alternativă validă la VEMS convenţional/FVC şi este mai uşor de atins pentru pacienţii cu obstrucţie severă a fluxului de aer.14 În plus, sfârşitul

Figura 25-4 Măsurarea volumului expirator forţat în 1 secundă. Această diagramă ilustrează măsurarea volumului expirator forţat în 1 secundă (FEV1) folosind metoda extrapolării înapoi pentru a defini timpul zero (adică punctul din timpul manevrei capacităţii vitale forţate [FVC] când subiectul a început să sufle cât mai tare şi cât mai repede posibil). O linie orizontală continuă (a) indică nivelul maxim de inhalare. O linie întreruptă grea (b) trece prin cea mai abruptă porţiune a trasării volum-timp. Punctul de intersecţie al acestor două linii devine timpul zero, de la care se iniţiază cronometrarea, aşa cum este indicat; La 1 secundă după ora zero, este trasată linia întreruptă verticală, indicând VEMS, iar 5 secunde mai târziu, este trasată o altă linie întreruptă verticală, indicând FVC.

testul este definit mai clar, permiţând o corespondenţă mai fiabilă între valorile măsurate şi cele de referinţă.15 În plus, aşa cum au demonstrat de Swanney şi asociaţii,15 gradul de obstrucţie a fluxului de aer, reflectat în VEMS/FEV6 obţinut prin spirometrie, poate servi ca un predictor independent al scăderii ulterioare a funcţiei pulmonare; prin urmare, poate fi utilizat pentru a detecta fumătorii cu risc mai mare de a dezvolta boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC).15

VOLUMUL EXPIRATOR FORŢAT DE-A lungul timpului CA PROCENT DIN CAPACITATEA VITALĂ FORŢATĂ. Raportul dintre VEMS şi FVC total a fost definit cu precizie la subiecţii sănătoşi.16 Acesta scade odată cu vârsta, dar rapoartele scăzute anormal indică obstrucţia căilor respiratorii; rapoartele normale sau crescute nu exclud în mod sigur obstrucţia căilor respiratorii, în special în prezenţa

Timp (sec)

Figura 25-5 Determinarea fluxului expirator forţat între 25% şi 75% din capacitatea pulmonară totală (FEF25%_75%). O linie grea întreruptă conectează două puncte de pe

curba volum-timp a manevrei capacităţii vitale forţate (FVC). Un punct este marcat atunci când 25% din FVC a fost expirat (2 L); celălalt punct este marcat când 75% din FVC (6 L) a fost expirat de la nivelul maxim de inhalare indicat de linia continuă (a). În acest exemplu, timpul scurs între aceste două puncte este de 1 secundă; astfel FEF25%-75% calculat este de 4 L/sec. VEMS, volumul expirator forţat în 1 secundă.

o FVC scăzută. Când FVC este scăzută printr-un proces interstiţial sau prin restricţia peretelui toracic, iar căile respiratorii sunt normale, raportul VEMS/FVC este crescut. (Raportul FEVt/FVC poate fi crescut şi la subiecţii care nu reuşesc să depună un efort maxim pe parcursul manevrei expiratorii.) Absenţa unui raport crescut la pacienţii la care ne-am aştepta ca raportul să fie crescut sugerează prezenţa obstrucţiei concomitente a căilor respiratorii. Debitul absolut poate fi crescut iniţial, probabil din cauza tracţiunii către exterior a forţelor elastice crescute pe pereţii căilor respiratorii. Cu toate acestea, deoarece fluxul este dependent de volum, în cele din urmă scade în tulburările restrictive fără obstrucţie a căilor respiratorii, deşi nu este disponibilă o cuantificare precisă pentru diferitele tipuri de tulburări restrictive pure. Examinarea volumelor şi debitelor expirate ca procent din valorile prezise poate facilita interpretarea spirogramei la pacienţii cu defecte ventilatorii mixte.

DEBIT EXPIRATOR FORŢAT MEDIU. FEF25%-75%, sau debitul expirator forţat între 25% şi 75% din FVC, a fost introdus ca debit maximal midexpirator (Fig. 25-5). Această măsurătoare a fost menită să reflecte porţiunea cea mai independentă de efort a curbei şi porţiunea cea mai sensibilă la fluxul de aer în căile respiratorii periferice, unde se crede că apar bolile de obstrucţie cronică a fluxului de aer. Totuşi, FEF25%_75% arată o variabilitate marcată în studiile pe eşantioane mari de subiecţi sănătoşi, iar limitele de încredere de 95% pentru valorile normale sunt atât de mari încât îi limitează sensibilitatea în detectarea bolii la un subiect individual6,19.

Relaţii flux-volum

PRINCIPII GENERALE. Disponibilitatea pe scară largă a aparatelor electronice de testare a funcţiei pulmonare bazate pe computer

Figura 25-6 Curba debit-volum. Trasarea curbei debit-volum este înregistrată în timpul inspiraţiei şi expiraţiei maxime la un subiect normal.

ratus permite curbele debit-volum să fie la fel de uşor disponibile în cabinetul medicului precum spirometria. Toate indicaţiile pentru spirometrie se aplică probabil în mod egal curbei debit-volum. Această manevră necesită ca subiectul să inspire şi să expire complet cu efort maxim într-un instrument care măsoară debitul şi volumul simultan. Aceste valori sunt reprezentate grafic pe cele două axe ale unui înregistrator xy sau ale unui monitor de calculator (Fig. 25-6). După cum este rezumat în Figura 25-1, analiza acestor curbe a

contribuit la înţelegerea de bază a evenimentelor mecanice care limitează expiraţia maximă. Debitul maxim depinde în mod clar de volumul pulmonar: pentru fiecare punct din cele două treimi inferioare ale CV, există un debit maxim care nu poate fi depăşit indiferent de efortul exercitat de subiect. Astfel, fluxul maxim trebuie să depindă de caracteristicile mecanice ale plămânilor. Curbele debit-volum oferă, de asemenea, o modalitate utilă de afişare a datelor ventilatorii în scopuri de diagnostic.

Prin suprapunerea curbelor repetate folosind mijloace grafice sau un computer, se poate construi un plic maxim flux-volum pentru orice subiect. Acest înveliş reprezintă valorile maxime de debit de care este capabil sistemul respirator şi poate depăşi debitele de aer atinse în orice manevră unică. Aşa cum este ilustrat în Figura 25-7, anvelopa maximă debit-volum poate fi aproximată prin faptul că subiectul face încercări repetate de creştere a efortului sau dacă subiectul tuşeşte în mod repetat în timp ce relaţiile flux-volum sunt înregistrate. Curba debit-volum şi curba VEM-timp sunt interschimbabile din punct de vedere matematic; fie unul poate fi derivat grafic, fie prin analiză computerizată, din celălalt. Această relaţie poate oferi o verificare internă a acurateţei testelor. Valorile spirometrice pot fi calculate din curbele debit-volum. Astfel, valorile pentru ambele teste de expiraţie forţată pot fi obţinute cu mai puţine eforturi, definind totuşi capacitatea maximă a sistemului respirator cu precizie. Din punct de vedere practic, aceasta înseamnă că subiectul poate genera datele necesare cu mai puţine eforturi maxime şi într-un timp mai scurt.

La expiraţia forţată, curba debit-volum are un aspect caracteristic. Curba arată o ascensiune rapidă până la debitul de vârf şi, ulterior, o coborâre liniară lentă proporţională cu volumul. Porţiunea iniţială a curbei (prima

Debitul expirator maxim. Fluxul expirator atinge un vârf tranzitoriu la începutul manevrei de expiraţie forţată. Debitul maxim se manifestă în timpul celei mai dependente porţiuni de efort a manevrei expiratorii, astfel încât valorile scăzute pot rezulta chiar şi din efortul uşor submaximal, mai degrabă decât din obstrucţia căilor respiratorii. Cu toate acestea, uşurinţa de măsurare a debitului de vârf cu un dispozitiv ieftin, mic, portabil20 a făcut din acesta un mijloc popular de urmărire a modelului de obstrucţie a fluxului de aer pe o bază ambulatorie. De exemplu, testul este folosit pentru a monitoriza pacienţii suspectaţi de astm bronşic profesional şi cei care par insensibili la severitatea bronhospasmului. Când se face un efort maxim, debitul maxim este în mare măsură o funcţie de calibrul căilor respiratorii mari; este influenţată şi de fluxul tranzitoriu cauzat de expulzarea aerului din căile respiratorii centrale comprimate. Din aceste motive, debitul de vârf este scăzut în mod anormal doar în obstrucţia moderată până la severă a căilor respiratorii.

Programul naţional de îmbunătăţire a managementului pacienţilor cu astm bronşic bazat pe raportul grupului de experţi al Institutului Naţional de Inimă, Plămân şi Sânge21,22 depinde în mare măsură de spirometrie, precum şi de utilizarea informată a debitmetrelor de vârf pentru îngrijirea adecvată a pacientului. Aceste dispozitive sunt suficient de precise pentru ca măsurătorile debitului de vârf făcute dimineaţa şi seara (înainte şi după tratamente cu bronhodilatatoare) să permită pacienţilor să participe eficient la propria îngrijire. Testul

oferă o estimare cantitativă a labilității căilor respiratorii (modificarea debitului de vârf > 20%) care se corelează bine cu măsuri mai sofisticate ale hiperreactivității căilor respiratorii obținute prin testarea de provocare. De asemenea, asigură corelarea cursului clinic cu funcția pulmonară în fiecare zi, oferă un avertisment timpuriu că funcția pulmonară se deteriorează și poate fi folosit ca bază a unui plan de acțiune al tratamentului efectuat de pacient.

Ventilatie voluntara maxima. Măsurarea ventilației voluntare maxime (MVV) este definită ca volumul maxim de aer care poate fi deplasat prin efort voluntar în 1 minut. Subiecții sunt instruiți să respire rapid și profund timp de 15 până la 30 de secunde, volumele ventilatorii sunt înregistrate, iar volumul maxim atins în 15 secunde consecutive este exprimat în litri pe minut. Volumele pulmonare sunt raportate la cea mai mare dimensiune posibilă în piept și la temperatura corpului (3 7° C) și presiunea standard complet saturată cu vapori de apă (760 mm Hg).

Observatorul ar trebui să demonstreze testul; atunci subiectul ar trebui să-și aleagă propria frecvență respiratorie și să efectueze mai multe antrenamente. Frecvența respiratorie utilizată în MVV trebuie notă și înregistrată ca indice (de exemplu, MVV90 sau MVV110). Nivelurile maxime sunt de obicei atinse între 70 și 120 de respirații/min, dar alegerea frecvenței nu afectează foarte mult testul.23

Acest test depinde în mare măsură de cooperarea și efortul subiectului. Pierderea coordonării mușchilor respiratori, afecțiunile musculo-scheletice ale peretelui toracic, bolile neurologice și decondiționarea de la orice boală cronică, precum și defecte de ventilație, scad MVV, deci testul este nespecific. MVV este scăzut la pacienții cu obstrucție a căilor respiratorii, dar mai puțin cu defecte restrictive ușoare sau moderate, deoarece respirația rapidă și superficială poate compensa eficient volumul pulmonar scăzut.

În ciuda acestor avertismente, MVV poate fi util în circumstanțe speciale. Se corelează bine cu dispneea subiectivă și este utilă în evaluarea toleranței la efort. Ea pare să aibă valoare de prognostic în evaluarea preoperatorie, posibil pentru că factorii extrapulmonari la care este sensibilă sunt, de asemenea, importanți pentru recuperarea după o procedură chirurgicală.24 Oferă, de asemenea, o măsură a rezistenței mușchilor respiratori care poate fi importantă în evaluarea oboselii mușchilor respiratori, fie din defecte ventilatorii obstructive sau restrictive, fie din cauza unor defecte de ventilație obstructive sau restrictive sau din cauza bolilor neuromusculare specifice ale pacientului, de exemplu,25. eforturi maxime pentru o perioadă scurtă de timp, astfel încât FVC și presiunile maxime inspiratorii și expiratorii să fie normale. Cu toate acestea, efortul nu poate fi susținut, astfel încât valorile MVV sau FVC repetate scad, chiar și în 12 până la 15 secunde. Criza respiratorie a miasteniei gravis se poate produce rapid și poate duce la insuficiență respiratorie. Ca rezultat, unii cercetători au sugerat că MVV nu ar trebui niciodată măsurat la pacienții cu miastenie gravis, cu excepția unor circumstanțe atent controlate când poate fi util în evaluarea tratamentului.6

Figura 25-7 Curbele debit-volum create prin creşterea efortului şi prin tuse. Sus, curba debit-volum expirator înregistrată în timpul unei serii de expiraţii cu eforturi crescânde, producând în final o anvelopă de debit-volum maxim. De jos, curba debit-volum expirator înregistrată în timpul tusei (linie continuă), aproximând anvelopa debit-volum maxim (linie întreruptă).

25% până la 33% din VC expirat) depinde de efort. Pe măsură ce subiectul exercită un efort crescător în timpul expiraţiei, asociat cu creşterea presiunii intratoracice, se generează un debit crescător. Această porţiune a curbei are o utilizare limitată pentru diagnostic deoarece aspectul său depinde în primul rând de efortul muscular şi cooperarea subiectului, mai degrabă decât de caracteristicile mecanice ale plămânului.

La scurt timp după dezvoltarea debitului de vârf, curba urmează o anvelopă remarcabil de reproductibilă, independentă de efort, deoarece debitul scade proporţional cu volumul până când este atins volumul rezidual (RV). Pentru fiecare punct de pe axa volumului, există un debit maxim care nu poate fi depăşit indiferent de presiunea generată de muşchii respiratori. Deşi această porţiune a curbei este foarte reproductibilă la un subiect dat din când în când, ea este alterată într-un mod caracteristic de efectul bolilor asupra proprietăţilor mecanice ale plămânilor. La majoritatea subiecţilor cu vârsta peste 30 de ani şi la pacienţii cu boală pulmonară, VD este determinată de închiderea căilor respiratorii, astfel încât curba flux-volum prezintă o scădere progresivă a fluxului până la atingerea VD. La unii indivizi tineri, totuşi, şi poate la unii pacienţi cu boală a peretelui toracic, VD este determinată de rigiditatea peretelui toracic, care limitează expiraţia maximă. În astfel de cazuri, fluxul expirator scade brusc la zero la volume pulmonare scăzute.

La inhalarea forţată, curbele debit-volum sunt în mod normal complet dependente de efort. Forma porţiunii inspiratorii este simetrică cu fluxul, crescând până la un maxim la jumătatea inspiraţiei şi apoi descrezând pe măsură ce inhalarea trece la TLC. Este mai puţin influenţată de boala difuză a căilor respiratorii sau parenchimului. Când se suspectează obstrucţia căilor respiratorii centrale, limbul inspirator al curbei flux-volum are o mare utilitate diagnostică, în timp ce spirometria obişnuită relevă un model nespecific.

defecte ventilatorii obstructive. Unele studii sugerează că tulburările obstructive asimptomatice precoce ale căilor respiratorii pot fi asociate cu scăderea debitului maxim la volume pulmonare mici, dar un număr suficient de studii anatomice care

corelează constatările la pacienţii cu emfizem şi cu leziuni ale căilor respiratorii centrale şi periferice nu sunt disponibile. populaţiile.28

La pacienţii cu modele ventilatorii obstructive, debitul maxim este diminuat. Cu toate acestea, este probabil ca golirea bruscă a căilor respiratorii centrale mari asociată cu expiraţia viguroasă să determine comprimarea acestor căi respiratorii centrale, generând o perioadă scurtă de debit relativ mare, care păstrează debitul maxim în raport cu debitul la volume pulmonare mai mici. În plus, coborârea liniară obişnuită a curbei debit-volum este perturbată de o concavitate exagerată a limbului descendent al curbei. Această porţiune curbilinie a jumătăţii inferioare a curbei flux-volum este caracteristică tiparelor ventilatorii obstructive şi sugerează prezenţa obstrucţiei fluxului de aer chiar şi atunci când FVC, VEMS şi raportul FEV1/FVC sunt bine păstrate.29,30,30a.

Această pierdere a liniarităţii este legată de severitatea obstrucţiei, precum şi de tipul bolii. O scădere a volumului este observată în combinaţie cu defecte ventilatorii obstructive şi restrictive, reflectând scăderea VC. Scăderea este relativ mai mică în obstrucţia căilor respiratorii decât în defectele ventilatorii restrictive, astfel încât curba caracteristică flux-volum în defectele ventilatorii obstructive tinde să aibă axa principală orientată de-a lungul axei orizontale (volumului); în defectele restrictive, axa majoră pare să fie de-a lungul axei verticale (de curgere) (vezi secţiunea „Modele fiziopatologice”).

Când bucla de volum curent este suprapusă curbei debitvolumului, compararea celor două poate fi utilă în evaluarea clinică. Diferenţa dintre debitul în timpul respiraţiei curente şi debitul în timpul efortului maxim este o măsură a rezervei pulmonare. Pe măsură ce severitatea obstrucţiei fluxului de aer creşte, debitul expirator în timpul celor două manevre devine suprapus, la început scăzut în volumul pulmonar, iar apoi, pe măsură ce boala devine mai gravă, la volume pulmonare mai mari.

„Dependenţa de efort negativ” este prezentă atunci când ratele fluxului de aer expirator în timpul respiraţiei liniştite le depăşesc pe cele din timpul efortului maxim. Când este prezent, acest fenomen sugerează că căile respiratorii sunt mai puţin stabile decât în mod normal, aşa cum se poate observa în emfizem şi în unele forme de bronşită cronică. (Consultaţi discuţia ulterioară despre defectul ventilator obstructiv în secţiunea „Modele fiziopatologice” pentru mai multe detalii despre acest fenomen.)

În cele din urmă, poziţia relativă a celor două curbe pe axa volumului este o măsură grafică a cantităţii de volum expirator în rezervă. Pe măsură ce această rezervă scade din cauza obezităţii, sarcinii sau ascitei, bucla de volum curent se apropie de VD.

Alţi doi factori care afectează curbele debit-volum sunt obstrucţia căilor aeriene superioare şi densitatea gazului.

Expirator

Volumul (L)

Figura 25-8 Curbele flux-volum obţinute de la pacienţii cu obstrucţie a căilor aeriene superioare. Linia întreruptă reprezintă o curbă obţinută de la un subiect normal cu aceeaşi capacitate vitală ca cea observată la pacienţi. Linia continuă indică o curbă obţinută de la un pacient cu obstrucţie intratoracică (stânga) şi de la un alt pacient cu obstrucţie extratoracică (dreapta).

OBSTRUCŢIA CAI AERIENE SUPERIOARE: STENOZA ŞI MALACIA. Curbele de volum ale fluxului pot fi deosebit de utile în identificarea leziunilor traheale sau a altor căi aeriene superioare ca o cauză a obstrucţiei.31 Obstrucţia căilor respiratorii centrale (adică, proximală de carina traheală) care este situată în torace produce un platou în timpul expiraţiei forţate în loc de creşterea şi coborârea obişnuită de la debitul maxim (Fig. 25-8). Când mai mult de 50% din VC a fost expirat, curba urmează apoi învelişul obişnuit debit-volum către VD. La pacienţii cu stridor, trebuie acordată o atenţie deosebită configuraţiei porţiunii inspiratorii, precum şi porţiunii expiratorii a curbei debit-volum. Leziunile localizate în trahee în interiorul toracelui provoacă scăderea fluxului de aer, în special în timpul expiraţiei; în timpul inhalării, membrana traheală posterioară este extrasă de presiunea intratoracică negativă, astfel încât efortul crescut creşte debitul de aer şi limbul inspirator al curbei flux-volum poate părea normal. În schimb, leziunile traheale situate în afara toracelui determină scăderea fluxului de aer în timpul inhalării; în timpul inhalării, membrana traheală este aspirată şi este de obicei asociată cu stridor. Este posibil să se estimeze diametrul unei leziuni stenotice prin analiza curbei debit-volum cu o precizie de ±1 mm (eFig. 25-1), dar lungimea segmentului de limitare a debitului trebuie confirmată prin tomografie computerizată (CT) pentru a planifica corectarea chirurgicală, dacă este necesar. Deoarece un orificiu critic situat la ieşirea toracică nu este afectat de presiunea deasupra sau sub leziune, fluxul de aer este limitat în mod egal atât în timpul inhalării, cât şi în timpul expiraţiei.32 În mod similar, dacă o leziune este fixată şi nu este modificată de presiunile din jur, fie intra- sau extratoracic, fluxul de aer trebuie limitat în mod egal în timpul inhalării şi expiraţiei.

Defecte de ventilaţie restrictive. Creşterea reculului elastic pulmonar care explică scăderea VC observată cu defectele restrictive, de asemenea, creşte forţa care antrenează fluxul expirator şi tragerea spre exterior pe pereţii căilor respiratorii; astfel, curba obişnuită debit-volum în defectele ventilatorii restrictive este înaltă şi îngustă. Debitul expirator maxim este relativ păstrat, iar porţiunea descendentă a membrului expirator este liniară, scăzând rapid de la debitul maxim la VD. Bucla îşi menţine adesea o formă aproape normală, dar pare miniaturizată în toate dimensiunile.

Volumele pulmonare

Capacitatea vitală şi alte volume pulmonare statice. Măsurarea VC necesită ca subiectul să inspire cât mai profund posibil şi apoi să expire complet, luând cât de mult timp este necesar. Figura 25-2 ilustrează subdiviziunile volumului pulmonar.37 Măsurarea poate fi obţinută şi prin adăugarea a două dintre componentele sale: volumul de rezervă expirator, obţinut prin faptul că subiectul expiră maxim de la

nivelul final-tidal de repaus; şi capacitatea inspiratorie, obţinută prin faptul că subiectul inspiră pe deplin de la nivelul final-tidal de repaus. Suma acestor două măsurători dă „VC combinat"; atâta timp cât volumul pulmonar final-tidal de repaus este acelaşi pentru cele două manevre componente, VC şi VC combinate sunt egale. La pacienţii cu obstrucţie severă a fluxului de aer, VC combinat pare a fi mai mare decât VC, sugerând prezenţa unor regiuni slab ventilate ale plămânilor sau aşa-numitul gaz prins. Acest rezultat reflectă probabil o presiune transmurală crescută, care tinde să provoace închiderea căilor respiratorii în timpul unei mari porţiuni a manevrei unice - dar numai în porţiunea din apropierea RV în timpul manevrei VC combinate.

O inferenţă similară poate fi făcută prin compararea „VC lentă" (efectuată fără a ţine cont de timp) şi FVC sau prin compararea VC inspirată (volumul maxim inhalat de la RV la TLC) cu manevra VC expirată tocmai descrisă. Cu excepţia acelor subdiviziuni care implică RV, fiecare dintre volumele definite poate fi înregistrat şi măsurat prin spirometrie simplă. RV poate fi măsurat numai prin metode indirecte (de exemplu, eliminarea azotului, diluarea heliului sau pletismografie corporală). Figura 25-2 ilustrează faptul că VC poate fi scăzut în două moduri diferite: printr-o scădere a TLC sau printr-o creştere a RV Numai măsurarea RV şi TLC poate diferenţia aceste două cauze.

Cauza unei reduceri a CV poate fi adesea dedusă prin analiza fluxului expirator maxim. Scăderea anormală a fluxurilor susţine diagnosticul unui defect ventilator obstructiv, sugerând că scăderea VC se datorează unei creşteri ale VD (ca în astm, bronşită cronică şi emfizem). Valorile normale pentru fluxul de aer fac improbabil un defect ventilator obstructiv şi sugerează că o scădere a VC se poate datora unei scăderi TLC. Defecte ventilatorii restrictive (de exemplu, fibroza pulmonară, rezecţia ţesutului pulmonar) scad VC prin scăderea TLC. Astfel, doar constatarea scăderii CV este inadecvată şi nespecifică pentru a evalua scăderea rezervei ventilatorii. Efectuarea spirometriei complete (adică FVC şi subdiviziunile sale, precum şi VC) adaugă clarificarea mecanismului şi severitatea unui defect ventilator. Măsurarea RV oferă o dovadă convingătoare a prezenţei sau absenţei suprainflaţiei sau subinflaţiei plămânilor.

Metode de diluare a gazelor. Cele mai utilizate două metode de diluare a gazelor pentru măsurarea volumului pulmonar sunt metoda azotului în circuit deschis (N2) şi metoda heliului în circuit închis (He). Ambele metode folosesc un gaz inert fiziologic care este slab solubil în sângele alveolar şi ţesuturile pulmonare şi ambele sunt cel mai adesea utilizate pentru a măsura capacitatea reziduală funcţională (FRC), volumul de gaz rămas în plămân la sfârşitul unei expiraţii normale. În metoda circuitului deschis,

DENSITATEA GAZULUI. Comparaţia curbelor debit-volum obţinute atunci când subiectul respiră aer şi respiră amestecuri de gaze cu densitate scăzută, cum ar fi „heliox" (80% heliu, 20% oxigen), a fost recomandată pentru a detecta obstrucţia precoce a căilor respiratorii33 sau pentru a localiza locul obstrucţiei. heliox creşte debitul maxim (definit de debitul maxim crescut la 50% VC, sau AV max50%). Pe măsură ce volumul pulmonar scade, segmentul care limitează fluxul se deplasează în căile respiratorii periferice mici, unde fluxul este laminar şi

independent de densitate. La acest volum pulmonar, curbele debit-volum de aer şi heliox pot fi suprapuse; volumul pulmonar la care fluxul devine independent de densitate se numeşte volumul izofluxului. Aplicarea clinică a helioxului în detectarea obstrucţiei fluxului de aer nu este în general efectuată deoarece o serie de probleme controversate nu au fost rezolvate.34-36.

toate gazele expirate sunt colectate în timp ce subiectul inhalează oxigen pur. Asumând valori pentru concentraţia iniţială de azot în plămâni (fracţia de azot alveolar variază uşor cu coeficientul respirator, dar se presupune că este de aproximativ 0,81) şi, pentru rata de eliminare a azotului din sânge şi ţesuturi (aproximativ 30 ml/min), măsurarea cantităţii totale de azot spălat din plămâni permite calcularea volumului de azot prezent la începutul manevrei de gaz (fig. 25-9). În metoda de diluare a heliului în circuit închis

|-0 L

(Fig. 25-10), teoria este similară. Subiectul reinhalează un amestec de gaze care conţine heliu, un gaz trasor inert fiziologic, într-un sistem închis până la atingerea echilibrului. Dacă se cunosc volumul şi concentraţia de heliu din amestecul de gaz reinspirat, măsurarea concentraţiei finale de echilibru a heliului permite calcularea volumului de gaz din plămâni la începutul manevrei.

Pletismografie corporală

TIPURI DE PLETISMOGRAFE. Există trei tipuri de pletismografie: presiune, volum şi presiune-volum.

pletismograf de presiune (de tip închis). Acest tip de pletismograf are o cameră închisă cu un volum fix

O

Un avantaj al metodei cu circuit deschis este că permite, de asemenea, o evaluare a uniformităţii ventilaţiei plămânilor prin analizarea pantei modificării concentraţiei de azot în timpul expiraţiilor consecutive, prin măsurarea concentraţiei de azot la final de expirare după 7 minute de spălare,38 sau prin măsurarea ventilaţiei totale necesare pentru a reduce la mai puţină metoda de azot la final de expiraţie. oriunde în sistem (în special la piesa bucală) şi la erori în măsurarea concentraţiei de azot şi a volumului expirat. Dacă pentru măsurarea volumului se foloseşte un pneumotahigraf, trebuie acordată atenţie efectelor modificărilor de vâscozitate ale gazului expirat, deoarece acesta conţine o concentraţie de azot în scădere progresivă. Metoda circuitului deschis are mai multe dezavantaje cu metoda circuitului închis: nu măsoară volumul de gaz în comunicare slabă cu căile respiratorii (de exemplu, bule pulmonare); se presupune că volumul la care a fost efectuată măsurarea corespunde punctului expirator final de pe trasarea spirometriei utilizată pentru a calcula volumul de rezervă expirator şi capacitatea inspiratorie (necesare pentru calcularea RV şi

TLC din FRC măsurat); şi necesită o perioadă lungă de reechilibrare cu aerul din cameră înainte ca testul să poată fi repetat. Măsurarea volumelor spirometrice imediat înainte de măsurarea FRC ca o secvenţă combinată şi continuă poate elimina presupunerea unui volum expirator final constant sau reproductibil. Acest lucru poate fi realizat cu supape adecvate conectate la piesa bucală, care sunt disponibile în multe sisteme comerciale.

Metode cu circuit închis. Metoda de diluare a heliului în circuit închis (vezi Fig. 25-10) este similară în teoria sa de bază. Aceasta implică ca subiectul să reinspire un amestec de gaze care conţine heliu, un gaz trasor inert fiziologic, într-un sistem închis până la atingerea echilibrului. Dacă se cunosc volumul şi concentraţia de heliu din amestecul de gaz reinspirat, măsurarea concentraţiei finale de echilibru a heliului permite calcularea volumului de gaz din plămâni la începutul manevrei.

Într-o metodă cu circuit închis, un contor de conductivitate termică măsoară continuu concentraţia de heliu, permiţând întoarcerea gazului prelevat în sistem. Deoarece contorul este sensibil la dioxid de carbon şi pentru că dioxidul de carbon trebuie în orice caz îndepărtat dintr-un sistem închis, se adaugă un absorbant de dioxid de carbon. Îndepărtarea dioxidului de carbon are ca rezultat o scădere constantă a volumului de gaz din circuitul închis, deoarece oxigenul este consumat şi subiectul produce dioxid de carbon. Prin urmare, este introdusă o cantitate echivalentă de oxigen ca bolus iniţial sau ca flux continuu. În ambele cazuri, este important ca subiectul să fie „trecut" în sistem la punctul final al mareei. Este posibil să se calculeze corecţia pentru o eroare în acest punct, dar numai dacă subiectul este capabil să se relaxeze şi să expire reproductibil până la punctul final al mareei în timp ce respiră din circuit. La un subiect cooperant, metoda cu circuit închis permite, de asemenea, măsurarea capacităţii inspiratorii, a volumului expirator de rezervă şi a VC din manevrele înregistrate pe spirometru în timp ce subiectul este comutat în sistem. Acest lucru elimină dependenţa de identitatea valorii volumului pulmonar final (FRC) în momentul în care se face măsurarea în circuit închis şi în momentul în care sunt măsurate subdiviziunile volumelor spirometrice.

La fel ca metoda cu circuit deschis, metoda cu circuit închis este sensibilă la erorile cauzate de scurgerile de gaz şi de alinearitatea analizorului de gaz. De asemenea, nu reuşeşte să măsoare volumul de gaz din bulele pulmonare şi nu poate fi repetat la intervale scurte. Cu toate acestea, testul dă rezultate reproductibile (deviaţia standard [SD] a măsurătorilor repetate este de 90 până la 160 ml)40, iar valorile normale sunt disponibile din mai multe studii pe subiecţi sănătoşi6,41.

Alte două măsurători ale volumului pulmonar pot fi obţinute din diluarea gazelor utilizate în testele standard ale funcţiei pulmonare. Unul implică măsurarea concentraţiei medii de azot din aerul expirat după inspiraţia VC a oxigenului pur în testul de eliminare a azotului cu o singură respiraţie al distribuţiei ventilaţiei.42 Cealaltă implică măsurarea modificării concentraţiei de neon, heliu sau metan utilizat ca gaz trasor inert în măsurarea capacităţii de difuzare cu o singură respiraţie a monooxidului de carbon4. volumul alveolar realizat în timpul efectuării manevrei de capacitate de difuzie standard este aproximativ TLC şi trebuie calculat pentru a măsura Dlco. Deşi volumul pulmonar calculat din testul de distribuţie a

azotului cu o singură respiraţie este raportat rar, TLC calculat din măsurarea Dlco este utilizat în mod obişnuit în multe laboratoare ale funcţiei pulmonare. Deoarece timpul de diluare a gazului trasor este scurt (10 secunde), TLC adevărat este subestimat la pacienţii cu obstrucţie severă a căilor respiratorii sau distribuţie neuniformă a ventilaţiei. FEV1/FVC trebuie să fie mai mic de 0,40 pentru ca TLC măsurat prin diluţie cu o singură respiraţie să fie subestimat semnificativ. La subiecţii sănătoşi şi la pacienţii cu obstrucţie uşoară a fluxului de aer, valorile obţinute corespund bine cu cele obţinute prin pletismografie corporală6,44.

Metode radiografice. TLC şi FRC pot fi estimate din radiografiile toracice, deşi ceea ce se măsoară este volumul combinat de aer şi ţesut al plămânilor; aceasta este în contrast cu volumul de gaz comunicant care este măsurat prin metode de diluare a gazului şi volumul de gaz compresibil care este măsurat prin pletismografie corporală.45

în care subiectul respiră gazul din pletismograf (sau body box) (Fig. 25-11). Modificările de volum asociate cu compresia sau expansiunea gazului în torace sunt măsurate ca modificări de presiune în gazul care înconjoară subiectul în cutie. Schimbul de volum între plămân şi cutie nu provoacă în mod direct modificări de presiune, deşi diferenţele termice, de umiditate şi schimbul de dioxid de carbon-oxigen între gazul inspirat şi cel expirat provoacă schimbări de presiune. Volumul de gaz toracic şi rezistenţa căilor respiratorii sunt măsurate în timpul manevrelor rapide, astfel încât scurgerile mici sunt tolerate sau sunt introduse pentru a evacua o deriva lentă a presiunii termice. Acest dispozitiv este cel mai potrivit pentru măsurarea modificărilor mici de volum datorită sensibilităţii sale ridicate şi a răspunsului în frecvenţă excelent. Nu trebuie să fie fără scurgeri, absolut rigide sau refrigerate, deoarece măsurătorile sunt de obicei scurte şi sunt folosite pentru a studia evenimentele rapide.

VOLUMUL DE GAZ TORACIC. Volumul gazului toracic este gazul compresibil din torace, indiferent dacă este sau nu în liberă comunicare cu căile respiratorii. După legea lui Boyle, presiunea înmulţită cu volumul gazului din torace este constantă dacă temperatura acestuia rămâne constantă (PV = P'V'). La endespiraţie, presiunea alveolară (Palv) este egală cu presiunea atmosferică (P) deoarece nu există flux de aer; V (volumul de gaz toracic) este necunoscut (eFig. 25-5). Apoi, căile respiratorii sunt obturate şi subiectul face mici eforturi inspiratorii şi expiratorii împotriva căilor respiratorii ocluzate. În timpul eforturilor inspiratorii, toracele se măreşte (AV) şi decomprimă gazul intratoracic, creând un nou volum de gaz toracic (V' = V + AV) şi o nouă presiune (P' = P + AP). Un traductor de presiune între gura subiectului şi căile respiratorii înfundate măsoară noua presiune (P'). Se presupune că presiunea bucală (Pmouth)

este egal cu Palv în timpul modificărilor de compresie în timp ce nu există flux de aer la gură, deoarece schimbările de presiune sunt egale în cadrul unui sistem fluid static (principiul lui Pascal). În consecinţă,

unde P este egal cu presiunea atmosferică minus presiunea vaporilor de apă (în mm Hg), presupunând că gazul alveolar este saturat cu vapori de apă la temperatura corpului; AV este egal cu modificarea volumului de gaz toracic; iar APgura este egală cu modificarea în Pmouth, care este egală cu modificarea presiunii alveolare (APalv). Apoi, volumul de gaz toracic se calculează după cum urmează:

V -n fV/(mLTT _47 mm Hg)(1,36 cm ^O/mm Hg) (6)

APalv(cm H2O)

Dacă se utilizează un pletismograf închis, AV este detectată măsurând presiunea pletismografică crescută cu un traductor de presiune sensibil. Dacă presiunea pletismografică este afişată pe axa x şi Pmouth Palv este afişată pe axa y a unui osciloscop (Fig. 25-12), panta liniei

V = Pbar

Figura 25-12 Un pletismograf pentru tot corpul închis, cu volum constant, cu presiune variabilă. După cum este descris în eFigura 25-5, la sfârşitul expirării debitul de aer este zero, volumul de gaz toracic (V) = capacitatea reziduală funcţională şi presiunea alveolară (Palv) = presiunea în gură (PM) = presiunea barometrică (Pbar). Dreptunghiul reprezintă pletismograful. Când subiectul inhalează împotriva unui obturator înfundat în căile respiratorii, fluxul de aer rămâne zero, dar V creşte cu AV până la V' şi PM (= Palv) creşte cu AP (P + AP) până la egală P'. Când PM este reprezentat grafic în funcţie de presiunea casetei (Pbox), panta dreptei (a) dă AV/APalv şi V=AV/APalv x Pbar, aşa cum este indicat în text. V, flux de aer. (Modificat din Comroe JH Jr, Forster RE II, DuBois AB, et al: The pulmonar: clinical physiology and pulmonary function tests, ed 2, Chicago, 1962, Year Book.)

pletismograf de volum (de tip deschis). Acest tip de pletismograf (eFig. 25-2) are presiune constantă şi volum variabil. Când se modifică volumul toracic, gazul este deplasat printr-o gaură din peretele cutiei şi este măsurat fie cu un spirometru, fie prin integrarea debitului printr-un pneumotahigraf (sau debitmetru). Acest aparat este potrivit pentru măsurarea modificărilor de volum mici sau mari. Pentru a obţine un răspuns în frecvenţă bun, impedanţa la deplasarea gazului trebuie să fie foarte mică. Acest lucru necesită un pneumotahigraf cu rezistenţă scăzută, un traductor sensibil şi un integrator rapid, fără deriva sau utilizarea meticuloasă a spirometrelor speciale; în consecinţă, această formă de pletismografie este o provocare şi este utilizată numai în cadrul cercetării.

pletismograf presiune-volum. Acest dispozitiv (eFig. 25-3) combină caracteristici atât de tip închis, cât şi de tip deschis. Pe măsură ce subiectul respiră din cameră, modificările volumului de gaz toracic comprimă sau extind aerul din jurul subiectului din cutie şi, de asemenea, îl deplasează printr-o gaură din peretele cutiei. Compresia sau decompresia gazului se măsoară ca schimbare de presiune; deplasarea gazului se măsoară fie printr-un spirometru conectat la cutie, fie prin integrarea fluxului de aer printr-un pneumotahigraf în deschidere. În fiecare moment, toată modificarea volumului de gaz toracic este luată în considerare prin adăugarea celor două componente (modificarea presiunii şi deplasarea volumului). Această abordare combinată are o gamă largă de sensibilităţi, permiţând efectuarea tuturor tipurilor de măsurători cu acelaşi instrument (de exemplu, volumul de gaz toracic şi rezistenţa căilor respiratorii, spirometrie şi curbele debit-volum). Cutia are un răspuns în frecvenţă excelent şi cerinţe relativ modeste pentru spirometru. Versiunea cu flux integrat nu foloseşte spirometre umplute cu apă şi este tolerantă la scurgeri.

În acest tip de pletismograf, modificările volumelor pulmonare sunt calculate din măsurători atât ale presiunii cutiei (Pbox) cât şi ale deplasării volumului pentru a determina cu exactitate schimbarea reală a volumului, indiferent de amplitudine sau frecvenţă. Pbox este înmulţit cu o constantă (Kbox) proporţională cu volumul de gaz din cutie (adică cu volumul total al casetei minus volumul pacientului). Pbox este, de asemenea, împărţit la rezistenţa debitmetrului cutiei (Rbox) şi înmulţit cu integrala debitului cutiei pentru a obţine volumul cutiei (Vbox). Aceste două semnale sunt adăugate împreună pentru a produce modificarea volumului pulmonar (AV):

AV = PboxKbox + PboX fV

Rbox

Principiile fizice care stau la baza acestui tip de pletismograf sunt ilustrate în eFigura 25-4. Volumul de deplasare, j V, este adăugat la volumul de compresie pletismograf, PboxKbox, pentru a produce volumul „adevărat". Dacă modificarea volumului ar fi instantanee, evenimentul de volum „adevărat" ar fi aşa cum este ilustrat în eFigura 25-4A. În timpul acestei inspiraţii rapide, presiunea din pletismograf creşte brusc şi apoi scade exponenţial (vezi eFig. 25-4B). Dacă debitmetrul pletismograf are un răspuns liniar, semnalul de flux pletismograf (vezi eFig. 25-4C) va avea o formă similară cu cea a semnalului de presiune (vezi eFig. 25-4B). Semnalul de flux pletismograf este integrat pentru a determina volumul (vezi eFig. 25-4D). Semnalul de flux integrat atinge acelaşi nivel cu cel al evenimentului de volum „adevărat", dar forma semnalului de flux integrat nu este conformă cu cea a evenimentului de volum „adevărat". Diferenţa dintre cele două forme de undă se datorează comprimării volumului mare de gaz din pletismograf şi este direct proporţională cu presiunea pletismografului. Astfel, adăugând o porţiune din presiunea pletismografului la fluxul pletismografului integrat, evenimentul de volum „adevărat" poate fi reconstruit cu acurateţe (vezi eFig. 25-4E) utilizând ecuaţia 1. Contribuţiile relative ale acestor două variabile variază în funcţie de frecvenţă, dar când sunt adunate împreună, ele produc întotdeauna AV total

(a) poate fi măsurată în timpul eforturilor de gâfâit împotriva căilor respiratorii închise:

(P - 47 mm Hg)(1,36 cm H2O/mm Hg)

V x calibrare cutie (mL/cm)

calibrarea presiunii axului (cm H2O/cm)

V 970 x calibrare cutie

calibrarea presiunii toporului

Volumul de gaz toracic măsurat de obicei este puțin mai mare decât FRC, cu excepția cazului în care obturatorul este închis exact după expirarea unui volum curent normal. Conectarea ansamblului muștiucului la o supapă și spirometru (sau pneumotachigraf și integrator) sau utilizarea unui pletismograf presiune-volum, face posibilă măsurarea TLC și toate subdiviziunile sale împreună cu măsurarea volumului de gaz toracic.

PROBLEME TEHNICE. După cum era de așteptat, mai multe probleme pot complica aceste măsurători. Cele mai importante sunt următoarele.

EFECTELE CĂLDURII, UMIDITĂȚII ȘI RAPPORTULUI DE SCHIMB DE GAZ RESPIRATORI. Efectele căldurii, umidității și raportului de schimb de gaz respirator cauzează dificultăți în obținerea unor linii de bază stabile.

MODIFICĂRI ALE PRESIUNII EXTERIOARE. Schimbările de presiune exterioară pot face dificilă detectarea „semnalului" relativ la „zgomot".46

RĂCIRE. Refrigerarea este necesară pentru multe dintre aceste cutii, dar poate cauza o varietate de probleme legate de vibrații și răcire localizată (de exemplu, un corp rece și un cap cald pot rezulta din cauza curenților de circulație slabe).

SUBESTIMAREA PRESIUNII GURALE. Stănescu și colegii47 au raportat că, la pacienții cu astm bronșic, volumul pulmonar măsurat cu pletismograf poate fi supraestimat din cauza subestimării Palv prin măsurătorile Pmouth.

VOLUM DE COMPRESIUNE. Pletismografele comerciale sunt acum disponibile care corectează aceste probleme; unele dintre aceste dispozitive țin cont și de compresia gazului toracic în timpul unei expirații forțate.

Rezistența căilor respiratorii

principii generale. Rezistența căilor respiratorii (Raw) este ușor de măsurat și este întotdeauna legată de volumul pulmonar la care este măsurată. Este util pentru a detecta boli precum astmul care sunt asociate cu creșterea tonusului mușchilor

netezi a căilor respiratorii. Acest lucru poate fi realizat prin demonstrarea faptului că Raw este crescut în mod anormal în raport cu volumul pulmonar sau prin inducerea unei relaxări semnificative a tonusului bronhomotor prin administrarea de medicamente bronhodilatatoare. Testul este foarte sensibil în detectarea tonusului crescut al muşchilor netezi a căilor respiratorii indus de stimuli provocatori. Această abordare este utilă în evaluarea hiperiritabilităţii nespecifice ca răspuns la agenţi farmacologici, exerciţii fizice sau aer rece sau ca răspuns la agenţi specifici, cum ar fi alergeni sau substanţe chimice (de exemplu, izocianaţi) care sunt asociate cu astmul profesional (vezi secţiunea „Provocarea bronşică"). Măsurătorile Raw pot fi, de asemenea, utile în diagnosticarea diferenţială a tipului de obstrucţie a fluxului de aer sau a localizării locului principal de obstrucţie.

Raw este măsurat în timpul fluxului de aer şi reprezintă raportul dintre presiunea de antrenare (între alveole [Palv] şi gură [Pmouth]) şi fluxul de aer instantaneu (V). Într-un pletismograf închis, inspiraţia a 500 ml de gaz din cutie în plămâni creşte presiunea pletismografică. La începutul inspiraţiei, volumul de gaz toracic se măreşte, iar Palv (anterior la presiunea atmosferică) devine subatmosferică pe parcursul inspiraţiei; astfel gazul alveolar ocupă un volum mai mare. Această decompresie a gazului toracic este echivalentă cu adăugarea unui volum mic de gaz la pletismograf, astfel încât presiunea acestuia creşte (măsurată de un traductor de presiune sensibil). Reversul rezultă în timpul expiraţiei, când gazul alveolar este comprimat. Astfel V este măsurat continuu cu un pneumotahigraf, Pmouth este măsurat cu un traductor de presiune conectat la un robinet lateral din muştiuc, iar Palv este estimat continuu cu pletismograful corporal (Fig. 25-13).

Figura 25-13 Măsurarea rezistenţei căilor respiratorii prin pletismografie. Dreptunghiul reprezintă un pletismograf închis, cu volum constant, cu presiune variabilă, pentru întregul corp, ca în eFig. 25-5. Subiectul este reprezentat de o singură alveolă şi căile sale aeriene conducătoare. Traductorul de presiune superior măsoară presiunea din pletismograf sau presiunea casetei (Pbox). Traductorul de presiune medie măsoară căderea de presiune de-a lungul pneumotahigrafului conectat în serie cu obturatorul deschis la căile respiratorii, care produce fluxul de aer (V). Traductorul de presiune inferior măsoară presiunea căilor respiratorii (presiunea alveolară în timpul lipsei fluxului, sau Palv). În timpul inspiraţiei, alveola se măreşte cu AV de la volumul iniţial (linie întreruptă) la un nou volum (linie continuă); in timpul expiratiei, alveola revine la volumul initial. Pe tot parcursul inspiraţiei, gazul alveolar (anterior la presiunea atmosferică) este subatmosferic şi, prin urmare, ocupă mai mult volum. Aceasta este aceeaşi cu adăugarea acestei creşteri a volumului de gaz rezultat din decompresia gazului alveolar la pletismograf, astfel încât Pbox creşte şi este înregistrat de traductorul sensibil Pbox. Reversul se întâmplă în timpul expiraţiei când gazul alveolar este comprimat. Astfel presiunea alveolară poate fi monitorizată pe tot parcursul ciclului respirator. Când V este reprezentat grafic în raport cu Pbox, panta dreptei (p) dă raportul APbox/V aşa cum este indicat în text. (Modificat din Comroe JH Jr, Forster RE II,

DuBois AB, et al: The pulmonar: clinical physiology and pulmonary function tests, ed 2, Chicago, 1962, Year Book.)

În practică, Raw este determinat prin măsurarea pantei (P) a unei curbe de presiune pletismograf (axa x) afișată față de fluxul de aer (axa y) pe un monitor de computer în timpul unei respirații rapide și superficiale printr-un pneumotahigraf din pletismograf. Apoi, un obturator este închis peste piesa bucală, iar panta (a) a presiunii pletismografice (axa x) afișată față de Pmouth (axa y) este măsurată în timpul gâfâitului în condiții statice. Deoarece Pmouth este egal cu Palv într-un sistem static, al doilea pas are două scopuri. În primul rând, leagă modificările presiunii pletismografice cu modificările Palv la fiecare subiect. Palv este măsurat eficient în timpul curgerii, cu condiția ca raportul dintre plămâni și volumul gazului pletismografic să fie constant, deoarece Palv pentru o anumită presiune pletismografică este același indiferent dacă fluxul este întrerupt sau nu. În al doilea rând, se leagă Raw de un anumit volum de gaz toracic:

unde calibrarea Pm este calibrarea Pmouth (cm H2O per cm), calibrarea V este calibrarea pneumotahigrafului (L-sec pe cm), iar Rext este rezistența respirației prin mușchi și pneumotahigraf (cm H2O per L/sec).

Factori fiziologici. Mai mulți factori fiziologici afectează valorile obținute în timpul măsurării pletismografice a Raw.

flux de aer. Raw se referă la un anumit debit în timpul curbelor continue presiune-debit, astfel încât panta poate fi citită la orice debit de aer dorit. În general, Raw este măsurat la debite mici, la care presiunile compresive transmurale pe căile respiratorii sunt mici și relația cu Palv este liniară. Raw va fi crescut tranzitoriu cu manevrele respiratorii forțate în care ratele fluxului de aer devin limitate de presiuni mari de compresie transmurală peste căile respiratorii, de compresia dinamică maximă a căilor respiratorii și de posibile modificări ale tonusului mușchilor netezi a căilor respiratorii. Astfel, pentru a evita artefactele, abordarea standard este de a măsura Raw la debite scăzute.

VOLUM. Aproape de TLC, rezistența este mică, dar, lângă RV, rezistența este mare. Volumul pulmonar poate fi modificat voluntar pentru a evalua Raw la volume mai mari sau mai mici în sănătate și boală.

presiunea transpulmonară. Raw este legat direct de presiunea de recul elastic pulmonar la orice volum pulmonar. Subiecții cu recul elastic pulmonar crescut au un Raw mai mic la un anumit volum pulmonar decât subiecții normali din cauza tensiunii crescute a țesuturilor care se trag spre exterior pe pereții căilor respiratorii. În schimb, pierderea reculului elastic are ca rezultat pierderea tensiunii tisulare și scăderea tracțiunii pe pereții căilor respiratorii, astfel încât Raw este

crescut. Această relaţie poate fi utilizată pentru a analiza mecanismul limitării fluxului de aer în diferite defecte ventilatorii obstructive (de exemplu, boală pulmonară buloasă).48,49

TONUL MUSCULUI NETED CAI AERIENE. Căile respiratorii sunt afectate semnificativ de tonusul muşchilor netezi, în funcţie de starea de inflaţie şi de tiparul de respiraţie anterior al subiectului (denumit „istoric de volum").50 Aceste relaţii sunt relevante pentru bolile în care tonusul muşchilor netezi este crescut (de exemplu, astm) sau se întâlnesc volume pulmonare scăzute (de exemplu, în timpul tusei). Astfel, bronhoconstricţia nu este demonstrabilă temporar după o respiraţie adâncă sau la TLC la subiecţii sănătoşi. În mod similar, Raw la subiecţii sănătoşi poate fi mai mare atunci când un anumit volum pulmonar este atins de la RV decât de la TLC.

gâfâind. Gâfâitul minimizează modificările pletismografului cauzate de diferenţele termice, de saturaţie cu apă şi de schimbul dioxid de carbon-oxigen în timpul inspiraţiei şi expiraţiei; prin urmare, aceşti factori pot fi neglijaţi dacă se fac măsurători în timpul gâfâitului. Gâfâitul îmbunătăţeşte şi raportul semnal-derive, deoarece fiecare ciclu respirator este finalizat într-o fracţiune de secundă; modificările termice treptate şi scurgerile mici în cutie devin nesemnificative în comparaţie cu modificările de volum atribuite compresiei şi decompresiei gazului alveolar. Glota rămâne deschisă, mai degrabă decât să-şi modifice poziţia aşa cum o face în timpul respiraţiei de maree. Modificările presiunii abdominale sunt, de asemenea, reduse la minimum.

RESPIRAŢIE LINITĂ. Din ce în ce mai mult laboratoarele folosesc pletismografe comerciale care estimează Raw în timpul aşa-numitei respiraţii liniştite, bazându-se pe software-ul computerului, în loc să gâfâie pentru a compensa efectele umidităţii, temperaturii şi schimbului de gaze. De fapt, subiectul trebuie să respire la frecvenţe şi volume curente mai mari decât cele normale pentru a estima RAW folosind acest software. Limitarea acestei abordări este că valorile medii de rezistenţă tind să fie puţin mai mari decât cele observate în timpul gâfâitului, deoarece glota este adesea parţial închisă în timpul măsurării. Cu toate acestea, tot mai multe laboratoare trec la această abordare.

Stănescu şi Rodenstein51 au demonstrat că, pentru a evita supraestimarea volumului de gaz toracic, aşa cum s-a descris anterior, gâfâitul trebuie făcut la 1 Hz; totuşi, pentru a măsura Raw şi a evita artefactul de temperatură, gâfâitul trebuie făcut la aproximativ 2 Hz, aşa cum au susţinut iniţial de DuBois şi colegii.52 Această diferenţă în ratele de gâfâi necesare pentru măsurători precise se poate dovedi nepractică pentru uz clinic. Alternativ, ambele artefacte pot fi evitate dacă subiecţii respiră liniştit la temperatura corpului (37° C) şi presiunea standard complet saturată cu vapori de apă (760 mm Hg) (BTPS) sau pot fi compensate electronic.53

Crud măsurat pletismografic nu este media rezistenţelor inegale în plămâni; mai degrabă, este media Palv per unitate de volum împărţită la debitul mediu de aer la gură. Ea

corespunde conductanţei medii a căilor respiratorii (Gaw). Gaw = G1 + G2 + ... +Gn, ceea ce echivalează cu adăugarea rezistenţelor în paralel după reciproce: 1/Raw = (1/R1) + (1/R2) + ■■■ + (1/Rn). Controlul acestor influenţe fiziologice este adesea critic în determinarea factorilor specifici care influenţează Gaw (sau Raw) la un anumit subiect (de exemplu, pierderea reculului elastic pulmonar, spasmul muşchilor netezi a căilor respiratorii).

Recul elastic pulmonar

Principii generale. Recul elastic pulmonar este o caracteristică fiziologică importantă a plămânilor, care se poate modifica în moduri calitativ diferite în diferite boli. În general, recul elastic este crescut într-un defect ventilator restrictiv asociat cu scăderea volumelor pulmonare. În schimb, în aproape toate formele de obstrucţie a fluxului de aer, recul elastic este scăzut. Testarea pentru recul elastic este consumatoare de timp, dificil de efectuat, costisitoare şi invazivă. Astfel, testul poate să nu fie practic pentru evaluarea de rutină a pacienţilor cu defecte ventilatorii restrictive, dar poate fi de mare valoare în evaluarea diferitelor defecte ventilatorii obstructive, inclusiv a celor cu bule izolate sau emfizem avansat, pentru a determina dacă pacienţii vor beneficia de rezecţia ţesutului pulmonar nefuncţional sau foarte prost funcţional. La alţi pacienţi, poate fi utilă diferenţierea emfizemului de astm sau bronşită. În evaluarea pacienţilor cu defecte ventilatorii mixte (de exemplu, emfizem plus fibroză), testul poate confirma prezenţa ambelor tulburări.

Presiunea de recul elastic pulmonar, sau presiunea transpulmonară (Pl), este diferenţa dintre presiunea din interiorul plămânilor (presiunea alveolară) şi presiunea din afara plămânilor (presiunea pleurală [Ppl): Pl = Palv - Ppl. Pentru a menţine o inspiraţie susţinută la un volum de trei sferturi din TLC cu gura şi glota deschise, muşchii inspiratori trebuie să menţină o presiune pleurală de aproximativ 12 cm H2O sub presiunea atmosferică (Ppl = -12 cm H2O). În condiţii de lipsă de curgere şi presiunile la gură, alveolele şi atmosfera sunt egale: Pl = 0 - (-12 cm H2O). Dacă muşchii inspiraţiei se relaxează, permiţând peretelui toracic să se retragă spre interior, Ppl creşte de la -12 la 0 cm H2O şi Palv de la 0 la +12 cm H2O în momentul înainte de începerea curgerii. Acest exemplu ilustrează două dintre principiile care stau la baza măsurării reculului pulmonar: (1) presiunea necesară pentru a se extinde

Metode de oscilometrie cu impuls şi oscilaţie forţată pentru a măsura rezistenţa respiratorie (mai degrabă decât rezistenţa căilor respiratorii).54,55 DuBois şi colegii52 au descris o metodă oscilativă pentru măsurarea proprietăţilor mecanice ale plămânului şi toracelui. Spre deosebire de metodele deja descrise, tehnicile de oscilaţie folosesc un difuzor extern sau un dispozitiv similar pentru a genera şi a impune oscilaţii ale fluxului asupra respiraţiei spontane, mai degrabă decât să folosească muşchii respiratori. Oscilometria de impuls măsoară complianţa brută şi pulmonară, independent de puterea muşchilor respiratori şi de cooperarea pacientului. Undele sonore la diferite frecvenţe (3 până la 20 Hz) sunt aplicate întregului sistem respirator (căile respiratorii, ţesutul pulmonar şi peretele toracic); o pompă cu piston poate fi utilizată pentru a aplica astfel de unde de presiune în jurul

corpului într-un respirator pentru întregul corp. Cu metodele computerizate moderne, modificările de frecvenţă lentă ale presiunii, debitului şi volumului generate de muşchii respiratori în timpul respiraţiei normale sunt scăzute din datele brute, permiţând analiza relaţiilor presiune-flux-volum impuse de dispozitivul de oscilaţie (eFig. 25-6).

Forţele (presiunile) elastice ale plămânilor şi ale peretelui toracic se opun modificărilor de volum induse de presiunea aplicată, care scad pe măsură ce frecvenţa oscilaţiei creşte. Forţa sau presiunea totală care se opune presiunii de antrenare aplicate de difuzor, care poate fi măsurată ca diferenţă de presiune de la vârf la vârf împărţită la debitul de la vârf la vârf, este o combinaţie a rezistenţei şi reactanţei, care are componente elastice şi inerţiale. Reactanţa atinge un minim la frecvenţele difuzoarelor de aproximativ 3 până la 8 Hz, unde rezistenţa produce singura forţă opusă. Această rezistenţă este proporţională cu Raw la subiecţii şi pacienţii sănătoşi, deşi include o mică componentă a ţesutului pulmonar şi a rezistenţei peretelui toracic, precum şi rezistenţa căilor respiratorii.

Valorile pentru rezistenţa pulmonară şi rezistenţa respiratorie totală reflectă în primul rând Raw. Porţiunea datorată rezistenţei ţesutului pulmonar este de aproximativ o cincime din rezistenţa pulmonară la subiecţii sănătoşi. Este crescută la pacienţii cu fibroză pulmonară sau cifoscolioză56, dar rareori până la un nivel de importanţă clinică unde devine rezistenţa limitativă. Rezistenţa totală a sistemului respirator (căile respiratorii + plămâni + peretele toracic, sau Rt = Raw + Rl + Rcw) este de obicei cu aproximativ 25% mai mare decât rezistenţa căilor respiratorii la subiecţii sănătoşi, sau nu cu mult mai mare decât rezistenţa pulmonară. Din nou, deşi rezistenţa peretelui toracic poate fi crescută în condiţii precum cifoscolioza sau parkinsonismul, rareori atinge un nivel de semnificaţie clinică.

Dacă căile respiratorii, plămânii şi peretele toracic s-au comportat ca şi cum ar fi un singur burduf cu rezistenţă la frecare, elasticitate şi inerţie, atunci oscilaţiile fluxului de aer în şi din plămâni cauzate de presiunea de antrenare produsă de difuzor în sistemul respirator ar putea fi descrise ca o funcţie a frecvenţei aplicate prin următoarele ecuaţii. La orice frecvenţă, mărimea şi schimbarea de fază a undelor reflectate oferă o măsură a impedanţei (Z) şi a reactanţei (X). Impedanţa este descrisă de

I 7 1 V

Z = R2 + 1 2nfL (13)

VI 2nfC)

unde Z este impedanţa mecanică (cm H2O pe L/sec) şi este analogă cu impedanţa electrică, R este rezistenţa (cm H2O per L/sec), L este inertanţa electrică (cm H2O per L/sec2) şi este analogă cu inductanţa electrică, C este conformitatea (L/cm H2O) şi este analogă cu frecvenţa difuzorului şi f electrică aplicată prin frecvenţa de antrenare a difuzorului şi f este capacitatea de antrenare. (Hz sau cicluri pe secundă).

A doua ecuaţie descrie unghiul de fază sau decalajul (0) al fluxului în raport cu unda de presiune aplicată:

X

Tan0 = —

R

Reactanţa inerţială (2nfL) corespunde reactanţei electrice inductive, care creşte cu frecvenţa. Reactanţa elastică (2nfC) corespunde capacităţii electrice, care scade odată cu creşterea frecvenţei.

Frecvenţa la care valorile absolute ale acestor reactanţe sunt egale se numeşte frecvenţă de rezonanţă. Conform ecuaţiei 14, impedanţa (Z) devine egală cu rezistenţa sistemului respirator la frecvenţa de rezonanţă, care poate fi calculată din următoarea ecuaţie:

Frecvenţa de rezonanţă - (15)

Landser şi colegii de muncă57 au dezvoltat un dispozitiv bazat pe frecvenţe multiple (zgomot pseudo-aleatoriu), spre deosebire de Dubois şi colegii52 şi Michaelson şi colegii de muncă58, care au folosit un semnal de zgomot aleatoriu. Tehnica necesită puţin din subiect, dar pur şi simplu să respire liniştit pe un muştiuc timp de 30 de secunde; computerul face analiza completă, dând valori pentru rezistenţa respiratorie la frecvenţe diferite. (Acelaşi dispozitiv estimează simultan inertanţa respiratorie şi complianţa dinamică.) Această abordare a fost utilizată pe scară largă în Europa deoarece este rapidă, neinvazivă şi reproductibilă; în plus, pare să dea rezultate semnificative clinic la subiecţii sănătoşi înainte şi după utilizarea unui bronhodilatator, precum şi în evaluarea obstrucţiei fluxului de aer în BPOC, astm şi insuficienţă cardiacă congestivă.59-61

Trebuie remarcat faptul că plămânii şi peretele toracic răspund rareori la o presiune de antrenare cu frecvenţe diverse, în acelaşi mod ca un model simplu presupus a fi compus din valori unice de rezistenţă, complianţă şi inertanţă, aşa cum este descris mai devreme. Frecvenţa de rezonanţă a coastelor este de 7 până la 10 Hz, în timp ce frecvenţa de rezonanţă a abdomenului şi a diafragmei este de aproximativ 3 Hz. Aerul din trahee, bronhii şi bronhiole are o reactanţă inerţială care este semnificativă la frecvenţe relativ înalte (=6 Hz sau mai mare). În consecinţă, atunci când întregul sistem pare să fie la frecvenţă de rezonanţă, impedanţa nu este probabil deloc o rezistenţă pură, ci mai degrabă un amestec de alte forţe ale plămânilor şi ale peretelui toracic, aşa cum a fost descris mai devreme.62-65.

Bijaoui şi colegii66 au profitat de impactul oscilaţiilor cardiogenice asupra plămânilor adiacenţi pentru a estima impedanţa mecanică de ieşire a plămânului. Ei au observat că inima care bate creează mici oscilaţii în flux care pot fi măsurate la gură atunci când glota este deschisă. Folosind raportul din domeniul Fourier al acestor oscilaţii în presiune şi debit, Bijaoui şi colegii au calculat impedanţa respiratorie între 1,5 şi 10 Hz. Porţiunea reală

a fost similară sau mai mică decât rezistența măsurată simultan prin metoda oscilației forțate. Ei au sugerat că măsoară rezistența la curgere a căilor aeriene centrale și superioare. Această abordare se poate dovedi a fi utilă pentru a obține informații despre proprietățile mecanice ale plămânilor fără a fi nevoie de o sursă externă de flux aplicat.

un plămân la orice volum este egal cu presiunea de recul la acel volum și (2) în condiții de lipsă de curgere, cu glota deschisă, Palv și Pmouth sunt identice. Este ușor de măsurat Pmouth; volumul pulmonar absolut poate fi măsurat prin oricare dintre o varietate de metode deja discutate; iar modificarea volumului poate fi măsurată cu ușurință cu un spirometru. Tot ceea ce este necesar pentru a măsura presiunea recul elastic pulmonar și complianța pulmonară este o măsurare a Ppl în raport cu volumul pulmonar.

Deoarece esofagul trece prin spațiul pleural, pare rezonabil să presupunem că presiunea din interiorul esofagului se aproximează la Ppl. Această ipoteză funcționează atâta timp cât sfincterii esofagului superior și inferior sunt competenți și nu există nicio forță care comprimă lumenul esofagian, cum ar fi contracția activă a mușchilor esofagieni sau compresia pasivă de către structurile mediastinale înconjurătoare. Cele mai multe dintre aceste condiții sunt îndeplinite la subiecții fără boală esofagiană care stau în picioare sau în picioare.

Analiză

CONFORMITATE. Când balonul este în poziție, poate fi măsurată relația dintre modificările volumului pulmonar și modificările Ppl.

Complianța pulmonară dinamică se referă la raportul dintre modificarea volumului și schimbarea presiunii în timpul unei respirații curente, presiunea fiind măsurată în momentele de curgere zero în timpul respirației. Măsurarea complianței pulmonare dinamice la frecvențe respiratorii în creștere permite estimarea dependenței de frecvență a complianței. O scădere a complianței pulmonare dinamice pe măsură ce crește frecvența implică îngustarea unora dintre căile respiratorii care subtend alveolele. Astfel, în absența anomaliilor în Raw total sau FEV1 (care, așa cum s-a descris anterior, sunt în mare măsură determinate de rezistența căilor respiratorii mari), scăderea complianței pulmonare dinamice sugerează o posibilă îngustare a căilor respiratorii mici, periferice.68

Complianța pulmonară statică este panta curbei presiune-volum a plămânului obținută în timpul deflației din TLC.

Datele obținute sunt exprimate convenabil în termeni de complianță pulmonară, raportul dintre modificarea volumului pulmonar și modificarea Pl. Cu toate acestea, este clar că complianța pulmonară se modifică odată cu volumul pulmonar, cele mai mari valori observate la volumele din jurul FRC și valori mai scăzute predominând pe măsură ce plămânii sunt extinși mai aproape de TLC (Fig. 25-14). Prin urmare, conformitatea este de obicei raportată ca panta curbei în punctul de 0,5 L deasupra FRC. Cu toate acestea, atunci când se utilizează această convenție, valoarea exprimată pentru complianța pulmonară este influențată de determinanții FRC, mai degrabă decât de relația dintre volumul pulmonar și

presiunea de dilatare. O altă valoare calculată în mod obişnuit este coeficientul de retragere (presiunea de recul elastic pulmonar la TLC împărţită la TLC). Valorile normale sunt disponibile atât pentru complianţă, cât şi pentru coeficientul de retracţie, deşi marea variabilitate a acestor măsurători limitează utilitatea acestora la pacienţii individuali. Deoarece complianţa pulmonară este atât de dependentă de volumul pulmonar (complianţa poate scădea cu 50% cu rezecţia unui plămân, de exemplu, chiar dacă proprietăţile elastice ale plămânului rămas sunt nealterate), variabilitatea acestuia poate fi oarecum redusă prin corectarea în funcţie de înălţime, TLC prezis sau FRC măsurat.69

Informaţiile maxime despre recul elastic pulmonar pot fi obţinute prin analiza întregii curbe, atunci când, de exemplu,

Presiune transpulmonară statică (cm H2O)

Figura 25-14 Curba presiune-volum statică a plămânilor în timpul dezumflarii la un subiect normal. Măsurătorile au fost obținute în timpul a cinci manevre diferite. FRC, capacitate reziduală funcțională; TLC, capacitatea pulmonară totală.

Presiunea de recul elastic pulmonar static este reprezentată grafic în raport cu volumul pulmonar exprimat ca procent din TLC prezis.70 O astfel de diagramă face adesea evident dacă o reducere a TLC este o funcţie a incapacităţii de a genera o presiune de recul elastic pulmonar adecvat din cauza bolii neuronale, musculare sau ale peretelui toracic sau este cauzată de o pierdere reală a complianţei pulmonare. Dacă complianţa pulmonară este redusă, poate fi totuşi dificil de determinat dacă anomalia se datorează unei creşteri reale a forţelor elastice sau unei scăderi a numărului de alveole care comunică cu căile respiratorii (vezi discuţia ulterioară).

APLICAȚII CLINICE ALE

RELAȚII DEBIT-VOLUM

Valori normale

Valorile spirometrice variază în funcţie de înălţime, sex, vârstă şi etnie. Publicaţiile care descriu populaţiile de referinţă ar trebui să includă nu numai ecuaţiile de predicţie, ci şi un mijloc de definire a limitelor lor inferioare. O limită inferioară poate fi estimată dintr-un model de regresie: pentru spirometrie, valorile sub a 5-a percentila sunt considerate sub „limita inferioară a normalului.”28 Nu există o bază statistică pentru practica comună de a utiliza 80% din valorile normale prezise pentru VEMS şi FVC ca limită inferioară a normalului la adulţi. De fapt, Miller şi colab.71 au studiat 11.413 de pacienţi şi au descoperit că utilizarea punctelor de tăiere fixe pentru a determina dacă funcţia pulmonară este anormală ar putea diagnostica greşit mai mult de 20% dintre pacienţi, ceea ce au descoperit

că ar putea fi evitat prin utilizarea limitei inferioare a normalului pe baza valorilor percentilei a 5-a.

Modificări ale funcţiei în timp. Modificările măsurătorilor spirometrice pot reprezenta o schimbare adevărată sau o simplă variabilitate. O schimbare reală este mai probabilă atunci când o serie de teste arată o tendinţă consistentă. O modificare variază în semnificaţie în funcţie de variabila măsurată, perioada de timp şi tipul de pacient. Când FVC şi VC sunt urmărite la subiecţi sănătoşi, normali, modificări în decursul unei zile de 5% sau mai mult, modificări între săptămâni de 11% până la 12% sau mai mult şi

Protocol pentru măsurarea reculului elastic pulmonar. Pentru a păstra permeabilitatea unui tub plasat în esofag pentru a măsura presiunea esofagiană, este necesar să acoperiţi capătul tubului cu un balon. Acest lucru complică situaţia, deocamdată se presupune că presiunea intrabalon reflectă presiunea intraesofagiană, care la rândul său se presupune că reflectă Pplul din jur. Artefactele cauzate de balon determină, în general, presiunea măsurată să fie prea pozitivă, din cauza comprimării balonului de către pereţii esofagului (eFig. 25-7). Un balon de latex lung (10 cm), îngust (2,5 cm perimetru), cu pereţi subţiri (0,04 cm), foarte flexibil, care conţine o cantitate mică (0,2 până la 0,4 ml) de aer poate reduce aceste artefacte. Volumul de aer care minimizează acest artefact variază uşor pentru diferite baloane. Volumul poate fi determinat pentru fiecare balon prin suspendarea lui vertical în apă, cu vârful (capătul proximal) al balonului la suprafaţă, permiţându-i să se golească înainte ca tubul să fie închis cu un robinet.67

Ppl se modifică de-a lungul unui gradient vertical, presiunile fiind cele mai negative la baza spaţiului toracic. Se obişnuieşte să se măsoare presiunea în treimea inferioară a esofagului, pentru a estima presiunea necesară extinderii proporţiei mai mari a plămânilor. Balonul este avansat până la joncţiunea gastroesofagiană (identificabil cu uşurinţă prin presiunea pozitivă cauzată de un miros inspirator) şi apoi tras înapoi cu 10 cm.

Inhalarea subiectului la TLC de trei ori standardizează istoricul volumului şi asigură minimizarea modificărilor datorate dinamicii de intrare a materialului activ de suprafaţă în interfaţa aer-lichid. La a treia inhalare, subiectul se opreşte la TLC timp de 3 până la 5 secunde şi apoi expiră încet, în timp ce fluxul este întrerupt prin închiderea obturatorului gurii timp de 2 până la 3 secunde la fiecare dintre mai multe volume. Repetarea acestei manevre de patru sau cinci ori oferă suficiente date pentru a caracteriza relaţia dintre modificarea volumului pulmonar şi modificarea Pl pe întreaga VC (vezi Fig. 25-14). Pentru a fixa curba rezultantă pe axa volumului necesită cunoaşterea volumului pulmonar absolut la un anumit Pl. Acest lucru este uşor de măsurat direct dacă curba este obţinută cu subiectul într-un pletismograf corporal. Alternativ, dar mai puţin precis, volumul pulmonar (TLC, FRC sau RV) măsurat la un alt moment printr-o tehnică de diluare a gazului, de exemplu, poate fi presupus a fi acelaşi în momentul măsurării complianţei pulmonare.

Analiza exponentiala. Gibson şi Pride70 au sugerat că analiza exponenţială a curbei presiune-volum pulmonar este superioară altor abordări, deoarece este mai puţin afectată de efortul pacientului şi dimensiunea plămânilor, utilizează o gamă mai mare de date presiune-volum şi descrie matematic întregul plămân70a:

$V = Vmax - Ae^{-KP}$ (16)

unde V este volumul pulmonar şi Vmax este volumul pulmonar maxim sau extrapolat la presiune de distensie infinită. K este o constantă care descrie forma curbei presiune-volum.

ANALIZA EXPONENŢIALĂ A CURBEI PRESIUNE-VOLUM. K este legat de conformitatea incrementală (dV/dP) astfel încât

$dV = AKe^{-KP} = K (Vmax - V)$ (17)

unde P este presiunea de recul elastic pulmonar. Când P se măsoară în centimetri de apă, K are dimensiunile de 1/cm H_2O. Pentru a descrie curba pe deplin sunt necesari doi parametri Vmax şi A, care ambii au dimensiunile volumului. A = Vmax - V0, unde V0 este egal cu volumul extrapolat la P = 0. O serie de investigatori au folosit acum abordarea în evaluarea atât a defectelor ventilatorii restrictive, cât şi a celor obstructive (vezi discuţia ulterioară).6,70b,70c

FIBROZĂ. Analiza exponenţială a curbei presiune-volum pare să diferenţieze restricţia datorată pierderii de volum de cea datorată proprietăţilor elastice crescute.70b Gibson şi colegii70b au raportat că proprietăţile elastice ale plămânilor la pacienţii cu fibroză interstiţială difuză pot fi explicate aproape în întregime de o pierdere de alveole. Aceasta implică faptul că plămânii unor astfel de pacienţi constau dintr-o populaţie de alveole complet şterse, neventilate şi o populaţie de alveole normale din jur. Thompson şi Colebatch70d au confirmat aceste constatări.

EMFIZEM. Colebatch şi asociaţii309 au raportat că constanta K (care descrie forma curbei) se încadrează în afara intervalului normal la pacienţii cu boli pulmonare (creştere K în emfizem; scădere K în fibroză). Aceste rezultate au fost confirmate de alţii.70b

Alţi cercetători au examinat această problemă, iar rezultatele sunt mai controversate. Gugger şi colegii70e au găsit o corelaţie semnificativă între presiunea recul elastic şi atât FEV1, cât şi Dlco. Densitatea pulmonară (măsurată prin scanări CT, care, la rândul lor, se corelează cu cantitatea de emfizem măsurată prin gradarea panoului) a corelat atât cu logaritmul natural al K, cât şi cu presiunea elastică de recul a plămânilor la 90% din TLC. Deoarece presiunea recul elastic a corelat cu emfizemul şi cu VEMS, rezultatele lor sugerează că pierderea reculului elastic este un factor determinant al limitării fluxului de aer la pacienţii cu BPOC.

Macklem şi Eidelman70f şi alţii165 au reexaminat efectul proprietăţilor elastice ale plămânilor emfizematoşi asupra obstrucţiei fluxului de aer. Din datele publicate în plămânii normali şi la pacienţii cu emfizem, au calculat elasticitatea pulmonară specifică (modificarea

presiunii de recul elastic pulmonar pentru a produce o modificare fracţională dată a volumului pulmonar) pentru plămânii normali şi emfizematoşi. Ei au descoperit că elasticitatea pulmonară specifică şi modificarea elasticităţii specifice cu recul elastic pulmonar au fost crescute la pacienţii cu emfizem, comparativ cu subiecţii normali. Ei au speculat că această constatare reprezintă probabil două anomalii distincte în proprietăţile elastice ale plămânilor emfizematoşi: (1) o creştere a lungimii de repaus a pereţilor alveolari, care reprezintă hiperinflaţia (TLC); şi (2) o scădere a extensibilităţii pereţilor alveolari odată ce aceştia devin stresaţi (elastanţa pulmonară specifică). În mod surprinzător, aceste studii nu au găsit nicio corelaţie între niciunul dintre aceşti factori şi VEMS. Ei au ajuns la concluzia că modificarea proprietăţilor elastice ale plămânilor în emfizem nu pare să ţină seama de limitarea fluxului în această boală. Mai mult, din cauza extensibilităţii scăzute a plămânilor emfizematoşi, ei au sugerat, de asemenea, că aceste regiuni emfizematoase nu sunt doar prost perfuzate, ci şi prost ventilate; prin urmare ei au speculat că emfizemul în sine nu poate perturba serios relaţiile de ventilaţieperfuzie.70f

Un studiu la fel de surprinzător al pacienţilor cu obstrucţie severă a fluxului de aer expirator a fost raportat de Gelb şi colegii.70g Ei au documentat că pierderea marcată a reculului elastic pulmonar, provocând hiperinflaţie cu TLC crescut, asociată cu scăderea Dlco, poate fi prezentă în ciuda absenţei sau numai a emfizemului banal pe scanările CT pulmonare şi în studiile morfologice. Aceşti autori au atribuit scăderea DlCo erorilor legate de neomogenitatea ventilaţiei şi creşterea spaţiului mort fiziologic. Ei au atribuit limitarea severă, fixă a fluxului de aer expirator, bolii intrinseci a bronhiolelor. Ei au speculat că obstrucţia bronşiolară a provocat hiperinflaţie dinamică şi captarea gazelor, ducând la pierderea cronică a reculului elastic pulmonar prin mecanisme necunoscute, în ciuda absenţei emfizemului macroscopic. Astfel, combinaţia dintre TLC crescut şi DlCo fals redus poate fi confundată cu emfizem; în astfel de cazuri, scanarea CT pulmonară de înaltă rezoluţie poate ajuta la clarificarea sursei hiperinflaţiei pulmonare ca rezultat al bolii bronşiolare.

Surse de variabilitate. ATS a publicat o recomandare oficială cu privire la selectarea valorilor de referinţă şi a strategiilor interpretative pentru testele funcţiei pulmonare, inclusiv FVC, FEVi, FEV1/FVC, FEV1/VC şi criterii care definesc un răspuns semnificativ la un bronhodilatator pentru bărbaţi şi femei adulţi albi şi negri. Americani.72-74 În 2010, studiul MultiEthnic Study of Atherosclerosis pulmonar a evaluat performanţa ecuaţiilor de referinţă NHANES III la 3893 de participanţi, dintre care aproximativ o treime erau asiatici americani. Acest studiu a constatat că ecuaţiile sunt valabile pentru grupurile etnice menţionate anterior şi, în plus, anchetatorii au sugerat să se aplice un factor de corecţie de 0,88 la limitele prezise şi inferioare ale valorilor normale atunci când se compară albii şi asiaticii americani.75

Declaraţia ATS subliniază, de asemenea, importanţa controlului de laborator al surselor tehnice de variaţie, inclusiv respectarea strictă a ghidurilor ATS pentru performanţa şi calibrarea echipamentelor, minimizarea erorilor legate de temperatură, validarea atentă a

calculelor computerizate la achiziţionarea sau schimbarea echipamentului sau a software-ului şi efectuarea corectă a testelor. Deşi anumite surse de variaţie interindividuale intră sub controlul fiecărui laborator, sursele de variaţie interindividuale sunt esenţiale pentru alegerea valorilor de referinţă adecvate. În plus, sursele de variaţie a mediului relevante pentru un anumit pacient (în plus faţă de alte date clinice relevante) sunt probabil cunoscute de medicul care se referă. Aceste informaţii ar trebui furnizate directorului de laborator, care ar trebui să le folosească pentru a evalua relevanţa clinică într-un anumit raport al funcţiei pulmonare. Când variaţiile pe termen scurt cauzate de boală, medicamente, mediu, fumat, instrumente de laborator sau eforturi submaximale sunt excluse, poziţia corpului, poziţia capului, dependenţa de efort a fluxurilor maxime şi ritmurile circadiene cauzează sursele reziduale primare de variaţie.

Consideraţii statistice. Distribuţiile FEV1 şi FVC în studiile populaţiei sunt apropiate de gaussian în intervalul de vârstă mijlocie, dar nu la extreme. În plus, distribuţiile debitelor şi rapoartelor (FEV1/FVC) nu sunt simetrice.28 Prin urmare, publicaţiile care descriu populaţiile de referinţă ar trebui să includă nu numai ecuaţiile de predicţie, ci şi un mijloc de a defini limitele lor inferioare. O limită inferioară poate fi estimată dintr-un model de regresie. Pentru spirometrie, valorile sub a 5-a percentila sunt considerate sub „limita inferioară a normalului".28 Dacă există suficiente măsurători în cadrul fiecărei categorii, percentilele pot fi estimate direct din date. Dacă distribuţia observaţiilor individuale este apropiată de gaussian, aşa cum este uneori la copii, valoarea percentilei a 5-a poate fi aproximată.

Cu toate acestea, comparaţiile dintre ecuaţiile de predicţie spirometrică indică faptul că există o concordanţă bună folosind percentila a 5-a. Mai mult, aşa cum sa menţionat anterior, nu există o bază statistică pentru practica comună de a utiliza 80% din valorile normale prezise pentru VEMS şi FVC ca limită inferioară a normalului la adulţi. Pentru FEF25%-75% şi pentru debitele de aer instantanee, această practică provoacă erori semnificative deoarece limitele inferioare ale normalului pentru aceste valori sunt aproape de 50% din valorile normale prezise. Folosirea unui raport FEV1/FVC fix ca limită inferioară a normalului la adulţi provoacă, de asemenea, erori semnificative, deoarece acest raport este invers legat de vârstă şi înălţime.28 Cu toate acestea, utilizarea unui procent fix al valorii prezise ca limită inferioară a normalului poate fi acceptabilă la copii când SD este proporţională cu valoarea medie prezisă. În general, cele mai mici 5% dintre populaţiile de referinţă pot fi considerate ca fiind sub limita inferioară a normalului pentru orice valoare spirometrică.

ATS sugerează că laboratoarele individuale utilizează ecuaţii de referinţă publicate care descriu cel mai îndeaproape populaţiile testate în laboratoarele lor. Este util să se compare rezultatele observate la 20 până la 40 de subiecţi locali cu cele furnizate de ecuaţiile de referinţă preconizate. Aceşti subiecţi locali ar trebui să fie nefumători pe viaţă selectaţi în funcţie de vârstă, grup etnic şi sex pentru a se potrivi cu populaţia studiată de obicei în laborator.75-79

modificările anuale de 15% sau mai mult sunt probabil semnificative din punct de vedere clinic. Într-un studiu epidemiologic clasic al modificărilor VEMS de-a lungul timpului, s-a constatat că bărbaţii normali au o scădere a VEMS cu aproximativ 40 până la 50 ml pe an; rata de pierdere a crescut la fumători, care erau susceptibili la efectul dăunător al fumului de ţigară şi puteau reveni la o rată normală de pierdere odată cu renunţarea la fumat.79a Studii mai recente care utilizează date din cohorta Framingham Offspring au extins această analiză pentru a include femei, pentru a mări intervalul de vârstă şi pentru a standardiza măsurătorile spirometrice. În acest studiu, atât bărbaţii, cât şi femeile nefumători au avut o pierdere graduală echivalentă a VEMS cu vârsta (aproximativ 20 ml/an la bărbaţi, 18 ml/an la femei).80 A existat o creştere a pierderii la fumat (38 ml/an la bărbaţi, 24 ml/an la femei) şi un beneficiu în urma renunţării.

Curbe debit-volum. Intervalul normal pentru măsurătorile derivate din curbele debit-volum a fost chiar mai dificil de definit decât cel pentru spirometrie. Corelaţiile cu sexul, vârsta şi înălţimea sunt slabe şi nu par să scadă variabilitatea. Majoritatea studiilor publicate oferă ecuaţii de predicţie numai pentru valorile medii; câţiva raportează o abatere standard sau o altă estimare a varianţei populaţiei, dar acest lucru este de puţin folos în prezicerea limitei inferioare a normalului. Mai mulţi investigatori au analizat această problemă şi au furnizat valori medii prezise şi estimări ale limitei inferioare a valorilor normale.6,28

Această gamă largă de valori normale limitează interpretarea curbelor spirometrice şi debit-volum.81 Dacă un subiect are valori în intervalul normal foarte scăzut la un moment dat, rezultatele pot fi normale pentru acea persoană sau pot fi semnificativ anormale la o persoană a cărei CV sau debite erau mult mai mari decât media înainte de debutul bolii. În astfel de cazuri, o discrepanţă între măsurătorile statice şi dinamice, exprimată ca procent din valoarea prezisă, poate oferi un indiciu al acestei situaţii. De exemplu, ar fi neobişnuit ca o persoană normală să aibă un VC care este de 115% din valoarea estimată şi un FEF25%-75% care reprezintă 85% din valoarea normală prezisă. Aceste descoperiri sugerează posibilitatea unei forme de obstrucţie a căilor respiratorii. Ca şi în cazul tuturor testelor de laborator, evaluarea rezultatelor în context clinic poate fi utilă în interpretare.

Deşi intervalul de valori prezise este mare, aceleaşi teste ale funcţiei pulmonare tind să aibă reproductibilitate la acelaşi subiect. Dacă variabilitatea este limitată de standardizarea atentă a testării funcţiei pulmonare, spirometria ar trebui să fie reproductibilă cu 5% din valorile iniţiale obţinute. În plus, dacă pacienţii sunt foarte cooperanţi, variabilitatea poate fi de la 2% la 3%.82 Astfel, măsurătorile repetate ale spirometriei în timp oferă o modalitate sensibilă de monitorizare a bolii. Această reproductibilitate explică şi utilitatea efectuării iniţial a spirometriei la lucrătorii care intră într-un loc de muncă care îi va expune la riscuri de defecte ventilatorii obstructive sau restrictive.83

Modele fiziopatologice

Diagnosticul şi cuantificarea obstrucţiei căilor respiratorii sunt printre cele mai frecvente utilizări ale testelor funcţiei pulmonare. Crud, însă, nu este măsurat direct prin spirometrie.

Variabilele derivate din spirometrie şi curbele debit-volum pot fi utilizate pentru a deduce creşterea Raw din măsurătorile debitului de aer expirator realizate cu un efort maxim de către subiect. Deoarece acest efort maxim nu este cuantificat, observatorul poate presupune doar că scăderea debitului se datorează rezistenţei crescute, mai degrabă decât unui efort scăzut de a produce fluxul. Dacă este necesar, gradul de efort poate fi determinat folosind un balon intraesofagian pentru a estima presiunea pleurală sau, în mod neinvaziv, prin estimarea volumului de compresie într-un pletismograf presiune-volum (vezi discuţia anterioară).

Defect de ventilaţie obstructivă. În ciuda dependenţei de efort, modelele reproductibile sunt obţinute la subiecţii normali şi la pacienţii cu defecte ventilatorii obstructive (Fig. 25-15). O deducere a creşterii Raw poate fi făcută cu o asigurare rezonabilă, iar corelaţia cu măsurătorile efectuate prin pletismografie corporală este bună.

La pacienţii cu emfizem, majoritatea autorilor sugerează că scăderea debitului expirator maxim se crede că se datorează efectului pierderii reculului elastic pulmonar asupra dimensiunilor căilor respiratorii, ceea ce duce la o rezistenţă crescută la flux datorită complianţei crescute şi colapsului pereţilor căilor respiratorii.

În emfizem şi alte tulburări obstructive difuze, scăderea fluxului expirator este de obicei asociată cu scăderea CV. Scăderea VC rezultă din „capcanarea gazelor" asociată cu creşterea RV. Măsurarea reală a RV

0 5 10 024

Timp (sec) Volum (L)

Figura 25-15 Cele trei modele majore de flux. Sunt prezentate spirogramele şi curbele de debit-volum care au fost obţinute la un pacient cu un defect ventilator restrictiv (sus), un subiect normal (la mijloc) şi un pacient cu un defect ventilator obstructiv (jos).

poate fi necesar să se documenteze acest fenomen şi să se excludă un defect ventilator mixt restrictiv şi obstructiv. Exprimată ca procente din valorile prezise, scăderea VC la pacienţii cu defecte ventilatorii obstructive este relativ mai puţin severă decât scăderea fluxului de aer.

Ventilaţia pulmonară este limitată în cele din urmă de cele mai mari fluxuri care pot fi generate de subiect. Chiar şi în timpul exerciţiilor de mare intensitate, majoritatea subiecţilor sănătoşi nu au o limitare a fluxului expirator.84 Cu toate acestea, pacienţii cu BPOC pot prezenta limitare a fluxului expirator la rate scăzute de lucru în timpul efortului sau chiar în repaus, aşa cum au sugerat mai întâi Potter şi colegii.84 Grupul lui Potter a raportat că pacienţii cu BPOC avansat respiră adesea pe curbele maxime de flux expirator-

volum în timpul respirației curente. Ei au sugerat că acest fenomen se dezvoltă din cauza limitării fluxului expirator (adică, incapacitatea de a crește fluxul dincolo de o limită la un anumit volum pulmonar). Fenomenul de limitare a fluxului expirator a fost studiat pe larg la pacienții cu BPOC, atât în repaus, cât și în timpul efortului.85,86 Fluxurile observate în timpul respirației curente la pacienții cu BPOC depășesc adesea anvelopa fluxului expirator-volum maxim.84,85 Acest model a fost denumit „dependență de efort negativ" și este atribuit colapsului anormal al compresibilității sau colapsului peretelui căilor respiratorii; în această situație, respirația curentă implică mai puțină forță expiratorie, mai puțin colaps al căilor respiratorii extrem de colapsabile și un flux ușor mai mare decât se observă cu o manevră de expirație forțată maximă.

Defecte de ventilație restrictivă. Un defect ventilator restrictiv este sugerat de o VC scăzută, reflectând limitarea excursiei toracice (care, conform grupului de experți ATS, necesită confirmare printr-o scădere a TLC). Rezultatele tipice constau într-o VC scăzută, o reducere mică sau deloc a fluxului de aer expirator și conservarea relativă a MVV La începutul dezvoltării unei boli pulmonare interstițiale, înainte de apariția scăderii volumelor pulmonare, fluxul corectat în funcție de volum (adică fluxul împărțit la capacitatea pulmonară totală, pentru a ține seama de dimensiunea plămânului) și raporturile VEMS/FVC sunt crescute. Aceste rate crescute ale fluxului de aer rezultă din forța crescută care provoacă tracțiunea spre exterior pe pereții căilor respiratorii. Astfel, diametrele căilor respiratorii devin mai mari decât în mod normal în raport cu volumul pulmonar, astfel încât debitul de aer este crescut. Din cauza debitelor crescute în raport cu volumul pulmonar, curba obișnuită a debitului volumului în defectele restrictive este înaltă și îngustă (vezi Fig. 25-15). Cu timpul, pe măsură ce boala devine mai severă, volumele pulmonare scad, așa cum se reflectă prin scăderea VC. Dacă boala poate fi inversată, volumele revin mai întâi la normal, apoi fluxurile corectate în funcție de volum și apoi raportul VEMS/FVC.98-100.

DISTRIBUȚIA VENTILĂRII

Pentru discuții despre ventilație, flux sanguin și schimb de gaze, vezi capitolul 4

Testele care măsoară distribuția ventilației sunt foarte sensibile la anomalii ale structurii și funcției pulmonare, dar sunt nespecifice. Astfel, ele sunt utile pentru detectarea precoce a prezenței unei funcții anormale, atunci când alte rezultate ale testelor sunt normale sau pentru a confirma prezența obstrucției fluxului de aer atunci când alte rezultate ale testelor sunt doar ușor anormale. Acestea sunt deosebit de importante în evaluarea pacienților cu suspectare de obstrucție a căilor aeriene superioare pentru a determina dacă există o boală asociată a căilor respiratorii distale de trahee. Ele pot fi foarte utile în studii epidemiologice, cum ar fi evaluarea efectelor fumatului sau poluării aerului în populații mari.

MĂSURĂRI DE DISTRIBUȚIE

DE VENTILAȚIE

Determinanţii fiziologici ai distribuţiei ventilaţiei sunt analizaţi în Capitolul 4. eFigura 25-9 ilustrează conceptul de distribuţie neuniformă a gazului inspirat.

Gaz rezident, test cu o singură respiraţie

Testul de eliminare a azotului cu o singură respiraţie (numit uneori testul cu oxigenul cu o singură respiraţie) este conceput pentru a evalua uniformitatea distribuţiei gazelor în plămâni şi comportamentul căilor respiratorii dependente.101 În prezent, aspectul cel mai util din punct de vedere clinic al testului este măsurarea pantei fazei III (platoul gazului alveolar) pentru a determina uniformitatea distribuţiei gazelor.

Un indice de clearance pulmonar poate fi măsurat nu numai de N2 rezident, ci şi de gazul trasor exogen folosind un spectrometru de masă sau, mai recent, un nou analizor de gaze (Innocor), oferind astfel un instrument clinic potenţial util ca marker timpuriu al bolii la copii şi adulţi. spălare. Respirând aer, pacientul evită modificările nedorite ale ventilaţiei legate de respiraţia cu oxigen. Hexafluorura de sulf, un gaz inert, este un trasor folosit în acest scop.111

APLICAȚII CLINICE

Testele de distribuţie a ventilaţiei au fost utilizate pe scară largă în studiile epidemiologice. Studiile fumătorilor de ţigări şi studiile pacienţilor cu obstrucţie uşoară a căilor respiratorii au sugerat că testul de eliminare a azotului cu o singură respiraţie (faza III) are adesea cele mai anormale rezultate ale testelor de funcţie pulmonară şi, uneori, singurele rezultate anormale ale testelor. Sensibilitatea acestor teste de distribuţie se poate dovedi utilă şi în domeniul sănătăţii în muncă pentru depistarea precoce a efectelor riscurilor profesionale, dar valoarea practică a acestor teste pentru screening-ul ocupaţional rămâne de stabilit.

Utilitatea testelor de distribuţie a ventilaţiei în evaluarea clinică este bine stabilită. Testul de eliminare cu azot dintr-o singură respiraţie are rezultate anormale atât în defectele ventilatorii restrictive, cât şi în cele obstructive. Probabil, acest lucru reflectă sensibilitatea sa la anomalii ale proprietăţilor mecanice ale plămânilor. Chiar dacă fibroza pulmonară interstiţială sau emfizemul pot afecta plămânul în mod difuz, procesul nu este niciodată distribuit omogen. Astfel, unele regiuni ale plămânilor se umplu şi se golesc mai lent decât altele, rezultând rezultate anormale ale testelor de azot cu o singură respiraţie. De ce, atunci, este indicat un test de distribuţie în evaluările clinice? În primul rând, în cazul bolilor uşoare, spirometria şi dovezile clinice pot fi echivoce, dar testele de distribuţie pot oferi un indicator mai sensibil al prezenţei bolii şi al răspunsului la tratament. În al doilea rând, nu numai testul este sensibil, ci şi gradul de anormalitate al unei singure respiraţii

Limitarea debitului expirator evaluată prin compararea curbelor fluxului-volum mare şi maxim

Curbele de flux curent şi maxim sunt de obicei aliniate pe ipoteza că TLC nu se modifică în timpul efortului şi, prin urmare, că modificările capacităţii inspiratorii reflectă modificări ale volumului pulmonar final expirator. Majoritatea rapoartelor indică faptul că TLC nu se

schimbă cu exerciţiul,86,87, dar alţii au descoperit că TLC creşte.88 În plus, această abordare presupune că pacienţii pot face un efort inspirator cu adevărat maxim în timpul exerciţiului. De fapt, unii pacienţi cu BPOC nu sunt capabili să efectueze aceste manevre în timpul efortului.

Debitul maxim de aer expirator depinde de volumul şi istoricul de timp al inspiraţiei precedente.89,90 Cu toate acestea, volumul anterior şi istoricul de timp diferă întotdeauna între respiraţia curentă şi inspiraţia maximă. Prin urmare, evaluarea limitării debitului prin compararea curbelor flux-volum curent şi maxim poate duce la presupunerea eronată a colapsibilităţii anormale a căilor respiratorii, chiar dacă măsurătorile sunt făcute pletismografic.

În aproape toate rapoartele, buclele fluxului curent şi forţat au fost obţinute din măsurători ale volumului de gaz expirat la gură. Se presupune că ambele bucle se dezvoltă la acelaşi volum pulmonar când, de fapt, bucla forţată poate fi la un volum mai mic din cauza comprimării gazului în timpul manevrei forţate. Astfel de artefacte de compresie a gazului pot fi evitate prin măsurarea volumului cu un pletismograf corporal, aşa cum sugerează Ingram şi Schilder.91

Exerciţiile fizice pot avea ca rezultat bronhodilataţie şi alte modificări ale proprietăţilor mecanice ale plămânilor, care pot afecta atât curbele fluxului curent, cât şi curbele maxime.86

Evaluarea limitării debitului expirator a fost, de asemenea, studiată prin compararea curbelor flux-volum curent cu curbele debit-volum parţial, menţinând astfel constant istoricul volumului anterior. Deşi teoretic atrăgătoare, această abordare neglijează adesea efectul istoricului temporal anterior (care afectează atât curbele debit-volum forţat parţial, cât şi maxim)89,92 şi nu este practică la majoritatea pacienţilor cu BPOC în repaus, cu atât mai puţin în timpul efortului.

Astfel, se pare că studiul limitării debitului expirator pe baza comparării curbelor fluxului curent cu cel maxim poate fi problematic. O abordare alternativă, numită metoda presiunii expiratorii negative, a fost dezvoltată de Koulouris şi asociaţii93 (eFig. 25-8). Această metodă nu necesită manevre debit-volum de către subiect şi nici nu trebuie efectuată într-un pletismograf corporal. O presiune negativă este aplicată la gură în timpul unei expiraţii de maree, iar curba expiratoare debit-volum este comparată cu cea a expiraţiei curente de control anterioare. Cu această metodă, volumul şi istoricul de timp al respiraţiei de control şi test sunt aceleaşi. Metoda presiunii expiratorii negative a fost validata la pacientii ventilati mecanic prin comparatie directa cu curbele izovolum presiune-flux.94 De asemenea, a fost folosita pentru a studia pacientii cu BPOC stabili in repaus si in timpul efortului95,96.

Ninane şi asociaţii97 au oferit o altă abordare a problemelor tehnice asociate cu compararea respiraţiei curente cu curbele de debit maxim. Ei au descris o metodă de detectare a limitării fluxului expirator prin compresia manuală a peretelui abdominal. La

subiecţii sănătoşi, compresia abdominală determină scăderea diametrului abdominal, creşterea presiunii gastrice şi pleurale şi creşterea fluxului expirator. Această metodă a fost folosită cu succes pentru a studia limitarea fluxului expirator la nou-născuţi, dar la adulţii cu BPOC compresia abdominală nu reuşeşte să crească fluxul expirator în ciuda presiunii gastrice şi pleurale crescute.97

Protocol. Testul de eliminare a azotului cu o singură respiraţie (numit uneori testul cu oxigenul cu o singură respiraţie) este conceput pentru a evalua uniformitatea distribuţiei gazelor în plămâni şi comportamentul căilor respiratorii dependente.101 În prezent, aspectul cel mai util din punct de vedere clinic al testului este măsurarea pantei fazei III (platoul gazelor alveolare) pentru a determina uniformitatea distribuţiei gazelor. Subiectul inspiră o singură respiraţie de oxigen pur de la RV la TLC (manevra inspiratorie VC); concentraţia de azot la gură în timpul expiraţiei este măsurată cu un analizor de azot sau un spectrometru de masă. La sfârşitul inspiraţiei, spaţiul mort este umplut cu oxigen care tocmai a fost inspirat (vezi eFig. 25-9). La începutul manevrei VC expiratorii ulterioare, contorul de azot continuă să înregistreze 0% azot, deoarece primul gaz care părăseşte plămânii este din căile respiratorii conducătoare — aşa-numitul spaţiu mort anatomic (faza I) (vezi eFig. 25-9). Ulterior, concentraţia de azot creşte într-o curbă sigmoidă în sus şi reflectă amestecarea gazului din spaţiul mort şi alveole (faza II). Platoul uşor înclinat din faza III reflectă concentraţia aproape constantă de azot din gazul alveolar. Dacă oxigenul inspirat este distribuit uniform în toate alveolele, astfel încât fiecare să aibă aceeaşi concentraţie de azot, atunci faza III a trasării azotului este aproape orizontală (platoul alveolar). Cu toate acestea, dacă oxigenul inspirat este distribuit în mod neuniform (cum se întâmplă într-o mică măsură chiar şi la subiecţii sănătoşi), atunci concentraţiile de azot la final de inspiraţie nu sunt egale în plămân. Concentraţiile de azot expirat din diferite alveole nu sunt înregistrate ca o linie orizontală; prima porţiune a fazei III conţine de obicei o concentraţie de azot mai mică decât ultima porţiune.

Analiza acestor curbe nu este în întregime obiectivă. Când acelaşi observator citeşte astfel de curbe de două ori în condiţii „orb", acordul dintre cele două măsurători este slab. Această variabilitate pare să se datoreze diferenţelor dintre plămânii individuali; când un subiect generează o astfel de curbă, de obicei toate curbele produse de acel subiect sunt dificil de analizat. Pe de altă parte, dacă un subiect generează o curbă uşor de analizat, majoritatea curbelor produse de acel subiect sunt reproductibile. În mod evident, analiza acestor curbe necesită o bună judecată; unele curbe, deşi sunt conforme cu criteriile de acceptabilitate, sunt imposibil de citit şi, prin urmare, ar trebui ignorate. Pare dificil, dacă nu imposibil, în prezent să se stabilească un set uniform de criterii pentru această analiză.102

Valori normale. Panta fazei III (procentul de azot pe litru) este determinată ca linie de cea mai bună potrivire (prin regresie liniară cu cele mai mici pătrate) între 70% din VC şi debutul fazei IV. În cele mai multe cazuri, intervalul despre media a trei măsurători ale pantei fazei III nu trebuie să fie mai mare de ±0,5% N2/L.103

Variaţiile par să fie independente de momentul din zi la care se efectuează testul, dar panta fazei III depinde de fluxul inspirator.104

TLC măsurat prin testul cu azot cu o singură respiraţie se corelează bine cu cel măsurat prin diluţia heliului într-o populaţie de bărbaţi şi femei fără anomalii de distribuţie a gazelor, atât pentru fumători, cât şi pentru nefumători, cu şi fără simptome.103 După cum era de aşteptat, măsurarea TLC subestimează volumul pulmonar la pacienţii cu obstrucţie a căilor respiratorii.6,103.

Alte teste

Metodele tocmai descrise folosesc tehnica gazului rezident. Au fost comparate măsurători similare realizate prin tehnicile de bolus şi tehnicile cu gaz rezident şi arată fie asemănări strânse în ceea ce priveşte rezultatele, fie o tendinţă sistematică ca măsurătorile fazei IV determinate prin tehnica gazului rezident să fie uşor mai mici decât cele determinate prin tehnica bolusului.105

Alte metode utilizate pentru a evalua uniformitatea distribuţiei ventilaţiei includ măsurarea azotului rezidual după mai multe respiraţii, spălarea azotului în circuit deschis106 şi determinarea timpului de amestecare a heliului în timpul echilibrării în circuit închis. În cazul spălării cu azot cu mai multe respiraţii, de exemplu, măsurarea continuă, respiraţie cu respiraţie, a concentraţiei de azot la gură în timpul respiraţiei curente a oxigenului pur este efectuată până când concentraţia de azot la sfârşitul fluxului scade la mai puţin de 1%. Scăderea concentraţiei de azot de la sfârşitul mareei pe o bază de respiraţie cu respiraţie este legată de volumul cumulat de ventilaţie sau de numărul de respiraţie. Prin extinderea timpului de eliminare a azotului la 30 de minute sau mai mult la subiecţii cu obstrucţie cronică severă a căilor respiratorii, pot fi obţinute estimări ale volumului pulmonar care se compară favorabil cu cele calculate prin metode pletismografice sau radiografice.107

Analiza exponenţială a concentraţiei de azot la sfârşitul mareei în timp, ventilaţie cumulată sau număr de respiraţie arată că la subiecţii normali concentraţia de azot scade într-o singură curbă exponenţială. În prezenţa unei distribuţii neuniforme a ventilaţiei, curba poate fi descrisă prin două sau mai multe exponenţiale. Această analiză poate fi extinsă pentru a estima dimensiunea regiunilor slab ventilate ale plămânului, dar aceste teste cu respiraţii multiple sunt greoaie şi necesită timp, pot să nu aibă corelaţii anatomice şi nu pot fi repetate rapid (adică până când tot oxigenul adăugat este spălat).

Odată cu apariţia analizoarelor cu infraroşu cu acţiune rapidă în echipamentele comerciale de funcţionare pulmonară, în care diferite filtre sunt utilizate împreună cu un analizor infraroşu pentru a analiza metanul, monoxidul de carbon şi acetilena pentru a măsura capacitatea de difuzie şi fluxul sanguin pulmonar, s-a dezvoltat oportunitatea de a evalua distribuţia ventilaţiei folosind gaze inerte adăugate, cum ar fi metanul. Principiul este acelaşi cu cel pentru gazele rezidente, dar modelarea şi matematica sunt uşor modificate. Au fost publicate ecuaţii de referinţă pentru valorile aşteptate la subiecţii normali sănătoşi.108,109

Rezultatele testului de eliminare a azotului sunt, în general, proporţionale cu cantitatea de boală pulmonară de bază. În al treilea rând, gradul de anomalie al rezultatelor testului poate da o indicaţie a dificultăţilor de aşteptat în schimbul de gaze. Când volumul de închidere (faza IV) este ridicat peste FRC, este probabil să fie asociat cu atelectazie şi hipoxie, în special atunci când narcoticele sau medicamentele hipnotice deprimă impulsul către ventilaţie. În cele din urmă, la pacienţii cu suspiciune de obstrucţie a căilor aeriene superioare, un test de distribuţie a ventilaţiei (de exemplu, eliminarea azotului cu o singură respiraţie) poate fi singura modalitate de a evalua dacă există o boală asociată a căilor respiratorii distale de carina.

DIFUZIA

Fiziologii au conceput o varietate de metode pentru a studia difuzia gazelor prin membranele alveolo-capilare; multe dintre aceste metode sunt utile din punct de vedere clinic, iar fundamentele lor fiziologice sunt discutate în Capitolul 4. Avantajele testelor fiziologice pentru măsurarea capacităţii de difuzie sunt că permit diagnosticarea unei suprafeţe afectate pentru transferul gazelor de la alveole la capilarele pulmonare, uneori chiar şi în stadiile incipiente ale bolii. Multe boli pulmonare se manifestă printr-un defect de difuzie atunci când nu există o anomalie evidentă în alte teste funcţionale pulmonare de rutină. Aceste boli includ toate bolile pulmonare interstiţiale, azbestoza, sclerodermia, lupusul eritematos, emfizemul, tromboembolismul pulmonar, cancerul pulmonar metastatic difuz,112 pneumonia cu Pneumocystis jirovecii şi respingerea plămânului transplantat. Există acum dovezi considerabile care corelează capacitatea de difuziune şi subdiviziunile acesteia (capacitatea de difuziune a membranei [Dm] şi volumul sanguin capilar pulmonar [Vc]) cu studiul morfometric al plămânilor normali.113 Studii similare corelative ale plămânilor la pacienţii cu emfizem48 documentează baza structurală pentru anormalitatea alveolar-capilară ca rezultat al interfeţei capilare pulmonare anormale1 ca rezultat al scăderii segmentelor capilare pulmonare4. În fine, testele sunt relativ simple (în ceea ce priveşte pacientul) şi uşor de repetat, făcând practic studierea frecventă a capacităţii de difuziune şi evaluarea efectelor terapiei sau a istoriei naturale a bolii.

MĂSURĂRILE CAPACITĂŢII DE DIFUZARE PULMONARĂ (FACTOR DE TRANSFER)

Principii generale

Măsurarea capacităţii pulmonare de difuzie (cunoscută şi ca factor de transfer) necesită utilizarea unui gaz care este mai solubil în sânge decât în ţesuturile pulmonare. Oxigenul şi monoxidul de carbon sunt singurele două astfel de gaze cunoscute, iar reacţia lor chimică cu hemoglobina este responsabilă pentru acest model neobişnuit de „solubilitate”. Ambele molecule măsoară acelaşi proces, iar estimările DlO2 pot fi făcute prin înmulţirea Dlco cu 1,23. Cu toate acestea, metoda mai dificilă şi mai consumatoare de timp de măsurare prin oxigen a fost în mare parte înlocuită de metoda monoxidului de carbon.

Pentru metoda standard Dlco, o concentraţie scăzută de monoxid de carbon este livrată în plămâni prin adăugarea de aproximativ 0,3% monoxid de carbon în aerul inspirat. Se presupune că concentraţia mixtă de monoxid de carbon venos este zero pentru toate scopurile practice (cu excepţia cazului în care testul este repetat frecvent pe o perioadă scurtă de timp). Moleculele de monoxid de carbon difuzează prin membrană, se dizolvă în plasmă şi apoi se combină cu hemoglobina. Monoxidul de carbon are o afinitate mare pentru hemoglobină, de 210 ori mai mare decât oxigenul; astfel, monoxidul de carbon din vecinătatea unei molecule de hemoglobină se leagă avid de aceasta, iar presiunea parţială a monoxidului de carbon dizolvat rămâne foarte scăzută. Cu excepţia unui pacient cu anemie severă, locurile de legare disponibile pentru monoxidul de carbon sunt atât de numeroase încât nu pot fi saturate de numărul de molecule de monoxid de carbon care difuzează din spaţiile de aer în sângele capilar la concentraţiile scăzute de monoxid de carbon utilizate în test. Prin urmare, transferul de monoxid de carbon nu este limitat de fluxul sanguin pulmonar; în schimb, este limitată în primul rând de viteza de difuzie alveolo-capilară şi, într-o măsură mai mică, de viteza de difuzie a membranei celulelor roşii din sânge şi viteza de reacţie chimică dintre hemoglobină şi monoxid de carbon. Prin urmare, transferul de monoxid de carbon poate fi considerat o măsură a suprafeţei capilare disponibile pentru schimbul de gaze.

În schimb, gazele precum freonul, protoxidul de azot şi acetilena sunt la fel de solubile în ţesuturile pulmonare şi în sânge, deoarece nu se combină chimic cu componentele sanguine. Aceste gaze difuzează prin membranele alveolo-capilare şi saturează rapid plasma; difuzia ulterioară este împiedicată până când sângele proaspăt intră în capilarele pulmonare. Astfel, aceste gaze pot fi utilizate pentru a estima fluxul sanguin capilar pulmonar către unităţile pulmonare ventilate.

Există câteva diferenţe importante în transferul de monoxid de carbon şi oxigen. Atât plasma, cât şi hemoglobina conţin oxigen (dar nu monoxid de carbon) atunci când sângele venos amestecat intră în capilarele pulmonare. Viteza de difuzie a oxigenului în sânge depinde de diferenţa de Po2 alveolar-capilar. Pe măsură ce oxigenul traversează membranele alveolo-capilare, Po2 capilară creşte, îngustează diferenţa de Po2 alveolo-capilar şi încetineşte difuzia. Astfel, înainte de a calcula o capacitate de difuzie a oxigenului, Po2 din sânge trebuie să fie cunoscută în fiecare punct de-a lungul capilarului şi poate fi obţinută printr-o combinaţie de anumite măsurători şi calcule matematice.115

Metode de monoxid de carbon pentru măsurarea clinică a capacităţii de difuzie pulmonară. Dlco se calculează după cum urmează:

CO transferat din gazul alveolar în sânge (mL/min)

DLco = , , (18)

Presiunea medie de CO alveolară

Presiunea medie a CO capilară (mm Hg)

Pentru a determina cantitatea de monoxid de carbon transferată de la gazul alveolar în sânge pe minut, este necesar să se măsoare presiunea medie de monoxid de carbon alveolar şi presiunea medie capilară pulmonară de monoxid de carbon. Există mai multe teste disponibile.

Testul standard Dlco cu o singură respiraţie este probabil cel mai utilizat şi cel mai bine standardizat dintre diferitele metode descrise. A fost folosit la cel mai mare număr de subiecţi normali şi a fost corectat pentru efectele vârstei, mărimii corpului, sexului, originii etnice, fumatului şi factorilor fiziologici.

Metoda intra-respiraţie necesită un analizor special, foarte rapid în infraroşu, dar acesta este disponibil şi în comerţ. Deoarece această metodă nu necesită o reţinere a respiraţiei şi

fluxul expirator poate fi controlat printr-un orificiu critic, metoda intrarespiraţiei este probabil cea mai uşoară dintre cele patru metode de efectuat de către pacienţii bolnavi. Cu filtre adecvate, acelaşi analizor poate fi utilizat pentru a măsura metanul, acetilena şi monoxidul de carbon simultan. Capacitatea de difuzie poate fi măsurată în timpul exerciţiului pentru a defini distensibilitatea patului capilar utilizând metoda intrarespiraţiei sau a iteraţiei cu trei gaze, dar aceasta necesită şi o validare extinsă şi stabilirea valorilor normale prezise.116-118.

Metoda iteraţiei cu trei gaze poate fi mai reproductibilă şi nu este afectată de o mare varietate de factori care modifică metodele cu o singură respiraţie sau intrarespiraţie, în special anomalii în distribuţia ventilaţiei. Sunt necesare mai multe date normale, la fel ca validarea în alte laboratoare, dar metoda este disponibilă comercial.

Metoda în stare de echilibru sau reinhalare poate fi măsurată şi în timpul efortului, dar nu este utilizată pe scară largă deoarece rezultatele sale sunt afectate semnificativ de distribuţia neuniformă a ventilaţiei sau de anomalii de ventilaţie-perfuzie. Metoda de reinspiraţie este mai variabilă decât metoda unei singure respiraţii şi necesită o cooperare considerabilă a pacientului pentru a atinge ritmul respirator rapid necesar.

METODA O SINGURĂ RESPIRAŢIE. În metoda unei singure respiraţii, pacientul inhalează un amestec de gaze care conţine 0,3% monoxid de carbon şi o concentraţie scăzută de gaz inert (0,3% neon, 0,3% metan sau 10% heliu), apoi îşi ţine respiraţia timp de aproximativ 10 secunde. În timpul respirării, monoxidul de carbon părăseşte spaţiile de aer şi intră în sânge. Cu cât capacitatea de difuzie este mai mare, cu atât este mai mare cantitatea de monoxid de carbon care intră în sânge în 10 secunde.

Ecuaţia utilizată în metoda unei singure respiraţii este următoarea:

_ Va x 60 ! Facoq
'CO = (Pbar-47) xt " FACOt

unde FACOt este concentraţia fracţionară de monoxid de carbon alveolar la momentul (t), t este timpul de reţinere a respiraţiei în secunde, Pbar este presiunea barometrică (în mm

Hg), Va este volumul alveolar (în ml) obţinut din raportul dintre concentraţiile de gaz inert inspirat şi expirat şi volumul inspirat, Faco0 este concentraţia de monoxid de carbon inspirat corectată pentru concentraţia de gaz inspirat şi inspirat în raportul de diluare a gazului inspirat şi inspirat în raportul RV ca diluţie şi inspirat. iar 60 este factorul de conversie pentru secunde în minute.

În testul cu o singură respiraţie, PCO alveolar nu este menţinut la o concentraţie constantă, deoarece monoxidul de carbon este absorbit în timpul perioadei de reţinere a respiraţiei. În plus, PCO alveolară medie nu este media PCO la începutul şi la sfârşitul perioadei de reţinere a respiraţiei. Cu toate acestea, PCO alveolară medie poate fi estimată şi capacitatea de difuzie măsurată. Testul cu o singură respiraţie necesită puţin timp sau cooperare din partea pacientului, cu excepţia inhalării şi ţinerii respiraţiei timp de 10 secunde. Analizele sunt efectuate cu un analizor în infraroşu sau cu gaz cromatograf şi nu sunt necesare probe de sânge. Testul poate fi repetat de mai multe ori rapid, dacă se doreşte. Cu toate acestea, este necesară o măsurare a VD a pacientului, deoarece o valoare pentru volumul alveolar total în timpul reţinerii respiraţiei trebuie calculată pentru a măsura absorbţia de monoxid de carbon. În plus, un gaz inert, cum ar fi heliu, metan sau neon, trebuie inhalat cu monoxid de carbon pentru a corecta diluarea monoxidului de carbon inspirat. Această metodă are dezavantajele că monoxidul de carbon este un gaz nefiziologic, ţinerea respiraţiei nu este un tipar normal de respiraţie şi ţinerea respiraţiei timp de 10 secunde poate să nu fie posibilă pentru pacienţii cu dispnee severă sau în timpul efortului.

S-a demonstrat că factori precum timpul de inhalare, timpul de reţinere a respiraţiei, volumul pulmonar care ţine respiraţia, timpul de expiraţie şi dimensiunea şi porţiunea de gaz alveolar prelevat s-au dovedit că afectează Dlco cu o singură respiraţie. Ogilvie şi colegii119 au recunoscut că aceste discrepanţe ar putea exista fie pentru că capacitatea de difuzare nu este distribuită omogen în plămân, fie pentru că ecuaţia unei singure respiraţii ignoră faptul că absorbţia de monoxid de carbon are loc în timpul inhalării şi expiraţiei, precum şi în timpul reţinerii respiraţiei. Au încercat să ocolească aceste probleme prin standardizarea testului.

Jones şi Mead120 au arătat că, deoarece ecuaţia de difuzie a fost valabilă numai pentru ţinerea respiraţiei, există erori în calcularea Dlco cu o singură respiraţie din cauza naturii absorbţiei de monoxid de carbon în timpul inhalării şi expirării. Deoarece întârzierea recoltării probei alveolare s-a dovedit că provoacă o creştere aparentă a Dlco, proiectul de standardizare a epidemiologiei ATS23 a dezvoltat o variaţie a metodei Jones şi Mead care a luat în considerare această problemă şi a pus un accent puternic pe un sistem automatizat, care a standardizat procedura şi este disponibil în majoritatea sistemelor comerciale moderne.

METODA INTRA- RESPIRATORIE. În metoda Dlco intra-respiraţie (în interiorul respiraţiei sau expirat), Dlco este măsurată la incremente ale volumului expirat folosind o metodă concepută de Newth şi asociaţii127 şi modificată de Hallenborg şi colegii.128.

Deşi mai complicată decât metoda standard de o singură respiraţie, această tehnică nu face presupuneri cu privire la iniţierea absorbţiei de monoxid de carbon sau a volumului la care s-a manifestat absorbţia de monoxid de carbon, măsoară absorbţia de monoxid de carbon direct pe toată durata manevrei şi poate fi utilizată în timpul exerciţiului, precum şi în repaus. Metoda necesită un contor de monoxid de carbon cu răspuns rapid sau modificarea specială a unui spectrometru de masă (pentru a măsura C18O) pentru a face numărul de măsurători ale concentraţiei de monoxid de carbon necesare în timpul unei singure expiraţii. Metoda intra-respiraţie a fost utilă în detectarea hemoragiei pulmonare128 şi a obstrucţiei vasculare pulmonare.130 Metoda este acum disponibilă comercial folosind un analizor cu infraroşu cu răspuns rapid. Cu filtre adecvate, dispozitivul poate măsura nu numai monoxidul de carbon, ci şi metanul (pentru a măsura diluţia gazului trasor) şi acetilena (pentru a măsura fluxul sanguin capilar pulmonar către unităţile pulmonare ventilate), iar răspunsul la toate cele trei gaze este liniar.109'131-133.

Indicatii

Capacitatea de difuzie este afectată de acele condiţii fiziologice şi fiziopatologice care modifică suprafaţa capilarelor pulmonare disponibile pentru schimbul de gaze. Pentru cele mai multe scopuri, se poate gândi la Dlco ca la o măsură a capilarelor pline de sânge din plămân.

Este interesant de luat în considerare condiţiile care pot creşte Dlco. Într-adevăr, multe procese pot creşte suprafaţa sângelui capilar prin creşterea volumului de sânge în plămân, inclusiv postura în decubit, sarcina şi obezitatea. Multe procese patologice care nu implică boli pulmonare

Capacitate de difuzie

METODA STEI DE STARE. În metoda în stare de echilibru, pacientul respiră un amestec de 0,1% monoxid de carbon în aer timp de câteva minute printr-un sistem de supapă unidirecţională. În ultimele 2 minute, gazul expirat este colectat într-o pungă de plastic şi analizat pentru concentraţii de oxigen, dioxid de carbon şi monoxid de carbon (necesită analizoare de gaz cu răspuns rapid). În timpul recoltării, se prelevează o probă de sânge arterial şi se analizează pentru Pco2.121 Cantitatea de monoxid de carbon transferată din spaţiile de aer în sângele capilar pe minut (VCO) poate fi calculată din concentraţiile de gaz inspirat şi expirat şi din volumul de gaz expirat (VE) în condiţii standard (adică STPD, unde „gazul ideal" este corectat la presiunea standard - 47 mm Hg - 47 mm Hg) 273° K, unde 1 mol de gaz ideal ocupă 22,4 L.). Concentraţia fracţională alveolară medie a monoxidului de carbon (Faco) este estimată din ecuaţia Bohr pentru volumul spaţiului mort împărţit la volumul curent (Vd/Vt). Presupunând că Vd/Vt pentru dioxid de carbon şi monoxid de carbon sunt aceleaşi, Faco poate fi calculat cu următoarea ecuaţie, folosind concentraţiile fracţionale de monoxid de carbon expirat mixt (Feco), dioxid de carbon expirat mixt (Feco2), dioxid de carbon alveolar (Faco2) şi monoxid de carbon inspirat (Fico):

Faco = Fico - FAc°2 (Fico - Feco) (20)

Feco2

Paco = Faco (Pbar - 47) (21)

Această valoare (monoxid de carbon alveolar [Paco]) poate fi acum utilizată pentru a calcula capacitatea de difuzie pulmonară:

Dlco la starea de echilibru poate fi măsurat în timpul respirației curente, anesteziei, somnului și exercițiilor fizice. Cu toate acestea, metoda nu este utilizată pe scară largă deoarece rezultatele sale sunt mai predispuse la erori decât cele ale tehnicii cu o singură respirație, în special la pacienții cu distribuția neuniformă a ventilației sau cu anomalii de ventilație-perfuzie. În aceste condiții, o scădere a Dlco (starea de echilibru) poate reflecta afectarea raportului ventilație-perfuzie Va/QC, unde VA este ventilația alveolară și QC este fluxul sanguin capilar pulmonar sau o alterare a transferului de gaz pulmonar. O problemă majoră este estimarea concentrației de monoxid de carbon alveolar. În plus, metoda necesită obținerea unei probe de sânge arterial și este extrem de sensibilă la modificările tiparului de respirație. Modificarea „end-tidal”112 a metodei la starea de echilibru nu necesită mostre de sânge arterial, dar suferă de și mai multe surse de eroare. Ambele abordări ale estimării capacității de difuzie reflectă într-adevăr anomaliile ventilației perfuziei în plămâni mai mult decât caracteristicile suprafeței alveolo-capilare și ale capilarelor pulmonare funcționale. Marshall122 a raportat o altă modificare a acestei metode, în care Pco2 venos mixt a fost calculat printr-o metodă de echilibrare care evită puncția arterială, dar poate fi prea imprecisă pentru a fi utilizată în ecuațiile Filley (Ecuațiile 21 și 22) în repaus.

METODA DE RESPIRAȚIE. În metoda de reinhalare123, pacientul reinhalează gazul de testare (aer plus o concentrație scăzută de monoxid de carbon) dintr-un rezervor, al cărui volum este egal cu VEMS al pacientului. Pacientul expiră în VD înainte ca o supapă să fie rotită, apoi respiră din rezervor, care trebuie golit la fiecare inspirație. Respirația continuă timp de 30 până la 45 de secunde la o rată controlată de 30 de respirații/min (pentru a asigura amestecarea dintre plămân și rezervor). Volumul RV plus rezervor, înmulțit cu modificarea concentrației de monoxid de carbon, este egal cu volumul de monoxid de carbon transferat. Pco capilară medie este neglijată. Pco alveolară medie este calculată din aceeași ecuație utilizată în metoda unei singure respirații. Metoda de reinhalare pentru măsurarea Dlco este mai variabilă și necesită o cooperare considerabilă a pacientului, dar este mai puțin influențată de anomalii în distribuția ventilației și este mai ușor de utilizat în timpul efortului decât tehnica în stare de echilibru sau cu o singură respirație. Frecvența respiratorie rapidă poate fi dificil de menținut pentru unii pacienți și nu este fiziologică.

METODA DE ITERARE A TREI GAZE. Graham și asociații124 au descris o metodă de calcul a Dlco care utilizează ecuații separate pentru fazele de inhalare, reținere a respirației și expirație ale manevrei unei singure respirații, mai degrabă decât să

încerce să le forțeze să se potrivească cu ecuația reținerii respirației. Metoda este acum disponibilă comercial folosind un analizor cu infraroșu care răspunde rapid. Această metodă a fost raportată într-o lucrare teoretică,125 analizată într-un model pulmonar și comparată cu metoda standard Ogilvie119, modificarea Jones-Mead120 și modificarea de standardizare a epidemiologiei ATS a metodei Ogilvie.23 A fost raportată și în timpul exercițiului116-118.

Deși valorile Dlco calculate folosind cele trei metode convenționale au arătat schimbări mari cu variații ale debitului inspirator, volumelor inspiratorii și timpilor de colectare, metoda cu trei ecuații a dat calcule ale Dlco care au fost afectate minim de aceste modificări. și precizia măsurătorilor cu o singură respirație.126

PROTOCOL. Așa cum a fost descris inițial, subiectul efectuează două manevre VC, apoi expiră în RV și inhalează rapid un amestec care conține 0,3% monoxid de carbon, 15% heliu, 21% oxigen și restul de azot dintr-o pungă de intrare. După o reținere a respirației de 3 secunde, subiectul expiră în timp ce urmărește un semnal de flux pentru a menține un debit constant de 0,5 L/sec. Concentrațiile de monoxid de carbon sunt măsurate continuu cu un contor cu infraroșu care răspunde rapid, iar concentrațiile de heliu sunt măsurate cu un spectrometru de masă. Debitul de aer este măsurat cu un pneumotahigraf și integrat electric pentru a obține volum. Datele sunt convertite din formă analogică în formă digitală cu 30 de puncte pe secundă și înregistrate de un computer digital pentru a ajusta înregistrările de monoxid de carbon și heliu pentru decalajele de timp și pentru a elimina oscilațiile cardiace folosind o tehnică de alunecare a curbei în 30 de puncte. VC expirat este împărțit în scăderi de 2%, iar valorile corespunzătoare ale monoxidului de carbon expirat și ale heliului sunt utilizate pentru calcule. Partea inițială a VC, până la debutul fazei III a curbei de heliu, este aruncată ca spațiu mort. Porțiunea inferioară a VC, după debutul fazei IV a curbei de heliu, este de asemenea eliminată din cauza incertitudinilor privind contribuția regiunilor dependente la concentrațiile de gaz expirate. Aproximativ 40 de puncte de date sunt obținute peste 80% inferioară din VC expirat, iar rata de absorbție a monoxidului de carbon este calculată pe intervale de 10% din VC expirat (de exemplu, 20% până la

30%, 22% până la 32%). Volumul alveolar este calculat la mijlocul fiecărui interval de 10% prin scăderea volumului expirat din TLC (măsurat prin metoda de diluare a heliului cu o singură respirație). Intrabreath Dlco este calculat în fiecare interval prin ecuația Krogh129 și reprezentat grafic în funcție de volumul expirat.

poate crește, de asemenea, volumul de sânge în plămâni, cum ar fi insuficiența cardiacă congestivă. Se crede că bolile pulmonare care pot crește volumul sanguin includ astmul, poate prin creșterea presiunii negative intratoracice și hemoragia alveolară difuză.

Majoritatea proceselor patologice care implică capilarele pulmonare scad Dlco. Prin urmare, cele mai frecvente indicații clinice pentru măsurarea Dlco includ evaluarea pacienților cu leziuni interstițiale difuze, cum ar fi sarcoidoza și azbestoza134, evaluarea pacienților

suspectaţi de emfizem, pentru care sunt acum disponibile mai multe studii structura-funcţionale48 şi evaluarea pacienţilor cu obstrucţie vasculară pulmonară.135 Este important să recunoaştem că concentraţia de hemoglobină depinde de concentraţia de Dlco; scăderea Dlco cauzată de anemie severă nu trebuie interpretată greşit ca fiind secundară unei boli pulmonare inexistente. Astfel, Dlco este corectat în mod obişnuit pentru concentraţia de hemoglobină, dacă este cunoscută.

Standardizarea metodelor cu o singură respiraţie

ATS a recomandat standardizarea testului folosind criterii care includ inspiraţie rapidă, volum inspirat de cel puţin 90% din cel mai mare VC, timp de reţinere a respiraţiei între 9 şi 11 secunde şi volume adecvate de spălare şi probe. Se raportează media testelor acceptabile; dacă se efectuează mai mult de două teste, se raportează media tuturor testelor acceptabile. Calculele sunt standardizate pentru timpul de reţinere a respiraţiei şi ajustate pentru spaţiul mort, condiţiile de colectare a gazelor şi concentraţia de dioxid de carbon. Reproductibilitatea celor două teste acceptabile ar trebui să fie de 10% sau 3 ml/min per mm Hg (la temperatură standard, presiune şi [condiţii] uscate [STPD]), oricare dintre acestea este mai mare. Când se raportează raportul dintre Dlco şi volumul alveolar (Dlco/Va), Dlco este la STPD şi Va este la BTPS.

Interpretare

Subdiviziunile Capacităţii Totale de Difuzare. Este posibil să se separe capacitatea pulmonară de difuzie în cele două componente ale sale: capacitatea de difuzie membranară (Dm) şi componenta aferentă capilarelor pulmonare (Vc). Cu toate acestea, s-a demonstrat că aproape toate scăderile capacităţii de difuzie se datorează scăderilor componentei capilare (Vc).

$$1/DLco = 1/ eVC + 1/DM \qquad (31)$$

Metoda de separare depinde de măsurarea Dlco la diferite presiuni de oxigen alveolar. Când oxigenul alveolar este crescut prin respirarea amestecurilor de oxigen îmbogăţit, moleculele de oxigen concurează cu moleculele de monoxid de carbon pentru locurile reactive ale hemoglobinei, scăzând astfel absorbţia de monoxid de carbon de către globulele roşii. Cu toate acestea, chiar şi la o concentraţie mai mare de oxigen, transferul de monoxid de carbon prin membranele alveolo-capilare se presupune a fi neafectat. Astfel, măsurătorile Dlco la 21% oxigen şi la câteva concentraţii mai mari de oxigen permit separarea celor două componente ale Dlco (eFig. 25-11).150

Capacitatea de difuzare a oxidului nitric

Capacitatea de difuzie a plămânului pentru oxid nitric (Dlno) este un test de funcţionare pulmonară relativ nou şi similar în multe privinţe cu Dlco mai consacrat.151 Diferă de acesta din urmă prin faptul că este independent de Po2 şi hematocrit. S-a sugerat că Dlno poate fi folosit pentru a descrie Dm pulmonar direct.151a

APLICAȚII CLINICE

Dlco cu o singură respirație poate fi utilizat pentru a diferenția obstrucția fluxului de aer asociată cu tulburările intrinseci a căilor respiratorii de obstrucția legată de emfizem. O capacitate normală de difuzare a unei singure respirații în stabilirea unui model obstructiv pledează împotriva prezenței emfizemului.48 De fapt, un Dlco cu o singură respirație normal sau crescut asociat cu obstrucția fluxului de aer este adesea asociat cu astm.160 Dlco cu o singură respirație poate fi anormal la pacienții cu emfizem atunci când nu există dovezi de obstrucție a fluxului aerian mult mai rapid decât anormal, iar testul de aer poate deveni mult mai rapid decât anormal. funcția, chiar și atunci când devin anormale.161 Mai multe studii au demonstrat o corelație nu numai cu prezența emfizemului, ci și cu cantitatea de emfizem.134,162-165.

Dlco a fost, de asemenea, folosit pentru a studia cele mai timpurii stadii ale emfizemului. De exemplu, unele studii sugerează că distrugerea septului alveolar poate fi observată la fumătorii de țigări înainte de dezvoltarea fie a dimensiunii crescute a spațiului aerian, fie a dovezilor anatomice ale emfizemului.166 În laboratorul nostru, Dlco cu o singură respirație s-a dovedit a corela cu gradul emfizemului prin evaluarea panoului167 de la gradul 1 la 100 de pacienți studiați la plămâni (r = -507). rezecție chirurgicală, care a fost efectuată în decurs de 1 săptămână de la testele funcției pulmonare (eFig. 25-12). Cu toate acestea, pentru emfizemul mai ușor, precoce, de gradul 30 sau mai puțin, Dlco intra-respirație părea a fi mai sensibil și mai specific decât Dlco cu o singură respirație.127

Obstrucție vasculară pulmonară

Modificările în Dlco în contextul obstrucției vasculare pulmonare pot fi complexe, ceea ce face dificilă stabilirea unui diagnostic simplu. Dacă capilarele pulmonare sunt ocluzate, Dlco uni-respirație este scăzut.114 În prezența obstrucției vasculare precapilare, cu obstrucția în amonte de capilare, Dlco uni-respirație poate fi scăzut,168 normal,169 sau chiar crescut, în funcție de efectul asupra volumului sanguin capilar pulmonar. Volumul sanguin capilar depinde la rândul său de relația dintre presiunea arterială pulmonară, presiunea venoasă pulmonară (sau presiunea atrială stângă) și fluxul sanguin colateral bronșic. De exemplu, presiunea arterială bronșică poate dilata capilarele prin canale colaterale, astfel încât, chiar dacă arterele pulmonare sunt obstrucționate, poate fi menținută un Dlco normal. În laboratorul nostru, fiecare pacient cu obstrucție vasculară pulmonară care a scăzut Dlco cu o singură respirație a avut un volum de sânge capilar pulmonar scăzut.

În cele din urmă, distensia capilară poate varia în diferite părți ale plămânului (Fig. 25-16). Conform modelului zonelor de perfuzie pulmonară prezentat de West și colegi,170 la zona inferioară de la baza pulmonară, capilarele sunt dilatate de presiunile arteriale pulmonare și venoase pulmonare. Chiar daca arterele pulmonare sunt obturate, capilarele sunt dilatate de presiunea venoasa pulmonara si se mentine Dlco. Dlco este scăzut în această zonă dacă capilarele sunt ocluzate sau dacă presiunea venoasă pulmonară este scăzută.

Interpretarea capacității de difuzie

HEMOGLOBINĂ. Ajustarea hemoglobinei nu este obligatorie, dar este de dorit. Valorile neajustate trebuie raportate întotdeauna chiar dacă sunt raportate şi valorile ajustate. Ajustarea trebuie făcută pe valoarea observată, nu pe cea prezisă. Hemoglobina este raportată în grame per decilitru, iar metoda lui Cotes şi asociaţii136 ar trebui utilizată pentru a face ajustarea:

Dlco ajustat cu hemoglobină =

măsurat Dlco x(14,6 * DMVC) + hemoglobină (23) hemoglobină x(1 + Dm/Vc)

unde Dm este capacitatea de difuzare a membranei şi Vc este volumul sanguin capilar pulmonar.

CARBOXIHEMOGLOBINA. Fumătorii mari pot avea până la 10% până la 12% carboxihemoglobină în sânge şi, prin urmare, presiunea inversă a monoxidului de carbon din sângele venos mixt care intră în capilarele pulmonare nu poate fi presupusă a fi zero la astfel de indivizi. Metoda în stare de echilibru este mai sensibilă la erorile cauzate de această problemă decât tehnica unei singure respiraţii. Contrapresiunea monoxidului de carbon poate fi estimată, iar calculele Dlco pot fi corectate pentru contrapresiunea monoxidului de carbon utilizând ecuaţia Haldane.136,137 Alternativ, carboxihemoglobina poate fi măsurată direct.138 În ambele cazuri, Dlco măsurată este ajustată şi sunt raportate atât valorile neajustate, cât şi cele ajustate. Măsurătorile Dlco nu trebuie efectuate la pacienţii care au respirat amestecuri îmbogăţite cu oxigen imediat înainte de test; Trebuie permise cel puţin 20 de minute de respiraţie a aerului din cameră înainte de măsurarea Dlco.

Graham şi asociaţii au demonstrat că contrapresiunea de monoxid de carbon are un efect mai complex decât sugerează în declaraţia de standardizare ATS. Pentru a ajusta în mod corespunzător efectul monoxidului de carbon asupra capacităţii de difuzare, nu numai că trebuie corectat efectul direct al formării contrapresiunii monoxidului de carbon, ci şi efectul anemiei indirecte al creşterii carboxihemoglobinei.139 Declaraţia originală ATS cu privire la această problemă ar trebui actualizată pentru a ţine cont de ambele ajustări necesare.

altitudine. Pe măsură ce altitudinea creşte şi concentraţia fracţională de oxigen inspirat (Fio2) rămâne constantă, presiunea oxigenului inspirat (Pio2) scade şi Dlco creşte cu aproximativ 0,35% pentru fiecare scădere cu 1 mm Hg a Po2 alveolară:

DlCo ajustat la altitudine =

măsurat DlCo x[1,0 + 0,0035(Pao2 -120)] (24)

Dacă Po2 alveolară nu este disponibilă, pot fi făcute ajustări în scopuri interpretative, presupunând o Pio2 medie de 150 mm Hg la nivelul mării:

Dlco ajustat la altitudine =

măsurat Dlco x[1,0 + 0,0031(Pio2 -150)] (25)

presupunând Pio2 = 0,21(Pbar - 47).

Valori normale pentru capacitatea de difuzie pulmonară

DIMENSIUNEA CORPULUI. Mărimea corpului este unul dintre factorii care afectează probabil valorile normale6; Sa constatat că capacitatea de difuzie variază în funcţie de suprafaţa corporală (BSA, în metri pătraţi) conform următoarei ecuaţii, derivată de Ogilvie şi colegii119:

Dlco = 18,85 BSA - 6,8 (26)

O predicţie mai bună140 se bazează pe înălţime (H, în centimetri) şi pe vârstă (A, în ani):

Masculi: Dlco = 0,416 (H) - 0,219 (A) - 26,34 (27)

Femei: Dlco = 0,256 (H)- 0,144 (A) - 8,36 (28)

Valorile pentru Dlco măsurate prin analiza gazelor cu ajutorul cromatografului sunt cu aproximativ 6% mai mari decât valorile obţinute cu contoare cu infraroşu.141

VÂRSTĂ. Sa constatat că Dl02 maximă (adică, Dl02 în timpul exerciţiului maxim) scade odată cu creşterea în vârstă, conform următoarei ecuaţii:

DlO2 maxim = 0,67 (H)-0,55(A)-40,9 (29)

Vârsta afectează şi Dlco în repaus (vezi discuţia anterioară).

VOLUMUL PULMONAR. Capacitatea de difuzie determinată prin tehnica unei singure respiraţii măsurată între FRC şi TLC este relativ independentă de volumul pulmonar la acelaşi individ, deşi capacitatea de difuzare variază în funcţie de volumul pulmonar între indivizi, reflectând diferenţele dintre suprafaţa alveolo-capilară şi volumul pulmonar.48

Dlco = 13,67 + 4,36BTPS(TLC)-0,2(A) (30)

EXERCITA. Exerciţiul creşte Dlco şi Dl02 prin mărirea suprafeţei alveolelor funcţionale în contact cu capilarele pulmonare (eFig. 25-10). Acest lucru se datorează în primul rând recrutării capilarelor. Exerciţiul provoacă o dublare aproximativă a capacităţii de difuzie pulmonară şi a volumului sanguin capilar pulmonar.142,143 Huang şi colegii109 au studiat 105 subiecţi sănătoşi cu metoda intra-respiraţie şi au raportat ecuaţii de referinţă pentru capacitatea de difuzie în repaus şi în timpul exerciţiului pe baza vârstei, sexului şi înălţimii. Hsia şi asociaţii143 au descoperit că Dlco a crescut în mod normal pe măsură ce debitul cardiac a crescut în timpul efortului la pacienţii care au suferit pneumonectomie, comparativ cu subiecţii normali. Deşi Stokes şi colegii au observat o limită superioară a Dlco în ceea ce priveşte absorbţia de oxigen în timpul exerciţiului,144 folosind metoda monoxidului

de carbon intrarespirație, grupul nostru și Hsia și colab. nu au găsit o limită superioară a Dlco la subiecții normali sau la pacienții cu pneumonectomie în ceea ce privește debitul cardiac în timpul exercițiului. controale, așa cum era de așteptat, deoarece pacienții fuseseră fumători cronici și probabil aveau emfizem în plămânul rămas.

După cum au analizat Ceretelli și DiPrampero146, dacă Dlco atinge un adevărat platou în timpul exercițiului pare să depindă de metoda utilizată și de nivelul de exercițiu atins de subiecți. Kinker și asociații147 au folosit o metodă modificată a stării de echilibru pentru a determina Dlco respirație cu respirație în timpul exercițiului. Ei au descoperit că creșterea Dlco odată cu creșterea muncii a fost atenuată la niveluri ridicate de efort (absorbție maximă de oxigen sau V O2max, aproximativ 4 L/min) la majoritatea subiecților, sugerând că suprafața alveolo-capilară tinde să se apropie de maxim. câini anesteziați.148 Rezultatele acestui studiu au fost de acord cu un model computerizat al fluxului capilar dezvoltat de West și asociații.149

POZIȚIA CORPULUI. Dlco este cu 15% până la 20% mai mare în decubit dorsal decât în poziția șezând și cu 10% până la 15% mai mare în poziția șezând decât în poziția în picioare, din cauza efectelor modificărilor posturii asupra volumului sanguin capilar pulmonar.

presiunea oxigenului alveolar. Po2 alveolar afectează Dlco din cauza efectului primei asupra reacției monoxidului de carbon cu hemoglobina. De exemplu, valorile capacității de difuzie măsurate la valorile Po2 alveolare de 40 și 600 mm Hg sunt de aproximativ 45 și respectiv 18 ml/min per mm Hg (vezi Fig. 25-11). Modificările Dlco cauzate de variațiile Po2 alveolare în intervalul fiziologic sunt mult mai mici. La pacienții cu hipoxie severă (Po2 arterială < 40 mm Hg), fluxul sanguin pulmonar crescut și dilatarea capilarelor pulmonare pot crește Dlco. Hipoxia poate crește, de asemenea, Dlco ca urmare a efectului său asupra vitezei de reacție dintre monoxidul de carbon și hemoglobină.

Proprietățile de difuzie ale oxidului de azot sunt similare cu cele ale monoxidului de carbon; cu toate acestea, rata sa de reacție cu celulele roșii din sânge este mult mai mare.152 Dlno reflectă în primul rând Dm, în timp ce Dlco depinde atât de Dm, cât și de Vc.151,152 În combinație cu Dlco, Vc și Dm pot fi determinate într-o singură manevră, pe baza ecuației pentru conectarea în serie a rezistențelor. au fost studiate hipertensiunea arterială pulmonară155 și bolile pulmonare parenchimatoase156,157, precum și efectele exercițiului fizic.152,153,158 În plus, au fost publicate valori de referință.159 Utilitatea clinică a metodei Dlno -Dlco rămâne de determinată prin studiile subiecților sănătoși în diverse condiții experimentale și prin diverse laboratoare de pacienți experimentali.

Capilar
prăbuşit
Presiunea arterială

A. Control

Alveolă

I10

Presiunea venoasă

B. Zona Inferioară

I10

Rezistor Starling"

Dlco=20

Dlco=20

C. Zona de mijloc

D. Zona Superioară

E. Zonele inferioare şi mijlocii

F. Zonele inferioare şi mijlocii

Dlco=20

Dlco=20

Dlco=30

Figura 25-16 Model teoretic care arată efectul presiunii arteriale pulmonare (Ppa) şi al presiunii venoase pulmonare (Ppv) asupra capilarelor pulmonare la diferite niveluri ale plămânilor. Mărimea PPA sau PPV este indicată de înălţimea coloanelor de fluid. Pentru simplitate, se presupune că presiunea în alveole (Palv) este egală cu presiunea atmosferică. Capacitatea de difuzare a monoxidului de carbon dintr-o singură respiraţie (Dlco) este dată în unităţi arbitrare indicând contribuţia relativă a diferitelor zone ale plămânului. A, În starea de control, în partea inferioară a plămânului, atât PPA cât şi PPV sunt mai mari decât Palv şi ambele ţin capilarele deschise. În zona de mijloc, PPA este mai mare decât Palv şi PPV, astfel încât PPA ţine capilarele deschise. (Anatomia exactă a capilarelor din zona în care Palv este mai mare decât PPV este necunoscută; în diagramă, segmentul comprimat de la capătul capilarului este menit să sugereze un efect de „rezistor Starling".) În zona superioară, Palv este mai mare decât PPA şi PPV, iar capilarele sunt „prăbuşite". B, Când fluxul arterial este blocat în zona inferioară (indicată prin sferă solidă roşie), PPV este mai mare decât Palv, astfel încât capilarele din această zonă rămân dilatate şi Dlco este neschimbat. C, Când fluxul arterial în zona mijlocie este oclus, Palv este mai mare decât PPV şi capilarele din această zonă sunt prăbuşite, deci există o scădere a Dlco. D, Când afluxul arterial în zona superioară este blocat, capilarele sunt deja prăbuşite, deci nu există nicio modificare a Dlco. E, Când fluxurile arteriale în zonele inferioare şi mijlocii sunt ocluzate simultan, capilarele din zona mijlocie se pot prăbuşi. Cu toate acestea, dacă PPA creşte, capilarele din zona superioară pot deveni dilatate, iar rezultatul net poate fi nicio schimbare în Dlco. În aceste circumstanţe, dacă şi PPV creşte (F), Dlco poate creşte efectiv. (Modificat din Nadel JA, Gold WM, Burgess JH: Early diagnostic of chronic pulmonary vascular obstruction: value of pulmonary function tests. Am J Med 44:16-25, 1968.)

În zona de mijloc a plămânului, capilarele sunt dilatate numai de presiunea arterială pulmonară; nu sunt afectate de presiunea venoasă pulmonară. DlCq ar fi scăzut numai prin obstrucţia vasculară pulmonară; totuşi, DlCo ar fi normal dacă obstrucţia ar duce la o creştere a presiunii arteriale pulmonare care apoi a dilata capilarele apicale care nu au fost perfuzate anterior. În plus, DlCo ar creşte dacă presiunea venoasă pulmonară ar creşte, atâta timp cât capilarele pulmonare au rămas patente în ciuda ocluziei arterei pulmonare în această zonă.

În zona superioară de la vârful plămânului, capilarele pulmonare pot fi nedistindete deoarece Palv depăşeşte atât presiunea arterială pulmonară, cât şi presiunea venoasă (presupunând că plămânul este vreodată în această stare). În această situaţie, obstrucţia arterelor pulmonare nu ar afecta DlCo. Modificările în Palv ar afecta analiza testului şi astfel ar putea afecta DlCo.171 În concluzie, o scădere a DlCo poate sprijini diagnosticul de obstrucţie vasculară pulmonară, dar un DlCo normal nu exclude acest diagnostic.135.

Defecte de ventilaţie restrictivă

DlCo este redus în fibroza pulmonară interstiţială şi se corelează cu constatările anatomice în ţesutul pulmonar rezecat sau la scanările CT de înaltă rezoluţie. Deşi DlCo este redus la cel puţin jumătate dintre aceşti pacienţi, testul poate fi normal la cel puţin o treime mai mulţi care au răspunsuri anormale la efort şi au fibroză documentată prin biopsie pulmonară sau scanare CT.172 Dlco este adesea scăzut la pacienţii cu multe alte forme de restricţie pulmonară. Dlco (exprimat ca procent din normalul prezis) reflectă cel mai bine amploarea alveolitei fibrozante interstiţiale la tomografia toracică asociată cu scleroza sistemică.173 Dlco (exprimat ca procent din normalul prezis) se corelează, de asemenea, strâns cu desaturarea oxigenului arterial în timpul efortului la aceşti pacienţi. Dlco este de obicei scăzut la pacienţii cu fibroză pleurală indusă de azbest, care au un defect ventilator restrictiv, fără dovezi de anomalii parenchimatoase asociate, aşa cum este documentat prin radiografie toracică, lavaj bronhoalveolar şi scanare CT de înaltă rezoluţie. ((Aa)Po2) diferenţe, sau testul de mers pe 6 minute de saturaţie arterială în oxigen.175,176

Când capacitatea de difuzie este redusă la pacienţii cu afecţiuni pulmonare interstiţiale, aceasta este de obicei scăzută disproporţionat cu volumele pulmonare; astfel se scade si raportul DlCq/Va. Cu toate acestea, acest lucru poate să nu fie cazul la toţi pacienţii cu un defect restrictiv. Un pacient cu sarcoidoză, de exemplu, poate prezenta un TLC de 50% din normalul prezis, asociat cu un Dlco care este, de asemenea, 50% din normalul prezis, caz în care raportul DlCo/Va este normal. În urma tratamentului cu corticosteroizi sistemici, volumul pulmonar poate reveni la normal, dar difuzia nu, caz în care raportul Dlco şi Dlco/Va poate fi ambele de 50% din normalul prezis. În astfel de cazuri, se crede că granuloamele şi fibroza provoacă leziuni de durată a membranelor alveolare şi a capilarelor, chiar dacă volumele pulmonare revin la niveluri normale. Prin urmare, interpretarea clinică a Dlco corectată pentru volumul alveolar la pacienţii cu boli pulmonare interstiţiale este limitată. Nu trebuie presupus că un raport normal DlCo/Va indică faptul că paturile capilare funcţionează normal.

Respingerea plămânilor transplantaţi

Transplantul pulmonar oferă provocări speciale pentru evaluarea fiziologică. Se raportează că Dlco este scăzut în mod anormal la majoritatea pacienţilor cu transplant cu un singur plămân, cu două plămâni sau inimă şi plămâni. S-a pus mare accent pe importanţa detectării bronşiolitei obliterante la aceşti pacienţi ca o manifestare potenţial reversibilă a respingerii, care este letală dacă este tratată inadecvat sau prea târziu.177 Având în vedere frecvenţa defectelor de difuzie la pacienţii cu transplant pulmonar şi având în vedere că respingerea este mediată prin patul vascular, este surprinzător faptul că valoarea potenţialului de evaluare a placerii a fost redusă. detectează devreme respingerea.178.179

O limitare majoră a utilizării monitorizării simple a funcţiei pulmonare la pacienţii cu transplant cu un singur plămân este părtinirea cauzată de contribuţia plămânului nativ. Ikonen şi asociaţii au folosit ventilaţia relativă, perfuzia şi raportul ventilaţie-perfuzie al plămânului transplantat, aşa cum s-a determinat cu radiospirometrie cu xenon-133 (133Xe) multidetector, pentru a evalua în mod specific funcţia grefei. Fracţiile de FEV1, FVC şi Dlco cu o singură respiraţie au fost, de asemenea, determinate folosind parametrii radiospirometrici corespunzători pentru a calcula distribuţia lor între plămâni. Această abordare poate avea potenţialul de a face distincţia între respingerea acută şi infecţie.178

REGLAREA VENTILĂRII

MĂSURI DE REGLARE

DE VENTILAŢIE

Reglarea ventilaţiei poate fi evaluată prin măsurarea răspunsului ventilatorului la hipoxie sau hipercapnie sau prin măsurarea impulsului respirator global. Răspunsul la hipoxie şi hipercapnie a fost evaluat folosind metode de reinhalare, care sunt mai puţin consumatoare de timp şi obositoare decât metodele clasice la starea de echilibru. Într-o metodă de reinhalare descrisă de Severinghaus şi asociaţii, 180 de modificări rapide ale Po2 a pacientului în timp ce Pco2 este stabilizat oferă avantajul unei perioade scurte de hipoxie stabilă. Drive-ul respirator poate fi evaluat prin măsurarea presiunii de ocluzie inspiratorie la 100 msec (0,1 secunde), despre care se crede că reflectă întreaga ieşire neuronală a centrului respirator. Nu este influenţată de efortul muscular conştient şi este mai puţin influenţată de proprietăţile mecanice anormale ale sistemului respirator decât măsurarea ventilaţiei. Alte metode, inclusiv măsurători electromiografice ale diafragmei, măsurarea sarcinilor inspiratorii izometrice şi utilizarea medicamentelor care stimulează corpul carotidian, nu au fost folosite suficient de des pentru a stabili utilitatea lor clinică.181

APLICAŢII CLINICE

Răspunsuri de dioxid de carbon

În general, există trei condiţii clinice asociate cu răspunsuri anormale la dioxid de carbon: scăderea răspunsului chemoreceptor central la dioxid de carbon, boala neuromusculară

care împiedică un răspuns normal la dioxid de carbon şi anomalii ale proprietăţilor mecanice ale sistemului respirator.

Pacienţii cu răspuns chemoreceptor central scăzut la dioxid de carbon pot avea defecte variate. Scăderea răspunsului poate rezulta din anomalii congenitale sau poate fi dobândită în urma unor traumatisme sau leziuni inflamatorii la nivelul sistemului nervos central. Scăderea capacităţii de răspuns poate rezulta şi din retenţia cronică de dioxid de carbon, asociată cu niveluri crescute de bicarbonat şi creşterea capacităţii tampon a sângelui şi a altor fluide tisulare.

Pacienţii cu boală neuromusculară au răspunsuri chemoreceptoare normale de la centrele ventilatorii, dar un răspuns periferic inadecvat. Astfel, pacienţii cu miastenia gravis nu pot răspunde din cauza joncţiunii neuromusculare defectuoase, iar pacienţii cu poliomielita nu pot răspunde din cauza celulelor cornului anterior deteriorate. Aceşti pacienţi au scăzut munca inspiratorie şi au scăzut forţa inspiratorie maximă ca răspuns la dioxidul de carbon inhalat şi pot fi diagnosticaţi folosind teste de forţă musculară respiratorie.

Pacienţii cu obstrucţie cronică a fluxului de aer, restricţie pulmonară sau deformări ale peretelui toracic au limitări mecanice ale expansiunii toracice ca răspuns la dioxidul de carbon inhalat. Aceşti pacienţi au răspunsuri chemoreceptoare normale de la centrii ventilatori, un răspuns periferic normal, dar o limitare mecanică care împiedică muşchii respiratori să crească ventilaţia normal. Astfel, răspunsul ventilator la dioxidul de carbon inhalat poate fi redus, dar răspunsul reflectat de electromiografia diafragmatică (EMG), P01, este adecvat pentru dioxidul de carbon.

Răspunsuri hipoxice

Există puţine indicaţii clinice pentru evaluarea răspunsurilor hipoxice. Răspunsul la hipoxia alveolară a fost utilizat la pacienţii cu denervare a corpului carotidian pentru a testa gradul de sensibilitate scăzută la oxigen. Pacienţii născuţi la mare altitudine şi pacienţii cu boală cardiacă congenitală cianotică pot avea răspuns diminuat la hipoxie. Gradul de anomalie poate fi evaluat prin administrarea de amestecuri cu oxigen scăzut pentru a respira, dar aceasta este în mare măsură o procedură de cercetare.

La pacienţii cu retenţie cronică de dioxid de carbon, poate fi util să se testeze răspunsurile hipoxice, deoarece ventilaţia poate fi determinată în primul rând de hipoxie. Această posibilitate poate fi evaluată prin măsurarea nivelului de ventilaţie atunci când pacientul respiră aerul din cameră şi din nou cu oxigen. În timp ce subiecţii normali prezintă o mică scădere a ventilaţiei, unii

Subiectul trebuie pregătit pentru aceste teste conform recomandărilor Atelierului ATS privind evaluarea controlului respirator la om.182 Pentru a minimiza distragerile, subiectul trebuie poziţionat astfel încât să fie ecranat de contoare, monitoare şi manipulatoare; de preferinţă, ochii subiectului ar trebui să fie închişi în timpul procedurii de testare.

Răspunsurile ventilatorii la hipoxie şi hipercapnie variază considerabil chiar şi la indivizii normali. Pentru a preveni ca influenţele străine să crească în continuare această variabilitate, se fac următoarele recomandări: (1) studiile trebuie efectuate în stare de post cu vezica urinară goală, (2) subiectul trebuie să fie confortabil şi să se odihnească cel puţin 30 de minute înainte de test, (3) camera trebuie să fie liniştită, (4) temperatura corporală trebuie determinată, (5) testele pot fi efectuate fie în poziţie şezută, fie în semisupină (6) în poziţia preliminară. dovezi care sugerează că subiecţii normali pot avea răspunsuri hipoxice mai mari atunci când folosesc o clemă de nas şi un muştiuc decât atunci când se utilizează o mască şi (7) testele ar trebui efectuate în dublu exemplar, cu cel puţin 10 minute de odihnă între teste.

Răspunsurile ventilatorii la hipoxie şi hipercapnie sunt potenţial periculoase. Starea clinică a pacientului trebuie luată în considerare atunci când se evaluează potenţialele efecte periculoase ale procedurii de testare şi trebuie luate măsurile de precauţie obişnuite pentru siguranţa pacientului utilizate în orice test de stres.

Timp de reţinere a respiraţiei

Cu clemele pentru nas la locul lor, subiectul expiră în RV, inspiră la TLC şi îşi ţine respiraţia cât mai mult timp posibil. Se pot face analize ale gazelor expirate pentru a estima concentraţiile de dioxid de carbon la sfârşitul mareei. Timpul de reţinere a respiraţiei este egal cu timpul mediu în secunde de la sfârşitul inspiraţiei până la TLC până la prima expiraţie. Testul se repetă până când timpii de reţinere a respiraţiei sau concentraţiile de dioxid de carbon la sfârşitul fluxului sunt reproductibile. Valoarea medie pentru ţinerea respiraţiei estimată la TLC este de 78 de secunde.183 La şase subiecţi normali studiaţi de Davidson şi colegii,184 reproductibilitatea testului la TLC a fost de 75 ± 3 secunde la nivelul mării (media ± eroare standard [SE]); subiecţii au fost antrenaţi până când dioxidul de carbon expirat la sfârşitul ei a fost reproductibil în 2 mm Hg.

Răspuns hipercapnic

După cum sugerează Read,185, un sac rezervor este umplut cu un volum egal cu VC al subiectului plus 1 L cu un amestec care conţine 7% dioxid de carbon şi 93% oxigen. Subiectul respiră aerul încăperii şi expiră în cameră. Se înregistrează debitul expirat şi dioxidul de carbon de sfârşit de maree. După o perioadă pentru a stabili o linie de bază stabilă, supapele sunt rotite astfel încât subiectul să inspire şi să iasă din sacul rezervor. Testul este continuat până când subiectul se opreşte din cauza dispneei, până când Pco2 final-tidal este egal cu 9%, sau până când au trecut 4 minute.

Ventilaţia în litri pe minut (BTPS), fie respiraţie cu respiraţie, fie în medie pe 5 până la 10 respiraţii, este reprezentată pe ordonată, iar dioxidul de carbon mediu de la capătul mareei (în mm Hg) este reprezentat în abscisă pentru aceleaşi perioade (eFig. 25-13). Modificarea pantei în VE (AV E/modificarea Pco2 la sfârşitul mareei) este determinată pentru toate perioadele, de preferinţă prin analiză de regresie liniară cu minim pătrate, eliminând primele 30 de secunde de reinhalare.

Variabilitatea între subiecţii normali este mare.6,185 S-a demonstrat că răspunsul hipercapnic se corelează cu greutatea, înălţimea şi CV.186 La subiecţii studiaţi de două ori la distanţă de 15 minute, media ± SE a pantei primului test a fost de 2,60 ± 0,11, iar cea a celui de-al doilea test a fost de 2,46 ± 0,10 ± 0,11. Media ± SE a interceptării pe axa dioxidului de carbon a fost de 32,42 ± 0,67 mm Hg pentru primul test şi 31,17 ± 0,71 mm Hg pentru al doilea test. Când 10 dintre aceiaşi subiecţi au fost retestati atât timp cât 2 ani mai târziu, diferenţele de pante faţă de valorile anterioare au variat de la 0,04 la 3,57 L/min per mm Hg, iar diferenţele de interceptări pe abscisă au variat de la 0 la 7,6 mm Hg.

Răspuns hipoxic

Urmând metoda lui Rebuck şi Campbell,187 un sac rezervor este umplut cu un volum egal cu VC al subiectului plus 1 L cu un amestec care conţine aproximativ 7% dioxid de carbon, 70% azot şi oxigen. Subiectul respiră şi expiră în cameră. Se înregistrează valorile pentru volumul expirat, Po2 la sfârşitul ei, Pco2 la sfârşitul ei şi saturaţia de oxigen. Când valorile Pco2 la sfârşitul mareei devin stabile, supapele corespunzătoare sunt apoi rotite, astfel încât subiectul să reinspire din sac. Subiectul ia apoi trei respiraţii adânci pentru a facilita amestecarea; după aceste trei respiraţii se înregistrează valoarea dioxidului de carbon. Dioxidul de carbon este menţinut la acest nivel prin reglarea manuală a debitului prin absorbantul de dioxid de carbon. Respiraţia este continuată până când Po2 scade până la 45 mm Hg, saturaţia de oxigen scade la 75% sau subiectul devine stresat. Dacă ventilaţia creşte prea rapid, adăugarea de oxigen la o viteză de 125 până la 200 ml/min va încetini viteza de schimbare.

Ventilaţia, în litri pe minut BTPS (respiraţie cu respiraţie sau în medie pe 5 până la 10 respiraţii), este reprezentată pe ordonată, iar saturaţia medie de oxigen (procent) pe abscisă pentru aceleaşi perioade (eFig. 25-14). Panta (AV E/1% desaturare) este calculată, de preferinţă prin analiza de regresie liniară a celor mai mici pătrate. Aceste valori sunt raportate în termeni de Pco2 medie la sfârşitul timpului în timpul testului.

Variabilitatea răspunsului hipoxic în timpul eucapniei la subiecţii normali este mare. Diferenţa de pante indică faptul că răspunsul hipoxic este foarte sensibil la nivelul de Pco2 final-tidal selectat. Potrivit lui Rebuck şi Campbell, 187 măsurători repetate la cinci subiecţi de la o zi la alta au arătat o variaţie între indivizi de 0,76 şi între indivizi de 7,75.

Presiunea de ocluzie inspiratorie

Când pacientul respiră aer din cameră sau în timp ce răspunsul hipercapnic sau hipoxic este testat, se poate măsura Pmouth la 100 msec (0,1 secunde), P01 sau rata maximă de modificare a presiunii inspiratorii ([dP/dt]max). Ocluzia inspiratorie scurtă trebuie efectuată aleatoriu, întotdeauna precedată de trei sau mai multe respiraţii curente.188 În afara vizibilităţii subiectului, operatorul foloseşte o seringă în timpul expiraţiei pentru a închide un rezistor Starling dispus în serie cu canalul inspirator astfel încât canalul să fie oclus. Seringa este decomprimată cât mai curând posibil după iniţierea încercării de inspiraţie. Viteza înregistratorului trebuie să fie de 50 mm/sec în timpul încercării de

inspirație a subiectului. Alternativ, Pmouth și diferența sa (modificarea presiunii) pot fi măsurate în 10 până la 50 msec înainte de deschiderea supapei inspiratorii. Această abordare profită de rezistența inerentă a supapei și poate fi măsurată la o viteză lentă de înregistrare pentru fiecare respirație fără a necesita utilizarea unui rezistor Starling sau a altor manevre de către operator.189 P01 trebuie măsurat la fiecare minut și în același timp după începerea efortului inspirator (de exemplu, 100 ± 10 msec).

P01 măsurat în timpul unei singure respirații parțial ocluse sau media (dP/dt)max a mai multor respirații, este determinat direct din înregistrare și reprezentat grafic pe ordonată. VE medie calculată din trei sau mai multe respirații premergătoare ocluziei inspiratorii, Pco2 final-tidal sau saturația arterială în oxigen este afișată în abscisă (eFig. 25-15).

Kryger și colegii190 au găsit o P01 medie de 2,6 cm H2O (interval, 1,5 până la 5,0 la o Pco2 arterială de 39 până la 42 mm Hg). Gelb și colegii191 au găsit o creștere medie ± SD de 0,52 ± 0,19 cm H2O/mm Hg Pco2 în timpul creșterii hipercapniei. Matthews și Howell189 au descoperit că (dP/dt)max variază în timpul respirației liniștite de la 12,5 la 25 cm H2O/sec. În timpul hipercapniei, creșterea (dP/dt)max a variat de la 0,6 la 4,6 cm H2O/sec per mm Hg dioxid de carbon, iar Pco2 la sfârșitul mareei a crescut de la 50 la 60 mm Hg. Whitelaw și asociații188 au găsit o medie P01 ± SD de 13,2 ± 0,76 cm H2O în timpul hipercapniei constante (Pco2 final-tidal de 56 mm Hg). Matthews și Howell189 au descoperit că respirația la respirație (dP/dt) max a variat până la 20%.

pacienții cu retenție cronică de dioxid de carbon prezintă o scădere marcată a ventilației. Deși acest răspuns scăzut este neobișnuit la pacienții cu obstrucție cronică a fluxului de aer care sunt tratați cu oxigen, este important să fim conștienți de faptul că un astfel de răspuns poate fi observat la unii pacienți, care pot necesita ventilație asistată.

RELAȚII VENTILAȚIE-PERFUZIE

Pentru discuții despre ventilație, flux sanguin și schimb de gaze, vezi capitolul 4.

MĂSURĂRI DE VENTILAȚIE

RELAȚII DE PERFUZIE

Aerul inhalat și fluxul sanguin capilar pulmonar nu sunt distribuite uniform sau proporțional unul cu celălalt, chiar și în plămânul normal. Distribuțiile ventilației și fluxului sanguin sunt modificate de postură, volumul pulmonar și exercițiul fizic nu numai la subiecții sănătoși, ci și mai mult la pacienții cu boli respiratorii. Cea mai frecventă cauză a hipoxemiei arteriale este nepotrivirea crescută a ventilației și a perfuziei, care are ca rezultat hipoventilația regională în raport cu perfuzia (eTabelul 25-1). În timp ce probe de gaz alveolar și sânge capilar pulmonar nu pot fi obținute pentru analiza schimbului de gaze, se poate obține și analiza gaz inspirat și expirat (gaz care intră și iese din alveole) și sânge mixt venos (sânge care intră în capilarele pulmonare) și sânge arterial.

APLICAȚII CLINICE

Diversele metode de măsurare a relațiilor ventilație-perfuzie au fost utilizate pe scară largă în diagnosticul și managementul pacienților cu diferite afecțiuni pulmonare. Acest lucru nu este surprinzător deoarece aproape fiecare boală pulmonară afectează potrivirea delicată dintre ventilație și perfuzie la începutul procesului, potrivirea devenind mai înrăutățită pe măsură ce boala progresează.

Înțelegerea nepotrivirii ventilație-perfuzie poate fi esențială pentru diagnosticarea și managementul adecvat. De exemplu, măsurarea spațiului mort fiziologic a oferit perspective asupra defectelor de schimb de gaze ale pacientului din secția de terapie intensivă și ale pacientului cu embolie pulmonară cronică care prezintă plângere de dispnee de efort. Măsurarea șunturilor intrapulmonare prin solicitarea unui pacient să respire oxigen pur poate fi utilizată pentru a estima dimensiunea șunturilor și pentru a evalua eficacitatea embolizării terapeutice a vaselor de șunt.

Deși măsurarea distribuției rapoartelor ventilațieperfuzie ne-a învățat multe despre fiziopatologia potrivirii ventilație-perfuzie în boala pulmonară, nu a fost utilă ca instrument clinic. Pe de altă parte, scanările pulmonare cu radioizotopi sunt de o importanță critică în gestionarea multor dintre pacienții noștri, nu numai a celor cu probleme vasculare pulmonare, ci și a pacienților care au suferit un transplant unic pulmonar, la care putem înțelege rolul jucat de plămânul nativ, precum și de grefa.

APLICAȚIILE TESTELOR DE FUNCȚIE PULMONARĂ

STUDII DE PROIECTARE

După cum sugerează Comroe și Nadel252, testele de screening ale funcției pulmonare ar trebui să separe subiecții care au plămâni normali de cei care au plămâni anormali în câteva minute din timpul pacienților, cu puțin sau deloc disconfort. Aparatul ar trebui să fie ieftin și portabil și ar trebui să necesite puțină sau deloc pregătire tehnică pentru a funcționa. Testele ar trebui să fie lipsite de erori și ar trebui să identifice anomalia funcțională specifică și localizarea acesteia într-o manieră cantitativă.

Singurul test care se potrivește cel mai bine acestei definiții este spirometria. Spirometria este în general capabilă să-i separe pe cei cu plămâni normali de cei cu plămâni anormali; este ieftin, poate fi portabil și necesită mai puțină pregătire. Testele de screening includ întotdeauna spirometria, înțelegându-se că limitarea majoră a spirometriei este incapacitatea de a măsura volumul pulmonar total. Pot fi adăugate teste suplimentare pentru screeningul funcției pulmonare, în funcție de situație.

Testele de screening sunt utile pentru depistarea precoce a bolilor pulmonare sau cardiopulmonare (de exemplu, emfizem, fibroză pulmonară, boală vasculară pulmonară); diagnosticul diferențial al pacienților cu dispnee; detectarea prezenței, locației și extinderii

bolii regionale; evaluarea pacienţilor înaintea procedurilor chirurgicale; determinarea riscului anumitor proceduri de diagnosticare; depistarea precoce a insuficientei respiratorii si monitorizarea tratamentului in unitatile de ingrijire intensiva; evaluarea cantitativă a tratamentului specific la pacienţii cu boală pulmonară cunoscută; examinarea periodică a funcţiei pulmonare la lucrătorii ale căror ocupaţii sunt asociate cu riscuri pulmonare cunoscute; şi studii epidemiologice ale populaţiilor pentru a oferi indicii cu privire la patogeneza bolii pulmonare.

În defectele ventilatorii obstructive, testele de screening ale funcţiei pulmonare permit diagnosticul la pacienţii asimptomatici pe baza scăderii FEF25%_75% din spirograme şi scăderii debitului maxim la volume pulmonare mici din curbele de debit-volum. În obstrucţia mai avansată, VEMS, raportul FEV1/FVC şi fluxurile maxime la toate volumele pulmonare pot fi scăzute anormal. Dovezile obstrucţiei căilor respiratorii pot fi asociate cu distribuţia neuniformă a ventilaţiei, reflectată de un test anormal de eliminare a azotului într-o singură respiraţie şi hiperinflaţia asociată, reflectată de creşterea VD şi FRC. Dacă obstrucţia căilor respiratorii este severă (raportul VEMS/FVC < 0,4), TLC măsurată prin diluţie cu o singură respiraţie poate fi subestimată semnificativ43,44.

În defectele ventilatorii restrictive, dacă funcţia căilor respiratorii este normală, testele de screening ale funcţiei pulmonare permit un diagnostic precoce prin constatarea unui raport crescut VEMS/FVC asociat cu creşterea fluxului de aer expirator maxim. Cu o boală mai avansată, TLC, VC şi volumele pulmonare asociate sunt scăzute, cu dovezi de distribuţie inegală a ventilaţiei. În defectele ventilatorii mixte, interpretarea spirogramei poate fi ajutată prin examinarea VEMS ca procent din normalul prezis, mai degrabă decât ca procent din FVC; cu toate acestea, defectele mixte sunt definite mai uşor prin măsurarea TLC folosind o tehnică de diluare cu mai multe respiraţii sau, de preferinţă, pletismografie corporală.

„Observat rar în repaus, dar mai probabil în timpul exerciţiilor fizice.

*Cu excepţia cazului în care pacientul este hiperventilat.

Î, crescut; ^, nicio schimbare; i, a scăzut.

Adaptat după Comroe JH Jr, Forster RE II, DuBois AB, et al: Arterial blood oxygen, carbon dioxide and pH. În Comroe JH Jr, Forster RE II, DuBois AB, et al: The pulmonar: clinical physiology and pulmonary function tests, ed 2, Chicago, 1962, Year Book, pp 140-161.

Ventilatie de odihna

Ventilaţia pe minut în condiţii de repaus este definită ca cantitatea de aer expirată pe minut (VE). Poate fi măsurat cu uşurinţă folosind un spirometru de înregistrare echipat cu un absorbant de dioxid de carbon. (Volumul expirat măsurat trebuie corectat în funcţie de

cantitatea de dioxid de carbon absorbită.) Multe laboratoare folosesc un muştiuc echipat cu supape care separă gazele inspirate şi expirate, permiţând colectarea aerului expirat într-o pungă de plastic sau un balon meteorologic, în detrimentul utilizării unui spirometru. Majoritatea dispozitivelor comerciale direcţionează acum gazul expirat printr-un pneumotahigraf şi utilizează un computer pentru a integra semnalul de flux pentru a calcula volumul expirat. Volumul de gaz expirat colectat este apoi măsurat cu un spirometru de 120 L (Tissot) sau cu un contor de gaz uscat. Pentru utilizare la pat, este de preferat un respirometru Wright192; este utilizat în mod obişnuit în sălile de recuperare chirurgicală şi unităţile de îngrijire critică. Din VE, este posibil să se estimeze ventilaţia alveolară (vezi discuţia mai târziu), folosind o valoare presupusă pentru spaţiul mort (Vd):

Vd (mL) = greutatea corporală a subiectului (lb) (32)

Măsurarea VE în repaus joacă de obicei un rol minor în evaluarea de rutină a funcţiei pulmonare, deoarece pacienţii cu boală pulmonară avansată respiră adesea cu un volum curent normal şi cu o frecvenţă respiratorie normale. Medicul curant poate dori să obţină o înregistrare exactă a V e de repaus dacă se suspectează hipoventilaţie sau un model respirator anormal, cum ar fi cel asociat cu leziuni ale sistemului nervos central sau tulburări psihogene. VE în repaus la subiecţii normali a fost studiată în detaliu: bărbaţii respiră cu o rată medie de 16 respiraţii/min, femeile respiră cu 19 respiraţii/min, cu multe variaţii individuale, iar suspinele au loc în medie de 9 pe oră la bărbaţi şi 10 pe oră la femei.193

Deoarece încercările de a măsura VE schimbă un proces automat, inconştient, într-unul care preocupă subiectul, este dificil să se obţină măsurători precise ale ratei şi modelului ventilaţiei în repaus. Pe lângă efectuarea măsurătorilor atunci când subiectul nu este conştient, anchetatorii au folosit magnetometre ataşate de peretele toracic şi pletismografie cu impedanţă194 pentru a măsura cu precizie ventilaţia şi tiparul de respiraţie.

Măsurarea V e în repaus joacă un rol important, dar neglijat anterior, în managementul pacienţilor aflaţi în pericol de a dezvolta insuficienţă respiratorie din cauza hipoventilaţiei (de exemplu, pacienţii cu obezitate şi sindroame tulburări de somn). La astfel de pacienţi şi la pacienţii în stări postoperatorii, cu intoxicaţie medicamentoasă sau cu boală neuromusculară, măsurarea Ve este la fel de importantă ca măsurarea semnelor vitale obişnuite (ritmul cardiac şi tensiunea arterială) şi trebuie obţinută la intervale frecvente.

Ecuaţia Bohr pentru spaţiul mort respirator

Ecuaţia Bohr, aplicată unui anumit gaz X, este după cum urmează. Gazul expirat este volumul total de gaz care părăseşte nasul şi gura între începutul şi sfârşitul unei singure expiraţii (Ve). Va indică volumul de gaz alveolar contribuit la gazul expirat şi nu se referă la volumul total de gaz din alveole. Cantitatea de gaz X în Ve, Va sau Vd este produsul dintre concentraţia sa fracţionată (FX) şi volumul în care este conţinut gazul X. Prin urmare,

FexVe = FaxVa + FdxVd (33)

Dacă gazul în cauză este dioxid de carbon, această ecuaţie este simplificată, deoarece aerul inspirat nu conţine practic dioxid de carbon (Faco2 = 0,0005), iar ecuaţia Bohr devine

Spaţiu mort „fiziologic” (numit şi

ventilaţie irosită)

În ecuaţia Bohr pentru spaţiul mort respirator, Feco2 şi Ve pot fi măsurate cu uşurinţă, dar Faco2 este dificil de obţinut, iar Vd nu poate fi calculat decât dacă este cunoscută valoarea corectă pentru Faco2. Deoarece există aproape întotdeauna un echilibru complet între Pco2 alveolar şi Pco2 capilar terminal-pulmonar, Pco2 arterial reprezintă o Pco2 alveolară medie pe mai multe cicluri respiratorii, cu condiţia ca sângele arterial să fie prelevat în aceeaşi perioadă şi pacientul să nu aibă un şunt venos-arterial semnificativ. Astfel Pco2 arterial poate înlocui Pco2 alveolară, iar ecuaţia Bohr devine

În cazul ideal, spaţiile moarte anatomice şi „fiziologice” sunt egale. Totuşi, la pacienţii cu ventilaţie neuniformă a fluxului sanguin în plămân, spaţiul mort fiziologic este mai mare decât spaţiul mort anatomic, deoarece regiunile cu flux sanguin scăzut în raport cu ventilaţia acţionează ca regiuni de ventilaţie irosită sau spaţiu mort respirator.195.

Prin înlocuirea Pco2 arterială cu Pco2 alveolară în ecuaţia Bohr, este posibil să se calculeze spaţiul mort fiziologic. Aceasta include ventilaţia anatomică a spaţiului mort şi ventilaţia alveolară. Acesta din urmă include ventilaţia alveolelor fără perfuzie; alveole cu perfuzie scăzută şi ventilaţie crescută, normală sau uşor scăzută; si alveole cu perfuzie normala si supraventilatie marcata. Deoarece este imposibil din punct de vedere tehnic să distingem diferitele tipuri de rapoarte Va/QC crescute, presupunem că o parte din ventilaţia alveolară către regiunile cu perfuzie diminuată merge către regiunile fără flux sanguin. Adică, fiziologul îşi asumă două compartimente: unul cu şi unul fără perfuzie. Supraventilaţia în raport cu perfuzia pierde ventilaţia în ceea ce priveşte transferul de oxigen din cauza formei curbei de disociere oxigen-hemoglobină. Se adaugă puţin oxigen în sânge prin creşterea Po2 alveolară de la 100 la 140 mm Hg. Acest exces de ventilaţie nu este irosit în ceea ce priveşte eliminarea dioxidului de carbon, deoarece ventilaţia crescută scade dioxidul de carbon arterial. Regiunile cu exces de ventilaţie sunt de obicei însoţite de alte regiuni cu ventilaţie diminuată şi Pco2 crescută. Ventilaţia este încă „irosită” în ceea ce priveşte dioxidul de carbon, deoarece nu este distribuit proporţional cu perfuzia. Evaluarea ventilaţiei risipite este esenţială pentru managementul adecvat al pacienţilor în stare critică din secţia de terapie intensivă şi pentru diagnosticarea pacienţilor cu obstrucţie vasculară pulmonară în laboratorul de exerciţii pulmonare.

Ecuaţia aerului alveolar

Măsurarea Po2 alveolară şi a Pco2 din analiza unei singure probe de gaz alveolar expirat este supusă unei erori considerabile, dar Po2 alveolară medie poate fi calculată cu precizie. Principiul de bază se bazează pe conceptul că la nivelul mării presiunea totală a gazelor (oxigen, dioxid de carbon, azot şi apă) din alveole este egală cu 760 mm Hg şi că dacă sunt

cunoscute presiunile parţiale a oricăror trei dintre aceste patru, a patra poate fi obţinută prin scădere. După cum este derivat în capitolul 4,

760 mm Hg = Po2 + Pco2 + Pn2 + Ph2o (36)

În general, presiunea vaporilor de apă la 37° C este de aproximativ 47 mm Hg, iar acest lucru nu prezintă nicio problemă. Pco2 arterială este folosită pentru a reprezenta Pco2 alveolară medie, deoarece sângele arterial provenit din toate alveolele se apropie de o valoare integrată a Pco2 alveolară în raport cu diferite regiuni ale plămânului şi cu diferite momente ale ciclului respirator. De asemenea, se presupune că Pn2 = 563 mm Hg. Acest lucru ar fi adevărat dacă raportul de schimb de gaz respirator (R) ar fi 1 (adică, cantitatea de dioxid de carbon adăugată la alveole este egală cu cantitatea de oxigen îndepărtată din alveole pe minut). De fapt, cantitatea de oxigen eliminată pe minut este mai mare decât cantitatea de dioxid de carbon adăugată:

200 ml CO2/min

R = 2 = 0,8

250 ml O2/min

Cu un R de 0,8, moleculele de azot sunt puţin mai concentrate, deoarece acelaşi număr de molecule de azot este prezent într-un volum mai mic. Dacă concentraţia de azot alveolar creşte la 81%, Pn2 alveolar creşte la 5 77 mm Hg şi Po2 alveolar scade la 96 mm Hg. Prin urmare, este esenţial să măsuraţi R pentru a calcula cu precizie Pn2 alveolară. Formula precisă (presupunând că Pco2 inspirat este zero) este

Fio A

Pao2 = (Pio2 - Paco2)xl Fio2 +1 (38)

(necunoscut) (cunoscut) (măsurat) (R .

(factor de corectare)

unde Pio2 (umedă) la nivelul mării este calculată ca 20,93% din (760 - 47) = 149 mm Hg, iar presiunea alveolară a dioxidului de carbon (Paco2) se presupune a fi egală cu Pco2 arterială, care poate fi măsurată cu precizie.

Ecuaţia aerului alveolar este adesea aproximată pentru a estima diferenţele de oxigen alveolar-arterial în scopuri clinice (presupunând Paco2 = PaCO2):

Pao2 = Pio2 - ZjR02 (39)

Diferenţa Po2 alveolo-arterial ((Aa)Po2) s-a dovedit a fi mai mare la subiecţii mai în vârstă decât la cei mai tineri.196 Conform lui Mellemgaard,197 regresia cu vârsta este exprimată ca (Aa)Po2 = 2,5 + 0,21 X vârsta (în ani). Studiul lui Mellemgaard a fost efectuat pe 80 de subiecţi sănătoşi, aşezaţi, a căror vârstă a variat între 15 şi 75 de ani.

Calculul ventilaţiei alveolare

Dioxidul de carbon din gazul expirat trebuie să provină din gazul alveolar. După cum s-a derivat în capitolul 4, această ecuaţie este după cum urmează:

■ Vco2 (mL) x 863

VA (ml) = 2

Paco2

Relaţia dintre ventilaţia alveolară şi fluxul sanguin pulmonar

Ecuaţia 41, derivată în capitolul 4, raportează factorii care determină adecvarea ventilaţiei alveolare:

VA _ 863(Cvco2 -Cc'co2)

Qc Paco2

unde QC este fluxul sanguin capilar pulmonar, Cvco2 este concentraţia de dioxid de carbon din sângele venos mixt, CczCO2 este concentraţia de dioxid de carbon în sângele capilar terminal, VA este ventilaţia alveolară, Paco2 este tensiunea alveolară a dioxidului de carbon şi 863 este o constantă pentru a corecta schimbările de la presiunea alveolară la dioxidul de carbon. La orice individ, sângele venos mixt distribuit tuturor capilarelor pulmonare are aceeaşi concentraţie de dioxid de carbon, iar sângele capilar terminal-pulmonar are aceeaşi Pco2 ca şi gazul alveolar; prin urmare, Pco2 alveolară este determinată de raportul V a/Q C.

Calculul cantităţii de şunt venos-arterial

Pentru o discuţie mai detaliată despre şunturile pulmonare, a se vedea capitolul 61 care discută malformaţiile arteriovenoase pulmonare şi alte anomalii vasculare pulmonare.

Atunci când un pacient are un şunt venos-arterial, sângele arterial conţine un amestec de sânge venos care a ocolit plămânii şi ceva sânge bine oxigenat care a trecut prin capilarele pulmonare. Ecuaţia care exprimă această relaţie pentru sânge este analogă cu ecuaţia Bohr pentru calculul spaţiului mort respirator:

= CC'°2 - CaO2 x Q (42)

Cc'o2 - Cvo2

unde QS este fluxul de sânge în şunt, Cc'o2 este conţinutul de oxigen al sângelui capilar final, CaO2 este conţinutul de oxigen al sângelui arterial, Cvo2 este conţinutul de oxigen al sângelui venos mixt şi Q este fluxul sanguin total.

Se poate obţine sânge arterial şi venos mixt, astfel încât se poate măsura concentraţia arterială de oxigen şi CvO2. Cantitatea de sânge care curge prin şunt poate fi determinată punând pacientul să respire oxigen pur pentru un timp suficient pentru a spăla tot azotul

din alveole. Po2 alveolară este atunci egală cu 760 - Ph2O alveolar - Pco2 alveolar, sau aproximativ 673 mm Hg. În aceste condiţii, nu există nicio diferenţă de la alveolar la capăt al capilarului şi se poate presupune că sângele capilar terminal conţine o cantitate egală cu capacitatea de oxigen a hemoglobinei plus 2,0 ml de oxigen dizolvat la 100 ml.

„Amestec venos" sau „shunt fiziologic" poate fi estimat prin metoda lui Lilienthal şi asociaţii.198 „Shunt" înseamnă scăderea raporturilor V a/QC şi include alveolele perfuzate fără ventilaţie; alveole foarte slab ventilate, cu perfuzie normală, crescută sau uşor scăzută; si alveole ventilate cu perfuzie marcat crescuta. În această situaţie, fiziologul îşi asumă două compartimente: unul cu şi unul fără şunt complet.199

Dacă unui pacient i se administrează oxigen pur pentru a respira, este posibil să se distingă un şunt de la dreapta la stânga de o anomalie de ventilaţie perfuzie. Valorile Po2 alveolare şi arteriale aşteptate într-un plămân ideal, cu dezechilibru al raportului V a/QC şi cu şunt dreapta-stânga sunt date în eTabelul 25-1.

Oxigenul pur înlocuieşte azotul cu oxigen în toate unităţile de schimb de gaze care au căile respiratorii patentate, chiar şi în prezenţa obstrucţiei severe a căilor respiratorii sau a restricţiei pulmonare; aceasta lasă doar oxigen, dioxid de carbon şi apă în spaţiile de aer. In aceste conditii,

Pao2 = Patotal - Paco2 - Pah2o (43)

Presiunea totală (PaTOTal) şi presiunea vaporilor de apă (Pah2o) sunt aceleaşi în toate unităţile de schimb de gaze brevetate; astfel, diferenţele de Po2 alveolare între unităţi există doar atunci când există diferenţe de Pco2. În plămânii ideali sau cu un dezechilibru V a/QC, Po2 alveolară ridicată corectează dezechilibrul ventilaţie-perfuzie; Valorile Po2 arteriale sunt, de asemenea, ridicate, cu condiţia ca tot azotul să fie spălat din unităţile comunicante cu oxigen.

La majoritatea subiecţilor normali, şunturile de la dreapta la stânga sunt distale faţă de unităţile de schimb de gaze (aşa-numitele şunturi postpulmonare). Aceste vase de şunt includ vene bronşice, vene mediastinale-pulmonare şi vase tebeze (muşchiul ventricular stâng la cavitatea ventriculară stângă). La unii pacienţi, şunturile intracardiace, malformaţiile arteriovenoase pulmonare sau perfuzia de alveole neventilate produc şunturi pulmonare. Majoritatea şunturilor la pacienţii cu afecţiuni pulmonare implică perfuzia alveolelor neventilate. În scopuri clinice, cantitatea de şunt de la dreapta la stânga poate fi estimată din scăderea Po2 arterială sub valoarea aşteptată de 673 mm Hg, atâta timp cât Po2 este suficientă pentru a satura hemoglobina (adică, mai mult de 200 mm Hg). Pentru fiecare şunt de 2%, Po2 scade cu 35 mm Hg.

Măsurarea relaţiilor ventilaţie-perfuzie folosind gaze insolubile

Pentru o discuţie mai detaliată despre relaţiile ventilaţie-perfuzie, vezi Capitolul 4.

133Xe este un gaz relativ insolubil cu un coeficient de partiţie a gazelor din sânge de aproximativ 0,13,200. Când este inhalat, 133Xe poate fi utilizat pentru a măsura ventilaţia regională pe unitatea de volum pulmonar, iar când este dizolvat în soluţie salină şi injectat intravenos, poate fi folosit pentru a măsura fluxul sanguin regional. reflectă produsul volumului pulmonar detectat de contor şi factorul geometric pentru 133Xe; în acest scop, subiectul este comutat într-un circuit închis la sfârşitul injecţiei. Măsurătorile care pot fi obţinute sunt ilustrate în eFigura 25-16. După injectarea intravenoasă, activitatea de vârf reflectă apariţia izotopului distribuit proporţional cu fluxul sanguin pulmonar; din cauza coeficientului său scăzut de partiţie a gazelor din sânge, aproximativ 85% din izotop trece în gazul alveolar, unde rămâne atâta timp cât subiectul îşi ţine respiraţia. La reluarea respiraţiei, distribuţia reflectă ventilaţia ţesutului perfuzat. Un degajare lentă implică unităţi cu un raport V a/QC relativ scăzut. Din cauza suprapunerii mai multor unităţi (cel puţin 107) cu un singur câmp de numărare, o definiţie funcţională a raportului V a/QC în acest mod este mai strâns legată de schimbul de gaze pulmonare decât un raport obţinut prin împărţirea unei măsurători a ventilaţiei regionale la o măsurare separată a perfuziei regionale.

Graficul inferior din eFigura 25-16 arată o spălare a 133Xe într-un circuit închis urmată de o spălare. Platoul de echilibrare este o dovadă că concentraţia de izotop este aceeaşi în toate alveolele. Ratele de numărare locale reflectă apoi volumul de gaz alveolar din câmpurile de numărare. Perfuzia pe unitatea de volum se obţine prin împărţirea numărului de vârf pentru orice regiune la numărul la echilibru după injectarea intravenoasă. Ambele măsurători ar trebui făcute la acelaşi volum pulmonar, astfel încât factorii geometrici din peretele toracic şi diferenţele de sensibilitate a detectorului nu influenţează rezultatele.

Dacă sunt luate mai multe respiraţii VC la începutul testului, subiecţii sănătoşi ajung la echilibru după reinspiraţie timp de 1 până la 2 minute sau mai puţin. Pacienţii cu obstrucţie a căilor respiratorii pot să nu atingă echilibrul complet în 20 de minute, deoarece izotopul se acumulează în sânge şi peretele toracic; reinspiraţia poate fi apoi întreruptă la 4 minute. Ventilaţia pe unitatea de volum pulmonar poate fi obţinută din panta iniţială sau jumătatea timpului de spălare sau spălare a 133Xe (vezi eFig. 25-16). Dincolo de pauză, curba de spălare nu poate fi interpretată din cauza activităţii în peretele toracic şi în sângele recirculat. Ventilaţia pe unitatea de volum pulmonar poate fi, de asemenea, obţinută din activitatea în timpul unei respiraţii ţinute după preluarea unui volum curent de 133Xe; activitatea este împărţită la nivelul platoului la acelaşi volum pulmonar.

Alternativ, un bolus de 133Xe poate fi injectat aproape de piesa bucală chiar înainte de începerea inhalării, care este apoi continuată până la inhalarea completă. În aceste circumstanţe, bolusul este distribuit într-un model care reflectă faza timpurie a inspiraţiei începând de la sfârşitul expirării. Deoarece ventilaţia tinde să fie secvenţială, este de preferat să se eticheteze întreaga suflare. Un bolus administrat la începutul inspiraţiei după o expiraţie maximă către VD este distribuit în mod preferenţial către apexul pulmonar. O respiraţie cu capacitate inspiratorie de 133Xe reflectă conformitatea regională, nu ventilaţia regională şi măsoară capacitatea inspiratorie regională. Astfel, este posibil să se utilizeze

principiul diluţiei gazului pentru a calcula capacitatea inspiratorie regională sau VC regional folosind o varietate de radioizotopi.202

Cel mai utilizat studiu radioizotop al plămânului este scanarea perfuziei după injectarea intravenoasă a microsferelor sau microagregatelor de albumină serică umană marcate cu tehneţiu-99m (99mTc).203 Particulele au diametrul de 20 până la 50 pm şi impactul asupra vaselor pulmonare mici proporţional cu perfuzia locală. Se măsoară perfuzia regională, nu perfuzia pe unitatea de volum, deci volumul plămânului din câmpul de numărare influenţează măsurarea. Calculele sugerează că de la 1 mg de proteină, particule de 500, 100 şi 30 pm în diametru obstrucţionează, respectiv, 0,12%, 0,31% şi 0,26% din patul vascular.204 Pe această bază, injectarea este potenţial periculoasă la pacienţii cu boală vasculară pulmonară severă şi s-au înregistrat decese în această situaţie. Cu toate acestea, cu precauţii rezonabile, riscul este minim. Trecerea particulelor în circulaţia sistemică prin şunturi intrapulmonare sau intracardiace de la dreapta la stânga nu pare să fie însoţită de efecte secundare. Doza de radiaţii de la majoritatea procedurilor izotopice pulmonare este scăzută şi limitată în primul rând la plămâni. Un studiu tipic 133Xe sau 99mTc produce 0,2 până la 0,4 rad (doza anuală permisă este de 5 rad).

Distribuţia raporturilor ventilaţie-perfuzie

Distribuţia perfuziei în raport cu ventilaţia plămânului poate fi analizată pe baza unei regiuni sau lob sau pentru plămân în ansamblu şi exprimată în termeni de şunt fiziologic, spaţiu mort fiziologic şi alte compartimente sau în termeni de raporturi ventilaţie-perfuzie. Într-o abordare dezvoltată de Wagner şi colegii,205 se presupune că plămânul este format dintr-un număr mare de compartimente omogene în paralel, fiecare cu propria ventilaţie, flux sanguin şi concentraţii adecvate de gaze. Distribuţia rapoartelor ventilaţie-perfuzie este evaluată cu şase gaze inerte cu solubilitate variabilă dizolvate în soluţie salină şi perfuzate intravenos şi concomitent la o viteză constantă. În aceste circumstanţe, în starea de echilibru, cantitatea de orice schimb de gaz între alveole şi sângele capilar pulmonar este identică cu cea din schimbul dintre alveole şi atmosferă. Pentru fiecare compartiment, cantitatea de gaz este o funcţie a raportului ventilaţie-perfuzie şi a coeficientului de repartiţie a gazelor din sânge pentru gazul în cauză, exprimat ca o fracţiune din cea din sângele venos mixt. Pentru plămânul în ansamblu, concentraţia arterială mixtă este o medie ponderată în funcţie de fluxul de sânge a valorilor pentru mai multe compartimente, iar nivelul mediu expirat este, în mod similar, o medie ponderată în funcţie de ventilaţie a valorilor compartimentale. Aceşti parametri sunt măsuraţi direct, împreună cu debitul cardiac şi volumul minute de ventilaţie. Acestea sunt utilizate pentru a calcula concentraţiile venoase şi alveolare mixte corespunzătoare şi apoi o distribuţie a rapoartelor ventilaţie-perfuzie care este compatibilă cu concentraţiile arteriale şi alveolare ale tuturor gazelor concomitent (eFigurile 25-17 şi 25-18).

Limitările metodei includ acurateţea limitată a tehnicilor cromatografice curente pentru analiza gazelor. În plus, nu oferă o soluţie unică, deoarece aceleaşi concentraţii de gaze arteriale şi alveolare ar putea rezulta din alte distribuţii de ventilaţie şi perfuzie în plămân. Wagner şi asociaţii206 au raportat, de asemenea, o modificare a metodei gazelor inerte

multiple care permite estimarea nivelurilor de gaze inerte în sângele venos periferic, mai degrabă decât în sângele arterial, ceea ce se poate dovedi a fi de interes clinic considerabil.

GAZE SANGUENE ARTERIALE

MĂSURĂTORI ALE GAZELOR SANGUENE ARTEARE

Determinanţii fiziologici ai nivelului de oxigen arterial şi a echilibrului acido-bazic sunt analizaţi în detaliu în Capitolul 4 şi, respectiv, Capitolul 7.

Măsurători invazive

pH. pH-ul sângelui este acum măsurat aproape în întregime prin utilizarea electrodului de pH (eFig. 25-19). Acest dispozitiv profită de descoperirea că există o diferenţă de potenţial electric între unele tipuri de membrane de sticlă plasate între soluţii de pH diferit. Prin menţinerea unei părţi a membranei la un pH cunoscut cu o soluţie tampon (pH = 6,84), pH-ul soluţiei plasate pe cealaltă parte a membranei poate fi calculat din diferenţa de potenţial generată, folosind ecuaţia Nernst. Electrodul modern de pH este format din două celule. Semicelulă de măsurare constă dintr-un tub capilar fin de sticlă sensibilă la pH care separă proba introdusă (de câte 25 pL) de soluţia tamponată şi un electrod de argint/clorură de argint pentru a conduce diferenţa de potenţial generată către circuitul electronic. Semicelula de referinţă conţine de obicei un electrod de calomel (mercur/clorură de mercur) într-o soluţie de electrolit pentru a furniza o tensiune de referinţă constantă şi este conectată la semicelula de măsurare printr-o punte de contact pentru a finaliza circuitul. Aceste două celule sunt închise împreună într-o manta etanşă şi sunt menţinute la o temperatură constantă (vezi eFig. 25-19).

Diferenţa de potenţial generată pe membrana de sticlă este o funcţie liniară a pH-ului. Astfel, este de obicei adecvată calibrarea electrodului cu două soluţii tampon de pH cunoscut care se întind pe o porţiune semnificativă din intervalul aşteptat în probele de măsurat. Intervalul normal pentru pH-ul arterial la nivelul mării este de 7,35 până la 7,45 unităţi. Chiar şi abaterile preliminare de la acest interval pot fi interpretate doar examinând şi Pco2, folosind ecuaţia Henderson-Hasselbalch,

pH = 6,10 + log (HC°3) (44)

0,03 x Pc°2

pentru a deduce dacă abaterea pH-ului se datorează în primul rând unei cauze metabolice sau respiratorii şi dacă se datorează unei tulburări acute sau cronice. În utilizarea clinică, pH-metrul s-a dovedit a fi un dispozitiv robust şi de încredere. Măsurătorile repetate ale unei singure probe cu acelaşi instrument se încadrează într-un interval restrâns de ±0,02 unităţi (±2 SD). În general, există o concordanţă bună între valorile obţinute pe probe necunoscute de diferitele instrumente utilizate de laboratoarele înscrise în programe de control al calităţii (SD = 0,014 unitate pH a fost obţinută în peste 800 de laboratoare).207

Această acurateţe remarcabilă depinde de integritatea permeabilităţii diferenţiale a membranei de sticlă la ionii de hidrogen. Permeabilitatea poate fi alterată prin depunerea de proteine sau prin dezvoltarea de fisuri pe suprafaţa membranei. Controlul adecvat al calităţii necesită ca calibrarea pH-ului să fie verificată la un punct înainte de fiecare serie de determinări ale pH-ului şi la două puncte majore la fiecare 4 ore. Un număr de soluţii standard de tampon fosfat sunt potrivite pentru calibrarea de rutină şi sunt disponibile comercial. Contaminarea cu proteine a membranei poate fi redusă la minimum prin spălarea electrodului cu o soluţie de curăţare la intervale regulate (la fiecare 10 probe) şi având grijă să urmaţi injecţiile de sânge cu injecţii de ser fiziologic (nu apă distilată).

Dioxid de carbon. Metodele chimice timpurii pentru măsurarea concentraţiilor de gaz în sânge au fost laborioase şi solicitante. Acestea au implicat eliberarea oxigenului legat chimic şi a dioxidului de carbon din sânge prin adăugarea de agenţi chimici la o probă păstrată într-un vas închis. Cantitatea de gaz eliberată a fost apoi măsurată printr-o metodă manometrică208 sau volumetrică209. Dioxidul de carbon a fost apoi absorbit selectiv, iar modificarea volumului a permis calcularea conţinutului probei de sânge din cele două gaze. Aceste metode obositoare şi solicitante din punct de vedere tehnic au dat valori precise pentru conţinutul celor două gaze din sânge. Determinarea presiunii a necesitat măsurarea conţinutului de gaze numai în plasmă, după separarea plasmei de globulele roşii într-un sistem închis. Alternativ, calculul invers al presiunii ar putea fi realizat prin măsurarea conţinutului de hemoglobină din sânge combinată cu măsurători şi calcule ale cantităţilor de gaze transportate în celulele şi proteinele din sânge.

Revoluţia în măsurarea dioxidului de carbon a venit odată cu dezvoltarea electrodului de dioxid de carbon acoperit cu membrană (eFig. 25-20). Acest dispozitiv exploatează principiile electrodului de pH şi relaţia cunoscută dintre Pco2 şi pH într-o soluţie tamponată. Proba de analizat este separată dintr-o soluţie tampon printr-o membrană permeabilă la dioxid de carbon. Moleculele de dioxid de carbon care difuzează prin membrană modifică concentraţia acidului carbonic şi, prin urmare, concentraţia ionului de hidrogen din soluţia tamponată:

$$CO2 + H2O \text{ o } H2CO3 \text{ o } H+ + HCO- \qquad (45)$$

Un pH-metru citeşte modificarea rezultată a pH-ului cu ieşirea scalată în termeni de Pco2. Timpul de răspuns al electrodului de dioxid de carbon depinde de concentraţia şi volumul soluţiei tampon, de proprietăţile de difuzie ale membranei artificiale şi de grosimea unei a doua „membrane de stabilizare” plasată peste sticla sensibilă la pH. Cu membranele din cauciuc siliconic, timpul de răspuns de 95% a fost redus la doar 10 secunde (vezi eFig. 25-20).

Poate pentru că încorporează un electrod de pH în designul său, electrodul Pco2 are, de asemenea, avantajele preciziei şi fiabilităţii dacă este calibrat în mod regulat. Ca şi în cazul electrodului de pH, trebuie verificată o calibrare într-un punct înainte de fiecare serie de măsurători ale gazelor din sânge şi calibrări în două puncte la fiecare 4 până la 8 ore sau ori

de câte ori calibrarea într-un punct indică necesitatea unei reajustări a mai mult de 2 mm Hg Pco2. Gama de măsurători repetate ale probelor de sânge echilibrate în condiţii controlate la Pco2 de 20 până la 60 mm Hg este de ± 3,0 mm Hg, iar testele cu soluţii tampon sigilate disponibile comercial, cu valori diferite de Pco2, arată o reproductibilitate similară cu o varietate de dispozitive de măsurare a gazelor din sânge. Acordul dintre dispozitivele laboratoarelor înscrise în programe de control al calităţii este de asemenea bun.

Intervalul normal de valori pentru Pco2 variază în funcţie de altitudine. La nivelul mării, acesta variază de la 36 la 44 mm Hg.210 În Salt Lake City, Utah (altitudine de la 1340 la 1520 m), intervalul este raportat a fi de 30 până la 40 mm Hg.211

Oxigen

PRESIUNEA OXIGENULUI. Ca şi în cazul măsurării Pco2, dezvoltarea unui electrod precis şi stabil a înlocuit aproape în întregime utilizarea metodelor chimice mai vechi pentru măsurarea conţinutului total de oxigen din sânge şi apoi calcularea inversă a Po2. Principiul electrodului de oxigen diferă de cel al electrozilor de pH şi Pco2 prin aceea că electrodul de oxigen măsoară un curent generat de prezenţa moleculei relevante, mai degrabă decât o diferenţă de potenţial. Dispozitivul este format din electrozi de platină şi argint plasaţi în soluţii de clorură de potasiu, o tensiune de polarizare de 0,5 până la 0,6 volţi şi o punte de electrolit pentru a completa circuitul. Oxidarea are loc la electrodul de argint, unde argintul reacţionează cu ionii de clorură pentru a forma clorură de argint. Această reacţie produce electroni, care sunt consumaţi prin reducerea oxigenului la electrodul de platină. Fluxul de electroni (curent) este astfel proporţional cu concentraţia de oxigen la electrodul de platină (eFig. 25-21).

Clark212 a dezvoltat un electrod util bazat pe acest principiu. Caracteristicile importante ale electrodului Clark sunt că minimizează consumul de oxigen prin utilizarea unui electrod subţire de platină şi asigură o distanţă constantă de difuzie între suprafaţa electrodului şi probă prin acoperirea electrodului cu o membrană permeabilă la oxigen. Suprafaţa electrodului de platină şi permeabilitatea membranei la oxigen determină sensibilitatea şi timpul de răspuns al electrodului. Cu toate acestea, cu cât electrodul este mai mare şi cu cât membrana este mai permeabilă, cu atât oxigenul este consumat mai rapid, ceea ce face ca Po2 să scadă în probe mici pe măsură ce se face măsurarea. Pentru majoritatea dispozitivelor disponibile, compromisurile făcute au ca rezultat un timp de răspuns de 95% de aproximativ 50 de secunde.

O particularitate a electrodului de oxigen este că se generează curenţi uşor diferiţi atunci când sunt introduse gaze şi lichide la aceeaşi Po2. Mărimea diferenţei este de obicei de 3% până la 4%, în funcţie de diametrul electrodului, natura şi grosimea membranei şi debitul probei în jurul electrodului. Un factor de corecţie este uneori introdus în calculul Po2 arterial atunci când gazele sunt utilizate pentru calibrare. Aceşti factori, totuşi, pot să nu fie legaţi liniar de Po2, rezultând erori atunci când sunt măsurate presiuni mari de oxigen, ca în

probele obținute de la un pacient căruia i se administrează oxigen pur pentru a estima magnitudinea unui șunt de la dreapta la stânga. Cea mai simplă abordare pare să fie calibrarea electrodului cu soluții, mai degrabă decât cu gaze. Acest lucru este probabil adevărat, dar s-au găsit diferențe mari pentru același instrument folosind mostre de soluții de testare diferite echilibrate la aceeași Po2.213 În general, cu cât capacitatea de transport a oxigenului a soluției se aproximează mai mult pe cea a sângelui, cu atât eroarea este mai mică. Astfel, variabilitatea mare între instrumente a valorilor presiunii oxigenului raportate pentru probele oarbe testate într-un program de control al calității poate să nu reflecte variabilitatea care ar fi atinsă dacă toate testele ar fi efectuate cu sânge echilibrat la tensiunile adecvate de oxigen. Pentru o singură mașină, intervalul de măsurători repetate ale Po2 în sânge este de 3,0 mm Hg pentru valorile Po2 de la 20 la 150 mm Hg.210 La subiecții adulți normali așezați, Po2 arterială prezisă poate fi obținută din datele lui Mellemgaard197 cu un SD în jurul liniei de regresie de aproximativ 6,0 mm Hg:

Po2 = 104,2 - 0,27 x vârsta (ani) (46)

O ultimă problemă pentru unele aparate de gaze sanguine extrem de automatizate apare numai atunci când sunt testate probe cu Po2 foarte ridicat sau foarte scăzut. Aceasta se datorează erorii introduse de „contaminarea" camerei probei de către lichidul de clătire.185 Dacă Po2 a fluidului de clătire este similară cu cea a aerului din cameră, atunci persistența unei cantități mici de fluid nu modifică prea mult Po2 măsurat pentru probele de sânge cu presiuni ale oxigenului cuprinse între 60 și 100 mm Hg. Po2 a fluidului de clătire afectează valorile înregistrate pentru probele cu presiuni ale oxigenului la oricare dintre extreme. Dacă proiectarea mașinii permite, această sursă de eroare poate fi redusă prin spălarea camerei probei cu un fluid care are o Po2 apropiată de valoarea estimată a probei sau prin introducerea probelor consecutive fără spălarea camerei.

CONȚINUT DE OXIGEN. Evaluarea adecvării livrării de oxigen necesită nu numai măsurarea Po2 în plasmă, ci și măsurarea conținutului de oxigen din sânge. Conținutul de oxigen, suma oxigenului legat de hemoglobină și a celui dizolvat în plasmă, poate fi măsurat direct prin metode chimice sau galvanice cu celule și poate fi estimat din Po2, concentrația totală de hemoglobină și procentul de oxihemoglobină. Măsurarea sau estimarea conținutului de oxigen al sângelui arterial și venos este necesară pentru calcularea debitului cardiac prin ecuația Fick și pentru estimarea „efectului de șunt" la pacienții hipoxemici.

Metoda chimică de măsurare a conținutului total de oxigen implică eliberarea oxigenului legat chimic și a dioxidului de carbon din sânge prin adăugarea de fericianură, măsurarea cantității totale de gaz deplasat și apoi absorbția dioxidului de carbon cu hidroxid de sodiu. Aceasta este baza metodei Van Slyke, care a servit ca metodă de referință timp de mulți ani, dar acum este folosită rar din cauza cerințelor sale de timp și abilități tehnice.208

O altă metodă este metoda celulei galvanice, în care oxigenul este eliberat chimic din sânge și transferat într-o celulă de combustie, unde este generat un curent proporțional cu

cantitatea de oxigen furnizată. Acest dispozitiv produce valori cu o acuratețe și precizie similare cu cele obținute prin metoda Van Slyke.214

Metoda utilizată cel mai frecvent pentru calcularea conținutului de oxigen este măsurarea concentrației totale de hemoglobină prin metoda cianmethemoglobinei215, procentul de oxihemoglobină printr-o metodă spectrofotometrică și oxigenul dizolvat ca produs dintre Po2 arterial și coeficientul de solubilitate al oxigenului (0,003 mL per 100 mL sânge).

Spectrofotometria se bazează pe descoperirea că substanțele absorb în mod diferențial diferite lungimi de undă de lumină. În absența altor materiale care absorb lumina la aceeași lungime de undă, concentrația unei substanțe într-o soluție este proporțională cu cantitatea de lumină absorbită. Această metodă este aplicabilă în special analizei hemoglobinei, deoarece diferitele forme de hemoglobină (de exemplu, oxihemoglobină, hemoglobină redusă, carboxihemoglobină, sulfhemoglobină, methemoglobină) au spectre caracteristice de absorbție a luminii. Un spectrofotometru simplu cu două lungimi de undă dezvoltat în 1900 ar putea lega cantitatea de oxihemoglobină la hemoglobina totală, dar a dat valori fals ridicate atunci când era prezentă carboxihemoglobină sau methemoglobină. Instrumentele cu trei lungimi de undă pot măsura simultan hemoglobina totală, oxihemoglobina și carboxihemoglobina; iar acum este comercializat un dispozitiv cu patru lungimi de undă care permite măsurarea și a methemoglobinei.215

Importanța măsurării carboxihemoglobinei constă nu doar în cuantificarea corectă a proporției de hemoglobină neredusă care este efectiv disponibilă pentru transportul oxigenului, ci și în identificarea unei cauze a unei schimbări a poziției curbei de disociere oxigen-hemoglobină. Prezența carboxihemoglobinei crește afinitatea moleculelor de hemoglobină adiacente pentru oxigen, astfel încât curba este deplasată spre stânga (adică, mai puțin oxigen este descărcat din oxihemoglobină la Po2 țesut normal). Tulburări similare pot rezulta din anomalii moștenite ale structurii hemoglobinei, ca în cazul hemoglobinei Chesapeake, pentru care desaturarea de 50% nu se dezvoltă până când Po2 este scăzut la 19 mm Hg, spre deosebire de punctul normal de descărcare de 50% de 2 7 mm Hg.

Măsurarea directă a Po2 la care 50% din locurile de legare ale hemoglobinei sunt saturate (P50) necesită măsurarea saturației hemoglobinei după ce proba de sânge este echilibrată la trei presiuni de oxigen care se întind în intervalul așteptat (valorile Po2 de la 20 la 35 mm Hg sunt tipice). Alternativ, o estimare apropiată a Po2 poate fi făcută din măsurători unice ale Po2 și saturația hemoglobinei.215

Măsurarea P50 este rareori necesară în practica clinică. Cu excepția importantă a condițiilor în care carboxihemoglobina este susceptibilă de a fi prezentă în cantități apreciabile (cum ar fi victimele incendiilor sau ale expunerii la arderea în spațiu închis sau la fumătorii mari de țigări și trabucuri), estimarea conținutului de oxigen din sânge din măsurătorile Po2 arteriale și concentrația de hemoglobină oferă de obicei informații suficiente pentru deciziile privind managementul clinic.

Erorile în valorile utilizate pentru astfel de decizii apar cel mai adesea din eşecurile metodelor utilizate pentru obţinerea, transportul şi depozitarea probei de sânge care urmează a fi analizată. Pentru validitatea măsurării, trebuie avută grijă pentru a evita contaminarea cu aerul din cameră sau o cantitate excesivă de anticoagulant atunci când se obţine proba, precum şi scurgerile, difuzia sau consumul de gaze în timp ce proba este transportată şi depozitată. Pentru utilitate clinică, este important ca proba să fie obţinută cu disconfort şi pericol minim. Seringile pentru colectarea gazelor din sângele arterial (ABG) sunt acum concepute pentru a reduce şansa de înţepare cu ac şi pentru a conţine concentraţia optimă de heparină.

Datorită adecvării fluxului colateral în cazul ocluziei arterei prelevate, artera radială este locul preferat pentru obţinerea probei de sânge. Cu toate acestea, la pacienţii vârstnici şi la pacienţii cu boală vasculară arteriosclerotică, adecvarea fluxului ulnar trebuie confirmată prin testul Allen (apariţia înroşirii palmare atunci când artera radială este decomprimată singură). La sugari, probele sunt colectate cel mai sigur din arterele temporale sau ombilicale. Dacă canularea arterială radială şi femurală nu poate fi realizată, atunci ar trebui luate în considerare arterele brahială, axilară şi dorsală pedis. Uneori, medicii au fost sfătuiţi să evite canularea percutanată a arterei brahiale din cauza lipsei de vase colaterale şi a proximităţii anatomice de nervul median. Formarea anevrismului, tromboza cu pierderea pulsului arterial radial şi neuropatia permanentă a nervului median cauzată de hematom au fost toate raportate ca complicaţii ale canulării brahiale. Pe de altă parte, literatura de specialitate asociată cu cateterizarea inimii stângi afirmă că canularea percutanată a arterei brahiale este la fel de „sigură şi eficientă" precum tăierea chirurgicală şi arteriotomia.216

Gazele din sângele venos (VBG) sunt din ce în ce mai folosite ca probe alternative pentru a estima dioxidul de carbon sistemic şi pH-ul care nu necesită prelevarea de probe ABG. Utilizarea VBG în unitatea de terapie intensivă este deosebit de atractivă deoarece majoritatea pacienţilor în stare critică au un cateter venos central din care este uşor să obţineţi rapid VBG.

Analiza VBG poate fi efectuată pe o probă venoasă centrală (cateter venos central), probă venoasă mixtă (cateter de arteră pulmonară) sau probă venoasă periferică (punctură venoasă).

Probele venoase centrale au fost bine corelate cu ABG. pH-ul venos, HCO- şi Pco2 seric sunt utilizate pentru a evalua starea ventilatorului şi a acido-bazei; saturaţia arterială în oxigen pentru a ghida resuscitarea în timpul şocului septic; dar presiunea parţială a oxigenului în sângele venos mixt nu are valoare practică deoarece ţesuturile au extras deja oxigen înainte de a ajunge în sistemul venos.

Diferenţa dintre VBG şi ABG depinde de locul prelevării probelor venoase: pH-ul venos central este de obicei cu 0,03 unităţi de pH mai mic decât ABG, Pco2 cu 4 până la 5 mm Hg mai mare decât ABG şi o diferenţă mică sau deloc în HCO seric - .217.218. ABG.221-225

În studiile clinice există un acord bun pentru pH şi HCO- între ABG şi VBG la pacienţii cu BPOC, dar nu şi pentru Pco2 sau Po2. Pentru a evita rezultatele înşelătoare, clinicienii ar trebui să evite VBG la pacienţii instabili hemodinamic şi să se bazeze în schimb pe ABG.226-228 Dacă monitorizarea în serie a pacienţilor în stare critică este efectuată de rutină, VBG şi ABG trebuie comparate periodic. Utilizarea clinică pe scară largă a VBG este limitată din cauza lipsei de studii de validare a rezultatelor clinice.229

O alternativă la puncţia arterială este obţinerea unei mostre de sânge capilar sau venos „arterializat". Presupunerea este că vasodilataţia produsă de căldură sau de aplicarea cremei vasodilatatoare într-o regiune cu activitate metabolică scăzută va avea ca rezultat livrarea unui astfel de exces de sânge arterial încât metabolismul local provoacă doar mici modificări ale Po2, Pco2 şi pH. În aceste circumstanţe, analiza sângelui capilar sau venos ar trebui să ofere estimări apropiate ale valorilor arteriale. Locurile cel mai frecvent utilizate pentru prelevarea capilară sunt lobul urechii la adulţi şi copii şi marginea laterală a piciorului la sugari; pentru prelevarea de probe de sânge venos arterializat, cel mai frecvent se utilizează o venă a mâinii dorsale. Din oricare dintre aceste locuri, valorile obţinute se corelează bine cu pH-ul arterial şi Pco2.230 Valorile pentru Po2 sunt, de asemenea, precise, cu excepţia pacienţilor cu hipotensiune arterială sau reduceri locale ale fluxului la locul probei (aşa cum se poate dezvolta odată cu răspunsul vasoconstrictiv la hipoxemie severă), la nou-născuţi şi la pacienţii cu Po2 arterială ridicată (adică, amestecuri de gaze îmbogăţite cu oxigen respirator).

odată ce proba este obţinută, aceasta trebuie analizată prompt sau plasată pe gheaţă pentru a minimiza efectele metabolismului celular continuu asupra consumului de oxigen. Acest lucru este important în special pentru probele cu un număr foarte mare de leucocite sau trombocite şi în probele cu Po2 mai mare de 100 mm Hg.

Oricum se obţine proba, interpretarea clinică a valorilor gazelor din sânge este posibilă numai dacă se notează starea pacientului la momentul prelevării. Cel mai important este o descriere a presiunii oxigenului din amestecul de gaz inspirat, dar poziţia, nivelul de activitate, obiceiul, dieta şi alţi factori pot influenţa, de asemenea, valorile gazelor din sângele arterial. În mod clar, un pacient entuziasmat sau speriat poate hiperventila sau ţine respiraţia în timpul puncţiei arteriale. Cu toate acestea, compararea cu valorile obţinute de la cateterele rezidente arată că durerea cauzată de prelevarea de probe arteriale nu provoacă în mod obişnuit o modificare a ventilaţiei alveolare.

Măsurători neinvazive

Atractia unui mijloc precis, neinvaziv de evaluare a presiunii arteriale a gazelor din sânge este convingătoare şi au fost dezvoltate mai multe dispozitive pentru măsurarea transcutanată a saturaţiei şi presiunii oxigenului. Unele dispozitive oferă deja date suficient de precise cu privire la presiunea oxigenului pentru a fi puse în uz clinic pe scară largă. Cu toate acestea, bariere fiziologice şi tehnologice importante trebuie depăşite pentru dezvoltarea unui dispozitiv util pentru măsurarea conţinutului de dioxid de carbon şi a presiunii.

Oxigen

OXIMETRIE. S-a recunoscut cu mai bine de 50 de ani în urmă că principiile spectrofotometriei ar putea fi aplicate la măsurarea transcutanată a saturaţiei de oxigen din sângele capilar prin măsurarea cantităţilor de lumină la diferite lungimi de undă transmise prin sau reflectate de lobul urechii. Odată cu dilatarea vaselor arteriale locale prin aplicarea căldurii sau a unei substanţe chimice vasodilatatoare (de exemplu, nicotină, alcool), saturaţia capilară de oxigen ar trebui să aproximeze saturaţia arterială de oxigen. S-a raportat că oximetrele timpurii pentru urechi oferă date precise, dar nu au fost acceptate pe scară largă din cauza dificultăţilor practice în operarea instrumentelor greoaie care erau greu de calibrat, sensibile la schimbările de poziţie şi susceptibile de a da valori imprevizibile şi instabile.

Principiul oximetriei depinde de legea lui Beer, prin care cantitatea de lumină absorbită de o substanţă dizolvată în soluţie este legată de concentraţia substanţei dizolvate necunoscute: unde IIN este cantitatea de lumină incidentă, d este distanţa prin care trece lumina, CA este concentraţia substanţei dizolvate (de exemplu, hemoglobina), ea este coeficientul de absorbţie şi Im este cantitatea de substanţă transmisă prin A, cantitatea de lumină transmisă.

Când lumina trece prin ţesutul de la oximetru, ţesuturile absorb cea mai mare parte a luminii, iar cantitatea de lumină absorbită nu variază în funcţie de ciclul cardiac. În timpul ciclului cardiac, însă, există o mică creştere a sângelui arterial, determinând o creştere a absorbţiei luminii. Prin compararea absorbţiei la vârf şi la minim ale pulsului arterial, sursele nonarterial de absorbţie devin irelevante (eFig. 25-22).

Sonda constă din două diode emiţătoare de lumină care emit lumină la lungimi de undă specifice, de obicei 660 nm şi 940 nm (eFig. 25-23). La aceste lungimi de undă absorbţia luminii de către oxihemoglobină şi de hemoglobina redusă este semnificativ diferită. Un fotodetector este plasat peste un pat vascular (deget, nas sau lobul urechii) de la sursa de lumină. Atunci când rapoartele (R) ale absorbţiei luminii pulsatile şi de bază sunt comparate la aceste două lungimi de undă, se poate calcula raportul dintre oxihemoglobină şi hemoglobina redusă:

absorbanţă pulsatilă (660) r absorbanţă de bază (660)

absorbanţă pulsatilă (990)

absorbanţa de bază (990)

Relaţia dintre R şi saturaţia de oxigen a fost determinată experimental deoarece nu există nicio funcţie cunoscută care să relaţioneze aceste două variabile. O curbă de calibrare a fost creată prin faptul că subiecţii sănătoşi cu cantităţi măsurate anterior de methemoglobină şi carboxihemoglobină respiră diferite amestecuri de gaze hipoxice menite să producă saturaţii de oxigen între 70% şi 100%.231 A fost obţinută o probă de sânge arterial cu fiecare amestec de gaze, saturaţia de oxigen a fost măsurată cu un monoxid de carbon şi a

fost măsurată cu un hemoximetru (spectrometru) şi s-a măsurat valoarea hemoximetrului (spectrometru) comparat.

Deoarece sunt utilizate doar două lungimi de undă, pulsoximetrul poate măsura doar două substanţe, deci determină „saturaţia funcţională”:

Saturaţie funcţională =

oxihemoglobină (49)

oxihemoglobină + hemoglobină redusă

Pulsoximetrele sunt precise când saturaţia de oxigen este între 70% şi 100%232, dar pot fi inexacte sub acest interval. Aceste dispozitive pot induce în eroare în prezenţa hemoglobinelor anormale (methemoglobină, carboxihemoglobină, hemoglobină fetală), coloranţi (albastru de metilen, verde indocianină), nivel crescut de bilirubină, stări scăzute de perfuzie, anemie, pulsaţii venoase crescute şi surse externe de lumină.233

Monitorizarea continuă a saturaţiei de oxigen este considerată standardul de îngrijire în sălile de operaţie şi sălile de recuperare.234 Limitarea oximetriei este că măsoară saturaţia de oxigen, iar forma aplatizată a porţiunii superioare a curbei de disociere oxigen-hemoglobină înseamnă că modificările mari ale Po2 au ca rezultat mici modificări ale saturaţiei arteriale în oxigen. Oximetria este astfel inerent insensibilă la modificările Po2 din intervalul normal care au semnificaţie diagnostică şi clinică, chiar dacă nu duc la scăderi importante ale livrării de oxigen. Limitele reale de încredere de 95% de ± 5% pentru saturaţia arterială în oxigen raportate pentru oximetrie fac această limitare cu atât mai importantă.

electrod de oxigen transcutanat. Ideea de bază a electrodului transcutanat este că un mic electrod polarografic poate măsura presiunea oxigenului dintr-o bula de gaz prinsă peste piele. Deoarece PO2 la suprafaţa pielii neîncălzite este aproape de zero, succesul electrodului de oxigen transcutanat depinde de producerea unei vasodilataţii locale suficiente pentru a compensa gradientul arterial-capilar şi, de asemenea, pentru pierderea ulterioară de oxigen din cauza metabolismului pielii şi difuziei imperfecte a oxigenului prin stratul de piele. Acest grad de vasodilataţie se realizează prin încălzirea pielii la 42° C. Creşterea temperaturii determină vasodilataţie locală şi deplasează curba de disociere a hemoglobinei spre dreapta. Astfel presiunea oxigenului este crescută pentru orice presiune a oxigenului din sânge, corectând parţial pierderile de oxigen dintre arteriole şi suprafaţa pielii.

Electrodul de suprafaţă a pielii dezvoltat de Huch şi asociaţii235 în 1973 s-a dovedit precis în măsurarea continuă a PO2 transcutanat atât la nou-născuţii sănătoşi, cât şi la cei bolnavi. Nu este surprinzător că Po2 transcutanat subestimează cel mai sever PO2 arterial atunci când perfuzia pielii este scăzută din cauza hipotensiunii. Po2 arterială a fost subestimată şi la sugarii trataţi cu tolazolină pentru hipertensiune pulmonară, posibil pentru că vasodilataţia generală periferică cauzată de medicament a depăşit efectul vasodilataţiei

locale preferenţiale destinate încălzirii locale a pielii. Aceste probleme nu au împiedicat aplicarea acestui dispozitiv neinvaziv pentru reglarea terapiei cu oxigen sau a asistenţei ventilatorii la sugarii cu sindrom de detresă respiratorie neonatală, pentru monitorizarea apneei, pentru studii de somn sau pentru analiza impactului procedurilor de pepinieră asupra oxigenării. Tehnica nu este la fel de bine acceptată pentru estimarea Po2 la adulţi, la care grosimea mai mare a pielii afectează difuzia oxigenului. Carter şi Banham236 au raportat că electrozii transcutanaţi pentru măsurarea Po2 şi Pco2 în timpul exerciţiilor fizice la adulţi cu o varietate de afecţiuni pulmonare sunt fiabili, cu condiţia ca electrozii să fie ţinuţi la o temperatură puţin mai mare (45 ° C) şi intervalele de ritm de lucru să fie treptate pentru a permite timpul de răspuns lent. Din păcate, majoritatea celorlalţi lucrători nu au reuşit să confirme aceste constatări237, deşi tehnica pare fiabilă pentru măsurarea direcţiei modificării Po2 arterial la pacienţii adulţi care efectuează exerciţii fizice238,239 sau în timpul studiilor de somn.

Dioxid de carbon

CAPNOGRAFIE. Măsurarea neinvazivă a Pco2 este la fel de importantă ca măsurarea Po2, în special în unităţile de terapie intensivă şi sălile de operaţie. Măsurarea dioxidului de carbon în timpul ciclului respirator se numeşte capnometrie, iar afişarea formei de undă analogice se numeşte capnogramă (eFig. 25-24). Această măsurătoare poate fi făcută folosind un spectrometru în infraroşu, care este disponibil pe scară largă. Trebuie avut grijă ca instrumentul să fie calibrat în mod regulat şi pentru a evita interferenţele cauzate de protoxid de azot, acetilenă şi monoxid de carbon.240 Un spectrometru de masă poate fi utilizat pentru a măsura toate gazele respiratorii (dioxid de carbon, oxigen şi azot), precum şi multe gaze anestezice. Acest dispozitiv este foarte rapid, dar foarte scump. Este utilizat cel mai frecvent în laboratoarele pulmonare şi de exerciţii fizice şi în sălile de operaţie, unde gazele de probă de la mai mulţi pacienţi pot fi testate în secvenţă. Capnografia este valoroasă în detectarea succesului intubaţiei traheale faţă de intubaţia esofagiană şi în monitorizarea resuscitarii cardiopulmonare. Capnografia este, de asemenea, utilă în detectarea unei varietăţi de probleme la pacienţii ventilaţi, inclusiv un tub endotraheal obstrucţionat, o cale respiratorie deconectată, funcţionarea defectuoasă a ventilatorului, hipoperfuzie pulmonară severă şi embolie pulmonară.241-243.

Dioxidul de carbon de la sfârşitul fluxului poate scădea brusc într-o situaţie care pune viaţa în pericol, cum ar fi defecţiunea ventilatorului sau căile respiratorii deconectate, după cum este ilustrat în eFigura 25-25. Datele de dioxid de carbon de la sfârşitul mareei pot induce în eroare atunci când spaţiul mort este crescut (spaţiu mort anatomic crescut, spaţiu mort adăugat în serie la căile respiratorii ale pacientului, frecvenţă respiratorie crescută anormal). În aceste situaţii există o diferenţă crescută între dioxidul de carbon arterial şi cel final de maree, iar nivelul final de maree nu se plateşte. Atunci când ventilaţia irosită este crescută din cauza ventilaţiei regionale crescute în raport cu perfuzia (de exemplu, defecte ventilatorii restrictive sau obstructive, spaţiu mort paralel sau obstrucţie vasculară pulmonară), diferenţele dintre dioxidul de carbon arterial şi de la sfârşitul mareei sunt de

asemenea crescute. In aceste situatii platoul alveolar este prezent dar anormal de redus. Forma formei de undă poate fi diagnostică de obstrucţie vasculară pulmonară (eFig. 25-26).

DIOXID DE CARBON COLORIMETRIC END-TIDAL. În unele centre, măsurarea colorimetrică este utilizată în locul capnografiei sau a altor dispozitive pentru a monitoriza dioxidul de carbon la sfârşitul mareei în unităţile de îngrijire critică, sălile de recuperare şi sălile de operaţie. Metoda pare a fi la fel de precisă şi sensibilă ca capnografia. Ambele tehnici par utile în managementul pacienţilor în stare critică.244

ELECTROD TRANSCUTAN DE DIOXID DE CARBON. A fost dezvoltat un dispozitiv pentru măsurarea transcutanată a Pco2. De asemenea, implică captarea gazului deasupra stratului pielii şi măsurarea presiunii dioxidului de carbon prin analiză fotometrică cu lumină infraroşie.245 Dispozitivul are o constantă de timp îndelungată, iar pregătirea pielii necesită îndepărtarea stratului cornos. Deşi valorile pentru Pco2 transcutanat corespund îndeaproape cu cele pentru Pco2 arterial la subiecţii sănătoşi, valorile eronate se manifestă cu scăderea perfuziei cutanate, edem şi obezitate.236 Acest electrod pare util în monitorizarea pe termen lung,246 dar utilizarea sa în evaluarea transferului de dioxid de carbon în timpul efortului la adulţi este încă controversată.237.

Tehnologii noi

Chiar şi la pat, analiza in vitro a gazelor din sânge necesită limitarea frecvenţei măsurătorilor seriale ale gazelor din sânge din două motive majore: pierderea de sânge şi costul. Prin urmare, un al doilea domeniu major de dezvoltare implică analizoarele de gaze din sânge in vivo sau ex vivo.247 Aceste analizoare fac posibil ca măsurătorile să fie efectuate continuu sau cât de des se consideră de dorit, fără a elimina permanent sângele sau a adăuga costuri.248

Aşa-numitele monitoare de gaze din sânge la cerere localizează senzorii extravascular, dar în interiorul liniei arterei radiale, evitând astfel problemele asociate cu măsurătorile intravasculare. Analiza extravasculară la cerere a gazelor sanguine pare precisă, permite monitorizarea tendinţelor modificărilor gazelor din sânge şi scade riscul de infecţie, timpul de decizie terapeutică implicat şi pierderea de sânge. Cu toate acestea, până când nu vor fi disponibile studii mari asupra pacienţilor, rolul clinic al analizei online a gazelor din sânge nu poate fi clar delimitat.249

Mutarea cu succes a măsurătorilor de gaze din sânge din laboratorul clinic standard într-o combinaţie de monitoare de gaze din sânge şi analizoare de la punctul de îngrijire la pat ar putea schimba practica medicinii de îngrijire acută, aşa cum a făcut şi introducerea analizelor de gaze din sânge pe bază de laborator cu mai bine de 30 de ani în urmă. Prin urmare, este esenţial ca pneumologii, specialiştii şi colegii lor să fie siguri că aceste dispozitive sunt precise, fiabile şi avantajoase din punct de vedere al costurilor pentru a

evita aplicarea pe scară largă a unui alt set de noi tehnologii care oferă mai multe date, costuri mai mari şi numai beneficii discutabile pentru pacient.250,251.

*Obstrucţia fluxului de aer se bazează pe o scădere a raportului VEMS/VC. Dacă raportul scade sub intervalul de încredere (CI) de 95%, severitatea fluxului de aer este gradată pe procentul de VEMS prezis.

tRestricţia pulmonară se bazează pe scăderea TLC. Dacă TLC nu este disponibil, o reducere a VC fără o reducere a raportului VEMS/VC este o „restricţie a excursiei de volum a plămânului".

CI, interval de încredere; Dlco, difuzia de monoxid de carbon în plămân; FEV,, volumul expirator forţat în 1 secundă; LLN, limita inferioară a intervalului de încredere de 95%; TLC, capacitatea pulmonară totală; VC, capacitate vitală.

La pacienţii fără un defect ventilator restrictiv sau obstructiv, constatarea unei scăderi izolate a DlCq cu o singură respiraţie poate fi primul indiciu al prezenţei unui proces interstiţial, emfizem sau obstrucţie vasculară pulmonară. În general, gradul de severitate al unui anumit tipar pulmonar este indicat de scăderea procentuală a valorilor prezise, ilustrată în Tabelul 25-2.

Dacă rezultatele testelor de screening sunt normale, dar pacientul prezintă simptome, sunt indicate studii mai complete ale funcţiei pulmonare. O astfel de abordare diagnostică este esenţială dacă nivelurile ABG relevă dovezi de hiperventilaţie cronică. Hiperventilaţia cronică (scăderea Pco2 arterială cu dovezi de compensare renală şi un pH arterial aproape normal) se observă în câteva afecţiuni pulmonare majore, reflectând probabil un impuls ventilator anormal.253-255 La pacienţii cu tuse sau cu antecedente de respiraţie şuierătoare cu infecţii ale tractului respirator, testarea provocării bronşice poate determina dacă pacientul are răspuns anormal al căilor respiratorii. Dacă pacientul se plânge de dispnee la efort sau de oboseală, mai ales dacă simptomele au determinat o schimbare semnificativă a stilului de viaţă şi testele de screening nu explică simptomele, este indicat un test de efort (vezi capitolul 26).

MODELE DE RĂSPUNS

Defecte de ventilaţie obstructivă

Obstrucţia căilor respiratorii se caracterizează printr-o scădere a fluxului (Tabelul 25-3). Datele suplimentare care confirmă obstrucţia includ creşterea RV şi Raw, distribuţia neuniformă a ventilaţiei şi reversibilitatea semnificativă a obstrucţiei căilor respiratorii, cu sau fără capacitatea de difuzie scăzută. Este de remarcat faptul că unii pacienţi cu plămâni normali pot avea o scădere a limitelor inferioare de normalitate pentru raportul VEMS/FVC

cu un VEMS normal şi toţi ceilalţi parametri măsuraţi pot fi normali. În această situaţie, aceasta ar fi considerată o variantă normală.256Alternativ, dacă acest tipar

Tabelul 25-3 Defect de ventilaţie obstructivă

CARACTERISTICI ALE DEFECTULUI OBSTRUCTIV DE VENTILARE

Scăderea fluxului de aer expirator maxim

Scăderea MVV

VC normal sau scăzut

DATE SUPLIMENTARE CARE CONFIRMĂ OBSTRUCŢIA

RV crescut

Creşterea rezistenţei căilor respiratorii

Distribuţie anormală a gazului inspirat

Răspuns semnificativ la bronhodilatator

Dlco scăzut

Scăderea reculului elastic pulmonar

Dlco, capacitatea de difuzie a plămânului pentru monoxid de carbon; MVV, ventilaţie voluntară maximă; RV, volum rezidual; VC, capacitate vitală.

Adaptat din Welch MH: Funcţia de ventilaţie a plămânilor. În Guenter CA, Welch MH, editori: Pulmonary medicine, Philadelphia, 1977, JB Lippincott, pp 72-123.

este observată la un subiect cu curbiliniaritate a curbei debit-volum, însoţită de alte modele care sugerează obstrucţia căilor respiratorii, aceasta ar putea sugera o obstrucţie precoce a căilor respiratorii.

Din cauza incidenţei crescute a obezităţii în Statele Unite, este important să fim conştienţi de efectul dăunător al obezităţii asupra pacienţilor cu obstrucţie a fluxului de aer. În plus, masa crescută a peretelui toracic scade volumul de rezervă expirator, ulterior FRC şi apoi TLC. Pe măsură ce volumul expirator în rezervă scade, volumul curent este deplasat spre RV, reprezentat grafic atunci când bucla de volum curent este suprapusă buclei debit-volum. Pe măsură ce pacientul respiră la volume pulmonare mai mici, Raw creşte, diferenţele (Aa)Po2 cresc şi simptomele respiratorii cresc. Această situaţie se agravează în decubit dorsal. Aceste efecte ale obezităţii sunt deosebit de limitante la pacienţii cu obstrucţie a fluxului de aer. (vezi capitolul 98)

Reversibilitate. O altă abordare a diagnosticului diferenţial al modelului obstructiv este evaluarea reversibilităţii fluxului de aer expirator afectat. Reversibilitatea poate

apărea acut ca răspuns la administrarea de aerosoli bronhodilatatori, cronic ca răspuns la o varietate de tratamente ale căilor respiratorii sau spontan în timpul remisiunii astmului bronşic. Reversibilitatea implică un prognostic mai bun decât obstrucţia fixă şi poate avea o semnificaţie considerabilă în planificarea unui program de tratament.

ATS recomandă ca VC (lent sau forţat) şi VEMS să fie indicii spirometrici primari utilizaţi pentru a determina răspunsul bronhodilatator.6 Timpul expirator total trebuie luat în considerare atunci când se utilizează FVC pentru a evalua răspunsul dilatatorului deoarece, la pacienţii obstrucţi, FVC creşte atunci când timpul expirator creşte. O creştere cu 12% peste valoarea prebronhodilatatorului şi o creştere cu 200 ml fie a FVC, fie a FEV1 indică un răspuns pozitiv la bronhodilatator la adulţi. FEF25%-75% şi debitele instantanee trebuie luate în considerare doar secundar în evaluarea reversibilităţii. Ele trebuie să fie ajustate în funcţie de volum sau efectul modificării FVC trebuie luat în considerare în interpretare (Fig. 25-17). Rapoarte precum VEMS/VC nu trebuie utilizate pentru a evalua reversibilitatea.

Eliasson şi Degraff257 au raportat că aceste criterii convenţionale pot fi încă înşelătoare. În studiul lor, aceste criterii nu au fost utile pentru a distinge pacienţii cu astm bronşic de cei cu alte forme de obstrucţie cronică a căilor respiratorii.

într-o populaţie definită clinic. În plus, atunci când sunt aplicate la o populaţie de pacienţi, au avut ca rezultat selecţia celor mai obstrucţionaţi pacienţi (o contradicţie a definiţiei reversibilităţii). În schimb, aceşti autori au sugerat că diferenţa de VEMS înainte şi după administrarea de bronhodilatator (exprimată fie ca valoare absolută, fie ca procent din VEMS prezis) a părut mai adecvată ca expresie a reversibilităţii. Studiul lor a indicat că, atunci când se compară rezultatele a două studii diferite despre bronhodilatatoare, trebuie acordată o atenţie deosebită definiţiilor populaţiilor de pacienţi, definiţiilor obstrucţiei şi reversibilităţii, gradului de obstrucţie prezent şi metodelor utilizate pentru a calcula răspunsul bronhodilatatorului. Jain şi colab.258 au studiat 321 de pacienţi astmatici diagnosticaţi de medic şi au constatat că o proporţie semnificativă avea RV crescut şi raportul RV/TLC anormal în prezenţa raportului normal FEV1/FVC şi niciun răspuns bronhodilatator semnificativ.

Eşecul de a demonstra răspunsuri semnificative la terapia bronhodilatatoare acută nu exclude obstrucţia reversibilă a căilor respiratorii. Multe rapoarte confirmă că pacienţii astmatici cu obstrucţie complet reversibilă a căilor respiratorii pot să nu răspundă iniţial la bronhodilatatoarele inhalatorii.259

De fapt, unul dintre beneficiile farmacologice atribuite corticosteroizilor în această situaţie este că aceştia sporesc receptivitatea la agoniştii Ş-adrenergici.260 Am observat că mulţi pacienţi cu obstrucţie cronică severă a fluxului de aer sunt subtrataţi cu schemele de tratament obişnuite. Aceşti pacienţi prezintă o bronhodilataţie semnificativă în timpul efortului şi ca răspuns la tratamentul Ş-adrenergic crescut.

Provocare bronşică. Testele de provocare pot fi extrem de utile în diagnosticul şi managementul pacienţilor cu astm bronşic sau astm profesional şi în diagnosticul diferenţial al pacienţilor cu tuse cronică, respiraţie şuierătoare sau dispnee intermitentă. Deşi multe laboratoare folosesc spirometria pentru a evalua răspunsul căilor respiratorii, măsurarea Raw într-un pletismograf corporal este mai sensibilă, mai specifică pentru anomalii ale tonusului căilor respiratorii şi, de obicei, mai uşor de efectuat de către pacient decât testele care depind de inspiraţia la TLC urmată de o expiraţie forţată. La un număr limitat de pacienţi, testele cu alergeni specifici pot fi utile în evaluarea astmului alergic. În mod similar, la un număr mic de pacienţi suspectaţi de astm profesional, provocarea specifică cu agenţi găsiţi la locul de muncă poate fi utilă în diagnostic. Cu toate acestea, medicul care se adresează trebuie să ştie că aceste teste de provocare sunt periculoase şi plictisitoare, necesită de obicei spitalizare pentru observaţie şi pot să nu fie utile dacă pacientul este expus la mai mulţi agenţi la locul de muncă. (Când sunt implicaţi mai mulţi agenţi, testarea provocării pentru fiecare agent nu este, de obicei, practică, deoarece ar necesita multe săptămâni şi spitalizări repetate cu costuri mari pentru a evalua fiecare agent în concentraţii sau doze multiple [vezi Capitolul 72].)

Teste de răspuns nespecific al căilor respiratorii. Reactivitatea anormală a căilor respiratorii este văzută de mulţi ca o trăsătură caracteristică a astmului. Poate fi găsit şi la pacienţii cu bronşită cronică şi fibroză chistică. Deşi au fost utilizaţi o varietate de stimuli, inclusiv exerciţii fizice şi ventilaţie eucapnică, cei mai frecventi stimuli sunt histamina şi metacolina. Răspunsurile la aceşti stimuli au o bună corelaţie şi reproductibilitate.261 Aceşti agenţi sunt eliberaţi în concentraţii incrementale până la atingerea dorită.

Defecte de ventilaţie obstructivă

Reversibilitate. Inhalarea de albuterol (180 jxg) cu 10 până la 20 de minute înainte de testarea spirometriei este utilizată în multe laboratoare pentru a testa reversibilitatea. Deoarece mulţi pacienţi cu astm bronşic sau alte forme de boală a căilor respiratorii nu răspund iniţial la agoniştii Ş-adrenergici, în special la doze mici, merită luată în considerare evaluarea reversibilităţii după administrarea de aerosol cu bromură de ipratropiu (36 yg). Cu toate acestea, efectul maxim al bromurii de ipratropiu poate dura 30 până la 45 de minute. În plus, mulţi pacienţi cu obstrucţie reversibilă a căilor respiratorii nu răspund la o doză clinică standard din oricare dintre clasele de dilatator, dar obstrucţia căilor respiratorii se inversează complet dacă sunt trataţi cu doze mai mari. Astfel, la unii pacienţi cu obstrucţie a căilor respiratorii care nu au fost niciodată trataţi înainte şi care nu răspund la o doză clinică standard de dilatator inhalat, de multe ori administrăm un protocol cumulativ doză-răspuns. Spirometria se măsoară înainte (linia de bază) şi la 15 minute după administrarea de doze în creştere progresivă de aerosol de albuterol (180 yg) sau bromură de ipratropiu (36 yg). Aerosolul este administrat la fiecare 15 minute până

când se atinge o creştere maximă a VEMS sau FVC sau se atinge simptomele limitative. În acest interval de timp, ambii agenţi produc cel puţin 80% din răspunsul lor maxim, iar majoritatea pacienţilor răspund maxim după ce au primit 8 până la 10 pufuri.

se realizează efectul asupra funcţiei pulmonare; de obicei, mai puţin de 0,1 mg/mL este concentraţia iniţială pentru a evita inducerea unei reacţii excesiv de severe.

VEMS este cel mai frecvent test utilizat pentru a evalua rezultatul acestei proceduri, deşi Raw specific poate fi mai sensibil. Medicamentele, funcţia iniţială a căilor respiratorii, infecţiile respiratorii şi expunerea la alergeni specifici şi sensibilizatori chimici influenţează răspunsurile. Bronhodilatatoarele, antihistaminicele şi alţi agenţi care scad sensibilitatea bronşică trebuie oprite înainte de test.262

În comparaţie cu metacolina şi histamina, care au efecte directe asupra muşchilor netezi ai căilor respiratorii pentru a provoca îngustarea căilor respiratorii, aşa-numitele teste de provocare indirectă (care provoacă îngustarea căilor respiratorii indirect prin declanşarea degranulării mastocitelor prin stimuli osmotici sau eliberarea mediatorului din celulele inflamatorii) pot avea un loc important în evaluarea astmului. Astfel de teste indirecte de provocare (inclusiv bronhoconstricţia indusă de efort, hiperpneea voluntară eucapnică, aerosoli hipertonici şi hipotonici şi manitol) sunt utile pentru monitorizarea tratamentului cu corticosteroizi inhalatori.263 Testele indirecte identifică subiecţii cu potenţial de bronhoconstricţie indusă de efort şi, prin urmare, sunt utile pentru membrii poliţiei, pompierilor şi militarilor. Un rezultat pozitiv al testului indirect sugerează că celulele inflamatorii şi mediatorii lor sunt prezenţi în număr şi concentraţie suficiente pentru a indica faptul că astmul este activ în momentul testului. Un rezultat negativ al testului la un pacient astmatic cunoscut înseamnă un control bun sau o boală uşoară. Subiecţii sănătoşi nu prezintă bronhoconstricţie în timpul testelor indirecte.263

Deşi histamina şi metacolina sunt agenţi bine stabiliţi pentru identificarea hiperreactivităţii căilor respiratorii, răspunsul la aceşti agonişti nu este specific pentru diagnosticul de astm. Ambii agenţi sunt mai buni în a exclude diagnosticul de astm decât a pune diagnosticul. În plus, niciunul dintre agonişti nu poate stabili sau exclude diagnosticul de astm indus de efort, deci nu sunt adecvati pentru evaluarea persoanelor cu risc profesional sau a sportivilor. Identificarea hiperreactivităţii căilor respiratorii de către agenţii farmacologici nu indică cine va răspunde la corticosteroizii inhalaţi şi nici nu face distincţie între efectele diferitelor doze de steroizi. Mulţi pacienţi astmatici rămân reactivi la histamină şi metacolină mult timp după tratament, astfel încât hiperreactivitatea căilor respiratorii nu este utilă ca ghid pentru retragerea de la tratamentul cu steroizi.

Potrivit lui Anderson şi Brannan, 263 manitolul cu pulbere uscată poate identifica acei pacienţi cu astm bronşic indus de efort, care vor răspunde la corticosteroizii inhalaţi. Un răspuns pozitiv la manitol depinde de activarea mastocitelor secundare modificărilor osmotice în căile respiratorii, eliberarea de leucotriene şi alţi mediatori şi dezvoltarea inflamaţiei active în căile respiratorii.263 Dacă răspunsul la manitol este pozitiv, este

prezent un număr suficient de celule inflamatorii pentru a elibera destui mediatori pentru a provoca bronhoconstricţia. Răspunsul la manitol este redus de terapia cu corticosteroizi şi poate dispărea în 6 până la 8 săptămâni. Astfel, reacţia la manitol poate fi capabilă să prezică riscul de erupţie clinică în timpul reducerii dozei de corticosteroizi. Manitolul singur poate fi capabil să identifice acei pacienţi care vor răspunde la corticosteroizi inhalatori şi, de asemenea (la pacienţii deja trataţi cu corticosteroizi) servesc la ghidarea reducerii dozei de steroizi.264-268.

Teste de răspuns specific al căilor respiratorii. Concentraţiile incrementale de alergen sunt date secvenţial până când se dezvoltă schimbarea dorită a funcţiei pulmonare. Răspunsul la alergenul inhalat depinde atât de sensibilitatea alergică, reflectată de testul cutanat, cât şi de răspunsul nespecific al căilor respiratorii, aşa cum este reflectat de sensibilitatea la histamină sau metacolină.

Evaluarea obiectivă a funcţiei pulmonare în managementul astmului. Debitmetrele de vârf joacă un rol foarte important în ghidurile bazate pe National Institutes of Health pentru gestionarea adecvată a astmului. Debitmetrele de vârf oferă avantaje de confort şi portabilitate; cu toate acestea, debitmetrele de vârf sunt, de asemenea, mai puţin reproductibile decât spirometria standard. Astfel, este esenţial ca medicii să recunoască importanţa utilizării spirometrelor în evaluarea iniţială a pacientului suspectat de astm şi în monitorizarea periodică a programului de management.

Conform ghidului National Institutes of Health pentru diagnosticul şi managementul astmului (Raportul de experti nr. 2, 1977), „măsurătorile spirometrice (FEV1, FVC, FEV1/FVC) înainte şi după ce pacientul inhalează un bronhodilatator de scurtă durată ar trebui efectuate pentru pacienţii la care diagnosticul de astm bronşic ar trebui să fie considerat ca pacienţi de birou ca medic carist." au acces la spirometrie, care este utilă atât în diagnostic, cât şi în monitorizarea periodică a funcţiei căilor respiratorii. Atunci când spirometria de birou prezintă anomalii grave sau dacă apar întrebări cu privire la acurateţea sau interpretarea testului, Grupul de experţi recomandă o evaluare suplimentară într-un laborator specializat al funcţiei pulmonare.

Aceste măsurători obiective ale funcţiei pulmonare (de exemplu, debitul maxim, spirometrie) sunt necesare pentru diagnosticul astmului bronşic deoarece istoricul medical şi examenul fizic nu exclud în mod sigur alte diagnostice sau caracterizează afectarea pulmonară. Medicii par să fie capabili să identifice prezenţa obstrucţiei fluxului de aer272, dar au o capacitate limitată de a evalua gradul de obstrucţie273 sau de a prezice dacă acesta este reversibil.272 În plus, segmente mari ale populaţiei noastre, în special adulţii în vârstă, par să aibă obstrucţie nediagnosticată a fluxului de aer şi, de asemenea, astm nediagnosticat. Aceşti pacienţi nu sunt nici detectaţi, nici diagnosticaţi corespunzător fără evaluarea spirometrică.274,275,275a.

Boala pulmonară buloasă. În anumite defecte ventilatorii obstructive, o varietate de teste specifice se pot dovedi utile. De exemplu, la un pacient cu o bula localizată care este luată în considerare pentru rezecţia chirurgicală a leziunii, este important să se

arate că bula, şi nu boala intrinsecă a căilor respiratorii sau emfizemul, este responsabilă pentru anomaliile şi invaliditatea funcţiei pulmonare. Un studiu de exerciţiu poate cuantifica dizabilitatea cauzată de bulla sau boala asociată. Studiile fiziologice care leagă Raw şi V max cu Pl static pot diferenţia efectele pierderii recului elastic pulmonar de cele ale bolii intrinseci a căilor respiratorii. Scanările pulmonare cu perfuzie cu radioizotopi, angiogramele pulmonare şi tomografiile cu secţiune subţire pot determina dacă defectele vasculare sunt localizate (adică, bule) sau difuze (adică, emfizem). Aceste studii pot indica, de asemenea, dacă bulla comprimă ţesutul pulmonar normal. Această posibilitate poate fi confirmată printr-un studiu de şunt pentru a determina dacă compresia pulmonară normală

Provocarea nespecifică a căilor respiratorii începe cu un aerosol de control al diluantului, iar răspunsurile sunt raportate în raport cu valoarea diluantului. Doza de agonist este exprimată pe abscisa logaritmică ca (1) unităţi de respiraţie de inhalare cumulative (echivalentul unei respiraţii dintr-o concentraţie care conţine 1 mg/mL); (2) cantitatea cumulativă de agonist (în micromoli) eliberată din nebulizator; şi (3) concentraţia inhalată (în miligrame pe mililitru). Punctul final este doza care provoacă o scădere a VEMS cu 20% sau o scădere a conductanţei specifice căilor respiratorii de 40%. Măsurătorile funcţiei pulmonare trebuie făcute la 3 până la 5 minute după livrarea aerosolului şi repetate în 5 minute.

Majoritatea alergenilor comerciali sunt obţinuţi ca extracte liofilizate sau ca soluţii concentrate. Acestea îşi păstrează potenţa pe termen nelimitat atunci când sunt păstrate la -20° C. Astfel, liniile directoare originale ale unei concentraţii iniţiale de extract de polen de ambrozie (AgE) care produce o reacţie 2+ (mai mare de 5 mm) după injectarea intradermică sunt probabil sigure, dar pot duce la administrarea de multe doze la unii pacienţi. Cu un test cutanat 2+ la 0,0005 yg AgE/mL, se foloseşte un aerosol de 0,025 yg AgE/mL; cu un test cutanat 2+ la 0,005 yg AgE/mL se foloseşte un aerosol de 0,05 yg AgE/mL; şi cu un test cutanat 2+ la 0,05 yg AgE/mL, aceeaşi concentraţie de AgE este utilizată în provocarea cu aerosoli.

Livrarea aerosolilor în America de Nord se face de obicei prin (1) generarea intermitentă de aerosoli în timpul inspiraţiei de la un nebulizator DeVilbiss 646 conectat la un dispozitiv de măsurare a dozei care controlează fluxul de aer comprimat la 20 psi pentru un timp fix, la un debit de 750 ml/min sau mai puţin269; sau (2) printr-un nebulizator Wright cu aerosoli livrat într-o mască de faţă cu o debit de nebulizator de 0,13 până la 0,16 ml/min.270 Frecvenţa respiratorie, volumul curent şi debitul inspirator sunt menţinute constante pentru un interval de timp fix, iar volumul de soluţie de aerosoli administrat este de 3 ml.

ţesutul bulei are un efect de şunt asupra PO2 arterială. Scanările pulmonare cu ventilaţie cu radioizotopi ajută, de asemenea, la determinarea dacă defectele ventilatorii sunt localizate (adică, bule) sau difuze (adică, emfizem). Dlco cu o singură respiraţie este util pentru detectarea numărului scăzut de capilare pulmonare, reflectând prezenţa emfizemului

pulmonar. Măsurarea „gazului prins” prin compararea TLC măsurată prin diluarea gazului cu o singură respirație și prin pletismografie corporală ar trebui să ofere o estimare a dimensiunii bulla. Aceeași abordare pe mai multe puncte poate fi utilă pentru evaluarea pacienților cu emfizem avansat înainte de a lua în considerare un posibil tratament chirurgical (vezi discuția ulterioară).

Emfizem: chirurgie de reducere a volumului pulmonar

Chirurgia de reducere a volumului pulmonar (LVRS) pentru emfizem, introdusă pentru prima dată de Brantigan276 în 1954, se bazează pe teoria că reducerea volumului pulmonar la pacienții cu emfizem difuz îmbunătățește reculul elastic pulmonar, crește tracțiunea radială pe bronhii și, astfel, crește fluxul expirator și ameliorează dispneea. După rezultatele inițiale dezamăgitoare, această abordare a fost reînviată ca terapie pentru BPOC la începutul anilor 1990, dar abia când Cooper și Patterson277 au raportat primele 20 de operații folosind abordarea sternotomiei în 1995, entuziasmul pentru LVRS a crescut dramatic.

Explicațiile convenționale pentru efectele benefice ale LVRS sunt recul elastic crescut la TLC278 și capacitatea crescută a mușchilor inspiratori de a genera forță.279 Un concept important privind mecanismul LVRS a fost propus de Fessler și Permutt.280 Ei au dezvoltat o analiză matematică și un model grafic al mecanismului de îmbunătățire atât a VC, cât și a funcției respiratorii, bazate pe funcția respiratorie și a funcției respiratorii a mușchilor. Ei și-au extins analiza de la LVRS la datele publicate anterior despre proprietățile mecanice ale plămânilor la pacienții cu deficit de alfa1-antitripsină, BPOC și astm. În fiecare dintre aceste boli, un determinant major al limitării fluxului de aer este raportul dintre volumul rezidual și capacitatea pulmonară totală (RV/TLC). Analiza lor a sugerat că RV/TLC determină îmbunătățirea funcției pulmonare în urma tratamentului chirurgical al emfizemului. Indiferent de boala de bază, fluxul de aer afectat pare să se datoreze nepotrivirii dintre dimensiunea plămânului și dimensiunea peretelui toracic; rezecția chirurgicală a țesutului pulmonar îmbunătățește potrivirea. Fessler și Permutt au sugerat, de asemenea, că analiza lor poate fi utilizată pentru a ghida selecția pacienților pentru LVRS.

Astfel, atunci când LVRS îmbunătățește limitarea fluxului de aer, o face prin îmbunătățirea potrivirii dintre plămâni și peretele toracic prin scăderea RV mai mult decât TLC. Deși recul elastic crescut la TLC și capacitatea crescută a mușchilor inspiratori de a genera forță sunt explicațiile convenționale pentru efectele benefice ale LVRS, niciunul dintre acești factori nu ar crește neapărat VC, precum și FEV1.

Această analiză demonstrează că, indiferent de cauza creșterii VD (emfizem, presiune crescută de închidere a căilor respiratorii sau un plămân normal conținut într-un perete toracic care este prea mic), LVRS îmbunătățește VEMS. Nivelul RV/TLC este de o importanță mai mare decât cauza specifică a creșterii raportului RV/TLC. În plus, există o mică diferență în îmbunătățirea FEV1 dacă chirurgul îndepărtează țesut pulmonar complet nefuncțional sau țesut cu aceeași funcție ca plămânul lăsat în urmă. Implicațiile pentru criteriile de selecție sunt simple: dacă creșterea VEMS este scopul LVRS, atunci candidații optimi sunt cei cu cel mai mare RV/TLC. În cele din urmă, factorul critic în compararea

rezultatelor între pacienţi, proceduri sau centre este cantitatea de plămân îndepărtată, care nu poate fi estimată cu precizie prin cântărirea specimenelor rezecate. Fessler şi Permutt280 au sugerat că cea mai bună măsurare a fracţiei de plămân rezecat poate fi derivată din raportul volumelor reziduale: 1 - RVA/RVB, unde RVA este volumul rezidual înainte de LVRS şi RVB este volumul rezidual după LVRS. Mai multe studii au examinat mecanismele responsabile pentru îmbunătăţirea funcţiei la aceşti pacienţi. Fessler şi asociaţii281 au studiat 78 de pacienţi şi au descoperit că rezultatele le susţin modelul, aşa cum sa discutat anterior; adică RV/TLC este un predictor important al îmbunătăţirii FVC, deoarece reflectă nepotrivirea în dimensiune dintre plămânii hiperinflaţi şi pieptul înconjurător, iar FVC crescut este un determinant important al creşterii FEV1 după LVRS. Ingenito şi asociaţii282 au efectuat un studiu elegant pe 37 de pacienţi supuşi LVRS şi au descoperit că creşterea VEMS (creştetă cu 28% ± 44%) se corelează strâns cu creşterea fluxului maxim de 78% ± 132%. Fluxul expirator crescut s-a datorat în mare măsură presiunii de recul pulmonar crescut, iar FEV1 s-a îmbunătăţit fără modificări ale conductanţei mici a căilor respiratorii, presiunii de închidere a căilor respiratorii sau complianţei pulmonare. Aceste rezultate susţin conceptul Fessler şi Permutt conform căruia „redimensionarea plămânului la peretele toracic" este mecanismul principal prin care LVRS îmbunătăţeşte funcţia. Într-un alt studiu, Mineo şi colegii283 au arătat o îmbunătăţire dramatică a funcţiei inimii drepte în timpul exerciţiului după LVRS; în plus, îmbunătăţirea fracţiei de ejecţie a ventriculului drept în timpul exerciţiului s-a corelat strâns cu modificarea raportului RV/TLC, susţinând, de asemenea, teoria Fessler şi Permutt.

Într-o revizuire a muşchilor respiratori, Laghi şi Tobin284 au susţinut puternic conceptul Fessler şi Permutt. Ei au susţinut că un dezechilibru între plămânii hiperinflaţi şi o cuşcă toracică relativ mică a fost în primul rând responsabil pentru funcţionarea anormală a muşchilor respiratori la pacienţii cu BPOC; prin urmare, reducerea volumului plămânilor îmbunătăţeşte potrivirea dintre plămâni şi cutia toracică şi, prin urmare, capacitatea muşchilor respiratori de a genera presiune. Ei au observat că majoritatea pacienţilor supuşi LVRS prezintă un flux expirator îmbunătăţit şi mai puţină hiperinflaţie şi captare a aerului. Aceste efecte rezultă din creşterea reculului elastic pulmonar şi o mai bună potrivire a plămânilor şi a dimensiunii cutiei toracice, ceea ce duce, de asemenea, la scăderea presiunii respiratorii necesare pentru respiraţia curentă şi la scăderea costului de îndepărtare a dioxidului de carbon. Mecanismele responsabile pentru aceste beneficii includ ventilaţia alveolară îmbunătăţită, scăderea volumelor pulmonare operaţionale, scăderea presiunii dinamice pozitive la finalul expiraţiei şi scăderea rigidităţii plămânilor şi a peretelui toracic dinamic. Potrivit lui Laghi şi Tobin, intervenţia chirurgicală îmbunătăţeşte şi relaţia lungime-tensiune a muşchilor respiratori. Ei au observat, de asemenea, o cuplare îmbunătăţită între efortul inspirator şi debitul diafragmei, care s-a corelat strâns cu rezultatele îmbunătăţite ale testului de mers pe jos de 6 minute.

Beneficiile pe termen lung sunt mai greu de identificat. VEMS îmbunătăţit pare să atingă vârful la 3 până la 6 luni şi apoi scade cu 100 până la 150 ml sau mai mult în anul următor. Îmbunătăţirea TLC şi RV poate fi mai stabilă în primul an.

Tabelul 25-4 Defect de ventilaţie restrictivă

CARACTERISTICI ALE DEFECTULUI RESTRICTIV DE VENTILAŢIE

Scăderea VC

Debitul expirator relativ normal

MVV relativ normal

DATE SUPLIMENTARE CARE CONFIRMĂ MODEL RESTRICTIV

TLC scăzut

Scăderea complianţei pulmonare

Hiperventilaţia alveolară cronică

Creşterea (Aa)Po2

Distribuţie anormală a gazului inspirat

(Aa)PO2, diferenţa de PO2 alveolo-arterial; MVV, ventilaţie voluntară maximă; TLC, capacitatea pulmonară totală; VC, capacitate vitală.

Adaptat din Welch MH: Funcţia de ventilaţie a plămânilor. În Guenter CA, Welch MH, editori: Pulmonary medicine, Philadelphia, 1977, JB Lippincott, pp 72-123.

Gelb şi asociaţii285 au raportat că VEMS a scăzut cu 141 ± 60 ml pe an în decurs de 3,8 ± 1,2 ani după operaţie. Evident, sunt necesare mai multe date pe termen lung înainte de a fi clar dacă această procedură este utilă în tratamentul BPOC.286'287

Defecte de ventilaţie restrictivă

O scădere paralelă a FEV1 şi FVC cu un raport normal sau crescut VEMS/FVC sugerează un defect restrictiv, dar acest diagnostic necesită o scădere a TLC prin pletismograf sau metoda de diluare cu mai multe respiraţii. Datele suplimentare care confirmă restricţia includ scăderea Dlco cu o singură respiraţie, distribuţia neuniformă a ventilaţiei, hiperventilaţia alveolară cronică şi creşterea (Aa)Po2 (Tabelul 25-4). Deoarece presiunea statică de recul elastic al plămânului depinde de volumul pulmonar, diagnosticul unui defect ventilator restrictiv nu necesită de obicei măsurarea curbelor presiune-volum ale plămânului. La pacienţii cu boală mixtă sau la care se suspectează o slabă cooperare, măsurarea curbelor presiune-volum poate fi utilă.

Testele funcţiei pulmonare au fost larg acceptate şi utilizate în managementul bolilor pulmonare interstiţiale. Deşi testele efectuate s-au schimbat puţin în ultimele câteva decenii, a fost publicată o literatură extinsă care evidenţiază rolul lor clinic în diagnosticul, stadializarea, prognosticul şi urmărirea pacienţilor cu o mare varietate de boli pulmonare interstiţiale. Testarea funcţiei pulmonare ajută la evaluarea şi managementul pacienţilor cu

boală pulmonară interstițială. Astfel de teste funcționale pot oferi o estimare de bază a prognosticului și pot fi utilizate pentru a monitoriza progresia bolii și răspunsul la terapie. FVC și Dlco sunt cele mai valoroase măsurători în serie,288'289, dar sunt necesare date suplimentare pentru a examina scorul compozit și schimbul de gaze de exercițiu.290

Două grupuri au încercat să dezvolte o abordare sistemică pentru îmbunătățirea evaluării inițiale a acestor pacienți. Wells și colegii291 de la Spitalul Brompton au dezvoltat un indice fiziologic compozit folosind Dlco, FVC și FEV1, care este conceput pentru a reflecta amploarea morfologică a fibrozei pulmonare, cu scopul de a exclude emfizemul confuz la pacienții cu fibroză pulmonară. Supraviețuirea a 106 pacienți cu fibroză pulmonară a fost prezisă mai îndeaproape de indicele compozit decât orice test unic al funcției pulmonare. King și asociații292 și-au adunat experiența vastă cu boala pulmonară interstițială la Centrul Național Evreiesc Medical și de Cercetare într-un nou sistem de notare și model de supraviețuire pentru boala pulmonară interstițială. Ei au analizat 238 de pacienți cu pneumonie interstițială obișnuită confirmată prin biopsie pentru a dezvolta un sistem de scor care să prezică supraviețuirea la pacienții nou diagnosticați, pe baza datelor clinice, radiologice și fiziologice. Spre deosebire de indicele Brompton, sistemul National Jewish Medical and Research Center a constatat ca datele functiei pulmonare au contribuit cu 45% la scor, dupa cum urmeaza: Dlco/Va, 5%; (Aa)Po2 în repaus, 10%; și schimbul de gaze în timpul efortului, 30% (din care Po2 arterial în timpul efortului a contribuit cu 10,5%). Astfel, King și colegii săi au descoperit că hipoxemia arterială este cel mai important factor care limitează exercițiul la acești pacienți.

Trei mari centre de trimitere au publicat observații calitativ similare: o scădere a funcției pulmonare, în special a CVF, cu timpul scurs după trimiterea la centrul terțiar, prezice o scădere a supraviețuirii la pacienții cu fibroză pulmonară idiopatică. rezultatul final. Studiile viitoare sunt esențiale pentru a determina caracteristicile specifice ale pacienților cu fibroză pulmonară idiopatică care experimentează rate variabile de deteriorare în timp, sperăm pentru a înțelege mecanismele implicate și pentru a îmbunătăți tratamentul. (Pentru comparație cu alte modele de funcție anormală, vezi Tabelul 25-5.)

Mixt obstructiv și restrictiv

Defecte de ventilație

Acest model de defect al funcției pulmonare nu este obișnuit; cu toate acestea, ghidurile ATS nu oferă sugestii despre cum să evalueze separat componentele unui defect ventilator mixt. Este logic să presupunem că utilizarea procentului FEV1 prezis pentru a grada severitatea obstrucției într-o tulburare mixtă va supraestima severitatea din cauza pierderii concomitente de volum contribuite de restricție. Un studiu realizat de Gardner296 și colegii de muncă a început să abordeze această problemă prin ajustarea procentului FEV1 prevăzut pentru gradul de restricție. Ei au realizat acest lucru prin împărțirea procentului FEV1 prezis la procentul TLC prezis. În cohorta lor de 199 de subiecți cu un defect ventilator mixt, folosind procentul ajustat de VEMS prezis, aceștia au clasificat 33% cu obstrucție severă sau foarte severă, în timp ce, folosind procentul de VEMS neajustat prezis, au clasificat 76% în

această categorie. procentaj. Deoarece această lucrare nu a fost validată, nu există un consens larg cu privire la utilizarea sa în practica clinică; cu toate acestea, este important ca clinicianul să fie conştient de posibilitatea de a supraestima severitatea obstrucţiei la un pacient cu un defect fiziologic mixt.

Obstrucţie vasculară pulmonară

Pacienţii care prezintă dispnee în timpul efortului, în special cei cu Dlco scăzut fără dovezi de defecte ventilatorii obstructive sau restrictive, merită studii detaliate ale funcţiei pulmonare a circulaţiei pulmonare. Aceste studii ar trebui să includă teste de efort, mai ales atunci când există semne de

hipertensiunea pulmonară sunt absente şi metodele radiografice nu reuşesc să demonstreze obstrucţia arterelor pulmonare mari. De fapt, este important să se pună diagnosticul de obstrucţie vasculară pulmonară înainte de dezvoltarea hipertensiunii pulmonare dacă este posibil. Măsurătorile Vd/Vt pot fi normale în repaus, dar crescute în timpul efortului, indicând regiuni pulmonare ventilate, dar slab perfuzate. Diagnosticul de obstrucţie vasculară pulmonară poate fi făcut prin măsurători Vd/Vt în timpul efortului, cu condiţia să nu existe anomalii V a/QC ca urmare a defectelor ventilatorii restrictive sau obstructive. Obstrucţia vasculară pulmonară poate provoca anomalii în Vd/Vt numai în timpul efortului, din mai multe motive. În repaus, regiunile slab perfuzate pot fi slab ventilate; în timpul exerciţiului, ventilaţia poate creşte dacă respiraţiile profunde depăşesc constricţia muşchilor netezi din căile respiratorii periferice.297 În repaus, fluxul sanguin bronşic poate menţine debitul normal de dioxid de carbon dintr-o regiune slab perfuzată; în timpul exerciţiului, fluxul sanguin colateral ar putea să nu poată creşte proporţional cu ventilaţia. În repaus, arterele pulmonare îngustate pot perfuza regiunile slab ventilate; cu exerciţii fizice, fluxul de sânge poate să nu crească la fel de mult ca şi ventilaţia.

ABG-urile ar trebui studiate deoarece majoritatea pacienţilor cu obstrucţie vasculară pulmonară par să aibă un impuls anormal către ventilaţie, rezultând tahipnee şi hiperventilaţie alveolară în repaus şi în timpul efortului.297a Acest impuls anormal are ca rezultat scăderea Pco2 arterială şi alcaloză respiratorie parţial compensată. Po2 arterial trebuie măsurat; la mulţi pacienţi cu obstrucţie vasculară pulmonară, Po2 arterială poate fi normală în repaus, dar scăzută în timpul efortului (eTabel 25-2). Respirarea oxigenului pur permite determinarea prezenţei unui şunt de la dreapta la stânga, care este adesea dependent de postură sau exerciţiu. Şuntul tinde să crească în condiţii care cresc presiunile din partea dreaptă în raport cu presiunile din partea stângă, cum ar fi în timpul revenirii venoase crescute în timpul exerciţiului, în postura de decubit dorsal sau la volume pulmonare mari versus scăzute.

Modelul „Cooperare slabă”.

Testele funcţiei pulmonare, în general, depind în mare măsură de cooperarea subiectului testat. Dacă un tehnician competent efectuează procedurile şi înregistrările traselor de

testare însoţesc măsurătorile, este de obicei posibil să se determine validitatea datelor. În unele cazuri,

eTabelul 25-2 Efectele exerciţiului, manevrelor respiratorii şi posturii asupra Po2 arterial (mm Hg) în timpul inhalării de oxigen pur

Tabelul 25-6 Cooperare slabă

CARACTERISTICILE COOPERĂRII SARA

Capacitate vitală scăzută

Fluxuri de aer expiratoare relativ normale (raport VEMS/FVC crescut)

REZULTATE SUPLIMENTARE DE CONFIRMARE A MODELULUI

Scăderea capacităţii pulmonare totale

Scăderea presiunii transpulmonare statice maxime

Înregistrarea neuniformă, neregulată, neregulată a spirogramelor indivizilor cu boală pulmonară, deoarece creşte munca de respiraţie. Obezitatea creşte, de asemenea, simptomele şi consecinţele fiziologice adverse ale obstrucţiei căilor respiratorii. Din cauza masei extratoracice crescute, acesti pacienti sunt obligati sa respire la volume pulmonare mici, unde diametrele cailor respiratorii sunt reduse. Munca crescută de respiraţie la volume pulmonare scăzute şi diametre reduse ale căilor respiratorii interacţionează cu munca crescută de respiraţie din cauza creşterii masei extratoracice. Aceşti factori sunt deosebit de supărători, mai ales dacă pacientul obez dezvoltă chiar şi o obstrucţie uşoară a fluxului de aer.301 Obezitatea este, de asemenea, adesea asociată cu tulburări de somn şi reglare afectată a ventilaţiei. În general, obezitatea limitează toleranţa la efort şi face condiţia fizică mai dificil de atins şi de menţinut. (Pentru un rezumat al efectelor obezităţii uşoare asupra funcţiei pulmonare, a se vedea eTabelul 25-3).

Masa crescută a pereţilor toracici şi abdominali şi conţinutul acestora are ca rezultat scăderea reculului exterior al peretelui toracic şi creşterea presiunii în abdomen. Volumul de rezervă expirator şi FRC sunt scăzute, mai ales atunci când subiectul obez este decubit.302 Rezultatele testului de eliminare a azotului cu o singură respiraţie sunt crescute anormal şi perfuzia este crescută la zonele pulmonare dependente, slab ventilate la baze.303 Acest lucru duce la închiderea căilor respiratorii, adesea la volume pulmonare mai mari decât FRC, cu hipoxemie arterială asociată.304 masa, debitul cardiac şi volumul sanguin central. Pe de altă parte, în obezitatea morbidă, Dlco este de obicei scăzută secundar închiderii căilor respiratorii şi atelectaziei.305 Răspunsul ventilator la dioxidul de carbon este adesea redus; la unii subiecţi răspunsurile ventilatorii atât la hipoxie, cât şi la

hipercapnie sunt anormale.306 Infiltrarea grasă a muşchilor respiratori poate scădea presiunile respiratorii maxime, poate agrava volumele pulmonare anormale şi poate inhiba capacitatea de a menţine munca crescută a respiraţiei. După cum sa menţionat, pacienţii obezi care au şi astm bronşic sau alte forme de defecte ventilatorii obstructive au, de obicei, simptome crescute în raport cu severitatea obstrucţiei căilor respiratorii, deoarece sunt forţaţi să respire la volume pulmonare scăzute, unde rezistenţa fluxului de aer este crescută.306a.

Un studiu amplu pe aproape 1500 de adulţi din populaţia generală care au fost urmăriţi timp de 8 ani a arătat că efectul dăunător al creşterii în greutate ar putea fi reversibil, deoarece funcţia pulmonară s-a îmbunătăţit la toţi cei care au slăbit. Prin urmare, pacienţii obezi cu insuficienţă ventilatorie ar trebui încurajaţi să slăbească.307,308,308a.

Îmbătrânirea plămânului

Îmbătrânirea este asociată cu o scădere a presiunii de recul elastic pulmonar la TLC şi la toate volumele pulmonare mai mici. Colebatch şi colegii309 au arătat că indicele de curbură în expresia exponenţială a reculului elastic pulmonar (vezi secţiunea „Recul elastic pulmonar") creşte odată cu vârsta. Ei au ajuns la concluzia că această modificare a fost legată de mărimea alveolară. Aceste constatări au fost confirmate de Knudson şi Kaltenborn310, iar studiile morfologice au confirmat dimensiunile alveolare crescute. Efectul vârstei asupra debitului de aer depinde dacă datele se bazează pe studii transversale sau pe studii longitudinale. Burrows şi asociaţii311 au descoperit că scăderea progresivă a FVC şi FEV1 nu a început până la mijlocul anilor 30 şi că ulterioară

scăderea FEV1/FVC a fost liniară cu vârsta, independent de FVC, similară la bărbaţi şi femei şi mult mai puţin severă decât cea descrisă în studiile transversale. Gelb şi Zamel312 au raportat scăderea debitelor maxime, dar nicio modificare a presiunii de recul elastic pulmonar sau a Raw odată cu vârsta, sugerând că colapsabilitatea căilor respiratorii a crescut odată cu vârsta. Mai recent, Babb şi Rodarte313 au confirmat lucrările lui Janssens şi colegii314, indicând că scăderea fluxului maxim de aer expirator şi a presiunii minime necesare pentru a genera fluxul maxim la subiecţii mai în vârstă s-au datorat scăderii reculului elastic static pulmonar în comparaţie cu cea la subiecţii mai tineri. VC scade odată cu vârsta, în timp ce VD şi volumul de închidere cresc odată cu vârsta,315 sugerând că golirea plămânilor este limitată odată cu creşterea în vârstă din cauza închiderii căilor respiratorii (vezi discuţia mai devreme). tulburări de coordonare a muşchilor respiratori.

Panta platoului alveolar măsurată în testul de eliminare a azotului cu o singură respiraţie creşte odată cu vârsta. Deşi Pco2 arterială nu se modifică odată cu vârsta, Po2 arterială scade316 şi (Aa)Pco2 se lărgeşte odată cu vârsta.317 Aceste modificări reflectă probabil creşterea volumului de închidere în raport cu volumul rezervei expiratorii. Georges şi colegii318 au raportat că Dlco scade deoarece capacitatea de difuzare a membranei scade după 40 de ani; volumul sanguin capilar pulmonar se menţine până în decada a şaptea şi

apoi scade rapid. Scăderea accelerată a Dlco peste vârsta de 40 de ani a fost confirmată de Viegi şi colegii.319 Aceste modificări par a fi în concordanţă cu rezultatele studiilor morfologice ale plămânului îmbătrânit, care arată o scădere a suprafeţei alveolelor şi a patului capilar.

Funcţia anormală a muşchilor respiratori

O atenţie din ce în ce mai mare s-a concentrat asupra evaluării muşchilor respiratori pentru a detecta funcţia anormală ca cauză a dispneei inexplicabile sau a insuficienţei respiratorii. Muşchii inspiratori pot deveni obosiţi şi nu se pot contracta în mod adecvat, în ciuda stimulării neuronale eficiente. Dacă nu este detectată şi tratată în mod adecvat, poate rezulta insuficienţă respiratorie. Această problemă se poate dezvolta la pacienţii cu defecte ventilatorii obstructive sau restrictive, tulburări neuromusculare, cum ar fi miastenia gravis, şoc cardiogen sau sepsis.284

Teste ale funcţiei musculare inspiratorii. Funcţia muşchilor inspiratori poate fi testată clinic prin măsurarea forţei sau rezistenţei musculare. Măsurătorile comune includ presiunea maximă negativă a căilor respiratorii, presiunea transdiafragmatică maximă (Pdimax), MVV, EMG diafragmatic şi fluoroscopia.

Pentru mai multe detalii despre aceste măsurători ale funcţiei musculare, vă rugăm să consultaţi versiunea online a capitolului.

Evenimente care precipită insuficienţă respiratorie. Oricare dintre cele trei evenimente poate precipita insuficienţa respiratorie: creşterea efortului respirator, scăderea aprovizionării cu energie şi scăderea eficienţei musculare.

MUNCĂ DE RESPIRAŢIE crescută. Rezistenţa mai mare la fluxul de aer sau un recul elastic mai mare al plămânilor sau al peretelui toracic, sau ambele, pot creşte munca de respiraţie şi energia necesară muşchilor respiratori.

scăderea furnizării de energie. Reducerea aportului de substraturi metabolice vitale poate limita eficienţa muşchilor respiratori în anumite circumstanţe. Reducerea debitului cardiac, a conţinutului de oxigen arterial sau extragerea oxigenului din sânge (sau o combinaţie a acestor factori) poate afecta metabolismul aerob şi poate compromite funcţia muşchilor respiratori. Scăderea livrării de oxigen poate fi extrem de importantă în condiţii care cresc activitatea respiratorie. Consumul de oxigen de către muşchii respiratori poate creşte de 25 de ori peste valoarea iniţială în condiţii de cerinţă ventilatorie ridicată şi creştere brută şi poate depăşi aportul. Numai contracţia musculară forţată împiedică fluxul sanguin către muşchii respiratori la animalele care respiră împotriva sarcinilor respiratorii crescute. Alte variabile legate de metabolism (de exemplu, hipercapnie, malnutriţie, acidoză, tulburări electrolitice) pot limita, de asemenea, rezistenţa.

EFICIENTĂ MUSCULARĂ SCADĂ. Numărul şi distribuţia tipurilor de fibre determină rezerva inspiratorie. Procesele bolii şi inactivitatea pot modifica numărul şi

proporţiile relative ale fibrelor din diafragmă. În anumite condiţii, modificările în distribuţia tipurilor de fibre sau pierderea fibrelor pot juca un rol important în dezvoltarea sau menţinerea insuficienţei respiratorii. De exemplu, atrofia muşchilor respiratori este o problemă potenţial importantă la pacienţii supuşi ventilaţiei mecanice pe termen lung.326

Eficienţa musculară depinde atât de factori mecanici cât şi de structură.284 Poziţia şi configuraţia diafragmei la începutul inspiraţiei determină lungimea de repaus a fibrelor musculare. Pe măsură ce FRC creşte, conturul diafragmei se aplatizează, iar fibrele musculare nu sunt întinse la lungimea lor optimă. Hiperinflaţia acută (ca şi în astm) poate provoca un dezavantaj mecanic al diafragmei prin scurtarea fibrelor musculare. Pe lângă modificarea lungimii fibrei musculare, hiperinflaţia provoacă şi un dezavantaj mecanic prin modificarea formei diafragmei. Pdimax este determinat de raza de curbură a diafragmei la orice valoare a tensiunii musculare (legea lui Laplace). Astfel, creşterea razei de curbură a diafragmei (adică aplatizarea diafragmei) reduce foarte mult capacitatea acestuia de a dezvolta Pdi şi de a modifica volumul pulmonar.

Deşi muşchii abdominali sunt de obicei consideraţi ca expiratori, tonusul muscular abdominal poate fi necesar pentru a menţine avantajul mecanic al diafragmei. Astfel, flacciditatea muşchilor abdominali contribuie la ventilaţia ineficientă observată la pacienţii paraplegici, mai ales când aceşti pacienţi sunt în poziţie verticală.

VC este un test util al slăbiciunii muşchilor respiratori, deoarece în mod normal este necesară o mică parte din forţa musculară pentru a umfla plămânul. În plus, relaţia curbilinie dintre presiune şi volum înseamnă că este necesară o pierdere mai mare a forţei musculare (presiunii) pentru a produce o pierdere de volum; de exemplu, o scădere de 50% a MIP este asociată cu doar o scădere de 15% a VC. Deşi MIP poate fi redus semnificativ înainte ca volumul pulmonar să scadă, majoritatea pacienţilor cu slăbiciune musculară respiratorie au VC scăzut şi complianţă pulmonară scăzută. Se crede că aceasta din urmă rezultă din atelectazie, care poate fi detectabilă în radiografiile toracice. FRC, capacitatea inspiratorie, volumul de rezervă expirator şi TLC pot fi, de asemenea, scăzute

PRESIUNEA MAXIM NEGATĂ A CĂILOR AERIENE. Presiunea maximă negativă a căilor respiratorii măsoară presiunea maximă negativă a căilor respiratorii generată de un efort inspirator împotriva unei căi respiratorii ocluse. În acest test, subiectul inspiră maxim din VD împotriva unui muştiuc obstrucţionat cu o scurgere mică (1 mm în diametru) pentru a preveni închiderea glotei sau dezvoltarea presiunii deasupra glotei de către muşchii obrajilor. O presiune de platou trebuie menţinută timp de cel puţin 1 secundă. Valorile maxime reproductibile sunt greu de obţinut; coeficientul de variaţie este de aproximativ 9% pentru testele duplicate pentru presiunea inspiratorie maximă (MIP) şi presiunea expiratorie maximă (MEP).320

PRESIUNEA TRANSDIAFRAGMATICĂ MAXIMĂ. Pdimax se măsoară în timpul aceleiaşi manevre prin determinarea diferenţei dintre presiunile intragastrice şi esofagiene. Aceste presiuni ar trebui măsurate la VD deoarece presiunea negativă maximă a

căilor respiratorii este redusă la volumele pulmonare mai mari. În schimb, europarlamentarii sunt cei mai buni la TLC. Deoarece este dificil să se obțină cooperarea de la pacienți pentru a expira în RV, MIP, MEP și Pdimax sunt adesea măsurate la FRC (ceea ce probabil explică parțial variabilitatea raportată). Persoanele sănătoase pot menține tipare respiratorii care necesită 40% din Pdimax pentru perioade lungi, fără oboseală. Când un pacient trebuie să mărească raportul Pdi/Pdimax pentru a depăși o sarcină rezistivă, rezistența scade proporțional cu sarcina rezistivă (eFig. 25-27). Subiecții normali pot inspira cu diferite grade de contracție a diafragmei și a cutiei toracice. Astfel, Pdimax poate fi scăzut din cauza recrutării marcate a cutiei toracice în timpul testului. Intervalul raportat este în consecință mare: 18 până la 137 cm H2O. Antrenamentul are ca rezultat o coordonare îmbunătățită și valori reproductibile cu un coeficient de variație de 19%.321

Similowski și colegii322 au raportat utilizarea stimulării magnetice cervicale (CMS) ca metodă de stimulare a nervului frenic. Ei au raportat rezultatele comparațiilor Pdi-ului stimulat cu Pdi maxim obținut în timpul manevrei statice combinate expulsive-Mueller (Pdimax) și cu Pdi-ul generat în timpul unui test sniff. Rezultatele lor au fost comparabile cu cele obținute în alte studii folosind stimularea frenică transcutanată. Au fost foarte reproductibile la toate subiectele. Datele EMG au furnizat dovezi ale stimulării maxime bilaterale. CMS este o metodă nespecifică și poate stimula diferite structuri nervoase. Cocontracția mușchilor gâtului, inclusiv a sternomastoidului, a fost prezentă, dar influența sa asupra Pdi indusă de CMS a apărut minimă. Metoda pare să evite durerea stimulării frenice transcutanate și pericolul potențial al stimulării cu ac a nervilor frenici. Cu toate acestea, studiile ulterioare au arătat că CMS a stimulat mulți mușchi ai cuștii toracice superioare, precum și diafragma. Anchetatorii au folosit electrozi de perete toracic pentru a înregistra potențialul de acțiune al compusului diafragmei pentru a evalua gradul de stimulare a altor mușchi.323

Deși inițial promițătoare, aceste studii au demonstrat dificultăți în obținerea semnalelor de suprafață de o calitate acceptabilă.324 Forma variabilă și latența potențialului de acțiune indus de stimularea magnetică plus timpii mai scurti de conducere a nervului frenic cu CMS în comparație cu stimularea electrică indică faptul că EMG-ul diafragmei după CMS este potențial nesigur, poate și din cauza activității electrice a peretelui toracic al mușchilor. După cum au demonstrat Luo și asociații325, metoda pare de asemenea nesigură pentru măsurarea timpului de conducere a nervului frenic.

VENTILAȚIE voluntară maximă. Măsurătorile MVV pot fi, de asemenea, utilizate pentru a evalua rezistența. Rezistenta scade pe masura ce Ve/MVV creste intr-un model similar cu cel observat cu cresterea raportului Pdi/Pdimax. În absența unei rezistențe externe, cea mai mare ventilație care poate fi susținută mai mult de 15 minute este de aproximativ 60% din MVV

ELECTROMIOGRAFIE DIAFRAGMATICĂ. Aceasta este o altă tehnică folosită pentru a evalua forța și rezistența mușchilor respiratori. Modificările în activitatea electrică a

muşchilor respiratori par să reflecte îndeaproape alte aspecte ale contracţiei musculare. In mod normal nervul frenic stimuleaza diafragma la un amestec de frecvente intre 20 si 400 Hz. O afişare grafică a intensităţii semnalului EMG faţă de frecvenţă se numeşte spectru de putere. Când EMG-ul este analizat pe două game de frecvenţă limitate (<50 Hz şi >150 Hz), spectrul de putere se schimbă în domeniul de frecvenţă joasă pe măsură ce diafragma se oboseşte. Această modificare precede eşecul contracţiei şi, prin urmare, poate fi util să se prezică decompensarea muşchilor respiratori. Timpul de conducere a nervului frenic poate fi folosit şi pentru a evalua paralizia sau slăbiciunea diafragmatică. Cu electrozii de înregistrare plasaţi peste cutia toracică deasupra diafragmei, nervul frenic este stimulat în gât. Timpul normal de conducere este de 7,7 ± 0,8 msec.

FLUOROSCOPIE. Fluoroscopia poate fi utilizată pentru a evalua funcţia diafragmatică. Excursia scăzută ar trebui evaluată cu o vedere laterală utilizând „testul de adulmecare". Excursia scăzută este nespecifică, dar excursia scăzută asociată cu mişcarea paradoxală în timpul testului de miros este foarte specifică. Rezultatele fals-negative pot apărea în timpul respiraţiei spontane din cauza contracţiei muşchilor abdominali în timpul expiraţiei, care produce mişcarea în jos a diafragmei atunci când muşchii abdominali se relaxează la începutul inspiraţiei. Rezultatele fals pozitive pot fi produse prin mişcarea paradoxală limitată la porţiunea anterioară a diafragmei.

asociere cu scăderea reculului elastic pulmonar, sugerând scăderea reculului exterior al peretelui toracic.

Potrivit lui Rochester şi Esau,327 puterea substanţială a muşchilor respiratori poate fi pierdută fără modificarea valorilor spirometrice sau a nivelurilor ABG. Există o scădere moderată a MVV şi creşterea RV, iar MIP şi MEP pot fi de 50% din normalul prezis. În boala cronică avansată, pacienţii pot să nu aibă simptome, deoarece nu fac exerciţii fizice. Când pacienţii ajung la stadiul de tuse slabă, scolioză, reflex absent de gag şi MIP şi MEP mai puţin de 50% din normalul prezis, MVV este mai scăzută şi RV se măreşte şi mai mult. Insuficienţa respiratorie evidentă se poate dezvolta brusc, aşa că este important să urmăriţi aceşti pacienţi în serie cu studii VC şi MIP/MEP.

Transplantul pulmonar

Transplantul pulmonar poate îmbunătăţi calitatea vieţii şi capacitatea de exerciţiu la pacienţii cu emfizem în stadiu terminal sau cu boală pulmonară interstiţială, dar nu este clar dacă prelungeşte viaţa.328,328a În transplantul unic pulmonar pentru emfizem, raza de curbură a cupolei diafragmei şi zona de apoziţie a diafragmei revin la normalul peretelui grefei pe partea cea mai ieftină. Suprafaţa domului devine, de asemenea, mai mică pe partea laterală a grefei în comparaţie cu martorii.329 Acest efect rezultă din deplasarea mediastinală spre grefă, datorită reculului elastic pulmonar mai mic al plămânului nativ (emfizematos) şi a reculului elastic pulmonar mai mare al grefei. Diferenţa în recul elastic poate fi crescută dacă grefa este infectată sau este supusă respingerii. De asemenea, sa

sugerat că deplasarea mediastinală către grefă poate reflecta hiperinflaţia dinamică a plămânului nativ. O astfel de hiperinflaţie dinamică pare puţin probabilă deoarece transplanturile cu un singur plămân nu prezintă o limitare a fluxului în timpul respiraţiei curente decât în timpul exerciţiului maxim.330 Deplasarea mediastinului este de obicei contrabalansată de expansiunea egală a cutiei toracice pe partea laterală a grefei. Expansiunea compensatorie a cutiei toracice pe partea grefă nu este întotdeauna suficientă pentru a se adapta expansiunii plămânului hiperinflat contralateral. În cazuri rare, deplasarea mediastinală poate compromite funcţia grefei. Acest risc depinde de severitatea obstrucţiei şi a captării aerului preoperator.

Când pacienţii cu transplant cu un singur plămân inhalează la TLC, ei ating doar 78% din volumul controalelor potrivite. Volumul mai mic se datorează deplasării mediastinului, nepotrivirii în dimensionarea grefei în raport cu plămânul nativ şi cutia toracică şi capacitatea redusă a muşchilor inspiratori de a genera presiunile necesare. Presiuni inspiratorii mai mici pot rezulta din lungimea de operare mai scurtă a muşchilor inspiratori, miopatie cu steroizi sau miopatie respiratorie cauzată de vehiculul utilizat cu ciclosporină.331

Transplantul a doi plămâni are ca rezultat un TLC normal la pacienţii cu hiperinflaţie cronică (FRC cu aproximativ 1 L peste nivelurile prezise).332 Stimularea electrică şi Pdi indusă de miros nu sunt afectate de transplantul cu un singur plămân. Cu toate acestea, după transplantul pulmonar bilateral, lungimea crescută de repaus a fibrelor musculare şi normalizarea razei de curbură a diafragmei duc la îmbunătăţirea presiunii de adulmecare şi la MIP normală.333 Este încă incert de ce MEP este de numai 70% din normal, chiar şi după transplantul dublu pulmonar. Faptul că slăbiciunea muşchilor respiratori expiratori şi a dorsiflexorilor gleznei este echivalentă sugerează că aceşti muşchi pot fi vulnerabili la un factor care nu afectează diafragma, poate pentru că diafragma este activă continuu.334 Rezistenţa muşchilor inspiratori nu se modifică după transplantul unic sau dublu pulmonar.

O problemă majoră, bine recunoscută de chirurgii transplantaţi, este necesitatea de a obţine o potrivire adecvată a grefei donatorului în cavitatea toracică a primitorului. După cum sugerează Fessler şi Permutt (vezi discuţia anterioară despre operaţia de rezecţie a volumului pulmonar), o nepotrivire a dimensiunii grefei cu un singur plămân (sau dublu pulmonar) şi dimensiunea toracelui înconjurător, aşa cum este reflectată de RV/TLC, are un efect profund asupra funcţiei pulmonare. Dacă grefa donatorului este prea mare pentru cavitatea toracică, indiferent de cât de sănătoasă este grefa, muşchii respiratori ai primitorului nu sunt capabili să genereze presiuni suficiente pentru a îmbunătăţi fluxul de aer expirator şi pentru a reduce hiperinflaţia şi captarea aerului.

La pacienţii cu transplant cu un singur plămân sau cu două plămâni, capacitatea maximă de efort este de aproximativ jumătate din normal. Acesta nu este rezultatul limitării ventilatorii, aşa cum este la pacienţii cu BPOC fără transplant. Rezerva ventilatorie în timpul exerciţiului maxim este similară la pacienţii cu transplant şi la controlul potrivit. Dovezile sugerează că limitarea exerciţiului după transplant rezultă din scăderea forţei şi a rezistenţei muşchilor locomotori. În comparaţie cu martorii sănătoşi, pacienţii cu transplant

au un timp mai scurt până la epuizare, acidoză mai mare la cvadriceps în timpul exerciţiului de extensie a genunchiului, scăderea fibrelor de tip I şi scăderea semnificativă a capacităţii oxidative mitocondriale.335,336.

CĂLĂTORII AERIENE

Creşterea călătoriilor cu avionul face important ca medicii de familie şi specialiştii să poată consilia pacienţii cu privire la riscurile medicale implicate. Problemele cardiovasculare şi pulmonare sunt cele mai frecvente motive pentru excluderea călătoriilor cu avionul. Hipoxia în aeronavă, în ciuda presurizării la echivalentul a 6000 până la 8000 de picioare altitudine, poate fi periculoasă pentru pacienţii cu angină instabilă, insuficienţă cardiacă congestivă severă sau obstrucţie cronică a căilor respiratorii. Măsurarea Po2 arterială la nivelul solului (cât mai aproape de plecare) este un bun predictor al toleranţei la altitudine, deoarece hipoxia este cel mai important stres pentru pacienţii cu boală pulmonară la altitudine mare. Dacă Po2 arterial la altitudine este de 55 mm Hg sau mai mare, cu o saturaţie de 85% până la 90% sau mai mare, pacientul ar trebui să tolereze călătoriile cu aerul destul de bine.

Folosind simularea altitudinii (folosind amestecuri cu oxigen scăzut sau camere hipobare), este posibil să se evalueze simptomele, toleranţa la efort, cantitatea de oxigen suplimentar necesară şi efectele hipoxiei controlate asupra tulburărilor hematologice, cardiace şi neurologice asociate. Asemenea informaţii nu pot fi obţinute doar din predicţia altitudinii Po2 arteriale. Mai mult, ecuaţiile pentru estimarea hipoxiei la altitudine sunt relativ specifice populaţiei (adică, limitate la pacienţii cu BPOC) şi se ocupă doar de efectele altitudinii asupra oxigenării arteriale.

Astfel, deşi predicţiile pot fi utile la pacienţii cu BPOC, ele pot induce în eroare la pacienţii cu alte afecţiuni. De exemplu, la copiii cu fibroză chistică,

Po2 arterială la altitudine la pacienţii cu obstrucţie cronică a fluxului de aer poate fi estimată din următoarea ecuaţie338:

PaO2 = 22,8-2,74(altitudine)+ 0,68(PaO2 la nivelul mării) (50) unde altitudinea este dată în mii de picioare. Utilizarea FEV! poate spori acurateţea predicţiei Po2 arteriale la 8000 de picioare la pacienţii cu obstrucţie cronică a fluxului de aer339:

PaO2 = 0,453(PaO2 la nivelul mării) + 0,386(FEV1)+ 2,440 (51) unde VEMS este dat ca procent din normalul prezis.

Aşa cum sugerează Gong şi asociaţii338, în timp ce pacientul respiră amestecuri de gaze hipoxice echivalente cu oxigenul atmosferic la 8000 de picioare (15,1% oxigen, reprezentând „cel mai rău caz" presurizare a cabinei, excluzând depresurizarea accidentală), măsurătorile pot fi făcute prin pulsoximetrie sau niveluri ABG combinate cu monitorizarea electrocardiografică şi în repaus. Deşi măsurătorile ABG pot fi utilizate pentru a prezice probabilitatea de oxigenare a pacienţilor pulmonari la altitudine, informaţii mai obiective pot fi obţinute dintr-un test de simulare a hipoxiei-altitudine. Berg şi asociaţii340 au abordat în mod direct simularea altitudinii şi au studiat pacienţii cu BPOC

[FEV1 0,97 L (±31,3%)] într-o cameră hipobară pentru a simula o cabină de avion comercial cu reacţie la echivalentul a 8000 de picioare altitudine. Atunci când se respiră oxigen suplimentar prin canulă nazală la 4 L/min, Po2 arterială medie a crescut de la 47,4 ± 6,3 mm Hg la 82,3 ± 14 mm Hg (n = 18). Suplimentarea cu oxigen cu 24% masca Venturi a determinat o creştere a Po2 arterială la 8000 de picioare cu 12,7 ± 3,8 mm Hg; o mască Venturi de 28% a determinat o creştere a Po2 arterială la 8000 de picioare cu 19,7 ± 8,2 mm Hg. Comparativ cu nivelul solului, oxigenul la 4 L/min (cu canula nazală) a crescut Po2 arterială medie cu 9,9 ± 12,6 mm Hg; Măştile Venturi de 24% şi 28% nu au determinat creşterea Po2 arterială medie peste valorile de la nivelul solului. Aceste modificări ar putea fi evaluate cu acurateţe utilizând un oximetru urechi de transmisie şi mai puţin precis folosind un pulsioximetru digital reutilizabil.341

Aceste rezultate sugerează că studiile de simulare a altitudinii pot fi mai precise în evaluarea hipoxemiei şi a efectului tratamentului cu oxigen suplimentar decât predicţiile privind Po2 arterial al altitudinii bazate pe studii la nivelul solului.

Spirometria simplă şi Po2 arterial de bază pot subestima răspunsul individual la călătoriile cu aerul sau altitudinea.342 Într-un studiu pe 17 pacienţi cu defecte ventilatorii restrictive, Christensen şi colegii343 au raportat efectul călătoriei aeriene simulate într-o cameră hipobară asupra ABG, tensiunii arteriale şi frecvenţei cardiace în timpul repausului şi al efortului uşor şi răspunsul la oxigen suplimentar. Ei au descoperit că Po2 arterială în repaus a fost mult mai mică decât cea prevăzută de o ecuaţie şi că Po2 arterială a scăzut şi mai mult cu exerciţii uşoare. Astfel, pentru pacienţii cu alte boli decât BPOC, probabil că este prudent să se utilizeze o formă de simulare a altitudinii pentru a estima posibilele efecte fiziologice şi clinice ale altitudinii sau ale călătoriei cu aerul asupra pacienţilor cu boală pulmonară.344-346.

CONTROLUL INFECTIILOR SI SIGURANTA

Atunci când pacienţii cu boli infecţioase transmisibile sunt îndrumaţi pentru teste funcţionale pulmonare, aceştia prezintă întotdeauna un potenţial risc de transmitere a bolilor infecţioase personalului tehnic şi administrativ al laboratorului, precum şi altor pacienţi care se pot afla în laborator pentru studii în acelaşi timp. Directorii de laborator pulmonar sunt familiarizaţi cu riscul de răspândire a tuberculozei prin aerosoli produşi de pacienţii cu spută pozitivă. A existat, de asemenea, posibilitatea mai teoretică de transmitere a tuberculozei de la un pacient la altul prin secreţii infectate, care pot contamina echipamentul funcţiei pulmonare. Numărul tot mai mare de pacienţi imunodeprimaţi în cadrul programelor de tratament şi transplant de cancer a crescut posibilitatea unui risc crescut de transmitere a infecţiei la astfel de pacienţi.

Puncte cheie

Există două modele ventilatorii principale măsurate prin testele funcţiei pulmonare: obstrucţia şi restricţia. Categorizarea acestor modele este dictată de volumele pulmonare, atât statice, cât şi forţate, precum şi de interpretarea buclei flux-volum.

Deoarece testarea funcţiei pulmonare depinde de efort, tehnicienii trebuie să fie pregătiţi suficient, iar laboratoarele trebuie să respecte standarde înalte pentru a obţine rezultate cât mai precise şi reproductibile.

Măsurătorile numai prin spirometrie pot fi utile la pacienţii a căror principală afectare fiziologică este obstrucţia căilor respiratorii. Constatările din spirometrie pot oferi indicii că restricţia concomitentă este prezentă; cu toate acestea, pentru evaluarea restricţiei, volumele pulmonare trebuie măsurate.

La pacienţii cu boală uşoară reversibilă a căilor respiratorii, rezultatele testelor funcţiei pulmonare pot fi normale, deoarece boala este dinamică, iar pacienţii cu obstrucţie uşoară a fluxului de aer pot reveni spontan la normal.

Măsurarea capacităţii de difuzie este utilizată pentru determinarea defectelor unităţii capilare alveolo-pulmonare. Un defect în capacitatea de difuzie avertizează medicul că transferul de oxigen, membranele alveolo-capilare şi/sau capilarele pulmonare pot să nu fie normale şi ar trebui urmărită o evaluare suplimentară a cauzei care stau la baza acestui defect.

■ Testarea provocării cu metacolină este utilizată pentru a identifica dacă este prezentă o receptivitate anormală a căilor respiratorii. De obicei, acest lucru indică un diagnostic de astm bronşic, dar clinicianul trebuie să înţeleagă că alte afecţiuni care implică inflamarea căilor respiratorii, cum ar fi sarcoidoza, pot prezenta, de asemenea, o capacitate de răspuns anormală a căilor respiratorii.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Arjomandi M, Haight T, Sadeghi N, et al: Reduced exercise tolerance and pulmonary capilar recruitment cu expunere la distanţă la fumul pasiv. PLoS ONE 7:e34393, 2012.

Berger AJ, Mitchell RA, Severinghaus JW: Reglarea respiraţiei. N Engl J Med 297:92-97, 1977.

Buist AS, Ross BB: Analiza cantitativă a platoului alveolar în diagnosticul obstrucţiei precoce a căilor aeriene. Am Rev Respir Dis 108:10781087, 1973.

Collard HR, King TE Jr, Bartelson BB şi colab: Modificările variabilelor clinice şi fiziologice prezic supravieţuirea în fibroza pulmonară idiopatică. Am J Respir Crit Care Med 168:538-542, 2003.

Comroe JH Jr, Nadel JA: Concepte actuale: teste de screening ale funcţiei pulmonare. N Engl J Med 282:1249-1253, 1970.

Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, et al: Guidelines for methacholine and exercise challenge testing—1999. Am J Respir Crit Care Med 161:309329, 2000.

Raportul 3 al grupului de experţi (EPR-3): Orientări pentru diagnosticul şi managementul astmului bronşic - raport rezumat 2007. Programul național de educație și prevenire a astmului. J Allergy Clin Immunol 120(5 Suppl):S94-S138, 2007.

Gelb AF, Gold WM, Wright RR şi colab.: Diagnosticul fiziologic al emfizemului subclinic. Am Rev Respir Dis 107:50-63, 1973.

Gelb AF, McKenna RJ Jr, Brenner M, et al: Funcţia pulmonară 5 ani după operația de reducere a volumului pulmonar pentru emfizem. Am J Respir Crit Care Med 163:1562-1566, 2001.

Gingo MR, George MP, Kessinger CJ şi colab: Anomalii ale funcţiei pulmonare la pacienţii infectaţi cu HIV în timpul erei actuale a terapiei antiretrovirale. Am J Respir Crit Care Med 182:790-796, 2010.

Giustini D, Giuntini C: Relația dintre extinderea emfizemului pulmonar prin tomografie computerizată de înaltă rezoluţie şi recul elastic pulmonar la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 164:585-589, 2001.

Hankinson JL, Kawut SM, Shahar E, şi colab.: Performanţa valorilor de referinţă de spirometrie recomandate de American Thoracic Society într-un eşantion multietnic de adulţi: studiul multietnic al studiului pulmonar aterosclerozei (MESA). Cufăr 137:138-145, 2010.

Hardie GE, Janson S, Boushey HA, et al: Diferenţele etnice: descriptori de cuvinte utilizaţi de pacienţii afro-americani şi albi cu astm bronşic în timpul bronhoconstricţiei induse. Cufăr 117:935-943, 2000.

Janssens JP, Pache JC, Nicod LP: Modificări fiziologice ale funcţiei respiratorii asociate cu îmbătrânirea. Eur Respir J 13:197-205, 1999.

Mead J, Turner JM, Macklem PT, et al: Semnificația relației dintre reculul pulmonar şi fluxul expirator maxim. J Appl Physiol 22:95-108, 1967.

Meyers DA, Goldberg AP, Bleecker ML, şi colab: Relația dintre obezitate şi aptitudinea fizică cu funcția cardiopulmonară şi metabolică la bărbații în vârstă sănătoşi. J Gerontol 46:M57-M65, 1991.

Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al: Standardization of spirometric. Eur Respir J 26:319-338, 2005.

Mohler JG, Collier CR, Brandt W, şi colab.: gaze din sânge. În Clausen JL, editor: Linii directoare şi controverse pentru testarea funcţiei pulmonare: echipamente, metode şi valori normale, Orlando, FL, 1984, Grune & Stratton, pp 223-258.

Nadel JA, Gold WM, Burgess JH: Diagnosticul precoce al obstrucţiei vasculare pulmonare cronice. Am J Med 44:16-25, 1968.

Rochester DF, Esau SA: Evaluarea funcţiei ventilatorii la pacienţii cu boală neuromusculară. Clin Chest Med 15:751-763, 1994.

Wagner PD, Smith CM, Davies NJH, şi colab.: Estimarea inegalităţii ventilaţieiperfuziei prin eliminarea gazului inert fără prelevarea de probe arteriale. J Appl Physiol 59:376-383, 1985.

West JB, Dollery CT: Distribuţia fluxului sanguin şi relaţiile presiune-flux ale întregului plămân. J Appl Physiol 20:175-183, 1965.

Odată cu epidemia cu virusul imunodeficienţei umane (HIV) şi recenta epidemie de sindrom respirator acut sever şi posibilul risc de transmitere a unui virus letal, această problemă a fost reevaluată cu rigurozitate. Nu este posibil să se efectueze screening-ul tuturor celor studiati într-un laborator pentru infecţia cu HIV sau sindromul imunodeficienţei dobândite (SIDA) înainte de testare. În plus, în spitalele în care un număr mare de pacienţi cu boală hepatică cronică sunt evaluaţi pentru un posibil transplant de ficat, există o prevalenţă ridicată a diverselor viruşi ale hepatitei, care sunt, de asemenea, dificil, dacă nu imposibil, de depistat înainte de testarea funcţiei pulmonare.

Din aceste motive, la sfatul Comitetului de Control al Bolilor Infecţioase şi al Comitetului Consultativ SIDA de la Universitatea din California, San Francisco, laboratorul la care sunt afiliat a adoptat un protocol uniform menit să protejeze toţi pacienţii şi personalul tehnic de posibile boli infecţioase. Când un pacient este trimis la laborator, asistentul administrativ responsabil de program se asigură că solicitarea este finalizată. Rechiziţia este concepută pentru a depista eventualele boli HIV, tuberculoză şi alte boli infecţioase. Asistentul administrativ verifică, de asemenea, aceste posibilităţi cu medicul de trimitere atunci când este programat studiul. Când pacientul ajunge la laborator pentru studiu, tehnicienii verifică eventualele boli infecţioase transmisibile pe rechiziţie, fişa medicală şi chestionarul completat de pacient. Dacă această revizuire este negativă, se efectuează studii. Toţi pacienţii sunt studiaţi cu acelaşi echipament. Toate studiile sunt efectuate cu pacientul care respiră printr-un filtru care captează particule mici de 0,2 pm în diametru şi nu afectează rezultatele testelor fiziologice efectuate. Se presupune că particulele infecţioase, fie bacteriene, fungice, parazitare sau virale, vor fi transportate în secreţii respiratorii de o dimensiune atât de mare încât toate vor fi prinse de aceste filtre. Nu au fost transmise boli infecţioase din echipamentele din acest laborator, fapt care întăreşte aceste presupuneri. Faptul că Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor nu au raportat transmiterea HIV sau a virusului hepatitei prin echipamente pentru funcţionarea pulmonară, de asemenea, întăreşte ipotezele.

Din cauza costurilor filtrelor eficiente, o politică alternativă şi conservatoare ar putea include următoarele: screening-ul atent al pacienţilor înainte de testare; utilizarea de piese bucale de unică folosinţă care sunt aruncate după utilizarea unui singur pacient sau piese bucale de cauciuc care sunt schimbate între fiecare pacient şi curăţate cu proceduri de dezinfecţie la nivel înalt; înlocuirea tubului spirometrul extern între pacienţi, cu dezinfecţie şi uscare la nivel înalt a tubului între fiecare utilizare; înlocuirea agrafelor de nas între fiecare pacient şi aruncarea agrafelor de nas folosite sau curăţarea lor cu proceduri de dezinfecţie la nivel înalt; schimbarea apei în spirometre sigilate cu apă cel puţin lunar; şi spălarea temeinică a mâinilor înainte şi după testarea funcţiei pulmonare, cu utilizarea adecvată a mănuşilor atunci când urmează să fie recoltate probe de sânge.

eFIGURE GALERIE DE IMAGINI

eFigura 25-1 Relaţia dintre presiunea de antrenare (axa x) şi debitul de aer (axa y) printr-o serie de orificii critice de diametre diferite (în mm). Folosind această familie de curbe, este posibil să se determine diametrul unui orificiu critic la un pacient cu obstrucţie a căilor aeriene superioare. Presupunând o presiune de antrenare de 100 cm H_2O, diametrul este dat de curba cea mai apropiată de debitul maxim observat în platoul de curgere obţinut din bucla debit-volum obţinută de la pacient. Curbele au fost construite folosind rezistenţe externe gradate la un subiect normal.

eFigura 25-3 Pletismograf presiune-volum (sau debit). Acest tip de pletismograf combină caracteristicile tipurilor închise şi deschise. Subiectul respiră printr-un aparat obturator/pneumotahigraf. Obturatorul este deschis pentru respiraţia curentă, măsurarea rezistenţei căilor respiratorii şi spirometrie. Este închis pentru măsurarea volumului de gaz toracic. În poziţia închisă, presiunea bucală (presiunea alveolară) este măsurată de un traductor (sus). Pneumotahigraful de la gură (pneumotahigraful 1) măsoară fluxul de aer cu un alt traductor (din mijloc). Acest flux de aer la gură este integrat pentru a obţine volumul inspirat şi expirat pe gură. Modificările în volumul pletismografului sau ale cutiei rezultate din mişcările peretelui toracic sunt măsurate printr-un pneumotahigraf în peretele pletismografului (pneumotahigraf 2) cu un al treilea traductor (de jos), iar acest semnal este

integrat pentru a obține modificarea volumului toracelui. Semnalele de la toate cele trei traductoare sunt de obicei procesate de computer pentru a obține capacități vitale lente și forțate, precum și rezistență și volume de gaz toracic.

eFigura 25-4 Principii fizice care stau la baza pletismografiei presiune-volum. A, Evenimentul de volum instantaneu „adevărat" teoretic. În timpul acestui eveniment, presiunea pletismografică crește rapid și apoi scade exponențial (B). Dacă pneumotahigraful pletismografic este liniar, semnalul de curgere are o formă similară cu cea a traductorului de presiune (C). Acest semnal de flux este integrat pentru a obține volumul (D), care atinge același nivel cu evenimentul de volum adevărat, dar forma nu se conformează evenimentului „adevărat". Diferența este rezultatul comprimării unui volum mare de gaz în pletismograf și este direct proporțională cu presiunea pletismografului. Prin urmare, prin adăugarea unei părți din presiunea pletismografului la fluxul pletismograf integrat (E), evenimentul de volum real este reconstruit cu acuratețe: AV = Pbox + J Vbox. Astfel volumul adevărat se obține prin adăugarea volumului de compresie pletismografic (Pbox) și a volumului de deplasare (J Vbox). Mai precis, (1) presiunea cutiei (Pbox) este înmulțită cu o constantă (Kbox), un factor de corectare a presiunii la volum care este proporțional cu volumul de gaz din cutie (volum total al casetei - volumul pacientului); și (2) Pbox este, de asemenea, împărțit la rezistența debitmetrului cutie (Rbox) pentru a produce debitul cutiei (Vbox) și integrat pentru a obține volum (Vbox). Aceste două semnale sunt adăugate împreună pentru a produce modificarea volumului pulmonar: AV = PboxKbox + Pbox/Rbox JV box.

eFigura 25-5 Dreptunghiul reprezintă un pletismograf pentru întreg corpul închis, cu volum constant, presiune variabilă. După cum este descris în eFigura 25-4, la sfârșitul expirării debitul de aer este zero, volumul de gaz toracic (V) = capacitatea reziduală funcțională și presiunea alveolară (Palv) = presiunea în gură (PM) = presiunea barometrică (Pbar). Când subiectul inhalează împotriva unui obturator înfundat în căile respiratorii, fluxul de aer rămâne zero, dar V crește cu AV până la V' și PM (= Palv) crește cu AP (P + AP) până la egală P'. Când PM este reprezentat în raport cu Pbox, panta dreptei (a) dă AV/APalv și V = AV/APalv x Pbar, așa cum este indicat în text. V, flux de aer. (Modificat din Comroe JH Jr, Forster RE II, DuBois AB, et al: The pulmonar: clinical physiology and pulmonary function tests, ed 2, Chicago, 1962, Year Book.)

eFigura 25-6 Măsurarea rezistenţei respiratorii prin oscilaţie forţată. Un difuzor poate fi condus pentru a produce o oscilaţie sinusoidală la o singură frecvenţă, o secvenţă de oscilaţii sinusoidale la diverse frecvenţe unice sau un semnal de zgomot aleatoriu. Semnalul de flux este integrat pentru a produce volumul curent sau, la sfârşitul studiului, capacitatea inspiratorie. Semnalele înregistrate pentru presiunea bucală (Pmo) şi debitul (V mo) sunt direcţionate către un analizor Fourier, iar componenta fiecărui semnal cauzată de oscilaţia aplicată este diferenţiată de modificările cauzate de respiraţia mareelor. Impedanţa (Zrs) este calculată pe o gamă largă de frecvenţe. Impedanţa este subdivizată în componentele în fază şi defazată ale semnalelor primare. Semnalul în fază este rezistenţa sistemului respirator total (Rrs), iar semnalul în afara fază este reactanţa (Xrs), numită uneori partea imaginară a impedanţei. Reactanţa este legată de complianţa şi inertanţa sistemului respirator (vezi textul). (Modificat din Hughes JMB, Pride NB: Lung function tests, Londra, 1999, WB Saunders, p. 35.)

La
traductor

eFigura 25-7 Desen schematic care ilustrează poziţia unui balon esofagian în raport cu structurile adiacente. Balonul este realizat din latex (grosime perete, 0,06 mm; lungime, 10 cm; circumferinta, 3,5 cm). Tubul este din polietilenă (diametrul interior, 0,14 cm; diametrul exterior, 0,19 cm) cu orificii plasate în spirală în porţiunea din interiorul balonului. Balonul este umplut cu 0,2 până la 0,4 ml de aer şi poziţionat în treimea inferioară a esofagului. Presiunea intraesofagiană înregistrată de la cateterul din balon este afectată de următorii factori, în plus faţă de presiunea transpulmonară statică: presiunea retractilă a peretelui balonului (1), presiunea cauzată de tensiunea esofagiană în repaus (2) şi presiunea cauzată de structurile mediastinale (3), inclusiv pulsaţiile inimii (4).

eFigura 25-8 Măsurarea limitării debitului expirator prin metoda presiunii expiratorii negative (NEP). Stânga, Configuraţia experimentală. Subiectul respiră în mod curent printr-un pneumotahigraf care înregistrează debitul (V), care este integrat pentru a produce volumul curent (VT). După înregistrarea TV iniţială, se aplică o presiune expiratorie negativă de -5 cm H2O la TV ulterioară, în care presiunea la deschiderea căilor respiratorii (Pao) este redusă cu 5 cm H2O. Dreapta şi centru, Exemple de curbe flux-volum de maree. Ambele rezultate au fost obţinute în timpul exerciţiilor fizice. La subiectul normal (centru), fluxul expirator creşte, dar cu excepţia unui vârf tranzitoriu de flux, nu există nicio modificare a fluxului la un pacient cu BPOC (dreapta). Reţineţi că scările de debit şi volum sunt diferite în cele două panouri, la fel ca şi formele curbei la individul normal (dreptunghiular) şi la pacientul cu BPOC (dreapta). Modificarea volumului în timpul efortului este denumită capacitatea reziduală funcţională (FRC) în repaus. Observaţi scăderea volumului în plămânul normal şi creşterea volumului în plămânul BPOC în timpul efortului. Liniile întrerupte indică curbele maxime de flux-volum la ambii subiecţi. Există o rezervă mare de debit expirator la subiectul normal, în timp ce debitul expirator curent depăşeşte întregul anvelopă flux-volum la acelaşi volum la pacientul cu BPOC. MEFV, volumul maxim al fluxului expirator. (Modificat din Koulouris NG, Dimopoulou I, Volta P, et al: Detection of expiratory flow limitation during exercise in COPD patients. J Appl Physiol 82:723-731, 1997.)

Încheiaţi inspiraţia

Apex

eFigura 25-9 Relaţia dintre concentraţiile de azot (N2) în diferite regiuni ale plămânului (sus) şi testul de eliminare a N2 cu o singură respiraţie de distribuţie a ventilaţiei (jos). Sus, Ilustraţie schematică a unei unităţi de ventilaţie în apropierea apexului pulmonar (albastru închis) şi a unei unităţi de ventilaţie în apropierea bazei (albastru deschis) subtinsă de o cale respiratorie comună. Intensitatea culorii reflectă concentraţia finală de inspiraţie a gazului rezident (N2) la sfârşitul unei singure inspiraţii maxime de oxigen pur (O2) (la capacitatea pulmonară totală [TLC]). Diferenţele de concentraţie de N2 în fiecare unitate rezultă din efectul diferenţelor de volum rezidual regional (RV) şi distribuţia gazului inspirat (a se vedea textul). De jos, la începutul expiraţiei, gazul (oxigenul pur) din căile aeriene conducătoare se goleşte primul şi se înregistrează 0% N2 (faza I). Pe măsură ce expiraţia continuă, gazele din ambele unităţi de ventilaţie se amestecă în căile respiratorii, iar concentraţia de N2 creşte rapid (faza II). Cu expirarea continuă, gazul alveolar amestecat este înregistrat de analizorul de N2 (faza III). În cele din urmă, căile respiratorii dependente de la baza plămânilor se închid în apropierea VD (volum de închidere), iar expiraţia continuă doar din unitatea ventilatorie apicală a plămânului, care conţine o concentraţie de N2 mai mare decât unitatea bazală (faza IV).

eFigura 25-10 Vederi frontale ale pereţilor alveolari coloraţi, liofilizaţi (secţiune cu grosimea de 200 pm) care arată distribuţia patului capilar pulmonar la pisicile anesteziate.

A, zona I lobul. B, lobul Zona II. C, lobul Zona III. Analiza morfometrică a arătat că 21% din pereţii alveolari au fost ocupaţi de globule roşii în lobii din zona I, 43% în lobii din zona II şi 61% în lobii din zona III. Modificările independente ale presiunii arteriale sau venoase pulmonare au fost asociate cu modificări ale volumului sanguin capilar pulmonar într-un interval de trei ori. (Din Vriem CE, Staub NC: Pulmonary vascular pressures and capilar blood volume changes in anestetized cats. J Appl Physiol 36:275-279, 1974.)

/ min/mm Hg • mL \

Coeficient de reacţie (:)

mL

eFigura 25-11 Subdiviziunile Dlco. Valorile experimentale ale capacităţii de difuzie a monoxidului de carbon (Dlco) obţinute la diferite valori ale PO2 alveolare (axa x în B) pot fi analizate matematic pentru a obţine subdiviziunile Dlco total: capacitatea de difuzie a membranei (Dm) şi volumul sanguin capilar pulmonar (VC). Pe măsură ce PO2 alveolară a crescut de la 40 mm Hg la 600 mm Hg, măsurătorile duplicate ale Dlco au scăzut de la aproximativ 45 la 15 ml/min per mm Hg. Modificarea PO2 alveolară modifică coeficientul de reacţie (0), reflectând modificarea afinităţii hemoglobinei pentru monoxidul de carbon. Coeficientul de reacţie este reprezentat în raport cu 1/Dlco în A. Există o relaţie liniară între 1/Dlco şi 1/0 astfel încât 1/Dlco = 1/0VC + 1/Dm. În aceste condiţii, Dm este derivat din valoarea intersecţiei cu y şi VC din panta dreptei.

Grad emfizem

eFigura 25-12 Corelaţia dintre capacitatea de difuzare a monoxidului de carbon (Dlco) şi gradul de emfizem. Sus, Dlco cu o singură respiraţie, exprimat ca log al procentului normalului prezis, este afişat pe ordonată. Gradul emfizemului este afişat pe abscisă şi a fost determinat prin metoda de clasificare a panoului pe ţesutul pulmonar rezecat de la aceşti pacienţi în decurs de 1 săptămână de la testarea funcţiei pulmonare. Linia continuă este linia de cea mai bună potrivire (r = -0,73), liniile întrerupte exterioare arată limitele de încredere de 95% pentru puncte, iar liniile întrerupte interioare arată limitele de încredere de 95% pentru linie. Dlco cu o singură respiraţie se corelează cu prezenţa şi cantitatea de emfizem, cu excepţia cazului în care emfizemul este uşor (grade de la 0 la 30); când Dlco cu o singură respiraţie a fost reprezentat grafic împotriva emfizemului pentru pacienţii cu boală minimă (grade de la 0 la 30), nu a existat o corelaţie semnificativă. De jos, Dlco intrarespiraţie, exprimat ca log al procentului normalului estimat la 50% capacitatea vitală expirată, este afişat pe ordonată. Gradul emfizemului este afişat pe abscisă şi a fost determinat prin metoda de clasificare a panoului pe ţesutul pulmonar rezecat de la aceşti

pacienţi în decurs de 1 săptămână de la testarea funcţiei pulmonare. Linia continuă este linia de cea mai bună potrivire (r = -0,77), liniile întrerupte exterioare arată limitele de încredere de 95% pentru puncte, iar liniile întrerupte interioare arată limitele de încredere de 95% pentru linie. Astfel, Dlco intrarespiraţie se corelează cu prezenţa şi cantitatea de emfizem chiar şi atunci când emfizemul este uşor (grade 0 la 30) şi nu poate fi detectat sau cuantificat prin metoda unei singure respiraţii.

eFigura 25-13 Comparaţia dintre curbele de reinspiraţie şi răspunsul hipercapnic la starea de echilibru. Liniile de răspuns definite prin metoda stării de echilibru (simboluri continue) şi prin metoda reinhalării (simboluri deschise) sunt afişate pentru două experimente pe acelaşi subiect. Într-un experiment, punctele de echilibru au fost definite prin inhalarea fiecăruia dintre cele patru amestecuri de dioxid de carbon timp de 20 de minute fără perioade de intervenţie de respiraţie a aerului. În celălalt experiment, punctele de stare staţionară au fost definite prin inhalarea fiecărui amestec de dioxid de carbon timp de 30 de minute, cu o perioadă de repaus intermediară de 30 de minute. Figura ilustrează o diferenţă de poziţie a liniilor de răspuns datorită unui gradient de PCO2 mai mic între sângele arterial şi ţesutul chemoreceptor în timpul metodei de reinhalare. Acordul strâns în pantă implică faptul că raportul dintre modificarea PCO2 la sfârşitul ei şi modificarea PCO2 chemoreceptor este acelaşi în cele două metode. (Modificat din Read DJC: O metodă clinică pentru evaluarea răspunsului ventilator la dioxidul de carbon. Australas Ann Med 16:20-32, 1967.)

eFigura 25-14 Curbele de răspuns hipoxic, reprezentând rezultatele grupate a patru studii pe doi subiecţi. A, Ventilaţia este reprezentată în funcţie de saturaţia de oxigen, producând răspunsuri liniare. B, Relaţia hiperbolică mai tradiţională se obţine prin graficarea ventilaţiei împotriva PO2 alveolară. (Modificat din Rebuck AS, Campbell EJM: O metodă clinică pentru evaluarea răspunsului ventilator la hipoxie. Am Rev Respir Dis 109:345-350, 1974.)

eFigura 25-15 Presiunea de ocluzie inspiratorie la 100 msec (0,1 secunde) ca răspuns la hipercapnie. Fiecare curbă este regresia medie a presiunii bucale la 0,1 secunde faţă de PCO2 pentru un subiect. Presiunea de ocluzie inspiratorie poate fi utilizată pentru a măsura puterea centrului respirator ca răspuns nu numai la hipercapnie, ci şi la hipoxie, exerciţii fizice şi alţi factori. (Modificat din Whitelaw WA, Dernne J, Milic-Emili J: Occlusion pressure as a measure of respiratory center output in conscious man. Respir Physiol 23:181-199, 1975.)

eFigura 25-16 Evaluarea funcţiei pulmonare regionale folosind xenon-133 (133Xe). Sus, După injectare, vârful iniţial reflectă fluxul sanguin regional (QC); izotopul trece apoi în faza gazoasă, în care clearance-ul în timpul respiraţiei normale reflectă ventilaţia ţesutului pulmonar care este perfuzat. O spălare lentă indică un raport ventilaţie-perfuzie scăzut (\7a/<Qc). De jos, în timpul reinhalării, rata de numărare a platoului când amestecarea este completă reflectă volumul de gaz pulmonar în domeniul numărării. Pantele curbelor de spălare şi spălare indică ventilaţia pe unitate de volum. (Modificat din Cotes JE: Lung function, ed 4, Oxford, 1979, Blackwell Scientific.)

Raport ventilaţie-perfuzie

eFigura 25-17 Distribuţia rapoartelor ventilaţie-perfuzie la o persoană normală. Sus, punctele de date de retenţie (arterial/venos, linie continuă) şi excreţie (expirată/venoasă, linie întreruptă) împreună cu curbele pentru un plămân omogen. Partea de jos, Distribuţia continuă a raporturilor de ventilaţie perfuzie aşa cum se găseşte la un subiect normal tânăr semiînclinat (22 de ani) prin metoda de eliminare a gazului inert. Observaţi dispersia îngustă şi absenţa şuntului. Linia întreruptă indică ventilaţia, iar linia continuă indică fluxul de sânge. SF, hexafluorura de sulf. (Modificat din West JB: Ventilation/blood flow and gas exchange, ed 3, Oxford, 1977, Blackwell Scientific.)

Raport ventilaţie-perfuzie

eFigura 25-18 Distribuţia rapoartelor ventilaţie-perfuzie la un pacient cu BPOC. Top, curbe de retenţie şi excreţie-solubilitate. Liniile negre indică date de la pacient; liniile albastre indică datele de la subiectul normal descris în eFigura 25-17. De jos, Distribuţia continuă a rapoartelor de ventilaţie perfuzie la un pacient de 60 de ani cu obstrucţie cronică a căilor respiratorii, predominant emfizem. Linia întreruptă indică ventilaţia, iar linia continuă indică fluxul de sânge. Reţineţi distribuţia bimodală largă, cu cantitatea mare de ventilaţie care merge către unităţile pulmonare cu rapoarte ventilaţie-perfuzie foarte mari. (Modificat din West JB: Ventilation/blood flow and gas exchange, ed 3, Oxford, 1977, Blackwell Scientific.)

eFigura 25-20 Structura unui electrod de dioxid de carbon. Acest electrod foloseşte combinaţia dintre relaţia dintre PCO_2 şi pH într-o soluţie tamponată şi proiectarea unui electrod de pH. Proba este separată dintr-o soluţie tampon printr-o membrană permeabilă la dioxid de carbon. Moleculele de dioxid de carbon difuzează prin membrană, modificând concentraţia de acid carbonic şi, prin urmare, concentraţia ionilor de hidrogen în soluţia tamponată. Modificarea pH-ului este citită de un pH-metru cu ieşire scalată în termeni de PCO_2.

eFigura 25-22 Factori care influenţează detectarea prin pulsoximetrie a absorbţiei luminii printr-un pat vascular pulsatil. Cercurile solide reprezintă absorbţia luminii de către hemoglobina din sângele arterial şi de către pulsul sângelui arterial; cercurile deschise reprezintă absorbţia luminii de către hemoglobină în sângele venos; zona umbrită reprezintă absorbţia de către ţesut care absoarbe lumina incidentă. d, distanţa prin ţesutul care absoarbe lumina incidentă.

Timp (sec)

eFigura 25-24 Capnograma normală. În timpul inspiraţiei, PCO2 este zero. La începutul expiraţiei, PCO2 rămâne zero, deoarece gazul din spaţiul mort anatomic părăseşte căile respiratorii (comparabil cu faza I în testul de eliminare a azotului cu o singură respiraţie). Apoi, PCO2 creşte rapid pe măsură ce gazul alveolar se amestecă cu gazul din spaţiul mort (comparabil cu faza II în testul de eliminare a azotului cu o singură respiraţie), iar apoi nivelul PCO2 se stabilizează pe măsură ce gazul din spaţiul mort scade şi tot gazul provine din alveole care conţin dioxid de carbon. PCO2 de la capătul „platului alveolar" se numeşte PCO2 final-tidal (comparabil cu faza III în testul de eliminare a azotului cu o singură respiraţie).

30 min

eFigura 25-25 Capnogramă anormală. Scăderea bruscă a PCO2 la final de maree sugerează o situaţie care pune viaţa în pericol în care capnograful nu mai detectează dioxidul de carbon în gazul expirat. Această capnogramă sugerează posibilitatea intubării esofagiene, tubului endotraheal obstrucţionat, căilor respiratorii deconectate sau funcţionarea defectuoasă a ventilatorului; aceste posibilităţi trebuie excluse înainte de a se putea presupune că capnograful funcţionează defectuos.

| Eveniment care pune viaţa în pericol

/UzEizm

eFigura 25-26 Capnogramă anormală cu o scădere exponenţială a PCO2 la final de maree. Observaţi platoul alveolar progresiv mai înclinat, reflectând nu numai distribuţia anormală a ventilaţiei, ci şi perfuzia neuniformă în raport cu ventilaţia. Acest tipar sugerează o situaţie potenţială care pune viaţa în pericol, cum ar fi stop cardiac, hipoperfuzie pulmonară severă sau embolie pulmonară, aşa cum se discută în text.

eFigura 25-27 Rezistenta diafragmatica la doi pacienti in conditii normale si hipoxice. Relaţia dintre anduranţă şi presiunea transdiafragmatică (Pdi) este exprimată ca procent din presiunea transdiafragmatică maximă (Pdimax). Sunt prezentate date de la doi pacienţi

care respiră aer normal şi hipoxic. Rezistenţa adăugată duce la un raport Pdi/Pdimax crescut şi creşte munca de respiraţie. Pe măsură ce raportul Pdi/Pdimax creşte, rezistenţa scade rapid. Acest efect este mai pronunţat atunci când muşchii respiratori sunt hipoxici. (Modificat din Roussos CS, Macklem PT: Diaphragmatic fatigue in man. J Appl Physiol 43:189-197, 1977.)

Referinţe

Pride NB: Evaluarea modificărilor pe termen lung ale funcţiei căilor respiratorii. Agents Actions 30:21-34, 1990.

Jayr C, Matthay MA, Goldstone J, et al: Factori preoperatori şi intraoperatori asociaţi cu ventilaţia mecanică prelungită. Un studiu la pacienţi care au urmat o intervenţie chirurgicală vasculară abdominală majoră. Chest 103:1231-1236, 1993.

Collard HR, et al: Modificările variabilelor clinice şi fiziologice prezic supravieţuirea în fibroza pulmonară idiopatică. Am J Respir Crit Care Med 168(5):538-542, 2003.

Jones NL, Jones J, Edwards RHT: Toleranţa la efort în obstrucţia cronică a căilor respiratorii. Am Rev Respir Dis 103:477-491, 1971.

Pontoppidan H, Geffin B, Lowenstein E: Insuficienţă respiratorie acută la adult. N Engl J Med 287:690-698, 1972.

American Thoracic Society: Testarea funcţiei pulmonare: selecţia valorilor de referinţă şi strategii interpretative. Am Rev Respir Dis 144:1202-1216, 1991.

Miller MR, et al: Standardizarea spirometriei. Eur Respir J 26(2):319-338, 2005.

Gardner RM, Baker CD, Broennle AM Jr, şi colab.: Declaraţie ATS: atelier de pasăre de zăpadă privind standardizarea spirometriei. Am Rev Respir Dis 119:831-838, 1979.

Crapo RO, Morris AH, Gardner RM: Valori spirometrice de referinţă folosind tehnici şi echipamente care îndeplinesc recomandările ATS. Am Rev Respir Dis 123:859-864, 1981.

Morris JF, Koski A, Johnson LC: Standarde spirometrice pentru adulţi sănătoşi, nefumători. Am Rev Respir Dis 103:57-67, 1971.

DaCosta JL: Studii ale funcţiei pulmonare la adulţi chinezi sănătoşi din Singapore. Am Rev Respir Dis 104:128-131, 1971.

Schoenberg JB, Beck GJ, Bouhuys A: Creşterea şi degradarea funcţiei pulmonare la albi şi negri sănătoşi. Respir Physiol 33:367393, 1978.

Kory RC: Spirometrie clinică: recomandarea secţiunii privind testarea funcţiei pulmonare, comitetul de fiziologie pulmonară, colegiul american de medici toracici. Dis Chest 43:214-219,

1963.

Jing JY, et al: Ar trebui să înlocuiască raportul FEV1/FEV6 pentru a detecta obstrucţia căilor respiratorii? O metaanaliză. Cufăr 135(4):991-998, 2009.

Swanney MP, Jensen RL, Crichton DA, et al: FEV6 este un surogat acceptabil pentru FVC în diagnosticul spirometric al obstrucţiei şi restricţiei căilor respiratorii. Am J Respir Crit Care Med 162:917-919, 2000.

Morris JF, Temple WP, Koski A: Valori normale pentru raportul dintre volumul expirator forţat de o secundă şi capacitatea vitală forţată. Am Rev Respir Dis 108:1000-1003, 1973.

Cosio M, Ghezzo H, Hogg JC, et al: Relaţiile dintre modificările structurale în căile respiratorii mici şi testele funcţiei pulmonare. N Engl J Med 298:1277-1281, 1978.

Mead J, Turner JM, Macklem PT, et al: Semnificaţia relaţiei dintre reculul pulmonar şi fluxul expirator maxim. J Appl Physiol 22:95-108, 1967.

Cochrane GM, Prieto F, Clark TJ: Variabilitatea intrasubiect a curbei volumului debitului expirator maxim. Thorax 32:171-176, 1977.

Wright BM, McKerrow CB: Debitul expirator forţat maxim ca măsură a capacităţii ventilatorii: cu o descriere a unui nou instrument portabil pentru măsurarea acestuia. BMJ 5159:1041-1046, 1959.

Raportul grupului de experţi 3 (EPR-3): Ghid pentru diagnosticul şi managementul astmului-Raport rezumat 2007. J Allergy Clin Immunol 120(5 Suppl):S94-S138, 2007.

Sheffer AL, preşedinte EPoA: Raportul grupului de experţi, programul naţional de educaţie pentru astm bronşic al institutului naţional de inimă, plămâni şi sânge: linii directoare pentru diagnosticul şi managementul astmului. J Allergy Clin Immunol 88:425-534, 1991.

Ferris BG: Epidemiologie: proiect de standardizare. Am Rev Respir Dis 118:1-120, 1978.

Gaensler EA, Wright GW: Evaluarea insuficienţei respiratorii. Arch Environ Health 12:146-189, 1966.

Rochester DF, Arora NS, Braun NMT şi colab: The respiratory muscles in chronic obstructive pulmonary disease (BPOC). Bull Eur Physio- patol Respir 15:951-975, 1979.

Gelb AF, Hogg JC, Muller NL şi colab.: Contribuţia emfizemului şi a căilor respiratorii mici în BPOC. Chest 109:353-359, 1996.

2 7. Berend N, Thurlbeck WM: Corelaţii ale fluxului expirator maxim cu dimensiunile mici ale căilor respiratorii şi patologia. J Appl Physiol 52:346351, 1982.

Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ şi colab: Modificări ale curbei fluxului-volum expirator maxim normal cu creşterea şi îmbătrânirea. Am Rev Respir Dis 127:725-734, 1983.

Jayamanne DS, Epstein H, Goldring RM: Contur curba flux-volum în BPOC: corelaţie cu mecanica pulmonară. Cufăr 77(6):749-757, 1980.

Ohwada A, Takahashi K: Model concav al curbei fluxului-volum expirator maxim: un semn de limitare a fluxului de aer în astmul bronşic adult. Pulm Med 2012:797495, 2012.

30a. Eberline M, Schmidt GS, Browe RG şi colab: Strapping peretelui toracic: un vechi experiment de fiziologie cu o nouă relevanţă pentru boala căilor respiratorii mici. Ann Am Thorac Soc 2014. [Epub înainte de tipărire].

Miyazawa T, et al: Stentarea la segmentul de limitare a fluxului în stenoza traheobronşică din cauza cancerului pulmonar. Am J Respir Crit Care Med 169(10):1096-1102, 2004.

Lunn WW, Sheller JR: Buclele de volum ale fluxului în evaluarea obstrucţiei căilor aeriene superioare. Otolaryngol Clin North Am 28:721-729, 1995.

Despas PJ, Leroux M, Macklem PT: Locul obstrucţiei căilor respiratorii în astm determinat prin măsurarea fluxului expirator maxim de aer respirat şi un amestec de heliu-oxigen. J Clin Invest 51:32353243, 1972.

Balkissoon R, Kenn K: Astm: disfuncţia corzilor vocale (VCD) şi alte tulburări respiratorii disfuncţionale. Semin Respir Crit Care Med 33(6):595-605, 2012.

Robertson DR, et al: Efectele unei rezistenţe externe asupra fluxului maxim în boala pulmonară obstructivă cronică: implicaţii pentru recunoaşterea obstrucţiei coincidente a căilor aeriene superioare. Thorax 44(6):461-468, 1989.

Li KYR, Tan LTK, Chong P, et al: Variaţia între tehnician în măsurarea spirometriei cu aer şi heliu. Am Rev Respir Dis 124:196-198, 1981.

Hutchinson J: Despre capacitatea plămânilor şi asupra funcţiilor respiratorii, în vederea stabilirii unei metode precise şi uşoare de depistare a bolilor cu ajutorul spirometrului. Trans Med Soc Lond 29:137252, 1846.

Fleming GM, Chester EH, Saniie J, şi colab.: Neomogenitatea ventilaţiei folosind spălarea cu azot cu mai multe respiraţii: compararea rapoartelor de moment şi a altor indici. Am Rev Respir Dis 121:789-794, 1980.

Bouhuys A: Clearance-ul pulmonar al azotului în raport cu vârsta la bărbaţii sănătoşi. J Appl Physiol 18:297-300, 1963.

Schaanning CG, Gulsvik A: Acurateţea şi precizia tehnicii de diluare a heliului şi a pletismografiei corporale în măsurarea volumelor pulmonare. Scand J Clin Lab Invest 32:271-277, 1973.

Boren HG, Kory RC, Syner JC: Studiul de cooperare dintre Administraţia Veteranului şi Armata asupra funcţiei pulmonare. II. Volumul pulmonar şi subdiviziunile sale la om normal. Am J Med 41:96-114, 1966.

Martin R, Macklem PT: Proceduri standardizate sugerate pentru determinările de volum închis (metoda azotului), Bethesda, 1973, Division of Lung Disease, National Heart and Lung Institute, NIH.

Mitchell MM, Renzetti AD Jr: Evaluarea unei metode cu o singură respiraţie de măsurare a capacităţii pulmonare totale. Am Rev Respir Dis 97:571-580, 1968.

Burns CB, Scheinhorn DJ: Evaluarea capacităţii pulmonare totale de diluare a heliului într-o singură respiraţie în boala pulmonară obstructivă. Am Rev Respir Dis 97:580-583, 1984.

Harris TR, Pratt PC, Kilburn KH: Capacitatea pulmonară totală măsurată prin radiografii. Am J Med 50:756-763, 1971.

Bryant GH, Hansen JE: O îmbunătăţire a pletismografiei întregului corp. Am Rev Respir Dis 112:464-465, 1975.

Stanescu DC, Rodenstein P, Cauberghs M, et al: Failure of body plethysmography in bronchial asthma. J Appl Physiol 52:939-948,

1982.

Gelb AF, Gold WM, Wright RR şi colab.: Diagnosticul fiziologic al emfizemului sub-clinic. Am Rev Respir Dis 107:50-63, 1973.

Gelb AF, Gold WM, Nadel JA: Mecanisme care limitează fluxul de aer în boala pulmonară buloasă. Am Rev Respir Dis 107:571-578, 1973.

Hahn HL, Graf PD, Nadel JA: Efectul tonusului vagal asupra diametrelor căilor respiratorii şi asupra volumului pulmonar la câinii anesteziaţi. J Appl Physiol 41:581589, 1976.

Stănescu DC, Rodenstein DO: Mai simplu este mai bine? Noi abordări pentru calcularea rezistenţei căilor respiratorii. Bull Eur Physiopathol Respir 22:323328, 1986.

DuBois AB, Brody AW, Lewis DH, Burgess BF: Mecanica oscilaţiei pulmonare şi toracice la om. J Appl Physiol 8:587-594, 1956.

Peslin R, Divivier C, Malvetio P şi colab: Dependenţa de frecvenţă a rezistenţei specifice căilor respiratorii într-un pletismograf comercializat. Eur Respir J 9:1747-1750, 1996.

Komarow HD, et al: Oscilometria de impuls în evaluarea bolilor căilor respiratorii la copii. Ann Allergy Asthma Immunol 106(3):191-199, 2011.

Galant SP, Nickerson B: Măsurarea funcţiei pulmonare în evaluarea astmului la copil: evoluţii importante recente. Curr Opin Allergy Clin Immunol 10(2):149-154, 2010.

Van Noord JA, Cauberghs M, Van de Woestijne KP şi colab: Rezistenţa şi reactanţa respiratorii totale în spondilita anchilozantă şi cifoscolioza. Eur Respir J 4:9445-9951, 1991.

Landser FJ, Nagels J, Clement J, et al: Erori în măsurarea rezistenţei respiratorii totale şi a reactanţei prin oscilaţii forţate. Respir Physiol 28:289-301, 1976.

Michaelson ED, Grassman ED, Peters WR: Mecanica pulmonară prin analiza spectrală a zgomotului aleator forţat. J Clin Invest 56:12101230, 1975.

Goldman MD, Carter R, Klein R şi colab.: Variabilitatea impedanţei respiratorii în intervalul şi între zile, utilizând oscilometria de impuls la adolescenţii astmatici. Pediatr Pulmonol 34:312-319, 2002.

Vink GR, Arets HG, van der Laag J, şi colab.: Oscilometria impulsurilor: o măsură pentru obstrucţia căilor respiratorii. Pediatr Pulmonol 35:214-219,

2003.

Witte KK, Morice A, Clark AL şi colab: Rezistenţa căilor respiratorii în insuficienţa cardiacă cronică măsurată prin oscilometrie de impuls. J Card Fail 8:225231, 2002.

Hamakawa H, et al: Tehnica de oscilaţie forţată ca evaluare non-invazivă pentru primitorii de transplant pulmonar. Adv Exp Med Biol 662:293-298, 2010.

Faria AC, et al: Performanţa contrastantă a diagnosticului de oscilaţie forţată şi spirometrie la pacienţii cu artrită reumatoidă şi simptome respiratorii. Clinics (Sao Paulo) 67(9):987-994, 2012.

Aarli BB, et al: Valori de referinţă pentru parametrii de impedanţă pulmonară intra-respiraţie la vârstnicii asimptomatici. Clin Respir J 7:245252, 2012. doi: 10.111/j.1752-699.

Mahut B, et al: Relaţii între rezistenţele respiratorii şi ale căilor respiratorii şi dispneea legată de activitate la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 7:165-171, 2012.

Bijaoui E, Baconnier PF, Bates JH: impedanţa mecanică de ieşire a plămânului determinată din oscilaţii cardiogenice. J Appl Physiol 91:859-865, 2001.

Leman R, Benson M, Jones JG: Măsurători de presiune absolută cu baloane esofagiene scufundate manual şi fabricate. J Appl Physiol 3 7:600-603, 1974.

Woolcock AJ, Vincent JN, Macklem PT: Dependenţa de frecvenţă a complianţei ca test pentru obstrucţia căilor respiratorii mici. J Clin Invest 48:1097-1105, 1969.

Dawson A: Recul elastic şi conformitate. În Clausen JL, editor: Testarea funcţiei pulmonare: linii directoare şi controverse, San Diego, 1982, Academic, pp. 193-204.

Gibson GJ, Pride NB: Distensibilitatea plămânilor: curba presiune-volum statică a plămânilor şi utilizarea acesteia în evaluarea clinică. Br J Dis Chest 70:143-184, 1976.

70a. Bogaard JM, Overbeck SE, Verbraak AF şi colab.: Analiza presiune-volum a plămânului cu un model exponenţial şi liniar-exponenţial în astm şi BPOC. Grupul de studiu olandez CNSLD. Eur Respir J 8(9):1525-1531, 1995.

70b. Gibson GJ, Pride NB, Davis T şi colab.: Descrierea exponenţială a curbei presiune-volum statică a plămânilor normali şi bolnavi. Am Rev Respir Dis 120:799-811, 1979.

70c. Sansores RH, Ramirez-Venegas A, Perez-Padilla R, et al: Corelaţia dintre fibroza pulmonară şi curba presiune-volum pulmonar. Lung 174:315-323, 1996.

70d. Thompson MJ, Colebatch HJH: Scăderea distensibilităţii pulmonare în alveolita fibrozată şi relaţia acesteia cu scăderea volumului pulmonar. Thorax 44:725-731, 1989.

70e. Gugger M, Gould G, Sudlow MF şi colab.: Extensia emfizemului pulmonar la om şi relaţia sa cu pierderea reculului elastic. Clin Sci 80:353-358, 1991.

70f. Macklem PT, Eidelman D: Reexaminarea proprietăţilor elastice ale plămânilor emfizematoşi. Respiration 57:187-192, 1990.

70 g. Gelb AF, Zamel N, Hogg JC şi colab.: Emfizem pseudofiziologic rezultat din boala severă a căilor respiratorii mici. Am J Respir Crit Care Med 158:815-819, 1998.

Miller MR, et al: Interpretarea datelor privind funcţia pulmonară folosind 80% praguri prezise şi fixe clasifică greşit mai mult de 20% dintre pacienţi. Cufăr 139(1):52-59, 2011.

Pellegrino R, et al: Strategii interpretative pentru testele funcţiei pulmonare. Eur Respir J 26(5):948-968, 2005.

Control, CfD, al treilea studiu naţional de examinare a sănătăţii şi nutriţiei (NHANES III), 1988-94. Centrul Naţional de Statistică în Sănătate 32:1994. (Vital Health Stat Seria nr. 1).

Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB: Valori de referinţă spirometrice dintr-un eşantion al populaţiei generale din SUA. Am J Respir Crit Care Med 159(1):179-187, 1999.

Hankinson JL, şi colab.: Performanţa Societăţii Americane de Torac - valorile de referinţă recomandate pentru spirometrie într-un eşantion multietnic de adulţi: studiul multietnic al aterosclerozei (MESA) pulmonar. Cufăr 137(1):138-145, 2010.

Kumar R, et al: Ascendenţa genetică în predicţiile funcţiei pulmonare. NEngl J Med 363(4):321-330, 2010.

Ward H, Cooper B, Miller MR: Validarea ecuaţiilor de predicţie a funcţiei pulmonare din datele de supravieţuire a pacientului. Eur Respir J 39(5):1181-1187, 2012.

Pesola GR, Huggins G, Sherpa TY: Capacităţi de difuzie anormale prezise la asiaticii sănătoşi: o inegalitate cu o soluţie. Respiraţie 73(6):799-807, 2006.

Pesola GR, et al: Capacitatea de difuzie măsurată versus estimarea ecuaţiei de predicţie la negrii fără boală pulmonară. Respiraţie 71(5):484-492, 2004.

79a. Fletcher C, Peto R: Istoria naturală a obstrucţiei cronice a fluxului de aer. Br Med J 1(6077):1645-1648, 1977.

Kohansal R, et al: Istoria naturală a obstrucţiei cronice a fluxului de aer revizuită: o analiză a cohortei de descendenţi Framingham. Am J Respir Crit Care Med 180(1):3-10, 2009.

McCarthy DS, Craig DB, Cherniak RM: Variabilitatea intraindividuală în volumul maxim al fluxului expirator şi volumul de închidere la subiecţii asimptomatici. Am Rev Respir Dis 112:407-411, 1975.

Wise RA, Connett J, Kurnow K şi colab.: Selecţia măsurătorilor spirometrice într-un studiu clinic, Studiul de sănătate pulmonară. Am J Respir Crit Care Med 151:675-681, 1995.

Wang ML, McCabe L, Petsonk EL, et al: Creşterea în greutate şi modificări longitudinale ale funcţiei pulmonare la lucrătorii din oţel. Cufăr 111:1526-1532,

1997.

Potter WA, Olafsson S, Hyatt RE: Mecanica ventilaţiei şi limitarea fluxului expirator în timpul efortului la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă. J Clin Invest 50:910-919, 1971.

Babb TG, Viggiano R, Hurley B, et al: Effect of mild-to-moderate airflow limitation on exercise capacity J ApplPhysiol 70:223-230, 1991.

Stubbing DG, Pengelly LD, Morse JL şi colab.: Mecanica pulmonară în timpul exerciţiului la subiecţii cu obstrucţie cronică a fluxului de aer. J Appl Physiol 49:511-515, 1980.

O'Donnell DE, Webb KA: Dificultăţile respiratorii prin efort la pacienţii cu limitare cronică a fluxului de aer: rolul hiperinflaţiei pulmonare. Am Rev Respir Dis 148:1351-1357, 1993.

Hanson JS, Tabakin BS, Caldwell EJ: Răspunsul volumelor pulmonare şi al ventilaţiei la schimbarea posturii şi exerciţiul vertical. J Appl Physiol 17:783-786, 1962.

D'Angelo E, Prandi E, Marazzini L, şi colab: Dependenţa curbelor flux-volum maxim de cursul în timp al inspiraţiei precedente la pacienţii cu boală pulmonară obstrucţie cronică. Am J Respir Crit Care Med 150:1581-1586, 1994.

D'Angelo E, Prandi E, Milic-Emili J: Dependenţa curbelor de volum maxim de flux de cursul în timp al inspiraţiei precedente. J Appl Physiol 70:2602-2610, 1993.

Ingram RH Jr, Schilder DP: Efectul compresiei gazului asupra presiunii pulmonare, debitului şi relaţiei de volum. J Appl Physiol 21:18211826, 1966.

Wellman JJ, Brown R, Ingram RH Jr, et al: Effect of volume history on successive partial expiratory flow-volume manevres. J Appl Physiol 41:153-158, 1976.

Koulouris NG, Valta P, Lavoie A, et al: O metodă simplă pentru a detecta limitarea fluxului expirator în timpul respirației spontane. Eur Respir J 8:306-313, 1995.

Valta P, Corbeil C, Lavoie A, et al: Detection of expiratory flow limitation during mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med 150:1311-1317, 1994.

Koulouris NG, Dimopoulou I, Valta P şi colab.: Detectarea limitării fluxului expirator în timpul exerciţiului la pacienţii cu BPOC. J Appl Physiol 82:723-731, 1997.

Koulouris NG, et al: Metode pentru evaluarea limitării fluxului expirator în timpul respirației curente la pacienţii cu BPOC. Pulm Med 2012:234145, 2012.

Ninane V, Leduc D, Kafi SA, et al: Detection of expiratory flow limitation by manual compression of the abdominal wall. Am J Respir Crit Care Med 163:1326-1330, 2001.

Flaherty KR, Martinez FJ: Rolul testării funcţiei pulmonare în fibroza pulmonară. Curr Opin Pulm Med 6:404-410, 2000.

Flaherty KR, Martinez FJ: Diagnosticarea bolii pulmonare interstiţiale: o abordare practică a unei probleme dificile. Cleve Clin J Med 68:33-34, 37-38, 40-41, 45-49, 2001.

Reich J: Debitele expiratorii supranormale la pacienţii cu boală pulmonară interstiţială. Cufă 118:2000, 1836.

Rodenstein DO, Stanescu DC, Francis C: Demonstration of failure of body plethysmography in body obstruction. J Appl Physiol 52:949954, 1982.

Craven N, Sidwall G, West P şi colab: Analiza computerizată a curbei de eliminare a azotului cu o singură respirație. Am Rev Respir Dis 113:445-449,

1976.

Becklake MR, Leclerc M, Strobach H şi colab.: Testul volumului de închidere a azotului în studiile populației: surse de variație şi reproductibilitate. Am Rev Respir Dis 111:141-147, 1975.

Make B, Lapp NL: Factori care influenţează măsurarea volumului de închidere. Am Rev Respir Dis 111:749-754, 1975.

Buist AS, Ross BB: Analiza cantitativă a platoului alveolar în diagnosticul obstrucţiei precoce a căilor aeriene. Am Rev Respir Dis 108:1078-1087, 1973.

Cournand A, Baldwin EDF, Darling RC, et al: Studies on intrapulmonary mixture of gazes. IV Semnificaţia vitezei de golire pulmonară şi o măsurătoare simplificată în circuit deschis a aerului rezidual. J Clin Invest 20:681-689, 1941.

Fowler WS, Cornish ER Jr, Kety SS: Studii ale funcţiei pulmonare. VIII. Analiza ventilaţiei alveolare prin curbele de clearance a azotului pulmonar. J Clin Invest 31:40-50, 1952.

Huang YC, Helms MJ, MacIntyre NR: Valori normale pentru capacitatea de difuzare a unei singure expiraţii şi fluxul sanguin capilar pulmonar în poziţii şezând, în decubit dorsal şi în timpul exerciţiilor uşoare. Cufăr 105:501508, 1994.

Huang YC, O'Brien SR, MacIntyre NR: Capacitatea pulmonară de difuzie intrabreală la indivizii sănătoşi în repaus şi în timpul efortului. Cufăr 122:177-185, 2002.

Horsley AR, et al: Indicele clearance-ului pulmonar este o măsură sensibilă, repetabilă şi practică a bolii căilor respiratorii la adulţii cu fibroză chistică. Thorax 63(2):135-140, 2008.

Robinson PD, Goldman MD, Gustafsson PM: Spălarea gazului inert: fundal teoretic şi utilitate clinică în bolile respiratorii. Respiraţie 78(3):339-355, 2009.

Bates DV, Macklem PT, Christie RV: Plămânul normal: fiziologie şi metode de studiu. În Respiratory function in disease, ed 2, Philadelphia, 1971, WB Saunders, pp. 10-95.

Weibel ER: O metodă morfometrică simplificată pentru estimarea capacităţii de difuzie în plămânii umani normali şi emphasematous. Am Rev Respir Dis 107:579-588, 1973.

Gold WM, Youker J, Anderson S şi colab.: Anomalii ale funcţiei pulmonare după limfangiografie. N Engl J Med 273:519-524, 1965.

Comroe JH Jr, Forster RE, II, DuBois AB şi colab.: Date utile, ecuaţii şi calcule. În The pulmonar: clinical physiology and pulmonary function tests, ed. 2, Chicago, 1962, Year Book, pp 323-364.

Arjomandi M, Haight T, Sadeghi N, et al: Reduced exercise tolerance and pulmonary capilar recruitment cu expunere la distanţă la fumul pasiv. PLoS ONE 7:e34393, 2012.

Wang JS, et al: Rolul capacităţii de difuzare a CO în timpul efortului în evaluarea preoperatorie pentru rezecţia pulmonară. Am J Respir Crit Care Med 162(4 Pt 1):1435-1444, 2000.

Wang JS, Abboud RT, Wang LM: Efectul rezecţiei pulmonare asupra capacităţii de efort şi asupra capacităţii de difuzare a monoxidului de carbon în timpul efortului. Cufăr 129(4):863-872, 2006.

Ogilvie CM, Forster RE, Blakemore WS, et al: O tehnică standardizată de ţinere a respiraţiei pentru măsurarea clinică a capacităţii de difuzie a plămânului pentru monoxid de carbon. J Clin Invest 36:1-17, 1957.

Jones FS, Mead F: O analiză teoretică şi experimentală a anomaliilor în estimarea capacităţii pulmonare de difuzie prin metoda respiraţiei unice. QJ Exp Physiol 46:131-143, 1961.

Filley GF, MacIntosh DJ, Wright GW: Captarea de monoxid de carbon şi capacitatea de difuzie pulmonară la subiecţii normali în repaus şi în timpul efortului. J Clin Invest 33:530-539, 1954.

Marshall R: Metode de măsurare a capacităţii pulmonare de difuzie şi semnificaţia lor. Proc R Soc MedLond 51:101-104, 1958.

Lewis BM, Lin TH, Noe FE şi colab.: Măsurarea capacităţii de difuzie pulmonară a monoxidului de carbon printr-o metodă de reinhalare. J Clin Invest 38:2073-2086, 1958.

Graham BL, Mink JT, Cotton DJ: Acurateţe şi precizie îmbunătăţite ale măsurătorilor capacităţii de difuzare a CO cu o singură respiraţie. J Appl Physiol 51:1306-1313, 1981.

Graham BL, Dosman JA, Cotton DJ: O analiză teoretică a capacităţii de difuzare a unei singure respiraţii pentru monoxidul de carbon. Trans Biomed Eng 27:221-227, 1980.

Cotton DJ, Graham BL, Mink JT: Capacitatea de difuzie pulmonară în fibroza chistică adultă: modificările de poziţie reduse sunt parţial inversate de hiperoxie. Clin Invest Med 13:82-91, 1990.

Newth CJL, Cotton DJ, Nadel JA: Capacitatea de difuzie pulmonară măsurată la intervale multiple în timpul unei singure expiraţii la om. J Appl Physiol 43:617-625, 1977.

Hallenborg C, Holden W, Menzel T, et al: Utilitatea clinică a unui test de screening pentru a detecta sângele pulmonar static folosind o analiză a respiraţiei multiple a capacităţii de difuzare. Am Rev Respir Dis 119:349353, 1979.

Krogh M: Difuzia gazelor prin plămânii omului. J Physiol (Londra) 49:271-296, 1915.

Holden WE, Hallenborg CP, Menzel TE şi colab.: Efectul sângelui static sau care curge lent asupra difuziei monoxidului de carbon în plămânii câinilor. J Appl Physiol 46:992-997, 1979.

Zenger MR, Brenner M, Haruno M, et al: Măsurarea debitului cardiac prin tehnica automată de respiraţie unică şi compararea cu termodiluţia şi metodele Fick la pacienţii cu boală cardiacă. Am J Cardiol 71:105-109, 1993.

Huang YC, Helms MJ, MacIntyre NC: Valori normale pentru capacitatea de difuzare a unei singure expiraţii şi fluxul sanguin pulmonar în poziţii şezând, în decubit dorsal şi în timpul exerciţiilor uşoare. Cufăr 104:501-508, 1994.

Huang YC, MacIntyre NR: Analiza gazelor în timp real îmbunătăţeşte măsurarea capacităţii de difuzare a unei singure respiraţii. Am Rev Respir Dis 146:946-950, 1992.

Morrison NJ, Abboud RT, Muller NL şi colab.: Volum sanguin capilar pulmonar în emfizem. Am Rev Respir Dis 141:53-61, 1990.

Nadel JA, Gold WM, Burgess JH: Diagnosticul precoce al obstrucţiei vasculare pulmonare cronice. Am J Med 44:16-25, 1968.

Cotes JE, Dabbs JM, Elwood PC, et al: Anemia cu deficit de fier: efectul său asupra factorului de transfer pentru plămâni (capacitatea de difuzare) şi ventilaţia şi frecvenţa cardiacă în timpul exerciţiului sub-maximal. Clin Sci 42:325-335, 1972.

Forster RE: Difuzia gazelor. În Fenn WO, Rahn H, editori: Manual de fiziologie. Secţiunea III: respiraţie, vol. 1, Washington, DC, 1964, Societatea Americană de Fiziologie, pp. 839-872.

American Thoracic Society: Capacitatea de difuzare a monoxidului de carbon într-o singură respiraţie (factor de transfer): recomandări pentru o tehnică standard. Am Rev Respir Dis 136:1299-1307, 1987.

Graham BL, Mink JT, Cotton DJ: Efectele creşterii carboxihemoglobinei asupra capacităţii de difuzare a monoxidului de carbon dintr-o singură respiraţie. Am J Respir Crit Care Med 165:1504-1510, 2002.

Crapo RO, Morris AH: Valori normale standardizate pentru o singură respiraţie pentru capacitatea de difuzare a monoxidului de carbon. Am Rev Respir Dis 123:185189, 1981.

Rankin J, McNeill RS, Forster RE: Influenţa tensiunii crescute de dioxid de carbon alveolar asupra capacităţii pulmonare de difuzare a CO la om. J Appl Physiol 15:543-549, 1960.

Karp RB, Graf PD, Nadel JA: Reglarea volumului sanguin capilar pulmonar prin presiunea arterială pulmonară şi atrială stângă. Circ Res 22:1-10, 1968.

Hsia CC, Carlin JI, Wagner PD şi colab: anomalii ale schimbului de gaze după pneumonectomie la câinii de vulpe condiţionat. J Appl Physiol 68:94-104, 1990.

Stokes DL, Macintyre NR, Nadel JA: Creşteri neliniare ale capacităţii de difuzie în timpul exerciţiului la subiecţii aşezaţi şi în decubit dorsal. J Appl Physiol 51:858-863, 1981.

Arjomandi M, et al: Anomalii ale funcţiei pulmonare la însoţitorii de bord care nu fumează niciodată expuși la fumul pasiv de tutun în cabina aeronavei. J Occup Environ Med 51(6):639-646, 2009.

Ceretelli P, DiPrampero PE: Schimbul de gaze în timpul efortului. În Farhi LE, Tenney SM, editori: Manual de fiziologie. Secţiunea 3: sistemul respirator, vol. IV, Schimbul de gaze, Bethesda, MD, 1987, Societatea Americană de Fiziologie, pp 297-339.

Kinker JR, Haffor AS, Stephan M, et al: Cinetica absorbţiei CO şi a capacităţii de difuzare în tranziţia de la repaus la exerciţiul în stare de echilibru. J Appl Physiol 72:1764-1772, 1992.

Okada O, Presson RG Jr, Kirk KR şi colab.: Modele de perfuzie capilară în pereţii alveolari unici. J Appl Physiol 72:1838-1844, 1992.

West JB, Schneider AM, Mitchell MM: Recrutarea în reţelele capilare pulmonare. J Appl Physiol 39:976-984, 1975.

Sankary RM, Turner J, Lipavsky AJA şi colab.: Bloc alveolar-capilar la pacienţii cu SIDA şi pneumonie cu Pneumocystis carinii. Am Rev Respir Dis 137:443-449, 1988.

Hughes JM, van der Lee I: Raportul TL,NO/TL,CO în interpretarea testului funcţiei pulmonare. Eur Respir J 41(2):453-461, 2013.

151a. Barisione G, Bacigalupo A, Scanarotti C şi colab.: Mecanisme pentru capacitatea de difuzie redusă la receptorii de transplant de celule stem hematopoietice. Respir Physiol Neurobiol 194:54-61, 2014.

Borland C, şi colab.: Măsurarea la starea de echilibru a capacităţii de difuzare a NO şi CO pulmonar la exerciţiul moderat la bărbaţi. J Appl Physiol 90(2):538-544, 2001.

Tamhane RM, Johnson RL Jr, Hsia CC: Capacitatea de difuzare a membranei pulmonare şi volumul sanguin capilar măsurat în timpul efortului din absorbţia de oxid nitric. Cufăr 120(6):1850-1856, 2001.

Moinard J, Guenard H: Determinarea volumului de sânge capilar pulmonar şi a capacităţii de difuzare a membranei la pacienţii cu Răceală folosind metoda NO-CO. Eur Respir J 3(3):318-322, 1990.

Borland C, Cox Y, Higenbottam T: Reducerea volumului sanguin capilar pulmonar la pacienţii cu hipertensiune pulmonară severă inexplicabilă. Thorax 51(8):855-856, 1996.

van der Lee I, et al: Capacitatea de difuzare a oxidului nitric şi a monoxidului de carbon la pacienţii cu boală pulmonară parenchimatoasă difuză şi hipertensiune arterială pulmonară. Cufăr 129(2):378-383, 2006.

Phansalkar AR, et al: Capacitatea de difuzare a oxidului nitric şi recrutarea microvasculară alveolară în sarcoidoză. Am J Respir Crit Care Med 169(9):1034-1040, 2004.

Zavorsky GS, et al: Relaţia dintre capacitatea de difuzie a plămânului cu o singură respiraţie pentru oxidul nitric şi monoxidul de carbon în timpul diferitelor intensităţi de exerciţiu. Cufăr 125(3):1019-102 7, 2004.

van der Lee I, et al: Capacitatea de difuzare a oxidului nitric: valori de referinţă şi dependenţă de volumul alveolar. Respir Med 101(7):1579-1584, 2007.

Van Noord JA, Clement J, Van de Woestijne KP, et al: Rezistenţa şi reactanţa respiratorii totale la pacienţii cu astm, bronşită cronică şi emfizem. Am Rev Respir Dis 143:922-927, 1991.

Klein JS, Gamsu G, Webb WR şi colab.: Diagnosticul CT de înaltă rezoluţie al emfizemului la pacienţii simptomatici cu radiografii toracice normale şi capacitate de difuzie scăzută izolată. Radiology 182:817-821, 1992.

Berend NC, Woolcock AJ, Marlin GE: Corelaţia dintre funcţia şi structura plămânului la fumători. Am Rev Respir Dis 119:695-705, 1979.

Gould GA, Redpath AT, Ryan M şi colab.: Densitatea CT pulmonară se corelează cu măsurătorile limitării fluxului de aer şi capacitatea de difuzare. Eur Respir J 4:141-146, 1991.

Wall M, Moe E, Eisenberg J, şi colab: Pulmonary capilar blood volume in emfizem. Am Rev Respir Dis 141:53-61, 1990.

Baldi S, şi colab.: Relaţia dintre extinderea emfizemului pulmonar prin tomografie computerizată de înaltă rezoluţie şi recul elastic pulmonar la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 164(4):585-589, 2001.

Eidelman DH, Ghezzo H, Kim WD şi colab.: Indicele distructiv şi distrugerea timpurie a plămânilor la fumători. Am Rev Respir Dis 144:156-159,

1991.

Thurlbeck WM, Dunnill MS, Hartung W şi colab.: O comparaţie a trei metode de măsurare a emfizemului. Hum Pathol 1:215-226, 1970.

Jones NL, Goodwin JF: Funcţia respiratorie în tulburările tromboembolice pulmonare. Br Med J 5442:1089-1093, 1965.

Wessel HU, Kezdi P Cugell DW: Funcţia respiratorie şi cardiovasculară la pacienţii cu hipertensiune pulmonară severă. Circulation 29:825-832, 1964.

West JB, Dollery CT, Naimaule A: Distribuţia fluxului sanguin în plămânul izolat: relaţie cu presiunile vasculare şi alveolare. J Appl Physiol 19:713-724, 1964.

West JB, Dollery CT: Distribuţia fluxului sanguin şi relaţiile presiune-flux ale întregului plămân. J Appl Physiol 20:175-183, 1965.

Rienmuller RK, Behr J, Kalender WA, et al: CT cantitativ standardizat de înaltă rezoluţie în bolile pulmonare. J Comp Assist Tomogr 15:742-749, 1991.

Wells AU, Hansell DM, Rubens MB şi colab.: Alveolita fibrozată în scleroza sistemică: indici ai funcţiei pulmonare în raport cu extinderea bolii pe tomografia computerizată. Arthritis Rheum 40:1229-1236, 1997.

Schwartz DA, Galvin JR, Dayton CS şi colab.: Determinanţi ai funcţiei pulmonare restrictive în fibroza pleurală indusă de azbest. J Appl Physiol 68:1932-1937, 1990.

Ley B, et al: Un index multidimensional şi un sistem de stadializare pentru fibroza pulmonară idiopatică. Ann Intern Med 156(10):684-691, 2012.

Wallaert B, et al: Avem nevoie de teste de efort pentru a detecta afectarea schimbului de gaze în pneumoniile interstiţiale fibrotice idiopatice? Pulm Med 2012:657180, 2012.

Glanville AR, Baldwin JC, Hunt SA şi colab.: Funcţia cardiopulmonară pe termen lung după transplantul inimă-plămân uman. Austral NZJ Med 20:208-214, 1990.

Ikonen T, Harjula AL, Kinnula V şi colab.: Evaluarea selectivă a funcţiei grefei pulmonare simple cu radiospirometrie 133Xe în respingerea şi infecţia acută. Chest 109:879-884, 1996.

Scott JP, Peters SG, McDougall JC şi colab: Caracteristicile fiziologice posttransplant ale plămânului şi bronşiolita obliterantă. Mayo Clin Proc 72:170-174, 1997.

Severinghaus J, Ozanne G, Massuda Y: Măsurarea răspunsului ventilator la hipoxie. Chest 70:121-124, 1976.

Lourenco RV: Metode clinice pentru studiul reglării respiraţiei. Cufăr 70:109-112, 1976.

Cherniack NS, Dempsey J, Fencl V, et al: Workshop on evaluarea controlului respirator la om. I. Metode de măsurare a răspunsurilor ventilatorii la hipoxie şi hipercapnie: raport de conferinţă. Am Rev Respir Dis 115:177-181, 1977.

Mithoefer JC: Respiraţia. În Fenn WO, Rahn H, II, editori: Manual de fiziologie. Secţiunea 3: respiraţie, Washington, DC, 1965, Societatea Americană de Fiziologie, pp 1011-1025.

Davidson JT, Whipp BJ, Wasserman K şi colab.: Rolul corpilor carotidieni în reţinerea respiraţiei. N Engl J Med 290:819-822, 1974.

Citiţi DJC: O metodă clinică pentru evaluarea răspunsului ventilator la dioxidul de carbon. Australas Ann Med 16:20-32, 1967.

Patrick JM, Cotes JE: Hypoxic and hypercapnic ventilatory drives in man (corespondenţă). J Appl Physiol 40:1012, 1976.

Rebuck AS, Campbell EJM: O metodă clinică pentru evaluarea răspunsului ventilator la hipoxie. Am Rev Respir Dis 109:345-350, 1974.

Whitelaw WA, Derenne J, Milic-Emili J: Presiunea de ocluzie ca măsură a debitului centrului respirator la omul conştient. Respir Physiol 23:181-199, 1975.

Matthews AW, Howell JBL: Rata dezvoltării presiunii inspiratorii izometrice ca măsură a răspunsului la dioxidul de carbon la om. Clin Sci Mol Med 49:57-68, 1975.

Kryger MH, Yacoub O, Dosman J şi colab.: Efectul meperidinei asupra răspunsurilor la presiunea de ocluzie la hipercapnie şi hipoxie cu şi fără rezistenţă inspiratorie externă. Am Rev Respir Dis 114:333340, 1976.

Gelb AF, Klein E, Schiffman P, şi colab.: Răspuns ventilator şi unitate în boala pulmonară obstructivă acută şi cronică. Am Rev Respir Dis 116:9-16, 1977.

Wright BM: Discuţie despre măsurarea ventilaţiei pulmonare. În Harbord RP, Woolmer R, editori: Simpozion privind ventilaţia pulmonară. Altrincham, Marea Britanie, 1959, John Sherratt, p. 87.

Bendixen HH, Smith GM, Mead J: Model de ventilaţie la adulţii tineri. J Appl Physiol 19:195-198, 1964.

Mead J, Loring SH: Analiza deplasării de volum şi a modificărilor de lungime ale diafragmei în timpul respiraţiei. J ApplPhysiol 53:750755, 1982.

Severinghaus JW, Stupfel M: Spaţiul mort alveolar ca indice de distribuţie a fluxului sanguin în capilarele pulmonare. J Appl Physiol 10:335-348, 1957.

Terman JW, Newton JL: Modificări ale tensiunilor gazoase alveolare şi arteriale în funcţie de altitudine şi vârstă. J Appl Physiol 19:21-24, 1964.

Mellemgaard K: Diferenţa de oxigen alveolar-arterial: dimensiunea şi componentele la omul normal. Acta Physiol Scand 67:10-20, 1966.

Lilienthal JL Jr, Riley RL, Premmel DD, et al: O analiză experimentală la om a gradientului de presiune a oxigenului de la aerul alveolar la sângele arterial în timpul repausului şi exerciţiului la nivelul mării şi la altitudine. Am J Physiol 147:199-216, 1946.

Riley RL, Cournand A: Analiza factorilor care afectează presiunile parţiale ale oxigenului şi dioxidului de carbon în gazul şi sângele plămânilor: teorie. J Appl Physiol 4:77-101, 1951.

Andersen AM, Ladefoged J: Coeficientul de partiţie al 133 de xenon între diverse ţesuturi şi sânge in vivo. Scand J Clin Lab Invest 19:72-78, 1967.

Bryan AC, Bentivoglio LG, Beerel F, et al: Factori care afectează distribuţia regională a ventilaţiei şi perfuziei în plămân. J Appl Physiol 19:395-402, 1964.

Milic-Emili J, Henderson JA, Dolovich MB şi colab: Distribuţia regională a gazului inspirat în plămân. J Appl Physiol 21:749-759, 1966.

Wagner HN Jr, Sabiston DC Jr, lio M, et al: Regional pulmonary blood flow in man by radioizotope scanning. JAMA 187:601-603,

1964.

Harding LK, Horsfield K, Singhal SS şi colab.: Proporţia vaselor pulmonare blocate de microsfere de albumină. J Nucl Med 14:579-581,

1973.

Wagner PD, Saltzman HA, West JB: Măsurarea distribuţiilor continue ale rapoartelor ventilaţie-perfuzie: teorie. J Appl Physiol 36:588-599, 1974.

Wagner PD, Smith CM, Davies NJH, şi colab.: Estimarea inegalităţii ventilaţieiperfuziei prin eliminarea gazului inert fără prelevarea de probe arteriale. J Appl Physiol 59:376-383, 1985.

Hansen JE, Clausen JL, Levy SE şi colab: Materiale de testare a competenţei pentru pH-ul şi gazele din sânge: experienţa Societăţii Toracice din California. Chest 89:214-217, 1986.

Van Slyke DD, Neill JM: Determinarea gazelor din sânge şi alte soluţii prin extracţie în vid şi măsurare manometrică. J Biol Chem 61:523-573, 1924.

Haldane JS, Smith JL: Tensiunea de oxigen a sângelui arterial. J Physiol (Londra) 20:497, 1896.

Mohler JG, Collier CR, Brandt W, şi colab.: gaze din sânge. În Clausen JL, editor: Linii directoare şi controverse pentru testarea funcţiei pulmonare: echipamente, metode şi valori normale, Orlando, FL, 1984, Grune & Stratton, pp 223-258.

Morris AH, Kanner RE, Crapo RO, et al: Analiza gazelor din sânge, ed 2, Salt Lake City, 1984, Intermountain Thoracic Society.

Clark LC Jr: Monitorizarea şi controlul tensiunilor de oxigen din sânge şi ţesut. Trans Am Soc Artif Intern Organs 2:41-48, 1956.

Hansen JE, Stone ME, Ong ST şi colab: Evaluarea controlului calităţii gazelor din sânge şi a materialelor de testare a competenţei prin tonometrie. Am Rev Respir Dis 125:480-483, 1982.

Kusumi F, Butts WC, Ruff WL: Performanţă analitică superioară prin analiza celulelor electrolitice a conţinutului de oxigen. J Appl Physiol 35:299300, 1973.

Van Kampen EJ, Zijlstra WG: Standardizarea hemoglobinometriei. II. Metoda cianurii hemoglobinei. Clin Chim Acta 6:538-544, 1961.

Campagna AC, Matthay MA: Complicaţiile monitorizării invazive în unitatea de terapie intensivă. Actualizare Pulm Crit Care 6:1-6, 1991.

Malinoski DJ, Todd SR, Slone S şi colab.: Corelaţia măsurătorilor gazelor sanguine venoase şi arteriale centrale la pacienţii cu traumatisme ventilate mecanic. Arch Surg 140:1122-1125, 2005.

Walkey AJ, Farber HW, O'Donnell C şi colab.: acurateţea gazului venos central din sânge pentru monitorizarea acido-bazică. J Intensive Care Med 25:104-110, 2010.

Ramakrishna MN, Hedge VD, Kumarswamy GN şi colab: Impactul disfuncţiei renale uşoare preoperatorii asupra rezultatului pe termen scurt la pacienţii izolaţi cu bypass coronarian (CABG). Indian J Crit Care Med 12:158-162, 2008.

Ladakis C, Myrianthefs P, Karabinis A şi colab.: Saturaţia de oxigen venoasă centrală şi venoasă mixtă la pacienţii critici. Respiration 68:279-285, 2001.

Gokel Y, Paydas S, Koseoglu Z şi colab.: Comparaţie a măsurătorilor gazelor din sânge şi acido-bazelor în probele de sânge arterial şi venos la pacienţii cu acidoză uremică şi cetoacidoză diabetică în camera de urgenţă. Am J Nephrol 20:319-323, 2000.

Brandenburg MA, Dire DJ: Comparaţia valorilor gazelor din sângele arterial şi venos în evaluarea iniţială a departamentului de urgenţă a pacienţilor cu cetoacidoză diabetică. Ann Emerg Med 31:459-465,

1998.

Malatesha G, Singh NK, Bharija A şi colab: Comparaţia pH-ului arterial şi venos, bicarbonat, PCO2 şi PO2 în evaluarea iniţială a departamentului de urgenţă. Emerg Med J 24:569-571, 2007.

Kelly AM, Kyle E, McAlpine R: pCO(2) venos şi pH-ul pot fi utilizate pentru a detecta hipercarbia semnificativă la pacienţii de urgenţă cu boală respiratorie acută. J Emerg Med 22:15-19, 2002.

Kelly AM, McAlpine R, Kyle E: pH-ul venos poate înlocui în siguranţă pH-ul arterial în evaluarea iniţială a pacienţilor din departamentul de urgenţă. Emerg Med J 18:340-342, 2001.

Yildizdaş D, Yapicioglu H, Yilmaz HL şi colab.: Corelation of simultaneously received capillary, venous, and arterial blood gas of patients

într-o unitate de terapie intensivă pediatrică. Arch Dis Child 89:176-180,

2004.

Adrogue HJ, Rashad M, Gorin AB şi colab: Evaluarea statusului acido-bazic în insuficienţa circulatorie. Diferenţele dintre sângele venos arterial şi cel venos central. N Engl J Med 320:1312-1316, 1989.

Weil MH, Rackow E, Trevino R, et al: Diferenţa în starea acido-bazică între sângele venos şi arterial în timpul resuscitarii cardiopulmonare. N Engl J Med 315:153-156, 1986.

Lim BL, Kelly AM: O meta-analiză privind utilitatea analizelor de gaze din sângele venos periferic în exacerbările bolii pulmonare obstructive cronice în departamentul de urgenţă. Eur J Emerg Med 17(5):246-248, 2010.

McQuitty JC, Lewiston NJ: Testarea funcţiei pulmonare la copii. În Clausen JL, editor: Ghiduri şi controverse pentru testarea funcţiei pulmonare: echipamente, metode şi valori normale, Orlando, FL, 1982, Grune & Stratton, pp 321-330.

Dawson A: Cum ar trebui să raportăm saturaţia de oxigen măsurată pe CO-oximetru? Calif Thorac Soc ABG Newslet June: 6-7, 1989.

Mendelson Y, Kent J, Shaharian A şi colab.: Evaluarea pulsoximetrului Datascope Accusat la adulţi sănătoşi. J Clin Monit 4:59-63, 1988.

Chapman KR, D'Urzo A, Rebuck AS: Caracteristicile de precizie şi răspuns ale unui oximetru simplificat pentru ureche. Piept 83:860-864,

1983.

Eichorn J, Cooper J, Cullen D, et al: Standarde pentru monitorizarea pacientului în timpul anesteziei la Harvard Medical School. JAMA 256:10171020, 1986.

Huch R, Huch A, Lumbers DW: Măsurarea transcutanată a PO2 din sânge (tcPO2): metodă şi aplicare în medicina perinatală. JPerinat Med 1:183-191, 1973.

Carter R, Banham SW: Utilizarea tensiunilor transcutanate de oxigen şi dioxid de carbon pentru evaluarea indicilor schimbului de gaze în timpul testelor de efort. Respir Med 94:350-355, 2000.

Planes C, Leroy M, Foray E şi colab.: Gazele sanguine arteriale în timpul efortului: validitatea măsurătorilor transcutanate. Arch Phys Med Rehabil 82:1686-1691, 2001.

Kesten S, Chapman KR, Rebuck AS: Caracteristicile de răspuns ale unui sistem dublu transcutanat de monitorizare a oxigenului/dioxidului de carbon. Chest 99:1211-1215, 1991.

Martin RJ, Beoglos A, Miller MJ, et al: Creşterea tensiunii arteriale de dioxid de carbon: influenţă asupra măsurătorilor tensiunii transcutanate de dioxid de carbon. Pediatrie 81:684-687, 1988.

Morley TF: Capnografie în unitatea de terapie intensivă. J Intern Med 5:209-223, 1990.

Goldberg JS, Rawle PR, Zehnder JL şi colab.: Monitorizarea colorimetrică a dioxidului de carbon la final de maree pentru intubarea traheală. Anesth Anal 70:191-194, 1990.

Bhende MS, Thompson AE, Howland DF: Validitatea unui detector de dioxid de carbon de unică folosinţă pentru verificarea poziţiei tubului endotraheal la purcei. Crit Care Med 19:566-568, 1991.

Varon AJ, Morrina J, Civetta JM: Utilitatea clinică a unui detector colorimetric de CO2 final-tidal în resuscitarea cardiopulmonară şi intubaţia de urgenţă. J Clin Monit 7:289-293, 1991.

Edwards L, şi colab.: Studiu randomizat controlat încrucişat al efectului asupra PtCO2 al nebulizatoarelor conduse de oxigen faţă de nebulizatoare cu aer în boala pulmonară obstructivă cronică severă. Emerg Med J 29(11):894-898, 2012.

Thiele FA, van Kempen LH: O micrometodă pentru măsurarea eliberării de dioxid de carbon de către zonele mici ale pielii. Br J Dermatol 86:463471, 1972.

Janssens JP, Perrin E, Bennani I, et al.: Monitorizarea transcutanată continuă a PCO2 (TcPCO2) timp de 8 ore este fiabilă la adulţi? Respir Med 95:331-335, 2001.

Rais-Bahrami K, Rivera O, Mikesell GT şi colab.: Monitorizarea continuă a gazelor din sânge folosind o metodă optodică în locuinţă: comparaţie cu prelevarea intermitentă a gazelor din sângele arterial la pacienţii cu ECMO. J Perinatol 22:472-474, 2002.

Weiss IK, Fink S, Harrison R şi colab.: Utilizarea clinică a monitorizării continue a gazelor sanguine arteriale în unitatea de terapie intensivă pediatrică. Pediatrie 103:440-445, 1999.

Mahutte CK: Analiza on-line a gazelor din sângele arterial cu optode: starea curentă. Clin Biochem 31:119-130, 1998.

Peruzzi WT, Shapiro BA: Monitoare de gaze din sânge. Respir Care Clin N Am 1:143-156, 1995.

Ross EM, şi colab.: Măsurarea oxigenării arteriale într-un mediu de câmp de altitudine mare: compararea pulsoximetriei portabile cu analiza gazelor din sânge. Wilderness Environ Med 24(2):112-117, 2013.

Comroe JH Jr, Nadel JA: Concepte actuale: teste de screening ale funcţiei pulmonare. N Engl J Med 282:1249-1253, 1970.

Bleecker ER, Cotton DJ, Fischer SP şi colab.: Mecanismul respiraţiei rapide şi superficiale după inhalarea aerosolului de histamină la câinii care fac exerciţii. Am Rev Respir Dis 114:909-916, 1976.

Cotton DJ, Bleecker ER, Fischer SP şi colab.: Respiraţie rapidă şi superficială după inhalarea antigenului Ascaris suum: rolul nervilor vagi. J Appl Physiol 42:101-106, 1977.

Phillipson EA, Murphy E, Kozar LF şi colab.: Rolul stimulilor vagali în ventilaţia la efort la câinii cu pneumonită experimentală. J Appl Physiol 39:76-85, 1975.

Barisione G, et al: Cum se interpretează volumul expirator forţat redus în 1 s (FEV1)/raportul capacităţii vitale cu VEMS normal. Eur Respir J 33(6):1396-1402, 2009.

Eliasson O, Degraff AC Jr: Utilizarea criteriilor de reversibilitate şi obstrucţie pentru a defini grupurile de pacienţi pentru studiile bronhodilatatoare: influenţa diagnosticului clinic, variabilelor spirometrice şi antropometrice. Am Rev Respir Dis 132:858-864, 1985.

Jain VV, et al: Anomalii ale volumului pulmonar şi corelaţia sa cu variabilele spirometrice şi demografice în astmul adult. J Asthma 50(6):600-605, 2013.

Shenfield GM, Hodson ME, Clarke SW, et al: Interacţiunea corticosteroizilor şi catecolaminelor în tratamentul astmului. Thorax 30:430-435, 1975.

Davies AO, Lefkowitz RJ: Reglarea diferenţială indusă de corticosteroizi a receptorilor beta-adrenergici în leucocitele polimorfonucleare şi leucocite mononucleare umane circulante. J Clin Endocrinol Metab 51:599-605, 1980.

Hargreave FE, Ryan G, Thomson NC şi colab.: Reactivitatea bronşică la histamina sau metacolină în astm: măsurare şi semnificaţie clinică. J Allergy Clin Immunol 68:347-355, 1981.

Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, et al: Guidelines for methacholine and exercise challenge testing—1999. Am J Respir Crit Care Med 161:309-329, 2000.

Anderson SD, Brannan JD: Metode pentru teste de provocare „indirectă", inclusiv efort, hiperpnee voluntară eucapnică şi aerosoli hipertonici. Clin Rev Allergy Immunol 24:27-54, 2003.

Currie GP, Haggart K, Lee DK şi colab: Efectele antagonismului mediator asupra provocărilor cu manitol şi adenozin monofosfat. Clin Exp Allergy 33:783-788, 2003.

Daviskas E, Anderson SD, Eberl S, et al: Inhalarea de manitol pulbere uscată îmbunătăţeşte eliminarea mucusului la pacienţii cu bronşiectazie. Am J Respir Crit Care Med 159:1843-1848,

1999.

Leuppi JD, Brannan JD, Anderson SD: Teste de provocare bronşică: raţiunea utilizării manitolului inhalat ca test pentru hiperreactivitatea căilor respiratorii. Swiss Med Wkly 132:151-158, 2002.

Leuppi JD, Salome CM, Jenkins CR şi colab: Markeri ai inflamaţiei căilor respiratorii şi a hiperreactivităţii căilor respiratorii la pacienţii cu astm bine controlat. Eur Respir J 18:444-450, 2001.

Nensa F, et al: Evaluarea hiperresponsivităţii căilor respiratorii: comparaţie între spirometrie şi pletismografie corporală. Adv Exp Med Biol 755:1-9, 2013.

Townley RG: Ghid pentru provocarea prin inhalare bronşică cu agenţi farmacologici şi antigenici. Am Thorac Soc News 6:11-19, 1980.

Cockcroft DW, Killian DN, Melton JJA: Reactivitatea bronşică la histamina inhalată: o metodă şi studiu clinic. Clin Allergy 7:235-243,

1977.

2 71. Bye MR, Kerstein D, Barsh E: Importanţa spirometriei în evaluarea astmului copilăriei. Am J Dis Child 146:977-978,

1992.

2 72. Russell NJ, Crichton NJ, Emerson PA, et al: Evaluarea cantitativă a valorii spirometriei. Thorax 41:360-363, 1986.

2 73. Shim CS, Williams MH Jr: Evaluarea severităţii astmului bronşic: pacienţi versus medici. Am J Med 68:11-13, 1980.

2 74. Waterer GW, Wan JY, Kritchevsky SB, et al: Limitarea fluxului de aer este subrecunoscută la persoanele în vârstă care funcţionează bine. J Am Geriatr Soc 49:1032-1038, 2001.

2 75. Enright PL, McClelland RL, Newman AB, et al: Underdiagnosis and undertreatment of asthma in the elderly: Health Study Research Group. Chest 116:603-613, 1999.

2 75a. Inoue H, Niimi A, Takeda T şi colab: Caracteristicile patofiziologice ale astmului la vârstnici: un studiu cuprinzător. Ann Allergy Asthma Immunol 2014. pii:S1081-1206(14)00555-9 [Epub înainte de tipărire]. 276. Brantigan O: Tratamentul chirurgical al emfizemului pulmonar. WV Med J 50:283-285, 1954.

2 77. Cooper JD, Patterson GA: Chirurgie de reducere a volumului pulmonar pentru emfizem sever. Chest Surg Clin N Am 5:815-831, 1995.

2 78. Sciurba FC, Rogers RM, Keenan RJ, et al: Îmbunătăţirea funcţiei pulmonare şi recul elastic după intervenţia chirurgicală de reducere pulmonară pentru emfizemul difuz. N Engl J Med 334:1095-1099, 1996.

Teschler H, Stamatis G, El-Raouf Farhat AA şi colab: Efectul reducerii volumului pulmonar chirurgical asupra funcţiei muşchilor respiratori în emfizemul pulmonar. Eur Respir J 9:1779-1784, 1996.

Fessler HE, Permutt S: Chirurgie de reducere a volumului pulmonar şi limitarea fluxului de aer. Am J Respir Crit Care Med 157:715-722, 1998.

Fessler HE, Scharf SM, Permutt S: Îmbunătăţirea spirometriei după intervenţia chirurgicală de reducere a volumului pulmonar: aplicarea unui model fiziologic. Am J Respir Crit Care Med 165:34-40, 2002.

Ingenito EP, Loring SH, Moy ML şi colab.: Interpretarea îmbunătăţirii fluxurilor expiratorii după intervenţia chirurgicală de reducere a volumului pulmonar în termeni de teoria limitării fluxului. Am J Respir Crit Care Med 163:1074-1080, 2001.

Mineo TC, Pompeo E, Rogliani P, et al: Efectul chirurgiei de reducere a volumului pulmonar pentru emfizemul sever asupra funcţiei ventriculare drepte. Am J Respir Crit Care Med 165:489-494, 2002.

Laghi F, Tobin MJ: Tulburări ale muşchilor respiratori. Am J Respir Crit Care Med 168:10-48, 2003.

Gelb AF, McKenna RJ Jr, Brenner M, et al: Funcţia pulmonară 5 ani după operaţia de reducere a volumului pulmonar pentru emfizem. Am J Respir Crit Care Med 163:1562-1566, 2001.

Drazen JM, Epstein AM: Ghid privind intervenţia chirurgicală pentru emfizem. N Engl J Med 348:2134-2136, 2003.

Ware JH: Procesul naţional de tratament pentru emfizem: cât de puternice sunt dovezile? N Engl J Med 348:2055-2056, 2003.

Barros WG, Neder JA, Pereira CA, Nery LE: predictori clinici, radiografici şi funcţionali ai deficienţei schimbului de gaze pulmonare la efort moderat la pacienţii cu sarcoidoză. Respiration 71:367-373, 2004.

Alhamad EH, Lynch JP, III, Martinez FJ: Testele funcţiei pulmonare în boala pulmonară interstiţială: ce rol au? Clin Chest Med 22:715-750, ix, 2001.

Flaherty KR, Mumford JA, Murray S şi colab.: Implicaţiile prognostice ale modificărilor fiziologice şi radiografice în pneumonia interstiţială idiopatică. Am J Respir Crit Care Med 168:543-548, 2003.

Wells AU, Desai SR, Rubens MB şi colab.: Fibroza pulmonară idiopatică: un indice fiziologic compus derivat din extinderea bolii observată prin tomografie computerizată. Am J Respir Crit Care Med 167:962-969, 2003.

King TE Jr, Tooze JA, Schwarz MI şi colab.: Predicţia supravieţuirii în fibroza pulmonară idiopatică: sistem de scor şi model de supravieţuire. Am J Respir Crit Care Med 164:1171-1181, 2001.

Latsi PI, Du Bois RM, Nicholson AG, et al: Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. Am J Respir Crit Care Med 168:531-53 7, 2003.

Collard HR, King TE Jr, Bartelson BB şi colab: Modificările variabilelor clinice şi fiziologice prezic supravieţuirea în fibroza pulmonară idiopatică. Am J Respir Crit Care Med 168:538-542, 2003.

Noble PW, Morris DG: Timpul va spune: prezicerea supravieţuirii în pneumonia interstiţială idiopatică. Am J Respir Crit Care Med 168:510-511, 2003.

Gardner ZS, Ruppel GL, Kaminsky DA: Clasificarea severităţii obstrucţiei în boala pulmonară mixtă obstructivă-restrictivă. Cufăr 140(3):598-603, 2011.

Nadel JA, Colebatch HJH, Olsen CR: Locaţia şi mecanismul constricţiei căilor respiratorii după microembolism cu sulfat de bariu. J Appl Physiol 19:387-394, 1964.

297a. Tsang JY, Hogg JC: Schimbul de gaze şi hipertensiunea pulmonară în urma tromboembolismului pulmonar acut: împăratul şi-a luat încă haine noi? Pulm Circ 4:220-236, 2014.

Hyatt RE, et al: Condiţii asociate cu un model nespecific anormal de teste ale funcţiei pulmonare. Cufăr 135(2):419-424, 2009.

Pellegrino R, et al: Strategii interpretative pentru testele funcţiei pulmonare. Eur Respir J 26(5):948-968, 2005.

Iyer VN, et al: Testul nespecific al funcţiei pulmonare: urmărire longitudinală şi rezultate. Cufăr 139(4):878-886, 2011.

Lin CK, Lin CC: Munca de respiraţie şi impuls respirator în obezitate. Respirologie 17:402-411, 2012.

Rochester D, Enson Y: Concepte actuale în patogeneza sindromului de obezitate-hipoventilaţie. Am J Med 57:402-420,

1974.

Partridge MR, Ciofetta G, Hughes JMB: Topografia raporturilor de ventilaţie perfuzie în obezitate. Bull Eur Physiopathol Respir 14:765-773, 1979.

Sixt R, Bake B, Kral J: Volumul de închidere şi schimbul de gaz înainte şi după operaţia de bypass intestinal. Scand J Respir Dis 95:65-67, 1976.

Meyers DA, Goldberg AP Bleecker ML, et al: Relaţia dintre obezitate şi aptitudinea fizică cu funcţia cardiopulmonară şi metabolică la bărbaţii în vârstă sănătoşi. J Gerontol 46:M57-M65, 1991.

Zwillich CW, Sutton FD, Peirson DJ şi colab: Scăderea impulsului hipoxic în sindromul de obezitate-hipoventilaţie. Am J Med 59:343-348,

1975.

306a. O'Donnell DE, Ciavaglia CE, Neder JA: Când obezitatea şi boala pulmonară obstructivă cronică se ciocnesc. Consecinţe fiziologice şi clinice. Ann Am Thorac Soc 11:635-644, 2014.

Bottai M, Pistelli F, Di Pede F, et al: Modificari longitudinale ale indicelui de masă corporală, spirometrie şi difuzie într-o populaţie generală. Eur Respir J 20:665-673, 2002.

Zerah-Lancner F, et al: Reactivitatea căilor respiratorii măsurată prin tehnica de oscilaţie forţată la pacienţii cu obezitate severă, înainte şi după operaţia bariatrică. J Asthma 48(8):818-823, 2011.

308 a. Hanson C, Rutten EP, Wouters EF şi colab: Influenţa dietei şi a obezităţii asupra dezvoltării şi rezultatelor BPOC. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 9:723-733, 2014.

Colebatch HJH, Greaves IA, Ng CKY: Analiza exponenţială a reculului elastic şi a îmbătrânirii la bărbaţi şi femele sănătoşi. J Appl Physiol 47:683-691, 1979.

Knudson RJ, Kaltenborn WT: Evaluarea reculului elastic pulmonar prin analiza curbei exponenţiale. Respir Physiol 46:29-42, 1981.

Burrows B, Lebowitz MD, Camilli AE şi colab.: Modificări longitudinale ale volumului expirator forţat într-o secundă la adulţi. Am Rev Respir Dis 133:974-980, 1986.

Gelb AF, Zamel N: Efectul îmbătrânirii asupra mecanicii plămânilor la nefumătorii sănătoşi. Chest 68:538-541, 1975.

Babb TG, Rodarte JR: Mecanism de reducere a fluxului expirator maxim cu îmbătrânirea. J Appl Physiol 89:505-511, 2000.

Janssens JP, Pache JC, Nicod LP: Modificări fiziologice ale funcţiei respiratorii asociate cu îmbătrânirea. Eur Respir J 13:197-205, 1999.

Crapo RO, Morris AH, Clayton PD, et al: Lung volumes in healthy nesmoking adults. Bull Eur Physiopathol Respir 18:419-425, 1982.

Davis C, Cambell EJM, Openshaw P, et al: Importanţa închiderii căilor respiratorii în limitarea expiraţiei maxime la omul normal. J Appl Physiol 48:695-701, 1980.

Hertle F, Georg E, Lange HJ: Die arteriellen Blutgaspartialdrucke und ihr Beziehungen zu alter und anthropometrischen Groossen. Respiraţia 28:1-30, 1971.

Georges R, Saumon G, Loiseau A: Relaţia vârstei cu conductanţa membranei pulmonare şi volumul sanguin capilar. Am Rev Respir Dis 117:1069-1078, 1978.

Viegi G, Sherrill DL, Carrozzi L, et al: O urmărire de 8 ani a capacităţii de difuzare a monoxidului de carbon într-un eşantion de populaţie generală din nordul Italiei. Cufăr 120:74-80, 2001.

Black LF, Hyatt RE: Presiuni respiratorii maxime: valori normale şi relaţie cu vârsta şi sexul. Am Rev Respir Dis 99:696-702, 1969.

Davis JN: Conducerea nervului frenic la om. J Neurol Neurosurg Psychiatry 30:420-426, 1967.

Similowski T, Fleury B, Launois S, et al: Stimularea magnetică cervicală: o nouă metodă nedureroasă pentru stimularea bilaterală a nervului frenic la oamenii conştienţi. J Appl Physiol 67:1311-1318, 1989.

Wragg S, Aquilina R, Morgan J şi colab: Comparaţie între stimularea magnetică cervicală şi stimularea electrică percutanată bilaterală a nervului frenic la subiecţii normali. Eur Respir J 7:1788-1792, 1994.

Mador MJ, Rodis A, Magaland UJ, şi colab: Comparaţie a stimulării nervului frenic magnetic cervical şi transcutanat înainte şi după încărcarea pragului. Am J Respir Crit Care Med 154:448-453, 1996.

Luo YM, Polkey MI, Johnson LC şi colab.: Diafragma EMG măsurată prin stimularea magnetică şi electrică a nervului frenic cervical. J Appl Physiol 85:2089-2099, 1998.

Wheeler AP, Marini JJ: Priviţi la examenul fizic indicii de diagnostic valoroase: evitarea consecinţelor oboselii muşchilor respiratori. J Respir Dis 6:107-125, 1985.

Rochester DF, Esau SA: Evaluarea funcţiei ventilatorii la pacienţii cu boală neuromusculară. Clin Chest Med 15:751-763, 1994.

De Meester J, Smits JM, Persijn GG, et al: Listare pentru transplantul pulmonar: speranţa de viaţă şi efectul transplantului, stratificat în funcţie de tipul bolii pulmonare în stadiu terminal. Experienţa Eurotransplant. J Heart Lung Transplant 20:518-524, 2001.

328a. Backhus L, Sargent J, Cheng A şi colab: Rezultatul în transplantul pulmonar după o intervenţie chirurgicală anterioară de reducere a volumului pulmonar într-o cohortă contemporană. J Thorac Cardiovasc Surg 147:1678-1683, 2014.

Cassart M, Verbandt Y, de Francquen P, et al: Diaphragm dimensions after single-pulmon transplantation for emfizem. Am J Respir Crit Care Med 159:1992-1997, 1999.

Murciano D, Ferretti A, Boczkowski J, şi colab: Limitarea fluxului şi hiperinflaţia dinamică în timpul exerciţiului la pacienţii cu BPOC după transplantul pulmonar unic. Cufăr 118:1248-1254, 2000.

Sanchez H, Zoll J, Bigard X şi colab: Efectul ciclosporinei A şi vehiculul său asupra mitocondriilor musculare cardiace şi scheletice: relaţia cu eficacitatea lanţului respirator. Br J Pharmacol 133:781-788, 2001.

Pinet C, Estenne M: Efectul hiperinflaţiei preoperatorii asupra volumelor pulmonare statice după transplantul pulmonar. Eur Respir J 16:482-485,

2000.

Wanke T, Merkle M, Formanek D şi colab.: Efectul transplantului pulmonar asupra funcţiei diafragmatice la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Thorax 49:459-464, 1994.

Pantoja JG, Andrade FH, Stoki DS, et al: Respiratory and limb muscle function in pulmonar allogref recipients. Am J Respir Crit Care Med 160:1205-1211, 1999.

Wang XN, Williams TJ, McKenna MJ şi colab: Capacitatea oxidativă a muşchilor scheletici, tipul de fibre şi metaboliţii după transplantul pulmonar. Am J Respir Crit Care Med 160:57-63, 1999.

Evans AB, Al-Himyary AJ, Hrovat MI şi colab.: Capacitate oxidativă anormală a muşchilor scheletici după transplantul pulmonar prin 31P-MRS. Am J Respir Crit Care Med 155:615-621, 1997.

Rodenberg H: Prevenirea urgenţelor medicale în timpul călătoriilor cu avionul. Am Fam Physician 37:263-271, 1988.

Gong H Jr, Tashkin DP, Lee EY şi colab.: Test de simulare hipoxie-altitudine: evaluarea pacienţilor cu obstrucţie cronică a căilor respiratorii. Am Rev Respir Dis 130:980-986, 1984.

Dillard TA, Berg BW, Rajagopal KR şi colab: Hipoxemie în timpul călătoriilor cu aerul la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Ann Intern Med 111:362-367, 1989.

Berg BW, Dillard T, Rajagopal KR şi colab: Suplimentarea cu oxigen în timpul călătoriilor cu aerul la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Chest 101:638-641, 1992.

Mehm WJ, Dillard TA, Berg BW şi colab.: Precizia monitoarelor de saturaţie a oxihemoglobinei în timpul expunerii simulate la altitudine a bărbaţilor cu boală pulmonară obstructivă cronică. Aviat Space Environ Med 62:418-421, 1991.

Oades PJ, Buchdahl RM, Bush A: Predicţia hipoxemiei la mare altitudine la copiii cu fibroză chistică. BMJ 308:15-18, 1994.

Christensen CC, Ryg MS, Refvem OK şi colab.: Efectul hipoxiei hipobare asupra gazelor sanguine la pacienţii cu boală pulmonară restrictivă. Eur Respir J 20:300-305, 2002.

Seccombe LM, Kelly PT, Wong CK şi colab.: Efectul zborului comercial simulat asupra oxigenării la pacienţii cu boală pulmonară interstiţială şi boală pulmonară obstructivă cronică. Thorax 59:966970, 2004.

Dillard TA, Ewald FW Jr: Utilizarea testării funcţiei pulmonare în pilotaj, călătorii aeriene, alpinism şi scufundări. Clin Chest Med 22(4):795-816, x, 2001.

Edvardsen A, et al: Călătoriile cu avionul şi boala pulmonară obstructivă cronică: un nou algoritm pentru evaluarea înainte de zbor. Thorax 67(11): 964-969, 2012.

TESTARE DE EXERCIT CLINIC

ANDREW M. LUKS, MD • ROBB W. GLENNY, MD

INTRODUCERE

RĂSPUNSURI FIZIOLOGICE LA

EXERCITA

Exerciţiul ca proces multisistem

Indivizi normali

Persoane cu Subiect

Boala Cardiopulmonară

TESTARE DE ECHIZAMENT CARDIOPULMONAR

Indicatii si contraindicatii

Consideraţii de siguranţă şi contraindicaţii pentru Cpet

Efectuarea Testelor de Efort

INTRODUCERE

Exerciţiul susţinut necesită o integrare strânsă a mai multor sisteme fiziologice, inclusiv sistemul cardiac, neuromuscular şi respirator. Bolile care afectează oricare dintre aceste sisteme se pot manifesta ca dispnee sau limitarea efortului fizic. În plus faţă de alte modalităţi utilizate în mod obişnuit în evaluarea pacienţilor cu aceste plângeri, testarea la efort cardiopulmonar (CPET) oferă un mijloc sistematic de a evalua răspunsurile la efort, de a dezlega diferitele componente care interacţionează şi de a înţelege ce sistem contribuie cel mai mult la limitarea percepută. Dincolo de acest rol principal, CPET are şi alte utilizări importante, inclusiv (1) cuantificarea capacităţii maxime de exerciţiu şi generarea de date care pot fi utilizate pentru a evalua limitarea funcţională, (2) prescrierea de regimuri adecvate de reabilitare şi antrenament şi (3) ghidarea deciziilor clinice cu privire la adecvarea pentru procedurile planificate.

Scopurile acestui capitol sunt de a descrie aplicarea CPET în practica clinică şi de a ajuta cititorul să înţeleagă cine ar beneficia de CPET şi cum poate fi utilizat pentru a evalua dispneea şi limitarea efortului. Deoarece interpretarea CPET necesită o înţelegere solidă a răspunsurilor fiziologice la exerciţiu, capitolul începe cu o trecere în revistă a fiziologiei exerciţiului care pune bazele echilibrului capitolului. Revizuirea include răspunsurile la efort la indivizi normali şi la cei cu diferite forme de boală cardiopulmonară, inclusiv insuficienţă cardiacă, boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC), boli vasculare

pulmonare, boli pulmonare interstiţiale (ILD) şi boli cardiace congenitale la adulţi. Capitolul descrie apoi indicaţiile şi contraindicaţiile primare ale CPET, trece în revistă diferitele opţiuni pentru efectuarea testelor de efort şi prezintă o abordare a interpretării testelor. Se încheie prin descrierea modalităţilor alternative de evaluare a răspunsurilor la efort care sunt utilizate în practica clinică.

RĂSPUNSURI FIZIOLOGICE

A EXERCITA

EXERCIŢIUL CA PROCES MULTISISTEM

Capacitatea de a efectua exerciţii aerobice viguroase necesită o integrare strânsă a mai multor sisteme. Sistemul respirator serveşte ca o pompă de ventilaţie pentru a muta oxigenul (O2) din atmosferă în alveole, unde se deplasează eficient peste pereţii alveolari pentru a se lega de hemoglobină. Inima trebuie apoi să pompeze sângele oxigenat către muşchii care se antrenează, care extrag oxigen pentru a sprijini generarea de adenozin trifosfat şi contracţia musculară. Activitatea musculară duce la producerea de dioxid de carbon (CO2), care trebuie să fie livrat de sistemul circulator către plămâni, unde difuzează prin pereţii alveolari şi este eliminat prin pompa de ventilaţie. Sistemul nervos contribuie în mai multe etape la acest proces, oferind semnale importante pentru a creşte ventilaţia şi a conduce contracţia musculară. Toate aceste sisteme funcţionează într-o manieră înalt coordonată pentru a sprijini exerciţiul, iar problemele din unul sau mai multe dintre aceste sisteme se pot manifesta ca dispnee sau limitare a efortului.

PERSOANE FIZICE NORMALE

Pentru a aprecia schimbările în performanţa la efort asociate cu bolile cardiopulmonare, este util să se examineze răspunsurile fiziologice normale la exerciţiul progresiv în patru domenii majore - activitatea metabolică, răspunsurile hemodinamice, răspunsurile ventilatorii şi schimbul de gaze.

Activitate metabolică

Consumul de oxigen. Dintre toţi parametrii urmăriţi în testele clinice de efort, consumul de oxigen, notat cu V O2 (un volum pe timp, de exemplu, mL/min), este poate cel mai util pentru evaluarea capacităţii generale de efort. În esenţă, V O2 este cantitatea de combustibil consumată în efectuarea lucrărilor; cu cât motorul este mai mare sau mai bun, cu atât consumul maxim de combustibil este mai mare. Pentru a înţelege utilitatea acestuia în acest sens, luaţi în considerare determinanţii V O2 folosind ecuaţia Fick:

$$Q = \frac{VO'}{CaO2 — CvO2}$$

unde Q = debitul cardiac (mL/min), CaO2 = conţinutul de oxigen arterial (mL/dL) şi CvO2 = conţinutul de oxigen venos mixt (mL/dL). Rearanjarea relaţiei după cum urmează,

V O2 — Q (Cao2 — Cvo2) (2)

demonstrează că consumul de oxigen este dependent de debitul cardiac; conţinutul de oxigen, care este legat de cantitatea de hemoglobină şi presiunea parţială a oxigenului; şi capacitatea ţesuturilor de a utiliza oxigen. Ca rezultat, VO2 oferă informaţii utile despre multe dintre sistemele necesare pentru a efectua exerciţii susţinute la nivel înalt.

Pe lângă faptul că oferă o senzaţie a capacităţii generale de efort, consumul maxim de oxigen (VO2max) realizat în timpul exerciţiului progresiv este deosebit de util pentru evaluarea funcţiei cardiace. Având în vedere că diferenţa de conţinut de oxigen arteriovenos la efort maxim este în mare parte aceeaşi la indivizii normali şi la cei cu boli cardiace1, variaţia largă a VO2max între indivizi este determinată în primul rând de variaţia debitului cardiac. Cu cât este mai mare V O2max, cu atât debitul cardiac al unui individ este mai mare şi invers.

Consumul de oxigen poate fi, de asemenea, utilizat pentru a estima volumul accidentului vascular cerebral la efort maxim. Pentru a înţelege acest lucru, ecuaţia (2) poate fi rescrisă:

V o2 = HR x SV(Cao2 - Cvo2) (3)

şi apoi rearanjat ca:

Constanţa diferenţei de conţinut de oxigen arteriovenos la indivizi normali la efort maxim înseamnă că termenul Vo2/HR, denumit puls de oxigen sau puls de O2, poate fi folosit ca un marker surogat pentru volumul vascular cerebral. Modificările aşteptate la indivizi normali pentru acest parametru, precum şi debitul cardiac, sunt descrise după cum urmează.

În timpul exerciţiului progresiv până la un maxim limitat de simptome, VO2 creşte liniar de la valorile de repaus aproape de 250 ml/min pentru o persoană de mărime medie până când se atinge un platou la V O2max. Dacă nu se identifică un platou, termenul V O2peak este adesea aplicat în schimb pentru a indica faptul că este posibil să nu reprezinte maximul potenţial al individului. La indivizii sedentari medii, V O2max este de aproximativ 30 până la 40 ml/kg/min la sfârşitul exerciţiului, în timp ce sportivii în formă pot atinge valori de până la 80 până la 90 ml/kg/min. V O2max al unui individ este influenţat de o varietate de factori, inclusiv vârsta şi sexul, care sunt discutaţi mai târziu. Cu antrenament intensiv, subiecţii inapţi pot creşte V O2max cu 15% până la 25%,2,3, dar nu este posibilă creşterea V O2max de la un nivel mediu la un nivel de elită. Ceea ce tinde să se îmbunătăţească odată cu antrenamentul este eficienţa muncii şi capacitatea de a susţine niveluri ridicate de putere. Factorii genetici joacă, de asemenea, un rol important în determinarea VO2max al unui individ în starea sedentară,4 precum şi în răspunsul acestuia la regimurile de antrenament.5 În testele clinice de efort, VO2max al unui individ este de obicei exprimat cu referire la ceea ce ar fi prezis pentru vârsta şi sexul său pe baza datelor din studiile populaţiei mari. Au fost publicate numeroase valori de referinţă, dar problemele

metodologice limitează aplicabilitatea largă a multora dintre ele.6 Ca și în cazul tuturor valorilor de referință, intervalul normal este dependent de populația studiată. De exemplu, Hansen și colegii7 au folosit studii de la foști muncitori din șantierul naval, care au avut tendința de a fi în principal bărbați mai în vârstă, în timp ce Neder și colegii8 și-au selectat aleatoriu subiecții pentru a include un număr egal de bărbați și femei, desemnați în mod uniform între 20 și 80 de ani.

Ieșire de dioxid de carbon. Odată cu creșterea muncii, producția de dioxid de carbon (VCO_2) crește liniar de la valorile de repaus, care sunt aproape de 200 ml/min pentru o persoană de talie medie, aproximativ la aceeași rată ca și consumul de oxigen. Deasupra pragului de ventilație, un punct important de timp al exercițiului descris mai târziu, rata emisiei de CO_2 crește pe măsură ce tamponarea cu bicarbonat a creșterii producției de lactat duce la producția de CO_2 dincolo de cea generată de metabolismul aerob.6

Raportul de schimb respirator. Definit ca producția de CO_2 împărțită la absorbția de oxigen (VCO_2/VO_2), raportul de schimb respirator (R) rămâne în mare parte stabil între 0,8 și 0,9 la începutul până la mijlocul efortului, cu o ușoară variație între indivizi, în funcție de echilibrul grăsimilor și carbohidraților din dietă. Chiar înainte și în primele etape ale efortului, R poate crește tranzitoriu din cauza hiperventilației anticipative. Peste pragul ventilator, VCO_2 crește semnificativ și R crește peste 1,0. Odată cu încetarea exercițiului, VO_2 scade brusc, în timp ce VCO_2 rămâne crescut pe măsură ce depozitele de CO_2 din țesut continuă să fie eliminate. R poate crește ulterior în 1 până la 2 minute până la valori de până la 1,3 până la 1,5 înainte de a reveni la nivelurile de bază.

Pragurile de ventilație. Indivizii normali demonstrează un fenomen numit pragul ventilator la aproximativ 50% până la 60% din $V O_{2max}$, deși există o variabilitate interindividuală considerabilă în momentul producerii acestui fenomen.6,9 Acest prag marchează un punct critic în exercițiul progresiv în care fluxul de sânge către mușchiul care se antrenează nu mai este suficient pentru a satisface cerințele metabolice moderate-moderate ale individului, iar tranziția de la moderat-moderă este un proces metabolic moderat-moder. Denumit alternativ pragul de lactat, pragul de schimb de gaze sau pragul anaerob, fenomenul este legat temporal de o creștere a producției de acid lactic și o scădere a pH-ului, cu dezbateri considerabile cu privire la mecanismele pentru creșterea producției de lactat11,12 și dacă se întâmplă brusc sau într-o manieră mai continuă pe tot parcursul exercițiului. tamponat de bicarbonatul intracelular care duce la o generare suplimentară de CO_2 dincolo de cea asociată cu metabolismul aerob.10,16 Aceasta duce la o creștere abruptă a relației $V CO_2$ versus muncă, precum și a relației $V CO_2$ versus $V O_2$ (Fig. 26-1). Identificarea modificării pantei acestei din urmă relații este denumită metoda pantei V și este un pas cheie în interpretarea CPET descrisă mai târziu în acest capitol.

Odată cu creșteri suplimentare ale muncii dincolo de pragul ventilator, mulți indivizi demonstrează un al doilea prag ventilator, uneori denumit punct de compensare

respiratorie, la care creşterea concentraţiilor de lactat nu poate fi tamponată de bicarbonatul intracelular, iar ventilaţia minute (VE) creşte peste cea aşteptată pentru creşterea V CO2, conducând astfel la o alcaloză respiratorie, care poate să nu fie vizibilă la toţi indivizii. variaţia răspunsurilor ventilatorii la acidoza metabolică poate fi identificată prin găsirea răspunsurilor de prag în mai mulţi parametri ventilatori descrişi mai târziu.

Mai multe informaţii despre modul de identificare a diferitelor praguri sunt furnizate în „Interpretarea testelor de efort cardiopulmonar" mai târziu.

Figura 26-1 Metoda „V-slope" pentru identificarea primului prag ventilator. Înainte de prag, consumul de oxigen (V O2) şi producţia de dioxid de carbon (V CO2) cresc în acelaşi ritm. O linie cea mai potrivită prin aceste puncte este etichetată L1 şi este notă cu maro. După prag, VCO2 creşte mai repede decât V O2. O linie cea mai potrivită prin aceste puncte este etichetată L2 şi este notă cu albastru. Punctul în care cele două linii se intersectează indică V O2 la care se atinge pragul ventilator.

Răspunsuri hemodinamice

Debitul cardiac. Debitul cardiac (mL/min), care poate fi estimat fie din absorbţia de oxigen folosind principiul Fick, măsurat invaziv cu un cateter de arteră pulmonară, fie estimat neinvaziv folosind tehnici de reinhalare cu gaz inert,17 creşte liniar cu sarcina de lucru înainte de a atinge un platou aproape de vârf de efort. Creşterea iniţială este o funcţie a creşterii volumului şi ritmului cardiac, în timp ce modificările observate în apropierea vârfului de efort sunt determinate în principal de creşterile ritmului cardiac.18

Ritmul cardiac. Datorită iniţial scăderii tonusului vagal şi ulterior creşterii activităţii simpatice, ritmul cardiac (bătăi/min) creşte liniar odată cu creşterea consumului de oxigen. Rezerva de ritm cardiac, definită ca diferenţa dintre ritmul cardiac maxim estimat şi ritmul cardiac atins la efort maxim, este de obicei mică sau inexistentă la indivizii normali (<20 bătăi/min), dar acest parametru este dificil de utilizat în interpretarea testului de efort datorită variaţiei semnificative a ritmului cardiac maxim la persoanele normale de vârstă egală. Această recenzie foloseşte definiţia anterioară.

Presiunea arterială pulmonară. Presiunea arterială pulmonară creşte doar modest cu efortul progresiv la indivizii normali, datorită recrutării şi distensiei vasculare pulmonare şi scăderii ulterioare a rezistenţei vasculare pulmonare. Există o variabilitate interindividuală în răspunsurile observate20, cu o variabilitate mai mare observată la indivizii în vârstă.21 (Pentru implicaţiile fiziologice ale recrutării vasculare pulmonare vezi capitolul 4).

Volumul cursei. Caracterizat în timpul CPET de pulsul de O2 (descris mai devreme), volumul stroke creşte la efortul timpuriu înainte de a se stabili şi poate scădea uşor la niveluri ridicate de efort.18 Creşterile iniţiale sunt determinate în mare parte de mobilizarea sângelui din vasele de capacitate venoasă a extremităţilor inferioare, în timp ce mai târziu, creşteri mai mici rezultă din creşterea activităţii inotropice.

Tensiunea arterială sistemică. Datorită creşterii debitului cardiac şi a rezistenţei vasculare a pielii şi a circulaţiilor renale şi splanhnice, tensiunea arterială sistemică (mm Hg) creşte odată cu efortul progresiv. Deşi vasodilataţia în paturile musculare în exerciţiu limitează creşterea presiunii diastolice, presiunea sistolice creşte semnificativ, în special după pragul ventilator, şi poate atinge valori de peste 200 mm Hg la efort maxim.

Răspunsuri ventilatorii

Ventilatie de minute. Datorită creşterii atât a frecvenţei respiratorii, cât şi a volumului curent, ventilaţia pe minut (VE, mL/min) creşte pe parcursul exerciţiului, cu creşteri mari observate după pragul ventilator. Volumul curent se ridică la aproximativ 50% până la 60% din capacitatea vitală, după care creşterile ulterioare ale VE sunt determinate doar de creşterile frecvenţei respiratorii.22,23 La efort maxim, VE este de obicei mai mică de 80% din maximul prezis, aşa cum este estimat prin ventilaţia maximă voluntară (MVV) sau volumul expirator forţat în 1 x 40V124 secunde (40V12).

Echivalenţi de ventilaţie pentru oxigen şi dioxid de carbon. Răspunsul ventilator poate fi exprimat în funcţie de cantitatea de ventilaţie pe litru de oxigen consumat (V e/V O2, fără unitate) sau per litru de dioxid de carbon expirat (V e/V CO2, fără unitate). Ambele rapoarte rămân relativ constante (~24 până la 30) prin exerciţiul timpuriu, deoarece ventilaţia creşte proporţional cu V O2 şi V CO2. Datorită creşterilor mari ale VE observate mai devreme, ambii parametri cresc după pragul ventilator, atingând un vârf în jurul valorii de 35 până la 40, cu creşteri puţin mai mari observate în V e/V O2.6 Ambii parametrii pot fi crescuti la efortul timpuriu la persoanele foarte în formă sau anxioase, dar de obicei revin la intervalul normal pe măsură ce exerciţiul progresează şi ating nivelul ventilaţiei. Gama de echivalente ventilatorii observate la indivizi normali reflectă variabilitatea impulsurilor respiratorii din populaţie.

Fracţia spaţiului mort. Din cauza volumelor curente crescute şi a recrutării vasculaturii pulmonare care rezultă din creşterea fluxului sanguin pulmonar, fracţia de spaţiu mort (Vd/Vt, fără unitate) scade în mod normal de la 0,3 la 0,4 în repaus la mai puţin de 0,2 la efort maxim, cu cele mai scăzute valori observate la indivizii mai tineri.6

Schimbul de gaze

Presiunile parţiale arteriale şi de sfârşit de maree ale dioxidului de carbon. În ciuda creşterii Vco2, presiunea arterială (PaCO2, mm Hg) şi presiunea parţială de sfârşit (Petco2, mm Hg) a dioxidului de carbon rămân aproape de normal prin exerciţiul timpuriu, datorită faptului că ventilaţia alveolară creşte proporţional cu creşterea V CO2. Valorile scăzute pot fi observate la indivizii normali care hiperventilă la începutul exerciţiului, dar aceste valori se normalizează de obicei în primele câteva minute de lucru. După pragul ventilator, ventilaţia minute şi alveolară cresc disproporţional cu creşterea V CO2 şi, ca urmare, atât Pco2 arterial, cât şi Petco2 scad, astfel încât ambele valori sunt aproape întotdeauna mai mici de 40 mm Hg la V O2max.25

Presiunile parţiale arteriale şi de sfârşit de maree ale oxigenului şi diferenţa de oxigen alveolar-arterial. Sub pragul ventilator, atât presiunea parţială a oxigenului (Peto2, mm Hg), care este utilizată ca măsură surogat a tensiunilor de oxigen alveolare, cât şi arterială (Po2, mm Hg), rămân în intervalul normal, la fel ca atât saturaţia arterială de oxigen (Sao2, %), cât şi diferenţa alveolar-oxigen (mmA)agpo2 arterială. Pe măsură ce indivizii normali îşi trec pragul ventilator şi se apropie de efort maxim, Peto2 creşte din cauza ventilaţiei alveolare care creşte disproporţional cu V O2

În timp ce Po2 alveolară creşte, Po2 arterială rămâne neschimbată datorită unei CvO2 mai scăzute şi a şuntării fiziologice normale. Ca rezultat, (Aa)Po2 creşte uşor cu exerciţii fizice intense. La o minoritate de indivizi cu o capacitate ridicată de VO2max, Po2 arterial şi So2 arterial pot scădea în timpul efortului târziu, fenomen denumit hipoxemie arterială indusă de efort26'27.

În CPET, modificările în mulţi dintre parametrii descrişi mai devreme pot fi identificate din datele tabulare, dar sunt adesea apreciate cel mai bine grafic folosind o abordare dezvoltată de Wasserman şi colegii28, în care nouă grafice separate sunt afişate într-un format standardizat. Răspunsurile la exerciţii la indivizi normali descrise mai devreme sunt descrise în acest mod în Figura 26-2.

Schimbări cu vârsta

Poate cea mai importantă schimbare a răspunsurilor la efort odată cu îmbătrânirea este scăderea capacităţii maxime de efort, care a fost raportată în mod constant atât în studii transversale29,30, cât şi în studii longitudinale.31,32. variaţie atribuibilă diferenţelor în designul studiului, cum ar fi vârsta participanţilor, nivelurile de activitate la momentul înscrierii şi intervalele de timp în care s-a desfăşurat studiul.32 Deşi unele studii demonstrează o rată mai lentă de scădere a persoanelor active în comparaţie cu indivizii sedentari,31 altele34 nu au raportat niciun efect al nivelului de activitate asupra scăderilor legate de vârstă în

O2max. Programele de formare pentru persoanele în vârstă sedentare pot fi capabile să inverseze o mare parte a declinului legat de vârstă în

O2max,35 care accelerează în etapele ulterioare ale vieţii.36

Etiologia scăderii V O2max variază în funcţie de perioada de timp examinată. Între 20 şi 50 de ani, scăderea VO2max este în mare parte atribuită deficienţei extracţiei periferice a oxigenului,32 în timp ce modificările ulterioare sunt legate de deficienţa extracţiei periferice şi scăderea debitului cardiac maxim din cauza incapacităţii de a creşte volumul stroke la efort maxim37. muşchiul scheletic sau distribuţia fluxului sanguin la efort maxim32; scăderea debitului cardiac poate reprezenta incidenţa tot mai mare a stărilor comorbide care afectează performanţa cardiacă.37

Diferențele de gen

Comparaţiile dintre răspunsurile la efort la bărbaţi şi femei sunt dificile, deoarece majoritatea studiilor privind răspunsurile fiziologice la efort au fost efectuate la bărbaţi. Dovezile disponibile arată că femeile au aceleaşi răspunsuri calitative la exerciţii fizice ca şi bărbaţii, dar au un V O2max mai scăzut, chiar şi după ce ţin cont de diferenţele în masa corporală slabă şi starea de antrenament. scăderea VO2max la femei în comparaţie cu bărbaţii, un studiu amplu, recent, transversal, nu a găsit diferenţe în acest sens.36

Răspunsurile ventilatorii şi schimbul de gaze pot diferi, de asemenea, în funcţie de sex, unele studii notând Ve/VO2 şi V e/V CO2 mai mari la femei36,39,41, iar altele raportând Po2 mai mare (Aa) la femeile în formă, la niveluri ridicate de consum de oxigen.42 La intensităţi mari de efort, femeile se pot baza, de asemenea, mai mult decât bărbaţii pe o sursă de grăsime şi o oxidare ca rezultat mai scăzută. raport.43,44

Obezitatea

Persoanele obeze care nu au boli cardiace sau pulmonare de bază prezintă un VO2max mai mic decât cel estimat pentru vârstă şi sex atunci când sunt exprimate pe kilogram de greutate corporală reală, dar valori normale atunci când sunt ajustate pentru greutatea corporală ideală. Din cauza cerinţelor metabolice crescute care rezultă din creşterea greutăţii lor, totuşi, se observă câteva diferenţe importante în raport cu persoanele neobeze. V O2 pentru orice nivel dat de muncă este mai mare decât la cei neobezi, deşi rata de modificare a consumului de oxigen pentru o anumită modificare a ratei de lucru (AVO2/AWR) rămâne aceeaşi.45,46 Persoanele obeze au, de asemenea, o creştere semnificativă a V O2 atunci când pedalează fără rezistenţă (pedalare fără încărcare) din cauza solicitărilor de energie ale mişcării grele a picioarelor, care nu se reflectă asupra ritmului gravitaţiei47. ergometru.

O altă consecinţă a cerinţelor metabolice crescute este o creştere a VE pentru o anumită rată de lucru în comparaţie cu cei neobi, datorită producţiei adăugate de CO2 din ţesuturile suplimentare.45 Acest lucru se realizează de obicei prin creşterea frecvenţei respiratorii, mai degrabă decât a volumului curent, despre care unele date sugerează că este scăzut în timpul efortului faţă de indivizii normali,48,49 posibil datorită încărcăturii inspiratorii crescute asociate cu peretele toracic suplimentar. Persoanele obeze au, de asemenea,

dificultăţi în a scădea volumul pulmonar la sfârşitul expiraţiei în timpul efortului, probabil ca urmare a limitării fluxului expirator şi a captării aerului.49,50.

Prezenţa şi amploarea diferenţelor observate în aceşti parametri pot fi o funcţie a gradului de obezitate, diferenţe mai mari observate la indivizii mai grei. Prezenţa sau absenţa unor afecţiuni comorbide poate fi, de asemenea, importantă, aşa cum au demonstrat Vanhecke şi colegii,51 care au arătat că persoanele obeze (indicele de masă corporală mediu 49 ± 9 kg/m2) cu apnee obstructivă în somn (OSA) au VO2max mai scăzut, tensiune arterială sistolica şi diastolică crescută şi pacienţii cu tulburări de recuperare a frecvenţei cardiace fără OSA.

PERSOANE FIZICE CU BOLĂ CARDIOPULMONARĂ SUBIACENTĂ

Răspunsurile fiziologice la exerciţii descrise mai devreme sunt modificate de prezenţa bolii cardiopulmonare subiacente, cu răspunsuri diferite observate în funcţie de procesul particular al bolii.

Vo2/HR

HR (bpm) (mL/bataie)

Lucru (waţi)

Vo2 (ml/min)

Vco2 (ml/min)

Vco2 (ml/min)

'Ve / Vo2 (mL/min) 'Ve / Vco2 (mL/min)

Ve (l/min)

Lucru (waţi)

Peto2 (mm Hg) Petco2 (mm Hg)

Figura 26-2 Diagrama cu nouă casete care afișează răspunsurile așteptate la exerciții fizice la indivizi normali. A, ventilație pe minut (Ve) față de wați; B, ritmul cardiac și pulsul de oxigen (Vo2/HR) față de wați; C, consumul de oxigen (\/o2) și producția de dioxid de carbon (Vco2) față de wați; D, Ve versus Vco2; E, Vco2 versus Vo2; F, echivalenți ventilatori pentru oxigen (Ve/Vo2) și echivalenți ventilatori pentru dioxid de carbon (Ve/Vco2) față de wați; G, volumul curent (VT) versus VE; H, raportul de schimb respirator (R) față de wați; I,

presiunea parţială a oxigenului la sfârşitul mareei (PETO2) şi presiunea parţială la sfârşitul mareei a dioxidului de carbon (PETCO2) faţă de waţi. Etichetele pentru variabilele axei y sunt prezentate în partea de sus a fiecărui grafic. Reţineţi că pentru variabilele de pe axele x şi y cele mai mici valori sunt în colţul din stânga jos al fiecărui grafic. (Modificat din Luks AM, Glenny RW, Robertson HT: Introduction to cardiopulmonary exercise testing. New York, 2013, Springer, Fig. 3-1.)

Insuficienţă cardiacă

Ca şi în cazul indivizilor normali, exerciţiul maxim la pacienţii cu insuficienţă cardiacă este limitat de cantitatea de sânge care poate fi livrată muşchilor care se antrenează (adică au o limitare cardiacă la exerciţiu). Ca rezultat, pacienţii cu insuficienţă cardiacă demonstrează aceleaşi modele de răspunsuri fiziologice în timpul efortului progresiv la un maxim limitat de simptome, deşi cu diferenţe semnificative în magnitudinea multor răspunsuri observate.

Cea mai importantă diferenţă este scăderea V O2max şi rata maximă de lucru în raport cu indivizii normali. Scăderea VO2max, care nu variază în magnitudine între pacienţii cu disfuncţie sistolice sau diastolică,52,53 rezultă dintr-o incapacitate de a creşte debitul cardiac în mod adecvat datorită răspunsurilor afectate ale volumului stroke la efort progresiv, notate prin scăderea VO2/HR. Pragul ventilator este încă de obicei atins la 50% până la 60% din V O2max, dar deoarece V O2max este scăzut, pragul este la un V O2 mai scăzut în comparaţie cu indivizii normali.

Mulţi pacienţi cu insuficienţă cardiacă compensează scăderea volumului vascular cerebral cu o creştere a frecvenţei cardiace pentru orice nivel dat de muncă. Ca urmare, rezerva de ritm cardiac la efort maxim este de obicei mică (<20 bătăi/min). Există totuşi o variabilitate considerabilă a acestor răspunsuri, unii pacienţi manifestând incapacitatea de a creşte frecvenţa cardiacă cu exerciţii fizice progresive, fenomen denumit incompetenţă cronotropă, care persistă chiar şi după întreruperea tratamentului cu P-blocante.54 Pacienţii cu insuficienţă cardiacă pot demonstra, de asemenea, o scădere anormală a frecvenţei cardiace la oprirea efortului. În special, recuperarea ritmului cardiac, care are loc ca urmare a reactivării tonusului vagal55 şi este definită ca diferenţa dintre ritmul cardiac de vârf şi ritmul cardiac la 1 minut în perioada de recuperare, este scăzută în comparaţie cu indivizii normali.

Răspunsurile ventilatorii modificate au fost descrise, de asemenea, la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, incluzând rezistenţa crescută a căilor respiratorii56, limitarea fluxului expirator la ritmuri scăzute de lucru57 şi o rezervă ventilatorie crescută datorită faptului că nu sunt capabili să lucreze atât de mult şi, prin urmare, nu necesită o V E mare. creşterea V e/V CO2 la pragul ventilator sau o pantă crescută a relaţiei dintre aceşti parametri (A'V e/AV CO2).52,53 Cea mai probabilă cauză a acestui fenomen este creşterea spaţiului mort fiziologic din cauza perfuziei pulmonare afectate. Studiile au arătat, de exemplu, că

ineficienţa ventilatorie este legată de tonusul vascular pulmonar anormal58 sau disfuncţia ventriculară dreptă59 şi de fapt se îmbunătăţeşte în urma tratamentului cu inhibitori de fosfodiesteraza şi îmbunătăţiri ale funcţiei ventriculare drepte, chiar şi atunci când funcţia ventriculară stângă este neschimbată.60.60. producţie.61

Între 13% şi 50% dintre pacienţii cu insuficienţă cardiacă demonstrează un alt răspuns ventilator anormal, denumit ventilaţie oscilativă la efort, în care ventilaţia la efort este marcată de o periodicitate similară cu cea observată în apneea centrală de somn.62-64 Mecanismul pentru aceasta nu este clar, dar se poate referi la creşterea timpilor circulatori, creşterea sensibilităţii chemoreceptorilor periferici, creşterea sensibilităţii la chemoreceptori periferici, creşterea răspunsului ventilator, congestie pulmonară şi creşterea semnalului respirator, congestie pulmonară. reflexul periferic originar din muşchiul scheletic) legat de anomalii metabolice musculare.64 Ventilaţia oscilativă la efort poate fi un marker al indicelui cardiac redus atât în repaus, cât şi în timpul efortului65 şi se poate îmbunătăţi, de asemenea, în urma intervenţiilor terapeutice îndreptate către insuficienţa cardiacă subiacentă, cum ar fi tratamentul cu sildenafil66 sau un program de antrenament la efort67. hipoxemie în timpul efortului, chiar dacă presiunea de ocluzie a arterei pulmonare este crescută.68,69

Modelul răspunsurilor la efort observat la pacienţii cu insuficienţă cardiacă este afişat grafic în Figura 26-3.

Boala vasculară pulmonară (pentru discuţii despre aspectele clinice ale bolii vasculare pulmonare, vezi capitolul 58)

În multe privinţe, pacienţii cu boli vasculare pulmonare, cum ar fi hipertensiunea arterială pulmonară (HAP) şi hipertensiunea pulmonară tromboembolica cronică, demonstrează răspunsuri fiziologice la efort progresiv similar cu cele observate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Faţă de indivizii normali, V O2max, rata maximă de lucru şi V O2/HR sunt scăzute în timp ce pragul ventilator este atins la un VO2 mai mic. Similar pacienţilor cu insuficienţă cardiacă, scăderea observată a V O2max, care se corelează invers cu presiunea arterială pulmonară medie,70 se datorează incapacităţii de a creşte debitul cardiac ca răspuns la efort. Scăderea debitului cardiac la pacienţii cu hipertensiune pulmonară există deoarece ventriculul drept nu poate preîncărca în mod adecvat ventriculul stâng din cauza rezistenţei vasculare pulmonare mari.71 Faptul că tratamentul cu un vasodilatator pulmonar precum sildenafilul pe o perioadă de câteva luni duce la îmbunătăţiri atât ale V O2max cât şi ale V O2/HR oferă sprijin pentru acest concept.72

Aceşti pacienţi demonstrează, de asemenea, răspunsuri ventilatorii anormale, inclusiv creşteri ale V e/V O2 şi V e/V co2 73,74 de o magnitudine mai mare decât cele observate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă din clasa funcţională similară New York Heart Association (NYHA). sildenafil.72 În funcţie de amploarea ocluziei vasculare şi de diferenţele ulterioare în spaţiul mort fiziologic, gradul de ineficienţă ventilatorie, măsurat prin A'V e/AV CO2, poate varia în magnitudine între clasele de pacienţi cu boală vasculară pulmonară, cu valori

mai mari observate la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară tromboembolica cronică, comparativ cu HAP.

Pe lângă aceste asemănări, o diferenţă importantă între insuficienţa cardiacă şi boala vasculară pulmonară este observată în răspunsurile la presiunea arterei pulmonare. Spre deosebire de indivizii normali sau de pacienţii cu insuficienţă cardiacă, în care presiunea în artera pulmonară creşte doar modest odată cu creşterea efortului, pacienţii cu boli vasculare pulmonare experimentează creşteri mari ale presiunii arteriale pulmonare odată cu creşterea fluxului sanguin din cauza defectării recrutării şi distenţiei vasculaturii pulmonare.77,78.

Spaţiul mort fiziologic se modifică, de asemenea, într-un mod diferit. În timp ce Vd/Vt scade de la 0,3 la 0,4 în repaus la mai puţin de 0,2 la efort maxim la indivizi normali şi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, scade doar uşor şi poate chiar creşte la pacienţii cu boală vasculară pulmonară. şi, respectiv, hipertensiune pulmonară tromboembolică cronică. Acest răspuns este anormal deoarece perfuzia multor unităţi pulmonare nu creşte proporţional cu ventilaţia alveolară din cauza deficienţei recrutării şi distensiei. În plus, dacă pacienţii dezvoltă şunt de la dreapta la stânga prin deschiderea unui foramen oval permeabil în timpul efortului, CO2 expirat mediu scade, ducând la Vd/Vt calculat mai mare. Ca rezultat al spaţiului mort fiziologic anormal, PETCO2 este scăzut în raport cu indivizii normali în toate etapele exerciţiului, proporţional cu limitarea funcţională a pacientului.70

O ultimă diferenţă importantă este faptul că pacienţii cu boală vasculară pulmonară dezvoltă hipoxemie cu exerciţii fizice progresive chiar şi în absenţa hipoxemiei în repaus. De exemplu, Deboeck şi colegii75 au raportat o saturaţie de oxigen prin pulsioximetrie de 86 ± 2% la efortul maxim la pacienţii cu HAP, comparativ cu 96 ± 3% la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu clasă funcţională NYHA similară, iar D'Alonzo şi colegii79 au raportat o medie (Aa)PO2 de 45 ± 3%.

Vo2/HR

HR (bpm) (mL/bataie)

Vo2 (ml/min)

Vco2 (ml/min)

Vco2 (ml/min)

Lucru (waţi)

Ve / Vo2 (mL/min)

Ve / Vco2 (mL/min)

Ve (l/min)

Lucru (waţi)

Peto2 (mm Hg) Petco2 (mm Hg)

Figura 26-3 Insuficienţă cardiacă comparativ cu normal. Grafic în nouă casete care demonstrează răspunsurile fiziologice aşteptate la exerciţii fizice la pacienţii cu limitare cardiacă din cauza insuficienței cardiace subiacente (linii continue) în comparaţie cu indivizii normali (linii punctate). Dispunerea graficelor este aceeaşi ca în Figura 26-2. (Modificat din Luks AM, Glenny RW, Robertson HT: Introduction to cardiopulmonary exercise testing. New York, 2013, Springer, Fig. 3-3.)

populatia. (Pentru discuţii clinice despre mecanismele hipoxemiei, vezi capitolul 4.)

Descoperirile notate mai devreme se referă la pacienţii cu HAP în repaus. Lucrări recente sugerează că măsurarea variabilelor hemodinamice în timpul efortului poate identifica un fenotip intermediar între indivizii sănătoşi şi HAP evidentă în care indivizii dezvoltă o presiune medie în artera pulmonară mai mare de 30 mm Hg în timpul exerciţiului.82-84 Acest grup poate reprezenta o formă timpurie de HAP. Protocoalele standardizate care să ghideze practica clinică cu privire la aceşti pacienţi lipsesc în acest moment.82

Modelul răspunsurilor la efort observat la pacienţii cu boală vasculară pulmonară este afişat grafic în Figura 26-4.

Vo2/HR

HR (bpm) (mL/bataie)

Lucru (waţi)

Vo2 (ml/min)

Vco2 (ml/min)

Vco2 (ml/min)

'Ve / Vo2 (mL/min) 'Ve / Vco2 (mL/min)

Ve (l/min)

Lucru (waţi)

Peto2 (mm Hg) Petco2 (mm Hg)

Figura 26-4 Boală pulmonară vasculară sau pulmonară interstiţială comparativ cu normal. Grafic cu nouă casete care demonstrează răspunsurile fiziologice aşteptate la exerciţii fizice la pacienţii cu modele de limitare a bolii pulmonare vasculare sau interstiţiale pulmonare (linii solide) în comparaţie cu indivizii normali (linii punctate). Deoarece tiparele de răspunsuri la exerciţii fizice în fiecare boală sunt similare, acestea sunt reprezentate împreună mai sus. În graficul din colţul din stânga jos, volumul curent (VT) versus ventilaţia minute (VE), linia albastră continuă (linia 1) reprezintă răspunsul aşteptat pentru un pacient cu boală vasculară pulmonară, în timp ce linia albastră punctată (linia 2) reprezintă răspunsul aşteptat pentru un pacient cu boală pulmonară interstiţială. (Modificat din Luks AM, Glenny RW, Robertson HT: Introduction to cardiopulmonary exercise testing. New York, 2013, Springer, Fig. 3-6.)

Boli pulmonare interstiţiale (pentru discuţii despre aspectele clinice ale bolilor pulmonare interstiţiale, vezi capitolele 63-66)

Pacienţii cu boală pulmonară interstiţială (ILD) manifestă răspunsuri fiziologice în timpul efortului progresiv similar cu cele observate la pacienţii cu boală vasculară pulmonară. În special, ei demonstrează VO2max redus şi rata maximă de lucru (Wmax), creşterea Ve/Vo2 şi Ve/Vco2, volume curente reduse şi frecvenţe respiratorii crescute, Vd/Vt stabilă sau crescută la sfârşitul exerciţiului şi hipoxemie cu Po2 arterială redusă şi (Aa)Po2 crescută. Deşi pacienţii cu ILD pot să nu aibă o scădere a V O2/HR şi pragul ventilator poate să nu fie scăzut în raport cu V O2max, aceste diferenţe nu sunt de obicei suficiente pentru a face distincţia între aceste două clase de pacienţi numai pe baza CPET şi sunt necesare studii suplimentare, cum ar fi testele funcţiei pulmonare (PFT) şi tomografia computerizată (CT). De notat, atunci când ILD se dezvoltă în cadrul unei boli vasculare de colagen, unele dintre aceste răspunsuri pot fi observate înainte ca implicarea pulmonară să fie evidentă pe PFT.85

Există dezbateri cu privire la mecanismul de bază pentru reducerea capacităţii maxime de exerciţiu. Hansen şi Wasserman,86, de exemplu, au demonstrat că funcţia cardiacă anormală din cauza patologiei vasculare pulmonare a fost mai importantă decât factorii sistemului respirator în limitarea exerciţiului, în timp ce Marciniuk şi colegii87 au folosit încărcarea spaţiului mort în timpul exerciţiului pentru a arăta că mecanica respiratorie anormală era factorul mai important. Echivalenţii ventilatori sunt crescuti din cauza

spaţiului mort crescut şi a răspunsului ventilator hipoxic, în timp ce hipoxemia indusă de efort, pentru care riscul este crescut la pacienţii cu o capacitate scăzută de difuzie a monoxidului de carbon (Dlco) pe PFT,88 se datorează unei combinaţii de inegalitate ventilaţie-perfuzie (Va/Q) şi limitare de difuzie.89

Deoarece termenul de boală pulmonară interstiţială reprezintă un grup eterogen de tulburări, răspunsurile fiziologice la efort variază în funcţie de procesul specific de boală. Wells şi colegii,90, de exemplu, au găsit dispnee şi hipoxemie crescute în fibroza pulmonară idiopatică în comparaţie cu scleroza sistemică cu ILD, în timp ce alte studii au arătat, de asemenea, hipoxemie mai gravă, precum şi răspunsuri crescute la presiunea arterei pulmonare la pacienţii cu fibroză pulmonară idiopatică, comparativ cu sarcoidoza şi alte forme de hipertensiune pulmonară sau complicaţie pulmonară ILD. o boală sistemică de bază este asociată cu o toleranţă mai proastă la efort, hipoxemie şi ineficienţă ventilatorie în comparaţie cu pacienţii similari cu artera pulmonară normală 93 94

presiuni.93,94

Modelul răspunsurilor la efort observat la pacienţii cu boală pulmonară interstiţială este afişat grafic în Figura 26-4.

Boală cardiacă congenitală la adulţi

Odată cu îmbunătăţirea asistenţei medicale, mulţi pacienţi cu boli cardiace congenitale ajung la vârsta adultă95, iar utilizarea tot mai mare a CPET în managementul bolii a îmbunătăţit înţelegerea răspunsurilor lor fiziologice la exerciţii fizice. Similar cu cea observată la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, pacienţii cu boală cardiacă congenitală demonstrează reduceri ale V O2max, ritmul maxim de lucru şi ritmul cardiac maxim şi creşteri ale V e/V CO2 comparativ cu indivizii normali.96 În schimb, mulţi pacienţi cu boli cardiace congenitale dezvoltă hipoxemie la sfârşitul exerciţiului. această variabilă nu a fost raportată în seria majoră.

Datorită diversităţii tipului şi severităţii leziunilor congenitale, există o variabilitate semnificativă în amploarea modificărilor observate în V O2max şi V e/V CO2 cu cele mai grave anomalii observate la acei pacienţi cu sindrom Eisenmenger şi leziuni complexe, cum ar fi ventriculul dublu orificiu sau fiziologia univentriculară96,98. În comparaţie cu pacienţii care nu au aceste probleme.98,99 Important, afectarea funcţională nu se limitează la cei cu leziuni semnificative, deoarece chiar şi pacienţii care sunt asimptomatici100 sau cei cu leziuni uşoare, cum ar fi coarctaţia aortă reparată, demonstrează o scădere a V O2max şi creştere a Ve/VCO2 comparativ cu indivizii normali.96 ameliorarea legată, în unele cazuri, de faptul că anomalia este reparată atunci când pacientul este un copil sau un adult.103

Deşi o mare parte din scăderea capacităţii de efort la aceşti pacienţi este atribuită disfuncţiei vasculare cardiace şi pulmonare legate de defectul de bază sau repararea acestuia, unii pacienţi sunt, de asemenea, limitaţi de mecanica respiratorie anormală. Până la 50% dintre pacienţii care au suferit reparaţii chirurgicale au constatări care sugerează o restricţie a spirometriei,104,105, probabil datorită toracotomiilor şi sternotomiilor, adesea

multiple. Cei cu spirometrie anormală prezintă o capacitate de efort şi o clasă funcţională NYHA mai slabă comparativ cu cei cu spirometrie normală.105

Boala pulmonară obstructivă cronică

(pentru discuţii clinice, vezi capitolele 43 şi 44)

Pacienţii cu BPOC uşoară pot avea de fapt o capacitate de efort normală, în timp ce pacienţii cu BPOC moderată până la severă demonstrează scăderi ale VO2max şi rata maximă de lucru proporţională cu severitatea bolii lor, măsurată de stadiul GOLD (Global Initiative for Obstructive Lung Disease). În timp ce exerciţiul este limitat în insuficienţa cardiacă de incapacitatea de a furniza sânge bogat în oxigen muşchilor care se antrenează, pacienţii cu BPOC moderat-severă sunt limitaţi de mecanica respiratorie alterată; pompa lor de ventilaţie eşuează înaintea inimii.

Semnul distinctiv al limitării ventilatorii în BPOC moderată până la severă este faptul că atât Pco2 arterial, cât şi Petco2 rămân stabile sau cresc la sfârşitul efortului, din cauza incapacităţii de a creşte ventilaţia minute şi alveolară ca răspuns la creşterea V CO2 şi, atunci când este prezent, la o acidoză metabolică. Acest fenomen, care este prezent într-o măsură mai mare în stadiile GOLD mai înalte ale bolii,107 rezultă din constrângeri mecanice datorate hiperinflaţiei dinamice în timpul exerciţiului (discutată în continuare mai târziu) şi al relaţiilor modificate ventilaţie-perfuzie.108,109.

În plus, Ve la efort maxim va fi la sau aproape de ventilaţia maximă prevăzută, măsurată de MVV sau FEV1 X 40, un contrast marcat faţă de indivizii sedentari normali şi cei cu insuficienţă cardiacă la care V e/MVV este în mod normal mai mic de 75% până la 80%. Ventilaţia este de obicei mai mare pentru orice ritm de lucru dat şi este de obicei marcată de o frecvenţă respiratorie ridicată, volum curent scăzut, volum expirator final mai mare şi capacitate inspiratorie mai mică în comparaţie cu indivizii normali.110 O altă manifestare a limitării ventilatorii este absenţa unui prag ventilator la majoritatea pacienţilor cu boală severă. Deşi pacienţii cu boală uşoară pot dezvolta totuşi o acidoză metabolică111 şi chiar pot manifesta un prag ventilator la niveluri mai scăzute de VO2 decât indivizii normali110, pacienţii cu boală severă nu vor manifesta astfel de modificări.112 Pe lângă faptul că frecvenţa cardiacă maximă este de obicei mult sub ritmul cardiac maxim prezis în boala severă, absenţa unui prag de ventilaţie înainte ca pragul de ventilaţie este indicativ de eşec al pompei circulatorii este puternic. pompa.

Poate cel mai important motiv pentru aceste manifestări ale limitării ventilatorii este un fenomen denumit hiperinflaţie dinamică. Datorită limitării fluxului expirator care se dezvoltă chiar şi la niveluri scăzute-moderate de efort,

— Bucla debit-volum maxim estimată

Bucla debit-volum maxim

■■■■Respiraţie mare în repaus

— Respiraţia curentă cu exerciţii fizice

Figura 26-5 Limitarea fluxului expirator în timpul efortului la pacienţii cu BPOC. A, Model tipic la indivizi normali. In timpul exercitiului, debitul expirator (linia neagra) ramane sub debitul expirator obtinut intr-o manevra de capacitate vitala fortata (linia albastra). B, Scheme similare pentru un pacient cu BPOC. Curba debit-volum obţinută într-o manevră de capacitate vitală forţată (linia albastră) este deplasată spre stânga (volume mai mari) şi curbilinie, mai ales la volume pulmonare mici, faţă de individul normal (linia maro). La efort, debitul expirator (linia neagră) este egal cu debitul expirator maxim pe o porţiune de expiraţie. RV, volum rezidual; TLC, capacitatea pulmonară totală.

pacienţii cu BPOC trebuie să crească volumele pulmonare la final de expirare şi să-şi încalce volumul de rezervă inspiratorie pentru a creşte VE pe măsură ce activitatea metabolică creşte (Fig. 26-5). Hiperinflaţia care rezultă determină aplatizarea diafragmei, ceea ce limitează forţa contractilă, creşte oboseala muşchilor respiratori şi provoacă dispnee crescută pentru orice nivel de ventilaţie dat.113 Interesant este că pacienţii cu hiperinflaţie dinamică au mai puţină oboseală a muşchilor locomotori în timpul exerciţiului114 deoarece pompa ventilatorie eşuează înaintea grupului muscular nerespirator semnificativ.

Hiperinflaţia dinamică are, de asemenea, efecte hemodinamice semnificative, inclusiv modificări ale preîncărcării şi postîncărcării cardiace care afectează ulterior funcţia cardiacă şi se manifestă ca o scădere a V O2/HR. Amploarea acestei probleme se corelează invers cu creşterea volumelor pulmonare la final de expirare115, iar îmbunătăţirea poate fi observată în urma intervenţiilor care scad hiperinflaţia dinamică, cum ar fi intervenţia chirurgicală de reducere a volumului pulmonar (LVRS).116 Funcţia ventriculară dreptă afectată poate rezulta şi din creşterea rezistenţei vasculare pulmonare datorată vasoconstricţiei pulmonare hipoxice şi, de fapt, a modificărilor structurale ale circulaţiei pulmonare în COPD117. complicată de hipertensiune pulmonară (PAP medie > 40 mm Hg), afectarea funcţiei circulatorii este principalul factor care limitează exerciţiul mai degrabă decât constrângerile ventilatorii.118 Unii pacienţi cu BPOC manifestă şi incompetenţă cronotropă,119 care poate limita răspunsul cardiac la efort. Efortul crescut de respiraţie poate contribui, de asemenea, la limitarea efortului prin limitarea fluxului sanguin către muşchii locomotori.120

O altă caracteristică importantă a exerciţiului progresiv la pacienţii cu BPOC este debutul hipoxemiei cu o (Aa)PO2 lărgită. Această problemă se corelează cu scăderea capacităţii de difuziune121, este mai frecventă atunci când BPOC se datorează mai degrabă emfizemului decât bronşitei cronice, este mai severă la pacienţii cu hipertensiune pulmonară122 şi este mai proeminentă la mersul pe jos, spre deosebire de mersul cu bicicleta.123 Mecanismul predominant este inegalitatea Va/Q, ale cărei efecte sunt amplificate de reducerile fluxului sanguin în timpul exerciţiului şi în funcţie de distribuţia de sânge. ventilaţia, cu toate acestea, inegalitatea Na/Q se poate îmbunătăţi de fapt în timpul efortului, ceea ce explică observaţia că unii pacienţi cu BPOC văd de fapt o îmbunătăţire a Po2 arterială în timpul testării la efort.124,125.

Modelul răspunsurilor la efort observat la pacienţii cu limitare ventilatorie din cauza BPOC este afişat în Figura 26-6.

CARDIOPULMONAR

PROBA DE EXERCIŢI

INDICAŢII ŞI CONTRAINDICAŢII

Indicaţiile pentru CPET sunt clasificate în cinci domenii generale: determinarea etiologiei limitării efortului, evaluarea stării funcţionale, stratificarea riscului pentru intervenţie chirurgicală, prognosticarea rezultatelor legate de boli specifice şi crearea prescripţiilor de exerciţii individualizate pentru programele de reabilitare. Lista indicaţiilor pentru CPET (Tabelul 26-1) este în mare parte compilată din opiniile experţilor, iar dovezile pentru utilitatea CPET variază în funcţie de indicaţie, fiecare dintre acestea fiind revizuită mai târziu.

Determinarea etiologiei dispneei şi efortului

Limitare (pentru discutarea dispneei vezi capitolul 29)

Evaluarea dispneei. Dispneea cu exerciţii fizice este o plângere subiectivă care este rezultatul final al diferitelor boli. Atunci când cauza dispneei nu este evidentă din istoric, examen fizic, teste de laborator (inclusiv concentraţia de hemoglobină şi gaze din sângele arterial în repaus), imagistica toracică şi PFT, CPET poate fi utilizat pentru a cuantifica limitarea exerciţiului unui pacient şi pentru a determina ce sistem limitează exerciţiul. Deşi, ocazional, CPET poate restrânge lista diferenţială la un singur sistem de limitare, cum ar fi

Lucru (waţi)

Vo2/HR

Vo2 (ml/min)

Vco2 (ml/min)

Vco2 (ml/min)

Lucru (waţi)

Ve / Vo2 (mL/min) 'Ve / Vco2 (mL/min)

Lucru (waţi)

Ve (l/min)

Lucru (waţi)

Peto2 (mm Hg) Petco2 (mm Hg)

Figura 26-6 BPOC comparativ cu normal. Grafic cu nouă casete care demonstrează răspunsurile fiziologice aşteptate la exerciţii fizice la pacienţii cu limitare ventilatorie din cauza BPOC (linii solide) în comparaţie cu indivizii normali (linii punctate). (Modificat din Luks AM, Glenny RW, Robertson HT: Introduction to cardiopulmonary exercise testing. New York, 2013, Springer, Fig. 3-4.)

la pacienţii cu incompetenţă cronotropă sau ischemie miocardică, este cel mai util în identificarea celor mai bune studii care trebuie urmate pentru a stabili un diagnostic definitiv.

Primul pas în utilizarea CPET pentru a evalua dispneea este de a determina dacă plângerile subiective ale pacientului şi descrierea limitărilor acestora sunt adecvate pentru gradul de muncă pe care îl pot efectua. Prin urmare, este imperativ ca pacientul să depună un efort maxim în timpul CPET. O gaze sanguine arteriale la sfârşitul exerciţiului poate fi utilă în acest cadru pentru a determina dacă individul a făcut un efort bun, a fost limitat de ventilaţie, a avut spaţiu mort în exces sau a hiperventilat. De asemenea, poate fi util să folosiţi o scală de dispnee126 în timpul unui protocol de exerciţii cu rampe pentru a cuantifica şi a lega sentimentul de dispnee al pacientului cu nivelul de muncă efectuat. De asemenea, este important să întrebaţi pacientul dacă protocolul CPET a reprodus simptomele pacientului de dispnee. Această întrebare după exerciţiu ajută adesea la definirea plângerilor subiective şi la restrângerea diagnosticului diferenţial.

După cum s-a descris mai devreme, modelul de răspuns la exerciţii poate fi utilizat pentru a determina care sistem limitează exerciţiul şi creează probabil senzaţia de dispnee. Într-un grup de 50 de pacienţi trimişi pentru CPET cu dispnee inexplicabilă127, de exemplu, au fost identificate diagnostice ample de limitare cardiacă, limitare pulmonară, obezitate şi/sau decondiţionare şi dispnee psihogenă.

Evaluarea limitării exerciţiului. Pacienţii care se prezintă mai degrabă cu limitarea efortului fizic decât cu dispnee ca o plângere afirmă că pur şi simplu nu pot efectua cantitatea de muncă pe care ar putea-o face în trecut. Aceste plângeri tind să fie mai vagi şi mai dificil de rezolvat după istoria obişnuită şi studiile standard. CPET este util în acest cadru pentru a cuantifica cantitatea de muncă pe care o poate efectua un individ într-un test supravegheat şi pentru a o compara cu ceea ce spune că poate face în timpul activităţilor vieţii de zi cu zi. Tabelul 26-2 oferă o estimare aproximativă a consumului maxim de oxigen care se corelează cu nivelul de exerciţiu pe care un pacient afirmă că poate efectua.128 Este important să reţineţi că există un spectru larg de capacităţi de exerciţiu în populaţia normală. Deşi un individ poate avea un studiu de exerciţiu „normal”, după cum este judecat după consumul maxim de oxigen, răspunsul observat pentru orice individ poate reprezenta o scădere semnificativă a performanţei sale la exerciţiu faţă de un nivel supranormal anterior.

Evaluarea tulburărilor cardiovasculare şi pulmonare combinate. Atunci când indivizii au boli de bază în mai multe sisteme, CPET poate ajuta la determinarea sistemului care este în primul rând responsabil pentru limitarea exerciţiului lor şi poate ghida managementul pacientului. De exemplu, la un pacient atât cu stenoză aortică, cât şi cu BPOC, CPET poate ajuta la determinarea dacă se procedează sau nu la repararea valvei. Dacă un astfel de pacient ar fi limitat în primul rând de capacitatea sa ventilatorie, repararea valvei aortice ar putea să nu fie indicată, deoarece în urma intervenţiei chirurgicale individul ar fi încă limitat semnificativ de capacitatea sa

ventilatorie. În timp ce ajută la identificarea sistemului primar de limitare, CPET nu poate împărți cantitativ gradul de limitare datorat fiecăruia dintre sistemele afectate.

Diagnosticarea bronhoconstricției induse de efort. CPET poate fi utilizat pentru a diagnostica bronhoconstricția indusă de efort, o bronhoconstricție tranzitorie, reversibilă, care se dezvoltă în timpul sau după efortul intens, care este prezentă la mai mult de 10% din populația generală și până la 90% dintre persoanele diagnosticate anterior cu astm bronșic. Capitolul 25), provocarea exercițiului folosind alergare liberă, bandă de alergare sau ergometrie cu ciclu a fost folosită pentru a provoca bronhoconstricția indusă de efort încă din anii 1970130 și, împreună cu hiperventilația voluntară eucapnică, este o modalitate de testare mai sensibilă și mai specifică. aer de calitate și debite mari (>100 L/min)132 și ar trebui efectuate conform ghidurilor publicate.133,134.

Datorită problemelor logistice asociate provocărilor exercițiului, Comisia Medicală a Comitetului Olimpic Internațional recomandă hiperventilația voluntară eucapnică131 ca modalitate inițială de testare urmată de CPET dacă hiperventilația voluntară eucapnică nu este diagnostică.135

Evaluarea stării funcționale și

Gradul de afectare

Măsurile cantitative ale capacității de efort sunt, de asemenea, utile în determinarea eligibilității pentru dizabilitate, deoarece testele statice precum PFT și fracția de ejecție cardiacă prin ecocardiografie nu se corelează bine cu capacitatea de efort. dintre acești parametri PFT. În ciuda acestor probleme, declarația Societății Toracice Americane privind evaluarea deficienței și a dizabilității140 afirmă că afectarea poate fi determinată din studiile standard ale funcțiilor pulmonare în majoritatea cazurilor și că testarea ulterioară cu CPET poate fi de ajutor în situații selectate. Este important că cuantificarea deficienței informează, dar nu o definește, deoarece evaluarea dizabilității necesită contribuții sociale, economice, de mediu și de altă natură.141 În mare parte, pe baza cunoștințelor empirice, au fost propuse estimări aproximative ale muncii pe care o persoană ar trebui să o poată efectua (Tabelul 26-3).

Stratificarea riscurilor

Evaluarea riscului pentru chirurgia toracică. O serie de studii au analizat CPET preoperator pentru a determina dacă rezultatele pacientului pot fi prezise pe baza capacității de efort.142-145 Deși studiile disponibile nu au folosit modele randomizate, controlate și implică în general un număr mic de pacienți din centre unice, ele arată o asociere între capacitatea de efort și rezultatele clinice după intervenții chirurgicale majore. Bazându-se pe aceste dovezi, un grup de experți al Colegiului American al Medicilor în Piept146 a conceput un algoritm care încorporează CPET împreună cu Indicele de risc cardiac revizuit toracic,147.

Tabelul 26-3 Insuficienţă determinată prin testul de efort cardiopulmonar

Pe baza recomandărilor Societăţii Toracice Americane: Evaluarea deficienţei/dizabilităţii secundare tulburărilor respiratorii. Am Rev Respir Dis 133(6):1205-1209, 1986.

spirometrie, Dlco şi performanţă la urcarea scărilor sau testul de mers cu navetă pentru a ghida selecţia abordării terapeutice adecvate la pacienţii cu cancer pulmonar (Fig. 26-7). Abordarea generală poate fi folosită probabil ca bază pentru orice intervenţie chirurgicală de rezecţie pulmonară. Pacienţii care necesită CPET ca parte a acestui algoritm sunt consideraţi cu risc scăzut (risc aşteptat de mortalitate < 1%) dacă VO2max este mai mare de 20 ml/kg/min sau mai mult de 75% din estimat. Sunt consideraţi cu risc ridicat (mortalitate aşteptată > 10%) dacă VO2max lor este mai mic de 10 ml/kg/min sau mai puţin de 35% din estimat. Grupul de experţi a oferit acestui algoritm o recomandare puternică pe baza experienţei lor, deşi trebuie recunoscut că nu există date care să demonstreze utilitatea acestei abordări sau să o compare cu alţi algoritmi de stratificare a riscului care nu utilizează CPET.148

Pe lângă stratificarea riscului, CPET oferă o mulţime de informaţii care ajută la identificarea acelor sisteme responsabile pentru capacitatea aerobă redusă. Odată identificate aceste sisteme, pot fi implementate corecţii pentru a îmbunătăţi starea de fitness a pacientului şi pentru a minimiza riscul chirurgical.149 Astfel de paşi ar putea include, de exemplu, revascularizarea coronariană, tratamentul medical sau reabilitarea fizică.

Evaluare pentru chirurgia de reducere a volumului pulmonar. Trialul de referinţă National Emphysema Therapy150 a demonstrat că LVRS a fost în mod clar benefic, dar numai pentru subgrupul de pacienţi definit prin capacitatea lor redusă de efort, atunci când se foloseşte un protocol de exerciţiu modificat, dar oficial. Participanţii la studiu au fost supuşi unui CPET maxim pe un ergometru cu bicicleta în timp ce purtau o mască facială care eliberează un Fio2 de 0,30 şi pedalau timp de 3 minute fără rezistenţă, urmate de creşteri progresive ale ratei de lucru cu 5 sau 10 waţi/min. S-a constatat că acei pacienţi cu o capacitate de efort scăzută, definiţi aici ca mai puţin de 25 W pentru femei şi 40 W pentru bărbaţi, au beneficiat de LVRS.

Evaluarea riscului pentru chirurgia extratoracică. O serie de studii au investigat utilitatea efectuării CPET pentru stratificarea riscului sau identificarea altor comorbidităţi care ar putea fi abordate în perioada perioperatorie. O astfel de abordare a fost investigată într-o varietate de grupuri supuşi unei intervenţii chirurgicale majore, inclusiv cei supuşi reparaţiei abdominal-aortice,151,152 transplant hepatic,153 intervenţii chirurgicale gastrointestinale superioare,154 precum şi pacienţi vârstnici supuşi unei intervenţii chirurgicale intra-abdominale.155 Şapte din cele nouă studii incluse într-o analiză a pacienţilor cu mortalitate mai mare156 au găsit această problemă cu mortalitate mai mare156. Într-una din

studii,155 V O2 la pragul ventilator măsurat preoperator a fost utilizat pentru a determina locația adecvată a spitalului pentru îngrijirea postoperatorie; un VO2 mai mic de 11 ml/kg/min a fost limita în secția de terapie intensivă postoperatorie și un marker al mortalității crescute. În ciuda acestor dovezi, nu există studii prospective care să documenteze beneficiul de supraviețuire sau rentabilitatea utilizării CPET în acest mod.

Prognosticarea rezultatelor clinice

La subiecții normali fără boli specifice și în general în rândul indivizilor cu boală, supraviețuirea este asociată cu o capacitate de efort mai mare.157,158 Cu toate acestea, nu au fost efectuate studii intervenționale pentru a determina dacă antrenamentul pentru îmbunătățirea V O2max crește speranța de viață. Unele dintre populațiile de pacienți pentru care V O2max și alte date derivate din CPET oferă informații de prognostic sunt descrise după cum urmează.

Insuficiență cardiacă. VO2max este datele cele mai obiective disponibile pentru evaluarea capacității de efort la persoanele cu insuficiență cardiacă. Atunci când contribuția insuficienței cardiace la limitarea efortului este incertă, Colegiul American de Cardiologie și Asociația Americană a Inimii recomandă CPET la pacienții care prezintă insuficiență cardiacă pentru a ghida managementul și a determina dacă insuficiența cardiacă este cauza limitării efortului.159 O serie de studii timpurii160-162 au documentat o scădere progresivă a supraviețuirii cu scăderea V O2max. Studii mai recente au arătat relații similare între V O2max și mortalitate.163,164 Important, includerea pacienților tratați cu blocante Ș în serii recente165-167 sugerează acum că ar trebui luat în considerare un prag mai mic de 14 mL/kg/min pentru transplantul de inimă. Cele mai multe studii care investighează utilitatea VO2 pentru prognosticul insuficienței cardiace folosesc valorile tradiționale normalizate în greutate (mL/kg/min), dar din cauza „epidemiei" de obezitate, datele raportate despre consumul de oxigen pot fi necorespunzător de scăzute, iar deciziile pentru transplantul cardiac pot fi înclinate către obezi. Corectarea V o2 pentru masa corporală slabă poate îmbunătăți prognosticul.168,169

Alte variabile CPET pot fi instrumente predictive mai bune decât

O2max. De exemplu, o serie de studii arată că V e/V CO2 sau VE/V CO2 panta170-175 este un predictor precis al mortalității și poate îmbunătăți capacitățile predictive ale modelelor utilizate pentru a ghida managementul insuficienței cardiace.176 Deși majoritatea acestor studii identifică un singur prag peste care

e/V CO2 indică o mortalitate mai mare la pacienții cu insuficiență cardiacă, o analiză mai recentă a lui Arena și colegii170 a creat patru clase pe baza pantei V e/V CO2 și a raportat că supraviețuirea fără evenimente a fost semnificativ diferită între cele patru clase. Când este combinat cu vârful

Figura 26-8 Evenimente cardiace asociate cu rezultatele testelor de efort. Probabilitatea unui eveniment cardiac major a fost mai mare la cei cu un consum maxim scăzut de oxigen (V O2) şi o pantă mare a echivalentelor ventilatorii pentru dioxid de carbon (V e/Vco2) dintr-un test de efort cardiopulmonar. Pacienţii cu un Vo2 maxim mai mic de 8,9 ml/kg/min şi o pantă VE/VCO2 mai mare de 45 au avut o şansă mai mare de 70% de a avea un eveniment cardiac pe o perioadă de 2 ani. (Din Arena R, Myers J, Abella J, et al: Development of a ventilatory classification system in patients with heart failure. Circulation 115(18):2410-2417, 2007.)

VO2, panta Ve/VCO2 diferenţiază şi mai mult care pacienţi sunt expuşi riscului de evenimente cardiace majore (Fig. 26-8). Pe baza celei mai recente literaturi, indivizii cu un VO2max mai mic de 10 ml/kg/min sau o pantă Ve/VCO2 mai mare de 40 au cel mai prost prognostic.177

Alţi parametri care s-au dovedit a fi asociaţi cu rezultate cum ar fi mortalitatea, necesitatea de transplant sau necesitatea de implantare a dispozitivului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă includ recuperarea ritmului cardiac, 178-181 eficienţa absorbţiei de oxigen, 182-184 ventilaţia oscilativă efort, 63,64,185 variabilitatea frecvenţei cardiace, 186,187 şi răspunsuri diferite ale tensiunii arteriale189. Parametrii CPET190-192 sau parametrii CPET combinaţi cu alte informaţii medicale (funcţia renală, ecocardiografie, chestionare)164,193 pentru a ghida prognosticul ca alternativă la strategia tradiţională de utilizare a unui singur parametru.

Boală cardiacă congenitală la adulţi. CPET a apărut ca un instrument valoros în managementul pacienţilor cu boală cardiacă congenitală.96 Ajută la stratificarea riscului şi la determinarea necesităţii şi a timpului intervenţiilor terapeutice. Se consideră că CPET are o importanţă deosebită în această populaţie de pacienţi, deoarece capacitatea de efort auto-raportată s-a dovedit a avea o valoare predictivă slabă194 şi limitarea funcţională poate fi documentată la cei care sunt asimptomatici.100 Similar cu pacienţii cu insuficienţă cardiacă descrişi mai devreme, V O2max100 şi V e/V CO2195 sunt predictori puternici ai mortalităţii. Datorită unei varietăţi de factori, inclusiv eterogenitatea semnificativă a bolii cardiace congenitale la adulţi, decizia când să ia în considerare transplantul de inimă la pacientul adult cu boală cardiacă congenitală este deosebit de complexă, dar CPET poate fi utilă.98,196.

Hipertensiune arterială pulmonară. Evaluarea capacităţii de efort poate fi, de asemenea, utilizată pentru a evalua prognosticul şi răspunsul la tratament la pacienţii cu HAP. De exemplu, Sun şi colegii74 au descoperit că rata maximă de lucru, V O2max, pragul ventilator, pulsul O2 şi panta Ve/VCO2 au fost toate corelate cu clasa NYHA. Yasunobu şi colegii70 au raportat că Petco2 a scăzut progresiv pe măsură ce severitatea bolii a crescut şi s-a corelat direct cu modificările presiunii medii în artera pulmonară. Alte studii au demonstrat o relaţie între supravieţuire şi V O2max şi V e/V co271,197,198 şi că şuntul dreapta-stânga indus de efort persistent şi

eficienţa ventilatorie slabă în timpul evaluărilor în serie au fost foarte predictive pentru rezultatele slabe la pacienţii cu HAP.80

Deşi CPET este o metodă sigură74,199 şi eficientă de a grada severitatea limitării efortului, de a evalua prognosticul şi de a măsura răspunsul la terapie,200 utilizarea CPET este limitată în majoritatea studiilor HAP din cauza unui număr de probleme practice. În schimb, cele mai multe studii se bazează pe testul simplu, mai puţin costisitor şi reproductibil de mers în 6 minute (6MWT, descris mai detaliat mai târziu), care, la fel ca CPET, oferă informaţii de prognostic.201,202 Îmbunătăţirea 6MWT după intervenţia terapeutică poate fi, de asemenea, asociată cu o scădere a mortalităţii203,204, deşi nu toate studiile au validat această descoperire204.

Reţete de exerciţii pentru programele de reabilitare cardiacă şi pulmonară (pentru discuţii despre aspectele clinice ale reabilitării, vezi capitolul 105)

Având în vedere că intensitatea exerciţiilor aerobice este legată atât de îmbunătăţirea capacităţii de exerciţiu, cât şi de riscul de evenimente adverse în timpul exerciţiului, o declaraţie de poziţie comună a Asociaţiei Europene pentru Prevenire şi Reabilitare Cardiovasculară, a Asociaţiei Americane de Reabilitare Cardiovasculară şi Pulmonară şi a Asociaţiei Canadei de Reabilitare Cardiacă a subliniat importanţa evaluării funcţionale folosind teste de efort înainte de a începe un program de antrenament individual, deşi există multe programe de antrenament aerobic. aceste linii directoare propun ca CPET să fie standardul de aur pentru evaluarea şi prescrierea intensităţii exerciţiului. Scopul comitetului este de a trece de la o prescripţie de intensitate a exerciţiilor aerobe „bazate pe intervale" la o prescripţie de intensitate a exerciţiilor aerobe „bazate pe prag", pentru a maximiza beneficiile obţinute prin utilizarea antrenamentului cu exerciţii aerobice în reabilitarea cardiacă.10

În mod similar, declaraţia Societăţii Toracice Americane şi a Societăţii Europene de Respiraţie privind reabilitarea pulmonară206 afirmă că, înainte de a iniţia reabilitarea pentru BPOC, CPET ar trebui luată în considerare ca parte a unei evaluări amănunţite pentru a identifica factorii care contribuie la limitarea efortului, pentru a determina prescripţia de exerciţii şi pentru a evalua siguranţa prin monitorizarea ECG şi a tensiunii arteriale pentru riscuri potenţiale207. (80% din Wmax în testul incremental) sunt mai eficiente decât programele mai puţin intense (50% din Wmax) la pacienţii cu BPOC. În absenţa limitării cardiovasculare, programul de antrenament la aceşti indivizi poate începe la sau peste intensitatea pragului ventilator, cu creşterea progresivă a limitelor de toleranţă.208,209 La pacienţii care nu pot atinge pragul ventilator în timpul testării incrementale, antrenamentul poate începe la un nivel mai apropiat de intensitatea maximă obţinută112. testarea standardizată facilitează ţinte de intensitate mai mare şi antrenament mai eficient.207

Din punct de vedere practic, un studiu CPET formal poate să nu fie necesar pentru a construi un program de exerciţii personalizat, iar alţii au folosit variabile obţinute în 6MWT, cum ar fi ritmul cardiac de vârf,210 pentru a ţinti nivelurile de efort. În ciuda opiniilor

experţilor conform cărora CPET sau 6MWT ar trebui utilizate pentru a crea programe de antrenament individualizate, nu există date care să arate că prescripţia de exerciţii fizice derivată prin aceste mijloace îmbunătăţeşte calitatea vieţii sau supravieţuirea.

CONSIDERAŢII DE SIGURANŢĂ ŞI CONTRAINDICAŢII LA CPET

Efectuarea unui CPET nu este lipsită de riscuri, iar decizia de a efectua testul trebuie să reflecte luarea în considerare a acelor riscuri în raport cu beneficiile în ceea ce priveşte informaţiile obţinute. Mai multe sondaje contemporane indică faptul că riscurile de complicaţii care necesită spitalizare sunt scăzute; riscul de aritmii grave, infarct miocardic acut sau moarte subită cardiacă în timpul sau imediat după un test de efort sunt mai mici de 0,2%, 0,04% şi 0,01%, respectiv.211 Această estimare surprinde riscul pentru întreaga populaţie de indivizi care efectuează CPET şi este probabil să varieze în funcţie de pacientul său. Din păcate, estimările de risc nu sunt disponibile pentru fiecare afecţiune posibilă, iar clinicianul trebuie să folosească raţionamentul clinic pentru a evalua riscul şi pentru a informa fiecare individ.

Unele boli prezintă riscuri semnificativ mai mari şi reprezintă contraindicaţii absolute sau relative pentru efectuarea CPET (vezi Tabelul 26-1). Pacienţii cu defibrilatoare cardiace implantabile (ICD) necesită, de asemenea, o atenţie specială. Documentaţia privind setările defibrilatorului trebuie revizuită înainte de exerciţiu pentru a se asigura că ritmul cardiac de vârf în timpul testului nu afectează viteza la care defibrilatorul este setat să se descarce. Cu toate acestea, funcţia defibrilatorului nu ar trebui să fie complet dezactivată, deoarece trebuie menţinută capacitatea de a defibrila pacienţii care dezvoltă aritmii în timpul testului de efort.

EFECTUAREA TESTELOR DE EXERCITIV

Echipament de exerciţiu

O serie de sisteme de monitorizare a exerciţiilor disponibile comercial permit măsurători respiraţie cu respiraţie ale gazelor expirate. Componentele generale ale acestor sisteme includ un traductor de flux de aer pentru a măsura volumele fiecărei inhalări şi expiraţii şi analizoare rapide de gaz pentru a măsura O2 şi CO2 în timpul inspiraţiei şi expiraţiei. Pe măsură ce tehnologiile s-au îmbunătăţit, aceste componente au devenit mai fiabile, dar necesită încă teste de calibrare stricte şi zilnice pentru a asigura date exacte. Sunt disponibile mai multe resurse cu recomandări pentru procedurile de calibrare şi controlul calităţii.6,9,177 Măsurătorile schimbului de gaze în timpul exerciţiului ar trebui să fie reproductibile şi, prin urmare, este o bună practică ca una sau două persoane din laboratorul de exerciţii să efectueze lunar CPET pentru a confirma că datele lor rămân stabile în timp. Atât testele maxime, cât şi cele submaximale pot fi utilizate în acest scop, deoarece datele reproductibile sunt generate în ambele cazuri.

Modalităţi şi protocoale de exerciţiu

Ciclu-ergometru versus bandă de alergare. Capacitatea funcţională este de obicei evaluată în CPET prin exerciţiul individual pe un cicloergometru staţionar sau o bandă de alergare motorizată. Oricare dintre modalităţi poate fi utilizată pentru a determina creşterea progresivă a ratei de lucru la subiecţi. Munca progresivă este produsă pe cicloergometru prin creşterea rezistenţei la pedalare. Prin intermediul frânării electronice şi al senzorilor, este posibilă măsurarea muncii efectuate de individ şi cuantificarea muncii în timp ca o rată în waţi (W). Munca progresivă este produsă pe banda de alergare prin creşterea gradului şi a vitezei benzii de alergare. Deoarece mişcarea braţelor şi ridicarea greutăţii corporale în timpul mersului/alergaţii pe banda de alergare se adaugă la munca efectuată, munca pe banda de alergare depinde mai mult de greutatea unui individ şi, prin urmare, este mai greu de cuantificat decât în cazul ergometriei cu ciclu, în care muşchii picioarelor fac marea majoritate a muncii şi greutatea individului este susţinută de bicicletă. Munca pe banda de alergare este măsurată în raport cu cheltuielile energetice de odihnă ale fiecărui individ şi este de obicei exprimată în termeni de echivalenţi metabolici (MET). Un MET reprezintă cantitatea de oxigen consumată în repaus şi fiecare etapă succesivă atinsă într-un anumit protocol de bandă de alergare corespunde unui nivel mai ridicat de METS care, la rândul său, poate fi legat de consumul de oxigen al individului (1 MET = 3,5 mL O2/kg/min la adultul mediu).212 După cum sa discutat anterior, consumul de oxigen este, de asemenea, legat de creşterea ciclului de oxigen, cu o rată de muncă mai mare pe ciclul de lucru. la o rată de 10 ml/min/ watt peste valoarea de repaus. Prin urmare, waţi şi MET pot fi comparaţi aproximativ prin V O2 partajat şi depind de greutatea individului. Tabelul 26-4 oferă exemple de waţi, consum de oxigen şi MET pentru doi indivizi cu greutăţi diferite, pentru a oferi cititorului o idee generală despre cum se compară aceste măsuri de lucru.

Ambele modalităţi de exerciţiu pot impune rate de lucru în creştere progresivă, care oferă o serie de consumuri de oxigen pentru a identifica modelele de exerciţii descrise mai devreme în acest capitol. Rezistenţa şi, prin urmare, waţi în ergometria ciclului pot fi crescute fie în mod continuu, fie în trepte în timp. Ratele de lucru pe banda de alergare sunt de obicei crescute în conformitate cu protocoale specifice, cum ar fi

Tabelul 26-4 Comparaţia consumului de oxigen şi echivalenţilor metabolici (MET) la diferite niveluri de muncă la indivizi cu greutăţi diferite

VO2 creşte cu o rată de 10 ml/min/watt peste valoarea de repaus. Un MET reprezintă cantitatea de oxigen consumată în repaus.

Bruce,213 Balke,214 sau Naughton215 care definesc modul de modificare a vitezei şi înclinării benzii de alergare în timp. Rampa sau treptele de lucru ar trebui alese astfel încât subiecţii să poată efectua 10 până la 12 minute de exerciţiu înainte de a-şi atinge V O2max, deoarece acest interval de timp oferă de obicei rezoluţia temporală necesară pentru a identifica modelele de răspunsuri la efort. Estimările V O2max tind să fie cu 10% până la 15% mai mari folosind o bandă de alergare în comparaţie cu un cicloergometru, datorită

muncii suplimentare efectuate de braţe atunci când mergi sau aleargă. Fiecare modalitate poate oferi avantaje în funcţie de pacient şi de obiectivele testului. În timp ce cicloergometria tinde să fie mai bună pentru pacienţii care sunt obezi sau au probleme de mers şi este mai potrivită pentru extragerea gazelor sanguine arteriale, testarea pe banda de alergare poate fi preferată la pacienţii ale căror simptome sunt provocate de mers şi alergare sau la pacienţii cu stimulatoare cardiace activate de exerciţii care simt mişcarea braţului.

Testarea de efort cardiopulmonară invazivă. Atunci când comorbidităţile concurente la un anumit pacient fac dificilă determinarea cauzei primare a limitării efortului, exerciţiul cu un cateter cardiac drept poate oferi date suplimentare pentru a ajuta (1) să separe sistemele cardiac şi pulmonar, (2) să diferenţieze în continuare categoria largă de „limitări cardiace" ca insuficienţă cardiacă dreaptă sau stângă şi (3) să identifice o componentă a decondiţionării musculare. Datele disponibile de la cateterul inimii drepte includ saturaţia şi conţinutul de oxigen venos mixt, presiunea arterei pulmonare, presiunea de ocluzie a arterei pulmonare şi debitul cardiac de termodiluţie. Odată cu creşterea exerciţiului până la epuizare la un individ normal, debitul cardiac ar trebui să crească de patru ori până la cinci ori, dar presiunea arterială pulmonară medie trebuie să rămână mai mică de 30 mm Hg.216 La pacienţii cu insuficienţă cardiacă stângă sau boală vasculară pulmonară, presiunea arterială pulmonară medie poate creşte peste acest nivel şi, dacă este asociată cu simptome de dispnee, poate oferi un indiciu asupra mecanismelor subiacente. Rezistenţa vasculară pulmonară poate fi calculată pentru a determina dacă presiunile crescute ale arterelor pulmonare se datorează insuficienţei cardiace pe partea stângă sau bolii vasculare pulmonare. Deoarece presiunea intratoracică afectează măsurătorile cateterismului inimii drepte, presiunea de ocluzie a arterei pulmonare trebuie măsurată la sfârşitul expiraţiei, ceea ce poate fi dificil de realizat fără a cere pacienţilor să-şi modifice temporar modelele de respiraţie în timpul măsurătorilor. Volumul vascular cerebral poate fi calculat din ritmul cardiac şi debitul cardiac, mai degrabă decât evaluat printr-o măsură surogat, pulsul O2. Plasarea unei linii arteriale cu cateterul cardiac drept permite calcularea debitului cardiac folosind ecuaţia Fick şi determinarea diferenţei de conţinut de oxigen arteriovenos, cu valori înguste ale acestuia din urmă oferind dovezi ale decondiţionării ca cauză a limitării efortului.

Estimări neinvazive ale debitului cardiac în timpul CPET. Un număr de metode comerciale neinvazive sunt, de asemenea, disponibile pentru estimarea debitului cardiac în timpul efortului. Ei se bazează pe o varietate de tehnologii diferite, inclusiv reinhalarea cu CO2,217 analiza conturului pulsului,218 bioreactanţa toracică,219 ecocardiografia220 şi reinhalarea cu gaz inert.221 Tehnologia care a fost evaluată cel mai riguros în exerciţiu222 este metoda de reinhalare a gazului inert. Deşi dovezile disponibile indică faptul că aceste măsurători sunt fezabile şi că debitul cardiac şi VO2 sunt strâns corelate atât la subiecţii normali, cât şi la persoanele cu insuficienţă cardiacă223, utilitatea lor clinică rămâne neclară.221

Indicaţii pentru gazele din sângele arterial

Gazele din sângele arterial oferă date suplimentare care ajută la diferenţierea cauzelor limitării efortului şi a dispneei. În special, ele permit determinarea (1) (Aa) Po2 pentru a evalua schimbul de gaze; (2) Pco2 arterial ca standard de aur pentru identificarea limitării ventilatorii; (3) Vd/Vt ca indicator al bolii vasculare pulmonare; şi (4) deficit de bază ca surogat pentru acidoza lactică. Gazele din sângele arterial pot fi măsurate fie o dată imediat după încheierea testului de efort, fie la intervale repetate în timpul testului. Ambele metode de eşantionare permit determinarea fracţiei de spaţiu mort la sfârşitul exerciţiului, în timp ce ultima metodă permite, de asemenea, estimarea aproximativă a poziţiei pragului ventilator. Ultima abordare necesită o linie arterială, în timp ce o singură puncţie cu ac poate fi utilizată pentru prima. Operatorul trebuie să fie conştient de faptul că puncţia arterială în urma unui efort maxim poate provoca o reacţie vagală şi hipotensiune arterială, în special la subiecţii mai tineri.

INTERPRETAREA CARDIOPULMONARĂ

TESTE DE EXERCIŢI

În Figura 26-9, este prezentată o abordare de bază pentru interpretarea rezultatelor testelor de efort cardiopulmonar. Deoarece interpretarea CPET depinde în mare măsură de calitatea datelor, cititorul trebuie să se asigure mai întâi că nu există erori sistematice de colectare a datelor şi că pacientul a depus un efort total. Mai multe aspecte cheie ale procesului de interpretare sunt luate în considerare după cum urmează.

Identificarea pragului de ventilaţie

Unul dintre paşii critici în interpretarea CPET este identificarea dacă pacientul a atins un prag ventilator, deoarece este unul dintre mijloacele primare de a distinge între limitarea vasculară cardiacă sau pulmonară, pe de o parte, şi limitarea ventilatorie, pe de altă parte. După cum sa indicat mai devreme, există de fapt două praguri ventilatorii distincte, dar, pentru majoritatea interpretărilor CPET, este mai puţin important să se identifice pragul specific şi mai important să se identifice dacă intervalul de răspunsuri aşteptate este în concordanţă cu oricare dintre praguri.

Pragul ventilator poate fi identificat prin mijloace invazive şi neinvazive. Primul implică măsurarea concentraţiilor arteriale de lactat sau bicarbonat. O singură măsurătoare la sfârşitul exerciţiului este suficientă pentru o decizie binară cu privire la atingerea pragului, în timp ce măsurătorile în serie la fiecare minut în timpul exerciţiului pot fi utilizate ca parte a mai multor tehnici diferite pentru a determina VO2 la care a fost atins pragul. e/V O2 şi Ve/Vco2 ating punctul maxim şi încep să crească, sau identificarea punctului în care Peto2 începe să crească sau Petco2 începe să scadă (Fig. 26-10). Precizia diferitelor metode variază în funcţie de experienţa operatorului, de testare

Figura 26-9 O abordare generală a interpretării testului de efort cardiopulmonar. Deoarece interpretarea datelor depinde în mare măsură de calitatea datelor, paşii iniţiali implică asigurarea că nu există erori sistematice de date şi că pacientul a depus un efort total. Odată realizat acest lucru, următoarele sarcini sunt de a evalua capacitatea maximă de efort şi răspunsurile cardiovasculare, ventilatorii şi de schimb de gaze şi apoi de a identifica dacă este prezent un prag ventilator şi de a determina sistemul primar care limitează exerciţiul. ABG, gaze din sângele arterial; ECG, electrocardiogramă; R, raportul de schimb respirator; SpO2, saturaţia de oxigen prin pulsoximetrie; W, watt.

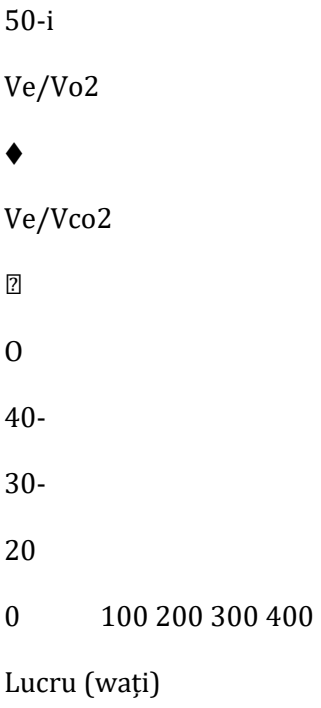

Figura 26-10 A, Analiza echivalentelor ventilatorii pentru a identifica dacă este prezent un prag ventilator. În urma creşterii ventilaţiei pe minute la pragul ventilator, echivalentele ventilatorii pentru oxigen (VE/V O2, notate cu maro) şi dioxid de carbon (VE/V CO2, notate cu albastru) încep o creştere constantă. Punctul în care fiecare variabilă începe să crească este marcat de o săgeată în culorile respective. Începutul creşterii VE/VO2 este asociat cu primul prag ventilator şi este de aşteptat să aibă loc înainte de creşterea V e/Vco2. B, Folosirea modificărilor presiunii parţiale de sfârşit de maree a oxigenului (PETO2) şi dioxidului de carbon (PETCO2) pentru a identifica dacă este prezent un prag ventilator. La pragul ventilator, ventilaţia minute (VE) creşte disproporţional cu modificările consumului de oxigen (VO2) şi producţiei de dioxid de carbon (VCO2). Ca urmare, PETO2 (notat cu maro) începe o creştere constantă (săgeată maro), în timp ce PETCO2 (notat cu albastru) începe o scădere constantă (săgeată albastră).

protocolul şi sistemul de colectare a datelor6 şi nu există dovezi că vreo metodă neinvazivă anume este superioară celorlalte.225,226 Aceasta nu este o problemă critică în majoritatea interpretărilor CPET, deoarece întrebarea cheie este dacă pragul este sau nu atins mai degrabă decât când este atins. Atunci când V O2 specific la pragul ventilator trebuie cunoscut, ca în elaborarea prescripţiilor de exerciţii sau a protocoalelor de antrenament, factorul cheie va fi aplicarea unei abordări consecvente de la test la test.

Identificarea exerciţiului de limitare a sistemului primar: Abordări algoritmice versus recunoaşterea modelelor

Poate cel mai important aspect al interpretării CPET este identificarea motivului principal pentru limitarea exerciţiului. O abordare a acestei sarcini, introdusă pentru prima dată de Wasserman

şi colegii,28 foloseşte un algoritm de arbore binar şi diagrame de flux care direcţionează interpretarea printr-o serie de puncte de decizie către cauzele specifice ale limitării exerciţiului. O diagramă simplificată este prezentată în Figura 26-11 pentru a demonstra conceptul. Avantajele acestei abordări sunt că punctele de decizie şi valorile sunt bine definite, astfel încât să nu existe ambiguitate în direcţia de ramificare în diagramă de flux. Această strategie este probabil mai uşor de urmat pentru interpretul începător decât abordarea de recunoaştere a modelelor prezentată mai târziu. Dezavantajul principal este că interpretarea depinde în întregime de un singur punct de date la fiecare bifurcaţie. Orice eroare în colectarea datelor sau interpretarea greşită la o bifurcaţie poate direcţiona interpretarea pe o cale greşită şi un diagnostic incorect. Un dezavantaj secundar este că interpretarea CPET prin această metodă necesită o gamă extinsă de diagrame de flux.

O metodă alternativă este una de recunoaştere a modelelor care utilizează tendinţele aşteptate pentru mai multe variabile pe parcursul exerciţiului progresiv pentru a identifica exerciţiul care limitează sistemul de organe. După cum sa discutat mai devreme, categoriile

generale de boală, cum ar fi insuficienţa cardiacă, boala vasculară pulmonară sau insuficienţa ventilatorie, au modele aşteptate de răspunsuri la efort (Tabelul 26-5). Aceste modele pot fi ponderate prin specificitatea lor relativă pentru fiecare sistem de organe şi apoi examinate în sumă pentru a sugera cel mai probabil exerciţiul de limitare a sistemului de organe. Pacienţii cu limitare cardiacă, de exemplu, vor demonstra un prag ventilator, o scădere a Petco2 şi a Pco2 arterială şi o creştere a V e/V O2 şi V e/V CO2 ventilator la sfârşitul exerciţiului. Pacienţii cu hipertensiune pulmonară demonstrează multe constatări similare, dar vor manifesta hipoxemie şi un Vd/Vt fix la efortul târzie. Alte tendinţe temporale care sunt specifice pentru o insuficienţă a sistemului de organe pot fi observate cu exerciţii fizice, dar nu suficient de regulat pentru a justifica listarea în Tabelul 26-5. Pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă, de exemplu, pot avea ventilaţie oscilativă de efort64,65 care poate fi observată cu uşurinţă atunci când VE este reprezentată în funcţie de timp sau de rata de lucru.

Deoarece diferitele observaţii enumerate în Tabelul 26-5 nu sunt neapărat prezente la fiecare pacient, o abordare utilă în metoda de recunoaştere a modelelor este de a o conceptualiza ca o scară pe care diferitele observaţii sunt blocuri care

Figura 26-12 Abordarea „echilibrului" pentru identificarea tiparului de limitare a exerciţiului. În acest exemplu, pacientul are multe caracteristici compatibile cu limitarea ventilatorie din cauza BPOC şi doar un aspect al datelor compatibil cu o limitare cardiacă. Deoarece preponderenţa datelor favorizează partea stângă a balanţei, acest pacient ar fi cel mai bine etichetat ca având un model de limitare ventilatorie.

sunt plasate pe partea scării reprezentând modelul limitator potenţial (Fig. 26-12). Fiecare bloc poate avea dimensiuni diferite, reprezentând ponderea relativă plasată pe acel factor particular. Prezenţa sau absenţa unui prag ventilator ar fi cel mai mare bloc în această metodă. Partea cântarului cu cea mai mare greutate (număr de blocuri) este cel mai probabil să fie sistemul de organ limitator. Fiind mai puţin dependentă de parametrii unici pentru a lua o decizie în cadrul unui arbore binar, recunoaşterea modelelor poate fi mai puţin predispusă la clasificări greşite ale sistemului de organe limitatoare. Dezavantajul abordării recunoaşterii modelelor este că necesită o anumită experienţă pentru a recunoaşte modelele.

Fiecare dintre aceste abordări ale interpretării datelor are puncte tari şi puncte slabe şi niciuna nu a fost demonstrată a fi superioară celeilalte. Indiferent de metoda de interpretare utilizată, datele CPET sunt mai utile pentru determinarea sistemului primar care limitează exerciţiul şi mai puţin eficiente în identificarea procesului specific de boală la locul de muncă.

METODE ALTERNATIVE DE EVALUAREA PERFORMANŢEI EXERCIŢIILOR

În plus față de testul de efort de lucru progresiv, limitat de simptome, există câteva alte mijloace pentru evaluarea răspunsurilor la efort în practica clinică.

Testele de mers pe jos şi cu naveta de 6 minute

6MWT este un test de efort submaximal disponibil pe scară largă, ieftin şi reproductibil, în timpul căruia subiecţii merg înainte şi înapoi de-a lungul unui traseu plat interior, care variază în lungime între 30 şi 100 m, pentru o perioadă de 6 minute, sub supravegherea unui tehnician instruit, urmând un protocol de testare specificat. dacă este necesar. Măsurătorile principale obţinute în timpul testului includ distanţa parcursă, precum şi ritmul cardiac, saturaţia de oxigen, tensiunea arterială şi evaluările subiective ale dispneei şi oboselii picioarelor. Testul se efectuează de obicei o singură dată în timpul unei anumite perioade de testare, deşi unii au susţinut că adăugarea unui al doilea test îmbunătăţeşte randamentul studiului.228

6MWT este utilizat în două scopuri generale. Prima dintre acestea este de a monitoriza răspunsul la intervenţii sau de a urmări activitatea bolii de-a lungul timpului, aşa cum demonstrează utilizarea pe scară largă a distanţei parcurse ca rezultat în studiile cu hipertensiune pulmonară229 şi fibroză pulmonară idiopatică,230 în timp ce celălalt este de a evalua prognosticul pacientului. Studiile efectuate la pacienţi cu BPOC231, hipertensiune pulmonară232 şi fibroză pulmonară idiopatică233,234 au arătat relaţii între distanţa parcursă sau dezvoltarea hipoxemiei în timpul testului şi rezultate precum riscul de mortalitate. Astfel de informaţii pot fi utilizate pentru a ghida deciziile de management, cum ar fi momentul în care trebuie listat un pacient pentru transplant. Dacă distanţa parcursă este un surogat adecvat pentru VO2max rămâne totuşi neclar, deoarece studiile au raportat grade diferite de corelaţie între aceste două variabile.235 Este important, datorită naturii limitate a datelor disponibile din test, 6MWT nu poate fi utilizat pentru a determina etiologia limitării efortului. În plus, este, în general, relevant doar pentru pacienţii sau persoanele în vârstă care nu sunt capabile să menţină un ritm de mers normal sau rapid şi are un rol redus în evaluarea răspunsurilor la efort la persoanele în formă.

Utilizarea testului în scopurile menţionate mai devreme necesită recunoaşterea mai multor aspecte importante. În primul rând, deşi au fost publicate valori de referinţă pentru indivizi normali236,237, utilitatea lor este limitată de faptul că rezultatele testelor variază pe baza diferenţelor în metodologia de testare şi a populaţiei luate în considerare. În al doilea rând, performanţa subiectului poate fi afectată de învăţare, încurajarea verbală şi structura cursului, necesitând respectarea strictă a ghidurilor publicate pentru efectuarea testului.227 În cele din urmă, atunci când se utilizează 6MWT pentru a evalua răspunsul la terapie sau schimbarea în timp, clinicienii trebuie să înţeleagă diferenţa minimă importantă din punct de vedere clinic, pragul la care o modificare a 6MWT este recunoscută ca fiind importantă de către pacient sau asociată cu alte rezultate. Au fost publicate valori minime ale diferenţelor importante din punct de vedere clinic, dar variază în funcţie de populaţia de pacienţi şi de rezultatul în cauză.238,239.

Testul incremental Shuttle Walk (SWT) este o alternativă mai puţin utilizată la 6MWT, care necesită ca pacientul să meargă într-un ritm specificat care creşte în timp până când individul nu mai poate menţine ritmul sau se opreşte din cauza simptomelor. Conceput ca o evaluare mai puţin invazivă a capacităţii maxime de efort, testul se corelează destul de bine cu V O2max 240 şi poate fi folosit pentru a monitoriza răspunsurile la intervenţiile terapeutice.241 Valorile de referinţă pentru indivizi normali lipsesc, iar utilizarea sa este limitată în mare măsură la urmărirea modificărilor în timp la un anumit pacient sau la efectuarea de comparaţii între grupurile de pacienţi.

Evaluări mai amănunţite ale utilităţii clinice şi ale limitărilor acestor teste sunt disponibile în altă parte.242,243

Testarea pe bandă de alergare pentru exerciţii

În plus faţă de rolul său în testarea cardiopulmonară descris mai devreme, testarea pe bandă de alergare la efort (ETT) este de obicei efectuată fără colectarea gazelor expirate. Deoarece colectarea datelor este limitată în astfel de cazuri la evaluarea simptomelor, a tensiunii arteriale, a frecvenţei cardiace, a saturaţiei de oxigen, a electrocardiografiei şi a duratei efortului, ETT nu poate fi utilizată pentru a determina ce sistem limitează exerciţiul, dar oferă informaţii pentru evaluarea răspunsurilor la efort şi ghidarea managementului.

Utilizarea principală a ETT este de a identifica boala coronariană la persoanele cu risc scăzut până la mediu capabile de exerciţii fizice şi care au electrocardiograme iniţiale normale (absenţa blocului de ramură stângă, hipertrofie ventriculară stângă cu orice anomalie de repolarizare sau deprimare a segmentului ST). Testul poate fi efectuat în ambulatoriu, precum şi ca parte a protocoalelor de diagnostic pentru pacienţii cu risc scăzut internaţi în unităţile de durere toracică din departamentul de urgenţă.244 Imagistica de perfuzie miocardică este combinată cu ETT pentru pacienţii cu electrocardiograme iniţiale anormale şi este adesea necesară la evaluarea pacienţilor de sex feminin, deoarece capacitatea de predicţie a ETT de rutină este limitată de probabilitatea scăzută a ETT de rutină a bolii coronariene (CAD) în acest grup de pacienţi pretest.

Folosind conceptul de echivalenţi metabolici (MET) mai degrabă decât măsurarea directă a V O2max, ETT poate fi, de asemenea, utilizat pentru a evalua capacitatea de efort. Deşi această abordare este mai puţin precisă decât măsurătorile care utilizează colectarea gazelor expirate, diferite studii au demonstrat utilitatea ei în evaluarea şi prognosticul pacientului. Capacitatea de efort mai mare la ETT este asociată cu o boală coronariană mai puţin semnificativă la cateterizarea inimii stângi, de exemplu,246, în timp ce scăderea capacităţii de efort măsurată prin ETT prezice mortalitatea atât la bărbaţi, cât şi la femei.157,158 Luarea în considerare a capacităţii de efort poate îmbunătăţi, de asemenea, capacitatea de predicţie a modelelor de risc pe baza factorilor de risc clinici tradiţionali ai CAD.247.

Alte variabile măsurate în timpul ETT pot fi, de asemenea, legate de riscul de mortalitate sau de severitatea bolii coronariene. De exemplu, scăderea ritmului cardiac de recuperare după

efort (<25 bătăi/min) este asociată cu un risc crescut de moarte subită din cauza infarctului miocardic248, în timp ce răspunsul afectat al frecvenţei cardiace la creşterea ratei de muncă este un predictor independent al mortalităţii la femeile asimptomatice249 şi răspunsurile afectate ale tensiunii arteriale sunt utile pentru identificarea pacienţilor cu boală coronariană cu trei vase. altundeva.251.252

Puncte cheie

Capacitatea de a efectua exerciţii susţinute necesită o integrare strânsă a mai multor sisteme. Boala din oricare dintre aceste sisteme se poate manifesta ca dispnee în timpul efortului sau ca limitare a efortului.

Evaluarea consumului maxim de oxigen oferă o perspectivă valoroasă asupra capacităţii maxime de efort, precum şi asupra aspectelor importante ale funcţiei cardiace, inclusiv debitul cardiac şi volumul accidentului vascular cerebral.

Indivizii normali demonstrează un model caracteristic de răspunsuri la exerciţiul progresiv la un maxim limitat de simptome. Tiparele caracteristice de abatere de la aceste răspunsuri normale sunt observate în diferite stări de boală, cum ar fi insuficienţa cardiacă, boala vasculară pulmonară, boala pulmonară interstiţială şi BPOC.

Testarea de efort cardiopulmonară poate fi utilizată pentru a caracteriza tiparul de răspunsuri la efort progresiv şi pentru a identifica sistemul primar de organe care limitează capacitatea de efort.

■ Dincolo de evaluarea capacităţii de efort, testarea de efort cardiopulmonară poate fi utilizată pentru a colecta informaţii de prognostic şi pentru a ghida managementul în anumite grupuri de pacienţi, pentru a ghida managementul perioperator în procedurile chirurgicale toracice şi alte proceduri majore, pentru a evalua dizabilitatea şi pentru a dezvolta prescripţii de exerciţii ca parte a programelor de reabilitare.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Declaraţie ATS/ACCP privind testarea la efort cardiopulmonar. Am J Respir Crit Care Med 167:211-277, 2003.

Balady GJ, Arena R, Sietsema K, et al: Ghidul clinicianului pentru testarea efortului cardiopulmonar la adulţi: o declaraţie ştiinţifică de la Asociaţia Americană a Inimii. Circulaţie 122:191-225, 2010.

Bruce RA, Kusumi F, Hosmer D: Aportul maxim de oxigen şi evaluarea nomografică a deficienţei aerobe funcţionale în bolile cardiovasculare. Am Heart J 85:546-562, 1973.

Dempsey JA, Reddan W, Balke B, et al: determinanţii capacităţii de muncă şi costul fiziologic al muncii susţinute de greutate în obezitate. J Appl Physiol 21:1815-1820, 1966.

Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW şi colab.: Ghid ACC/AHA pentru testarea la efort. Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociaţia Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitet on Exercise Testing). J Am Coll Cardiol 30:260-311, 1997.

Jones NL: Controlul calităţii în studiile de exerciţiu. Testarea clinică la efort, Philadelphia, 1997, Saunders, pp. 164-166.

Mezzani A, Agostoni P, Cohen-Solal A, et al: Standarde pentru utilizarea testării de efort cardiopulmonar pentru evaluarea funcţională a pacienţilor cardiaci: un raport de la Secţiunea de fiziologie a exerciţiului a Asociaţiei Europene pentru Prevenire şi Reabilitare Cardiovasculară. Eur J Cardiovasc Prev Rehab 16:249-267, 2009.

Saltin B, Blomqvist G, Mitchell JH, et al: Răspuns la exerciţii după repaus la pat şi după antrenament. Circulation 38:VII1-VII78, 1968.

Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, et al: Principles of exercise testing and interpretation, ed 5, Philadephia, 2012, Lippincott Williams & Wilkins.

Referinţe

Agostoni P, Cattadori G, Apostolo A, et al: Măsurarea neinvazivă a debitului cardiac în timpul efortului prin tehnica de reinhalare a gazului inert: un nou instrument pentru evaluarea insuficienţei cardiace. J Am Coll Cardiol 46:17791781, 2005.

Saltin B, Blomqvist G, Mitchell JH, et al: Răspuns la exerciţii după repaus la pat şi după antrenament. Circulation 38:VII1-VII78, 1968.

Bouchard C, An P Rice T, et al: agregarea familială a răspunsului VO(2max) la antrenamentul fizic: rezultate din studiul de familie HERITAGE. J Appl Physiol 87:1003-1008, 1999.

Bouchard C, Daw EW, Rice T, şi colab.: Asemănarea familială pentru VO2max în starea sedentară: studiul familiei HERITAGE. Med Sci Sports Exercice 30:252-258, 1998.

Timmons JA, Knudsen S, Rankinen T, et al: Utilizarea clasificării moleculare pentru a prezice câştigurile în capacitatea aerobă maximă după antrenamentul de rezistenţă la oameni. J Appl Physiol 108:14871496, 2010.

Declaraţie ATS/ACCP privind testarea la efort cardiopulmonar. Am J Respir Crit Care Med 167:211-277, 2003.

Hansen JE, Sue DY, Wasserman K: Valori estimate pentru testarea clinică la efort. Am Rev Respir Dis 129:S49-S55, 1984.

Neder JA, Nery LE, Castelo A şi colab.: Predicţia răspunsurilor metabolice şi cardiopulmonare la ergometria ciclului maxim: un studiu randomizat. Eur Respir J 14:1304-1313, 1999.

Testarea clinică de efort cu referire la bolile pulmonare: indicaţii, standardizare şi strategii de interpretare. Grupul operativ ERS pentru standardizarea testării clinice de efort. Eur Respir J 10:2662-2689, 1997.

Mezzani A, Hamm LF, Jones AM, et al: Evaluarea intensităţii exerciţiilor aerobice şi prescripţia în reabilitarea cardiacă: o declaraţie comună de poziţie a Asociaţiei Europene pentru Prevenire şi Reabilitare Cardiovasculară, a Asociaţiei Americane de Reabilitare Cardiovasculară şi Pulmonară şi a Asociaţiei Canadei de Reabilitare Cardiacă. J Cardiopulm Rehabil Prev 32:327-350,

2012.

Brooks GA: Pragul anaerobic: revizuirea conceptului şi direcţiile pentru cercetările viitoare. Med Sci Sports Exercice 17:22-34, 1985.

Wasserman K, Beaver WL, Whipp BJ: Teoria schimbului de gaze şi pragul de acidoză lactică (anaerobă). Circulation 81:II14-II30, 1990.

Hughson RL, Weisiger KH, Swanson GD: Concentraţia de lactat din sânge creşte ca o funcţie continuă în exerciţiul progresiv. J Appl Physiol 62:1975-1981, 1987.

Dennis SC, Noakes TD, Bosch AN: Ventilaţia şi lactatul din sânge cresc exponenţial în timpul exerciţiului incremental. J Sports Sci 10:437-449, 1992.

Myers J, Walsh D, Buchanan N, et al: Creşterea lactatului din sânge în timpul exerciţiului la rampă: comparaţie a modelelor continue şi de prag. Med Sci Sports Exercice 26:1413-1419, 1994.

Binder RK, Wonisch M, Corra U, şi colab: Abordare metodologică a primului şi al doilea prag de lactat în testarea incrementală de efort cardiopulmonar. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 15:726-734, 2008.

Fontana P, Boutellier U, Toigo M: Evaluări hemodinamice non-invazive folosind Innocor în timpul testelor de efort standard gradate. Eur J Appl Physiol 108:573-580, 2010.

Higginbotham MB, Morris KG, Williams RS şi colab: Reglarea volumului stroke în timpul exerciţiului vertical submaximal şi maximal la omul normal. Circ Res 58:281-291, 1986.

Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, et al: Ghidurile ACC/AHA pentru testarea la efort. Un raport al grupului de lucru al Colegiului American de Cardiologie/Asociaţia Americană a Inimii privind ghidurile de practică (comitetul pentru testarea la efort). J Am Coll Cardiol 30:260-311, 1997.

Grunig E, Mereles D, Hildebrandt W, şi colab: Ecocardiografie Doppler de stres pentru identificarea susceptibilităţii la edem pulmonar de mare altitudine. J Am Coll Cardiol 35:980-987, 2000.

Mahjoub H, Levy F, Cassol M, et al: Efectele vârstei asupra presiunii sistolice a arterei pulmonare în repaus şi în timpul exerciţiului la adulţi normali. Eur J Echocardiogr 10:635-640, 2009.

Hey EN, Lloyd BB, Cunningham DJ şi colab.: Efectele diverşilor stimuli respiratori asupra profunzimii şi frecvenţei respiraţiei la om. Respir Physiol 1:193-205, 1966.

Gallagher CG, Brown E, Younes M: Modelul de respiraţie în timpul exerciţiului maxim şi în timpul exerciţiului submaximal cu hipercapnie. J Appl Physiol 63:238-244, 1987.

Campbell SC: O comparaţie a ventilaţiei voluntare maxime cu volumul expirator forţat într-o secundă: o evaluare a cooperării subiectului. J Occup Med 24:531-533, 1982.

Stickland MK, Lindinger MI, Olfert IM, et al: Schimbul de gaze pulmonare şi echilibrul acido-bazic în timpul exerciţiului. Compr Physiol 3:693-739, 2013.

Dempsey JA, Wagner PD: Hipoxemie arterială indusă de efort. J Appl Physiol 87:1997-2006, 1999.

Hopkins SR: Hipoxemie arterială indusă de efort: rolul inegalităţii ventilaţie-perfuzie şi limitarea difuziei pulmonare. Adv Exp Med Biol 588:17-30, 2006.

Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, et al: Principles of exercise testing and interpretation, ed 5, Philadephia, 2012, Lippincott Williams & Wilkins.

Heath GW, Hagberg JM, Ehsani AA, et al: O comparaţie fiziologică a sportivilor de anduranţă tineri şi mai în vârstă. J Appl Physiol 51:634640, 1981.

Inbar O, Oren A, Scheinowitz M, et al: răspunsuri cardiopulmonare normale în timpul exerciţiului incremental la bărbaţii cu vârsta între 20 şi 70 de ani. Med Sci Sports Exercice 26:538-546, 1994.

Rogers MA, Hagberg JM, Martin WH al treilea şi colab: Declinul VO2max odată cu îmbătrânirea la sportivii maeştri şi bărbaţii sedentari. J Appl Physiol 68:2195-2199, 1990.

McGuire DK, Levine BD, Williamson JW, et al: O urmărire de 30 de ani a studiului Dallas Bedrest and Training: I. Efectul vârstei asupra răspunsului cardiovascular la efort. Circulaţie 104:1350-1357,

2001.

Dill DB, Robinson S, Ross JC: Un studiu longitudinal asupra a 16 alergători campioni. J Sports Med Phys Fitness 7:4-27, 1967.

Wilson TM, Tanaka H: Meta-analiză a declinului asociat vârstei a capacităţii aerobe maxime la bărbaţi: relaţie cu statutul de antrenament. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2 78:H829-H834, 2000.

McGuire DK, Levine BD, Williamson JW, et al: O urmărire de 30 de ani a studiului Dallas Bedrest şi Training: II. Efectul vârstei asupra adaptării cardiovasculare la antrenamentul fizic. Circulation 104:13581366, 2001.

Loe H, Rognmo O, Saltin B, et al: Date de referinţă privind capacitatea aerobică la 3816 bărbaţi şi femei sănătoşi de 20-90 de ani. PLoS ONE 8:e64319,

2013.

McGavock JM, Hastings JL, Snell PG şi colab.: O urmărire de patruzeci de ani a studiului Dallas Bed Rest and Training: efectul vârstei asupra răspunsului cardiovascular la exerciţii fizice la bărbaţi. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 64:293-299, 2009.

Mitchell JH, Tate C, Raven P şi colab: Răspuns acut şi adaptare cronică la exerciţii fizice la femei. Med Sci Sports Exercice 24:S258-S265, 1992.

Habedank D, Reindl I, Vietzke G, et al: Eficienţa ventilaţiei şi toleranţa la efort la 101 voluntari sănătoşi. Eur J Appl Physiol Occup Physiol 77:421-426, 1998.

Koch B, Schaper C, Ittermann T, et al: Valori de referinţă pentru testarea la efort cardiopulmonar la voluntari sănătoşi: studiul SHIP. Eur Respir J 33:389-397, 2009.

Sun XG, Hansen JE, Garatachea N, et al: Eficienţa ventilaţiei în timpul exerciţiului la subiecţii sănătoşi. Am J Respir Crit Care Med 166:1443-1448, 2002.

Hopkins SR, Harms CA: Sexul şi schimbul de gaze pulmonare în timpul exerciţiului. Exercic Sport Sci Rev 32:50-56, 2004.

Tarnopolsky MA, Rennie CD, Robertshaw HA, et al: Influenţa antrenamentului de anduranţă şi a sexului asupra lipidelor intramiocelulare şi ultrastructurii mitocondriale, utilizării substratului şi activităţii enzimelor mitocondriale. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 292:R1271- R1278, 2007.

Cheneviere X, Borrani F, Sangsue D şi colab: Diferenţele de gen în cinetica de oxidare a grăsimilor pe întregul corp în timpul exerciţiului. Appl Physiol Nutr Metab 36:88-95, 2011.

Dempsey JA, Reddan W, Balke B, et al: determinanţii capacităţii de muncă şi costul fiziologic al muncii susţinute de greutate în obezitate. J Appl Physiol 21:1815-1820, 1966.

Salvadori A, Fanari P, Fontana M, et al: absorbţia de oxigen şi performanţa cardiacă la subiecţii obezi şi normali în timpul exerciţiului. Respiraţie 66:25-33, 1999.

Wasserman K, Whipp BJ: Fiziologia exerciţiului în sănătate şi boală. Am Rev Respir Dis 112:219-249, 1975.

Sakamoto S, Ishikawa K, Senda S, et al: Efectul obezităţii asupra răspunsului ventilator şi a pragului anaerob în timpul exerciţiului. J Med Syst 17:227-231, 1993.

Johnson BD, Weisman IM, Zeballos RJ, et al: Concepte emergente în evaluarea limitării ventilatorii în timpul exerciţiului: bucla flux-volum de maree a exerciţiului. Chest 116:488-503, 1999.

Babb TG, Buskirk ER, Hodgson JL: Exerciţiu volumele pulmonare la sfârşitul expiraţiei la femei slabe şi moderat obeze. Int J Obes 13:11-19, 1989.

Vanhecke TE, Franklin BA, Zalesin KC şi colab: Fitness cardiorespirator şi sindromul de apnee obstructivă în somn la pacienţii cu obezitate morbidă. Cufăr 134:539-545, 2008.

Arruda AL, Pellikka PA, Olson TP şi colab: Capacitatea de exerciţiu, modelul de respiraţie şi schimbul de gaze în timpul efortului pentru pacienţii cu disfuncţie diastolică izolată. J Am Soc Echocardiogr 20:838-846, 2007.

Farr MJ, Lang CC, Lamanca JJ şi colab: Variabilele efortului cardiopulmonar în insuficienţa cardiacă diastolică versus sistolica. Am J Cardiol 102:203206, 2008.

Hirsh BJ, Mignatti A, Garan AR şi colab: Efectul încetării beta-blocantelor asupra incompetenţei cronotrope şi toleranţei la efort la pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată. Circ Heart Fail 5:560-565, 2012.

Imai K, Sato H, Hori M şi colab.: Recuperarea ritmului cardiac mediată vagal după exerciţiu este accelerată la sportivi, dar tocită la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol 24:1529-1535,

1994.

Mancini D, Donchez L, Levine S: Descărcarea acută a muncii de respiraţie prelungeşte durata exerciţiului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. J Am Coll Cardiol 29:590-596, 1997.

Johnson BD, Beck KC, Olson LJ şi colab: Constrângeri de ventilaţie în timpul efortului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Cufăr 117:321-332, 2000.

Reindl I, Wernecke KD, Opitz C şi colab.: Eficienţa ventilatorie afectată în insuficienţa cardiacă cronică: rolul posibil al vasoconstricţiei pulmonare. Am Heart J 136:778-785, 1998.

Methvin AB, Owens AT, Emmi AG şi colab.: Ineficienţa ventilaţiei reflectă disfuncţia ventriculului drept în insuficienţa cardiacă sistolica. Cufăr 139:617-625, 2011.

Lewis GD, Shah RV, Pappagianopolas PP şi colab: Determinanţi ai eficienţei ventilatorii în insuficienţa cardiacă: rolul performanţei ventriculare drepte şi tonusul vascular pulmonar. Circ Heart Fail 1:227-233, 2008.

Ponikowski P Francis DP, Piepoli MF şi colab.: Răspunsul ventilator îmbunătăţit la efort la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică şi toleranţă la efort conservată: marker al controlului reflex cardiorespirator anormal şi predictor al prognosticului slab. Circulation 103:967972, 2001.

Bard RL, Gillespie BW, Patel H şi colab.: Capacitatea prognostică a respiraţiei periodice în repaus şi a variaţiei ventilatorii la pacienţii strâns potriviţi cu insuficienţă cardiacă. J Cardiopulm Rehabil Prev 28:318-322, 2008.

Sun XG, Hansen JE, Beshai JF şi colab.: Respiraţia oscilativă şi anomaliile schimbului de gaze de efort prognosticează mortalitatea şi morbiditatea precoce în insuficienţa cardiacă. J Am Coll Cardiol 55:1814-1823,

2010.

Dhakal BP Murphy RM, Lewis GD: Exerciţiul de ventilaţie oscilativă în insuficienţa cardiacă. Trends Cardiovasc Med 22:185-191, 2012.

Murphy RM, Shah RV, Malhotra R şi colab.: Ventilaţia oscilativă a exerciţiului în insuficienţa cardiacă sistolica: un indicator al răspunsului hemodinamic afectat la efort. Circulaţie 124:1442-1451, 2011.

Lewis GD, Shah R, Shahzad K, et al: Sildenafilul îmbunătăţeşte capacitatea de efort şi calitatea vieţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă sistolica şi hipertensiune pulmonară secundară. Circulation 116:1555-1562, 2007.

Zurek M, Corra U, Piepoli MF şi colab.: Antrenamentul cu exerciţii inversează ventilaţia oscilativă prin efort la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Eur Respir J 40:1238-1244, 2012.

Franciosa JA, Leddy CL, Wilen M, et al: Relaţia dintre răspunsurile hemodinamice şi ventilatorii în determinarea capacităţii de efort în insuficienţa cardiacă congestivă severă. Am J Cardiol 53:127-134, 1984.

Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR: Creşterea ventilaţiei la efort la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică: control ventilator intact în ciuda anomaliilor hemodinamice şi pulmonare. Circulation 77:552-559, 1988.

Yasunobu Y, Oudiz RJ, Sun XG, et al: End-tidal PCO(2) abnormality and exercise limitation in patients with primary pulmonary hypertensive. Cufăr 127:1637-1646, 2005.

Blumberg FC, Arzt M, Lange T şi colab: Impactul rezervei ventriculare drepte asupra capacităţii de efort şi supravieţuirea la pacienţii cu hipertensiune pulmonară. Eur J Heart Fail 15(7):771-775, 2013.

Oudiz RJ, Roveran G, Hansen JE, et al: Efectul sildenafilului asupra eficienţei ventilatorii şi toleranţei la efort în hipertensiunea pulmonară. Eur J Heart Fail 9:917-921, 2007.

Riley MS, Porszasz J, Engelen MP şi colab: Răspunsuri de schimb de gaze la exerciţiul de ergometrie ciclului incremental continuu în hipertensiunea pulmonară primară la om. Eur J Appl Physiol 83:63-70, 2000.

Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, et al: Fiziopatologia exerciţiului la pacienţii cu hipertensiune pulmonară primară. Circulation 104: 429-435, 2001.

Deboeck G, Niset G, Lamotte M, et al: Teste de efort în hipertensiunea arterială pulmonară şi în insuficienţa cardiacă cronică. Eur Respir J 23:747-751, 2004.

Zhai Z, Murphy K, Tighe H, şi colab: Diferenţele de ineficienţă ventilatorie între hipertensiunea arterială pulmonară şi hipertensiunea pulmonară tromboembolica cronică. Piept 140:1284-1291,

2011.

Tolle JJ, Waxman AB, Van Horn TL şi colab: Hipertensiune arterială pulmonară indusă de efort. Circulaţie 118:2183-2189, 2008.

Nishio R, Tanaka H, Tsuboi Y, şi colab: Diferenţe în parametrii hemodinamici şi capacitatea de efort între pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară şi insuficienţă cardiacă cronică. J Cardiopulm Rehabil Prev 32:379-385, 2012.

D'Alonzo GE, Gianotti LA, Pohil RL şi colab: Comparaţie între performanţa progresivă a efortului subiecţilor normali şi a pacienţilor cu hipertensiune pulmonară primară. Chest 92:57-62, 1987.

Oudiz RJ, Midde R, Hovenesyan A, şi colab: Utilitatea şuntării de la dreapta la stânga şi schimbul slab de gaze de efort pentru prezicerea prognosticului la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară. Am J Cardiol 105:1186-1191, 2010.

Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, et al: Principles of exercise testing and interpretation, ed 4, Philadephia, 2005, Lippincott Williams & Wilkins.

Saggar R, Sitbon O: Hemodinamica în hipertensiunea arterială pulmonară: perspective actuale şi viitoare. Am J Cardiol 110:9S-15S,

2012.

Bossone E, Naeije R: Hipertensiune pulmonară indusă de efort. Heart Fail Clin 8:485-495, 2012.

Naeije R, Vanderpool R, Dhakal BP şi colab: Hipertensiune pulmonară indusă de efort: bază fiziologică şi preocupări metodologice. Am J Respir Crit Care Med 187:576-583, 2013.

Schwaiblmair M, Behr J, Fruhmann G: Răspunsuri cardiorespiratorii la exerciţiul incremental la pacienţii cu scleroză sistemică. Cufăr 110:1520-1525, 1996.

Hansen JE, Wasserman K: Fiziopatologia limitării activităţii la pacienţii cu boală pulmonară interstiţială. Chest 109:1566-1576, 1996.

Marciniuk DD, Watts RE, Gallagher CG: Încărcarea spaţiului mort şi limitarea exerciţiului la pacienţii cu boală pulmonară interstiţială. Cufăr 105:183-189, 1994.

Sue DY, Oren A, Hansen JE, et al: Capacitatea de difuzare a monoxidului de carbon ca predictor al schimbului de gaze în timpul exerciţiului. N Engl J Med 316:1301-1306, 1987.

Wagner PD: Potrivire ventilaţie-perfuzie în timpul exerciţiului. Cufăr 101:192S-198S, 1992.

Wells AU, Hansell DM, Rubens MB şi colab: Deteriorarea funcţională în alveolita fibrozantă criptogenică şi alveolita fibrozante asociate cu scleroza sistemică: o comparaţie. Am J Respir Crit Care Med 155:1657-1664, 1997.

Spiro SG, Dowdeswell IR, Clark TJ: O analiză a răspunsurilor la efort submaximal la pacienţii cu sarcoidoză şi alveolită fibrozată. Br J Dis Chest 75:169-180, 1981.

Weitzenblum E, Ehrhart M, Rasaholinjanahary J, et al: Hemodinamica pulmonară în fibroza pulmonară idiopatică şi alte boli pulmonare interstiţiale. Respiration 44:118-127, 1983.

Glaser S, Noga O, Koch B, et al: Impactul hipertensiunii pulmonare asupra schimbului de gaze şi a capacităţii de efort la pacienţii cu fibroză pulmonară. Respir Med 103:317-324, 2009.

Boutou AK, Pitsiou GG, Trigonis I, et al: Capacitatea de exerciţiu în fibroza pulmonară idiopatică: efectul hipertensiunii pulmonare. Respirologie 16:451-458, 2011.

van der Bom T, Zomer AC, Zwinderman AH, et al: Epidemiologia în schimbare a bolii cardiace congenitale. Recenzii despre natură. Cardiologie 8:50-60, 2011.

Kempny A, Dimopoulos K, Uebing A, et al: Valori de referinţă pentru limitările de exerciţiu în rândul adulţilor cu boală cardiacă congenitală. Relaţia cu activităţile din viaţa de zi cu zi - experienţa unui singur centru şi revizuirea datelor publicate. Eur Heart J 33:1386-1396, 2012.

Fredriksen PM, Veldtman G, Hechter S şi colab.: Capacitate aerobică la adulţi cu diferite boli cardiace congenitale. Am J Cardiol 87:310314, 2001.

Inuzuka R, Diller GP, Borgia F, et al: Utilizarea cuprinzătoare a testelor de efort cardiopulmonar identifică adulţii cu boală cardiacă congenitală cu risc crescut de mortalitate pe termen mediu. Circulaţie 125:250-259, 2012.

Trojnarska O, Gwizdala A, Katarzynski S şi colab.: Evaluarea capacităţii de efort cu testul de efort cardiopulmonar şi peptida natriuretică de tip B la adulţii cu boală cardiacă congenitală. Cardiol J 16:133-141, 2009.

Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D şi colab.: Intoleranţa la efort în boala cardiacă congenitală la adulţi: severitate comparativă, corelaţii şi implicaţii prognostice. Circulation 112:828-835, 2005.

Puranik R, Tsang VT, Broadley A şi colab.: Rezultate funcţionale după procedura Ross (autografă pulmonară) evaluate cu imagistica prin rezonanţă magnetică şi teste de efort cardiopulmonar. Heart 96:304-308, 2010.

Muller J, Kuhn A, Vogt M, et al: Îmbunătăţiri ale performanţei la efort după intervenţia chirurgicală pentru anomalia Ebstein. J Thorac Cardiovasc Surg 141:1192-1195, 2011.

Ovroutski S, Ewert P Miera O, et al: Capacitatea de exerciţiu cardiopulmonar pe termen lung după operaţia Fontan modificată. Eur J Cardiothorac Surg 3 7:204-209, 2010.

Alonso-Gonzalez R, Borgia F, Diller GP şi colab: Funcţie pulmonară anormală la adulţii cu boală cardiacă congenitală: prevalenţă, relaţie cu anatomia cardiacă şi asociere cu supravieţuirea. Circulaţie 127:882-890, 2013.

Ginde S, Bartz PJ, Hill GD şi colab: Boala pulmonară restrictivă este un predictor independent al intoleranţei la efort la adultul cu boală cardiacă congenitală. Congenit Heart Dis 8:246-254, 2013.

Pinto-Plata VM, Celli-Cruz RA, Vassaux C, et al: Diferenţele în rezultatele testelor de efort cardiopulmonar de către Societatea Americană Toracică/ Societatea Europeană de Respiraţie-Iniţiativa Globală pentru categoriile şi genul de stadiu al bolii pulmonare obstructive cronice. Cufă 132:12041211, 2007.

Thirapatarapong W, Armstrong HF, Thomashow BM şi colab: Diferenţele în schimbul de gaze între severităţile bolii pulmonare obstructive cronice. Respir Physiol Neurobiol 186:81-86, 2013.

O'Donnell DE, D'Arsigny C, Fitzpatrick M, şi colab.: Hipercapnia exerciţiului în boala pulmonară obstructivă cronică avansată: rolul hiperinflaţiei pulmonare. Am J Respir Crit Care Med 166:663-668, 2002.

Dempsey JA: Exerciţiu retenţia de dioxid de carbon în boala pulmonară obstructivă cronică: un caz pentru nepotrivirea ventilaţiei/perfuziei combinată cu hiperinflaţia. Am J Respir Crit Care Med 166:634-635,

2002.

Chin RC, Guenette JA, Cheng S, et al: Sistemul respirator limitează exerciţiul în boala pulmonară obstructivă cronică uşoară? Am J Respir Crit Care Med 187:1315-1323, 2013.

Sue DY, Wasserman K, Moricca RB, et al: Acidoza metabolică în timpul efortului la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Utilizarea metodei pantei V pentru determinarea pragului anaerob. Chest 94:931-938, 1988.

Punzal PA, Ries AL, Kaplan RM şi colab: Antrenamentul de intensitate maximă la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Chest 100:618-623, 1991.

O'Donnell DE, Webb KA: Dificultăţi de respiraţie la efort la pacienţii cu limitare cronică a fluxului de aer. Rolul hiperinflaţiei pulmonare. Am Rev Respir Dis 148:1351-1357, 1993.

Butcher SJ, Lagerquist O, Marciniuk DD, et al: Relaţia dintre constrângerea ventilatorie şi oboseala musculară în timpul exerciţiului în BPOC. Eur Respir J 33:763-770, 2009.

Tzani P, Aiello M, Elia D şi colab.: hiperinflaţia dinamică este asociată cu un răspuns cardiovascular slab la exerciţii fizice la pacienţii cu BPOC. Respir Res 12:150, 2011.

Lammi MR, Ciccolella D, Marchetti N, şi colab: Creşterea pulsului de oxigen după intervenţia chirurgicală de reducere a volumului pulmonar este asociată cu hiperinflaţia dinamică redusă. Eur Respir J 40:83 7-843, 2012.

Sietsema K: Limitări cardiovasculare în boala pulmonară cronică. Med Sci Sports Exercice 33:S656-S661, 2001.

Boerrigter BG, Bogaard HJ, Trip P şi colab.: Profiluri de exerciţii ventilatorii şi cardiocirculatorii în BPOC: rolul hipertensiunii pulmonare. Cufăr 142:1166-1174, 2012.

Gonzalez-Costello J, Armstrong HF, Jorde UP şi colab.: Incompetenţa cronotropă prezice mortalitatea în boala pulmonară obstructivă severă. Respir Physiol Neurobiol 188(2):113-118, 2013.

Dempsey JA, Romer L, Rodman J, et al: Consequences of exercise-induced respiratory muscle work. Respir Physiol Neurobiol 151:242250, 2006.

Owens GR, Rogers RM, Pennock BE, et al: Capacitatea de difuzare ca predictor al desaturaţiei arteriale a oxigenului în timpul exerciţiului la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. N Engl J Med 310:1218-1221, 1984.

Holverda S, Bogaard HJ, Groepenhoff H şi colab: Caracteristicile testului de efort cardiopulmonar la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică şi hipertensiune pulmonară asociată. Respiraţie 76:160-167, 2008.

Mahler DA, Gifford AH, Waterman LA, şi colab: Mecanism de desaturare mai mare a oxigenului în timpul mersului în comparaţie cu ciclismul la pacienţii cu BPOC. Cufă 140:351-358, 2011.

Agusti AG, Barbera JA, Roca J, et al: Vasoconstricţie pulmonară hipoxică şi schimb de gaze în timpul exerciţiului în boala pulmonară obstructivă cronică. Chest 97:268-275, 1990.

Barbera JA, Roca J, Ramirez J, et al: Schimbul de gaze în timpul exerciţiului în boala pulmonară obstructivă cronică uşoară. Corelaţia cu structura pulmonară. Am Rev Respir Dis 144:520-525, 1991.

Borg G: Evaluări ale efortului perceput şi ale ritmului cardiac în timpul exerciţiilor pe ciclu scurt şi utilizarea lor într-un nou test de rezistenţă la ciclism. Int J Sports Med 3:153-158, 1982.

Martinez FJ, Stanopoulos I, Acero R şi colab.: Testarea cu efort cardiopulmonară gradată în evaluarea dispneei neexplicată prin evaluarea de rutină. Chest 105:168-174, 1994.

Luks A, Glenny R, Robertson H: Introducere în testele de efort cardiopulmonar, New York, 2013, Springer.

Parsons JP, Mastronarde JG: bronhoconstricţia indusă de exerciţii fizice la sportivi. Cufăr 128:3966-3974, 2005.

Silverman M, Anderson SD: Standardizarea testelor de efort la copiii astmatici. Arch Dis Child 47:882-889, 1972.

Randolph C: Testarea de diagnosticare a provocării la efort. Curr Allergy Asthma Rep 11:482-490, 2011.

Anderson SD: Teste de provocare indirectă: hiperreactivitatea căilor respiratorii în astm: măsurarea acesteia şi semnificaţia clinică. Cufăr 138: 25S-30S, 2010.

Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, et al: Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. Această declaraţie oficială a Societăţii Americane de Torac a fost adoptată de Consiliul de Administraţie al ATS, iulie 1999. Am J Respir Crit Care Med 161:309-329, 2000.

Parsons JP, Hallstrand TS, Mastronarde JG, et al: Un ghid oficial de practică clinică a Societăţii Toracice Americane: bronhoconstricţie indusă de efort. Am J Respir Crit Care Med 187:1016-1027,

2013.

Pedersen L, Winther S, Backer V şi colab: Răspunsuri ale căilor respiratorii la hiperpneea eucapnică, exerciţii fizice şi metacolină la înotătorii de elită. Med Sci Sports Exercice 40:1567-1572, 2008.

Pineda H, Haas F, Axen K şi colab.: Precizia testelor funcţiei pulmonare în predicţia toleranţei la efort în boala pulmonară obstructivă cronică. Chest 86:564-567, 1984.

Liang CS, Stewart DK, LeJemtel TH şi colab.: Caracteristici ale capacităţii aerobe de vârf la subiecţii simptomatici şi asimptomatici cu disfuncţie ventriculară stângă. Studiile investigatorilor privind disfuncţia ventriculară stângă (SOLVD). Am J Cardiol 69:1207-1211, 1992.

Fink G, Moshe S, Goshen J, et al: Evaluare funcţională la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică: testul funcţiei pulmonare versus testul de efort cardiopulmonar. J Occup Environ Med/Am Coll Occup Environ Med 44:54-58, 2002.

Cotes JE, Zejda J, King B: Insuficienţa funcţiei pulmonare ca ghid pentru limitarea exerciţiului în tulburările pulmonare legate de muncă. Am Rev Respir Dis 137:1089-1093, 1988.

Evaluarea deficienţei/invalidităţii secundare tulburărilor respiratorii. Societatea Americană Toracică. Am Rev Respir Dis 133:12051209, 1986.

Sue DY: Exercise testing in the evaluation of impairment and disability Clin Chest Med 15:369-387, 1994.

Bayram AS, Candan T, Gebitekin C: Testul preoperator de consum maxim de oxigen la efort prezice morbiditatea pulmonară postoperatorie după rezecţia pulmonară majoră. Respirologie 12:505-510, 2007.

Bobbio A, Chetta A, Internullo E şi colab: Evaluarea capacităţii de exerciţiu la pacienţii supuşi rezecţiei pulmonare. Eur J Cardiothorac Surg 35:419-422, 2009.

Brunelli A, Belardinelli R, Refai M, et al: Consumul maxim de oxigen în timpul testului de efort cardiopulmonar îmbunătăţeşte stratificarea riscului la candidaţii la rezecţia pulmonară majoră. Cufăr 135:1260-1267, 2009.

Win T, Jackson A, Sharples L şi colab: Teste de efort cardiopulmonar şi rezultat chirurgical al cancerului pulmonar. Cufăr 127:1159-1165, 2005.

Brunelli A, Kim AW, Berger KI şi colab.: Evaluarea fiziologică a pacientului cu cancer pulmonar luat în considerare pentru chirurgia rezecţională: Diagnostic şi managementul cancerului pulmonar, a treia ed.: Ghidurile de practică clinică bazate pe dovezi ale Colegiului American al Medicilor în piept. Cufăr 143:e166S-190S, 2013.

Brunelli A, Varela G, Salati M, et al: Recalibration of the revised cardiac risk index in pulmonar rezection candidates. Ann Thorac Surg 90:199-203, 2010.

Ferguson MK, Durkin AE: O comparaţie a trei sisteme de scor pentru prezicerea complicaţiilor după rezecţia pulmonară majoră. Eur J Cardiotho-rac Surg 23:35-42, 2003.

Brunelli A, Pompili C, Belardinelli R: Dincolo de VO2 maxim: ineficienţa ventilaţiei (panta VE/VCO2) măsurată în timpul testului de efort cardiopulmonar pentru a rafina stratificarea riscului la candidaţii la rezecţie pulmonară. Eur J Cardiothorac Surg 38:19-20, 2010.

Fishman A, Martinez F, Naunheim K şi colab: Un studiu randomizat care compară intervenţia chirurgicală de reducere a volumului pulmonar cu terapia medicală pentru emfizemul sever. N Engl J Med 348:2059-2073, 2003.

Carlisle J, Swart M: Supravieţuirea pe termen mediu după operaţia de anevrism de aortă abdominală prezisă de testele de efort cardiopulmonar. Br J Surg 94:966-969, 2007.

Nugent AM, Riley M, Megarry J şi colab.: Testarea de efort cardiopulmonar în evaluarea preoperatorie a pacienţilor pentru repararea anevrismului aortic abdominal. Ir J Med Sci 167:238-241, 1998.

Epstein SK, Freeman RB, Khayat A şi colab: Capacitatea aerobă este asociată cu rezultatul de 100 de zile după transplantul hepatic. Liver Transpl 10:418-424, 2004.

Forshaw MJ, Strauss DC, Davies AR, et al: Este testarea efortului cardiopulmonar un test util înainte de esofagectomie? Ann Thorac Surg 85:294-299, 2008.

Older P, Hall A, Hader R: Testarea de efort cardiopulmonar ca test de screening pentru managementul perioperator al intervenţiei chirurgicale majore la vârstnici. Chest 116:355-362, 1999.

Smith TB, Stonell C, Purkayastha S, et al: Testarea cardiopulmonară ca metodă de evaluare a riscului în chirurgia non-cardio-pulmonară: o revizuire sistematică. Anestezia 64:883-893, 2009.

Mora S, Redberg RF, Cui Y, et al: Capacitatea testării de efort de a prezice moartea cardiovasculară şi de toate cauzele la femeile asimptomatice: o urmărire de 20 de ani a studiului de prevalenţă a clinicilor de cercetare a lipidelor. JAMA 290:1600-1607, 2003.

Myers J, Prakash M, Froelicher V, et al: Capacitatea de exerciţiu şi mortalitatea în rândul bărbaţilor trimişi pentru testarea efortului. N Engl J Med 346:793801, 2002.

Hunt SA: ACC/AHA 2005 actualizare ghid pentru diagnosticul şi managementul insuficienţei cardiace cronice la adult: un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru a actualiza 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). J Am Coll Cardiol 46:e1-e82, 2005.

Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R, et al: Fracţia de ejecţie, consumul maxim de oxigen la efort, raportul cardiotoracic, aritmiile ventriculare şi norepinefrina plasmatică ca determinanţi ai prognosticului în insuficienţa cardiacă. Grupul de Studii Cooperative V-HeFT VA. Circulation 87:VI5-VI16, 1993.

Likoff MJ, Chandler SL, Kay HR: determinanţi clinici ai mortalităţii în insuficienţa cardiacă congestivă cronică secundară cardiomiopatiei dilatate idiopatice sau ischemice. Am J Cardiol 59:634-638, 1987.

Szlachcic J, Massie BM, Kramer BL şi colab.: Corelaţii şi implicarea prognostică a capacităţii de exerciţiu în insuficienţa cardiacă congestivă cronică. Am J Cardiol 55:1037-1042, 1985.

Pardaens K, Van Cleemput J, Vanhaecke J şi colab.: Consumul maxim de oxigen prezice mai bine rezultatul decât datele respiratorii submaximale la candidaţii la transplant de inimă. Circulation 101:1152-1157, 2000.

Agostoni P, Corra U, Cattadori G şi colab.: Datele testelor de efort metabolic combinate cu indici cardiaci şi renali, scorul MECKI: o abordare multiparametrică a prognosticului insuficienţei cardiace. Int J Cardiol 167:2710-2718, 2013.

Koelling TM, Joseph S, Aaronson KD: Scorul de supravieţuire a insuficienţei cardiace continuă să prezică rezultatele clinice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă care primesc beta-blocante. J Heart Lung Transpl 23:1414-1422, 2004.

Lund LH, Aaronson KD, Mancini DM: Predicţia de supravieţuire la pacienţii ambulatori cu insuficienţă cardiacă severă sub terapie cu beta-blocante. Am J Cardiol 92:1350-1354, 2003.

O'Neill JO, Young JB, Pothier CE şi colab.: Consumul maxim de oxigen ca predictor al decesului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă care primesc betablocante. Circulation 111:2313-2318, 2005.

Cicoira M, Davos CH, Francis DP şi colab.: Predicţia mortalităţii în insuficienţa cardiacă cronică din consumul maxim de oxigen ajustat fie pentru greutatea corporală, fie pentru ţesutul slab. J Card Fail 10:421-426, 2004.

Osman AF, Mehra MR, Lavie CJ şi colab.: Importanţa prognostică incrementală a consumului de oxigen de vârf ajustat de grăsimea corporală în insuficienţa cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol 36:2126-2131, 2000.

Arena R, Myers J, Abella J şi colab.: Dezvoltarea unui sistem de clasificare ventilatorie la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Circulaţie 115:24102417, 2007.

Corra U, Mezzani A, Bosimini E, et al: Răspunsul ventilator la efort îmbunătăţeşte stratificarea riscului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică şi capacitate funcţională intermediară. Am Heart J 143:418-426, 2002.

Francis DP, Shamim W, Davies LC, et al: Testarea cardiopulmonară de efort pentru prognostic în insuficienţa cardiacă cronică: valoare prognostică continuă şi independentă de la panta VE/VCO(2) şi VO de vârf (2). Eur Heart J 21:154-161, 2000.

Kleber FX, Vietzke G, Wernecke KD şi colab.: Deteriorarea eficienţei ventilatorii în insuficienţa cardiacă: impact prognostic. Circulaţie 101:28032809, 2000.

Robbins M, Francis G, Pashkow FJ, şi colab: Răspunsuri de ventilaţie şi frecvenţă cardiacă la exerciţii: predictori mai buni ai mortalităţii prin insuficienţă cardiacă decât consumul maxim de oxigen. Circulation 100:2411-2417, 1999.

Tsurugaya H, Adachi H, Kurabayashi M şi colab: Impactul prognostic al eficienţei ventilatorii la pacienţii cu boli de inimă cu toleranţă la efort păstrată. Circ J 70:1332-1336, 2006.

Levy WC, Arena R, Wagoner LE şi colab: Impactul prognostic al adăugării eficienţei ventilatorii la modelul Seattle Heart Failure la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. J Card Fail 18:614-619, 2012.

Balady GJ, Arena R, Sietsema K, et al: Ghidul clinicianului pentru testarea efortului cardiopulmonar la adulţi: o declaraţie ştiinţifică de la Asociaţia Americană a Inimii. Circulaţie 122:191-225, 2010.

Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ şi colab: Recuperarea ritmului cardiac imediat după exerciţiu ca predictor al mortalităţii. N Engl J Med 341:1351-1357, 1999.

Huang PH, Leu HB, Chen JW, et al: Utilitatea recuperării atenuate a frecvenţei cardiace imediat după exerciţiu pentru a prezice disfuncţia endotelială la pacienţii cu suspiciune de boală coronariană. Am J Cardiol 93:10-13, 2004.

Huang PH, Leu HB, Chen JW şi colab: Recuperarea ritmului cardiac după exerciţiu şi funcţia endotelială - doi factori importanţi pentru a prezice evenimentele cardiovasculare. Prev Cardiol 8:167-170, test 171, 2005.

Nishime EO, Cole CR, Blackstone EH şi colab.: Recuperarea ritmului cardiac şi scorul de efort pe banda de alergare ca predictori ai mortalităţii la pacienţii trimişi pentru ECG de efort. JAMA 284:1392-1398, 2000.

Hollenberg M, Tager IB: Panta eficienţei absorbţiei de oxigen: un indice al performanţei la efort şi al rezervei cardiopulmonare care necesită doar efort submaximal. J Am Coll Cardiol 36:194-201, 2000.

Sun XG, Hansen JE, Stringer WW: Plata eficienței absorbției de oxigen prezice cel mai bine moartea precoce în insuficiența cardiacă. Cufăr 141:1284-1294, 2012.

Van Laethem C, Bartunek J, Goethals M, et al: Panta eficienței absorbției de oxigen, un nou parametru submaximal în evaluarea capacităţii de efort la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Am Heart J 149:175-180, 2005.

Scardovi AB, De Maria R, Ferraironi A, et al: Un caz pentru evaluarea respiraţiei oscilatorii în timpul testului de efort cardiopulmonar în stratificarea riscului la pacienţii vârstnici cu insuficienţă cardiacă cronică. Int J Cardiol 155:115-119, 2012.

Hadase M, Azuma A, Zen K, et al: Puterea de frecvenţă foarte scăzută a variabilităţii ritmului cardiac este un predictor puternic al prognosticului clinic la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Circ J 68:343-347, 2004.

Kruger C, Lahm T, Zugck C şi colab.: Variabilitatea ritmului cardiac îmbunătăţeşte valoarea prognostică a parametrilor stabiliţi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Z Kardiol 91:1003-1012, 2002.

Habibzadeh MR, Farzaneh-Far R, Sarna P, et al: Asocierea tensiunii arteriale şi a răspunsului ritmului cardiac în timpul exerciţiului cu evenimente cardiovasculare în Studiul Heart and Soul. J Hypertens 28:2236-2242,

2010.

Kallistratos MS, Poulimenos LE, Pavlidis AN şi colab.: Semnificaţia prognostică a răspunsului tensiunii arteriale la efort la pacienţii cu insuficienţă cardiacă sistolice. Heart Vessels 27:46-52, 2012.

Cahalin LP, Chase P Arena R, et al: O meta-analiză a semnificaţiei prognostice a testării de efort cardiopulmonar la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Insuficienţă cardiacă Rev 18:79-94, 2013.

Corra U, Mezzani A, Giordano A, et al: Un nou algoritm de prognostic de testare a efortului cardiopulmonar pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă trataţi cu beta-blocante. Eur JPrev Cardiol 19:185-191, 2012.

Myers J, Oliveira R, Dewey F şi colab: Validarea unui scor de test de efort cardiopulmonar în insuficienţa cardiacă. Circ Heart Fail 6:211-218, 2013.

O'Connor CM, Whellan DJ, Wojdyla D şi colab.: Factori legaţi de morbiditate şi mortalitate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică cu disfuncţie sistolica: modelul scorului de risc predictiv HF-ACTION. Circ Heart Fail 5:63-71, 2012.

Gratz A, Hess J, Hager A: Funcţionarea fizică autoestimată prezice slab capacitatea reală de exerciţiu la adolescenţii şi adulţii cu boli cardiace congenitale. Eur Heart J 30:497-504, 2009.

Dimopoulos K, Okonko DO, Diller GP şi colab: Răspunsul ventilator anormal la exerciţii fizice la adulţii cu boală cardiacă congenitală se referă la cianoză şi prezice supravieţuirea. Circulation 113:2796-2802, 2006.

Sian Pincott E, Burch M: Indicaţii pentru transplantul de inimă în bolile cardiace congenitale. Curr Cardiol Rev 7:51-58, 2011.

Wensel R, Opitz CF, Anker SD şi colab: Evaluarea supravieţuirii la pacienţii cu hipertensiune pulmonară primară: importanţa testării de efort cardiopulmonar. Circulation 106:319-324, 2002.

Deboeck G, Scoditti C, Huez S şi colab.: Testarea la efort pentru a prezice rezultatul în hipertensiunea arterială pulmonară idiopatică versus asociată. Eur Respir J 40:1410-1419, 2012.

Hansen JE, Sun XG, Yasunobu Y, et al: Reproductibilitatea măsurătorilor exerciţiului cardiopulmonar la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară. Cufăr 126:816-824, 2004.

Mezzani A, Agostoni P, Cohen-Solal A, et al: Standarde pentru utilizarea testării de efort cardiopulmonar pentru evaluarea funcţională a pacienţilor cardiaci: un raport de la Secţiunea de fiziologie a exerciţiului a Asociaţiei Europene pentru Prevenire şi Reabilitare Cardiovasculară. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 16:249-267, 2009.

Humbert M, Sitbon O, Chaouat A şi colab.: Supravieţuirea la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară idiopatică, familială şi asociată anorexigenului în era modernă de management. Circulaţie 122:156163, 2010.

Benza RL, Miller DP Gomberg-Maitland M, şi colab: Predictarea supravieţuirii în hipertensiunea arterială pulmonară: perspective din Registrul pentru a evalua managementul bolii hipertensiunii arteriale pulmonare precoce şi pe termen lung (REVEAL). Circulaţie 122:164-172, 2010.

Galie N, Manes A, Negro L şi colab: O meta-analiză a studiilor randomizate controlate în hipertensiunea arterială pulmonară. Eur Heart J 30:394-403, 2009.

Macchia A, Marchioli R, Tognoni G, et al: Revizuirea sistematică a studiilor care utilizează vasodilatatoare în hipertensiunea arterială pulmonară: de ce este necesară o nouă abordare. Am Heart J 159:245-257, 2010.

Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, et al: Modificările distanţei de mers pe jos de 6 minute prezic evenimentele clinice la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară? O meta-analiză a 22 de studii randomizate. J Am Coll Cardiol 60:1192-1201, 2012.

Nici L, Donner C, Wouters E, et al: American Thoracic Society/ European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. Am J Respir Crit Care Med 173:1390-1413, 2006.

Stroescu C, Ionita D, Croitoru A, et al: Contribuţia testării de efort în evaluarea prescripţiei şi rezultatelor antrenamentului cu exerciţii în reabilitarea pulmonară. Maedica 7:80-86, 2012.

Casaburi R, Patessio A, loli F şi colab: Reduceri ale acidozei lactice la efort şi ale ventilaţiei ca urmare a antrenamentului la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă. Am Rev Respir Dis 143:9-18, 1991.

Vogiatzis I: Prescripţia antrenamentului la pacienţii cu BPOC. Curr Respir Med Rev 4:288-294, 2008.

Gruet M, Brisswalter J, Mely L, et al: Utilizarea ritmului cardiac de vârf atins în timpul testului de mers pe jos de şase minute pentru a prezice intensitatea antrenamentului individualizat la pacienţii cu fibroză chistică: validitate şi fiabilitate. Arch Phys Med Rehabil 91:602-607, 2010.

Jones NL: Controlul calităţii în studiile de exerciţiu. Testarea clinică la efort, Philadelphia, 1997, Saunders, pp. 164-166.

Bruce RA, Kusumi F, Hosmer D: Aportul maxim de oxigen şi evaluarea nomografică a deficienţei aerobe funcţionale în bolile cardiovasculare. Am Heart J 85:546-562, 1973.

Asociaţia Americană a Inimii: Test pe banda de alergare în mai multe etape pentru exerciţii maxime şi sub maxime. Testarea la efort şi antrenamentul persoanelor aparent sănătoase: un manual pentru medici, Dallas, TX, 1972, Asociaţia Americană a Inimii.

Balke B, Ware RW: Un studiu experimental al aptitudinii fizice a personalului Forţelor Aeriene. US Armed Forces Med J 10:675-688, 1959.

Naughton J, Balke B, Nagle F: Rafinamente în metoda de evaluare şi condiţionare fizică înainte şi după infarctul miocardic. Am J Cardiol 14:83 7-843, 1964.

Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, şi colab: Presiunea arterială pulmonară în timpul repausului şi exerciţiului fizic la subiecţii sănătoşi: o revizuire sistematică. Eur Respir J 34:888-894, 2009.

Espersen K, Jensen EW, Rosenborg D şi colab.: Comparaţia tehnicilor de măsurare a debitului cardiac: termodiluare, Doppler, reinhalare cu CO(2) şi metoda Fick directă. Acta Anesthesiol Scand 39:245-251, 1995.

Bartels SA, Stok WJ, Bezemer R şi colab.: Monitorizarea neinvazivă a debitului cardiac în timpul testării de efort: analiza conturului pulsului Nexfin în comparaţie cu o metodă de reinhalare a gazului inert şi analiza gazului respirat. J Clin Monit Comput 25:315-321, 2011.

Lee MF, Chen WS, Fu TC şi colab.: Monitorizarea non-invazivă a indicelui cardiac în timpul testării funcţionale cardiopulmonare oferă o valoare prognostică suplimentară la pacienţii după insuficienţă cardiacă acută. Int Heart J 53:364-369, 2012.

Christie J, Sheldahl LM, Tristani FE, et al: Determinarea volumului stroke şi a debitului cardiac în timpul efortului: comparaţie a ecocardiografiei bidimensionale şi Doppler, oximetrie Fick şi termodiluţie. Circulation 76:539-547, 1987.

Cattadori G, Salvioni E, Gondoni E şi colab.: Evaluarea determinării debitului cardiac de efort neinvaziv la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică: o propunere de nouă metodă de diagnostic şi prognostic. J Cardiovasc Med 12:19-2 7, 2011.

Cattadori G, Schmid JP, Brugger N şi colab: Efectele hemodinamice ale antrenamentului cu exerciţii în insuficienţa cardiacă. J Card Fail 17:916-922, 2011.

Stringer WW, Hansen JE, Wasserman K: Debitul cardiac estimat în mod neinvaziv din absorbţia de oxigen în timpul efortului. J Appl Physiol 82:908-912, 1997.

Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ: Detectarea îmbunătăţită a pragului de lactat în timpul exerciţiului folosind o transformare log-log. J Appl Physiol 59:1936-1940, 1985.

Dickstein K, Barvik S, Aarsland T, şi colab: O comparaţie a metodologiilor în detectarea pragului anaerob. Circulation 81:II38-II46, 1990.

Magalang UJ, Grant BJ: Determinarea pragului de schimb de gaze prin regresie neparametrică. Am J Respir Crit Care Med 151:98-106,

1995.

American Thoracic Society: Declaraţie ATS: linii directoare pentru testul de mers pe şase minute. Am J Respir Crit Care Med 166:111-117, 2002.

Chandra D, Wise RA, Kulkarni HS şi colab.: Optimizarea testului de mers de 6 minute ca măsură a capacităţii de efort în BPOC. Cufă 142:15451552, 2012.

Blanco I, Santos S, Gea J, et al: Sildenafil pentru a îmbunătăţi rezultatele reabilitării respiratorii în BPOC: un studiu controlat. Eur Respir J 42(4):982-992, 2013.

Shulgina L, Cahn AP, Chilvers ER şi colab.: Tratarea fibrozei pulmonare idiopatice cu adăugarea de co-trimoxazol: un studiu controlat randomizat. Thorax 68:155-162, 2013.

Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, et al: Distanţa de mers pe jos de 6 minute: schimbarea în timp şi valoarea ca predictor al supravieţuirii în BPOC severă. Eur Respir J 23:28-33, 2004.

Lefevre G, Dauchet L, Hachulla E şi colab: Factori de supravieţuire şi de prognostic în hipertensiunea pulmonară asociată cu scleroza sistemică: o revizuire sistematică şi meta-analiză. Arthritis Rheum 65(9):2412-2423, 2013.

Eaton T, Young P, Milne D şi colab.: Şase minute de mers pe jos, teste de efort maximal: reproductibilitate în pneumonia interstiţială fibrotică. Am J Respir Crit Care Med 171:1150-1157, 2005.

Hallstrand TS, Boitano LJ, Johnson WC şi colab.: Testul de mers cronometrat ca măsură a severităţii şi a supravieţuirii în fibroza pulmonară idiopatică. Eur Respir J 25:96-103, 2005.

Solway S, Brooks D, Lacasse Y, et al: O prezentare sistematică calitativă a proprietăţilor de măsurare a testelor funcţionale de mers utilizate în domeniul cardiorespirator. Cufăr 119:256-270, 2001.

Enright PL, Sherrill DL: Ecuaţii de referinţă pentru plimbarea de şase minute la adulţii sănătoşi. Am J Respir Crit Care Med 158:1384-1387, 1998.

Troosters T, Gosselink R, Decramer M: Distanţă de şase minute de mers pe jos la subiecţii vârstnici sănătoşi. Eur Respir J 14:2 70-2 74, 1999.

du Bois RM, Weycker D, Albera C şi colab.: Testul de mers pe şase minute în fibroza pulmonară idiopatică: validarea testului şi diferenţa minimă importantă clinic. Am J Respir Crit Care Med 183:1231-1237,

2011.

Polkey MI, Spruit MA, Edwards LD şi colab.: Test de mers pe jos în şase minute în boala pulmonară obstructivă cronică: diferenţă minimă importantă din punct de vedere clinic pentru deces sau spitalizare. Am J Respir Crit Care Med 187:382-386, 2013.

Onorati P Antonucci R, Valli G, et al: Evaluarea non-invazivă a schimbului de gaze în timpul unui test de mers cu navetă vs. un test de mers de 6 minute pentru a evalua toleranţa la efort la pacienţii cu BPOC. Eur J Appl Physiol 89:331-336, 2003.

Hogg L, Garrod R, Thornton H, et al: Eficacitatea, participarea şi finalizarea unui serviciu integrat de reabilitare pulmonară la nivelul întregului sistem pentru BPOC: studiu observaţional prospectiv. COPD 9:546554, 2012.

Brown CD, Wise RA: Teste de teren de exerciţiu în BPOC: testul de mers pe şase minute şi testul de mers cu navetă. COPD 4:217-223, 2007.

Rasekaba T, Lee AL, Naughton MT şi colab: Testul de mers pe şase minute: o măsură utilă pentru pacientul cardiopulmonar. Intern Med J 39:495-501, 2009.

Amsterdam EA, Kirk JD, Bluemke DA şi colab.: Testarea pacienţilor cu risc scăzut care se prezintă la departamentul de urgenţă cu dureri în piept: o declaraţie ştiinţifică de la Asociaţia Americană a Inimii. Circulation 122:1756-1776, 2010.

Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al: 2012 ACCF/AHA Focused Update Incorporated In the ACCF/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Instable Angina/Non-ST- Elevation Myocardial Infarct: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 61:e179-e347, 2013.

McNeer JF, Margolis JR, Lee KL, et al: Rolul testului de efort în evaluarea pacienţilor pentru boala cardiacă ischemică. Circulation 57:64-70, 1978.

Gupta S, Rohatgi A, Ayers CR, et al: Fitness cardiorespiratory and classification of risk of cardiovascular disease mortality. Circulation 123:1377-1383, 2011.

Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ şi colab: Profilul ritmului cardiac în timpul exerciţiului ca predictor al morţii subite. N Engl J Med 352:19511958, 2005.

Gulati M, Shaw LJ, Thisted RA, et al: Răspunsul ritmului cardiac la testul de stres la efort la femeile asimptomatice: proiectul St. James women take heart. Circulaţie 122:130-137, 2010.

Sanmarco ME, Pontius S, Selvester RH: Răspuns anormal al tensiunii arteriale şi depresia ischemică marcată a segmentului ST ca predictori ai bolii coronariene severe. Circulation 61:572-578, 1980.

Miller TD: Testarea de stres: cazul testului standard pe banda de alergare. Curr Opin Cardiol 26:363-369, 2011.

Sharma K, Kohli P, Gulati M: O actualizare privind testele de stres la efort. Curr Probl Cardiol 37:177-202, 2012.

EVALUARE PREOPERATORIA

PAUL H. ALFILLE, MD • JEANINE P. WIENER-KRONISH, MD • ARANYA BAGCHI, MBBS

INTRODUCERE

Definiţia şi impactul complicaţiilor pulmonare postoperatorii în chirurgia toracică

Morbiditatea şi mortalitatea în chirurgia toracică: putem identifica pacienţii cu cel mai mare risc pentru rezultate adverse?

EVALUAREA RISCULUI CARDIAC LA PACIENŢI CU BOLĂ PLAMÂNARE

Indicaţii pentru revascularizare coronariană

P-Blockade

Profilaxia fibrilaţiei atriale

POPULAŢII SPECIALE DE PACIENŢI

Pacienţii care fumează

Astm

Boala pulmonară obstructivă cronică Obezitate şi apnee obstructivă de somn REZECŢIA PLAMÂNĂ

Predicţia funcţiei postoperatorii

Ghid pentru rezecţia pulmonară

Principiile exerciţiului cardiopulmonar

Testare – Puncte tari şi puncte slabe Predictori preoperatori

Orientări recente pentru preoperator

Testarea la pacienţii cu cancer pulmonar

Modificări de risc

INTRODUCERE

Pacienţii supuşi intervenţiilor chirurgicale toracice sunt diferiţi de cei supuşi majorităţii intervenţiilor chirurgicale noncardiace. Deşi riscul de complicaţii cardiace majore perioperatorii este semnificativ, complicaţiile pulmonare postoperatorii (PPC) contribuie în mod egal, dacă nu mai mult, la morbiditatea şi mortalitatea perioperatorie la acest grup de pacienţi. Aproape prin definiţie, rezecţia pulmonară lasă pacienţii cu funcţie pulmonară afectată (cu unele excepţii importante, vezi mai târziu). Scopul evaluării preoperatorii a pacienţilor cu chirurgie toracică este de a identifica pacienţii cu risc ridicat (inclusiv cei la care riscul poate împiedica intervenţia chirurgicală), de a planifica managementul

intraoperator şi postoperator şi de a trata problemele medicale concomitente, cu scopul de a optimiza rezultatele pacientului.

În acest capitol vom oferi o abordare a evaluării preoperatorii a pacienţilor supuşi unei intervenţii chirurgicale toracice în lumina celor mai recente dovezi despre cerinţele fiziologice pe care aceste intervenţii chirurgicale le impun pacienţilor. De asemenea, vom aborda pe scurt aspectele importante în timpul perioadei intraoperatorii şi imediate postoperatorii care pot influenţa rezultatul şi pot fi de interes pentru pneumologii care sunt implicaţi în gestionarea acestui grup interesant şi provocator de pacienţi.

DEFINIŢIA ŞI IMPACTUL COMPLICAŢILOR PULMONARE POSTOPERATORIE ÎN CHIRURGIA TORACICĂ

În mod deloc surprinzător, pacienţii cu intervenţii chirurgicale posttoracice au un risc mai mare pentru PPC (Tabelul 27-1) decât pacienţii care au intervenţii chirurgicale pe abdomenul superior sau inferior (19% până la 59% faţă de 16% până la 17% şi, respectiv, 0% până la 5%1).

Un motiv pentru variabilitatea mare a incidenţei raportate a PPC este variabilitatea în definirea a ceea ce constituie un PPC. În scopul acestui capitol vom defini PPC-urile aşa cum se arată în Tabelul 27-1. PPC-urile după rezecţia pulmonară sunt o cauză majoră sau un factor care contribuie la decesele postoperatorii, reprezentând până la 84% din toate decesele.1 PPC-urile au un impact disproporţionat şi asupra costurilor spitaliceşti, un studiu constatând că PPC-urile (definite de autori ca pneumonie, intubaţie neplanificată şi eşecul de a se înţărca de la ventilaţia mecanică sau infecţioasă) a adăugat mai mult la ventilaţia mecanică sau cardiovasculară, fie la costurile cardiovasculare sau infecţioase. complicaţii tromboembolice.2 Un studiu important folosind date din Programul naţional de îmbunătăţire a calităţii chirurgicale colectate prospectiv a arătat că o complicaţie postoperatorie în primele 30 de zile după opt intervenţii chirurgicale comune (inclusiv rezecţia pulmonară) a fost asociată în mod independent cu o creştere a mortalităţii pe termen scurt (30 de zile) şi pe termen lung (1 şi 5 ani) a celor mai frecvente complicaţii postoperatorii, comparativ cu alte complicaţii ale plăgilor PPC. a avut un impact negativ disproporţionat asupra supravieţuirii, aşa cum se arată în Figura 27-1.

MORTALITATEA ŞI MORBIDITATEA ÎN CHIRURGIA TORACICĂ: PUTEM IDENTIFICA PACIENŢI CU CEL MAI MARE RISC PENTRU REZULTATE ADVERSE?

Cancerul pulmonar este cea mai frecventă indicaţie pentru rezecţia pulmonară în lumea occidentală4 şi, pentru pacienţii cu cancer localizat, rezecţia pulmonară oferă cea mai bună şansă de vindecare.5 Rezultatele slabe asociate cu managementul neoperator al cancerului pulmonar împreună cu îmbunătăţirea tehnicii chirurgicale, managementului anestezic şi managementului postoperator au condus la un număr mai mare de pacienţi bolnavi care li se oferă o intervenţie chirurgicală. Este bine stabilit acum că volumul operativ al spitalului în care se efectuează rezecţia pulmonară are un impact important asupra rezultatelor.6-8 De asemenea, mortalitatea a fost raportată a fi mai scăzută atunci când intervenţiile

chirurgicale sunt efectuate de chirurgi toracici autorizaţi de consiliu comparativ cu nespecialişti, chiar dacă chirurgii toracici autorizaţi de consiliu operează adesea pacienţii cu o povară mai mare a bolii.

În consecinţă, există un interes semnificativ în capacitatea clinicienilor de a fi capabili să prezică riscul de mortalitate şi morbiditate majoră în urma intervenţiilor chirurgicale toracice, atât pentru a asigura calitatea, cât şi pentru a oferi pacienţilor o estimare rezonabilă a riscului implicat înainte de intervenţia chirurgicală.10 Instrumentele disponibile în prezent sunt limitate în utilitatea lor de calitatea bazelor de date care sunt utilizate pentru a le genera.

Tabelul 27-1 Definiţia complicaţiilor pulmonare postoperatorii

Pneumonie nosocomială (confirmată bacteriologic)

Atelectazie lobară sau pulmonară întreg pe radiografie toracică

Insuficienţă respiratorie acută: ventilaţie mecanică > 24 de ore SAU reintubare

Scurgere prelungită de aer care necesită > 7 zile de drenaj cu tubul toracic

Embolie pulmonară (confirmată radiografic sau la autopsie)

Sindromul de insuficienţă respiratorie acută

Pneumotorax

Bronhospasm

Pneumonita de aspiraţie

De la Stephas F, Boucheseiche S, Hollande J şi colab.: Complicaţii pulmonare după rezecţia pulmonară: o analiză cuprinzătoare a incidenţei şi a posibililor factori de risc, Chest 118:1263-1270, 2000.

Thoracoscore a fost dezvoltat în Franţa folosind date obţinute de la mai mult de 15.000 de pacienţi care au fost înscrişi într-o bază de date de chirurgie toracică reprezentativă la nivel naţional (Epithor, dezvoltat de Societatea Franceză de Chirurgie Toracică şi Cardiovasculară). Autorii au identificat nouă factori care au prezis mortalitatea crescută: vârsta, sexul, scorul de dispnee, statutul Societăţii Americane de Anestezişti, statusul performanţei, prioritatea intervenţiei chirurgicale, diagnosticul, clasa de procedură şi boala comorbidă.11 Modelul a fost validat ulterior în Statele Unite12 şi încorporat în ghidurile Societăţii Toracice Britanice pentru evaluarea riscului pacienţilor cu cancer pulmonar13; este disponibil într-un calculator bazat pe Web (http://sfctcv.fr/pages/epithor/thoracoscore_engl.php). Cu toate acestea, studii mai recente au descoperit că Thoracoscore are o putere predictivă mai mică decât cea raportată mai devreme.14,15 Recent, Kozower şi colegii16 au raportat un model de risc perioperator pentru mortalitate şi morbiditate majoră dintr-o bază de date de peste 18.000 de pacienţi -

Baza de date toracică generală a Societăţii de Chirurgii Toracici (STS). Ei au descoperit 12 factori de risc care sunt asociaţi cu mortalitatea, inclusiv statutul Societăţii Americane a Anestezilor, scala de stare funcţională Zubrod, disfuncţia renală, chimioradierea de inducţie, volumul expirator forţat în prima secundă (FEV1), indicele de masă corporală (o creştere a fost protectoare), sexul masculin şi, cel mai important, tipul de intervenţie chirurgicală (pneumonectomie şi bilobectomie) au avut limitări semnificative de mortalitate. Thoracoscore şi modelele STS este lipsa de încorporare a capacităţii de difuzare a datelor de monoxid de carbon (Dlco) în modelele lor, deoarece majoritatea pacienţilor din această bază de date nu aveau măsurarea capacităţii de difuzie. Într-un subgrup de pacienţi din baza de date STS care aveau valori Dlco (aproape 7900 de pacienţi), Dlco s-a dovedit a fi un puternic predictor independent al mortalităţii, în plus faţă de factorii menţionaţi anterior.17 Deşi acestea şi alte modele predictive sunt încă departe de a fi ideale, ele oferă clinicianului date obiective care pot ajuta la completarea raţionamentului individual în planificarea celui mai bun curs de acţiune complex al pacienţilor.

EVALUAREA RISCULUI CARDIAC LA PACIENŢI CU BOLĂ PLAMÂNARE

Pacienţii cu cancer pulmonar au adesea boli cardiovasculare, deoarece fumatul este un factor de risc comun pentru ambele boli. Ghidurile revizuite de la Colegiul American de Cardiologie şi Asociaţia Americană a Inimii (ACC/AHA) sunt deosebit de utile în evaluarea riscului cardiac18 (Fig. 27-2).

Calea atât pentru intervenţiile chirurgicale de urgenţă, cât şi pentru cele elective la pacienţii cu afecţiuni cardiace active (un infarct miocardic [IM] < 30 de zile în urmă, angină instabilă, insuficienţă cardiacă decompensată, aritmii semnificative sau boală valvulară severă) este relativ simplă. Majoritatea procedurilor toracice se încadrează în categoria de risc intermediar (cu un risc combinat de deces cardiac şi IM nonfatal între 1% şi 5%) şi vor avea nevoie de un examen cardiac dacă ambele au o capacitate funcţională slabă - definită ca o capacitate de exerciţiu mai mică de 4 echivalenţi metabolici (MET; 1 MET este aproximativ nivelul de efort necesar pentru a urca un factor de risc mai mare decât unul Revik) Index19 (cuprinzând un istoric de boală cardiacă ischemică, boală cerebrovasculară, insuficienţă cardiacă, diabet zaharat şi insuficienţă renală). Majoritatea pacienţilor cu chirurgie toracică din acest grup sunt susceptibile de a beneficia de controlul perioperator al frecvenţei cardiace. Ghidurile ACC/AHA recomandă testarea neinvazivă de stres la acest grup de pacienţi numai dacă este probabil să schimbe managementul clinic. Unii pacienţi pot cădea în zone relativ prost definite în ghiduri şi beneficiază de opinia unui cardiolog cu experienţă. Câteva situaţii specifice sunt examinate în secţiunea următoare.

INDICAŢII PENTRU REEVASCULARIZAREA CORONARIANĂ

În ultimul deceniu, a existat un consens că testele invazive şi revascularizarea coronariană (fie cu by-pass, fie cu intervenţia coronariană percutanată) este puţin probabil să îmbunătăţească rezultatele în chirurgia noncardică, cu excepţia cazului în care intervenţia

este indicată independent pentru un sindrom coronarian acut. În studiul de profilaxie a revascularizării arterei coronare pentru pacienţii supuşi unor proceduri vasculare, McFalls şi asociaţii20 au repartizat aleatoriu 510 de pacienţi cu stenoză semnificativă a arterei coronare din 5859 de pacienţi fie la revascularizare a arterei coronare, fie la nicio revascularizare înainte de intervenţia chirurgicală. Riscul pe termen scurt pentru deces sau IM sau rezultatele pe termen lung a fost similar în ambele grupuri. Este important de reţinut că studiul a exclus pacienţii cu mai mult de 50% boală a vasului principal stâng, o fracţie de ejecţie ventriculară stângă mai mică de 20% şi stenoză aortică severă.20 Studiile ulterioare au susţinut aceste concluzii.21,22 (Aceste studii au fost efectuate în populaţia de chirurgie vasculară, deoarece acest grup de pacienţi este la cel mai mare risc de deces cardiacă/non-operatorie)18. date prospective în

pacienţii cu chirurgie toracică lipsesc, nu este nerezonabil să extrapolăm aceste date la populaţia de chirurgie toracică. O serie de studii retrospective arată o incidenţă mai mare a evenimentelor adverse cardiace majore la pacienţii care suferă o intervenţie chirurgicală pulmonară după plasarea fie a unui stent metalic, fie a unui stent cu eliberare de medicament.23-25 Problema dificilă a unui pacient care are nevoie atât de revascularizare coronariană, cât şi de rezecţie pulmonară pentru cancer se rezolvă cel mai bine de la caz la caz. Abordarea recomandată de ACC/AHA pentru intervenţia chirurgicală neemergentă la pacienţii care au avut o intervenţie coronariană percutanată este prezentată în Figura 27-3.

P-BLOCARE

Publicarea studiului POISE (PeriOperative ISchemic Evaluation) în 2008 a dus la modificări semnificative ale recomandărilor ACC/AHA privind blocarea P perioperatorie, care au fost prezentate în actualizarea din 2009 axată pe blocarea P perioperatorie. de metoprolol cu eliberare prelungită (200 mg/zi) comparativ cu placebo, începând cu 100 mg cu 2 până la 4 ore înainte de operaţie şi continuând timp de 30 de zile. Mai puţini pacienţi din grupul cu metoprolol au avut un IM. Cu toate acestea, mai mulţi pacienţi au murit în grupul cu metoprolol decât în grupul placebo. Aceste decese au fost atribuite unei incidenţe mai mari a accidentelor vasculare cerebrale în grupul cu metoprolol, poate secundar unei incidenţe mai mari a hipotensiunii arteriale şi a bradicardiei la aceşti pacienţi.27 Prin urmare, studiul POISE a ridicat posibilitatea ca iniţierea perioperatorie a P-blocantelor la pacienţii naivi cu P-blocante fără a titra doza în funcţie de frecvenţa cardiacă şi parametrul tensiunii arteriale poate fi asociată cu o agravare a ritmului cardiac şi a parametrilor tensiunii arteriale. În consecinţă, deşi continuarea P-blocantelor pentru pacienţii care sunt deja pe aceste medicamente rămâne o recomandare de clasa I, ACC/AHA şi-a redus recomandarea pentru iniţierea P-blocantelor la pacienţii cu risc crescut de chirurgie vasculară de la clasa I la clasa IIa şi a adăugat condiţia ca P-blocantele să fie titrate la ritmul cardiac şi tensiunea arterială. O recomandare similară se aplică la pacienţii cu risc ridicat de intervenţie chirurgicală toracică. S-a adăugat o nouă recomandare care sfătuieşte iniţierea de P-blocante cu doze mari în absenţa titrarii (clasa III).26 O altă problemă cu blocarea P perioperatorie este că clinicienii sunt uneori reticenţi în a utiliza aceste medicamente la pacienţii vârstnici şi la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) de teama exacerbarii căilor

respiratorii. Cu toate acestea, datele sugerează că, nu numai că este sigur să se administreze P-blocante unor astfel de pacienți, dar că eşecul în utilizarea acestor medicamente poate fi asociat cu rezultate mai proaste.28-30.

PROFILAXIA FIBRILAȚIEI ATRIALE

Fibrilația atrială (FA), cea mai frecventă aritmie în urma procedurilor chirurgicale toracice generale, se dezvoltă la 12% până la 44% dintre pacienți după rezecție pulmonară și intervenții chirurgicale la esofag. profilaxia pentru prevenirea FA postoperatorie este un obiectiv important. Recomandările din această secțiune sunt derivate din ghidurile de practică clinică privind profilaxia FA de către STS.34 Ca și în ghidurile ACC/AHA privind blocarea P perioperatorie, este important să se continue administrarea de P-blocante la pacienții care le iau deja pentru a reduce riscul de retragere a P-blocantelor. Datele de aici provin în principal din literatura de chirurgie cardiacă, unde retragerea propranololului a fost asociată cu FA de debut nou.35,36 Doza de P-blocante la acești pacienți ar trebui ajustată, iar „parametrii de menținere" ar trebui să fie în vigoare, deoarece mulți dintre ei sunt probabil să aibă catetere epidurale în loc pentru analgezie, crescând riscul de hipotensiune arterială și bradicardie. La pacienții care nu iau P-blocante preoperator și care nu trebuie să se inițieze pe acestea pe baza recomandărilor ACC/AHA descrise mai devreme, blocantele canalelor de calciu precum diltiazem s-au dovedit a fi eficienți în profilaxia FA37,38. Amiodarona este eficientă în profilaxia FA39,40; cu toate acestea, într-un studiu, amiodarona a fost asociată cu o creștere a incidenței sindromului de detresă respiratorie acută – în special dacă este administrată după o pneumonectomie.39 Utilizarea amiodaronei poate fi asociată și cu o incidență mai mare a sindromului de detresă respiratorie acută postoperatorie41,42 și, dacă există o boală pulmonară preexistentă, un risc mai mare pentru amiodarona de mână mai recentă. studiile efectuate de Tisdale și colaboratorii la pacienți după rezecție pulmonară40 și după esofagectomie44 nu au constatat toxicitate pulmonară crescută la amiodarona, deși dozele utilizate au fost mai mici. În prezent, STS recomandă utilizarea amiodaronei numai în circumstanțe foarte limitate și în doze atent controlate. Se recomandă împotriva utilizării amiodaronei pentru profilaxia FA la pacienții supuși pneumonectomiei. Digitalicul și flecainida nu trebuie utilizate pentru profilaxia FA.37,45 Prin urmare, recomandările actuale pentru profilaxia FA sunt de a continua blocarea P pe toată perioada perioperatorie dacă pacientul ia deja P-blocante. Dacă pacientul nu le ia, atunci blocantele canalelor de calciu ar fi recomandate pentru profilaxie.

POPULAȚII SPECIALE DE PACIENȚI

PACIENȚI CARE FUMĂ

Fumatul este una dintre cele mai importante cauze de deces prevenite din lume. Studiile sugerează că fumatul este responsabil pentru aproape jumătate de milion de decese și peste 200 de miliarde de dolari în costuri de îngrijire a sănătății și pierderea productivității numai în Statele Unite.46 La momentul diagnosticării cancerului pulmonar, se estimează că până la 18% dintre pacienți nu au fumat niciodată, 58% sunt foști fumători și 24% până la 40% dintre pacienții fumători în prezent47. de intervenții chirurgicale pentru cancer, iar

jumătate dintre aceştia continuă să fumeze după aceea.47 Există date extinse care documentează efectele adverse ale fumatului atât asupra funcţiei pulmonare, cât şi asupra rezultatelor clinice. Fumatul scade funcţia macrofagelor, afectează funcţia endotelială vasculară, scade rezerva coronariană şi plasează pacienţii la risc crescut de tahicardie, hipertensiune arterială şi ischemie.48,49 În plus, fumatul creşte riscul de desaturare arterială şi laringospasm în timpul anesteziei. conţinutul de oxigen al sângelui şi afectează eliberarea de oxigen la nivelul ţesuturilor prin deplasarea curbei de disociere a oxigenului spre stânga.51 Studii recente de rezultate multicentrice au confirmat asocierea dintre fumat şi rezultate perioperatorii mai proaste. Folosind datele din baza de date a Programului Naţional de Îmbunătăţire a Calităţii Chirurgicale a Colegiului American de Chirurgii, Turan şi colegii52 au arătat că fumătorii au avut o şansă ajustată cu aproximativ 30% mai mare de mortalitate postoperatorie şi complicaţii majore în comparaţie cu nefumătorii. O altă analiză mare a bazei de date utilizând Programul de îmbunătăţire a calităţii chirurgicale a Veterans Affairs (cu peste 390.000 de pacienţi) a arătat că foştii fumători au o şansă cu aproximativ 20% mai mare de mortalitate postoperatorie sau de complicaţii majore. mortalitatea spitalicească şi complicaţiile pulmonare (mortalitatea spitalicească 1,5% la fumători faţă de 0,39% la nefumători) şi că renunţarea la fumat a atenuat treptat aceste riscuri. Cu toate acestea, ei nu au putut identifica un interval optim pentru renunţarea la fumat.

Există unele controverse cu privire la momentul renunţării la fumat, deoarece unele studii au sugerat o creştere a PPC la pacienţii care s-au lăsat de fumat cu mai puţin de 8 săptămâni înainte de operaţie.55,56 Riscul părea să fie mai mare la pacienţii care s-au lăsat cel mai aproape de ziua intervenţiei chirurgicale. Cu toate acestea, studii mai recente nu au reuşit să arate acest risc crescut la cei care au renunţat recent. Se pare că beneficiile cresc odată cu durata renunţării la fumat. O meta-analiză a 6 studii randomizate şi 15 studii observaţionale privind renunţarea la fumat au demonstrat o reducere relativă a riscului de 41% în PPC. În plus, fiecare săptămână de renunţare a crescut amploarea efectului cu 19%.57 O altă metaanaliză recentă a examinat rezultatele postoperatorii la pacienţii care au renunţat la fumat cu mai puţin de 8 săptămâni înainte de operaţie, comparativ cu cei care au continuat să fumeze. Ei au raportat că nu a existat nicio dovadă a vreunui efect pozitiv sau negativ al renunţării tardive la fumat asupra PPC.58 Având în vedere aceste date, pare prudent să încurajăm renunţarea la fumat, indiferent de momentul chirurgical. Serviciul de Sănătate Publică din SUA recomandă medicilor să sfătuiască cu tărie fumătorii să se lase de fumat, deoarece sfatul medicilor de a renunţa a fost asociat cu rate crescute de abstinenţă. Intervenţiile eficiente includ sfaturi medicale şi farmacoterapie, cum ar fi înlocuirea nicotinei (care este în general sigură în perioada perioperatorie) şi opţiuni fără nicotină, cum ar fi bupropionul şi vareniclina. Vareniclina pare a fi cea mai eficientă intervenţie farmacologică pentru a promova abstinenţa de la fumat.59,60 Este important de reţinut că Food and Drug Administration a emis avertismente pentru ambele medicamente din cauza raportărilor de simptome psihiatrice crescute sau de ideaţie suicidară.61

ASTM

Este puţin probabil ca astmul bronşic bine controlat să fie un factor de risc pentru complicaţiile intraoperatorii sau postoperatorii (pentru aspectele clinice ale astmului, vezi capitolul 42). Cu toate acestea, astmul slab controlat, evidenţiat prin respiraţie şuierătoare activă, poate creşte PPCs.62 Combinaţia de agonişti P inhalatori precum albuterolul şi steroizi inhalatori cu agonişti P cu acţiune prelungită este adesea foarte utilă pentru a realiza controlul simptomelor înainte de intervenţia chirurgicală. Dacă bronhospasmul persistă, poate fi luată în considerare o cură scurtă de steroizi sistemici în doze mici şi nu pare să aibă un impact asupra vindecării postoperatorii a rănilor.63 Este important să reţineţi că simptomele care sugerează astm bronşic ar putea fi, de fapt, cauzate de alte afecţiuni patologice, cum ar fi carcinoidul pulmonar64, stenoza traheală65 şi alte tumori endobronşice şi astmatice dificil de promptat,66 tratament pentru aceste afecţiuni mai rare.

BOALA PULMONARĂ OBSTRUCTIVA CRONICĂ

BPOC este din ce în ce mai mult recunoscută ca o afecţiune cu manifestări atât pulmonare, cât şi extrapulmonare, inclusiv o incidenţă crescută a cancerului pulmonar67 (pentru aspectele clinice ale BPOC, vezi capitolul 44). Între 50% şi 80% dintre pacienţii cu cancer pulmonar au BPOC, iar asocierea este independentă de intensitatea fumatului.68 Spre deosebire de astmul bine controlat, BPOC este asociată cu un risc crescut de PPC.69 Ca regulă generală, managementul BPOC înainte de operaţie este acelaşi ca şi pentru pacienţii care nu vor fi operaţi. Managementul optim al BPOC, inclusiv abordări chirurgicale, cum ar fi intervenţia chirurgicală de reducere a volumului pulmonar, este discutată în altă parte în acest manual. (Pentru discuţii clinice despre intervenţia chirurgicală de reducere a volumului pulmonar, vezi capitolul 44.) Reabilitarea pulmonară preoperatorie poate îmbunătăţi rezultatele perioperatorii la aceşti pacienţi70 (vezi mai târziu).

OBEZITATEA ŞI APNEEA OBSTRUCTIVA DE SOMMN

Peste 65% dintre americani sunt supraponderali sau obezi. Obezitatea este asociată cu multiple comorbidităţi, inclusiv diabet şi boli de inimă. Există dovezi că obezitatea este un factor de risc independent pentru rezultate perioperatorii mai proaste în multe tipuri de intervenţii chirurgicale71 – cu toate acestea, în intervenţiile chirurgicale toracice, efectul obezităţii asupra rezultatului este mai puţin clar. După cum sa menţionat mai devreme, un indice de masă corporală ridicat a părut a fi protector în studiul modelului de risc al bazei de date STS realizat de Kozower şi colaboratorii.16 O comparaţie recentă a supravieţuirii după rezecţia plămânilor în grupuri cu indice de masă corporală ridicat versus scăzut a sugerat, de asemenea, un efect protector al obezităţii în cazul cancerului pulmonar. morbiditatea sau mortalitatea postoperatorie în urma rezecţiei pulmonare. Nu este clar de ce obezitatea nu are un efect dăunător sau chiar protector pentru rezultatele perioperatorii – este tentant să se speculeze că, în cadrul cancerului pulmonar, obezitatea este un marker al stării nutriţionale şi imunitare mai bune, ceea ce duce la rezultate mai bune.

În schimb, pacienţii cu apnee obstructivă în somn (OSA) au o incidenţă mai mare a PPC (în principal respiratorii) decât cei fără OSA74 (pentru discuţii despre AOS, vezi capitolul 88). La cei supuşi unei proteze de şold sau genunchi, 39% dintre pacienţii cu OSA au dezvoltat

PPC sau complicaţii cardiace, comparativ cu 18% dintre pacienţii fără AOS; 24% dintre pacienţii cu SAOS au necesitat internari la terapie intensivă faţă de 9% dintre pacienţii fără SAOS.75 Puţine investigaţii au identificat riscurile perioperatorii pentru pacienţii operaţi cu SAOS76, dar insuficienţa cardiacă stângă sau disfuncţia cardiacă dreaptă datorată hipertensiunii pulmonare ar putea fi responsabile şi ar trebui căutate. În special, hipertensiunea pulmonară este asociată cu risc perioperator semnificativ.77-79 Deoarece disfuncţia cardiovasculară la pacienţii cu SAOS poate fi modificată prin tratament80-82, este importantă identificarea pacienţilor cu SAOS şi începerea tratamentului. Utilizarea chestionarelor standardizate precum formele STOP (Sforăit, Oboseală în timpul zilei, Apnee observată, Hipertensiune arterială) şi STOP-Bang (Indice de masă corporală, Vârstă, Circumferinţa gâtului, Sex) au fost validate în cadrul perioperator şi oferă un instrument simplu şi util de screening pentru SAOS.

REZECŢIA PLAMÂNĂ

Evaluarea preoperatorie a pacienţilor pentru operaţia pulmonară diferă de cea pentru alte intervenţii chirurgicale. Nu numai că aceşti pacienţi sunt mai susceptibili de a avea boli pulmonare, dar funcţia postoperatorie poate fi afectată permanent din cauza efectelor operaţiei. În majoritatea celorlalte operaţii, evaluarea este în primul rând pentru a optimiza anestezicul

si planul chirurgical si sa pregatească pacientul, dar in rezectia pulmonara, evaluarea determina daca operatia poate continua sau nu.

PREVIZIA FUNCŢIA POSTOPERATORIE

Provocarea în evaluarea pacienţilor pentru rezecţie pulmonară este prezicerea cursului postoperator, atât pentru modificările acute şi morbiditatea postoperatorie, cât şi pentru starea postoperatorie finală. În funcţie de tipul de operaţie, eventuala stare poate fi mai bună sau mai proastă decât starea actuală (Tabelul 2 7-2).

Metoda tipică utilizată pentru a prezice funcţia postoperatorie este de a utiliza o scanare regională de ventilaţie-perfuzie (scanare V/Q folosind un gaz radioactiv) pentru a estima proporţia de funcţie pulmonară care se preconizează că va fi pierdută. Această evaluare sa bazat pe studii mai vechi care au arătat o corelaţie excelentă.84 Lucrări mai recente, totuşi, arată nuanţele predicţiei funcţionale postoperatorii. De exemplu, într-un studiu prospectiv, funcţia postoperatorie imediată a fost semnificativ mai proastă decât FEV1% postoperator prezis şi, deşi a existat o recuperare în prima săptămână, FEV1% nu a atins nivelul prezis85 (Fig. 27-4). Într-un studiu care a urmărit pacienţii la peste 3 luni după externare pentru lobectomie, s-a constatat că funcţia pulmonară atinge nivelurile prezise la 1 lună şi de fapt le depăşeşte la 3 luni cu aproximativ 10%86 (Fig. 27-5).

Într-un raport STS privind registrul lor mare de rezecţii pulmonare (18.000 de operaţii, 111 centre), rezecţia pulmonară a fost asociată cu o mortalitate totală de 2%.16 Predictorii

semnificativi ai morbidităţii şi mortalităţii includ VEMS preoperator scăzut, insuficienţă renală, clasa ridicată a Societăţii Americane de Anestezişti, utilizarea de steroizi, riscul de inducţie cu chimioradiectomie mai mare decât pneumoradiectomie, mai ales cu rezecţii. lobectomie. Chirurgia toracoscopică a fost oarecum protectoare.16

GHID PENTRU RECECŢIA PULMONARĂ

Există mai multe ghiduri publicate de consens pentru a evalua adecvarea unui pacient pentru rezecţia pulmonară. De obicei, se utilizează o anumită măsură a funcţiei pulmonare. În special pentru o rezecţie mai extinsă (de exemplu, pneumonectomie), posibilitatea ca plămânul bolnav să nu contribuie la o parte proporţională a funcţiei şi astfel să poată fi rezecat în siguranţă este abordată de valorile postoperatorii (PPO) prezise. Estimarea este de obicei calculată folosind scanări de ventilaţie perfuzie.

Ghidurile Societăţii Americane de Torac/Colegiul American al Medicilor în Piept analizează în detaliu testele de efort cardiopulmonar, dar abordează evaluarea preoperatorie doar pe scurt. Ei recomandă criteriile FEV1 şi Dlco ca

150-1

0-

VEMS 1% | |Ziua 1 Ziua 2 Ziua 3 Ziua 4 Ziua 5 Ziua 6|

PPO FEV1% FEV1%

Figura 27-4 VEMS real, % măsurat în prima săptămână după lobectomie comparativ cu VEMS postoperator prezis. Într-un studiu prospectiv pe 125 de pacienţi supuşi lobectomiei, VEMS real 1% după intervenţie chirurgicală a fost mai mic decât VEMS postoperator prezis,% (VEMS PPO,%). Deşi VEMS real,% a crescut în 6 zile, acesta a rămas sub nivelul prezis (VEMS PPO,%). VEMS,% = VEMS/FVC. (Din Varela G, Brunelli A, Rocco G, et al: Predicted versus observated FEV, in the postoperatory imediat după lobectomie pulmonară. Eur JCardiothoracSurg 30[4]44-648, 2006.)

măsuri primare şi, atunci când aceste valori sunt limită, testul de efort cardiopulmonar are utilitate.87 Societatea Toracică Britanică recomandă un VEMS iniţial! evaluare şi analiză mai detaliată în cazurile marginale.88

PRINCIPII ALE TESTĂRII DE EFICIUNI CARDIOPULMONARE – PUNTURI FORTE ŞI PUNCTE slabe

(vezi capitolul 26)

Testarea cardiopulmonară creşte cerinţele atât ale sistemului cardiovascular, cât şi ale sistemului respirator, dar, având în vedere că capacitatea respiratorie este utilizată numai la efort maxim la pacienţii sănătoşi, exerciţiul este de obicei limitat de factori cardiaci înainte

ca funcţia respiratorie să limiteze capacitatea de efort la indivizii normali. aritmii), astm bronşic necontrolat, infecţii semnificative, tulburări metabolice şi pacienţi necooperanţi.90

Nu toate investigaţiile au găsit o asociere între performanţa la efort şi riscul de complicaţii perioperatorii.90 Unele dintre problemele cu măsurătorile consumului de oxigen sunt că acestea sunt afectate de masa musculară, dimensiunea corpului şi nivelul de fitness.89 Prin urmare, utilizarea consumului maxim de oxigen (VO2max) poate influenţa evaluarea preoperatorie împotriva persoanelor în vârstă şi obezi.89

Alte aspecte care trebuie luate în considerare sunt că predicţiile VO2/kg bazate pe măsurători preoperatorii au supraestimat semnificativ gradul de pierdere a capacităţii de efort după o operaţie.91 Deşi VO2/kg PPO nu a prezis cu exactitate capacitatea de efort postoperatorie, a fost totuşi cel mai bun predictor pentru morbiditatea şi mortalitatea postoperatorie.91

De asemenea, nu este clar dacă performanţa exerciţiului preoperator are vreo influenţă asupra rezultatelor clinice pe termen lung. Într-un raport, 68 din 86 de pacienţi clasificaţi ca fiind cu risc ridicat, cu VO2/kg măsurat preoperator mai mic de 15, precum şi cu FEV1 PPO mai mic de 33%, au suferit rezecţii pulmonare. Deşi au avut morbidităţi mai mari, grupul cu risc crescut a avut o mortalitate scăzută de doar 4% (3/68).92 În plus, cei 68 de pacienţi cu risc ridicat care au fost supuşi rezecţiei au avut rezultate mai bune la 5 ani decât pacienţii similari cu risc ridicat cărora li s-a refuzat intervenţia chirurgicală. pentru cancerul pulmonar în stadiu incipient, astfel încât liniile directoare şi alte recomandări trebuie revizuite în mod regulat.89

PREDICTORI PREOPERATORI

Deşi au fost utilizate o varietate de scheme de testare pentru prezicerea complicaţiilor postoperatorii după rezecţia pulmonară, VO2max este în prezent considerat cel mai bun predictor. Într-o meta-analiză din 2007 a V O2max ca predictor care s-a reunit

studii şi aproape 1000 de pacienţi, a fost găsit un V O2max mai mare (20 faţă de 16 ml/kg/min) în grupul fără PPC. Dlco şi VEMS au fost, de asemenea, ceva mai mari în grupul fără complicaţii; cu toate acestea, s-au dovedit a fi mai puţin utile din punct de vedere clinic decât V O2max .93 V O2max a fost, de asemenea, evaluat într-un studiu de grup B de cancer şi leucemie care a inclus 400 de pacienţi şi o evaluare a rezecabilităţii pe două niveluri. Primul grup bazat pe criteriile FEV 1 şi FEV 1-PPO a fost considerat „risc scăzut". Pacienţii care nu au îndeplinit criteriile FEV1 au fost stratificaţi în continuare cu o valoare a V O2max mai mare decât

mL/kg/min în „risc ridicat" şi „numai la discreţia medicului". Rata mortalităţii şi morbidităţii a fost mai mare pentru grupul cu risc ridicat, comparativ cu grupul cu risc scăzut, dar supravieţuirea globală a fost mult mai bună la toţi pacienţii operaţi. De asemenea, a existat o tendinţă pentru pacienţii cu risc mai mare de a obţine o rezecţie mai puţin extinsă.92

GHIDURI RECENTE PENTRU PREOPERATORI

TESTARE LA PACIENȚI CU CANCER PULMONAR

Un ghid recent de practică clinică, bazat pe dovezi, susținut de Colegiul American al Medicilor în Piept, a fost publicat în cea de-a treia ediție a suplimentului lor privind diagnosticul și managementul cancerului pulmonar.

Evaluarea preoperatorie trebuie efectuată de o echipă multidisciplinară. [Acest lucru este rezonabil, având în vedere că pacientul va fi îngrijit de un pneumolog înainte și după operație, dar va fi îngrijit intraoperator și perioperator de un anestezist și un chirurg.]

Evaluările ar trebui făcute pentru pacienți, indiferent de vârstă. [Multe studii privind rezultatele perioperatorii au documentat că vârsta fiziologică este mai importantă decât durata vieții.]

Riscul cardiovascular ar trebui gestionat conform ghidurilor existente pentru chirurgia noncardiacă. [Vezi discuția anterioară despre indicațiile revascularizării coronariene.]

FEV! și Dlco ar trebui măsurate și ar trebui calculate atât PPO FEV1, cât și PPO Dlco. Dacă ambele aceste măsurători PPO sunt mai mari de 60% estimate, nu se recomandă alte teste.

Cu toate acestea, dacă sunt prezise mai puțin de 60%, dar sunt preconizate peste 30%, ar trebui efectuat un test de efort cu tehnologie scăzută.

Dacă oricare dintre PPO FEV1 sau PPO Dlco sunt prezise mai puțin de 30%, trebuie efectuat un test de efort cardiopulmonar formal cu măsurarea VO2max.

În mod similar, dacă este luat în considerare pentru intervenție chirurgicală un pacient care merge mai puțin de 25 de navete [<400 m] la testul de mers cu navetă sau urcă mai puțin de 22 m la un test de urcare a scărilor, se recomandă, de asemenea, un test formal de efort cardiopulmonar cu măsurarea V O2max.

Dacă pacienții cu cancer pulmonar luați în considerare pentru intervenție chirurgicală au un V O2max mai mic de 10 ml/kg/min sau mai mic de 35% estimat, aceștia ar trebui să fie sfătuiți cu privire la intervenții chirurgicale minim invazive, rezecții sublobare sau opțiuni de tratament nechirurgical. [A se vedea comentariile anterioare referitoare la pacienții care au fost considerați cu risc ridicat datorită rezultatelor testelor de efort, dar au avut o mortalitate perioperatorie scăzută.92]

La pacienții cu cancer pulmonar care sunt luați în considerare pentru o intervenție chirurgicală și care urmează terapie neoadjuvantă, se sugerează ca după terminarea terapiei neoadjuvante să fie efectuată repetarea testării funcției pulmonare cu capacitate de difuzie. [Acești pacienți pot fi mai predispuși la probleme cu medicamente precum amiodarona - vezi discuția anterioară.]

La pacienţii cu cancer pulmonar într-o zonă de emfizem al lobului superior care sunt candidaţi pentru intervenţia chirurgicală de reducere a volumului pulmonar, se sugerează intervenţia chirurgicală combinată de reducere a volumului pulmonar şi rezecţia cancerului pulmonar.

La toţi pacienţii cu cancer pulmonar luaţi în considerare pentru intervenţie chirurgicală şi care fumează activ, se recomandă tratamentul dependenţei de tutun.

La pacienţii cu cancer pulmonar luaţi în considerare pentru intervenţie chirurgicală şi consideraţi cu risc ridicat [PPO FEV1 sau PPO Dlco mai puţin de 60% prezis şi VO2max mai mic de 10 ml/kg/min sau mai puţin de 35% prezis], se recomandă reabilitarea pulmonară preoperatorie sau postoperatorie.94

MODIFICARI DE RISC

Renunţarea la fumat

Cea mai evidentă modificare de risc disponibilă pentru pacienţi este renunţarea la fumat (vezi „Pacienţii care fumează", mai devreme). Interesant, a existat îngrijorarea că ar exista secreţii şi reactivitate crescute în perioada imediată de retragere. În cel mai relevant studiu privind momentul întreruperii înainte de toracotomie, Barrera şi colegii95 nu au găsit nicio diferenţă în ceea ce priveşte mortalitatea sau morbiditatea pe baza duratei încetării şi, prin urmare, nu au găsit dovezi ale unei creşteri paradoxale a complicaţiilor în rândul celor care au renunţat recent. Renunţarea la fumat trebuie întotdeauna încurajată înainte de toracotomie.

Abordare chirurgicală

Abordarea chirurgicală are implicaţii pentru rezultatul postoperator. Pe baza bazei de date STS a peste 1000 de pacienţi supuşi lobectomiei, o abordare toracoscopică a avut rezultate îmbunătăţite, inclusiv mai puţină FA, nevoie de transfuzie şi scurgeri prelungite de aer şi o durată mai scurtă de şedere. comparativ cu 12,1%), o durată mai scurtă de şedere şi un timp operaţional mai scurt decât lobectomia prin toracotomie.97 Studiile arată acum, de asemenea, că lobectomia toracoscopică video-asistată oferă rezultate similare pe termen lung: într-un studiu efectuat pe pacienţi cu cancer pulmonar fără celule mici în stadiul clinic I, cancer pulmonar fără celule mici, asistată de video şi supravieţuire globală a lobectomiei fără lobectomie. prin toracotomie.98

Antrenament la efort (pentru testarea clinică la efort,

vezi capitolul 26)

Este interesant că V O2max este o măsurătoare modificabilă. Intervenţiile preoperatorii pot îmbunătăţi capacitatea de efort la candidaţii la rezecţie pulmonară. Pentru pacienţii cu BPOC care urmează să fie supuşi lobectomiei, Stefanelli şi colegii99 au descoperit că „antrenamentul de mare intensitate" a îmbunătăţit VO2max cu 20%, o îmbunătăţire care a persistat timp de cel puţin 2 luni postoperator. Măsurile statice ale funcţiei pulmonare (Dlco

şi FEV1) au fost neschimbate de antrenament şi au scăzut după intervenţie chirurgicală, aşa cum era de aşteptat. Într-un alt studiu pe 27 de pacienţi cu BPOC care se confruntă cu rezecţie pulmonară, reabilitarea pulmonară a îmbunătăţit V O2 max (de la 13 la 19 ml/kg/min), Po2 arterial şi chiar FEV1 la niveluri rezecabile, iar rezecţia ulterioară a fost tolerată cu doar 15% morbiditate pe termen scurt.100

Chiar dacă reabilitarea nu a fost iniţiată înainte de rezecţie, există dovezi că funcţia de efort postoperatorie poate fi îmbunătăţită cu reabilitarea pulmonară după rezecţia pulmonară.101 Desigur, simpla îmbunătăţire a VO2max nu garantează rezultate mai bune. Speranţa este că o funcţie mai bună va permite un curs perioperator mai sigur la pacienţii marginali102 şi va îmbunătăţi funcţia generală postoperatorie. Cu toate acestea, literatura actuală nu este încă suficientă pentru a ajunge la această concluzie. Cu siguranţă, nu există niciun indiciu de rău de la reabilitarea pulmonară în această populaţie, iar terapia se potriveşte cu recomandările pentru cei din populaţia generală cu funcţie pulmonară afectată.

Managementul intraoperator

Există o recunoaştere tot mai mare a faptului că managementul intraoperator poate afecta rezultatele postoperatorii. Ventilaţia de protecţie pulmonară, în special volumele curente mai mici, utilizarea presiunii finale de expirare pozitivă şi manevrele de recrutare periodice au redus semnificativ complicaţiile pulmonare postoperatorii, necesitatea reintubării şi durata şederii în chirurgia abdominală electivă.103 Extinderea acestor manevre de protecţie la chirurgia toracică nu este simplă. Chirurgia pulmonară beneficiază de obicei de ventilaţie cu un singur plămân, cu plămânul de pe partea operativă dezumflat. Cu toate acestea, deoarece circulaţia pulmonară nu este obstrucţionată în mod obişnuit, există un şunt pulmonar obligatoriu şi o şansă reală de hipoxemie în timpul intervenţiei chirurgicale. În mod tradiţional, volume mare mare, nicio presiune finală de expirare pozitivă şi concentraţie mare fracţională de oxigen în gazul inspirat au fost folosite pentru a combate hipoxemia. strategiile în timpul ventilaţiei cu un singur plămân pentru intervenţia chirurgicală de rezecţie pulmonară, o strategie de ventilaţie pulmonară protectoare a fost asociată cu disfuncţie pulmonară postoperatorie semnificativ mai mică105 (Fig. 27-6).

Alegerea agentului anestezic pare să influenţeze, de asemenea, dezvoltarea leziunii pulmonare. De exemplu, la pacienţii supuşi ventilaţiei uni pulmonare pentru intervenţii chirurgicale toracice, agenţii inhalaţi sevofluran şi desfluran au suprimat creşterea unui număr de markeri inflamatori (factor de necroză tumorală, interleukina-1Ş, interleukina-8) în lichidul de lavaj bronhoalveolar în comparaţie cu propofolul intravenos.

Ce factori prezic hipoxia în timpul efectuării ventilaţiei cu un singur plămân? Poziţia pacientului are un efect puternic, gravitaţia îmbunătăţeşte fluxul către plămânul dependent, ventilat.107,108 Mai multe boli în plămânul neventilat, de exemplu, măsurată prin gradientul de CO2 de la sfârşit până la nivelul arterial, prezice o toleranţă mai bună a ventilaţiei cu un singur plămân.

Managementul durerii

O incizie de toracotomie este considerată a fi una dintre cele mai dureroase incizii chirurgicale şi poate afecta semnificativ

funcţia respiratorie postoperatorie109 (pentru discuţii despre durerea toracică, vezi capitolul 31). În plus, ameliorarea inadecvată a durerii postoperatorii a fost legată de o incidenţă mai mare a durerii cronice posttoracotomie,110 stare funcţională mai slabă111 şi un efect advers asupra calităţii vieţii.112 Managementul eficient al durerii postoperatorii este, prin urmare, o componentă critică a managementului perioperator al pacienţilor cu chirurgie toracică. Cea mai obişnuită modalitate de gestionare a durerii pentru pacienţii supuşi toracotomiei (spre deosebire de procedurile toracoscopice) a fost analgezia epidurală toracală (TEA), care este de obicei considerată standardul de aur pentru gestionarea durerii la această populaţie de pacienţi. locul chirurgical; simpatectomia poate reduce răspunsurile la stres postoperator. Într-o meta-analiză a 100 de studii randomizate care compară analgezia epidurală continuă cu opioidele parenterale în intervenţiile chirurgicale toracice, abdominale şi ale extremităţilor inferioare, Block şi asociaţii au descoperit că analgezia epidurală a furnizat o ameliorare semnificativ superioară a durerii în toate categoriile de intervenţii chirurgicale, comparativ cu opioidele parenterale din ziua intervenţiei chirurgicale până în ziua postoperatorie (Fig.317-7).

Cu toate acestea, analgezia epidurală este asociată cu un risc mic, dar semnificativ pentru complicaţii majore, inclusiv formarea hematomului epidural, afectarea nervilor (atât prin traumă directă, cât şi prin toxicitate medicamentoasă), infecţie şi depresie respiratorie atunci când opioidele sunt utilizate împreună cu anestezicele locale. Complicaţiile mai puţin grave, dar mai frecvente includ hipotensiune arterială, prurit, greaţă şi retenţie urinară. O alternativă emergentă la TEA în ultimii ani a fost blocul paravertebral toracic continuu ghidat cu ultrasunete (PVB). PVB poate fi mai uşor de plasat decât o epidurală toracică, este unilaterală (prin urmare, este mai puţin probabil să provoace bloc simpatic complet şi hipotensiune arterială) şi este mai puţin probabil să provoace sângerări semnificative sau leziuni ale nervilor.115 O serie de studii au comparat cele două tehnici la pacienţii cu toracotomie şi au constatat că eficacitatea analgezică este echivalentă cu efecte secundare scurte şi echivalente în EA cu PVB. profil cu PVB.115-118 Analgezia PVB continuă este, prin urmare, din ce în ce mai utilizată în chirurgia toracică. În absenţa unui studiu randomizat, prospectiv şi cu putere adecvată, rămâne totuşi dificil să se susţină fără echivoc o tehnică faţă de cealaltă.

Puncte cheie

Complicaţiile pulmonare postoperatorii sunt foarte frecvente după intervenţia chirurgicală toracică şi contribuie la rezultate slabe pentru pacienţi şi la creşterea costurilor.

Riscul crescut de complicaţii pulmonare şi mortalitate este asociat cu pacienţii care au o clasificare mai mare a statutului Societăţii Americane de Anestezişti, chimioradierea de

inducţie, Dlco mai scăzut. scăderea VEMS şi necesitatea unei rezecţii mari (de exemplu, pneumonectomie sau bilobectomie).

Fibrilaţia atrială este foarte frecventă după operaţiile toracice, iar profilaxia eficientă ar trebui să fie scopul.

Pacienţii care fumează preoperator ar trebui încurajaţi să renunţe şi ar trebui să li se acorde ajutor pentru a se abţine de la fumat.

Reabilitarea pulmonară preoperatorie poate îmbunătăţi rezultatele perioperatorii la pacienţii cu BPOC şi poate permite pacienţilor cu un consum maxim marginal de oxigen să se îmbunătăţească şi astfel să se califice pentru rezecţie. Schimbările în tehnicile chirurgicale şi chimioterapiile pot îmbunătăţi, de asemenea, rezultatele perioperatorii pentru aceşti pacienţi.

Analgezia epidurală continuă prin intermediul unei epidurale toracice folosind opioide şi analgezia locală oferă o ameliorare optimă a durerii timp de până la 3 zile după o toracotomie.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ şi colab.: Eficacitatea analgeziei epidurale postoperatorii: o meta-analiză. JAMA 290(18):2455-2463, 2003.

Bradley A, Marshall A, Abdelaziz M, et al: Thoracoscore nu reuşeşte să prezică complicaţii după rezecţia pulmonară electivă. Eur Respir J 40(6):1496- 1501, 2012.

Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al: ACC/AHA 2007 ghiduri privind evaluarea şi îngrijirea cardiovasculară perioperatorie pentru chirurgia noncardiac: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociaţia Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru revizuirea Ghidurilor din 2002 privind evaluarea perioperatorie a cardiologiei cu societatea americană de evaluare a bolii noncardice): Ecocardiografie, Societatea Americană de Cardiologie Nucleară, Societatea Ritmului Inimii, Societatea Anestezilor Cardiovasculari, Societatea pentru Angiografie şi Intervenţii Cardiovasculare, Societatea pentru Medicină şi Biologie Vasculară şi Societatea pentru Chirurgie Vasculară. Circulaţie 116(17):e418-e499, 2007.

Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al: 2009 ACCF/AHA axat actualizarea asupra beta-blocadei perioperatorii încorporate în ghidurile ACC/AHA 2007 privind evaluarea cardiovasculară perioperatorie şi îngrijirea chirurgiei noncardiace: un raport al Fundaţiei American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulaţie 120(21):e169-e276, 2009.

Mason DP, Subramanian S, Nowicki ER, et al: Impactul renunţării la fumat înainte de rezecţia cancerului pulmonar: un studiu al Societăţii de Chirurgii Toracici General Thoracic Surgery Database. Ann Thorac Surg 88(2):362-370, discuţie 370-371, 2009.

Mazzone P: Evaluarea preoperatorie a candidatului la rezecţia pulmonară. Cleve Clin J Med 79(Electronic Suppl 1):eS17-eS22, 2012.

McFalls EO, Ward HB, Moritz TE şi colab: Revascularizarea arterei coronare înainte de chirurgia vasculară majoră electivă. N Engl J Med 351(27):2795-2804, 2004.

Merritt RE, Shrager JB: Profilaxia şi managementul fibrilaţiei atriale după intervenţia chirurgicală toracică generală. Thorac Surg Clin 22(1):13-23, v, 2012.

Poullis M, McShane J, Shaw M şi colab.: Predicţia mortalităţii în spital după rezecţii pulmonare: îmbunătăţirea modelelor de risc actuale. Eur J Cardiothorac Surg 44(2):238-243, 2013.

Stefanelli F, Meoli I, Cobuccio R, et al: Antrenament de mare intensitate şi testare la efort cardiopulmonar la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică şi cancer pulmonar fără celule mici supuşi lobectomiei. Eur J Cardiothorac Surg 44(4):e260-e265, 2013.

Tisdale JE, Wroblewski HA, Wall DS şi colab.: Un studiu randomizat care evaluează amiodarona pentru prevenirea fibrilaţiei atriale după rezecţia pulmonară. Ann Thorac Surg 88(3):886-893, discuţie 894-895, 2009.

Referinţe

Agostini P, Cieslik H, Rathinam S, et al: Complicaţii pulmonare postoperatorii în urma intervenţiilor chirurgicale toracice: există factori de risc modificabili? Thorax 65(9):815-818, 2010.

Dimick JB, Chen SL, Taheri PA, et al: Costurile spitaliceşti asociate cu complicaţiile chirurgicale: un raport de la Programul naţional de îmbunătăţire a calităţii chirurgicale din sectorul privat. J Am Coll Surg 199(4):531-53 7, 2004.

Khuri SF, Henderson WG, DePalma RG şi colab: Determinanţi ai supravieţuirii pe termen lung după o intervenţie chirurgicală majoră şi efectul advers al complicaţiilor postoperatorii. Ann Surg 242(3):326-341, discuţie 341-343, 2005.

von Groote-Bidlingmaier F, Koegelenberg CF, Bolliger CT: Evaluare funcţională înainte de rezecţia pulmonară. Clin Chest Med 32(4):773-782, 2011.

Mazzone P: Evaluarea preoperatorie a candidatului la rezecţia pulmonară. Cleve Clin J Med 79(Electronic Suppl 1):eS17-eS22, 2012.

Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE şi colab: Volumul chirurgului şi mortalitatea operativă în Statele Unite. N Engl J Med 349(22):2117-2127, 2003.

Bach PB, Cramer LD, Schrag D şi colab: Influenţa volumului spitalicesc asupra supravieţuirii după rezecţie pentru cancerul pulmonar. N Engl J Med 345(3):181-188, 2001.

Little AG, Rusch VW, Bonner JA, et al: Modele de îngrijire chirurgicală a pacienţilor cu cancer pulmonar. Ann Thorac Surg 80(6):2051-2056, discuţie 2056, 2005.

Boffa DJ, Allen MS, Grab JD şi colab.: Date din baza de date a Societăţii Chirurgilor Toracici General Thoracic Surgery: managementul chirurgical al tumorilor pulmonare primare. J Thorac Cardiovasc Surg 135(2):247-254, 2008.

Ganai S, Ferguson MK: Putem prezice morbiditatea şi mortalitatea înainte de operaţie? Thorac Surg Clin 23(3):287-299, 2013.

Falcoz PE, Conti M, Brouchet L, şi colab: The Thoracic Surgery Scoring System (Thoracoscore): model de risc pentru moartea în spital la 15.183 de pacienţi care necesită intervenţie chirurgicală toracică. J Thorac Cardiovasc Surg 133(2):325-332, 2007.

Chamogeorgakis TP, Connery CP, Bhora F şi colab.: Thoracoscore prezice mortalitatea pe termen mediu la pacienţii supuşi unei intervenţii chirurgicale toracice. J Thorac Cardiovasc Surg 134(4):883-887, 2007.

Lim E, Baldwin D, Beckles M, et al: Ghid privind managementul radical al pacienţilor cu cancer pulmonar. Torax 65(Suppl 3):iii1-iii27,

2010.

Bradley A, Marshall A, Abdelaziz M, et al: Thoracoscore nu reuşeşte să prezică complicaţii după rezecţia pulmonară electivă. Eur Respir J 40(6):1496-1501, 2012.

Poullis M, McShane J, Shaw M şi colab.: Predicţia mortalităţii în spital după rezecţii pulmonare: îmbunătăţirea modelelor de risc actuale. Eur J Cardiothorac Surg 44(2):238-243, 2013.

Kozower BD, Sheng S, O'Brien SM şi colab.: Modele de risc ale bazei de date STS: predictori ai mortalităţii şi morbidităţii majore pentru rezecţia cancerului pulmonar. Ann Thorac Surg 90(3):875-881, discuţie 881-873, 2010.

Ferguson MK, Gaissert HA, Grab JD şi colab: Complicaţii pulmonare după rezecţia pulmonară în absenţa bolii pulmonare obstructive cronice: rolul predictiv al capacităţii de difuzie. J Thorac Cardiovasc Surg 138(6):1297-1302, 2009.

Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al: ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Society for

Noncardiac Society Evaluation for developed Noncardiac Society of the American Heart Association): Ecocardiografie, Societatea Americană de Cardiologie Nucleară, Societatea Ritmului Inimii, Societatea Anestezilor Cardiovasculari, Societatea pentru Angiografie şi Intervenţii Cardiovasculare, Societatea pentru Medicină şi Biologie Vasculară şi Societatea pentru Chirurgie Vasculară. Circulaţie 116(17): e418-e499, 2007.

Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al: Derivarea şi validarea prospectivă a unui index simplu pentru predicţia riscului cardiac al intervenţiei chirurgicale majore noncardiace. Circulation 100(10):1043-1049, 1999.

McFalls EO, Ward HB, Moritz TE şi colab: Revascularizarea arterei coronare înainte de chirurgia vasculară majoră electivă. N Engl J Med 351(27):2795-2804, 2004.

Poldermans D, Bax JJ, Schouten O, et al: Ar trebui să fie amânată intervenţia chirurgicală vasculară majoră din cauza testării cardiace preoperatorii la pacienţii cu risc intermediar care primesc terapie cu beta-blocante cu control strict al frecvenţei cardiace? J Am Coll Cardiol 48(5):964-969, 2006.

Poldermans D, Schouten O, Vidakovic R, et al: Un studiu clinic randomizat pentru a evalua siguranţa unei abordări neinvazive la pacienţii cu risc ridicat supuşi unei intervenţii chirurgicale vasculare majore: studiul pilot DECREASE-V. J Am Coll Cardiol 49(17):1763-1769, 2007.

Rabbitts JA, Nuttall GA, Brown MJ şi colab.: Riscul cardiac de chirurgie noncardiacă după intervenţia coronariană percutanată cu stenturi cu eluţie de medicamente. Anesthesiology 109(4):596-604, 2008.

Nuttall GA, Brown MJ, Stombaugh JW şi colab: Timpul şi riscul cardiac al intervenţiei chirurgicale după intervenţia coronariană percutanată cu stent de metal goale. Anesthesiology 109(4):588-595, 2008.

Brichon PY, Boitet P Dujon A, şi colab.: Tromboză perioperatorie în stent după rezecţia pulmonară efectuată în decurs de 3 luni de la stentarea coronariană. Eur J Cardiothorac Surg 30(5):793-796, 2006.

Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al: 2009 ACCF/AHA axat actualizarea asupra beta-blocadei perioperatorii încorporate în ghidurile ACC/AHA 2007 privind evaluarea cardiovasculară perioperatorie şi îngrijirea chirurgiei noncardiace: un raport al Fundaţiei American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. Circulaţie 120(21):e169-e2 76, 2009.

Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S şi colab.: Efectele succinatului de metoprolol cu eliberare prelungită la pacienţii supuşi unei intervenţii chirurgicale non-cardiace (trial POISE): un studiu controlat randomizat. Lancet 371(9627):1839-1847, 2008.

Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA: Efectul beta-blocadei asupra mortalităţii în rândul pacienţilor cu risc ridicat şi cu risc scăzut după infarct miocardic. N Engl J Med 339(8):489-497, 1998.

Kotlyar E, Keogh AM, Macdonald PS şi colab: Tolerabilitatea carvedilolului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi boală pulmonară obstructivă cronică concomitentă sau astm. J Heart Lung Transplant 21(12):1290-1295, 2002.

Viskin S, Barron HV: Beta-blocantele previn moartea cardiacă în urma unui infarct miocardic: de ce sunt atât de mulţi supravieţuitori ai infarctului externaţi fără beta-blocante? Am J Cardiol 78(7):821-822,

1996.

Vaporciyan AA, Correa AM, Rice DC şi colab: Factori de risc asociaţi cu fibrilaţia atrială după chirurgia toracică noncardiacă: analiza a 2588 de pacienţi. J Thorac Cardiovasc Surg 12 7(3):779-786, 2004.

Merritt RE, Shrager JB: Profilaxia şi managementul fibrilaţiei atriale după intervenţia chirurgicală toracică generală. Thorac Surg Clin 22(1):13-23, v, 2012.

Ommen SR, Odell JA, Stanton MS: Aritmii atriale după chirurgia cardio-toracică. NEngl J Med 336(20):1429-1434, 1997.

Fernando HC, Jaklitsch MT, Walsh GL, et al: Ghidul de practică al Societăţii Chirurgilor Toracici privind profilaxia şi managementul fibrilaţiei atriale asociate cu chirurgia toracică generală: rezumat Ann Thorac Surg 92(3):1144-1152, 2011.

Nattel S, Rangno RE, Van Loon G: Mecanismul fenomenelor de retragere a propranololului. Circulation 59(6):1158-1164, 1979.

Burgess DC, Kilborn MJ, Keech AC: Intervenţii pentru prevenirea fibrilaţiei atriale postoperatorii şi a complicaţiilor acesteia după intervenţia chirurgicală cardiacă: o meta-analiză. Eur Heart J 27(23):2846-2857, 2006.

Amar D, Roistacher N, Burt ME şi colab.: Efectele diltiazem versus digoxină asupra disritmiilor şi funcţiei cardiace după pneumonectomie. Ann Thorac Surg 63(5):1374-1381, discuţie 1381-1372,

1997.

Amar D, Roistacher N, Rusch VW şi colab: Efectele profilaxiei cu diltiazem asupra incidenţei şi rezultatului clinic al aritmiilor atriale după intervenţia chirurgicală toracică. J Thorac Cardiovasc Surg 120(4):790-798, 2000.

Van Mieghem W, Coolen L, Malysse I, et al: Amiodarona şi dezvoltarea SDRA după operaţia pulmonară. Cufăr 105(6):1642-1645, 1994.

Tisdale JE, Wroblewski HA, Wall DS şi colab.: Un studiu randomizat care evaluează amiodarona pentru prevenirea fibrilaţiei atriale după rezecţia pulmonară. Ann Thorac Surg 88(3):886-893, discuţie 894-885, 2009.

Greenspon AJ, Kidwell GA, Hurley W, et al: Sindromul de detresă respiratorie postoperatorie a adulţilor legat de amiodarona. Circulation 84(5 Suppl):III407-III415, 1991.

Kay GN, Epstein AE, Kirklin JK, et al: Fatal postoperative amiodarone pulmonary toxicity. Am J Cardiol 62(7):490-492, 1988.

Olshansky B, Sami M, Rubin A şi colab: Utilizarea amiodaronei pentru fibrilaţia atrială la pacienţii cu boală pulmonară preexistentă în studiul AFFIRM. Am J Cardiol 95(3):404-405, 2005.

Tisdale JE, Wroblewski HA, Wall DS şi colab.: Un studiu randomizat, controlat al amiodaronei pentru prevenirea fibrilaţiei atriale după esofagectomia transtoracică. J Thorac Cardiovasc Surg 140(1):45-51,

2010.

Borgeat A, Biollaz J, Bayer-Berger M, şi colab: Prevenirea aritmiilor prin flecainidă după chirurgie toracică noncardiacă. Ann Thorac Surg 48(2):232-234, 1989.

Fiore MC, Goplerud E, Schroeder SA: Noile măsuri de renunţare la tutun ale Comisiei mixte — vor face spitalele ceea ce trebuie? N Engl J Med 366(13):1172-1174, 2012.

Slatore CG, Au DH, Hollingworth W: Cost-eficacitatea unui program de renunţare la fumat implementat la momentul intervenţiei chirurgicale pentru cancerul pulmonar. J Thorac Oncol 4(4):499-504, 2009.

Kotani N, Kushikata T, Hashimoto H şi colab: Recuperarea funcţiilor microbicide şi inflamatorii intraoperatorii ale celulelor imune alveolare după o perioadă fără fumat de tutun. Anesthesiology 94(6):999-1006, 2001.

Benowitz NL, Gourlay SG: Toxicitatea cardiovasculară a nicotinei: implicaţii pentru terapia de înlocuire a nicotinei. J Am Coll Cardiol 29(7):1422-1431, 1997.

Myles PS, lacono GA, Hunt JO, et al: Riscul de complicaţii respiratorii şi infecţie a plăgii la pacienţii supuşi unei intervenţii chirurgicale ambulatorie: fumători versus nefumători. Anesthesiology 97(4):842-847, 2002.

Wald N, Howard S, Smith PG şi colab: Utilizarea nivelurilor de carboxihemoglobină pentru a prezice dezvoltarea bolilor asociate cu fumatul. Thorax 30(2):133-140, 1975.

Turan A, Mascha EJ, Roberman D, et al: Fumatul şi rezultatele perioperatorii. Anesthesiology 114(4):837-846, 2011.

Hawn MT, Houston TK, Campagna EJ şi colab.: Riscul atribuit de fumat în cazul complicaţiilor chirurgicale. Ann Surg 254(6):914-920,

2011.

Mason DP, Subramanian S, Nowicki ER, et al: Impactul renunţării la fumat înainte de rezecţia cancerului pulmonar: un studiu al Societăţii de Chirurgii Toracici General Thoracic Surgery Database. Ann Thorac Surg 88(2):362-370, discuţie 370-371, 2009.

Warner MA, Offord KP, Warner ME şi colab.: Rolul renunţării preoperatorii la fumat şi alţi factori în complicaţiile pulmonare postoperatorii: un studiu prospectiv orb al pacienţilor cu bypass arterial coronarian. Mayo Clin Proc 64(6):609-616, 1989.

Bluman LG, Mosca L, Newman N şi colab.: Obiceiuri de fumat preoperator şi complicaţii pulmonare postoperatorii. Cufăr 113(4):883-889, 1998.

Mills E, Eyawo O, Lockhart I, et al: Renunţarea la fumat reduce complicaţiile postoperatorii: o revizuire sistematică şi meta-analiză. Am J Med 124(2):144-154 e148, 2011.

Myers K, Hajek P, Hinds C şi colab: Renunţarea la fumat cu puţin timp înainte de intervenţie chirurgicală şi complicaţii postoperatorii: o revizuire sistematică şi meta-analiză. Arch Intern Med 171(11):983-989, 2011.

Hays JT, Ebbert JO, Sood A: Eficacitatea şi siguranţa vareniclinei pentru renunţarea la fumat. Am J Med 121(4 Suppl 1):S32-S42, 2008.

Nides M, Glover ED, Reus VI şi colab.: Varenicline versus bupropion SR sau placebo pentru renunţarea la fumat: o analiză combinată. Am J Health Behav 32(6):664-675, 2008.

de Hoyos A, Southard C, DeCamp MM: Renunţarea la fumat perioperator. Thorac Surg Clin 22(1):1-12, v, 2012.

Warner DO, Warner MA, Barnes RD şi colab: Complicaţii respiratorii perioperatorii la pacienţii cu astm. Anesthesiology 85(3):460-467, 1996.

Kabalin CS, Yarnold PR, Grammer LC: Rata scăzută de complicaţii a astmaticilor trataţi cu corticosteroizi supuşi procedurilor chirurgicale. Arch Intern Med 155(13):13 79-1384, 1995.

Andersen JB, Mortensen J, Damgaard K, şi colab: Fată de paisprezece ani cu tumoră carcinoidă endobronşică care se prezintă cu astm şi emfizem lobar. Clin Respir J 4(2):120-124, 2010.

Barreiro TJ, Ghattas C, Ann Valino C: Stenoza traheală iatrogenă care se prezintă ca astm persistent. Respir Care 58(9):e107-e110,

2013.

Nowak K, Menzies-Gow A, Hull J, şi colab: Rezecţie bronşică a mânecii pentru un carcinom mucoepidermoid, mimând astmul la o femeie de 27 de ani. Am J Respir Crit Care Med 186(9):e14-e15, 2012.

Decramer M, Rennard S, Troosters T, et al: BPOC ca boală pulmonară cu consecinţe sistemice - impact clinic, mecanisme şi potenţial de intervenţie timpurie. COPD 5(4):235-256, 2008.

Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, et al: prevalenţa BPOC este crescută în cancerul pulmonar, independent de vârstă, sex şi istoricul de fumat. Eur Respir J 34(2):380-386, 2009.

Smetana GW, Lawrence VA, Cornell JE: Stratificarea riscului pulmonar preoperator pentru chirurgia noncardiotoracică: revizuire sistematică pentru Colegiul American al Medicilor. Ann Intern Med 144(8):581-595, 2006.

Hulzebos EH, Helders PJ, Favie NJ şi colab: Antrenamentul intensiv preoperator al muşchilor inspiratori pentru a preveni complicaţiile pulmonare postoperatorii la pacienţii cu risc ridicat supuşi unei intervenţii chirurgicale CABG: un studiu clinic randomizat. JAMA 296(15):1851-1857, 2006.

Ortiz VE, Wiener-Kronish J, editori: Îngrijirea anestezică perioperatorie a pacientului obez, New York, 2008, Informa Healthcare USA.

Attaran S, McShane J, Whittle I, şi colab: O comparaţie a supravieţuirii după rezecţia plămânilor la pacienţii cu un indice de masă corporală ridicat versus scăzut. Eur J Cardiothorac Surg 42(4):653-658, 2012.

Dhakal B, Eastwood D, Sukumaran S, et al: Morbidităţi ale chirurgiei cancerului pulmonar la pacienţii obezi. J Thorac Cardiovasc Surg 146(2):379- 384, 2013.

Arozullah AM, Conde MV, Lawrence VA: Evaluare preoperatorie pentru complicaţiile pulmonare postoperatorii. Med Clin North Am 87(1): 153-173, 2003.

Gupta RM, Parvizi J, Hanssen AD, şi colab: Complicaţii postoperatorii la pacienţii cu sindrom de apnee obstructivă în somn supuşi unei înlocuiri de şold sau genunchi: un studiu caz-control. Mayo Clin Proc 76(9):897-905, 2001.

Benumof JL: Apneea obstructivă în somn la pacientul obez adult: implicaţii pentru managementul căilor respiratorii. Anesthesiol Clin North America 20(4):789-811, 2002.

Kirsch M, Guesnier L, LeBesnerais P, et al: Operaţii cardiace la octogenari: factori de risc perioperatori pentru deces şi autonomie afectată. Ann Thorac Surg 66(1):60-67, 1998.

Weiss BM, Hess OM: Boala vasculară pulmonară şi sarcina: controverse actuale, strategii de management şi perspective. Eur Heart J 21(2):104-115, 2000.

Lai HC, Wang KY, Lee WL, et al: Hipertensiunea pulmonară severă complică rezultatul postoperator al chirurgiei non-cardiace. Br J Anaesth 99(2):184-190, 2007.

Garrigue S, Bordier P, Jais P şi colab: Beneficiul stimularii atriale în sindromul de apnee în somn. N Engl J Med 346(6):404-412, 2002.

Cloward TV Walker JM, Farney RJ, et al: Hipertrofia ventriculară stângă este o anomalie ecocardiografică frecventă în apneea obstructivă severă în somn şi se inversează cu presiunea nazală continuă pozitivă a căilor respiratorii. Cufăr 124(2):594-601, 2003.

Wolk R, Kara T, Somers VK: tulburări de respiraţie în somn şi boli cardiovasculare. Circulaţie 108(1):9-12, 2003.

Chung F, Yegneswaran B, Liao P, et al: Chestionarul STOP: un instrument de screening pentru pacienţi pentru apnee obstructivă de somn. Anesthesiology 108(5): 812-821, 2008.

83 a. Proczko MA, Stapaniak PS, de Quelerij M, şi colab: STOP-Bang şi efectul asupra rezultatului pacientului şi a duratei şederii în spital atunci când pacienţii nu folosesc presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii. J Anesth 2014. [Epub înainte de tipărire].

Bolliger CT, Wyser C, Roser H, et al: Scanarea pulmonară şi testarea efortului pentru predicţia performanţei postoperatorii la candidaţii la rezecţie pulmonară cu risc crescut de complicaţii. Cufăr 108(2):341-348, 1995.

Varela G, Brunelli A, Rocco G şi colab.: FEV1 prezis versus observat în perioada imediat postoperatorie după lobectomie pulmonară. Eur J Cardiothorac Surg 30(4):644-648, 2006.

Brunelli A, Refai M, Salati M şi colab.: FEV1 şi DLCO prezis versus observat după rezecţia pulmonară majoră: o evaluare prospectivă la diferite perioade postoperatorii. Ann Thorac Surg 83(3):1134-1139, 2007.

Declaraţie ATS/ACCP privind testarea la efort cardiopulmonar. Am J Respir Crit Care Med 167(2):211-277, 2003.

Ghid BTS: ghiduri privind selecţia pacienţilor cu cancer pulmonar pentru operaţie. Thorax 56(2):89-108, 2001.

Voduc N: Fiziologia şi aplicaţiile clinice ale testării de efort cardiopulmonar în chirurgia cancerului pulmonar. Thoracic Surg Clin 23:233245, 2013.

Bolliger CT, Jordan P, Soler M, et al: Capacitatea de exerciţiu ca predictor al complicaţiilor postoperatorii la candidaţii la rezecţie pulmonară. Am J Respir Crit Care Med 151:1472-1480, 1995.

Bolliger CT, Wyser C, Roser H, et al: Scanarea pulmonară şi testarea efortului pentru predicţia performanţei postoperatorii la candidaţii la rezecţie pulmonară cu risc crescut de complicaţii. Cufăr 108:341348, 1995.

Loewen GM, Watson D, Kohman L, et al: Preoperative exercise Vo2 measurement for pulmonar rezection candidates: results of Cancer and Leukemia Group B Protocol 9238. J Thorac Oncol 2(7):619-625, 2007.

Benzo R, Kelley GA, Recchi L şi colab: Complicaţii ale rezecţiei pulmonare şi ale capacităţii de efort: o meta-analiză. Respir Med 101(8):1790- 1797, 2007.

Brunelli A, Kim AW, Berger KI şi colab: Evaluarea fiziologică a pacientului cu cancer pulmonar fiind luată în considerare pentru intervenţia chirurgicală de rezecţie. Cufăr 143(Suppl):e166s-e190S, 2013.

Barrera R, Shi W, Amar D şi colab.: Fumatul şi momentul renunţării: impactul asupra complicaţiilor pulmonare după toracotomie. Cufăr 127(6):1977-1983, 2005.

Paul S, Altorki NK, Sheng S şi colab.: Lobectomia toracoscopică este asociată cu o morbiditate mai mică decât lobectomia deschisă: o analiză potrivită pentru propensitate din baza de date STS. J Thorac Cardiovasc Surg 139(2):366-378, 2010.

Jeon JH, Kang CH, Kim HS şi colab.: Lobectomia toracoscopică asistată video la pacienţii cu cancer pulmonar fără celule mici cu boală pulmonară obstructivă cronică este asociată cu complicaţii pulmonare mai scăzute decât lobectomia deschisă: o analiză de potrivire a scorului de tendinţă. Eur J Cardiothorac Surg 245(4):640-645, 2014.

Lee PC, Nasar A, Port JL şi colab.: Supravieţuirea pe termen lung după lobectomie pentru cancerul pulmonar fără celule mici prin chirurgie toracică asistată video versus toracotomie. Ann Thorac Surg 96(3):951-960, discuţie 960-961, 2013. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.04.104. [Epub 2013 16 iulie].

Stefanelli F, Meoli I, Cobuccio R, et al: Antrenament de mare intensitate şi testare la efort cardiopulmonar la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică şi cancer pulmonar fără celule mici supuşi lobectomiei. Eur J Cardiothorac Surg 44(4):e206-e265, Epub, 2013.

Divisi D, Di Francesco C, Di Leonardo G şi colab: Reabilitarea pulmonară preoperatorie la pacienţii cu cancer pulmonar şi boală pulmonară obstructivă cronică. Eur J Cardiothorac Surg 43(2):293- 296, 2013.

Sterzi S, Cesario A, Cusumano G şi colab: Reabilitare postoperatorie pentru pacienţii cu cancer pulmonar fără celule mici rezecate chirurgical: Analiză funcţională pulmonară în serie. J Rehabil Med 45(9):911-915, 2013.

Bobbio A, Chetta A, Ampollini L şi colab.: Reabilitarea pulmonară preoperatorie la pacienţii supuşi rezecţiei pulmonare pentru cancer pulmonar fără celule mici. Eur J Cardiothorac Surg 33(1):95-98, 2008.

Futier E, Constantin JM, Paugam-Burtz C, şi colab.: A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. N Engl J Med 369(5):428-437, 2013.

Kim SH, Jung KT, An TH: Efectele volumului curent şi ale PEEP asupra gazelor sanguine arteriale şi mecanicii pulmonare în timpul ventilaţiei cu un singur plămân. J Anesth 26(4):568-573, 2012.

Yang M, Ahn HJ, Kim K şi colab.: O strategie de ventilaţie protectoare reduce riscul de complicaţii pulmonare după operaţia de cancer pulmonar?: un studiu controlat randomizat. Cufăr 139(3):530-537,

2011.

Schilling T, Kozian A, Senturk M, et al: Efectele anesteziei volatile şi intravenoase asupra răspunsului inflamator alveolar şi sistemic la pacienţii cu intervenţii chirurgicale toracice. Anesthesiology 115(1):65-74, 2011.

Szegedi LL, D'Hollander AA, Vermassen FE, et al: Gravitaţia este un determinant important al oxigenării în timpul ventilaţiei cu un singur plămân. Acta Anesthesiol Scand 54(6):744-750, 2010.

Slinger P, Scott WA: Oxigenarea arterială în timpul ventilaţiei cu un singur plămân. O comparaţie între enfluran şi izofluran. Anesthesiology 82(4):940-946, 1995.

Yamamoto Y, Watanabe S, Kano T: Gradientul de CO2 bronşic la finalul curentului în timpul ventilaţiei cu doi plămâni în poziţia decubit lateral este predictiv pentru tulburarea de oxigenare în timpul ventilaţiei ulterioare cu un singur plămân. J Anesth 23(2):192-197, 2009.

Richardson J, Sabanathan S, Shah R: Funcţia pulmonară spirometrică post-toracotomie: efectul analgeziei. O recenzie. J Cardiovasc Surg (Torino) 40(3):445-456, 1999.

Perkins FM, Kehlet H: Durerea cronică ca rezultat al intervenţiei chirurgicale. O revizuire a factorilor predictivi. Anesthesiology 93(4):1123-1133,2000.

Wu CL, Fleisher LA: Rezultatele cercetării în anestezia regională şi analgezie. Anesth Analg 91(5):1232-1242, 2000.

Carli F, Mayo N, Klubien K, et al: Analgezia epidurală îmbunătăţeşte capacitatea de exerciţiu funcţional şi calitatea vieţii legate de sănătate după operaţia de colon: rezultatele unui studiu randomizat. Anesthesiology 97(3):540-549, 2002.

Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ şi colab.: Eficacitatea analgeziei epidurale postoperatorii: o meta-analiză. JAMA 290(18):2455-2463, 2003.

Joshi GP, Bonnet F, Shah R şi colab.: O revizuire sistematică a studiilor randomizate care evaluează tehnicile regionale pentru analgezia posttoracotomie. Anesth Analg 107(3):1026-1040, 2008.

Davies RG, Myles PS, Graham JM: O comparaţie a eficacităţii analgezice şi a efectelor secundare ale blocării paravertebrale vs epidurale pentru toracotomie - o revizuire sistematică şi meta-analiză a studiilor randomizate. Br J Anaesth 96(4):418-426, 2006.

Elsayed H, McKevith J, McShane J şi colab.: Cateter toracic epidural sau paravertebral pentru analgezie după rezecţia pulmonară: este rezultatul diferit? J Cardiothorac Vasc Anesth 26(1):78-82, 2012.

Ding X, Jin S, Niu X şi colab: O comparaţie a eficacităţii analgeziei şi a efectelor secundare ale paravertebralelor în comparaţie cu blocarea epidurală pentru toracotomie: o meta-analiză actualizată. PLoS One 9(5):e96233,

doi: 10.1371/journal.pone.0096233. eColectie 2014.

EVALUAREA INFERIORĂRII RESPIRATORII ŞI A DISCABILITĂŢII

ANNYCE S. MAYER, MD, MSPH • LISA A. MAIER, MD, MSPH

INTRODUCERE

DEFINIŢII

Deteriorarea

Invaliditate

Termeni suplimentari

ABORDAREA CLINICĂ A EVALUAŢILOR DE DETERMINARE

Istorie

Examenul fizic

Diagnosticul, cauza şi îmbunătăţirea medicală maximă

GHIDURI PENTRU EVALUAREA DEFICIENŢIILOR RESPIRATORIE

Ghidurile Societăţii Toracice Americane pentru evaluarea deficienţelor sau a dizabilităţii

Ghidurile Asociaţiei Medicale Americane pentru Evaluarea Deficienţei Permanente

Clasificarea afectarii rezultate din boli pulmonare specifice

ROLUL REZULTATELOR TESTULUI DE DIAGNOSTIC ÎN EVALUAREA DETERMINĂRII

Date radiografice

Testarea funcţiei pulmonare Testarea efort cardiopulmonar Analiza gazelor din sânge

Abordarea discrepanţelor dintre datele obiective şi subiective

BENEFICIU MAJOR DE STAT ŞI FEDERAL

SI PROGRAME DE COMPENSARE

PROTECŢIA LOCULUI DE MUNCĂ

Protecţie respiratorie

Restricţii de muncă

Legea americanilor cu dizabilităţi

Actul de amendamente

Legea concediului medical de familie

DIRECŢII VITORIALE

Dezvoltarea unui cadru îmbunătăţit al dizabilităţii

Cadrul Institutului de Medicină

Afectarea specifică bolii

INTRODUCERE

Insuficienţa respiratorie se referă la o alterare a structurii şi/sau funcţiei pulmonare care are ca rezultat scăderea sau limitarea capacităţii funcţionale şi se manifestă de obicei prin dispnee la efort. Multe boli respiratorii pot provoca afectare, de la boli ale căilor respiratorii, cum ar fi astmul şi boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC), până la bolile pulmonare interstiţiale. Un medic pulmonar poate fi rugat să evalueze deficienţa şi/sau handicapul, fie pentru propriii pacienţi, fie pentru alţii, în contextul unei examinări medicale independente printr-un program de beneficii sau de compensare şi/sau să furnizeze o declaraţie despre capacitatea de muncă.

Acest capitol trece în revistă elementele unei evaluări de depreciere. Este prezentată o prezentare generală a programelor majore din Statele Unite. Detaliile programului, inclusiv modul în care dizabilitatea şi/sau deficienţa este determinată în cadrul unor programe specifice, sunt conţinute în versiunea online a capitolului. Evaluările deficienţei sunt descrise folosind cadrul de evaluare a insuficienţei respiratorii stabilit de Societatea Toracică Americană (ATS)1,2 împreună cu o prezentare generală a metodologiei de evaluare a deficienţelor cel mai frecvent utilizată conţinută în Ghidurile Asociaţiei Medicale Americane (AMA) pentru evaluarea deficienţei permanente, denumite în continuare Ghidurile AMA. Cu toate acestea, ghidurile AMA nu sunt utilizate de fiecare sistem de beneficii şi compensaţii. Medicul evaluator trebuie să înţeleagă şi să respecte regulile şi cerinţele specifice ale programului în baza căruia pacientul este evaluat. Decizia finală asupra premiului este de obicei făcută de personalul din program sau de un judecător, dar minuţiozitatea raportului medical şi coerenţa acestuia cu cerinţele programului vor creşte ponderea acordată opiniei medicale a medicului. În cele din urmă, este acoperită o prezentare generală a protecţiei la locul de muncă pentru lucrătorii cu boli pulmonare.

DEFINIŢII

Există o distincţie critică între termenii deficienţă şi dizabilitate. Termenii deficienţă şi dizabilitate sunt adesea folosiţi în mod interschimbabil, poate făcuţi mai confuzi de faptul că diferite beneficii şi programe de compensare pot folosi ambii termeni, dar se concentrează pe unul mai mult decât pe celălalt. Deteriorarea are loc la nivel de organ sau sistem de organe. Deficienţa întregii persoane se referă la pierderea relativă la funcţionarea corpului în ansamblu. Dizabilitatea, în schimb, se referă la persoană în termeni de limitare a capacităţii de a efectua activităţi normale, inclusiv activităţi personale, sociale şi de muncă.

Medicii ar trebui să înţeleagă că astfel de determinări sunt decizii medicolegale şi pot avea ramificaţii suplimentare pentru pacient, dincolo de faptul că oferă un diagnostic. I se poate cere medicului să abordeze cauzalitate (adică, medicul poate avea nevoie să opineze dacă afecţiunea respiratorie a fost cauzată sau cel puţin agravată de un anumit factor, cel mai frecvent lucru, pe o bază mai probabilă decât nu).

Deşi termenii „deficienţă” şi „dizabilitate” sunt legaţi, este important ca fiecare termen să fie aplicat în conformitate cu definiţia sa precisă. Definiţiile utilizate în majoritatea programelor de beneficii şi compensaţii existente în Statele Unite se bazează pe modelul ICIDH (International Classification of Impairment, Disability and Handicap) al Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (OMS) din 1980.3 Acest model a fost înlocuit cu International Classification of Functioning, Disability, and Health (ICF)4 în 2001, care utilizează diferite

REPARTIZARE SI TRATAMENT MEDICAL VIITOR

Repartizare

Tratamentul medical viitor aşteptat

Programe în care medicii determină în primul rând handicapul

Programe în care medicii determină în primul rând deficiența Energetică Angajații Programul de compensare pentru boli profesionale

definițiile acestor cuvinte. Pentru a evita confuzia, definițiile din ICIDH sunt prezentate aici. Modelul ICF și cadrul pentru dizabilitate propus de Institutul de Medicină (IOM) sunt prezentate în secțiunea „Directii viitoare".

DETERMINAREA

Deficiența se referă la gradul de pierdere a utilizării normale sau a funcției unei părți a corpului sau a unui organ. A fost definită de OMS ca „orice pierdere sau anormalitate a structurii sau funcției psihologice, fiziologice sau anatomice."3 A fost definită de AMA ca „o pierdere, pierdere a utilizării sau tulburare a oricărei părți a corpului, a sistemului de organ sau a funcției de organ."5

Elementele esențiale care compun o evaluare a deficiențelor vor varia într-o oarecare măsură în funcție de programul sau sistemul prin care se realizează evaluarea. Componentele standard includ de obicei istoricul, cu istoricul ocupațional și de mediu și descrierea limitărilor în activitățile din viața de zi cu zi (ADL); examenul fizic; și revizuirea dosarelor medicale și a rezultatelor testelor de diagnosticare care stabilesc starea respiratorie.

Deși rezultatele testului funcției pulmonare (PFT) sunt factorul principal care determină prezența și gradul insuficienței pulmonare, unele sisteme vor specifica că anumite teste ar trebui să fie utilizate pentru evaluarea deficienței sau dizabilității, în timp ce altele permit medicului la discreția de a alege un alt test dacă el sau ea consideră că este o reflectare mai exactă a insuficienței respiratorii reale a pacientului. Unele programe vor permite doar medicilor cu anumite calificări să efectueze evaluări ale deficiențelor. Elementele suplimentare care ar putea trebui abordate pot include delimitarea restricțiilor permanente de muncă, schița cerințelor viitoare de tratament medical și/sau luarea în considerare a repartizării.

Înainte ca un medic să poată determina că o afecțiune a dus la deficiență sau invaliditate permanentă, diagnosticul trebuie să fie bine definit, starea stabilă și tratamentul medical fie optimizat, fie opțiunile rezonabile epuizate. Când aceste criterii sunt îndeplinite, aceasta se numește îmbunătățire medicală maximă (MMI).

HANDICAP

Dizabilitatea se referă la orice modificare rezultată în capacitatea individului de a efectua activități obișnuite. A fost definită de OMS ca „orice restricție sau lipsă de capacitate de a desfășura orice activitate în intervalul considerat normal pentru o ființă umană."3 AMA a definit dizabilitatea ca o „alterare a capacității unui individ de a îndeplini sau îndeplini

cerințele personale, sociale sau profesionale sau cerințele statutare sau de reglementare din cauza unei deficiențe."5

Deși gradul de deficienţă se corelează frecvent cu gradul de dizabilitate, acest lucru nu este întotdeauna cazul. Exemplul clasic în acest sens este pierderea celui de-al cincilea deget al mâinii nedominante. În cadrul sistemului tipic de evaluare a deficienţei, pierderea acestui deget ar fi asociată cu o mică afectare a întregii persoane. Pentru o persoană obişnuită, această deficienţă mică ar avea ca rezultat un handicap corespunzător. Pentru un pianist concertist, această mică deficienţă ar fi asociată cu un handicap semnificativ, în special în contextul activităţilor de muncă.

TERMENI SUPLIMENTARE

Deficienţa temporară se referă la afectarea care există doar pentru o perioadă limitată de timp după o accidentare sau o boală.

Asigurarea de invaliditate temporară acoperă despăgubiri parţiale pentru pierderea salariului din cauza unei accidentări sau boli care nu sunt legate de muncă. Compensarea parţială pentru salariile pierdute, precum şi beneficiile medicale, sunt acoperite de compensarea lucrătorilor pentru accidentări şi boli legate de muncă.

Deficienţa permanentă poate fi evaluată numai după ce pacientul a ajuns la MMI. MMI este definit în Ghidurile AMA, ediţia a şasea,6 ca „punctul în timp al procesului de recuperare... când nu se poate aştepta ca o intervenţie medicală sau chirurgicală formală ulterioară să îmbunătăţească deficienţa de bază" şi „se poate aştepta ca simptomele să rămână stabile odată cu trecerea timpului sau pot fi gestionate cu măsuri paliative care nu modifică în mod substanţial afectarea subiacentă". Acest lucru este numit „permanent şi staţionar" în unele sisteme.

Deficienţa întregii persoane se referă la alterarea funcţionării corpului în ansamblu şi, prin urmare, poate varia de la 0% (fără afectare) la 100% (încetarea esenţială a tuturor funcţiilor corpului).

Deficienţa parţială permanentă este procentul numeric din pierderea funcţionării organismului ca urmare a pierderii sau limitării funcţionării organului sau a sistemelor de organe afectate. Pentru majoritatea afecţiunilor respiratorii, organul principal implicat este plămânul, dar uneori, arterele pulmonare sau nasul şi gâtul pot fi afectate.

Invaliditatea totală permanentă este determinarea medicolegală că deficienţa unei persoane exclude o viitoare angajare remunerată.

Handicap se referă la dezavantajul societal cauzat de o deficienţă sau dizabilitate. Acesta a fost definit de OMS în modelul ICIDH ca „un dezavantaj pentru un anumit individ care limitează sau împiedică îndeplinirea rolului normal al acelei persoane în funcţie de sex, vârstă, factori sociali şi culturali."3

ABORDAREA CLINICĂ A EVALUAŢILOR DE DETERMINARE

Deşi termenul de evaluare a deficienţei este uneori folosit interschimbabil cu termenul de evaluare a deficienţei, evaluarea deficienţei în sine este doar o mică parte din ceea ce ar trebui să fie o evaluare medicală cuprinzătoare7 (Tabelul 28-1). Medicul trebuie mai întâi să înţeleagă pe deplin scopul şi cerinţele programului pentru care se efectuează evaluarea. Scopul iniţial al evaluării deficienţei ar trebui să fie acela de a confirma diagnosticul medical,2 printr-un istoric amănunţit şi detaliat al pacientului, examen fizic şi revizuirea rezultatelor testelor diagnostice care au stabilit diagnosticul. Diagnosticul sau diagnosticele trebuie precizate în mod clar, împreună cu afecţiunile extrapulmonare care pot contribui la simptome, limitări ale ADL şi/sau afectare. Este adesea necesară o declaraţie de MMI. Factorii importanţi pentru evaluarea deficienţei în sine includ elemente din istoric, examen fizic şi rezultate ale testelor de diagnosticare care reflectă severitatea bolii, inclusiv impactul asupra ADL-urilor normale5 şi cerinţele curente de tratament. Se poate cere medicului să facă o declaraţie cu privire la cauzalitate

Tabelul 28-1 Componentele unui aparat respirator

Evaluarea deprecierii

Înţelegerea clară a regulilor şi cerinţelor specifice ale programului în baza căruia individul este evaluat.

Istoric medical complet

Istoricul complet al expunerii profesionale şi de mediu

Limitări în activităţile vieţii de zi cu zi (ADL)

Examenul fizic

Testarea diagnostica

Teste care stabilesc diagnosticul

Teste care identifică condiţii extrapulmonare care contribuie la afectare

Rezultate utilizate în evaluarea deprecierii

Teste funcţionale pulmonare

Spirometrie

Capacitate de difuzare cu o singură respiraţie (Dlco)

Test de efort cardiopulmonar (dacă este indicat)

Măsurarea gazelor din sângele arterial (când este indicat)

Diagnostic

o. Evaluarea relaţiei de cauzalitate, de obicei relaţia cu munca (când este indicat)

Evaluarea deprecierii

Declaraţie de îmbunătăţire medicală maximă (MMI)

Evaluarea deprecierii

Capacitatea de a lucra/restricţii de lucru (când este indicat)

Repartizarea (dacă se solicită)

Tratament medical viitor

sau repartizare. Ar trebui oferită o schiţă a cursului medical viitor anticipat în mod rezonabil şi a cerinţelor de tratament. Următoarele secţiuni descriu diferitele aspecte ale unei evaluări a deficienţei, inclusiv istoricul care trebuie efectuat, examinarea care trebuie efectuată şi testarea care trebuie obţinută în funcţie de diagnosticul luat în considerare şi de tipul de evaluare efectuată.

ISTORIE

Istoricul bolii prezente (HPI) este istoricul respirator standard şi detaliat utilizat de majoritatea pneumologilor, incluzând simptome de tuse, tuse cu flegmă, respiraţie şuierătoare, apăsare în piept şi dificultăţi de respiraţie. Dacă sunt prezente, trebuie furnizate detalii care să includă momentul în care a început simptomul, factorii de exacerbare şi atenuare, împreună cu relaţia temporală, progresia în timp şi starea curentă, inclusiv frecvenţa, severitatea şi răspunsul la orice medicament utilizat. O scară pentru evaluarea dispneei este sugerată în Ghidurile AMA, bazate pe Proiectul de standardizare a epidemiologiei,8 care oferă, de asemenea, întrebări standardizate pentru evaluarea altor simptome. Întrebările despre afecţiuni precum rinita cronică, picurarea postnazală, boala de reflux gastroesofagian, bolile cardiace şi alte boli pulmonare, inclusiv bolile pulmonare legate de fumat, pot ajuta medicul să înţeleagă alţi posibili factori care contribuie la simptomele respiratorii. Deşi dispneea este simptomul limitativ primar al insuficienţei respiratorii, dispneea poate rezulta şi din cauze nepulmonare, inclusiv boli cardiovasculare, obezitate şi decondiţionare. Frecvenţa, severitatea, cerinţele de tratament şi durata exacerbărilor periodice ale bolilor precum astmul şi bronşiectazia ar trebui să fie bine documentate. Trebuie descrise medicamentele utilizate sau încercate în trecut pentru tratamentul afecţiunilor respiratorii, împreună cu o descriere a ameliorării oferite.

Simptomele constituţionale sunt relevante în HPI la pacienţii cu anumite boli, cum ar fi febră, transpiraţii, frisoane şi oboseală la pacienţii cu pneumonită de hipersensibilitate; durere toracică, pierdere în greutate şi stare generală de rău la pacienţii cu boli pulmonare legate de azbest; şi transpiraţii nocturne şi oboseală la pacienţii cu boală cronică de beriliu.

Un istoric medical şi chirurgical standard, detaliat, o listă de medicamente şi alergii, antecedente familiale şi o revizuire a sistemelor vor oferi o bună înţelegere a pacientului în

ansamblu. De asemenea, va permite medicului să identifice alte posibile boli care pot contribui la starea curentă a pacientului, precum şi să evalueze potenţialele efecte secundare legate de tratament. Istoricul social standard ar trebui să includă istoricul de fumat, inclusiv cantitatea, durata şi starea curentă de fumat.

Un element care poate fi nou pentru majoritatea pneumologilor este necesitatea de a obţine un istoric profesional şi de mediu detaliat. Acest lucru este necesar pentru a ajuta medicul să abordeze dacă există o relaţie între o afecţiune respiratorie şi expunerile anterioare sau în curs de desfăşurare la locul de muncă. Istoricul ocupaţional se realizează cel mai uşor în ordine cronologică începând din copilărie. Trebuie descrise detalii despre perioada de timp petrecută la fiecare loc de muncă, titlul postului, descrierea muncii efectuate şi detalii despre locurile de muncă sau procesele care ar putea fi produs praf, fum, gaz sau fum, inclusiv estimarea intensităţii, frecvenţei şi duratei expunerii. Întrebările despre ventilaţie şi utilizarea protecţiei respiratorii pot oferi indicii utile, precum şi dacă au existat sau nu simptome imediate observate. Ar trebui detaliate expunerile la substanţe chimice, în special orice expunere puternică sau expunere care a dus la simptome. Dacă este disponibilă, Fişa cu date de securitate (FDS), denumită anterior Fişă cu date privind siguranţa materialelor (MSDS), poate fi revizuită, deoarece poate oferi informaţii utile despre componentele substanţelor chimice utilizate la locul de muncă şi potenţialele efecte asociate asupra sănătăţii. Din păcate, MSDS nu este obligat să furnizeze informaţii complete şi, prin urmare, unele sunt mai fiabile decât altele.

Un istoric al mediului include întrebări despre sursele de încălzire, răcire şi umidificare; animale de companie, inclusiv păsări; căzi cu hidromasaj; zonele deteriorate de apă; iar expunerile din hobby-uri ar trebui, de asemenea, obţinute pentru a determina dacă există o relaţie între boală şi orice expunere la mediu.

Pe lângă componentele tocmai discutate, istoricul ar trebui să includă şi o descriere a modului în care afecţiunea afectează capacitatea persoanei de a efectua ADL-uri normale. Întrebările cele mai relevante pentru pacienţii cu boală pulmonară includ capacitatea de a efectua autoîngrijire de bază, cum ar fi duşul; capacitatea de a merge, inclusiv distanţa estimată în ritm propriu şi într-un ritm rapid sau în urcarea unui deal, ritmul estimat în comparaţie cu vârsta altora şi numărul de trepte care pot fi urcate; şi capacitatea de a efectua treburi de întreţinere a locuinţei interioare şi exterioare, precum şi activităţi obişnuite de hobby, exerciţii şi activităţi legate de muncă. Există o serie de metode standardizate prin care se evaluează capacitatea de a efectua ADL-uri, dintre care unele sunt specifice bolii. O listă de ADL potrivite pentru toate afecţiunile este prezentată în Ghidurile AMA.5'9 Simptomele şi limitările ADL care sunt în concordanţă cu boala pulmonară şi datele de testare obiectivă oferă informaţii utile de sprijin pentru evaluarea deficienţei. Scalele de dispnee sunt adesea folosite şi pot fi o modalitate utilă de a rezuma gradul relativ de simptomatologie sau limitarea activităţii.8 Cu toate acestea, gradul în care dispneea se corelează cu măsurile obiective ale funcţiei pulmonare şi ale performanţei la efort este variabil.10-13.

EXAMENUL FIZIC

Trebuie efectuată un examen fizic complet, cu accent pe sistemele respirator şi cardiovascular.2,7 Trebuie făcută o descriere detaliată a toracelui, inclusiv orice deformări sau cicatrici, mişcare anormală, frecvenţă şi efort respirator, zgomote respiratorii şi percuţie, care pot ajuta la susţinerea diagnosticului. Semnele vitale trebuie documentate, inclusiv tensiunea arterială şi frecvenţa cardiacă, care pot afecta capacitatea de a efectua teste de efort şi funcţie pulmonară, precum şi înălţimea şi greutatea, deoarece obezitatea poate provoca PFT şi anomalii ale testelor de efort şi pot contribui la simptomele pulmonare. Semnele de hipoxemie, cum ar fi cianoza şi bătaia de club, ar trebui să fie documentate. Semnele de cor pulmonale, cum ar fi distensia venoasă jugulară, umflarea ventriculului drept şi ingurgitarea ficatului şi edemul periferic oferă dovezi ale insuficienţei respiratorii severe la pacienţii cu boală respiratorie.2

DIAGNOSTIC, CAUZARE ŞI ÎMBUNĂTĂŢIRE MEDICALĂ MAXIMĂ

Orice fişă medicală disponibilă sau furnizată trebuie rezumată, cu accent pe rezultatele testelor de diagnosticare care ajută la stabilirea diagnosticului şi/sau severităţii afecţiunii. Cazurile medicolegale pot implica adesea revizuirea şi rezumarea unor volume mari de înregistrări. Unele examinări medicale independente necesită ca numai înregistrările furnizate prin program să fie revizuite.

Lista diagnosticelor medicale ar trebui să înceapă cu diagnosticul afecţiunii pentru care pacientul este evaluat, inclusiv severitatea bolii. Diagnosticul de astm asociat cu expunerile la locul de muncă poate fi încadrat într-unul din trei diagnostice diferite: astm bronşic profesional (astm bronşic nou debut cauzat de o expunere la locul de muncă), astm bronşic agravat la locul de muncă (astm bronşic existent agravat de o expunere la locul de muncă) şi sindromul de disfuncţie reactivă a căilor respiratorii (RADS), care poate rezulta dintr-o singură expunere la iritant de nivel înalt. Alte diagnostice care pot contribui la simptome, limitări ale ADL sau anomalii de testare ar trebui să fie clar delimitate.

Dacă este relevant, diagnosticul ar trebui să includă, de asemenea, o declaraţie privind cauzalitatea, opinia medicului cu privire la faptul dacă o anumită expunere la locul de muncă a cauzat sau a agravat o boală. Aceasta este o determinare medicolegală, cunoscută şi sub denumirea de atribuire, făcută pe o bază probabilă din punct de vedere medical, cunoscută şi ca bază „mai-probabil decât nu”. Adică, medicul ar trebui să poată opina cu o certitudine mai mare de 50% că expunerea(e) la locul de muncă a cauzat afecţiunea respiratorie sau a agravat o afecţiune subiacentă pe baza unor criterii obiective, cum ar fi modificarea cerinţelor de tratament. Acest criteriu este mai puţin riguros decât ar fi necesar pentru demonstrarea ştiinţifică a unei ipoteze (adică, certitudine de 95%). Acest lucru este important deoarece, în cazurile de boli respiratorii, poate exista o cauzalitate multifactorială, frecvent o latenţă lungă între expunerea iniţială şi debutul clinic al bolii, manifestări clinice nespecifice, înţelegerea incompletă a relaţiilor doză-răspuns din studiile epidemiologice şi lipsa datelor privind expunerea individuală. Deşi recunoaşterea acestor limitări este necesară, cauzalitatea poate fi atribuită în majoritatea cazurilor pe o bază mai probabilă decât nu, prin simpla aplicare a raţionamentului rezonabil. Acest proces este mai uşor atunci când expunerea este cunoscută, relaţia doză-răspuns este bine caracterizată şi

diagnosticele concurente sunt puţin probabile. Medicul trebuie să descrie clar substanţele specifice la locul de muncă; efectele lor cunoscute asupra sănătăţii conform literaturii medicale; doza relativă, în termeni de intensitate estimată, frecvenţă şi/sau durata de expunere; şi, în sfârşit, de ce este probabil din punct de vedere medical ca expunerea (expunerea) să fi cauzat sau să ducă la agravarea permanentă a stării medicale diagnosticate la acest lucrător. Atunci când una sau mai multe dintre aceste condiţii nu sunt îndeplinite, atribuirea ar trebui să se bazeze pe răspunsurile la următoarele întrebări.

Este diagnosticul clar stabilit şi este biologic plauzibil (sau în concordanţă cu datele epidemiologice disponibile) că boala ar fi putut fi cauzată sau agravată de expunerea în cauză?

Au fost luate în considerare în mod adecvat diagnosticele concurente?

Expunerea de intensitate şi durată suficientă a provocat sau a agravat boala?

A existat o perioadă de latentă suficient de lungă sau există o relaţie temporală între debutul expunerii şi manifestarea clinică a bolii?

Unele sisteme, cum ar fi majoritatea de compensare a lucrătorilor de stat şi un program al Departamentului de Muncă, Programul de compensare a bolilor profesionale pentru angajaţii din energie (EEOICP), solicită medicului să facă o declaraţie că pacientul a atins MMI înainte de a efectua o evaluare a deficienţei. Dacă medicul examinator consideră că afecţiunea nu este stabilă sau consideră că ar putea exista un tratament suplimentar care poate fi rezonabil să îmbunătăţească starea, este prudent din punct de vedere medical să se precizeze acest lucru. Ce se va întâmpla din punct de vedere logistic în urma stabilirii MMI va depinde de cerinţele specifice ale programului. Medicul examinator ar trebui să fie conştient de ramificaţiile efectuării acestor determinări medicolegale. De exemplu, în sistemul de compensare a lucrătorilor de stat, determinarea MMI va permite lucrătorului să i se acorde deficienţă permanentă, dar va avea ca rezultat şi încetarea beneficiilor temporare, cum ar fi compensarea salariilor pierdute, deoarece cazul este închis de către compania de asigurări de compensare a lucrătorilor.

GHIDURI PENTRU EVALUAREA DEFICIENŢIILOR RESPIRATORIE

GHIDUL SOCIETĂŢII TORACICE AMERICANE

PENTRU EVALUAREA DETERIORĂRII

SAU HANDICAP

Un număr de sisteme au fost utilizate pentru a determina insuficienţa respiratorie. Majoritatea afectării se bazează în principal pe funcţia pulmonară. În „Orientările pentru evaluarea deficienţelor/dizabilităţii secundare tulburărilor respiratorii”, ATS recomandă ca afectarea datorată majorităţii bolilor pulmonare să fie evaluată pe baza testului funcţiei pulmonare.

(PFT) rezultate.2 Testarea funcţiei pulmonare este descrisă în Capitolul 25. Rezultatele sistemului de afectare ATS, bazat pe PFT, plasează indivizii în patru categorii de afectare. Fiecare dintre aceste categorii oferă o descriere corespunzătoare a capacităţii asociate de a îndeplini cerinţele postului (Tabelul 28-2). ATS nu a inclus un sistem prin care să se atribuie un procent asociat derivat numeric de deficienţă a unei persoane întregi, pe care se bazează de obicei premiile în bani. Prin urmare, liniile directoare ATS nu se pretează pentru a fi utilizate în majoritatea sistemelor de compensare.

GHIDURI ASOCIAŢIEI MEDICALE AMERICANE

PENTRU EVALUAREA DECLARAŢII PERMANENTE

Ghidurile AMA, ediţia a cincea, au adaptat Ghidurile ATS adăugând un sistem prin care să atribuie un procent derivat numeric de deficienţă a unei persoane întregi în cadrul fiecăreia dintre cele patru clase de deficienţe.14 Deşi Ghidurile AMA, ediţia a cincea, nu mai este cea mai actuală ediţie, metodologia este prezentată aici deoarece se bazează direct pe ediţia a şasea ATS şi pentru că multe sisteme de compensare nu au adoptat încă ediţia a şasea. Ghidurile AMA, ediţia a cincea, au atribuit următoarele intervale asociate de insuficienţă respiratorie a unei persoane întregi fiecăreia dintre cele patru clase ATS: deficienţa de clasa 1 este egală cu 0% deficienţă pentru întreaga persoană, deficienţa de clasa 2 (uşoară) variază de la 10% la 25% deficienţă, deficienţa de clasa 3 (moderată) variază de la 50% la 24% deficienţă (de la 50% la 24%). de la 51% la 100% afectarea întregii persoane. După determinarea clasei de afectare pe baza capacităţii vitale forţate (FVC), a volumului expirator forţat în prima secundă (FEV1), FEV1/FVC, a capacităţii de difuzare a unei singure respiraţii (Dlco sau V O2, medicul determină procentul numeric final de afectare a unei persoane întregi pe baza situaţiei în care rezultatele testelor se încadrează în intervalul respectiv al afectării, precum şi al altor factori asupra performanţei respiratorii). ADL-uri.

Ghidurile AMA, ediţia a şasea, adoptă o metodologie diferită, definind 4 clase de deficienţe: clasa 0: 0% deficienţe pentru întreaga persoană, clasa 1 (minimă) variază de la 2% până la 10% deficienţe, clasa 2 (uşoară) variază de la 11% la 23% deficienţe, clasa 3 (deficienţă moderată şi 4%, clasa 4% şi 4% deficienţe). (severă) variază de la 45% la 65% deficienţă pentru întreaga persoană.15 „Factorul cheie" sunt datele testelor obiective, FVC, FEV1, FEV1/FVC şi Dlco, folosind măsurarea cea mai relevantă pentru procesul bolii.15 V O2 poate fi considerat ca factor cheie dacă unul dintre celelalte rezultate ale testului funcţiei pulmonare este anormal. Valoarea specifică în cadrul clasei de deficienţe este determinată de rezultatele examinării fizice, dispneea şi cerinţele de tratament. Deficienţa maximă a unei persoane întregi din Ghidurile AMA, ediţia a şasea, pentru cele mai multe tulburări respiratorii este de 65% afectare a întregii persoane, mai degrabă decât deficienţa de 100% a persoanei întregi în ediţiile anterioare, deşi această evaluare poate fi în continuare combinată cu afectarea altor sisteme de organe.

Deoarece o persoană nu poate avea niciodată o afectare mai mare de 100% a corpului, afectarea oricărui sistem suplimentar de organe trebuie să fie combinată mai degrabă decât

adăugată deficienţei respiratorii. Fiecare ediţie a Ghidurilor AMA conţine un tabel special de combinare în acest scop.

CLASIFICAREA DETERMINARIILOR RESULTATE DIN BOLI PULMONARE SPECIFICE

Indiferent de sistemul de rating utilizat, cea mai mare pondere ar trebui acordată datelor obiective.

Astm (pentru detalii privind diagnosticul şi gestionarea astmului, vezi capitolul 42)

Evaluarea astmului conform metodologiei standard a tulburărilor respiratorii poate subestima şi supraestima insuficienţa, având în vedere natura episodică şi variabilă a limitării fluxului de aer şi a hiperreactivităţii bronşice16. de a fi la MMI sau de a fi atins obiectivele terapeutice optime (adică, medicaţia minimă care obţine cel mai bun rezultat global).15 Pentru a evalua afectarea astmului bronşic conform metodologiei ATS (Tabelul 28-3), VEMS postbronhodilatator, reversibilitate (modificare % cu bronhodilatator) sau rezultatele provocării cu metacolină (scăderea provocatoare a concentraţiei de FEV1 inductoare de FEV120% mg/mL]), şi medicamentele minime necesare pentru menţinere

* Când VEMS este peste limita inferioară a normalului, valoarea PC20 trebuie determinată şi utilizată pentru evaluarea deficienţei; când VEMS este < 70% prezis, trebuie utilizat gradul de reversibilitate; când VEMS este între 70% prognozat şi limita inferioară a normalului, poate fi utilizată fie reversibilitatea, fie PC20.

Reversibilitatea cu bronhodilatator se calculează ca

Postbronhodilatator FEVi - prebronhodilatator FEV1 x100% prebronhodilatator FEVi

Reactivitatea căilor respiratorii este exprimată ca acea concentraţie de agenţi bronhoconstrictori care va provoca o scădere a VEMS cu 20% faţă de cea mai mică valoare postsalină. Reprezentaţi grafic concentraţia de metacolină sau histamină împotriva scăderii VEMS utilizând o scală logaritmică pentru dublarea concentraţiilor. PC20 se obţine prin interpolare între ultimele două puncte. Formula pentru interpolarea liniară a PC20 din curba de răspuns la doză log este următoarea:

(log C2 - log C1)(20 - R1)

PC20 = antilog C1 + -^ — f' (R2 - R1)

Unde C1 = ultima concentraţie (<20% VEMS] scade)

C2 = ultima concentraţie (scădere >20% VEMS)

R1 = % scădere a VEMS după C1

R2 = % scădere VEMS] după C2

*Nevoia de medicaţie minimă ar trebui să fie demonstrată de medicul curant, de exemplu, înregistrările anterioare de exacerbare atunci când medicamentele au fost reduse.

*Utilizare curentă foarte limitată.

§ Evaluarea deficienţei este calculată ca suma scorurilor pacientului din tabelele A, B şi C.

De la Societatea Americană Toracică, Secţiunea Medicală a Asociaţiei Americane de Plămân: Linii directoare pentru evaluarea deficienţei/dizabilităţii la pacienţii cu astm. Am Rev Respir Dis 147:1056-1061, 1993. acestei stări li se atribuie scoruri utilizând Tabelele 28-3A, B şi C. Clasa de afectare este definită prin suma scorurilor de astm bazată pe Tabelul 28-3D. Ghidurile AMA, ediţia a cincea, au adoptat metodologia ATS şi au atribuit o gamă numerică de deficienţe pentru întreaga persoană pentru fiecare clasă de deficienţe care este echivalent cu deficienţa atribuită afecţiunilor respiratorii generale.14 În plus, ATS a adăugat o a cincea clasă de deficienţe, definită ca astm necontrolat în ciuda tratamentului maxim (adică, VEMS în ciuda utilizării zilnice a <5>20% mg). Ghidurile AMA, Ediţia a şasea, recomandă, în plus, să se efectueze o evaluare a deficienţei după ce pacientul a atins obiectivele terapeutice optime şi că este prudent să aşteptaţi cel puţin 2 ani după diagnostic şi eliminarea expunerii în cazurile de astm bronşic. FEV1 postbronhodilatator poate fi utilizat ca alternativă. Cerinţele minime de medicaţie şi frecvenţa atacurilor sunt utilizate pentru a determina ratingul numeric specific din cadrul clasei.15

Bronşiectazie (pentru discuţii suplimentare, vezi capitolul 48)

Condiţiile de evaluare precum bronşiectazia prin metodele standard de testare a funcţiei pulmonare pot subestima, de asemenea, afectarea, deoarece episoadele recurente de infecţie şi inflamaţie provoacă simptome respiratorii intermitente, disfuncţie respiratorie şi limitări ale ADL, adesea cu funcţie pulmonară normală între episoade. Ghidurile AMA, ediţia a cincea, recunosc că această metodă va fi aplicabilă numai în „cazuri limitate”, dar vor permite medicului să atribuie o evaluare pe baza extinderii şi severităţii acestor episoade şi a impactului lor asupra ADL-urilor, cu dovezi obiective de susţinere documentate.14 Ghidurile AMA, ediţia a şasea, nu delimitează o metodologie specifică pentru această condiţie15.

Tulburări de somn (pentru discuţii suplimentare,

vezi capitolele 85-89)

Tulburările de somn sunt recunoscute în Ghidurile AMA, ediţia a şasea, ca o afecţiune care poate cauza afectarea neevaluată de testele standard ale funcţiei pulmonare sau de testele de efort.15 Atât Ghidurile AMA, ediţiile a cincea şi a şasea, descriu importanţa obţinerii

testelor de somn într-un laborator acreditat şi gradarea severităţii pe baza numărului de episoade de apnee şi poliomoane observate în timpul episoadelor de apnee şi hipopnee observate. hipoxie.14,15 Cu toate acestea, deoarece nu există criterii standardizate, bine documentate pentru determinarea nivelului de afectare, evaluarea ar trebui efectuată de un specialist în somn. Ghidurile AMA, ediţia a şasea, specifică că ratingul nu trebuie să depăşească 3% deficienţă pentru întreaga persoană.

Cancer pulmonar (pentru discuţii despre aspectele clinice ale cancerului pulmonar, vezi capitolul 53)

Ghidurile AMA, Ediţiile a cincea şi a şasea, recomandă ca una dintre cele două metode să fie utilizată pentru evaluarea deficienţei permanente datorate cancerului pulmonar.14,15 Toţi indivizii cu cancer pulmonar sunt consideraţi afectaţi sever la momentul diagnosticului. La 1 an de la diagnosticare, dacă există încă dovezi de recidivă tumorală sau tumorală, persoana este considerată a fi grav afectată. Dacă nu există tumoră reziduală sau recidivă, evaluarea deficienţei se efectuează conform metodologiei standard de evaluare a bolilor respiratorii.

Boli ale arterelor pulmonare (pentru discutarea tulburărilor patului vascular pulmonar, vezi capitolele 57-61)

Bolile evaluate prin această metodologie includ hipertensiunea arterială pulmonară, cor pulmonale şi embolia pulmonară. În Ghidurile AMA, ediţia a cincea, 17 evaluarea este determinată de prezenţa sau absenţa semnelor de examinare fizică (tensiune ventriculară dreaptă, componentă pulmonară crescută [P2] a celui de-al doilea zgomot cardiac [S2], edem periferic) şi simptome de insuficienţă cardiacă dreaptă (dispnee), precum şi presiunea arterială pulmonară (PAP) observată. În Ghidurile AMA, ediţia a şasea,9 constatările obiective, inclusiv PAP, peptida natriuretică de tip B şi VO2 sunt „factorii cheie" care determină clasa de afectare. Procentul specific alocat în cadrul clasei este determinat de istoric (dispnee şi limitări ale activităţii) şi de constatările examenului fizic (semne de insuficienţă cardiacă dreaptă).

Condiţiile căilor aeriene superioare

(pentru discuţii suplimentare, vezi capitolul 49)

Ghidurile AMA, ediţia a cincea,18 conţin metodologie prin care se atribuie afectarea datorată obstrucţiei căilor aeriene superioare, laringelui, traheei şi/sau bronhiilor, în funcţie de gradul şi locaţia (locaţiile) obstrucţiei, natura activităţilor care declanşează dispneea, precum şi nevoia de ventilaţie. Ghidurile AMA, ediţia a şasea, utilizează natura activităţilor care declanşează dispneea ca „factorul cheie" în determinarea clasei de afectare şi a constatărilor examenului fizic şi rezultatele testelor obiective, cum ar fi CT sinusal sau constatările laringoscopiei, determină evaluarea numerică finală. Ediţie. Aceşti factori sunt, de asemenea, utilizaţi pentru a defini „factorul cheie" pentru clasa de deficienţe în Ghidurile AMA, ediţia a şasea, precum şi pentru a lua în considerare strobovideolaringoscopia, măsurile obiective ale vocii şi vorbirii şi Indexul Handicapului Vocal. Este important de

menţionat că există diferenţe în ceea ce defineşte deficienţa într-o anumită clasă în cele două ediţii.

ROLUL REZULTATELOR TESTULUI DE DIAGNOSTIC ÎN EVALUAREA DETERMINĂRII

DATE RADIOGRAFICE

Documentarea anomaliilor scanării radiografiei toracice sau tomografiei computerizate (CT) în concordanţă cu tulburarea pulmonară este adesea necesară pentru a stabili dovezile bolii, în special pentru boli precum pneumoconioza. Rezultatele imagistice toracice se pot corela slab cu constatările fiziologice, în special la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă.

Unele programe necesită ca radiografiile toracice să fie citite de un cititor B certificat de Institutul Naţional de Securitate şi Sănătate Ocupaţională (NIOSH) şi clasificate în conformitate cu sistemul de clasificare al Organizaţiei Internaţionale a Muncii (ILO). Descoperirile radiografice toracice ale opacităţilor cu un scor ILO de profuzie de cel puţin 1/0 sunt „concordante cu" azbestoza şi vor fi acceptate în scopuri de compensare de programe precum Departamentul Muncii pentru această afecţiune. Dacă opacităţile sunt mici şi neregulate (clasificate ca „s" şi „t") şi se găsesc predominant în lobii mijlocii şi inferiori sau sunt găsite împreună cu plăcile pleurale, aceste constatări sunt foarte în concordanţă cu un diagnostic de azbestoză.

În timp ce interpretarea OIM poate ajuta la creşterea suspiciunii de pneumoconioză sau la furnizarea de dovezi suficiente de boală în situaţia clinică corectă, medicul trebuie să determine pe o bază clinică dacă sunt necesare teste suplimentare pentru a stabili un diagnostic medical şi pentru a determina dacă este necesar un tratament. Medicul ar trebui să reţină că testele suplimentare pot fi sau nu acoperite de beneficii sau programul de compensare. Din cauza variabilităţii în amploarea constatărilor radiografice şi a gradului de afectare fiziologică, niciunul dintre programele majore sau sistemele de evaluare nu utilizează constatările radiografice în evaluarea deteriorării datorate bolii pulmonare. Site-ul web NIOSH oferă un instrument de căutare prin care să găseşti cititori B certificati în funcţie de stat şi ţară.21

A fost propus un sistem de clasificare CT standardizat similar cu sistemul ILO numit International Classification of High-Resolution Computed Tomography for Occupational and Environmental Disease22. Nici acesta şi nici alt sistem standardizat de raportare a constatărilor CT ale pneumoconiozei nu este în prezent utilizat pe scară largă.

TESTARE A FUNCŢIEI PULMONARE

(pentru discuţii suplimentare, vezi capitolul 25)

PFT-urile sunt cele mai importante teste, atât din punct de vedere diagnostic, cât şi în utilizarea lor pentru a determina afectarea pentru majoritatea afecţiunilor respiratorii. Atât ghidurile ATS2, cât şi AMA specifică utilizarea FVC, FEV1, FEV1/FVC şi Dlco. Unele programe impun ca testarea funcţiei pulmonare să fie efectuată pre şi post-bronhodilatator

şi ar trebui făcută la pacienţii cu VEMS scăzut sau diagnosticaţi de limitare reversibilă a fluxului de aer. ATS specifică că indivizii trebuie evaluaţi numai după ce au primit un diagnostic precis şi în timp ce primesc terapie optimă.2 Acest lucru este în concordanţă cu cerinţa Ghidurilor AMA ca pacientul să fie la MMI, aşa cum a fost descris anterior. Măsurarea înălţimii la picioarele ciorapilor este recomandată, precum şi măsurarea distanţei braţului (distanţa dintre vârfurile degetelor mijlocii cu braţele întinse) în cazurile de deformare a coloanei vertebrale.2,24

Atât Ghidurile ATS, cât şi AMA subliniază importanţa utilizării numai a rezultatelor testelor care îndeplinesc standardele de calitate definite în cea mai recentă declaraţie ATS „Standardizarea testării funcţiei pulmonare."25 Acest document reglementează echipamentul, asigurarea calităţii şi tehnicile care ar trebui utilizate pentru a efectua testarea funcţiei pulmonare, pe lângă evaluarea calităţii testului şi metoda de interpretare. Dacă un medic este îngrijorat că PFT nu au fost efectuate într-o manieră conformă cu Ghidurile ATS, inclusiv acceptabilitatea şi reproductibilitatea, atunci medicul trebuie să solicite repetarea testului. O excepţie se întâmplă atunci când pacientul a demonstrat în mod constant o tehnică mai puţin decât optimă la testele anterioare, în ciuda educaţiei şi încurajării adecvate pentru limbaj. Această performanţă constantă şi inacceptabilă a testului se poate datora debilităţii generale, durerii sau barierei lingvistice şi atunci când este puţin probabil ca repetarea testului să dea rezultate îmbunătăţite. Rezultatele testelor care sunt semnificativ mai proaste decât cele ale testelor anterioare ridică îngrijorarea că a existat o exacerbare a afecţiunii de bază şi că pacientul nu este la MMI, sau este posibil ca pacientul să depună un efort mai puţin decât total; indiferent, astfel de rezultate nu ar fi considerate a reflecta starea de afectare permanentă a pacientului. Opţiunile includ informarea subiectului despre discrepanţă şi repetarea testului sau utilizarea rezultatelor „ca subsidiar şi nu ca criteriu principal."26

Atunci când se evaluează PFT pentru depreciere, nu trebuie utilizate valorile normale ale laboratorului care efectuează testul, ci mai degrabă valorile normale ale sistemului de evaluare a deprecierii. De exemplu, Ghidurile ATS şi AMA, ediţia a cincea, valorile normale ale populaţiei de referinţă derivate de la Crapo şi colegii de muncă27, în timp ce Ghidurile AMA, ediţia a şasea, sunt de referinţă la ecuaţiile de predicţie derivate din Sondajul naţional de sănătate şi nutriţie (NHANES) III.28

Dlco, măsurat prin metoda unei singure respiraţii a lui Ogilvie şi colegii29 şi interpretat conform lui Crapo şi Morris,30 este sugerat atât de ATS, cât şi de AMA Guides. Ambele recomandă corectarea prin metodologia altora pentru factori precum hemoglobina, carboxihemoglobina2,14 şi altitudinea şi volumul alveolar2, dar metodologia de corecţie şi strategiile interpretative nu sunt descrise în mod explicit în criteriile de evaluare. Cea mai recentă declaraţie ATS despre Dlco descrie criteriile explicite pentru evaluarea acceptabilităţii şi repetabilităţii, precum şi ajustarea pentru hemoglobină, oxigen suplimentar, altitudine şi carboxihemoglobină, menţionând în acelaşi timp că sunt necesare studii suplimentare înainte de a se putea face recomandări specifice pentru ajustarea volumului pulmonar. anomalii parenchimatoase drept cauza deficienţei, dar recomandă

examinarea celor două separat.25 Nici Ghidurile ATS, nici AMA nu utilizează Dlco/Va în evaluarea deficienţei.

Ventilaţia maximă voluntară (MVV) şi FEV25%-75% nu sunt recomandate pentru utilizare de către ATS sau Ghidurile AMA în evaluarea deficienţelor. ATS defineşte un defect ventilator restrictiv ca o reducere a capacităţii pulmonare totale (TLC) sub limita inferioară a normalului (adică sub a cincea percentila a valorii prezise), cu un raport normal VEMS/FVC.25 TLC nu este inclus în criteriile standard de evaluare nici în Ghidurile ATS, nici în AMA. Deşi Ghidurile AMA, ediţia a şasea, avertizează că un adevărat defect restrictiv poate să nu fie prezent chiar şi cu o FVC redusă în cazul unui FEV1/FVC normal sau crescut, FVC continuă să fie testul utilizat în evaluarea deficienţei. FVC scăzută poate fi cauzată de efortul inspirator sau expirator sub-maxim şi/sau obstrucţia fluxului de aer periferic.25 Un studiu a arătat că valoarea predictivă a FVC redusă este mai mică de 60% pentru prezenţa unui deficit restrictiv adevărat.32 Alţii raportează îngrijorare cu privire la rezultatele reduse ale testelor funcţiei pulmonare, inclusiv FVC, în obezitate,33,34, dar nu există criterii stabilite pentru testarea obezităţii.

TESTARE DE ECHIZAMENT CARDIOPULMONAR

(a se vedea capitolul 26 pentru detalii)

Nici Ghidurile ATS, nici AMA nu recomandă utilizarea de rutină a rezultatelor testelor de efort în determinarea deficienţei permanente, dar rezultatele maxime ale testelor de efort, în special V O2, ar trebui utilizate în circumstanţe specifice. ATS a recomandat ca rezultatele testelor de efort să fie utilizate în cazurile în care PFT-urile de repaus nu reflectă adevărata afectare prezentă.2 De exemplu, studiile au demonstrat că diferenţa de presiune a oxigenului alveolo-arterial (Aa)Po2 în timpul efortului este o reflectare mai bună a deteriorării datorate anomaliilor schimbului de gaze decât Dlco. este o mare discrepanţă între simptome şi fiziologia de repaus35, oferind o măsurare mai precisă a capacităţii de muncă.38

Limitarea fluxului de aer şi anormalitatea schimbului de gaze ajută la definirea gradului relativ în care bolile respiratorii contribuie la limitarea efortului. Atunci când este prezentă limitarea efortului, trebuie luate în considerare şi cauzele non-respiratorii ale limitării efortului, inclusiv bolile cardiovasculare, decondiţionarea şi bolile neuromusculare.39 Ghidurile ATS pentru insuficienţă respiratorie notează că testarea la efort poate fi utilizată ca măsură validă a insuficienţei respiratorii atunci când sunt îndeplinite următoarele criterii: (1) dacă testarea la efort nu este întreruptă pentru alte motive nonpulmonare, dacă există o rezervă scăzută, (2) absenţa supraventilaţiei neregulate la niveluri sub- maxime cu eşecul atingerii pragului anaerob. Cu toate acestea, nu există detalii despre cum ar trebui îndeplinite aceste criterii şi Ghidurile AMA nu delimitează o metodologie specifică. Motivul pentru terminarea testului trebuie remarcat deoarece testele s-au încheiat devreme din cauza unor cauze non-respiratorii, cum ar fi tensiunea arterială excesivă, anomalii cardiace sau dureri de picioare, nu reflectă toleranţa maximă la efort.

Pentru a determina capacitatea de muncă şi, prin urmare, deteriorarea, ATS necesită utilizarea VO2max pentru a plasa lucrătorii într-una dintre cele trei categorii de toleranţă la muncă, presupunând că lucrătorii pot efectua în mod confortabil muncă susţinută la 40% din VO2max şi că cerinţele de O2 ale locurilor de muncă ale lucrătorilor sunt cunoscute (Tabelul 28-4). Limitările majore ale acestei abordări includ următoarele: (1) puţine date publicate care susţin utilizarea acesteia; (2) metode eterogene de evaluare a absorbţiei maxime de oxigen40; (3) faptul că munca efectivă prestată de lucrătorii cu acelaşi titlu de post poate varia semnificativ de la angajator la angajator sau între salariaţii cu vechime diferită la acelaşi angajator; (4) relaţia discutabilă dintre toleranţa la efort pe banda de alergare sau bicicletă şi performanţa la locul de muncă41; şi (5) lipsa luării în considerare a factorilor modificatori, cum ar fi necesitatea de a vorbi sau de a folosi echipament individual de protecţie (EIP) în timpul efectuării lucrării.42 Cerinţele medii de energie ale unui număr de locuri de muncă sunt enumerate în Tabelul 28-5. Ghidurile AMA, ediţiile a cincea şi a şasea, consideră ambele un V O2max mai mare de 25 ml/kg/min pentru a plasa unul în categoria cea mai scăzută (cel mai mică) de afectare (clasa 1 şi, respectiv, clasa 0) şi un V O2max mai mic decât

METS, necesarul de energie în litri de consum de oxigen pe minut/consum bazal de oxigen (3,5 ml/kg/min); V O2max, consum maxim de oxigen.

De la American Thoracic Society (ATS): Evaluarea deficienţei/dizabilităţii secundare tulburărilor respiratorii. Am Rev Respir Dis 133:1205-1209, 1986.

METS, necesarul de energie în litri de consum de oxigen pe minut/consum bazal de oxigen (3,5 ml/kg/min).

Adaptat după Becklake M: Deficienţă organică sau funcţională. Am Rev Respir Dis 129:S96-S100, 1984.

15 ml/kg/min pentru a plasa unul în categoria cea mai mare (cea mai mare) de deficienţe (clasa 4). Utilizarea testelor de efort şi a V O2max supraestimează deficienţa la lucrătorii în vârstă. Ca alternativă, s-a propus ca V O2max să fie exprimat ca procent din estimat43, deşi acest lucru nu este utilizat în mod standard în acest moment. Deşi s-au făcut progrese, recenta Declaraţie ATS privind testarea la efort cardiopulmonar39 a remarcat că este necesar urgent un cadru cuprinzător actualizat pentru deficienţe/dizabilitate.

ANALIZA GAZELOR SANGUINE

Analiza gazelor din sângele arterial nu este utilizată în scopuri de evaluare a deficienţelor în mod obişnuit. Po2 arterial în repaus nu se corelează cu capacitatea de efort. Ca urmare, hipoxemia arterială în repaus nu este, prin ea însăşi, o dovadă a unei afectari severe a

toleranţei la efort. ATS recomandă ca acesta să fie utilizat numai la „pacienţi selectaţi” în „condiţii de laborator controlate rigid” şi ar trebui să fie documentat în cel puţin două ocazii, separate de cel puţin 4 săptămâni.2 Ei consideră că hipoxemia este dovada unei afectari severe numai atunci când este însoţită de semne de cor pulmonale. Analiza gazelor din sângele arterial a fost, de asemenea, considerată a fi un test indicat rar în evaluarea deficienţei în Ghidurile AMA, ediţia a cincea.14 Nu este inclusă în ediţia a şasea.15

ABORDAREA DISCREPANTELOR ÎNTRE DATELE OBIECTIVE ŞI SUBIECŢIVE

Trebuie oferită o descriere a severităţii bolii sau afecţiunii. Acest lucru poate fi dificil atunci când există o discrepanţă între severitatea raportată de pacient şi severitatea bolii pe baza rezultatelor testelor de diagnostic. Este important ca medicul să facă distincţia între datele care sunt obiective (descoperiri evidente pentru examinator într-o manieră reproductibilă şi care nu depind doar de percepţiile pacientului), inclusiv semnele fizice şi rezultatele testelor de diagnostic, şi datele subiective, care sunt raportate de pacient, cum ar fi simptomele percepute doar de pacient şi care nu sunt evidente pentru examinator. În mod normal, cele două vor fi similare, ceea ce face ca istoricul, examinarea fizică şi rezultatele testelor de diagnosticare să fie utile în evaluarea deficienţei funcţionale adevărate. Dacă plângerile subiective nu sunt în concordanţă cu constatările obiective, medicul trebuie să se asigure mai întâi că nu există un proces de boală coexistent responsabil pentru simptome. De exemplu, dispneea poate fi cauzată şi de tulburări non-respiratorii, cum ar fi bolile cardiace şi anemia. Deficienţa organică se referă la prezenţa unor constatări obiective de disfuncţie sau boală respiratorie. Deficienţa funcţională se referă la dispnee pentru care nu poate fi identificată o anomalie măsurată în mod obiectiv a funcţiei organului. Recunoscând că testele pentru deficienţa organică nu sunt perfect sensibile, contribuţia deficienţei funcţionale poate varia de la „neglijabilă” până la „reprezentând, probabil, întreaga amploare a dispneei unui pacient”. Atunci când există o discrepanţă între datele subiective şi cele obiective şi alte afecţiuni medicale au fost excluse ca posibili contribuitori la plângerile subiective, ar trebui luate mai multe măsuri. În primul rând, este de a revizui scopul evaluării cu pacientul pentru a se asigura că nu există o lipsă de înţelegere a întrebărilor sau a performanţei PFT. În al doilea rând, o evaluare a performanţei testelor, inclusiv cooperarea şi rezultatele testelor independente de efort, cum ar fi capacitatea reziduală funcţională, poate fi de folos. Examinarea rezultatelor testelor pentru comparabilitate în timp poate arăta dovezi de consistenţă sau lipsa acesteia. În cele din urmă, testarea la efort poate arunca o lumină considerabilă asupra nivelului de efort al pacientului prin demonstrarea relaţiilor dintre ritmul cardiac şi ritmul ventilator la sarcinile de lucru atinse efectiv la valorile maxime prezise.

Dispneea datorată deficienţei funcţionale poate rezulta din efectele subconştiente asupra percepţiei simptomelor sau din simularea de-a dreptul. Din cauza incapacităţii PFT-urilor şi a altor teste de a fi perfect sensibile în diagnosticarea cauzelor organice ale deficienţei, diagnosticul de simulare ar trebui făcut cu prudenţă. Manualul de diagnostic şi statistică al tulburărilor mintale, ediţia a cincea, (DSM-5), clasifică simularea drept o afecţiune „care poate fi un focar al atenţiei clinice.”44 În plus, simularea este descrisă ca „producerea

intenţionată a unor simptome fizice sau psihologice false sau extrem de exagerate, motivate de stimulente externe". Exemplele specifice enumerate ale acestor stimulente externe includ evitarea muncii şi obţinerea de compensaţii financiare. DSM-5 recomandă ca falsificarea să fie puternic suspectată dacă se observă orice combinaţie dintre următoarele: (1) există un context medicolegal de prezentare, (2) se observă o discrepanţă marcată între stresul sau dizabilităţile pretinse ale persoanei şi constatările obiective, (3) o lipsă de cooperare în timpul evaluării diagnostice şi respectarea respectării regimului personal şi antisocial (4) sunt prescrise; tulburare. Falsificarea se diferenţiază de o tulburare fictivă prin aceea că motivaţia pentru producerea simptomelor este externă, mai degrabă decât o nevoie intrinsecă de a menţine rolul bolnav. Falsificarea poate fi, de asemenea, diferenţiată de tulburarea de conversie şi de alte tulburări somatoforme prin producerea intenţionată a simptomelor şi stimulentele externe evidente asociate cu aceasta.

Deşi este important să se identifice falsificarea sinceră, care reprezintă fraudă, trebuie subliniat că falsificarea este relativ rară şi ar trebui să rămână un diagnostic care se pune prin excludere şi cu precauţie extremă.

STAT MAJOR ŞI

PROGRAME FEDERALE DE BENEFICII ŞI DE COMPENSARE

Cele mai multe evaluări ale deficienţelor şi dizabilităţii vor fi efectuate în contextul unui anumit program de stat sau federal. Există o serie de programe diferite pentru indivizi şi lucrători în anumite locuri de muncă. Unele dintre programele mai mari includ Programul Federal Black Lung pentru lucrătorii minelor de cărbune, Invaliditatea de securitate socială pentru lucrătorii cu dizabilităţi, Compensarea lucrătorilor pentru lucrătorii bolnavi şi răniţi prin angajatori, Administraţia Veteranilor pentru veterani cu condiţii legate de serviciu, Programul de compensare a angajaţilor din domeniul energiei pentru boli profesionale pentru lucrătorii Departamentului de Energie, cu prevederi speciale pentru lucrătorii cu boală cronică şi anumite prevederi definite pentru lucrătorii cu boli cronice şi boli silicoase. set de cancere. Legea Comisiei pentru expunerea la radiaţii (RECA) oferă compensaţii persoanelor care dezvoltă anumite tipuri de cancer şi alte boli grave ca urmare a expunerii la radiaţii în timpul testării armelor nucleare supraterane sau în timpul lucrului ca mineri de uraniu, morari şi transportatori de minereu. Majoritatea acestor programe se referă atât la deficienţe, cât şi la dizabilităţi. În unele programe, determinarea principală care trebuie făcută de către medic este dizabilitatea, de obicei în contextul efectuării determinării dihotomice a „cu handicap" sau „nu este dizabil", iar în altele determinarea primară este deficienţa. Fiecare sistem are propriile reguli prin care să se stabilească eligibilitatea pacientului şi reguli de atribuire a dizabilităţii şi/sau deficienţelor. Majoritatea sistemelor majore de compensare necesită ca medicii să urmeze o pregătire specială şi/sau aprobare înainte de a li se permite să efectueze aceste evaluări pentru programele de beneficii.

Descrieri detaliate ale acestor programe sunt conţinute în versiunea online a acestui capitol despre ExpertConsult.

PROTECȚIA LOCULUI DE MUNCĂ

PROTECȚIA RESPIRATORII

Atunci când se analizează dacă la locul de muncă poate fi necesară protecţia respiratorie, este important să se ia în considerare abordarea ierarhică recomandată de NIOSH pentru reducerea expunerilor la locul de muncă, inclusiv (1) eliminarea; (2) înlocuire; (3) controale tehnice, cum ar fi îmbunătăţirea ventilaţiei sau închiderea expunerilor; (4) controale administrative; şi (5) ca ultimă soluţie, echipament de protecţie personală, cum ar fi aparatele de protecţie respiratorie.56 Autorizaţia medicală pentru utilizarea aparatelor respiratorii este obligatorie de OSHA, fie prin utilizarea chestionarului lor standard, fie printr-un examen medical comparabil.57 Înainte de a utiliza un respirator, lucrătorul trebuie să fie supus unor teste cu marca şi modelul specific al aparatului respirator care trebuie utilizat pentru a asigura o potrivire şi o protecţie adecvată. Testarea de potrivire este, de asemenea, reglementată de OSHA.

RESTRICȚII DE MUNCĂ

Unele sisteme de compensare, cum ar fi compensarea lucrătorilor, necesită o declaraţie privind capacitatea de a lucra şi dacă există activităţi fizice sau expuneri pe care lucrătorul ar trebui să le evite. Medicii curători pot recomanda restricţii temporare de muncă pentru pacienţii lor în timpul exacerbărilor bolii; aceste restricţii pot fi sau nu adaptate la locul de muncă deoarece nu există nicio cerinţă ca acestea să facă acest lucru. Medicii pot, de asemenea, să atribuie restricţii permanente de muncă, pe care angajatorii sunt obligaţi să le ia în considerare pentru acomodarea rezonabilă în temeiul Americans with Disabilities Amendments Act (ADAAA).58 Restricţiile pot include limitări ale capacităţii de a efectua o anumită activitate fizică, de a o desfăşura în siguranţă pe o bază susţinută sau repetată şi/sau de a putea lucra în prezenţa anumitor praf, expunere chimică, gaz, antigen, fum sau expunere profesională. astm alergic şi pneumonită de hipersensibilitate.

Pentru ca medicul să determine dacă lucrătorul poate sau nu îndeplini sarcinile postului şi dacă sunt necesare restricţii, trebuie să se verifice atât cerinţele fizice ale locului de muncă, cât şi capacităţile lucrătorului. Testarea la efort, cu limitările sale menţionate anterior, este o abordare standard utilizată în această evaluare. Deşi testarea submaximală a fost utilizată şi are unele avantaje în ceea ce priveşte administrarea şi meritele în ceea ce priveşte demonstrarea capacităţii unui lucrător de a susţine activitatea la un nivel predeterminat de efort, este utilizată în mod normal testarea maximă de efort. Precizia testării de efort pentru a prezice performanţa funcţională poate fi mărită prin combinarea testelor de efort cu măsuri ale funcţiei pulmonare36 şi cu monitorizarea ritmului cardiac în timpul desfăşurării activităţilor de muncă.59 Simularea efectivă a muncii poate fi efectuată de un terapeut fizic sau ocupaţional, numită evaluare a capacităţii funcţionale (FCE). Interpretarea rezultatelor şi formularea restricţiilor formale de muncă ar trebui efectuate într-o manieră

REPARTIZARE SI TRATAMENT MEDICAL VIITOR

REPARTIZARE

Când sunt prezente mai multe procese de boală care pot contribui la insuficienţa respiratorie, medicului i se poate cere să împartă sau să facă o declaraţie a contribuţiei relative a fiecărui proces de boală la afectarea totală. Acest lucru se realizează de obicei în contextul compensaţiei lucrătorilor, într-un efort de a limita cuantumul premiului monetar la cel atribuit în mod specific expunerii sau evenimentului la locul de muncă. De obicei, nu reduce beneficiile de tratament medical sau compensaţia salarială. Din păcate, baza ştiinţifică pentru acest nivel de precizie este rareori prezentă şi, prin urmare, trebuie recunoscută ca arbitrară, chiar dacă este cerut de sistemul de drepturi.

Fumatul de ţigară şi sechelele sale este cea mai frecventă afecţiune luată în considerare atunci când se analizează repartizarea insuficienţei respiratorii. De exemplu, s-au scris multe despre diferenţa de simptome şi limitări fizice ale fumatului în comparaţie cu lucrătorii nefumători din azbest45 şi despre observaţia că cea mai frecventă cauză a limitării exerciţiului fizic într-un grup studiat a fost sistemul cardiovascular mai degrabă decât sistemul respirator.46 Au fost propuse metode specifice de repartizare,47 dar niciuna nu a fost validată ştiinţific sau considerată general acceptată. Dacă există dovezi obiective ale unei deficienţe anterioare, cum ar fi rezultatele testelor de diagnostic efectuate înainte de expunerea la locul de muncă sau de dezvoltarea bolii, unele state vor permite efectuarea repartizării prin scăderea deficienţei preexistente din deprecierea totală curentă.

TRATAMENT MEDICAL AŞTEPTAT

Ar trebui furnizată o descriere a istoriei naturale aşteptate a stării, adică dacă se preconizează că starea va rămâne stabilă sau se poate deteriora în timp. În plus, urmărirea medicală recomandată şi cerinţele de tratament anticipate pot oferi o măsură utilă a cheltuielilor medicale viitoare anticipate în mod rezonabil. Acest lucru este de valoare pentru lucrător, precum şi pentru ajustatorii de asigurări şi avocaţi.

Majoritatea programelor includ atât deficienţe, cât şi dizabilităţi. În unele programe, determinarea principală care trebuie făcută de către medic este dizabilitate, de obicei în contextul efectuării determinării dihotomice a „cu handicap" sau „nu este dizabil". Alte sisteme impun medicului să determine afectarea. Majoritatea sistemelor majore de compensare necesită ca medicii să urmeze o pregătire specială şi/sau aprobare înainte de a li se permite să efectueze aceste evaluări pentru programele de beneficii. Câteva dintre programele mai mari sunt analizate în secţiunile următoare.

PROGRAME ÎN CARE MEDICII DETERMINĂ ÎN PRIMIAL HANDICAPUL

Unele programe oferă beneficii persoanelor care sunt determinate că nu pot lucra din cauza unei afecţiuni medicale. Rolul medicului este de a determina dacă există dovezi ale unei boli şi, în caz afirmativ, de a furniza dovezi medicale care să susţină determinarea că lucrătorul nu se poate angaja nici într-o anumită ocupaţie, nici în orice tip de muncă remunerată. Acestea sunt de obicei toate sistemele sau niciunul; fie lucrătorul este invalidat total din cauza afecţiunii, fie nu este. Nu se acordă beneficii decât dacă se stabileşte că lucrătorul este cu handicap total.

Programul federal pentru plămâni negri

Programul Federal Black Lung este un program de tratament medical pentru mineri, administrat prin Departamentul Muncii (DOL).48 A apărut din Legea Federală a Minelor de Cărbune şi Siguranţă din 1969, cu amendamente făcute în 1977, 1981 şi 2000. Legea a stabilit standarde obligatorii de siguranţă şi sănătate în mine şi a inclus prevederi pentru cercetare şi instruire. Titlul IV al Legii a stabilit beneficii pentru plămânul negru, recunoscând că există mulţi mineri de cărbune care sunt invalidi sau decedaţi din cauza bolilor pulmonare legate de minerit, în primul rând pneumoconioza. Modificările care au urmat actului iniţial au lărgit domeniul de aplicare a lucrătorilor acoperiţi şi amploarea bolilor pulmonare acoperite. Un miner este acum definit ca „orice persoană care lucrează sau a lucrat într-o mină de cărbune sau în jurul unei instalaţii de preparare a cărbunelui în extracţia, prepararea sau transportul cărbunelui şi orice persoană care lucrează sau a lucrat în construcţia sau întreţinerea unei mine de cărbune în sau în jurul unei mine de cărbune sau a unei instalaţii de preparare a cărbunelui". În plus, amendamentele au extins şi boala acoperită, astfel încât pneumoconioza este acum definită ca orice „boală cronică de praf a plămânilor şi sechelele sale, inclusiv deficienţe respiratorii şi pulmonare, care decurg din angajarea în mine de cărbune". Astfel, programul Federal Black Lung acoperă nu numai minerii de cărbune cu silicoză sau pneumoconioză a lucrătorilor cărbunelui, ci şi bolile căilor respiratorii cauzate de exploatarea cărbunelui, cum ar fi obstrucţia cronică a căilor respiratorii.

Beneficiile sunt acordate minerilor sau persoanelor aflate în întreţinerea acestora supravieţuitori, definiţi ca fiind soţia sau copilul aflat în întreţinere, părinţii sau fraţii minerului. Fiecărui miner care solicită beneficii i se oferă posibilitatea de a se supune unei evaluări medicale plătite de DOL pentru a stabili dacă este eligibil pentru beneficii. Testarea trebuie efectuată în modul descris în reglementările federale. Numai medicii care au fost aprobaţi de DOL pot efectua examinarea; nu pot fi înrudiţi cu minerul sau l-au examinat sau tratat pe miner în ultimele 12 luni. Minerii pot solicita beneficii şi în cadrul compensaţiei de stat pentru lucrători.

Există cerinţe stricte de eligibilitate. Acest lucru necesită, în mod normal, ca minerul să fi fost angajat timp de minim 10 ani în lucrări miniere subterane. Odată stabilit că este eligibil pentru a efectua examinarea, medicul trebuie să stabilească dacă minerul are boală pulmonară din cauza exploatării miniere, aşa cum este definit de statut. Acest lucru este determinat cel mai frecvent pe baza rezultatelor radiografiilor toracice ale pneumoconiozei, în special opacităţi mari sau mici de profuzie 1/0 sau mai mare, citite de un cititor B certificat de NIOSH şi clasificate conform sistemului de clasificare al OIM.20 O determinare poate fi făcută şi prin biopsie sau autopsie, dovezi că ar exista o afecţiune medicală, o opinie rezonabilă a pneumoconiozei. rezultă radiografiile toracice discutate anterior sau constatările patologice. Regulamentul precizează şi criterii pentru determinările postume.

Medicul determină apoi dacă minerul îndeplineşte definiţia de handicap total, definit ca fiind incapabil să lucreze ca miner sau să efectueze o muncă comparabilă din cauza insuficienţei respiratorii. Criteriile medicale care stabilesc invaliditatea totală sunt

rezultatele testelor funcţiei pulmonare cu FVC, FEV! sau MVV sub valorile enumerate în tabelele conţinute în reglementări (60% din estimat), raportul VEMS/FVC de 55% sau mai puţin sau analiza gazelor din sângele arterial bazată pe o Po2 la sau sub o valoare specificată pentru Pco2 măsurată concomitent, listate într-unul dintre intervalele de altitudine diferite, enumerate într-unul din intervalele de trei altitudini. Dacă aceste criterii sunt îndeplinite, medicul trebuie să stabilească, de asemenea, că minerul nu îşi poate îndeplini munca obişnuită în mina de cărbune sau nu poate fi angajat în zona de reşedinţă cu competenţele folosite în mine într-o perioadă de timp. Tabelele specifice menţionate anterior pot fi accesate la pagina49 Divizia de compensare a lucrătorilor din mine de cărbune din US DOL prin linkul Standarde şi tabele pentru funcţiile pulmonare. Acest site web conţine şi un link către standardele specifice care trebuie utilizate pentru administrarea şi interpretarea PFT-urilor cuprinse în legislaţie.

Dacă nu sunt acoperite de compensaţia de stat pentru lucrători, cheltuielile de tratament medical pentru afecţiunile legate de plămânul negru, inclusiv medicamentele, vor fi acoperite. Oxigenul la domiciliu, reabilitarea pulmonară şi îngrijirea medicală la domiciliu pot fi acoperite după aprobare specială.

Invaliditate de securitate socială

Amendamentele aduse Legii privind securitatea socială din 1950 au stabilit prima legislaţie privind asistenţa financiară „pentru a ajuta persoanele cu handicap permanent şi total". De atunci au fost implementate numeroase modificări în acest sistem. Administraţia Securităţii Sociale (SSA) supraveghează două programe: programul de Asigurare pentru Invaliditate de Securitate Socială (SSDI), care plăteşte prestaţii lunare în numerar foştilor lucrători care acum nu pot lucra timp de cel puţin un an din cauza dizabilităţii; şi programul Supplemental Security Income (SSI), care oferă beneficii persoanelor cu dizabilităţi care îndeplinesc criteriile de nevoi financiare. Foştii lucrători sunt eligibili pentru SSDI dacă au câştigat un număr suficient de credite de muncă în timp ce au lucrat în trecut, pe baza contribuţiilor anterioare făcute la Securitatea Socială. Ceea ce constituie un credit este variabil, la fel ca şi numărul de credite necesare, iar lucrătorii cu vârsta de 62 de ani sau mai mult necesită cel mai mare număr de credite pentru a se califica.

În acest program, medicul trebuie mai întâi să stabilească dacă un solicitant este dezactivat. Invaliditatea este definită ca fiind imposibilitatea de a desfăşura o activitate de muncă substanţială remunerată din cauza unei deficienţe fizice sau psihice determinate din punct de vedere medical, care se preconizează că va dura cel puţin 12 luni sau care poate duce la deces. Determinarea poate fi făcută pe baza informaţiilor transmise de medicii curători şi/sau printr-o evaluare de către un medic autorizat. Există criterii stricte de eligibilitate. Categoriile de deficienţe ale sistemului respirator şi o prezentare generală a criteriilor de afectare sunt enumerate în eTabelul 28-1. SSA subliniază testele specifice şi criteriile de testare, inclusiv consideraţiile de calitate, care formează baza pentru determinarea dacă gradul de depreciere ar fi de aşteptat să împiedice o persoană să lucreze. Informaţiile actualizate Blue Book pot fi accesate gratuit pe site-ul web al SSA (http://www.ssa.gov/disability/professionals/bluebook/).

PROGRAME ÎN CARE MEDICII DETERMINĂ ÎN PRIMIAL DETERMINAREA

În plus față de programele prezentate anterior, unele programe compensează lucrătorii pentru deficiența permanentă rămasă după tratamentul unei afecțiuni care s-a dezvoltat ca rezultat direct al expunerii sau activității la locul de muncă. Urmează o descriere a câtorva dintre aceste programe.

Compensarea lucrătorilor

Sistemele de compensare a lucrătorilor de stat sunt specifice statului deoarece sunt guvernate de regulile și legile fiecărui stat în parte. Statele au început să adopte acest model european „fără vină" la începutul anilor 1900 într-o manieră fragmentară.50 Acest sistem oferă angajaților dreptul la tratament garantat și beneficii pentru o vătămare sau o boală care se întâmplă „în cursul și sfera" muncii lor, indiferent de vină, dar în schimbul capacității de a-și da în judecată angajatorii pentru neglijență. făcută de un medic pe o bază probabilă din punct de vedere medical (adică este probabil de cel puțin 51% ca evenimentul de muncă să fi cauzat sau să agraveze substanțial starea sau boala). Întrucât sistemele de compensare a lucrătorilor de stat rămân foarte variabile de la stat la stat, aspectele comune includ finanțarea sistemului de către angajator; acoperirea cheltuielilor de tratament medical; compensație temporară de înlocuire a salariului, de obicei aproximativ două treimi din salariu; formare de reabilitare profesională (numai în unele state); și compensarea pentru deficiența permanentă care rămâne după ce lucrătorul a încheiat tratamentul medical (adică, se află la MMI). De obicei, există un termen de prescripție sau o perioadă de timp în care o cerere trebuie făcută după ce lucrătorul a primit un diagnostic de boală legată de muncă. În multe state, termenul de prescripție este de 2 ani.

Banii pe care un lucrător poate fi plătit ca compensație pentru afectarea permanentă persistentă a sistemului respirator se bazează de obicei pe evaluarea deficienței furnizată de medic. Majoritatea statelor desemnează sistemul specific prin care urmează să fie determinată afectarea permanentă. Patruzeci și patru de state și două comunități folosesc Ghidurile AMA.6 Unele state impun utilizarea ediției „cea mai recentă" sau „cea mai actuală", în timp ce altele impun în mod specific utilizarea unei ediții specifice a Ghidurilor AMA. Unele state, cum ar fi Minnesota, și-au dezvoltat propriile linii directoare pentru evaluarea deficienței permanente. Unele state, cum ar fi Colorado, cer ca un medic să fi urmat o pregătire și să devină „acreditat" înainte de a efectua evaluări ale deficiențelor. Din cauza variabilității sistemelor utilizate, precum și a preocupărilor privind validitatea și coerența internă în cadrul unor ediții ale Ghidurilor în sine,52 există o variabilitate semnificativă în evaluările deficiențelor efectuate în întreaga țară.53 Medicii ar trebui să consulte reglementările lor de stat sau agențiile de compensare a lucrătorilor pentru a afla despre sistemul și statutele utilizate în statul lor.

Există și alte programe de compensare a lucrătorilor care acoperă anumite grupuri de lucrători. De exemplu, Office of Workers' Compensation (OWCP) administrează tratament medical și beneficii lucrătorilor federali actuali prin Programul de compensare a angajaților federali, lucrătorii Departamentului de Energie (DOE) prin EEOICP (așa cum este descris în

secţiunea următoare) şi prin Programul de compensare a lucrătorilor Longshore şi Harbour pentru lucrătorii din aceste industrii. Conform Legii federale privind răspunderea angajatorilor (FELA), adoptată la începutul secolului al XX-lea, lucrătorii căilor ferate federale trebuie să stabilească că neglijenţa căilor ferate sau a altui personal feroviar a contribuit la rănire sau boală printr-o cerere legală înainte de a se acorda tratament complet şi alte beneficii. Dacă există „neglijenţă contributivă" din partea lucrătorului, se acordă prestaţii parţiale. Merchant Marine Act (Legea Jones) descrie un sistem similar.

Administraţia Veteranilor

Departamentul Afacerilor Veteranilor oferă îngrijiri medicale personalului militar care are o afecţiune legată de serviciu. Veteranii care îndeplinesc cerinţele de serviciu şi au fost externaţi în alte condiţii decât dezonorabile pot solicita compensaţii pentru invaliditate din cauza condiţiilor legate de serviciu, definite ca vătămare sau boală suferită sau agravată în timpul serviciului militar activ. Veteranii cu dizabilităţi se pot califica pentru indemnizaţie de invaliditate sau compensaţie lunară pentru invaliditate. Acei veterani care au invaliditate permanentă şi totală sau au 65 de ani şi mai mult, au avut serviciu în timp de război şi îndeplinesc cerinţele de eligibilitate financiară pot primi o pensie lunară.

Evaluările de dizabilitate sunt efectuate conform Programului de evaluare, care conţine mai mult de 700 de coduri de diagnostic în 14 sisteme diferite ale corpului.54 Deşi este numit un rating de dizabilitate, criteriile enumerate reflectă simptomele, deficienţa şi cerinţele de tratament prin care evaluatorul determină ratingul, dat în incremente de 10%, variind de la 0% la 100%, mai degrabă decât o incapacitate de muncă sau de încetare.

Sistemul respirator este împărţit în boli ale nasului şi gâtului, boli ale traheei şi bronhiilor şi boli ale plămânilor şi pleurei. Medicii afiliaţi la Afacerile Veteranilor şi desemnaţi de Afacerile Veteranilor examinează dosarele medicale şi li se cere să furnizeze istoricul medical, inclusiv cerinţele actuale de tratament, constatările examinării fizice şi rezultatele testelor de diagnostic şi clinice care susţin diagnosticul împreună cu orice afecţiuni asociate şi rezultatele PFT. Criteriile majore pe care evaluatorii le folosesc în determinarea evaluării dizabilităţii pentru bolile respiratorii specificate sunt prezentate în Tabelul 28-2, adaptat de pe site-ul web al Departamentului pentru Veterans Affairs Web Automated Reference Materials Systems (WARMS), care conţine Cartea C actualizată, Programul C pentru evaluarea dizabilităţilor54. prizonieri de război, veterani expuşi la radiaţii, veterani din Vietnam expuşi la agent portocaliu sau alte erbicide şi veterani din Războiul din Golf. Aceşti veterani sunt eligibili pentru compensaţii de invaliditate pentru acele condiţii fără sarcina probei.

PROGRAMUL DE COMPENSĂRI PENTRU BOLNĂ PROFESIONALĂ A SALARIAŢILOR ENERGIE

Acesta este un program federal disponibil ca adjuvant sau alternativă la compensarea lucrătorilor de stat pentru lucrătorii care au fost sau sunt angajaţi de sau au fost subcontractanţi la şantierele DOE sau

care a lucrat pentru întreprinderi care au funcţionat ca furnizori care furnizează servicii sau bunuri pentru DOE. Programul de compensare este subliniat în Legea EEOICP din 2000, astfel cum a fost modificată (EEOICPA sau Act), care a stabilit, de asemenea, responsabilitatea DOL pentru administrarea acestui program.55 Partea B a Legii oferă compensaţii lucrătorilor actuali şi foştilor care îndeplinesc criteriile DOL pentru sensibilizarea la beriliu, boala cronică a beriliului (CBD) şi silicoza (CBD) şi silicoza (28-3). Persoanele cu sensibilizare la beriliu primesc monitorizare medicală pentru o posibilă progresie la CBD, în timp ce celor cu CBD şi silicoză li se acordă o evaluare medicală pentru a urmări şi monitoriza boala, precum şi acoperirea medicamentelor şi evaluarea şi tratamentul consecinţelor bolii, după cum este necesar, împreună cu o sumă forfetară unică de 150.000 USD.

Angajaţii DOE, contractorii şi subcontractanţii şi angajaţii cu arme atomice diagnosticaţi cu cancer sunt compensaţi într-o manieră similară cu cea a CBD şi a silicozei, dacă se determină că cancerul s-a dezvoltat ca urmare a lucrului la o unitate acoperită, pe baza criteriilor DOL. Membrilor cohortelor speciale, compuse din lucrători din anumite locaţii în anumite perioade de timp, li se acordă compensaţii pentru anumite tipuri de cancer fără sarcina suplimentară a probei. Legea Comisiei pentru expunerea la radiaţii (RECA) oferă compensaţii persoanelor care dezvoltă aceste tipuri de cancer specifice şi alte boli grave ca urmare a expunerii la radiaţii în timpul testării armelor nucleare supraterane sau în timpul lucrului ca mineri de uraniu, morari şi transportatori de minereu. Eligibilitatea este determinată în mare măsură pe baza faptului că aţi lucrat în anumite locaţii în anumite perioade de timp, o durată minimă de expunere şi a avea un anumit tip de cancer. O sumă forfetară şi cheltuieli medicale vor fi acordate persoanelor cărora li s-a acordat o compensaţie de către Departamentul de Justiţie (DOJ). Deoarece DOL face determinarea finală dacă lucrătorul îndeplineşte sau nu cerinţele pentru diagnostic, medicul evaluator ar trebui să documenteze în mod clar istoricul bolii (bolilor) reclamate, constatările examinării fizice, datele testelor clinice care susţin diagnosticul şi data la care boala a fost documentată pentru prima dată. Boala sau vătămarea consecutivă pot fi acceptate dacă sunt prezentate suficiente documente medicale privind relaţia acesteia cu boala acoperită. Există prevederi pentru eligibilitatea supravieţuitorului oferite ca parte a acestui program de compensare.

Legea EEOICP a stabilit Partea E şi a înlocuit Partea D, un program care a fost administrat de DOE în care grupurile de medici au făcut determinări medicale dacă o anumită boală a fost sau nu legată de munca DOE. În conformitate cu partea E, angajaţilor, antreprenorilor şi subcontractanţilor DOE, precum şi solicitanţilor RECA eligibili, li se acordă plata cheltuielilor medicale, precum şi o compensaţie maximă de 250.000 USD pentru afectarea permanentă şi pierderea salariilor, dacă se determină că au dezvoltat o boală ca urmare a expunerii profesionale la o substanţă toxică într-o unitate DOE acoperită. Lucrătorii cu condiţii acceptate în partea B vor fi acceptaţi automat în conformitate cu

Partea E pentru compensarea deprecierii. Din păcate, furnizorii DOE sunt eligibili în conformitate cu Partea B, dar nu sunt eligibili pentru compensaţie în conformitate cu Partea E. Există eligibilitatea supravieţuitorului prevăzută în Partea E. Evaluările deficienţei pot fi

efectuate de către medici care sunt certificaţi de Consiliul American al Examinatorilor Medicali Independenţi (ABIME) sau Academia Americană a Medicilor de Evaluare a Disabilităţilor (AADEP) sau care au alte cunoştinţe necesare pentru a avea în vedere experienţa sau DOL. Nu toţi medicii aprobaţi să ofere îngrijire lucrătorilor în conformitate cu Partea B a programului sunt eligibili să furnizeze evaluări de deficienţe în conformitate cu Partea E. Medicilor li se va cere să trimită astfel de acreditări pentru aprobare de către DOL pentru a confirma capacitatea lor de a furniza evaluări de deficienţe. În mod alternativ, consultanţii medicali ai DOL pot efectua evaluările. În prezent, evaluările sunt încă efectuate în conformitate cu Ghidurile AMA, ediția a cincea, care era cea mai recentă ediţie la momentul adoptării legislaţiei. Fiecare procent de deficienţă pentru întreaga persoană determinată printr-un rating de deficienţă este compensat cu 2500 USD. Compensarea pentru salariile pierdute se bazează pe numărul de ani în care angajatul nu a putut lucra sau a suferit o reducere a salariului din cauza bolii până la vârsta de 65 de ani.

în concordanţă cu considerentele ADAAA, inclusiv sugerarea unor posibile metode de adaptare rezonabilă la locul de muncă.

AMERICANII CU HANDICAPĂȚI ACT AMENDAMENTE ACT

Actul Americans with Disabilities Act (ADA) din 1990 şi Americans with Disabilities Act Amendments Act (ADAAA) din 2008 interzic discriminarea împotriva unei persoane calificate cu dizabilităţi, definită ca „o deficienţă fizică sau mentală care limitează în mod substanţial o activitate majoră de viaţă.”58,60 Legea se aplică persoanelor care au, au sau sunt considerate ca având o deficienţă psihică. Iniţial, determinarea dacă cazurile îndeplineau criteriile ADA sa concentrat pe dacă persoana îndeplineşte sau nu definiţia persoanelor cu dizabilităţi. Mai recent, reţinând definiţiile iniţiale ale dizabilităţii, ADAAA a extins definiţia „activităţilor majore ale vieţii” pentru a include activităţi precum dormitul, statul în picioare, ridicarea, aplecarea, concentrarea, comunicarea, gândirea şi munca şi a extins efectiv numărul de lucrători care se califică pentru acoperirea în temeiul Legii58. creşterea celulelor şi respiratorii. O boală care provoacă tulburări intermitente sau care este în remisie este considerată o dizabilitate dacă ar limita substanţial o activitate majoră de viaţă atunci când este activă. Scopul acestor schimbări a fost acela de a concentra adaptarea la locul de muncă pentru „persoanele calificate”. O persoană calificată este o persoană care are abilităţile şi experienţa necesare pentru a face locul de muncă şi „poate îndeplini sarcinile esenţiale ale locului de muncă cu sau fără acomodare rezonabilă” fără riscul de a fi ameninţat direct pentru sine sau pentru alţii. Cunoaşterea care sunt sarcinile esenţiale ale locului de muncă şi ce este necesar pentru a le îndeplini fizic este esenţială pentru ca medicul să poată lua această determinare. Aceste informaţii sunt adesea conţinute în descrierea postului lucrătorilor. Titlul locului de muncă al lucrătorului oferă de obicei informaţii insuficiente.

Sarcinile esenţiale ale postului sunt definite ca funcţiile specifice pe care o persoană din acea poziţie trebuie să le poată îndeplini fără ajutor sau cu ajutorul unor acomodari rezonabile.

Factorii implicați în determinarea dacă o activitate a unui loc de muncă este sau nu o „funcție esențială" includ dacă toți angajații din post trebuie sau nu să îndeplinească sarcina, postul există pentru a îndeplini funcția, frecvența și durata funcției postului și dacă există sau nu alți angajați disponibili și calificați pentru a îndeplini funcția. Un fizic „preangajare" nu este permis în conformitate cu ADA; un angajator nu poate pune întrebări despre dizabilitate sau nu poate solicita un examen medical decât după ce a fost făcută o ofertă de muncă condiționată. O ofertă ulterioară, evaluare medicală preîncadrare este permisă, atâta timp cât angajatorul face acest lucru pentru toți angajații care intră în aceeași categorie de muncă; dacă acest lucru este legat de locul de muncă și este în concordanță cu necesitatea afacerii, pe baza unor dovezi obiective că un lucrător nu va putea îndeplini funcțiile esențiale ale locului de muncă sau va reprezenta o amenințare directă din cauza unei afecțiuni medicale; sau atunci când un angajator primește o cerere de acomodare rezonabilă și dizabilitatea sau nevoia de adaptare nu este evidentă.

Adaptarea rezonabilă este definită ca o modificare sau adaptare la locul de muncă, la mediul de lucru sau la modul în care lucrurile sunt de obicei făcute, care permite unei persoane cu dizabilități să îndeplinească funcția esențială a locului de muncă. Medicii pot sugera mijloace prin care se poate face acomodare rezonabilă, dar angajatorul decide dacă adaptarea este rezonabilă sau nu, de la caz la caz. Exemplele de acomodare rezonabilă pentru persoanele cu insuficiență respiratorie pot include modificarea postului de lucru pentru a permite utilizarea unui scaun cu rotile, scuter sau echipament de oxigen; scăderea necesității de a parcurge distanțe, de a ridica sau împinge obiecte; și/sau permiterea unei comunicări scrise mai degrabă decât verbale îndelungate. O amenințare directă există atunci când o persoană prezintă un risc semnificativ de vătămare substanțială a sănătății sau siguranței sale, a lui sau a altora și riscul nu poate fi redus la un nivel acceptabil cu acomodare rezonabilă. Riscul trebuie definit în funcție de comportamentul specific sau limitarea fizică care ar reprezenta amenințarea directă, durata riscului, natura și gravitatea vătămării potențiale și probabilitatea și iminența amenințării potențiale. Un exemplu de amenințare directă ar fi utilizarea oxigenului într-o zonă cu flăcări deschise sau materiale care produc scântei.

LEGEA CONCEDIULUI FAMILIAR ŞI MEDICAL

Legea pentru concediul medical de familie (FMLA) dă dreptul angajaților eligibili până la 12 săptămâni de concediu fără plată cu beneficii pe an din cauza unei stări grave de sănătate proprie sau de a îngriji un soț, un copil sau un părinte cu o afecțiune gravă de sănătate.61 Există prevederi suplimentare pentru îngrijirea copiilor și membrii serviciului și familiile acestora. Eligibilitatea se bazează pe numărul de ore pe care pacientul a lucrat pentru angajator și pe dimensiunea angajatorului. Medicii trebuie să completeze un formular standardizat care să indice starea și frecvența preconizată și durata absențelor de la serviciu.

DIRECȚII VITORIALE

DEZVOLTAREA UNUI CADR ÎMBUNĂTĂȚIT

DE HANDICAP

Clasificarea internaţională a funcţionării,

Dizabilitate şi sănătate

Modelul ICIDH al OMS a fost recunoscut ca fiind problematic din mai multe privinţe, inclusiv o relaţie unidirecţională implicită de la deficienţă la handicap, definirea limitată a rolului mediului şi concentrarea asupra dizabilităţii, mai degrabă decât a factorilor care pot permite capacitatea funcţională. OMS a prezentat Clasificarea Internaţională a Funcţionării, Dizabilităţii şi Sănătăţii (ICF) în 2001 în două părţi4, concepute pentru a fi utilizate împreună cu codurile Clasificarea Internaţională a Bolilor (ICD)-10 ca o descriere uniformă a sănătăţii şi bunăstării.

Prima parte a ICF este cea mai relevantă pentru majoritatea medicilor, combinând luarea în considerare a structurii şi funcţiei corpului, activităţilor şi participarea într-un concept unificat. Termenul de funcţionare conform ICF combină aspectele pozitive ale funcţiilor corpului, activităţilor şi participării, în timp ce termenul dizabilitate este folosit pentru a descrie combinaţia dintre aspectele negative ale pierderii funcţionale (deteriorări), limitării activităţii (dizabilitate) şi restricţiei de participare (handicap). Partea 2 a ICF descrie Factorii contextuali, împărţiţi în factori personali, cum ar fi vârsta, educaţia, atitudinile şi factorii de mediu. Facilitatorii sunt factori contextuali care îmbunătăţesc funcţionarea, iar barierele sunt factori contextuali care limitează sau limitează funcţionarea.

Acest model a fost dezvoltat ca o metodă de a descrie funcţionarea şi dizabilitatea într-o manieră uniformă într-o gamă largă de tulburări medicale la nivel internaţional. Programul de dizabilitate 2.0 al Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (WHODAS 2.0) este un chestionar administrat de intervievator conceput pentru a măsura funcţionarea şi dizabilitatea în cadrul conceptual al ICF.62 Măsoară şase domenii (cogniţie, mobilitate, îngrijire de sine, înţelegere, activităţi de viaţă şi participare). Datele sunt subiective şi multe dintre întrebări se referă la ADL-uri de bază. Acest instrument nu este utilizat în mediul profesional în acest moment.

CADRUL INSTITUTULUI DE MEDICINĂ

Un cadru alternativ la modelele ICIDH şi ICF ale OMS s-a bazat pe un model al Institutului de Medicină (IOM) care include patologie, deficienţă, limitare funcţională şi dizabilitate.63,64 Cel mai recent raport al OIM Future of Disability in America (2007) indică faptul că modelul este încă în proces de perfecţionare,65 care încorporează concepte de la alte modele care pot pune în evidenţă/disabilitate proces bidirecţional şi că mediul pacientului joacă un rol critic fie în facilitarea, fie în obstrucţia funcţionării şi participării.63-66 În plus, acest model încorporează noţiunea că prevenirea afecţiunilor care apar secundare afecţiunii primare poate îmbunătăţi calitatea vieţii.65 În cadrul actual al OIM, patologia este definită ca „întreruperea sau interferenţa unor procese corporale normale, cauzate de boli sau structuri corporale normale. Deteriorarea este definită ca „pierderea şi/sau anomalia structurii sau funcţiei mentale, emoţionale, fiziologice sau anatomice”. Limitarea funcţională

este definită ca „restricţia sau lipsa capacităţii de a efectua o acţiune sau activitate în modul sau în intervalul considerat normal care rezultă din deficienţă". Dizabilitatea este definită ca „incapacitatea sau limitarea în îndeplinirea activităţilor şi a rolurilor definite social aşteptate de la un individ într-un mediu social şi fizic" şi extinde definiţia la „decalajul dintre capacităţile unei persoane şi cerinţele rolurilor şi sarcinilor relevante, definite social într-un anumit mediu fizic şi social."63 OIM a indicat că ar trebui să se acorde prioritate accesului la dizabilităţi, cercetării, asistenţei medicale şi a sprijinirii pentru a asigura dizabilităţi, asistenţă medicală şi asigurare de sănătate. servicii de asistenţă şi tehnologii mai disponibile şi dezvoltarea de programe educaţionale şi campanii de sănătate publică pentru a creşte gradul de conştientizare a publicului şi a profesioniştilor din domeniul sănătăţii cu privire la tehnologiile de asistenţă şi accesibile disponibile.65

DETERMINAREA SPECIFICA BOLII

Există o recunoaştere din ce în ce mai mare că unele boli nu numai că modifică structura şi/sau funcţia plămânilor, dar afectează şi alte sisteme de organe care, la rândul lor, contribuie la afectarea şi dizabilităţile întregii persoane. cogniţia74 şi creşte anxietatea şi depresia.75,76 Această afectare multisistemală poate apărea independent de funcţia pulmonară77 şi poate contribui la scăderea funcţionării globale.7711 Deşi această relaţie bidirecţională este în concordanţă cu cadrul OIM, ea adaugă o complexitate considerabilă dezvoltării unui model prin care să se estimeze afectarea şi dizabilităţile cauzate de o boală pulmonară în relaţie cu munca.

Puncte cheie

Deficienţa se referă la gradul de pierdere a utilizării normale sau a funcţiei unei părţi a corpului sau a unui organ.

Dizabilitatea se referă la orice modificare rezultată în capacitatea individului de a efectua activităţi obişnuite. Această definiţie a fost extinsă de Institutul de Medicină pentru a include „decalajul dintre capacităţile unei persoane şi cerinţele rolurilor şi sarcinilor relevante, definite social într-un anumit mediu fizic şi social", subliniind natura bidirecţională a modelului şi importanţa factorilor din mediu care facilitează sau prezintă obstacole în calea funcţionării şi participării.

Îmbunătăţirea medicală maximă (MMI) este momentul în care deficienţa permanentă poate fi evaluată. Se realizează atunci când diagnosticul a fost bine definit, starea este stabilă şi tratamentul medical fie a fost optimizat, fie opţiunile rezonabile au fost epuizate.

Actul Americans with Disabilities Amendments Act din 2008 a extins foarte mult definiţia dizabilităţii pentru a se concentra pe adaptarea la locul de muncă a „persoanelor calificate". O persoană calificată este o persoană care are abilităţile şi experienţa necesare pentru a face locul de muncă şi „poate îndeplini sarcinile esenţiale ale locului de muncă cu sau fără acomodare rezonabilă" fără riscul de a fi ameninţat direct pentru sine sau pentru alţii.

Adaptarea rezonabilă este definită ca o modificare sau adaptare la locul de muncă, la mediul de lucru sau la modul în care lucrurile sunt de obicei făcute, care permite unei persoane cu dizabilităţi să îndeplinească o funcţie esenţială a locului de muncă.

O evaluare a deficienţelor este o evaluare medicală care include de obicei istoricul, inclusiv un istoric ocupaţional şi de mediu detaliat şi descrierea limitărilor în activităţile vieţii de zi cu zi; examenul fizic; şi revizuirea dosarelor medicale şi a rezultatelor testelor de diagnosticare care stabilesc starea respiratorie. Dacă lucrătorul se află la MMI, se poate efectua o evaluare a deficienţei permanente. Medicul poate fi rugat să abordeze cauzalitate, care este de obicei relaţia dintre boală şi expunerea la locul de muncă, nevoia de restricţii de muncă, nevoile medicale viitoare şi, eventual, repartizarea deficienţei.

O evaluare a deficienţei este o valoare numerică de la 0% la 100% care reprezintă pierderea procentuală a funcţiei totale a corpului din cauza sistemului respirator. Această valoare numerică ajută la formarea bazei premiului bănesc acordat lucrătorilor cu deficienţă permanentă care rămâne după atingerea MMI.

■ În plus faţă de programele de compensare a lucrătorilor de stat şi federal, există alte beneficii speciale şi programe de compensare pentru anumite grupuri de lucrători, inclusiv mineri, lucrătorii Departamentului de Energie, veterani şi lucrători expuşi la radiaţii.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Societatea Americană Toracică (ATS): Evaluarea deficienţei/dizabilităţii secundare tulburărilor respiratorii. Am Rev Respir Dis 133:1205-1209, 1986.

Societatea Americană Toracică (ATS): Ghid pentru evaluarea deficienţei/dizabilităţii la pacienţii cu astm. Am Rev Respir Dis 147:1056-1061, 1993.

Becklake MR, Rodarte JR, Kalica AR: Rezumatul atelierului NHLBI. Probleme ştiinţifice în evaluarea insuficienţei respiratorii. Am Rev Respir Dis 137:1505-1510, 1988.

Chan-Yeung M: Evaluarea deficienţei/dizabilităţii la pacienţii cu astm bronşic profesional. Am Rev Respir Dis 135:950-951, 1987.

Cocchiarella L, Andersson GBJ, editori: Ghiduri pentru evaluarea deficienţei permanente, ed 5, Chicago, 2001, AMA Press.

Cotes JE, Zejda J, King B: Insuficienţa funcţiei pulmonare ca ghid pentru limitarea exerciţiului în tulburările pulmonare legate de muncă. Am Rev Respir Dis 137:10891093, 1988.

Eisner MD, Iribarren C, Yelin EH, et al: Funcţia pulmonară şi riscul de limitare funcţională în boala pulmonară obstructivă cronică. Am J Epidemiol 167:1090-1101, 2008.

Harber P, Tamimie J, Emory J, et al: Efectele exerciţiului fizic folosind aparate respiratorii industriale. Am Ind Hyg Assoc J 45:603-609, 1984.

Rondinelli RD, editor: Ghiduri pentru evaluarea deficienţei permanente, ed 6, Chicago, 2008, AMA Press.

Spieler EA, Barth PS, Burton JF Jr, et al: Recommendations to guide revision of the guides to the evaluation of permanent impairment. Asociaţia medicală americană. JAMA 283:519-523, 2000.

Verbrugge LM, Jette AM: Procesul de dezactivare. Soc Sci Med 38:1-14, 1994.

Referinţe

Societatea Americană Toracică (ATS): Ghid pentru evaluarea deficienţei/dizabilităţii la pacienţii cu astm. Am Rev Respir Dis 147:1056-1061, 1993.

Societatea Americană Toracică (ATS): Evaluarea deficienţei/ dizabilităţii secundare tulburărilor respiratorii. Societatea Americană Toracică. Am Rev Respir Dis 133:1205-1209, 1986.

Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS): Internaţional! Clasificarea deficienţelor, dizabilităţii şi handicapului (ICIDH), Geneva, 1980, WHO Press.

Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS): Clasificarea Internaţională a Funcţionării, Dizabilităţii şi Sănătăţii (ICF), Geneva, 2001, WHO Press.

Cocchiarella L, Andersson GBJ, editori: Filosofia, scopul şi utilizarea adecvată a ghidurilor. În Ghiduri pentru evaluarea deficienţei permanente, ed 5, Chicago, 2001, AMA Press, pp 1-16.

Rondinelli RD, editor: Aplicarea practică a ghidurilor. În Ghiduri pentru evaluarea deficienţei permanente, ed 6, Chicago, 2008, AMA Press, pp. 19-30.

Taiwo OA, Cain HC: Insuficienţă pulmonară şi dizabilitate. Clin Chest Med 23:841-851, 2002.

Ferris BG: Proiect de standardizare a epidemiologiei (American Thoracic Society). Am Rev Respir Dis 118:1-120, 1978.

Rondinelli R: Sistemul cardiovascular. În Rondinelli R, editor: Ghiduri pentru evaluarea deficienţei permanente, ed 6, Chicago, 2008, AMA Press.

Bestall JC, Paul EA, Garrod R şi colab.: Utilitatea scalei de dispnee a Consiliului de Cercetare Medicală (MRC) ca măsură a dizabilităţii la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Thorax 54:581-586, 1999.

Epler GR, Sabre FA, Gaensler EA: Determinarea afectării severe (dizabilităţii) în boala pulmonară interstiţială. Am Rev Respir Dis 121:647659, 1980.

McGavin CR, Artvinli M, Naoe H, et al: Dispneea, dizabilitate şi distanţa parcursă: comparaţie a estimărilor performanţei la efort în bolile respiratorii. Br Med J 2:241-243, 1978.

Mador MJ, Kufel TJ: Reproductibilitatea măsurătorilor la scară analogică vizuală a dispneei la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Am Rev Respir Dis 146:82-87, 1992.

Cocchiarella L, Andersson GBJ, editori: Sistemul respirator. În Ghiduri pentru evaluarea deficienţei permanente, ed 5, Chicago, 2001, AMA Press, pp. 87-116.

Rondinelli RD, editor: Sistemul pulmonar. În Ghiduri pentru evaluarea deficienţei permanente, ed 6, Chicago, 2008, AMA Press, pp. 77-100.

Chan-Yeung M: Evaluarea deficienţei/dizabilităţii la pacienţii cu astm bronşic profesional. Am Rev Respir Dis 135:950-951, 1987.

Cocchiarella L, Andersson GBJ, editori: Sistemul cardiovascular: arterele sistemice şi pulmonare. În Ghiduri pentru evaluarea deficienţei permanente, ed 5, Chicago, 2001, AMA Press, pp. 65-86.

Cocchiarella L, Andersson GBJ, editori: Ureche, nas, gât şi structuri aferente. În Guides to the evaluation of permanent impairment, ed 5, Chicago, 2001, AMA Press, pp 245-2 76.

Rondinelli R, editor: Ureche, nas, gât şi structuri aferente. În Rondinelli R, editor: Guides to the evaluation of permanent impairment, ed 6, Chicago, 2008, AMA Press.

Biroul Internaţional al Muncii (OIM): Ghid pentru utilizarea clasificării internaţionale OIM a radiografiilor pneumoconiozelor, rev ed 2000, Seria Sănătate şi Securitate în Muncă, Nr. 22. Geneva, 2002, Biroul Internaţional al Muncii.

Institutul Naţional pentru Securitate şi Sănătate (NIOSH): subiect de siguranţă şi sănătate NIOSH: radiografia toracică. NIOSH B-reader list, disponibil la: <http://www.cdc.gov/niosh/topics/chestradiography/breader-list.html>.

Kusaka Y, Hering KG, Parker JE: Clasificarea internaţională a HRCT pentru bolile respiratorii profesionale şi de mediu, Tokyo, 2005, Springer-Verlag.

Suganuma N, Kusaka Y, Hering KG şi colab: Fiabilitatea clasificării internaţionale propuse a tomografiei computerizate de înaltă rezoluţie pentru bolile respiratorii profesionale şi de mediu. J Occup Health 51:210-222, 2009.

Hepper NG, Black LF, Fowler WS: Relaţii dintre volumul pulmonar şi înălţimea şi distanţa braţului la subiecţii normali şi la pacienţii cu deformare a coloanei vertebrale. Am Rev Respir Dis 91:356-362, 1965.

Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al: Interpretative strategies for pulmonar function tests. Eur Respir J 26:948-968, 2005.

Cotes JE II: Evaluarea dizabilităţii din cauza funcţiei respiratorii afectate. Bull Physiopathol Respir (Nancy) 11:210P-217P 1975.

Crapo RO, Morris AH, Gardner RM: Valori spirometrice de referinţă folosind tehnici şi echipamente care îndeplinesc recomandările ATS. Am Rev Respir Dis 123:659-664, 1981.

Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB: Valori de referinţă spirometrice dintr-un eşantion al populaţiei generale din SUA. Am J Respir Crit Care Med 159:179-187, 1999.

Ogilvie CM, Forster RE, Blakemore WS, et al: O tehnică standardizată de reţinere a respiraţiei pentru măsurarea clinică a capacităţii de difuzie a plămânului pentru monoxid de carbon. J Clin Invest 36:1-17, 1956.

Crapo RO, Morris AH: Valori normale standardizate pentru o singură respiraţie pentru capacitatea de difuzare a monoxidului de carbon. Am Rev Respir Dis 123:185-189, 1981.

Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, et al: Standardization of the singlebreath determination of carbon monoxide uptake in the pulmonar. Eur Respir J 26:720-735, 2005.

Aaron SD, Dales RE, Cardinal P: Cât de precisă este spirometria la predicţia insuficienţei pulmonare restrictive? Chest 115:869-873, 1999.

Canoy D, Luben R, Welch A şi colab: Obezitatea abdominală şi funcţia respiratorie la bărbaţi şi femei în studiul EPIC-Norfolk, Regatul Unit. Am J Epidemiol 159:1140-1149, 2004.

Aaron SD, Fergusson D, Dent R şi colab.: Efectul reducerii în greutate asupra funcţiei respiratorii şi a reactivităţii căilor respiratorii la femeile obeze. Cufăr 125:2046-2052, 2004.

Risc C, Epler GR, Gaensler EA: Diferenţa de presiune a oxigenului alveolar-arterial al exerciţiului în boala pulmonară interstiţială. Chest 85:69-74, 1984.

Cotes JE, Zejda J, King B: Insuficienţa funcţiei pulmonare ca ghid pentru limitarea exerciţiului în tulburările pulmonare legate de muncă. Am Rev Respir Dis 137:1089-1093, 1988.

Fink G, Moshe S, Goshen J, et al: Evaluare funcţională la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică: testul funcţiei pulmonare versus testul de efort cardiopulmonar. J Occup Environ Med 44:54-58,

2002.

Sue DY: Testarea de efort în evaluarea deficienţei şi a dizabilităţii. Clin Chest Med 15:369-387, 1994.

Declaraţie ATS/ACCP privind testarea la efort cardiopulmonar. Am J Respir Crit Care Med 167:211-2 77, 2003.

Weller JJ, el Gamal FM, Parker L şi colab.: Estimarea indirectă a absorbţiei maxime de oxigen pentru studiul populaţiilor active. Br J Ind Med 45:532537, 1988.

Becklake MR, Rodarte JR, Kalica AR: Rezumatul atelierului NHLBI. Probleme ştiinţifice în evaluarea insuficienţei respiratorii. Am Rev Respir Dis 137:1505-1510, 1988.

Becklake MR: Deficienţă organică sau funcţională. Perspectivă de ansamblu. Am Rev Respir Dis 129:S96-S100, 1984.

Neder JA, Nery LE, Bagatin E şi colab.: Diferenţe între capacitatea rămasă şi pierderea capacităţii în deficienţa aerobă maximă. Braz J Med Biol Res 31:639-646, 1998.

Asociaţia Americană de Psihiatrie: Alte afecţiuni care pot fi în centrul atenţiei clinice: V65.2 (Z76.5) Falsificarea. În Manualul de diagnostic şi statistică al tulburărilor mentale, ed 5, Arlington, 2013, Asociaţia Americană de Psihiatrie, pp 726-72 7.

Sue DY, Oren A, Hansen JE, et al: Funcţia pulmonară şi performanţa exerciţiului fizic la lucrătorii care fumează şi nefumători expuşi la azbest. Am Rev Respir Dis 132:612-618, 1985.

Agostoni P, Smith DD, Schoene RB, et al: Evaluarea dispnea la lucrătorii cu azbest. Rezultatele testelor de efort. Am Rev Respir Dis 135:812-816, 1987.

Guidotti TL: Repartizarea în bolile legate de azbest în scop de compensare. Ind Health 40:295-311, 2002.

Departamentul Muncii (DOL): Regulamente de implementare a Legii Federale de Sănătate şi Siguranţă a Minelor de Cărbune din 1969, cu modificările ulterioare; regula finala. Fed Reg 65:80045-80053, 2000.

Departamentul Muncii din SUA (DOL): 20 CFR 718 Anexa B—Standarde pentru administrarea şi interpretarea testelor funcţiei pulmonare. Tabelele B1, B2, B3, B4, B5, B6, disponibile la: <http://www.dol.gov/dol/allcfr/Title_20/Part_718/Appendix_B.htm>.

Clayton A: Compensarea lucrătorilor: un fundal pentru profesioniştii în domeniul asigurărilor sociale. Soc Secur Bull 65:7-15, 2003.

Guyton GP: O scurtă istorie a compensaţiei lucrătorilor. Iowa Orthop J 19:106-110, 1999.

Spieler EA, Barth PS, Burton JF Jr, et al.: Recomandări pentru a ghida revizuirea Ghidurilor pentru evaluarea deficienţelor permanente. Asociaţia Medicală Americană. JAMA 283:519-523, 2000.

Patel B, Buschbacher R, Crawford J: Variabilitatea naţională a evaluărilor de deteriorare parţială permanentă. Am J Phys Med Rehabil 82:302-306,

2003.

Administraţia Veteranilor (VA): Code of Federal Regulations: Pensions, Bonusuri, and Veterans Relief [38CFR Book C: Schedule for Rating Respiratory System], disponibil la: <http://www.warms.vba.va.gov/ BookC.html>.

Programul de compensare a angajaţilor din domeniul bolilor profesionale din domeniul energiei (EEOICP): îndeplinirea funcţiilor; cereri de despăgubire în temeiul Legii programului de compensare a bolilor profesionale pentru angajaţii din domeniul energiei din 2000, astfel cum a fost modificată. Regula finală. Fed Reg 71:78519-78568,

2006.

NIOSH: Institutul Naţional pentru Securitate şi Sănătate în Muncă, disponibil la: <www.cdc.gov/niosh>.

Administraţia pentru securitate şi sănătate în muncă (OSHA): Standard de protecţie respiratorie 29CFR 1910.134. Disponibil la: <http://www .osha.gov/SLTC/respiratoryprotection/standards.html>.

Actul de amendamente ADA din 2008; 42 USCA § 12101 notă: US Equal Employment Opportunity Commission, disponibil la: <http://www .eeoc.gov/policy/adaaa.html>.

Harber P Tamimie J, Emory J, et al: Efectele exerciţiului fizic folosind aparate respiratorii industriale. Am Ind Hyg Assoc J 45:603-609, 1984.

Legea americanilor cu dizabilităţi din 1990 42 USC 12101 şi următoarele, 1990.

USDOL: Actul concediului medical de familie. US Dept. of Labor 2013. Disponibil la: <http://www.dol.gov/whd/fmla>. Accesat 27 mai 2013.

Ustun TB, Chatterji S, Kostanjsek N, şi colab.: Dezvoltarea Programului 2.0 de evaluare a dizabilităţilor Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii. Bull World Health Organization 88:815-823,2010.doi: 10.2471/BLT.09.067231. Epub 2010; 20 mai.

Institutul de Medicină: Disabilităţi în America: către o agendă naţională pentru prevenire, Washington, 1991, National Academy Press.

Institutul de Medicină: Enabling America: evaluarea rolului ştiinţei şi ingineriei reabilitării, Washington, 1997, National Academy Press.

Institutul de Medicină: Viitorul dizabilităţii în America, Washington,

Presa Academiei Naţionale.

Verbrugge LM, Jette AM: Procesul de dezactivare. Soc Sci Med 38:114, 1994.

Eisner MD, Iribarren C, Yelin EH, et al: Funcţia pulmonară şi riscul de limitare funcţională în boala pulmonară obstructivă cronică. Am J Epidemiol 167:1090-1101, 2008. doi: 10.93/aje/kwn025. [Epub 2008 Mar 14].

Eisner MD, Iribarren C, Blanc PD şi colab: Dezvoltarea dizabilităţii în boala pulmonară obstructivă cronică: dincolo de funcţia pulmonară. Thorax 66:108-114, 2011.

Verbrugge LM, Patrick DL: Şapte afecţiuni cronice: impactul lor asupra nivelurilor de activitate a adulţilor din SUA şi utilizarea serviciilor medicale. Am J Public Health 85:173-182, 1995.

Fletcher MJ, Upton J, Taylor-Fishwick J, et al: BPOC descoperit: un sondaj internaţional privind impactul bolii pulmonare obstructive cronice [BPOC] asupra unei populaţii de vârstă activă. BMC Public Health 11:612, 2011.

Beauchamp MK, Sibley KM, Lakhani B şi colab: Deteriorări în sistemele care stau la baza controlului echilibrului în BPOC. Cufăr 141:1496-1503, 2012.

Singer J, Yelin EH, Katz PP şi colab: Forţa muşchilor respiratori şi scheletici în boala pulmonară obstructivă cronică: impact asupra capacităţii de efort şi a funcţiei extremităţilor inferioare. J Cardiopulm Rehabil Prev 31:111-119, 2011.

Beauchamp MK, Hill K, Goldstein RS şi colab.: Deteriorările în echilibru discriminează persoanele care cad de cele care nu cad în BPOC. Respir Med 103:18851891, 2009. doi: 10.016/j.rmed.2009.06.008. Epub 2009; 9 iulie.

Li J, Huang Y, Fei GH: Evaluarea deficienţei cognitive şi a factorilor relevanţi la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Respiraţia 85:98-105, 2013.

Eisner MD, Blanc PD, Yelin EH, et al: Influenţa anxietăţii asupra rezultatelor de sănătate în BPOC. Thorax 65:229-234, 2010.

Katz PP, Julian LJ, Omachi TA şi colab: Impactul dizabilităţii asupra depresiei în rândul persoanelor cu BPOC. Cufăr 137:838-845, 2010.

Singer JP, Katz PP, Iribarren C şi colab: Atât factorii pulmonari, cât şi cei extrapulmonari prezic dezvoltarea dizabilităţii în boala pulmonară obstructivă cronică. Respiraţie 85:375-383, 2013.

77a. Cruz J, Marques A, Jâcome C şi colab: Funcţionarea globală a pacienţilor cu BPOC cu şi fără afectare a echilibrului funcţional: o analiză exploratorie bazată pe cadrul ICF. COPD 2014. [Epub înainte de tipărire].

SECŢIUNEA G

SIMPTOME ALE BOLILOR RESPIRATORII ŞI MANAGEMENTUL LOR

DISNEE

RICHARD M. SCHWARTZSTEIN, MD • LEWIS ADAMS, dr

INTRODUCERE

DEFINIŢIA DISPNEEI

LIMBAJUL DISPNEEI

Expresii calitative—Descriptive

Dimensiunea dispneei

Fraze emoţionale — Afectiv

Dimensiunea dispneei

MECANISME ALE DISNEEI

EVALUAREA DISPNEEI

Performanţa la exerciţiu ca indicaţie a

Dispneea

Limitarea efortului din cauza dispneei

Calitatea vieţii şi dispneea Măsurarea psihometrică a dispneei Evaluarea multidimensională a dispneei

ABORDAREA DIAGNOSTICĂ A PACIENTULUI CU DISNEE

Prezentare generală: Categorii fiziologice de dispnee

Istorie

Examenul fizic

Evaluare de laborator

Studii speciale (inclusiv cele pulmonare

Teste funcţionale)

TRATAMENTUL SIMPTOMATIC AL DISPNEEI

Reducerea efortului respirator şi

Îmbunătăţirea funcţiei muşchilor respiratori Scăderea impulsului respirator Alterarea percepţiei centrale Rolul antrenamentului cu exerciţii în ameliorarea

Dispneea

Ameliorarea dispneei în plămânul în stadiu terminal

Boala

INTRODUCERE

Dispneea (greacă dys, care înseamnă „dureros", „dificil" şi pneuma, care înseamnă „respiraţie") este un termen clinic pentru senzaţia de dispnee sau dificultăţi de respiraţie resimţită atât de subiecţii normali, cât şi de pacienţii cu boli care afectează sistemul respirator. Importanţa sa a fost recunoscută prin publicarea unei Declaraţii actualizate a Societăţii Toracice Americane.1 Dispneea îşi asumă semnificaţie clinică atunci când este resimţită la un nivel de efort care este inacceptabil de scăzut pentru individ sau modifică dramatic stilul de viaţă al pacientului în efortul de a evita disconfortul respirator. Este din ce în ce mai privit ca un rezultat important atât în scopuri prognostice, cât şi terapeutice într-o gamă largă de afecţiuni clinice, în principal boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC),2 insuficienţă cardiacă,3 cancer avansat,4 şi boli pulmonare interstiţiale.5

Nu există date precise cu privire la prevalenţa dispneei.6 O meta-analiză sugerează o prevalenţă mondială de 10% a BPOC la adulţii cu vârsta peste 40 de ani7, făcând ca simptomul său cardinal, dispneea, o cauză substanţială de morbiditate, în special la persoanele în vârstă. O prevalenţă ridicată a dispneei din toate cauzele este indicată de un sondaj efectuat pe 4900 de adulţi de vârstă mijlocie şi în vârstă, în care 27,2% au raportat dispnee, în timp ce doar 12,5% au raportat că au BPOC. dispneea este variabilă, variind de la enervarea minoră la incapacitatea funcţională.9 Mai mult, dispneea este un predicator puternic independent al mortalităţii în BPOC, insuficienţă cardiacă11 şi îmbătrânire.12 În comparaţie cu durerea, dispneea este relativ refractară la gestionarea eficientă a simptomelor, afectând probabil nu numai pacienţii, ci şi furnizorii lor de îngrijire în timpul stărilor terminale sau cronice severe13 (inclusiv profesioniştii din sănătate).

Dispneea cuprinde o varietate de senzaţii experimentate atunci când respiraţia este inconfortabilă, obositoare şi nesatisfăcătoare1, senzaţii care pot fi legate de mecanisme fiziologice discrete.14 Ca simptom, dispneea poate fi raportată numai de pacient şi este diferită de constatările obiective sau semnele asociate cu examinarea fizică, cum ar fi tahipneea, hipercyanoza, tahipneea şi hipercyanoza. Dispneea este multifactorială şi, deşi rezultă din evenimente fiziopatologice, este probabil să fie influenţată de factori precum starea psihologică, preocuparea corporală, nivelul de conştientizare, nivelul obişnuit de

activitate fizică, greutatea corporală, starea de nutriţie şi medicamentele. Aceşti mulţi factori modificatori pot explica corelaţia variabilă dintre evaluările dispneei şi limitarea fluxului de aer sau performanţa la efort.14 Deoarece majoritatea bolilor pentru care dispneea este un simptom comun sunt esenţial ireversibile (de exemplu, boli pulmonare cronice, insuficienţă cardiacă, cancer), managementul eficient al simptomului dispneei pentru a îmbunătăţi calitatea vieţii este un obiectiv de dorit.

DEFINIŢIA DISPNEEI

De-a lungul anilor, au existat multe încercări de a defini dispneea, iar acestea au împărtăşit o temă comună a unei percepţii incomode asociate cu actul de a respira. Cu toate acestea, definiţia mai formalizată dată în declaraţia de consens a Societăţii Toracice Americane este acum acceptată pe scară largă şi a oferit o bază solidă pentru cercetătorii şi clinicienii preocupaţi de înţelegerea şi gestionarea acestui simptom.1 Aceasta afirmă: „Dispneea este un termen folosit pentru a caracteriza o experienţă subiectivă de disconfort de respiraţie care este compusă din senzaţii distincte calitativ, care variază în intensitate. Experienţa derivă din interacţiuni între mai mulţi factori fiziologici, psihologici, sociali şi de mediu şi poate induce răspunsuri fiziologice şi comportamentale secundare.” Declaraţia de dispnee a Societăţii Toracice Americane subliniază, de asemenea, că „senzaţiile distincte de cele mai multe ori nu apar izolat” şi că senzaţiile „variază în ceea ce priveşte neplăcerea şi semnificaţia lor emoţională şi comportamentală.”1

LIMBAJUL DISPNEEI

Disconfortul respirator asociat cu diverse tulburări cardiopulmonare este caracterizat de o serie de cuvinte şi expresii folosite pentru a descrie senzaţia şi poate declanşa răspunsuri afective puternice. Studiile despre limbajul dispneei oferă perspective asupra percepţiei pacientului asupra problemei, iar aceşti descriptori oferă adesea indicii pentru tulburările fiziologice care stau la baza. A fost propus un model multidimensional pentru dispnee, care include intensitatea senzorială, descriptori calitativi şi elemente afective.15

FRAZELE CALITATIVE — DIMENSIUNEA DESCRIPTIVA A DISNEEI

Când pacienţii se plâng că le lipsesc respiraţia, de obicei raportează senzaţii familiare care au devenit vizibile la niveluri mai scăzute de efort. Atunci când sunt interogaţi în continuare, pacienţii pot face comentarii voluntare, cum ar fi „greu să respire”, „nu pot primi suficient aer” sau „se simt strâns”, dar adesea au dificultăţi în a fi mai specifici. Suprapunerea acestora, diferenţele culturale sau lingvistice pot avea ca rezultat pacienţii să folosească cuvinte diferite pentru a descrie aceeaşi experienţă senzorială.16 Modelat pe utilitatea clinică dovedită a evaluării limbajului durerii (de exemplu, evaluarea bolii cardiace ischemice), cercetătorii s-au întrebat dacă limbajul dispneei ar putea fi la fel de util.

De la începutul anilor 1980, studiile pe subiecţi sănătoşi şi pacienţi cu dispnee au identificat grupuri distinctive de descriptori din expresiile utilizate în mod obişnuit ale disconfortului respirator. În general, patru categorii principale de disconfort de respiraţie pot fi identificate prin următorii descriptori: „strângere”, „nevoie sau nevoia de a respira”

(deseori etichetată „foame de aer”), „muncă sau efort de respirație” și „profunzime și frecvență a respirației”. La populațiile de pacienți, „strângerea” pare să fie în mod clar asociată cu bronhoconstricția, în timp ce „dorința de a respira” este asociată cu un impuls central îmbunătățit și/sau limitări ale volumului curent, iar „efortul de respirație” este observat în condiții caracterizate prin modificări ale pompei respiratorii (de exemplu, slăbiciune musculară ventilatorie sau rezistență crescută a căilor respiratorii). Descriptorul „profunzime și frecvență a respirației”, asociat în mod obișnuit cu activitatea sau exercițiul fizic, se referă probabil mai mult la conștientizarea mișcării peretelui toracic decât la conștientizarea disconfortului respirator, dar poate fi totuși îngrijorător pentru pacient.

Deși există puține studii interculturale despre limbajul dispneei, categoriile de bază de fraze notate anterior par consecvente în diferite țări.14 În plus, copiii folosesc descriptori calitativi pentru a descrie disconfortul respirator asociat cu astm într-o manieră destul de similară cu adulții, iar utilizarea lor a limbajului este de încredere în timp.17 Alți factori, cum ar fi obezitatea, pot fi asociate cu calitățile diferite ale intensității senzoriale. dificultăți de respirație.17a Au fost rezumate studiile primare care au definit și explorat utilitatea descriptorilor calitativi.14

FRAZELE EMOȚIONALE — DIMENSIUNEA AFECTIVA A DISNEEI

Modelul de durere al atributelor simptomelor a fost aplicat în continuare pentru a explora importanța componentei afective (de exemplu, neplăcere, frică, anxietate) a dispneei, în plus față de intensitatea și calitatea acesteia.15 Un studiu a raportat că, pentru o anumită intensitate a dispneei, un stimul cu o componentă mai mare „foame de aer” este perceput ca o experiență substanțial de „efort/nefort” substanțial. componenta.18 Acești autori au elaborat un profil multidimensional al dispneei, bazat pe un instrument analog al durerii, care ar trebui să ofere o mai bună înțelegere a componentei afective a dispneei în vederea dezvoltării unor abordări terapeutice mai țintite; fiabilitatea și validitatea instrumentului au fost demonstrate.18,19 Eforturi similare au produs un singur instrument de dispnee care încorporează atât dimensiunea descriptivă, cât și cea afectivă într-un singur instrument.20,21.

La pacienții cu BPOC, cei cu grade mai severe de disfuncție a sistemului respirator, după cum evidențiază indicele BODE (indicele de masă corporală, obstrucție a fluxului de aer, dispnee și capacitate de efort), au oferit expresii afective mai extreme, cum ar fi „înfricoșător” și „îngrijorat”. de reabilitare.23 Interesant este că nu pare să existe nicio diferență în răspunsul afectiv la pacienții cu BPOC atunci când au dispnee la domiciliu, comparativ cu atunci când dispneea este stimulată într-un cadru de laborator,24 ceea ce sugerează că capacitatea de a controla dispneea prin reducerea activității poate atenua dimensiunea emoțională într-un mod similar cu a-i spune unui investigator să oprească experimentul.

O analiză mai atentă a limbajului și a impactului emoțional al dispneei de către practicienii din domeniul sănătății ar putea oferi perspective diagnostice importante sau un

management îmbunătăţit al pacienţilor cu respiraţie şi devine din ce în ce mai mult un marker al calităţii îngrijirii pentru evaluarea dispneei.25

MECANISME ALE DISNEEI

Mecanismele neurofiziologice care dau naştere percepţiei dispneei sunt incomplet înţelese (Fig. 29-1). Gândirea actuală sugerează că disconfortul dispneei cuprinde două componente principale: (1) o „dorinţă de a respira" (denumită „foame de aer") şi (2) un „sentiment de efort excesiv" asociat cu respiraţia. Deşi senzaţiile de dorinţă de a respira şi de efort cresc odată cu efortul, ele pot fi separate experimental26, primele fiind raportate ca fiind mai neplăcute la subiecţii sănătoşi.27 O a treia calitate a disconfortului respirator, „strângerea în piept," este raportată în mod obişnuit de astmatici.28 Dispneea la un pacient individual poate reprezenta o combinaţie a acestor senzaţii componente şi diferite calităţi menţionate anterior.

Ca şi în cazul tuturor senzaţiilor, experienţa dispneei trebuie să rezulte din modificări ale activităţii neuronale din structurile corticale şi subcorticale ale creierului implicate în percepţie. Informaţiile aferente legate de respiraţie de la căile aeriene superioare, plămânii, cuşca toracică şi chemoreceptori, precum şi alte semnale de la, de exemplu, membrele care se antrenează şi sistemul cardiovascular oferă numeroase intrări periferice legate de funcţia cardiorespiratorie. Astfel de informaţii se pot integra cu reţelele respiratorii neuronale centrale, în special în cortexul cerebral, sistemul limbic şi

Figura 29-1 Complexul respirator din trunchiul cerebral este esenţial pentru înţelegerea noastră despre dispnee. Activarea complexului respirator prin input aferent de la o varietate de receptori sau prin emoţii, cu input de la plămâni şi peretele toracic, determină comanda eferentă către plămâni şi peretele toracic de a respira. Creierul este conştient de acest lucru ca dispnee printr-o descărcare corolară simultană (*) la cortexul senzorial primar. Alternativ, cortexul motor primar poate iniţia comenzi eferente voluntare către plămâni şi peretele toracic pentru a controla respiraţia, cu coactivarea cortexului senzorial primar, ceea ce contribuie la dispnee. Cortexul senzorial primar primeşte, de asemenea, input de la plămâni şi peretele toracic care poate afecta percepţia dispneei. Experienţa centrală a dispneei poate fi, de asemenea, afectată de emoţii, cogniţie şi personalitate. (Liniile aldine indică comenzi de ieşire eferente către plămâni şi peretele toracic pentru a respira.)

trunchiul cerebral pentru a genera o serie de senzaţii respiratorii.29 Mai mult decât atât, aceste experienţe sunt susceptibile de a fi modulate de traficul neuronal legat de aportul senzorial cognitiv, emoţional şi non-respirator. Faptul că dispneea clinică poate apărea cu sau fără deficienţe în schimbul de gaze şi în prezenţa sau absenţa deteriorării mecanicii respiratorii subliniază complexitatea acestui simptom. După cum sa indicat mai devreme, utilizarea limbajului pentru a identifica variaţiile calitative ale dispneei, probabil legate de diferite modele de activare neuronală centrală, poate duce la o înţelegere mai cuprinzătoare

a originii dispneei şi la strategii terapeutice mai bune pentru gestionarea acesteia la pacienţii individuali.

Deoarece dispneea este o percepţie, studiile asupra mecanismelor sale trebuie limitate la oameni şi sunt limitate de dificultatea de a măsura o experienţă subiectivă şi activitatea neuronală care stă la baza acesteia. Tehnologiile de neuroimagistică, în principal PET şi imagistica prin rezonanţă magnetică funcţională, permit imagistica funcţiei cerebrale asociate cu procesele senzoriale, motorii şi cognitive, iar acestea au fost aplicate pentru a studia bazele neuronale ale dispneei la subiecţii sănătoşi. Diferiţi anchetatori au indus dispnee în moduri diferite, cu grade diferite de „dorinţă de a respira" şi „simţ de efort". În ciuda acestui fapt, din aceste studii reiese un model consistent de activitate neuronală asociată cu percepţia dispneei. De remarcat este activarea structurilor limbice şi paralimbice, în special a cortexului insular anterior, a girusului cingulat anterior, a amigdalei şi a cerebelului. Activarea acestor regiuni filogenice antice ale creierului a fost observată în studiile imagistice ale creierului cu privire la durere,30 sete,31 şi foame32 şi este în concordanţă cu ideea că dispneea este o experienţă primară asociată cu comportamente menite să contracareze o ameninţare la supravieţuire. Cu toate acestea, tehnicile de neuroimagistică devin rapid mai sofisticate, iar studiile viitoare în populaţiile simptomatice oferă potenţialul unei imagini mai clare a bazei neuronale a dispneei clinice.

Există dovezi bune că componenta „dorinţă de a respira" a senzaţiei de dispnee depinde în mare măsură de gradul în care neuronii legaţi de respiraţie din trunchiul cerebral sunt stimulaţi. Stimularea ventilaţiei cu exerciţii fizice, hipoxie, hipercapnie şi acidoză metabolică induce dispnee,36,37, în timp ce o creştere voluntară a ventilaţiei induce dispnee redusă, chiar şi la pacienţii cu limitare mecanică respiratorie. paralizia.39,40 Rolul feedback-ului aferent din plămâni şi peretele toracic în geneza dispneei este complex. Condiţiile despre care se crede că activează receptorii iritanti pulmonari şi/sau fibrele C pulmonare (de exemplu, edem pulmonar, atelectazie, insuficienţă cardiacă congestivă) pot contribui foarte bine la dispnee prin intermediul aferentelor nervilor vagali, fie direct, fie prin modularea altor inputuri senzoriale care dau naştere la dispnee. în acest fel ameliorează dispneea. Atunci când ventilaţia dorită şi ventilaţia realizată nu sunt corelate, pe baza feedback-ului de la receptorii mecanici şi de flux (temperatură) din plămâni, căile respiratorii şi peretele toracic, intensitatea dispneei creşte. Ameliorarea imediată a dispneei observată cu mişcările toracice după reţinerea respiraţiei, dar fără îmbunătăţiri ale statusului gazelor din sânge este în concordanţă cu acest concept.42

În revizuirea rolului nervilor căilor respiratorii în boala inflamatorie a căilor respiratorii, Undem şi Nassenstein40 implică mecanismele vagale în producerea dispneei, atât direct prin semnalizare neuronală, cât şi indirect prin creşterea activităţii de respiraţie prin eliberarea de acetilcolină (care stimulează contracţia muşchilor netezi a căilor respiratorii şi secreţia de mucus). Nishino43 a sugerat că mecanismele vagale asociate cu tusea au afectat senzaţia de dispnee, deşi autorul a fost de acord că alte mecanisme neuronale ar putea juca roluri. Un sprijin suplimentar pentru acest lucru vine din observaţia la pacienţii tetraplegici, cărora le lipseşte informaţiile aferente din peretele toracic, că creşterea

volumului curent reduce dispneea de la inhalarea de dioxid de carbon fără nicio modificare a nivelului gazelor din sânge. dispneea de efort la pacienţii cu BPOC.46 În ceea ce priveşte „sensul de efort”, feedback-ul proprioceptiv de la mușchi, articulaţii şi metaboreceptori (nervi aferenţi periferici care răspund la produşii metabolici ai metabolismului muşchilor scheletici) se integrează probabil cu producţia corticală motorie în geneza acestei percepţii.14

În lumina discuţiei anterioare, dispneea de efort la pacienţii cu boală pulmonară poate fi considerată o manifestare a impulsului respirator central crescut necesar pentru a realiza o ventilaţie adecvată de către un aparat respirator constrâns mecanic. Acest concept se potriveşte cu observaţia că, la pacienţii cu BPOC, hiperinflaţia progresivă este asociată cu creşterea dispneei, deoarece cerinţele ventilatorii necesită o activitate mai mare a muşchilor respiratori pentru a depăşi munca elastică crescută la volume pulmonare mari şi pentru a compensa scurtarea muşchilor inspiratori care îi plasează într-un dezavantaj mecanic. Volumul curent şi volumul curent atins nu se potrivesc, iar intensitatea dispneei creşte.14,47 În consecinţă, diminuarea dispneei care urmează intervenţiei chirurgicale de reducere a volumului pulmonar cu succes, precum şi reducerea farmacologică a volumului pulmonar47 este în concordanţă cu îmbunătăţirea atât a mecanicii pulmonare, cât şi a mecanicii muşchilor respiratori. Sprijinul acestui concept vine dintr-un studiu care arată că o scădere a dispneei după reducerea volumului a fost asociată cu atenuarea hiperinflaţiei plămânilor şi cu o scădere a impulsului neuronal către diafragmă.48 Mai mult, conceptul este susţinut de observaţia că suportul ventilator neinvaziv în timpul efortului ameliorează dispneea la pacienţii cu BPOC,48 reducând probabil respiraţia neuronală şi probabil consecventă a respiraţiei neurale. activitatea muschilor respiratori.

Utilitatea acestui concept de dispneogeneză se extinde la afecţiunile în care boala pulmonară nu este problema principală. În special, dispneea insuficienţei cardiace ar putea fi explicată în termeni de un impuls respirator sporit secundar limitării fluxului expirator49 sau disfuncţiei musculare periferice.50 Un fenomen similar poate apărea în cazul decondiţionării. Beneficiile antrenamentului fizic pentru cei cu dispnee pot fi mediate parţial de modificări ale funcţiei musculare periferice. Alte afecţiuni în care dispneea în absenţa bolii pulmonare ar putea fi cauzată de creşterea impulsului respirator includ boala neuronului motor/slăbiciunea muşchilor respiratori51, sarcina în faza tardivă,52 anemia,53 tulburările tiroidiene, tulburarea de panică şi anxietatea.54

Senzaţia de dispnee, ca şi durerea, are o dimensiune psihologică.55 Starea emoţională, personalitatea, experienţa anterioară şi funcţia cognitivă a unui individ sunt susceptibile de a influenţa experienţa şi raportarea dispneei. Dispneea este mai gravă atunci când este neaşteptată, când se întâmplă în situaţii nepotrivite şi când este percepută de pacient ca fiind periculoasă.56 Studiile la subiecţi sănătoşi şi la pacienţii cu boală de bază au sugerat că percepţia intensităţii dispneiului poate fi influenţată de experienţa anterioară a senzaţiei57,58. creşte neplăcerea dispneei de efort la pacienţii cu BPOC. Nu se ştie dacă astfel de observaţii sunt legate de frecvenţa experienţei anterioare de dispnee (de exemplu, cu exerciţii fizice) sau de un factor psihologic prost definit. La pacienţii cu sindrom de

hiperventilaţie, atât dispneea, cât şi ventilaţia pot creşte dramatic în absenţa oricărui stimul fiziologic cunoscut de a respira.54 Dispneea este o problemă specială la pacienţii cu atacuri de panică. Un sondaj pe Internet a constatat că 95% dintre respondenţi au raportat probleme de respiraţie în timpul atacurilor de panică, iar 68% au raportat dispnee „remarcabilă". factori, dar în cele din urmă au reflectat o diferenţă în conştientizarea creşterii ventilaţiei. Sursa acestei variaţii în percepţie nu este clară. O'Donnell şi colegii de muncă63 au revizuit rolul procesării neuronale „centrul superior" asupra percepţiei dispneei şi relevanţa acesteia pentru autogestionarea acestui simptom.

În concluzie, dispneea se poate dezvolta atunci când există (1) un impuls respirator central crescut ca urmare a efortului, hipoxiei, hipercapniei sau altor inputuri aferente; (2) cerinţa crescută pentru impulsul respirator pentru a depăşi constrângerile mecanice sau slăbiciunea; şi (3) percepţia centrală alterată.

EVALUAREA DISPNEEI

Clinicienii se bazează, în general, pe o combinaţie de rapoarte ale pacienţilor şi măsurători fiziologice (de exemplu, volumul expirator forţat în 1 secundă [FEV1]) pentru a evalua prezenţa şi intensitatea dispneei şi originile sale patologice. Evaluând natura şi severitatea simptomelor, cum ar fi dispneea, medicii câştigă rapid un avantaj în procesul de luare a deciziilor. Cu o mai bună înţelegere a bazei fiziologice a simptomelor, medicii pot viza tipurile şi amploarea testelor diagnostice, precum şi urgenţa cu care trebuie pus un diagnostic. Înţelegerea mecanismelor dispneei sau a răspunsurilor la intervenţii necesită însă măsurarea obiectivă a simptomului.

Deşi este utilizat în principal pentru investigaţiile clinice, există un interes din ce în ce mai mare pentru aplicarea măsurătorilor dispneei în practica clinică.64 Pentru o revizuire a factorilor care limitează performanţa la efort în BPOC şi identificarea factorilor care contribuie la variabilitatea dispneei în timpul efortului, a se vedea Stendardi şi colaboratorii. originile „efortului", „foamei de aer" şi răspunsului afectiv de „sufisie" care îl însoţeşte.

PERFORMANŢA EXERCIŢIUNILOR CA INDICATIE DE DISNEE

Testarea de efort este folosită în mod obişnuit pentru a înţelege mai bine dispneea,66 deşi există discrepanţe în algoritmii de diagnostic disponibili.67 Această formă de testare se concentrează mai mult pe limitările fiziologice decât pe simptomele care limitează exerciţiul şi ar putea să nu fie necesare pentru toate grupurile de pacienţi. Două teste pe teren utilizate pe scară largă sunt testele de mers pe jos de 6 minute şi testele de mers cu naveta,68 care sunt uşor de efectuat şi necesită echipament minim; testarea de efort cardiopulmonară mai sofisticată poate fi deosebit de utilă atunci când nu este clar dacă pacientul este limitat de sistemul respirator sau cardiovascular.69,69a Când un test de efort este limitat de simptome, este important să se întrebe pacientul motivul exact al opririi. Deşi pacientul poate părea a fi în detresă respiratorie, nu este neobişnuit ca durerea

articulară, oboseala sau disconfortul picioarelor sau slăbiciunea generalizată să fie factorul limitativ real.

LIMITAREA EXERCIȚILOR DATORITĂ DISPNEEI

Încercările timpurii de a evalua severitatea dispneei au implicat evaluări ale pacientului cu privire la propria toleranță la efort (de exemplu, scala de cinci puncte a Consiliului de Cercetare Medicală70 și versiunea sa modificată, scala Societății Toracice Americane). Deși astfel de scale sunt simple, sunt insensibile, necesită indivizii să facă comparații cu ceilalți și nu pot măsura cu ușurință schimbările în urma intervențiilor terapeutice. Indexul de dispnee de bază, un test administrat de evaluator, a fost dezvoltat pentru a evalua pacienții nu numai în funcție de „magnitudinea sarcinii" care provoacă dispnee (de exemplu, dealuri în comparație cu terenul plat), ci și de impactul dispneei asupra activităților vieții cotidiene și efortul necesar pentru a produce dispnee.71 Măsurătorile pot fi repetate în timp sau ca răspuns la intervenții repetate. Au fost dezvoltate o serie de chestionare autoadministrate ușor de utilizat pentru a evalua limitarea funcțională din cauza dispneei, dar în general nu au găsit o utilizare pe scară largă.72

CALITATEA VIEI ȘI DISNEE

Impactul negativ al dispneei asupra calității vieții unui individ a fost din ce în ce mai recunoscut de la mijlocul anilor 1980 și acum este o măsură importantă de rezultat în studiile de intervenție terapeutică pentru BPOC/dispnee. Două chestionare, Chestionarul de boli respiratorii cronice și Chestionarul Sf. Gheorghe, sunt folosite cel mai des. Chestionarul pentru bolile respiratorii cronice este un chestionar administrat de evaluator cu 20 de itemi care se concentrează pe patru aspecte ale bolii: dispneea, oboseala, funcția emoțională și sentimentul pacientului de control asupra bolii.73 Dispneea este evaluată pe o scară de șapte puncte în raport cu cele mai importante cinci activități care provoacă dispneea din ultimele 2 săptămâni. De fapt, Chestionarul privind bolile respiratorii cronice evaluează modul în care senzațiile de respirație modifică calitatea vieții pacientului. Chestionarul de respirație St. George este un chestionar auto-administrat cu 76 de itemi care se adresează simptomelor, activității și impactul bolii asupra vieții de zi cu zi. Dispneea nu este evaluată în mod specific, dar este inclusă cu alte simptome respiratorii, cum ar fi tusea, expectorația și respirația șuierătoare.74 Aceste instrumente s-au dovedit a fi reproductibile, se corelează între ele și se corelează în mod corespunzător cu măsurătorile fiziologice.75-77 Deși sunt importante pentru investigația clinică, aceste instrumente sunt oarecum solicitante de utilizat, necesită adesea personal medical de rutină și de rutină de îngrijire medicală nedemonstrată.

MĂSURARE PSIHOMETRICĂ A DISPNEEI

Sunt disponibile mai multe instrumente pentru evaluarea directă a dispneei simptomelor; ele permit o evaluare rezonabilă reproductibilă a intensității dispneei pe o scară simplă liniară sau numerică în timpul exercițiului sau ca răspuns la întrebări specifice. Scala vizuală analogică (VAS) este o linie orizontală sau verticală, de obicei de 10 cm lungime, ancorată la

fiecare capăt cu cuvinte precum „fără dispnee” şi „dispnee maximă” (Fig. 29-2). Ca răspuns la o întrebare (de exemplu, „Cât de scurt eşti?”), subiectul marchează un punct de-a lungul liniei, astfel încât lungimea să reflecte intensitatea senzaţiei. Scala Borg este o scară de 10 puncte cu extreme de „nimic” şi „maxim.”78 Spre deosebire de scara analogă vizuală, scala Borg (Tabelul 29-1) include descriptori verbali (de exemplu, „uşor”, „sever”) pentru a ajuta la evaluarea simptomului. Ambele scale demonstrează o reproductibilitate bună,79,80, dar apropierea termenilor „uşor” şi „sever” pe scara Borg poate reduce sensibilitatea acesteia şi poate descuraja subiecţii să folosească întreaga scală aşa cum o fac cu scala vizuală analogică.81 O abordare validă, care are probabil o utilitate clinică mai bună, a fost

de a folosi o scară de evaluare numerică simplă, care variază de la 0 la 10.82 Scale suplimentare continuă să fie dezvoltate.72 Oricare dintre aceste instrumente validate poate fi adecvată atunci când se proiectează studii de cercetare, dar este esenţial ca acestea să fie administrate într-un mod standardizat.

EVALUARE MULTIDIMENSIONALĂ

DE DISNEE

A existat un accent tot mai mare pe extinderea evaluării dispneei dincolo de domeniul intensităţii pentru a include componentele calitative şi afective ale acestui simptom complex. Folosind o abordare multidimensională (modulată pe cele utilizate pe scară largă în cercetarea durerii), există acum o serie de instrumente validate care sunt utilizate în cercetare şi studii clinice. Un număr dintre acestea sunt menţionate în secţiunea „Limbajul dispneei”19-21 şi au fost revizuite cuprinzător, în contextul general al evaluării dispneei.83

ABORDAREA DIAGNOSTICĂ A PACIENTULUI CU DISNEE

PREZENTARE GENERALĂ: CATEGORII FIZIOLOGICE

DE DISNEE

Diagnosticul diferenţial al dispneei include boli neuromusculare, renale, endocrine, reumatologice, hematologice şi psihiatrice, precum şi boli ale plămânilor, inimii şi peretelui toracic. Abordarea diagnostică este determinată de acuitatea problemei. Pentru dispneea acută, diagnosticul diferenţial este relativ îngust, iar cauza este în general uşor de identificat (de exemplu, pneumonie, embolie pulmonară, insuficienţă cardiacă congestivă, astm), deşi dispneea psihogenă sau sindromul de hiperventilaţie pot reprezenta o provocare diagnostică. posibile diagnostice.

În esenţă, scopul sistemelor respirator şi cardiovascular este de a prelua oxigenul din aerul pe care îl respirăm, de a-l transfera în hemoglobină, de a-l livra în ţesutul activ metabolic şi de a transporta dioxidul de carbon, produsul primar al metabolismului, înapoi la plămâni, unde poate fi eliminat. Dispneea apare (1) atunci când acest obiectiv nu a fost atins şi pacientul devine hipoxemic, hipercapnic şi/sau acidemic cu stimularea consecventă a

chemoreceptorilor; (2) atunci când atingerea acestui scop produce stres în sistemul cardiorespirator (de exemplu, muncă crescută a respirației, volum curent necorespunzător de mic pentru un anumit nivel de impuls respirator, sau presiuni crescute ale ventriculului stâng și capilarului pulmonar, secundar anomaliilor patologice); sau (3) când receptorii pulmonari (de exemplu, receptorii iritanti, din nou care rezultă dintr-un proces patologic) sunt stimulați. În cele din urmă, se poate considera dispneea ca provenind din sistemele respirator sau cardiovascular, care include tulburări în furnizarea de oxigen, cum ar fi în anemie, și probleme cu absorbția și utilizarea oxigenului, cum ar fi tulburările mitocondriale.

Pentru a facilita o abordare sistematică a acestei probleme, se poate împărți procesul de respirație în trei componente (Tabelul 29-2):

Un controler, care determină rata și adâncimea respirației;

O pompă de ventilație, care facilitează mișcarea gazului în și în afara alveolei; și

Un schimbător de gaz, care constă din vascularizația pulmonară și alveola.

Anomaliile în oricare dintre aceste elemente pot duce la dispnee. În mod similar, se pot considera tulburările sistemului cardiovascular în trei categorii: afecțiuni caracterizate prin debit cardiac ridicat, debit cardiac normal și debit cardiac scăzut.

Anomaliile controlorului, cum ar fi orice stimul de ventilație (de exemplu, exerciții fizice, hipoxie, acidoză, edem interstițial, hipertensiune pulmonară), pot provoca senzația de dispnee. Bolile care interferează cu pompa de ventilație cresc efortul de respirație, fie din cauza îngustării căilor respiratorii, fie din cauza modificării proprietăților elastice ale plămânilor sau ale peretelui toracic. Dacă mușchii respiratori sunt slăbiți, efortul de respirație pare mai mare, deoarece este necesară o fracțiune mai mare din forța musculară disponibilă maximă. (Acest lucru este analog cu funcția mușchilor periferici, în care, de exemplu, ar fi mai dificil să ridicați o greutate după ce un braț tocmai a fost eliberat de la ghips.) Dereglările mecanice ale pompei au ca rezultat frecvent, de asemenea, volume necorespunzător de mici. Pacienții cu complianță redusă a peretelui toracic sau hiperinflație dinamică, care reduce capacitatea inspiratorie pe măsură ce volumul pulmonar final expirator se apropie de capacitatea pulmonară totală, se plâng de obicei de foame de aer sau de o inspirație nesatisfăcută, ca urmare a volumului curent limitat. la un volum curent din ce în ce mai mic.86 Anomaliile în funcțiile de schimb de gaze pot duce la creșterea impulsului respirator și la dispnee rezultată. Disfuncția psihologică poate cauza sau exagera dispneea și se crede că este o alterare a controlului comportamental al respirației.87 În multe afecțiuni originea dispneei este doar parțial înțeleasă (de exemplu, embolie pulmonară fără hipoxemie) sau se datorează mai multor factori (de exemplu, anomalii ale pompei ventilatorii și schimbul de gaze la un pacient cu BPOC).

Tabel 29-2 Boli care cauzează dispnee grupate după mecanismul fiziologic de acțiune*

CONTROLER DE VENTILAȚIE ȘI SCHIMB DE GAZE CU ACȚIUNE RESPIRATORIE CREȘTE

Simularea chemoreceptorilor

Condiţii care duc la hipoxemie acută

Schimbul gazos afectat (de exemplu, astm, embolie pulmonară, pneumonie, insuficienţă cardiacă congestivă1)

Hipoxie de mediu (de exemplu, altitudine, spaţiu închis cu foc) Condiţii care duc la creşterea spaţiului mort şi/sau hipercapnie acută

Schimbul gazos afectat (de exemplu, astm bronşic acut, sever, exacerbări ale BPOC, edem pulmonar sever)

Pompă ventilatorie afectată (vezi mai jos) (de exemplu, slăbiciune musculară, obstrucţie a fluxului de aer)

Acidoza metabolica

Boli renale (insuficienţă renală, acidoză tubulară renală)

Scăderea capacităţii de transport a oxigenului (de exemplu, anemie)

Scăderea eliberării de oxigen în ţesuturi (de exemplu, hemoglobinopatie)

Scăderea debitului cardiac

Stimularea receptorilor pulmonari (iritanţi, mecanici, vasculari)*

Boala pulmonară interstiţială

Revarsat pleural (atelectazie)

Boala vasculară pulmonară (de exemplu, tromboembolism, idiopatică

hipertensiune pulmonară)

Insuficienţă cardiacă congestivă

Astm usor

Inhalarea gazelor toxice

Factori comportamentali

Sindrom de hiperventilaţie, tulburări de anxietate, atacuri de panică

POMPĂ DE VENTILAȚIE—EFORT SAU MUNCĂ CREȘTE

DE RESPIRAȚIE

Slăbiciune musculară

Miastenia gravis, sindromul Guillain-Barre, leziunea măduvei spinării, miopatie, sindromul postpoliomielită

Scăderea conformităţii peretelui toracic

Cifoscolioză severă, obezitate, revărsat pleural

Obstrucţia fluxului de aer (Include sarcina rezistivă crescută din îngustarea căilor respiratorii şi sarcina elastică crescută din hiperinflaţie)

Astm bronşic, BPOC, laringospasm, aspiraţie de corp străin, bronşită

*Unele boli apar în mai multe categorii. Acţionează prin mai multe mecanisme fiziologice.

*Insuficienţa cardiacă include atât disfuncţia sistolică, cât şi diastolică. Disfuncţia sistolică poate produce dispnee în repaus şi cu activitate. Disfuncţia diastolică duce în mod obişnuit la simptome în principal cu exerciţii fizice. În plus faţă de mecanismele menţionate mai sus, insuficienţa cardiacă sistolice poate produce şi dispnee prin metaboreceptori; aceştia sunt receptori care se presupune că se află în muşchi şi sunt stimulaţi de modificările mediului metabolic al ţesutului care rezultă atunci când livrarea de oxigen nu satisface cererea de oxigen.

*Aceste afecţiuni produc probabil dispnee printr-o combinaţie de impuls ventilator crescut şi input senzorial primar de la receptori.

BPOC, boală pulmonară obstructivă cronică.

ISTORIE

Un istoric medical cuprinzător este important pentru descoperirea diagnosticului responsabil pentru dispnee.88 Este important să se identifice activităţile care o precipită şi să se înţeleagă impactul acestuia asupra vieţii pacientului. Deoarece scăderea toleranţei la efort poate rămâne nerecunoscută de pacient din cauza modificărilor stilului de viaţă care nu afectează sistemele respirator şi cardiovascular (de exemplu, un pacient care dezvoltă dispnee urcând scările se poate muta dintr-o casă cu două etaje într-un apartament cu un singur nivel), contribuţia unor cunoscuţi apropiaţi poate fi de ajutor. Deşi majoritatea pacienţilor cu boală pulmonară severă raportează că activităţile lor sunt limitate de dispnee, unii pacienţi sunt de fapt mai limitaţi de oboseală, slăbiciune, dureri articulare sau dureri în piept decât de dispnee. Întrebările cheie pe care trebuie să le adresaţi pacientului să localizeze cauza limitării exerciţiului includ următoarele: „În momentul în care simţiţi că trebuie să vă opriţi (mers, jogging etc.), ce vă face să vă opriţi?" sau „Dacă aş putea repara un lucru pentru a-ţi permite să mergi mai mult, care ar fi acesta?"

Domeniile cheie de cercetare sunt (1) calitatea simptomului, (2) persistenţa sau variabilitatea simptomului şi (3) factorii agravanţi sau precipitanţi care conduc la simptom.

După cum s-a menţionat anterior (în „Mecanismele dispneei”), senzaţia de „strângere în piept” este asociată în mod obişnuit cu bronhoconstricţia, un sentiment crescut de „efort sau muncă de respiraţie” este tipic pentru tulburările pompei de ventilaţie, iar un sentiment de „foame de aer” sau „dor de respiraţie” este caracteristic problemelor care stimulează controlorul respirator exagerat de mic (de volum redus). Sentimentul dificultăţii de a respira adânc poate fi asociat cu hiperinflaţia din cauza bolii pulmonare obstructive sau cu sindromul de hiperventilaţie.

Dispneea intermitentă se datorează probabil unor afecţiuni reversibile (de exemplu, bronhoconstricţie, insuficienţă cardiacă congestivă, revărsat pleural, embolie pulmonară acută, sindrom de hiperventilaţie), în timp ce dispneea persistentă sau progresivă este mai caracteristică afecţiunilor cronice (de exemplu, BPOC, fibroză interstiţială, embolie pulmonară cronică, disfuncţie a peretelui chestologic). Dispneea nocturnă poate fi provocată de astm, insuficienţă cardiacă congestivă, reflux gastroesofagian89, apnee obstructivă de somn sau chiar obstrucţie nazală. Dispneea în poziţie decubit (adică, ortopneea) este asociată în mod clasic cu insuficienţa ventriculară stângă, dar poate fi observată şi cu procese abdominale (de exemplu, ascită) sau disfuncţie diafragmatică. Dispneea care se agravează în poziţie verticală (adică, platypneea) poate fi legată de ortodeoxie, o scădere a Po2 arterială în poziţie verticală, observată cu ciroză, malformaţii arteriovenoase pulmonare sau şunturi interatriale. niveluri de exerciţii fizice (de exemplu, anemie, boli cardiace, decondiţionare). Dispneea după exerciţiu poate fi afectată de o serie de factori (de exemplu, activitate, ora din zi, poziţie, expuneri, mese, medicamente). În măsura în care dispneea după efort poate fi atenuată prin activităţi de încălzire sau prin utilizarea de bronhodilatatoare inhalatorii, ar trebui luat în considerare astmul indus de efort. Deşi stările emoţionale pot afecta dispneea de orice cauză84, dispneea psihogenă trebuie suspectată atunci când dispneea variază zilnic sau pe oră, mai ales când nu are legătură cu efortul sau dacă este implicat un litigiu.87

Este utilă recunoaşterea factorilor care pot precipita (de exemplu, ţigări, alergeni, smog) sau pot ameliora (de exemplu, poziţie, medicamente). Obezitatea poate agrava dispneea din cauza solicitărilor metabolice şi ventilatorii crescute, precum şi a interferenţei mecanice cu mişcarea toracelui.94 Pierderea severă în greutate poate slăbi muşchii respiratori.95 Simptomele insuficienţei ventriculare drepte (de exemplu, umflarea abdominală, edemul extremităţilor) sugerează hipoxemie, probleme vasculare pulmonare (de exemplu, insuficienţă pulmonară obstructivă sau hipertensiune ventriculară stângă). Bolile neuromusculare, cum ar fi scleroza laterală amiotrofică, se pot prezenta cu dispnee ca urmare a slăbiciunii muşchilor respiratori.96 Fenomenul Raynaud singur sau în combinaţie cu probleme ale pielii, articulaţiilor sau de deglutiţie sugerează o boală vasculară de colagen.

EXAMENUL FIZIC

Modelul de respiraţie (de exemplu, atele, folosirea buzelor strânse sau a muşchilor accesorii), habitus corporal (de exemplu, caşexie, obezitate), postura (de exemplu, aplecarea înainte pe coate pentru a recruta muşchii pectorali ca muşchi ventilatori, ca în

BPOC), deformarea scheletului şi starea emoţională pot fi indicii importante pentru diagnostic. Tusea la inspiraţia profundă sau la expiraţie sugerează astm sau boală pulmonară interstiţială. O scădere generalizată a intensităţii zgomotelor respiratorii sugerează emfizem sau bronhoconstricţie moderată până la severă, în timp ce o scădere localizată poate rezulta din pneumotorax, revărsat pleural, obstrucţie localizată a căilor respiratorii sau hemidiafragm crescut de orice cauză. Manevrele de expiraţie forţată pot provoca respiraţie şuierătoare focală sau difuză. Examenul cardiac poate sugera hipertensiune pulmonară (de exemplu, umflarea ventriculului drept sau P2 proeminentă) sau insuficienţă ventriculară dreaptă (de exemplu, distensie venoasă jugulară, galop S3 pe partea dreaptă). Întunecarea degetelor este un semn uşor de trecut cu vederea al multor procese, în special cancerul sau boala pulmonară purulentă (de exemplu, bronşiectazia). Cianoza, o colorare albăstruie a regiunii periorale sau a unghiilor, indică faptul că există cel puţin 5 g de hemoglobină deoxigenată la 100 ml de sânge (notă: hipoxemia în prezenţa unei anemii semnificative poate să nu provoace cianoză din cauza hemoglobinei insuficiente). Edemul extremităţilor inferioare sugerează insuficienţă cardiacă congestivă dacă este simetrică şi boală tromboembolică dacă este asimetrică. Evaluarea stării emoţionale a pacientului poate fi de ajutor.84

Dacă istoricul unui pacient include un raport că el sau ea dezvoltă dispnee la mers pe o distanţă scurtă (de exemplu, <200 de metri), ar trebui să se ia în considerare mersul pacientului pe un coridor sau să urce o scări lângă camera de examinare pentru a-i provoca simptomele. Când pacientul devine dispneic, observaţi pacientul, repetaţi semnele vitale, reexaminaţi toracele şi inima şi verificaţi saturaţia de oxigen cu pulsoximetrie. Dezvoltarea unei creşteri bruşte a frecvenţei cardiace şi a tensiunii arteriale (de exemplu, produsul presiunii pulsului) sau apariţia crestăturilor bazilare sau a respiraţiei şuierătoare acute sugerează o creştere rapidă a presiunii capilare pulmonare şi a edemului interstiţial. Respiraţia rapidă şi superficială poate fi un semn de rigiditate a plămânilor sau a peretelui toracic. Ocazional pacientul va merge mai departe decât s-ar aştepta din istorie; motivaţia şi incapacitatea pacientului de a tolera orice disconfort respirator poate fi, de fapt, cauza limitării pacientului. Nu este neobişnuit ca pacienţii care duc o viaţă extrem de sedentară, mai ales dacă li s-a spus că au o afecţiune care poate provoca dificultăţi de respiraţie, să interpreteze orice creştere a ventilaţiei ca fiind patologică.

EVALUARE DE LABORATOR

Laboratorul este doar ocazional de ajutor în diagnosticul dispneei. Anemia de orice cauză poate contribui la dispnee. Policitemia poate fi singurul indiciu al hipoxemiei cronice. Creşterea vitezei de sedimentare a eritrocitelor poate sugera o infecţie ocultă sau o boală autoimună. Un panou de chimie poate dezvălui o boală renală ocultă sau tulburări acidobazice; nivel crescut de bicarbonat seric poate fi un indiciu al prezenţei hipercapniei. Un screening mai elaborat poate descoperi bolile vasculare sau tiroidiene de colagen. Măsurarea nivelului de peptide natriuretice de tip B găseşte o largă acceptare în perfecţionarea diagnosticului diferenţial al dispneei acute,97,98 în primul rând în cadrul departamentului de urgenţă99, unde utilizarea sa a fost demonstrată într-o meta-analiză

pentru a reduce durata spitalizării, dar nu pentru a modifica alte rezultate clinice.100. Prin urmare, este de obicei crescută la pacienţii cu insuficienţă ventriculară stângă sau cor pulmonar, dar nu şi la pacienţii cu exacerbări ale bolii pulmonare obstructive. S-a dovedit a fi mai precis decât ecocardiografia în recunoaşterea disfuncţiei ventriculare stângi ca cauză a dispneei acute.101

Baza de date clinică ar trebui să includă radiografia toracică, spirometria şi, eventual, electrocardiografia. Radiografiile toracice sunt utile atunci când sunt anormale, dar sunt insensibile pentru depistarea precoce a bolilor obstructive şi interstiţiale; aproximativ 10% dintre pacienţii cu boală interstiţială vor avea o radiografie toracică normală. Angiografia pulmonară computerizată (CTPA) a devenit modalitatea standard de evaluare a suspectării bolii tromboembolice. Deşi nu este recomandat ca test de screening general, poate fi utilizat pentru evaluarea atât a bolii pulmonare interstiţiale oculte, cât şi a bolii tromboembolice la pacienţii cu semne de anomalii ale schimbului de gaze, de exemplu, capacitate scăzută de difuzie şi/sau hipoxemie în repaus sau cu efort (desaturare la oximetria de efort) sau hipertensiune pulmonară la ecocardiografie.

Spirometria este un test de screening util atât pentru boala căilor respiratorii, cât şi pentru boala parenchimatoase. Deoarece obstrucţia căilor respiratorii în astm poate fi intermitentă, monitorizarea debitului maxim la domiciliu sau la locul de muncă poate fi productivă. Randamentul electrocardiografiei de rutină este scăzut, deşi poate evidenţia boală coronariană nebănuită anterior, boală valvulară oculta sau disfuncţie diastolică şi poate sugera hipertensiune pulmonară (adică, dacă sunt prezente semne de hipertrofie ventriculară dreaptă sau regurgitare tricuspidiană). Pe măsură ce tehnologia cu ultrasunete a avansat, aparatele cu ultrasunete portabile mici sunt din ce în ce mai folosite de către nonradiologi la pat, în special pentru a evalua funcţia ventriculului stâng, presiunea venoasă centrală, umplerea alveolară şi revărsatul pleural.102,103.

STUDII SPECIALE (INCLUS TESTE DE FUNCŢIE PULMONARĂ)

Poate fi necesară o serie de studii speciale pentru diagnosticarea stărilor care cauzează dispnee (Tabelul 29-3). Testele funcţiei pulmonare sunt utile, dar se corelează doar moderat cu severitatea dispneei.104 La pacientul cu dispnee episodică, dar cu rezultate normale de spirometrie, testarea inhalării cu metacolină poate ajuta la diagnosticarea astmului bronşic. Pacienţii care îşi caracterizează dispneea drept „strângere în piept” sunt cel mai probabil să aibă rezultate pozitive ale studiului.105

Pulsoximetria poate dezvălui hipoxemie nerecunoscută anterior, un posibil indiciu pentru multe boli. Pentru că

Tabelul 29-3 Studii speciale pentru evaluarea dispneei

STUDII FUNCŢIEI PULMONARE

Volumele pulmonare şi debitele

Dlco

Gaze din sângele arterial

Testul de efort cardiopulmonar

Provocare bronşică (de exemplu, metacolină)

Presiune inspiratorie maximă

TEHNICI IMAGISTICE

Ultrasonografie la pat

Scanare pulmonară prin ventilaţie-perfuzie

Scanare CT toracică (de înaltă rezoluţie)

Angiografie pulmonară CT toracică

Scanare cu galiu

Fluoroscopie diafragmatică

EVALUARE CARDIACA

Ventriculografia ecocardiografică sau cu radionuclizi

Scanare cu taliu

Monitorizare Holter (pentru ischemie sau aritmie oculta)

Cateterism cardiac (de preferinţă cu exerciţii pentru evaluarea presiunii atriale stângi şi a arterei pulmonare)

EXAMENUL ESOFAGIAN SAU MONITORIZAREA pH-ului

EVALUARE OTOLARINGOLOGICĂ

STUDII SORMNUL

EVALUARE PSIHOLOGICĂ

CT, tomografie computerizată; Dlco, capacitate de difuzare a dioxidului de carbon.

plămânii au o capacitate de rezervă semnificativă în repaus, oximetria de efort poate fi necesară pentru a provoca hipoxemie la pacienţii cu anomalii ale schimbului de gaze. Oximetria trebuie evaluată întotdeauna la pacienţii cu o capacitate de difuzie scăzută, ceea ce poate fi observat la persoanele cu emfizem, boală vasculară pulmonară şi boală

pulmonară interstiţială. Ortodeoxia (adică hipoxemia mai gravă în poziţie verticală) duce la căutarea uneia dintre numeroasele cauze ale acestei stări neobişnuite.92'93'106.

Dacă slăbiciunea muşchilor ventilatori este sugerată de istoricul pacientului, de examenul fizic sau de măsurarea volumelor pulmonare, trebuie evaluată puterea muşchilor ventilatori. Presiunile maxime inspiratorii şi expiratorii pot fi măsurate cu uşurinţă şi urmărite secvenţial în timp.

Testarea de efort cardiopulmonar ajută la determinarea dacă exerciţiul este limitat de sistemul pulmonar, cardiovascular sau musculo-scheletic.69 În măsura în care pacienţii cu boli pulmonare sunt frecvent expuşi sau au probleme cardiace concomitente din cauza fumatului, testarea de efort cardiopulmonară poate fi foarte utilă. Din păcate, testarea la efort este insensibilă pentru a distinge boala cardiacă de decondiţionare.107 Prin urmare, poate fi necesară o evaluare cardiacă suplimentară. CTPA a înlocuit scanarea pulmonară prin ventilaţie perfuzie ca procedură de screening de elecţie pentru diagnosticul bolii embolice pulmonare.108'109 Trebuie amintit că pacienţii cu boală tromboembolica cronică prezintă adesea dispnee care se agravează treptat în absenţa dispneei episodice caracteristice emboliei pulmonare acute.

Dacă testele de efort sugerează disfuncţie cardiacă, ecocardiografia, scanarea cu radionuclizi, măsurarea peptidei natriuretice de tip B sau chiar cateterizarea cardiacă (de preferinţă combinată cu exerciţii în decubit dorsal) pot identifica disfuncţia ventriculară nebănuită, boala valvulară sau hipertensiunea pulmonară.101'110. o cauză comună a insuficienţei cardiace, dar este frecvent omisă ca cauză a dispneei de efort. La un pacient cu antecedente de hipertensiune arterială şi/sau hipertrofie ventriculară stângă, trebuie luată în considerare disfuncţia diastolică, chiar şi în prezenţa funcţiei sistolice normale pe o ecocardiogramă. Testarea de efort cardiopulmonară de stadiul III (cu cateter de arteră pulmonară instalat) ar putea fi necesară pentru a confirma rolul disfuncţiei diastolice în simptomele pacientului.

Scanarea cu galiu şi CT de înaltă rezoluţie sunt sensibile, dar nu specifice pentru bolile pulmonare infecţioase şi inflamatorii oculte.111

Este clar că ar putea fi necesară o serie de studii speciale înainte de a ajunge la un anumit diagnostic. Dacă testele ample nu sunt revelatoare, evaluarea psihiatrică poate fi valoroasă, mai ales dacă există o componentă emoţională sau comportamentală puternică. Cu toate acestea, este mai probabil ca pacientul să aibă un stadiu incipient al unei afecţiuni încă nediagnosticate, care poate fi dezvăluită prin teste în serie.

TRATAMENTUL SIMPTOMATIC AL DISPNEEI

Dispneea poate fi atenuată cel mai eficient prin tratamentul bolii de bază şi al complicaţiilor acesteia. Accentul trebuie pus pe ameliorarea simptomelor, precum şi pe îmbunătăţirea funcţiei pulmonare.112'113 Chirurgia de reducere a volumului pulmonar pentru ameliorarea dispneei în emfizemul avansat merită o menţiune specială. Îndepărtarea mai multor porţiuni buloase sau emfizematoase ale plămânilor reduce hiperinflaţia şi

îmbunătățește reculul pulmonar, ceea ce poate duce la îmbunătățirea dramatică a funcției pulmonare și a dispneei pentru unii indivizi. conducând astfel la reducerea volumului pe măsură ce aerul din bule este absorbit, sunt în curs de studiu.115'116

Când dispneea persistă în ciuda tratamentului optim al bolii de bază, tratamentul trebuie să se concentreze mai degrabă pe simptom decât pe boală și în special pe mecanismele specifice care contribuie la dispneea unui individ (de exemplu, disfuncția mușchilor respiratori, hipoxemie, anxietate). experiența sistemului nervos central de dispnee și instituirea antrenamentului fizic (Tabelul 29-4 și Fig. 29-3).

REDUCEREA EFORTULUI RESPIRATORII ŞI ÎMBUNĂTĂŢIREA FUNCŢIEI MUSCHILOR RESPIRATORII

Tehnicile de conservare a energiei reduc efortul fizic (de exemplu, mergând mai încet) și reduc astfel efortul ventilator necesar. Tehnicile de respirație (de exemplu, buzele strânse) pot reduce disconfortul respirator prin încetinirea respirației,

Tabelul 29-4 Tratamentul simptomatic al dispneei

REDUCE SIMȚUL EFORTULUI ȘI ÎMBUNĂȚĂȚI FUNCȚIA MUSCHILOR RESPIRATORII

Conservarea energiei (de exemplu, ritm)

Strategii de respirație (de exemplu, respirație cu buzele strânse)

Poziție (de exemplu, aplecat înainte)

Corectați obezitatea sau malnutriția

Exerciții musculare inspiratorii

Repaus mușchilor respiratori (de exemplu, cuirasă, ventilație neinvazivă, oxigen transtraheal)

Medicamente (de exemplu, teofilina)

Scăderea impulsiunii respiratorii

Oxigen

Opiacee și sedative

Condiționarea exercițiului

Secțiunea nervului vagal (nerealizat)

Rezecția corpului carotidian (nerealizat)

ALTERA FUNCȚIA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Educaţie

Intervenţii psihologice (de exemplu, strategii de coping, psihoterapie, sprijin de grup)

Opiacee şi sedative

UTILIZAȚI ANTRENAMENTUL SUR SAU CU EXERCIȚII

REABILITARE PULMONARĂ

Creşteţi stima de sine şi încrederea în sine în capacitatea de a performa

Îmbunătăţiţi eficienţa mişcării

Îmbunătăţeşte livrarea şi utilizarea oxigenului de către muşchii scheletici

Rezultatele desensibilizării la dispnee (de exemplu, în urma exerciţiilor repetate) ale acestei abordări au fost inconsecvente120,121, deşi o meta-analiză a concluzionat că poate fi valoroasă în special la pacienţii cu slăbiciune a muşchilor respiratori documentată. la oxigen singur, sau oxigen plus azot) au fost eficiente în cazurile de îngustare a căilor aeriene superioare123, dar datele privind astm124 şi BPOC125 au fost amestecate; funcţia de efort poate fi îmbunătăţită la pacienţii cu BPOC care fac exerciţii fizice în timp ce inhalează heliox, dar modificările dispneei sunt inconsistente.125

Suplimentarea nutriţională a pacienţilor cahectici poate îmbunătăţi puterea muşchilor respiratori şi poate scădea dispneea, deşi eficacitatea clinică a acestei terapii este neclară. deşi nu toate studiile au arătat un beneficiu prea mare127, există dovezi din ce în ce mai mari în sprijinul acestei strategii de management la pacienţii cu exacerbări ale bolilor cronice128 sau insuficienţă respiratorie.129 În circumstanţe mai puţin acute, o meta-analiză a concluzionat că suportul ventilator acut neinvaziv în timpul efortului ameliorează dispneea şi îmbunătăţeşte performanţa la efort în BPOC. neconvingătoare.130

Figura 29-3 Beneficiile cumulate ale tratamentului la timpul de rezistenţă la efort la o sarcină de lucru stabilită şi dispnee, măsurate cu o scară vizuală analogă. Timpul de anduranţă se îmbunătăţeşte treptat odată cu tratamentul cumulat folosind un inhalator cu doză măsurată bronhodilatator (MDI), oxigen (O2) şi antrenament. Dispneea raportată la sarcina de muncă este ameliorată atât în repaus, cât şi în timpul efortului, chiar dacă dispneea maximă rămâne aproximativ aceeaşi. Îmbunătăţirea testelor de efort ar trebui să se traducă în îmbunătăţirea activităţilor din viaţa de zi cu zi, astfel încât pacientul ar trebui să experimenteze mai puţină dispnee cu activităţile din viaţa de zi cu zi.

reducerea hiperinflaţiei şi îmbunătăţirea saturaţiei de oxigen.117,118 Într-o revizuire sistematică Cochrane, exerciţiile de respiraţie de peste 1 până la 4 luni s-au dovedit a îmbunătăţi capacitatea funcţională la pacienţii cu BPOC119; efectele asupra dispneei au fost însă inconsecvente, poate din cauza cauzelor variabile ale dispneei în cadrul acestei populaţii. Dacă ventilaţia limitează exerciţiul, întărirea muşchilor respiratori ar trebui să îmbunătăţească ventilaţia maximă şi performanţa la efort, atenuând astfel dispneea. Din păcate,

Scăderea impulsiunii respiratorii

Deoarece multe forme de dispnee sunt strâns legate de impulsul respirator, tratamentele care reduc impulsul ar trebui să reducă dispneea. Oxigenul suplimentar poate reduce activarea corpului carotidian şi reduce dispneea prin scăderea ventilaţiei şi reducerea hiperinflaţiei în timpul exerciţiului.131 Oxigenul poate, de asemenea, să scadă dispneea prin îmbunătăţirea funcţiei muşchilor ventilatori132, îmbunătăţind contractilitatea ventriculului stâng şi reducând presiunea arterei pulmonare. receptorii din nazofaringe, ceea ce reduce impulsul de a respira.134 Cantitatea de oxigen ar trebui titrata pentru a preveni desaturarea sub 90%, desi cantitati si mai mari pot fi avantajoase pentru prevenirea dispneei si imbunatatirea performantelor la efort. Într-adevăr, suplimentarea cu oxigen poate îmbunătăţi capacitatea de efort la indivizii fără hipoxemie la efort.135 Suplimentarea cu oxigen este recomandată pentru utilizare în timpul programelor de reabilitare pulmonară.121

Tratamentele care vizează receptorii periferici sau căile reflexe au arătat unele rezultate pozitive. La subiecţii sănătoşi, anestezia locală a receptorilor căilor respiratorii136 sau a mucoasei bucale137 a redus dificultăţile de respiraţie induse experimental. Inhalarea furosemidului, propusă pentru potenţarea activităţii receptorilor de întindere cu adaptare lentă din plămâni, s-a dovedit că reduce dispneea la unele persoane cu BPOC.45,46 În studiile efectuate la pacienţii cu BPOC, s-a demonstrat că un ventilator care sufla aer pe faţă scade dispneea138, iar vibraţia peretelui toracic139 s-a dovedit că creşte speranţa de a reduce exneaerea directă a tratamentului. receptorii periferici. Abordările chirurgicale mai drastice, inclusiv secţiunea nervului vagal şi rezecţia corpului carotidian, au fost întotdeauna controversate şi nu sunt disponibile în prezent.

ALTERAREA PERCEPȚIEI CENTRALE

Experienţa dispneei este afectată de mulţi factori, inclusiv educaţia, mediul cultural, cunoştinţele, starea emoţională, preocuparea corporală şi experienţa anterioară. Unele studii recente de ameliorare a dispneei subliniază importanţa proceselor centrale în scăderea dispneei.140 Persoanele cu dispnee care nu poate fi explicată prin tulburări cardiopulmonare par a fi deosebit de sensibile la neplăcutul dispneei asociate cu hipercapnia acută. Educaţia, inclusiv strategii de coping specifice (de exemplu, relaxarea musculară142), ajută pacienţii să-şi înţeleagă boala şi să dezvolte sentimente de stăpânire

asupra ei.143 Împărtășirea experienţelor cu alţii sau psihoterapia poate reduce intensitatea dispneei şi distresul asociat cu aceasta.144,145 Aceste strategii educaţionale şi psihosociale pentru managementul simptomelor au fost utilizate cuprinzător, revizuite, sunt recomandate12 cu exerciţii fizice.

Majoritatea discuţiilor despre medicamentele cu acţiune centrală pentru dispnee se concentrează pe opiacee. Opiaceele au efecte farmacologice care ar trebui să reducă severitatea dispneei (inclusiv reducerea ventilaţiei) şi este probabil ca opiaceele să afecteze experienţa unei persoane de dispnee, aşa cum o fac pentru durere. Într-un studiu efectuat pe indivizi normali la care dispneea a fost indusă într-un mediu de laborator, doze mici de morfină au atenuat dispneea cu efecte relativ minore asupra ventilaţiei minute.152 În plus, în studiile de laborator la pacienţii cu BPOC, opiaceele au produs îmbunătăţiri modeste în performanţa la efort şi a scorurilor dispneei şi numai efecte secundare uşoare şi rare au fost legate de efecte secundare (de exemplu, cu beneficii reduse). scăderi ale cerinţelor ventilatorii pentru o anumită sarcină de muncă şi reduceri ale percepţiei dispnei la fiecare nivel de ventilaţie.146,153 Dimpotrivă, studiile controlate cu placebo în ambulatoriu au arătat beneficii inconsecvente şi efecte secundare frecvente.148,150,154,155 De exemplu, într-un studiu de 14 săptămâni controlat încrucişat de pacienţi cu morfologie lungă şi stabilă de 14 săptămâni, cu pacienţi cu morfoină-PDac stabilă154. nu a produs nicio ameliorare a dispneei, măsurată prin Chestionarul privind bolile respiratorii cronice sau în timpul mersului. Cu toate acestea, autorii au subliniat că un subiect a avut un răspuns „spectaculos” şi a continuat tratamentul. Aproape toţi subiecţii au prezentat efecte secundare semnificative, deşi nu le-au pus viaţa în pericol. Astfel, opiaceele pot fi adecvate pentru dispnee la un pacient ocazional atent selectat cu boală mult avansată.156

Opiaceele sunt mai puţin controversate pentru ameliorarea dispneei în boala malignă terminală sau insuficienţa respiratorie cronică. Pacienţii cu BPOC severă se tem de sufocare,157 şi, în acest context, importanţa ameliorării suferinţei în ciuda riscului de scurtare a vieţii este mai larg acceptată. Mai multe recenzii sistematice demonstrează în mod clar eficacitatea acestei abordări în ameliorarea dispneei refractare158,159, iar câteva societăţi profesionale naţionale majore includ opiacee pentru a fi luate în considerare în ameliorarea dispneei.160-162.

Pe baza conceptului că există receptori de opiacee în căile respiratorii, inhalarea de opiacee a fost examinată ca o modalitate de ameliorare a dispneei fără efectele secundare observate la administrarea sistemică. În ciuda rapoartelor anterioare conform cărora opiaceele inhalate au crescut timpul de rezistenţă la efort submaximal la pacienţii cu BPOC severă163 şi au redus dispneea la pacienţii cu boală pulmonară terminală şi insuficienţă cardiacă,164 recenzii sistematice recente bazate pe studii controlate nu au reuşit să demonstreze niciun beneficiu real al administrării opiaceelor pe această cale.158,159.

Agenţii farmacologici cu acţiune centrală au un rol limitat în tratamentul dispneei, deşi studiile controlate ale pacienţilor cu BPOC neselectaţi nu au arătat niciun beneficiu al anxioliticelor asupra dispneei. recunoaşterea pe scară largă a faptului că există asocieri

clinice clare între dispnee, anxietate şi depresie. Se crede că pacienţii individuali cu dispnee cronică pot beneficia prin ţintirea morbidităţilor psihologice cu terapii adecvate.168,169.

ROLUL ANTRENAMENTULUI DE EXERCIŢI ÎN ALINEARE

DISNEE (vezi capitolul 105)

Există acum dovezi convingătoare că programele de reabilitare pulmonară, împreună cu îmbunătăţirea capacităţii de exerciţiu şi a calităţii vieţii legate de sănătate, îmbunătăţesc simptomul dispneei la pacienţii cu BPOC. clarifica impactul intensităţii antrenamentului asupra rezultatelor dispneei. Deşi majoritatea studiilor au folosit antrenament de anduranţă folosind benzi de alergare sau cicluri în medii clinice supravegheate, există dovezi acumulate că programele de reabilitare pulmonară pot aduce beneficii legate de dispnee cu (1) antrenament pe interval,171 (2) antrenament de forţă,172 şi (3) antrenament la domiciliu173. deosebit de receptiv la beneficiile programelor de exerciţii fizice.23 Nu este sigur cât de importantă este componenta educaţională a reabilitării pulmonare în ameliorarea dispneei. Un program de management al dispneei (incluzând relaxarea, reantrenarea respiraţiei, stimularea, convorbirea cu sine şi controlul panicii) fără o componentă de exerciţiu a fost comparat cu educaţia generală pentru sănătate; nicio măsură nu a atenuat dispneea sau a îmbunătăţit distanţa de mers pe jos de 6 minute.174 În schimb, s-a demonstrat că antrenamentul pe banda de alergare cu sau fără asistentă medicală este la fel de eficient în reducerea dispneei în timpul testelor de efort şi a activităţilor din viaţa de zi cu zi. un program de reabilitare pulmonară.121

Antrenamentul fizic poate ameliora dispneea prin multe mecanisme. Nici mecanica pulmonară, nici puterea muşchilor respiratori nu sunt de obicei afectate.121,176 Condiţionarea adevărată poate scădea producţia de lactat şi poate scădea stimularea ventilaţiei chiar şi la pacienţii cu boală severă.177 Relaxarea şi eficienţa mecanică crescută (de exemplu, lungimea pasului mai mare178) pot scădea consumul de oxigen şi ventilaţia pentru o anumită activitate179. dispnee.23,180,181 Exerciţiile repetate pot duce la desensibilizare la simptom (adică acelaşi stimul ventilator are ca rezultat mai puţină dispnee57,175,182,183). La orice pacient, este dificil de ştiut care dintre aceste mecanisme este operant, dar din punct de vedere clinic, poate să nu conteze.

Ameliorarea dispneei în stadiul terminal al bolii pulmonare

Dispneea este unul dintre cele mai devastatoare simptome cunoscute de fiinţe umane. În niciun domeniu al medicinei, ameliorarea nu este mai importantă decât atunci când se confruntă cu dispneea în stadiul terminal al bolii pulmonare. Severitatea acestui simptom este bine recunoscută în malignitatea terminală, interferând atât cu funcţia fizică, cât şi cu cea psihologică.184 Această conştientizare lipseşte în alte domenii ale bolii pulmonare terminale, unde majoritatea informaţiilor sunt anecdotice.185,185a O excepţie este tratamentul fazei terminale a sclerozei laterale amiotrofice. Valoarea opiaceelor şi anxioliticelor pentru ameliorarea simptomelor (în special a dispneei) în ultimele 24 de ore

de viaţă ale pacienţilor cu scleroză laterală amiotrofică a fost documentată prin interviuri telefonice post-mortem cu membrii familiei atât în Regatul Unit, cât şi în Germania186.

Deşi pacienţii cu boală pulmonară cronică sunt în mod normal încurajaţi să facă exerciţii fizice pentru a-şi menţine starea de fitness, vine un moment în care este necesară o abordare diferită şi accentul se schimbă de la prelungirea vieţii la ameliorarea suferinţei.160,161,185 Când dispneea la efort este extremă, poate fi mai potrivit să se restricţioneze activitatea şi să se concentreze pe tratamente precum oxigenul, oxioliticele, oxioliticele. Tratamentul paliativ poate include suport ventilator parţial sau, în circumstanţe rare, o traheostomie cu ventilaţie mecanică. Astfel de măsuri dramatice pentru ameliorarea dispneei trebuie luate cu o înţelegere deplină a ramificaţiilor şi complicaţiilor. După cum sa menţionat, mulţi pacienţi cu BPOC în stadiu terminal se tem de sufocare la sfârşitul vieţii.157,187 Unii pacienţi pot alege o picurare de morfină pentru a permite o moarte confortabilă, în timp ce alţii ar putea alege o abordare agresivă concentrată pe prelungirea vieţii, precum şi ameliorarea disconfortului. Depinde de furnizorul de servicii medicale să ajute pacientul individual să înţeleagă aceste opţiuni.

Puncte cheie

Dispneea este un simptom complex care decurge din procesarea centrală a informaţiilor transmise din complexul respirator, cu informaţii modificatoare din numeroase surse aferente.

Informaţia senzorială este integrată în contextul alcătuirii psihologice şi intelectuale a individului. Încă nu este clar dacă există o cale finală comună pentru senzaţie.

Dispneea este privită din ce în ce mai mult ca un simptom multidimensional, cu componente calitative şi afective pe lângă componentele intensităţii senzaţiei.

Dispneea poate fi cauzată de boli în aproape orice sistem de organe, fie că sunt cauzate de interferenţa cu respiraţia, cererea crescută de respiraţie sau slăbirea pompei respiratorii. În cele mai multe cazuri, totuşi, se confruntă cu o tulburare a sistemului respirator sau cardiovascular.

Diagnosticul stării de bază care cauzează dispnee necesită o bază de date cuprinzătoare. Testul de efort cardiopulmonar poate fi deosebit de util atunci când un pacient are boli cardiopulmonare concomitente sau când se suspectează decondiţionarea cardiovasculară.

Atunci când cauza dispneei nu este evidentă, o serie de studii care analizează funcţia cardiopulmonară în repaus şi în timpul efortului descoperă de obicei un diagnostic specific. Pot fi necesare studii sofisticate ale inimii, patului vascular pulmonar, parenchimului pulmonar şi chiar esofagului.

Tratamentul dispneei este cel mai eficient atunci când se bazează pe un diagnostic specific. Atunci când tratamentul bolii de bază este inadecvat, tratamentul ar trebui să se concentreze pe ameliorarea intensităţii şi/sau a neplăcutului simptomului.

O combinaţie de educaţie, antrenament, oxigen şi întărire musculară ajută majoritatea pacienţilor; în boala mult avansată, compasiunea poate necesita folosirea unor agenţi care reduc direct sentimentul deseori înspăimântător şi debilitant de disconfort respirator, chiar dacă acestea pot scurta viaţa.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Banzett RB, Adams L, O'Donnell CR, et al: Utilizarea modelelor de laborator pentru a testa tratamentul: morfina reduce dispneea şi răspunsul ventilator hipercapnic. Am J Respir Crit Care Med 184:920-927, 2011.

Ferrazza AM, Martolini D, Valli G şi colab.: Testarea de efort cardiopulmonar în evaluarea funcţională şi prognostică a pacienţilor cu boli pulmonare. Respiraţia 77:3-17, 2009.

Lam LL, Cameron PA, Schneider HG şi colab.: Meta-analiză: efectul testării peptidelor natriuretice de tip B asupra rezultatelor clinice la pacienţii cu dispnee acută în situaţii de urgenţă. Ann Int Med 153:728-735, 2010.

Lanken PN, Terry PB, Delisser HM şi colab.: Grup de lucru ATS pentru îngrijirea sfârşitului vieţii. O declaraţie de politică clinică oficială a Societăţii Toracice Americane: îngrijire paliativă pentru pacienţii cu boli respiratorii şi boli critice. Am J Respir Crit Care Med 177:912-927, 2008.

Lansing RW, Gracely RH, Banzett RB: Dimensiunile multiple ale dispneei: revizuire şi ipoteze. Respir Physiol Neurobiol 167:530-560, 2009.

Mahler DA, Selecky PA, Harrod CG, et al: Colegiul American al medicilor toracici declaraţie de consens privind gestionarea dispneei la pacienţii cu boli pulmonare sau cardiace avansate. Cufă 137:674-691, 2010.

Marciniuk DD, Goodridge D, Hernandez P, et al: Canadian thoracic society BPOC comitet dyspnee expert work group. Gestionarea dispneei la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică avansată: un ghid de practică clinică a Societăţii Canadei Toracice. Can Respir J 18:69-78,

2011.

Meek PM, Banzett R, Parshall MB şi colab: Fiabilitatea şi validitatea profilului de dispnee multidimensională. Cufăr 141:1546-1553, 2012.

O'Donnell DE, Banzett RB, Carrieri-Kohlman V, et al: Fiziopatologia dispneei în boala pulmonară obstructivă cronică: o masă rotundă. Proc Am Thorac Soc 4:145-168, 2007.

Parshall MB, Schwartzstein RM: Domeniile de evaluare a dispneei. În Mahler DA, O'Donnell DE, editori: Dyspnea: mecanismes, measurement and management, ed 3, Londra, 2014, Informa Healthcare Books, pp 85-98.

Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, et al: O declaraţie oficială a societăţii toracice americane: actualizare privind mecanismele, evaluarea şi gestionarea dispneei. Am J Respir Crit Care Med 185:435-452, 2012.

Von Leupoldt A, Taube K, Henkhus M, et al: Impactul stărilor afective asupra percepţiei dispneei la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Biol Psychol 84:129-134, 2010.

Yorke J, Moosavi SH, Shuldham C şi colab.: Cuantificarea dispneei folosind descriptori: dezvoltarea şi testarea iniţială a dispneei-12. Thorax 65:21-26, 2010.

Referinţe

Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, et al: O declaraţie oficială a societăţii toracice americane: actualizare privind mecanismele, evaluarea şi gestionarea dispneei. Am J Respir Crit Care Med 185:435-452, 2012.

Celli BR, Cote CG, Lareau SC, et al: Predictorii de supravieţuire în BPOC: mai mult decât doar VEMS. Respir Med 102(Suppl 1):S27-S35, 2008.

Oxberry SG, Johnson MJ: Revizuirea dovezilor pentru managementul dispneei la persoanele cu insuficienţă cardiacă cronică. Curr Opin Support Palliat Care 2:84-88, 2008.

Dy SM, Lorenz KA, Naeim A, et al: Recomandări bazate pe dovezi pentru oboseala canceroasă, anorexie, depresie şi dispnee. J Clin Oncol 26:3886-3895, 2008.

Ryerson CJ, Donesky D, Pantilat SZ şi colab.: Dispneea în fibroza pulmonară idiopatică: o revizuire sistematică. J Pain Symptom Manage 43:771-782, 2012.

Abramson M, Matheson M, Wharton C şi colab: Prevalenţa simptomelor respiratorii legate de boala pulmonară obstructivă cronică şi astmul în rândul adulţilor de vârstă mijlocie şi în vârstă. Respirology 7:325331, 2002.

Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, et al: Povara globală a BPOC: revizuire sistematică şi meta-analiză. Eur Respir J 28:523-532, 2006.

Desbiens NA, Mueller-Rizner N, Connors AF, et al: Relaţia dintre greaţa şi dispneea cu durerea la pacienţii grav bolnavi. Pain 71:149156, 1997.

Ho SF, O'Mahony MS, Steward JA, et al: Dispneea şi calitatea vieţii la persoanele în vârstă la domiciliu. Age Aging 30:155-159, 2001.

Esteban C, Quintana JM, Aburto M, et al: Predictorii mortalităţii la pacienţii cu BPOC stabilă. J Gen Intern Med 23:1829-1834, 2008.

Ekman I, Cleland JG, Swedberg K şi colab.: Simptomele la pacienţii cu insuficienţă cardiacă sunt predictori de prognostic: Perspective de la cometă. J Card Fail 11:288-292, 2005.

Berraho M: Dispneea: un factor puternic independent pentru mortalitatea pe termen lung la vârstnici. J Nutr Health Aging 17:908-912, 2013.

Caress AL, Luker KA, Chalmers KI, et al: O revizuire a nevoilor de informaţii şi sprijin ale îngrijitorilor de familie ai pacienţilor cu boală pulmonară obstructivă cronică. J Clin Nurs 18:479-491, 2009.

O'Donnell DE, Ora J, Webb KA, et al: Mecanisme de dispnee legată de activitate în bolile pulmonare. Respir Physiol Neurobiol 167:116132, 2009.

Lansing RW, Gracely RH, Banzett RB: Dimensiunile multiple ale dispneei: revizuire şi ipoteze. Respir Physiol Neurobiol 167:530560, 2009.

Hardie GE, Janson S, Gold WM şi colab: Diferenţele etnice: descriptori de cuvinte utilizaţi de pacienţii afro-americani şi albi cu astm bronşic în timpul bronhoconstricţiei induse. Cufăr 117:935-943, 2000.

Harver A, Schwartzstein RM, Kotses H, et al: Descriptori ai dispnei la copiii cu astm persistent. Cufăr 139:832-838, 2011.

17a. Bernhardt V, Babb TG: Percepţia simptomelor respiratorii diferă la femeile obeze cu dificultăţi de respiraţie puternice sau uşoare în timpul exerciţiilor cu sarcină constantă. Cufăr 145:361-369, 2014.

Banzett RB, Pedersen SH, Schwartzstein RM, et al: Dimensiunea afectivă a dispneei de laborator: foamea de aer este mai neplăcută decât munca/efortul. Am J Respir Crit Care Med 177:1384-1390, 2008.

Meek PM, Banzett R, Parshall MB şi colab: Fiabilitatea şi validitatea profilului de dispnee multidimensională. Cufăr 141:1546-1553, 2012.

Yorke J, Moosavi SH, Shuldham C, et al: Cuantificarea dispneei folosind descriptori: dezvoltarea şi testarea iniţială a dispneei- 12. Thorax 65:21-26, 2010.

Yorke J, Swigris J, Russell AM şi colab: Dispneea-12 este o măsură validă şi de încredere a dispnei la pacienţii cu boală pulmonară interstiţială. Cufăr 139:159-164, 2011.

Williams M, Cafarella P, Olds T, et al: Descriptorii afectivi ai senzaţiei de dispnee sunt mai puternic asociaţi cu severitatea deficienţei decât descriptorii fizici la persoanele cu BPOC. Cufăr 138:31-322, 2010.

Janssens T, De Peuter S, Stans L şi colab.: Percepţia dispneei în BPOC: asociere între anxietate, frică legată de dispnee şi dispnee într-un program de reabilitare pulmonară. Cufăr 140:618-662, 2011.

O'Donnell CR, Schwartzstein RM, Lansing RW, et al: Răspunsul afectiv dispnee: compararea pacienţilor cu BPOC cu voluntari sănătoşi şi modelul de laborator cu activităţile vieţii de zi cu zi. BMC Pulm Med 13:27, 2013.

Mularski RA, Campbell ML, Asch SM şi colab.: O revizuire a evaluării calităţii îngrijirii pentru ameliorarea dispneei. Am J Respir Crit Care Med 181:34-538, 2010.

Lansing RW, Im BS, Thwing JI, et al: Percepţia muncii şi efortului respirator poate fi independentă de percepţia foametei de aer. Am J Respir Crit Care Med 162:1690-1696, 2000.

Banzett RB, Pedersen SH, Schwartzstein RM, et al: Dimensiunea afectivă a dispneei de laborator: foamea de aer este mai neplăcută decât munca/efortul. Am J Respir Crit Care Med 177:1384-1390, 2008.

Phankingthongkum S, Daengsuwan T, Visitsunthorn N, et al: Cum descriu copiii şi adolescenţii thailandezi simptomele astmului? Pediatr Allergy Immunol 13:119-124, 2002.

Davenport PW, Vovk A: Căile neuronale centrale corticale şi subcorticale în senzaţiile respiratorii. Resp Physiol & Neurobiol 167:72-86,

2009.

Casey KL: Mecanismele cerebrale ale nocicepţiei şi durerii: analiză prin imagistică. Proc Natl Acad Sci USA 96:7668-7674, 1999.

Denton D, Shade R, Zamarippa F şi colab: Neuroimaging of geneza and satiation of sete and a interoceptor-driven theory of origins of primary constience. Proc Natl Acad Sci USA 96:5304-5309,

1999.

Del Parigi A, Gautier JF, Chen K, et al: Neuroimaging and obezity: cartografierea răspunsurilor creierului la foame şi saţietate la oameni folosind tomografia cu emisie de pozitroni. Ann NY Acad Sci 967:389397, 2002.

Isaev G, Murphy K, Guz A şi colab.: Zone ale creierului în cauză cu compensarea sarcinii ventilatorii la omul treaz. J Physiol 539:935945, 2002.

Fink GR, Corfield DR, Murphy K şi colab.: Activitatea cerebrală umană cu forţă inspiratorie în creştere: un studiu folosind tomografia cu emisie de pozitroni J Appl Physiol 81:1295-1305, 1996.

von Leupoldt A, Dahme B: Substraturi corticale pentru percepţia dispneei. Cufăr 128:345-354, 2005.

Adams L, Lane R, Shea SA şi colab: Breathlessness în timpul diferitelor forme de stimulare ventilatorie: un studiu al mecanismelor la subiecţii normali şi la pacienţii respiratori. ClinSci (Londra) 69:663-672, 1985.

Lane R, Adams L: Acidoză metabolică şi dificultăţi de respiraţie în timpul efortului şi hipercapnie la om. J Physiol 461:47-61, 1993.

Freedman S, Lane R, Guz A: Respiraţie şi mecanică respiratorie în timpul hiperventilaţiei reflexe sau voluntare la pacienţii cu limitare cronică a fluxului de aer. Clin Sci (Londra) 73:311-318, 1987.

Banzett RB, Lansing RW, Brown R şi colab: „Foamea de aer" de la creşterea PCO2 persistă după blocul neuromuscular complet la om. Respir Physiol 81:1-17, 1990.

Undem BJ, Nassenstein C: Nervii căilor respiratorii şi dispneea asociate cu boala inflamatorie a căilor respiratorii. Respir Physiol Neurobiol 167:3644, 2009.

Burki NK, Lee LY: Mecanismele dispneei. Cufăr 138:1196-1201,

2010.

Flume PA, Eldridge FL, Edwards LJ şi colab.: Studiul Fowler privind reţinerea respiraţiei revizuit: evaluarea continuă a senzaţiei respiratorii. Respir Physiol 95:53-66, 1994.

Nishino T: Agravarea dispneei prin tuse: mecanisme vagale. Pulm Pharmacol Ther 22:102-107, 2009.

Banzett RB, Lansing RW, Reid MB, et al: „Foamea de aer" care rezultă din creşterea PCO2 la tetraplegicii ventilaţi mecanic. Respir Physiol 76:53-67, 1989.

Moosavi SH, Binks AP, Lansing RW şi colab.: Efectul furosemidului inhalat asupra foamei de aer indusă la oamenii sănătoşi. Respir Physiol Neurobiol 156:1-8, 2007.

Jensen D, Amjadi K, Harris-McAllister V şi colab.: Mecanisme de ameliorare a dispneei şi rezistenţă îmbunătăţită la efort după inhalarea furosemidului în BPOC. Thorax 63:606-613, 2008.

Laveneziana P, Guenette JA, Webb KA şi colab.: Noi perspective fiziologice asupra dispneei şi intoleranţei la efort la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Rev Respir Med 6:651-662, 2012.

van't Hul A, Kwakkel G, Gosselink R: Efectele acute ale suportului ventilator neinvaziv în timpul exerciţiului asupra rezistenţei la efort şi a dispneei la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică: o revizuire sistematică. J Cardiopulm Rehabil 22:290-297, 2002.

Duguet A, Tantucci C, Lozinguez O, et al: Limitarea fluxului expirator ca determinant al ortopneei în insuficienţa cardiacă stângă acută. J Am Coll Cardiol 35:690-700, 2000.

Piepoli MF: Antrenamentul fizic în insuficienţa cardiacă. Curr Heart Fail Rep 3:189-196, 2006.

Tripodoro VA, De Vito EL: Management of dyspnee in advanced motor neuron diseases. Curr Opin Support Palliat Care 2:173-179, 2008.

Choi HS, Han SS, Choi HA, et al: Dispneea şi palpitaţia în timpul sarcinii Korean J Intern Med 16:247-249, 2001.

Wasserman K, Casaburi R: Dispneea: mecanisme fiziologice şi patofiziologice. Annu Rev Med 39:503-515, 1988.

Smoller JW, Pollack MH, Otto MW şi colab.: Anxietate de panică, dispnee şi boală respiratorie. Consideraţii teoretice şi clinice. Am J Respir Crit Care Med 154:6-17, 1996.

Craig KD: Aspecte emoţionale ale durerii. În Wall PD, Melzack R, editori: Textbook of pain, ed 2, Edinburgh, 1989, Churchill Livingstone, pp 220-230.

Chetta A, Gerra G, Foresi A şi colab.: Profiluri de personalitate şi percepţie a dispneiului la pacienţii ambulatori cu diferite grade de astm. Am J Respir Crit Care Med 157:116-122, 1998.

Belman MJ, Brooks LR, Ross DJ şi colab.: Variabilitatea măsurării dispnei la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Chest 99:566-571, 1991.

Jones PW, Oldfield WLG, Wilson RC: Reducerea lipsei de aer în timpul exerciţiilor la nivelul mării după 4 săptămâni la o altitudine de 4000 de metri. J Physiol (Londra) 422:105P, 1990.

Von Leupoldt A, Taube K, Schubert-Heukeshoven S, et al: Stimulii auditivi distractive reduc neplăcutul dispneei în timpul exerciţiului la pacienţii cu BPOC. Cufăr 132:1506-1512, 2007.

Von Leupoldt A, Taube K, Henkhus M, et al: Impactul stărilor afective asupra percepţiei dispneei la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Biol Psychol 84:129-134, 2010.

Anderson B, Ley R: Dispneea în timpul atacurilor de panică. Un sondaj pe internet privind incidenţa schimbărilor în respiraţie. Behav Modif 25:546554, 2001.

Jensen D, Webb KA, Davies GA şi colab.: Mecanisme de dispneenţă legată de activitate în sarcina umană sănătoasă Eur J Appl Physiol 106:253-265, 2009.

O'Donnell DE, Banzett RB, Carrieri-Kohlman V şi colab: Fiziopatologia dispneei în boala pulmonară obstructivă cronică: o masă rotundă. Proc Am Thorac Soc 4:145-168, 2007.

Cullen DL, Rodak B: Utilitatea clinică a măsurilor de respiraţie. Respir Care 47:986-993, 2002.

Stendardi L, Binazzi B, Scano G: Dispneea de efort la pacientii cu BPOC. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2:429-439, 2007.

O'Donnell DE, Lam M, Webb KA: Măsurarea simptomelor, hiperinflaţia pulmonară şi rezistenţa în timpul exerciţiului în boala pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 158:1557-1565, 1998.

Medinger AE, Chan TW, Arabian A şi colab: Algoritmi de interpretare pentru testul de efort limitat de simptome: evaluarea dispneei la veteranii de război din Golful Persic. Chest 113:612-618, 1998.

Brown CD, Wise RA: Teste de teren de exerciţiu în BPOC: testul de mers pe şase minute şi testul de mers cu navetă. COPD 4:217-223, 2007.

Ferrazza AM, Martolini D, Valli G şi colab.: Testarea de efort cardiopulmonar în evaluarea funcţională şi prognostică a pacienţilor cu boli pulmonare. Respiraţia 77:3-17, 2009.

69a. Vaz Fragoso CA, Beaver DP, Hankinson JL, et al: Insuficienţă respiratorie şi dispnee şi asocierile lor cu activitatea fizică şi mobilitatea la persoanele în vârstă sedentare care locuiesc în comunitate. J Am Geriatr Soc 62:622-628, 2014.

Comstock GW, Tockman MS, Helsing KJ şi colab.: Chestionare respiratorii standardizate: comparaţie dintre vechi şi nou. Am Rev Respir Dis 119:45-53, 1979.

Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK şi colab.: Măsurarea dispneei. Conţinutul, acordul interobservator şi corelaţiile fiziologice a doi noi indici clinici. Chest 85:751-758, 1984.

Dorman S, Byrne A, Edwards A: Ce scale de măsurare ar trebui să folosim pentru a măsura dificultăţile în îngrijirea paliativă? O revizuire sistematică. Palliat Med 21:177-191, 2007.

Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, et al: O măsură a calităţii vieţii pentru studiile clinice în boala pulmonară cronică. Thorax 42:773-778, 1987.

Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, et al: O măsură auto-completă a stării de sănătate pentru limitarea cronică a fluxului de aer. Chestionarul respirator al Sf. Gheorghe. Am Rev Respir Dis 145:1321-1327, 1992.

Harper R, Brazier JE, Waterhouse JC şi colab.: Comparaţie a măsurilor de rezultat pentru pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) într-un cadru ambulatoriu. Thorax 52:879-887, 1997.

Eakin EG, Resnikoff PM, Prewitt LM şi colab.: Validarea unei noi măsuri de dispnee: chestionarul UCSD pentru scurtarea respiraţiei. Universitatea din California, San Diego. Chest 113:619-624, 1998.

Weaver TE, Narsavage GL, Guilfoyle MJ: Dezvoltarea şi evaluarea psihometrică a scalei de stare funcţională pulmonară: un instrument pentru a evalua starea funcţională în boala pulmonară. J Cardiopulm Rehabil 18:105-111, 1998.

Borg GA: Bazele psihofizice ale efortului perceput. Med Sci Sports Exercice 14:377-381, 1982.

Wilson RC, Jones PW: O comparaţie a scalei vizuale analogice şi a scalei Borg modificate pentru măsurarea dispneei în timpul efortului. Clin Sci (Londra) 76:277-282, 1989.

Wilson RC, Jones PW: Reproductibilitatea pe termen lung a estimărilor pe scara Borg a dispneiului în timpul exerciţiilor fizice. Clin Sci (Londra) 80:309312, 1991.

Muza SR, Silverman MT, Gilmore GC şi colab: Comparaţia scalelor utilizate pentru a cuantifica sentimentul de efort de a respira la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Am Rev Respir Dis 141:909913, 1990.

Gift AG, Narsavage G: Validitatea scalei numerice de evaluare ca măsură a dispneei. Am J Crit Care 7:200-204, 1998.

Parshall MB, Schwartzstein RM: Domeniile de evaluare a dispneei. În Mahler DA, O'Donnell DE, editori: Dyspnea: mecanismes, measurement and management, ed 3, Boca Raton, FL, 2014, CRC Press, Taylor & Francis Group, pp 85-98.

Saisch SG, Wessely S, Gardner WN: Pacienţi cu hiperventilaţie acută care se prezintă la un departament de urgenţă din centrul oraşului. Chest 110:952-957, 1996.

Ora J, Jensen D, O'Donnell DE: Dispneea de efort în boala pulmonară obstructivă cronică: mecanisme şi abordări de tratament. Curr Opin Pulm Med 16:144-149, 2010.

Laveneziana P Webb KA, Ora J, et al: Evoluţia dispneei în timpul efortului în boala pulmonară obstructivă cronică: impactul constrângerilor de volum critice. Am J Respir Crit Care Med 184:1367-1373,

2011.

Howell JB: Dificultăţi de respiraţie comportamentală. Thorax 45:287-292, 1990.

Mahler DA, Horowitz MB: Evaluarea clinică a dispneei de efort. Clin Chest Med 15:259-269, 1994.

Câmpul SK: Mecanisme de bază ale simptomelor respiratorii cu acid esofagian atunci când nu există dovezi de răspuns a căilor respiratorii. Am J Med 111 (Suppl 8A):37S-40S, 2001.

Kubler P, Gibbs H, Garrahy P: Sindromul platypnee-ortodeoxie. Heart 83:221-223, 2000.

Isaac J: Hipoxemie, platypnee, ortodeoxie şi şunturi de la dreapta la stânga. Br J Anaesth 86:596-597, 2001.

Hirai N, Fukunaga T, Kawano H, et al: Platypnea-orthodeoxia syndrome with atrial septal defect. Circ J 67:172-175, 2003.

Godart F, Rey C: Sindromul platypnee-ortodeoxie: un sindrom probabil subestimat? Cufăr 119:1624-1625, 2001.

Parameswaran K, Todd DC, Soth M: Fiziologia respiratorie alterată în obezitate. Can Respir J 13:203-210, 2006.

Efthimiou J, Fleming J, Gomes C şi colab.: Efectul nutriţiei orale suplimentare la pacienţii prost hrăniţi cu boală pulmonară obstructivă cronică. Am Rev Respir Dis 137:1075-1082, 1988.

Ganzini L, Johnston WS, Silveira MJ: Ultima lună de viaţă la pacienţii cu SLA. Neurology 59:428-431, 2002.

Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, şi colab.: Utilitatea unui test rapid de peptidă B-natriuretică în diferenţierea insuficienţei cardiace congestive de boala pulmonară la pacienţii care prezintă dispnee. J Am Coll Cardiol 39:202-209, 2002.

Pesola GR: Utilizarea peptidei natriuretice de tip B (BNP) pentru a distinge insuficienţa cardiacă de boala pulmonară la pacienţii care se prezintă cu dispnee la departamentul de urgenţă. Acad Emerg Med 10:2 75-2 77, 2003.

Ray P, Delerme S, Jourdain P, et al: Diagnosticul diferenţial al dispneei acute: valoarea peptidelor natriuretice B în departamentul de urgenţă. QJM 101:831-843, 2008.

Lam LL, Cameron PA, Schneider HG şi colab.: Meta-analiză: efectul testării peptidelor natriuretice de tip B asupra rezultatelor clinice la pacienţii cu dispnee acută în situaţii de urgenţă. Ann Int Med. 153:728735, 2010.

Logeart D, Saudubray C, Beyne P et al: Valoarea comparativă a ecocardiografiei Doppler şi testul peptidei natriuretice de tip B în diagnosticul etiologic al dispneei acute. J Am Coll Cardiol 40:1794-1800, 2002.

Secko MA, Lazar JM, Salciccioli LA, et al: Pot medicii de urgenţă juniori să folosească separarea septală E-point pentru a estima cu precizie stânga

funcţia ventriculară la pacienţii cu dispnee acută? Acad Emerg Med. 18:1223-1226, 2011.

Cibinel GA, Casoli G, Elia F şi colab: Precizia diagnosticului şi reproductibilitatea ecografiei pleurale şi pulmonare în discriminarea cauzelor cardiogenice ale dispneei acute în departamentul de urgenţă. Intern Emerg Med 7:65-70, 2012.

Morris MJ, Grbach VX, Deal LE, et al: Evaluarea dispneei de efort la pacientul în serviciu activ: abordarea diagnostică şi utilitatea testării clinice. Mil Med 167:281-288, 2002.

Chevalier B, Schwartzstein R: Rolul provocării inhalării metacolinei: evitarea unui diagnostic greşit al astmului. J Respir Dis 22:153-160, 2001.

Newton PN, Wakefield AE, Goldin R, et al: Pneumocystis carinii pneumonia with pleurezie, platypnea and orthodeoxie. Thorax 58:185186, 2003.

Martinez FJ, Stanopoulos I, Acero R şi colab.: Testarea cu efort cardiopulmonară gradată în evaluarea dispneei neexplicată prin evaluarea de rutină. Chest 105:168-174, 1994.

Ghaye B, Remy J, Remy-Jardin M: Urgenţe toracice non-traumatice: diagnosticul CT al emboliei pulmonare acute: primii 10 ani. Eur Radiol 12:1886-1905, 2002.

Adams FG: Rolul tomografiei computerizate spiralate şi D-dimerului în embolia pulmonară. Scott Med J 46:7-8, 2001.

Ilia R, Carmel S, Carlos C, et al: Relaţia dintre dificultăţi de respiraţie, presiunea end-diastolică a ventriculului stâng şi severitatea bolii coronariene. Int J Cardiol 52:153-155, 1995.

Witt C, Dorner T, Hiepe F şi colab.: Diagnostic alveolitei în manifestarea pulmonară interstiţială în bolile ţesutului conjunctiv: importanţa crestăturilor inspiratorii tardive, scanarea 67 galiu şi lavaj bronhoalveolar. Lupus 5:606-612, 1996.

Pino-Garcia JM, Garcia-Rio F, Gomez L şi colab.: Efectele pe termen scurt ale agonistului beta-adrenergic inhalat asupra dificultăţii respiratorii şi a impulsului inspirator central la pacienţii cu BPOC nereversibilă. Cufăr 110:637641, 1996.

Mahler DA, Selecky PA, Harrod CG, et al: Colegiul American al medicilor toracici declaraţie de consens privind gestionarea dispneei la pacienţii cu boli pulmonare sau cardiace avansate. Cufă 137:674-691, 2010.

Patel N, DeCamp M, Criner GJ: Transplantul pulmonar şi chirurgia de reducere a volumului pulmonar versus transplantul în boala pulmonară obstructivă cronică. Proc Am Thorac Soc 5:447-453, 2008.

Taneja A: Intervenţii bronhoscopice în managementul bolii pulmonare obstructive cronice. Curr Opin Pulm Med 19:145-151, 2013.

Gasparini S, Zuccatosta L, Bonifazi M, et al: Bronhoscopic treatment of emphysema: state of the art. Respiraţia 84:250-263,

2012.

Puente-Maestu L, Stringer WW: Hyperinflation and its management in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 1:381-400, 2006.

Spahija J, de Marchie M, Grassino A: Efectele respiraţiei impuse cu buzele strânse asupra mecanicii respiratorii în repaus şi în timpul exerciţiului în BPOC. Cufăr 128:640-650, 2005.

Holland AE, Hill CJ, Jones AY şi colab.: Exerciţii de respiraţie pentru boala pulmonară obstructivă cronică. Cochrance Database Syst Rev 2012.

Nici L, Donner C, Wouters E, et al: American Thoracic Society/ European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. Am J Respir Crit Care Med 173:1390-1413, 2006.

Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, et al: Reabilitare pulmonară: ghiduri de practică clinică bazate pe dovezi ale ACCP/AACVPR comune. Cufăr 131:4S-42S, 2007.

Lotters F, van Tol B, Kwakkel G şi colab: Efectele antrenamentului muscular inspirator controlat la pacienţii cu BPOC: o meta-analiză. Eur Respir J 20:570-576, 2002.

Balkisson R, Kenn K: Astm: disfuncţia corzilor vocale (VCD) şi alte tulburări respiratorii disfuncţionale. Semin Respir Crit Care Med 33:595-605, 2012.

Rodrigo G, Pollack C, Rodrigo C şi colab.: Heliox pentru pacienţii cu astm acut neintubaţi. Cochrane Database Syst Rev 18:CD002884, 2006.

Hunt T, Williams MT, Frith P şi colab: Heliox, dispnee şi exerciţii în BPOC. Eur Respir Rev. 18:30-38, 2010.

King DA, Cordova F, Scharf SM: Aspecte nutriţionale ale bolii pulmonare obstructive cronice. Proc Am Thorac Soc 5:519-523, 2008.

Celli B, Lee H, Criner G şi colab.: Studiu controlat al ventilaţiei externe cu presiune negativă la pacienţii cu obstrucţie cronică severă a fluxului de aer. Am Rev Respir Dis 140:1251-1256, 1989.

Wedzicha JA, Seemungal TA: Exacerbări BPOC: definirea cauzei şi prevenirea acestora. Lancet 370:786-796, 2007.

Roberts CM, Brown JL, Reinhardt AK, et al: Ventilaţia non-invazivă în boala pulmonară obstructivă cronică: managementul insuficienţei respiratorii acute de tip 2. Clin Med 8:517-521, 2008.

ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D şi colab: Salmeterol plus terapia combinată cu teofilină în tratamentul BPOC. Cufăr 119:16611670, 2001.

Peters MM, Webb KA, O'Donnell DE: Efectele fiziologice combinate ale bronhodilatatoarelor şi hiperoxiei asupra dispneei de efort în BPOC normoxică. Thorax 61:559-567, 2006.

Bye PT, Esau SA, Levy RD şi colab.: Funcţia muşchilor ventilatori în timpul exerciţiilor în aer şi oxigen la pacienţii cu limitare cronică a fluxului de aer. Am Rev Respir Dis 132:236-240, 1985.

Dean NC, Brown JK, Himelman RB şi colab.: Oxigenul poate îmbunătăţi dispneea şi rezistenţa la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică şi doar hipoxemie uşoară. Am Rev Respir Dis 146:941945, 1992.

Abernathy AP, McDonald CF, Frith PA şi colab.: Efectul oxigenului paliativ versus aerul din cameră în ameliorarea dispneei la pacienţii cu dispnee refractară: un studiu controlat dublu-orb, randomizat. Lancet 376:784-793, 2010.

Emtner M, Porszasz J, Burns M, et al: Beneficiile oxigenului suplimentar în antrenamentul fizic la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică nonhipoxemică. Am J Respir Crit Care Med 168:10341042, 2003.

Taguchi O, Kikuchi Y, Hida W, et al: Efectele bronhoconstricţiei şi încărcării rezistive externe asupra senzaţiei de dispnee. J Appl Physiol 71:2183-2190, 1991.

Simon PM, Basner RC, Weinberger SE, et al: Stimularea mucoasei orale modulează intensitatea dispneiului indusă la subiecţii normali. Am Rev Respir Dis 144:419-422, 1991.

Spence DP, Graham DR, Ahmed J, et al: Aerul rece afectează capacitatea de efort şi dispneea în boala pulmonară obstructivă cronică stabilă? Cufăr 103:693-696, 1993.

Cristiano LM, Schwartzstein RM: Efectul vibraţiei peretelui toracic asupra dispneei în timpul hipercapniei şi exerciţiului în boala pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 155:1552-1559, 1997.

Peiffer C: Ameliorarea dispneei: mai mult decât percepţia unei scăderi a dispneei. Respir Physiol Neurobiol 167:61-71, 2009.

Wan L, Stans L, Bogaerts K, et al: Sensibilizare în dispneea inexplicabilă medical: efecte diferenţiale asupra intensităţii şi neplăcutului. Cufăr 141:989-995, 2012.

Renfroe KL: Efectul relaxării progresive asupra dispneei şi stării de anxietate la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Heart Lung 17:408-413, 1988.

Carrieri-Kohlman V, Gormley J: Strategii de coping pentru dispnee. În Mahler D, editor: Dyspnea, New York, 1998, Marcel Dekker, pp 287-313.

Dudley DL, Glaser EM, Jorgenson BN şi colab.: Concomitenţi psihosociali la reabilitare în boala pulmonară obstructivă cronică. Partea I. Consideraţii psihosociale şi psihologice. Chest 77:413-420, 1980.

Levine S, Weiser P, Gillen J: Evaluarea unui program de antrenament de rezistenţă a muşchilor ventilatori în reabilitarea pacienţilor cu boală pulmonară obstructivă cronică. Am Rev Respir Dis 133:400-406, 1986.

Light RW, Muro JR, Sato RI, et al: Efectele morfinei orale asupra dispneiului şi toleranţei la efort la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Am Rev Respir Dis 139:126-133, 1989.

Mahler DA: Opioide pentru dispneea refractară. Expert Rev Respir Med. 7:123-134, 2013.

Rice KL, Kronenberg RS, Hedemark LL şi colab.: Efectele administrării cronice de codeină şi prometazină asupra dificultăţii respiratorii şi toleranţei la efort la pacienţii cu obstrucţie cronică a fluxului de aer. Br J Dis Chest 81:287-292, 1987.

Woodcock AA, Gross ER, Gellert A, et al: Efectele dihidrocodeinei, alcoolului şi cofeinei asupra dispneiului şi toleranţei la efort la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică şi gaze sanguine normale. N Engl J Med 305:1611-1616, 1981.

Woodcock AA, Johnson M, Geddes DM: Dificultăţi de respiraţie, alcool şi opiacee. NEngl J Med 306:1363-1364, 1982.

Timmis AD, Rothman MT, Henderson MA şi colab.: Efectele hemodinamice ale morfinei intravenoase la pacienţii cu infarct miocardic acut complicat de insuficienţă ventriculară stângă severă. Br Med J 280:980-982, 1980.

Banzett RB, Adams L, O'Donnell CR, et al: Utilizarea modelelor de laborator pentru a testa tratamentul: morfina reduce dispneea şi răspunsul ventilator hipercapnic. Am J Respir Crit Care Med 184:920-92 7, 2011.

Sackner MA: Efectele bitartratului de hidrocodonă asupra modelului respirator al pacienţilor cu boală pulmonară obstructivă cronică şi boală pulmonară restrictivă. Mt Sinai J Med 51:222-226, 1984.

Poole PJ, Veale AG, Black PN: Efectul morfinei cu eliberare susţinută asupra dispneiului şi calităţii vieţii în boala pulmonară obstructivă cronică severă. Am J Respir Crit Care Med 157:1877-1880, 1998.

Johnson MA, Woodcock AA, Geddes DM: Dihidrocodeină pentru dificultăţi de respiraţie la „puffers roz. Br Med J (Clin Res Ed) 286:675-677, 1983.

Robin ED, Burke CM: Studiu clinic randomizat cu un singur pacient. Opiacee pentru dispneea intratabilă. Chest 90:888-892, 1986.

Hall S, Jegault A, Cote J: A muri înseamnă a se sufoca: percepţiile persoanelor cu BPOC severă care se confruntă cu sfârşitul vieţii. International J Palliative Nursing 16:451-458, 2010.

Ben-Aharon I, Gafter-Gvili A, Paul M, et al: Intervenţii pentru atenuarea dispneei asociate cancerului: o revizuire sistematică. J Clin Oncol 26:2396-2404, 2008.

Currow DC, Abernethy AP: Managementul farmacologic al dispneei. Curr Opin Support Palliat Care 1:96-101, 2007.

Lanken PN, Terry PB, Delisser HM şi colab.: grup de lucru pentru îngrijirea la sfârşitul vieţii ATS. O declaraţie oficială de politică clinică a Societăţii Toracice Americane: îngrijire paliativă pentru pacienţii cu boli respiratorii şi boli critice. Am J Respir Crit Care Med 177:912-92 7, 2008.

Marciniuk DD, Goodridge D, Hernandez P, et al: Canadian Thoracic Society COPD Committee Dispnee Expert Working Group. Gestionarea dispneei la pacienţii cu boală pulmonară

obstructivă cronică avansată: un ghid de practică clinică a Societăţii Canadei Toracice. Can Respir J 18:69-78, 2011.

Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, et al: American College of Physicians; Colegiul American al Medicilor Pieptului; Societatea Americană Toracică; Societatea Europeană de Respiraţie. Diagnosticul şi gestionarea bolii pulmonare obstructive cronice stabile: o actualizare a ghidurilor de practică clinică de la Colegiul American al Medicilor, Colegiul American al Medicilor în Piept, Societatea Americană de Torac şi Societatea Europeană de Respiraţie. Ann Int Med 155:179-191, 2011.

Young IH, Daviskas E, Keena VA: Efectul morfinei nebulizate cu doze mici asupra rezistenţei la efort la pacienţii cu boală pulmonară cronică. Thorax 44:387-390, 1989.

Westphal CG, Campbell ML: Morfină nebulizată pentru dispnee terminală. Am J Nurs Suppl 11-15, 2002.

Man GC, Hsu K, Sproule BJ: Efectul alprazolamului asupra efortului şi dispneei la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Chest 90:832-836, 1986.

Smoller JW, Pollack MH, Systrom D şi colab: Efectele sertralinei asupra dispneei la pacienţii cu boală obstructivă a căilor respiratorii. Psychosomatics 39:24-29, 1998.

Weiss DJ, Kreck T, Albert RK: Dispneea rezultată din fibromialgie. Chest 113:246-249, 1998.

Booth S, Moosavi SH, Higginson IJ: Etiologia şi gestionarea dispneiului intratabil la pacienţii cu cancer avansat: o revizuire sistematică a terapiei farmacologice. Nat Clin Pract Oncol 5:90-100, 2008.

Hill K, Geist R, Goldstein RS şi colab: Anxiety and depression in endstage BPOC. Eur Respir J 31:667-677, 2008.

Gimenez M, Servera E, Vergara P, et al: Antrenamentul de anduranţă la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică: o comparaţie a intensităţii ridicate versus moderate. Arch Phys Med Rehabil 81:102109, 2000.

Sabapathy S, Kingsley RA, Schneider DA, et al: răspunsuri la exerciţii continue şi intermitente la persoanele cu boală pulmonară obstructivă cronică. Thorax 59:1026-1031, 2004.

Simpson K, Killian K, McCartney N şi colab.: Studiu controlat randomizat al exerciţiilor de ridicare a greutăţilor la pacienţii cu limitare cronică a fluxului de aer. Thorax 47:70-75, 1992.

Hernandez MT, Rubio TM, Ruiz FO, et al: Rezultatele unui program de formare la domiciliu pentru pacienţii cu BPOC. Cufăr 118:106-114,

2000.

Sassi-Dambron DE, Eakin EG, Ries AL şi colab.: Tratamentul dispneei în BPOC. Un studiu clinic controlat al strategiilor de gestionare a dispneei. Chest 107:724-729, 1995.

Carrieri-Kohlman V, Gormley JM, Douglas MK şi colab: Antrenamentul fizic scade dispneea şi stresul şi anxietatea asociate cu aceasta. Monitorizarea singură poate fi la fel de eficientă ca şi coaching-ul. Chest 110:1526-1535, 1996.

Ramirez-Venegas A, Ward JL, Olmstead EM şi colab: Efectul antrenamentului cu exerciţii asupra măsurilor de dispnee la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. J Cardiopulm Rehabil 17:103-109, 1997.

Casaburi R, Patessio A, Ioli F şi colab: Reduceri ale acidozei lactice la efort şi ale ventilaţiei ca urmare a antrenamentului la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă. Am Rev Respir Dis 143:9-18, 1991.

McGavin CR, Gupta SP, Lloyd EL, et al: Reabilitarea fizică pentru bronşica cronică: rezultatele unui studiu controlat de exerciţii la domiciliu. Thorax 32:307-311, 1977.

Ries AL, Kaplan RM, Limberg TM şi colab: Efectele reabilitării pulmonare asupra rezultatelor fiziologice şi psihosociale la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Ann Intern Med 122:823832, 1995.

Scherer YK, Schmieder LE: Efectul unui program de reabilitare pulmonară asupra autoeficacităţii, percepţiei dispneei şi rezistenţei fizice. Heart Lung 26:15-22, 1997.

Gormley JM, Carrieri-Kohlman V, Douglas MK şi colab: Autoeficacitatea benzii de alergare şi performanţa mersului la pacienţii cu BPOC. J Cardiopulm Rehabil Prev 13:424-431, 1993.

O'Donnell DE, McGuire M, Samis L, şi colab: Impactul recondiţionării exerciţiului asupra dificultăţii respiratorii în limitarea severă a fluxului de aer cronic. Am J Respir Crit Care Med 152:2005-2013, 1995.

Carrieri-Kohlman V, Douglas MK, Gormley JM şi colab.: Desensibilizare şi stăpânire ghidată: abordări de tratament pentru managementul dispneei. Heart Lung 22:226-234, 1993.

Bruera E, Schmitz B, Pither J, et al: Frecvenţa şi corelaţiile dispneei la pacienţii cu cancer avansat. J Pain Symptom Manage 19:357-362, 2000.

Luce JM, Luce JA: Perspective asupra îngrijirii la sfârşitul vieţii. Managementul dispneei la pacienţii cu boală pulmonară mult avansată: „odată ce o pierd, e cam greu să o prind...". JAMA 285:1331-1337, 2001.

185a. Currow DC, Abernethy AP, Ko DN: Identificarea şi gestionarea activă a dispnei cronice refractare este un drept al omului. Thorax 619:393-394, 2014.

Neudert C, Oliver D, Wasner M şi colab.: Cursul fazei terminale la pacienţii cu scleroză laterală amiotrofică. J Neurol 248:612-616, 2001.

Gardiner C, Gott M, Small N, şi colab: Living with advanced cronică obstructivă pulmonară: preocupările pacienţilor cu privire la moarte şi moarte. Palliat Med 691-697, 2009.

30 TUSE

KIAN FAN CHUNG, MD, DSc • STUART B. MAZZONE, dr

INTRODUCERE

DEFINIŢIA TUSIEI

FIZIOLOGIE

Receptorii senzoriali pentru controlul reflexului tusei sistemului nervos central

Ieşiri motor

Mecanica tusei

Mecanismele neuronale ale tusei

Hipersensibilitate

ABORDAREA PACIENTULUI CU TUSE

Măsurarea tusei

Măsurarea reflexului tusei

Măsurarea frecvenţei şi intensităţii tusei

Chestionare pentru calitatea vieţii

Diagnosticul şi investigaţiile tusei cronice

CAUZELE SI TRATAMENTUL TUSIEI ACUTA SI CRONICA

Tuse acută

Tuse cronică

TERAPIILE DE SUPRESARE A TUSEI

Abordare nonfarmacologică: managementul patologiei vorbirii

„Simptomatic”, „Indirect” sau

Antitusive „nespecifice”.

Antitusive narcotice şi nenarcotice

Alte antitusive non-narcotice

Anestezice locale

Expectorante şi mucolitice

Potenţiale noi antitusive

INTRODUCERE

Tusea este un simptom care a fost experimentat de fiecare om şi este un mecanism de protecţie înnăscut esenţial care asigură îndepărtarea mucusului, a noxelor şi a infecţiilor din laringe, trahee şi bronhii mari. Tusea minimizează, de asemenea, inhalarea de material toxic. Deteriorarea sau absenţa tusei poate fi dăunătoare sau chiar fatală în boală. Tusea poate fi, de asemenea, un semn de boală în sau în afara căilor respiratorii şi plămânilor şi un indicator util atât pentru pacient, cât şi pentru medic pentru iniţierea diagnosticului şi tratamentului proceselor bolii. Când tusea în sine este persistentă şi excesivă, poate fi dăunătoare şi dăunătoare şi poate fi necesar să fie suprimată direct.

Deoarece tusea este un mecanism defensiv normal, este un simptom experimentat de indivizii sănătoşi. Studiile epidemiologice au arătat că între 11% şi 18% din populaţia generală raportează o tuse persistentă1-3, dar nu se ştie cât de mult această tuse este „normală” sau este asociată cu o boală. Rapoartele de tuse cronică în aceste anchete se pot datora prezenţei fumătorilor de ţigări; expunerea unei populaţii urbane la iritanti din interior şi exterior şi la poluarea aerului; sau boli nediagnosticate asociate cu tusea. Contribuţia potenţială a iritanţilor la tuse este ilustrată de raportul de tuse excesivă la pompierii din New York, care au lucrat în caderea de praf din atacurile World Trade Center din 11 septembrie 2001.4 Tusea este, de asemenea, un simptom de prezentare comun pentru clinician. În Statele Unite, tusea este cea mai frecventă plângere pentru care pacienţii solicită asistenţă medicală şi al doilea cel mai frecvent motiv pentru un consult medical general; pacienţii cu tuse persistentă constituie aproximativ 10% până la 38% dintr-o practică în ambulatoriu de specialitate toracică. În Regatul Unit, aproximativ 3 milioane de

reţete sunt scrise anual pentru preparate pentru tuse de către medicii generalişti, reprezentând un cost de 3 milioane de dolari; aceasta este o subestimare, deoarece un număr mare de amestecuri pentru tuse se cumpără, de asemenea, fără prescripţie medicală. În Statele Unite, medicamentele pentru tuse şi răceală vândute fără ghişeu între 2007 şi 2012 s-au ridicat la 2,3 miliarde de dolari.

DEFINIŢIA TUSIEI

Tusea este iniţiată ca o serie de manevre respiratorii care duc la o expulzare bruscă a aerului creând un sunet caracteristic de tuse. De obicei începe ca o inspiraţie profundă, urmată de o expiraţie puternică împotriva unei glote închise, care apoi se deschide cu un flux expulziv de aer, urmat de o inspiraţie restauratoare; acestea sunt fazele inspiratorii, compresive, expulzive şi de recuperare ale tusei (Fig. 30-1). Sunetul de tuse în prima dintre cele trei faze este un sunet exploziv auzit în timpul fazei expulzive, constând dintr-o formă de undă asemănătoare zgomotului. Aceasta este urmată de o fază intermediară când există o scădere a fluxului de aer asociat cu o scădere a amplitudinii sunetului. În cele din urmă, există adesea o a treia fază numită fază sonoră sau glotă, care constituie al doilea sunet, produs de vibraţia unei glote parţial închise, care produce un zgomot periodic regulat (Fig. 30-2; ascultaţi Audiourile asociate 30-1 şi 30-2).

Inspiraţia iniţială a tusei poate fi urmată de o serie de eforturi expiratorii, cu închiderea glotei, dar fără inspiraţii intermediare — o „crisă de tuse" sau o „epocă" (vezi Fig. 30-2). Stimularea mecanică punctată a traheei sau a laringelui determină un efort expirator scurt, dar puternic – „reflexul de expirare" – mai degrabă decât o tuse adevărată şi, în cazul glotei, închiderea glotară reflexă5-7; aceste reflexe acţionează probabil pentru a preveni sau a minimiza pătrunderea de materiale străine în trahee şi plămâni. Curăţarea gâtului, ca în picurarea postnazală, constă mai mult din acest reflex de expiraţie sau „bufături" decât o tuse completă. Nu numai că există modele diferite de „tuse", dar şi aceste modele pot fi

afectate în mod diferit de intrările farmacologice şi fiziologice.5-7 Sunetele de tuse pot avea modele armonice clare8, dar baza acestor modele a fost puţin analizată şi semnificaţia lor, dacă este cazul, nu a fost stabilită. Tusea indusă este de obicei precedată de o conştientizare a iritaţiei căilor respiratorii şi de un „impuls de tuse"9, care implică activarea procesării senzoriale şi a regiunilor limbice din cortexul cerebral.10,11 Tusea evocată poate fi fie involuntară (evocată reflex), fie voluntară (un rezultat comportamental ca răspuns la nivelul de impuls al impulsului la nivelul fostului mediu). iar acesta din urmă are originea în regiunile motorii ale cortexului cerebral.12,13 Nu este clar ce proporţie de tuse în boală este reflexivă versus comportamentală. Tusea obiceiului este o variantă a tusei voluntare, care poate fi sau nu asociată cu o dorinţă de tuse. Odată ce a fost indusă tusea, vor exista feedback-uri secundare atât din plămâni, cât şi din părţile superioare ale creierului, care nu par să fi fost analizate.

Astfel, definiţia tusei poate fi necesar să fie extinsă pentru a îmbrăţişa, sau cel puţin a lua în considerare, aceste modele şi circuite neuronale diferite. Această consideraţie nu este o dispută semantică. Diferitele modele respiratorii defensive definite ca tuse au căi nervoase

aferente şi centrale diferite, dar descrierile clinice ale tusei rareori au diferenţiat între ele. Medicamentele antitusive ar putea avea selective

D 4,1 sec >■

Figura 30-2 Forme de undă sonore de tuse de la pacienţii cu tuse cronică. Panoul A prezintă două faze cu o fază expulsivă iniţială care este primul sunet de tuse, urmată de o fază intermediară cu sunet în scădere. Panourile B (de la o tuse cronică „idiopatică") şi C (de la un pacient cu tuberculoză pulmonară) arată o a treia fază suplimentară numită fază sonoră sau glotă, care dă naştere la un al doilea sunet de tuse (vezi Audio 30-1). Panoul D prezintă o epocă de şase tuse succesive la un subiect de sex feminin cu tuse cronică idiopatică (vezi Audio 30-2). (Cu amabilitatea Sergio Matos şi Surinder Birring, Spitalul Kings College, Londra şi Richard Turner. Spitalul Universitar Homerton, Londra.)

acţiuni asupra diferitelor căi neuronale şi, prin urmare, au indicaţii diferite în clinică.

FIZIOLOGIE

Experimental, tusea involuntară pare să fie iniţiată numai din acele structuri inervate de nervul vag şi ramurile sale.5,14 Acestea sunt predominant laringele şi arborele traheobronşic proximal, dar includ şi partea inferioară a orofaringelui şi bronhiile mai mici, precum şi membrana auditivă externă şi membrana timpanica. Iritarea tuturor acestor locuri poate provoca tuse. Singura excepţie clară de la tusea mediată vagal este cea cauzată voluntar15,16 (Fig. 30-3); dintre toate mecanismele de apărare extrem de complexe, tusea este singura pe care o putem imita voluntar şi cu acurateţe. De asemenea, o putem inhiba voluntar. Majoritatea pacienţilor îşi pot suprima tusea timp de 5 până la 20 de minute dacă încearcă din greu.15

Tusea spontană poate fi iniţiată de o mare varietate de modificări inflamatorii sau mecanice ale căilor respiratorii şi prin inhalarea unui număr mare de iritanţi chimici şi mecanici. Modificările rapide şi mari ale volumului pulmonar pot

Figura 30-3 Model care ilustrează căile aferente şi eferente în controlul tusei. Receptorii cu adaptare rapidă (RAR), receptorii cu adaptare lentă (SAR) şi nociceptorii (N) pot modula răspunsurile la tuse şi un set distinct de receptori pentru tuse (CR) a fost descris la cobai. Poate exista promovarea tusei prin interacţiuni cu structurile corticale şi ale trunchiului cerebral, în plus faţă de contribuţiile presupuse prin intermediul aferentelor căilor respiratorii spinale. Generatorul de tipare de tuse coordonează ieşirea către muşchi şi efectori care are ca rezultat răspunsul la tuse. Cu toate acestea, căile de tuse voluntară care decurg din cortex pot ocoli centrii respiratori ai trunchiului cerebral şi pot regla în mod direct neuronii motori respiratori spinali (nu sunt prezentate). DRG, ganglionul rădăcinii dorsale; nTS, nucleus tractus solitarius; +, sporind; -, inhibitor; ?, presupus, +/-, există

dovezi atât pentru îmbunătățirea cât și pentru inhibare. (Adaptat și actualizat din Mazzone SB: Reglarea senzorială a reflexului de tuse. Pulm Pharmacol Ther 17:361-368, 2004.)

provoacă tuse, la fel ca și efectele psihologice precum râsul. Varietatea extrem de mare de stimuli care pot declanșa tusea indică o gamă la fel de mare de proprietăți ale receptorilor senzoriali care sunt punctul de plecare al reflexului de tuse.5,14,17.

RECEPTORI SENSORIALI PENTRU REFLEXUL TUSIEI

Cele mai sensibile locuri pentru inițierea tusei sunt laringele și arborele traheobronșic, în special carina și punctele de ramificare bronșică.5,14,17-19 Materialele inhalate afectează aceste puncte. La animalele de experiment și la oameni, este dificil sau imposibil să induceți tusea din căile respiratorii mai mici și alveolele. Acest lucru este de înțeles din punct de vedere teleologic, deoarece în căile respiratorii mai mici chiar și o tuse viguroasă nu ar mișca gazul suficient de repede pentru a provoca turbulențe și forțe de forfecare la peretele căilor respiratorii, astfel încât tusea ar fi ineficientă. Având în vedere gama largă de stimuli pentru tuse, ar fi de așteptat să existe mai multe tipuri de nervi senzitivi care evocă tusea și ca receptorii nervilor senzoriali să fie „polimodali" (adică să răspundă la o varietate de mediatori chimici, fizici și farmacologici). Într-adevăr, au fost descrise cel puțin două tipuri de subtipuri de nervi senzoriali ai căilor respiratorii pentru inițierea tusei, fiecare răspunzând la o serie de stimuli diferiți.20 Cu toate acestea, în linii mari, aceste subtipuri senzoriale pot fi clasificate fie ca nociceptori, care detectează o serie de iritanți chimici nocivi, dar sunt relativ insensibili la stimuli mecanici, dar care au proprietăți mecanice sau chemosoreceptoare limitate. extrem de sensibil la stimulii mecanici punctiformi (ca la atingere).

Laringele și Faringele

Receptorii nervoși (sau poate mai bine numiți „senzori", care sunt folosiți în acest capitol) din mucoasa laringiană sunt activați de stimulii mecanici și chimici pentru tuse; fibrele lor circulă în principal în nervii laringieni superiori și recurenți înainte de a se alătura nervilor vagi. Multe studii asupra inervației aferente laringiene sugerează că senzorii pentru tuse aparțin unui grup larg de receptori cu adaptare rapidă (RAR), deși o clasă diferită de RAR-urile clasice descrise în căile respiratorii intrapulmonare și plămâni.21-24. sunt conduse în fibre mielinice vagale (AS) cu viteză rapidă. Numeroșii lor stimuli includ fum de țigară, amoniac, vapori de eter, soluții acide și alcaline, ser fiziologic hipoton și hiperton și stimulare mecanică punctuală prin cateter, mucus sau praf (dar nu întindere sau bronhospasm); toti acesti stimuli pot provoca tuse. Laringele și faringele sunt, de asemenea, inervate de nociceptori care provoacă tuse. Acestea sunt fibre C nemielinice cu conducție lentă care se caracterizează prin sensibilitatea lor la capsaicina chimică, ingredientul activ din ardeiul iute. Nociceptorii sunt, de asemenea, sensibili la o gamă largă de molecule proinflamatorii, care includ în special bradikinina, prostaglandinele,

Ganglion jugular

Ganglion nodoz

Fibre C nemielinice

(corpi celulari în ganglionul nodoz)

Deplasare mecanică Acid citric

-Nociceptori (corpii celulari din ganglionul jugular)

Capsaicina Bradikinina

Acid citric Cinnamaldehida

Traheale \ Conţin neuropeptide wal

Epiteliu mielinizat rMecanosenzori fibre AS

Figura 30-4 Inervaţia aferentă vagală a traheei de cobai. Mecanism de stimulare a nervilor senzoriali prin diverşi stimuli care induc tusea (inserţie de masă). Micrografiile arată structura mecanosenzorilor căilor respiratorii (superioare) şi a nociceptorilor (inferioare). ASIC, canal ionic sensibil la acid; TRPA1, canal cationic potenţial al receptorului tranzitoriu, subfamilia A, membru 1; TRPV1, receptor tranzitoriu receptor vaniloid-1. (Redesenat şi modificat din Undem BJ, Carr MJ, Kollarik M: Physiology and plasticity of putative tuse fibres in the guinea cobai. Pulm Pharmacol Ther 15:193-198, 2002.)

leucotriene, proteaze şi citokine, precum şi iritanti nocivi precum capsaicina, acidul, nicotina şi acroleina.25 S-a demonstrat că activarea nociceptorilor laringieni în timpul anesteziei induce apnee mai degrabă decât tuse, ceea ce ar putea indica faptul că aceste fibre senzoriale sunt inhibitoare la tuse. Cu toate acestea, studiile la animale conştiente arată că activarea nociceptorilor laringieni este un stimul puternic pentru tuse, sugerând că anestezia confundă rolul nociceptorilor laringieni în generarea răspunsurilor la tuse.

Deşi tusea puternică poate fi indusă din laringe, denervarea sau bypass-ul lui nu face nicio diferenţă asupra intensităţii tusei cauzate de iritanţii inhalaţi. Ca şi în cazul multor mecanisme de protecţie/de apărare, reflexul de tuse afişează multă „redundanţă" – adică o intrare senzorială dublată pentru tuse nu duce la o dublare a răspunsului motor. Activarea senzorilor laringelui sau faringelui poate provoca fie o tuse „tipică", începând cu o inspiraţie, fie reflexul de expirare, începând cu un efort expirator.5-7 Diferenţa se datorează probabil diferitelor tipuri de senzori de tuse din mucoasă sau momentului de intrare senzorială a trunchiului cerebral relevant pentru ciclul respirator. Deşi tusea indusă de faringe poate părea a fi o excepţie de la regula vagală, în sensul că faringele este alimentat în principal de nervul glosofaringian, există o mică ramură faringiană a nervului laringian superior (vagal) care ar putea media tusea, iar aceasta pare să fie activă mai ales la om, de exemplu, din cauza inflamaţiei post-inflamatorii26. rinofaringita şi sinuzita pot induce tuse posibil datorită răspândirii mediatorilor inflamatori în laringe.

Arborele traheobronşic

Mecanosenzorii sensibili la atingere (insensibili la întindere) se găsesc şi în traheea şi bronhiile mari ale acelor specii care tusesc. Aceşti senzori au terminale nervoase sub sau în interiorul epiteliului (Fig. 30-4), concentrate în punctele de ramificare a căilor aeriene; unele dintre ele se află aproape (13:00) de epiteliu.27-29 Aspectul şi localizarea lor sugerează că ar putea fi sensibile la iritanţii intraluminali sau la particulele care deplasează fizic epiteliul. Ele sunt comparabile cu cele din laringe prin sensibilitatea lor la iritanţii chimici şi mecanici. Mai departe de-a lungul arborelui bronşic în căile respiratorii intrapulmonare şi plămâni, mecanoreceptorii se modifică funcţional prin faptul că câştigă sensibilitate la stimuli de întindere, precum şi chemosensibilitate suplimentară (devenind în special analogi sensibili ai adenozin trifosfat (ATP) care activează receptorii purinergici). La animalele de experiment, activitatea RAR intrapulmonară este îmbunătăţită de congestia pulmonară, atelectazie, bronhoconstricţie şi scăderea complianţei pulmonare, toate acestea putând contribui la tusea la pacienţi. Cu toate acestea, nu este clar dacă RAR intrapulmonare pot iniţia direct tusea. Celălalt tip de mecanoreceptor intrapulmonar (receptorii de întindere cu adaptare lentă [SAR] implicaţi în reflexul de inflaţie Hering Breuer) poate inhiba tusea prin mecanisme centrale.

Senzorii cu fibre C se găsesc şi în pereţii traheali, bronşici şi alveolari. Aceştia sunt activaţi de aproape aceeaşi gamă de stimuli ca şi cei din laringe, dar răspunsurile lor evocate nu sunt omogene şi, cel puţin pentru cei din pereţii alveolari, nu includ tusea.17,29,30 La unele specii, senzorii din fibra C pot elibera tahikinine, cum ar fi substanţa P, printr-un reflex axonal, care la rândul său provoacă inflamaţii neurogenice. Acest lucru poate explica efectul antagoniştilor tahikininei în inhibarea tusei, deşi reflexele axonale nu par a fi predominante în căile respiratorii umane. Fibrele C sunt, de asemenea, responsabile pentru generarea dorinţei de a tuse, care poate declanşa tuse comportamentală în încercarea de a ameliora dorinţa.31 Într-adevăr, nu există dovezi convingătoare că receptorii pentru fibre C pot fi un input senzorial primar pentru tusea reflexă. Senzorii cu fibre C ale căilor respiratorii au fost diferenţiaţi în două grupe28,32 şi, la cobai, a fost identificat un nou grup de AS-nociceptori. Fibrele ganglionilor jugulari C pot iniţia tusea, în timp ce fibrele ganglionilor nodozaţi C nu o fac şi chiar pot fi inhibitoare la tuse.33,38 Rolul nociceptorilor AS în tuse nu a fost definit. Astfel, faptul că mai multe subtipuri de nervi senzoriali pot provoca sau modifica tusea sugerează că modelul total al tusei se poate datora interacţiunii mai multor reflexe. Această viziune, împreună cu varietatea tiparelor fiziologice de sensibilităţi şi răspunsuri ale mecanosenzorilor şi nociceptorilor din diferite părţi ale tractului respirator, ar putea explica marea divergenţă a tiparelor de tuse în diferite condiţii şi la diferiţi pacienţi. Eficacitatea medicamentelor antitusive care acţionează la locurile periferice (de exemplu, prin inhalarea aerosolilor anestezici) poate depinde de acţiunile lor relative asupra diferitelor grupuri de receptori care afectează tusea sau de conexiunile lor centrale.

Receptori/Canale de membrană pe terminaţiile senzoriale pentru tuse

Ultimul deceniu s-au realizat studii extinse asupra receptorilor de membrană/canal din nervii senzoriali implicaţi în tuse.29,34-37 Detaliile sunt complexe, aşa că sunt rezumate doar pe scurt; cu toate acestea, rezultatele sunt de o importanţă considerabilă nu numai

pentru a indica modul în care poate fi indusă tusea, ci şi pentru a indica posibile ţinte viitoare ale terapiei antitusive.

Senzorii de tuse activaţi mecanic sunt stimulaţi de atingere, dar nu de întindere şi se crede că exprimă canale membranare cu control mecanic, care sunt unice pentru această clasă de neuroni senzoriali ai căilor respiratorii.21 Aceste canale nu au fost încă identificate. În plus, ele au alte canale care pot fi activate de acid şi aparţin familiei de canale ionice sensibile la acid (ASIC) şi subtipului NaV1.7 de canale de sodiu tensionate38, caracterizate prin sensibilitatea lor la neurotoxină, tetrodotoxina. Cu toate acestea, membranelor mecanosenzoare le lipsesc, în mod normal, mai multe canale de potenţial receptor tranzitoriu (TRP), care se găsesc în nociceptorii C şi AS, şi anume potenţialul receptor tranzitoriu vaniloid-1 (TRPV1) şi canalul cationic potenţial al receptorului tranzitoriu, subfamilia A, receptorii membru 1 (TRPA1), deşi expresia acestor canale inflamatorii TRP poate fi indusă în timpul inducerii acestor canale TRP9. Receptorii TRPV1 sunt activaţi direct de capsaicină, mult folosită ca agent tussiv, şi sunt sensibilizaţi sau activaţi indirect de căldură, protoni, bradikinină, derivaţi ai acidului arahidonic, ATP şi fosfokinaza C. TRPA1 este coexprimat cu TRPV1 pe multe fibre C vagale din căile respiratorii40 şi este activat de uleiul de civitatemumaladhidethiocyana (ai-izocyanamude-izolid) scorţişoară) şi acroleină (din fumul de ţigară). S-a demonstrat că TRPA1 mediază o multitudine de procese dependente de nervii senzoriali şi poate interacţiona funcţional cu TRPV1. Fibrele C exprimă, de asemenea, canale de sodiu insensibile la tetrodotoxină.41

Astfel, modul în care o mare varietate de stimulenţi de tuse activează nervii senzoriali responsabili de tuse şi nevoia de tuse începe să fie clarificat, iar acum se recunoaşte că stimulii trebuie să producă modelul corect de declanşare a potenţialului de acţiune pentru a codifica pentru tuse.

CONTROLUL SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

A fost propusă o schemă de circuit (posibilă) pentru interacţiunea intrărilor şi ieşirilor de tuse şi a generatorului de ritm respirator din trunchiul cerebral.44-47 Tusea reflexă este integrată în medula oblongata, unde fibrele aferente pentru tuse se transmit mai întâi în sau în apropierea nucleului tractusului solitarius; ieşirile motorii sunt în nucleul retroambigualis, trimiţând motoneuroni către muşchii respiratori, iar în nucleu ambiguu, trimiţând motoneuroni către laringe şi arborele bronşic. La pisică, căile trunchiului cerebral pentru reflexul expirativ diferă de cele pentru tuse tipică47,48, iar căile pentru tuse din laringe diferă de cele din arborele traheobronşic.49 Aceste observaţii, dacă sunt adevărate pentru oameni, pot indica agenţi antitusivi diferiţi corespunzători celor două situsuri.

Intrările aferente către trunchiul cerebral sunt transmise către regiunile superioare ale creierului, unde intrările sunt integrate în nucleele pontine, subcorticale şi corticale.31 Cu toate acestea, aceste căi ascendente pot fi diferite pentru senzorii care inervează căile aeriene superioare faţă de cele inferioare.49a Studiile cu imagistica prin rezonanţă magnetică funcţională a creierului uman au arătat că aceste zone senzoriale sunt implicate în diferitele zone senzoriale induse şi sunt implicate diferite pentru tuse indusă. şi aspectele

motorii ale stimulării nocive a căilor respiratorii10-12.490 (Fig. 30-5). De exemplu, cortexul insulei anterioare este activat într-o manieră dependentă de stimul, ceea ce sugerează că joacă un rol în monitorizarea cantităţii de input senzorial care decurge din căile respiratorii. Cortexul senzorial primar, pe de altă parte, este activat într-o manieră dependentă de percepţie, sugerând că este implicat în mod intim în asimilarea intrărilor senzoriale şi codificarea intensităţii impulsului de tuse. Corticele parietale posterioare şi prefrontale oferă conştientizare spaţială (adică unde este localizat stimulul), iar părţi ale sistemului limbic (de exemplu, cortexul orbitofrontal) ajută la modelarea răspunsurilor emotive la iritaţie. Tusea poate fi de asemenea iniţiată voluntar, proces care are originea în regiunile corticale motorii şi premotorii ale creierului. Aceste căi descendente voluntare pot ocoli, probabil, centrii integrativi ai trunchiului cerebral15,16 (vezi Fig. 30-4), deoarece unor pacienţi cu leziuni ale trunchiului cerebral le lipseşte un reflex spontan de tuse, dar pot induce în mod conştient tusea pentru a elibera căile respiratorii.50 Cortexul motor şi girusul frontal inferior.

poate genera, de asemenea, supresia tusei, care inhibă tusea mediată de trunchiul cerebral prin căi prost definite.13,50a O mai bună înţelegere a controlului central al tusei este de dorit, deoarece majoritatea medicamentelor antitusive acţionează central şi ştim puţin despre cum fac acest lucru. Cu toate acestea, cercetările au arătat că receptorii membranei nervoase centrale pentru tuse îi includ pe cei care răspund la serotonină, acid gama-aminobutiric, N-metil-D-aspartat (NMDA), neurokinine şi dopamină, rezultate care ar putea avea implicaţii terapeutice considerabile.44,51.

Căile nervoase centrale pentru tuse prezintă interacţiuni şi plasticitate, la fel ca şi mecanismele periferice deja descrise52-54. De exemplu, fibrele aferente de la mecanosenzori şi receptorii de fibre C converg în nucleul tractului solitar. Neurokininele eliberate de cele din urmă potenţează activitatea primelor, în special tusea şi bronhoconstricţia reflexă, iar această potenţare este sporită de activitatea continuă a fibrei C. Activitatea continuă a aferentelor periferice poate duce, prin urmare, la plasticitatea centrală a circuitelor de tuse,55 reducând astfel nevoia de intrări periferice pentru a provoca tusea. Acest lucru este probabil important pentru tusea cronică în bolile respiratorii, dar poate fi observat şi în unele cazuri de boală de reflux gastroesofagian (BRGE), unde activitatea aferentelor esofagiene, care în mod normal nu provoacă tuse, poate activa reflexul tusei atunci când are loc sensibilizarea.

reflexul de închidere glotal are un prag mai mic pentru iritanţi decât reflexele de expiraţie şi tuse şi, prin urmare, poate depinde de diferite căi.18,19.

Tusea este asociată cu alte acţiuni respiratorii decât cele ale muşchilor scheletici respiratori.5,14,17 Există de obicei bronhoconstricţie, deşi aceasta poate fi mascată sau inversată de modificările dramatice ale volumului pulmonar. Mecanismele aferente pentru tuse reflexă şi bronhoconstricţie reflexă pot fi diferite, chiar dacă stimulul iniţial este acelaşi. Astfel, mecanosenzorii extrapulmonari şi fibrele C derivate din ganglionii jugulari pot evoca tuse, în timp ce bronhoconstricţia este în principal prin RAR-uri intrapulmonare şi senzori

din fibre C derivaţi din ganglionii nodozi. Bronhoconstricţia ar creşte viteza liniară a fluxului de aer şi ar reduce fluxul de material iritant în părţile mai adânci ale căilor respiratorii.

Senzorii aferenţi pentru tuse provoacă şi secreţia reflexă de mucus din glandele submucoase ale căilor respiratorii.5,14,17,56 Mucusul captează particulele inhalate şi substanţele chimice iritante, iar materialul este astfel îndepărtat din căile respiratorii prin transportul mucociliar şi prin tuse în sine. Mucusul ar putea acţiona şi ca o barieră fizico-chimică între iritanţii luminali şi peretele căilor respiratorii. Cu toate acestea, o creştere a secreţiei de mucus în condiţiile asociate cu tusea nu a fost niciodată măsurată cu precizie, poate din cauza lipsei unor metode adecvate.

MECANICA TUSIEI

Deşi închiderea glotică este de obicei privită ca o componentă esenţială şi definitivă a tusei, atât la animalele umane, cât şi la animalele de experiment, închiderea poate fi incompletă sau chiar absentă, iar acest lucru nu pare să afecteze eficacitatea tusei în ceea ce priveşte curăţarea căilor respiratorii. În plus, Faza inspiratorie a tusei constă într-o inspiraţie profundă printr-o glotă larg deschisă. Volumul inhalat variază foarte mult, de la o capacitate vitală scăzută la o capacitate vitală aproape completă. Inspiraţia poate atrage material în plămâni; totuşi, volumul pulmonar mare oferă o eficienţă mecanică mai bună pentru muşchii expiratori ai tusei deoarece aceştia sunt întinşi, reflexul lor de întindere este activat şi există un recul elastic mai puternic al plămânului pentru a ajuta expiraţia. În plus, inspiraţia profundă deschide căile respiratorii în pregătirea pentru eliberarea lor în timpul fazei expiratorii.53

În faza compresivă a tusei, care durează aproximativ 200 ms, glota se închide în timp ce muşchii expiratori se contractă, iar presiunile intrapleurale şi intra-alveolare se ridică rapid la un interval de valori care poate varia de la 40 la 400 cm H2O, care poate fi folosit ca indice al intensităţii tusei când urmează faza de glotă deschisă57. Debitul expirator depinde atât de aerul care părăseşte căile respiratorii centrale în timpul colapsului dinamic ca urmare a presiunii intratoracice ridicate, cât şi de efectul presiunii alveolare mari, crescută în faza de compresiune şi menţinută la un nivel ridicat prin contracţia muşchilor expiratori. Faza expulzivă a tusei poate fi de lungă durată, cu un volum tidal expirator mare, sau poate fi întreruptă de închideri glotice într-o serie de eforturi expiratorii scurte, fiecare având o fază compresivă şi una expulsivă. Ceea ce determină tiparul de tuse nu a fost stabilit, dar poate depinde de locul anatomic de origine al tusei, de diferitele tipuri de nervi de receptor activat şi de puterea activării acestora.

Fluxul expirator maxim este independent de efort deoarece este limitat de compresia dinamică a căilor respiratorii.53 Această compresie începe imediat în aval de „punctul de

presiune egală" la care presiunile intraluminale şi extraluminale din jurul peretelui bronşic sunt egale, astfel încât presiunea transbronşică este zero. Eficacitatea tusei depinde de fluxul de aer maxim şi, prin urmare, va fi mai mare cu un recul elastic mai mare al plămânului şi o rigiditate mai mare a căilor respiratorii centrale. Compresia dinamică a căilor respiratorii în aval de punctul de presiune egală creşte viteza, energia cinetică şi turbulenţa aerului care trece prin căile respiratorii proximale. Astfel, capacitatea de curăţare a tusei este îmbunătăţită. Dacă tusea constă într-o serie de eforturi expiratorii, cu volumul pulmonar scăzând cu fiecare efort, compresia dinamică este prevăzută să se deplaseze în bronhiile mai periferice, care vor fi curăţate progresiv de materialul intraluminal. Cu toate acestea, în prezent, această descriere este în mare măsură teoretică şi trebuie stabilită experimental.

În timp ce transportul mucociliar este metoda majoră de curăţare a lumenului căilor respiratorii la subiecţii sănătoşi, tusea este un mecanism de rezervă important, în special la pacienţii cu boli pulmonare. În multe boli pulmonare, clearance-ul mucociliar este împiedicat şi tusea este necesară pentru a elimina cantitatea crescută de secreţii şi resturi. Subiecţii sănătoşi au o rată de clearance-ul mucociliar de două ori mai mare decât la pacienţii cu bronşită cronică, dar când tusea este permisă sau încurajată, pacienţii îşi măresc clearance-ul cu 20%, în timp ce subiecţii sănătoşi îşi măresc clearance-ul cu doar 2,5%. Aşa cum era de aşteptat, toate studiile indică faptul că tusea este eficientă în provocarea clearance-ului dacă există hipersecreţie de mucus; prin definiţie, o tuse uscată este una neproductivă.

MECANISME NEURALE DE HIPERSENSIBILITATE LA TUSE

În boală, receptorii senzoriali pentru tuse pot prezenta un răspuns exagerat la stimuli care ar fi în mod normal inofensivi sau uşor iritanti. Această creştere a sensibilităţii mecanosenzorilor şi a receptorilor de fibre C poate fi cauzată de stimuli, inclusiv provocarea cu alergeni, infecţii virale, ozon, fum de ţigară şi o varietate de mediatori inflamatori.34 Mecanosenzorii pot fi, de asemenea, sensibilizaţi de mucusul din căile respiratorii, contracţia muşchilor netezi şi edemul mucoasei.29,52,585 modificări ale receptorilor nervoşi, în special în mediatorii lor intracelulari, şi în corpurile celulare nervoase din ganglionii jugulari şi nodozaţi şi în căile aferente care intră în trunchiul cerebral. Aceste efecte duc la sensibilizarea centrală, un mecanism neuronal din sistemul nervos central (SNC) care amplifică intrările senzoriale primite şi produce stări hiperreflexice.59

Modificările în structura şi funcţia neuronilor senzoriali vagali şi a căilor centrale de procesare observate în modelele de boală de hipertusie (sensibilitate crescută la tuse la stimuli cunoscuţi) reflectă neuropatia tusei (Fig. 30-6). Conceptul de neuropatie senzorială vagală care produce hipersensibilitate a căilor respiratorii este comparabil cu rolul bine-cunoscut al neuropatiei senzoriale periferice care duce la sindroame dureroase cronice. alodinie (durere ca răspuns la stimuli nedureroşi). Durerea neuropatică poate acţiona în tandem cu mecanismele durerii inflamatorii în care activitatea alterată a fibrelor nervoase este asociată atât cu inflamaţia locală a ţesuturilor, cât şi cu leziuni sau boli ale sistemului nervos. să fie uşor de recunoscut (de exemplu, zdrobirea sau secţionarea nervilor periferici

asociate cu traume majore), neuropatiile se pot manifesta ca urmare a unor insulte mai puţin aparente, inclusiv infecţii virale, boli metabolice (de exemplu, diabet) şi alte cauze ale neuroinflamaţiei.

ABORDAREA PACIENTULUI CU TUSE

După cum se subliniază în toate ghidurile naţionale,63,64 abordarea pentru gestionarea unui pacient cu tuse este mai întâi de a identifica cauza(ele) tusei şi apoi de a trata cauza(ele). Tusea poate indica boli banale sau grave ale căilor respiratorii sau plămânilor şi, de asemenea, procese extrapulmonare. Adesea, cauza poate să nu fie găsită, tratamentul cauzei presupuse nu poate suprima sau ameliora tusea sau cauza poate să nu aibă un tratament eficient. În aceste cazuri, este necesară terapia care suprimă tusea prin inhibarea căii de tuse fără a trata cauza (antitusive „simptomatice", „nespecifice" sau „indirecte").

Diagnosticul diferenţial al tusei este extins şi include infecţii, afecţiuni inflamatorii şi neoplazice şi multe afecţiuni pulmonare, precum şi extrapulmonare (Tabelul 30-1). Protocolul pentru investigarea unei tuse cronică - definită ca o tuse care a persistat pentru

Tabelul 30-1 Cauze frecvente ale tusei

TUMORI

Carcinom bronhogen Carcinom cu celule alveolare

Tumori benigne ale cailor respiratorii Tumori mediastinale

CORPURI STRĂINE ASPIRATE

PATOLOGIA URECHII MEDIE

BOLI CARDIOVASCULARE

Insuficienţă ventriculară stângă Infarct pulmonar Anevrism de aortă

ALTE BOLI

Boala de reflux gastroesofagian Reflux laringofaringian Microaspiraţie recurentă Suturi endobronşice Apnee obstructivă în somn Disfuncţie laringiană

DROGURI

Medicamente cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei

mai mult de 3 săptămâni — ia în considerare mai mulţi factori care ţin de patofiziologia tusei şi de cele mai frecvente cauze ale tusei. Tusea persistentă se poate datora prezenţei secreţiilor excesive, leziunilor şi infecţiei căilor respiratorii sau stabilirii unui reflex de tuse hipersensibil. Un protocol bazat pe evaluarea sistematică folosind anamneză, examinări şi investigaţii de laborator care se concentrează pe locurile anatomice ale receptorilor de tuse

care constituie membrul aferent al reflexului tusei este cea mai larg promovată abordare pentru diagnostic şi tratament.

Cea mai importantă consideraţie pentru clinician la prima vizită este să (1) să determine severitatea, (2) să evalueze cauza (cauzele) tusei şi (3) să planifice investigaţiile şi tratamentul. Diferiţi indicatori din istoricul şi examinarea pacientului pot oferi indicii pentru diagnostic, deşi aceştia pot să nu fie complet fiabili sau specifici şi pot fi absenţi în multe cazuri.

O tuse acută din cauza unei infecţii virale ale căilor respiratorii superioare durează în general nu mai mult de 3 săptămâni, deşi unele tuse postvirală pot persista mai multe săptămâni sau luni. Astfel, o tuse cronică este considerată a fi una care persistă mai mult de 3 săptămâni. Singura avertizare este că mulţi pacienţi cu tuse „idiopatică" declară adesea că tusea lor a apărut în timpul unei infecţii ale tractului respirator superior. Cu toate acestea, este puţin probabil ca o tuse care a durat mai mult de 2 până la 3 luni să se datoreze unei infecţii ale tractului respirator superior şi alte cauze asociate trebuie investigate.

Tusea cu producere de spută indică, de obicei, afecţiuni precum bronşita cronică şi bronşiectazia sau alte cauze de bronhoree. Valoarea diagnostică a ştii că tusea este productivă este probabil limitată deoarece cauze similare sunt adesea găsite atât pentru tusea productivă, cât şi pentru tusea uscată.65 În plus, volumul de spută produs este dificil de estimat cu precizie (de obicei, în funcţie de cupele de spută şi blocarea contaminării salivare), iar tusea în sine duce la producerea de spută. Conceptul de tuse uscată versus tuse productivă ca delimitând o tuse secundară unui reflex de tuse crescut pentru prima şi o tuse secundară producţiei excesive de mucus pentru cea din urmă nu este în întregime corect. Un reflex de tuse intensificat poate fi prezent atât în tusea productivă, cât şi în cea neproductivă. Caracteristicile care sunt asociate cu un reflex de tuse crescut includ tusea declanşată de respiraţia adâncă, râsul, inhalarea de aer rece şi vorbirea prelungită. Prin urmare, abordarea diagnostică rămâne similară indiferent dacă tusea este productivă sau nu.

Caracteristicile tusei, totuşi, uneori pot ajuta la direcţionarea evaluării diagnostice. Curăţarea gâtului poate fi asociată cu o picurare postnazală, o tuse predominant nocturnă poate fi atribuită astmului sau tusea după masă poate fi legată de BRGE coexistentă. Cu toate acestea, valoarea predictivă a acestor caracteristici este scăzută.66 O tuse cu o calitate „claxonată" sau „latră", în special la un copil, a fost asociată cu o tuse psihogenă sau obişnuită.

Mulţi fumători de ţigări au o tuse cronică, dar rareori solicită sfatul medicului cu privire la tusea lor, deoarece se aşteaptă ca efectul iritant al fumului de ţigară să fie cauza tusei lor. Cu toate acestea, fumătorii cronici pot avea, de fapt, o reducere a sensibilităţii reflexului de tuse, probabil din cauza desensibilizării sau lezării terminaţiilor nervoase epiteliale. O schimbare a tiparului sau a caracteristicilor tusei lor, cum ar fi o creştere a intensităţii (de obicei, după o infecţie a tractului respirator superior) sau hemoptizia însoţitoare, poate

forţa un fumător să solicite asistenţă medicală. Radiografia toracică este obligatorie în această situaţie.

MĂSURAREA TUSIEI

Evaluarea frecvenţei şi severităţii tusei se bazează în principal pe istoric. În tusea foarte severă, pacienţii pot prezenta complicaţii precum vărsături, fracturi de coaste, oboseală, incontinenţă şi sincopă (Tabelul 30-2), iar prezenţa lor indică faptul că cronicitatea şi intensitatea tusei sunt severe. Efectul tusei asupra stilului de viaţă al pacientului şi asupra bunăstării psihologice poate oferi, de asemenea, o idee despre severitatea tusei. Au fost elaborate şi validate chestionare care sunt concepute special pentru a măsura aceste efecte.67,68 S-a dezvoltat şi măsurarea directă a frecvenţei şi severităţii tusei.8,69 În multe studii publicate, eficacitatea unor intervenţii speciale asupra tusei a fost determinată calitativ în clinică, dar utilizarea unor instrumente mai cantitative este acum introdusă treptat (vezi mai târziu).

Tusea poate fi măsurată în mai multe moduri: (1) severitatea tusei poate fi apreciată prin înregistrarea de către pacient a percepţiei sale pe o scară vizuală analogă variind de la uşoară la severă sau pe o linie nominală de la 0 la 10; (2) reflexul de tuse poate fi măsurat prin numărarea răspunsurilor la tuse la inhalarea agenţilor de tuse, cum ar fi capsaicina, extractul picant de

Tabelul 30-2 Complicaţii potenţiale de la tuse excesivă

MUSCULOSCHELETICE

Dureri musculare intercostale

Ruptura muşchiului drept al abdomenului

Creşterea creatin fosfokinazei serice

Prolapsul discului cervical

GASTROINTESTINAL

Perforaţia esofagiană

ALTE

Ruşine socială

Depresie

Incontinenţă urinară

Perturbarea plăgilor chirurgicale Petechie

Ardei purpura sau soluţii cu conţinut scăzut de clorură sau acid citric; (3) frecvenţa şi intensitatea tusei pot fi măsurate prin înregistrarea cantitativă ambulatorie; şi (4) chestionarele specifice tusei, legate de calitatea vieţii, pot oferi o măsură cantitativă a impactului tusei cronice asupra pacientului.67,68,70 Există o corelaţie între diferitele măsuri ale tusei, cum ar fi, de exemplu, între frecvenţa tusei măsurată în mod obiectiv şi sistemele subiective de notare măsurate prin scara analogă vizuală a tusei sau prin chestionarul Leicester Cough, deşi acest chestionar de corelare a tusei71 înseamnă că, deşi acest chestionar pentru tuse, putem rămîne subiectiv. să răspundă nu numai la frecvenţa tusei, ci şi la alţi factori legaţi de tuse. Prin urmare, în mod ideal ar trebui utilizată o combinaţie de măsurători atât subiective, cât şi obiective. Toate aceste caracteristici sunt de interes pentru pacient.

MĂSURAREA REFLEXULUI TUSIEI

Tusea persistentă poate rezulta din creşterea sensibilităţii senzorilor de tuse. Majoritatea pacienţilor cu tuse persistentă, dintr-o serie de cauze, au un reflex de tuse sporit la inhalarea unui aerosol de capsaicină sau acid citric în comparaţie cu subiecţii sănătoşi care nu tusesc.72 Tratamentul cu succes al afecţiunii primare care stă la baza tusei cronice (tratament specific sau specific bolii) duce uneori la normalizarea reflexului tusei.73. severitatea tusei. De relevanţă pentru strategiile de evaluare şi tratament pentru tusea uscată persistentă este faptul că răspunsul la tuse poate fi mărit de diverşi mediatori ai inflamaţiei, cum ar fi prostaglandinele PGE2 şi PGF2a şi bradikinina printr-un proces de sensibilizare.74,75 Măsurarea răspunsului reflex al tusei la astfel de agenţi poate fi utilă în confirmarea prezenţei sau a răspunsului la tratamente persistente de tuse. În prezent, numai centrele cu interes în tuse îl folosesc în scopuri clinice şi de cercetare.

MĂSURAREA FRECVENȚEI ŞI INTENSITĂȚII TUSIEI

Progresele în tehnologia computerizată şi înregistrarea digitală a sunetului au condus la dezvoltarea sistemelor ambulatorie pentru înregistrarea audio sau audiovizuală a tusei, având ca obiectiv final obţinerea automată a numărului de tuse şi, eventual, a intensităţii într-un cadru real. Au fost descrise mai multe dispozitive.8,76 Numărul de sunete de tuse şi secundele de tuse, o măsură a timpului de tuse, s-a dovedit a se corela cu scorurile unui Chestionar de tuse Leicester (LCQ) şi pe o scală analogă vizuală a tusei.8

Deşi metodele sunt valoroase în numărarea numărului de eforturi expiratorii asociate cu tusea, ele nu permit evaluarea intensităţii tusei (deoarece aceasta nu trebuie să se coreleze cu intensitatea sunetului expirator). Ele pot fi folosite pentru a diferenţia între tusea individuală şi cele asociate cu o epocă de tuse, deşi definiţia distincţiei este arbitrară. Atât frecvenţa, cât şi intensitatea eforturilor de tuse sunt caracteristici de importanţă pentru pacient. Metodele actuale nu permit o distincţie între o tuse „adevărată" şi un reflex de expirare, o caracteristică care ar putea părea banală pentru un pacient, dar ar trebui să fie importantă pentru investigator, deoarece ar putea oferi o perspectivă asupra locaţiei declanşării tusei.

CHESTIONARE DE CALITATEA VIEII

Chestionarele de calitate a vieții specifice pentru evaluarea impactului tusei cronice67,68 oferă măsurători subiective care sunt susceptibile de a reflecta severitatea tusei din punctul de vedere al pacientului. Astfel de măsurători integrează atât impactul frecvenței, cât și intensitatea tusei. LCQ folosește o scară de răspuns Likert cu șapte puncte pentru 19 itemi din trei domenii (fizic, psihologic și social) și se dovedește a fi repetabil și sensibil la pacienții cu tuse cronică.77 Acesta devine din ce în ce mai mult un instrument clinic util.

DIAGNOSTIC ȘI INVESTIGAȚII DE

TUSE CRONICĂ

Istoricul și examinarea vor indica uneori diagnosticul sau diagnosticele asociate probabile, iar momentul diferitelor investigații poate varia în funcție de prezentare (Tabelul 30-3). Investigațiile inițiale se pot limita la o radiografie toracică, în special la un fumător de țigară. Au fost raportate anomalii la 10% până la 30% din radiografiile toracice ale fumătorilor de țigări, deși randamentul tumorilor este probabil să fie mai mic. Investigații ulterioare (de exemplu, tomografie computerizată [CT] sau bronhoscopie cu fibre optice) pot fi urmărite în ciuda unei radiografii toracice „normale".

Pacienții tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) trebuie să întrerupă această terapie, cu înlocuirea cu alte tratamente adecvate. Pacienții care prezintă un istoric bun de infecție a tractului respirator superior pot fi observați timp de 3 până la 4 săptămâni înainte de investigații suplimentare sau de un studiu terapeutic, deși instituirea unei terapii antiinflamatorii, cum ar fi corticosteroizii inhalatori, poate fi utilă în controlul acestui tip de tuse.

Tabelul 30-3 Evaluarea diagnostică a tusei cronice

Anamneză și examen fizic.

Radiografie toracică, în special la fumători.

Evaluarea inițială poate duce la diagnosticul de bronșită cronică la fumătorii de țigări și de tuse cu inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei. Renunțați la fumat și la droguri ofensatoare.

Evaluare diagnostică ulterioară pe baza evaluării inițiale:

Dacă sugerează picurarea postnazală, comandați o scanare CT a sinusurilor și teste de alergie.

Dacă sugerează astm bronșic, solicitați o înregistrare a măsurătorilor debitului expirator maxim la domiciliu timp de 2 săptămâni și un test de bronhoprovocare cu histamina sau metacolină și/sau un proces de tratament antiastmatic.

Dacă sugerează o boală de reflux gastroesofagian, solicitaţi monitorizarea pH-ului timp de 24 de ore şi, dacă este necesar, o examinare endoscopică a esofagului sau o serie de deglutiţii cu bariu.

Dacă radiografia toracică este anormală, luaţi în considerare examinarea sputei şi o bronhoscopie cu fibre optice. Poate fi necesară o scanare CT de înaltă rezoluţie a toracelui şi o evaluare suplimentară a funcţiei pulmonare.

Trataţi specific pentru afecţiunile asociate. Cauza (cauzele) tusei este (sunt) determinată atunci când terapiile specifice elimină sau ameliorează tusea. Pot exista mai multe cauze asociate pentru tuse.

După aceşti paşi iniţiali, ar trebui luată în considerare investigarea cauzelor majore ale tusei. Picurarea postnazală („catarul nazal" sau „sindromul tusei căilor aeriene superioare"), astmul şi BRGE sunt cele mai frecvente trei afecţiuni asociate cu tusea cronică, iar o abordare diagnostică pentru a exclude aceste afecţiuni este sensibilă. Picurarea postnazală, secundară rinosinuzitei, este o afecţiune adesea trecută cu vederea. Dacă există antecedente de picurare postnazală sau rinosinuzită, poate fi indicată examinarea nasului şi a sinusurilor cu o tomogramă axială computerizată a sinusurilor. Tratamentul consta in picaturi nazale cu corticosteroizi impreuna cu un antihistaminic, cu posibilitatea adaugarii de antibioticoterapie si o perioada scurta de tratament cu un decongestionant nazal. Diagnosticul de astm este susţinut de prezenţa variaţiilor diurne în măsurătorile debitului de vârf, hiperreactivitatea bronşică la provocarea histamină sau metacolină şi prezenţa eozinofilelor în spută. Sub umbrela „astmului" ar mai fi incluse şi astmul cu variantă de tuse şi bronşita eozinofilă. Cu toate acestea, un studiu terapeutic cu corticosteroizi inhalatori poate fi cea mai bună abordare iniţială, în special atunci când anamneza şi examinarea oferă indicii de susţinere. Este important să se administreze doze eficiente de medicamente pe o perioadă suficientă de timp. Adesea, este necesară o perioadă de tratament mai lungă decât de obicei pentru a controla tusea, iar BRGE poate fi evaluată iniţial cu monitorizarea ambulatorie a pH-ului esofagian.

Adesea, mai multe dintre aceste afecţiuni pot coexista şi tusea poate răspunde numai la tratamentul concomitent al acestora. De exemplu, terapia cu steroizi inhalatori şi supresia acidului gastric cu un inhibitor al pompei de protoni sau blocante ale histaminei H2 ar fi indicate pentru coexistenţa astmului şi, respectiv, a BRGE.

Având în vedere că există o multitudine de alte cauze mai puţin frecvente ale tusei cronice, investigaţiile trebuie să continue dacă cauzele comune au fost excluse. Testele funcţiei pulmonare care să includă volumele pulmonare şi capacitatea de difuzie, precum şi o tomografie computerizată a plămânilor, ar trebui luate în considerare în cazul bolii bronhiolare sau parenchimatoase sau al bronşiectaziei nebănuite. Ar trebui luată în considerare bronhoscopia cu fibre optice şi, în afară de excluderea micilor tumori centrale, oferă biopsii ale mucoasei pentru diagnosticul histologic (de exemplu, pentru a diagnostica bronşita eozinofilă).

CAUZELE SI TRATAMENTUL TUSIEI ACUTA SI CRONICA

TUSE ACUTA

Tusea acută se datorează de obicei unei infecţii virale sau bacteriene ale tractului respirator superior. Tusea de răceală obişnuită este de obicei autolimitată şi însoţeşte răceala la majoritatea bolnavilor în primele 48 de ore.78 Alte simptome de picurare postnazală, curăţare a gâtului, iritaţie a gâtului, durere în gât, obstrucţie nazală şi secreţii nazale însoţesc şi tusea, care uneori se prelungeşte, deşi poate fi prelungită în 2 săptămâni. Pertussis trebuie luat în considerare în diagnosticul diferenţial, în special cu o caracteristică convulsivă a tusei (Audios 30-3 şi 30-4) şi este adesea asociată cu vărsături. Aproximativ 20% dintre adolescenţi şi adulţi cu tuse care durează 2 săptămâni sau mai mult au dovezi de tuse convulsivă recentă.79 Alte cauze de tuse acută sunt pneumonia, insuficienţa cardiacă congestivă, exacerbarea bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC), aspiraţia sau embolia pulmonară. Aceste afecţiuni sunt de obicei însoţite de alte simptome precum dificultăţi de respiraţie şi febră, dar tusea poate rămâne simptomul predominant sau, rar, singurul simptom.

Pacienţii cu răceală obişnuită se automedicează de obicei cu preparate antitusive fără prescripţie medicală. O analiză Cochrane nu a raportat dovezi bune pentru sau împotriva eficacităţii medicamentelor fără prescripţie medicală, cum ar fi antitusivele şi antihistaminicele în tusea acută. Răspunsuri „satisfăcătoare" la siropurile de tuse pentru copii au fost raportate la 46% şi 56% dintre copii, comparativ cu 21% dintre copiii din grupul placebo.80 Codeina a fost ineficientă în comparaţie cu placebo împotriva tusei acute a răcelii obişnuite,81 în timp ce dextrometorfanul a avut un anumit efect într-o meta-analiză82,82, dar nu într-un studiu mai mic de două studii, dar nu într-un studiu mai mic. copii, dextrometorfan sau difenhidramină administrate într-o singură doză înainte de culcare nu sunt mai bune decât placebo în ameliorarea simptomelor nocturne pentru copiii cu tuse şi dificultăţi de somn din cauza unei infecţii ale tractului respirator superior.85 În schimb, un studiu ulterior a arătat că mierea de hrişcă a oferit o ameliorare simptomatică,86 dar efectul placebo nu a fost exclus. Academia Americană de Pediatrie a evidenţiat faptul că eficacitatea preparatelor antitusive la copii lipseşte şi că aceste medicamente pot fi potenţial dăunătoare.87 Recomandarea lor este ca tusea din cauza infecţiilor virale acute ale căilor respiratorii să fie autolimitată şi să fie tratată numai cu lichide şi umiditate.

A fost propus un antihistaminic şi un decongestionant de primă generaţie pentru tratamentul tusei asociate cu o picurare postnazală în tusea acută, dar un studiu care a utilizat un antihistaminic de generaţie mai nouă, loratadină, în combinaţie cu un decongestionant, nu a evidenţiat niciun efect.88 Rinita asociată cu răceala obişnuită poate deveni mucopurulentă, dar aceasta nu este mai mult decât indicaţie pentru terapie. la 14 zile.

TUSE CRONICĂ

Tusea cronică (tuse care persistă mai mult de 3 săptămâni) poate fi cauzată de multe boli, dar conform mai multor serii, se datorează cel mai frecvent picurare postnazală, astm, BRGE, bronşită cronică şi bronşiectazie. ani.89a

Picurare postnazală (rinosinuzită, sindromul tusei căilor respiratorii superioare)

Picurarea postnazală a fost raportată ca fiind cea mai frecventă cauză a tusei cronice.89,90 Sindromul tusei căilor respiratorii superioare (UACS) a fost inventat ca un termen mai bun decât picurarea postnazală pentru a desemna tusea cronică legată de anomaliile căilor respiratorii superioare. Asocierea puternică dintre picurarea postnazală şi tusea cronică persistentă se bazează pe dovezi epidemiologice şi pe un studiu prospectiv la adulţi. Picurarea postnazală („catarul nazal") se caracterizează printr-o senzaţie de secreţii nazale sau de o „picurare" în partea din spate a gâtului, însoţită adesea de nevoia frecventă de a curăţa gâtul („clearearea gâtului"). Poate exista o calitate nazală a vocii din cauza blocajului şi congestiei nazale concomitente şi poate exista răguşeală a vocii. Examenul fizic al faringelui este adesea neremarcabil, deşi se poate observa un aspect „pietruit" al mucoasei şi secreţii drenante. CT a căilor nazale şi a sinusurilor poate evidenţia rinosinuzită cu îngroşare a mucoasei sau opacificare a sinusurilor şi niveluri ale fluidului aerian. Obstrucţia variabilă extratoracică a căilor aeriene superioare nu este întotdeauna prezentă.91 Testarea alergenilor poate fi de ajutor, iar prezenţa alergiei la polen susţine prezenţa rinitei alergice sezoniere.

Cel mai bun tratament este administrarea locală de picături de corticosteroizi în poziţie cu capul în jos, adesea cu utilizarea concomitentă de antihistaminice. Steroizii topici oferă un efect local cu un minim de efecte secundare. Ocazional, simptomele severe pot fi controlate iniţial printr-un curs scurt de steroizi orali, urmat de terapie locală. Un spray anticolinergic topic pe nas (cum ar fi bromura de ipratropiu) pentru a usca secreţiile nazale excesive poate oferi un beneficiu suplimentar. S-a demonstrat că o combinaţie de tratamente topice cu corticosteroizi, antihistaminice şi anticolinergice beneficiază de tusea cronică care însoţeşte picurarea postnazală asociată cu o îmbunătăţire a secreţiei nazale şi a aspectului endoscopic.92 Spray-urile decongestionante topice vasoconstrictoare pot fi terapie adjuvantă utilă pentru câteva zile, dar se poate dezvolta obstrucţia nazală de rebound după utilizarea prelungită. Terapia cu antibiotice este necesară în prezenţa sinuzitei acute care implică infecţie bacteriană cu prezenţa secreţiilor mucopurulente care a persistat cel puţin 10 zile.

Astmul şi afecţiunile eozinofile asociate

Astmul poate duce la tuse cronică în diferite situaţii clinice. Astmul se poate prezenta predominant cu tuse, adesea nocturnă, iar diagnosticul este susţinut de prezenţa limitării reversibile a fluxului de aer şi a hiperreactivităţii bronşice.93 Această afecţiune a astmului „variant la tuse" este un tip comun de astm la copii. Astmaticii vârstnici pot prezenta, de asemenea, un istoric de tuse cronică înainte de diagnosticarea de astm. Tusea, ca singurul simptom de prezentare al astmului bronşic, a fost raportată la până la 5-7% dintre pacienţi şi este adesea cel mai proeminent simptom al acestuia.94 Tusea poate apărea şi ca prim

semn de agravare a astmului bronşic; tusea apare de obicei mai întâi noaptea, asociată cu alte simptome, cum ar fi respiraţia şuierătoare şi dificultăţi de respiraţie, cu scăderi în debitele maxime de dimineaţă. Unii pacienţi cu astm bronşic pot dezvolta, de asemenea, o tuse uscată persistentă, în ciuda unui bun control al astmului lor.

Tusea atopică este recunoscută în Japonia ca o tuse cronică izolată caracterizată printr-un fond atopic, eozinofilie sputică, hipersensibilitate la tuse, funcţie pulmonară normală şi hiperreactivitate a căilor respiratorii.95 Pe de altă parte, bronşita eozinofilă se caracterizează prin tuse fără simptome de astm sau cu hipersensibilitate bronşică96 în eputozinofilie.

Un reflex de tuse intensificat, deşi nu se găseşte de obicei la pacienţii cu astm bronşic, poate fi observat într-un subgrup de astmatici cu tuse persistentă.97 La aceşti pacienţi, senzorii de tuse pot fi sensibilizaţi de mediatori inflamatori, cum ar fi bradikinina, tahikininele şi prostaglandinele. Tusea în astm bronşic se poate datora şi contracţiei muşchilor netezi bronşici, care poate activa receptorii de tuse prin deformare fizică. Într-adevăr, la unii pacienţi cu astm bronşic cu variantă de tuse, bronhodilatatoarele Ş-adrenergice sunt antitusive eficiente.98 O predominanţă a eozinofilelor în sputa indusă şi biopsiile bronşice, împreună cu o membrană bazală îngroşată şi hiper-reactivitate bronşică, este prezentă în astmul cu variantă de tuse. În bronşita eozinofilă, dimpotrivă, sensibilitatea tusei la capsaicină este crescută fără hipersensibilitate bronşică, dar anomaliile imunopatologice sunt similare cu cele ale astmului.99

Tusea asociată cu astm bronşic trebuie tratată cu medicamente antiastmatice, inclusiv terapie cu corticosteroizi inhalatori şi bronhodilatatoare, cum ar fi agoniştii Ş2-adrenergici. Un astfel de tratament trebuie administrat pe o perioadă prelungită de timp (3 până la 6 luni) la cea mai mică doză care controlează tusea. Adesea, poate fi recomandată o încercare cu corticosteroizi orali (de exemplu, prednisolon 40 mg/zi timp de 2 săptămâni), în special la acei astmatici care au avut tuse, în ciuda faptului că iau medicamente antiastmatice adecvate. O combinaţie de corticosteroizi inhalatori şi un agonist Ş cu acţiune prelungită este acum cel mai bun tratament de întreţinere disponibil pentru astmul bronşic moderat până la sever. Antagoniştii receptorilor de leucotriene pot controla, de asemenea, astmul cu variantă de tuse.100 Bronşita eozinofilă răspunde bine la terapia cu corticosteroizi inhalatori sau orali.

Boala de reflux gastroesofagian

BRGE, mişcarea acidului şi a altor componente ale conţinutului gastric din esofag în laringe şi trahee, este una dintre cele mai frecvent asociate cauze ale tusei cronice la toate grupele de vârstă. BRGE poate duce la simptome precum arsuri la stomac, dureri în piept, gust acru, regurgitare şi tuse cronică persistentă. Expunerea prelungită a esofagului inferior la acid poate duce la esofagită, esofag Barrett, ulceraţii şi stricturi esofagiene şi sângerare. Cu toate acestea, este posibil să nu existe nici un simptom asociat cu BRGE sau cu expunerea esofagului la acid. Un mecanism reflex de tuse esofagian-traheobronşică a fost propus pe baza unor studii în care perfuzia esofagiană distal cu episoade de tuse induse de acid care ar

putea fi suprimate prin perfuzia esofagiană distală locală de lidocaină şi printr-un agent anticolinergic inhalat, bromură de ipratropiu. Refluxul semnificativ are loc atât în decubit dorsal, cât şi în poziţie verticală. Având în vedere răspunsul slab al tusei la tratamentul cu supresori ai acidului gastric, cum ar fi inhibitorii pompei de protoni,102,103 există posibilitatea ca factorii de reflux non-acid, cum ar fi lichidul, gazul, pepsina sau alte enzime să fie importanţi în stimularea tusei. O proporţie mare de pacienţi cu BRGE pare să aibă, de asemenea, reflux laringofaringian,104 care poate reprezenta un efect direct al refluxului gastroesofagian asupra receptorilor de tuse din laringe şi trahee. Totuşi, un studiu nu a arătat diferenţe în evenimentele de reflux non-acid la nivelul esofagului proximal sau distal între pacienţii cu tuse cronică şi subiecţii normali.105 Tusea în sine poate precipita refluxul, creând un cerc vicios de tuse care induce acidul care la rândul său induce refluxul acid. Monitorizarea continuă a pH-ului traheal şi esofagian la pacienţii cu BRGE simptomatică a demonstrat creşteri semnificative ale acidităţii traheale cu o scădere a pH-ului la 4 sau mai puţin în timpul episoadelor de reflux.106 Alte componente ale refluxatului, în afară de acid, cum ar fi pepsina sau alte enzime pot contribui, de asemenea, la tuse.

Nu există un model special de tuse cauzată de BRGE. Tusea poate fi de lungă durată şi productivă. În prezenţa refluxului şi a microaspiraţiei, simptomele laringiene pot fi prezente cu disfonie, răguşeală, curăţare frecventă a gâtului, o senzaţie de globus (de exemplu, o senzaţie de nod în gât) şi durere în gât; adesea, este vizibilă inflamaţia laringelui corzii vocale posterioare cu edem, eritem, ulceraţie de contact, pahidermie şi/sau granulom. Poate fi asociată dismotilitatea esofagiană caracterizată prin arsuri la stomac, zgomot de apă şi regurgitare orală, care poate fi mai gravă în decubit dorsal. Peristaltismul esofagian ineficient a fost raportat în tusea cronică, iar acest lucru poate creşte timpul de expunere a laringelui şi faringelui la orice reflux.107,108.

Monitorizarea pH-ului ambulatoriu de 24 de ore, examinarea episoadelor de pH sub 4, împreună cu monitorizarea refluxului nonacid în esofagul proximal şi distal cu analiza relaţiei temporale dintre episoadele de tuse şi reflux, sunt cele mai specifice teste pentru BRGE. Într-un studiu efectuat pe pacienţi cu tuse cronică, totuşi, refluxul acid a precedat tusea doar în până la 13% din tuse; cu toate acestea, mulţi dintre pacienţi au avut reflux, ceea ce sugerează că asocierea poate fi mai indirectă.109 Valorile predictive pozitive pentru utilizarea monitorizării pH-ului esofagian sunt raportate a fi între 68% şi 100%, iar un test negativ aproape exclude BRGE ca cauză a tusei. Cu toate acestea, a existat o asociere mai mare a unui eveniment de tuse cu un episod de reflux non-acid la pacienţii cu tuse cronică.110 La jumătate dintr-o cohortă neselectată de pacienţi cu tuse cronică, a fost raportată o asociere pozitivă pentru refluxul acid detectat prin testarea pH-ului esofagian şi pentru refluxul non-acid detectat prin impedanţa intraluminală şi zgomotele de tuse pe un contor de tuse ambulatoriu. Aceasta a fost asociată cu o sensibilitate crescută la reflexul tusei.111 Alte teste care pot fi utilizate sunt manometria esofagiană pentru a măsura dismotilitatea, în special asociată cu episoadele de reflux; seria de contrast gastrointestinal superior pentru a detecta refluxul de bariu în esofag; sau o endoscopie gastrointestinală superioară. Un studiu de tratament antireflux cu un inhibitor al pompei de protoni sau un antagonist H2 al histaminei poate fi utilizat la pacienţii ca măsură de diagnostic în care

monitorizarea ambulatorie a pH-ului esofagian la 24 de ore nu este disponibilă. Acest lucru poate fi indicat şi la pacienţii cu tuse cronică care rămâne inexplicabilă după examenul diagnostic sau excluderea altor cauze asociate.

Scopul tratamentului BRGE este de a reduce frecvenţa şi durata evenimentelor. Ar trebui recomandate măsuri conservatoare, cum ar fi scăderea în greutate, o dietă bogată în proteine, săracă în grăsimi, ridicarea capului patului şi evitarea cafelei şi a fumatului. Reducerea producţiei de acid de către stomac poate fi realizată fie cu blocante de H2-histamină, fie cu inhibitori ai pompei de protoni, deşi aceştia nu au fost comparaţi. Având în vedere utilizarea în creştere a inhibitorilor pompei de protoni şi efectul lor superior în suprimarea acidului şi în tratarea BRGE, aceste medicamente vor rămâne alegerea preferată. Deşi studiile iniţiale necontrolate au furnizat efecte optimiste ale antagoniştilor receptorilor H2 de histamină sau ale inhibitorilor pompei de protoni în controlul tusei asociate cu BRGE, studiile dublu-orb controlate cu placebo103,112 raportează efecte mai limitate. Cu toate acestea, tratamentul timp de 3 luni, la cea mai mare doză recomandată de inhibitor al pompei de protoni, este de obicei recomandat. Sa raportat că cei cu dovezi de reflux acid patologic pot profita mai mult de pe urma terapiei cu IPP.113 Efectul tratamentelor specifice pentru dismotilitatea esofagiană nu este cunoscut. A fost raportat un caz de tratament cu succes al tusei la 3 pacienţi cu GERD care nu răspunde la IPP folosind baclofen,114 cu baclofen probabil care acţionează prin reducerea atât a refluxului acid, cât şi a celui non-acid. Utilizarea domperidonei pentru a creşte golirea gastrică în GERD rămâne neclară.

Unul dintre motivele eşecului unei strategii antiacide poate fi efectul continuu al refluxatului nonacid. Chirurgia antireflux, cum ar fi fundoplicatura laparoscopică, poate fi luată în considerare pentru pacienţii cu boală GERD dovedită a căror tuse nu a răspuns la terapia medicală.115 Rezolvarea completă a tusei a fost raportată la aproximativ 60% dintre subiecţi,116 dar predictorii unui răspuns bun la intervenţie chirurgicală nu au fost definiţi.

Bronşită cronică/obstructivă cronică

Boli pulmonare

Bronşita cronică ar trebui luată în considerare la un pacient care produce spută în majoritatea zilelor timp de cel puţin 3 luni consecutive, în special în lunile de iarnă, timp de cel puţin 2 ani consecutivi. Deşi 30% până la 40% din comunitate fumează tutun, bronşita cronică este raportată doar la 5% dintre pacienţii care solicită asistenţă medicală pentru tuse. La un fumător, prezenţa bronşitei cronice poate fi predictivă pentru obstrucţia progresivă ireversibilă a fluxului de aer, ducând la BPOC.117 În plus, prezenţa tusei şi a sputei în BPOC identifică pacienţii cu risc mai mare de exacerbări ulterioare.118

Tusea bronşitei cronice poate rezulta din producţia excesivă de spută asociată cu hiperplazia celulelor mucoase şi inflamaţia bronşială. În plus, există dovezi ale creşterii hipersensibilităţii la tuse la capsaicină la pacienţii cu BPOC97,119, care poate rezulta din

procesul inflamator al căilor respiratorii. Prezenţa obstrucţiei fluxului aerian diagnosticată pe baza unui raport dintre volumul expirator forţat în 1 secundă şi capacitatea vitală forţată (FEV1/FVC) mai mic de 70% sau a unui VEMS mai mic de 70% din valoarea prezisă indică prezenţa BPOC.120

Tusea productivă în bronşita cronică este exacerbată de infecţiile căilor respiratorii superioare cu virusuri comune sau bacterii respiratorii sau prin expunerea la praf iritant sau poluanţi ai mediului. Alte cauze ale tusei productive, cum ar fi bronşiectazia sau picurarea postnazală, trebuie excluse. Este important să excludem şi prezenţa tumorilor pulmonare. Renunţarea la fumat este de obicei însoţită de o reducere a tusei, cel mai adesea în 4 până la 5 săptămâni.121 Renunţarea la fumat poate fi ajutată de diverse adjuvante, cum ar fi înlocuirea nicotinei sau bupropiona sau vareniclina, un agonist parţial al receptorului de nicotină. Agoniştii p2-adrenergici şi agenţii anticolinergici trebuie luaţi în considerare, în special în prezenţa dispneei. Suprimarea procesului inflamator în căile respiratorii mici poate fi încercată cu combinaţia de corticosteroizi inhalatori şi agonişti P cu acţiune prelungită. Corticosteroizii orali sau sistemici sunt eficienţi în tratamentul exacerbărilor BPOC. Terapia mucolitică poate reduce incidenţa exacerbărilor. Terapiile antitusive indirecte (simptomatice) nu sunt recomandate, dar pot fi necesare la pacienţii cu tuse excesivă care le afectează calitatea vieţii.

Bronşiectazie

Tusea bronşiectaziei este asociată cu supraproducţia de secreţii ale căilor respiratorii împreună cu un clearance redus, adesea într-un cerc vicios de infecţii bacteriene recurente. De obicei, pacientul produce 30 ml sau mai mult de spută mucoidă sau mucopurulentă pe zi, uneori însoţită de febră, hemoptizie şi scădere în greutate. La început, bronşiectazia se poate prezenta doar ca o tuse persistentă, productivă. Bronşiectazia poate fi asociată cu picurare postnazală şi rinosinuzită, astm, boala GERD şi bronşită cronică. Agenţii patogeni comuni cultivaţi din spută includ Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus şi Pseudomonas aeruginosa. Radiografia toracică poate arăta o îngroşare crescută a peretelui bronşic, în special în lobii inferiori în cazurile avansate, dar CT subţire a toracelui poate evidenţia modificări precoce ale îngroşării, dilataţiei şi distorsiunii peretelui căilor respiratorii, cu obturarea mucusului şi semne de bronşiolită.123

Tusea în bronşiectazie este cel mai eficient mecanism de curăţare a secreţiilor căilor respiratorii. Fizioterapia toracică pentru a îmbunătăţi curăţarea căilor respiratorii rămâne esenţială. În plus, există un răspuns crescut la tuse cu capsaicina în bronşiectazie.124 Tusea în timpul exacerbărilor infecţioase ale bronşiectaziei poate deveni un simptom obositor. Terapia pe termen lung cu macrolide poate duce la o îmbunătăţire a exacerbărilor şi a funcţiei pulmonare. Tusea datorată bronşiectaziei poate fi controlată prin utilizarea de agonişti P2 inhalatori pentru a îmbunătăţi clearance-ul mucociliar şi pentru a inversa orice bronhoconstricţie asociată, prin drenajul postural al secreţiilor căilor respiratorii şi prin utilizarea terapiei antibiotice intermitente. Utilizarea antitusivelor nu este recomandată, dar, în contextul tusei severe, un anumit efect supresor poate fi benefic din punct de vedere clinic.

Inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei tuse

Inhibitorii ECA sunt adesea prescrişi pentru tratamentul hipertensiunii arteriale şi insuficienţei cardiace, iar tusea a fost observată la 2% până la 33% dintre pacienţi.125,126 Tusea este de obicei descrisă ca „uscătă", asociată cu o senzaţie de iritant în gât. Poate apărea în câteva ore de la administrarea medicamentului, dar poate deveni, de asemenea, evidentă numai după administrarea medicamentului timp de săptămâni sau chiar luni. Tusea dispare în câteva zile sau săptămâni după retragerea medicamentului. Pacienţii cu tuse inhibitoare a ECA demonstrează un răspuns sporit la provocarea inhalării capsaicinei. A fost implicată acumularea de bradikinine şi prostaglandine, care sensibilizează direct receptorii de tuse. Cel mai bun mod de acţiune pentru tusea cu inhibitori ai ECA este întreruperea tratamentului şi înlocuirea acestuia cu terapii alternative, cum ar fi antagoniştii receptorilor de angiotensină II, care nu sunt de obicei asociaţi cu tusea.

Tuse postinfecţioasă

Tusea postinfecţioasă a fost raportată la 11% până la 25% dintre pacienţii cu tuse cronică.127,128 O tuse persistentă se dezvoltă la 25% până la 50% dintre pacienţii care urmează infecţie cu Mycoplasma sau Bordetella pertussis.129 Infecţia cu B. pertussis a fost acum din ce în ce mai recunoscută ca o cauză a tusei acute şi cronice atât la copii, cât şi la adulţi, la copii mai vârstnici. infecţiile asociate cu tusea cronică includ virusuri (virusul sinciţial respirator şi parainfluenzae), Mycoplasma şi Chlamydiae.131 Tusea B. pertussis durează de obicei doar 4 până la 6 săptămâni (dar poate dura mai mult) şi este spasmodică cu un şoapt tipic. La majoritatea pacienţilor cu tuse postinfecţioasă, declanşatorul iniţial este de obicei o infecţie a tractului respirator superior, iar tusea care ar fi fost de aşteptat să dureze doar o săptămână persistă timp de mai multe luni. Astfel de pacienţi sunt adesea îndrumaţi la o clinică de tuse şi sunt de obicei investigaţi pentru cauza mai frecvent asociată a tusei. Se presupune că infecţia iniţială poate să fi indus inflamaţie persistentă a căilor respiratorii sau leziuni epiteliale care apoi au permis iritanţilor să pătrundă mai uşor, creând astfel un cerc vicios de evenimente care menţin şi declanşează tusea în continuare.

Corticosteroizii inhalatori sunt adesea prescrişi, dar cu succes variabil. Steroizii orali pot avea succes.127 Bromura de ipratropiu inhalată a fost raportată a fi eficace într-un studiu mic.132 Antibioticele macrolide sau trimetoprină/sulfametoxazol sunt eficiente în eliminarea B. pertussis, dar nu modifică evoluţia clinică ulterioară.133

Alte Conditii

Alte afecţiuni care provoacă tuse includ carcinomul bronhogen, carcinomul metastatic, sarcoidoza, aspiraţia cronică, boala pulmonară interstiţială sau insuficienţa ventriculară stângă, afecţiuni care pot fi de obicei excluse cu o radiografie toracică normală. Mai recent, au fost raportate asocieri de tuse cronică cu apnee obstructivă de somn, mărire cronică a amigdalelor şi disfuncţie laringiană. Tusea psihogenă sau obişnuită este frecventă, în special la copii, şi este de obicei un diagnostic la care se ajunge după excluderea altor cauze. Tusea obiceiului este un zgomot care se dresează gâtul produs de o persoană care este nervoasă şi

conştientă de sine. Tusea poate fi asociată cu o boală depresivă, iar tusea de lungă durată poate provoca depresie. În populaţia pediatrică, trebuie avute în vedere şi alte etiologii de tuse specifice acestei grupe de vârstă: anomalii congenitale incluzând inele vasculare şi traheobroncomalacie (eFig. 30-1), sechestrare pulmonară sau tumori mediastinale, corpi străini în căile respiratorii (eFig. 30-2) sau esofag, aspiraţie prin deglutiţie sau coordonare deficitară a esofagiei sau bolii esofale.

Tuse cronică persistentă de cauză necunoscută (tuse „idiopatică")

Identificarea unei cauze potenţiale de tuse a fost raportată la 78% până la 99% dintre pacienţii care s-au prezentat la o clinică de tuse, iar tratamentul specific al cauzelor identificabile a fost, de asemenea, raportat a avea succes în până la 69% până la 99% din cazuri.89,134 Cu toate acestea, serii mai recente au identificat 7% până la 46% dintre pacienţii cu tuse cronică ca având tuse idiopatică, în ciuda evaluării aprofundate. Aceste diferenţe pot avea legătură cu definiţia tratamentului de succes şi mixul de cazuri. Pacientul cu tuse idiopatică trebuie diagnosticat ca atare numai după ce au fost efectuate o evaluare intensivă a diagnosticului şi un studiu empiric al terapiei(ilor). Într-un raport, pacienţii cu tuse idiopatică tindeau să fie femei de vârstă mijlocie care prezentau frecvent un istoric de debut al tusei la menopauză şi prezentau tulburări autoimune asociate, cum ar fi hipotiroidismul autoimun.135 Pacienţii cu reflex de tuse intensificat se plâng adesea de o senzaţie persistentă de gâdilat în gât care duce la paroxisme de tuse. Această senzaţie poate fi declanşată de factori precum schimbările de temperatură ambientală, respiraţia adâncă, râsul, vorbirea la telefon timp de câteva minute şi expunerea la fumul de ţigară sau alţi iritanţi precum spray-urile cu aerosoli sau parfumuri sau la anumite mirosuri. Biopsiile mucoase prelevate de la un grup de pacienţi neastmatici cu tuse idiopatică au arătat un număr crescut de mastocite şi caracteristici de remodelare a peretelui căilor respiratorii, cum ar fi creşterea îngroşării membranei sub-bazare, creşterea masei musculare netede a căilor respiratorii, hiperplazie a celulelor caliciforme şi creşterea vaselor de sânge. Există o creştere a profilurilor neuronale care exprimă neuropeptida, peptida legată de gena calcitoninei (CGRP) şi canalul de calciu, TRPV1, în epiteliul căilor aeriene ale tusei cronice, care ar putea contribui la creşterea reflexului de tuse.137,138.

Sindromul de hipersensibilitate la tuse

Conceptul de sindrom de hipersensibilitate la tuse (CHS) a fost introdus pentru a cuprinde majoritatea tusei cronice, în special a celor cu o definiţie a tusei idiopatice.55,139,139a Acest concept se concentrează pe patogeneza tusei în sine şi poate fi definit ca un sindrom neuropatic care se prezintă cu o tuse cronică persistentă şi care este asociată cu simptome declanşate mai mult decât simptome caracteristice şi senzaţionale. indicând prezenţa unui reflex de tuse intensificat (vezi Fig. 30-6). Pacienţii cu CHS se plâng adesea de o senzaţie persistentă de gâdilat sau iritant în gât (senzaţie de mâncărime) sau de o senzaţie de sufocare şi uneori poate fi simţită în piept, ceea ce duce adesea la paroxisme de tuse incontrolabilă. Alte simptome asociate cu pacienţii cu tuse cronică includ curăţarea gâtului, senzaţia de apăsare în piept, vocea răguşită şi disfonia, simptomele de disfuncţie a corzilor vocale, senzaţia de globus, simptome de reflux acid, senzaţia de efort şi foamea de aer.

Declanşatoare cum ar fi culcarea, mâncatul, cântatul, vorbitul, râsul şi respiraţia adâncă (prin mecanoreceptori); modificări ale temperaturii ambiante (prin termoactivare); aerosoli, mirosuri, mirosuri şi fumul de ţigară (prin chimioactivare) sunt frecvente.140 În plus faţă de aceste simptome, pacienţii cu tuse cronică demonstrează hipersensibilitate la tuse la acid citric inhalat sau provocarea cu capsaicină.

În cadrul CHS, neuropatia laringiană senzorială descrisă de laringologi poate fi inclusă ca o afecţiune care se prezintă cu tuse cronică, laringospasm sau disfuncţie paradoxală a corzilor vocale.141 Aceasta a fost descrisă după o infecţie virală a căilor respiratorii superioare care afectează nervii laringian superiori sau recurenţi. Un laringe iritabil măsurat ca hiperreactivitate laringiană la inhalarea de histamină este prezent la majoritatea pacienţilor cu tuse cronică asociată cu picurare postnazală, BRGE şi astm bronşic şi cu tuse inexplicabilă.142 Mişcarea paradoxală a corzilor vocale prezentă în tusea cronică este, de asemenea, asociată cu hiperrăspunsul căilor respiratorii extratoracice.143.

TERAPIILE DE SUPRESARE A TUSEI

ABORDAREA NEFARMACOLOGICĂ: MANAGEMENTUL PATOLOGIEI VOCALII

La pacienţii cu tuse cronică refractară la tratamentul medical, managementul patologiei vorbirii sau terapia de supresie a tusei constând dintr-o componentă educaţională despre tuse, terapia de suprimare a tusei, antrenament de igiena vocală şi consiliere psihoeducaţională s-a dovedit a fi eficace în îmbunătăţirea scorurilor simptomelor de tuse, precum şi în respiraţia, vocea şi simptomele căilor respiratorii superioare.144 În plus, tusea reduce sensibilitatea. Îmbunătăţirea simptomelor de tuse şi respiraţie au fost observate şi la pacienţii cu tuse cronică şi mişcare paradoxală a corzilor vocale după o combinaţie de terapie cu inhibitor al pompei de protoni şi o intervenţie de patologie a vorbirii.146 Acest tratament administrat de un specialist în voce şi vorbire şi limbaj sau fizioterapeut respirator ar trebui luat în considerare pentru pacienţii cu tuse cronică refractară.147.

ANTITUSIVE „SIMPTOMATICE”, „INDIRECTE” SAU „NESPECIFICE”

Atunci când tratamentul cauzei tusei nu este eficient sau nu este disponibil, pot fi încercate terapii îndreptate spre eliminarea simptomului tusei, indiferent de cauza tusei148 (Tabelul 30-4). Aceste terapii mai sunt denumite antitusive „simptomatice”, „indirecte” sau „nespecifice”. Acest lucru este relevant în special pentru pacienţii cu cancer pulmonar cu tuse persistentă, dintre care 50% îşi evaluează tusea ca fiind moderată până la severă.149 Medicamentele care afectează mecanismul complex al reflexului tusei pot funcţiona prin inhibarea mecanismelor centrale din trunchiul cerebral sau a mecanismelor periferice de pe senzorii de tuse din căile respiratorii. Alternativ, activitatea antitusive a unor medicamente poate să nu fie rezultatul unor mijloace farmacologice, deoarece tusea prezintă o sensibilitate neobişnuit de robustă la suprimarea placebo.16,150 Din cauza eficacităţii relativ scăzute a antitusivelor actuale, sunt dezvoltate mai multe clase noi de antitusive pe baza înţelegerii noastre a tusei şi a receptorilor de membrană15 a reflexului de tuse, senzorii şi canalele ideale pentru tuse15. ar fi unul care suprimă tusea excesivă în boală, dar

permite menţinerea tusei de protecţie. Nu au fost identificaţi astfel de compuşi până în prezent. Un rezumat al antitusivelor directe şi indirecte existente şi al modurilor şi locurilor potenţiale de acţiune ale acestora este prezentat în Figura 30-7.

ANTITUSIVE NARCOTICE ŞI NENASCOTICE

Opiaceele, inclusiv morfina, diamorfina şi codeina sunt cei mai eficienţi agenţi antitusivi. (Diamorfina nu este prescrisă în Statele Unite.152a) La dozele lor eficiente, acestea provoacă dependenţă fizică, depresie respiratorie,

Bronşiectazie

Trataţi pentru BPOC

Drenaj postural

Trataţi exacerbarea infecţioasă şi obstrucţia fluxului de aer

Antibioterapie adecvată

Trataţi orice picurare postnazală

2. TRATAMENT SIMPTOMATIC (NUMAI DUPĂ CONSULTAREA CAUZEI TUSEI)

Tusea acută probabil să fie

tranzitorie (de exemplu, superior

infecţie virală respiratorie)

Tuse persistentă, în special nocturnă

Tuse persistentă intratabilă din cauza bolii incurabile terminale

Tuse la copii

şi colici gastrointestinale. Morfina şi diamorfina sunt rezervate pentru controlul tusei şi durerii la pacienţii cu cancer bronşic terminal, dar codeina, dihidrocodeina şi folcodina pot fi încercate în alte cazuri de tuse cronică. Codeina este metileterul morfinei şi a fost mult timp medicamentul antitusiv standard cu acţiune centrală faţă de care au fost măsurate efectele farmacologice şi clinice ale medicamentelor mai noi. Codeina este probabil cel mai frecvent prescris antitusiv. Are o anumită activitate antitusivă, în comparaţie cu placebo atunci când este administrat oral. Deşi codeina posedă activitate antitusivă împotriva tusei patologice152 şi împotriva tusei induse la voluntari normali153, un studiu recent a sugerat, spre deosebire de dovezile anterioare, că a avut un efect redus asupra tusei la pacienţii selecţionaţi cu BPOC154 sau împotriva tusei acute de răceală obişnuită81 în comparaţie cu placebo.

Codeina trebuie utilizată cu prudenţă la pacienţii cu funcţie hepatică redusă, dar poate fi utilizată fără modificarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală. Somnolenţa poate fi un efect secundar incapacitant, împreună cu greaţă, vărsături şi constipaţie. Rareori, au fost descrise reacţii alergice cutanate, cum ar fi eritemul multiform. Codeina poate provoca dependenţă fizică, dar la o scară mai mică decât morfina. Dihidrocodeina nu are niciun avantaj deosebit faţă de codeina şi poate provoca mai multă dependenţă decât codeina. Folcodina este, de asemenea, la fel de eficientă ca codeina, dar are un efect analgezic mic sau deloc.

Morfina şi diamorfina (diamorfina nu este prescrisă în Statele Unite) ar trebui utilizate numai în cazuri severe

PERIFERIC

Inhibitori de pH acid

(de exemplu, IPP)

Baclofen?

Controlul volitiv

?Anticolinergice

Opioide

-> nTS

VRG

//// ////

Epiteliu

Celulă caliciforme

Edem

Tuse

Vas de sânge

?Expectorant mucolitic

Receptor pentru tuse

Muşchii respiratori Muşchii laringieni

Anestezic local

Antiinflamator: Corticosteroizi Antagonişti ai leucotrienelor Antihistaminice

Bronhodilatator: p2-agonist Anticolinergice

Cortexul SNC

Antagonişti ai NK?

» Lichidul periciliar

Muşchiul neted al căilor respiratorii

?Demulcents

V

RAR

fibre

Mucus

////*"///,✓

Submucoasa

glanda Neutrofile

Histamina, LTD4

Monocit

Figura 30-7 Căile aferente ale reflexului tusei şi unele locuri potenţiale de acţiune ale terapiilor antitusive directe şi indirecte. Medicamentele pot fi împărţite în funcţie de efectele lor periferice asupra căilor respiratorii sau de efectele lor centrale în sistemul nervos central (SNC). LTD4, leucotrienă D4; NK, neurokinină; nTS, nucleus tractus solitarius; PPI, inhibitor al pompei de protoni; RAR, receptori cu adaptare rapidă; VRG, grup respirator ventral. (Redesenat şi modificat din Chung KF: Management of cough. În Chung KF, Widdicombe JG, Boushey HA, editori: Tuse: cauze, mecanisme şi terapie. Oxford, 2003, Blackwell, pp 283-297.)

tuse supărătoare care nu poate fi ameliorată de alte antitusive mai puţin puternice şi, prin urmare, sunt limitate de obicei la pacienţii cu boli terminale, cum ar fi carcinomul bronşic.149 S-a demonstrat că morfina cu eliberare lentă este parţial eficientă în controlul tusei cronice severe fără a modifica răspunsul reflex al tusei.155 Aceste opioide ameliorează, de asemenea, anxietatea şi durerea. Ele provoacă sedare, depresie respiratorie şi constipaţie. Opioidele pot exacerba respiraţia şuierătoare prin eliberarea de histamină, dar acest lucru este rar. Diamorfina poate fi preferată morfinei din cauza incidenţei sale mai mici de greaţă şi vărsături.

Dextrometorfanul este un antitusiv non-narcotic, un derivat sintetic al morfinei fără proprietăţi analgezice sau sedative şi este de obicei inclus ca component al multor preparate compuse pentru tuse vândute fără ghişeu. Este la fel de eficient ca codeina în suprimarea tusei acute şi cronice atunci când este administrată pe cale orală,152a'156,157, un studiu care a arătat superioritatea sa faţă de codeina.158 Eficacitatea antitusive a unei singure doze de 30 mg a fost demonstrată împotriva tusei asociate cu infecţiile tractului respirator superior la adulţi. infecţii ale căilor respiratorii superioare.85'86 Este utilizat în mod obişnuit ca constituent al multor preparate compuse pentru tuse care se vând fără ghişeu. Efectele secundare sunt puţine la doza obişnuită, dar, la doze mai mari, pot fi raportate ameţeli, greaţă, vărsături şi dureri de cap. Ar trebui evitată la pacienţii cu insuficienţă hepatică deoarece degradarea metabolică are loc în ficat. Academia Americană de Pediatrie a evidenţiat potenţialele efecte adverse şi supradozajul asociate cu preparatele antitusive care conţin dextrometorfan la copii,87 unde nu este eficient în tuse din cauza infecţiilor căilor respiratorii superioare.85'86 Dextrometorfanul trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii cu inhibitori de monoaminooxidază la care au fost raportate depresie nervoasă centrală şi deces.

Alte preparate non-narcotice includ noscapina şi levopropoxifenul, deşi eficacitatea lor antitusivă nu a fost dovedită. Levodropropizina, un antitusiv neopioid cu inhibare periferică a receptorilor senzoriali de tuse, are un profil beneficiu/risc favorabil în comparaţie cu dextrometorfan.152a'159 Alte medicamente care acţionează asupra receptorilor de tuse includ benzonatat, care inhibă receptorii pulmonari întinşi vagali, cu posibil efect central.

ALTE ANTITUSIVE NENASCOTICE

Amitriptilina şi gabapentina au fost utilizate ca antitusive. Un studiu deschis prospectiv, randomizat, controlat, care a comparat eficacitatea amitriptilinei versus codeinei/guaifenesinei pentru tusea cronică în urma unei infecţii ale tractului respirator superior a arătat că amitriptilina a condus la un răspuns complet al tusei la majoritatea subiecţilor, în timp ce niciunul din grupul cu codeină/guaifenesină nu a avut un răspuns complet la pacienţii cu coeină cu gabapentina cronică.160 studiu dublu-orb, sugerând că există o sensibilizare reflexă centrală în tusea cronică refractară.161 Atât amitriptilina, cât şi gabapentina au acţiuni antinociceptive centrale şi ambele au fost utilizate cu succes în tratamentul durerii neuropatice. Gabapentina poate reduce durerea printr-o acţiune asupra neurotransmisiei acidului gammaaminobutiric sau asupra canalelor ionice dependente de voltaj din măduva spinării, creierul mediu, talamus şi cortexele insulare din creier. Succesul acestor agenţi în controlul tusei cronice poate indica faptul că tusea cronică este o afecţiune neuropatică.55

ANESTEZICE LOCALE

Aerosolul de lidocaină inhalat dintr-un nebulizator a fost administrat în cazurile de tuse intratabilă cu rezultate variabile şi ar trebui rezervat cazurilor individuale selective.162 Acţionează prin inhibarea activităţii neuronale senzoriale dar îndepărtează şi reflexele care protejează plămânul de substanţele nocive. Efectele sale sunt tranzitorii şi trebuie evitate la

pacienţii cu astm bronşic sau cu antecedente de astm bronşic deoarece pot induce bronhoconstricţie severă. Nu au existat studii controlate cu anestezice locale, dar eficacitatea lor în controlul tusei nu este ideală din cauza duratei lor scurte de efect. O analiză retrospectivă sugerează că lidocaina nebulizată poate fi o opţiune sigură şi că un studiu de 2 săptămâni poate identifica acei pacienţi care vor obţine cel mai mare beneficiu terapeutic.163

EXPECTORANTE ŞI MUCOLITICE

Expectorantele şi mucoliticele pot modifica volumul secreţiilor sau compoziţia acestora. În ciuda lipsei de dovezi, agenţii mucolitici precum acetilcisteina, carbocisteina, bromhexina şi metilcisteina sunt adesea utilizaţi pentru a facilita expectoraţia prin reducerea vâscozităţii sputei la pacienţii cu bronşită cronică. O mică reducere a exacerbarii bronşitei a fost raportată cu acetilcisteina orală, însoţită de o mică îmbunătăţire a tusei, o scădere a volumului sputei şi o oarecare uşurinţă a expectoraţiei. Agenţii aromatici precum eucaliptul şi mentolul au efecte decongestionante la nivelul nasului şi pot fi utili în ameliorarea pe termen scurt a tusei. Mentolul inhibă tusea indusă de capsaicină la voluntari normali164 şi acţionează asupra unui receptor sensibil la frig. Demulcentele formează, de asemenea, o componentă importantă a multor preparate brevetate pentru tuse şi pot fi utile deoarece preparatul gros de zahăr poate acţiona ca un strat protector pe suprafaţa mucoasei.

POTENŢIAL NOI ANTITUSIVE

Noile supresoare de tuse aflate în dezvoltare includ noi opioizi sau blocanţi ai canalelor ionice de pe terminaţiile aferente vagale,165 dar până în prezent puţine au fost testate la om. Un agonist selectiv al receptorului NOP1 (nociceptin opioid 1) activ pe cale orală a fost testat în tusea subacută fără o eficacitate subiectivă sau obiectivă semnificativă în comparaţie cu placebo.166 Studiile preclinice au identificat canalele TRP ca o ţintă interesantă pentru suprimarea tusei. Agoniştii TRPV1 sunt inductori puternici ai tusei,167 iar pacienţii cu tuse cronică au fibre nervoase TRPV1 pozitive crescute în căile respiratorii. Antagonişti TRPV1 sunt în prezent dezvoltaţi pentru controlul durerii şi mai mulţi compuşi au fost examinaţi la om.168 Cu toate acestea, studiile timpurii cu blocanţi TRPV1 la pacienţii cu tuse au fost dezamăgitor de negative.168a Hipertermia şi senzaţia de căldură nocivă se numără printre efectele adverse ale acestor antagonişti TRPV1, ceea ce a limitat utilizarea lor. Agoniştii care acţionează la TRPA1, cum ar fi cinamaldehida, acroleina şi izotiocianatul de alil (alis ulei de muştar), pot provoca, de asemenea, tuse, inclusiv la oameni,169 şi antagoniştii TRPA1 sunt în prezent testaţi în tuse. Canalele de sodiu dependente de tensiune sunt canale care iniţiază şi conduc potenţiale de acţiune. Lidocaina este un blocant neselectiv al acestei familii de canale de sodiu. S-a descoperit că subunitatea NaV1.7 este implicată în mod specific în controlul răspunsurilor la tuse la acidul citric la cobai,170 dar încă nu există blocanţi specifici ai NaV1.7. Memantina, blocantul necompetitiv al canalelor NMDA dezvoltat pentru a fi utilizat în boala Alzheimer, inhibă tusea la cobai171 şi este în prezent testat pe oameni.

Puncte cheie

Tusea poate fi un semn de boală în sau în afara căilor respiratorii şi plămânilor şi un indicator util atât pentru pacient, cât şi pentru medic pentru iniţierea unei evaluări diagnostice şi a tratamentului proceselor bolii.

Deteriorarea sau absenţa tusei poate fi dăunătoare sau chiar fatală în boală. Pe de altă parte, atunci când tusea în sine este persistentă şi excesivă, poate fi, de asemenea, dăunătoare şi dăunătoare şi poate fi necesar să fie suprimată direct.

Cele mai sensibile locuri pentru iniţierea tusei sunt laringele şi arborele traheobronşic.

În gestionarea unui pacient cu tuse, primul pas este identificarea cauzei (cauzelor) tusei şi apoi tratarea cauzei (cauzelor).

Picurarea postnazală, astmul şi refluxul gastroesofagian sunt cele mai frecvente trei afecţiuni asociate cu tusea cronică, iar o abordare diagnostică pentru a exclude aceste afecţiuni din timp este sensibilă.

Mulţi fumători de ţigări au o tuse cronică, dar o schimbare a tiparului sau a caracteristicilor tusei lor, cum ar fi o creştere a intensităţii sau o hemoptizie însoţitoare, ar trebui să oblige un fumător să solicite asistenţă medicală. Radiografia toracică este obligatorie în această situaţie.

Pacienţii cu tuse cronică în timpul tratamentului cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei trebuie să întrerupă această terapie, cu înlocuirea cu alte tratamente adecvate.

Atunci când tratamentul cauzei tusei nu este eficient, pot fi încercate terapii îndreptate spre eliminarea simptomului tusei, indiferent de cauza tusei (vezi Tabelul 30-4).

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Chung KF, McGarvey L, Mazzone S: Tusea cronică ca tulburare neuropatică. Lancet Respir Med 1:414-422, 2013.

Chung KF, Pavord ID: Prevalenţa, patogeneza şi cauzele tusei cronice. Lancet 37:1364-1374, 2008.

Chung KF, Widdicombe JG, editori: Farmacologia tusei, Berlin, 2009, Springer-Verlag, pp 1-389.

Chung KF, Widdicombe JG, editori: Al şaselea simpozion internaţional 2010 despre tuse. Pulm Pharmacol Ther 24:261-352, 2011.

Dicpinigaitis PV: Proceedings of the Third American Cough Conference. Lung 190:1-68, 2012.

Gibson PG, Ryan NM: Farmacoterapia tusei: starea actuală şi viitoare. Expert Opin Pharmacother 12:1745-1755, 2011.

Mazzone SB, McGovern AE, Yang SK şi colab.: Circuitele senzoriomotorii implicate în controlul creierului superior al tusei. Tuse 9:7, 2013.

Pacheco A, Cobeta I: Tuse cronică refractară sau necesitatea de a se concentra pe relaţia dintre laringe şi esofag. Tuse 9:10, 2013.

Pavord ID, Chung KF: Managementul tusei cronice. Lancet 371:13751384, 2008.

Smith JA, Houghton LA: Esofagul şi tusea: reflux laringo-faringian, microaspiraţie şi reflexe vagale. Tuse 9:12, 2013.

eFIGURE GALERIE DE IMAGINI

eFigura 30-1 A, Radiografia toracică frontală la un pacient pediatru cu malacie traheobronşică şi tuse arată o atenuare difuză scăzută a plămânului stâng în comparaţie cu plămânul drept, sugerând captarea difuză a aerului. BE, Imaginile RM ponderate T1 cu recuperare dublă inversiune toracică axială arată un perete traheal îngroşat circumferenţial (săgeţi, B şi C) cu o bronşie principală dreaptă îngroşată şi îngustată (săgeţi duble, D şi E). Bronhia principală stângă (între vârfurile de săgeţi unice, E) este sever îngroşată şi îngustată, ceea ce a dus la captarea aerului difuz în plămânul stâng observată în A. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 30-2 Radiografia toracică frontală la un pacient pediatru cu tuse inexplicabilă arată un dinte aspirat (săgeată) în bronhia principală stângă. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

Referinţe

Cullinan P: Tuse şi spută persistente: prevalenţă şi caracteristici clinice în sud-estul Angliei. Respir Med 86:143-149, 1992.

Barbee RA, Halonen M, Kaltenborn WT, Burrows B: Un studiu longitudinal al simptomelor respiratorii într-un eşantion de populaţie comunitară. Corelaţii cu fumatul, reactivitatea la testul cutanat al alergenilor şi IgE seric. Cufăr 99:20-26, 1991.

Lundback B, Nystrom L, Rosenhall L, Stjernberg N: Boala pulmonară obstructivă în nordul Suediei: simptome respiratorii evaluate într-un sondaj poştal. Eur Respir J 4:257-266, 1991.

Prezant DJ: Sindromul tusei World Trade Center şi tratamentul acestuia. Lung 186(Suppl 1):S94-S102, 2008.

Widdicombe JG: Neurofiziologia reflexului tusei. Eur Respir J 8:1193-1202, 1995.

Widdicombe J, Fontana G: Tuse: ce este într-un nume? Eur Respir J 28:10-15, 2006.

Tatar M, Hanacek J, Widdicombe J: Reflexul expiraţiei din trahee şi bronhii. Eur Respir J 31:385-390, 2008.

Kelsall A, Decalmer S, Webster D şi colab: Cum se cuantifică tusea: corelaţii cu calitatea vieţii în tusea cronică. Eur Respir J 32:175-179, 2008.

Davenport PW: Urge-to-tuse: ce ne poate învăţa despre tuse? Lung 186(Suppl 1):S107-S111, 2008.

Mazzone SB, McLennan L, McGovern AE şi colab.: Reprezentare a impulsului de tuse provocat de capsaicină în creierul uman folosind imagistica prin rezonanţă magnetică funcţională. Am J Respir Crit Care Med 176:327-332, 2007.

Farrell MJ, et al: Neural corelează nivelul stimulului de codificare şi percepţia dorinţei de a tuse provocate de capsaicină la oameni. Neuroimage 61(4):1324-1335, 2012.

Simonyan K, şi colab.: Neuroanatomia funcţională a tusei voluntare umane şi a producerii adulmecului. Neuroimage 37(2):401-409, 2007.

Mazzone SB, et al: Investigarea controlului neuronal al tusei şi suprimarii tusei la oameni folosind imagistica funcţională a creierului. JNeurosci 31(8):2948-2958, 2011.

Widdicombe JG: Receptori aferenţi în căile respiratorii şi tuse. Respir Physiol 114:5-15, 1998.

Lee PC, Cotterill-Jones C, Eccles R: Controlul voluntar al tusei. Pulm Pharmacol Ther 15:317-320, 2002.

Eccles R: Efectele placebo ale tratamentelor antitusive asupra tusei asociate cu infecţia tractului respirator superior. În Chung KF, Widdicombe JG, Boushey HA, editori: Tuse: cauze, mecanisme şi terapie, Oxford, 2003, Blackwell, pp 259-268.

Karlsson JA, Sant'Ambrogio G, Widdicombe J: Căi neuronale aferente în tuse şi bronhoconstricţie reflexă. J Appl Physiol 65:1007-1023, 1988.

Sant'Ambrogio G, Sant'Ambrogio FB: Rolul aferentelor laringiene în tuse. Pulm Pharmacol 9:309-314, 1996.

Nishino T, Tagaito Y, Isono S: Tuse şi alte reflexe asupra iritaţiei mucoasei căilor respiratorii la om. Pulm Pharmacol 9:285-292, 1996.

Canning BJ, Mori N, Mazzone SB: Nervi aferenţi vagali care reglează reflexul tusei. Respir Physiol Neurobiol 152(3):223-242, 2006.

Canning BJ, et al: Identificarea neuronilor aferenti traheali şi laringieni care mediază tusea la cobai anesteziaţi. J Physiol 557(Pt 2):543-558, 2004.

Widdicombe JG: Morfologia funcţională şi fiziologia receptorilor pulmonari care se adaptează rapid (RAR). Anat Rec 2 70A:2-10,

2003.

Sant'Ambrogio G: Receptorii nervoşi ai arborelui traheobronşic. Annu Rev Physiol 49:611-627, 1987.

Widdicombe JG: Reflexe din tractul respirator superior. În Cherniack NS, Widdicombe JGE, editori: Manual de fiziologie. Secţiunea 3. Respiraţie. Vol. 2: controlul respiraţiei, Bethesda, MD, 1986, Societatea Americană de Fiziologie, pp. 363-394.

Mazzone SB, Undem BJ: Senzori de tuse. V Modularea farmacologică a senzorilor de tuse. Handb Exp Pharmacol 187:99-12 7, 2009.

Addington WR, Stephens RE, Gilliland K, Miller SP: Tusea indusă de acid tartric şi potenţialul evocat al nervului laringian superior. Am J Phys Med Rehabil 77:523-526, 1998.

Undem BJ, Carr MJ, Kollarik M: Fiziologia şi plasticitatea fibrelor presupuse de tuse la cobai. Pulm Pharmacol Ther 15:193-198, 2002.

Undem BJ, Chuaychoo B, Lee MG şi colab.: Subtipuri de fibre C aferente vagale în plămânii de cobai. J Physiol 556:905-917, 2004.

Mazzone SB, Canning BJ: Plasticitatea reflexului de tuse. Eur Respir Rev 12:236-242, 2002.

Mazzone SB, Canning BJ, Widdicombe JG: Căi senzoriale pentru reflexul tusei. În Chung KF, Widdicombe JG, Boushey HA, editori: Tuse: cauze, mecanisme şi terapie, Oxford, 2003, Blackwell, pp 161-172.

Mazzone SB, şi colab.: Circuite senzoriomotorii implicate în controlul creierului superior al tusei. Tuse 9(1):7, 2013.

Canning BJ: Codificarea reflexului de tuse. Pulm Pharmacol Ther 20(4):396-401, 2007.

Chou YL, et al: Efecte diferenţiale ale subtipurilor de nervi aferente căilor respiratorii asupra tusei şi respiraţiei la cobai anesteziaţi. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 295(5):R1572-R1584, 2008.

Carr MJ: Plasticitatea inervaţiei aferente a căilor respiratorii: rolul canalelor ionice. Pulm Pharmacol Ther 20:412-415, 2007.

Carr MJ, Ellis JL: Studiul excitabilităţii neuronilor aferenti primari a căilor respiratorii. Curr Opin Pharmacol 2:216-219, 2002.

Undem BJ, Kollarik M: Caracterizarea receptorului vaniloid 1 antagonist iodo-resiniferatoxină asupra funcţiei aferente şi eferente a fibrelor C senzoriale vagale. J Pharmacol Exp Ther 303:716-722, 2002.

Hwang SW, Oh U: Canale fierbinţi în căile respiratorii: farmacologia receptorului vaniloid. Curr Opin Pharmacol 2:235-242, 2002.

Muroi Y, şi colab: Inhibarea selectivă a căilor nervoase aferente vagale care reglează tusea folosind tăcere Nav 1.7 shRNA în ganglionii nodozaţi de cobai. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 304(11):R1017-R1023, 2013.

Lieu TM, şi colab: Inducerea TRPV1 în neuronii mecanosenzoriali cu prag scăzut al căilor respiratorii vagali prin provocarea alergenilor şi factorii neurotrofici, Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 302(9):L941-L948, 2012.

Geppetti P, et al: Tuse: rolul emergent al canalului TRPA1. Lung 188(Suppl 1):S63-S68, 2010.

Kwong K, Lee LY: Prostaglandina E2 potenţează un curent de sodiu rezistent la TTX în neuronii senzoriali pulmonari vagali sensibili la capsaicină de şobolan. J Physiol 564(Pt 2):437-450, 2005.

Canning BJ, Mori N: Codificarea reflexului de tuse la cobai anesteziaţi. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 300(2):R369- R377, 2011.

Referinţa a fost eliminată în pagini.

Bolser DC, Davenport PW, Golder FJ şi colab: Neurogenesis of tuse. În Chung KF, Widdicombe JG, Boushey HA, editori: Tuse: cauze, mecanisme şi terapie, Oxford, 2003, Blackwell, pp. 173-180.

Shannon R, Baekey DM, Morris KF, Lindsey BG: Reţeaua respiratorie medulară ventrolaterală şi un model de generare a modelului motor al tusei. J Appl Physiol 84:2020-2035, 1998.

Shannon R, Baekey DM, Morris KF şi colab.: Conectivitate funcţională între neuronii respiratori medulari ventrolaterali şi răspunsuri în timpul tusei fictive la pisică. J Physiol 525(Pt 1):207-224, 2000.

Bolser DC, Davenport PW: Controlul muşchilor expiratori în timpul reflexului de tuse. Eur Respir Rev 12:243-248, 2002.

Baekey DM, Morris KF, Nuding SC şi colab.: Participarea reţelei respiratorii medulare ventrolaterale la reflexul de expirare la pisică. J Appl Physiol 96:2057-2072, 2004.

Bolser DC: Modele experimentale şi mecanisme de tuse intensificată. Pulm Pharmacol Ther 17:383-388, 2004.

49a. McGovern AE, Davis-Poynter N, Yang SK şi colab.: Dovezi pentru mai multe circuite senzoriale în creier care decurg din sistemul respirator: un studiu de urmărire a tractului viral anterograd la rozătoare. Brain Struct Funct 2014. [Epub înainte de tipărire].

49b. Farrell MJ, Mazzone SB: Senzaţii şi răspunsuri regionale ale creierului evocate de stimularea tusivă a căilor respiratorii. Respir Physiol Neurobiol 2014. pii:S1569-S9048:(14)00156-6. doi: 10.1016/j.resp.2014 .06.009. [Epub înainte de tipărire].

Addington WR, Stephens RE, Gilliland KA: Evaluarea reflexului de tuse laringian şi a riscului de a dezvolta pneumonie după accident vascular cerebral: o comparaţie interspital. Stroke 30:1203-1207, 1999.

50a. Farrell MJ, Koch S, Ando A şi colab: Regiunile cerebrale conectate funcţional din reţea activate în timpul inhalării capsaicinei. Hum Brain Mapp 2014. doi: 10.1002/hbm.22554. [Epub înainte de tipărire].

Widdicombe J: Neuroregularea tusei: implicaţii pentru terapia medicamentoasă. Curr Opin Pharmacol 2:256-263, 2002.

Kollarik M, Undem BJ: Plasticitatea fibrelor aferente vagale care mediază tusea. În Chung KF, Widdicombe JG, Boushey HA, editori: Tuse: cauze, mecanisme şi terapie, Oxford, 2003, Blackwell, pp 181-192.

Fontana GA: Mecanismele motorii şi mecanica tusei. În Chung KF, Widdicombe JG, Boushey HA, editori: Tuse: cauze, mecanisme şi terapie, Oxford, 2003, Blackwell, pp 193-206.

Bonham AC, Sekizawa SI, Joad JP: Plasticitatea mecanismelor centrale pentru tuse. Pulm Pharmacol Ther 17:453-457, 2004.

Chung KF, McGarvey L, Mazzone S: Tusea cronică ca tulburare neuropatică. Lancet Respir Med 1(5):414-422, 2013.

German VF, Ueki IF, Nadel JA: Măsurarea cu micropipetă a secreţiei glandei submucoase a căilor respiratorii: reflex laringian. Am Rev Respir Dis 122:413-416, 1980.

Leith DE, Butler JP Sneddon SI: Tuse. În Cherniack NS, Fishman AP Widdicombe JG, editori: Manual de fiziologie. Secţiunea 3: respiraţie. Vol. 3: mecanismele respiraţiei (Partea 1), Baltimore, 1986, Societatea Americană de Fiziologie, pp. 315-336.

Canning BJ: Interacţiuni între subtipurile nervilor aferenti vagali care mediază tusea. Pulm Pharmacol Ther 15:187-192, 2002.

Mazzone SB, Mori N, Canning BJ: Interacţiuni sinergice între subtipurile de nervi aferente căilor respiratorii care reglează reflexul tusei la cobai. J Physiol 569(Pt 2):559-573, 2005.

von Hehn CA, Baron R, Woolf CJ: Deconstruirea fenotipului durerii neuropatice pentru a dezvălui mecanismele neuronale. Neuron 73(4):638-652, 2012.

Scholz J, Woolf CJ: Triada durerii neuropatice: neuroni, celule imune şi glia. Nat Neurosci 10(11):1361-1368, 2007.

Gu Q, Ni D, Lee LY: Expresia receptorilor neuronali nicotinici de acetilcolină în neuronii senzoriali pulmonari vagali de şobolan. Respir Physiol Neurobiol 161(1):87-91, 2008.

Gibson PG, et al: CICADA: tuse la copii şi adulţi: diagnostic şi evaluare. Declaraţie rezumată a ghidurilor de tuse din Australia. Med J Aust 192(5):265-271, 2010.

Kohno S, et al: Ghidurile Societăţii Respiratorii Japoneze pentru gestionarea tusei. Respirology 11 (Suppl 4): S135-S186, 2006.

Smyrnios NA, Irwin RS, Curley FJ: Tuse cronică cu antecedente de producţie excesivă de spută. Spectrul şi frecvenţa cauzelor, componentele cheie ale evaluării diagnostice şi rezultatul terapiei specifice. Cufăr 108:991-997, 1995.

McGarvey LP, Heaney LG, Lawson JT, et al: Evaluarea şi rezultatul pacienţilor cu tuse cronică neproductivă folosind un protocol de diagnostic cuprinzător. Thorax 53:738-743, 1998.

French CT, Irwin RS, Fletcher KE, Adams TM: Evaluarea unui chestionar de calitate a vieţii specific tusei. Cufăr 121:1123-1131, 2002.

Birring SS, Prudon B, Carr AJ şi colab.: Dezvoltarea unei măsuri specifice de stare de sănătate a simptomelor pentru pacienţii cu tuse cronică: Chestionarul de tuse Leicester (LCQ). Thorax 58:339-343, 2003.

Matos S, Birring SS, Pavord ID, Evans DH: Un sistem automat pentru monitorizarea 24 de ore a frecvenţei tusei: monitorul de tuse Leicester. IEEE Trans Biomed Eng 54:1472-1479, 2007.

Chung KF: Măsurarea tusei. Respir Physiol Neurobiol 152:329-339, 2006.

Smith J: Monitorizarea tusei cronice: tehnici actuale şi viitoare. Expert Rev Respir Med 4(5):673-683, 2010.

Choudry NB, Fuller RW: Sensibilitatea reflexului tusei la pacienţii cu tuse cronică. Eur Respir J 5:296-300, 1992.

O'Connell F, Thomas VE, Pride NB, Fuller RW: Sensibilitatea la capsaicină la tuse scade odată cu tratamentul cu succes al tusei cronice. Am J Respir Crit Care Med 150:374-380, 1994.

Nichol G, Nix A, Barnes PJ, Chung KF: Prostaglandin F2 alfa îmbunătăţire a tusei induse de capsaicină la om: modulare prin medicamente beta 2 adrenergice şi anticolinergice. Thorax 45:694-698, 1990.

Fox AJ, Lalloo UG, Bernareggi M, et al: Bradykinin and captopril-induced tuse la cobai. Nat Med 2:814-817, 1996.

Birring SS, Fleming T, Matos S, et al: Monitorul de tuse Leicester: validarea preliminară a unui sistem automat de detectare a tusei în tusea cronică. Eur Respir J 31:1013-1018, 2008.

Birring SS, Matos S, Patel RB, et al: Frecvenţa tusei, sensibilitatea la tuse şi starea de sănătate la pacienţii cu tuse cronică. Respir Med 100:1105-1109, 2006.

Curley FJ, Irwin RS, Pratter MR şi colab.: Tusea şi răceala comună. Am Rev Respir Dis 138:305-311, 1988.

Cagney M, et al: Simptome de tuse la copiii cu vârsta cuprinsă între 5-14 ani în Sydney, Australia: tuse nespecifică sau pertussis nerecunoscut? Respirology 10(3):359-364, 2005.

Smith SM, Schroeder K, Fahey T: Medicamente fără prescripţie medicală pentru tusea acută la copii şi adulţi în ambulatori. Cochrane Database Syst Rev (1):CD001831, 2008.

Freestone C, Eccles R: Evaluarea eficacităţii antitusive a codeinei în tusea asociată cu răceala comună. J Pharm Pharmacol 49:1045-1049, 1997.

Pavesi L, Subburaj S, Porter-Shaw K: Aplicarea şi validarea unui sistem computerizat de achiziţie a tusei pentru monitorizarea obiectivă a tusei acute: o meta-analiză. Cufăr 120:1121-1128, 2001.

Tukiainen H, Karttunen P, Silvasti M, et al: Tratamentul tusei tranzitorii acute: o comparaţie controlată cu placebo a combinaţiei dextrometorfan şi dextrometorfan-beta 2-simpatomimetic. Eur J Respir Dis 69:95-99, 1986.

Lee PCL, Jawad MS, Eccles R: Eficacitatea antitusive a dextrometorfanului în tuse asociată cu infecţia acută a tractului respirator superior. JPharm Pharmacol 52:1137-1142, 2000.

Paul IM, Yoder KE, Crowell KR, et al: Efectul dextrometorfanului, difenhidraminei şi placebo asupra tusei nocturne şi a calităţii somnului pentru copiii care tusesc şi părinţii lor. Pediatrie 114:e85- e90, 2004.

Paul IM, Beiler J, McMonagle A şi colab.: Efectul mierii, dextrometorfanului şi fără tratament asupra tusei nocturne şi a calităţii somnului pentru copiii care tusesc şi părinţii lor. Arch Pediatr Adolesc Med 161:1140-1146, 2007.

Comitetul pentru Droguri: Utilizarea remediilor pentru tuse care conţin codeină şi dextrometorfan la copii. Pediatrie 99:918-920, 1997.

Berkowitz RB, Connell JT, Dietz AJ şi colab.: Eficacitatea loratadinei antihistaminice nesedative plus pseudoefedrine în managementul simptomatic al răcelii comune. Ann Allergy 63:336-339, 1989.

Irwin RS, Curley FJ, French CL: Tuse cronică: spectrul şi frecvenţa cauzelor, componente cheie ale evaluării diagnostice şi rezultatul terapiei specifice. Am Rev Respir Dis 141:640-647, 1990.

89a. Morice AH, Jakes AD, Faruqi S, et al: The chronic cough registry. Un studiu la nivel mondial asupra tusei cronice: o manifestare a răspunsului somatosenzorial îmbunătăţit. Eur Respir J 2014. pii:erj02178-2013. [Epub înainte de tipărire].

Mello CJ, Irwin RS, Curley FJ: Valori predictive ale caracterului, momentului şi complicaţiilor tusei cronice în diagnosticarea cauzei acesteia. Arch Intern Med 156:997-1003, 1996.

Irwin RS, Pratter MR, Holland PS, et al: Picurarea postnazală provoacă tuse şi este asociată cu obstrucţia reversibilă a căilor aeriene superioare. Chest 85:346-352, 1984.

Macedo P, şi colab: Picurare postnazală şi tuse cronică: un studiu intervenţional deschis. Respir Med 103(11):1700-1705, 2009.

Carrao WM, Braman SS, Irwin RS: Tusea cronică ca singura manifestare a astmului bronşic. N Engl J Med 300:633637, 1979.

Osman LM, McKenzie L, Cairns J, şi colab: Ponderea pacientului a importanţei simptomelor de astm. Thorax 56:138-142, 2001.

Fujimura M, Ogawa H, Nishizawa Y, Nishi K: Comparaţia tusei atopice cu astmul variantă de tuse: tusea atopică este un precursor al astmului? Thorax 58:14-18, 2003.

Gibson PG, Dolovich J, Denburgh J şi colab.: Tuse cronică: bronşită eozinofilă fără astm. Lancet 1:1246-1247, 1989.

Doherty MJ, Mister R, Pearson MG, Calverley PM: Reactivitatea la capsaicină şi tuse în astm şi boala pulmonară obstructivă cronică. Thorax 55:643-649, 2000.

Fujimura M, Kamio Y, Hashimoto T, Matsuda T: Sensibilitatea receptorilor de tuse şi sensibilitatea bronşică la pacienţii cu tuse cronică neproductivă numai: efectul terapiei bronhodilatatoare. J Asthma 31:463-472, 1994.

Brightling CE, Ward R, Wardlaw AJ, Pavord ID: Inflamaţia căilor respiratorii, sensibilitatea căilor respiratorii şi tuse înainte şi după budesonida inhalată la pacienţii cu bronşită eozinofilă. Eur Respir J 15:682-686, 2000.

Takemura M, et al: Efectul clinic, fiziologic şi antiinflamator al montelukast la pacienţii cu astm variantă de tuse. Respiraţie 83(4):308-315, 2012.

Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB: Patogenia tusei cronice persistente asociate cu reflux gastroesofagian. Am J Respir Crit Care Med 149:160-167, 1994.

Chang AB, et al: Tratamentul de reflux gastro-esofagian pentru tuse prelungită nespecifică la copii şi adulţi. Cochrane Database Syst Rev (1):CD004823, 2011.

Shaheen NJ, şi colab.: Studiu clinic randomizat: suprimarea acidului în doze mari pentru tuse cronică - un studiu dublu-orb, controlat cu placebo. Aliment Pharmacol Ther 33(2):225-234, 2011.

Vaezi MF: Manifestări laringiene ale bolii de reflux gastroesofagian. Curr Gastroenterol Rep 10(3):271-277, 2008.

Decalmer S, et al: Tuse cronică: relaţie între microaspiraţie, reflux gastroesofagian şi frecvenţa tusei. Cufăr 142(4): 958-964, 2012.

Jack CIA, Calverley PMA, Donnelly RJ şi colab.: Măsurări simultane ale pH-ului traheal şi esofagian la pacienţii astmatici cu reflux gastroesofagian. Thorax 50:201-204, 1995.

Vardar R, et al: Sfincterul esofagian superior şi motilitatea esofagiană la pacienţii cu tuse cronică şi reflux: evaluare prin manometrie de înaltă rezoluţie. Dis Esophagus 26(3):219-225, 2013.

Kastelik JA, Redington AE, Aziz I, et al: Motilitatea esofagiană anormală la pacienţii cu tuse cronică. Thorax 58:699-702, 2003.

Paterson WG, Murat BW: Manometrie esofagiană ambulatorie combinată şi pH-metrie cu sondă dual în evaluarea pacienţilor cu tuse cronică inexplicabilă. Dig Dis Sci 39:1117-1125, 1994.

Patterson N, et al: Episoadele de reflux nonacid care ajung la faringe sunt factori importanţi asociaţi cu tusea. J Clin Gastroenterol 43(5):414-419, 2009.

Smith JA, et al: Asociaţii de tuse-reflux acustic în tusea cronică: potenţiale declanşatoare şi mecanisme. Gastro 139(3):754-762, 2010.

Chang AB, et al: Revizuirea sistematică şi meta-analiză a studiilor controlate randomizate ale intervenţiilor de reflux gastro-esofagian pentru tusea cronică asociată cu reflux gastro-esofagian. Br Med J 332(7532):11-17, 2006.

Kahrilas PJ, et al: Răspunsul tusei cronice la terapia de suprimare a acidului la pacienţii cu boală de reflux gastroesofagian. Cufăr 143(3):605-612, 2013.

Xu X, et al: Rezolvarea cu succes a tusei cronice refractare induse de reflux gastroesofagian cu tratamentul cu baclofen. Tuse 8(1):8, 2012.

Novitsky YW, Zawacki JK, Irwin RS şi colab.: Tuse cronică datorată bolii de reflux gastroesofagian: eficacitatea chirurgiei antireflux. Surg Endosc 16:567-571, 2002.

Campos GM, et al: Analiza multivariată a factorilor care prezic rezultatul după fundoplicatura Nissen laparoscopică. J Gastrointest Surg 3(3):292-300, 1999.

Vestbo J, Lange P: Poate GOLD stadiul 0 să ofere informaţii cu valoare prognostică în boala pulmonară obstructivă cronică? Am J Respir Crit Care Med 166:329-332, 2002.

Burgel PR, et al: Tusea şi producerea de spută sunt asociate cu exacerbări frecvente şi spitalizări la subiecţii cu BPOC. Cufăr 135(4):975-982, 2009.

Blanc FX, et al: Sensibilitatea la capsaicină la tuse la fumători cu şi fără obstrucţie a fluxului de aer. Respir Med 103(5):786-790, 2009.

Vestbo J, et al: Strategia globală pentru diagnosticul, managementul şi prevenirea bolii pulmonare obstructive cronice: rezumat executiv GOLD. Am J Respir Crit Care Med 187(4):347-365, 2013.

Wynder EL, Kaufman PL, Lesser RL: Un studiu de urmărire pe termen scurt asupra foştilor fumători de ţigări. Cu accent deosebit pe tusea persistentă şi creşterea în greutate. Am Rev Respir Dis 96:645-655, 1967.

Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, et al: Un studiu controlat de bupropion cu eliberare susţinută, un plasture cu nicotină sau ambele pentru renunţarea la fumat. N Engl J Med 340:685-691, 1999.

Roberts HR, Wells AU, Milne DG şi colab: Obstrucţia fluxului de aer în bronşiectazie: corelaţie între caracteristicile tomografiei computerizate şi testele funcţiei pulmonare. Thorax 55:198-204, 2000.

Torrego A, Haque RA, Nguyen LT şi colab: Capsaicin cough sensitivity in bronsiectazie. Thorax 61:706-709, 2006.

Israili ZH, Hall WD: Tuse şi edem angioneurotic asociate cu terapia cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei. O revizuire a literaturii şi a fiziopatologiei. Ann Intern Med 117:234-242, 1992.

Berkin KE, Ball SG: Inhibarea tusei şi a enzimei de conversie a angiotensinei. Br Med J (Clin Res Ed) 296:1279, 1988.

Poe RH, Harder RV, Israel RH, Kallay MC: Tuse cronică persistentă. Experienţă în diagnostic şi rezultat folosind un protocol de diagnostic anatomic. Chest 95:723-728, 1989.

Hoffstein V: Tuse persistentă la nefumători. Can Respir J 1:40-47, 1994.

Davis SF, Sutter RW, Strebel PM şi colab.: Focare concomitente de pertussis şi infecţie cu Mycoplasma pneumoniae: caracteristicile clinice şi epidemiologice ale bolilor manifestate prin tuse. Clin Infect Dis 20:621-628, 1995.

Gilberg S, Njamkepo E, Du C şi colab: Dovezi ale infecţiei cu Bordetella pertussis la adulţii care se prezintă cu tuse persistentă într-o zonă franceză cu acoperire foarte mare a vaccinului cu celule întregi. J Infect Dis 186:415418, 2002.

Kamei RK: Tuse cronică la copii. Pediatr Clin North Am 38:593-605, 1991.

Holmes PW, Barter CE, Pierce RJ: Tuse cronică persistentă: utilizarea bromurii de ipratropiu în cazurile nediagnosticate după infecţia tractului respirator superior. Respir Med 86:425-429, 1992.

Altunaiji S, Kukuruzovic R, Curtis N, Massie J: Antibiotice pentru tuse convulsivă (pertussis). Cochrane Database Syst Rev (3): CD004404, 2007.

O'Connell F, Thomas VE, Pride NB, Fuller RW: Sensibilitatea la capsaicină la tuse scade odată cu tratamentul cu succes al tusei cronice. Am J Respir Crit Care Med 150:374-380, 1994.

Birring SS, Brightling CE, Symon FA şi colab.: Tuse cronică idiopatică: asociere cu boala autoimună specifică de organ şi limfocitoza bronhoalveolară. Thorax 58:1066-1070, 2003.

Niimi A, Torrego A, Nicholson AG şi colab: Natura inflamaţiei şi remodelării căilor respiratorii în tusea cronică. J Allergy Clin Immunol 116:565-570, 2005.

Groneberg DA, Niimi A, Dinh QT şi colab.: Expresie crescută a potenţialului receptor tranzitoriu vaniloid-1 în nervii căilor respiratorii de tuse cronică. Am J Respir Crit Care Med 170:12 76-1280, 2004.

O'Connell F, Springall DR, Krausz T, şi colab.: Nervi anormali ai căilor respiratorii intraepiteliale în tusea persistentă inexplicabilă? Am J Respir Crit Care Med 152:2068-2075, 1995.

Chung KF: „sindrom de hipersensibilitate la tuse" cronică: o etichetă mai precisă pentru tusea cronică. Pulm Pharmacol Ther 24(3):267-271, 2011.

139a. Morice AH, Millqvist E, Belvisi MG, et al: Opinia expertului asupra sindromului de hipersensibilitate la tuse în medicina respiratorie. Eur Respir J 2014. pii:erj02186-2013. [Epub înainte de tipărire].

McGarvey L, et al: Există caracteristici clinice ale unui reflex sensibilizat de tuse? Pulm Pharmacol Ther 22(2):59-64, 2009.

Lee B, Woo P: Tusea cronică ca semn al neuropatiei senzoriale laringiene: diagnostic şi tratament. Ann Otol Rhinol Laryngol 114(4):253-257, 2005.

Bucca CB, et al: Tuse cronică şi laringe iritabil. J Allergy Clin Immunol 127(2):412-419, 2011.

Ryan NM, Vertigan AE, Gibson PG: Tusea cronică şi disfuncţia laringiană se îmbunătăţesc cu tratamentul specific al tusei şi mişcării paradoxale a corzilor vocale. Tuse 5:4, 2009.

Vertigan AE, et al: Eficacitatea managementului patologiei vorbirii pentru tuse cronică: un studiu randomizat controlat cu placebo al eficacităţii tratamentului. Thorax 61(12):1065-1069, 2006.

Ryan NM, et al: Sensibilitatea la reflexul tusei se îmbunătăţeşte cu gestionarea patologiei limbajului vorbirii a tusei cronice refractare. Tuse 6:5, 2010.

Murry T, Tabaee A, Aviv JE: Recalificarea respiratorie a tusei refractare şi a refluxului laringofaringian la pacienţii cu tulburare paradoxală a mişcării corzilor vocale. Laringoscop 114(8):1341-1345,

2004.

Chamberlain S, Garrod R, Birring SS: Terapia de suprimare a tusei: funcţionează? Pulm Pharmacol Ther 26(5):524-527, 2013.

Chung KF: Tuse clinică VI: necesitatea unor noi terapii pentru tuse: antitusive specifice bolii şi simptome. Handb Exp Pharmacol 187:343-368, 2009.

Molassiotis A, et al: Ghidurile experţilor clinici pentru managementul tusei în cancerul pulmonar: raport al unui grup de lucru din Regatul Unit privind tusea. Tuse 6:9, 2010.

Leech J, Mazzone SB, Farrell MJ: Efectul condiţionării placebo asupra impulsului de a tuse provocat de capsaicină. Cufăr 142(4):951-957, 2012.

McLeod RL, Correll CC, Jia Y, Anthes JC: antagonişti TRPV1 ca potenţiali agenţi antitusivi. Lung 186(Suppl 1):S59-S65, 2008.

Eddy NB, Friebel H, Hahn KJ, Halbach H: Codeina şi alternativele sale pentru ameliorarea durerii şi a tusei. 3. Acţiunea antitusivă a codeinei — mecanism, metodologie şi evaluare. Bull World Health Organ 40:425-454, 1969.

152a. Dicpinigaitis PV, Morice AH, Birring SS şi colab.: Medicamente antitusive - trecut, prezent şi viitor. Pharmacol Rev 66(2):468-512, 2014.

Empey DW, Laitinen LA, Young GA şi colab.: Comparaţie a efectelor antitusive ale fosfatului de codeină 20 mg, dextrometorfanului 30 mg şi noscapinei 30 mg folosind tuse indusă de acid citric la subiecţii normali. Eur J Clin Pharmacol 16:393-397, 1979.

Smith J, Owen E, Earis J, Woodcock A: Efectul codeinei asupra măsurării obiective a tusei în boala pulmonară obstructivă cronică. J Allergy Clin Immunol 117:831-835, 2006.

Morice AH, Menon MS, Mulrennan SA şi colab.: Terapia cu opiacee în tusea cronică. Am J Respir Crit Care Med 175:312-315, 2007.

Eddy NB, Friebel H, Hahn KJ, Halbach H: Codeina şi alternativele sale pentru ameliorarea durerii şi a tusei. 4. Potenţiale alternative pentru ameliorarea tusei. Bull World Health Organ 40:639-719, 1969.

Aylward M, Maddock J, Davies DE şi colab: Dextrometorfan şi codeină: comparaţie a cineticii plasmatice şi a efectelor antitusive. Eur J Respir Dis 65:283-291, 1984.

Matthys H, Bleicher B, Bleicher U: Dextrometorfan şi codeină: evaluarea obiectivă a activităţii antitusive la pacienţii cu tuse cronică. J Int Med Res 11:92-100, 1983.

Catena E, Daffonchio L: Eficacitatea şi tolerabilitatea levodropropizinei la pacienţii adulţi cu tuse neproductivă. Comparaţie cu dextrometorfanul. Pulm Pharmacol Ther 10:89-96, 1997.

Jeyakumar A, Brickman TM, Haben M: Eficacitatea amitriptilinei faţă de supresoarele tusei în tratamentul tusei cronice care rezultă din neuropatia vagală postvirală. Laringoscop 116(12):2108- 2112, 2006.

Ryan NM, Birring SS, Gibson PG: Gabapentin pentru tuse cronică refractară: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Lancet 2012.

Udezue E: inhalare de lidocaină pentru suprimarea tusei. Am J Emerg Med 19:206-207, 2001.

Lim KG, et al: Siguranţa pe termen lung a lidocainei nebulizate pentru adulţii cu tuse cronică dificil de controlat: o serie de cazuri. Cufăr 143(4):1060- 1065, 2013.

Morice AH, Marshall AE, Higgins KS, Grattan TJ: Efectul mentolului inhalat asupra tusei induse de acid citric la subiecţii normali. Thorax 49:1024-1026, 1994.

Undem BJ, Carr MJ: Direcţia nervilor aferenţi primari pentru o nouă terapie antitusivă. Cufăr 137(1):177-184, 2010.

Woodcock A, şi colab.: Eficacitatea unui agonist NOP1 (SCH486757) în tusea subacută. Lung 188(Suppl 1):S47-S52, 2010.

Takemura M, et al: TRPV1 este o ţintă utilă în bolile respiratorii? Pulm Pharmacol Ther 21(6):833-839, 2008.

Preti D, Szallasi A, Patacchini R: Canalele TRP ca ţinte terapeutice în tulburările căilor respiratorii: o revizuire a brevetelor. Expert Opin Ther Pat 22(6):663-695, 2012.

168a. Khalid S, Murdoch R, Newlands A şi colab.: Antagonismul potenţial al vaniloidului 1 al receptorului tranzitoriu (TRPV1) la pacienţii cu tuse cronică refractară: un studiu controlat randomizat dublu-orb. J Allergy Clin Immunol 134(1):56-62.e4, 2014.

Birrell MA, et al: Agonistii TRPA1 evoca tusea la cobai si voluntari umani. Am J Respir Crit Care Med 180(11):1042-1047, 2009.

Muroi Y, şi colab.: Silenţia selectivă a Na(V)1.7 scade excitabilitatea şi conducerea în neuronii senzoriali vagali. J Physiol 589(Pt 23): 5663-5676, 2011.

Smith JA, et al: Efectele antitusive ale memantinei la cobai. Cufăr 141(4):996-1002, 2012.

INTRODUCERE

Durerea este o experienţă subiectivă complexă, care variază de la o persoană la alta în ceea ce priveşte calitatea, intensitatea, durata, locaţia, frecvenţa şi caracteristicile asociate. Percepţia sa este influenţată de cultura subiectului, contribuţiile emoţionale şi cognitive, statutul socioeconomic, mediul familial, factorii psihologici predominanţi, anticiparea şi experienţa anterioară şi contextul clinic.

Durerea toracică se caracterizează printr-o senzaţie neplăcută care este fie localizată pe torace, fie se crede că provine din structurile situate acolo. Poate anunţa prezenţa unei boli severe, ocazional care pune viaţa în pericol. Diagnosticul durerii toracice este adesea complicat de prezentările vagi şi de localizarea anatomică neclară a multor cauze ale acesteia.

EPIDEMIOLOGIE

Există incertitudini cu privire la prevalenţa exactă a durerii în piept. Într-un studiu pe 500 de gospodării selectate aleatoriu din Burlington, Canada, 16% din 827 de respondenţi au raportat că au experimentat durere în cele 2 săptămâni premergătoare sondajului.1 Durerea persistentă a fost de aproximativ de două ori mai frecventă decât durerea temporară, iar durerea în piept a fost al cincilea cel mai frecvent tip de durere temporară. În studiile asupra durerii acute care a fost suficientă pentru a justifica îngrijiri medicale, durerea în piept este întotdeauna un factor important.

Un sondaj efectuat pe 1016 înscrişi aleatoriu într-un plan de îngrijire a sănătăţii din Seattle, Washington, a arătat că aceştia au raportat o incidenţă ridicată a durerii care a durat o zi întreagă sau de mai multe ori în ultimele 6 luni2; cea mai frecventă plângere a fost durerea de spate, urmată de dureri de cap, dureri abdominale, dureri faciale şi dureri în piept. Durerea toracică a reprezentat 12% din cazurile raportate, dar a fost cel mai frecvent loc de durere care i-a determinat pe respondenţi (35%) să solicite asistenţă medicală. Durerea este, de asemenea, un motiv comun pentru ca persoanele să viziteze secţiile de urgenţă ale spitalelor. Într-un sondaj de 36.271 de evaluări aleatorii, durerile de stomac, alte dureri abdominale şi durerile în piept au fost motivele cel mai des citate; s-au prezentat cu o frecvenţă aproape egală şi, împreună, au reprezentat 10,7% din toate vizitele la urgenţe.3

NEUROBIOLOGIA DURILOR

Durerea nu este o simplă senzaţie. Componentele neurobiologice şi funcţionale ale canalelor senzoriale pentru durere nu sunt nici fixe, nici imuabile. Sistemul nervos, de la nivelul nociceptorului (receptorul care răspunde la stimuli nocivi) până la locurile supraspinale de integrare, se caracterizează prin răspunsul său dinamic (plasticitatea) la afectarea tisulară.

Durerea care apare din organele viscerale (de exemplu, inima sau tractul gastrointestinal) diferă în multe privinţe de cea care decurge din structurile somatice, cum ar fi pielea.

Durerea viscerală este dificil de localizat, are un caracter difuz şi se referă de obicei la structurile somatice. În plus, este adesea asociată cu răspunsuri autonome şi motorii mai mari decât durerea somatică. Aceste diferenţe între durerea viscerală şi somatică sunt asociate cu trăsături caracteristice ale inervaţiilor senzoriale care sunt unice viscerelor.

DUREREA SOMATICĂ

Structurile somatice, cum ar fi pielea, sunt învestite cu o mare varietate de nociceptori, fiecare cu sensibilităţi selective la stimuli mecanici, termici sau chimici, pe lângă nociceptorul polimodal care răspunde la mai multe modalităţi de stimuli nocivi. nu inofensiv) şi, cel mai important, sensibilizare. Sensibilizarea se referă la o creştere a amplitudinii răspunsului după insulta tisulară, uneori asociată cu o creştere a activităţii spontane, precum şi cu o scădere a pragului de răspuns. Acest atribut al nociceptorilor contribuie la dezvoltarea hiperalgeziei sau la un răspuns crescut la un stimul care este în mod normal dureros.

Când un ţesut este rănit, o serie de substanţe chimice sensibilizante sunt sintetizate la locul leziunii sau eliberate din celulele circulante care sunt atrase de locul leziunii. Acestea includ amine (de exemplu, histamina şi serotonina), peptide (de exemplu, substanţa P şi peptida legată de gena calcitoninei), kinine (de exemplu, bradikinină), neurotrofine, citokine, prostaglandine, leucotriene, aminoacizi excitatori (de exemplu, glutamat) şi radicali liberi. Cu toate acestea, este puţin probabil ca vreun mediator chimic presupus să fie responsabil pentru sensibilizarea nociceptorilor. Deşi substanţa P, de exemplu, este conţinută în majoritatea corpurilor celulari nociceptori, este prezentă şi într-un număr semnificativ de corpuri celulare non-nociceptori. În mod similar, alte neuropeptide, cum ar fi peptida înrudită cu gena calcitoninei, somatostatina şi galaninul, se găsesc mai frecvent în corpurile celulelor ganglionare ale rădăcinii dorsale de dimensiuni mici până la intermediare.

DUREREA VISCERALA

Intrarea în sistemul nervos central de la baroreceptorii aortici, chemoreceptorii gastrici şi receptorii de întindere pulmonară este rar percepută. Cu toate acestea, este evident că aferentele viscerale posedă multe dintre caracteristicile nociceptorilor.

Toate viscerele posedă o dublă inervaţie. Organele cavităţii toracice sunt inervate de fibre aferente vagale cu corpi celulari în nodoză şi ganglioni jugulari precum şi de fibre aferente spinale cu corpi celulari în ganglionii rădăcinii dorsale toracice. Spre deosebire de omologul lor somatic, fibrele aferente viscerale spinale traversează de obicei unul sau ambii ganglioni prevertebrali şi paravertebrali în drum spre măduva spinării. Astfel, spre deosebire de intrarea somatică către sistemul nervos central, care are o singură destinaţie, de obicei spinală, intrarea către sistemul nervos central din organele din cavitatea toracică ajunge în două locaţii, şi anume nucleul tractus solitarii din trunchiul cerebral (input aferent vagal) şi măduva spinării toracice. În consecinţă, există potenţialul de interacţiune în sistemul nervos central al intrărilor din acelaşi organ toracic. Esofagul şi inima posedă, de asemenea, un

sistem nervos intrinsec cu corpi celulari în peretele organului sau în ganglioni din grăsimea epicardică.6

Alte diferenţe între inervaţia somatică şi viscerală se referă la densitatea inervaţiei şi modelul spinal de terminare. În general, numărul de fibre aferente viscerale este disproporţionat mai mic decât numărul de fibre aferente somatice, deşi răspândirea rostrocaudală a terminalelor fibrelor aferente viscerale din măduva spinării este considerabil mai mare decât răspândirea terminalelor centrale din fibrele aferente somatice. Deşi aceasta înseamnă că există mai puţine terminale viscerale centrale în măduva spinării, terminalele fibrelor aferente viscerale au mult mai multe umflături terminale (sugestive de sinapse) decât terminalele nociceptoare somatice şi se răspândesc pe mai multe segmente ale măduvei spinării. dificil de localizat, natura durerii viscerale.

Axonii neuronilor senzitivi viscerali sunt, cu rare excepţii, fie fibre AS subţiri, mielinice, fie fibre C nemielinice. În general, fibrele AS, având ceva mielină, poartă impulsuri moderat rapide, de obicei de durere acută sau ascuţită, dar şi de temperatură. Fibrele C, fără mielină, poartă impulsuri lente, de obicei de durere arsătoare. În general, proporţia fibrelor AS din nervii senzitivi viscerali este mai mică decât proporţia fibrelor C. În plus, fibrele AS sunt fibre cu un prag scăzut de răspuns la stimularea mecanică, în timp ce fibrele C au praguri înalte; cu toate acestea, acest lucru nu este universal.

Spre deosebire de stimulii care afectează ţesuturile care produc durere în structurile somatice, leziunile tisulare nu sunt necesare pentru producerea durerii în viscere. Pentru căile respiratorii inferioare, substanţele iritante conţinute în fum, amoniac şi alte substanţe inhalate sunt capabile să producă disconfort şi durere. Pentru inimă şi mezenter, ischemia poate fi un stimul adecvat.8 Pentru organele goale ale tractului gastrointestinal, dilataţia lumenului organului, care activează receptorii de întindere şi tensiune din muşchii netezi, este de obicei adecvată.

Viscerele goale, inclusiv esofagul, sunt inervate de două populaţii de fibre aferente mecanosensibile, şi anume un grup mai mare (70% până la 80%) de fibre care au praguri scăzute de răspuns (adică, în intervalul fiziologic) şi un grup mai mic (20% până la 30%) de fibre care nu au răspunsuri în intervalul respectiv9. Fibrele aferente viscerale mecanosensibile pot funcţiona în anumite circumstanţe ca nociceptori, iar fibrele mecanosensibile cu prag scăzut şi înalt contribuie la disconfort şi durere care apar din viscere.

Nociceptorii silenţi, o categorie relativ nouă de receptori/fibre aferente, pot contribui, de asemenea, la senzaţiile alterate din structurile viscerale. După afectarea ţesutului, aferentele insensibile mecanic încep de obicei să se descarce spontan şi dobândesc sensibilitate la stimularea mecanică. Cu toate acestea, contribuţia unor astfel de fibre aferente „tăcute" sau „adormite" la senzaţiile alterate care apar din viscere este incertă în prezent.11,12.

HIPERALGEZIE

Unii indivizi sunt în mod uniform mai sensibili (adică au praguri scăzute pentru durerea produsă de stimul) decât alţii. Hiperalgezia, răspunsul îmbunătăţit la un stimul care este în mod normal nociv, constă din componente primare şi secundare. Hiperalgezia primară se referă la o sensibilitate sporită la stimuli aplicaţi la locul leziunii tisulare (de exemplu, o incizie). Hiperalgezia secundară, dimpotrivă, se referă la sensibilitatea sporită la stimuli aplicaţi ţesutului nevătămat adiacent şi ocazional la distanţă de locul leziunii. Mecanismele periferice (sensibilizarea nociceptorilor şi a fibrelor aferente care inervează ţesutul insultat) şi mecanismele centrale (modificări ale excitabilităţii neuronilor spinali şi supraspinali) contribuie la hiperalgezia primară şi, respectiv, secundară. S-a demonstrat că fibrele aferente care inervează viscerele pelvine se sensibilizează atunci când organele sunt inflamate experimental. După inflamaţie, atât fibrele aferente mecanosensibile cu prag scăzut, cât şi cele cu prag înalt din nervul pelvin prezintă răspunsuri exagerate la distensie în raport cu răspunsurile aceloraşi fibre aferente înainte de inflamaţie. Se crede că această modificare a excitabilităţii neuronilor apare în principal prin acţiunea lui

glutamat la receptorul N-metil-D-aspartat. Contribuţiile receptorilor non-N-metil-D-aspartat, AMPA sau kainatul şi ale receptorului la care acţionează substanţa P (receptorul neurokininei 1) sunt, de asemenea, probabile.13 Glutamatul şi substanţa P sunt co-conţinute în multe celule ganglionare ale rădăcinii dorsale cu diametru mic şi, probabil, sunt eliberate concomitent în receptorii spinali dorsali, unde nu sunt receptorii terminali ai N-metil-D, unde nu sunt pot acţiona ca autoreceptori pentru a facilita eliberarea ulterioară atât a glutamatului, cât şi a substanţei P.14 În plus, există dovezi că substanţa P poate acţiona sinergic cu glutamatul pentru a îmbunătăţi răspunsurile neuronilor spinali.15

Practic, toţi neuronii măduvei spinării care primesc un input visceral primesc, de asemenea, input de la structurile somatice, inclusiv pielea, muşchii şi articulaţiile. Această convergenţă a intrărilor în cornul dorsal spinal include atât căile viscerosomatice, cât şi căile visceroviscerale şi se crede că este baza senzaţiei menţionate care caracterizează durerea viscerală. O astfel de convergenţă sugerează că leziunea ţesutului somatic ar putea duce la hiperalgezie viscerală şi, dimpotrivă, că leziunea unui viscus ar putea duce la hiperalgezie somatică.

Transmiterea nociceptivă spinală poate fi modulată prin stimulare electrică sau chimică la nivelul creierului mediu sau medular.16 Atât influenţele facilitatoare, cât şi cele inhibitorii asupra transmiterii nociceptive spinale sunt prezente şi probabil joacă un rol important în menţinerea hiperalgeziei secundare.17 Activarea electrică a fibrelor aferente vagale implică în mod similar modularea descendentă facilitatoare şi inhibitorie a transmisiei spinale. Răspunsurile neuronilor din cornul dorsal toracic fie la distensia esofagiană18, fie la iritaţia căilor respiratorii inferioare cauzate de amoniac sau fum19 sunt modificate atunci când măduva spinării cervicale este blocată sau secţionată sau când vagii sunt tăiaţi. Răspunsurile la stimularea esofagiană sau respiratorie ar fi de aşteptat să crească atunci când măduva spinării cervicale a fost blocată, deoarece influenţele inhibitorii tonice descendente sunt de obicei prezente; în mod neaşteptat, răspunsurile au fost mai frecvent reduse, sugerând prezenţa unei influenţe descendente facilitatoare care este asociată cu

intrarea vagală la trunchiul cerebral. Într-o lucrare conexă, atât intrarea aferentă vagală, cât şi inputurile aferente ale nervului cardiac spinal contribuie la senzaţia de durere cardiacă, în special trimiterea unei astfel de dureri către gât şi maxilar.20

MĂSURAREA DURILOR

Durerea s-a dovedit a fi atât greu de definit, cât şi greu de măsurat. Deoarece durerea poate fi cuantificată doar indirect, a fost dificil să se determine instrumentul optim de măsurare pentru toate tipurile de senzaţii de durere. Două tehnici utilizate pe scară largă, şi anume scalele de evaluare şi chestionarele, sunt adesea folosite în studiile clinice şi epidemiologice ale durerii toracice.

Scalele de evaluare constituie cea mai simplă măsurare a durerii. Una dintre cele mai uşor de utilizat este cuantificarea intensităţii durerii printr-o scală de evaluare gradată, cum ar fi scala populară vizuală analogică.21 Cu toate acestea, senzaţia de durere are mult mai multe componente decât doar intensitatea ei; astfel, o scară de evaluare unidimensională lasă multe aspecte ale senzaţiei nedocumentate.

Pentru a aborda calităţile multidimensionale ale durerii, au fost elaborate chestionare.22 Chestionarul McGill Pain, cea mai utilizată metodă în limba engleză pentru studiul epidemiologiei durerii, a fost dezvoltată în anii 197023 şi s-a dovedit a fi fiabil şi util.24 Deşi chestionarele sunt o modalitate puternică de obţinere a datelor atât asupra calitative cât şi cantitative, deoarece nu este întotdeauna posibil să compare rezultatele studiilor cu aceleaşi aspecte ale durerii. diferenţe în modul în care au fost angajaţi.

SINDROME DE DURERE TORACICA

Durerea care apare din diferitele viscere din cavitatea toracică şi din peretele toracic este adesea similară calitativ şi prezintă modele suprapuse de referire, localizare şi calitate, având în vedere proximitatea diferitelor organe şi capriciile de percepţie a durerii de origine viscerală. Acest lucru duce la dificultăţi în diagnosticul diferenţial al durerii toracice (Tabelul 31-1). Cu toate acestea, multe sindroame de durere toracică sunt suficient de distinctive din punct de vedere clinic, încât eforturile de diagnostic se bazează adesea pe descrierea precisă a tiparului caracteristic al durerii. Importanţa istoricului medical în dezlegarea diferitelor cauze ale durerii în piept nu poate fi subliniată. Locaţiile la care se referă diferite sindroame dureroase în piept sunt ilustrate în Figura 31-1.

TULBURĂRI PLEUROPULMONARE

Deşi parenchimul pulmonar şi pleura viscerală sunt considerate a fi insensibile la stimulii nocivi obişnuiţi, studiile imunohistochimice de la modelele animale de denervare vagală şi talc-pleurodeză indică prezenţa fibrelor nervoase în pleura viscerală care pot fi capabile să conducă stimuli dureroase. bronhiile sunt inervate cu mecanoreceptori care răspund la întindere (inflare sau deflare a plămânilor), precum şi chemoreceptori numiţi receptori J care răspund la o varietate de substanţe chimice care induc durere, inclusiv bradikinină, prostaglandine, serotonină şi capsaicina. senzaţie de senzaţie în piept şi durere. În plus,

mecanoreceptorii care se adaptează rapid şi care răspund la deflaţia pulmonară sunt, de asemenea, „receptori iritanti" şi semnalează durerea respiratorie. Receptorii J s-au propus să contribuie la disconfort şi durere care însoţeşte dificultăţile respiratorii.27-29

Aceşti receptori sunt, la rândul lor, inervaţi de fibre aferente splanhnice vagale şi spinale. Fibrele nervoase care călătoresc în nervii vagi, inclusiv axonii mielinizaţi care transportă impulsuri de la receptorii de întindere care se adaptează lent în căile respiratorii conducătoare, axonii mielinizaţi care conduc de la receptorii de tuse iritantă cu adaptare rapidă din trahee şi bronhii şi axonii nemielinizaţi care deservesc reţeaua extinsă de receptori C, „pulmonari" şi fibrele C. fibrele), sunt cele mai importante.30

Cauzele pulmonare ale durerii toracice pot fi legate de ţesutul pleural, vasele pulmonare sau parenchimul pulmonar. Cauzele durerii în piept legate de parenchimul pulmonar includ infecţia, cancerul sau bolile cronice, cum ar fi sarcoidoza. Acestea sunt discutate mai detaliat în altă parte a manualului.

Tabelul 31-1 Cauze frecvente ale durerii toracice

TULBURĂRI PLEUROPULMONARE

Pleurezie

Infecţie

Embolie pulmonară

Pneumotorax spontan

Boala vasculară de colagen

Siclemie

Febra mediteraneană familială

Malignitate (de exemplu, mezoteliom)

Hipertensiune pulmonară

Embolie pulmonară

Hipertensiunea pulmonară primară

sindromul Eisenmenger

TRAHEOBRONHITA

Infecţie

Inhalarea de iritanti

Malignitate

INFLAMAŢIA SAU TRAUMAŢIA PERETELUI TORACIC

Fractură de coastă

Leziuni musculare (mialgie)

Infecţie

Malignitate

Siclemie

Nevrita-radiculita

Infecţia cu herpes zoster

TULBURĂRI CARDIOVASCULARE

Angina pectorală

Varianta angină

Infarctul miocardic

Boala valvei aortice

Prolapsul valvei mitrale

Cardiomiopatie hipertrofică

Pericardită

Toxicitatea cocainei

TULBURĂRI ALE AORTEI

Disecţia aortică

TULBURĂRI GASTROINTESTINALE

Esofagită de reflux

Tulburări de motilitate esofagiană

Colecistita

Boala ulcerului peptic

Pancreatită

Tulburări ale motilităţii intestinale

CAUZE DIVERSE ALE DURILOR PENTRU PIPT

Obstrucţia orificiului toracic

Emfizem mediastinal

iatrogen

Pleurezie

Pleurezia rezultă din inflamarea pleurei parietale. Procesele inflamatorii de la periferia plămânului care implică pleura viscerală supraiacentă (de exemplu, pneumonia) determină frecvent inflamarea pleurei parietale adiacente care, la rândul său, provoacă dureri pleuritice transmise de nervii somatici. Pleura parietală care căptuşeşte interiorul cutiei toracice şi acoperă porţiunea exterioară a fiecărui hemidiafragm este inervată de nervii intercostali vecini; atunci când fibrele dureroase din aceste regiuni sunt stimulate, durerea pleuritică este localizată în distribuţiile cutanate ale neuronilor implicaţi peste peretele toracic. În schimb, pleura parietală care căptuşeşte regiunea centrală a fiecărui hemidiafragm este inervată de fibre care călătoresc cu nervii frenici; atunci când această porţiune a diafragmei este stimulată (de exemplu, prin inflamaţie adiacentă), durerea rezultată se referă la umărul sau gâtul ipsilateral. Această referire la durere apare probabil deoarece inputul aferent visceral transportat de nervul frenic converge cu inputul somatic transportat de nervii supraclaviculari care inervează pielea umărului pe neuronii cornului dorsal spinal C3-5 (adică, convergenţa viscerosomatică, o caracteristică comună a durerii viscerale care duce la senzaţii de referinţă). Astfel, atunci când această porţiune a diafragmei este stimulată (de exemplu, prin inflamaţie adiacentă), durerea rezultată se referă la umărul sau gâtul ipsilateral.

Din cauza inervaţiei somatice a pleurei parietale, precum şi a localizării majorităţii afecţiunilor plămânilor sau ale peretelui toracic la un hemitorace sau altul, durerea pleuritică tinde să fie limitată la regiunea afectată mai degrabă decât să fie difuză, cu excepţia trimiterii către gâtul sau umărul ipsilateral. Durerea poate fi descrisă în mod diferit ca „ascuţită", „surdă", „dureroasă", „arsătoare" sau pur şi simplu o „prindere". Există o relaţie distinctă şi inconfundabilă cu mişcările de respiraţie, iar respiraţia adâncă agravează de obicei durerea pleuritică.31 Tusea şi strănutul pot provoca stres intens. Mişcările trunchiului, cum ar fi aplecarea, aplecarea sau întoarcerea în pat, agravează durerea pleuritică, atât de mult încât pacienţii preferă adesea poziţia corpului în care mişcarea regiunii afectate este cea mai mică.

Un debut imediat al durerii pleuritice sugerează leziuni traumatice sau pneumotorax spontan. Un debut brusc, adesea asociat cu dispnee şi tahipnee, caracterizează, de asemenea, prezentarea clinică a emboliei pulmonare.32 Un debut mai lent, dar totuşi acut, de la câteva minute până la câteva ore, anunţă adesea dezvoltarea unei pneumonii bacteriene dobândite în comunitate (de obicei pneumococică), mai ales atunci când este

însoţită de febră şi frisoane. Durerea pleuritică acută recurentă este o caracteristică a febrei mediteraneene familiale.33 În cele din urmă, un debut treptat pe parcursul zilelor sau săptămânilor, adesea asociat cu caracteristici ale bolii cronice, cum ar fi febră de grad scăzut, slăbiciune şi scădere în greutate, sugerează tuberculoză sau malignitate.

Hipertensiune pulmonară

Persoanele cu hipertensiune pulmonară pot prezenta durere substernală zdrobitoare sau constrângătoare, care uneori iradiază spre gât sau braţe, asemănând astfel cu durerea ischemiei miocardice.34 Durerea din hipertensiune pulmonară a fost raportată la pacienţii cu afecţiuni acute (de exemplu, embolii pulmonare multiple sau masive) şi cronice (de exemplu, sindromul Eisenmenger, steculita vasculită pulmonară sau mitrală). În plus, aproximativ jumătate dintre pacienţii cu hipertensiune pulmonară primară pot prezenta dureri toracice precordiale.35

În hipertensiunea pulmonară acută rezultată din embolie pulmonară masivă, durerea poate fi cauzată de distensia bruscă a arterei pulmonare principale şi de stimularea mecanoreceptorilor.

În hipertensiunea pulmonară primară, durerea toracică poate fi legată fie de (1) ischemiei ventriculare drepte, deoarece fluxul sanguin coronarian este incapabil să satisfacă nevoile metabolice ale masei musculare ventriculare drepte supraîncărcate, deoarece aceasta din urmă se străduieşte să menţină o presiune arterială pulmonară sistolica şi diastolică suficiente36 sau (2) comprimarea arterei coronare principale stângi de către artera pulmonară trunchiară dilatată37.

Deşi durerea precordială legată de debutul brusc al hipertensiunii pulmonare se poate dezvolta în cazurile acute

Umăr

Inflamaţie diafragmatică Vâscos perforat

Sindromul ieşirii toracice Bursita acromială

Piept

Sindrom coronarian acut Disecţia aortică

Pneumotorax spontan

Toxicitatea cocainei

Hipertensiune pulmonară acută/cronică (inclusiv embolie pulmonară) Pneumonie

Pericardită acută Boala cardiacă valvulară

Traheobronşită Tulburări esofagiene Costocondrită Crampe ale muşchilor intercostali Deformarea pectusului

embolia pulmonară, durerea asociată emboliei este mult mai probabil să aibă un caracter pleuritic, indiferent dacă există sau nu infarct pulmonar.38

Stenoza arterei pulmonare poate provoca, de asemenea, dureri substernale, probabil prin acelaşi mecanism de suprasolicitare prin presiune prin care hipertensiunea pulmonară cu hipertrofie ventriculară dreaptă provoacă durere.39

TRAHEOBRONHITA

Durerea de origine traheală este resimţită în general pe linia mediană, anterior, de la laringe până la xifoid. Dimpotrivă, durerea de la oricare dintre bronhiile principale este resimţită în pieptul anterior ipsilateral lângă stern sau în gâtul anterior lângă linia mediană.40 Indiferent de originea ei, durerea asociată traheobronşitei este de obicei descrisă ca „brută" sau „arsătoare", dar poate fi „surdă" sau „dureroasă" şi exagerată de respiraţia profundă. Acest tip de disconfort denotă de obicei prezenţa traheobronşitei virale sau bacteriene sau, mai rar, a unei malignităţi, dar poate fi experimentat şi în timpul expunerii la gaze nocive. Se crede că durerea traheobronşică este mediată de fibrele C bronşice. Durerea traheală indusă experimental poate fi abolită prin blocarea vagală41 sau prin vagotomie.42

INFLAMAŢIA SAU TRAUMAŢIA TORACEI

WALL (vezi capitolul 98)

Inflamaţia sau traumatismul articulaţiilor, muşchilor, cartilajelor, oaselor şi fasciilor care constituie cuşca toracică poate provoca dureri toracice.43-45 Fibromialgia, fibrozita şi alte tulburări reumatologice ale cuştii toracice, cum ar fi spondilita anchilozantă, sunt cunoscute că cauzează durerea acută sau discomfortul chestronic46. inflamaţia procesului xifoid (xifodinie)47 şi tromboflebita superficială a peretelui toracic (sindromul Mondor)48 pot fi, de asemenea, surse mai puţin frecvente de durere toracică. Ocazional, durerea legată de respiraţie poate fi resimţită de-a lungul marginilor costale după efort intens.49 În plus, malignitatea metastatică se poate prezenta ca leziuni dureroase ale peretelui toracic, uneori cu fracturi spontane ale coastelor. O altă sursă confuză de durere în piept este artrita infecţioasă a articulaţiei sternoclaviculare sau a joncţiunilor costocondrale, care este o problemă tot mai mare în rândul consumatorilor de droguri injectabile.50

Cu costocondrita, durerea peretelui toracic apare din joncţiunile cartilaginoase costocondrale. De obicei, este descrisă ca „plictisitoare, cu o calitate care roade şi dureroasă". Există puţină relaţie, dacă este deloc, cu mişcările respiratorii sau cu alte mişcări ale corpului. Sensibilitatea la palpare este clar localizată la unul sau mai multe dintre cartilajele costale.51 Pot exista roşeaţă, umflare şi mărire a cartilajelor costale

(sindromul Tietze). Cele mai frecvente situsuri ale pericondritei costisternale sunt al doilea, al treilea şi al patrulea cartilaj, dar poate fi implicată orice parte a scutului cartilaginos mare de-a lungul porţiunilor centrale şi inferioare ale cuştii toracice anterioare.

Durerea nevritei sau radiculitei intercostale, care provine adesea din tulburări ale coloanei cervicodorsale sau ale rădăcinilor nervoase, este de obicei percepută în cutia toracică. Durerea superficială, spontană, lancinantă sau asemănătoare şocului electric, a nevritei intercostale este resimţită de obicei peste distribuţia cutanată a nervilor implicaţi şi poate fi agravată prin respiraţii adânci, tuse şi strănut. Spre deosebire de pleurezie, durerea nevritică nu este de obicei agravată de respiraţia obişnuită; diagnosticul este susţinut de prezenţa hiperalgeziei sau a anesteziei la examinarea pielii. La unii pacienti cu nevrita/radiculita, diagnosticul devine evident la 2 sau 3 zile mai tarziu odata cu dezvoltarea eruptiei veziculoase caracteristice herpes zoster peste dermatomul implicat. Radiculita dureroasă este de asemenea recunoscută ca o manifestare precoce importantă a bolii Lyme.52

Leziunile coastelor (fractura) şi muşchii cuştii toracice (încordare, lacrimi sau hematom) sunt cauze frecvente ale durerii toracice localizate. Relaţia dintre durere şi traumă este evidentă în cele mai multe cazuri, dar diagnosticul poate fi evaziv, mai ales dacă evenimentul instigator este relativ minor (de exemplu, episod neobservat de tuse) sau când debutul durerii este întârziat.

TULBURĂRI CARDIOVASCULARE

Fibrele aferente mecanosensibile şi chimiosensibile sunt prezente în miocard.27,53 Se crede că stimulii chimici sunt cele mai importante cauze ale durerii cardiace, dar distensia sau distorsiunea mecanică pot juca, de asemenea, un rol.54 Fibrele senzoriale călătoresc de la inimă la măduva spinării prin cei mai mulţi nervi cardiaci, cinci nervii cardiaci, cinci ganglionii superiori şi cel simpatic superior şi cel final superior. rădăcinile dorsale toracice; fibrele aferente ajung şi la creier prin nervii vagi.55 Durerea cardiacă este probabil asociată cu activitatea fibrelor aferente conţinute în inervaţia aferentă spinală a inimii.

Sindromul coronarian acut

Sindromul coronarian acut include toate afecţiunile cu ischemie miocardică cauzată de obstrucţia fluxului sanguin coronarian. Angina pectorală datorată ischemiei miocardice este de obicei descrisă ca „presiune", „strângere" sau „constricţie" severă cu intensitate maximă retrosternală sau peste marginea parasternală stângă. Pot fi prezente radiaţii la gât, maxilar, umăr sau în partea interioară a unuia sau ambelor braţe. Este de obicei indusă de exerciţii fizice, dar poate fi provocată de mese grele, entuziasm sau emoţie extremă. Durerea tinde să reapară cu provocări repetate, deşi severitatea ei poate varia. Durerea dispare de obicei în 2 până la 10 minute cu repaus, iar ameliorarea este accelerată prin tratamentul cu nitroglicerină sublinguală.56 Majoritatea pacienţilor cu angină pectorală stabilă au o reducere semnificativă a cel puţin unei artere coronariene majore.57 Prinzmetal sau angina variantă este similară ca calitate şi localizare cu angina pectorală tipică, dar apare mai

degrabă în repaus decât în timpul exercițiului fizic sau în dezechilibrul miocardic crescut. între oferta și cererea de oxigen miocardic se presupune că provine din vasospasmul arterei coronare epicardice, suprapus de obicei îngustarea necritică a vasului ateromatos. Durerea nu însoțește întotdeauna ischemia miocardică și multe episoade de ischemie detectabile electrocardiografic la pacienții cu angină pectorală stabilă sunt asimptomatice (ischemie „silențioasă").59 În schimb, mulți indivizi cu durere toracică asemănătoare anginei au artere coronare normale sau aproape normale atunci când sunt studiate prin arteriografie. Aproximativ 30% dintre aceste cazuri noncoronare sunt clasificate ca „sindrom X"60, cu dezvoltarea durerii în piept atribuită fie spasmului microvascular coronarian, fie percepției intense a durerii.60,61.

Durerea infarctului miocardic acut este similară ca localizare cu cea a anginei pectorale, dar este de obicei mult mai severă ca intensitate, nu este ameliorată prin repaus sau nitroglicerină, necesită adesea doze mari de opiacee pentru control și este frecvent asociată cu transpirație abundentă, greață, dispnee și slăbiciune profundă.56 când este severă, această scădere a complianței poate crește suficient presiunea de umplere a ventriculului stâng pentru a crește presiunea vasculară atrială stângă și pulmonară și a provoca edem pulmonar. Infarctul miocardic masiv poate duce, de asemenea, la hipotensiune arterială insolubilă și șoc. Infarctul miocardic acut poate fi, de asemenea, silențios62, în special la pacienții cu diabet zaharat.63

Boala cardiacă valvulară

Durerea toracică poate apărea și din alte afecțiuni ale arterelor non-coronare, inclusiv prolapsul valvei mitrale, miocardita56, pericardita și cardiomiopatia hipertrofică.64 Poate fi legată și de consumul de cocaină.

Pacienții cu stenoză aortică se pot plânge de dureri asemănătoare anginei la efort. Frecvența durerii toracice este mai mare în cazul stenozei aortice decât în cazul oricărei alte boli valvulare cardiace și se găsește la două treimi dintre pacienții cu boală severă.56 Ori de câte ori un pacient prezintă angină progresivă, dispnee sau sincopă, trebuie luată în considerare stenoza aortică. În schimb, pacienții cu stenoză mitrală sau stenoză pulmonară prezintă rareori dureri în piept.

Pericardită

Durerea de pericardită este cel mai frecvent pleuritică și apare din răspândirea procesului inflamator de-a lungul pericardului până la pleura parietală adiacentă. În mod obișnuit, durerea este mai gravă în poziția culcat și în decubit pe partea stângă și este atenuată parțial sau complet stând în picioare, aplecându-se în față sau întins pe partea dreaptă. Ocazional, durerea pericardică poate fi confundată cu durerea anginoasă, dar radiațiile la nivelul brațelor sunt mai puțin frecvente. Deși există puțini nociceptori în pericard, se pare că există nociceptori în porțiunea diafragmatică a stratului său parietal, care este inervată de axonii senzoriali care călătoresc în nervii frenici.65 Stimularea acestor fibre provoacă dureri care pot fi ascuțite și stabile și care se referă la marginile (mușchilor) trapezului. Se

pretinde că durerea în această locaţie este specifică pericarditei, deoarece alte boli cauzează rareori disconfort în acea zonă56 (vezi Figura 31-1).

Frecarea pericardică, care indică probabil pericardita subiacentă, sunt mai frecvente decât durerea pericardică în primele zile după infarctul miocardic acut şi cu agravarea uremiei.56,66 Alte cauze de pericardită, de obicei asociate cu durerea pericardică, sunt infecţiile, adesea virale, dar şi bacteriene,67 şi bolile ţesutului conjunctiv (de exemplu, lupusul conjunctiv). Pericardita, de obicei cu febră, se poate dezvolta şi după intervenţia chirurgicală pe cord deschis (sindromul postpericardiotomie) şi după infarctul miocardic (sindromul Dressler), ambele considerate a fi tulburări autoimune.68 Adesea, nu se poate pune un diagnostic, iar pericardita este considerată idiopatică.

Toxicitatea cocainei

Toxicitatea cocainei este asociată cu mai multe vizite la departamentul de urgenţă pentru reacţii adverse decât orice alt drog ilicit, iar principala dintre plângerile care se prezintă este durerea toracică. poate fi însoţită de dificultăţi de respiraţie şi diaforeză. Interesant este că prezentarea clinică poate să nu difere între persoanele care dezvoltă infarct miocardic documentat de markeri biochimici şi cele care nu.

Durerea toracică indusă de cocaină este, fără îndoială, provocată de efectele combinate ale creşterii necesarului miocardic de oxigen datorită creşterii frecvenţei cardiace şi a presiunii arteriale sistolice şi medii şi scăderii aportului miocardic de oxigen din cauza vasoconstricţiei arterelor coronare epicardice.71

În ciuda consumului pe scară largă a cocainei şi a asocierii cauzale frecvente (chiar şi în rândul consumatorilor ocazionali) cu durerea în piept, pacienţii cu durere în piept care solicită asistenţă medicală sunt rareori interogaţi cu privire la consumul recent de cocaină. În consecinţă, în stabilirea simptomelor cardiace, identificarea expunerii la cocaină este un obiectiv legitim al anamnezei cardiovasculare. În plus, aceasta este o întrebare importantă de pus, deoarece există un consens că agenţii de blocare Ş-adrenergici, care sunt indicaţi în sindroamele arterelor coronare acute, pot agrava ischemia miocardică indusă de cocaină, lăsând neopus sistemul a-adrenergic şi potenţial agravând hipertensiunea arterială şi vasoconstricţia coronariană. Astfel, pentru durerile toracice induse de cocaină, nitroglicerina şi medicamentele care blochează canalele de calciu (de exemplu, verapamil) constituie tratamentele de elecţie. Încetarea consumului de cocaină este esenţială pentru prevenirea secundară.

Tulburări ale aortei

Disecţia aortei este de obicei asociată cu durere care este aproape întotdeauna bruscă şi extrem de severă la debut. Durerea poate fi descrisă, în mod adecvat, ca „sfâşiere" sau „sfâşiere" şi adesea se răspândeşte pe scară largă, la gât, gât, maxilar, spate sau abdomen, pe măsură ce disecţia se extinde de la punctul său de origine. Durerea toracică asemănătoare anginei poate apărea, de asemenea, ca urmare a reducerii fluxului sanguin al arterei coronare, ca urmare a aortitei sifilitice sau a vasculitei Takayasu.

DUREREA TORACĂ NECARDIACĂ

Termenul de durere toracică noncardică este folosit pentru a descrie o entitate asemănătoare anginei. Durerea toracică noncardică în Statele Unite are o incidenţă anuală estimată la 450.000 de cazuri şi provoacă o morbiditate considerabilă pe termen lung, precum şi utilizarea asistenţei medicale. Există trei categorii principale de boli extracardiace care provoacă dureri toracice asemănătoare anginei: (1) tulburări musculo-scheletice ale peretelui toracic, care pot reprezenta 10% până la 20% din cazuri; (2) o varietate de tulburări esofagiene, în special refluxul gastroesofagian, care poate provoca 30% până la 40%; şi (3) factori psihologici, care pot explica până la 50% din total.

TULBURĂRI MUSCULOSCHELETICE

Dintre cauzele musculoscheletice ale durerii toracice, cele mai frecvent confundate cu angina pectorală sunt boala cervicală, costocondrita, bursita subacromială, crampele musculare intercostale sau malformaţiile congenitale precum pectus excavatum sau carinatum. Cel mai bun mod de a distinge durerea musculo-scheletică de angina adevărată este prin reproducerea durerii prin palpare sau manipulare a zonei afectate. Un istoric de traumă recentă, infecţie toracică sau tuse poate sprijini, de asemenea, acest diagnostic.

TULBURĂRI GASTROINTESTINALE

Receptorii sunt prezenţi în esofag şi pot provoca durere atunci când sunt activaţi de stimuli mecanici (spasm), chimici (reflux acid) sau termici (lichide fierbinţi). Nervii aferenţi călătoresc atât pe căile vagale, cât şi pe cele spinale (T3-12).73 Durerea care provine din esofag este de obicei referită la structuri de linie mediană, cum ar fi gâtul, gâtul şi regiunile sternale, dar poate implica şi braţele. Stimularea capătului distal al esofagului poate provoca durere direct peste inimă.

Durerea toracică poate apărea fie din refluxul esofagian (cea mai frecventă cauză identificabilă a durerii în piept la esofag), fie din tulburări ale motilităţii esofagiene, cum ar fi spasmul esofagian difuz, acalazia, sfincterul esofagian inferior hiperactiv sau esofagul de spargător de nuci (o tulburare de dismotilitate cu durere peristalică, o presiune esofagiană mare). pectoris prin radiaţia sa la gât şi braţe, precum şi ameliorarea cu nitroglicerină.56 Disconfortul toracic care durează o oră sau mai mult, care lasă un disconfort rezidual dureros surd sau care este asociat cu arsuri la stomac, odinofagie sau disfagie ar trebui să sugereze dureri de origine esofagiană. Cu toate acestea, istoricul clinic singur nu poate distinge în mod sigur durerea care provine din esofag de durerea cardiacă.

În cele din urmă, alte tulburări gastrointestinale, cum ar fi colecistita, boala ulcerului peptic şi pancreatita acută, se pot prezenta cu durere care este percepută la nivelul toracelui inferior.65

FACTORI PSIHOLOGICI

Mulţi pacienţi se confruntă cu dureri în piept pentru care nu se găseşte vreo cauză nici după o evaluare atentă şi amănunţită. Factorii psihologici afectează în mod clar interpretarea de către fiecare persoană a senzaţiilor corporale, iar o cauză psihiatrică ar trebui exclusă în cazurile nediagnosticate de durere în piept.

A fost raportată o asociere între durerea toracică noncardică şi tulburările de anxietate, în special tulburarea de panică. Acest lucru este deosebit de bine descris la pacienţii cu prolaps de valvă mitrală.76 Pacienţii cu boală cardiacă demonstrabilă pot avea şi atacuri de panică. Alternativ, persoanele cu dureri în piept pot avea suferinţă psihologică care este legată de sindromul de panică şi nu de afecţiunea cardiacă.

CAUZE DIVERSE ALE DURILOR PENTRU PIPT

Leziunile obstructive la ieşirea toracală pot comprima plexul brahial şi artera subclavie şi pot provoca dureri în piept şi braţe anterior. Sindromul de evacuare toracică este de obicei cauzat de compresia fasciculului neurovascular de către o coastă cervicală sau o anomalie structurală a primei coaste sau a claviculei. Au fost descrise anomalii neuronale asociate77, iar studiile electrofiziologice sunt utile nu numai pentru a ajuta la diagnostic, ci şi pentru a defini ce pacienţi vor răspunde la decompresia chirurgicală.78 Durerea toracică poate apărea şi din cauze iatrogene, cum ar fi pneumotoraxul după bronhoscopie sau malpoziţia cateterului venos central.79

EVALUAREA SI TRATAMENTUL DURERILOR TORACICE

Având în vedere varietatea mare de cauze şi gravitatea durerii toracice, este necesară o raţiune clinică considerabilă pentru a decide care pacienţi ar trebui evaluaţi temeinic şi ce teste ar trebui utilizate în evaluare. În multe cazuri, terapia empirică poate fi iniţiată chiar şi pe măsură ce evaluarea continuă, cu reajustări ulterioare ale protocoalelor de tratament pe măsură ce se obţin mai multe informaţii care clarifică tabloul clinic.

Evaluarea durerii în piept începe cu un interviu medical complet. Istoricul poate dezvălui nuanţe de calitate, locaţie, durată, evenimente provocatoare şi măsuri de alinare, care servesc la focalizarea evaluării ulterioare. Cu toate acestea, cu puţine excepţii, cum ar fi vătămarea evidentă a peretelui toracic, un diagnostic specific nu poate fi pus cu încredere deplină doar din istoricul clinic. Examenul fizic poate evidenţia semne de boală pleurală, parenchimoasă pulmonară sau căilor respiratorii; afectarea localizată a peretelui toracic; sau semne de prolaps de valvă mitrală, stenoză de valvă aortică sau alte anomalii cardiace.

Pentru adulţii care se prezintă la departamentul de urgenţă cu dureri toracice de nou-apariţie, preocuparea imediată este identificarea şi caracterizarea afecţiunilor care pot pune viaţa în pericol, cum ar fi infarctul miocardic, embolia pulmonară acută sau pneumotoraxul tensional, care necesită un tratament urgent. Unele caracteristici de diagnosticare sunt enumerate în Tabelul 31-2.

O electrocardiogramă (ECG) standard cu 12 derivaţii, imagistica toracică adecvată, măsurarea saturaţiei de oxigen şi a nivelurilor de gaze din sângele arterial şi profilurile

chimice ale sângelui (de exemplu, troponina, D-dimer) oferă adesea date importante. În cadrul clinic adecvat, unii pacienţi pot necesita ecocardiografie sau testarea funcţiei pulmonare. Multe alte teste neinvazive sau invazive sunt disponibile pentru evaluarea durerii despre care se crede că este de origine respiratorie, cardiacă sau gastrointestinală. Dacă diagnosticul rămâne incert, poate fi luată în considerare admiterea în unităţi de observare a durerii toracice care oferă un mijloc sigur şi eficient de îngrijire pentru pacienţii cu posibilă angină instabilă care sunt consideraţi a fi cu risc intermediar pentru evenimente cardiovasculare.

Cel mai definitiv tratament al durerii toracice, indiferent de originea acesteia, este de a-i găsi cauza şi de a o vindeca. Sunt disponibile principiile generale ale terapiei pentru tulburările respiratorii, cardiace, musculo-scheletice, esofagiene şi de panică, iar clinicianul este încurajat să se refere la acestea. Durerea toracică cronică noncardică este mai dificil de gestionat, mai ales atunci când declanşatorul ei nu poate fi găsit. Datorită complexităţii şi dificultăţilor în tratarea acelor puţini pacienţi care au durere cronică, severă şi adesea refractară, se recomandă trimiterea către centre speciale de durere, cu personal de o echipă multidisciplinară de specialişti. Uneori, consultaţia psihiatrică pentru un tratament specific poate fi de ajutor.

ISCHEMIE CARDIACA

Evaluarea iniţială a pacienţilor cu suspiciune de sindrom coronarian acut, inclusiv angină instabilă sau infarct miocardic fără supradenivelare, trebuie să includă întotdeauna un ECG cu 12 derivaţii. ECG-urile în serie pot fi luate în considerare dacă ECG iniţial nu este diagnostic sau dacă se crede că pacientul are ischemie sau leziune miocardică în evoluţie. Evaluarea biomarkerului pentru leziuni miocardice ar trebui să includă creatinkinaza-MB, mioglobina şi troponina specifică cardiacă. Pacienţii care nu au dureri toracice şi nu au modificări ECG ischemice sau creşterea biomarkerului cardiac ar trebui luaţi în considerare pentru stratificarea riscului printr-un studiu funcţional cardiac incluzând electrocardiografie la efort, ecocardiografie de efort sau tomografie computerizată cu emisie de un singur foton al miocardului. echivalent anginos, cu sau fără insuficienţă cardiacă, precum şi evaluarea riscului la pacienţii simptomatici în urma procedurilor de revascularizare.81,82.

Modificările acute ale ECG, cum ar fi deviaţiile segmentului ST sau inversiunile profunde ale undei T, biomarkerii cardiaci pozitivi sau rezultatele testelor de stres sau instabilitatea hemodinamică ar trebui să determine internarea la o unitate de terapie intensivă. De asemenea, poate fi luată în considerare internarea în spital dacă diagnosticul rămâne incert, în ciuda evaluărilor iniţiale limitate. Modelele disponibile de stratificare a riscului, cum ar fi scorul Tromboliza în infarctul miocardic, pot ajuta la diagnostic şi management.83 Aspirina, de preferinţă formulări neacoperite cu acoperire enterică, ar trebui furnizată dacă nu este contraindicată sau deja luată de pacient. Alte medicamente care pot fi utile în management

bolii cardiace ischemice includ nitroglicerina (sublinguală sau intravenoasă), blocantele Ş, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, blocantele canalelor de calciu

nondihidropiridine, sulfatul de morfină (pentru disconfort toracic persistent), agenţii antiagregante plachetare (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor sau inhibitor de glicoproteină II) şi anticoagulant II (inhibitor de glicoproteină II) heparină nefracţionată, enoxaparină sau fondaparinux).84 Pacienţii trebuie plasaţi în repaus strict la pat şi trebuie furnizat oxigen suplimentar, în special dacă pacientul este în detresă respiratorie sau dacă saturaţia de oxigen este mai mică de 90%. Fiecare pacient cu sindrom coronarian acut trebuie evaluat pentru o posibilă revascularizare, de preferinţă intervenţie coronariană percutanată.85 Managementul sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST prin terapie invazivă precoce îmbunătăţeşte supravieţuirea pe termen lung şi reduce evenimentele cardiovasculare adverse (infarct miocardic tardiv şi reintervenţie pentru angină instabilă) în comparaţie cu o terapie mai conservatoare cu agenţi refibrilologici. rezervat pacienţilor cu infarct miocardic cu supradenivelare a ST care se prezintă la centre fără capacitate de angioplastie atunci când întârzierea anticipată pentru efectuarea angioplastiei este mai mare de 120 de minute de la primul contact medical. Chirurgia de bypass coronarian urgent ar trebui luată în considerare în sindroamele coronariene acute sau infarctele miocardice cu supradenivelare de ST atunci când angioplastia primară a eşuat sau anatomia coronariană nu este susceptibilă de intervenţie coronariană percutanată şi sunt prezente caracteristici cu risc ridicat - inclusiv ischemie simptomatică continuă, şoc cardiogen, insuficienţă cardiacă, perete ventricular liber, deficienţă ventriculară, defect ventricular. perforaţie sau aritmii care pun viaţa în pericol.87

Evaluarea şi managementul anginei variante sau Prinzmetal constă în angiografia coronariană la pacienţii cu dureri toracice însoţite de supradenivelare tranzitorie a segmentului ST. Nitraţii şi blocanţii canalelor de calciu pot fi administraţi dacă nu sunt evidente leziuni obstructive ale arterei coronare pe angiografia coronariană, intervenţia coronariană percutanată fiind rezervată celor cu stenoză coronariană semnificativă. Testarea provocatoare poate fi luată în considerare în cazuri de incertitudine diagnostică dacă nu există contraindicaţii.

Pentru durerile toracice ischemice cardiace legate de consumul de cocaină sau metamfetamină, nitroglicerină şi blocanţii canalelor de calciu pot fi luate în considerare, precum şi angiografia coronariană imediată (de preferinţă) sau terapia fibrinolitică (dacă angiografia coronariană nu este posibilă) dacă supradenivelarea ST electrocardiografică (sau o nouă deprimare a segmentului ST sau modificări ale undei T) persistă în ciuda intervenţiei farmacologice. Un agent de blocare a- şi Ş combinat, cum ar fi labetalolul, poate fi util la pacienţii cu tahicardie sinusală legată de consumul de cocaină, dacă un vasodilatator (nitroglicerină sau blocant al canalelor de calciu) a fost administrat în ora anterioară.

Pacienţii cu sindrom cardiovascular X pot beneficia şi de intervenţie medicală cu nitraţi, blocante ale canalelor de calciu şi/sau blocante Ş-adrenergice. Ecografia intracoronariană, angiografia coronariană, ECG ambulatoriu de 24 de ore, testarea provocatoare sau măsurarea rezervei de flux coronarian pot fi luate în considerare pentru a ajuta diagnosticul.

Stratificarea riscului cu ECG de efort (folosind protocolul Bruce sau scorul pe banda de alergare Duke), imagistica de perfuzie la efort sau ecocardiografia de efort ar trebui luată în considerare pentru pacienţii cu angină pectorală cronică stabilă simptomatică care sunt capabili să facă efort şi nu au contraindicaţii pentru astfel de teste. Pentru cei care nu pot face efort, se recomandă testarea farmacologică de stres cu dipiridamol, adenozină, dobutamina sau regadenoson, imagistica de perfuzie miocardică nucleară sau ecocardiografia cu dobutamina, cu excepţia cazului în care există contraindicaţii pentru astfel de teste.88

EMBOLISMUL PULMONAR (vezi capitolul 57)

Embolia pulmonară este o caracteristică care pune viaţa în pericol a tromboembolismului venos şi cel mai frecvent provine din tromboza venoasă profundă la nivelul extremităţilor inferioare.

Pacienţii cu embolie pulmonară acută care au niveluri crescute de troponină prezintă un risc ridicat de mortalitate pe termen scurt şi evenimente adverse.89 O meta-analiză recentă a diferitelor strategii de diagnosticare pentru suspectarea emboliei pulmonare a dezvăluit ratele de probabilitate pozitive pentru scanarea pulmonară cu perfuzie-ventilaţie cu probabilitate mare (18,3), tomografie pulmonară computerizată (24,1 CTPA) şi tomografie pulmonară cu extremitate inferioară (24.1CTPA) ultrasonografie venoasă (16,2).90 Rapoartele de probabilitate negative corespunzătoare au fost 0,05 pentru o scanare pulmonară normală sau aproape normală, 0,04 pentru un rezultat negativ la CTPA împreună cu un rezultat negativ la ultrasonografie şi 0,08 pentru o concentraţie de D-dimer mai mică de 500 pg/L prin imunosorbent cantitativ legat de enzime. Folosind aceste teste, pacienţii cu o probabilitate pretest moderată sau mare au avut o probabilitate posttest mai mare de 85%, în timp ce pacienţii cu probabilitate pretest scăzută sau moderată au avut o probabilitate posttest de 5%. Din cauza ratelor de probabilitate negative mai mari, numai CTPA, o scanare pulmonară cu perfuzie cu ventilaţie cu probabilitate scăzută, angiografia prin rezonanţă magnetică, un test cantitativ de dimer D latex şi dimerii D de hemaglutinare pot exclude doar embolia pulmonară la cei cu o probabilitate pretest scăzută.90

Pacienţii cu embolie pulmonară pot fi trataţi fie cu heparină nefracţionată, fie cu heparină cu greutate moleculară mică. Dabigatranul, un inhibitor direct al trombinei, s-a dovedit recent a fi neinferior warfarinei pentru tratamentul tromboembolismului venos şi poate fi adoptat ca tratament acceptabil al emboliei pulmonare în viitor.91 Anticoagularea este menţinută fie timp de 3 până la 6 luni pentru evenimentele legate de un factor de risc tranzitoriu sau mai mult de 12 luni pentru tromboembolia venoasă recurentă92.

BOALA PERICARDICA

Pericardita acută este adesea asociată cu un revărsat pericardic, supradenivelare difuză a segmentului ST concav și/sau deprimare a segmentului PR. Terapia pentru pericardita acută implică identificarea și gestionarea oricărei cauze de bază a afecțiunii (de exemplu, infecție sau malignitate). În pericardita constrictivă, ecocardiografia poate demonstra

prezența îngroșării și calcificării pericardice care limitează umplerea diastolică a ventriculilor și determină un model bifazic caracteristic de întoarcere venoasă cu o componentă diastolică egală sau mai mare decât componenta sistolice. La pacienți selecționați, pericardectomia este un tratament extrem de eficient al pericarditei constrictive.93

TAMPONADA CARDIACA

Tamponarea cardiacă (sau pericardică) este prezența lichidului în sacul pericardic care duce la compresie cardiacă. Aceasta, la rândul său, afectează umplerea diastolică ventriculară și dă naștere la senzația de durere toracică, dispnee, tahicardie, scădere a tensiunii arteriale sistemice, creșterea tensiunii venoase (pierderea caracteristică a coborârii Y atriale cu menținerea atât a undei de umplere atrială sistolică, cât și a coborârii X) și scăderea presiunii arteriale sistolice în puls paradoxal exa. Tamponarea cardiacă trebuie suspectată ori de câte ori un pacient prezintă hipotensiune arterială inexplicabilă și/sau puls paradox în urma unui infarct miocardic, traumatism toracic, intervenție coronariană percutanată sau intervenție chirurgicală cardiacă. Alți factori de risc includ terapia anticoagulante, malignitatea sau o boală de bază a țesutului conjunctiv. O frecare pericardică poate fi apreciată în timpul examenului fizic. Modificările ECG compatibile cu pericardita acută pot fi prezente, precum și o silueta cardiacă mărită pe filmele toracice. Diagnosticul este, în general, determinat de ecocardiografia bidimensională care demonstrează o creștere inspiratorie a dimensiunilor ventriculului drept și scăderea dimensiunilor ventricularului stâng, compresia atriului drept, colapsul diastolic al ventriculului drept și o inimă care balansează cu contracții cardiace. Colapsul atriului stâng este mai puțin frecvent decât colapsul atriului drept, dar este foarte specific pentru tamponada cardiacă. În mod obișnuit, există și o creștere inspiratorie anormală a vitezei fluxului sanguin prin valva tricuspidă, însoțită de o scădere a vitezei de curgere a valvei mitrale, precum și dilatarea venei cave inferioare cu lipsa colapsului inspirator. Încărcarea agresivă a volumului și drenajul lichidului pericardic percutanat sau chirurgical duce la ameliorarea imediată a disconfortului toracic, a dispneei, a hipertensiunii venoase și a pulsului paradox.93,94.

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ PULMONARĂ

(vezi capitolul 58)

Evaluarea inițială a suspectului de hipertensiune arterială pulmonară constă, în general, în ECG, determinarea nivelurilor de gaze din sângele arterial, o radiografie toracică, testarea funcției pulmonare, capacitatea de efort (test de mers pe 6 minute), peptida natriuretică cerebrală sau peptida natriuretică cerebrală N-terminală și ecocardiografie Doppler neinvazivă cu și fără boală cronică de ventilație cu sau fără ser fiziologic. și CTPA toracic. În cele din urmă, cateterizarea inimii drepte este necesară atât pentru a confirma diagnosticul, cât și pentru a evalua severitatea hipertensiunii pulmonare. Testarea pentru boala țesutului conjunctiv sau infecția cu virusul imunodeficienței umane poate fi luată în considerare la pacienții cu antecedente clinice sugestive pentru aceste tulburări.96 Testarea

vasoreactivitatea acută folosind oxid nitric inhalat (sau alte vasodilatatoare pulmonare, inclusiv epoprostenol, adenozină sau nitroprusiat de sodiu) ar trebui efectuată pentru pacienţii cu hipertensiune arterială ghidată pentru politerapie pulmonară. pentru pacienţii cu antecedente clinice care sugerează apnee obstructivă în somn. Tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare include vasodilatatoare puternice, cum ar fi prostaciclina intravenoasă şi analogul prostaciclinei treprostinil, iloprost sau treprostinil inhalat, antagonişti ai receptorilor de endotelină (bosentan şi ambrisentan) şi inhibitori ai canalului fosfodiesterazei de tip 5 şi inhibitori ai canalului de fosfodiesterază de tip 5 a guanozinei monofosfate ciclice (calciildena). este rezervat acelor pacienti care demonstreaza vasoreactivitate in momentul cateterismului inimii drepte. Tromboendarterectomia pulmonară poate beneficia de pacienţii cu hipertensiune pulmonară tromboembolică cronică. Transplantul pulmonar (de preferinţă bilateral) sau transplantul inimă-plămân pot fi luate în considerare pentru pacienţii selectaţi cu simptome de clasa funcţională III şi IV a Asociaţiei Inimii din New York.97

DISECŢIA AORTICĂ TORACICĂ

Diagnosticul şi managementul rapid sunt esenţiale pentru pacienţii cu disecţie de aortă toracică. Aortografia invazivă pentru diagnosticul disecţiei de aortă toracică a fost înlocuită cu tehnici imagistice mai puţin invazive, inclusiv ecocardiografia transesofagiană, tomografia computerizată toracică (CT) cu contrast şi imagistica prin rezonanţă magnetică. Toate aceste modalităţi oferă date clinice fiabile atât pentru confirmarea, cât şi pentru excluderea acestei afecţiuni. Într-o revizuire, sensibilitatea (98% până la 100%) şi specificitatea (95% până la 98%) din 16 studii care au implicat 1139 de pacienţi au fost comparabile pentru aceste trei instrumente imagistice mai puţin invazive.98 Raportul de probabilitate pozitiv cumulat a fost mai mare pentru imagistica prin rezonanţă magnetică decât pentru ecocardiografia transesofagiană sau CT. În această revizuire, dacă pacientul a avut o probabilitate pretest cu risc ridicat (adică, 50%), probabilitatea posttest de disecţie a aortei toracice în urma unui rezultat pozitiv pentru fiecare dintre aceste teste imagistice a fost de 93% până la 96%; dacă pacientul a avut o probabilitate pretest cu risc scăzut (adică, 5%), probabilitatea posttest în urma unui rezultat negativ la fiecare dintre testele imagistice a scăzut la 0,1% până la 0,3%.98

PNEUMOTORAX (vezi capitolul 81)

Pneumotoraxul spontan poate fi primar sau secundar. Pacienţii cu pneumotorace primare mici pot fi observaţi îndeaproape pentru progresie sau rezoluţie dacă sunt stabili clinic. Inserarea cateterului toracic sau a tubului este indicata daca pneumotoraxul se mareste sau daca situatia clinica a pacientului se deterioreaza, precum si la pacientii cu pneumotorace primar sau secundar mare. Pacienţii cu pneumotorace spontane secundare mici, care sunt stabili clinic, pot fi fie observaţi, fie trataţi cu un tub toracic, în funcţie de severitatea clinică şi evoluţia pneumotoraxului.99,100.

PNEUMOTORAX DE TENSIUNE

Un pneumotorax de tensiune este o afecţiune care pune viaţa în pericol, care necesită un tratament urgent. Presiuni intratoracice mari se dezvoltă din cauza pătrunderii aerului în spaţiul pleural printr-un proces valvular unidirecţional, care, la rândul său, previne evacuarea aerului; aceasta dă naştere la compresia venei cave, reducerea întoarcerii venoase şi diminuarea debitului cardiac. Din punct de vedere radiografic, pneumotoraxul tensionat se prezintă ca colaps complet al plămânului ipsilateral, deprimarea/aplatizarea hemidiafragmului ipsilateral şi deplasarea mediastinului către hemitoraxul contralateral. Terapia constă în aspiraţie percutanată de urgenţă sau inserarea tubului toracic.100

TUMORI PANCOASTICE

Tumorile Pancoast (sulcus superior) necesită un diagnostic tisular definitiv înainte de iniţierea terapiei, care poate include, la pacienţii selectaţi, rezecţia şi/sau chimioradioterapie. Imagistica prin rezonanţă magnetică, atât mediastinală, cât şi extratoracică, este efectuată frecvent pentru a exclude implicarea structurilor neurovasculare adiacente (plexul brahial, coloana vertebrală sau vasele subclaviei) care vor influenţa abordările chirurgicale.101

TRAUMATISME TORACICE (vezi capitolul 76)

Traumatismele toracice contondente şi penetrante pot da naştere la dureri toracice legate de hemotorax (sângerare în spaţiul pleural); pneumotorax; fracturi costale, sternale sau claviculare; sau lezarea musculaturii peretelui toracic.

Pe o radiografie toracică în decubit se pot aprecia doar 5 ml de hemotorace, dar este necesară o dimensiune de aproximativ 200 ml pentru ca acesta să poată fi identificat cu uşurinţă pe o radiografie toracică în poziţie verticală, unde va apărea ca tocire sau, cu volum mai mare de sângerare, o pantă concavă ascendentă a lichidului, în unghiul costofrenic ipsilateral. Prezenţa unui nivel aer-fluid indică un hemopneumotorax. CT toracic este mai sensibil decât radiografiile toracice în detectarea unui hemmotorax mic; în plus, poate oferi ocazional indicii despre originea sângerării.

Fracturile coastelor pot fi asociate cu leziuni ale plexului brahial şi ale venelor subclaviei (fracturi ale coastei superioare) sau ale splinei şi ficatului (fracturi ale coastei inferioare). Un piept cu zgomot rezultat din cel puţin două locuri de fractură pe cel puţin trei coaste consecutive poate crea instabilitate regională a peretelui toracic şi detresă respiratorie. Sternul se fracturează cel mai frecvent la nivelul corpului sau manubriului, în general în urma unui traumatism direct la nivelul toracelui anterior sau în urma decelerației. Deplasarea posterioară semnificativă a sternului poate fi asociată cu traumatisme ale structurilor cardiovasculare subiacente. CT toracic este mai sensibil decât radiografiile toracice simple pentru detectarea fracturilor costale şi sternale.100

REFLUX GASTROESOFAGIAN (vezi capitolul 93)

Dispepsia secundară refluxului gastroesofagian poate fi tratată cu inhibitori ai pompei de protoni, antagonişti ai receptorilor histaminei 2 sau agenţi procinetici. Un studiu empiric cu

aceste medicamente poate fi luat în considerare dacă istoricul clinic susţine cu tărie diagnosticul de reflux gastroesofagian şi dacă pacientul nu prezintă un risc crescut de malignitate gastrointestinală. Factorii de risc, cum ar fi utilizarea agenţilor antiinflamatori nesteroidieni, trebuie investigaţi. Endoscopia poate fi necesară la unii pacienţi cu dispepsie inexplicabilă şi simptome persistente. Au fost publicate recomandări pentru terapia de eradicare a dispepsiei Helicobacter pylori pozitive.102

PANCREATITA

Cauzele comune ale pancreatitei acute includ boala litiază biliară (aproximativ 50% din cazuri) şi abuzul de alcool (20% până la 25%). Pacienţii se plâng de obicei de dureri abdominale şi vărsături, dar se pot dezvolta şi dureri în piept. Creşterea lipazei are o sensibilitate şi specificitate mai mare pentru pancreatită decât creşterea amilazei, poate pentru că, în comparaţie cu amilaza, lipaza este produsă numai de pancreas. În plus, timpul de înjumătăţire al lipazei este mai lung decât cel al amilazei. Astfel, măsurarea lipazei este preferată. Alte teste de laborator utile includ determinările chimice hepatice, nivelul de trigliceride şi nivelul de calciu. Când există dubii diagnostice, imagistica abdominală prin CT cu contrast poate fi benefică. În plus faţă de măsurile de susţinere, poate fi luată în considerare colangiopancreatografia retrogradă endoscopică terapeutică, în special dacă pancreatita acută este severă, din cauza calculilor biliari sau când este prezentă colangită, icter sau un canal biliar comun dilatat. Prezenţa colangitei este o indicaţie pentru sfincterotomia endoscopică sau drenajul ductului prin stentare. Aspiraţia cu ac fin ghidată de imagine este recomandată pacienţilor cu necroză pancreatică semnificativă, care pot necesita debridare dacă este prezentă infecţia.103,104.

Puncte cheie

Durerea toracică se caracterizează printr-o senzaţie neplăcută care este fie localizată pe torace, fie se crede că provine din structurile situate acolo. Poate anunţa prezenţa unei boli severe, ocazional care pune viaţa în pericol.

Durerea care apare din organele viscerale (de exemplu, inima sau tractul gastrointestinal) diferă în multe privinţe de cea care decurge din structurile somatice, cum ar fi pielea. Durerea viscerală este dificil de localizat, are un caracter difuz şi se referă de obicei la structurile somatice. Durerea viscerală este adesea asociată cu răspunsuri autonome şi motorii mai mari decât durerea somatică.

Inervaţiile viscerale şi somatice diferă în raport cu densitatea inervaţiilor şi modelul spinal de terminare. În general, numărul de fibre aferente viscerale este mai mic decât numărul de fibre aferente somatice, iar răspândirea rostrocaudală a terminalelor fibrelor aferente viscerale din măduva spinării este considerabil mai mare decât răspândirea terminalelor centrale din fibrele aferente somatice. Numărul scăzut de aferente viscerale şi răspândirea intraspinală mai mare sunt responsabile pentru pierderea discriminării spaţiale, în concordanţă cu natura difuză, dificil de localizat a durerii viscerale.

Durerea este atât greu de definit, cât şi greu de măsurat. Două tehnici utilizate pe scară largă, şi anume scalele de evaluare şi chestionarele, sunt adesea folosite în studiile clinice şi epidemiologice ale durerii toracice. Deşi scalele de evaluare constituie cea mai simplă măsurare a durerii, senzaţia de durere are mult mai multe componente decât doar intensitatea ei; astfel, o scară de evaluare unidimensională lasă multe aspecte ale senzaţiei nedocumentate.

Din cauza apropierii diferitelor organe şi a capricilor de percepţie a durerii de origine viscerală, durerea care apare din diferitele viscere din cavitatea toracică şi din peretele toracic este adesea similară calitativ şi prezintă modele suprapuse de referire, localizare şi calitate. Acest lucru duce la dificultăţi în diagnosticul diferenţial al durerii toracice.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Antman EM, Cohen M, Bernink PJ şi colab: Scorul de risc TIMI pentru angina instabilă/IM fără supradenivelare ST: o metodă de prognostic şi luare a deciziilor terapeutice. JAMA 284(7):835-842, 2000.

Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE: ACCF/ASE/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 criterii de utilizare adecvate pentru ecocardiografie: un raport al Fundaţiei Americane de Cardiologie Criterii de utilizare adecvate Task Force, Societatea Americană de Ecocardiografie, Asociaţia Americană a Inimii, Societatea Americană de Cardiologie Nucleară, Societatea Americană de Cardiologie, Societatea Americană de Cardiologie, Societatea Americană de Cardiologie, Angiografie şi intervenţii cardiovasculare, Societatea de Medicină Critică, Societatea de Tomografie Computerizată Cardiovasculară şi Societatea pentru Rezonanţă Magnetică Cardiovasculară. J Am Coll Cardiol 57:1126-1166, 2011.

Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al: ACCF / AHA / ACP / AATS / PCNA / SCAI / STS Ghid pentru diagnosticul şi managementul pacienţilor cu boală cardiacă ischemică stabilă: un raport al Fundaţiei American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines şi al Colegiului American al Medicilor, Asociaţia Americană de Chirurgie, Asociaţia Americană de Chirurgie, Asociaţia Americană de Chirurgie, Angiografie şi intervenţii cardiovasculare şi Societatea Chirurgilor Toracici. J Am Coll Cardiol 24:e44-e164, 2012.

Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al: ACC/AHA 2002 actualizare ghid pentru testarea la efort: articol rezumat. Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociaţia Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de actualizare a Ghidurilor de testare a efortului din 1997). J Am Coll Cardiol 40:1531-1540, 2002.

Hendel RC, Berman DS, Di Carli MF, et al: CCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM 2009 criterii de utilizare adecvate pentru imagistica cu radionuclizi cardiaci: un raport al Fundaţiei Americane de Cardiologie Criterii de utilizare adecvate Task Force, Societatea

Americană de Cardiologie Nucleară, Societatea Americană de Radiografie, Societatea Americană de Radiologie, Colegiul American de Radiologie, Tomografia computerizată cardiovasculară, Societatea pentru Rezonanţă Magnetică Cardiovasculară şi Societatea de Medicină Nucleară. Aprobat de Colegiul American al Medicilor de Urgenţă. J Am Coll Cardiol 53:2201-2229, 2009.

Hillis LD, Smith PK, Anderson JL şi colab.: Fundaţia American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, et al: 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass greft surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Thorac Cardiovasc Surg 1:4-34, 2012.

Jneid H, Anderson JL, Wright RS, et al: 2012 ACCF/AHA Actualizare focalizată a ghidurilor pentru managementul pacienţilor cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare a ST (actualizarea ghidului din 2007 şi înlocuirea actualizării concentrate din 2011): un raport al Fundaţiei Americane de Practică a Ghidurilor de Cardiologie/Colegiul American de Cardiologie. J Am Coll Cardiol 60:645-681, 2012.

Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al: 2011ACCF/AHA/SCAI 2005 actualizare ghid pentru intervenţia coronariană percutanată: un raport al Fundaţiei American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice guidelines and Society of Cardiovascular Angiography and Interventions. J Am Coll Cardiol 58:e44-e122, 2011.

McLaughlin VV Archer SL, Badesch DB, şi colab: ACCF/AHA.ACCF/AHA 2009 document de consens de experţi privind hipertensiunea pulmonară: un raport al Colegiului American de Cardiologie Task Force on Expert Consensus Documents şi American Heart Association: dezvoltat în colaborare cu American College of Chest Physicians, American Thoracic Association, American Hypertension and Pulmonary Society, Inc. Circulaţie 119:2250-2294, 2009.

Snow V Qaseem A, Barry P, et al: Management of venous thromboembolism: a clinical practice guideline of the American College of Physicians şi American Academy of Family Physicians. Ann Intern Med 146:204-210, 2007.

Referinţe

Crook J, Rideout E, Browne G: Prevalenţa plângerilor de durere într-o populaţie generală. Pain 18:299-314, 1984.

Von Kroff M, Dworkin SF, Le Resch L şi colab.: O comparaţie epidemiologică a plângerilor de durere. Pain 32:173-183, 1988.

Schappert SM: National Hospital Ambulatory Medical Survey: 1992 rezumatul departamentului de urgenta. Date din Ancheta Naţională de Sănătate. Vital Health Stat 13 125:1-108, 1997.

Perl ER: Idei despre durere, o viziune istorică. Nature Rev Neurosci 8:71-80, 2007.

Torebjork HE, Schmelz M, Handwerker HO: Proprietăţile funcţionale ale nociceptorilor cutanaţi umani şi rolul lor în durere şi hiperalgezie. În Belmonte C, Cervero F, editori: Neurobiology of nociceptors, Oxford, 1996, Oxford University Press, pp 349-369.

Sylven C: Mecanismele durerii în angina pectorală: o revizuire critică a ipotezei adenozinei. Cardiovasc Drugs Ther 7:745-759, 1993.

Sugiura Y, Tonosaki Y: Organizarea spinală a fibrelor aferente viscerale nemielinice în comparaţie cu fibrele aferente somatice. În Gebhart GF, editor: Durere viscerală. Progress in pain research and management series, vol. 5, Seattle, 1995, IASP Press, pp 41-59.

Longhurst JC: Aferente viscerale abdominale chimiosensibile. În Gebhart GF, editor: Durere viscerală. Progress in pain research and management series, vol. 5, Seattle, 1995, IASP Press, pp 99-132.

Bielefeldt K, Gebhart GF: Durerea viscerală: mecanisme de bază. În McMahon S, Koltzenburg M, Tracey I, et al, editori: Wall & Melzack's textbook of pain, ed 6, Amsterdam, 2013, Elsevier.

Feng B, Gebhart GF: Caracterizarea aferentelor silenţioase în inervaţiile pelvine şi splanhnice ale colorectului şoarecelui. Am J Physiol 300:G170-G180, 2011.

Feng B, La JH, Tanaka T şi colab: Sensibilizarea pe termen lung a aferentelor mecanosensibile şi insensibile la şoareci cu hipersensibilitate colorectală persistentă. Am J Physiol 302:G676-G683, 2012.

Feng B, La JH, Tanaka T şi colab: Funcţia aferentă colorectală alterată asociată cu hipersensibilitatea viscerală indusă de TNBS la şoareci. Am J Physiol 303:G817-G824, 2012.

Urban MO, Gebhart GF: Sinapsa glutamat: o ţintă în managementul farmacologic al stărilor de durere hiperalgezice. Prog Brain Res 116:382-395, 1998.

Liu H, Mantyh PW, Basbaum AI: Reglarea receptorului NMDA a eliberării substanţei P de la nociceptori aferenţi primari. Nature 386:721724, 1997.

Dougherly PM, Willis WD: Îmbunătăţirea răspunsurilor neuronilor spinotalamici la stimuli chimici şi mecanici în urma aplicării microiontoforetice combinate a acidului N-metil-D-aspartic şi a substanţei P Pain 47:85-93, 1991.

Fields HL, Basbaum AI: Mecanismele sistemului nervos central de modulare a durerii. În Wall PD, Melzack R, editori: Textbook of pain, ed 3, New York, 1993, Churchill Livingstone, pp 243-257.

Urban MO, Gebhart GF: Mecanisme centrale în durere. Med Clin North Am 83:585-596, 1999.

Euchner-Wamser I, Sengupta JN, Gebhart GF şi colab.: Caracterizarea răspunsurilor neuronilor T2-T4 ale măduvei spinării la distensia esofagiană la şobolan. J Neurophysiol 69:868-883, 1993.

Hummel T, Sengupta JN, Meller ST, şi colab.: Răspunsuri ale neuronilor T2-4 ale măduvei spinării la iritaţia căilor respiratorii inferioare la şobolan. Am J Physiol 273:R1147-R1157, 1997.

Chandler MJ, Zhang J, Foreman RD: Intrări senzoriale vagale, simpatice şi somatice la neuronii tractului spinotalamic cervical superior (C1-C3) la maimuţe. J Neurophysiol 76:2555-2567, 1996.

Huskisson EC: Scale vizuale analogice. În Melzack R, editor: Măsurarea şi evaluarea durerii, New York, 1983, Raven, pp. 33-37.

Kerns RD, Turk DC, Rudy TE: Inventarul multidimensional al durerii West Haven-Yale (WHYMPJ). Pain 23:345-356, 1985.

Melzack R: Chestionarul de durere McGill: proprietăţi majore şi metode de notare. Pain 1:2 77-299, 1975.

Graham C, Bond SS, Gerkousch MM, et al: Utilizarea chestionarului McGill Pain în evaluarea durerii canceroase: replicabilitate şi consistenţă. Pain 8:377-387, 1980.

Montes JF, Garcia-Valero J, Ferrer J: Dovezi de inervaţie în aderenţe pleurale induse de talc. Cufăr 130:702-709, 2006.

Pintelon I, Brouns I, De Proost I, şi colab: Receptorii senzoriali în pleura viscerală: codificare neurochimică şi colorare vii în monturi întregi. Am J Respir Cell Mol Biol 36:541-551, 2007.

Cervero F: Inervaţia senzorială a viscerelor: baza periferică a durerii viscerale. Physiol Rev 74:95-138, 1994.

Widdicomb JG: inervaţia senzorială a plămânilor şi a căilor respiratorii. Prog Brain Res 67:49-64, 1986.

AS pictural: Senzaţiile viscerale: câteva mecanisme de bază. Prog Brain Res 67:3-20, 1986.

Coleridge JC, Coleridge HM: Inervaţia aferentă a fibrei vagale C a plămânilor şi a căilor respiratorii şi semnificaţia sa funcţională. Rev Physiol Biochem Pharmacol 99:1-110, 1984.

Light RW, editor: Manifestări clinice şi teste utile. În boala pleurală, ed 5, Philadelphia, 2007, Lippincott Williams & Wilkins, pp 73-108.

Manganelli D, Palla A, Donnamaria V, et al: Caracteristici clinice ale emboliei pulmonare: îndoieli şi certitudini. Cufăr 107:25S-32S, 1995.

Livneh A, Langevitz P, Pras M: Asociaţii pulmonare în febra mediteraneană familială. Curr Opin Pulm Med 5:326-331, 1999.

Viar WN, Harrison TR: Durerea toracică în asociere cu hipertensiunea pulmonară: asemănarea sa cu durerea bolii coronariene. Circulation 5:1-11, 1952.

Rich S, Dantzker DR, Ayres SM şi colab.: Hipertensiune pulmonară primară: un studiu naţional prospectiv. Ann Intern Med 107:216-223, 1987.

Rubin LJ: Patologia şi fiziopatologia hipertensiunii pulmonare primare. Am J Cardiol 75:51A-54A, 1995.

Patrat JF, Jondreau G, Dubourg O, et al: Left main coronary artery compression during primary pulmonary hypertension. Chest 112:842-843, 1997.

Bell WR, Simon TL, DeMets DL: Caracteristicile clinice ale embolilor pulmonare submasive şi masive. Am J Med 62:355-360, 1977.

Lasser RP, Genkins G: Durerea toracică la pacienţii cu stenoză pulmonară izolată. Circulation 15:258-266, 1957.

Morton DR, Klassen KP, Curtis GM: Fiziologia clinică a bronhiilor umane. I. Dureri de origine traheobronşică. Chirurgie 28:699704, 1950.

Guz A: Senzaţii respiratorii la om. Br Med Bull 33:175-177, 1977.

Morton DR, Klassen KP, Curtis GM: Fiziologia clinică a bronhiilor umane. II. Efectul secţiunii vag asupra durerii de origine traheobronşică. Chirurgie 30:800-809, 1951.

Epstein SE, Gerber LH, Borer JS: Sindromul peretelui toracic. JAMA 241:2793-2797, 1979.

Wise CM: Sindroamele peretelui toracic (editorial). Curr Opin Rheumatol 6:197-202, 1994.

Fruergaard P, Launbjerg J, Hesse B, et al: Diagnosticul pacienţilor internaţi cu durere toracică acută, dar fără infarct miocardic. Eur Heart J 17:1028-1034, 1996.

Mukerji B, Mukerji V, Alpert MA şi colab.: Prevalenţa afecţiunilor reumatologice la pacienţii cu durere toracică şi artere coronare normale angiografice. Angiology 46:425-430, 1995.

Sklaroff HJ: Xifodinie - o altă cauză a durerii toracice atipice: şase rapoarte de caz. Mt Sinai J Med 46:546-548, 1979.

Alberti P, Antoci G, Rivadossi E, et al: Mondor syndrome: etiopatho- genesis and case report. Minerva Ginecol 44:541-544, 1992.

Roussos CS, Macklem PT: Oboseala diafragmatică la om. J Appl Physiol 43:189-197, 1977.

Heckenkamp J, Helling HJ, Rehm KE: Costocondrita post-traumatică cauzată de Candida albicans: etiologie, diagnostic şi tratament. Scand Cardiovasc J 31:165-167, 1997.

Kamel M, Kotob H: Evaluarea ultrasonografică a injecţiei locale de steroizi în sindromul Tietze. Br J Rheumatol 36:547-550, 1997.

Halperin JJ: Boala Lyme a sistemului nervos. J Neurol Sci 153:182191, 1998.

Foreman RD: Organizarea tractului spinotalamic ca releu pentru activitatea fibrelor aferente simpatice cardiopulmonare. Prog Sens Physiol 9:2-51, 1989.

Crea F, Gaspardone A: Noua privire asupra unui simptom vechi: angina pectorală. Circulation 96:3766-3773, 1997.

Malliani A, Lombardi F, Pagani M: Inervaţia senzorială a inimii. Prog Brain Res 67:39-48, 1986.

Donat WE: Dureri toracice: cauze cardiace şi noncardiace. Clin Chest Med 8:241-252, 1987.

Campbell J, King SB, Douglas JS şi colab.: Prevalenţa şi distribuţia bolii la pacienţii cateterizaţi pentru suspiciune de boală coronariană. În King SB, Douglas JS, editori: Arteriografia coronariană şi angioplastia, New York, 1985, McGraw-Hill, p. 365.

Mayer S, Hillis LD: Varianta de angină Prinzmetal. Clin Cardiol 21:243246, 1998.

Lambert CR: Fiziopatologia anginei pectorale stabile. Cardiol Clin 9:1-10, 1991.

Kaski JC: Durerea toracică şi arteriogramele coronariene normale: rolul „spasmului microvascular". Lancet 351:1144-1145, 1998.

Mohri M, Koyanagi M, Egashira K, et al: Angina pectoris cauzată de spasm microvascular coronarian. Lancet 351:1165-1169, 1998.

Myrtek M, Fichtler A, Konig K şi colab: Diferenţele dintre pacienţii cu infarct miocardic asimptomatic şi simptomatic: relevanţa factorilor psihologici. Eur Heart J 15:311-317, 1994.

Rutter MK, McComb JM, Brady S şi colab.: Ischemie miocardică tăcută şi microalbuminurie la subiecţii asimptomatici cu diabet zaharat non-insulino-dependent. Am J Cardiol 83:27-31, 1999.

Shirey EK, Proudfit WL, Hawk WA: Boala miocardică primară: corelaţie cu constatările clinice, diagnosticul angiografic şi biopsie: urmărirea a 139 de pacienţi. Am Heart J 99:198-207, 1980.

Schneider RR, Seckler SG: Evaluarea durerii toracice acute. Med Clin North Am 65:53-66, 1981.

Gregoratos G: Implicarea pericardică în infarctul miocardic. Cardiol Clin 8:601-608, 1990.

Brook I, Frazier EH: Microbiologia pericarditei purulente acute: o experienţă de 12 ani într-un spital militar. Arch Intern Med 156:18571860, 1996.

Prince SE, Cunha BA: Sindrom postpericardiotomie. Heart Lung 26:165-168, 1997.

Hoffman RS, Hollander JE: Evaluarea pacienţilor cu dureri în piept după consumul de cocaină. Crit Care Clin 13:809-828, 1997.

Hollander JE, Hoffman RS, Gennis P, et al: Evaluarea prospectivă multicentrică a durerii toracice asociate cocainei. Acad Emerg Med 1:330339, 1994.

Pitts WR, Lange RA, Cigarroa JE, et al: Ischemia şi infarctul miocardic induse de cocaină: fiziopatologie, recunoaştere şi management. Prog CardiovascDis 40:65-76, 1997.

Eagle KA, DeSanctis RW: Disecţia aortică. Curr Probl Cardiol 14:227-278, 1989.

Christensen J: Originea senzaţiei în esofag. Am J Physiol 246:G221-G225, 1984.

Richter JE: Refluxul gastroesofagian ca cauză a durerii în piept. Med Clin North Am 75:1065-1080, 1991.

Pasricha PJ: Dureri toracice noncardiace: de la spargatori de nuci la nociceptori. Gastroenterology 112:309-310, 1997.

Fleet RP, Dupuis G, Marchand A, şi colab: Tulburare de panică la pacienţii cu boală coronariană cu dureri toracice noncardiace. J Psychosom Res 44:81-90, 1998.

Lewin KH, Wilbourn AJ, Maggiano HJ: Plexopatiile brahiale legate de coasta cervicală şi sternotomia mediană: o reevaluare. Neurology 50:1407-1413, 1998.

Jordan SE, Machleder HI: Diagnosticul sindromului de evacuare toracică folosind blocuri scalene anterioare ghidate electrofiziologic. Ann Vasc Surg 121:260-264, 1998.

Webb JG, Simmonds SD, Chan-Yan C: Poziţia defectuoasă a cateterului central care se prezintă ca durere în piept. Cufăr 89:309-312, 1986.

Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al: ACC/AHA 2002 actualizare ghid pentru testarea la efort: articol rezumat. Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociaţia Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de actualizare a Ghidurilor de testare a efortului din 1997). J Am Coll Cardiol 40:1531-1540, 2002.

Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE: ACCF/ASE/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 criterii de utilizare adecvate pentru ecocardiografie: un raport al Grupului operativ privind criteriile de utilizare adecvate al Fundaţiei Americane de Cardiologie, Societatea Americană de Ecocardiografie, Asociaţia Americană a Inimii, Societatea Americană de Cardiologie Nucleară, Societatea Americană de Cardiologie, Societatea Americană de Cardiologie, Societatea Americană de Cardiologie, Angiografie şi intervenţii cardiovasculare, Societatea de Medicină Critică, Societatea de Tomografie Computerizată Cardiovasculară şi Societatea pentru Rezonanţă Magnetică Cardiovasculară. J Am Coll Cardiol 57:1126-1166, 2011.

Hendel RC, Berman DS, Di Carli MF, et al: CCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM 2009 criterii de utilizare adecvate pentru imagistica cu radionuclizi cardiaci: un raport al Grupului de lucru privind criteriile de utilizare adecvate al Fundaţiei Americane de Cardiologie, Societatea Americană de Cardiologie Nucleară, Societatea Americană de Radiologie Echo, Societatea Americană de Radiologie Echo, Societatea Americană de Radiologie Echo Tomografia computerizată cardiovasculară, Societatea pentru Rezonanţă Magnetică Cardiovasculară şi Societatea de Medicină Nucleară. Aprobat de Colegiul American al Medicilor de Urgenţă. J Am Coll Cardiol 53:2201-2229, 2009.

Antman EM, Cohen M, Bernink PJ şi colab: Scorul de risc TIMI pentru angina instabilă/IM fără supradenivelare ST: o metodă de prognostic şi luare a deciziilor terapeutice. JAMA 284(7):835-842, 2000.

Jneid H, Anderson JL, Wright RS, et al: 2012 ACCF/AHA Actualizare focalizată a ghidurilor pentru managementul pacienţilor cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare a ST (actualizarea ghidului din 2007 şi înlocuirea actualizării concentrate din 2011): un raport al Fundaţiei Americane de Practică de Cardiologie. J Am Coll Cardiol 60:645-681, 2012.

Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al: 2011ACCF/AHA/SCAI 2005 actualizare ghid pentru intervenţia coronariană percutanată: un raport al Fundaţiei American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice guidelines and Society of Cardiovascular Angiography and Interventions. J Am Coll Cardiol 58:e44-e122, 2011.

Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN şi colab.: Beneficiul terapiei invazive timpurii în sindroamele coronariene acute: o meta-analiză a studiilor clinice randomizate contemporane. J Am Coll Cardiol 48:1319-1325, 2006.

Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, et al: 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass greft surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Thorac Cardiovasc Surg 1:4-34, 2012.

Snow V, Barry P, Fihn SD şi colab: Evaluarea pacienţilor de îngrijire primară cu angină cronică stabilă: linii directoare de la Colegiul American al Medicilor. Ann Intern Med 141:57-64, 2004.

Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G: Valoarea prognostică a troponinelor în embolia pulmonară acută: o meta-analiză. Tiraj 116: 427-433, 2007.

Roy PM, Colombet I, Durieux P, şi colab.: Revizuire sistematică şi metaanaliza strategiilor pentru diagnosticul de embolism pulmonar suspectat. BMJ 331(7511):259, 2005.

Schulman S, Kearon C, Kakkar AK şi colab.: Utilizarea extinsă a dabigatranului, warfarinei sau placebo în tromboembolismul venos. N Engl J Med 368:709-718, 2013.

Snow V, Qaseem A, Barry P, et al: Management of venous thromboembolism: a clinical practice guideline of the American College of Physicians şi American Academy of Family Physicians. Ann Intern Med 146:204-210, 2007.

Hoit BD: Boala pericardică şi tamponada pericardică. Crit Care Med 35(8 Suppl):S355-S364, 2007.

Fowler NU: Tamponadă cardiacă. Un diagnostic clinic sau ecocardiografic? Circulation 87:1738-1741, 1993.

McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al: ACCF/AHA.ACCF/ AHA 2009 document de consens de experţi privind hipertensiunea pulmonară: un raport al Colegiului American de Cardiologie Task Force on Expert Consensus Documents şi American Heart Association: dezvoltat în colaborare cu American College of Chest Physicians, American Thoracic Society and Pulmonary Association, Inc. Circulaţie 119:22502294, 2009.

McGoon M, Gutterman D, Steen V şi colab.: Screening, detecţie precoce şi diagnosticare a hipertensiunii arteriale pulmonare: ghiduri de practică clinică bazate pe dovezi ale ACCP. Cufăr 126(1 Suppl):14S-34S, 2004.

96a. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R şi colab.: Definiţii şi diagnosticul hipertensiunii pulmonare. J Am Coll Cardiol 62:D42-D50, 2013.

96b. Galie N, Corris PA, Frost A, et al: Algoritm de tratament actualizat al hipertensiunii arteriale pulmonare. J Am Coll Cardiol 62:D60-D72, 2013.

Rubin LJ: American College of Chest Physicians: diagnosticul şi managementul hipertensiunii arteriale pulmonare: ghiduri de practică clinică bazate pe dovezi ale ACCP. Cufăr 126(1 Suppl):7S-10S, 2003.

Shiga T, Wajima Z, Apfel CC şi colab: Precizia diagnostică a ecocardiografiei transesofagiene, tomografiei computerizate elicoidale şi imagistică prin rezonanţă magnetică pentru disecţia aortică toracică suspectată: revizuire sistematică şi meta-analiză. Arch Intern Med 166:1350-1356, 2006.

Baumann MH, Strange C, Heffner JE, et al: Managementul pneumotoraxului spontan: o declaraţie de consens Delphi a Colegiului American al Medicilor Piept. Cufăr 119:590-602, 2001.

Miller LA: Traumatism al peretelui toracic, al plămânilor şi al spaţiului pleural. Radiol Clin North Am 44:213-224, viii, 2006.

Shen KR, Meyers BF, Larner JM, et al: Probleme de tratament special în cancerul pulmonar: ghiduri de practică clinică bazate pe dovezi ale ACCP (ediţia a 2-a). Cufăr 132(3 Suppl):290S-305S, 2007.

Veldhuyzen van Zanten SJ, Flook N, Chiba N şi colab.: O abordare bazată pe dovezi pentru gestionarea dispepsiei neinvestigate în era Helicobacter pylori. Grupul de lucru Canadian Dispepsia. CMAJ 162(12 Suppl):S3-S23, 2000.

Grupul de lucru al Societăţii Britanice de Gastroenterologie; Asociaţia Chirurgilor din Marea Britanie şi Irlanda; Societatea Pancreatică din Marea Britanie şi Irlanda; Association of Upper GI Surgeons of Great Britain and Ireland: Ghidurile din Marea Britanie pentru managementul pancreatitei acute. Gut 54(Suppl 3):iii1-iii9, 2005.

Institutul Asociaţiei Americane de Gastroenterologie (AGA) pentru „Managementul pancreatitei acute" Comitetul de practică clinică şi economie; Consiliul de conducere al Institutului AGA: Declaraţia de poziţie medicală a Institutului AGA privind pancreatita acută. Gastroenterologie 132:2019-2021, 2007.

SECŢIUNEA H

BOLI INFECTIOASE ALE PLAMANILOR

INFECŢII VIRALE

FRANCES EUN-HYUNG LEE, MD • JOHN J. TREANOR, MD

INTRODUCERE

Infecţiile virale sunt cauze importante ale bolilor tractului respirator. Răceala este sindromul infecţios cel mai frecvent întâlnit la oameni, în timp ce gripa continuă să fie o cauză majoră de mortalitate şi morbiditate gravă la nivel mondial. Infecţiile virale respiratorii complică frecvent evoluţia pacienţilor cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) şi astm. Pe măsură ce numărul persoanelor imunodeprimate din populaţie a crescut, infecţiile datorate citomegalovirusului şi altor virusuri herpetice, adenovirusuri şi paramixovirusuri au căpătat o importanţă tot mai mare în medicina pulmonară. În sfârşit, ultimii ani au văzut apariţia de noi agenţi patogeni respiratori virali, inclusiv hantavirusurile, metapneumovirusurile umane, virusurile gripei aviare A şi coronavirusurile sindromului respirator acut sever (SARS) şi sindromului respirator din Orientul Mijlociu (MERS). Această secţiune introductivă conturează conceptele generale ale infecţiilor virale respiratorii şi sindroamele clinice asociate acestora. Următoarele secţiuni oferă apoi o trecere în revistă a agenţilor patogeni virali majori care infectează tractul respirator.

CLASIFICARE

Viruşii de importanţă în tractul respirator (Tabelul 32-1) includ pe cei consideraţi a fi virusuri respiratorii principale, a căror replicare este în general limitată la tractul respirator şi altele în care implicarea respiratorie face parte dintr-o infecţie generalizată. Clasificarea virusului depinde parţial de tipul şi configuraţia acidului nucleic din genomul viral, de caracteristicile proteinelor structurale virale şi de prezenţa sau absenţa unui înveliş care înconjoară particulele virale. Numărul de tipuri antigenice distincte în cadrul fiecărei familii de virusuri variază, de asemenea.

TRANSMITERE

Căile prin care diferiţii virusuri respiratorii se răspândesc de la o persoană la alta sunt variabile şi includ combinaţii de transmitere prin contact, picături şi aerosoli. De exemplu, rinovirusul şi virusul respirator sincițial (RSV) sunt răspândite în principal prin contact direct cu pielea contaminată şi suprafeţele din mediu, urmate de auto-inocularea virusului pe mucoasa nazală sau conjunctivă. Alţi virusuri, cum ar fi virusurile rujeolei şi varicelo-zosteriene, se răspândesc sub formă de aerosoli cu particule mici. Alți virusuri se pot răspândi prin intermediul aerosolilor cu particule mai mari pe distanţe scurte (1 m). Importanţa relativă a diferitelor căi de transmitere în condiţii naturale pentru fiecare virus variază şi în multe cazuri este necunoscută.

PATOGENEZA INFECŢIEI

Locurile iniţiale de infecţie şi patogeneză diferă pentru diferitele grupuri de virusuri. Unele, cum ar fi rinovirusul, sunt asociate în principal cu afectarea tractului respirator superior. Altele, cum ar fi gripa, invadează în mod obişnuit căile respiratorii inferioare şi uneori parenchimul pulmonar, în plus faţă de provocarea bolii căilor respiratorii superioare. Viruşii diferă, de asemenea, în contribuţiile relative la manifestările clinice ale bolii de la deteriorarea datorată mecanismelor virale directe şi daunele datorate răspunsurilor imune ale gazdei şi inflamaţiei.

O caracteristică suplimentară importantă a infecţiilor cu virus respirator este efectul lor asupra florei bacteriene rezidente a căilor aeriene superioare. Infecţiile virale respiratorii modifică tiparele de colonizare bacteriană, cresc aderenţa bacteriană la epiteliul respirator şi reduc clearance-ul mucociliar şi fagocitoza. Aceste tulburări ale apărării gazdei de către viruşi permit colonizarea de către bacterii patogene şi invazia zonelor în mod normal sterile, cum ar fi sinusurile paranazale, urechea medie şi tractul respirator inferior, ducând la infecţie secundară.

SINDROME CLINICE

După cum se arată în Tabelul 32-1, infecţia cu unul dintre virusurile respiratorii poate duce la mai mult de un sindrom clinic. În mod similar, un anumit sindrom poate rezulta din infecţia cu diferiţi viruşi. Corelaţia slabă dintre agent şi sindrom face ca diagnosticul etiologic specific din motive clinice să fie inexact, deşi cunoaşterea tiparelor sezoniere de infecţie poate fi de ajutor. Mai mult, infecţia cu un singur virus poate provoca boli la mai multe niveluri ale tractului respirator.

Răceala

Nu există o definiţie standard acceptată universal a unei răceli, dar termenul este de obicei folosit pentru a se referi la rinita acută cu grade variabile de faringită. Plângerile sistemice sunt absente sau modeste ca severitate, iar febra este neobişnuită. Bolile alergice ale căilor aeriene superioare au adesea manifestări clinice asemănătoare cu cele ale răcelilor. Răcealele sunt frecvent asociate cu afectarea urechii medii, probabil din cauza

disfuncţia trompei lui Eustachie. Răcealele sunt asociate cu otita medie simptomatică în aproximativ 2% din cazuri la adulţi şi într-o proporţie mai mare la copiii mici. Răcealele sunt frecvent asociate cu îngroşarea mucoasei sinusale sau cu secreţii la tomografia computerizată, dar rareori duc la sinuzită simptomatică. De asemenea, poate fi observat vertij asociat cu labirintita virală.

Sindromul de răceală comună este cauzat de oricare dintre un număr mare de virusuri distincte antigenic găsite în patru grupuri principale (Tabelul 32-2). Studiile epidemiologice au indicat că, pe o bază anuală, orice tip de virus antigenic este responsabil pentru mai puţin de 1% din toate răcelile. De la descoperirea virusurilor respiratorii în anii 1960, rinovirusul a apărut ca virus prototip al răcelii comune (Fig. 32-1).

Abordarea recomandată pentru răceli este de a folosi remedii individuale pentru a trata simptomele specifice. Spray-urile nazale care conţin decongestionante trebuie utilizate timp de cel mult 3 zile, pentru a evita o rinite vasomotorie de rebound. Siropurile de tuse care conţin expectorante au o valoare nedovedită în răceli comune. Simptomele strănutului şi rinoree pot fi atenuate cu antihistaminice neselective, cum ar fi bromfeniramină, clorfeniramină sau fumarat de clemastină1, dar tratamentul cu inhibitori selectivi ai H1 nu este eficient. Studiile asupra pseudoefedrinei au demonstrat îmbunătăţiri măsurabile ale fluxului de aer nazal în concordanţă cu un efect decongestionant.2 Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene precum naproxenul moderează simptomele sistemice ale infecţiei cu rinovirus. Cu toate acestea, s-a demonstrat că utilizarea decongestionantului fenilpropanolamină este asociată cu un risc crescut de accident vascular cerebral hemoragic.3 Aplicarea topică a ipratropiului, un agent anticolinergic cuaternar care este absorbit minim prin membranele biologice, reduce semnificativ rinoreea la răcelile naturale. Acest agent îşi exercită probabil efectul major asupra reglării parasimpatice a glandelor mucoase şi seromucoase. Important este că majoritatea remediilor fără

prescripţie medicală pentru tuse şi răceală nu au fost studiate în populaţiile pediatrice, unde pot fi asociate cu efecte secundare semnificative.4

FARINGITĂ

Faringita se prezintă cel mai adesea ca parte a sindromului de răceală comună şi, prin urmare, este de obicei asociată cu acelaşi

Punct de timp

Figura 32-1 Câteva caracteristici clinice comune ale răcelilor cu rinovirus (105 infecţii naturale). Graficele arată severitatea simptomelor în funcţie de moment. (Adaptat după Gwaltney JM Jr, Hendley JO, Patrie JT: Symptom severity patterns in experimental common colds and their utility in timing onset of illness in natural races. Clin Infect Dis 36:724-723, 2003, Fig. 2.)

Virus respirator sinciţial

Faringita exudativă (exudatul nu este prezent în toate cazurile)

Streptococcus pyogenes (streptococ p-hemolitic grup A) Infecţie anaerobă mixtă (angina Vincent şi abces peritonsilar) Adenovirus

Virusul herpes simplex

Virusul Epstein-Barr Corynebacterium diphtheriae (pseudomembrană)

virusurile sunt asociate cu alte tipuri de enanteme, adică leziuni ale membranelor mucoase, precum veziculele şi ulcerele. Virusurile Coxsackie A sunt asociate cu afecţiunea herpangină, o faringită dureroasă, adesea febrilă la copii şi adulţi tineri, caracterizată prin leziuni veziculoase ale palatului moale.

Viruşii din familia herpesului provoacă o mică parte din cazurile de faringită. Infecţia primară cu virusul herpes simplex se manifestă ca o faringită acută veziculoasă sau gingivostomatită care poate avea un caracter exudativ. La pacienţii imunocompromişi, virusul herpes simplex provoacă ulcere mari şi superficiale ale mucoasei, care sunt cronice şi progresive dacă nu sunt tratate. Mononucleoza virusului Epstein-Barr are în mod caracteristic o faringită acută exudativă. Mononucleoza datorată infecţiei cu citomegalovirus poate avea o faringită neexudativă acută sau cronică şi, rar, citomegalovirusul provoacă ulceraţii orale la pacienţii cu imunosupresie. Faringita poate apărea în timpul infecţiei primare cu virusul imunodeficienţei umane (HIV). Viruşii din grupul febrei hemoragice produc o faringită acută la începutul bolii, înainte de apariţia leziunilor cutanate. Faringita exudativă este o manifestare clinică frecventă în febra Lassa.

De obicei, durerea în gât însoţită de simptome nazale este mai probabil să fie de natură virală. Infecţia cu bacterii anaerobe mixte (angina Vincent) sau Corynebacterium diphtheria

este, de asemenea, în diagnosticul diferenţial al faringitei exudative. Tratamentul majorităţii cazurilor de faringită virală este simptomatic.

BRONHITA ACUTA

Diagnosticul de bronşită acută se aplică de obicei cazurilor de boală respiratorie acută cu tuse severă şi prelungită, care continuă după ce alte semne şi simptome ale infecţiei acute s-au diminuat. Tusea apare in prima saptamana de boala la 30% din racelile cu rinovirus la adultii tineri si in 80% sau mai mult din cazurile de infectie cu virusul gripal A, in care este adesea prelungita. Infecţiile cu adenovirus implică în mod caracteristic arborele traheobronşic, rezultând bronşită care, la populaţiile militare, face parte din sindromul bolii respiratorii acute.

Mecanismele producţiei de tuse în infecţia virală nu sunt bine înţelese, dar pot include afectarea directă a mucoasei respiratorii, eliberarea de substanţe inflamatorii ca răspuns la infecţie, creşterea producţiei şi/sau scăderea clearance-ului secreţiilor respiratorii şi stimularea receptorilor iritanti ai căilor respiratorii. Aplicarea intranazală a mai multor prostaglandine produce, de asemenea, tuse la voluntarii neinfectaţi.5 Infecţia poate creşte, de asemenea, reactivitatea căilor respiratorii, ceea ce duce la o sensibilitate crescută la aerul rece şi la poluanţi precum fumul.

Diagnosticul diferenţial al bronşitei acute include infecţii nonvirale şi etiologii neinfecţioase, cum ar fi astmul cu variantă de tuse. Infecţiile cu Bordetella pertussis, Mycoplasma pneumoniae şi Chlamydia pneumoniae provoacă tuse prelungită. La persoanele altfel sănătoase, analiza tusei acute ar trebui să fie îndreptată spre determinarea prezenţei pneumoniei şi, dacă aceasta nu este prezentă, atunci tratamentul cu agenţi antibacterieni nu are niciun beneficiu.6 Tratamentul simptomatic este îndreptat spre suprimarea tusei. La copii, o singură doză nocturnă de miere este la fel de eficientă ca dextrometorfanul în suprimarea tusei nocturne7, dar mierea nu trebuie administrată sugarilor mai mici de 1 ani (din cauza riscului de botulism infantil).

BOALA GRIPALE

Sindromul clinic de gripă se caracterizează prin apariţia rapidă a simptomelor constituţionale, inclusiv febră, frisoane, prosternare, dureri musculare şi cefalee, concomitent cu sau urmate de simptome ale căilor respiratorii superioare şi inferioare. Simptomele sistemice tind să domine în primele câteva zile de boală, în timp ce plângerile respiratorii, în special tusea, predomină mai târziu în prima săptămână de boală. Fotofobia, lăcrimarea în exces şi durerea cu mişcarea ochilor sunt frecvente la începutul bolii. Conjunctivita uşoară, scurgeri nazale clare fără obstrucţie, injecţie faringiană şi ganglioni limfatici cervicali sensibili sunt frecvent prezente. Febra poate atinge un vârf la 39 ° C până la 40 ° C sau mai mult şi poate dura între 1 şi 5 zile. Tusea persistentă neproductivă, oboseala uşoară şi astenia sunt frecvente în a doua săptămână de boală.

Virusurile gripale de tip A şi B sunt cele mai importante cauze ale sindromului gripal, în special atunci când boala se prezintă sub formă epidemică. Cu toate acestea, sindromul

poate fi observat şi în asociere cu infecţia cu alţi virusuri, inclusiv adenovirus, paragripa şi RSV. Trăsăturile clinice caracteristice ale gripei şi natura sa epidemică permit, de obicei, medicului să facă un diagnostic precis în timpul epidemilor recunoscute de infecţie cu virusul gripal, în special dacă sunt prezente tuse şi febră.8. virus). Tratamentul simptomatic (repaus la pat, hidratare orală, antipiretice şi antitusive) este de asemenea benefic. Febra trebuie tratată în anumite situaţii clinice, cum ar fi la copiii cu convulsii febrile anterioare sau la pacienţii cu boli cardiace preexistente. Din cauza posibilei asocieri cu sindromul Reye, aspirina trebuie evitată la copii şi adolescenţi.

CRUPA

Sindromul crupului la copii este caracterizat printr-o tuse neobişnuită de alamă sau lătrat (vezi Audio 30-3) care poate fi însoţită de stridor inspirator, dispnee şi răguşeală.8a Simptomele sunt adesea precedate de câteva zile de boală respiratorie superioară şi sunt de obicei mai agravate noaptea. Crupa este observată în principal la copiii mai mici de 6 ani. Termenul de crupă infecţioasă acută sau laringotraheobronşită se aplică unei boli contagioase care afectează copiii altfel sănătoşi, adesea asociată cu o boală respiratorie în familie. Termenul de crupă spasmodică acută este aplicat unui sindrom similar care este cel mai frecvent la copiii mici predispuşi la atacuri recurente precipitate de infecţii virale respiratorii şi, eventual, factori alergici sau de alţi factori. La aceşti copii, febra este frecvent absentă şi simptomele ameliorează adesea în câteva ore.

Majoritatea copiilor cu laringotraheobronşită acută au simptome de scădere a intensităţii pe parcursul mai multor zile şi pot fi gestionaţi acasă. Cu toate acestea, creşterea obstrucţiei laringiene poate fi asociată cu insuficienţă respiratorie. Acest lucru se manifestă prin neliniște, foame de aer, stridor

în repaus, utilizarea muşchilor accesorii şi retractii intercostale şi poate fi urmată de dezvoltarea epuizării cu hipoventilaţie severă, cianoză şi colaps cardiovascular. Un curs fluctuant este tipic.

Examenul radiologic al căilor aeriene superioare evidenţiază edem glotic şi subglotic (Fig. 32-2, eFig. 32-1) şi ajută la diferenţierea tulburării de epiglotita bacteriană acută. Cu toate acestea, radiografiile sunt limitate în acurateţe şi, atunci când diagnosticul este incert, examenul radiologic şi faringian trebuie evitat din cauza riscului de stop cardiorespirator în epiglotita acută. În această situaţie este indicată evaluarea de urgenţă de către un otolaringolog sau un anestezist.

Sindromul crup infecţios acut a fost asociat în principal cu infecţia cu unul dintre virusurile paragripale, precum şi cu RSV, virusurile gripale A şi B, adenovirusurile şi rinovirusurile. Rujeola este o cauză importantă a crupului sever în lumea în curs de dezvoltare, iar epidemiile de gripă A sunt, de asemenea, asociate cu crupa severă. Diagnosticul diferenţial al crupului include epiglotita bacteriană acută, crupa difterice, astmul şi obstrucţia intrinsecă sau extrinsecă a căilor aeriene superioare legate de un corp străin aspirat, angioedem alergic şi abces retrofaringian.

Deoarece majoritatea copiilor internaţi sunt hipoxemici, oxigenul este principalul tratament al bolilor severe. Aerul umidificat, sau terapia cu ceaţă, este folosit în mod obişnuit, dar valoarea terapiei cu ceaţă nu a fost dovedită, iar îndepărtarea copilului de la părinţi şi plasarea într-un cort cu ceaţă poate fi mai supărătoare decât benefică pentru copil.

Administrarea de epinefrină racemică nebulizată este frecvent utilizată pentru ameliorarea simptomatică în crup. Se crede că stimularea a-adrenergică de către acest medicament provoacă vasoconstricţie a mucoasei, ducând la scăderea edemului subglotic. Debutul acţiunii este rapid, adesea în câteva minute, dar durata ameliorării este, de asemenea, limitată, durând 2 ore sau mai puţin. Prin urmare, subiecţii trataţi trebuie supravegheaţi îndeaproape pentru deteriorarea clinică. Deşi ameliorarea simptomatică este considerabilă, utilizarea epinefrinei nu este asociată cu îmbunătăţiri ale oxigenării. S-a demonstrat că steroizii conferă beneficii semnificative în gestionarea crupului uşoară, moderată şi severă, inclusiv ameliorarea mai rapidă a simptomelor, durata redusă a spitalizării şi ratele reduse de intubare. Administrarea terapiei cu steroizi în doză unică în această situaţie nu a fost asociată cu reacţii adverse semnificative şi ar trebui probabil utilizată la orice pacient suficient de bolnav încât să necesite o vizită la serviciul de urgenţă sau la clinică.9

Agenţii antivirali nu au fost testaţi pentru eficacitate în această situaţie, deşi beneficiul potenţial al terapiei antivirale în cursul tipic autolimitat de crup ar fi probabil limitat. Deoarece crupa este o boală virală, terapia cu antibiotice nu are niciun beneficiu.

BRONHIOLITA

Bronşiolita este o afecţiune inflamatorie acută a căilor respiratorii mici, caracterizată prin obstrucţie cu „captarea aerului", hiperinflaţie a plămânilor şi atelectazie, observată de obicei la copiii mai mici de 2 ani. După un prodrom de câteva zile de simptome uşoare ale tractului respirator superior, pacienţii prezintă de obicei respiraţie şuierătoare inspiratorie şi expiratorie. Caracteristicile clinice, care includ tahipnee, retractii intercostale şi suprasternale, erupţii nazale, torace hiperrezonant, respiraţie şuierătoare şi rafale inspiratorii, conduc de obicei la un diagnostic clinic precis. Copilul este adesea afebril şi, în cazurile uşoare, simptomele se rezolvă în câteva zile. Radiografiile toracice arată volume pulmonar crescute cu aplatizarea diafragmelor, îngroşare peribronşică (eFig. 32-2) şi adesea atelectazie sau consolidare parenchimoasă care indică bronhopneumonie concomitentă (Fig. 32-3). Tomografia computerizată toracică (CT) poate evidenţia îngroşarea peretelui bronşic şi zone de atenuare crescută reprezentând atelectazie amestecate cu zone de atenuare scăzută din cauza inflamaţiei mici a căilor respiratorii şi a obstrucţiei producând captarea aerului (eFig. 32-3). Numărul de celule albe din sânge şi numărul diferenţial sunt de obicei în limite normale.

Figura 32-3 Pneumonie cu virus respirator sinciţial. Radiografia toracică frontală la un sugar intubat arată îngroşarea interstiţială peribronşică bilaterală şi consolidarea

lobului superior drept şi inferior stâng; opacitatea lobului superior drept este asociată cu o uşoară pierdere de volum. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

Majoritatea cazurilor în care a fost identificat un agent etiologic sunt asociate cu RSV. Alte virusuri asociate cu bronşiolita includ metapneumovirusul uman, bocavirusul, virusul paragripal, virusurile gripale A şi B, adenovirusurile, rujeola şi rinovirusurile. Principalul criteriu de diagnostic diferenţial este astmul, care este mai puţin frecvent la copiii mai mici de un an.

Corectarea hipoxemiei este cel mai important aspect al gestionării bolilor tractului respirator inferior. Studiile cu corticosteroizi nu au găsit niciun beneficiu constant. Studiile asupra bronhodilatatoarelor au ajuns la rezultate contradictorii, iar medicamentele bronhodilatatoare pot contribui la creşterea neliniştei şi a stresului cardiovascular, aşa că liniile directoare nu sugerează ca bronhodilatatoarele să fie utilizate în mod obişnuit. Un studiu randomizat recent sugerează că utilizarea „la cerere" a adrenalinei racemice inhalatorii poate duce la scăderea duratei şederii la sugarii internaţi cu bronşiolită.10 Din cauza efectului deshidratant al tahipneei şi a aportului oral redus la unii sugari spitalizaţi, rehidratarea parenterală este adesea necesară, dar trebuie avută grijă pentru a evita inducerea hiponatremiei. Tratamentul cu aerosoli cu ribavirină nucleozidă sintetică a fost asociat cu reduceri ale titrurilor de virus, dar cu beneficii clinice inconsecvente. Medicamentele antibacteriene, inclusiv azitromicina, nu au niciun beneficiu.11

PNEUMONIE

Viruşii sunt cauze importante ale pneumoniei atât la adulţi, cât şi la copii. Acestea au fost asociate cu până la 40% din pneumoniile dovedite radiografic la adulţii spitalizaţi şi se estimează că provoacă 16% din pneumoniile totale la copii şi adolescenţi şi până la 49% la sugarii internaţi. Aceste cifre pot subestima importanţa infecţiilor virale ca cauză a pneumoniei, în special în ambulatoriu, din cauza insensibilităţii metodelor de diagnostic virale şi din cauza lipsei radiografiilor toracice la mulţi pacienţi cu infecţii virale acute. De asemenea, deoarece infecţiile virale pot fi complicate de pneumoniile bacteriene secundare, procedurile invazive ar fi necesare pentru a diferenţia între pneumoniile virale pure, pneumoniile bacteriene secundare şi infecţiile virale şi bacteriene mixte.

Gazdă normală

Importanţa relativă a diferitelor virusuri ca cauze ale pneumoniei depinde de sezon şi de distribuţia de vârstă a populaţiei studiate. În timpul focarelor, virusul gripal reprezintă mai mult de 50% din pneumonia virală la adulţi. În plus, RSV, adenovirusul, virusul parainfluenza şi virusul varicelei provoacă pneumonie la adulţii normali. Viruşii neobişnuiţi continuă să apară în epidemiile de pneumonită acută severă, inclusiv virusurile hantavirus, coronavirus (SARS) şi gripa aviară A.

La copii, RSV, virusul paragripal şi adenovirusul, pe lângă virusurile gripale, sunt cele mai importante cauze ale pneumoniei. Pneumonia cu virus rujeolic afectează copiii şi adulţii în timpul epidemilor în populaţiile susceptibile. Există raportări de cazuri de pneumonie la adulţi şi copii atribuite rinovirusului, dar dovezile că aceste viruşi sunt cauze certe ale pneumoniei sunt circumstanţiale.

Caracteristicile clinice şi radiografice ale cazurilor sporadice de pneumonie virală nu sunt de obicei suficient de caracteristice pentru a permite diagnosticul viral specific sau diferenţierea de pneumoniile bacteriene numai pe motive clinice. Excepţiile includ rujeola (eFig. 32-4) şi pneumonia varicela, în care erupţia asociată stabileşte diagnosticul. Prin urmare, atenţia este îndreptată mai întâi către excluderea pneumoniei bacteriene primare sau secundare. Testele pentru detectarea antigenelor virale sau a acidului nucleic sunt din ce în ce mai disponibile şi sunt rapid adoptate ca abordări preferate pentru stabilirea diagnosticului etiologic11a,b (vezi capitolul 17).

Tratamentul pneumoniei virale la gazda normală este de susţinere în natură şi este îndreptat către terapia antimicrobiană timpurie a infecţiilor bacteriene secundare, dacă este prezentă. Terapia antivirală specifică poate fi benefică şi este discutată cu agenţii patogeni individuali. Pneumoniile virale cu implicare extinsă a ţesutului pulmonar pot necesita asistenţă ventilatorie prelungită şi reabilitare pulmonară. Unele cazuri de pneumonie virală au un curs rapid şi necruţător fatal, cu opacităţi alveolare şi interstiţiale generalizate, dezvoltarea sindromului de detresă respiratorie a adultului (ARDS) şi insuficienţă respiratorie progresivă.

Gazdă imunocompromisă

Pneumonia virală poate fi o problemă importantă pentru numărul tot mai mare de persoane din populaţie care au deficienţe de imunitate ca urmare a chimioterapiei citotoxice, transplantului de organe şi a sindromului imunodeficienţei dobândite (SIDA). Viruşii respiratori majori care afectează persoanele normale pot provoca, de asemenea, pneumonie la gazdele afectate; La astfel de pacienţi se pot dezvolta pneumonii severe şi prelungite datorate adenovirusului, virusului sinciţial respirator, gripal, rujeolic sau paragripal. Pacienţii imunocompromişi pot elimina, de asemenea, viruşii respiratori pentru perioade prelungite şi, astfel, pot fi responsabili pentru transmiterea extinsă a infecţiei către alţii. În plus, aceşti indivizi pot dezvolta pneumonie din cauza virusurilor, cum ar fi citomegalovirusul, care rareori cauzează boli ale tractului respirator inferior la gazdele normale. Citomegalovirusul provoacă pneumonie virală primară severă (vezi eFigurile 91-3, 91-4 şi 91-5), precum şi predispunând pacienţii la suprainfectii bacteriene şi fungice din cauza efectelor sale imunosupresoare.11c,d Pneumoniile cu virus varicelo-zosteric şi herpes simplex sunt relativ puţin frecvente la pacienţii cu infecţii grave, dar grave.

PATOGENI VIRALI MAJORI

ADENOVIRUS

Adenovirusul este un virus fără anvelopă de mărime medie (65 până la 80 nm), cu un genom compus din ADN dublu catenar liniar12 (Fig. 32-4). În prezent, 47 de tipuri antigenice de adenovirus sunt asociate cu infecţia umană, deşi nu toate tipurile au fost asociate cu boala umană. Învelişul proteic al virusului este compus din 252 capsomere hexagonali şi pentagonali într-o matrice icosaedrică cu fibre lungi proeminente la fiecare vârf. Se crede că aceste fibre sunt locul de ataşare a celulei gazdă. Adenovirusurile de tip 2 şi 5 şi virusurile coxsackie B folosesc acelaşi receptor, denumit virusul coxsackie şi receptorul adenovirusului (CAR), a căror funcţie obişnuită este de a media interacţiunile celulare cu proteinele matricei extracelulare. Unele adenovirusuri folosesc proteina de reglare a complementului CD46 ca receptor celular. Intrarea virusului în celulă este, de asemenea, promovată prin interacţiunea bazei penton a virusului cu integrinele alfa-V. Antigenele virale specifice de tip, care dau naştere la anticorpi neutralizanţi, sunt prezenţi pe hexonii şi fibrele capsidei. Hexonii conţin, de asemenea, un antigen de fixare a complementului cu reactivitate încrucişată între adenovirusurile de mamifere.

Epidemiologie şi transmitere

Adenovirusurile care provoacă boli umane nu au rezervoare non-umane, deşi adenovirusurile non-umane se găsesc la alte specii. Unele serotipuri, în special tipuri

Figura 32-4 Micrografie fotoelectronică care arată adenovirusul uman de tip 2. Fiecare virion conţine un grup lobulat de trei adenozomi, care sunt compuse din ADN şi proteine. Particulele de virion pline conţin un total de 12 adenozomi, fiecare dintre care se găseşte sub un vârf al capsidei icosaedrice. (Cu amabilitatea J. Brown şi W. Newcomb, Universitatea din Virginia.)

1 şi 2, infectează în mod obişnuit sugarii şi copiii mici, care au apoi excreţie virală asimptomatică prelungită din tractul respirator şi gastrointestinal (GI). Alte tipuri, inclusiv cele care au fost cel mai adesea implicate în bolile respiratorii (de exemplu, tipurile 3, 4 şi 7), sunt dobândite mai târziu în viaţă, în mod caracteristic în mediile epidemice. În majoritatea cazurilor, transmiterea virală are loc probabil prin contact direct cu secreţiile infecţioase. Cu toate acestea, natura explozivă a bolii respiratorii acute adenovirale la recruţii militari reflectă probabil răspândirea prin aer.

Majoritatea bolilor respiratorii comunitare cu adenovirus au fost recunoscute în lunile de vară în asociere cu focare sau cazuri sporadice de faringită sau bronşită febrilă. Focare nosocomiale de infecţie cu adenovirus au apărut în secţiile de spital, unităţile de îngrijire specială şi unităţile de psihiatrie. Noi variante de adenovirus au apărut ocazional şi au fost asociate cu focare în întreaga lume. Din 1996, o variantă specifică a adenovirusului de tip 7 (Ad7d2) a fost responsabilă de mai multe focare civile şi de un mare focar militar.13 Mai recent, adenovirusul de tip 14 (Ad14), un serotip rar anterior, a fost responsabil pentru focare de boală atât la populaţia militară, cât şi la populaţia civilă. au fost observate cazuri cu pneumonie severă care necesită spitalizare. Infecţia cu adenovirus tip 36 este asociată cu

creşterea în greutate la şoareci17, iar pozitivitatea serologică pentru acest serotip pare să fie mai frecventă la adulţi şi copiii cu obezitate.18

Patogeneza

Adenovirusurile au fost izolate din căile aeriene superioare, ochi, urină, scaun şi, rar, din sânge. Perioada de incubaţie pentru boala adenovirus dobândită în mod natural a tractului respirator este de obicei de 4 până la 7 zile, dar poate fi de până la 2 săptămâni.

Modificări citopatologice au fost observate, de asemenea, în celulele epiteliale bronşice,19 şi s-au găsit matrice cristaline de particule virale în celulele de căptuşeală alveolară ale persoanelor infectate cu boală severă.20 Amploarea leziunii tractului respirator în boala respiratorie adenovirusă nefatală nu este bine definită, dar poate rezulta dintr-o combinaţie de mecanisme inflamatorii directe gazdă şi răspunsuri virale directe. În cazurile de pneumonie fatală cu adenovirus, s-au observat necroză epitelială bronşică, obstrucţie bronşică şi pneumonie interstiţială.21 Celulele care conţin incluziuni bazofile mari, intranucleare, aşa-numitele „celule smudge", par a fi caracteristice (Fig. 32-5). La primitorii de transplant pulmonar, a fost raportată pneumonie bronhocentrică necrozantă cu afectare difuză alveolară.22

Boală clinică

Boala respiratorie cu adenovirus. Sindroamele respiratorii nonpneumonice asociate cu infecţia cu adenovirus includ boala respiratorie acută a recruţilor militari şi febra faringoconjunctivală a civililor, care au caracteristici similare (Fig. 32-6). Boala respiratorie cu adenovirus implică de obicei faringe ca o faringită moderată până la severă, uneori purulentă. De asemenea, caracteristică acestei boli este traheita, bronşita sau traheobronşita marcată, precum şi rinita şi conjunctivita. Conjunctivita nu este o caracteristică a infecţiei cu celelalte majore respiratorii

Figura 32-5 Adenovirus care provoacă pneumonie necrozantă. Necroza focală este evidentă; celula proeminentă din centrul câmpului este o „celulă murdară" infectată cu adenovirus, cu un nucleu mărit cu incluziuni bazofile înconjurate de o margine subţire de citoplasmă (H&E, mărire originală x80) (Cu amabilitatea William D. Travis, MD, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY).

% din cazuri

ARD în recruţi militari

Febra faringoconjunctivală la civili

Figura 32-6 Graficul care arată compararea caracteristicilor clinice ale bolii respiratorii acute (ARD) ale recruţilor militari şi febra faringoconjunctivală a civililor. (Adaptat de la Dascomb HE, Hilleman MR: Studii clinice şi de laborator la pacienţii cu boală respiratorie cauzată de adenovirusuri. Am J Med 21:161-174, 1956 şi Martone WJ, Hierholzer JC, Keenlyside RA, şi colab.: An outbreak of adenovirus type 3 epide disease at a private Am J. 111:229-237, 1980.)

virusuri şi, prin urmare, atunci când sunt prezente, este o constatare de diagnostic utilă în boala respiratorie a adenovirusului. În cazul bolii respiratorii cu adenovirus, conjunctivita este de obicei uşoară şi foliculară, deşi unele tipuri de adenovirus provoacă şi starea mai gravă, keratoconjunctivita epidemică. Febra, frisoanele, mialgia şi prostraţia sunt caracteristici proeminente ale infecţiei cu adenovirus, aşa că sunt adesea percepute de pacient ca o boală „asemănătoare gripei" sau o răceală neobişnuit de severă.

Cazurile de boală respiratorie acută tind să aibă mai multă traheobronşită, reflectând probabil dobândirea infecţiei pe calea aerului. În schimb, în febra faringoconjunctivală, frecvenţa tusei şi a altor tulburări traheobronşice în unele focare poate reflecta infecţia contractată prin inocularea faringiană şi/sau conjunctivală cu virus din apa contaminată. Cele două sindroame sunt asociate cu aceleaşi serotipuri virale şi, la populaţia civilă, ambele pot fi văzute ca cazuri sporadice. La copiii mici, infecţia cu adenovirus a fost asociată atât cu boli respiratorii uşoare, cât şi febrile, cu o otită medie asociată în aproximativ 40% din aceste cazuri.

Pneumonie cu adenovirus. Adenovirusul a fost recunoscut pentru prima dată ca o cauză a pneumoniei virale la recruţii militari şi de atunci a fost recunoscut ca o cauză rară a pneumoniei la adulţi civili (eFig. 32-5) şi la copii. Caracteristicile clinice ale pneumoniei cu adenovirus sunt similare cu cele ale altor pneumonii, deci este dificil de a face un diagnostic etiologic precis pe baza caracteristicilor clinice. În cazurile fatale, au existat leziuni pulmonare extinse, moartea intervenind la 2 până la 3 săptămâni de la boală. Coagulopatia intravasculară a fost, de asemenea, o caracteristică tardivă a unor cazuri şi a fost descrisă un tablou de şoc septic.23 Adenovirusurile provoacă o formă deosebit de agresivă de pneumonie la nou-născuţi, caracterizată prin bronşiolită necrozantă şi alveolită.24 Virusul poate fi dobândit de la mamă, poate prin canalul de naştere. Sechelele pe termen lung ale infecţiei cu adenovirus pot include anomalii radiografice persistente, teste funcţionale pulmonare anormale, bronşiectazii şi bronşiolită obliterantă.

Infecţia cu adenovirus la persoanele cu imunitate afectată. Adenovirusurile pot provoca pneumonie fatală şi infecţie diseminată, cu hepatită, cistita hemoragică şi insuficienţă renală, la pacienţii cu transplant şi alte persoane imunodeficiente.25 Au fost recuperate diverse imunotipuri de la aceşti pacienţi (eTabel 32-1), inclusiv

serotipuri mai numerotate care sunt observate doar la astfel de pacienţi. Tipurile observate cu o frecvenţă deosebită includ 1,2, 5, 6, 7, 11, 21, 31, 34 şi 35. Importanţa clinică a recuperării unui adenovirus de la aceşti pacienţi, în special din probele de scaun, este adesea dificil de determinat, deoarece pacienţii cu imunodeficienţă pot elimina adenovirusurile în absenţa bolii cauzate de acestea.

Diagnostic

Deşi diagnosticul a fost realizat în mod tradiţional prin cultura virală, antigenele virale sau acidul nucleic pot fi detectaţi direct din specimene adecvate de secreţii respiratorii, tampoane conjunctivale, scaun sau urină, în funcţie de sindromul clinic. Detectarea rapidă a antigenelor virale în probele clinice prin ELISA sau imunofluorescenţă şi a ADN-ului viral prin tehnici de amplificare a acidului nucleic este utilizată din ce în ce mai mult în locul culturii virale din cauza exigentei unor serotipuri şi a ratei lente de izolare25a (vezi capitolul 17). Măsurarea cantitativă a nivelurilor de ADN adenovirusului în plasmă poate fi utilă pentru diagnostic şi răspuns la terapie.26

Probele congelate (-70°C) sunt satisfăcătoare pentru testare datorită stabilităţii relative a adenovirusurilor. În cultura celulară, efectul citopatic apare de obicei în 3 până la 7 zile, dar poate dura câteva săptămâni, limitând astfel utilitatea culturii virale în ghidarea managementului clinic. Timpul necesar pentru detectarea virusului în cultura celulară poate fi scurtat la doar 2 zile prin utilizarea sistemelor de cultură prin centrifugare. Serodiagnostica s-a bazat în primul rând pe testarea unui răspuns specific de grup de anticorpi de fixare a complementului, folosind probe de ser acute şi convalescente; cu toate acestea, infecţia cu unele tipuri de adenovirus nu este detectată de către

testul de fixare a complementului. În probele de biopsie, apariţia corpurilor de incluziune bazofile intranucleare caracteristice observate la microscopie cu lumină sau a reţelelor cristaline de virus observate la microscopia electronică este utilă în diagnosticul histopatologic.

Tratament şi Prevenţie

Tratamentul antiviral al infecţiei cu adenovirus nu are valoare dovedită. Ganciclovirul şi cidofovirul sunt active in vitro şi un număr tot mai mare de rapoarte indică faptul că ganciclovirul intravenos poate fi util la pacienţii grav bolnavi, deşi în detrimentul unei toxicităţi renale semnificative.27 Cidofovirul a fost, de asemenea, utilizat pentru tratamentul şi pentru terapia prezumtivă a infecţiei cu adenovirus la pacienţii cu risc imunocompromişi cu risc ridicat. vitro)29 sau ribavirina combinată cu imunoglobulina30 a fost utilizată la pacienţi individuali, eşecurile sunt frecvente.31

Din cauza febrei proeminente şi a plângerilor sistemice asociate cu boala respiratorie cu adenovirus, analgezicele, cum ar fi aspirina şi acetaminofenul, sunt necesare mai des decât în cazul unei boli mai uşoare a corizului, cum ar fi o răceală cu rinovirus. Gargara cu soluţie

salină caldă este de ajutor pentru ameliorarea durerilor de gât, care de obicei nu necesită narcotice. Prezența exudatului faringian poate duce uneori la un diagnostic incorect al faringitei streptococice, ducând la inițierea terapiei antimicrobiene.

Vaccinurile orale vii eficiente și sigure pentru tipurile de adenovirus 4 și 7 au fost dezvoltate pentru uz militar și, atunci când sunt livrate în capsule acoperite enteric, au controlat boala respiratorie acută la populațiile recruți. Utilizarea acestor vaccinuri nu a fost asociată cu înlocuirea cu serotipuri non-vaccinale. Când fabricarea acestor vaccinuri a fost întreruptă, adenovirusurile au reapărut ca cauze importante ale bolilor respiratorii acute la această populație. Ulterior a fost introdus un nou vaccin pentru Ad4 și Ad7.32

CORONAVIRUSURI

Coronavirusurile sunt viruși înveliți care conțin un genom monocatenar, cu sens pozitiv de acid ribonucleic (ARN) de aproximativ 29.000 de nucleotide. Pe suprafața virusului sunt prezente proiecții distinctive în formă de club, dând aspectul de a avea o coroană sau o coroană, de la care își trage numele. Coronavirusurile sunt clasificate în patru genuri: alfa, beta, gamma și delta. Genul beta este mai departe subdivizat în patru linii, AD. Tulpinile de coronavirus uman 229E (HCoV 229E) și HCoV NL63 sunt membre ale genului alfa, în timp ce tulpinile umane HCoV OC43 și HKU1 sunt membre ale genului beta. Noile coronavirusuri, SARS-CoV și MERS-CoV, sunt, de asemenea, membri ai genului beta, în liniile B și, respectiv, C.33

Virusul conține cinci proteine structurale: proteina spike sau S, hemaglutinină-esteraza (HE), M (matrice), E (înveliș) și N (nucleocapsid). Proteina spike este glicoproteina majoră a anvelopei și mediază atât atașarea la celule, cât și fuziunea cu membrana celulară; se crede că anticorpii la proteina spike sunt asociați cu protecție și, prin urmare, sunt candidați pentru ținte terapeutice și de vaccin. A doua proteină de înveliș, HE, se găsește doar în unele tulpini de coronavirus. Proteinele nestructurale, cum ar fi replicazele virale și proteinazele, în special proteinaza asemănătoare 3C, sunt, de asemenea, ținte de medicamente antivirale.

Epidemiologie și transmitere

Coronavirusurile umane OC43 și 229E au fost recunoscute drept cauze ale răcelii comune de mulți ani și provoacă reinfecții frecvente de-a lungul vieții. La adulți, acești virusuri reprezintă 4% până la 15% din bolile respiratorii acute anual și până la 35% în perioadele de vârf. Ratele anuale de îmbolnăvire la copii ajung la 8%, cu rate maxime de până la 20%.34 Când tehnicile de reacție în lanț a polimerazei (PCR) au fost aplicate probelor colectate de-a lungul a 20 de ani de la copii sub 5 ani, coronavirusurile au fost asociate cu 11,4 episoade ale căilor respiratorii inferioare și 67,3 boli ale căilor respiratorii superioare per persoană la 10000 de ani. 35 Frecvența raportată a infecției la adulți pentru virusurile 229E și OC43 a variat între 15 și 25 la 100 de persoane pe an, până la 80% din infecții observate la persoanele cu anticorpi anteriori la virusul infectant.36 Coronavirusurile circulă de obicei în timpul iernii și primăverii devreme, dar pot fi detectate pe tot parcursul anului.37

Noile coronavirusuri au fost asociate recent cu boli respiratorii severe în focare din întreaga lume. SARS a apărut în sudul Chinei în 2003 şi s-a răspândit rapid la nivel global.38 Virusul cauzator a fost ulterior numit SARS-CoV. În cele din urmă, cel puţin 8098 de cazuri probabile de boală respiratorie severă şi 774 de decese la toate vârstele au fost atribuite SARS în întreaga lume înainte ca focarul să înceteze în 2004. Se crede că sursa acestui focar ar fi fost dintr-un rezervor animal, pisica civetă. Mai recent, a fost recunoscut un al doilea focar de boală respiratorie severă cu coronavirus, cazurile fiind găsite în principal în ţările din Orientul Mijlociu.39,39a,39b În mai 2014, primul caz de MERS a fost confirmat la un călător din Arabia Saudită în Statele Unite. Un al doilea caz a fost identificat la un călător din Arabia Saudită în Florida. Cele două cazuri nu au fost legate.39c Virusul responsabil de MERS a fost numit MERS-CoV. Este strâns legat genetic de coronavirusurile găsite la lilieci, iar dovezile indică faptul că MERS-CoV infectează şi cămilele, dar rolul fiecăreia dintre acestea în transmiterea la om rămâne de definit.40,41 Informaţiile despre MERS-CoV evoluează activ; informaţiile actuale pot fi găsite la http://www.cdc.gov/coronavirus/mers/.

Pentru toate coronavirusurile, transmiterea implică probabil contactul strâns şi inocularea tractului respirator cu secreţii infecţioase prin picături mari, aşa cum s-a demonstrat în experimentele de provocare la om pentru OC4342 şi studiile pe animale pentru SARS-CoV. o caracteristică care a permis ca focarul să fie controlat cu proceduri de control al infecţiilor. Perioada de incubaţie pentru SARS este estimată de la 2 până la 10 zile, iar pentru coronavirusurile umane convenţionale 3 până la 4 zile.

Patogeneza

Antigenul coronavirus convenţional a fost detectat în celulele epiteliale vărsate din nazofaringe ale voluntarilor infectaţi45 şi, în timpul infecţiei experimentale, rezistenţa căilor respiratorii nazale, temperatura mucoasei şi conţinutul de albumină al secreţiilor nazale se cunosc.46 Cu toate acestea, se ştie relativ puţin despre patogeneza răcelii comune indusă de coronavirusurile umane convenţionale.

Semnul distinctiv al patologiei pulmonare în cazurile fatale de SARS a fost afectarea alveolară difuză47, hiperplazia pneumocitelor de tip II, metaplazia scuamoasă şi celulele gigantice multinucleate. Hemofagocitoza, sau fagocitoza eritrocitelor, leucocitelor şi trombocitelor de către histiocite, a fost raportată, potenţial ca o consecinţă a dereglării citokinelor.48 În plus, virusul a fost detectat în celulele epiteliale pulmonare.49 Din aceste constatări, se presupune că ambele patogeneze ale virusului implică afectarea epitelială pulmonară către patogeneza pulmonară. în combinaţie cu un răspuns imun excesiv sau dereglat al gazdei.

Boală clinică

Coronavirusurile umane convenţionale produc o boală tipică corizală care nu se poate distinge de răceli din cauza altor viruşi. Coronavirusurile au fost, de asemenea, asociate cu

otita medie acută, exacerbări ale astmului la copii şi cu exacerbări ale bronşitei cronice şi pneumoniei la adulţi.

În schimb, SARS are o prezentare nespecifică care este dificil de distins de alte boli respiratorii acute virale, în special gripa. Simptomele frecvente la prezentare sunt febră, frisoane şi/sau frisoane, mialgii şi ocazional diaree. Tusea şi dispneea sunt simptomele respiratorii predominante, dar pot să nu fie prezente iniţial. Boala respiratorie devine mai severă în 4 până la 7 zile, iar aproximativ 20% dintre pacienţi necesită suport respirator. MERS a avut o prezentare similară, deşi simptomele gastrointestinale pot fi mai proeminente.50 Rata mortalităţii SARS a fost de 9,6% pentru toate vârstele, dar mai mare la adulţii în vârstă,51 şi copiii au avut o boală mai uşoară.52 În mod similar, majoritatea cazurilor recunoscute de MERS până în prezent au fost la persoane cu comorbidităţi. precum şi anomalii hematologice, în special limfopenia (depleţia celulelor T CD4 şi CD8) şi trombocitopenia.

Diagnostic

Constatările frecvente la CT toracic includ zone unilaterale sau bilaterale de opacificări din sticlă şlefuită şi îngroşarea septală interlobulară şi interstiţială intralobulară. La majoritatea pacienţilor s-a observat implicarea periferică în zonele inferioare ale plămânilor. În unele cazuri, după recuperarea după o boală acută, s-a dezvoltat fibroza pulmonară.54 Caracteristicile clinice predictive de rezultate slabe au inclus prezenţa bolii bilaterale la prezentare, lactat dehidrogenazei semnificativ crescute, vârsta înaintată şi alte afecţiuni comorbide.

Principalul loc de replicare virală a SARS-CoV pare să fie tractul respirator inferior.49 Detectarea PCR este cea mai fiabilă în spută, dar ARN-ul viral poate fi detectat şi în sânge şi scaun.55 Anticorpii serici cresc în 2-3 săptămâni de boală, deşi măsurătorile la 4 săptămâni au devenit standardul pentru excluderea SARS.

Tratament şi Prevenţie

Imunitatea împotriva coronavirusurilor pare să fie de scurtă durată. Studiile epidemiologice ale infecţiei cu coronavirus au demonstrat rate ridicate de reinfecţie.56 În experimentele pe voluntari umani, infecţia cu un coronavirus asemănător 229E a indus o imunitate eficientă doar pe termen scurt, deoarece reprovocarea cu virusul homotipic, serotipul 229E, a dus la infecţie şi îmbolnăvire.57 În plus, în anumite circumstanţe, vaccinurile împotriva coronavirusului au fost luate în considerare58. dar nu descurajează eforturile de dezvoltare a unui vaccin SARS-CoV eficient.59

Nu există în prezent agenţi antivirale disponibili cu activitate clinică demonstrată împotriva coronavirusurilor la om. Agenţii cu activitate potenţială împotriva SARS-CoV includ clorochina, inhibitorii de protează, ribavirina, interferonii de tip I, niclozamida şi agenţii antiinflamatori precum indometacina. Nelfinavirul, un alt inhibitor de protează, a demonstrat, de asemenea, activitate antivirală in vitro. Alte ţinte pentru controlul replicării

virale SARS au inclus interferonii. Deşi mecanismele sunt necunoscute, clorochina, niclosamida şi indometacina inhibă toate SARS-CoV in vitro.63-65

CITOMEGALOVIRUS

Citomegalovirusul (CMV) este un membru al subfamiliei gammaherpesvirusurilor virusurilor herpetice şi are aceleaşi caracteristici structurale şi biochimice, care includ un miez intern care conţine ADN liniar dublu catenar, o capsidă icosadeltaedrică care conţine 162 capsomeri şi o înveliş derivat din membrana nucleară a celulei gazdă. Cu toate acestea, dimensiunea mare a virionului CMV (200 nm) şi a genomului mai mare (>200.000 bp) îl deosebesc de alţi virusuri herpetice umane. Există aproximativ 80% omologie între genomul diferitelor tulpini de CMV, dar există suficiente diferenţe pentru a permite identificarea tulpinii prin analiza endonucleazei de restricţie. Genomul CMV codifică aproximativ 33 de proteine structurale, funcţiile multora dintre ele fiind în prezent necunoscute. În plus, izolatele clinice codifică adesea mai multe produse genetice care nu sunt văzute în tulpinile de laborator. Glicoproteinele de anvelopă B şi H au fost identificate ca antigene majore care generează anticorpi neutralizanţi. Glicoproteina B poate fi, de asemenea, o ţintă pentru răspunsurile limfocitelor T citotoxice,66 în timp ce proteinele multiple servesc şi ca ţinte pentru răspunsurile celulelor T. Răspunsurile citotoxice ale celulelor T specifice CMV sunt un mecanism important de apărare a gazdei care este asociat cu supravieţuirea de la infecţia cu CMV la primitorii de transplant de măduvă osoasă.67 Cu toate acestea, CMV utilizează mecanisme multiple, inclusiv reglarea în jos a HLA clasa I pe suprafaţa celulei şi interferenţa cu procesarea antigenului, pentru a evita recunoaşterea de către gazdă.

Epidemiologie şi transmitere

Infecţia cu CMV, fie că este simptomatică sau nu, este urmată de excreţia prelungită a virusului în urină, salivă, scaun, lacrimi, lapte matern, secreţii vaginale şi material seminal. Astfel, rezervorul major pentru CMV sunt persoanele infectate asimptomatice. Eliminarea virusului persistă ani de zile la copiii cu infecţii congenitale şi perinatale cu CMV. Se crede că virusul se transmite prin contact direct, mai ales în condiţii de intimitate, cum sunt cele întâlnite în centrele de îngrijire a copiilor68 şi în mediul familial. Astfel, rata de dobândire a infecţiei este mai mare la populaţiile cu densitate mare, ducând la infecţie la o vârstă fragedă. Pe lângă transmiterea prin actul sexual, trecerea printr-un canal de naştere contaminat şi ingestia de lapte matern, infecţia cu CMV poate fi dobândită din produse sanguine transfuzate şi din organe transplantate. Nu au fost observate modele sezoniere de infecţie cu CMV.

Patogeneza

În culturile de celule fibroblaste umane, CMV produce o infecţie litică lent progresivă. Celulele infectate conţin incluziuni intranucleare bazofile neregulate mari şi, de asemenea, incluziuni eozinofile în zone paranucleare. Incluziunile intranucleare sunt un semn distinctiv al infecţiei cu CMV şi au fost găsite în celulele unui număr de organe, inclusiv rinichi, ficat şi tractul gastro-intestinal, precum şi plămâni (Fig. 32-7). În plămâni,

fibroblastele, celulele epiteliale, celulele endoteliale şi celulele musculare netede sunt toate ţinte pentru infecţia cu CMV.69

La persoanele imunocompetente, majoritatea infecţiilor sunt sub-clinice. Dacă apar simptome, cea mai tipică manifestare este cea a faringitei acute cu caracteristici asemănătoare mono-

Figura 32-7 Infecţia cu citomegalovirus. A, pneumonită CMV cu îngroşare uşoară a peretelui alveolar şi pneumocite hiperplazice de tip II, dintre care unele sunt infectate, prezentând citomegalie, nucleomegalie, membrane nucleare bazofile îngroşate şi incluziune nucleară şi incluziuni citoplasmatice bazofile mici (hematoxilină şi eozină x80 mărire originală). B, Pneumonită CMV cu celule infectate evidenţiată prin imunohistochimie cu o culoare maro (Imunohistochimie CMV, mărire originală x40). (Imagini prin amabilitatea William D. Travis, MD, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY.)

nucleoza. La gazdele imunodeprimate, pot exista o varietate de sindroame clinice, a căror severitate este influenţată de dacă infecţia este dobândită de novo sau reprezintă reactivarea virusului endogen. Riscul de boală severă este deosebit de mare la pacienţii cu transplant atunci când un primitor seronegativ pentru CMV primeşte un organ de la un donator seropozitiv.

Patogenia pneumoniei cu CMV este parţial legată de replicarea virală, dar se crede şi că are o bază imunopatologică.70 Dezvoltarea pneumoniei CMV reflectă o interacţiune complexă între infecţia virală şi boala grefă versus gazdă, în special la primitorii de transplant de măduvă71,72,72a (vezi capitolul 91). Două modele de histopatologie au fost descrise în ţesutul pulmonar la pacienţii cu transplant de măduvă osoasă cu pneumonie gravă.73 Unul este un model miliar, cu leziuni focale multiple care prezintă citomegalie extinsă cu necroză localizată, hemoragie alveolară, depunere de fibrină şi răspuns neutrofil (vezi Fig. 32-7). Celălalt este un model interstiţial, cu hiperplazie a celulelor alveolare, edem interstiţial, infiltraţie limfoidă şi celule citomegalice distribuite difuz.

Boală clinică

Citomegalovirusul cauzează o varietate de boli umane, inclusiv infecţii congenitale şi perinatale, mononucleoză infecţioasă, hepatită, infecţie posttransfuzie şi infecţie invazivă la pacienţii cu imunitate afectată. În populaţiile de transplant, infecţia cu CMV implică adesea mai multe sisteme de organe în combinaţie cu alţi agenţi infecţioşi oportunişti.

Deoarece virusul cauzează rareori pneumonie la gazdele sănătoase, impactul principal al CMV ca agent patogen respirator este la pacienţii imunocompromişi. La beneficiarii de transplant alogen de măduvă osoasă, CMV este cea mai frecventă cauză infecţioasă a pneumoniei interstiţiale şi, dacă nu este tratată, este responsabilă pentru cea mai mare rată a mortalităţii. Riscul de pneumonie cu CMV este cel mai mare între 30 şi 90 de zile după

transplantul de măduvă osoasă. Cu toate acestea, sindroamele CMV cu debut tardiv, la mai mult de 180 de zile după transplant, au fost din ce în ce mai recunoscute cu controlul eficient al bolii cu debut mai precoce.

Factorii de risc pentru boală includ vârsta înaintată, prezența bolii acute de grefă contra gazdă, regimuri de condiționare intensivă și alogrefe. Infecția cu CMV și pneumonita se dezvoltă, de asemenea, la majoritatea primitorilor de transplant pulmonar care sunt seronegativi și, dacă infecția se dezvoltă la un pacient cu un singur plămân, boala este marcată în special la plămânul transplantat.74 La acești pacienți, pneumonita cu CMV poate fi un factor în dezvoltarea bronșiolitei obliterante. CMV poate fi, de asemenea, un agent patogen primar la persoanele cu SIDA, deși este mai des întâlnit împreună cu alți agenți patogeni pulmonari74a (vezi capitolul 90). În mod caracteristic, pacienții cu pneumonie CMV au febră susținută, tuse neproductivă și dispnee. Rales și tahipnee sunt adesea prezente, iar hipoxemia marcată este un indicator al infecției care pune viața în pericol. Pneumonita poate fi însoțită de neutropenie ușoară, trombocitopenie și enzime hepatice crescute, care pot fi utile în diagnosticul diferențial.

Recent, s-a demonstrat că reactivarea CMV joacă un rol la pacienții grav bolnavi, anterior imunocompetenți. În timpul bolii critice, unele dovezi sugerează o perioadă tranzitorie și vulnerabilă de „imunoparalizie", făcând mai probabilă reactivarea și nu infecția exogenă a CMV. La acești pacienți, viremia CMV a fost găsită la 33% și a fost asociată cu spitalizare prelungită și deces.75 În prezent, nu este clar dacă profilaxia CMV ar fi benefică în acest cadru.

Diagnostic

Pneumonia cu citomegalovirus ar trebui să fie în diagnosticul diferențial pentru orice pacient imunodeprimat cu tulburări inexplicabile ale căilor respiratorii inferioare sau opacități pulmonare. Cu toate acestea, evaluarea clinică a pacienților cu suspiciune de pneumonie cu CMV este complicată deoarece există adesea infecții pulmonare simultane cu alți microbi76,77 și deoarece caracteristicile clinice și aspectul radiografic al pneumoniei cu CMV nu sunt suficient de caracteristice pentru a permite un diagnostic etiologic precis. În plus, afecțiunile pulmonare neinfecțioase sunt, de asemenea, frecvente în populația cu risc de pneumonită cu CMV, inclusiv malignitatea pulmonară sau hemoragia și tulburarea limfoproliferativă posttransplant (vezi eFigurile 91-16 și 91-17).

Modificările radiografice toracice (vezi eFig. 91-5A) sunt de obicei bilaterale, cu opacitate difuză sau focală care implică câmpurile pulmonare medii și inferioare. Au fost descrise atât modele radiografice miliare cât și interstițiale. Pacienții cu un model miliar pot avea un debut brusc de tahipnee, detresă respiratorie severă și hipoxemie care duc la un curs rapid fatal,78 în timp ce pacienții cu un model de boală interstițial au adesea un debut insidios de pneumonie cu hipoxemie lent progresivă. La acești pacienți, opacitățile pulmonare pot fi inițial localizate, cu răspândire bilaterală pe zile sau săptămâni. Adesea, distribuția perihilară a opacității sugerează edem pulmonar.74 Constatările frecvente ale tomografiei

toracice includ noduli mici (vezi eFigurile 91-3B, 91-4, 91-5), consolidarea (vezi eFig. 91-2) şi atenuarea din sticlă şlefuită (vezi eFigurile 91-537 şi 91-537).

La pacienţii cu posibilă pneumonie cu CMV, abordarea preferată a diagnosticului este PCR cantitativă în ser sau în lichidul de lavaj bronhoalveolar (BAL).80 Cultura şi examinarea patologică a probelor obţinute prin BAL şi biopsia transbronşică pot fi, de asemenea, diagnostice, deşi aceste probe sunt mai puţin adecvate pentru luarea deciziilor de management la pacienţii bolnavi acut. Detectarea virusului în secreţiile respiratorii, urină sau sânge nu stabileşte cu certitudine că CMV este responsabil pentru un anumit sindrom clinic. Acest lucru este valabil mai ales la pacienţii cu SIDA, la care detectarea CMV în BAL nu este adesea asociată cu patologia pulmonară. Cu toate acestea, la primitorii de transplant, prezenţa CMV în sânge creşte riscul de dezvoltare ulterioară a pneumoniei cu CMV şi este utilizată în ghidarea terapiei preventive. Testarea serologică nu are niciun rol în diagnosticarea infecţiei acute şi este utilizată doar pentru a determina starea serologică a donatorilor şi primitorilor înainte de transplant.

Tratament şi Prevenţie

Odată ce pneumonita CMV este stabilită, în special la pacienţii cu transplant alogen de măduvă osoasă, rezultatele slabe sunt frecvente. Ganciclovirul este foarte activ împotriva CMV in vitro, dar monoterapia nu este eficientă în pneumonita la primitorii de transplant de măduvă osoasă/celule stem. Combinaţia dintre terapia cu ganciclovir şi imunoglobulina CMV intravenoasă81 poate reduce mortalitatea de la aproximativ 90% la 50% sau mai puţin la aceşti pacienţi. Efectul imunoglobulinei în această situaţie poate fi în principal ameliorarea bolii grefă contra gazdă. Este incert dacă terapia combinată este necesară la primitorii de transplant de organe solide cu pneumonie CMV. Cidofovirul şi foscarnetul sunt alte medicamente antivirale cu activitate împotriva CMV. Ambele au fost utilizate cu succes pentru tratarea retinitei cu CMV, dar eficacitatea lor pentru tratarea pneumoniei cu CMV nu a fost stabilită. Toate antiviralele CMV disponibile au potenţialul de reacţii adverse grave care necesită o monitorizare atentă.

Au fost publicate linii directoare pentru reducerea riscului de apariţie a bolii CMV la primitorii de transplant de celule stem.82 Candidaţii la transplant ar trebui să fie testaţi pentru dovezi ale imunităţii CMV, iar receptorii CMV-seronegativi de transplanturi de celule stem alogene de la donatori CMV-seronegativi ar trebui să primească numai eritrocite şi/sau trombocite reduse cu leucocite sau CMV-seronegative. La primitorii de transplant de organe solide nepotriviţi (primitor seronegativ/donator seropozitiv), profilaxia posttransplant cu ganciclovir oral sau promedicamentul său valganciclovir reduce semnificativ riscul de boală CMV, deşi boala cu debut tardiv încă se întâmplă.83 O altă strategie este terapia preventivă cu ganciclovir sau alt agent anti-CMV, atunci când depistarea bolii infecţioase, dar detectează clinic înainte de a detecta boala infecţioasă. Această strategie necesită utilizarea unor teste de laborator rapide, sensibile şi specifice pentru diagnostic.

Nu sunt disponibile vaccinuri pentru prevenirea infecţiei sau a bolii cu CMV, deşi sunt urmărite în mod activ mai multe strategii, inclusiv vaccinuri vii atenuate şi inactivate subunităţilor.

HANTAVIRUSURI

Hantavirusurile sunt membri ai familiei Bunyavirus şi includ o serie de viruşi diversi genetic. Hantavirusul responsabil pentru un focar de boală pulmonară severă în sud-vestul Statelor Unite, virusul Sin Nombre, este aproximativ sferic, cu un diametru mediu de 112 nm. Virionii conţin un plic dens, înconjurat de proeminenţe fine de suprafaţă. Nucleocapsidele filamentoase sunt prezente în virioni. Genomul constă din ARN monocatenar cu sens negativ aranjat în trei segmente de gene fizice discrete. Cel mai mic segment (S) codifică nucleoproteina, segmentul de mărime medie (M), cele două glicoproteine de înveliş, G1 şi G2, iar cel mai mare (L), presupusa proteină polimerază.84

Intrarea virală în celulă este mediată de o varietate de integrine de suprafaţă celulară,85 care pot fi legate de modelele de patogenitate a virusului. Genomul este segmentat, iar reasortirile genetice în celulele dual infectate sunt frecvente. Se crede că prin acest mecanism apar noi tulpini patogene.

Epidemiologie şi transmitere

Sindromul pulmonar cu hantavirus (HPS) este o zoonoză în care oamenii se confruntă cu o boală severă, adesea fatală. Fiecare dintre tulpinile individuale de hantavirus pare să fie asociată cu o gazdă specifică de rozătoare (de exemplu, virusul Sin Nombre cu şoarecele căprior, virusul Bayou cu şobolanul de orez, virusul Black Creek Canal (BCCV) cu şobolanul de bumbac şi virusul New York cu şoarecele cu picioare albe). Gazdele rozătoare experimentează o infecţie asimptomatică prelungită, dar caracteristicile care sunt asociate cu menţinerea acestor viruşi în populaţiile de rozătoare şi cu transmiterea de la rozătoare la rozătoare sunt neclare. Studiile serologice sugerează că infecţia hantavirală a rozătoarelor sălbatice este răspândită în toată America de Nord.86

Se presupune că transmiterea la om este rezultatul contactului cu excrementele de rozătoare infectate. Hantavirusurile sunt stabile şi pot persista în mediu timp de 10 până la 15 zile fără pierderea viabilităţii.87 Factorii de risc pentru achiziţionarea HPS includ densităţi mari de rozătoare în gospodărie, curăţarea mediilor contaminate, activităţile agricole şi alte forme de expunere profesională la excrementele rozătoarelor. În regiunea Four Corners din sud-vestul Statelor Unite, evenimentele de oscilaţie sudică El Nino au fost legate de precipitaţii crescute, densităţi mari ale populaţiei de rozătoare şi un număr crescut de cazuri de HPS.88

Transmiterea de la persoană la persoană nu a fost observată în focarele din America de Nord.89 În schimb, un focar recent de HPS în America de Sud a sugerat că, în anumite circumstanţe, transmiterea de la persoană la persoană poate avea loc.90 Această caracteristică pare să fie unică pentru hantavirusul specific implicat în acel focar (virusul

Andes) şi nu a fost o componentă majoră a altor focare. În prezent, aproximativ 11 până la 48 de cazuri de HPS pe an sunt raportate în Statele Unite,91 cu o rată a letalităţii de 35%.

Patogeneza

Infecţia cu virusul Sin Nombre sau alţi agenţi ai HPS au perioade de incubaţie relativ lungi (mediană 14 până la 17 zile; interval de 1 până la 51 de zile)92, iar răspunsurile anticorpilor şi celulare la oameni sunt de obicei detectabile în momentul prezentării.93 Anticorpul neutralizant este direcţionat împotriva glicoproteinelor de suprafaţă G1 şi G2, iar titrurile mai mici la prezentarea bolii sunt corelate cu o prezentare mai mare a bolii. si scade imediat dupa disparitia febrei.

Constatările patologice în cazurile fatale includ revărsări pleurale, edem alveolar şi fibrină şi infiltrat de celule mononucleare interstiţiale95 cu necroză mică sau infiltrare de neutrofile. Aceste constatări sunt considerate a fi cele mai în concordanţă cu un sindrom de scurgere capilară cu edem pulmonar necardiogen ulterior. Răspunsurile imunopatologice joacă un rol major în HPS.96 Infecţia oamenilor cu virusul Sin Nombre şi alte hantavirusuri are ca rezultat exprimarea pe scară largă a antigenelor virale în celulele endoteliale ale ţesuturilor pulmonare şi cardiace97, iar răspunsurile celulelor T CD8 ajung la momentul apariţiei simptomelor clinice maxime, implicând aceste răspunsuri în patogenia bolii, de asemenea, atribuită depresiei miocardice98. oxid şi citokine secretate local ca răspuns la infecţie.99 Un alt mecanism patogen poate fi antagonismul răspunsului imun înnăscut al gazdei de către coada hantavirusului G1.100

Caracteristici clinice

Prezentarea HPS începe cu un prodrom de febră, frisoane şi mialgii, ocazional însoţit de disconfort abdominal şi simptome gastrointestinale şi stare generalizată de rău. Simptomele respiratorii superioare sunt de obicei absente. După o perioadă variabilă de câteva zile, pacientul prezintă o tuse uşoară, neproductivă şi dispnee progresivă rezultată din scurgerea lichidului de edem bogat în proteine în alveole. La examenul fizic pacientii sunt febrili, cu tahipnee si tahicardie cu hipotensiune arteriala usoara. Examinarea toracelui poate dezvălui trosnituri fine, dar de altfel este neremarcabil.

Studiile de laborator evidenţiază, în general, hemoconcentraţie, trombocitopenie uşoară şi teste ale funcţiei hepatice uşor crescute. Triada trombocitopeniei, deplasarea la stânga cu mieloblaste circulante şi imunoblaste circulante sugerează foarte mult HPS.101 Analiza multivariată a identificat ameţelile, greaţa şi absenţa tusei ca simptome clinice predictive pentru HPS, precum şi trombocitopenia, hematocritul crescut şi scăderea caracteristicilor respiratorii care provoacă scăderea bicarbonatului HPS de alte caracteristici respiratorii care provoacă diferenţa de HPS. suferinţă precum pneumonia pneumococică şi gripa.102 Anomalii renale uşoare pot fi detectate dar, spre deosebire de situaţia cu o altă boală hantavirală, febra hemoragică cu sindrom renal, nu evoluează spre insuficienţă renală. Disfuncţia renală poate fi mai frecventă în HPS asociată cu hantavirusul Bayou.103

Efuziunile pleurale sunt prezente în majoritatea cazurilor. La începutul cursului HPS, aceste revărsări sunt transudative, în timp ce mai târziu dezvoltă un conţinut mai mare de proteine lichide şi în cazuri severe au caracteristicile proteice ale plasmei.104 Manifestările cardiopulmonare în cazurile severe includ o stare de şoc cu indice cardiac scăzut, indice al volumului vascular cerebral scăzut şi rezistenţă vasculară sistemică ridicată.104 Progresia este asociată cu agravarea acidozei cardiace şi dezvoltarea disfuncţională lactică. La acei pacienţi care supravieţuiesc, dispneea de efort şi fluxul expirator redus sunt frecvente în convalescenţa precoce şi se rezolvă la majoritatea pacienţilor.105 Cu toate acestea, unii pacienţi au manifestat disfuncţie pulmonară şi cognitivă pe termen lung.106.

Diagnostic

Radiografiile toracice sunt tipice edemului pulmonar, fără consolidare. În absenţa imunodeficienţei, pacienţii au în mod universal imunoglobulina M (IgM) şi anticorpi IgG detectabili în momentul internării, iar tehnicile serologice reprezintă principalul diagnostic. În zonele cu prevalenţă scăzută, un IgM pozitiv este diagnostic.107 Virusul poate fi detectat şi în sânge prin reacţia în lanţ a polimerazei revers transcriptazei (RT-PCR) în primele 10 zile de boală.108 În schimb, hantavirusurile sunt greu de izolat din materialul clinic din cultura celulară şi cresc încet. Izolarea virusului din ţesut este laborioasă şi consumatoare de timp şi trebuie efectuată în instalaţii de izolare adecvate, deci nu este utilă pentru diagnostic.

Tratament şi Prevenţie

Tratamentul este de susţinere şi necesită un management atent al statusului lichidian pentru a menţine perfuzia fără a exacerba edemul pulmonar. S-a sugerat că terapia cu steroizi în doze mari poate fi utilă96 datorită patogenezei bolii şi utilităţii potenţiale a steroizilor în sindromul de scurgere capilară sistemică. În cazurile severe, oxigenarea extracorporeală a membranei poate fi benefică.109,110 Agentul antiviral cu spectru larg ribavirina este activ împotriva hantavirusului in vitro şi s-a demonstrat că este eficient împotriva febrei hemoragice induse de hantavirus cu sindrom renal în Coreea.111 Cu toate acestea, studiile cu ribavirină în HPS nu au demonstrat eficacitate112.

VIRUS HERPES SIMPLEX

Ambele virusuri herpes simplex (HSV) tipurile 1 şi 2 aparţin subfamiliei alfaherpesvirusurilor şi au aceleaşi caracteristici structurale de bază. HSV-1 este cel mai frecvent asociat cu infecţia respiratorie, în timp ce HSV-2 este asociat mai frecvent cu infecţia genitală. Cele două tipuri de HSV au fost diferenţiate iniţial prin testul de neutralizare şi s-a descoperit că diferă şi într-un număr de proprietăţi biologice şi biochimice. Infecţia cu oricare dintre tipuri are ca rezultat producerea atât de anticorpi specifici de tip, cât şi de anticorpi reactivi încrucişaţi, cu concentraţii mai mari de anticorpi produşi împotriva tipului omolog.

Epidemiologie şi transmitere

Oamenii sunt rezervorul pentru virusurile HSV-1 şi HSV-2. Odată cu infecţia primară, virusul infecţios este produs în piele şi mucoase, fiind prezent în lichidul vezicular şi resturile celulare din ulcerele herpetice. După stabilirea latenţei în ganglionii nervoşi, virusul este eliminat intermitent în secreţiile respiratorii, vaginale şi uretrale în absenţa bolii clinice. Excreţia asimptomatică a tractului respirator poate fi detectată la aproximativ 1% până la 2% dintre copiii şi adulţii seropozitivi.

HSV-1 se răspândeşte prin transferul de secreţii respiratorii care conţin virusuri, fluid vezicular şi resturile celulare în condiţii de contact personal strâns. Portalurile de intrare pentru infecţia primară sunt membranele mucoase ale orofaringelui şi, eventual, ochiul. Virusul depus pe zonele de piele arsă sau abrazată şi inocularea exogenă sau autoinocularea virusului, duc, de asemenea, la leziuni clinice. Cazurile de HSV-1 apar sporadic pe tot parcursul anului, ocazional în grupuri mici. Infecţia cu HSV-1 este de obicei dobândită în copilărie sau adolescenţă, studiile epidemiologice arătând o prevalenţă a anticorpilor împotriva HSV-1 la 30% până la 100% la adulţi.

Patogeneza

Infecţia primară cu HSV are o perioadă medie de incubaţie de aproximativ 1 săptămână. Infecţia primară începe la un loc local, cu replicare virală în celulele epiteliale parabazale şi intermediare şi distrugerea celulelor rezultată şi iniţierea răspunsurilor inflamatorii ale gazdei. Celulele care conţin incluziuni nucleare caracteristice şi uneori multinucleare pot fi observate în leziuni. La indivizii imunocompetenţi, ganglionii limfatici regionali pot fi implicaţi în timpul infecţiei primare, dar boala este de obicei conţinută la locul primar prin răspunsuri antivirale înnăscute. La nou-născuţi şi la alţii cu un sistem imunitar deficitar sau afectat, infecţia locală poate fi urmată de răspândirea viremică la mai multe organe, inclusiv piele, ficat, creier, suprarenale şi plămâni. Boala se poate disemina şi la astfel de indivizi după reactivarea infecţiei latente. Infecţia viscerală se caracterizează printr-o necroză de coagulare extrem de distructivă a locurilor implicate.113 Într-o serie de cazuri fatale de pneumonie cu HSV, la autopsie au fost găsite infiltrate inflamatorii, necroză parenchimoasă şi hemoragie.114 Pacienţii cu laringotraheită herpetică asociată prezintă leziuni necrozante în aceste zone.

Infecţia latentă se stabileşte în ganglionii nervoşi senzoriali şi este urmată de recurenţe de-a lungul vieţii ale excreţiei de virus şi adesea leziuni pe piele şi membranele mucoase ale dermatomilor implicaţi. Imunitatea celulară este de importanţă primordială în controlul infecţiei cu HSV; studiile la pacienţii cu SIDA şi HSV mucocutanat sever indică faptul că atât celulele T CD4 cât şi CD8 contribuie la controlul replicării şi răspândirii virale.115

Boală clinică

Gingivostomatita acuta si faringita. Boala herpetică a cavităţii bucale şi a faringelui este cea mai frecventă manifestare evidentă a infecţiei primare cu HSV-1. Veziculele împrăştiate sau grupate şi ulcerele de diferite dimensiuni (3 până la 7 mm) sunt localizate pe mucoasa bucală, limbă, gingie sau podeaua gurii. Leziunile individuale

apar de obicei ca un ulcer superficial, alb, înconjurat de o margine subțire de eritem. Durerea este proeminentă în zonele implicate ale gurii şi faringelui, iar ganglionii regionali sunt sensibili şi măriţi, în special cu faringita. Febra, starea de rău şi aportul oral redus se pot adăuga la severitatea generală a acestor boli, care durează până la 2 săptămâni.

Faringita ulcerativa cronica si laringotraheita. La pacienţii imunocompromişi, inclusiv cei cu SIDA, atât infecţia primară cât şi recurentă cu HSV se pot manifesta ca un proces eroziv cronic al membranelor mucoase ale cavităţii bucale şi ale căilor aeriene superioare. În mod caracteristic, leziunile apar ca ulceraţii individuale mari (5 până la 15 mm), care sunt lent progresive şi se pot coalesce atunci când sunt prezente în zonele adiacente. Baza ulcerului este albă sau gri. Deşi superficiale, leziunile sunt de obicei dureroase şi pot reduce aportul oral. Leziunile herpetice sunt uneori prezente pe buza şi pielea feţei. Infecţia se poate răspândi la esofag şi la căile respiratorii inferioare, posibil facilitată de instrumente precum intubaţia orotraheală sau bronhoscopia, ducând la dezvoltarea unor leziuni similare la aceste locuri. Caracteristicile clinice ale traheobronşitei herpetice includ dispnee, tuse, febră, frisoane, diaforeza, dureri toracice, şuierătoare, hipotensiune arterială şi hipoxemie.116 Traheobronşita herpetică a fost, de asemenea, raportată la pacienţii vârstnici care se prezintă cu bronhospasm, care nu au avut antecedente de boală pulmonară cronică sau de imunitate.

Pneumonie. Virusul herpes simplex provoacă pneumonie la nou-născuţii cu infecţii congenitale şi peripartum şi la pacienţii cu malignitate, arsuri, transplant de organe şi alte afecţiuni asociate cu imunitatea afectată. Pneumonia cu herpes simplex a fost raportată la nou-născuţi între a treia şi a 14-a zi de viaţă şi a fi asociată cu hila proeminentă şi opacitate interstiţială centrală pe radiografia toracică.118 Alte constatări asociate includ trombocitopenie, coagulare intravasculară diseminată, anomalii ale funcţiei hepatice, leziuni veziculoase ale pielii şi deteriorare în timpul tratamentului antimicrobian. Constatările patologice la sugari, copii şi adulţi sugerează că boala poate fi rezultatul extinderii directe a infecţiei de la arborele traheobronşic la plămân sau ca rezultat al diseminării hematogene a virusului din leziunile mucocutanate ale căilor aeriene superioare sau ale tractului genito-urinar. Rezultatele scanării CT includ opacităţi multifocale segmentare şi subsegmentare din sticlă şlefuită, dar nu sunt distinctive.119 Într-un studiu, mai mult de jumătate dintre pacienţi au avut infecţie pulmonară concomitentă cu alte microorganisme, inclusiv speciile bacteriene, candida şi Aspergillus şi citomegalovirusul. căruia i s-a efectuat examenul esofagian. Unele cazuri sunt dobândite nosocomial.120

Infecţia cu virusul herpes simplex a căilor respiratorii inferioare a fost de asemenea găsită în asociere cu SDRA. Relaţia dintre infecţia cu HSV şi SDRA este neclară, dar prezenţa HSV în tractul respirator inferior a fost asociată cu nevoia de suport respirator prelungit şi cu o mortalitate tardivă crescută. Izolarea HSV din secreţiile tractului respirator inferior a fost, de asemenea, comună la pacienţii ventilaţi mecanic şi poate fi asociată cu un rezultat

slab,121,122, deşi nu este clar dacă aceasta reprezintă reactivarea ca urmare a unei boli severe sau dacă virusul joacă un rol direct în mortalitate.123,124.

Diagnostic

Caracteristicile clinice ale gingivostomatitei herpetice sunt suficient de caracteristice pentru a permite un diagnostic precis în majoritatea cazurilor. Alte afecţiuni cu leziuni orale similare sunt limitate şi includ herpangina, stomatita aftoasă, sindromul Steven-Johnson şi alte enanteme rezultate din infecţii şi sensibilităţi la medicamente. În herpangină, leziunile sunt mai mici (1 până la 3 mm), mai adesea veziculoase şi de obicei localizate la nivelul palatului moale. Ulcerele în stomatita aftoasă sunt puţine, relativ profunde şi circumscrise. Aftoza se caracterizează prin recidive periodice, în timp ce gingivostomatita şi faringita herpetică acută sunt limitate la o singură apariţie. Faringita herpetică, atunci când este exudativă, trebuie să fie distinsă de faringita cauzată de Streptococcus pyogenes, adenovirus, virusul Epstein-Barr şi difterie. Diagnosticul de boală herpetică acută a orofaringelui poate fi confirmat prin examinarea frotiurilor colorate cu Giemsa sau Wright de la baza unei leziuni proaspete (testul Tzanck) şi prin cultura de răzuire sau probe de tampon. Tehnicile pentru detectarea rapidă a antigenelor virale sau ADN-ului sunt disponibile pe scară largă.

Faringita ulcerativă cronică datorată HSV are un aspect clinic caracteristic, care sugerează foarte mult diagnosticul. Culoarea albă a leziunilor poate duce la confuzie cu candidoza, dar leziunea afte este o placă uşor de îndepărtat, nu un ulcer. Afdul şi faringita herpetică cronică pot coexista la acelaşi pacient. Leziunile stomatitei aftoase nu se găsesc în mod caracteristic în spatele orofaringelui şi sunt relativ mici (2 până la 5 mm) cu un diametru fix.

Diagnosticul de laringotraheita herpetică poate fi dificil din cauza inaccesibilităţii leziunilor. Boala trebuie suspectată la orice pacient imunocompromis cu leziuni herpetice ale gurii, căilor respiratorii superioare sau pielii feţei, mai ales dacă a fost efectuată intubaţie endotraheală. La astfel de pacienţi, examinarea bronhoscopică este indicată pentru eşantionarea zonelor suspecte pentru citologie şi cultură virală.

Diagnosticul de pneumonie HSV trebuie suspectat la orice pacient imunocompromis cu opacităţi pulmonare inexplicabile, în special în prezenţa laringotraheitei herpetice sau a leziunilor herpetice ale altor situsuri mucocutanate, inclusiv zona genitală. Diagnosticul definitiv al pneumoniei cu HSV depinde de obţinerea unei probe de plămân implicat pentru cultura virală şi testarea antigenului HSV sau a acidului nucleic. Experienţa limitată cu biopsia pulmonară la pacienţii cu pneumonie HSV sugerează că obţinerea de probe adecvate pentru cultură şi examinare histologică poate fi o problemă114 şi că, atunci când este posibil, ar trebui obţinute probe de biopsie generoase.

Tratament şi Prevenţie

Nu sunt disponibile vaccinuri cu valoare dovedită. Gingivostomatita HSV primară la persoanele imunocompetente răspunde la tratamentul oral cu aciclovir. Terapia specifică a pneumoniei cu herpes simplex nu a fost evaluată în studii controlate, dar majoritatea

clinicienilor ar folosi aciclovirul intravenos. La pacienţii imunodeprimaţi cu infecţie cronică cu HSV mucocutanată, inclusiv faringită şi laringotraheită, se recomandă tratamentul prompt cu aciclovir pentru a controla infecţia locală şi a preveni posibila diseminare în plămân. Valaciclovirul, promedicamentul ester al valinei al aciclovirului şi famciclovirul, promedicamentul penciclovirului, sunt medicamente administrate pe cale orală care sunt, de asemenea, eficiente pentru HSV mucocutanat.

Testarea sensibilităţii antivirale trebuie luată în considerare la pacienţii cu infecţie gravă cu HSV care nu răspund la tratamentul iniţial cu valaciclovir oral sau aciclovir intravenos. Foscarnet este probabil cea mai bună terapie alternativă disponibilă. Regimurile profilactice intravenoase şi orale cu aciclovir s-au dovedit a fi eficiente în prevenirea recidivelor infecţiei cu HSV mucocutanate la pacienţii seropozitivi care suferă perioade intense de imunosupresie, cum ar fi cei care primesc transplant de măduvă osoasă sau pacienţii care primesc chimioterapie combinată pentru leucemie.

VIRUSUL GRIPALEI

Virusurile gripale aparţin familiei Orthomyxoviridae şi sunt clasificate în trei tipuri distincte: virusul gripal A, virusul gripal B şi virusul gripal C. Toţi cei trei viruşi au în comun prezenţa unui plic derivat din celula gazdă, a unor glicoproteine importante pentru intrarea şi ieşirea din celule şi a unui genom ARN monocatenar segmentat cu sens negativ. Nomenclatura standard pentru virusurile gripale include tipul de gripă, locul izolării iniţiale, denumirea tulpinii şi anul izolării. De exemplu, un virus gripal A izolat de la un pacient din Puerto Rico în 1934 primeşte denumirea de tulpină A/Puerto Rico/8/34.

Glicoproteinele învelişului sunt hemaglutinina (HA) şi neuraminidaza (NA). HA mediază legarea virusului la resturile de acid sialic (cunoscute şi sub numele de neuraminic) de pe glicoproteinele şi glicolipidele celulei gazdă şi este esenţială pentru intrarea virală. NA scindează reziduurile terminale de acid sialic (acid neuraminic) din moleculele celulei gazdă, eliberând astfel noi particule virale din celula în care s-au replicat. Cel puţin 16 HA foarte divergente, distincte antigenic (H1 până la H16) şi cel puţin 9 NA distincte (N1 până la N9), au fost descrise în virusurile gripale A. Prin urmare, virusurile gripale A sunt împărţite în continuare în subtipuri pe baza hemaglutininei (H) şi a neuraminidazei (N) (de exemplu, H1N1 sau H3N2). Infecţia cu virusul gripal are ca rezultat rezistenţa de lungă durată la reinfectarea cu virusul omolog. Infecţia induce atât anticorpi sistemici şi locali, cât şi celulari

răspunsuri, fiecare dintre ele joacă un rol în recuperarea după infecţie şi rezistenţa la reinfecţie.

Epidemiologie şi transmitere

Infecţia cu virusul gripal este dobândită prin transfer de secreţii respiratorii care conţin virus. Atât aerosolii cu particule mici, cât şi picăturile joacă probabil un rol în această transmitere, dar în scopuri de control al infecţiilor, gripa este în general considerată a fi transmisă prin picături. În climatele temperate din ambele emisfere, epidemiile sunt

observate aproape exclusiv în lunile de iarnă (în general din octombrie până în aprilie în emisfera nordică şi mai până în septembrie în emisfera sudică), în timp ce la tropice, gripa poate fi observată pe tot parcursul anului.

Epidemiile de gripă sunt asociate în mod regulat cu morbiditatea şi mortalitatea, de obicei exprimate sub formă de rate excesive de pneumonie şi spitalizări şi decese asociate gripei, cu până la 51.000 de decese anual în Statele Unite.125 Ratele de atac sunt în general cele mai mari la tineri, în timp ce mortalitatea este în general cea mai mare la vârstnici. Excesul de morbiditate şi mortalitate este deosebit de mare la cei cu afecţiuni medicale, inclusiv afecţiuni pulmonare, cum ar fi astmul sau BPOC. Ratele de spitalizări legate de gripă sunt deosebit de ridicate la copiii sănătoşi mai mici de 2 ani, unde ratele se apropie de cele ale copiilor mai mari cu afecţiuni cu risc ridicat.126,127.

O frecvenţă ridicată a variaţiei antigenice este o caracteristică unică a virusului gripal care ajută la explicarea de ce acest virus continuă să provoace boli epidemice. Variaţia antigenică implică în principal cele două glicoproteine externe ale virusului, HA şi NA, şi este denumită deplasare antigenică sau schimbare antigenică, în funcţie de dacă variaţia este mică sau mare. Deriva antigenică se referă la modificări antigenice relativ minore care rezultă din modificările aminoacizilor în unul sau mai multe dintre cele cinci situsuri antigenice majore identificate pe molecula de HA.128 Deplasarea antigenică se referă la înlocuirea completă a HA sau NA cu un nou HA sau NA. Aceşti virusuri sunt viruşi „noi" faţă de care populaţia nu are imunitate specifică. Atunci când un astfel de virus nou este introdus într-o populaţie, poate rezulta o epidemie sau o pandemie severă, la nivel mondial, de gripă. Pandemiile de gripă din secolul al XX-lea includ pandemia H1N1 din 1918, pandemia H2N2 din 1957 şi pandemia H3N2 din 1968. Supravegherea extinsă şi informaţiile despre secvenţă sugerează că aceste noi gene HA şi NA sunt introduse în virusurile care circulă la oameni din populaţiile rezidente ale virusului gripal A29.

Din 1997, au fost raportate focare sporadice de gripă la om, cauzate de transmiterea directă a virusurilor aviare de la pasăre la om. Deşi nu a fost observată transmiterea susţinută de la om la om, subtipurile aviare precum H5N1130 şi H7N9131 continuă să reprezinte o potenţială ameninţare pandemică. În primăvara anului 2009, a apărut un nou virus H1N1 care conţinea gene de la virusuri de origine porcină, aviară şi umană. Important, gena HA a acestui virus a fost derivată din virusul gripei porcine. Deşi este încă un virus H1N1, noul sau pandemic H1N1 (pH1N1) a fost diferit din punct de vedere antigenic de virusurile H1N1 umane în circulaţie din 1977. În schimb, HA era strâns legată de virusurile H1 umane de la începutul secolului al XX-lea, care fuseseră introduse la porci în aproximativ 1918 şi din acel moment nu au suferit o evoluţie semnificativă în aceste animale antigenice. Poate din acest motiv, adulţii în vârstă au fost relativ cruţaţi, iar boala pandemică a afectat în principal copiii, adolescenţii şi adulţii sub 50 de ani.

Deşi circulaţia mai multor subtipuri antigenice este limitată la virusurile gripale A, virusurile gripale B suferă, de asemenea, variaţii antigenice semnificative. În prezent, două filiaţii antigenic distincte ale gripei B au co-circulat, denumite liniile „Yamagata" şi „Victoria". Deoarece anticorpii împotriva virusurilor dintr-o linie nu oferă o protecţie

substanţială împotriva celeilalte, vaccinurile antigripale recente au inclus exemple ale ambelor (vezi mai târziu).

Patogeneza

Infecţia cu virusul gripal la om este în general limitată la tractul respirator. După inoculare, se consideră că perioada de incubaţie este de la 18 la 72 de ore, în funcţie de doza de inocul. Eliminarea virusului este maximă la debutul bolii şi poate continua timp de 5 până la 7 zile sau mai mult la copii. La pacienţii imunocompromişi, în special cei care primesc transplant de organe solide sau celule stem hematopoietice, eliminarea virală poate fi prelungită de la săptămâni la luni.132

Bronhoscopia indivizilor cu gripă dezvăluie în mod obişnuit inflamaţia difuză a laringelui, traheei şi bronhiilor, precum şi o serie de constatări histologice, de la vacuolizarea celulelor columnare cu pierdere de celule până la descuamarea extinsă a epiteliului columnar ciliat până la stratul bazal al celulelor. căilor respiratorii. Recuperarea este asociată cu regenerarea rapidă a stratului de celule epiteliale şi pseudometaplazia. Pneumonia gripală fatală prezintă leziuni alveolare difuze cu membrane hialine care căptuşesc alveolele, iar spaţiile de aer alveolare conţin lichid de edem, fire de fibrină, celule epiteliale descuamate şi celule inflamatorii (Fig. 32-8A-D).

Anomaliile funcţiei pulmonare sunt frecvent demonstrate la adulţii tineri, altfel sănătoşi, neastmatici, cu gripă acută necomplicată (nepneumonică). Defectele demonstrate includ scăderea debitului expirator forţat, creşterea rezistenţei pulmonare totale şi scăderea debitului expirator forţat dependent de densitate, în concordanţă cu creşterea generalizată a rezistenţei în căile respiratorii mai mici de 2 mm în diametru135,136, precum şi răspunsuri crescute la bronhoprovocare.135 diferenţa de oxigen alveolo-arterial.138 Defectele funcţiei pulmonare pot persista săptămâni întregi după recuperarea clinică. Gripa la astmatici sau la pacienţii cu boală obstructivă cronică cu gripă poate duce la scăderi acute ale capacităţii vitale forţate sau ale VEMS. Persoanele cu gripă acută pot fi mai susceptibile la bronhoconstricţie din cauza poluanţilor din aer precum nitraţii.139

Boală clinică

Gripa tipică necomplicată începe adesea cu un debut brusc al simptomelor după o perioadă de incubaţie de 1 până la 2 zile. Simptomele sistemice includ febră, frisoane sau frisoane tremurătoare, dureri de cap, mialgie, stare de rău şi anorexie. Simptomele respiratorii tipice includ tuse uscată, dureri faringiene severe şi obstrucţie şi secreţii nazale. Persoanele în vârstă pot prezenta pur şi simplu

febră, slăbiciune şi confuzie fără niciuna dintre problemele respiratorii caracteristice. Poate exista o gamă largă de simptome, dar prezenţa febrei plus durere în gât sau tuse este predictivă pentru rezultatele pozitive ale culturii pentru gripă la adulţi.

Sindromul pneumoniei virale gripale primare a fost bine documentat pentru prima dată în focarul din 1957-1958. Boala începe cu un debut tipic de gripă, urmat de o progresie rapidă

a febrei, tuse, dispnee şi cianoză. Examenul fizic şi studiile imagistice toracice relevă anomalii bilaterale (Fig. 32-9, eFigurile 32-6 şi 32-7), uneori sugerând un model de leziune pulmonară acută sau SDRA (eFig. 32-8). Infecţia gripală H1N1 („de origine porcină") are un aspect relativ nespecific, variind de la radiografie toracică normală sau aproape normală la prezentare până la opacităţi bilaterale multifocale asemănătoare pneumoniei multifocale (eFig. 32-9) sau un model de leziune pulmonară acută neinfecţioasă. CT toracic arată adesea zone multifocale de opacitate şi consolidare din sticlă şlefuită, care pot prezenta o distribuţie periferică, asemănătoare cu pneumonia organizatorică

Figura 32-9 Gripa sezonieră A. Radiografia toracică frontală arată îngroşare bronhovasculară predominantă multifocală, bilaterală, perihilară şi lobului inferior şi consolidare oarecum nodulară. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

(eFig. 32-9B-E), deşi pot fi observate alte modele, inclusiv noduli mici (eFig. 32-10A şi B), opacitatea sticlă şlefuită asociată cu anomalii liniare şi reticulare fără o distribuţie zonală clară (eFig. 32-10C) şi consolidare lobară (eFig. 32-10D). Coloraţia Gram a sputei nu reuşeşte să dezvăluie bacterii semnificative, iar cultura bacteriană produce o creştere rară a florei normale, în timp ce culturile virale produc titruri mari de virus gripal A. Astfel de pacienţi nu răspund la medicamentele antibacteriene şi mortalitatea este mare.

Pneumonia bacteriană secundară este o complicaţie importantă a gripei (Fig. 32-8C) (eFig. 32-11). Descrierea clasică este a unei boli gripale urmată de o perioadă de ameliorare, care durează de obicei 4 până la 14 zile. Recrudescenţa febrei este asociată cu simptome şi semne de pneumonie bacteriană, cum ar fi tusea, producţia de spută şi o zonă de consolidare detectată la examenul fizic şi la radiografia toracică. Cele mai frecvente bacterii implicate sunt Streptococcus pneumoniae, cu o frecvenţă semnificativ crescută a Staphylococcus aureus,140,141 inclusiv stafilococul rezistent la meticilină (MRSA). Pacienţii pot prezenta pneumonie mixtă virală şi bacteriană. Suprainfecţiile bacteriene ale gripei au fost postulate ca o cauză majoră de deces în timpul pandemiei din 1918.142

Pacienţii cu o gamă largă de afecţiuni preexistente sunt bine recunoscuti a fi expuşi unui risc mai mare de a dezvolta pneumonie şi alte complicaţii ale gripei care duc la spitalizare sau deces (Tabelul 32-4). În ultimii ani, au fost recunoscute noi condiţii care conduc la creşterea riscului, inclusiv prezenţa unor afecţiuni neuromusculare care compromit respiraţia143 şi, în pandemia din 2009, prezenţa obezităţii.144,145 În plus, pandemia din 2009 a reevidenţiat riscul crescut cunoscut de spitalizare sau deces la femei în toate etapele sarcinii sau în perioada imediat postpartum1474.

Diagnostic

Detectarea imunologică a antigenelor gripale în probele respiratorii poate fi utilizată pentru diagnosticarea rapidă, iar un număr mare de astfel de teste sunt disponibile comercial1471 (vezi capitolul

Tabelul 32-4 Grupuri ţintă pentru imunizarea antigripală

PERSOANE CU RISC CREŞT PENTRU COMPLICAŢII

Toţi copiii cu vârsta cuprinsă între 6 şi 59 de luni

Toate persoanele cu vârsta peste 50 de ani

Adulţi şi copii care au tulburări pulmonare cronice (inclusiv astm bronşic) sau cardiovasculare (cu excepţia hipertensiunii arteriale izolate), renale, hepatice, neurologice, hematologice sau metabolice (inclusiv diabet zaharat)

Persoanele care au imunosupresie (inclusiv imunosupresie cauzată de medicamente sau de infecţia cu HIV)

Femei care sunt sau vor fi însărcinate în timpul sezonului gripal

Copii şi adolescenţi (cu vârsta cuprinsă între 6 luni şi 18 ani) care primesc terapie pe termen lung cu aspirină şi care ar putea fi expuşi riscului de a prezenta sindromul Reye după infecţia cu virusul gripal

Rezidenţi ai caselor de bătrâni şi a altor instituţii de îngrijire pe termen lung

Indienii americani/nativii din Alaska

Persoanele care sunt obeze morbid (IMC >40)

PERSOANE CARE POT TRANSMITĂ GRIPA ACELOR

LA RISC MARE

Personalul sanitar

Contacti casnici (inclusiv copii) şi îngrijitorii copiilor cu vârsta <59 de luni (adică, cu vârsta <5 ani) şi adulţilor cu vârsta >50 de ani, cu accent deosebit pe vaccinarea contactelor copiilor cu vârsta <6 luni

Contacte în gospodărie (inclusiv copii) şi îngrijitori ai persoanelor cu afecţiuni medicale care le expun un risc mai mare de complicaţii severe ale gripei

Tratament şi Prevenţie

Vaccinuri. Sunt disponibile două tipuri de vaccin pentru prevenirea gripei. Vaccinurile inactivate constau din preparate parţial purificate de HA şi NA derivate din virioni produşi în ouă sau în cultură celulară sau, într-un caz, HA recombinat

purificat produs în celule de insecte. Vaccinurile actuale conţin un exemplu de H1N1, un exemplu de H3N2 şi una sau ambele linii de gripă B. Vaccinurile inactivate sunt administrate intramuscular sau intradermic şi sunt concepute în primul rând pentru a induce anticorpi sistemici, deşi induc, de asemenea, răspunsuri imune celulare care pot fi asociate cu protecţie. Vaccinurile inactivate sunt bine tolerate la toate grupele de vârstă, deşi hipersensibilitatea la ouăle de găină este o contraindicaţie relativă pentru utilizarea vaccinurilor produse din ouă. În general, dacă persoanele pot mânca ouă sau produse care conţin ouă, vaccinarea este sigură. Dacă este necesar, persoanele cu anafilaxie pot fi desensibilizate şi vaccinate în siguranţă151 sau se pot folosi vaccinuri fără produse din ouă.

Creşteri ale anticorpilor de inhibare a hemaglutinării sunt observate la aproximativ 90% dintre adulţii sănătoşi care primesc vaccin. Doar o singură doză de vaccin este necesară la persoanele care au fost vaccinate anterior sau care au suferit o infecţie anterioară cu un subtip înrudit, dar este necesară o schemă de două doze la persoanele neamorsate. Aceasta include copiii de până la 9 ani care nu au fost vaccinaţi anterior sau care au fost vaccinaţi pentru prima dată cu o singură doză în sezonul precedent.152 Răspunsuri reduse şi eficacitate redusă sunt observate la vârstnici şi la populaţiile imunodeprimate.

Eficacitatea protectoare a vaccinului antigripal inactivat este estimată a fi în intervalul 70% până la 90% la adulţii sănătoşi atunci când există o bună potrivire antigenică între vaccin şi virusurile epidemice.153,154 Au fost efectuate puţine studii prospective de eficacitate de protecţie în populaţiile cu risc ridicat. Într-un studiu prospectiv controlat cu placebo, vaccinul inactivat a fost cu aproximativ 58% eficient în prevenirea gripei în rândul adulţilor peste 60 de ani şi 29% la cei peste 70 de ani.

Studiile observaţionale au sugerat că, în practică, eficacitatea vaccinului inactivat în prevenirea bolilor respiratorii acute datorate gripei variază între 40% şi 60%, cu eficacitate şi mai mică la adulţii în vârstă şi în anotimpurile cu nepotrivire antigenică. Încercările de îmbunătăţire a eficacităţii vaccinurilor inactivate au inclus utilizarea de doze mai mari şi adjuvanţi.

Vaccinul viu atenuat, administrat intranazal, induce o infecţie limitată, asimptomatică a tractului respirator superior şi induce o varietate de răspunsuri imune menite să imite imunitatea protectoare indusă de infecţia naturală.156,157 Vaccinul este bine tolerat şi foarte eficient la copii, dar este asociat cu o frecvenţă crescută a respiraţiei şuierătoare la copiii cu vârsta mai mică de 2 ani. Vaccinul viu este protector şi la adulţi, ducând la scăderea gripei confirmate de laborator în studiile de provocare şi la scăderea frecvenţei bolilor asemănătoare gripei în teren.158 Deşi vaccinul este bine tolerat la vârstnici şi la cei cu boli pulmonare cronice, răspunsurile imune sunt mai puţin frecvente la primitorii mai în vârstă şi vaccinul nu este autorizat pentru utilizare la cei bătrâni49.

Deşi virusul vaccinal poate fi recuperat de la persoanele vaccinate, în special de la copii, timp de câteva zile după vaccin, transmiterea este extrem de neobişnuită.159 Vaccinul viu

poate fi administrat în siguranţă lucrătorilor din domeniul sănătăţii, cu excepţia celor care îngrijesc persoanele imunodeprimate care necesită măsuri de precauţie.

Comparaţiile controlate aleatoriu ale eficacităţii vaccinului inactivat şi viu atenuat la copii au arătat în mod constant că vaccinul viu oferă o eficacitate superioară la această populaţie, cu o incidenţă cumulativă cu aproximativ 50% mai mică a gripei la cei care primesc vaccin viu. vaccinul inactivat are o eficacitate puţin mai bună decât vaccinul viu la adulţi, în special la cei care au primit vaccinuri în anii anteriori.162

Strategiile anterioare de prevenire a gripei din Statele Unite şi din alte ţări s-au concentrat pe direcţionarea vaccinurilor către persoanele cu risc mai mare de complicaţii legate de gripă (vezi Tabelul 32-4) şi pe persoanele aflate în contact strâns cu aceste persoane cu risc ridicat. Astfel de recomandări au fost complexe şi, în anumite moduri, dificil de implementat, ceea ce a dus la o absorbţie mai mică decât cea dorită a vaccinului. În plus, a fost recunoscut că strategiile de vaccinare mai universale, în special pentru copii, ar putea avea un impact asupra răspândirii gripei în comunitate. În prezent, Statele Unite şi multe alte ţări au adoptat o strategie de vaccinare universală cu vaccinarea anuală a tuturor membrilor populaţiei. Aceasta, desigur, include şi furnizorii de servicii medicale, iar majoritatea instituţiilor au adoptat o politică de vaccinare obligatorie a persoanelor în contact cu pacienţii.

Răspunsurile anticorpilor la virusul gripal A, fie că sunt induse de vaccinare sau de infecţie naturală, sunt direcţionate predominant către domeniul „capului globular" al proteinei HA, care este implicată în legarea celulelor gazdă. Acest domeniu al HA suferă mutaţii frecvente, iar substituţiile de aminoacizi din acest domeniu permit noii variante virale să scape de recunoaşterea de către anticorpii care s-au dezvoltat ca răspuns la virusul original. Astfel, noi virusuri cu variante antigenice apar în mod regulat, iar acest lucru necesită dezvoltarea şi administrarea de noi vaccinuri antigripale în fiecare an. Cerinţa costisitoare şi complexă din punct de vedere logistic pentru un vaccin antigripal distinct în fiecare an a stimulat eforturile de dezvoltare a unui vaccin care vizează domeniile conservate ale hemaglutininei virusului gripal, mai degrabă decât domeniul capului globular variabil. Deşi aceste eforturi au scos la iveală dovezi pentru anticorpii de neutralizare pe scară largă produşi de anumiţi subiecţi, încă nu a apărut o strategie clară pentru producerea unui vaccin care induce anticorpi de neutralizare pe scară largă.163-165.

Antivirale. Două clase de agenţi antivirali sunt disponibile în prezent pentru tratamentul şi prevenirea gripei: inhibitorii M2 (M2Is) amantadină şi rimantadină (adamantani) şi inhibitorii neuraminidazei (NAIs) oseltamivir şi zanamivir. Proteina M2 este situată în învelişul viral, unde funcţionează ca un canal de protoni şi este esenţială pentru evacuarea virală în citoplasma celulei gazdă, unde are loc replicarea virală. Adamantanii care inhibă M2 blochează în mod specific funcţia canalului ionic al proteinei M2 gripei A şi nu sunt activi împotriva virusurilor gripale B. Rezistenţa la aceste medicamente apare cu uşurinţă la indivizii trataţi, în special la copii,166 şi poate exista eliminarea prelungită a virusurilor rezistente la pacienţii imunocompromişi chiar şi după terminarea terapiei.167 Din motive care rămân

neclare, primul deceniu al acestui secol a văzut apariţia şi răspândirea virusului gripal A (H1N168) şi virusul gripal rezistent la adamantan. rezistent. Prin urmare, medicamentele adamantan M2I nu au utilitate împotriva virusurilor gripale actuale, dar ar putea fi utilizate dacă apar tulpini sensibile în viitor.

NAI sunt inhibitori puternici ai virusului gripal in vitro şi in vivo, deoarece activitatea neuraminidazei este esenţială pentru eliberarea virală, un pas necesar pentru răspândirea virală la alte celule. Virusurile gripale B sunt oarecum mai puţin sensibile decât virusurile gripale A, dar sunt bine în concentraţii realizabile clinic. Viruşii aviari cu toate cele nouă subtipuri cunoscute de neuraminidază sunt, de asemenea, sensibili. Deşi zanamivir şi oseltamivir au un mecanism de acţiune identic şi un profil similar al activităţii antivirale, ele au proprietăţi farmacologice diferite. Zanamivirul nu este biodisponibil oral şi se administrează sub formă de pulbere uscată pentru inhalare orală, folosind aşa-numitul dispozitiv „diskhaler". Fosfatul de oseltamivir este un promedicament ester etilic biodisponibil oral, care este absorbit rapid din tractul gastrointestinal şi transformat în ficat de esterazele hepatice în metabolitul activ, oseltamivir carboxilat. Metabolitul este excretat nemodificat în urină prin secreţie tubulară, cu un timp de înjumătăţire plasmatică de 6 până la 10 ore.

Efectele adverse majore raportate pentru oseltamivir au fost tulburări gastrointestinale la aproximativ 10% până la 15% dintre primitori, probabil din cauza iritaţiei cauzate de eliberarea rapidă a medicamentului în stomac. Ratele de greaţă pot fi reduse substanţial dacă medicamentul este luat cu alimente. Efectele adverse raportate pentru zanamivir au fost în esenţă în aceeaşi rată ca la cei care au primit placebo. Cu toate acestea, supravegherea după punerea pe piaţă a constatat că zanamivirul inhalat poate fi asociat mai puţin frecvent cu bronhospasmul la pacienţii cu gripă, în special la cei cu boala de bază a căilor respiratorii; acest bronhospasm acut a fost uneori sever sau fatal.

Doza de oseltamivir trebuie redusă la 75 mg o dată pe zi la persoanele cu insuficienţă renală (adică, cu clearance-ul creatininei 15-30 ml/min şi 75 mg o dată la două zile în tratamentul profilactic). Nu sunt disponibile date privind utilizarea medicamentului la persoanele cu niveluri mai semnificative de insuficienţă renală. De asemenea, nu sunt disponibile informaţii cu privire la utilizarea oseltamivirului la persoanele cu insuficienţă hepatică. Interacţiuni medicamentoase semnificative clinic nu au fost raportate. Deoarece medicamentul este eliminat prin secreţie tubulară, probenecidul creşte de aproximativ două ori nivelurile serice ale metabolitului activ. Cu toate acestea, ajustările dozei nu sunt necesare la persoanele care iau probenecid. Administrarea concomitentă de cimetidină, amoxicilină sau acetaminofen nu are niciun efect asupra nivelurilor serice de oseltamivir sau carboxilat de oseltamivir.169 Deoarece zanamivirul nu are o absorbţie sistemică semnificativă, nu sunt recomandate reduceri ale dozelor.

Ambele NAI sunt eficiente în tratamentul gripei datorate fie virusului gripal A sau B dacă sunt administrate în primele 48 de ore de la debutul simptomelor, cu durata redusă a bolii şi revenirea mai devreme la muncă sau la activităţi normale. Metaanaliza rezultatelor acestor studii a sugerat, de asemenea, că tratamentul precoce poate reduce frecvenţa

complicaţiilor legate de gripă, cu reduceri în utilizarea antibacteriene şi în spitalizări.170 Numai oseltamivirul este autorizat în prezent pentru utilizare la copiii sub 5 ani. Administrarea de oseltamivir lichid în doză de 3 mg/kg la copiii cu vârsta cuprinsă între 0 şi 8 luni şi 3,5 mg/kg la copiii cu vârsta cuprinsă între 9 şi 11 luni, de două ori pe zi, timp de 5 zile, a atins intervalele ţintă. Studiile anterioare au arătat că acestea au fost bine tolerate şi au dus la o reducere de 36 de ore a duratei simptomelor la copiii cu gripă A.170a'171 NAI au fost, de asemenea, utilizate cu succes pentru profilaxia sezonieră sau de contact.

Studiile iniţiale controlate cu placebo ale terapiei NAI efectuate în principal la adulţi altfel sănătoşi nu au surprins un număr substanţial de complicaţii ale gripei. Cu toate acestea, analizele cumulate ale acestor studii de terapie precoce cu zanamivir172 şi oseltamivir170'173 au demonstrat o reducere semnificativă a ratei complicaţiilor gripei la persoanele tratate. Experienţa ulterioară în epidemia emergentă a virusului pH1N1 a sugerat, de asemenea, un efect benefic al terapiei precoce asupra complicaţiilor. Acestea includ observaţii la pacienţii spitalizaţi174'175 şi date de supraveghere care sugerează că terapia până la 5 zile a îmbunătăţit supravieţuirea pacienţilor spitalizaţi.176 Datele de supraveghere au sugerat, de asemenea, că copiii trataţi au avut rate mai scăzute de complicaţii.177

Au fost descrise mutaţii din cadrul catalitic al NA care elimină legarea medicamentelor.178'179 În funcţie de locaţia mutaţiei, aceşti virusuri pot fi rezistenţi în mod specific doar la unul dintre inhibitori.180 Mutaţiile de rezistenţă în NA pot fi, de asemenea, asociate cu caracteristici modificate ale enzimei cu activitate semnificativ redusă din virusurile izolate cel mai frecvent tratate181'182. copii.183 Fitness-ul viral pare să fie mai puţin compromis de mutaţiile de rezistenţă la oseltamivir în neuraminidaza N1,184 şi rezistenţa a fost comună printre virusurile H1N1 sezoniere înainte de pandemia pH1N1. În prezent, majoritatea virusurilor gripale sezoniere sunt sensibile la ambele medicamente, dar rezistenţa la N1 este raportată sporadic şi este important să se monitorizeze în continuare modelele de susceptibilitate.

Deşi beneficiile terapiei antivirale au fost iniţial demonstrate ca o scurtare a duratei bolii la adulţii sănătoşi cu gripă necomplicată, acesta nu este, în general, considerat grupul ţintă prioritar pentru terapia antivirale. Recomandările actuale includ utilizarea de antivirale la persoanele cu risc de gripă mai severă sau la persoanele cu boală gravă sau care necesită spitalizare.149 Tratamentul trebuie început cât mai devreme posibil, dar chiar şi terapia întârziată poate fi benefică la pacienţii internaţi.

Tratamentul pacienţilor care necesită ventilaţie mecanică poate fi o provocare. Administrarea oseltamivirului prin sonda nazogastrică este eficientă, iar preparatele intravenoase de zanamivir şi peramivir NAI experimental sunt disponibile în conformitate cu protocoalele de utilizare compasivă.

VIRUSUL RUJEOEI

Virusul rujeolic este clasificat în genul Morbillivirus din familia Paramyxoviridae şi este similar din punct de vedere structural cu virusul paragripal şi RSV. Glicoproteinele sale de suprafaţă includ o hemaglutinină responsabilă pentru ataşarea la celule, o proteină de fuziune (F) responsabilă pentru fuziunea membranei celulare şi penetrarea virusului în celule, dar nicio neuraminidază. Molecula de suprafaţă celulară SLAM (Signaling Lymphocyte Activation Molecule) serveşte ca receptor pentru intrarea virusului în celulele susceptibile.185 În plus, proteina de reglare a complementului CD46 poate servi şi ca receptor, în special pentru tulpina vaccinală.186 Este recunoscut doar un serotip de virus rujeolic sălbatic, deşi diferenţele antigenice minore sunt detectabile de anticorpi monoclonali. Omul este singura gazdă naturală a virusului rujeolei.

Epidemiologie şi transmitere

Rujeola se găseşte în întreaga lume, dar tiparele epidemice variază în funcţie de densitatea populaţiei şi de nivelul imunităţii dobândite. Înainte de utilizarea vaccinului, rujeola a apărut în epidemii cu o durată de 3 până la 4 luni la fiecare 2 până la 5 ani în regiunile temperate.187 Cu excepţia zonelor izolate, majoritatea oamenilor au prezentat infecţie până la vârsta de 20 de ani, iar 90% din cazurile raportate au fost observate la cei mai tineri de 10 ani.

Infecţia cu virusul rujeolic este foarte contagioasă şi se poate răspândi în ciuda nivelurilor ridicate de imunitate dobândită în populaţie. Transmiterea prin aer prin aerosoli cu particule mici şi posibila răspândire prin fomite par să explice transmisia sa ridicată. Virusul rămâne infecţios în aerosoli de particule mici timp de câteva ore la umiditate relativă scăzută şi a provocat infecţii secundare în absenţa contactului faţă în faţă cu un caz index.188 Perioada de incubaţie este de obicei de 9 până la 14 zile, dar poate fi mai lungă la adulţi. Pacienţii sunt cei mai infecţioşi în timpul prodromului tardiv, când implicarea respiratorie contribuie la crearea de aerosoli infecţioşi. Virusul poate fi eliminat timp de câteva zile după apariţia erupţiei cutanate la gazdele normale.

Mortalitatea asociată rujeolei în ţările dezvoltate este de obicei de 0,1% sau mai puţin, dar se apropie de 2% din cazuri în ţările în curs de dezvoltare. Rata mortalităţii a fost de până la 25% în unele zone. Majoritatea deceselor rezultă din implicarea tractului respirator, complicaţii neurologice sau ambele şi sunt legate de diferite combinaţii de malnutriţie, vârstă fragedă şi complicaţii ale imunosupresiei induse de infecţia cu virusul rujeolic în sine.

Patogeneza

Tractul respirator şi, eventual, epiteliul conjunctival sunt portalurile de intrare şi locurile iniţiale de replicare a virusului rujeolic, precum şi organele ţintă ulterioare de exprimare a bolii. O fază viremică iniţială duce la infectarea fagocitelor mononucleare, inclusiv a celulelor dendritice, iar o a doua fază a viremiei, corespunzătoare stadiului prodromal al bolii, duce la diseminarea virusului către celulele epiteliale ale pielii, tractului respirator, intestinului, căilor biliare şi vezicii urinare şi organelor limfoide.

Celulele gigantice induse de virusul rujeolei pot fi prezente în amigdale, apendice, alte organe limfoide şi diferite suprafeţe epiteliale, inclusiv cele ale tractului respirator. Efectele infecţiei asupra sistemului limfoid includ leucopenia şi supresia imunităţii manifestate prin anergie cutanată şi activitatea celulară natural killer deprimată189 timp de săptămâni după debutul erupţiei cutanate. Mecanismele prin care rujeola induce imunosupresia sunt incomplet înţelese, dar se consideră că infecţia celulelor dendritice şi suprimarea producţiei de IL-12 joacă un rol important.190

Debutul erupţiei cutanate se corelează temporal cu dezvoltarea răspunsurilor imune ale gazdei şi încetarea ulterioară a excreţiei virusului. Erupţia cutanată se dezvoltă la pacienţii agammaglobulinemici cu rujeolă, în timp ce pneumonia progresivă cu celule gigantice (virusul rujeolei) fără erupţie cutanată se poate dezvolta la cei cu funcţie imunitară deficitară mediată celular. Modificările patologice în organele implicate includ hiperplazia limfoidă, infiltrarea celulelor mononucleare şi prezenţa celulelor gigantice multinucleate. Implicarea tractului respirator inferior poate fi asociată cu distrugerea epiteliului respirator ciliat, pneumonia interstiţială, hiperplazia celulelor epiteliale şi formarea celulelor sinciţiale.

Boală clinică

Rujeola tipică. Prodromul tipic al rujeolei durează între 2 şi 8 zile şi se caracterizează prin febră, stare de rău, anorexie, tuse, coriza şi conjunctivită. Petele Koplik, care sunt leziuni maculare eritematoase cu punct central alb-galbui sau gri, apar pe mucoasele bucale sau labiale spre sfarsitul perioadei prodromale. Erupţia maculopapulară, eritematoasă începe în jurul feţei şi gâtului şi progresează pentru a implica partea superioară a corpului, trunchiul şi extremităţile. Erupţia cutanată se rezolvă de obicei după 5 până la 6 zile, în ordinea în care a apărut. Febra scade şi simptomele se ameliorează la câteva zile după apariţia erupţiei cutanate, deşi tusea persistentă este frecventă. Leucopenia este frecventă în fazele prodromale şi exantematoase incipiente ale rujeolei. Leucopenia pronunţată (<2000 celule/yL) este asociată cu un prognostic prost. Dezvoltarea leucocitozei neutrofile sugerează posibilitatea suprainfectiei bacteriene sau a altor complicaţii.

Complicaţiile căilor respiratorii inferioare apar la 4% până la 50% dintre pacienţi. Acestea includ bronşita, pneumonia şi, mai rar, crupa sau bronşiolita. La adulţii tineri, o opacitate reticulonodulară multilobară este cea mai frecventă anomalie radiografică (vezi eFig. 32-4).191 În absenţa suprainfectiei bacteriene sau a rujeolei atipice, revărsatul pleural sau consolidarea lobară sunt mai puţin frecvente. La pacienţii cu funcţie imună mediată celular alterată şi mai rar la persoanele aparent normale, infecţia cu virusul rujeolic sălbatic poate provoca o pneumonie letală cu celule gigantice, cu sau fără erupţie cutanată.192 Pneumonia severă indusă de virus a fost recunoscută în timpul rujeolei la femeile însărcinate193 şi la cele infectate cu HIV.194 La pacienţii spitalizaţi, rata de mortalitate la pacienţii cu HIV este de aproximativ 70%-4. bolnavi infectati.192

Infecţia bacteriană secundară a fost găsită la 30% până la 50% dintre adulţii tineri cu pneumonie legată de rujeolă. Simptomele şi semnele care indică o infecţie bacteriană încep

de obicei la 5 până la 10 zile după debutul erupţiei cutanate. Un studiu care a folosit aspiraţia transtraheală a găsit o serie de agenţi patogeni bacterieni la adulţi, cel mai frecvent Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis şi S. pneumoniae.191 Până la 30% din cazuri sunt complicate de otită medie sau sinuzită. Complicaţiile acute non-respiratorii includ hepatita, encefalita, keratita, adenita mezenterică, precum şi o rată ridicată a bolilor diareice severe la copiii din ţările dezvoltate. Infecţia sau vaccinarea împotriva rujeolei pot fi însoţite de conversia reacţiei cutanate la tuberculină din pozitiv în negativ timp de săptămâni. Rujeola poate exacerba tuberculoza activă, dar dacă rujeola reactivează tuberculoza latentă nu este rezolvat.195

Rujeola atipica. Un sindrom clinic neobişnuit a fost recunoscut la adolescenţii şi adulţii tineri care au primit vaccinul inactivat împotriva rujeolei între 1963 şi 1968 şi care au fost ulterior reexpuşi la virusul sălbatic. Boala începe brusc, cu febră mare, cefalee, mialgii, vărsături, dureri abdominale şi tuse neproductivă. Simptomele respiratorii, inclusiv dispneea, coriza, durerea în gât şi durerea pleuritică în piept, sunt frecvente. O erupţie polimorfă, care poate include vezicule, peteşii, purpură şi leziuni urticariene, începe de obicei la extremităţile distale şi se extinde proximal pe 3 până la 5 zile. Deşi petele Koplik sunt absente, au fost descrise conjunctivită şi glosită cu limbă de căpşuni.

Anomalii pulmonare sunt întâlnite în majoritatea cazurilor şi a fost descrisă insuficienţă respiratorie acută. Modificările radiografice toracice includ opacităţi lobare neregulate, difuze sau dense, revărsări pleurale şi limfadenopatie hilară.196 Opacităţile pulmonare nodulare reziduale pot persista ani de zile şi pot duce la confuzie diagnostică. Febra şi alte simptome se rezolvă de obicei în 1 până la 3 săptămâni. Modificările funcţiei pulmonare în rujeola atipică includ hipoxemie tranzitorie şi volume pulmonare reduse semnificativ.

Diagnostic

Diagnosticul de rujeolă este cel mai uşor confirmat la pacienţii imunocompetenţi prin detectarea IgM specifică virusului rujeolic prin ELISA. La pacienţii cu imunodeficienţă, depistarea virusului rujeolic prin amplificarea cu acid nucleic a urinei sau a probelor obţinute prin tampon de gât sau nazofaringian este sensibilă şi specifică; mostrele pot fi trimise la Centrele pentru Controlul Bolilor din SUA (http://www.cdc.gov/measles/lab-tools/rt-pcr.html). Virusul rujeolic poate fi izolat şi din sânge, urină sau secreţii respiratorii în timpul prodromului şi până la câteva zile după apariţia exantemului. Izolarea virusului din probele clinice a fost efectuată în mai multe tipuri de culturi de celule umane şi de maimuţă, dar este lentă şi ineficientă. Secreţiile respiratorii şi conjunctivale sau sedimentele urinare colorate prin diverse tehnici dezvăluie celule gigantice multinucleate în majoritatea cazurilor. Colorarea imunofluorescentă a probelor de biopsie cutanată, a celulelor din probe combinate de tampon nazofaringian şi gât şi, mai rar, celulele exfoliate din urină demonstrează antigenele virusului rujeolic la începutul bolii.

Tratament şi Prevenţie

Tratamentul rujeolei presupune îngrijire de susținere și terapie specifică pentru complicațiile bacteriene. Niciun agent antiviral nu are valoare clinică dovedită, dar ribavirina și imunoglobulina în aerosoli și intravenos au fost utilizate în tratarea pneumoniei rujeolice.

Vaccinul viu atenuat împotriva rujeolei utilizat în prezent în Statele Unite asigură imunitate durabilă la peste 90% dintre primitori. Focare recente au observat cazuri la adolescenți și adulți care au primit două doze de vaccin împotriva rujeolei, dar boala a fost ușoară și nu a fost asociată cu transmiterea. sau călător.202a

METAPNEUMOVIRUSURI

Metapneumovirusurile umane (hMPV) sunt particule pleomorfe cu proiecții scurte, asemănătoare altor paramixovirusuri.203 Acești viruși sunt strâns înrudiți cu pneumovirusurile (din care RSV este exemplul uman), diferă doar prin absența a două proteine nestructurale și un aranjament ușor diferit al ordinii genelor, un singur ARN-gene-gendensense negativ. Virologia de bază a acestor virusuri seamănă foarte mult cu cea a RSV. Glicoproteinele învelișului includ SH (sulfhidril), F (fuziune) și G (atașament), deși există puțină omologie de secvență în aceste gene între RSV și hMPV204 Prin analogie, este de așteptat ca anticorpul la proteinele F și G ale hMPV să joace un rol în protecția împotriva reinfecției. Au fost identificate cel puțin două grupuri genetice majore, corespunzând aproximativ subgrupurilor A și B ale RSV.205 Infecțiile secvențiale ale aceluiași individ tind să implice genogrupuri diferite. Rolul imunității mediate celular în această infecție este în mare măsură neexplorat.

Epidemiologie și transmitere

Infecțiile cu hMPV sunt distribuite în întreaga lume și au fost documentate atât în ambulatoriu206, cât și în cei internați.207 Estimările recente ale sarcinii bolii bazate pe diagnosticele PCR sugerează că hMPV are ca rezultat 1 până la 1,2 spitalizări, 13 vizite la departamentul de urgență și 55 de vizite în ambulatoriu la 1000 de copii. riscul cel mai mare. Ca și în cazul multor alți virusuri respiratorii, infecția este legată de participarea la îngrijirea de zi.210 Studiile serologice sugerează că în esență toți copiii au fost infectați până la vârsta de 5.203

Similar cu cazul RSV, boala a fost documentată și la adulți și la vârstnici211, deși infecția asimptomatică este frecventă și la adulți. Focare de boală severă au fost documentate în instituțiile de îngrijire rezidențială la adulții în vârstă.212,213 Boala severă poate fi observată și la subiecții imunocompromiși, cum ar fi primitorii de transplant de celule stem hematopoietice (vezi eFig. 91-6).214,215 Modul de transmitere nu a fost documentat, dar este probabil să fie prin răspândirea picăturilor RSV. Există o variație sezonieră clară a incidenței, majoritatea cazurilor aparând în lunile de iarnă.206

O caracteristică interesantă a epidemiologiei acestor virusuri este că copiii cu hMPV sunt adesea coinfectați cu alți agenți patogeni virali respiratori, în special RSV.216 Infecțiile

duale cu ambele viruşi pot duce la bronşiolită mai intensă la unii sugari.217 hMPV a fost de asemenea detectat în multe cazuri de SARS, dar nu a părut să exacerbeze această boală.

Caracteristici clinice

Metapneumovirusurile umane par a fi responsabile pentru un spectru de boli respiratorii acute, variind de la infecţie uşoară sau asimptomatică până la bronşiolită şi pneumonită severă. Tabloul clinic seamănă cel mai mult cu cel al RSV, iar bronşiolita este manifestarea majoră la copii.206,219 Caracteristicile clinice la copiii spitalizaţi includ respiraţia şuierătoare şi hipoxia.220 O varietate de alte sindroame ale tractului respirator inferior şi superior sunt, de asemenea, asociate cu infecţia cu hMPV, inclusiv crupa şi pneumonita.206,207. deşi RSV poate fi mai sever.

De asemenea, a fost descrisă infecţia simptomatică la adulţi şi la vârstnici.211 Infecţiile hMPV ale adulţilor tineri au avut caracteristici de răceală comună, predominând congestie nazală, rinoree, tuse şi răguşeală. Vârstnicii fragili şi adulţii cu risc ridicat au avut rate mai scăzute de infecţie cu hMPV, dar simptome clinice mai severe, cu frecvenţe semnificativ mai mari de dispnee şi respiraţie şuierătoare şi boli mai prelungite.211 Pacienţii vârstnici cu infecţie cu hMPV au fost internaţi cu diagnostice de BPOC, bronşită şi pneumonie. hMPV pare a fi o cauză principală a infecţiei tractului respirator la pacienţii cu transplant pulmonar.221 Într-un studiu, hMPV a fost virusul ARN cel mai frecvent detectat în probele BAL de la pacienţii imunocompromişi.222

Patogeneza

Se cunosc relativ puţine lucruri despre patogeneza acestei boli. La copiii internaţi cu hMPV, s-a raportat că nivelurile de secreţie nazală RANTES au fost suprimate, în timp ce nivelurile de IL-8 nazal au fost crescute.223 Răspunsurile imune provocate de hMPV sunt similare cu cele ale RSV, dar adesea nu la fel de viguroase.224

Diagnostic

Cultura virală este lentă şi are sensibilitate scăzută. Cele mai multe infecţii au fost detectate prin tehnici de amplificare a acidului nucleic, care sunt disponibile în panouri pentru a detecta şi identifica virusurile respiratorii224a-d (vezi capitolul 17).

Prevenirea şi Tratamentul

Tratamentul este de susţinere. În prezent, niciun agent antiviral sau vaccin nu este autorizat pentru tratamentul sau prevenirea infecţiilor cu hMPV, iar acest lucru este puţin probabil să se schimbe în viitorul apropiat. Ribavirina este la fel de activă in vitro împotriva hMPV ca şi împotriva hRSV225, dar nu există date care să susţină eficacitatea terapeutică a acestui medicament. Nu există anticorpi monoclonali specifici disponibili pentru utilizare clinică, deşi imunoglobulina intravenoasă a fost sugerată ca un posibil agent terapeutic la gazdele imunodeprimate.226

VIRUSURI PARAINFLUENZA

Viruşii parainfluenza aparţin genului Paramyxovirus din familia Paramyxoviridae, care include virusul oreionului şi agenţi patogeni veterinari importanţi. Acest grup de virusuri pliomorfe, încapsulate, de mărime medie (150 până la 200 nm), are un genom ARN monocatenar, nesegmentat, conţinut într-o nucleocapsidă elicoidală. Virusurile paragripale umane sunt separate în tipurile 1 până la 4, iar tipul 4 este împărţit în continuare în subtipurile A şi B, pe baza diferenţelor antigenice. O glicoproteină a anvelopei (HN) are atât activitate hemaglutinină, cât şi neuraminidază şi mediază adsorbţia virusului la receptorii celulei gazdă pentru intrarea în celulele gazdă, precum şi eliberarea ulterioară de noi virioni din celulele infectate după replicarea virală. Glicoproteina F are activitate de fuziune a membranei şi este responsabilă pentru pătrunderea virală în celule şi pentru formarea celulelor sinciţiale multinucleate. Anticorpii împotriva HN şi F sunt implicaţi în imunitatea protectoare.

Epidemiologie şi transmitere

Virusurile paragripale au o răspândire mondială şi aproape toate persoanele sunt infectate iniţial în timpul copilăriei. Virusul parainfluenza de tip 3 poate provoca infecţie în copilărie, în timp ce infecţiile cu virusurile de tip 1 şi 2 par a fi prevenite de anticorpi materni şi apar de obicei mai târziu. Supravegherea naţională a demonstrat o sezonalitate distinctă pentru virusurile de tip 1, cu focare bienale în toamna anilor impari. În schimb, focarele anuale de virus de tip 3 au loc primăvara, cu focare mai mici de toamnă în acei ani fără focare de tip 1. Viruşii de tip 2 sunt detectaţi mult mai rar, dar par să fie mai răspândiţi în toamnă; tipul 4 nu prezintă o sezonalitate notabilă.227

Virusurile paragripale par a fi transmise de la o persoană la alta prin contact direct cu secreţiile respiratorii infecţioase sau prin aerosoli cu particule mari. Perioada de incubaţie este de aproximativ 3 până la 6 zile. Virusul se transmite uşor în familii. Au fost observate focare de infecţie în populaţii închise, cum ar fi creşe, centre de zi şi spitale, în care populaţiile susceptibile au rate ridicate de atac (40% până la 80%).

Infecţiile cu virus paragripal, cel mai frecvent virus de tip 1, sunt asociate cu aproximativ 40% din cazurile de crup şi până la 75% dintre cele cu o cauză virală documentată, cu proporţii mai mici de cazuri de pneumonie sau bronşiolită la copii. Incidenţa crupului şi a bolii tractului respirator inferior din cauza infecţiilor de tip 1 sau 2 este cea mai mare între 6 luni şi 3 ani, în timp ce parainfluenza de tip 3 este o cauză importantă a bronşiolitei sau pneumoniei la sugarii mai mici de 6 luni. Reinfecţiile cu virusuri paragripale sunt frecvente şi, la copiii mici, pot apărea la câteva luni una de alta. Estimările recente ale sarcinii populaţiei sugerează că 1 din 1000 de copii sub 5 ani se confruntă cu spitalizări legate de virusul paragripal şi că aproximativ 6,8% din spitalizările pentru febră sau boli respiratorii din această grupă de vârstă pot fi atribuite virusului paragripal.228

Patogeneza

Deşi a fost descrisă viremia, replicarea virusului este în general limitată la mucoasa tractului respirator. Cantitatea de virus revărsat în secreţiile respiratorii tinde să fie paralelă cu

severitatea bolii.229 Eliminarea virusului continuă, de obicei, pentru perioade de 8 până la 10 zile în infecţiile iniţiale, dar poate dura 3 săptămâni sau mai mult. Extinderea prelungită (luni) a virusului paragripal tip 1 sau 3 a fost raportată la gazde aparent normale230, precum şi la copiii cu imunodeficienţă231.

Constatările patologice în cazurile letale sunt tipice altor pneumonii virale şi includ infiltrarea limfocitară peribronhiolară şi alveolară.232 Infecţia epiteliului traheal cu edem localizat şi exudat fibrinos contribuie la îngustarea căilor respiratorii în crup. Mecanismele care explică localizarea laringotraheală a bolii induse de virusul paragripal sunt nerezolvate. Interacţiunile virus-celulă gazdă (în special scindarea proteinei F) şi alţi factori gazdă, inclusiv natura răspunsului imun, se presupune că joacă roluri contributive în patogeneza crupului. Concentraţiile secretiei nazofaringiene ale IgE specifice virusului paragripal şi ale histaminei şi leucotrienelor C4, precum şi răspunsurile celulare la antigenul viral, sunt mai mari la pacienţii cu respiraţie şuierătoare decât la cei cu boli ale tractului respirator superior numai.233

Boală clinică

Infecţiile primare sunt de obicei simptomatice şi sunt asociate cu cele mai severe forme de boală. Infecţiile iniţiale cu virusul parainfluenza de tipul 1 până la 3 provoacă rinită febrilă, faringită, laringită şi bronşită la copii. În funcţie de serotipul care provoacă infecţia, 50% până la 80% din infecţiile primare sunt asociate cu febră, iar până la o treime dintre copii au dovezi de afectare a tractului respirator inferior. În infecţiile cu virusul parainfluenza de tip 1 şi 2, boala căilor respiratorii inferioare se manifestă în principal sub formă de crup, în timp ce infecţia de tip 3 a fost asociată cu crup, bronşiolită şi pneumonie.

La adulţi şi copiii mai mari, reinfecţiile sunt frecvent asimptomatice. Infecţiile simptomatice se manifestă sub formă de răceli obişnuite, de obicei fără febră, şi mai rar faringită, traheobronşită sau boli asemănătoare gripei. Pneumonia şi exacerbările bolii cronice ale căilor respiratorii au fost descrise în urma infecţiei cu virus paragripal la adulţi şi la vârstnici.234

Deşi mai puţin frecvente, virusurile paragripale pot provoca boli grave ale tractului respirator inferior, inclusiv pneumonie fatală cu sau fără celule gigantice, la copiii cu imunodeficienţă sau leucemie şi la copii şi adolescenţi şi la adulţi care primesc transplant de celule stem.235 Au fost raportate focare nosocomiale la pacienţii imunodeprimaţi.236 Deoarece boala căilor respiratorii superioare este adesea necesară şi cultura nazală absentă poate fi adesea necesară, cultura nazală absentă poate fi necesară. diagnostic.

Diagnostic

Diagnosticul rapid al infecţiei cu parainfluenza se poate face prin detectarea antigenului viral sau ARN în secreţiile respiratorii obţinute cu ajutorul tampoanelor de gât sau nazofaringiene. Detectarea ARN-ului parainfluenza este efectuată în panouri multiple de amplificare a acidului nucleic pentru virusurile respiratorii224a-d (vezi capitolul 17), care pot fi mai uşor disponibile decât testele rapide de detecţie a antigenului. Secreţiile

respiratorii conţin virusul în momentul apariţiei simptomelor. Cultura virală este, de asemenea, sensibilă, iar virusurile paragripale pot fi izolate încă de la 3 zile şi de obicei în 10 zile după inocularea culturii celulare cu specimene de la sugari şi copii. Replicarea virusului în cultura celulară este de obicei detectată prin hemadsorbţia eritrocitelor de cobai sau prin imunofluorescenţă.

Tratament şi Prevenţie

În prezent, nu există agenţi antivirali disponibili cu eficacitate dovedită împotriva virusului paragripal. Ribavirina este activă împotriva virusurilor paragripale in vitro şi, teoretic, ar fi de aşteptat să fie activă şi in vivo. Rapoartele anecdotice la copiii cu imunodeficienţă cu infecţii severe cu virus paragripal sugerează că ribavirina aerosolizată poate fi asociată cu efecte antivirale şi beneficii clinice, deşi tratamentul întârziat cu ribavirină în aerosol nu a fost asociat cu o supravieţuire îmbunătăţită la pacienţii cu transplant de măduvă osoasă. dovezi directe de eficacitate. Sialidaza DAS-181 este activă in vitro şi în studii clinice mici240,240a, dar nu este disponibilă în prezent pentru utilizare clinică.

Încercările iniţiale de a dezvolta vaccinuri pentru prevenirea virusurilor paragripale au implicat utilizarea virusului inactivat cu formol. Cu toate acestea, aceste vaccinuri nu au reuşit să ofere protecţie în studiile pe teren efectuate în anii 1960, în ciuda faptului că erau modest imunogene. Spre deosebire de vaccinurile RSV, utilizarea vaccinului paragripal inactivat cu formol nu a fost asociată cu o boală sporită la infecţia ulterioară. Mai multe abordări au fost explorate ulterior, inclusiv utilizarea de virusuri vii atenuate şi vaccinuri subunităţi recombinate. Studiile clinice ale acestora sunt în curs de desfăşurare.

VIRUS RESPIRATOR SINCIŢIAL

RSV este clasificat în genul Pneumovirus din familia Paramyxoviridae. Similar ca structură cu virusurile paragripale, RSV este un virus pleomorf (150 până la 300 nm), învelit, cu un genom ARN monocatenar, nesegmentat. Proteinele de suprafaţă includ proteina F responsabilă de fuziunea învelişului viral cu membranele celulei gazdă şi formarea sincitiului şi proteina G, o proteină puternic glicozilată responsabilă de ataşarea la celule. Anticorpii împotriva proteinei F şi G neutralizează RSV in vitro, dar anticorpii împotriva proteinei G nu împiedică formarea sincitiului. Două grupări antigenice majore (denumite A şi B)241 se disting în primul rând prin diferenţele în glicoproteina G. Importanţa clinică şi epidemiologică a variaţiei tulpinilor sunt în studiu, dar infecţiile pe tulpinile grupului A par a fi mai severe.242 Alte subgrupuri antigenice şi heterogenitatea genomică sunt recunoscute printre tulpinile de RSV circulante.

Epidemiologie şi transmitere

RSV este distribuit în întreaga lume şi, în climatele temperate, provoacă focare anuale de infecţie la sfârşitul toamnei, iarna sau primăvara. Epidemiile sunt asociate cu creşterea numărului de spitalizări la copii şi a deceselor din cauza bolilor tractului respirator inferior la sugari şi copii mici.243 Aproape 50% dintre copii sunt infectaţi în primul an de viaţă şi aproape toţi au fost infectaţi până la vârsta de 3 ani. Reinfecţiile la copii şi adulţi sunt destul

de frecvente chiar şi cu aceeaşi tulpină244, ceea ce sugerează că imunitatea este doar parţială. Factorii epidemiologici legaţi de bolile grave la sugarii infectaţi includ statutul socio-economic scăzut, aglomeraţia, fumatul matern, lipsa alăptării, frecvenţa la îngrijirea de zi şi antecedentele de boală alergică. RSV este, de asemenea, recunoscut ca o cauză a bolii severe la adulţii în vârstă245 şi poate duce la o povară totală mai mare a mortalităţii la vârstnici decât la sugari.125.

RSV se răspândeşte prin aerosoli cu particule mari în timpul contactului personal apropiat şi prin contaminarea mâinilor cu secreţii infecţioase şi auto-inocularea ulterioară a ochiului sau a nasului. RSV este un agent patogen nosocomial major în secţiile de pediatrie şi pot exista rate mari de atac în timpul focarelor în spitale, unităţi de transplant, centre de zi şi aziluri de geriatrie. Ratele de atac la copii s-au apropiat de 100% în timpul focarelor din centrele de zi şi sunt de obicei de 20% până la 50% la personalul spitalului şi la pacienţi în perioadele epidemice. În mediul familial, infecţia secundară se dezvoltă la aproximativ jumătate dintre sugari şi până la o treime din contactele adulţilor după introducerea virusului de către un frate mai mare.246

Patogeneza

Replicarea virală începe în general în tractul respirator superior cu o progresie treptată (4 până la 5 zile) pentru a implica tractul respirator inferior. La copiii cu imunitate normală, durata excreţiei virale variază de la 1 la 3 săptămâni. Semnele clinice ale bronşiolitei includ blocarea căilor respiratorii şi respiraţia şuierătoare. Descoperirile patologice în bronşiolita VSR includ necroza epiteliului bronşiolar, pierderea celulelor epiteliale ciliate şi inflamaţia mononucleară peribronhiolară marcată.247 Citopatologia indusă de virus şi edem submucos asociat duc la obstrucţia bronhiolelor mai mici, în special în colaps sau distanţă în aer.

Atât răspunsurile anticorpilor serici, cât şi ale mucoasei sunt observate, dar sunt asociate cu o protecţie limitată. Mărimea răspunsului anticorpilor este legată de vârsta la infecţia primară, sugarii mai mici de 8 luni având niveluri de anticorpi de aproximativ 10 ori mai mici decât cei mai în vârstă.248 Reinfecţia poate avea loc în câteva săptămâni după infecţia primară.244 Nivelurile de anticorpi circulanţi şi mucoşi cresc cu fiecare infecţie succesivă şi par a fi asociate cu o boală mai uşoară. Titrurile ridicate de anticorpi de neutralizare a serului sunt în general asociate cu un risc mai scăzut de îmbolnăvire severă la sugari şi copii.249

Imunitatea mediată celular pare a fi importantă în clearance-ul viral şi poate fi, de asemenea, implicată în patogeneză. De exemplu, pacienţii adulţi cu transplant de măduvă osoasă prezintă un risc ridicat de boală respiratorie inferioară severă de la VSR, care se datorează probabil unor perioade prelungite de scădere a imunităţii celulare.250,251 În schimb, pacienţii cu SIDA cu imunitate celulară scăzută pot suferi doar o boală uşoară, dar excreţia virală poate continua până la 6 luni.252.

Studiile care investighează asocierea bolii severe cu RSV la sugari cu polimorfisme genetice au implicat mai multe gene imunitare înnăscute și adaptive candidate, inclusiv agenții tensioactivi, TLR4 și câteva gene de citokine și chemokine, ca modulând severitatea bolii RSV.

Boală clinică

Manifestările clinice ale infecției depind atât de vârsta cât și de starea imunologică a gazdei. La sugari și copiii mici, bolile respiratorii superioare însoțite de febră și otita medie sunt frecvente. RSV este cauza majoră a bolilor tractului respirator inferior la sugari și copii mici și reprezintă 45% până la 90% din bronșiolite, până la 40% din pneumonie și proporții mai mici de cazuri de crup și bronșită la această grupă de vârstă. Cele mai severe infecții sunt observate la sugarii mai mici de 6 luni și aproape toate infecțiile primare sunt simptomatice, cu 40% sau mai mult asociate cu bronșiolită sau pneumonie. Aproximativ 1% până la 2% dintre infecții duc la spitalizare, iar aproximativ unul din zece sugari spitalizați necesită suport ventilator mecanic.

Riscul de spitalizare și bronșiolită severă este deosebit de mare la sugarii cu boală cardiacă congenitală, boli pulmonare cronice sau imunodeficiență. În plus, sugarii născuți prematur sunt, de asemenea, expuși riscului de boală severă, poate pentru că le lipsesc anticorpii materni. Mortalitatea este de obicei de 0,5% până la 1,5% la sugarii anterior sănătoși spitalizați cu boală VSR, dar este de 15% până la 40% la cei cu imunodeficiență primară, chimioterapie pentru cancer sau boli pulmonare și cardiace. Hipertensiunea pulmonară este asociată cu o frecvență deosebit de mare a rezultatelor slabe. Boala severă a fost, de asemenea, asociată la copiii cu antecedente familiale de astm bronșic și la cei expuși la fumul de țigară în gospodărie.253 Cu toate acestea, este important să recunoaștem că majoritatea celor internați cu VRS sunt copii mici sănătoși anterior.243

Rezultatele radiografice toracice în boala căilor respiratorii inferioare includ îngroșarea peretelui bronșic, umbrirea peribronșică, captarea aerului (eFig. 32-12A) și, în pneumonie, umbrirea neregulată multilobară sau noduritatea slab definită (Fig. 32-3, eFig. 32-12B). Deși nici un model radiografic nu este specific, captarea aerului, singură sau cu alte anomalii, este foarte asociată cu infecția cu VSR la copiii spitalizați.254 Constatările CT toracice (eFig. 32-13) sunt relativ nespecifice, asemănând adesea cu alte infecții pulmonare virale, inclusiv zone multifocale de opacitate, consolidare și mici noduli de ramificare, care pot prezenta configurații mici de ramificație.

Cea mai frecventă anomalie fiziologică este hipoxemia care poate persista săptămâni întregi după recuperarea aparentă.255 Anomaliile prelungite ale funcției pulmonare, inclusiv rezistența crescută a căilor respiratorii, obstrucția căilor respiratorii periferice și scăderea saturației arteriale în oxigen, au fost detectate la copii la ani după accese de bronșiolită. hiperreactivitatea căilor respiratorii.

La adulți, jumătate sau mai multe dintre infecțiile recurente sunt asociate cu boli ale tractului respirator superior. Adulții se confruntă de obicei cu coriza, faringită și tuse,

uneori însoţite de febră scăzută. Bronşita, boala asemănătoare gripei, pneumonia şi exacerbările astmului şi bronşita cronică au fost, de asemenea, descrise la adulţii cu infecţie cu RSV. În Statele Unite, aproximativ 170.000 de spitalizări şi peste 10.000 de decese sunt asociate anual cu VSR la adulţii cu vârsta peste 65.125 La adulţii în vârstă, caracteristicile clinice ale infecţiei cu VRS le pot imita pe cele ale gripei, deşi febra este mai puţin frecventă şi respiraţia şuierătoare este mai frecventă257. şi 4% până la 10% dintre adulţii cu risc ridicat anual. Comparativ cu gripa, internarile la UTI au fost mai mari, iar mortalitatea a fost similara, de la 7% la 8%.245 RSV contribuie, de asemenea, la 5% pana la 10% din exacerbările BPOC.258 Pacienţii mai vârstnici cu infecţie severă cu RSV au avut o perioadă mai lungă de excreţie virală, niveluri mai mari de IL-6 mucoasei şi o frecvenţă mai mare a bolii circulante, cu celule T activate şi cu încărcătură virală25 milă. inflamaţia poate juca un rol în severitatea bolii.

La copiii şi adulţii imunodeprimaţi, RSV, adesea dobândit nosocomial, provoacă boli severe ale tractului respirator inferior. Boala căilor respiratorii superioare precede de obicei dezvoltarea pneumoniei, iar sinuzita şi otita medie complicarea sunt frecvente. Două treimi sau mai multe dintre beneficiarii de transplant de măduvă osoasă care dezvoltă pneumonie cu VSR vor muri din cauza infecţiei.

Diagnostic

Abordarea cea mai rapidă şi mai uşor disponibilă pentru stabilirea infecţiei cu RSV este detectarea rapidă a antigenului. Sensibilitatea unor astfel de tehnici este dependentă de calitatea probei nazofaringiene, cu aspirate nazofaringiene superioare periajelor sau tampoanelor.260 În plus, sensibilitatea este legată de cantitatea de antigen care se elimină, deci este în general mai mare la copii decât la adulţi. La pacienţii transplantaţi cu suspiciune de pneumonie RSV, probele din tractul respirator inferior prin BAL sunt mai sensibile decât tampoanele de gât pentru detectarea antigenelor RSV.261 Testele multiplex virale respiratorii bazate pe PCR pentru detectarea RSV şi a altor virusuri respiratorii au fost, de asemenea, aprobate de Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente şi devin disponibile pe scară largă (17224a). RSV creşte bine în mai multe linii celulare umane, în care provoacă formarea sincitiei caracteristice. Virusul poate fi detectat încă de la 2 zile şi, de obicei, în decurs de 7 zile, prin izolarea primară din probele colectate de la copii.

Tratament şi Prevenţie

Corectarea hipoxemiei este cel mai important aspect al gestionării bolii tractului respirator inferior RSV. Ribavirina este foarte activă împotriva RSV in vitro, iar ribavirina aerosolizată s-a dovedit că reduce eliminarea virală şi scurtează cursul bolii în unele studii, dar nu în toate. Ribavirina sub formă de aerosol este recomandată în prezent pentru utilizare numai la sugari şi copii mici selectaţi care prezintă un risc crescut de boală gravă cu RSV.262

La pacienţii cu imunodepresie, în special cei care primesc transplant de celule stem hematopoietice, atât ribavirina în aerosol, cât şi ribavirina orală în doze mari au fost utilizate pentru tratamentul timpuriu pentru a preveni progresia spre pneumonie.263

Studii recente sugerează că ribavirina în aerosol intermitent este la fel de eficientă ca şi ribavirina în aerosol continuă la aceşti pacienţi. este iniţiată înainte de debutul insuficienţei respiratorii, combinaţiile de ribavirină aerosolizată cu imunoglobulină intravenoasă şi în special paluvizumab (vezi mai târziu) pot fi benefice.265,266 La adulţi, cure scurte de corticosteroizi sistemici pentru respiraţia şuierătoare asociată VSR nu au afectat încărcătura virală sau eliminarea şi doar răspunsul anticorpilor a scăzut uşor267.

Un vaccin eficient pentru prevenirea RSV nu a fost încă dezvoltat. Într-un studiu al vaccinului RSV inactivat cu formol, realizat în anii 1960, sugarii vaccinaţi au dezvoltat o boală mai severă în comparaţie cu copiii nevaccinaţi.268 Mecanismele acestei îmbunătăţiri rămân incerte, deşi studiile efectuate pe aceşti primitori de vaccin şi pe modele de rozătoare au implicat niveluri scăzute sau afinitate scăzută a anticorpilor induşi de excesul de formalină inactivată de formalină. Răspunsurile celulelor T pentru a dezvolta şi cauza leziuni tisulare. Anticorpii cu afinitate scăzută pot contribui, de asemenea, la formarea şi depunerea complexului imun, ducând la inflamaţie locală.269,270 RSV inactivat cu formalină declanşează, de asemenea, un răspuns T helper 2, cu niveluri ridicate de interleukină 4 şi interleukină 5, care pot promova inflamaţia căilor respiratorii mici. vaccinuri subunităţi atenuate şi recombinate.

Spre deosebire de experienţa anterioară a vaccinului, transferul pasiv de anticorpi la proteina RSV F s-a dovedit a fi un mijloc foarte eficient de a preveni morbiditatea RSV la copiii cu risc ridicat. Produsul disponibil în prezent în comerţ, palivizumab, este un anticorp monoclonal umanizat la proteina F.272 Administrarea de palivizumab la sugari cu prematuritate sau displazie bronhopulmonară a dus la o reducere cu 55% a spitalizărilor legate de VSR şi o incidenţă mai mică a internărilor la UTI. boala a fost bine tolerată şi a dus la o scădere cu 45% a spitalizărilor asociate cu VSR.274

Profilaxia cu palivizumab trebuie luată în considerare pentru sugarii mai mici de 24 de luni cu boală pulmonară cronică suficient de gravă pentru a necesita terapie medicală în decurs de 6 luni de la începutul anticipat al sezonului RSV.275 Profilaxia cu palivizumab (şi nu RSV-IVIG) trebuie administrată sugarilor cu boală cardiacă congenitală semnificativă hemodinamic şi sugarilor născuţi înaintea gestaţiei32. Profilaxia sugarilor între 32 şi 35 de săptămâni de gestaţie depinde de prezenţa altor factori de risc pentru VSR, cum ar fi expunerea la fumul de tutun, participarea la grădiniţă, fraţii în vârstă de şcoală din gospodărie şi anomaliile congenitale ale căilor respiratorii. Palivizumab nu s-a dovedit a fi eficient în terapia bolii cu VSR stabilite.

Recomandările pentru întreruperea transmiterii nosocomiale includ spălarea mâinilor, decontaminarea suprafeţelor şi a obiectelor neînsufleţite şi izolarea pacienţilor infectaţi. Utilizarea ochelarilor de unică folosinţă de către personalul pediatric reduce riscul de infecţie nosocomială cu VRS atât la personal, cât şi la pacienţi.276 Utilizarea regulată a halatelor, mănuşilor şi, eventual, măştilor de către personalul spitalului care îngrijeşte copiii infectaţi poate reduce, de asemenea, riscul de răspândire nosocomială a RSV. Izolarea de protecţie a sugarilor cu risc ridicat sau amânarea admiterii lor elective a fost recomandată în timpul focarelor instituţionale de RSV.

RINOVIRUS

Rinovirusurile (RV) sunt specii din genul Enterovirus din familia Picornaviridae. Virionul RV este o particulă neînvelită cu un diametru de 30 nm cu patru proteine structurale majore. Genomul RV constă din ARN monocatenar de aproximativ 2,5 X 106 daltoni şi codifică o proteină de 240 kD care este scindată în unităţile structurale ale virionului. S-a descoperit că genomii RV au 45% până la 62% omologie cu genomul poliovirusului. Poliovirusul şi RV diferă, totuşi, în construcţia învelişului lor proteic: cel al RV fiind împachetat lejer, rezultând o sensibilitate la inactivare la pH scăzut şi cel al poliovirusului fiind strâns împachetat, oferind virionului rezistenţă la inactivarea acidă. Se crede că sensibilitatea la acid a RV şi creşterea sa optimă la 32 ° C până la 34 ° C sunt responsabile pentru replicarea sa în căile nazale (şi, eventual, căile respiratorii mari), dar nu şi în tractul GI.

Pe baza datelor de secvenţă, rinovirusurile sunt grupate în trei genogrupuri: A, B şi C.277 În plus, trei dintre cele patru proteine din învelişul RV (VP1, VP2 şi VP3) reacţionează cu anticorpul de neutralizare, formând baza pe care au fost numerotate peste 100 de tipuri antigenice. Prezenţa anticorpilor neutralizanţi în ser şi nazal

Figura 32-10 Vedere a unei părţi a învelişului de rinovirus desenată la scară cu moleculă de anticorp ataşată. Sus, învelişul proteic este construit din 12 pentameri, dintre care unul este prezentat (alb). Fiecare dintre cele cinci subunităţi în formă de pană ale pentamerului (alb) este numită „protomer". Locul de legare a anticorpului (maro) face punte de protomeri ai doi pentameri adiacenţi. Partea de jos, Organizarea suprafeţei protomerului. Trei dintre lanţurile polipeptidice (VP1, VP2, VP3) care formează fiecare protomer sunt expuse pe suprafaţa virusului, în timp ce cea mai mică polipeptidă (VP4) este îngropată în partea de jos a protomerului. Se crede că receptorul celulei gazdă se leagă lângă baza despicăturii formate de platouri antigenice formând VP1, VP2 şi VP3. Locul de legare cu nasul tocit al anticorpului este prea larg pentru a se potrivi în baza despicăturii. (Cu amabilitatea Dr. Roland Rueckert, Universitatea din Wisconsin.)

secreţiile se corelează cu protecţia împotriva infecţiilor. Studiile de difracţie cu raze X ale RV au dezvăluit prezenţa unei depresiuni mari pe suprafaţa învelişului virusului la o joncţiune între platourile celor trei proteine (Fig. 32-10).278 Această depresiune conţine locul de recunoaştere pentru receptorul celulei gazdă, molecula de adeziune intercelulară-1 (ICAM-1), care leagă virusurile 91021 cunoscute de serotipurile RVhi1021. serotipurile care nu se leagă la ICAM-1 sunt denumite viruşi minori din grupul receptorului şi par să utilizeze receptorul de lipoproteine cu densitate joasă.280 Manipularea acestor proteine receptorilor a fost explorată ca o măsură potenţială de control pentru infecţia cu rinovirus.

Epidemiologie şi transmitere

RV-urile sunt distribuite în întreaga lume. În Statele Unite, s-a observat că RV provoacă 0,74 până la 0,77 infecţii de persoană pe an la adulţi. Se crede că RV produce rate şi mai mari de infecţie la copii, ceea ce duce la achiziţionarea de anticorpi pentru diferitele tipuri de RV de-a lungul copilăriei şi adolescenţei, cu prevalenţă maximă a anticorpilor la adulţii tineri. Imunitatea la RV este specifică tipului şi conferă protecţie de lungă durată după infecţie, deşi pot exista infecţii secundare cu acelaşi tip de virus. Diferitele imunotipuri circulă într-o anumită populaţie într-o manieră aparent aleatorie. În Statele Unite, infecţiile cu RV sunt cele mai răspândite la începutul toamnei şi la sfârşitul primăverii.

Rezervorul major pentru RV sunt copiii de şcoală, care transmit infecţia cu RV printre colegii lor în sala de clasă şi o introduc în casele lor, infectând alţi membri ai familiei. Studiile experimentale ale răcelilor RV la voluntari au arătat că RV se răspândeşte cel mai eficient prin degetele contaminate care depun accidental virusul în nas sau ochi. Transmisia RV experimentală a fost realizată şi pe calea aerului, probabil prin aerosoli cu particule mari. Importanţa relativă a acestor două căi de transmitere a RV în condiţii naturale nu a fost determinată.

Patogeneza

Aproximativ două treimi din infecţiile RV atât naturale, cât şi experimentale duc la o boală evidentă. Perioada de incubaţie a răcelilor RV este de obicei de 2 zile, dar poate fi de până la o săptămână. Simptomele încep în decurs de 1 zi după infecţia experimentală. Doze mici de RV instilate în nas sau ochi voluntarilor susceptibili duc în mod regulat la infecţie, ceea ce indică faptul că clearance-ul mucociliar nu este eficient împotriva virusului. În timpul perioadei de boală, în secreţiile nazale sunt prezente celule epiteliale ciliate dezlipite care conţin antigen viral.281

În general, numărul de celule infectate cu VD din nazofaringe pare a fi limitat282, iar infecţia nu duce la leziuni detectabile ale epiteliului căilor nazale. Aceste rezultate au sugerat că leziunile celulare induse de virus nu sunt cauza directă a simptomelor la răceala RV şi că mediatorii inflamatori joacă un rol important. Secreţiile nazale în timpul răspunsului iniţial la infecţia RV sunt în principal rezultatul creşterii permeabilităţii vasculare, aşa cum se demonstrează prin niveluri crescute de proteine plasmatice în secreţiile nazale.283 Secreţiile glandulare (lactoferină, lizozimă şi IgA secretorie) predomină târziu la răceli.283 Spre deosebire de situaţia în cazul în care simptomatologia alergică nu apare în simptomele de inducţie a riminei, nu apare în simptomele alergice. raceli. Nivelurile de kinină din secreţia nazală se corelează cu simptomele răcelilor naturale şi experimentale, iar administrarea intranazală a bradikininei determină creşterea permeabilităţii vasculare nazale, rinite şi dureri în gât.284 Concentraţiile de interleukină (IL)-1, IL-6 şi IL-8 cresc, de asemenea, în răcelile experimentale cu VD şi se corelează bine cu simptomele de intensitate şi inflamaţie intensă285. moleculele de adeziune celulară din urechea medie pot contribui, de asemenea, la patogeneza otitei medii asociate cu răceli.286 Polimorfismele din gena IL-6 afectează răspunsul simptomatic la provocarea experimentală a VD la adulţi.287

Boală clinică

Răcealele RV variază ca severitate, de la episoade uşoare caracterizate prin 1 până la 2 zile de coriza sau zgârieturi în gât până la boli în general cu rinoree abundentă şi prelungită, faringită şi bronşită. Profilul unei răceli tipice RV, pe baza rezultatelor compuse de la adulţii tineri cu infecţie naturală, este prezentat în Figura 32-1. Durata medie a bolii este de 1 săptămână, simptomele durând până la 2 săptămâni într-un sfert din cazuri. Simptomele de vârf sunt de obicei observate în a doua şi a treia zi de boală. Caracteristicile bolii RV nu sunt suficient de distinctive pentru a permite diferenţierea lor de răceli datorate altor virusuri respiratorii. RV se numără printre virusurile respiratorii implicate în dezvoltarea sinuzitei acute şi reprezintă aproximativ jumătate din toate virusurile recuperate din efuziunile urechii medii la copiii cu otită medie acută.288 Recent, a fost raportată o prezentare clinică care nu se poate distinge de cea a gripei la adulţii sănătoşi.289

RV singur sau în combinaţie cu bacterii a fost recuperat din aspirate obţinute prin puncţia directă a sinusurilor maxilare ale pacienţilor cu sinuzită acută.290 Îngroşarea mucoasei şi/sau exsudatele sinusurilor au fost observate la până la 77% dintre subiecţii cu răceli acute.291 Aceste anomalii sunt tranzitorii, iar în cazuri necomplicate se rezolvă în 21 zile. Cu toate acestea, sinuzita bacteriană acută manifestă clinic este observată într-o proporţie mică (0,5% până la 5%) de indivizi cu răceli care apar în mod natural. Se presupune că infecţia VD afectează clearance-ul mucociliar şi alte apărări locale în cavitatea sinusală, permiţând invazia bacteriană secundară.

Există tot mai multe dovezi pentru un rol important al rinovirusurilor în bolile tractului respirator inferior la adulţi şi copii.292 RV este al doilea cel mai frecvent recunoscut agent asociat cu pneumonia şi bronşiolita la sugari şi copii mici şi provoacă frecvent exacerbări ale bolii preexistente a căilor respiratorii la cei cu BPOC sau fibroză chistică. de exacerbare a astmului.294 Copiii cu antecedente de wheezing/astm bronşic au avut semnificativ mai multe spitalizări asociate cu VD decât cei fără antecedente.295

Infecţiile VD pot fi, de asemenea, asociate cu boli severe ale tractului respirator inferior la pacienţii cu transplant296 şi în unele cazuri pot fi asociate cu excreţia prelungită.297 Aceste viruşi pot fi detectate şi în bolile tractului respirator inferior la indivizii cu malignitate hematologică, adesea în combinaţie cu alţi agenţi patogeni.298.

Diagnostic

Testele rapide pentru detectarea acidului nucleic RV sunt disponibile în panourile de virus respirator (vezi capitolul 17); în general nu disting rinovirusurile de alte enterovirusuri. RV-urile pot fi izolate în cultura celulară, de obicei în 2 până la 7 zile după inoculare. Virusul este prezent în secreţiile nazofaringiene în cele mai mari concentraţii în prima şi a doua zi de boală, dar poate fi eliminat până la 3 săptămâni. Când este indicat, identificarea serotipului specific al unui izolat de rinovirus se face prin test de neutralizare.

Tratament şi Prevenţie

Singura terapie eficientă pentru răceala RV disponibilă în prezent este tratamentul simptomatic al plângerilor individuale. Remediile recomandate pentru un astfel de tratament sunt descrise în secţiunea despre răceala comună din acest capitol. Deşi spălarea mâinilor este, fără îndoială, importantă în prevenirea transmiterii, un studiu recent ar putea arăta niciun beneficiu pentru dezinfecţia de rutină a mâinilor în prevenirea răcelii RV.299 După cum sa menţionat mai devreme, multitudinea de serotipuri de rinovirus sugerează că un vaccin eficient nu va fi lansat în viitorul apropiat. Progresele în înţelegerea biologiei structurale şi moleculare a rinovirusurilor au condus la dezvoltarea unui număr de strategii de intervenţie antivirale, inclusiv blocarea receptorilor şi agenţii de legare a capsidei. Cu toate acestea, niciunul dintre aceşti agenţi nu a atins aprobarea pentru utilizare clinică.

VIRUS VARICELO-ZOSTER

Virusul varicelo-zosterian (VZV) este un virus ADN dublu catenar învelit, cu un genom mare (=125.000 bp). Varicela este o boală a copilăriei foarte contagioasă, care provoacă de obicei focare în comunitate la sfârşitul iernii şi lunile de primăvară devreme în regiunile temperate. Varicela se răspândeşte rapid la contactele casnice, cu o rată de atac de aproape 90% în decurs de 2 săptămâni. În consecinţă, majoritatea adulţilor din zonele temperate au experimentat infecţia în timpul copilăriei, dar o proporţie mare de adulţi din zonele semitropicale şi tropicale rămân susceptibili la infecţia primară.300 Herpesul zoster este nesezonal şi este observat la persoane de toate vârstele, deşi incidenţa sa creşte aproape liniar după vârsta de 30 de ani. Aproximativ 10% până la 20% dintre adulţi suferă de zoster, de obicei ca un singur episod după a cincea decadă de viaţă. Reinfecţii evidente clinic pot fi observate cu VZV

Deşi virusul a fost rar recuperat din secreţiile respiratorii ale pacienţilor cu varicelă, dovezile epidemiologice indică faptul că virusul se răspândeşte de la o persoană la alta prin transmitere prin aer. Leziunile cutanate pot fi, de asemenea, sursa virusului infectios. Persoanele susceptibile au fost infectate după contactul cu pacienţii cu varicelă sau, mai rar, cu herpes zoster. Înainte de implementarea vaccinării, VZV era o cauză importantă a focarelor nosocomiale pe secţiile de pediatrie, cu răspândire prin aerosoli cu particule mici.

Patogeneza

Perioada de incubaţie a varicelei este în medie de 2 săptămâni şi aproape toate cazurile de varicelă se dezvoltă în decurs de 11 până la 20 de zile după expunere. Portalul iniţial al infecţiei este tractul respirator, cu diseminare viremică ducând la leziuni extinse ale membranelor cutanate şi mucoase. În urma infecţiei, VZV stabileşte latenţa în ganglionii rădăcinii dorsale posterioare. Reactivarea replicării virusului şi răspândirea centrifugă de-a lungul nervilor senzoriali duc la distribuţia dermatomală unică a zona zoster. La gazdele imunocompromise cu zoster, virusul se poate disemina în alte locuri.

Boală clinică

Varicela. La copiii cu imunitate normală, varicela nu este de obicei asociată cu manifestări sistemice sau respiratorii semnificative. Exantemul începe de obicei în

jurul scalpului şi capului, cu implicarea ulterioară a trunchiului şi a extremităţilor. Leziunile progresează prin diverse stadii (macule eritematoase, vezicule, pustule, cruste), astfel că o zonă va avea leziuni în diferite stadii de evoluţie. În schimb, în variola, o boală cu care varicela a fost adesea confundată, leziunile încep pe faţă şi se răspândesc în exterior la extremităţi, iar leziunile adiacente sunt în acelaşi stadiu de dezvoltare.

La copiii şi adulţii susceptibili care sunt imunocompromişi, în special cei cu defecte ale imunităţii mediate celular, inclusiv infecţia cu HIV301, varicela urmează o evoluţie mai severă. Dezvoltarea continuă a leziunilor, în special care implică extremităţile; febră mare; iar implicarea viscerală cu pneumonie, meningoencefalită şi hepatită sunt frecvente. În timpul sarcinii, pneumonia severă se poate dezvolta în aproximativ 10% din cazurile de varicelă.

Pneumonia virală este complicaţia majoră a varicelei la adulţii normali, la care frecvenţa este estimată a fi de 25 de ori mai mare decât la copii.302 Fumatul este un factor de risc semnificativ. Pneumonia asociată cu varicelă apare de obicei la 1 până la 6 zile după debutul erupţiei cutanate. Simptome

Figura 32-11 Pneumonie acută cu varicelă. Radiografia toracică frontală arată opacităţi nodulare multifocale, bilaterale, slab definite, într-o distribuţie predominant perihilară şi a lobului inferior. Nu există revărsat pleural. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

includ tuse, dispnee, durere pleuritică în piept şi hemoptizie. Rezultatele fizice, altele decât febra şi tahipneea, sunt adesea modeste. Intensitatea erupţiei cutanate nu se corelează neapărat cu severitatea pneumoniei. Modelul radiografic toracic caracteristic este cel al opacităţilor nodulare difuze (1 până la 10 mm) (Fig. 32-11, eFig. 32-14), care se pot rezolva cu noduli calcifiaţi miliari (eFig. 32-15).303 Limfadenopatia hilară, efuziunile pleurale şi opacităţile peribronşice sunt prezente frecvent. Infarctul pulmonar poate complica tabloul clinic. CT toracic la pacienţii cu pneumonie varicelă prezintă de obicei noduli multifocali sau difuzi, de dimensiuni variabile (1 până la 10 mm), care pot fi circumscrişi sau prost definiţi (eFig. 32-16). În jurul unora dintre noduli pot fi observate halouri de opacitate din sticlă şlefuită. Studiile funcţiei pulmonare au găsit valori normale ale fluxului expirator, dar scăderea capacităţii de difuzare a monoxidului de carbon, care poate persista luni de zile. Cu toate acestea, mulţi indivizi cu modificări radiografice sunt relativ asimptomatici.

Herpes Zoster. Zosterul reprezintă reactivarea virusului latent de-a lungul unuia până la trei dermatoame şi, la adulţi, este de obicei asociat cu durere. Dermatoamele toracice sunt implicate în aproximativ jumătate din cazuri. Durerea severă prelungită sau nevralgia postherpetică poate fi o complicaţie gravă, cu o frecvenţă crescută la cei peste 50 de ani.

Zosterul se prezintă mai des la cei care primesc terapie imunosupresoare sau chimioterapie pentru afecțiuni maligne și la locurile anatomice iradiate pentru tratamentul tumorilor maligne. În funcție de gradul de imunosupresie, herpesul zoster se poate dezvolta la 30% sau mai mult dintre pacienți. Diseminarea cutanată (definită ca mai mult de 20 de leziuni în afara dermatomului primar) se dezvoltă la 25% până la 50% dintre pacienții imunodeprimați și până la 2% dintre pacienții aparent normali cu zoster. Este asociată cu afectarea viscerală, inclusiv pneumonită, precum și hepatită, meningoencefalită și uveită la aproximativ jumătate dintre cei afectați. Mortalitatea depinde de gradul de imunosupresie și variază de la zero la 10%.

Diagnostic

Un diagnostic rapid al infecției de grup herpes poate fi stabilit prin examinarea citologică a răzuirii leziunilor (frotiul Tzank și altele), care are o sensibilitate de 70% până la 85% atunci când leziunile sunt în stadiu vezicular. Imunofluorescența directă pentru antigenul VZV în leziuni este cel mai sensibil test rapid de laborator. Virusul este labil, dar poate fi izolat din lichidul vezicular în primele 3 zile ale varicelei la gazdele normale și până la 10 zile la gazdele imunodeprimate sau la pacienții cu zoster diseminat. Inocularea directă a lichidului vezicular pe monostraturi de cultură celulară (fibroblaste pulmonare embrionare umane) la pat crește probabilitatea izolării.

Tratament și Prevenție

Vaccinul viu, atenuat, generează anticorpi neutralizanți la mai mult de 95% dintre primitori și, de asemenea, generează răspunsuri de lungă durată a celulelor T citotoxice CD8+ împotriva virusului varicelei. copiii imunodeprimați, vaccinul este foarte eficient în prevenirea varicelei, cu rate de eficacitate de 50% până la 90%. Două doze de vaccin împotriva varicelei administrate subcutanat sunt recomandate copiilor de 12 luni și peste, adolescenților și adulților fără dovezi de imunitate anterioară.306 Vaccinarea de recuperare a a doua doză este recomandată celor care au primit anterior doar o singură doză de vaccin.

Un vaccin viu cu doze mai mari restimulează eficient imunitatea celulară specifică virusului la adulți și poate reduce frecvența reactivării, precum și severitatea clinică a zosterului.307 Vaccinul viu cu doză mare este recomandat ca o singură doză la toți indivizii sănătoși de 60 de ani și peste.308.

Deși varicela necomplicată la copii de obicei nu necesită un tratament specific, aciclovirul oral inițiat în decurs de 24 de ore de la debutul erupției cutanate reduce numărul de leziuni, durata febrei și timpul de vindecare, comparativ cu placebo la copii, adolescenți și adulți. zoster, sa constatat că aciclovirul intravenos oprește diseminarea. În plus, aciclovirul oral, valaciclovirul și famciclovirul sunt eficiente pentru tratamentul zosterului și pot reduce durata nevralgiei postherpetice la adulții sănătoși.311 Aciclovirul intravenos (10 mg/kg la fiecare 8 ore timp de 5 până la 7 zile) pare eficient în pneumonia varicela la adulții anterior sănătoși, dacă este început.

Puncte cheie

Infecţiile virale, cauze importante de îmbolnăvire a tractului respirator, sunt asociate cu morbiditate şi mortalitate substanţială la toate grupele de vârstă.

Sindroamele clinice, cum ar fi răceala obişnuită, faringita, bronşita acută, boala asemănătoare gripei, crupa, bronşiolita şi pneumonia - pot fi cauzate de mai multe virusuri diferite, iar majoritatea virusurilor respiratorii majore pot provoca mai mult de un sindrom clinic.

Există o recunoaştere din ce în ce mai mare a rolului virusurilor respiratorii în bolile tractului respirator inferior la indivizii imunocompromişi; disponibilitatea tot mai mare a testelor de diagnostic molecular va duce la mult mai multe diagnostice virale.

Sunt disponibile vaccinuri eficiente pentru prevenirea bolilor datorate unor agenţi patogeni virali, inclusiv virusul gripei, rujeolei, oreionului, rubeolei şi varicelei, iar agenţii antivirali sunt disponibili pentru unii, inclusiv gripa, virusurile herpesului, citomegalovirusul şi virusul varicelo-zoster. Pentru majoritatea agenţilor patogeni virali respiratori, nici vaccinuri, nici antivirale nu sunt disponibile în prezent.

Noi viruşi respiratori apar continuu la interfaţa dintre speciile umane şi animale. Exemplele recente includ virusurile gripei aviare şi porcine, sindromul respirator acut sever, sindromul respirator din Orientul Mijlociu şi sindromul pulmonar cu hantavirus. Supravegherea continuă a noilor agenţi este esenţială în controlul pandemiilor.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Assiri A, McGeer A, Perl TM şi colab: Epidemia spitalicească a coronavirusului sindromului respirator din Orientul Mijlociu. N Engl J Med 369(5):407-416, 2013.

Burton DR, Poignard P, Stanfield RL şi colab.: Anticorpii de neutralizare larg prezintă noi perspective pentru a contracara virusurile foarte diverse din punct de vedere antigenic. Science 337(6091):183-186, 2012. doi: 10.1126/science.1225416. Recenzie. PubMed PMID: 22798606; PubMed Central PMCID: PMC3600854.

Cauchemez S, Fraser C, Van Kerkhove MD, et al: coronavirusul sindromului respirator din Orientul Mijlociu: cuantificarea amplorii epidemiei, părtinirile de supraveghere şi transmisibilitatea. Lancet Infect Dis 14(1):50-56, 2014. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70304-9. [Epub 2013 Nov 13]; PubMed PMID: 24239323.

Gao HN, Lu HZ, Cao B şi colab.: Constatări clinice în 111 cazuri de infecţie cu virus gripal A (H7N9). N Engl J Med 368(24):2277-2285, 2013.

Graham RL, Donaldson EF, Baric RS: Un deceniu după SARS: strategii pentru controlul coronavirusurilor emergente. Nat Rev Microbiol 11(12):836-848, 2013.

Harper SA, Bradley JS, Englund JA şi colab.: Gripa sezonieră la adulţi şi copii - diagnostic, tratament, chimioprofilaxie şi gestionarea focarelor instituţionale: Ghid de practică clinică ale Societăţii de Boli Infecţioase din America. Clin Infect Dis 48:1003-1032, 2009.

Hernan MA, Lipsitch M: Oseltamivir şi riscul de complicaţii ale tractului respirator inferior la pacienţii cu simptome de gripă: o meta-analiză a unsprezece studii clinice randomizate. Clin Infect Dis 53:277-279, 2011.

Louie JK, Yang S, Acosta M, et al: Tratamentul cu inhibitori de neuraminidază pentru pacienţii critici cu gripă A (H1N1)pdm09. Clin Infect Dis 55:1198-1204, 2012.

MacNeil A, Ksiazek TG, Rollin PE: Hantavirus pulmonary syndrome, Statele Unite ale Americii, 1993-2009. Emerg Infect Dis 17(7):1195-1201, 2011.

Memoli MJ, Athota R, Reed S şi colab.: Istoria naturală a infecţiei gripale la gazdele sever imunocompromise vs nonimunocompromised. Clin Infect Dis 58(2):214-224, 2014.

Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS: Rolul predominant al pneumoniei bacteriene ca cauză de deces în gripa pandemică: implicaţii pentru pregătirea pentru gripă pandemică. J Infect Dis 198:962-970, 2008.

eFIGURE GALERIE DE IMAGINI

eFigura 32-1 Aspectul radiografic al crupei: semnul „turnică”. A, Radiografie frontală de detaliu a toracelui la un copil cu crupă arată o îngustare netedă, conică superioară a ţesuturilor subglotice (săgeţi) din cauza edemului. B, Aspectul normal al traheei subglotice - remarcaţi aspectul mai puţin conic. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 32-2 Radiografie toracică: bronşiolită infecţioasă. Radiografia toracică frontală la un pacient pediatric cu bronşiolită arată opacităţi liniare perihilare bilaterale neregulate, cu o uşoară deprimare a diafragmului stâng din cauza captării aerului din lobul inferior stâng. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 32-3 CT toracic: bronşiolită infecţioasă. CT toracic axial afişat în ferestrele plămânilor arată zone neregulate de atenuare crescută din cauza atelectaziei (săgeată) asociate cu zone de atenuare scăzută cauzate de „captarea aerului" (singlearrowheads'), în unele zone cu o configuraţie clar lobulară (double arrowheads'). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 32-4 Radiografia toracică: pneumonie rujeolă. Radiografia frontală a toracelui la un copil cu o erupţie cutanată tipică rujeolă arată o îngroşare bronhovasculară slab nodulară, bilaterală, neregulată, cu o distribuţie predominant perihilară. Caracteristicile imagistice sunt în concordanţă cu infecţia virală, dar nespecifice în ceea ce priveşte potenţialii agenţi etiologici. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 32-5 Pneumonie cu adenovirus: constatări imagistice. A, Radiografia frontală a toracelui evidenţiază zone bilaterale de opacitate din sticlă şlefuită şi consolidare fără revărsat pleural. BE, CT toracic axial afişat în ferestrele plămânilor arată opacitate multifocală de sticlă şlefuită cu zone de consolidare cu formare de bronhograme aeriene (săgeată). Sunt prezenţi şi noduli mici (vârfurile de săgeţi). Caracteristicile imagistice sunt sugestive de infecţie pulmonară, dar nespecifice din punct de vedere etiologic. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 32-6 Infecţia sezonieră cu gripă A: constatări imagistice. A, Radiografia toracică frontală evidenţiază îngroşare interstiţială liniară bilaterală neregulată în distribuţie perihilară, dintre care unele reprezintă îngroşarea bronşică. Anomaliile sunt puţin mai nodulare care apar în lobul superior drept (săgeţi), iar consolidarea se dezvoltă în lobul superior stâng (vârful săgeţii). BD, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare arată opacitate multifocală, bilaterală, predominantă a lobului superior din sticlă şlefuită, asociată cu anomalii liniare în concordanţă cu îngroşarea septală interlobulară uşoară şi netedă şi îngroşarea interstiţială intralobulară. Aspectul chistic se datorează emfizemului centrilobular conturat şi contrastat cu anomaliile pulmonare infiltrative din jur. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 32-7 Infecţia sezonieră cu gripă A: constatări radiografice toracice variabile. Radiografia toracică frontală arată predominant îngroşare şi nodularitate peribronhovasculară perihilară stângă. Rezultatele imagistice sunt nespecifice şi ar putea fi rezultatul unui număr de cauze de bronhopneumonie. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 32-8 Infecţia cu gripă sezonieră A evoluând spre insuficienţă respiratorie cu afectare difuză alveolară. A, Radiografia frontală a toracelui la o femeie sănătoasă de 51 de ani, fără antecedente medicale semnificative, prezentată la urgenţă, cu febră, tuse şi congestie nazală, evidenţiază opacitate multifocală, predominant liniară perihilară şi îngroşare bronhovasculară şi opacităţi neclare. Pacientul a fost văzut în ambulatoriu şi tratat cu mai multe antibiotice cu spectru larg, fără ameliorare. La momentul efectuării radiografiei toracice, pacientul era uşor leucopenic, cu o saturaţie de oxigen de 82% la aerul camerei. BE, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare evidenţiază zone multifocale, bilaterale, nesegmentare de opacitate din sticlă şlefuită, în unele zone distribuite periferic şi peribronşic, asociate cu îngroşare interstiţială intralobulară, îngroşare uşoară a septului interlobular şi câteva zone de consolidare. Rezultatele imagistice sunt nespecifice şi pot fi observate cu numeroase cauze de leziune pulmonară acută neinfecţioasă şi alte infecţii pulmonare, inclusiv sindromul respirator acut sever (SARS). Biopsia chirurgicală pulmonară a arătat leziuni alveolare difuze cu unele celule inflamatorii intrabronhiolare şi alveolare sugerând posibilitatea unei insulte infecţioase, iar bronhoscopia înainte ca biopsia chirurgicală să recupereze gripa A. Pacienta a suferit insuficienţă respiratorie hipoxică care necesită ventilaţie mecanică, dar s-a recuperat ulterior. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 32-9 Infecţia cu gripă A H1N1 („de origine porcină”): constatări imagistice. A, Radiografia toracică frontală la un pacient diagnosticat ulterior cu gripă H1N1 în timpul pandemiei din 2009 arată consolidarea predominantă bazală multifocală, în concordanţă cu bronhopneumonie, dar nespecifică. BE, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare arată zone bilaterale nespecifice de opacitate din sticlă şlefuită, consolidare subpleurală nodulară (săgeţi) şi alte focare de atenuare pulmonară neregulată, periferică, crescută şi noduli mici (vârfuri de săgeată), dintre care unele apar centrilobulare. FH, Radiografie serială toracică frontală obţinută în cursul bolii arată agravarea opacităţilor bilaterale asociate cu insuficienţă respiratorie hipoxemică (F şi G), dar eliminarea ulterioară a opacităţii pulmonare bilaterale după recuperare (H). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 32-10 Infecţia cu gripă A H1N1 („de origine porcină”): constatări imagistice variabile la CT toracic. A şi B, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare arată zone neregulate cu opacitate predominantă a lobului superior din sticlă şlefuită (săgeţi) şi noduli mici, solidi, centrilobulari (vârfuri de săgeată). Opacitatea din lobul inferior stâng (B) apare oarecum segmentară, sugerând bronhopneumonie. C, CT toracic axial evidenţiază zone multifocale bilaterale de opacitate de sticlă şlefuită asociate cu îngroşarea septului interlobular şi îngroşarea interstiţială intralobulară, dar nu există o distribuţie zonală clară; aceste constatări sunt nespecifice şi pot fi observate cu numeroase infecţii şi injurii pulmonare inflamatorii neinfecţioase. D, CT toracic axial arată consolidarea densă segmentară superioară a lobului drept (săgeţi duble), sugerând un model de pneumonie lobară. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 32-11 Infecţia sezonieră cu gripă A complicată de pneumonie bacteriană. Radiografia toracică frontală la un pacient pediatric evidenţiază consolidare bilaterală multifocală. Pacientul fusese diagnosticat cu infecţie cu gripă sezonieră A cu 2 săptămâni mai devreme şi se recupera, dar apoi a dezvoltat o febră mare şi o nouă tuse productivă. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 32-12 Bronşiolită şi pneumonie cu virus respirator sinciţial (VRS): constatări radiografice toracice. A, Radiografie frontală a toracelui la un copil mic cu bronşiolită VSR prezintă opacităţi bazale striate bilaterale asociate cu aplatizare diafragmatică semnificativă bilateral, în concordanţă cu „capcanarea aerului” din cauza inflamaţiei şi obstrucţiei mici a

căilor respiratorii. B, Radiografia toracică frontală la un sugar cu pneumonie VSR arată negru, oarecum perihilar, bronho-predominan vascular gros. oarecum aplatizată, sugerând captarea bazală a aerului (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 32-13 Pneumonie cu virus respirator sincițial: constatări CT toracice. AD, CT toracic axial afișat în ferestrele plămânilor arată zone multifocale, bilaterale neregulate de opacitate din sticlă șlefuită asociate cu consolidarea segmentară posterioră a lobului superior drept mai focalizat (săgeți). În unele zone, opacitatea sticlei stropite este asociată cu îngroșarea interstițială intralobulară și îngroșarea septului interlobular (vârfurile de săgeți). Sunt prezenți și noduli solidi mici (C, vârfuri de săgeți duble). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 32-14 Pneumonie cu virusul varicelo-zosterian (VZV): constatări radiografice toracice ale infecției acute. A, Radiografia toracică frontală la un pacient tânăr cu pneumonie VZV arată opacități nodulare bilaterale slab definite, în cele din urmă nespecifice, dar tipice infecției pulmonare VZV. B, Radiografia toracică frontală la un pacient cu transplant cardiac cu infecție acută VZV evidențiază noduli multifocali, bilaterali, slab definiți, fără revărsat pleural. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 32-15 Pneumonie cu virus varicela-zoster: constatări radiografice toracice ale infecției la distanță. Radiografia toracică frontală arată numeroși, mici, noduli bilaterali calcifiați circumscriși. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 32-16 Pneumonie cu virus varicela-zoster: constatări CT toracice ale infecției acute. AF, CT toracic axial afișat în ferestrele pulmonare arată noduli mici, multipli, bilaterali, dintre care majoritatea sunt slab definiți. În jurul unuia dintre noduli (săgeată) este prezent un halou slab de opacitate de sticlă șlefuită. Rezultatele imagistice sunt în concordanță cu infecția pulmonară, dar nespecifice în ceea ce privește agentul etiologic. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

Referințe

Gwaltney JM Jr, Druce HM: Eficacitatea maleatului de bromfeniramină pentru tratamentul răcelilor cu rinovirus. Clin Infect Dis 25:1188-1194, 1997.

Taverner D, Danz C, Economos D: Efectele pseudoefedrinei orale asupra permeabilităţii nazale la răceala obişnuită: un studiu dublu-orb, cu doză unică, controlat cu placebo. Clin Otolaryngol Allied Sci 24:47-51, 1999.

Yoon BW, Bae HJ, Hong KS şi colab.: Fenilpropanolamină conţinută în remedii împotriva răcelii şi risc de accident vascular cerebral hemoragic. Neurology 68(2):146-149, 2007.

Sharfstein JM, North M, Serwint JR: Pe ghişeu, dar nu mai sub radar - medicamente pentru tuse şi răceală pediatrică. N Engl J Med 357:2321-2324, 2007.

Doyle WJ, Boehm S, Skoner DP: Răspunsuri fiziologice la provocările intranazale de răspuns la doză cu histamina, metacolină, bradikinină şi prostaglandine la voluntari adulţi cu şi fără alergie nazală. J Allergy Clin Immunol 81:924-935, 1990.

Wenzel RP, Fowler AA: Bronşită acută. N Engl J Med 355:21252130, 2006.

Paul IM, Beiler J, McMonagle A şi colab.: Efectul mierii, dextrometorfanului şi fără tratament asupra tusei nocturne şi a calităţii somnului pentru copiii care tusesc şi părinţii lor. Arch Pediatr Adolesc Med 161(12):1140-1146, 2007.

Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, et al: Semne şi simptome clinice care prezic infecţia gripală. Arch Intern Med 160(21):3243- 3247, 2000.

8a. Petrocheilou AK, Tanou E, Kalampouka G şi colab.: Viral cruup: diagnostic and a treatment algorithm. Pediatr Pulmonol 49:421-429, 2014.

Bjornson CL, Klassen TP, Williamson J şi colab.: Un studiu randomizat al unei singure doze de dexametazonă orală pentru crupa uşoară. N Engl J Med 351:1306-1313, 2004.

Skjerven HO, Hunderi JO, Brugmann-Pieper SK şi colab: Adrenalina racemică şi strategii de inhalare în bronşiolita acută. N Engl J Med 368(24):2286-2293, 2013.

Pinto LA, Pitrez PM, Luisi F, et al: Terapia cu azitromicină la sugarii internaţi cu bronşiolită acută nu este asociată cu rezultate clinice mai bune: un studiu clinic randomizat, dublu-orb şi controlat cu placebo. J Pediatr 161(6):1104-1108,

2012.

lla. Leung JR, Harpaz AL, Baughman K, et al: Evaluarea metodelor de laborator pentru diagnosticul varicelei. Clin Infect Dis 51:23-32, 2010.

llb. Michel Y, Saloum K, Tournier C şi colab.: Diagnostic molecular rapid al infecţiei cu virusul rujeolei într-un cadru epidemic. J Med Virol 85:723730, 2013.

llc. Gimenez E, Solano C, Nieto J, şi colab.: O investigaţie privind relaţia dintre apariţia ADNemiei CMV şi dezvoltarea aspergilozei invazive în cadrul transplantului de celule stem alogene. J Med Virol 86:568-575, 2014.

lld. Hansen SG, Powers CJ, Richards R, et al: Evadarea celulelor T CD8+ este critică pentru suprainfecţia cu citomegalovirus. Science 328:102106, 2010.

Horwitz MS: Adenovirusuri. În Fields BN, Knipe DM, Chanock RM, editori: Virology, New York, 1990, Raven Press, pp 1723-1740.

Erdman DD, Xu W, Gerber SI şi colab.: Epidemiologia moleculară a adenovirusului de tip 7 în Statele Unite, 1966-2000. [Recenzie] [52 referinţe]. Emerg Infect Dis 8(3):269-277, 2002.

Esposito DH, Gardner TJ, Schneider E şi colab.: Focar de pneumonie asociat cu serotipul 14 de adenovirus uman emergent - Southeast Alaska, 2008. J Infect Dis 202(2):214-222, 2010.

Lewis PF, Schmidt MA, Lu X şi colab.: Un focar comunitar de boală respiratorie severă cauzată de serotipul 14 de adenovirus uman. J Infect Dis 199(10):1427-1434, 2009.

Tate JE, Bunning ML, Lott L şi colab.: Focar de boală respiratorie severă asociată cu serotipul 14 de adenovirus uman emergent la o unitate de antrenament al forţelor aeriene din SUA în 2007. J Infect Dis 199(10):1419-1426, 2009.

Na HN, Nam JH: Adenovirusul 36 ca agent de obezitate menţine starea de obezitate prin creşterea MCP-1 şi inducerea inflamaţiei. J Infect Dis 205(6):914-922, 2012.

Gabbert C, Donohue M, Arnold J, et al: Adenovirus 36 şi obezitatea la copii şi adolescenţi. Pediatrie 126(4):721-726, 2010.

Steen-Johnsen J, Orstavik I, Attramadal A: Boală severă datorată adenovirusului de tip 7 la copii. Acta Paediatr Scand 58:157-163, 1969.

Myerowitz RL, Stalder H, Oxman MN şi colab.: Infecţie fatală cu adenovirus diseminat la un receptor de transplant renal. Am J Med 59:591598, 1975.

Rosman FC, Mistchenko AS, Ladenheim HS şi colab: Pneumonie acută şi cronică cu adenovirus uman: componente ale matricei celulare şi extracelulare. Pediatr Pathol Lab Med 16(3):521-541, 1996.

Ohori NP Michaels MG, Jaffe R şi colab.: Pneumonia cu adenovirus la beneficiarii de transplant pulmonar. Hum Pathol 26(10):1073-1079, 1995.

Klinger JR, Sanchez MP, Curtin LA şi colab.: mai multe cazuri de pneumonie cu adenovirus care pune viaţa în pericol într-un centru de îngrijire a sănătăţii mintale. Am J Resp Crit Care Med 157(2):645-649, 1998.

Pinto A, Beck R, Jadavji T: Pneumonie neonatală fatală cauzată de adenovirus tip 35. Raportarea unui caz şi trecerea în revistă a literaturii. Arch Pathol Lab Med 116:95-99, 1992.

Leen AM, Rooney CM: Adenovirusul ca agent patogen emergent la pacienţii imunocompromişi. [Recenzie] [78 refs]. Br J Haematol 128(2):135-144, 2005.

25a. Resa C, Magro S, Marechal P et al: Dezvoltarea unui test qRT-PCR eficient pentru controlul calităţii şi cuantificarea celulară a probelor respiratorii. J Clin Virol 60:2 70-2 75, 2014.

Miura-Ochiai R, Shimada Y, Konno T şi colab.: Detectarea cantitativă şi identificarea rapidă a adenovirusurilor umane. J Clin Microbiol 45:958-967, 2007.

Leruez-Ville M, Minard V, Lacaille F şi colab: Reacţia în lanţ a polimerazei din plasmă sanguină în timp real pentru gestionarea infecţiei cu adenovirus diseminat. Clin Infect Dis 38:45-52, 2004.

Ljungman P, Ribaud P, Eyrich M, Grupul de lucru pentru boli infecţioase al Grupului european pentru transplant de sânge şi măduvă, şi colab: Cidofovir pentru infecţii cu adenovirus după transplantul de celule stem hematopoietice alogene: un sondaj realizat de Grupul de lucru pentru boli infecţioase al Grupului european pentru transplant de sânge şi măduvă. Transplant de măduvă osoasă 31(6):481-486, 2003. PubMed PMID: 12665844.

Cassano WF: Terapia intravenoasă cu ribavirină pentru cistita adenovirus după transplant alogen de măduvă osoasă. Transplant de măduvă osoasă 7:247-248, 1991.

Sabroe I, McHale J, Tait DR şi colab.: Tratamentul pneumoniei adenovirale cu ribavirină şi imunoglobulină intravenoasă. Thorax 50(11):1219-1220, 1995.

La Rosa AM, Champlin RE, Mirza NB şi colab.: Infecţii cu adenovirus la destinatarii adulţi de transplant de sânge şi măduvă. Clin Infect Dis 32:871-875, 2001.

Lyons A, Longfield J, Kuschner R şi colab.: Un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, al siguranţei şi imunogenităţii vaccinurilor vii, orale de tip 4 şi 7 adenovirus la adulţi. Vaccin 26:2890, 2008.

de Groot RJ, Baker SC, Baric RS şi colab.: Sindromul respirator din Orientul Mijlociu Coronavirus (MERS-CoV): Anunţul Grupului de Studiu Coronavirus. J Virol 87(14):7790-7792, 2013.

Kaye HS, Dowdle WR: Studiu seroepidemiologic al infecţiilor cu coronavirus (tulpina 229E) la o populaţie de copii. Am J Epidemiol 101:238-244, 1975.

Talbot HK, Shepherd BE, Crowe JE Jr, et al: Povara pediatrică a coronavirusurilor umane evaluată timp de douăzeci de ani. Pediatr Infect Dis J 28(8):682-687, 2009.

Hamre D, Beem M: Studii virologice ale bolilor respiratorii acute la adulţii tineri. V Infecţii cu coronavirus 229E pe parcursul a şase ani de supraveghere. Am J Epidemiol 96:94-106, 1972.

Monto AS: Coronavirus. În Evans AS, editor: Viral infections of humans, New York, 1997, Plenum Publishing, pp 211-227.

Peiris JS, Lai ST, Poon LL şi colab: Coronavirusul ca posibilă cauză a sindromului respirator acut sever. Lancet 361(9366):1319-1325, 2003.

Cauchemez S, Fraser C, Van Kerkhove MD, et al: coronavirusul sindromului respirator din Orientul Mijlociu: cuantificarea amplorii epidemiei, părtinirile de supraveghere şi transmisibilitatea. Lancet Infect Dis 14(1):50-56, 2014. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70304-9. [Epub 2013 Nov 13]; PubMed PMID: 24239323.

39a. Azhar EI, El-Kafrawy SA, Farraj SA şi colab: Dovezi pentru transmiterea de la cămilă la om a coronavirusului MERS. N Engl J Med 3 70:24992505, 2014.

39b. Perlman S, McCray PB Jr: Răspândirea de la persoană la persoană a coronavirusului MERS — o imagine în evoluţie. N Engl J Med 369:466-467,

2013.

39c. Bialek SR, Allen D, Alvarado-Ramy F, et al: Primele cazuri confirmate de infecţie cu coronavirus cu sindromul respirator din Orientul Mijlociu (MERS-CoV) în Statele Unite, informaţii actualizate despre epidemiologia infecţiei cu MERS-CoV şi îndrumări pentru public, medici şi autorităţi de sănătate publică - mai 2014. MMWR Morb Morb-6436431 2014.

Haagmans BL, Al Dhahiry SH, Reusken CB şi colab: coronavirusul sindromului respirator din Orientul Mijlociu la cămilele dromedare: o investigaţie a focarului. Lancet Infect Dis 2013. doi: 10.1016/S1473 -3099(13)70690-X.

Meyer B, Muller MA, Corman VM, et al: Antibodies against MERS coronavirus in dromedary camels, United Arab Emirates, 2003 şi 2013. Emerg Infect Dis 20(4):552-559, 2014.

Tyrrell DAJ, Bynoe ML, Hoorn B: Cultivarea virusurilor „dificile" de la pacienţi cu culturi de organe. Br Med J 1:606-610, 1968.

Fouchier RA, Kuiken T, Schutten M, et al: Etiologie: postulate Koch îndeplinite pentru virusul SARS. Nature 423(6937):240, 2003.

Peiris JS, Chu CM, Cheng VC şi colab: Progresie clinică şi încărcătură virală într-un focar comunitar de pneumonie SARS asociată cu coronavirus: un studiu prospectiv. Lancet 361(9371):1767-1772, 2003.

McIntosh K, McQuillin J Jr, Reed SE şi colab.: Diagnostic al infecţiei cu coronavirus uman prin imunofluorescenţă: metodă şi aplicare la bolile respiratorii la copiii spitalizaţi. J Med Virol 2:341346, 1978.

Bende M, Barrow I, Heptonstall J, et al: Modificări ale mucoasei nazale umane în timpul răcelilor comune cu coronavirus experimental. Acta Otolaryngol 107:262-269, 1989.

Franks TJ, Chong PY, Chui P şi colab: Patologie pulmonară a sindromului respirator acut sever (SARS): un studiu a 8 cazuri de autopsie din Singapore. Hum Pathol 34(8):743-748, 2003.

Nicholls JM, Poon LL, Lee KC şi colab: Lung pathology of fatal grave acute respiratory syndrome. Lancet 361(9371):1773-1778, 2003.

Drosten C, Gunther S, Preiser W, et al: Identificarea unui nou coronavirus la pacienţii cu sindrom respirator acut sever. [comentariu]. N Engl J Med 348(20):1967-1976, 2003.

Assiri A, McGeer A, Perl TM şi colab: Epidemia spitalicească a coronavirusului sindromului respirator din Orientul Mijlociu. N Engl J Med 369(5):407-416, 2013.

Wang JT, Chang SC: Sindrom respirator acut sever. Curr Opin Infect Dis 17:143-148, 2004.

Hon KL, Leung CW, Cheng WT şi colab: Prezentări clinice şi rezultat al sindromului respirator acut sever la copii. [comentariu]. Lancet 361(9370):1701-1703, 2003.

Memish ZA, Zumla AI, Al-Hakeem RF şi colab.: Cluster familial de infecţii cu coronavirus din sindromul respirator din Orientul Mijlociu. N Engl J Med 368(26):2487-2494, 2013.

Antonio GE, Wong KT, Hui DS şi colab.: CT cu secţiune subţire la pacienţii cu sindrom respirator acut sever după externarea din spital: experienţă preliminară. Radiologie 228(3):810-815, 2003.

Thiel V, Ivanov KA, Putics A, et al: Mecanisme şi enzime implicate în expresia genomului coronavirusului SARS. J Gen Virol 84:2305-2315, 2003.

Callow KA, Parry HG, sergent M şi colab.: Cursul în timp al răspunsului imun la infecţia experimentală cu coronavirus a omului. Epidemiol Infect 103:435-446, 1990.

Reed SE: Comportamentul izolatelor recente de coronavirus respirator uman in vitro la voluntari: dovezi de eterogenitate între tulpinile legate de 229E. J Med Virol 13:179-192, 1984.

Glansbeek HL, Haagmans BL, te Lintelo EG, et al: Efecte adverse ale IL-12 felină în timpul vaccinării ADN împotriva virusului peritonitei infecţioase feline. J Gen Virol 83(Pt 1):1-10, 2002.

Graham RL, Donaldson EF, Baric RS: Un deceniu după SARS: strategii pentru controlul coronavirusurilor emergente. Nat Rev Microbiol 11(12):836-848, 2013.

Haagmans BL, Osterhaus AD: Coronavirusurile şi terapia lor. Antiviral Res 71(2-3):397-403, 2006.

Osterhaus AD: Noi virusuri respiratorii ale oamenilor. Pediatr Infect Dis J 27(10 Suppl):S71-S74, 2008.

Wong SS, Yuen KY: Managementul infecţiilor cu coronavirus, cu referire în special la SARS. J Antimicrob Chemother 62(3):437-441, 2008.

Wu CJ, Jan JT, Chen CM şi colab: Inhibarea replicării coronavirusului sindromului respirator acut sever de către niclosamidă. Antimicrob Agents Chemother 48(7):2693-2696, 2004.

Keyaerts E, Vijgen L, Maes P şi colab: Inhibarea in vitro a coronavirusului sindromului respirator acut sever de către clorochină. Biochem Biophys Res Commun 323(1):264-268, 2004.

Amici C, Di Coro A, Ciucci A şi colab.: Indometacina are o activitate antivirală puternică împotriva coronavirusului SARS. Antivir Ther 11(8):1021-1030, 2006.

Hopkins JI, Fiander AN, Evans AS, şi colab.: Imunitatea celulelor T citotoxice la glicoproteina umană de citomegalovirus B. J Med Virol 49(2):124-131, 1996.

Quinnan GV Jr, Burns WH, Kirmani N şi colab.: limfocitele T citotoxice HLA-restricţionate sunt un răspuns imun precoce şi un mecanism de apărare important în infecţiile cu citomegalovirus. Rev Infect Dis 6:156-163, 1984.

Adler SP: Citomegalovirus şi îngrijirea copiilor. Dovezi pentru o rată crescută de infecţie în rândul lucrătorilor de zi. N Engl J Med 321:1290-1296, 1989.

Sinzger C, Grefte A, Plachter B şi colab: Fibroblastele, celulele epiteliale, celulele endoteliale şi celulele musculare netede sunt ţinte majore ale infecţiei cu citomegalovirus uman în ţesuturile pulmonare şi gastrointestinale. J Gen Virol 76(Pt 4):741-750, 1995.

Grundy JE: Aspecte virologice şi patogenetice ale infecţiei cu citomegalovirus. Rev Infect Dis 12(S7):S711-S719, 1990.

Muller CA, Hebart H, Roos A şi colab: Corelaţia pneumoniei interstiţiale cu infecţia pulmonară indusă de citomegalovirus uman şi boala grefă contra gazdă după transplantul de măduvă osoasă. Med Microbiol Immunol 184(3):115-121, 1995.

Smith MA, Sundaresan S, Mohanakumar T şi colab: Efectul dezvoltării anticorpilor la HLA şi nepotrivirea citomegalovirusului asupra supravieţuirii transplantului pulmonar şi dezvoltării sindromului bronşiolită obliterantă. J Thorac Cardiovasc Surg 116(5):812-820, 1998.

72a. Restrepo-Gualteros SM, Jaramillo-Barberi LE, Gonzalez-Santos M şi colab.: Caracterizarea infecţiei pulmonare cu citomegalovirus la copiii non-HIV infectaţi. Viruşi 6:2038-2051, 2014.

Beschorner WE, Hutchins GM, Burns WH şi colab.: Pneumonia cu citomegalovirus la pacientii cu transplant de măduvă osoasă: modele miliare şi difuze. Am Rev Respir Dis 122:107-114, 1980.

Shreeniwas R, Schulman LL, Berkmen YM şi colab.: Infecţii bronhopulmonare oportuniste după transplantul pulmonar: constatări clinice şi radiografice. Radiology 200(2):349-356, 1996.

74a. Salomon NT, Gomez DC, Perlman L şi colab.: Caracteristici clinice şi rezultate ale pneumoniei cu citomegalovirus legate de HIV. SIDA 11:319324, 1997.

Limaye AP, Kirby KA, Rubenfeld GD şi colab: Reactivarea citomegalovirusului la pacienţii imunocompetenţi în stare critică. J Am Med Assoc 300:413-422, 2008.

van den Berg AP, Klompmaker IJ, Haagsma EB, et al: Dovezi pentru o rată crescută de infecţii bacteriene la pacienţii cu transplant hepatic cu infecţie cu citomegalovirus. Clin Transplant 10(2):224-231, 1996.

Husni RN, Gordon SM, Longworth DL şi colab: Infecţia cu citomegalovirus este un factor de risc pentru aspergiloza invazivă la primitorii de transplant pulmonar. Clin Infect Dis 26(3):753-755, 1998.

Abdallah PS, Mark JBD, Merigan TC: Diagnosticul pneumoniei cu citomegalovirus la gazde compromise. Am J Med 61:326-332, 1976.

Kang EY, Patz EF Jr, Muller NL: Pneumonie cu citomegalovirus la pacienţii cu transplant: constatări CT. J Comput Assist Tomogr 20(2):295-299, 1996.

Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM şi colab: Ghid internaţional de consens privind managementul citomegalovirusului în transplantul de organe solide. Transplantation Society International CMV Consensus Group. Transplant 89(7):779-795, 2010.

Emmanuel D, Cummingham I, Jules-Elysee K, et al: Pneumonia cu citomegalovirus după transplant de măduvă osoasă tratată cu succes cu combinaţia de ganciclovir şi imunoglobulină intravenoasă în doză mare. Ann Intern Med 109:777-782, 1988.

Dykewicz C: Rezumatul ghidurilor pentru prevenirea infecţiilor oportuniste în rândul primitorilor de transplant de celule stem hematopoietice. Clin Infect Dis 33:139-144, 2001.

Akalin E, Sehgal V, Ames S şi colab.: Boala citomegalovirusului la beneficiarii de transplant cu risc ridicat, în ciuda profilaxiei cu ganciclovir sau valganciclovir. Am J Transplant 3:731-735, 2003.

Chizhikov VE, Spiropoulou CF, Morzunov SP şi colab: Caracterizare genetică completă şi analiză a izolării virusului Sin Nombre. J Virol 69(12):8132-8136, 1995.

Mackow ER, Gavrilovskaya IN: Receptorii celulari şi patogeneza hantavirusului. Curr Top Microbiol Immunol 256:91-115, 2001.

Mills JN, Johnson JM, Ksiazek TG şi colab.: Un studiu al anticorpilor hantavirus în populaţiile de mamifere mici din Parcurile Naţionale ale Statelor Unite ale Americii. Am J Trop Med Hyg 58(4):525-532, 1998.

Kallio ER, Klingstrom J, Gustafsson E, et al: Supravieţuirea prelungită a hantavirusului Puumala în afara gazdei: dovezi pentru transmiterea indirectă prin mediu. J Gen Virol 87(8):2127-2134, 2006.

Hjelle B, Glass GE: Focar de infecţie cu hantavirus în regiunea Four Corners din Statele Unite în urma oscilaţiei El Nino-sudică din 1997-1998. J Infect Dis 181:1569-1573, 2000.

Vitek CR, Breiman RF, Ksiazek TG, et al: Dovezi împotriva transmiterii de la persoană la persoană a hantavirusului la lucrătorii din domeniul sănătăţii. Clin Infect Dis 22(5):824-826, 1996.

Ferres M, Vial P Marco C, şi colab: Evaluarea prospectivă a contactelor casnice ale persoanelor cu sindrom cardiopulmonar hantavirus în Chile. J Infect Dis 195(11):1563-1571, 2007.

MacNeil A, Ksiazek TG, Rollin PE: Hantavirus pulmonary syndrome, Statele Unite ale Americii, 1993-2009. Emerg Infect Dis 17(7):1195-1201,

2011.

Fritz CL, Young JC: Perioada de incubaţie estimată pentru sindromul pulmonar cu hantavirus. Am J Trop Med Hyg 65(5):403, 2001.

Khan AS, Khabbaz RF, Armstrong LR, et al: Hantavirus pulmonary syndrome: the first 100 US cases. J Infect Dis 173(6):1297-1303,

1996.

Bhardwaj M, Nofchissey R, Goade D şi colab.: Răspunsul imun umoral în sindromul cardiopulmonar cu hantavirus. J Infect Dis 182:43-48, 2000.

Nolte KB, Feddersen RM, Foucar K, et al: Hantavirus pulmonary syndrome in the United States: o descriere patologică a unei boli cauzate de un nou agent. Hum Pathol 26(1):110-120, 1995.

Peters CJ, Khan AS: Sindromul pulmonar cu hantavirus: noua febră hemoragică americană. Clin Infect Dis 34(9):1224-1231,

2002.

Green W, Feddersen R, Yousef O, şi colab: Distribuţia tisulară a antigenului hantavirus la oameni şi şoareci de cerb infectaţi în mod natural. J Infect Dis 177(6):1696-1700, 1998.

Tuuminen T, Kekalainen E, Makela S, et al: Generarea de memorie a celulelor T CD8+ umane în infecţia cu hantavirus Puumala are loc după faza acută şi este asociată cu creşterea celulelor T de memorie CD8+ specifice EBV. J Immunol 179(3):1988-1995, 2007.

Saggioro FP Rossi MA, Duarte MI, et al: Infecţia cu hantavirus induce o miocardită tipică care poate fi responsabilă pentru depresia miocardică şi şoc în sindromul pulmonar cu hantavirus. J Infect Dis 195(10):1541-1549, 2007.

Prescott J, Ye C, Sen G şi colab.: Inducerea genelor de răspuns imun înnăscut de către hantavirusul Sin Nombre nu necesită replicare virală. J Virol 79(24):15007-15015, 2005.

Peters CJ: Sindromul pulmonar cu hantavirus în America. În Scheld WM, Craig WA, Hughes JM, editori: Emerging infections 2, Washington, DC, 1998, ASM press, pp. 17-64.

Moolenaar RL, Dalton C, Lipman HB şi colab.: Caracteristici clinice care diferenţiază sindromul pulmonar cu hantavirus de alte trei boli respiratorii acute. Clin Infect Dis 21(3):643-649,

1995.

Hjelle B, Jenison S, Torrez-Martinez N şi colab.: Detectarea rapidă şi specifică a anticorpilor virusului Sin Nombre la pacienţii cu sindrom pulmonar hantavirus printr-un test de imunoblot în bandă adecvat pentru diagnosticarea pe teren. J Clin Microbiol 35(3):600-608, 1997.

Hallin GW, Simpson SQ, Crowell RE şi colab: Manifestări cardiopulmonare ale sindromului pulmonar cu hantavirus. Crit Care Med 24(2):252-258, 1996.

Gracia F, Armien B, Simpson SQ şi colab.: Disfuncţie pulmonară convalescentă în urma sindromului pulmonar cu hantavirus în Panama şi Statele Unite. Lung 188(5):387-391, 2010.

Hopkins RO, Larson-Lohr V, Weaver LK, et al: Neuropsychological impairments after hantavirus pulmonary syndrome. J Int Neuropsychol Soc 4:190-196, 1998.

Padula PJ, Colavecchia SB, Martinez VP, et al: Diversitatea genetică, distribuţia şi caracteristicile serologice ale infecţiei cu hantavirus în cinci ţări din America de Sud. J Clin Microbiol 38(8):3029-3035,

2000.

Terajima M, Hendershot JD 3rd, Kariwa H, et al: High levels of viremia in patients with the Hantavirus pulmonary syndrome. J Infect Dis 180(6):2030-2034, 1999.

Mertz GJ, Hjelle B, Crowley M şi colab.: Diagnosticul şi tratamentul infecţiilor cu hantavirus din lumea nouă. Curr Opin Infect Dis 19(5):437-442, 2006.

Wernly JA, Dietl CA, Tabe CE, et al: Suportul de oxigenare extracorporeală a membranei îmbunătățește supraviețuirea pacienților cu sindrom cardiopulmonar Hantavirus refractar la tratamentul medical. Eur J Cardiothorac Surg 40(6):1334-1340, 2011.

Rusnak JM, Byrne WR, Chung KN şi colab.: Experienţa cu ribavirină intravenoasă în tratamentul febrei hemoragice cu sindrom renal în Coreea. Antiviral Res 81(1):68-76, 2009.

Mertz GJ, Miedzinski L, Goade D şi colab.: Studiu dublu-orb, controlat cu placebo, al ribavirinei intravenoase pentru tratamentul sindromului cardiopulmonar cu hantavirus în America de Nord. Clin Infect Dis 39(9):1307-1313, 2004.

Whitley RJ: Viruşii herpes simplex. În Fields BN, Knipe DM, Chanock RM, editori: Virology, New York, 1990, Raven Press, pp 1843-1887.

Ramsey PG, Fife KH, Hackman RC şi colab: Pneumonie cu virus Herpes simplex: caracteristici clinice, virologice şi patologice la 20 de pacienţi. Ann Intern Med 97:813-820, 1982.

Posavad CM, Koelle DM, Shaughnessy MF şi colab.: Infecţii severe cu herpes genital la persoanele infectate cu HIV cu răspunsuri ale limfocitelor T citotoxice CD8+ specifice virusului herpes simplex. Proc Natl Acad Sci USA 94(19):10289-10294, 1997. PubMed PMID: 9294203.

Legge RH, Thompson AB, Linder J şi colab.: Traheobronşită herpetică sensibilă la aciclovir. Am J Med 85:561-563, 1988.

Sherry MK, Klainer AS, Wolff M şi colab.: Traheobronşită herpetică. Ann Intern Med 109:229-233, 1988.

Hubbell C, Dominguez R, Kohl S: Pneumonita herpes simplex neonatal. Rev Infect Dis 10:431-438, 1988.

Aquino SL, Dunagan DP, Chiles C şi colab.: Herpes simplex virus 1 pneumonia: patterns on CT scans and conventional toracic radiographies. J Comput Assist Tomogr 22(5):795-800, 1998.

Engelmann I, Gottlieb J, Meier A, şi colab: Relevanţa clinică şi factorii de risc pentru traheobronşită sau pneumonie legate de HSV: rezultatele unei investigații asupra focarului. Crit Care 11(6):R110, 2007.

Ong GM, Lowry K, Mahajan S, et al: Herpes simplex tip 1 vărsare este asociată cu o supraviețuire redusă în spital la pacienții care primesc ventilație asistată într-o unitate de terapie intensivă de referință terțiară. J Med Virol 72(1):121-125, 2004.

Bruynseels P, Jorens PG, Demey HE şi colab: Virusul herpes simplex în tractul respirator al pacienţilor cu îngrijiri critice: un studiu prospectiv. Lancet 362(9395):1536-1541, 2003.

Verheij J, Groeneveld AB, Beishuizen A, et al: Herpes simplex virus tip 1 şi permeabilitatea normală a proteinelor în plămânii pacienţilor în stare critică: un caz pentru patogenitate scăzută? Critical Care 8(3):R139, 2004.

Scheithauer S, Manemann AK, Kruger S şi colab.: Impactul detectării virusului herpes simplex în probele respiratorii ale pacienţilor cu suspiciune de pneumonie virală. Infecţie 38(5):401-405, 2010.

Thompson WW, Shay DK, Weintraub E şi colab.: Mortalitatea asociată cu gripa şi virusul sincitial respirator în Statele Unite. JAMA 289(2):179-186, 2003.

Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, et al: Efectul gripei asupra spitalizărilor, vizitelor ambulatoriu şi a cursurilor de antibiotice la copii. N Engl J Med 342:225-231, 2000.

Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, et al: Gripa şi ratele de spitalizare pentru boli respiratorii în rândul sugarilor şi copiilor mici. [vezi comentarii]. N Engl J Med 342(4):232-239, 2000.

Wilson IA, Cox NJ: Baza structurală a recunoaşterii imune a hemaglutininei virusului gripal. Annu Rev Immunol 8:737-771, 1990.

Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, et al: Evoluţia şi ecologia virusurilor gripale A. Microbiol Rev 56(1):152-179, 1992.

OMS: Epidemiologia cazurilor umane confirmate de OMS de infectie cu gripa aviara A(H5N1). Înregistrare epidemiologică săptămânală 81:249-257, 2005.

Gao HN, Lu HZ, Cao B şi colab.: Constatări clinice în 111 cazuri de infecţie cu virus gripal A (H7N9). N Engl J Med 368(24):2277-2285, 2013.

Memoli MJ, Athota R, Reed S şi colab.: Istoria naturală a infecţiei gripale la gazde sever imunocompromise vs nonimmunocompromised. Clin Infect Dis 2013. [Epub înainte de tipărire]; PubMed PMID: 24186906.

Walsh JJ, Dietlein LF, Low FN şi colab.: Răspunsul bronhotraheal în gripa umană. Arch Intern Med 108:376-388, 1961.

Hers JFP, Mulder J, Masurel N, et al: Studii privind patogeneza pneumoniei cu virusul gripal la şoareci. J Pathol Bacteriol 83:207-217, 1962.

Little JW, Hall WJ, Douglas RG Jr, şi colab: Hiperreactivitatea căilor respiratorii şi disfuncţia căilor respiratorii periferice în infecţia cu gripă A. Am Rev Respir Dis 118:295-303, 1978.

Hall WJ, Douglas RG Jr, Hyde RW şi colab.: Mecanica pulmonară după infecţia necomplicată cu gripă A. Am Rev Respir Dis 113:141147, 1976.

Horner GJ, Gray FD Jr: Efectul gripei necomplicate, presupuse asupra capacităţii de difuzie a plămânului. Am Rev Respir Dis 108:866-869, 1973.

Johanson WGJ, Pierce AK, Sanford JP: Funcţia pulmonară în gripa necomplicată. Am Rev Respir Dis 100(2):141-146, 1969.

Utell MJ, Aquilina AT, Hall WJ, et al: Dezvoltarea reactivităţii căilor respiratorii la nitraţi la subiecţii cu gripă. Am Rev Respir Dis 121:233241, 1980.

Schwarzmann SW, Adler JL, Sullivan RFJ şi colab.: Pneumonie bacteriană în timpul epidemiei de gripă din Hong Kong din 1968-1969. Arch Intern Med 127:1037-1041, 1971.

Bisno AL, Griffin JP, VanEpps KA: Pneumonia şi gripa din Hong Kong: un studiu prospectiv al epidemiei din 1968-1969. Am J Med Sci 261:251-274, 1971.

Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS: Rolul predominant al pneumoniei bacteriene ca cauză de deces în gripa pandemică: implicaţii pentru pregătirea pentru gripă pandemică. J Infect Dis 198:962-970, 2008.

Bhat N, Wright JG, Broder KR, et al: Decese asociate cu gripă în rândul copiilor din Statele Unite, 2003-2004. N Engl J Med 353(24):2559-2567, 2005.

Louie JK, Acosta M, Samuel MC şi colab.: Un factor de risc nou pentru un virus nou: obezitatea şi gripa pandemică A (H1N1) din 2009. Clin Infect Dis 52:301-312, 2011.

Kwong JC, Campitelli L, Rosella LC: Obezitatea şi spitalizările respiratorii în timpul sezonului de gripă în Ontario Canada: un studiu de cohortă. Clin Infect Dis 53:413-421, 2011.

Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, et al: Pandemic 2009 gripal A(H1N1) virus illness among gravide women in the United States. JAMA 303:1517-1525, 2010.

Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ şi colab.: Gripa severă H1N1 2009 la femeile însărcinate şi postpartum din California. N Engl J Med 362:27-35, 2010.

147a. Chartrand C, Leeflang MM, Minion J şi colab.: Precizia testelor rapide de diagnosticare a gripei: o meta-analiză. Ann Intern Med 156:500511, 2012.

Chan KH, Maldeis N, Pope W, et al: Evaluarea testului Directigen FluA+B pentru diagnosticarea rapidă a infecţiilor cu virusul gripal de tip A şi B. J Clin Microbiol 40(5):1675-1680, 2002.

148a. Munro SB, Kuypers J, Jerome KR: Comparaţia unui test PCR multiplex în timp real cu un test Luminex multiplex pentru detectarea virusului gripal. J Clin Microbiol 51:1124-1129, 2013.

Harper SA, Bradley JS, Englund JA şi colab.: Gripa sezonieră la adulţi şi copii - diagnostic, tratament, chimioprofilaxie şi gestionarea focarelor instituţionale: Ghid de practică clinică ale Societăţii de Boli Infecţioase din America. Clin Infect Dis 48:10031032, 2009.

Newton DW, Mellen CF, Baxter BD şi colab: Strategie de screening practică şi sensibilă pentru detectarea virusului gripal. J Clin Microbiol 40(11):4353-4356, 2002.

Murphy DR, Strunk RC: Administrarea în siguranţă a vaccinului antigripal la copiii astmatici hipersensibili la proteinele din ou. J Pediatr 106(6):931-933, 1985.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Prevenirea şi controlul gripei sezoniere cu vaccinuri. Recomandările Comitetului Consultativ pentru Practici de Imunizare-Statele Unite ale Americii, 2013-2014. MMWR Recomm Rep 62(RR-07):1-43, 2013. Eroare în: MMWR Recomm Rep 62(45):906, 2013. PubMed PMID: 24048214.

Edwards KM, Dupont WD, Westrich MK şi colab.: Un studiu controlat randomizat de vaccinuri adaptate la frig şi inactivate pentru prevenirea bolii gripale A. J Infect Dis 169(1):68-76, 1994.

Neuzil KM, Dupont WD, Wright PF şi colab.: Eficacitatea vaccinurilor inactivate şi adaptate la frig împotriva infecției gripale A, 1985 până în 1990: experienţa pediatrică. Pediatr Infect Dis J 20:733-740, 2001.

Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, şi colab.: Eficacitatea vaccinării antigripale la persoanele în vârstă. Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. J Am Med Assoc 272(16):1956-1961, 1994.

Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J şi colab.: Eficacitatea vaccinului intranazal trivalent trivalent, adaptat la frig, atenuat la copii. N Engl J Med 358:1405-1412, 1998.

Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM şi colab.: Eficacitatea vaccinării cu vaccin viu atenuat, adaptat la frig, trivalent, intranazal cu virus gripal împotriva unei variante (A/Sydney) care nu este conţinută în vaccin. J Pediatr 136(2):168-175, 2000.

Nichol KL, Mendelman PM, Mallon KP şi colab.: Eficacitatea vaccinului cu virus gripal intranazal viu, atenuat la adulţi sănătoşi, care lucrează: un studiu controlat randomizat. JAMA 282(2):137-144, 1999.

Vesikari T, Karvonen A, Korhonen T, et al: Un studiu randomizat, dublu-orb al siguranţei, transmisibilităţii şi stabilităţii fenotipice şi genotipice a vaccinului cu virus gripal adaptat la frig. Pediatr Infect Dis J 25:590-597, 2006.

Belshe RB, Edwards KM, Vesikari T, şi colab: Vaccin viu atenuat versus inactivat gripal la sugari şi copii mici. N Engl J Med 356(7):685-696, 2007.

Ohmit SE, Victor JC, Rotthoff JR şi colab.: Prevenirea gripei cu deriva antigenică prin vaccinuri inactivate şi vii atenuate. N Engl J Med 355(24):2513-2522, 2006.

Wang Z, Tobler S, Roayaei J, şi colab: Vaccinuri gripale vii atenuate sau inactivate şi întâlniri medicale pentru bolile respiratorii în rândul personalului militar american. JAMA 301:945-953, 2009.

Corti D, Lanzavecchia A: Anticorpi antivirali de neutralizare larg. Annu Rev Immunol 31:705-742, 2013. doi: 10.1146/annurev- immunol-032712-095916. [Epub 2013 16 ianuarie]; Recenzie. PubMed PMID: 23330954.

Laursen NS, Wilson IA: Anticorpi de neutralizare larg împotriva virusurilor gripale. Antiviral Res 98(3):476-483, 2013. doi: 10.1016/j.antiviral.2013.03.021. [Epub 2013 Apr 9]; PubMed PMID: 23583287.

Burton DR, Poignard P, Stanfield RL şi colab.: Anticorpii de neutralizare larg prezintă noi perspective pentru a contracara virusurile foarte diverse din punct de vedere antigenic. Science 337(6091):183-186, 2012. doi: 10.1126/ science.1225416. Recenzie. PubMed PMID: 22798606; PubMed Central PMCID: PMC3600854.

Shiraishi K, Mitamura K, Sakai Y, et al: Frecvenţa ridicată a virusurilor rezistente care adăpostesc diferite mutaţii la copiii trataţi cu amantadină cu gripă. J Infect Dis 188(57-61):2003.

Boivin G, Goyette N, Bernatchez H: Excreţia prelungită a unei cvasi-specii de virus gripal rezistent la amantadină după încetarea terapiei antivirale la un pacient imunocompromis. Clin Infect Dis 34(5):E23-E25, 2002.

Bright RA, Medina MJ, Xu X şi colab.: Incidenţa rezistenţei la adamantan printre virusurile gripei A (H3N2) izolate la nivel mondial din 1994 până în 2005: un motiv de îngrijorare. The Lancet 366(9492):1175-1181, 2005.

Hill G, Cihlar T, Oo C, et al: Oseltamivirul medicament antigripal prezintă un potenţial scăzut de a induce interacţiuni farmacocinetice medicamentoase prin corelarea secreţiei renale a studiilor in vivo şi in vitro. Drug Metab Dispos 30(1):13-19, 2002.

Kaiser L, Wat C, Mills T, et al: Impactul tratamentului cu oseltamivir asupra complicaţiilor şi spitalizărilor ale tractului respirator inferior legate de gripă. Arch Intern Med 163(14):1667-1672, 2003.

170a. Kimberlin DW, Acosta EP, Prichard MN şi colab.: Farmacocinetica oseltamivirului, dozarea şi rezistenţa la copiii cu vârsta <2 ani cu gripă. J Infect Dis 207(5):709-720, 2013.

Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS şi colab.: Tratamentul oral cu oseltamivir al gripei la copii. Pediatr Infect Dis J 20(2):127-133,

2001.

Lalezari J, Campion K, Keene O, et al: Zanamivir pentru tratamentul infecţiei gripale A şi B la pacienţii cu risc ridicat: o analiză comună a studiilor controlate randomizate. Arch Intern Med 161(2):212-217, 2001.

Hernan MA, Lipsitch M: Oseltamivir şi riscul de complicaţii ale tractului respirator inferior la pacienţii cu simptome de gripă: o meta-analiză a unsprezece studii clinice randomizate. Clin Infect Dis 53:277-279, 2011.

Hiba V, Chowers M, Levi-Vinograd I şi colab.: Beneficiul tratamentului precoce cu oseltamivir la pacienţii spitalizaţi cu gripă A (H1N1) documentată din 2009: studiu de cohortă retrospectiv. J Antimicrob Che- mother 66:1150-1155, 2011.

Rodriguez A, Dia E, Martin-Loeches I, şi colab: Impactul tratamentului precoce cu oseltamivir asupra rezultatului la pacienţii critici cu gripă pandemică din 2009 A. J Antimicrob Chemother 66:1140-1149, 2011.

Louie JK, Yang S, Acosta M, et al: Tratamentul cu inhibitori de neuraminidază pentru pacienţii critici cu gripă A (H1N1)pdm09. Clin Infect Dis 55:1198-1204, 2012.

Piedra PA, Schulman KL, Blumentals WA: Efectele oseltamivirului asupra complicaţiilor legate de gripă la copiii cu afecţiuni medicale cronice. Pediatrie 124:170-178, 2009.

Gubareva LV, Bethell R, Hart GJ şi colab.: Caracterizarea mutanţilor gripei A selectaţi cu inhibitorul de neuramindază 4-guanidino-Neu5Ac2en. J Virol 70(3):1818-1827, 1996.

Gubareva LV, Robinson MJ, Bethell RC şi colab.: Mutaţii catalitice şi cadru în site-ul activ neuraminidază al virusurilor gripale care sunt rezistente la 4-guanidino-neu5ac2en. J Virol 71(5):3385-3390, 1997.

Moscona A: Rezistenţa la oseltamivir – dezactivând apărarea împotriva gripei. NEngl J Med 353:2633-2636, 2005.

McKimm-Breschkin JL, Sahasrabudhe A, Blick TJ şi colab.: Mutaţiile unui reziduu conservat în site-ul activ al neuraminidazei virusului gripal scade sensibilitatea la inhibitorii derivaţi de neu5acen. J Virol 72(3):2456-2462, 1998.

Goto H, Bethell RC, Kawaoka Y: Mutaţii care afectează sensibilitatea neuraminidazei virusului gripal la acidul 4-guanidino-2,4-dideoxi-2,3-dehidro-N-acetilneuraminic. Virologie 238:265-272,

1997.

Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, et al: Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. Lancet 364(9436):759-765, 2004.

Ives JA, Carr JA, Mendel DB şi colab.: Mutaţia H274Y în situsul activ al neuraminidazei gripei A/H1N1 după tratamentul cu oseltamivir fosfat lasă virusul grav compromis atât in vitro, cât şi in vivo. Antiviral Res 55(2):307-317, 2002.

Tatsuo H, Ono N, Tanaka K şi colab.: SLAM (CDw150) este un receptor celular pentru virusul rujeolei. Nature 406:893-897, 2000.

Nussbaum O, Broder CC, Moss B şi colab: Interacţiuni funcţionale şi structurale între hemaglutinina virusului rujeolic şi CD46. J Virol 69(6):3341-3349, 1995.

Black FL: Pojar. În Evans AS, editor: Viral infections in humans, ed 3, New York, 1989, Plenum Publishing, pp 451-469.

Chen RT, Goldbaum GM, Wassilak SGF şi colab.: Un focar exploziv de rujeolă într-o populaţie foarte vaccinată. Am J Epidemiol 129:173-182, 1989.

Griffin DE, Ward BJ, Jauregui E şi colab.: Activitatea celulelor ucigaşe naturale în timpul rujeolei. Clin Exper Immunol 81:218-224, 1990.

Rall GF: Virusul rujeolei 1998-2002: progres şi controversă. Annu Rev Microbiol 57:343-367, 2003.

Gremillion DH, Crawford GE: Pneumonia rujeolă la adulţii tineri: o analiză a 106 cazuri. Am J Med 71:539-542, 1981.

Kaplan LJ, Daum RS, Smaron M şi colab.: Rujeola severă la pacienţii imunocompromişi. J Am Med Assoc 267(9):1237-1241, 1992.

Atmar RJ, Englund JA, Hammill H: Complicaţiile rujeolei în timpul sarcinii. Clin Infect Dis 14:217-226, 1992.

Krasinski K, Borkowsky W: Imunitatea împotriva rujeolei la copiii infectaţi cu imunodeficienţă umană, virus. JAMA 261:2512-2516,

1989.

Flick JA: Rujeola predispune cu adevărat la tuberculoză? Am Rev Respir Dis 114:257-265, 1976.

Hall WJ, Hall CB: Rujeola atipică la adolescenţi: evaluarea funcţiei clinice şi pulmonare. Ann Intern Med 90:882-886, 1979.

Nadel S, McGann K, Hodinka RL şi colab.: Pneumonie cu celule gigantice rujeolă la un copil cu infecţie cu virusul imunodeficienţei umane. Pediatr Infect Dis J 10(7):542-544, 1991.

Hussey GD, Klein M: Un studiu randomizat, controlat al vitaminei A la copiii cu rujeolă severă. N Engl J Med 323:160-164, 1990.

De Serres G, Markowski F, Toth E şi colab.: Cea mai mare epidemie de rujeolă din America de Nord într-un deceniu-Quebec, Canada, 2011: contribuţia susceptibilităţii, serendipităţii şi evenimentelor de supraîmprăştiere. J Infect Dis 207(6):990-998, 2013.

Rota JS, Hickman CJ, Sowers SB, et al: Două studii de caz de rujeolă modificată la medicii vaccinaţi expuşi la cazuri primare de rujeolă: risc ridicat de infecţie, dar risc scăzut de transmitere. J Infect Dis 204(Suppl 1):S559-S563, 2011.

Madsen KM, Hviid A, Vestergaard M, et al: Un studiu bazat pe populaţie al vaccinării împotriva rujeolei, oreionului şi rubeolei şi autismului. [vezi comentariul]. N Engl J Med 347(19):1477-1482, 2002.

Wilson K, Mills E, Ross C şi colab.: Asociaţia tulburărilor din spectrul autist şi vaccinul împotriva rujeolei, oreionului şi rubeolei: o revizuire sistematică a dovezilor epidemiologice actuale [vezi comentariul]. Arch Pediatr Adolesc Med 157(7):628-634, 2003.

202 a. Gastanaduy PA, Redd SB, Fiebelkorn AP şi colab; Division of Viral Disease, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, CDC: Pojar — Statele Unite, 1 ianuarie-23 mai 2014. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 63(22):496-499, 2014.

van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J şi colab.: Un pneumovirus uman recent descoperit, izolat de la copiii mici cu boală a tractului respirator. Nat Med 7(6):719-724, 2001.

Biacchesi S, Skiadopoulos MH, Boivin G şi colab.: Diversitatea genetică între subgrupurile metapneumovirusului uman. Virologie 315(1):1-9,

2003.

Boivin G, Abed Y, Pelletier G, et al: Caracteristici virologice şi manifestări clinice asociate cu metapneumovirusul uman: un nou paramixovirus responsabil de infecţiile acute ale tractului respirator la toate grupele de vârstă. J Infect Dis 186(9):1330-1334, 2002.

Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ şi colab: Metapneumovirus uman şi boala tractului respirator inferior la sugari şi copii altfel sănătoşi. N Engl J Med 350(5):443-450, 2004.

Boivin G, De Serres G, Cote S, et al: Human metapneumovirus infecties in hospitalized children. Emerg Infect Dis 9(6):634-640, 2003.

Williams JV Edwards KM, Weinberg GA, et al: Incidenţa populaţiei a infecţiei cu metapneumovirus uman în rândul copiilor spitalizaţi. J Infect Dis 201(12):1890-1898, 2010.

Edwards KM, Zhu Y, Griffin MR şi colab: Povara infecţiei cu metapneumovirus uman la copiii mici. N Engl J Med 368(7):633-643, 2013.

Lambert SB, Allen KM, Druce JD şi colab.: Epidemiologia comunitară a metapneumovirusului uman, a coronavirusului uman NL63 şi a altor virusuri respiratorii la copii sănătoşi de vârstă preşcolară folosind specimene colectate de părinţi. Pediatrie 120(4):e929-e93 7, 2007.

Falsey AR, Erdman D, Anderson LJ şi colab.: Infecţii cu metapneumovirus uman la adulţii tineri şi vârstnici. J Infect Dis 187(5):785-790, 2003.

Osbourn M, McPhie KA, Ratnamohan VM şi colab: Focar de infecţie cu metapneumovirus uman într-o unitate rezidenţială de îngrijire a vârstnicilor. Commun Dis Intell 33(1):38-40, 2009.

Liao RS, Appelgate DM, Pelz RK: Un focar de infecţie severă a tractului respirator din cauza metapneumovirusului uman într-o unitate de îngrijire pe termen lung pentru bătrâni din Oregon. J Clin Virol 53(2):171-173, 2012.

Debur MC, Vidal LR, Stroparo E, et al: Human metapneumovirus infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. Transpl Infect Dis 12(2):173-179, 2010.

Egli A, Bucher C, Dumoulin A, et al: Human metapneumovirus infection after allogenic hematopoietic stem cell transplantation. Infecţie 40(6):677-684, 2012.

Greensill J, McNamara PS, Dove W şi colab.: Metapneumovirus uman în bronşiolita cu virus respirator sinciţial sever. Emerg Infect Dis 9(3):372-375, 2003.

Semple MG, Cowell A, Dove W şi colab: Infecţia dublă a sugarilor cu metapneumovirus uman şi virusul sinciţial respirator uman este puternic asociată cu bronşiolita severă. J Infect Dis 191(3):382-386, 2005.

Chan PK, Tam JS, Lam CW şi colab.: Detectarea metapneumovirusului uman la pacienţii cu sindrom respirator acut sever. Emerg Infect Dis 9(9):1058-1063, 2003.

van den Hoogen BG, van Doornum GJ, Fockens JC, et al: Prevalenţa şi simptomele clinice ale infecţiei cu metapneumovirus uman la pacienţii spitalizaţi. J Infect Dis 188(10):1571-1577, 2003.

Esper F, Boucher D, Weibel C, şi colab.: Infecţia cu metapneumovirus uman în Statele Unite: manifestări clinice asociate cu o infecţie respiratorie recent emergentă la copii. Pediatrie 111(6 Pt 1):1407-1410, 2003.

Hopkins P, McNeil K, Kermeen F şi colab: Metapneumovirus uman la beneficiarii de transplant pulmonar şi comparaţie cu virusul sinciţial respirator. Am J Resp Crit Care Med 178(8):876-881, 2008.

Gerna G, Vitulo P Rovida F şi colab: Impactul metapneumovirusului uman şi al citomegalovirusului uman faţă de alte virusuri respiratorii asupra infecţiilor tractului respirator inferior ale primitorilor de transplant pulmonar. J Med Virol 78(3):408-416, 2006.

Jartti T, van den Hoogen B, Garofalo RP, et al: Metapneumovirus and acute wheezing in children. Lancet 360(9343):1393-1394, 2002.

Douville RN, Bastien N, Li Y şi colab.: Metapneumovirusul uman provoacă răspunsuri slabe de memorie IFN-gamma în comparaţie cu virusul sincitial respirator. J Immunol 176(10):5848-5855, 2006.

224a. Dabisch-Ruthe M, Vollmer T, Adams O şi colab.: Comparaţie a trei teste PCR multiplex pentru detectarea infecţiilor virale respiratorii:

evaluarea testului rapid panel de virus respirator xTAG, testul RespiFinder 19 și testul RespiFinder SMART 22. BMC Infect Dis 12:163,

2012.

224b. Mahony JB, Petrich A, Smieja M: Diagnosticul molecular al infecțiilor cu virus respirator. Crit Rev Clin Lab Sci 48:217-249, 2011.

224c. Rand KH, Rampersaud H, Houck HJ: Comparație a două metode multiplex pentru detectarea virusurilor respiratorii: FilmArray RP și xTAG RVP J Clin Microbiol 49(7):2449-2453, 2011.

224d. Babady NE, Mead P, Stiles J și colab.: Comparație între testul Luminex xTAG RVP Fast și testul Idaho Technology FilmArray RP pentru detectarea virusurilor respiratorii la pacienții pediatrici la un spital de cancer. J Clin Microbiol 50(7):2282-2288, 2012.

Wyde PR, Chetty SN, Jewell AM și colab.: Comparație a inhibării metapneumovirusului uman și a virusului sincițial respirator de către ribavirină și globulina serică imună in vitro. Antiviral Res 60(1):51-59, 2003.

Shahda S, Carlos WG, Kiel PJ și colab.: Metapneumovirusul uman: o serie de cazuri și o revizuire a literaturii. Transpl Infect Dis 13(3):324- 328, 2011.

Fry AM, Curns AT, Harbour K și colab.: Tendințe sezoniere ale infecțiilor virale cu parainfluenza umană: Statele Unite, 1990-2004. Clin Infect Dis 43(8):1016-1022, 2006.

Weinberg GA, Hall CB, Iwane MK și colab.: Infecția cu virusul parainfluenza a copiilor mici: estimări ale sarcinii de spitalizare bazate pe populație. J Pediatr 154(5):694-699, 2009.

Hall CB, Geiman JM, Breese BB, et al: Parainfluenza viral infecties in children: corelation of shedding with clinical manifestations. J Pediatr 91:194-198, 1977.

Muchmore HG, Parkinson AJ, Humphries JE, et al: Persistent parainfluenza virus shedding during isolation at the South Pole. Nature 289:187-189, 1981.

Fishaut M, Tubergen D, McIntosh K: Infecții virale respiratorii fatale prelungite la copiii cu tulburări ale imunității mediate celular. Pediatr Res 13:447, 1979.

Downham MAPS, Gardner PS, McQuillin J, et al: Rolul virusurilor respiratorii în mortalitatea infantilă. Br Med J 1:235-239, 1975.

Volovitz B, Faden H, Ogra PL: Eliberarea de leucotriene C4 în tractul respirator în timpul infecției virale acute. J Pediatr 112:218-222, 1988.

Anon: Infecții cu parainfluenza la vârstnici 1976-1982. Can Med Assoc J 287(6405):1619, 1983.

Dignan F, Alvares C, Riley U, et al: Parainfluenza tip 3 infectie post transplant de celule stem: prevalenţă ridicată, dar mortalitate scăzută. J Hosp Infect 63(4):452-458, 2006.

Jalal H, Bibby DF, Bennett J şi colab.: Investigaţii moleculare ale unui focar de virus parainfluenza tip 3 şi infecţii cu virusul sinciţial respirator într-o unitate de hematologie. J Clin Microbiol 45(6):1690-1696, 2007.

Stankova J, Carret AS, Moore D şi colab.: Terapie pe termen lung cu ribavirină aerosolizată pentru infecţia tractului respirator cu virusul parainfluenza 3 la un copil cu imunodeficienţă combinată severă. [vezi comentariul]. Pediatr Transplant 11(2):209-213, 2007.

Wendt CH, Weisdorf DJ, Jordan MC şi colab: Infecţie respiratorie cu virus parainfluenza după transplant de măduvă osoasă. N Engl J Med 326:921-926, 1992.

Park SY, Sung H, Park KT, et al: Parainfluenza virus 3 pneumonia in a kidney transplant recipient. Transpl Infect Dis 11(4):333-336, 2009.

Drozd DR, Limaye AP, Moss RB, et al: DAS181 tratamentul pneumoniei severe de tip 3 parainfluenza la un pacient cu transplant pulmonar. Transpl Infect Dis 15(1):E28-E32, 2013.

240a. Chalkias S, Mackenzie MR, Gay C şi colab.: tratamentul DAS181 al pacienţilor cu transplant de celule stem hematopoietice cu boală pulmonară cu virus parainfluenza care necesită ventilaţie mecanică. Transpl Infect Dis 16(1):141-144, 2014.

Hall CR, Walsh EE, Schnabel KC şi colab.: Apariţia grupelor A şi B a virusului sinciţial respirator peste 15 ani: caracteristici epidemiologice şi clinice asociate la copiii spitalizaţi şi ambulatori. J Infect Dis 162:1283-1290, 1990.

Walsh EE, McConnochie KM, Long CE şi colab: Severitatea infecţiei cu virusul sinciţial respirator este legată de tulpina virusului. J Infect Dis 175:814-820, 1997.

Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK şi colab.: Povara infecţiei cu virusul sinciţial respirator la copiii mici. N Engl J Med 360(6):588-598, 2009.

Hall CB, Walsh EE, Long CE şi colab.: Imunitatea şi frecvenţa reinfectării cu virusul sinciţial respirator. J Infect Dis 163:693698, 1991.

Falsey A, Hennessey PA, Formica MA şi colab: Respiratory Syncytial Virus la vârstnici şi adulţi cu risc ridicat. N Engl J Med 352:1749-1759, 2005.

Hall CG, Geiman JM, Biggar R şi colab: Infecţii cu virusul sinciţial respirator în cadrul familiilor. N Engl J Med 294:414-419, 1976.

Wohl MEB, Chernick V: Bronşiolită. Am Rev Respir Dis 118:759781, 1978.

Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD şi colab.: Factori de risc pentru bolile respiratorii inferioare asociate cu virusul respirator sinciţial în primul an de viaţă. Am J Epidemiol 133:1135-1151, 1991.

Piedra PA, Jewell AM, Cron SG şi colab: Corelates of immunity to respiratory syncytial virus (RSV) associated-spitalization: stabilirea nivelurilor minime de protecţie ale anticorpilor de neutralizare a serului. Vaccin 21(24):3479-3482, 2003.

Khushalani NI, Bakri FG, Wentling D şi colab.: Infecţia cu virusul sincitial respirator în perioada de transplant de măduvă osoasă tardivă: raportul a trei cazuri şi revizuirea. Transplant de măduvă osoasă 27(10):1071-1073, 2001.

Machado CM, Boas LS, Mendes AV, et al: Rate scăzute de mortalitate legate de infecţiile cu virus respirator după transplantul de măduvă osoasă. Transplant de măduvă osoasă 31(8):695-700, 2003.

King JC Jr: Viruşii respiratori comunitari la persoanele cu infecţie cu virusul imunodeficienţei umane. Am J Med 102(3A):19-24, discuţie 25-16, 1997.

McConnochie KM, Roghmann KJ: Fumatul parental, prezenţa fraţilor mai mari şi antecedentele familiale de astm cresc riscul de bronşiolită. Am J Dis Child 140:806-812, 1986.

Simpson W, Hacking PM, Court SDM, et al: The radiological findngs in respiratory syncytial virus infecties in children II. Corelarea categoriilor radiologice cu constatările clinice şi virologice. Pediatr Radiol 2:155-162, 1974.

Hall CB, Hall WJ, Speers DM: Manifestări clinice şi fiziologice ale bronşiolitei şi pneumoniei: rezultatul virusului sinciţial respirator. Am J Dis Child 133:798-802, 1979.

Hall CB, Hall WJ, Gala CL şi colab: Studiu prospectiv pe termen lung la copii după infecţia cu virusul sinciţial respirator. J Pediatr 105:358364, 1984.

Falsey AR, Cunningham CK, Barker WH şi colab: Infecţii cu virusul sincitial respirator şi virusul gripal A la vârstnicii spitalizaţi. J Infect Dis 172:389-394, 1995.

Sethi S, Murphy TF: Infecţia în patogeneza şi cursul bolii pulmonare obstructive cronice. N Engl J Med 359(22):2355-2365, 2008.

Walsh EE, Peterson DR, Kalkanoglu AE şi colab.: Extinderea virală şi răspunsurile imune la infecţia cu virusul sinciţial respirator la adulţii în vârstă. J Infect Dis 207(9):1424-1432, 2013.

Barnes SD, Leclair JM, Forman MS şi colab.: Comparaţie între tehnicile de perie nazală şi aspiraţie nazofaringiană în obţinerea de specimene pentru detectarea antigenului viral sinciţial respirator prin imunofluorescenţă. Pediatr Infect Dis J 8(9):598-601, 1989.

Englund JA, Piedra PA, Jewell A şi colab.: Diagnosticul rapid al infecţiilor cu virus respirator sinciţial la adulţii imunocompromişi. J Clin Microbiol 34(7):1649-1653, 1996.

Academia Americană de Pediatrie: Virusul sinciţial respirator. În Peter G, editor: 1997 Red Book: raport al comitetului pentru boli infecţioase, ed 24, Elkgrove Village, IL, 1997, Academia Americană de Pediatrie, pp 443-447.

Chakrabarti S, Collingham KE, Holder K şi colab: Terapia preventivă cu ribavirină orală a infecţiilor cu paramixovirus după transplantul de celule stem hematopoietice: un studiu pilot. Transplant de măduvă osoasă 28:759763, 2001.

Chemaly RF, Torres HA, Munsell MF şi colab.: Un studiu randomizat adaptiv al unui program de dozare intermitentă a ribavirinei aerosolizate la pacienţii cu cancer şi infecţie cu virusul sinciţial respirator. J Infect Dis 206(9):1367-1371, 2012.

Small TN, Casson A, Malak SF şi colab.: Infecţia cu virus respirator sinciţial după transplantul de celule stem hematopoietice. Transplant de măduvă osoasă 29:321-32 7, 2002.

Boeckh M, Berrey MM, Bowden RA şi colab.: Evaluarea de fază I a palivizumab al anticorpului monoclonal specific virusului respirator sinciţial la primitorii de transplanturi de celule stem hematopoietice. J Infect Dis 184:350-354, 2001.

Lee FE, Walsh EE, Falsey AR: Efectul utilizării steroizilor la adulţii spitalizaţi cu boală asociată cu virusul sinciţial respirator. Cufă 140:1155-1161, 2011.

Fulginiti VA, Eller JJ, Sieber OF, et al: Respiratory virus immunization. I. Un studiu pe teren a două vaccinuri inactivate cu virus respirator: an

vaccin cu virus parainfluenza trivalent apos şi un vaccin cu virus respirator sinciţial precipitat cu alaun. Am J Epidemiol 89:435-448, 1969.

Polack FP, Teng MN, Collins PL şi colab.: Un rol pentru complexele imune în boala îmbunătăţită a virusului respirator sinciţial. J Exp Med 196(6):859-865, 2002.

2 70. Delgado MF, Coviello S, Monsalvo AC, şi colab.: Lipsa maturizării afinităţii anticorpilor din cauza stimulării slabe a receptorului Toll-like duce la ameliorarea bolii cu virusul sinciţial respirator. Nat Med 15(1):34-41, 2009.

2 71. Waris ME, Tsou C, Erdman DD şi colab.: Infecţia cu virus respirator sincţial la şoareci BALB/c imunizaţi anterior cu virus inactivat cu formalină induce un răspuns inflamator pulmonar îmbunătăţit cu un model predominant de citokine asemănătoare Th2. J Virol 70(5):2852-2860,

PubMed PMID: 862 7759.

2 72. Johnson S, Oliver C, Prince GA şi colab.: Dezvoltarea unui anticorp monoclonal umanizat (MEDI-493) cu activitate puternică in vitro şi in vivo împotriva virusului sincitial respirator. J Infect Dis 176:12151224, 1997.

2 73. Grupul de studiu IMpact-RSV: Palivizumab, un anticorp monoclonal umanizat al virusului respirator sinciţial, reduce spitalizarea din cauza infecţiei cu virusul respirator sinciţial la sugarii cu risc ridicat. Pediatrie 102(3):531-537, 1998.

2 74. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, et al: Profilaxia palivizumab reduce spitalizarea din cauza virusului respirator sinciţial la copiii mici cu boală cardiacă congenitală semnificativă hemodinamic. J Pediatr 143(4):532-540, 2003.

2 75. Diagnosticul şi managementul bronşiolitei. Pediatrie 118(4):1774- 1793, 2006.

2 76. Gala CL, Hall CB, Schnabel KC, et al: The use of eye-nose goggles to control nosocomial respiratory syncytial virus infectie. JAMA 256:2706-2708, 1986.

2 77. McIntyre CL, Knowles NJ, Simmonds P: Propuneri pentru clasificarea speciilor de rinovirus uman A, B şi C în tipuri atribuite genotipic. J Gen Virol 94(Pt 8):1791-1806, 2013.

2 78. Rossman MG, Arnold E, Erickson JW, et al: Structura unui virus al răcelii umane comune şi relaţia funcţională cu alte picornavirusuri. Nature 317:145-153, 1985.

2 79. Uncapher CR, DeWitt CM, Colonno RJ: Familiile de receptori de grup major şi minor conţin toate serotipurile de rinovirus uman, cu excepţia unuia. Virology 180(2):814-817, 1991.

Hofer F, Gruenberger M, Kowalski H şi colab: Membrii familiei de receptori de lipoproteine cu densitate joasă mediază intrarea unui virus al răcelii de grup minor. Proc Nat Acad Sci 91:1839-1842, 1994.

Turner RB, Hendley JO, Gwaltney JM Jr: Eliminarea celulelor epiteiliale ciliate infectate în răceli cu rinovirus. J Infect Dis 145(6):849-853, 1982.

Arruda E, Boyle TR, Winther B şi colab: Localizarea replicării rinovirusului uman în tractul respirator superior prin hibridizare in situ. J Infect Dis 171:1329-1333, 1995.

Igarashi Y, Skoner DP Doyle WJ, şi colab: Analiza secreţiilor nazale în timpul infecţiilor respiratorii superioare experimentale cu rinovirus. J Allergy Clin Immunol 92(5):722-731, 1993.

Rees GL, Eccles R: Dureri în gât în urma provocării nazale şi orofaringe cu bradikinină. Acta Otolaryngol 114(3):311-314,

1994.

Turner RB, Weingand KW, Hwa-Chyon Y, şi colab: Asociere între concentraţia de interleukin-8 în secreţiile nazale şi severitatea simptomelor răcelilor experimentale cu rinovirus. Clin Infect Dis 26:840846, 1998.

Okamoto Y, Kudo K, Ishikawa K, şi colab: Prezenţa secvenţelor genomice ale virusului sinciţial respirator în fluidul urechii medii şi relaţia sa cu expresia citokinelor şi a moleculelor de adeziune celulară. J Infect Dis 168:1277-1281, 1993.

Doyle WJ, Casselbrant ML, Li-Korotky HS şi colab.: Genotipul interleukinei 6 -174 C/C prezice o boală mai mare a rinovirusului. J Infect Dis 201(2):199-206, 2010.

Nokso-Koivisto J, Raty R, Blomqvist S, et al: Prezenţa virusurilor specifice în fluidele urechii medii şi secreţiile respiratorii ale copiilor mici cu otită medie acută. J Med Virol 72:241-248, 2004.

Lamson D, Renwick N, Kapoor V, et al: MassTag polimerază-detecţie reacţie în lanţ a agenţilor patogeni respiratori, inclusiv un nou genotip de rinovirus, care a provocat o boală asemănătoare gripei în statul New York în perioada 2004-2005. J Infect Dis 194(10):1398-1402, 2006.

Pitkaranta A, Arruda E, Malmberg H şi colab.: Detectarea rinovirusului în periajul sinusal al pacienţilor cu sinuzită acută dobândită în comunitate prin revers transcription-PCR. J Clin Microbiol 35(7):1791-1793, 1997.

Gwaltney JM Jr, Phillips CD, Miller RD şi colab.: Studiu tomografic computerizat al răcelii comune. N Engl J Med 330(1):25-30, 1994.

Louie JK, Roy-Burman A, Guardia-Labar L, et al: Rhinovirus asociat cu infecţii severe ale tractului respirator inferior la copii. Pediatr Infect Dis J 28(4):33 7-339, 2009.

Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR şi colab.: Efectul interacţiunilor dintre infecţia bacteriană şi rinovirală a căilor respiratorii inferioare în exacerbările BPOC [vezi comentariul]. Cufăr 129(2):317-324, 2006.

Friedlander SL, Busse WW: Rolul rinovirusului în exacerbările astmului. J Allergy Clin Immunol 116(2):267-273, 2005.

Miller EK, Lu X, Erdman D şi colab.: Spitalizări asociate cu rinovirus la copiii mici. J Infect Dis 195:773-781, 2007.

Ison MG, Hayden FG, Kaiser L şi colab.: Infecţii cu rinovirus la receptorii de transplant de celule stem hematopoietice cu pneumonie. Clin Infect Dis 36:1139-1143, 2003.

Kaiser L, Aubert JD, Pache JC şi colab: Infecţia cronică cu rinovirus la beneficiarii de transplant pulmonar [vezi comentariul]. Am J Resp Crit Care Med 174(12):1392-1399, 2006.

Parodie R, Rabella N, Martino R şi colab.: Infecţii ale tractului respirator superior şi inferior cu enterovirus uman şi rinovirus la pacienţii adulţi cu malignităţi hematologice. Am J Hematol 82(9):807-811, 2007.

Turner RB, Fuls JL, Rodgers ND şi colab.: Un studiu randomizat privind eficacitatea dezinfectării mâinilor pentru prevenirea infecţiei cu rinovirus. Clin Infect Dis 54(10):1422-1426, 2012.

Longfield JN, Winn RE, Gibson RL şi colab.: Focare de varicelă la recruţii armatei din Puerto Rico. Arch Intern Med 150:970-973, 1990.

Jura E, Chadwick EG, Josephs SH şi colab.: Infecţii cu virus varicella-zoster la copiii infectaţi cu virusul imunodeficienţei umane. Pediatr Infect J 8:586-590, 1989.

Mohsen AH, McKendrick M: Pneumonia cu varicelă la adulţi. Eur Respir J 21:886-891, 2003.

Raider L: Calcificare în pneumonia varicela. Cufăr 60:504507, 1971.

Zerboni L, Nader S, Aoki K şi colab.: Analiza persistenţei imunităţii umorale şi celulare la copiii şi adulţii imunizaţi cu vaccinul varicelei. J Infect Dis 177(6):1701-1704, 1998.

Gershon AA, LaRussa P, Steinberg S: Vaccinul împotriva varicelei. Studii clinice la indivizi imunocompromişi. Infect Dis Clin North Am 10(3):583-594, 1996.

CDC: Prevenirea Varicelei: Recomandări ale Comitetului Consultativ pentru Practica Imunizării (ACIP). MMWR 56(RR-4):1-38, 2007.

Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR şi colab.: Un vaccin pentru a preveni herpesul zoster şi nevralgia postherpetică la adulţii în vârstă. N Engl J Med 352(22):2271-2284, 2005.

CDC: Prevenirea herpesului zoster: Recomandări ale Comitetului consultativ pentru practicile de imunizare (ACIP). MMWR 57(RR-5):1-23, 2008.

Dunkle LM, Arvin AM, Whitley RJ şi colab.: Un studiu controlat de aciclovir pentru varicela la copiii normali. N Engl J Med 325:15391544, 1991.

Carcao MD, Lau RC, Gupta A şi colab.: Utilizarea secvenţială a aciclovirului intravenos şi oral în terapia varicelei la copiii imunocompromişi. Pediatr Infect Dis J 17(7):626-631, 1998.

Beutner KR, Friedman DJ, Forszpaniak C şi colab.: Valaciclovir în comparaţie cu aciclovir pentru terapia îmbunătăţită pentru herpes zoster la adulţii imunocompetenţi. Agenţi antimicrobi Chemother 39(7):1546-1553,

1995.

Haake DA, Zakowski PC, Haake DL şi colab.: Tratament precoce cu aciclovir pentru pneumonia varicela la adulţi altfel sănătoşi: studiu retrospectiv controlat şi revizuire. Rev Infect Dis 12(5):788-798,

1990.

33 PNEUMONIA BACTERIANĂ ŞI ABSCESUL PULMONAR

dr. ANTONI TORRES • dr. dr. ROSARIO MENENDEZ •

RICHARD G. WUNDERINK, MD, PhD

Tehnici de diagnostic invazive

Diagnostic diferenţial

ABORDAREA TERAPEUTICĂ A PNEUMONIEI

Evaluarea severităţii

Selectarea agenţilor antimicrobieni Ajustări în terapia antimicrobiană

CAUZE COMUNE DE PIOGENĂ

PNEUMONIE

Streptococcus pneumoniae (pneumonie pneumococică)

Alţi streptococi

Haemophilus influenzae

Mycoplasma pneumoniae

Chlamydophila pneumoniae

Staphylococcus aureus

Pneumonie bacilară gram-negativă

Legionella

Bacteriile anaerobe

PNEUMONIE NE RĂSPUNS/ ESECUŢIA TRATAMENTULUI

Cauze Infecţioase

Cauze neinfecţioase

Evaluare diagnostică

Studii microbiologice

Managementul terapeutic

ABSCES PULMONAR

PREVENIREA PNEUMONIEI

Vaccinuri

Renunţarea la fumat

O versiune extinsă a acestui capitol este disponibilă online la ExpertConsult.

INTRODUCERE

Pneumonia dobândită în comunitate (PAC) este o boală respiratorie infecţioasă frecventă.1 Deşi mulţi pacienţi cu NAC pot fi trataţi în ambulatoriu, mortalitatea prin NAC la cei care necesită spitalizare variază de la 5% la 15% şi creşte la 20% până la 50% la pacienţii care necesită îngrijire în unitatea de terapie intensivă (UTI). Pneumonia dobândită în spital (HAP) este a doua cea mai frecventă şi cea mai frecventă infecţie nosocomială fatală.

Un diagnostic clinic de pneumonie poate fi stabilit de obicei pe baza semnelor, simptomelor şi radiografiilor toracice, deşi distincţia CAP sau HAP de afecţiuni precum insuficienţa cardiacă congestivă, embolia pulmonară şi pneumonia prin aspiraţie chimică este uneori dificilă. Definirea unui agent etiologic este, de asemenea, o provocare. Deşi este necesară terapia empirică timpurie, este importantă identificarea agentului patogen cauzal la pacienţii care necesită spitalizare, atât pentru a confirma oportunitatea terapiei, cât şi pentru a reduce utilizarea inutilă a antimicrobienilor.

Diagnosticul şi gestionarea pneumoniei au devenit mai complexe din cauza numărului tot mai mare de persoane în vârstă şi comorbid, debilitate, instituţionalizate şi imunodeprimate, a gamei diverse de microorganisme care provoacă pneumonia şi a creşterii rezistenţei antimicrobiene.

PATOFIZIOLOGIE ŞI PATOGENEZĂ

Aspiraţia secreţiilor orofaringiene sau nazofaringiene este principalul mecanism de contaminare a căilor respiratorii inferioare de către bacterii. În timp ce o persoană este trează, reflexele glotale împiedică aspiraţia; în timpul somnului, 50% dintre persoanele normale aspiră volume mici de secreţii faringiene. Deoarece secreţiile orofaringiene pot conţine 107 până la 1011 microorganisme pe mililitru, aspiraţia de doar 0,001 ml poate transporta mai mult de 100.000 de bacterii.

Orofaringele indivizilor sănătoşi este colonizat de diverse microorganisme care variază în potenţiala virulenţă. Capacitatea microorganismelor de a coloniza orofaringe şi de a provoca infecţii ale tractului respirator inferior este determinată parţial de interacţiunea adezinelor microbiene specifice cu receptorii celulari. De exemplu, Streptococcus pneumoniae, care conţine aderenţe multiple2, se leagă de receptorul pentru factorul de activare a trombocitelor de pe celulele epiteliale, iar această interacţiune este îmbunătăţită de fumul de ţigară, infecţia cu virusuri respiratorii şi particulele poluante din aer,3-5 toate acestea fiind legate de risc crescut de pneumonie pneumococică. De asemenea, Staphylococcus aureus exprimă adezine multiple care leagă proteinele matricei extracelulare ale gazdei.6,7 Patogenii bacterieni gram-negativi posedă, de asemenea, adezine specifice, dintre care multe formează structuri macromoleculare, denumite pili. Klebsiella pneumoniae exploatează două pili distincte pentru a adera la celulele epiteliale: pili de tip 1 se leagă de diverse molecule ţintă gazdă cu resturi de manoză expuse şi pili de tip 3 interacţionează cu proteinele matricei extracelulare.8

Mai multe mecanisme din căile respiratorii împiedică aderenţa şi colonizarea de către potenţiali agenţi patogeni bacterieni.

CAUZE MAI MAI COMUNE DE PNEUMONIE

Actinomicoza

Chlamydophilapsittaci (fost Chlamydia psittaci) - psitacoză

Coxiella burnetii—Q Fever

Nocardioza

Melioidoza (Burkholderia pseudomallei)

Rhodococcus equi

Antraxul pulmonar (Bacillus anthracis)

Tularemia (Francisella tularensis)

Ciuma (Yersinia pestis)

Moraxella catarrhalis

Neisseria meningitidis

Pasteurella multocida

Tabelul 33-1 Cauze frecvente ale pneumoniei dobândite în comunitate la pacienţii care nu necesită spitalizare

Mycoplasma pneumoniae Streptococcus pneumoniae Chlamydophila pneumoniae Haemophilus influenzae Virusuri respiratorii

*Organismele sunt enumerate în ordinea generală a frecvenţei.

Celulele epiteliale respiratorii sintetizează şi secretă peptide, numite defensine şi catelicidine, care posedă activitate antimicrobiană cu spectru larg9. În căile respiratorii distale şi alveolele, surfactantul pulmonar proteinele A şi C pot inhiba legarea bacteriilor de celulele gazdă şi, de asemenea, promovează fagocitoza bacteriilor selectate10,11. A [IgA]), previne, de asemenea, colonizarea orofaringelui. În plus faţă de protecţia oferită de factorii gazdă, microbiota căilor aeriene superioare poate modula susceptibilitatea la agenţi patogeni, aşa cum indică dovezile că terapia antimicrobiană cu spectru larg predispune la colonizare şi infecţie. Efectele microbiotei operează prin competiţie pentru locurile de legare sau resursele nutriţionale sau prin modularea expresiei unor molecule specifice de apărare a gazdei.12-15 Interacţiunile dintre virulenţa şi cantitatea de microorganisme aspirate sau inhalate şi răspunsurile imune înnăscute şi adaptative ale individului determină dacă se dezvoltă pneumonia.16

Ca alternativă la aspiraţia bacteriilor din căile respiratorii superioare, Mycoplasma pneumoniae, speciile Chlamydophila, Coxiella burnetii, Legionella şi Mycobacterium tuberculosis intră în tractul respirator inferior prin inhalare. Pneumonia prin inhalare se datorează cel mai adesea microorganismelor care supravieţuiesc suspendate în aer pentru perioade prelungite, sunt prezente în nuclee de picături mai mici de 5 pm şi sunt capabile să se sustragă răspunsurilor imune înnăscute.

EPIDEMIOLOGIE

PNEUMONIA DOBÂNĂTĂ COMUNITARĂ

Incidenţa adevărată a CAP este incertă, deoarece boala nu este raportabilă şi doar 20% până la 50% dintre pacienţi necesită spitalizare. Estimările incidenţei PAC variază de la 2 la 15 cazuri la 1000 de persoane pe an, cu rate substanţial mai mari la adulţii în vârstă.17

Deşi severitatea bolii este influenţată de vârsta pacientului şi de prezenţa şi tipul stărilor coexistente18-21, severitatea bolii este, de asemenea, legată de agentul patogen. M. pneumoniae, S. pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae, Haemophilus influenzae şi virusurile sunt cauze ale CAP uşoare (Tabelul 33-1), în timp ce S. pneumoniae, M. pneumoniae şi H. influenzae pot provoca CAP suficient de severă pentru a justifica

spitalizarea (Tabelul 33-2)21. CAP care necesită îngrijiri de terapie intensivă) includ S. pneumoniae, bacili enterici gramnegativi, S. aureus, Legionella pneumophila, M. pneumoniae, H. influenzae şi virusurile respiratorii (Tabelul 33-3).21-25 Până la 20% din episoadele severe de CAP sunt cauzate de infecţia polimicrobiană. Chiar dacă procedurile de diagnosticare extinse-

Tabelul 33-2 Cauze frecvente ale pneumoniei dobândite în comunitate la pacienţii care necesită spitalizare*

Streptococcus pneumoniae

Mycoplasma pneumoniae

Chlamydophila pneumoniae

Haemophilus influenzae

Staphylococcus aureus

Infecţii mixte

Bacili gram negativi enterici

Aspiraţie (anaerobi)

Virusuri respiratorii

*Specii Legionella *Organismele sunt enumerate în ordinea generală a frecvenţei.*

Tabelul 33-3 Cauze frecvente ale pneumoniei severe dobândite în comunitate*1

Streptococcus pneumoniae

Bacili gram negativi enterici

Staphylococcus aureus

Specia Legionella

Mycoplasma pneumoniae

Virusuri respiratorii

Pseudomonas aeruginosa (frecvenţa relativă determinată de prezenţa sau absenţa unor factori de risc specifici) frecvenţa şi severitatea pneumoniei.32 Incidenţa anuală a CAP la adulţii vârstnici neinstituţionalizaţi este estimată între 18 şi 44 la 1000 comparativ cu 4,7 până la 11,6 la 1000 în populaţia generală, deşi adulţii mai în vârstă sunt expuşi în mod deosebit317. pneumonie, ei au, de asemenea, rate crescute de pneumonie din cauza streptococilor de grup B, Moraxella catarrhalis, H. influenzae, L. pneumophila, bacili gram negativi, C. pneumoniae şi infecţii polimicrobiene.17,24,34. decât în populaţiile mai tinere. La

pacienţii cu vârsta peste 80 de ani, există o incidenţă mai mare a pneumoniei de aspiraţie şi o incidenţă mai mică a infecţiei cu specii de Legionella decât la pacienţii mai tineri.35

Obiceiuri personale

Consumul de alcool este un factor de risc important pentru CAP din cauza potenţialului său de a afecta nivelul de conştienţă, crescând astfel riscul de aspiraţie a conţinutului orofaringian. În plus, au fost raportate diverse efecte ale alcoolismului asupra imunităţii înnăscute şi adaptive, care pot contribui la creşterea riscului. Alcoolismul s-a dovedit a fi un factor de risc independent pentru creşterea ratei şi severităţii pneumoniei, în special cea datorată S. pneumoniae.36,37 Această predispoziţie persistă la câteva luni după încetarea consumului de alcool37.

Fumatul este unul dintre cei mai importanţi factori de risc pentru CAP şi este asociat cu o frecvenţă crescută a CAP din cauza S. pneumoniae, L. pneumophila şi gripă.38 Fumatul modifică transportul mucociliar şi apărarea umorală şi celulară, afectează celulele epiteliale şi creşte aderenţa S. pneumoniae şi H. influenzae la epiteliul orofaringian4.

Comorbidităţi

Cea mai frecventă comorbiditate asociată cu CAP este BPOC. Pacienţii cu BPOC prezintă un risc crescut de NAC, datorită modificărilor apărării mecanice şi celulare care permit colonizarea bacteriană a căilor respiratorii inferioare. Pacienţii cu BPOC severă (volum expirator forţat în 1 secundă < 30% din prognozat) şi bronşiectazie au un risc crescut de pneumonie cauzată de H. influenzae şi P aeruginosa.38 La pacienţii cu BPOC trataţi cu corticosteroizi orali pe perioade lungi, riscul de infecţie cu specia Aspergillus este crescut39.

Pneumonia rămâne cauza majoră de morbiditate şi mortalitate la pacienţii cu fibroză chistică. În timpul primului deceniu de viaţă, S. aureus şi H. influenzae netipificabil sunt cei mai frecventi agenţi patogeni, deşi P. aeruginosa este ocazional izolat la sugari. Până la vârsta de 18 ani, 80% dintre pacienţii cu fibroză chistică poartă P aeruginosa şi 3,5% poartă Burkholderia cepacia.40 Stenotrophomonas maltophilia, Achromobacter xylosoxidans şi micobacteriile netuberculoase sunt agenţi patogeni emergenti în această populaţie.41

Alte comorbidităţi asociate cu rate crescute de CAP şi mortalitate ulterioară includ insuficienţa cardiacă congestivă, bolile cronice ale rinichilor sau ficatului, cancerul, diabetul, demenţa, bolile cerebrovasculare şi imunodeficienţe (de exemplu, neutropenie, boli limfoproliferative, deficienţe de imunoglobuline şi infecţie cu virusul imunodeficienţei umane [HIV]).

Consideraţii geografice şi ocupaţionale

Factorii geografici, calendarul sezonier, istoricul călătoriilor şi expunerile profesionale sau neobişnuite modifică riscul diferitelor etiologii microbiene ale CAP. De exemplu, o frecvenţă crescută a S. pneumoniae se găseşte la soldaţi, pictori şi mineri de aur din Africa de Sud. Burkholderia pseudomallei (melioidoza) este endemică în tropicele rurale.45 Expunerea la

păsări de companie sau munca la o fermă de păsări de curte (în special curcan) sau la o fabrică de procesare creşte riscul de psitacoză (Chlamydophila psittaci), în timp ce contactul cu cai sau alte mamifere mari, inclusiv bovine, porcine, oi sau caprine, creşte expunerea la rhodococcus, caprine. Contactul cu rozătoare sugerează posibilitatea infecţiei cu Yersinia pestis (ciumă) în zonele rurale de sud-vestul Statelor Unite46 şi Francisella tularensis (tularemie) în zonele rurale din Arkansas sau Nantucket, Massachusetts.47 Expunerea la oi, câini şi pisici ar trebui să determine evaluarea pentru Coxiella burnetii (febra Q).48 pneumoniae şi H. influenzae în lunile de iarnă. Pneumonia care provoacă sindromul respirator acut sever (SARS) din cauza unui coronavirus a apărut sub formă epidemică în Asia de Sud-Est,49,50 şi un alt coronavirus provoacă sindromul respirator din Orientul Mijlociu (MERS). În cele din urmă, agenţii infecţioşi care provoacă antraxul, tularemia şi ciuma pot fi utilizaţi în scopuri de bioterorism sau război biologic şi pot provoca infecţii ale tractului respirator inferior.51,52.

PNEUMONIE DOBÂNĂTĂ SPITALARĂ (NOSOCOMIALĂ).

HAP cu debut precoce (<5 zile de spitalizare) se datorează cel mai adesea microorganismelor care sunt, de asemenea, asociate cu CAP, cum ar fi S. pneumoniae, H. influenzae şi anaerobii. HAP cu debut tardiv (>5 zile de spitalizare) este cauzată în principal de MRSA, bacili enterici gram negativi, P. aeruginosa, nefermentanţi precum Acinetobacter baumannii şi S. maltophilia şi infecţii polimicrobiene.53 Factorii care cresc riscul de HAP includ expunerea la antibiotice, bătrâneţea, comorbidităţile severe ale colonizării, sub depresiune, colonizarea severă a substaţiunii. microorganisme virulente, afecţiuni care favorizează aspiraţia pulmonară sau inhibă tusea (de exemplu, chirurgie toracoabdominală, intubaţie endotraheală, inserarea sondei nazogastrice, poziţie în decubit dorsal) şi expunerea la echipamente respiratorii contaminate. Un studiu recent sugerează că microorganismele multirezistente sunt mai frecvente în HAP cu debut precoce decât se credea iniţial54 şi că factorii de risc pentru pneumonia cu debut precoce ar trebui reevaluaţi.

PNEUMONIE ASOCIATĂ ÎN SĂNĂTATE

Îngrijirea sănătăţii reflectă acum un continuum cu multe servicii tradiţionale de spitalizare oferite în ambulatoriu. Medicii clasifică adesea noile infecţii la astfel de subiecţi drept „dobândite în comunitate". Cu toate acestea, aceste infecţii asociate asistenţei medicale au o epidemiologie unică mai mult asemănătoare cu cea a infecţiilor dobândite în spital, iar acest lucru a dus la recunoaşterea pneumoniei dobândite în asistenţa medicală (HCAP) ca o entitate separată de către Societatea Americană de Torac (ATS) şi Societatea de Boli Infecţioase din America (IDSA). cele mai frecvente microorganisme asociate. În comparaţie cu CAP, pacienţii cu HCAP au o boală mai severă, o mortalitate mai mare, o durată mai mare de spitalizare şi un cost mai mare al îngrijirii.55

PREZENTARE CLINICĂ

Pneumonia se caracterizează prin prezenţa febrei, a stării generale de bine alterate şi a simptomelor respiratorii, cum ar fi tuse (90%), producţia de spută (66%), dispnee (66%), durere pleuritică (50%) şi hemoptizie (15%). La pacienţii în vârstă şi imunocompromişi, semnele şi simptomele infecţiei pulmonare pot fi atenuate şi umbrite de plângeri nespecifice. Temperatura mai mare de 38,5°C sau însoţită de frisoane nu trebuie niciodată atribuită bronşitei fără examinarea unei radiografii toracice.

Ocazional, există o istorie „clasică", precum cea a pacientului cu infecţie pneumococică care prezintă un debut brusc de rigoare urmată de dureri toracice pleuritice, dispnee şi tuse cu spută ruginită. În mod similar, un pacient cu pneumonie Legionella se poate plânge în principal de diaree, febră, dureri de cap, confuzie şi mialgie. Pentru infecţia cu M. pneumoniae, pot fi prezente manifestări extrapulmonare precum miringita, encefalita, uveita, irita şi miocardita. Cu toate acestea, doar rareori istoricul clinic sugerează în mod clar un diagnostic etiologic specific.

Informaţiile obţinute din istoricul clinic şi din examenul fizic nu sunt suficiente pentru a confirma diagnosticul de pneumonie. Un diagnostic definitiv necesită găsirea unei noi opacităţi pe radiografia toracică.

La pacienţii mai în vârstă, în special cei cu comorbidităţi multiple, pneumonia se poate prezenta cu slăbiciune generală, scăderea apetitului, stare mentală alterată, incontinenţă sau decompensare din cauza bolii de bază. Prezenţa tahipneei poate preceda cu 1 până la 2 zile alte semne de pneumonie. Tahicardia este un alt semn iniţial comun, dar este mai puţin frecventă şi specifică decât tahipneea. Febra este absentă la 30% până la 40% dintre pacienţii în vârstă. Datorită lipsei simptomelor specifice, diagnosticul de CAP este frecvent întârziat la adulţii în vârstă.17,34 Pacienţii vârstnici cu pneumonie care prezintă stare psihică alterată fără febră pot întârzia administrarea antibioticelor cu mai mult de 4 ore de la sosire; această întârziere creşte mortalitatea.56

PNEUMONIE TIPICĂ VERSUS ATIPICĂ

Împărţirea CAP în sindroame tipice şi atipice a fost folosită pentru a prezice agenţii patogeni probabili şi pentru a selecta terapia empirică adecvată.18-21 Tabloul clinic al CAP „tipic" este cel al bolii cauzate în mod caracteristic de bacterii precum S. pneumoniae, H. influenzae şi K. pneumoniae. Prezentarea iniţială este frecvent acută, cu un frison intens. Este prezentă tuse productivă, iar sputa este purulentă sau sângeroasă. Durerea pleuritică poate sugera S. pneumoniae. Examenul fizic dezvăluie constatări tipice de consolidare pulmonară (vezi capitolul 16). Analizele de sânge arată leucocitoză cu neutrofilie şi prezenţa formelor de bandă în majoritatea cazurilor. Radiografia toracică evidenţiază consolidarea lobară cu bronhograme aeriene (fig. 33-1).

Figura 33-1 Pneumonie pneumococică cu consolidare lobară.

În schimb, sindromul de debut treptat al febrei, tuse neproductivă şi un număr relativ normal de globule albe la un pacient fără un agent patogen bacterian uşor de demonstrat a fost numit „pneumonie atipică”. Frecvent, plângerile sistemice sunt mai proeminente decât cele respiratorii. Sindromul atipic este caracteristic infecţiilor cu agenţi patogeni precum M. pneumoniae, speciile Chlamydophila, C. burnetii şi viruşi. Cu toate acestea, mai multe studii, inclusiv unul care a inclus pacienţi cu CAP uşoară trataţi în ambulatoriu,57 au constatat că nici simptomele clinice, nici manifestările radiografice nu sunt suficient de sensibile sau specifice pentru a ghida tratamentul cu antibiotice dirijate de patogen împotriva microorganismelor „tipice” versus „atipice”. CAP.18-2158

EVALUAREA PACIENTULUI

EVALUARE CLINICĂ

Constatările clinice care diferenţiază cel mai bine CAP de alte infecţii acute ale tractului respirator sunt tusea, febra, tahipneea, tahicardia şi trosniturile pulmonare; CAP este prezentă la 20% până la 50% dintre persoanele care au toți cei cinci factori.59 Semnele specifice de consolidare pulmonară sunt prezente în doar o treime din cazurile care necesită spitalizare şi sunt frecvent absente la pacienţii mai puţin bolnavi. La începutul evoluţiei bolii, durerea şi tusea pot fi absente, iar examenul fizic poate fi normal, altfel decât pentru febră. La pacienţii vârstnici debili, manifestările clinice vagi ale pneumoniei sunt frecvente şi prezenţa febrei fără sursă aparentă, mai ales atunci când este însoţită de confuzie sau tahipnee, justifică obţinerea unei radiografii toracice.

Indicii pentru diagnosticul etiologic se pot afla în afara tractului respirator. Bradicardia în raport cu cantitatea de febră (pulsul ar trebui să crească cu 10 bătăi/min/°C de creştere a temperaturii) a fost asociată cu pneumonia datorată Legionella, C. psittaci, Mycoplasma sau F tularensis. Infecţia cu M. pneumoniae poate prezenta manifestări extrapulmonare, inclusiv artralgie, limfadenopatie cervicală, miringită buloasă, diaree, mialgie, miocardită, hepatită, greață, pericardită şi vărsături. în timp ce leziunile de ecthyma gangrenosum sunt cel mai adesea observate cu infecţia cu P aeruginosa. În cele din urmă, examinatorul trebuie să caute prezenţa complicaţiilor cum ar fi revărsatul pleural, pericardita, endocardita, artrita şi implicarea sistemului nervos central, care pot necesita proceduri de diagnostic suplimentare şi, potenţial, o schimbare a terapiei.61

EVALUARE DE LABORATOR

Odată ce pacientul este suspectat de pneumonie, studiile de laborator ar trebui să includă numărătoarea celulelor sanguine, măsurători ale glicemiei şi electroliţilor şi pulsoximetrie sau analize ale gazelor din sângele arterial.18-21 Aceste date oferă o bază pentru luarea deciziilor cu privire la necesitatea spitalizării. Incidenta crescuta a CAP la persoanele infectate cu HIV ofera o justificare suplimentara pentru testarea HIV, in special la pacientii fara alti factori de risc pentru CAP.

Leucocitoza marcată cu deplasare spre stânga este mai des întâlnită la infecţiile cauzate de S. pneumoniae, H. influenzae şi bacili gram-negativi decât cu M. pneumoniae, speciile

Chlamydophila, Coxiella sau cauzele nebacteriene ale pneumoniei. Leucopenia poate fi observată cu pneumonie pneumococică sau bacilar gram-negativă copleşitoare. Nivelul seric al proteinei C reactive şi viteza de sedimentare a eritrocitelor sunt crescute la valori mai mari cu pneumoniile bacteriene decât cele virale. Trombocitopenia şi trombocitoza sunt asociate cu o severitate mai mare a pneumoniei şi o mortalitate mai mare.

Procalcitonina (PCT), un precursor al calcitoninei, este prezentă la concentraţii crescute în sângele persoanelor cu infecţii bacteriene, iar testele PCT au fost utilizate pentru a evalua severitatea, prognosticul şi evoluţia pneumoniei. în comparaţie cu un algoritm bazat pe ghiduri, a dezvăluit rezultate primare echivalente ale tratamentului infecţiilor tractului respirator inferior, dar strategia ghidată de PCT a dus la o expunere şi durata reduse la antibiotice, mai puţine efecte adverse ale tratamentului cu antibiotice şi o durată mai scurtă a şederii.64

EVALUARE RADIOGRAFICĂ

Evaluarea radiografică este necesară pentru a stabili prezenţa pneumoniei, deoarece nu există o combinaţie de date istorice, constatări fizice sau rezultate de laborator care să confirme în mod fiabil diagnosticul.18,21,59,65 Limitările radiografiei toracice includ variabilitatea interobservator şi specificitatea suboptimă, în special la pacienţii cu sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS, 21). emfizem, bule sau anomalii structurale ale plămânului, care pot prezenta modificări radiografice întârziate sau subtile; (2) pacienţi obezi, la care poate fi dificil să discerneţi existenţa pneumoniei; şi (3) pacienţi cu infecţie foarte precoce, deshidratare severă sau granulocitopenie profundă. Tomografia computerizată (CT) a toracelui oferă un mijloc mai sensibil de detectare a anomaliilor radiografice minore.59 Cu toate acestea, tomograful toracic nu este recomandat pentru pacienţii cu suspiciune de pneumonie care au o radiografie toracică aparent normală.21

Deşi mai multe modele radiografice au fost asociate cu pneumonia cauzată de microorganisme specifice, prezenţa unui anumit model nu este o metodă sigură de diagnosticare a unui anumit agent patogen. În schimb, un model mixt (boală alveolară şi interstiţială (eFig. 33-2) se observă mai frecvent în pneumoniile atipice. Pneumonia care complică aspiraţia (frecvent de la anaerobi) (eFig. 33-3) implică cel mai adesea segmentul superior al lobului inferior drept sau segmentul posterior al lobului superior drept, sau ambele din lobul superior drept în curs de dezvoltare, cât şi din lobul corespondent, cât şi din lobul stâng. însămânţarea hematogenă apare adesea ca opacităţi multiple rotunjite, mici, uneori cu cavităţi, cu predominanţă bazală, unde distribuţia fluxului sanguin este cea mai mare. Demonstrarea unui abces pulmonar (eFig. 33-4), cavitaţie sau pneumonie necrozantă sugerează infecţia cu anaerobi, S. aureus, streptococcus gram-frecvent însoţeşte pneumonia; dimensiunea revărsatului pleural pe radiografia toracică ajută la determinarea dacă trebuie efectuată toracenteză.

EVALUARE MICROBIOLOGICĂ

Identificarea microorganismului infectant facilitează utilizarea terapiei specifice în locul agenţilor antimicrobieni cu spectru larg inutil. Deşi utilitatea examinării sputei este dezbătută (vezi mai târziu), la pacienţii internaţi pentru NAC trebuie obţinut lichid pleural (dacă este prezent) şi două seturi de hemoculturi. Rezultatele optime ale culturii necesită ca probe să fie obţinute înainte de iniţierea terapiei antimicrobiene. Probele de spută trebuie colectate, transportate şi procesate cu atenţie pentru a optimiza recuperarea agenţilor patogeni bacterieni comuni. Aceste recomandări sunt rezumate în Tabelele 33-4 şi 33-5.

Examinarea sputei

Examinarea microscopică a sputei expectorate este cea mai uşoară şi mai rapidă metodă de evaluare a microbiologiei infecţiilor tractului respirator inferior. O mostră validă de sputa expectorată poate fi obţinută la aproximativ 40% dintre pacienţii internaţi cu CAP. Atunci când se interpretează culturile de spută, este esenţial să se asigure că conţinutul orofaringian nu contaminează în mod nejustificat specimenele. Prezenţa a mai mult de 10 celule epiteliale scuamoase pe câmp de putere redusă (x100 de mărire) indică o contaminare orofaringiană excesivă şi specimenul trebuie aruncat deoarece nu este reprezentativ pentru mediul pulmonar.18 Un specimen cu puţine celule scuamoase sau deloc

Tabelul 33-4 Evaluare microbiologică recomandată la pacienţii cu pneumonie dobândită în comunitate

PACIENȚI CARE NU NECESIT SPITALIZARE

Nici unul*

PACIENȚI CARE NECESIT SPITALIZARE

Două seturi de hemoculturi (obţinute înainte de antibiotice)

Colorație Gram şi cultura unei probe valide de spută

Test antigen urinar pentru detectarea Legionella pneumophila (în zonele endemice sau în timpul focarelor)

Colorare pentru bacili acido-rezistenţi şi cultura sputei (dacă tuberculoza este sugerată de istoricul clinic sau de constatările radiologice)

Colorarea fungică şi cultura sputei şi serologiile fungice (dacă infecţia cu o micoză endemică este sugerată de istoricul clinic sau de constatările radiologice)

Examinarea sputei pentru Pneumocystis jirovecii (dacă este sugerat de istoricul clinic sau de constatările radiologice)

Teste de amplificare a acidului nucleic pentru Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae, Chlamydophila psittaci, Coxiella burnetii, specii de Legionella şi virusuri respiratorii (în zone endemice sau în timpul focarelor)

Cultura şi evaluarea microscopică a lichidului pleural (dacă este prezent un lichid semnificativ)

TESTELE SUPLIMENTARE PENTRU PACIENȚII CARE NECESIT TRATAMENT ÎN URTI

Colorație Gram şi cultură a probelor aspirate endotraheale sau obţinute bronhoscopic folosind o perie pentru eşantion protejată sau BAL

Alte proceduri ca şi pentru alţi pacienţi internaţi

* Colorația Gram şi cultura trebuie luate în considerare cu tărie la pacienţii cu factori de risc pentru infecția cu un organism rezistent la antimicrobiene sau cu un agent patogen neobişnuit.

BAL, lavaj bronhoalveolar; UTI, unitate de terapie intensivă.

Tabelul 33-5 Evaluare microbiologică recomandată în

Pacienţi cu pneumonie dobândită în spital

Două seturi de hemoculturi

Colorație Gram şi cultura unei probe valide de spută*

Test antigen urinar pentru detectarea Legionella pneumophila (în zonele endemice sau în timpul focarelor)

Tabelul 33-6 Indicaţii clinice pentru teste mai extinse în pneumonia dobândită în comunitate

Internarea la terapie intensivă

Eşecul terapiei cu antibiotice în ambulatoriu

Cavităţi radiografice

leucopenie

Abuz activ de alcool

Boală hepatică cronică severă

Boală pulmonară obstructivă/structurală severă

Asplenia

Călătorii recente (în ultimele 2 săptămâni)

Rezultat pozitiv Legionella UAT

Rezultat UAT pneumococic pozitiv

Revărsat pleural

UAT, test antigen urinar.

De la Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A: Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia. Clin Infect Dis 44(Suppl 2):S27-S72, 2007.

barbatii nu coroboreaza prezenta acestor bacterii. În sputa colorată Gram de bună calitate, prezenţa unui singur morfotip de bacterie sau a unui morfotip preponderent (>90%) este considerată diagnostică. În absenţa unei colorații Gram informative, valoarea predictivă a culturii sputei este foarte scăzută.

Cele mai recente ghiduri IDSA/ATS58 recomandă obţinerea unei probe de sputa pentru coloraţia Gram şi cultură la pacienţii spitalizaţi cu indicaţiile clinice enumerate în Tabelul 33-6, dar sunt opţionale pentru pacienţii fără aceste condiţii.

Pentru pacienţii cu HAP sau pneumonie asociată ventilatorului (VAP), gama de agenţi patogeni potenţiali este atât de largă şi modelele de susceptibilitate la antimicrobiene atât de diverse încât măsurile de diagnosticare viguroase sunt justificate. La pacientii ventilati, echivalentul sputei este aspiratul endotraheal pentru care criteriile de valabilitate sunt aceleasi cu cele pentru spute. Deşi coloraţia Gram şi culturile calitative ale aspiratelor endotraheale au o sensibilitate excelentă, ele au o specificitate slabă.70 Culturile cantitative ale probelor de aspirat endotraheal pot ajuta la distingerea colonizării de infecţie. Cu toate acestea, au existat dificultăţi în alegerea unui prag cantitativ pentru VAP; unii au ales să ia în considerare o gamă de culturi cantitative, de la 10 la 10 CFU/ml, mai degrabă decât o singură limită.71

Unii agenţi bacterieni ai pneumoniei nu pot fi cultivaţi pe medii de laborator convenţionale. De exemplu, Legionella necesită agar cu extract de drojdie de cărbune tamponat pentru izolare, în timp ce recuperarea speciilor de Chlamydophila şi C. burnetii necesită cultura în linii celulare de mamifere. Atunci când este necesar, probele pot fi trimise la laboratoare specializate sau de referinţă pentru proceduri adecvate. Cultura anumitor agenţi ai pneumoniei bacteriene prezintă riscuri majore de sănătate pentru lucrătorii de laborator (de exemplu, F tularensis, Bacillus anthracis, C. burnetii). Specimenele suspectate că găzduiesc unul dintre aceşti agenţi trebuie tratate cu atenţie într-o hotă de siguranţă biologică, iar izolarea agenţilor patogeni ar trebui rezervată laboratoarelor specializate.

Culturi de sânge şi lichid pleural

Deşi randamentul total al hemoculturii este mai mic de 20% la pacienţii internaţi pentru CAP, o cultură pozitivă de sânge sau lichid pleural stabileşte diagnosticul etiologic de pneumonie.72,73 Nu este surprinzător, rata bacteriemiei detectată este mai mică la pacienţii cu CAP uşoară şi mai mare la pacienţii cu CAP severă, în special cei care necesită

îngrijire în UTI. Tratamentul antibiotic prealabil scade randamentul hemoculturii.74 Cele mai recente ghiduri IDSA/ATS58 recomanda obtinerea de probe de sange pentru cultura la pacientii spitalizati cu indicatiile clinice enumerate in Tabelul 33-6 dar sunt optionale pentru pacientii fara aceste afectiuni.

În până la 40% din cazurile de CAP, poate fi prezent un revărsat pleural. Deşi specificitatea culturilor de exudat pleural este foarte mare, sensibilitatea este scăzută din cauza incidenţei scăzute a invaziei pleurei. Toracenteza diagnostică trebuie efectuată atunci când este prezent un revărsat pleural semnificativ. Coloraţia Gram a lichidului pleural poate produce o indicaţie a organismelor infectante în decurs de 1 oră, în timp ce identificarea culturii poate necesita 24 până la 48 de ore.

Detectarea antigenului

Testele comerciale pot fi utilizate pentru a detecta antigenele polizaharide capsulare ale S. pneumoniae sau L. pneumophila serogrupul 1 în urină şi pot necesita mai puţin de 1 oră.69,74,75 Sensibilitatea acestor teste este puţin afectată de tratamentul antibiotic anterior; într-adevăr, rezultatele pot rămâne pozitive la câteva săptămâni după un tratament de succes. Pentru serogrupul 1 de L. pneumophila, sensibilitatea este de 60% până la 80%, iar specificitatea este mai mare de 95%.76 Testarea antigenului urinar este în prezent cel mai util test rapid pentru diagnosticarea infecţiilor cu Legionella. Limitarea majoră a testelor cu antigen urinar este că testele disponibile în prezent sunt destinate să detecteze numai antigenul serogrup 1 al L. pneumophila, deşi aceasta este cea mai frecventă cauză a infecţiei cu Legionella.

Sensibilitatea detectării antigenului urinar S. pneumoniae este de 50% până la 80%, iar specificitatea este de 90%.77 Gradul de pozitivitate pentru testul antigenului urinar S. pneumoniae se corelează cu Indicele de severitate a pneumoniei (PSI).78 Testul antigenului S. pneumoniae poate fi aplicat şi cu un test de sensibilitate aproape de 100% şi specificitate a lichidului pleural. Probele de urină ale copiilor, purtători frecventi ai S. pneumoniae în nazofaringe, pot testa pozitiv în absenţa dovezilor de pneumonie şi, prin urmare, testul trebuie interpretat cu prudenţă la copii. aceste conditii.

Antigenii pentru numeroasele virusuri respiratorii comune, virusul gripal, virusul respirator sinciţial, adenovirusul şi virusurile paragripale pot fi detectaţi prin imunofluorescenţă directă sau prin imunotestare legată de enzime. Un test rapid de detectare a antigenului pentru gripă poate oferi un diagnostic etiologic în decurs de 15 până la 30 de minute. Performanţa testului variază în funcţie de testul utilizat, tulpina virală, tipul probei, durata bolii şi vârsta pacientului. Majoritatea prezintă o sensibilitate cuprinsă între 50% şi 70% şi o specificitate care se apropie de 100% la adulţi (vezi capitolul 17).

Teste de amplificare a acidului nucleic

Procedurile de cultură pentru virusuri şi bacterii pretenţioase, M. pneumoniae, C. pneumoniae, L. pneumophila şi Bordetella pertussis, care în mod normal nu colonizează în tractul respirator uman, sunt prea insensibile şi prea lente pentru a fi de ajutor în ghidarea

terapiei. Acești agenți patogeni ar trebui detectați prin teste de amplificare a acidului nucleic; sensibilitatea lor este în general superioară celei a procedurilor tradiționale și unele sunt considerate „standardul de aur”.80 Testele de reacție în lanț a polimerazei multiplex în timp real detectează virusurile respiratorii atât la gazde imunocompetente, cât și la gazde imunodeprimate.81 (A se vedea capitolul 17 pentru informații detaliate despre testele de amplificare a acidului nucleic pentru agenții patogeni respiratori).

Evaluare serologică

Înainte de dezvoltarea testelor de amplificare a acidului nucleic, tehnicile serologice au fost utilizate pentru a stabili un diagnostic microbiologic pentru pneumonia cauzată de agenți patogeni care nu pot fi cultivați cu ușurință. Exemplele includ agenți patogeni comuni, cum ar fi M. pneumoniae, C. pneumoniae și L. pneumophila, și cauze mai puțin frecvente de pneumonie, cum ar fi cele cauzate de agenții tularemiei, brucelozei și psitacozei și anumiți virusuri. Diagnosticul necesită, de obicei, ca o probă convalescentă să demonstreze o creștere de patru ori a titrului de imunoglobuline (Ig) G peste cel prezent într-o probă acută. Aceste teste nu sunt utile în managementul inițial al pacientului, dar sunt utile în definirea epidemiologiei agenților infecțioși pertinenti. Deoarece anticorpii IgM apar mai devreme decât anticorpii IgG, detectarea IgM specifice patogenului în ser a fost utilizată pentru diagnosticul serologic precoce al anumitor infecții acute.

TEHNICI DE DIAGNOSTIC INVAZIV

Din cauza problemelor întâlnite cu utilizarea sputei expectorate, poate fi necesară efectuarea unei proceduri invazive pentru a obține material adecvat pentru microscopie și culturi. Acest lucru poate fi important în managementul pacienților cu NAC care pune viața în pericol la care nu pot fi obținute materiale de diagnostic altfel, pacienții cu pneumonie progresivă în ciuda terapiei antimicrobiene aparent adecvate, pacienții imunocompromiși și pacienții cu HAP, în special în cadrul intubării endotraheale61,82. astfel, dependența excesivă de aceste culturi poate duce la supratratament cu antibiotice.71

Probe bronhoscopice

Fiabilitatea procedurilor bronhoscopice pentru a determina etiologia microbiană a pneumoniei depinde de tehnica utilizată și de organismul căutat. În comparație cu culturile de spută, specimenele bronhoscopice prelucrate optim demonstrează o sensibilitate îmbunătățită și o specificitate egală pentru cultura de ciuperci patogene și micobacterii. Cu toate acestea, astfel de materiale au o specificitate inacceptabil de slabă pentru culturile bacteriene de rutină din cauza contaminării orofaringiene. Culturile semicantitative sau cantitative ale materialelor obținute bronhoscopic cu o perie de teacă protejată sau prin lavaj bronhoalveolar (BAL) și prin aspirație pulmonară directă au fost utilizate cu succes pentru culturi bacteriene aerobe și anaerobe83-85 (vezi capitolele 17 și 22). Pentru culturile de perie cu teacă protejată, a fost recomandat un prag de 103 unități formatoare de colonii (CFU)/mL pentru a distinge colonizarea de infecție. Cu toate acestea, 14% până la 40% din probele duplicate produc rezultate cantitative disparate.

Lichidul BAL poate fi cultivat cantitativ pentru bacterii şi cultivat calitativ pentru ciuperci, micobacterii şi viruşi. Un concentrat poate fi colorat pentru evaluarea citochimică şi fluorescenţă.85 Într-un studiu, pragul de 103 UFC/mL pentru diagnosticarea pneumoniei bacteriene a corelat bine cu diagnosticele bazate pe rezultatele periei de teacă protejată şi pe examenul histologic al plămânului.86 BAL permite identificarea probelor contaminate (adică, cele cu celule epiliforme mai mari decât cele cu celule epiliforme imediate). diagnosticul de infecţie (adică, bacterii intracelulare în mai mult de 2% până la 5% din leucocitele polimorfonucleare examinate) şi excluderea infecţiei (adică, absenţa agenţilor patogeni bacterieni în cultura lichidului BAL, deşi sensibilitatea este redusă prin administrarea prealabilă a antibioticului). Cu toate acestea, alte studii randomizate cu privire la utilizarea culturilor cantitative de periuţă de teacă protejată şi a probelor BAL, mai degrabă decât culturi cantitative de aspirate endotraheale, la pacienţii cu VAP nu s-au replicat atât de mult. algoritmul (adică, Scorul clinic al infecţiei pulmonare) creşte acurateţea diagnosticului a judecăţii clinice.92

Aspiraţia pulmonară transtoracică

Aspiraţia pulmonară transtoracică obţine probe adecvate pentru examinarea microbiologică şi citologică direct din parenchimul pulmonar (eFig. 33-5). Este utilizat mai pe scară largă pentru diagnosticarea leziunilor pulmonare maligne decât bolile infecţioase, pentru care, la gazdele imunocompetente, randamentul diagnosticului prin aspiraţie pulmonară transtoracică este de aproximativ 50%. Complicaţiile grave ale aspiraţiei pulmonare transtoracice includ pneumotoraxul şi hemoptizia, chiar şi atunci când se folosesc ace de dimensiuni mici.

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Mai multe boli se pot prezenta cu febră şi opacităţi radiografice toracice şi mimează CAP (eTabel 33-1)59; astfel de boli trebuie suspectate atunci când rezoluţia radiografică este neobişnuit de rapidă sau când există o lipsă de răspuns la tratamentele antibiotice iniţiale sau ulterioare. La pacienţii cu HAP, şi în special la cei cu VAP, semnele şi simptomele clasice ale pneumoniei (inclusiv noi modificări radiografice, febră, leucocitoză sau leucopenie şi secreţii pulmonare purulente) nu sunt nici suficient de sensibile şi nici specifice pentru a confirma prezenţa unei infecţii pulmonare. Atelectazia, hemoragia pulmonară, SDRA şi embolia pulmonară, printre altele, sunt afecţiuni care pot imita pneumonia. La pacienţii cu HAP sau VAP suspectate, confirmarea microbiologică a pneumoniei este importantă pentru a evita tratamentele inutile şi creşterea rezistenţei la antibiotice.

ABORDAREA TERAPEUTICĂ A PNEUMONIEI

Odată ce diagnosticul de pneumonie este pus, clinicianul trebuie să decidă setarea adecvată de tratament: ambulatoriu, pat de spital general sau UTI. Aplicarea regulilor de predicţie poate facilita această decizie. A doua decizie iniţială cheie este alegerea terapiei antimicrobiene iniţiale.

EVALUAREA SEVERITĂŢII

PSI (eTabelul 33-2) este un sistem de notare derivat dintr-o analiză retrospectivă a unei cohorte de 14.199 de pacienţi cu CAP şi validat prospectiv într-o cohortă separată de 38.039 de pacienţi cu CAP.93 PSI este puternic ponderat în funcţie de vârstă, ceea ce înseamnă că este mai puţin util la vârste extreme şi nu este valabil la copii. Tratamentul ambulatoriu este recomandat pacienţilor cu un scor PSI de 70 sau mai mic (clasa I sau II). Pacienţii cu un scor PSI de 71 până la 90 (clasa III) pot beneficia de o spitalizare scurtă, în timp ce îngrijirea în spital este adecvată pentru pacienţii cu un scor mai mare de 90 (clasa IV şi V). Studiile prospective atât în spitalele comunitare, cât şi în cele de predare demonstrează că deciziile de admitere în spitale bazate pe PSI pot fi aplicate în mod sigur şi eficient în practica clinică.94-96 PSI este complex şi deseori are nevoie de instrumente de sprijinire a deciziilor pentru utilizarea eficientă într-un departament de urgenţă aglomerat.

Societatea Toracică Britanică a validat scorul CURB-65 mai simplu pentru deciziile de triaj de admitere.25,97 Algoritmul lor atribuie 1 punct pentru fiecare dintre următoarele constatări la prezentare: (1) confuzie; (2) uree mai mare de 7 mmol/L (egal cu BUN mai mult de 20 mg/dL); (3) frecvenţă respiratorie de 30/min sau mai mult; (4) tensiune arterială sistolică scăzută (<90 mm Hg) sau diastolică (<60 mm Hg); şi (5) vârsta de 65 de ani sau mai mult. Tratamentul în ambulatoriu este recomandat pentru 0-1 puncte, îngrijirea scurtă în spital sau în ambulatoriu supravegheat este recomandată pentru 2 puncte, iar spitalizarea este recomandată pentru 3 sau mai mult, luând în considerare îngrijirea în UTI pentru pacienţii cu scoruri de 4 sau 5.

Stratificarea riscului atât pentru PSI, cât şi pentru CURB-65 sa bazat pe mortalitatea asociată. Prin urmare, aceştia nu sunt sensibili la problemele logistice şi sociale, cum ar fi fiabilitatea aportului oral, inclusiv antibioticele şi sprijinul la domiciliu.

Pacienţii internaţi iniţial la un etaj general cu transfer ulterior la UTI au o mortalitate mai mare decât pacienţii cu o severitate echivalentă a bolii internaţi direct la UTI.98 Nici PSI şi nici CURB-65 nu sunt exacte pentru a determina necesitatea îngrijirii UTI la pacienţii fără o indicaţie evidentă, cum ar fi necesitatea ventilaţiei mecanice sau a suportului vasopresor în timp ce sunt încă aflaţi în departamentul de urgenţă vasopresor. Au fost elaborate mai multe scoruri pentru această decizie critică.58,99-101 Aceste scoruri împărtăşesc mulţi factori de risc comuni (Tabelul 33-7) şi par a fi la fel de eficiente102, iar gestionarea CAP severă conform acestor ghiduri a fost asociată cu o scădere a mortalităţii.103-105 Utilizarea optimă a acestor scoruri este identificarea pacienţilor cu risc care au nevoie chiar şi de o evaluare suplimentară, dacă nu iniţial, trebuie să monitorizeze UTI.

SELECTAREA AGENŢILOR ANTIMICROBIENE

Ori de câte ori este posibil, tratamentul pentru pneumonie ar trebui să utilizeze antibioticul cu cel mai îngust spectru posibil, selectat pe baza agentului patogen de bază. Cu toate acestea, agenţii patogeni sunt rar identificaţi în momentul prezentării, mai ales atunci când pneumonia este gestionată în ambulatoriu. Deoarece rezultatele optime sunt asociate cu o iniţiere rapidă a antibioticelor, tratamentul iniţial pentru pacienţi

eTabel 33-1 Cauze neinfecţioase ale febrei şi modificări radiografice care pot imita pneumonia dobândită în comunitate

Edem pulmonar

Infarctul pulmonar

Sindromul de insuficienţă respiratorie acută

Hemoragie pulmonară

Cancer pulmonar sau cancer metastatic

Atelectazie

Pneumonita prin radiaţii

Reacţii la medicamente care implică plămânul

Alveolită alergică extrinsecă

Vasculita pulmonară

Eozinofilie pulmonară

Organizarea pneumoniei

Tabel 33-7 Criterii pentru a lua în considerare admiterea într-o unitate de terapie intensivă pentru pacienţii cu pneumonie dobândită în comunitate fără şoc sau insuficienţă respiratorie

Frecvenţa respiratorie > 30 respiraţii/min***

Raport PaO2/FlO2 < 250 sau saturaţie arterială <90% pe aerul camerei***5

Afectare radiografică multilobară sau bilaterală sau revărsat pleural***5

Confuzie sau dezorientare***

Uremie (nivel BUN > 20 mg/dL)***

Leucopenie (număr de leucocite < 4000 celule/dL) sau leucocitoză extremă (>20.000 celule/dL)*5

Trombocitopenie (număr de trombocite < 100.000 celule/dL)*

Hipotermie (temperatura centrală < 36° C)*

Hipotensiune arterială care necesită resuscitare agresivă cu lichid*

Acidoza (pH < 7,30)**5

Hipoalbuminemie (albumină < 3,5 g/dL)*

Hiponatremie (sodiu < 130 mEq/L)5

Pacienţii cu tahicardie (>125/min)*5 au caracteristici clinice mai comune la agenţii patogeni atipici.97 Este important să recunoaştem că toate ghidurile de tratament pentru CAP se bazează pe consideraţii epidemiologice ample care pot varia în funcţie de locaţie. Variaţia faţă de aceste regimuri ar trebui să se bazeze pe caracteristici epidemiologice sau clinice specifice care sugerează cu tărie unul dintre agenţii patogeni CAP mai puţin obişnuiţi, cum ar fi flora mixtă aerob-anaerobă din cauza aspiraţiei sau prezenţei Enterobacteriaceae gram-negative sau P aeruginosa la pacienţii cu factori de risc specificaţi.24,111.

Când tuberculoza este o posibilitate, fluorochinolonele trebuie utilizate cu prudenţă în CAP, deoarece doar 10 zile de administrare de fluorochinolone sunt suficiente pentru a selecta M. tuberculosis rezistent la fluorochinolone.112

Cel mai mare factor care trebuie luat în considerare în alegerea regimurilor este antecedentele utilizării recente a oricăruia dintre agenţi.113 Utilizarea pe scară largă a fluorochinolonei, în special în doze subterapeutice, şi utilizarea ciprofloxacinei a fost asociată cu rezistenţa la fluorochinolone în până la 13% din izolatele de S. pneumoniae din Hong Kong.114 În cazul eşecului la tratamentul cu fluorochinolonă şi la pneumonia este raportată rezistenţa la fluorochinolonă. CAP,114-116, dar acest lucru este mai puţin frecvent în cazul utilizării fluorochinolonelor care au activitate îmbunătăţită împotriva agenţilor patogeni respiratori. În schimb, frecvenţa rezistenţei la macrolide la S. pneumoniae este în creştere şi o macrolidă nu trebuie utilizată pentru monoterapie a infecţiei cu S. pneumoniae decât dacă testarea in vitro confirmă că tulpina pacientului este susceptibilă la macrolide.

Tratamentul empiric cu antibiotice al CAP severă (SCAP) rămâne controversat, în principal din cauza lipsei de studii de tratament concentrate în mod specific pe SCAP. Spectrul etiologiilor este clar mai mare în SCAP. Chiar şi aşa, pneumococii sensibili la penicilină sunt încă etiologia cea mai probabilă. Nu a fost stabilit dacă SCAP justifică testarea diagnostică mai agresivă sau tratamentul empiric cu spectru mai larg în toate cazurile. Studiile retrospective sugerează că terapia combinată în special pentru pneumonia pneumococică severă şi pentru SCAP în general sunt asociate cu o mortalitate mai scăzută. Într-o cohortă mare de pacienţi vârstnici cu NAC care necesită spitalizare, tratamentul cu antibiotice, inclusiv azitromicină, a fost asociat cu un risc de mortalitate mai scăzut la 90 de zile, comparativ cu alte antibiotice.116a.

Pneumonie dobândită în spital şi pneumonie asociată cu ventilaţie

Terapia empirică pentru VAP este în mod necesar largă, deoarece gama de agenţi patogeni potenţiali este mare şi mortalitatea este crescută atunci când agentul patogen responsabil

este rezistent la regimul antibiotic empiric iniţial (Tabelul 33-8). Regimurile empirice recomandate includ agenţi P-lactamici cu spectru extins, de obicei în combinaţie cu aminoglicozide şi cu acoperire MRSA.53 P-lactamele empirice ar trebui să se bazeze pe modelele de sensibilitate la antibiotice pentru agenţii patogeni gram negativi obişnuiţi în instituţia relevantă sau unitatea specifică.

Antibioticele empirice pentru HAP sunt mai puţin bine studiate. HAP la pacienţii neintubaţi este un amestec de agenţi patogeni CAP şi agenţi patogeni găsiţi în VAP, deşi frecvenţa acestora din urmă este probabil mai mică, mai ales în cazurile care se prezintă devreme după internare. Cel mai mare risc pentru agenţii patogeni MDR la pacienţii neintubaţi cu HAP este terapia recentă cu antibiotice, iar monoterapia este probabil adecvată pentru majoritatea pacienţilor.

Rezumate ale recomandărilor recente de antibiotice CAP din ghidul IDSA/ATS sunt prezentate în eTabelul 33-3 şi, respectiv, în eTabelul 33-4.58

eTabel 33-3 Ghid pentru tratamentul empiric oral în ambulatoriu al adulţilor imunocompetenţi cu pneumonie dobândită în comunitate

SOCIETATEA TORACICA BRITANICA

Primar: amoxicilină

Alternative: eritromicină sau claritromicină

SOCIETATEA TORACICA AMERICANA

Fără factori modificatori: macrolidă avansată* sau doxiciclină* Comorbidităţi*: p-lactamic§ macrolidă1 sau doxiciclină* sau fluorochinolonă în monoterapie

SOCIETATEA AMERICII DE BOLI INFECTIOASE

Fără factori modificatori*: macrolidă avansată* sau doxiciclină Comorbidităţi*: fluorochinolonă sau macrolidă avansată* Antibiotice în decurs de 3 luni: fluorochinolonă în monoterapie sau macrolidă avansată* p-lactamă§

Aspiraţie suspectată: clindamicină sau amoxicilină-clavulanat Gripă cu suprainfecţie bacteriană: p-lactam§ sau fluorochinolonă Pacient din azilul de bătrâni: fluorochinolonă în monoterapie sau macrolidă avansată amoxicilină-clavulanat

GRUP DE LUCRU TERAPEUTIC STREPTOCOCUS PNEUMONIAE RESISTENT LA MEDICAMENTE

Primare: macrolidă, doxiciclină, cefuroximă, amoxicilină, amoxicilină-clavulanat

Alternativă: fluorochinolonă*

SOCIETATEA CANADIANĂ DE BOLI INFECTIOASE ŞI SOCIETATEA CANADIANĂ TORACICĂ

Fără factori modificatori: macrolidă sau doxiciclină* BPOC: macrolidă avansată* sau doxiciclină* BPOC plus antibiotice sau steroizi recenti: numai fluorochinolonă, macrolidă amoxicilină-clavulanat* sau macrolidă cefalosporinică de a doua generaţie*

Aspiraţie suspectată: macrolidă de amoxicilină-clavulanat sau clindamicină fluorochinolonă* sau metronidazol

Pacient de îngrijire medicală: fluorochinolonă* în monoterapie sau macrolidă* plus amoxicilină-clavulanat sau cefalosporină de a doua generaţie Tabelul 33-4 Ghid pentru tratamentul empiric parenteral în spitalizare a adulţilor imunocompetenţi cu pneumonie dobândită în comunitate

BOLI UŞOARE PENTRU MODERATĂ

Societatea Toracică Britanică

Primar: ampicilină sau penicilină plus o macrolidă

Alternativă: fluorochinolonă

Societatea Americană Toracică

Fără factori modificatori1: azitromicină în monoterapie, doxiciclină, p-lactamă sau fluorochinolonă* în monoterapie

Cu factori modificatori*: cefotaximă sau ceftriaxonă sau ampicilină-sulbactam sau ampicilină în doză mare; macrolidă sau doxiciclină; sau numai fluorochinolonă*

Societatea de Boli Infecţioase din America

Primar5: cefotaximă, ceftriaxonă, ertapenem sau ampicilină/sulbactam plus macrolidă avansată*; sau numai fluorochinolonă*

Aspiraţie suspectată: fluorochinolonă* ± agent antianaerob1

Grupul de lucru terapeutic Streptococcus pneumoniae rezistent la medicamente

Primare: cefuroximă, cefotaximă, ceftriaxonă sau ampicilină-sulbactam; macrolidă

Alternativă: fluorochinolonă*

Societatea Canadiană de Boli Infecţioase şi Societatea Canadiană Toracică

Fluorochinolonă* sau cefalosporină, macrolidă

BOALA SEVERĂ

Societatea Toracică Britanică

Primar: cefuroximă, cefotaximă sau ceftriaxonă; macrolidă, rifampină

Alternativă: fluorochinolonă* ± penicilină IV

Societatea Americană Toracică

Standard: cefotaximă sau ceftriaxonă; azitromicină sau fluorochinolonă*

Cu risc pentru Pseudomonas aeruginosa™: p-lactamic antipseudomonal** ciprofloxacin sau p-lactamic aminoglicozid antipseudomonal plus azitromicină sau fluorochinolonă*

Societatea de Boli Infecţioase din America

Primar: cefotaximă, ceftriaxonă, ertapenem sau ampicilină/sulbactam; alergie avansată la macrolide* sau fluorochinolonă* p-lactamic: fluorochinolonă* ± clindamicină

*Riscuri Pseudomonas**: p-lactamă antipseudomonală** ciprofloxacină sau p-lactamă antipseudomonală** aminoglicozidă; fluorochinolonă* sau o macrolidă Pseudomonas riscuri** şi alergie p-lactamică: aztreonam levofloxacin sau aztreonam; moxifloxacină sau gatifloxacină ± o aminoglicozidă*

Grupul de lucru terapeutic Streptococcus pneumoniae rezistent la medicamente

Primar: ceftriaxonă sau cefotaximă, macrolidă; sau ceftriaxonă sau cefotaximă, fluorochinolonă*

Alternativă (cu precauţie): fluorochinolonă*

Societatea Canadiană de Boli Infecţioase şi Societatea Canadiană Toracică

Standard: cefotaximă, ceftriaxonă sau inhibitor de p-lactam/p-lactamază; fluorochinolonă* sau macrolidă**

*Riscuri Pseudomonas**: ciprofloxacină, p-lactamă antipseudomonală** sau aminoglicozidă sau p-lactamă antipseudomonală** macrolidă aminoglicozidă***

Toate plus amikacină sau fluorochinolonă5

*Criteriile de risc ridicat includ vârsta peste 65 de ani, pancreatită, boală pulmonară obstructivă cronică, disfuncţie a sistemului nervos central (accident vascular cerebral, supradozaj, comă, stare de epilepsie), insuficienţă cardiacă congestivă, malnutriţie, diabet zaharat, intubaţie endotraheală, insuficienţă renală, chirurgie toracoabdominală complicată şi alcoolism. Toţi ceilalţi pacienţi sunt consideraţi a fi cu risc scăzut.

Acest protocol nu abordează tratamentul persoanelor neutropenice sau infectate cu HIV.

Pneumonia severă care necesită îngrijire într-o UTI este caracterizată prin progresie radiografică rapidă, boală multilobară sau cavitaţie. Toate celelalte cazuri de pneumonie nosocomială sunt considerate uşoare până la moderate.

Tratamentul antimicrobian ar trebui, de asemenea, să fie suficient pentru a acoperi agenţii patogeni de bază.

*Ticarcilină-clavulanat şi piperacilină-tazobactam sunt inhibitorii preferaţi de p-lactam/p-lactamază pentru tratamentul pneumoniei nosocomiale. Ampicilinsulbactam-ul nu are o activitate adecvată împotriva multor bacili gram-negativi enterici nosocomiali.

sLevofloxacina (IV sau PO), gatifloxacina (IV sau PO), moxifloxacina (IV sau PO) sau gemifloxacina (numai PO) sunt preferate pentru Streptococcus pneumoniae. Atunci când este utilizat pentru HAP severă, levofloxacina trebuie administrată la 750 mg IV pe zi. Ciprofloxacina are cea mai bună activitate in vitro împotriva Pseudomonas aeruginosa.

HAP, pneumonie dobândită în spital; UTI, unitate de terapie intensivă; MRSA, Staphylococcus aureus rezistent la meticilină.

Modificat de la American Thoracic Society: Pneumonia dobândită în spital la adulţi: evaluarea severităţii diagnosticului, terapia antimicrobiană iniţială şi strategiile preventive. Am J Respir Crit Care Med 153:1711-1725, 1995.

fără expunere recentă la antibiotice. Anaerobii par să joace un rol puţin mai mare în HAP decât VAP din cauza riscului de macroaspiraţie, dar acoperirea anaerobă specifică nu este necesară dacă este utilizată o p-lactamă adecvată. Cu excepţia cazului în care se ştie că Legionella este endemică în instituţie, terapia ţintită pentru acest agent patogen este rareori necesară în tratamentul empiric al HAP. Eforturile de identificare a cauzei infecţiei sunt deosebit de cruciale la pacienţii cu HAP sau VAP, pentru a permite selectarea terapiei antimicrobiene optime şi pentru a minimiza durata acoperirii empirice cu spectru larg.

Pneumonie asociată asistenţei medicale

Abordarea optimă a acoperirii empirice pentru HCAP rămâne controversată, din cauza variaţiilor în sistemele şi definiţiile de îngrijire a sănătăţii.55,117-119 Pneumonia la rezidenţii azilului de bătrâni şi a unităţilor de îngrijire cronică este văzută într-un model bimodal. Pacienţii ambulatori care sunt capabili să se ocupe de cele mai multe dintre activităţile lor zilnice au o boală care seamănă cu NAC,29 în timp ce, în schimb, pacienţii sever debilitaţi cu traheostomii, sonde de alimentare, internari frecvente şi recente în spitale pentru îngrijiri acute şi expunere frecventă la antibiotice prezintă un risc ridicat pentru agenţi patogeni MDR şi ar trebui trataţi cu scheme VAP. Pacienţii HCAP cu cultură negativă au rezultate echivalente sau mai bune atunci când sunt trataţi cu antibiotice CAP ca şi în cazul tratamentului cu spectru mai larg,119, dar sunt dificil de identificat la internare. Dacă este începută cu o terapie mai largă, trecerea la terapia CAP după ce rezultatele culturii revin negative pare sigură.120

Alte sindroame de pneumonie

La prezentarea inițială, o varietate de alte sindroame pulmonare infecțioase pot să nu fie ușor diferențiate de pneumonia bacteriană acută. Exemplele includ gripa A, sindromul respirator acut sever49,50, sindromul pulmonar cu hantavirus și alte pneumonii virale. Cazurile mai ușoare de pneumonie virală pot fi distinse printr-un nivel scăzut de PCT și antibioticele pot fi reținute sau retrase în siguranță la acești pacienți.121

Preocupările legate de potențialul bioterorism sau război biologic necesită atenție asupra semnificației epidemiologice, clinice și microbiologice a pneumoniei cauzate de B. anthracis (antrax),51 F tularensis (tularemie)52 și Y. pestis (ciumă). Acești agenți infecțioși sunt discutați individual mai târziu în acest capitol. Informații suplimentare pot fi obținute de la organizații precum Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (www.cdc.gov), IDSA (www.idsociety.org) și Organizația Mondială a Sănătății (www.who.org) (vezi Capitolul 40).

AJUSTĂRI ÎN TERAPIA ANTIMICROBIANĂ

Dacă agentul etiologic al pneumoniei unui pacient a fost identificat, regimul antimicrobian inițial trebuie ajustat pe baza rezultatelor testelor de susceptibilitate in vitro. Medicamentul ideal pentru un agent patogen cunoscut are cel mai îngust spectru de activitate și este cel mai eficient, cel mai puțin toxic și cel mai puțin costisitor. Modificarea terapiei bazată pe agenți patogeni este deosebit de importantă în HAP, deoarece utilizarea prelungită a agenților empiric cu spectru larg promovează apariția agenților patogeni MDR. Recomandările pentru alegerile specifice de medicamente pentru anumite microorganisme sunt discutate în secțiunile dedicate microorganismelor individuale și sunt rezumate în Tabelul 33-9. Dacă nu este identificat un agent patogen, reevaluarea regimului terapeutic inițial trebuie să țină cont de răspunsul pacientului la terapie. Schimbarea de la terapia antimicrobiană parenterală la terapia antimicrobiană orală poate fi efectuată în siguranță la pacienții spitalizați cu CAP, atunci când sunt stabile din punct de vedere clinic și sunt capabile să absoarbă antimicrobiene orale eficiente122,123; acest lucru se realizează adesea în decurs de 3 zile. Observarea în spital după trecerea de la antibiotice intravenoase la antibiotice orale pentru pacienții cu CAP nu este necesară. Deoarece agenții patogeni HAP sunt adesea rezistenți la antimicrobienele orale disponibile, absorbția enterală este mai puțin previzibilă, iar severitatea bolii este mai mare, terapia antimicrobiană orală inițială este mult mai rar adecvată.

CAUZE COMUNE ALE PNEUMONIEI PIOGENE

Patogenii individuali ai pneumoniei pot avea epidemiologie unică, teste de diagnostic și/sau tratament. Secțiunile care urmează subliniază aceste aspecte unice pentru agenții patogeni (sau grupuri) selectați.

STREPTOCOC PNEUMONIAE

(PNEUMONIE PNEUMOCOCICA)

Epidemiologie

S. pneumoniae este cea mai frecventă cauză de NAC în rândul pacienţilor care necesită spitalizare.21,22 Incidenţa globală a pneumoniei pneumococice este de aproximativ 200 de cazuri la 100.000 de persoane pe an, cu 9 până la 14 cazuri la 100.000 de cazuri de bacteriemie. Această infecţie reprezintă 40.000 de decese anual în Statele Unite, cele mai multe decese fiind la cei foarte tineri şi la vârstnici. Factorii de risc, în special la adulţi, includ fumatul, infecţia cu HIV (chiar şi cu un număr de CD4 păstrat), consumul intens de alcool, bolile hepatice cronice, defecte genetice ale imunităţii gazdei şi malnutriţia.

Utilizarea vaccinului pneumococic conjugat a scăzut semnificativ infecţiile pneumococice invazive la copii, cu o reducere secundară la adulţi.127,127a Acest ultim efect reprezintă probabil întreruperea transmiterii prin picături aerosolizate şi contact fizic direct, deoarece vaccinul conjugat este eficient în blocarea colonizării.128 Cu toate acestea, utilizarea vaccinului conjugat a crescut în Statele Unite. în numărul şi proporţia cazurilor de boală pneumococică invazivă datorată izolatelor cu tipuri de capsule polizaharidice care nu sunt incluse în vaccinul cu şapte valenţe.129 În consecinţă, a fost dezvoltat un vaccin conjugat care conţine 13 antigene polizaharide capsulare; aceasta a fost aprobată de Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente în 2012.

Manifestări clinice

Prezentarea clasică a pneumoniei pneumococice constă dintr-o singură rigoare urmată de febră susţinută, tuse, dispnee şi producere de spută ruginită sau mucoidă; hemoptizia macroscopică este neobişnuită. Durerea toracică pleuritică severă este frecventă. Aspectul radiografic al pneumoniei pneumococice este deseori fie consolidarea lobară (vezi Fig. 33-1 şi eFig. 33-1) fie bronhopneumonie neregulată (eFig. 33-6). Deşi pneumococul poate provoca pneumonie necrozantă, cavitaţia se dezvoltă rar.125 Revărsate mici, parapneumonice sunt frecvent întâlnite şi pot evolua spre empiem franc. Neutropenia se poate dezvolta la pacienţii cu infecţie copleşitoare.

Diagnosticul microbiologic

Deşi coloraţia Gram a sputei purulente care dezvăluie diplococi numeroşi, caracteristici „în formă de lancetă" cu capete tocite (se observă frecvent în perechi şi lanţuri scurte) în absenţa altei flore predominante sugerează puternic pneumonia pneumococică (Fig. 33-2), o sputa de bună calitate nu poate fi întotdeauna obţinută în cultură. jumătate din cazuri şi chiar şi o singură doză de antibiotice pot afecta randamentul culturilor de spută, ceea ce contribuie la discrepanţa dintre coloraţia Gram din spută şi rezultatele culturii. Frecvenţa hemoculturii pozitive a scăzut de la 30% dintre pacienţii internaţi20 la mai puţin de 10% în multe serii contemporane. Această scădere poate reflecta un procent mai mare de hemoculturi extrase după antibiotice din cauza accentului pus pe dozele de antibiotice în timp util în departamentul de urgenţă, dezaccentuarea pe hemoculturi în CAP în general şi/sau un beneficiu al vaccinării împotriva bolii pneumococice invazive.

Testul rapid al antigenului urinar S. pneumoniae oferă o abordare alternativă pentru diagnosticul NAC pneumococic şi devine din ce în ce mai utilizat în diagnostic şi în terapia

cu antibiotice de îngustare.74,75,77,131 În ciuda sensibilităţii şi specificităţii satisfăcătoare, testul antigenului urinar este complementar metodelor de cultură, deoarece nu poate oferi informaţii despre sensibilitatea organismului infectant antimicrobian.

Curs clinic

Cu un antibiotic adecvat, un răspuns clinic este de obicei aşteptat în 24 până la 48 de ore. Debutul complicaţiilor supurative, cum ar fi pericardita purulentă, meningita, endocardita, artrita şi celulita după iniţierea

Staphylococcus aureus

terapia este neobişnuită în epoca modernă. Excepţie este empiem, care pare a fi crescut din cauza înlocuirii serotipului în populaţiile vaccinate cu serotipuri asociate mai des cu empiem.132 Pneumonia pneumococică rămâne o cauză a şocului septic şi a SDRA.133.

Tratament

Rezistenţa antimicrobiană complică tratamentul pentru S. pneumoniae în mare parte din lume, inclusiv în Statele Unite.134 Pentru izolatele nonmeningeale de S. pneumoniae, redefinirea susceptibilităţii complete ca inhibitor minim

Figura 33-2 Colorație Gram a sputei de la un pacient cu pneumonie pneumococică. Organismele predominante sunt diplococii gram-pozitivi în formă de lancetă.

concentraţia (CMI) de penicilină mai mică sau egală cu 2 yg/mL şi rezistenţa la nivel înalt ca CMI mai mare sau egală cu 8 yg/mL au schimbat semnificativ incidenţa rezistenţei la penicilină.135 Această redefinire a fost determinată de discordanţa dintre punctele de reducere a CMI mai mici anterioare şi ratele de succes clinic. Rata de creştere a frecvenţei rezistenţei la penicilină s-ar putea să se fi stabilizat, posibil ca o consecinţă a vaccinului pneumococic conjugat şi a unei schimbări a tiparelor de prescripţie de antibiotice în ambulatoriu de la P-lactamele.136.

Rezistenţa la penicilină la S. pneumoniae se datorează mai degrabă modificărilor proteinelor de legare a penicilinei decât producţiei de P-lactamaze. Spre deosebire de alte P-lactamine, cefotaxima, ceftriaxona şi cefepima îşi păstrează activitatea împotriva a 75%

până la 95% din izolatele nonmeningeale de S. pneumoniae.137 Ratele de rezistenţă la S. pneumoniae la alte antimicrobiene pot fi de până la 30% pentru trimetoprim-sulfametoprim-sulfametoxazoletra (TMP6-%S) 26% pentru macrolide şi 9% pentru clindamicină; aceste rate sunt mai mari în rândul pneumococilor rezistenţi la penicilină.134,136 Rezistenţa la macrolide de nivel înalt (MIC > 64 yg/mL) asociată cu fenotipul MLSB (macrolidă, lincosamidă, streptogramină B) este mai frecventă în Europa138 şi a fost asociată cu rezistenţa in vitro la clindaminocină. au apărut şi cu eşecuri asociate tratamentului clinic.113,136

Expunerea recentă la un antibiotic creşte probabilitatea ca pacientul să aibă un izolat de pneumococ rezistent la acel antibiotic (sau clasa de antibiotice). Astfel, este important să se evite antibioticele care au fost utilizate în ultimele 90 de zile atunci când se selectează un regim pentru tratamentul empiric al unei infecţii pneumococice.113 Studiile observaţionale retrospective şi prospective au sugerat un beneficiu în tratarea pacienţilor grav bolnavi cu infecţii pneumococice dovedite atât cu o P-lactamă, cât şi cu o macrolidă.714 efecte nonbactericide, cum ar fi inhibarea producţiei de biofilm sau un efect antiinflamator al macrolidei.

ALTE STREPTOCOCI

Epidemiologie

S. pyogenes (streptococul P-hemolitic de grupa A) poate fi întâlnit în orofaringe la peste 20% dintre copii şi un procent mai mic dintre adulţi. Ratele de transport cresc foarte mult în timpul epidemiei şi în condiţii de aglomeraţie.128.142 În Statele Unite, incidenţa pneumoniei cauzate de S. pyogenes a fost de 0,15 până la 0,35 la 100.000 de persoane pe an, dar poate fi chiar şi de 3.6 la 100.000 de persoane. Pneumonia cu streptococ din grupul A la recruţii militari, casele de bătrâni şi alte locuri aglomerate.142 Pneumonia cauzată de S. pyogenes se manifestă cel mai adesea în lunile de sfârşit de iarnă şi primăvară, poate urma un episod de gripă, rujeolă sau varicelă şi a fost asociată cu creşterea vârstei, abuzul de alcool, diabetul zaharat şi infecţiile cu HIV144. provoacă pneumonie necrozantă145 şi se asociază cu empiem pleural.146

Streptococii de grup B (adică Streptococcus agalactiae) sunt o cauză majoră a sepsisului şi pneumoniei neonatale. La adulţi, pneumonia reprezintă aproximativ 15% din infecţiile la adulţi cu streptococi de grup B.147 Majoritatea adulţilor cu pneumonie streptococică de grup B sunt debiliţi şi dezvoltă pneumonie ca urmare a aspiraţiei.147 Diabetul, ciroza, accidentul vascular cerebral, ulcerul de decubit şi vezica urinară sunt, de asemenea, factori de risc neurogeni.147

Streptococii de grup C Streptococcus milleri (care includ S. intermedius, S. anginosus şi S. constellatus) au apărut ca agenţi patogeni respiratori semnificativi, cauzând predominant empiem (eFig. 33-7 şi Video 33-1) şi abcese pulmonare, precum şi suprainfecţie cu pneumonie virală în această bacterie severă141, pneumonie în această bacterie severă. grup împărtăşeşte multe dintre caracteristicile infecţiilor anaerobe, inclusiv risc crescut cu boala parodontală şi alcoolism. Alţi viridani şi streptococi microaerofili (a-hemolitici,

nonpneumococici) sunt rareori singurii agenţi patogeni la pacienţii cu pneumonie; se găsesc mai frecvent în amestec cu alte organisme facultative şi anaerobe în pneumonia de aspiraţie.

Manifestări clinice

CAP de la aceşti agenţi patogeni nu se distinge clinic de pneumonia pneumococică. Faringita exudativă poate fi evidentă şi afectarea unilobară este frecventă în cazul pneumoniei streptococice de grup A. Revărsările pleurale în pneumonia streptococică de grup A sunt frecvente, pot fi mari, se acumulează rapid şi apar devreme în cursul bolii, în special la copii.148 Pneumonia cauzată de alţi streptococi P-hemolitici este de obicei mai puţin bruscă şi mai uşoară; revărsările pleurale sunt mai puţin frecvente, iar necroza ţesutului pulmonar este rară în ciuda bacteriemiei frecvente.147 Infecţia cu S. milleri este asociată predominant cu empiem, cu sau fără pneumonie concomitentă.148 Pneumotoraxul la momentul prezentării iniţiale pare a fi mai frecvent la S. milleri decât la alte streptocoame.

Diagnosticul microbiologic

Deoarece streptococii sunt obişnuiţi în orofaringe, documentarea infecţiei cu aceste organisme necesită izolarea dintr-o cultură de sânge, lichid pleural sau specimen respirator obţinut prin intermediul unei proceduri invazive (Fig. 33-3). Culturile de lichid pleural ale copiilor cu pneumonie S. pyogenes sunt frecvent pozitive. Tehnologia reacţiei în lanţ a polimerazei este promiţătoare pentru a ajuta la diagnosticarea, în special a infecţiilor cu streptococ de grup A150 şi S. milleri 149

empiem.149

Figura 33-3 Streptococ. A, streptococ grup A (Streptococcuspyogenes, streptococ p-hemolitic). Streptococul B, grupul B (Streptococcus agalactiae) nu se distinge de Streptococcus pneumoniae pe coloraţia Gram. Ambele formează lanţuri lungi care conţin mai multe bacterii.

Curs clinic

Empemul şi/sau pericardita sunt observate la 5% până la 30% dintre pacienţii cu pneumonie streptococică de grup A143; alte complicaţii includ pneumotoraxul, mediastinita şi formarea de fistulă bronhopleurală. Singura complicaţie clasică nesupurativă care urmează pneumoniei cu S. pyogenes este glomerulonefrita.

Tratament

Majoritatea acestor streptococi sunt susceptibili la penicilina G, ampicilină şi multe cefalosporine, deşi streptococii a-hemolitici pot necesita doze mari, datorită fenomenului de

toleranţă (inhibarea creşterii fără ucidere, la concentraţii scăzute şi intermediare de medicament). Deoarece rezistenţa la clindamicină şi eritromicină se găseşte în până la 15% până la 20% din izolate, testarea sensibilităţii este recomandabilă înainte de monoterapie cu o macrolidă sau clindamicină.151 În ceea ce priveşte empiemele cauzate de alţi agenţi patogeni, drenajul lichidului de empiem este o componentă importantă a terapiei.

HAEMOPHILUS INFLUENZAE

Epidemiologie

Se estimează că infecţia invazivă, în special pneumonia, cauzată de H. influenzae reprezintă aproximativ 1,2 cazuri la 100.000 de adulţi pe an în Statele Unite şi este una dintre cele mai frecvente cauze de pneumonie la adulţi care necesită

Figura 33-4 Haemophilus influenzae. Coloraţia Gram prezintă cocobacili mici pleomorfi difuz pe tot câmpul care, din cauza dimensiunii lor, pot fi omise la examinarea sputei.

spitalizare. Boala pulmonară cronică, malignitatea, infecţia cu HIV şi alcoolismul sunt printre cele mai frecvente afecţiuni predispozitive la pneumonia Haemophilus. Fumatul activ pare să crească în special riscul de pneumonie cu H. influenzae.

Ca şi în cazul S. pneumoniae, vaccinarea împotriva H. influenzae tip b a schimbat semnificativ epidemiologia pneumoniei la copii.152 Copiii vaccinaţi sunt încă susceptibili la tulpini neîncapsulate (sau netipificabile), dar incidenţa pneumoniei cu H. influenzae a scăzut dramatic. Infecţia nebacteremică prin tulpini neîncapsulate sau non-tip b este cea mai frecventă formă de pneumonie cu H. influenzae la adulţi.152

Manifestări clinice

Pneumonia cu Haemophilus nu se distinge clinic de alte pneumonii bacteriene (eFig. 33-8). La radiografii, pneumonia cu Haemophilus poate fi bronhopneumonie multilobară, neregulată sau are zone de consolidare clară. Au fost descrise opacităţi radiografice sferice (aşa-numita pneumonie rotundă), dar cavitaţia este mai puţin frecventă. Micile revărsate parapneumonice pot evolua ocazional spre empiem. Bacteremia este mai frecventă la copii decât la adulţi.

Diagnosticul microbiologic

Diagnosticarea pneumoniei cu H. influenzae printr-o coloraţie Gram a sputei este dificilă, deoarece cocobacilii mici, pleomorfi sunt adesea ignoraţi. Cultura sputei expectorate dezvăluie H. influenzae doar în jumătate din cazurile bine documentate de pneumonie. Colonizarea asimptomatică cu tulpini netipabile la pacienţii cu BPOC complică analiza culturilor de coloraţie Gram şi spută (Fig. 33-4).

Curs clinic

Rata globală de mortalitate a pneumoniei cu H. influenzae este de 5% până la 7%, dar este mai mare la pacienţii cu bacteriemie sau boală extrapulmonară.152 Focalele asociate de infecţie, cum ar fi empiem, meningita, artrita, pericardita şi epiglotita sunt mai frecvente cu H. influenzae încapsulat (tip b).

Tratament

Izolatele de H. influenzae produc P-lactamaza în 20% până la 50% din cazuri şi, prin urmare, sunt rezistente la ampicilină. Creşterea rezistenţei la macrolide compromite, de asemenea, terapia empirică cu aceşti agenţi. În consecinţă, infecţiile grave ale tractului respirator cu H. influenzae trebuie tratate cu o cefalosporină de a doua sau a treia generaţie, un inhibitor de Ş-lactam/Ş-lactamază sau fluorochinolonă în aşteptarea rezultatelor testelor de sensibilitate.

PNEUMONIE MICOPLASMA

Epidemiologie

M. pneumoniae reprezintă până la 3,7% din CAP la persoanele tratate ca pacienţi ambulatori şi 10% din pneumoniile care necesită spitalizare.20,22 În Statele Unite, există aproximativ 2 cazuri pe an la 1000 de persoane. Infecţiile cu micoplasmă sunt observate pe tot parcursul anului, dar focarele sunt cele mai frecvente în toamnă. Deoarece Mycoplasma se transmite cu uşurinţă de la persoană la persoană prin picături respiratorii aerosolizate, focarele sunt frecvente în familii sau populaţii închise.153

Manifestări clinice

Tabloul clinic al pneumoniei cu M. pneumoniae este paradigma CAP atipică,18,21 aşa cum a fost descris anterior. Pot fi întâlnite faringită, adenopatie cervicală şi miringită buloasă, deşi aceasta din urmă nu este mai frecventă cu pneumonia Mycoplasma decât cu pneumonia/otita pneumococică. O mare varietate de exanteme, inclusiv erupţii maculopapulare, urticarie, eritem multiform şi eritem nodos, se dezvoltă la 10% până la 25% dintre pacienţi. Radiografia toracică arată de obicei un model interstiţial sau mixt care poate fi mai frapant decât se aştepta pe baza constatărilor fizice ale toracelui (Fig. 33-5 şi eFig. 33-9). Ocazional sunt întâlnite şi alte modele radiografice toracice (eFig. 33-10).

Diagnosticul microbiologic

Când este obţinută, sputa prezintă în general un număr moderat de leucocite polimorfonucleare fără un organism predominant. Recuperarea M. pneumoniae din cultura probelor clinice necesită medii speciale şi durează aproximativ 10 zile. Deşi pneumonia acută cu Mycoplasma poate stimula producţia de aglutinină la rece într-un titru de 32 sau mai mare, acest rezultat nespecific se găseşte şi în diverse alte afecţiuni infecţioase şi neinfecţioase, inclusiv pneumonia cauzată de Legionella, adenovirus şi gripă. În prezent sunt disponibile mai multe teste de acid nucleic pentru M. pneumoniae, iar rolul lor în gestionarea CAP este în curs de definire (vezi Capitolul 17).

Curs clinic

Pneumonia cu micoplasmă este de obicei o infecție benignă, adesea autolimitată, cu un prognostic excelent pentru recuperare completă. SDRA și moartea au fost raportate, dar sunt rare. Un aspect unic al infecției cu M. pneumoniae este frecvența afecțiunilor autoimune asociate, inclusiv anemia hemolitică autoimună fulminantă, sindromul Stevens-Johnson, meningita aseptică, meningoencefalita, pericardita și miocardita.154

Tratament

Terapia antimicrobiană cu tetraciclină, macrolidă sau fluorochinolonă scurtează cursul simptomelor clinice şi grăbeşte rezolvarea anomaliilor radiografice. Pentru a preveni recăderea clinică, 2 săptămâni este durata minimă recomandată pentru tratament.18 Izolarea respiratorie poate limita transmiterea, iar profilaxia cu azitromicină poate preveni infecția la persoanele în contact apropiat cu pacienții.155 disponibilă, testarea acidului nucleic apare ca un mod rapid şi sensibil de detecție care dă rezultate într-un interval de timp util pentru managementul clinic (vezi capitolul 17).

Curs clinic şi tratament

Recuperarea completă după infecția cu C. pneumoniae este regula; decesele sunt observate în principal la pacienții cu infecție mixtă şi boli preexistente.156,157 Când este asociat cu o exacerbare a astmului bronşic, C. pneumoniae poate necesita un timp prelungit pentru recuperare. Se recomandă un tratament de două săptămâni cu o macrolidă, tetraciclină, doxiciclină sau fluorochinolonă.18,157 Adulții în vârstă pot fi reinfectați, adesea cu simptome severe.

STAFILOCOC AUREUS

Epidemiologie

S. aureus reprezintă mai puțin de 10% din cazurile de NAC,21 dar este a doua sau a treia cea mai frecventă etiologie la pacienții cu NAC care necesită internare la UTI. S. aureus, în special MRSA, reprezintă până la 30% din pneumoniile nosocomiale.29 Colonizarea nazală este sursa majoră de pneumonie și alte infecții invazive cu S. aureus: 30% până la 50% dintre adulții sănătoși poartă organismul tranzitoriu în naratele anterioare. Lucrătorii din domeniul sănătății pot avea rate de transport și mai mari. Deși organismul este ușor transferat de la persoană la persoană prin contact direct cu mâna, 67% dintre pacienții la care se dezvoltă pneumonia MRSA au colonizare nazală la internare, ceea ce indică faptul că majoritatea cazurilor de S. aureus HAP nu se datorează transmiterii S. aureus în spital.158

O tulpină de MRSA dobândită în comunitate (CA-MRSA) a devenit un important patogen CAP.159-162 Pe lângă rezistența la antibiotice, caseta ADN care conține gena mecA care conferă rezistență la meticilină acestei tulpini include şi alți factori de virulență. Combinația dintre rezistența la antibiotice şi factorii multipli de virulență este asociată cu o mortalitate semnificativ mai mare.163 Tulpinile tipice de MRSA dobândite în spital cauzează, de

asemenea, CAP, dar de obicei la pacienţii cu factori de risc pentru HCAP.164 Capacitatea de a diferenţia clinic între cazurile dobândite în spital şi în comunitate este din ce în ce mai dificilă deoarece factorii de risc, cum ar fi terapia cu antibiotice anterioară, se suprapun adesea.

Factorii care predispun pacienţii la pneumonie stafilococică includ boala pulmonară de bază (de exemplu, BPOC, carcinom, fibroză chistică), boli cronice (de exemplu, diabet zaharat, insuficienţă renală) sau infecţie virală (de exemplu, gripă, rujeolă). CAP postgripal datorată CA-MRSA este asociată cu o frecvenţă ridicată a complicaţiilor şi a mortalităţii. Pneumonia datorată răspândirii hematogene a S. aureus este un tip unic de pneumonie, de obicei o consecinţă a consumului de medicamente intravenoase sau a embolizării septice din endocardită sau dintr-un loc vascular infectat.

Manifestări clinice

Pneumonia CA-MRSA poate fi observată la pacienţii tineri fără boli de bază. Prezentarea clinică în cazurile severe include febră mare, hipotensiune arterială şi hemoptizie cu deteriorare rapid progresivă şi şoc septic. Leucopenia, mai degrabă decât leucocitoza, este observată într-o parte substanţială a cazurilor şi este asociată cu rezultate slabe.159,161,165 Caracteristicile radiografice ale pneumoniei CA-MRSA includ opacităţi multilobare şi/sau leziuni cavitare (eFig. 33-11).

În cazurile dobândite pe cale hematogenă, cum ar fi în endocardită sau alte infecţii endovasculare, predomină semnele şi simptomele legate de infecţia endovasculară de bază; dacă infarctul pulmonar rezultă dintr-o embolie septică, se notează adesea dureri toracice pleuritice şi hemoptizie. În caz contrar, simptomele tractului respirator sunt uşoare sau absente. Radiografia toracică la pacienţii cu pneumonie stafilococică hematogenă evidenţiază adesea umbre multiple, discrete şi adesea cavitare, cu predilecţie pentru lobii inferiori (fig. 33-6).166.

Diagnosticul microbiologic

Sputa purulentă cu mai multe grupuri de coci grampozitivi mari, în special dacă intracelulară, sugerează puternic pneumonia cu S. aureus (Fig. 33-7). Organismul este uşor de recuperat din culturile de spută. Absenţa MRSA pe cultură, chiar şi după mai multe doze de antibiotice, este o dovadă puternică că MRSA nu este agentul patogen cauzal. Mai puţin de 15% din pneumoniile cauzate de aspiraţie sunt asociate cu hemoculturi pozitive. În schimb, pneumonia stafilococică hematogenă produce de obicei mai multe hemoculturi pozitive. Revărsările pleurale CA-MRSA sunt adesea exsudative, mai degrabă decât purulente, dar sunt încă cu randament ridicat în cultură. Un indiciu important pentru CA-MRSA este prezenţa leziunilor cutanate,167 care sunt adesea pozitive şi pe coloraţia Gram.

Figura 33-6 Radiografia toracică arată pneumonia stafilococică hematogenă asociată cu endocardită bacteriană. Pneumonia se caracterizează prin multe cavităţi.

Figura 33-7 Stafilococ. Coloraţia Gram a sputei de la un pacient cu pneumonie stafilococică prezintă abundenţă de coci gram-pozitivi, mari, rotunzi, în grupuri.

Curs clinic

Chiar şi cu antibiotice adecvate, durata febrei şi nevoia de îngrijire în UTI este adesea prelungită pentru pneumonia cu S. aureus, în special CA-MRSA. Complicaţiile locale ale pneumoniei stafilococice includ empiem şi formarea abceselor. Infecţia se poate răspândi hematogen la sistemul nervos central, oase, articulaţii, piele şi rinichi. Cavităţile şi ţesutul necrotic pot împiedica penetrarea locală adecvată a antibioticelor, în timp ce empiemul nerecunoscut sau incomplet drenat poate prelungi febra. Majoritatea acestor manifestări se datorează tulpinilor care secretă leucocidină Panton-Valentine sau una dintre celelalte exotoxine produse de S. aureus. Pleuroscopia sau decorticarea este necesară într-un procent mare de cazuri cu empiem.

Mortalitatea S. aureus CAP este în general mai mare decât majoritatea etiologiilor, mortalitatea la tulpinile sensibile la meticilină de aproximativ 30%. S. aureus CAP după gripă are o mortalitate raportată mai mare de 60%, chiar dacă nu este rezistentă la meticilină.16

Tratament

Tratamentul de elecţie pentru pneumonia S. aureus sensibilă la meticilină este o penicilină rezistentă la penicilinază (de exemplu, oxacilină 8 până la 12 g/zi) sau o cefalosporină de prima generaţie. Terapia timp de 7 până la 10 zile este adecvată în cazurile necomplicate, dar se recomandă 4 până la 6 săptămâni de tratament pentru pacienţii cu bacteriemie sau cavitaţie. La pacientul penicilinalergic se poate folosi clindamicină sau linezolid.

Tratamentul pneumoniei cu SARM este mai dificil, iar incidenţa CAP cauzată atât de tulpinile de SAMR, cât şi de tulpinile CA-MRSA asociate îngrijirii medicale este în creştere. Deşi rezistenţa la vancomicină este încă rară, CMI a crescut în sus şi CMI mai mari de 1 pg/mL au fost asociate cu eşec clinic. La pacienţii cu risc mai mare, cum ar fi cei cu VAP sau cu insuficienţă renală subiacentă, s-a descoperit că linezolid are rate de răspuns clinic mai bune decât vancomicina, deşi diferenţele în supravieţuirea pacientului au fost variabile.168-170 Pentru CA-MRSA, terapia cu vancomicină în monoterapie a fost asociată cu o rată semnificativă de eşec160,163. în serii mici de cazuri. Spre deosebire de infecţiile cutanate cu SARM, clindamicina, fluorochinolonele şi TMP-SMX nu sunt de încredere în cazurile severe de CA-MRSA. Daptomicina este ineficientă pentru tratamentul pneumoniei, deoarece se leagă de surfactantul pulmonar şi este inactivată de acesta.171

PNEUMONIE BILIARĂ GRAM-NEGATIVĂ

Termenul de pneumonie bacilară gram-negativă se referă la infecţiile cauzate de membrii a două grupe, Enterobacteriaceae şi Pseudomonadaceae şi alţi bacili aerobi gram-negativi. Infecţiile cauzate de Haemophilus, Legionella şi anaerobi sunt de obicei excluse din această clasificare.

Enterobacteriaceae

Epidemiologie. Deşi sunt mai frecvente ca cauze ale HAP, bacilii gram-negativi pot provoca până la 5% până la 10% din CAP.21,24,111 CAP din cauza bacililor gram-negativi este adesea severă şi necesită frecvent îngrijire în UTI. Pacienţii dintr-o UTI, în special cei supuşi ventilaţiei mecanice, au cel mai mare risc de a dezvolta pneumonie bacilară gram-negativă.

Enterobacteriaceae colonizează în mod normal tractul digestiv, iar pneumonia rezultă de obicei din aspirarea florei orofaringiene. Deşi mai puţin frecventă la indivizii sănătoşi, nespitalizaţi, colonizarea orofaringiană de către bacili gram-negativi este mult crescută prin spitalizare şi utilizarea antimicrobiene; riscul de aspiraţie este crescut de comorbidităţi, cum ar fi accidente cerebrovasculare, convulsii sau anestezie.24 Ocazional, echipamentul de terapie respiratorie la domiciliu contaminat introduce direct baghete gram-negative în tractul respirator. În cele din urmă, pneumonia cu Enterobacteriaceae poate rezulta din însămânţarea hematogenă din infecţia în alte locuri anatomice.

Dintre Enterobacteriaceae, Escherichia coli este cauza cea mai frecventă de CAP.24 Cauza clasică a pneumoniei bacilare gram-negative dobândite în comunitate, K. pneumoniae (pneumonia Friedlander), provoacă mai puţin de 10% din CAP, dar mai mult de 20% din pneumoniile nosocomiale. Abuzul de alcool este cea mai frecventă condiţie de bază pentru pneumonia K. pneumoniae dobândită în comunitate. Alte condiţii de bază care predispun la infecţiile cu Klebsiella sunt diabetul zaharat şi BPOC.

Manifestări clinice. În Klebsiella CAP, un sindrom de durere toracică pleuritică, hemoptizie şi spută sângeroasă (ocazional cu aspect de „jeleu de coacăze") este clasic, dar rar întâlnit. Manifestările clinice ale pneumoniilor Enterobacteriaceae nu sunt suficient de unice pentru a distinge aceste infecţii de pneumoniile datorate altor 24

cauze.24

Majoritatea anomaliilor de laborator sunt nespecifice, dar neutropenia este asociată cu un prognostic prost. Radiografiile toracice demonstrează adesea bronhopneumonie a lobului inferior (eFig. 33-12), care este adesea bilaterală. Un aspect radiografic clasic al pneumoniei Klebsiella este consolidarea lobului superior (în special pe dreapta) (Fig. 33-8) cu o fisură bombată sau arcuită. Această manifestare este acum neobişnuită. Klebsiella poate provoca, de asemenea, abces pulmonar (eFig. 33-13) la pacienţii cu HCAP.

Diagnosticul microbiologic. Pneumonia enterobacteriacee trebuie suspectată atunci când coloraţia Gram din spută evidenţiază un număr mare de bastonaşe gram-negative cu aspect uniform.

Figura 33-8 Pneumonie lobară Klebsiella pneumoniae cu fisura „bombată". Radiografia frontală a toracelui arată o opacitate densă a spaţiului aerian al lobului superior drept, care înclină fisura minoră dreaptă în jos (săgeţi). Semnul fisurii bombate la radiografia toracică este asociat în mod tradiţional cu infecţia cu Klebsiella pneumoniae, dar este de fapt nespecific şi poate fi observat şi cu alte procese pulmonare infecţioase şi neinfecţioase pulmonare. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

Figura 33-9 Klebsiella pneumoniae. Tije gram-negative mari în sputa unui pacient cu pneumonie Klebsiella pneumoniae (săgeţi).

(Fig. 33-9). Numai cultura sputei este nespecifică pentru Enterobacteriaceae fie la pacienţii neintubaţi, fie la pacienţii intubaţi, din cauza colonizării orofaringiene şi este unul dintre motivele majore ale interesului pentru culturile cantitative ca abordare pentru a distinge colonizarea de infecţie.

Curs clinic. Rata mortalităţii pneumoniei cu enterobacteriacee este de 25% până la 50%.24 Bacteremia, neutropenia şi vârsta înaintată contribuie la un prognostic prost. Distrugerea septelor alveolare pulmonare poate duce la cavitaţie.

Tratament. Tratamentul infecţiilor grave cauzate de Enterobacteriaceae este complicat de rezistenţa antimicrobiană pe scară largă. Rezistenţa la Ş-lactamaze, carbapenemaze, fluorochinolone şi aminoglicozide cu spectru extins sunt toate frecvente la pacienţii infectaţi cu Enterobacteriae.172,173 Datorită variaţiilor regionale şi instituţionale ale frecvenţei rezistenţei la anumite medicamente şi clase de medicamente, terapia iniţială a posibilelor Enterobacteriaceae trebuie selectate cu cunoştinţe locale de rezistenţă la antibiotice. La pacienţii cu infecţie gravă, se recomandă un regim cu două medicamente de aminoglicozidă cu Ş-lactamă sau carbapenem cu spectru larg, până când se cunosc rezultatele sensibilităţii. Monoterapia poate fi rezonabilă pentru pacienţii imunocompetenţi cu boală uşoară până la moderată care sunt infectaţi cu tulpini sensibile de Proteus, Morganella, K. pneumoniae sau E. coli. Recomandările pentru terapia empirică pentru HAP sunt enumerate în Tabelul 33-8, deşi modelele locale de rezistenţă trebuie luate în considerare.

Pseudomonas aeruginosa şi organisme înrudite

Epidemiologie. P aeruginosa este o cauză mai puțin frecventă de CAP, cu excepția grupurilor specifice de risc. Deşi un studiu amplu din Spania a constatat că 7% din CAP a fost cauzată de P aeruginosa, majoritatea studiilor au găsit rate substanțial mai mici.24,111 Un factor de risc major pentru Pseudomonas CAP este boala pulmonară structurală, cum ar fi fibroza chistică, bronşiectazia şi BPOC severă (volum expirator forțat în 1 secundă <30%). Un alt factor de risc este infecția cu HIV, în special cu o deficiență marcată a celulelor T CD4+.174-176 Pneumonia cu Pseudomonas la pacienții cu SIDA poate fi severă, cu rate de mortalitate de până la 50% şi poate fi asociată cu cavitația, chiar şi atunci când pacientul are un deficit profund de celule T CD4+. Incidența pneumoniei cu Pseudomonas a scăzut odată cu disponibilitatea pe scară largă a terapiei antiretrovirale combinate. Pneumonia cu Pseudomonas este rară la gazdele normale, dar se poate dezvolta după expunerea la aerosoli de apă contaminată, cum ar fi în căzile cu hidromasaj.21,24,40,68,177,178.

P. aeruginosa este o cauză principală a pneumoniei nosocomiale şi o cauză deosebit de frecventă a VAP.179 Intubația endotraheală prelungită şi terapia antibiotică anterioară, în special cu antibiotice cu spectru larg, sunt factori majori de risc pentru Pseudomonas VAP. Alți nonfermentanți, cum ar fi S. maltophilia şi B. cepacia, provoacă pneumonie la pacienți după terapie cu antibiotice cu spectru larg prelungit şi sunt asociați cu o rată ridicată a mortalității. B. cepacia se intalneste si la pacientii ambulatori cu fibroza chistica.

Manifestări clinice. Tabloul clinic al pneumoniei cauzate de P aeruginosa (eFig. 33-14) nu se distinge de cel al Enterobacteriaceae. Bacteremia este puțin mai frecventă decât pentru alți agenți patogeni gram-negativi; examenul fizic poate evidenția ectima gangrenoasă, iar leucopenia este frecventă. Înclinația sa de a invada țesutul vascular face ca Pseudomonas să fie cea mai frecventă cauză a pneumoniei cavitare (eFigurile 33-15 şi 33-16) la pacienții spitalizați sau imunodeprimați şi se poate dezvolta empiem.

Diagnosticul microbiologic. Sputa colorată cu Gram de la pacienții cu pneumonie Pseudomonas prezintă de obicei mulți bacili gram-negativi subțiri (fig. 33-10); neutrofilele sunt de obicei abundente în spută, cu excepția pacienților neutropenici. Deoarece Pseudomonas şi alți bacili gramnegativi colonizează orofaringe la pacienții spitalizați sau debilitati, rezultatele colorației Gram la aceşti pacienți pot induce în eroare. La pacienții intubați endotraheal, absența Pseudomonas pe cultură este o dovadă puternică împotriva Pseudomonas ca cauză a pneumoniei pacientului, deoarece organismul este de obicei uşor de recuperat.

Figura 33-10 Pseudomonas. Coloraţie Gram a sputei care arată bacili Gram negativi subțiri (săgeți).

Curs clinic. Mortalitatea din pneumonia cu P aeruginosa dobândită în comunitate poate depăşi 25%24, iar la persoanele cu VAP din cauza P aeruginosa, ratele mortalităţii sunt de 40% până la 70%. Prognosticul la pacienţii neutropenici cu pneumonie P aeruginosa este deosebit de prost.180 P aeruginosa VAP poate recidiva în 25% până la 50% din cazuri, aproximativ jumătate din cauza unei noi tulpini.

Tratament. Pneumonia cu P aeruginosa trebuie tratată iniţial cu doi agenţi antimicrobieni care se preconizează a fi activi împotriva izolaţilor din regiune, cum ar fi un aminoglicozid şi un antibiotic antipseudomonal Ş-lactamic; acest lucru este valabil mai ales pentru pacienţii bacteriemici sau neutropenici.180 Amikacina este aminoglicozida cea mai sigură activă în majoritatea regiunilor. Antibioticele Ş-lactamice, în ordinea descrescătoare a activităţii probabile împotriva P aeruginosa, sunt carbapenemele (imipenem şi meropenem), acilureidopenicilinele (de exemplu piperacilină), cefepima şi ceftazidima. monoterapie empirică cu fluorochinolone periculoase. Rezistenţa poate apărea la Pseudomonas în timpul monoterapiei cu fluorochinolone.

S. maltophilia este în mod inerent rezistent la majoritatea antibioticelor standard.182 TMP-SMX este agentul cel mai de încredere, în timp ce fluorochinolonele sau ticarcilina-clavulanat au activitate împotriva unor tulpini.180 Izolatele de S. maltophilia pot deveni rezistente în faţa terapiei aparent eficiente. B. cepacia poate fi susceptibilă la acilureidopeniciline, ceftazidimă, TMP-SMX, fluorochinolone, minociclină şi cloramfenicol. Ratele de rezistenţă sunt mai mari la izolatele de la pacienţii cu fibroză chistică.

Acinetobacter baumannii

Epidemiologie. A. baumannii poate provoca fie CAP sau HAP/VAP. Acinetobacter cauzează CAP în climatele calde, atât uscate183, cât şi umede45,184 şi a devenit una dintre cele mai frecvente cauze ale CAP în Asia de Sud-Est. În Statele Unite, Acinetobacter CAP este observată cel mai frecvent la bărbaţii alcoolici. Riscul de Acinetobacter VAP variază foarte mult în funcţie de regiune şi de unitatea medicală. Infecţiile nosocomiale cauzate de Acinetobacter prezintă variaţii sezoniere, atingând un vârf la sfârşitul verii, similar modelelor din CAP.

Manifestări clinice. Pacienţii cu NAC Acinetobacter prezintă adesea afecţiuni acute şi pot avea leucopenie, revărsări pleurale şi empiem.185 Pneumonia nosocomială cu Acinetobacter are o prezentare mai puţin dramatică, similară cu cele ale altor pneumonii gram-negative dobândite în spital.45

Diagnosticul microbiologic. Examinarea sputei expectorate, care este de obicei purulentă, poate evidenţia o predominanţă a cocobacililor gram-negativi perechi care seamănă cu speciile Neisseria, Haemophilus şi Moraxella. Bacteremia complică dobândită în comunitate mai des decât pneumonia nosocomială Acinetobacter.

Curs clinic. Rata mortalităţii pneumoniei cu Acinetobacter dobândite în comunitate se apropie de 50%.45 Pacienţii cu cel mai mare risc de deces sunt cei cu leucopenie

sau empiem. Rata mortalității pentru pneumonia nosocomială Acinetobacter este determinată de severitatea bolii de bază.

Tratament. Izolatele comunitare de A. baumannii pot fi susceptibile la amikacină, tobramicină, ceftazidimă, carbapeneme și doxiciclină.186 Speciile nosocomiale Acinetobacter sunt rezistente la majoritatea Ş-lactamelor și aminoglicozidelor și, prin urmare, sunt tratate cel mai fiabil cu carbapeneme, dar unii investigatori au rezultate slabe raportate cu rezultate foarte rezistente. ampicilină-sulbactam sau colistina.188,189 Rezistența la antimicrobiene Ş-lactamice, carbapeneme, aminoglicozide, fluorochinolone și chiar polimixină B și colistina189 este din ce în ce mai frecventă printre izolatele nosocomiale.

LEGIONELLA

Epidemiologie

L. pneumophila provoacă atât infecții epidemice, cât și sporadice; ambele modele pot fi observate fie în comunitate, fie în spitale. Focarele au fost legate de sisteme de apă potabilă contaminate, dispozitive cu ceață cu ultrasunete, băi cu hidromasaj, condens de aer condiționat și sisteme de evaporare a apei.190

Legionella se dobândește prin inhalarea aerosolilor contaminați sau prin aspirație. Cazurile sporadice de pneumonie cu L. pneumophila (dintre care 50% până la 80% sunt datorate serogrupului 1) reprezintă 2% până la 6% din CAP la gazdele imunocompetente.21 L. pneumophila este una dintre cele mai frecvente cauze de CAP severă în anumite comunități. Factorii de risc includ expunerea la apă contaminată, imunosupresia, consumul de țigări, diabetul, cancerul, boala renală în stadiu terminal și consumul de alcool. Infecția cu L. pneumophila este mai frecventă în anumite regiuni geografice, cum ar fi Marea Mediterană sau nord-estul Statelor Unite.

Pe lângă L. pneumophila, au fost identificate alte 40 de specii de Legionella. Multe, cum ar fi Legionella micdadei și Legionella longbeachae, produc o boală pneumonică care nu se poate distinge de cea a L. pneumophila. Se cunoaște mult mai puțin despre epidemiologia infecțiilor cu Legionella non-pneumophila, dar par să provină și din surse legate de apă sau sol. Imunosupresia pare a fi riscul major al gazdei pentru aceste specii.

Manifestări clinice

Perioada de incubație pentru pneumonia cu Legionella este de 2 până la 10 zile. Letargia, durerile de cap, febra, rigorile recurente, anorexia și mialgiile sunt simptome precoce frecvente. După câteva zile, tusea devine mai accentuată; ocazional, se dezvoltă spută apoasă sau purulentă. Dispneea este proeminentă în jumătate din cazuri, iar o treime dintre pacienți se plâng de durere pleuritică în piept. Manifestările extrapulmonare pot umbri tulburările respiratorii; simptomele și semnele gastro-intestinale (diaree apoasă, greață, vărsături, dureri abdominale) și neurologice (dureri de cap, confuzie, obturație, convulsii, halucinații) sunt deosebit de demne de remarcat. Pacienții pot părea grav bolnavi.

Temperaturile ajung la 40,5°C la o treime dintre pacienţi, sunt de obicei susţinute şi pot fi însoţite de bradicardie relativă. Descoperirile fizice sunt de obicei limitate la piept, incluzând frecarea pleurală, dar au fost descrise sensibilitate abdominală generalizată, hepatomegalie, splenomegalie, erupţii cutanate, rigiditate nucală şi deficite neurologice focale.

Hiponatremia şi hipofosfatemia sunt prezente în mai mult de jumătate din cazurile severe. Creşteri uşoare ale creatininei serice, creatin fosfokinazei şi enzimelor hepatice sunt, de asemenea, frecvente, la fel ca hematuria şi proteinuria şi ocazional rabdomioliză. Poate exista leucopenie şi trombocitopenie, în special la pacienţii grav bolnavi. Aglutininele reci pot fi prezente, ca şi în infecţia cu M. pneumoniae.

Rezultatele radiografice toracice sunt de obicei în urmă cu boala clinică precoce (Fig. 33-11). Mici revărsate pleurale se dezvoltă în 50% şi pot preceda procesul parenchimatos. Opacităţile multilobare sunt frecvent observate (eFig. 33-17), în special pe CT toracic. Cavitaţia Frank este rar întâlnită.66

Diagnosticul microbiologic

Legionella este bacili obligatoriu aerobi, pretenţioşi, gram negativi, care se colorează slab cu coloraţie Gram (vezi Capitolul 17, Figura 17-4) şi cresc slab pe medii convenţionale. L. micdadei şi alte specii de Legionella se pot colora slab acido-rezistente. La începutul infecţiei, coloraţia Gram de spută de la pacienţii cu pneumonie Legionella conţine puţine sau deloc leucocite polimorfonucleare. Sensibilitatea culturilor de specimene respiratorii este de până la 10%, în ciuda utilizării mediilor adecvate. Diagnosticul de cultură al infecţiei cu L. pneumophila necesită adesea proceduri invazive deoarece cel puţin 25% dintre pacienţii cu infecţie cu Legionella nu produc spută.76 Rareori, Legionella a fost recuperată din sânge, lichid pleural şi alte situsuri extrapulmonare.

Testul antigenului urinar Legionella este în prezent cea mai frecvent utilizată metodă de diagnostic. Are o sensibilitate de 60% până la 80% şi o specificitate mai mare de 95% pentru serogrupul 1 de L. pneumophila, dar testul este limitat la această singură specie şi serogrup.76 Sensibilitatea testului de anticorpi fluorescenţi direct pentru spută variază de la 33% la 68%, cu specificitate mai mare de 95%,76 fiind dificil de obţinut la pacienţi, dar dificil de obţinut la pacienţi. expertiza necesară pentru interpretare şi cerinţa de anticorpi specifici pentru multitudinea de specii şi serogrupuri de Legionella. Testele bazate pe reacţia în lanţ a polimerazei pentru spută au o sensibilitate mai mare de 80% şi o specificitate mai mare de 90%, iar disponibilitatea lor este probabil să devină mai răspândită.76

Curs clinic

Un răspuns clinic la terapia antibiotică adecvată este de obicei observat în primele 48 de ore. În contrast, rezultatele radiografice pot continua temporar să progreseze în ciuda îmbunătăţirii clinice observate şi, în cele din urmă, durează luni pentru a se rezolva.66 Insuficienţa renală acută şi oliguria, adesea independente de şoc şi mioglobinurie, se pot

dezvolta la aproximativ 10% dintre pacienţi şi poate fi necesară dializa. Mulţi pacienţi constată oboseală şi slăbiciune persistentă luni de zile după pneumonia cu Legionella.

Mortalitatea pneumoniei cu Legionella dobândită în comunitate este de aproximativ 15%. Rezultatele clinice slabe sunt asociate cu imunodeficienţe, comorbidităţi, iniţierea întârziată a terapiei adecvate şi nevoia de suport ventilator sau dializă.

Tratament

Azitromicina şi fluorochinolonele sunt superioare eritromicinei sau claritromicinei pentru tratamentul infecţiilor cu Legionella. Deşi nu este niciodată utilizat singur, adăugarea de rifampină este recomandată pacienţilor care sunt grav bolnavi sau imunocompromişi.18 Antibioticele trebuie continuate timp de 10 până la 21 de zile la pacienţii imunocompetenţi pentru a scădea rata recăderilor.18

BACTERII ANAEROBE

Epidemiologie

Infecţia mixtă aerobă şi anaerobă este de obicei o complicaţie a macroaspiraţiei conţinutului orofaringian. Cauzele rare includ ruptura esofagului şi extinderea abceselor intra-abdominale. Afecţiunile pulmonare subiacente, cum ar fi malignitatea şi infarctul pulmonar, sunt prezente la 20% dintre pacienţii care au o infecţie pulmonară anaerobă. Deşi complicaţiile acute ale macroaspiraţiei se datorează în mare măsură unei pneumonite cu leziuni chimice (sindrom Mendelson) şi/sau infecţiei cu aerobi patogeni în flora bucală, multe dintre aceste episoade au ca rezultat apariţia mai târziu a pneumoniei mixte aerobe şi anaerobe.

Manifestări clinice

Infecţiile anaerobe se prezintă ca patru sindroame diferite: pneumonie chimică, pneumonie de aspiraţie, pleuropneumonie anaerobă sau empiem anaerob primar.

Pneumonia chimică poate preceda pneumonia anaerobă şi se caracterizează prin debut acut de hipoxemie, febră, tuse (adesea uscată), dispnee şi durere pleuritică. Sputa murdară şi hemoptizia caracteristice abcesului pulmonar anaerob sunt absente în acest stadiu. Riscul de infectare depinde de natura inoculului; multe cazuri de pneumonită de aspiraţie sunt numai inflamatorii şi nu infecţioase. Imagistica poate demonstra opacităţi bronhopneumonice, dar de obicei nu consolidare lobară, în segmentele pulmonare predispuse la aspiraţie (de exemplu, segmentul posterior al lobului superior drept şi segmentul superior al lobului inferior drept; vezi eFig. 33-3). SDRA este o complicaţie frecventă a aspiraţiei lichidului gastric cu pH scăzut.

Pneumonia prin aspiraţie nu se distinge nici de CAP sau HAP (eFig. 33-18), cu excepţia faptului că este observată la pacienţii cu factori de risc pentru macroaspiraţie. Dezvoltarea rapidă a opacităţilor pulmonare într-o perioadă scurtă de timp poate sugera diagnosticul de pneumonie de aspiraţie (Fig. 33-12 şi eFig. 33-19). Concentraţiile mari de amilază sau

pepsinogen în lichidul BAL sunt foarte sugestive pentru această entitate.191 Localizarea unei opacităţi într-un segment pulmonar dependent are o valoare mai puţin discriminatorie.

Pleuropneumonia anaerobă se caracterizează prin necroză şi supuraţie a parenchimului pulmonar. La începutul cursului,

Figura 33-12 Pneumonită prin aspiraţie: dezvoltarea rapidă a intervalului de opacităţi pulmonare. A, Radiografia toracică frontală efectuată pentru plasarea cateterului venos central arată un cateter venos central subclaviar drept fără pneumotorax; plămânii sunt limpezi. B, Repetarea radiografiei frontale a toracelui obţinută în urma unui episod de alterare a nivelului de conştienţă şi vărsături la doar câteva ore după A arată dezvoltarea intervalului de consolidare pulmonară medie şi inferioară extinsă. O astfel de dezvoltare rapidă a opacităţilor pulmonare extinse în contextul modificărilor stării mentale însoţite de vărsături este caracteristică aspiraţiei. Diagnosticul diferenţial al apariţiei pe intervale rapide a opacităţilor pulmonare extinse include, de asemenea, edem de presiune crescută, leziuni ale edemului noncardic şi hemoragie. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

imagistica poate demonstra opacificare segmentară densă cu mai multe zone mici de necroză pulmonară (<2 cm în diametru), de obicei fără niveluri ale fluidului aerian (eFig. 33-20). În absenţa unui tratament adecvat, aceste leziuni pot evolua într-un abces pulmonar primar (eFig. 33-21) şi empiem. Pacienţii prezintă de obicei oboseală, febră de grad scăzut, scădere în greutate şi tuse productivă timp de câteva săptămâni după un episod de pierdere a conştienţei. Aproximativ jumătate descriu spută putredă, iar unele pot avea hemoptizie. Pacienţii par bolnavi cronic şi toxici, cu temperaturi de până la 39° C. La unii pacienţi, un singur abces pulmonar mai mare de 2 cm în diametru este detectat într-un segment pulmonar dependent de radiografie (Fig. 33-13). Abcesul poate fi multilocular; ocazional, multiple abcese sunt localizate în diferite segmente pulmonare.

Figura 33-13 O singură cavitate parenchimatoasă cu un nivel de aer-fluid caracterizează un abces pulmonar anaerob. Cel mai adesea, aceste leziuni sunt localizate în segmentele pulmonare dependente, predispuse la aspiraţie (segmentul superior al lobului inferior drept şi al lobului inferior stâng şi segmentele posterioare ale lobilor superiori). Acest pacient are şi un mic empiem stâng.

Empiemele anaerobe primare se datorează de obicei S. milleri/intermedius (vezi eFig. 33-7) mai degrabă decât anaerobilor. 149 Cu toate acestea, anaerobii joacă încă un rol semnificativ. În aceste cazuri, manifestările pleurale pot domina, cu mai puţine semne de

pneumonie. Empiem anaerob poate fi observat şi în absenţa infecţiei pulmonare parenchimatoase atunci când empiemul se dezvoltă în asociere cu ruptura esofagiană sau din abcese subfrenice sau alte abcese intraabdominale. Mai multe informaţii despre empiem pleural găsiţi în capitolul 80.

Diagnosticul microbiologic

Coloraţia Gram a sputei sau examinarea unui specimen obţinut bronhoscopic de la un pacient cu pneumonie anaerobă relevă numeroase leucocite polimorfonucleare cu o abundenţă de bacterii intracelulare şi extracelulare. În mod obişnuit, se observă un amestec de reacţii şi morfologii de colorare Gram, inclusiv bastonaşe gramnegative cu colorare pală cu capete conice (sugestive pentru Fusobacterium nucleatum), cocobacili gram-negativi mici, coloraţi pal şi lanţuri de coci gram-pozitivi mici.

Deoarece flora endogenă a căilor respiratorii superioare constă predominant din bacterii anaerobe, culturile de spută expectorată nu sunt adecvate pentru diagnosticul infecţiilor anaerobe. Cu o tehnică atentă, recuperarea în medie a 3,2 izolate bacteriene, dintre care 80% sunt anaerobe, este posibilă într-un caz de pneumonie mixtă aerobă/anaerobă sau empiem. Cei mai frecventi anaerobi în infecţiile pleuropulmonare includ F nucleatum, Prevotella, Porphyromonas, Peptostreptococcus şi Streptococcus microaerofil. Principalele organisme aerobe şi facultative recuperate împreună cu anaerobii sunt speciile de Streptococcus. Deşi S. aureus, diverşi bacili enterici gram-negativi şi Pseudomonas pot fi, de asemenea, izolaţi, semnificaţia lor este adesea discutabilă. Tehnicile moleculare pot identifica adesea anaerobii în cazurile de cultură negativă.149

Curs clinic

Pneumonia prin aspiraţie necomplicată răspunde în general prompt la antibioticele adecvate. Febra se rezolvă în câteva zile, iar radiografia toracică se normalizează în 3 săptămâni. Febra se rezolvă mai lent în infecţia pleuropulmonară anaerobă. Închiderea cavităţilor abceselor (vezi eFig. 33-21) şi resorbţia colecţiilor de empiem pot necesita luni de zile. Ratele mortalităţii sunt scăzute la pacienţii trataţi adecvat, cu excepţia celor cu pneumonie necrozantă, la care mortalitatea se apropie de 20%.149 Abcesul pulmonar cronic s-a complicat cu abces cerebral, alte abcese metastatice, amiloidoză secundară, hemoptizie care pune viaţa în pericol, fistula bronhopleurală sau ruptura bronhopleurală, dar în prezent aceste complicaţii sunt rare prin complicaţii chestologice (perete).

Tratament

Apariţia rezistenţei mediate de Ş-lactamaze impune ca penicilina G şi ampicilina să nu mai fie medicamentele de elecţie pentru tratamentul pacienţilor cu infecţie pleuropulmonară anaerobă gravă. Există rezistenţă nu numai în rândul speciilor de Bacteroides, ci şi în rândul Prevotella şi unele tulpini de F. nucleatum. Tratamentul empiric pentru infecţia pleuropulmonară anaerobă gravă necesită utilizarea unui inhibitor de Ş-lactam/Ş-lactamază (de exemplu, ampicilină-sulbactam, ticarcilină-clavulanat sau piperacilină-tazobactam) sau clindamicină. Din cauza prezenţei frecvente simultane a aerobilor, monoterapia cu

metronidazol nu este adecvată pentru suspiciunea de pneumonie anaerobă. Izolatele pulmonare ocazionale sunt rezistente la unul sau mai mulţi dintre aceşti agenţi. De exemplu, Eikenella corrodens este rezistentă la clindamicină. Monoterapia cu carbapenem este, de asemenea, eficientă, dar în general oferă o acoperire inutil de largă.

Zece zile de tratament total sunt de obicei adecvate pentru pneumonita necomplicată. Pneumonia necrozantă, abcesul şi empiemul necesită terapie parenterală prelungită pentru a obţine o îmbunătăţire clinică, iar pentru vindecare pot fi necesare cursuri prelungite de terapie orală, care necesită adesea câteva luni.

Este necesară drenarea lichidului de empiem. Rezecţia chirurgicală a abcesului pulmonar anaerob nu este aproape niciodată indicată. Bronhoscopia este utilă pentru excluderea unei malignităţi subiacente la pacienţii fără alţi factori de risc (de exemplu, pacienţi edentaţi).

PNEUMONIE NE RĂSPUNS/ ESECUȚIA TRATAMENTULUI

Au fost descrise două modele clinice diferite de eşec al tratamentului în pneumonie212: pneumonie progresivă cu deteriorare clinică, inclusiv insuficienţă respiratorie sau şoc septic; şi pneumonie fără răspuns, în care nu se realizează îmbunătăţirea clinică (febră şi simptomele clinice persistă). La cei trataţi ca pacienţi ambulatori sau internaţi, evaluarea răspunsului trebuie efectuată după 72 de ore de tratament cu antibiotice, deoarece acesta reprezintă timpul median necesar pentru a obţine o îmbunătăţire clinică.212 Pe lângă evaluarea clinică, reducerea nivelurilor de procalcitonină (PCT) după 3 până la 4 zile de tratament se corelează cu răspunsurile clinice.213

CAUZE MAI MAI COMUNE DE PNEUMONIE

O varietate de agenţi patogeni sunt cauze mai puţin frecvente ale pneumoniei. Aceşti agenţi pot fi suspectaţi în prezenţa unor factori de risc sau prezentări unice sau pot fi diagnosticaţi prin rezultatele culturilor.

ACTINOMICOZA

O varietate de specii din cele două genuri ale familiei Actinomycetacee (Actinomyces şi Propionibacterium), care sunt în mod normal comensale inofensive în orofaringe, pot provoca infecţii pulmonare subacute până la cronice, care sunt practic imposibil de distins. Actinomicoza pulmonară urmează aspirarea materialului orofaringian. Parodontita şi alte boli dentare cresc riscul de invazie cervico-facială şi de pneumonie. Majoritatea pacienţilor au între 30 şi 60 de ani; bărbaţii depăşesc numărul femeilor cu un raport de 4:1.

Pacienţii cu actinomicoză par bolnavi cronic, dar nu sunt toxici. Simptomele constituţionale, inclusiv oboseala, scăderea în greutate şi febra de grad scăzut, pot fi prezente cu săptămâni până la luni înainte de diagnostic şi deseori imită prezentarea infecţiei fungice cronice, tuberculoză sau malignitate. Febra poate fi absentă. Majoritatea pacienţilor dezvoltă treptat tuse productivă şi dureri toracice pleuritice, dar hemoptizia şi expectoraţia putredă sunt neobişnuite. Afectarea cervico-facială este rar observată la pacienţii cu afectare toracică.

Constatarea imagistică clasică pentru actinomicoză este extinderea directă a unei cavităţi sau a unei mase printr-o fisură interlobară. Mai frecvent, modificările sunt limitate la un singur lob cu una sau mai multe leziuni cavitare mici (eFig. 33-22). În cazuri avansate, constatările pot fi mai distinctive, cu penetrare prin peretele toracic şi/sau distrugerea ţesutului osos adiacent (eFig. 33-23).

Membrii genurilor Actinomyces şi Propionibacterium sunt bacili gram-pozitivi, difteroizi sau filamentoşi, ramificaţi. Majoritatea tulpinilor cresc cel mai bine în condiţii anaerobe, deşi unele cresc şi aerob. La pacienţii cu sinus cutanat al peretelui toracic, cel mai bun mijloc de stabilire a diagnosticului de actinomicoză este prin detectarea „granulelor de sulf" care, atunci când sunt zdrobite şi colorate, formează un model caracteristic de filamente gram-pozitive, ramificate (eFig. 33-24). De obicei, organismul poate fi recuperat din cultura acestui material, cu condiţia să fie menţinute condiţii anaerobe pentru specimen. Diagnosticul unei leziuni parenchimatoase actinomicotice este mai dificil. Granulele de sulf sunt rareori prezente în spută, iar recuperarea organismului în culturile de spută este nesigură, deoarece organismul poate coloniza fără a invada suprafaţa mucoasei. Diagnosticul definitiv depinde de demonstrarea histopatologiei şi culturii caracteristice dintr-o biopsie de lichid corporal steril sau de ţesut. Alte organisme sunt identificate în mod obişnuit, inclusiv Haemophilus (Actinobacillus) actinomicetemcomitans şi Prevotella, în plus faţă de Actinomyces sau Propionibacterium.

Complicaţiile actinomicozei pulmonare se referă la capacitatea sa de a invada barierele anatomice. Nu sunt rare empiem pleural, sinusuri toracice cutanate, mediastinita, pericardita şi osteomielita vertebrală. Infecţia metastatică, inclusiv creierul, pielea şi oasele, este mai frecvent întâlnită cu actinomicoza pulmonară decât cu alte variante (de exemplu, boala cervicofacială), dar este încă neobişnuită. Cu o terapie adecvată, moartea din actinomicoză este rară.

Tratamentul prelungit cu antibiotice este cheia vindecării actinomicozei. Actinomyces este universal sensibil la penicilina G, care trebuie administrată intravenos în doze de 12 până la 20 de milioane de unităţi pe zi, timp de 4 până la 6 săptămâni, urmate de cel puţin 6 luni de penicilină V sau ampicilină orală. Mai multe alte medicamente au fost, de asemenea, utilizate cu succes; terapia prelungită este esenţială. În cazul infecţiei polimicrobiene, prezenţa celorlalte organisme poate necesita modificarea terapiei. Dacă sunt prezenţi anaerobi producători de P-lactamază, sunt recomandate opţiunile de tratament descrise pentru pneumonia anaerobă. Uneori, clindamicina eşuează din cauza infecţiei concomitente cu H. actinomycetemcomitans. Rareori, rezecţia chirurgicală este necesară pentru vindecare.

CHLAMYDOPHILA PSITTACI (FOSTA CHLAMYDIA PSITTACI)—PSITTACOSIS

Expunerea la păsări este factorul de risc clasic pentru psitacoză. Mai multe specii adăpostesc organismul, dar cele mai multe cazuri au fost obţinute de la canari, perusi, calopsiţi, papagali şi porumbei. Deşi păsările infectate sunt de obicei bolnave, poate exista transport fecal asimptomatic. C. psittaci poate fi detectat în sânge, ţesuturi, pene şi fecale ale

păsărilor infectate. Achiziţia umană se face de obicei prin inhalarea excrementelor de păsări contaminate. Deşi aproximativ 50% din cazuri sunt raportate la proprietarii de păsări de companie infectate, pot exista cazuri sporadice şi focare ocazionale fără un istoric de expunere cunoscută a păsărilor. Istoricul expunerii este mai probabil cu o boală mai gravă.192

Simptomele psitacozei se pot dezvolta brusc, cu febră mare şi frisoane, sau pot evolua lent. Cefaleea, artralgia şi mialgia dureroasă (în special la nivelul capului şi gâtului) sunt caracteristici proeminente. Se dezvoltă o tuse severă care poate fi fie uscată şi hacking, fie producătoare de spută mucoidă. Durerea toracică şi dispneea sunt prezente cu afectare pulmonară extinsă. Temperaturile sunt de 38°C până la 40°C şi sunt frecvent însoţite de bradicardie relativă. Se poate observa splenomegalie sau ocazional o erupţie maculară palid (pete Horder). Constatările hematologice şi chimice ale sângelui sunt nespecifice, cu excepţia ocazionalului constatărilor în concordanţă cu hepatita granulomatoasă.

C. psittaci este un parazit intracelular obligatoriu care nu se colorează prin metoda Gram, dar poate fi văzut ca incluziuni intracitoplasmatice mari în celulele infectate atunci când este colorat cu coloraţie Giemsa. Cultivarea organismului, care necesită cultură de ţesuturi, reprezintă o ameninţare pentru personalul de laborator şi trebuie efectuată numai în unităţi specializate. Testarea acidului nucleic oferă o metodă alternativă rapidă de diagnosticare, cu sensibilitate mai mare decât culturile.193 În absenţa testării acidului nucleic disponibil, diagnosticul de psitacoză poate fi făcut prin demonstrarea unei creşteri de patru ori a anticorpilor de fixare a complementului în serul acut şi convalescent pereche. Un singur titru de 16 sau mai mare poate fi considerat o dovadă prezumtivă a infecţiei la un pacient cu o boală compatibilă. Anticorpul poate reacţiona încrucişat cu C. burnetii sau Brucella.

Se recomandă tratamentul cu doxiciclină, dar răspunsul clinic poate fi lent. Din cauza riscului de recidivă, terapia trebuie administrată timp de cel puţin 2 săptămâni după

febra s-a rezolvat. Cloramfenicolul, eritromicina, azitromicina şi moxifloxacina au, de asemenea, activitate in vitro, dar experienţa clinică cu utilizarea acestor medicamente pentru tratarea C. psittaci este limitată. Rata letalităţii este de aproximativ 1% în cazul terapiei antimicrobiene. Complicaţiile neobişnuite includ insuficienţa respiratorie, encefalita, hepatita, coagularea intravasculară diseminată, insuficienţa renală şi endocardita.

COXIELLA BURNETII—FEBRA Q

La nivel mondial, febra Q este o problemă specială în comunităţile agricole din Europa, America de Nord şi Australia. C. burnetii infectează asimptomatic o mare varietate de animale domestice şi sălbatice, precum şi căpuşe. Transmiterea la om se face în principal prin expunerea la urină, fecale, placentă sau lapte nepasteurizat al unui animal infectat: vacile, oile şi caprele sunt cele mai frecvente. Au apărut focare în tăbăcării, fabrici de lapte şi fabrici de prelucrare a lânii, în rândul personalului de laborator şi în membrii gospodăriei expuşi la o pisică sau un câine infectat în timpul naşterii.194,195.

După o perioadă de incubaţie de 2 până la 4 săptămâni, la 10% până la 20% dintre persoanele infectate se dezvoltă un sindrom de pneumonie atipică. o erupţie cutanată este de obicei absentă.195

C. burnetii este o bacterie intracelulară mică, obligatorie, care nu poate fi cultivată pe medii standard sau vizualizată cu coloraţia Gram. Datorită infecţiozităţii ridicate a organismului, culturile trebuie încercate numai de personal experimentat din laboratoarele de Biosecuritate Nivel-3. În prezent, diagnosticul se bazează de obicei pe o creştere de patru ori a titrului de anticorpi de la probele de ser acute la cele convalescente. Testarea acidului nucleic este probabil să ofere un diagnostic mai rapid, care ar fi util în ghidarea deciziilor de tratament.

Deşi pacienţii pot fi grav bolnavi la prezentare, boala este rareori fatală şi, în general, îşi desfăşoară cursul în 1 până la 2 săptămâni.194 Unii pacienţi, în special adulţii în vârstă, au o boală foarte prelungită. Cel mai îngrijorător aspect al febrei Q este potenţialul de complicaţii vasculare cronice, inclusiv endocardită, infecţii ale grefei vasculare şi anevrisme aortice infectate. Pneumonia acută cu febră Q în timpul sarcinii este adesea asociată cu pierderea fătului.

Tetraciclinele, în special doxiciclina, sunt terapia de primă linie pentru febra Q. Chinolonele au activitate in vitro excelentă şi pot fi avantajoase în tratamentul meningoencefalitei.195

NOCARDIOZA

Nocardia asteroides este agentul etiologic în mai mult de 80% din cazurile pulmonare sau diseminate de nocardioză, deşi alte câteva specii (de exemplu, Nocardia brasiliensis) au fost, de asemenea, asociate cu infecţia umană. Organismele sunt răspândite în natură, în primul rând în sol. Tractul respirator, pielea şi tractul gastro-intestinal sunt portaluri de infecţie. Disfuncţia imunităţii mediate celular şi, într-o măsură mult mai mică, defectele imunoglobulinei predispun la infecţie. Astfel, rata infecţiei este crescută la pacienţii care au limfom sau leucemie, boala Cushing sau SIDA, sau care primesc medicamente imunosupresoare. Cele mai recente cazuri au fost raportate la primitorii de transplant de plămâni, inimă sau celule stem. Persoanele cu proteinoză alveolară pulmonară prezintă, de asemenea, un risc crescut. Cu toate acestea, aproximativ jumătate dintre pacienţii la care se dezvoltă nocardioza nu au nicio tulburare medicală de bază cunoscută.

Deşi nocardioza şi actinomicoza sunt infecţii similare clinic ale tractului respirator inferior, nocardioza se poate distinge printr-o tendinţă mai mică pentru formarea tractului sinusal şi o tendinţă mai mare de diseminare hematogenă atât la gazdele sănătoase, cât şi la cele afectate. Diseminarea poate implica aproape fiecare sistem de organe, dar sistemul nervos central şi pielea sunt cele mai frecvente.196 Mulţi pacienţi cu nocardioză pulmonară au febră scăzută, oboseală, scădere în greutate, tuse productivă şi dureri toracice pleuritice timp de săptămâni înainte de a solicita asistenţă medicală. Cu toate acestea, unii pacienţi imunodeprimaţi prezintă pneumonie acută, fulminanta. Examenul fizic este nespecific, cu excepţia cazului în care locurile de diseminare sunt evidente. Pot fi prezente semne neurologice ale unei leziuni în masă. Diseminarea cutanată apare ca multiple abcese

subcutanate cu sau fără tracturi sinusale. Imagistica demonstrează de obicei bronhopneumonie localizată sau consolidare lobară (eFig. 33-25), dar pot exista şi noduli solitari, multipli (eFig. 33-26) sau miliari şi abcese (eFig. 33-2 7). Revărsatul pleural se dezvoltă în până la o treime din cazuri.

Speciile Nocardia sunt bacili gram-pozitivi care apar ca filamente cu margele, ramificate. Spre deosebire de Actinomycetaceae anaerobe, Nocardia necesită condiţii aerobe de creştere şi este, de obicei, slab acido-rezistentă atunci când este colorată prin metoda Ziehl-Neelsen modificată (eFig. 33-28). Nocardia poate fi cultivată pe agar sânge convenţional sau mediu Sabouraud, dar creşterea poate să nu fie evidentă timp de 3 până la 21 de zile. Deşi un colonizator ocazional al tractului respirator superior, recuperarea Nocardiei dintr-o cultură de spută sau material obţinut invaziv este foarte sugestivă pentru diagnostic.

Mortalitatea se apropie de 50% la cei cu leziuni ale sistemului nervos central, dar este mai mică de 10% la cei cu boală pulmonară.196 Din cauza sinergiei in vitro, TMP-SMX a devenit tratamentul standard.196 În cazul unei alergii la sulfa sau al unui organism rezistent, minociclina, amikacina, cefotaxima, imipenemul sau imipenemul ar trebui să fie întotdeauna util, ghidat de susceptibilitate de alegere. testarea.196 Este necesară o terapie prelungită pentru a preveni recăderea. Drenajul sau excizia adecvată a abceselor şi empiemului este un adjuvant crucial al terapiei antimicrobiene.

MELIOIDOZA (BURKHOLDERIA PSEUDOMALLEI)

În zone endemice, cum ar fi Asia de Sud-Est şi nordul Australiei, melioidoza poate fi cea mai frecventă cauză de CAP severă.197 B. pseudomallei se găseşte în sol, vegetaţie şi apă în regiunile tropicale între latitudinile 20 de grade N şi 20 de grade S.48,198 Dobândirea organismului se face prin inoculare cutanată şi pacienţii cu risc de boală în contact regulat cu apă48. diabet, alcoolism şi boli renale. Taifunurile sau ploile abundente episodice pot creşte riscul de pneumonie fulminantă acută; mai mult de 75% din cazuri se întâmplă în timpul sezonului ploios.198

Melioidoza poate produce fie pneumonie acută fulminantă, fie boală indolentă, cavitară. Manifestările clinice ale melioidozei acute includ febră mare, prostraţie, dispnee, durere toracică pleuritică, spută purulentă şi hemoptizie. Bacteremia concomitentă este frecventă.197 Radiografia toracică arată de obicei noduli miliari difuzi, care se pot extinde şi cavita. Pneumonia subacută sau cronică cu B. pseudomallei este mai uşoară şi se manifestă adesea după o perioadă de latenţă. Pacienţii pot fi complet asimptomatici (adică, doar radiografii anormale) sau prezintă o boală care nu se poate distinge clinic şi radiografic de tuberculoză.

B. pseudomallei este un bacil aerob gram negativ care creşte uşor pe medii de cultură de rutină. În ciuda îmbunătăţirilor în recunoaştere şi tratament, melioidoza este încă asociată cu morbiditate şi mortalitate ridicate.197 B. pseudomallei nu este sensibil la antibioticele CAP obişnuite, dar este de obicei susceptibil la carbapeneme, ceftazidimă şi TMP-SMX. Tratamentul

optim pentru melioidoza diseminată sau care pune viața în pericol necesită terapie intensivă inițială cu un carbapenem sau ceftazidimă urmată de 3 luni de TMP-SMX.48,197,199.

RHODOCOCCUS EQUI

Rhodococcus equi poate provoca abces pulmonar și pneumonie. Cele mai multe cazuri sunt observate în cadrul unei imunități mediate celulare afectate (de exemplu, doze mari de corticosteroizi, infecție HIV, transplant de organe solide)200 și la persoanele cu antecedente de expunere la animale. Boala se dezvoltă subacut, mimând infecția micobacteriană sau fungică. Radiografiile toracice arată adesea noduli din lobul superior care cavitează treptat.

Organismul este un bacil gram pozitiv intracelular. Se poate păta slab acid-rezistent, dar este mult mai mic decât micobacteriile. Cele mai eficiente regimuri par să fie cure prelungite de vancomicină sau eritromicină. Adăugarea de rifampină poate fi utilă.

ANTRAXUL PULMONAR (BACILLUS ANTHRACIS)

(vezi capitolul 40)

Deși B. anthracis este detectat în multe regiuni agricole, antraxul este o infecție rară în lumea dezvoltată. Sporii, agentul transmisibil al infecției, se află în sol, apă și vegetație și infectează în primul rând animalele erbivore mari (de exemplu, vacile, oile și caii). Oamenii sunt infectați cu spori prin contactul cu animale sau produse de origine animală contaminate (de exemplu, piei și lână de animale).33 B. anthracis este un agent dovedit al bioterorismului.201-203

Manifestările antraxului sunt cutanate, gastrointestinale și inhalatorii (boala sortării lânii); Antraxul prin inhalare este cel mai sever. Boala rezultă din germinarea sporilor de B. anthracis în plămâni sau ganglionii limfatici drenați, urmată de creșterea formelor vegetative ale bacteriilor și producerea de toxină edem și toxină letală. Boala clinică începe insidios cu febră, stare de rău, tuse neproductivă și durere precordială. Această etapă este urmată de deteriorarea pulmonară rapidă cu dispnee, stridor, dureri toracice, tahipnee, cianoză, greață, vărsături și transpirații nocturne. Edemul difuz al gâtului și al pieptului anterior poate fi evident, datorită acțiunii toxinei edemului. Meningita este o complicație frecventă.

Radiografic, parenchimul pulmonar este inițial clar. Mediastinul lărgit și efuziunile pleurale bilaterale sunt indicii pentru antraxul inhalator. Lărgirea mediastinului este observată în 100% din cazurile de antrax prin inhalare204, deși poate fi necesară o scanare CT toracică pentru a defini aceste caracteristici.51 Constatările ulterioare includ ingurgitarea vasculară și opacitățile parenchimului pulmonar.

B. anthracis este o tijă mare, facultativă, gram-pozitivă, care formează spori. Organismul crește ușor pe medii de cultură de rutină și poate fi recuperat rapid din culturi de sânge, spută și lichid pleural. În boala avansată, organismul poate fi demonstrat prin colorarea Gram a sângelui periferic.51 B. anthracis poate fi detectat în tampoanele nazale ale persoanelor

expuse la sporii de antrax: valoarea predictivă a acestui test pentru diagnosticarea bolii clinice este prost definită.51

Recomandările de tratament pentru antraxul prin inhalare pot fi afectate de rezistenţă şi de necesitatea potenţială de a trata victimele în masă. Recomandările actuale pentru antraxul prin inhalare necesită un tratament iniţial cu ciprofloxacină plus unul sau două antibiotice suplimentare cu activitate in vitro, cum ar fi clindamicină, vancomicină, imipenem, meropenem, cloramfenicol, penicilină, ampicilină, rifampină şi claritromicină. penicilina G sau doxiciclina. Terapia intravenoasă poate fi transformată în terapie orală odată ce starea pacientului se stabilizează. Deoarece antraxul pulmonar şi sistemic sunt asociate cu rate ridicate de mortalitate, terapia cu un anticorp monoclonal umanizat aprobat de FDA (Raxibacumab) la toxina letală a antraxului este recomandată ca adjuvant la terapia antimicrobiană.51a Se recomandă un tratament de 60 de zile, pentru a elimina sporii care ar putea fi sursa de recidivă. Deşi rata de mortalitate raportată a fost de până la 90%, 6 din 11 pacienţi cu antrax prin inhalare au supravieţuit în timpul atacurilor de antrax din 2001 din Statele Unite.51

TULAREMIA (FRANCISELLA TULARENSIS)

(vezi capitolul 40)

Deşi F. tularensis a fost recuperat de la numeroase insecte şi specii de mamifere sălbatice sau domestice în zonele temperate ale emisferei nordice, mai puţin de 200 de cazuri de tularemie pe an sunt raportate în Statele Unite.52 Oamenii dobândesc infecţie în urma contactului direct cu ţesuturile unui animal infectat (cum ar fi atunci când jupuiesc sau mănâncă un animal infectat sau defectat), printr-o ţupă infectată sau infectată. aerosoli contaminaţi.47,52,206 Persoanele angajate în activităţi de amenajare a teritoriului sau agricole care generează aerosoli în zone endemice prezintă un risc deosebit de dezvoltare a tularemiei pneumonice.47 Datorită eficienţei transmiterii aerosolilor, F. tularensis este considerat un potenţial agent al bioterorismului.52

Pneumonia se dezvoltă din inhalarea aerosolilor contaminaţi sau ca o complicaţie a bacteriemiei. Manifestările clinice încep de obicei brusc cu febră, frisoane, stare de rău şi dureri de cap. La scurt timp după aceea, se pot dezvolta dispnee, tuse şi durere toracică.52 Radiografiile toracice sunt de obicei normale la debut (3 până la 5 zile după expunerea la aerosoli), dar în cele din urmă arată bronhopneumonie difuză, adesea cu adenopatie hilară.52 Revărsatul pleural este frecvent şi poate fi observat fără implicarea parenchimului.52

F tularensis este un bacil pretencios, pleomorf, gram negativ, rar vizualizat pe coloraţia Gram a sputei şi necesită medii special îmbogăţite pentru o recuperare optimă prin cultură. Datorită naturii periculoase a organismului, cultura este cel mai bine efectuată de laboratoare de referinţă. De asemenea, organismul poate fi identificat rapid în ţesuturi, secreţii şi exsudate prin utilizarea tehnicilor imunohistochimice.52 Diagnosticul retrospectiv poate fi realizat prin

demonstrarea unei creşteri de patru ori a titrurilor aglutinante. Un singur titru de 160 sau mai mare este compatibil fie cu infecţia trecută, fie cu infecţia actuală.

Mortalitatea poate fi de până la 60% dacă tularemia pneumonică nu este suspectată şi tratată corespunzător. Deşi gentamicina a fost utilizată cu succes, streptomicina rămâne terapia preferată.52 Ciprofloxacina este un agent alternativ acceptabil; doxiciclina şi cloramfenicolul sunt asociate cu rate mai mari de recădere şi necesită o durată mai lungă a terapiei.52 Ceftriaxona este nesatisfăcătoare în ciuda activităţii in vitro. După o expunere cunoscută în aerosoli la F. tularensis, se recomandă profilaxia cu doxiciclină sau ciprofloxacină timp de 14 zile.52

CIUMĂ (YERSINIA PESTIS) (vezi capitolul 40)

Ciuma este de obicei asociată cu veverițe de pământ, iepuri, câini de prerie, şobolani şi alte animale mici de pământ. Puricii rozătoare sunt responsabili pentru transmiterea organismului între gazdele animale. Oamenii se infectează atunci când sunt muşcaţi de un purice de rozătoare infectat, prin manipularea unei carcase de animal infectat sau prin inhalarea unui aerosol de la un om sau un animal cu afectare pulmonară. În Statele Unite, cele mai multe cazuri de ciumă sunt în zonele rurale New Mexico, Arizona şi California.46 Din cauza severităţii bolii şi a potențialului de transmitere prin aerosoli, Y. pestis este, de asemenea, considerată o armă potențială a bioterorismului.207

Există trei forme clinice de infecţie: pneumonică, bubonică şi septicemică. Deşi forma pneumonică se prezintă ca o pneumonie primară, plămânul poate fi implicat şi în infecţii bubonice şi septicemice. Pneumonia cu ciumă se poate dezvolta la 2 până la 7 zile după expunerea iniţială. La începutul bolii, pacienţii prezintă febră şi toxicitate, urmate de dureri în piept, tuse productivă, dispnee şi hemoptizie. Prezența hemoptiziei poate provoca confuzie cu sindromul pulmonar cu hantavirus, a cărui distribuţie geografică se suprapune cu ciuma din Statele Unite. Dacă boala pulmonară complică ciuma bubonică, se remarcă şi adenopatie dureroasă. În forma septicemică, pacientul poate prezenta doar semne de şoc septic. Radiografiile toracice în cazurile de pestă pneumonică dezvăluie în mod obişnuit opacităţi alveolare bilaterale a lobului inferior, dar pot exista şi noduli, adenopatii şi revărsări pleurale.

Y. pestis este o baghetă scurtă, nemobilă, gram-negativă. Majoritatea pacienţilor cu ciuma pneumonică au hemoculturi pozitive. În plus, organismul poate fi recuperat din sputa şi aspirarea ganglionilor limfatici prin tehnici bacteriologice de rutină. Colorarea cu anticorpi fluorescenţi a sputei şi ţesuturilor facilitează diagnosticarea rapidă a ciumei, dar este disponibilă numai în laboratoarele specializate.

Din cauza potențialului de transmitere de la persoană la persoană, toţi pacienţii cu pneumonie cu ciumă trebuie izolaţi. Tratamentul recomandat constă în gentamicină sau doxiciclină.207,208 Tratamentele alternative includ fluorochinolone, streptomicina sau cloramfenicol. Pentru toate regimurile, durata tratamentului este de minim 10 zile.

MORAXELLA CATARHALIS

M. catarrhalis cauzează pneumonie, exacerbări acute ale BPOC, otită medie şi sinuzită maxilară.209 Pneumonia este de obicei observată la pacienţii cu BPOC subiacentă, deşi alcoolismul, malnutriţia, vârsta crescută, insuficienţa cardiacă congestivă şi malignitatea sunt, de asemenea, riscuri.209

Deoarece M. catarrhalis face parte din flora normală a căilor respiratorii superioare, numai probele de sputa verificate în mod adecvat oferă informaţii utile de diagnostic. Un specimen purulent care conţine mulţi diplococi gram-negativi intracelulari şi care produce o creştere puternică a M. catarrhalis este foarte sugestiv pentru pneumonie adevărată. Hemoculturile sunt rareori pozitive.209

Mortalitatea M. catarrhalis este de aproximativ 10%, în principal din cauza exacerbărilor bolii pulmonare subiacente severe.209 Agenţii eficienţi includ TMP-SMX, cefalosporină, macrolidă, tetraciclină, chinolonă sau combinaţie de P-lactam/p-lactamază. Practic, toate izolatele sunt rezistente la penicilină şi ampicilină datorită producţiei de P-lactamaze.

NEISSERIA MENINGITIDIS

N. meningitidis este adesea un diagnostic de cultură surprinzător deoarece manifestările clinice ale pneumoniei meningococice seamănă cu cele ale pneumoniei pneumococice. Incidenţa estimată a pneumoniei meningococice primare sporadice este de 0,4 cazuri la 100.000 de adulţi pe an; pneumonia complică, de asemenea, 5% până la 15% din infecţiile meningococice invazive.210 Ratele de purtare asimptomatică variază în funcţie de sezon şi sunt crescute în condiţii de aglomeraţie.210 Organismul se transmite de la persoană la persoană în mare parte prin aerosoli cu picături. Grupurile nosocomiale de pneumonie meningococică sunt bine descrise.

N. meningitidis este un diplococ gram negativ; aspectul său în spută este similar cu cel al Moraxella şi Acinetobacter Ratele de izolare a organismului de sânge, lichid cefalorahidian şi lichid pleural de la pacienţii cu pneumonie meningococică sunt foarte variabile.

Penicilina G apoasă timp de 10 zile, în doze zilnice de 4 până la 6 milioane de unităţi, este terapia adecvată pentru pneumonia izolată. Coexistenţa septicemiei sau a meningitei justifică creşterea dozei la 18 până la 24 de milioane de unităţi pe zi. Izolatele cu sensibilitate scăzută la penicilină nu reprezintă încă o problemă semnificativă în Statele Unite, dar au fost raportate în Europa şi Africa.211

Deoarece meningococii se pot transmite de la pacienţii cu pneumonie la contacte susceptibile, izolarea picăturilor respiratorii trebuie implementată în primele zile de tratament. Profilaxia cu ceftriaxonă, ciprofloxacină sau rifampină este recomandată pentru contactele casnice şi alte contacte intime ale pacientului, inclusiv furnizorii de servicii medicale care au fost expuşi la secreţii respiratorii.

PASTEURELLA MULTOCIDA

Pasteurella multocida face parte din flora orală normală a multor mamifere domestice şi sălbatice. Deşi infecţiile cutanate şi ale ţesuturilor moi în urma muşcăturii de pisică sau de câine sunt cele mai frecvente manifestări ale infecţiei umane, cazuri sporadice de pneumonie, abces pulmonar şi empiem sunt observate la pacienţii cu boli respiratorii cronice, inclusiv BPOC, carcinom şi bronşiectazie. Majoritatea pacienţilor îşi amintesc de expunerea anterioară la animale.

Pneumonia cu Pasteurella nu se poate distinge de alte etiologii ale NAC, deşi empiemul poate fi mai frecvent. Organismul este un cocobacil mic, gram negativ, care nu se poate distinge de alte baghete gram negative prin coloraţia Gram. Identificarea organismului prin cultura de spută, sânge şi lichid pleural este uşor de realizat.

Tratamentul de elecţie pentru pneumonia cu P multocida este penicilina G, 4 până la 12 milioane de unităţi pe zi, timp de 10 până la 14 zile. Tetraciclina, amoxicilină-clavulanat, cefalosporinele de a doua şi a treia generaţie, TMP-SMX, fluorochinolonele şi cloramfenicolul sunt de asemenea active. P multocida este rezistent la clindamicină şi macrolide.

Proteina C reactivă, s-a dovedit, de asemenea, utile pentru prezicerea răspunsului inadecvat. Nivelurile iniţiale mai ridicate de PCT sau proteina C reactivă reprezintă un factor de risc pentru răspuns inadecvat (odds ratio, 2,6),213, în timp ce nivelurile scăzute sunt asociate cu răspunsurile la terapie. Un biomarker descris recent, MR-proadrenomedulină, a arătat o asociere mai mare cu evaluarea severităţii, iar niveluri mai mari de 1,8 au fost asociate cu deteriorarea ulterioară şi cu internarea la UTI.214

Cauzele pneumoniei care nu răspund sunt clasificate ca infecţioase, neinfecţioase şi de origine necunoscută.212 eTabelul 33-5 enumeră cauzele infecţioase şi neinfecţioase comune.

CAUZE INFECTIOASE

La pacienţii internaţi pentru CAP, infecţiile specifice sunt responsabile pentru 40% din cazurile care nu răspund. Cele mai frecvente microorganisme găsite sunt S. pneumoniae, Legionella, P aeruginosa şi S. aureus.

Pacienţii cu CAP, HAP sau VAP pot să nu răspundă din cauza rezistenţei la regimul antibiotic empiric selectat. P. aeruginosa, care nu este acoperit de terapia empirică pentru CAP, provoacă aproximativ 10% din cazurile de CAP care nu răspunde.212 Până la 50% din episoadele de NAP care nu răspunde sunt cauzate de microorganisme multirezistente; cele mai frecvente cauze sunt MRSA, P aeruginosa, Klebsiella producătoare de carbapenemază şi speciile Acinetobacter.215

Microorganismele mai neobişnuite în CAP212 care nu răspund includ Mycobacteria, speciile Nocardia, anaerobii, ciupercile, Pneumocystis jirovecii şi alte organisme care necesită antibiotice, altele decât cele recomandate pentru CAP sau HAP (eFig. 33-29). Investigarea etiologiei unora dintre aceste microorganisme necesită teste de diagnostic microbiologice

intensificate, precum și o revizuire exhaustivă pentru a căuta factorii de risc, inclusiv epidemiologia (călătorii, profesionale, petreceri în timpul liber sau expuneri la animale), obiceiuri personale și factori de mediu.

Complicațiile infecțioase locale sau metastatice contribuie, de asemenea, la eșecul tratamentului. Empiem (vezi eFig. 33-7) este una dintre cele mai frecvente complicații în pneumonie și, prin urmare, este o cauză de non-răspuns care trebuie evaluată prin toracenteză atunci când este prezent un revărsat pleural. Alte cauze ale eșecului tratamentului sunt formarea abceselor (vezi eFig. 33-4) și pneumonia necrozantă (vezi eFigurile 33-20 și 33-21). Infecțiile metastatice, cum ar fi endocardita, artrita, pericardita, meningita sau peritonita pot contribui la eșecul tratamentului și sunt mai frecvente în pneumonia bacteriemică. În aproximativ 30% din cazuri, nu poate fi identificată nicio cauză specifică a lipsei de răspuns, în ciuda tratamentului adecvat cu antibiotice. Acest lucru se poate datora prezenței unor comorbidități sau a unui 215a inflamator exagerat sau diminuat.

răspuns.

CAUZE NEINFECTIOASE

Bolile neinfecțioase cu afectarea acută a parenchimului pulmonar pot simula pneumonia. Acestea includ infarctul pulmonar, hemoragia pulmonară, pneumonia organizatorică, pneumonia eozinofilă, pneumonia de hipersensibilitate, boala pulmonară indusă de medicamente și neoplasmele. Cancerul pulmonar cu celule alveolare (eFig. 33-30 și Video 33-2) poate fi deosebit de dificil de distins radiografic de pneumonia piogenă. Frecvența etiologiilor neinfecțioase a fost raportată a fi de 22% în CAP212 și 19% în pneumonia nosocomială.215 eTabelul 33-5 rezumă cauzele infecțioase și neinfecțioase ale pneumoniei care nu răspund.

EVALUARE DIAGNOSTIC

Abordarea diagnostică a eșecului tratamentului necesită o reevaluare completă a anamnezei, a examenului fizic și a studiilor de laborator, inclusiv factori care pot fi legați de răspunsul întârziat.212,216 Reevaluarea diagnosticului inițial este, de asemenea, o componentă importantă a abordării diagnostice. Indicii epidemiologice importante pot sugera microorganisme neobișnuite împreună cu rezistență neașteptată la antimicrobiene sau imunodeficiență subiacentă, cum ar fi infecția cu HIV.

STUDII MICROBIOLOGICE

Investigarea microbiologică a eșecurilor tratamentului necesită reexaminarea completă a rezultatelor microbiologice inițiale, împreună cu obținerea de noi probe pentru cultură și alte teste (eTabelul 33-6). Tehnicile invazive (de exemplu, bronhoscopie) pentru probe microbiologice și evaluarea locală a căilor respiratorii sunt recomandate dacă nu sunt contraindicate. Atât peria de teacă protejată, cât și eșantionarea BAL trebuie efectuate în timpul aceleiași proceduri pentru culturile bacteriene, colorarea directă cu anticorpi

fluorescenţi şi testarea acidului nucleic. Deşi rezultatele culturii pot fi modificate prin administrarea prealabilă a antibioticelor, sensibilitatea culturilor cu perie sau BAL se apropie de 40% în CAP care nu răspunde. La pacienţii supuşi ventilaţiei mecanice, aspiratul traheal poate oferi informaţii de diagnostic. Coloraţia Gram a lichidului BAL citocentrifugat poate identifica rapid microorganismele intracelulare88 şi poate ghida deciziile cu privire la schimbările în terapia antimicrobiană. Studiile microbiologice cuprinzătoare ar trebui, de asemenea, efectuate pe probe din locurile nerespiratorii (eTabel 33-7). Când este prezent, lichidul pleural trebuie obţinut pentru cultură, anticorpi fluorescenţi direct şi testarea acidului nucleic pentru agenţi patogeni probabili. Rolul biopsiei transbronşice nu este stabilit, iar indicaţia acesteia depinde de posibilul diagnostic alternativ suspectat.

Studii imagistice

Radiografiile toracice pot demonstra complicaţii precum revărsat pleural, cavitaţie sau noi opacităţi. Scanările CT toracice oferă un studiu mai detaliat al parenchimului, interstiţiului, pleurei şi mediastinului, sugerând potenţial microorganisme specifice (vezi eFig. 33-29) sau diagnostice alternative. La un pacient cu factori de risc aplicabili, apariţia imaginilor nodulare cu semnul halo (adică, un nodul înconjurat de un halo de atenuare din sticlă şlefuită, în special în apropierea pleurei) la scanarea CT sugerează aspergiloză pulmonară (vezi capitolul 91 şi eFigurile 91-8A şi 91-10) sau mucormicoză 1, 395 şi fig. 91-9).217,218 Noduli de aspect similar au fost descrişi şi în infecţia cu citomegalovirus (vezi Capitolul 91 şi eFig. 91-2), granulomatoza cu poliangeită (fostă granulomatoză Wegener), sarcomul Kaposi şi

eTabelul 33-5 Cauzele pneumoniei care nu răspund

INFECTIOS

Microorganisme rezistente

Pneumonie dobândită în comunitate (de exemplu, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus

Pneumonie nosocomială (de exemplu, Acinetobacter, Staphylococcus aureus rezistent la meticilină, Pseudomonas aeruginosa)

Microorganisme mai puţin frecvente (de exemplu, Mycobacterium tuberculosis, Nocardia spp., ciuperci, Pneumocystis jirovecii)

Complicaţiile pneumoniei

Empyema

Abces sau pneumonie necrozantă

Infecţie metastatică

NEINFECTIOS

Neoplasme

Hemoragie pulmonară

Embolie pulmonară

Sarcoidoza

Pneumonie eozinofilă

Edem pulmonar

Sindromul de insuficienţă respiratorie acută

Organizarea pneumoniei

Boala pulmonară indusă de medicamente

Vasculita pulmonară

eTabel 33-7 Boli posibile în funcţie de numărul de celule diferenţiale din lichidul de lavaj bronhoalveolar

PREDOMINA LEUCOCITELOR POLIMORFONUCLARE

Infecţie bacteriană

Organizarea pneumoniei

PREDOMINA LIMFOCITELOR

Tuberculoză

Pneumonită de hipersensibilitate

Sarcoidoza

Fibroză

MACROFAGE ÎNCĂRCATE CU HEMOSIDERINĂ

Hemoragia alveolară

EOSINOFILE

Eozinofilie pulmonară

Infecţie fungică

Pneumocystis jirovecii

Boli sistemice

Boală indusă de medicamente

eTabel 33-6 Evaluare microbiologică recomandată la pacienţii cu pneumonie nerezolvată

HEMOCULTURILE (DOUĂ SETURURI)

URINĂ

Test antigen pentru detectarea Legionella pneumophila

SPUTĂ

Coloraţie Gram, coloraţie Giemsa, coloraţie de imunofluorescenţă pentru Legionella; coloraţie Ziehl-Neelsen normală şi modificată pentru Mycobacterium spp. şi Nocardia spp.

Culturi pentru bacterii convenţionale, Legionella, micobacterii şi ciuperci

PROBE DE BRONHOSCOPIE (FOLOSITI PSB SAU BAL)

Coloraţie Gram, coloraţie Giemsa, coloraţie de imunofluorescenţă pentru Legionella şi Pneumocystisjirovecii; coloraţie Ziehl-Neelsen normală şi modificată pentru Mycobacteria spp. şi Nocardia spp.

Culturi pentru bacterii aerobe şi anaerobe, Legionella, micobacterii şi ciuperci

LICHID PLEURAL

Coloraţie Gram, coloraţie Giemsa, coloraţie de imunofluorescenţă pentru Legionella; coloraţie Ziehl-Neelsen normală şi modificată pentru Mycobacteria spp. şi Nocardia spp.

Culturi pentru bacterii aerobe şi anaerobe, Legionella, micobacterii şi ciuperci

metastaze cu necroză şi/sau hemoragie. Opacităţile din sticlă în concordanţă cu pneumonia interstiţială sugerează pneumonia P jirovecii. Nodulii sau masele multiple cu sau fără cavitaţie sunt compatibili cu speciile Nocardia, M. tuberculosis sau febra Q. Opacităţile interstiţiale şi alveolare difuze sau mixte pot fi datorate infecţiilor virale sau M. pneumoniae. Alte studii imagistice, cum ar fi angiografia pulmonară CT toracică, ar trebui luate în considerare pentru a evalua posibilitatea apariţiei emboliei pulmonare.

MANAGEMENTUL TERAPEUTIC

Corectarea anomaliilor gazdei

Defectele legate de sistemul imunitar al gazdei pot împiedica recuperarea după pneumonie. Imunodeficienţa poate apărea ca o complicaţie a chimioterapiei pentru cancer, a agenţilor imunosupresori sau a utilizării corticosteroizilor; sau poate rezulta dintr-un defect imunitar congenital (de exemplu, agammaglobulinemie) sau dobândit (de exemplu, infecţie cu HIV). Multe dintre aceste deficienţe imune nu sunt remediabile; cu toate acestea, imunosupresia legată de medicamente poate fi îmbunătăţită prin întreruperea agentului care ofensă sau prin reducerea dozei. Deşi reducerea imunosupresiei poate promova recuperarea după infecţia activă, aceasta poate fi, de asemenea, complicată de inflamaţia sporită datorită reconstituirii imune.219,220.

Granulocitopenia (număr absolut de granulocite mai mic de 500 celule/mm3) a fost asociată cu pneumonie fulminantă, care nu răspunde la antibiotice, iar administrarea factorului de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF) sau a factorului de stimulare a coloniilor de granulocitemacrofage (GM-CSF) este eficientă în creşterea numărului de neutrofile circulante. În ciuda acestui efect asupra neutrofilelor, administrarea de rutină a G-CSF sau GM-CSF nu s-a dovedit să îmbunătăţească supravieţuirea în urma infecţiilor.221 Deoarece pneumonia este infecţia cel mai frecvent asociată cu un rezultat clinic slab la pacienţii profund neutropenici, utilizarea G-CSF sau GM-CSF la aceşti pacienţi poate fi justificată, deşi beneficiul corticosteroizilor nu a fost investigat. efect supresor asupra răspunsurilor inflamatorii; studiile au dat rezultate discordante. O meta-analiză recentă a găsit dovezi pentru un efect pozitiv asupra supravieţuirii în cazurile severe de CAP.223 În schimb, un studiu randomizat recent nu a arătat niciun beneficiu, deşi numărul de pacienţi cu CAP severă ar fi putut fi insuficient pentru a dezvălui o diferenţă în acest grup selectat.224

Ajustare antimicrobiană

Abordarea terapeutică optimă a pneumoniei nerezolvabile necesită monitorizare atentă, transfer la un nivel mai înalt de îngrijire şi optimizare a regimului de antibiotice, inclusiv a dozării.212 Momentul optim pentru a face aceste modificări nu este definit, deşi s-a sugerat că ar trebui aşteptat până la 72 de ore după iniţierea tratamentului, cu excepţia prezenţei deteriorării clinice severe sau a progresiei dramatice a toracelui determinată de radiografie toracică. Înainte de a iniţia o modificare a antibioticelor, trebuie obţinute noi probe pentru studii microbiologice.

În CAP care nu răspunde, ar trebui să se acorde o atenţie deosebită extinderii spectrului antibacterian pentru a asigura acoperirea rezistentei S. pneumoniae, P aeruginosa, S. aureus şi anaerobi. O astfel de terapie cu spectru larg trebuie întreprinsă după ce toate abcesele sau empiemele au fost drenate, rezultatele tuturor culturilor anterioare sunt revizuite şi, ori de câte ori este posibil, s-au făcut noi eforturi viguroase pentru a identifica microorganismele responsabile. Regimul antimicrobian specific ales depinde de factorii de risc ale pacientului,

de severitatea bolii şi de epidemiologia locală a rezistenţei antimicrobiene. În MRSA dobândită în comunitate, tratamentele antimicrobiene pot include linezolid sau clindamicină plus vancomicină, în funcţie de rezultatele testelor de sensibilitate.21,163.

În pneumonia nosocomială care nu răspunde, pot fi necesare combinaţii de până la trei antibiotice pentru a acoperi P. aeruginosa, MRSA şi flora endemică a fiecărui spital, cum ar fi speciile de Acinetobacter sau alte microorganisme.215 Răspândirea din ce în ce mai mare a K. pneumoniae producătoare de carbapenemază virulentă necesită, de asemenea, vigilenţă pentru aceste organisme, combinaţii E/timii sau policicline, precum şi luarea în considerare a acestor organisme. ampicilină-sulbactam.225 Ocazional, ar trebui luată în considerare acoperirea empirică împotriva speciilor de Aspergillus (adică BPOC severă, terapie imunosupresoare semnificativă, tratamente cu corticosteroizi), mai ales dacă este susţinută de date clinice, radiologice217 sau de laborator. Abordarea recomandată este să acopere empiric toate microorganismele cauzale probabile în aşteptarea rezultatelor probelor respiratorii repetate şi apoi ajustarea şi deescaladarea antibioticelor în consecinţă.

ABSCES PULMONAR

Manifestările clinice ale abceselor pulmonare sunt distincte de cele ale CAP, deoarece sunt de obicei prelungite în timp (2 săptămâni până la 3 luni sau mai mult) şi includ febră, transpiraţii nocturne, tuse cu spută urât mirositoare, oboseală, scădere în greutate şi uneori hemoptizie.

Aspectul tipic al unui abces pulmonar pe o radiografie toracică este o cavitate cu pereţi groşi, cu un nivel de aer-fluid (vezi Fig. 33-13 şi eFigurile 33-4A, 33-13A şi 33-15). O CT cu substanţă de contrast este necesară ocazional pentru a diferenţia abcesul pulmonar de alte afecţiuni şi poate fi necesară bronhoscopia pentru a distinge abcesul pulmonar de carcinomul endobronşic.

Antibioticele cu activitate împotriva bacteriilor anaerobe şi aerobe şi care sunt neafectate de Ş-lactamazele produse de anaerobi sunt pilonul de bază al tratamentului pentru abcesele pulmonare.228 Clindamicina a fost utilizată pe scară largă şi este superioară penicilinei în monoterapie, fără îndoială din cauza prevalenţei crescânde a producţiei de Ş-lactamaze de către abcesele pulmonare. Mai recent, combinaţiile Ş-lactam/Ş-inhibitori de lactamază (amoxicilină-clavulanat sau ampicilină-sulbactam) s-au dovedit a oferi rate de vindecare care nu se pot distinge de cele cu clindamicină; Moxifloxacina şi carbapenemele au fost, de asemenea, utilizate cu succes.228 Metronidazolul în monoterapie nu este recomandat, deoarece nu are o activitate suficientă împotriva streptococilor microaerofili şi a streptococilor viridans care fac adesea parte din flora microbiană mixtă din abcesele pulmonare. Dacă se utilizează metronidazol, trebuie adăugată penicilină pentru a acoperi streptococii. Durata optimă a tratamentului cu antibiotice nu a fost determinată, deşi se utilizează de obicei un tratament de 6 până la 8 săptămâni.

Eşecul de a răspunde la antibiotice în termen de 7 până la 10 zile justifică investigarea pentru diagnostice alternative sau complicaţii. Tratamentul cu antibiotice poate eşua dacă

pacientul are imunodeficienţă, dacă cavitatea este mare (>8 cm) sau dacă abcesul se datorează bacteriilor piogene precum P aeruginosa sau S. aureus. Drenajul cu tub transtoracic percutan ghidat de CT229 sau drenajul endoscopic230 sunt alternative la rezecţia chirurgicală; ratele de succes raportate cu ambele proceduri sunt ridicate, deşi nu au fost raportate studii controlate prospective. Complicaţiile drenajului cu tub ghidat de CT includ pneumotoraxul, piopneumotoraxul şi fistula bronhopleurală. După drenaj, pacienţii prezintă o îmbunătăţire clinică de obicei în 48 de ore. Febra persistenta poate fi observata si daca exista un empiem pleural secundar care necesita drenaj.

vaccinul trebuie evitat în timpul sarcinii, la persoanele cu risc crescut, cu boli cronice de bază sau imunodeficienţe, şi la personalul medical care se ocupă de pacienţii imunosupresivi; nu este aprobat pentru utilizare la cei peste 49 de ani. În timp ce vaccinarea anuală antigripală este recomandată pe scară largă, imunogenitatea şi eficacitatea vaccinului disponibil în prezent este mai scăzută la persoanele cu vârsta peste 65 de ani, iar infecţiile incipiente sunt frecvente.232

În prezent sunt disponibile două vaccinuri antipneumococice. Vaccinul polizaharidic purificat (PPSV23) conţine antigene capsulare izolate din 23 dintre cele mai răspândite tipuri de capsule şi este imunogen la adulţi, deşi nivelurile de anticorpi scad la nivelurile prevaccinare după 4 până la 7 ani. Vaccinul pneumococic conjugat (PCV13) conţine antigene polizaharide din 13 dintre cele mai răspândite tipuri de capsule, conjugate cu un mutant netoxic al proteinei toxinei difterice, care generează ajutor pentru celulele T şi celule B cu memorie de lungă durată specifice antigenelor pneumococice. PPSV23 trebuie administrat tuturor persoanelor cu vârsta de 65 de ani şi peste, precum şi celor cu vârsta între 19 şi 64 de ani cu afecţiuni cronice care cresc riscul de infecţie pneumococică invazivă (de exemplu, diabet zaharat, boli cronice pulmonare, cardiace sau hepatice; fumatul de ţigară sau alcoolismul). Pacienţii cu vârsta de 19 ani şi peste cu imunodeficienţe sau alte afecţiuni care impun un risc deosebit de mare de infecţie pneumococică invazivă (asplenie, HIV sau alte imunodeficienţe congenitale sau dobândite, mielom, limfom, leucemie, insuficienţă renală cronică) trebuie să primească o doză iniţială de PCV13, urmată mai târziu de 8 săptămâni PPSV23. eTabelul 33-9 enumeră condiţiile şi indicaţiile pentru care se recomandă administrarea fiecăruia dintre vaccinurile pneumococice în prezent.233 În 2014, recomandările ACIP actualizate sunt ca atât PCV13, cât şi PPSV23 să fie administrate în serie tuturor adulţilor cu vârsta de 65 de ani şi peste. O doză de PCV13 trebuie primită mai întâi, urmată de o doză de PPSV23 6 până la 12 luni mai târziu. Persoanele vaccinate anterior cu PPSV23 trebuie să primească o doză de PCV13 după aproximativ 1 an.234,235

RENUNŢAREA LA TUMAT

Nu numai că fumatul este un factor de risc pentru boala pneumococică, dar renunţarea la fumat reduce riscul.236 IDSA/ATS recomandă consiliere pentru renunţarea la fumat, precum şi vaccinarea pneumococică pentru fumătorii care sunt internaţi cu pneumonie18.

PREVENIREA PNEUMONIEI

VACCINURI

Prevenirea pneumoniei poate fi realizată prin administrarea vaccinurilor antigripale şi pneumococice. Recomandările pentru administrarea vaccinurilor antigripală231 şi pneumococic232 sunt prezentate în eTabelul 33-8 şi, respectiv, în eTabelul 33-9.

Vaccinarea antigripală inactivată este recomandată anual tuturor persoanelor cu vârsta de 6 luni şi peste, inclusiv femeilor însărcinate. Pentru cei care nu fac injecţii, un vaccin antigripal viu atenuat poate fi administrat prin administrare intranazală persoanelor sănătoase cu vârsta cuprinsă între 5 şi 49 de ani. Viul atenuat

Puncte cheie

Toţi pacienţii cu suspiciune de pneumonie ar trebui să aibă o radiografie toracică. Înainte de tratament, coloraţiile Gram ale sputei şi culturile de sânge, spută şi alte locuri trebuie obţinute la pacienţii spitalizaţi. Antigenele urinare S. pneumoniae şi L. pneumophila pot face un diagnostic etiologic cu sensibilitate şi specificitate rezonabile.

Aspiraţia este cauza infecţiei cu S. pneumoniae, H. influenzae, bacili gram negativi şi alte organisme, în timp ce aerosolizarea este calea de infecţie cu bacterii intracelulare, cum ar fi M. pneumoniae, speciile Chlamydophila şi C. burnetii. În afară de

eTabel 33-8 Recomandări pentru administrarea vaccinului antigripal

Vaccin inactivat: Toate persoanele cu vârsta de 6 luni şi peste, inclusiv femeile însărcinate

Vaccin viu atenuat1: femei sănătoase, neînsărcinate cu vârsta cuprinsă între 2 şi 49 de ani, fără afecţiuni medicale cu risc ridicat

*Evitaţi vaccinarea pacienţilor cu alergie anafilactică la ouă sau la alte componente ale vaccinului antigripal. Perioada optimă de vaccinare este din octombrie până în noiembrie. Cu toate acestea, este acceptabil să se furnizeze vaccin din septembrie până la începutul lunii martie.

*Personalul de îngrijire a sănătăţii care îngrijeşte persoanele imunodeprimate severe ar trebui să primească vaccin inactivat, mai degrabă decât viu.

Modificat din programul de imunizare recomandat pentru adulţii cu vârsta de 19 ani şi peste. MMWR 62: Suppl, 2013.

eTabelul 33-9 Recomandări pentru PPSV23 şi PCV13 în funcţie de grupul de risc pentru adulţii cu vârsta de 19 ani şi peste*

PPSV23 Revaccinare 5 ani Grup de risc PCV13 Recomandat PPSV23 Recomandat după prima doză

Imunocompetent Scurgere de lichid cefalorahidian Boli cardiace cronice*

Implant cohlear Boli pulmonare cronice*

Diabet zaharat

Boli cronice ale ficatului

Scurgere de lichid cefalorahidian

Implant cohlear

Alcool

Fumat

pneumonie inhalațională datorată Legionella sau aerosoli medicali contaminați, aspirația este cauza pneumoniei dobândite în spital, în special la pacienții intubați.

Testele de amplificare a acidului nucleic ar trebui folosite din ce în ce mai mult pentru a diagnostica virusurile și bacteriile pretențioase, M. pneumoniae, C. pneumoniae, L. pneumophila și B. pertussis, deoarece procedurile de cultură sunt prea insensibile și prea lente pentru a fi relevante din punct de vedere terapeutic.

La pacienții în vârstă și imunocompromiși, semnele și simptomele pneumoniei pot fi atenuate și umbrite de plângeri nespecifice. Temperatura mai mare de 38,5°C sau însoțită de frisoane nu trebuie niciodată atribuită bronșitei fără examinarea unei radiografii toracice. Pacienții mai în vârstă cu pneumonie care prezintă o stare mentală alterată fără febră au adesea o întârziere în primirea antibioticelor; această întârziere poate crește mortalitatea.

Tratamentul pneumoniei ar trebui să fie direcționat către patogen, dar identificarea definitivă a agentului patogen cauzal al pacientului poate fi dificilă. Prin urmare, mediul în care locuiește pacientul (de exemplu, comunitate, spital, azil de bătrâni), severitatea bolii, vârsta pacientului, prezența comorbidităților și imunosupresiei, terapia antimicrobiană anterioară și manifestările clinice și radiologice specifice ale bolii sunt utilizate pentru a selecta terapia antimicrobiană empirică inițială.

Dacă agentul etiologic a fost identificat, regimul antimicrobian trebuie ajustat pe baza rezultatelor testelor de sensibilitate in vitro. Medicamentul ideal pentru un agent patogen cunoscut are cel mai îngust spectru de activitate și este cel mai eficient, cel mai puțin toxic și cel mai puțin costisitor.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Aliberti S, Blasi F: Stabilitatea clinică versus eşecul clinic la pacienţii cu pneumonie dobândită în comunitate. Semin Respir Crit Care 33:284-291, 2012.

Societatea Americană de Torac şi Societatea de Boli Infecţioase din America: Ghid pentru gestionarea adulţilor cu pneumonie dobândită în spital, asociată ventilatorului şi asociată asistenţei medicale. Am J Respir Crit Care Med 171:388-416, 2008.

Charles PG, Wolfe R, Whitby M, et al: SMART-COP: un instrument pentru prezicerea nevoii de sprijin respirator intensiv sau vasopresor în pneumonia dobândită în comunitate. Clin Infect Dis 47:375-384, 2008.

Musher DM, Thorner AR: Pneumonie dobândită în comunitate. N Engl J Med 371(17):1619-1628, 2014.

Fagon JY, Chastre J, Wolff M şi colab: Strategii invazive şi neinvazive pentru gestionarea pneumoniei suspectate asociate ventilatorului. Un studiu randomizat. Ann Intern Med 132:621-630, 2000.

Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, şi colab.: Ghid de consens al Societăţii de Boli Infecţioase din America/Societatea Americană Toracică privind gestionarea pneumoniei dobândite în comunitate la adulţi. Clin Infect Dis 44(Suppl 2):S2 7-S72, 2007.

Smith KJ, Wateska AR, Nowalk MP, et al: Cost-eficacitatea strategiilor de vaccinare pentru adulţi folosind vaccinul pneumococic conjugat în comparaţie cu vaccinul polizaharidic pneumococic. J Am Med Assoc 307:804812, 2012.

Welte T, Torres A, Nathwani P: Povara clinică şi economică a pneumoniei dobândite în comunitate în rândul adulţilor din Europa. Thorax 67:7179, 2012.

Whitney CG, Farley MM, Hadler J şi colab.: Declinul bolii pneumococice invazive după introducerea vaccinului conjugat proteină-polizaharidă. N Engl J Med 348:1737-1746, 2003.

Woodhead M, Blasi F, Ewig S şi colab.: Ghid pentru gestionarea infecţiilor tractului respirator inferior la adulţi - versiunea completă. Clin Microbiol Infect 17(Suppl 6):E1-E59, 2011.

eFIGURE GALERIE DE IMAGINI

eFigura 33-1 Pneumonie lobară datorată pneumococului. Radiografia toracică frontală arată o opacitate crescută omogenă conformă cu forma lobului superior drept, extinzându-se până la suprafețele pleurale, asociată cu bronhograme aeriene (săgeți). Aceste constatări sunt tipice pentru consolidarea spațiului aerian, iar modelul este în concordanță cu pneumonia lobară, frecvent întâlnită cu infecțiile pneumococice sau pulmonare Klebsiella. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 33-2 Pneumonie atipică datorată adenovirusului. Radiografia toracică frontală la un pacient pediatric evidențiază îngroșarea peribronșică centrală bilaterală multifocală, tipică unui proces infiltrativ care implică interstițiul pulmonar, cum ar fi infecția virală. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 33-3 Pneumonie prin aspirație. A, Radiografia toracică frontală arată consolidarea lobului inferior drept şi pierderea de volum; observaţi deplasarea traheei şi a structurilor cardio-mediastinale spre dreapta. Urmă revărsat pleural drept este prezent. BE, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare arată consolidarea lobului inferior drept asociată cu noduli centrilobulari mici (vârfuri de săgeată) în concordanţă cu bronhopneumonie şi bronşiolită. Acest model este în concordanţă cu pneumonia de aspirație, în special atunci când este observată în regiunile pulmonare dependente, dar nu este complet specific pentru aspirație; bronhopneumonia dobândită în comunitate sau dobândită de asistenţă medicală poate părea similară. Cu toate acestea, ceea ce este specific pentru aspirație în această împrejurare este aspirația sinceră a contrastului administrat oral (E, săgeată unică, contrast oral în bronhia lobului inferior drept; D şi E, săgeți duble, contrast oral care se extinde în parenchimul pulmonar lobului inferior drept), care curge direct în regiunile afectate ale plămânului. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 33-4 Abces pulmonar. A, Radiografie frontală a toracelui la un pacient cu tuse şi spută purulentă evidențiază o cavitate cu pereți groşi, cu căptuşeală internă neregulată şi nivel de aer-fluid în apexul stâng. BE, CT toracic axial afişat în ferestrele ţesuturilor moi arată o zonă rotunjită de atenuare scăzută (săgeți) în lobul superior stâng, înconjurată de consolidare compatibilă cu un abces pulmonar. Atenuarea internă scăzută este densitatea fluidului şi este prezent un nivel aer-fluid, tipic abcesului pulmonar. De asemenea, este evidentă mărirea reactivă a ganglionilor limfatici prevasculari. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 33-5 Prelevarea percutanată transtoracică a unui abces pulmonar. A şi B, CT toracic axial arată plasarea unui ac într-o cavitate apicală stângă (acelaşi pacient ca în eFig. 33-4). Lichidul purulent a fost recuperat, analiza microbiologică dezvăluind infecţia polimicrobiană. Leziunea s-a rezolvat cu antibioticoterapie. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 33-6 Bronhopneumonie pneumococică. A, Radiografia toracică frontală arată o îngroşare bronhovasculară neregulată (săgeți) în lobul inferior stâng; este prezentă tocirea

în urmă a unghiului costofrenic stâng. B, CT toracic axial, la 2 zile după A, evidenţiază consolidarea lingulară nodulară (săgeată) şi numeroşi noduli centrilobulari mici (vârfurile săgeţii) compatibile cu bronhopneumonie. Acest model de bronhopneumonie contrastează cu modelul de pneumonie lobară (vezi Fig. 33-1 şi eFig. 33-1). Ambele modele imagistice pot fi observate în cazul pneumoniei pneumococice. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 33-7 Streptococcus intermedius pneumonie şi empiem. A, Radiografia toracică frontală arată consolidarea plămânului drept şi pierderea de volum. O opacitate crescută adiacentă peretelui toracic sugerează o boală pleurală, dar constatările sunt nespecifice. BE, CT toracic axial afişat într-o fereastră intermediară pentru a evidenţia simultan parenchimul pulmonar şi caracteristicile ţesuturilor moi, obţinute la scurt timp după A, arată o colecţie de gaze rotunjite care conţine lichid de-a lungul peretelui toracic drept în concordanţă cu empiem şi fistula bronhopleurală. S. intermedius a fost recuperat după plasarea tubului drept toracostomie. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 33-8 Pneumonie cu Haemophilus influenzae: bronşiolită. A, Radiografia frontală a toracelui evidenţiază câteva opacităţi nodulare mici nespecifice bilateral (puncte de săgeată). B, CT toracic axial prin bazele pulmonare evidenţiază numeroşi mici noduli centrilobulari (vârfuri de săgeţi), unii cu configuraţii ramificate (săgeţi), cei din urmă consecvenţi cu opacitatea „tree-in-bud", reprezentând bronşiolita infecţioasă. Apariţia unor mici noduli centrilobulari cu configuraţii ramificate nu este specifică pneumoniei cu Haemophilus influenzae şi poate fi observată cu alte bacterii şi ocazional cu ciuperci sau chiar virusuri. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 33-9 Pneumonie Mycoplasma pneumoniae: pneumonie multilobară. A, Radiografia frontală a toracelui arată consolidarea lobului inferior drept (săgeata) asociată cu mai multe opacităţi nodulare mici (puncte de săgeată), acestea din urmă compatibile cu noduli „acinari" sau „spaţiu aerian". B, CT toracic axial prin plămânii inferiori afişat în ferestrele pulmonare arată o consolidare bilaterală extinsă (săgeţi) asociată cu noduli mici (puncte de săgeată), variind de la 3 la 4 mm la 1 cm în dimensiune. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 33-10 Pneumonie Mycoplasma pneumoniae: bronhopneumonie unilaterală. Radiografiile toracice frontale (A) şi laterale (B) la un pacient cu pneumonie Mycoplasma pneumoniae arată o consolidare neregulată a lobului inferior drept (săgeţi) în concordanţă cu bronhopneumonie, dar nespecifică în ceea ce priveşte etiologia microbiologică specifică. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 33-11 Pneumonie cu Staphylococcus aureus rezistentă la meticilină. A, Radiografia frontală a toracelui la un pacient dovedit ulterior a avea pneumonie cu Staphylococcus aureus rezistent la meticilină (MRSA) arată consolidarea plămânului stâng (săgeţi) cu luciditate internă compatibilă cu necroză şi cavitaţie. B, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare arată consolidarea lobului inferior stâng cu luciditate internă (săgeţi) în concordanţă cu o pneumonie necrotică. Pacientul şi-a revenit în urma terapiei cu antibiotice. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 33-12 Bronhopneumonie Klebsiella pneumoniae. A, Radiografia frontală a toracelui arată o opacitate neregulată a lobului drept inferior (săgeţi). BE, CT toracic axial prin lobii inferiori afişaţi în ferestrele pulmonare arată opacităţi nodulare neregulate (săgeţi) în concordanţă cu bronhopneumonie, dar nespecifice pentru o etiologie microbiană. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 33-13 Abces pulmonar Klebsiella pneumoniae. A, Radiografia frontală a toracelui arată o cavitate apicală dreaptă subpleurală (săgeţi) cu un nivel aer-fluid în concordanţă cu un abces pulmonar. CT toracic axial afişat în ferestrele ţesuturilor moi (B) şi plămânilor (C) arată o cavitate nespecifică (săgeţi) în concordanţă cu un abces pulmonar, dar nu specifică pentru o anumită etiologie microbiologică. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 33-14 Bronhopneumonie cu Pseudomonas aeruginosa. AC, CT toracic axial prin lobii inferiori afişaţi în ferestrele pulmonare arată consolidarea nodulară (A și C, săgeți') și numeroși noduli centrilobulari mici cu morfologii ramificate în concordanţă cu opacităţile „tree-in-burg" (vârfurile de săgeţi). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 33-15 Pneumonie cavitară Pseudomonas aeruginosa. Radiografia toracică frontală la un pacient cu pneumonie P. aeruginosa arată o cavitate mare cu pereţi groşi a lobului superior drept (săgeţi). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 33-16 Pneumonie cavitară Pseudomonas aeruginosa. CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare ale unui pacient cu pneumonie cu P. aeruginosa arată mai multe cavităţi mici, relativ subţiri, ale lobului drept periferic superior (săgeţi). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 33-17 Pneumonie cu Legionella pneumophila: pneumonie multilobară. Radiografia toracică frontală la un pacient cu pneumonie Legionella şi insuficienţă respiratorie arată consolidarea multilobară stânga-mai mare decât dreapta. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 33-18 Pneumonie prin aspiraţie: aspect bronhopneumonie/ bronşiolită la CT toracic. A şi B, CT toracic axial prin lobii inferiori afişaţi în ferestrele pulmonare la un pacient cu disfuncţie de deglutiţie evidenţiază numeroşi noduli centrilobulari mici, unii cu morfologii ramificate (vârfuri de săgeată) şi consolidare peribronşică (săgeţi). Aspectul imagistic este în concordanţă cu bronhopneumonie, dar nu specific pentru aspiraţie. Observaţi asemănarea acestui aspect CT cu pneumonia cu P. aeruginosa (vezi eFig. 33-14), pneumonia Haemophilus influenzae (vezi eFig. 33-8B) şi bronhopneumonia pneumococică (vezi eFig. 33-6). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 33-19 Bronhopneumonie prin aspiraţie: apariţia rapidă a noii opacităţi pulmonare la imagistică şi implicarea pulmonară dependentă. Radiografia toracică frontală efectuată la internare (A) arată plămâni limpezi; câteva zile mai târziu, în urma unui eveniment de aspiraţie asistat, radiografia (B) arată dezvoltarea focarelor nodulare peribronşice multifocale (vârfuri de săgeată). C, Imaginile toracice inferioare de la o scanare CT

abdominală cu câteva săptămâni înainte de A şi B arată doar atelectazie bazală minimă. D şi E, CT toracic axial prin lobii inferiori efectuat imediat după B prezintă consolidare peribronşică (D, săgeţi') şi lobul inferior extins, consolidare dependentă (E, săgeţi'). Se notează pierderea de volum, evidenţiată prin deplasarea posterioară a fisurilor majore. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 33-20 Pneumonie anaerobă. AD, CT toracic axial la un pacient cu pneumonie anaerobă polimicrobiană evidenţiază consolidare multifocală în lobul mijlociu drept (A şi B, săgeţi) şi lobii inferiori bilaterali. Imaginile ferestrei ţesuturilor moi arată că consolidarea lobului mijlociu drept este hipovasculară; comparaţi caracteristicile de atenuare ale opacităţii lobului mijlociu drept (săgeţi, B) cu aspectul consolidării lobului inferior (vârfuri de săgeţi, B). După câteva zile, consolidarea prost definită a lobului mijlociu drept hipovascular (B, săgeţi,) a evoluat în abcese discrete (D, vârfuri de săgeţi). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 33-21 Evoluţia aspiraţiei pulmonare în abces pulmonar. A, CT toracic axial afişat în ferestrele ţesuturilor moi, efectuat la scurt timp după un eveniment de aspiraţie asistat, arată o consolidare extinsă bilaterală a lobului inferior (săgeţi). B, CT toracic cu substanţă de contrast efectuată la câteva zile după A arată dezvoltarea necrozei şi cavitaţiei (puncte de săgeţi) în consolidarea lobului inferior. C şi D, repetarea CT toracică cu substanţă de contrast efectuată în săptămâna următoare după A şi B arată maturizarea abceselor pulmonare bilaterale ale lobului inferior (vârfurile de săgeţi); observaţi pereţii bine delimitaţi, care încurajează aceste colecţii de gaze şi fluide. E, CT toracic axial intensificat după 3 săptămâni de terapie cu antibiotice arată rezoluţia parţială a abceselor pulmonare bilaterale ale lobului inferior (puncte de săgeată). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 33-22 Actinomicoza: nodul cavitar. A, Radiografia toracică frontală arată consolidarea lobului superior drept şi o opacitate nodulară slab definită (săgeată). B, Radiografie frontală a toracelui la 2 săptămâni după A arată rezoluţia consolidării lobului superior drept, expunând acum un nodul apical drept cavitar dominant cu opacitate internă (săgeată) şi noduli mici înconjuraţi (vârfurile săgeţii). C şi D, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare efectuat în termen de 1 zi de la prezentarea radiografiei toracice (A) arată opacitatea apicală dreaptă ca un nodul cavitar cu un nivel de aer-fluid intern; opacitatea şi consolidarea din sticlă înconjurătoare sunt prezente, aşa cum se vede pe radiografia toracică (A). E şi F, CT toracic afişat în ferestrele pulmonare efectuate în aceeaşi zi cu B arată opacitatea apicală dreaptă dominantă cu arhitectură internă complexă (săgeţi) şi confirmă nodulii mici din jur. Biopsia acestei leziuni a recuperat Actinomyces israelii. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 33-23 Actinomicoza: afectarea peretelui toracic. A, Radiografia toracică frontală arată o masă pulmonară inferioară dreaptă. Această constatare este nespecifică. B, Radiografie cu detaliul coastei arată o reacţie periostală subtilă (vârfurile de săgeţi) cu eroziunea cortexului costal inferior (săgeata) în concordanţă cu invazia peretelui toracic. Biopsia masei pulmonare drepte recuperate Actinomyces israelii. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 33-25 Infecţia pulmonară cu Nocardia asteroides: consolidare. A, CT toracic axial evidenţiază consolidare extinsă bilaterală a lobului inferior şi îngroşare interstiţială localizată mai anterior şi opacitate de sticlă şlefuită. Consolidarea lobului inferior drept a fost cavitar la un nivel mai inferior. B, CT toracic axial la un pacient diferit evidenţiază opacităţi bilaterale asemănătoare masei lobului inferior (săgeţi); biopsia leziunii lobului inferior stâng a recuperat Nocardia asteroizi. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 33-26 Infecţia pulmonară cu Nocardia asteroides: noduli multipli. A şi B, CT toracic axial la un pacient cu transplant renal imunodeprimat prezintă multipli noduli bilaterali, dintre care mulţi cu aspect solid (vârfuri de săgeată), din cauza N. asteroizi. CE, CT toracic axial la un alt pacient cu transplant renal imunodeprimat arată noduli de opacitate din sticlă şlefuită (vârfuri de săgeată), de asemenea dovedit a fi datoraţi N. asteroides. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 33-27 Infecţia pulmonară cu Nocardia asteroides: abces. A, Radiografia toracică frontală arată o opacitate slab definită (săgeţi) în lobul superior drept subpleural. B şi C, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare arată o cavitate subpleurală a lobului superior drept (săgeţi) care conţine un nivel de aer-fluid. Această leziune este nespecifică ca aspect şi ar putea fi rezultatul unui număr de infecţii, dar N. asteroides a fost recuperat la biopsie. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 33-29 O cauză infecţioasă a pneumoniei „care nu răspunde”: infecţia pleuropulmonară amibiană. A, Radiografia toracică frontală la un bărbat de 23 de ani cu febră şi durere toracică arată consolidarea lobului inferior drept şi un revărsat pleural drept mic până la moderat, presupus a reprezenta pneumonie şi revărsat parapneumonic. B şi C, CT toracic axial după ce pacientul nu a răspuns la terapia pentru pneumonia dobândită în

comunitate a fost efectuat pentru a evalua drenajul lichidului pleural drept după plasarea tubului de toracostomie (tubul de toracostomie este vizibil posterior în B). CT toracic efectuat prin plămânul inferior drept (B) arată consolidarea cu atenuare centrală scăzută (săgeată), aceasta din urmă compatibilă cu un abces pulmonar sau zonă de necroză. CT toracic prin baza extremă a plămânilor şi abdomenul superior (C) arată un focar de atenuare scăzut (vârful săgeţii) în ficatul cranian (L), de asemenea, în concordanţă cu un abces. Leziunile hepatice şi pulmonare sunt în imediata apropiere una de alta, ceea ce sugerează că leziunea hepatică s-ar putea fi extins prin diafragmă pentru a produce descoperirile pulmonare; un astfel de comportament este tipic unui abces amibian. O evaluare ulterioară a arătat că pacientul a emigrat recent în Statele Unite din Mexic, iar analiza scaunului a recuperat trofozoiţii de Entamoeba histolytica. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 33-30 Pneumonie neinfecţioasă „care nu răspunde”: adenocarcinom mucinos invaziv (denumit anterior carcinom bronhioloalveolar mucinos). A, Radiografia toracică frontală la un pacient cu dificultăţi de respiraţie persistente arată consolidarea lobului inferior drept. Pacientul a fost tratat cu antibiotice cu spectru larg pentru presupusa pneumonie dobândită în comunitate. B, Repetaţi radiografia toracică frontală la 3 luni după A nu arată nicio modificare a aspectului opacităţii lobului inferior drept. C, CT toracic axial prin baza plămânului drept, prezentată în ferestrele pulmonare, evidenţiază consolidarea subpleurală relativ nespecifică cu bronhograme cu aer şi reticulare asociată cu opacitatea sticlei şlefuite. D, imaginea FDG-PET fuzionată arată că opacitatea lobului inferior drept este hipermetabolică. Evaluarea bronhoscopică nu a dezvăluit un diagnostic specific pentru opacitatea persistentă a lobului drept inferior. Rezecţia lobului inferior drept a dovedit adenocarcinom mucinos invaziv. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

Referinţe

Welte T, Torres A, Nathwani D: Povara clinică şi economică a pneumoniei dobândite în comunitate în rândul adulţilor din Europa. Thorax 67(1):71-79, 2012.

van der Poll T, Opal SM: Patogeneza, tratamentul şi prevenirea pneumoniei pneumococice. Lancet 374(9700):1543-1556, 2009.

Golda A, Malek N, Dudek B şi colab: Infecţia cu coronavirusul uman NL63 îmbunătăţeşte aderenţa streptococică la celulele epiteliale. J Gen Virol 92(Pt 6):1358-1368, 2011.

Grigg J, Walters H, Sohal SS şi colab.: Fumul de ţigară şi receptorul factorului de activare a trombocitelor, aderenţa dependentă de Streptococcus pneumoniae la celulele căilor respiratorii inferioare. Thorax 67(10):908-913, 2012.

Mushtaq N, Ezzati M, Hall L şi colab.: Adeziunea Streptococcus pneumoniae la celulele epiteliale ale căilor respiratorii umane expuse la particulele urbane. J Allergy Clin Immunol 127(5):1236-1242, 2011.

Heilmann C: Mecanismele de adeziune ale stafilococilor. Adv Exp Med Biol 715:105-123, 2011.

Parker D, Prinţul A: Imunopatogeneza infecţiei pulmonare cu Staphylococcus aureus. Semin Immunopathol 34(2):281-297,

2012.

Alcantar-Curiel MD, Blackburn D, Saldana Z şi colab.: Analiza multifuncţională a tipurilor de fimbrie Klebsiella pneumoniae în aderenţa şi formarea biofilmului. Virulence 4(2):129-138, 2013.

Hiemstra PS: Rolul beta-defensinelor epiteliale şi catelicidinelor în apărarea plămânului gazdei. Exp Lung Res 33(10):537-542, 2007.

Awasthi S: Surfactant protein (SP)-A şi SP-D ca agenţi antimicrobieni şi imunoterapeutici. Recent Pat Antiinfect Drug Discov 5(2):115-123, 2010.

Shepherd VL, Lopez JP: Rolul proteinei A asociate surfactantului în apărarea gazdei pulmonare. Immunol Res 23(2-3):111-120, 2001.

Ubeda C, Pamer EG: Antibiotice, microbiotă şi apărare imunitară. Trends Immunol 33(9):459-466, 2012.

Jarchum I, Pamer EG: Reglarea imunităţii înnăscute şi adaptative de către microbiota comensală. Curr Opin Immunol 23(3):353-360,

2011.

Ubeda C, Taur Y, Jenq RR, et al: dominaţia enterococului rezistent la vancomicină a microbiotei intestinale este activată de tratamentul cu antibiotice la şoareci şi precede invazia fluxului sanguin la om. J Clin Invest 120(12):4332-4341, 2010.

Brandl K, Plitas G, Mihu CN şi colab.: Enterococii rezistenţi la vancomicină exploatează deficitele imune înnăscute induse de antibiotice. Nature 455(7214):804-807, 2008.

Alcon A, Fabregas N, Torres A: Fiziopatologia pneumoniei. Clin Chest Med 26(1):39-46, 2005.

Marrie T: Pneumonie dobândită în comunitate la vârstnici. Clin Infect Dis 31:1066-1078, 2000.

Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA şi colab.: Orientări practice pentru gestionarea pneumoniei dobândite în comunitate. Clin Infect Dis 31:347-382, 2000.

Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF şi colab.: Actualizare a ghidurilor de practică pentru gestionarea pneumoniei dobândite în comunitate la adulţii imunocompetenţi. Clin Infect Dis 37:1405-1433, 2003.

Niederman M, Mandell L, Anzueto A, et al: Ghid pentru managementul adulţilor cu pneumonie dobândită în comunitate. Diagnostic, evaluarea severităţii, terapie antimicrobiană şi prevenire. Am J Respir Crit Care Med 163:1730-1754, 2001.

Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF şi colab.: Ghid canadian pentru managementul iniţial al pneumoniei dobândite în comunitate: o actualizare bazată pe dovezi de către Societatea Canadiană de Boli Infecţioase şi Societatea Toracică Canadiană. Grupul de lucru privind pneumonia dobândită din comunitatea canadiană. Clin Infect Dis 31:383-421,

2000.

Cilloniz C, Ewig S, Polverino E şi colab: Etiologia microbiană a pneumoniei dobândite în comunitate şi relaţia sa cu severitatea. Thorax 66(4):340-346, 2011.

Fişier TM Jr, Marrie TJ şi colab: Povara pneumoniei dobândite în comunitate la adulţii din America de Nord. Postgrad Med 122(2):130-134, 2010.

Arancibia F, Bauer T, Ewig S şi colab.: Pneumonie dobândită în comunitate datorată bacteriilor Gram-negative şi Pseudomonas aeruginosa: incidenţă, risc şi prognostic. Arch Intern Med 162:1849-1858, 2002.

Lim W, van der Eerden M, Laing R, et al: Definirea severităţii pneumoniei dobândite în comunitate la prezentarea la spital: un studiu internaţional de derivare şi validare. Thorax 58:377-382, 2003.

Hugosson A, Hjorth M, Bernander S, et al: Un focar comunitar de boala legionarilor dintr-un turn de răcire industrial: evaluarea caracteristicilor clinice şi a procedurilor de diagnosticare. Scand J Infect Dis 39(3):217-224, 2007.

Sabria M, Alvarez J, Dominguez A, et al: Un focar comunitar de boala legionarului: dovezi ale unui turn de răcire ca sursă. Clin Microbiol Infect 12(7):642-647, 2006.

Hyvernat H, Pulcini C, Carles D şi colab: Fatal Staphylococcus aureus hemorhagic pneumonia producing Panton-Valentine leucocidin. Scand J Infect Dis 39:183-185, 2007.

El Solh A, Sikka P, Ramadan F şi colab.: Etiologia pneumoniei severe la vârstnici. Am J Respir Crit Care Med 163:645-651, 2001.

Cordero E, Pachon J, Rivero A şi colab.: Pneumonie bacteriană dobândită în comunitate la pacienţii infectaţi cu virusul imunodeficienţei umane: validarea criteriilor de severitate. Am J Respir Crit Care Med 162:20632068, 2000.

Park D, Sherbin V, Goodman M, et al: Etiologia pneumoniei dobândite în comunitate la un spital public urban: influenţa infecţiei cu virusul imunodeficienţei umane şi severitatea iniţială a bolii. J Infect Dis 184:268-277, 2001.

31a. Cilloniz C, Torres A, Polverino E şi colab.: Infecţii respiratorii pulmonare dobândite în comunitate la pacienţii infectaţi cu HIV: etiologie microbiană şi rezultat. Eur Respir J 43(6):1698-1708, 2014.

Ewig S, Birkner N, Strauss R, et al: Noi perspective asupra pneumoniei dobândite în comunitate la 388.406 de pacienţi. Rezultate dintr-un program naţional obligatoriu de măsurare a performanţei în calitatea asistenţei medicale. Thorax 64(12):1062-1069, 2009.

Kaplan V, Angus DC, Griffin MF şi colab.: Pneumonia dobândită în comunitate spitalizată la vârstnici: modele de îngrijire şi rezultate legate de vârstă şi sex în Statele Unite. Am J Respir Crit Care Med 165:766-772, 2002.

Zalacain R, Torres A, Celis R şi colab: Pneumonie dobândită în comunitate la vârstnici: studiu multicentric spaniol. Eur Respir J 21:294-302, 2003.

Fernandez-Sabe N, Carratala J, Roson B şi colab: Pneumonie dobândită în comunitate la pacienţii foarte vârstnici: organisme cauzale, caracteristici clinice şi rezultate. Medicine (Baltimore) 82:159-169, 2003.

Feldman C: Rolul alcoolului în pneumonia severă şi leziunea pulmonară acută. În Rello J, Leeper K, editori: Severe community acquired pneumonia, Boston, 2001, Kluwer Academic, pp. 139-152.

de Roux A, Cavalcanti M, Marcos MA, et al: Impactul abuzului de alcool în etiologia şi severitatea pneumoniei dobândite în comunitate. Cufăr 129(5):1219-1225, 2006.

Ferrer M, Liapikou A, Valencia M, et al: Validarea ghidurilor Societăţii Americane de Torac-Societatea de Boli Infecţioase din America pentru pneumonia dobândită în spital în unitatea de terapie intensivă. Clin Infect Dis 50(7):945-952, 2010.

Agusti C, Rano A, Filella X, şi colab: Infiltrate pulmonare la pacienţii care primesc tratament cu glucocorticoizi pe termen lung: etiologie, factori de prognostic şi răspuns inflamator asociat. Cufăr 123:488-498, 2003.

Saiman L, Siegel J: Recomandări de control al infecţiilor pentru pacienţii cu fibroză chistică: microbiologie, agenţi patogeni importanţi şi practici de control al infecţiilor pentru a preveni transmiterea de la pacient la pacient. Infect Control Hosp Epidemiol 24(5 Suppl):S6-S52, 2003.

Schidlow D, Fiel S: Fibroza chistică. În Albert R, Spiro S, Jett J, editori: Comprehensive respiratory medicine, Philadelphia, 2008, Elsevier, pp 42.1-42.14.

Sullivan RJ Jr, Dowdle WR, Marine WM, Hierholzer JC: Pneumonie la adulţi într-un spital general. Etiologie şi factori de risc ale gazdei. Arch Intern Med 129(6):935-942, 1972.

Feldman C, Anderson R: Pneumonie bacteriană asociată cu HIV. Clin Chest Med 34(2):205-216, 2013.

Murray JF: Epidemiologia bolii pulmonare asociate cu virusul imunodeficienţei umane. Clin Chest Med 34(2):165-179, 2013.

Chen MZ, Hsueh PR, Lee LN şi colab.: Pneumonie severă dobândită în comunitate datorată Acinetobacter baumannii. Piept 120:1072-1077,

2001.

Ciuma importată — New York City, 2002. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 52:725-728, 2003.

Feldman KA, Stiles-Enos D, Julian K şi colab.: Tularemia on Martha's Vineyard: seroprevalenţa şi riscul ocupaţional. Emerg Infect Dis 9:350-354, 2003.

White NJ: Melioidoza. Lancet 361:1715-1722, 2003.

Poutanen SM, Low DE, Henry B, et al: Identificarea sindromului respirator acut sever în Canada. N Engl J Med 348:1995-2005, 2003.

Tsang KW, Ho PL, Ooi GC şi colab: Un grup de cazuri de sindrom respirator acut sever în Hong Kong. N Engl J Med 348:1977-1985, 2003.

Inglesby TV, O'Toole T, Henderson DA, et al: Antraxul ca armă biologică, 2002: recomandări actualizate pentru management. JAMA 287:2236-2252, 2002.

51a. Hendricks KA, Wright ME, Shadomy SV et al: Grup de lucru privind ghidurile clinice pentru antrax. Reuniunile de experţi ai Centrului pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor privind prevenirea şi tratamentul antraxului la adulţi. Emerg Infect Dis 20(2), 2014.

Dennis DT, Inglesby TV Henderson DA, et al: Tularemia ca armă biologică: managementul medical şi al sănătăţii publice. JAMA 285:2763-2773, 2001.

Societatea Americană Toracică: Ghid pentru gestionarea adulţilor cu pneumonie dobândită în spital, asociată ventilatorului şi asociată asistenţei medicale. Am J Respir Crit Care Med 171:388-416,

2008.

Liapikou A, Polverino E, Ewig S şi colab.: Severitatea şi rezultatele pneumoniei dobândite în comunitate spitalizaţi la pacienţii cu BPOC. Eur Respir J 39(4):855-861, 2012.

Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, et al: Epidemiologia şi rezultatele pneumoniei asociate cu îngrijirea sănătăţii: rezultate dintr-o bază de date mare din SUA de pneumonie cu cultură pozitivă. Cufăr 128:3854-3862, 2005.

Waterer GW, Kessler LA, Wunderink RG: Administrarea întârziată a antibioticelor şi prezentarea atipică în pneumonia dobândită în comunitate. Cufă 130:11-15, 2006.

Bochud PY, Moser F, Erard P et al: pneumonie dobândită în comunitate. Un studiu prospectiv în ambulatoriu. Medicină (Baltimore) 80:75-87,

2001.

Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, şi colab.: Ghid de consens al Societăţii de Boli Infecţioase din America/Societatea Americană Toracică privind gestionarea pneumoniei dobândite în comunitate la adulţi. Clin Infect Dis 44(Suppl 2):S2 7-S72, 2007.

Metlay JP, Fine MJ: Strategii de testare în managementul iniţial al pacienţilor cu pneumonie dobândită în comunitate. Ann Intern Med 138:109-118, 2003.

Blasi F, Tarsia P, Aliberti S, et al: Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae. Semin Respir Crit Care Med 26:617-624,

2005.

Menendez R, Perpina M, Torres A: Evaluarea pneumoniei nerezolvabile şi progresive. Semin Respir Infect 18:103-111, 2003.

Menendez R, Cavalcanti M, Reyes S, et al: Markeri ai eşecului tratamentului în pneumonia dobândită în comunitate spitalizată. Thorax 63:447-452, 2008.

Bouadma L, Luyt CE, Tubach F et al; Grup de studiu PRORATA: Utilizarea procalcitoninei pentru a reduce expunerea pacienţilor la antibiotice în unităţile de terapie intensivă (trial PRORATA): un studiu controlat randomizat multicentric. Lancet 375(9713):463-474, 2010.

Schuetz P Christ-Crain M, Thomann R, et al; Grupul de studiu ProHOSP: Efectul ghidurilor bazate pe procalcitonină faţă de ghidurile standard asupra utilizării antibioticelor în infecţiile tractului respirator inferior: studiul controlat randomizat ProHOSP. JAMA 302(10):1059-1066, 2009.

Societatea Americană Toracică: Standarde de diagnostic şi clasificare a tuberculozei la adulţi şi copii. Am J Respir Crit Care Med 161:1376-1395, 2000.

Tan MJ, Tan JS, Hamor RH şi colab: Manifestările radiologice ale bolii legionarului. Grupul de studiu asupra incidenţei pneumoniei în comunitate din Ohio. Cufăr 117:398-403, 2000.

Virkki R, Juven T, Rikalainen H, et al: Diferenţierea pneumoniei bacteriene şi virale la copii. Thorax 57:438-441, 2002.

Garau J, Gomez L: Pseudomonas aeruginosa pneumonia. Curr Opin Infect Dis 16:135-143, 2003.

Roson B, Carratala J, Verdaguer R, et al: Studiu prospectiv al utilităţii coloraţiei Gram sputei în abordarea iniţială a pneumoniei dobândite în comunitate care necesită spitalizare. Clin Infect Dis 31:869-874, 2000.

Blot F, Raynard B, Chachaty E şi colab.: Valoarea examinării coloraţiei Gram a secreţiilor tractului respirator inferior pentru diagnosticul precoce al pneumoniei nosocomiale. Am J Respir Crit Care Med 162:1731-1737,

2000.

Cook D, Mandell L: Aspiraţia endotraheală în diagnosticul pneumoniei asociate ventilatorului. Cufăr 117:195S-197S, 2000.

Metersky ML, Ma A, Bratzler DW, Houck PM: Predicţia bacteriemiei la pacienţii cu pneumonie dobândită în comunitate. Am J Respir Crit Care Med 169:342-347, 2004.

Falguera M, Trujillano J, Caro S, et al; NAC-CALIDAD (Proyecto Inte- grado de Investigation de la Sociedad Espanola de Patologia del Aparato Respiratorio sobre Infecciones Respiratorias de Vias Bajas) Grup de studiu: O regulă de predicţie pentru estimarea riscului de bacteriemie la pacienţii cu pneumonie dobândită în comunitate. Clin Infect Dis 49(3):409-416, 2009.

Marcos M, Jimenez de Anta M, Puig de la Bellacasa J, şi colab.: Test rapid cu antigen urinar pentru diagnosticul pneumoniei pneumococice dobândite în comunitate la adulţi. Eur Respir J 21:209-214, 2003.

Murdoch DR, Laing RT, Cook JM: Rata de pozitivitate a testului antigen urinar NOW S. pneumoniae la 6 săptămâni după debutul pneumoniei şi în rândul pacienţilor cu BPOC. Clin Infect Dis 3 7:153-154, 2003.

Waterer GW, Somes GW, Wunderink RG: Monoterapia poate fi sub-optimă pentru pneumonia pneumococică bacteriemică severă. Arch Intern Med 161:1837-1842, 2001.

Gutierrez F, Masia M, Rodriguez JC şi colab.: Evaluarea testului imunocromatografic Binax NOW pentru detectarea antigenului urinar Streptococcus pneumoniae într-un studiu prospectiv al pneumoniei dobândite în comunitate în Spania. Clin Infect Dis 36:286-292, 2003.

Ortega L, Sierra M, Dominguez J, et al: Utilitatea unui indice de severitate a pneumoniei în optimizarea efortului de diagnostic şi terapeutic pentru pneumonia dobândită în comunitate. Scand J Infect Dis 37:657-663, 2005.

Esposito S, Bosis S, Colombo R şi colab.: Evaluarea testului rapid pentru detectarea antigenului urinar Streptococcus pneumoniae în rândul sugarilor şi copiilor mici cu posibilă boală pneumococică invazivă. Pediatr Infect Dis J 23:365-367, 2004.

Weinberg GA, Erdman DD, Edwards KM şi colab.: Superioritatea reacţiei în lanţ a polimerazei de revertranscripţie faţă de cultura virală convenţională în diagnosticul infecţiilor acute ale tractului respirator la copii. J Infect Dis 189:706-710, 2004.

Templeton KE, Scheltinga SA, van den Eeden WC, et al: Diagnosticul îmbunătăţit al etiologiei pneumoniei dobândite în comunitate cu reacţie în lanţ a polimerazei în timp real. Clin Infect Dis 41:345-351, 2005.

Rano A, Agusti C, Jimenez P, şi colab: Infiltrate pulmonare la pacienţii imunocompromişi nonHIV: o abordare diagnostică folosind proceduri non-invazive şi bronhoscopice. Thorax 56:379-387,

2001.

Baughman R: Tehnica de periaj cu specimen protejat în diagnosticul pneumoniei asociate ventilatorului. Cufăr 117:203S-206S, 2000.

Grossman R, Fein A: Evaluarea bazată pe dovezi a testelor de diagnostic pentru pneumonia asociată ventilatorului. Rezumat. Cufăr 117:177S-181S, 2000.

Torres A, El-Ebiary M: BAL bronhoscopic în diagnosticul pneumoniei asociate ventilatorului. Cufăr 117:198S-202S, 2000.

Torres A, Fabregas N, Ewig S şi colab.: Metode de eşantionare pentru pneumonia asociată ventilatorului: validare folosind diferite referinţe histologice şi microbiologice. Crit Care Med 28:2799-2804, 2000.

Hubmayr R, Burchardi H, Elliot M, et al: Declaraţia celei de-a patra conferinţe internaţionale de consens în îngrijirea critică privind pneumonia dobândită în ICU. Intensive Care Med 28:1521-1536, 2002.

Sirvent JM, Vidaur L, Gonzalez S, et al: Examinarea microscopică a organismelor intracelulare în lichidul de mini-lavaj bronhoalveolar protejat pentru diagnosticul pneumoniei asociate ventilatorului. Cufăr 123:518-523, 2003.

Fagon JY, Chastre J, Wolff M şi colab: Strategii invazive şi neinvazive pentru gestionarea pneumoniei suspectate asociate ventilatorului. Un studiu randomizat. Ann Intern Med 132(8):621-630, 2000.

Ruiz M, Torres A, Ewig S şi colab.: Investigaţie microbiană noninvazivă versus invazivă în pneumonia asociată ventilatorului: evaluarea rezultatului. Am J Respir Crit Care Med 162(1):119-125, 2000.

The Canadian Critical Care Trial Group: Un studiu randomizat de tehnici de diagnostic pentru pneumonia asociată ventilatorului. N Engl J Med 355:2619-2630, 2006.

Singh N, Rogers P, Atwood C şi colab.: Terapie cu antibiotice empirică de scurtă durată pentru pacienţii cu infiltrate pulmonare în unitatea de terapie intensivă. O soluţie propusă

pentru prescrierea fără discernământ de antibiotice. Am J Respir Crit Care Med 162:505-511, 2000.

Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al: O regulă de predicţie pentru a identifica pacienţii cu risc scăzut cu pneumonie dobândită în comunitate. N Engl J Med 336:243-250, 1997.

Dean NC, Suchyta MR, Bateman KA, şi colab: Implementarea suportului de decizie de admitere pentru pneumonia dobândită în comunitate. Cufăr 117:1368-1377, 2000.

Chan SS, Yuen EH, Kew J şi colab.: Pneumonie dobândită în comunitate - implementarea unei reguli de predicţie pentru a ghida selecţia pacienţilor pentru tratamentul ambulatoriu. Eur J Emerg Med 8:2 79-286, 2001.

Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL şi colab.: Un studiu controlat al unei căi critice pentru tratamentul pneumoniei dobândite în comunitate. CAPITAL Studiu Investigatori. Studiu de intervenţie asupra pneumoniei dobândite în comunitate care evaluează levofloxacina. JAMA 283:749-755,

2000.

Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al; Grupul de lucru comun al Societăţii Europene de Respiraţie şi al Societăţii Europene pentru Microbiologie Clinică şi Boli Infecţioase: Ghid pentru gestionarea infecţiilor tractului respirator inferior la adulţi - versiunea completă. Clin Microbiol Infect 17(Suppl 6):E1-E59, 2011.

Renaud B, Santin A, Coma E, şi colab: Asociere între momentul internării la unitatea de terapie intensivă şi rezultatele pentru pacienţii din departamentul de urgenţă cu pneumonie dobândită în comunitate. Crit Care Med 37:2867-2874, 2009.

Charles PG, Wolfe R, Whitby M, et al; Colaborare pentru studiul asupra pneumoniei dobândite în comunitate australiană: SMART-COP: un instrument pentru prezicerea nevoii de sprijin respirator intensiv sau vasopresor în pneumonia dobândită în comunitate. Clin Infect Dis 47:375-384,

2008.

Espana PP Capelastegui A, Gorordo I, et al: Dezvoltarea şi validarea unei reguli de predicţie clinică pentru pneumonia severă dobândită în comunitate. Am J Respir Crit Care Med 174:1249-1256, 2006.

Renaud B, Labarere J, Coma E, et al: Stratificarea riscului de admitere precoce la unitatea de terapie intensivă a pacienţilor fără criterii majore de pneumonie severă dobândită în comunitate: dezvoltarea unei reguli internaţionale de predicţie. Crit Care 13:R54, 2009.

Labarere J, Schuetz P, Renaud B, et al: Validarea unui model de predicţie clinică pentru admiterea timpurie în unitatea de terapie intensivă a pacienţilor cu pneumonie. AcadEmerg Med 19:993-1003, 2012.

Brown SM, Jones JP, Aronsky D şi colab.: Relaţii între triajul iniţial în spital, progresia bolii şi mortalitatea în pneumonia dobândită în comunitate. Respirologie 17:1207-1213, 2012.

Phua J, Ngerng WJ, Lim TK: Impactul unei întârzieri în admiterea la unitatea de terapie intensivă pentru pneumonie dobândită în comunitate. Eur Respir J 36(4):826-833, 2010.

Menendez R, Ferrando D, Valles JM, Vallterra J: Influenţa abaterii de la liniile directoare asupra rezultatului pneumoniei dobândite în comunitate. Cufăr 122:612-617, 2002.

Battleman DS, Callahan M, Thaler HT: Livrarea rapidă a antibioticelor şi selecţia adecvată a antibioticelor reduc durata spitalizării pacienţilor cu pneumonie dobândită în comunitate: legătura dintre calitatea îngrijirii şi utilizarea resurselor. Arch Intern Med 162:682-688,

2002.

Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, et al: Timpul de administrare a antibioticelor şi rezultatele pentru pacienţii Medicare spitalizaţi cu pneumonie dobândită în comunitate. Arch Intern Med 164:637644, 2004.

Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH şi colab.: Managementul pneumoniei dobândite în comunitate în era rezistenţei la pneumococ: un raport al grupului de lucru terapeutic cu Streptococcus pneumoniae rezistent la medicamente. Arch Intern Med 160:1399-1408, 2000.

Feldman RB, Rhew DC, Wong JY, şi colab.: Monoterapia cu azitromicină pentru pacienţii spitalizaţi cu pneumonie dobândită în comunitate: o experienţă de 312 ani de la un spital pentru afacerile veteranilor. Arch Intern Med 163:1718-1726, 2003.

Houck PM, MacLehose RF, Niederman MS, Lowery JK: Terapia cu antibiotice empirice şi mortalitatea printre pacienţii internaţi cu pneumonie Medicare în 10 state occidentale: 1993, 1995 şi 1997. Chest 119:14201426, 2001.

von Baum H, Welte T, Marre R, et al; Grupul de studiu CAPNETZ: Pneumonie dobândită în comunitate prin Enterobacteriaceae şi Pseudomonas aeruginosa: diagnostic, incidenţă şi predictori. Eur Respir J 35:598-605, 2010.

Devasia RA, Blackman A, Gebretsadik T, et al: Fluoroquinolone resistance in Mycobacterium tuberculosis: the effect of duration and timing of fluoroquinolone expunere. Am J Respir Crit Care Med 180(4):365-370, 2009.

Vanderkooi OG, Low DE, Green K, et al; Toronto Invazive Bacterian Disease Network: Predicţia rezistenţei antimicrobiene în infecţiile pneumococice invazive. Clin Infect Dis 40:1288-1297, 2005.

Ho PL, Yung RW, Tsang DN şi colab.: Creşterea rezistenţei Streptococcus pneumoniae la fluorochinolone: rezultatele unui studiu multicentric din Hong Kong în 2000. J Antimicrob Chemother 48:659-665, 2001.

Davidson R, Cavalcanti R, Brunton JL, et al: Rezistenţa la levofloxacină şi eşecul tratamentului pneumoniei pneumococice. N Engl J Med 346:747-750, 2002.

Anderson KB, Tan JS, File TM Jr, et al: Apariţia pneumococilor rezistenţi la levofloxacină la adulţii imunocompromişi după terapia pentru pneumonia dobândită în comunitate. Clin Infect Dis 37:376-381,

2003.

116a. Mortensen EM, Halm EA, Pugh MJ şi colab: Asocierea azitromicinei cu mortalitatea şi evenimentele cardiovasculare în rândul pacienţilor în vârstă spitalizaţi cu pneumonie. JAMA 311(21):2199-2208, 2014.

Micek ST, Kollef KE, Reichley RM şi colab.: Pneumonie asociată asistenţei medicale şi pneumonie dobândită în comunitate: o experienţă cu un singur centru. Antimicrob Agents Chemother 51:3568-3573, 2007.

Carratală J, Mykietiuk A, Fernández-Sabe N, et al: Health care-associate pneumonia requiring hospital admission: epidemiology, antibiotic therapy, and clinical outcomes. Arch Intern Med 167:13931399, 2007.

Labelle AJ, Arnold H, Reichley RM şi colab.: O comparaţie a pneumoniei asociate îngrijirii sănătăţii cu cultură pozitivă şi cultură negativă. Cufă 137:1130-1137, 2010.

Kollef MH, Kollef KE: Utilizarea antibioticelor şi rezultatele pentru pacienţii cu pneumonie asociată ventilatorului suspectată clinic şi rezultate cantitative negative ale culturii BAL. Cufăr 128:2706-2713, 2005.

Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R şi colab.: Ghid de procalcitonină a terapiei cu antibiotice în pneumonia dobândită în comunitate: un studiu randomizat. Am J Respir Crit Care Med 174:84-93, 2006.

Rhew DC, Tu GS, Ofman J şi colab.: Comutare timpurie şi strategii de descărcare precoce la pacienţii cu pneumonie dobândită în comunitate: o metaanaliză. Arch Intern Med 161:722-727, 2001.

Castro-Guardiola A, Viejo-Rodriguez AL, Soler-Simon S, et al: Eficacitatea şi siguranţa terapiei orale şi de comutare precoce pentru pneumonia dobândită în comunitate: un studiu controlat randomizat. Am J Med 111:367-374, 2001.

Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, et al: Fumatul de ţigări şi boala pneumococică invazivă. Echipa de Supraveghere Active Bacterian Core. N Engl J Med 342:681-689, 2000.

Musher DM, Alexandraki I, Graviss EA şi colab.: Pneumonie pneumococică bacteriemică şi non-bacteremică. Un studiu prospectiv. Medicine (Baltimore) 79:210-221, 2000.

Dowell SF, Whitney CG, Wright C şi colab.: Modele sezoniere ale bolii pneumococice invazive. Emerg Infect Dis 9:573-579, 2003.

Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al; Supravegherea de bază a bacteriilor active a reţelei programului de infecţii emergente: declinul bolii pneumococice invazive după introducerea vaccinului conjugat protein-polizaharid. N Engl J Med 348:1737-1746, 2003.

127a. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, et al: Active bacterial core surveillance/emerging infecties program network. Reduceri susţinute ale bolii pneumococice invazive în era vaccinului conjugat. J Infect Dis 201(1):32-41, 2010.

Simell B, Auranen K, Kayhty H, et al; Grupul de transport pneumococic: legătura fundamentală dintre transportul pneumococic şi boală. Expert Rev Vaccines 11(7):841-855, 2012.

Hicks LA, Harrison LH, Flannery B, et al: Incidenţa bolii pneumococice datorate serotipurilor vaccinului conjugat non-pneumococic (PCV7) în Statele Unite în timpul erei vaccinării pe scară largă PCV7, 1998-2004. J Infect Dis 196(9):1346-1354, 2007.

Musher DM, Montoya R, Wanahita A: Valoarea diagnostică a examinării microscopice a sputei colorate Gram şi a culturilor de spută la pacienţii cu pneumonie pneumococică bacteriemică. Clin Infect Dis 39:165-169, 2004.

Sorde R, Falco V Lowak M, şi colab: Utilitatea actuală şi potenţială a detectării antigenului urinar pneumococic la pacienţii spitalizaţi cu pneumonie dobândită în comunitate pentru a ghida terapia antimicrobiană. Arch Int Med 171(2):166-172, 2011.

Bender JM, Ampofo K, Korgenski K şi colab.: Pneumonia necrotizantă pneumococică în Utah: contează serotipul? Clin Infect Dis 46:13461352, 2008.

Wunderink RG, Laterre PF, Francois B, et al; Grupul de studiu CAPTIVATE: inhibitor al căii factorului tisular recombinant în pneumonia severă dobândită în comunitate: un studiu randomizat. Am J Respir Crit Care Med 183:1561-1568, 2011.

Whitney CG, Farley MM, Hadler J şi colab.: Creşterea prevalenţei Streptococcus pneumoniae rezistent la multidrog în Statele Unite. N Engl J Med 343:1917-1924, 2000.

Comitetul Naţional pentru Standarde de Laborator Clinic: Al doisprezecelea supliment informativ. M100-S12. Standarde de performanţă pentru testarea sensibilităţii antimicrobiene, Wayne, PA, 2002, NCCLS.

Doern GV, Heilmann KP, Huynh HK: Rezistenţa antimicrobiană printre izolatele clinice de Streptococcus pneumoniae în Statele Unite în perioada 1999-2000, inclusiv o comparaţie a ratelor de rezistenţă din 1994-1995. Antimicrob Agents Chemother 45:17211729, 2001.

Sahm DF, Thornsberry C, Mayfield DC şi colab.: Activităţi in vitro ale cefalosporinelor cu spectru larg împotriva izolatelor nonmeningeale de Streptococcus pneumoniae: interpretarea MIC folosind recomandările NCCLS M100-S12. J Clin Microbiol 40:669-674, 2002.

Lonks JR, Garau J, Gomez L, et al: Eşecul tratamentului cu antibiotice macrolide la pacienţii cu bacteriemie din cauza Streptococcus pneumoniae rezistent la eritromicină. Clin Infect Dis 35:556-564, 2002.

Musher DM, Dowell ME, Shortridge VD şi colab.: Apariţia rezistenţei la macrolide în timpul tratamentului pneumoniei pneumococice. N Engl J Med 346:630-631, 2002.

Martinez JA, Horcajada JP Almela M, et al: Adăugarea unei macrolide la un regim antibiotic empiric pe bază de beta-lactamice este asociată cu o mortalitate în spital mai mică pentru pacienţii cu pneumonie pneumococică bacteriemică. Clin Infect Dis 36:389-395, 2003.

Brown RB, lannini P Gross P, Kunkel M: Impactul alegerii iniţiale a antibioticelor asupra rezultatelor clinice în pneumonia dobândită în comunitate: analiza unei baze de date a cererilor spitalicești. Cufăr 123:1503-1511, 2003.

Focar de pneumonie streptococică de grup A în rândul recruţilor Marine Corps — California, 1 noiembrie-20 decembrie 2002. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 52:106-109, 2003.

O'Brien KL, Beall B, Barrett NL, et al: Epidemiology of invazive group A streptococcus disease in the United States, 1995-1999. Clin Infect Dis 35:268-276, 2002.

Stockmann C, Ampofo K, Hersh AL şi colab: Evoluţia caracteristicilor epidemiologice ale bolii streptococice invazive de grup A în Utah, 2002-2010. Clin Infect Dis 55:479-487, 2012.

Kalima P Riordan T, Berrisford RG, Sarsfield PT: Pneumonie necrozantă asociată cu bacteriemie streptococică de grup A. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 17(4):296-298, 1998.

Barnham M, Weightman N, Anderson A şi colab: Revizuirea a 17 cazuri de pneumonie cauzată de Streptococcus pyogenes. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 18(7):506-509, 1999.

Farley MM: Boala streptococică de grup B la adulţii care nu sunt gravide. Clin Infect Dis 33:556-561, 2001.

Ahmed RA, Marrie TJ, Huang JQ: Empiem toracic la pacienţii cu pneumonie dobândită în comunitate. Am J Med 119:877-883,

2006.

Maskell NA, Batt S, Hedley EL, et al: Bacteriologia infecţiei pleurale prin metode genetice şi standard şi semnificaţia mortalităţii sale. Am J Respir Crit Care Med 174:817-823, 2006.

Morozumi M, Nakayama E, Iwata S, et al: Detectarea simultană a agenţilor patogeni în probe clinice de la pacienţi cu pneumonie dobândită în comunitate prin PCR în timp real cu sonde de baliză moleculară specifice patogenului. J Clin Microbiol 44:1440-1446, 2006.

Alos JI, Aracil B, Oteo J, Gomez-Garces JL: Creştere semnificativă a prevalenţei Streptococcus pyogenes rezistent la eritromicină, susceptibil la clindamicină şi miocamycin (fenotip M) în Spania. J Antimicrob Chemother 51:333-337, 2003.

Livorsi DJ, Macneil JR, Cohn AC, et al: Haemophilus influenzae invaziv în Statele Unite, 1999-2008: epidemiologie şi rezultate. J Infect 65:496-504, 2012.

Hammerschlag MR: Infecţii cu Mycoplasma pneumoniae. Curr Opin Infect Dis 14:181-186, 2001.

Smith R, Eviatar L: Manifestări neurologice ale infecţiilor cu Mycoplasma pneumoniae: spectru divers de boli. Un raport de şase cazuri şi o revizuire a literaturii. Clin Pediatr (Phila) 39:195-201, 2000.

Hyde TB, Gilbert M, Schwartz SB şi colab.: Profilaxia cu azitromicină în timpul unui focar spitalicesc de pneumonie Mycoplasma pneumoniae. J Infect Dis 183:907-912, 2001.

Blasi F, Tarsia P, Aliberti S: Chlamydophila pneumoniae. Clin Microbiol Infect 15:29-35, 2009.

Monno R, De Vito D, Losito G şi colab: Chlamydia pneumoniae în pneumonia dobândită în comunitate: şapte ani de experienţă. J Infect 45:135-138, 2002.

Robicsek A, Suseno M, Beaumont JL şi colab.: Predicţia implicării Staphylococcus aureus rezistent la meticilină în locurile bolii prin prelevarea concomitentă de probe nazale. J Clin Microbiol 46:588-592, 2008.

Hidron AI, CE scăzut, Honig EG, Blumberg HM: Apariţia tulpinii de Staphylococcus aureus rezistent la meticilină dobândite în comunitate USA300 ca cauză a pneumoniei necrozante cu debut comunitar. Lancet Infect Dis 9(6):384-392, 2009.

Lobo LJ, Reed KD, Wunderink RG: Prezentarea clinică extinsă a pneumoniei Staphylococcus aureus rezistente la meticilină dobândite în comunitate. Cufăr 138(1):130-136, 2010.

David MZ, Daum RS: Staphylococcus aureus rezistent la meticilină asociat comunitar: epidemiologia şi consecinţele clinice ale unei epidemii emergente. Clin Microbiol Rev 23(3):616-687, 2010.

Wunderink RG: Cât de important este Staphylococcus aureus rezistent la meticilină ca cauză a pneumoniei comunitare şi care este cea mai bună terapie antimicrobiană? Infect Dis Clin North Am 27(1):177- 188, 2013.

Micek ST, Dunne M, Kollef MH: Complicaţiile pleuropulmonare ale Staphylococcus aureus rezistent la meticilină dobândit în comunitate leucocidină pozitivă Panton-Valentine: importanţa tratamentului cu antimicrobiene care inhibă producţia de exotoxină. Cufăr 128:2 7322738, 2005.

Micek ST, Kollef KE, Reichley RM şi colab.: Pneumonie asociată cu îngrijirea medicală şi pneumonie dobândită în comunitate: o experienţă cu un singur centru. Antimicrob Agents Chemother 51:3568-3573, 2007.

Vardakas KZ, Matthaiou DK, Falagas ME, şi colab: Incidenţa, caracteristicile şi rezultatele pacienţilor cu pneumonie MRSA dobândită în comunitate severă. Eur Respir J 34(5):1148-1158, 2009.

DeLeo FR, Chambers HF: Reapariţia Staphylococcus aureus rezistent la antibiotice în era genomică. J Clin Invest 119:2464-2474,

2009.

Gillet Y, Vanhems P Lina G, şi colab: Factori care predică mortalitatea în pneumonia necrozantă dobândită în comunitate cauzată de Staphylococcus aureus care conţine leucocidină Panton-Valentine. Clin Infect Dis 45:315-321, 2007.

Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH şi colab: Linezolid în pneumonia nosocomială Staphylococcus aureus rezistentă la meticilină: un studiu randomizat, controlat. Clin Infect Dis 54:621-629, 2012.

Kollef MH, Rello J, Cammarata SK, şi colab.: Cura clinică şi supravieţuirea în pneumonia asociată ventilatorului gram-pozitiv: analiza retrospectivă a două studii dublu-orb care compară linezolid cu vancomicina. Intensive Care Med 30(3):388-394, 2004. Epub 2004; 9 ianuarie.

Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK şi colab.: Linezolid vs vancomicina: analiza a două studii dublu-orb ale pacienţilor cu pneumonie nosocomială Staphylococcus aureus rezistentă la meticilină. Cufăr 124(5):1789-1797, 2003.

Silverman JA, Mortin LI, Vanpraagh AD şi colab.: Inhibarea daptomicinei de către surfactant pulmonar: modelare in vitro şi impact clinic. J Infect Dis 191(12):2149-2152, 2005.

Savard P, Perl TM: Un apel la acţiune: gestionarea apariţiei Enterobacteriaceae rezistente la medicamente în mediile de îngrijire acută. Curr Opin Infect Dis 25(4):3 71-3 77, 2012.

Bush K, Fisher JF: Expansiunea epidemiologică, studiile structurale şi provocările clinice ale noilor p-lactamaze din bacterii gram-negative. Annu Rev Microbiol 65:455-478, 2011.

Fujitani S, Sun HY, Yu VL, Weingarten JA: Pneumonia datorată Pseudomonas aeruginosa. Partea 1. Epidemiologie, diagnostic clinic şi sursă. Cufăr 139(4):909-919, 2011.

Sadikot RT, Blackwell TS, Christman JW, Prince AS: Interacţiuni patogen-gazdă în pneumonia cu Pseudomonas aeruginosa. Am J Respir Crit Care Med 171(11):1209-1223, 2005.

Allen SH, Brennan-Benson P, Nelson M şi colab.: Pneumonia datorată Streptococcus pneumoniae rezistent la antibiotice şi Pseudomonas aeruginosa în era HAART. Postgrad Med J 79(938):691-694, 2003.

Hatchette TF, Gupta R, Marrie TJ: Pseudomonas aeruginosa pneumonie dobândită în comunitate la adulţi anterior sănătoşi: raport de caz şi revizuire a literaturii. Clin Infect Dis 31:1349-1356, 2000.

Crnich CJ, Gordon B, Andes D: Pneumonie necrozantă asociată cu hidromasaj din cauza Pseudomonas aeruginosa. Clin Infect Dis 36:e55-e57, 2003.

Chastre J, Fagon J: Pneumonie asociată ventilatorului. Am J Respir Crit Care Med 165:867-903, 2002.

Chatzinikolaou I, Abi-Said D, Bodey GP şi colab: Experienţă recentă cu bacteriemia Pseudomonas aeruginosa la pacienţii cu cancer: analiza retrospectivă a 245 de episoade. Arch Intern Med 160:501-509,

2000.

Giamarellou H, Antoniadou A: Antibiotice antipseudomonale. Med Clin North Am 85:19-42, v, 2001.

Valdezate S, Vindel A, Loza E şi colab.: Susceptibilităţile antimicrobiene ale tulpinilor clinice unice de Stenotrophomonas maltophilia. Antimicrob Agents Chemother 45:1581-1584, 2001.

Scott P, Deye G, Srinivasan A, şi colab.: Un focar de infecţie complexă Acinetobacter baumannii-calcoaceticus multirezistentă în sistemul militar de îngrijire a sănătăţii din SUA asociat cu operaţiunile militare din Irak. Clin Infect Dis 44:1577-1584, 2007.

Leung WS, Chu CM, Tsang KY şi colab.: Pneumonia Acinetobacter baumannii dobândită în comunitate fulminantă ca sindrom clinic distinct. Cufăr 129(1):102-109, 2006.

Ong CW, Lye DC, Khoo KL şi colab.: Pneumonie severă cu Acinetobacter baumannii dobândită în comunitate: o boală infecţioasă în curs de dezvoltare extrem de letală în Asia-Pacific. Respirologie 14(8):1200-1205,

2009.

Wisplinghoff H, Edmond MB, Pfaller MA şi colab: Infecţii nosocomiale ale fluxului sanguin cauzate de speciile de Acinetobacter în spitalele din Statele Unite: caracteristici clinice, epidemiologie moleculară şi susceptibilitate antimicrobiană. Clin Infect Dis 31:690-697, 2000.

Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Fernandez-Hinojosa E, et al: Acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia: epidemiological and clinical findings. Intensive Care Med 31:649-655, 2005.

Urban C, Segal-Maurer S, Rahal JJ: Consideraţii în controlul şi tratamentul infecţiilor nosocomiale datorate Acinetobacter baumannii multirezistent. Clin Infect Dis 36:1268-1274, 2003.

Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jimenez-Jimenez FJ şi colab.: Tratamentul pneumoniei asociate ventilatorului (VAP) cu Acinetobacter baumannii multidrug-resistant cu colistina intravenoasă: o comparaţie cu VAP Clin Infect Dis 36:1118, 201011011-2011.

Pedro-Botet ML, Stout JE, Yu VL: Boala legionarilor contractată de la casele pacienţilor: venirea celei de-a treia ciumă? Eur J Clin Microbiol Infect Dis 21:699-705, 2002.

Weiss CH, Moazed F, DiBardino D şi colab.: Amilaza lavaj bronhoalveolar este asociată cu factori de risc pentru aspiraţie şi prezice pneumonia bacteriană. Crit Care Med 41:765-773, 2013.

Gacouin A, Revest M, Letheulle J, et al: Caracteristici distinctive între pneumonia dobândită în comunitate (PAC) datorată Chlamydophila psittaci şi CAP din cauza Legionella pneumophila internată în unitatea de terapie intensivă (UTI). Eur J Clin Microbiol Infect Dis 31:2713-2 718,

2012.

Messmer TO, Skelton SK, Moroney JF şi colab.: Aplicarea unei PCR multiplex imbricate la focarele de psitacoză. J Clin Microbiol 35(8):2043-2046, 1997.

Raoult D, Tissot-Dupont H, Foucault C, et al: Q fever 1985-1998. Caracteristicile clinice şi epidemiologice ale a 1.383 de infecţii. Medicine (Baltimore) 79:109-123, 2000.

Marrie TJ, Raoult D: Actualizare despre febra Q, inclusiv endocardita febrei Q. Curr Clin Top Infect Dis 22:97-124, 2002.

Torres HA, Reddy BT, Raad II şi colab.: Nocardioza la pacienţii cu cancer. Medicine (Baltimore) 81:388-397, 2002.

Currie BJ, Fisher DA, Howard DM şi colab.: Melioidoza endemică în nordul Australiei tropicale: un studiu prospectiv de 10 ani şi o revizuire a literaturii. Clin Infect Dis 31:981-986, 2000.

Wiersinga WJ, Currie BJ, Peacock SJ: Melioidoza. N Engl J Med 367:1035-1044, 2012.

Cheng AC, Hanna JN, Norton R şi colab.: Melioidoza în nordul Australiei, 2001-02. Commun Dis Intell 27:272-277, 2003.

Yamshchikov AV, Schuetz A, Lyon GM: Infecţia cu Rhodococcus equi. Lancet ID 10:350-359, 2010.

Bush LM, Abrams BH, Beall A, Johnson CC: Cazul index al antraxului inhalatoriu fatal din cauza bioterorismului în Statele Unite. N Engl J Med 345:1607-1610, 2001.

Borio L, Frank D, Mani V şi colab.: Deces datorat antraxului inhalator legat de bioterorism: raportul a 2 pacienţi. JAMA 286:2554-2559,

2001.

Mayer TA, Bersoff-Matcha S, Murphy C şi colab.: Prezentarea clinică a antraxului inhalator după expunerea la bioterorism: raportul a 2 pacienţi supravieţuitori. JAMA 286:2549-2553, 2001.

Kyriacou DN, Yarnold PR, Stein AC şi colab.: Discriminarea antraxului inhalator de la pneumonia dobândită în comunitate folosind torace

rezultate radiografice şi un algoritm clinic. Piept 131:489-496,

2007.

Bartlett JG, Inglesby TV Jr, Borio L: Managementul antraxului. Clin Infect Dis 35:851-858, 2002.

Feldman KA, Enscore RE, Lathrop SL şi colab.: Un focar de tularemie pneumonică primară pe Martha's Vineyard. N Engl J Med 345:1601-1606, 2001.

Inglesby TV, Dennis DT, Henderson DA şi colab.: Ciuma ca armă biologică: managementul sănătăţii medicale şi publice. Grupul de lucru pentru bioapărarea civilă. JAMA 283:2281-2290, 2000.

Mwengee W, Butler T, Mgema S şi colab.: Tratamentul ciumei cu gentamicină sau doxiciclină într-un studiu clinic randomizat în Tanzania. Clin Infect Dis 42:614-621, 2006.

Verduin CM, Hol C, Fleer A, şi colab.: Moraxella catarrhalis: de la patogen emergent la stabilit. Clin Microbiol Rev 15:125-144,

2002.

Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS şi colab.: Boala meningococică. N Engl J Med 344:1378-1388, 2001.

Richter SS, Gordon KA, Rhomberg PR, et al: Neisseria meningitidis cu sensibilitate scăzută la penicilină: raport din programul de supraveghere antimicrobiană SENTRY, America de Nord, 1998-99. Diagn Microbiol Infect Dis 41:83-88, 2001.

Menendez R, Torres A: Eşecul tratamentului în pneumonia dobândită în comunitate. Cufăr 132:1348-1355, 2007.

Menendez R, Cavalcanti M, Reyes S, et al: Markers of treatment failure in hospitalizad community-acquired pneumonia. Thorax 63:447-452, 2008.

Renaud B, Schuets P, Claessens YE, et al: ProAdrenomedullin îmbunătăţeşte riscul de admitere precoce la scorul UTI pentru prezicerea pneumoniei severe precoce dobândite în comunitate. Cufăr 142:1447-1454,

2012.

Ferrer M, Ioanas M, Torres A: Evaluarea pacienţilor care nu răspund cu pneumonie asociată ventilatorului. Clin Pulm Med 8:290-295, 2001.

215a. Martin-Loeches I, Valles X, Menendez R şi colab.: Predicţia eşecului tratamentului la pacienţii cu pneumonie dobândită în comunitate: un studiu caz-control. Respir Res 15:75, 2014.

Sialer R, Liapikou A, Torres A: Care este cea mai bună abordare a pacientului care nu răspunde cu CAP. Infect Dis Clin N Am 27:189-203,

2013.

Yeghen T, Kibbler CC, Prentice HG şi colab: Managementul aspergilozei pulmonare invazive la pacienţii cu hematologie: o revizuire a 87 de cazuri consecutive la o singură instituţie. Clin Infect Dis 31:859-868, 2000.

Franquet T: Imagistica pneumoniei: tendinţe şi algoritmi. Eur Respir J 18:196-208, 2001.

Sun HY, Singh N: Sindromul oportunist de reconstituire imună asociat infecţiei la primitorii de transplant. Clin Infect Dis 53(2):168-176, 2011.

Sun HY, Singh N: Sindromul inflamator de reconstituire imună la pacienţii imunocompromişi non-HIV. Curr Opin Infect Dis 22(4):394-402, 2009.

Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al: Infectious Diseases Society of America. Ghid de practică clinică pentru utilizarea agenţilor antimicrobieni la pacienţii neutropenici cu cancer: actualizare din 2010 de către Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 52(4):e56- e93, 2011.

Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, et al: 2000 actualizare a recomandărilor pentru utilizarea factorilor de stimulare a coloniilor hematopoietice: ghiduri de practică clinică bazate pe dovezi. Grupul de experţi al Societăţii Americane de Oncologie Clinică Factori de creştere. J Clin Oncol 18:3558-3585, 2000.

Nie W, Zhang Y, Cheng J, Xiu Q: Corticosteroizi în tratamentul pneumoniei dobândite în comunitate la adulţi: o meta-analiză. Plos One 7:E 47926, 2012.

Snijders D, Daniels JM, de Graaff CS, et al: Eficacitatea corticosteroizilor în pneumonia dobândită în comunitate. Am J Respir Crit Care Med 181(9):975-982, 2010.

Tzouvelekis LS, Markogiannakis A, Psichogiou M şi colab.: Carbapenemaze în Klebsiella pneumoniae şi alte Enterobacteriaceae: o criză în evoluţie de dimensiuni globale. Clin Microbiol Rev 25(4):682-707, 2012.

Yu H: Managementul efuziunii pleurale, empiemului şi abcesului pulmonar. Semin Interv Radiol 28:75-86, 2011.

Chapman SJ, Gary Lee YC, Davies RJO: Empyema abces pulmonar şi pneumonie necrozantă. În Torres A, Ewig S, Mandell L, Woodhead M, editori: Infecţii respiratorii, Londra, 2006, Hodder Arnold, pp 385-400.

Bartlett JG: Infecţia bacteriană anaerobă a plămânilor. Anaerobe 18(2):235-239, 2012. doi: 10.1016/j.anaerobe.2011.12.004. Epub 2011; 27 decembrie. Recenzie.

Wali SO: O actualizare privind drenajul abceselor pulmonare piogene. Ann Thorac Med 7(1):3-7, 2012. doi: 10.4103/1817-1737.91552.

Herth F, Ernst A, Becker HD: Drenajul endoscopic al abceselor pulmonare: tehnică şi rezultat. Cufăr 127(4):1378-1381, 2005.

Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor, Comitetul Consultativ pentru Practici de Imunizare (ACIP). Grupul de lucru de imunizare pentru adulţi ACIP: programul de imunizare recomandat de ACIP pentru adulţii cu vârsta de 19 ani sau mai mult—Statele Unite ale Americii, 2014. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 63(5):110-112, 2014.

Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA: Eficacitatea şi eficacitatea vaccinurilor gripale: o revizuire sistematică şi metaanaliză. Lancet Infect Dis 12(1):36-44, 2012.

Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor: Utilizarea vaccinului pneumococic conjugat 13-valent şi a vaccinului polizaharidic pneumococic 23-valent pentru adulţii cu afecţiuni imunocompromisante: recomandări ale Comitetului consultativ pentru practicile de imunizare (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 61:816-819, 2012.

Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C şi colab.: Utilizarea vaccinului pneumococic conjugat 13-valent şi a vaccinului polizaharidic pneumococic 23-valent la adulţii cu vârsta > 65 de ani: recomandări ale Comitetului consultativ pentru practicile de imunizare (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 63(37):822-825, 2014.

Greenberg RN, Gurtman A, Frenck RW, şi colab.: Administrarea secvenţială a vaccinului pneumococic conjugat 13-valent şi a vaccinului polizaharidic pneumococic 23-valent la adulţii naivi cu vaccinul pneumococic cu vârsta de 60-64 de ani. Vaccin 32(20):2364-2374, 2014.

Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, et al: Fumatul de ţigări şi boala pneumococică invazivă. Echipa de Supraveghere Active Bacterian Core. N Engl J Med 342:681-689, 2000.

34
PNEUMONIE ASOCIATĂ VENTILATORULUI

dr. JEAN CHASTRE • dr. CHARLES-EDOUARD LUYT, dr

INTRODUCERE

Pneumonia asociată ventilației (VAP) este cea mai frecventă infecție dobândită în secția de terapie intensivă (UTI) în rândul pacienților care sunt tratați cu ventilație mecanică.1,2 Spre deosebire de infecțiile altor organe (de exemplu, tractul urinar și pielea), pentru care mortalitatea variază de la 1% la 4%, rata mortalității pentru VAP, definită ca fiind peste pneumonia de 48 ore, apare după ventilație mecanică. de la 20% la 50%, putând fi chiar mai mare atunci când infecția pulmonară este cauzată de agenți patogeni cu risc ridicat.1-3 Deși rata mortalității atribuibile pentru VAP este încă dezbătută, dovezi bune indică faptul că VAP prelungește durata ventilației mecanice și a ședерii în UTI.1,2 Aproximativ 50% din totalul tuturor antibioticelor sunt prescrise pentru mai multe studii în infecții respiratorii ICU4. a demonstrat că tratamentul antimicrobian adecvat al pacienților cu VAP îmbunătățește semnificativ rezultatul, identificarea rapidă a pacienților infectați și selecția corectă a agenților antimicrobieni sunt obiective clinice importante.

PATOGENEZĂ

Mecanismele multiple de apărare protejează tractul respirator uman normal de infecții. Exemplele includ bariere anatomice, cum ar fi glota și laringele; reflexe de tuse; constituenții secrețiilor traheobronșice; clearance-ul mucociliar; lichid de căptușeală epitelială și componente tensioactive; imunitatea mediată celular și umoral; un sistem fagocitar care implică macrofage alveolare și neutrofile recrutate; și imunitatea adaptativă atât umorală, cât și mediată celular.5,6 Când aceste componente coordonate funcționează corect, microbii invadatori sunt eliminați și boala clinică este evitată. Atunci când aceste apărări sunt afectate, sau dacă sunt depășite de un inocul mare de organisme sau organisme cu o virulență neobișnuită, rezultă pneumonita.

După cum sugerează asocierea nefrecventă a VAP cu bacteriemia, majoritatea acestor infecții par să rezulte din aspirarea potențialilor agenți patogeni care au colonizat suprafețele mucoase ale căilor respiratorii orofaringiene, placa dentară și/sau sinusurile paranazale. scurgerea secrețiilor contaminate din jurul manșetei tubului endotraheal din zona subglotică până sub adevăratele corzi vocale.7 Secrețiile contaminate se scurg în plămânii majorității pacienților intubați și pot fi facilitate de poziția în decubit dorsal.8 Mai mult, formarea de biofilm pe suprafețele interioare și exterioare ale tubului endotraheal

oferă un mediu protejat pentru agenţi patogeni. Agregatele bacteriene din biofilmul dislocate în timpul aspiraţiei sunt periculoase pentru plămân, deoarece sunt greu de curăţat de apărarea imună a gazdei şi greu de eradicat cu antibiotice.

Colonizarea traheobronşică cu bacili gram negativi (GNB) precede de obicei debutul VAP. Factorii de risc pentru colonizarea traheobronşică par a fi aceiaşi cu cei care favorizează pneumonia şi includ vârsta înaintată, boală mai gravă, spitalizare mai lungă, utilizarea anterioară sau concomitentă de antibiotice, malnutriţie, intubaţie endotraheală, nivel scăzut de conştienţă, suprimarea imunităţii cauzată de boală sau medicaţie, azotemie, boala mecanică şi respiratorie subiacentă, durata mai lungă a bolii pulmonare şi respiratorii. Studiile experimentale au legat unii dintre aceşti factori de risc cu modificări ale aderenţei GNB la celulele epiteliale respiratorii. Deşi anterior atribuite pierderii fibronectinei de suprafaţă celulară, aceste modificări ale aderenţei reflectă, de asemenea, modificări ale carbohidraţilor de suprafaţă celulară. Adezinele bacteriene şi terapia antimicrobiană anterioară par să faciliteze procesul. Interesant este că Enterobacteriaceae apar de obicei mai întâi în orofaringe, în timp ce Pseudomonas aeruginosa apare mai des mai întâi în trahee.11

Deşi stomacul poate fi un rezervor pentru potenţiali patogeni ai pneumoniei, calea gastro-pulmonară de infecţie nu este calea primară de infecţie la majoritatea pacienţilor în stare critică.12 Progresia colonizării de la stomac la tractul respirator superior cu episoade ulterioare de VAP nu a putut fi demonstrată în mai multe studii, iar eforturile de eliminare a rezervorului de cavitate gastrică cu oroterapie anticontaminantă nu au putut fi demonstrate. în general, nu a reuşit să prevină VAP.13 De fapt, există mai mult de o cale potenţială de colonizare a orofaringelui şi a traheei într-un astfel de cadru, inclusiv infecţia încrucişată de la mâinile personalului medical şi echipamentul de terapie respiratorie contaminat. Activităţile de îngrijire a pacienţilor, cum ar fi îmbăierea, îngrijirea bucală, aspiraţia traheală, hrănirea enterală şi manipularea tubului, oferă multe oportunităţi de transmitere a agenţilor patogeni atunci când nu sunt respectate practicile meticuloase de control al infecţiilor.

EPIDEMIOLOGIE

INCIDENŢĂ

Incidenţa exactă a VAP variază foarte mult în funcţie de definiţia cazului de pneumonie şi de populaţia evaluată. De exemplu, incidenţa VAP poate fi de până la două ori mai mare la pacienţi când diagnosticul este pus prin culturi de spută calitative sau semicantitative, mai degrabă decât culturi cantitative ale secreţiilor tractului respirator inferior. Cu toate acestea, studiile au confirmat că pneumonia nosocomială este considerabil mai frecventă la pacienţii ventilaţi decât la alţi pacienţi de UTI, incidenţa fiind de 6 ori până la 20 de ori mai mare la pacienţii ventilaţi decât la pacienţii neventilaţi14,15. din spitalizarea — estimată a fi 3% pe zi în primele 5 zile de intubare, 2% pe zi în zilele 5 până la 10 de intubare şi 1% pe zi după zi 10.10 Deoarece majoritatea ventilaţiei mecanice este pe termen scurt, aproximativ jumătate din toate episoadele de VAP se dezvoltă în primele 4 zile de ventilaţie mecanică.

Într-un studiu epidemiologic amplu, predictorii independenţi ai VAP determinaţi prin analiză multivariată au fost următorii: diagnosticul primar de admitere de arsuri, traumatisme, boală a sistemului nervos central, boală respiratorie sau boală cardiacă; ventilaţie mecanică în ultimele 24 de ore; aspiraţie martor; şi utilizarea agenţilor paralitici. Expunerea la antibiotice a conferit protecţie, dar acest efect a fost atenuat în timp.10 Potrivit a patru studii, rata VAP a fost mai mare la pacienţii cu sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS) decât la alţi pacienţi ventilaţi, afectând între 34% şi mai mult de 70% dintre pacienţii cu SDRA şi ducând adesea la dezvoltarea de sepsis, insuficienţă multiplă de organe şi deces-1916.

Mortalitatea, morbiditatea şi costurile atribuibile

La pacienţii ventilaţi mecanic din UTI, cei cu VAP par să aibă un risc de deces de 2 până la 10 ori mai mare decât cei fără pneumonie. Deşi aceste statistici indică faptul că VAP poate fi letală, studiile anterioare nu au demonstrat clar că pneumonia este responsabilă pentru rata mai mare a mortalităţii acestor pacienţi. Este adesea dificil de determinat dacă pacienţii de UTI cu o boală subiacentă severă ar fi supravieţuit dacă nu ar fi dezvoltat VAP. VAP, totuşi, a fost recunoscută în mai multe studii caz-control sau studii care utilizează analiza multivariată ca un factor de prognostic important pentru diferite grupuri de pacienţi în stare critică.20-26 Pe baza unui model de dizabilitate progresivă multistate care a tratat în mod corespunzător VAP ca un eveniment dependent de timp într-o bază de date de înaltă calitate de 2873 de pacienţi ventilaţi mecanic, aceste rezultate au fost constatate că mortalitatea totală a VAP a fost consecventă. cu cele obţinute în alte studii observaţionale folosind, de asemenea, modelul multistatal şi analiza cauzală, detectând o mortalitate atribuibilă VAP relativ limitată.28,29.

Alţi factori, dincolo de simpla dezvoltare a VAP, cum ar fi severitatea bolii, adecvarea terapiei antimicrobiene sau agenţii patogeni responsabili, pot fi determinanţi mai importanţi ai rezultatului pentru pacienţii la care se dezvoltă pneumonia. Într-adevăr, este posibil ca VAP să crească mortalitatea numai la subgrupul de pacienţi cu severitate intermediară a bolii24, atunci când tratamentul iniţial este inadecvat30-34 şi/sau la pacienţii cu VAP cauzată de agenţi patogeni cu risc ridicat, cum ar fi P aeruginosa.35 pneumoniae au un prognostic excelent cu sau fără VAP, în timp ce pacienţii foarte bolnavi cu VAP cu debut tardiv ar fi puţin probabil să supravieţuiască.

Studiile au arătat în mod clar că pacienţii cu VAP au o durată prelungită a ventilaţiei mecanice şi prelungirea spitalizării şi a UTI decât la pacienţii care nu au VAP.1,2 Rezumând datele disponibile, VAP pare să prelungească şederea în UTI cu cel puţin 4 zile, durata atribuită la UTI fiind mai lungă pentru pacienţii medicali decât cei chirurgicali şi pentru pacienţii infectaţi cu organisme cu risc scăzut mai degrabă decât cu risc prelungit. spitalizarea pacienţilor cu VAP subliniază povara financiară considerabilă impusă sistemului de sănătate prin dezvoltarea VAP.37,38.

Agenţi etiologici

Microorganismele responsabile de VAP diferă în funcţie de populaţia de pacienţi ai UTI, de durata spitalizării şi de şederea în UTI şi de metodele de diagnostic specifice utilizate pentru stabilirea agenţilor patogeni responsabili. O serie de studii au arătat că GNB provoacă multe dintre infecţiile respiratorii în acest cadru.1,2 Datele din 24 de studii efectuate pe pacienţi ventilaţi, pentru care studiile bacteriologice au fost limitate la specimene necontaminate, au confirmat aceste rezultate: GNB a reprezentat 58% din organismele recuperate (Fig. 34-1). GNB-urile predominante au fost P aeruginosa şi Acinetobacter spp, urmate de Proteus spp, Escherichia coli, Klebsiella spp şi H. influenzae. O rată relativ mare de pneumonii gram-pozitive a fost raportată, de asemenea, în acele studii, cu Staphylococcus aureus implicat în 20% din cazuri. Multe episoade de VAP sunt cauzate de agenţi patogeni multipli.39

Bolile de bază pot predispune pacienţii la infecţie cu organisme specifice. Pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică prezintă un risc crescut de infecţii cu H. influenzae, Moraxella catarrhalis sau S. pneumoniae; fibroza chistică creşte riscul de infecţii cu P. aeruginosa şi/sau S. aureus, în timp ce traumatismele şi bolile neurologice cresc riscul de infecţie cu S. aureus. Agentul cauzal al pneumoniei diferă, de asemenea, în rândul populaţiilor chirurgicale de UTI, cu 18% din pneumoniile nosocomiale cauzate de Haemophilus spp sau pneumococi, în special la pacienţii cu traumatisme. Haemophilus spp şi pneumococii sunt cauze mult mai puţin frecvente de pneumonie la alţi pacienţi chirurgicali de UTI, cum ar fi cei cu malignitate, transplant de organe sau intervenţii chirurgicale abdominale sau cardiovasculare.1,2

În ciuda definiţiilor oarecum diferite ale pneumoniei cu debut precoce, variind de la un debut mai mic de 3 la mai puţin de

Figura 34-1 Etiologia pneumoniei asociate ventilatorului (VAP) aşa cum a fost documentată prin tehnici bronhoscopice în 24 de studii pentru un total de 1689 de episoade şi 2490 de agenţi patogeni. Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus sensibil la meticilină (MSSA) şi Enterobacteriaceae sensibile se găsesc în VAP cu debut precoce, în timp ce Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp, S. aureus rezistent la meticilină (MRSA) şi bacillite gram-negative sunt mai frecvente. VAP. *MRSA, 56%; MSSA, 44%. fKlebsiella spp, 16%; Escherichia coli, 24%; Proteus spp, 22%; Enterobacter spp, 19%; Serratia spp, 12%; Citrobacter spp, 5%. inclusiv Corynebacterium spp, Moraxella spp şi Enterococcus spp. (Adaptat după Chastre J, Fagon JY: Ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 165:867-903, 2002.)

7 zile, rate ridicate de infecţie cu H. influenzae, S. pneumoniae, S. aureus sensibil la meticilină sau Enterobacteriaceae susceptibile au fost găsite în mod constant în VAP cu debut precoce, în timp ce P aeruginosa, Acinetobacter spp, S. aureus rezistent la meticilină (MRSA) şi modelul multirezistent de GNBAP au fost semnificativ mai frecvente. Distribuţia

agenţilor etiologici între VAP cu debut precoce şi tardiv este legată de terapia antimicrobiană anterioară la mulţi pacienţi cu VAP cu debut tardiv. Atunci când analiza multivariată a fost utilizată pentru a identifica factorii de risc pentru VAP cauzaţi de bacterii rezistente la medicamente, cum ar fi MRSA, P aeruginosa, Acinetobacter baumannii şi/sau Stenotrophomonas maltophilia în 135 de episoade consecutive de VAP, doar trei variabile au rămas semnificative: durata ventilaţiei mecanice mai mare de 7 zile înainte de apariţia anterioară a tratamentului cu VAP cu spectru larg, administrarea anterioară a antibioticelor. (cefalosporine de a treia generaţie, fluorochinolone şi/sau imipenem).40 Nu toate studiile au confirmat acest model de distribuţie, iar în unele studii cei mai frecventi agenţi patogeni asociaţi cu VAP cu debut precoce au fost P aeruginosa, MRSA şi Enterobacter spp, cu agenţi patogeni similari asociaţi cu VAP cu debut tardiv42. antibiotice înainte de transferul la UTI.

Legionella spp., anaerobii, ciupercile, virusurile şi chiar Pneumocystis jirovecii sunt, de asemenea, potenţiali agenţi cauzali, dar aceşti microbi nu se găsesc în mod obişnuit atunci când pneumonia este dobândită în timpul ventilaţiei mecanice. Câţiva dintre aceşti agenţi cauzali, inclusiv viruşi, ar putea fi mai des întâlniţi decât raportaţi, deoarece sunt dificil de identificat.43,44 Izolarea ciupercilor, cel mai frecvent specii de Candida, la concentraţii semnificative pune probleme de interpretare. Boala invazivă a fost raportată în VAP, dar drojdiile sunt izolate mai frecvent din specimenele de tract respirator în absenţa bolii aparente. Utilizarea metodelor de prelevare a probelor respiratorii disponibile în mod obişnuit (bronhoscopice sau nonbronhoscopice) la pacienţii ventilaţi nu este suficientă pentru a stabili diagnosticul de pneumonie cu Candida şi este, de asemenea, nevoie de dovezi ale invaziei ţesutului pulmonar.45

DIAGNOSTIC

Două strategii de diagnosticare pot fi utilizate atunci când se suspectează VAP, de obicei atunci când un pacient are infiltrate radiografice noi sau progresive şi constatări clinice care sugerează infecţie, cum ar fi noua apariţie a febrei, spută purulentă, leucocitoză şi o scădere a oxigenării arteriale. Prima strategie este de a trata fiecare pacient suspectat clinic de a avea o infecţie pulmonară cu noi antibiotice, chiar şi atunci când probabilitatea de infecţie este scăzută, argumentând că mai multe studii au arătat că iniţierea imediată a antibioticelor adecvate a fost asociată cu o mortalitate redusă.46 A doua strategie este de a folosi o abordare diagnostică invazivă bazată pe culturi cantitative de specimene respiratorii distale obţinute prin tehnici precum bronho-bronhoscopic, bronhoscopic lavascopic sau tehnici non-bronho-bronhoscopice. (BAL) sau o perie pentru eşantionare protejată (PSB), pentru a îmbunătăţi identificarea pacienţilor cu VAP adevărată şi pentru a facilita luarea deciziilor cu privire la tratamentul sau nu cu antibiotice.

STRATEGIA DE DIAGNOSTIC CLINIC

Cu strategia clinică, toţi pacienţii suspectaţi de a avea VAP sunt trataţi cu noi antibiotice. Selecţia terapiei empirice adecvate se bazează pe factorii de risc şi pe modelele microbiologice şi de rezistenţă locale şi implică teste calitative pentru identificarea posibililor agenţi patogeni. Terapia antimicrobiană iniţială este ajustată în funcţie de

rezultatele culturii sau de răspunsul clinic (Fig. 34-2). Tratamentul antimicrobian se întrerupe numai dacă în ziua 3 sunt îndeplinite următoarele trei criterii: (1) diagnosticul clinic de VAP este puţin probabil (nu există infiltrate clare găsite pe radiografia toracică la urmărire şi nu este prezentă mai mult de una dintre următoarele trei constatări: temperatură mai mare de 38,3° C, leucocitoză sau tranzitorie purulentă, o alternativă a leucopenhei sau purulente) diagnosticul este confirmat; (2) rezultatele culturii aspirate traheobronşice sunt nesemnificative; şi (3) sepsis sever sau şoc nu este prezent.49

Această abordare clinică are două avantaje incontestabile: în primul rând, nu sunt necesare tehnici microbiologice specializate şi, în al doilea rând, riscul de a lipsi un pacient care are nevoie de tratament antimicrobian este minim atunci când toţi pacienţii suspectaţi sunt trataţi cu antibiotice noi.

În timp ce cultura calitativă simplă a aspiratelor endotraheale (EA) este o tehnică cu un procent ridicat de

Figura 34-2 Strategia diagnostică şi terapeutică aplicată la pacienţii cu suspiciune clinică de pneumonie asociată ventilatorului (VAP) gestionaţi cu strategia „clinică”. ATS, Societatea Americană Toracică; MDR, multidrog rezistent.

rezultate fals pozitive din cauza colonizării bacteriene a căilor respiratorii proximale la mulţi pacienţi de UTI, studiile care utilizează tehnici de cultură cantitativă sugerează că acurateţea diagnosticului culturilor EA este similară cu acurateţea tehnicilor mai invazive.50 Avantajele inerente ale acestor tehnici sunt că sunt mai puţin invazive, sunt disponibile pentru nonbronhoscopişti, sunt mai puţin costisitoare şi mai puţin costisitoare pentru schimbul de gaze, sunt mai puţin costisitoare şi mai puţin compromiţătoare. pot fi efectuate la pacientii cu tuburi endotraheale mici. Dezavantajele includ potenţialele erori de eşantionare inerente unei tehnici oarbe şi o specificitate mai scăzută pentru a distinge colonizarea căilor respiratorii de pneumonia adevărată.

O altă opţiune atunci când se utilizează abordarea clinică este să se urmeze strategia descrisă de Singh şi colegii săi51, în care deciziile privind terapia iniţială cu antibiotice se bazează pe un scor clinic construit din şapte variabile, Scorul Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS). Pacienţii cu CPIS mai mare de 6 sunt consideraţi a avea VAP şi sunt trataţi cu antibiotice timp de 10 până la 21 de zile; dacă scorul CPIS este 6 sau mai mic, antibioticele sunt întrerupte după 3 zile (Fig. 34-3). O astfel de abordare evită tratamentul prelungit al pacienţilor care au o probabilitate scăzută de infecţie, permiţând în acelaşi timp tratamentul imediat pacienţilor care au şanse mai mari de a avea VAP. La utilizarea acestei strategii trebuie îndeplinite două condiţii. În primul rând, selecţia terapiei antimicrobiene iniţiale ar trebui să se bazeze pe cei mai comuni microbi responsabili de VAP la fiecare instituţie. De exemplu, ciprofloxacina nu ar fi alegerea potrivită în spitalele cu o prevalenţă ridicată a infecţiilor cu SARM. În al doilea rând, medicii ar trebui să reevalueze tratamentul

antimicrobian în ziua 3, când modelele de susceptibilitate ale microorganismelor s-au recuperat din

Figura 34-3 Strategia diagnostică şi terapeutică aplicată la pacienţii gestionaţi cu o strategie „clinică" ghidată de un scor clinic al infecţiei pulmonare (CPIS).51.

sunt disponibile secreţii pulmonare, pentru a selecta tratamentul cu un antibiotic cu spectru mai îngust.

STRATEGIA DE DIAGNOSTIC INVAZIVĂ

Cu strategia invazivă, culturi cantitative de secreţii respiratorii inferioare (BAL sau PSB recoltate cu sau fără bronhoscop) sunt utilizate pentru a defini atât prezenţa pneumoniei, cât şi a agentului patogen etiologic. Creşterea peste o concentraţie de prag este necesară pentru a stabili un diagnostic de VAP şi a determina microorganismele cauzatoare.52 Se presupune că creşterea sub prag se datorează colonizării sau contaminării. Folosind această strategie, deciziile terapeutice sunt luate după un protocol strict, folosind rezultatele examinării directe a probelor pulmonare distale şi rezultatele culturilor cantitative pentru a decide dacă se începe terapia cu antibiotice, ce agenţi patogeni sunt responsabili de infecţie, ce agenţi antimicrobieni să folosească şi dacă se va continua terapia (Fig. 34-4).

Culturile cantitative de specimene BAL şi/sau PSB produc în mod constant mai puţine microorganisme peste pragul de diagnostic decât sunt prezente în culturile calitative de aspirate traheale.2,53 Astfel, atunci când deciziile terapeutice se bazează pe aceste date, mai puţini pacienţi sunt trataţi cu antibiotice şi se foloseşte un spectru potenţial mai restrâns de terapie decât atunci când se utilizează abordarea clinică de apariţie şi diseminare. tulpini rezistente la medicamente şi minimizarea toxicităţii legate de antibiotice.48,54,55

Un alt argument convingător în favoarea strategiei invazive este că această abordare îndepărtează atenţia de la plămâni ca sursă de febră atunci când rezultatele culturii cantitative BAL/PSB sunt negative. Mulţi pacienţi de UTI cu culturi bronhoscopice negative au alte locuri potenţiale de infecţie, cum ar fi rănile, tractul urinar sau cateterele intravasculare, care trebuie identificate pentru a evita întârzierile în iniţierea tratamentului adecvat.56

Acurateţea tehnicilor bronhoscopice este îndoielnică la pacienţii care au primit anterior antibiotice, în special atunci când noi antibiotice sunt introduse după apariţia simptomelor sugestive de pneumonie nosocomială şi înainte de colectarea secreţiilor pulmonare. Când pneumonia se dezvoltă la pacienţii cărora li se administrează antibiotice sistemice de câteva zile, culturile de secreţii respiratorii nu sunt modificate în mod major atâta timp cât probele pentru cultură sunt obţinute înainte de iniţierea noilor antibiotice, deoarece bacteriile responsabile de noua infecţie sunt susceptibile de a fi rezistente la antibioticele care au fost

utilizate anterior57,58. VAP, antibioticele nou iniţiate pot creşte numărul de rezultate falsenegative, indiferent de modul în care sunt obţinute secreţiile.58-60

O problemă tehnică majoră cu toate tehnicile bronhoscopice este selecţia corectă a zonei de prelevare în arborele traheobronşic. Zona de prelevare este de obicei selectată în funcţie de localizarea infiltratului radiografic sau de identificarea bronhoscopică a unui segment pulmonar care are secreţii purulente.61 La pacienţii cu infiltrate pulmonare difuze sau modificări minime noi la o radiografie toracică anterior anormală, determinarea segmentului corect de prelevat poate fi dificilă. În astfel de cazuri, prelevarea trebuie direcţionată către zona în care anomaliile endobronşice sunt maxime. Deoarece studiile de autopsie indică faptul că VAP implică frecvent porţiunea posterioară a lobului inferior drept, probabil că această zonă ar trebui să aibă prioritate pentru prelevare.62

REZUMATUL DOVENTELOR

Pe lângă studiile de analiză a deciziilor şi un singur studiu retrospectiv63-65, cinci studii până în prezent au utilizat o schemă randomizată pentru a evalua efectul unei strategii de diagnostic asupra utilizării antibioticelor şi a rezultatului la pacienţii suspectaţi de VAP. Tehnici neinvazive (culturi aspirate endotraheale cantitative) au fost utilizate pentru a diagnostica VAP.31,32,66 Aceste studii au fost relativ mici, variind de la 51 la 88 de pacienti. Antibioticele au fost continuate la toţi pacienţii în ciuda culturilor negative, compensând astfel avantajul potenţial al testului de diagnostic specific la pacienţii cu suspiciune de VAP. Mai multe studii prospective au concluzionat că antibioticele pot fi oprite la pacienţii cu culturi cantitative negative, fără a afecta negativ recurenţa pneumoniei şi mortalitatea47,55,68,69.

Într-un studiu francez randomizat pe 413 pacienţi, cei trataţi cu o strategie invazivă folosind BAL şi/sau PSB au avut o rată mai mică a mortalităţii în ziua 14, scoruri mai mici de evaluare a eşecului legat de sepsis în zilele 3 şi 7 şi un consum mai mic de antibiotice. medicii care au folosit strategia clinică au supradiagnosticat VAP şi, prin urmare, nu au reuşit să identifice infecţiile nonpulmonare. Un studiu randomizat condus de Canadian Critical Care Trials Group a investigat efectul diferitelor abordări diagnostice asupra rezultatelor a 740 de pacienţi suspectaţi de VAP.67 Nu a existat nicio diferenţă în rata mortalităţii la 28 de zile la pacienţii la care a fost utilizat BAL comparativ cu cei la care a fost utilizată aspiraţia endotraheală ca strategie de diagnostic. Grupul BAL şi grupul cu aspiraţie endotraheală au avut, de asemenea, rate similare de terapie cu antibiotice ţintite în ziua 6, zile în viaţă fără antibiotice şi scoruri maxime de disfuncţie de organ. Din păcate, nu au fost furnizate informaţii despre modul în care algoritmii de decizie au fost urmăriţi în cele două braţe de diagnostic odată ce culturile au fost disponibile, ridicând incertitudini cu privire la modul în care a fost urmărită de-escalada terapiei cu antibiotice la pacienţii cu culturi BAL negative. Beneficiul potenţial al utilizării unui instrument de diagnostic precum BAL pentru limitarea în siguranţă a terapiei antimicrobiene inutile într-un astfel de cadru poate fi obţinut numai atunci când deciziile privind antibioticele sunt strâns legate de rezultatele bacteriologice, incluzând atât examinarea directă, cât şi culturile de specimene respiratorii.

TRATAMENT

Terapia antimicrobiană a pacienţilor cu VAP este un proces în două etape. Prima etapă implică administrarea de antibiotice cu spectru larg pentru a evita tratamentul inadecvat al pacienţilor cu pneumonie bacteriană adevărată.1 A doua etapă se concentrează pe încercarea de a atinge acest obiectiv fără a utiliza excesiv sau abuza de antibiotice. În general, primul obiectiv poate fi atins prin identificarea rapidă a pacienţilor cu pneumonie şi începerea terapiei cu un regim empiric care este probabil să trateze cei mai comuni agenţi etiologici într-o anumită instituţie. Acest lucru necesită ca alegerea iniţială a antibioticului să fie condusă de cunoaşterea agenţilor patogeni etiologici probabili şi a modelelor locale de rezistenţă la antimicrobiene. Al doilea obiectiv presupune oprirea terapiei la pacienţii cu probabilitate scăzută de VAP, focalizarea şi îngustarea tratamentului odată ce agentul etiologic este cunoscut, trecerea la monoterapia după ziua 3 ori de câte ori este posibil şi scurtarea duratei terapiei la 7 până la 8 zile la majoritatea pacienţilor, aşa cum este determinat de răspunsul clinic al pacientului şi informaţiile despre bacteriologie (Tabel 34-1).

TRATAMENT INIŢIAL

Eşecul iniţierii prompte a terapiei adecvate (adică utilizarea unui agent la care organismul etiologic este sensibil, cu doza optimă şi calea de administrare) a fost în mod constant legată de creşterea mortalităţii la pacienţii cu VAP33,46,70. Klebsiella pneumoniae şi rolul crescând al bacteriilor gram-pozitive, cum ar fi SARM, tratamentul empiric cu antibiotice cu spectru larg este justificat la majoritatea pacienţilor cu suspiciune clinică de VAP. 71,72 Cunoştinţele actuale despre tiparele bacteriologice locale poate creşte probabilitatea ca un tratament antibiotic iniţial adecvat să fie prescris.73,73a Numai pacienţii cu infecţie precoce şi fără factori de risc specifici, cum ar fi durata prelungită a spitalizării, internarea într-o unitate medicală şi terapia recentă prelungită cu antibiotice, pot fi trataţi cu un medicament de spectru al treilea relativ îngust, de tip non-general relativ îngust. cefalosporine.1

Mai multe rapoarte publicate au demonstrat necesitatea de a ajusta doza ţintă de agenţi antimicrobieni utilizaţi în tratarea VAP severă la farmacocinetica individuală a pacientului şi susceptibilitatea agenţilor patogeni bacterieni presupusi.74-830 Majoritatea cercetătorilor fac distincţie între agenţii antimicrobieni care ucid printr-un mecanism dependent de concentraţie (de exemplu, aminoglicozidele) şi mecanismul fluoro-quinolo-dependent (de ex. Ş-lactamine şi vancomicină). Alterarea farmacocineticii secundară creşterii volumului de distribuţie la pacienţii critici poate duce la concentraţii serice insuficiente de Ş-lactam atunci când sunt administrate doze standard, subliniind necesitatea monitorizării cu atenţie a nivelurilor de vârf şi minime de antibiotice atunci când se tratează agenţi patogeni rezistenţi.83,84. Dezvoltarea unor algoritmi de dozare a priori bazaţi pe concentraţii minime inhibitoare, clearance-ul creatininei şi greutatea pacientului şi zona specificată de clinician sub ţinta curbei inhibitorii ar putea fi o modalitate validă de a îmbunătăţi tratamentul acestor pacienţi, conducând la o abordare mai precisă decât ghidurile actuale pentru utilizarea agenţilor antimicrobieni.

EVITAREA UTILIZĂRII SUPRAUTILE ANTIBIOTICELOR

Necesitatea de a se asigura că pacienții de UTI cu adevărate infecții bacteriene primesc prompt un regim antibiotic adecvat poate duce la mult mai mulți pacienți care primesc terapie antimicrobiană decât este de fapt necesar, deoarece semnele clinice de infecție sunt relativ nespecifice. Astfel, atunci când se utilizează o abordare clinică a VAP, este important să se efectueze evaluări clinice și microbiologice în serie și să se reevalueze terapia după 48 până la 72 de ore, astfel încât să poată fi oprită dacă infecția este puțin probabilă. Pentru a realiza acest lucru, toate strategiile de diagnostic care sunt concepute pentru gestionarea pacienților cu suspiciune clinică de VAP ar trebui să explice arborele de decizie care este utilizat pentru a identifica pacienții cu o probabilitate scăzută de infecție, la care terapia poate fi oprită atunci când infecția pare improbabilă.

Pentru mulți pacienți cu VAP, inclusiv cei cu infecție cu debut tardiv, terapia poate fi restrânsă odată ce rezultatele tractului respirator și ale culturilor de sânge sunt disponibile, dacă nu se recuperează niciun organism rezistent (de exemplu, P aeruginosa, Acinetobacter spp sau MRSA) sau dacă organismul izolat este sensibil la un antibiotic cu spectru mai îngust. De exemplu, vancomicina și linezolid ar trebui oprite dacă MRSA nu este identificat, cu excepția cazului în care pacientul este alergic la Ș-lactamine sau a dezvoltat o infecție cauzată de un microorganism gram-pozitiv. Agenții cu spectru foarte larg, cum ar fi carbapenemele, piperacilină-tazobactam și/sau cefepima, ar trebui, de asemenea, restricționați la pacienții cu infecție cauzată de agenți patogeni care sunt doar sensibili la acești agenți. Clinicienii trebuie să fie conștienți de faptul că apariția variantelor rezistente poate duce la eșecul tratamentului atunci când se aleg cefalosporinele de generația a treia pentru tratarea infecțiilor cauzate de Enterobacter, Citrobacter Morganella morganii, Proteus indol-pozitiv și Serratia spp, datorită prezenței Ș-lactamazelor inductibile, chiar dacă inițial sunt caracterizate ca susceptibile izolate.

Cel mai frecvent motiv pentru a utiliza terapia combinată în managementul inițial al pacienților cu VAP este realizarea sinergiei în tratarea P aeruginosa sau a altor GNB greu de tratat. Cu toate acestea, sinergia antibioticelor s-a dovedit a fi valoroasă doar in vitro și la pacienții cu neutropenie85 sau infecție bacteriemică86, ceea ce este mai puțin frecvent în VAP. O meta-analiză recentă a evaluat toate studiile prospective randomizate de monoterapie Ș-lactamică comparativ cu regimurile combinate Ș-lactam/aminoglicozide la 7586 de pacienți cu sepsis, dintre care cel puțin 1200 de pacienți au avut VAP.87 Ratele de succes clinic au fost similare cu monoterapie față de terapia combinată, iar terapia combinată nu a avut niciun avantaj în cazul infecțiilor aeruginoase. Important, terapia combinată nu a prevenit apariția rezistenței antimicrobiene în timpul tratamentului, dar a fost asociată cu o rată semnificativ mai mare de nefrotoxicitate. Pe baza acestor date, terapia poate fi trecută la monoterapie la majoritatea pacienților după 3 sau 5 zile, atâta timp cât terapia inițială este adecvată, evoluția clinică este favorabilă și datele microbiologice nu identifică un microorganism greu de tratat cu o concentrație minimă inhibitoare in vitro ridicată, așa cum se găsește la unele GNB nefermentante de lactoză.

Eforturile de reducere a duratei terapiei pentru VAP sunt justificate de studiile istoriei naturale a răspunsului la terapie. Majoritatea pacienţilor cu VAP care primesc terapie antimicrobiană adecvată au un răspuns clinic bun în primele 6 zile.88-90 Terapia prelungită promovează colonizarea cu bacterii rezistente la antibiotice, ceea ce poate duce la un episod recurent de VAP. Un studiu controlat multicentric randomizat pe 401 de pacienţi cu PAV dovedit microbiologic a arătat că rezultatele clinice ale pacienţilor care au primit terapie empirică adecvată timp de 8 zile au fost similare cu cele ale pacienţilor care au primit terapie timp de 15 zile. de nedistins. Aceste rezultate au fost confirmate în două studii ulterioare, inclusiv un studiu prospectiv randomizat pe 290 de pacienţi care evaluează o politică de întrerupere a antibioticelor.92,93 Posibilele excepţii de la această recomandare includ pacienţii imunodeprimaţi, cei al căror tratament antimicrobian iniţial nu a fost adecvat pentru microorganismele cauzatoare şi pacienţii a căror infecţie a fost cauzată de clinica nefermentantă a infecţiei GNB.

Mulţi clinicieni rămân ezitanţi în a prescrie antibiotice pentru mai puţine zile pentru pacienţii cu VAP şi preferă să personalizeze durata antibioticului în funcţie de evoluţia clinică a bolii şi/sau folosind determinări în serie ale unui biomarker, cum ar fi procalcitonina. Motivul pentru utilizarea unui biomarker pentru a adapta durata tratamentului cu antibiotice se bazează pe dovezi că răspunsul inflamator este adesea proporţional cu severitatea infecţiei. Când acest răspuns este absent sau scăzut, ar putea fi logic să întrerupeţi antibioticele mai devreme. Astfel, adaptarea duratei tratamentului antimicrobian la cinetica procalcitoninei pare rezonabilă şi s-a demonstrat că este utilă în mai multe studii randomizate care vizează

pacienţi cu infecţie respiratorie acută, inclusiv cinci studii efectuate în UTI.94-100

TERAPIA AEROZOLIZATĂ

Deoarece livrarea insuficientă a antibioticelor la locul infecţiei la pacienţii cu VAP poate duce la eşecuri clinice şi microbiologice, au fost investigate eforturile de creştere a eliberării pulmonare a agenţilor antimicrobieni. Livrarea medicamentelor prin aerosolizare este o abordare, presupunând că această tehnică promovează de fapt concentraţii mai mari de droguri la locul infectat. Prin atingerea unor concentraţii mari de antibiotic pulmonar, acest mod de administrare ar putea creşte activitatea antibacteriană a antibioticelor dependente de concentraţie, cum ar fi aminoglicozidele, sau poate asigura activitate bactericidă a antibioticelor în infecţiile cauzate de agenţi patogeni cu sensibilitate afectată. Prin limitarea expunerii sistemice, ar putea permite şi administrarea de antibiotice cu toxicitate sistemică ridicată, precum aminoglicozide şi polimixine.

Mai multe studii, bazate pe nebulizatoare cu tehnologie îmbunătăţită, au reînnoit interesul pentru terapia antibiotică aerosolizată pentru VAP.101-104 La purceii anesteziaţi la ventilaţie mecanică pentru bronhopneumonia severă cu E. coli, concentraţiile de amikacină în ţesutul pulmonar au fost semnificativ mai mari în urma aerosolizării, în comparaţie cu un studiu cu o placă vibrantă şi cu orificii multiple. aerosol de amikacină, medicamentul nebulizat a fost bine distribuit în parenchimul pulmonar, cu niveluri traheale şi alveolare

ridicate şi concentraţii serice sub pragul de toxicitate renală.106 Amikacina în aerosol a fost bine tolerată, fără niciun eveniment advers sever, iar pacienţii cărora li s-a administrat amikacină de două ori pe zi au necesitat semnificativ mai puţine alte antibiotice decât pacienţii cărora li sa administrat placebo107.

Polimixina aerosolizată este, de asemenea, utilizată pentru tratarea infecţiilor cauzate de GNB multirezistent la medicamente, în principal Acinetobacter baumannii, P aeruginosa şi K. pneumoniae producătoare de carbapenemază, cu rezultate mixte.103,104,108,109. baumannii şi/sau P aeruginosa), pacienţii trataţi cu o combinaţie de antibiotice sistemice şi colistina nebulizată au avut o rată mai mare de rezultat microbiologic favorabil în comparaţie cu pacienţii trataţi numai cu antibiotice sistemice (eradicare microbiologică sau eradicare presupusă 61% vs. 38%), dar nu au existat diferenţe în rata rezultatelor clinice favorabile vs. din 86 de pacienţi cu VAP din cauza GNB multirezistent (predominant A. baumannii) trataţi cu o combinaţie de colistina intravenoasă şi aerosolizată în comparaţie cu colistina intravenoasă în monoterapie, a existat doar o tendinţă către ratele îmbunătăţite de vindecare clinică, eradicare a patogenului şi mortalitate la pacienţii cărora li s-a administrat colistina aerosolizată şi intravenoasă103.

Astfel, deşi investigaţiile recente subliniază potenţiala contribuţie a antibioticelor aerosolizate la tratarea VAP ca terapie adjuvantă la antibioticele intravenoase, impactul clinic al unei astfel de strategii nu a fost stabilit. În prezent, antibioticele aerosolizate pot fi recomandate doar pentru tratarea pacienţilor cu VAP multirezistentă la medicamente pentru care nu sunt disponibile antibiotice intravenoase eficiente. Sunt necesare studii prospective mari pentru a evalua utilitatea potenţială a acestei modalităţi terapeutice.

PREVENIRE

Deoarece VAP este asociată cu o morbiditate crescută, spitalizare mai lungă, costuri crescute de îngrijire a sănătăţii şi rate mai mari de mortalitate, prevenirea este un obiectiv important.1,110,111.

INFECȚIE CONVENȚIONALĂ

ABORDĂRI DE CONTROL

Designul UTI are un efect direct asupra potenţialului de infecţii nosocomiale. Spaţiul şi iluminatul adecvat, sistemele de ventilaţie funcţionale corespunzător şi instalaţiile adecvate pentru spălarea mâinilor duc toate la rate mai scăzute de infecţie.112 Este important de reţinut, totuşi, că modernizarea mediului fizic nu reduce rata de infecţie decât dacă atitudinile şi practicile personalului medical sunt, de asemenea, îmbunătăţite. În orice UTI, unul dintre cei mai importanţi factori este personalul de îngrijire a sănătăţii, inclusiv numărul, calitatea şi motivaţia membrilor medicali, de asistenţă medicală şi auxiliari. Echipa ar trebui să includă un număr suficient de asistente pentru a minimiza mişcarea acestora de la un pacient la altul şi pentru a evita ca aceştia să lucreze sub presiune constantă.113-116 Trebuie subliniată cu fiecare ocazie importanţa curăţeniei personale şi a atenţiei la procedurile aseptice. Este clar că monitorizarea atentă, decontaminarea şi respectarea

ghidurilor pentru utilizarea echipamentelor respiratorii reduc toate incidenţa pneumoniei nosocomiale.117 Spălarea mâinilor şi frecarea mâinilor cu soluţii pe bază de alcool rămân cele mai importante componente ale practicilor eficiente de control al infecţiilor în UTI.118,119.

Monitorizarea microbiologică de mediu şi orientată către pacient facilitează recunoaşterea precoce a colonizării şi infecţiei şi a fost asociată cu reduceri semnificative ale ratelor infecţiilor nosocomiale.120 Punctul focal pentru activităţile de control al infecţiilor în UTI este un sistem de supraveghere conceput pentru a stabili şi menţine o bază de date care identifică ratele endemice ale infecţiilor nosocomiale. Aceste informaţii facilitează recunoaşterea epidemilor, atunci când ratele de infecţie cresc peste pragul endemic pentru un anumit tip de infecţie nosocomială.

O politică de antibiotice care restricţionează prescrierea agenţilor cu spectru larg şi a antibioticelor neadecvate este de o importanţă majoră. O mai bună utilizare a antibioticelor în UTI poate fi realizată prin implementarea unor ghiduri stricte, evitarea tratamentului pacienţilor care nu au infecţii bacteriene, utilizarea antibioticelor cu spectru îngust ori de câte ori este posibil şi reducerea duratei tratamentului.121,122 În mod similar, transfuzia de celule roşii din sânge şi alte produse sanguine alogene ar trebui să urmeze o politică strictă, deoarece mai multe studii au identificat expunerea postoperatorie a produselor sanguine şi alogenice ca factor de risc postoperator şi alogenic. pneumonie.123.124

PROFILAXIE SPECIFICA IMPOTRIVA PNEUMONIEI ASOCIATE LA VENTILATORI

Strategiile specifice care vizează reducerea duratei ventilaţiei mecanice (un factor de risc major pentru VAP), cum ar fi metode îmbunătăţite de sedare,125 utilizarea protocoalelor pentru a facilita şi accelera înţărcarea,125-127 utilizarea unor niveluri adecvate de presiune finală de expirare pozitivă,128 şi utilizarea terapiei intensive cu insulină pentru controlul glicemiei129 sunt părţi integrante ale programului de control al oricărei infecţii129. Toate se bazează pe aplicarea unor protocoale stricte. În mod similar, ventilaţia neinvazivă cu presiune pozitivă folosind o mască facială ar trebui folosită ori de câte ori este posibil.130

Unele măsuri foarte simple, sigure, ieftine şi logice pot avea efecte majore asupra frecvenţei VAP la pacienţii cu ventilaţie mecanică.1,119 Acestea includ evitarea inserării nazale a tuburilor endotraheale şi gastrice,131 menţinerea presiunii manşetei tubului endotraheal peste 20 cm H2O pentru a preveni scurgerea bacteriilor în jurul manşetei în tractul inferior3133, la pacienţii care reacţionează prompt132 este susceptibil să eşueze extubarea,134 menţinerea pacienţilor în poziţie semiînclinată, în special atunci când se utilizează nutriţia enterală,135 îndepărtarea condensului de tuburi,136 şi asigurarea unei igieni orale adecvate cu un antiseptic precum clorhexidina.137-139.

Aspiraţia continuă sau intermitentă a secreţiilor orofaringiene a fost propusă ca mijloc de evitare a aspiraţiei cronice a secreţiilor prin manşeta traheală a pacienţilor intubaţi. Aspirarea secreţiilor subglotice necesită utilizarea unui tub endotraheal special conceput, cu un lumen separat care se deschide în regiunea subglotică. Treisprezece studii

randomizate controlate cu un total de 2442 de pacienţi randomizati au studiat aspiraţia secreţiilor subglotice pentru prevenirea VAP.140-148 Din cele 13 studii, 12 au raportat o reducere a ratelor VAP în braţul de drenaj al secreţiei subglotice. Când rezultatele au fost combinate într-o meta-analiză, raportul de risc global pentru VAP a fost de 0,55 (IC 95%, 0,46-0,66; P < 0,00001) fără eterogenitate, iar utilizarea drenajului secreţiei subglotice a fost asociată cu o durată redusă de şedere în UTI, scăderea duratei timpului mecanic la ventilaţie şi nici un episod mai mare de VAP până la ventilaţie148. asupra mortalităţii în spital sau în UTI.148 Datele preliminare din modele animale şi din studii mici randomizate pe oameni susţin ipoteza că un tub endotraheal acoperit extern şi intern cu un produs antiseptic puternic, cum ar fi argintul, ar putea avea un efect antimicrobian susţinut în căile respiratorii proximale şi ar putea bloca formarea biofilmului la suprafaţa sa.149-154. trial.155 Autorii concluzionează că noul dispozitiv a reuşit să scadă frecvenţa VAP de la 7,5% pentru grupul de control la 4,8% pentru grupul care a primit tubul endotraheal acoperit cu argint. Tubul acoperit cu argint, cu toate acestea, nu a redus ratele mortalităţii, durata intubării, durata spitalizării sau frecvenţa sau severitatea efectelor adverse.

Colonizarea gastrică de către organisme potenţial patogene creşte odată cu scăderea acidităţii gastrice.156 Astfel, medicamentele care scad aciditatea gastrică (antiacide, blocanţi ai histaminei2 [H2]) pot creşte sarcina bacteriană gastrică şi pot creşte riscul de VAP; medicamentele care nu afectează aciditatea gastrică (de exemplu, sucralfatul) nu par să crească acest risc. Câteva meta-analize a peste 20 de studii randomizate au evaluat riscul pentru VAP asociat cu metodele utilizate pentru prevenirea sângerării gastrointestinale la pacienţii critici.157 Cel mai mare studiu randomizat care a comparat ranitidina cu sucralfatul a arătat că ranitidina a fost superioară în prevenirea sângerării gastrointestinale şi nu a crescut riscul de VAP, în ciuda potenţialului sucralfat158. VAP cu mai multă sângerare gastrointestinală) faţă de blocanţii H2 (potenţial mai multe VAP cu mai puţine sângerări gastrointestinale) în prevenirea VAP, profilaxia ulcerului de stres cu blocante H2 pare a fi sigură la pacienţii care prezintă risc crescut de sângerare, precum şi VAP. Deşi inhibitorii pompei de protoni sunt acum utilizaţi pe scară largă pentru profilaxia sângerării gastrice în UTI, pe baza eficacităţii lor potenţial mai mari, utilizarea lor este asociată cu rate similare de pneumonie nosocomială ca şi blocantele H2.159-164.

Decontaminarea selectivă a tractului digestiv (SDD) include un curs scurt de terapie cu antibiotice sistemică, cum ar fi cefotaximă, trimetoprim sau o fluorochinolonă, şi administrarea locală de antibiotice neabsorbabile (de obicei o aminoglicozidă, polimixină B şi amfotericină) în gură şi stomac, pentru a eradica bacteriile şi potenţialul patogenic5. studiu original publicat de Stoutenbeek şi colegii de muncă în 1984166, care a demonstrat o scădere a ratei globale de infecţie la pacienţii care au primit regimul SDD, au fost publicate mai mult de 40 de studii controlate randomizate şi opt metaanalize. Toate cele opt meta-analize au raportat o reducere semnificativă a riscului de VAP, iar patru au raportat o reducere semnificativă a mortalităţii.167-171 Recent, au fost publicate trei studii prospective, randomizate, controlate, toate efectuate în UTI cu rate scăzute de rezistenţă la antibiotice, care au fost suficient de mari pentru a arăta un beneficiu semnificativ de supravieţuire la pacienţii trataţi cu SDD. demonstrând o scădere relativă a ratei mortalităţii la 28 de zile (OR

0,83, 95% CI, 0,72 până la 0,97) și un beneficiu absolut de supraviețuire de 3,5%.174 Chiar și așa, utilizarea pe scară largă a SDD la pacienții de UTI rămâne controversată. Preocuparea majoră a utilizării SDD este că poate promova apariția bacteriilor rezistente, în special a bacteriilor gram-pozitive, cum ar fi MRSA.175-179 Aceasta este probabil să fie o problemă chiar mai mare în UTI cu o rată inițială mare de rezistență. la pacienții de control.173,181-184. Explicațiile presupuse pentru care colonizarea cu microorganisme rezistente este mai scăzută după tratamentul cu SDD includ susceptibilitatea bacteriilor aerobe gram-negative la combinația utilizată în mod obișnuit de polimixină E și tobramicină, faptul că tratamentul cu polimixină E rareori induce rezistență, concentrațiile locale foarte mari în intestine și sistemele de antibiotice utilizate în intestine și antibioticele utilizate în sistemul SDD-rată mai scăzută a antibioticelor utilizate. pacienți.185

IMPLEMENTAREA O POLITICĂ DE PREVENIRE STRUCTURATĂ

Aplicarea unor intervenții consistente bazate pe dovezi pentru a preveni VAP a variat foarte mult de la o UTI la alta și este adesea suboptimă. În plus, nicio măsură preventivă nu poate reuși singură, subliniind necesitatea de a utiliza programe multifațetate și multidisciplinare pentru a preveni VAP. Astfel de programe sunt adesea denumite „pachete de îngrijire". Un pachet de îngrijiri este un set de intervenții ușor de implementat care trebuie întreprinse pentru fiecare pacient în mod regulat.186 Scopul cheie este ca fiecare intervenție să fie implementată pentru fiecare pacient în fiecare zi a ședерii sale în UTI. Conformitatea este evaluată pentru pachetul în ansamblu, astfel încât eșecul de a finaliza chiar și o singură intervenție înseamnă eșecul întregului pachet la o anumită evaluare. Intervențiile trebuie să fie împachetate în așa fel încât conformitatea să fie evaluată cu ușurință, ceea ce înseamnă de obicei că nu sunt incluse mai mult de cinci intervenții în fiecare pachet de îngrijire. Scopul de performanță este de a obține în mod obișnuit o conformitate de peste 95%. Pachetele de îngrijire fac posibilă introducerea de măsuri preventive bazate pe dovezi, inclusiv niveluri adecvate de personal medical, igiena mâinilor cu formulări pe bază de alcool, protocoale standardizate de înțărcare și întreruperea zilnică a sedării, îngrijirea orală cu clorhexidină și menținerea pacienților care primesc nutriție enterală într-o poziție semiînclinată187. UTI.188-202

Lipsa de rigoare metodologică a studiilor raportate, totuși, exclude orice declarații concludente despre eficacitatea sau rentabilitatea „îngrijirii pachetului". Setul exact de intervenții cheie care ar trebui să facă parte din „pachetul de prevenire a VAP" nu este, de asemenea, cunoscut în prezent și nici factorii care contribuie la succesul acestuia.199,203-2056 Prevenirea de succes a VAP necesită o echipă interdisciplinară, intervenții educaționale, inovații de sistem, evaluarea indicatorilor de proces și feedback pentru lucrătorii din domeniul sănătății. După cum se arată într-un studiu recent, este puțin probabil să ai o listă de verificare disponibilă pentru referință fără a lua în considerare o strategie robustă de implementare și aderență să maximizeze rezultatele pacientului.202

În Statele Unite, Centrele pentru Serviciile Medicare și Medicaid au propus oprirea rambursărilor spitalicești pentru îngrijirea făcută necesară din cauza complicațiilor care pot fi prevenite, inclusiv infecțiile nosocomiale, urmărind o rată de VAP zero.206 Deși acest plan

poate avea consecinţele dezirabile de îmbunătăţire a calităţii îngrijirii, de asemenea, poate penaliza spitalele care admit pacienţi cu risc ridicat şi, prin urmare, încurajează instituţiile să respingă VAP cu antibiotice sau să încurajeze astfel să utilizeze prea mult antibiotice. favorizand diseminarea microorganismelor multidrogante. Această posibilitate subliniază şi mai mult necesitatea de a evalua toate strategiile noi care pot avea ca scop prevenirea VAP în raport cu cele mai bune practici clinice actuale.

Puncte cheie

Pneumonia asociată ventilatorului (VAP) este asociată cu o mortalitate mai mare decât cea cauzată numai de boala de bază, în special în cazul infecţiei cauzate de agenţi patogeni cu risc ridicat, cum ar fi P aeruginosa şi S. aureu rezistent la meticilină şi/sau atunci când terapia iniţială este inadecvată.

Organismele predominante responsabile de infecţie sunt P aeruginosa, S. aureus şi Enterobacteriaceae, dar agenţii etiologici diferă mult în funcţie de populaţia de pacienţi din spital, durata spitalizării şi terapia antimicrobiană anterioară.

Deoarece chiar şi câteva doze dintr-un nou agent antimicrobian pot anula rezultatele culturilor microbiologice, secreţiile pulmonare la pacienţii suspectaţi că au dezvoltat VAP trebuie întotdeauna obţinute înainte de administrarea de noi antibiotice.

Abordarea iniţială a terapiei antimicrobiene implică administrarea de antibiotice cu spectru larg pentru a evita tratamentul inadecvat la pacienţii cu pneumonie bacteriană adevărată.

Managementul terapiei cu antibiotice pentru VAP ar trebui să optimizeze îngrijirea fără utilizarea excesivă şi abuzul de antibiotice prin oprirea terapiei la pacienţii cu probabilitate scăzută de VAP, eficientizarea tratamentului odată ce agentul etiologic este cunoscut, trecerea la monoterapia după zilele 3 până la 5 şi scurtarea duratei terapiei la 7 până la 8 zile, după cum este dictat de răspunsul clinic al pacientului şi de informaţiile clinice de răspuns la bacteriologie la tratament.

Măsurile foarte simple, fără costuri, pot avea un efect important asupra scăderii frecvenţei VAP: menţinerea presiunii manşetei tubului endotraheal peste 20 cm H2O pentru a preveni scurgerea bacteriilor din jurul manşetei în tractul respirator inferior; reintubarea promptă a pacienţilor care nu reuşesc extubarea; furnizarea de îngrijire orală cu clorhexidină; menţinerea pacienţilor în poziţie semiînclinată, în special pacienţii care primesc nutriţie enterală; îndepărtarea condensurilor tubulaturii ventilatorului cu expunere minimă a pacienţilor; şi reducerea duratei de ventilaţie.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Bekaert M, Timsit JF, Vansteelandt S, et al: Mortalitatea atribuibilă a pneumoniei asociate ventilatorului: o reevaluare folosind analiza cauzală. Am J Respir Crit Care Med 184:1133-1139, 2011.

Chastre J, Fagon JY: Pneumonie asociată ventilatorului. Am J Respir Crit Care Med 165:867-903, 2002.

Chastre J, Wolff M, Fagon JY şi colab.: Comparaţie între 8 şi 15 zile de terapie cu antibiotice pentru pneumonia asociată ventilatorului la adulţi: un studiu randomizat. JAMA 290:2588-2598, 2003.

Dodek P, Keenan S, Cook D şi colab.: Ghid de practică clinică bazat pe dovezi pentru prevenirea pneumoniei asociate ventilatorului. Ann Intern Med 141:305-313, 2004.

Fagon JY, Chastre J, Wolff M şi colab: Strategii invazive şi neinvazive pentru gestionarea pneumoniei suspectate asociate ventilatorului. Un studiu randomizat. Ann Intern Med 132:621-630, 2000.

Ghid pentru gestionarea adulţilor cu pneumonie dobândită în spital, asociată cu ventilatorul şi asociată asistenţei medicale. Am J Respir Crit Care Med 171:388-416, 2005.

Heyland D, Dodek P, Muscedere J, et al: Un studiu randomizat de tehnici de diagnosticare pentru pneumonia asociată ventilatorului. N Engl J Med 355: 2619-2630, 2006.

Lodise TP, Drusano GL: Farmacocinetică şi farmacodinamică: terapie antimicrobiană optimă în secţia de terapie intensivă. Crit Care Clin 27:1-18, 2011.

Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH şi colab.: Mortalitatea atribuibilă a pneumoniei asociate ventilatorului: o meta-analiză a datelor individuale ale pacienţilor din studiile de prevenire randomizate. Lancet Infect Dis 13:665-671, 2013.

Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M şi colab: Procalcitonina pentru a ghida iniţierea şi durata tratamentului cu antibiotice în infecţiile respiratorii acute: o meta-analiză a datelor individuale ale pacientului. Clin Infect Dis 55:651-662,

2012.

Udy AA, Roberts JA, Lipman J: Cum ar trebui să dozăm antibiotice pentru pneumonie în UTI? Curr Opin Infect Dis 26:189-195, 2013.

Referinţe

Ghid pentru gestionarea adulţilor cu pneumonie dobândită în spital, asociată cu ventilatorul şi asociată asistenţei medicale. Am J Respir Crit Care Med 171:388-416, 2005.

Chastre J, Fagon JY: Pneumonie asociată ventilatorului. Am J Respir Crit Care Med 165:867-903, 2002.

National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS): Raport de sistem, rezumat al datelor din ianuarie 1990-mai 1999, publicat în iunie 1999. Am J Infect Control 27:520-532, 1999.

Bergmans DC, Bonten MJ, Gaillard CA şi colab.: Indicaţii pentru utilizarea antibioticelor la pacienţii de UTI: o supraveghere prospectivă de un an. J Antimicrob Chemother 39:527-535, 1997.

Estes RJ, Meduri GU: Patogeneza pneumoniei asociate ventilatorului: I. mecanisme de transcolonizare bacteriană şi inoculare a căilor respiratorii. Intensive Care Med 21:365-383, 1995.

Meduri GU, Estes RJ: The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: II. tractul respirator inferior. Intensive Care Med 21:452461, 1995.

Craven DE, De Rosa FG, Thornton D: Pneumonie nosocomială: concepte emergente în diagnostic, management şi profilaxie. Curr Opin Crit Care 8:421-429, 2002.

Torres A, Serra-Batlles J, Ros E şi colab.: Aspiraţia pulmonară a conţinutului gastric la pacienţii care primesc ventilaţie mecanică: efectul poziţiei corpului. Ann Intern Med 116:540-543, 1992.

Bonten MJ, Gaillard CA, de Leeuw PW, et al: Rolul colonizării tractului intestinal superior în patogeneza pneumoniei asociate ventilatorului. Clin Infect Dis 24:309-319, 1997.

Cook DJ, Walter SD, Cook RJ şi colab.: Incidenţa şi factorii de risc pentru pneumonia asociată ventilatorului la pacienţii critici. Ann Intern Med 129:433-440, 1998.

Bonten MJ, Bergmans DC, Speijer H, et al: Caracteristicile endemicităţii policlonale ale colonizării Pseudomonas aeruginosa în unităţile de terapie intensivă. Implicaţii pentru controlul infecţiilor. Am J Respir Crit Care Med 160:1212-1219, 1999.

Bonten MJ, Gaillard CA, van Tiel FH, et al: Stomacul nu este o sursă de colonizare a tractului respirator superior şi pneumonie la pacienţii de UTI. Chest 105:878-884, 1994.

Bonten MJ, Kullberg BJ, van Dalen R şi colab.: Decontaminarea digestivă selectivă la pacienţii aflaţi în terapie intensivă. J Antimicrob Chemother 46:351-362, 2000.

Cross AS, Grupa B: Rolul dispozitivelor de asistenţă respiratorie în pneumonia nosocomială endemică. Am J Med 70:681-685, 1981.

Horan TC, Culver DH, Gaynes RP, et al: Nosocomial infecties in surgical patients in the United States, ianuarie 1986-iunie 1992. National Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS). Infect Control Hosp Epidemiol 14:73-80, 1993.

Chastre J, Trouillet JL, Vuagnat A, şi colab: Pneumonia nosocomială la pacienţii cu sindrom de detresă respiratorie acută. Am J Respir Crit Care Med 157:1165-1172, 1992.

Delclaux C, Roupie E, Blot F şi colab: Colonizarea şi infecţia tractului respirator inferior în timpul sindromului de detresă respiratorie acută severă: incidenţă şi diagnostic. Am J Respir Crit Care Med 156:1092-1098, 1997.

Markowicz P, Wolff M, Djedaini K şi colab.: Studiu prospectiv multicentric al pneumoniei asociate ventilatorului în timpul sindromului de detresă respiratorie acută. Incidenţă, prognostic şi factori de risc. Grupul de studiu ARDS. Am J Respir Crit Care Med 161:1942-1948, 2000.

Meduri GU, Reddy RC, Stanley T şi colab.: Pneumonia în sindromul de detresă respiratorie acută. O evaluare prospectivă a eşantionării bronhoscopice bilaterale. Am J Respir Crit Care Med 158:870-875, 1998.

Fagon JY, Chastre J, Hance AJ şi colab: Pneumonia nosocomială la pacienţii ventilaţi: un studiu de cohortă care evaluează mortalitatea atribuibilă şi şederea în spital. Am J Med 94:281-288, 1993.

Fagon JY, Chastre J, Vuagnat A, et al: pneumonia nosocomială şi mortalitatea printre pacienţii din unităţile de terapie intensivă. JAMA 275:866869, 1996.

Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al: Prevalenţa infecţiei nosocomiale în unităţile de terapie intensivă din Europa. Rezultatele studiului european privind prevalenţa infecţiei la terapie intensivă (EPIC). Comitetul consultativ internaţional EPIC. JAMA 274:639-644, 1995.

Kollef MH: Pneumonie asociată cu ventilatorul. O analiză multivariată. JAMA 270:1965-1970, 1993.

Bueno-Cavanillas A, Delgado-Rodriguez M, Lopez-Luque A, et al: Influence of nosocomial infecti on mortality rate in a intensive care unit. Crit Care Med 22:55-60, 1994.

Melsen WG, Rovers MM, Bonten MJ: Pneumonie şi mortalitate asociate cu ventilatorul: o revizuire sistematică a studiilor observaţionale. Crit Care Med 37:2709-2718, 2009.

Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH şi colab.: Mortalitatea atribuibilă a pneumoniei asociate ventilatorului: o meta-analiză a datelor individuale ale pacienţilor din studiile de prevenire randomizate. Lancet Infect Dis 13:665-671, 2013.

2 7. Nguile-Makao M, Zahar JR, Francais A, et al: Mortalitatea atribuibilă a pneumoniei asociate ventilatorului: impactul respectiv al principalelor caracteristici la admiterea în UTI şi debutul VAP utilizând regresia logistică condiţionată şi modele multi-state. Terapie intensivă Med 36:781-789, 2010.

Bekaert M, Timsit JF, Vansteelandt S, et al: Mortalitatea atribuibilă a pneumoniei asociate ventilatorului: o reevaluare folosind analiza cauzală. Am J Respir Crit Care Med 184:1133-1139, 2011.

Schumacher M, Wangler M, Wolkewitz M, et al: Mortalitatea atribuibilă datorată infecţiilor nosocomiale. O aplicaţie simplă şi utilă a modelelor multistate. Methods Inf Med 46:595-600, 2007.

Rello J, Ausina V, Ricart M, et al: Impactul terapiei antimicrobiene anterioare asupra etiologiei şi rezultatului pneumoniei asociate ventilatorului. Chest 104:1230-1235, 1993.

Sanchez-Nieto JM, Torres A, Garcia-Cordoba F, şi colab: Impact of invazive and noninvazive cantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia: a pilot study [publicat erratum appears in Am J Respir Crit Care Med 157(3 Pt 1):1005, 1998]. Am J Respir Crit Care Med 157:3 71-3 76, 1998.

Ruiz M, Torres A, Ewig S şi colab.: Investigaţie microbiană noninvazivă versus invazivă în pneumonia asociată ventilatorului: evaluarea rezultatului. Am J Respir Crit Care Med 62:119-125, 2000.

Alvarez-Lerma F: Modificarea tratamentului empiric cu antibiotice la pacienţii cu pneumonie dobândită în secţia de terapie intensivă. UTI- Grupul de studiu asupra pneumoniei dobândite. Intensive Care Med 22:387-394, 1996.

Kollef MH: Terapia antimicrobiană a pneumoniei asociate ventilatorului: cum să selectaţi un regim medicamentos adecvat. Cufăr 115:8-11,

1999.

Combes A, Luyt CE, Fagon JY şi colab.: Predictorii timpurii pentru recurenţa infecţiei şi decesul la pacienţii cu pneumonie asociată ventilatorului. Crit Care Med 35:146-154, 2007.

Heyland DK, Cook DJ, Griffith L şi colab.: Morbiditatea şi mortalitatea atribuibile pneumoniei asociate ventilatorului la pacientul critic. Grupul canadian de procese critice. Am J Respir Crit Care Med 159:1249-1256, 1999.

Baker AM, Meredith JW, Haponik EF: Pneumonie la pacienţii cu traumatisme intubaţi. Microbiologie şi rezultate. Am J Respir Crit Care Med 153:343-349, 1996.

Muscedere JG, Martin CM, Heyland DK: Impactul pneumoniei asociate ventilatorului asupra sistemului canadian de îngrijire a sănătăţii. J Crit Care 23:5-10, 2008.

Combes A, Figliolini C, Trouillet JL, et al: Incidenţa şi rezultatul pneumoniei asociate ventilatorului polimicrobian. Piept 121:16181623, 2002.

Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, et al: Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteris. Am J Respir Crit Care Med 157:531-539, 1998.

Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, et al: O analiză comparativă a pacienţilor cu debut precoce vs pneumonie nosocomială cu debut tardiv în setarea UTI. Cufăr 117:1434-1442, 2000.

Giantsou E, Liratzopoulos N, Efraimidou E şi colab.: Atât pneumonia asociată ventilatorului cu debut precoce, cât şi cu debut tardiv sunt cauzate în principal de bacterii potenţial multirezistente. Intensive Care Med 31:14881494, 2005.

Bruynseels P, Jorens PG, Demey HE şi colab: Virusul herpes simplex în tractul respirator al pacienţilor cu îngrijiri critice: un studiu prospectiv. Lancet 362:1536-1541, 2003.

Luyt CE, Combes A, Deback C şi colab.: plămânul virusului herpes simplex la pacienţii supuşi ventilaţiei mecanice prelungite. Am J Respir Crit Care Med 175:935-942, 2007.

Rello J, Esandi ME, Diaz E şi colab.: Rolul Candida sp izolat din probe bronhoscopice la pacienţii nonneutropenici. Cufăr 114:146149, 1998.

Iregui M, Ward S, Sherman G şi colab.: Importanţa clinică a întârzierilor în iniţierea tratamentului antibiotic adecvat pentru pneumonia asociată ventilatorului. Cufăr 122:262-268, 2002.

Bonten MJ, Bergmans DC, Stobberingh EE şi colab.: Implementarea tehnicilor bronhoscopice în diagnosticul ventilatorului asociat

pneumonie pentru a reduce utilizarea antibioticelor. Am J Respir Crit Care Med 156:1820-1824, 1997.

Fagon JY, Chastre J, Wolff M şi colab: Strategii invazive şi neinvazive pentru gestionarea pneumoniei suspectate asociate ventilatorului. Un studiu randomizat. Ann Intern Med 132:621-630, 2000.

Torres A, Ewig S: Diagnosticarea pneumoniei asociate ventilatorului. N Engl J Med 350:433-435, 2004.

Cook D, Mandell L: Aspiraţia endotraheală în diagnosticul pneumoniei asociate ventilatorului. Cufăr 117:195S-197S, 2000.

Singh N, Rogers P, Atwood CW şi colab: Terapie cu antibiotice empirică de scurtă durată pentru pacienţii cu infiltrate pulmonare în unitatea de terapie intensivă. O soluţie propusă pentru prescrierea fără discernământ de antibiotice. Am J Respir Crit Care Med 162:505-511, 2000.

Chastre J, Fagon JY, Bornet-Lecso M, et al: Evaluation of bronhoscopic techniques for the diagnostic of nosocomial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 152:231-240, 1995.

Baselski VS, Wunderink RG: Diagnosticul bronhoscopic al pneumoniei. Clin Microbiol Rev 7:533-558, 1994.

Shorr AF, Sherner JH, Jackson WL şi colab.: Abordări invazive pentru diagnosticarea pneumoniei asociate ventilatorului: o meta-analiză. Crit Care Med 33:46-53, 2005.

Raman K, Nailor MD, Nicolau DP, et al: întreruperea timpurie a antibioticelor la pacienţii cu pneumonie asociată ventilatorului suspectată clinic şi culturi cantitative negative de bronhoscopie. Crit Care Med 41:1656-1663, 2013.

Meduri GU, Mauldin GL, Wunderink RG şi colab.: Cauzele febrei şi densităţilor pulmonare la pacienţii cu manifestări clinice ale pneumoniei asociate ventilatorului. Chest 106:221-235, 1994.

Johanson WG Jr, Seidenfeld JJ, Gomez P şi colab.: Diagnosticul bacteriologic al pneumoniei nosocomiale în urma ventilaţiei mecanice prelungite. Am Rev Respir Dis 137:259-264, 1988.

Souweine B, Mom T, Traore O, et al: Sinuzita asociată ventilatorului: rezultatele microbiologice ale aspiraţiilor sinusurilor la pacienţii cu antibiotice. Anesthesiology 93:1255-1260, 2000.

Montravers P, Fagon JY, Chastre J, şi colab.: Perii pentru specimene protejate de urmărire pentru a evalua tratamentul în pneumonia nosocomială. Am Rev Respir Dis 147:38-44, 1993.

Prats E, Dorca J, Pujol M, et al: Efectele antibioticelor asupra prelevării probelor protejate cu pensula în pneumonia asociată ventilatorului. Eur Respir J 19:944-951, 2002.

Meduri GU, Chastre J: Standardizarea tehnicilor bronhoscopice pentru pneumonia asociată ventilatorului. Cufăr 102:557S-564S, 1992.

Rouby JJ, Martin De Lassale E, Poete P, et al: Nosocomial bronchopneumonia in the criticly ill. Aspecte histologice şi bacteriologice. Am Rev Respir Dis 146:1059-1066, 1992.

Baker AM, Bowton DL, Haponik EF: Luarea deciziilor în pneumonia nosocomială. O abordare analitică a interpretării culturilor bronhoscopice cantitative. Cufăr 107:85-95, 1995.

Sterling TR, Ho EJ, Brehm WT şi colab.: Diagnosticul şi tratamentul pneumoniei asociate ventilatorului - impact asupra supravieţuirii. O analiză a deciziei. Cufăr 110:1025-1034, 1996.

Heyland DK, Cook DJ, Marshall J, et al: Utilitatea clinică a tehnicilor de diagnostic invazive în stabilirea pneumoniei asociate ventilatorului. Grupul canadian de studii de îngrijire critică. Chest 115:1076-1084, 1999.

Sole Violan J, Fernandez JA, Benitez AB, et al: Impactul tehnicilor de diagnostic invazive cantitative în managementul şi rezultatul pacienţilor ventilaţi mecanic cu suspiciune de pneumonie. Crit Care Med 28:2737-2741, 2000.

Heyland D, Dodek P, Muscedere J, et al: Un studiu randomizat de tehnici de diagnosticare pentru pneumonia asociată ventilatorului. N Engl J Med 355:2619-2630, 2006.

Croce MA, Fabian TC, Waddle-Smith L, et al: Utilitatea coloraţiei Gram şi eficacitatea culturilor cantitative pentru pneumonia posttraumatică: un studiu prospectiv. Ann Surg 227:743-755, 1998.

Joffe AR, Muscedere J, Marshall JC, et al: Siguranţa terapiei cu antibiotice ţintite pentru pneumonia asociată ventilatorului: un studiu observaţional multicentric. J Crit Care 23:82-90, 2008.

Rello J, Gallego M, Mariscal D şi colab: Valoarea investigaţiei microbiene de rutină în pneumonia asociată ventilatorului. Am J Respir Crit Care Med 156:196-200, 1997.

Trouillet JL, Vuagnat A, Combes A, et al: Pseudomonas aeruginosa ventilator-associated pneumonia: comparison of episodes due to piperacilin-resistant versus piperacilin-susceptible organisms. Clin Infect Dis 34:1047-1054, 2002.

Bhat S, Fujitani S, Potoski BA, et al: Pseudomonas aeruginosa infecties in the intensive care unit: can the adequate of empiric betalacam antibiotic therapy be improved? Int J Antimicrob Agents 30:458-462, 2007.

Rello J, Sa-Borges M, Correa H, et al: Variaţii în etiologia pneumoniei asociate ventilatorului în patru locuri de tratament: implicaţii pentru practicile de prescriere antimicrobiene. Am J Respir Crit Care Med 160:608-613, 1999.

73 a. Luyt CE, Aubry A, Lu Q şi colab.: Imipenem, meropenem sau doripenem pentru a trata pacienţii cu pneumonie asociată cu ventilatorul pseudomonas aeruginosa. Antimicrob Agents Chemother 58:13721380, 2014.

Forrest A, Nix DE, Ballow CH şi colab.: Farmacodinamica ciprofloxacinei intravenoase la pacienţii grav bolnavi. Antimicrob Agents Che-mother 37:1073-1081, 1993.

Kashuba AD, Nafziger AN, Drusano GL şi colab.: Optimizarea terapiei cu aminoglicozide pentru pneumonia nosocomială cauzată de bacterii gram-negative. Antimicrob Agents Chemother 43:623-629, 1999.

Schentag JJ: Markeri surogat farmacocinetici şi farmacodinamici: studii cu fluorochinolone la pacienţi. Am J Health Syst Pharm 56:S21-S24, 1999.

Udy AA, Roberts JA, Lipman J: Cum ar trebui să dozăm antibiotice pentru pneumonie în UTI? Curr Opin Infect Dis 26:189-195, 2013.

Abdul-Aziz MH, Dulhunty JM, Bellomo R şi colab.: Perfuzia continuă cu betalactam la pacienţii critici: dovezile clinice. Ann Terapie Intensivă 2:37, 2012.

Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS şi colab.: Perfuzia continuă de antibiotice beta-lactamice în sepsis sever: un studiu multicentric dublu-orb, randomizat controlat. Clin Infect Dis 56:236-244,

2013.

Lodise TP, Drusano GL: Farmacocinetică şi farmacodinamică: terapie antimicrobiană optimă în secţia de terapie intensivă. Crit Care Clin 27:1-18, 2011.

Arnold HM, Hollands JM, Skrupky LP şi colab.: Antibiotice de perfuzie prelungită pentru infecţii gram-negative suspectate în UTI: un studiu înainte-după. Ann Pharmacother 47:170-180, 2013.

Bauer KA, West JE, O'Brien JM, et al: Cefepima cu perfuzie extinsă reduce mortalitatea la pacienţii cu infecţii cu Pseudomonas aeruginosa. Antimicrob Agents Chemother 57:2907-2912, 2013.

Sime FB, Roberts MS, Peake SL şi colab.: Variabilitatea farmacocinetică a beta-lactamicului la pacienţii în stare critică justifică monitorizarea medicamentelor terapeutice? O revizuire sistematică. Terapie intensivă Ann 2:35, 2012.

83a. Roberts JA, Paul SK, Akova M, şi colab.: DALI: definirea nivelurilor de antibiotice la pacienţii unităţii de terapie intensivă: dozele actuale de antibiotice beta-lactamice sunt suficiente pentru pacienţii în stare critică? Clin Infect Dis 58:10721083, 2014.

83b. Udy AA, Baptista JP, Lim NL şi colab.: Clearance renal crescut în UTI: rezultatele unui studiu observaţional multicentric al funcţiei renale la pacienţii critici cu concentraţii plasmatice normale de creatinine*. Crit Care Med 42:520-527, 2014.

83c. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, şi colab: Dozare individualizată de antibiotice pentru pacienţii care sunt grav bolnavi: provocări şi soluţii potenţiale. Lancet Infect Dis 14:498-509, 2014.

Taccone FS, Laterre PF, Dugernier T şi colab: Concentraţii insuficiente de beta-lactamic în faza incipientă a sepsisului sever şi a şocului septic. Crit Care 14:R126, 2010.

Ceftazidimă combinată cu un curs scurt sau lung de amikacin pentru terapia empirică a bacteriemiei gram-negative la pacienţii cu cancer cu granulocitopenie. Grupul Cooperativ Internaţional de Terapie Antimicrobiană EORTC. N Engl J Med 317:1692-1698, 1987.

Korvick JA, Bryan CS, Farber B şi colab.: Studiu observaţional prospectiv al bacteriemiei Klebsiella la 230 de pacienţi: rezultatul combinaţiilor de antibiotice versus monoterapie. Antimicrob Agents Chemother 36:2639-2644, 1992.

Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L: Monoterapia cu betalactamic versus terapia combinată cu beta lactam-aminoglicozide pentru febră cu neutropenie: revizuire sistematică şi meta-analiză. Br Med J 326:1111, 2003.

Dennesen PJ, van der Ven AJ, Kessels AG şi colab: Rezolvarea parametrilor infecţioşi după terapia antimicrobiană la pacienţii cu pneumonie asociată ventilatorului. Am J Respir Crit Care Med 163: 1371-1375, 2001.

Luna CM, Blanzaco D, Niederman MS şi colab.: Rezolvarea pneumoniei asociate ventilatorului: evaluarea prospectivă a scorului clinic al infecţiei pulmonare ca predictor clinic precoce al rezultatului. Crit Care Med 31:676-682, 2003.

Combes A, Figliolini C, Trouillet JL şi colab: Factori care predică recurenţa pneumoniei asociate ventilatorului. Crit Care Med 31: 1102-1107, 2003.

Chastre J, Wolff M, Fagon JY şi colab.: Comparaţie între 8 şi 15 zile de terapie cu antibiotice pentru pneumonia asociată ventilatorului la adulţi: un studiu randomizat. JAMA 290:2588-2598, 2003.

Micek ST, Ward S, Fraser VJ şi colab: Un studiu controlat randomizat al unei politici de întrerupere a antibioticelor pentru pneumonia asociată ventilatorului suspectată clinic. Cufăr 125:1791-1799, 2004.

Ibrahim EH, Ward S, Sherman G şi colab.: Experienţă cu un ghid clinic pentru tratamentul pneumoniei asociate ventilatorului. Crit Care Med 29:1109-1115, 2001.

Bouadma L, Luyt CE, Tubach F şi colab.: Utilizarea procalcitoninei pentru a reduce expunerea pacienţilor la antibiotice în unităţile de terapie intensivă (procesul PRORATA): un studiu controlat randomizat multicentric. Lancet 375:463474, 2010.

Nobre V, Harbarth S, Graf JD şi colab: Utilizarea procalcitoninei pentru a scurta durata tratamentului cu antibiotice la pacienţii septici: un studiu randomizat. Am J Respir Crit Care Med 177:498-505, 2008.

Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M şi colab: Procalcitonina pentru a ghida iniţierea şi durata tratamentului cu antibiotice în infecţiile respiratorii acute: o meta-analiză a datelor individuale ale pacientului. Clin Infect Dis 55:651-662, 2012.

Schuetz P, Muller B, Christ-Crain M şi colab.: Procalcitonina pentru iniţierea sau întreruperea antibioticelor în infecţiile acute ale tractului respirator. Cochrane Database Syst Rev (9):CD007498, 2012.

Agarwal R, Schwartz DN: Procalcitonina pentru a ghida durata terapiei antimicrobiene în unităţile de terapie intensivă: o revizuire sistematică. Clin Infect Dis 53:379-387, 2011.

Li H, Luo YF, Blackwell TS şi colab: Meta-analiză şi revizuire sistematică a terapiei ghidate de procalcitonină în infecţiile tractului respirator. Antimicrob Agents Chemother 55:5900-5906, 2011.

Kopterides P, Siempos II, Tsangaris I, şi colab: Algoritmi ghidaţi de procalcitonina ai terapiei cu antibiotice în unitatea de terapie intensivă: o revizuire sistematică şi meta-analiză a studiilor controlate randomizate. Crit Care Med 38:2229-2241, 2010.

Goldstein I, Wallet F, Robert J şi colab.: Concentraţiile în ţesutul pulmonar de amikacină nebulizată în timpul ventilaţiei mecanice la purceii cu plămâni sănătoşi. Am J Respir Crit Care Med 165:171-175, 2002.

Palmer LB, Smaldone GC, Chen JJ şi colab.: Antibiotice aerosolizate şi traheobronşită asociată ventilatorului în unitatea de terapie intensivă. Crit Care Med 36:2008-2013, 2008.

Kofteridis DP, Alexopoulou C, Valachis A şi colab.: Aerosolizat plus colistina intravenoasă versus colistina intravenoasă singură pentru tratamentul pneumoniei asociate ventilatorului: un studiu caz-control potrivit. Clin Infect Dis 51:1238-1244, 2010.

Rattanaumpawan P, Lorsutthitham J, Ungprasert P, şi colab.: Studiu controlat randomizat de colistimetat de sodiu nebulizat ca terapie adjuvantă a pneumoniei asociate ventilatorului cauzată de bacterii gram-negative. J Antimicrob Chemother 65:2645-2649, 2010.

Goldstein I, Wallet F, Nicolas-Robin A, et al: Lung deposition and eficienta amikacinei nebulizate în timpul pneumoniei Escherichia coli la purceii ventilaţi. Am J Respir Crit Care Med 166:1375-1381,

2002.

Luyt CE, Eldon MA, Stass H, et al: Farmacocinetica şi tolerabilitatea amikacinei administrate ca aerosol BAY41-6551 la pacienţii ventilaţi mecanic cu pneumonie gram-negativă şi insuficienţă renală acută. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 24:183-190, 2011.

Niederman MS, Chastre J, Corkery K şi colab.: BAY41-6551 realizează concentraţii bactericide de amikacină aspirată traheală la pacienţii ventilaţi mecanic cu pneumonie gram-negativă. Terapie intensivă Med 38:263-271, 2012.

Lu Q, Luo R, Bodin L şi colab.: Eficacitatea colistinei nebulizate cu doze mari în pneumonia asociată ventilatorului cauzată de Pseudomonas aeruginosa şi Acinetobacter baumannii rezistente la multidrog. Anesthesiology 117:1335-1347, 2012.

Lu Q, Yang J, Liu Z şi colab: Ceftazidimă nebulizată şi amikacină în pneumonia asociată ventilatorului cauzată de Pseudomonas aeruginosa. Am J Respir Crit Care Med 184:106-115, 2011.

Dodek P, Keenan S, Cook D şi colab.: Ghid de practică clinică bazat pe dovezi pentru prevenirea pneumoniei asociate ventilatorului. Ann Intern Med 141:305-313, 2004.

Collard HR, Saint S, Matthay MA: Prevenirea pneumoniei asociate ventilatorului: o revizuire sistematică bazată pe dovezi. Ann Intern Med 138:494-501, 2003.

du Moulin G: Minimizarea potenţialului de pneumonie nosocomială: considerente arhitecturale, de inginerie şi de mediu pentru unitatea de terapie intensivă. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 8:69-74, 1989.

Needleman J, Buerhaus P, Mattke S, et al: Nivelurile de personal de asistentă şi calitatea îngrijirii în spitale. N Engl J Med 346:1715-1722,

2002.

Aiken LH, Clarke SP, Cheung RB şi colab: Nivelurile educaţionale ale asistentelor medicale din spitale şi mortalitatea pacientului chirurgical. JAMA 290:1617-1623,

2003.

Hugonnet S, Uckay I, Pittet D: Nivelul personalului: un factor determinant al pneumoniei asociate ventilatorului cu debut tardiv. Crit Care 11:R80,

2007.

Schwab F, Meyer E, Geffers C, şi colab.: Substaffing, overcrowding, inadecvat nurse: ventilated patient ratio and nosocomial infecties: care parametru este cea mai bună reflectare a deficitelor? J Hosp Infect 80:133-139, 2012.

Ghid pentru prevenirea pneumoniei nosocomiale. Centre pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 46:1-79, 1997.

Pittet D, Mourouga P, Perneger TV: Conformitatea cu spălarea mâinilor într-un spital didactic. Program de control al infecţiilor. Ann Intern Med 130:126-130, 1999.

Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, et al: Ghid pentru prevenirea pneumoniei asociate asistenţei medicale, 2003: recomandări ale CDC şi Comitetului consultativ pentru practicile de control al infecţiilor din domeniul sănătăţii. MMWR Recomm Rep 53:1-36, 2004.

Haley RW, Culver DH, White JW, et al: Eficacitatea programelor de supraveghere şi control a infecţiilor în prevenirea infecţiilor nosocomiale în spitalele din SUA. Am J Epidemiol 121:182-205, 1985.

Kollef MH: Optimizarea terapiei cu antibiotice în cadrul unităţii de terapie intensivă. Crit Care 5:189-195, 2001.

Struelens MJ, Byl B, Vincent JL: Politica antibioticelor: un instrument pentru controlul rezistenţei agenţilor patogeni din spital. Clin Microbiol Infect 5:S19-S24, 1999.

Leal-Noval SR, Marquez-Vacaro JA, Garcia-Curiel A, şi colab: Pneumonia nosocomială la pacienţii supuşi unei intervenţii chirurgicale pe inimă. Crit Care Med 28:935-940, 2000.

Shorr AF, Duh MS, Kelly KM, et al: Transfuzia de celule roşii din sânge şi pneumonia asociată ventilatorului: o legătură potenţială? Crit Care Med 32:666-674, 2004.

Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF şi colab.: Întreruperea zilnică a perfuziilor sedative la pacienţii critici supuşi ventilaţiei mecanice. N Engl J Med 342:1471-1477, 2000.

Girard TD, Kress JP, Fuchs BD şi colab.: Eficacitatea şi siguranţa unui protocol asociat de sedare şi înţărcare a ventilatorului pentru pacienţii ventilaţi mecanic la terapie intensivă (procesul controlat cu trezirea şi respiraţia): un studiu controlat randomizat. Lancet 371:126-134,

2008.

Ely EW, Baker AM, Dunagan DP şi colab.: Efectul asupra duratei ventilaţiei mecanice a identificării pacienţilor capabili să respire spontan. N Engl J Med 335:1864-1869, 1996.

Manzano F, Fernandez-Mondejar E, Colmenero M, et al: Positive-end expiratory pressure reduces incident of ventilator-associated pneumonia in nonhypoxemic patients. Crit Care Med 36:2225-2231,

2008.

van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, şi colab.: Terapia intensivă cu insulină la pacienţii critici. N Engl J Med 345:1359-1367,

2001.

Girou E, Schortgen F, Delclaux C, et al: Asocierea ventilaţiei noninvazive cu infecţiile nosocomiale şi supravieţuirea la pacienţii critici. JAMA 284:2361-2367, 2000.

Rouby JJ, Laurent P, Gosnach M, et al: Factorii de risc şi relevanţa clinică a sinuzitei maxilare nosocomiale la bolnavii critici. Am J Respir Crit Care Med 150:776-783, 1994.

Rello J, Sonora R, Jubert P şi colab: Pneumonia la pacienţii intubaţi: rolul îngrijirii căilor respiratorii respiratorii. Am J Respir Crit Care Med 154:111115, 1996.

Nseir S, Zerimech F, Fournier C şi colab: Controlul continuu al presiunii manşetei traheale şi microaspiraţia conţinutului gastric la pacienţii critici. Am J Respir Crit Care Med 184:1041-1047, 2011.

Torres A, Gatell JM, Aznar E, et al: Reintubarea creşte riscul de pneumonie nosocomială la pacienţii care au nevoie de ventilaţie mecanică. Am J Respir Crit Care Med 152:13 7-141, 1995.

Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT şi colab: Poziţia corpului în decubit dorsal ca factor de risc pentru pneumonia nosocomială la pacienţii ventilaţi mecanic: un studiu randomizat. Lancet 354:1851-1858, 1999.

Craven DE, Goularte TA, Make BJ: Condens contaminat în circuitele ventilatoarelor mecanice. Un factor de risc pentru pneumonia nosocomială? Am Rev Respir Dis 129:625-628, 1984.

Tantipong H, Morkchareonpong C, Jaiyindee S şi colab.: Studiu controlat randomizat şi meta-analiză a decontaminarii orale cu soluţie de clorhexidină 2% pentru prevenirea pneumoniei asociate ventilatorului. Infect Control Hosp Epidemiol 29:131-136, 2008.

Segers P, Speekenbrink RG, Ubbink DT şi colab: Prevenirea infecţiei nosocomiale în chirurgia cardiacă prin decontaminarea nazofaringelui şi orofaringelui cu gluconat de clorhexidină: un studiu controlat randomizat. JAMA 296:2460-2466, 2006.

Labeau SO, Van de Vyver K, Brusselaers N, et al: Prevenirea pneumoniei asociate ventilatorului cu antiseptice orale: o revizuire sistematică şi meta-analiză. Lancet Infect Dis 11:845-854, 2011.

Mahul P, Auboyer C, Jospe R, et al: Prevention of nosocomial pneumonia in intubated patients: respective role of mechanical subglotic secretions drainage and stress ulcer prophylaxis. Intensive Care Med 18:20-25, 1992.

Valles J, Artigas A, Rello J, et al: Aspiraţia continuă a secreţiilor subglotice în prevenirea pneumoniei asociate ventilatorului. Ann Intern Med 122:179-186, 1995.

Kollef MH, Skubas NJ, Sundt TM: Un studiu clinic randomizat de aspiraţie continuă a secreţiilor subglotice la pacienţii cu chirurgie cardiacă. Chest 116:1339-1346, 1999.

Bo H, He L, Qu J: [Influenţa drenajului secreţiei subglotice asupra morbidităţii pneumoniei asociate ventilatorului la pacienţii ventilaţi mecanic]. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi 23:472-474,

2000.

Smulders K, van Der Hoeven H, Weers-Pothoff I, et al: Un studiu clinic randomizat de drenaj intermitent al secreţiei subglotice la pacienţii care primesc ventilaţie mecanică. Chest 121:858-862, 2002.

Dezfulian C, Shojania K, Collard HR şi colab: Drenajul secreţiei subglotice pentru prevenirea pneumoniei asociate ventilatorului: o metaanaliză. Am J Med 118:11-18, 2005.

Lorente L, Lecuona M, Jimenez A şi colab: Influenţa unui tub endotraheal cu manşetă de poliuretan şi drenaj al secreţiei subglotice asupra pneumoniei. Am J Respir Crit Care Med 176:1079-1083, 2007.

Lacherade JC, De Jonghe B, Guezennec P, et al: Intermittent subglottic secretion drainage and ventilator-associated pneumonia: a multicenter trial. Am J Respir Crit Care Med 182:910-917, 2010.

Muscedere J, Rewa O, McKechnie K, et al: Drenajul secreţiei subglotice pentru prevenirea pneumoniei asociate ventilatorului: o revizuire sistematică şi meta-analiză. Crit Care Med 39:1985-1991, 2011.

Berra L, Curto F, Li Bassi G şi colab: Tuburi endotraheale acoperite cu antimicrobiene: un studiu experimental. Terapie intensivă Med 34:1020-1029, 2008.

Berra L, Kolobow T, Laquerriere P şi colab: Tuburi endotraheale acoperite intern cu sulfadiazină de argint în poliuretan pentru a preveni colonizarea bacteriană: un studiu clinic. Terapie intensivă Med 34:1030-1037, 2008.

Olson ME, Harmon BG, Kollef MH: Tuburi endotraheale acoperite cu argint asociate cu o sarcină bacteriană redusă în plămânii câinilor ventilaţi mecanic. Chest 121:863-870, 2002.

Pacheco-Fowler V, Gaonkar T, Wyer PC şi colab.: Tuburi endotraheale impregnate cu antiseptice pentru prevenirea colonizării bacteriene. J Hosp Infect 57:170-174, 2004.

Rello J, Afessa B, Anzueto A şi colab: Activitatea unui tub endotraheal acoperit cu argint în modele preclinice de pneumonie asociată ventilatorului şi un studiu după extubare. Crit Care Med 38:1135-1140, 2010.

Rello J, Kollef M, Diaz E şi colab: Povara redusă a colonizării bacteriene a căilor respiratorii cu un nou tub endotraheal acoperit cu argint într-un studiu de fezabilitate randomizat cu mai multe centre. Crit Care Med 34:27662772, 2006.

Kollef MH, Afessa B, Anzueto A şi colab.: Tuburi endotraheale acoperite cu argint şi incidenţa pneumoniei asociate ventilatorului: studiul randomizat NASCENT. JAMA 300:805-813, 2008.

Donowitz LG, Page MC, Mileur BL, et al: Alterarea florei gastrice normale la pacienţii de îngrijire critică care primesc terapie cu antiacizi şi cimetidină. Infect Control 7:23-26, 1986.

Messori A, Trippoli S, Vaiani M, et al: Sângerare şi pneumonie la pacienţii de terapie intensivă cărora li s-a administrat ranitidină şi sucralfat pentru prevenirea ulcerului de stres: meta-analiză a studiilor controlate randomizate. Br Med J 321:1103-1106, 2000.

Cook D, Guyatt G, Marshall J şi colab.: O comparaţie a sucralfatului şi ranitidinei pentru prevenirea sângerării gastrointestinale superioare la pacienţii care necesită ventilaţie mecanică. Grupul canadian de studii de îngrijire critică. N Engl J Med 338:791-797, 1998.

Huggins RM, Scates AC, Latour JK: Inhibitori intravenosi ai pompei de protoni versus antagonisti H2 pentru tratamentul hemoragiei gastrointestinale. Ann Pharmacother 37:433-437, 2003.

Kantorova I, Svoboda P, Scheer P şi colab.: Profilaxia ulcerului de stres la pacienţii critici: un studiu controlat randomizat. Hepatogastroenterology 51:757-761, 2004.

Leontiadis GI, Sreedharan A, Dorward S, şi colab: Recenzii sistematice ale eficacităţii clinice şi cost-eficacităţii inhibitorilor pompei de protoni în sângerarea gastrointestinală superioară acută. Health Technol Assess 11:1-164, 2007.

Tofil NM, Benner KW, Fuller MP şi colab.: antagonişti ai receptorilor histaminei 2 vs inhibitori intravenoşi ai pompei de protoni într-o unitate de terapie intensivă pediatrică: o comparaţie a pH-ului gastric. J Crit Care 23:416-421, 2008.

Lin PC, Chang CH, Hsu PI şi colab.: Eficacitatea şi siguranţa inhibitorilor pompei de protoni faţă de antagoniştii receptorilor de histamină-2 pentru profilaxia hemoragiilor ulcerului de stres în rândul pacienţilor cu îngrijiri critice: o meta-analiză. Crit Care Med 38:1197-1205, 2010.

Marik PE, Vasu T, Hirani A, et al: Profilaxia ulcerului de stres în noul mileniu: o revizuire sistematică şi meta-analiză. Crit Care Med 38:2222-2228, 2010.

van Saene HK, Stoutenbeek CC, Stoller JK: Decontaminarea selectivă a tractului digestiv în unitatea de terapie intensivă: starea actuală şi perspectivele viitoare. Crit Care Med 20:691-703, 1992.

Stoutenbeek CP, van Saene HK, Miranda DR şi colab.: Efectul decontaminarii selective a tractului digestiv asupra colonizării şi ratei infecţiei la pacienţii cu traumatisme multiple. Intensive Care Med 10:185-192, 1984.

Heyland DK, Cook DJ, Jaeschke R şi colab.: Decontaminarea selectivă a tractului digestiv. O privire de ansamblu. Chest 105:1221-1229, 1994.

Hurley JC: Profilaxia cu antibiotice enterale la pacienţii ventilaţi: decontaminare selectivă sau infecţie încrucişată selectivă? Antimicrob Agents Chemother 39:941-947, 1995.

D'Amico R, Pifferi S, Leonetti C şi colab.: Eficacitatea profilaxiei cu antibiotice la pacienţii adulţi în stare critică: revizuirea sistematică a studiilor controlate randomizate. Br Med J 316:1275-1285, 1998.

Nathens AB, Marshall JC: Decontaminarea selectivă a tractului digestiv la pacienţii operaţi: o revizuire sistematică a dovezilor. Arch Surg 134:170-176, 1999.

Oostdijk EA, de Smet AM, Kesecioglu J, şi colab: Rolul colonizării intestinale cu bacterii gram-negative ca sursă pentru bacteriemia dobândită în unitatea de terapie intensivă. Crit Care Med 39:961-966, 2011.

Krueger WA, Lenhart FP, Neeser G şi colab.: Influenţa profilaxiei antibiotice combinate intravenoase şi topice asupra incidenţei infecţiilor, disfuncţiilor de organ şi a mortalităţii la pacienţii chirurgicali critici: un studiu clinic prospectiv, stratificat, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Am J Respir Crit Care Med 166:1029-1037,

2002.

de Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L, şi colab: Efectele decontaminarii selective a tractului digestiv asupra mortalităţii şi achiziţionării bacteriilor rezistente la terapie intensivă: un studiu controlat randomizat. Lancet 362:1011-1016, 2003.

de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS şi colab.: Decontaminarea tractului digestiv şi a orofaringelui la pacienţii de UTI. N Engl J Med 360:20-31, 2009.

Dahms R, Carlson M, Lohr B şi colab: Decontaminarea selectivă a tractului digestiv şi izolarea enterococului rezistent la vancomicină în unitatea de terapie intensivă chirurgicală. Shock 14:343-346, 2000.

Ebner W, Kropec-Hubner A, Daschner FD: Rezistenţa bacteriană şi creşterea excesivă datorită decontaminării selective a tractului digestiv. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 19:243-247, 2000.

Humphreys H, Winter R, Pick A: Efectul decontaminării selective a tractului digestiv asupra colonizării enterococice gastrointestinale la pacienţii cu ITU. Intensive Care Med 18:459-463, 1992.

Kaufhold A, Behrendt W, Krauss T, et al: Decontaminarea selectivă a tractului digestiv şi Staphylococcus aureus rezistent la meticilină. Lancet 339:1411-1412, 1992.

Oostdijk EA, de Smet AM, Blok HE, et al: Ecological effects of selective decontamination on resistant gram-negative bacterial colonization. Am J Respir Crit Care Med 181:452-457, 2010.

Bonten MJ: Prevenirea infecţiei în secţia de terapie intensivă. Curr Opin Crit Care 10:364-368, 2004.

de Smet AM, Kluytmans JA, Blok HE, et al: Decontaminarea selectivă a tractului digestiv şi decontaminarea orofaringiană selectivă şi rezistenţa la antibiotice la pacienţii din unităţile de terapie intensivă: o

studiu deschis, grupat, randomizat, încrucişat. Lancet Infect Dis 11:372-380, 2011.

Heininger A, Meyer E, Schwab F şi colab: Efectele utilizării de rutină pe termen lung a decontaminarii digestive selective asupra rezistenţei antimicrobiene. Intensive Care Med 32:1569-1576, 2006.

Oostdijk EA, de Wit GA, Bakker M şi colab.: Decontaminarea selectivă a tractului digestiv şi decontaminarea orofaringiană selectivă la pacienţii unităţii de terapie intensivă: o analiză cost-eficacitate. BMJ Open 3(3), 2013.

Oostdijk EA, Smits L, de Smet AM şi colab.: Rezistenţa la colistină în bacteriile gramnegative în timpul utilizării topice profilactice a colistinei în unităţile de terapie intensivă. Terapie intensivă Med 39:653-660, 2013.

van Essen EH, de Jonge E: Decontaminarea selectivă a tractului digestiv (SDD): merită jocul lumânarea? Semin Respir Crit Care Med 32:236-242, 2011.

Pronovost P, Needham D, Berenholtz S şi colab.: O intervenţie pentru a reduce infecţiile sanguine legate de cateter în UTI. N Engl J Med 355:2725-2732, 2006.

Chastre J: Rezumatul conferinţei: pneumonie asociată ventilatorului. Respir Care 50:975-983, 2005.

Apisarnthanarak A, Pinitchai U, Thongphubeth K şi colab: Eficacitatea unui program educaţional pentru a reduce pneumonia asociată ventilatorului într-un centru de îngrijire terţiară din Thailanda: un studiu de 4 ani. Clin Infect Dis 45:704-711, 2007.

Babcock HM, Zack JE, Garrison T, et al: O intervenţie educaţională pentru a reduce pneumonia asociată ventilatorului într-un sistem de sănătate integrat: o comparaţie a efectelor. Cufăr 125:2224-2231, 2004.

Bouadma L, Deslandes E, Lolom I, et al: Impactul pe termen lung al unui program de prevenire cu mai multe faţete asupra pneumoniei asociate ventilatorului într-o unitate de terapie intensivă medicală. Clin Infect Dis 51:1115-1122, 2010.

Bouadma L, Mourvillier B, Deiler V, et al: Schimbări ale cunoştinţelor, credinţelor şi percepţiilor într-un program comportamental cu mai multe faţete care vizează prevenirea pneumoniei asociate ventilatorului. Terapie intensivă Med 36:1341-1347, 2010.

Bouadma L, Mourvillier B, Deiler V şi colab.: Un program cu mai multe faţete pentru prevenirea pneumoniei asociate ventilatorului: impact asupra respectării măsurilor preventive. Crit Care Med 38:789-796, 2010.

Salahuddin N, Zafar A, Sukhyani L şi colab: Reducerea ratelor pneumoniei asociate cu ventilatorul printr-un program de educaţie a personalului. JHosp Infect 57:223-227, 2004.

Zack JE, Garrison T, Trovillion E, et al: Efectul unui program de educaţie care vizează reducerea apariţiei pneumoniei asociate ventilatorului. Crit Care Med 30:2407-2412, 2002.

Al-Tawfiq JA, Abed MS: Scăderea pneumoniei asociate ventilatorului în unităţile de terapie intensivă pentru adulţi folosind pachetul Institute for Healthcare Improvement. Am J Infect Control 38:552-556, 2010.

Blamoun J, Alfakir M, Rella ME, et al: Eficacitatea unui pachet ventilator extins pentru reducerea pneumoniei asociate ventilatorului în unitatea de terapie intensivă medicală. Am J Infect Control 37:172-175,

2009.

Cocanour CS, Peninger M, Domonoske BD şi colab: Descreşterea pneumoniei asociate ventilatorului într-o UTI pentru traumă. J Trauma 61:122130, 2006.

Hawe CS, Ellis KS, Cairns CJ, et al: Reducerea pneumoniei asociate ventilatorului: implementarea ghidului activ versus pasiv. Terapie intensivă Med 35:1180-1186, 2009.

Rello J, Lode H, Cornaglia G, et al: Un pachet de îngrijire european pentru prevenirea pneumoniei asociate ventilatorului. Terapie intensivă Med 36:773-780, 2010.

Resar R, Pronovost P, Haraden C şi colab: Utilizarea unei abordări de pachet pentru a îmbunătăţi procesele de îngrijire a ventilatorului şi a reduce pneumonia asociată ventilatorului. Jt Comm J Qual Patient Saf 31:243-248, 2005.

Tolentino-DelosReyes AF, Ruppert SD, Shiao SY: Practică bazată pe dovezi: utilizarea pachetului de ventilator pentru a preveni pneumonia asociată ventilatorului. Am J Crit Care 16:20-27, 2007.

Weiss CH, Moazed F, McEvoy CA şi colab.: Îndemnarea medicilor să abordeze o listă de verificare zilnică şi un proces de îngrijire şi rezultate clinice: un studiu cu un singur loc. Am J Respir Crit Care Med 184:680-686, 2011.

Kollef M: Abordări SMART pentru reducerea infecţiilor nosocomiale în UTI. Cufăr 134:447-456, 2008.

Wip C, Napolitano L: Pachete pentru prevenirea pneumoniei asociate ventilatorului: cât de valoroase sunt acestea? Curr Opin Infect Dis 22:159-166,

2009.

Zilberberg MD, Shorr AF, Kollef MH: Implementarea îmbunătăţirilor calităţii în unitatea de terapie intensivă: pachetul de ventilator ca exemplu. Crit Care Med 37:305-309, 2009.

205a. Klompas M, Speck K, Howell MD şi colab: Reevaluarea îngrijirii orale de rutină cu gluconat de clorhexidină pentru pacienţii care primesc ventilaţie mecanică: revizuire sistematică şi meta-analiză. JAMA Intern Med 174:751-761, 2014.

205b. Li Bassi G, De Rosa F, Marti JD şi colab.: Decontaminarea orofaringiană cu antiseptice pentru a preveni pneumonia asociată ventilatorului: regândirea beneficiilor povidonei-iod. Crit Care Med 42:188190, 2014.

Edwards JR, Peterson KD, Andrus ML, et al: Raportul National Healthcare Safety Network (NHSN), rezumatul datelor pentru 2006, publicat în iunie 2007. Am J Infect Control 35:290-301, 2007.

INTRODUCERE

Micobacteriile au jucat un rol extrem de important în influenţarea societăţii de-a lungul istoriei. Tuberculoza şi boala Hansen (lepra), cele mai importante două boli micobacteriene, au fost recunoscute drept flagel ale omenirii încă din antichitate. În timp ce lepra era cel mai evidentă ca o metaforă pentru cei săraci, cu dizabilităţi şi desfiguraţi, tuberculoza a fost „căpitanul tuturor acestor oameni ai morţii", potrivit lui John Bunyan – o ciumă care i-a dus pe membrii tineri şi talentaţi ai societăţii. În prezent, deşi reapariţia tuberculozei în ţările industrializate, care a început la mijlocul anilor 1980, s-a diminuat, boala continuă să devasteze o mare parte din lumea în curs de dezvoltare şi să ucidă sau să dezactiveze mulţi membri tineri şi productivi ai societăţii.1,2.

Deoarece tuberculoza pulmonară şi extrapulmonară apar în mod obişnuit împreună şi pentru că manifestările generale şi caracteristicile microbiologice sunt aceleaşi cu toate locurile de boală, acest capitol abordează atât tuberculoza pulmonară, cât şi cea extrapulmonară.

Unele forme de tuberculoză extrapulmonară, cum ar fi tuberculoza genito-urinară, osoasă şi articulară, a sistemului nervos central, abdominală şi pericardică sunt tratate în versiunea online a acestui capitol, care poate fi găsită la ExpertConsult.

Deoarece infecţia tuberculoasă este atât de răspândită în mare parte din lumea în curs de dezvoltare, conflictele şi revoltele care au ca rezultat imigraţia din ţările cu venituri mici către ţările dezvoltate vor avea o influenţă continuă asupra incidenţei tuberculozei peste tot. Din acest motiv, tuberculoza trebuie privită ca o problemă globală, una care nu este limitată de graniţele naţionale şi ale cărei efecte sunt resimţite în toate ţările, indiferent de starea lor de dezvoltare.3 Pe lângă infecţia cu virusul imunodeficienţei umane (HIV), rezistenţa la medicamente provoacă tot mai mult eforturile de control al tuberculozei.4 Atât organismele multirezistente (MDR), cât şi cel puţin tuberculoza sunt rezistente la rifampin) şi tuberculoza cu rezistenţă extensivă la medicamente (XDR) (cauzată de organisme MDR care sunt, de asemenea, rezistente la una dintre fluorochinolone şi la cel puţin un agent injectabil de linia a doua) ridică dificultăţi semnificative pentru programele de control al tuberculozei în cea mai mare parte a lumii.

CARACTERISTICI ALE ORGANISMELOR COMPLEXE DE TUBERCULOZĂ MYCOBACTERIUM

Principala caracteristică fenotipică care defineşte genul Mycobacterium este proprietatea „acid-rezistenţei", capacitatea de a rezista la decolorarea cu un amestec acid-alcool după colorare cu pete precum carbol fuchsin sau auramină O (Fig. 35-1). răspunsul imun, induc un răspuns granulomatos în ţesut. Majoritatea membrilor genului care provoacă boli la oamenii imunocompetenţi sunt filogenetic apropiaţi şi posedă gene care codifică factorii de virulenţă ESAT-6 şi CFP-10 (vezi „Sistemul de secreţie de proteine ESX-1" mai târziu).6

Tuberculoza osoasă şi articulară

Tuberculoza sistemului nervos central

Tuberculoza abdominală

Tuberculoza pericardică

ANEXĂ: ESENŢIALELE CHIMIOTERAPIEI

Figura 35-1 Imagistica de diagnostic a M. tuberculosis. A şi B, frotiuri de spută colorate cu Kinyoun care prezintă bacili acido-rezistenţi (Mycobacterium tuberculosis confirmat prin cultură). (Mărire originală A: x400; B: x960.) C, Colorație cu fluorocrom cu auramină a frotiului de spută (M. tuberculosis confirmată prin cultură) (Mărire originală, x400.) (Probele şi microfotografii sunt oferite cu

amabilitatea Dr. Maria Aguero-Rosenfeld şi Dr. Ludovic Desvignes Center, New York University and Hospital, New York Bellevu Desvignes şi B). Banaei, Centrul Medical al Universităţii Stanford (C).

Tuberculoza este cauzată de oricare dintre cei trei agenţi patogeni micobacterieni care fac parte din complexul M. tuberculosis: M. tuberculosis, Mycobacterium bovis şi Mycobacterium africanum. Ceilalţi membri ai complexului M. tuberculosis sunt: Mycobacterium microti, Mycobacterium pinnipedii şi Mycobacterium caprae, care cauzează doar rareori boli la om. Nu s-a raportat că Mycobacterium mungi7 şi Mycobacterium orygi3 cauzează boli la oameni. M. africanum provoacă boală care nu se poate distinge clinic de cea a M. tuberculosis, dar este limitată la anumite regiuni ale Africii sau la oameni din acele regiuni. Mycobacterium canettii nu face parte din complexul M. tuberculosis, dar a fost identificat ca o cauză a tuberculozei la un număr mic de pacienţi din sau cu legătură cu Africa de Est.9 Această tulpină s-a separat de strămoşul comun al tuturor bacililor tuberculoşi mult mai devreme decât complexul M. tuberculosis.

De la publicarea primului genom complet al tulpinii de laborator M. tuberculosis H37Rv, 10 izolate clinice multiple au fost secvenţiate şi sunt disponibile public în GenBank11 şi Baza de date pentru tuberculoză (TBDB; www.tbdb.org). Secvenţa genomului H3 7Rv este adnotată şi revizuită şi actualizată frecvent (http://tuberculist.epfl.ch/). Cea mai recentă versiune a adnotării H37Rv (R27-martie 2013) a inclus 4018 gene de codificare a proteinelor, dintre care 88% au o funcţie definită sau posibilă, iar restul sunt adnotate ca

proteine ipotetice conservate fără funcţie cunoscută.12 Genomul M. tuberculosis diferă de alţi genomi bacterieni prin aceea că 6% dintre genele cunoscute sau prezise sunt implicate în genele lipi. biosinteză şi degradare.11 Aproape 400 dintre proteinele sale presupuse nu au nicio omologie cu proteinele cunoscute şi, prin urmare, ar putea fi unice pentru M. tuberculosis.13 Structura genetică a organismului indică faptul că are potenţialul de a supravieţui într-o varietate de medii, inclusiv în cele cu tensiune scăzută a oxigenului.

Potenţialul pentru dezvoltarea de noi medicamente, vaccinuri şi teste de diagnostic pe baza cunoştinţelor gamei complete de gene din M. tuberculosis este enorm şi abia începe să fie realizat. De exemplu, analiza întregii secvenţe genomului a 21 de izolate clinice de M. tuberculosis reprezentative pentru populaţia bacteriană globală a arătat că epitopii celulelor T umane (fragmente de peptide din M. tuberculosis utilizate de limfocitele de celule T pentru a recunoaşte agentul patogen) au fost surprinzător de foarte conservaţi, spre deosebire de situaţia cu alţi agenţi patogeni în care aceste rezultate ale antigenelor tuberculis prezintă o variaţie de frecvenţă mare14. nu utilizaţi variaţia antigenică ca mecanism major de evaziune imună, iar rezultatele pot ajuta la ghidarea dezvoltării vaccinului.

Pe lângă furnizarea de informaţii despre biologia M. tuberculosis, analiza şi compararea secvenţelor întregi de genom au furnizat markeri robusti filogenetic care permit evaluarea evoluţiei şi clasificarea izolatelor clinice de M. tuberculosis, precum şi instrumente pentru a examina impactul diversităţii genetice asupra epidemiologiei şi caracteristicilor clinice ale tuberculozei.15

Arborele filogenetic M. tuberculosis are o structură geografică din care au fost derivate denumirile iniţiale ale liniei majore de M. tuberculosis: indo-oceanic (linea 1), est-asiatic (linea 2), indian şi est-african (linea 3), euro-american (linea 4), vest-african 1 (linea 5) şi (linea de vest 62). Aceste ultime două linii sunt cunoscute şi sub numele de M. africanum.15 Această clasificare a fost confirmată folosind polimorfisme cu secvenţe mari (inserţii şi deleţii), analiza secvenţei multilocus şi secvenţierea genomului, care este acum standardul de aur pentru studiile de filogenie.16 Mai multe studii au sugerat că diferite linii de M. tuberculoză pot fi asociate cu diferite grade de traiectorie, grade de Gambogenie17. de transmitere (măsurată prin conversia testului cutanat) a M. tuberculosis la contactele casnice a fost similară între diferitele linii. Cu toate acestea, proporţia de contacte care au dezvoltat tuberculoză activă în perioada de urmărire de 2 ani a variat: 1% pentru cei expuşi la tulpini de M. africanum, 6% pentru cei expuşi la tulpini din descendenţa 2 şi 1% până la 4% pentru tulpinile din descendenţa 4.20 În San Francisco, tulpinile din sublinia 207, tulpinile din sublinia 207, au fost probabil asociate cu o sublinie a grupului de geno 2. măsurarea capacităţii unei tulpini de a provoca cazuri secundare) şi au fost mai virulente la cobai în comparaţie cu celelalte sublinii din linia 2.22'23 În mod similar, tulpinile din sublinierea 183, din cadrul liniei 4, au cauzat mai multe cazuri secundare în comparaţie cu alte sublinii din linia 4.24 În California, organisme de gen MDR tuberculos 2 a fost asociată cu gruparea genului MDR tuberculos2. tulpinile din linia 1 nu au produs cazuri secundare (grupate).25

EPIDEMIOLOGIA DESCRIPTIVA A TUBERCULOZEI

Pentru cea mai mare parte a istoriei înregistrate, tuberculoza a fost o problemă de dimensiuni enorme la nivel mondial – şi este încă. Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS) estimează că aproape o treime (1,9 miliarde de oameni) din toţi oamenii din lume sunt infectaţi cu M. tuberculosis. Potrivit celui mai recent raport global al OMS (2013), în 2012 au existat aproximativ 8,6 milioane de cazuri noi, dintre care doar 6,1 milioane au fost raportate la programele naţionale de tuberculoză, lăsând aproximativ 2,5 milioane nedepistate. Numărul total de cazuri prevalente (noi şi existente) în lume a fost estimat la 12 milioane, dintre care s-au înregistrat aproximativ 1,26 milioane de decese, făcând tuberculoza a opta cea mai frecventă cauză de deces în ţările cu venituri mici.26 Majoritatea persoanelor cu tuberculoză (>95%) şi aproape toţi cei care mor din cauza ei (98%) locuiesc în ţările mici şi mijlocii.

Din 1990, s-a înregistrat o scădere progresivă a incidenţei tuberculozei în toate cele nouă regiuni ale OMS ale lumii, deşi ratele de scădere în Europa de Est şi Africa rămân în urma altor regiuni.2 La nivel global, rata de scădere a incidenţei este de aproximativ 2% pe an, deşi această rată variază de la o regiune la alta. De asemenea, în 2012, s-a estimat că au existat 1,1 milioane de cazuri noi şi 300.000 de decese din cauza tuberculozei la persoanele infectate cu HIV. Distribuţia persoanelor cu HIV şi tuberculoză coexistentă variază considerabil în întreaga lume, dar majoritatea (79%) trăiesc în Africa subsahariană.

În ciuda impactului uluitor al tuberculozei în ţările în curs de dezvoltare, se credea că boala era pe cale de a fi eliminată în majoritatea ţărilor cu venituri mari şi cu incidenţă scăzută, inclusiv în Statele Unite. În aceste ţări cu venituri mari, cel puţin de la începutul secolului al XX-lea, ratele mortalităţii cauzate de tuberculoză erau în scădere constantă, declin care a fost accelerat de introducerea chimioterapiei antituberculoase la sfârşitul anilor 1940. În Statele Unite, după introducerea chimioterapiei eficiente, ratele de cazuri noi de tuberculoză au scăzut constant la o rată medie anuală de aproximativ 5%. Cu toate acestea, între 1984 şi 1992, numărul cazurilor de tuberculoză a crescut cu 20%. Cu efort reînnoit şi finanţare considerabil crescută, ratele cazurilor au început din nou să scadă în 1993, aşa cum se arată în Figura 35-2.

În 2012, în Statele Unite, au fost raportate 9945 de cazuri de tuberculoză (3,2 cazuri la 100.000 de locuitori), cel mai mic număr de când a început raportarea sistematică la nivel naţional în 1953 şi o scădere de 5,4% faţă de 2011. Europa de Vest, sunt complexe, dar gravitează în mare măsură în jurul a doi factori majori: epidemia de infecţie cu HIV şi deteriorarea sistemelor de sănătate publică.28,29 Interacţiunea cu aceşti doi factori majori şi amplificarea acestora au fost două circumstanţe suplimentare: (1) condiţiile socioeconomice, în special lipsa de adăpost, care a dus la aglomerare; şi (2) imigrarea persoanelor din

Cazuri de TB raportate, Statele Unite 1953-2013

Figura 35-2 Cazuri de tuberculoză raportate pe an în Statele Unite, 1953-2013. (De la Centers for Disease Control and Prevention: Reported tuberculosis in the United States, 2013. Atlanta, 2014.)

ţări din lume în care prevalenţa infecţiei tuberculoase a fost ridicată.

În timp ce incidenţa tuberculozei a scăzut în general cu 81% din 1993 până în 2012, incidenţa a scăzut disproporţionat în rândul populaţiei născute în SUA.27 A existat o reducere cu 53% a incidenţei în rândul născuţilor străini în aceeaşi perioadă de timp; cu toate acestea, rata rămâne relativ ridicată la 15,9/100.000. În rândul persoanelor născute în străinătate, ratele de tuberculoză sunt cele mai ridicate în primii 2 ani de la intrarea în ţară, indiferent de vârstă, cu rate anuale deosebit de ridicate (>250/100.000 persoane) în rândul imigranţilor din Africa subsahariană şi Asia de Sud-Est. o persoană este mai în vârstă, cu atât este mai probabil ca ea să fi dobândit infecţie tuberculoasă, după ce a trăit într-o perioadă în care boala era mai răspândită decât este în prezent.

TRANSMISIA DE

TUBERCULOZA MICOBACTERIALĂ

Cunoaşterea factorilor care guvernează transmiterea M. tuberculosis dintr-un caz sursă şi a secvenţei prin care boala se dezvoltă într-o gazdă potenţială nouă este vitală pentru elaborarea strategiilor de control al tuberculozei şi pentru evaluarea riscului ca o persoană să se infecteze după expunerea la un pacient cu tuberculoză.30

Transmiterea M. tuberculosis este influenţată de caracteristicile cazului sursă, în special de încărcătura bacilară, de apropierea potenţialului receptor al organismului de sursă şi de starea aerului din mediu pe care îl împărtăşesc. Un posibil factor suplimentar este infecţiozitatea organismului - gradul în care M. tuberculosis are capacitatea de a se stabili în plămân sau în alte locuri din noua gazdă. Cu toate acestea, chiar şi luând în considerare aceşti factori, există o variabilitate substanţială inexplicabilă a gradului în care persoanele cu tuberculoză netratată transmit infecţia persoanelor la care sunt expuse.

CAZ SURSA

Transmiterea M. tuberculosis este un exemplu clasic de infecţie aeropurtată.31 În aproape toate cazurile, infecţia tuberculoasă este dobândită prin inhalarea unuia sau mai multor bacili tuberculi conţinuti într-o particulă în aer suficient de mică (1 până la 5 pm) pentru a ajunge la o alveolă. Pentru ca o persoană cu tuberculoză să fie infecţioasă, organismele trebuie să aibă acces la aerul din mediu şi să fie aerosolizate. În general, aceasta înseamnă că numai pacienţii cu tuberculoză pulmonară pot fi consideraţi infecţioşi. Cu toate acestea, particulele respirabile care conţin M. tuberculosis pot fi rareori generate din alte surse (de exemplu, irigarea unui abces tuberculos).32 După ce secreţiile respiratorii aerosolizate sunt expulzate din nas sau gură, conţinutul lor de apă se evaporă rapid, lăsând doar un mic

reziduu de materie solidă - nucleul picăturii - care poate include câteva ore în suspensie în tubul şi aerul3. un singur bacil dintr-un nucleu de picături minuscule este mai periculos decât mai mulţi bacili din particulele aeropurtate mai mari, care atunci când sunt inhalaţi se depun în căile respiratorii, mai degrabă decât în alveole şi care apoi sunt îndepărtaţi rapid prin clearance-ul mucociliar sau ucişi.

Tusea este cel mai eficient mecanism pentru generarea de aerosoli care creează nuclee de picături, dar nu este singurul mecanism. Manevrele de expiraţie forţată, altele decât tusea - cum ar fi strănutul, ţipetele, cântatul şi vorbitul tare - toate implică, într-o măsură mai mare sau mai mică, accelerarea bruscă a aerului necesară pentru a perturba o suprafaţă lichidă sau fire mucoase, aerosolând astfel particulele. Secreţiile subţiri, apoase, sunt mai uşor fragmentate în picături mici respirabile decât mucusul mai vâscos. În general, cu cât volumul secreţiilor respiratorii este mai mare, cu atât este mai mare numărul de picături potenţial infecţioase. Riley şi colegii34 au demonstrat o variabilitate marcată a potenţialului infecţios al pacienţilor cu tuberculoză care, parţial, ar putea fi legată de severitatea tusei. Un pacient cu tuberculoză excepţional de infecţioasă nu numai că a avut tuberculoză pulmonară severă, ci şi laringită tuberculoasă. S-a calculat că acest pacient era la fel de contagios precum este un copil cu rujeolă pentru alţi copii susceptibili. Studii similare realizate de Escombe şi colaboratorii35, care au descris infecţiozitatea pacienţilor infectaţi cu HIV cu tuberculoză, au raportat că infecţiozitatea este foarte eterogenă. Din 97 de pacienţi (118 internari) internaţi într-o secţie HIV-tuberculoză, 10 au cauzat 90% din infecţiile la cobai expuşi la aerul evacuat din secţie. Din cei 10 pacienţi infecţioşi, 6 au avut tuberculoză MDR care a fost tratată inadecvat; pe lângă faptul că avea tuberculoză MDR, faptul că frotiul de sputa este pozitiv şi că se află sub tratament suboptim au contribuit ambele la gradul de infecţiozitate. De asemenea, într-un studiu asupra contactelor în gospodărie a pacienţilor cu tuberculoză, probabilitatea de transmitere a fost mai mică dacă cazul sursă a fost infectat cu HIV şi a avut un număr de celule T CD4 mai mic de 250/pL.36 În acel studiu, efectul HIV şi al imunodeficienţei a fost mai mare decât ar putea fi explicat prin diferenţele în starea frotiului, prezenţa întârziată a tratamentului, cavitate les. Chiar şi atunci când se ia în considerare încărcătura bacilară, există o variabilitate substanţială inexplicabilă a infecţiozităţii. Jones-Lopez şi colegii37 au folosit un dispozitiv de prelevare a probelor de aer pentru a captura M. tuberculosis în aerul expirat (tuşit) şi au arătat că infecţiozitatea a fost asociată cu prezenţa organismelor cultivabile în aerul prelevat. Descoperirea organismelor în aerul expirat a fost destul de variabilă de la pacient la pacient şi nu a corelat cu rezultatele frotiului de spută.

Manevrele simple, cum ar fi acoperirea gurii în timpul tusei, pot reduce formarea nucleelor de picături prin devierea picăturilor din fluxul de aer. În mod similar, o mască purtată de pacient este eficientă deoarece particulele sunt prinse în timp ce sunt încă mari, înainte ca conţinutul de apă să se evapore. Măştile (respiratoarele de unică folosinţă pentru particule) purtate de persoanele expuse la o sursă infecţioasă sunt mai puţin eficiente decât sunt măştile purtate de pacienţi, deoarece majoritatea nucleelor de picături din aer sunt mult mai mici decât picăturile lor părinte. Cu toate acestea, măştile construite în mod

corespunzător, care se potrivesc bine sunt foarte eficiente în îndepărtarea particulelor respirabile de la 1 la 5 pm38 (vezi şi Capitolul 11).

Un al doilea factor al cazului sursă care trebuie luat în considerare în determinarea infecţiozităţii este numărul de organisme conţinute în plămâni. Acest lucru poate fi dedus din amploarea şi morfologia bolii, aşa cum este determinată de radiografia toracică şi estimată mai direct prin examinarea microscopică a sputei. Canetti a demonstrat că populaţia bacilare de leziuni tuberculoase variază foarte mult, în funcţie de morfologia leziunii.39 Numărul de bacili în leziunile nodulare solide variază de la 102 la 104 organisme, în timp ce în leziunile cavitare, populaţiile sunt de ordinul 107 până la 109 bacili. Loudon şi Spohn,40, printre alţii, au demonstrat că prevalenţa reactoarelor la tuberculină în rândul tinerilor contacte ai pacienţilor cu tuberculoză nou descoperită a crescut pe măsură ce amploarea radiografică a implicării creşte. Astfel, în controlul tuberculozei, contactelor persoanelor cu tuberculoză mai extinsă ar trebui să li se acorde o prioritate mai mare pentru evaluare decât contactelor persoanelor cu boală mai puţin severă.

Cel mai direct mijloc de estimare a populaţiei bacilare este examinarea microscopică a frotiurilor de spută colorate corespunzător. Pentru ca organismele să poată fi văzute într-un frotiu de spută colorat acido-rezistent, este necesară o populaţie medie viabilă de 5 000 până la 10 000 de organisme pe mililitru de spută. contactele pacienţilor cu frotiu negativ în sputa pot dobândi în continuare infecţie tuberculoasă şi dezvolta tuberculoză. Transmiterea de la pacienţii cu frotiu negativ a fost estimată a fi cauza a aproximativ 17% din cazurile nou diagnosticate în San Francisco.43

Un al treilea factor important în determinarea infecţiozităţii unui caz sursă este utilizarea chimioterapiei. În studiile menite să identifice şi să cuantifice factorii care influenţează transmisibilitatea M. tuberculosis, Sultan şi asociaţii44 şi Riley şi colegii34 au remarcat că pacienţii care aveau frotiuri de spută pozitive, dar care primeau medicamente antituberculoase erau mult mai puţin infecţioşi pentru cobai decât pacienţii netrataţi. După calculele lor, infecţiozitatea relativă a pacienţilor netrataţi în comparaţie cu pacienţii trataţi a fost de 50: 1. Escombe şi colegii,35, după cum sa menţionat deja, au ajuns la o concluzie similară. În concordanţă cu aceste observaţii experimentale, s-a acumulat un corp substanţial de date clinice care indică faptul că, odată cu începerea tratamentului la care organismele sunt susceptibile, transmiterea M. tuberculosis scade rapid. Cuantificarea infecţiozităţii aerosolilor generaţi de tuse a arătat acelaşi rezultat – că factorul major asociat cu aerosolii pozitivi în cultură persistentă a fost lipsa tratamentului eficient în săptămâna precedentă.37 Cel mai important mecanism prin care chimioterapia reduce infecţiozitatea este efectul direct al medicamentului asupra populaţiei bacilare din plămâni. Hobby şi asociaţii41 au constatat că, după o medie de 15,6 zile de chimioterapie multimedicamente, a existat o reducere a numărului de bacili tuberculi per mililitru de spută de cel puţin 2 logari, de la aproximativ 106 la aproximativ 104, sau o scădere de 99%. Aceste date sunt similare cu cele raportate de Jindani şi colegii de muncă, care au demonstrat o reducere a numărului de colonii de aproape 2 log per mililitru de spută în primele 2 zile de tratament şi o

reducere suplimentară de 1 log în următoarele 12 zile.45 Astfel, în primele 2 săptămâni de tratament, a existat o scădere de la aproximativ 107 de organisme pe mililitru sau o reducere a 107 de organisme per, 104 sau 104 zile. 99,9%. Cu toate acestea, chiar şi cu această reducere profundă a populaţiei bacilare, numărul rămas de organisme (10.000 per mililitru de spută) ar fi încă suficient pentru a produce un frotiu de spută acido-rezistent pozitiv. Pe lângă reducerea numărului de bacili viabili, chimioterapia scade rapid şi tusea. Loudon şi Spohn40 au observat că tusea a fost redusă cu 40% după 1 săptămână de tratament şi cu 65% după 2 săptămâni. Suma acestor efecte este că, odată ce un pacient cu tuberculoză este plasat sub terapie eficientă, transmiterea bacililor tuberculoşi încetează să fie o preocupare. Scăderea infecţiozităţii este cauzată în principal de reducerea rapidă a populaţiei bacilare în plămâni ca urmare a chimioterapiei antituberculoase, în special izoniazidă. Probabil că nu ar trebui să se aştepte ca regimurile de medicamente care nu includ izoniazidă să facă pacientul neinfecţios la fel de rapid ca cele care conţin izoniazidă. De asemenea, reducerea promptă a infecţiozităţii nu poate fi presupusă la pacienţii care adăpostesc organisme rezistente la izoniazidă.

Diferite tulpini au infecţiozitate diferită. De exemplu, tulpinile de M. tuberculosis rezistente la izoniazidă pot fi mai puţin patogene decât organismele complet susceptibile.46,47 Studiile epidemiologice moleculare sugerează că mutaţia care conferă rezistenţă poate avea un rol în patogenitatea M. tuberculosis, în special mutaţiile asociate cu rezistenţa la izoniazidă. 15c-t, au putut provoca cazuri secundare de tuberculoză (definită ca grupare genotipică de tulpini într-o populaţie). În schimb, mutaţiile în katG, altele decât mutaţia comună S315T, nu au cauzat cazuri secundare. Deşi sunt necesare mai multe informaţii pentru a confirma această asociere, această constatare poate explica rezultatele diferite privind patogenitatea unor tulpini rezistente la medicamente. De asemenea, este clar că patogenitatea mai mică poate fi uşor compensată printr-o perioadă prelungită de infecţiozitate, aşa cum ar fi de aşteptat cu un tratament ineficient, aşa cum sugerează Escombe şi asociaţii,35 sau cu expunerea unei gazde imunocompromise. Focare de tuberculoză cauzate de tulpinile MDR şi XDR de bacili tuberculi au avut loc în spitale sau centre de corecţie şi implică în mod disproporţionat persoane infectate cu HIV49, deşi au fost implicate şi persoane imunocompetente.

Implicaţiile operaţionale ale acestor ipoteze privind infecţiozitatea trebuie modificate în conformitate cu circumstanţele de viaţă şi de muncă ale pacientului. Principiile generale ale controlului infecţiei presupun o evaluare a vulnerabilităţii la infecţia tuberculoasă a persoanelor care vor fi potenţial expuse şi a consecinţelor în cazul în care cei care sunt expuşi devin infectaţi.

FACTORI DE MEDIU

Legile fizice care se aplică particulelor aerosolizate, descrise în detaliu în capitolul 11, dictează că nucleele picăturilor devin în mod esenţial parte din aerul din mediu; astfel, factorii de mediu sunt de o importanţă extremă în influenţarea transmiterii bacililor tuberculi. Studiile efectuate de Loudon şi asociaţii50 au arătat că, în condiţii standard de temperatură şi umiditate în interior, 60% până la 71% din organismele aerosolizate de M.

tuberculosis au supravieţuit timp de 3 ore, 48% până la 56% timp de 6 ore şi 28% până la 32% timp de 9 ore. În afară de rata de deces naturală, singurii factori care influenţează infecţiozitatea organismelor dintr-un nucleu de picături în circumstanţe obişnuite sunt îndepărtarea acestuia prin aerisire sau filtrare şi moartea organismelor prin expunerea la lumina ultravioletă. Factorii de mediu pot fi manipulaţi pentru a scădea concentraţia de bacili tuberculi, îndepărtându-i în principal prin filtrare eficientă, ucigându-i cu lumină ultravioletă sau ambele.51 Influenţa concentraţiei organismelor în aerul din mediul înconjurător în transmiterea M. tuberculosis a fost bine ilustrată în câteva microepidemii în care recircularea aerului a jucat un rol important. Cel mai dramatic exemplu s-a întâmplat la bordul unei nave marinei americane care avea un sistem de ventilaţie închis, cu recirculare.52 Cazul index a avut un frotiu de spută pozitiv şi o tuse puternică. Ca urmare a acestui singur caz, 53 din 60 de persoane (88%) din compartimentul său de dană au dobândit infecţii tuberculoase şi 6 au dezvoltat tuberculoză. Într-un al doilea compartiment conectat la acelaşi sistem de ventilaţie, 43 din 81 de persoane (53%) s-au infectat şi 1 a dezvoltat tuberculoză. Au fost descrise epidemii mai mici, una cauzată de un pacient care a suferit bronhoscopie într-o unitate de terapie intensivă.53

De la începutul secolului al XX-lea, se ştie că expunerea la radiaţiile ultraviolete ucide bacilii tuberculoşi. Riley şi colegii,34, în studiile lor clasice despre infecţiozitate la o serie de pacienţi, au demonstrat că iradierea cu ultraviolete a aerului care trece printr-o conductă de aer condiţionat a eliminat complet transmiterea M. tuberculosis la cobaii adăpostiţi dincolo de luminile ultraviolete. Utilitatea majoră a luminilor ultraviolete este furnizarea de iradiere UV a aerului încăperii, folosind lămpi protejate corespunzător pe pereţii superiori în zonele spitaliceşti sau în clinici în care este posibil să se întâlnească pacienţi cu tuberculoză netratată. Acest lucru este deosebit de important în zonele deschise, cum ar fi sălile de aşteptare, unde ventilaţia poate să nu fie adecvată pentru a elimina particulele infecţioase şi în sistemele de ventilaţie.51

Circumstanţele expunerii

Condiţiile de expunere au o influenţă majoră asupra numărului de particule infecţioase inhalate. Dacă expunerea este de lungă durată şi are loc în condiţii care ar fi asociate cu o concentraţie mare de nuclee de picături în aerul inhalat prin contact, există în mod evident o probabilitate mai mare de transmitere. Aceasta este pur şi simplu o reformulare a ceea ce se ştie de mulţi ani: aglomeraţia şi intimitatea contactului sunt determinanţi importanţi ai transmiterii M. tuberculosis.54 Acest lucru se reflectă în datele din Statele Unite care arată că ratele atât ale tuberculozei clinice, cât şi ale reactivităţii la tuberculină sunt mult mai mari în rândul persoanelor apropiate (în general casnice) decât între contactele neapropiate (în general din afara gospodăriei). În general, rata tuberculozei este în intervalul de 15 la 1000 de contacte apropiate şi 3 la 1000 de contacte neapropiate. Dintre contactele apropiate, aproximativ 50% sunt infectaţi, în comparaţie cu aproximativ 15% dintre contactele neapropiate.55 Deoarece riscul de tuberculoză este mai mare în rândul persoanelor apropiate, aceştia ar trebui, de asemenea, consideraţi candidaţi cu prioritate ridicată pentru terapia preventivă cu izoniazidă. Cu toate acestea, o serie de studii care

utilizează epidemiologia moleculară pentru a urmări dinamica transmiterii au arătat că transmiterea substanţială poate avea loc în afara gospodăriei, în special în locurile de întâlnire socială, cum ar fi barurile sau locurile informale în care se consumă alcool.56

FACTORI GAZDE

Există dovezi substanţiale că susceptibilitatea la dobândirea infecţiei cu M. tuberculosis este foarte variabilă. Cele mai multe descrieri ale investigaţiilor de contact raportează că 40% până la 60% dintre contactele apropiate ale unui caz index devin infectate, aşa cum se reflectă prin conversia testului cutanat cu tuberculină (TST) sau a testului de eliberare a interferonului (IFN) de la negativ la pozitiv. Deşi variaţiile în intensitatea expunerii contribuie la probabilitatea de a se infecta, este probabil să contribuie şi variaţiile în susceptibilitatea gazdei. Dovezi puternice pentru sensibilitatea variabilă la dobândirea infecţiei cu M. tuberculosis au fost furnizate de un studiu prospectiv al studenţilor asistenţi medicali dintr-un spital de tuberculoză din Philadelphia în epoca prechimioterapiei. unele dintre studenţii asistente medicale au fost mai puţin susceptibile la dobândirea infecţiei decât altele. Cu toate acestea, până la sfârşitul celui de-al treilea an de şcoală de asistenţă medicală, 100% dintre elevi s-au infectat, ceea ce indică faptul că rezistenţa la infecţie este cantitativă, nu absolută şi poate fi depăşită printr-o expunere suficientă la tulpini de bacterii deosebit de virulente.

Au existat puţine eforturi pentru a identifica factorii determinanţi ai rezistenţei la dobândirea infecţiei, deşi un studiu recent într-o comunitate cu prevalenţă ridicată din Africa de Sud a prezentat dovezi pentru cel puţin un determinant genetic al gazdei care influenţează probabilitatea dobândirii infecţiei la copii. Analiza legăturii la nivel de genom a copiilor TST-nereactiv (indurație zero mm) și TST-reactiv (mai mare decât zero; mediană, indurație 11,2 mm) a evidenţiat dovezi ale unui locus major care se mapează la regiunea cromozomală 11p14.58 Identitatea genei (genelor) la acel locus, împreună cu analiza şi modul de distribuţie a produselor celulare, poate dezvălui expresia şi funcţia producerii celulare. informaţii mecaniciste importante privind rezistenţa umană la dobândirea infecţiei cu M. tuberculosis.

În prezent, nu este clar dacă infecţia cu HIV, care are un efect major asupra progresiei către tuberculoză activă, afectează şi susceptibilitatea la dobândirea infecţiei.59

PATOGENEZĂ

Geneza reacţiilor patologice în tuberculoză este indisolubil legată de răspunsul gazdei la bacilul tuberculos invadator. La majoritatea indivizilor infectaţi cu M. tuberculosis, răspunsul gazdei — înnăscut şi adaptativ — limitează creşterea agentului patogen, conţinând astfel infecţia.60 În mod paradoxal, totuşi, răspunsul imunologic la M. tuberculosis este probabil responsabil pentru prezentarea caracteristică a tuberculozei. prezentări ale tuberculozei la pacienţii infectaţi cu HIV. Astfel de pacienţi tind să aibă implicare multisistem şi tind să nu aibă leziuni pulmonare cavitare.62 Deşi lipsa

răspunsului imun minimizează afectarea tisulară, organismul nu este întâmpinat cu un răspuns protector eficient, facilitând astfel proliferarea şi diseminarea bacililor.

Figura 35-3 descrie schematic evenimentele şi rezultatele care rezultă din expunerea umană la M. tuberculosis. Există două faze: dobândirea infecţiei şi dezvoltarea ulterioară a tuberculozei. Tuberculoza se poate dezvolta ca progresie directă de la infecţie la boală (3% până la 10% probabilitate în decurs de 1 an de la infecţie) sau din progresie târzie la mulţi ani după infecţie (până la 5% probabilitate pentru întreaga viaţă a unei persoane infectate după primul an de infecţie).63 În populaţiile infectate cu HIV, rata de dezvoltare a bolii este considerabil mai mare.62

Deşi M. tuberculosis posedă multe caracteristici în comun cu alte bacterii, caracteristicile unice care sunt limitate la M. tuberculosis şi rudele sale filogenetice apropiate sunt responsabile pentru patogeneza distinctă a tuberculozei. Aceste caracteristici unice, constând în principal din proteine secretate specifice şi lipide complexe biologic active, au fost caracterizate printr-o combinaţie de studii in vitro, studii pe animale experimentale şi studii pe oameni. Împreună, aceste caracteristici unice reprezintă o mare parte din patogenia celulară, subcelulară şi moleculară a tuberculozei.

TRAFICUL INTRACELULAR DE

TUBERCULOZA MICOBACTERIALĂ

Studiile seminale ale lui Armstrong şi D'Arcy-Hart şi colegii64,65 au dezvăluit că micobacteriile patogene supravieţuiesc şi se reproduc în fagocitele gazdă, inclusiv macrofagele, prin perturbarea căii normale de maturare a fagozomilor care se întâmplă în fuziunea cu lizozomii şi uciderea şi digestia altor agenţi patogeni. Studiile ulterioare în biologia celulară de bază au arătat că formarea fagolizozomului urmează o serie ordonată de interacţiuni între proteinele membranei fagozomilor şi fosfolipide, bazându-se pe proteine care reglează traficul intracelular. Una dintre aceste proteine de reglare, o GTPază cu greutate moleculară mică numită Rab7, este esenţială pentru etapa târzie a achiziţiei fagozomale a constituenţilor lizozomali; M. tuberculosis perturbă recrutarea Rab7 în membrana fagozomului.66 Traficul normal necesită, de asemenea, conversia fosfatidilinozitolului membranei fagozomului în fosfatidilinozitol-3-fosfat; micobacteriile virulente interferează şi ele cu acest pas esenţial prin mecanisme care rămân incomplet definite. Împreună, aceste mecanisme permit M. tuberculosis să supravieţuiască şi să se replice intracelular. Studii recente au relevat o cerinţă suplimentară pentru calea ESCRT (Endosomal Sorting Complex Required for Transport) a traficului de vezicule intracelulare în maturarea fagozomului67 şi există dovezi puternice că EsxH, o proteină secretată de M. tuberculosis, perturbă calea ESCRT. a primit o atenţie considerabilă pentru rolul său în limitarea creşterii micobacteriilor intracelulare69, în special după stimularea celulelor de către citokină, IFN-y. Cu toate acestea, M. tuberculosis foloseşte mecanisme de sustragere a autofagiei, inclusiv ruperea membranei fagozomului, dând bacteriilor acces la citoplasma celulei gazdă.70-72 Astfel, M. tuberculosis poate ocupa mai multe nişe intracelulare distincte: fagozomi imaturi, autofagozomi şi citoplasmă.

SISTEM DE SECREȚIE DE PROTEINE ESX-1

Sistemul de secreție 1 de antigen secretat timpuriu 6 kilodaltoni (ESAT-6) (ESX-1) a fost primul sistem de secreție bacterian de tip VII care a fost descoperit și este esențial pentru virulența M. tuberculosis. Acest lucru a fost indicat mai întâi de descoperirea că toate tulpinile de BCG, tulpina atenuată de M. bovis utilizată ca vaccin pentru tuberculoză, nu au un sistem funcțional ESX-1.73-75 Dintre proteinele secretate de sistemul M. tuberculosis ESX-1, ESAT-6 și proteina filtrată de cultură de 10 kD (CFP-10) sunt cele mai bine caracterizate. Aceste proteine nu sunt prezente în BCG și, astfel, conferă specificitate testelor de eliberare a IFN-y în diagnosticul infecției tuberculoase latente.

Deși proteinelor secretate de ESX-1 au fost atribuite proprietăți multiple, cele mai bine caracterizate sunt efectele lor asupra integrității membranei gazdei. Bacteriile cu deficit de ESX-1 nu scapă de fagozom72 și nu stimulează căile de semnalizare ale gazdei ale căror mecanisme de detectare se află în citoplasmă,70 indicând faptul că o țintă a proteinelor ESX-1 este membrana fagozomului. Micobacteriile cu deficit de ESX-1 sunt, de asemenea, defecte în răspândirea celulă la celulă, cel mai probabil pentru că sunt mai puțin capabile să provoace necroza celulei gazdă; cu necroza celulară, bacteriile sunt eliberate în spațiul extracelular, unde pot accesa celulele adiacente care suportă runde ulterioare de replicare bacteriană.73,74,76,77 Studiile proteinei purificate au implicat direct ESAT-6 în perturbarea membranei. ESAT-6 a fost, de asemenea, implicat în stimularea celulelor epiteliale pentru a exprima metaloproteinaza matriceală-9, care promovează migrarea macrofagelor neinfectate în regiunea adiacentă macrofagelor infectate muribunde atunci când eliberează bacterii viabile, susținând astfel ciclul infecției.78

M. tuberculosis posedă cinci sisteme de secreție de tip VII, dintre care ESX-1 este cel mai bine caracterizat. Din restul, ESX-3 este esențial pentru supraviețuirea M. tuberculosis79 și contribuie la patogeneză; este responsabil pentru secreția proteinei, EsxH (cunoscută și ca Tb10.4), care interferează cu calea ESCRT gazdă68 și este, de asemenea, o țintă frecventă pentru recunoașterea de către celulele T a persoanelor infectate cu M. tuberculosis.

INDUCȚIA INTERFERONILOR DE TIP I

Un aspect important al patogenezei tuberculozei este inducerea secreției de IFN de tip I (IFN-a și/sau IFN-Ș). Analiza transcriptomului de sânge întreg pentru a descoperi gene umane care sunt exprimate diferențial în tuberculoză a evidențiat o semnătură transcripțională dominată de gene care răspund la IFN,80 și această constatare a fost replicată în cohorte suplimentare de pacienți.81-83 Puterea semnăturii transcripționale IFN se corelează cu amploarea bolii, iar semnătura transcripțională este eficientă în cazul în care terapia de tip I este eficientă. un rol patogen sau este un efect secundar al tuberculozei active la om rămâne de definit. Cu toate acestea, la șoareci, există dovezi că IFN-urile de tip I joacă un rol patogen în infecția cu M. tuberculosis,85 cel puțin parțial prin îmbunătățirea recrutării celulelor mononucleare care susțin replicarea bacteriană intracelulară.86,87 În plus, IFN-urile de tip I limitează expresia interleukinei (IL)-1-Ș, o legătură esențială a citokinei M. virulența și inducerea unui răspuns IFN de tip I dăunător gazdei au fost stabilite

prin observaţia că secreţia intactă de ESX-1 şi permeabilizarea fagozomului sunt necesare pentru M. tuberculosis inducerea expresiei IFN de tip I.70,71 În ciuda dovezilor tot mai mari pentru un rol dăunător al IFN-urilor de tip I în administrarea tuberculozei sau a terapiei multiple de tip IIFN pentru tuberculoza de tip I. C nu a fost însoţită de o creştere izbitoare a frecvenţei tuberculozei active.

LIPIDE MICOBACTERIENE ACTIVE BIOLOGIC

Se ştie de multă vreme că M. tuberculosis este bogat în lipide, inclusiv acizi micolici care posedă lanţuri de acil care conţin până la 90 de atomi de carbon. Cu toate acestea, mai degrabă decât să fie o simplă „înveliş ceros" care acţionează ca o barieră pentru medicamente şi alte molecule polare, lipidele micobacteriene interacţionează direct cu gazda pentru a contribui la patogeneză.

Trehalose dimycolate (TDM), o lipidă abundentă a peretelui celular, cunoscută în mod tradiţional sub numele de „factor de cordon" micobacterian, modulează răspunsurile imune şi inflamatorii înnăscute la M. tuberculosis şi este suficient pentru a induce formarea granulomului tranzitoriu atunci când este injectat în animalele experimentale. Deficienţa TDM scade patogenitatea unei tulpini mutante de animale experimentale de M. tuberculosis,90 indicând faptul că răspunsurile induse de TDM favorizează bacteriile. TDM este recunoscut de doi receptori de lectină de tip C înrudiţi, numiţi Mincle (numit şi Clec4e)91 şi MCL (numit şi Clec4d),92 exprimaţi pe macrofage şi celule dendritice, care transduc semnale care au ca rezultat producţia de citokine proinflamatorii.

Alte lipide micobacteriene complexe contribuie la patogeneză prin mecanisme care rămân în curs de investigare. Dimicocerozatul de ftiocerol (PDIM) este prezent în toate izolatele clinice examinate, în ciuda pierderii sale frecvente în timpul trecerii în serie a M. tuberculosis în cultură lichidă; persistenţa PDIM în izolatele clinice implică faptul că este esenţial pentru patogeneză, dar dispensabil în cultură.93 Mutanţii cu deficit de PDIM sunt mai puţin patogeni decât bacteriile pline de PDIM la şoareci94,95; PDIM maschează moleculele recunoscute de receptorii Toll-like şi atenuează răspunsurile inflamatorii iniţiale.96 Lipoglicanii înrudiţi structural, fosfatidilinozitol manani (PIM) şi lipoarabinomannan (LAM), sunt implicaţi în interacţiuni specifice cu gazda. PIM-urile pot stimula răspunsurile imune şi inflamatorii înnăscute, servind ca agonişti pentru receptorul Toll-like-2 (TLR2),97, iar studiile cu margele acoperite cu LAM au indicat un rol potenţial al LAM în modificarea maturării fagozomului.98

GRANULOME

Granuloamele, constând din agregate de macrofage, incluzând adesea celule gigantice multinucleate şi macrofage „epitelioide", împreună cu un număr variabil de limfocite, reprezintă un semn patologic al tuberculozei. Granuloamele pot conţine, de asemenea, un număr variabil de celule necrotice şi centri necrotici microscopici şi macroscopici; unele prezintă, de asemenea, necroză cazeizantă (caracterizată prin pierderea completă a structurii ţesuturilor şi o textură asemănătoare cu brânza moale) şi pot deveni calcifiate.

Granuloamele au fost considerate în mod tradiţional a fi structuri de protecţie a gazdei, despre care se crede că „închide" bacteriile şi le împiedică să se disemineze. În timp ce acest punct de vedere se poate aplica în stadiile ulterioare ale granuloamelor fibrotice şi calcificate, formarea precoce a granulomului promovează de fapt infecţia prin facilitarea răspândirii de la celulă la celulă în agregatele macrofagelor, optimizând astfel expansiunea populaţiei bacteriene. macrofage.99 Împreună, aceste studii şi altele indică faptul că granuloamele sunt structuri dinamice care pot beneficia fie agentului patogen, fie gazdei, în funcţie de stadiul infecţiei.

MODULAREA APOPTOZEI

Ca agent patogen intracelular facultativ, M. tuberculosis îşi modelează mediul pentru a-şi optimiza supravieţuirea şi creşterea. Un mecanism este de a inhiba apoptoza (moartea celulară programată) şi de a prelungi viaţa celulelor infectate, permiţând bacteriilor să crească la o dimensiune mai mare a populaţiei în fiecare celulă infectată înainte de a se răspândi la celulele adiacente.100 Există şi alte beneficii pentru M. tuberculosis din inhibarea apoptozei. Deoarece absorbţia fragmentelor de celule apoptotice de către macrofagele naive are ca rezultat uciderea bacteriilor care se aflau anterior într-o celulă apoptotică, inhibarea apoptozei permite M. tuberculosis să evite acest mod de moarte.101 Deoarece antigenele bacteriene asociate cu fragmentele de celule apoptotice sunt supuse absorbţiei şi „prezentării încrucişate" pentru a minimiza frecvenţa de inhibare a celulelor T CD8 apoptozei în celulele T infectate. de activare a celulelor T CD8.102 Dovezile că inhibarea apoptozei este un mecanism de virulenţă în modelele animale de tuberculoză sunt furnizate de constatările că mutanţii proapoptotici ai M. tuberculosis sunt mai puţin patogeni in vivo.103.

VARIAŢIUNEA FILOGENETICĂ ŞI VARIAŢIE INDEPENDENTĂ ÎN PATOGENEZĂ

După cum sa menţionat mai devreme, utilizarea metodelor de genotipizare de înaltă rezoluţie a dezvăluit recent diversitatea genetică în complexul M. tuberculosis. Aceasta a oferit o bază pentru studii comparative pentru a înţelege consecinţele fenotipice ale diversităţii genetice. De exemplu, M. africanum, care reprezintă o descendenţă genetică distinctă a complexului M. tuberculosis şi este endemic în Africa de Vest, în comparaţie cu tulpinile altor descendenţe, este mai puţin patogen la etapele specifice ale ciclului de infecţie. Se transmite la fel de uşor ca şi membrii altor descendenţe, dar progresia către boală este mai puţin frecventă decât alte linii.20 Cu toate acestea, odată ce tuberculoza activă se dezvoltă cu M. africanum, nu se poate distinge clinic de tuberculoză din cauza altor linii. Dovada că aceste constatări nu sunt strict atribuibile diferenţelor populaţiei gazdă este oferită de descoperirea că M. africanum este, de asemenea, mai puţin patogen la şoarecii consangvini.104 Ca un alt exemplu, o subfamilie a familiei Beijing s-a dovedit a fi transmisă mai uşor decât alte tulpini din aceeaşi comunitate şi provoacă o boală mai severă în cazul cobaiilor infectaţi experimental. de M. tuberculosis şi indică faptul că studiile care leagă epidemiologia şi patogeneza (folosind modele animale) pot oferi informaţii complementare.

LATENŢA/DORMANŢA ŞI REACTIVAREA

Una dintre cele mai importante caracteristici ale tuberculozei este starea de infecţie latentă, care se dezvoltă la majoritatea oamenilor infectaţi, cu capacitatea de a se reactiva şi de a provoca boală activă, transmisibilă. Deşi factorii gazdă (descrişi mai târziu) contribuie la stabilirea şi menţinerea stării latente, bacteriile posedă şi mecanisme foarte evoluate care sunt implicate în latenţă şi reactivare. O cantitate considerabilă de lucrări recente s-au concentrat asupra anumitor gene de M. tuberculosis în care expresia este indusă de hipoxie şi despre care se crede că sunt implicate în latenţă (modelată ca repaus bacterian, în care cea mai mare parte a populaţiei bacteriene nu se împarte activ). Un grup de gene a căror expresie este controlată de factorul de transcripţie, dosR, este indusă tranzitoriu de hipoxie, în timp ce alte gene, denumite colectiv răspunsul hipoxic durabil, se află sub o reglementare alternativă.105,106 Împreună cu dovezile că reoxigenarea inversează modificările expresiei genelor, aceste descoperiri oferă o paradigmă pentru înţelegerea metabolică şi adaptarea reversibilă a mediului său metabolic la tuberculosis. şi starea de creştere. Dovezile că astfel de mecanisme funcţionează în timpul infecţiei cu tuberculoză latentă la oameni sunt furnizate de descoperirea că răspunsurile celulelor T la proteinele codificate de aceste gene de „dormanţie" sunt mai frecvente la persoanele cu infecţie latentă decât la cei cu tuberculoză activă.107,108.

Contribuţiile determinanţilor bacterieni la reactivarea infecţiei latente sunt mai puţin bine înţelese decât cele asociate cu latenţa. Cu toate acestea, genomul M. tuberculosis codifică 5 proteine cu omologie cu o familie de „factori care promovează resuscitarea" (RPF) caracterizaţi în alte bacterii pentru capacitatea lor de a stimula creşterea bacteriilor din culturile stagnante. Deşi RPF-urile din alte bacterii pot acţiona în comunicarea interbacteriană, RPF-urile M. tuberculosis caracterizate până în prezent sunt peptidoglican glicozidaze şi par a fi implicate în remodelarea peretelui celular. Tulpinile mutante de M. tuberculosis în care genele care codifică RPF au fost şterse sunt defecte pentru reactivare în modelele animale,109-111 sugerând că RPF-urile pot contribui la progresia de la tuberculoza latentă la tuberculoza activă la om.

IMUNITATE

Contracararea mecanismelor patogenetice foarte evoluate ale M. tuberculosis sunt răspunsurile gazdei care limitează progresia de la infecţie la boală. Deşi mecanismele care determină dacă un individ expus se va infecta sau nu (vezi Fig. 35-3) nu au fost încă identificate, mecanismele care determină rezultatul după infecţie sunt din ce în ce mai bine înţelese.

IMUNITATEA ÎNĂSCUŢĂ LA

TUBERCULOZA MICOBACTERIALĂ

Imunitatea înnăscută include apărarea celulară şi umorală care nu depind de rearanjarea clonală a genelor receptorului antigen, caracteristica definitorie a imunităţii dobândite, aşa cum este realizată de limfocitele B şi T. Deşi răspunsurile imune înnăscute joacă un rol important în tuberculoză, dovezile din studiile efectuate la indivizi cu HIV şi pe modele

animale au stabilit că imunitatea înnăscută este insuficientă pentru controlul infecţiei cu M. tuberculosis.

Celulele imune înnăscute în tuberculoză

M. tuberculosis interacţionează cu diverse tipuri de celule. Macrofagele au fost ţinta de lungă durată a atenţiei, încă de când studiile lui Florence Sabin şi colegii112,113 din anii 1920 au dezvăluit că bacilii tuberculoşi locuiesc în celulele mononucleare. Deşi macrofagele alveolare sunt considerate a fi celulele iniţiale care au întâlnit M. tuberculosis după inhalarea nucleelor mici de picături, macrofagele inflamatorii recrutate la locul infecţiei din sânge sunt probabil să fie rezervoarele majore ale bacteriilor. În plus, neutrofilele 114-116 sunt din ce în ce mai recunoscute ca având roluri importante ca locuri celulare de infecţie şi contribuie la răspunsurile imune înnăscute în tuberculoză. În contacte strânse cu cazurile de tuberculoză pulmonară, un număr mai scăzut de neutrofile a fost asociat cu o probabilitate mai mare de a dobândi infecţie, iar neutrofilele au contribuit la uciderea M. tuberculosis într-un test de sânge integral in vitro. aceste celule servesc ca sursă dominantă a citokinei IL-12 şi transportă bacilii tuberculoşi de la plămâni la ganglionii limfatici de drenaj locali, unde sunt iniţiate răspunsurile celulelor T specifice antigenului.119 Fagocitele mononucleare, în special celulele dendritice şi macrofagele activate de citokine, sunt, de asemenea, specializate pentru a prezenta antigenele CD4+ pentru recunoaşterea celulelor T.

M. tuberculosis pătrunde în macrofage, celule dendritice şi neutrofile prin fagocitoză, folosind oricare dintre receptorii multipli care recunosc liganzii exprimaţi pe bacterii.120 În plus faţă de receptorii fagocitari, componentele specifice ale bacteriilor sunt recunoscute de receptorii de recunoaştere a modelelor, inclusiv TLR 2, 4 şi 9; NOD2; DC-SIGN; Dectin-1; Mincle; şi MCL.121 Aceşti receptori nu mediază fagocitoza, ci iniţiază semnalizarea care are ca rezultat secreţia de citokine proinflamatorii şi antiinflamatorii specifice, precum şi activarea şi diferenţierea celulelor.

În plus faţă de fagocitele mononucleare şi polimorfonucleare, anumite limfocite înnăscute, inclusiv celulele T natural killer (NKT) şi cel puţin două subseturi de limfocite T înnăscute, răspund la infecţia cu M. tuberculosis122 şi se crede că sunt o sursă de citokine la începutul infecţiei, înainte ca răspunsurile imune adaptative să fie activate. Celulele NKT recunosc moleculele gazdă exprimate pe celulele stresate, în timp ce celulele NKT invariante recunosc gazda complexă şi lipidele străine legate de molecula înrudită cu HLA clasa I, CD1d. Studiile in vitro indică faptul că celulele NKT invariante pot fi activate pentru a secreta IFN-y şi granulizină şi pot limita creşterea intracelulară a M. tuberculosis.123 Celulele NKT invariante sunt epuizate din sânge la pacienţii cu tuberculoză activă, ceea ce indică faptul că sunt implicate în răspunsul la M. tuberculosis in vivo.124,125. vitamine, legate de o moleculă asemănătoare HLA clasa I numită MR1 şi sunt activate de celulele infectate cu M. tuberculosis sau cu anumite alte bacterii.126,127 Abundenţa şi localizarea lor sugerează că MAIT-urile pot fi implicate în clearance-ul M. tuberculosis inhalaţi în nucleele picăturilor care sunt prea mari pentru a ajunge la alveole. MAIT-urile sunt epuizate din sânge la persoanele infectate cu HIV, cel mai probabil printr-un efect indirect, şi nu sunt complet reconstituite cu terapia antiretrovială.128,129.

Mediatori moleculari ai imunităţii înnăscute în tuberculoză

Macrofagele şi celulele dendritice răspund la M. tuberculosis secretând citokine cu activităţi distincte care contribuie la controlul infecţiei şi reglează aspecte specifice ale imunităţii. Dintre citokinele induse de M. tuberculosis, factorul de necroză tumorală (TNF) este deosebit de bine caracterizat ca fiind esenţial pentru imunitatea la tuberculoză la om. Pacienţii cu poliartrită reumatoidă şi alte afecţiuni care sunt trataţi cu agenţi care blochează activitatea TNF au un risc de până la 25 de ori mai mare de tuberculoză decât în populaţiile de control130 şi au mai multe şanse de a avea infecţie diseminată.131 Riscul de tuberculoză este mai mare la pacienţii trataţi cu anticorpi neutralizanţi la TNF decât cu analogii solubili ai receptorilor TNF activi de la tuberculoză13, contribuind la activităţile activatoare ale receptorilor tuberculoşi ai TNF. macrofage132 şi prin modularea morţii celulelor infectate.132-134 În plus, unul dintre anticorpii împotriva TNF, infliximab, atunci când este administrat la pacienţii cu poliartrită reumatoidă, epuizează un subset specific de celule T CD8+ care conţin TNF legat de membrană şi contribuie la uciderea intracelulară a M35 in vitro.

IFN-y joacă un rol esenţial în controlul imun al tuberculozei. Soarecii cu deficit de IFN-y136,137 sau IFN-y87 cedează la infecţia cu M. tuberculosis rapid progresivă şi, la pacienţii cu mutaţii ale receptorului IFN-y, tuberculoza este deosebit de severă din punct de vedere clinic (diseminată şi/sau recurentă).138 Se crede că IFN-y contribuie la controlul imunitar al microbilor tuberculozei, inclusiv prin activarea activităţilor imunitare a tuberculozei autofatice. agy,139,140 şi prin modularea inflamaţiei la locul infecţiei.87,141 Deşi mai multe tipuri de celule pot fi surse de IFN-y, principalele surse celulare sunt limfocitele, inclusiv celulele T înnăscute, precum şi celulele T CD4+ şi CD8+ adaptive.

Interleukina-12 (IL-12) este o altă citokină înnăscută esenţială pentru imunitatea la tuberculoză. Rolul cel mai bine caracterizat al IL-12 este în direcţionarea diferenţierii celulelor T CD4 în celule T helper de tip 1 (Th1) care secretă IFN-y şi contribuie la controlul tuberculozei (vezi mai târziu). Dovezile că IL-12 este esenţială pentru controlul tuberculozei sunt furnizate de experimente la şoareci cu deficit de IL-12142,143 şi de observaţiile conform cărora copiii cu mutaţii în lanţul beta-1 al receptorului IL-12 sunt susceptibili la tuberculoză şi alte infecţii micobacteriene.144

În cele din urmă, vitamina D a fost demonstrată prin dovezi din ce în ce mai puternice că contribuie la imunitatea umană la tuberculoză. Vitamina D şi tuberculoza au o istorie lungă; într-adevăr, unii cred că, dacă a existat un beneficiu al sanatoriilor, acesta poate fi atribuit parţial „helioterapiei", expunerii la lumina soarelui, care provoacă activarea vitaminei D. Mai pertinent este faptul că mai multe studii au găsit niveluri scăzute ale vitaminei D serice la pacienţii cu tuberculoză (revizuit în Martineau145). Mai mult, un studiu prospectiv a constatat că contactele în gospodărie ale persoanelor cu tuberculoză infecţioasă aveau mai multe şanse de a evolua către boală activă dacă au deficit de vitamina D la momentul iniţial146. esenţial pentru acţiunea antimicobacteriană a IFN-y asupra macrofagelor umane, acţionând prin inducerea catelicidinei şi activarea autofagiei.139 Până în prezent, încercările de a spori efectele chimioterapiei pentru tuberculoză prin adăugarea de

vitamina D au avut efecte limitate asupra punctelor finale microbiologice145, dar accelerează clar rezoluţia inflamaţiei.149.

IMUNITATE ADAPTIVĂ LA

TUBERCULOZA MICOBACTERIALĂ

Studiile timpurii ale mecanismelor imunităţii la micobacterii au constatat că transferul adoptiv al celulelor, dar nu al serului, conferea hipersensibilitate cutanată la tuberculină primitorilor.150 Această observaţie iniţială a fost urmată de studii care au relevat că transferul celular a îmbunătăţit şi capacitatea de a controla micobacteriile151-153 şi că studiile de limfoterapie T responsabile au fost concentrate154 ale imunologiei T. în tuberculoză a fost mai degrabă pe celulele T decât pe anticorpi.

Celule T CD4+

Celulele T CD4+ sunt esenţiale pentru imunitatea la tuberculoză. La şoareci, epuizarea celulelor CD4+ sau afectarea dezvoltării lor (prin ştergerea moleculelor MHC de clasa II, care leagă peptidele antigenice şi sunt esenţiale pentru dezvoltarea celulelor T CD4+) accelerează semnificativ cursul letal al infecţiei.155 La oamenii coinfectaţi cu HIV, epuizarea progresivă a celulelor CD4+ creşte riscul de reconstituire a celulelor CD4+ de către terapia anti-TB CD4+. reduce riscul de tuberculoză.62 Pe lângă riscul crescut de tuberculoză per se, epuizarea profundă a celulelor T CD4+ de către HIV modifică manifestările clinice, cu o frecvenţă mai mare a bolii extrapulmonare şi o frecvenţă mai mică a leziunilor pulmonare cavitare.62

Deşi funcţia principală a celulelor T CD4+ este de a secreta citokine precum IFN-y, TNF, IL-2, IL-4, IL-17 sau IL-22, unele celule T CD4+ posedă, de asemenea, activitate citolitică şi pot ucide celulele infectate cu M. tuberculosis.156 Mai multe studii au arătat că celulele T CDw4+ produc mai multe funcţii distincte celule) sunt mai frecvente la subiecţii cu infecţie TBC latentă, în timp ce celulele T CD4+ monofuncţionale (care produc o singură citokină, de obicei TNF) sunt mai frecvente la cei cu tuberculoză activă.157,158 Împreună, aceste constatări indică faptul că celulele T multifuncţionale pot fi deosebit de importante în prevenirea progresiei de la tuberculoza latentă la activă.

Celule T CD8+

Pacienţii dezvoltă, de asemenea, răspunsuri ale celulelor T CD8+ specifice antigenului în tuberculoză. Deşi contribuţia funcţională a celulelor T CD8+ în tuberculoza umană nu este bine definită, celulele T CD8+ contribuie la controlul M. tuberculosis la bovine şi şoareci infectaţi experimental. tuberculoza şi epuizează un subset specific de celule T CD8+ care contribuie la uciderea M. tuberculosis in vitro.135 Celulele T CD8+ specifice antigenului M. tuberculosis sunt detectate mai frecvent în tuberculoza activă decât în timpul infecţiei latente,160 sugerând că celulele T CD8+ răspund în principal atunci când sarcina bacteriană este deosebit de mare161.

Antigeni Mycobacterium Tuberculosis recunoscuţi de celulele T umane

Celulele T clasice recunosc fragmente peptidice ale proteinelor (inclusiv din bacterii), legate de molecule MHC (HLA la om) clasa II (celule T CD4+) sau clasa I (celule T CD8+) pe celulele dendritice şi macrofage. Deşi majoritatea studiilor s-au concentrat pe un număr restrâns de antigene M. tuberculosis secretate, dovezile emergente indică faptul că o gamă largă de proteine micobacteriene pot furniza fragmente peptidice (epitopi) care leagă moleculele HLA clasa II şi sunt recunoscute de celulele T CD4+ ale persoanelor infectate cu M. tuberculosis.162

În plus faţă de asigurarea protecţiei împotriva bolii active, răspunsurile celulelor T la antigenele M. tuberculosis sunt baza pentru TST şi pentru testele de eliberare a IFN-y (IGRA, cum ar fi Quantiferon-TB şi T-SPOT.TB). După cum s-a menţionat într-o secţiune separată, specificitatea sporită a IGRA-urilor faţă de TST pentru infecţia cu M. tuberculosis se datorează utilizării a două antigene (ESAT-6 şi CFP-10) care sunt prezente în toate tulpinile de M. tuberculosis şi absenţi uniform din vaccinurile BCG. O altă bază potenţială pentru rezultate discordante între TST şi IGRA este oferită de identificarea antigenelor prezenţi în derivatul proteic purificat (PPD) utilizat pentru TST. PPD este dominată de prezenţa proteinelor însoţitoare de M. tuberculosis (numite GroES, GroEL2, HspX şi DnaK) şi conţine puţin ESAT-6 sau CFP-10.163 Prin urmare, aceste teste de diagnosticare, pe lângă faptul că depind de diferite proceduri, măsoară răspunsurile la diferite antigene bacteriene.

CONTRIBUŢII ALE RĂSPUNSURILOR IMUNE LA PATOLOGIA TUBERCULOZEI

Tuberculoza este un prim exemplu de infecţie în care răspunsurile imune contribuie în mod clar la patologia bolii, sugerând că echilibrul dintre protecţie şi patologie necesită o reglementare strictă. De exemplu, tratamentul cu corticosteroizi imunosupresori predispune la tuberculoză,164 poate masca simptomele şi reduce manifestările radiografice ale tuberculozei pulmonare,165 şi previne mortalitatea la unii pacienţi cu meningită tuberculoasă.166,167.

Analog cu bolile autoimune, cum ar fi diabetul zaharat de tip 1 şi scleroza multiplă, răspunsurile celulelor T pot contribui la distrugerea ţesuturilor în tuberculoză. La şoarecii lipsiţi selectiv de PD-1, o moleculă care transmite semnale inhibitoare în celulele T, infecţia cu M. tuberculosis este rapid letală, datorită activării excesive a celulelor T CD4+ şi a nivelurilor foarte ridicate de citokine proinflamatorii.168 La oamenii coinfectaţi cu HIV, frecvenţa leziunilor cavitare pe radiografiile toracice este corelată direct cu numărul CD4+ al celulelor T în momentul diagnosticului. tuberculoza.62 Deoarece tuberculoza cavitară cauzează mai multe cazuri secundare decât tuberculoza necavitară169,170, inducerea micobacteriană a răspunsurilor dăunătoare ale celulelor T poate aduce beneficii bacteriilor prin promovarea transmiterii. Examinarea epitopilor celulelor T umane din diverse tulpini de M. tuberculosis a evidenţiat un nivel ridicat de conservare a secvenţei (mai degrabă decât variaţie, ca în ţintele antigenice din alţi agenţi patogeni), implicând un beneficiu evolutiv pentru bacterii din recunoaşterea celulelor T.14 Aceste rezultate sugerează că răspunsurile celulelor T la M. tuberculosis, care oferă, de asemenea, un beneficiu pentru

persoanele infectate prin fracţiunea tuberculozei. a persoanelor infectate, ceea ce duce la o transmitere sporită. Această constatare poate ghida selecţia antigenului vaccinului împotriva tuberculozei şi subliniază necesitatea de a evalua potențialele efecte adverse ale noilor vaccinuri împotriva tuberculozei.

INFECȚIE EXOGENĂ VERSUS ENDOGENĂ

Una dintre controversele istorice în tuberculoză a fost măsura în care tuberculoza poate fi atribuită unei noi infecţii de către organisme exogene recent inhalate (adică din mediul înconjurător), spre deosebire de reactivarea bacililor viabili care au fost menţinuţi de mulţi ani într-o stare de repaus sau de creştere restricţionată în organism. este rezultatul reactivării endogene. Astfel, prevenirea presupune identificarea persoanelor infectate şi acordarea acestora de terapie preventivă cu izoniazidă.

De la începutul anilor 1990, genotipizarea M. tuberculosis a fost folosită cu succes pentru a determina dacă tuberculoza se datorează infecţiei exogene sau endogene. Amprentarea ADN-ului M. tuberculosis derivată din diferiţi markeri şi metode de genotipizare a fost utilizată pentru a urmări izolate specifice de M. tuberculosis într-o comunitate.172 De exemplu, izolatele de bacili tuberculoşi de la indivizi HIV pozitivi, în instituţiile de îngrijire medicală sau instituţiile de corecţie, prezintă frecvent genotipuri identice (Fig. 35-4), indicând faptul că aceşti indivizi

£t>

CD-S

03 co-®

0) sau
'2 S

Numărul pacientului

Il 2 3 4 5 6 7 9 10 11 12 13 14 1 kb

-23

-9,4

-6,6

-4,4

-2,3

-2,0

-1,3

-1.1

-0,8

Figura 35-4 Electroforeza pe gel a ADN-ului extras din organisme izolate de la pacienți într-un focar de tuberculoză din San Francisco. Cazurile 3 până la 14 au fost legate epidemiologic, în timp ce cazurile 1 și 2 nu au fost. Acesta este un exemplu de utilizare a analizei polimorfismului de lungime a fragmentelor de restricție pentru a urmări tulpinile de Mycobacterium tuberculosis. (Din Daley CL, Small PM, Schecter GF, et al: An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus: an analysis using restriction fragment length polymorphisms. N Engl J Med 326:231-235, 1992.) au fost probabil infectați de aceeași sursă în cadrul instituției de tuberculoză3. se presupune că se datorează unei infecții exogene recente cu progresie rapidă spre tuberculoză activă. În schimb, pacienții cu o amprentă ADN unică sunt considerați a avea tuberculoză din cauza reactivării infecției latente dobândite anterior. Metodele de genotipizare pot fi utilizate în mod similar pentru a diferenția recidiva de reinfecția la un pacient cu tuberculoză recurentă: un pacient cu recidivă va avea o amprentă ADN similară în ambele episoade, în timp ce un pacient cu reinfecție va avea tulpini diferite. tuberculoza într-o comunitate172 pentru a determina factorii de risc la nivel de populație pentru transmitere, pentru a stabili strategii personalizate de sănătate publică și pentru a evalua succesul măsurilor de control.178

Markerii genetici utilizați pentru a urmări tulpinile din comunitate sunt suficient de polimorfi pentru a distinge dintre izolatele neînrudite, dar suficient de stabili pentru a recunoaște izolatele care fac parte din lanțul de transmitere. Acești markeri includ (1) elementul de inserție (IS) 6110,179 (2) secvențele repetitive polimorfe bogate în GC (PGRS), (3) polimorfismele în grupurile de repetări palindromice scurte interspațiate în mod regulat (CRISPR), 180 și (4) micobacteriene intercalate intercalate unități repetitive (NTR) 1 . genotipurile care utilizează CRISPR (cunoscute și ca spoligotipuri) și MIRU-VNTR (tip MIRU) sunt utilizate în prezent pe scară largă pentru a urmări o tulpină în comunitate. Pentru ambele metode, există baze de date online în care cercetătorii își pot compara (și trimite) genotipurile.182,183 Cel mai recent, disponibilitatea tehnologiei de mare performanță și scăderea dramatică a costurilor au permis utilizarea secvențierii întregului genom pentru a identifica mutațiile ca markeri pentru a studia transmiterea M. tuberculosis într-o comunitate.184-189. evenimentele microevolutive (de exemplu, polimorfisme cu un singur nucleotide) în cadrul unui lanț de transmisie, identifică legăturile epidemiologice și determină direcționalitatea evenimentelor de transmisie.

FACTORI DE RISC PENTRU BOLI

După dobândirea unei infecții, nu toate persoanele sunt expuse riscului egal de a dezvolta o boală. Multe afecțiuni cresc probabilitatea de tuberculoză și servesc drept markeri ai riscului crescut. După cum sa menționat anterior, în populațiile sănătoase, riscul de a dezvolta tuberculoză este cel mai mare în primul an după infectare; între 3% și 10% dintre persoanele nou infectate dezvoltă tuberculoză în această perioadă. Cei trei factori implicați

probabil sunt patogenitatea tulpinii bacteriene, doza de bacili implantaţi în plămâni şi adecvarea răspunsului gazdei în contracararea invaziei. „Efectul de inocul” (în care probabilitatea infecţiei este direct legată de doza de bacterii) nu a fost demonstrat în mod clar la oameni, dar este puternic sugerat de rezultatele experimentelor pe animale.34 În prezent, se presupune că, după primul an după ce a avut loc infecţia, răspunsul imunitar s-a dezvoltat complet, numărul de organisme prezente a fost redus substanţial, iar replicarea persistentă a populaţiei bacteriene s-a păstrat lentă. Înţelegerea modului în care această infecţie latentă se poate transforma în boală este esenţială în controlul tuberculozei.

Vârsta este un factor de risc. În rândul persoanelor cu infecţie tuberculoasă, rata cazurilor variază semnificativ în funcţie de vârstă. Ratele sunt considerabil crescute la sugari şi relativ crescute la adolescenţi şi tineri.

răspuns.191

Infecţia cu HIV este de departe cel mai puternic factor de risc la nivel mondial. În epoca de dinaintea terapiei antivirale eficiente, Selwyn şi colegii de muncă192 au descoperit că 8 din 212 consumatori de droguri intravenoase infectaţi cu HIV au dezvoltat tuberculoză într-o perioadă de observaţie de 2 ani, o rată a cazurilor de 8 la 100 de persoane-ani de observaţie. Dintre acestea, 7 cazuri s-au dezvoltat într-un subgrup de 49 de persoane despre care se ştia că sunt TST pozitive. Astfel, rata cazurilor pentru persoanele care au fost dublă infectate atât cu HIV, cât şi cu M. tuberculosis a fost de 7,9 la 100 persoane-ani, ceea ce depăşeşte rata într-o populaţie cu infecţie tuberculoasă fără infecţie cu HIV. De asemenea, se pare că riscul de progresie rapidă a tuberculozei în rândul persoanelor care sunt infectate cu HIV şi care apoi se infectează cu M. tuberculosis este enorm crescut, aşa cum a fost demonstrat în descrierile a două astfel de focare. frecvenţa cu care se utilizează tratamentul pentru infecţia tuberculoasă latentă; severitatea compromisului imunitar în cadrul grupului infectat cu HIV; şi dacă persoanele dublu infectate primesc terapie antiretrovială, ceea ce reduce substanţial riscul.194,195.

Singurul studiu efectuat pentru a aborda prospectiv incidenţa tuberculozei într-un grup larg de persoane cu infecţie cu HIV în Statele Unite — înainte de utilizarea pe scară largă a terapiei antiretrovirale combinate — a fost studiul Complicaţiile pulmonare ale infecţiei cu HIV. În analizele multivariate, factorii care au fost asociaţi cu rate crescute au fost rezidenţa în New York City sau Newark (cele două centre de pe Coasta de Est), fiind TST-pozitiv (reacţie > 5 mm) şi având un număr de celule CD4+ sub 200 celule/pL.

Tratamentul antiretroviral al HIV reduce semnificativ incidenţa tuberculozei, deşi efectul nu este complet. O meta-analiză care a inclus 11 studii publicate a arătat că tratamentul antiretroviral şi reconstituirea numărului de celule T CD4+ reduc incidenţa tuberculozei cu până la şase ori. decât la persoanele neinfectate cu HIV din aceeaşi comunitate.198

La persoanele cu HIV şi infecţii tuberculoase, terapia antiretrovială şi tratamentul preventiv cu izoniazidă scad substanţial incidenţa tuberculozei. Într-o analiză retrospectivă a incidenţei tuberculozei în rândul persoanelor cu infecţie HIV din Rio de Janeiro, Brazilia, la

pacienţii care nu au primit nici tratament antiretroviral, nici terapie preventivă cu izoniazidă, incidenţa tuberculozei a fost de 4/100 persoane-ani. 1,7 până la 2,2), iar cei trataţi cu izoniazidă au avut o rată de 1,3/100 persoane-ani (IC 95%, 0,4 până la 3,0). Cu toate acestea, incidenţa în rândul pacienţilor care au primit atât terapie antiretrovială, cât şi izoniazidă a fost de numai 0,8/100 persoane-ani (IC 95%, 0,3 până la 1,5). Astfel, a existat o reducere cu 76% a riscului de tuberculoză în rândul pacienţilor care au primit atât tratament antiretroviral, cât şi izoniazidă. (Terapia preventivă cu izoniazidă este discutată într-o secţiune ulterioară.)

Inhibarea TNF este celălalt factor de risc bine caracterizat pentru tuberculoză. TNF poate fi antagonizat prin tratament cu un agent biologic, fie cu un anticorp monoclonal la TNF însuşi, fie cu analogi solubili de receptor care blochează interacţiunea TNF cu receptorul său. După cum sa menţionat, TNF contribuie la imunitatea la tuberculoză prin activarea activităţilor microbicide ale macrofagelor132 şi prin modularea apoptozei.132,133 Pacienţii trataţi cu antagonişti ai TNF au un risc de până la 25 de ori mai mare de tuberculoză decât în populaţiile de control.130 Anticorpii neutralizanţi la receptorii TNF cresc şi riscul de a induce tuberculos solubil de câteva ori mai mult decât în cazul populaţiilor de control. Acest lucru se poate datora în parte deoarece anticorpii la TNF epuizează, de asemenea, un subset de celule T cu memorie CD8+ care contribuie la uciderea intracelulară a M. tuberculosis într-un test in vitro.135 Screeningul pacienţilor prin TST, urmat de tratamentul infecţiei latente cu tuberculoză înainte de iniţierea antagoniştilor TNF, reduce riscul de tuberculoză activă a acestor populaţii201.

Alte afecţiuni sau terapii care interferează cu imunitatea mediată celular cresc, de asemenea, riscul de tuberculoză. Aceste relaţii, deşi bine descrise şi general acceptate, sunt slab cuantificate. Exemple de aceste tulburări includ afecţiunile maligne hematologice şi chimioterapia cancerului. În plus, se consideră că afecţiuni precum diabetul zaharat202 şi uremia se încadrează în această categorie generală de boli care sporesc riscul, deşi baza pentru acest efect nu este stabilită. Riscul de tuberculoză este, de asemenea, crescut considerabil la persoanele cu silicoză203, probabil din cauza efectului siliciului asupra funcţiei macrofagelor pulmonare.

Factorii de risc genetici au fost sugeraţi de studiile pe gemeni în care a existat o mai mare concordanţă a bolii la gemenii monozigoţi decât la gemenii dizigoţi.204 Cu toate acestea, este dificil să îi separăm de factorii de mediu legaţi. Ratele de cazuri în rândul persoanelor infectate cu M. tuberculosis care trăiau în Danemarca în anii 1950 erau de numai 28 la 100.000 pe an.205 Acest lucru contrastează izbitor cu ratele anuale de 1500 la 1800 la 100.000 în populaţiile eschimoşi din Alaska şi Groenlanda.206 Marina, a cărei rată de îmbolnăvire a crescut odată cu durata înrolării, în contrast cu scăderea observată la albi şi negri.207

Se ştie că subnutriţia interferează cu răspunsurile mediate celular şi, prin urmare, se crede că ţine cont de frecvenţa crescută a tuberculozei la persoanele subnutrite.208 Pe lângă malnutriţia evidentă, alţi factori legaţi de deficienţe nutriţionale specifice, dar prost definite pot fi, de asemenea, asociaţi cu un risc crescut de tuberculoză. De exemplu, observaţiile

sugerează că riscul este crescut la persoanele care au suferit o gastrectomie sau o procedură de bypass intestinal pentru controlul greutății.209 Construcția corporală a fost, de asemenea, legată de riscul de îmbolnăvire în rândul persoanelor infectate. În personalul Marinei SUA, ratele de tuberculoză au fost de aproape trei ori mai mari în rândul bărbaților care erau slabi pentru înălțimea lor; incidența crescută a tuberculozei nu părea a fi legată de starea nutrițională în grupul respectiv.207

Deficitul de vitamina D a fost, de asemenea, asociat cu tuberculoza. Studiile pe mai multe continente au documentat o frecvență mai mare a deficitului de vitamina D la pacienții cu tuberculoză activă decât la subiecții martor. Mai mult, un studiu din Africa de Sud a relevat variații sezoniere reciproce ale nivelurilor serice de vitamina D și ale ratelor de notificare a tuberculozei: în timpul iernii, nivelurile de vitamina D au fost cele mai scăzute, iar notificările de tuberculoză au fost cele mai mari, în timp ce invers a fost adevărat în vara. deficiența crește riscul de tuberculoză, mai degrabă decât ca deficiența de vitamina D să fie o consecință a tuberculozei.

În ciuda numărului de factori de risc pentru tuberculoză care au fost identificați, majoritatea cazurilor nu au nicio anomalie imunologică sau fiziologică identificată.

DIAGNOSTICUL INFECȚIEI TUBERCULOZĂ LATENTE

După cum s-a indicat anterior, infecția nu urmează neapărat după expunerea la M. tuberculosis, dar atunci când infecția se dezvoltă, ea provoacă un răspuns imun mediat de celule care poate fi identificat printr-un răspuns pozitiv la un test intradermic (TST) cu derivat proteic purificat sau un test de eliberare a IFN-y din sânge integral (IGRA). Până de curând, TST a fost singurul test disponibil pentru a identifica infecția tuberculoasă. Deși TST continuă să fie utilizat, IGRA-urile sunt utilizate pe scară largă în setările cu resurse mari.211-213

TESTUL CU TUBERCULINA

Tuberculina a fost preparată pentru prima dată de Robert Koch în 1890 și a fost prezentată de el ca fiind terapeutică pentru tuberculoză. La scurt timp după aceea, capacitățile de diagnosticare ale materialului au fost recunoscute prin utilizarea sa la animale. În 1934, Seibert și Glenn214 au pregătit primul lot dintr-un preparat mult mai purificat, pe care l-au numit derivat de proteină purificată (PPD). Proteinele antigenice cele mai răspândite în PPD sunt acum cunoscute a fi proteinele bacteriene de șoc termic (sau chaperonine) GroES, GroEL2, HspX și DnaK.163 Antigenul este preparat sub formă lichidă care conține detergent Tween 80 pentru a scădea adsorbția proteinei în sticla flaconului. Testul standard de tuberculină intermediară constă în injecția intracutanată (metoda Mantoux) a 0,1 ml de material, care conține 5 unități de tuberculină (TU). Locul ales de obicei este suprafața volară a antebrațului, dar poate fi folosită orice zonă accesibilă. Cu o seringă gradată de 1 ml trebuie utilizat un ac cu teșit scurt de calibrul 26 sau 27. O injecție intracutanată corect plasată ar trebui să provoace o roată bine delimitată, cu un diametru de 6 până la 10 mm, în

care foliculii de păr formează gropiţe. În mod convenţional, citirea se face la 48 până la 72 de ore după injectare, dar poate fi amânată până la 1 săptămână.215

La persoane precum angajaţii spitalului, care sunt susceptibile de a fi testaţi în mod repetat – dacă la început tuberculină negativă – se recomandă o procedură de testare în doi paşi pentru a evita confundarea unei reacţii intensificate cu o conversie adevărată.216 Fenomenul de stimulare se poate întâmpla la o persoană infectată, dar îşi pierde reactivitatea testului cutanat după câţiva ani. În această situaţie, un singur test la tuberculină poate fi fals negativ, dar testul în sine poate aminti (adică, amplifica) reactivitatea scăzută. Un test ulterior poate provoca apoi o reacţie pozitivă. O reacţie pozitivă în urma uneia negative poate face ca persoana testată să fie clasificată ca convertor de tuberculină. Pentru a obţine orice răspuns potenţial stimulat şi pentru a clasifica persoana mai precis ca fiind infectată sau neinfectată, se aplică un al doilea test tuberculină 5-TU în decurs de 1 până la 2 săptămâni de la primul test. Dacă al doilea test arată o reacţie pozitivă, acesta este interpretat ca un răspuns stimulat care indică o infecţie anterioară; dacă reacţia rămâne negativă, se presupune că este cu adevărat negativă.

Reacţia la test trebuie citită prin inspectarea şi palparea zonei în care a fost injectată tuberculina. Mărimea reacţiei este determinată prin măsurarea diametrului oricărei induraţii cu o riglă. Nu trebuie luată în considerare cantitatea de eritem; important este doar gradul de indurare. Citirile trebuie înregistrate cu precizie în milimetri.

Interpretarea testelor la tuberculină necesită judecată clinică, precum şi o înţelegere a testului. Într-o populaţie în care singura specie micobacteriană care provoacă infecţia este M. tuberculosis, curba care descrie distribuţia dimensiunilor reacţiei la persoanele infectate altfel sănătoase cărora li s-a administrat 5-TU PPD ar fi în formă de clopot, având un mod de 17 până la 18 mm, cu foarte puţine reacţii mai mici de 10 mm. Astfel, definirea dimensiunii minime a reacţiei care indică infecţia tuberculoasă ar fi simplă.217 Cu toate acestea, în multe părţi ale lumii, o parte a populaţiei este infectată cu micobacterii netuberculoase, care induc un anumit grad de sensibilizare la tuberculină; inocularea cu BCG, de mulţi ani vaccinarea cea mai frecvent utilizată din lume, are acelaşi efect de îmbunătăţire a reactivităţii la tuberculină. Deşi aceste reacţii sunt în general mai mici decât cele cauzate de M. tuberculosis, ele estompează distincţia dintre reacţiile la persoanele infectate cu M. tuberculosis şi cele neinfectate. Pe baza unei cantităţi mari de date epidemiologice şi a testelor cutanate cu antigene preparate din micobacterii netuberculoase, cel mai bun compromis între citirile fals pozitive şi fals negative la testele cu tuberculină 5-TU PPD este de 10 mm. Astfel, în majoritatea circumstanţelor, o citire de 10 mm sau mai mult este considerată indicativă a infecţiei cu M. tuberculosis. Cu toate acestea, în unele situaţii, ar trebui luate reacţii mai mici pentru a indica infecţia tuberculoasă. De exemplu, o reacţie de 5 mm la un copil care este un contact al unei persoane cu tuberculoză cu frotiu pozitiv indică probabil o infecţie tuberculoasă şi este considerată pozitivă. De asemenea, o reacţie de 5 mm la o persoană cu infecţie HIV cunoscută ar trebui considerată pozitivă. În Statele Unite, istoria administrării BCG este în general ignorată în interpretarea rezultatelor TST.218

Există mai multe motive pentru care reacţia tuberculină poate fi interpretată ca negativă în prezenţa infecţiei tuberculoase. Acestea includ erori în aplicarea sau citirea rezultatului testului, de obicei legate de lipsa de experienţă a testatorului/cititorului şi ar trebui să fie uşor de corectat cu o pregătire adecvată. Problemele cu antigenul sunt rare, cu excepţia cazului în care a fost tratat necorespunzător. Multe stări de boală, în special infecţia cu HIV, interferează cu răspunsurile imune mediate de celule. Afecţiunile maligne limforeticulare, cum ar fi boala Hodgkin, sunt supresoare puternice ale imunităţii mediate de celule. Corticosteroizii şi medicamentele imunosupresoare scad reactivitatea tuberculină dacă pacientul ia o doză suficientă pentru o perioadă suficientă de timp; pentru corticosteroizi, doza minimă este de 15 până la 20 mg de prednison sau echivalentul unui alt preparat, administrată zilnic timp de 2 până la 3 săptămâni.219 După cum sa menţionat anterior, înaintarea în vârstă este asociată cu pierderea reactivităţii la tuberculină, deşi poate fi amintită.215 Malnutriţia poate provoca, de asemenea, defecte ale imunităţii mediate de celule, cu diminuarea reactivităţii tuberculinoase. În cele din urmă, tuberculoza pleurală şi tuberculoza copleşitoare în sine pot determina diminuarea sau absenţa răspunsului la tuberculină.

Chiar şi atunci când testul este aplicat şi rezultatul este citit cu atenţie deosebită la pacienţii cu tuberculoză dovedită şi fără imunosupresie aparentă la momentul internarii într-un spital, doar 80% până la 85% au reacţii de 10 mm sau mai mult la 5-TU PPD.220 Astfel, un rezultat negativ al testului tuberculină nu poate fi folosit pentru a exclude tuberculoza ca posibilitate de diagnostic.

Interpretarea TST la persoanele cu infecţie HIV este o problemă deosebită din cauza imunosupresiei progresive în boala HIV. Persoanele infectate cu HIV sunt mai puţin susceptibile de a avea o reacţie tuberculină pozitivă. Într-un studiu transversal al persoanelor cu infecţie HIV şi cu o gamă largă de număr de limfocite CD4+, anergia – definită ca lipsa oricărei reacţii la tuberculină (5 TU) plus oreion şi antigene Candida – a fost mai frecventă când numărul de CD4+ a fost mai mic de 400 celule/ph.221

Teste de ELIBERARE INTERFERON-y

Testele de eliberare a IFN-y (IGRA) sunt utilizate pentru diagnosticarea infecţiei tuberculoase latente (LTBI); aceste teste nu pot distinge LTBI de tuberculoza activă. Două IGRA sunt în prezent aprobate în Statele Unite, testul QuantiFERON-TB şi testul T-SPOT.TB. Testele QuantiFERON-TB (Qiagen, Alameda, CA), în special QuantiFERON-TB Gold şi QuantiFERON-TB Gold In-tube (QFT-GIT), măsoară cantitatea de IFN-y eliberată din limfocitele sensibilizate din sângele integral incubat peste noapte cu amestecuri de antigene M. tuberculosis, testul ESAT-6 şi CFP2-generation nou, inclusiv testul antigen A10.222. Tb7.7. Celălalt test aprobat, T-SPOT.TB, utilizează un format ELISPOT pentru a cuantifica numărul de celule din sângele periferic care secretă IFN-y atunci când sunt stimulate cu ESAT-6 şi CFP-10 (Oxford Immunotec, Abingdon, Marea Britanie).223

Nici TST, nici IGRA nu au valoare pentru diagnosticul de tuberculoză activă la adulţi. O revizuire sistematică şi o meta-analiză au arătat că sensibilitatea de a diagnostica

tuberculoza în ţările cu venituri mici şi medii a fost de 76% pentru T-SPOT.TB şi 60% pentru QFT-GIT. Specificitatea a fost de 61%, respectiv 52%.224

Comparativ cu TST, IGRA-urile au mai multe avantaje: testele pot fi efectuate într-o singură vizită la pacient, sunt mai specifice în prezenţa vaccinării BCG sau a infecţiei cu micobacterii netuberculoase, nu sunt supuse variabilităţii cititorilor şi nu stimulează imunitatea slăbită (reacţia de rapel, descrisă mai devreme).223. Vaccinarea BCG (datorită absenţei ESAT-6 şi CFP-10 din toate tulpinile de BCG).225 Sensibilitatea la diagnosticarea infecţiei (folosind cazuri de M. tuberculosis cu cultură pozitivă ca referinţă) a fost variabilă în diferitele studii, dar T-SPOT.TB părea a fi mai sensibil decât QuantiFERON-TB Gold şi QFT-GIT, la pacienţii cu HIV şi răspunsul la infecţia cu TST22. TST şi QFT-GIT se corelează cu gradul de imunodeficienţă, în timp ce rezultatele T-SPOT.TB sunt independente de nivelul de epuizare a celulelor T CD4227, ceea ce poate explica rezultatele variabile ale diferitelor teste de eliberare a IFN-y şi TST la pacienţii cu infecţie HIV.228.

IGRA-urile au câteva dezavantaje: testele necesită extragerea sângelui şi procesarea acestuia într-un anumit timp şi sunt mai puţin cunoscute decât TST şi, prin urmare, au mult mai puţine dovezi pentru a le caracteriza performanţa pentru diagnosticarea infecţiei tuberculoase latente şi pentru studii epidemiologice. De exemplu, factorii de risc pentru conversie (de la negativ la pozitiv) şi inversare (de la pozitiv la negativ) au fost diferiţi pentru T-SPOT.TB în comparaţie cu TST.229 Autorii au atribuit aceste constatări lipsei de înţelegere a dinamicii răspunsului IFN-y la ESAT-6 şi CFP-10. De asemenea, deoarece nu există cunoştinţe despre timpul necesar pentru ca testele de eliberare a IFN-y să devină pozitive după debutul infecţiei, interpretarea unui test de eliberare negativă a IFN-y necesită prudenţă.

Alţi autori, care au găsit şi o proporţie substanţială de reversiuni, au atribuit constatările lor scăderii încărcăturii bacteriene datorată tratamentului şi rezoluţiei naturale a infecţiei.230 Într-un studiu din Regatul Unit, Wilkinson şi colegii,231 folosind T-SPOT.TB, au arătat o creştere precoce a numărului de spot-forming la pacienţii cărora li s-a administrat izoniazidă, apoi s-a observat o reducere la izoniazidă3, apoi s-a observat o reducere la lună. cei fara tratament. În India, Pai şi colegii săi232 au urmărit 216 studenţi de îngrijire şi medicină şi au observat că 9 (24%) dintre cei 38 de indivizi cu un test QFT-GIT iniţial pozitiv au avut reversie, care a fost asociată cu un rezultat TST negativ. Interesant este că cei cu conversie la testul pielii au avut şi o creştere a nivelurilor de IFN-y. Luate împreună, aceste date subliniază incertitudinea cu privire la interpretarea testelor de eliberare a IFN-y în furnizarea de informaţii despre rezultatul infecţiei cu M. tuberculosis, atât tratate, cât şi netratate.

În prezent, Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor (CDC) din SUA recomandă utilizarea testului QuantiFERON-TB Gold pentru aceleaşi indicaţii ca şi TST: pentru evaluarea persoanelor suspectate de tuberculoză şi pentru screening, inclusiv contactele unui caz infecţios de tuberculoză, copiii sub 17 ani, femeile însărcinate şi persoanele cu risc crescut de imigranţi HIV cu tuberculoză, în special cei cu imigranţi cu tuberculoză BCG au

avut risc crescut de tuberculoză. vaccinare şi lucrătorii din domeniul sănătăţii. Testul QuantiFERON-TB Gold poate fi utilizat de obicei în locul – şi nu în plus faţă de – TST.233

DIAGNOSTICUL TUBERCULOZEI PULMONARE

În prezent, în Statele Unite, 69% din cazurile noi de tuberculoză implică doar plămânii, 21% implică doar locuri extrapulmonare, iar 10% implică ambele locaţii.27 Deşi atât tuberculoza miliară (diseminată), cât şi tuberculoza pleurală implică plămânii şi/sau spaţiul pleural, acestea sunt considerate forme extrapulmonare ale bolii.

EVALUARE DIAGNOSTIC

Clinicienii trebuie să recunoască faptul că, în evaluarea persoanelor care pot avea tuberculoză, aceştia îşi asumă o funcţie esenţială de sănătate publică şi oferă îngrijire unui pacient individual. Diagnosticul precoce şi precis este esenţial pentru îngrijirea şi controlul tuberculozei.234 În ciuda accesului îmbunătăţit dramatic la servicii de tuberculoză de înaltă calitate la nivel mondial în ultimele 2 decenii, există dovezi substanţiale că eşecul identificării timpurii a cazurilor este o slăbiciune majoră în eforturile de a asigura rezultate optime pentru pacient şi de a controla boala. Întârzierile diagnosticului au ca rezultat transmiterea continuă în comunitate şi o boală mai gravă şi progresivă la persoana afectată.

La nivel global, există trei motive principale pentru întârzierile în diagnosticarea tuberculozei: persoana afectată nu caută sau nu are acces la îngrijire; furnizorul nu suspectează boala; şi lipsa de sensibilitate a testului de diagnostic cel mai frecvent disponibil, microscopia cu frotiu de spută (sau alt specimen).235,236 Abordările pentru reducerea acestor întârzieri sunt, evident, destul de diferite. Reducerea întârzierilor din partea persoanei afectate implică furnizarea de unităţi de îngrijire medicală accesibile, creşterea gradului de conştientizare a comunităţii şi individuale şi identificarea activă a cazurilor în populaţiile cu risc ridicat. Reducerea întârzierii furnizorilor este abordată cel mai bine prin creşterea gradului de conştientizare a furnizorilor cu privire la riscurile şi simptomele tuberculozei şi la testele de diagnostic adecvate şi disponibile. Testele moleculare rapide care măresc atât viteza, cât şi sensibilitatea pentru identificarea Mycobacterium tuberculosis sunt din ce în ce mai disponibile şi, în unele situaţii, sunt recomandate de OMS ca test de diagnostic iniţial.

ISTORICUL PACIENTULUI

Trebuie să existe o suspiciune clinică de tuberculoză înainte de a fi comandate teste de diagnosticare adecvate. Suspiciunea clinică este determinată în mare măsură de prezenţa simptomelor şi de conştientizarea comorbidităţilor şi a circumstanţelor epidemiologice care cresc riscul de tuberculoză la un pacient individual. Aceste riscuri sunt rezumate în ghidurile OMS pentru screeningul tuberculozei.237 Simptomul cel mai frecvent raportat al tuberculozei pulmonare este tusea persistentă care în general, dar nu întotdeauna, produce mucus şi uneori sânge. La persoanele cu tuberculoză, tusea este adesea însoţită de simptome sistemice, cum ar fi febră, transpiraţii nocturne şi scădere în greutate. În plus, pot fi observate constatări precum limfadenopatie, în concordanţă cu tuberculoza

extrapulmonară concomitentă, în special la pacienţii cu infecţie HIV. Cu toate acestea, tusea cronică cu producţie de spută nu este întotdeauna prezentă, chiar şi printre

persoanele cu frotiuri de spută care prezintă bacili acido-rezistenţi. Datele din mai multe anchete de prevalenţă a tuberculozei în ţări cu o incidenţă ridicată a bolii arată că o proporţie importantă dintre persoanele cu tuberculoză activă nu au tuse de 2 sau mai multe săptămâni, criteriu care, în mod convenţional, a fost utilizat pentru a defini suspecta de tuberculoză.238,239 În aceste studii, 10% până la 25% dintre pacienţii cu tuberculoză nu au raportat tuse bacteriologică confirmată. Aceste date sugerează că evaluarea tuberculozei, folosind o analiză a simptomelor care include tuse de orice durată, febră, transpiraţii nocturne sau scădere în greutate, poate fi indicată în grupurile de risc selectate, în special în zonele în care există o prevalenţă ridicată a bolii şi în populaţiile cu risc ridicat şi persoanele cu susceptibilitate crescută, cum ar fi persoanele cu infecţie cu HIV. Utilizarea acestui set lărgit de întrebări într-o populaţie de persoane cu infecţie HIV s-a dovedit a avea o valoare predictivă negativă de 97,7% pentru tuberculoză.240 Prezenţa oricăruia dintre simptome ar trebui privită ca o indicaţie pentru evaluarea tuberculozei în grupurile cu risc ridicat sau în zonele cu incidenţă ridicată.

Hemoptizia este de obicei observată cu o implicare mai extinsă, dar nu indică neapărat un proces tuberculos activ. Hemoptizia poate rezulta şi din bronşiectazii lăsate ca reziduu al tuberculozei vindecate; din ruptura unui vas dilatat în peretele unei cavităţi vechi (anevrism Rasmussen); de la infecţie bacteriană sau fungică (în special sub formă de minge fungică [aspergilom sau micetom]) într-o cavitate reziduală veche (Fig. 35-5); sau din eroziunea leziunilor calcificate în lumenul unei căi aeriene (broncolitiază).

Caracteristicile sistemice ale tuberculozei includ febră în aproximativ 35% până la 80%, stare de rău şi scădere în greutate; pot exista o varietate de anomalii hematologice, în special leucocitoză şi anemie.241-243.

EXAMENUL FIZIC

În cele mai multe cazuri, descoperirile fizice nu sunt deosebit de utile. Se pot auzi trosnituri în zona de implicare, împreună cu sunete respiratorii bronşice, atunci când consolidarea plămânilor este aproape de peretele toracic. Sunete de respiraţie amforică (cum ar fi

Figura 35-6 Tuberculoza primară. Radiografia frontală a toracelui la un adult tânăr arată consolidarea segmentului superior al lobului inferior drept asociată cu limfadenopatie hilară dreaptă (săgeată) din cauza infecţiei primare cu Mycobacterium tuberculosis. De asemenea, este vizibilă o uşoară mărire a ganglionului limfatic paratraheal drept (vârful săgeţii). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

zgomot scăzut de suflare peste partea superioară a unei sticle deschise) poate indica o cavitate. Constatări precum mărirea ganglionilor limfatici, care sugerează tuberculoză extrapulmonară, pot indica, de asemenea, implicarea pulmonară concomitentă.

CARACTERISTICI RADIOGRAFICE

Examinarea radiografică a toracelui este de obicei primul studiu de diagnostic întreprins, după anamneza şi examenul fizic.244,245 Cu toate acestea, în mediile cu resurse limitate, o radiografie toracică nu este neapărat inclusă ca parte a evaluării de rutină din cauza costului, complexităţii şi nespecificităţii constatărilor.

Tuberculoza pulmonară provoacă aproape întotdeauna anomalii detectabile pe radiografie toracică, deşi la pacienţii cu infecţie cu HIV, o radiografie toracică poate fi normală la până la 11% dintre pacienţii cu culturi de spută pozitive.196 În tuberculoza primară, rezultată din infecţia recentă, procesul este în general văzut ca o opacitate a zonei pulmonare medii sau inferioare, adesea asociată cu ipsilaterală ipsilaterală hilar. Atelectazia poate rezulta din compresia cailor respiratorii de catre ganglionii limfatici mariti. Dacă procesul primar persistă dincolo de momentul în care se dezvoltă imunitatea mediată de celule specifice, se pot forma carii (aşa-numita tuberculoză primară progresivă).

Tuberculoza care se dezvoltă într-un moment îndepărtat de infecţia iniţială (reactivare endogenă) implică de obicei lobii superiori ai unuia sau ambilor plămâni. Cavitaţia este frecventă în această formă de tuberculoză. Cele mai frecvente localizări sunt segmentele apicale şi posterioare ale lobului superior drept (Fig. 35-7) şi segmentul apical-posterior al lobului superior stâng. Vindecarea leziunilor tuberculoase duce de obicei la dezvoltarea unei cicatrici fibrotice cu micşorarea parenchimului pulmonar şi, adesea, calcificare. Implicarea numai a segmentelor anterioare este neobişnuită. La adultul imunocompetent cu tuberculoză, adenopatia intratoracică este mai puţin frecventă. Când boala progresează, materialul infectat se poate răspândi prin căile respiratorii

Figura 35-7 Tuberculoza cavitara. Radiografia toracică frontală la un pacient cu tuberculoză arată cavitaţie extinsă a lobului superior drept. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

Figura 35-8 Tuberculoză diseminată. Radiografia toracică frontală la un pacient cu tuberculoză diseminată evidenţiază numeroşi noduli mici, distribuiţi aleator bilateral, reprezentând modelul miliar. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

(adică, răspândire „bronhogenă”) în porţiunile inferioare ale plămânului implicat sau în celălalt plămân. Eroziunea unui focar parenchimatos de tuberculoză într-un vas de sânge sau limfatic poate duce la diseminarea organismului şi la un model miliar pe imagistica toracică (Fig. 35-8, vezi Fig. 18-25). Constatările radiografice la pacienţii infectaţi cu HIV sunt afectate

Figura 35-9 Tuberculoza la un pacient HIV. Radiografia toracică frontală la un pacient cu tuberculoză evidenţiază mărirea ganglionilor limfatici hilari bilateral (săgeţi) asociată cu opacităţi nodulare parenchimatoase prost definite (puncte de săgeată) şi zone nodulare de consolidare (săgeţi duble). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

prin gradul de imunosupresie. După cum este explicat şi ilustrat în capitolul 90, tuberculoza relativ timpurie în cursul infecţiei cu HIV tinde să producă constatări radiografice tipice cu infiltraţie şi cavitaţie predominant în lob superior.246 Cu boala HIV mai avansată, constatările radiografice devin mai „atipice”: cavitaţia este mai puţin frecventă, iar zona pulmonară inferioară sau opacităţile difuze şi intratoracale sunt frecvente (fig.39). În mod surprinzător, un număr substanţial de pacienţi infectaţi cu HIV cu tuberculoză pulmonară au avut radiografii normale la sfârşitul cursului de tratament.247

Activitatea unui presupus proces tuberculos nu poate fi determinată doar dintr-o singură examinare radiografică a toracelui. O cavitate poate fi un reziduu steril al unei infecţii vechi, în timp ce o leziune cu aspect fibrotic poate fi activă. În schimb, nu toată agravarea radiografică a reziduului de leziuni tuberculoase anterioare poate fi atribuită reactivării bolii, deşi o astfel de agravare ar trebui să fie întotdeauna îngrijorătoare. Infecţiile suprapuse cu alte organisme sau sângerările din bronşiectazie sau din cavităţile reziduale pot determina apariţia de noi infiltraţii. În plus, carcinoamele pot apărea din zona de cicatrizare (aşa-numitele carcinoame cicatrice) şi pot fi cauza modificărilor radiografice.

Din această discuţie, ar trebui să fie evident că radiografia toracică, deşi extrem de valoroasă, nu poate oferi un diagnostic definitiv de tuberculoză. Datorită asemănărilor radiografice dintre celelalte tulburări în diagnosticul diferenţial şi din cauza incertitudinilor în evaluarea activităţii bolii şi în determinarea cauzelor modificărilor radiografice progresive, este întotdeauna indicată o evaluare microbiologică atentă. O evaluare microbiologică nediagnostică ar trebui să determine o evaluare atentă pentru alte cauze ale anomaliei radiografice.

EVALUARE BACTERIOLOGICĂ

După cum sa menţionat anterior, un diagnostic definitiv de tuberculoză poate fi stabilit numai prin izolarea bacililor tuberculoşi în cultură sau prin identificarea unor secvenţe specifice de acid nucleic. Când plămânul este implicat, sputa este specimenul iniţial de alegere. Trebuie recoltate două probe de spută, care pot fi obţinute în aceeaşi zi, deoarece

sensibilitatea testelor folosind probe din aceeaşi zi este similară cu testele care utilizează probe recoltate în zile diferite.248 Recoltarea sputei într-o zi permite ca rezultatele să fie disponibile în aceeaşi zi, crescând astfel eficienţa microscopiei frotiului de spută. probe de sputa obtinute in prima zi in care pacientul este evaluat. Colectarea a mai mult de două exemplare de spută creşte doar puţin randamentul.249

Există mai multe opţiuni pentru obţinerea de specimene de la pacienţii care nu produc spută. Prima şi cea mai utilă în ceea ce priveşte producţia şi evitarea disconfortului pacientului este inducerea producţiei de spută prin inhalarea unei ceţe saline hipertonice (3% până la 5%) generate de un nebulizator cu ultrasunete. Sputa indusă prin această tehnică este clară şi seamănă cu saliva; astfel, trebuie să fie etichetat corespunzător sau poate fi aruncat de laborator. Aceasta este o procedură benignă şi bine tolerată, deşi bronhospasmul poate fi precipitat la pacienţii astmatici.

Prelevarea conţinutului gastric prin sonda nazogastrică are un randament mai mic decât inducerea sputei şi este mai complicată şi mai incomodă pentru pacient. Cu toate acestea, la copii şi unii adulţi, conţinutul gastric poate fi singurul exemplar care poate fi obţinut. Lavajul gastric trebuie efectuat dimineaţa devreme înainte ca pacientul să se ridice din pat, să mănânce sau să efectueze igiena dentară. Odată ce specimenul este obţinut, eşantionul trebuie trimis la laborator şi procesat în aceeaşi zi. Pentru a prelungi viabilitatea bacteriilor, se recomandă neutralizarea acidului gastric cu un volum egal de bicarbonat de sodiu steril 1% atunci când specimenul nu este prelucrat imediat.250,251.

În funcţie de circumstanţele clinice, dacă sputa este negativă sau nu poate fi obţinută, următorul pas de diagnostic este de obicei bronhoscopia cu fibre optice cu lavaj bronhoalveolar şi, în unele cazuri, biopsia pulmonară transbronşică. Randamentul bronhoscopiei este mare în tuberculoza miliară şi, de asemenea, în boala focală. Procedurile bronhoscopice au fost deosebit de utile în evaluările diagnostice ale pacienţilor cu infecţie HIV cu microscopie negativă a frotiului de spută.252 Biopsia prin aspiraţie cu ac poate furniza şi specimene din care sunt izolate micobacterii, dar tehnica este potrivită în special pentru evaluarea leziunilor nodulare periferice pentru care există suspiciunea de malignitate.

În unele situaţii, un studiu terapeutic de chimioterapie antituberculoză poate fi indicat înainte de a fi întreprinse studii mai invazive. De exemplu, o anomalie radiografică compatibilă cu tuberculoza la o persoană care este mai tânără de 40 de ani, este nefumătoare şi provine dintr-o ţară în care există o prevalenţă ridicată a tuberculozei, fie tuberculoza actuală, fie trecută, este mult mai probabilă decât un neoplasm, chiar şi în prezenţa frotiurilor negative şi a culturilor de spută. La un astfel de pacient, îmbunătăţirea radiografiei toracice concomitentă cu tratamentul antituberculos ar fi un motiv suficient pentru a pune diagnosticul de tuberculoză şi a continua cu un curs complet de terapie. Un răspuns trebuie observat în decurs de 2 luni de la începerea tratamentului. Dacă nu se observă nicio îmbunătăţire, anomalia

trebuie să fie rezultatul fie al unei tuberculoze vechi, fie al unui alt proces. Un algoritm care ilustrează această abordare este prezentat în Figura 35-10.

Din cauza consecinţelor potenţial dezastruoase ale întârzierilor în diagnosticarea tuberculozei, este esenţial ca testele pentru M. tuberculosis să fie efectuate rapid şi rezultatele să fie raportate prompt. Zile de aşteptare pentru rezultatele examinărilor microscopice, săptămâni pentru rezultatele culturii şi luni pentru studiile de speciaţie şi susceptibilitate nu este acceptabilă.

Colorare acido-rezistentă

Primul pas în secvenţa de diagnostic este aproape întotdeauna colorarea şi examinarea specimenelor disponibile pentru AFB. (A se vedea mai jos pentru recomandări pentru utilizarea testelor moleculare rapide în evaluarea iniţială). Găsirea AFB este în general specifică pentru micobacterii, dar nu oferă informaţii despre specii. Cu toate acestea, sensibilitatea examinării microscopice este relativ scăzută; nivelul de detecţie este de aproximativ 10.000 de bacili pe mililitru de secreţii dacă se examinează 100 de câmpuri microscopice de imersie în ulei. Sensibilitatea microscopiei frotiului de spută poate fi crescută prin concentrarea probei fie prin centrifugare, fie prin sedimentare precedată de prelucrare chimică.253 Sensibilitatea poate fi crescută şi cu aproximativ 10% folosind o procedură de colorare cu fluorocrom cu auramină O, o coloraţie fluorescentă254 (vezi Fig. 35-1). Această procedură necesită utilizarea unui microscop fluorescent, care necesită o sursă de lumină de excitaţie. Există două tipuri de surse de lumină. Prima este lampa cu vapori de mercur cu arc scurt (MVP) care are o durată de viaţă limitată (200 până la 300 de ore), este costisitoare, necesită întreţinere ridicată şi este potenţial toxică datorită conţinutului său de mercur. A doua este dioda emiţătoare de lumină (LED) care are o durată de viaţă mai mare de 50.000 de ore, este mai puţin costisitoare şi are o performanţă similară cu microscopia bazată pe MVP.255 Procedurile pe bază de fluorocrom sunt mai rapide decât colorarea acido-rezistentă deoarece intensitatea şi contrastul semnalului fluorescent pe un fundal întunecat (permite scanarea diapozitivelor mărite la 15 mai mică).

Frotiurile sunt în general interpretate ca negative sau, dacă sunt pozitive, sunt raportate ca rare (3 până la 9 organisme pe lamă), puţine (10 sau mai multe pe lamă) sau numeroase (1 sau mai multe pe câmp de imersie în ulei de mare putere). În cele mai multe situaţii în care organismele rezistente la acid sunt detectate prin microscopie, ar trebui să se presupună că sunt M. tuberculosis până când se dovedeşte contrariul. Presupunând că pacientul are tuberculoză va declanşa răspunsuri prompte adecvate din partea medicilor responsabili de tratament şi a agenţiilor de sănătate publică. În practică, sensibilitatea frotiurilor de spută variază foarte mult: 20% până la 80% dintre pacienţii cu M. tuberculosis izolaţi în cultură au frotiuri pozitive.253

Cultura micobacteriană

Cultura în medii lichide este considerată standardul de aur diagnostic actual şi poate detecta doar 10 până la 1000 de micobacterii viabile/ml. Cultura este o etapă esenţială

pentru diagnostic şi este necesară pentru testarea fenotipică a sensibilităţii la medicamente. Cultivarea micobacteriilor din specimene clinice necesită un nivel mai ridicat de capacitate tehnică decât cel necesar pentru microscopie. Nevoia de condiţii de biosecuritate, incubatoare cu temperatură constantă şi o sursă de alimentare constantă limitează utilizarea culturii în multe setări cu resurse reduse. Cultura sputei implică de obicei digestia, decontaminarea şi concentrarea probei înainte de inocularea mediului. Acest proces reduce creşterea excesivă a bacteriilor şi, atunci când se utilizează medii solide, permite placarea mai uniformă a specimenului. Pentru alte specimene decât spută, digestia şi decontaminarea nu sunt necesare. Cel puţin, laboratoarele care efectuează culturi ar trebui să fie capabile să identifice M. tuberculosis. Izolatele care nu sunt M. tuberculosis sau care au o identitate discutabilă ar trebui apoi trimise la un laborator mai specializat pentru speciare definitivă.

Cultura poate fi efectuată în mediu solid sau lichid. Mediile solide sunt de obicei mai puţin costisitoare şi permit examinarea morfologică a coloniilor care urmează să fie utilizate pentru identificarea prezumtivă a speciilor. Cu toate acestea, rezultatele pe medii solide sunt întârziate din cauza creşterii lente a micobacteriilor şi, în unele situaţii, rezultatele culturii întârziate pot avea un impact limitat sau deloc asupra managementului pacientului.256 Mediile solide se pot baza pe ou, cum ar fi mediul Lowenstein-Jensen (LJ) sau pe agar, cum ar fi mediul Middlebrook 7H10 sau 7H11. Coloniile de M. tuberculosis apar în 2 până la 8 săptămâni, iar culturile fără creştere la 8 săptămâni sunt raportate ca negative, deşi sunt păstrate în general încă 2 până la 4 săptămâni înainte de a fi aruncate, deoarece unele tulpini cresc mai lent decât media.

Mediile lichide sunt mai sensibile şi cresc randamentul cu 10%. Acestea permit detectarea creşterii M. tuberculosis în 10 până la 14 zile. Cu toate acestea, mediile lichide au şi o rată mai mare de contaminare cu alte bacterii sau cu nonmicobacterii.257 Creşterea M. tuberculosis în medii lichide produce reacţii fluorimetrice sau colorimetrice, care sunt detectate folosind sisteme manuale sau automate. Sistemele automate permit un randament mai mare şi ar trebui utilizate în setări cu sarcini mari de lucru, în special pentru testarea sensibilităţii la medicamente. Sistemele manuale sunt mai puţin costisitoare şi sunt utilizate în zone cu resurse limitate.

M. tuberculoză Identificare. Metodele de identificare a M. tuberculosis pot fi clasificate ca (1) metode fenotip care includ teste biochimice şi caracteristici specifice celulelor şi coloniilor şi (2) metode bazate pe moleculare care vizează acizi nucleici sau proteine specifice complexului M. tuberculosis.

METODE DE IDENTIFICARE BAZATE PE FENOTIP. Metodele clasice bazate pe fenotip pentru identificarea complexului M. tuberculosis necesită o cultură pozitivă pentru micobacterii. Aceste teste includ producţia de niacină, reducerea nitraţilor şi inactivarea catalazei la 68°C. Testele folosesc, de asemenea, timpul până la creştere, care este de obicei de 12 până la 42 de zile în mediu solid; prezenţa coloniilor aspre, asemănătoare conopidei şi incolore; şi prezenţa unor organisme care sunt încurcate şi formează mase cordate atunci când sunt observate cu ajutorul unui microscop.

Analiza de observare microscopică a sensibilității la medicamente (MODS) este o metodă bazată pe cultură care discriminează între complexul M. tuberculosis şi micobacteriile netuberculoase şi determină sensibilitatea medicamentului la rifampină şi izoniazidă în acelaşi timp. MODS încorporează medicamentele antituberculoase în mediile de cultură la începutul testului. Metoda utilizează o placă de cultură de ţesut sigilată cu 24 de godeuri cu medii de cultură lichide care conţine diferite antibiotice şi controale care sunt examinate periodic la microscop cu lumină inversată. M. tuberculosis poate fi identificat prin observarea unei mase de organisme încurcate sau încordate şi printr-un timp până la depistare (inclusiv testul de susceptibilitate), de obicei mai puţin de 2 săptămâni. În comparaţie cu cultura tradiţională solidă sau lichidă, sensibilitatea globală a MODS pentru a detecta creşterea M. tuberculosis a fost de 92% şi specificitatea a fost de 96% în comparaţie cu cultura convenţională. Timpul mediu de la primirea probei până la rezultate a fost de 9,2 zile, iar contaminarea a fost prezentă în 7%.258 În prezent, există un kit MODS disponibil comercial.

METODE DE IDENTIFICARE PE BAZĂ MOLECULARĂ. Sunt disponibile mai multe metode moleculare pentru a identifica M. tuberculosis direct pe specimen sau în cultura de micobacterie. Acestea se bazează pe tehnologii de amplificare a acidului nucleic (NAAT) în care 1 până la 10 copii de ADN sau acid ribonucleic specific complexului M. tuberculosis sunt amplificate la niveluri detectabile. Alte ţinte includ proteine specifice M. tuberculosis. Toate aceste teste identifică prezenţa complexului M. tuberculosis şi pot exclude prezenţa micobacteriilor nontuberculoase. Este important că unele dintre aceste metode identifică mutaţiile asociate rezistenţei la medicamente în acelaşi test. Există mai multe tehnologii comerciale, deşi doar una, testul GenProbe Amplified M. tuberculosis Direct (AMTD), este disponibil în Statele Unite. Recomandarea actuală a CDC este de a utiliza un NAAT pe cel puţin o probă, de preferinţă prima probă de diagnostic de la fiecare pacient la care se ia în considerare un diagnostic de TB.259 Algoritmul de interpretare recomandat include utilizarea raţionamentului clinic atunci când testul de amplificare a acidului nucleic este negativ. Această limitare a fost aplicată deoarece s-a constatat că sensibilitatea testelor nu este suficient de mare pentru a exclude M. tuberculosis.259,260.

O descoperire majoră în NAAT a fost dezvoltarea unui test automat, autonom, de reacţie în lanţ a polimerazei (PCR) în timp real pentru a detecta complexul M. tuberculosis şi mutaţiile asociate rezistenţei la rifampină direct în specimenele clinice (Xpert MTB/RIF). regiune determinantă a rezistenţei. Poate fi utilizat direct pe specimene clinice sau specimene care au fost digerate şi decontaminate.262 Necesită măsuri minime de biosecuritate263 şi timp tehnic practic minim.264 Constă din două componente principale: (1) un cartus de unică folosinţă care conţine procesarea probei şi reactivii PCR în timp real specifici M. tuberculosis şi (2) un instrument care controlează cartuşul anal. sis.261 Provocările operaţionale sunt legate de nevoile specifice ale componentelor: Cartuşele necesită o temperatură sub 28° C şi au o durată de valabilitate de 12 luni, iar instrumentul necesită o sursă de alimentare electrică stabilă şi o temperatură ambientală sub 30° C.264 O meta-analiză a arătat că, ca test iniţial, care înlocuieşte, sensibilitatea smear pool/ RI a fost

analizată în microscopie de 9%/RI. specificitate combinată 99%.265 Ca un test suplimentar în urma unui rezultat negativ al microscopiei frotiu, sensibilitatea combinată Xpert MTB/RIF a fost de 67% şi specificitatea de 99%. Pentru TB cu frotiu pozitiv, cultură pozitivă, sensibilitatea combinată Xpert MTB/RIF a fost de 98%. Pentru persoanele infectate cu HIV, sensibilitatea combinată Xpert MTB/RIF a fost de 79% şi, pentru persoanele fără infecţie cu HIV, a fost de 86%. Sensibilitatea combinată pentru detectarea rezistenţei la rifampină a fost de 95%, iar specificitatea combinată a fost de 98%.265 Acest test are un timp mediu până la detectarea M. tuberculosis de ore, comparativ cu 1 zi pentru microscopie, 16 zile pentru cultura în mediu lichid şi 30 de zile pentru cultura pe mediu solid. Timpul median până la detectarea rezistenţei la rifampină cu testul PCR automat şi autonom în timp real a fost de 1 zi, comparativ cu 106 zile pentru testele fenotipice.266 Mai important, Xpert MTB/RIF a redus timpul median până la tratamentul pacienţilor cu frotiu de spută negativ la tuberculoză la 5 zile, cu precizie de diagnosticare a tuberculozei de la 56 de zile. OMS a aprobat Xpert MTB/RIF pentru diagnosticul de tuberculoză în 20 1 0,267,268 OMS recomandă ca, pentru toţi pacienţii (inclusiv copiii) care sunt suspectaţi de tuberculoză pulmonară şi care sunt capabili să producă spută, să poată fi folosit un singur eşantion pentru Xpert MTB/RIF ca eşantion de testare iniţială cu două microscopii. În plus, OMS recomandă ca Xpert MTB/RIF să fie utilizat ca test iniţial preferat pentru pacienţii care prezintă risc de rezistenţă la medicamente, care prezintă riscuri HIV sau care sunt grav bolnavi; din cauza vitezei de diagnosticare, testul este de asemenea preferat pentru utilizare cu lichidul cefalorahidian la pacienţii suspectaţi de meningită tuberculoasă.

Alte metode moleculare disponibile comercial pot fi utilizate direct pe probe clinice sau culturi micobacteriene pentru identificarea complexului M. tuberculosis şi a mutaţiilor asociate rezistenţei la medicamente în aceeaşi zi în care este primit specimenul.269 Cu toate acestea, aceste tehnologii necesită mai multă expertiză tehnică şi o infrastructură de laborator mai complexă. Testul cu sondă de linie utilizează un test de bandă ADN care permite identificarea simultană a M. tuberculosis şi a mutaţiilor genetice comune care provoacă rezistenţă la izoniazidă şi rifampină din probele de spută cu frotiu pozitiv sau din culturi pozitive. În prezent, există trei teste de sondă de linie: testul INNO-LiPARif.TB (Fujirubio, Europe, NV),270 care este disponibil pentru utilizare în cercetare numai pentru detectarea M. tuberculosis şi rezistenţa la rifampină şi două versiuni ale testului GenoTypeMTBDR (Hain LifeScience GmbH, Nehren, Germania). GenoTypeMTBDR plus detectează M. tuberculosis şi rezistenţa la rifampină şi la izoniazidă271, iar GenoTypeMTBDRsl detectează cele mai frecvente mutaţii ale genei gyrA pentru rezistenţa la fluorochinolone; în gena rrs pentru rezistenţa la amikacină, capreomicină şi kanamicină; iar în gena embB pentru rezistenţa la etambutol.272 Sensibilitatea INNO-LiPARif.TB pentru detectarea rezistenţei la rifampină în izolatele de cultură a fost mai mare de 95%, iar specificitatea a fost de 100%.270 O meta-analiză pentru performanţa GenoTypeMTBDR a arătat o sensibilitate combinată de 97% şi o specificitate de rezistenţă la rifa18%. o sensibilitate mai mică de 84,3% şi o specificitate de 99,5% pentru izoniazidă.271 Meta-analiză pentru performanţa MTBDRsl a fost următoarea: pentru sensibilitatea fluorochinolonă—87,4%, specificitatea—97,1%; sensibilitate la amikacină—82,6%, specificitate—99,5%; sensibilitate la capreomicina—82%, specificitate—97,3%;

sensibilitate la kanamicina—44,4%, specificitate—99,3%; şi sensibilitatea etambutolului—67,9%, specificitate—79,9%.272 În 2008, OMS a aprobat testele cu sondă de linie pentru detectarea rapidă a rezistenţei la medicamente de primă linie în medii cu venituri mici şi medii.273

Teste serologice

Mai multe antigene, inclusiv antigeni înalt purificaţi şi recombinanţi specifici pentru complexul M. tuberculosis, au fost utilizaţi în testele de anticorpi serologici cu rezultate variabile. O revizuire sistematică a constatat că rezultatele testelor serologice sunt foarte variabile şi nu sunt mai bune decât microscopia frotiului de spută.274 Pe baza acestor rezultate, OMS a recomandat cu tărie împotriva utilizării testelor serologice pentru diagnosticul tuberculozei pulmonare şi extrapulmonare.275

Testarea sensibilităţii la medicamente

Determinarea sensibilităţii la agenţii antimicrobieni are o importanţă clinică considerabilă. Din cauza preocupărilor legate de tuberculoza cauzată de organisme rezistente la medicamente, se recomandă testarea sensibilităţii la medicamente pentru toate izolatele iniţiale de M. tuberculosis. Din păcate, din cauza lipsei de resurse, testarea sensibilităţii la medicamente nu se face în majoritatea zonelor cu sarcină mare sau se limitează la tulpinile de M. tuberculosis izolate de la pacienţii cu risc crescut de a avea tuberculoză rezistentă la medicamente (vezi Tabelul 35-3). Există două metode generale de determinare a rezistenţei: fenotipică şi genotipică.276 Unele dintre metode sunt concepute pentru a identifica M. tuberculosis şi a determina sensibilitatea medicamentului în acelaşi test, cum ar fi testele MODS, Xpert MTB/RIF şi probe de linie, toate acestea fiind revizuite în secţiunea anterioară privind identificarea M. tuberculosis.

Metodele fenotipice se bazează pe cultura de M. tuberculosis. Există două metode: absolută şi proporţională. Acestea pot fi realizate în medii lichide sau solide. Standardul de referinţă este metoda proporţiei şi este recomandat în medii lichide. Metodele proporţionale implică inocularea uneia sau mai multor diluţii de micobacterii cultivate pe medii fără medicamente şi pe medii care conţin concentraţii adecvate de medicamente antituberculoase. Rezistenţa este în general considerată a fi prezentă atunci când creşterea pe mediul care conţine medicament este de 1% sau mai mult din creşterea martor pe mediul fără medicament.

Există mai multe abordări pentru a detecta creşterea micobacteriană.277 Metoda colorimetrică se bazează pe reducerea unui indicator de oxido-reducere (adică Alamar Blue, resazurin sau tetrazoliu) adăugat în mediul de cultură după ce celulele M. tuberculosis sunt expuse la antibiotic. Rezistenţa la antibiotice este identificată prin prezenţa unei modificări de culoare în medii datorită procesului de oxidare/reducere de către micobacterii viabile. Această metodă este foarte sensibilă şi specifică pentru detectarea rezistenţei la rifampină şi izoniazidă (98% şi, respectiv, 97% sensibilă; respectiv 99% şi respectiv 98% specifică) în comparaţie cu metodele convenţionale de sensibilitate la medicamente bazate pe cultură.276,278 Testul nitrat reductazei se bazează pe capacitatea M. tuberculosisului de a

reduce culoarea, care este, de asemenea, detectată la nitrat tuberculosis. Sensibilitatea testului a fost de 97%, iar specificitatea a fost de 100% pentru detectarea rezistenţei la rifampicină şi de 97% şi respectiv 99% pentru detectarea rezistenţei la izoniazidă.276,278.

Testarea sensibilităţii la izoniazidă şi rifampină este precisă278, iar rezistenţa la rifampină a fost folosită ca indicator pentru tuberculoza multirezistentă.279 Testarea sensibilităţii la streptomicină, etambutol şi pirazinamidă este mai puţin fiabilă şi reproductibilă. tulpini. Testarea rezistenţei la aminoglicozide, capreomicină şi fluorochinolone este relativ precisă şi reproductibilă, iar recomandarea este utilizarea sistemelor automate de cultură lichidă.278,280 Testarea rezistenţei la celelalte medicamente de linia a doua (etionamidă, protionamidă, cicloserină, terizidonă, acid para-aminosalicilinilic, acid para-aminosalicilinilic, amino-salicilin-acidul claritromicină, linezolid) nu este standardizată şi nu este recomandată în prezent.279

Metodele genotipice de identificare a rezistenţei la medicamente sunt integrate cu metodele de identificare a M. tuberculosis; prin urmare, aceste metode sunt mai rapide decât testele bazate pe cultură. Metodele genotipice se bazează pe detectarea mutaţiilor asociate rezistenţei la medicamente: mutaţii în regiunea determinantă a rezistenţei la rifampină rpoB sunt prezente la 96% din tulpinile rezistente la rifampină,281 mutaţii în katG sau inhA la 65% până la 75% dintre tulpinile rezistente la izoniazidă şi 24%281 în tulpinile rezistente la rifampicină,281 în 281B şi 281B. 85% din tulpinile rezistente la chinolone.281.282

O limitare comună a tuturor metodelor genotipice este incapacitatea de a detecta tulpini rezistente la medicamente care nu găzduiesc mutaţiile comune. Prin urmare, este esenţial să se utilizeze metode fenotipice convenţionale pentru a exclude tuberculoza rezistentă la medicamente.

Există mai multe metode genotipice necomerciale. Testele bazate pe temperatura de topire (Tm) utilizează catene complet complementare de ADN care au temperaturi de topire mai mari decât ADN-ul cu una sau mai multe nepotriviri de nucleotide. Acest test a fost folosit împreună cu balize moleculare „neîncetate" pentru a detecta mutaţii în regiunea de determinare a rezistenţei la rifampină într-un sistem închis, minimizând contaminarea încrucişată.283 Alte metode genotipice se bazează pe secvenţierea genelor sau fragmentelor de gene cunoscute că adăpostesc mutaţii asociate rezistenţei la medicamente. Pyrosequencing, o metodă rapidă în timp real pentru secvenţierea segmentelor mici de ADN genomic, a fost folosită cu succes pentru a detecta mutaţii la tulpinile rezistente la medicamentele de linia întâi şi a doua.284

O altă categorie de metode necomerciale este testele pe bază de bacteriofagi, în care micobacteriofagul recombinant provoacă emisie de lumină în prezenţa micobacteriilor vii, dar nu moarte (adică, ucise de droguri). Acestea sunt promiţătoare, dar mai multe probleme tehnice limitează utilizarea lor.285 Testul biologic amplificat cu fagi (PhaB) poate fi utilizat în sputa sau cultura micobacteriană pentru a identifica M. tuberculosis şi mutaţiile de rezistenţă la medicamente.286 Testele sunt relativ simple de utilizat, nu necesită materiale

extinse, iar rezultatele sunt disponibile în 48 de ore de la procesare. O meta-analiză a demonstrat că, deşi aceste teste au avut o sensibilitate bună, specificitatea a fost scăzută şi contaminarea a fost, de asemenea, o preocupare.285,287

În ciuda progreselor recente, niciuna dintre metodele de diagnostic nu este încă un test la punctul de îngrijire, ceea ce înseamnă că niciunul dintre teste nu poate fi utilizat acum în clinici din zonele cu resurse sărace. În prezent, conducta pentru astfel de diagnosticare extrem de rapidă şi simplă a tuberculozei include metode bazate pe genotipice care ar putea fi utilizate la patul pacientului. Un grup de teste se bazează pe tehnologia de amplificare izotermă care necesită o temperatură uniformă de incubare (spre deosebire de PCR, care depinde de o temperatură de incubare ciclică şi necesită echipamente complexe) utilizând o tehnologie simplă care ar putea fi utilizată în laboratoarele periferice unde se efectuează microscopia frotiului. Amplificarea izotermă mediată de buclă, în care produsele de amplificare pot fi văzute prin fluorescenţă sub lumină ultravioletă, este un exemplu al acestei tehnologii.288 Datele preliminare au arătat că testul TB de amplificare izotermă mediată de buclă a avut performanţe comparabile cu alte teste bazate pe PCR disponibile comercial utilizate pentru a identifica M. tuberculoză şi ar putea identifica, de asemenea, aceleaşi mutaţii de rezistenţă la medicament288. Alte teste la punctul de îngrijire se bazează pe identificarea antigenelor specifice M. tuberculosis, cum ar fi lipoarabinomannan (LAM), folosind teste imunocromatografice cu flux lateral sau teste pe bandă pentru a analiza urina neprocesată. Din păcate, performanţa sa este scăzută şi utilizarea sa nu este recomandată cu excepţia pacienţilor cu imunodeficienţă avansată din cauza HIV.289

TUBERCULOZA PLEURALA

(vezi capitolul 80)

Deşi spaţiul pleural se află în interiorul toracelui, în scopuri de raportare este considerat un loc extrapulmonar al tuberculozei. Pleurita tuberculoasă reprezintă 17% din cazurile extrapulmonare din Statele Unite.27 Epidemiologia tuberculozei pleurale este paralelă cu cea a modelului general pentru tuberculoză, fiind mai frecventă la bărbaţi şi crescând în incidenţă odată cu creşterea vârstei între 5 şi 45 de ani. După cum sa menţionat anterior, acest tipar epidemiologic este modificat de prezenţa infecţiei cu HIV, deşi implicarea pleurală pare mai puţin frecventă în rândul persoanelor infectate cu HIV.

Există două mecanisme prin care spaţiul pleural se implică în tuberculoză. Diferenţa de patogeneză are ca rezultat diferite prezentări clinice, abordări ale diagnosticului, tratamentului şi sechelelor. Primul mecanism se manifestă devreme în cursul unei infecţii tuberculoase — câţiva bacili tuberculi pot avea acces în spaţiul pleural şi, în prezenţa imunităţii mediate celular, pot provoca un răspuns de hipersensibilitate.290,291 Această formă de pleurită tuberculoasă trece de obicei neobservată, iar procesul se rezolvă spontan; cei cu pleurită tuberculoasă rezolvată au o probabilitate mare de a dezvolta tuberculoză activă în următorii 2 ani292, aşa că pleurita tuberculoasă trebuie luată în considerare şi tratată dacă este găsită. Totuşi, la unii pacienţi, afectarea tuberculoasă a pleurei se manifestă ca o boală acută cu febră şi durere pleuritică.293 Dacă revărsatul este suficient de

mare, poate provoca dispnee, deşi revărsările sunt în general destul de mici şi rareori bilaterale.

Diagnosticul de tuberculoză pleurală se stabileşte în general prin analiza lichidului pleural şi printr-o biopsie pleurală. La un pacient cu un revărsat pleural care ar putea fi tuberculos, trebuie efectuată o toracenteză diagnostică. Suficient

trebuie obţinut lichid pentru numărarea celulelor, examinarea citologică, analiza biochimică şi evaluarea microbiologică (toate descrise în detaliu în capitolele 79 şi 80), dar trebuie lăsat suficient lichid pentru a permite efectuarea unei biopsii cu ac dacă specimenul original se dovedeşte a fi exsudativ şi nici un diagnostic nu este evident. Fluidul este aproape întotdeauna de culoare pai, deşi poate fi uşor sângeros. Numărul de leucocite este de obicei în intervalul de la 100 la 5000 celule/ph.294 La începutul procesului, leucocitele polimorfonucleare pot predomina, dar celulele mononucleare devin în curând majoritare. Lichidul este exudativ, cu o concentraţie de proteine mai mare de 50% din concentraţia de proteine serice, iar nivelul de glucoză poate fi normal spre scăzut.

S-a demonstrat că adenozin deaminaza are sensibilitate mare, cu excepţia pacienţilor infectaţi cu HIV, dar specificitate variabilă pentru diagnosticarea revărsat pleural tuberculos295. a acestui test potenţial util. Deoarece puţine organisme sunt prezente în spaţiul pleural, frotiurile acido-resistente ale lichidului pleural sunt rareori pozitive, iar M. tuberculosis este izolat prin cultură la doar 20% până la 40% dintre pacienţii cu pleurită tuberculoasă dovedită. colorarea şi cultura ţesutului confirmă diagnosticul la aproximativ 65% până la 75% dintre pacienţii la care pleurita tuberculoasă este diagnosticată în cele din urmă. Un al doilea set de probe la pacienţii a căror biopsie iniţială este negativă creşte randamentul la 80% până la 90%.298 Rezultatele toracoscopiei sunt aproape întotdeauna diagnostice, dar procedura este invazivă, costisitoare şi nu întotdeauna disponibilă. La un pacient cu un revărsat pleural mononuclear exsudativ care rămâne nediagnosticat după o evaluare completă, inclusiv biopsie pleurală, şi care are o reacţie tuberculină pozitivă sau rezultat IGRA, trebuie iniţiat tratamentul antituberculos.

Tratamentul varietăţii de hipersensibilitate a efuziunii pleurale tuberculoase constă în regimuri standard de medicamente antituberculoase.299 Drenajul prin tub toracostomie este rareori necesar, deşi pot fi necesare toracenteze repetate pentru ameliorarea simptomelor. Utilizarea corticosteroizilor poate creşte viteza de rezoluţie şi poate scădea lichidul rezidual, dar un astfel de tratament este rar indicat.300

A doua varietate de afectare tuberculoasă a pleurei, care este mult mai puţin frecventă decât pleurezia tuberculoasă cu revărsat, este un adevărat empiem care urmează scurgerea în spaţiul pleural a unui număr mare de organisme, de obicei din ruperea unei cavităţi sau a unui focar parenchimat adiacent printr-o fistulă bronhopleurală.301. filme. În această situaţie, lichidul este în general gros şi tulbure şi poate conţine colesterol, ceea ce face ca lichidul să arate ca chile (revărsare pseudochilosă). Lichidul este exudativ şi are de obicei un număr relativ mare de globule albe, aproape toate fiind limfocite. Frotiurile acido-

resistente şi culturile micobacteriene sunt de obicei pozitive, ceea ce face ca biopsia pleurală să nu fie necesară.

Pe lângă chimioterapia standard antituberculoză, drenajul chirurgical cu un tub toracostomie obişnuit este adesea necesar şi poate fi necesar pentru o perioadă prelungită de timp. La pacienţii selectaţi care au nevoie de drenaj continuu, crearea unui lambou Eloesser, în care o mică porţiune de coastă care acoperă spaţiul empiemului este rezecata şi pielea este suturată la pleură, este procedura de elecţie.302

TUBERCULOZA DISSEMINATA

Tuberculoza miliară, deşi implică aproape întotdeauna plămânii, este considerată printre formele extrapulmonare ale bolii din cauza multiplicării organelor afectate. Termenul miliar este derivat din asemănarea leziunilor cu seminţele de mei. În general, aceste leziuni sunt noduli gălbui de 1 până la 2 mm, care la examenul histologic sunt granuloame. În trecut, tuberculoza miliară a fost observată în principal la copiii mici, ca o consecinţă timpurie a infecţiei iniţiale şi a bacilemiei; în prezent, însă, cu excepţia persoanelor infectate cu HIV, este mai frecventă în rândul persoanelor în vârstă, ca urmare a reactivării endogene şi a invaziei fluxului sanguin. Schimbarea incidenţei specifice vârstei probabil a fost cauzată cel puţin parţial de deficitul de noi infecţii în raport cu numărul de reactivări endogene din Statele Unite. Incidenţa la ambele sexe este aproape egală, cu excepţia populaţiei infectate cu HIV, în care boala predomină în rândul bărbaţilor.

Datorită implicării multisistemice în tuberculoza diseminată, manifestările clinice sunt proteice. Studiile iniţiale de laborator de screening nu sunt deosebit de utile. Radiografia toracică este totuşi anormală la majoritatea, dar nu la toţi pacienţii cu tuberculoză diseminată: frecvenţa unui model militar clasic a variat între 50% şi 90%. În ansamblu, se pare că, la momentul diagnosticului, aproximativ 85% dintre pacienţi prezintă nodulii mici difuzi caracteristici tuberculozei miliare. Pot fi prezente şi alte anomalii. Acestea includ opacităţile lobului superior cu sau fără cavitaţie, revărsat pleural şi revărsat pericardic. După cum sa menţionat anterior, pacienţii infectaţi cu HIV ar putea să nu poată forma granuloame; astfel, în loc de leziuni individuale discrete, poate fi observat un model difuz uniform de infiltrare.

Serii de autopsie au arătat că ficatul, plămânii, măduva osoasă, rinichii, glandele suprarenale şi splina sunt organele cel mai frecvent implicate în tuberculoza miliară, dar orice organ poate fi sediul bolii.303 Din cauza multiplicităţii locurilor implicate, există multe surse potenţiale de material pentru a oferi un diagnostic. Frotiurile acido-resistente de spută sunt pozitive la 20% până la 25% dintre pacienţi (chiar şi atunci când pacientul nu tuseşte spontan), iar culturile de spută sunt pozitive în 30% până la 65%.304-306 La un pacient cu o radiografie toracică anormală şi examinări negative ale sputei, bronhoscopia ar trebui să fie următoarea etapă. Combinaţiile de lavaj bronhoalveolar şi biopsie transbronşică ar fi de aşteptat să aibă un randament ridicat.307 Alte locuri potenţiale pentru biopsie includ ficatul şi măduva osoasă, fiecare dintre ele având o probabilitate mare de a arăta granuloame (70% până la 80%), dar doar o şansă de 25% până la 40% de a oferi confirmare bacteriologică;

uroculturile pot fi pozitive la până la 25% dintre pacienţi.305,306 Selectarea altor surse potenţiale de material de diagnostic ar trebui să fie ghidată de constatări specifice.

Rolul testelor de amplificare rapidă a acidului nucleic pentru identificarea M. tuberculosis la pacienţii cu tuberculoză miliară nu a fost definit şi niciunul dintre cele două teste autorizate de US Food and Drug Administration nu este aprobat pentru probele nerespiratorii, deşi Xpert MTB/RIF este recomandat pentru utilizare cu specimene din situsuri extrapulmonare de către OMS.308. combinate, pacienţii sunt selectaţi după o varietate de criterii, iar performanţa testului variază.309-311 În schimb, mai multe studii au arătat că Xpert MTB/RIF poate oferi o evaluare rapidă a diagnosticului molecular atunci când se suspectează tuberculoza extrapulmonară. Corpul tot mai mare de literatură, inclusiv două studii mari, a demonstrat o sensibilitate de 81% şi o specificitate de 99%.312-314

Înainte de era chimioterapiei, tuberculoza diseminată era în mod uniform fatală. Cu tratament, totuşi, ratele de letalitate raportate variază de la 29% la 64%.306 Afectarea meningeală creşte mortalitatea şi, atunci când este prezentă, durata chimioterapiei standard trebuie prelungită de la 6 la 9 sau 12 luni, iar corticosteroizii pot fi utili pentru reducerea mortalităţii.315.

TRATAMENT

Informaţii suplimentare despre introducerea şi dezvoltarea chimioterapiei pentru tuberculoza pulmonară sunt furnizate în Anexa pentru acest capitol, care poate fi găsită online.

Anexa oferă, de asemenea, detalii despre mecanismele de acţiune, baza genetică a rezistenţei şi principalele efecte adverse ale fiecăruia dintre principalii agenţi antituberculoşi de linie întâi şi a doua care sunt utilizaţi în prezent; este inclus şi Tabelul 35A-1, care enumeră preparatele disponibile şi dozele recomandate ale acestora.

REGIMURI STANDARD ACTUALE

Regimurile de tratament recomandate în prezent de American Thoracic Society, CDC şi Infectious Diseases Society of America şi, de asemenea, de OMS sunt prezentate în Tabelul 35-1.299,316 Schema de tratament de bază recomandată pentru pacienţii cu tuberculoză pulmonară netrataţi anterior constă într-o fază iniţială (sau intensivă) de izoniazidă, rifazinatol, urmată de etpyrabumpidină, administrată luni şi 2 luni o fază de continuare de 4 luni a izoniazidei şi rifampicinei. Faza iniţială reduce rapid sarcina bacteriană, prin uciderea bacteriilor în creştere activă, în timp ce faza de continuare este prelungită şi are scopul de a elimina subpopulaţia de bacterii care se reproduc mai lent. Această din urmă populaţie este uneori numită tolerantă la medicamente, ceea ce înseamnă că bacteriile nu sunt ucise eficient de medicamente, dar nu au dobândit mutaţii de rezistenţă. După cum se arată în Tabelul 35-1, există mai multe variaţii ale frecvenţei administrării medicamentelor, care sunt în mare măsură concepute pentru a permite personalului medical (sau surogatilor acestora) să ofere o supraveghere mai atentă a tratamentului şi să producă rezultate acceptabile.299,316 Administrarea intermitentă a medicamentelor antituberculoase

permite supravegherea mai eficientă şi mai economică, deşi o marjă de eficacitate zilnică mai mare, fără nicio reducere a eficacităţii zilnice. Dovezile privind eficacitatea regimurilor intermitente au fost revizuite.317,318 Aceste recenzii sugerează că tratamentul antituberculos poate fi administrat intermitent de trei ori pe săptămână pe parcursul întregului curs al terapiei sau de două ori pe săptămână în faza de continuare, fără pierderea aparentă a eficacităţii, cu excepţia persoanelor cu infecţie HIV avansată. consecinţe potenţial mai mari ale omiterii uneia dintre cele două doze.

Mai multe avertismente se aplică acestor recomandări pentru ca tratamentul să aibă succes. În primul rând, organismele trebuie să fie sensibile la medicamentele utilizate. Din cauza preocupărilor legate de rezistenţa la medicamente, izolatele iniţiale de la pacienţii cu tuberculoză ar trebui să aibă teste de sensibilitate la medicamente, iar rezultatele ar trebui utilizate pentru a ghida tratamentul. În al doilea rând, pacienţii trebuie să ia tot sau aproape tot tratamentul prescris. În al treilea rând, succesul ar trebui documentat prin evaluare bacteriologică; adică culturile de spută ar trebui să fie negative până la sfârşitul a 3 luni de tratament. Dacă sputa mai conţine M. tuberculosis după 3 luni de terapie, pacientul trebuie reevaluat cu atenţie pentru a determina dacă este necesară o modificare a tratamentului. Evaluarea ar trebui să includă o revizuire a aderenţei şi evaluarea oricăror comorbidităţi care ar putea interfera cu răspunsul. După 3 luni de chimioterapie, mai mult de 90% dintre pacienţii care iau regimuri care conţin izoniazidă şi rifampicină ar trebui să aibă culturi de spută negative. Eşecul sputei de a deveni negativ înseamnă, în general, că fie organismele sunt rezistente la agenţii utilizaţi, fie că pacientul nu ia medicamentele. Pacienţii care continuă să aibă M. tuberculosis în spută după 3 luni de tratament ar trebui să înceapă un tratament sub observaţie directă, dacă nu sunt deja supravegheaţi, şi ar trebui să li se efectueze testul de sensibilitate la medicamente prin metode fenotipice sau un test molecular rapid. Dacă se găseşte rezistenţă, regimul trebuie modificat în consecinţă. Dacă probele de spută sunt încă pozitive după 4 luni de terapie, regimul ar trebui considerat un eşec şi ar trebui început un nou regim, în mod ideal bazat pe rezultatele recente ale testelor de sensibilitate la medicamente. O listă a regimurilor posibile pentru tuberculoza non-MDR rezistentă la medicamente (tulpini rezistente la unul sau mai multe medicamente, excluzând cele cu rezistenţă combinată la izoniazidă şi rifampicină) este prezentată în Tabelul 35-2.

Recomandarea unei faze intensive de patru medicamente se bazează, parţial, pe constatările British Medical Research Council care au relevat necesitatea unui regim care să fie eficient în prezenţa rezistenţei la izoniazidă; includerea etambutolului în timpul fazei intensive scade probabilitatea selectării rezistenţei la rifampicină la tulpinile cu rezistenţă primară la izoniazidă.322-324 S-au dovedit a fi predictive pentru un rezultat terapeutic slab, inclusiv tuberculoza extinsă şi o populaţie mare de bacili, rapiditatea sau încetineala devine negativă şi după mai mulţi factori asociati tratamentului cu care tratamentul devine negativ 299,320,325,326 În Studiul 22 al Serviciului de Sănătate Publică din SUA, prezenţa cavitaţiei pe filmul toracic iniţial şi pozitivitatea culturii de spută la sfârşitul fazei intensive de tratament de 2 luni au fost foarte predictive pentru un rezultat advers – fie eşecul tratamentului, fie recidiva. faza iniţială a tratamentului, prelungirea

Informaţii suplimentare despre introducerea şi dezvoltarea chimioterapiei pentru tuberculoza pulmonară sunt furnizate în Anexa pentru acest capitol.

*Când se utilizează terapia direct observată (DOT), medicamentele pot fi administrate 5 zile/săptămână şi numărul necesar de doze ajustat corespunzător. Deşi nu există studii care să compare 5 cu 7 doze zilnice, experienţa vastă arată că aceasta ar fi o practică eficientă.

„Pacienţii cu cavitaţie pe radiografia toracică iniţială şi culturi pozitive la finalizarea a 2 luni de terapie ar trebui să primească o fază de continuare de 7 luni (28 de săptămâni; fie 196 doze [zi], fie 56 doze [de două ori pe săptămână]).

*Administrarea de cinci zile pe săptămână este întotdeauna dată de DOT.

„Opţiunile 1b, 2a, 4b nu sunt recomandate pacienţilor infectaţi cu HIV cu un număr de celule CD4+ mai mic de 100 celule/gL

„Opţiunile 1c şi 2b trebuie utilizate numai la pacienţii HIV negativi care au frotiuri de spută negative la momentul finalizării a 2 luni de terapie şi care nu prezintă cavitaţie pe radiografie toracică iniţială (vezi textul). Pentru pacienţii care au început cu acest regim şi s-au dovedit că au o cultură pozitivă la 2 luni, tratamentul trebuie prelungit cu 3 luni în plus.

EMB, etambutol; INH, izoniazidă; PZA, pirazinamidă; RIF, rifampină; RPT, rifapentină.

Modificat de la Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE şi colab., pentru Societatea Americană Toracică/Centre pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor/Societatea Americii de Boli Infecţioase: Tratamentul tuberculozei. Am J Respir Crit Care Med 167:604-662, 2003.

se recomandă faza de continuare la 7 luni, făcând un total de 9 luni de tratament. Factorii care au fost asociaţi cu frecventa slabă la clinică şi, prin urmare, cu şanse mai mici de răspuns favorabil, includ consumul de alcool, vârsta mai tânără (dar mai mare de 18 ani) şi statutul de necăsătorit. Pacienţii cu oricare dintre aceste caracteristici trebuie monitorizaţi cu deosebită atenţie. Deşi terapia observată direct (DOT) necesită forţă de muncă intensivă, rezultatele îmbunătăţite prezentate în analizele retrospective justifică utilizarea acesteia în prevenirea eşecului tratamentului şi a recăderii, ambele având consecinţe uimitoare în ceea ce priveşte costurile şi sănătatea publică.

Algoritmul prezentat în Figura 35-11 prezintă abordarea tratamentului tuberculozei pulmonare la pacienţii cu M. tuberculosis izolaţi din spută, iar Figura 35-10 prezintă un algoritm de tratament pentru pacienţii cu dovezi radiografice de tuberculoză, dar examinări bacteriologice negative. În absenţa confirmării bacteriologice, tratamentul depinde în

primul rând de gradul de suspiciune de boală activă şi în al doilea rând de dacă tratamentul iniţial determină sau nu ameliorare clinică sau radiografică.

Infecţia HIV

Regimul de tratament recomandat pentru pacienţii infectaţi cu HIV şi tuberculoză constă în acelaşi regim de 6 luni ca cel descris pentru persoanele care nu sunt infectate cu HIV, dar există câteva domenii importante în care terapia poate diferi. Deşi, în general, ratele de recidivă nu sunt crescute în rândul pacienţilor infectaţi cu HIV care urmează un regim standard de 6 luni în Statele Unite, există o asociere cu dobândirea rezistenţei la rifampicină.327-329 În Africa subsahariană, totuşi, probabilitatea decesului, în special în primele 2 luni de terapie, şi a recăderii după un tratament aparent neinfectaţi cu HIV este mai mare30 decât la pacienţii infectaţi cu HIV30.

Cauza monorezistenţei la rifampină nu este clară, dar a fost asociată cu utilizarea administrării medicamentului o dată sau de două ori pe săptămână în faza de continuare şi utilizarea anterioară a rifabutinei ca profilaxie a infecţiilor cu complexul Mycobacterium avium.321,327 Din acest motiv, regimul de rifapentină o dată pe săptămână este contraindicat pentru toţi pacienţii cu HIV, iar regimul de infecţie nu este de două ori pe săptămână.

recomandat pentru pacienţii infectaţi cu HIV cu un număr de CD4+ mai mic de 100 de celule/ph.299 O preocupare importantă în tratarea tuberculozei la pacienţii cu infecţie cu HIV este potenţialul de interacţiuni cu alte medicamente, în special cu agenţi antiretrovirali, aşa cum este discutat în detaliu în Capitolul 90. Recomandări detaliate şi actualizate periodic pentru gestionarea interacţiunilor medicamentoase în timpul tratamentului tuberculozei sunt disponibile online. (http://www.cdc.gov/tb/publications/guidelines/TB_HIV_Drugs/default.htm). Cel mai practic mijloc de minimizare a efectelor interacţiunilor este utilizarea unui regim constând din doi inhibitori nucleozidici de revers transcriptază plus efavirenz sau, la femeile însărcinate, nevirapină în regimul de tratament HIV şi rifabutină în locul rifampicinei în regimul antituberculos. Monitorizarea concentraţiilor serice de medicamente poate fi utilă pentru evitarea consecinţelor adverse ale interacţiunilor. Recomandările actuale sunt ca la persoanele cu infecţie HIV şi tuberculoză care au imunosupresie profundă (număr CD4 < 50 celule/mm3), TAR trebuie iniţiat în decurs de 2 săptămâni de la începerea tratamentului pentru tuberculoză, cu excepţia cazului în care este prezentă meningita tuberculoasă. Pentru toţi ceilalţi pacienţi cu HIV şi tuberculoză, indiferent de numărul de CD4, tratamentul antiretroviral trebuie iniţiat în decurs de 8 săptămâni de la începerea tratamentului pentru tuberculoză. Parţial, recomandarea pentru tratamentul antiretroviral indiferent de numărul de celule CD4 se datorează efectului de reducere a transmiterii HIV332 Excepţia de la această recomandare este la pacienţii cu meningită tuberculoasă la care reconstituirea imună poate avea consecinţe grave.333 Cel mai mare beneficiu pentru reducerea mortalităţii la pacienţii cu tuberculoză şi infecţie HIV este realizat la cei cu celule CD4+200 mai puţine. Pentru pacienţii cu un număr mai mare de CD4+, beneficiul mortalităţii este mai puţin clar.334-336

O altă caracteristică a tratamentului tuberculozei, precum şi a altor infecţii oportuniste, este agravarea paradoxală care poate fi observată la persoanele infectate cu HIV care primesc şi terapie antiretrovială, un fenomen clinic cunoscut sub numele de sindrom inflamator de reconstituire imună (IRIS). Frecvenţa IRIS asociată tuberculozei variază, în funcţie de definiţiile de caz utilizate.333,337 Două sindroame sau forme principale de IRIS sunt asociate cu tuberculoza la persoanele cu infecţie HIV.338 Sindromul mai frecvent este IRIS paradoxal asociat tuberculozei care apare în primele săptămâni sau luni după începerea terapiei antiretrovirale la pacienţii deja trataţi cu tuberculoză. Al doilea sindrom IRIS, cunoscut sub numele de tuberculoză asociată terapiei antiretrovirale, apare atunci când tuberculoza (sau o altă complicaţie nediagnosticată legată de HIV) este „demascat" şi se aprinde la scurt timp după începerea terapiei antiretrovirale. Trăsăturile caracteristice ale ambelor forme includ simptome sau semne noi sau exacerbate de tuberculoză, inclusiv agravarea opacităţilor pulmonare, creşterea revărsaturilor pleurale sau creşterea limfadenopatiei (Fig. 35-12). De obicei, sindromul este autolimitat, cu o durată medie de 2 luni. Factorii de risc pentru dezvoltarea acestei forme de IRIS includ HIV avansat

Tuberculoză puternic suspectată sau dovedită

Figura 35-11 Algoritm de tratament pentru pacienţii cu tuberculoză confirmată sau puternic suspectată. Pentru pacienţii la care tuberculoza este confirmată sau puternic suspectată, faza intensivă a tratamentului trebuie să constă în izoniazidă, rifampicină, pirazinamidă şi etambutol timp de 2 luni. Alegerea regimului pentru faza de continuare depinde de 3 factori: 1) prezenţa sau absenţa cavitaţiei pe radiografia toracică iniţială, 2) starea culturii la finalizarea fazei intensive de tratament (luna 2) şi 3) prezenţa sau absenţa infecţiei HIV avansate. La pacienţii fără infecţie HIV avansată, dacă există cavitaţie pe radiografia toracică iniţială şi cultura de 2 luni este pozitivă, faza de continuare a tratamentului trebuie să constea din izoniazidă şi rifampină zilnic sau de două ori pe săptămână timp de 7 luni pentru a finaliza un total de 9 luni de tratament. (Braţul C) În caz contrar, faza de continuare ar trebui să constea din izoniazidă şi rifampină zilnic sau de două ori pe săptămână timp de 4 luni pentru a finaliza un total de 6 luni de tratament. (Braţele A, B şi D) O opţiune suplimentară pentru pacienţii fără infecţie HIV avansată, care nu prezintă cavitaţie la radiografie iniţială şi care au frotiuri negative de spută în luna 2, este un regim constând din izoniazidă şi rifapentină administrat o dată pe săptămână. (Braţul E) În acest braţ, dacă cultura de 2 luni devine pozitivă, tratamentul se prelungeşte cu încă 3 luni pentru un total de 9 luni (linie întreruptă). La pacienţii cu infecţie HIV avansată (număr de CD4 mai mic de 100 celule/pl), faza de continuare trebuie să urmeze aceleaşi recomandări ca mai sus, cu excepţia faptului că administrarea medicamentului trebuie să fie zilnic sau de trei ori pe săptămână. Din cauza lipsei de eficacitate, pacienţii cu HIV avansat nu ar trebui să li se administreze medicamentul de două ori pe săptămână sau regimul de izoniazidă-rifapentină o dată pe săptămână. *EMB poate fi întreruptă atunci când rezultatele testelor de sensibilitate la medicamente indică nicio rezistenţă la medicamente. +PZA poate fi întrerupt după ce a fost luat timp de 2 luni (56 doze). TRPT nu trebuie utilizat la pacienţii infectaţi cu HIV cu tuberculoză sau la pacienţii cu tuberculoză extrapulmonară. §Terapia trebuie extinsă la 9 luni dacă cultura de 2 luni este pozitivă. CXR, radiografie toracică; EMB, etambutol; INH, izoniazidă; PZA, pirazinamidă; RIF, rifampină; RPT, rifapentină. (Modificat din Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al, pentru Societatea Americană Toracică/Centre pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor/Societatea Americii de Boli Infecţioase: Tratamentul tuberculozei. Am J Respir Crit Care Med 167:603-662, 2003.)

boală, tuberculoză diseminată şi extrapulmonară, un interval scurt între începerea tratamentelor antituberculoase şi antiretrovirale şi un răspuns la terapia antiretrovială reflectată de o încărcare virală scăzută.

Rezistența la medicamente

Cel de-al patrulea proiect global de supraveghere a rezistenței la medicamente, realizat între 2002 și 2007 de OMS și Uniunea Internațională împotriva tuberculozei și a bolilor pulmonare, a inclus peste 90.000 de pacienți din 81 de țări, reprezentând 35% din noile cazuri de frotiu pozitiv notificate la nivel mondial339. 17% din cazurile noi au rezistență la cel puțin un medicament antituberculos și 2,9% au MDR (rezistență la cel puțin izoniazidă și rifampină). Conform celor mai recente estimări ale OMS, în 2012 au fost identificate aproximativ 450.000 de cazuri noi de tuberculoză MDR la nivel mondial. Această estimare include 3,6% din toți pacienții noi, care nu au fost tratați niciodată și 20,2% din toți pacienții tratați anterior.2 Raportul de supraveghere a rezistenței la medicamente a găsit zone ale lumii în

care rate de MDR sunt cu adevărat alarmante, cum ar fi Baku, Azerbaidjan, unde 56,3% din cazurile noi au fost rezistente la orice medicament și 22,3% au fost MDR, o agravare considerabilă față de raportul anterior.339

În 2006, tuberculoza XDR – definită ca tuberculoză cauzată de M. tuberculosis care nu este doar MDR, ci și rezistentă la oricare dintre fluorochinolone și la cel puțin unul dintre cele trei medicamente injectabile de linia a doua (amikacină, capreomicina sau kanamicina) – a fost identificată și recunoscută rapid ca o amenințare gravă pentru sănătatea publică la nivel mondial. tuberculoză în toate regiunile lumii, țările din fosta Uniune Sovietică raportând până la 24% tuberculoză XDR printre cazurile MDR.2 Cei mai puternici doi factori de risc pentru tuberculoza XDR sunt eșecul unui regim de tratament pentru tuberculoză care conține medicamente de linia a doua, inclusiv un agent injectabil și o fluorochinolonă, și contactul strâns cu o persoană cu un tratament XDR documentat, inclusiv un tratament XDR pentru tuberculoză. a eșuat sau a eșuat.

Rezistența la medicamente este în mare măsură creată de om; o consecință a regimurilor suboptime și a întreruperilor de tratament.341 Erorile clinice care duc în mod obișnuit la apariția rezistenței la medicamente includ eșecul de a oferi suport eficient la tratament și asigurarea aderenței; regimuri medicamentoase inadecvate; adăugarea unui singur medicament nou la un regim eșuat; și nerecunoașterea rezistenței existente la medicamente. În plus, afecțiunile comorbide asociate cu niveluri serice reduse de medicamente antituberculoase (de exemplu, malabsorbție, diaree de tranzit rapid, utilizarea agenților antifungici) și întreruperile cauzate de reacții adverse la medicamente pot duce, de asemenea, la dobândirea rezistenței la medicamente.342 O sursă potențială suplimentară de rezistență la medicamente sunt medicamentele substandard, care pot exista din cauza fabricării sau depozitării necorespunzătoare334.

Transmiterea tulpinilor de M. tuberculosis rezistente la medicamente a fost bine descrisă în instituțiile de îngrijire medicală, în mediul congregat și în populațiile susceptibile, în special în persoanele infectate cu HIV.

Cel mai puternic factor asociat cu rezistenţa la medicamente este tratamentul antituberculos anterior.339 La pacienţii trataţi anterior, şansele oricărei rezistenţe sunt de cel puţin 4 ori mai mari, iar cea a MDR de cel puţin 10 ori mai mare decât la pacienţii noi (netrataţi). rifampicina a fost utilizată pe tot parcursul tratamentului. Persoanele care sunt în contact strâns cu pacienţii confirmaţi de tuberculoză MDR, în special copiii şi persoanele infectate cu HIV, prezintă, de asemenea, un risc ridicat de a fi infectate cu tulpini MDR. În unele locuri închise, deţinuţii, persoanele care stau în adăposturi pentru persoane fără adăpost şi anumite categorii de imigranţi şi migranţi prezintă un risc crescut de tuberculoză MDR. Aceşti factori sunt rezumaţi şi prezentaţi în ordinea descrescătoare a nivelului de risc în Tabelul 35-3.

Având în vedere importanţa rezistenţei la medicamente, atât pentru individ, cât şi pentru comunitate, toţi pacienţii pentru care se iniţiază tratamentul ar trebui evaluaţi pentru riscul de a avea tuberculoză cauzată de organisme rezistente la medicamente. Evaluarea ar trebui să se bazeze pe istoricul tratamentului anterior, pe expunerea la un posibil caz sursă cu organisme rezistente la medicamente şi pe prevalenţa comunităţii a rezistenţei la medicamente (dacă este cunoscută). Ori de câte ori este posibil, evaluarea ar trebui să includă, de asemenea, antecedentele de utilizare a fluorochinolonei în perioada anterioară diagnosticului de tuberculoză, deoarece monoterapia cu fluorochinolone timp de 10 zile creşte incidenţa M. tuberculosis rezistentă la fluorochinolone. disponibile) ar trebui efectuate. În plus, pacienţii care rămân pozitivi pentru cultura sputei la terminarea a 3 luni de tratament, pacienţii la care tratamentul a eşuat şi pacienţii care au fost pierduti din urmărire sau care au recidivat după una sau mai multe cure de tratament, trebuie întotdeauna evaluaţi pentru rezistenţa la medicamente.

Din cauza dificultăţilor în proiectarea studiilor randomizate controlate de tratament pentru tuberculoza MDR/XDR folosind regimuri multimedicamente, nu a fost efectuat niciunul pentru a evalua abordările de tratament disponibile în prezent. În absenţa datelor din studiile clinice, recomandările actuale pentru tratarea tuberculozei MDR/XDR se bazează pe studii observaţionale, principii microbiologice şi terapeutice generale, extrapolări din dovezile disponibile din proiectele pilot de tratare a tuberculozei MDR şi opiniile experţilor.351-362.

Îndrumări mai sistematice au fost obţinute dintr-o meta-analiză individuală a pacientului efectuată cu atenţie, care a examinat rezultatele tratamentului pentru tuberculoza MDR şi a concluzionat că succesul tratamentului, în comparaţie cu eşecul/recăderea sau decesul, a fost asociat cu utilizarea fluorochinolonelor de generaţie ulterioară, precum şi a ofloxacinei, etionamidei sau protionamidei, utilizarea a patru sau mai multe medicamente eficiente în faza iniţială sau mai probabile eficiente în trei medicamente. faza de continuare.363 În plus, nu este surprinzător, rezultatele la pacienţii cu tuberculoză XDR sunt mai rele atunci când a existat rezistenţă la medicamente suplimentare dincolo de cele care cuprind definiţia XDR.364

Pe baza informaţiilor disponibile, există trei opţiuni de tratament pentru tuberculoza MDR/XDR: regimuri standardizate, empirice şi individualizate. Abordarea depinde de

existența unui istoric precis al tratamentului anterior, de rezultate fiabile ale testării de sensibilitate la medicamente pentru pacienți individuali și/sau de date privind populația privind modelele de rezistență predominante. În general, în zonele în care sensibilitatea la medicamente este disponibilă pe scară largă, se utilizează regimuri de tratament individualizate.

Recomandările globale actuale sunt ca pacienții cu tuberculoză MDR confirmată să fie tratați cu un regim constând într-o fază intensivă de 6 până la 8 luni care să conțină cel puțin cinci medicamente: pirazinamidă și patru medicamente la care organismele sunt cunoscute sau presupuse a fi susceptibile, inclusiv un agent injectabil. Faza de continuare ar trebui să conțină cel puțin trei medicamente la care organismele sunt cunoscute sau presupuse a fi susceptibile. Durata totală a tratamentului trebuie să fie de cel puțin 18 până la 24 de luni după conversia culturii.351 Măsurile centrate pe pacient, inclusiv observarea tratamentului, sunt necesare pentru a asigura aderența. Trebuie să se consulte un specialist cu experiență în tratamentul pacienților cu tuberculoză MDR/XDR.

Pe baza activității, eficacității, căii de administrare, toleranței, disponibilității și costurilor, medicamentele antituberculoase pot fi clasificate în cinci grupe.357 Grupa 1 este formată din medicamente de primă linie: izoniazidă, rifampină, etambutol, pirazinamidă și rifabutină. Oricare dintre aceste medicamente ar trebui utilizat dacă se crede că susceptibilitatea rămâne. Un singur medicament trebuie selectat din grupa 2 (agenți injectabili - kanamicina, amikacină, capreomicină, streptomicina) și din grupa 3 (fluorochinolone) din cauza rezistenței încrucișate totale sau parțiale documentate și a toxicităților similare din cadrul grupurilor. Grupul 4 este alcătuit din agenți orali mai puțin puternici: etionamidă, protionamidă, cicloserina, terizidonă și acid p-aminosalicilic. Grupa 5 este compusă din medicamente pentru care acțiunea antituberculoasă nu a fost documentată în studiile clinice (cu excepția tiacetazonei): clofazimină, linezolid, amoxicilină/clavulanat, tioacetazonă, imipenem/cilastatină, izoniazidă în doze mari și claritromicină. Un medicament care a fost utilizat într-un regim eșuat nu trebuie să fie niciodată numărat în totalul de patru medicamente pentru retratare, chiar dacă susceptibilitatea este demonstrată în laborator. Dozele și efectele adverse ale medicamentelor de linia a doua sunt descrise în detaliu în recomandările ATS/CDC/IDSA pentru tratamentul tuberculozei.299

Au fost introduse două noi medicamente de linia a doua, delamanid și bedaquilina, deși, în momentul scrierii acestui articol, numai bedaquilina a fost aprobată de Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente.365-368 Având în vedere puține date care descriu rezultatele și evenimentele adverse, OMS recomandă ca bedaquilina să fie adăugată la un regim recomandat de OMS la pacienții adulți cu MDR tuberculis pulmonar cauzat de MDR tuberculis. Recomandările specifică, de asemenea, condiții destul de rigide în care medicamentul ar trebui să fie utilizat. Astfel, consimțământul informat trebuie obținut de la pacient și ar trebui să existe o monitorizare atentă pentru efectele adverse ale medicamentului.

Regimurile de tratament empirice sunt utilizate în mod obişnuit în timp ce rezultatele sensibilităţii la medicamente sunt în aşteptare. Regimurile empirice sunt insistent recomandate pentru a evita deteriorarea clinică şi pentru a preveni transmiterea tulpinilor MDR de M. tuberculosis la contacte, în aşteptarea rezultatelor sensibilităţii la medicamente. Odată ce rezultatele susceptibilităţilor medicamentoase sunt cunoscute, se poate începe un regim individualizat. Regimurile de tratament individualizate (bazate pe profilurile de susceptibilitate şi istoricul de medicamente ale pacienţilor individuali, sau pe modelele locale de utilizare a medicamentelor) au avantajul de a evita medicamentele toxice şi costisitoare la care tulpina MDR este rezistentă. Cu toate acestea, o abordare individualizată necesită acces la o capacitate umană, financiară şi tehnică substanţială (de laborator). Testele de sensibilitate la medicamente pentru medicamentele de linia a doua sunt notoriu dificil de efectuat, în mare parte din cauza instabilităţii medicamentului şi a faptului că concentraţiile critice pentru definirea rezistenţei la medicamente sunt apropiate de concentraţia inhibitorie minimă (MIC) a medicamentelor individuale.369

Un regim standardizat cu durată mai scurtă utilizat în Bangladesh a fost descris cu rezultate bune raportate într-un mic studiu observaţional.370 Deşi promiţător, în acest moment nu există dovezi suficiente pentru a recomanda utilizarea acestui regim pentru tratarea tuberculozei MDR. Este în curs de desfăşurare un studiu clinic care ar trebui să ofere informaţii noi substanţiale pe care să se bazeze recomandările. Sfatul actual de la OMS este că un regim scurt pentru tuberculoza MDR ar trebui utilizat numai în condiţii de cercetare.371

Rezultatele tratamentului pentru pacienţii cu tuberculoză MDR sau XDR au fost evaluate în două revizuiri sistematice. În revizuirea efectuată de Johnson şi colegii372, se estimează că 62% dintre pacienţi au avut rezultate de succes, 13% au rămas nerespectaţi şi 11% au murit. Factorii asociaţi cu un rezultat mai rău au inclus sexul masculin, abuzul de alcool, pozitivitatea frotiului la diagnostic, rezistenţa la fluorochinolone şi un model de rezistenţă XDR. Factorii asociaţi cu rezultatul de succes au fost intervenţia chirurgicală, lipsa tratamentului anterior şi includerea unei fluorochinolone în regim (atunci când izolatul este susceptibil).

Orenstein şi asociaţii373 au remarcat că studiile care combină atât o durată de tratament de cel puţin 18 luni, cât şi un tratament observat direct, au avut un succes estimat semnificativ mai mare — 69%, în comparaţie cu alte studii privind rezultatele tratamentului în care succesul estimat a fost de 58%. Mai mult, regimurile individualizate au avut un succes estimat de 64%, comparativ cu regimurile standardizate în care succesul estimat a fost de 54%, deşi diferenţa nu a fost semnificativă statistic.

Experienţa mai limitată cu tratamentul tuberculozei XDR sugerează un rezultat substanţial mai rău. Într-o metaanaliză a rezultatelor la 560 de pacienţi, Jacobson şi colegii374 au raportat un rezultat de succes în aproximativ 44%. Analiza lor a sugerat, de asemenea, că utilizarea unei fluorochinolone de generaţie ulterioară a fost asociată cu un rezultat mai bun. Suport substanţial pentru tratament este de obicei necesar pentru a permite pacienţilor să finalizeze un regim de linia a doua. Tratamentul tuberculozei MDR/XDR este o

intervenţie de sănătate complexă: se recomandă consultarea unui specialist cu experienţă în managementul acestor pacienţi. Adesea, medicamentele de linia a doua reprezintă ultima speranţă pentru pacienţii cu tuberculoză rezistentă la medicamente şi este esenţial ca un astfel de tratament să fie conceput pentru o eficacitate maximă cu participarea activă a pacientului pentru a depăşi provocările cu care se confruntă atât furnizorul, cât şi pacientul cu tuberculoză MDR/XDR.375

De mare îngrijorare, tuberculoza cauzată de organisme rezistente la toate medicamentele testate a fost descrisă în India, dar probabil că există şi în altă parte.376,377 Cu toate acestea, din cauza incertitudinilor legate de legătura dintre rezultatele testelor de sensibilitate la medicamente de linia a doua şi rezultatele pacientului, nu este clar că nu există opţiuni de tratament. Cu toate acestea, cel puţin în acest moment, nu există opţiuni specifice de tratament recomandate pentru astfel de pacienţi şi pot fi necesare îngrijiri simptomatice sau paliative. Deşi numărul de astfel de cazuri este probabil să fie mic, furnizorii trebuie să fie adaptaţi la posibilitatea unor astfel de situaţii şi să fie pregătiţi să ofere un management paliativ adecvat pentru a ameliora suferinţa cauzată de boală.

Tratament în alte grupuri de pacienţi

Copii. Principiile de bază care se aplică în managementul adulţilor cu tuberculoză pulmonară sunt la fel de aplicabile şi la copii. Deşi copiii au fost excluşi din aproape toate studiile clinice de scurtă durată de chimioterapie, există mai multe rapoarte care documentează utilitatea regimurilor de 6 şi 9 luni la copii.378,379 Cea mai frecventă diferenţă între tratarea copiilor şi adulţilor este utilizarea mai limitată a etambutolului. Deoarece copiii tind să aibă forme de tuberculoză care sunt asociate cu populaţii bacilare mai mici, probabilitatea de rezistenţă la medicamente este mai mică. Mai mult, copiii mici, în general, nu pot avea teste de acuitate vizuală efectuate cu acurateţe şi, prin urmare, nu pot fi monitorizaţi pentru toxicitate. Cu toate acestea, dacă se utilizează etambutol, doza trebuie crescută la 20 mg/kg din cauza diferenţelor de farmacocinetică între adulţi şi copii.380 Cel puţin la copiii mai mici, probele de sputa pentru evaluări bacteriologice nu pot fi obţinute de obicei.381 În consecinţă, răspunsul la tratament este evaluat prin criterii clinice şi radiografice. Din acelaşi motiv, susceptibilitatea sau rezistenţa la medicamente trebuie deseori dedusă din modelul cazului sursă presupus sau din datele comunitare, mai degrabă decât să fie determinate în laborator.

Managementul copiilor cu tuberculoză rezistentă la medicamente este deosebit de dificil din cauza lipsei culturii şi testelor de susceptibilitate care să ghideze tratamentul. În consecinţă, există dovezi limitate pentru a ghida tratamentul optim şi urmărirea la copii. Cu toate acestea, principiile şi abordările de bază descrise pentru tuberculoza rezistentă la medicamente, inclusiv tuberculoza MDR şi XDR, se aplică atât la copii, cât şi la adulţi.382

Sarcina şi alăptarea. Tuberculoza activă netratată prezintă un pericol mult mai mare pentru o femeie însărcinată şi pentru fătul ei decât tratamentul pentru boală.383 Prin urmare, femeile însărcinate sau mamele copiilor mici ar trebui să înceapă

tratamentul cu izoniazidă, rifampină şi etambutol. Pirazinamida este inclusă în recomandările pentru tratarea tuberculozei la femeile însărcinate de către OMS, dar nu a fost inclusă în recomandările din Statele Unite din cauza informaţiilor insuficiente despre posibila afectare a fătului. Streptomicina, care interferează cu dezvoltarea urechii şi poate provoca surditate congenitală, este singurul medicament antituberculos documentat că are efecte nocive asupra fătului.384 Acest potenţial este probabil împărtăşit de amikacină, kanamicina şi capreomicina; cu toate acestea, există puţine sau deloc informaţii despre efectele acestor medicamente asupra fătului sau despre pericolele potenţiale ale cicloserinei, etionamidei şi pirazinamidei. Deşi în laptele matern sunt prezente mai multe medicamente antituberculoase, concentraţiile lor şi cantităţile totale care ar putea fi ingerate de un copil care alăptează sunt de aşa natură încât efectele adverse ar fi puţin probabile. Astfel, nu se recomandă modificări ale schemelor de tratament pentru mamele care alăptează.299

Condiţii asociate. Tuberculoza se dezvoltă în mod obişnuit în asociere cu alte afecţiuni, fie pentru că o boală de bază sau tratamentul acesteia modifică răspunsul imun, predispunând astfel la tuberculoză (de exemplu, infecţie cu HIV, boli maligne hematologice sau reticuloendoteliale, boală renală cronică sau diabet zaharat, utilizarea de inhibitori ai factorului de necroză tumorală), fie pentru că aceeaşi condiţie socială şi culturală este comună ca inhibitori ai factorului de necroză tumorală. complicaţii şi alte forme de abuz de substanţe.385-387 Deoarece toate aceste afecţiuni pot afecta răspunsul şi rezultatul tratamentului, deciziile terapeutice trebuie luate în mod individualizat şi, atunci când este posibil, trebuie luate măsuri pentru corectarea imunodepresiei.

La pacienţii cu insuficienţă renală, streptomicina, kanamicina, amikacina şi capreomicina trebuie evitate dacă este posibil sau administrate de două până la trei ori pe săptămână în doza uzuală. Dacă există o afectare severă a funcţiei renale, poate fi necesară reducerea frecvenţei de administrare a etambutol şi pirazinamidă la două până la trei ori pe săptămână.299 Boala hepatică, în special hepatita alcoolică şi ciroza, este frecvent asociată cu tuberculoza. În general, complicaţiile medicamentelor antituberculoase potenţial hepatotoxice nu au fost mai mari la pacienţii cu boală hepatică.388 Totuşi, detectarea oricăror astfel de efecte adverse poate fi dificilă din cauza tulburării preexistente a funcţiei hepatice. Mai mult, un medicament care ar provoca hepatotoxicitate minoră la o persoană cu funcţie hepatică normală ar putea avea consecinţe majore la un pacient cu boală hepatică severă. Opţiunile în tratarea pacienţilor cu boală hepatică severă includ tratamentul fără izoniazidă prin utilizarea rifampicinei, etambutolului şi pirazinamidei timp de 6 luni; tratament fără pirazinamidă pe o durată totală de 9 luni; tratament cu un singur medicament potenţial hepatotoxic, de obicei reţinând rifampină şi adăugând etambutol şi o fluorochinolonă pentru un total de 12 până la 18 luni; sau tratament cu un regim care nu conţine medicamente hepatotoxice, cum ar fi streptomicina, etambutol, o fluorochinolonă şi poate un alt medicament de linia a doua timp de 18 până la 24 de luni.299 La pacienţii cu boală hepatică severă, testarea de rutină a funcţiei hepatice trebuie efectuată la momentul iniţial şi frecvent în timpul tratamentului. În cele din urmă, la pacienţii cu tulburări psihice,

este esenţială supravegherea atentă a tratamentului cu terapia observată direct a tuturor medicamentelor.

Terapia adjuvantă

În prezent, terapiile adjuvante pentru tuberculoza pulmonară includ intervenţia chirurgicală şi tratamentul cu corticosteroizi. Deşi intervenţia chirurgicală a fost odată principalul tratament al tuberculozei pulmonare, de la apariţia chimioterapiei, a fost rareori indicată. Pneumotoraxul artificial, pneumoperitoneul, întreruperea nervului frenic, plombage şi toracoplastia - proceduri menite să colapeze porţiuni ale plămânului şi să închidă cavităţile - au fost intervenţii comune până în anii 1960, dar apoi au devenit învechite de eficacitatea chimioterapiei.389 Rareori, chiar şi acum, pacienţii cu tuberculoză pulmonară sunt trataţi fie cu pneumoperitonă pulmonară, fie cu MDR. toracoplastie.

În prezent, rezecţia chirurgicală este procedura chirurgicală cel mai frecvent efectuată şi poate fi indicată în mai multe situaţii. La pacienţii cu tuberculoză cauzată de organisme MDR sau XDR limitate anatomic în plămân şi care altfel sunt consideraţi candidaţi la intervenţii chirurgicale, rezecţia poate fi o opţiune terapeutică eficientă. O revizuire sistematică şi o meta-analiză au sugerat că rezultatele au fost îmbunătăţite la pacienţii care au suferit o intervenţie chirurgicală în plus faţă de terapia medicală.390 Rezultatul evaluat la 12 luni după procedură a fost estimat ca de succes la 87% dintre pacienţii care au suferit o intervenţie chirurgicală pentru tuberculoza MDR. Mortalitatea de orice cauză a fost de 6%. Rezultatele pentru pacienţii cu tuberculoză XDR au fost estimate la 69% de succes, cu o mortalitate de toate cauzele de 4%. Cu toate acestea, literatura de specialitate este dificil de interpretat din cauza diferenţelor în selectarea cazurilor pentru procedurile chirurgicale, a diferenţelor în procedurile efectuate (care adesea nu sunt menţionate în meta-analize), a variaţiilor în amploarea procesului tuberculos, a regimurilor de medicamente diferite şi, în sfârşit, a faptului că nu au fost efectuate studii clinice controlate (şi ar fi dificil de proiectat).

În mod ideal, înainte de operaţie, populaţia bacilară ar trebui redusă cât mai mult posibil cu medicamente la care organismul este susceptibil. Cu toate acestea, momentul intervenţiei chirurgicale poate fi dificil, deoarece eficacitatea unui regim limitat de medicamente de linia a doua nu poate fi întotdeauna prezisă. Rezecţia poate fi necesară şi din cauza hemoptiziei masive asociate cu tuberculoza actuală sau veche, din cauza leziunii pulmonare reziduale (de exemplu, bronşiectazie) exacerbată de infecţii bacteriene recurente sau din cauza unei fistule bronhopleurale, de obicei, cu un empiem tuberculos. Pe lângă aceste indicaţii terapeutice pentru intervenţii chirurgicale, tuberculoza este uneori diagnosticată prin examinarea unei mase pulmonare sau a unui nodul care a fost rezecat din cauza suspiciunii de malignitate.

În orice situaţie care implică o posibilă intervenţie chirurgicală pulmonară la pacienţii cu sau suspectaţi de tuberculoză, inclusiv rezecţia unui nodul solitar la un pacient cu reacţie tuberculinică pozitivă, este de dorit ca pacientul să fi primit chimioterapie antituberculoză adecvată înainte de operaţie. Acest lucru va minimiza posibilitatea răspândirii tuberculozei în plămâni şi a infecţiei ciotului bronşic şi a empiemului. Durata optimă de timp înainte de

operaţie în care trebuie administrat tratamentul nu este clară, dar în situaţii de urgenţă, cum ar fi hemoptizia masivă, trebuie administrate cel puţin doze unice de medicamente, în timp ce în cazul procedurilor elective, este de dorit să aşteptaţi cel puţin până când frotiul de spută este negativ. Dacă frotiul de spută este negativ pentru început, 2 săptămâni de tratament sunt rezonabile.

Corticosteroizi. Utilizarea corticosteroizilor în tuberculoza pulmonară a fost şi rămâne controversată. Având în vedere efectele binecunoscute ale corticosteroizilor în scăderea răspunsurilor imune mediate de celule, pare contraintuitiv că aceşti agenţi ar putea fi benefici. Cu toate acestea, corticosteroizii, interferând cu răspunsul imun care dăunează ţesutului, pot minimiza efectele adverse ale reacţiei inflamatorii. Din acest motiv, corticosteroizii pot fi benefice în anumite condiţii la pacienţii cu tuberculoză pulmonară care primesc chimioterapie adecvată. Aceste afecţiuni au fost definite printr-un studiu controlat raportat de Johnson şi colegii391, în care toţi pacienţii au fost trataţi cu chimioterapie antituberculoasă eficientă (deşi rifampicina nu era încă disponibilă) şi au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi fie metilprednisolon, fie placebo. Acest studiu a demonstrat că tratamentul cu corticosteroizi a beneficiat cel mai mult pacientului grav bolnav (definit prin concentraţie scăzută de albumină serică, greutate corporală scăzută şi pierdere severă în greutate) care a avut tuberculoză extinsă. Acest beneficiu a fost evidentiat in principal de o crestere a ratei de curatare radiografica; nu a existat niciun efect advers asupra răspunsului bacteriologic. La pacienţii mai puţin grav bolnavi, metilprednisolonul fie nu a avut niciun beneficiu, fie a scăzut efectiv viteza de conversie a sputei. Aceste date sugerează că rolul major al tratamentului cu corticosteroizi este la pacienţii cu tuberculoză severă şi efecte sistemice severe. Deşi nu sunt luaţi în considerare în studiul efectuat de Johnson şi colegii, steroizii pot fi, de asemenea, beneficii la pacienţii cu anomalii marcate ale schimbului de gaze şi insuficienţă respiratorie.392 O revizuire sistematică mai recentă a examinat rezultatele studiilor clinice cu corticosteroizi ca terapie adjuvantă pentru tuberculoza pulmonară şi a ajuns în esenţă la aceleaşi concluzii.393 persuasive, corticosteroizii sunt adesea administraţi în pericardita tuberculoasă.

TUBERCULOZA EXTRAPULMONARĂ

Tuberculoza extrapulmonară prezintă mai mult o problemă diagnostică şi terapeutică decât tuberculoza pulmonară. În parte, aceasta se referă la faptul că este mai puţin comună şi, prin urmare, mai puţin familiară pentru majoritatea clinicienilor.394,395 În plus, tuberculoza extrapulmonară implică locuri relativ inaccesibile şi adesea, din cauza vulnerabilităţii zonelor implicate, daune mult mai mari pot fi cauzate de mai puţini bacili. Combinaţia unui număr mic de bacili în locuri inaccesibile face ca confirmarea bacteriologică a unui diagnostic să fie mai dificilă, iar procedurile invazive sunt frecvent necesare pentru stabilirea unui diagnostic. Pe lângă necesitatea procedurilor de diagnostic invazive, intervenţia chirurgicală poate fi o componentă importantă a managementului.

În 2012, în Statele Unite, 21% dintre cazurile nou raportate de tuberculoză au implicat numai situsuri extrapulmonare şi încă 10% au implicat atât locuri pulmonare, cât şi extrapulmonare.27 Proporţia pacienţilor cu implicare extrapulmonară este mai mare în rândul pacienţilor cu infecţie HIV. Într-un studiu retrospectiv amplu al tuberculozei la pacienţii cu infecţie HIV, aproximativ o treime dintre pacienţi au avut doar locuri de implicare extrapulmonare, o treime au avut atât boală pulmonară, cât şi extrapulmonară şi o treime a avut doar afectare pulmonară.396 Datorită frecvenţei tuberculozei extrapulmonare la pacienţii infectaţi cu HIV, probele de diagnostic de la orice loc suspectat de boală, inclusiv de la pacientul care suferă de boală, ar trebui să fie cultivate cu sânge, sânge şi febră. nu are un loc evident localizat al bolii.

TUBERCULOZA LIMFATICĂ

Tuberculoza limfatică reprezintă aproximativ 42% din cazurile de tuberculoză extrapulmonară din Statele Unite.27 Deşi epidemiologia descriptivă de bază a tuberculozei se aplică tuberculozei limfatice, există câteva diferenţe. Această formă de tuberculoză este mai frecventă la copii decât la adulţi. În plus, tuberculoza limfatică diferă de modelul general prin faptul că apare mai frecvent la femei. De asemenea, pare să fie mai frecventă în rândul asiaticilor şi al insulelor Pacificului decât în rândul albilor şi negrilor. În rândul persoanelor infectate cu HIV, incidenţa limfadenitei tuberculoase creşte pe măsură ce nivelul celulelor T CD4+ scade.397

Limfadenita tuberculoasă se prezintă de obicei ca umflare nedureroasă a unuia sau mai multor ganglioni limfatici. Ganglionii cel mai frecvent implicaţi sunt cei din lanţul cervical posterior sau anterior sau cei din fosa supraclaviculară. Frecvent, procesul este bilateral şi pot fi implicate alte grupuri necontigue de noduri. Cel puţin iniţial, nodurile sunt discrete, iar pielea de deasupra este normală. Cu boala în curs de desfăşurare, ganglionii pot deveni matuşi şi pielea de deasupra se poate inflama. Ruptura nodului poate duce la formarea unui tract sinusal, care poate persista ani de zile. Adenopatia intratoracică poate comprima bronhiile, provocând atelectazie, ducând astfel la infecţie pulmonară şi poate la bronşiectazie. Deşi rară, obstrucţia căilor aeriene superioare poate rezulta din mărirea nodului cervical. Atât revărsatul pleural chilos, cât şi ascita au rezultat din afectarea nodulului intratoracic sau abdominal cu obstrucţia limfatică retroperitoneală sau a ductului toracic. Limfadenita tuberculoasă poate apărea sau agrava, de asemenea, ca o manifestare a IRIS (vezi Fig. 35-12).

Diagnosticul de limfadenopatie tuberculoasă se stabileşte prin biopsie ganglionară sau aspiraţie cu examen histologic, inclusiv colorarea organismelor acido-resistente şi cultura materialului. Frotiurile arată organisme acido-rezistente în aproximativ 25% până la 50% din probele de biopsie, iar M. tuberculosis este izolat în aproximativ 70% din cazurile în care diagnosticul final este considerat a fi tuberculoză.398 Granuloamele cazeante sunt observate în aproape toate probele de biopsie de la pacienţii imunocompetenţi. În stările de imunodeficienţă, granuloamele pot fi slab formate sau absente.399

Rata de răspuns a limfadenitei tuberculoase la regimul standard de 6 luni este mult mai lentă decât cea a tuberculozei pulmonare. Ganglionii se pot mări, pot apărea noi ganglioni şi se pot dezvolta fistule în timpul tratamentului, care în cele din urmă se dovedeşte eficace, dar adevărata recădere bacteriologică după terminarea terapiei este neobişnuită.400

Tratamentul cu corticosteroizi a fost utilizat pentru micşorarea ganglionilor intratoracici şi ameliorarea obstrucţiei bronşice, în primul rând la copii. Într-un studiu controlat, Nemir şi colegii401 au demonstrat că corticosteroizii cresc rata de rezoluţie a modificărilor radiografice considerate a fi datorate îngustării bronşice de către ganglioni limfatici sau leziunilor endobronşice la copiii cu tuberculoză primară. În afară de această indicaţie, nu există un rol clar pentru corticosteroizi în tuberculoza limfatică.

Intervenţia chirurgicală poate fi necesară pentru a stabili un diagnostic de limfadenită tuberculoasă şi, ocazional, incizia şi drenajul chirurgical sunt necesare pentru a preveni drenajul spontan şi formarea fistulelor. Excizia chirurgicală a ganglionilor implicaţi, strict ca adjuvant la chimioterapie, este asociată cu un rezultat poate puţin mai rău decât tratamentul medical cu aspirarea ganglionului sau numai tratamentul medical.402

Diverse alte forme de tuberculoză extrapulmonară, inclusiv genito-urinară, osoasă şi articulară, sistemul nervos central, abdominală şi pericardică sunt discutate în versiunea online a acestui capitol.

TRATAMENTUL INFECŢIEI TUBERCULOASE LATENTE

Observaţiile pe care se bazează tratamentul LTBI au fost făcute în anii 1950. În aceste studii experimentale, s-a constatat că animalele cărora li sa administrat izoniazidă înainte de a fi provocate de M. tuberculosis au avut o frecvenţă mult mai mică a tuberculozei.431 Ulterior, sa constatat că izoniazida administrată copiilor cu tuberculoză primară aproape a eliminat răspândirea extrapulmonară a bolii.432 Aceste rezultate au oferit raţiunea mai multor studii mari ale Serviciului de Sănătate Publică din SUA privind eficacitatea prevenirii tuberculozei. Aceste studii au fost studii clinice dublu-orb, controlate cu placebo, care au implicat aproximativ 70.000 de participanţi care se aflau într-o serie de setari diferite şi care prezentau o varietate de factori de risc diferiţi pentru tuberculoză. Designul şi rezultatele acestor studii sunt descrise în detaliu de către Ferebee.433 Constatările au fost remarcabil de similare în toate grupurile studiate; participanţii cărora li sa administrat izoniazidă au avut o reducere cu aproximativ 80% a incidenţei tuberculozei în timpul anului în care a fost administrat medicamentul, în comparaţie cu cei cărora li sa administrat placebo. Efectul protector a scăzut în anii următori, dar grupurile tratate au prezentat totuşi aproximativ 50% mai puţină tuberculoză decât grupurile de control în fiecare an după anul de medicaţie prin 10 până la 12 ani de observaţie. În general, izoniazida a redus incidenţa tuberculozei cu aproximativ 60%.

Eficacitatea medicamentelor antituberculoase în prevenirea tuberculozei este probabil un rezultat al reducerii populaţiei viabile de bacili sechestraţi în leziuni inactive sau invizibile radiografic în plămâni şi în alte părţi. Cu toate acestea, ocazional, tratamentul poate fi

administrat persoanelor care au fost expuse la tuberculoză, dar nu au TST sau IGRA pozitiv. În această situaţie, se presupune că tratamentul previne apariţia unei infecţii tuberculoase, un exemplu de „profilaxie primară". Cu toate acestea, eficacitatea medicamentelor antituberculoase în prevenirea tuberculozei este limitată la populaţiile cu prevalenţă ridicată: un studiu mare recent efectuat la mineri de aur din Africa de Sud a găsit doar un beneficiu temporar al tratamentului preventiv cu izoniazidă, cel mai probabil din cauza reexpunerii frecvente la tuberculoză după terminarea tratamentului.433a.

INDICAŢII PENTRU TRATAMENT

Recomandările pentru testarea şi tratamentul LTBI reflectă conceptul că numai persoanele care prezintă un risc crescut de tuberculoză ar trebui testate pentru infecţie latentă; astfel, orice persoană care este testată şi se dovedeşte că are un test pozitiv ar trebui luată în considerare pentru tratament.434,435 Cele două categorii largi de persoane la care riscul de tuberculoză este substanţial mai mare decât cel al populaţiei generale a Statelor Unite sunt persoane despre care se cunoaşte sau se presupune că au fost infectate recent cu M. tuberculosis şi persoanele care au afecţiuni clinice care cresc riscul de apariţie a tuberculozei la active care cresc riscul de tuberculoză activă. Grupele specifice în care este indicat tratamentul sunt următoarele (în ordinea gradului descrescător de risc pentru dezvoltarea tuberculozei).

Persoanele cu infecţie HIV

O serie de studii au arătat că ratele de tuberculoză în rândul persoanelor care sunt infectate atât cu M. tuberculosis, cât şi cu HIV sunt extrem de ridicate, variind de la 3% la 10% pe an.436,437 Eficacitatea terapiei preventive în rândul persoanelor cu infecţie HIV a fost examinată într-o revizuire Cochrane care a inclus date până în aprilie 2008.438 o incidenţă mai scăzută a tuberculozei active cu un risc relativ (RR) de 0,68. Beneficiul a fost mai mare la persoanele cu TST pozitiv (RR 0,38) decât la cei care au avut un test negativ (RR 0,89). Eficacitatea a fost similară pentru toate regimurile, indiferent de tipul de medicament, frecvenţa sau durata tratamentului. Cu toate acestea, în comparaţie cu monoterapia cu izoniazidă, regimurile cu mai multe medicamente de scurtă durată au fost mult mai probabil să necesite întreruperea tratamentului din cauza efectelor adverse. Deşi a existat o reducere a mortalităţii cu izoniazidă în monoterapie, nu a existat nicio dovadă că terapia preventivă a redus mortalitatea de toate cauzele.

În prezent, OMS recomandă administrarea de izoniazidă timp de cel puţin 6 luni persoanelor cu infecţie HIV cu risc de tuberculoză, indiferent de rezultatul TST. Unele date sugerează că o durată de tratament de 36 de luni reduce şi mai mult riscul de tuberculoză la persoanele cu infecţie HIV într-o ţară cu incidenţă mare a tuberculozei, poate prin reducerea reinfectării cu M. tuberculosis.43 Cu toate acestea, acest regim nu este recomandat de OMS în acest moment.

De asemenea, deşi există date care arată eficacitatea regimului de izoniazidă-rifapentină cu 12 doze la adulţii cu infecţie cu HIV, acesta nu este încă recomandat de OMS.440 Deşi

terapia antiretrovială are un efect substanţial în reducerea riscului de tuberculoză, există un beneficiu suplimentar din tratamentul preventiv cu izoniazidă197,199.

Contacte apropiate ale cazurilor noi

2% până la 4% dintre persoanele aflate în contact strâns cu o persoană cu tuberculoză infecţioasă dezvoltă tuberculoză în anul după expunere.442-444 La copiii mici şi adolescenţii, riscul este poate de două ori mai mare decât la adulţi. Deoarece rezultatul TST sau IGRA poate fi negativ dacă infecţia este recentă, toţi contactele apropiate trebuie tratate. Cei cu un TST de 5 mm sau mai mult ar trebui să fie consideraţi infectaţi şi ar trebui să primească un curs complet de terapie preventivă. Contactele apropiate care au TST negativ trebuie retestate la 2 până la 3 luni după ce cazul index a încetat să fie infecţios sau după ce contactul a fost întrerupt. Dacă TST în acel moment este mai mic de 5 mm sau dacă IGRA nu s-a convertit, izoniazida poate fi întreruptă; dacă reacţia este de 5 mm sau mai mult sau un IGRA s-a transformat de la negativ sau nedeterminat la pozitiv, medicamentul trebuie continuat pentru un curs complet. Contactele despre care se ştie că sunt infectate cu HIV trebuie tratate chiar dacă rezultatul TST este negativ.434

Persoane cu infecţie recentă

După cum sa discutat în secţiunea care descrie patogeneza tuberculozei, riscul de a dezvolta tuberculoză este cel mai mare în primii 1 până la 2 ani după dobândirea infecţiei. Orice persoană care este documentată că a avut o conversie a TST sau a IGRA de la negativ la pozitiv ar trebui să fie considerată nou infectată şi să primească tratament. O conversie a testului cutanat este definită ca o creştere a mărimii reacţiei de 10 mm sau mai mult într-o perioadă de 2 ani pentru persoanele mai tinere de 35 de ani şi o creştere de 15 mm sau mai mult pentru persoanele mai în vârstă de 35 de ani. Nu există un consens cu privire la modificarea rezultatului IGRA pentru a defini o conversie.

Persoane cu rezultate radiografice stabile în concordanţă cu tuberculoza anterioară

Acest grup include persoane cu antecedente de tuberculoză care nu au primit niciodată chimioterapie sau nu au fost tratate adecvat şi persoane fără antecedente cunoscute de boală. Rata cu care se dezvoltă noi episoade de tuberculoză în aceste grupuri variază de la aproximativ 0,4% până la 3,5% pe an.445-447 Riscul este cel mai scăzut la persoanele cu leziuni mici care au fost stabile pentru o perioadă lungă de timp. La persoanele cu anomalii radiografice, este esenţial ca tuberculoza actuală să fie exclusă printr-o evaluare clinică şi bacteriologică atentă. Deoarece excluderea tuberculozei active ar putea să nu fie fezabilă sau posibilă la iniţierea terapiei, o abordare alternativă este începerea terapiei cu mai multe medicamente: izoniazidă, rifampicină şi pirazinamidă, uneori cu etambutol. Dacă boala este determinată a fi activă de către a

TUBERCULOZA GENITOURINARĂ

Modelul epidemiologic al tuberculozei genito-urinar este paralel cu cel al tuberculozei în general, cu excepţia pacienţilor infectaţi cu HIV. Se crede că patogeneza se datorează

însămânțării rinichilor în momentul infecției inițiale și bacilemiei. Acest mecanism este susținut de constatarea că, printr-un studiu atent, leziunile tuberculoase pot fi găsite în ambii rinichi la 90% dintre pacienții cu tuberculoză renală, chiar dacă boala este evidentă clinic doar într-un singur rinichi.403 Se consideră că implicarea tractului genito-urinar inferior reprezintă răspândirea din rinichi, dar poate reprezenta și răspândirea prin seed hematogen. Leziunile genitale au fost raportate de Medlar și colegii404 la 13% dintre bărbații cu leziuni renale diseminate, 52% dintre cei cu leziuni cazeante și 100% dintre cei cu leziuni cavitare la rinichi. Afectarea genitală fără afectare renală a fost raportată la 11%.

La pacienții cu tuberculoză genito-urinară predomină simptomele locale, iar simptomele sistemice sunt mai puțin frecvente.405,406 Disuria, hematuria și urinarea frecventă sunt frecvente și pot fi observate și durerile de flanc. Cu toate acestea, în general, simptomele sunt subtile și deseori există o distrugere avansată a rinichilor până la stabilirea diagnosticului.407 La femei, afectarea genitală este mai frecventă fără tuberculoză renală decât la bărbați și poate provoca dureri pelvine, neregularități menstruale și infertilitate ca simptome prezente406. implicare, dar pot exista și simptome de prostatită, orhită sau epididimite.405 Un număr substanțial de pacienți cu orice formă de tuberculoză genito-urinară sunt asimptomatici, iar boala este depistată datorită unei evaluări pentru o analiză anormală a urinei. La pacienții cu tuberculoză renală sau genitală, analizele de urină sunt anormale în peste 90%; principalele constatări sunt piurie, hematurie sau piurie și hematurie mixte. Piuria într-o urină acidă fără organisme izolate dintr-o urocultură de rutină ar trebui să determine o evaluare pentru tuberculoză. Ocazional, când există un focar de boală genital izolat sau când un rinichi tuberculos este blocat de o strictură ureterală, analiza urinei poate fi normală, iar culturile pot fi sterile.

Suspiciunea de tuberculoză genito-urinară ar trebui sporită de prezența unor anomalii pe filmul toracic. În majoritatea serii, 50% până la 75% dintre pacienți prezintă anomalii radiografice toracice, deși multe dintre acestea pot fi rezultatul unei tuberculoze anterioare, nu actuale.405,406.

Când se suspectează tuberculoza genito-urinară, cel puțin trei eșantioane de urină de dimineață dimineața devreme trebuie colectate și colorate pentru AFB și cultivate pentru micobacterii. La bărbați, Mycobacterium smegmatis saprofit poate provoca un frotiu pozitiv. Cu toate acestea, în prezența unor anomalii care sugerează tuberculoza, constatarea unui frotiu pozitiv ar trebui interpretată ca confirmând diagnosticul de tuberculoză genito-urinară până când rezultatele culturilor sunt cunoscute. M. tuberculosis este izolat din urină în 80% până la 95% din cazurile de tuberculoză genito-urinară.405,406 Diagnosticul leziunilor genitale izolate necesită de obicei biopsie deoarece diagnosticul diferențial include adesea neoplazia, precum și alte procese infecțioase.

Uroculturile pozitive se pot manifesta în absența oricăror rezultate clinice, de laborator sau radiografice, ceea ce sugerează tuberculoză genito-urinară concomitentă la pacienții cu alte forme de tuberculoză. Bentz și colegii408 au găsit uroculturi pozitive neprevăzute la 21% dintre pacienții cu alte forme extrapulmonare de tuberculoză și la 5% dintre cei cu tuberculoză pulmonară numai.

Tuberculoza renală, cel puţin aşa cum indică o urocultură pozitivă, se poate dezvolta la pacienţii cu infecţie HIV. Într-o serie, uroculturi pozitive au fost găsite în 12 (71%) din 17 culturi prezentate la pacienţi cu tuberculoză şi infecţie HIV avansată, deşi aceasta nu a fost o prelevare sistematică.396.

Există mai multe considerente de tratament pentru tuberculoza genito-urinară, în afară de chimioterapia standard. Nefrectomia, fosta pilon al terapiei pentru tuberculoza renală, acum este rareori indicată; totuşi, la pacienţii care au tuberculoză cauzată de organisme MDR şi care pot tolera îndepărtarea unui rinichi, poate fi indicată nefrectomia. Nefrectomia poate fi indicată şi la pacienţii care au infecţii bacteriene piogene recurente într-un rinichi distrus de tuberculoză, la pacienţii cu durere persistentă şi la cei cu hematurie masivă. Procedurile chirurgicale sau endoscopice pot fi, de asemenea, necesare pentru a corecta stricturile ureterale şi pentru a creşte capacitatea vezicii urinare contractate.

TUBERCULOZA OSSELOR SI ARTICULATILOR

Incidenţa tuberculozei care afectează articulaţiile şi oasele creşte odată cu vârsta şi este la fel de frecventă la bărbaţi şi la femei. În comparaţie cu albii şi negrii, alte grupuri rasiale sunt mai puţin susceptibile de a avea implicare scheletică. Tuberculoza scheletică nu pare să fie mai frecventă la persoanele cu infecţie HIV.

Se presupune că majoritatea tuberculozei osteoarticulare rezultă din reactivarea endogenă a focarelor de infecţie însămânţate în timpul bacilemiei iniţiale, deşi s-a postulat că răspândirea de la ganglionii limfatici paravertebrali ţine cont de localizarea comună a tuberculozei spinale la vertebrele toracice inferioare şi lombare superioare. De asemenea, se postulează că predilecţia ca tuberculoza să se localizeze în metafizele oaselor lungi se datorează aprovizionării cu sânge relativ bogate şi deficitului de celule fagocitare în această porţiune a osului.409 După ce începe în regiunea subcondrală a osului, infecţia se extinde pentru a implica cartilajul, sinoviul şi spaţiul articular. Aceasta produce constatările tipice de eroziune metafizară şi chisturi şi pierderea cartilajului cu îngustarea spaţiului articular. De obicei, la nivelul coloanei vertebrale aceste modificări implică două vertebre adiacente şi discul intervertebral (eFig. 35-1). Poate fi observată o formă „atipică" de spondilită fără semne de implicare a discului şi poate reprezenta mai mult de jumătate dintre pacienţi.410-412 Se pot dezvolta abcese paravertebrale sau alte abcese paraarticulare cu formarea ocazională de tracturi sinusale. Deşi articulaţiile care poartă greutăţi sunt cele mai frecvente locuri pentru tuberculoza scheletică, orice os sau articulaţie poate fi implicată.409 În majoritatea serii de tuberculoză osteoarticulară, tuberculoza coloanei vertebrale (boala Pott) reprezintă 50% până la 70% din cazurile raportate. La adulţi, vertebrele toracice inferioare şi lombare superioare sunt cel mai frecvent implicate, în timp ce la copii coloana toracală superioară este locul cel mai frecvent. Şoldul sau genunchiul este implicat în 15% până la 20% din cazuri, iar umerii, coatele, gleznele, încheieturile şi alte oase sau articulaţii reprezintă, de asemenea, 15% până la 20%. De obicei este implicat un singur os sau articulaţie, dar ocazional procesul poate fi multifocal. Dovezi de tuberculoză pulmonară anterioară sau actuală se găsesc la aproximativ jumătate dintre pacienţii raportaţi şi pot fi implicate şi alte situsuri extrapulmonare.

Primul test de diagnostic efectuat este de obicei o radiografie a zonei implicate. La începutul procesului, singura anomalie observată poate fi umflarea ţesuturilor moi. Tomografia computerizată (CT) şi imagistica prin rezonanţă magnetică a coloanei vertebrale sunt considerabil mai sensibile decât filmele de rutină şi ar trebui obţinute atunci când există un indice ridicat de suspiciune a unui proces infecţios. Scanarea osoasă cu radionuclizi cu tehneţiu-99m poate demonstra implicarea ocultă a scheletului la pacienţii cu radiografii normale. De asemenea, scanarea cu galiu-67 poate defini locuri nebănuite, în special implicarea ţesuturilor moi neobservate pe scanarea osoasă.

Confirmarea diagnosticului se obţine prin aspirarea lichidului articular sau a abceselor periarticulare sau prin biopsie de os sau sinoviu cu evaluare histologică şi microbiologică a materialului obţinut. Coloraţiile acido-rezistente sunt pozitive în 20% până la 25% din probele de lichid articular, iar M. tuberculosis este izolat în aproximativ 60% până la 80% dintre ele.409 Probele de biopsie de sinoviu sau os au un randament mai mare şi permit şi examinarea histologică. Dovada inflamaţiei granulomatoase chiar şi în absenţa dovezilor bacteriologice a diagnosticului este o dovadă suficientă a tuberculozei pentru a începe terapia cu excepţia cazului în care este găsită o altă cauză.

Chimioterapia standard cu o durată de 6 până la 9 luni are mare succes în tuberculoza scheletică, dar intervenţia chirurgicală este ocazional un adjuvant necesar.410 Durata mai lungă a tratamentului a fost sugerată din cauza dificultăţilor de evaluare a răspunsului. Mai multe studii controlate au documentat că chimioterapia efectuată în mare parte pe bază de ambulator este eficientă în vindecarea tuberculozei spinării fără a fi nevoie de imobilizare.411 Rolul decompresiei de urgenţă a măduvei spinării la pacienţii cu boala Pott şi cu constatări neurologice precoce nu este clar şi, dacă paraplegia este deja prezentă, beneficiul intervenţiei chirurgicale este şi mai puţin clar. În plus, nu există o procedură chirurgicală bine definită de alegere. O abordare „tot sau nimic" a fost susţinută de mai mulţi chirurgi,412-414 ceea ce înseamnă că intervenţia chirurgicală nu se efectuează decât la pacienţii cu deteriorare neurologică progresivă care nu răspund la chimioterapie – la care tot osul afectat este îndepărtat şi se efectuează o fuziune spinală anterioară; nu există nici un rol pentru debridarea simplă în afară de diagnostic. Chirurgia poate fi indicată în alte forme de tuberculoză articulară atunci când există o distrugere extinsă a articulaţiei sau a ţesuturilor moi din jur, caz în care pot fi necesare sinovectomia şi fuziunile articulare.

TUBERCULOZA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Meningita este cea mai frecventă formă de tuberculoză a sistemului nervos central; tuberculoamele solitare sau multiple apar mai rar. Tiparul epidemiologic al tuberculozei sistemului nervos central este destul de diferit de cel al tuberculozei pulmonare sau a altor forme de tuberculoză extrapulmonară, prin aceea că incidenţa maximă este la sugari şi copii până la vârsta de 4 ani.

Tuberculoza sistemului nervos central, în special tuberculoamele, pare să se dezvolte cu o frecvenţă mai mare în rândul persoanelor infectate cu HIV. Tuberculoamele sistemului nervos central au fost raportate chiar şi la pacienţii care primesc ceea ce ar trebui să fie

chimioterapie adecvată.415 Deoarece tuberculoamele pot fi imposibil de distins la CT de leziunile de toxoplasmoză, este necesar un diagnostic specific.

Meningita poate rezulta din însămânțarea și proliferarea meningeală directă în timpul unei bacilemii tuberculoase, fie la momentul infecției inițiale, fie la reactivarea unui focar pulmonar vechi, sau poate rezulta și din reactivarea unui focar parameningian vechi cu ruptură în spațiul subarahnoidian. si mielita. Simptomele depind în primul rând de care dintre aceste procese predomină. În cazul meningitei, procesul este localizat în principal la baza creierului.417 Prin urmare, simptomele includ pe cele legate de implicarea nervilor cranieni, pe lângă durerea de cap, scăderea nivelului de conștiență și rigiditatea gâtului. Durata bolii înainte de diagnosticare este variabilă și este legată parțial de prezența sau absența altor locuri de implicare. Într-o serie mare de pacienți, durata medie a bolii a fost de 12 zile.418 În cele mai multe serii, mai mult de 50% dintre pacienții cu meningită prezintă anomalii pe filmul toracic care sunt în concordanță cu un proces tuberculos vechi sau actual, adesea tuberculoză miliară. La autopsie, boala diseminată este găsită la un procent mare de pacienți cu meningită. La pacienții cu meningită tuberculoasă, culturile de spută au fost pozitive în 40% până la 50%; astfel, un număr substanțial de pacienți prezintă simptome pulmonare și sistemice în plus față de cele care se referă la sistemul nervos central. Pacienții la care arterita este manifestarea predominantă a meningitei pot prezenta o varietate de sindroame ischemice focale ale sistemului nervos central în plus față de simptomele deja descrise.

În meningita tuberculoasă, puncția lombară prezintă de obicei presiune de deschidere crescută, iar lichidul cefalorahidian (LCR) conține de obicei între 100 și 1000 celule/ph.394,418 La aproximativ 65% până la 75% dintre pacienți predomină limfocitele, în timp ce leucocitele polimorfonucleare predomină în restul cursului precoce. Concentrația proteinei LCR este crescută la aproape toți pacienții. Concentrațiile de proteine foarte mari (>3300 mg/dL) au fost asociate cu un prognostic prost; concentrația de glucoză în LCR este de obicei scăzută, dar nu la fel de scăzută ca cea întâlnită adesea în meningita bacteriană piogenă.418 Organismele acido-resistente sunt observate pe frotiurile de LCR la doar 10% până la 20% dintre pacienți, iar rata pozitivității culturii variază de la 25% la 80%, dar este în general într-un număr substanțial de pacienți cu tuberculis. este izolat din alte surse, ceea ce, în prezența unor constatări compatibile cu LCR, este suficient pentru a diagnostica meningita tuberculoasă. Având în vedere severitatea meningitei tuberculoase, un diagnostic prezumtiv justifică tratamentul empiric dacă nu se poate stabili cu promptitudine un alt diagnostic. Din cauza dificultății de stabilire a diagnosticului de meningită tuberculoasă prin metode bacteriologice, Thwaites și asociații418 au dezvoltat și validat un sistem de punctare clinică prin care meningita tuberculoasă ar putea fi separată de meningita bacteriană piogenă. Vârsta mai tânără (<36 ani), numărul mai scăzut de leucocite periferice (<15.000/mm3), durata mai lungă a bolii (>6 zile), numărul mai scăzut de globule albe din LCR (<900/ph) și procentul mai mic (<75%) de neutrofile în LCR au fost asociate cu o probabilitate mai mare de etiologie tuberculoasă.

O metaanaliză a 14 studii de teste de amplificare a acidului nucleic pentru diagnosticul de meningită tuberculoasă a constatat o sensibilitate combinată de 56% şi o specificitate de 98%.309 Astfel, atunci când un test de amplificare a acidului nucleic este pozitiv, se poate presupune că etiologia este tuberculoasă, dar un rezultat negativ nu exclude diagnosticul.

Dacă nu există indicatori epidemiologici ai unei posibile rezistenţe, un regim de tratament cu izoniazidă, rifampină, pirazinamidă şi etambutol ar trebui să fie eficient. Durata recomandată a fazei de continuare este de cel puţin 7 luni, pentru o durată totală de tratament de 9 până la 12 luni, deşi nu există studii clinice care să servească la definirea duratei optime a tratamentului.

Tratamentul cu corticosteroizi are un efect benefic la pacienţii cu meningită tuberculoasă şi edem cerebral315 şi scade frecvenţa sechelelor adverse la copiii cu boală mai puţin avansată.419 Având în vedere prognosticul prost al meningitei tuberculoase, datele destul de bune susţin utilizarea corticosteroizilor în formele mai severe ale bolii şi lipsa informaţiilor avansate, în special la pacienţii cu tratament cu corticosteroizi, în special la pacienţii cu corticosteroizi. se recomandă tuturor pacienţilor315 la o doză de 12-16 mg/zi timp de 3 săptămâni, apoi scăzută treptat în următoarele 3 săptămâni. Chiar şi cu chimioterapie eficientă şi corticosteroizi, totuşi, atât rata mortalităţii, cât şi rata anomaliilor neurologice reziduale din meningita tuberculoasă rămân ridicate.

Cealaltă formă majoră de tuberculoză a sistemului nervos central, tuberculomul, prezintă un tablou clinic mai subtil decât meningita tuberculoasă.420 Prezentarea obişnuită este aceea a unei leziuni focale cu creştere lentă, deşi câţiva pacienţi au crescut presiunea intracraniană şi nu au observat focale. LCR este de obicei normal, iar diagnosticul se stabileşte prin scanare CT sau imagistică prin rezonanţă magnetică şi rezecţia ulterioară, biopsia sau aspiraţia oricărei leziuni care intensifică inelul. Răspunsul la chimioterapia antituberculoasă este bun, iar corticosteroizii sunt indicaţi numai dacă există o creştere a presiunii intracraniene.

TUBERCULOZA ABDOMINALA

Tuberculoza poate implica orice organ intraabdominal şi peritoneu. Distribuţia pe vârstă a tuberculozei abdominale arată o incidenţă mai mare la adulţii tineri şi un al doilea vârf la persoanele în vârstă. Bărbaţii şi femeile au incidenţe similare. Abdomenul este un loc comun al bolii la persoanele infectate cu HIV.

Tuberculoza abdominală rezultă probabil din însămânţarea în momentul infecţiei iniţiale şi apoi fie din progresia directă, fie tardivă către boala clinică. Peritonita poate fi cauzată şi de ruperea ganglionilor limfatici tuberculoşi din abdomen, iar tuberculoza intestinală poate rezulta din implantarea directă în intestin a bacililor tuberculoşi ingeraţi. Înainte de apariţia chimioterapiei, enterita tuberculoasă era frecventă la pacienţii cu tuberculoză pulmonară avansată, probabil fiind cauzată de bacilii înghiţiţi din plămâni. Într-un studiu prospectiv realizat între 1924 şi 1949, anomalii intestinale compatibile cu enterita tuberculoasă au fost

găsite prin radiografie cu contrast la 1%, 4,5% şi, respectiv, 24,7% dintre pacienţii cu tuberculoză pulmonară minimă, moderat avansată şi, respectiv, mult avansată.421

Manifestările clinice ale tuberculozei abdominale depind de zonele de implicare. În intestin însuşi, tuberculoza poate fi în orice locaţie de la gură la anus, deşi leziunile proximale de ileonul terminal sunt neobişnuite. Cele mai frecvente locuri de afectare sunt ileonul terminal şi cecumul; alte porţiuni ale colonului şi rectului sunt implicate mai rar.422 În ileonul terminal sau cecum, cele mai frecvente manifestări sunt durerea (care poate duce la un diagnostic greşit de apendicită) şi obstrucţia intestinală. Se poate observa o masă palpabilă care, împreună cu aspectul radiografic, poate fi uşor confundată cu un carcinom. Leziunile rectale se prezintă de obicei sub formă de fisuri anale sau fistule sau abcese perirectale. Pe lângă carcinom, diagnosticul diferenţial al acestor constatări include boala inflamatorie intestinală. Din cauza îngrijorării cu privire la carcinom, diagnosticul se face adesea prin intervenţie chirurgicală.423

Peritonita tuberculoasă provoacă în mod obişnuit durere ca manifestare de prezentare, adesea însoţită de umflare abdominală. Febra, pierderea în greutate şi anorexia sunt, de asemenea, frecvente. Tuberculoza pulmonară activă este mai puţin frecventă la pacienţii cu peritonită tuberculoasă. Deoarece procesul coexistă frecvent cu alte tulburări, în special cu ciroza cu ascită, simptomele tuberculozei pot fi ascunse. Combinaţia dintre febră şi sensibilitate abdominală la o persoană cu ascită ar trebui să determine întotdeauna o evaluare pentru infecţia intraabdominală şi trebuie efectuată paracenteză. Lichidul ascitic în peritonita tuberculoasă este exudativ şi conţine între 50 şi 10.000 de leucocite pe microlitru, dintre care majoritatea sunt limfocite, deşi ocazional predomină leucocitele polimorfonucleare.424 Organismele acido-resistente sunt rareori observate pe frotiurile lichidului, deşi volumul culturilor creşte cu aproximativ 50%, numai dacă volumul culturilor creşte aproximativ 50%, fluidul este supus culturii. Din cauza producţiei în general scăzute din cultura lichidului, biopsia laparoscopică este adesea necesară pentru a confirma diagnosticul.

Chimioterapia standard este eficientă în tuberculoza abdominală. Corticosteroizii au fost susţinuţi în peritonita tuberculoasă pentru a reduce riscul de aderenţe care cauzează obstrucţii intestinale, dar această recomandare este controversată din cauza frecvenţei scăzute a obstrucţiei. După cum sa discutat anterior, intervenţia chirurgicală este adesea necesară pentru a stabili un diagnostic şi, în plus, poate fi necesară pentru a ameliora obstrucţia intestinală.

TUBERCULOZA PERICARDICA

Epidemiologia descriptivă a tuberculozei pericardice nu este bine definită, dar în general tinde să afecteze persoanele în vârstă, în special pe non-albi şi bărbaţi. Pericardul poate deveni implicat în timpul bacilemiei iniţiale, cu progresie timpurie către boală evidentă clinic sau recrudescenţă după o perioadă de repaus. Însămânţarea hematogenă poate fi prezentă şi în cursul reactivării endogene. Alternativ, poate exista extinderea directă a unui focar adiacent de boală din parenchimul pulmonar, pleura sau ganglionii limfatici

traheobronşici în pericard. La fel ca pleura, pericardul este o suprafaţă seroasă capabilă să emane cantităţi mari de lichid ca răspuns la inflamaţie. După cum se presupune că se întâmplă în pleurita tuberculoasă cu revărsat, este probabil ca hipersensibilitatea să joace un rol în producerea răspunsului inflamator intens şi a revărsării abundente în pericard. Acest lucru ar explica infrecvenţa relativă a izolării bacililor tuberculoşi din lichidul pericardic, natura nepurulentă a lichidului şi, în general, răspunsul prompt la chimioterapia antituberculoasă în majoritatea cazurilor. În schimb, ruptura unui ganglion limfatic cazeos în pericard poate provoca contaminarea cu un număr mult mai mare de organisme; un răspuns inflamator mai mare cu lichid mai gros, mai purulent; şi o probabilitate mai mare de efecte hemodinamice precoce sau târzie.

Cea mai frecventă formă sau stadiu de pericardită tuberculoasă se caracterizează prin revărsat pericardic cu îngroşare pericardică mică sau afectare epicardică. Deoarece în majoritatea cazurilor lichidul se acumulează lent, pericardul se poate extinde pentru a găzdui volume mari (2 până la 4 L) cu un compromis hemodinamic aparent mic. Simptomele de origine cardiopulmonară tind să se manifeste mai târziu şi includ tuse, dispnee, ortopnee, umflarea gleznelor şi durere în piept. Durerea toracică poate imita ocazional angina, dar de obicei este descrisă ca fiind surdă, dureroasă şi adesea afectată de poziţie şi inspiraţie.

Lichidul în sine este de obicei serosanguin sau ocazional extrem de sângeros, este exudativ şi are un număr de globule albe variind de la 500 la 50.000 celule/pL, cu o medie de 5000 până la 7000 celule/pL.425 Celulele sunt predominant mononucleare, deşi ocazional polimorfonucleare sunt leuconucleare. Bacilii tuberculoşi au fost identificaţi în lichidul pericardic în aproximativ 25% până la 30% din cazuri (frotiul şi cultura combinate).425 Biopsia pericardului cu evaluare atât histologică, cât şi bacteriologică este mult mai probabil să ofere un diagnostic, deşi un model histologic nespecific şi eşecul recuperării organismelor nu exclude o cauză tuberculoasă.

Deşi nu este bine documentat, se pare că, dacă pacientul supravieţuieşte fazei subacute fără tratament, aproape întotdeauna urmează pericardita fibrotică cronică. Înainte de apariţia terapiei antituberculoase, 88% dintr-o serie de pacienţi care au avut pericardită tuberculoasă au dezvoltat semne de constricţie cronică.426 S-a observat, de asemenea, dezvoltarea constricţiei în timpul chimioterapiei antituberculoase, deşi aceasta pare a fi mai puţin frecventă la pacienţii care au avut simptome de mai puţin de 3 luni; este frecventă la pacienţii care prezintă simptome de mai mult de 6 luni.

Reacţia fibrotică progresează până la fuziunea completă a pericardului visceral şi parietal şi învelirea inimii într-o cicatrice rigidă care devine adesea calcifiată. Afectarea circulaţiei coronariene este frecventă. În acest moment, modelul histologic este de obicei nespecific; astfel, confirmarea unei etiologii tuberculoase este rară.

Diagnosticul definitiv al pericarditei tuberculoase necesită identificarea bacililor tuberculoşi în lichidul sau ţesutul pericardic. Deşi nu este concludentă, demonstrarea granulomatelor cu caseting în pericard şi circumstanţele clinice consistente oferă dovezi convingătoare ale

unei etiologie tuberculoase. Dovezi mai puţin concludente, dar totuşi persuasive, este descoperirea unei alte forme de tuberculoză la un pacient cu pericardită de cauză nedeterminată. Aproximativ 25% până la 50% dintre pacienţii cu pericardită tuberculoasă au dovezi de implicare a altor organe, în special pleurită, în momentul diagnosticării pericarditei.427 Dovada mai puţin directă şi mai circumstanţială a unei etiologii tuberculoase este combinaţia dintre o reacţie pozitivă TST sau IGRA cu putere intermediară şi o cauză nedovedită a pericarditei.

Datorită naturii potenţial ameninţătoare de viaţă a tuberculozei pericardice, tratamentul cu agenţi antituberculoşi trebuie instituit imediat după ce diagnosticul este pus sau suspectat puternic. Se pare că probabilitatea de constricţie este mai mare la pacienţii care au avut simptome mai mult timp; astfel, terapia precoce poate reduce incidenţa acestei complicaţii. Mai multe studii au sugerat că corticosteroizii au un efect benefic atât în tratarea pericarditei tuberculoase cu efuziune, cât şi în pericardita constrictivă.428-430 Cu toate acestea, o meta-analiză a studiilor care examinează efectele corticosteroizilor în pericardita tuberculoasă a concluzionat că, deşi steroizii ar putea avea un efect important, studiile au fost prea mici, cu tuberculoză, pentru a fi dovedite. pericardite care primesc terapie antituberculoză adecvată şi care nu au contraindicaţii majore ar trebui să primească corticosteroizi. Regimul optim nu este cunoscut, dar regimul recomandat este de prednison, 60 mg/zi timp de 4 săptămâni, urmat de 30 mg/zi timp de 4 săptămâni, 15 mg/zi timp de 2 săptămâni şi 5 mg/zi timp de 1 săptămână. se poate asigura chimioterapia.

În cazul compromisului hemodinamic, este necesară pericardiectomia. Deşi pericardiocenteza îmbunătăţeşte în general starea circulatorie, ameliorarea este de obicei temporară. Ferestrele pericardice cu drenaj în spaţiul pleural stâng oferă, în general, doar o uşurare temporară. Criteriile de selectare a pacienţilor pentru pericardiectomie nu sunt clare, în afară de acei pacienţi care au compromis hemodinamic refractar.

cultura pozitiva sau prin ameliorare radiografica, terapia trebuie continuata timp de 6 luni. Dacă nu există nicio sugestie de boală activă, terapia poate fi oprită după 4 luni, iar cursul tratamentului va fi suficient în scopuri preventive.434

Persoanele cu alte afecţiuni care măresc

Risc de tuberculoză

Deşi riscul de tuberculoză nu este întotdeauna cuantificabil, există suficiente dovezi pentru a justifica terapia preventivă în anumite situaţii: terapie prelungită cu corticosteroizi (de obicei 15 până la 20 mg sau mai mult de prednison zilnic, sau echivalentul acestuia, timp de mai mult de 2 până la 3 săptămâni); terapie imunosupresoare; malignităţi hematologice sau reticuloendoteliale şi, poate, anumite tumori solide; boală renală în stadiu terminal; afecţiuni clinice asociate cu pierderea rapidă în greutate (inclusiv bypass intestinal pentru obezitate şi aport nutriţional inadecvat); după gastrectomie; şi înainte de tratamentul cu agenţi anti-TNF; silicoza sau pneumoconioza lucrătorilor cărbunelui.434,448 În plus, chiar şi în absenţa oricăruia dintre aceşti factori de risc, persoanele în următoarele circumstanţe

care au valori TST de 10 mm sau mai mult ar trebui luate în considerare pentru terapie preventivă: persoane născute în străinătate din zone cu prevalenţă mare a tuberculozei; populaţii cu venituri mici, defavorizate din punct de vedere medical, inclusiv grupuri rasiale şi etnice cu risc ridicat; rezidenţi ai instituţiilor de îngrijire pe termen lung (de exemplu, instituţii de corecţie şi case de bătrâni); şi alte grupuri care, pe baza modelelor epidemiologice locale, s-au dovedit a avea o incidenţă ridicată a tuberculozei (de exemplu, lucrători migranţi, persoane fără adăpost).434

REGIMURI DE TRATAMENT ACTUALE

Timp de mulţi ani, singurul regim disponibil pentru tratarea infecţiei latente a fost izoniazida administrată timp de 6, 9 sau 12 luni. Ulterior, s-a dovedit a fi eficientă rifampicina administrată în monoterapie timp de 4 luni.434 Mai recent, o combinaţie o dată pe săptămână de izoniazidă şi rifapentină administrată sub observaţie directă pentru 12 doze s-a dovedit a fi neinferioară izoniazidei în monoterapie timp de 9 luni449. observaţie la adulţi fără infecţie HIV.450 Regimul care este susţinut cel mai puternic este izoniazida administrată zilnic timp de 9 luni. S-a dovedit, de asemenea, că un regim de 6 luni produce o protecţie considerabilă şi poate oferi cel mai bun echilibru între cost şi beneficiu. Atât regimul de izoniazidă de 6 luni, cât şi cel de 9 luni pot fi administrate de două ori pe săptămână sub observaţie directă. A doua opţiune este rifampicina administrată zilnic timp de 4 luni, deşi datele de susţinere sunt mai puţin puternice.

Izoniazida se administrează în doză unică zilnică de 300 mg pentru adulţi şi 5 până la 10 mg/kg greutate corporală (până la 300 mg/zi) pentru copii. Medicamentul poate fi administrat şi în doze de 15 mg/kg de două ori pe săptămână, ceea ce poate facilita observarea directă a tratamentului. Durata minimă a tratamentului este de 6 luni; 9 luni de tratament sunt considerate optime. Rifampicina se administrează într-o doză unică de aproximativ 10 mg/kg greutate corporală atât pentru adulţi, cât şi pentru copii, până la o doză zilnică totală de 600 mg. Aceeaşi doză este utilizată atunci când medicamentul este administrat de două ori pe săptămână. Dacă rifabutina este înlocuită cu rifampină, doza este de 5 mg/kg/zi sau 300 mg/zi.

Tratamentul LTBI cu izoniazidă sau rifampină nu trebuie efectuat la persoanele care au boală hepatică activă, instabilă. Boala hepatică cronică stabilă nu este o contraindicaţie, dar astfel de pacienţi merită o atenţie atentă în ceea ce priveşte indicaţiile şi necesită o atenţie deosebită în timpul tratamentului. Alte persoane care ar trebui monitorizate îndeaproape în timpul administrării terapiei preventive includ persoanele peste 35 de ani; cei care iau alte medicamente cu care pot exista interacţiuni (cum ar fi fenitoina, disulfiram sau medicamente antiretrovirale); şi persoanele cu alte tulburări, cum ar fi alcoolismul, diabetul zaharat sau insuficienţa renală, care pot creşte riscul de reacţii adverse, în principal hepatită şi neuropatie periferică.

Sarcina nu este o contraindicaţie pentru izoniazidă; cu toate acestea, având în vedere îngrijorarea cu administrarea electivă a oricărui medicament în timpul sarcinii, este în general prudent să aşteptaţi până după naştere pentru a administra izoniazidă. Excepţiile de

la această abordare generală sunt femeile care au o conversie documentată a TST în timpul sarcinii sau care sunt infectate cu HIV şi au TST pozitiv.

MANAGEMENTUL EXPUNERII LA ORGANISME REZISTENTE LA DROGOMENI

Contactele persoanelor cu tuberculoză rezistentă la medicamente au un risc substanţial de a fi infectate şi de a avea tuberculoză activă.451 Oferirea terapiei preventive pentru persoanele expuse la organisme MDR sau XDR este deosebit de problematică deoarece nu există regimuri cu eficacitate dovedită. Opţiunile disponibile includ doar observarea sau administrarea a două medicamente la care izolatul cazului sursă s-a dovedit a fi susceptibil (de exemplu, un regim de 6 luni de etambutol şi pirazinamidă sau de pirazinamidă şi o fluorochinolonă). Trebuie remarcat faptul că nu există date care să ghideze alegerea unei opţiuni. În astfel de situaţii ar trebui să se solicite consultanţă de specialitate. Indiferent de abordarea aleasă, dacă apar dovezi care sugerează tuberculoza, pacientul trebuie tratat prompt cu un regim multimedicament la care organismul ar fi prezis a fi susceptibil pe baza testului de susceptibilitate a izolatului caz index.

IMUNIZAREA CU BACILĂ CALMETTE-GUERIN

Administrarea vaccinului BCG a fost tehnica de prevenire majoră folosită de mulţi ani în întreaga lume, dar niciun vaccin nu a făcut obiectul unei controverse mai mari.452 BCG este un bacil tuberculos atenuat (Mycobacterium bovis) care a fost creat începând cu 1908 de Calmette şi Guerin în Franţa şi care s-a descoperit că protejează împotriva unei varietăţi de specii de animale tuberculos. A fost folosit pentru prima dată la om în 1921 şi de atunci a devenit cel mai utilizat vaccin din lume: până la 80% dintre sugarii din ţările în curs de dezvoltare primesc imunizări BCG. La copii, s-a demonstrat că BCG previne tuberculoza diseminată şi miliară şi meningita tuberculoasă.453 La adulţi, rezultatele vaccinării BCG sunt mai puţin clare; din opt studii clinice controlate de BCG împotriva tuberculozei pulmonare la adulţi, protecţia a variat de la 0 la 70%.452 Interesant, atunci când două vaccinuri diferite au fost utilizate într-un studiu al Consiliului de Cercetare Medicală din Regatul Unit, dintre care unul a produs doar reactivitate slabă la TST, s-au observat grade egale de protecţie. Dimpotrivă, nu a fost observată nicio protecţie în Trialul South Indian a mai mult de 200.000 de oameni monitorizaţi timp de 15 ani, deşi toţi pacienţii care au dezvoltat tuberculoză au fost convertiţi la pozitivitate pentru TST prin vaccin.454 Nu este clar de ce BCG pare să fie eficient în unele părţi ale lumii şi nu în altele (o constatare care este evidentă şi în protecţia împotriva lepros). În mod clar, mai sunt multe de învăţat despre natura răspunsurilor imune protectoare ale gazdei, factorii genetici ai gazdei, variaţiile în patogenitatea bacililor tuberculi şi rolul expunerii la micobacteriile netuberculoase din mediu care pot oferi rezistenţă sau spori susceptibilitatea.

Există multe variabile care ar putea explica rezultatele discordante. Acestea includ variaţii ale potenţei tulpinilor de BCG utilizate, tehnica de administrare, manipularea vaccinului şi prevalenţa infecţiei cu micobacterii netuberculoase, care pot conferi în sine un anumit grad de protecţie.455 Parţial din cauza acestor factori, acum este general acceptat că BCG nu este un instrument care poate fi utilizat pentru a scădea incidenţa globală a tuberculozei în

populaţie. Cu toate acestea, se pare că BCG reduce probabilitatea formelor mai severe ale bolii la copii şi, având în vedere acest scop, continuă să fie o componentă a recomandărilor de imunizare ale OMS pentru ţările în curs de dezvoltare. Datorită acceptării şi utilizării pe scară largă a BCG şi a beneficiilor sale pentru copiii mici, este puţin probabil ca noile vaccinuri pentru tuberculoză să înlocuiască imediat BCG. În schimb, acestea vor fi probabil utilizate iniţial pentru a stimula răspunsurile după o doză iniţială de BCG, într-un efort de a induce răspunsuri care să protejeze în mod fiabil adulţii împotriva tuberculozei pulmonare.

În Statele Unite, BCG are aplicabilitate limitată. Este recomandat numai persoanelor cu TST-negativ care sunt expuse în mod repetat la pacienţi potenţial infecţioşi care sunt trataţi ineficient. În general, recomandarea este limitată la copii. Ca vaccin viu, BCG nu trebuie administrat persoanelor imunodeprimate, inclusiv celor cu infecţie cu HIV simptomatică, sau femeilor însărcinate.

ABORDAREA PROBLEMELOR ACTUALE

Tuberculoza devine o boală mai complicată la nivel global din cauza apariţiei organismelor MDR şi XDR şi a frecvenţei crescânde a comorbidităţilor, în special infecţia cu HIV, dar şi alţi factori de creştere a riscului, cum ar fi diabetul, insuficienţa renală, medicamentele imunosupresoare şi dependenţa de tutun şi alte substanţe. În mod clar, noi instrumente de diagnostic şi opţiuni terapeutice sunt necesare urgent. În prezent, cele mai utilizate metode de diagnostic în întreaga lume, atât pentru tuberculoza activă (microscopie cu frotiu de spută), cât şi pentru tuberculoza latentă (TST), au fost inventate la sfârşitul secolului al XIX-lea. În mod similar, vaccinul BCG, în ciuda utilizării pe scară largă, nu oferă protecţia necesară. Tratamentul standard de astăzi cu patru medicamente (izoniazidă, rifampină, etambutol şi pirazinamidă) a rămas neschimbat de mai bine de 30 de ani, trebuie luat timp de minim 6 luni şi este insuficient pentru a trata pacienţii cu tuberculoză MDR sau XDR. Deşi există metode noi de diagnostic, toate sunt fie o îmbunătăţire a vechilor tehnici, fie se bazează pe detectarea acizilor nucleici; niciunul nu satisface nevoia urgentă de teste diagnostice la punctul de îngrijire.

Noile medicamente şi mecanisme de reducere a rezistenţei la medicamente noi sunt o necesitate vitală, aşa cum este subliniată de creşterea tuberculozei rezistente la medicamente şi de depistarea cazurilor XDR.456 De asemenea, pe lista nevoilor se află un test pentru detectarea rapidă a rezistenţei la medicamente adecvate pentru utilizarea la punctul de îngrijire. Tehnologia actuală a identificat ţinte de droguri şi a permis testarea de noi compuşi cu metode de screening cu randament ridicat. Mai multe medicamente pentru tuberculoza activă sunt acum testate în studii clinice.456,457 Unele dintre ele sunt candidate pentru medicamente de primă linie care pot reduce timpul de tratament, în timp ce alte medicamente au mai puţine interacţiuni medicamentoase, cu potenţialul beneficiu de a fi utilizate împreună cu medicamentele antiretrovirale. Alte medicamente au ţinte noi. Cu toate acestea, suntem încă departe de a avea un tratament cu adevărat scurt (în prezent termenul de curs scurt este folosit pentru regimul de 6 luni).

Vaccinurile eficiente vor necesita o mai bună înţelegere a răspunsului imun protector la M. tuberculosis şi a patogenezei bolii. Disponibilitatea secvenţelor genomice întregi a mii de izolate clinice de M. tuberculosis şi dovezile recente ale importanţei coevoluției gazdei şi organismului458 ar trebui să ajute la conceperea diferitelor abordări de vaccinare.459 Un studiu clinic recent a demonstrat că un nou vaccin antituberculos numit MVA85A a indus răspunsurile imune aşteptate, dar nu a reuşit să protejeze împotriva vaccinului tuberculos BCG. sugari458a; astfel de rezultate demonstrează din nou că o înţelegere îmbunătăţită a patogenezei tuberculozei şi a imunităţii protectoare sunt necesare pentru a informa dezvoltarea vaccinurilor eficiente. Suntem încă departe de a înţelege de ce sistemul imunitar natural (care împiedică 90% dintre persoanele infectate să dezvolte tuberculoză activă) eşuează la 10% dintre cei infectaţi şi de ce răspunsul imunitar adaptativ în tuberculoză nu ne protejează de infecţiile repetate. În ciuda acestor lacune în cunoştinţe, mai mulţi candidaţi suplimentari de vaccin sunt acum testaţi (http://www.aeras.org/candidates/ şi http://www.tbvi.eu/).

Deşi în ultima perioadă s-au făcut progrese ştiinţifice importante, rămân lacune majore în înţelegerea biologiei de bază a organismului şi a răspunsului uman la infecţia cu M. tuberculosis. Noile provocări care apar rapid la îngrijirea şi controlul tuberculozei, cum ar fi HIV, tuberculoza MDR şi, mai recent, tuberculoza XDR, pot depăşi progresele şi pot ameninţa capacitatea noastră de a controla boala.

Puncte cheie

Deşi cazurile de tuberculoză şi ratele de cazuri sunt în scădere constantă în ţările cu venituri mari şi medii, boala continuă să fie foarte răspândită în ţările cu venituri mici şi în unele ţări cu venituri medii.

Epidemia de infecţie cu HIV, în special în Africa subsahariană, duce la rate extrem de ridicate ale cazurilor de tuberculoză.

Atât infecţia cu HIV, cât şi rezistenţa la medicamentele antituberculoase, în special rezistenţa la mai multe medicamente şi rezistenţa extinsă la medicamente, prezintă probleme majore în controlul tuberculozei la nivel mondial.

Tratamentul adecvat pentru tuberculoză, atât sensibil, cât şi rezistent la medicamente, este intervenţia majoră pentru scăderea transmiterii Mycobacterium tuberculosis. Tratamentul constă într-o fază iniţială intensivă pentru a elimina rapid bacteriile care se replic activ, urmată de o fază de continuare pentru a elimina organismele tolerante la medicamente.

Presupunând că este prescris un regim adecvat, respectarea pacientului este factorul critic care determină succesul tratamentului.

Tratamentul tuberculozei extrapulmonare este în mare parte acelaşi cu tratamentul tuberculozei pulmonare. Excepţie fac tuberculoza sistemului nervos central şi tuberculoza care afectează oasele şi articulaţiile, în care se recomandă tratamentul de durată mai lungă.

Tratarea infecţiei tuberculoase latente la persoanele cu risc crescut de a evolua spre tuberculoză activă reduce semnificativ riscul de îmbolnăvire. Astfel de riscuri crescute includ conversia recentă a testelor cutanate cu tuberculină, infecţia concomitentă cu HIV, boala renală cronică şi utilizarea terapiei cu factor de necroză antitumorală.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M şi colab.: Scheme de tratament pentru tuberculoza pulmonară multirezistentă şi rezultate ale pacientului: o meta-analiză a datelor individuale ale pacientului a 9153 de pacienţi. PLoS Med 9(8):e1001300,

2012.

Andries K, Villellas C, Coeck N şi colab.: Rezistenţa dobândită a Mycobacterium tuberculosis la bedaquilină. PLoS ONE 9(7):e102135, 2014.

Behr MA, Warren SA, Salamon H, şi colab: Transmission of Mycobacterium tuberculosis de la pacienţi cu frotiu negativ pentru bacili acido-rezistenţi. Lancet 353(9151):444-449, 1999.

Berry MP, Graham CM, McNab FW şi colab.: O semnătură transcripţională a sângelui condusă de neutrofile indusă de interferon în tuberculoza umană. Nature 466(7309):973-977, 2010.

Caws M, Thwaites G, Dunstan S, et al: Influenţa gazdei şi a genotipului bacterian asupra dezvoltării bolii diseminate cu Mycobacterium tuberculosis. PLoS Pathog 4(3):e1000034, 2008.

Centers for Disease Control: Recomandări pentru utilizarea unui regim de izoniazidrifapentină cu observaţie directă pentru tratarea infecţiei latente cu Mycobacterium tuberculosis. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 60(48): 1650-1653, 2011.

Centrele pentru Controlul Bolilor: orientări provizorii ale CDC pentru utilizarea şi monitorizarea siguranţei fumaratului de bedaquilină (Sirturo) pentru tratamentul tuberculozei multirezistente la medicamente. MMWR Recomm Rep 62(RR-09): 1-12, 2013.

Coussens AK, Wilkinson RJ, Hanifa Y, et al: Vitamina D accelerează rezoluţia răspunsurilor inflamatorii în timpul tratamentului tuberculozei. Proc Natl Acad Sci USA 109(38):15449-15454, 2012.

Davis JM, Ramakrishnan L: Rolul granulomului în expansiunea şi diseminarea infecţiei tuberculoase precoce. Cell 136(1):37-49, 2009. de Jong BC, Hill PC, Aiken A, et al: Progress to active tuberculosis, but not transmission, varias by Mycobacterium tuberculosis lineage in the Gambia. J Infect Dis 198(7):103 7-1043, 2008.

Huang CC, Tchetgen ET, Becerra MC şi colab.: Efectul imunosupresiei asociate HIV asupra riscului de transmitere a tuberculozei la contactele casnice. Clin Infect Dis 58(6):765-774, 2014.

Kato-Maeda M, Ho C, Passarelli B şi colab.: Utilizarea secvenţierii întregului genom pentru a determina microevoluţia Mycobacterium tuberculosis în timpul unui focar. PLoS ONE 8(3):e58235, 2013.

Lienhardt C, Glaziou P, Uplekar M, et al: Controlul global al tuberculozei: lecţii învăţate şi perspective de viitor. Nat Rev Microbiol 10(6):407-416,

2012.

Philips JA, Ernst JD: Patogeneza şi imunitatea tuberculozei. Annu Rev Pathol 7:353-384, 2012.

Rangaka MX, Wilkinson RJ, Boulle A şi colab.: Isoniazidă plus terapie antiretrovială pentru prevenirea tuberculozei: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Lancet 384:682-690, 2014.

Roetzer A, Diel R, Kohl TA şi colab.: Secvenţierea întregului genom versus genotiparea tradiţională pentru investigarea unui focar de Mycobacterium tuberculosis: un studiu epidemiologic molecular longitudinal. PLoS Med 10(2):e1001387, 2013.

Thillai M, Pollock K, Pareek M, et al: Teste de eliberare a interferon-gamma pentru tuberculoză: aplicaţii curente şi viitoare. Expert Rev Respir Med 8(1):67-78, 2014.

Tobin DM, Roca FJ, Oh SF şi colab.: Terapiile specifice genotipului gazdei pot optimiza răspunsul inflamator la infecţiile micobacteriene. Cell 148(3):434-446, 2012.

van Rie A, Warren R, Richardson M, et al: Reinfecţia exogenă ca cauză a tuberculozei recurente după tratament curativ. N Engl J Med 341(16):1174-1179, 1999.

Vernon A: Tratamentul infecţiei latente cu tuberculoză. Semin Respir Crit Care Med 34(1):67-86, 2013.

Winthrop KL: Infecţii şi terapie biologică în artrita reumatoidă: înţelegerea noastră în schimbare a riscului şi a prevenirii. Rheum Dis Clin North Am 38(4):727-745, 2012.

Organizaţia Mondială a Sănătăţii: Declaraţie de politică: tehnologie automatizată de amplificare a acidului nucleic în timp real pentru detectarea rapidă şi simultană a rezistenţei la tuberculoză şi la rifampicină: Xpert MTB/RIF system, Geneva, 2011, Organizaţia Mondială a Sănătăţii.

eFIGURE GALERIE DE IMAGINI

eFigura 35-1 Tuberculoza care afectează coloana vertebrală. A, Frontal şi B, radiografiile toracice laterale arată deplasarea liniei paraspinoase inferioare stângi (săgeata, A) în concordanţă cu o masă mediastinală posterioară. Radiografia laterală a toracelui arată scăderea înălţimii unui corp vertebral toracic (vârful săgeţii) la acest nivel, dar spaţiile discale intervertebrale adiacente sunt menţinute. CT toracic axial cu contrast, afişat în ferestrele osoase (C şi D) şi ţesuturilor moi (E) arată distrugerea litică a corpului vertebral (săgeata lungă, D) la nivelul pierderii în înălţime a corpului vertebral observată pe radiografia laterală a toracelui (B). Focare litice osoase sunt prezente şi în stern (săgeată scurtă, C) şi coastele posterioare (săgeţi scurte, C şi D). O colecţie de lichid paraspinos cu intensificare periferică, în concordanţă cu un abces (vârfuri de săgeţi, E) este văzută anterior de corpul vertebral toracic implicat. Imaginile RM sagitale ponderate T2 (F) şi cu contrast T1 ponderate (G) şi axiale ponderate T2 (H) arată abcesele paraspinoase anterioare (puncte de săgeată), tipice răspândirii subligamentare. Observaţi semnalul ridicat extins din corpurile vertebrale (săgeţi, F) reprezentând edem de măduvă osoasă. Îmbunătăţirea clară a corpului vertebral (săgeţi, G) indică prezenţa osteomielitei. De remarcat relativă cruţare a spaţiilor discale intervertebrale, tipică infecţiilor granulomatoase şi distinctă de aspectul comun al altor cauze de osteomielita bacteriană. Colecţii extinse de lichide sunt observate în muşchiul erector al coloanei vertebrale stângi (*) şi implică şi coasta posterioară dreaptă adiacentă. Aceste descoperiri au fost toate rezultatul tuberculozei. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

Referinţe

Lienhardt C, Glaziou P, Uplekar M, et al: Controlul global al tuberculozei: lecţii învăţate şi perspective de viitor. Nat Rev Microbiol 10(6):407-416, 2012.

Organizaţia Mondială a Sănătăţii: Raportul global asupra tuberculozei, Geneva, 2013.

Cain KP, Benoit SR, Winston CA şi colab.: Tuberculoza printre persoanele născute în străinătate în Statele Unite. JAMA 300(4):405-412, 2008.

Raviglione MC: Ne confruntăm cu tuberculoza rezistentă la medicamente – o speranţă şi o provocare. NEngl J Med 359(6):636-638, 2008.

Barksdale L, Kim KS: Mycobacterium. Bacteriol Rev 41(1):217-372, 1977.

van Ingen J, Boeree MJ, van Soolingen D, et al: Poziţia filogenetică, virulenţa, sensibilitatea la medicamente şi răspunsul in vivo la tratament în micobacterii sunt interconectate? Infect Genet Evol 12(4):832-837,

2012.

Alexander KA, Laver PN, Michel AL, et al: Novel Mycobacterium tuberculosis complex pathogen, M. mungi. Emerg Infect Dis 16(8): 1296-1299, 2010.

van Ingen J, Rahim Z, Mulder A, et al: Caracterizarea Mycobacterium orygis ca subspecie complexă M. tuberculosis. Emerg Infect Dis 18(4):653-655, 2012.

Supply P, Marceau M, Mangenot S, şi colab.: Analiza genomică a bacililor tuberculi netezi oferă informaţii despre ascendenţa şi adaptarea patologică a Mycobacterium tuberculosis. Nat Genet 45(2):172-179,

2013.

Cole ST, Brosch R, Parkhill J şi colab.: Descifrarea biologiei Mycobacterium tuberculosis din secvenţa completă a genomului. Nature 393(6685):537-544, 1998.

Lew JM, Kapopoulou A, Jones LM, et al: TubercuList—10 years after. Tuberculosis (Edinb) 91(1):1-7, 2011.

Doerks T, van Noort V, Minguez P et al: Adnotarea orfeomei ipotetice M. tuberculosis: adăugarea de informaţii funcţionale la mai mult de jumătate din proteinele necaracterizate. PLoS ONE 7(4):e34302, 2012.

Camus JC, Pryor MJ, Medigue C şi colab: Re-anotarea secvenţei genomului Mycobacterium tuberculosis H37Rv. Microbiology 148 (Pt 10):2967-2973, 2002.

Comas I, Chakravartti J, Small PM şi colab.: Epitopii celulelor T umane de Mycobacterium tuberculosis sunt hiperconservaţi evolutiv. Nat Genet 42(6):498-503, 2010.

Gagneux S, DeRiemer K, Van T şi colab: Compatibilitate variabilă gazdă-patogen în Mycobacterium tuberculosis. Proc Natl Acad Sci USA 103(8):2869-2873, 2006.

Comas I, Homolka S, Niemann S, et al: Genotyping of genetically monomorphic bacteris: DNA sequencing in Mycobacterium tuberculosis evidenţiază limitările metodologiilor actuale. PLoS ONE 4(11):e7815, 2009.

Malik AN, Godfrey-Faussett P: Efectele variabilităţii genetice ale tulpinilor de Mycobacterium tuberculosis asupra prezentării bolii. Lancet Infect Dis 5(3):174-183, 2005.

Nicol MP, Wilkinson RJ: Consecinţele clinice ale diversităţii tulpinilor în Mycobacterium tuberculosis. Trans R Soc Trop Med Hyg 102(10):955- 965, 2008.

Caws M, Thwaites G, Dunstan S, et al: Influenţa gazdei şi a genotipului bacterian asupra dezvoltării bolii diseminate cu Mycobacterium tuberculosis. PLoS Pathog 4(3):e1000034, 2008.

de Jong BC, Hill PC, Aiken A şi colab.: Progresia la tuberculoză activă, dar nu transmiterea, variază în funcţie de descendenţa Mycobacterium tuberculosis în Gambia. J Infect Dis 198(7):1037-1043, 2008.

Thwaites G, Caws M, Chau TT şi colab: Relaţia dintre genotipul Mycobacterium tuberculosis şi fenotipul clinic al tuberculozei pulmonare şi meningeale. J Clin Microbiol 46(4):1363-1368,

2008.

Kato-Maeda M, Kim EY, Flores L şi colab.: Diferenţele între sublinii ale liniei de est-asia a Mycobacterium tuberculosis în gruparea genotipică. Int J Tuberc Lung Dis 14(5):538-544, 2010.

Kato-Maeda M, Shanley CA, Ackart D şi colab.: Subliniile Beijing ale Mycobacterium tuberculosis diferă ca patogenitate la cobai. Clin Vaccine Immunol 19(8):1227-1237, 2012.

Anderson J, Jarlsberg LG, Grindsdale J, et al: Sublineages of lineage 4 (euro-american) Mycobacterium tuberculosis diferă în gruparea genotipică. Int J Tuberc Lung Dis 17(7):885-891, 2013.

Metcalfe JZ, Kim EY, Lin SY, şi colab.: Determinanţi ai clusterelor de tuberculoză multimedicamentală, California, SUA, 2004-2007. Emerg Infect Dis 16(9):1403-1409, 2010.

Organizaţia Mondială a Sănătăţii: Top 10 cauze de deces, Geneva, 2008, OMS.

7. CDC: Tuberculoză raportată în Statele Unite, 2012, Atlanta, GA,

Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane, CDC.

Brudney K, Dobkin J: Resurgent tuberculosis in New York City. Virusul imunodeficienţei umane, lipsa adăpostului şi declinul programelor de control al tuberculozei. Am Rev Respir Dis 144(4):745-749,

1991.

Burzynski J, Schluger NW: Epidemiologia tuberculozei în Statele Unite. Semin Respir Crit Care Med 29(5):492-498, 2008.

Hopewell PC: Factori care influenţează transmiterea şi infecţiozitatea Mycobacterium tuberculosis: implicaţii pentru managementul clinic şi de sănătate publică a tuberculozei. În Sande MA, Hudson L, Root R, editori: Respiratory infecties, New York, 1986, Churchill Livingstone, pp 191-216.

Wells WF: Airborne contagion and air hygiene, Cambridge, 1955, Harvard University Press.

Hutton MD, Stead WW, Cauthen GM şi colab.: Transmiterea nosocomială a tuberculozei asociată cu un abces de drenaj. J Infect Dis 161(2):286-295, 1990.

Riley RL: Infecţie aeriană. Am J Med 57(3):466-475, 1974.

Riley RL, Mills CC, O'Grady F, et al: Infectiousness of air from a tuberculosis ward. Iradierea cu ultraviolete a aerului infectat: infecţiozitatea comparativă a diferiţilor pacienţi. Am Rev Respir Dis 85:511-525, 1962.

Escombe AR, Moore DA, Gilman RH şi colab.: Infecţiozitatea pacienţilor cu tuberculoză coinfectaţi cu HIV. PLoS Med 5(9):e188,

2008.

Huang CC, Tchetgen ET, Becerra MC şi colab.: Efectul imunosupresiei asociate HIV asupra riscului de transmitere a tuberculozei la contactele casnice. Clin Infect Dis 58(6):765-774, 2014.

7. Jones-Lopez EC, Namugga O, Mumbowa F şi colab.: Cough aerosols of

Mycobacterium tuberculosis prezice o nouă infecţie: un studiu de contact în gospodărie. Am J Respir Crit Care Med 187(9):1007-1015, 2013.

Fennelly KP: Protecţie respiratorie personală împotriva Mycobacterium tuberculosis. Clin Chest Med 18(1):1-17, 1997.

Canetti G: Aspecte prezente ale rezistenţei bacteriene în tuberculoză. Am Rev Respir Dis 92(5):687-703, 1965.

Loudon RG, Spohn SK: Frecvenţa tusei şi infecţiozitatea la pacienţii cu tuberculoză pulmonară. Am Rev Respir Dis 99(1):109-111, 1969.

Hobby GL, Holman AP, Iseman MD, et al: Enumerarea bacililor tuberculoşi în sputa pacienţilor cu tuberculoză pulmonară. Antimicrob Agents Chemother 4(2):94-104, 1973.

Rouillon A, Perdrizet S, Parrot R: Transmiterea bacililor tuberculoşi: efectele chimioterapiei. Tubercle 57(4):2 75-299, 1976.

Behr MA, Warren SA, Salamon H, şi colab: Transmission of Mycobacterium tuberculosis de la pacienţi cu frotiu negativ pentru bacili acido-rezistenţi. Lancet 353(9151):444-449, 1999.

Sultan L, Nyka W, Mills C, et al: Tuberculosis disseminators. Un studiu al variabilităţii infecţiozităţii aeriene a pacienţilor tuberculosi. Am Rev Respir Dis 82:358-369, 1960.

Jindani A, Aber VR, Edwards EA, et al: Activitatea bactericidă timpurie a medicamentelor la pacienţii cu tuberculoză pulmonară. Am Rev Respir Dis 121(6):939-949, 1980.

Burgos M, DeRiemer K, Small PM şi colab: Efectul rezistenţei la medicamente asupra generării de cazuri secundare de tuberculoză. J Infect Dis 188(12):1878-1884, 2003.

Cohen T, Sommers B, Murray M: Efectul rezistenţei la medicamente asupra fitnessului Mycobacterium tuberculosis. Lancet Infect Dis 3(1):13-21, 2003.

Gagneux S, Burgos MV, DeRiemer K, et al: Impactul geneticii bacteriene asupra transmiterii Mycobacterium tuberculosis rezistent la izoniazidă. PLoS Pathog 2(6):e61, 2006.

Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, et al.: Tuberculoza cu rezistenţă extinsă la medicamente ca cauză de deces la pacienţii co-infectaţi cu tuberculoză şi HIV într-o zonă rurală din Africa de Sud. Lancet 368(9547): 1575-1580, 2006.

Loudon RG, Bumgarner LR, Lacy J, et al: Aerial transmission of mycobacteria. Am Rev Respir Dis 100(2):165-171, 1969.

Riley RL, Nardell EA: Curăţă aerul. Teoria şi aplicarea dezinfectării aerului cu ultraviolete. Am Rev Respir Dis 139(5):1286-1294, 1989.

Houk VN, Baker JH, Sorensen K şi colab.: Epidemiologia infecţiei cu tuberculoză într-un mediu închis. Arch Environ Health 16(1):26-35, 1968.

Catanzaro A: Tuberculoza nosocomială. Am Rev Respir Dis 125(5): 559-562, 1982.

Lonnroth K, Jaramillo E, Williams BG şi colab.: Factorii de epidemii de tuberculoză: rolul factorilor de risc şi al determinanţilor sociali. Soc Sci Med 68:2240-2246, 2009.

Reichler MR, Reves R, Bur S, et al: Evaluarea investigaţiilor efectuate pentru a detecta şi preveni transmiterea tuberculozei. JAMA 287(8):991-995, 2002.

Mathema B, Kurepina NE, Bifani PJ, et al: Epidemiologia moleculară a tuberculozei: perspective actuale. Clin Microbiol Rev 19(4):658-685, 2006.

Israel HL, Hetherington HW, Ord JG: Un studiu al tuberculozei printre studenţii de asistenţă medicală. J Am Med Assoc 117(10):839-844, 1941.

Cobat A, Gallant CJ, Simkin L şi colab.: Două loci controlează reactivitatea testului cutanat la tuberculină într-o zonă hiperendemică pentru tuberculoză. J Exp Med 206(12):2583-2591, 2009.

Daley CL, Small PM, Schecter GF, et al: Un focar de tuberculoză cu progresie accelerată în rândul persoanelor infectate cu virusul imunodeficienţei umane. O analiză folosind polimorfisme de lungime fragment de restricţie. N Engl J Med 326(4):231-235,

1992.

Young DB, Gideon HP, Wilkinson RJ: Eliminarea tuberculozei latente. Trends Microbiol 17(5):183-188, 2009.

Ernst JD: Ciclul de viaţă imunologic al tuberculozei. Nat Rev Immunol 12(8):581-591, 2012.

Kwan CK, Ernst JD: HIV şi tuberculoza: o sindemie umană mortală. Clin Microbiol Rev 24(2):351-376, 2011.

Sutherland I: Studii recente în epidemiologia tuberculozei, bazate pe riscul de a fi infectat cu bacili tuberculi. Adv Tuberc Res 19:1-63, 1976.

Armstrong JA, Hart PD: Răspunsul macrofagelor cultivate la Mycobacterium tuberculosis, cu observaţii privind fuziunea lizozomilor cu fagozomii. J Exp Med 134(3 Pt 1):713-740, 1971.

Armstrong JA, Hart PD: Interacţiuni fagozom-lizozom la macrofagele de cultură infectate cu bacili tuberculi virulenţi. Inversarea modelului obişnuit de nonfuziune şi observaţii asupra supravieţuirii bacteriene. J Exp Med 142(1):1-16, 1975.

Philips JA, Ernst JD: Patogeneza şi imunitatea tuberculozei. Annu Rev Pathol 7:353-384, 2012.

Philips JA, Porto MC, Wang H şi colab.: Factorii ESCRT restricţionează creşterea micobacteriană. Proc Natl Acad Sci USA 105(8):3070-3075,

2008.

Mehra A, Zahra A, Thompson V et al: Mycobacterium tuberculosis tip VII secretat efector EsxH vizează gazda ESCRT pentru a afecta traficul. PLoS Pathog 9(10):e1003 734, 2013.

Watson RO, Manzanillo PS, Cox JS: ADN-ul extracelular M. tuberculosis vizează bacteriile pentru autofagie prin activarea căii de detectare a ADN-ului gazdei. Celula 150(4):803-815, 2012.

Manzanillo PS, Shiloh MU, Portnoy DA, et al: Mycobacterium tuberculosis activează calea de supraveghere citosolică dependentă de ADN în cadrul macrofagelor. Cell Host Microbe 11(5):469-480, 2012.

Stanley SA, Johndrow JE, Manzanillo P, et al: Răspunsul IFN de tip I la infecţia cu Mycobacterium tuberculosis necesită secreţie mediată de ESX-1 şi contribuie la patogeneză. J Immunol 178(5): 3143-3152, 2007.

van der Wel N, Hava D, Houben D şi colab.: M. tuberculosis şi M. leprae se translocă din fagolizozom în citosol în celulele mieloide. Cell 129(7):1287-1298, 2007.

Hsu T, Hingley-Wilson SM, Chen B şi colab.: Mecanismul primar de atenuare a bacilului Calmette-Guerin este o pierdere a funcţiei litice secretate necesară pentru invazia ţesutului interstiţial pulmonar. Proc Natl Acad Sci USA 100(21):12420-12425, 2003.

Lewis KN, Liao R, Guinn KM şi colab.: ştergerea RD1 din Mycobacterium tuberculosis imită atenuarea bacilului Calmette-Guerin. J Infect Dis 187(1):117-123, 2003.

Pym AS, Brodin P, Brosch R şi colab.: Pierderea RD1 a contribuit la atenuarea vaccinurilor vii împotriva tuberculozei Mycobacterium bovis BCG şi Mycobacterium microti. Mol Microbiol 46(3):709-717, 2002.

Davis JM, Ramakrishnan L: Rolul granulomului în expansiunea şi diseminarea infecţiei tuberculoase precoce. Celula 136(1):37-49, 2009.

Stamm LM, Morisaki JH, Gao LY, et al: Mycobacterium marinum scapă din fagozomi şi este propulsat de motilitatea pe bază de actină. JExp Med 198(9):1361-1368, 2003.

Volkman HE, Pozos TC, Zheng J şi colab.: Inducerea granulomului tuberculos prin interacţiunea unei proteine secretate bacteriene cu epiteliul gazdă. Science 32 7(5964):466-469, 2010.

Serafini A, Boldrin F, Palu G şi colab.: Caracterizarea unui mutant condiţionat Mycobacterium tuberculosis ESX-3: esenţialitate şi salvare prin fier şi zinc. J Bacteriol 191(20):6340-6344, 2009.

Berry MP, Graham CM, McNab FW şi colab: O semnătură transcripţională a sângelui condusă de neutrofile indusă de interferon în tuberculoza umană. Nature 466(7309):973-977, 2010.

Maertzdorf J, Ota M, Repsilber D şi colab: Functional corelations of pathogenesis-driven gene expression signatures in tuberculosis. PLoS ONE 6(10):e26938, 2011.

Ottenhoff TH, Dass RH, Yang N şi colab.: Profilarea expresiei la nivel de genom identifică căile de răspuns la interferon de tip 1 în tuberculoza activă. PLoS ONE 7(9):e45839, 2012.

Kaforou M, Wright VJ, Oni T şi colab.: Detectarea tuberculozei la adulţii africani infectaţi cu HIV şi neinfectaţi folosind semnături de expresie a ARN din sânge integral: un studiu caz-control. PLoS Med 10(10): e1001538, 2013.

Bloom CI, Graham CM, Berry MP, et al: Modificări detectabile în transcriptomul sanguin sunt prezente după două săptămâni de terapie antituberculoză. PLoS ONE 7(10):e46191, 2012.

Manca C, Tsenova L, Bergtold A, şi colab.: Virulenţa unui izolat clinic Mycobacterium tuberculosis la şoareci este determinată de eşecul de a induce imunitatea de tip Th1 şi este asociată cu inducerea IFN-alfa/beta. Proc Natl Acad Sci USA 98(10):5752-5757, 2001.

Antonelli LR, Rothfuchs A, Goncalves R, et al: Tratamentul intranazal Poly-IC exacerbează tuberculoza la şoareci prin recrutarea pulmonară a unei populaţii de monocite/macrofage permisive pentru patogen. J Clin Invest 120(5):1674-1682, 2010.

Desvignes L, Ernst JD: Celulele nehematopoietice sensibile la interferon-gamma reglează răspunsul imun la Mycobacterium tuberculosis. Imunitatea 31(6):974-985, 2009.

Novikov A, Cardone M, Thompson R şi colab.: Mycobacterium tuberculosis declanşează semnalizarea IFN de tip I gazdă pentru a regla producţia de IL-1beta în macrofagele umane. J Immunol 187(5):2540-2547, 2011.

Mayer-Barber KD, Andrade BB, Barber DL şi colab.: interferonii înnăscuţi şi adaptativi suprimă producţia de IL-1alfa şi IL-1beta de către subseturi mieloide pulmonare distincte în timpul infecţiei cu Mycobacterium tuberculosis. Imunitatea 35(6):1023-1034, 2011.

Copenhaver RH, Sepulveda E, Armitige LY şi colab.: Un mutant al Mycobacterium tuberculosis H3 7Rv care nu are expresia antigenului 85A este atenuat la şoareci, dar păstrează potenţialul vaccinogen. Infect Immun 72(12):7084-7095, 2004.

Ishikawa E, Ishikawa T, Morita YS şi colab.: Recunoaşterea directă a glicolipidei micobacteriene, dimicolatul de trehaloză, de către lectina de tip C Mincle. J Exp Med 206(13):2879-2888, 2009.

Miyake Y, Toyonaga K, Mori D şi colab.: lectina de tip C MCL este un receptor cuplat cu FcRgamma care mediază adjuvantitatea factorului cordonului micobacterian. Imunitatea 38(5):1050-1062, 2013.

Domenech P, Reed MB: Pierderea rapidă şi spontană a dimicocerozatului de ftiocerol (PDIM) din Mycobacterium tuberculosis cultivat in vitro: implicaţii pentru studiile de virulenţă. Microbiology 155(Pt 11): 3532-3543, 2009.

Camacho LR, Ensergueix D, Perez E şi colab.: Identificarea unui grup de gene de virulenţă a Mycobacterium tuberculosis prin mutageneza transpozonului marcat cu semnătură. Mol Microbiol 34(2):257-267, 1999.

Cox JS, Chen B, McNeil M şi colab.: lipidele complexe determină replicarea specifică ţesuturilor a Mycobacterium tuberculosis la şoareci. Nature 402(6757):79-83, 1999.

Cambier CJ, Takaki KK, Larson RP şi colab: Mycobacteria manipulează recrutarea macrofagelor prin utilizarea coordonată a lipidelor membranare. Nature 505(7482):218-222, 2014.

Jones BW, Means TK, Heldwein KA, şi colab: Diferiţi agonişti ai receptorilor Toll-like induc răspunsuri distincte la macrofage. J Leukoc Biol 69(6):1036-1044, 2001.

Mishra AK, Driessen NN, Appelmelk BJ şi colab: Lipoarabinomannan şi glicoconjugate înrudite: structură, biogeneză şi rol în fiziologia Mycobacterium tuberculosis şi interacţiunea gazdă-patogen. FEMS Microbiol Rev 35(6):1126-1157, 2011.

Egen JG, Rothfuchs AG, Feng CG şi colab: Macrofage şi dinamica celulelor T în timpul dezvoltării şi dezintegrarii granuloamelor micobacteriene. Imunitatea 28(2):271-284, 2008.

Blomgran R, Desvignes L, Briken V şi colab.: Mycobacterium tuberculosis inhibă apoptoza neutrofilelor, ducând la activarea întârziată a celulelor T CD4 naive. Cell Host Microbe 11(1):81-90, 2012.

Martin CJ, Booty MG, Rosebrock TR şi colab.: Eferocitoza este un mecanism antibacterian înnăscut. Cell Host Microbe 12(3):289-300, 2012.

Divangahi M, Desjardins D, Nunes-Alves C şi colab.: Căile eicosanoide reglează imunitatea adaptivă la Mycobacterium tuberculosis. Nat Immunol 11(8):751-758, 2010.

Briken V: genele Mycobacterium tuberculosis implicate în reglarea morţii celulei gazdă. Adv Exp Med Biol 783:93-102, 2013.

Bold TD, Davis DC, Penberthy KK şi colab.: Fitness-ul afectat al Mycobacterium africanum în ciuda secreţiei de ESAT-6. J Infect Dis 205(6):984-990, 2012.

Park HD, Guinn KM, Harrell MI, et al: Rv3133c/dosR este un factor de transcripţie care mediază răspunsul hipoxic al Mycobacterium tuberculosis. Mol Microbiol 48(3):833-843, 2003.

Rustad TR, Harrell MI, Liao R şi colab: The enduring hypoxic response of Mycobacterium tuberculosis. PLoS ONE 3(1):e1502, 2008.

Leyten EM, Lin MY, Franken KL şi colab.: Răspunsuri ale celulelor T umane la 25 de antigeni noi codificaţi de gene ale regulonului de repaus al Mycobacterium tuberculosis. Microbes Infect 8(8):2052-2060, 2006.

Schuck SD, Mueller H, Kunitz F şi colab: Identificarea antigenelor celulelor T specifice pentru infecţia latentă cu mycobacterium tuberculosis. PLoS ONE 4(5):e5590, 2009.

Kana BD, Gordhan BG, Downing KJ, et al: Factorii care promovează resuscitarea Mycobacterium tuberculosis sunt necesari pentru virulenţă şi resuscitare din repaus, dar sunt dispensabili în mod colectiv pentru creşterea in vitro. Mol Microbiol 67(3):672-684, 2008.

Russell-Goldman E, Xu J, Wang X şi colab: O tulpină cu dublu knockout de Mycobacterium tuberculosis Rpf prezintă defecte profunde în reactivarea de la tuberculoza cronică şi fenotipurile imunităţii înnăscute. Infect Immun 76(9):4269-4281, 2008.

Tufariello JM, Mi K, Xu J şi colab.: Ştergerea genei factorului Rv1009 care promovează resuscitarea Mycobacterium tuberculosis are ca rezultat reactivarea întârziată din tuberculoza cronică. Infect Immun 74(5): 2985-2995, 2006.

Cunningham RS, Sabin FR, Sugiyama S, et al: Rolul monocitelor în tuberculoză. Bull Johns Hopkins Hosp 37:231, 1925.

Sabin FR, Doan CA: Relaţia monocitelor şi clasmatocitelor cu infecţia timpurie la iepuri cu bacili tuberculi bovini. J Exp Med 46(4):627-644, 1927.

Condos R, Rom WN, Liu YM, et al: răspunsurile imune locale se corelează cu prezentarea şi rezultatul în tuberculoză. Am J Respir Crit Care Med 157(3 Pt 1):729-735, 1998.

Eum SY, Kong JH, Hong MS şi colab.: Neutrofilele sunt celulele fagocitare infectate predominante în căile respiratorii ale pacienţilor cu TB pulmonară activă. Cufăr 137(1):122-128, 2010.

Martineau AR, Newton SM, Wilkinson KA şi colab: Rezistenţa imună înnăscută mediată de neutrofile la micobacterii. J Clin Invest 117(7):1988-1994, 2007.

Tailleux L, Schwartz O, Herrmann JL şi colab.: DC-SIGN este receptorul major al Mycobacterium tuberculosis pe celulele dendritice umane. J Exp Med 197(1):121-127, 2003.

Wolf AJ, Linas B, Trevejo-Nunez GJ şi colab.: Mycobacterium tuberculosis infectează celulele dendritice cu frecvenţă înaltă şi le afectează funcţia in vivo. J Immunol 179(4):2509-2519, 2007.

Wolf AJ, Desvignes L, Linas B, et al: Iniţierea răspunsului imun adaptativ la Mycobacterium tuberculosis depinde de producţia de antigen în ganglionul limfatic local, nu în plămâni. J Exp Med 205(1):105-115, 2008.

Ernst JD: Receptorii macrofagi pentru Mycobacterium tuberculosis. Infect Immun 66(4):1277-1281, 1998.

Kleinnijenhuis J, Oosting M, Joosten LA şi colab.: Recunoaşterea imună înnăscută a Mycobacterium tuberculosis. Clin Dev Immunol 405310:2011, 2011.

Raulet DH, Gasser S, Gowen BG şi colab: Reglarea liganzilor pentru receptorul de activare NKG2D. Annu Rev Immunol 31:413-441, 2013.

Gansert JL, Kiessler V, Engele M şi colab.: Celulele umane NKT exprimă granulizină şi prezintă activitate antimicobacteriană. J Immunol 170(6):3154-3161, 2003.

Im JS, Kang TJ, Lee SB şi colab.: Alterarea nivelurilor relative ale subgrupurilor de celule iNKT este asociată cu infecţii cronice micobacteriene. Clin Immunol 127(2):214-224, 2008.

Snyder-Capppione JE, Nixon DF, Loo CP şi colab.: Persoanele cu tuberculoză pulmonară au niveluri mai scăzute de celule NKT circulante restricţionate de CD1d. J Infect Dis 195(9):1361-1364, 2007.

Gold MC, Cerri S, Smyk-Pearson S, et al: celulele T invariante asociate mucoasei umane detectează celulele infectate bacterian. PLoS Biol 8(6):e1000407, 2010.

Kjer-Nielsen L, Patel O, Corbett AJ şi colab.: MR1 prezintă metaboliţi microbieni ai vitaminei B celulelor MAIT. Nature 491(7426):717-723,

2012.

Cosgrove C, Ussher JE, Rauch A, et al: Scăderea precoce şi nereversibilă a celulelor CD161++ /MAIT în infecţia cu HIV. Blood 121(6):951-961, 2013.

Leeansyah E, Ganesh A, Quigley MF şi colab: Activarea, epuizarea şi declinul persistent al populaţiei de celule MAIT cu restricţii antimicrobiene MR1 în infecţia cronică cu HIV-1. Sânge 121(7):1124-1135,

2013.

Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, şi colab: Riscul de tuberculoză legat de terapiile cu antagonişti ai factorului de necroză tumorală: o declaraţie de consens TBNET. Eur Respir J 36(5):1185-1206, 2010.

Keane J, Gershon S, Wise RP şi colab.: Tuberculoza asociată cu infliximab, un agent alfa-neutralizant al factorului de necroză tumorală. N Engl J Med 345(15):1098-1104, 2001.

Clay H, Volkman HE, Ramakrishnan L: Semnalizarea factorului de necroză tumorală mediază rezistenţa la micobacterii prin inhibarea creşterii bacteriene şi a morţii macrofagelor. Imunitatea 29(2):283-294, 2008.

Harris J, Keane J: Cum blocantele factorului de necroză tumorală interferează cu imunitatea la tuberculoză. Clin Exp Immunol 161(1):1-9, 2010.

Roca FJ, Ramakrishnan L: TNF mediază în mod dublu rezistenţa şi susceptibilitatea la micobacterii prin intermediul speciilor reactive de oxigen mitocondrial. Celula 153(3):521-534, 2013.

Bruns H, Meinken C, Schauenberg P şi colab.: Imunoterapia anti-TNF reduce activitatea antimicrobiană mediată de celulele T CD8+ împotriva Mycobacterium tuberculosis la om. J Clin Invest 119(5):1167- 1177, 2009.

Cooper AM, Dalton DK, Stewart TA şi colab: Disseminated tuberculosis in interferon gamma gene-disrupted soareci. J Exp Med 178(6):2243-2247, 1993.

Flynn JL, Chan J, Triebold KJ şi colab: Un rol esenţial al interferonului gamma în rezistenţa la infecţia cu Mycobacterium tuberculosis. J Exp Med 178(6):2249-2254, 1993.

Jouanguy E, Lamhamedi-Cherradi S, Lammas D şi colab.: Un punct fierbinte cu deleţie mică IFNGR1 umană asociat cu susceptibilitatea dominantă la infecţia micobacteriană. Nat Genet 21(4):370-378, 1999.

Fabri M, Stenger S, Shin DM şi colab.: Vitamina D este necesară pentru activitatea antimicrobiană mediată de IFN-gama a macrofagelor umane. Sci Transl Med 3(104):104ra2, 2011.

Petruccioli E, Romagnoli A, Corazzari M şi colab.: Celulele T specifice restaurează fluxul autofagic inhibat de Mycobacterium tuberculosis în macrofagele primare umane. J Infect Dis 205(9):1425-1435, 2012.

Nandi B, Behar SM: Reglarea neutrofilelor de către interferon-gamma limitează inflamaţia pulmonară în timpul infecţiei cu tuberculoză. J Exp Med 208(11):2251-2262, 2011.

Cooper AM, Kipnis A, Turner J şi colab.: Şoarecii lipsiţi de IL-12 bioactiv pot genera răspunsuri celulare protectoare, specifice antigenului la infecţia micobacteriană numai dacă este prezentă subunitatea IL-12 p40. J Immunol 168(3):1322-1327, 2002.

Feng CG, Jankovic D, Kullberg M şi colab.: Menţinerea funcţiei efectoare Th1 pulmonare în tuberculoza cronică necesită producţie persistentă de IL-12. J Immunol 174(7):4185-4192, 2005.

de Beaucoudrey L, Samarina A, Bustamante J, şi colab: Revisiting human IL-12Rbeta1 deficiency: a sondaj de 141 de pacienţi din 30 de ţări. Medicine (Baltimore) 89(6):381-402, 2010.

Martineau AR: Vin vechi în sticle noi: vitamina D în tratamentul şi prevenirea tuberculozei. Proc Nutr Soc 71(1):84-89, 2012.

Talat N, Perry S, Parsonnet J şi colab.: Deficienţă de vitamina D şi progresia tuberculozei. Emerg Infect Dis 16(5):853-855, 2010.

Liu PT, Stenger S, Tang DH şi colab.: De vârf: activitatea antimicrobiană umană mediată de vitamina D împotriva Mycobacterium tuberculosis este dependentă de inducerea cathelicidinei. J Immunol 179(4):2060-2063, 2007.

Martineau AR, Wilkinson KA, Newton SM şi colab.: Suprimarea umană a micobacteriilor indusă de vitamina D independentă de IFN-gamma şi TNF: rolul catelicidinei LL-37. J Immunol 178(11):7190-7198, 2007.

Coussens AK, Wilkinson RJ, Hanifa Y, et al: Vitamina D accelerează rezoluţia răspunsurilor inflamatorii în timpul tratamentului tuberculozei. Proc Natl Acad Sci USA 109(38):15449-15454, 2012.

Chase MW: Transferul celular al hipersensibilităţii cutanate la tuberculină. Proc Soc Exp Biol Med 59:134-135, 1945.

Lefford MJ: Transferul imunităţii adoptive la tuberculoză la şoareci. Infect Immun 11(6):1174-1181, 1975.

Sever JL: transfer pasiv al rezistenţei la tuberculoză prin utilizarea monocitelor. Proc Soc Exp Biol Med 103:326-329, 1960.

Suter E: Transferul pasiv al rezistenţei dobândite la infecţia cu Mycobacterium tuberculosis prin intermediul celulelor. Am Rev Resp Dis 83:535-543, 1961.

Orme IM, Collins FM: Protecţia împotriva infecţiei cu Mycobacterium tuberculosis prin imunoterapie adoptivă. Cerinţă pentru primitorii cu deficit de celule T. J Exp Med 158(1):74-83, 1983.

Mogues T, Goodrich ME, Ryan L şi colab.: Importanţa relativă a subgrupurilor de celule T în imunitatea şi imunopatologia infecţiei cu Mycobacterium tuberculosis la şoareci. J Exp Med 193(3):271-280, 2001.

Lewinsohn DM, Bement TT, Xu J şi colab.: Celulele T CD4+ specifice derivatului de proteină purificată umană folosesc atât mecanisme citolitice dependente de CD95, cât şi independente de CD95. J Immunol 160(5):2374-2379,

1998.

Day CL, Abrahams DA, Lerumo L şi colab.: Capacitatea funcţională a răspunsurilor celulelor T specifice Mycobacterium tuberculosis la om este asociată cu încărcătura micobacteriană. J Immunol 187(5):2222-2232,

2011.

Harari A, Rozot V, Enders FB şi colab: Răspunsurile TNF-alfa+ dominante Mycobacterium tuberculosis specifice celulelor T CD4+ discriminează între infecţia latentă şi boala activă. Nat Med 17(3):372-376, 2011.

Behar SM: celule T CD8(+) specifice antigenului şi imunitate protectoare la tuberculoză. Adv Exp Med Biol 783:141-163, 2013.

Rozot V, Vigano S, Mazza-Stalder J, şi colab.: Celulele T CD8(+) specifice Mycobacterium tuberculosis sunt diferite din punct de vedere funcţional şi fenotipic între infecţia latentă şi boala activă. Eur J Immunol 43(6): 1568-1577, 2013.

Lancioni C, Nyendak M, Kiguli S, et al: celulele T CD8+ oferă o semnătură imunologică a tuberculozei la copiii mici. Am J Respir Crit Care Med 185(2):206-212, 2012.

Lindestam Arlehamn CS, Gerasimova A, Mele F şi colab: Celulele T de memorie în infecţia latentă cu Mycobacterium tuberculosis sunt direcţionate împotriva a trei insule antigenice şi sunt în mare parte conţinute într-un subset CXCR3+CCR6+ Th1. PLoS Pathog 9(1):e1003130, 2013.

Cho YS, Dobos KM, Prenni J şi colab.: Descifrarea proteomului reactivului de diagnostic in vivo „derivat de proteină purificat" din Mycobacterium tuberculosis. Proteomics 12(7):979-991, 2012.

Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU şi colab: Utilizarea glucocorticoizilor, alţi factori asociaţi şi riscul de tuberculoză. Arthritis Rheum 55(1):19-26, 2006.

Lui G, Lee N, Wong B, et al: Administrarea accidentală de corticosteroizi poate masca diagnosticul de tuberculoză. Am J Med 120(12):e7- e10, 2007.

Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD şi colab: Dexametazonă pentru tratamentul meningitei tuberculoase la adolescenţi şi adulţi. N Engl J Med 351(17):1741-1751, 2004.

Tobin DM, Roca FJ, Oh SF şi colab.: Terapiile specifice genotipului gazdei pot optimiza răspunsul inflamator la infecţiile micobacteriene. Cell 148(3):434-446, 2012.

Barber DL, Mayer-Barber KD, Feng CG şi colab.: Celulele T CD4 promovează mai degrabă decât controlează tuberculoza în absenţa inhibării mediate de PD-1. J Immunol 186(3):1598-1607, 2011.

Madhi F, Fuhrman C, Monnet I, et al: Transmiterea tuberculozei de la adulţi la copii într-o suburbie din Paris. Pediatr Pulmonol 34(3):159- 163, 2002.

Rodrigo T, Cayla JA, Garcia de Olalla P, şi colab: Caracteristicile pacienţilor cu tuberculoză care generează cazuri secundare. Int J Tuberc Lung Dis 1(4):352-357, 1997.

Stead WW: Patogenia unui prim episod de tuberculoză pulmonară cronică la om: recrudescenţa reziduurilor de infecţie primară sau reinfecţie exogenă? Am Rev Respir Dis 95(5):729-745, 1967.

Houben RM, Glynn JR: O revizuire sistematică şi meta-analiză a studiilor epidemiologice moleculare ale tuberculozei: dezvoltarea unui nou instrument pentru a ajuta interpretarea. Trop Med Int Health 14(8):892-909,

2009.

Small PM, Shafer RW, Hopewell PC, şi colab: Reinfecţie exogenă cu Mycobacterium tuberculosis multirezistent la pacienţii cu infecţie HIV avansată. N Engl J Med 328(16):1137-1144,

1993.

van Rie A, Warren R, Richardson M, et al: Reinfecţia exogenă ca cauză a tuberculozei recurente după tratament curativ. N Engl J Med 341(16):1174-1179, 1999.

Caminero JA, Pena MJ, Campos-Herrero MI, et al: Reinfecţie exogenă cu tuberculoză pe o insulă europeană cu o incidenţă moderată a bolii. Am J Respir Crit Care Med 163(3 Pt 1):717-720,

2001.

Lambert ML, Hasker E, Van Deun A, şi colab.: Recidivă în tuberculoză: recidivă sau reinfecţie? Lancet Infect Dis 3(5):282-287, 2003.

Kato-Maeda M, Metcalfe JZ, Flores L: Genotiparea Mycobacterium tuberculosis: aplicare în studii epidemiologice. Future Microbiol 6(2):203-216, 2011.

Cattamanchi A, Hopewell PC, Gonzalez LC, et al: O analiză epidemiologică moleculară de 13 ani a tuberculozei în San Francisco. Int J Tuberc Lung Dis 10(3):297-304, 2006.

van Embden JD, Cave MD, Crawford JT şi colab.: Identificarea tulpinii Mycobacterium tuberculosis prin amprentarea ADN: recomandări pentru o metodologie standardizată. J Clin Microbiol 31(2):406-409, 1993.

van Embden JD, van Gorkom T, Kremer K şi colab.: Variaţia genetică şi originea evolutivă a locusului de repetare directă a bacteriilor complexe Mycobacterium tuberculosis. J Bacteriol 182(9):2393-2401, 2000.

Supply P, Mazars E, Lesjean S şi colab.: regiuni variabile asemănătoare minisateliţilor umani în genomul Mycobacterium tuberculosis. Mol Microbiol 36(3):762-771, 2000.

Allix-Beguec C, Harmsen D, Weniger T şi colab.: Evaluare şi strategie de utilizare a MIRU-VNTRplus, o bază de date multifuncţională pentru analiza online a datelor de genotipizare şi identificarea filogenetică a izolatelor complexe de Mycobacterium tuberculosis. J Clin Microbiol 46(8):2692-2699, 2008.

Brudey K, Driscoll JR, Rigouts L, şi colab.: Mycobacterium tuberculosis complex genetic diversity: minerit a patra bază de date internaţională de spoligotipare (SpolDB4) pentru clasificare, genetica populaţiei şi epidemiologie. BMC Microbiol 6:23, 2006.

Schurch AC, Kremer K, Daviena O, şi colab: Tipare de înaltă rezoluţie prin integrarea datelor de secvenţiere a genomului într-un cluster mare de tuberculoză. J Clin Microbiol 48(9):3403-3406, 2010.

Schurch AC, Kremer K, Kiers A şi colab.: Tempo şi modul de evoluţie moleculară a Mycobacterium tuberculosis la scară de la pacient la pacient. Infect Genet Evol 10(1):108-114, 2010.

Kato-Maeda M, Ho C, Passarelli B şi colab.: Utilizarea secvenţierii întregului genom pentru a determina microevoluţia Mycobacterium tuberculosis în timpul unui focar. PLoS ONE 8(3):e58235, 2013.

Roetzer A, Diel R, Kohl TA şi colab.: Secvenţierea întregului genom versus genotiparea tradiţională pentru investigarea unui focar de tuberculoză de micobacterium: un studiu epidemiologic molecular longitudinal. PLoS Med 10(2):e1001387, 2013.

Walker TM, Ip CL, Harrell RH şi colab.: Secvenţierea întregului genom pentru a delimita focarele de Mycobacterium tuberculosis: un studiu observaţional retrospectiv. Lancet Infect Dis 13(2):137-146, 2013.

Torok ME, Reuter S, Bryant J, et al: Secvenţierea rapidă a întregului genom pentru investigarea unui focar suspect de tuberculoză. J Clin Microbiol 51(2):611-614, 2013.

Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF: Prognosticul unei reacţii pozitive la tuberculină în copilărie şi adolescenţă. Am J Epidemiol 99(2):131-138, 1974.

Jones C, Whittaker E, Bamford A şi colab: Imunologia şi patogeneza tuberculozei în copilărie. Paediatr Respir Rev 12(1):3-8, 2011.

Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, et al: Un studiu prospectiv al riscului de tuberculoză în rândul consumatorilor de droguri intravenoase cu infecţie cu virusul imunodeficienţei umane. N Engl J Med 320(9):545-550, 1989.

Di Perri G, Cruciani M, Danzi MC, et al: Nosocomial epidemic of active tuberculosis among HIV-infected patients. Lancet 2(8678-8679):1502-1504, 1989.

Badri M, Wilson D, Wood R: Efectul terapiei antiretrovirale foarte active asupra incidenţei tuberculozei în Africa de Sud: un studiu de cohortă. Lancet 359(9323):2059-2064, 2002.

Santoro-Lopes G, de Pinho AM, Harrison LH, et al: Risc redus de tuberculoză în rândul pacienţilor brazilieni cu infecţie avansată cu virusul imunodeficienţei umane trataţi cu terapie antiretrovială foarte activă. Clin Infect Dis 34(4):543-546, 2002.

Markowitz N, Hansen NI, Hopewell PC şi colab: Incidenţa tuberculozei în Statele Unite în rândul persoanelor infectate cu HIV. Grupul de studiu Complicaţiile pulmonare ale infecţiei cu HIV. Ann Intern Med 126(2):123-132, 1997.

Suthar AB, Lawn SD, Del Amo J, et al: Terapia antiretrovială pentru prevenirea tuberculozei la adulţii cu HIV: o revizuire sistematică şi meta-analiză. PLoS Med 9(7):e10012 70, 2012.

Gupta A, Wood R, Kaplan R, et al: Ratele de incidenţă a tuberculozei pe parcursul a 8 ani de urmărire a unei cohorte de tratament antiretroviral în Africa de Sud: comparaţie cu ratele din comunitate. PLoS ONE 7(3):e34156, 2012.

Golub JE, Saraceni V Cavalcante SC, et al: Impactul terapiei antiretrovirale şi al terapiei preventive cu izoniazidă asupra incidenţei tuberculozei la pacienţii infectaţi cu HIV din Rio de Janeiro, Brazilia. SIDA 21(11):1441-1448, 2007.

Wallis RS: antagonişti ai factorului de necroză tumorală: structură, funcţie şi riscuri de tuberculoză. Lancet Infect Dis 8(10):601-611,

2008.

Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V şi colab: Eficacitatea recomandărilor pentru a preveni reactivarea infecţiei tuberculoase latente la pacienţii trataţi cu antagonişti ai factorului de necroză tumorală. Arthritis Rheum 52(6):1766-1772, 2005.

Dooley KE, Chaisson RE: Tuberculoza şi diabetul zaharat: convergenţa a două epidemii. Lancet Infect Dis 9(12):737-746,

2009.

Balmes J: Expunerea la siliciu şi tuberculoza: o problemă veche cu câteva răsturnări noi. J Occup Med 32(2):114-115, 1990.

Comstock GW: Tuberculoza la gemeni: o re-analiză a sondajului Prophit. Am Rev Respir Dis 117(4):621-624, 1978.

Horwitz O, Wilbek E, Erickson PA: Baza epidemiologică a eradicării tuberculozei. 10. Studii longitudinale privind riscul de tuberculoză în populaţia generală dintr-o zonă cu prevalenţă scăzută. Bull World Health Organ 41(1):95-113, 1969.

Grzybowski S, Styblo K, Dorken E: Tuberculoza la eschimosi. Tubercle 57(4 Suppl):S1-S58, 1976.

Comstock GW, Edwards LB, Livesay VT: Morbiditatea tuberculozei în Marina SUA: distribuţia şi declinul acesteia. Am Rev Respir Dis 110(5):572-580, 1974.

Schaible UE, Kaufmann SH: Malnutriţie şi infecţie: mecanisme complexe şi impact global. PLoS Med 4(5):e115, 2007. Recenzie. PubMed PMID: 17472433.

DiBenedetto A, Diamond P Essig HC: Tuberculoză după gastrectomie subtotală. Surg Gynecol Obstet 134(4):586-588, 1972.

Martineau AR, Nhamoyebonde S, Oni T, et al: Variaţia sezonieră reciprocă a stării vitaminei D şi a notificărilor de tuberculoză în Cape Town, Africa de Sud. Proc Natl Acad Sci USA 108(47):19013-19017, 2011.

Cattamanchi A, Smith R, Steingart KR şi colab.: Teste de eliberare a interferonului gamma pentru diagnosticarea infecţiei latente cu tuberculoză la persoanele infectate cu HIV: o revizuire sistematică şi meta-analiză. J Acquir Immune Defic Syndr 56(3):230-238, 2011.

Dheda K, van Zyl Smit R, Badri M şi colab.: Teste de eliberare a interferonului-gamma a celulelor T pentru imunodiagnoza rapidă a tuberculozei: utilitate clinică în situaţii cu sarcină ridicată vs. Curr Opin Pulm Med 15(3):188-200, 2009.

Zwerling A, van den Hof S, Scholten J, et al: Teste de eliberare a interferonului gamma pentru screeningul tuberculozei lucrătorilor din domeniul sănătăţii: o revizuire sistematică. Thorax 67(1):62-70, 2012.

Seibert FB, Glenn JT: Derivat purificat de tuberculină: prepararea şi analiza unei cantităţi mari pentru standard. Am Rev Tuberc 44:9-25, 1941.

Slutkin G, Perez-Stable EJ, Hopewell PC: Cursul de timp şi stimularea reacţiilor la tuberculină la rezidenţii caselor de bătrâni. Am Rev Respir Dis 134(5):1048-1051, 1986.

Thompson NJ, Glassroth JL, Snider DE Jr, et al: The booster phenomenon in serial tuberculin testing. Am Rev Respir Dis 119(4):587- 597, 1979.

Edwards PG, Edwards LB: Aspecte cantitative ale sensibilităţii la tuberculină. Am Rev Respir Dis 81:24-32, 1960.

Snider DE Jr: Vaccinări Bacille Calmette-Guerin şi teste cutanate la tuberculină. JAMA 253(23):3438-3439, 1985.

Bovornkitti S, Kangsadal P, Sathirapat P şi colab: Rata de reversie şi reconversie a reacţiilor cutanate la tuberculină în corecţie cu utilizarea prednisonului. Dis Chest 38:51-55, 1960.

Holden M, Dubin MR, Diamond PH: Frecvenţa sensibilităţii negative la tuberculină cu putere intermediară la pacienţii cu tuberculoză activă. N Engl J Med 285(27):1506-1509, 1971.

Markowitz N, Hansen NI, Wilcosky TC şi colab.: Testarea tuberculină şi anergie la persoanele HIV-seropozitive şi HIV-seronegative. Complicaţiile pulmonare ale infecţiei HIV Grupul de studiu. Ann Intern Med 119(3):185-193, 1993.

Schluger NW: Progrese în diagnosticul infecţiei tuberculoase latente. Semin Respir Crit Care Med 34(1):60-66, 2013.

Pai M, Riley LW, Colford JM Jr: Testele interferon-gamma în imunodiagnosticul tuberculozei: o revizuire sistematică. Lancet Infect Dis 4(12):761-776, 2004.

Metcalfe JZ, Everett CK, Steingart KR şi colab.: Teste de eliberare a interferonului pentru diagnosticarea tuberculozei pulmonare active la adulţi din ţările cu venituri mici şi medii: revizuire sistematică şi meta-analiză. J Infect Dis 204(Suppl 4):S1120-S1129, 2011.

Pai M, Zwerling A, Menzies D: Revizuire sistematică: teste bazate pe celule T pentru diagnosticul infecţiei latente cu tuberculoză: o actualizare. Ann Intern Med 149(3):177-184, 2008.

Chee CB, Gan SH, Khinmar KW şi colab.: Comparaţia sensibilităţilor a două teste comerciale de eliberare a interferonului gamma pentru tuberculoza pulmonară. J Clin Microbiol 46(6):1935-1940, 2008.

Thillai M, Pollock K, Pareek M, et al: Teste de eliberare a interferon-gamma pentru tuberculoză: aplicaţii curente şi viitoare. Expert Rev Respir Med 8(1):67-78, 2014.

Leidl L, Mayanja-Kizza H, Sotgiu G, et al: Relaţia dintre testele imunodiagnostice pentru tuberculoză şi numărul de celule T CD4+ circulante în infecţia cu HIV. Eur Respir J 35(3):619-626, 2010.

Hill PC, Brookes RH, Fox A şi colab.: Evaluarea longitudinală a unui test ELISPOT pentru infecţia cu Mycobacterium tuberculosis. PLoS Med 4(6):e192, 2007.

Ewer K, Millington KA, Deeks JJ şi colab: răspunsuri dinamice ale celulelor T specifice antigenului după expunerea la sursa punctuală la Mycobacterium tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 174(7):831-839, 2006.

Wilkinson KA, Kon OM, Newton SM şi colab.: Efectul tratamentului infecţiei tuberculoase latente asupra răspunsului celulelor T la antigenele Mycobacterium tuberculosis. J Infect Dis 193(3):354-359, 2006.

Pai M, Joshi R, Dogra S şi colab.: Testarea în serie a lucrătorilor din domeniul sănătăţii pentru tuberculoză folosind testul interferon-gamma. Am J Respir Crit Care Med 174(3):349-355, 2006.

Orientări actualizate pentru utilizarea testelor de eliberare a interferonului gamma pentru a detecta infecţia cu Mycobacterium tuberculosis—Statele Unite ale Americii, 2010. MMWR Recomm Rep 59(RR-5):1-25, 2010.

Organizaţia Mondială a Sănătăţii: Detectarea precoce a tuberculozei: o prezentare generală a abordărilor, liniilor directoare şi instrumentelor, Geneva, 2011, Organizaţia Mondială a Sănătăţii.

Storla DG, Yimer S, Bjune GA: O revizuire sistematică a întârzierii diagnosticului şi tratamentului tuberculozei. BMC Public Health 8:15,

2008.

Sreeramareddy CT, Panduru KV, Menten J, et al: Time delays in diagnostic of pulmonary tuberculosis: a systematic review of literatura. BMC Infect Dis 9:91, 2009.

Organizaţia Mondială a Sănătăţii: Screening sistematic pentru tuberculoza activă: principii şi recomandări, Geneva, 2013.

Hoa NB, Sy DN, Nhung NV şi colab.: Ancheta naţională a prevalenţei tuberculozei în Viet Nam. Bull World Health Organ 88(4):273-280,

2010.

Ayles H, Schaap A, Nota A, et al: Prevalenţa tuberculozei, HIV şi simptomele respiratorii în două comunităţi din Zambia: implicaţii pentru controlul tuberculozei în era HIV PLoS ONE 4(5):e5602,

2009.

Getahun H, Kittikraisak W, Heilig CM şi colab.: Dezvoltarea unei reguli standardizate de screening pentru tuberculoză la persoanele care trăiesc cu HIV în medii cu resurse limitate: metaanaliza datelor participante individuale a studiilor observaţionale. PLoS Med 8(1):e1000391, 2011.

Kiblawi SS, Jay SJ, Stonehill RB şi colab: Fever response of patients on therapy for pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis 123(1):20- 24, 1981.

Arango L, Brewin AW, Murray JF: Spectrul tuberculozei aşa cum este văzut în prezent într-un spital metropolitan. Am Rev Respir Dis 108(4):805-812, 1973.

Cameron SJ: Tuberculoza şi sângele — o relaţie specială? Tubercle 55(1):55-72, 1974.

Daley CL, Gotway MB, Jasmer RM: Manifestări radiografice ale tuberculozei: un primer pentru clinicieni, San Francisco, 2011, Curry International Tuberculosis Center.

Ellis SM, Flower C, Ostensen H, et al: Manualul OMS de imagistică de diagnostic: anatomia radiografică şi interpretarea toracelui şi a sistemului pulmonar, Geneva, 2006.

Pitchenik AE, Rubinson HA: Aspectul radiografic al tuberculozei la pacienţii cu sindromul imunodeficienţei dobândite (SIDA) şi pre-SIDA. Am Rev Respir Dis 131(3):393-396, 1985.

Small PM, Hopewell PC, Schecter GF, et al: Evoluţia radiografiilor toracice la pacienţii trataţi cu tuberculoză pulmonară şi infecţie HIV. J Thorac Imaging 9(2):74-77, 1994.

Davis JL, Cattamanchi A, Cuevas LE, şi colab: Precizia diagnostică a microscopiei în aceeaşi zi faţă de microscopia standard pentru tuberculoza pulmonară: o revizuire sistematică şi meta-analiză. Lancet Infect Dis 13(2):147-154, 2013.

Mase SR, Ramsay A, Ng V, şi colab: Randamentul examinărilor seriale ale specimenelor de spută în diagnosticul tuberculozei pulmonare: o revizuire sistematică. Int J Tuberc Lung Dis 11(5):485-495, 2007.

Parashar D, Kabra SK, Lodha R, et al: Neutralizarea aspiratelor gastrice de la copiii cu suspiciune de tuberculoză intratoracică afectează producţia de micobacterie în cultura MGIT? J Clin Microbiol 51(6):1753-1756, 2013.

Lobato MN, Loeffler AM, Furst K, et al.: Detectarea Mycobacterium tuberculosis în aspirate gastrice recoltate de la copii: nu este necesară spitalizarea. Pediatrie 102(4):E40, 1998.

Worodria W, Davis JL, Cattamanchi A, et al: Bronhoscopia este utilă pentru diagnosticarea tuberculozei cu frotiu negativ la pacienţii infectaţi cu HIV. Eur Respir J 36(2):446-448, 2010.

Steingart KR, Ng V Henry M, et al: Metode de procesare a sputei pentru a îmbunătăţi sensibilitatea microscopiei frotiului pentru tuberculoză: o revizuire sistematică. Lancet Infect Dis 6(10):664-674, 2006.

Steingart KR, Henry M, Ng V şi colab.: Fluorescenţă versus microscopie convenţională a frotiului de spută pentru tuberculoză: o revizuire sistematică. Lancet Infect Dis 6(9):570-581, 2006.

Marais BJ, Brittle W, Painczyk K, şi colab.: Utilizarea microscopiei cu fluorescenţă cu diode emiţătoare de lumină pentru a detecta bacilii acido-rezistenţi în spută. Clin Infect Dis 47(2):203-207, 2008.

Stall N, Rubin T, Michael JS, et al: Cultura solidă pentru tuberculoză influenţează luarea deciziilor clinice în India? Int J Tuberc Lung Dis 15(5):641-646, 2011.

Chihota VN, Grant AD, Fielding K şi colab.: Cultură lichidă vs. solidă pentru tuberculoză: performanţă şi cost într-un cadru limitat de resurse. Int J Tuberc Lung Dis 14(8):1024-1031, 2010.

Leung E, Minion J, Benedetti A şi colab.: Tehnici de cultură de microcolonie pentru diagnosticul tuberculozei: o revizuire sistematică. Int J Tuberc Lung Dis 16(1):16-23, i-iii, 2012.

Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor: Divizia pentru Eliminarea Tuberculozei. Orientări actualizate pentru utilizarea testelor de amplificare a acidului nucleic în diagnosticul tuberculozei. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 58(1):7-10, 2009.

Pai M, Ramsay A, O'Brien R: Diagnosticul tuberculozei bazat pe dovezi. PLoS Med 5(7):e156, 2008.

Helb D, Jones M, Story E, et al: Detectarea rapidă a Mycobacterium tuberculosis şi a rezistenţei la rifampină prin utilizarea tehnologiei la cerere, aproape de pacient J Clin Microbiol 48(1):229-23 7, 2010.

Blakemore R, Story E, Helb D şi colab.: Evaluarea performanţei analitice a testului Xpert MTB/RIF. J Clin Microbiol 48(7):2495-2501, 2010.

Banada PP, Sivasubramani SK, Blakemore R, şi colab.: Limitarea riscului de infecţie cu bioaerosol prin testul Xpert MTB/RIF şi aplicabilitatea acestuia la setările punctului de îngrijire. J Clin Microbiol 48(10):3551-3557,

2010.

Weyer K, Mirzayev F, Migliori G, et al: Diagnostic rapid molecular al TB: dovezi, elaborarea politicilor şi implementarea globală a Xpert(R) MTB/RIF. Eur Respir J 42(1):252-271, 2012.

Steingart KR, Schiller I, Horne DJ şi colab.: Testul Xpert® MTB/RIF pentru tuberculoza pulmonară şi rezistenţa la rifampicină la adulţi. Cochrane Database Syst Rev (1):CD009593, 2014.

Boehme CC, Nicol MP, Nabeta P şi colab: Fezabilitatea, acurateţea diagnosticului şi eficacitatea utilizării descentralizate a testului Xpert MTB/RIF pentru diagnosticarea tuberculozei şi rezistenţei la multidrog: un studiu de implementare multicentric. Lancet 377(9776):1495-1505,

2011.

Organizaţia Mondială a Sănătăţii: Declaraţie de politică: tehnologie automatizată de amplificare a acidului nucleic în timp real pentru detectarea rapidă şi simultană a rezistenţei la tuberculoză şi la rifampicină: Xpert MTB/RIF system, Geneva, 2011, Organizaţia Mondială a Sănătăţii.

Organizaţia Mondială a Sănătăţii: Implementarea rapidă a testului de diagnostic Xpert MTB/RIF. Consideraţii practice tehnice şi operaţionale, Geneva, 2011, Organizaţia Mondială a Sănătăţii.

Organizaţia Mondială a Sănătăţii: Tuberculoză. Peisajul tehnologiei de diagnosticare, Geneva, 2012, Secretariatul UNITAID. Organizaţia Mondială a Sănătăţii.

Morgan M, Kalantri S, Flores L şi colab: Un test de sondă de linie comercială pentru detectarea rapidă a rezistenţei la rifampicină în Mycobacterium tuberculosis: o revizuire sistematică şi meta-analiză. BMC Infect Dis 5:62, 2005.

2 71. Ling DI, Zwerling AA, Pai M: Teste MTBDR GenoType pentru diagnosticul tuberculozei multirezistente: o meta-analiză. Eur Respir J 32(5):1165-1174, 2008.

2 72. Feng Y, Liu S, Wang Q, şi colab.: Diagnosticul rapid al rezistenţei la medicamente la fluorochinolone, amikacină, capreomicina, kanamicina şi etambutol folosind testul genotip MTBDRsl: o meta-analiză. PLoS ONE 8(2):e55292, 2013.

2 73. Organizaţia Mondială a Sănătăţii: Analiza cu sondă de linie moleculară pentru screeningul rapid al pacienţilor cu risc de tuberculoză multidrog-rezistentă (MDR-TB), Geneva, 2008, Organizaţia Mondială a Sănătăţii.

Steingart KR, Flores LL, Dendukuri N, et al: Teste serologice comerciale pentru diagnosticul tuberculozei pulmonare şi extrapulmonare active: o revizuire sistematică actualizată şi meta-analiză. PLoS Med 8(8):e1001062, 2011.

Organizaţia Mondială a Sănătăţii: teste serodiagnostice comerciale pentru diagnosticul tuberculozei. Declaraţie de politică, Geneva, 2011, Organizaţia Mondială a Sănătăţii.

2 76. O'Grady J, Maeurer M, Mwaba P et al: Diagnostice noi şi îmbunătăţite pentru detectarea tuberculozei pulmonare rezistente la medicamente. Curr Opin Pulm Med 17(3):134-141, 2011.

2 77. Palomino JC, Martin A, Von Groll A, et al: Metode rapide bazate pe cultură pentru detectarea rezistenţei la medicamente în Mycobacterium tuberculosis. J Microbiol Methods 75(2):161-166, 2008.

2 78. Horne DJ, Pinto LM, Arentz M, et al: Acurateţea diagnosticului şi reproductibilitatea metodelor de testare a sensibilităţii la medicamentele fenotipice aprobate de OMS pentru medicamentele antituberculoase de linia întâi şi a doua. J Clin Microbiol 51(2):393-401, 2013.

2 79. Organizaţia Mondială a Sănătăţii: Cadru pentru implementarea noilor diagnostice de tuberculoză, Geneva, 2010, Organizaţia Mondială a Sănătăţii.

Lin SY, Desmond E, Bonato D şi colab.: Evaluarea multicentrică a sistemului Bactec MGIT 960 pentru testarea de susceptibilitate la medicamente de linia a doua a complexului Mycobacterium tuberculosis. J Clin Microbiol 47(11):3630-3634, 2009.

Wilson ML: Diagnosticul rapid al infecţiei cu Mycobacterium tuberculosis şi testarea sensibilităţii la medicamente. Arch Pathol Lab Med 137(6):812- 819, 2013.

Maruri F, Sterling TR, Kaiga AW, et al: O revizuire sistematică a mutaţiilor girazei asociate cu Mycobacterium tuberculosis rezistent la fluorochinolonă şi un sistem de numerotare a girazei propus. J Antimicrob Chemother 67(4):819-831, 2012.

Chakravorty S, Kothari H, Aladegbami B, şi colab.: Detectarea rapidă, cu randament ridicat, a rezistenţei la rifampină şi a heterorezistenţei în Mycobacterium tuberculosis prin utilizarea de codare a temperaturii de topire a farului molecular neglijent. J Clin Microbiol 50(7):2194-2202,

2012.

Lin SY, Rodwell TC, Victor TC şi colab.: Pyrosequencing pentru detectarea rapidă a Mycobacterium tuberculosis rezistent la medicamente în izolate clinice şi specimene clinice. J Clin Microbiol 52(2):475-482, 2014.

Minion J, Pai M: Testele bacteriofage pentru detectarea rezistenţei la rifampicină în Mycobacterium tuberculosis: meta-analiză actualizată. Int J Tuberc Lung Dis 14(8):941-951, 2010.

Park DJ, Drobniewski FA, Meyer A şi colab.: Utilizarea unui test pe bază de fagi pentru detectarea fenotipică a micobacteriilor direct din spută. J Clin Microbiol 41(2):680-688, 2003.

Pai M, Kalantri S, Pascopella L şi colab.: Teste bazate pe bacteriofagi pentru detectarea rapidă a rezistenţei la rifampicină în Mycobacterium tuberculosis: o meta-analiză. J Infect 51(3):175-187, 2005.

Mitarai S, Okumura M, Toyota E şi colab.: Evaluarea unui kit de testare de amplificare izotermă mediată prin buclă simplă pentru diagnosticul tuberculozei. Int J Tuberc Lung Dis 15(9):1211-1217, i, 2011.

Lawn SD: Detectarea la punctul de îngrijire a lipoarabinomananului (LAM) în urină pentru diagnosticul tuberculozei asociate cu HIV: o revizuire de ultimă oră. BMC Infect Dis 12:103, 2012.

Stead WW, Eichenholz A, Stauss HK: Constatări operative şi patologice la douăzeci şi patru de pacienţi cu sindrom de pleurezie idiopatică cu efuziune, probabil tuberculoasă. Am Rev Tuberc 71(4):473-502, 1955.

Ellner JJ, Barnes PF, Wallis RS şi colab.: Imunologia pleureziei tuberculoase. Semin Respir Infect 3(4):335-342, 1988.

Wynn-Williams N, Shaw JB: Prognosticul efuziunilor pleurale tuberculoase primare. Tubercle 36(3):74-80, 1955. PubMed PMID: 14373946.

Berger HW, Mejia E: Pleurezie tuberculoasă. Cufăr 63(1):88-92, 1973.

Jay SJ: Proceduri de diagnostic pentru boala pleurală. Clin Chest Med 6(1):33-48, 1985.

Jimenez Castro D, Diaz Nuevo G, Perez-Rodriguez E şi colab.: Valoarea diagnostică a adenozinei deaminazei în efuzii pleurale limfocitare nontuberculoase. Eur Respir J 21(2):220-224, 2003.

Villena V, Lopez-Encuentra A, Echave-Sustaeta J, şi colab: Interferongamma la 388 de pacienţi imunocompromişi şi imunocompetenţi pentru diagnosticarea tuberculozei pleurale. Eur Respir J 9(12):2635-2639, 1996.

Villena V, Lopez-Encuentra A, Pozo F şi colab: Nivelurile interferonului gama în lichidul pleural pentru diagnosticul tuberculozei. Am J Med 115(5):365-370, 2003.

Scharer L, McClement JH: Izolarea bacililor tuberculi din probele de biopsie cu ac ale pleurei parietale. Am Rev Respir Dis 97(3):466- 468, 1968.

Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al: American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: tratamentul tuberculozei. Am J Respir Crit Care Med 167(4):603-662, 2003.

Engel ME, Matchaba PT, Volmink J: Corticosteroizi pentru pleurezia tuberculoasă. Cochrane Database Syst Rev (4):CD001876, 2007.

Johnson TM, McCann W, Davey WN: Fistula bronchopleurală tuberculoasă. Am Rev Respir Dis 107(1):30-41, 1973.

Eloesser L: Dintr-o operaţie pentru empiem tuberculos. Ann Thorac Surg 8(4):355-357, 1969.

Slavin RE, Walsh TJ, Pollack AD: Tuberculoza generalizată tardivă: o analiză patologică clinică şi o comparaţie a 100 de cazuri în epocile preantibiotice şi antibiotice. Medicine (Baltimore) 59(5):352-366, 1980.

Munt PW: Tuberculoza miliară în era chimioterapiei: cu o revizuire clinică la 69 de adulţi americani. Medicine (Baltimore) 51(2):139-155, 1972.

Sahn SA, Neff TA: Tuberculoză miliară. Am J Med 56(4):494-505, 1974.

Gelb AF, Leffler C, Brewin A şi colab: Miliary tuberculosis. Am Rev Respir Dis 108(6):1327-1333, 1973.

Burk JR, Viroslav J, Bynum LJ: Tuberculoză miliară diagnosticată prin bronhoscopie cu fibre optice şi biopsie transbronşică. Tubercle 59(2):107-109, 1978.

Organizaţia Mondială a Sănătăţii: Utilizarea testului Xpert MTB/RIF pentru detectarea tuberculozei pulmonare, extrapulmonare şi a rezistenţei la rifampicină la adulţi şi copii, Geneva, 2013, Organizaţia Mondială a Sănătăţii. WHO/HTM/TB/2013.14.

Pai M, Flores LL, Pai N şi colab: Precizia diagnostică a testelor de amplificare a acidului nucleic pentru meningita tuberculoasă: o revizuire sistematică şi meta-analiză. Lancet Infect Dis 3(10):633-643, 2003.

Pai M, Flores LL, Hubbard A, et al: Teste de amplificare a acidului nucleic în diagnosticul pleuritei tuberculoase: o revizuire sistematică şi meta-analiză. BMC Infect Dis 4:6, 2004.

Pai M, Ling DI: Diagnosticul rapid al tuberculozei extrapulmonare folosind teste de amplificare a acidului nucleic: care sunt dovezile? Future Microbiol 3(1):1-4, 2008.

Tortoli E, Russo C, Piersimoni C şi colab.: Validarea clinică a Xpert MTB/RIF pentru diagnosticul tuberculozei extrapulmonare. Eur Respir J 40(2):442-447, 2012.

Vadwai V Boehme C, Nabeta P, et al: Xpert MTB/RIF: un nou pilon în diagnosticul tuberculozei extrapulmonare? J Clin Microbiol 49(7):2540-2545, 2011.

Lawn SD, Zumla AI: Diagnosticul tuberculozei extrapulmonare folosind testul Xpert® MTB/RIF. Expert Rev Anti Infect Ther 10(6):631-635, 2012.

Prasad K, Singh MB: Corticosteroizi pentru gestionarea meningitei tuberculoase. Cochrane Database Syst Rev (1):CD002244, 2008.

Organizaţia Mondială a Sănătăţii: Liniile directoare pentru tratamentul tuberculozei, ed 4, Geneva, 2009, Organizaţia Mondială a Sănătăţii. WHO/HTM/TB/2009 .420.

Menzies D, Benedetti A, Paydar A, et al: Efectul duratei şi intermitenţei rifampicinei asupra rezultatelor tratamentului tuberculozei: o revizuire sistematică şi meta-analiză. PLoS Med 6(9):e10000146, 2009.

Mitchison DA: Terapia antimicrobiană pentru tuberculoză: justificarea regimurilor de tratament recomandate în prezent. Semin Respir Crit Care Med 25(3):307-315, 2004.

Mwandumba HC, Squire SB: Dozare complet intermitentă cu medicamente pentru tratarea tuberculozei la adulţi. Cochrane Database Syst Rev (4):CD000970, 2001.

Benator D, Bhattacharya M, Bozeman L, şi colab: Rifapentină şi izoniazidă o dată pe săptămână faţă de rifampicină şi izoniazidă de două ori pe săptămână pentru tratamentul tuberculozei pulmonare sensibile la medicamente la pacienţii HIVnegativi: un studiu clinic randomizat. Lancet 360(9332):528-534, 2002.

Vernon A, Burman W, Benator D şi colab.: Monorezistenţa la rifamicină dobândită la pacienţii cu tuberculoză legată de HIV trataţi cu rifapentină şi izoniazidă o dată pe săptămână. Lancet 353(9167):1843-1847,

1999.

Mitchison DA, Nunn AJ: Influenţa rezistenţei iniţiale la medicamente asupra răspunsului la chimioterapia de scurtă durată a tuberculozei pulmonare. Am Rev Respir Dis 133(3):423-430, 1986.

Fox W, Ellard GA, Mitchison DA: Studii privind tratamentul tuberculozei întreprinse de unităţile British Medical Research Council pentru tuberculoză, 1946-1986, cu publicaţii ulterioare relevante. Int J Tuberc Lung Dis 3(10 Suppl 2):S231-S2 79, 1999.

Lew W, Pai M, Oxlade O, et al: Rezistenţa iniţială la medicamente şi rezultatele tratamentului tuberculozei: revizuire sistematică şi meta-analiză. Ann Intern Med 149(2):123-134, 2008.

Mitchison DA: Evaluarea noilor medicamente sterilizante pentru tratarea tuberculozei pulmonare prin cultură la 2 luni. Am Rev Respir Dis 147(4):1062-1063, 1993.

Singla R, Osman MM, Khan N, şi colab.: Factorii care predică pozitivitatea frotiului de spută persistentă în rândul pacienţilor cu tuberculoză pulmonară la 2 luni după tratament. Int J Tuberc Lung Dis 7(1):58-64, 2003.

Rezistenţa dobândită la rifamicină la persoanele cu boală HIV avansată tratate pentru tuberculoză activă cu regimuri intermitente pe bază de rifamicină. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 51(10):214-215,

2002.

Bradford WZ, Martin JN, Reingold AL, et al: Epidemiologia în schimbare a tuberculozei dobândite rezistente la medicamente în San Francisco, SUA. Lancet 348(9032):928-931, 1996.

Ahmad Khan F, Minion J, Al-Motairi A, et al: O revizuire sistematică actualizată şi meta-analiză privind tratamentul tuberculozei active la pacienţii cu infecţie HIV. Clin Infect Dis 55(8):1154-1163,

2012.

Kang'ombe CT, Harries AD, Ito K, et al: Rezultatul pe termen lung la pacienţii înregistraţi cu tuberculoză în Zomba, Malawi: mortalitate la 7 ani în funcţie de statutul HIV iniţial şi tipul de TB. Int J Tuberc Lung Dis 8(7):829-836, 2004.

Eliminat în dovezile de pagină.

Organizaţia Mondială a Sănătăţii: Utilizarea medicamentelor antiretrovirale pentru tratarea şi prevenirea infecţiei cu HIV, Geneva, 2013, Organizaţia Mondială a Sănătăţii.

Torok ME, Yen NT, Chau TT, et al: Momentul de iniţiere a terapiei antiretrovirale în meningita tuberculoasă asociată cu virusul imunodeficienţei umane (HIV). Clin Infect Dis 52(11):1374-1383, 2011.

Havlir DV, Kendall MA, Ive P şi colab.: Timpul terapiei antiretrovirale pentru infecţia cu HIV-1 şi tuberculoză. N Engl J Med 365(16):1482-1491, 2011.

Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al: Integrarea terapiei antiretrovirale cu tratamentul tuberculozei. N Engl J Med 365(16):1492-1501, 2011.

Blanc FX, Sok T, Laureillard D şi colab.: Începerea mai devreme versus mai târziu a terapiei antiretrovirale la adulţii infectaţi cu HIV cu tuberculoză. N Engl J Med 365(16):1471-1481, 2011.

Laureillard D, Marcy O, Madec Y şi colab.: Sindrom inflamator de reconstituire imună asociată cu tuberculoză paradoxală după iniţierea timpurie a terapiei antiretrovirale într-un studiu clinic randomizat. SIDA 27(16):2577-2586, 2013.

Meintjes G, Lawn SD, Scano F şi colab: Sindromul inflamator de reconstituire imună asociată cu tuberculoza: definiţii de caz pentru utilizare în setări cu resurse limitate. Lancet Infect Dis 8(8):516-523, 2008.

Organizaţia Mondială a Sănătăţii: Rezistenţa la medicamente anti-tuberculoză în lume. Raportul nr. 4, Geneva, 2008, OMS. Raport Nr.: WHO/HTM/TB/2004.343.

Apariţia Mycobacterium tuberculosis cu rezistenţă extinsă la medicamentele de linia a doua - la nivel mondial, 2000-2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 55(11):301-305, 2006.

van der Werf MJ, Langendam MW, Huitric E şi colab.: Rezistenţa la multidrog după tratamentul inadecvat al tuberculozei: o meta-analiză. Eur Respir J 39(6):1511-1519, 2012.

Hirpa S, Medhin G, Girma B şi colab.: Determinanţi ai tuberculozei multimedicamentoase la pacienţii care au fost supuşi unui tratament de primă linie în Addis Abeba: un studiu de caz şi control. BMC Public Health 13:782,

2013.

Bate R, Jensen P, Hess K şi colab.: Medicamente antituberculoase substandard şi falsificate: o analiză preliminară de teren. Int J Tuberc Lung Dis 17(3):308-311, 2013.

Coninx R, Mathieu C, Debacker M, et al: Terapia de primă linie împotriva tuberculozei şi Mycobacterium tuberculosis rezistent la medicamente în închisori. Lancet 353(9157):969-973, 1999.

Edlin BR, Tokars JI, Grieco MH şi colab.: Un focar de tuberculoză multidrogenă printre pacienţii spitalizaţi cu sindrom de imunodeficienţă dobândită. N Engl J Med 326(23):1514-1521, 1992.

Fischl MA, Uttamchandani RB, Daikos GL, et al: Un focar de tuberculoză cauzat de bacili tuberculoşi multi-rezistenţi la medicamente printre pacienţii cu infecţie HIV. Ann Intern Med 117(3):177-183, 1992.

Schaaf HS, Van Rie A, Gie RP şi colab.: Transmission of multidrugresistant tuberculosis. Pediatr Infect Dis J 19(8):695-699, 2000.

Zhao Y, Xu S, Wang L şi colab.: Sondaj naţional al tuberculozei rezistente la medicamente în China. N Engl J Med 366(23):2161-2170, 2012.

Royce S, Falzon D, van Weezenbeek C, şi colab.: Rezistenţa la multidrog la noii pacienţi cu tuberculoză: povară şi implicaţii. Int J Tuberc Lung Dis 17(4):511-513, 2013.

Skrahina A, Hurevich H, Zalutskaya A şi colab.: Niveluri alarmante ale tuberculozei rezistente la medicamente în Belarus: rezultatele unui sondaj la Minsk. Eur Respir J 39(6):1425-1431, 2012.

Organizaţia Mondială a Sănătăţii: Orientări pentru managementul programatic al tuberculozei rezistente la medicamente: o actualizare din 2011, Geneva, 2011, Organizaţia Mondială a Sănătăţii.

van der Heijden YF, Maruri F, Blackman A, şi colab: Susceptibilitatea fluorochinolone în Mycobacterium tuberculosis după expunerea pre-diagnostic la fluorochinolone de generaţie mai veche faţă de cea mai nouă. Int J Antimicrob Agents 42(3):232-237, 2013. doi: 10.1016/j .ijantimicag.2013.04.02 7. [Epub 2013 Jun 24]; PubMed PMID: 23806638; PubMed Central PMCID: PMC3780576.

van der Heijden YF, Maruri F, Blackman A, et al: Expunerea la fluorochinolonă înainte de diagnosticarea tuberculozei este asociată cu un risc crescut de deces. Int J Tuberc Lung Dis 16(9):1162-1167,

doi: 10.5588/ijtld.12.0046. [Epub 2012 Jul 12]; PubMed PMID: 22794509.

Devasia RA, Blackman A, Gebretsadik T, et al: Fluoroquinolone resistance in Mycobacterium tuberculosis: the effect of duration and timing of fluoroquinolone expunere. Am J Respir Crit Care Med 180(4):365-370, 2009. doi: 10.1164/rccm.200901-01460C. [Epub 2009 mai 29]; PubMed PMID: 19483111; PubMed Central PMCID: PMC2731810.

Caminero JA, Organizaţia Mondială a Sănătăţii, American Thoracic Society, British Thoracic Society: Tratamentul tuberculozei multirezistente: dovezi şi controverse. Int J Tuberc Lung Dis 10(8):829-837, 2006.

Caminero JA: Managementul tuberculozei multirezistente şi al pacienţilor în retratament. Eur Respir J 25(5):928-936, 2005.

Francis J. Curry National Tuberculosis Center şi California Department of Public Health: Drug-resistant tuberculosis: a survival guide for clinicians, Curry International Tuberculosis Center, 2008.

Keshavjee S, Gelmanova IY, Pasechnikov AD, et al: Tratarea tuberculozei multirezistente la Tomsk, Rusia: dezvoltarea de programe care abordează legătura dintre sărăcie şi boală. Ann NY Acad Sci 1136:1-11, 2008.

Kim DH, Kim HJ, Park SK şi colab: Rezultatele tratamentului şi supravieţuirea pe termen lung la pacienţii cu tuberculoză rezistentă la medicamente. Am J Respir Crit Care Med 178(10):1075-1082, 2008.

Mitnick CD, Shin SS, Seung KJ şi colab.: Tratamentul cuprinzător al tuberculozei rezistente la medicamente. N Engl J Med 359(6):563-574, 2008.

Mukherjee JS, Rich ML, Socci AR şi colab.: Programe şi principii în tratamentul tuberculozei multidrog-rezistente. Lancet 363(9407): 474-481, 2004.

Caminero JA: Linii directoare pentru managementul clinic şi operaţional al tuberculozei rezistente la medicamente, Paris, 2013, Uniunea Internaţională Împotriva Tuberculozei şi Bolilor pulmonare.

Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M şi colab.: Scheme de tratament pentru tuberculoza pulmonară multirezistentă şi rezultate ale pacientului: o meta-analiză a datelor individuale ale pacientului a 9153 de pacienţi. PLoS Med 9(8):e1001300, 2012.

Migliori GB, Sotgiu G, Gandhi NR, et al: Drug resistance beyond extensively drug-resistant tuberculosis: individual patient data meta-analysis. Eur Respir J 42(1):169-179, 2013.

Skripconoka V, Danilovits M, Pehme L şi colab.: Delamanid îmbunătăţeşte rezultatele şi reduce mortalitatea în tuberculoza multirezistentă. Eur Respir J 41(6):1393-1400, 2013.

Organizaţia Mondială a Sănătăţii: Utilizarea bedaquilinei pentru a trata MDR-TB: orientări interimare privind politicile, Geneva, 2013, Organizaţia Mondială a Sănătăţii.

Centrele pentru Controlul Bolilor: orientări provizorii ale CDC pentru utilizarea şi monitorizarea siguranţei fumaratului de bedaquilină (Sirturo) pentru tratamentul tuberculozei multirezistente la medicamente. MMWR Recomm Rep 62(RR-09):1-12, 2013.

Diacon AH, Dawson R, von Groote-Bidlingmaier F, şi colab: Activitatea bactericidă de 14 zile a combinaţiilor PA-824, bedaquiline, pirazinamidă şi moxifloxacină: un studiu randomizat. Lancet 380(9846): 986-993, 2012.

Kim SJ: Testarea sensibilităţii la medicamente în tuberculoză: metode şi fiabilitatea rezultatelor. Eur Respir J 25(3):564-569, 2005.

Van Deun A, Maug AK, Salim MA şi colab.: Tratamentul standardizat scurt, foarte eficient şi ieftin al tuberculozei multirezistente. Am J Respir Crit Care Med 182(5):684-692, 2010.

3 71. Organizaţia Mondială a Sănătăţii: Utilizarea regimurilor scurte pentru tratamentul tuberculozei multidrog-rezistente, Geneva, 2012, Organizaţia Mondială a Sănătăţii.

372. Johnston JC, Shahidi NC, Sadatsafavi M, et al: Rezultatele tratamentului tuberculozei multirezistente: o revizuire sistematică şi metaanaliza. PLoS ONE 4(9):e6914, 2009.

3 73. Orenstein EW, Basu S, Shah NS, et al: Rezultatele tratamentului în rândul pacienţilor cu tuberculoză multirezistentă: revizuire sistematică şi meta-analiză. Lancet Infect Dis 9(3):153-161, 2009.

Jacobson KR, Tierney DB, Jeon CY şi colab.: Rezultatele tratamentului în rândul pacienţilor cu tuberculoză rezistentă la medicamente: revizuire sistematică şi meta-analiză. Clin Infect Dis 51(1):6-14, 2010.

Toczek A, Cox H, du Cros P, şi colab: Strategii pentru reducerea implicită a tratamentului în tuberculoza rezistentă la medicamente: revizuire sistematică şi metaanaliza. Int J Tuberc Lung Dis 17(3):299-307, 2013.

Udwadia ZF, Amale RA, Ajbani KK, et al: Tuberculoza total rezistentă la medicamente în India. Clin Infect Dis 54(4):579-581, 2012.

3 77. Organizaţia Mondială a Sănătăţii: Tuberculoză total rezistentă la medicamente: o consultare OMS privind definiţia diagnosticului şi opţiunile de tratament. (raportul şedinţei, 21-22 Ma 2012), Geneva, 2012, Organizaţia Mondială a Sănătăţii.

Kumar L, Dhand R, Singhi PD, et al: Un studiu randomizat de intermitent complet vs zilnic, urmat de chimioterapie intermitentă cu curs scurt pentru tuberculoza copilăriei. Pediatr Infect Dis J 9(11):802-806, 1990.

Al-Dossary FS, Ong LT, Correa AG şi colab.: Tratamentul tuberculozei la copil cu un regim de şase luni observat direct de numai două săptămâni de terapie zilnică. Pediatr Infect Dis J 21(2):91-97, 2002.

Organizaţia Mondială a Sănătăţii: Ghid pentru programele naţionale de tuberculoză privind managementul tuberculozei la copii, 2006 ed, Geneva, 2006, Organizaţia Mondială a Sănătăţii.

Cuevas LE, Petrucci R, Swaminathan S: Diagnosticarea tuberculozei pentru copiii din ţările cu sarcină mare: ce este disponibil şi ce este necesar. Pediatr Int Child Health 32(Suppl 2):S30-S37,

2012.

Seddon JA, Furin JJ, Gale M şi colab.: Îngrijirea copiilor cu tuberculoză rezistentă la medicamente: recomandări bazate pe practică. Am J Respir Crit Care Med 186(10):953-964, 2012.

Mathad JS, Gupta A: Tuberculoza la femeile gravide şi postpartum: epidemiologie, management şi lacune de cercetare. Clin Infect Dis 55(11):1532-1549, 2012.

Robinson GC, Cambon KG: Pierderea auzului la sugarii mamelor tuberculoase tratați cu streptomicina în timpul sarcinii. N Engl J Med 271:949-951, 1964.

Isaacs D: Riscuri infecţioase asociate cu substanţele biologice. Adv Exp Med Biol 764:151-158, 2013.

Marais BJ, Lonnroth K, Lawn SD şi colab: Comorbiditatea tuberculozei cu boli transmisibile şi netransmisibile: integrarea serviciilor de sănătate şi eforturile de control. Lancet Infect Dis 13(5):436-448,

2013.

Morris MI, Daly JS, Blumberg E, et al: Diagnostic şi management al tuberculozei la donatorii de transplant: un raport de conferinţă de consens privind infecţiile derivate de la donatori. Am J Transplant 12(9):2288-2300, 2012.

Girling DJ: Efectele adverse ale medicamentelor antituberculoase. Drugs 23(1-2):56-74, 1982.

Gaensler EA: Operaţia pentru tuberculoza pulmonară. Am Rev Respir Dis 125(3 Pt 2):73-84, 1982.

Marrone MT, Venkataramanan V, Goodman M şi colab.: Intervenţii chirurgicale pentru tuberculoza rezistentă la medicamente: o revizuire sistematică şi meta-analiză. Int J Tuberc Lung Dis 17(1):6-16, 2013.

Johnson JR, Turk TL, MacDonald FM: Corticosteroizi în tuberculoza pulmonară. II. Importanţa factorilor de fond. Am Rev Respir Dis 96(1):43-61, 1967.

Huseby JS, Hudson LD: Tuberculoză miliară şi sindromul de detresă respiratorie a adultului. Ann Intern Med 85(5):609-611, 1976.

Smego RA, Ahmed N: O revizuire sistematică a utilizării adjuvante a corticosteroizilor sistemici pentru tuberculoza pulmonară. Int J Tuberc Lung Dis 7(3):208-213, 2003.

Alvarez S, McCabe WR: Tuberculoza extrapulmonară revizuită: o revizuire a experienţei la Boston City şi alte spitale. Medicine (Baltimore) 63(1):25-55, 1984.

Ebdrup L, Storgaard M, Jensen-Fangel S, et al: Zece ani de tuberculoză extrapulmonară într-o clinică universitară daneză. Scand J Infect Dis 35(4):244-246, 2003.

Small PM, Schecter GF, Goodman PC şi colab.: Tratamentul tuberculozei la pacienţii cu infecţie avansată cu virusul imunodeficienţei umane. N Engl J Med 324(5):289-294, 1991.

Jones BE, Young SM, Antoniskis D, et al: Relaţia dintre manifestările tuberculozei şi numărul de celule CD4 la pacienţii cu infecţie cu virusul imunodeficienţei umane. Am Rev Respir Dis 148(5):1292- 1297, 1993.

Huhti E, Brander E, Paloheimo S, et al: Tuberculoza ganglionilor limfatici cervicali: un studiu clinic, patologic şi bacteriologic. Tubercle 56(1):27-36, 1975.

Marchevsky A, Rosen MJ, Chrystal G şi colab: Complicaţiile pulmonare ale sindromului de imunodeficienţă dobândită: un studiu clinicopatologic de 70 de cazuri. Hum Pathol 16(7):659-670, 1985.

Campbell IA: Tratamentul limfadenitei tuberculoase superficiale. Tubercle 71(1):1-3, 1990.

Nemir RL, Cardona J, Vaziri F, et al: Prednison ca adjuvant în chimioterapia ganglionilor limfatici-tuberculoză bronşică în copilărie: un studiu dublu-orb. II. Observaţie în continuare. Am Rev Respir Dis 95(3):402-410, 1967.

Campbell IA, Dyson AJ: Tuberculoza ganglionilor limfatici: o comparaţie a diferitelor metode de tratament. Tubercle 58(4):171-179, 1977.

Medlar EM: Cazuri de infecţie renală în tuberculoza pulmonară: dovezi de leziuni tuberculoase vindecate. Am J Pathol 2:401-419, 1926.

Medlar EM, Spania DM, Holliday WR: Post-mortem în comparaţie cu diagnosticele clinice de tuberculoză genito-urinară la bărbaţi adulţi. J Urol 61:1078-1088, 1949.

Christensen WI: Tuberculoza genito-urinară: revizuirea a 102 cazuri. Medicine (Baltimore) 53(5):377-390, 1974.

Simon HB, Weinstein AJ, Pasternak MS, et al: Genito-urinar tuberculosis. Caracteristici clinice într-o populaţie spitalicească generală. Am J Med 63(3):410-420, 1977.

Lattimer JK: Tuberculoză renală. N Engl J Med 273:208-211, 1965.

Bentz RR, Dimcheff DG, Nemiroff MJ şi colab.: Incidenţa culturilor de urină pozitive pentru Mycobacterium tuberculosis într-o populaţie generală de pacienţi cu tuberculoză. Am Rev Respir Dis 111(5):647-650, 1975.

Berney S, Goldstein M, Bishko F: Caracteristicile clinice şi de diagnostic ale artritei tuberculoase. Am J Med 53(1):36-42, 1972.

Pertuiset E, Beaudreuil J, Liote F, et al: Spinal tuberculosis in adults. Un studiu de 103 cazuri într-o ţară dezvoltată, 1980-1994. Medicine (Baltimore) 78(5):309-320, 1999.

O evaluare de 15 ani a studiilor controlate de gestionare a tuberculozei coloanei vertebrale în Coreea şi Hong Kong. Al treisprezecelea raport al Grupului de lucru al Consiliului de Cercetare Medicală privind tuberculoza coloanei vertebrale. J Bone Joint Surg Br 80(3):456-462, 1998.

Jain AK, Dhammi IK: Tuberculoza coloanei vertebrale: o revizuire. Clin Orthop Relat Res 460:39-49, 2007.

Tuli SM: Rezultatele tratamentului tuberculozei coloanei vertebrale prin regimul „cai de mijloc”. J Bone Joint Surg Br 57(1):13-23, 1975.

Tuli SM: Tuberculoza coloanei vertebrale: o revizuire istorică. Clin Orthop Relat Res 460:29-38, 2007.

Bishburg E, Sunderam G, Reichman LB şi colab.: Tuberculoza sistemului nervos central cu sindromul imunodeficienţei dobândite şi complexul său aferent. Ann Intern Med 105(2):210-213, 1986.

Auerbach O: Meningita tuberculoasă: corelarea rezultatelor terapeutice cu patogeneza şi modificările patologice. I. Consideraţii generale şi patogeneză. Am Rev Tuberc 64(4):408-418, 1951.

Auerbach O: Meningita tuberculoasă: corelarea rezultatelor terapeutice cu patogeneza şi modificările patologice. II. Modificări patologice în cazurile netratate şi tratate. Am Rev Tuberc 64(4):419-429, 1951.

Thwaites GE, Chau TT, Stepniewska K, et al: Diagnosticul meningitei tuberculoase la adulţi prin utilizarea caracteristicilor clinice şi de laborator. Lancet 360(9342):1287-1292, 2002.

Girgis NI, Farid Z, Kilpatrick ME, et al: Dexametazonă tratament adjuvant pentru meningita tuberculoasă. Pediatr Infect Dis J 10(3):179-183, 1991.

Damergis JA, Leftwich EI, Curtin JA, et al: Tuberculoma of the brain. JAMA 239(5):413-415, 1978.

Mitchell RS, Bristol LJ: Tuberculoză intestinală: o analiză a 346 de cazuri diagnosticate prin radiografie intestinală de rutină pe 5.529 de internari pentru tuberculoză pulmonară, 1924-49. Am J Med Sci 22 7(3):241-249, 1954.

Carrera GF, Young S, Lewicki AM: Tuberculoză intestinală. Gastroin- test Radiol 1(2):147-155, 1976.

Bhansali SK: Tuberculoză abdominală. Experienţe cu 300 de cazuri. Am J Gastroenterol 67(4):324-33 7, 1977.

Burack WR, Hollister RM: Peritonita tuberculoasă. Un studiu de patruzeci şi şapte de cazuri dovedite întâlnite de o unitate medicală generală în douăzeci şi cinci de ani. Am J Med 28:510-523, 1960.

Schepers GW: Pericardită tuberculoasă. Am J Cardiol 9:248-276, 1962.

Harvey AM, Whitehill MR: Pericardită tuberculoasă. Medicină 16:45-94, 1937.

Gooi HC, Smith JM: Pericardita tuberculoasă în Birmingham. Thorax 33(1):94-96, 1978.

Mayosi BM, Ntsekhe M, Volmink JA, et al: Intervenţii pentru tratarea pericarditei tuberculoase. Cochrane Database Syst Rev (4): CD000526, 2002.

Strang JI, Kakaza HH, Gibson DG şi colab: Studiu controlat al prednisolonului ca adjuvant în tratamentul pericarditei constrictive tuberculoase în Transkei. Lancet 2(8573):1418-1422, 1987.

Strang JI, Kakaza HH, Gibson DG şi colab.: Studiu clinic controlat al drenajului chirurgical complet deschis şi al prednisolonului în tratamentul efuziunii pericardice tuberculoase în Transkei. Lancet 2(8614):759-764, 1988.

Ferebee SH, Hopwood L, Palmer CE: Studii privind prevenirea tuberculozei experimentale cu izoniazidă. II. Efectele diferitelor regimuri de dozare. Am Rev Tuberc 74(6):917-939, 1956.

Mount FW, Ferebee SH: Efectele preventive ale izoniazidei în tratamentul tuberculozei primare la copii. N Engl J Med 265:713721, 1961.

Ferebee SH: Studii controlate de chimioprofilaxie în tuberculoză. O revizuire generală. Bibl Tuberc 26:28-106, 1970.

433a. Churchyard GJ, Fielding KL, Lewis JJ, et al; Echipa de studiu Thibela TB: Un studiu de terapie preventivă cu izoniazidă în masă pentru controlul tuberculozei. N Engl J Med 370(4):301-310, 2014.

Testarea ţintită a tuberculinei şi tratamentul infecţiei cu tuberculoză latentă. Această declaraţie oficială a Societăţii Americane de Torac a fost adoptată de Consiliul de Administraţie al ATS, iulie 1999. Aceasta este o declaraţie comună a Societăţii Americane de Torac (ATS) şi a Centrelor pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor (CDC). Această declaraţie a fost aprobată de Consiliul Societăţii de Boli Infecţioase din America (IDSA), septembrie 1999, şi de secţiunile acestei declaraţii. Am J Respir Crit Care Med 161(4 Pt 2):S221-S247, 2000.

Vernon A: Tratamentul infecţiei latente cu tuberculoză. Semin Respir Crit Care Med 34(1):67-86, 2013.

Organizaţia Mondială a Sănătăţii: Ghid pentru identificarea intensă a cazurilor de tuberculoză şi terapia preventivă cu izoniazidă pentru persoanele care trăiesc cu HIV în medii cu resurse limitate, Geneva, 2011, Organizaţia Mondială a Sănătăţii.

Dierberg KL, Chaisson RE: Tuberculoza asociată cu virusul imunodeficienţei umane: actualizare privind prevenirea şi tratamentul. Clin Chest Med 34(2):217-228, 2013.

Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, şi colab: Tratamentul infecţiei latente cu tuberculoză la persoanele infectate cu HIV. Cochrane Database Syst Rev (1):CD000171, 2010.

Samandari T, Agizew TB, Nyirenda S, et al: tratament preventiv cu izoniazidă de 6 luni versus 36 de luni pentru tuberculoză la adulţii cu infecţie HIV în Botswana: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Lancet 377(9777):1588-1598, 2011.

Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH şi colab.: Noi regimuri de prevenire a tuberculozei la adulţii cu infecţie HIV. N Engl J Med 365(1):11-20, 2011.

Golub JE, Pronyk P, Mohapi L, et al: Terapia preventivă cu izoniazidă, HAART şi riscul de tuberculoză la adulţii infectaţi cu HIV din Africa de Sud: o cohortă prospectivă. SIDA 23(5):631-636, 2009.

Erkens CG, Kamphorst M, Abubakar I, et al: Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. Eur Respir J 36(4):925-949, 2010.

Morrison J, Pai M, Hopewell PC: Tuberculoza şi infecţia cu tuberculoză latentă în contacte strânse ale persoanelor cu tuberculoză pulmonară din ţările cu venituri mici şi medii: o revizuire sistematică şi meta-analiză. Lancet Infect Dis 8(6):359-368, 2008.

Fox GJ, Barry SE, Britton WJ şi colab.: Investigaţie de contact pentru tuberculoză: o revizuire sistematică şi meta-analiză. Eur Respir J 41(1):140-156, 2013.

Katz J, Kunofsky S, Damijonaitis V, et al: Efectul isoniazidei asupra reactivării tuberculozei inactive; Raport final. Am Rev Respir Dis 91:345-350, 1965.

Grzybowski S, Ashley MJ, Pinkus G: Chimioprofilaxia în tuberculoza inactivă: evaluarea pe termen lung a unui studiu canadian. Can Med Assoc J 114(7):607-611, 1976.

Eficacitatea diferitelor durate ale terapiei preventive cu izoniazidă pentru tuberculoză: cinci ani de urmărire în studiul IUAT. Comitetul pentru profilaxie a Uniunii Internaţionale împotriva Tuberculozei. Bull World Health Organ 60(4):555-564, 1982.

Winthrop KL: Infecţii şi terapie biologică în artrita reumatoidă: înţelegerea noastră în schimbare a riscului şi a prevenirii. Rheum Dis Clin North Am 38(4):72 7-745, 2012.

Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al: Trei luni de rifapentină şi izoniazidă pentru infecţia cu tuberculoză latentă. N Engl J Med 365(23):2155-2166, 2011.

Centers for Disease Control: Recomandări pentru utilizarea unui regim de izoniazidă-rifapentină cu observaţie directă pentru tratarea infecţiei latente cu Mycobacterium tuberculosis. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 60(48):1650-1653, 2011.

Shah NS, Yuen CM, Heo M, et al: Randamentul investigaţiilor de contact în gospodăriile pacienţilor cu tuberculoză rezistentă la medicamente: revizuire sistematică şi meta-analiză. Clin Infect Dis 58(3):381-391, 2014.

Bloom BR, Fine PEM: Experienţa BCG: Implicaţii pentru viitoarele vaccinuri împotriva tuberculozei. În Bloom BR, editor: Tuberculosis: pathogenesis, protection and control, Washington, DC, 1994, ASM Press, pp 531-557.

Trunz BB, Fine P, Dye C: Efectul vaccinării BCG asupra meningitei tuberculoase infantile şi a tuberculozei miliare la nivel mondial: o metaanaliză şi evaluare a eficienţei costurilor. Lancet 367(9517): 1173-1180, 2006.

Studiu de prevenire a tuberculozei: Test de vaccinuri BCG în India de Sud pentru prevenirea tuberculozei: primul raport. Bull Organizaţia Mondială a Sănătăţii 57(5):819-827, 1979.

Palmer CE, Long MW: Efectele infecţiei cu micobacterii atipice asupra vaccinării BCG şi a tuberculozei. Am Rev Respir Dis 94(4):553-568, 1966.

Zumla A, Nahid P, Cole ST: Progrese în dezvoltarea de noi medicamente pentru tuberculoză şi regimuri de tratament. Nat Rev Drug Discov 12(5):388-404, 2013.

Blower SM, Daley CL: Probleme şi soluţii pentru parteneriatul Stop TB. Lancet Infect Dis 2(6):374-376, 2002.

Hershberg R, Lipatov M, Small PM şi colab.: Diversitate funcţională ridicată în Mycobacterium tuberculosis determinată de deriva genetică şi demografia umană. PLoS Biol 6(12):e311, 2008.

458a. Tameris MD, Hatherill M, Landry BS, et al; Echipa de studiu MVA85A 020: Siguranţa şi eficacitatea MVA85A, un nou vaccin împotriva tuberculozei, la sugarii vaccinaţi anterior cu BCG: un studiu de fază 2b randomizat, controlat cu placebo. Lancet 381(9871):1021-1028,

2013.

Ottenhoff TH, Kaufmann SH: Vaccinuri împotriva tuberculozei: unde suntem şi unde trebuie să mergem? PLoS Pathog 8(5):e1002607, 2012.

ANEXĂ: ESENŢIALELE CHIMIOTERAPIEI

INTRODUCERE

Dezvoltarea chimioterapiei de succes pentru tuberculoză trebuie să fie una dintre cele mai mari realizări ale ştiinţei medicale. Începând cu sfârşitul anilor 1940, chimioterapia a început să încetinească - încetul cu încetul - bilanţul secolelor lungi şi în continuă creştere de la incurabilul „căpitan al tuturor acestor oameni ai morţii", numele lui John Bunyan pentru ciuma care a ucis aproximativ 2 miliarde de fiinţe umane: mai mult, de departe, decât orice altă boală. Victimele notabile au inclus regi şi prinţi, cardinali, poeţi celebri, scriitori, muzicieni şi artişti şi, desigur, nenumăraţi oameni săraci anonimi. Găsirea unui leac pentru acest flagel nu s-a întâmplat cu uşurinţă, rapid sau prin serendipitate. A fost munca cumulativă de-a lungul deceniilor a multor bărbaţi şi femei dedicate acestui singur scop şi, ţine cont de acest lucru, aceste eforturi sunt în desfăşurare. Istoria îmblânzării iniţiale a

tuberculozei şi motivul pentru care sarcina rămâne neterminată face o lectură fascinantă, în special în relatările lui Dubos şi Dubos1, Ryan,2 şi Daniel3.

Chiar dacă un tratament eficient a fost disponibil de mai bine de 50 de ani, tuberculoza continuă să afecteze regiunile vulnerabile ale lumii. Tot mai multe tulpini de Mycobacterium tuberculosis producătoare de boli sunt rezistente la regimurile antituberculoase standard: unele tulpini sunt rezistente la aproape toţi agenţii disponibili. Cele mai recente statistici raportează aproximativ 8,6 milioane de cazuri noi şi 1,26 milioane de decese.4 La nivel global, 4% din cazurile noi şi 20% din cazurile tratate anterior sunt estimate a avea tuberculoză multidrogrezistentă (MDR, rezistentă cel puţin la izoniazidă şi rifampină). medicament injectabil de linie [amikacină, kanamicină sau capreomicină]), cu 96 de ţări care au raportat cel puţin un caz de XDR.5 Frecvenţa globală a pre-XDR (MDR fie la fluorochinolonă, fie la medicament injectabil de linia a doua) nu este cunoscută, dar studiile pe probe de convenienţă raportează între 15%6 şi 42%7 din izolate MDR.

ÎNCEPUTURI

Pentru a înţelege unde ne aflăm în prezent şi pentru a aprecia enormitatea sarcinii care urmează, această anexă oferă o scurtă cronologie a utilizării chimioterapiei pentru tratarea tuberculozei, începând cu streptomicina, agentul inovator iniţial, care a fost injectat pentru prima dată într-o tânără bolnavă disperat în noiembrie 1944. Spre uimirea şi uşurarea tuturor, ea nu şi-a revenit încet, dar nu şi-a revenit încet. Apoi, aparent în mod miraculos, la fel au făcut şi alţii.9

Dar în câţiva ani, după ce mai mulţi pacienţi cu tuberculoză au fost trataţi cu streptomicină, a devenit evident că îmbunătăţirea uimitoare clinică şi radiografică observată iniţial nu a durat întotdeauna; după câteva luni de tratament, pacienţii au început să se înrăutăţească şi motivul a fost imediat evident: bacilii lor tuberculoşi deveniseră rezistenţi la streptomicina.10 Constatările eşecului clinic şi apariţia rezistenţei la medicamente au servit la definirea principiului bacteriologic major de care depinde succesul chimioterapiei pentru tuberculoză: populaţiile bacilare nu sunt uniforme în sensibilitatea lor la agenţii antituberculoşi; prin urmare, este întotdeauna necesar să se trateze boala activă cu mai mult de un medicament la care organismele sunt susceptibile.

Conceptul de chimioterapie cu mai multe medicamente a fost validat pentru prima dată în 1950 de un studiu al British Medical Research Council în care streptomicina a fost asociată cu acidul paraaminosalicilic, mai bine cunoscut sub numele de PAS. Succesul de lungă durată a fost obţinut deoarece PAS a împiedicat organismele să devină rezistente la streptomicina şi invers, iar două medicamente au mai mult efect bacteriologic şi clinic decât doar unul.11 De atunci, tratamentul cu mai mult de un medicament a fost standard în managementul pacienţilor cu tuberculoză. Deşi combinaţia de streptomicină şi PAS a fost eficientă, niciunul dintre agenţii nu a fost bine tolerat, iar îmbunătăţirea clinică a fost lentă şi împiedicată de efectele secundare. Soluţia mult căutată pentru chimioterapia antituberculoasă a ajuns în 1952 odată cu introducerea izoniazidei, un medicament puternic care nu numai că era extrem de eficient, ci şi bine tolerat şi ieftin.12 Cu toate

acestea, încă o dată s-a aflat că tratamentul cu un singur medicament cu izoniazidă a fost inadecvat deoarece rezistenţa la agent s-a dezvoltat rapid. Soluţia a fost clară: combinaţi izoniazida atât cu streptomicina, cât şi cu PAS. Această triplă terapie a devenit tratamentul standard pentru tuberculoză până în 1967, când un nou agent antituberculos, etambutol, un medicament uşor de tolerat şi minim toxic, a fost binevenit ca înlocuitor al PAS.13

Experimentele ulterioare au arătat că, în orice tulpină de tip sălbatic de M. tuberculosis, există subpopulaţii cu mutaţii spontane ale genelor care conferă rezistenţă la medicamente. Frecvenţa mutanţilor rezistenţi la medicamente este de 1 din 3,5 X 106 pentru izoniazidă, 1 din 3,8 X 106 pentru streptomicina, 1 din 3,1 X 108 pentru rifampină şi 1 din 0,5 X 104 pentru etambutol. un singur bacil rezistent atât la izoniazidă, cât şi la streptomicină.

Odată stabilite dozele optime pentru fiecare componentă, utilizarea pe scară largă a terapiei triple a revoluţionat îngrijirea pacienţilor cu tuberculoză. Springett15 a analizat ratele mortalităţii cauzate de tuberculoză pentru cohorte de pacienţi din Birmingham, Anglia, pentru anii 1947, 1950, 1953, 1956 şi 1959. Odată cu utilizarea tot mai mare a chimioterapiei antituberculoase, decesele au scăzut dramatic în cei 10 ani de la diagnosticare şi aproape toate ameliorările în timpul diagnosticului au fost explicate prin reducerea supravieţuirii în primul an după diagnostic. În plus, supravieţuitorii nu numai că au fost mai numeroşi, dar printre supravieţuitori, mult mai puţini decât în epoca prechimioterapiei au continuat să fie surse potenţiale de noi infecţii. În studiul Springett15, atât scăderea ratei mortalităţii, cât şi reducerea prevalenţei pacienţilor cu infecţie cronică au atins maximul în 1956, fără ameliorare ulterioară în 1959.

Următorul progres major în chimioterapie pentru tuberculoza pulmonară a rezultat din descoperirea rifampicinei (sau

rifampicină, aşa cum este cunoscută în multe părţi ale lumii) şi demonstraţia că combinaţia de izoniazidă şi rifampină, în general cu etambutol sau streptomicina, ar putea scurta dramatic durata necesară a tratamentului.16 Într-o serie de studii importante din Africa de Est în anii 1970, British Medical Research Council a stabilit că un regim de 6 luni, rifampicină şi streptomicină a fost constituit din isoniazidă şi streptomicina. la fel de eficient ca şi regimul standard utilizat la acea vreme în ţările în curs de dezvoltare (18 luni de izoniazidă şi tiacetazonă, plus streptomicina administrată în primele 2 luni).17

Un factor critic care influenţează eficacitatea chimioterapiei a fost şi continuă să fie aderarea (sau lipsa acesteia) de către pacienţi la regimul prescris, un fapt bine documentat atât în Statele Unite, cât şi în ţările în curs de dezvoltare. rata de rezultat favorabil.21 Culturi pozitive au fost găsite la 6,1% dintre pacienţi între 3 şi 6 luni de la începerea tratamentului. De o importanţă mai mare a fost faptul că 9,2% au prezentat recidive după terminarea tratamentului. În mod surprinzător, 16,8% dintre pacienţi au fost retraşi din studiu pentru că au fost delincvenţi cu privire la vizitele la clinică în timpul celor 6 luni de tratament. Acest rezultat a reprezentat un eşec pentru eforturile de a scurta durata tratamentului la 6 luni, care – presupunând eficacitate şi toleranţă egale – ar avea avantaje clinice şi logistice considerabile în cadrul schemelor de 18 până la 24 de luni.

Studiile de chimioterapie au început apoi să se concentreze asupra posibilelor beneficii ale pirazinamidei.22 Dickinson şi colegii23 au demonstrat că streptomicina, rifampicina şi izoniazida sunt rapid bactericide pentru M. tuberculosis cu creştere rapidă in vitro. Condiţiile in vitro ar putea fi asemănate cu condiţiile în care trăiesc organismele extracelulare din leziunile tuberculoase. Deşi atât rifampicina, cât şi izoniazida sunt bactericide rapid, Mitchison şi Dickinson24 au demonstrat că rifampina este mai eficientă în uciderea organismelor care cresc în explozii, mai degrabă decât continuu. Deşi atât izoniazida, cât şi rifampina sunt eficiente în uciderea organismelor intracelulare, pirazinamida este eficientă în special în acest scop, sugerând că adăugarea de pirazinamidă ar întări combinaţia izoniazidă-rifampină. Ulterior, două studii au fundamentat faptul că adăugarea de pirazinamidă timp de 2 luni la un regim de izoniazidă şi rifampină îmbunătăţeşte într-adevăr eficacitatea unui regim de 6 luni.25,26 Astfel, o schemă de 6 luni de izoniazidă şi rifampină suplimentată cu pirazinamidă şi rifampină este acum recomandată ca tratament standard pentru majoritatea pacienţilor cu etambutol iniţial, cu diagnosticul iniţial 2 luni. tuberculoza pulmonara.27,28

MEDICAMENTE ÎN UTILIZARE CURENTĂ

După cum se arată în Tabelul 35A-1, 11 medicamente sunt în prezent aprobate de FDA pentru tratarea tuberculozei şi alte 6 medicamente sunt eficiente, dar nu sunt aprobate pentru această indicaţie. Tabelul prezintă atât medicamentele de linia întâi, cât şi cele de linia a doua, preparatele disponibile şi dozele utilizate în prezent pentru tratarea tuberculozei.

Droguri de primă linie

Izoniazida este foarte eficientă, specifică anumitor micobacterii, relativ netoxică, uşor de administrat şi ieftină. Este foarte activă împotriva M. tuberculosis: majoritatea tulpinilor sunt inhibate de concentraţii de 0,05 până la 0,20 pg/mL şi are activitate bactericidă precoce profundă. Medicamentul este uşor absorbit din tractul gastrointestinal; concentraţii sanguine de aproximativ 5 pg/mL maxim la 1 până la 2 ore după administrarea a 3 până la 5 mg/kg greutate corporală. Timpul de înjumătăţire plasmatică variază în funcţie de faptul că o persoană este un acetilator rapid sau lent: timpii de înjumătăţire sunt de 2 până la 4 ore în acetilatorii lenţi şi de 0,5 până la 1,5 ore în acetilatorii rapidi.29 Medicamentul pătrunde bine în toate fluidele şi cavităţile corpului, producând concentraţii similare cu cele găsite în ser.

Izoniazida este un pro-medicament şi este activată de KatG bacterian, o enzimă catalază/peroxidază.30 Odată activată, izoniazida inhibă enoil-ACP reductaza dependentă de NADH codificată de inhA. Acest proces are ca rezultat inhibarea sintezei acizilor micolici esenţiali.31 Cea mai frecventă cauză a rezistenţei la izoniazidă este deleţia sau mutaţiile în KatG care duc la pierderea activităţii catalazei/peroxidazei. O mutaţie în katG care are ca rezultat înlocuirea serinei cu treonina în codonul 315 (S315T) este cea mai frecventă mutaţie găsită la izolatele clinice rezistente la izoniazidă.32,33.

Mutaţiile promotorului inhA determină rezistenţă la izoniazidă şi la medicamentul de linia a doua etionamidă.32 Aceste mutaţii sunt mai puţin frecvente decât cele din katG. Într-un studiu al izolatelor clinice colectate de CDC, 82% dintre izolatele M. tuberculosis rezistente la izoniazidă au avut o mutaţie numai în katG, 6% au avut mutaţii numai în inhA şi 11% au avut mutaţii în ambele.

Când izoniazida este utilizată singură, apare rapid o populaţie de organisme rezistente la medicament. Acest lucru a fost demonstrat într-un studiu clinic timpuriu în care 11%, 52% şi 71% dintre pacienţii cărora li sa administrat izoniazidă în monoterapie au dezvoltat tulpini rezistente după 1, 2 şi, respectiv, 3 luni de tratament.35

Hepatita este efectul toxic major al izoniazidei.28,36,37 Creşteri asimptomatice ale aminotransferazei — de până la cinci ori limita superioară a normalului — sunt observate la 10% până la 20% dintre persoanele care primesc izoniazidă în monoterapie pentru tratamentul infecţiei tuberculoase latente. La 11.141 de pacienţi gestionaţi într-un program de control al tuberculozei urbane care au primit izoniazidă în monoterapie ca tratament pentru infecţia tuberculoasă latentă, hepatita s-a dezvoltat în proporţie de 0,1% până la 0,15%.39 O meta-analiză a şase studii a estimat rata hepatitei clinice la pacienţii cărora li s-a administrat izoniazidă la 0,6%, atunci când a fost administrată cu hepatită clinică 46%. alţi agenţi, fără a include rifampicina.40 Când izoniazida a fost administrată în asociere cu rifampină, rata hepatitei clinice a fost în medie de 2,7% în 19 rapoarte. Pentru izoniazidă în monoterapie, riscul creşte odată cu vârsta; este mai puţin frecventă la persoanele cu vârsta sub 20 de ani, dar este de aproape 2% la persoanele cu vârsta cuprinsă între 50 şi 64 de ani.41 Riscul poate fi crescut şi la persoanele cu boală hepatică subiacentă, la cele cu antecedente de consum intens de alcool şi în perioada postpartum, în special în rândul femeilor hispanice.41,42 Un studiu amplu a estimat rata mortalităţii.

SĂPTĂMÂNAL

Tabelul 35A-1 Doze* de medicamente antituberculoase pentru adulţi şi copii (continuare)

Medicamentele cu caractere aldine sunt aprobate de Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente pentru tratamentul tuberculozei.

*Doza pe greutate se bazează pe greutatea corporală ideală. Copiii care cântăresc mai mult de 40 kg trebuie administraţi ca adulţi.

„În scopul acestui document, dozarea pentru adulţi începe la vârsta de 15 ani.

„Este posibil să fie necesară ajustarea dozei atunci când există utilizarea concomitentă de inhibitori de protează sau inhibitori non-nucleozidici de revers transcriptază.

§ Trebuie remarcat faptul că, deşi aceasta este doza recomandată în general, majoritatea clinicienilor cu experienţă în utilizarea cicloserinei indică faptul că este neobişnuit ca pacienţii să poată tolera această cantitate. Măsurătorile concentraţiei serice sunt adesea utile pentru a determina doza optimă pentru un anumit pacient.

„Doza unică zilnică poate fi administrată la culcare sau la masa principală.

„Din liniile directoare provizorii ale CDC pentru utilizarea şi monitorizarea siguranţei fumaratului de bedaquilină (Sirturo) pentru tratamentul tuberculozei multirezistente. MMWR Recomm Rep 62(RR-09):1-12, 2013.

Modificat de la Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE şi colab: American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: tratamentul tuberculozei. Am J Respir Crit Care Med 167:604-662, 2003; şi Francis J, pentru Curry National Tuberculosis Center şi California Department of Public Health, Drug-Resistant Tuberculosis: A survival guide for clinicians, ed 2. Sacramento, CA, 2008, California Department of Public Health.

hepatita este de 0,023%43, dar studii mai recente sugerează că rata este substanţial mai mică.39 Riscul poate fi mai mare la femei. Moartea a fost asociată cu administrarea continuă de izoniazidă mult după debutul simptomelor hepatitei.

Neuropatia periferică, a doua cea mai frecventă reacţie adversă asociată cu administrarea de izoniazidă, apare în special la persoanele cu alte tulburări care pot provoca neuropatie (infecţie cu HIV, diabet zaharat, uremie şi alcoolism). Neuropatia poate fi prevenită sau inversată prin administrarea de piridoxină 25 mg/zi.

Rifampinul este, de asemenea, rapid bactericid pentru M. tuberculosis. Medicamentul este uşor de administrat şi este relativ netoxic. Se absoarbe rapid din tractul gastrointestinal; concentraţiile serice de 6 până la 7 yg/mL sunt atinse la 1,5 până la 2 ore după ingestie. Timpul de jumătate din sânge este de 3 până la 3,5 ore, deşi acesta poate fi scăzut la persoanele care au luat medicamentul de câteva săptămâni.44 Timpul de jumătate creşte odată cu creşterea dozelor de medicament. Pentru tulpinile sensibile de M. tuberculosis, concentraţia minimă inhibitorie a rifampicinei este de aproximativ 0,5 yg/mL, deşi există variaţii între tulpini.45 Aproximativ 75% din medicament este legat de proteine, dar pătrunde bine în ţesuturi şi celule. Penetrarea prin meningele neinflamate este slabă; cu toate acestea, concentraţiile terapeutice sunt realizate în lichidul cefalorahidian atunci când meningele sunt inflamate.46

Printre tulpinile susceptibile de M. tuberculosis, rata de mutaţie pare să fie mai mică pentru rifampină decât pentru izoniazidă. David14 a raportat că rata de mutaţie a rezistenţei la

rifampină este de aproximativ 10 X 1010 pe generaţie. În ciuda acestei rate destul de scăzute de mutaţie in vitro, rezistenţa se dezvoltă rapid atunci când rifampina este utilizată singură in vivo.47 Rezistenţa la rifampină neînsoţită de rezistenţa la alte medicamente antituberculoase a fost raportată a fi mult mai mare.

frecventă la pacienţii cu infecţie HIV, în special la pacienţii trataţi cu regimuri intermitente o dată sau de două ori pe săptămână care conţin rifamicină.48-50

Rifampina îşi exercită efectul prin legarea de subunitatea Ş a ARN polimerazei.32 Din acest motiv, are activitate împotriva multor bacterii, altele decât M. tuberculosis. Rezistenţa la rifampină rezultă din mutaţii ale genei rpoB, al cărei produs este subunitatea Ş a ARN polimerazei. Deşi pot fi implicate multe mutaţii diferite, modificările rpoB, în special într-un „punct fierbinte" de 81 de perechi de baze (regiunea care determină rezistenţa la rifamicină; RRDR), reprezintă aproximativ 96% din tulpinile rezistente la rifampicină izolate de la pacienţi din multe părţi diferite ale lumii.27,33,34 Mecanismul de rezistenţă nu este cunoscut în restul.

Reacţiile adverse la rifampină zilnică includ erupţii cutanate, hepatită, tulburări gastro-intestinale şi, rar, trombocitopenie. Ratele acestor reacţii au fost variabile, dar în general sunt destul de scăzute.28 Hepatita a fost o complicaţie la 3,1% dintre pacienţii din studiul Serviciului de Sănătate Publică din SUA privind tratamentul de 6 luni cu izoniazidă-rifampină.21 Administrarea intermitentă (de două ori pe săptămână) a dozelor mai mari de rifampină este asociată cu mai multe reacţii mediate imunologic, inclusiv reacţii imunologice, trombocitopenia şi sindromul gripal. anemie hemolitică şi insuficienţă renală acută.51

Interacţiunile medicament-medicament datorate inducerii rifampicinei a enzimelor citocromului P450 (CYP), în special CYP 1A2, 2C9, 2C19 şi 3A4, sunt frecvente şi se aplică unei game largi de medicamente. În cazul tuberculozei, aceste interacţiuni sunt deosebit de relevante la pacienţii cu infecţie HIV. Rifamicinele—rifampină, rifabutină şi rifapentină—au efecte marcate asupra claselor de agenţi antiretrovirali inhibitori de protează şi inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei.28 Interacţiunea acestor clase de medicamente este bidirecţională: inhibitorii de protează scad clearance-ul rifamicinelor, iar inhibitorii de rifamicină accelerează metabolizarea inhibitorilor de protează CYP35, prin inducerea inhibitorilor de protează24. rifamicine, rifabutina are cel mai puţin efect asupra concentraţiei agenţilor antiretrovirali. Implicaţiile practice ale acestor interacţiuni asupra regimurilor de tratament sunt discutate în capitolul 90. Rifampina induce metabolismul unui număr de alte medicamente, inclusiv metadonea, warfarina, contraceptivele orale, digoxină, antibioticele macrolide şi altele.28 Dozele acestor medicamente trebuie ajustate atunci când se administrează rifampină. Fluconazolul interferează cu absorbţia rifampicinei, scăzând astfel concentraţia sa serică.

Rifabutina, deşi nu este aprobată de Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente pentru tratamentul tuberculozei, poate fi utilizată ca înlocuitor al rifampicinei în majoritatea regimurilor de tratament.28 Datorită tendinţei mai mici de a induce enzimele

citocromului P-450, rifabutina este în general rezervată pacienţilor care iau orice medicament pentru care există interacţiuni inacceptabile cu rifampin. Poate fi utilizat şi pentru pacienţii care sunt intoleranţi la rifampină. Există o rezistenţă încrucişată extinsă în rândul rifamicinelor pentru M. tuberculosis. Profilul de toxicitate al rifabutinei este similar cu cel al rifampicinei, cu excepţia faptului că, în unele studii cu pacienţi infectaţi cu HIV, a fost raportată neutropenie şi a fost descrisă uveita atunci când medicamentul este administrat cu un antibiotic macrolidic care reduce clearance-ul rifabutinei.28

Rifapentina, care are cel mai lung timp de înjumătăţire seric al rifamicinelor, este eficientă în asociere cu izoniazida administrată o dată pe săptămână în faza de continuare a tratamentului pentru tuberculoza pulmonară. de tratament. Profilul de toxicitate este similar cu cel al rifampicinei. Rifapentina, administrată săptămânal cu izoniazidă în doze mari pentru un total de 12 doze, este de asemenea un tratament eficient al infecţiei tuberculoase latente.54

Etambutol în doze uzuale de 15 mg/kg greutate corporală este în general considerat a avea un efect static asupra M. tuberculosis. Medicamentul este uşor de administrat şi are o frecvenţă scăzută a reacţiilor adverse. Efectul său principal este de a reduce riscul de rezistenţă la rifampicină la pacienţii cu tuberculoză cauzată de tulpini care au rezistenţă primară la izoniazidă. Concentraţiile plasmatice maxime sunt înregistrate la 2 până la 4 ore după ingestie. La doze de 15 mg/kg, concentraţia maximă este de aproximativ 4 pg/mL.55 Concentraţia creşte proporţional cu creşterea dozelor. La persoanele cu funcţie renală normală, timpul de jumătate din sânge este de aproximativ 4 ore. Concentraţiile minime inhibitorii ale medicamentului pentru M. tuberculosis variază de la 1 la 5 pg/mL. Legarea de proteine este minimă, dar pătrunderea în celule este considerată slabă. Concentraţiile de etambutol în lichidul cefalorahidian, chiar şi în prezenţa inflamaţiei meningeale, sunt scăzute, cu o medie de 1 până la 2 pg/ml după o doză de 25 mg/kg.49 Etambutol pare să-şi exercite efectul interferând cu biosinteza arabinogalactanului peretelui celular. Mutaţii în gena embB care codifică arabinosiltransferazele se găsesc la aproximativ 70% din tulpinile rezistente la etambutol.32-34

Nevrita retrobulbară este principalul efect advers al etambutolului. Simptomele includ vedere înceţoşată, scotomate centrale şi daltonism roşu-verde. Această complicaţie este legată de doză, fiind la 15% dintre pacienţii cărora li s-a administrat 50 mg/kg, 1% până la 5% dintre cei cărora li s-a administrat 25 mg/kg şi mai puţin de 1% la cei cărora li s-a administrat 15 mg/kg.28 Frecvenţa efectelor oculare este crescută la pacienţii cu insuficienţă renală, probabil datorită creşterii concentraţiilor serice ale medicamentului.

Streptomicina este rapid bactericidă, deşi eficacitatea sa este inhibată de un pH acid.28 Deoarece medicamentul nu este absorbit din intestin, acesta trebuie administrat parenteral. Concentraţiile plasmatice maxime au loc la aproximativ 1 oră după o doză intramusculară. Cu o doză de 15 mg/kg, concentraţia maximă este în intervalul de 40 pg/mL. Repriza în sânge este de aproximativ 5 ore. Tulpinile sensibile de M. tuberculosis sunt inhibate de streptomicina în concentraţie de 8 pg/mL. Medicamentul are o bună penetrare tisulară; cu toate acestea, intră în lichidul cefalorahidian numai în prezenţa inflamaţiei meningeale. Streptomicina şi

etambutolul s-au dovedit a fi de eficienţă aproximativ egală în regimurile combinate; cu toate acestea, din cauza prevalenţei mari a rezistenţei la streptomicina, în special la pacienţii din ţările în curs de dezvoltare, utilitatea acesteia este limitată. Din acest motiv şi pentru că necesită administrare parenterală, streptomicina nu mai este considerată un agent de primă linie în tratarea tuberculozei.28

Streptomicina îşi exercită efectul interferând cu sinteza proteinelor ribozomale. Acest efect este mediat de legarea medicamentului la ARN ribozomal 16S (ARNr), inhibând astfel iniţierea translaţiei. Mutaţii în genele care codifică ARNr 16S (rrs şi rpsL) au fost găsite în 65% până la 77% dintre tulpinile rezistente. Au fost mutaţii în rpsL

asociată cu rezistenţa la streptomicine de nivel înalt, în timp ce rezistenţa la nivel scăzut a fost asociată cu mutaţiile rrs.32 Mai recent, mutaţiile din gena gidB s-au descoperit a fi asociate cu rezistenţa la streptomicine la nivel scăzut.33 Această genă codifică o metiltransferază specifică pentru ARNr 16S. Datele disponibile indică faptul că mutaţiile gidB apar spontan la o frecvenţă ridicată de 10-6,33

Cel mai grav efect advers al streptomicinei este ototoxicitatea.28 Aceasta duce de obicei la vertij, dar este posibilă şi pierderea auzului. Riscul de ototoxicitate este legat de doza cumulativă şi de concentraţiile plasmatice maxime. În general, concentraţiile maxime mai mari de 40 până la 50 yg/mL trebuie evitate, iar doza totală nu trebuie să depăşească 100 până la 120 g.28 Datorită efectului său asupra dezvoltării sistemului auditiv fetal, streptomicina este contraindicată în sarcină. Streptomicina trebuie utilizată cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă renală, la care frecvenţa dozării trebuie redusă la două până la trei ori pe săptămână din cauza riscului crescut de nefrotoxicitate şi ototoxicitate.28

Pirazinamida este activă împotriva M. tuberculosis la un pH acid, ceea ce sugerează că medicamentul este activat în aceste condiţii.56 Medicamentul este activ în special împotriva M. tuberculosis latent sau semidormant în macrofage sau în mediul acid din zonele de cazeare şi este rapid bacteriostatic, dar numai lent bactericid. Absorbţia din tractul gastrointestinal este aproape completă; concentraţiile plasmatice maxime au loc la aproximativ 2 ore după ingestie. Concentraţiile variază în general de la 30 la 50 yg/mL cu doze de 20 până la 25 mg/kg. Timpul de înjumătăţire plasmatică este de 9 până la 10 ore. La un pH de 5,5, concentraţia minimă inhibitorie a pirazinamidei pentru M. tuberculosis este de 20 yg/mL. Penetrarea medicamentului în celule şi ţesuturi pare a fi destul de bună, deşi datele referitoare la concentraţiile tisulare sunt limitate.

Rezultatele recente indică faptul că pirazinamida, după activarea de către pirazinamidază la acidul pirazinoic, se leagă de proteina ribozomală S1 (codificată de rpsA) şi inhibă trans-translaţia, un mecanism de salvare a sintezei proteinelor pe ribozomii blocaţi. care codifică enzima pirazinamidaza. Această enzimă este necesară pentru conversia intracelulară a pirazinamidei în forma sa activă, acid pirazinoic. Mutaţiile genei pncA se găsesc la aproximativ 70% până la 85% dintre tulpinile rezistente la pirazinamidă.32,34,58.

Cea mai importantă reacţie adversă la pirazinamidă este afectarea ficatului. Acest lucru pare să fie legat de doză. Într-un studiu amplu al Serviciului de Sănătate Publică din SUA în care pirazinamida a fost administrată într-o doză de 25 mg/kg zilnic timp de 6 luni, hepatotoxicitatea s-a dezvoltat la 2% până la 3% dintre pacienţi.59 La o doză de 40 mg/kg pe zi, administrată tot timp de 6 luni, 6% dintre pacienţi au dezvoltat hepatită. Toţi pacienţii au primit, de asemenea, izoniazidă şi PAS în plus faţă de pirazinamidă. O frecvenţă crescută a hepatotoxicităţii a fost raportată în studiile cu pirazinamidă combinată cu rifampină într-un regim de tratament de 2 luni pentru infecţia tuberculoasă latentă la persoanele fără infecţie HIV; în consecinţă, indicaţiile pentru acest regim sunt limitate.

Deoarece pirazinamida afectează clearance-ul renal al uraţilor, hiperuricemia este raportată la aproape toţi pacienţii care iau medicamentul. Guta clinică nu este frecventă, dar artralgiile difuze, aparent fără legătură cu hiperuricemia, sunt frecvente. Medicamentul poate provoca, de asemenea, greaţă şi vărsături şi erupţii cutanate, în special dermatită fotosensibilă.

MEDICAMENTE DE LINIA A DOUA

Cinci agenţi suplimentari aprobaţi pentru tratarea tuberculozei sunt disponibili în Statele Unite: PAS, etionamidă, cicloserina, capreomicina şi bedaquilina. În plus, fluorochinolonele, amikacina, kanamicina şi linezolidul au efecte antituberculoase şi au fost utilizate într-o măsură mai mare sau mai mică, în general în tratarea pacienţilor cu tuberculoză cauzată de organisme rezistente la medicamente. Toate aceste medicamente de linia a doua au limitări importante - eficacitate, toxicitate şi cost - care interferează cu aplicabilitatea lor generală în tratarea tuberculozei.28

Dintre medicamentele de linia a doua, fluorochinolonele, levofloxacina şi moxifloxacina sunt cele mai utilizate, deoarece ambii agenţi au o activitate bactericidă bună in vitro, iar moxifloxacina are o activitate bactericidă bună in vivo împotriva M. tuberculosis. Fluorochinolonele sunt cele mai importante medicamente de linia a doua disponibile pentru tratarea TB MDR.62 Deşi studiile anterioare au indicat că substituţia cu moxifloxacină pentru izoniazidă sau etambutol a dus la o conversie mai timpurie în culturi negative de spută, un studiu mare recent de fază 3, în care moxifloxacina a fost înlocuită cu izoniazidă sau etambutol, a evidenţiat un regim mai mare de tuberculos-4 luna. rata de recădere la pacienţii cărora li se administrează regimuri de 4 luni care conţin moxifloxacină decât la cei cărora li se administrează regimul standard de 6 luni.62a

Ţinta fluorochinolonelor este ADN giraza, o enzimă care funcţionează pentru a creşte înfăşurarea ADN-ului. Rezistenţa la aceşti agenţi este mediată de mutaţii ale genelor gyrA şi gyrB care codifică ADN-giraza.32,33 Într-o revizuire a 42 de studii, 64% din 1220 izolate de M. tuberculosis rezistente la fluorochinolone au avut mutaţii în gyrA şi 3% au avut mutaţii gyrB.63

Chinolonele sunt în general bine tolerate. Cele mai frecvente efecte adverse includ greaţă, vărsături, ameţeli, anxietate şi alte efecte ale sistemului nervos central. Cu anumiţi agenţi,

au fost observate hipoglicemie și hiperglicemie, iar unele sunt asociate cu intervalul QT prelungit, care poate fi asociat cu aritmii cardiace. Se pot manifesta, de asemenea, fotosensibilitatea și artropatia. Deși există mai multe studii clinice mici privind utilitatea chinolonelor în regimurile cu mai multe medicamente, iar administrarea lor orală și costul moderat le fac agenți atractivi, rolurile lor în regimurile pentru tuberculoza MDR rămân de stabilit.

Kanamicina, amikacina și capreomicina sunt cunoscute ca medicamente injectabile de linia a doua (SLI). Conform ghidurilor actuale ale OMS pentru tratamentul TB-MDR64, cel puțin un SLI este esențial în faza intensivă de 6 luni de tratament. Aceste medicamente nu sunt absorbite din tractul gastrointestinal și, prin urmare, trebuie administrate parenteral. Toate cele trei medicamente pot provoca pierderea auzului legată atât de concentrațiile maxime, cât și de dozele cumulate și, în plus, pot afecta funcția renală.

Bedaquilina a fost aprobată de FDA în 2012 ca parte a terapiei combinate (minimum patru medicamente) administrată

prin observare directă la adulți cu vârsta de 18 ani sau peste cu tuberculoză MDR, atunci când nu se poate oferi altfel un regim de tratament eficient (adică, niciun alt medicament la care M. tuberculosis este susceptibil sau intoleranță la medicamente).65 Bedaquilina este o diarilchinolină și utilizează adenozin 5'-trifosfat (ATP) ca acțiune de inhibare a sintetazei și de replicare, atât împotriva mecanismului său de replicare, cât și în vitro. bacili și are activitate bactericidă și sterilizantă în modelul murin al infecției cu tuberculoză. Nu a fost găsită rezistență încrucișată între bedaquilină și izoniazidă, rifampină, etambutol, pirazinamidă, streptomicina, amikacină sau moxifloxacină. Rezistența a fost observată în timpul studiilor clinice; bedaquilina are un efect bacteriostatic la niveluri serice scăzute (0,3 yg/mL) care ar putea predispune la rezistența dobândită.65 Există interacțiuni medicament-medicament cu inductori CYP3A4 (de exemplu, rifampină), dar semnificația lor clinică este incertă.65

Toți ceilalți agenți orali sunt dificil de administrat din cauza efectelor adverse. Se recomandă insistent consultarea unui expert înainte de începerea tratamentului cu aceste medicamente.28 Administrarea PAS determină o frecvență mare de tulburări gastro-intestinale plus reacții de hipersensibilitate la 5% până la 10% dintre pacienți. În plus, doza uzuală de 10 până la 12 g/zi necesită ingestia a 20 până la 24 de comprimate, deși administrarea a fost oarecum mai ușoară de disponibilitatea unei formulări granulare. Etionamida provoacă, de asemenea, o frecvență ridicată de reacții adverse gastrointestinale, necesitând adesea întreruperea medicamentului. Cicloserina provoacă tulburări de comportament, variind de la iritabilitate și depresie până la psihoză sinceră, la un procent mare de pacienți care iau medicamentul; convulsii și neuropatia periferică sunt posibile, mai ales în doze mari și când cicloserina și izoniazida sunt administrate împreună. Pe lângă efectele adverse ale PAS, etionamidei și cicloserinei, niciunul dintre aceste medicamente nu este deosebit de puternic împotriva M. tuberculosis. Alți agenți antituberculoși neaprobați, dar posibil utili, includ Ş-lactam imipenem, combinația Ş-lactam/Ş-lactamază amoxicilină-clavulanat, clofazimină și linezolid.67-69 Acești agenți au fost utilizați la un număr mic de

pacienţi cu tuberculoză cauzată de organisme MDR. Cu toate acestea, rolul lor în tratamentul tuberculozei nu a fost determinat cu precizie. Compuşii disponibili în prezent din clasa de agenţi macrolide, care sunt utili împotriva complexului Mycobacterium avium, nu au efecte antituberculoase.

CONSIDERAŢII PROGRAMmatice

Disponibilitatea unor medicamente antituberculoase puternice a făcut posibilă vindecarea a aproximativ 95% dintre pacienţii cu boli cauzate de organisme susceptibile, dar în curând a devenit evident că doar medicamentele sunt insuficiente: ele nu sunt decât un element cheie într-un program cuprinzător de control al tuberculozei. Încă din 1959, la emblematica Conferinţă de la Casa Arden, componentele de bază ale unui program naţional de sănătate publică au fost definite cu, ca scop pe termen lung, eradicarea tuberculozei în Statele Unite.70 Douăzeci de ani mai târziu, o altă conferinţă a revizuit şi a perfecţionat obiectivele şi a propus noi strategii de control. Tuberculoza şi bolile pulmonare72; mult mai târziu, conceptele care au făcut aceste programe atât de eficiente au fost adoptate, actualizate şi promovate de OMS sub rubrica Curs scurt de tratament observat direct, mai familiar cunoscut sub numele de DOTS.

Deloc surprinzător, lecţiile din toate aceste activităţi au fost similare. Dintre acestea, cel mai important principiu programatic este obligaţia sistemului de sănătate sau a medicului curant de a asigura o supraveghere eficientă a terapiei de la început până la sfârşit. Din cauza deficienţelor atât în furnizarea de servicii de control al tuberculozei, cât şi în supravegherea unui medic privat, finalizarea terapiei este adesea problematică. a continua medicamentele exclude terapia de succes şi promovează apariţia organismelor rezistente la medicamente, aşa cum a făcut în New York City.

Chiar şi în programele de control al tuberculozei bine organizate, asigurarea aderării pacientului la terapie prezintă adesea o problemă dificilă. Motivele aderenţei slabe sunt complexe şi numeroase. Predicţia despre cine va fi conform şi cine nu este dificilă şi, în general, nesigură. Pentru a îmbunătăţi aderenţa, s-au încercat o serie de modificări în organizarea tratamentului, cu diferite grade de succes.75 Acestea includ stabilirea orelor de clinică în funcţie de programul pacientului; observarea directă a tratamentului în clinică, la domiciliul pacientului sau în altă locaţie; şi oferirea de stimulente şi facilitatori, cum ar fi rambursările pentru mese şi transport.28 Deşi toate aceste abordări, precum şi altele, şi-au avut succese, este evident că conformitatea va rămâne o problemă majoră atâta timp cât regimurile de tratament continuă să fie lungi şi greoaie. A ajuns să fie general acceptat că cel mai bun mijloc de a asigura finalizarea terapiei este administrarea medicamentelor sub terapie observată direct (DOT),27,28, care este unul dintre elementele esenţiale ale strategiei globale DOTS de control al tuberculozei a OMS, menţionată mai devreme.76 Utilizarea strategiei DOTS a fost asociată cu rezultate îmbunătăţite ale tratamentului în mai multe analize de cohortă. 11 studii cu 5609 pacienţi nu au arătat o diferenţă semnificativă în vindecarea pacienţilor care au fost trataţi cu terapie observată în comparaţie cu autoadministrarea.19 Aceste rezultate evidenţiază faptul că simpla observare a ingerării

medicamentelor nu asigură finalizarea cu succes a tratamentului şi că trebuie utilizată întreaga gamă de măsuri pentru sprijinirea pacienţilor în finalizarea tratamentului.

Din cauza preocupărilor sporite de sănătate publică cu privire la transmiterea M. tuberculosis de către pacienţii neconformi şi, în special, îngrijorarea cu privire la organismele MDR, statutele de sănătate publică care ar putea necesita DOT sau, în unele cazuri, izolare până la finalizarea tratamentului au fost consolidate la începutul anilor 1990. O analiză a utilizării şi utilităţii acestor legi în New York City a arătat că ele nu au fost abuzate şi au adăugat semnificativ la capacitatea autorităţilor sanitare de a îmbunătăți rezultatul tratamentului şi de a minimiza răspândirea infecţiei tuberculoase.

Referinţe pentru Anexă

Dubos R, Dubos J: Ciuma albă: tuberculoză, om şi societate, New Brunswick, NJ, 1996, Rutgers University Press.

Ryan F: Ciuma uitată: cum a fost câştigată şi pierdută lupta împotriva tuberculozei, Boston, MA, 1992, Little Brown.

Daniel TM: Căpitanul morţii: povestea tuberculozei, Rochester, NY, 1997, University of Rochester Press.

Organizaţia Mondială a Sănătăţii: Raportul global asupra tuberculozei, Geneva, 2013, Organizaţia Mondială a Sănătăţii.

Organizaţia Mondială a Sănătăţii: Raportul global asupra tuberculozei, Geneva, 2013, Organizaţia Mondială a Sănătăţii.

Stoffels K, Allix-Beguec C, Groenen G şi colab.: De la tuberculoză multidrog la tuberculoză rezistentă la medicamente: tendinţe ascendente, aşa cum se vede dintr-un studiu naţional de 15 ani. PLoS ONE 8(5):e63128, 2013.

Hu Y, Hoffner S, Wu L, et al: Prevalenţa şi caracterizarea genetică a Mycobacterium tuberculosis rezistent la medicamente de linia a doua şi rezistent la medicamente în China rurală. Antimicrob Agents Chemother 57(8):3857-3863, 2013.

Jain A, Dixit P, Prasad R: Pre-XDR şi XDR în MDR şi rezistenţa la ofloxacină şi kanamicină în izolate non-MDR Mycobacterium tuberculosis. Tuberculosis (Edinb) 92(5):404-406, 2012.

Hinshaw HC, Feldman W: Streptomicina în tratamentul tuberculozei clinice: un raport preliminar. Personalul Proc Meet Mayo Clin 20:313318, 1945.

McDermott W, Muschenheim C, Hadley SJ: Streptomicina în tratamentul tuberculozei la om: I. meningita şi tuberculoza hematogenă generalizată. Ann Intern Med 2 7:769-822, 1947.

Tratamentul tuberculozei pulmonare cu streptomicina şi acid paraaminosalicilic; o investigaţie a Consiliului de Cercetare Medicală. Br Med J 2(4688):1073-1085, 1950.

Robitzek EH, Selikoff IJ: Derivaţi de hidrazină ai acidului izonicotinic (rimifon marsilid) în tratamentul tuberculozei cazeo-pneumonice progresive active; un raport preliminar. Am Rev Tuberc 65(4):402-428, 1952.

Bobrowitz ID, Robins DE: Etambutol-izoniazidă versus PAS-izoniazidă în tratamentul original al tuberculozei pulmonare. Am Rev Respir Dis 96(3):428-438, 1967.

David HL: Distribuţia probabilă a mutanţilor rezistenţi la medicamente în populaţiile neselectate de Mycobacterium tuberculosis. Appl Microbiol 20(5):810-814, 1970.

Springett VH: Rezultate de zece ani în timpul introducerii chimioterapiei pentru tuberculoză. Tubercle 52(2):73-87, 1971.

Fox W, Mitchison DA: Chimioterapia de scurtă durată pentru tuberculoza pulmonară. Am Rev Respir Dis 111(6):845-848, CONTD, 1975.

Fox W, Ellard GA, Mitchison DA: Studii privind tratamentul tuberculozei întreprinse de unităţile British Medical Research Council pentru tuberculoză, 1946-1986, cu publicaţii ulterioare relevante. Int J Tuberc Lung Dis 3(10 Suppl 2):S231-S279, 1999.

Volmink J, Matchaba P, Garner P: Terapia observată direct şi aderenţa la tratament. Lancet 355(9212):1345-1350, 2000.

Volmink J, Garner P: Terapia observată direct pentru tratarea tuberculozei. Cochrane Database Syst Rev (4):CD003343, 2007.

Chaulk CP, Moore-Rice K, Rizzo R şi colab.: Unsprezece ani de terapie observată direct în comunitate pentru tuberculoză. JAMA 2 74(12):945-951, 1995.

Snider DE Jr, Long MW, Cross FS şi colab.: Terapie cu izoniazidă-rifampină de şase luni pentru tuberculoza pulmonară. Raportul unui studiu cooperativ al Serviciului de Sănătate Publică din Statele Unite. Am Rev Respir Dis 129(4):573-579, 1984.

Mackaness GB: Activarea intracelulară a pirazinamidei şi nicotinamidei. Am Rev Tuberc 74(5):718-728, 1956.

Dickinson JM, Aber VR, Mitchison DA: Activitatea bactericidă a streptomicinei, izoniazidei, rifampicinei, etambutolului şi pirazinamidei singure şi în combinaţie împotriva Mycobacterium tuberculosis. Am Rev Respir Dis 116(4):627-635, 1977.

Mitchison DA, Dickinson JM: [Chimioterapia pe termen scurt a tuberculozei. Mecanisme bactericide în chimioterapia pe termen scurt]. Bull Int Union Tuberc 53(4):2 70-2 75, 1978.

Snider DE, Graczyk J, Bek E şi colab.: Tratament supravegheat de şase luni al tuberculozei pulmonare nou diagnosticate folosind izoniazidă, rifampină şi pirazinamidă cu şi fără streptomicina. Am Rev Respir Dis 130(6):1091-1094, 1984.

Combs DL, O'Brien RJ, Geiter LJ: USPHS Tuberculosis Short-Course Chemotherapy Trial 21: eficacitate, toxicitate şi acceptabilitate. Raportul rezultatelor finale. Ann Intern Med 112(6):397-406, 1990.

2 7. Organizaţia Mondială a Sănătăţii: Tratamentul tuberculozei: linii directoare pentru programele naţionale, ed 3, Geneva, 2003, Organizaţia Mondială a Sănătăţii.

Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al: American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: tratamentul tuberculozei. Am J Respir Crit Care Med 167(4):603-662, 2003.

Ellard GA: Variaţii între indivizi şi populaţii în acetilarea izoniazidei şi semnificaţia acesteia pentru tratamentul tuberculozei pulmonare. Clin Pharmacol Ther 19(5 Pt 2):610-625, 1976.

Zhang Y, Heym B, Allen B şi colab: The catalase-peroxidase gene and isoniazid resistance of Mycobacterium tuberculosis. Nature 358(6387):591-593, 1992.

Rawat R, Whitty A, Tonge PJ: aductul izoniazidă-NAD este un inhibitor lent, cu legare strânsă a InhA, Mycobacterium tuberculosis enoil reductază: afinitatea aductului şi rezistenţa la medicamente. Proc Natl Acad Sci USA 100(24):13881-13886, 2003.

Ramaswamy S, Musser JM: Baza genetică moleculară a rezistenţei la agenţii antimicrobieni în Mycobacterium tuberculosis: actualizare din 1998. Tuber Lung Dis 79(1):3-29, 1998.

Almeida Da Silva PE, Palomino JC: Bazele moleculare şi mecanismele rezistenţei la medicamente în Mycobacterium tuberculosis: medicamente clasice şi noi. J Antimicrob Chemother 66(7):1417-1430, 2011.

Campbell PJ, Morlock GP, Sikes RD şi colab.: Detectarea moleculară a mutaţiilor asociate cu rezistenţa la medicamente de linia întâi şi a doua în comparaţie cu testarea convenţională a sensibilităţii la medicamente pentru Mycobacterium tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother 55(5):2032-2041, 2011.

Tratamentul tuberculozei pulmonare cu izoniazidă; un raport intermediar către Consiliul de Cercetare Medicală din partea Comitetului de studii pentru chimioterapie pentru tuberculoză. Br Med J 2(4787):735-746, 1952.

Menzies D, Long R, Trajman A, şi colab: Evenimente adverse cu 4 luni de terapie cu rifampină sau 9 luni de terapie cu izoniazidă pentru infecţia cu tuberculoză latentă: un studiu randomizat. Ann Intern Med 149(10):689-697, 2008.

Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, et al: O declaraţie oficială ATS: hepatotoxicitatea terapiei antituberculoase. Am J Respir Crit Care Med 174(8):935-952, 2006.

Mitchell JR, Zimmerman HJ, Ishak KG şi colab: Leziunea ficatului cu izoniazidă: spectru clinic, patologie şi patogeneză probabilă. Ann Intern Med 84(2):181-192, 1976.

Nolan CM, Goldberg SV, Buskin SE: Hepatotoxicitate asociată cu terapia preventivă cu izoniazidă: un sondaj de 7 ani de la o clinică de tuberculoză de sănătate publică. JAMA 281(11):1014-1018, 1999.

Steele MA, Burk RF, DesPrez RM: Hepatită toxică cu izoniazidă şi rifampină. O meta-analiză. Cufăr 99(2):465-471, 1991.

Kopanoff DE, Snider DE Jr, Caras GJ: Hepatita legată de izoniazidă: un studiu de supraveghere cooperativă a Serviciului de Sănătate Publică din SUA. Am Rev Respir Dis 117(6):991-1001, 1978.

Franks AL, Binkin NJ, Snider DE Jr, et al: Hepatita cu izoniazidă în rândul pacienţilor hispanici gravide şi postpartum. Public Health Rep 104(2):151-155, 1989.

Snider DE Jr, Caras GJ: Decese prin hepatită asociată cu izoniazidă: o revizuire a informaţiilor disponibile. Am Rev Respir Dis 145(2 Pt 1):494-497, 1992.

Acocella G, Pagani V, Marchetti M, et al: Kinetic studies on rifampicin. I. Analiza concentraţiei serice la subiecţii trataţi cu diferite doze orale pe o perioadă de două săptămâni. Chemotherapy 16(6):356-370, 1971.

Lorian V, Finlanda M: Efectul in vitro al rifampicinei asupra micobacteriilor. Appl Microbiol 17(2):202-207, 1969.

D'Oliveira JJ: Concentraţiile de rifampină în lichidul cefalorahidian în tuberculoza meningeală. Am Rev Respir Dis 106(3):432-437, 1972.

Hobby GL, Lenert TF: Acţiunea rifampicinei în monoterapie şi în combinaţie cu alte medicamente antituberculoase. Am Rev Respir Dis 102(3):462-465, 1970.

Rezistenţa dobândită la rifamicină la persoanele cu boală HIV avansată tratate pentru tuberculoză activă cu regimuri intermitente pe bază de rifamicină. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 51(10):214-215, 2002.

Bradford WZ, Martin JN, Reingold AL, et al: Epidemiologia în schimbare a tuberculozei dobândite rezistente la medicamente în San Francisco, SUA. Lancet 348(9032):928-931, 1996.

Vernon A, Burman W, Benator D şi colab.: Monorezistenţa la rifamicină dobândită la pacienţii cu tuberculoză legată de HIV trataţi cu rifapentină şi izoniazidă o dată pe săptămână. Lancet 353(9167):1843-1847, 1999.

Girling DJ, Hitze KL: Reacţii adverse la rifampicină. Bull World Health Organ 57(1):45-49, 1979.

Burman WJ, Jones BE: Tratamentul tuberculozei asociate cu HIV în era terapiei antiretrovirale eficiente. Am J Respir Crit Care Med 164(1):7-12, 2001.

Benator D, Bhattacharya M, Bozeman L, şi colab: Rifapentină şi izoniazidă o dată pe săptămână faţă de rifampicină şi izoniazidă de două ori pe săptămână pentru tratamentul tuberculozei pulmonare sensibile la medicamente la pacienţii HIV negativi: un studiu clinic randomizat. Lancet 360(9332):528-534, 2002.

Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al: Trei luni de rifapentină şi izoniazidă pentru infecţia cu tuberculoză latentă. N Engl J Med 365(23):2155-2166, 2011.

Bobrowitz ID: Etambutol în meningita tuberculoasă. Cufăr 61(7): 629-632, 1972.

McDermott W, Tompsett R: Activarea pirazinamidei şi nicotinamidei în medii acide in vitro. Am Rev Tuberc 70(4):748-754, 1954.

Shi W, Zhang X, Jiang X şi colab: Pyrazinamide inhibă trans-translaţia în Mycobacterium tuberculosis. Science 333(6049):1630-1632, 2011.

Cui Z, Wang J, Lu J şi colab.: Evaluarea metodelor de testare a susceptibilităţii izolatelor clinice de Mycobacterium tuberculosis la pirazinamidă. J Clin Microbiol 51(5):1374-1380, 2013.

Studiu de terapie împotriva tuberculozei Serviciului de Sănătate Publică din Statele Unite ale Americii: toxicitatea hepatică a pirazinamidei utilizată cu izoniazidă la pacienţii cu tuberculoză. Am Rev Respir Dis 80:3 71-387, 1959.

Moadebi S, Harder CK, Fitzgerald MJ, et al: Fluorochinolones for the treatment of pulmonary tuberculosis. Drugs 67(14):2077-2099, 2007.

Zhang Y: Progrese în tratamentul tuberculozei. Clin Pharmacol Ther 82(5):595-600, 2007.

Albanna AS, Menzies D: Tuberculoză rezistentă la medicamente: care sunt opţiunile de tratament? Drugs 71(7):815-825, 2011.

62a. Gillespie SH, Crook AM, McHugh TD şi colab.: Regime de patru luni pe bază de moxifloxacină pentru tuberculoza sensibilă la medicamente. N Engl J Med 371(17):1577-1587, 2014.

Maruri F, Sterling TR, Kaiga AW, et al: O revizuire sistematică a mutaţiilor girazei asociate cu Mycobacterium tuberculosis rezistent la fluorochinolonă şi un sistem de numerotare a girazei propus. J Antimicrob Chemother 67(4):819-831, 2012.

Organizaţia Mondială a Sănătăţii: Orientări pentru managementul programatic al tuberculozei rezistente la medicamente: o actualizare din 2011, Geneva, 2011, Organizaţia Mondială a Sănătăţii.

Orientări provizorii ale CDC pentru utilizarea şi monitorizarea siguranţei fumarat de bedaquilină (Sirturo) pentru tratamentul tuberculozei multirezistente. MMWR Recomm Rep 62(RR-09):1-12, 2013.

Diacon AH, Pym A, Grobusch M, şi colab: The diarilchinoline TMC207 for multidrog-resistant tuberculosis. N Engl J Med 360(23):2397-2405, 2009.

Condos R, Hadgiangelis N, Leibert E şi colab.: Raport de serie de cazuri a unui regim care conţine linezolid pentru tuberculoza rezistentă la medicamente. Cufăr 134(1):187-192, 2008.

Chambers HF, Kocagoz T, Sipit T, et al: Activitatea amoxicilinei/clavulanat la pacienţii cu tuberculoză. Clin Infect Dis 26(4):874-877, 1998.

Chambers HF, Turner J, Schecter GF şi colab.: Imipenem pentru tratamentul tuberculozei la şoareci şi oameni. Antimicrob Agents Chemother 49(7):2816-2821, 2005.

Conferinţa Arden House despre tuberculoză, Washington, DC, 1960, Departamentul de Sănătate, Educaţie şi Bunăstare al SUA.

Kearns TJ, Russo PK: Controlul şi eradicarea tuberculozei. Un raport de sinteză. N Engl J Med 303(14):812-814, 1980.

Enarson DA: Principiile programelor colaborative de tuberculoză IUATLD. Bull Int Union Tuberc Lung Dis 66(4):195-200, 1991.

Munro SA, Lewin SA, Smith HJ şi colab.: Aderarea pacientului la tratamentul tuberculozei: o revizuire sistematică a cercetării calitative. PLoS Med 4(7):e238, 2007.

Brudney K, Dobkin J: Resurgent tuberculosis in New York City. Virusul imunodeficienţei umane, lipsa adăpostului şi declinul programelor de control al tuberculozei. Am Rev Respir Dis 144(4):745-749, 1991.

Garner P, Smith H, Munro S şi colab.: Promovarea aderării la tratamentul tuberculozei. Bull World Health Organ 85(5):404-406, 2007.

Raviglione MC, Uplekar MW: noua strategie Stop TB a OMS. Lancet 367(9514):952-955, 2006.

Rezultatele chimioterapiei de scurtă durată observate direct la 112.842 de pacienţi chinezi cu tuberculoză cu frotiu pozitiv. Colaborarea China pentru Controlul Tuberculozei. Lancet 347(8998):358-362, 1996.

Weis SE, Slocum PC, Blais FX şi colab.: Efectul terapiei observate direct asupra ratelor de rezistenţă la medicamente şi recădere în tuberculoză. N Engl J Med 330(17):1179-1184, 1994.

INFECŢII
MICOBACTERIENE NETUBERCULOASE

CHARLES L. DALEY, MD • DAVID E. GRIFFITH, MD

INTRODUCERE

MICROBIOLOGIE ŞI TAXONOMIE

EPIDEMIOLOGIE

Incidenţă şi prevalenţă

Distribuţia şi variaţia geografică

TRANSMISIE ŞI PATOGENEZĂ

Transmitere

Factori asociaţi cu infecţia

Factori asociaţi cu boala

DIAGNOSTICUL SI MANAGEMENTUL

PATOGENI SPECIFICI

Diagnostic de laborator

Micobacterii cu creştere lent

Micobacterii cu creştere rapidă

Monitorizarea terapeutică a medicamentelor

Boala pulmonară NTM asemănătoare pneumoniei de hipersensibilitate

BOLI NTM ASOCIATE DE ÎNGRIJIRE A SĂNĂTĂȚII ŞI PREVENIREA INFECȚIILOR NTM

MICROBIOLOGIE ŞI TAXONOMIE

La scurt timp după descoperirea Mycobacterium tuberculosis în 1882 de către Robert Koch, au fost descrise alte câteva specii de micobacterii. Cu toate acestea, abia după o jumătate de secol, s-a recunoscut că aceste micobacterii provoacă boli la oameni, iar în anii 1980 se ştia

că provoacă un spectru larg de boli.1 De-a lungul anilor, aceste organisme au primit mai multe denumiri, inclusiv „micobacterii, altele decât tuberculoza", „micobacterii de mediu", „micobacteriilor de mediu", „anonimice sau nonbacteriologice" mycobacteria" (NTM), termenul preferat în Statele Unite. Epidemia virusului imunodeficienţei umane (HIV) a anunţat o nouă conştientizare a infecţiilor cu NTM din cauza ratelor ridicate de infecţii diseminate datorate complexului Mycobacterium avium2 (sau, după cum se prescurtă în mod obişnuit, MAC) şi a altor specii. Boala NTM la populaţiile neinfectate cu HIV pare să fie în creştere.

NTM reprezintă o gamă largă de organisme care sunt omniprezente în mediul nostru. Au fost izolate din apele naturale şi potabile, precum şi din sol, iar expunerea la aceste rezervoare este considerată a fi sursa infecţiei umane. Au fost identificate cel puţin 160 de specii de NTM şi s-a raportat că multe dintre acestea provoacă boli atât la pacienţii imunocompetenţi, cât şi la pacienţii imunodeprimaţi. Spre deosebire de Mycobacterium tuberculosis, NTM nu pare să fie transmisă de la om la om în absenţa unor circumstanţe extraordinare, ele variază foarte mult în capacitatea lor de a provoca boli şi lipsesc dovezile pentru latenţă. Din păcate, NTM sunt dificil de tratat din cauza nivelurilor ridicate de rezistenţă in vitro la medicamentele antimicrobiene, care necesită cursuri lungi de terapie cu rezultate relativ slabe în comparaţie cu tuberculoza. Deloc surprinzător, aceşti factori au ca rezultat un cost de tratament comparabil cu alte boli infecţioase cronice, cum ar fi infecţia cu HIV şi sindromul imunodeficienţei dobândite (SIDA).4 Până în prezent, lipsa noastră de înţelegere a transmiterii şi patogenezei acestor infecţii din ce în ce mai importante ne-a limitat capacitatea de a dezvolta măsuri de sănătate publică menite să prevină infecţia.

Genul Mycobacterium este format din organisme din complexul M. tuberculosis, Mycobacterium leprae şi NTM. Acestea din urmă au fost clasificate în 1959 de Runyon în grupe suplimentare bazate pe pigmentare în prezenţa sau absenţa luminii (fotocromogene, scotocromogene, noncromogenice) şi caracteristicile de creştere (lent versus rapid).5 Toate micobacteriile sunt caracterizate prin rata lor lentă de creştere în comparaţie cu alte specii bacteriene, iar NTM se caracterizează şi mai mult în organisme cu creştere rapidă şi rapidă. se disting prin creşterea în subcultură în mai puţin de 7 zile şi crescătorii lenţi prin creşterea în 2 până la 3 săptămâni. NTM, ca toate micobacteriile, sunt, de asemenea, caracterizate printr-un strat subţire de peptidoglican înconjurat de o membrană exterioară groasă, bogată în lipide.6 Membrana exterioară bogată în lipide are ca rezultat o serie de proprietăţi care permit organismelor să supravieţuiască în diverse medii. De exemplu, suprafaţa celulară hidrofobă permite ataşarea la suprafaţă, rezistenţa la dezinfectanţi şi antibiotice, creşterea lentă şi toleranţa la căldură.7 Proprietăţi importante suplimentare care permit supravieţuirea în mediu sunt capacitatea de a creşte în concentraţii scăzute de carbon (oligotrof) şi concentraţii de oxigen.

Disponibilitatea metodelor moleculare a făcut ca clasificarea Runyon să fie depăşită în scopuri clinice şi a dus la o creştere semnificativă a identificării de noi specii. În 1997, au fost identificate aproximativ 50 de specii de NTM, doar 13 fiind descrise ca agenţi patogeni respiratori.8 În prezent, există peste 160 de specii NTM identificate, cu cel puţin 50 care pot

fi asociate cu infecţia pulmonară9 (Tabelul 36-1). Astfel, este rezonabil să ne întrebăm de ce pare să existe o asemenea abundenţă de specii NTM în general şi cele asociate cu bolile pulmonare în special.

Explicaţia primară poate fi găsită în laboratorul de micobacteriologie. Înainte de era metodelor de înaltă rezoluţie pentru identificarea organismelor, NTM au fost identificate pe baza caracteristicilor lor morfologice şi biochimice, precum şi a modelelor de susceptibilitate in vitro. Inadecvarea sau insensibilitatea acestor tehnici s-a reflectat în numărul de organisme care au fost grupate ca „complexe", cum ar fi „complexul Mycobacterium fortuitum".

care a inclus mai multe specii cu creştere rapidă, cum ar fi M. fortuitum, Mycobacterium chelonae şi Mycobacterium abscessus. Deşi era evident că mai multe specii erau prezente cu creştere şi proprietăţi morfologice similare, tehnicile standard de laborator nu au fost adecvate pentru a le separa în mod fiabil la nivelul speciei.

În prezent, există mai multe metode pentru identificarea speciilor NTM, inclusiv cromatografia lichidă de înaltă performanţă (HPLC) şi sonde ADN pentru speciile NTM cele mai frecvent izolate.9 HPLC a fost utilă în special în identificarea noilor specii NTM, dar nu are sensibilitatea tehnicilor moleculare. Schimbarea revoluţionară în identificarea NTM a fost apariţia secvenţierii ADN-ului uşor disponibil, în special secvenţierea genei ARN ribozomal 16S, care este foarte conservată, astfel încât diferenţele de 1% sau mai mari în această secvenţă de gene pot defini o specie NTM. Bazele de date disponibile public cu secvenţele genei ARN ribozomal 16S permit compararea rapidă a izolatelor de micobacterie pentru a determina dacă este prezentă o nouă specie NTM. Alternativ, secvenţele proteinei de şoc termic 65, rpoB, genele secA sau întreaga secvenţă de ADN genomic a unei specii NTM pot fi comparate cu alte baze de date de secvenţe de gene disponibile public.

Extinderea noilor specii MNT în ultimii 15 ani este, prin urmare, în primul rând o consecinţă a tehnicilor de identificare cu rezoluţie mai mare capabile să separe speciile MNT strâns înrudite, mai degrabă decât o proliferare de noi specii MNT. În mod previzibil, multe dintre aceste specii nou identificate au proprietăţi microbiologice foarte asemănătoare cu cele ale altor NTM strâns înrudite, astfel încât identificarea noilor specii NTM nu poate fi asociată cu nicio proprietate clinică nouă sau surprinzătoare. Rămâne de văzut dacă această revoluţie în identificarea speciilor NTM va avea un impact la fel de profund asupra înţelegerii bolii clinice NTM. Cert este, totuşi, că clinicienii vor trebui să se familiarizeze cu multe alte nume pe măsură ce sunt identificate noi specii NTM.

EPIDEMIOLOGIE

INCIDENTA SI PREVALENTA

Epidemiologia bolii NTM a fost dificil de determinat deoarece raportarea nu este obligatorie în majoritatea ţărilor şi diferenţierea între infecţie şi boală este adesea dificilă. Incidenţa şi prevalenţa infecţiilor cu NTM au variat semnificativ între studii, parţial pentru că studiile au

folosit metodologii diferite şi au studiat populaţii diferite.10 Datele existente sugerează că incidenţa şi prevalenţa infecţiilor cu NTM sunt în creştere.

Studiile epidemiologice ale infecţiei şi bolii cu NTM utilizează una dintre cele trei abordări: (1) studierea reactivităţii la hipersensibilitatea tip întârziat la antigenele micobacteriene; (2) analiza ratei de izolare raportate a NTM din laboratoare; sau (3) folosind atât datele clinice, cât şi cele de laborator pentru a defini mai precis boala.10 Studiile care utilizează reacţii de hipersensibilitate de tip întârziat la antigenele micobacteriene injectate subcutanat au estimat că 11% până la 33,5% din populaţia din Statele Unite au reactivitate la testele cutanate la NTM. derivatul proteic B în două perioade de timp. Pentru anii 19 71-19 72 şi 1999-2000, ratele unui test cutanat pozitiv au fost de 11,2% şi, respectiv, 16,6%.13 S-a observat că reactivitatea testelor cutanate a crescut între cele două perioade de timp la indivizii născuţi în străinătate, dar nu la indivizii născuţi în SUA, sugerând o rată mai mare de expunere şi infecţii la indivizii născuţi în străinătate.

Studiile timpurii de laborator au folosit izolate consecutive dintr-o zonă de captare bine definită pentru a estima frecvenţa infecţiei. Datele sondajului de la laboratoarele de stat din Statele Unite, la începutul anilor 1980, estimau o prevalenţă a infecţiei cu NTM de 1 până la 2 cazuri la 100.000 de locuitori.14 Un studiu de urmărire similar din 1993 până în 1996 a raportat o rată anuală a cazurilor la persoanele neinfectate cu HIV de 7 până la 8 la 100.000 de cazuri de izolare anterioară, comparativ cu sondajul anterior. Aceste anchete de laborator suferă de faptul că au furnizat informaţii bazate pe izolate, dar nu au luat în considerare numărul de pacienţi şi dacă pacienţii aveau sau nu boala. Aceste studii timpurii au fost în mare măsură înlocuite de studii mai bune bazate pe metodologii mai riguroase.

Studiile care combină cultura şi datele clinice pot fi mai utile pentru estimarea incidenţei şi prevalenţei bolii. Studiile din anii 1950 din Cehoslovacia16, Ţara Galilor,17 Irlanda,18 Australia19 şi Statele Unite14 au raportat creşteri ale incidenţei sau prevalenţei. În unele rapoarte, creşterea ratei infecţiei cu NTM a fost asociată cu o scădere a ratei de tuberculoză. De exemplu, în Japonia din 1971 până în 1984, incidenţa tuberculozei pulmonare a scăzut de la 133,1 la 46,3 la 100.000, în timp ce incidenţa bolii pulmonare NTM a crescut de la 0,89 la 2.15.20 În mod similar, în Elveţia, incidenţa tuberculozei pulmonare a scăzut de la 0,2 la 0103,2 la 0,103,2 la 0,103. 6 ani, în timp ce incidenţa NTM pulmonară a crescut de la 0,4 la 0,9 la 100.000.21 În Queensland, Australia, unde NTM sunt raportabile, incidenţa bolilor pulmonare semnificative clinic a crescut de la 2,2 la 100.000 în 1999 la 3.2 la 100.0005 în 100.000 în 222.

Cele mai semnificative creşteri ale prevalenţei NTM au fost raportate din America de Nord. Marras şi colegii de muncă23 au raportat o creştere a numărului de izolate NTM pulmonare în Ontario între 1997 şi 2003; în aceeaşi perioadă de timp, rata de izolare a M. tuberculosis a scăzut în acea provincie. Într-un studiu ulterior, s-a raportat că prevalenţa pe 5 ani a bolii pulmonare NTM în Ontario a crescut de la 29,3 cazuri la 100.000 în 19982002 la 41,3 cazuri la 100.000 de persoane în 2006-2010. 1998 şi 200525; Prevalenţa anuală a crescut în rândul bărbaţilor şi femeilor din Florida (cu 3,2 pe an şi, respectiv, 6,5% pe an) şi în rândul femeilor din New York (cu 4,6% pe an), dar nu a existat o creştere semnificativă în

California. Prevalența anuală a bolii pulmonare NTM la beneficiarii Medicare din SUA (toți cu vârsta de 65 de ani și peste) a crescut de la 20 la 100.000 în 1997 la 47 la 100.000 în 200726. Într-un studiu deosebit de riguros din Oregon, au fost evaluate studii clinice și radiografice de la pacienți cu izolate respiratorii NTM. Acest studiu a constatat o prevalență globală de 8,6 cazuri la 100.000 de persoane și 20,4 la 100.000 la cei de cel puțin 50 de ani.27 Deși nu toate studiile au documentat o creștere a prevalenței NTM, 28 preponderența dovezilor sugerează că boala pulmonară datorată NTM este în creștere.

Figura 36-1 Prevalența anuală a cazurilor de micobacterii netuberculoase pulmonare în rândul unui eșantion de înscriși în partea B Medicare din SUA, în funcție de sex, din 1997 până în 2007. NTM, micobacterii netuberculoase. (Adjemian J, Olivier KN, Seitz AE și colab.: Prevalența bolii pulmonare micobacteriene nontuberculoase la beneficiarii Medicare din SUA: Am J Respir Crit Care Med 185:881-886, 2012.)

Motivele creșterii incidenței și prevalenței nu au fost explicate, deși creșterea gradului de conștientizare a bolii și îmbunătățirea tehnicilor de diagnostic, în special aplicarea pe scară largă a tomografiei toracice computerizate (CT) de înaltă rezoluție, ar putea fi un factor. O adevărată creștere a incidenței ar putea fi legată de modificări ale gazdei, cum ar fi îmbătrânirea populației, de o prevalență crescută a bolilor pulmonare cronice sau de o creștere a numărului de indivizi imunocompromiși. Observarea unei incidențe scăzute a tuberculozei pulmonare și a unei incidențe crescute a NTM pulmonară, așa cum sa menționat anterior, ar putea fi explicată prin imunitatea încrucișată între speciile de micobacterie. În cele din urmă, o creștere a prevalenței sau virulenței organismelor de mediu sau schimbări în comportamentul uman care ar duce la o expunere crescută la organisme ar putea fi factori care contribuie.

DISTRIBUȚIA ȘI VARIAȚIA GEOGRAFICĂ

S-a raportat că NTM provoacă boli pulmonare pe tot globul, deși există o variație marcată a prevalenței bolii și a speciilor predominante.29 În Statele Unite, regiunea de sud-est a fost mult timp considerată a avea cele mai mari rate de infecție.14,30,31 NTM au fost recuperate cu o frecvență mai mare din probele de apă din sud-estul Statelor Unite, deci expunerea recentă este raportată32 în aceste regiuni. că printre pacienții cu Medicare, statele cu cele mai mari prevalențe ale NTM pulmonare au fost Hawaii (396/1000.000) urmate de California (191/100/000).26 Florida, Louisiana și Mississippi au avut, de asemenea, prevalențe mari, variind între 151/100.000 și 200/100.000.

Motivele unei astfel de variații geografice nu sunt bine înțelese. Cazurile de MNT pulmonare au fost identificate dintr-un eșantion reprezentativ la nivel național de beneficiari Medicare Partea B, iar județele lor de reședință au fost împărțite în județe cu risc scăzut și cu risc ridicat pentru a identifica potențiali factori de risc socio-demografici și de mediu. Județele cu risc ridicat au fost apoi comparate cu 746 de județe cu risc scăzut. Județele cu risc ridicat

erau mai mari, aveau densităţi de populaţie mai mari şi niveluri de educaţie şi venituri mai mari decât judeţele cu risc scăzut. În plus, judeţele cu risc ridicat aveau un potenţial mediu zilnic mai mare de evapotranspiraţie (suma evaporării şi transpiraţia plantei a apei în atmosferă) şi zone acoperite de apă de suprafaţă. Erau, de asemenea, mai probabil să aibă niveluri mai mari de cupru şi sodiu şi mai mici de mangan în sol. Astfel, factorii specifici de mediu corelează cu ratele infecţiei pulmonare cu NTM.

Speciile predominante în America de Nord au fost MAC, urmate de Mycobacterium kansasii, M. abscessus, M. fortuitum, M. chelonae şi M. scrofulaceum.1430 MAC a fost, de asemenea, raportată ca specie predominantă în America Centrală şi de Sud, Europa şi Asia. Speciile predominante de MAC variază, de asemenea, de la o regiune la alta. În Europa şi America de Sud, M. avium este specia predominantă, în timp ce M. intracellulare este specia predominantă în Australia şi Africa de Sud.29 Mycobacterium xenopi este comun în Europa şi Canada, în timp ce Mycobacterium malmoense este mai frecvent în Europa de Nord decât în Sudul Europei. S-a raportat că populaţiile de mineri din Cehoslovacia16 şi Africa de Sud34,35 au rate ridicate de infecţie cu M. kansasii.

TRANSMISIE ŞI PATOGENEZĂ

TRANSMITERE

NTM sunt omniprezente în mediu şi au fost găsite în apele naturale şi potabile, biofilme, sol şi aerosoli.36 Sursa presupusă de infecţie este expunerea la aceste rezervoare de mediu, deoarece transmiterea de la om la om a fost documentată doar în circumstanţe extraordinare. secvenţierea au reuşit să izoleze aceleaşi tulpini de NTM de la pacienţi şi din mediul lor.39-41 Deşi mecanismul prin care o expunere a mediului în cele din urmă duce la infecţie pulmonară este puţin înţeles,42 s-a emis ipoteza că expunerea la aerosoli infectaţi poate duce la infecţie şi, posibil, la boli. Într-un studiu pentru a determina dacă instalaţiile sanitare menajere ar putea servi ca sursă pentru izolatul NTM al unui pacient, au fost obţinute mostre de apă din gospodăriile a 37 de pacienţi din Statele Unite.43 Şaptesprezece (46%) dintre gospodării au produs cel puţin un izolat micobacterian din aceeaşi specie găsit la pacient şi la şapte pacienţi, izolatul a avut acelaşi genotip. Într-un raport recent din Australia, 35% dintre pacienţii cu boală pulmonară NTM au avut aceeaşi specie izolată din sursa de apă de la domiciliu.44 În alte rapoarte, există cel puţin două cazuri care au avut aceeaşi tulpină de MAC izolată din probele respiratorii ale pacienţilor şi apă din capul de duş. izolate ale NTM.45 Într-un studiu recent care a folosit interviuri cu adulţi HIV negativi cu MAC, activităţile generatoare de aerosoli şi caracteristicile de alimentare cu apă din casă şi grădină nu s-au dovedit a fi factori de risc, dar bolile pulmonare anterioare şi medicamentele de suprimare a sistemului imunitar au fost46.

Până de curând, transmiterea de la persoană la persoană a fost considerată un mod de transmitere improbabil.47 Cu toate acestea, două studii recente au descris o posibilă transmitere în clinicile de fibroză chistică (FC). tulpina infectantă nu a fost distinsă prin electroforeză în câmp pulsat şi analiza reacţiei în lanţ a polimerazei. Un raport suplimentar din Regatul Unit a descris, de asemenea, transmiterea M. abscessus subsp masssiliense la un

centru CF.38 Autorii au remarcat că transmiterea directă de la persoană la persoană era puţin probabilă, dar că era probabilă infecţia încrucişată în spital.

Infecţiile extrapulmonare cu NTM la pacienţii imunocompetenţi sunt de obicei rezultatul unei plăgi puncţionate sau al unei intervenţii chirurgicale. Un focar recent de infecţii ale pielii şi ţesuturilor moi cauzate de subspecia M. abscessus massiliense a implicat mai mult de 2000 de pacienţi care au suferit proceduri invazive precum laparoscopie, artroscopie, plastice sau cosmetice 48

chirurgie.48

FACTORI ASOCIAŢI CU INFECŢIE

Un studiu prospectiv folosind date de testare a pielii de la Palm Beach, Florida, a raportat că 32,9% din 447 de participanţi la un sondaj aleatoriu în gospodării au avut o reacţie pozitivă la antigenele M. avium.49 Predictorii independenţi ai unei reacţii pozitive au inclus rasa neagră, naşterea în afara Statelor Unite şi expunerea cumulativă la sol de peste 6 ani. Expunerea la apă, alimente şi animale de companie nu a fost asociată cu reactivitatea testelor cutanate. Folosind datele Sondajului naţional de sănătate şi nutriţie, anchetatorii au raportat constatări similare cu privire la sensibilizarea la Mycobacterium intracellulare13: sexul masculin, rasa neagră non-hispanică şi naşterea în afara Statelor Unite au fost fiecare asociate în mod independent cu sensibilizarea. Cea mai mare rată de reactivitate la testele cutanate a fost găsită la persoanele cu vârsta cuprinsă între 20 şi 39 de ani; în rândul persoanelor cu vârsta de 20 de ani şi peste, munca în agricultură sau construcţii a fost puternic asociată cu sensibilizarea. Aceste două studii sunt interesante prin faptul că reactivitatea testelor cutanate la antigenele M. avium sau M. intracellulare a fost asociată cu factori probabil asociaţi cu expunerea la sol şi au fost mai frecvente la bărbaţi şi la indivizii născuţi în străinătate. Cu toate acestea, boala pare să fie mai frecventă la femeile în vârstă şi, cel puţin în Statele Unite, la cele născute în SUA. În plus, sursa infecţiei cu M. avium, asociată frecvent cu boala pulmonară MAC nodulară/bronşiectatică, pare să fie în primul rând apa municipală (de la robinet) în Statele Unite, în timp ce infecţia cu M. intracellulare este dobândită dintr-o altă sursă, probabil sol.50 Astfel, este probabil ca factorii de risc pentru infecţie să fie diferiţi de cei asociaţi cu boală.

FACTORI ASOCIATI CU BOALA

Majoritatea NTM sunt semnificativ mai puţin patogeni decât M. tuberculosis şi probabil necesită un anumit grad de afectare a gazdei pentru a stabili boala. Au fost descrişi o serie de factori de risc pentru boală, iar aceştia pot fi subdivizaţi în trei grupuri: (1) factori care afectează imunitatea gazdei,

factori care conduc la afectarea imunităţii locale (plămâni) şi

factori legati de specie. Aceşti factori pot fi reduşi în continuare în modelul „doză neobişnuită" şi modelul „persoană susceptibilă".46 În modelul „doză neobişnuită", se postulează că indivizii care se infectează fac acest lucru din cauza unei expuneri neobişnuit

de mare la NTM, în timp ce în ultimul model, se presupune că este necesară o anumită susceptibilitate pentru ca infecţia să se manifeste. Este probabil ca, la majoritatea pacienţilor, ambele modele de patogeneză să fie în joc în grade diferite.51

Creşterea vârstei a fost descrisă în mod constant ca un factor de risc pentru NTM pulmonar, atât la pacienţii cu şi fără boală pulmonară subiacentă.12,14,52,53 Factorul de risc cel mai constant raportat este sexul masculin, deşi există şi o populaţie de femei în vârstă care prezintă risc de boală pulmonară bronşiectatică nodulară. Poate cel mai important factor de risc pentru dezvoltarea bolii pulmonare NTM este boala pulmonară cronică subiacentă. Boala NTM a fost descrisă în asociere cu FC, boala pulmonară obstructivă cronică (inclusiv deficit de alfa1-antitripsină), boala pulmonară cavitară, pneumoconioză, bronşiectazie, tuberculoză anterioară şi proteinoză alveolară pulmonară. NTM, majoritatea fiind MAC.55,56

Pacienţii cu boală pulmonară NTM au adesea asociată boală de reflux gastroesofagian (BRGE) sau alte tulburări esofagiene. Din punct de vedere istoric, s-a raportat că pacienţii cu micobacterii cu creştere rapidă (RGM) au adesea asociate tulburări esofagiene57-59; rapoarte recente au raportat că pacienţii cu boală pulmonară cauzată de MAC, cu creştere lent, au, de asemenea, o frecvenţă ridicată a BRGE.60,61 Într-un raport din Coreea de Sud care a folosit sonde de pH pentru a diagnostica BRGE, autorii au raportat că prevalenţa BRGE a fost de 26%, deşi doar o pătrime dintre aceşti pacienţi prezentau simptome tipice de BRGE.60 nu a atins semnificaţie statistică.

O populaţie interesantă de pacienţi cu boală pulmonară NTM este formată din femei în postmenopauză care au adesea anumite caracteristici morfologice asociate. Această constelaţie a fost descrisă pentru prima dată de Prince şi colegii52 în 1989 şi mai târziu denumită „sindromul Lady Windermere”, după rolul principal în piesa lui Oscar Wilde Lady Windermere's Fan, care a fost caracterizată prin comportamentul ei pretenţios în suprimarea activă a tusei cronice. ulterior de Iseman şi alţii.63 Recent, anchetatorii au raportat că femeile cu boală pulmonară NTM erau mai înalte şi mai slabe şi cântăreau mai puţin decât subiecţii de control potriviţi64 (Fig. 36-2): 51% aveau scolioză, 11% pectus excavatum şi 9% prolapsul valvei mitrale, toate semnificativ mai frecvente decât în populaţiile de referinţă. O altă caracteristică a acestui sindrom este predilecţia pentru lobul mijlociu drept şi bronşiectazia lingulară. Până în prezent, evaluarea extinsă a sistemului imunitar al acestor pacienţi a arătat rezultate mixte, dar mutaţiile în gena CFTR (regulator de conductanţă transmembranară CF) sunt frecvente. şi adiponectină şi grăsimea corporală au fost pierdute, iar nivelurile de interferon-y (IFN-y) şi interleukină (IL)-10 au fost suprimate semnificativ în sângele integral stimulat. Aceste descoperiri interesante in vivo şi in vitro sugerează un imunofenotip predispozător pentru NTM.

NTM în SIDA cauzează cel mai frecvent boala diseminată care se prezintă cu simptome nespecifice cum ar fi febră, transpiraţii nocturne, diaree, dureri abdominale şi limfadenopatie, MAC fiind cel mai frecvent izolat67 (vezi şi capitolul 90). În ciuda izolării MAC din spută la până la 10% dintre pacienţii cu SIDA cu un număr de celule T CD4 mai mic de 50 celule/pL, boala pulmonară datorată MAC este mai puţin frecventă. numărători şi

opacităţi alveolare focale, care rareori cavitează. Mycobacterium kansasii poate provoca boli şi la pacienţii cu HIV şi SIDA. Într-un studiu, riscul de infecţie cu M. kansasii a fost crescut de 150 de ori la pacienţii infectaţi cu HIV şi de 900 de ori la cei cu SIDA.71 Spre deosebire de MAC, M. kansasii trebuie tratat întotdeauna ca un potenţial patogen.72

Boala pulmonară cauzată de NTM a fost descrisă la mai multe alte populaţii imunocompromise, inclusiv la cei care primesc transplant. Ratele pot fi de până la 6,5% după transplantul cardiac sau pulmonar73 şi 2,9% după transplantul de măduvă osoasă74, dar sunt probabil mult mai scăzute la pacienţii după transplant hepatic sau renal75,76.

Citokine multiple sunt necesare pentru limitarea infecţiilor micobacteriene. Cele mai importante dintre acestea sunt IFN-y, IL-12 şi factorul de necroză tumorală. Pacienţii cu defecte în oricare dintre aceste citokine sunt susceptibili la infecţia cu NTM. S-a demonstrat că mutaţiile genelor care codifică receptorul IFN-y 1 (IFN-yR1), receptorul IFN-y 2, IL-12 p40 şi receptorul IL-12 conduc la boli umane.80 Deficienţele dominante şi recesive de IFN-yR1 au manifestări clinice distincte. asociate cu infecţii oportuniste diseminate severe, inclusiv NTM.81 Mutaţiile în GATA2 sunt asociate cu monocitopenie autozomal dominantă şi sporadică şi infecţii micobacteriene diseminate numite sindrom MonoMAC.82 Un număr mare de pacienţi cu boală inflamatorie intestinală, artrită reumatoidă sau inhibitori de necroză tumorală sunt trataţi cu factor de necroză psoriazică. Deşi iniţial s-a dovedit că predispune la tuberculoză83, rapoarte recente au legat aceste terapii şi infecţiile cu NTM.84 Pacienţii cu infecţii micobacteriene suspectate sau cunoscute nu ar trebui să primească aceste terapii.

medicamente fără terapie antimicobacteriană adecvată. Un potenţial factor de risc pentru infecţia pulmonară cu NTM la pacienţii cu FC este utilizarea prelungită a azitromicinei, care inhibă autofagia, un mecanism intracelular care constrânge infecţia micobacteriană.85 Expunerea prelungită la azitromicină în acest context poate selecta şi rezistenţa la macrolide în MAC.

Deşi majoritatea studiilor s-au concentrat pe evaluarea posibilelor anomalii ale gazdei care ar putea duce la boala NTM, este posibil ca şi factorii microbieni să fie importanţi. Studii recente au identificat izolate şi fenotipuri asociate cu virulenţă crescută în modelele in vitro.86-88 M. abscessus este cunoscut că există într-un fenotip neted şi aspru. Datele clinice limitate, precum şi datele de la modelele de şoarece sugerează că cel brut poate fi mai virulent decât fenotipul neted. S-a raportat că prezenţa glicopeptidolipidelor pe tulpinile netede maschează agoniştii receptorului Toll-like 2 şi previne inducerea citokinei proinflamatorii, factorul de necroză tumorală, permiţând organismelor să colonizeze şi să formeze biofilme în căile respiratorii pulmonare. declanşează un răspuns inflamator care promovează în mod paradoxal infecţia invazivă. Mai mult, o evaluare recentă bazată pe populaţie a semnificaţiei clinice a NTM într-o regiune din Ţările de Jos a demonstrat o gamă largă de patogenitate între diferitele specii NTM.87

Tabelul 36-2 Diversitatea micobacteriilor netuberculoase

Boli pulmonare

Boală asemănătoare tuberculozei (cavitară).

Boală asociată cu noduli/bronşiectazii

Boală asociată cu anomalii genetice ale căilor respiratorii şi clearance-ul anormal al căilor respiratorii (fibroză chistică, diskinezie ciliară primară, deficit de alfa1-antitripsină)

Boală pulmonară asemănătoare hipersensibilităţii

Boala asociată cu tulburări de motilitate esofagiană

Boală asociată cu boala diseminată şi suprimarea imunităţii

HIV/SIDA

Defecte ale căilor interferon-y şi interleukinei-12

Boală asociată cu tratamentul cu antagonişti ai factorului de necroză tumorală

DIAGNOSTICUL ŞI MANAGEMENTUL PATOGENI SPECIFICI

Infecţia pulmonară cu NTM prezintă manifestări diverse (Tabelul 36-2). Acest capitol se concentrează pe cele mai frecvente prezentări clinice la gazdele imunocompetente: în principal, boala asemănătoare tuberculozei (cavitară) şi boala asociată cu noduli şi bronşiectazii (boală nodulară/bronşiectatică). Evaluarea diagnostică constă de obicei în (1) evaluarea prezenţei unuia sau mai multor simptome compatibile, care sunt de obicei insidioase la debut (tuse, spută, oboseală, scădere în greutate, febră, hemoptizie); (2) evaluare radiografică, care include frecvent tomografie computerizată de înaltă rezoluţie (HRCT) scanări ale toracelui; şi (3) evaluare microbiologică, care constă de obicei din trei sau mai multe specimene de spută pentru microscopie şi cultură micobacteriană şi/sau colectare de specimene bronhoscopic. Cel mai important diagnostic de exclus este tuberculoza. Evaluarea suplimentară de laborator care vizează identificarea motivelor potenţiale ale infecţiei de bază poate include testarea pentru FC, deficit de alfa1-antitripsină, diskinezie ciliară primară sau tulburări esofagiene la pacienţii cu boală pulmonară şi, în cazul bolii diseminate, prezenţa imunodeficienţei mediate celular sau a autoanticorpilor anti-IFN.

Diagnosticul bolii pulmonare NTM poate fi o provocare. Spre deosebire de tuberculoza pulmonară, în care, cu excepţia contaminării de laborator, o singură cultură pozitivă de spută sau a unui specimen bronhoscopic stabileşte diagnosticul, confirmarea diagnosticului de boală pulmonară NTM necesită de obicei izolarea repetată a unei anumite specii NTM. Au fost dezvoltate criterii de diagnostic pentru a ajuta clinicianul în evaluarea persoanelor suspectate de a avea boală pulmonară NTM.9 Criteriile de diagnostic NTM prezentate în Tabelul 36-3 se bazează pe experienţa cu agenţi patogeni respiratori obişnuiţi şi bine descrişi, cum ar fi MAC, M. kansasii şi M. abscessus. Cu toate acestea, este important de

menţionat că, din cauza patogenităţii diferite între numeroasele specii NTM, nicio abordare de diagnosticare unică nu va funcţiona pentru toate cazurile.87 Criteriile de diagnosticare care sunt prea sensibile promovează supradiagnosticarea şi expunerea inutilă a pacienţilor la medicamente antimicrobiene potenţial toxice. În schimb, criteriile de diagnostic excesiv de rigide pun pacienţii la risc pentru subtratament şi boala NTM progresivă. Din fericire, boala pulmonară NTM este, de obicei, suficient de indolentă încât, de obicei, există timp pentru o evaluare atentă pentru a determina cu încredere prezenţa sau absenţa unei boli semnificative.

Dificultatea de a determina semnificaţia clinică a unui izolat respirator NTM rezultă din mai mulţi factori. Izolatele NTM pot contamina probele clinice, de obicei

AFB, bacili acido-rezistenţi; NTM, micobacterii netuberculoase.

Date de la Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al: O declaraţie oficială ATS/IDSA: Diagnostic, tratament şi prevenirea bolilor micobacteriene nontuberculoase. Am J Respir Crit Care Med 175:367-416, 2007.

din surse de mediu. Multe specii NTM, cum ar fi Mycobacterium gordonae, sunt în general nepatogene şi aproape invariabil reprezintă contaminarea specimenului, mai degrabă decât infecţia adevărată. NTM poate fi găsită în apa potabilă (municipală sau de la robinet) (M. kansasii, MAC, Mycobacterium simiae, M. abscessus, M. xenopi), astfel încât prezenţa lor într-un specimen clinic se poate datora contaminării prin apă a specimenului, chiar dacă specia izolată este una care este capabilă să provoace boala clinică. Recuperarea chiar şi a MNT potenţial virulentă şi patogenă poate fi asociată cu absenţa bolii active sau progresive, din motive care nu sunt înţelese. Din păcate, niciun algoritm uşor de aplicat nu se adresează tuturor speciilor NTM în toate circumstanţele clinice. Clinicianul trebuie să aibă anumite cunoştinţe despre potenţialul de producere a bolilor speciilor MNT şi, de asemenea, să cunoască circumstanţele asociate cu izolarea speciilor MNT.

O singură cultură de spută pozitivă pentru NTM este de obicei considerată nedeterminată pentru diagnosticul bolii pulmonare NTM. În schimb, atunci când două sau mai multe culturi de spută sunt pozitive, diagnosticul de boală este mai probabil. De exemplu, 98% dintre pacienţii cu două sau mai multe culturi de spută pozitive pentru MAC au avut dovezi de boală progresivă în timpul urmăririi.89 O singură cultură NTM pozitivă din bronhoscopie poate fi diagnostică pentru boală (vezi Tabelul 36-3), aşa că bronhoscopia repetată nu este adecvată dacă singurul său scop ar fi obţinerea de culturi pozitive multiple. Cu toate acestea, clinicianul trebuie să ţină cont de acele specii NTM care sunt de obicei contaminanţi respiratori (în special M. gordonae) şi acele specii de MNT care pot fi găsite în apa de la robinet (discutate mai devreme), deoarece „pseudo-focarele" de boală NTM pot fi consecinţa echipamentului bronhoscopic care a fost clătit inadecvat cu pacienţii care suferă de boala NTM, dar nu sunt suspectaţi de diagnosticare cu apă de la robinet.90 criteriile trebuie urmate clinic până când diagnosticul este fie bine stabilit, fie exclus, proces care poate dura de la luni la ani.

Diagnosticul bolii pulmonare NTM nu necesită instituirea terapiei, care este o decizie bazată pe potenţialele riscuri şi beneficii ale terapiei pentru fiecare pacient. Factorii care ar putea influenţa decizia de a trata boala pulmonară NTM includ virulenţa agentului patogen NTM şi potenţialul de progresie a bolii, severitatea (sau lipsa de severitate) a simptomelor şi a constatărilor radiografice, prezenţa bolii indolente cunoscute şi prezenţa vârstei înaintate şi/sau a afecţiunilor comorbide severe (cu speranţă de viaţă limitată); un alt factor este incapacitatea de a tolera regimurile antimicrobiene prelungite şi uneori toxice pentru boala NTM. Din nou, pentru managementul optim al bolii pulmonare NTM, nu există nici un substitut pentru familiaritatea medicului cu agenţii patogeni NTM şi cu pacientul individual.

Alte manifestări clinice ale infecţiei cu NTM includ limfadenita, boala diseminată şi boala pielii, a ţesuturilor moi şi a oaselor. Limfadenita este cea mai frecventă manifestare a bolii NTM la copii şi se datorează de obicei MAC sau, mai rar, Mycobacterium haemophilum sau M. scrofulaceum.91 Cel mai important diagnostic diferenţial este limfadenita tuberculoasă, deşi NTM reprezintă aproximativ 90% din limfadenita micobacteriană la copiii americani, de obicei, simptomatologia este minimă la adulţi9120. afectarea frecventă unilaterală a ganglionilor limfatici submandibulari, submaxilari, preauriculari sau cervicali. Infecţiile cutanate şi ale ţesuturilor moi se datorează de obicei „micobacteriilor cu creştere rapidă", M. abscessus, M. fortuitum, M. chelonae sau M. marinum şi sunt rezultatul inoculării directe fie după traumatisme, fie după intervenţii chirurgicale. MAC.67,94-96 Infecţiile NTM diseminate pot fi observate în alte stări imunocompromise, cum ar fi transplantul de organe, autoanticorpi la IFN-y sau în asociere cu corpi străini rezidenţi, cum ar fi catetere venoase, catetere de dializă sau alte dispozitive protetice.97-100.

DIAGNOSTIC DE LABORATOR

Diagnosticul bolii NTM se bazează pe izolarea acestor organisme din probele clinice. Culturile ar trebui să includă atât medii solide, cât şi medii bulion pentru detectarea sensibilă a micobacteriilor şi, în mod ideal, o raportare semicantitativă a numărului de colonii.9 Temperatura optimă pentru creşterea majorităţii speciilor NTM este între 28°C şi 37°C, deşi unele specii necesită fie temperaturi mai ridicate, fie mai scăzute pentru o creştere optimă, iar unele specii necesită suplimente speciale pentru recuperare, dar cresc din culturile din subcultură de la 92 la 37°C. NTM cu creştere rapidă apar în decurs de 7 zile de la subcultură.

Identificarea speciilor specifice se poate baza pe metode fenotipice, chemotaxonomice şi moleculare.9 NTM pot fi clasificate după rata de creştere şi pigmentare, deşi aceste caracteristici nu sunt suficient de specifice pentru speciaţia finală. În plus, testarea biochimică poate fi utilizată pentru a ajuta la speciarea NTM. Cu toate acestea, niciuna dintre aceste proceduri nu este suficientă pentru a diferenţia toate NTM, în special unele dintre speciile nou identificate.

Tehnici suplimentare de speciare includ HPLC, sonde de acid nucleic, reacţia în lanţ a polimerazei şi alte metode de amplificare şi secvenţierea acizilor nucleici. secvenţierea101,102 oferă o determinare mai precisă a speciilor, deşi nici HPLC, nici

secvenţierea ADN-ului ribozomal 16S nu pot diferenţia toate speciile de NTM. Tehnologia AccuProbe disponibilă comercial (Gen-Probe, San Diego, CA) este în prezent recomandată pentru identificarea complexului M. tuberculosis, complexului M. avium (precum şi M. avium şi M. intracellulare separat), M. kansasii şi M. gordonae.

Utilitatea clinică a testării sensibilităţii la medicamente în managementul pacienţilor cu boală NTM rămâne controversată, deoarece rezultatele in vitro nu se corelează bine cu rezultatele clinice pentru unele specii de micobacterie. Pentru micobacteriile cu creştere lentă, nu este recomandată o singură metodă de susceptibilitate pentru toate speciile. Pentru MAC, o metodă de cultură pe bază de bulion – atât cu metode de microdiluţie, cât şi de macrodiluare – este considerată acceptabilă. 9 Izolatele iniţiale trebuie testate pentru răspunsul la claritromicină, la fel ca şi izolatele din eşecuri şi recăderi ale tratamentului, de la pacienţii care au luat anterior macrolide şi de la pacienţii cu SIDA care dezvoltă bacteriemie la profilaxia cu macrolide. Pentru M. kansasii, izolatele trebuie testate pentru răspunsul la rifampicină (rifampicină), deoarece rezistenţa la rifampină este asociată cu eşecul tratamentului sau cu recidiva. Dacă este documentată rezistenţa la rifampicină, trebuie testate medicamente suplimentare.9 Pentru RGM, se recomandă determinarea concentraţiei minime inhibitorii prin microdiluţie în bulion pentru testarea sensibilităţii.

MICOBACTERII CU CRESCERE LENT

Deşi există mai puţine specii de NTM cu creştere lentă decât specii cu creştere rapidă, cultivatorii lenţi sunt cauze mai frecvente ale bolilor pulmonare (vezi Tabelul 36-1). Cultivatorii lenţi includ peste 70 de specii cu o gamă largă de patogenitate, de la organisme precum M. kansasii, care sunt probabil pe locul doi după M. tuberculosis în ceea ce priveşte capacitatea de a produce boli până la M. gordonae, care cauzează rareori boli pulmonare.

Complexul Mycobacterium avium

Complexul Mycobacterium avium include speciile NTM M. avium, dintre care există mai multe subspecii, M. intracellulare, M. chimaera, M. colombiense şi M. vulneris, precum şi unele specii mai puţin bine descrise. După cum sa menţionat anterior, M. avium şi M. intracellulare sunt probabil obţinute din diferite surse de mediu. Diferenţierea speciilor MAC separate nu este posibilă cu tehnici de laborator de rutină, deşi sunt disponibile sonde ADN pentru M. avium şi M. intracellulare. În prezent, în cele mai multe împrejurări, diferenţierea M. avium şi M. intracellulare nu face o diferenţă semnificativă clinic sau terapeutic (deşi M. avium este mai des întâlnit cu boală diseminată şi, în Statele Unite, M. intracellulare este mai des izolat ca agent patogen respirator). Cu toate acestea, date recente din Coreea de Sud sugerează că M. intracellulare poate fi mai virulent decât M. avium: în comparaţie cu cei cu M. avium, pacienţii cu M. intracellulare prezentau o boală mai severă şi aveau un prognostic mai prost.108.

Boala pulmonară MAC se prezintă de obicei ca o boală pulmonară fibrocavitară apicală asemănătoare tuberculozei, uneori cu cavităţi mari, de obicei la bărbaţi, dar şi la femei în deceniile a cincea şi a şasea, care au un istoric de fumat de ţigară şi abuz de alcool (Fig. 36-3). Dacă este lăsată netratată, această formă de boală este în general progresivă, poate duce

la distrugerea extinsă a plămânilor cavitar şi este asociată cu o mortalitate crescută în comparaţie cu boala pulmonară MAC noncavitară.109-111 Necesitatea începerii terapiei cu boala pulmonară MAC cavitară este în mod clar mult mai presantă decât cu boala MAC noncavitară.

Boala pulmonară MAC se prezintă, de asemenea, cu opacităţi nodulare nodulare şi interstiţiale, care implică frecvent lobul mijlociu drept sau lingula, predominant la femelele albe nefumătoare în postmenopauză (Fig. 36-4; eFig. 36-1). Această formă de boală, denumită boală nodulară/bronşiectatică, tinde să aibă o progresie mult mai lentă decât boala cavitara, astfel încât poate fi necesară urmărirea pe termen lung pentru a demonstra modificări clinice sau radiografice. Chiar şi cu această formă mai indolentă de boală, totuşi, moartea poate rezulta din boala progresivă.52 Boala pulmonară nodulară/bronşiectatică MAC este caracterizată radiografic prin constatări HRCT care includ mai mulţi noduli pulmonari bronşiocentrici periferici mici cu configuraţii ramificate şi bronşiectazii cilindrice (vezi Fig. 36-4; 36-1). Modelul HRCT al acestor opacităţi ramificate nodulare mici predominant periferice a fost descris ca

Figura 36-3 O femeie fumătoare în vârstă de 63 de ani cu boală pulmonară cavitară Mycobacterium avium complex (MAC). Pacienta, care a prezentat tuse, oboseală, scădere în greutate şi hemoptizie intermitentă, a fost diagnosticată cu MAC în 2004. Ea nu a reuşit la două cure de terapie multimedicamentală şi, la momentul acestei imagistice, sputa ei era încă pozitivă în cultură pentru MAC. A, Radiografie toracică care arată consolidarea cavitară în apexul drept şi opacităţi nodulare şi reticulonodulare împrăştiate în ambii plămâni. B, CT toracic axial evidenţiază o cavitate apicală dreaptă mare.

„copac în boboc" şi reflectă modificări inflamatorii, inclusiv bronşiolita.

Pacienţii cu boală pulmonară MAC nodulară/bronşiectatică au adesea constatări microbiologice suplimentare asociate cu bronşiectazie, inclusiv culturi respiratorii pozitive pentru Pseudomonas aeruginosa, speciile Nocardia şi, ocazional, alte NTM, cum ar fi M. abscessus. Deoarece exacerbările nemicobacteriene ale bronşiectaziei complică adesea evaluarea şi gestionarea bolii MAC, strategiile care vizează tratamentul bronşiectaziei pot îmbunătăţi simptomele pacienţilor.

Pentru mulţi pacienţi, poate majoritatea pacienţilor cu boală nodulară/bronşiectatică, nu se ştie dacă bronşiectazia este rezultatul infecţiei micobacteriene sau dacă bronşiectazia datorată unui alt proces predispune apoi la infecţia micobacteriană ulterioară. La unii pacienţi cu boală pulmonară NTM, bronşiectazia este în mod clar rezultatul unor boli cum ar fi FC, dischinezia ciliară primară sau deficitul de alfa1-antitripsină şi, prin urmare, este antecedentă bolii MAC. Boala MAC este în prezent controversată şi nu există un consens.

Terapia bolii pulmonare MAC. Mai multe aspecte ale tratamentului pentru boala pulmonară MAC sunt dificil de explicat şi chiar contraintuitiv. Cea mai mare neînţelegere cu privire la regimurile de tratament pentru agenţii patogeni NTM rezultă din aşteptarea ca toate infecţiile cu NTM să răspundă într-un mod previzibil la terapia antimicrobiană, similar infecţiilor cauzate de M. tuberculosis. Cu toate acestea, chiar şi atunci când regimurile de tratament se bazează pe testarea sensibilităţii in vitro, agentul patogen NTM de foarte multe ori nu răspunde la agenţii antimicrobieni aşa cum se prevede din rezultatele sensibilităţii. Cel mai dificil şi frustrant aspect al terapiei NTM pentru mulţi clinicieni este lipsa unei asocieri clare între rezultatele susceptibilităţii in vitro şi răspunsul clinic in vivo. Pentru multe NTM, inclusiv MAC, limitele de laborator pentru „susceptibil" şi „rezistent" nu au o corelaţie clinică demonstrabilă şi nu au fost confirmate a fi semnificative clinic. Răspunsul la tratamentul bolii cauzate de MAC se corelează în primul rând cu susceptibilitatea in vitro la macrolide (claritromicină şi azitromicină) şi nu la majoritatea celorlalţi agenţi. M. malmoense, M. xenopi) nu au o corelaţie stabilită între susceptibilitatea in vitro şi răspunsul in vivo la orice agent antimicrobian. Motivul discordantei dintre rezultatele testelor de sensibilitate de laborator şi beneficiul clinic pentru multe NTM nu este cunoscut. În consecinţă, clinicienii trebuie să utilizeze datele de susceptibilitate in vitro pentru multe NTM cu conştientizarea faptului că rezultatele sunt un ghid imperfect pentru rezultatul tratamentului. Două recenzii recente rezumă factorii multipli şi complicaţi care probabil influenţează acest aspect îngrijorător al terapiei bolii NTM.121,122.

Deoarece macrolidele - claritromicina şi azitromicina - sunt agenţii antimicrobieni principali şi cei mai importanţi pentru care există o corelaţie demonstrată între susceptibilitatea in vitro şi răspunsul in vivo la boala pulmonară MAC, aceşti agenţi, în parteneriat cu etambutol, servesc drept pietre de temelie ale terapiei MAC (Tabelul 36-4). După cum sa arătat, acest regim trebuie întărit cu o rifamicină şi, eventual, cu o aminoglicozidă injectabilă (amikacină sau streptomicina), deoarece medicamentele însoţitoare sunt necesare pentru a preveni apariţia izolatelor MAC rezistente la macrolide. Macrolidele nu trebuie niciodată utilizate ca monoterapie pentru tratamentul bolii MAC, fie pulmonare sau diseminate.123

Un fenomen suplimentar asociat cu terapia cu medicamente MAC este acela că pacienţii care nu au eşuat terapia MAC anterioară, cu sau fără o macrolidă, au rate mai mici de conversie a sputei cu regimuri de tratament care conţin macrolide, chiar şi cu izolate MAC susceptibile la macrolide, decât pacienţii fără terapie anterioară.115,118,124,125. este primul efort de tratament. În cele din urmă, pacienţii care sunt trataţi cu succes pentru boala MAC nodulară/bronşiectatică pot fi reinfectaţi cu noi izolate MAC, uneori cu reînnoirea bolii progresive.126

Figura 36-4 Radiografii toracice şi tomografii la două femei cu boală pulmonară MAC. A şi B, o femeie nefumătoare în vârstă de 60 de ani, cu câţiva ani de tuse cronică şi „pneumonie recurentă". Sputa a fost bacili acido-rezistenţi (AFB) pozitiv şi cultură pozitivă pentru MAC la momentul radiografiei şi pe mai multe colecţii ulterioare. A, Radiografie frontală a toracelui arată în primul rând anomalii pulmonare medii şi inferioare ale nodularelor nodulare şi ale CT cu rezoluţie mare. acest pacient prezintă bronşiectazii bilaterale cu noduli centrilobulari de dimensiuni variabile, unii prezentând o configuraţie ramificată, în concordanţă cu modelul nodular „arborele în mugure". C şi D, O femeie de 74 de ani cu mai mult de 20 de ani de tuse cu producţie de spută, „pneumonie recurentă", oboseală severă şi scădere în greutate. Sputa este puternic pozitivă pentru frotiul AFB şi cultură pozitivă pentru MAC pe colecţii multiple. C, Radiografie frontală a toracelui arată multifocale

bilaterale ale peretelui bronşic şi lipsă de disoluţie D, opacităţi chedulare şi CT ridicate. acest pacient prezintă bronşiectazie multilobare severă extinsă.

Tabel 36-4 Tratamentul bolilor pulmonare datorate infecţiilor complexe cu Mycobacterium avium

tiw, de trei ori pe săptămână.

Date de la Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al: O declaraţie oficială ATS/IDSA: Diagnostic, tratament şi prevenirea bolilor micobacteriene nontuberculoase. Am J Respir Crit Care Med 175:367-416, 2007.

Durata recomandată a tratamentului pentru boala pulmonară MAC este continuarea terapiei până la 12 luni de negativitate a culturii de spută,9 un obiectiv care necesită ca pacienţii să li se recolteze spută pentru cultura micobacteriană în mod regulat pe tot parcursul tratamentului.

Pentru unii pacienţi care iau claritromicină, este posibil ca dozele să fie împărţite (de exemplu, 500 mg de două ori pe zi) din cauza intoleranţei gastrointestinale. Pentru pacienţii cu greutate corporală mică (<50 kg) sau vârste mai înaintate, este posibil ca doza de claritromicină pentru regimurile zilnice să fie redusă la 500 mg/zi sau 250 mg de două ori pe zi din cauza intoleranţei gastrointestinale. Cu toate acestea, trebuie remarcat faptul că, într-un studiu retrospectiv mic (N = 34) din trei braţe din Japonia, 400 mg pe zi a fost asociată cu o rată mai mică de conversie a sputei la 18 luni decât 800 mg pe zi.127 Pacienţii cărora li se administrează claritromicină şi rifabutină trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru toxicitatea (toxicitate) (hempeniatologică) şi (în special hempeniatologică) asociată rifabutinei. toxicitate. Pentru unii pacienţi, în special cei cu boală MAC nodulară/bronşiectatică, terapia intermitentă sau de trei ori pe săptămână poate facilita toleranţa regimului de tratament MAC cu mai multe medicamente şi este asociată cu o rată mare de succes a tratamentului.127a

Boala pulmonară MAC rezistentă la macrolide este asociată cu un prognostic prost.123 Cei doi factori majori de risc pentru boala MAC rezistentă la macrolide sunt monoterapia cu macrolide sau tratamentul cu macrolide cu medicamente însoţitoare inadecvate. Strategia de tratament asociată cu cele mai mari rate de succes pentru boala pulmonară MAC rezistentă la macrolide include utilizarea unui regim multimedicament, incluzând o aminoglicozidă parenterală (streptomicina sau amikacină) şi rezecţia chirurgicală („debulking”) a plămânilor bolnavi. eventual un alt medicament oral, cum ar fi o 8-metoxifluorochinolonă sau clofazimină. Un studiu recent sugerează un impact favorabil modest al moxifloxacinei în acest context.128

Pacienţii a căror boală este localizată predominant pe un plămân şi care pot tolera intervenţia chirurgicală de rezecţie ar trebui luaţi în considerare pentru intervenţie chirurgicală în următoarele condiţii: (1) răspuns slab la terapia medicamentoasă, (2) dezvoltarea bolii MAC rezistente la macrolide sau (3) prezenţa unor complicaţii semnificative legate de boală, cum ar fi hemoptizia. Rezultatele intervenţiei chirurgicale au fost în general favorabile, cu peste 80% conversie de cultură documentată postoperator.129 Mortalitatea operatorie a fost scăzută în majoritatea seriilor, cu excepţia celor care au raportat rezultate la pacienţii supuşi pneumonectomiei. Într-un studiu recent care a raportat rezultatele la 134 de pacienţi supuşi unei intervenţii chirurgicale toracoscopice asistate video, nu au existat decese, rata complicaţiilor a fost de 7%, iar culturile au fost convertite la 84% dintre pacienţi.130 Când este posibil, intervenţia chirurgicală ar trebui efectuată de chirurgi toracici care au avut o experienţă vastă în chirurgia micobacteriană rezecţională131.

Terapia bolii MAC diseminate. Tratamentul de succes al bolii MAC diseminate la persoanele cu SIDA se bazează pe tratamentul atât al infecţiilor micobacteriene, cât şi al HIV. Prin urmare, clinicienii trebuie să fie conştienţi de interacţiunile dintre medicamentele antimicobacteriene şi antiretrovirale. Ghidurile actuale pentru utilizarea medicamentelor antimicobacteriene cu terapii HIV pot fi găsite la www.cdc.gov/tb/default.htm.

Pacienţii cu boală MAC diseminată trebuie trataţi cu claritromicină în doză de 1000 mg/zi sau 500 mg de două ori pe zi (sau, ca alternativă, azitromicină în doză de 500 mg pe zi) şi etambutol în doză de 15 mg/kg pe zi. interacţiuni cu medicamentele antiretrovirale. Ca şi în cazul bolii pulmonare MAC rezistente la macrolide, pacienţii cu boală diseminată din tulpini rezistente la macrolide sunt mult mai puţin probabil să fie trataţi cu succes.114 În epoca precedentă utilizării terapiei antiretrovirale combinate pentru HIV, clofazimina a fost asociată cu o mortalitate excesivă la pacienţii infectaţi cu HIV cu bacteriemie MAC. se utilizează terapia este necunoscută. În absenţa reconstituirii imune, tratamentul MAC la pacienţii cu SIDA trebuie considerat pe tot parcursul vieţii, deşi tratamentul MAC poate fi oprit pentru pacienţii care sunt asimptomatici, au terminat 12 luni sau mai mult de terapie şi au menţinut un număr de celule T CD4+ mai mare de 100 celule/pL timp de cel puţin 12 luni.136

Terapia preventivă pentru MAC diseminat este recomandată tuturor pacienţilor infectaţi cu HIV cu mai puţin de 50 de celule T CD4+/pL.137 Pe baza eficacităţii şi uşurinţei în utilizare, azitromicina – administrată ca 1200 mg o dată pe săptămână – este agentul preferat.138 Claritromicina este de asemenea eficientă; cu toate acestea, este considerat un agent alternativ deoarece trebuie administrat de două ori pe zi şi riscul de apariţie cu tulpini rezistente la macrolide este mai mare cu claritromicină zilnică decât cu azitromicină săptămânală. Rifabutina este, de asemenea, eficientă, dar trebuie utilizată numai atunci când o macrolidă nu poate fi tolerată. Profilaxia primară MAC trebuie întreruptă la pacienţii adulţi şi adolescenţi care au răspuns la terapia antiretrovială cu o creştere a numărului de

limfocite T CD4+ la mai mult de 100 celule/pL timp de mai mult de 3 luni. Profilaxia primară trebuie reintrodusă dacă numărul de limfocite T CD4+ scade sub 50 până la 100 celule/pL.

Terapia limfadenopatiei MAC. Tratamentul de elecţie pentru limfadenopatia MAC, precum şi pentru limfadenopatia localizată datorată majorităţii agenţilor patogeni NTM, este rezecţia chirurgicală completă a ganglionilor limfatici implicaţi.91,92,139,140 Când rezecţia chirurgicală completă nu este posibilă din cauza impactului nervos sau învelişului de către ganglioni infectaţi, atunci tratamentul şi chimioterapie sunt similare cu aceşti ganglioni infectaţi pentru bolile pulmonare, atunci tratamentul şi chimioterapie sunt similare cu acele boli pulmonare. eficiente.141 Unele studii au sugerat, de asemenea, că o abordare conservatoare, „aşteptaţi şi vedeţi" este, de asemenea, la fel de eficientă ca şi intervenţia chirurgicală sau terapia cu antibiotice pentru majoritatea copiilor cu acest proces.142-144 Pentru managementul optim al acestor copii este recomandabilă evaluarea de către experţi.

Mycobacterium kansasii Boala pulmonară

Mycobacterium kansasii este a doua cea mai frecventă cauză a bolii pulmonare NTM în Statele Unite, dar a fost raportată şi în Europa, Asia şi Africa. Apa de la robinet este rezervorul major pentru M. kansasii.145-147 Boala pulmonară Mycobacterium kansasii se aseamănă cel mai mult cu evoluţia clinică a M. tuberculosis, inclusiv anomalii radiografice (Fig. 36-5; eFig. 36-2). În timp ce majoritatea pacienţilor cu boală pulmonară M. kansasii au constatări fibrocavitare a lobului superior, unii pacienţi au fost raportaţi cu anomalii radiografice nodulare/bronşiectatice. La pacienţii infectaţi cu HIV, M. kansasii poate prezenta un spectru larg de anomalii radiografice (vezi eFig. 90-10).148

Terapia bolii pulmonare Mycobacterium kansasii. Regimul recomandat pentru tratarea bolii pulmonare M. kansasii include zilnic rifampină (600 mg/zi), izoniazidă (300 mg/zi) şi etambutol (15 mg/kg/zi) pentru o durată care include 12 luni de culturi negative de spută.9 Date limitate sugerează că terapia cu rifampină, etambutol şi pentru boala M. terapia intermitentă.150 Durata recomandată a tratamentului, ca şi în cazul bolii pulmonare MAC, este o durată care include 12 luni de negativitate a culturii micobacteriene din spută.

Pacienţii ale căror izolate de M. kansasii sunt rezistente la rifampină au fost trataţi cu succes cu un regim care constă în doze mari zilnice de izoniazidă (900 mg), etambutol în doze mari (25 mg/kg/zi) şi sulfametoxazol (1 g de trei ori pe zi) combinate cu câteva luni de activitate excelentă in vitro a streptomicinei sau amikacinei.

de claritromicină şi moxifloxacină împotriva M. kansasii sugerează că regimurile multimedicamente care conţin aceşti agenţi şi cel puţin un alt agent bazat pe susceptibilitatea in vitro, cum ar fi etambutol sau sulfametoxazol, sunt probabil să fie eficiente pentru tratamentul unui pacient cu boala M. kansasii rezistentă la rifampicină.

Terapia bolii Mycobacterium kansasii diseminate. Schema de tratament pentru boala diseminată, aşa cum se observă de obicei la pacienţii cu SIDA, ar trebui să fie aceeaşi ca şi pentru boala pulmonară.9 Datorită rolului critic important al rifamicinelor în tratamentul bolii M. kansasii, este important să se construiască M. kansasii şi regimuri de tratament antiretroviral care să fie compatibile (vezi www.cdc.gov/tb/default). O opţiune pentru tratarea pacienţilor infectaţi cu HIV care primesc un regim antiretroviral incompatibil cu rifamicină este înlocuirea rifamicinei cu o macrolidă sau moxifloxacină. Nu există un regim de profilaxie recomandat pentru boala M. kansasii diseminată.

Mycobacterium xenopi

Mycobacterium xenopi este un termofil care supravieţuieşte în sistemele de apă caldă şi rezervoarele naturale de apă caldă. Supravieţuirea sa în sistemele de apă curgătoare şi rezistenţa la dezinfectanţii obişnuiţi îi permit lui M. xenopi să contamineze mostrele de laborator şi dispozitivele medicale, cum ar fi bronhoscoape, provocând astfel boli dobândite de îngrijirea sănătăţii, pseudoinfectii şi contaminarea probelor de laborator. Grupuri de izolate spitaliceşti au fost raportate în Statele Unite şi Europa.152 Din cauza prezenţei sale în mediu, diferenţierea infecţiei clinice adevărate de pseudoinfecţie poate fi dificilă, dar este de o importanţă capitală.

M. xenopi este rareori izolat în Statele Unite; cu toate acestea, este a doua cea mai frecventă cauză a bolii pulmonare NTM în Canada, Regatul Unit şi unele părţi ale Europei.153 Infecţiile pulmonare sunt cele mai frecvente, dar au fost raportate infecţii extrapulmonare şi diseminate. Imunitatea afectată, fie locală (boală pulmonară preexistentă), fie sistemică (HIV, medicamente imunosupresoare), pare să predispună la infecţiile cu M. xenopi. Constatările radiografice cu boala pulmonară M. xenopi sunt variabile, dar de cele mai multe ori includ anomalii cavitare a lobului superior similare cu tuberculoza.

Într-un raport de terapie pentru infecţiile cu M. xenopi, mortalitatea generală a fost ridicată – şi în cea mai mare parte fără legătură cu boala M. xenopi – şi răspunsul la chimioterapie nu a fost corelat cu rezultatele de susceptibilitate in vitro.154 Într-un alt raport din Europa, izolatele de M. xenopi au demonstrat concentraţii minime inhibitorii favorabile in vitro la izoniazidă, rifampină şi tratament cu regim variabil de ethambutol15, chiar cu ethambutol. 58% dintre pacienţii care au îndeplinit criteriile Societăţii Toracice Americane pentru boala pulmonară M. xenopi.153 În acel studiu, nu a existat nicio corelaţie între eşecul sau recăderea tratamentului şi rezultatele susceptibilităţii in vitro. În rezultatele recente ale tratamentului publicate, un regim de claritromicină, rifampină şi etambutol a fost comparat cu ciprofloxacină, rifampină şi etambutol; succesul, eşecul sau recăderea tratamentului nu au fost diferite între cele două grupuri.155 Mortalitatea de orice cauză a fost din nou relativ mare şi ceva mai mare în braţul cu ciprofloxacină, rifampină, etambutol. O combinaţie de etambutol şi rifampină cu claritromicină sau moxifloxacină a fost bactericidă in vitro şi ex vivo.156 Regimurile care conţineau amikacină au fost cele mai eficiente într-un model de şoarece nud. În general, managementul farmacologic optim nu a fost încă determinat; cu toate acestea, un regim constând din claritromicină (sau moxifloxacină), rifampină şi

etambutol, administrat pentru o durată de terapie care include 12 luni de negativitate a culturii de spută, este utilizat în mod obişnuit. Adăugarea de amikacină poate fi recomandabilă la pacienţii cu boală mai extinsă. Mortalitatea generală neobişnuit de mare cu această infecţie este dificil de explicat, dar poate fi o reflectare a comorbidităţilor pacienţilor cu boala M. xenopi.

Mycobacterium malmoense

Mycobacterium malmoense este considerat al doilea cel mai grav agent patogen după MAC în nordul Europei. La pacienţii din Europa, 70% până la 80% din izolatele de M. malmoense au fost considerate relevante din punct de vedere clinic, în timp ce izolatele clinice din Statele Unite sunt considerate semnificative clinic mai rar. În general, răspunsul in vivo la antimicrobiene nu se corelează cu susceptibilitatea in vitro la agenţii antimicrobieni. Într-un raport recent, claritromicină, rifampină şi etambutol au fost comparate cu un regim constând din ciprofloxacină, rifampină şi etambutol.155 Deşi s-a obţinut un răspuns mai favorabil la terapie cu regimul care conţine macrolide, mortalitatea generală nu a diferit între cele două regimuri, iar managementul farmacologic optim al M trebuie să fie încă determinat în prezent1581. un regim sugerat pentru M. malmoense constă în rifampină, etambutol şi claritromicină cu sau fără izoniazidă pentru o durată care să includă 12 luni de negativitate a culturii de spută.157

Mycobacterium simiae

Recuperarea M. simiae din probele clinice a fost raportată în trei regiuni geografice, Israel, Cuba şi sud-vestul Statelor Unite, inclusiv Texas, Arizona şi New Mexico. Organismul este cel mai adesea izolat ca un singur specimen pozitiv care este frotiu negativ şi nu este asociat cu boala clinică. Pentru mai multe grupuri de izolate, organisme au fost, de asemenea, recuperate din apa locală de la robinet, sugerând că aceasta este sursa probabilă.159,160 A fost raportată un pseudo-focar mare de izolate de M. simiae dintr-un spital urban din Texas.161 Sursa pentru majoritatea organismelor recuperate a fost o zonă de păstrare a apei fierbinţi. În cele mai multe serii publicate, majoritatea izolatelor de M. simiae au fost considerate a fi nesemnificative clinic.161,162 Într-o publicaţie recentă, autorii au remarcat: „Criteriile de diagnostic disponibile sunt inadecvate pentru selecţia pacienţilor pentru care tratamentul medicamentos pentru adevărata infecţie cu M. simiae ar fi benefic". boala diseminata.

Ca şi în cazul altor NTM, nu există o corelaţie stabilită între susceptibilitatea in vitro a organismului şi răspunsul clinic in vivo la agenţii antimicrobieni şi nici nu există un regim de tratament stabilit, previzibil, de încredere pentru boala M. simiae. Într-un studiu din Israel,163 nu au fost raportate recidive la 102 pacienţi cu boală pulmonară M. simiae după tratamentul cu rifampină, etambutol şi claritromicină administrate zilnic timp de cel puţin 12 luni de culturi negative de spută. Aceste rezultate sunt în contrast puternic cu experienţa multor experţi din Statele Unite, care consideră că M. simiae este printre cei mai dificil de tratat agenţi patogeni NTM pulmonari. Unii experţi sugerează utilizarea unor regimuri pe bază de macrolide similare cu cele utilizate pentru MAC; în plus, alţi agenţi, cum ar fi

fluorochinolone, sulfametoxazol şi linezolid, pot avea o anumită activitate împotriva acestui organism.

Mycobacterium szulgai

Mycobacterium szulgai se caracterizează în primul rând prin boală pulmonară cavitară la pacienţii cu boală pulmonară cronică subiacentă. Ca şi în cazul altor agenţi patogeni NTM, poate fi asociat şi cu boală nodulară/bronşiectatică. Cele mai multe izolate respiratorii de M. szulgai sunt asociate cu boli pulmonare semnificative: 11 din 15 pacienţi (73%) din Ţările de Jos care au crescut M. szulgai din spută au îndeplinit criteriile actuale ale Societăţii Toracice Americane pentru boală. Un studiu recent a sugerat că regimurile care conţin o rifamicină, etambutol şi claritromicină cu sau fără o fluorochinolonă timp de aproximativ 12 luni au un succes de tratament de aproape 100%164. Spre deosebire de mulţi alţi agenţi patogeni NTM, susceptibilitatea in vitro pentru M. szulgai par să prezică răspunsul favorabil la tratament.

MICOBACTERII CU CREŞTERE RAPIDĂ

RGM se disting prin creşterea în subcultură în mai puţin de 7 zile şi cuprind mai mult de 80 de specii distincte, dintre care cel puţin 18 au fost asociate cu boli pulmonare (vezi Tabelul 36-1). Deoarece multe RGM nu sunt patogene la om, este important să se subclasifice organismele din acest grup la nivelul speciei, deoarece acest lucru afectează atât tratamentul, cât şi prognosticul. Deşi RGM poate produce boli pulmonare, au tendinţa de a produce infecţii ale pielii şi ale ţesuturilor moi.

Mycobacterium abscessus

Mycobacterium abscessus este a treia cea mai frecventă infecţie cu NTM în Statele Unite şi cauzează cel puţin 80% din infecţiile pulmonare din cauza RGM.57 Prin secvenţierea genomului, M. abscessus poate fi împărţit în subspecii suplimentare, Mycobacterium bolletii şi Mycobacterium masssiliense. nu au condiţii predispozitive. Prezentarea clinică obişnuită este similară cu cea a altor infecţii pulmonare NTM şi include tuse şi oboseală uşoară. Pentru majoritatea pacienţilor fără afecţiuni predispozante, boala este lent progresivă; cu toate acestea, boala mai fulminantă, rapid progresivă a fost observată la pacienţii cu tulburări gastroesofagiene şi FC. Radiografia toracică evidenţiază de obicei opacităţi alveolare reticulonodulare multilobare, neregulate, reticulonodulare sau mixte57 (Fig. 36-6). Constatările HRCT includ prezenţa bronşiectaziei cilindrice cu multiple noduli mici, similare cu constatările în boala pulmonară MAC.57,112,166 Cavitaţia a fost raportată la 10% până la 40% dintre pacienţi. Într-un raport, 20% dintre pacienţi au murit ca urmare a M. abscessus.57

Terapia bolii pulmonare Mycobacterium abscessus. M. abscessus este de obicei rezistent in vitro la majoritatea medicamentelor utilizate pentru tratarea tuberculozei şi a demonstrat activitate in vitro doar la câţiva agenţi antimicrobieni. Vindecarea poate fi evazivă pentru mulţi pacienţi cu boală pulmonară M. abscessus cu terapie medicală. Dintre 65 de pacienţi din Coreea de Sud cu boală pulmonară M. abscessus care au fost trataţi cu un regim standardizat care includea 4 săptămâni de amikacină şi cefoxitină intravenoasă împreună cu ciprofloxacină orală,

claritromicină şi doxiciclină pentru o durată totală de 24 de luni, sputa a fost convertită şi culturile negative au fost menţinute pentru mai mult de 1562% de pacienţi în studiul de 162% din SUA. 107 pacienţi trataţi cu terapie individualizată care a inclus imipenem intravenos (sau cefoxitină) şi amikacin împreună cu diferite combinaţii de terapie orală şi inhalabilă,167 doar 48% din cazuri au convertit şi au menţinut culturi negative timp de cel puţin 12 luni. Orientările actuale recomandă ca terapia să conţină de obicei 2 până la 4 luni de agenţi intravenosi, cum ar fi imipenem sau cefoxitina plus amikacin, administraţi zilnic sau de trei ori pe săptămână.9 Orice agenţi orali care au demonstrat activitate in vitro trebuie să fie incluşi în tratament.

Figura 36-6 O femeie nefumătoare de 68 de ani cu antecedente de mai mulţi ani de tuse, oboseală şi pierdere în greutate. Culturile ei de spută au fost în mod constant pozitive pentru M. abscessus. A, Radiografia toracică frontală arată opacităţi nodulare şi bronşiectazii ale zonei pulmonare medii şi inferioare. B, CT toracic axial evidenţiază atelectazie lobului mijlociu drept şi bronşiectazie cu bronşiectazie bilaterală a lobului inferior şi opacităţi nodulare. Observaţi opacitatea spaţiului aerian al lobului inferior stâng la acest pacient cu reflux sever şi aspiraţie cronică probabilă.

regim. În timp ce macrolidele au fost folosite în mod tradiţional în acest rol, studii recente au pus sub semnul întrebării importanţa macrolidelor în tratamentul subspeciei M. abscessus abcessus deoarece organismul conţine gena eritromicinei ribozomal metilază (erm[41]).168 Când organismul este incubat în prezenţa claritromicinei, gena este indusă rapid de rezistenţă macrolidei. În contrast, M. masssiliense are o copie nefuncţională a genei, astfel încât rezistenţa la macrolide nu este indusă în prezenţa claritromicinei. Într-un studiu din Coreea de Sud, pacienţii infectaţi cu M. massiliense au avut mai multe şanse să se amelioreze clinic, radiografic şi bacteriologic decât cei cu M. abscessus: la 88% dintre cei cu M. masssiliense, culturile de spută au devenit negative faţă de 25% cu M. abscessus.169 Date limitate sugerează că azitromicina poate fi mai eficientă împotriva M. abces.170.171

Identificarea speciilor care diferenţiază între M. abscess şi M. masssiliense informează clinicienii despre prezenţa unei gene erm active şi despre alegerile prezumtive de antibiotice, dar deseori nu este disponibilă de la laboratoarele de referinţă. Cu toate acestea, prezenţa unei gene erm active poate fi constatată în majoritatea laboratoarelor de micobacteriologie într-un timp relativ scurt şi este informaţia critică necesară clinicianului pentru a ghida terapia cu antibiotice pentru izolatele identificate iniţial ca M. abscessus.

Linezolid, o oxazolidinonă, este activă împotriva unor tulpini de M. abscessus, dar este frecvent asociată cu toxicitate hematologică semnificativă şi neuropatie periferică.171,172 Tigeciclina are activitate in vitro împotriva M. abscessus, dar este disponibilă doar ca preparat intravenos şi este asociată cu activitate semnificativă de greaţă şi vărsături în

vitro. şi activitate sinergică cu amikacin173; cu toate acestea, rolul său în managementul acestor pacienţi rămâne de definit.

Odată ce un pacient a demonstrat un răspuns clinic la terapie, există mai multe opţiuni posibile pentru continuarea tratamentului: (1) opriţi terapia după 2 până la 4 luni şi urmăriţi pacientul pentru semne de progresie a bolii şi, dacă este prezent, reinstituiţi periodic tratamentul; (2) opriţi aminoglicozida şi continuaţi cefoxitina sau imipenemul pentru o perioadă mai lungă împreună cu un agent oral; şi (3) se continuă un agent oral şi se instituie amikacină inhalată. Din păcate, niciuna dintre aceste alegeri nu se bazează pe dovezi, aşa că deciziile de tratament trebuie individualizate şi, de multe ori, o anumită formă de terapie va fi necesară periodic, pe tot parcursul vieţii.

O combinaţie de rezecţie chirurgicală şi chimioterapie poate creşte şansa de vindecare la pacienţii care au boală pulmonară focală şi care pot tolera rezecţia. Pacienţii trebuie trataţi cu o perioadă iniţială de terapie cu medicamente antimicrobiene înainte de operaţie pentru a reduce încărcătura bacilară.9 În trei studii, pacienţii care au suferit rezecţie chirurgicală în plus faţă de chimioterapie antimicrobiană au avut rezultate microbiologice îmbunătăţite în comparaţie cu cei care au primit chimioterapie în monoterapie57,167,174. de chirurgie.131

Infecţia pulmonară cu Mycobacterium abscessus a fost considerată o contraindicaţie pentru transplantul pulmonar la pacienţii cu FC; cu toate acestea, rapoarte recente sugerează că transplantul pulmonar pentru pacienţii cu FC poate fi realizat cu rate de succes comparabile cu cele ale pacienţilor neinfectaţi.175,176.

Terapia infecţiilor cu Mycobacterium abscessus ale pielii, ţesuturilor moi şi oaselor. Infecţiile grave trebuie tratate cu un regim similar cu cel utilizat pentru bolile pulmonare. Infecţiile cutanate şi ale ţesuturilor moi trebuie tratate cel puţin 4 luni, iar infecţiile osoase timp de 6 luni. Chirurgia este în general indicată pentru boală extinsă, pentru abcese sau când terapia medicamentoasă este dificilă.9 Corpii străini, cum ar fi articulaţiile protetice, cateterele percutanate şi implanturile mamare trebuie îndepărtate, iar pacientul trebuie tratat cu un regim prelungit de tratament antimicrobian.

Mycobacterium chelonae

M. chelonae este mai probabil să producă infecţii ale pielii, ţesuturilor moi şi osoase decât bolile pulmonare. Keratita cauzată de M. chelonae a fost asociată cu lentilele de contact şi cu chirurgia oculară precum keratomileuzis in situ asistată cu laser (LASIK).177,178 Boala diseminată a fost raportată la pacienţii imunocompromişi şi prezintă de obicei leziuni cutanate caracteristice.179 Prezentarea clinică şi radiografică este similară cu cea a altor boli pulmonare M. GM chelonae.

Izolatele de M. chelonae sunt de obicei sensibile la tobramicină, macrolide, linezolid şi imipenem.99,180,181 Genomul M. chelonae nu include o genă erm activă, ceea ce indică faptul că susceptibilitatea in vitro la macrolide are valoare în prezicerea răspunsurilor in vivo la terapie168. fluorochinolone. Izolatele de M. chelonae sunt uniform rezistente la

cefoxitină. Tratamentul infecţiilor cu M. chelonae trebuie să se bazeze pe rezultatele sensibilităţii in vitro. Sa raportat că administrarea de claritromicină 500 mg de două ori pe zi timp de 6 luni a avut o rată mare de vindecare la pacienţii cu leziuni cutanate asociate cu boală diseminată.182 Singurul pacient care a recidivat a făcut acest lucru cu o tulpină rezistentă la macrolide. Pacienţii au răspuns, de asemenea, la linezolid cu sau fără claritromicină.183,184 Pacienţii cu infecţii grave ale pielii, ţesuturilor moi şi osoase trebuie trataţi în mod similar celor cu boala M. abscessus. Pentru infecţiile corneene, sunt adesea utilizaţi atât agenţi topici, cât şi orali, iar mulţi pacienţi pot necesita transplant de cornee pentru recuperarea vederii sau pentru vindecare.

Mycobacterium fortuitum

M. fortuitum este responsabilă de până la 15% din cazurile de RGM în Statele Unite, dar este o cauză relativ neobişnuită a bolilor pulmonare, cu excepţia pacienţilor cu tulburări asociate cu aspiraţia cronică.57 Dintre 26 de pacienţi din Republica Coreea cu două sau mai multe culturi pozitive pentru M. fortuitum, doar unul a fost tratat şi niciunul dintre cele 25 de luni netratate a pacienţilor nu a înregistrat progrese pe parcursul unei medii128. prezentarea clinică şi radiografică a pacienţilor cu boală pulmonară este similară cu cea a altor RGM. Aplicarea ghidurilor de diagnostic contemporane trebuie utilizată cu prudenţă şi chiar cu oarecare scepticism atunci când se evaluează pacienţii cu izolate respiratorii de M. fortuitum. Infecţiile cutanate, ale ţesuturilor moi şi ale oaselor sunt mai frecvente decât bolile pulmonare. Atât focare sporadice, cât şi puse în grup de furunculoză datorate M. fortuitum (şi alte RGM) au fost raportate după expunerea la apă contaminată în timpul pedichiurii.186-188.

Spre deosebire de M. abscessus, M. fortuitum demonstrează o susceptibilitate mai largă in vitro la medicamentele antimicrobiene orale şi intravenoase, inclusiv noile macrolide, fluorochinolonele, doxiciclina, minociclina, sulfonamidele şi două medicamente intravenoase, imipenem şi cefoxitina. folosit cu prudenţă din cauza prezenţei unui inductibil 189

gena erm.189

Boala pulmonară cu Mycobacterium fortuitum trebuie tratată cu cel puţin două medicamente la care a fost demonstrată susceptibilitatea in vitro.9 Ca şi în cazul altor infecţii pulmonare cu NTM, tratamentul trebuie continuat timp de cel puţin 12 luni de culturi negative de spută. Infecţiile cutanate, ale ţesuturilor moi şi ale oaselor trebuie tratate în mod similar cu infecţiile cu M. abscessus, deşi agenţii orali sunt mai des eficienţi.

MONITORIZAREA MEDICAMENTELOR TERAPEUTICE

Rolul monitorizării medicamentelor terapeutice în managementul bolii pulmonare NTM rămâne controversat. Au fost raportate concentraţii serice scăzute de claritromicină atunci când medicamentul este administrat în asociere cu rifampină.190-192 Un studiu recent a examinat relaţiile farmacocinetice şi farmacodinamice la 481 de pacienţi cu boală pulmonară MAC.191 Acest studiu a raportat că concentraţiile plasmatice maxime au fost sub intervalul ţintă pentru etambutol la 48% dintre pacienţi şi la 35% claritromicină, la

35% claritromicină. Administrarea concomitentă a rifampicinei a redus concentraţia serică medie a claritromicinei cu 68% şi cea a azitromicinei cu 23%. Indicii farmacodinamici (raportul dorit dintre concentraţiile serice şi concentraţia minimă inhibitorie a medicamentului) au fost rareori îndepliniţi pentru rifampicină, claritromicină, amikacină şi moxifloxacină. Acest studiu nu a examinat o posibilă corelaţie între rezultatul clinic şi indicii farmacodinamici slabi. Un studiu din Coreea de Sud a raportat că concentraţiile plasmatice maxime de claritromicină au fost mai scăzute la pacienţii cu MAC care au primit terapie zilnică sau intermitentă atunci când sunt combinate cu rifampicină, comparativ cu pacienţii cu M. abscessus care au primit claritromicină fără rifampicină.192 În acest studiu, rezultatele tratamentului nu au fost asociate cu concentraţiile plasmatice ale medicamentului; cu toate acestea, nu a fost făcută nicio încercare de a creşte doza la pacienţii cu concentraţii scăzute pentru a determina dacă rezultatele s-ar fi îmbunătăţit. Astfel, deşi rolul monitorizării medicamentelor terapeutice rămâne de definit în cazurile necomplicate de infecţie cu NTM, acesta ar trebui luat în considerare la pacienţii care nu reuşesc tratamentul, au boală renală în stadiu terminal sau care iau medicamente despre care se ştie că implică interacţiuni cu alte medicamente.

HIPERSENSIBILITATE MYCOBACTERIE NETUBERCULOZĂ PEUMONITĂ BOALA PULMONARĂ

Cele mai multe rapoarte care descriu dezvoltarea unui model tipic de boală pulmonară asemănătoare pneumoniei de hipersensibilitate au fost la pacienţii cu expunerea la cada cu hidromasaj, deşi prezentări clinice similare au fost asociate cu alte surse şi expuneri de apă stătătoare din interior.40,193,194. În cazurile de expunere la căzi cu hidromasaj, MAC a fost organismul micobacterian izolat din spută, lavaj bronhoalveolar, ţesut şi apa din cada cu hidromasaj. În plus, atunci când au fost evaluate prin metode de genotipare, izolatele MAC atât din apa căzii cu hidromasaj, cât şi din specimenele de plămâni au demonstrat modele identice. Cu toate acestea, încă există controverse cu privire la dacă plămânul de cada cu hidromasaj este un proces infecţios, un proces inflamator sau o combinaţie a celor două.

Pacienţii cu boală pulmonară asemănătoare pneumoniei de hipersensibilitate tind să fie tineri şi fără boală pulmonară preexistentă. Prezentarea clinică poate varia de la simptome respiratorii uşoare până la insuficienţă respiratorie care necesită suport ventilator mecanic.195 Elementele cheie pentru diagnosticul bolii pulmonare asemănătoare hipersensibilităţii MAC includ un istoric clinic compatibil (debutul subacut al simptomelor respiratorii, expunerea la cadă cu hidromasaj), constatări radiografice caracteristice şi izolate MAC în spută, bronhoalveolar şi lavaj fierbinte, ţesut disponibil (cu histopatologie compatibilă, apă).

Prognosticul este în general excelent şi independent de severitatea prezentării.193 Cel mai mare beneficiu este obţinut prin simpla îndepărtare a pacientului de la expunerea ulterioară la antigen. În cazul plămânului căzii cu hidromasaj, îndepărtarea de la expunerea la antigen implică, în general, drenarea apei căzii cu hidromasaj şi evitarea completă a utilizării căzii cu hidromasaj. Este incert dacă expunerea continuă la organisme MAC din mediul ambiant poate propaga reacţia pulmonară de hipersensibilitate. Pentru pacienţii

selectaţi cu boală pulmonară asemănătoare pneumoniei de hipersensibilitate, utilizarea corticosteroizilor sistemici poate fi benefică şi poate promova recuperarea simptomelor pulmonare, a anomaliilor de schimb de gaze şi a anomaliilor radiografice. De asemenea, terapia antimicobacteriană, cu aceleaşi medicamente ca pentru boala pulmonară pulmonară MAC standard, poate fi necesară la unii pacienţi, dar pentru durate mai scurte de terapie, de obicei 3 până la 6 luni. Se poate aştepta ca majoritatea pacienţilor să aibă o rezoluţie aproape completă a simptomelor respiratorii, precum şi a funcţiei pulmonare şi a anomaliilor radiografice.

BOLI MICOBACTERICE NETUBERCULOASE ASOCIATE ŞI PREVENIREA

INFECŢII NTM

NTM sunt omniprezente în mediu, aşa că evitarea completă este dificilă, dacă nu imposibilă. În comparaţie cu M. tuberculosis, NTM au virulenţă scăzută pentru oameni, astfel încât boala NTM poate fi mai mult o problemă cu susceptibilitatea gazdei decât cu contactul cu organismul. Cu unele excepţii notabile discutate anterior, susceptibilitatea specifică a unui pacient individual la infecţia cu NTM poate fi imposibil de determinat cu cunoştinţele actuale despre imunitate şi patogeneză; în consecinţă, prevenirea bolilor rămâne problematică. De asemenea, rămâne neclar dacă pacienţii cu sensibilitate crescută cunoscută la infecţia cu NTM ar trebui sfătuiţi să evite sursele cunoscute de NTM din mediu. De exemplu, nu este clar dacă pacienţii susceptibili ar trebui sfătuiţi să nu facă duşuri, despre care se ştie că sunt asociate cu NTM aerosolizate.39

S-au înregistrat progrese în prevenirea infecţiilor nosocomiale NTM. Transmiterea MNT în instituţiile de îngrijire a sănătăţii a fost cel mai frecvent legată de expunerea la apă de la robinet (municipală).90 În timp ce diverse specii MNT (inclusiv MAC, M. kansasii, M. xenopi şi M. simiae) au fost izolate din sursele de apă municipale, M. fortuitum şi M. abscessus au fost cel mai adesea implicate în boala MNT asociată îngrijirii sănătăţii. Chiar şi cu utilizarea dezinfectanţilor puternici, inclusiv organomercuriali, clor, brom, formaldehidă 2% şi glutaraldehidă, NTM poate persista pe echipamente sau dispozitive după expunerea la apă de la robinet. Un focar mare de M. masssiliense în Brazilia a implicat o singură clonă care a fost tolerantă la glutaraldehidă 2%.196 Incapacitatea de a elimina aceste organisme subliniază importanţa evitării apei de la robinet pentru prevenirea bolilor NTM asociate îngrijirii sănătăţii, cum ar fi cele care urmează după sternotomie mediană, proceduri de chirurgie plastică, liposucţie, implantare LASIK lungă şi implantare centrală de LASIK. catetere, tuburi de timpanostomie şi dispozitive protetice, cum ar fi valvele cardiace, articulaţiile genunchiului şi şoldului, implanturi de lentile şi stabilizatori de oase cu tije metalice.9 Pseudo-focarele au implicat bronhoscoape contaminate cu M. abscessus şi Mycobacterium immunogenum. Focare documentate de M. fortuitum şi Mycobacterium mageritense furunculosis asociate cu igiena în asociere cu utilizarea băilor de picioare cu hidromasaj contaminate au fost descrise în saloanele de unghii.188,197.

Ca urmare a înţelegerii sporite a rezervoarelor NTM de mediu şi a rapoartelor care leagă utilizarea apei de la robinet de infecţiile NTM asociate îngrijirii sănătăţii, se recomandă ca

apa de la robinet să nu fie utilizată în pregătirea procedurilor chirurgicale, a protezelor şi a cateterelor intravasculare; nu se utilizează la curăţarea endoscoapelor cu fibră optică; şi să nu fie folosit pentru a clăti gura înainte de colectarea probelor de spută expectorată. În plus, recunoaşterea faptului că medicamentele alternative sau substanţele neaprobate pentru injectare pot fi, de asemenea, expuse riscului de contaminare cu NTM, justifică precauţie şi împotriva utilizării acestor produse.

Puncte cheie

Micobacteriile netuberculoase (NTM) cuprind peste 160 de specii diferite care sunt omniprezente în mediu. Membrii complexului Mycobacterium avium (MAC) sunt cele mai frecvente cauze ale bolii pulmonare NTM.

Infecţia se dezvoltă după expunerea la NTM în mediu; transmiterea de la persoană la persoană este excepţional de neobişnuită.

Deşi există mai puţine specii de NTM cu creştere lentă decât specii cu creştere rapidă, cultivatorii lenţi sunt cauze mai frecvente ale bolilor pulmonare.

Studiile epidemiologice sugerează că prevalenţa infecţiilor cu NTM este în creştere în unele zone ale lumii, inclusiv în Statele Unite.

Factorii de risc pentru boala NTM pulmonară includ boli pulmonare cronice subiacente, cum ar fi bronşiectazie, boli pulmonare obstructive cronice, fibroză chistică, deficit de alfa1-antitripsină şi tuberculoză anterioară.

Diagnosticul infecţiei pulmonare cu NTM necesită ca pacientul să îndeplinească anumite criterii clinice, radiografice şi microbiologice.

Tratamentul recomandat pentru boala pulmonară MAC este o macrolidă, plus etambutol şi o rifamicină, cu sau fără aminoglicozidă, administrate timp de cel puţin 12 luni de culturi negative de spută.

Datorită importanţei critice a macrolidelor pentru tratamentul cu succes al MAC, utilizarea macrolidelor ar trebui evitată la pacienţii care ar putea necesita tratament pentru MAC în viitor.

Tratamentul recomandat pentru boala pulmonară Mycobacterium kansasii este izoniazida (sau macrolidă), rifamicină şi etambutol administrate timp de cel puţin 12 luni de culturi negative de spută.

Tratamentul infecţiilor micobacteriene cu creştere rapidă ar trebui să se bazeze pe rezultatele testelor de susceptibilitate la medicamente in vitro, dar rezultatul clinic variază semnificativ în funcţie de specia cauzală.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Adjemian J, Olivier KN, Seitz AE, et al: Prevalența bolii pulmonare micobacteriene nontuberculoase la beneficiarii Medicare din SUA. Am J Respir Crit Care Med 185:881-886, 2012.

Brown-Elliott BA, Nash KA, Wallace RJ Jr: Testarea sensibilității antimicrobiene, mecanismele de rezistență la medicamente și terapia infecțiilor cu micobacterii netuberculoase. Clin Microbiol Rev 25:545-582, 2012.

Bryant JM, Grogono DM, Greaves D și colab.: Secvențierea întregului genom pentru a identifica transmiterea Mycobacterium abscessus între pacienții cu fibroză chistică: un studiu de cohortă retrospectiv. Lancet 381:1551-1560, 2013.

Dirac MA, Horan KL, Doody DR și colab.: Mediu sau gazdă? Un studiu caz-control al factorilor de risc pentru boala pulmonară complexă cu Mycobacterium avium. Am J Respir Crit Care Med 186:684-691, 2012.

Falkinham JO al 3-lea: Micobacterii netuberculoase din instalațiile sanitare casnice ale pacienților cu boală de micobacterii netuberculoase. Emerg Infect Dis 17:419-424, 2011.

Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al: O declarație oficială ATS/IDSA: diagnosticul, tratamentul și prevenirea bolilor micobacteriene nontuberculoase. Am J Respir Crit Care Med 175:367-416, 2007.

Hayashi M, Takayanagi N, Kanauchi T și colab: Factori de prognostic ai 634 de pacienți HIV negativi cu boală pulmonară complexă Mycobacterium avium. Am J Respir Crit Care Med 185:575-583, 2012.

Hoefsloot W, van Ingen J, Andrejak C, et al: Diversitatea geografică a micobacteriilor nontuberculoase izolate din probele pulmonare: un studiu colaborativ NTM-NET. Eur Respir J 42:1604-1613, 2013.

Kartalija M, Ovrutsky AR, Bryan CL și colab: Pacienții cu boală pulmonară micobacteriană netuberculoasă prezintă fenotipuri corporale și imune unice. Am J Respir Crit Care Med 187:197-205, 2013.

Kim RD, Greenberg DE, Ehrmantraut ME, și colab.: Boala micobacteriană pulmonară non-tuberculoasă: studiu prospectiv al unui sindrom preexistent distinct. Am J Respir Crit Care Med 178:1066-1074, 2008.

Koh WJ, Jeon K, Lee NY și colab.: Semnificația clinică a diferențierii Mycobacterium masssiliense de Mycobacterium abscessus. Am J Respir Crit Care Med 183:405-410, 2011.

Wallace RJ Jr, Lakhiaeva E, Williams MD și colab.: Absența Mycobacterium intracellulare și prezența Mycobacterium chimaera în probele de apă menajeră și biofilm ale pacienților din Statele Unite cu boală respiratorie complexă Mycobacterium avium. J Clin Microbiol 51:17471752, 2013.

van Ingen J, Boeree MJ, van Soolingen D, şi colab: Mecanisme de rezistenţă şi testarea sensibilităţii la medicamente a micobacteriilor nontuberculoase. Drug Resist Update 15:149-161, 2012.

van Ingen J, Egelund EF, Levin A şi colab.: Farmacocinetica şi farmacodinamia tratamentului bolii pulmonare complexe cu Mycobacterium avium. Am J Respir Crit Care Med 186:559-565, 2012.

Winthrop KL, McNelley E, Kendall B şi colab: Prevalenţa bolii micobacteriene netuberculoase pulmonare şi caracteristicile clinice: o boală emergentă de sănătate publică. Am J Respir Crit Care Med 182:977-982, 2010.

Yu JA, Pomerantz M, Bishop A, şi colab.: Lady Windermere revizuită: tratament cu lobectomie/segmentectomie toracoscopică pentru lobul mijlociu drept şi bronşiectazia lingulară asociată cu boala micobacteriană non-tuberculoasă. Eur J Cardiothorac Surg 40:671-675, 2011.

eFIGURE GALERIE DE IMAGINI

eFigura 36-1 Complexul nodular/bronşiectatic Mycobacterium avium: aspect CT toracic de înaltă rezoluţie. CT axial de înaltă rezoluţie arată bronşiectazii extinse în lobul mijlociu drept şi lingula (săgeata). Sunt prezenţi numeroşi noduli centrilobulari mici cu configuraţii ramificate, reprezentând opacitatea „în muguri de copac" (vârfuri de săgeată). Inset: Constatări CT lingulare. (Imagini modificate din Gotway MB, Reddy GP, Webb WR şi colab.: CT de înaltă rezoluţie a plămânului: modele de boală şi diagnostice diferenţiale. Radiol Clin North Am 43:513-542, 2005.)

eFigura 36-2 Infecţia pulmonară cu Mycobacterium kansasii. A, Radiografia toracică frontală arată zone multifocale de consolidare nodulară şi cavitaţie bilateral. BE, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare arată cavitaţie complexă extinsă (vârfuri de săgeată), noduli de dimensiuni variabile (vârfuri de săgeţi duble) şi zone de consolidare (săgeată). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

Referinţe

Wolinsky E: Micobacterii netuberculoase şi boli asociate. Am Rev Respir Dis 110:107-159, 1979.

Zakowski P, Fligiel S, Berlin OGW şi colab.: Infecţia intracelulare diseminată cu Mycobacterium avium la bărbaţi homosexuali care mor din cauza imunodeficienţei dobândite. J Am Med Assoc 248:2980-2982, 1982.

Levine B, Chaisson RE: Mycobacterium kansasii: o cauză a bolii pulmonare tratabile asociate cu infecţia avansată cu virusul imunodeficienţei umane (HIV). Ann Intern Med 114:861-868, 1991.

Ballarino GJ, Olivier KN, Claypool RJ, et al: Pulmonary nontuberculoous mycobacterial infecties: antibiotic treatment and associated costs. Respir Med 103:1448-1455, 2009.

Runyon EH: Micobacterii anonime în boala pulmonară. Med Clin North Am 43:273-290, 1959.

Brennan PJ, Nikaido H: Plicul micobacteriilor. Annu Rev Biochem 64:29-63, 1995.

Falkinham JO 3: Înconjurat de micobacterii: micobacterii netuberculoase din mediul uman. J Appl Microbiol 107:356367, 2009.

Wallace RJ Jr, Cook JL, Glassroth J, et al: Declaraţia Societăţii Toracice Americane: diagnosticul şi tratamentul bolii cauzate de micobacteriile netuberculoase. Am J Respir Crit Care Med 156:S1-S25, 1997.

Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al: O declaraţie oficială ATS/IDSA: diagnosticul, tratamentul şi prevenirea bolilor micobacteriene nontuberculoase. Am J Respir Crit Care Med 175:367-416,

2007.

Marras TK, Daley CL: Epidemiologia infecţiei pulmonare umane cu micobacterii nontuberculoase. Clin Chest Med 23:553-567,

2002.

Palmer CE: Sensibilitate la tuberculoză şi contact cu tuberculoza; dovezi suplimentare de sensibilitate nespecifică. Am Rev Tuberculosis 68:678-694, 1953.

Edwards FG: Boală cauzată de micobacterii „atipice” (oportuniste): o analiză a întregii populaţii. Tubercle 51:285-295, 1970.

Khan K, Wang J, Marras TK: Sensibilizarea micobacteriană netuberculoasă în Statele Unite: tendinţe naţionale de-a lungul a trei decenii. Am J Respir Crit Care Med 176:306-313, 2007.

O'Brien RJ, Geiter LJ, Snider DE: Epidemiologia bolilor micobacteriene nontuberculoase din Statele Unite: rezultate dintr-un sondaj naţional. Am Rev Respir Dis 135:1007-1014, 1987.

CDC: Micobacterii netuberculoase raportate la Sistemul de Informaţii al Laboratorului de Sănătate Publică de laboratoarele de sănătate publică de stat, Statele Unite 1993-1996,

Atlanta, Georgia, 1999, Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane din SUA, CDC. Disponibil la: <www.cdc.gov/eid/ content/14/3/390.htm>.

Kubin M, Svandova E, Medek B, et al: Mycobacterium kansasii infectie in a endemic area of Czechoslovakia. Tubercle 61:207-212, 1980.

Jenkins PA: Epidemiologia infecţiilor micobacteriene oportuniste din Ţara Galilor, 1952-1978. Rev Infect Dis 3:1021-1023, 1981.

Kennedy MP, O'Connor TM, Ryan C, et al: Nontuberculous mycobacteria: incidence in Southwest Ireland from 1987 to 2000. Respir Med 97:257-263, 2003.

O'Brien DP, Currie BJ, Krause VL: Boala micobacteriană netuberculoasă în nordul Australiei: o serie de cazuri şi o revizuire a literaturii. Clin Infect Dis 31:958-967, 2000.

Tsukamura M, Kita N, Shimoide H şi colab.: Studii privind epidemiologia micobacteriozei nontuberculoase în Japonia. Am Rev Respir Dis 137:1280-1284, 1988.

Debrunner M, Salfinger M, Brandli O, et al: Epidemiologia şi semnificaţia clinică a micobacteriilor nontuberculoase la pacienţii negativi pentru virusul imunodeficienţei umane din Elveţia. Clin Infect Dis 15:330-345, 1992.

Thomson RM, grup de lucru NTM la Centrul de control al tuberculozei din Queensland şi Laboratorul de referinţă pentru micobacterii din Queensland: Epidemiologia în schimbare a infecţiilor micobacteriene pulmonare nontuberculoase. Emerg Infect Dis 16:1576-1583, 2010.

Marras TK, Chedore P, Ying AM şi colab.: Prevalenţa izolaţiei micobacteriilor pulmonare non-tuberculoase în Ontario 1997-2003. Thorax 62:661-666, 2007.

Marras TK, Mendelson D, Marchand-Austin A, et al: Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, Ontario, Canada, 19982010. Emerg Infect Dis [Internet] 2013 [citat 8 noiembrie 2013]. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1911.130737>.

Billinger ME, Olivier KN, Viboud C, et al: Nontuberculous mycobacterial-associated pulmonar disease in hospitalized persons, United States, 1998-2005. Emerg Infect Dis 15:1562-1569, 2009.

Adjemian J, Olivier KN, Seitz AE, et al: Prevalenţa bolii pulmonare micobacteriene nontuberculoase la beneficiarii Medicare din SUA. Am J Respir Crit Care Med 185:881-886, 2012.

Winthrop KL, McNelley E, Kendall B şi colab.: Prevalenţa bolii micobacteriene nontuberculoase pulmonare şi caracteristicile clinice: o boală emergentă de sănătate publică. Am J Respir Crit Care Med 182:977982, 2010.

Dailloux M, Abalain ML, Laurain C şi colab.: Infecţii respiratorii asociate cu micobacterii nontuberculoase la pacienţii non-HIV. Eur Respir J 28:1211-1215, 2006.

Hoefsloot W, van Ingen J, Andrejak C, et al: Diversitatea geografică a micobacteriilor nontuberculoase izolate din probele pulmonare: un studiu colaborativ NTM-NET. Eur Respir J 42:16041613, 2013.

Good RC: for the Centers for Disease Control: isolation of non-tuberculous mycobacteria in the United States, 1979. J Infect Dis 142:779-783, 1980.

Good RC, Snider DE Jr: Isolation of nontuberculous mycobacteria in the United States, 1980. J Infect Dis 146:829-833, 1982.

Falkinham JO 3rd, Parker BC, Gruft H: Epidemiologia infecţiei cu micobacterii nontuberculoase. I. Distribuţia geografică în estul Statelor Unite. Am Rev Respir Dis 121:931-937, 1980.

Adjemian J, Olivier KN, Seitz AE şi colab: Grupuri spaţiale de boală pulmonară micobacteriană netuberculoasă în Statele Unite. Am J Respir Crit Care Med 186:553-558, 2012.

Corbett EL, Blumberg L, Churchyard GJ şi colab.: Micobacterii nontuberculoase: definirea bolii într-o cohortă potenţială de mineri din Africa de Sud. Am J Respir Crit Care Med 160:15-21, 1999.

Corbett EL, Churchyard GJ, Clayton T şi colab: Factori de risc pentru boala micobacteriană pulmonară la minerii de aur din Africa de Sud: un studiu caz-control. Am J Respir Crit Care Med 159:94-99, 1999.

Falkinham JO: Micobacterii netuberculoase din mediu. Clin Chest Med 23:529-551, 2002.

Aitken ML, Limaye A, Pottinger P şi colab: Focar respirator al subspeciei Mycobacterium abscessus massiliense într-un centru de transplant pulmonar şi fibroză chistică. Am J Respir Crit Care Med 185:231-232, 2012.

Bryant JM, Grogono DM, Greaves D şi colab.: Secvenţierea întregului genom pentru a identifica transmiterea Mycobacterium abscessus între pacienţii cu fibroză chistică: un studiu de cohortă retrospectiv. Lancet 381:1551-1560, 2013.

Falkinham JO 3rd, Iseman MD, de Haas P, et al: Mycobacterium avium într-un duş legat de boala pulmonară. J Water Health 6:209-213,

2008.

Marras TK, Wallace RJ Jr, Koth LL şi colab.: Reacţia pneumoniei de hipersensibilitate la Mycobacterium avium în apa menajeră. Cufăr 127:664-671, 2005.

De Groote MA, Pace NR, Fulton K şi colab.: Relaţii între izolatele de Mycobacterium de la pacienţi cu infecţie micobacteriană pulmonară şi soluri pentru ghivece. Appl Environ Microbiol 72:7602-7606, 2006.

Corpe RF, Stergus I: Se distinge histopatologia infecţiilor micobacteriene nonfotocromogene de cea cauzată de Mycobacterium tuberculosis? Am Rev Respir Dis 87:289-291, 1963.

Falkinham JO al 3-lea: Micobacterii netuberculoase din instalaţiile sanitare casnice ale pacienţilor cu boală de micobacterii netuberculoase. Emerg Infect Dis 17:419-424, 2011.

Thomson R, Tolson C, Carter R şi colab.: Izolarea micobacteriilor netuberculoase (NTM) din apa menajeră şi aerosoli la pacienţii cu boală pulmonară cauzată de NTM. J Clin Microbiol 51:30063011, 2013.

Phillips MS, von Reyn CF: Infecţii nosocomiale datorate micobacteriilor netuberculoase. Clin Infect Dis 33:1363-1374, 2001.

Dirac MA, Horan KL, Doody DR şi colab.: Mediu sau gazdă?: un studiu caz-control al factorilor de risc pentru boala pulmonară complexă cu Mycobacterium avium. Am J Respir Crit Care Med 186:684-691, 2012.

Hoefsloot W, Boeree MJ, van Nieuwkoop C şi colab.: Nicio transmitere umană a Mycobacterium malmoense într-un cadru perfect de furtună. Eur Respir J 40:1576-1578, 2012.

Duarte RS, Lourenqo MC, Fonseca Lde S, et al: Epidemia de infecţii post-chirurgicale cauzate de Mycobacterium masssiliense. J Clin Microbiol 47:2149-2155, 2009.

Reed C, von Reyn CR Chamblee S, şi colab: Factori de risc de mediu pentru infecţia cu complexul Mycobacterium avium. Am J Epidemiol 164:32-40, 2006.

Wallace RJ Jr, lakhiaeva E, Williams MD şi colab.: Absenţa Mycobacterium intracellulare şi prezenţa Mycobacterium chimaera în probele de apă menajeră şi biofilm ale pacienţilor din Statele Unite cu boală respiratorie complexă Mycobacterium avium. J Clin Microbiol 51:1747-1752, 2013.

Marras TK: Susceptibilitatea gazdei sau expunerea la mediu în boala pulmonară complexă Mycobacterium avium: este nevoie de doi pentru a tango. Am J Respir Crit Care Med 186:585-586, 2012.

Prince DS, Peterson DD, Steiner RM şi colab.: Infecţia cu complexul Mycobacterium avium la pacienţii fără condiţii predispozante [vezi comentariile]. N Engl J Med 321:863, 1989.

Robakiewicz M, Grzybowski S: Aspecte epidemiologice ale bolii micobacteriene netuberculoase şi ale tuberculozei în Columbia Britanică. Am Rev Respir Dis 109:613-620, 1974.

Field SK, Cowie RL: Boala pulmonară datorată micobacteriilor netuberculoase mai frecvente. Cufăr 129:1653-1672, 2006.

Kilby JM, Gilligan PH, Yankaskas JR şi colab.: Micobacterii nontuberculoase la pacienţii adulţi cu fibroză chistică. Piept 102:70-75,

1992.

Olivier KN, Weber DJ, Wallace RJ Jr, şi colab., pentru Grupul de studiu micobacteriile nontuberculoase în fibroza chistică: micobacterii nontuberculoase. I: studiu de prevalenţă multicentric în fibroza chistică. Am J Respir Crit Care Med 167:828-834, 2003.

Griffith DE, Girard WM, Wallace RJ Jr: Caracteristicile clinice ale bolii pulmonare cauzate de micobacteriile cu creştere rapidă: o analiză a 154 de pacienţi. Am Rev Respir Dis 147:1271-1278, 1993.

Varghese G, Shepherd R, Watt P şi colab: Infecţie fatală cu Mycobacterium fortuitum asociată cu acalazia esofagiană. Thorax 43:151-152, 1988.

Hadjiliadis D, Adlakha A, Prakash UB: Infecţie pulmonară micobacteriană cu creştere rapidă în asociere cu tulburări esofagiene. Mayo Clin Proc 74:45-51, 1999.

Koh WJ, Lee JH, Kwon YS şi colab.: Prevalenţa bolii de reflux gastroesofagian la pacienţii cu boală pulmonară micobacteriană netuberculoasă. Cufăr 131:1825-1830, 2007.

Thomson RM, Armstrong JG, Looke DF: Boala de reflux gastroesofagian, supresia acidului şi boala pulmonară complexă cu Mycobacterium avium. Cufăr 131:1166-1172, 2007.

Reich JM, Johnson RE: Boala pulmonară complexă Mycobacterium avium care se prezintă ca un model izolat de lob lingular sau mediu: sindromul Lady Windermere. Cufăr 101:1605-1609, 1992.

Iseman MD, Buschman DL, Ackerson LM: Pectus excavatum şi scolioza: anomalii toracice asociate cu boala pulmonară cauzată de complexul Mycobacterium avium. Am Rev Respir Dis 144: 914-916, 1991.

Kim RD, Greenberg DE, Ehrmantraut ME, şi colab.: Boala micobacteriană pulmonară non-tuberculoasă: studiu prospectiv al unui sindrom preexistent distinct. Am J Respir Crit Care Med 178:1066-1074, 2008.

Ziedalski TM, Kao PN, Henig NR şi colab.: Analiza prospectivă a mutaţiilor regulatorului transmembranar al fibrozei chistice la adulţi cu bronşiectazie sau infecţie micobacteriană netuberculoasă pulmonară. Cufăr 130:995-1002, 2006.

Kartalija M, Ovrutsky AR, Bryan CL şi colab: Pacienţii cu boală pulmonară micobacteriană netuberculoasă prezintă fenotipuri corporale şi imune unice. Am J Respir Crit Care Med 187:197-205, 2013.

Nightingale SD, Byrd LT, Southern PM şi colab: Incidenţa bacteriemiei complexului Mycobacterium avium-intracellulare la pacienţii pozitivi cu virusul imunodeficienţei umane. J Infect Dis 165:1082-1085, 1992.

Chin DP, Hopewell PC, Yajko DM şi colab.: Complexul Mycobacterium avium în tractul respirator sau gastrointestinal şi riscul de bacteriemie complexă cu Mycobacterium avium la pacienţii cu infecţie cu virusul imunodeficienţei umane. J Infect Dis 169:289-295, 1994.

Kalayjian RC, Toossi Z, Tomashefski JF Jr, et al: Boala pulmonară datorată infecţiei cu complexul Mycobacterium avium la pacienţii cu SIDA. Clin Infect Dis 20:1186-1194, 1995.

Hocqueloux L, Lesprit P, Herrmann JL şi colab: Boala complexă pulmonară Mycobacterium avium fără diseminare la pacienţii infectaţi cu HIV. Chest 113:542-548, 1998.

Bloch KC, Zwerling L, Pletcher MJ, et al: Incidenţa şi implicaţiile clinice ale izolării Mycobacterium kansasii: rezultatele unui studiu de 5 ani, bazat pe populaţie. Ann Intern Med 129:698-704, 1998.

Marras TK, Daley CL: O revizuire sistematică a semnificaţiei clinice a izolatelor pulmonare de Mycobacterium kansasii în infecţia cu HIV. J Acquir Immune Defic Syndr 36:883-889, 2004.

Malouf MA, Glanville AR: Spectrul infecţiilor micobacteriene după transplantul pulmonar. Am J Respir Crit Care Med 160:16111616, 1999.

Weinstock DM, Feinstein MB, Sepkowitz KA şi colab.: Rate ridicate de infecţie şi colonizare prin micobacterii nontuberculoase după transplantul de celule stem hematopoietice alogene. Transplant de măduvă osoasă 31:1015-1021, 2003.

Quejpo JA, Broseta E, Santos M, et al: Mycobacterial infectie in a series of 1261 renal transplant recipients. Clin Microbiol Infect 9:518-525, 2003.

Doucette K, Fishman JA: Infecţia micobacteriană netuberculoasă la receptorii de transplant de organe solide şi celule stem hematopoietice. Clin Infect Dis 38:1428-1439, 2004.

Sanguinetti M, Ardito F, Fiscarelli E şi colab: Infecţie pulmonară fatală datorată Mycobacterium abscessus multirezistent la un pacient cu fibroză chistică. J Clin Microbiol 39:816-819, 2001.

Morales P, Ros JA, Blanes M, şi colab.: Recuperare cu succes după infecţia diseminată din cauza Mycobacterium abscessus la un pacient cu transplant pulmonar: nodul subcutanat ca primă manifestare - raport de caz. Transplant Proc 39:2413-2415, 2007.

Taylor JL, Palmer SM: Mycobacterium abscessus peretele toracic şi infecţia pulmonară la un pacient cu transplant pulmonar cu fibroză chistică. J Heart Lung Transplant 25:985-988, 2006.

Dorman SE, Holland SM: Defecte ale căii interferon-gamma şi interleukin-12 şi boli umane. Cytokine Growth Factor Rev 11:321-333, 2000.

Browne SK, Burbelo PD, Chetchotisakd P et al: Imunodeficienţa la adulţi în Thailanda şi Taiwan. N Engl J Med 367:725-734, 2012.

Hsu AP, Sampaio EP, Khan J şi colab.: Mutaţiile în GATA2 sunt asociate cu sindromul monocitopeniei autosomal dominante şi sporadice şi infecţiei micobacteriene (MonoMAC). Blood 118:26532655, 2011.

Keane J: Blocanţii factorilor de necroză tumorală şi reactivarea tuberculozei latente. Clin Infect Dis 39:300-302, 2004.

Salvana EM, Cooper GS, Salata RA: Mycobacterium other than tuberculosis (MOTT) infectie: o emergente disease in infliximab-treat patients. J Infect 55:484-487, 2007.

Renna M, Schaffner C, Brown K şi colab: Azitromicina blochează autofagia şi poate predispune pacienţii cu fibroză chistică la infecţie micobacteriană. J Clin Invest 121(9):3554-3563, 2011.

Rhoades ER, Archambault AS, Greendyke R şi colab.: Glicopeptidolipidele Mycobacterium abscessus maschează fosfatidilmio-inozitol manozidele care stau la baza peretelui celular care blochează inducerea macrofagelor umane TNF-alfa prin prevenirea interacţiunii cu TLR2. J Immunol 183:1997-2007, 2009.

Tateishi Y, Hirayama Y, Ozeki Y şi colab: Virulence of Mycobacterium avium complex tulins izolate de la pacienţi imunocompetenţi. Microb Pathog 46:6-12, 2009.

van Ingen J, Bendien SA, de Lange WC şi colab.: relevanţa clinică a izolatelor de micobacterie non-tuberculoase în regiunea Nijmegen-Arnheim, Ţările de Jos. Thorax 64:502-506, 2009.

Tsukamura M: Diagnosticul bolii cauzate de complexul Mycobacterium avium. Chest 99:667-669, 1991.

Wallace RJ Jr, Brown A, Griffith DE: Focare nosocomiale/pseudo-focare cauzate de micobacterii netuberculoase. Annu Rev Microbiol 52:453-490, 1998.

Schaad UB, Votteler TP, McCracken GH şi colab.: Managementul limfadenitei micobacteriene atipice în copilărie: o revizuire bazată pe 30 de cazuri. JPediatr 95:356-360, 1979.

Wolinsky E: Limfadenita micobacteriană la copii: un studiu prospectiv a 105 cazuri nontuberculoase cu urmărire pe termen lung. Clin Infect Dis 20:954-963, 1995.

Wallace RJ Jr, Swenson JM, Silcox VA, şi colab: Spectrul bolii datorate micobacteriilor cu creştere rapidă. Rev Infect Dis 5:657-679, 1983.

Horsburgh CR: Infecţia cu complexul Mycobacterium avium în sindromul imunodeficienţei dobândite. N Engl J Med 324:13321338, 1991.

Horsburgh CR Jr, Gettings J, Alexander LN, şi colab: Disseminated Mycobacterium avium-complex disease printre pacienţii infectaţi cu virusul imunodeficienţei umane, 1985-2000. Clin Infect Dis 33:1938-1943, 2001.

Horsburgh CR Jr, Selik RM: Epidemiologia infecţiei micobacteriene nontuberculoase diseminate în sindromul imunodeficienţei dobândite (SIDA). Am Rev Respir Dis 139:4-7, 1989.

Ingram CW, Tanner DC, Durack DT şi colab.: Infecţie diseminată cu micobacterii cu creştere rapidă. Clin Infect Dis 16:463-471,

1993.

Chetchotisakd P, Kiertiburanakul S, Mootsikapun P et al: Infecţia micobacteriană nontuberculoasă diseminată la pacienţii care nu sunt infectaţi cu HIV în Thailanda. Clin Infect Dis 45:421-427, 2007.

Wallace RJ Jr, Brown BA, Onyi GO: Infecţii ale pielii, ţesuturilor moi şi osoase datorate Mycobacterium chelonae: importanţa terapiei anterioare cu corticosteroizi, frecvenţa infecţiilor diseminate şi rezistenţa la antimicrobienele orale, altele decât claritromicină. J Infect Dis 166:405412, 1982.

Falkinham JO: Epidemiologia infecţiei cu micobacterii netuberculoase. Clin Microbiol Rev 9:177-215, 1996.

Hall L, Doerr KA, Wohlfiel SL şi colab.: Evaluarea sistemului MicroSeq pentru identificarea micobacteriilor prin secvenţierea ADN-ului ribozomal 16S şi integrarea acestuia într-un laborator de micobacterioologie clinică de rutină. J Clin Microbiol 41:1447-1453, 2003.

Claud JL, Neal J, Rosenberry R, şi colab.: Identificarea Mycobacterium spp. prin utilizarea unui kit comercial de secvenţiere ADN ribozomal 16S şi biblioteci de secvenţiere suplimentare. J Clin Microbiol 40:400-406, 2002.

El Amin NM, Hanson HS, Pettersson B şi colab.: Analiza secvenţei genei ARNr 16S vs. metode convenţionale. Scand J Infect Dis 32:47-50, 2000.

Butler WR, Jost KC, Kilburn JO: Identificarea micobacteriilor prin cromatografie lichidă de înaltă performanţă. J Clin Microbiol 29:24682472, 1991.

Rogall T, Flohr T, Bottger EC: Diferenţierea speciilor de Mycobacterium prin secvenţierea directă a ADN-ului amplificat. J Gen Microbiol 136:19151920, 1990.

Kirschner P, Springer B, Vogel U şi colab.: Identificarea genotipică a micobacteriilor prin determinarea secvenţei de acid nucleic: raportul unei experienţe de doi ani într-un laborator clinic. J Clin Microbiol 31:28822889, 1993.

Butler WR, Guthertz LS: Analiza acidului micolic prin cromatografie lichidă de înaltă performanţă pentru identificarea speciilor de Mycobacterium. Clin Microbiol Rev 14:704-726, 2001.

Koh WJ, Jeong BH, Jeon K şi colab.: Semnificaţia clinică a diferenţierii dintre Mycobacterium avium şi Mycobacterium intracellularein M. avium complex pulmonar disease. Cufăr 142:1482-1488, 2012.

Hayashi M, Takayanagi N, Kanauchi T şi colab: Factori de prognostic ai 634 de pacienţi HIV negativi cu boală pulmonară complexă Mycobacterium avium. Am J Respir Crit Care Med 185(5):575-583, 2012.

Kitada S, Uenami T, Yoshimura K şi colab: Rezultatul radiografic pe termen lung al bolii pulmonare complexe bronşiectatice nodulare Mycobacterium avium. Int J Tuberc Lung Dis 16:660-664, 2012.

Ito Y, Hirai T, Maekawa K şi colab.: Predictorii mortalităţii la 5 ani în boala pulmonară Mycobacterium avium-intracellulare complex. Int J Tuberc Lung Dis 16:408-414, 2012.

Kim JS, Tanaka N, Newell JD şi colab: Infecţie micobacteriană netuberculoasă: rezultate ale scanării CT, genotip şi receptivitate la tratament. Cufăr 128:3863-3869, 2005.

Chan ED, Kaminska AM, Gill W şi colab.: Anomaliile alfa-1-antitripsină (AAT) sunt asociate cu boli pulmonare din cauza micobacteriilor cu creştere rapidă şi AAT inhibă infecţia cu Mycobacterium abscessus a macrofagelor. Scand J Infect Dis 39:690-696, 2007.

Chaisson RE, Benson CA, Dube MP şi colab.: Terapia cu claritromicină pentru boala complexă bacteriemică Mycobacterium avium: un studiu randomizat, dublu-orb, cu doze la pacienţii cu SIDA. Ann Intern Med 121:905-911, 1994.

Griffith DE, Brown BA, Girard WM şi colab.: Activitatea azitromicinei împotriva bolii pulmonare complexe cu Mycobacterium avium la pacienţii care nu au fost infectaţi cu virusul imunodeficienţei umane. Clin Infect Dis 23:983-989, 1996.

Wallace RJ Jr, Brown BA, Griffith DE şi colab.: Monoterapia iniţială cu claritromicină pentru boala pulmonară complexă Mycobacterium avium-intracellulare. Am J Respir Crit Care Med 149:1335-1341, 1994.

Dautzenberg BD, Piperno P, Diot C şi colab.: Claritromicina în tratamentul infecţiilor pulmonare cu Mycobacterium avium la pacienţii fără SIDA. Cufăr 107:1035-1040, 1995.

Wallace RJ Jr, Brown BA, Griffith DE şi colab.: Regimuri cu claritromicină pentru complexul pulmonar Mycobacterium avium: primii 50 de pacienţi. Am J Respir Crit Care Med 153:1766-1772, 1996.

Kobashi Y, Yoshida K, Miyashita N, şi colab: Relaţia dintre eficacitatea clinică a tratamentului bolii pulmonare cu complexul Mycobacterium avium şi testarea sensibilităţii la medicamente a izolatelor complexului Mycobacterium avium. J Infect Chemother 12:195-202, 2006.

Brown-Elliott BA, Iakhiaeva E, Griffith DE şi colab.: Activitatea in vitro a amikacinei împotriva izolatelor complexului Mycobacterium avium cu punctele de întrerupere MIC propuse şi găsirea unei mutaţii a genei ARNr 16S în izolatele tratate. J Clin Microbiol 51:3389-3394, 2013.

Brown-Elliott BA, Nash KA, Wallace RJ Jr: Testarea sensibilităţii antimicrobiene, mecanismele de rezistenţă la medicamente şi terapia infecţiilor cu micobacterii netuberculoase. Clin Microbiol Rev 25:545-582, 2012.

van Ingen J, Boeree MJ, van Soolingen D, şi colab: Mecanisme de rezistenţă şi testarea sensibilităţii la medicamente a micobacteriilor nontuberculoase. Drug Resist Update 15:149-161, 2012.

Griffith DE, Brown-Elliott BA, Langsjoen B şi colab.: Analiza clinică şi moleculară a rezistenţei la macrolide în boala pulmonară complexă Mycobacterium avium. Am J Respir Crit Care Med 174:928-934, 2006.

Tanaka E, Kimoto T, Tsuyuguchi K şi colab.: Efectul regimului cu claritromicină pentru boala pulmonară complexă Mycobacterium avium. Am J Respir Crit Care Med 160:866-872, 1999.

Griffith DE, Brown BA, Girard WM şi colab.: Regimuri care conţin azitromicină pentru tratamentul bolii pulmonare complexe cu Mycobacterium avium. Clin Infect Dis 32:1547-1553, 2001.

Wallace RJ Jr, Zhang Y, Brown-Elliot BA, et al: Repetarea culturilor pozitive în boala pulmonară Mycobacterium intracellulare după terapia cu macrolide reprezintă infecţii noi la pacienţii cu bronşiectazie nodulară. J Infect Dis 186:266-273, 2002.

Hasegawa N, Nishimura T, Ohtani S şi colab.: Efectele terapeutice ale diferitelor combinaţii iniţiale de chimioterapie, inclusiv claritromicină împotriva bolii pulmonare complexe cu Mycobacterium avium. Cufăr 136:1569-1575, 2009.

127a. Wallace RJ Jr, Brown-Elliot BA, McNulty S şi colab.: Terapia cu macrolide/azalide pentru boala pulmonară complexă Mycobacterium avium nodulară/bronşiectatică. Cufăr 146:276-282, 2014.

Koh WJ, Hong G, Kim SY şi colab.: Tratamentul bolii pulmonare complexe refractare Mycobacterium avium cu un regim care conţine moxifloxacină. Antimicrob Agents Chemother 57:2281-2285, 2013.

Yu JA, Weyant MJ, Mitchell JD: Tratamentul chirurgical al infecţiilor micobacteriene atipice. Thorac Surg Clin 22:277-285, 2012.

Yu JA, Pomerantz M, Bishop A, şi colab.: Lady Windermere revizuit: tratament cu lobectomie/segmentectomie toracoscopică pentru lobul mijlociu drept şi bronşiectazia lingulară asociată cu boala micobacteriană non-tuberculoasă. Eur J Cardiothorac Surg 40:671675, 2011.

Mitchell JD, Bishop A, Cafaro A, et al: Rezecţie pulmonară anatomică pentru boala micobacteriană nontuberculoasă. Ann Thorac Surg 85:18871892, discuţie 1892-1883, 2008.

Gordin FM, Sullam PM, Shafran SD şi colab.: Un studiu randomizat, controlat cu placebo, al rifabutinei adăugat la un regim de claritromicină şi etambutol pentru tratamentul infecţiei diseminate cu complexul Mycobacterium avium. Clin Infect Dis 28:1080-1085, 1999.

Ward TT, Rimland D, Kauffman C şi colab.: studiu randomizat, deschis de azitromicină plus etambutol vs claritromicină plus etambutol ca terapie pentru bacteriemia complexă cu Mycobacterium avium la pacienţii cu infecţie cu virusul imunodeficienţei umane. Clin Infect Dis 27:1278-1285, 1998.

Shafran SD, Singer J, Zarowny DP şi colab.: O comparaţie a două regimuri pentru tratamentul bacteriemiei complexului Mycobacterium avium în SIDA: rifabutină, etambutol şi claritromicină faţă de rifampină, etambutol, clofazimină şi ciprofloxacină. N Engl J Med 335:377383, 1996.

Chaisson RE, Keizer P, Pierce M şi colab.: Claritromicină şi etambutol cu sau fără clofazimină pentru tratamentul bolii bacteriene a complexului Mycobacterium avium la pacienţii cu infecţie HIV. SIDA 11:311-317, 1997.

Benson CA, Kaplan JE, Masur H, et al: Tratarea infecţiilor oportuniste în rândul adulţilor şi adolescenţilor infectaţi cu HIV: recomandări de la CDC, National Institutes of Health şi HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America. MMWR Recomm Rep 53(RR-15):1-112, 2004.

Kaplan JE, Masur H, Holmes KK: Ghid pentru prevenirea infecţiilor oportuniste în rândul persoanelor infectate cu HIV. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 51(RR-8):1-52, 2002.

Oldfield EC 3rd, Fessel WJ, Dunne MW, et al: Terapia cu azitromicină o dată pe săptămână pentru prevenirea infecţiei cu complexul Mycobacterium avium la pacienţii cu SIDA: un studiu multicentric randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Clin Infect Dis 26:611-619, 1998.

Taha AM, Davidson PT, Bailey WC: Tratamentul chirurgical al limfadenitei micobacteriene atipice la copii. Pediatr Infect Dis 4:664667, 1985.

Castro DJ, Hoover L, Castro DJ şi colab: Limfadenită micobacteriană cervicală: management medical vs. chirurgical. Arch Otolaryngol 111:816-819, 1985.

Berger C, Pfyffer GE, Nadal D: Tratamentul limfadenitei micobacteriene netuberculoase cu claritromicină plus rifabutină. J Pediatr 128:383-386, 1996.

Zeharia A, Eidlitz-Markus T, Haimi-Cohen Y, şi colab: Management of nontuberculous mycobacteria-induced cervical limfadenita cu observaţie singură. Pediatr Infect Dis J 2 7:920-922, 2008.

Harris RL, Modayil P, Adam J şi colab.: Limfadenita cu micobacterii nontuberculoase cervicofaciale la copii: este întotdeauna necesară intervenţia chirurgicală? Int J Pediatr Otorhinolaryngol 73:1297-1301, 2009.

Lindeboom JA: Terapia conservatoare de aşteptare versus tratamentul cu antibiotice pentru limfadenita cervicofacială micobacteriană netuberculoasă la copii. Clin Infect Dis 52:180-184, 2011.

Engel HWB, Berwald LG, Havelaar AH: Apariţia Mycobacterium kansasii în apa de la robinet. Tubercle 61:21-26, 1980.

MacSwiggan DA, Collins CH: Izolarea M. kansasii şi M. xenopi din sistemele de apă. Tubercle 55:291-297, 1974.

Baily RK, Wyles S, Dingley M şi colab.: Izolarea catalazei mari Mycobacterium kansasii din apa de la robinet. Am Rev Respir Dis 101:430431, 1970.

Cattamanchi A, Nahid P, Marras TK, et al: Analiza detaliată a prezentării radiografice a bolii pulmonare Mycobacterium kansasii la pacienţii cu infecţie HIV. Cufăr 133:875-880, 2008.

Shitrit D, Baum GL, Priess R şi colab: Infecţia pulmonară cu Mycobacterium kansasii în Israel, 1999-2004: caracteristici clinice, susceptibilitate la medicamente şi rezultat. Cufăr 129:771-776, 2006.

Griffith DE, Brown-Elliot BA, Wallace RJ Jr: Regim de trei ori pe săptămână care conţine claritromicină pentru tratamentul bolii pulmonare Mycobacterium kansasii: rezultatele unui studiu preliminar. Clin Infect Dis 37:1178-1182, 2003.

Wallace RJ Jr, Dunbar DF, Brown BA şi colab.: Mycobacterium kansasii rezistent la rifampină. Clin Infect Dis 18:1736-1743, 1994.

Bennett SN, Peterson DE, Johnson DR şi colab.: pseudoinfecţii Mycobacterium xenopi asociate cu bronhoscopie. Am J Respir Crit Care Med 150:245-250, 1994.

van Ingen J, Boeree MJ, de Lange WC, et al: Mycobacterium xenopi clinical relevance and determinants, the Netherlands. Emerg Infect Dis 14:385-389, 2008.

Jenkins PA, Campbell IA: pentru Comitetul de cercetare al Societăţii Toracice Britanice: boală pulmonară cauzată de Mycobacterium xenopi la pacienţii HIV negativi: urmărirea pe cinci ani a pacienţilor care primesc tratament standardizat. Respir Med 97:439-444, 2003.

Jenkins PA, Campbell IA, Banks J, et al: Claritromicină vs ciprofloxacină ca adjuvanti la rifampicină şi etambutol în tratarea bolilor pulmonare micobacteriene oportuniste şi o evaluare a imunoterapiei Mycobacterium vaccae. Thorax 63:62 7-634, 2008.

Andrejak C, Almeida DV Tyagi S, et al: Îmbunătăţirea instrumentelor existente pentru tratamentul Mycobacterium xenopi: evaluarea combinaţiilor de medicamente şi

caracterizarea modelelor de şoarece de infecţie şi chimioterapie. J Antimicrob Chemother 68:659-665, 2013.

Hoefsloot W, Boeree MJ, van Ingen J, şi colab: Incidenţa în creştere şi relevanţa clinică a Mycobacterium malmoense: o revizuire a literaturii. Int J Tuberc Lung Dis 12:987-993, 2008.

Comitetul de cercetare al Societăţii Toracice Britanice: Boala pulmonară cauzată de M. malmoense la pacienţii HIV negativi: urmărirea pe 5 ani a pacienţilor care primesc tratament standardizat. Eur Respir J 21:478-482, 2003.

El Sahly HM, Septimus E, Soini H şi colab.: pseudofocar de Mycobacterium simiae care rezultă dintr-o alimentare cu apă contaminată a spitalului din Houston, Texas. Clin Infect Dis 35:802-807, 2002.

Conger NG, O'Connell RJ, Laurel VL şi colab.: focar de Mycobacterium simiae asociat cu alimentarea cu apă a spitalului. Infect Control Hosp Epidemiol 25:1050-1055, 2004.

Valero G, Peters J, Jorgensen H şi colab.: Izolate clinice de Mycobacterium simiae în San Antonio, Texas. Am J Respir Crit Care Med 152:1555-1557, 1995.

van Ingen J, Boeree MJ, Dekhuijzen PN şi colab.: relevanţa clinică a Mycobacterium simiae în probele pulmonare. Eur Respir J 31:106109, 2008.

Shitrit D, Peled N, Bishara J şi colab: Caracteristici clinice şi radiologice ale infecţiei cu Mycobacterium kansasii şi infecţiei cu Mycobacterium simiae. Respir Med 102:1598-1603, 2008.

van Ingen J, Boeree MJ, de Lange WC, et al: relevanţa clinică a Mycobacterium szulgai în Ţările de Jos. Clin Infect Dis 46:12001205, 2008.

Leao SC, Tortoli E, Euzeby JP, et al: Propunerea ca Mycobacterium massiliense şi Mycobacterium bolletii să fie unite şi reclasificate ca Mycobacterium abscessus subsp. bolletii comb. nov., denumirea Mycobacterium abscessus subsp. abces subsp. nov. şi descrierea modificată a Mycobacterium abscessus. Int J Syst Evol Microbiol 61:2311-2313, 2011.

Han D, Lee KS, Koh WJ şi colab: Constatări radiografice şi CT ale infecţiei pulmonare micobacteriene non-tuberculoase cauzate de Mycobacterium abscessus. AJR Am J Roentgenol 181:513-517, 2003.

166a. Jeon K, Kwon OJ, Lee NY, et al: Tratamentul cu antibiotice al bolii pulmonare cu Mycobacterium abscessus: o analiză retrospectivă a 65 de pacienţi. Am J Respir Crit Care Med 180:896-902, 2009.

Jarand J, Levin A, Zhang L şi colab.: Rezultate clinice şi microbiologice la pacienţii care primesc tratament pentru boala pulmonară Mycobacterium abscessus. Clin Infect Dis 52:565-571, 2011.

Nash KA, Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr: Un nou erm(41) conferă rezistenţă inductibilă la macrolide izolate clinice de Mycobacterium abscessus, dar este absent din Mycobacterium chelonae. Antimicrob Agents Chemother 53:1367-1376, 2009.

Koh WJ, Jeon K, Lee NY şi colab.: Semnificaţia clinică a diferenţierii Mycobacterium masssiliense de Mycobacterium abscessus. Am J Respir Crit Care Med 183:405-410, 2011.

Choi GE, Shin SJ, Won CJ şi colab: Tratamentul cu macrolide pentru infecţia cu Mycobacterium abscessus şi Mycobacterium masssiliense şi rezistenţa inductibilă. Am J Respir Crit Care Med 186:917-925, 2012.

Maurer FP, Castelberg C, Quiblier C şi colab.: rezistenţa inductibilă dependentă de Erm(41) la azitromicină şi claritromicină în izolate clinice de Mycobacterium abscessus. J Antimicrob Chemother 69:1559-1563, 2014.

Ntziora F, Falagas ME: Linezolid pentru tratamentul pacienţilor cu infecţii micobacteriene [corectate] o revizuire sistematică. Int J Tuberc Lung Dis 11:606-611, 2007.

172a. Wallace RJ Jr, Dukart G, Brown-Elliot BA, et al: Experienţa clinică la 52 de pacienţi cu regimuri care conţin tigeciclină pentru tratamentul de salvare al infecţiilor cu Mycobacterium abscessus şi Mycobacterium chelonae. J Antimicrob Chemother 69:1945-1953, 2014.

van Ingen J, Totten SE, Helstrom NK şi colab.: Sinergia in vitro între clofazimină şi amikacină în tratamentul bolii micobacteriene nontuberculoase. Antimicrob Agents Chemother 56:6324-6327, 2012.

Eliminat în dovezile de pagină.

Lobo LJ, Chang LC, Esther CR Jr şi colab.: Rezultatele transplantului pulmonar la pacienţii cu fibroză chistică cu infecţii respiratorii preoperatorii cu Mycobacterium abscessus. Clin Transplant 27:523-529, 2013.

Qvist T, Pressler T, Thomsen VO, et al: Boala micobacteriană nontuberculoasă nu este o contraindicaţie pentru transplantul pulmonar la pacienţii cu fibroză chistică: o analiză retrospectivă într-o populaţie de pacienţi danezi. Transplant Proc 45:342-345, 2013.

Freitas D, Alvarenga L, Sampaio J şi colab.: Un focar de infecţie cu Mycobacterium chelonae după LASIK. Oftalmologie 110:276-285,

2003.

Winthrop KL, Steinberg EB, Holmes G şi colab.: Cazuri epidemice şi sporadice de keratită micobacteriană netuberculoasă asociată cu keratomileuzis in situ cu laser. Am J Ophthalmol 135:223-224, 2003.

Fournier S, Pialoux G, Vincent V: Mycobacterium genavense şi boala cutanată în SIDA. Ann Intern Med 128:409, 1998.

Brown BA, Wallace RJ Jr, Onyi GO şi colab.: Activităţile a patru macrolide, inclusiv claritromicină, împotriva Mycobacterium fortuitum, Mycobacterium chelonae şi organisme asemănătoare Mycobacterium chelonae. Antimicrob Agents Chemother 36:180-184, 1992.

Swenson JM, Wallace RJ Jr, Silcox VA, et al: Testarea sensibilităţii antimicrobiene a 5 subgrupe de Mycobacterium fortuitum şi Mycobacteriumchelonae. Antimicrob Agents Chemother 28:807-811, 1985.

Wallace RJ Jr, Swenson JM, Silcox VA, et al: Tratamentul infecţiilor nonpulmonare datorate Mycobacterium fortuitum şi Mycobacterium chelonei pe baza susceptibilităţilor in vitro. J Infect Dis 152:500514, 1985.

Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr, Blinkhorn R şi colab.: Tratamentul cu succes al infecţiei diseminate cu Mycobacterium chelonae cu linezolid. Clin Infect Dis 33:1433-1434, 2001.

Kyle SD, Porter WM: Infecţia cu Mycobacterium chelonae tratată cu succes cu claritromicină orală şi linezolid. Br J Dermatol 151:1101, 2004.

Park S, Suh GY, Chung MP şi colab: Semnificaţia clinică a Mycobacterium fortuitum izolat din specimene respiratorii. Respir Med 102:43 7-442, 2008.

Sniezak PJ, Graham BS, Busch HB şi colab.: Infecţii cu micobacterii cu creştere rapidă după pedichiură. Arch Dermatol 139:629-634, 2003.

Winthrop KL, Albridge K, South D şi colab: Managementul clinic şi rezultatul infecţiei cutanate cu Mycobacterium fortuitum dobândite în salonul de unghii. Clin Infect Dis 38:38-44, 2004.

Winthrop KL, Abrams M, Yakrus MA şi colab.: Un focar de furunculoză micobacteriană asociată cu băi de picioare la un salon de unghii. N Engl J Med 346:1366-1371, 2002.

Nash KA, Zhang Y, Brown-Elliott BA, et al: Baza moleculară a rezistenţei intrinseci la macrolide în izolate clinice de Mycobacterium fortuitum. J Antimicrob Chemother 55:170-177, 2005.

Wallace RJ Jr, Brown BA, Griffith DE şi colab.: Niveluri serice reduse de claritromicină la pacienţii trataţi cu regimuri multimedicamente, inclusiv rifampină şi rifabutină pentru Mycobacterium avium-M. infecţie intracelulară. J Infect Dis 171:747-750, 1995.

van Ingen J, Egelund EF, Levin A şi colab.: Farmacocinetica şi farmacodinamia tratamentului bolii pulmonare complexe cu Mycobacterium avium. Am J Respir Crit Care Med 186:559-565, 2012.

Koh WJ, Jeong BH, Jeon K şi colab.: Monitorizarea terapeutică a medicamentelor în tratamentul bolii pulmonare complexe cu Mycobacterium avium. Am J Respir Crit Care Med 186:797-802, 2012.

Hanak V, Kalra S, Aksamit TR şi colab.: Plămânul cadă cu hidromasaj: caracteristici de prezentare şi curs clinic la 21 de pacienţi. Respir Med 100:610-615, 2006.

Aksamit TR: Plămânul cu hidromasaj: infecţie, inflamaţie sau ambele? Semin Respir Infect 18:33-39, 2003.

Mangione EJ, Huitt G, Lenaway D şi colab.: Boală micobacteriană nontuberculoasă după expunerea la cada cu hidromasaj. Emerg Infect Dis 7:10391042, 2001.

Duarte RS, Lourenqo MC, Fonseca Lde S, et al: Epidemia de infecţii post-chirurgicale cauzate de Mycobacterium masssiliense. J Clin Microbiol 47:2149-2155, 2009.

Vugia DJ, Jang Y, Zizek C, et al: Mycobacteria in nail salon whirlpool footbaths, California. Emerg Infect Dis 11:616-618, 2005.

MICOZE ENDEMICE

JOSHUA D. NOSANCHUK, MD

Informaţii detaliate despre medicamentele antifungice şi utilizarea lor clinică sunt disponibile în Capitolul 38, Micoze oportuniste.

INTRODUCERE

Micozele restrânse geografic (sau endemice) includ histoplasmoza, coccidioidomicoza, blastomicoza, paracoccidioidomicoza, sporotricoza şi penicilioza. Dintre acestea, histoplasmoza, coccidioidomicoza, blastomicoza şi paracoccidioidomicoza au cele mai definite distribuţii geografice în America (Fig. 3 7-1). Aceştia sunt consideraţi agenţi patogeni dimorfi deoarece cresc ca miceliu în natură şi suferă morfogeneză în drojdii sau sferule la achiziţionarea de către oameni. Aceste faze pot fi reproduse în laborator prin cultivare la temperaturi scăzute (aproximativ 25°C) sau, respectiv, ridicate (37°C). Prin urmare, aceste ciuperci sunt denumite „dimorfe termic". Dobândirea se face de obicei prin

inhalarea sporilor sau a fragmentelor miceliene, deşi sporotricoza este cel mai frecvent iniţiată prin puncţia pielii. Miceliile produc spori care sunt situati în exteriorul ciupercii şi sunt uşor aerosolizaţi atunci când sunt deranjaţi; aceşti spori (de exemplu, conidii, macroconidii, microconidii sau artroconidii) sunt consideraţi a fi agenţi infecţioşi şi inhalarea acestor spori duce la boli pulmonare. Severitatea bolii clinice este legată de cantitatea de inocul, precum şi de susceptibilitatea individului. Defectele imunităţii celulare sunt asociate cu boli mai severe. Infecţiile latente se pot reactiva la persoanele ale căror răspunsuri imunitare au fost compromise, cum ar fi de steroizi, inhibarea factorului de necroză tumorală, chimioterapie sau virusul imunodeficienţei umane (HIV). Micozele restrânse din punct de vedere geografic sunt adesea trecute cu vederea ca etiologii ale bolilor infecţioase, cum ar fi pneumonia dobândită în comunitate; de exemplu, nu este neobişnuit ca aceşti pacienţi să primească mai multe antibiotice antibacteriene pentru infecţii anaerobe suspectate înainte de diagnosticarea histoplasmozei.1 Acest lucru se datorează bolii clinice care se manifestă în regiunile geografice în care ciupercile sunt mai puţin frecvente sau absente, ceea ce duce la întârzieri în recunoaştere şi tratament. Tratamentul acestor boli necesită de la câteva luni până la mai mult de un an de tratament, iar terapia pe tot parcursul vieţii poate fi necesară în cazul imunodeficienţei ireversibile.

HISTOPLASMA

ISTORIE ŞI EPIDEMIOLOGIE

Histoplasma capsulatum este o ciupercă dimorfă dobândită în principal prin expunerea respiratorie, care este responsabilă pentru aproximativ 500.000 de infecţii anual în Statele Unite, ceea ce o face cea mai răspândită cauză a bolii pulmonare fungice. Ciuperca este endemică în întreaga lume, deşi există zone cu o incidenţă mare a bolii. Văile râurilor Ohio şi Mississippi din Statele Unite sunt o regiune extrem de endemică, iar testele cutanate au arătat că până la 90% dintre adulţii din aceste regiuni au fost expuşi la ciupercă.3,4 Zonele cu endemicitate ridicată sunt prezente şi în America Latină, în special în Brazilia, Venezuela, Ecuador, Paraguay, Uruguay şi Argentina. De exemplu, prevalenţa în porţiunile de mijloc şi sud-est ale Braziliei a fost raportată la aproximativ 63% şi, respectiv, 93%.5

Cele mai recente date despre ratele bolilor semnificative clinic din Statele Unite provin dintr-o extragere a datelor din Proba Nationwide Inpatient Sample, o bază de date de coduri de diagnosticare a bolilor, pentru anul 2002.6 Această metodologie probabil subestimează incidenţa spitalizărilor pentru histoplasmoză sau alte micoze endemice din cauza dificultăţilor de diagnosticare şi a codificării incomplete. Cu toate acestea, în 2002, au fost internaţi cu histoplasmoză 3259 de adulţi (60% bărbaţi, 40% femei) şi 111 copii (42% bărbaţi, 58% femei). Majoritatea pacienţilor nu au fost cunoscute ca având o imunodeficienţă subiacentă, doar 14% dintre adulţi având un defect imunitar, în timp ce 32% dintre copii au fost consideraţi imunodeprimaţi. Ratele de mortalitate în spital au fost de 8% şi, respectiv, 5% pentru adulţi şi, respectiv, copii. Prin urmare, există aproximativ 270 de decese din cauza H. capsulatum anual în Statele Unite. Pentru comparaţie,

în 2009 (cea mai recentă statistică completă a deceselor din SUA), 529 de decese s-au datorat tuberculozei (405 din cauza tuberculozei respiratorii), 99 din cauza infecţiei meningococice, 26 din cauza salmonelozei şi 3 din cauza malariei.7

Genul Histoplasma a fost desemnat în 1906 de Samuel Darling care a descris ciuperca din plămâni, ficat, splină şi ganglionii limfatici ai unui tâmplar din Martinica care lucrează la canalul Panama.8 Darling a caracterizat incorect drojdia ovoidă intracelulară de la 1-4 pm ca protozoare, similar cu Leishmania sp. În urma identificării H. capsulatum de către Darling, au fost identificate mai multe varietăţi de Histoplasma, cu nişe geografice sau gazdă distincte. Mai recent, analiza diversităţii secvenţei a patru gene de codificare a proteinelor de H. capsulatum a arătat că diferitele soiuri de Histoplasma nu sunt distincte filogenetic şi că H. capsulatum cuprinde şapte specii filogenetice, care au radiat rapid de la un singur strămoş între 3 şi 13 milioane de ani în urmă.9

PATOGENEZĂ

H. capsulatum există fie sub formă filamentoasă, fie sub formă de drojdie, depinzând în principal de temperatură şi de condiţiile nutriţionale.10 În mediu şi la temperatura ambiantă, H. capsulatum este micelial. Acest mucegai saprofit creşte deosebit de bine în soluri îmbogăţite cu surse organice de azot, cum ar fi zonele contaminate cu excremente de păsări sau lilieci. Elementele hife au un diametru de 1,25 până la 2 pm şi produc două tipuri de spori numite conidii: macroconidii cu pereţi groşi (diametrul de 8 până la 15 pm) şi microconidii (diametrul de 2 până la 5 pm). Ambele forme de conidiale sunt produse individual la vârfurile conidioforelor înguste şi scurte care se ramifică în unghi drept cu hifele vegetative. Microconidiile sunt pretinsele particule infecţioase, prin aceea că dimensiunea lor este cea mai eficientă pentru aerosolizare şi inhalarea şi depunerea ulterioară în structurile pulmonare distale. Perturbaţiile de mediu, în special construcţia sau îndepărtarea copacilor, sunt foarte asociate cu aerosolizarea H. capsulatum. La 3 7°C sau în ţesuturile umane, forma de drojdie este morfologia predominantă. Celulele de drojdie au pereţi subţiri şi sunt ovale cu diametre de la 2 la 5 pm. Celulele se reproduc prin înmugurire polară cu o punte îngustă între celulele mamă şi cele fiice. Rareori, este posibil să se găsească atât forme de drojdie, cât şi forme miceliale în ţesuturile pulmonare11, precum şi pe dispozitivele endovasculare.12

Histoplasmoza este iniţiată prin inhalarea şi depunerea de microconidii în alveole. Acest eveniment este urmat de conversia microconidiilor în forma de drojdie,13 care începe în câteva ore până la câteva zile.14 Morfogeneza este iniţiată de schimbarea temperaturii şi disponibilitatea nutrienţilor. În special, în ciuda numelui speciei, celulele nu au o capsulă. În timpul infecţiei primare, celulele de drojdie sunt fagocitate în compartimentul endosomal al fagocitelor şi aceste celule gazdă infectate migrează apoi către ganglionii limfatici hilari şi mediastinali şi ulterior se diseminează hematogen, distribuind ciuperca în diverse ţesuturi. De fapt, studiile de autopsie au descoperit că aproximativ 70% dintre indivizii cu istoric de histoplasmoză au granuloame splenice.15 Perioada de incubaţie pentru manifestările bolii este de obicei de 8 până la 17 zile, deşi expunerea puternică poate duce la boală în cel puţin 3 zile.16

Se înţelege că controlul eficient al histoplasmozei necesită activarea imunităţii celulare în concordanţă cu răspunsurile înnăscute, deoarece absenţa imunităţii intacte duce la boală diseminată, progresivă.17 În plus, afectarea imunităţii celulare la indivizii infectaţi latent poate duce la reactivarea focarelor de infecţie controlate anterior. Deşi semnificativ mai puţin frecvente în epoca actuală a medicamentelor antiretrovirale eficiente, persoanele cu sindrom de imunodeficienţă dobândită (SIDA) prezintă un risc ridicat de reactivare a bolii (vezi capitolul 90). Histoplasmoza se reactivează şi la pacienţii care primesc terapii cu anticitokine.18 Boala de reactivare a fost, de asemenea, documentată la primitorii de transplant hepatic cu boală care provine din infecţii latente în organele transplantate,19 şi boala este asociată cu o incidenţă ridicată a pierderii grefei şi a mortalităţii.

Neutrofilele sunt considerate răspunsuri primare la H. capsulatum în plămân20; cu toate acestea, majoritatea drojdiei se găsesc în celulele dendritice imature în prima zi după infecţia pulmonară experimentală a şoarecilor. În acelaşi model murin, neutrofilele predomină timp de câteva zile după aceea. Neutrofilele umane inhibă eficient ciuperca, iar granulele azurofile sunt responsabile pentru acest efect fungistatic.21 Macrofagele rezidente şi inflamatorii conţin un număr semnificativ de celule de drojdie la 3 zile după infecţia experimentală, iar celulele de drojdie sunt în principal în macrofagele inflamatorii până la sfârşitul primei săptămâni. Deşi sistemele experimentale au arătat că celulele dendritice şi macrofagele murine nu reuşesc să controleze replicarea şi să faciliteze diseminarea, celulele şi macrofagele dendritice umane, în special macrofagele activate, pot ucide eficient celulele de drojdie de H. capsulatum.22 În plus, celulele dendritice umane pot inhiba germinarea conidală,23 care poate modifica progresia ulterioară a antigenului fungic CD8+ prin prezentarea bolii T fungice. Mai multe studii experimentale au sugerat că celulele T CD8+ sunt esenţiale în eliminarea iniţială a celulelor de drojdie de H. capsulatum, în timp ce celulele T CD4+ sunt necesare pentru supravieţuire.17 Rolul anticorpilor în histoplasmoză este controversat, deşi s-a dovedit că anticorpii monoclonali modifică patogeneza bolii. celulele sporesc semnificativ severitatea bolii.26

Printre multele elemente înnăscute implicate în creşterea imunităţii protectoare la H. capsulatum se numără mai multe citokine, inclusiv interleukina-12, factorul de necroză tumorală (TNF)-a, factorul de stimulare a coloniilor de macrofage granulocite27 şi interferon-y.17. Rolul critic al TNF este subliniat, aşa cum a fost descris mai devreme, prin asocierea inhibării acestei citokine şi a dezvoltării histoplasmozei severe. Se crede că lipsa de TNF diminuează controlul creşterii intracelulare a ciupercilor şi duce la dereglarea granuloamelor care conţin celule de drojdie de H. capsulatum şi/sau la incapacitatea de a forma noi granuloame. În cadrul imunităţii intacte, formarea granulomului poate fi cazeizantă şi imposibil de distins de cea cauzată de Mycobacterium tuberculosis. Ca şi în cazul tuberculozei, vindecarea granuloamelor poate duce şi la calcificarea leziunilor, în special în ganglionii limfatici şi în ficat şi splină.15

MANIFESTĂRI CLINICE

Severitatea histoplasmozei este strâns legată de numărul de spori inhalaţi, de virulenţa tulpinii infectante şi de starea imunologică a individului expus.28 Cea mai frecventă

prezentare este pneumonia, deşi boala poate implica practic orice ţesut şi se poate manifesta ca un sepsis diseminat fulminant care pune viaţa în pericol. Infecţia cu inocul scăzut duce la dezvoltarea bolii autolimitante la 1% dintre indivizi, în timp ce 99% au infecţie subclinică.29 În schimb, infecţia cu inocul mare duce la boală simptomatică în 50% până la 100% din expuneri.30 Prin urmare, infecţia duce de obicei la o boală respiratorie uşoară, adesea asimptomatică, dar poate progresa boala respiratorie toică, dar poate progresa în special boala vieţii sistemului. indivizi imunodeprimaţi. În contextul infecţiei cu HIV, histoplasmoza diseminată a fost considerată o boală care defineşte SIDA, deşi prevalenţa histoplasmozei la persoanele cu HIV a scăzut cu regimurile antiretrovirale disponibile în prezent.

Histoplasmoza acuta

După cum sa menţionat, cel mai frecvent rezultat după expunerea la H. capsulatum este o infecţie asimptomatică. Cu toate acestea, la 1 până la 3 săptămâni după dobândire, boala acută se poate manifesta.31 Histoplasmoza simptomatică se prezintă de obicei ca o boală asemănătoare gripei cu debut rapid de febră, frisoane, dureri de cap, mialgii, tuse neproductivă şi dureri toracice. Radiografiile toracice sunt în general nedezvăluitoare, deşi poate fi prezentă limfadenopatie mediastinală cu (Fig. 37-2A) sau fără opacităţi. Cu toate acestea, aproximativ 1 din 2000 de adulţi va dezvolta pneumonie acută progresivă32, asociată cu o expunere puternică la H. capsulatum.33 În boala acută, aproximativ 10% dintre pacienţi prezintă simptome reumatologice, cum ar fi artrita sau artralgie severă însoţită de eritem nodos. este de obicei o manifestare tardivă după rezolvarea simptomelor pulmonare. Mai puţin obişnuit, mărirea ganglionilor limfatici poate determina compresia structurilor mediastinale.36 Deşi rezoluţia este tipică, poate fi necesară decompresia chirurgicală pentru a atenua compresia esofagiană sau stentarea endovasculară poate fi necesară pentru a preveni ocluzia venei cave superioare. Fibroza mediastinală (eFig. 37-1) este o complicaţie postinfecţioasă rară care este percepută ca fiind datorată unui răspuns inflamator anormal la antigenele reziduale de H. capsulatum; această boală este mai frecventă la indivizii cu alela HLA-A2.37 Steroizii sau agenţii antifungici nu sunt utili în fibroza mediastinală şi intervenţia chirurgicală nu s-a dovedit a fi deosebit de eficientă, deşi s-a raportat că stentarea endovasculară ameliorează complicaţiile vasculare.38 Majoritatea pacienţilor cu histoplasmoză pulmonară acută se recuperează timp de câteva săptămâni, deşi pacienţii se plâng de oboseală ocazională timp de câteva luni, fără sechele. Radiografiile ulterioare pot apărea normale sau pot demonstra un singur nodul calcificat (eFig. 3 7-2) sau necalcificat sau o leziune „monedă", sau un model miliar de granuloame calcificate care nu se pot distinge de cel găsit la anumiţi pacienţi cu tuberculoză16 (Fig. 37-3). Aspectul miliar este mai frecvent în bolile asociate cu o expunere mare la inocul. Deşi este bine cunoscut faptul că leziunile monedelor pulmonare pot fi sechele ale histoplasmozei, rezecţiile chirurgicale continuă din cauza suspiciunii de neoplasm.39 Tomografia cu emisie de pozitroni poate avea o valoare limitată, deoarece pot prezenta o captare sporită în nodulii de histoplasmoză.40

Histoplasmoza diseminata

H. capsulatum se poate răspândi rapid în întreaga gazdă infectată deoarece ciuperca este transportată intracelular de către

Figura 37-2 Histoplasmoză acută. A, Radiografia frontală a toracelui la un pacient cu histoplasmoză acută evidențiază numeroși noduli bilaterali mici (puncte de săgeată) și limfadenopatie paratraheală dreaptă (săgeată). B, Fotomicrografia specimenului de biopsie de măduvă osoasă arată drojdie mică abundentă în macrofage. Nu au existat granuloame bine formate. (Pete Wright; mărire originală x450.) (A, cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

fagocitele din plămâni prin limfaticele hilare în circulația sistemică.20 Deși acest proces este controlat la majoritatea pacienților infectați, histoplasmoza devine sistemică la aproximativ 0,05% dintre indivizi după expunere.32 Histoplasmoza (eFig. 3 7-3) se diseminează cel mai frecvent la indivizii cu preexistență de imunosupresie, corticoterapie sau depresie mare de steroizi. Manifestările clinice ale histoplasmozei diseminate pot varia de la indolent la fulminant. Pacienții prezintă de obicei febră, scădere în greutate și simptome respiratorii. Pacienții au adesea hepatomegalie și/sau splenomegalie. Leziunile cutanate și ale membranelor mucoase nu sunt neobișnuite, iar pacienții ar trebui consideraţi ca având boală diseminată dacă H. capsulatum este izolat din aceste locuri. Pacienții cu boală acută prezintă adesea anemie, trombocitopenie, leucopenie și teste anormale ale funcției hepatice, precum și coagulopatii.41 Majoritatea pacienților au opacități pulmonare difuze, dar radiografiile toracice pot fi nerevelabile la aproximativ 30% dintre pacienți.42 Sistemul nervos central este implicat în 10% din cazuri până la 243% endovascular.

Figura 37-3 Granuloame pulmonare calcificate multiple datorate histoplasmozei. Radiografia toracică frontală arată numeroși mici noduli calcificați (săgeți) bilateral datorită histoplasmozei diseminate anterioare. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

boala nu este obișnuită, dar, în mod interesant, în vegetație pot fi prezente forme miceliale și de drojdie.12 Disfuncția suprarenală se poate dezvolta la aproximativ 50% dintre pacienții cu histoplasmoză diseminată și este variabil reversibilă cu tratamentul medicamentos antifungic.44 Afectarea mucocutanată este mai puțin frecventă la indivizii imunocompetenți, deoarece poate prezenta o leziune orală, mai ales a mucoasei, cu leziuni ale pielii, dar mucoase. și/sau tractul gastrointestinal. Boala progresivă acută este letală fără tratament.

Histoplasmoza pulmonară cronică

Boala respiratorie cronică se poate dezvolta la persoanele cu boli pulmonare de lungă durată, în special emfizem sau boala pulmonară obstructivă cronică, care dobândesc H. capsulatum. Boala se poate manifesta după o infecţie acută sau ca urmare a reactivării infecţiei latente anterior. Histoplasmoza cronică este caracterizată prin opacităţi pulmonare indolente, progresive, fibroză şi cavitaţie45 (Fig. 37-4). Majoritatea pacienţilor prezintă plângeri de febră, scădere în greutate, tuse din ce în ce mai severă şi dispnee, o prezentare similară clinic şi radiografic cu cea a tuberculozei cavitare.46 Fără terapie, boala progresează la aproximativ 50% dintre indivizii afectaţi.45

Transmisibilitate

În general, H. capsulatum nu este contagioasă pe calea de la persoană la persoană.47 Cu toate acestea, H. capsulatum a fost transmis la primitorii de transplant în organul transplantat.48 Boala de reactivare se poate dezvolta în timpul imunosupresiei la primitorii de transplant cu infecţie latentă cu H. capsulatum. Cu toate acestea, riscul de reactivare în timpul imunosupresiei este scăzut (<0,5%), chiar şi în grupurile cu risc ridicat, cum ar fi pacienţii cu transplant renal sau de măduvă osoasă.49 De asemenea, este de remarcat faptul că creşterea micelială a H. capsulatum este extrem de periculoasă pentru lucrătorii de laborator. Capacitatea sporilor de a se răspândi pe scară largă şi de a provoca boli a fost recent evidenţiată de un raport de boală epidemică din cauza filtrării slabe a aerului în clădirile din cadrul unui centru medical.

şcoală din Texas.50 Măsurile de precauţie de nivel 3 de biosecuritate sunt indicate la prelucrarea culturilor de mucegai H. capsulatum, a solului sau a altor materiale potenţial contaminate cu conidii. În laboratorul de diagnosticare, măsurile de precauţie de biosecuritate 2 sunt adecvate pentru forma de drojdie.

DIAGNOSTIC

„Standardul de aur” pentru diagnostic este cultura de H. capsulatum; cu toate acestea, acest proces durează cel puţin 1 săptămână şi este posibil ca creşterea să nu fie detectată timp de aproximativ 1 lună. Mai mult, H. capsulatum este cultivat din probe respiratorii la mai puţin de 50% dintre pacienţii cu histoplasmoză pulmonară acută.51 În schimb, culturile sunt pozitive la 65% până la 85% dintre pacienţii cu histoplasmoză pulmonară cronică. Aceste date sunt complicate de faptul că studiile nu au examinat critic valoarea relativă a diferitelor probe respiratorii, deşi bronhoscopia cu biopsie poate oferi cel mai eficient mecanism de testare deoarece poate permite vizualizarea rapidă a ciupercii în ţesut (vezi Fig. 3 7-2B). Observarea directă a ciupercii în secreţiile respiratorii are specificitate mare, dar sensibilitate scăzută şi poate fi dificilă deoarece ciuperca este localizată în macrofage. În boala diseminată, ciuperca este de obicei detectabilă în aspiratele de măduvă osoasă52 şi poate fi chiar identificată în sângele periferic, în special în straturile leucoase.53

În absenţa culturilor pozitive, tehnici serologice precum imunodifuzia54, fixarea complementului55, imunotestul enzimatic56 şi radioimunotestul57 au fost utilizate pentru a furniza dovezi imunologice ale infecţiei cu H. capsulatum. Aceste teste serologice pentru

detectarea fie a anticorpilor și/sau a antigenului în probele clinice (de exemplu, ser sau urină) oferă o metodă alternativă rapidă pentru diagnosticul histoplasmozei (vezi capitolul 17). Deși promițătoare, metodologiile de reacție în lanț a polimerazei sau de spectroscopie de masă pentru detectarea H. capsulatum nu sunt încă dezvoltate pentru utilizare de rutină. Testarea cutanată cu antigene H. capsulatum nu este recomandată în alte scopuri decât studiile epidemiologice.

În Statele Unite, histoplasmoza este de obicei diagnosticată prin detectarea antigenului. Antigenul polizaharidic H. capsulatum poate fi detectat prin test imunosorbent legat de enzime (ELISA) în urină a 92% dintre pacienții cu histoplasmoză diseminată, 83% cu boală acută și 88% cu histoplasmoză pulmonară cronică. sângele va crește sensibilitatea testării. Testarea lichidului de lavaj bronhoalveolar sau a lichidului cefalorahidian poate duce la diagnosticul de histoplasmoză pulmonară sau, respectiv, meningeală. Testul este util pentru urmărirea răspunsului la terapie și evaluarea recidivei bolii. Actualele ghiduri ale Societății de Boli Infecțioase din America (IDSA) recomandă urmărirea nivelurilor de antigen în timpul și după tratamentul histoplasmozei.58 Cu toate acestea, testele antigenelor existente pot detecta și antigene înrudite de la alte ciuperci endemice, indicând faptul că interpretarea lor trebuie efectuată în contextul altor informații de diagnostic.59

În prezent, testele menționate mai sus sunt costisitoare și impracticabile pentru utilizare în țările mai puțin dezvoltate din punct de vedere economic. Un element de bază al diagnosticului în multe regiuni este un test de imunodifuzie pentru detectarea benzilor de precipitină H și M care utilizează histoplasmina (HMIN) ca antigen; HMIN este un antigen bine caracterizat secretat de micelia și drojdie de H. capsulatum.60 Antigenul H este o Ș-glucozidază61 și antigenul M este o catalază.62 Anticorpii împotriva acestor antigene pot fi detectați la aproximativ 1 lună de la infecție. Banda M este detectabilă la aproximativ 75% dintre pacienți și poate persista ani de zile, în timp ce anticorpii împotriva antigenului H pot fi identificați la mai puțin de 25% dintre pacienți și sunt nedetectabili după 6 luni.63 Testele de fixare a complementului folosesc atât HMIN, cât și celulele intacte de drojdie, iar această reacție devine pozitivă la aproximativ 3 săptămâni de boală și poate persista timp de luni până la ani. boală, deși un titru de 8 la un pacient cu suspiciune mare de histoplasmoză este în concordanță cu boala. Titrurile nu sunt diagnosticate la aproximativ 30% dintre pacienții cu histoplasmoză acută și la 50% dintre pacienții cu boală diseminată. Majoritatea laboratoarelor efectuează simultan atât testele de imunodifuzie, cât și cele de fixare a complementului, pentru a crește sensibilitatea. La pacienții imunocompromiși cu histoplasmoză, anticorpii specifici pentru boală nu pot fi detectați în mod obișnuit, făcând aceste teste mai puțin sensibile în această populație.65

Au fost stabilite teste ELISA pentru detectarea anticorpilor în seruri folosind HMIN. ELISA care utilizează HMIN comparativ cu HMIN deglicozilat au sensibilități și specificități de 57% și 93% față de 92% și, respectiv, 96%.5,56 Tratamentul HMIN purificat cu metaperiodat poate îmbunătăți și mai mult utilitatea ELISA.66

TRATAMENT

Informaţii detaliate despre medicamentele antifungice şi despre caracteristicile şi utilizările acestora sunt disponibile în Capitolul 38.

Recomandări cuprinzătoare de tratament pentru histoplasmoză au fost făcute de Societatea Toracică Americană în 201167 şi IDSA în 2007.58 Majoritatea persoanelor care dobândesc H. capsulatum sunt fie asimptomatice, fie au o boală uşoară, autolimitată, asemănătoare gripei. Cu excepţia cazului în care pacientul este imunocompromis, nu este necesară administrarea urgentă de antimicotice în aceste circumstanţe.68

Histoplasmoză pulmonară acută uşoară până la moderată

Dacă un pacient a fost simptomatic de mai mult de 3 săptămâni sau dacă un pacient are o boală moderată, itraconazolul este adecvat. Itraconazolul trebuie administrat ca doză de încărcare de 200 mg de trei ori pe zi timp de 3 zile, urmată de 200 mg de două ori pe zi timp de 6 până la 12 săptămâni. Voriconazolul şi posaconazolul pot fi luate în considerare pentru utilizare la pacienţii care nu răspund la itraconazol.69-71 Ketoconazolul şi fluconazolul sunt mai puţin eficiente decât itraconazolul. Echinocandinele nu trebuie utilizate pentru tratarea H. capsulatum.72

Moderat sever până la sever Acut

Histoplasmoza pulmonară

Comparativ cu itraconazol, amfotericina lipozomală este mai eficientă în clearance-ul H. capsulatum în histoplasmoza experimentală.73 Amfotericina lipozomală este favorizată faţă de formulările convenţionale, deoxicolat, deoarece amfotericina lipozomală încapsulată are o toxicitate mai mică şi s-a demonstrat un beneficiu de supravieţuire în cazul pacienţilor cu amfotericina lipozomală A HIV comparativ cu formularea lipozomală convenţională cu HIV. histoplasmoza.74 Amfotericina lipozomală trebuie administrată în doză de 3 până la 5 mg/kg zilnic timp de 1 până la 2 săptămâni urmată de itraconazol 200 mg de trei ori pe zi timp de 3 zile şi apoi 200 mg de două ori pe zi timp de 12 săptămâni. Dacă amfotericina lipozomală nu este disponibilă, trebuie utilizată 0,7 până la 1 mg/kg amfotericină convenţională. La pacienţii cu hipoxemie sau detresă respiratorie semnificativă, corticosteroizii trebuie luaţi în considerare, în special la persoanele infectate cu HIV care primesc terapie antiretrovială şi care prezintă risc pentru sindroame de reconstituire imună.75 Metilprednisolon 0,5 până la

mg/kg poate fi administrat intravenos pentru primele 1 to

săptămâni împreună cu antifungice. Alternativ, prednisonul 40 până la 60 mg/zi poate fi administrat oral.

Histoplasmoza cavitara cronica

Itraconazolul trebuie administrat ca doză de încărcare de 200 mg de trei ori pe zi timp de 3 zile, urmată de 200 mg de două ori pe zi timp de cel puţin 1 an. Extinderea tratamentului la 18 până la 24 de luni poate reduce probabilitatea reapariţiei bolii din cauza recăderii, care

altfel se întâmplă la aproximativ 15% dintre pacienţi. Pacienţii în stare critică pot beneficia de tratamentul iniţial cu amfotericină.76

Histoplasmoza diseminata

Tratamentul trebuie iniţiat cu amfotericină lipozomală, dacă este disponibilă, timp de 1 până la 2 săptămâni, urmată de itraconazol. Tratamentul trebuie continuat cel puţin 1 an. Ocazional, boala diseminată poate fi diagnosticată la pacienţii care prezintă doar simptome uşoare până la moderate. La persoanele imunocompetente, itraconazolul poate fi luat în considerare pentru terapia iniţială.

Pacienţi imunocompromişi

Terapia cu itraconazol 200 mg o dată sau de două ori pe zi trebuie continuată la pacienţii imunodeprimaţi a căror imunosupresie nu poate fi inversată. La pacienţii cu HIV, terapia trebuie continuată pe tot parcursul vieţii, cu excepţia cazului în care numărul de CD4 poate fi restabilit la niveluri mai mari de 200/pL.76a Pacienţilor aflaţi în tratament de întreţinere cu itraconazol trebuie efectuate periodic testarea antigenului histoplasmatic.

Monitorizarea drogurilor

Datorită biodisponibilităţii variabile, nivelurile serice de itraconazol trebuie măsurate la 2 săptămâni de terapie şi apoi la fiecare

la 6 luni în timpul tratamentului.77 În mod similar, dacă voriconazolul este utilizat ca salvare, nivelurile voriconazolului trebuie monitorizate.78

Managementul Complicaţiilor

Pericardita simptomatică în timpul histoplasmozei acute este, în general, gestionată prin administrarea de medicamente nesteroidiene. Pericardiocenteza trebuie efectuată dacă este prezent compromisul hemodinamic. La pacienţii cu compromis hemodinamic sau simptome persistente în ciuda terapiei nesteroidiene, prednisonul trebuie administrat şi redus treptat timp de aproximativ 2 săptămâni. Pacienţii trataţi cu steroizi trebuie să primească tratament antifungic, cum ar fi itraconazol, timp de 6 până la 12 săptămâni. Broncolitiaza (eFig. 37-4) este o afecţiune neobişnuită în care un ganglion limfatic calcificat se erodează în căile respiratorii provocând respiraţie şuierătoare, dispnee sau hemoptizie. Dacă pacientul nu reuşeşte să expectoreze bronholitul, poate fi necesară îndepărtarea bronhoscopică79 şi, rar, dacă se dezvoltă obstrucţie severă, fistulizare sau hemoptizie masivă, este necesară intervenţia chirurgicală.80 Pacienţii cu bronholitiază nu trebuie administrat tratament antifungic în absenţa altor constatări. Limfadenita mediastinală de obicei nu necesită tratament, dar, dacă există boală severă cu complicaţii datorate compresiei, pacienţii trebuie să primească steroizi şi itraconazol. Deşi nu există un tratament medical eficient pentru mediastinita fibrozată, dacă nu este clar dacă un pacient are mediastinită fibrozată sau boală granulomatoasă mediastinală din cauza H. capsulatum, atunci itraconazolul trebuie administrat la 200 mg oral o dată sau de două ori pe zi timp de 12 săptămâni.

Sindroamele reumatologice, cum ar fi eritemul nodos, sunt, de asemenea, tratate în general cu terapie nesteroidiană. Cu toate acestea, dacă simptomele nu se remit, trebuie administrate prednison şi itraconazol. Nu este necesară nicio terapie antimicrobiană atunci când biopsia unui nodul arată incidental H. capsulatum la un individ asimptomatic, mai ales când ciuperca nu poate fi cultivată.

COCCIDIOIDOMICOZA

ISTORIE ŞI EPIDEMIOLOGIE

Coccidioidomicoza este o infecţie pulmonară primară cauzată de două specii de Coccidioides, C. posadasii şi C. immitis, care sunt endemice în Valea Centrală a Californiei, sud-vestul Statelor Unite şi America Centrală şi de Sud, unde există zone de viaţă aride până la semiaride. Asocierea Coccidioides cu boala umană a fost făcută pentru prima dată prin observarea simptomelor asociate în mod tradiţional cu „febra de la vale" la un student la medicină expus la o cultură a ciupercii într-un laborator. În Statele Unite, se estimează că aproximativ 150.000 de persoane sunt infectate anual şi că aproximativ 50.000 dintre acestea dezvoltă boală simptomatică.81 California şi Arizona urmăresc în mod activ cazurile de coccidioidomicoză şi ambele state au raportat creşteri semnificative ale ratelor de îmbolnăvire în ultimul deceniu,81 Arizona având cele mai multe cazuri. În 2009, în Arizona au fost raportate 10.233 de cazuri confirmate de laborator de coccidioidomicoză (155/100.000 populaţie). Datele din 2011 în California indică faptul că Coccidioides a provocat 5 spitalizări/100.000 de locuitori.81a Se estimează, de asemenea, că aceste ciuperci sunt responsabile pentru aproximativ 2200 de internări în spital în Statele Unite, cu o rată a mortalităţii în spital de 6% până la 8%.6

Dobândirea ciupercii este asociată cu tulburări ale solului. Se presupune că hifele cresc în solul umed şi arthroconidiile viabile există pentru perioade prelungite în perioadele secetoase. Se crede că ciuperca creşte până la o adâncime de aproximativ 8 inci. Artroconidiile sunt frecvent aerosolizate din cauza agriculturii, excavaţiilor sau construcţiilor; indivizii care participă la aceste activităţi prezintă un risc ridicat de coccidioidomicoză în regiunile endemice. În plus, soldaţii care mărşăluiesc în spatele tancurilor sau a altor vehicule prezintă un risc semnificativ de inhalare a artroconidiilor. O perspectivă deosebit de valoroasă asupra epidemiologiei coccidioidomicozei a fost obţinută în urma unui cutremur care a provocat alunecări de teren într-un lanţ muntos şi dispersarea unor nori mari de praf într-o comunitate din apropierea Californiei de Sud în 1994.82 Ca o expunere izolată, limitată în spaţiu şi timp, dispersia tranzitorie a prafului care conţinea Coccidioides a fost dezvăluită o rată de expunere clară între artrospore şi dependenţa de doze. cele mai apropiate de sursa norilor de praf şi care au petrecut cel mai mult timp în norii de praf). În plus, atunci când a fost ajustată pentru doza de expunere, boala simptomatică a fost mai frecventă la cei peste 40 de ani. Persoanele cu infecţie HIV avansată sau pacienţii trataţi cu corticosteroizi sau alte imunosupresoare prezintă un risc crescut de boală severă. Boala diseminată este, de asemenea, mai probabilă la femeile aflate în al treilea trimestru de sarcină şi poate fi mai probabilă la persoanele de origine filipineză sau africană.83

Boala nu se poate distinge între cele două specii de Coccidioides. Cele două specii au fost separate datorită unor studii filogene atente care demonstrează divergenţa dintre specia bine descrisă istoric C. immitis şi specia mai nouă numită, C. posadasii.84 Există anumite diferenţe fenotipice, cum ar fi ratele diferenţiale de creştere în condiţii de stres, dar sunt indistinguibile din punct de vedere morfologic şi testele de laborator de rutină nu separă speciile. Iniţial, C. immitis a fost definit ca fiind limitat la Valea San Joaquin din California, în timp ce C. posadasii a fost prezent difuz în regiunile endemice detaliate pentru ciupercă; date mai recente sugerează că există o suprapunere semnificativă în distribuţia celor două specii.

Coccidioidomicoza a fost descrisă pentru prima dată în 1892 de Alejandro Posadas la un soldat argentinian.85 Iniţial se credea că organismul este un protozoar din ordinul Coccidia, care a condus la numele său. Coccidioides nu a fost confirmat ca o ciupercă până în 1900.86

PATOGENEZĂ

Sporii specializaţi, artroconidiile, apar din hife şi formează lanţuri de celule. Artroconidiile sunt celule ovoide de la 2 până la 4 pm X 5 până la 6 pm, iar lanţul constă de obicei dintr-o artroconidie multinucleată intacte alternând cu o celulă degenerată. Peretele mai subţire al celulei degenerate este uşor deranjat atunci când lanţul este perturbat, cum ar fi în timpul unei furtuni de vânt, alunecări de teren sau construcţie, iar colecţiile individuale sau mici de artroconidii pot fi apoi aerosolizate şi ulterior inhalate.87 Artroconidiile suferă morfogeneză la om sau în condiţii de laborator specializate într-o structură unică a aferului. O artroconidie se transformă într-o sferulă în aproximativ 2 până la 4 zile, artroconidia dezvoltându-se mai întâi într-o celulă rotundă. Apoi, sferula se formează prin creştere succesivă şi segmentare într-o structură ovală de 20 până la 150 pm în diametru care conţine zeci până la sute de endospori de 2 până la 4 pm (Fig. 37-5F). Ruptura sferulelor mature duce la eliberarea de endospori care, în absenţa unei imunităţi eficiente a gazdei, se pot dezvolta local în sferule sau se pot disemina pe căi hematogene sau limfatice pentru a provoca boli în alte ţesuturi. În special, artroconidiile şi hifele septate pot fi identificate la unii pacienţi cu boală cronică, în special cei cu diabet, la care există tensiune scăzută a oxigenului şi necroză tisulară.

Coccidioidele cauzează boală la indivizii imunocompetenţi sau imunocompromişi, severitatea bolii fiind de obicei mai gravă la pacienţii cu imunodeficienţă.88 Răspunsurile iniţiale ale gazdei la artroconidii includ influxuri atât de macrofage, cât şi de neutrofile. Neutrofilele pot stimula artroconidiile să se transforme în sferule,89 totuşi pot împiedica morfogeneza după dezvoltarea răspunsurilor anticorpilor.90 Explozia oxidativă este eficientă împotriva artroconidiilor şi a sferulelor imature, dar nu mature. În plus, după conversia într-o sferulă, dimensiunea mare a acestei forme exclude fagocitoza acesteia de către neutrofile sau macrofage. În ţesuturi predomină inflamaţia granulomatoasă necrozantă organizată, cu limfocite T şi B prezente la marginile leziunilor.

Răspunsurile limfocitelor T sunt critice pentru protecţia împotriva coccidioidelor: răspunsurile Th1 sunt protectoare, în timp ce răspunsurile Th2 sunt mai puţin eficiente şi

pot conduce la rezultate adverse. În concordanţă cu aceasta, secreţia limfocitară de interferon-y este asociată cu rezistenţa, în timp ce interleukina-4 este asociată cu susceptibilitatea.91 Rolul altor subseturi de limfocite T-helper în imunitatea umană la Coccidioides nu este încă cunoscut. În concordanţă cu importanţa limfocitelor T CD4+, boala severă este mai frecventă la pacienţii cu infecţie HIV avansată.

Indivizii cu infecţie simptomatică anterioară sunt în general protejaţi împotriva reinfectării cu oricare dintre speciile de Coccidioides. Cu toate acestea, scăderea imunităţii, cum ar fi în infecţia cu HIV avansată, sau tratamentul cu imunosupresoare poate duce la reactivarea leziunilor latente sau la desfiinţarea protecţiei împotriva reinfectării.

MANIFESTĂRI CLINICE

Manifestările bolii pot varia de la dobândire asimptomatică până la pneumonie, boală pulmonară cavitară sau infecţie diseminată care poate implica pielea, oasele, sistemul nervos central şi organele viscerale.92 Dintre indivizii infectaţi cu Coccidioides, 60% până la 80% sunt fie asimptomatici, fie au simptome respiratorii uşoare.93 4 săptămâni după inhalarea artroconidiilor. Deşi majoritatea acestor cazuri se rezolvă fără sechele, aproximativ 5% dezvoltă boală pulmonară persistentă sau progresivă (eFig. 3 7-5). În plus, aproximativ 1% până la 5% vor avea boală diseminată, care este mai frecventă la femeile însărcinate, persoanele de origine africană şi persoanele imunodeprimate88 (vezi Fig. 37-5).

Coccidioidomicoza pulmonară (febra văii sau infecţia coccidioidală primară)

Infecţia simptomatică primară este de obicei o boală pulmonară subacută. Simptomele iniţiale seamănă cu gripa, cu febră, tuse, dispnee, oboseală, dureri de cap, mialgii şi artralgii. Pacienţii a căror boală evoluează spre pneumonie au de obicei boală segmentară sau lobară, iar limfadenopatia mediastinală şi/sau hilară este caracteristică (eFig. 3 7-6). În zonele cu endemicitate ridicată, aproximativ 15% până la 30% din cazurile de pneumonie dobândită în comunitate pot fi cauzate de Coccidioides.94 Manifestările imunologice dermatologice precum eritemul nodos sau eritemul multiform sunt asociate cu un răspuns favorabil al gazdei la ciupercă. Efuziunile pleurale complică aproximativ 5% până la 15% din cazuri, deşi prezenţa unui revărsat nu corespunde cu severitatea crescută a bolii. Lichidul pleural poate fi fie transudativ, fie exudativ, predominând limfocitele şi eozinofilele. Coccidioid

Figura 37-6 Coccidioidomicoză cavitatea periferică cu ruptură în spaţiul pleural şi empiem şi fistulă bronhopleurală. A, Radiografia toracică frontală arată un hidropneumotorax stâng mare; notaţi nivelul aerului-fluid. Pacientul a fost tratat cu toracostomie cu tub extins, terapie antifungică şi, eventual, debridare a spaţiului pleural toracoscopic video-asistată. Sferulele Coccidioides au fost recuperate din spaţiul pleural stâng. B, Un an mai târziu, CT toracic arată o cavitate periferică (săgeată) uniformă cu pereţi subţiri, caracteristică infecţiei pulmonare cu Coccidioides immitis. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

se poate dezvolta empiem, necesitând intervenţii agresive (fig. 37-6A).

Insuficienţă respiratorie acută şi sindrom de detresă respiratorie acută

Insuficienţa respiratorie acută sau sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS) datorată coccidioidomicozei este atipică şi se observă în general în cazul imunodeficienţei avansate. Cu toate acestea, expunerea masivă la artroconidii în timpul construcţiei sau săpăturilor arheologice poate duce la insuficienţă respiratorie rapid progresivă. SDRA este şi mai puţin frecventă (eFig. 37-7), dar ratele mortalităţii pentru această formă se apropie de 100%.

Coccidioidomicoza diseminată

Boala diseminată poate fi acută sau cronică. Boala poate fi multifocală sau limitată la un singur loc extrapulmonar. Prognosticul infecţiei la un singur loc extrapulmonar este de obicei mai bun decât pentru boala multifocală, cu excepţia cazului de meningită (eFig. 37-8). Boala multifocală are o rată a mortalităţii de până la 50%. Meningita este adesea progresivă şi sunt adesea necesare şunturi pentru a gestiona presiunile intracraniene crescute.

O prezentare neobişnuită este coccidioidomicoza miliară în care se dezvoltă numeroase granuloame mici în plămâni şi în alte organe. Radiografiile înfăţişează noduli de 3 până la 4 mm (eFig. 3 7-9) de-a lungul câmpurilor pulmonare, care nu se pot distinge ca aspect de tuberculoza miliară. Această prezentare este un factor de risc pentru dezvoltarea SDRA.

Nodul pulmonar (coccidioidom)

Un coccidioidom se găseşte de obicei ca un singur nodul (eFig. 37-10) în ţesutul pulmonar periferic şi poate fi dificil de distins de o leziune malignă. Pentru a minimiza procedurile invazive inutile, medicii ar trebui să ia în considerare diagnosticul de coccidioidomicoză la pacienţii cu antecedente de rezidenţă într-o zonă endemică. În acest context, revizuirea radiografiilor toracice anterioare poate fi deosebit de utilă pentru a determina probabilitatea de malignitate sau infecţie fungică vindecată.

Coccidioidomicoza cavitara

Deşi mai puţin frecvente, cavităţile groase sau cu pereţi subţiri (vezi Fig. 37-6B, eFig. 37-11B-D) se pot dezvolta în timpul rezoluţiei coccidioidomicozei. Cavităţile se formează probabil din cauza infarctului sau a necrozei lichefactive. Dacă cavităţile sunt periferice, există riscuri pentru formarea de fistulă şi/sau pneumotorax (vezi Fig. 37-6). Cavităţile mai mari pot fi rezecate pentru a preveni ruperea cavităţii. Cavităţile mai mici pot fi monitorizate radiografic (vezi eFig. 37-11B-D). Un al doilea proces de boală cavitar observat cu coccidioidomicoză este o pneumonie fibrocavitară cronică (eFig. 37-12) caracterizată prin opacităţi şi cavităţi multilobare. Această formă este mai frecventă la pacienţii cu diabet, iar febra, frisoanele, transpiraţiile nocturne şi pierderea în greutate sunt tipice.

Transmisibilitate

Transmiterea de la persoană la persoană este rară și limitată la câteva cazuri de expunere accidentală la artroconidii de la un pacient cu osteomielita coccidioidală sau transplant de organe de la un donator infectat. farfurie cu Coccidioides miceliale și coccidioidomicoză dezvoltată ulterior. Astfel, culturile de Coccidioides trebuie manipulate numai în condițiile BSL3.

DIAGNOSTIC

Standardul de aur pentru diagnostic rămâne izolarea Coccidioides din țesuturile infectate; totuși, pacienții deseori nu produc spută, iar culturile durează cel puțin o săptămână pentru a detecta creșterea și, mai frecvent, durează câteva săptămâni. Examinarea directă a sputei nu este sensibilă. Culturile sunt cel mai des folosite la pacienții spitalizați.

Cele mai frecvent utilizate teste de diagnostic depind de testele serologice pentru prezența anticorpilor la antigenele Coccidioides. Cu toate acestea, răspunsurile anticorpilor pot rămâne în urmă simptomelor clinice, în special la persoanele imunodeprimate. Prin urmare, testarea anticorpilor negativi la astfel de pacienți nu exclude infecția cu Coccidioides. Testele de imunodifuzie pentru anticorpi IgM și IgG sunt utilizate în mod obișnuit, deoarece oferă cea mai mare specificitate. Un imunotest comercial legat de enzime poate detecta anticorpi IgM și IgG la Coccidioides și este mai sensibil, dar mai puțin specific decât testul de imunodifuzie. O metodă de fixare a complementului care detectează anticorpii IgG la Coccidioides chitinase este, de asemenea, utilizată în multe laboratoare. Pot fi utilizate fie teste de imunodifuzie, fie de fixare a complementului pentru a monitoriza răspunsurile la tratament. Metodologiile moleculare nu au fost încă validate pentru Coccidioides. Informații suplimentare despre testele serologice și alte teste de diagnostic pentru coccidioidomicoză sunt disponibile în Capitolul 17.

TRATAMENT

Recomandări cuprinzătoare de tratament pentru coccidioidomicoză au fost făcute de Societatea Americană Toracică în 201167 și IDSA în 2005.81 O actualizare a recomandărilor este în curs de desfășurare de către IDSA și se estimează că va fi disponibilă până în primăvara anului 2015.

Pneumonie acută necomplicată

Boala pulmonară ușoară până la moderată la un individ cu un sistem imunitar normal nu este o indicație pentru tratament, deoarece nu există dovezi că tratamentul antifungic grăbește rezolvarea simptomelor.98 Cu toate acestea, pacienții cu HIV, femeile însărcinate sau pacienții care sunt altfel imunosuprimați ar trebui tratați. La persoanele imunocompetente se recomanda tratamentul daca simptomele persista mai mult de 8 saptamani sau daca pacientul a pierdut mai mult de 10% din greutatea corporala totala, are transpiratii nocturne mai mult de 3 saptamani sau daca boala este prezenta in mai mult de jumatate dintr-un singur plaman, este multilobara sau daca persista limfadenopatia hilara. În plus, titruri de fixare a complementului mai mari de 16 de multe ori promptează tratamentul. Dacă se inițiază terapia antifungică pentru o boală ușoară până la moderată, se

administrează în general timp de 3 până la 6 luni. Dacă boala netratată evoluează spre pneumonie fibro-cavitară cronică, se recomandă un minim de 1 an de terapie antifungică. Terapia pe termen lung cu azoli ar trebui luată în considerare pentru persoanele imunodeprimate.

Tratamentul este de obicei fie cu fluconazol oral (400 până la 800 mg/zi) sau itraconazol (200 mg de două sau trei ori pe zi); dozele mai mari sunt de obicei rezervate pentru cazuri mai complicate. Nivelurile de medicament pentru itraconazol ar trebui să fie obținute după 2 săptămâni de terapie, datorită biodisponibilității sale variabile.77 În bolile mai severe, formulările lipidice de amfotericină B (2 până la 5 mg/kg pe zi) sau amfotericină convenţională B (0,5 până la 1,5 mg/kg pe zi) pot fi preferate, dar lipsesc datele din studiile comparative randomizate. Nu există date suficiente pentru a evalua eficacitatea voriconazolului şi a posaconazolului pentru coccidioidomicoză, deşi există rapoarte de răspunsuri în cazuri altfel refractare. Echinocandinele nu sunt recomandate, din cauza rezistenţei intrinseci a Coccidioides la această clasă de medicamente. Chiar şi în absenţa tratamentului, pacienţii trebuie monitorizaţi la fiecare 3 până la 6 luni timp de 2 ani pentru a documenta rezolvarea dovezilor radiologice ale bolii şi pentru a confirma absenţa complicaţiilor pulmonare sau a altor complicaţii.

Pneumonie complicată cu sau fără diseminare

Boala difuză, în special pneumonia reticulonodulară sau opacităţile miliare, este tratată iniţial cu o formulare de amfotericină sau fluconazol în doză mare; acesta din urmă este utilizat şi după ce se obţine un răspuns iniţial la pacienţii iniţiaţi cu amfotericină. Dacă este prezentă diseminarea, mai ales dacă pacientul are meningită, tratamentul cu fluconazol este abordarea preferată. Terapia cu corticosteroizi poate fi utilă la pacienţii cu coccidioide pulmonare severe cu SDRA folosind abordări validate pentru Pneumocystis jirovecii: prednison 40 mg de două ori pe zi timp de 5 zile, apoi 40 mg pe zi şi apoi 20 mg pe zi timp de 11 zile. Pentru pneumonia complicată, recuperarea este adesea lentă, simptomele se rezolvă în câteva săptămâni. Tratamentul este de minim 1 an.

Nodul pulmonar

Dacă un nodul solitar este identificat ca fiind cauzat de Coccidioides după o biopsie, nu este necesară administrarea terapiei antifungice sau rezecţia leziunii. Dacă nodulul a fost excizat, nu este necesar nici un tratament suplimentar. Tratamentul cu un azol trebuie luat în considerare la un pacient cu un nodul dacă pacientul devine ulterior imunocompromis.

Cavitatea pulmonară

Leziunile cavitare asimptomatice trebuie urmărite clinic şi radiografic (vezi eFig. 37-11). Dacă un pacient este simptomatic sau are un titru crescut de anticorpi, trebuie luat în considerare tratamentul cu un azol timp de 3 până la 6 luni, deşi 12 până la 18 luni pot fi necesare pentru persoanele imunodeprimate. Cavităţile mai mari sunt adesea rezecate după 2 sau mai mulţi ani dacă nu s-au rezolvat. Suprainfecţia bacteriană este o complicaţie care necesită un tratament antimicrobian agresiv, iar rezecţia ulterioară a cavităţii este

prudentă. Ruptura cavității este rară, dar poate duce la piopneumotorax (vezi Fig. 37-6A și B) care necesită terapie antifungică și decorticare.

BLASTOMICOZA

ISTORIE ȘI EPIDEMIOLOGIE

Blastomyces dermatitidis, agentul cauzal al blastomicozei, este o ciupercă dimorfă endemică în America de Nord de-a lungul râurilor Mississippi, Ohio și St. Lawrence, precum și în regiunile adiacente Marilor Lacuri. De asemenea, ciuperca cauzează rareori boli sporadice în anumite părți ale Africii, deși izolatele africane studiate variază în exprimarea antigenului în raport cu izolatele nord-americane.99 B. dermatitidis este o ciupercă pe bază de sol asociată cu malurile râurilor.100 Prin urmare, factorii de risc pentru achiziționarea ciupercii includ expunerile la căi navigabile, soluri sau păduri: aproximativ 30% din zonele forestiere din Wisconsin au dovezi anterioare de silvicultură în Minnesota și în Wisconsin. infecție. Se crede că infecția cu B. dermatitidis urmează inhalarea conidiilor aerosolizate, iar manifestările clinice comune includ pneumonia, leziunile cutanate și osoase și implicarea tractului genito-urinar.

Ratele bolilor variază semnificativ în funcție de regiune, chiar și în cadrul aceluiași stat. De exemplu, un studiu din 1992 de 11 ani de blastomicoză confirmată de laborator a arătat că rata bolii în Wisconsin este de aproximativ 1,4 cazuri la 100.000, dar există regiuni în care există aproximativ 40 de cazuri la 100.000.101 Majoritatea cazurilor sunt sporadice, dar au fost raportate focare. În 2003, erau internați 771 de pacienți cu diagnostic de blastomicoză, cu o rată a mortalității de 6% la adulții internați.6

Thomas Gilchrist a descris blastomicoza în 1894102, iar blastomicoza este denumită și boala Gilchrist. Interesant este că Gilchrist a identificat greșit ciuperca ca un protozoar, dar a corectat ulterior această eroare. Descrierile timpurii au subliniat manifestările cutanate, astfel încât blastomicoza a fost considerată inițial mai degrabă o afecțiune dermatologică localizată decât o infecție sistemică.

PATOGENEZĂ

B. dermatitidis există sub formă de mucegai în mediu sau în condiții de laborator la aproximativ 25°C. Inhalarea conidiilor sau cultivarea la 37°C are ca rezultat transformarea în celule de drojdie (8 până la 12 pm în diametru), care înmuguresc cu o conexiune largă între celulele mamă și fiice (vezi Figurile 37-7B și 17-6). În țesut, pot fi observate și forme de drojdie care au un diametru de 25 până la 40 pm. După inhalare, conidiile sunt implicate de neutrofile și macrofage, care pot ucide celulele și/sau pot inhiba morfogeneza conială.103 Forma de drojdie este mai rezistentă la ucidere, în special de neutrofile104, iar drojdia inhibă direct activitatea enzimatică a oxidului nitric inductibil de macrofage prin sinteza de oxid nitric prin intermediul celulelor105. limfatice la orice țesut. În țesuturi, infiltratele neutrofile sunt observate la începutul bolii, urmate de un răspuns granulomatos caracterizat prin celule gigantice multinucleate și granuloame necazeizante. Activarea răspunsurilor eficiente mediate de celule T este necesară pentru a opri boala.106 BAD-1, un factor de virulență

esențial și adezină al B. dermatitidis, promovează boala prin suprimarea răspunsului inflamator al gazdei prin inhibarea TNF-a.107 Prin urmare, rezultatul acestei dinamici între răspunsurile gazdă și patogen dictează manifestările bolii. Există două grupuri genetice distincte de B. dermatitidis; Izolatele din grupul 1 provoacă de obicei boli limitate la plămâni, în timp ce izolatele din grupul 2 au o tendință crescută de a provoca boli diseminate.108

MANIFESTĂRI CLINICE

Infecția pulmonară cu B. dermatitidis duce la infecție asimptomatică, pneumonie acută sau cronică sau boală diseminată. Infecția este asimptomatică la aproximativ 50% dintre indivizi109,110; boala simptomatică se dezvoltă în general după o perioadă de incubație de 4 până la 8 săptămâni sau mai mult. Unele studii sugerează o sezonalitate a blastomicozei, care corespunde activităților în aer liber din regiunile endemice, ducând la infecții la sfârșitul verii până la începutul toamnei, acești indivizi prezentând ulterior boală extrapulmonară în anul următor.111 Prezentările inițiale ușoare se manifestă cu simptome asemănătoare gripei, inclusiv febră, tuse, mialgii și art.112.

Blastomicoza pulmonară acută

Diagnosticul de blastomicoză pulmonară este adesea întârziat deoarece manifestările nu sunt suficient de diferite de cele ale pneumoniei bacteriene dobândite în comunitate pentru a ridica suspiciunea diagnosticului. Pe lângă febră și tuse, poate fi prezentă hemoptizie ușoară.113 Boala se poate rezolva, dar incidența rezoluției fără diseminare ulterioară este necunoscută. Constatările radiologice pot varia foarte mult în boala acută și aceste manifestări pot fi prezente și în boala cronică. Cea mai frecventă prezentare este consolidarea focală (Fig. 37-7A) sau difuză a spațiului aerian42,114. Cu toate acestea, chiar și pacienții asimptomatici pot prezenta leziuni în masă, cavități (eFig. 3 7-13) sau noduli unici sau multipli (eFig. 37-14). Blastomicoza acută progresivă este rar, dar boala pulmonară poate evolua spre SDRA, care este asociată cu rate de mortalitate de aproximativ 78%,115 și cu mortalitate observată de obicei în decurs de 1 săptămână de la prezentarea la asistență medicală. Boala progresivă se poate manifesta ca opacități multilobare difuze, endobronșice

Figura 37-7 Blastomicoza pulmonară focală. A, CT toracic axial arată un model de consolidare lobar stâng al lobului superior. B, Micrografia arată Blastomyces dermatitidis în spută proaspătă după digestia cu hidroxid de potasiu 10%. Observați gâtul larg al ataşamentului, peretele celular dublu refractil și nucleele multiple. (Mărire originală X1000.) (A, cu amabilitatea Jeff Kanne, MD, profesor asociat, Imagistica toracică, Departamentul de Radiologie Universitatea din Wisconsin, Școala de Medicină și Sănătate Publică.)

infecție sau blastomicoză miliară. Aproximativ jumătate dintre pacienții cu boală severă sunt imunodeprimați,116 incluzând pacienții cu cancer, primitorii de transplant (eFig. 3 7-15), pacienții tratați cu antagoniști TNF sau indivizii cu infecție HIV avansată.

Blastomicoza pulmonară cronică

Similar histoplasmozei şi coccidioidomicozei, blastomicoza se poate prezenta ca o pneumonie cronică care nu se poate distinge de tuberculoză sau de bolile pulmonare maligne. Pacienţii cu blastomicoză cronică raportează frecvent că sunt bolnavi mai mult de 2 luni cu febră, scădere în greutate, transpiraţii nocturne, tuse şi dureri toracice.110,117 Cele mai frecvente constatări radiografice includ consolidări, leziuni în masă şi opacităţi fibronodulare interstiţiale.114 Cavitaţia este mai puţin frecventă, deşi pot fi prezente mici revărsări pleurale.

Boala extrapulmonară

Incidenţa raportată a bolii extrapulmonare a fost între aproximativ 20% şi 75% din cazuri, cu intervalul superior la pacienţii cu blastomicoză cronică netratată.101,110 Datorită diagnosticului mai rapid, ratele generale ale bolii diseminate sunt în prezent mai apropiate de 20% până la 25%. Cel mai frecvent loc de diseminare este pielea, observată în 40% până la 80% din cazurile de boală extrapulmonară. Prezentarea tipică este o leziune verrucoasă cu cruste cu microabces de drenaj central (Fig. 37-8); pot exista, de asemenea, leziuni nodulare, pustuloase sau ulcerative.118 Sunt de obicei prezente leziuni multiple şi pot fi implicate şi membranele mucoase. Leziunile cutanate pot suprapune leziunilor osoase care produc tracturi sinusale pe piele. B. dermatitidis infectează osul la aproximativ 5% până la 50% dintre pacienţii cu boală extrapulmonară; aproximativ 75% dintre pacienţii cu boală osoasă au afectare pulmonară activă concomitentă.119 Radiografiile osoase relevă de obicei leziuni osteolitice focale fără reactivitate periostală, dar unele leziuni pot fi foarte distructive. Al treilea cel mai frecvent loc de boală extrapulmonară este tractul genito-urinar, observat în 10% până la 30% din cazuri. Incidenţa este mai mare la bărbaţi unde boala se manifestă frecvent.

Figura 37-8 Leziunea cutanată a blastomicozei. (Fotografie oferită de Bruce Klein, MD, Departamentele de Pediatrie şi Microbiologie şi Imunologie Medicală de la Universitatea din Wisconsin.)

se manifestă ca blastomicoza de prostată, testicul sau epididim. B. dermatitidis poate afecta orice ţesut, dar cea mai formidabilă boală este cea a sistemului nervos central, întâlnită în până la 10% din blastomicozele extrapulmonare şi, în general, la pacienţii cu imunosupresie. Înainte de disponibilitatea terapiei antiretrovirale combinate, 40% dintre persoanele cu SIDA şi blastomicoză au dezvoltat boli ale sistemului nervos central cu aproximativ 40% mortalitate.120 Frecvenţa bolilor severe sau pulmonare este mai mare, iar mortalitatea este crescută la canadienii aborigeni şi la cei cu imunodeficienţe celulare şi/sau vârstă înaintată.117.

Transmisibilitate

B. dermatitidis nu este, în general, transmisibil de la persoană la persoană. Cu toate acestea, au existat cazuri rare de presupusă transmitere conjugală, precum şi de dobândire in utero. Câinii prezintă un risc ridicat de blastomicoză în zonele endemice; un vaccin care utilizează proteina BAD-1 s-a dovedit a fi protector la câini121; aceasta este o platformă candidată pentru un vaccin uman. Muşcăturile de la câini infectaţi au dus la blastomicoză cutanată la om.

DIAGNOSTIC

Standardul de aur pentru diagnosticarea blastomicozei este cultura.119 Creşterea poate fi detectată după câteva zile până la săptămâni pe mediu micologic. Cu toate acestea, culturile sunt problematice deoarece, chiar şi cu specimenele obţinute prin bronhoscopie, rata culturilor pozitive nu este mai mare de 67%. Observarea directă este cea mai rapidă metodă de diagnostic. Examinarea microscopică a probelor respiratorii tratate cu hidroxid de potasiu (KOH) poate evidenţia forme de drojdie de B. dermatitidis (vezi Fig. 3 7-7B şi 17-6) la până la 46% dintre pacienţi. Evaluarea citologică cu Papanicolaou sau alte coloraţii poate detecta B. dermatitidis la până la 71% dintre pacienţii cu boală pulmonară. Examenul histologic poate fi de asemenea util.

Recent a fost dezvoltat un ELISA comercial pentru detectarea antigenului Blastomyces, similar testului urinar Histoplasma, care are o sensibilitate raportată de aproximativ 93%, deşi nu au fost furnizate informaţii clinice despre subiecţi.122 Antigenuria poate fi detectată la pacienţii cu boală pulmonară sau extrapulmonară, iar testarea poate fi efectuată şi pe ser, plasmă, lichid cefalorahidian, lichid cefalorahidian, lichid cefalorahidian steril sau alt lichid steril. Testul este de asemenea util pentru a urmări răspunsul la tratament sau pentru a evalua recidiva. Cu toate acestea, există o reactivitate încrucişată semnificativă cu H. capsulatum şi alte ciuperci dimorfe. Un nou ELISA promiţător bazat pe proteina imunodominantă BAD-1 specifică pentru această ciupercă a fost raportat recent.122a Deşi sunt disponibile teste de anticorpi comerciale, acestea nu au utilitate clinică.

TRATAMENT

Recomandări cuprinzătoare de tratament pentru blastomicoză au fost făcute de Societatea Toracică Americană în 201167 şi IDSA în 2008.123 La un individ normal din punct de vedere imunologic, boala acută este adesea uşoară şi se rezolvă fără terapie antifungică. Cu toate acestea, ghidurile clinice sugerează că tratamentul ar trebui luat în considerare pentru orice pacient, deoarece în prezent nu este posibil să se determine probabilitatea de diseminare extrapulmonară.

Blastomicoză uşoară până la moderată

Consensul actual este că pacienţii cu blastomicoză pulmonară uşoară până la moderată trebuie să primească itraconazol (200 mg de două ori pe zi) timp de 6 luni. Concentraţiile itraconazolului trebuie verificate după 2 săptămâni de administrare şi periodic în timpul tratamentului, datorită variaţiilor ale concentraţiilor sanguine atinse.77 Terapia pentru blastomicoza pulmonară uşoară până la moderată nu este modificată dacă există

diseminare nonmeningeală, cu excepţia cazului în care boala osoasă, când terapia se prelungeşte la 1 an.

Blastomicoză moderată până la severă

Pacienţii cu blastomicoză pulmonară moderată până la ameninţătoare de viaţă, inclusiv SDRA, trebuie trataţi iniţial cu amfotericină lipozomală B (5 mg/kg/zi) sau amfotericină convenţională (0,7 până la 1 mg/kg/zi) până când este evidentă o îmbunătăţire clinică (de obicei 1 până la 2 săptămâni) şi apoi trecuţi la itracon 200 mg/zi de două ori pe zi (200 mg/zi/zi). Formulările lipozomale sunt în general preferate. Deşi există date limitate pentru a susţine utilizarea corticosteroizilor, administrarea de steroizi în cadrul unei boli extinse cu hipoxemie poate fi benefică. Dacă pacienţii au meningită, amfotericina cu sau fără fluconazol (800 mg pe zi) sau itraconazol (200 mg de două ori pe zi) este utilizată iniţial (de obicei, timp de 4 până la 6 săptămâni), urmată de 6 până la 12 luni de tratament cu un azol, mulţi experţi favorizând un minim de 12 luni. Voriconazolul poate fi luat în considerare pentru utilizarea în bolile refractare. Echinocandinele nu trebuie utilizate, din cauza rezistenţei intrinseci a Blastomyces la această clasă de medicamente. Pacienţii cu imunodeficienţă trebuie trataţi cel puţin 12 luni sau continuat pe o perioadă nedeterminată dacă imunodeficienţa este ireversibilă.

PARACOCCIDIOIDOMICOZA

EPIDEMIOLOGIE

Paracoccidioides brasiliensis, agentul cauzal al paracoccidioidomicozei, este o ciupercă dimorfă care este endemică în sudul Mexicului, America Centrală şi America de Sud. P brasiliensis este agentul cauzal major al micozei sistemice în America Latină124 şi este o cauză principală de invaliditate şi deces în rândul tinerilor adulţi muncitori rurali.125 O analiză din 2001 a estimat că aproximativ 10 milioane de oameni au fost infectaţi cu Paracoccidioides spp.126 Cu toate acestea, boala simptomatică ar fi de aşteptat să se dezvolte doar în aproximativ 1%, cu boala pulmonară cea mai frecventă2. Armadillo-urile cu nouă benzi care se înfundă în solul regiunilor endemice sunt, de asemenea, infectate cu frecvenţă înaltă, ceea ce oferă dovezi pentru un rezervor de sol al ciupercii.

Analizele filogenetice au condus recent la separarea Paracoccidioides brasiliensis şi Paracoccidioides lutzii (fost izolat P brasiliensis 01).127 Manifestările infecţiei cu aceste două specii nu se pot distinge.

PATOGENEZĂ

În mediul înconjurător sau în condiţii de laborator la mai puţin de 28°C, P brasiliensis creşte ca un miceliu care produce chlamydoconidium, conidii terminale şi artroconidii, cu artroconidia considerată a fi agentul infecţios. În ţesuturi sau la o temperatură mai mare de 37°C, predomină formele de drojdie, care de obicei sunt o celulă mamă ovoidă cu diametrul de 5 până la 30 ym care prezintă mai multe blastoconidii (formând o „roată a pilotului”) (Fig. 37-9).

În mod interesant, raporturile dintre boala clinică la bărbaţi şi femei sunt în medie de aproximativ 13: 1, dar pot fi chiar şi de 150: 1. P brasiliensis exprimă receptorii Ş-estradiol de pe membrana celulelor conidiale; legarea de aceşti receptori inhibă morfogeneza la forma de drojdie, blocând progresia bolii.128 Femeile nu sunt protejate împotriva infecţiilor, dar boala clinică este mai puţin probabilă. De asemenea, fumatul poate exacerba boala, deşi mecanismul nu este clar.

Răspunsul iniţial al gazdei la P. brasiliensis constă în principal din neutrofile urmate de recrutarea macrofagelor şi formarea granulomului. Acest proces este foarte reglat de răspunsurile celulare; Răspunsurile bazate pe Th1 sunt protectoare, în timp ce răspunsurile de tip Th2 sunt frecvente la pacienţii care nu îşi pot controla boala. Impactul imunităţii celulare este subliniat în continuare de incidenţa crescută a bolii diseminate la pacienţii cu SIDA. O analiză a deceselor la 3583 de pacienţi cu SIDA din cauza micozelor sistemice în Brazilia din 1996 până în 2006 a arătat că paracoccidioidomicoza a fost responsabilă pentru aproximativ 50% din decese.

MANIFESTĂRI CLINICE

După cum s-a menţionat, marea majoritate a infecţiilor sunt asimptomatice, iar dobândirea iniţială se crede că se întâmplă în copilărie. Există două modele de manifestare a bolii: forma acută sau subacută (numită şi tip juvenil) şi forma cronică (sau tipul adult). Tipul juvenil este observat în mai puţin de 10% din cazuri şi se dezvoltă cel mai frecvent în intervalul de vârstă de la adolescenţi prepubescenţi până la adulţii sub 30 de ani. Pacienţii sunt grav bolnavi, prezentând adesea febră, scădere în greutate şi limfadenopatie. În plus, pacienţii pot avea hepatosplenomegalie, leziuni intestinale şi boli osoase cu sau fără disfuncţie a măduvei osoase. În schimb, forma cronică implică plămânii la aproximativ 90% dintre pacienţi, probabil din cauza reactivării bolii latente. Cu toate acestea, este posibilă o nouă achiziţie a ciupercii. Boala este limitată la plămâni la aproximativ 25% dintre pacienţi, restul prezentând boală multifocală, inclusiv diseminarea către membranele mucoase, ganglionii limfatici, piele, suprarenale şi alte organe. Manifestările bolii pot imita tuberculoza, care poate, de asemenea, coinfecta aproximativ 10% dintre aceşti pacienţi.130

Constatările radiologice sunt nespecifice şi variază de la opacităţi difuze la mase (vezi Fig. 37-9) şi cavităţi (eFig. 37-16). Limfadenopatia este adesea o caracteristică proeminentă. Complicaţiile pe termen lung apar la mai mult de 50% dintre pacienţii cu boală pulmonară cronică semnificativă, cel mai adesea din cauza tulburării funcţiei respiratorii din cauza fibrozei sau a cariilor (eFig. 37-17); cor pulmonale este frecvent la aceşti pacienţi. În plus, se poate dezvolta compresia structurilor, cum ar fi traheea. Nodulii reziduali unici fără calcificare sunt obişnuiţi.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul poate fi confirmat prin detectarea anticorpilor. Antigenul major de diagnostic este o glicoproteină de 43 kd a P brasiliensis (gp43, o proteină care leagă laminina); anticorpii pot fi identificaţi în serul a aproximativ 90% dintre pacienţi.131,132 Cu toate

acestea, cultura şi microscopia sunt utilizate în general pentru diagnostic în zonele endemice. După cum sa menţionat, forma de drojdie are forme distincte care pot fi identificate în până la 90% din probele de spută, exudat sau puroi de la pacienţii cu paracoccidioidomicoză cronică (vezi Fig. 37-9D). Cultura rămâne o problemă deoarece ciuperca durează în mod obişnuit 20 până la 30 de zile pentru a creşte pe agar micologic; cultura este astfel mai puţin utilă în luarea deciziilor clinice.

TRATAMENT

Regimurile de tratament optime pentru P brasiliensis nu au fost validate oficial67,130. Cu toate acestea, la pacienţii grav bolnavi cu diseminare, terapia cu amfotericină este utilizată ca terapie iniţială. Amfotericina este fie continuată până când se obţine o doză totală de 2 g, fie până când pacientul se îmbunătăţeşte şi poate fi trecut la un medicament oral. Tratamentul cu amfotericină B în monoterapie, chiar şi atunci când se obţine o doză cumulativă de 2 g, este asociat cu recădere în 25% până la 30% din cazurile de paracoccidioidomicoză. Ketoconazolul (200 până la 400 mg pe zi) sau itraconazolul (200 până la 400 mg pe zi) sunt cei mai des utilizaţi azoli pentru paracoccidioidomicoză. Itraconazolul este preferat în prezent, deoarece utilizarea sa este asociată cu rate mai mici de recidivă decât ketoconazolul (3% până la 5% faţă de 10%) şi este mai bine tolerat de majoritatea pacienţilor. Voriconazolul şi posaconazolul pot avea, de asemenea, utilitate, deşi într-un studiu publicat, voriconazolul nu a fost nici mai bine tolerat, nici mai eficient decât itraconazolul.133 Regimurile azolice variază de la 6 luni la 18 până la 24 de luni, în funcţie de rata răspunsului clinic şi de dovezile clearance-ului fungic reflectate de testele serologice. P brasiliensis este, de asemenea, susceptibil la sulfonamide, deşi utilizarea acestor medicamente pentru tratament necesită cursuri foarte prelungite (3 până la 5 ani) şi este asociată cu rate de recădere de 20% până la 25%.

SPOROTRICHOZA

Sporotricoza se datorează în principal ciupercii dimorfe Sporothrix schenckii, care este omniprezentă la nivel global şi creşte în vegetaţia în descompunere, mușchi sphagnum, sol şi alte nişe de mediu. Marea majoritate a infecţiilor apar după inocularea cutanată a ciupercii. Există mai multe specii suplimentare de Sporothrix asociate cu bolile umane, în special S. brasiliensis, S. globosa şi S. mexicana.134 S. brasiliensis este responsabil pentru infecţiile asociate cu zgârieturile de pisică în statul Rio de Janeiro, Brazilia. Boala pulmonară este rară, dar se poate dezvolta după inhalarea conidiilor. Astfel de cazuri de boală pulmonară sunt prezente în principal la bărbaţii de vârstă mijlocie; Factorii de risc includ boala pulmonară obstructivă cronică şi alcoolismul. Din punct de vedere radiografic, sporotricoza pulmonară apare ca boală cavitară şi fibronodulară.135 Boala diseminată este rară şi este observată în principal la indivizii imunocompromişi sever, în special la persoanele cu infecţie HIV avansată.

Standardul pentru diagnosticul sporotricozei invazive este cultura, deşi Sporothrix necesită de obicei 1 până la 4 săptămâni pentru creşterea detectabilă dintr-o probă clinică. Examinarea microscopică a materialului de biopsie nu reuşeşte adesea să dezvăluie

organismul, probabil din cauza numărului mic de organisme care sunt necesare pentru a provoca boala. Celulele de drojdie ovoide au un diametru de 3 până la 5 pm şi pot fi prezente proiecţii eozinofile din drojdie, rezultând un „corp de asteroid" caracteristic. Sporotricoza pulmonară severă până la ameninţătoare de viaţă trebuie tratată iniţial cu amfotericină B (3 până la 5 mg/kg/zi de amfotericină lipidă sau 0,7 până la 1 mg/kg de amfotericină convenţională).136 Odată ce starea pacientului s-a stabilizat, de obicei în 2 săptămâni, itraconazol poate fi administrat de două ori pe zi în total de 1 mg (200 mg pe an). terapie antifungică. Chirurgia adjuvantă poate fi utilă în gestionarea bolii focale severe. Dacă boala este mai puţin severă, itraconazolul poate fi utilizat ca terapie iniţială.135 Nivelurile serice ale itraconazolului trebuie verificate după 2 săptămâni de administrare şi periodic ulterior. Tratamentul este în general de la 3 la 6 luni. Antifungicele utilizate pentru alte manifestări ale sporotricozei, cum ar fi terbinafina, soluţia saturată de iodură de potasiu sau fluconazolul, nu sunt eficiente pentru bolile pulmonare.

PENICILIOZA

Penicillium marneffei, este o ciupercă dimorfă responsabilă pentru o micoză sistemică limitată geografic la sud-estul Asiei, India şi sudul Chinei, în special la persoanele cu HIV137 (Capitolul 90). În mediu, P marneffei există ca mucegai, în timp ce în ţesuturi este sub formă de drojdie (arthroconidium), care se remarcă prin replicarea prin fisiune. Penicilioza este a treia cea mai frecventă infecţie oportunistă la persoanele cu HIV din anumite părţi ale Asiei tropicale, după tuberculoză şi criptococoză. Deşi majoritatea cazurilor sunt observate în contextul infecţiei HIV avansate, boala se dezvoltă şi la pacienţii cu imunosupresie din cauza malignităţii sau a terapiilor medicale, precum şi la pacienţii cu boală pulmonară subiacentă. Pacienţii prezintă de obicei boală diseminată caracterizată prin febră, scădere în greutate, limfadenopatie generalizată, leziuni cutanate (frecvent papule cu necroză centrală) şi hepatomegalie. Patobiologia P marneffei este comparabilă cu cea a histoplasmozei, prin aceea că P marneffei supravieţuieşte în interiorul macrofagelor şi manifestă un spectru similar de boală. Diagnosticul se realizează de obicei prin cultură şi microscopie. Cea mai simplă abordare diagnostică este prin biopsia leziunilor cutanate sau a ganglionilor limfatici şi evaluarea histologică pentru fisiunea artroconidului. P marneffei poate fi vizualizat şi în frotiurile de sânge periferic la pacienţii cu boală fulminantă. Terapia iniţială este cu amfotericină B urmată de itraconazol.138

Puncte cheie

Infecţiile pulmonare datorate ciupercilor dimorfe endemice sunt mai frecvente decât sunt considerate de obicei în diagnosticele diferenţiale de rutină.

Ori de câte ori Mycobacterium tuberculosis este într-un diagnostic diferenţial, trebuie luate în considerare şi ciupercile dimorfe endemice; într-adevăr, ciupercile dimorfe cauzează anual un număr similar de decese în Statele Unite ca tuberculoza.

Ciupercile dimorfice endemice comune în America de Nord sunt Histoplasma, Coccidioides şi Blastomyces; în America de Sud, ciuperca dimorfă endemică comună este Paracoccidioides.

Boala se poate dezvolta acut după dobândirea ciupercilor dimorfe sau poate rămâne latentă pentru perioade prelungite cu activare ulterioară în cadrul suprimării imunologice.

Manifestările bolii ciupercilor dimorfe variază de la boli uşoare, asemănătoare gripei până la procese sistemice care pun viaţa în pericol. Ciupercile endemice pot provoca boli în orice ţesut, deşi histoplasmoza implică frecvent sistemul reticuloendotelial; coccidioides implică pielea, oasele şi sistemul nervos central; iar blastomicoza implică pielea şi oasele.

Severitatea bolii este foarte asociată cu dimensiunea inoculului, precum şi cu imunitatea gazdei. Pacienţii cu defecte ale imunităţii celulare, în special ale celulelor T CD4+ (adică, infecţie HIV avansată) sau cu blocarea alfa a factorului de necroză tumorală, sunt expuşi riscului de boală mai severă.

Diagnosticul poate fi o provocare, deoarece identificarea directă are o sensibilitate slabă şi culturile pot necesita până la 4 săptămâni înainte ca creşterea să fie detectată. Diagnosticul utilizează frecvent testarea serologică pentru a detecta antigenul sau anticorpul. Identificarea bazată pe morfologia fungică în probele de ţesut poate ajuta, de asemenea, la diagnostic.

Regimurile de tratament sunt prelungite (minim câteva luni, până la toată viaţa) şi este necesară monitorizarea răspunsurilor serologice şi radiologice, precum şi a nivelurilor de medicamente antifungice.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Chapman SW, Dismukes WE, Proia LA, et al: Ghiduri de practică clinică pentru managementul blastomicozei: actualizare 2008 de către Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 46(12):1801-1812, 2008.

Chu JH, Feudtner C, Heydon K şi colab.: Spitalizări pentru micoze endemice: un studiu naţional bazat pe populaţie. Clin Infect Dis 42(6):822-825, 2006.

Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, et al: Coccidioidomycosis. Clin Infect Dis 41(9):1217-1223, 2005.

Hage CA, Knox KS, Wheat LJ: Micoze endemice: cauze ignorate ale pneumoniei dobândite în comunitate. Respir Med 106(6):769-776, 2012.

Kauffman CA, Bustamante B, Chapman SW, et al: Ghidurile de practică clinică pentru managementul sporotricozei: actualizare din 2007 de către Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 45(10):1255-1265, 2007.

Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, et al: O declarație oficială a Societății Toracice Americane: tratamentul infecțiilor fungice la pacienții adulți pulmonari și de îngrijire critică. Am J Respir Crit Care Med 183(1):96-128, 2011.

Queiroz-Telles F, Escuissato DL: Paracoccidioidomicoza pulmonară. Semin Respir Crit Care Med 32(6):764-774, 2011.

Vanittanakom N, Cooper CR Jr, Fisher MC și colab: Infecția cu Penicillium marneffei și progresele recente în aspectele epidemiologiei și biologiei moleculare. Clin Microbiol Rev 19(1):95-110, 2006.

Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, et al: Ghidurile de practică clinică pentru managementul pacienților cu histoplasmoză: actualizare din 2007 de către Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 45(7):807-825, 2007.

eFIGURE GALERIE DE IMAGINI

eFigura 37-1 Mediastinita fibrozată datorată histoplasmozei. Radiografia toracică frontală (A) la un pacient cu mediastinită fibrozantă arată anomalii liniare și reticulare în regiunea perihilară dreaptă și lobul inferior drept și un mic revărsat pleural drept. CT toracic prezentat în ferestrele țesuturilor moi (B și C) demonstrează limfadenopatie mediastinală calcificată și țesut peribronșic drept necalcificat (săgeți). Rețineți că țesutul peribronșic comprimă și îngustează structurile vasculare adiacente. Este prezent un mic revărsat pleural drept. CT toracic prezentat în ferestrele de țesut pulmonar (D) dezvăluie îngroșarea septului interlobular neted al plămânului drept (vârfuri de săgeată), care reprezintă o mare parte din anomaliile liniare aparente pe radiografia toracică. Scintigrafia cu ventilație (E) și perfuzie (F) în proiecția anterioară arată o scădere ușoară a ventilației în plămânul inferior drept (E), dar absența perfuziei în aceeași regiune pe imaginile de perfuzie (F). Perfuzia plămânului stâng este normală. Angiografia pulmonară cu cateter (G) confirmă absența perfuziei în plămânul inferior drept (zona dintre săgeți este parenchim pulmonar din lobul inferior drept fără flux sanguin pulmonar demonstrabil) din cauza compresiei arteriale, confirmând constatările observate pe CT (B și C). (Imagini prin amabilitatea Stacy M. Rissing, MD, profesor asistent de radiologie clinică și științe imagistice, Universitatea Indiana.)

eFigura 37-2 Granulom pulmonar unic calcificat datorat histoplasmozei. A, Radiografia frontală a toracelui arată un nodul circumscris lobului inferior stâng (săgeata) cu atenuare

periferică crescută în concordanţă cu calcificarea. B, CT toracic axial confirmă calcificarea atât periferică, cât şi centrală în interiorul nodulului (săgeată). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 37-4 Broncolitiază datorată histoplasmozei. CT toracic axial focalizat pe lobul inferior drept arată un bronholit cu atenuare mare (săgeată) în bronhia lobului inferior drept. (Imaginea prin amabilitatea Stacy M. Rissing, MD, profesor asistent de radiologie clinică şi ştiinţe imagistice, Universitatea Indiana.)

eFigura 37-3 Histoplasmoză diseminată la un pacient cu SIDA. A, Radiografia frontală a toracelui evidenţiază numeroşi noduli distribuiţi aleatoriu, asociaţi bilateral cu îngroşarea regiunii paratraheale drepte, în concordanţă cu mărirea ganglionilor mediastinali. B, CT toracic confirmă numeroşi noduli mici, diseminaţi aleatoriu, conform cu un model miliar, din cauza histoplasmozei. Organismul a fost recuperat din leziuni mucocutanate. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 37-5 Infecţie pulmonară progresivă cu coccidioidomicoză. A, Radiografia frontală a toracelui arată o masă perihilară dreaptă (săgeată) cu reticulare înconjurătoare. CT toracic prezentat în ferestrele pulmonare (B şi C) evidenţiază o masă a lobului superior drept adiacent fisurii majore drepte, precum şi numeroşi noduli centrilobulari înconjuraţi. Biopsia masei a dovedit infecţia cu coccidioidomicoză. S-a început terapia antifungică. Radiografia toracică de urmărire (D) arată dimensiunea crescută a zonei de consolidare asemănătoare masei perihilare drepte (săgeata), iar CT toracic (E) confirmă consolidarea în creştere în zona afectată pe CT anterior. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 37-6 Limfadenopatie datorată coccidioidomicozei. A, Radiografia toracică frontală arată limfadenopatie paratraheală dreaptă (săgeată) datorată coccidioidomicozei acute. B, CT toracic coronal neintensificat prezentat în ferestrele ţesuturilor moi confirmă limfadenopatia paratraheală dreaptă (săgeată). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 37-7 Coccidioidomicoză care provoacă sindromul de detresă respiratorie acută. A, Radiografia frontală a toracelui la o femeie însărcinată evidenţiază noduli mici difuzi, fini, bilaterali, în concordanţă cu un model miliar de infecţie. B, Radiografie frontală a toracelui, obţinută la 2 săptămâni mai târziu, când s-a dezvoltat insuficienţa respiratorie, evidenţiază consolidarea bilaterală cu bronhograme aeriene în concordanţă cu sindromul de detresă respiratorie acută. A fost plasată o traheostomie intermediară şi pneumomediastinul (zona lucidă care ocupă marginea mediastinală sus din stânga) s-a dezvoltat în timp ce pacientul

era sub ventilaţie mecanică. Pacientul a murit la 2 săptămâni de la internare. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 37-9 Infecţia pulmonară cu coccidioidomicoză miliară. A, Radiografia frontală a toracelui evidenţiază multipli noduli bilaterali, mici, diseminaţi aleatoriu, în concordanţă cu un model miliar. B, CT toracic prezentat în ferestrele pulmonare confirmă aceste constatări. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 37-10 Nodul pulmonar solitar datorat Coccidioides immitis. Imaginea CT toracică axială focalizată prezentată în ferestrele pulmonare demonstrează un nodul din lobul superior drept cu o bronhogramă aeriană. În timp ce aspectul seamănă îndeaproape cu malignitatea bronhogenă, nodulii foarte mici care înconjoară opacitatea dominantă, adesea denumiţi „noduli sateliti" (vârfuri de săgeată), sunt frecvente în cazul infecţiei granulomatoase, în special cu coccidioidomicoza.

eFigura 37-11 Coccidioidomicoza cavitara. Radiografia toracică frontală focalizată arată un nodul nespecific al lobului inferior stâng (săgeata, A); biopsia percutanată transtoracică cu ac a confirmat infecţia cu Coccidioides immitis. Radiografiile toracice în serie focalizate obţinute în anul următor (BD) arată cavitaţia progresivă (vârful săgeţii, B) în interiorul nodulului (săgeata, AD). Reţineţi că nodulul a evoluat ulterior într-un chist cu pereţi subţiri, „piei de struguri" (săgeată, D). Această evoluţie s-a întâmplat fără tratament şi pacientul a fost asimptomatic în tot acest timp. Ulterior leziunea s-a rezolvat complet. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 37-14 Blastomicoza pulmonară care se prezintă cu noduli multipli. CT toracic axial arată opacitatea lobului superior stâng, asemănător masei, cu noduli pulmonari multipli bilaterali. (Imaginea oferită de Jeff Kanne, MD, profesor asociat, Imagistica toracică, Departamentul de Radiologie, Universitatea din Wisconsin, Şcoala de Medicină şi Sănătate Publică.)

eFigura 37-15 Blastomicoză pulmonară la un pacient imunodeprimat. A, Radiografia toracică frontală la un pacient cu transplant renal imunodeprimat arată o consolidare

extinsă a lobului inferior drept şi noduli multipli, bilaterali, slab definiţi. B, CT toracic axial evidenţiază noduli numeroşi, bilaterali, slab definiţi şi consolidare peribronşică în lobul superior stâng. (Imaginea oferită de Jeff Kanne, MD, profesor asociat, Imagistica toracică, Departamentul de Radiologie, Universitatea din Wisconsin, Şcoala de Medicină şi Sănătate Publică.)

eFigura 37-16 Infecţia pulmonară cu paracoccidioidomicoză. A, Radiografia toracică frontală arată mase bilaterale slab definite. B şi C, Imaginile CT toracice axiale confirmă prezenţa nodulilor bilaterali, a maselor şi a zonelor de consolidare asemănătoare masei. Biopsia percutanată transtoracică cu ac a demonstrat ulterior infecţia cu paracoccidioidomicoză. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 37-17 Fibroza în infecţia pulmonară cronică cu paracoccidioidomicoză. CT toracic axial efectuat prin plămânii superior (A) şi inferior (B) arată consolidarea peribronşică asociată cu dilatarea bronşică şi distorsiunea arhitecturală. (Imagini prin amabilitatea Edson Marchiori, MD, profesor asociat, Radiologie. Universitatea Federală din Rio de Janeiro.)

Referinţe

Hage CA, Knox KS, Wheat LJ: Micoze endemice: cauze ignorate ale pneumoniei dobândite în comunitate. Respir Med 106(6):769-776, 2012.

Retallack DM, Woods JP: Epidemiologia moleculară, patogeneza şi genetica ciupercii dimorfe Histoplasma capsulatum. Microbes Infect 1(10):817-825, 1999.

Furcolow ML: Teste de imunitate în histoplasmoză. N Engl J Med 268:357-361, 1963.

Edwards LB, Acquaviva FA, Livesay VT şi colab.: Un atlas de sensibilitate la tuberculină, PPD-B şi histoplasmină în Statele Unite. Am Rev Respir Dis 99(Suppl 4):1-132, 1969.

Guimarães AJ, Nosanchuk JD, Zancope-Oliveira RM: Diagnostic of histoplasmosis. Brazilia J Microbiol 37:1-13, 2006.

Chu JH, Feudtner C, Heydon K şi colab.: Spitalizări pentru micoze endemice: un studiu naţional bazat pe populaţie. Clin Infect Dis 42(6): 822-825, 2006.

Kochanek K, Xu J, Murphy S şi colab.: Decese: date finale pentru 2009. Natl Vital Stat Rep 60(3):1-117, 2011.

Darling S: O infecție generală cu protozoare care produce pseudotuberculi în plămâni și necroză focală în ficat, splină și ganglioni limfatici. J Am Med Assoc 46:1283-1285, 1906.

Kasuga T, White TJ, Koenig G și colab.: Filogeografia agentului patogen fungic Histoplasma capsulatum. Mol Ecol 12(12):3383-3401,

2003.

Maresca B, Kobayashi GS: Dimorfismul în Histoplasma capsulatum: un model pentru studiul diferenţierii celulare în ciupercile patogene. Microbiol Rev 53(2):186-209, 1989.

Humphrey A: Citomicoza reticuloendotelial (histoplasmoza lui Darling). Arch Int Med. 65:902-918, 1940.

Ledtke C, Rehm SJ, Fraser TG și colab: Infecţii endovasculare cauzate de Histoplasma capsulatum: o serie de cazuri și o revizuire a literaturii. Arch Pathol Lab Med 136(6):640-645, 2012.

Medoff G, Kobayashi GS, Painter A, et al: Morfogeneza și patogenitatea Histoplasmei capsulatum. Infect Immun 55(6):1355-1358,

1987.

Allendoerfer R, Biovin GP, Deepe GS Jr: Modularea răspunsurilor imune în histoplasmoza pulmonară murină. J Infect Dis 175(4): 905-914, 1997.

Straub M, Schwarz J: Complexul primar vindecat în histoplasmoză. Am J Clin Pathol 25(7):727-741, 1955.

Goodwin RA, Loyd JE, Des Prez RM: Histoplasmois in normal hosts. Medicine (Baltimore) 60(4):231-266, 1981.

Allendorfer R, Brunner GD, Deepe GS Jr: Cerinţe complexe pentru imunitatea naştere și de memorie în histoplasmoza pulmonară. J Immunol 162(12):7389-7396, 1999.

Deepe GS Jr: Modularea infecţiei cu Histoplasma capsulatum prin inhibarea activităţii factorului de necroză tumorală-alfa. Clin Infect Dis 41 (Suppl 3): S204-S207, 2005.

Grim SA, Proia L, Miller R, et al: Un studiu multicentric al histoplasmozei și blastomicozei după transplantul de organe solide. Transplant Infect Dis 14(1):17-23, 2012.

Deepe GS Jr, Gibbons RS, Smulian AG: Histoplasma capsulatum manifestă invazia preferenţială a subpopulaţiilor fagocitare în plămânii murini. J Leukoc Biol 84(3):669-678, 2008.

Newman SL, Gootee L, Gabay JE: Fungistaza umană mediată de neutrofile împotriva Histoplasma capsulatum. Localizarea activităţii fungistatice la granulele azurofile. J Clin Invest 92(2):624-631, 1993.

Newman SL, Gootee L, Hilty J şi colab.: Macrofagele umane nu necesită acidificarea fagozomilor pentru a media activitatea fungistatică/fungicidă împotriva Histoplasma capsulatum. J Immunol 176(3):1806-1813, 2006.

Newman SL, Lemen W, Smulian AG: Celulele dendritice restricţionează transformarea conidiilor Histoplasma capsulatum în drojdii. Med Mycol 49(4):356-364, 2011.

Nosanchuk JD, Steenbergen JN, Shi L şi colab.: Anticorpii la o proteină asemănătoare histonelor de suprafaţă celulară protejează împotriva Histoplasma capsulatum. J Clin Invest 112(8):1164-1175, 2003.

Guimaraes AJ, Frases S, Gomez FJ şi colab.: Anticorpi monoclonali la proteina şocului termic 60 alterează patogeneza Histoplasma capsulatum. Infect Immun 77(4):1357-1367, 2009.

Allen HL, Deepe GS Jr: celulele B şi celulele CD4-CD8-T sunt regulatori cheie ai severităţii reactivării histoplasmozei. J Immunol 177(3):1763-1771, 2006.

Subramanian Vignesh K, Landero Figueroa JA, Porollo A şi colab.: Sechestrarea zn indusă de factorul de stimulare a coloniilor de macrofage de granulocite îmbunătăţeşte superoxidul de macrofage şi limitează supravieţuirea patogenului intracelular. Imunitatea 39(4):697-710, 2013.

Kauffman CA: Histoplasmoza: o actualizare clinică şi de laborator. Clin Microbiol Rev 20(1):115-132, 2007.

Pfaller MA, Diekema DJ: Epidemiologia micozelor invazive în America de Nord. Crit Rev Microbiol 36(1):1-53, 2010.

Grâu J: Histoplasmoză. Experienţă în timpul focarelor din Indianapolis şi revizuirea literaturii. Medicine (Baltimore) 76(5):339-354, 1997.

Hage CA, Wheat LJ, Loyd J, et al: Pulmonary histoplasmosis. Semin Respir Crit Care Med 29(2):151-165, 2008.

Sathapatayavongs B, Batteiger BE, Wheat J şi colab: Caracteristici clinice şi de laborator ale histoplasmozei diseminate în timpul a două focare urbane mari. Medicine (Baltimore) 62(5):263-270, 1983.

Kataria YP, Campbell PB, Burlingham BT: Histoplasmoza pulmonară acută care se prezintă ca sindrom de detresă respiratorie a adultului: efectul terapiei asupra caracteristicilor clinice şi de laborator. South Med J 74(5):534-537, 542, 1981.

Rosenthal J, Brandt KD, Wheat LJ şi colab: Manifestări reumatologice ale histoplasmozei în epidemia recentă din Indianapolis. Arthritis Rheum 26(9):1065-1070, 1983.

Wheat LJ, Stein L, Corya BC, et al: Pericardita ca manifestare a histoplasmozei în timpul a două focare urbane mari. Medicine (Baltimore) 62(2):110-119, 1983.

Loyd JE, Tillman BF, Atkinson JB şi colab: Fibroza mediastinală care complică histoplasmoza. Medicine (Baltimore) 67(5):295-310,

1988.

Peebles RS, Carpenter CT, Dupont WD şi colab: Fibroza mediastinală este asociată cu antigenul leucocitar uman-A2. Cufăr 117(2):482- 485, 2000.

Doyle TP, Loyd JE, Robbins IM: Stentarea arterei pulmonare şi venoase percutanate: un tratament nou pentru fibroza mediastinală. Am J Respir Crit Care Med 164(4):657-660, 2001.

Galetta D, Pelosi G, Nebuloni M, et al: Diagnosticul provocator al unui nodul pulmonar solitar neobișnuit. Thorac Cardiovasc Surg 55(2):123-125, 2007.

Croft DR, Trapp J, Kernstine K şi colab.: Imagistica FDG-PET şi diagnosticul cancerului pulmonar cu celule non-mici într-o regiune cu prevalenţă ridicată a histoplasmozei. Lung Cancer 36(3):297-301, 2002.

Wheat LJ, Kauffman CA: Histoplasmoza. Infect Dis Clin N Am 17(1):1-19, 2003.

McAdams HP, Rosado-de-Christenson ML, Lesar M, et al: Micoze toracice de la ciuperci endemice: corelaţie radiologic-patologică. Radiographics 15(2):255-270, 1995.

Wheat LJ, Batteiger BE, Sathapatayavongs B: Infecţii cu Histoplasma capsulatum ale sistemului nervos central. O revizuire clinică. Medicine (Baltimore) 69(4):244-260, 1990.

Paolo WF Jr, Nosanchuk JD: Infecţii suprarenale. Int J Infect Dis 10(5):343-353, 2006.

Wheat LJ, Wass J, Norton J, et al: Histoplasmoza cavitar care apare în timpul a două focare urbane mari. Analiza caracteristicilor clinice, epidemiologice, radiografice şi de laborator. Medicine (Baltimore) 63(4):201-209, 1984.

Goodwin RA, Des Prez RM: Localizarea apicală a tuberculozei pulmonare, histoplasmozei pulmonare cronice şi fibrozei masive progresive a plămânului. Cufăr 83(5):801-805, 1983.

Lenhart S, Schafer M, Singal M, et al: Histoplasmoza: protecţia lucrătorilor la risc, Atlanta, Georgia, 2004, Centers for Disease Control and Prevention.

Limaye AP, Connolly PA, Sagar M şi colab: Transmission of Histoplasma capsulatum by transplant organ. N Engl J Med 343(16):1163-1166, 2000.

Vail GM, Young RS, Wheat LJ şi colab.: Incidenţa histoplasmozei după transplant alogen de măduvă osoasă sau transplant de organ solid într-o zonă hiperendemică. Transpl Infect Dis 4(3):148-151, 2002.

Luby JP, Southern PM Jr, Haley CE şi colab.: Expunerea recurentă la Histoplasma capsulatum în clădirile moderne cu aer condiţionat. Clin Infect Dis 41(2):170-176, 2005.

Hage CA, Ribes JA, Wengenack NL, et al: O evaluare multicentrică a testelor pentru diagnosticul histoplasmozei. Clin Infect Dis 53(5):448-454, 2011.

Davies SF, McKenna RW, Sarosi GA: Biopsie trepană a măduvei osoase în histoplasmoza diseminată. Am J Med 67(4):617-622, 1979.

Kurtin PJ, McKinsey DS, Gupta MR şi colab.: Histoplasmoza la pacienţii cu sindrom de imunodeficienţă dobândită. Manifestări hematologice şi ale măduvei osoase. Am J Clin Pathol 93(3):367-372, 1990.

Johnson JE, Jeffery B, Huppert M: Evaluarea a cinci truse de imunodifuzie disponibile comercial pentru detectarea anticorpilor Coccidioides immitis şi Histoplasma capsulatum. J Clin Microbiol 20(3):530-532, 1984.

Kaufman L, Huppert M, Fava-Neto C, et al: Manual of standardized serodiagnostic procedures for systemic mycosis. Partea a II-a: testul de fixare a complementului. Washington, DC, 1972, Organizaţia Panamericana de Sănătate.

Guimarães AJ, Pizzini CV, De Matos Guedes HL, et al: ELISA for early diagnostic of histoplasmosis. J Med Microbiol 53(Pt 6):509-514,

2004.

Wheat LJ, Garringer T, Brizendine E şi colab.: Diagnostic al histoplasmozei prin detectarea antigenului bazat pe experienţa la laboratorul de referinţă pentru histoplasmoză. Diagn Microbiol Infect Dis 43(1):29-3 7, 2002.

Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, et al: Ghidurile de practică clinică pentru managementul pacienţilor cu histoplasmoză: actualizare din 2007 de către Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 45(7):807-825, 2007.

Assi M, Lakkis IE, Wheat LJ: reactivitate încrucişată în imunotestul enzimatic al antigenului Histoplasma cauzat de sporotricoză. Clin Vaccine Immunol 18(10):1781-1782, 2011.

Zancope-Oliveira RM, Bragg SL, Hurst SF şi colab.: Evaluarea cromatografiei cu schimb de cationi pentru izolarea glicoproteinei M din histoplasmină. J Med Vet Mycol 31(1):29-41, 1993.

Fisher KL, Woods JP: Determinarea funcţiei enzimatice de beta-glucozidază a antigenului Histoplasma capsulatum H folosind un sistem de expresie nativ. Gene 247(1-2):191-197, 2000.

Guimaraes AJ, Hamilton AJ, de MGHL şi colab.: Funcţia biologică şi maparea moleculară a antigenului M în faza de drojdie a Histoplasma capsulatum. PLoS ONE 3(10):e3449, 2008.

Williams B, Fojtasek M, Connolly-Stringfield P, şi colab.: Diagnostic of histoplasmosis by antigen detection during an outbreak in Indianapolis, Ind. Arch Pathol Lab Med 118(12):1205-1208, 1994.

Wheat J, French ML, Kohler RB, et al: Testele de laborator de diagnostic pentru histoplasmoză: analiza experienţei într-un focar urban mare. Ann Intern Med 97(5):680-685, 1982.

Bradsher RW: Histoplasmoză şi blastomicoză. Clin Infect Dis 22(Suppl 2):S102-S111, 1996.

Guimaraes AJ, Pizzini CV, De Abreu Almeida M, et al: Evaluation of an enzyme-linked immunosorbent assay using purificated, deglycosylated histoplasmin for different clinical manifestations of histoplasmosis. Microbiol Res 2(1):17, 2010.

Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, et al: O declaraţie oficială a Societăţii Toracice Americane: tratamentul infecţiilor fungice la pacienţii adulţi pulmonari şi de îngrijire critică. Am J Respir Crit Care Med 183(1):96- 128, 2011.

Wheat J, Sarosi G, McKinsey D şi colab.: Ghid de practică pentru managementul pacienţilor cu histoplasmoză. Societatea de Boli Infecţioase din America. Clin Infect Dis 30(4):688-695, 2000.

Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ şi colab.: Tratamentul cu voriconazol pentru infecţii fungice mai puţin frecvente, emergente sau refractare. Clin Infect Dis 36(9):1122-1131, 2003.

Restrepo A, Tobon A, Clark B şi colab: Tratamentul de salvare al histoplasmozei cu posaconazol. J Infect 54(4):319-327, 2007.

Wheat LJ, Connolly P Smedema M, et al: Activitatea triazolilor mai noi împotriva Histoplasma capsulatum de la pacienţii cu SIDA care nu au administrat fluconazol. J Antimicrob Chemother 57(6):1235-1239, 2006.

Hage CA, Connolly P, Horan D şi colab.: Investigarea eficacităţii micafunginei în tratamentul histoplasmozei folosind două tulpini nord-americane de Histoplasma capsulatum. Antimicrob Agents Chemother 55(9):4447-4450, 2011.

Wheat LJ, Cloud G, Johnson PC şi colab.: Eliminarea sarcinii fungice în timpul tratamentului histoplasmozei diseminate cu amfotericină B lipozomală versus itraconazol. Antimicrob Agents Chemother 45(8):2354-2357, 2001.

Johnson PC, Wheat LJ, Cloud GA şi colab: Siguranţa şi eficacitatea amfotericinei B lipozomale în comparaţie cu amfotericinei B convenţionale pentru terapia de inducţie a histoplasmozei la pacienţii cu SIDA. Ann Intern Med 137(2):105-109, 2002.

Breton G, Adle-Biassette H, Therby A şi colab.: Sindromul inflamator de reconstituire imună la pacienţii infectaţi cu HIV cu histoplasmoză diseminată. SIDA 20(1):119-121, 2006.

Parker JD, Sarosi GA, Doto IL şi colab.: Tratamentul histoplasmozei pulmonare cronice. N Engl J Med 283(5):225-229, 1970.

76a. Myint T, Anderson AM, Sanchez A şi colab.: Histoplasmoza la pacienţii cu virusul imunodeficienţei umane/sindromul imunodeficienţei dobândite (HIV/SIDA): studiu

multicentric al rezultatelor şi factorilor asociaţi cu recădere. Medicine (Baltimore) 93:11-18, 2014.

Andes D, Pascual A, Marchetti O: Monitorizarea medicamentelor terapeutice antifungice: indicaţii stabilite şi emergente. Antimicrob Agents Che- mother 53(1):24-34, 2009.

Freifeld A, Arnold S, Ooi W, et al: Relaţia dintre nivelul sângelui şi susceptibilitatea în tratamentul cu voriconazol al histoplasmozei. Antimicrob Agents Chemother 51(7):2656-2657, 2007.

Olson EJ, Utz JP, Prakash UB: Bronhoscopie terapeutică în bronholitiază. Am J Respir Crit Care Med 160(3):766-770, 1999.

Menivale F, Deslee G, Vallerand H, et al: Managementul terapeutic al bronholitiazelor. Ann Thorac Surg 79(5):1774-1776, 2005.

Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, et al: Coccidioidomycosis. Clin Infect Dis 41(9):1217-1223, 2005.

81a. Sondermeyer G, Lee L, Gilliss D, et al: Coccidioidomycosis-associated hospitalizations, California, SUA, 2000-2011. Emerg Infect Dis 19:1590-1597, 2013.

Schneider E, Hajjeh RA, Spiegel RA şi colab.: Un focar de coccidioidomicoză în urma cutremurului din Northridge, California. J Am Med Assoc 277(11):904-908, 1997.

Rosenstein NE, Emery KW, Werner SB şi colab.: Factori de risc pentru coccidioidomicoza pulmonară severă şi diseminată: comitatul Kern, California, 1995-1996. Clin Infect Dis 32:708-715, 2001.

Fisher M, Koenig G, White T şi colab: Molecular and phenotypic description of Coccidioides posadasii sp. nov., recunoscut anterior ca fiind poluarea non-California a Coccidioides immitis. Mycologia 94:73-84, 2002.

Posadas A: Un nou caz de micosis fungoidea cu psorospermias. Ann Circ Med Argent 15:585-597, 1892.

Ophuls W, Moffitt H: Un nou mucegai patogen (descris anterior ca un protozoar: Coccidioides immitis pyogenes): raport preliminar. Phila Med J 5:1471-1472, 1900.

Ajello L: Coccidioidomicoză şi histoplasmoză. O revizuire a epidemiologiei şi distribuţiei lor geografice. Mycopathol Mycol Appl 45(3):221-230, 1971.

Borchers AT, Gershwin ME: Răspunsul imun în coccidioidomicoză. Autoimmun Rev 10(2):94-102, 2010.

Baker O, Braude A: Un studiu al stimulilor care conduc la producerea de sferule în coccidioidomycois. J Lab Clin Med 47:169-181, 1956.

Galgiani JN, Yam P Petz LD, et al: Activarea complementului de către Coccidioides immitis: studii in vitro şi clinice. Infect Immun 28(3):944-949, 1980.

Magee DM, Cox RA: Rolurile interferonului gamma şi interleukinei-4 în rezistența determinată genetic la Coccidioides immitis. Infect Immun 63(9):3514-3519, 1995.

Chiller TM, Galgiani JN, Stevens DA: Coccidioidomicoza. Infect Dis Clin North Am 17(1):41-57, viii, 2003.

Saubolle MA, McKellar PP, Sussland D: Aspecte epidemiologice, clinice şi de diagnostic ale coccidioidomicozei. J Clin Microbiol 45(1):26-30, 2007.

Hector RF, Rutherford GW, Tsang CA, et al: Impactul asupra sănătăţii publice al coccidioidomicozei în Arizona şi California. Int J Environ Res Public Health 8(4):1150-1173, 2011.

Blodget E, Geiseler PJ, Larsen RA şi colab: Coccidioides immitis fungemia derivată de donator la receptorii de transplant de organe solide. Transpl Infect Dis 14(3):305-310, 2012.

Dierberg KL, Marr KA, Subramanian A şi colab.: Transmiterea coccidioidomicozei prin transplant de organe derivate de la donator. Transpl Infect Dis 14(3):300-304, 2012.

Stevens DA, Clemons KV, Levine HB şi colab.: Opinia experţilor: ce să faci când există expunere la Coccidioides într-un laborator. Clin Infect Dis 49(6):919-923, 2009.

Thompson GR al 3-lea: Coccidioidomicoza pulmonară. Semin Respir Crit Care Med 32(6):754-763, 2011.

Klein BS, Aizenstein BD, Hogan LH: tulpini africane de Blastomyces dermatitidis care nu exprimă adezină de suprafață WI-1. Infect Immun 65(4):1505-1509, 1997.

Klein BS, Vergeront JM, Weeks RJ şi colab.: Izolarea Blastomyces dermatitidis în sol asociată cu un focar mare de blastomicoză în Wisconsin. N Engl J Med 314(9):529-534, 1986.

Baumgardner DJ, Buggy BP, Mattson BJ şi colab.: Epidemiologia blastomicozei într-o regiune cu endemicitate ridicată din centrul nordului Wisconsin. Clin Infect Dis 15(4):629-635, 1992.

Gilchrist T: Dermatită cu protozoare. J Cutan Gen Dis 12:496-499, 1894.

Sugar AM, Picard M, Wagner R şi colab.: Interacţiuni între macrofagele bronhoalveolare umane şi Blastomyces dermatitidis conidia: demonstrarea efectelor fungicide şi fungistatice. J Infect Dis 171(6):1559-1562, 1995.

Klein BS: Imunologia blastomicozei. În Al-Doory Y, DiSalvo A, editori: Blastomycosis, New York, NY, 1992, Plenum Publishing Corporation.

Rocco NM, Carmen JC, Klein BS: Celulele de drojdie Blastomyces dermatitidis inhibă producţia de oxid nitric de către sintetaza de oxid nitric inductibil de macrofage alveolare. Infect Immun 79(6):2385-2395, 2011.

Klein BS, Bradsher RW, Vergeront JM şi colab.: Dezvoltarea imunităţii celulare specifice pe termen lung după infecţia acută cu Blastomyces dermatitidis: evaluări în urma unui focar mare de sursă punctuală în Wisconsin. J Infect Dis 161(1):97-101, 1990.

Finkel-Jimenez B, Wuthrich M, Klein BS: BAD1, un factor de virulenţă esenţial al Blastomyces dermatitidis, suprimă producţia de TNF-alfa gazdă prin mecanisme dependente şi independente de TGF-beta. J Immunol 168(11):5746-5755, 2002.

Meece JK, Anderson JL, Gruszka S şi colab.: Variaţia fenotipului clinic al infecţiei umane între grupurile genetice de Blastomyces dermatitidis. J Infect Dis 207(5):814-822, 2013.

Vaaler AK, Bradsher RW, Davies SF: Dovezi ale blastomicozei subclinice la lucrătorii forestieri din nordul Minnesota şi nordul Wisconsin. Am J Med 89(4):470-476, 1990.

Chapman SW, Lin AC, Hendricks KA şi colab: Blastomicoza endemică în Mississippi: studii epidemiologice şi clinice. Semin Respir Infect 12(3):219-228, 1997.

Bruce Light R, Kralt D, Embil JM şi colab: Variaţii sezoniere în prezentarea clinică a blastomicozei pulmonare şi extrapulmonare. Med Mycol 46(8):835-841, 2008.

Sarosi GA, Hammerman KJ, Tosh FE şi colab: Caracteristicile clinice ale blastomicozei pulmonare acute. NEngl J Med 290(10):540-543, 1974.

Frye MD, Seifer FD: Un focar de blastomicoză în estul Tennessee. Mycopathologia 116(1):15-21, 1991.

Patel RG, Patel B, Petrini MF şi colab: Prezentare clinică, constatări radiografice şi metode de diagnostic ale blastomicozei pulmonare: o revizuire a 100 de cazuri consecutive. South Med J 92(3):289-295, 1999.

Lemos LB, Baliga M, Guo M: Sindromul de detresă respiratorie acută şi blastomicoza: prezentarea a nouă cazuri şi trecerea în revistă a literaturii. Ann Diagn Pathol 5(1):1-9, 2001.

Meyer KC, McManus EJ, Maki DG: Blastomicoza pulmonară copleşitoare asociată cu sindromul de detresă respiratorie a adultului. N Engl J Med 329(17):1231-1236, 1993.

Kralt D, Light B, Cheang M şi colab: Caracteristici clinice şi rezultate la pacienţii cu blastomicoză pulmonară. Mycopathologia 167(3):115-124, 2009.

Body BA: Manifestări cutanate ale micozelor sistemice. Dermatol Clin 14(1):125-135, 1996.

Saccente M, Woods GL: Actualizare clinică şi de laborator privind blastomicoza. Clin Microbiol Rev 23(2):367-381, 2010.

Pappas PG, Pottage JC, Powderly WG şi colab: Blastomicoza la pacienţii cu sindromul imunodeficienţei dobândite. Ann Intern Med 116(10):847-853, 1992.

Wuthrich M, Krajaejun T, Shearn-Bochsler V, şi colab.: Siguranţa, tolerabilitatea şi imunogenitatea unui vaccin recombinant, modificat genetic, atenuat viu împotriva blastomicozei canine. Clin Vaccine Immunol 18(5):783-789, 2011.

Durkin M, Witt J, Lemonte A şi colab: Test antigen cu potenţial de a ajuta la diagnosticarea blastomicozei. J Clin Microbiol 42(10):4873-4875, 2004.

122a. Richer SM, Smedema ML, Durkin MM şi colab.: Dezvoltarea unui imunotest imunologic cu anticorpi de blastomicoză foarte sensibil şi specific folosind proteina de suprafaţă BAD-1 de Blastomyces dermatitidis. Clin Vaccine Immunol 21:143-146, 2014.

Chapman SW, Dismukes WE, Proia LA, et al: Ghiduri de practică clinică pentru managementul blastomicozei: actualizare 2008 de către Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 46(12):1801-1812, 2008.

San-Blas G, Nino-Vega G, Iturriaga T: Paracoccidioides brasiliensis şi paracoccidioidomycosis: abordări moleculare ale morfogenezei, diagnostic, epidemiologie, taxonomie şi genetică. Med Mycol 40(3):225-242, 2002.

Coutinho ZF, Silva D, Lazera M, et al: Paracoccidioidomycosis mortality in Brazil (1980-1995). Cad Saude Publica. 18(5):1441-1454, 2002.

Restrepo A, McEwen JG, Castaneda E: Habitatul Paracoccidioides brasiliensis: cât de departe de a rezolva ghicitoarea? Med Mycol 39(3):233-241, 2001.

Rappleye CA, Goldman WE: Definirea genelor de virulenţă în ciupercile dimorfice. Annu Rev Microbiol 60:281-303, 2006.

Restrepo A, Salazar ME, Cano LE, et al: Estrogenii inhibă transformarea miceliului în drojdie în ciuperca Paracoccidioides brasiliensis: implicaţii pentru rezistenţa femelelor la paracoccidioidomicoză. Infect Immun 46(2):346-353, 1984.

Prado M, Silva MB, Laurenti R, et al: Mortalitatea datorată micozelor sistemice ca cauză primară de deces sau în asociere cu SIDA în Brazilia: o revizuire din 1996 până în 2006. Mem Inst Oswaldo Cruz 104(3): 513-521, 2009.

Queiroz-Telles F, Escuissato DL: Paracoccidioidomicoza pulmonară. Semin Respir Crit Care Med 32(6):764-774, 2011.

Puccia R, Travassos LR: 43-kilodalton glicoproteină din Paracoccidioides brasiliensis: reacţii imunochimice cu ser de la pacienţi cu paracoccidioidomicoză, histoplasmoză sau boala lui Jorge Lobo. J Clin Microbiol 29(8):1610-1615, 1991.

Travassos LR, Puccia R, Cisalpino P şi colab.: Biochimia şi biologia moleculară a principalului antigen de diagnostic al Paracoccidioides brasiliensis. Arch Med Res 26(3):297-304, 1995.

Queiroz-Telles F, Goldani LZ, Schlamm HT şi colab.: Un studiu pilot comparativ deschis al voriconazolului oral şi itraconazolului pentru tratamentul pe termen lung al paracoccidioidomicozei. Clin Infect Dis 45(11):1462-1469, 2007.

Marimon R, Cano J, Gene J şi colab: Sporothrix brasiliensis, S. globosa şi S. mexicana, trei noi specii de Sporothrix de interes clinic. J Clin Microbiol 45(10):3198-3206, 2007.

Pluss JL, Opal SM: sporotricoza pulmonară: revizuirea tratamentului şi a rezultatului. Medicine (Baltimore) 65(3):143-153, 1986.

Kauffman CA, Bustamante B, Chapman SW, et al: Ghidurile de practică clinică pentru managementul sporotricozei: actualizare din 2007 de către Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 45(10):1255-1265, 2007.

Vanittanakom N, Cooper CR Jr, Fisher MC şi colab: Infecţia cu Penicillium marneffei şi progresele recente în aspectele epidemiologiei şi biologiei moleculare. Clin Microbiol Rev 19(1):95-110, 2006.

Supparatpinyo K, Perriens J, Nelson KE şi colab.: Un studiu controlat al itraconazolului pentru a preveni recidiva infecţiei cu Penicillium marneffei la pacienţii infectaţi cu virusul imunodeficienţei umane. N Engl J Med 339(24):1739-1743, 1998.

MICOZE OPORTUNISTE

JENNIFER L. HORAN-SAULLO, MD, PharmD • BARBARA D. ALEXANDER, MD, MHS

INTRODUCERE

Epidemiologia micozelor oportuniste evoluează. În anumite populaţii, frecvenţa micozelor oportuniste este în creştere din cauza utilizării terapiilor de modulare imuno, a unei frecvenţe mai mari a procedurilor şi dispozitivelor invazive şi a schimbărilor climatice şi a mediului regional. La alte populaţii, frecvenţa micozelor oportuniste este în scădere, datorită profilaxiei antifungice la pacienţii cu risc ridicat şi reconstituirii imunităţii cu terapie antiretrovială pentru infecţia cu virusul imunodeficienţei umane (HIV). Conştientizarea clinică sporită a infecţiilor fungice şi disponibilitatea unor diagnostice

îmbunătăţite contribuie la recunoaşterea sporită a acestora, iar disponibilitatea unor medicamente antifungice mai noi oferă opţiuni terapeutice mai largi.

Ciupercile sunt microorganisme eucariote care cresc ca drojdii sau mucegaiuri. Ciupercile endemice precum Blastomyces dermatitidis şi Histoplasma capsulatum, analizate în capitolul precedent, sunt considerate ciuperci dimorfe, crescând ca mucegaiuri la temperatura camerei şi sub formă de drojdie sau drojdie la temperatura corpului. Drojdiile sunt ciuperci unicelulare şi există ca celule unice rotunjite sau alungite şi se reproduc în principal prin înmugurire. Principalele drojdii oportuniste analizate aici sunt Candida şi Cryptococcus. În schimb, mucegaiurile sunt ciuperci filamentoase multicelulare compuse din hife care cresc prin ramificare cu extensie la vârfurile hifelor. Mucegaiurile oportuniste relevante din punct de vedere clinic sunt adesea clasificate pe baza hifelor lor. Hifele septate conţin pereţi transversali care împart hifele în compartimente, în timp ce hifele septate sau puţin septate fie lipsesc, fie prezintă rar aceşti pereţi transversali, respectiv. Această distincţie poate fi utilizată în identificarea mucegaiurilor în probele respiratorii şi histopatologiei tisulare. Hifele aseptate (sau puţin septate) sunt observate în mucormicoză, cauzate de mucegaiuri precum Mucor şi Rhizopus (denumite istoric Zygomycetes). Mucegaiurile oportuniste care produc hife septate sunt subdivizate în continuare ca mucegaiuri hialine sau dematiacee. Mucegaiurile hialine produc hife incolore sau uşor pigmentate în ţesuturi, iar infecţiile sunt denumite hialohifomicoză. Mucegaiurile dematiacee sau negre sunt mucegaiuri septate care conţin melanină în pereţii lor celulari, rezultând o pigmentare brună, care poate fi observată în probele histopatologice şi la examenul microscopic direct. Infecţiile cu mucegaiurile dematiacee sunt denumite feohifomicoze.

Acest capitol discută cele mai frecvente micoze oportuniste ale tractului respirator şi epidemiologia, caracteristicile clinice, diagnosticul şi tratamentul acestora. Capitolul începe cu discuţii despre agenţii antifungici disponibili în prezent.

TERAPIA ANTIFUNGICĂ

Iniţierea rapidă a terapiei antifungice este esenţială în gestionarea infecţiilor fungice invazive (IFI). Clasele primare de agenţi antifungici vizează fie membrana plasmatică, fie peretele celular. Amfotericina B (AmB) a fost anterior agentul antifungic primar pentru IFI; cu toate acestea, antifungicele mai noi, inclusiv azolii cu spectru extins şi echinocandinele, au lărgit opţiunile terapeutice, iar formulările lipidice ale AmB au o toxicitate mai mică. În plus, terapia combinată ar trebui luată în considerare în anumite IFI. Următoarea secţiune este o prezentare generală a agenţilor antifungici majori. Tabelele 38-1 şi 38-2 rezumă detaliile agenţilor disponibili, inclusiv spectrul lor de activitate, toxicităţile primare, interacţiunile, recomandările pentru monitorizarea medicamentelor terapeutice şi indicaţiile aprobate de Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente (FDA).

POLIENE

Polienele au fost primele antifungice în utilizare clinică şi includ nistatina şi AmB. AmB se leagă de ergosterol, o componentă esenţială a membranei celulare fungice. Legarea AmB creşte permeabilitatea membranei şi provoacă moartea celulelor fungice.1 AmB induce, de asemenea, citokine proinflamatorii prin activarea receptorului Toll-like 2, care contribuie.
Textul continua la p. 666

Complexul lipidic AmB

(ABLC, Abelcet)

AmB Coloidal

Dispersia

(ABCD,

amfotec)

Alternaria, Bipolaris, Cladophialophora, Exserohilum, Rhinocladiella)

Ciuperci endemice (de exemplu, blastomicoza, coccidioidomicoza, histoplasmoza, paracoccidioidomicoza, Penicillium marneffei, sporotricoza)

Mucormicoză (de exemplu, Rhizopus, Rhizomucor, Mucor)

Mucegaiuri non-Aspergillus hialine (rezistenţă la unele specii, inclusiv Fusarium şi Scedosporium, de asemenea Purpureocillium lilacinum)

meperidina poate fi utilizată pentru rigiditate)

Nefrotoxicitate (poate fi redusă cu hidratare, adesea 500 ml soluţie salină normală administrată înainte şi după perfuzie)

Nefrotoxicitatea poate fi redusă cu formulările lipidice ale AmB

AZOLE

Fluconazol (GRIP, Candida (rezistenţă intrinsecă

Diflucan) cu C. krusei, variabil

susceptibilitate la C. glabrata) Cryptococcus

O anumită activitate împotriva micozelor endemice (de exemplu, coccidioidomicoza)

Nu se recomandă TDM. Este necesară ajustarea dozei renale

Alopecie (cu terapie prelungită

Efecte GI (diaree, greaţă, vărsături)

Efecte cardiace (a fost asociată cu prelungirea intervalului QT şi torsada vârfurilor la pacienţii cu alte riscuri

hepatotoxicitate

Fluconazolul este un inhibitor puternic al CYP2C9 şi un inhibitor moderat al CYP3A4

Poate interacţiona cu medicamentele metabolizate prin aceste sisteme enzimatice

Medicamente care reduc concentraţia gripei: rifampină, rifabutină

Gripa creşte concentraţia de carbamazepină, fenitoină, midazolam rifabutină, sirolimus, unele AINS, tacrolimus, alcaloizi vinca, zidovudină

Alte consideratii: -Prelungirea intervalului QT cu astemizol, haloperidol, macrolide

- Potenţarea warfarinei - Reacţii adverse pe SNC cu acid all-trans retinoic - Risc crescut de rabdomioliză cu atorvastatina, fluvastatina, simvastatină

Continuare pe pagina următoare

*Aceasta nu este o listă completă de efecte adverse şi/sau interacţiuni medicamentoase. Unele dintre interacţiunile medicamentoase enumerate sunt considerate contraindicaţii ale terapiei concomitente.

ABCD, amfotericină B dispersie coloidală; ABLC, complex lipidic amfotericină B; AmB, amfotericină B; AmB-d, deoxicolat de amfotericină B; ANI, anidulafungin; CAS, caspofungin; CHF, insuficienta cardiaca congestiva; SNC, sistemul nervos central; CrCl, clearance-ul creatininei; CYP, sistem enzimatic al citocromului P-450; GRIPA, fluconazol; GI, gastrointestinal; H2, receptor de histamină-2; ITRA, itraconazol; IV, intravenos; CMI, concentraţie inhibitorie minimă; MICA, micafungin; LAmB, amfotericină B lipozomală; AINS, antiinflamatoare nesteroidiene; POSA, posaconazol; spp, specii; TBF, terbinafină; TDM, monitorizarea medicamentelor terapeutice; VORI, voriconazol; 5-FC, flucitozină.

Continuare pe pagina următoare

la efectele secundare acute ale febrei şi mialgiilor şi poate creşte răspunsurile gazdei la infecţiile fungice.2 AmB are activitate împotriva mai multor agenţi patogeni fungici, inclusiv Aspergillus, Candida, micozele endemice (de exemplu, blastomicoza, coccidioidomicoza, criptococoza, histoplasmoza) şi mucormicoza, inclusiv Aspergilludida,3. lusitaniae, Scedosporium prolificans şi Trichosporon beigelii pot fi rezistenţi intrinsec la AmB, iar alţi agenţi patogeni, cum ar fi speciile Fusarium şi mucegaiurile dematiacee, pot avea concentraţii minime inhibitorii (MIC) ridicate la AmB.4

Formulările lipidice ale AmB au fost introduse pentru a reduce nefrotoxicitatea observată cu amfotericina convenţională, denumită amfotericină B dezoxicolat (AmB-d). Formulările lipidice ale AmB sunt acum adesea utilizate de primă linie, în special la pacienţii cu disfuncţie renală sau cu medicamente nefrotoxice concomitente. Formulările lipidice includ AmB lipozomal (LAmB) şi complexul lipidic AmB (ABLC). Datorită costului său de zece până la şaizeci de ori mai mic în comparaţie cu formulările lipidice, AmB-d convenţional continuă să aibă un rol important în tratamentul pacienţilor cu risc scăzut de toxicitate, cum ar fi pacienţii ambulatori fără comorbidităţi.

AZOLE

Anumite medicamente care conţin un inel imidazol au activitate antimicrobiană. Azolii N-substituiţi, numiţi triazoli, au activitate antifungică şi toxicitate acceptabilă pentru gazdă şi au apărut ca o clasă primară de antifungice pentru tratamentul şi prevenirea IFI. Din motive de concizie, triazolii antifungici sunt denumiţi în mod obişnuit azoli, aşa cum sunt în acest capitol. Cei mai folosiţi azoli sunt fluconazolul, itraconazolul, posaconazolul şi voriconazolul. Aceşti agenţi acţionează asupra membranei celulare fungice prin inhibarea 14-a-demetilaza dependentă de citocrom P-450, o enzimă critică în conversia lanosterolului în ergosterol. Azolii sunt fungistatici sau fungicizi, în funcţie de specia specifică de azoli şi fungi.5 Efecte imunomodulatoare au fost descrise cu azolii şi pot contribui la eficacitatea acestora.2 În timp ce azolii anteriori, cum ar fi fluconazolul, sunt activi împotriva drojdiilor, azolii cu

spectru extins, inclusiv voriconazolul şi posaconul sunt activi împotriva yanzoazolului şi mucegaiului. Fluconazolul este activ împotriva Cryptococcus şi Candida şi are activitate variabilă împotriva ciupercilor endemice, inclusiv Coccidioides. Candida krusei este rezistentă în mod intrinsec la fluconazol şi o rezistenţă la nivel înalt este în curs de dezvoltare printre unele specii de Candida non-albicans, inclusiv C. glabrata. Itraconazolul are un rol redus în tratamentul infecţiilor fungice oportuniste; indicaţiile sale principale sunt tratamentul blastomicozei sau histoplasmozei indolente, non-sistem nervos central (SNC) şi ca alternativă la fluconazol pentru tratamentul coccidioidomicozei non-SNC indolente. Itraconazolul este, de asemenea, indicat în tratamentul aspergilozei bronhopulmonare alergice (ABPA). Itraconazolul prezintă o absorbţie şi o farmacocinetică foarte variabile; monitorizarea medicamentelor terapeutice este esenţială pentru a ghida dozarea optimă pentru un pacient individual.

Azolii cu spectru extins au activitate împotriva multor mucegaiuri, inclusiv Aspergillus, hipomicetele hialine non-Aspergillus, cum ar fi Fusarium, Scedosporium şi Paecilomyces, şi unele mucegaiuri dematiacee. Voriconazolul este medicamentul de elecţie pentru tratamentul infecţiilor invazive cu Aspergillus. Dintre azoli, numai posaconazolul are activitate împotriva agenţilor mucormicozei.

ECHINOCANDINE

Echinocandinele, inclusiv caspofungin, micafungin şi anidulafungin, sunt din ce în ce mai utilizate având în vedere eficacitatea, tolerabilitatea, lipsa interacţiunilor medicamentoase şi prevalenţa speciilor de Candida rezistente la azoli. Spre deosebire de AmB şi azoli, echinocandinele acţionează asupra peretelui celular fungic prin inhibarea (1^3)-Ş-D-glucan sintetazei, inhibând astfel producţia de (1^3)-Ş-D-glucan (Ş-D-glucan), o componentă esenţială a peretelui celular fungic. Echinocandinele sunt fungicide împotriva mai multor specii de Candida, inclusiv C. albicans, C. dubliniensis, C. glabrata şi C. krusei; cu toate acestea, anumite specii de Candida, cum ar fi C. guilliermondii şi C. parapsilosis, au de obicei CMI mai mari. Echinocandinele sunt mai degrabă fungistatice decât fungicide împotriva ciupercilor filamentoase, cum ar fi speciile Aspergillus, deoarece activitatea lor este limitată la locurile în care peretele celular fungic creşte activ (adică vârfurile hifelor şi celulele joncţionale ramificate) şi nu sunt active pe celulele hifale subapicale. Speciile de trichosporon şi ciupercile endemice.7 Efectele imunostimulatoare ale echinocandinelor asupra monocitelor şi macrofagelor derivate din monocite pot fi de o importanţă deosebită împotriva Aspergillus.8,9.

FLUCITOSINA

Flucitozina este un antimetabolit care inhibă ADN-ul fungic şi sinteza proteinelor. Este utilizat în combinaţie cu alţi agenţi antifungici, având în vedere frecvenţa ridicată de apariţie a rezistenţei la monoterapie.10 Este fungistatic sau fungicid, în funcţie de organism şi este cel mai adesea utilizat în combinaţie cu AmB împotriva criptococului11 şi în infecţiile severe cu Candida, cum ar fi endocardita şi infecţiile SNC.12

TERBINAFINĂ

Terbinafina este o alilamină sintetică care îşi exercită efectele antifungice prin inhibarea squalen epoxidazei fungice, o enzimă implicată în formarea ergosterolului. Terbinafina este fungicidă şi este utilizată cel mai frecvent pentru infecţiile dermatofite şi pentru tratamentul cromoblastomicozei.13 Datele in vitro sinergiei au condus la utilizarea sa în combinaţie, cel mai adesea cu azoli cu spectru extins şi AmB, pentru gestionarea infecţiilor severe sau refractare cu mucegai, cum ar fi Scedo- sporium,14 şi alte mucegaiuri Fusarium,15 şi dematiace.

CRIPTOCOCOZA

EPIDEMIOLOGIE

Cryptococcus neoformans are o distribuţie globală şi poate fi izolat din solul şi excrementele păsărilor precum porumbeii. C. neoformans var. grubii (serotipul A) este agentul patogen predominant la nivel mondial; totuşi, infecţiile cu C. neoformans var neoformans (serotipul D) sunt predominante în Europa de Nord. C. gattii poate provoca boala la pacientii imunocompetenti. Până de curând, C. gattii a fost găsit în Australia, Asia de Sud-Est şi Africa Centrală, adesea asociat cu eucalipt şi brazi. Recent, infecţii grave cu C. gattii au fost recunoscute în Vancouver, Columbia Britanică şi în Pacificul de Nord-Vest al Statelor Unite.16,17 Majoritatea infecţiilor criptococice sunt observate la gazde imunodeprimate, inclusiv la pacienţii cu infecţie HIV avansată,18 afecţiuni maligne,19 transplanturi de organe solide (SOT)20 şi alte afecţiuni.21

Criptococoza este una dintre cele mai frecvente infecţii fungice care pun viaţa în pericol la pacienţii infectaţi cu HIV22 şi este al treilea cel mai frecvent agent patogen fungic invaziv (în spatele Candida şi Aspergillus) la pacienţii cu SOT la care provoacă 8% din IFI. 0.6% din IFI-uri.24

PATOGENEZĂ

Infecţiile cu Cryptococcus sunt iniţiate prin inhalarea drojdiei mici sau a sporilor (produşi prin împerechere). Odată ajuns în alveole, rezultatul este determinat de virulenţa tulpinii infectante, de polimorfismele genetice ale gazdei, de răspunsurile imune înnăscute şi adaptative şi de prezenţa comorbidităţilor. Virulenţa Cryptococcus este legată de capsula polizaharidă, precum şi de prezenţa unor enzime specifice, inclusiv lacaza (necesară pentru producerea de melanină fungică), fosfolipaza B şi inozitol fosfofosfolipid-fosfolipaza. Criptococii care sunt fagocitaţi cu succes rezidă şi se reproduc în fagolizozomi maturi şi ulterior se răspândesc la alte celule folosind mecanisme multiple.26

Criptococii întâlnesc diverse elemente ale răspunsului imun înnăscut, inclusiv celule polimorfonucleare, macrofage şi celule dendritice, care produc citokinele care conduc un răspuns al celulelor T CD4+ helper de tip 1.27 Celulele CD4+ sunt necesare pentru a preveni diseminarea din plămâni; atât celulele CD4+ cât şi CD8+ sunt necesare pentru eliminarea infecţiei la şoareci.28 Defectele imunităţii umorale sunt asociate mai rar cu infecţiile

criptococice decât sunt defectele imunității celulare,29 deși imunitatea mediată de anticorpi contribuie la controlul criptococilor la șoareci.27,30 Prezența autoanticorpilor la factorii de stimulare a coloniilor pot predispune macrofagii. indivizii imunocompetenți la infecția cu C. gattii.

MANIFESTĂRI CLINICE

Prezentarea clinică a infecțiilor criptococice este determinată de starea imună a gazdei, de specia Cryptococcus și de locul infecției. Plămânii sunt locul primar cel mai frecvent implicat; SNC este cel mai frecvent loc de diseminare. Afectarea pulmonară variază de la colonizarea asimptomatică la consolidarea multifocală și sindromul de detresă respiratorie acută. Majoritatea infecțiilor pulmonare sunt asimptomatice sau ușor simptomatice la gazdele imunocompetente și pot fi descoperite accidental la imagistica radiografică. De asemenea, se crede că criptococul provoacă infecție latentă în plămâni și se reactivează în cazul unei imunități deprimate. De fapt, majoritatea infecțiilor pot reprezenta reactivare, iar transferul infecției cu organe donatoare poate contribui la risc la pacienții cu SOT.31 Diseminarea se poate dezvolta în timpul infecției primare sau reactivării. Infecția acută la gazda imunocompetentă se poate manifesta prin febră, oboseală, tuse și producție de spută. La pacienții imunocompromiși, simptomele severe, inclusiv febră, tuse și dificultăți de respirație, pot evolua rapid spre insuficiență respiratorie și sindrom de detresă respiratorie acută. Într-un studiu internațional prospectiv multicentric pe 111 beneficiari de SOT, infecțiile criptococice au fost observate în mod obișnuit la o medie de 21 de luni după transplant, iar afectarea pulmonară (60%) și SNC (58%) au fost cele mai frecvente.32 La pacienții cu infecție HIV avansată, meningoencefalita este prezentarea predominantă.33

Rezultatele radiografice în infecțiile pulmonare criptococice includ de obicei noduli pulmonari focali sau difuzi sau consolidarea neregulată a spațiului aerian (eFig. 38-1). Cu toate acestea, alte constatări includ cavitația (vezi eFig. 90-24), leziuni de masă (adică, criptococoamele, (vezi eFigurile 90-23 și 90-24), modele reticulonodulare, atenuarea din sticlă șlefuită (vezi eFig. 90-21) și revărsate asociate sau limfadenopatie. Un studiu al tomografiei computerizate (CT) descoperirile radiografice ale criptococozei, pacienții imunocompromiși au avut o afectare pulmonară mai extinsă cu cavitație și consolidare parenchimală decât gazdele imunocompetente - o constatare care contrastează cu cea din tuberculoză. frecvent la gazdele imunocompetente.36

DIAGNOSTIC

Diagnosticul criptococozei pulmonare se bazează pe simptome, radiografie toracică, cultură și/sau constatări histopatologice (Fig. 38-1) și testarea antigenului criptococic. Cryptococcus poate fi cultivat din probe respiratorii, inclusiv spută și lavaj bronhoalveolar (BAL); hemoculturile sunt pozitive doar în infecțiile diseminate. Cryptococcus este ușor de identificat la microscop ca celule de drojdie sferice până la ovale la 5 până la 10 pm, cu o capsulă înconjurătoare. Testarea biochimică este utilizată pentru a confirma identificarea; Agar-ul albastru canavanină-glicină-bromotimol poate fi utilizat pentru diferențierea C. gattii de C. neoformans.37 Sunt în curs de dezvoltare noi metode pentru identificarea și

speciarea rapidă a criptococilor, inclusiv reacţia în lanţ a polimerazei (PCR)38 şi timpul de desorbţie/ionizare cu laser asistat de matrice în spectrometria de zbor.39.

În probele de ţesut, coloraţiile specializate precum mucicarmina Mayer, care colorează melanina fungică, sunt de asemenea utile în stabilirea unui diagnostic.37 În timp ce testul antigenului criptococic seric are o sensibilitate şi specificitate ridicate în infecţia diseminată şi meningoencefalita criptococică, poate fi negativ la pacienţii cu infecţie pulmonară izolată. Într-un studiu efectuat pe pacienţi cu SOT, antigenul criptococic seric a fost detectabil la 73% dintre pacienţi (22 din 30) cu afectare pulmonară izolată şi a fost mai probabil să fie negativ cu noduli pulmonari solitar decât cu noduli multipli şi boală pulmonară mai extinsă. Titrurile de antigen criptococic seric au fost mai mari la pacienţii cu infecţie extrapulmonară concomitentă.40

Determinarea prezenţei infecţiei diseminate şi a gradului de implicare a organelor este crucială pentru selectarea terapiei adecvate. Astfel, evaluarea lichidului cefalorahidian (de exemplu, numărul de celule, cultura şi antigenul criptococic) trebuie efectuată la toţi pacienţii imunodeprimaţi cu criptococoză pulmonară. Este mai puţin clar dacă analiza lichidului cefalorahidian este esenţială la pacienţii imunocompetenţi cu criptococoză pulmonară. Factorii asociaţi cu o probabilitate mai mare de apariţie a bolii diseminate şi nevoia de analiză a lichidului cefalorahidian includ constatări neurologice, semne de infecţie sistemică, cum ar fi febră şi scădere în greutate şi titrul seric de Ag criptococic de cel puţin 64,41.

TRATAMENT

Alegerea terapiei depinde de starea imună a gazdei şi de prezenţa infecţiei extrapulmonare; recomandările actuale de tratament sunt disponibile atât de la American Thoracic Society42, cât şi de la Infectious Diseases Society of America (IDSA).11 Pentru criptococoza pulmonară la pacienţii cu dovezi de infecţie diseminată, implicare a SNC sau pneumonie severă, tratamentul este separat în regimuri de inducţie, consolidare şi întreţinere. Antimicrobienele, dozele şi durata depind de grupul de risc subiacent al pacientului (de exemplu, infectat cu HIV, primitor de transplant de organ şi non-infectat cu HIV, primitor non-transplant). Terapia de inducţie este de obicei cu AmB-d 0,7 până la 1 mg/kg/zi plus flucitozină 100 mg/kg/zi. La pacienţii cu transplant şi la pacienţii cu funcţie renală redusă, formulările lipidice de AmB (de exemplu, LAmB 3 până la 4 mg/kg/zi sau ABLC 5 mg/kg/zi) sunt înlocuite cu AmB-d pentru a minimiza nefrotoxicitatea. Fluconazolul este utilizat pentru terapia de consolidare şi întreţinere cu doze cuprinse între 400 şi 800 mg/zi şi, respectiv, 200 până la 400 mg/zi.11

Infecţia uşoară până la moderată izolată la plămâni este tratată cu fluconazol 400 mg/zi timp de minim 6 până la 12 luni. Unii experţi susţin că pacienţii asimptomatici cu noduli solitar rezecaţi, antigen criptococic seric nedetectabil şi nicio dovadă de infecţie extrapulmonară pot fi observaţi îndeaproape fără terapie antifungică specifică.11 Infecţiile cu C. gattii au fost asociate cu răspunsuri clinice întârziate la terapia antifungică; explicaţiile potenţiale includ CMI mari ale fluconazolului in vitro şi o incidenţă mai mare a

criptococoamelor pulmonare şi cerebrale cu scăderea pătrunderii medicamentului în aceste leziuni.11,43,44.

Sindromul inflamator de reconstituire imună (IRIS) poate complica tratamentul oricărei micoze oportuniste, dar este cel mai frecvent în criptococoză. IRIS se caracterizează de obicei prin agravarea semnelor şi simptomelor clinice ale infecţiei iniţiale, care poate fi interpretată greşit ca infecţie progresivă.11,45 IRIS apare cel mai frecvent odată cu iniţierea terapiei antiretrovirale puternice în infecţia cu HIV şi cu îmbunătăţirea bruscă a competenţei imune la primitorii SOT. Deşi mai puţin frecvent, IRIS poate apărea şi la pacienţii cu afecţiuni hematologice maligne în timpul recuperării neutrofilelor şi monocitelor după chimioterapie mieloablativă46 şi cu recuperarea limfocitelor după primirea de anticorpi monoclonali, cum ar fi alemtuzumab.47 Manifestările IRIS în boala pulmonară pot fi severe şi includ sindromul de detresă respiratorie acută. Recipienţii de transplant care dezvoltă IRIS asociat cu infecţia criptococică au, de asemenea, un potenţial crescut de pierdere a alografei.48 Tratamentul IRIS la primitorii de transplant include ajustarea medicamentelor imunosupresoare pentru a modera simptomele fără a promova progresia infecţiei.11 Antiinflamatoarele nesteroidiene sunt adesea suficiente pentru a ameliora simptomele IRIS, dar pot fi necesare complicaţii severe de IRIS în doze mari de corticosteroizi.

CANDIDIAZA

Epidemiologia infecţiilor invazive cu Candida a evoluat substanţial în ultimele 2 decenii.49,50 În timp ce Candida albicans rămâne cea mai frecventă specie asociată cu boala invazivă în general, peste 17 specii de Candida au fost asociate cu boala umană51, iar speciile non-albicans reprezintă o proporţie tot mai mare de infecţii52,49.

Infecţiile cu Candida ale toracelui includ empiem, infecţii traheobronşice şi mediastinale şi pneumonie. Pneumonia cu Candida este rară şi se întâlneşte cel mai adesea în cadrul candidomiei cu diseminare la plămâni la pacienţii imunocompromişi.53,54 Rareori, pneumonia primară se dezvoltă ca urmare a aspiraţiei conţinutului orofaringian.53,55,56 Mediastinita poate complica procedurile chirurgicale toracice, iar boala traheobronşică urmează transplantul pulmonar multiplu.53,55,58. determinanţi de virulenţă; tulpinile virulente manifestă în mod constant aderenţă la dispozitive şi ţesuturi şi formează biofilme.51 Au fost identificate multiple polimorfisme genetice umane care contribuie la o susceptibilitate crescută la infecţiile cu Candida mucoase şi invazive. Acestea includ variante de secvenţă comune şi rare în receptorii Toll-like 1,2 şi 4, semnalizarea citokinelor (interleukina [IL]-10 şi subunitatea comună a receptorilor IL-12 şi IL-23) şi gene multiple ale căror produse contribuie la generarea sau răspunsul la IL-17.59.

Manifestările pneumoniei cu Candida includ tuse, dispnee şi febră. Constatările radiografice sunt variabile şi pot include consolidarea lobară (eFig. 38-2) şi multilobară, precum şi cavitaţia.54 Diagnosticul pneumoniei cu Candida este complicat de specificitatea în general scăzută şi valoarea predictivă pozitivă scăzută a izolării Candida în probele respiratorii, care este adesea interpretată ca colonizare.53,54,60,61. pneumonie. Detectarea componentei peretelui celular fungic Ş-D-glucan în ser poate ajuta la distingerea colonizării de infecţia

invazivă cu Candida. La pacienţii cu malignitate hematologică şi la pacienţii în stare critică, s-a dovedit că detectarea Ş-D-glucanului conduce la un diagnostic mai precoce de candidemie şi candidoză invazivă62,63, deşi specificitatea acestui test este limitată de multiple surse pentru teste fals pozitive şi reactivitate încrucişată datorită sintezei Ş-D-glucanului de către alte valori predictive Ş-D-glucan şi pozitive. Metode moleculare, cum ar fi testarea PCR în timp real a sângelui pentru candidoza invazivă, sunt în curs de dezvoltare, dar nu sunt încă disponibile pentru utilizare clinică.64,65

Având în vedere numărul tot mai mare de infecţii cu specii de Candida nonalbicans şi potenţialul de infectare cu tulpini rezistente la azoli, echinocandinele sau preparatele lipidice AmB sunt preferate pentru terapia iniţială în aşteptarea identificării speciilor şi a testelor de susceptibilitate. În timp ce azolii cu spectru extins, cum ar fi voriconazolul, pot fi mai activi împotriva C. glabrata decât fluconazolul66, există o rezistenţă încrucişată frecventă între azoli.67-69 În plus, izolatele de C. glabrata au demonstrat rezistenţă la echinocandine, adesea cu rezultate slabe.70,71,73,74,73,74. tropicalis a demonstrat o rezistenţă dobândită în creştere la azoli şi la echinocandine.70-72,75 C. parapsilosis şi C. guilliermondii tind să aibă CMI mai mari pentru echinocandine decât alte specii, dar semnificaţia clinică este neclară. patogen infectant la nivelul speciei şi, în infecţiile cu Candida non-albicans, testarea susceptibilităţii pentru a ghida luarea deciziilor terapeutice. Drenajul colecţiilor de fluide infectate, inclusiv cele din mediastin sau spaţiu pleural, este esenţială pentru vindecare.

ASPERGILOZA

INTRODUCERE ŞI EPIDEMIOLOGIE

Aspergiloza, cauzată de mai multe specii din genul Aspergillus, este cea mai frecventă infecţie cu mucegai la nivel mondial. Aspergillus este o ciupercă saprofită omniprezentă găsită în interior şi în aer liber în asociere cu sol, resturi organice, alimente şi apă. Capul conidial de Aspergillus produce un număr mare de conidii (spori asexuaţi) între 2 şi 3 pm, care intră cu uşurinţă în plămâni prin inhalare. Focarele urmează adesea renovării şi construcţiei, activităţi care plasează un număr mare de conidii de Aspergillus în aer. În timp ce plămânul este cel mai frecvent loc de intrare, Aspergillus poate obţine acces la gazdă prin alte căi, inclusiv inoculare cutanată directă. Dintre speciile de Aspergillus, A. fumigatus este cel mai frecvent agent patogen, în parte din cauza unor factori de virulenţă specifici,79 dar speciile non-fumigatus, inclusiv A. flavus, A. niger şi A. terreus, cauzează şi boli umane.23,24,80 A. terreus este remarcabil pentru că prezintă rezistenţă in vitro la AmB, o altă cale rară la AmB. la A. fumigatus ca

Figura 38-2 Aspergillus invaziv. Micrografia prezintă constatări ale infecţiei invazive cu Aspergillus reprezentate de hife septate cu ramificaţii asemănătoare degetelor la unghiuri acute. (Pete de argint cu metanamină; mărire originală x450.)

cel mai frecvent mucegai care provoacă infecţie la pacienţii cu boală granulomatoasă cronică.83

Aspergillus este un hifomicet hialin caracterizat prin hife septate, înguste (3 până la 6 pm), cu ramificare în unghi acut (45 grade) (Fig. 38-2) în secreţiile respiratorii şi specimenele de ţesut. Hipomicetele non-Aspergillus hyaline, discutate mai târziu, au un aspect similar în specimenele clinice şi sunt diferenţiate de Aspergillus în cultură pe baza caracteristicilor morfologice ale structurilor lor reproductive.

Aspergiloza se poate prezenta ca o infecţie cutanată/ţesut moale, oculară, gastrointestinală, cardiacă, sinusală, SNC sau diseminată, dar cel mai frecvent se prezintă ca infecţie limitată la plămâni.85 Cele cinci entităţi clinice abordate în următoarele secţiuni includ cele două forme neinvazive, cea saprofită (aspergilom) şi cea alergică (inclusiv formele invazive şi pulmonare, precum şi cele trei invazive, precum şi cele pulmonare invazive). aspergiloza (IPA), aspergiloza traheobronşică (TBA) şi aspergiloza pulmonară necrozantă cronică.

PATOGENEZĂ

Deşi speciile de Aspergillus nu sunt agenţi patogeni obligatorii, evoluţia lor pentru a supravieţui în materie organică în descompunere le-a oferit mecanisme care contribuie la virulenţă la oameni şi la alte mamifere. Prin analiza secvenţei genomului, studiile mutanţilor cu deleţie şi studiile infecţiei pe modele animale, au fost identificaţi câţiva determinanţi şi mecanisme ale patogenezei Aspergillus. Aspergillus posedă multiple apărări împotriva intermediarilor reactiv de oxigen; unele dintre aceste apărări intermediare anti-reactive ale oxigenului includ melanina, catalazele, superoxid dismutazele şi glutation transferazele. În acelaşi timp, Aspergillus este capabil să supravieţuiască în medii hipoxice, ceea ce poate permite ciupercii să supravieţuiască în ţesuturi pe care le face hipoxice prin invadarea pereţilor vaselor de sânge. Alte mecanisme care pot contribui la patogeneză includ producerea de diverse toxine, inclusiv gliotoxină şi fumagilina şi secreţia de elastază, care poate promova invazia tisulară.88

Lucrările la oameni şi la modelele murine au oferit o perspectivă considerabilă asupra elementelor şi mecanismelor răspunsurilor imune înnăscute şi adaptative care oferă protecţie împotriva infecţiilor invazive cu Aspergillus (vezi capitolele 12 şi 13).89,90-93 Sporii de Aspergillus posedă un înveliş proteic hidrofob alcătuit din structuri în formă de bastonaş), care împiedică recunoaşterea pereţilor celulelor bastonase în celulele imunităţii receptori. Acest lucru permite indivizilor să inhaleze milioane de spori fungici în fiecare zi fără inducerea unui răspuns inflamator. Sporii care se umflă şi germinează înainte de a fi ucişi expun peretele celular fungic care conţine mai multe modele moleculare asociate agenţilor patogeni, recunoscute de celulele imune înnăscute. În special, Ş-D-glucanul este recunoscut de dectina-1 gazdă, care iniţiază producţia de citokine şi chemokine proinflamatorii şi modulează diferenţierea celulelor T CD4+. Importanţa căilor specifice de recunoaştere imună înnăscută a fost demonstrată prin descoperirea că pacienţii cu transplant de celule stem hematopoietice care primesc celule donatoare care posedă variante de secvenţă ale receptorului Toll-like 4 sau dectină-1 prezintă un risc crescut

pentru infecţii invazive cu Aspergillus. ingerarea şi uciderea sporilor şi hifelor germinate. Alte elemente importante ale imunităţii înnăscute au fost identificate prin constatarea că polimorfismele lectinei de legare a manozei,97,98 chemokinei (motivul CXC) ligand 10 (CXCL-10),94 şi plasminogen95 sunt asociate cu susceptibilitate crescută la aspergiloza alergică sau invazivă la anumite populaţii.

La oameni şi şoareci, celulele T CD4+ contribuie, de asemenea, la apărarea împotriva aspergilozei invazive; ambele celule T-helper 1 şi 17 contribuie la o imunitate optimă. În schimb, răspunsurile T-helper 2 excesive contribuie la patogeneza ABPA.

TIPURI DE INFECŢIE

Aspergilom

Epidemiologie şi definiţii. Un aspergilom (sau bilă fungică) se dezvoltă într-o cavitate pulmonară preexistentă; este o masă încâlcită de hife fungice, resturi celulare, mucus şi fibrină care pot adera sau nu la peretele cavităţii. Aspergiloamele se găseau anterior cel mai frecvent în cavităţile cauzate de tuberculoză99, dar aspergiloamele se dezvoltă în alte cavităţi, cum ar fi cele cauzate de emfizemul bulos, sarcoidoza fibrocavitară, cancerul pulmonar, fibroza chistică (FC)100 sau alte infecţii fungice101,102 sau nefungice.86 cu Aspergillus non-fumigatus şi alte mucegaiuri.87,103-105 Aspergilomul cronic cavitar, cunoscut şi sub denumirea de aspergiloză pulmonară cavitară cronică, se caracterizează prin cavităţi multiple cu sau fără aspergiloame intracavitare şi cu simptome pulmonare şi sistemice.85 Aspergiloza pulmonară cronică cavitară înconjurătoare10 nu invadează aspergiloza pulmonară60.

Istoria naturală a aspergiloamelor este variabilă. Aspergiloamele pot rămâne stabile pe perioade lungi, regresează, se rezolvă spontan sau se măresc progresiv.107 Pacienţii cu aspergiloame sunt adesea asimptomatici, iar leziunea poate fi descoperită incidental pe radiografia toracică. Cele mai frecvente simptome sunt tusea şi hemoptizia. Hemoptizia se poate dezvolta în până la 85% din cazuri şi variază de la uşoară la ameninţătoare de viaţă.107,108 Mecanismele propuse pentru dezvoltarea hemoptiziei includ afectarea vasculară prin efectele mecanice ale ciupercii, precum şi prin toxinele fungice.107.

Imagistica este cheia pentru diagnosticul aspergiloamelor, care se găsesc de obicei în câmpurile pulmonare superioare şi apar în mod clasic ca o masă solidă rotunjită în interiorul unei cavităţi (Fig. 38-3). Masa poate fi mobilă (eFig. 38-3) sau aderă la peretele cavităţii; leziunile periferice pot fi asociate cu îngroşarea pleurală. Sprijinul diagnostic neradiografic include anticorpi pozitivi de precipitare a serului la speciile de Aspergillus, care sunt detectabili la aproximativ 95% dintre pacienţi.105 Culturile respiratorii pot creşte speciile de Aspergillus, deşi sensibilitatea şi specificitatea sunt scăzute.104,107.

Tratamentul optim al aspergilomului depinde de simptomele pacientului, de localizarea aspergilomului şi de starea gazdei. La pacienţii cu hemoptizie, intervenţia curativă primară este rezecţia chirurgicală. Cu toate acestea, rezecţia chirurgicală rămâne o intervenţie cu

risc ridicat la cei cu boală pulmonară şi rezervă pulmonară slabă. Complicaţiile potenţiale ale rezecţiei chirurgicale includ hemoragia persistentă, dezvoltarea fistulei bronhopulare cu răspândirea ulterioară a infecţiei şi moartea.85 Prin urmare, rezecţia pentru a preveni complicaţiile viitoare şi progresia bolii trebuie abordată cu precauţie.109 Embolizarea arterei bronşice poate fi utilizată în cazul sângerării acute ca măsură temporară în cazurile non-chirurgicale.

Terapia antifungică sistemică şi/sau topică (nebulizată sau instilată într-o cavitate) a fost încercată în tratamentul aspergiloamelor. Terapia sistemică cu azoli este rareori curativă şi poate fi utilizată pentru ameliorarea sau stabilizarea simptomelor şi, la gazdele imunocompromise, pentru a preveni diseminarea şi infecţia invazivă.110 Preponderenţa datelor sprijină utilizarea itraconazolului oral. Un studiu internaţional deschis pe 42 de pacienţi cu aspergiloame trataţi cu itraconazol în doză de 100 până la 400 mg pe zi timp de 18 până la 780 de zile a constatat o îmbunătăţire simptomatică la 62% dintre pacienţii evaluabili (n = 34) şi îmbunătăţire radiografică la 12 (30%).111 itraconazol.110,112,113 Preocupările majore legate de administrarea pe termen lung a azolului sunt apariţia rezistenţei şi toxicităţilor,114,115 în special cu voriconazol, care a fost asociat cu dezvoltarea cancerelor de piele, inclusiv carcinomul scuamos.116. iar itraconazolul a fost utilizat prin abordări ghidate de CT endobronşică şi percutanată şi poate reduce în continuare sarcina fungică şi riscul de sângerare recurentă, dar nu este curativ.117-119 Managementul optim al aspergiloamelor rămâne de definit şi lipsesc studiile randomizate controlate.

Aspergiloza bronhopulmonară alergică

Epidemiologie şi patogeneză. ABPA (vezi şi Capitolul 48), descrisă pentru prima dată la începutul anilor 1950, este o afecţiune pulmonară alergică cauzată de hipersensibilitatea la antigenele Aspergillus.120 Este cel mai des întâlnită la astmaticii dependenţi de steroizi şi la mai mult de 15% dintre pacienţii cu CF.121 ABPA este cel mai frecvent asociat cu A. fumigatus; cu toate acestea, speciile de Aspergillus non-fumigatus, precum şi mucegaiurile non-Aspergillus pot provoca o prezentare clinică similară (aceasta din urmă denumită micoză bronhopulmonară alergică sau ABPM). În ABPA, conidiile Aspergillus intră în căile respiratorii, are loc germinarea, iar hifele colonizează dar nu invadează. Aspergillus contribuie la patogeneză prin producerea de enzime precum elastaza, colagenaza şi tripsina, cu afectarea căilor respiratorii şi eliberarea de citokine inflamatorii.100 Urmează un răspuns inflamator marcat, care are ca rezultat impactarea mucoidei şi inflamaţia granulomatoasă, inclusiv granuloamele bronhocentrice. Mecanismele imune asociate cu ABPA includ un răspuns exagerat al celulelor T CD4+ T-helper 2 la antigenele Aspergillus, creşterea IgE specifică şi totală pentru Aspergillus şi eozinofilia. ABPA este frecventă la pacienţii cu FC şi a fost legată de polimorfisme ale regulatorului de conductanţă transmembranară CF (CFTR) şi ale genelor proteinei A2 ale surfactantului pulmonar.100

Prezentare clinică şi diagnostic

Simptomele ABPA includ atacuri acute de respirație șuierătoare, expectorație de spută care conține dopuri maro, dureri pleuritice în piept și febră. Rezultatele radiografice includ opacități pulmonare tranzitorii, în special în lobii superiori, îngroșarea peretelui bronșic (semn inel), bronșiectazie (urme de tramvai), impactare bronșică, creând așa-numitul aspect de mănușă (eFig. 38-4) și, în stadii mai avansate, fibroză.123. Criteriile clinice esențiale minime propuse de Greenberger și colab.124 pentru astmatici includ (1) astm bronșic, (2) bronșiectazie centrală, (3) reactivitate cutanată imediată la speciile de Aspergillus, (4) un IgE seric total mai mare de 1000 UI/mL și (5) IgE seric crescut sau specific AsperGgillus. Astmaticii sunt desemnați ca ABPA-bronșiectazie centrală sau ABPA-seropozitiv, acesta din urmă lipsit de bronșiectazie centrală. Au fost caracterizate cinci stadii ale bolii, inclusiv (1) ABPA acută, (2) remisiune, (3) exacerbare recurentă, (4) astm dependent de steroizi și (5) fibroză. La pacienții cu FC, diagnosticul este mai puțin simplu, deoarece infecțiile frecvente și exacerbările FC pot prezenta simptome similare cu cele ale ABPA. Cu toate acestea, criteriile clinice au fost propuse de Conferința de Consens a Fundației pentru Fibroză Chistică pentru a ajuta la diagnostic: (1) deteriorare pulmonară acută sau subacută care nu poate fi atribuită unei alte etiologii; (2) IgE seric total mai mare de 500 UI/mL; (3) reactivitate cutanată imediată la Aspergillus sau anticorpi IgE specifici la Aspergillus; și (4) una dintre următoarele: precipitine serice de Aspergillus, IgG anti-Aspergillus crescute sau anomalii radiografice toracice noi sau recente sau CT toracice care nu au fost eliminate cu antibiotice și fizioterapie toracică.122

Scopul terapiei pentru ABPA este de a gestiona boala acută și de a preveni recăderea și progresia către fibroză. Corticosteroizii rămân baza pentru terapie, deși există o lipsă de îndrumări din studiile controlate randomizate care evaluează doza și durata optime. Pentru managementul acut, este adesea folosit prednison oral la 0,5 mg/kg/zi timp de 1 până la 2 săptămâni, urmat de dozare în zile alternative pentru încă 6 până la 8 săptămâni, cu reducere ulterioară.121 Concentrațiile serice de IgE, imagistica radiografică, testarea funcției pulmonare și simptomele clinice sunt utilizate pentru a monitoriza răspunsul la terapie și pentru a identifica exacerbări.

Terapia antifungică menită să reducă povara fungică generală, prin urmare, tocind răspunsul imunologic în aval și inflamația căilor respiratorii este adesea folosită ca intervenție adjuvantă. Agentul cel mai studiat pentru această indicație este itraconazolul. O meta-analiză125 a identificat trei studii controlate randomizate care evaluează azolii în ABPA, inclusiv două studii cu itraconazol.126,127 Deși studiile au folosit puncte finale diferite, rezultatele colective au demonstrat reduceri ale parametrilor inflamatori sistemici și ai căilor respiratorii, reduceri ale dozei de steroizi, îmbunătățiri ale funcției pulmonare și o creștere a duratei de exacerbare. Itraconazolul a fost studiat la o doză de 400 mg/zi timp de 16 săptămâni; în practica clinică, unii susțin continuarea tratamentului timp de minim 6 luni.128 Eficacitatea a fost demonstrată și la pacienții cu FC.129 Pe baza datelor existente, IDSA recomandă terapia combinată cu corticosteroizi și antifungice.85 Având în vedere îngrijorările privind tolerabilitatea itraconazolului, voriconazolul și posaconazolul au fost substituite130 considerații suplimentare cu rezultate bune. anticorp monoclonal umanizat

care vizează IgE și aprobat pentru tratamentul astmului alergic sever. Acest agent a fost utilizat la pacienții astmatici și CF ABPA cu rezultate mixte.131,132

Aspergiloza pulmonară invazivă

Epidemiologie și patogeneză. IPA este cea mai severă formă de aspergiloză pulmonară și este o cauză majoră de morbiditate și mortalitate fungică, observată cel mai frecvent la pacienții cu imunodeficiență, inclusiv la pacienții cu HSCT și SOT și cei cu infecție HIV avansată, boală granulomatoasă cronică și tumori hematologice maligne. În

o cohortă retrospectivă italiană de aproape 12.000 de pacienți cu afecțiuni hematologice maligne, mai mult de jumătate din cele 538 de IFI dovedite sau probabile s-au datorat mucegaiului, în principal Aspergillus, iar pacienții cu leucemie mielogenă acută au fost cel mai frecvent afectați. Datele epidemiologice obținute prospectiv confirmă, de asemenea, Aspergillus ca fiind cea mai frecventă cauză a infecției invazive cu mucegai atât la primitorii HSCT, cât și la SOT.23,24 La primitorii HSCT, Aspergillus este cel mai frecvent IFI, observat predominant în două perioade: (1) timpuriu după transplant, în timpul neutropeniei și (2) după instalarea grefei-gazdă, față de grefa. Dintre pacienții cu SOT, beneficiarii de transplant pulmonar prezintă cel mai mare risc de IPA. IPA este, de asemenea, raportat din ce în ce mai mult la pacienții despre care se credea anterior a avea un risc scăzut de boală invazivă, inclusiv cei cu BPOC pe termen lung cu corticosteroizi și pacienții în stare critică din unitatea de terapie intensivă.135

IPA se caracterizează prin invazia tisulară, implicând frecvent vasele de sânge. Hifele din alveole pătrund în mucoasa respiratorie și capilarele alveolare în celulele endoteliale și arteriolele pulmonare. Leziunile și inflamația celulară contribuie la tromboză intravasculară, hipoxie locală și necroză. Boala angioinvazivă este însoțită de infarctul tisular și necroza coagulativă, în timp ce boala neangioinvazivă este asociată mai frecvent cu inflamația piogranulomatoasă și necroza inflamatorie.106

Prezentare clinică și diagnostic. Prezentarea clinică a IPA implică de obicei febră, tuse, hemoptizie și durere toracică pleuritică. IPA angioinvaziv este observat predominant în contextul neutropeniei și evoluția la pacienții neutropenici poate fi rapidă, cu o deteriorare clinică de la ore până la zile. Pacienții cu boală diseminată pot prezenta simptome suplimentare legate de alte locuri de infecție. Aspergillus se poate extinde direct în zonele înconjurătoare, inclusiv peretele toracic (vezi Fig. 90-27),136 mediastinul și vasele mari.137

Diagnosticul precoce al IPA este esențial pentru inițierea promptă a terapiei, care a fost asociată cu o supraviețuire îmbunătățită.138 Cu toate acestea, mai mulți factori fac diagnosticul dificil, inclusiv lipsa simptomelor precoce în cursul bolii, provocările în obținerea de țesut adecvat pentru histopatologie și cultură la gazde critice sau citopenice și sensibilitatea și specificitatea variabile a multor teste de diagnostic disponibile. Rezultatele imagistice asociate cu IPA sunt adesea nespecifice, inclusiv noduli (vezi eFigurile 90-27,

28 și 91-10), consolidare (vezi eFig. 91-8), cavitație (vezi eFigurile 90-27 și 90-28) și efuziuni (vezi eFig.

10). Semnul halo, demonstrat de opacitățile din sticlă șlefuită din jurul unui nodul pulmonar, este rezultatul hemoragiei alveolare în jurul unei zone infarctate a plămânului (Fig. 38-4A; vezi eFig. 91-10) și este de obicei observat la începutul cursului infecției.139 Semnul halo are o specificitate mare pentru pacienții cu IPA. observată mai târziu în cursul infecției (de obicei cu recuperarea neutrofilelor în gazda neutropenică) și reprezintă aerul care a umplut spațiul dintre țesutul pulmonar necrotic și cel sănătos (vezi Fig. 38-4B).141

Microscopia directă a sputei sau a BAL nu are atât sensibilitatea (intervalul raportat de la 0% la 90%), cât și specificitatea.142 Evaluarea histopatologică a probelor de țesut folosind hematoxilină și eozină standard, acid periodic Schiff și/sau colorația cu metanamină argint Gomori cu demonstrarea hifelor caracteristice sau a secvenței IPA sunt necesare pentru a confirma datele de diagnostic pentru a confirma secvența IPA; identitatea agentului patogen (vezi Fig. 38-2). În plus, 48% până la 70% dintre țesuturile cu dovezi de hife septate invazive nu reușesc să crească în cultură.143 Când sunt pozitive, culturile pentru majoritatea speciilor de Aspergillus cresc de obicei în 48 până la 72 de ore pe medii micologice standard.144

Testele neinvazive sunt din ce în ce mai utilizate pentru pacienții cu risc de IPA. Acestea includ teste pentru galactomanan fungic (GM) și Ș-D-glucan. MG este o componentă heteropolizaharidă a peretelui celular al Aspergillus și al altor ciuperci care este eliberată în timpul creșterii hifelor. Platelia Aspergillus EIA (Bio-Rad Laboratories) este un diagnostic disponibil comercial, aprobat de FDA, pentru detectarea MG la pacienții neutropenici și HSCT cu Aspergillus invaziv, inclusiv IPA. Valoarea cutoff pozitivă este un indice de densitate optică (OD) de 0,5. O meta-analiză a 27 de studii din 1966 până în 2005, folosind GM de supraveghere la gazde imunocompromise cu Aspergillus invaziv, a raportat o sensibilitate și o specificitate globale de 71% și, respectiv, 89%.145 Analiza subgrupului a arătat că performanța testului a fost mai mare la pacienții cu malignitate hematologică (sensibilitate; (sensibilitate, 82%; specificitate, 86%) comparativ cu destinatarii SOT (sensibilitate, 22%; specificitate, 84%). O explicație potențială pentru performanța îmbunătățită la pacienții cu afecțiuni hematologice maligne sau la pacienții cu HSCT a fost obținută dintr-un model in vitro al alveolei umane care arată că detectarea MG este corelată cu eliberarea acestuia în circulație după angioinvazie,146 care este mai frecventă la pacienții neutropenici.

Analiza probelor BAL pentru GM prin același imunotest enzimatic poate completa testele de ser. O metaanaliză a 30 de studii care evaluează BAL GM utilizând un indice OD limită de 0,5 pentru aspergiloza invazivă dovedită și probabilă a găsit o sensibilitate de 87% și o specificitate de 89%. Comparativ cu GM seric, BAL GM a avut o sensibilitate mai mare, dar o specificitate mai mică. Prin creșterea valorii cutoff pozitive la un indice OD de 1, specificitatea a fost crescută fără a scădea sensibilitatea.147 Acest lucru este deosebit de important la pacienții cu transplant pulmonar la care ratele mari de colonizare cu mucegaiuri precum Aspergillus și Penicillium pot duce la teste falspozitive pentru MG. Într-

un studiu, primitorii de transplant pulmonar (16 din 81) au reprezentat mai mult de 40% din rezultatele fals pozitive ale testelor BAL pentru GM.148 Alţi factori care compromit utilitatea testului GM includ reactivitatea încrucişată cu alte ciuperci (de exemplu, Alternaria, Fusarium, Geotrichum, Histoplasma, Paecilomyces şi rezultatele secundare penicillium în prezenţa GM false pozitive). antimicrobiene, cum ar fi piperacilină-tazobactam, în suplimente nutritive şi în Plasmalyte. Cu toate acestea, amploarea MG seric a fost demonstrată a avea utilitate prognostică într-un studiu uniccentric al aspergilozei invazive la primitorii HSCT alogene, cu valori mai mari corelate cu o mortalitate mai mare de toate cauzele.149 Utilizarea testului GM pentru a monitoriza răspunsul la tratament şi pentru a detecta recăderea este în curs de investigare.

PD-glucanul, o altă componentă a peretelui celular fungic, este utilizat în diagnosticul aspergilozei invazive, precum şi al altor IFI, inclusiv Candida şi Pneumocystis. Testul aprobat de FDA şi licenţiat comercial în Statele Unite este testul Fungitell, care are o valoare limită pozitivă de 80 pg/mL sau mai mare (sensibilitate, 64%; specificitate, 92%) pentru pacienţii cu aspergiloză invazivă dovedită sau probabilă.150 PD-glucanul poate fi detectabil mai devreme în cursul evoluţiei GM invazive151. Rezultatele PD-glucanului pot fi asociate cu hemodializa folosind membrane de celuloză, imunoglobuline intravenoase şi infecţii ale fluxului sanguin bacterian.142 Într-un studiu pentru a evalua utilitatea monitorizării în serie a primitorilor de transplant pulmonar cu testul PD-glucan, 90% dintre subiecţii fără IFI au avut cel puţin o valoare pozitivă a PD-glucanului a/>L80, ducând la un rezultat PD-glucan pozitiv (>L80). (9%).152 Probleme similare au fost întâlnite într-un studiu care a utilizat PD-glucan pentru a monitoriza candidoza invazivă într-o unitate de terapie intensivă; 45% dintre subiecţi au avut rezultate fals pozitive, care în cele din urmă au fost atribuite primirii de imunoglobuline intravenoase şi hemodializă.63

Testele pe bază de acid nucleic, inclusiv PCR, au fost explorate în diagnosticul aspergilozei invazive, deşi niciunul dintre acestea nu a fost încorporat în criteriile formale de diagnostic. O meta-analiză a testării PCR a sângelui, plasmei sau serului a raportat o sensibilitate şi o specificitate de 75% şi, respectiv, 87%.153 Avni şi asociaţii154 au găsit performanţe comparabile ale testării BAL-PCR faţă de BAL GM (folosind un indice OD de 0,5), precum şi o sensibilitate îmbunătăţită cu o specificitate stabilă atunci când este utilizat împreună pentru a sugera un avantaj al testării combinaţiei. Până în prezent, nu există un test de acid nucleic aprobat de FDA pentru Aspergillus în Statele Unite. Încercările de standardizare155 şi disponibilitatea unei platforme comerciale PCR156 sunt paşi necesari către validare şi utilizarea clinică de rutină. Diagnosticele mai noi, inclusiv un dispozitiv cu flux lateral care încorporează un anticorp monoclonal, JF5, pentru a detecta un antigen glicoproteic extracelular Aspergillus pot oferi testare rapidă şi ieftină la punctul de îngrijire.157

Criteriile de diagnostic pentru IPA au fost propuse de Grupul de Studiu asupra Micozelor/Organizaţia Europeană pentru Cercetarea şi Tratamentul Cancerului şi includ aspergiloza invazivă dovedită, probabilă şi posibilă.158 Un diagnostic de IFI dovedit necesită dovezi microscopice ale invaziei tisulare Aspergillus sau o cultură pozitivă dintr-un

loc normal steril. Un diagnostic de IPA probabilă necesită o gazdă cu risc, rezultate radiografice care să coroboreze şi dovezi micologice directe (de exemplu, cultură) sau indirecte (de exemplu, ser pozitiv, plasmă sau GM BAL sau PD-glucan seric pozitiv). Alţi algoritmi clinici continuă să fie introduşi pentru a ajuta la diferenţierea colonizării Aspergillus de aspergiloza invazivă adevărată la pacienţii de la unitatea de terapie intensivă în stare critică, fără factori predispozanţi clari ai gazdei, dar cu probe respiratorii pozitive şi/sau îngrijorare clinică pentru aspergiloza invazivă.159

Tratament. Ca şi în cazul altor IFI, managementul IPA poate implica o combinaţie de intervenţii chirurgicale, farmacologice şi alte intervenţii adjuvante. Încercările de restabilire a imunităţii gazdei ar trebui făcute ori de câte ori este posibil, ţinând cont de riscul de IRIS.160 Indicaţiile pentru intervenţia chirurgicală includ hemoptizie care pun viaţa în pericol, leziuni adiacente vaselor mari şi/sau pericardului şi invazia peretelui toracic, precum şi leziuni izolate la pacienţii care urmează să fie supuşi chimioterapiei intensive pentru chimioterapie, pe bază de medicamente HSCT sau TC la alegere. la recomandările IDSA85 şi ale Societăţii Americane de Torac42 şi datele dintr-un studiu randomizat prospectiv mare de aspergiloză invazivă care a demonstrat un răspuns semnificativ mai bun şi o supravieţuire globală la cei trataţi cu voriconazol decât cei trataţi cu AmB-d.161 Doza de voriconazol pentru IPA este de 6 mg/kg, urmată intravenos la fiecare 12 ore, la fiecare 12 ore, urmată la fiecare 12 ore. după aceea. Terapia poate fi trecută pe calea orală odată ce pacientul este stabil şi tolerează medicamentele orale. În timp ce majoritatea pacienţilor sunt trataţi timp de minim 6 până la 12 săptămâni, durata totală a terapiei farmacologice pentru IPA nu este clar definită şi depinde de starea imună a gazdei şi de răspunsul clinic la tratament (eFig. 38-5).

Posaconazolul poate fi o alternativă eficientă la voriconazol, deşi este cel mai adesea utilizat ca terapie de salvare, deoarece nu a fost studiat ca tratament primar. La pacienţii cu aspergiloză invazivă refractară sau intoleranţi la alte terapii antifungice, răspunsul la posaconazol a fost superior (45/107, 42%) în comparaţie cu grupul de control extern (22/86, 26%), tratat în primul rând cu AmB sau itraconazol.

Rezistenţa la azoli la Aspergillus a fost raportată pentru prima dată cu A. fumigatus în 1997 şi pare să crească în frecvenţă.164,165 Mecanismul cunoscut de rezistenţă se datorează variaţiei secvenţei genei fungice cyp51A, care codifică ţinta medicamentului, 14-a-demetilaza. itraconazol, voriconazol şi posaconazol. Deşi nu au fost încă stabilite punctele de întrerupere interpretative care definesc rezistenţa clinică pentru mucegaiuri, au fost validate metode standard de testare a ciupercilor filamentoase,166 şi au fost propuse valorile limită epidemiologice (care definesc susceptibilitatea utilizând distribuţia MIC a tulpinilor de Aspergillus de tip sălbatic fără mecanisme cunoscute de rezistenţă la azoli) au fost propuse167. izolate cu potenţiale mutaţii de rezistenţă, inclusiv cele din cyp51A. Unii experţi susţin testarea MIC ca un screening pentru prezenţa mutaţiilor de rezistenţă la pacienţii cu aspergiloză invazivă care nu răspund la terapia cu azoli.

Polienele sunt utilizate pentru tratamentul IPA în situaţia în care mucormicoza rămâne în diagnosticul diferenţial sau la pacienţii intoleranţi sau refractari la azoli. Formulările lipidice ale AmB sunt în prezent preferate din cauza nefrotoxicităţii lor reduse în comparaţie cu cea a AmB-d. În prezent, IDSA recomandă ABLC 5 mg/kg/zi sau LAmB 3 până la 5 mg/kg/zi pentru tratamentul IPA. LAmB 3 mg/kg/zi a fost comparată cu LAmB 10 mg/kg/zi într-un studiu dublu-orb cu pacienţi cu aspergiloză invazivă dovedită sau probabilă pentru a evalua dacă dozele mai mari ar îmbunătăţi răspunsul; nu a existat niciun avantaj clinic cu doza mai mare, dar au existat semnificativ mai multe hipokaliemie şi nefrotoxicitate.168

Echinocandinele pot fi utilizate la pacienţii care sunt refractari sau intoleranţi la alte terapii, deşi nu au fost efectuate studii controlate randomizate care evaluează echinocandinele ca terapie primară pentru aspergiloza invazivă. Într-un studiu, 83 de adulţi cu aspergiloză invazivă probabilă/dovedită, inclusiv 64 cu IPA, au fost trataţi cu caspofungin; 45% (50% dintre cei cu IPA) au obţinut un răspuns complet sau parţial.169,170 Pe baza acestor date, caspofungina a fost eliminată de FDA ca terapie de salvare pentru aspergiloza invazivă. Pentru micafungin, un raport amplu din Japonia a indicat o rată de răspuns clinic de 71% (90 din 130) la pacienţii cu aspergiloză invazivă trataţi cu micafungin în monoterapie (dozele variau între 50 şi 300 mg/zi) ca terapie de primă linie.171

Având în vedere mortalitatea ridicată asociată cu IPA, terapia combinată este adesea luată în considerare. În timp ce datele in vitro şi in vivo172,173 susţin un rol pentru terapia combinată, IDSA nu recomandă utilizarea terapiei combinate ca terapie de primă linie pentru aspergiloza invazivă, din cauza lipsei datelor dintr-un studiu controlat randomizat. Când se utilizează terapia combinată, echinocandinele sunt cel mai adesea asociate cu poliene sau azoli pe baza activităţii lor la un loc diferit (peretele celular fungic) în comparaţie cu azolii şi polienele (membrană fungică). rezultatele IPA includ factor de stimulare a coloniilor de granulocite sau granulocitemacrofage, interferon-gamma şi perfuzii cu granulocite.85

Aspergiloza traheobronşică

Epidemiologie şi patogeneză. Aspergiloza traheobronşică (TBA) ar trebui considerată ca un spectru, incluzând traheobronşită uşoară şi TBA obstructivă, ulceroasă şi pseudomembranoasă, adesea cu mai multe forme prezente concomitent.177 Traheobronşita uşoară demonstrează doar inflamaţie superficială a mucoasei; formele obstructive, ulcerative şi pseudomembranoase pot fi superficiale sau pot progresa pentru a implica întregul perete bronşic cu traheobronşită necrozantă şi invazia ţesutului înconjurător.178 O formă rară de IPA, TBA este cel mai frecvent întâlnită la primitorii de plămâni şi inimă-plămân,179,180, deşi a fost raportată la pacienţii cu boli maligne şi hematologice avansate181, cu HIV. HSCT.182.183

Manifestări clinice, diagnostic şi tratament. La pacientii cu transplant de plămân şi inimă-plămân, TBA este adesea descoperit la începutul perioadei posttransplant, când pacienţii pot avea ulceraţii şi/sau formarea de pseudomembrană la locul

anastomotic bronşic vizibil prin bronhoscopie (Fig. 38-5), chiar şi fără simptome. respiraţie şuierătoare, stridor, hemoptizie şi insuficienţă respiratorie.177,185 Diagnosticul precoce este crucial, având în vedere potenţialul de simptome progresive şi infecţii diseminate şi complicaţii, inclusiv obstrucţie bronşică, ruptură anastomotică şi fistule bronhopleurale sau bronho-arteriale.179,186. leziuni endobronşice (eFig. 38-6),185,187 nu poate pune diagnosticul. GM seric are o valoare limitată pentru aspergiloza traheobronşică.188 Diagnosticul se face prin bronhoscopie cu vizualizarea plăcilor, ulceraţiei, pseudomembranelor şi dopurilor şi/sau maselor mucoase obstructive (Fig. 38-6) împreună cu constatări patologice şi microbiologice.

Figura 38-5 Aspergiloza traheobronşică. Vizualizarea bronhoscopică a bronhiei principale drept la un pacient cu transplant pulmonar demonstrează aspergiloza traheobronşică cu Aspergillus fumigatus. La locul anastomotic se observă stenoză şi pseudomembrane necrotice extinse şi resturi. (Cu amabilitatea Dr. Scott Shofer, Centrul Medical al Universităţii Duke, NC.)

Tratamentul TBA este similar cu cel pentru alte forme de IPA.85 Voriconazolul este terapia de primă linie preferată; pot fi utilizate alte antifungice, inclusiv itraconazol, posaconazol, AmB şi echinocandine. Terapia sistemică a fost, de asemenea, combinată cu aplicarea endobronşică topică şi aerosolizată de AmB-d (acesta din urmă în doze variind de la 2 la 50 mg) în TBA severă la primitorii de transplant pulmonar.189

Aspergiloza pulmonară cronică

Epidemiologie şi definiţii. Aspergiloza pulmonară cronică include trei entităţi, conform unei nomenclaturi recente bazate pe constatări radiografice şi clinice.190 Prima entitate, denumită aspergiloză pulmonară cavitară cronică, reprezintă boala cavitara cronică care poate fi însoţită de formarea de noi cavităţi, dar nu demonstrează invazia hifală în parenchima înconjurătoare. A doua entitate, IPA subacută, este mai invazivă. Spre deosebire de IPA, IPA subacută se caracterizează printr-o progresie mai lentă şi apare de obicei într-o cavitate cu pereţi subţiri. Spre deosebire de aspergilom, IPA subacută include distrugerea parenchimului pulmonar şi invazia hifelor în ţesutul înconjurător, inclusiv peretele toracic şi vertebrele. A treia entitate, aspergiloza pulmonară fibrozată cronică, este definită de fibroză marcată în jurul cavităţii. Aceste forme cronice de aspergiloză se găsesc la persoanele cu boală pulmonară structurală, inclusiv boală micobacteriană anterioară, sarcoidoză, cancer pulmonar, emfizem şi astm.106 Cu toate acestea, IPA subacută este observată şi la pacienţii cu grade variabile de imunosupresie sau comorbidităţi, inclusiv diabet, alcoolism şi HIV avansat.191,192. IPA în timpul terapiei cu steroizi demonstrează suprapunerea acestor entităţi.190 Polimorfismele de secvenţă în genele care codifică lectina de legare a manozei şi surfactantul sunt asociate cu forme cronice de aspergiloză pulmonară la unii pacienţi.97,193.

Prezentare clinică, diagnostic şi tratament. Pacienţii cu IPA subacută prezintă de obicei simptome sistemice. Cursul este de obicei indolent, cu tuse, dispnee, hemoptizie, oboseală şi scădere în greutate.190 Constatările imagistice includ cavităţi cu grosime variabilă a peretelui (eFig. 38-7), consolidare şi opacităţi paracavitare.105,190 Anticorpii precipitatori pentru Aspergillus sunt aproape detectabili în serul pacienţilor. Culturile respiratorii pot fi pozitive pentru Aspergillus, iar alte diagnostice, cum ar fi un ser pozitiv şi/sau BAL GM, precum şi o viteză crescută de sedimentare a eritrocitelor sau proteina C reactivă pot susţine în continuare diagnosticul. Constatările histopatologice ale leziunilor rezecate demonstrează inflamaţia cu hife atât în interiorul cavităţii, cât şi invadarea ţesutului înconjurător, cu sau fără granuloame.

Tratamentul tuturor formelor de aspergiloză pulmonară cronică se face cu terapii antifungice sistemice, cum ar fi voriconazol.85 Având în vedere terapia pe termen lung necesară, se preferă tratamentul oral. Cu toate acestea, la pacienţii cu boală severă, tratamentul iniţial cu voriconazol sau AmB intravenos poate fi justificat.42

MUCOMICOZA

EPIDEMIOLOGIE

Mucormicoza este cauzată de mucegaiuri din ordinul Mucorales din subfilul Mucormycotina.194 Rhizopus şi Mucor sunt genurile cel mai frecvent asociate cu infecţii, deşi Apophysomyces, Cunninghamella, Rhizomucor, Syncephalastrum şi altele provoacă, de asemenea, boli. pătrunderea cutanată sau, mai rar, ingestia. Locurile de infecţie includ pielea şi ţesuturile moi, rino-orbital-cerebral, gastrointestinal şi tractul respirator inferior, precum şi infecţia diseminată cu implicare multiorganică.197,199,200 Într-o serie retrospectivă de 929 de cazuri de mucormicoză, cei mai frecvent afectaţi pacienţii au fost cei cu diabet zaharat şi orbital slab controlat, inclusiv implicarea cerebrală şi orbitală. infectii, a fost cea mai frecventa prezentare. Pacienţii cu tumori hematologice maligne sau supuşi HSCT au fost al doilea grup cel mai frecvent afectat la care au predominat infecţiile pulmonare.199 Mucormicoza este a treia cea mai frecventă IFI în populaţia HSCT, reprezentând 8% dintre IFI24, comparativ cu 2% dintre IFI la primitorii SOT23. Mucormicoza „revoluţionară" la pacienţii cărora li se administrează voriconazol202-206 ridică întrebarea dacă expunerea la voriconazol este un risc. Cu toate acestea, această asociere este probabil multifactorială, incluzând modificări în imunosupresia şi supravieţuirea pacientului şi nu este atribuită exclusiv medicamentului.

PATOGENEZĂ

După ce sporii fungici au acces la gazdă, fagocitele mononucleare şi polimorfonucleare servesc în mod normal ca o apărare primară a gazdei împotriva invaziei.207 Cu toate acestea, hiperglicemia şi acidoza la persoanele cu diabet zaharat slab controlat afectează funcţia fagocitelor.208 Mai mult decât atât, creşterea Mucoralesului patogen este îmbunătăţită de fierul liber; astfel supraîncărcarea cu fier şi tratamentul cu deferoxamină,

care se comportă ca un siderofor care creşte disponibilitatea fierului pentru ciupercă, sunt asociate cu mucormicoza. De asemenea, acidoza sistemică creşte fierul liber prin scăderea legării fierului de transferină.200 Similar cu Aspergillus şi cu anumite alte mucegaiuri patogene, mucormicoza este angioinvazivă, ducând la tromboză, infarct şi necroză tisulară, cu risc de diseminare în alte locuri. Dovezi experimentale puternice indică faptul că un mecanism care promovează angio-invazia de către Rhizopus oryzae (cea mai frecventă specie la pacienţii cu mucormicoză) este expresia indusă de glucoză şi fier a proteinei reglate de glucoză 78 de către celulele endoteliale vasculare, care promovează legarea Rhizopus de celulele endoteliale in vitro şi ligandole in vitro. Proteina reglată de glucoză 78 sunt două proteine de suprafaţă strâns legate, CotH2 şi CotH3, care mediază invazia celulelor endoteliale in vitro şi sunt esenţiale pentru virulenţă in vivo.210

MANIFESTĂRI CLINICE

Mucormicoza pulmonară este adesea acută şi severă, în special la pacienţii neutropenici, cu febră, tuse, dispnee, durere pleuritică în piept şi hemoptizie.211,212 La pacienţii cu diabet zaharat, evoluţia poate fi mai subacută.213 Afectarea pulmonară poate fi asociată şi cu hemoptizie care pune viaţa în pericol şi diseminarea infecţiei prin diseminarea funguminoasă locală. de a implica structuri contigue, inclusiv mediastinul şi peretele toracic.211 Deşi mai puţin frecvente, au fost raportate fistule bronhopleurale, bronhocutanate şi bronho-arteriale.211,214 Infecţia traheobronşică a fost raportată la pacienţii cu diabet zaharat şi la pacienţii cu transplant de plămâni.215 Constatările endoscopice sau obstrucţiile cu pseudo-ngustare de membrană şi necroză luminoasă.

Rezultatele imagistice sunt similare cu cele descrise cu IPA şi includ leziuni nodulare (eFig. 38-8) şi de masă (eFigs. 38-9 şi 38-10), opacităţi din sticlă şlefuită şi consolidative.

Figura 38-7 Mucormicoza. CT toracic axial afişat în ferestrele plămânilor efectuat la un pacient cu transplant de celule stem hematopoietice demonstrează consolidarea lobului superior stâng (vârfurile de săgeată) cu opacitatea din sticlă şlefuită înconjurătoare în concordanţă cu semnul „halo inversat".

şi leziuni cavitare (vezi eFig. 91-9). Prezenţa a 10 sau mai mulţi noduli pulmonari şi revărsate pleurale favorizează diagnosticul de mucormicoză pulmonară invazivă faţă de IPA, deşi acest lucru nu este absolut.212 Atât semnul halo, cât şi cel inversat (opacitate din sticlă şlefuită înconjurat de un inel sau semilună de consolidare; Fig. 38-7) poate fi cel puţin o serie inversată

a fost mai frecventă în mucormicoză.216

DIAGNOSTIC

Diagnosticul se face de obicei pe baza unei combinaţii de constatări clinice, imagistice, culturale şi histopatologice. Testele neinvazive disponibile în prezent, cum ar fi testele de Ş-D-glucan seric, nu contribuie la diagnostic, deoarece mucegaiurile care provoacă mucormicoza nu produc Ş-D-glucan. Examinarea directă a specimenelor de spută şi BAL poate arăta hifele caracteristice late de 10 până la 20 ym, asemănătoare unei panglici, cu ramificare neregulată. Colorarea periodică cu acid Schiff şi/sau cu metanamină cu argint Gomori este utilizată pentru a vizualiza ciupercile din probele de ţesut.218 Primirea prealabilă a terapiei cu mucegai activ poate modifica morfologia caracteristică a probelor proaspete. Deşi organismele pot fi vizualizate în probe de ţesut sau respirator, culturile pot fi negative în până la o treime din cazuri.219 Utilizarea tehnicilor de diagnosticare, inclusiv PCR directă a probelor de ţesut este în curs de investigare.218,220 Din cauza dificultăţilor de obţinere a probelor de diagnostic la multe dintre aceste gazde critice, diagnosticarea neinvazivă, inclusiv PCR cantitativă a serului este, de asemenea, sub investigaţie.,221.

TRATAMENT

Tratamentul precoce al mucormicozei este esenţial pentru rezultate optime222 şi include intervenţii farmacologice, medicale (reducerea imunosupresiei, corectarea acidozei metabolice şi optimizarea controlului diabetului) şi adesea intervenţia chirurgicală (eFigurile 38-11 şi 38-12). Chirurgia, atunci când este fezabilă, este utilă pentru reducerea volumului infecţiei şi prevenirea răspândirii la structurile adiacente şi este asociată cu o scădere a mortalităţii în comparaţie cu tratamentul medical singur.223,224.

Lipsesc studii controlate care să ghideze selecţia antifungică pentru mucormicoză, aşa că recomandările se bazează pe informaţiile obţinute prin teste in vitro, modele animale şi observaţii clinice. Polienele rămân agenţii de elecţie în tratamentul mucormicozei. AmB-d a fost în mare parte înlocuit cu formulări lipidice. LAmB este considerat de mulţi agentul preferat, datorită nefrotoxicităţii reduse, activităţii superioare în modelele murine de infecţie225, datelor clinice retrospective226 şi modelelor de iepure care arată o penetrare îmbunătăţită a SNC în comparaţie cu AMB-d şi ABLC227. nu reuşesc să răspundă.228 Dintre azolii activi împotriva mucegaiurilor, itraconazolul şi posaconazolul au activitate in vitro împotriva mucormicozei; Există mai multă experienţă clinică cu posaconazol, în special în cazurile refractare sau intolerante la poliene sau pentru terapie step-down după inducţia cu o polienă. Dintre 91 de cazuri de mucormicoză în care posaconazolul a fost utilizat pentru terapia de salvare (fie singur, fie în combinaţie), 60% au prezentat răspuns complet sau parţial la 12 săptămâni.229 Răspunsuri similare au fost raportate într-o analiză retrospectivă a 96 de cazuri de mucormicoză.230 Doza de tratament de posaconazol şi suspensie este de obicei administrată de 42 ori pe zi. dovezi clinice şi radiografice de rezoluţie, însoţite de restabilirea funcţiilor imune. Monitorizarea terapeutică a medicamentelor cu formula de suspensie pentru a asigura niveluri adecvate de posaconazol este deosebit de importantă în gestionarea mucormicozei, având în vedere preocupările privind biodisponibilitatea redusă.231 Cu toate acestea, comprimatele cu eliberare prelungită de posaconazol au fost aprobate de FDA la sfârşitul anului 2013 şi datele disponibile sugerează o biodisponibilitate generală îmbunătăţită în comparaţie cu

posaconazol şi suspensie în suspensie. FDA a aprobat o formulare intravenoasă.302 În plus, activitatea posaconazolului împotriva agenţilor mucormicozei este variabilă în funcţie de gen şi specie.232-234 Astfel, identificarea agentului patogen infectant este critică atunci când se alege posaconazolul ca opţiune terapeutică.

Echinocandinele nu au activitate semnificativă in vitro împotriva agenţilor mucormicozei şi nu trebuie utilizate ca monoterapie în tratamentul acestor infecţii. Cu toate acestea, poate exista un rol pentru terapia combinată polienă-echinocandină. Gena care codifică Ş-D-glucan sintetaza, enzima ţintă a echinocandinelor, a fost identificată în Rhizopus oryzae. Mai mult, studiile au arătat o supravieţuire îmbunătăţită cu caspofungină în comparaţie cu niciun tratament la şoareci235 şi cu terapia combinată polienă-echinocandină.236,237 Datele clinice pentru terapia combinată sunt limitate şi mixte. Un mic studiu retrospectiv din 2 centre a evaluat 41 de pacienţi, dintre care cei mai mulţi aveau diabet zaharat (83%) cu mucormicoză rino-orbitală şi rino-orbital-cerebrală şi a constatat că terapia combinată polienă-echinocandină a îmbunătăţit rezultatele în comparaţie cu monoterapia cu polienă.238

Utilizarea terapiei adjuvante cu chelatorul de fier deferasirox s-a arătat promiţătoare atât în modelele murine, cât şi într-un studiu clinic mic.239,240 Cu toate acestea, un studiu clinic multicentric care a comparat LAmB/deferasirox cu LAmB/placebo a constatat o mortalitate semnificativ mai mare de 90 de zile la cei care au primit deferasirox, deoarece mortalitatea crescută a pacienţilor ar fi fost asociată cu dezechilibrul.24 în grupul de tratament cu deferasirox a avut afecţiuni maligne hematologice şi neutropenie, care sunt asociate cu rezultate mai slabe. Rolul deferasiroxului în managementul mucormicozei rămâne neclar, dar utilizarea sa nu este recomandată în prezent. Alţi agenţi adjuvanti care au fost utilizaţi includ oxigen hiperbaric, factori de stimulare a coloniilor de granulocite şi interferon gamma.242

HIFOMICETE HIALINE NON-ASPERGILLUS

EPIDEMIOLOGIE ŞI PATOGENEZĂ

Hialohifomicoza se referă la infecţii cauzate de mucegaiuri septate cu hife incolore sau uşor pigmentate. Aspergillus este cea mai comună dintre mucegaiurile hialine; cu toate acestea, hyphomycetes non-Aspergillus, inclusiv Acremonium,243,244 Fusarium,245 Geosmithia,246,247 Paecilomyces,248 Scedosporium,249 şi Trichoderma,250 printre altele, sunt din ce în ce mai raportate. gazde. Fusarium şi Scedosporium sunt cele mai frecvente cauze de infecţie din acest grup la primitorii SOT şi HSCT.201

Au fost identificate peste 50 de specii de Fusarium; unii sunt agenţi patogeni comuni ai plantelor, inclusiv legumelor. F. solani este specia cel mai des asociată cu infecţia umană, deşi au fost raportate şi F oxysporum şi F moniliforme.201,245 Scedosporium apiospermum (forma asexuată a Pseudallescheria boydii) şi S. prolificans sunt cele mai frecvente specii patogene de Scedosporium.252 identificate greşit ca alte mucegaiuri precum Fusarium.244 Speciile asociate cu boala clinică includ A. falciforme, A. kiliense, A.

roseogriseum şi A. strictum.243 Paecilomyces este un alt agent patogen emergent care a fost reprezentat istoric de infecţii cu P variotii şi P lilacinus. Mai recent, P variotti a fost împărţit în mai multe specii253,254, iar P. lilacinus a fost reclasificat ca Purpureocillium lilacinum.255 Geosmithia argillacea, adesea greşit identificată ca P variotii,247,254 a fost, de asemenea, asociată cu infecţii pulmonare severe, în special la pacienţii cu boala CF2476 cronică, granulomatosă finală. Trichoderma, în special T. longibrachiatum, sunt raportate din ce în ce mai mult.250

Deoarece majoritatea acestor mucegaiuri sunt omniprezente în natură, ele sunt adesea considerate saprofite de mediu atunci când sunt recuperate din specimene clinice. Infecţiile sunt frecvent asociate cu inoculare traumatică sau netraumatică cu infecţii localizate ale unghiilor, ochilor, pielii şi ţesuturilor moi. Inhalarea conidiilor din aer (spori) poate duce la infecţii sinopulmonare, variind de la sinuzită alergică uşoară şi ABPM până la infecţii sinopulmonare severe şi invazive. Mulţi dintre aceşti agenţi patogeni sunt capabili în mod unic de sporulare accidentală, capacitatea de a sporula în ţesutul infectat, care atunci când este cuplată cu invazia endovasculară, duce la fungemie. Deşi fungemia este mai puţin frecventă în infecţiile cu Aspergillus, este raportată la mai mult de 50% dintre pacienţii cu infecţii diseminate cu Fusarium.256 Sporularea accidentală a fost descrisă şi cu Acremonium şi Paecilomyces257, Scedosporium,258 şi Trichoderma.250.250. patogenitatea acestor mucegaiuri.259

Infecţiile localizate ale pielii, ţesuturilor moi, oculare şi sinopulmonare sunt observate la gazdele imunocompetente, iar colonizarea cronică poate fi prezentă la pacienţii cu boli pulmonare (de exemplu, bronşiectazie, fibroză pulmonară). Fungemia şi infecţiile invazive se dezvoltă predominant la pacienţii cu imunitatea celulară şi/sau umorală afectată. La aceşti pacienţi, diseminarea infecţiei din plămâni sau răspândirea locală din sinusuri poate duce la extinderea SNC şi formarea abcesului cerebral. Infecţia invazivă este limitată la pacienţii cu imunodeficienţă, cu o excepţie notabilă: la victimele imunocompetente aproape de înec, au fost descrise infecţii severe ale SNC şi sinopulmonare cu S. apiospermum, probabil pentru că scufundarea forţată în apă a dus la leziuni alveolare cu penetrare fungică şi pneumonie fungică severă260,261.

PREZENTARE CLINICA SI DIAGNOSTIC

Prezentarea respiratorie a hialohifomicozei non-Aspergillus seamănă cu cea a aspergilozei invazive şi include sinuzită, ABPM, boala traheobronşică, pneumonie şi infecţii pleuropulmonare. Pacienţii pot prezenta febră, congestie şi durere sinusală, tuse, spută purulentă şi hemoptizie (eFig. 38-13). La pacienţii cu infecţie diseminată, manifestările cutanate pot fi un indiciu precoce. Leziunile cutanate sunt de obicei dureroase, eritematoase, erupţii nodulare care dezvoltă rapid paloare centrală şi necroză (Fig. 38-8).

Diagnosticul infecţiei cu unul dintre aceşti agenţi patogeni este o provocare, din cauza dificultăţilor de diferenţiere între colonizarea fungică şi infecţia adevărată şi în obţinerea probelor de ţesut adecvate pentru evaluare. În plus, în timp ce examenul histopatologic, citopatologic sau microscopic direct din ţesutul afectat este critic în stabilirea

diagnosticului,158 aceste constatări nu fac discriminări între mucegaiurile hialine; datele de cultură sunt necesare pentru identificarea şi diagnosticul definitiv. Rezultatele radiografice (de exemplu, noduli pulmonari, cavitaţie şi halou, halou inversat şi semne de semilună de aer) oferă un sprijin suplimentar pentru infecţie, dar

Figura 38-8 Fusarium diseminat. Leziuni cutanate la un pacient cu infecţie diseminată cu Fusarium care demonstrează necroză centrală cu eritem înconjurător.

nu sunt specifice. Testele diagnostice neinvazive, cum ar fi serul sau BAL GM, utilizate în principal pentru diagnosticarea aspergilozei invazive, pot reacţiona încrucişat cu mucegaiurile hialine non-Aspergillus, inclusiv Fusarium,262 Paecilomyces şi Penicillium263, dar nu au atât sensibilitatea, cât şi specificitatea în diagnosticarea acestor infecţii. Rolul altor diagnostice moleculare, cum ar fi testele de acid nucleic sau timpul de desorbţie/ionizare cu laser asistat de matrice al spectrometriei de masă de zbor, continuă să fie definit.

TRATAMENT

Tratamentul acestor infecţii este multimodal. Imunodepresia trebuie redusă ori de câte ori este posibil şi trebuie luată în considerare creşterea răspunsurilor gazdei cu factori de creştere şi transfuzii de granulocite. Îndepărtarea dispozitivelor străine şi intervenţia chirurgicală/debridarea, în special în boala localizată, sunt, de asemenea, critice în management. Mulţi dintre aceşti agenţi patogeni sunt rezistenţi în mod intrinsec la terapiile antifungice convenţionale şi/sau au variabilitate dependentă de specie în MIC la medicamentele antifungice; identificarea la nivel de specie este imperativă. În unele cazuri (de exemplu, Fusarium pentru care activitatea AmB este variabilă), testarea sensibilităţii poate oferi îndrumări suplimentare în selecţia medicamentelor.

Exemplificând complexitatea gestionării infecţiilor cu infecţii cu mucegai non-Aspergillus, speciile Fusarium şi Scedosporium prezintă niveluri variabile de rezistenţă la majoritatea antifungice264. F solani, cel mai comun dintre izolatele clinice, este, de asemenea, cel mai rezistent, cu CMI ridicate la tratamentul cu voriconazol şi posaconazol, la pacienţii cu infecţie AB Fusarium2624. cu malignitate hematologică sau supusă HSCT, a dus la ameliorarea sau vindecarea infecţiei la 46% dintre pacienţii evaluaţi.265 Analiza grupată a 21 de pacienţi cu infecţii invazive Fusarium trataţi cu voriconazol a arătat un succes similar la 43%, ducând la aprobarea FDA a voriconazolului pentru infecţii refractare sau intoleranţă la alte infecţii refractare. indicaţie, posaconazolul a fost utilizat ca terapie de salvare la pacienţii cu malignităţi hematologice şi fuzarioză invazivă.267 Speciile de Fusarium sunt intrinsec rezistente la echinocandine; totuşi, în terapia combinată cu AmB268, sinergia a fost demonstrată in vitro şi in vivo.269,270 Alte combinaţii, inclusiv formulări lipidice de AmB şi voriconazol271, au fost utilizate cu succes clinic, la fel ca şi combinaţii care includ terbinafina.272.

Dintre speciile de Scedosporium, S prolificans demonstrează adesea rezistenţă la toate antifungicele şi a fost asociat cu rezultate clinice slabe.252 În schimb, S. apiospermum tinde să fie mai susceptibil la antifungice, în special azolii cu spectru extins, cum ar fi voriconazolul. Infecţii cu S. apiospermum care au ca rezultat aprobarea FDA pentru această specie specifică de Scedosporium. O compilare mai recentă a datelor discutate aici plus cazuri suplimentare de scedosporioză invazivă obţinute prin baza de date a studiilor clinice globale cu voriconazol (Pfizer) a raportat un răspuns terapeutic de succes la 57% (61 din 107) dintre pacienţi cu succes semnificativ mai mare în S. apiospermum (45 din 70, 64%) comparativ cu 36,46% din S. infecţii.273 Terapiile combinate de voriconazol cu terbinafină274 sau cu o echinocandină cu sau fără AmB275, în special în infecţiile multirezistente, pot fi eficiente. AmB are activitate slabă împotriva P lilacinum, dar este foarte activ împotriva P variotti.276 În plus, în timp ce voriconazolul demonstrează CMI scăzute cu P lilacinum, intervalele CMI sunt considerabil mai mari pentru complexul de specii P variotti, astfel încât posaconazolul este azolul extins preferat pentru acest grup.254,277.

ciuperci dematiacee (melanizate).

Ciupercile dematiacee reprezintă un grup asortat de mucegaiuri cu mai mult de 50 de genuri şi 100 de specii.278 În timp ce prezenţa lor în cultură este adesea respinsă ca contaminare, ele sunt din ce în ce mai asociate cu infecţia şi pot fi observate la gazdele imunodeficiente şi imunocompetente. Ciupercile dematiacee conţin melanină în pereţii lor celulari, ceea ce contribuie la patogenitatea lor şi explică culoarea maro închis observată în cultură şi/sau histopatologie.279 Aceste ciuperci se găsesc în sol şi vegetaţie din întreaga lume şi pot pătrunde în gazdă prin inhalare sau pe calea cutanată. Sunt responsabili de feohifomie, o serie de infecţii, inclusiv infecţii ale pielii şi ale ţesuturilor moi, boli alergice şi invazive ale sinusurilor sau pneumonie şi infecţii oculare, SNC şi diseminate. Infecţiile izolate ale pielii şi ale ţesuturilor moi sunt mai frecvente la gazdele imunocompetente, în timp ce infecţiile pulmonare şi diseminate sunt observate predominant la pacienţii imunodeprimaţi. Alternaria, Bipolaris, Cladophialophora, Curvularia, Exophiala, Exserohilum, Ochroconis (anterior Dactylaria) şi Phialophora sunt unele dintre cele mai frecvente mucegaiuri negre asociate cu infecţia. Injectarea intratecală de corticosteroizi contaminaţi cu Exserohilum a condus recent la un focar mare de meningită fungică la pacienţii imunocompetenţi din Statele Unite.280,281 Bipolaris şi curvularia sunt adesea asociate cu boli inflamatorii alergice şi cronice, inclusiv sinuzita fungică alergică şi ABPM. mackenziei,28'286 Exophilia (Wangiella) dermatitidis28 şi Ochroconis gallopava28, au o predilecţie pentru diseminarea la creier şi pot provoca boli severe la pacienţii imunocompetenţi şi imunodeprimaţi.289 Infecţiile diseminate cu mucegaiuri dematiacee au fost asociate cu rate de mortalitate de până la 290%.

Manifestările sinopulmonare cu mucegaiurile dematiacee includ noduli asimptomatici, ABPM şi sinuzite fungice alergice, precum şi infecţii invazive ale sinusurilor şi pulmonare. Ultimele două entităţi infectează mai frecvent gazdele imunocompromise şi cele cu boală pulmonară preexistentă. Constatările CT sunt adesea nespecifice (eFig. 38-14) şi în

concordanţă cu cele descrise cu celelalte micoze pulmonare invazive. Elementele fungice observate la microscopie directă din probele clinice pot fi asociate fie cu colonizarea, fie cu contaminarea; documentarea invaziei tisulare este esenţială pentru diagnostic. Hifele pigmentate pot fi observate pe petele standard de hematoxilină şi eozină. Cu toate acestea, coloraţia Fontana Masson este adesea preferată pentru a se asigura că cei cu cantităţi scăzute de pigmentare nu sunt identificaţi greşit ca mucegaiuri hialine.291

Ca şi în cazul altor mucegaiuri invazive, tratamentul include reducerea imunosupresiei şi debulking chirurgical (când este fezabil) pentru a creşte terapiile antifungice. Punctele de întrerupere de susceptibilitate pentru antifungice nu au fost definite pentru mucegaiurile dematiacee. Deşi a fost observată rezistenţă la AmB, AmB demonstrează o activitate bună in vitro împotriva majorităţii mucegaiurilor dematiacee. Cu toate acestea, azolii mai noi cu spectru extins au cea mai bună activitate in vitro împotriva majorităţii mucegaiurilor dematiacee292,293 şi sunt utilizaţi mai frecvent având în vedere profilul lor de toxicitate îmbunătăţit. Terapiile combinate incluzând azoli, terbinafină şi echinocandine au fost folosite pentru boala severă; cu toate acestea, un regim optim nu a fost definit.291

Puncte cheie

Aspergiloza pulmonară invazivă poate avea o prezentare clinică similară cu cea a altor mucegaiuri angioinvazive, cum ar fi mucormicoza şi hipomicetele non-Aspergillus, cum ar fi Fusarium şi Scedosporium.

Ş-D-glucanul este o componentă a peretelui celular al unora, dar nu al tuturor ciupercilor şi poate fi un ajutor diagnostic neinvaziv util în ser sau lavaj bronhoalveolar.

Voriconazolul este tratamentul de elecţie pentru aspergiloza pulmonară invazivă. Durata totală a terapiei depinde de starea imună a gazdei şi de răspunsul clinic şi radiografic la infecţie. Cu toate acestea, pacienţii sunt trataţi timp de cel puţin 6 până la 12 săptămâni.

Deşi mucormicoza poate fi asociată cu o multitudine de manifestări clinice cu implicare multiorganică, cele mai frecvente manifestări includ infecţiile rino-orbital-cerebrale şi pulmonare, în special la cei cu diabet zaharat slab controlat şi la pacienţii cu imunodeficienţă, în special cei cu malignităţi hematologice.

Pneumonia cu Candida este rară şi se dezvoltă cel mai adesea în urma candidomiei şi a diseminării în plămâni la populaţiile imunocompromise.

Terapia antifungică combinată poate oferi beneficii în infecţiile cauzate de ciuperci rezistente la medicamente.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Referinţe cheie

Alexander BD, Johnson MD, Pfeiffer CD şi colab: Creşterea rezistenţei la echinocandină în Candida glabrata: eşecul clinic se corelează cu prezenţa mutaţiilor FKS şi concentraţiile minime inhibitorii crescute. Clin Infect Dis 56:1724-1732, 2013.

Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF şi colab: Voriconazol versus amfotericina B pentru terapia primară a aspergilozei invazive. N Engl J Med 347:408-415, 2002.

Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ şi colab: Supravegherea prospectivă a infecţiilor fungice invazive la beneficiarii de transplant de celule stem hematopoietice, 2001-2006: prezentare generală a bazei de date a Reţelei de Supraveghere a Infecţiilor Asociate la Transplant (TRANSNET). Clin Infect Dis 50:1091-1100, 2010.

Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, et al: O declaraţie oficială a Societăţii Toracice Americane: Tratamentul infecţiilor fungice la pacienţii adulţi pulmonari şi de îngrijire critică. Am J Respir Crit Care Med 183:96-128, 2011.

Pappas PG, Alexander BD, Andes DR şi colab.: Infecţii fungice invazive în rândul primitorilor de transplant de organe: rezultate ale reţelei de supraveghere a infecţiilor asociate cu transplant (TRANSNET). Clin Infect Dis 50:11011111, 2010.

Pappas PG, Kauffman CA, Andes D şi colab.: Ghid de practică clinică pentru managementul candidozei: actualizare 2009 de către Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 48:503-535, 2009.

Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al: Ghid de practică clinică pentru managementul bolii criptococice: actualizare din 2010 de către Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 50:291-322, 2010.

Revankar SG, Sutton DA: Ciupercile melanizate în boala umană. Clin Microbiol Rev 23:884-928, 2010.

Saijo T, Chen J, Chen SC şi colab.: Autoanticorpii factorului de stimulare a coloniilor anti-granulocite-macrofage sunt un factor de risc pentru infecţia sistemului nervos central cu Cryptococcus gattii la pacienţii altfel imunocompetenţi. MBio 5(2):e00912-e00914, 2014.

Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al: Tratamentul aspergilozei: ghiduri de practică clinică ale Societăţii de Boli Infecţioase din America. Clin Infect Dis 46:32 7-360, 2008.

eFIGURE GALERIE DE IMAGINI

eFigura 38-1 Pneumonie criptococică. A, Radiografia frontală a toracelui la un bărbat de 80 de ani cu limfocitopenie CD4 idiopatică arată consolidare neregulată şi îngroşare

bronhovasculară proiectată peste hilul drept şi în lobul inferior drept (săgeţi). BD, CT toracic axial neintensificat, afişat în ferestrele ţesuturilor moi, arată consolidarea (puncte de săgeată). EJ, Ferestrele pulmonare prezintă consolidare (puncte de săgeată) cu bronhograme aeriene în segmentul anterior al lobului superior drept cu consolidare mai nodulară şi lobulară în lobii mijlocii drept şi inferioare drepte (săgeţi în J). Cryptococcus neoformans a fost diagnosticat la bronhoscopie. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 38-2 Pneumonie cu Candida albicans. Radiografia frontală a toracelui la un pacient imunodeprimat sever, în urma tratamentului pentru malignitate hematologică, arată o opacitate subpleurală asemănătoare masei dovedite pe prelevarea de ţesut pentru a reflecta candidoza. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 38-3 Micetom: mobilitate demonstrată la imagistică. Radiografiile toracice în poziţie verticală (A) şi decubit lateral stâng (B) arată o masă intracavitară mobilă (săgeată) caracteristică micetomului. (Modificat din Gotway MB, Dawn SK, Caoili EM, et al: The radiologic spectrum of pulmonary Aspergillus infections. J Comput Assist Tomgr 26:159-173, 2002.)

eFigura 38-4 Aspergiloza bronhopulmonară alergică. A, Radiografia toracică frontală la un pacient cu astm bronşic arată aspectul caracteristic „deget în mănuşă" al impactării bronşice (săgeţi) la un pacient cu aspergiloză bronhopulmonară alergică. CT toracic coronal (B) şi axial (CF) afişat în ferestrele pulmonare arată bronşiectazii centrale, bilaterale, multifocale cu impact bronşic (săgeţi). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 38-5 Infecţia invazivă cu Aspergillus: răspunsul la tratament. A, CT toracic axial efectuat la un pacient cu imunodepresie severă în urma transplantului de celule stem arată o cavitate a lobului inferior drept (săgeată) şi un nodul slab definit (vârful săgeţii), în concordanţă cu aspergiloza pulmonară invazivă. B, CT toracic axial efectuat după 6 săptămâni de terapie antifungică arată involuţia cavităţii lobului inferior drept (săgeata) cu reducerea dimensiunii nodulului lobului inferior drept (vârful săgeţii). (Modificat din

Gotway MB, Dawn SK, Caoili EM, et al: The radiologic spectrum of pulmonary Aspergillus infections. JComput Assist Tomgr 26:159-173, 2002.)

eFigura 38-6 Traheita cu Aspergillus. CT toracic axial efectuat la o femeie de 62 de ani, imunosuprimată în urma transplantului inimă-plămân, arată plăci cu atenuare mare (vârfuri de săgeată) în trahee, confirmate la bronhoscopie că reprezintă infecţia cu Aspergillus. (Modificat din Gotway MB, Dawn SK, Caoili EM, et al: The radiologic spectrum of pulmonary Aspergillus infections. J Comput Assist Tomgr 26:159-173, 2002.)

eFigura 38-7 Aspergiloză pulmonară invazivă subacută (aspergiloză cronică necrozantă): cavitaţie lent progresivă. A, CT toracic axial la un pacient cu SIDA şi diabet zaharat arată o cavitate mică cu un perete îngroşat excentric şi opacitate internă precoce (vârful săgeţii). B, Radiografia toracică frontală focalizată (B) şi CT toracic axial (C) efectuate la 9 luni după A arată dimensiunea crescută a cavităţii cu creşterea grosimii şi neregularităţii peretelui, precum şi progresia opacităţii intracavitare. Radiografia toracică frontală focalizată (D) şi CT toracic axial (E) efectuate la 15 luni după A arată acum o cavitate a lobului superior stâng îngroşată excentric cu o bilă fungică internă. (Modificat din Gotway MB, Dawn SK, Caoili EM, et al: The radiologic spectrum of pulmonary Aspergillus infections. J Comput Assist Tomgr 26:159-173, 2002.)

eFigura 38-8 Mucormicoza: noduli multipli. AE, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare efectuate la un pacient cu imunodepresie severă prezintă noduli multipli bilaterali (vârfuri de săgeată), unii asociaţi cu bronhii (lobul inferior drept în D şi lobul superior stâng în B), iar alţii cu halouri de opacitate din sticlă şlefuită (lobul superior stâng în C). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 38-9 Mucormicoză: nodul mare/masă. CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare efectuat la un pacient grav imunodeprimat arată o opacitate neregulată care depăşeşte doar 3 cm în dimensiune în lobul superior drept subpleural (A, B), dovedit că reflectă Mucor la biopsie. De-a lungul marginii inferioare a leziunii în C. sunt observaţi noduli sateliti mici (vârfuri de săgeţi) (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 38-10 Mucormicoza: masa cu invazia peretelui toracic. A, Radiografia toracică frontală efectuată la un pacient cu imunodepresie severă arată o opacitate subpleurală asemănătoare unei mase în lobul superior stâng. CT toracic axial focalizat afişat în ferestrele plămânilor (B), ţesuturilor moi (C) şi osoase (D) arată că masa subpleurală este necrotică (observaţi atenuarea scăzută la nivel central în C) asociată cu invazia peretelui toracic, evidenţiată prin distrugerea coastelor (D, vârfuri de săgeţi). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 38-11 Mucormicoză: răspuns la tratament. A şi B, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare, efectuat la un pacient grav imunodeprimat, arată noduli cavitari din lobul superior stâng cu opacitate internă (săgeţi), dovedit că reflectă Mucor. C şi D, În urma terapiei antifungice şi a restabilirii funcţiei imune, nodulii lobului superior stâng nu mai sunt cavitari şi au scăzut în dimensiune. CT toracic de urmărire (nu este prezentat) a arătat rezoluţia completă a nodulilor. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD; caz de Robert Viggiano, MD, Medicină pulmonară şi de îngrijire critică, Clinica Mayo, Scottsdale, AZ.)

eFigura 38-12 Mucormicoză: răspuns la tratament. A, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare efectuat la un pacient sever imunodeprimat arată un nodul dominant în lob drept inferior asociat cu o bronhogramă aeriană (săgeată) şi un mic nodul subpleural din lobul inferior stâng (cap săgeată) din cauza Mucor. B, CT toracic de urmărire arată lărgirea nodulului lobului inferior drept (săgeata) şi nodulilor noi de la bază stângă (săgeţi). C, În urma tratamentului antifungic şi a rezolvării imunosupresiei, nodulul dominant al lobului inferior drept (săgeata) a scăzut semnificativ în dimensiune. Alţi noduli mai mici (vârfurile de săgeţi, A şi B) s-au rezolvat. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 38-13 Infecţia cu Scedosporium apiospermum. AE, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare la un bărbat de 80 de ani cu tuse şi hemoptizie arată bronşiectazii din lobul superior drept şi segmentul anterior din lobul superior stâng şi îngroşarea bronhovasculară (vârfuri de săgeţi), asociate cu noduli mici (săgeţi, E). Bronhoscopia cu lavaj bronhoalveolar a găsit sânge vechi şi s-au recuperat organisme de Scedosporium apiospermum. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 38-14 Infecţia bipolară. AC, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare arată consolidarea periferică a lobului inferior drept şi numeroşi noduli centrilobulari mici (vârfurile de săgeţi, A şi B). Bronhoscopia a recuperat organisme Bipolaris. DF, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare la 2 luni după AC şi în urma terapiei antifungice arată îmbunătăţirea consolidării bazale şi a nodulilor, dar apariţia impactului căilor respiratorii mari (săgeată, E). GI, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare la 6 luni după AC arată curăţarea aproape completă a procesului lobului inferior drept, cu bronşiolită reziduală uşoară (săgeţi). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD; caz de Paul J. Conomos, MD, Arizona Pulmonary Specialists, Phoenix, AZ.)

Referinţe

Gallis HA, Drew RH, Pickard WW: Amfotericina B: 30 de ani de experienţă clinică. Rev Infect Dis 12(2):308-329, 1990.

Ben-Ami R, Lewis RE, Kontoyiannis DP: Gazde imunocompromise: imunofarmacologia antifungicelor moderne. Clin Infect Dis 47(2):226-235, 2008.

Thompson GR 3rd, Cadena J, Patterson TF: Prezentare generală a agenţilor antifungici. Clin Chest Med 30(2):203-215, 2009.

Rex JH, Pfaller MA: Testarea sensibilităţii antifungice a ajuns la majoritate? Clin Infect Dis 35(8):982-989, 2002.

Lass-Florl C: agenţi antifungici triazolici în infecţiile fungice invazive: o revizuire comparativă. Drugs 71(18):2405-2419, 2011.

Bowman JC, Hicks PS, Kurtz MB şi colab.: Acetatul de caspofungină antifungică echinocandină ucide celulele în creştere ale Aspergillus fumigatus in vitro. Antimicrob Agents Chemother 46(9):3001-3012, 2002.

Sucher AJ, Chahine EB, Balcer HE: Echinocandins: cea mai nouă clasă de antifungice. Ann Pharmacother 43(10):1647-1657, 2009.

Chiller T, Farrokhshad K, Brummer E, Stevens DA: Interacţiunea monocitelor umane, a macrofagelor derivate din monocite şi a neutrofilelor polimorfonucleare cu caspofungină (MK-0991), o echinocandină, pentru activitatea antifungică împotriva Aspergillus fumigatus. Diagn Microbiol Infect Dis 39(2):99-103, 2001.

Choi JH, Brummer E, Stevens DA: Acţiunea combinată a micafunginei, o nouă echinocandină şi fagocite umane pentru activitatea antifungică împotriva Aspergillus fumigatus. Microbes Infect 6(4):383-389, 2004.

Hospenthal DR, Bennett JE: Monoterapia cu flucitozină pentru criptococoză. Clin Infect Dis 27(2):260-264, 1998.

Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al: Ghidurile de practică clinică pentru managementul bolii criptococice: actualizare din 2010 de către societatea de boli infecţioase din America. Clin Infect Dis 50(3):291-322,

2010.

Pappas PG, Kauffman CA, Andes D şi colab.: Ghid de practică clinică pentru managementul candidozei: actualizare 2009 de către Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 48(5):503-535, 2009.

Revankar SG, Nailor MD, Sobel JD: Utilizarea terbinafinei în micoze rare şi refractare. Future Microbiol 3(1):9-17, 2008.

Henao-Martinez AF, Castillo-Mancilla JR, Barron MA, Nichol AC: Terapie antifungică combinată în tratamentul infecţiilor sistemului nervos central cu scedosporium apiospermum. Case Rep Infect Dis 2013:589490, 2013.

Inano S, Kimura M, Iida J, Arima N: Terapia combinată de voriconazol şi terbinafină pentru fuzarioza diseminată: raport de caz şi revizuire a literaturii. J Infect Chemother 2013.

Kidd SE, Hagen F, Tscharke RL şi colab: Un genotip rar al Cryptococcus gattii a provocat focarul de criptococoză pe insula Vancouver (Columbia Britanică, Canada). Proc Natl Acad Sci USA 101(49):17258-17263, 2004.

MacDougall L, Kidd SE, Galanis E şi colab.: Răspândirea Cryptococcus gattii în Columbia Britanică, Canada şi detectarea în nord-vestul Pacificului, SUA. Emerg Infect Dis 13(1):42-50, 2007.

Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, et al: Estimarea poverii globale actuale a meningitei criptococice în rândul persoanelor care trăiesc cu HIV/SIDA. SIDA 23(4):525-530, 2009.

Segal BH, Bow EJ, Menichetti F: Infecţii fungice la pacienţii fără transplant cu malignităţi hematologice. Infect Dis Clin North Am 16(4):935-964, vii, 2002.

Singh N, Dromer F, Perfect JR, Lortholary O: Criptococoza la primitorii de transplant de organe solide: starea actuală a ştiinţei. Clin Infect Dis 47(10):1321-1327, 2008.

Goldstein E, Rambo ON: Infecţie criptococică după terapia cu steroizi. Ann Intern Med 56:114-120, 1962.

Powderly WG: Meningita criptococică şi SIDA. Clin Infect Dis 17(5):837-842, 1993.

Pappas PG, Alexander BD, Andes DR şi colab.: Infecţii fungice invazive în rândul primitorilor de transplant de organe: rezultate ale reţelei de supraveghere a infecţiilor asociate cu transplant (TRANSNET). Clin Infect Dis 50(8):1101-1111, 2010.

Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ şi colab: Supraveghere prospectivă pentru infecţiile fungice invazive la beneficiarii de transplant de celule stem hematopoietice, 2001-2006:

prezentare generală a bazei de date a Reţelei de Supraveghere a Infecţiilor Asociate la Transplant (TRANSNET). Clin Infect Dis 50(8):1091-1100, 2010.

Eisenman HC, Casadevall A, McClelland EE: Noi perspective asupra patogenezei infecţiei invazive cu Cryptococcus neoformans. Curr Infect Dis Rep 9(6):457-464, 2007.

Johnston SA, May RC: Interacţiunile criptococului cu macrofagele: evadarea şi manipularea fagozomului de către un agent patogen fungic. Cell Microbiol 15(3):403-411, 2013.

Antachopoulos C, Walsh TJ: Imunoterapia infecţiilor cu criptococ. Clin Microbiol Infect 18(2):126-133, 2012.

Price MS, Perfect JR: Apărarea gazdei împotriva criptococozei. Immunol Invest 40(7-8):786-808, 2011.

Pyrgos V, Seitz AE, Steiner CA şi colab.: Epidemiologia meningitei criptococice în SUA: 1997-2009. PLoS ONE 8(2):e56269, 2013.

Voelz K, May RC: Interacţiuni criptococice cu sistemul imunitar al gazdei. Eukaryot Cell 9(6):835-846, 2010.

Sun HY, Alexander BD, Lortholary O, şi colab.: Boală criptococică nerecunoscută pretransplant şi derivată de la donator la primitorii de transplant de organe. Clin Infect Dis 51(9):1062-1069, 2010.

Singh N, Alexander BD, Lortholary O, şi colab.: Cryptococcus neoformans la beneficiarii de transplant de organe: impactul agenţilor inhibitori ai calcineurinei asupra mortalităţii. J Infect Dis 195(5):756-764, 2007.

Davis JA, Horn DL, Marr KA, Fishman JA: Implicarea sistemului nervos central în infecţia criptococică la indivizi după transplant de organe solide sau cu SIDA. Transpl Infect Dis 11(5):432-437, 2009.

Chang WC, Tzao C, Hsu HH, şi colab: Criptococoză pulmonară: comparaţie a caracteristicilor clinice şi radiografice la pacienţii imunocompetenţi şi imunocompromişi. Cufăr 129(2):333-340,

2006.

Lindell RM, Hartman TE, Nadrous HF, Ryu JH: Criptococoză pulmonară: constatări CT la pacienţii imunocompetenţi. Radiologie 236(1):326-331, 2005.

Chen S, Sorrell T, Nimmo G şi colab: Epidemiologie şi caracteristici dependente de gazdă şi varietate ale infecţiei datorate Cryptococcus neoformans în Australia şi Noua Zeelandă. Grupul de Studiu Criptococic Australasian. Clin Infect Dis 31(2):499-508, 2000.

Gazzoni AF, Severo CB, Salles EF, Severo LC: Histopatologie, serologie şi culturi în diagnosticul criptococozei. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 51(5):255-259, 2009.

Feng X, Fu X, Ling B şi colab.: Dezvoltarea unui test PCR singleplex pentru identificarea şi diferenţierea rapidă a Cryptococcus neoformans var. grubii, Cryptococcus neoformans var. neoformans, Cryptococcus gattii şi hibrizi. J Clin Microbiol 51(6):1920-1923, 2013.

Posteraro B, Vella A, Cogliati M, şi colab: Metoda bazată pe spectrometrie de masă cu desorbţie laser asistată de matrice - timpul de zbor pentru discriminarea între tipurile moleculare de Cryptococcus neoformans şi Cryptococcus gattii. J Clin Microbiol 50(7):2472-2476,

2012.

Singh N, Alexander BD, Lortholar O, şi colab: Criptococoza pulmonară la beneficiarii de transplant de organe solide: relevanţa clinică a antigenului criptococic seric. Clin Infect Dis 46(2):e12-e18, 2008.

Baddley JW, Perfect JR, Oster RA şi colab: Criptococoză pulmonară la pacienţii fără infecţie HIV: factori asociaţi cu boala diseminată. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 27(10):937-943, 2008.

Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, et al: O declaraţie oficială a Societăţii Americane de Torac: Tratamentul infecţiilor fungice la pacienţii adulţi pulmonari şi de îngrijire critică. Am J Respir Crit Care Med 183(1):96- 128, 2011.

De Bedout C, Ordonez N, Gomez BL şi colab.: Susceptibilitatea antifungică in vitro a izolatelor clinice de Cryptococcus neoformans var. neoformans şi C. neoformans var. gattii. Rev Iberoam Micol 16(1):36-39, 1999.

Chong HS, Dagg R, Malik R şi colab.: Susceptibilitatea in vitro a criptococului patogen de drojdie la fluconazol şi alţi azoli variază în funcţie de genotipul molecular. J Clin Microbiol 48(11):4115-4120, 2010.

Sun HY, Singh N: Sindromul oportunist de reconstituire imună asociat infecţiei la primitorii de transplant. Clin Infect Dis 53(2):168-176, 2011.

Alawin IA, Karnath BM: Sindromul de reconstituire imună paradoxală care se prezintă ca sindrom de detresă respiratorie acută la un pacient cu leucemie în timpul recuperării neutrofilelor. Case Rep Hematol 2012:670347, 2012.

Ingram PR, Howman R, Leahy MF, Dyer JR: Sindromul inflamator de reconstituire imună criptococică după terapia cu alemtuzumab. Clin Infect Dis 44(12):e115-e117, 2007.

Singh N, Lortholary O, Alexander BD şi colab: Pierderea alografei la receptorii de transplant renal cu sindrom de reconstituire imună asociat cu criptococ neoformans. Transplantation 80(8):1131-1133, 2005.

Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ şi colab.: Epidemiologia şi rezultatele candidemiei la pacienţii din 2019: date din registrul potenţial al alianţei terapiei antifungice. Clin Infect Dis 48(12):1695-1703, 2009.

Ortega M, Marco F, Soriano A, et al: Candida species bloodstream infectie: epidemiology and outcome in a single institution from 1991 to 2008. J Hosp Infect 77(2):157-161, 2011.

Sardi JCO, Scorzoni L, Bernardi T şi colab.: Specii Candida: epidemiologie actuală, patogenitate, formare de biofilm, produse antifungice naturale şi noi opţiuni terapeutice. J Med Microbiol 62(1):10-24,

2013.

Husain S, Tollemar J, Dominguez EA, et al: Modificări în spectrul şi factorii de risc pentru candidoza invazivă la beneficiarii de transplant de ficat: studiu prospectiv, multicentric, controlat cu caz Transplantation 75(12):2023-2029, 2003.

Masur H, Rosen PP, Armstrong D: Boală pulmonară cauzată de speciile Candida. Am J Med 63(6):914-925, 1977.

Kontoyiannis DP, Reddy BT, Torres HA, et al: Candidoza pulmonară la pacienţii cu cancer: un studiu de autopsie. Clin Infect Dis 34(3):400-403, 2002.

Haron E, Vartivarian S, Anaissie E, et al: Primary candida pneumonia. Experienţă la un centru mare de cancer şi revizuire a literaturii. Medicine 72(3):137-142, 1993.

Tamai K, Tachikawa R, Tomii K, Imai Y: Pneumonie primară cu candida dobândită în comunitate fatală la un pacient alcoolic. Intern Med 51(22):3159-3161, 2012.

Schaenman JM, Rosso F, Austin JM şi colab.: Tendinţe în bolile invazive datorate speciilor de Candida după transplantul cardiac şi pulmonar. Transpl Infect Dis 11(2):112-121, 2009.

Hadjiliadis D, Howell DN, Davis RD şi colab: Infecţii anastomotice la receptorii de transplant pulmonar. Ann Transplant 5(3):13-19, 2000.

Smeekens SP, van de Veerdonk FL, Kullberg BJ, Netea MG: Susceptibilitate genetică la infecţii cu Candida. EMBO Mol Med 5(6):805-813, 2013.

Rello J, Esandi ME, Diaz E şi colab.: Rolul Candida sp izolat din probe bronhoscopice la pacienţii nonneutropenici. Cufăr 114(1): 146-149, 1998.

ElEbiary M, Torres A, Fabregas N şi colab.: Semnificaţia izolării speciilor de Candida din probele respiratorii la pacienţii critici, non-neutropenici - un studiu histologic imediat postmortem. Am J Respir Crit Care Med 156(2):583-590, 1997.

Senn L, Robinson JO, Schmidt S şi colab.: antigenemie 1,3-beta-D-glucan pentru diagnosticul precoce al infecţiilor fungice invazive la pacienţii neutropenici cu leucemie acută. Clin Infect Dis 46(6): 878-885, 2008.

Hanson KE, Pfeiffer CD, Lease ED şi colab.: Supravegherea beta-D-glucan cu anidulafungin preventivă pentru candidoza invazivă la pacienţii unităţii de terapie intensivă: un studiu pilot randomizat. PLoS ONE 7(8):

2012.

Nguyen MH, Wissel MC, Shields RK şi colab.: Performanţa reacţiei în lanţ a polimerazei în timp real la candida, testul beta-D-Glucan şi culturile de sânge în diagnosticul candidozei invazive. Clin Infect Dis 54(9):1240-1248, 2012.

Avni T, Leibovici L, Paul M: Diagnostic PCR al candidozei invazive: revizuire sistematică şi meta-analiză. J Clin Microbiol 49(2):665-670, 2011.

Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL şi colab.: Variaţia geografică a frecvenţei izolării şi susceptibilităţile la fluconazol şi voriconazol ale Candida glabrata: o evaluare din Programul global de supraveghere antifungică ARTEMIS DISK. Diagn Microbiol Infect Dis 67(2):162-171, 2010.

Pfaller MA, Castanheira M, Messer SA, et al: Variation in Candida spp. Distribuţia şi ratele de rezistenţă antifungică în rândul izolaţilor de infecţii ale fluxului sanguin în funcţie de vârsta pacientului: raport din Programul de Supraveghere Antimicrobiană SENTRY (2008-2009). Diagn Microbiol Infect Dis 68(3):278-283, 2010.

Panackal AA, Gribskov JL, Staab JF şi colab.: Semnificaţia clinică a rezistenţei încrucişate la medicamente antifungice azolice în Candida glabrata. J Clin Microbiol 44(5):1740-1743, 2006.

Pfaller MA, Messer SA, Hollis RJ, et al: Activităţile in vitro ale ravuconazolului şi voriconazolului în comparaţie cu cele ale a patru agenţi antifungici sistemici aprobaţi împotriva a 6.970 de izolate clinice de Candida spp. Antimicrob Agents Chemother 46(6):1723-1727, 2002.

Pfeiffer CD, Garcia-Effron G, Zaas AK şi colab: Breakthrough Invazive Candidiasis in Patients on Micafungin. J Clin Microbiol 48(7):2373-2380, 2010.

Beyda ND, Lewis RE, Garey KW: Rezistenţa la echinocandină la speciile de Candida: mecanisme de susceptibilitate redusă şi abordări terapeutice. Ann Pharmacother 46(7-8):1086-1096, 2012.

Kothavade RJ, Kura MM, Valand AG, Panthaki MH: Candida tropicalis: prevalenţa, patogenitatea şi creşterea rezistenţei la fluconazol. J Med Microbiol 59(8):873-880, 2010.

Thompson GR 3rd, Wiederhold NP, Vallor AC şi colab.: Dezvoltarea rezistenţei la caspofungină în urma terapiei prelungite pentru candidoza invazivă secundară infecţiei cu Candida glabrata. Antimicrob Agents Chemother 52(10):3783-3785, 2008.

Alexander BD, Johnson MD, Pfeiffer CD şi colab: Creşterea rezistenţei la echinocandină în Candida glabrata: eşecul clinic se corelează cu prezenţa mutaţiilor FKS şi concentraţiile minime inhibitorii crescute. Clin Infect Dis 56(12):1724-1732, 2013.

Garcia-Effron G, Kontoyiannis DP, Lewis RE, Perlin DS: Tulpinile de Candida tropicalis rezistente la caspofungină care provoacă fungemie revoluţionară la pacienţii cu risc ridicat de malignităţi hematologice. Antimicrob Agents Chemother 52(11):4181-4183, 2008.

Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C şi colab.: Comparaţie între caspofungin şi amfotericină B pentru candidoza invazivă. N Engl J Med 347(25): 2020-2029, 2002.

Cornely OA, Vazquez J, De Waele J şi colab.: Eficacitatea micafunginului în candidoza invazivă cauzată de speciile comune de Candida, cu accent special pe speciile de Candida non-albicans. Micoze 2013.

Chen SCA, Slavin MA, Sorrell TC: Echinocandin Antifungic Drugs in Fungal Infections O comparaţie. Drugs 71(1):11-41, 2011.

Latge JP: Aspergillus fumigatus şi aspergiloza. Clin Microbiol Rev 12(2):310-350, 1999.

Marr KA, Carter RA, Crippa F şi colab: Epidemiologia şi rezultatul infecţiilor cu mucegai la beneficiarii de transplant de celule stem hematopoietice. Clin Infect Dis 34(7):909-917, 2002.

Hachem RY, Kontoyiannis DP, Boktour MR şi colab: Aspergillus terreus: un mucegai oportunist rezistent la amfotericină B la pacienţii cu malignităţi hematologice. Cancer 101(7):1594-1600, 2004.

Steinbach WJ, Benjamin DK Jr, Kontoyiannis DP şi colab: Infecţii datorate Aspergillus terreus: o analiză retrospectivă multicentrică a 83 de cazuri. Clin Infect Dis 39(2):192-198, 2004.

Henriet SS, Verweij PE, Warris A: Aspergillus nidulans şi boala granulomatoasă cronică: o interacţiune unică gazdă-patogen. J Infect Dis 206(7):1128-1137, 2012.

Referinţa a fost eliminată în pagini.

Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al: Tratamentul aspergilozei: ghiduri de practică clinică ale Societăţii de Boli Infecţioase din America. Clin Infect Dis 46(3):32 7-360, 2008.

Manzoor MU, Faruqui ZS, Ahmed Q şi colab.: Aspergilomul care complică chistul echinococic pulmonar (hidatic) nou diagnosticat: o apariţie rară. Br J Radiol 81(972):e279-e281, 2008.

Pasqualotto AC, Denning DW: Un aspergilom cauzat de Aspergillus flavus. Micologie medicală: publicaţie oficială a Societăţii Internaţionale de Micologie Umană şi Animală 46(3):275-278, 2008.

Ben-Ami R, Lewis RE, Kontoyiannis DP: Duşmanul stării (imunosuprimate): o actualizare asupra patogenezei infecţiei cu Aspergillus fumigatus. Br J Haematol 150(4):406-417, 2010.

Romani L: Imunitatea la infecţiile fungice. Nat Rev Immunol 4(1):1-23, 2004.

Chai LY, Vonk AG, Kullberg BJ, Netea MG: Răspunsul imun la Aspergillus fumigatus la gazde compromise: de la pat la bancă. Future Microbiol 6(1):73-83, 2011. doi: 10.2217/fmb.10.158. Recenzie. PubMed PMID: 21162637.

LeibundGut-Landmann S, Wuthrich M, Hohl TM: Imunitatea la ciuperci. Curr Opin Immunol 24(4):449-458, 2012. doi: 10.1016/j. coi.2012.04.007. [Epub 2012 19 mai]; Recenzie. PubMed PMID: 22613091.

Cramer RA, Rivera A, Hohl TM: Răspunsuri imune împotriva Aspergillus fumigatus: ce am învăţat? Curr Opin Infect Dis 24(4):315- 322, 2011. doi: 10.1097/QC0.0b013e328348b159. Recenzie. PubMed PMID: 21666456; PubMed Central PMCID: PMC3733365.

Chai LY, Vonk AG, Kullberg BJ, Netea MG: Răspunsul imun la Aspergillus fumigatus la gazde compromise: de la pat la bancă. Future Microbiol 6(1):73-83, 2011. doi: 10.2217/fmb.10.158. Recenzie. PubMed PMID: 21162637.

Mezger M, Steffens M, Beyer M şi colab.: Polimorfismele în ligandul 10 al chemokinei (motivul CXC) sunt asociate cu aspergiloza invazivă după transplantul alogenic de celule stem şi influenţează expresia CXCL10 în celulele dendritice derivate din monocite. Blood 111(2):534-536, 2008.

Zaas AK, Liao G, Chien JW şi colab: Alelele plasminogenului influenţează susceptibilitatea la aspergiloza invazivă. PLoS Genet 4(6):e1000101,

2008.

Sainz J, Lupianez CB, Segura-Catena J, et al: Dectin-1 and DC-SIGN polymorphisms associated with invazive pulmonary Aspergillosis infectie. PLoS ONE 7(2):e32273, 2012.

Crosdale DJ, Poulton KV, Ollier WE şi colab: Polimorfisme ale genei lectinei care leagă manoză ca factor de susceptibilitate pentru aspergiloza pulmonară necrozantă cronică. J Infect Dis 184(5):653-656, 2001.

Lambourne J, Agranoff D, Herbrecht R, et al: Asocierea deficitului de lectină care leagă manoza cu aspergiloza acută invazivă la pacienţii imunocompromişi. Clin Infect Dis 49(10):1486-1491, 2009.

Aspergillus în cavităţile pulmonare persistente după tuberculoză. Un raport al Comitetului de Cercetare al Asociației Britanice de Tuberculoză. Tubercle 49(1):1-11, 1968.

Riscili BP, Wood KL: Infecţii neinvazive cu aspergillus pulmonar. Clin Chest Med 30(2):315-335, 2009.

Sarosi GA, Silberfarb PM, Saliba NA, et al: Aspergiloame occurring in blastomycotic cavities. Am Rev Respir Dis 104(4):581-584, 1971.

Rosenheim SH, Schwarz J: Criptococoză pulmonară cavitară complicată de aspergilom. Am Rev Respir Dis 111(4):549-553, 1975.

Severo LC, Geyer GR, Porto Nda S, et al: Pulmonary Aspergillus niger intracavitary colonization. Raportarea a 23 de cazuri şi o trecere în revistă a literaturii de specialitate. Rev Iberoam Micol 14(3):104-110, 1997.

McCarthy DS, Pepys J: Aspergilom pulmonar-imunologie clinică. Clin Allergy 3(1):57-70, 1973.

Denning DW: Forme cronice de aspergiloză pulmonară. Clin Microbiol Infect 7 (Suppl 2): 25-31, 2001.

Hope WW, Walsh TJ, Denning DW: Sindroamele invazive şi saprofite datorate Aspergillus spp. Micologie medicală: publicaţie oficială a Societăţii Internaţionale de Micologie Umană şi Animală 43(Suppl 1):S207-S238, 2005.

Glimp RA, Bayer AS: Aspergilom pulmonar. Consideraţii diagnostice şi terapeutice. Arch Intern Med 143(2):303-308, 1983.

Lee JG, Lee CY, Park IK şi colab.: Aspergilom pulmonar: analiza prognosticului în raport cu simptomele şi tratamentul. J Thorac Cardiovasc Surg 138(4):820-825, 2009.

Lejay A, Falcoz PE, Santelmo N, et al: Chirurgie pentru aspergilom: tendinţă de timp către rezultate îmbunătăţite? Interact Cardiovasc Thorac Surg 13(4):392-395, 2011.

Neoh CF, Snell GI, Levvey B şi colab.: Tratament preventiv cu voriconazol la primitorii de transplant pulmonar. Transpl Infect Dis 15(4):344- 345, 2013.

De Beule K, De Doncker P Cauwenbergh G, şi colab.: Tratamentul aspergilozei şi aspergilomului cu itraconazol, rezultatele clinice ale unui studiu internaţional deschis (1982-1987). Mycoses 31(9):476-485, 1988.

Chow L, Brown NE, Kunimoto D: Un caz neobişnuit de aspergiloză pulmonară invazivă şi aspergilom vindecat cu voriconazol la un pacient cu fibroză chistică. Clin Infect Dis 35(9):e106-e110, 2002.

Freymond N, Le Loch JB, Devouassoux G, et al: Aspergillus bronchitis and aspergilloma tratate cu succes cu voriconazol]. Rev Mal Respir 22(5 Pt 1):811-814, 2005.

Bellete B, Raberin H, Morel J, et al: Rezistenţa dobândită la voriconazol şi itraconazol la un pacient cu aspergilom pulmonar. Micologie medicală: publicaţie oficială a Societăţii Internaţionale pentru Micologie Umană şi Animală 48(1):197-200, 2010.

Dannaoui E, Garcia-Hermoso D, Naccache JM şi colab.: Utilizarea voriconazolului la un pacient cu aspergilom cauzat de o tulpină de Aspergillus fumigatus rezistentă la itraconazol. J Med Microbiol 55 (Pt 10): 1457-1459, 2006.

Cowen EW, Nguyen JC, Miller DD şi colab: Fototoxicitate cronică şi carcinom cu celule scuamoase agresive al pielii la copii şi adulţi în timpul tratamentului cu voriconazol. J Am Acad Dermatol 62(1):31-37, 2010.

Kauffman CA: Rulsul cu privire la tratamentul aspergiloamelor persistă. Lancet 347(9016):1640, 1996.

Tani S, Tomioka H, Tsuchimoto K, et al: [Un caz de aspergilom pulmonar tratat cu succes cu itraconazol intracavitar transbronşic]. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi 46(12):997-1002, 2008.

Kravitz JN, Berry MW, Schabel SI, Judson MA: O serie modernă de instilare intracavitară percutanată a amfotericinei B pentru tratamentul hemoptiziei severe din aspergilom pulmonar. Cufăr 143(5):1414-1421, 2013.

Hinson KF, Moon AJ, Plummer NS: Aspergiloza bronho-pulmonară; o revizuire şi un raport de opt cazuri noi. Thorax 7(4):317-333, 1952.

Greenberger PA: Aspergiloză bronhopulmonară alergică. J Allergy Clin Immunol 110(5):685-692, 2002.

Stevens DA, Moss RB, Kurup VP şi colab.: Aspergiloza bronhopulmonară alergică în fibroza chistică-state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. Clin Infect Dis 37(Suppl 3):S225-S264,

2003.

Buckingham SJ, Hansell DM: Aspergillus în plămân: forme diverse şi coincidente. Eur Radiol 13(8):1786-1800, 2003.

Greenberger PA, Miller TP, Roberts M, Smith LL: Aspergiloza bronhopulmonară alergică la pacienţii cu şi fără semne de bronşiectazie. Ann Allergy 70(4):333-338, 1993.

Wark PA, Gibson PG, Wilson AJ: Azoli pentru aspergiloza bronhopulmonară alergică asociată cu astm. Cochrane Database Syst Rev (3): CD001108, 2004.

Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY şi colab.: Un studiu randomizat al itraconazolului în aspergiloza bronhopulmonară alergică. N Engl J Med 342(11):756-762, 2000.

Wark PA, Hensley MJ, Saltos N şi colab.: Efectul antiinflamator al itraconazolului în aspergiloza bronhopulmonară alergică stabilă: un studiu controlat randomizat. J Allergy Clin Immunol 111(5):952-957, 2003.

Knutsen AP, Bush RK, Demain JG şi colab.: Ciuperci şi boli alergice ale tractului respirator inferior. J Allergy Clin Immunol 129(2):280-291, quiz 292-283, 2012.

Skov M, Hoiby N, Koch C: Tratamentul cu itraconazol al aspergilozei bronhopulmonare alergice la pacienţii cu fibroză chistică. Allergy 57(8):723-728, 2002.

Chishimba L, Niven RM, Cooley J, Denning DW: Voriconazolul şi posaconazolul îmbunătăţesc severitatea astmului în aspergiloza bronhopulmonară alergică şi astmul sever cu sensibilizare fungică. J Asthma 49(4):423-433, 2012.

Wong R, Wong M, Robinson PD, Fitzgerald DA: Omalizumab în gestionarea aspergilozei bronhopulmonare alergice dependente de steroizi (ABPA) care complică fibroza chistică. Paediatr Respir Rev 14(1):22-24, 2013.

Moss RB: Utilizarea agenţilor biologici pentru tratamentul astmului fungic şi al aspergilozei bronhopulmonare alergice. Ann NY Acad Sci 12 72:49-57, 2012.

Pagano L, Caira M, Candoni A, et al: Epidemiologia infecţiilor fungice la pacienţii cu malignităţi hematologice: studiul SEIFEM-2004. Haematologica 91(8):1068-1075, 2006.

Pagano L, Caira M, Candoni A, et al: Aspergiloza invazivă la pacienţii cu leucemie mieloidă acută: un studiu de registru SEIFEM-2008 Haematologica 95(4):644-650, 2010.

Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, Ortiz-Leyba C, et al: Isolation of Aspergillus spp. din tractul respirator la pacienţii în stare critică: factori de risc, prezentarea clinică şi rezultatul. Crit Care 9(3):R191-R199, 2005.

Kawashima A, Kuhlman JE, Fishman EK şi colab.: Implicarea peretelui toracic pulmonar Aspergillus în boala granulomatoasă cronică: constatări CT şi RMN. Skeletal Radiol 20(7):487-493, 1991.

Koral K, Hall TR: Pseudoanevrism micotic al arcului aortic: o complicaţie neobişnuită a aspergilozei pulmonare invazive. Clin Imaging 24(5):2 79-282, 2000.

von Eiff M, Roos N, Schulten R, et al: Aspergiloza pulmonară: diagnosticul precoce îmbunătăţeşte supravieţuirea. Respiration 62(6):341-347, 1995.

Caillot D, Couaillier JF, Bernard A şi colab: Creşterea volumului şi schimbarea caracteristicilor aspergilozei pulmonare invazive pe tomografie computerizată toracică secvenţială la pacienţii cu neutropenie. J Clin Oncol 19(1):253-259, 2001.

Georgiadou SP, Sipsas NV, Marom EM, Kontoyiannis DP: Valoarea diagnostică a semnelor de halo şi halo inversat pentru infecţiile invazive cu mucegai la gazde compromise. Clin Infect Dis 52(9):1144-1155,

2011.

Abramson S: Semnul semilună de aer. Radiologie 218(1):230-232, 2001.

Barton RC: Diagnosticul de laborator al aspergilozei invazive: de la diagnostic la predicţia rezultatului. Scientifica 2013:29, 2013.

Tarrand JJ, Lichterfeld M, Warraich I, şi colab.: Diagnostic of invazive septate mucegai infecţii. O corelaţie între cultura microbiologică şi examenul histologic sau citologic. Am J Clin Pathol 119(6):854-858, 2003.

Horvath JA, Dummer S: Utilizarea culturilor tractului respirator în diagnosticul aspergilozei pulmonare invazive. Amer J Med 100:171178, 1996.

Pfeiffer CD, Fine JP Safdar N: Diagnosticul aspergilozei invazive folosind un test de galactomanan: o meta-analiză. Clin Infect Dis 42(10):1417-1427, 2006.

Hope WW, Kruhlak MJ, Lyman CA şi colab: Patogenia Aspergillus fumigatus şi cinetica galactomananului într-un model in vitro de aspergiloză pulmonară invazivă timpurie: implicaţii pentru terapia antifungică. J Infect Dis 195(3):455-466, 2007.

Zou M, Tang L, Zhao S şi colab.: Revizuire sistematică şi meta-analiză a detectării galactomananului în lichidul de lavaj bronhoalveolar pentru diagnosticarea aspergilozei invazive. PLoS ONE 7(8):e43347, 2012.

Clancy CJ, Jaber RA, Leather HL şi colab.: Galactomananul lavaj bronhoalveolar în diagnosticul aspergilozei pulmonare invazive în rândul primitorilor de transplant de organe solide. J Clin Microbiol 45(6):1759-1765,

2007.

Fisher CE, Stevens AM, Leisenring W şi colab.: Indicele galactomananului seric prezice mortalitatea la primitorii de transplant de celule stem hematopoietice cu aspergiloză invazivă. Clin Infect Dis 2013.

Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH şi colab.: Evaluare clinică multicentrică a testului beta-D-glucan (1->3) ca ajutor pentru diagnosticarea infecţiilor fungice la oameni. Clin Infect Dis 41(5):654-659, 2005.

Bellanger AP, Grenouillet F, Henon T şi colab: Evaluarea retrospectivă a beta-D-(1,3)-glucanului pentru diagnosticul prezumtiv al infecţiilor fungice. APMIS 119(4-5):280-286, 2011.

Alexander BD, Smith PB, Davis RD şi colab.: Testul (1,3){beta}-D-glucan ca ajutor pentru diagnosticarea precoce a infecţiilor fungice invazive după transplantul pulmonar. J Clin Microbiol 48(11):4083-4088, 2010.

Mengoli C, Cruciani M, Barnes RA, et al: Utilizarea PCR pentru diagnosticul aspergilozei invazive: revizuire sistematică şi meta-analiză. Lancet Infect Dis 9(2):89-96, 2009.

Avni T, Levy I, Sprecher H şi colab: Precizia diagnostică a PCR în monoterapie în comparaţie cu galactomananul în lichidul de lavaj bronhoalveolar pentru diagnosticarea aspergilozei pulmonare invazive: o revizuire sistematică. J Clin Microbiol 50(11):3652-3658, 2012.

White PL, Bretagne S, Klingspor L, et al: Aspergillus PCR: un pas mai aproape de standardizare. J Clin Microbiol 48(4):1231-1240, 2010.

White PL, Perry MD, Moody A şi colab.: Evaluarea performanţei clinice analitice şi preliminare a Myconostica MycAssay Aspergillus la testarea probelor de ser pentru diagnosticarea Aspergilozei invazive. J Clin Microbiol 49(6):2169-2174, 2011.

White PL, Parr C, Thornton C, Barnes RA: Evaluarea PCR în timp real, testul imunosorbant legat de enzime galactomanan (ELISA) şi un nou dispozitiv cu flux lateral pentru diagnosticarea aspergilozei invazive. J Clin Microbiol 51(5):1510-1516, 2013.

De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP et al: Definiţii revizuite ale bolii fungice invazive de la Organizaţia Europeană pentru Cercetare şi Tratamentul Grupului de Cooperare pentru Cancer/Infecţii Fungice Invazive şi Grupul de Consens al Institutului Naţional de Alergie şi Boli Infecţioase Micoze (EORTC/MSG). Clin Infect Dis 46(12):1813-1821, 2008.

Blot SI, Taccone FS, Van den Abeele AM şi colab.: Un algoritm clinic pentru a diagnostica aspergiloza pulmonară invazivă la pacienţii critici. Am J Respir Crit Care Med 186(1):56-64, 2012.

Miceli MH, Maertens J, Buve K, et al: Sindromul inflamator de reconstituire imună la pacienţii cu cancer cu aspergiloză pulmonară care se recuperează de la neutropenie: dovada de principiu, descriere şi implicaţii clinice şi de cercetare. Cancer 110(1):112-120, 2007.

Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF şi colab: Voriconazol versus amfotericina B pentru terapia primară a aspergilozei invazive. N Engl J Med 347(6):408-415, 2002.

Walsh TJ, Raad I, Patterson TF şi colab.: Tratamentul aspergilozei invazive cu posaconazol la pacienţii care sunt refractari sau intoleranţi la terapia convenţională: un studiu controlat extern. Clin Infect Dis 44(1):2-12, 2007.

Heinz WJ, Egerer G, Lellek H şi colab: Posaconazol după terapia antifungică anterioară cu voriconazol pentru terapia bolii aspergillus invazive, o analiză retrospectivă. Micoze 56(3):304-310,

2013.

Denning DW, Bowyer P: Comentariu editorial: rezistenţa la voriconazol la Aspergillus fumigatus: ar trebui să fim îngrijoraţi? Clin Infect Dis 57(4):521-523, 2013.

Van Der Linden JW, Warris A, Verweij PE: specii de Aspergillus rezistente intrinsec la agenţii antifungici. Micologie medicală: publicaţie oficială a Societăţii Internaţionale de Micologie Umană şi Animală 49(Suppl 1):S82-S89, 2011.

Clinical and Laboratory Standards Institute: Metoda de referinţă pentru testarea sensibilităţii antifungice cu diluare a bulionului a ciupercilor filamentoase. Standard aprobat ediţia a doua M38-A2, Wayne, PA, 2009, Institutul de standarde clinice şi de laborator.

Espinel-Ingroff A, Diekema DJ, Fothergill A şi colab.: Distribuţii MIC de tip sălbatic şi valori limite epidemiologice pentru triazoli şi șase Aspergillus spp. pentru metoda de microdiluare a bulionului CLSI (document M38-A2). J Clin Microbiol 48(9):3251-3257, 2010.

Cornely OA, Maertens J, Bresnik M şi colab.: Amfotericina B lipozomală ca terapie iniţială pentru infecţia invazivă cu mucegai: un studiu randomizat care compară un regim de doză de încărcare mare cu dozarea standard (procesul AmBiLoad). Clin Infect Dis 44(10):1289-1297, 2007.

Maertens J, Raad I, Petrikkos G şi colab.: Eficacitatea şi siguranţa caspofunginei pentru tratamentul aspergilozei invazive la pacienţii refractari sau intoleranţi la terapia antifungică convenţională. Clin Infect Dis 39(11):1563-1571, 2004.

Viscoli C, Herbrecht R, Akan H şi colab.: Un studiu de fază II EORTC al caspofunginului ca terapie de primă linie a aspergilozei invazive la pacienţii hematologici. J Antimicrob Chemother 64(6):12 74-1281, 2009.

Hanadate T, Wakasugi M, Sogabe K, et al: Evaluarea siguranţei şi eficacităţii micafunginului la pacienţii japonezi cu micoză profundă: un raport de studiu post-marketing. J Infect Chemother 17(5):622-632, 2011.

Garbati MA, Alasmari FA, Al-Tannir MA, Tleyjeh IM: Rolul terapiei antifungice combinate în tratamentul aspergilozei invazive: o revizuire sistematică. Int J Infect Dis 16(2):e76-e81, 2012.

Steinbach WJ, Stevens DA, Denning DW: Terapie antifungică combinată şi secvenţială pentru aspergiloza invazivă: revizuirea interacţiunilor publicate in vitro şi in vivo şi 6281 de cazuri clinice din 1966 până în 2001. Clin Infect Dis 37 (Suppl 3): S188-S224, 2003.

Maertens J, Glasmacher A, Herbrecht R şi colab.: Studiu multicentric, necomparativ al caspofunginei în combinaţie cu alte antifungice ca terapie de salvare la adulţii cu aspergiloză invazivă. Cancer 107(12):2888-2897, 2006.

Aliff TB, Maslak PG, Jurcic JG şi colab: Pneumonie refractară cu Aspergillus la pacienţii cu leucemie acută: terapie de succes cu combinaţie de caspofungin şi amfotericină lipozomală. Cancer 97(4): 1025-1032, 2003.

Marr KA, Schlamm H, Rottinghaus ST şi colab.: Un studiu randomizat, dublu-orb al terapiei antifungice combinate cu voriconazol şi anidulafungin versus voriconazol în monoterapie pentru tratamentul primar al aspergilozei invazive. În al 22-lea Congres European de Microbiologie Clinică şi Boli Infecţioase, Londra, Regatul Unit, 31 martie-3 aprilie 2012. Rezumat LB2812.

Krenke R, Grabczak EM: Manifestări traheobronşice ale infecţiilor cu Aspergillus. Sci World J 11:2310-2329, 2011.

Ahn MI, Park SH, Kim JA, et al: Aspergiloza bronşică necrotizantă pseudomembranoasă. Br J Radiol 73(865):73-75, 2000.

Kramer MR, Denning DW, Marshall SE şi colab.: Traheobronşită ulceroasă după transplant pulmonar. O nouă formă de aspergiloză invazivă. Am Rev Respir Dis 144(3 Pt 1):552-556, 1991.

Nathan SD, Shorr AF, Schmidt ME, Burton NA: Aspergillus şi anomalii endobronşice la primitorii de transplant pulmonar. Cufăr 118(2):403-407, 2000.

Mylonakis E, Barlam TF, Flanigan T, Rich JD: Aspergiloza pulmonară şi boala invazivă în SIDA: revizuirea a 342 de cazuri. Chest 114(1):251-262, 1998.

Tang TC, Chuang WY: Traheobronşita Aspergillus la receptorul transplantat de celule stem alogene. Eur J Haematol 88(2):183, 2012.

Tasci S, Glasmacher A, Lentini S şi colab.: Traheobronşită cu Aspergillus pseudomembranoasă şi obstructivă - strategie şi rezultat optim de diagnostic. Mycoses 49(1):37-42, 2006.

Singh N, Husain S: Infecţii cu Aspergillus după transplantul pulmonar: diferenţe clinice în tipul de transplant şi implicaţii pentru management. J Heart Lung Transplant 22(3):258-266, 2003.

Fernandez-Ruiz M, Silva JT, San-Juan R, et al: Aspergillus traheobronchitis: report of 8 cases and review of literatura. Medicină 91(5):261-273, 2012.

Aerni MR, Parambil JG, Allen MS, Utz JP: Perturbarea netraumatică a traheei fibrocartilaginoase: cauze şi rezultate clinice. Cufăr 130(4):1143-1149, 2006.

Franquet T, Serrano F, Gimenez A, et al: Aspergiloza necrotizantă a căilor respiratorii mari: constatări CT la opt pacienţi. J Comput Assist Tomogr 26(3):342-345, 2002.

Husain S, Kwak EJ, Obman A şi colab.: Evaluarea prospectivă a antigenului galactomannan Platelia Aspergillus pentru diagnosticarea aspergilozei invazive la primitorii de transplant pulmonar. Am J Transplant 4(5):796-802, 2004.

Boettcher H, Bewig B, Hirt SW şi colab.: Aplicarea topică a amfotericinei B în aspergiloza bronşică severă după transplantul pulmonar: raportul experienţelor în 3 cazuri. J Heart Lung Transplant 19(12):1224-1227, 2000.

Denning DW, Riniotis K, Dobrashian R, Sambatakou H: Aspergiloza pulmonară şi pleurală cavitară cronică şi fibrozante: serii de cazuri, modificarea nomenclaturii propuse şi revizuirea. Clin Infect Dis 37(Suppl 3):S265-S280, 2003.

Binder RE, Faling LJ, Pugatch RD şi colab: Aspergiloza pulmonară necrozantă cronică: o entitate clinică discretă. Medicine 61(2):109-124, 1982.

Miller WT Jr, Sais GJ, Frank I şi colab.: Aspergiloza pulmonară la pacienţii cu SIDA. Corelaţii clinice şi radiografice. Cufăr 105(1):37-44, 1994.

Vaid M, Kaur S, Sambatakou H şi colab.: Alele distincte ale lectinei de legare a manozei (MBL) şi proteinelor surfactante A (SP-A) la pacienţii cu aspergiloză pulmonară cavitară cronică şi aspergiloză bronhopulmonară alergică. Clin Chem Lab Med 45(2):183-186, 2007.

Kwon-Chung KJ: Taxonomia ciupercilor care provoacă mucormicoză şi entomoftoramicoză (zigomicoză) şi nomenclatura bolii: perspective micologice moleculare. Clin Infect Dis 54(Suppl 1):S8-S15, 2012.

Neofytos D, Horn D, Anaissie E şi colab.: Epidemiologia şi rezultatul infecţiei fungice invazive la beneficiarii adulţi de transplant de celule stem hematopoietice: analiza registrului Alianţei Multicentre Prospective Antifungal Therapy (PATH). Clin Infect Dis 48(3):265-273, 2009.

Neofytos D, Fishman JA, Horn D şi colab.: Epidemiologia şi rezultatul infecţiilor fungice invazive la primitorii de transplant de organe solide. Transpl Infect Dis 12(3):220-229, 2010.

Petrikkos G, Skiada A, Lortholary O, et al: Epidemiologie şi manifestări clinice ale mucormicozei. Clin Infect Dis 54(Suppl 1):S23- S34, 2012.

Kubak BM, Huprikar SS: Infecţii fungice emergente şi rare la primitorii de transplant de organe solide. Am J Transplant 9 (Supliment 4): S208-S226,

2009.

Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL şi colab.: Epidemiologia şi rezultatul zigomicozei: o revizuire a 929 de cazuri raportate. Clin Infect Dis 41(5):634-653, 2005.

Spellberg B, Edwards J Jr, Ibrahim A: Perspective noi asupra mucormicozei: fiziopatologie, prezentare şi management. Clin Microbiol Rev 18(3):556-569, 2005.

Park BJ, Pappas PG, Wannemuehler KA şi colab.: Infecţii invazive de mucegai non-Aspergillus la receptorii de transplant, Statele Unite, 2001-2006. Emerg Infect Dis 17(10):1855-1864, 2011.

Trifilio SM, Bennett CL, Yarnold PR şi colab.: Zigomicoză revoluţionară după administrarea de voriconazol la pacienţii cu afecţiuni maligne hematologice care primesc transplant de celule stem hematopoietice sau chimioterapie intensivă. Transplant de măduvă osoasă 39(7):425-429, 2007.

Trifilio S, Singhal S, Williams S şi colab.: Infecţii fungice revoluţionare după transplantul de celule stem hematopoietice alogene la pacienţii trataţi cu voriconazol profilactic. Transplant de măduvă osoasă 40(5):451-456, 2007.

Imhof A, Balajee SA, Fredricks DN şi colab: Breakthrough fungal infecties in stem cell transplant recipients care receiving voriconazol. Clin Infect Dis 39(5):743-746, 2004.

Marty FM, Cosimi LA, Baden LR: Zigomicoza revoluţionară după tratamentul cu voriconazol la primitorii de transplanturi de celule stem hematopoietice. N Engl J Med 350(9):950-952, 2004.

Siwek GT, Dodgson KJ, de Magalhaes-Silverman M, şi colab.: Zigomicoza invazivă la receptorii de transplant de celule stem hematopoietice care primesc profilaxie cu voriconazol. Clin Infect Dis 39(4):584-587,

2004.

Shoham S, Levitz SM: Răspunsul imun la infecţiile fungice. Br J Haematol 129(5):569-582, 2005.

Chinn RY, Diamond RD: Generarea de factori chemotactici de către Rhizopus oryzae în prezenţa şi absenţa serului: relaţie cu afectarea hifelor mediată de neutrofilele umane şi efectele hiperglicemiei şi cetoacidozei. Infect Immun 38(3):1123-1129, 1982.

Liu M, Spellberg B, Phan QT şi colab: Receptorul de celule endoteliale GRP78 este necesar pentru patogenia mucormicozei la şoarecii diabetici. J Clin Invest 120(6):1914-1924, 2010. doi: 10.1172/JCI42164. [Epub 2010 17 mai]; PubMed PMID: 20484814.

Gebremariam T, Liu M, Luo G şi colab.: CotH3 mediază invazia fungică a celulelor gazdă în timpul mucormicozei. J Clin Invest 2013. pii: 71349. doi: 10.1172/JCI71349. [Epub înainte de tipărire]; PubMed PMID: 24355926.

Lee FY, Mossad SB, Adal KA: Mucormicoza pulmonară: ultimii 30 de ani. Arch Intern Med 159(12):1301-1309, 1999.

Chamilos G, Marom EM, Lewis RE şi colab.: Predictorii zigomicozei pulmonare versus aspergiloza pulmonară invazivă la pacienţii cu cancer. Clin Infect Dis 41(1):60-66, 2005.

Rothstein RD, Simon GL: Mucormicoză pulmonară subacută. J Med Vet Mycol 24(5):391-394, 1986.

Watts WJ: Fistulă bronchopleurală urmată de hemoptizie letală masivă la un pacient cu mucormicoză pulmonară. Un raport de caz. Arch Intern Med 143(5):1029-1030, 1983.

McGuire FR, Grinnan DC, Robbins M: Mucormicoza anastomozei bronşice: un caz de tratament medical de succes şi revizuire istorică. J Heart Lung Transplant 26(8):857-861, 2007.

Wahba H, Truong MT, Lei X şi colab: Semnul halo inversat în infecţiile fungice pulmonare invazive. Clin Infect Dis 46(11):1733-1737, 2008.

Kwon-Chung KJ, Bennett JE: Micologie medicală, Philadelphia, 1992, Lea & Febiger.

Walsh TJ, Gamaletsou MN, McGinnis MR şi colab.: Diagnosticul clinic şi de laborator precoce al mucormicozei pulmonare invazive, extrapulmonare şi diseminate (zigomicoză). Clin Infect Dis 54(Suppl 1):S55-S60, 2012.

Kontoyiannis DP, Wessel VC, Bodey GP, Rolston KV: Zigomicoza în anii 1990 într-un centru de cancer de îngrijire terţiară. Clin Infect Dis 30(6):851-856, 2000.

Hammond SP, Bialek R, Milner DA, et al: Metode moleculare pentru a îmbunătăţi diagnosticul şi identificarea mucormicozei. J Clin Microbiol 49(6):2151-2153, 2011.

Millon L, Larosa F, Lepiller Q şi colab: Detectarea reacţiei în lanţ a polimerazei cantitative a ADN-ului circulant în ser pentru diagnosticul precoce al mucormicozei la pacienţii imunocompromişi. Clin Infect Dis 56(10):e95-e101, 2013.

Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP: Întârzierea terapiei de primă linie pe bază de amfotericină creşte semnificativ mortalitatea în rândul pacienţilor cu malignitate hematologică care au zigomicoză. Clin Infect Dis 47(4):503-509, 2008.

Tedder M, Spratt JA, Anstadt MP şi colab: Mucormicoza pulmonară: rezultatele terapiei medicale şi chirurgicale. Ann Thorac Surg 57(4):1044-1050, 1994.

Petrikkos G, Skiada A, Sambatakou H, et al: Mucormicoza: experienţă de zece ani la un centru de îngrijire terţiară din Grecia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 22(12):753-756, 2003.

Ibrahim AS, Avanessian V, Spellberg B, Edwards JE Jr: Amfotericina B lipozomală, şi nu deoxicolat de amfotericină B, îmbunătăţeşte supravieţuirea şoarecilor diabetici infectaţi cu Rhizopus oryzae. Antimicrob Agents Chemother 47(10):3343-3344, 2003.

Gleissner B, Schilling A, Anagnostopolous I şi colab.: Rezultatul îmbunătăţit al zigomicozei la pacienţii cu boli hematologice? Leuk Lymphoma 45(7):1351-1360, 2004.

Groll AH, Giri N, Petraitis V şi colab.: Eficacitatea comparativă şi distribuţia formulărilor lipidice ale amfotericinei B în infecţia experimentală cu Candida albicans a sistemului nervos central. J Infect Dis 182(1):274-282, 2000.

Parkyn T, McNinch AW, Riordan T, Mott M: Zygomycosis in recidived acute leuceemia. J Infect 41(3):265-268, 2000.

van Burik JA, Hare RS, Solomon HF şi colab.: Posaconazolul este eficient ca terapie de salvare în zigomicoză: un rezumat retrospectiv a 91 de cazuri. Clin Infect Dis 42(7):e61-e65, 2006.

Vehreschild JJ, Birtel A, Vehreschild MJ, et al: Mucormicoza tratată cu posaconazol: revizuirea a 96 de rapoarte de caz. Crit Rev Microbiol 39(3):310-324, 2013.

Andes D: Optimizarea alegerii şi administrării antifungice. Curr Med Res Opin 29(Suppl 4):13-18, 2013.

231a. Kraft WK, Chang PS, van Iersel ML şi colab.: Farmacocinetica tabletelor Posaconazol: lipsa efectului medicamentelor concomitente care modifică pH-ul gastric şi motilitatea gastrică la subiecţii sănătoşi. Antimicrob Agents Chemother 58(7):4020-4025, 2014.

231b. Jung DS, Tverdek FP Kontoyiannis DP: Trecerea de la suspensie de posaconazol la tablete a crescut nivelurile serice la pacienţii cu leucemie fără hepatotoxicitate clinic relevantă. Antimicrob Agents Chemother 2014 Sep 8. pii: AAC.04035-14. [Epub înainte de tipărire].

Sun QN, Fothergill AW, McCarthy DI şi colab: activităţi in vitro ale posaconazolului, itraconazolului, voriconazolului, amfotericinei B şi fluconazolului împotriva a 37 de izolate clinice de zigomicete. Antimicrob Agents Chemother 46(5):1581-1582, 2002.

Almyroudis NG, Sutton DA, Fothergill AW şi colab.: Susceptibilităţile in vitro a 217 izolate clinice de zigomicete la agenţi antifungici convenţionali şi noi. Antimicrob Agents Chemother 51(7):2587-2590, 2007.

Dannaoui E, Meletiadis J, Mouton JW şi colab: Susceptibilităţile in vitro ale zigomicetelor la antifungice convenţionale şi noi. J Antimicrob Chemother 51(1):45-52, 2003.

Ibrahim AS, Bowman JC, Avanessian V, şi colab.: Caspofungin inhibă Rhizopus oryzae 1,3-beta-D-glucan sintetaza, scade sarcina creierului măsurată prin PCR cantitativă şi îmbunătăţeşte supravieţuirea la o doză mică, dar nu mare, în timpul zigomicozei diseminate murine. Antimicrob Agents Chemother 49(2):721-727, 2005.

Spellberg B, Fu Y, Edwards JE Jr, Ibrahim AS: Terapie combinată cu complex lipidic amfotericină B şi acetat de caspofungină al zigomicozei diseminate la şoarecii cetoacidotici diabetici. Antimicrob Agents Chemother 49(2):830-832, 2005.

Ibrahim AS, Gebremariam T, Fu Y şi colab.: Tratamentul combinat echinocandin-polien al mucormicozei murine. Antimicrob Agents Chemother 52(4):1556-1558, 2008.

Reed C, Bryant R, Ibrahim AS şi colab.: Tratamentul combinat polien-caspofungin al mucormicozei rino-orbitale-cerebrale. Clin Infect Dis 47(3):364-371, 2008.

Ibrahim AS, Gebermariam T, Fu Y şi colab.: Chelatorul de fier deferasirox protejează şoarecii de mucormicoză prin înfometarea cu fier. J Clin Invest 117(9):2649-2657, 2007.

Spellberg B, Andes D, Perez M şi colab: Siguranţa şi rezultatele terapiei de chelare a fierului cu deferasirox deschis pentru mucormicoză. Antimicrob Agents Chemother 53(7):3122-3125, 2009.

Spellberg B, Ibrahim AS, Chin-Hong PV şi colab.: Studiul Deferasirox-AmBisome Therapy for Mucormycosis (DEFEAT Mucor): un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. J Antimicrob Chemother 67(3):715-722, 2012.

Spellberg B, Ibrahim AS: Progrese recente în tratamentul mucormicozei. Curr Infect Dis Rep 12(6):423-429, 2010.

Das S, Saha R, Dar SA, Ramachandran VG: Specii Acremonium: o revizuire a agenţilor etiologici ai hialohifomicozei emergente. Mycopathologia 170(6):361-375, 2010.

Perdomo H, Sutton DA, Garcia D şi colab.: Spectrul de specii de acremonium relevante clinic în Statele Unite. J Clin Microbiol 49(1):243-256, 2011.

Nucci M, Anaissie E: Infecţii cu Fusarium la pacienţii imunocompromişi. Clin Microbiol Rev 20(4):695-704, 2007.

Giraud S, Pihet M, Razafimandimby B, et al: Geosmithia argillacea: an emerging pathogen in patients with cystic fibrosis. J Clin Microbiol 48(7):2381-2386, 2010.

De Ravin SS, Challipalli M, Anderson V şi colab.: Geosmithia argillacea: o cauză emergentă a micozei invazive în boala granulomatoasă cronică umană. Clin Infect Dis 52(6):E136-E143, 2011.

Pastor FJ, Guarro J: Manifestări clinice, tratamentul şi rezultatul infecţiilor cu Paecilomyces lilacinus. Clin Microbiol Infec 12(10):948-960, 2006.

Nucci M: Mucegaiuri emergente: Fusarium, Scedosporium şi Zygomycetes la primitorii de transplant. Curr Opin Infect Dis 16(6):607-612, 2003.

Chouaki T, Lavarde V, Lachaud L şi colab.: Infecţii invazive datorate speciilor Trichoderma: raportul a 2 cazuri, constatările testelor de susceptibilitate in vitro şi revizuirea literaturii de specialitate. Clin Infect Dis 35(11):1360-1367, 2002.

Husain S, Alexander BD, Munoz P et al: Infecţii fungice miceliale oportuniste la beneficiarii de transplant de organe: importanţa emergentă a ciupercilor miceliale non-Aspergillus. Clin Infect Dis 37(2):221-229, 2003.

Husain S, Munoz P Forrest G, şi colab: Infecţii datorate Scedosporium apiospermum şi Scedosporium prolificans la receptorii de transplant: caracteristicile clinice şi impactul terapiei cu agent antifungic asupra rezultatului. Clin Infect Dis 40(1):89-99, 2005.

Samson RA, Houbraken J, Varga J, Frisvad JC: Taxonomie polifazică a genului de ascomicete rezistente la căldură Byssochlamys şi anamorfii lui Paecilomyces. Persoonia 22:14-27, 2009.

Houbraken J, Verweij PE, Rijs AJ, et al: Identificarea Paecilomyces variotii în probe şi setări clinice. J Clin Microbiol 48(8):2 7542761, 2010.

Luangsa-Ard J, Houbraken J, van Doorn T, et al: Purpureocillium, un nou gen pentru Paecilomyces lilacinus important din punct de vedere medical. FEMS Microbiol Lett 321(2):141-149, 2011.

Chen SC, Blyth CC, Sorrell TC, Slavin MA: Pneumonie şi infecţii pulmonare datorate agenţilor patogeni fungici emergenti şi neobişnuiţi. Semin Respir Crit Care Med 32(6):703-716, 2011.

Liu K, Howell DN, Perfect JR, Schell WA: Criterii morfologice pentru identificarea preliminară a speciilor Fusarium, Paecilomyces şi Acremonium prin histopatologie. Am J Clin Pathol 109(1):45-54, 1998.

Riddell JT, Chenoweth CE, Kauffman CA: Infecţia diseminată cu Scedosporium apiospermum la o femeie anterior sănătoasă cu sindrom HELLP. Mycoses 47(9-10):442-446, 2004.

Nelson PE, Dignani MC, Anaissie EJ: Taxonomie, biologie şi aspecte clinice ale speciilor Fusarium. Clin Microbiol Rev 7(4):479-504, 1994.

Hajdu S, Obradovic A, Presterl E, Vecsei V: Micoze invazive în urma traumei. Prejudiciu 40(5):548-554, 2009.

Katragkou A, Dotis J, Kotsiou M, et al: Scedosporium apiospermum infectie after near-inec. Mycoses 50(5):412-421, 2007.

Tortorano AM, Esposto MC, Prigitano A, et al: Cross-reactivity of Fusarium spp. în testul imunosorbant legat de enzime Aspergillus Galactomannan. J Clin Microbiol 50(3):1051-1053, 2012.

Cummings JR, Jamison GR, Boudreaux JW şi colab: Reactivitatea încrucişată a speciilor fungice non-Aspergillus în imunotestul enzimatic Aspergillus galactomannan. Diagn Microbiol Infect Dis 59(1):113-115, 2007.

Alastruey-Izquierdo A, Cuenca-Estrella M, Monzon A şi colab.: Profilul de susceptibilitate antifungică a clinicii Fusarium spp. Izolate identificate prin metode moleculare. J Antimicrob Chemother 61:805-809, 2008.

Perfect JR: Tratamentul mucegaiurilor non-Aspergillus la pacienţii imunocompromişi, cu complex lipidic amfotericină B. Clin Infect Dis 40(Suppl 6):S401-S408, 2005.

VFEND [pachet insert], New York, NY, 2011, Pfizer.

Raad II, Hachem RY, Herbrecht R şi colab: Posaconazol ca tratament de salvare pentru fuzarioza invazivă la pacienţii cu malignitate hematologică subiacentă şi alte afecţiuni. Clin Infect Dis42(10):1398-1403, 2006.

Arikan S, Lozano-Chiu M, Paetznick V, Rex JH: Sinergia in vitro a caspofunginei şi amfotericinei B împotriva Aspergillus şi Fusarium spp. Antimicrob Agents Chemother 46(1):245-247, 2002.

Shalit I, Shadkchan Y, Mircus G, Osherov N: Sinergia in vitro a caspofunginei cu medicamente antifungice licenţiate şi noi împotriva izolatelor clinice de Fusarium spp. Micologie medicală: publicaţie oficială a Societăţii Internaţionale pentru Micologie Umană şi Animală 47(5):457-462, 2009.

2 70. Makowsky MJ, Warkentin DI, Savoie ML: Caspofungin şi amfotericină B pentru Fusarium verticillioides diseminat în leucemie. Ann Pharmacother 39(7-8):1365-1366, 2005.

2 71. Durand-Joly I, Alfandari S, Benchikh Z, şi colab.: Rezultatul de succes al infecţiei diseminate cu Fusarium cu localizare a pielii tratată cu complexul lipidic voriconazol şi amfotericină B la un pacient cu leucemie acută. J Clin Microbiol 41(10):4898-4900, 2003.

2 72. Neuburger S, Massenkeil G, Seibold M, et al: Tratamentul de salvare cu succes al fuzariozei cutanate diseminate cu amfotericină B lipozomală şi terbinafină după transplantul de celule stem alogene. Transpl Infect Dis 10(4):290-293, 2008.

2 73. Troke P Aguirrebengoa K, Arteaga C, et al: Treatment of scedosporiosis with voriconazol: clinical experience with 107 patients. Agenti anti-microbi Chemother 52(5):1743-1750, 2008.

274. Li JYZ, Yong TY, Grove DI, Coates PTH: Controlul cu succes al artritei septice cu Scedosporium prolificans şi al osteomielitei probabile fără intervenţie chirurgicală radicală la un primitor de transplant renal pe termen lung. Transpl Infect Dis 10(1):63-65, 2008.

2 75. Rodriguez MM, Calvo E, Serena C şi colab.: Efectele combinaţiilor duble şi triple de medicamente antifungice într-un model murin de infecţie diseminată cu Scedosporium prolificans. Antimicrob Agents Che- mother 53(5):2153-2155, 2009.

Aguilar C, Pujol I, Sala J, Guarro J: Susceptibilităţile antifungice ale speciilor Paecilomyces. Antimicrob Agents Chemother 42(7):1601-1604, 1998.

Castelli MV, Alastruey-Izquierdo A, Cuesta I, et al: Testarea de susceptibilitate şi clasificarea moleculară a Paecilomyces spp. Antimicrob Agents Chemother 52(8):2926-2928, 2008.

Revankar SG: Ciuperci dematiacee. Mycoses 50(2):91-101, 2007.

Jacobson ES: Roluri patogene pentru melanine fungice. Clin Microbiol Rev 13(4):708-717, 2000.

Chiller TM, Roy M, Nguyen D, et al: Multistate Fungal Infection Clinical Investigation Team. Descoperiri clinice pentru infecţiile fungice cauzate de injecţiile cu metilprednisolon. N Engl J Med 369(17):1610- 1619, 2013. doi: 10.1056/NEJMoa1304879. PubMed PMID: 24152260.

Smith RM, Schaefer MK, Kainer MA, et al: Multistate Fungal Infection Outbreak Response Team. Infecţii fungice asociate cu injecţii contaminate cu metilprednisolon. N Engl J Med 369(17):1598-1609, 2013.

Schubert MS: Sinuzita fungică alergică: fiziopatologie, diagnostic şi management. Micologie medicală: publicaţie oficială a Societăţii Internaţionale de Micologie Umană şi Animală 47(Suppl 1):S324- S330, 2009.

Garg N, Devi IB, Vajramani GV şi colab.: Clado-sporioza sistemului nervos central: un cont de zece cazuri dovedite în cultură. Neurol India 55(3):282-288, 2007.

Harrison DK, Moser S, Palmer CA: Infecţii ale sistemului nervos central la primitorii de transplant de către Cladophialophora bantiana. South Med J 101(3):292-296, 2008.

Li DM, de Hoog GS: Feohifomicoza cerebrală — un remediu la ce lungimi? Lancet Infect Dis 9(6):3 76-383, 2009.

Al-Tawfiq JA, Boukhamseen A: Feohifomicoza cerebrală datorată Rhinocladiella mackenziei (fostă Ramichloridium mackenziei): prezentare de caz şi revizuire a literaturii. J Infect Public Health 4(2):96-102, 2011.

Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor: Infecţia cu Exophiala de la steroizi injectabili contaminaţi, preparate de o farmacie de amestecare-Statele Unite, iulie-noiembrie 2002. MMWR 51(49): 1109-1112, 2002.

Shoham S, Pic-Aluas L, Taylor J, et al: Transplant-associated Ochroconis gallopava infecties. Transpl Infect Dis 10(6):442-448, 2008.

Revankar SG, Sutton DA, Rinaldi MG: Feohifomicoza primară a sistemului nervos central: o revizuire a 101 cazuri. Clin Infect Dis 38(2):206-216, 2004.

Revankar SG, Patterson JE, Sutton DA şi colab.: Feohifomicoza diseminată: revizuirea unei micoze emergente. Clin Infect Dis 34(4): 467-476, 2002.

Revankar SG, Sutton DA: Ciupercile melanizate în boala umană. Clin Microbiol Rev 23(4):884-928, 2010.

Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ şi colab.: Tratamentul cu voriconazol pentru infecţii fungice mai puţin frecvente, emergente sau refractare. Clin Infect Dis 36(9):1122-1131, 2003.

Segal BH, Barnhart LA, Anderson VL şi colab.: Posaconazol ca terapie de salvare la pacienţii cu boală granulomatoasă cronică şi inva-

infecţie fungică filamentoasă. Clin Infect Dis 40(11):1684-1688,

2005.

Vermes A, Guchelaar HJ, Dankert J: Flucytosine: o revizuire a farmacologiei sale, indicaţiilor clinice, farmacocineticii, toxicităţii şi interacţiunilor medicamentoase. J Antimicrob Chemother 46(2):171-179, 2000.

Nagappan V, Deresinski S: Recenzii ale agenţilor antiinfecţioşi: posaconazol: un agent antifungic triazol cu spectru larg. Clin Infect Dis 45(12):1610-1617, 2007.

Amphotericin B [inserţie de pachet], Big Flats, NY, 2010, X-Gen Pharmaceuticals, Inc.

Abelcet [pachet insert], Gaithersburg, MD, 2010, Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc.

Amphotec [inserţie de pachet], Cranberry Township, PA, 2005, Three Rivers Pharmaceuticals.

AmBisome [pachet insert], Deerfield, IL, 2012, Astellas Pharma US.

Diflucan [pachet insert], New York, NY, 2011, Pfizer.

Sporanox [pachet insert], Raritan, NJ, 2012, Janssen

Produse farmaceutice.

Noxafil [inserţie de pachet], Whitehouse Station, NJ, 2014, Merck & Co., Inc.

Referinţa a fost ştearsă în pagini.

Cancidas [pachet insert], Whitehouse Station, NJ, 2013, Merck & Co., Inc.

Mycamine [pachet insert], Deerfield, IL, 2013, Astellas Pharma US.

Eraxis [pachet insert], New York, NY, 2006, Pfizer.

Ancobon [pachet insert], Costa Mesa, CA, 2006, Valeant Pharmaceuticals International.

Lamisil [pachet insert], East Hanover, NJ, 2013, Novartis Pharmaceuticals Corp.

Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, et al: Ghidurile de practică clinică pentru managementul pacienţilor cu histoplasmoză: actualizare din 2007 de către Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 45(7):807-825, 2007.

Dolton MJ, Ray JE, Marriott D, McLachlan AJ: Relaţia de răspuns la expunere la Posaconazol: evaluarea utilităţii monitorizării medicamentelor terapeutice. Antimicrob Agents Chemother 56(6):2806-2813, 2012.

Park WB, Kim NH, Kim KH şi colab.: Efectul monitorizării medicamentelor terapeutice asupra siguranţei şi eficacităţii voriconazolului în infecţiile fungice invazive: un studiu controlat randomizat. Clin Infect Dis 55(8):1080-1087, 2012.

Smith J, Safdar N, Knasinski V, et al: Voriconazole therapeutic drug monitoring. Antimicrob Agents Chemother 50(4):1570-1572, 2006.

INFECŢII PARAZITARE

KAMI KIM, MD • LOUIS M. WEISS, MD, MPH • HERBERT B. TANOWITZ, MD

INTRODUCERE

Paraziţii patogeni care implică plămânii includ helminţii multicelulari, precum şi protozoarele unicelulare. Deşi infecţiile parazitare au fost în mod clasic asociate cu regiunile tropicale şi subtropicale, unele sunt răspândite în întreaga lume. Mai mult decât atât, călătoriile şi imigraţia au dus la globalizarea bolilor infecţioase anterior restricţionate geografic, iar unele dintre acestea afectează plămânii.

Anumite infecţii parazitare prezintă de obicei manifestări pulmonare, în timp ce pentru altele, afectarea pulmonară este o complicaţie neobişnuită. Cu excepţia Paragonimus, dorlotul pulmonar, câţiva paraziţi vizează în mod specific plămânii, deşi mulţi helminţi migrează prin plămâni în drum spre tractul gastrointestinal. Unii paraziţi care infectează plămânii infectează mai frecvent alte locuri precum tractul gastrointestinal (Entamoeba, Echinococcus); în timp ce altele implică plămânii ca parte a unei infecţii sistemice generalizate (Toxoplasma, Plasmodium) (Tabelul 39-1).

Utilizarea în creştere a terapiei imunosupresoare, transplantul de organe şi virusul imunodeficienţei umane (HIV)/sindromul imunodeficienţei dobândite (SIDA), au condus la extinderea populaţiilor vulnerabile la anumite boli parazitare. Mai mult, schimbările climatice şi perturbaţiile ecologice au afectat transmiterea şi aria geografică a paraziţilor umani. Aceşti factori necesită o mai mare familiaritate a tuturor medicilor cu infecţiile care au fost observate anterior doar de specialiştii în medicina tropicală. Prezentările clinice ale infecţiilor parazitare pot fi nespecifice şi specialiştii pulmonari trebuie să fie conştienţi de potenţialele manifestări pulmonare.

Acest capitol trece în revistă complicaţiile pulmonare ale infecţiilor parazitare care prezintă patru modele majore: (1) paraziţi care implică în primul rând plămânii; (2) paraziţi care implică plămânii ca un eveniment tranzitoriu în ciclurile lor de viaţă; (3) paraziţi care implică plămânii mai rar decât implică alte organe, cum ar fi cele ale tractului gastrointestinal; (4) cele care implică plămânii în timpul infecţiilor sistemice pe scară largă.

Unele subiecte din acest capitol sunt, de asemenea, discutate în capitolele despre complicaţiile pulmonare ale HIV (Capitolul 90) şi despre bolile pulmonare eozinofile (Capitolul 68).

EVALUAREA PACIENTULUI CU POSIBILĂ INFECŢIE PARAZITARE A PLAMÂNULUI

Deoarece infecţiile parazitare specifice diferă în distribuţia lor geografică, clinicienii trebuie să ia în considerare bolile care sunt predominante în zonele în care pacientul a călătorit sau a locuit. Un istoric detaliat de călătorie cu informaţii despre alimente şi lichide consumate, înotul sau vad, muşcăturile de insecte şi medicamentele luate sunt deosebit de utile în formularea unui diagnostic diferenţial. Intervalul dintre momentul călătoriei sau emigrării şi apariţia simptomelor poate oferi indicii: infecţiile cu protozoare enterice sau helmintice apar de obicei la mai mult de 2 săptămâni după expunere, iar unii paraziţi precum Strongyloides, Plasmodium vivax sau ovale şi Entamoeba histolytica se pot prezenta la ani de la expunere.

Unii paraziţi au cicluri de viaţă complexe cu numeroase gazde şi mulţi sunt transportaţi prin vectori, în timp ce alţii sunt dobândiţi prin expunerea la sol sau apă contaminată. Multe infecţii parazitare emergente sunt zoonoze, în care boala se răspândeşte de la animale non-umane la oameni. În elaborarea unui diagnostic diferenţial pentru tulburările respiratorii care pot avea o etiologie parazitară, cunoaşterea distribuţiei geografice a diferiţilor paraziţi, a potenţialilor vectori şi a potenţialelor surse de contaminare a mediului este esenţială.

Testele de laborator care pot fi utile în evaluările iniţiale includ o hemoleucogramă completă cu diferenţială, teste ale funcţiei hepatice şi un panou metabolic de bază; în unele contexte, examinarea probelor de spută şi/sau scaun este esenţială. Eozinofilia periferică sugerează o cauză potenţială parazitară a bolii pulmonare, dar majoritatea infecţiilor cu protozoare nu sunt asociate cu eozinofilie, iar lipsa eozinofiliei nu exclude infecţia parazitară. Diagnosticul paraziţilor intestinali depinde cel mai adesea de examinări microscopice care necesită probe adecvate şi personal experimentat de laborator. În funcţie de parazitul suspectat, testele de antigen al scaunului (E. histolytica), examenul microscopic al frotiurilor de sânge (malarie şi Babesia) sau recoltarea de probe respiratorii, inclusiv spută sau spălare bronhoalveolar (BAL) sau teste serologice (se pot efectua teste imunosorbente legate de enzima Strongyloides)1 [ELISA].

Continuare pe pagina următoare

Testarea serologică poate fi efectuată prin test imunosorbent legat de enzime (ELISA), imunofluorescenţă sau Western blot. În general, ELISA este cel mai comun prin faptul că există puncte de limită standardizate şi o variabilitate mai mică a operatorului.

Testele antigenului pot fi efectuate prin Western blot sau ELISA concepute pentru a detecta antigenul ales.

PCR, reacţie în lanţ a polimerazei.

teste de reacţie în lanţ a polimerazei (PCR) sau alte teste pe bază de acid nucleic pentru paraziţi specifici, dar acestea nu sunt adesea disponibile în mod obişnuit. Testele rapide de antigen pentru diagnosticul malariei sunt aprobate şi devin din ce în ce mai disponibile. În unele cazuri, testele specializate sunt disponibile la Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor (CDC); site-ul CDC oferă resurse utile pentru testarea diagnostică (http://www.cdc.gov/dpdx/), iar CDC oferă acces pentru anumite medicamente care nu sunt disponibile în mod obişnuit în Statele Unite.

HELMINTI

Helminţii sau viermii provoacă cele mai frecvente infecţii parazitare la nivel mondial. Aceştia sunt clasificaţi în două phyla majore: (1) nematodele, sau viermi rotunzi, includ viermii intestinali majori şi viermii filarii care provoacă filarioza limfatică şi oncocercoza; (2) platihelminţii sau viermii plati includ trematode (sau trematode), cum ar fi Schistosoma şi tenii (sau cestode). Helminţii infectează în principal oamenii din mediul rural şi săraci, iar infecţia cronică la copii poate fi asociată cu încetinirea creşterii şi efectele pe termen lung asupra sănătăţii şi funcţiei cognitive.2 Cu excepţia Strongyloides, helminţii nu au cicluri interne de autoinfecţie în gazdă, iar boala este în general proporţională cu povara viermilor, după cum este evaluată prin numărul de ouă.

Helminţii sunt o cauză frecventă a pneumoniei eozinofile, deşi diagnosticul diferenţial al pneumoniei eozinofile include şi alte sindroame infecţioase şi neinfecţioase.3 (Vezi şi capitolul 68.) Infecţiile cu helminţi sunt prezente în mod clasic cu sindromul Loeffler, caracterizate prin opacităţi pulmonare interstiţiale tranzitorii şi prin eozinofilie care se formează prin migraţie pulmonară prin eozinofilie. Aceste infecţii cu helminţi sunt adesea însoţite de eozinofilie periferică, bronhospasm şi niveluri crescute de imunoglobuline (Ig) E. Larvele migrează prin plămâni, în sus pe arborele respirator şi apoi sunt înghiţite, ajungând astfel în tractul gastrointestinal. Deoarece larvele nu s-au maturizat încă în adulţi purtători de ouă, examinarea ovulelor scaunelor şi a paraziţilor poate să nu fie de ajutor în timpul infecţiei acute. În funcţie de sarcina infecţiei, infestarea cu helminţi şi pneumonia eozinofilă însoţitoare pot duce la un sindrom asemănător astmului sau la leziuni pulmonare datorate eliberării proteinelor cationice citotoxice din granulele de eozinofile.4

NEMATODE

Nematozii paraziţi (viermi rotunzi) ai oamenilor care provoacă ascariaza, boala anchilostoma, trichineloza şi strongiloidiaza au o fază respiratorie inferioară ca parte a

ciclurilor lor de viaţă. În fiecare, larvele migrează prin plămâni în tranzit către tractul gastrointestinal. În majoritatea cazurilor, această fază migratorie este asimptomatică, dar tusea, disconfortul substernal şi respiraţia şuierătoare pot fi însoţite de opacităţi radiografice tranzitorii şi eozinofilie (sindrom Loeffler).

ascariaza

Ascariaza cauzată de nematodul Ascaris lumbricoides este cea mai frecventă infecţie cu helminţi umani şi se estimează că infectează aproape 1 miliard de oameni.2 Deşi are o răspândire la nivel mondial, ascariaza este cea mai frecventă în regiunile tropicale şi semitropicale. Deşi foarte răspândită, ascariaza este asociată mai degrabă cu dizabilitatea cronică decât cu moartea. Se estimează că 4 milioane de persoane din Statele Unite sunt infectate5, în primul rând copii din zonele rurale din sudul Statelor Unite. Oamenii sunt singura gazdă cunoscută a A. lumbricoides, deşi specia de porc A. suum este similară din punct de vedere biochimic şi morfologic. Femelele produc ouă care sunt vărsate în scaun. Ouăle se maturizează în medii umede; oamenii sunt infectaţi prin înghiţirea ovulelor care contaminează apa, alimentele sau solul. În regiunile în care există sarcini mari de viermi, infecţia poate fi dobândită şi prin inhalarea ovulelor. Ouăle poartă larve rabditiforme care eclozează în intestin. Larvele rezultate sunt eliberate, pătrund prin peretele intestinal şi intră în circulaţia hepatică prin capilare şi limfatice. Apoi migrează prin partea dreaptă a inimii în plămâni. Viermii migrează în arborele bronşic, sunt înghiţiţi şi îşi fac drum spre duoden, unde se maturizează în adulţi după câteva luni. Odată ce viermii ajung în intestine, copiii pot avea greaţă, vărsături, dureri abdominale şi anorexie, reflectând sarcini mari de viermi care pot duce la obstrucţie sau malnutriţie cronică.5 Viermii adulţi pot trăi în intestinul uman timp de câţiva ani.

Caracteristici clinice. Persoanele infectate, de obicei copiii, sunt de obicei asimptomatice. Cele mai frecvente simptome sunt plângerile abdominale nespecifice. Cu toate acestea, unii pot prezenta stare de rău şi febră cu sau fără simptome respiratorii, cum ar fi tuse, durere în piept, dispnee, bronhospasm şi hemoptizie. Simptomele pulmonare se dezvoltă la 9 până la 12 zile după ingestia de ouă şi pot persista 2 până la 3 săptămâni. Această etapă a infecţiei poate fi asociată cu leucocitoză şi eozinofilie. Pneumonia acută eozinofilă care are ca rezultat detresă respiratorie şi necesită intubare a fost raportată, dar este rară.6,7 În unele regiuni ale lumii, pneumonita este sezonieră, datorită condiţiilor climatice care favorizează transmiterea ascariazei.8

Diagnostic. Imagistica toracică în stadiul iniţial al infecţiei poate evidenţia opacităţi unilaterale sau bilaterale tranzitorii (eFig. 39-1). Diagnosticul este greu de confirmat în stadiul acut, deoarece ovulele nu apar în scaun decât la 2-3 luni de la infectare. Eozinofilia periferică poate fi detectată şi larve, eozinofile sau cristale Charcot-Leyden pot fi găsite în spută sau în conţinutul gastric.

Tratament. Tratamentul de elecţie pentru ascariază este albendazolul, deşi mebendazolul şi ivermectina sunt, de asemenea, eficiente împotriva viermilor adulţi.

Deşi faza pulmonară este autolimitată, faza gastrointestinală persistentă justifică tratament pentru ameliorarea simptomelor şi reducerea transmiterii.

Boala Anchilostoma

Boala anchilostoma este cauzată de Ancylostoma duodenale, Ancylostoma ceylanicum sau Necator americanus. Aceşti helminţi infectează cel puţin jumătate de miliard de oameni din întreaga lume,2 în principal în regiunile tropicale şi subtropicale. Ei locuiesc în intestinul subţire, unde se ataşează de mucoasă şi se hrănesc cu sânge şi ţesut gazdă, provocând anemie cu deficit de fier ca principală cauză a morbidităţii. Spre deosebire de alţi helminţi, prevalenţa anchilostomosului creşte odată cu vârsta şi nu există imunitate protectoare.

Caracteristici clinice. Ovulele de anchilostoma sunt trecute în scaunele unei persoane infectate, care apoi eclozează în larve rabditiforme care năpesc şi devin larve filariforme. Larvele filariforme din sol pătrund în pielea unei gazde umane; aceasta poate fi asociată cu o erupţie pruriginoasă. Larvele intră în limfatice sau venule şi ajung în cele din urmă în circulaţia pulmonară. Unele persoane prezintă tuse, bronhospasm şi opacităţi pulmonare tranzitorii cu sau fără febră.9,10 Bronşita şi/sau pneumonia se pot dezvolta atunci când larvele sparg capilarele şi intră în spaţiile alveolare. Eozinofilia periferică şi pulmonară sunt frecvente în această etapă a infecţiei.

Odată ce viermii ajung în intestin, o persoană poate avea simptome gastrointestinale nespecifice, inclusiv greaţă şi dureri abdominale. Anemia prin deficit de fier este cea mai importantă consecinţă a infecţiei cu anchilostoma şi poate duce la probleme cognitive. Malnutriţia şi hipoproteinemia pot, de asemenea, complica infecţia cu anchilostoma.

Diagnostic şi tratament. Examinarea scaunului evidenţiază ovule de anchilostoma la 2 până la 3 luni după simptomele pulmonare, dar în cazurile de infecţie uşoară, poate fi necesară concentrarea scaunului pentru a detecta ovulele. Diagnosticul în timpul fazei pulmonare este dificil şi se bazează pe izolarea larvelor din secreţiile respiratorii, lichidul BAL sau secreţiile gastrice. Tratamentul de elecţie este albendazolul (doză unică) sau mebendazolul (de două ori pe zi timp de 3 zile). Aceste medicamente ucid viermii adulţi, dar nu sunt eficiente împotriva stadiilor larvare pulmonare. Pacienţii trebuie testaţi pentru ovule în scaun la 1 lună după tratament şi, dacă ovulele sunt încă prezente, este indicată retratamentul pentru a elimina adulţii care s-au dezvoltat după tratamentul iniţial.

Strongiloidiaza

Deşi există mai mult de 50 de specii de Strongyloides, Strongyloides stercoralis este cea mai frecventă la om. Acest helmint are o răspândire mondială şi este endemic în America Latină, Asia de Sud, Africa sub-sahariană, Statele Unite ale Americii (în special statele din sud şi Apalachia), Europa şi Australia. prevalenţă la persoanele din medii cu resurse sărace, infecţia cu Strongyloides este adesea nediagnosticată sau diagnosticată târziu.

Strongyloides are un ciclu de viaţă complex constând din forme libere şi parazitare. Oamenii sunt rezervorul principal şi dobândesc infecţia din sol sau vegetaţie contaminată cu fecale umane. Similar cu infecţia cu anchilostomia, strongiloidiaza este iniţiată prin pătrunderea pielii de către larvele filariforme infecţioase, frecvent prin tălpile picioarelor. După pătrunderea larvelor infecţioase prin piele sau mucoasa intestinală, acestea sunt transportate prin circulaţie către plămâni şi pătrund în alveole şi apoi urcă în arborele traheobronşic. Larvele sunt înghiţite şi locuiesc în intestinul subţire, unde se dezvoltă în cele din urmă în viermi adulţi. Ovulele sunt eliberate şi eclozează în rhabditiformlarve, care sunt trecute în fecale. Aceste larve se transformă în larve filariforme. De asemenea, larvele se pot transforma în adulţi liberi în sol, unde se pot transforma în larve filariforme infecţioase. Unele larve rabditiforme pot muta în larve filariforme în timp ce sunt încă în intestinul subţire şi apoi invadează mucoasa intestinului sau zona perianală. Larvele filariforme care se formează intern pot provoca autoinfecţie în care migrează prin circulaţie către plămâni, recapitulând astfel faza de migraţie timpurie.14 Infecţia poate avea loc şi prin mucoasa tractului gastrointestinal inferior sau zona perianală15 de la larvele care s-au transformat în larve filariforme infecţioase din intestin.

Infecţia cu Strongyloides are ca rezultat o varietate de sindroame clinice, de la o boală uşoară până la sindromul de hiperinfecţie observat la gazdele imunocompromise.16 Imunitatea mediată de celule care se dezvoltă după infecţia primară limitează amploarea autoinfecţiei, astfel încât larvele şi viermii adulţi rămân în mare parte limitaţi la intestin, unde pot supravieţui în intestin, pentru a deveni imunocompetent. Odată cu supresia imunitară, cauzată în special de steroizi, şi alte stări imunodeficiente, în special infecţia cu virusul T-limfotrop uman-1 (HTLV-1), autoinfecţia 16a poate deveni pronunţată şi poate duce la hiperinfecţie.

Caracteristici clinice. Manifestările clinice ale strongiloidiazei depind de intensitatea infecţiei şi de starea imunologică a individului. Infecţia acută este rareori simptomatică, dar pneumonita se poate dezvolta în timpul fazei de migrare a larvelor. Peste 50% dintre pacienţii cu infecţii cronice sunt asimptomatici. Până la 75% dintre pacienţii simptomatici au eozinofilie periferică şi niveluri serice crescute de IgE; strongiloidiaza ar trebui să fie în diagnosticul diferenţial al oricărei persoane care prezintă eozinofilie persistentă.

Pacienţii pot prezenta dureri abdominale, diaree şi pierdere în greutate.12 Simptomele dermatologice includ prurit, urticarie şi erupţii cutanate, inclusiv currens larva, care se manifestă sub formă de dungi liniare care pot fi observate pe trunchi, coapse şi fese datorită larvelor migratoare (Fig. 39-1). Manifestările pulmonare frecvente la indivizii imunocompetenţi sunt opacităţile pulmonare tranzitorii cu tuse productivă, dispnee şi bronhospasm. Radiografiile toracice variază de la opacităţi normale la nespecifice bilaterale. Strongyloidiaza poate provoca astm, iar ameliorarea poate urma eradicarea infecţiei. Artrita reactivă, sindromul nefrotic, malabsorbţia cronică, obstrucţia duodenală şi leziunile hepatice au fost, de asemenea, asociate cu strongiloidiaza cronică. Pacienţii din zone extrem de endemice care suferă de astm bronşic sau de boală pulmonară obstructivă cronică cu

eozinofilie trebuie să fie întotdeauna testaţi pentru infecţia cu Strongyloides înainte de a institui terapia cu steroizi pentru a evita hiperinfectia.

Sindromul de hiperinfecţie Strongyloides se dezvoltă din cauza autoinfecţiei accelerate. Hiperifecţia este de obicei observată în contextul imunosupresiei, mai ales atunci când este cauzată de corticosteroizi în doze mari16-19, deşi au fost implicate şi alte medicamente imunosupresoare şi radioterapie. Infecţia cu virusul T-limfotrop uman-1 predispune semnificativ la hiperinfectie; se crede că aceasta este secundară deficienţei celulelor T-helper 2 care contribuie în mod normal la controlul helminţilor.16,20 În plus, imunodepresia asociată cu limfom, leucemie, malnutriţie, transplant de organe şi HIV/SIDA predispun la hiperinfecţia cu Strongyloides (vezi eFig. 90-30), deşi unele studii nu indică un risc crescut de HIV.

Hiperinfecţia cu Strongyloides este caracterizată prin simptome gastrointestinale proeminente, inclusiv dureri abdominale, greaţă, vărsături, diaree şi ileus. Plămânul este, de asemenea, o ţintă importantă la pacienţii cu hiperinfecţie cu Strongyloides. Pe măsură ce larvele filariforme migrează prin plămâni, ele provoacă pneumonită cu tuse, hemoptizie şi insuficienţă respiratorie. Pe măsură ce larvele părăsesc lumenul tractului gastrointestinal şi invadează mucoasa intestinală, ele pot transporta bacterii din tractul gastrointestinal, rezultând bacteriemie polimicrobiană, pneumonie bacteriană, sindrom de detresă respiratorie acută şi meningită bacilară gram-negativă22. strongiloidiaza poate ajunge până la 90%.

Diagnostic. În hiperinfecţia cu Strongyloides, larvele, ovulele şi viermii adulţi pot fi observate în spută, urină, lichid BAL şi alte fluide corporale (vezi Fig. 39-1, vezi eFig. 90-30C). Diagnosticul infecţiei cu Strongyloides poate fi dificil dacă sarcina parazitului este scăzută, deoarece cel mai frecvent test de diagnostic se bazează pe detectarea ovulelor Strongyloides în probele de scaun (vezi Fig. 39-1). Testele serologice recent dezvoltate folosesc ELISA sau imunofluorescenţa pentru a detecta anticorpii serici la Strongyloides. În timp ce ELISA este mai sensibil decât detectarea ovulelor în scaun, specificitatea acestui test este suboptimă în regiunile în care alţi nematozi precum filariile sunt endemice, deoarece anticorpii reactivi încrucişaţi sunt obişnuiţi.24 Eozinofilia este frecventă în timpul hiperinfecţiei; lipsa eozinofiliei este adesea asociată cu un prognostic prost.16,25

Tratament. Ivermectina este tratamentul de elecţie şi elimină viermele la peste 90% dintre subiecţi; 13 ivermectina este semnificativ mai eficientă decât albendazolul.26 Deşi ivermectina este de obicei prescrisă în cură de 2 zile, tratamentul este de obicei prelungit şi individualizat pentru sindromul de hiperinfecţie, pentru a asigura eradicarea.16 Coinfecţia cu virusul T-limfotrop uman-1 este asociată cu o rată mai mare de eşec al tratamentului,27 iar unii pacienţi pot necesita terapie suplimentară pentru recidiva. Tratamentul combinat cu ivermectină şi albendazol a fost, de asemenea, propus în cazuri severe sau în infecţii cronice cu coinfecţie cu virusul T-limfotrop-1 uman când ivermectina în monoterapie a eşuat. În cazurile de hiperinfectie în care tratamentul oral nu poate fi absorbit sau tolerat, preparatul veterinar de ivermectină a fost administrat subcutanat.28,29 Nu există un test de încredere care să monitorizeze vindecarea, dar mulţi indivizi au inversarea sau

declinul serologiilor IgG cu tratament de succes.24 Toţi pacienţii cu infecţie cu S. stercoralis trebuie trataţi din cauza riscului de autoinfecţie şi diseminare.

Unii experţi recomandă ca pacienţii din zone extrem de endemice să efectueze un screening serologic pentru strongiloidiază înainte (sau în momentul) începerii transplantului de steroizi sau de organe şi, dacă sunt seropozitivi, este indicat tratamentul pentru prevenirea sindromului de hiperinfecţie.

Eozinofilie pulmonară tropicală

Eozinofilia pulmonară tropicală (TPE) este un sindrom clinic distinct la pacienţii din zone tropicale endemice pentru filarioza limfatică precum Wuchereria bancrofti sau Brugia malayi.30 Cele mai multe cazuri au fost descrise în India, Pakistan, Sri Lanka, Asia de Sud-Est, părţi ale continentului african şi America de Sud, în special Brazilia şi Guyana. TPE este acum recunoscut în zonele neendemice, predominant la imigranţi; Se consideră că TPE nu reprezintă un risc semnificativ în timpul unei vizite scurte într-o zonă endemică.

Filariile au cinci stadii morfologice; oamenii sunt infectaţi cu larve în stadiul al treilea transmise de ţânţari. Larvele infecţioase mutează de două ori şi se dezvoltă în adulţi care supravieţuiesc într-o gazdă umană până la 20 de ani. Larvele din primul stadiu, sau microfilariile, sunt eliberate în circulaţie de viermii adulţi femele. Wucheria şi Brugia microfilariae circulă în sânge într-un model temporal care coincide cu obiceiurile de hrănire ale vectorilor lor de ţânţari.

Caracteristici clinice. TPE este observată predominant (80%) la bărbaţi, de obicei la vârsta mijlocie. Caracteristicile clinice majore ale TPE includ tuse paroxistica nocturnă şi bronhospasm, febră de grad scăzut, scădere în greutate şi limfadenopatie; unii pacienţi au şi hepatosplenomegalie. Leucocitoza, eozinofilie periferică marcată şi niveluri crescute de IgE serice sunt frecvente, iar specimenele de spută sau BAL conţin adesea eozinofile. Testele funcţiei pulmonare relevă atât defecte restrictive, cât şi obstructive. Deşi TPE este cauzată de filarie, pacienţii cu TPE nu au microfilaremie detectabilă. Patogenia TPE este puţin înţeleasă, dar se crede că reprezintă un răspuns la microfilariile care sunt prinse în plămâni.31,32.

Diagnostic. Diagnosticul de TPE se bazează pe combinaţia de date clinice, radiologice, epidemiologice şi de laborator, fără a fi necesară biopsia pulmonară. Pacienţii au dispnee nocturnă cu eozinofilie, IgE serice crescute şi un test serologic pozitiv (ELISA) pentru anticorpi la antigenele filariale. Deoarece specificitatea testelor serologie filariale este compromisă de reactivitatea încrucişată cu alţi helminţi, alte date sunt importante pentru un diagnostic precis.1,33 Radiografiile toracice relevă de obicei marcaje bronhovasculare bilaterale crescute şi opacităţi reticulonodulare sau leziuni miliare difuze, sau opacităţi în câmpurile pulmonare medii şi inferioare (Fig. 23-39). Cavitaţia, bronşiectazia şi revărsatul pleural au fost raportate, dar sunt mai puţin frecvente; radiografiile toracice pot fi de asemenea normale. Când au fost obţinute probe patologice, se pot observa infiltrarea eozinofilă a zonelor interstiţiale şi perivasculare, formarea de abces eozinofile şi

granuloame eozinofile, iar ocazional se găsesc fragmente de viermi.34 Examenul microscopic electronic al plămânului a demonstrat degranularea eozinofilelor, ceea ce implică faptul că aceste medii pot fi distruse prin eliberarea granulelor de proteine totoxice prin eliberarea granulelor de celule. Fibroza poate fi prezentă dacă evoluția bolii este prelungită.

Tratament. Toți pacienții trebuie tratați deoarece TPE poate evolua către boală pulmonară restrictivă cronică. Administrarea de dietilcarbamazină, un medicament antifilarial, are ca rezultat ameliorarea semnelor și simptomelor TPE, cu scăderea eozinofiliei și a nivelurilor serice de IgE. Unii experți au sugerat terapia cu ivermectină fie singură, fie în combinație cu dietilcarbamazina, deși ivermectina are un efect redus asupra filariilor adulte și unii pacienți necesită retratare, indiferent de regim. Studii recente au arătat că doxiciclina, care elimină endosimbiotul bacterian (Wolbachia) al W bancrofti, este eficientă atât în tratamentul adulților, cât și al microfilariei filariozei.35 Un endosimbiont este un organism care trăiește în altul cu beneficii reciproce; Se crede că Wolbachia joacă un rol important în boala cauzată de Wuchereria și în supraviețuirea acesteia. Se dovedește o țintă valoroasă pentru multe dintre bolile filariale, mai ales pentru că poate fi vizată cu doxiciclină, care este mai bine tolerată decât dietilcarbamazina. Terapia cu steroizi trebuie administrată cu prudență deoarece TPE și strongiloidiaza pulmonară au prezentări similare, iar steroizii pot crește morbiditatea și mortalitatea strongiloidiozei.

Larva Migrans viscerală

Larva migrans viscerală (VLM) este un sindrom clinic cauzat de infecția omului cu câinele ascarid Toxocara canis sau pisica ascarida Toxocara cati în climatul temperat și tropical. Copiii dobândesc infecția prin ingerarea de ouă embrionate în sol contaminat sau conținut de nisip; un istoric de pica este frecvent la copiii infectați.36 Deși VLM afectează de obicei copiii, adulții au fost, de asemenea, descriși cu VLM. Un sindrom asemănător VLM a fost, de asemenea, raportat ca urmare a infecției cu A. suum, parazitul porcilor,37 și Baylisascaris procyonis, ratonul ascarid38.

Deoarece larvele eclozate nu se pot maturiza în adulți la oameni (care sunt gazde fără margini), larvele migrează prin organele viscerale ale oamenilor provocând un sindrom eozinofil acut.

Caracteristici clinice. Infecția cu Toxocara afectează diverse sisteme de organe.39 Manifestările pulmonare sunt prezente în 80% din cazuri și includ tuse, dificultăți de respirație și respirație șuierătoare, asemănătoare cu astmul bronșic.40 Deși simptomele sunt de obicei ușoare, au fost raportate simptome respiratorii severe.41,42 Aceste manifestări sunt rezultatul afectarii plămânilor de către larve și prin acestea pot include răspunsuri imunologice43. limfadenopatie, hepatosplenomegalie și convulsii. Implicarea sistemului nervos central,44-46 a ochiului și a miocardului47,48 au fost raportate, dar nu sunt frecvente.

Diagnostic şi tratament. Aspectul radiografic în VLM este variabil şi include opacităţi bilaterale sau segmentare şi neregulate, care pot fi migratoare; opacităţile subpleurale pot fi detectate prin tomografie computerizată (CT). Evaluarea de laborator poate evidenţia leucocitoză, eozinofilie marcată, titruri crescute de izohemaglutinină anti-A sau anti-B şi teste funcţionale hepatice anormale; Nivelurile de IgE sunt frecvent crescute. Diagnosticul se face prin ELISA şi testul imunoblot. Deoarece larvele nu se maturizează până la adulţi la oameni, nu există ovule în scaun.

Deoarece VLM este un sindrom autolimitat, este posibil să nu fie necesare medicamente antiparazitare. Cu toate acestea, dacă simptomele sunt moderate sau severe, albendazolul este medicamentul de elecţie; dietilcarbamazina este o terapie alternativă. În cazurile severe, steroizii adjuvanti pot accelera rezolvarea simptomelor. Măsurile preventive includ controlul contaminării solului, reducerea pica şi deparazitarea regulată a câinilor şi pisicilor.

Alte ascaride

Infecţia cu Baylisascaris procyonis, un ascarid al ratonilor, are ca rezultat o boală sistemică caracterizată prin eozinofilie. În această infecţie a fost raportată afectarea pulmonară38, deşi manifestările clinice majore sunt neurologice şi oculare. Nu există nicio terapie dovedită, deşi albendazolul poate fi benefic.

Dirofilariaza

Dirofilaria immitis, viermele inimii câinelui, este o cauză importantă de morbiditate şi mortalitate la câini.49 Este transmisă de ţânţari, dar oamenii sunt gazde fără fund. În Statele Unite, cele mai multe cazuri au fost descrise în sud-est. Viermii migrează prin circulaţia venoasă şi inima dreaptă unde ajung în arterele pulmonare. La om, filariile sunt paraziţi vasculari în artera pulmonară, inducând vasculită şi formarea unui nodul pulmonar la moartea parazitului (Fig. 39-3).50 Radiografiile toracice relevă de obicei o leziune monedă omogenă sau sferică bine definită, cu margini netede. Majoritatea cazurilor sunt asimptomatice, deşi unii indivizi pot avea tuse şi pneumonită.50 Eozinofilia este absentă. Pentru că nu există un test neinvaziv de încredere pentru dirofilaria

Figura 39-3 Infecţia dirofilariană în plămân. Radiografie toracică care arată un nodul solitar (săgeţi) în plămân de la un pacient cu Dirofilaria immitis confirmată. (De la McCall GW, Genchi C, Kramer LH, et al: Heartworm disease in animals and humans. AdvParasitol 66:193-285, 2008.)

infecţie, aproape toate cazurile necesită biopsie pentru a stabili diagnosticul. Chirurgia este atât diagnostică, cât şi curativă.

Trichineloza

Trichineloza este cauzată de paraziţii din genul Trichinella, în special T. spiralis; acestea sunt singurele nematode care ocupă o locaţie intracelulară şi care sunt dobândite prin ingestia de carne contaminată. Oamenii dobândesc, de obicei, infecţia prin ingerarea chisturilor care conţin larvele încolăcite în carne de porc crudă sau parţial gătită, produse din carne de porc sau vânat. Larvele care ies din chisturile ingerate invadează intestinul subţire.

Caracteristici clinice. Stadiul enteral poate fi fie asimptomatic, fie poate fi însoţit de semne şi simptome de gastroenterită. În timpul etapei parenterale care urmează, larvele nou-născute intră în fluxul sanguin şi circulă în diferite organe. Cu toate acestea, ele se chistează doar în muşchiul scheletic periferic, formând „celula asistentă", constând dintr-un miocit infectat alimentat de vase formate prin neoangiogeneză. Cele mai multe simptome se datorează inflamaţiei asociate cu invazia larvelor prin intestin şi cu afluxul de eozinofile şi mastocite în regiunea mastocitelor. În timpul etapei acute a infecţiei, simptomele comune includ stare de rău, dureri abdominale, febră, greaţă, vărsături, mialgii şi slăbiciune musculară cu edem facial şi generalizat. Afectarea căilor respiratorii este mai puţin frecventă, dar, în cazuri severe, poate exista dispnee şi opacităţi pulmonare tranzitorii. Dispneea poate rezulta din invazia larvară a diafragmei şi a muşchilor accesorii ai respiraţiei51; cu toate acestea, inflamaţia pulmonară poate juca şi un rol.52

Diagnostic şi tratament. Trichineloza este de obicei diagnosticată pe baza prezentării clinice, epidemiologiei, eozinofiliei şi a unui ELISA pozitiv.1 Biopsia musculară este definitivă, dar nu este recomandată din cauza sensibilităţii scăzute. Tratamentul este cu albendazol; corticosteroizi pot fi adăugaţi în cazuri severe, în special cele cu pneumonită, miocardită sau meningoencefalită. Nu este clar dacă tratamentul modifică cursul infecţiei, în special pentru că nu pare să afecteze viermii după ce aceştia s-au închistat deja. Trichineloza este prevenită prin consumul de carne care sunt complet gătite la o temperatură de 140 ° F.

Gnatostomiaza

Gnathostomiaza este cauzată de helminţi din genul Gnathostoma şi este endemică în Asia de Sud şi Asia de Sud-Est, China şi America Latină, în special în culturile în care se consumă peşte negătit.53,54 Gnathostoma spinigerum este cel mai frecvent agent al gnatostomazei umane. Oamenii sunt gazde accidentale; pisicile şi câinii sunt gazdele definitive. G. spinigerum are un ciclu de viaţă complex care implică două gazde intermediare.55 Oamenii se infectează de obicei cu larve din stadiul al treilea prin ingerarea de peşte de apă dulce crud sau gătit inadecvat sau de alte gazde intermediare, cum ar fi şerpii, broaştele şi găinile. Cu toate acestea, au fost sugerate şi căi alternative de infecţie, cum ar fi ingestia de apă care conţine copepode infectate şi pătrunderea în pielea manipulatorilor de alimente de către larvele din cel de-al treilea stadiu din carnea infectată. eliberează ouă.56 Deteriorarea mecanică a larvelor migratoare a fost citată drept cauza principală a simptomelor. Migraţia larvelor prin ţesuturi are ca rezultat tracturi hemoragice caracteristice, înconjurate de infiltraţie eozinofilă. Când plămânii sunt implicaţi, pacienţii prezintă tuse, durere pleuritică

în piept, hemoptizie, consolidare lobară, colaps lobar, revărsat pleural, pneumotorax sau hidrotorax. Tumefaturile subcutanate, revărsatul pleural eozinofil inexplicabil şi eozinofilia periferică sunt considerate o triada clinică şi ar trebui să determine luarea în considerare a gnatostomiazei.

Diagnostic şi tratament. Diagnosticul gnatostomiazei se bazează pe prezenţa eozinofiliei, inflamaţia migratoare şi istoricul riscului de expunere. Diagnosticul poate fi confirmat prin identificarea viermelui în ţesut sau prin serologie. Tratamentul de elecţie este albendazolul sau ivermectina.

TREMATODE

Paragonimiaza

Flukes pulmonare din genul Paragonimus cuprind mai multe specii importante în bolile umane. Paragonimus westermani se găseşte la oameni şi animale din Asia, Africa şi America de Sud. Cu toate acestea, mai mult de 90% din cazuri sunt observate în Asia; P. westermani se contractă rar în Statele Unite.57 Cele mai multe cazuri de paragonimiază dobândite în Statele Unite se datorează Paragonimus kellicotti55,5s după ingestia de raci. Parazitul are un ciclu de viaţă complex care implică melci de apă dulce, crustacee şi mamifere.

Oamenii se infectează prin ingerarea de crab sau raci cruzi, parţial gătiţi sau muraţi care conţin metacercarie, care se exchistă în duoden şi pătrund în peretele intestinal pentru a intra în cavitatea peritoneală. Formele larvare pătrund în diafragma şi pătrund în cavitatea pleurală şi în parenchimul pulmonar unde se maturizează până la viermi adulţi. Perechi de viermi adulţi trăiesc în cavităţile chistice din apropierea pasajelor bronşice (Fig. 39-4) şi produc ouă. Cavităţile chistice se rup în cele din urmă într-o bronhiole, permiţând ouălor să fie expectorate sau înghiţite şi trecute în fecale.

Caracteristici clinice. O minoritate de indivizi infectaţi prezintă un stadiu simptomatic de infecţie acută la aproximativ 2 săptămâni de la expunere, marcat de dureri abdominale, diaree, febră, dureri toracice, tuse, urticarie, eozinofilie periferică şi niveluri crescute de IgE.59 În schimb, cele mai multe infecţii au un debut insidios, după expunerea la manifestări clinice10 ani5. Simptomele infecţiilor în faza ulterioară includ tusea producătoare de spută groasă, de culoare ruginită sau sângeroasă, cu cristale Charcot-Leyden, cu sau fără durere pleuritică în piept.60 Poate exista hemoptizie sinceră asemănătoare cu cea din tuberculoză.61 Febra şi eozinofilia pot fi absente în infecţiile cronice; o constatare frecventă este o radiografie toracică anormală la un pacient asimptomatic (vezi Fig. 39-4).

Diagnostic. Radiografiile toracice pot evidenţia o varietate de leziuni, inclusiv implicarea focală sau consolidarea. Leziunile cavitare apar pe măsură ce tremul se maturizează şi pot măsura până la 4 cm în diametru; pot fi prezenţi chisturi mici şi noduli calcificaţi sau necalcificaţi (eFig. 39-3). revărsat pleural,

pneumotoraxul şi îngroşarea pleurală se pot dezvolta la o minoritate de pacienţi.60,62 Lichidul pleural conţine în mod caracteristic leucocite, multe eozinofile, concentraţii crescute de proteine şi lactat dehidrogenază şi concentraţii scăzute de glucoză. Examenul histopatologic al plămânului evidenţiază viermi adulţi în chisturile fibroase care comunică cu bronhiile sau bronhiolele; granuloamele pot conţine ouă în centru (vezi Fig. 39-4). Pot fi prezente pneumonie, bronşiectazie şi vasculită. Modificările patologice acute şi cronice pot coexista în cadrul aceloraşi leziuni pulmonare.

Când se suspectează diagnosticul de paragonimiază, acesta poate fi confirmat prin găsirea de ouă caracteristice morfologic în spută, scaun, aspirate gastrice sau ţesut (vezi Fig. 39-4). Sputa cu sânge este cea mai probabilă să dea rezultate pozitive. Testele ELISA şi imunoblot care detectează anticorpi la antigenele Paragonimus sunt oferite de CDC din Atlanta, Georgia.

Tratament. Praziquantel este medicamentul de alegere. Paragonimiaza pulmonară netratată se poate rezolva în 5 până la 10 ani (durata de viaţă a viermilor adulţi), dar infecţia cronică poate fi însoţită de fibroză extinsă. Paragonimiaza poate fi prevenită prin gătirea completă a crabilor şi racilor înainte de a fi ingerate.

Schistosomiaza

Schistosomiaza este una dintre cele mai importante infecţii parazitare ale omenirii. Se găseşte în zone tropicale şi subtropicale ale lumii, inclusiv America de Sud, Africa, Orientul Mijlociu şi Asia de Est, inclusiv Filipine.63 Organizaţia Mondială a Sănătăţii estimează că peste 200 de milioane de oameni sunt infectaţi în întreaga lume.64 Cinci specii de schistozomi provoacă boli umane: Schistosoma hematobium, S. mansoni, S. japonicum, şi S. mekonical S. Infecţia se dobândeşte atunci când cercaria pătrunde în piele în timpul interacţiunii cu apa proaspătă în timpul scăldatului, a vătămării sau a spălării rufelor. După ce pătrund în piele, cercarii îşi pierd coada şi se transformă rapid în forme juvenile (schistosomula) care migrează spre plămân şi ficat. Aceştia se transformă în adulţi care se împerechează şi apoi călătoresc la destinaţia lor de ţesut. S. hematobium se găsesc în plexul venos al vezicii urinare, în timp ce S. mansoni şi S. japonicum se găsesc în venele mezenterice. Viermii femele depun ouă care sunt excretate fie prin urină (S. hematobium), fie prin fecale (S. mansoni, S. japonicum). Schistozomii adulţi pot trăi şi produce ouă până la 30 de ani.

Caracteristici clinice. O reacţie cutanată (leziuni eritematoase înălţate de 1 până la 3 cm) se poate dezvolta în câteva ore (şi până la 1 săptămână) după penetrarea cercariei la cei infectaţi pentru prima dată. La unele persoane neexpuse anterior, schistosomiaza acută, cunoscută sub numele de febră Katayama, se dezvoltă după expunerea puternică la S. japonicum sau S. mansoni.65,66 Simptomele se dezvoltă de obicei între 4 şi 8 săptămâni după expunere, care coincide cu maturizarea adulţilor şi începutul depunerii ouălor. Schistosomiaza acută se caracterizează prin urticarie, febră, frisoane, tuse, respiraţie şuierătoare, dureri de cap, limfadenopatie, hepatosplenomegalie, eozinofilie periferică şi niveluri crescute de IgE serice. Această

fază acută se rezolvă de obicei în câteva săptămâni, dar poate duce la deces în cazuri rare.

Principalele constatări patologice în schistosomiaza în orice organ sunt granuloamele din jurul ouălor67 (Fig. 39-5). Schistosomiaza pulmonară cronică poate fi rezultatul depunerii ouălor în vasele pulmonare urmată de formarea granulomului şi obstrucţia fluxului sanguin.68 Cu toate acestea, vasospasmul şi inflamaţia contribuie şi ele la descoperirile pulmonare.69 Hipertensiunea pulmonară cronică se dezvoltă la aproximativ 5% dintre pacienţii cu schistosomiază hepatosplenică, de obicei netrataţi71 ani de infecţie.

Diagnostic şi tratament. Radiografiile toracice ale pacienţilor cu simptome acute pot evidenţia opacităţi pulmonare difuze sau noduli cu margini indistincte, care pe CT pot avea un aspect de „halo" de sticlă şlefuită (vezi Fig. 39-5A).72 În schistosomiaza acută pot fi prezente şi efuziunile pleurale şi limfadenopatia toracică. Imagistica în schistosomiaza pulmonară cronică evidenţiază noduli, leziuni miliare şi leziuni cavitare.

Diagnosticul schistosomiazei se face prin examinarea scaunului sau a urinei sau prin biopsie rectală, deşi eliminarea ouălor nu începe de obicei decât după 6 săptămâni de la expunere.73 Aproape toţi pacienţii cu schistosomiază acută simptomatică prezintă eozinofilie şi niveluri serice crescute de IgE. Sunt disponibile teste ELISA şi imunoblot care detectează anticorpi la antigenele schistozomale, dar aceste teste pot fi negative în infecţia acută şi pot rămâne pozitive la ani de la tratament. Biopsiile pulmonare pot evidenţia granuloame din jurul ouălor (vezi Fig. 39-5B).

Tratamentul de elecţie pentru schistosomiază este praziquantel. Praziquantel ucide viermii adulţi, dar nu poate ucide paraziţii imaturi. În unele cazuri, simptomele se pot agrava temporar după tratament; se presupune că acest lucru se datorează eliberării componentelor proinflamatorii ale paraziţilor morţi. Hipertensiunea pulmonară datorată schistosomiazei se poate agrava şi cu tratamentul antiparazitar.

CESTODES

Echinococoza

Cestodul Echinococcus granulosus, tenia câinelui, are o răspândire răspândită în întreaga lume. Rămâne o problemă importantă de sănătate publică în bazinul mediteranean, unde este frecvent întâlnită în special în Italia, Spania, Albania şi ţările din fosta Iugoslavie. E. granulosus se găseşte, de asemenea, în toată America Centrală şi America de Sud şi în zone împrăştiate din Africa sub-sahariană, China, Rusia şi ţările din fosta Uniune Sovietică. Echinococcus multilocularis, tenia vulpei, este endemic în Canada, părţi ale Statelor Unite, Europa centrală, ţările din fosta Uniune Sovietică, China şi părţile de nord ale Japoniei.74-76.

Tenia adultă (Fig. 39-6) infectează de obicei caninii şi aruncă milioane de ouă. Ovulele sunt excretate în fecale, iar gazdele intermediare, inclusiv oamenii, se infectează atunci când

ingerează ovulele în alimente sau apă contaminate. În majoritatea zonelor, câinii sunt gazdele definitive, iar oile sunt principalele gazde intermediare. Larvele sunt eliberate din ovule după ingerare şi migrează prin fluxul sanguin sau limfatic către diferite organe, de obicei ficatul şi plămânul, dar rinichii, oasele şi creierul pot fi, de asemenea, implicaţi. Larvele se maturizează în chisturi şi, în cazul E. granulosus, chistul este plin de lichid şi unilocular, constând dintr-un strat germinal interior şi un strat exterior laminat acelular. Chisturile fiice pot apărea din stratul interior şi există un strat exterior compus din ţesut fibros, care este derivat din gazdă şi este numit şi pericist. În timp ce E. granulosus este mai frecventă la om, E. multilocularis este de obicei mai patogen.

Caracteristici clinice. Plămânii sunt implicaţi în 20% până la 40% din cazurile de echinococoză chistică; ficatul este implicat în proporţie de 50% până la 70%.77 Echinococoza chistică se prezintă de obicei ca un chist solitar care implică un organ, de obicei ficatul sau plămânul; 10% până la 15% dintre indivizi au mai mult de un organ implicat. La copii, plămânii sunt implicaţi mai des decât ficatul.78

Echinococoza pulmonară este descoperită în mod obişnuit ca o descoperire incidentală la imagistica toracică (eFig. 39-4). La pacienţii simptomatici, manifestările clinice ale echinococozei pulmonare sunt cel mai adesea consecinţa rupturii chistului; mai rar, simptomele se datorează compresiei de către un chist în creştere. Ruptura unui chist echinococic (hidatic) într-o bronhie duce la febră şi tuse, care pot avea un debut brusc. La unii pacienţi, sputa poate conţine fragmente macroscopice ale parazitului. Chisturile rupte care comunică cu căile respiratorii pot deveni secundar infectate cu bacterii şi/sau ciuperci. Ruptura unui chist hidatic în spaţiul pleural poate fi asociată cu răspunsuri de hipersensibilitate, inclusiv febră, urticarie şi respiraţie şuierătoare; se poate dezvolta şi anafilaxia sinceră, dar rareori este fatală. Ruptura în spaţiul pleural poate provoca, de asemenea

empiem, cu sau fără suprainfecţie bacteriană. Chisturile care se măresc fără a se rupe se pot eroda în structurile adiacente şi pot provoca dureri osoase, hemoragie sau compresie a căilor respiratorii. 79

Diagnostic şi tratament. Diagnosticul echinococozei pulmonare depinde de combinaţia de imagistică, serologie şi microscopie. La radiografiile toracice, chisturile hidatice necomplicate (nerupte) apar ca mase omogene ovale sau rotunde, cu un diametru de 1 până la 20 cm, cu margini netede şi ţesut pulmonar normal adiacent (vezi Fig. 39-6C; vezi eFig. 39-4). Dacă un chist se rupe într-o cale respiratorie mare, descărcarea parţială a conţinutului chistului are ca rezultat un nivel de aer-fluid. Un chist hidatic care este complet golit de conţinut lichid şi prăbuşit poate prezenta un semn de „nufăr" (vezi Fig. 39-6D), care este patognomonic al unui chist prăbuşit, dar este rar. Semnul de nufăr este creat atunci când aerul intră în chist, permiţând desprinderea endochistului interior de pericistul exterior, astfel încât endochistul se prăbuşeşte pentru a pluti pe fluidul din pericistul parţial umplut, creând aspectul unui nufăr care pluteşte pe un iaz. Scanările CT pot permite distincţia chisturilor hidatice de alte chisturi pulmonare prin dezvăluirea prezenţei chisturilor

fiice într-un chist mai mare. Echinococoza cardiacă şi embolizarea pulmonară a organismelor sunt rare (eFig. 39-5).

Testarea serologică pentru echinococoză constă în prezent într-un ELISA care detectează anticorpi la un antigen chist. Deşi testul este destul de sensibil la pacienţii cu afectare hepatică, sensibilitatea la pacienţii cu echinococoză pulmonară este de aproximativ 50%. O limitare suplimentară a testului curent este că poate exista reactivitate încrucişată dacă un pacient are o altă infecţie tisulară cu helminţi, în special cisticercoză. Ca o consecinţă a sensibilităţii şi specificităţii suboptime, rezultatele testelor serologice pentru echinococ trebuie interpretate în contextul altor dovezi clinice şi radiografice.

Dacă chistul se rupe, fragmentele de chist, în special părţile bucale rigide (scolice) ale parazitului, pot fi detectate prin examinarea microscopică a sputei sau a lichidului pleural.

Tratament. Îndepărtarea chirurgicală este principala abordare terapeutică la pacienţii care pot tolera procedura. Abordarea chirurgicală trebuie planificată pentru a minimiza probabilitatea de ruptură intraoperatorie a chistului, deoarece eliberarea conţinutului poate duce la anafilaxie şi la diseminarea paraziţilor, cu recidivă ulterioară. Se recomandă administrarea preoperatorie de albendazol, pentru a reduce consecinţele diseminarei.79 Praziquantel este adesea adăugat dacă se rupe un chist deoarece are efect scolicicid. Administrarea intraoperatorie a unui agent helminticid, cum ar fi ser fiziologic hiperton sau formaldehidă 1%, lăsată pe loc în lumenul chistului timp de 15 minute sau mai mult înainte de manipularea ulterioară, se consideră, de asemenea, că reduce la minimum consecinţele vărsării conţinutului de chist.79-81.

La pacienţii cu chisturi echinococice simptomatice sau complicate care nu pot tolera o procedură chirurgicală toracică, tratamentul prelungit cu un antihelmintic poate ameliora simptomele, dar este probabil să fie curativ doar într-o minoritate de cazuri. Albendazolul este în prezent medicamentul de elecţie; praziquantel are, de asemenea, activitate, iar combinaţia de albendazol şi praziquantel poate avea o eficacitate mai mare decât oricare dintre medicamentele în monoterapie. Monitorizarea răspunsurilor la tratamentul medicamentos trebuie să se bazeze pe constatări clinice şi proceduri imagistice; testele serologice în serie s-au dovedit a fi lipsite de valoare.

Echinococcus multilocularis

Echinococoza alveolară cauzată de E. multilocularis este o boală rară, dar cu potenţial fatală. Caninii sălbatici sunt gazdele definitive, iar animalele mici sunt gazdele intermediare. Ficatul este ţinta iniţială a acestui parazit şi perioada de incubaţie poate fi extrem de lungă. Se poate răspândi la plămân ca urmare a diseminării metastatice sau prin extensie directă prin diafragma unui chist hepatic cu ruptură în torace. E. multilocularis poate implica arborele bronşic, cavitatea pleurală şi structurile mediastinale. Diagnosticul se pune prin serologie si biopsie. Singurul remediu este rezecţia radicală urmată de terapie pe termen

lung cu albendazol. Dacă nu este supus unei intervenţii chirurgicale, tratamentul pe tot parcursul vieţii cu albendazol poate fi benefic.

PROTOZOARE

Protozoarele sunt organisme eucariote unicelulare şi sunt dobândite prin ingestie sau prin muşcătura unui vector. Simptomele gastrointestinale sau sistemice predomină în general în infecţiile cu protozoare, deşi simptomele pulmonare pot fi, de asemenea, proeminente.

AMEBIAZA

Amebiaza, cauzată de E. histolytica, este una dintre cele mai frecvente boli parazitare ale oamenilor. Deşi afectează în mod predominant persoanele care trăiesc în Mexic, America Centrală şi de Sud, Africa şi subcontinentul indian, călătoriile şi imigraţia au globalizat această infecţie. Se estimează că E. histolytica cauzează între 40.000 şi 100.000 de decese anual82 şi se estimează că 500 de milioane de oameni din întreaga lume sunt infectaţi cu Entamoeba,92 deşi mulţi sunt infectaţi cu Entamoeba dispar nepatogen, mai degrabă decât cu E. histolytica patogen.

E. histolytica nu implică gazde intermediare şi are un ciclu de viaţă simplu, alternând între chisturi rezistente la mediu şi trofozoiţi invazivi. Deşi trofozoiţii sunt transmise în diaree cu sânge, aceste forme nu pot supravieţui în mediu şi nu sunt transmise la noi gazde. Trofozoiţii pot supravieţui şi în intestinul purtătorilor asimptomatici; unii trofozoiţi se diferenţiază în chisturi în intestin, care sunt apoi transmise şi servesc ca sursă de transmitere către noi gazde. Chisturile au un perete celular chitinos care le permite să persistă în mediu timp de săptămâni sau luni şi să infecteze gazdele ulterioare care ingerează alimente sau apă contaminate. La 4% până la 10% dintre indivizii infectaţi cu E. histolytica, trofozoiţii invadează mucoasa intestinală pentru a provoca boli intestinale. În alţii, trofozoiţii intră în fluxul sanguin şi pot stabili o infecţie la nivelul ficatului, creierului sau plămânilor.83,84

Caracteristici clinice. Amebiaza intestinală este asociată cu dureri abdominale, tenesmus (dorinţă constantă de a defeca) şi diaree, care poate fi sângeroasă, mucoidă sau apoasă. Febra poate fi prezentă, dar nu este tipică, iar debutul simptomelor poate fi treptat cu pacienţii care prezintă simptome de câteva săptămâni. Cursul amebiazei intestinale poate fi fulminant, cu ileus si perforatie intestinala.

Cel mai frecvent loc pentru amibiaza extraintestinală este ficatul (eFig. 39-6); o proporţie mai mică de cazuri afectează plămânii. Abcesele cerebrale amibiene sunt observate rar. Pacientul tipic cu abces hepatic amibian este un bărbat adult care a dobândit infecţia într-o zonă endemică şi prezintă febră şi dureri în cadranul superior drept fără simptome intestinale. Deşi colita amibiană afectează copiii şi adulţii de ambele sexe, abcesele hepatice amibiane sunt de aproximativ 10 ori mai frecvente la bărbaţi decât la femei; motivul acestei diferenţe de sex este necunoscut, dar nu se datorează diferenţelor în ratele de infecţie.85 Modelele şoarecilor de amibiază demonstrează, de asemenea, diferenţe în răspunsul imun al gazdei între femele şi masculi.86 Mulţi pacienţi care prezintă amebiază extraintestinală nu

au chisturi sau trofozoiţi în scaun. Un abces amibian anterior sau amebiaza nu conferă imunitate la recidivă.

Manifestările extraintestinale ale amibiazei se pot prezenta la ani după părăsirea unei zone endemice.82 Plămânul este al doilea cel mai frecvent loc extraintestinal al infecţiei cu E. histolytica şi rezultă de obicei din extinderea unui abces hepatic din lob drept, astfel încât pacienţii pot prezenta dureri abdominale în cadranul superior drept precum şi simptome pulmonare. Amebiaza pleuropulmonară complică abcesul hepatic amibian în 7% până la 20% din cazuri2, deşi radiografia toracică este anormală în aproape 50% din cazuri. Deşi orice lob al plămânilor poate fi afectat, cel mai frecvent este implicat lobul inferior drept87, iar amebiaza pulmonară poate fi confundată cu pneumonia bacteriană (vezi eFig. 33-2 7).82 Constatările pot include un hemidiafragm drept crescut, revărsat pleural drept, atelectazie lobului drept, formare abso-bronşică, consolidare a bronhiilor abdominale şi hepatice. În plus, un empiem se poate dezvolta în urma rupturii unui abces hepatic în spaţiul pleural.88 Un pacient ocazional poate prezenta dificultăţi de respiraţie89 sau rareori insuficienţă respiratorie90 sau expectoraţie de „pastă de hamsii" precum spută, care reprezintă conţinutul unui abces amibian.91 Rareori, răspândirea hematogenei pulmonare rezultă din abscesul hematogen. Abcesele hepatice se pot rupe şi în pericard şi pot provoca tamponare cardiacă.88,92,93.

Diagnostic. Studiile moleculare au arătat că Entamoeba umană este formată din specia virulentă E. histolytica şi o specie comensală nepatogenă, Entamoeba dispar Atât speciile E. histolytica, cât şi E. dispar sunt prezente frecvent în probele de scaun; trofozoiţii nu se pot distinge, deşi testele de antigen şi PCR discriminează între specii.94 Testele serologice sunt foarte sensibile pentru diagnosticarea amibiazei extraintestinale, dar pot rămâne pozitive ani de zile după o infecţie. Prin urmare, serologia poate să nu facă distincţia între infecţia actuală şi cea trecută. În cazurile de implicare pulmonară cunoscută sau suspectată în amebiază, scanarea CT a plămânului şi a ficatului adiacent trebuie utilizată pentru a defini gradul de implicare şi prezenţa fistulelor (vezi eFig. 33-27).95

Tratament. Pacienţii cu abcese hepatice pot fi de obicei trataţi medical fără aspiraţie percutanată, dar revărsatul pleural sau pericardic88 trebuie drenat, iar leziunile mai mari (>300 ml) se pot ameliora mai rapid dacă sunt drenate.96

Tratamentul medical actual de elecţie este metronidazolul sistemic 750 mg de trei ori pe zi timp de cel puţin 10 zile, monitorizând cu atenţie constatările clinice. Monitorizarea răspunsurilor cu proceduri imagistice repetate nu este în general necesară şi nu este neobişnuit ca aspectul radiografic să se înrăutăţească înainte de ameliorare.95 Un alt nitroimidazol, tinidazolul, este o alternativă şi are eficacitate şi toxicitate similare cu cea a metronidazolului. Agenţii precum paromomicină şi furoatul de diloxanid care ucid chisturile din intestin nu sunt eficienţi împotriva amibiazei extraintestinale. După ce amebiaza invazivă tisulară a fost tratată cu metronidazol sau tinidazol, majoritatea experţilor recomandă un curs de diloxanid sau paromomicină pentru a eradica chisturile care pot servi ca surse de transmitere sau recădere.

MALARIE

Malaria umană este o infecţie sistemică acută cauzată de Plasmodium falciparum, P vivax, P malariae, P ovale sau P knowlesi. P falciparum, cea mai letală malaria umană, a fost estimată de Organizaţia Mondială a Sănătăţii că provoacă 550 de milioane de cazuri pe an în 2010. P vivax, a doua cea mai frecventă malarie umană, se crede că provoacă 80 până la 300 de milioane de cazuri. Recent, P knowlesi, o malaria simian observată în Asia de Sud-Est, a fost asociată cu infecţiile cu malarie zoonotică la oameni.97 Deoarece această specie seamănă morfologic cu P. malariae, parazitul a fost confundat cu P malariae, dar malaria P knowlesi are un curs mai virulent decât malaria cu P malariae şi este mai des fatală.

Organizaţia Mondială a Sănătăţii a estimat că în 2010 s-au înregistrat 660.000 de decese din cauza malariei, în principal la copiii infectaţi cu P. falciparum din Africa sub-sahariană. Deşi multe cazuri de malarie sunt uşoare, malaria severă, inclusiv cea cerebrală, este încă observată în multe zone ale lumii tropicale şi subtropicale şi în rândul călătorilor şi imigranţilor din zonele neendemice. Cele mai multe decese din lumea dezvoltată se datorează diagnosticului întârziat, deoarece nici pacienţii, nici medicii nu sunt conştienţi de riscul de malarie severă.

Speciile de Plasmodium sunt transmise prin muşcătura femelei de ţânţar Anopheles. Sporozoiţii injectaţi în circulaţia sanguină către ficat şi iniţiază faza hepatică silenţioasă clinic, care are ca rezultat eliberarea a mii de merozoiţi care infectează eritrocitele. Stadiile eritrocitare sunt responsabile de boala clinică, iar malaria severă include anemie, comă şi insuficienţă respiratorie; acestea sunt cele mai frecvente cu infecţia cu P. falciparum.

Patogenia malariei severe nu este complet înţeleasă, dar se crede că este cauzată de mediatori inflamatori precum citokinele şi chemokinele şi de moleculele de adeziune a leucocitelor vasculare. P. falciparum elaborează o familie de variante de antigene care permit eritrocitelor infectate să adere la endoteliul microvascular. Aproape toate defectele genetice ale eritrocitelor, inclusiv anemia falciforme, talasemia, deficitul de piruvat kinaza, sunt cele mai răspândite în regiunile lumii cu prevalenţă mare a malariei, iar unele, inclusiv HbS heterozigot, protejează împotriva malariei severe.100

Caracteristici clinice. Malaria severă este asociată cu febră, frisoane, anemie, trombocitopenie, icter şi insuficienţă renală. Severitatea simptomelor este proporţională cu povara paraziţilor şi, fără tratament, malaria cu P falciparum poate progresa în câteva zile pentru a provoca insuficienţă multiorganică, în special la pacienţii nonimuni. Febrele malariei sunt asociate cu liza eritrocitelor infectate, iar febrele sunt în mod clasic periodice (la fiecare 2 zile pentru P falciparum, P vivax şi P ovale; la fiecare 3 zile pentru P malariae) şi nocturne. Cu toate acestea, acesta nu este un semn clinic de încredere, în special pentru P falciparum. P knowlesi are un ciclu de 24 de ore în eritrocite şi poate fi asociat cu o deteriorare clinică rapidă şi moarte.

Atât P falciparum, cât şi P vivax sunt asociate cu simptome sistemice, inclusiv simptome pulmonare. Pacienţii cu malarie se pot prezenta cu tuse şi afectare minimă a plămânilor sau

cu simptome şi semne severe de leziune pulmonară acută şi sindrom de detresă respiratorie acută.101 Radiografiile toracice pot evidenţia opacităţi bilaterale şi consolidare lobară şi revărsări pleurale, iar macrofagele alveolare pot conţine hemozoină, un produs de degradare brun produs de hemoglobină. Bronşiolita şi pneumonia au fost raportate în contextul infecţiei cu P vivax.102 Pacienţii aflaţi în comă ca urmare a malariei cerebrale pot fi susceptibili la pneumonie de aspiraţie şi pot necesita terapie cu antibiotice. Edemul pulmonar necardiogen se poate dezvolta la pacienţii cu malarie severă cu orice specie de Plasmodium, chiar şi după câteva zile de terapie antimalarică.

Copiii, femeile însărcinate şi călătorii nonimuni în zonele endemice sunt cei mai susceptibili la complicaţii pulmonare (Fig. 39-7). Patogenia edemului pulmonar noncardiogen este neclară. Creşterea permeabilităţii capilarelor alveolare pare a fi un mecanism important prin care lichidul umple spaţiul alveolar, iar edemul pulmonar poate fi agravat de supraîncărcarea cu lichid. Rata de mortalitate a malariei falciparum severe este ridicată.

Figura 39-7 Milaria. Opacităţi pulmonare simetrice bilaterale difuze asemănătoare edemului pulmonar la un copil cu malarie.

Diagnostic. Diagnosticul de malarie se face cel mai adesea prin examinarea unui frotiu de sânge. Frotiurile de sânge groase sunt folosite pentru a determina dacă sunt prezenţi paraziţi, în timp ce frotiurile de sânge subţiri sunt folosite de tehnicieni cu experienţă pentru a identifica speciile de Plasmodium după morfologie. Pentru P falciparum, cea mai letală malaria umană, doar formele inelare imature sunt detectabile în sângele periferic, astfel încât frotiurile iniţiale de malarie pot fi negative. Formele intraeritrocitare mature ale P falciparum fac ca celulele infectate să adere la microvascularizaţie şi, prin urmare, sunt rareori evidente în sângele periferic. Prezenţa formelor mature de P falciparum în sânge şi parazitemia mare (>10% din eritrocitele care conţin paraziţi) sunt semne de boală severă. P vivax infectează doar reticulocitele, deci parazitemiile sunt mai mici decât la P falciparum. Deoarece frotiurile iniţiale de malarie pot fi negative, frotiul trebuie repetat după 8 ore, iar tratamentul empiric trebuie început dacă pacientul este grav bolnav.

Testele de diagnostic rapid care detectează antigenele malariei P falciparum şi P vivax sunt disponibile ca teste de diagnostic la punctul de îngrijire. Deoarece antigenul poate persista, aceste teste nu discriminează în mod fiabil curentul de infecţia foarte recentă.

Tratament. Îngrijirea de susţinere în plus faţă de terapia antimalarică specifică este extrem de importantă, mai ales în cazul edemului pulmonar necardiogen. Tratamentul malariei depinde de specie şi de zona geografică a lumii în care a fost contractată. În timp ce P vivax, P ovale, P malariae şi P knowlesi pot fi tratate cu clorochină, P falciparum este aproape universal rezistent la clorochină. Artesunatul intravenos, disponibil de la CDC, este tratamentul de elecţie pentru pacienţii cu manifestări pulmonare ale malariei, care de obicei semnifică malarie severă.103 S-a

raportat că artesunatul elimină parazitemia mai rapid decât chinina intravenoasă, dar, dacă artesunatul nu este disponibil, trebuie utilizat chinidină sau chinină intravenoasă. Rezistența artesunatelor a fost detectată la P. falciparum cu o frecvență tot mai mare, în special în Asia de Sud-Est, și se manifestă prin eliminarea mai lentă a parazitemiei, necesitând astfel o durată mai lungă de tratament pentru a obține vindecare.103a Este necesară o atenție deosebită echilibrului de lichide pentru a menține perfuzia adecvată a organului terminal și pentru a preveni insuficiența respiratorie din cauza supraîncărcării cu lichide. Corectarea hipoglicemiei și atenția la oxigenare este critică și, cu parazitemii mari, se poate încerca transfuzia de schimb, deși beneficiul clinic al transfuziei de schimb nu a fost stabilit. Malaria severă poate fi, de asemenea, complicată de pneumonie concomitentă sau sepsis bacterian care trebuie gestionat cu antibiotice adecvate.

Odată ce pacientul se îmbunătățește, există o varietate de opțiuni pentru tratamentul oral. Regimurile de tratament cu P vivax și P ovale ar trebui să includă primachină pentru a elimina formele de hipnozoit din ficat, după determinarea statusului G6PD al pacientului.

Toți călătorii în regiunile endemice a malariei sunt sfătuiți să ia profilaxie antimalarică și să folosească plase de pat tratate cu insecticide pentru a preveni malaria, dar antecedentele de profilaxie a malariei nu exclud malaria și unii călători care au luat profilaxie fie au niveluri subterapeutice de medicament, fie au dobândit organisme rezistente. Deși sunt în curs de desfășurare studii care investighează vaccinurile împotriva malariei, până în prezent nu există un vaccin împotriva malariei aprobat clinic. Clinicienii care caută ajutor pentru diagnosticarea sau tratamentul malariei ar trebui să sune la linia fierbinte CDC Malaria 770-488-7788 sau 855-8564713 gratuit, cu informații suplimentare disponibile la www.cdc.gov/malaria/.

TOXOPLASMOZA

Toxoplasma gondii este un parazit protozoar Apicomplexa omniprezent al mamiferelor și păsărilor. T gondii nu necesită trecere prin gazda sa definitivă și astfel se poate propaga clon prin gazdele sale intermediare. Gazdele intermediare trec bradizoiții latenți de T. gondii în chisturi care pot iniția infecția la gazde noi care ingerează chisturile din carnea crudă sau insuficient gătită. Pisicile sunt gazdele definitive, iar oochisturile vărsate în fecalele pisicilor sunt extrem de infecțioase, oferind o sursă de contaminare a alimentelor și a apei. La om, o nouă infecție la o mamă anterior naivă poate duce la toxoplasmoză congenitală, dar transmiterea verticală de la o mamă expusă anterior la copilul ei este foarte rară, cu doar câteva rapoarte izolate de femei care au fost infectate înainte de sarcină.104 Prevalența infecției, măsurată prin seropozitivitate, variază în funcție de geografie și variază de la 10% la 10%.

T. gondii provoacă infecții congenitale la gazdele imunitare competente și infecții oportuniste la gazdele imunodeprimate, inclusiv indivizii cu SIDA (vezi capitolul 90).105 T gondii are o predilecție pentru sistemul nervos central, unde provoacă encefalită necrozantă și pentru ochi, unde provoacă corotinită. Deși se disemineză în tot organismul, boala SNC sau oculară este

cea mai frecventă. Dezvoltarea toxoplasmozei aparente clinic este de obicei o consecință a reactivării bradizoiților găsiți în chisturile tisulare în tahizoiți care se replic activ.106-108.

Caracteristici clinice. În majoritatea cazurilor de toxoplasmoză pulmonară, boala pulmonară face parte din boala multisistem la o gazdă imunocompromisă, cum ar fi la persoanele cu HIV/SIDA (celule T CD4 < 50/pL109-111a), la pacienții cu afecțiuni hematologice maligne și la primitorii de transplant de organe.112-115 Toxoplasmoza pulmonară poate dezvolta rar imunocompetent la persoane. pneumonie atipică.116 Simptomele clinice includ febră, tuse și dificultăți de respirație.109-111 O pneumonie mai fulminantă asociată cu toxoplasmoza acută a fost observată în America de Sud, unde tulpini extrem de virulente de T. gondii au cauzat „toxoplasmoză amazoniană", prezentându-se ca o boală sistemică diseminată severă.117

Diagnostic. Radiografiile toracice evidențiază opacități difuze bilaterale și/sau opacități bilaterale nodulare care pot fi confundate cu pneumonia Pneumocystis.109-111. Examinarea sputei sau a lichidului din BAL poate dezvălui organisme care colorează Giemsa.118 Lichidul pleural, dacă este prezent, poate conține tahizoiți pe bază de parazit, dar nu pot fi găsite și tehnicile de PCR suspectate. colorarea. La autopsie, plămânii sunt congestionați și hemoragici cu zone de consolidare. Examenul histopatologic evidențiază o pneumonită interstițială și leziuni alveolare. De asemenea, poate fi observată o pneumonie necrozantă, cu mulți tahizoiți extracelulari și intracelulari. Aproape toți pacienții cu toxoplasmoză sunt seropozitivi, iar un test serologic negativ sugerează un alt diagnostic. Rareori, infecția primară se poate prezenta ca boală diseminată, iar serologiile pot fi negative.

Tratament. Tratamentul de elecție pentru toxoplasmoză este pirimetamina și sulfadiazina cu leucovorin (pentru a preveni toxicitatea măduvei osoase), dar există mai multe alternative, inclusiv pirimetamina și clindamicina cu leucovorin. Deși pirimetamina și sulfadiazina sunt considerate tratamentul de elecție, trimetoprim/sulfametoxazol este activ împotriva T. gondii și a fost sugerat ca terapie primară în zonele cu resurse sărace datorită costului său scăzut.120

ALTE PROTOZOARE

Câteva alte protozoare au fost raportate a fi asociate cu manifestări pulmonare. Unii dintre paraziții mai comuni care se pot prezenta ocazional cu boli pulmonare sunt discutați aici. Multe dintre acestea au fost raportate din ce în ce mai mult, prezentându-se ca boală diseminată care implică mai multe organe, inclusiv plămânii, în asociere cu infecția cu HIV sau alte stări imunocompromise.121 În plus, au fost raportate Cyclospora cayetanensis, Trichomonas vaginalis, Trichomonas tenax, Trichomonas hominis și Balantidium coli cu boala pulmonară12.

Babezioza

Babesia sunt paraziți protozoari intraeritrocitari.122,123 Babesia microti este purtată și transmisă de căpușa Ixodes scapularis. B. microti se găsește în Massachusetts, New York,

Rhode Island, Connecticut, New Jersey și în partea de sus Midwest. În Europa, babesioza este mai rară, dar mai frecvent letală și este asociată cu Babesia divergens. Transfuzia de sânge este un alt mod de transmitere. Debutul este de obicei gradual, cu stare de rău, febră, frisoane, transpirații și mialgii. Sunt raportate, de asemenea, greață, vărsături, dureri de cap și probleme psihiatrice. Pot exista splenomegalie, anemie, trombocitopenie, un număr normal sau scăzut de globule albe, o creștere ușoară a enzimelor hepatice și semne de hemoliză. Complicația pulmonară majoră este edemul pulmonar noncardiogen.124,125 Ca și în cazul malariei, etiologia edemului pulmonar necardiogen nu este bine înțeleasă. Parazitemia poate varia de la mai puțin de 1% până la mai mult de 20% la persoanele cu splina intactă. Pacienții asplenici și imunocompromiși au adesea o boală mai severă, incluzând icter, insuficiență renală, pancitopenie, parazitemie de nivel ridicat, șoc și coagulare intravasculară diseminată.

Diagnostic. Diagnosticul babesiozei se face prin identificarea globulelor roșii parazitate pe frotiurile de sânge care dezvăluie aspectul „cruce malteză". Au fost dezvoltate și teste serologice bazate pe IFA pentru Babesia, dar rata mare de seroprevalență în regiunile endemice limitează utilitatea acestor teste. Sângele poate fi injectat într-un hamster pentru verificarea infecției active și există teste de diagnosticare bazate pe PCR disponibile care pot fi utilizate pentru screening-ul de sânge.126

Tratament. Tratamentul babesiozei se face cu chinină și clindamicină sau azitromicină și atovaquonă.127 Au existat raportări de persoane imunocompromise care dezvoltă o posibilă rezistență la azitromicină și atovaquone după mai multe tratamente.128

Criptosporidioza

Genul Cryptosporidium cuprinde mai multe specii distribuite pe scară largă la animale, inclusiv păsări, bovine și oi. C. parvum, C. hominis și C. meleagridis infectează cel mai frecvent oamenii și sunt dobândite prin ingestia de oochisturi prin apă sau alimente.

Cea mai frecventă manifestare clinică a criptosporidiozei este diareea apoasă, care este autolimitată la gazdele imunocompetente, dar cronică la gazdele imunocompromise. La cei cu HIV/SIDA, diareea poate fi persistentă și poate fi masivă și fatală.129 Manifestările extraintestinale ale criptosporidiozei sunt observate cel mai frecvent la indivizii imunocompromiși. Afectarea tractului respirator inferior cu Cryptosporidium este cea mai frecventă la pacienții cu HIV/SIDA, dar se poate dezvolta și la pacienții cu alte afecțiuni.130-132 Simptomele frecvente includ tuse, febră și dificultăți de respirație; poate exista si insuficienta respiratorie.

Deși mecanismul prin care Cryptosporidium colonizează tractul respirator nu este clar, ambele au fost sugerate aspirația și răspândirea hematogenă din tractul intestinal.133 Radiografiile toracice sunt în concordanță cu pneumonita interstițială. Leziuni alveolare și fibroză interstițială și hiperplazie a pneumocitelor de tip II au fost găsite la autopsia pacienților cu criptosporidie pulmonară.133

Un studiu recent al copiilor ugandezi HIV negativi cu diaree şi tuse cu Cryptosporidium sau alte simptome respiratorii a arătat că 17 din 48 (35,4%) au avut Cryptosporidium în spută,134 sugerând că Cryptosporidium poate provoca mai multe boli pulmonare decât se suspecta anterior şi că este posibilă transmiterea respiratorie.

Diagnostic. Cryptosporidia poate fi detectată în probele de scaun sau respiratorii printr-o colorare acido-resistentă modificată sau prin imunofluorescenţă.

Tratament. Nitazoxanida este eficientă şi este aprobată pentru tratamentul criptosporidiozei la copiii şi adulţii imunocompetenţi.135-137 Nitazoxanida nu este eficientă la persoanele imunodeficiente cu criptosporidioză; azitromicina şi paromomicina au fost asociate cu îmbunătăţirea la unii pacienţi, dar studiile clinice nu au confirmat eficacitatea lor la adulţii cu imunodeficienţă.

Ameba cu viaţă liberă

Patru genuri de amibe care trăiesc liber infectează oamenii: Naegleria, Acanthamoeba, Balamuthia şi Sappinia.138 Infecţiile cu aceste specii sunt rare, dar la nivel mondial. Naegleria şi Acanthamoeba se găsesc în mod obişnuit în lacuri, piscine, apă de la robinet şi unităţi de aer condiţionat. Acanthamoeba sp sunt de obicei asociate cu leziuni cutanate granulomatoase şi ulcere corneene. La pacienţii imunocompromişi, Acanthamoeba sp şi Balamuthia mandrillaris pot provoca encefalită granulomatoasă subacută sau cronică însoţită de simptome respiratorii, opacităţi nodulare, consolidare şi insuficienţă respiratorie. La aceşti pacienţi, paraziţii au fost recuperaţi din BAL; organismele pot fi detectate şi în ţesutul pulmonar (Fig. 39-8). Naegleria fowleri este asociată cu meningoencefalita amibiană primară, care este acută şi

de obicei letal. Un test bazat pe PCR pentru a identifica speciile de amibe în probele clinice este disponibil de la CDC.139 Mortalitatea acestor infecţii este mare şi nu există agenţi antimicrobieni cu eficacitate dovedită.

leishmanioza

Leishmania spp. se găsesc în Asia, Africa, America Centrală şi de Sud şi în regiunile Europei care mărginesc Marea Mediterană.140 Transmiterea Leishmania spp. se face prin muşcăturile de muşte, şi sunt recunoscute trei sindroame clinice: cutanat, mucocutanat şi visceral. Formele cutanate şi mucocutanate pot fi, de asemenea, observate în viscere la indivizii imunocompromişi. Leishmanioza viscerală cauzată de Leishmania donovani, L. infantum şi Lichagasi se caracterizează prin febră, dureri abdominale şi hepatosplenomegalie, adesea însoţite de anemie, trombocitopenie, leucopenie şi supresia generalizată a măduvei osoase.

La pacienţii imunocompromişi, cum ar fi cei cu HIV/SIDA141, formele intracelulare (amastigote) pot fi observate în macrofagele multor organe. În tractul respirator, amastigote au fost observate în mucoasa laringelui şi în plămân şi pleură.142-147 Pneumonita interstiţială, inflamaţia granulomatoasă a mucoasei bronşice şi limfadenopatia mediastinală au fost toate descrise la pacienţii cu leishmanioză viscerală.148.

Diagnostic şi tratament. Identificarea parazitului prin microscopie este cea mai frecvent utilizată metodă de diagnostic. Sunt disponibile, de asemenea, tehnici de cultură şi moleculare, cum ar fi PCR cu primeri specifici speciei Leishmania. Amastigoţii de leishmania pot fi găsiţi în probele obţinute prin BAL, toracenteză sau biopsie transbronşică.149 Terapia leishmaniozei include compuşi de antimoniu pentavalent şi formulări de amfotericină B.141 Mai recent, miltefosina, un agent oral, a fost aprobat pentru tratamentul leishmaniozei.149.

Microsporidioza

Microsporidiile sunt paraziţi intracelulari omniprezent găsiţi la gazdele nevertebrate şi vertebrate şi se crede că sunt înrudiţi cu ciuperci. Filul conţine peste 1200 de specii distribuite în peste 192 de genuri; unele au fost asociate cu boli la om. Microsporidia infectează aproape toate animalele, inclusiv alţi protişti, şi sunt paraziţi agricoli importanţi la insecte, peşti, rozătoare de laborator, iepuri, animale cu blană şi primate. Microsporidiile infectează predominant tractul digestiv, dar infecţiile aproape tuturor sistemelor de organe sunt documentate.

Microsporidiile care cauzează boli umane sunt zoonotice şi/sau transmise de apă. Enterocytozoon bieneusi şi E. intestinalis sunt cei mai frecventi agenţi patogeni umani, urmaţi de E. cuniculi şi E. hellem. Apariţia epidemiei de HIV/SIDA a condus la raportarea acestor organisme asociate cu un sindrom diareic şi epuizare cronică. Factorii de risc includ tratamentul cu anticorpi anti-TNF-a, chimioterapia, alte medicamente care modulează imunitatea şi transplantul de organe. Restaurarea imunităţii prin terapia antiretrovială a redus semnificativ incidenţa microsporidiozei la persoanele infectate cu HIV.120

Caracteristici clinice. Implicarea tractului respirator şi a sinusurilor de către microsporidii poate provoca rinită, sinuzită şi polipoză nazală.150-155a A fost observată implicarea tractului respirator inferior în cadrul bolii diseminate şi se prezintă ca o pneumonită interstiţială. S-a raportat că infecţia cu enterocitozoare hellem implică întreaga lungime a tractului respirator, cu manifestări incluzând traheită erozivă şi bronşiolită. Există raportări de cazuri de E. cuniculi, E. hellem şi E. intestinalis care cauzează bronşiolită cu şi fără pneumonie. S-a raportat şi infecţia tractului respirator din cauza E. bieneusi.156 S-a descris infecţia tubulonosema acridophagus cu insuficienţă respiratorie şi opacităţi pulmonare în care sporii organismului au fost recuperaţi prin BAL.157.

Diagnostic şi tratament. Diagnosticul infecţiei cu microsporidii se face prin găsirea sporilor de paraziţi în probele clinice prin microscopie; Sunt de asemenea disponibile tehnici moleculare bazate pe PCR. Tratamentul depinde de specia identificată. În general, albendazolul combinat cu reconstituirea imună este tratamentul de elecţie, deşi albendazolul nu este recomandat pentru infecţia cu E. bieneusi sau Vittaforma corneae din cauza rezistenţei intrinseci.120.

Tripanosomiaza

Trypanosoma cruzi este cauza bolii Chagas, care se găsește în zonele Mexicului și în America Centrală și de Sud.158 Se transmite prin insecte Triatominae sau prin transfuzie de sânge, transplant de organe, ingestia de alimente și lichide contaminate sau transmitere verticală (de la mamă la copil). Bebelușii născuți cu boala Chagas congenitală au o varietate de manifestări, inclusiv pneumonie, iar amastigotele au fost raportate în plămâni în aceste cazuri.159 Pneumonita și edem pulmonar acut pot fi observate în boala Chagas acută. Bolile congenitale și acute sunt tratate fie cu nifurtimox, fie cu benznidazol.160

Pacienţii cu cardiomiopatie chagasică cronică pot prezenta insuficienţă cardiacă congestivă şi evenimente tromboembolice. Pacienţii Chagasic cronic cu megaesofag pot avea o varietate de complicaţii pulmonare, inclusiv pneumonie de aspiraţie, bronşiectazie şi abces pulmonar.

Puncte cheie

Paraziţii helmintici migrează adesea prin plămâni în drum spre un alt organ, în special către tractul gastrointestinal. Migraţia este adesea asociată cu eozinofilie sau pneumonie eozinofilă.

Eozinofilia pulmonară tropicală se află în diagnosticul diferenţial al pneumoniilor eozinofile şi trebuie luată în considerare la orice pacient dintr-o zonă endemică de infecţii filariale şi care prezintă eozinofilie şi opacităţi pulmonare.

Paragonimiaza, echinococoza şi dirofilariaza pot fi simptomatice sau asimptomatice şi pot fi prezente sub formă de noduli pulmonari sau leziuni în masă.

Paragonimiaza pulmonară este frecvent asociată cu hemoptizie. Deoarece tuberculoza şi paragonimiaza coexistă adesea în aceleaşi zone geografice ale lumii, este important să se examineze sputa şi scaunele pentru ovule şi să se efectueze un test serologic pentru acest parazit la cei suspectaţi de tuberculoză.

Schistosomiaza poate provoca hipertensiune pulmonară, de obicei după mulţi ani de infecţie netratată, despre care se crede că se datorează depunerii ouălor în vasele pulmonare, formării granulomului şi obstrucţiei fluxului sanguin.

Strongyloidiaza este unică prin faptul că există infecţie cronică cu autoinfecţie care poate duce la un sindrom de hiperinfecţie potenţial letal, în special la pacienţii cărora li se administrează glucocorticoizi.

Paraziţii protozoare de obicei nu infectează plămânii în mod preferenţial, dar, deoarece mulţi sunt foarte răspândiţi în populaţiile umane, boala pulmonară poate fi observată, în special ca parte a unei infecţii diseminate.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Hotez PJ, Brindley PJ, Bethony JM şi colab.: Infecţii cu helminţi: marile boli tropicale neglijate. J Clin Invest 118(4):1311-1321, 2008.

Martinez-Giron R, Esteban JG, Ribas A şi colab.: Protozoare in respiratory pathology: a review. Eur Respir J 32(5):1354-13 70, 2008.

Mejia R, Nutman TB: Screening, prevenire şi tratament pentru sindromul de hiperinfecţie şi infecţiile diseminate cauzate de Strongyloides stercoralis. Curr Opin Infect Dis 25(4):458-463, 2012.

Stanley SL Jr: Amebiaza. Lancet 361(9362):1025-1034, 2003.

Taylor WR, Hanson J, Turner GD şi colab: Manifestări respiratorii ale malariei. Cufăr 142(2):492-505, 2012.

eFIGURE GALERIE DE IMAGINI

eFigura 39-1 Sindromul Loeffler cauzat de ascariază. AD, CT toracic axial afişat în ferestrele plămânilor arată zone nodulare bilaterale neregulate de opacitate din sticlă. Pacientul s-a plâns de tuse, hemoptizie şi dureri în piept şi s-a constatat că are eozinofilie periferică. Infecţia cu Ascaris lumbricoides a fost diagnosticată ulterior. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 39-2 Eozinofilie tropicală. A, Radiografia toracică frontală evidenţiază noduli mici perihilari bilaterali. Aspectul este nespecific şi poate fi observat într-o serie de infecţii. Infecţia cu Wuchereria bancrofti a fost confirmată. B, Pacientul a fost ulterior tratat cu dietilcarbamazină şi doxiciclină, ducând la rezoluţia nodulilor mici. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 39-3 Paragonimiaza. Radiografia toracică frontală la un pacient cu paragonimiază arată opacităţi liniare bilaterale neregulate şi îngroşare interstiţială asociată cu noduli mici (săgeţi). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 39-4 Boala hidatidică: Infecţia cu Echinococcus granulosus. Radiografiile toracice frontale (A) şi laterale (B) arată o masă mare omogenă în lobul superior drept posterior. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 39-5 Boala hidatidică: Echinococalembolizare chistică. AD, CT toracic axial intensificat efectuat la o femeie arabă de 23 de ani prezintă multipli noduli circumscrişi bilaterali, unii cu formă oarecum tubulară (săgeţi, A). Imaginile ferestrei de ţesut moale (C şi D) prezintă material embolic cu atenuare scăzută, reprezentând organisme Echinococcus, umplerea şi extinderea arterelor pulmonare (săgeţi, C şi D). Sursa materialului embolic este atriul drept (săgeţi, C şi D); observaţi septaţia internă slabă din această masă. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD; caz de Elaine M. Caoili, MD, Universitatea din Michigan, Ann Arbor, MI.)

eFigura 39-6 Amebiaza: colită şi abces hepatic. A, Imaginea axială cu contrast amplificat prin ficat (L) arată o atenuare scăzută a abcesului hepatic al lobului drept posterior (săgeată). B, Imaginea axială prin pelvis arată îngroşarea cecului (vârfuri de săgeată), în concordanţă cu colită. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

Referinţe

Rosenblatt JE: Diagnosticul de laborator al infecţiilor datorate paraziţilor din sânge şi ţesut. Clin Infect Dis 49(7):1103-1108, 2009.

Hotez PJ, Brindley PJ, Bethony JM şi colab.: Infecţii cu helminţi: marile boli tropicale neglijate. J Clin Invest 118(4):1311-1321, 2008.

Akuthota P Weller PF: Pneumonii eozinofile. Clin Microbiol Rev 25(4):649-660, 2012.

Rothenberg ME, Hogan SP: Eozinofilul. Ann Rev Immunol 24:147-174, 2006.

Sarinas PS, Chitkara RK: Ascariasis şi anchilostoma. Semin Respir Infect 12(2):130-137, 1997.

Lau SK, Woo PC, Wong SS şi colab.: Pneumonita eozinofilă indusă de Ascaris la un pacient infectat cu HIV. J Clin Pathol 60(2):202-203, 2007.

Aggarwal B, Sharma M, Singh T: Pneumonie acută eozinofilă datorată infestării cu viermi rotunzi. Ind J Pediatr 75(3):296-297, 2008.

Gelpi AP Mustafa A: Pneumonită sezonieră cu eozinofilie. Un studiu al ascariazei larvare la arabii saudiţi. Am J Trop Med Hygiene 16(5):646-657, 1967.

Bethony J, Brooker S, Albonico M, et al: Infecţii cu helminţi transmise de sol: ascariasis, trichuriasis şi hookworm. Lancet 367(9521):1521-1532, 2006.

Hotez PJ, Brooker S, Bethony JM, et al: Hookworm infection. N Engl J Med 351(8):799-807, 2004.

Genta RM: Prevalenţa globală a strongiloidiazei: revizuire critică cu perspective epidemiologice în prevenirea bolii diseminate. Rev Infect Dis 11(5):755-767, 1989.

Olsen A, van Lieshout L, Marti H, şi colab.: Strongyloidiasis—the most neglijated of the neglicted tropical diseases? Trans R Soc Trop Med Hygiene 103(10):967-972, 2009.

Bisoffi Z, Buonfrate D, Montresor A, et al: Strongyloides stercoralis: a plea for action. PLoS Neglect Trop Dis 7(5):e2214, 2013.

Wehner JH, Kirsch CM: Manifestări pulmonare ale strongiloidiazei. Semin Respir Infect 12(2):122-129, 1997.

Nolasco J, Africa C: Un caz fatal de ileus paralitic asociat cu infestare severă cu strongyloides, sugerând autoinfecţie internă. J Philpp Med Ass 16:275-283, 1936.

Mejia R, Nutman TB: Screening, prevenire şi tratament pentru sindromul de hiperinfecţie şi infecţiile diseminate cauzate de Strongyloides stercoralis. Curr Opin Infect Dis 25(4):458-463, 2012.

16a. Furtado KC, Costa CA, Ferreira Lde S, et al: Apariţia strongiloidiazei la pacienţii cu HTLV-1/2 văzute la ambulatoriul Nucleo de Medicina Tropical, Belem, Statul Para, Brazilia. Rev Soc Bras Med Trop 46(2):241-243, 2013.

Cruz T, Reboucas G, Rocha H: strongiloidiaza fatală la pacienţii care primesc corticosteroizi. N Engl J Med 275(20):1093-1096, 1966.

Yim Y, Kikkawa Y, Tanowitz H, et al: strongiloidiaza fatală în boala Hodgkin după terapia imunosupresoare. J Trop Med Hygiene 73(10):245-249, 1970.

Asdamongkol N, Pornsuriyasak P, Sungkanuparph S: Factori de risc pentru hiperinfecţia cu strongiloidiază şi rezultatele clinice. Asia de Sud-Est J Trop Med Public Health 3 7(5):875-884, 2006.

Keizer PB, Nutman TB: Strongyloides stercoralis la populaţia imunocompromisă. Clin Microbiol Rev 17(1):208-217, 2004.

Viney ME, Brown M, Omoding NE, et al: de ce infecţia cu HIV nu duce la strongiloidiază diseminată? J Infect Dis 190(12):2175-2180, 2004.

Ghoshal UC, Ghoshal U, Jain M şi colab.: infestarea cu Strongyloides stercoralis asociată cu septicemia datorată migraţiei transmurale intestinale a bacteriilor. J Gastroenterol Hepatol 17(12):1331-1333,

2002.

Janssen R, Vlaminckx BJ, Seldenrijk CA, şi colab.: Strongyloides sterco-ralis hiperinfecţie mimând forma accelerată de fibroză pulmonară idiopatică. Lancet Infect Dis 8(7):456, 2008.

Requena-Mendez A, Chiodini P Bisoffi Z, şi colab.: Diagnosticul de laborator şi urmărirea strongyloidiasis: o revizuire sistematică. PLoS Neglect Trop Dis 7(1):e2002, 2013.

Jamil SA, Hilton E: Sindromul de hiperinfecţie Strongyloides. NYS J Med 92(2):67-68, 1992.

Suputtamongkol Y, Premasathian N, Bhumimuang K şi colab.: Eficacitatea şi siguranţa dozelor unice şi duble de ivermectină faţă de albendazol în doză mare de 7 zile pentru strongiloidiaza cronică. PLoS Neglect Trop Dis 5(5):e1044, 2011.

Terashima A, Alvarez H, Tello R şi colab.: Eşecul tratamentului în strongiloidiaza intestinală: un indicator al infecţiei cu HTLV-I. Int J Infect Dis 6(1):28-30, 2002.

Pacanowski J, Santos MD, Roux A şi colab.: Ivermectina subcutanată ca terapie de salvare sigură în sindromul de hiperinfecţie cu Strongyloides stercoralis: un raport de caz. Am J Trop Med Hygiene 73(1):122-124, 2005.

Chiodini PL, Reid AJ, Wiselka MJ şi colab.: Ivermectina parenterală în hiperinfecţia cu Strongyloides. Lancet 355(9197):43-44, 2000.

Ottesen EA, Nutman TB: Eozinofilie pulmonară tropicală. Ann Rev Med 43:417-424, 1992.

O'Bryan L, Pinkston P, Kumaraswami V şi colab.: Degranularea eozinofilelor localizate mediază boala în eozinofilia pulmonară tropicală. Infect Immun 71(3):1337-1342, 2003.

Pinkston P, Vijayan VK, Nutman TB şi colab: Eozinofilie pulmonară tropicală acută. Caracterizarea inflamaţiei tractului respirator inferior şi răspunsul acesteia la terapie. J Clin Invest 80(1):216-225,

1987.

Lal RB, Ottesen EA: Specificitatea diagnostică îmbunătăţită în filarioza umană prin evaluarea anticorpilor IgG4. J Infect Dis 158(5):1034-1037,

1988.

Sharma SK, Pande JN, Khilnani GC, et al: Immunologic & pulmonary function anomalies in tropical pulmonary eozinophilia. Ind J Med Res 101:98-102, 1995.

Taylor MJ, Makunde WH, McGarry HF şi colab: Activitate macrofilaricidă după tratamentul cu doxiciclină al Wuchereria bancrofti: un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo. Lancet 365(9477):2116-2121, 2005.

Huntley CC, Costas MC, Lyerly A: Sindromul larvei migrans viscerale: caracteristici clinice şi studii imunologice la 51 de pacienţi. Pediatrie 36(4):523-536, 1965.

Izumikawa K, Kohno Y, Izumikawa K, et al: Pneumonie eozinofilă datorată larvei migrans viscerale posibil cauzate de Ascaris suum: un raport de caz şi o revizuire a literaturii recente. Jpn J Infect Dis 64(5):428-432, 2011.

Fox AS, Kazacos KR, Gould NS şi colab.: Meningoencefalită eozinofilă fatală şi larva migrans viscerală cauzată de ascarida raton Baylisascaris procyonis. N Engl J Med 312(25):1619-1623, 1985.

Despommier D: Toxocarioza: aspecte clinice, epidemiologie, ecologie medicală şi aspecte moleculare. Clin Microbiol Rev 16(2):265-272,

2003.

Chitkara RK, Krishna G: Eozinofilie pulmonară parazită. Semin Respir Crit Care Med 2 7(2):171-184, 2006.

Bartelink AK, Kortbeek LM, Huidekoper HJ şi colab.: Insuficienţă respiratorie acută datorată infecţiei cu toxocara. Lancet 342(8881):1234, 1993.

Feldman GJ, Parker HW: Larva migrantă visceră asociată cu sindromul hipereozinofil şi cu debutul astmului sever. Ann Intern Med 116(10):838-840, 1992.

Kayes SG: Toxocariasis umană şi sindromul visceral larva migrans: imunopatologie corelativă Chem Immunol 66:99-124, 1997.

Gould IM, Newell S, Green SH şi colab: Toxocariasis şi meningita eozinofilă. Br Med J (Clin Res Ed) 291(6504):1239-1240, 1985.

Bachli H, Minet JC, Gratzl O: Toxocarioza cerebrală: o posibilă cauză a crizei epileptice la copii. Childs Nerv Syst 20(7):468-472,

2004.

Xinou E, Lefkopoulos A, Gelagoti M şi colab: Constatări imagistice CT şi MR în boala toxocarală cerebrală. Am J Neuroradiol 24(4):714-718, 2003.

Boschetti A, Kasznica J: Pseudotumor cardiac eozinofil indus de larva migrans visceră: o cauză a morţii subite la un copil. J Forensic Sci 40(6):1097-1099, 1995.

De Cock C, Lemaitre J, Deuvaert FE: Endomiocardita Loeffler: o prezentare clinică ca tumoră ventriculară dreaptă. J Heart Valve Dis 7(6):668-671, 1998.

McCall JW, Genchi C, Kramer LH şi colab.: Boala dirofilare la animale şi la oameni. Adv Parasitol 66:193-285, 2008.

Theis JH: Aspecte de sănătate publică ale dirofilariazei în Statele Unite. Vet Parasitol 133(2-3):157-180, 2005.

El-Beshbishi SN, Ahmed NN, Mostafa SH şi colab.: Infecţii parazitare şi miozită. Parasitol Res 110(1):1-18, 2012.

Gentilini MV, Nunez GG, Roux ME, et al: Infecţia cu Trichinella spiralis induce rapid răspuns inflamator pulmonar: plămânul ca loc al activităţii helmintocitotoxice. Imunobiologie 216(9):1054-1063,

2011.

Rusnak JM, Lucey DR: Gnatostomiaza clinică: raport de caz şi revizuire a literaturii în limba engleză. Clin Infect Dis 16(1): 33-50, 1993.

Herman JS, Gnathostomiaza PL: O altă boală importată emergentă. Chiodini Clin Microbiol Rev 22(3):484-492, 2009.

Lane MA, Barsanti MC, Santos CA şi colab: Paragonimiasis umană în America de Nord după ingestia de raci cruzi. Clin Infect Dis 49(6):e55-e61, 2009.

Daengsvang S: Gnathostomiaza în Asia de Sud-Est. Asia de Sud-Est J Trop Med Public Health 12(3):319-332, 1981.

Boland JM, Vaszar LT, Jones JL şi colab.: Infecţia pleuropulmonară cu Paragonimus westermani în Statele Unite: o cauză rară a pneumoniei eozinofilice după ingestia de crabi vii. Am J Surg Pathol 35(5):707-713, 2011.

Lane MA, Marcos LA, Onen NF şi colab.: Paragonimus kellicotti flukes în Missouri, SUA. Emerg Infect Dis 18(8):1263-1267, 2012.

Zhang Z, Zhang Y, Shi Z şi colab.: Diagnosticul infecţiilor active cu Paragonimus westermani cu un test de detecţie a antigenului pe bază de anticorpi monoclonali. Am J Trop Med Hygiene 49(3):329-334, 1993.

Yokogawa M: Paragonimus şi paragonimiasis. Adv Parasitol 3:99158, 1965.

Lall M, Sahni AK, Rajput AK: Paragonimiaza pleuropulmonară: mimatorul tuberculozei. Pathog Glob Health 107(1):40-42, 2013.

Im JG, Whang HY, Kim WS şi colab.: Paragonimiaza pleuropulmonară: constatări radiologice la 71 de pacienţi. Am J Roentgenol 159(1):39-43, 1992.

Chitsulo L, Engels D, Montresor A, et al: Statutul global al schistosomiazei şi controlul acesteia. Acta Trop 77(1):41-51, 2000.

Schistosomiasis: numărul de persoane tratate în 2009. Releve epidemiologique hebdomadaire/Section d'hygiene du Secretariat de la Societe des Nations = Weekly epidemiological record/Health Section of the Secretariat of the League of Nations 86(9):73-80, 2011.

Bottieau E, Clerinx J, de Vega MR, et al: Febra Katayama importată: caracteristici clinice şi biologice la prezentare şi în timpul tratamentului. J Infect 52(5):339-345, 2006.

Ross AG, Vickers D, Olds GR, et al: sindromul Katayama. Lancet Infect Dis 7(3):218-224, 2007.

Hams E, Aviello G, Fallon PG: Granulomul schistosoma: prieten sau duşman? Front Immunol 4:89, 2013.

Morris W, Knauer CM: Manifestările cardiopulmonare ale schistosomiazei. Semin Respiratory Infect 12(2):159-170, 1997.

Vijayan VK, Kilani T: Infestări pulmonare parazitare emergente şi stabilite. Infect Dis Clin North Am 24(3):579-602, 2010.

Fernandes CJ, Jardim CV, Hovnanian A, et al: Schistosomiasis and pulmonary hypertension. Exp Rev Respir Med 5(5):675-681, 2011.

Lapa MS, Ferreira EV, Jardim C şi colab.: Caracteristicile clinice ale pacienţilor cu hipertensiune pulmonară în două centre de referinţă din oraşul Sao Paulo. Rev Assoc Med Bras 52(3):139-143, 2006.

Schwartz E: Schistosomiaza pulmonară. Clin Chest Med 23(2):433-443, 2002.

de Jesus AR, Silva A, Santana LB, et al: Evaluarea clinică şi imunologică a 31 de pacienţi cu schistosomiasis mansoni acută. J Infect Dis 185(1):98-105, 2002.

Craig PS, McManus DP, Lightowlers MW şi colab: Prevenirea şi controlul echinococozei chistice. Lancet Infect Dis 7(6):385-394, 2007.

Eckert J, Conraths FJ, Tackmann K: Echinococcoza: o zoonoză emergentă sau reemergentă? Int JParasitol 30(12-13):1283-1294, 2000.

Gottstein B, Reichen J: Boala pulmonară hidatică (echinococoză/ hidatidoză). Clin Chest Med 23(2):397-408, ix, 2002.

Kilani T, El Hammami S: Hidatide pulmonare şi alte infecţii parazitare pulmonare. Curr Opin Pulmon Med 8(3):218-223, 2002.

Santivanez S, Garcia HH: Echinococoză chistică pulmonară. Curr Opinion Pulmon Med 16(3):257-261, 2010.

Morar R, Feldman C: Echinococoza pulmonară. Eur Respir J 21(6):1069-1077, 2003.

Junghanss T, da Silva AM, Horton J, et al: Managementul clinic al echinococozei chistice: stadiul tehnicii, probleme şi perspective. Am J Trop Med Hygiene 79(3):301-311, 2008.

Halezeroglu S, Okur E, Tanyu MO: Managementul chirurgical al bolii hidatice. Thoracic Surg Clin 22(3):375-385, 2012.

Stanley SL Jr: Amebiaza. Lancet 361(9362):1025-1034, 2003.

Haque R, Ali IM, Sack RB şi colab: Amebiasis şi anticorpi IgA mucoase împotriva lectinei de aderenţă a Entamoeba histolytica la copiii din Bangladesh. J Infect Dis 183(12):1787-1793, 2001.

Gathiram V, Jackson TF: Un studiu longitudinal al purtătorilor asimptomatici ai zimodemelor patogene ale Entamoeba histolytica. S Afr Med J 72(10):669-672, 1987.

Acuna-Soto R, Maguire JH, Wirth DF: Distribuţia de gen în amebiaza asimptomatică şi invazivă. Am J Gastroenterol 95(5):1277-1283, 2000.

Lotter H, Jacobs T, Gaworski I, şi colab: Dimorfismul sexual în controlul abcesului hepatic amibic într-un model de boală de şoarece. Infect Immun 74(1):118-124, 2006.

Kemper CA: Boala pulmonară în infecţii cu protozoare selectate. Semin Respir Infect 12(2):113-121, 1997.

Ibarra-Perez C: Complicaţii toracice ale abcesului amibian al ficatului: raport de 501 cazuri. Cufăr 79(6):672-677, 1981.

Shrestha M, Shah A, Lettieri C: Dispnee şi dizenterie: un raport de caz de amebiază pleuropulmonară. South MedJ 103(2):165-168, 2010.

Yokoyama T, Hirokawa M, Imamura Y şi colab: Insuficienţă respiratorie cauzată de amoebiaza intratoracică. Infect Drug Resistance 3:1-4, 2010.

Shenoy VP, Vishwanath S, Indira B, et al: Amebiaza hepato-pulmonară: un raport de caz. Brazilia J Infect Dis 14(4):3 72-3 73, 2010.

Watson RB, Steel RK, Spiegel TM: Pericardita amibiană ca urmare a abcesului amibian al lobului drept al ficatului. Raportarea unui caz. Am J Trop Med Hygiene 21(6):889-894, 1972.

Miyauchi T, Takiya H, Sawamura T şi colab.: Tamponada cardiacă datorată rupturii intrapericardice a unui abces hepatic amibian. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg 53(4):206-209, 2005.

Singh A, Houpt E, Petri WA: Diagnosticul rapid al protozoarelor parazitare intestinale, cu accent pe Entamoeba histolytica. Interdisc Perspectives Infect Dis 2009:547090, 2009.

Landay MJ, Setiawan H, Hirsch G, şi colab.: Amaebia hepatică şi toracică. Am J Roentgenol 135(3):449-454, 1980.

Zafar A, Ahmed S: Abcesul hepatic amebian: un studiu comparativ al aspirației cu ac versus tratamentul conservator. J Ayub Medical College, Abbottabad: JAMC 14(1):10-12, 2002.

Cox-Singh J, Davis TM, Lee KS, et al: Plasmodium knowlesi malaria la oameni este larg distribuită și poate pune viața în pericol. Clin Infect Dis 46(2):165-171, 2008.

Dondorp AM, Pongponratn E, White NJ: Fluxul microcirculator redus în malaria falciparum severă: fiziopatologie și patologia microscopică electronică. Acta Trop 89(3):309-317, 2004.

Taylor TE, Fu WJ, Carr RA și colab.: Diferențierea patologiilor malariei cerebrale prin numărarea paraziților postmortem. Nat Med 10(2):143-145, 2004.

Taylor SM, Cerami C, Fairhurst RM: Hemoglobinopatii: tăierea nodului gordian al patogenezei malariei cu Plasmodium falciparum. PLoS Patogen 9(5):e1003327, 2013.

Taylor WR, Hanson J, Turner GD și colab: Manifestări respiratorii ale malariei. Cufăr 142(2):492-505, 2012.

Yale SH, Adlakha A, Sebo TJ și colab: Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia caused by Plasmodium vivax malaria. Cufăr 104(4):1294-1296, 1993.

Dondorp AM, Fanello CI, Hendriksen IC și colab: Artesunat versus chinină în tratamentul malariei falciparum severe la copiii africani (AQUAMAT): un studiu deschis, randomizat. Lancet 376(9753):1647-1657, 2010.

103a. Ashley EA, Dhorda M, Fairhurst RM și colab: Spread of artemisinin resistance in Plasmodium falciparum malaria. N Engl J Med 371(5): 411-423, 2014.

Vogel N, Kirisits M, Michael E și colab.: Toxoplasmoza congenitală transmisă de la o mamă competentă din punct de vedere imunologic infectată înainte de concepție. Clin Infect Dis 23(5):1055-1060, 1996.

Wong SY, Remington JS: Biologia Toxoplasmei gondii. SIDA 7(3):299-316, 1993.

Ferguson DJ, Hutchison WM, Pettersen E: Ruptură de chisturi tisulare la șoareci infectați cronic cu Toxoplasma gondii. Un studiu imunocitochimic și ultrastructural. Parasitol Res 75(8):599-603,

1989.

Frenkel JK, Escajadillo A: Ruptura chistului ca mecanism patogen al encefalitei toxoplasmatice. Am J Trop Med Hygiene 36(3):517-522, 1987.

Weiss LM, Kim K: Dezvoltarea și biologia bradizoiților din Toxoplasma gondii. Front Biosci 5:D391-D405, 2000.

Oksenhendler E, Cadranel J, Sarfati C, și colab: Toxoplasma gondii pneumonia in patients with the doband immunodeficiency syndrome. Am J Med 88(5N):18N-21N, 1990.

Petersen E, Edvinsson B, Lundgren B şi colab.: Diagnosticul infecţiei pulmonare cu Toxoplasma gondii la pacienţii HIV pozitivi imunocompromişi prin PCR în timp real. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 25(6):401-404, 2006.

Rabaud C, May T, Lucet JC, et al: Toxoplasmoza pulmonară la pacienţii infectaţi cu virusul imunodeficienţei umane: un sondaj naţional francez. Clin Infect Dis 23(6):1249-1254, 1996.

111a. Weiss LM, Kim K, editori: Toxoplasma gondii: modelul apicomplexan, ed 2, Londra, 2014, Academic Press.

Mele A, Paterson PJ, Prentice HG şi colab: Toxoplasmoza în transplantul de măduvă osoasă: un raport de două cazuri şi o revizuire sistematică a literaturii. Transplant de măduvă osoasă 29(8):691, 2002.

Mariuz P, Bosler EM, Luft BJ: Toxoplasma pneumonia. Semin Respir Infect 12(1):40-43, 1997.

Fricker-Hidalgo H, Brion JP, Durand M şi colab.: Toxoplasmoză diseminată cu afectare pulmonară după transplantul cardiac. Transplant Infect Dis 7(1):38-40, 2005.

Evans TG, Schwartzman JD: Toxoplasmoza pulmonară. Semin Respir Infect 6(1):51-57, 1991.

Leal FE, Cavazzana CL, de Andrade HF Jr, et al: Toxoplasma gondii pneumonia in immunocompetent subjects: case report and review. Clin Infect Dis 44(6):e62-e66, 2007.

Demar M, Hommel D, Djossou F şi colab: Toxoplasmoze acute la pacienţii imunocompetenţi internaţi într-o unitate de terapie intensivă din Guyana Franceză. Clin Microbiol Infect 18(7):E221-E231,

2012.

Monaco SE, Monaghan SA, Stamm JA, et al: Toxoplasmoza într-un lavaj bronhoalveolar posttransplant: un raport de caz. Diagn Cytopathol 40(7):629-634, 2012.

Collet G, Marty P, Le Fichoux Y, şi colab: Efuziunea pleurală ca prima manifestare a toxoplasmozei pulmonare la un pacient cu transplant de măduvă osoasă. Acta Cytol 48(1):114-116, 2004.

Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, et al: Ghid pentru prevenirea şi tratamentul infecţiilor oportuniste la adulţii şi adolescenţii infectaţi cu HIV: recomandări de la CDC, National Institutes of Health şi HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Morbid Mortal Wkly Rep 58(RR-4):1-207; test CE201-CE204, 2009.

Martinez-Giron R, Esteban JG, Ribas A şi colab.: Protozoare in respiratory pathology: a review. Eur Respir J 32(5):1354-1370, 2008.

Vannier E, Gewurz BE, Krause PJ: Babbioza umană. Infectious Dis Clin North Am 22(3):469-488, viii-ix, 2008.

Mosqueda J, Olvera-Ramirez A, Aguilar-Tipacamu G şi colab.: Progrese actuale în detectarea şi tratamentul babesiozei. Curr Med Chem 19(10):1504-1518, 2012.

Gordon S, Cordon RA, Mazdzer EJ şi colab.: Sindromul de detresă respiratorie a adultului în babesioză. Cufăr 86(4):633-634, 1984.

Horowitz ML, Coletta F, Fein AM: Sindromul de detresă respiratorie la adulţi cu debut întârziat în babesioză. Cufăr 106(4):1299-1301, 1994.

Vannier E, Krause PJ: Actualizare despre babesioză. Interdiscipli Persp Infect Dis 2009:984568, 2009.

Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED şi colab.: Evaluarea clinică, tratamentul şi prevenirea bolii Lyme, anaplasmoza granulocitară umană şi babesioza: ghiduri de practică clinică de către Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 43(9):1089-1134, 2006.

Wormser GP, Prasad A, Neuhaus E, et al: Apariţia rezistenţei la azitromicină-atovaquone la pacienţii imunocompromişi cu infecţie cu Babesia microti. Clin Infect Dis 50(3):381-386, 2010.

Xiao L, Fayer R, Ryan U şi colab: Taxonomie Cryptosporidium: progrese recente şi implicaţii pentru sănătatea publică. Clin Microbiol Rev 17(1):72-97, 2004.

Clavel A, Arnal AC, Sanchez EC, et al: Criptosporidioza respiratorie: serie de cazuri şi revizuire a literaturii. Infection 24(5):341-346, 1996.

Moore JA, Frenkel JK: Criptosporidioza respiratorie şi enterică la om. Arch Pathol Lab Med 115(11):1160-1162, 1991.

Travis WD, Schmidt K, MacLowry JD şi colab: Criptosporidioza respiratorie la un pacient cu limfom malign. Raportarea unui caz şi trecerea în revistă a literaturii de specialitate. Arch Pathol Lab Med 114(5):519-522,

1990.

Gentile G, Baldassarri L, Caprioli A, et al: Colonic vascular invasion as a possible route of extraintestinal cryptosporidiosis. Am J Med 82(3):574-575, 1987.

Mor SM, Tumwine JK, Ndeezi G, et al: Criptosporidioza respiratorie la copiii HIV-seronegativi din Uganda: potenţialul de transmitere respiratorie. Clin Infect Dis 50(10):1366-1372, 2010.

Amadi B, Mwiya M, Sianongo S, et al: Tratamentul prelungit cu doze mari cu nitazoxanida nu este eficient pentru criptosporidioza la copiii din Zambia HIV pozitivi: un studiu controlat randomizat. BMC Infect Dis 9:195, 2009.

Amadi B, Mwiya M, Musuku J şi colab.: Efectul nitazoxanidei asupra morbidităţii şi mortalităţii la copiii din Zambia cu criptosporidioză: un studiu controlat randomizat. Lancet 360(9343):1375-1380, 2002.

Cabada MM, White AC Jr: Tratamentul criptosporidiozei: ştim ce credem că ştim? Curr Opin Infect Dis 23(5):494-499, 2010.

da Rocha-Azevedo B, Tanowitz HB, Marciano-Cabral F: Diagnosticul infecţiilor cauzate de amibe patogene cu viaţă liberă. Interdisciplin Persp Infect Dis 2009:251406, 2009.

Qvarnstrom Y, Visvesvara GS, Sriram R şi colab.: Test PCR în timp real multiplex pentru detectarea simultană a Acanthamoeba spp., Balamuthia mandrillaris şi Naegleria fowleri. J Clin Microbiol 44(10):3589-3595, 2006.

Bern C, Maguire JH, Alvar J: Complexităţile evaluării poverii bolii atribuibile leishmaniozei. PLoS Neglect Trop Dis 2(10): e313, 2008.

Jarvis JN, Lockwood DN: Aspecte clinice ale leishmaniozei viscerale în infecţia cu HIV. Curr Opin Infect Dis 26(1):1-9, 2013.

Alvar J, Canavate C, Gutierrez-Solar B şi colab: Leishmania şi coinfecţia cu virusul imunodeficienţei umane: primii 10 ani. Clin Microbiol Rev 10(2):298-319, 1997.

Chenoweth CE, Singal S, Pearson RD şi colab: Leishmanioza visceral legată de sindromul imunodeficienţei dobândite, care se prezintă într-un revărsat pleural. Cufăr 103(2):648-649, 1993.

Faucher B, Pomares C, Fourcade S, şi colab.: Leishmaniasis mucoasei infantile: model specific într-un studiu multicentric şi cazuri istorice. J Infect 63(1):76-82, 2011.

Gonzalez-Anglada MI, Pena JM, Barbado FJ şi colab: Două cazuri de leishmanioză laringiană la pacienţii infectaţi cu HIV. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 13(6):509-511, 1994.

Guddo F, Gallo E, Cillari E şi colab.: Detectarea ADN-ului kinetoplast Leishmania infantum în ţesutul laringian de la un pacient imunocompetent. Hum Pathol 36(10):1140-1142, 2005.

Munoz-Rodriguez FJ, Padro S, Pastor P, et al: Leishmanioza pleurală şi peritoneală la un pacient cu SIDA. EurJ Clin Microbiol Infect Dis 16(3):246-248, 1997.

Marshall BG, Kropf P, Murray K şi colab: Leishmanioza bronhopulmonară şi mediastinală: o prezentare clinică neobişnuită a infecţiei cu Leishmania donovani. Clin Infect Dis 30(5):764-769, 2000.

Rosenthal E, Marty P, Pesce A: Leishmania în lavaj bronhoalveolar. Ann Intern Med 114(12):1064-1065, 1991.

149a. Dorlo TP, Balasegaram M, Beijnen JH, et al: Miltefosina: o revizuire a farmacologiei şi eficacităţii sale terapeutice în tratamentul leishmaniozei. J Antimicrob Chemother 67(11):2576-2597, 2012.

Didier ES, Rogers LB, Orenstein JM şi colab.: Caracterizarea izolatelor intestinale de Encephalitozoon (Septata) cultivate din mucoasa nazală şi fluide de lavaj bronhoalveolare a doi pacienţi cu SIDA. J Eukaryotic Microbiol 43(1):34-43, 1996.

Dunand VA, Hammer SM, Rossi R, et al: Sinuzita parazitară şi otita la pacienţii infectaţi cu virusul imunodeficienței umane: raportul a cinci cazuri şi revizuirea. Clin Infect Dis 25(2):267-272, 1997.

Franzen C, Muller A, Salzberger B şi colab: Rinosinuzita cronică la pacienţii cu SIDA: rolul potențial al microsporidiilor. SIDA 10(6):687-688, 1996.

Gritz DC, Holsclaw DS, Neger RE şi colab.: Infecție microsporidiană oculară şi sinusală vindecată cu albendazol sistemic. Am J Ophthalmol 124(2):241-243, 1997.

Josephson GD, Sarlin J, Reidy J şi colab.: Rinosinuzită microsporidală: este acesta următorul agent patogen care infectează sinusurile gazdei imunocompromise? Otolaryngol Head Neck Surg 114(1):137-139, 1996.

Moss RB, Beaudet LM, Wenig BM, et al: Sinuzita asociată cu Microsporidium. Ear Nose Throat J 76(2):95-101, 1997.

155a. Weiss LM, Becnel J, editori: Microsporidia: patogeni de oportunitate, Oxford, 2014, Wiley Press.

del Aguila C, Lopez-Velez R, Fenoy S şi colab.: Identificarea sporilor de Enterocytozoon bieneusi în probele respiratorii dintr-un SIDA

pacient cu antecedente de 2 ani de microsporidioză intestinală. J Clin Microbiol 35(7):1862-1866, 1997.

Meissner EG, Bennett JE, Qvarnstrom Y şi colab.: Microsporidioza diseminată la un pacient imunodeprimat. Emerg Infect Dis 18(7):1155-1158, 2012.

Machado FS, Jelicks LA, Kirchhoff LV, et al: Chagas heart disease: report on recent developments. Cardiol Rev 20(2):53-65, 2012.

Bittencourt AL, Rodrigues de Freitas LA, Galvao de Araujo MO, et al: Pneumonitis in congenital Chagas' disease. Un studiu pe zece cazuri. Am J Trop Med Hygiene 30(1):38-42, 1981.

Bern C, Martin DL, Gilman RH: Boala Chagas acută şi congenitală. Adv Parasitol 75:19-47, 2011.

BIOTERORISM

CHRISTIAN SANDROCK, MD, MPH

Tularemie

Botulism

Febre hemoragice virale

SELECTAȚI AGENȚI CDC CATEGORIA B

Agenţi pulmonari direcţi

Agenţi nepulmonari (gastrointestinali şi toxine)

IMPACTUL PANDEMICII DE GRIPĂ H1N1 DIN 2009 ASUPRA RĂSPUNSULUI LA BIOTERORISM

RECUNOAȘTERE ȘI RĂSPUNS LA UN EVENIMENT DE BIOTERORISM

CONTROLUL INFECTIILOR

RĂSPUNS DE SĂNĂTATE PUBLICĂ ȘI DE ÎNGRIJIRI CRICICE

INTRODUCERE

Bioterorismul, cândva limitat la războiul biologic condus de militari, a dezvoltat o importanţă considerabilă din cauza ameninţărilor mondiale tot mai mari şi a focarului de antrax din Statele Unite în 2001. Clinicienii şi oficialii de sănătate publică au devenit mai conştienţi de aceste boli rare, pe măsură ce programele locale, de stat şi naţionale măresc detecţia, opţiunile terapeutice şi răspunsurile la agenţii cauzali.

Recunoașterea precoce a agenților de bioterorism poate fi dificilă, deoarece faza prodromală timpurie a majorității agenților este similară și adesea imposibil de distins de alte cauze ale bolilor respiratorii febrile. Bolile respiratorii febrile și insuficiența respiratorie pot semnifica un focar natural (de exemplu, sindrom respirator acut sever, ciumă, tularemie sau o nouă tulpină de gripă) sau un eveniment de bioterorism.1,2 Cele mai multe cazuri de boli respiratorii febrile admise în unitățile de terapie intensivă (ICU) sunt cauzate de pneumonie dobândită în comunitate și sindrom de detresă respiratorie subacută

(ARDS). în până la 11% dintre aceste cazuri de pneumonie dobândită în comunitate.3,4 Deşi majoritatea cazurilor de pneumonie dobândită în comunitate sunt recunoscute, cauzele rare şi contagioase (de exemplu, ciuma) pot avea un impact mare asupra sistemelor de sănătate şi de sănătate publică.2,5 Astfel, recunoaşterea precoce a acestor infecţii devine importantă din două motive. În primul rând, trebuie implementate strategii de control precoce al infecţiilor şi de pregătire pentru sănătatea publică pentru a reduce răspândirea la lucrătorii din domeniul sănătăţii şi la public, în special în stadiile acute ale bolii, când pacienţii sunt cei mai contagioşi şi cel mai probabil să fie supuşi procedurilor de diagnosticare generatoare de aerosoli. În al doilea rând, eliberarea intenţionată a acestor agenţi este un eveniment de bioterorism, iar autorităţile de sănătate publică şi de aplicare a legii sunt acum instruite pentru a oferi investigaţii şi sprijin imediat. Prin urmare, suspiciunea timpurie a unui eveniment de bioterorism sau focar, împreună cu măsurile de protecţie timpurii şi contactul cu sănătatea publică, vor reduce probabilitatea transmiterii către lucrătorii din domeniul sănătăţii, vizitatori, pacienţi şi comunitate.

Bioterorismul implică eliberarea deliberată de viruşi, bacterii sau produse ale acestora (de exemplu, toxine) pentru a provoca morbiditate şi mortalitate la oameni, animale sau plante. focare de boli extrem de letale, împreună cu indicii pentru detectare, paşi pentru răspunsul de sănătate publică şi intervenţii de control al infecţiilor.

BIOTERORISM: O PERSPECTIVĂ ISTORICĂ

Bioterorismul a existat de secole, din Mesopotamia antică până în vremurile actuale.7,8 Scopul iniţial a fost de a incapacita inamicul prin moarte sau de a stârni panica în populaţie, ducând la capitulare. De exemplu, în secolul al XIV-lea, tătarii au catapultat cadavrele infectate cu ciumă în Kaffa, ducând la răspândirea bolii şi la înfrângerea oraşului (începând şi cel de-al doilea val al Morţii Negre în Europa).9 În Lumea Nouă, păturile contaminate cu variolă ar fi putut fi distribuite de primii colonişti băştinaşilor în efortul de a depăşi asediul Fort Pitt. Cu toate acestea, bioterorismul a luat forma în ultimii 100 de ani cu unităţi extinse de biorăzboi în Primul şi Al Doilea Război Mondial. fost demontat. Cu toate acestea, în ultimii 25 de ani, a existat o creştere a bioterorismului iniţiat individual, culminând cu focarul de antrax din 2001, care a folosit serviciul poştal pentru distribuţie, provocând 22 de cazuri.7,8,10.

BAZELE BIOTERORISMULUI

Calea de transmitere a agenţilor de bioterorism poate fi aerian (de exemplu, generarea de aerosoli), alimente (de exemplu, botulism) sau apă (de exemplu, agenţi de gastroenterită). Livrarea poate imita bolile care apar în mod natural, mai ales dacă a fost vizată alimentarea sau alimentarea cu apă a publicului. Cu toate acestea, odată cu generarea de aerosoli, creşteri rapide ale cazurilor noi sunt observate în populaţiile cu risc scăzut, aşa cum sa observat în cazul cazurilor de antrax în 2001.11

Deoarece majoritatea agenţilor de bioterorism sunt boli infecţioase, prezentarea bolii este de obicei ascunsă, lucrătorii din domeniul sănătăţii văzând cazurile iniţiale. În special în

cazul bolilor contagioase precum pneumonia cu ciumă, variola şi febra hemoragică virală, infecţiile secundare pot propaga evenimentul, permiţându-i să dureze săptămâni până la luni, subliniind capacitatea sistemului de sănătate. Prin urmare, dovezile epidemiologice (de exemplu, o creştere a pneumoniei sau o erupţie cutanată specifică) poate fi indiciu iniţial că a existat un eveniment de bioterorism.12

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) a separat agenţii de bioterorism în trei categorii mari (A, B şi C) pe baza uşurinţei de răspândire şi severităţii bolii.7,8,13,14 Agenţii de categoria A sunt consideraţi cel mai mare risc pentru securitatea publică şi naţională din următoarele motive: (1) răspândire uşoară de la persoană la persoană; (2) mortalitate ridicată; (3) impact major asupra sănătăţii publice care provoacă panică şi perturbări sociale; (4) cerinţa de răspuns specific şi specializat în situaţii de urgenţă de sănătate publică (de exemplu, profilaxie publică sau echipament de protecţie) 7,8,13,14 (Tabelul 40-1). Agenţii de categoria B sunt moderat uşor de răspândit şi au ca rezultat morbiditate moderată, dar mortalitate scăzută la cei afectaţi. Sunt necesare mai puţine răspunsuri specifice de sănătate publică (Tabelul 40-2).7 Agenţii de categoria C sunt consideraţi ameninţări viitoare sau potenţiale deoarece sunt uşor disponibili şi pot avea o mortalitate ridicată, dar nu au fost documentaţi sau proiectaţi cu succes.

Tabelul 40-1 Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor Categoria A Agenţi ai bioterorismului

Definiţie: agenţii de categoria A au potenţialul de a fi uşor diseminaţi, au contagiozitate mai mare, au o morbiditate şi mortalitate ridicate şi necesită o pregătire sporită pentru sănătatea publică

Antrax (Bacillus anthracis)

Variola (variola majora)

Ciuma (Yersinia pestis)

Tularemia (Francisella tularensis)

Botulism (toxina Clostridium botulinum)

Febre hemoragice virale (filovirusuri [de exemplu, Ebola, Marburg] şi arenavirusuri [de exemplu, Lassa, Machupo])

Tabelul 40-2 Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor

Agenţi ai bioterorismului de categoria B

Definiţie: agenţii de categoria B sunt moderat uşor de diseminat, prezintă o morbiditate ridicată, dar o mortalitate scăzută şi necesită îmbunătăţiri de laborator şi supraveghere de sănătate publică.

AGENŢI PULMONARI

Morva (Burkholderia mallei)

Melioidoza (Burkholderia pseudomallei)

Psittacoza (Chlamydophila psittaci)

Febra Q (Coxiella burnetii)

Toxina ricină de la Ricinus communis (fasole de ricin)

AGENȚI NEPULMONARI

Bruceloza (specia Brucella)

Toxina Epsilon a Clostridium perfringens

Amenințări pentru siguranța alimentară (de exemplu, specii de Salmonella, Escherichia coli O157: H7, Shigella)

Enterotoxina B stafilococică

(Tabelul 40-3).14 Deși toți acești agenți pot cauza potențial boli grave, agenții din categoria A, împreună cu agenți selectați din categoria B, ar fi văzuți de clinicieni și ar avea cel mai mare impact asupra sistemului public și de sănătate. Acești agenți prezintă inițial o fază prodromală nespecifică, dar cu indicii epidemiologice care îi pot separa de alte cauze mai puțin amenințătoare ale unei boli respiratorii febrile. Tabelele 40-4 până la 40-8 prezintă caracteristicile unice asociate cu agenții de categoria A: sindroame clinice, metode de diagnostic preferate, caracteristici radiologice, tratament și controlul infecțiilor și protecție respiratorie.

Tabelul 40-3 Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor

Agenți ai bioterorismului categoria C

Definiție: agenții de categoria C au potențialul viitor pentru inginerie pentru diseminare ușoară sau mortalitate ridicată

Gripa (tulpina noua)

Virusul Nipah

Boala tifos (Rickettsia prowazekii)

Encefalită virală (alfavirusuri [de exemplu, encefalită ecvină venezueleană, encefalită ecvină de est, encefalită ecvină de vest])

Amenințări pentru siguranța apei (de exemplu, Vibrio cholerae, Cryptosporidium parvum)

*Identificarea culturii şi/sau a speciilor se realizează numai la CDC.

BSL, nivel de biosecuritate; CDC, Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor;

EM, microscopie electronică; RT-PCR, reacţie în lanţ a polimerazei de transcripţie inversă.

Febre hemoragice virale Puţine date disponibile. Radiografia toracică poate fi normală. Opacităţi alveolare difuze cu zone de consolidare densă;

„Obţinut numai prin CDC (a se vedea http://www.bt.cdc.gov/agent/smallpox/vaccination/vig.asp). CDC, Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor; IM, intramuscular; IV, intravenos.

Tabelul 40-8 Controlul infecţiilor şi protecţia respiratorie pentru agenţii de categoria A CDC

„Izolarea poate fi oprită după 48 de ore de terapie antibacteriană adecvată. PAPR, respirator cu purificare a aerului motorizat.

AGENȚI DE CATEGORIA A CDC

ANTRAX

General

Antraxul este cauzat de Bacillus anthracis, o baghetă gram-pozitivă care formează spori. B. anthracis este un locuitor normal al solului; organismul se poate înmulţi dacă condiţiile solului sunt favorabile. În caz contrar, B. anthracis persistă perioade lungi de timp sub formă de spori, rezistent la decontaminare şi la extremele mediului. Din sol, B. anthracis se răspândește la ierbivorele, cum ar fi bovinele, deoarece acestea vin în contact cu solul care conține spori prin păşunat.15,16.

Antraxul uman apare în mare parte prin contactul cu produse de origine animală, cum ar fi pieile de animale, unde B. anthracis persistă ca spori. În 2001, în Statele Unite, 22 de cazuri de antrax s-au datorat unui act de bioterorism prin intermediul sistemului poştal, plasând

antraxul în prim-planul bioterorismului.10 În afară de acest focar din 2001, antraxul rămâne rar în Statele Unite, majoritatea fiind endemice şi epizootice.

Figura 40-1 Antrax. Leziunea antraxului de pe pielea antebraţului este cauzată de bacteria Bacillus anthracis. Ulceraţia cutanată a început să devină negru, de unde şi originea numelui „antrax", după cuvântul grecesc pentru cărbune. (Cu amabilitatea Centrelor pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor/#2033; James H. Steele.)

cazuri observate în Orientul Mijlociu. Cele mai multe cazuri din Statele Unite apar prin manipularea produselor de origine animală, cum ar fi cazurile din 2006 asociate cu piei de tobe de piele de animale importate din Africa.16

Boala începe atunci când sporii de B. anthracis sunt introduşi subcutanat sau prin ingestie sau inhalare. După introducerea în oxigen şi într-un mediu bogat în proteine, sporii se transformă în forma vegetativă (bacil) şi iniţiază replicarea.15,16 Secreţia de exotoxină duce la răspândire locală, edem, hemoragie şi necroză tisulară. Capsula antraxului, toxina factorului de edem şi toxina factorului letal acţionează împreună pentru a conduce la boli.15,16.

Prezentare clinică

Trei sindroame clinice de boală sunt observate cu antrax: cutanat, gastrointestinal şi inhalator.15-17 Antraxul cutanat este cea mai comună formă la nivel mondial şi are o perioadă de incubaţie de 7 până la 14 zile după inocularea sporilor în spaţiul subcutanat. Aceasta este urmată de o papule mică, nedureroasă, care poate fi pruriginoasă. Papula se măreşte şi dezvoltă o veziculă centrală, urmată de eroziune într-o escară neagră nedureroasă (Fig. 40-1). Edemul marcat (mediat de toxina edem antrax) înconjoară în mod caracteristic leziunile şi poate exista limfadenopatie regională, cu simptome sistemice de febră şi stare de rău. Mâinile, braţele, faţa şi gâtul sunt zonele cel mai frecvent afectate.

În cazul antraxului prin inhalare, sporii care ajung în căile respiratorii distale sunt transportaţi de monocitele inflamatorii sau celulele dendritice către ganglionii limfatici mediastinali, cu replicare urmată de debutul bolii.15 Perioada de incubaţie este în medie de 1 până la 7 zile, urmată de simptomele clinice ale unei boli febrile nespecifice, mimând adesea gripa. Cu toate acestea, în decurs de 24 de ore, boala progresează rapid cu dezvoltarea insuficienţei respiratorii, mediastinitei hemoragice, pneumoniei necrozante, şocului, insuficienţei multiorganice şi decesului (vezi tabelul 40-4).17 Şocul şi insuficienţa multiorganică se pot dezvolta rapid şi, împreună cu mediastinita hemoragică (Fig. 40-2), sunt semnul clinic al antraxului.

Antraxul gastrointestinal este rar şi este de obicei observat în grupurile de familie în urma consumului de carne insuficient gătită de animale infectate. Boala începe cu dezvoltarea

edemului intestinal, urmat de limfadenită şi necroză mezenterică şi apoi progresie rapidă către şoc şi moarte.17

Mortalitatea pentru antraxul cutanat este scăzută (<1% la pacienţii trataţi; aproximativ 20% la netrataţi), în timp ce antraxul inhalator poate duce la o mortalitate de 89%.15-17 Cazurile inhalatorii din 2001 în Statele Unite au avut o mortalitate mai mică de 45%.10

Diagnostic

Deşi simptomele iniţiale ale antraxului inhalator sunt nespecifice, unele descoperiri timpurii disting antraxul inhalator de boala asemănătoare gripei sau pneumonia dobândită în comunitate. În comparaţie cu pacienţii care s-au prezentat cu pneumonie dobândită în comunitate într-un studiu retrospectiv, pacienţii cu antrax inhalator au avut mai multe şanse de a avea greaţă sau vărsături, tahicardie, transaminaze crescute, hiponatremie şi număr normal de celule albe din sânge.

Diagnosticul antraxului se realizează cel mai bine prin izolarea B. anthracis din culturi de sânge, spută, lichid pleural, lichid cefalorahidian sau piele16,19 (vezi Tabelul 40-5). Clinicienii ar trebui să informeze laboratorul despre suspectarea antraxului, deoarece sporii se pot forma în timpul culturii, ducând la răspândirea lucrătorilor din laborator dacă nu sunt manipulaţi corespunzător. În plus, orice caz suspect de antrax ar trebui să implice laboratoarele de sănătate publică pentru confirmare şi tiparea tulpinii. Reacţia în lanţ a polimerazei (PCR) şi testele imunosorbente rapide legate de enzime (ELISA) sunt disponibile şi au sensibilitate şi specificitate bune.16,19.

Rezultatele imagistice radiografice asociate cu antrax includ un mediastin lărgit în concordanţă cu mediastinita hemoragică, semnul distinctiv al antraxului de inhalare15,16 (vezi Fig. 40-2) (vezi Tabelul 40-6). Cu toate acestea, în timpul focarului din 2001, au fost raportate şi alte constatări, inclusiv opacităţi alveolare neregulate, consolidare lobară şi revărsate pleurale.16 În fiecare dintre aceste cazuri, un mediastin lărgit a fost prezent pe radiografia toracică, cu confirmare de urmărire efectuată prin tomografie computerizată.

Tratament, profilaxie şi prognostic

Tratamentul include terapie de susţinere şi antibiotice17,19 (vezi Tabelul 40-7). Tratamentul terapiei intensive cu resuscitare precoce şi adecvată a volumului şi ventilaţie cu volum curent scăzut de protecţie pulmonară trebuie utilizată dacă este indicat.2 Tratamentul antibacterian include ciprofloxacină, doxiciclină sau, dacă izolatul este susceptibil, penicilină. penicilina.17,19,20 Drenajul pleural sau un şunt ventriculoperitoneal nervos central pot fi, de asemenea, utilizate în cazuri individuale. Corticosteroizii sunt folosiţi pe scară largă pentru a reduce edemul şi hemoragia, mai ales atunci când antraxul cutanat afectează capul şi gâtul, ameninţând integritatea căilor respiratorii, dar există date foarte limitate privind eficacitatea acestora.17

Raxibacumab, un anticorp monoclonal uman IgG1 îndreptat împotriva antigenului protector B. anthracis (al cărui rol este de a lega celulele gazdă şi de a furniza factor de edem antrax şi

factor letal în citoplasma celulei gazdă), a fost eficient pentru tratamentul antraxului la modelele animale, cu

a îmbunătăţit supravieţuirea la 14 şi 28 de zile.21,22 În 2012, raxibacumab a fost aprobat de Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente (FDA) pentru tratamentul antraxului prin inhalare şi, ca atare, ar trebui utilizat în asociere cu antibiotice şi iniţiat atunci când diagnosticul de antrax prin inhalare este suspectat sau confirmat. Un vaccin cu antrax, preparat din filtratul de cultură al unei tulpini atenuate de B. anthracis, este aprobat pentru oameni de către FDA, dar utilizarea sa a fost limitată, din cauza necesităţii de doze multiple, a efectelor secundare locale şi a preocupărilor legate de eficacitate, şi este în prezent rezervat personalului militar. amoxicilina este un agent de linia a doua la copii şi femeile gravide.16,19 Durata recomandată a profilaxiei postexpunere este de 60 de zile, deoarece niciunul dintre antibiotice nu eradica sporii, care pot germina la săptămâni după expunere.

Controlul infectiilor

Antraxul nu se transmite de la o persoană infectată, deoarece B. anthracis este în formă vegetativă în timpul infecţiei clinice şi numai sporii sunt transmisibili7,16 (vezi Tabelul 40-8). Contactul cu carcase de animale infectate şi produse de origine animală (în special piei) poate duce la infecţie; purtarea echipamentului individual de protecţie (EIP) adecvat este indicată la manipularea acestor materiale sau atunci când sunt expuse la alte obiecte suspectate contaminate.

VARIOLĂ

General

Virusul variolei este agentul cauzal al variolei şi este un membru al familiei Poxviridae.24 Variola a fost eradicată în întreaga lume în 1977, dar acum şi-a recăpătat interesul datorită potenţialului său ca agent de bioterorism.24,25 Variola a fost larg endemică şi a reprezentat la un moment dat mai mult de 10% din toate decesele din întreaga lume. Variola este foarte contagioasă; aproximativ jumătate din contactele casnice nevaccinate contractează boala.24,25 După ce eradicarea globală a variolei a fost declarată în 1977, vaccinarea de rutină împotriva variolei a încetat la nivel mondial.26 Datorită unei populaţii nevaccinate în creştere, împreună cu contagiozitatea şi capacitatea sa de a fi transmisă prin aerosoli, variola este un agent de bioterorism de categoria A CDC. Se ştie că au rămas doar două stocuri de virus (la CDC şi la Centrul de Cercetare de Stat al Rusiei).27,28

Variola există în două forme, variola majoră şi variola minoră.24,25 Variola majoră este cea mai comună formă de variolă, are o boală mai severă, cu o erupţie cutanată extinsă şi febră şi are o mortalitate mai mare (aproximativ 20% la cei nevaccinati). Variola minoră este mai puţin frecventă şi mai puţin severă, cu mortalitatea estimată la mai puţin de 1%. Variola minoră are o secvenţă genetică foarte asemănătoare cu cea a variolei majore; Se crede că diferenţele cantitative în expresia genelor ţin cont de mortalitatea variabilă dintre formele majore şi minore.

Prezentare clinică

Infecţia cu variola începe atunci când virusul intră în tractul respirator, se reproduce local şi este transportat la ganglionii limfatici regionali.24,25 Viremia urmează cu răspândire la organele limfoide, urmată de replicare virală ulterioară şi simptome progresive. Variola majoră se prezintă în cinci categorii clinice majore: obişnuită, modificată, plată, hemoragică şi variola sinusă erupţie.24,25.

Infecţia de tip obişnuit a reprezentat mai mult de 70% din cazurile când variola era endemică. După o perioadă de incubaţie de 10 până la 14 zile, boala (faza pre-eruptivă) se manifestă prin temperatură ridicată, cefalee severă şi stare de rău. Faza pre-eruptivă poate dura 2 până la 4 zile şi este urmată de faza eruptivă, care se caracterizează prin erupţie cutanată. Leziunile apar mai întâi ca mici macule eritematoase pe membranele mucoase, limbă şi faţă (pete vestitoare).24,25,29 Leziunile se răspândesc într-o manieră centrifugă, cu macule evoluând în papule, apoi vezicule şi în cele din urmă în pustule clasice (variola) (Fig. 40-3) în zilele 5-4 din Tabelul 40-4. Febra se rezolvă de obicei în timpul fazei eruptive, dar poate persista după dezvoltarea pustulelor. Formarea crustei şi vindecarea încep în ziua 14 a erupţiei cutanate.

Tipul modificat de variola majoră este similar cu tipul obişnuit, cu excepţia faptului că erupţia cutanată este mai rapidă, dar mai puţin severă;

Figura 40-3 Variola. Leziunile maculopapulare de pe braţul acestui pacient au fost cauzate de virusul variolei, variola majoră. Aceste leziuni erau în faza pustuloasă de dezvoltare. (Cu amabilitatea Centrelor pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor/#10495; Dr. John Noble, Jr.)

acest tip a fost obişnuit la indivizii vaccinaţi.24,25,29 Tipul plat avea pustule care au rămas plate şi confluente şi au fost adesea observate la copii.

Tipul hemoragic a fost rar, dar sever, cu leziunile şi mucoasele devenind hemoragice.24,25,29 Acest tip a fost mai frecvent la femeile însărcinate şi a dus la insuficienţă multiorganică în câteva zile.

Tipul variola sine eruption este asociat cu febră, dar fără erupţie cutanată; acest tip a fost adesea observat la indivizii vaccinaţi anterior.

Diagnostic

Diagnosticul este în mare parte clinic, cu debutul acut al febrei urmat de erupţia cutanată caracteristică a veziculelor sau pustulelor adânci24,30 (vezi Tabelul 40-5). Pentru diagnosticul de laborator, testele PCR specifice variolei şi ortopoxului sunt efectuate la CDC sau la laboratoarele sponsorizate de Organizaţia Mondială a Sănătăţii.24,30 Dacă se

suspectează un caz de variolă, informaţiile despre diagnostic, controlul infecţiilor şi măsurile de sănătate publică sunt disponibile la http://emergency.cdc.gov/agent/smallpox-plan/index./asp.p.

Rezultatele imagistice radiografice la variolă sunt limitate în mare măsură la opacităţile alveolare difuze dintr-un răspuns inflamator asociat cu infecţia primară24,31 (vezi Tabelul 40-6). Pot fi observate opacităţi lobare şi sunt cel mai adesea asociate cu pneumonia bacteriană secundară.

Tratament, profilaxie şi prognostic

Tratamentul este în mare măsură de susţinere, cu unele dovezi că cidofovirul, un antiviral cu activitate împotriva citomegalovirusului, are activitate pe modelele animale24,31,32 (vezi Tabelul 40-7). Sprijinul agresiv de UTI, inclusiv resuscitarea volumului, suportul vasopresor şi ventilaţia cu volum curent scăzut ar trebui utilizat pentru cazurile severe.1 Vaccinarea cât mai curând posibil după expunere poate reduce severitatea bolii şi este pilonul principal pentru reducerea răspândirii şi controlul bolii în comunitate.26 Vaccinarea administrată în decurs de 4 zile de la expunere poate oferi în continuare protecţie. Imunizarea pasivă cu imunoglobulină vaccină este aprobată de FDA pentru pacienţii care suferă de infecţie progresivă cu vaccinia după vaccinare; nu a fost determinat dacă are eficacitate în tratarea variolei.

Mortalitatea variază în funcţie de categoria clinică. Tipul obişnuit prezintă o mortalitate prin insuficienţă multiorganică şi hipotensiune arterială de aproximativ 20%, tipurile plate şi hemoragice având o mortalitate mai mare, iar tipurile de erupţie modificată şi sinusoială având o mortalitate mult mai mică. Complicaţiile includ infecţii bacteriene secundare ale pielii şi pneumonie, împreună cu encefalită, orhită şi cicatrici extinse ale pielii şi corneei.24,25.

Controlul infectiilor

Răspândirea se face prin contactul cu leziuni infectate sau secreţii respiratorii şi, prin urmare, este necesar EIP complet, inclusiv protecţie respiratorie, halat, mănuşi şi ecran de protecţie pentru faţă. Dacă se suspectează variola, oficialii de sănătate publică trebuie contactaţi imediat.

CIUMĂ

General

Yersinia pestis este agentul etiologic al ciumei şi a provocat multiple pandemii, în ciuda faptului că este un agent patogen recent evoluat.9 Ciuma este o zoonoză, care afectează în primul rând rozătoarele; oamenii şi alte animale (în special pisicile domestice) sunt gazde accidentale.33,34 Ecosistemul natural al Y. pestis depinde în mare măsură de interacţiunea purici-rozătoare, cu variaţii sezoniere bazate pe condiţiile de mediu care favorizează populaţiile mari de rozătoare. Puricii infectaţi îşi muşcă gazdele rozătoarelor, inoculând

rozătoarea. Mortalitatea la aceste animale este mai mică decât la mamiferele care nu sunt rozătoare, iar boala este transmisă de la rozătoarea infectată la purici şi ciclul de viaţă continuă. Y. pestis se transmite la om prin muşcături de la purici infectaţi cu rozătoare, zgârieturi sau muşcături de la animale infectate, expunere la oameni infectaţi sau bioterorism.33,34 Înţepăturile de la purici infectaţi sunt cel mai frecvent mod de transmitere; veveriţele, iepurii, pisicile domestice şi sălbatice şi câinii de prerie sunt cele mai comune surse de purici infectaţi. Moartea rozătoarelor mari sau a altor animale, în special la speciile mai susceptibile, poate anunta o epidemie mare în natură.33,34 Ciuma se găseşte în întreaga lume; în Statele Unite boala endemică este concentrată în statele vestice; cel mai probabil din cauza introducerii de şobolani infectaţi cu Y. pestis prin porturile San Francisco, Los Angeles şi Seattle la sfârşitul secolului al XIX-lea.35

Prezentare clinică

Trei sindroame clinice sunt asociate cu ciuma: ciuma bubonică (80% până la 90% din cazuri), ciuma septicemică (10% din cazuri) şi ciuma pneumonică (foarte rar).33,34 După o perioadă de incubaţie de 2 până la 7 zile, de obicei apar simptome, care diferă în funcţie de sindromul clinic. Perioada de incubaţie este prelungită şi asimptomatică, datorită mecanismelor multiple utilizate de Y. pestis pentru a minimiza răspunsurile imune înnăscute precoce şi inflamaţia, inclusiv inhibarea specifică a activării inflamazomului.36

În ciuma bubonică, un debut brusc de febră, frisoane şi dureri de cap este urmat de durere şi umflare în ganglionii limfatici regionali proximali de locul muşcăturii sau zgârieturii.33,34.

Figura 40-4 Ciuma. Un bubon axilar şi edem prezentat de un pacient cu ciumă. (Cu amabilitatea Centrelor pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor/#2061; Margaret Parsons, Dr. Karl F. Meyer.)

Acest ganglion limfatic (bubo) se caracterizează prin sensibilitate intensă cu eritem şi edem dar fără fluctuaţie (Fig. 40-4). Fără tratament, boala se diseminează, ducând la pneumonie, meningită, sepsis şi insuficienţă multiorganică. Dezvoltarea pneumoniei secundare de ciumă este important de detectat, deoarece astfel de pacienţi sunt foarte contagioşi.

În ciuma septicemică, febra acută este urmată de sepsis fără bubon.33,34 Simptome suplimentare, cum ar fi greaţa, vărsăturile şi diareea complică, de asemenea, ciuma septicemică. Sepsisul, coagularea intravasculară diseminată şi insuficienţa multiorganică se dezvoltă rapid.

În ciuma pneumonică, cele mai multe cazuri sunt secundare (hematogene) de la ciuma bubonică sau septicemică, dar ciuma pneumonică primară se poate dezvolta şi după

expunerea la oameni infectaţi, animale sau aerosoli într-un atac bioteror intenţionat. debutul insuficienţei respiratorii cu SDRA şi deces (vezi Tabelul 40-4).

Diagnostic

Diagnosticul clinic al ciumei poate fi dificil, dar expunerea la animale dintr-o zonă endemică este un indiciu important de căutat.33,34,37 (vezi Tabelul 40-5). În timpul răspândirii intenţionate, mai multe cazuri de pneumonie severă, rapid progresivă pot fi primul semn al unui atac. Diagnosticul de laborator se face în primul rând prin cultura sputei sau a sângelui deoarece Y. pestis creşte bine pe medii de laborator de rutină. Testele serologice şi de diagnosticare rapidă prin ELISA sau PCR sunt, de asemenea, disponibile, dar sunt utilizate în principal în testele de teren.33,34,37

La radiografiile toracice, se observă un proces de umplere alveolară bruscă şi difuză, în concordanţă cu leziunea pulmonară acută33,34 (vezi Tabelul 40-6). Poate fi prezentă limfadenopatie mediastinală suplimentară, la fel ca şi revărsatul pleural în stadiile ulterioare. Opacităţile lobare sunt mai puţin frecvente.

Tratament, profilaxie şi prognostic

Agentul principal pentru terapia antibacteriană a ciumei a fost mult timp considerat streptomicina, dar, pe baza disponibilităţii sale limitate, se preferă gentamicina sau doxiciclina33,34 (vezi Tabelul 40-7). Majoritatea izolatelor sunt susceptibile la gentamicina si doxiciclina; majoritatea sunt, de asemenea, sensibili la ciprofloxacină, deşi există o experienţă clinică mai mică cu acest medicament în ciuma.38 Cloramfenicolul este preferat pentru cazurile de meningită datorită capacităţii sale de a traversa bariera hemato-encefalică. Deoarece majoritatea cazurilor de pneumonie primară duc la insuficienţă multiorganică şi leziuni pulmonare acute, sunt indicate resuscitarea volumului, suportul vasopresor şi ventilaţia cu volum curent scăzut.2 Nu există dovezi ale beneficiului corticosteroizilor. Profilaxia post-expunere include ciprofloxacină şi doxiciclină pe cale orală, cu trimetoprim-sulfametoxazol (dacă izolatul din cazul indice este susceptibil) sau gentamicina pentru copii şi gravide.38

Controlul infectiilor

Datorită ratei ridicate de transmitere a ciumei prin aerosoli, toţi pacienţii trebuie să fie în izolare strictă în aer până când au fost administrate cel puţin 48 de ore de antibiotice34 (vezi Tabelul 40-8). Măsurile de control al infecţiei includ izolarea prin aer, inclusiv ventilaţia cu presiune negativă. EIP adecvat, inclusiv o mască N95 sau un aparat respirator electric cu purificare a aerului, trebuie purtat de către tot personalul care vine în contact cu un pacient cu ciuma pneumonică suspectată sau confirmată.

TULAREMIA

General

Tularemia este cauzată de bacteria gram-negativă Francisella tularensis şi este o boală zoonotică; oamenii sunt gazde accidentale.39 F tularensis se găseşte în toată emisfera nordică într-o mare varietate de specii sălbatice şi domestice şi organismul persistă în natură. Oamenii se infectează prin muşcături de la vectori infectaţi (căpuşe şi muşte), manipularea animalelor infectate, ingestia de carne de animal preparată necorespunzător, zgârieturile şi muşcăturile animalelor, consumul de apă contaminată sau inhalarea unui aerosol al organismului din mediu sau într-un eveniment de bioterorism.39-41 Transmiterea de la om la om nu a fost descrisă.

Prezentare clinică

Au fost observate şase sindroame clinice distincte cu tularemie: ulceroglandular, glandular, tifoidal, pneumonic, orofaringian şi oculoglandular.42,43 Boala ulceroglandulară reprezintă aproximativ 60% până la 70% din cazuri.42,43 După o perioadă de incubaţie de 2 până la 10 zile, există o durere de cap bruscă, dureri de cap, declanşare bruscă. stare de rău. Majoritatea pacienţilor prezintă o singură leziune papuloulcerativă cu escară centrală şi limfadenopatie sensibilă asociată (Fig. 40-5). În bolile glandulare, ganglionii limfatici se măresc fără leziunea caracteristică (aproximativ 15% din cazuri).42,43.

Tularemia pneumonică rezultă din inhalarea primară sau răspândirea hematogenă din tularemia tifoidă, iar aceasta este de aşteptat să fie principala prezentare clinică într-un eveniment de bioterorism cu tularemie.40 Perioada de incubaţie tinde să fie mai scurtă în aceste cazuri, cu debutul rapid al pneumoniei. Insuficienţa respiratorie şi SDRA se dezvoltă rapid (vezi Tabelul 40-4).

Tularemia tifoidă este rară şi este observată cu sau fără pneumonie; pacienţii prezintă o boală febrilă urmată de sepsis fără boala glandulară.43 Tularemia orofaringiană apare atunci când carnea sau apa infectată sunt insuficient gătite.

Figura 40-5 Tularemie. Pe pielea dorsală a mâinii drepte este prezentată o leziune de tularemie cauzată de bacteria Francisella tularensis. (Cu amabilitatea Centrelor pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor/#2032; Dr. Brachman.)

este ingerat şi este asociat cu febră, faringită şi limfadenopatie cervicală.43

Tularemia oculoglandulară rezultă din inocularea directă de la degetele contaminate sau din expunerea accidentală. Pot fi prezente umflarea conjunctivală şi eritemul şi limfadenopatia regională.

Diagnostic

Cultivarea F. tularensis este suboptimă în câteva privinţe: este necesar un mediu de cultură specific (cu cisteină), creşterea este lentă şi culturile sunt periculoase pentru personalul de

laborator44-45 (vezi Tabelul 40-5 şi Capitolul 17, Tabelul 17-5). Detectarea PCR a F. tularensis este rapidă, nu este periculoasă şi are o sensibilitate raportată de aproximativ 75% şi o specificitate ridicată (vezi Tabelul 17-5). Probele proaspete PCR-pozitive trebuie prezentate unui laborator de referinţă sau de sănătate publică pentru confirmare.

Studiile de imagistică radiografică arată opacităţi neregulate bilateral, boală lobară şi adenopatie hilară46 (vezi Tabelul 40-6). Pot exista, de asemenea, revărsări pleurale şi un model miliar şi adenopatie hilară şi mediastinală.

Tratament, profilaxie şi prognostic

Similar tratamentului pentru ciumă, gentamicina este tratamentul de elecţie pentru tularemie45'47 (vezi Tabelul 40-7); doxiciclina sau ciprofloxacina pot fi utilizate ca terapie de linia a doua. Pentru meningită, se preferă cloramfenicolul. Profilaxia post-expunere cu doxiciclină sau ciprofloxacină poate fi eficientă, cu trimetoprim-sulfametoxazol sau amoxicilină pentru copii şi gravide.45'47 Managementul în UTI al tularemiei include îngrijiri de susţinere şi ventilaţie cu volum curent scăzut pentru SDRA. Mortalitatea totală pentru tularemie este de aproximativ 4%, dar se crede că este mai mare în cazul bolilor cu aerosol care provoacă pneumonie sau tularemie tifoidă.42'43

Controlul infectiilor

Tularemia nu se răspândeşte prin contact de la om la om, aşa că odată ce diagnosticul este confirmat, izolarea respiratorie poate fi întreruptă43'47 (vezi Tabelul 40-8). Regulile privind raportarea tularemiei către oficialii de sănătate publică variază în America de Nord, dar cazurile de pneumonie sau tifoidă, în special dacă se consideră că sunt secundare unui eveniment de bioterorism, trebuie raportate.

BOTULISM

General

Clostridium botulinum, un anaerob obligatoriu gram-pozitiv, formator de spori, este bacteria care produce şi excretă toxina botulină.48'49 Această neurotoxină este responsabilă de boala clinică cunoscută sub numele de botulism şi este singurul agent de categoria A care este o toxină. Există şapte serotipuri de toxină botulină, de la A la G, şi sunt produse de diferite tulpini de C. botulinum. Toate neurotoxinele botulinice acţionează ca proteaze care scindează proteinele de pe veziculele sinaptice sau membrana plasmatică presinaptică a joncţiunii neuromusculare şi sinapsele autonome colinergice. Incapacitatea rezultată de a elibera neurotransmiţători şi întreruperea neurotransmisiei explică constatările clinice. Serotipurile A, B şi E predomină în boala umană, deşi orice serotip poate provoca boală.48'49 Serotipurile C şi D se găsesc predominant la populaţiile de animale. Toxina botulinică este extrem de puternică, doza orală letală medie fiind estimată la 1 ng/kg, deşi doza letală poate fi de două până la trei ori mai mare dacă expunerea este prin inhalare.48'49

Boala se prezintă din patru surse potenţiale: transmise prin alimente, răni, sugari şi intenţionată.48'49 Boala transmisă prin alimente apare în focare şi este adesea asociată cu alimentele conservate acasă, cum ar fi fructele, legumele şi peştele fermentat. Botulismul plăgii a fost asociat cu injectarea intravenoasă şi subcutanată de heroină gudron negru, în mare parte de origine mexicană. Botulismul infantil este observat sporadic în unele state occidentale, probabil din achiziţia de spori din sol sau miere crudă, cu producţie de toxine în tractul gastrointestinal. În cele din urmă, eliberarea intenţionată în timpul unui eveniment de bioterorism poate duce la ingestia orală sau inhalarea toxinei.

Prezentare clinică

Botulismul începe cu debutul acut al neuropatiilor craniene bilaterale cu slăbiciune descendentă rapid (vezi Tabelul 40-4). Nu este prezentă febră şi starea psihică nu este afectată.48'49 Neuropatiile craniene sunt de obicei simetrice şi încep adesea cu disfuncţie oculomotorie. Cu toate acestea, a fost raportată disfuncţia asimetrică a nervilor cranieni.50 Diplopia, disfagia, ptoza şi slăbiciunea facială sunt cele mai frecvente plângeri precoce.48'49 În expunerea la alimente, pot exista şi simptome gastrointestinale, inclusiv greaţă şi vărsături. În botulismul sugarului, alimentaţia deficitară şi letargia pot fi singurele simptome. Botulismul alimentar are de obicei un debut al simptomelor la 12 până la 36 de ore după expunere; simptomele progresează rapid în următoarele 12 ore. Dacă botulismul nu este suspectat şi tratamentul nu este început rapid, apare slăbiciune şi paralizie a muşchilor respiratori, necesitând suport ventilator mecanic.50 Odată ce muşchii respiraţiei sunt implicaţi, poate fi necesar suport mecanic între 1 şi 3 luni.50 Deoarece blocarea transmisiei neuromusculare mediată de toxine este reversibilă, deşi poate fi de aşteptat recuperarea completă, deşi poate fi de aşteptat recuperarea completă.

Diagnostic

Diagnosticul precoce şi prompt este esenţial, deoarece suportul respirator este adesea necesar şi tratamentul precoce poate modifica gradul de progresie a slăbiciunii. Astfel, constatările clinice ale paraliziei nervilor cranieni, în special în cadrul clinic adecvat (de exemplu, consumul de heroină sau ingestia aceluiaşi aliment ca o altă persoană cu botulism) ar trebui să determine luarea în considerare a botulismului (vezi Tabelul 40-5). Diagnosticul de laborator se face prin detectarea toxinelor sau izolarea organismului.45 Detectarea toxinei în sânge sau scaun este cea mai fiabilă.51 Creşterea C. botulinum dintr-o probă de scaun sau de rană cu constatările clinice corespunzătoare poate confirma, de asemenea, diagnosticul. Electromiografia va sprijini, de asemenea, diagnosticul dacă izolarea toxinelor şi a organismului nu are succes. Nu există modificări radiologice specifice observate în cazul botulismului. Se pot observa volume pulmonare scăzute pe radiografiile toracice, dar nu sunt specifice (vezi Tabelul 40-6).

Tratament, profilaxie şi prognostic

Îngrijirea de susţinere este piatra de temelie a managementului botulismului. Monitorizarea insuficienţei respiratorii iminente şi asigurarea ventilaţiei mecanice atunci când este

necesar sunt cele mai mari priorităţi. O antitoxină trivalentă ecvină (împotriva serotipurilor A, B şi E) este disponibilă de la departamentele de sănătate publică de stat şi CDC şi este direcţionată către neutralizarea toxinei care nu a intrat încă în celule. Antitoxina botulinică nu poate inversa intoxicaţia botulină48,49,52 (vezi Tabelul 40-7). În timp ce antitoxina este utilizată pe scară largă în cazurile de botulism, eficacitatea sa a fost doar dedusă şi, deoarece antitoxina disponibilă este derivată de la cai imunizaţi, anafilaxia şi/sau boala serului se pot dezvolta la 9% până la 20% dintre primitori. O antitoxină derivată din om este disponibilă, dar numai pentru botulismul infantil. Au fost preparaţi anticorpi monoclonali umani care neutralizează mai multe tipuri de toxine botulinice, iar acestea oferă potenţialul de utilizare la adulţi cu un risc mai mic de efecte adverse decât antiserul ecvin.53 În botulismul plăgii, după drenajul plăgii, este utilă administrarea de antibiotice; penicilina sau clindamicina sunt medicamentele de elecţie.48,49 În botulismul alimentar şi prin inhalare, deoarece boala rezultă din expunerea la toxină şi nu din infecţie, antibioticele nu sunt eficiente. În toate cazurile de botulism, se recomandă monitorizarea de rutină a capacităţii vitale forţate, cu intubare precoce dacă capacitatea vitală scade sub 10 ml/kg (aproximativ 30% estimată). Nu există o profilaxie directă pentru expunere, dar în contextul unor ameninţări cu risc ridicat, este disponibil un vaccin îndreptat împotriva serotipurilor A şi E şi a fost utilizat în mare măsură în armată.52 Pacienţii mor de botulism din cauza insuficienţei respiratorii fără suport ventilator sau din cauza complicaţiilor în timpul îngrijirilor critice.

Controlul infectiilor

Deoarece botulismul este o boală bazată pe toxine, nu sunt necesare măsuri specifice de control al infecţiilor48 (vezi Tabelul 40-8). O expunere la spori sau toxină ar trebui să fie urmată de decontaminare, deşi nu au fost raportate infecţii secundare sau intoxicaţii la personalul medical.

FEBRE HEMORAGICE VIRALE

General

Virusurile febrei hemoragice includ virusuri multiple distribuite geografic, inclusiv virusurile Ebola şi Marburg şi viruşii care provoacă febra Rift Valley, febra hemoragică boliviană, argentiniană şi Crimeeo-Congo, febra Lassa, febra galbenă şi febra dengue. Virusul Lassa şi virusurile care provoacă febra hemoragică boliviană (virusul Machupo) şi argentinian (virusul Junin) fac parte din familia Arenaviridae. Virusurile febrei Crimeea-Congo şi Valea Riftului aparţin familiei Bunyaviridae. Numai Filoviridae (virusurile Ebola şi Marburg) şi Arenaviridae sunt enumerate ca agenţi de categoria A. Familia Filoviridae serveşte ca şablon clasic pentru febrele hemoragice virale şi este discutată în mare măsură aici.54 Virusul Marburg are o singură specie, în timp ce virusul Ebola are cinci specii diferite care variază în virulenţă la om.55,56 Transmiterea pare să fie prin contactul cu sânge sau secreţii ale primatelor non-umane şi ale indivizilor infectaţi. Oamenii s-au infectat după manipularea produselor de primate, după ce au consumat carne de primate non-umane sau după expunerea la pacienţi simptomatici, inclusiv în spitale. S-au prezentat mai multe cazuri din cauza expunerii în laboratoare. S-a postulat, de asemenea, utilizarea virusurilor febrei

hemoragice ca agenţi de bioterorism, în mare măsură pe baza contagiozităţii lor ridicate în modelele de primate aerosolizate.55,56 Rezervorul animal pentru aceste viruşi a fost considerat iniţial a fi primate sălbatice, dar recent a fost identificat ca fiind liliecii, care transmit infecţia la primate non-umane din sălbăticie.

Prezentare clinică

Manifestările clinice ale virusurilor Marburg şi Ebola sunt similare ca prezentare şi fiziopatologie.56,57 Perioada de incubaţie după expunerea la oricare virus este de obicei de 5 până la 10 zile, dar poate fi de până la 19 zile. Boala clinică începe cu debutul brusc de febră, frisoane, stare generală de rău, dureri de cap severe, greaţă, vărsături, diaree şi dureri abdominale.56,57 În următoarele câteva zile, simptomele se agravează incluzând prostraţie, stupoare şi hipotensiune arterială. La unii pacienţi, coagularea devine afectată odată cu apariţia unei sângerări crescute conjunctivale şi ale ţesuturilor moi. În unele dintre focarele raportate, hemoragia poate fi masivă în tractul gastrointestinal şi urinar şi, în cazuri rare, în plămâni.56,57 În focarul bolii cu virus Ebola centrat în Guineea, Liberia şi Sierra Leone în 2014, hemoragia nu a fost proeminentă; în schimb, tabloul clinic a fost dominat de diaree voluminoasă.57a,57b Debutul erupţiei cutanate maculopapulare pe braţe şi trunchi poate fi un semn foarte distinctiv (Fig. 40-6). Odată cu depleţia de volum şi hipotensiunea arterială, se poate dezvolta insuficienţa multiorganică şi adesea duce la deces (vezi Tabelul 40-4). Focare şi cazuri au fost descrise în mare măsură în ţările în curs de dezvoltare, unde resursele de îngrijire critică sunt limitate, astfel că experienţa cu ventilaţia mecanică şi dezvoltarea SDRA nu este bine documentată. Ratele de letalitate au variat de la 40% la 90%.54,56,57,57b,58

Diagnostic

Este important să se suspecteze diagnosticul de febră hemoragică virală pentru a iniţia îngrijiri de susţinere înainte de debutul şocului, pentru a implica departamentul de sănătate publică şi pentru a implementa măsuri de control al infecţiilor. Febrele hemoragice virale trebuie suspectate în cazul unui lucrător de laborator expus sau al unui călător grav bolnav dintr-o zonă endemică (adică, Africa centrală sau de vest), sau în prezenţa unor constatări clinice caracteristice în contextul altor cazuri din comunitate, sugerând un atac de bioterorism.

Figura 40-6 Virusul Marburg. Această vedere posterioară-oblică a spatelui unui pacient arată erupţia maculopapulară asemănătoare rujeolei, care poate apărea la pacienţii cu infecţie cu virus Marburg în jurul a cincea zi de la debutul simptomelor şi, de obicei, poate fi găsită pe pieptul, spatele şi stomacul pacientului. Pielea acestui pacient s-a albit sub presiune, ceea ce este o caracteristică comună a unei erupţii cutanate cu virusul Marburg. (Cu amabilitatea Centrelor pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor/#6571; Dr. J. Lyle Conrad.)

confuzia şi progresia spre şoc şi insuficienţă multiorganică ar trebui să ridice suspiciunea de febră hemoragică virală. Diagnosticul de laborator constă în detectarea acidului nucleic viral prin PCR56 (vezi Tabelul 40-5).

Modificările radiologice includ un proces alveolar difuz în concordanţă cu leziunea pulmonară acută56,57 (vezi Tabelul 40-6). Pe măsură ce boala progresează, procesul alveolar poate deveni dens pe măsură ce se dezvoltă hemoragia alveolară. Pot fi prezente şi revărsări pleurale.

Tratament, profilaxie şi prognostic

Managementul actual al pacientului include îngrijiri de susţinere, inclusiv resuscitare cu volum agresiv şi o strategie de protecţie a plămânilor cu ventilaţie cu volum curent scăzut dacă SDRA face parte din cursul bolii55-57 (vezi Tabelul 40-7). Experimente recente pe primate non-umane au stabilit eficacitatea terapeutică a unei combinaţii de trei anticorpi monoclonali la glicoproteina Ebola.59 Aceasta oferă dovada principiului că este posibil tratamentul specific al infecţiei cu Ebola, iar anticorpii monoclonali umanizaţi pot progresa până la disponibilitatea pentru uz uman. Cu grupul de arenavirus (virusurile Lassa, Junin şi Machupo) şi Bunyaviridae (febra hemoragică Crimeea-Congo şi virusurile febrei Rift Valley), ribavirina este recomandată.55-57 Descoperirea recentă conform căreia replicarea Ebola necesită tirozin kinaza Abelson (C-abl) şi că inhibitorii C-ablgenemielonicilor sunt utilizaţi pentru tratamentul cu inhibitori ai chuklyronicei cronice. şi anumite alte afecţiuni maligne) blochează replicarea Ebola in vitro sugerează o abordare potențială suplimentară a tratamentului.60

Dacă un lucrător din domeniul sănătăţii este expus, nu există nicio profilaxie postexpunere aprobată; personalul de control al infectiilor si de sanatate a muncii trebuie implicat imediat. Două vaccinuri distincte protejează primatele non-umane împotriva provocării Ebola şi intră în teste inițiale pe oameni.61,62

Controlul infectiilor

Transmiterea se face pe calea picăturilor, iar încărcăturile virale foarte mari găsite în sânge, diaree şi secreţii la pacienţii cu Ebola impun măsuri de precauţie stricte pentru a proteja personalul. Plasarea pacientului într-o cameră de izolare cu proceduri stricte de manipulare a deşeurilor este esenţială pentru protejarea personalului medical şi a altor persoane55-57 (vezi Tabelul 40-8). Echipamentele ar trebui să fie dedicate acelei persoane şi toate procedurile cu risc mai ridicat trebuie să fie efectuate cu EIP complet. Orice caz suspect de febră hemoragică virală ar trebui să implice imediat oficialii de sănătate publică şi departamentul de control al infecţiilor, deoarece intervenţiile de sănătate publică şi investigarea focarelor sunt esenţiale pentru a reduce răspândirea bolii în comunitate şi pentru a investiga orice potențial atac de bioterorism.

SELECTAȚI CATEGORIA CDC

B AGENȚI

AGENȚI PULMONARI DIRECȚI

Morva (Burkholderia mallei)

Morva este cauzată de bacteria gram-negativă Burkholderia mallei.63 Este în primul rând o boală a cailor; oamenii se infectează prin piele ruptă sau prin inhalarea picăturilor. Infecţia umană care apare în mod natural este rară, dar cazurile profesionale (în special la medicii veterinari cai) sunt observate sporadic. În bioterorism, aerosolizarea este metoda anticipată de expunere. Morva se poate prezenta ca o infecţie acută sau cronică a pielii, dar cu aerosolizare poate rezulta pneumonie rapidă şi/sau sepsis.63 Diagnosticul se face pe cultură, dar B. mallei poate fi clasificat greşit de unele sisteme automate ca specie de Pseudomonas. Tratamentul include îngrijire de susţinere, precum şi antibiotice sistemice, cum ar fi o cefalosporină de a treia generaţie, imipenem sau ciprofloxacin.63 Transmiterea de la om la om nu a fost detectată, dar se recomandă precauţii universale cu izolarea picăturilor pentru cazurile respiratorii. Orice caz suspect ar trebui să solicite notificarea imediată a departamentului de sănătate publică.

Melioidoza (Burkholderia pseudomallei)

Melioidoza este cauzată de bacteria gram-negativă Burkholderia pseudomallei.63'64 Spre deosebire de B. mallei, această bacterie are un rezervor natural în sol şi apă contaminată şi se răspândeşte prin contact direct sau prin inhalare. Astfel boala predomină în timpul sezonului ploios. În bioterorism, aerosolizarea ar conduce la un tablou clinic de pneumonie sau sepsis melioidoză.63,64 În cazul melioidozei, perioada de incubaţie poate fi foarte variabilă, unele cazuri prezentându-se acut, unele având perioade de incubaţie prelungite, iar altele rămânând asimptomatice. Diagnosticul se face prin cultură folosind metode de rutină. Tratamentul implică imipenem sau o cefalosporină de generaţia a treia, urmată de un tratament de 20 de săptămâni cu doxiciclină şi trimetoprimsulfametoxazol pentru eradicarea focarelor metastatice.63,64.

Psittacoza (Chlamydophila psittaci)

Psitacoza este cauzată de Chlamydophila psittaci, o bacterie intracelulară asociată în mod obişnuit cu păsări precum papagalii, calopsiţii şi canarii. Psitacoza se prezintă nespecific, iar majoritatea cazurilor rămân nediagnosticate.66,67 Ca agent de bioterorism de categoria B, C. psittaci poate provoca morbiditate cu mortalitate scăzută. Aerosolizarea intenţionată ar duce la mai multe cazuri de „pneumonie atipică" nespecifică cu tuse, febră şi cefalee.66,67 Diagnosticul a fost dificil din punct de vedere istoric, dar tehnicile PCR sensibile oferă potenţialul unui diagnostic rapid şi specific (vezi Capitolul 17; Tabelul 17-1). Tratamentul este cu doxiciclină, o macrolidă sau ciprofloxacină. Mortalitatea este scăzută la 1% în cazurile tratate.66,67 Sunt necesare precauţii universale pentru îngrijirea pacientului, deşi pentru decontaminarea mediului sunt recomandate o mască N95 şi salopete.

Febra Q (Coxiella burnetii)

Febra Q este o boală zoonotică cauzată de Coxiella burnetii. Bovine, ovine şi caprine sunt rezervoarele primare ale C. burnetii; această boală se găseşte în întreaga lume.68 Coxiella burnetii de obicei nu provoacă boli clinice la animale, dar organismele se găsesc în lapte, urină, fecale, lichide amniotice şi placentă. Organismele sunt rezistente la căldură şi uscare şi pot provoca infecţie prin inhalarea prafului din mediu contaminat cu material placentar uscat, fluide de naştere şi excremente. Timpul de incubaţie este de 1 până la 2 săptămâni, după care boala clinică se dezvoltă la aproximativ 50% dintre persoanele infectate.68 Febra Q se caracterizează prin temperaturi ridicate (adesea mai mari de 40°C/104°F), cefalee severă, mialgie, dureri în gât, tuse neproductivă, greaţă, vărsături, dureri abdominale, diarre, pneumonie şi dureri abdominale. se dezvoltă la 30% până la 50% dintre pacienţii cu infecţie simptomatică.

Un procent până la 2% dintre persoanele cu febră Q acută mor din cauza bolii.68,69 La un procent mic dintre cei infectaţi, se dezvoltă febra Q cronică (infecţie care persistă mai mult de 6 luni), inclusiv endocardita; până la 65% dintre persoanele cu febră Q cronică mor din cauza bolii. Diagnosticul febrei Q depinde de testarea serologică, cel mai frecvent utilizând testul de imunofluorescenţă indirectă (vezi Capitolul 17; Tabelul 17-5).68,69 Tratamentul antibiotic de elecţie pentru febra Q acută este doxiciclină 100 mg de două ori pe zi timp de 15 până la 21 de zile.68,69 Fluorochinolonele pot fi eficiente.

Toxina ricină

Ricina este o toxină biologică puternică (proteină toxică) derivată din boabele de ricin (Ricinus communis) în timpul fabricării uleiului de ricin.70 Ricina acţionează ca o toxină prin inhibarea sintezei proteinelor; Se crede că 0,2 mg (1/5000 dintr-un gram) este doza letală. Simptomele apar în decurs de 4 până la 12 ore după expunere. Efectele sistemice ale intoxicaţiei cu ricin depind de calea de expunere şi de doza de expunere. Semnele şi simptomele de la ingerări orale includ vărsături şi diaree abundentă; în plus, pot apărea febră, mialgii şi artralgii, halucinaţii şi convulsii.70 Pot interveni şocul hipovolemic şi insuficienţa multiorganică şi reprezintă cauza probabilă a decesului.70 Pe baza experimentelor pe animale, după o expunere prin inhalare, se aşteaptă ca simptomele la om să includă tuse, detresă respiratorie şi bronhoconstricţie. Pot fi observate simptome asemănătoare gripei (febră, mialgie şi artralgie), precum şi hipotensiune arterială, insuficienţă respiratorie şi insuficienţă multiorganică.70 Există puţine simptome şi semne care să separe intoxicaţia cu ricină de alte cauze de insuficienţă respiratorie, deşi a fost raportată diaforeza excesivă şi ar fi neobişnuită în alte cauze. Nu există un tratament specific sau antitoxină. Tratamentul constă în decontaminare şi terapie de susţinere.70

AGENŢI NEPULMONARI (GASTROINTESTINAL ŞI TOXINĂ)

Bruceloza (specia Brucella)

Bruceloza este cauzată de un număr de specii din genul Brucella. Boala este obişnuită la lucrătorii animalelor, în special în zonele cu igienizare slabă, unde Brucella se găseşte la animalele domestice.71 Brucella este un agent de categoria B datorită mortalităţii scăzute şi

a perioadei prelungite de incubaţie.72 După expunerea prin ingerarea de alimente contaminate sau aerosolizare intenţionată, simptomele se dezvoltă după câteva săptămâni până la luni. Iniţial febra persistă neregulat timp de săptămâni până la luni, urmate de artralgii, simptome gastrointestinale şi posibil endocardită.71 Diagnosticul este suspectat cu un istoric plauzibil de expunere, cu izolarea organismului prin hemocultură. Cu toate acestea, creşterea este lentă, aşa că toate culturile trebuie păstrate timp de 4 săptămâni dacă se suspectează diagnosticul. Tratamentul este cu doxiciclina pana la 6 saptamani, pentru copii, tratamentul este cu trimetoprimsulfametoxazol pentru copii.71

Toxina Epsilon a Clostridium perfringens

Specia Clostridium produce mai multe toxine; Toxina epsilon este produsă de Clostridium perfringens tipurile B şi D.73 Toxina acţionează asupra membranelor celulei gazdă, producând pori care provoacă permeabilitate neselectivă. Clostridium perfringens foloseşte toxina pentru a avea acces în fluxul sanguin din intestin. Cu toate acestea, în bioterorism, eliberarea intenţionată numai prin ingerare sau inhalare a toxinei este cea mai probabilă.74 Pe baza datelor de la animale, ingestia sau inhalarea rapidă ar provoca edem tisular difuz şi se va manifesta prin disfuncţie a sistemului nervos central (slăbiciune, ataxie, confuzie), edem pulmonar (sprăfuire, tuse, bronhospasm, greaţă, insuficienţă respiratorie, insuficienţă cardiacă), hipotensiune arterială.73 Diagnosticul necesită suspiciune clinică compatibilă cu un atac de bioterorism; toxina poate fi detectată prin ELISA. Tratamentul este de susţinere, cu penicilină dacă C. perfringens este prezent în plus faţă de toxină.73

Ameninţări pentru siguranţa alimentelor (de exemplu, specii de Salmonella, Escherichia coli O157:H7, Shigella)

Bacteriile gram-negative enteropatogene, cum ar fi Escherichia coli, Salmonella şi Shigella, constituie un grup mare de agenţi care alcătuiesc ameninţările privind aprovizionarea cu alimente.75 Oficialii din domeniul sănătăţii publice sunt familiarizaţi cu aceste bacterii din numeroasele episoade de contaminare a alimentelor care duc la focare localizate şi retrageri mari de produse. Într-o eliberare intenţionată, aceşti agenţi ar produce simptome gastrointestinale pe scară largă care conduc la morbiditate semnificativă, dar cu mortalitate scăzută După o perioadă de incubaţie de 3 până la 7 zile, ar exista crampe abdominale, greaţă, vărsături şi diaree. Diareea poate fi voluminoasă şi sângeroasă.75 Diagnosticul se face prin cultura de scaun a agenţilor. O investigaţie agresivă de sănătate publică dă de obicei agentul iniţial, deoarece bioterorismul seamănă cu un focar punct-sursă.76 Tratamentul este hidratarea intravenoasă după cum este necesar şi, cu unii agenţi (Salmonella, Shigella), terapia antibacteriană cu ciprofloxacină.76

Enterotoxina B stafilococică

Enterotoxina B stafilococică este o toxină produsă de Staphylococcus aureus asociată în mod obişnuit cu toxiinfecţiile alimentare. Simptomele intoxicaţiei alimentare includ vărsături şi diaree la câteva ore după ingerarea alimentelor.77 Aparând în mod natural, este rareori letală. Prezentarea clinică ar depinde de calea de administrare. Administrarea orală

(otrăvirea alimentelor sau a rezervelor de apă) s-ar prezenta ca vărsături şi diaree.77 Dacă este inhalată, poate fi observată insuficienţă respiratorie cu efecte neurotoxice.77

IMPACTUL PANDEMICII DE GRIPĂ H1N1 DIN 2009 ASUPRA RĂSPUNSULUI LA BIOTERORISM

În 2009-2010, o nouă variantă a virusului gripal H1N1 A a apărut şi a provocat o pandemie globală de gripă.78 Strategiile de tratament şi intervenţiile utilizate în această pandemie H1N1 au afectat planificarea răspunsurilor la agenţii foarte infecţioşi, inclusiv agenţii potenţialului bioterorism. Administrarea de antivirale, în special de oseltamivir, a redus spitalizările şi decesul atunci când au fost administrate în decurs de 48 de ore de la debutul simptomelor. a fost încă asociată cu o supravieţuire crescută în comparaţie cu nicio terapie.80,81 Descoperiri similare au fost observate la copii şi alte persoane cu risc, inclusiv femeile imunocompromise şi gravide.82 Prin urmare, importanţa distribuţiei şi administrării timpurii a terapiei, inclusiv diseminarea rapidă a ghidurilor de terapie pentru practicieni, trebuie să fie o piatră de temelie a oricărui răspuns bioterorism.

Terapiile adjuvante suplimentare în timpul pandemiei H1N1 au devenit, de asemenea, o piatră de temelie a răspunsului, inclusiv utilizarea oxigenării membranei extracorporale, care a fost utilizată la unii pacienţi cu ARDS (insuficienţă de organ predominant unică) rezultată din gripa pandemică H1N1. Mici studii observaţionale au sugerat un beneficiu în ceea ce priveşte mortalitatea la pacienţii care au primit oxigenare cu membrană extracorporală.83,84 Cu toate acestea, oxigenarea cu membrană extracorporală este efectuată numai în centre specializate şi necesită resurse intensive, necesitând astfel coordonare regională şi la nivel de stat pentru a asigura succesul. Terapii suplimentare, cum ar fi corticosteroizi, oxid nitric inhalat, N-acetil cisteină şi proning au fost, de asemenea, administrate fără beneficii stabilite.85

RECUNOAŞTERE ŞI RĂSPUNS LA UN EVENIMENT DE BIOTERORISM

Recunoaşterea unui caz de boală legată de un eveniment de bioterorism se bazează pe un indice ridicat de suspiciune de către clinician. Cu toate acestea, recunoaşterea poate fi dificilă în stadiile incipiente ale bolii, deoarece mulţi dintre agenţii de categoria A

Figura 40-7 Schema răspunsului la o boală febrilă acută cu insuficienţă respiratorie. Este prezentat un răspuns coordonat la o boală febrilă acută cu insuficienţă respiratorie care implică diagnostic şi tratament, precauţii respiratorii pentru personalul spitalului şi implicarea controlului infecţiilor din spital şi a oficialilor de sănătate publică.

prezintă simptome nespecifice.86 Figura 40-7 prezintă o abordare pentru izolarea precoce, testarea şi implicarea autorităţilor instituţionale de control al infecţiilor şi a autorităţilor de

sănătate publică în cazurile de boală febrilă acută. La internare, cazurile de boală febrilă acută şi insuficienţă respiratorie trebuie să fie supuse testelor iniţiale de diagnosticare, inclusiv coloraţie Gram pretratament, cultură respiratorie şi testare a antigenului urinar pentru Legionella. Dacă un agent etiologic este identificat la screening-ul iniţial şi la constatările clinice (adică diplococi gram-pozitivi cu o pneumonie lobară pe radiografie), trebuie iniţiat un tratament ţintit, cu precauţii adecvate de izolare pe baza agentului patogen. Cu toate acestea, dacă un agent nu este uşor de identificat, pacienţii trebuie plasaţi în izolare şi trebuie efectuate teste de diagnostic suplimentare. Dacă se determină mai multe cazuri cu simptome similare sau un caz cu o legătură epidemiologică neobişnuită, pacienţii trebuie izolaţi şi trebuie contactaţi oficialii de sănătate publică. Dacă apar ulterior caracteristici clinice specifice, atunci trebuie efectuate teste de diagnostic dirijate. Dacă nu este detectată o etiologie clară, se justifică o evaluare suplimentară cu teste invazive şi extinse.

Deşi bronhoscopia generează aerosoli care cresc riscul de transmitere, bronhoscopia trebuie efectuată cu o protecţie adecvată a personalului în aceste cazuri, deoarece identificarea etiologiei bolii este o componentă esenţială a unui răspuns adecvat de sănătate publică. Autorităţile de sănătate publică şi instituţiile de control al infecţiilor ar trebui contactate cât mai devreme posibil atunci când apare suspiciunea clinică de bioterorism sau când testele de diagnosticare nu dau rezultate.

Odată suspectat un agent de bioterorism, diagnosticul este confirmat de laboratoarele de sănătate publică specializate. Cazurile iniţiale trebuie să îndeplinească o definiţie de caz pentru agentul suspectat (a se vedea http://emergency.cdc.gov/bioterrorism/casedef.asp) înainte de a exista o evaluare ulterioară. Pentru a îndeplini definiţia cazului, cel puţin o caracteristică distinctivă critică trebuie îndeplinită împreună cu alte caracteristici clinice şi de laborator.

Tabelul 40-9 Proceduri de îngrijire respiratorie care prezintă un risc mai mare de transmitere a bolii la pacienţii cu un agent CDC de categoria A

Nebulizarea medicamentelor

Intubaţia endotraheală

Aspiraţia nazotraheală

Ventilaţie neinvazivă cu presiune pozitivă

Ventilaţie sac-valvă-mască

Bronhoscopie

Livrare de oxigen umidificat

Mască non-respirator fără filtru expirator

CONTROLUL INFECTIILOR

Implicarea experţilor instituţionali în controlul infecţiilor, microbiologie şi sănătate publică trebuie iniţiată cât mai curând posibil. Aceştia trebuie notificaţi atunci când există una dintre cele patru condiţii: (1) o caracteristică clinică sau epidemiologică care sugerează bioterorism (vezi Tabelul 40-4), (2) o legătură clinică neaşteptată sau o creştere a numărului de cazuri (de exemplu, pneumonie cu insuficienţă respiratorie), (3) o analiză extinsă a unei boli respiratorii febrile nu reuşeşte să dezvăluie un organism şi o boală infecţioasă, o boală sau o boală infecţioasă suspectată de îngrijire a sănătăţii. Controlul infecţiilor spitaliceşti va ajuta la izolarea şi protecţia lucrătorilor din domeniul sănătăţii, iar laboratorul de microbiologie din spitale ar trebui să fie informat cu privire la agenţii patogeni suspectaţi, permiţând protecţia lucrătorilor şi testarea ţintită a probelor.1,87 În cele din urmă, implicarea sănătăţii publice permite o testare diagnostică mai amplă, incluzând subtiparea şi testarea rezistenţei. Dacă agentul este un agent patogen nou sau emergent, aşa cum se observă în cazul sindromului respirator acut sever sau al gripei aviare, implicarea timpurie a sănătăţii publice permite testarea rapidă de laborator, investigarea epidemiologică, definirea cazului şi prevenirea comunitară.

Cerinţele de bază pentru controlul infecţiei sunt prezentate în Tabelul 40-8. Antraxul şi botulismul sunt singurii agenţi de categoria A care nu sunt contagioşi şi nu necesită protecţie respiratorie pentru îngrijitori. În cazul în care numărul de cazuri depăşeşte capacitatea de asistenţă medicală de izolare, se pot utiliza măsuri de izolare în cohorta de pacienţi şi măsuri accesorii. În cele din urmă, procedurile cu risc mai mare ar trebui limitate în aceste cazuri (Tabelul 40-9). Procedurile generatoare de aerosoli sunt cele mai frecvente la pacienţii de UTI, iar reducerea procedurilor riscante inutile reduce riscul pacientului şi al lucrătorilor din domeniul sănătăţii. Cu toate acestea, aceste proceduri ar trebui efectuate dacă este necesar. EIP adecvat trebuie purtat de lucrătorii din domeniul sănătăţii în orice moment şi, dacă este purtat corespunzător, reduce riscul de transmitere a bolii.88

RĂSPUNS DE SĂNĂTATE PUBLICĂ ŞI DE ÎNGRIJIRI CRICICE

Actele de terorism convenţional, cum ar fi dispozitivele explozive sau atacurile chimice, au ca rezultat un singur punct de victime în masă cu un răspuns imediat în zona critică. În schimb, deoarece unii dintre agenţii de categoria A sunt răspândiţi prin contact şi transmisie respiratorie, noi cazuri vor fi observate după focarul iniţial. Pe măsură ce aceste cazuri progresează, numărul cumulat de cazuri cu boli respiratorii severe va creşte, stresând potenţial sistemul de îngrijire critică şi conducând la o nevoie susţinută de îngrijire critică de urgenţă în masă (EMCC) timp de săptămâni sau luni. EMCC susţinut poate duce la

epuizarea resurselor de îngrijire critică, cum ar fi ventilatoarele mecanice, personalul special instruit, antibioticele şi antiviralele şi paturile de terapie intensivă.5 Astfel, problemele unice asociate cu EMCC susţinută au condus la o planificare îmbunătăţită a răspunsului la un focar de bioterorism sau de boli infecţioase emergente.89,90.

Declaraţii de consens recente au recomandat pregătirea specială pentru îngrijiri critice pentru a include extinderea capacităţii de terapie intensivă, stocarea resurselor de îngrijire critică şi coordonarea îngrijirilor critice între comunităţi la nivel regional şi la nivel de stat.89,90 Capacitatea de îngrijire critică ar trebui să fie de aproximativ trei ori capacitatea normală a UTI, toţi pacienţii critici urmând a fi localizaţi în spitale de îngrijire acută (pacienţii bolnavi mai puţin sever vor fi în cadrul comunităţii alternative). Fiecare spital ar trebui să aibă suficiente provizii pentru 10 zile pentru fiecare pacient în stare critică, împreună cu planuri de îngrijire extinsă de către specialişti în îngrijire non-critică în cazul unei penurii.91 Internarea la UTI ar trebui să fie limitată la cei mai grav bolnavi. Cel mai important, este necesară stabilirea unui mecanism de triaj pentru alocarea resurselor limitate în EMCC susţinut, resursa critică cea mai identificată fiind ventilaţia mecanică şi oxigenul medical.92 Acest mecanism de triaj schimbă accentul îngrijirii critice de la îngrijirea optimă a individului la îngrijirea optimă pentru populaţie şi ar identifica pacienţii grav bolnavi care ar putea să nu beneficieze de resurse limitate specifice într-o perioadă de focar. Ar include criterii de includere şi excludere pentru admiterea la UTI, împreună cu un mecanism de punctare a triajului pentru evaluarea pacientului. Scorul de evaluare a insuficienţei secvenţiale de organ este valoros, datorită valorii sale în evaluările secvenţiale şi uşurinţei sale de utilizare, având în vedere dependenţa mai mică de datele de laborator. Sistemele suplimentare de punctare a triajului pot fi justificate în viitoarele focare, pe măsură ce boala şi condiţiile focarelor se schimbă.

Puncte cheie

Bioterorismul şi bolile infecţioase emergente prezintă provocări unice şi diferite de diagnostic şi tratament.

Agenţii de categoria A sunt consideraţi cel mai mare risc pentru securitatea publică şi naţională din următoarele motive: (1) răspândire uşoară de la persoană la persoană; (2) mortalitate ridicată; (3) impact major asupra sănătăţii publice care provoacă panică şi perturbări sociale; şi (4) cerinţa pentru un răspuns specific şi specializat în situaţii de urgenţă de sănătate publică (de exemplu, profilaxie publică sau echipament de protecţie). Bolile cauzate de aceşti agenţi prezintă iniţial un prodrom nespecific care se dezvoltă într-o boală severă cu semne epidemiologice specifice.

Agenţii de categoria A sunt antraxul, variola, ciuma, tularemia, botulismul şi febrele hemoragice virale (de exemplu, Ebola, Lassa).

Agenţii din categoria B sunt diverşi, dar au o morbiditate şi mortalitate mai scăzute, unii având puţine sau deloc manifestări pulmonare.

Agenţii de categoria C au potenţialul de a fi utilizaţi în viitor ca agenţi de bioterorism.

Recunoașterea timpurie se bazează pe un clinician priceput, cu implicarea timpurie a personalului de sănătate publică și a personalului instituțional de control al infecțiilor pentru a reduce răspândirea la lucrătorii din domeniul sănătății și la comunitate.

Îngrijirea agresivă de susținere este pilonul principal pentru toți pacienții în stare critică infectați cu un agent de bioterorism. Terapia țintită este în curs de dezvoltare.

Pentru antraxul prin inhalare, raxibacumab, un anticorp monoclonal uman IgG1 îndreptat împotriva antigenului protector B. anthracis, a fost aprobat pentru utilizare și trebuie utilizat în combinație cu antibiotice atunci când se suspectează sau se confirmă diagnosticul de antrax prin inhalare.

■ În timpul unui focar al unui agent de categoria A, poate fi necesară îngrijirea critică în masă de urgență pentru o perioadă susținută, ceea ce duce la epuizarea resurselor critice de îngrijire a pacienților. În cazul îngrijirii critice de urgență în masă, centrul atenției critice se mută de la îngrijirea optimă a individului la îngrijirea optimă pentru populație. Scorurile predictive ale mortalității sunt recomandate pentru triajul adecvat al bolnavilor critici.

Lista completă de referințe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Australia și Noua Zeelandă Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators, Davies A, Jones D, et al: Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A (H1N1) acute respiratory destres syndrome. JAMA 302:1888-1895, 2009.

Devereaux A, Christian MD, Dichter JR, et al: Rezumatul sugestiilor de la summitul Task Force for Mass Critical Care, 26-27 ianuarie,

Cufăr 133:1S-7S, 2008.

Devereaux AV, Dichter JR, Christian MD și colab.: Îngrijire definitivă pentru bolnavii critici în timpul unui dezastru: un cadru pentru alocarea resurselor limitate în îngrijirea critică în masă. Cufăr 133:51S-66S, 2008.

Moran GJ, Talan DA, Abrahamian FM: Terorism biologic. Infect Dis Clin North Am 22:145-187, 2008.

Muller MP, McGeer A: Boala respiratorie febrilă în cadrul unității de terapie intensivă: o perspectivă de control al infecțiilor. Curr Opin Crit Care 12:3 7-42,

2006.

Rubinson L, Hick JL, Curtis JR și colab.: Îngrijire definitivă pentru bolnavii critici în timpul unui dezastru: resurse medicale pentru capacitatea de creștere. Cufă 133:32S- 50S, 2008.

Sandrock CE: Bolile respiratorii febrile severe ca o cauză a îngrijirilor critice în masă. Respir Care 53:40-53, 57, 2008.

Sandrock C, Stollenwerk N: Boală respiratorie febrilă acută în UTI: reducerea transmiterii bolii. Cufăr 133:1221-1231, 2008.

Referinţe

Sandrock C, Stollenwerk N: Boală respiratorie febrilă acută în UTI: reducerea transmiterii bolii. Cufăr 133:1221-1231, 2008.

Sandrock CE: Bolile respiratorii febrile severe ca o cauză a îngrijirilor critice în masă. Respir Care 53:40-53, discuţia 53-57, 2008.

Bauer TT, Ewig S, Rodloff AC, Muller EE: Sindromul de detresă respiratorie acută şi pneumonie: o revizuire cuprinzătoare a datelor clinice. Clin Infect Dis 43:748-756, 2006.

Kao KC, Tsai YH, Wu YK şi colab.: Biopsie pulmonară deschisă în sindromul de detresă respiratorie acută în stadiu incipient. Crit Care 10:R106, 2006.

Rubinson L, O'Toole T: Îngrijire critică în timpul epidemilor. Crit Care 9:311-313, 2005.

Hepburn MJ, Purcell BK, Paragas J: Patogenie şi sepsis cauzate de organisme potenţial utilizate ca arme biologice: oportunităţi de intervenţie direcţionată. Curr Drug Targets 8:519-532, 2007.

Moran GJ, Talan DA, Abrahamian FM: Terorism biologic. Infect Dis Clin North Am 22:145-187, 2008.

Kman NE, Nelson RN: Agenţi infecţioşi ai bioterorismului: o revizuire pentru medicii de urgenţă. Emerg Med Clin North Am 26:517-547, 2008.

Ligon BL: Ciuma: o trecere în revistă a istoriei şi potenţialului său ca armă biologică. Semin Pediatr Infect Dis 17:161-170, 2006.

Actualizare: investigaţia antraxului legat de bioterorism, 2001. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 50:1008-1010, 2001.

Frazier AA, Franks TJ, Galvin JR: Antraxul prin inhalare. J Thorac Imaging 21:252-258, 2006.

Persell DJ, Robinson CH: Detectarea şi identificarea timpurie în evenimentele de bioterorism. Fam Community Health 31:4-16, 2008.

Daya M, Nakamura Y: Boală pulmonară de la agenţi biologici: antrax, ciuma, febră Q şi tularemie. Crit Care Clin 21:747-763, vii, 2005.

Mushtaq A, El-Azizi M, Khardori N: potenţiali agenţi de bioterorism de categoria C şi agenţi patogeni emergenti. Infect Dis Clin North Am 20:423441, x, 2006.

Dixon TC, Meselson M, Guillemin J, Hanna PC: Antrax. N Engl J Med 341:815-826, 1999.

Kyriacou DN, Adamski A, Khardori N: Antrax: de la antichitate şi obscuritate la un lider în bioterorism. Infect Dis Clin North Am 20:227-251, 2006.

Goldman DL, Casadevall A: Şocul asociat antraxului. Front Biosci 13:4009-4014, 2008.

Kuehnert MJ, Doyle TJ, Hill HA, şi colab.: Caracteristici clinice care discriminează antraxul prin inhalare de alte boli respiratorii acute. Clin Infect Dis 36(3):328-336, 2003.

Swartz MN: Recunoaşterea şi gestionarea antraxului - o actualizare. N Engl J Med 345:1621-1626, 2001.

Centrul pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor: Actualizare: evenimente adverse asociate cu profilaxia antraxului în rândul angajaţilor poştale - New Jersey, New York şi zona metropolitană District of Columbia, 2001. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 50:1051-1054, 2001.

Rubin GJ, Dickmann P: Cum să reduceţi impactul „pacienţilor cu risc scăzut" în urma unui incident bioterorist: lecţii despre SARS, antrax şi ciuma pneumonică. Biosecur Bioterror 8:37, 2010.

Migone TS, Subramanian GM, Zhong J şi colab.: Raxibacumab pentru tratamentul antraxului prin inhalare. N Engl J Med 361(2):135-144, 2009.

Friedlander AM, Grabenstein JD, Brachman PS: Vaccinuri cu antrax. În Plotkin SA, Orenstein WA, offit PA, editori: Vaccines, ed 6, Philadelphia, 2013, Elsevier Saunders, p xix. 1550 p.

Moore ZS, Seward JF, Lane JM: Variola. Lancet 367:425-435, 2006.

Henderson DA: Variola: caracteristici clinice şi epidemiologice. Emerg Infect Dis 5:537-539, 1999.

Metzger W, Mordmueller BG: Vaccinuri pentru prevenirea variolei. Cochrane Database Syst Rev (3): CD004913, 2007.

Cleri DJ, Porwancher RB, Ricketti AJ şi colab.: Variola ca armă bioteroristă: mit sau ameninţare? Infect Dis Clin North Am 20:329-357, 2006.

Henderson DA: Ameninţarea care se profilează a bioterorismului. Science 283:12791282, 1999.

Slifka MK, Hanifin JM: Variola: elementele de bază. Dermatol Clin 22:263274, 2004.

Seward JF, Galil K, Damon I, et al: Dezvoltare şi experienţă cu un algoritm pentru a evalua cazurile suspectate de variolă în Statele Unite, 2002-2004. Clin Infect Dis 39:1477-1483, 2004.

Nafziger SD: Variolă. Crit Care Clin 21:739-746, 2005.

Henderson DA, Inglesby TV, Bartlett JG şi colab.: Variola ca armă biologică: managementul medical şi al sănătăţii publice. Grupul de lucru pentru bioapărarea civilă. JAMA 281:212 7-2137, 1999.

Inglesby TV Dennis DT, Henderson DA şi colab.: Ciuma ca armă biologică: managementul medical şi al sănătăţii publice. Grupul de lucru pentru bioapărarea civilă. JAMA 283:2281-2290, 2000.

Prentice MB, Rahalison L: Ciuma. Lancet 369:1196-1207, 2007.

Touchman JW, Wagner DM, Hao J şi colab.: A North American Yersinia pestis Draft Genome Sequence: SNPs and phylogenetic analysis. PLoS One 2(2):e220, 2007.

LaRock CN, Cookson BT: Efectorul de virulenţă Yersinia YopM leagă caspaza-1 pentru a opri asamblarea şi procesarea inflamazomului. Cell Host Microbe 12(6):799-805, 2012.

3 7. Butler T: Ciuma dă surprize în primul deceniu al secolului 21 în Statele Unite şi în întreaga lume. Am J Trop Med Hyg 89(4):788- 793, 2013.

Galimand M, Carniel E, Courvalin P: Rezistenţa Yersinia pestis la agenţii antimicrobieni. Antimicrob Agents Chemother 50:3233-3236, 2006.

Evans ME: Francisella tularensis. Infect Control 6:381-383, 1985.

Jones CL, Napier BA, Sampson TR şi colab: Subversia sistemelor de recunoaştere şi apărare a gazdei de Francisella spp. Microbiol Mol Biol Rev 76(2):383-404, 2012.

Tarnvik A, Priebe HS, Grunow R: Tularemia în Europa: o privire de ansamblu epidemiologică. Scand J Infect Dis 36:350-355, 2004.

Evans ME, Gregory DW, Schaffner W, McGee ZA: Tularemia: o experienţă de 30 de ani cu 88 de cazuri. Medicine (Baltimore) 64:251-269, 1985.

Sjostedt A: Tularemia: istorie, epidemiologie, fiziologia agentului patogen şi manifestări clinice. Ann NY Acad Sci 1105:1-29, 2007.

Hepburn MJ, Simpson AJ: Tularemia: diagnostic actual şi opţiuni de tratament. Expert Rev Anti Infect Ther 6:231-240, 2008.

Tarnvik A, Chu MC: Noi abordări ale diagnosticului şi terapiei tularemiei. Ann NY AcadSci 1105:378-404, 2007.

Rubin SA: Spectrul radiografic al tularemiei pleuropulmonare. AJR Am J Roentgenol 131:277-281, 1978.

Dennis DT, Inglesby TV Henderson DA, et al: Tularemia ca armă biologică: managementul medical şi al sănătăţii publice. JAMA 285:27632773, 2001.

Dembek ZF, Smith LA, Rusnak JM: Botulism: cauză, efecte, diagnostic, identificare clinică și de laborator și modalități de tratament. Disaster Med Public Health Prep 1:122-134, 2007.

Sobel J: Botulism. Clin Infect Dis 41:1167-1173, 2005.

Sandrock CE, Murin S: Predictori clinici ai insuficienței respiratorii și a rezultatului pe termen lung în botulismul plăgilor asociate cu heroina neagră. Cufăr 120:562-566, 2001.

Cai S, Singh BR, Sharma S: Diagnosticarea botulismului: de la simptomele clinice la testele in vitro. Crit Rev Microbiol 33:109-125, 2007.

Villar RG, Elliott SP, Davenport KM: Botulismul: multe fețe ale toxinei botulinice și potențialul său de bioterorism. Infect Dis Clin North Am 20:313-327, ix, 2006.

Garcia-Rodriguez C, Geren IN, Lou J și colab.: Neutralizing human monoclonal anticorps binding multiple serotips of botulinum neurotoxin. Protein Eng Des Sel 24(3):321-331, 2011.

Ebola: virusul și boala. Wkly Epidemiol Rec 74:89, 1999.

Borio L, Inglesby T, Peters CJ și colab: Virușii febrei hemoragice ca arme biologice: managementul medical și al sănătății publice. JAMA 287:2391-2405, 2002.

Curtis N: Febre hemoragice virale cauzate de virusurile Lassa, Ebola și Marburg. Adv Exp Med Biol 582:35-44, 2006.

Gonzalez JP, Pourrut X, Leroy E: Ebolavirus și alte filovirusuri. Curr Top Microbiol Immunol 315:363-387, 2007.

57a. Lamontagne F, Clement C, Fletcher T și colab: Doing Ttoday's work superbly well - tratarea ebola cu instrumentele actuale. N Engl J Med 371:1565-1566, 2014.

57b. Bah EI, Lamah MC, Fletcher T, et al: Prezentarea clinică a pacienților cu boală cu virus Ebola în Conakry, Guineea. N Engl J Med 2014 Nov 5. [Epub înainte de tipărire]; PubMed PMID: 25372658.

Febra hemoragică Marburg, Angola — actualizare. Wkly Epidemiol Rec 80:125-126, 2005.

Qiu X, Wong G, Audet J și colab: Reversia bolii avansate cu virusul Ebola la primate non-umane cu ZMapp. Nature 514(7520):47-53, 2014.

Garcia M, Cooper A, Shi W și colab: Replicarea productivă a virusului Ebola este reglată de tirozin kinaza c-Abl1. Sci Transl Med 4(123): 123ra24, 2012.

Stanley DA, Honko AN, Asiedu C și colab.: Vaccinul cu adenovirusul cimpanzeului generează imunitate de protecție acută și durabilă împotriva provocării ebolavirus. Nat Med 20(10):1126-1129, 2014.

Marzi A, Engelmann F, Feldmann F şi colab.: Anticorpii sunt necesari pentru protecţia mediată de rVSV/ZEBOV-GP împotriva provocării letale cu virusul Ebola la primatele non-umane. Proc Natl Acad Sci USA 110(5): 1893-1898, 2013.

Gilad J: Burkholderia mallei şi Burkholderiapseudomallei: microorganismele cauzatoare ale morvei şi melioidozei. Recent Patent AntiInfect Drug Disc 2:233-241, 2007.

Peacock SJ: Melioidoza. Curr Opin Infect Dis 19:421-428, 2006.

Chan KP, Low JG, Raghuram J, et al: Caracteristicile clinice şi rezultatul melioidozei severe care necesită terapie intensivă. Cufăr 128:3674-3678, 2005.

Cunha BA: Pneumoniile atipice: diagnostic clinic şi importanţă. Clin Microbiol Infect 12 (Suppl 3):12-24, 2006.

Elliott JH: Psittacoza: un sindrom asemănător gripei. Aust Fam Physician 30:739741, 2001.

Hartzell JD, Wood-Morris RN, Martinez LJ, Trotta RF: Febra Q: epidemiologie, diagnostic şi tratament. Mayo Clin Proc 83:574-579,

2008.

Terheggen U, Leggat PA: Manifestări clinice ale febrei Q la adulţi şi copii. Travel Med Infect Dis 5:159-164, 2007.

Audi J, Belson M, Patel M, et al: Ricin intoxicaţie: o revizuire cuprinzătoare. JAMA 294:2342-2351, 2005.

Franco MP, Mulder M, Gilman RH, Smits HL: Bruceloza umană. Lancet Infect Dis 7:775-786, 2007.

Pappas G, Panagopoulou P, Christou L, Akritidis N: Brucella ca armă biologică. Cell Mol Life Sci 63:2229-2236, 2006.

Smedley JG al treilea, Fisher DJ, Sayeed S şi colab.: Toxinele enterice ale Clostridium perfringens. Rev Physiol Biochem Pharmacol 152:183-204, 2004.

Blazes DL, Lawler JV, Lazarus AA: Când biotoxinele sunt instrumente de teroare: recunoaşterea precoce a otrăvirii intenţionate poate atenua efectele. Postgrad Med 112:89-92, 95-96, 98, 2002.

Khan AS, Swerdlow DL, Juranek DD: Precauţii împotriva terorismului biologic şi chimic îndreptate asupra alimentării şi a apei. Public Health Rep 116:3-14, 2001.

Crum NF, Wallace MR, Oldfield EC 3rd: Noi probleme în diareea infecţioasă. Rev Gastroenterol Disord 5 (Suppl 3): S16-S25, 2005.

Salzman M, Madsen JM, Greenberg MI: Toxine: toxine bacteriene şi marine. Clin Lab Med 26:397-419, ix, 2006.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Actualizare: noi infecţii cu virusul gripal A (H1N1) — la nivel mondial, 6 mai 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 58:453, 2009.

Louie JK, Yang S, Acosta M, et al: Tratamentul cu inhibitori de neuraminidază pentru pacienţii critici cu gripă A (H1N1)pdm09. Clin Infect Dis 55:1198, 2012.

Dominguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE şi colab.: Pacienţi critici cu gripă A(H1N1) din 2009 în Mexic. JAMA 302:1880,

2009.

Rodriguez A, Diaz E, Martin-Loeches I, şi colab: Impactul tratamentului precoce cu oseltamivir asupra rezultatului la pacienţii critici cu gripa pandemică din 2009 A. J Antimicrob Chemother 66:1140, 2011.

Lee N, Chan PK, Lui GC, et al: Complicaţii şi rezultate ale infecţiei cu virusul gripal A (H1N1) pandemic 2009 la adulţii spitalizaţi: cum diferă de cei din gripa sezonieră? J Infect Dis 203:1739, 2011.

Australia şi Noua Zeelandă Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators, Davies A, Jones D, et al: Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A(H1N1) acute respiratory destres syndrome. JAMA 302:1888, 2009.

Zangrillo A, Biondi-Zoccai G, Landoni G şi colab.: Oxigenarea extracorporeală a membranei (ECMO) la pacienţii cu infecţie gripală H1N1: o revizuire sistematică şi meta-analiză care include 8 studii şi 266 de pacienţi care au primit ECMO. Crit Care 17(1):R30, 2013.

Han K, Ma H, An X, şi colab: Utilizarea timpurie a glucocorticoizilor a fost un factor de risc pentru boală critică şi deces prin infecţia cu pH1N1. Clin Infect Dis 53:326, 2011.

Saks MA, Karras D: Medicina de urgenţă şi sănătatea publicului: boli infecţioase emergente. Emerg Med Clin North Am 24:10191033, 2006.

Muller MP, McGeer A: Boala respiratorie febrilă în cadrul unităţii de terapie intensivă: o perspectivă de control al infecţiilor. Curr Opin Crit Care 12:37-42, 2006.

Recomandări intermediare pentru utilizarea măştilor de faţă şi a aparatelor respiratorii pentru a reduce transmiterea virusului gripal A (H1N1) din 2009, 2009. Disponibil la: <www.cdc.gov/h1n1/masks>. Accesat la 5 noiembrie 2009.

Branson RD, Rubinson L: Ventilaţie mecanică în scenarii de victime în masă. Respir Care 53:38-39, 2008.

Devereaux A, Christian MD, Dichter JR, et al: Rezumatul sugestiilor de la summitul Task Force for Mass Critical Care, 26-27 ianuarie,

Cufăr 133:1S-7S, 2008.

Rubinson L, Hick JL, Curtis JR şi colab.: Îngrijire definitivă pentru bolnavii critici în timpul unui dezastru: resurse medicale pentru capacitatea de creştere. Cufă 133:32S- 50S, 2008.

Devereaux AV Dichter JR, Christian MD, et al: Îngrijirea definitivă pentru bolnavii critici în timpul unui dezastru: un cadru pentru alocarea resurselor limitate în îngrijirea critică în masă. Cufăr 133:51S-66S, 2008.

SECȚIUNE

BOLI OBSTRUCTIVE

ASTMUL: PATOGENEZĂ ŞI FENOTIPURI

PRESCOTT G. WOODRUFF, MD, MPH • NIRAV R. BHAKTA, MD, PhD • JOHN V. FAHY, MD, MSc

INTRODUCERE

EPIDEMIOLOGIE

Metode

Prevalenţa

Mortalitatea

Factori de risc

Istorie naturală

BAZELE MOLECULARE ŞI CELULARE ALE ASTMULUI

Iniţierea răspunsurilor alergice ale căilor respiratorii inferioare şi astm

Atopie, astm şi alte boli alergice

Axa IL-33/ST2 în astm

Mecanisme de persistenţă a astmului

Mecanisme inflamatorii în astmul cronic

Produse ale metabolismului acidului arahidonic - leucotriene, prostaglandine şi lipoxine

Nervi şi receptori nervoşi în astm

Răspunsuri imune non-tip 2 în astm

Microbiomul căilor respiratorii şi intestinale în mecanismele de exacerbare a astmului bronşic

Modificări patologice ale căilor respiratorii în astm

FENOTIPARE

Eterogeneitatea astmului

Fenotipuri celulare

Fenotipuri clinice

Fenotipuri moleculare (endotipuri)

Biomarkeri celulari

Oxidul nitric expirat ca biomarker Th2 Inflamaţia ca biomarker Fenotipuri de astm non-Th2

INTRODUCERE

Astmul este o boală comună a cărei prevalenţă a crescut în întreaga lume de câteva decenii. Timp de mulţi ani, focalizarea majoră a investigaţiilor şi tratamentului astmului s-a concentrat pe mecanismele alergice. Mai recent, studiile de epidemiologie, istorie naturală şi patogeneză au demonstrat în mod clar că astmul este o boală eterogenă, cu multiple etiologii şi cofactori contributivi, mecanisme patobiologice complexe şi fenotipuri moleculare diferite. Înţelegerea acestor diferenţe este esenţială pentru dezvoltarea strategiilor terapeutice care vor fi eficiente pentru diferitele fenotipuri de astm.

EPIDEMIOLOGIE

Astmul este frecvent şi prevalenţa sa a crescut constant de-a lungul timpului. În Statele Unite, prevalenţa şi severitatea astmului bronşic sunt cele mai ridicate în anumite populaţii vulnerabile, inclusiv copiii, persoanele care trăiesc sub nivelul sărăciei şi anumite grupuri minoritare (portoricani şi negri, americani non-hispanici). Deşi antecedentele familiale de alergie sunt cel mai puternic factor de risc pentru astm, infecţiile timpurii sunt cofactori importanţi în cel puţin două moduri. Pe de o parte, prevalenţa în creştere a astmului bronşic poate fi legată de succesul igienei domestice în reducerea ratei de expunere la produse bacteriene sau schimbarea microbiomului comensal în copilăria timpurie, care altfel ar

consolida răspunsurile imune antibacteriene, mai degrabă decât alergice. Pe de altă parte, se crede că infecțiile respiratorii virale din copilăria timpurie cresc riscul de apariție a bolilor șuierătoare și a astmului bronșic în timp. O serie de alte expuneri au fost identificate ca factori de risc pentru astm bronșic, inclusiv expunerile intrauterine, prematuritatea, alăptarea, dieta (în special aportul de vitamine), stresul, expunerea la alți copii, obezitatea, poluarea aerului, utilizarea antibioticelor, utilizarea acetaminofenului și expunerile profesionale. În cele din urmă, istoria naturală a astmului este eterogenă; cu toate acestea, anumite modele generale sunt frecvente și tipul de astm care predomină la cei care au debutul în copilărie, adolescență și adult poate diferi.

An

Figura 41-1 Prevalența astmului bronșic actual în Statele Unite. Datele se bazează pe sondajul național cu interviu de sănătate pe două perioade care au folosit definiții de caz diferite (1980-1996 și 2001-2010). Procentele sunt ajustate în funcție de vârstă la populația din 2000. Liniile albastre conectează estimările reale ale datelor, iar liniile gri arată o estimare a tendinței modelate. Prevalența astmului bronșic în Statele Unite a crescut în ambele perioade de timp. (De la Moorman JE, Akinbami LJ, Bailey CM, et al. Supravegherea națională a astmului: Statele Unite, 2001-2010. Vital Health Stat 3 nov(35), 1-67, 2012.)

METODE

Pentru studiile de epidemiologie a astmului bronșic, definiția astmului bronșic rămâne o problemă critică. Opțiunile pentru definirea cazului prin chestionar includ evaluarea simptomelor de astm bronșic, utilizarea medicamentelor pentru astm bronșic, auto-raportarea astmului și raportarea astmului diagnosticat de medic. Aceste date din chestionar pot fi completate cu testarea funcției pulmonare sau măsurarea hiperreactivității bronșice.1 În general, auto-raportarea simptomelor de astm bronșic produce estimări de prevalență mai mari decât raportul de diagnostic de astm bronșic.

PREVALENTA

În Statele Unite, prevalența generală a astmului bronșic a crescut inexorabil între 1980 și 2011, chiar și după ce au luat în considerare schimbările în definiția actuală a astmului bronșic în chestionarele National Health Interview Survey (NHIS) (Fig. 41-1). Din 2001, estimarea prevalenței astmului s-a bazat pe următoarele întrebări: „V-a spus vreodată de către un medic sau alt profesionist din domeniul sănătății că aveți astm bronșic?" pentru a estima prevalența pe parcursul vieții și apoi „Încă aveți astm bronșic?" pentru a estima prevalența actuală. În 2012, prevalența generală a astmului bronșic pe parcursul vieții a fost de 13,0%, iar prevalența actuală a astmului bronșic a fost de 8,3%.1a

Pe lângă faptul că este un diagnostic comun în întreaga populaţie din SUA, există diferenţe marcate şi persistente în prevalenţa astmului bronşic între subgrupuri specifice ale populaţiei din SUA, făcând astmul extrem de comun în anumite populaţii vulnerabile (Fig. 41-2). În 2012, prevalenţa actuală a astmului bronşic a fost foarte ridicată la negrii ne-hispanici (11,9%), la cei de moştenire portoricană (18,8%) şi la cei care trăiau sub pragul sărăciei (12,4%).

Prevalenţa actuală a astmului bronşic în 2012 Date NHIS (Procent din populaţia SUA)

Figura 41-2 Prevalenţa actuală a astmului în Statele Unite în funcţie de vârstă, sex, grup etnic şi venit. Prevalenţa astmului este prezentată ca procent din populaţia SUA pentru diferite grupuri. Prevalenţa astmului este cea mai mare în anumite populaţii vulnerabile, inclusiv copiii, portoricanii, negrii non-hispanici şi cei care trăiesc sub nivelul sărăciei. (Datele din Sondajul naţional de sănătate din 2012, compilate de Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor la 3/5/2014 şi postate la http://www.cdc.gov/asthma/nhis/2012/table4-1.htm.)

Prevalenţa actuală a astmului a fost, de asemenea, mai mare în rândul copiilor (9,3%) decât adulţilor (8,0%) şi între femei (9,5%) decât bărbaţi (7,0%) în ansamblu, deşi echilibrul dintre femei şi bărbaţi se modifică în cursul dezvoltării, astmul bronşic mai puţin frecvent la femei decât la bărbaţi în timpul copilăriei (vârsta mai mică de 18 ani, 8,6% faţă de 10%, respectiv la vârsta adultă, dar mai frecvent la bărbaţi, dar mai frecvent la vârsta de 18 ani). 9,8% faţă de 6%, respectiv). Aceste dezechilibre în prevalenţă între bărbaţi şi femei, adulţi şi copii, grupuri etnice şi nivelurile de sărăcie nu s-au schimbat din 2001.

La nivel internaţional, prevalenţa astmului variază dramatic, cu rate deosebit de ridicate în anumite ţări dezvoltate, inclusiv Regatul Unit, Noua Zeelandă, Australia, Statele Unite şi Canada (Fig. 41-3). Mai mult, ca şi în Statele Unite, prevalenţa internaţională creşte în timp.2 Două studii multinaţionale mari au evaluat sistematic prevalenţa la nivel mondial a astmului la adulţi3 şi la copii.4 Studiul International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) a folosit un diagnostic de medic şi prezenţa simptomelor asemănătoare astmului într-un chestionar validat. În prima sa iteraţie, ISAAC Faza I a studiat 156 de centre din 56 de ţări transversal în perioada 1992-1996.5,6 Acest studiu a confirmat marea variabilitate a prevalenţei astmului care a fost dedusă din studiile mai mici care l-au precedat, cu o diferenţă de peste 20 de ori în prevalenţă între centre. Cu toate acestea, a constatat, de asemenea, că unele cu venituri mici şi medii

din populaţie (%)

2,5-5,0

■ 0-2,5

Nu există date standardizate disponibile

Figura 41-3 Prevalenţa estimată la nivel mondial a astmului clinic. Datele de prevalenţă sunt estimări care reflectă 50% din prevalenţa simptomelor respiraţiei şuierătoare pe o perioadă de 12 luni la copii dintr-o serie de studii, bazate pe date privind relaţia dintre simptomele şuierătoarei şi astmul clinic din alte studii. (De la Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R: Povara globală a astmului: rezumatul executiv al raportului Comitetului de diseminare GINA. Allergy 59(5):469-478, 2004.)

ţările au avut o prevalenţă a simptomelor de astm care a fost similară cu cele din ţările occidentale, dezvoltate. Astfel, tendinţele geografice nu sunt absolute. ISAAC a confirmat creşterea generală a prevalenţei astmului bronşic prin evaluări repetate din perioada de faza I (1992-1996) până la perioada de faza III (2000-2003). Cu toate acestea, aceste tendinţe de timp în prevalenţa simptomelor de astm bronşic au arătat modele regionale diferite.7 Cu excepţia Indiei, toate ţările cu rate foarte scăzute de prevalenţă a simptomelor la prima evaluare au raportat creşteri ale prevalenţei. Cu toate acestea, în ţările dezvoltate de limbă engleză, în care prevalenţa astmului bronşic era deja mare, a existat o mică creştere suplimentară. Sondajul Comunităţii Europene a Sănătăţii Respiratorii (ECRHS) a folosit un chestionar cu şapte întrebări referitoare la prevalenţa pe 12 luni a simptomelor de astm bronşic şi a studiat eşantioane reprezentative de bărbaţi şi femei de 20 până la 44 de ani în 48 de centre, predominant în Europa de Vest. acord bun între ISAAC şi ECHRS cu privire la prevalenţa simptomelor de astm bronşic în cele 17 ţări în care ambele studii le-au eşantionat.9

MORTALITATEA

Moartea din cauza astmului bronşic s-a crezut odată a fi atât de neobişnuită încât a provocat adagiuul lui Osler că „astmaticii pantaloniesc la bătrâneţe”10; cu toate acestea, datele de la Organizaţia Mondială a Sănătăţii sugerează că există 250.000 de decese legate de astm în fiecare an în întreaga lume.11 Deşi mortalitatea prin astm bronşic a crescut în mod istoric în paralel cu prevalenţa astmului bronşic în multe ţări, ţările cu cele mai mari rate de deces în raportul OMS nu au fost neapărat cele cu cele mai mari prevalenţe, ceea ce sugerează că factorii esenţiali de mortalitate la îngrijire contribuie la reducerea accesului la medicamente. În cazuri specifice, anumite medicamente au fost, de asemenea, suspectate de a contribui la mortalitatea prin astm. Evenimentul care a atras iniţial atenţia asupra mortalităţii cauzate de astm bronşic a fost o creştere dramatică, bruscă, a deceselor cauzate de astm bronşic în anii 1960, în special în Insulele Britanice, Australia, Noua Zeelandă şi Norvegia.12 În aceste ţări, mortalitatea prin astm a crescut de două ori până la zece ori în mai puţin de 5 ani. Această creştere a fost atribuită utilizării unui preparat în doză mare dintr-un agonist Ş inhalat neselectiv, izoproterenol, iar mortalitatea a scăzut după

retragerea preparatului. O a doua creştere şi mai dramatică a mortalităţii cauzate de astm în Noua Zeelandă în anii 1970 a fost din nou atribuită vânzării unui agonist Ş unic, fenoterol.13

În Statele Unite, mortalitatea prin astm a fost evaluată de-a lungul timpului utilizând Componenta Mortalitate a Sistemului Naţional de Statistică Vitală. Aceste date indică o creştere a mortalităţii prin astm bronşic de la 14,4 la 1 milion de locuitori în 1980 la 21,9 la 1 milion în 1995.14 Din 1995, mortalitatea prin astm în Statele Unite pare să fi scăzut la 17,2 la 1 milion de persoane în 199914 şi a scăzut în continuare la 21 milioane de persoane, până la 5,1 milioane de persoane. este valabilă pentru prevalenţa astmului bronşic, mortalitatea prin astm îi afectează în mod disproporţionat pe americanii de culoare (38,7 la 1 milion de persoane în 1999)14 şi pe cei de origine portoricană (40,1 la 1 milion).15 Nu se ştie dacă mortalitatea ridicată în rândul americanilor de culoare şi portoricani se referă numai la factori sociali, cum ar fi accesul la medicamente, la educaţie sau la îngrijire medicală specifici, cum ar fi accesul la medicamente, la educaţie sau la îngrijire medicală. influenţele de mediu sau genetice afectează diferenţial aceste grupuri etnice.

FACTORI DE RISC

Alergie

Cel mai puternic factor de risc pentru astm este antecedentele familiale de atopie.16,17 Aceasta creşte riscul de apariţie a rinitei alergice de cinci ori şi riscul de astm de trei ori până la patru ori.18 La copiii cu vârsta între 3 şi 14 ani, atât testele cutanate pozitive, cât şi creşterea IgE serice totale sunt puternic asociate cu astmul bronşic, de asemenea, cu o corelaţie puternică cu serul bronşic.19,20 hiperreactivitate.21 La adulţi, şansele de a avea astm bronşic cresc odată cu numărul de teste cutanate pozitive la alergenii comuni.22

Deoarece mult astmul alergic este asociat cu sensibilitatea la alergenii din mediul interior şi pentru că stilurile occidentale de locuinţe favorizează o expunere mai mare la alergenii din interior, atenţia iniţială s-a concentrat pe expunerea crescută la aceşti alergeni în copilărie şi copilărie timpurie ca principală cauză a creşterii astmului bronşic. Alergenii specifici de interes au inclus acarienii de praf de casă,23,24 părul de câine şi pisică25 şi alergen de gândaci26, în special în centrul oraşului. Aceste şi alte observaţii susţin ferm concluzia că controalele alergenilor ar trebui să fie valoroase în tratamentul sau prevenirea astmului bronşic.27,28 Cu toate acestea, chiar şi după mai mult de 50 de studii individuale de control al alergenilor, concluziile desprinse din aceste studii prin meta-analize şi revizuirea experţilor au fost în contradicţie şi aprinse dezbătute.29,30.

„Ipoteza de igienă". O ipoteză convingătoare pentru cauza creşterii astmului şi alergiilor în ţările occidentale este „ipoteza igienei". Aceasta susţine că creşterea alergiilor la copii este o consecinţă neintenţionată a succesului igienei domestice în reducerea ratei infecţiilor sau a expunerii la produse bacteriene în copilăria timpurie. Această ipoteză a fost prezentată pentru a explica relaţia inversă dintre febra fânului şi dimensiunea familiei.31 Ipoteza a fost citată mai târziu, când copiii crescuţi în Germania de Vest s-au dovedit a avea rate semnificativ mai mari de astm şi

febră a fânului decât cei crescuţi în Germania de Est comunistă32, în ciuda poluării mai severe din cauza industrializării grele şi a arderii cărbunelui. care nu trăiau într-un mediu agricol. Reducerea riscului a fost mai puternică pentru copiii ale căror familii conduceau ferma cu normă întreagă, şi mai puternică încă dacă ferma includea animale.34,35 Factorii legaţi de influenţele mediului, cum ar fi expunerea crescută la compuşii bacterieni din grajduri, pot preveni dezvoltarea tulburărilor alergice la copii. Expunerea continuă pe termen lung la grajduri până la vârsta de 5 ani a fost asociată cu rate foarte scăzute de astm bronşic (0,8%), febra fânului (0,8%) şi sensibilizare atopică (8,2%).36 Studiile ulterioare ale efectelor protectoare ale vieţii în fermă au dat rezultate fascinante. Un studiu a arătat că nivelurile de endotoxine din probele de praf din casele de copii, considerate ca un marker al expunerii mediului la produse microbiene, au fost invers legate de prezenţa febrei fânului, a astmului atopic şi a sensibilizării atopice.37 Un alt studiu care a folosit două cohorte a constatat că copiii care locuiau la ferme aveau prevalenţe mai scăzute de astm şi microorganism expuşi la o varietate mai mare de astm şi microorganisme în mediu. grupurile de referinţă şi că diversitatea expunerii microbiene a fost invers legată de riscul de astm.38

Microbiomul uman

O legătură potenţială între modificările igienei şi bolile alergice este efectul pe care igiena „îmbunătăţită" îl poate avea asupra microbiotei noastre indigene şi rolul pe care această microbiotă îl poate juca în modelarea sistemului nostru imunitar.39-43 Modelul biologic cel mai frecvent citat pentru a explica această asociere este că expunerea timpurie la factorii care promovează imunitatea Th1 este necesară pentru a reduce imunitatea exuberantă (Th22). Studiile pe animale oferă un anumit sprijin pentru acest model.44-52 Cu toate acestea, rezultatele studiilor umane concepute pentru a trata sau preveni astmul şi alergia prin administrarea de bacterii vii „probiotice" au fost până acum amestecate.53-55 Astfel, vor fi necesare studii suplimentare pentru a determina dacă intervenţiile relevante din punct de vedere clinic care valorifică rolul propus al microbiomului uman în modelarea răspunsurilor alergice pot fi modelate.

Infecţii virale respiratorii

În paralel cu şi distinct de apariţia „ipotezei igienei", s-au înregistrat progrese semnificative în documentarea şi înţelegerea rolului pe care infecţiile virale ale tractului respirator îl joacă în dezvoltarea astmului. Un studiu bazat pe populaţie a raportat că antecedentele de bronşiolită sau crup în copilăria timpurie au fost un predictor al răspunsului bronşic crescut şi al atopiei în anii următori.56 Într-un studiu prospectiv, longitudinal, al copiilor născuţi din părinţi alergici, infecţiile căilor respiratorii superioare (URI) au fost observate cu 1 până la 2 luni înainte de debutul infecţiilor respiratorii inferioare ale copiilor57. de virusul sinciţial respirator (VSR) prezintă un risc de trei până la patru ori de apariţie a şuierării ulterioare în primii ani de şcoală.58-61 În mod surprinzător, prezenţa rinovirusului în timpul episoadelor de respiraţie şuierătoare este un predictor şi mai puternic al astmului

ulterioar.62,63. interacţiunea dintre predispoziţia atopică şi LRI într-un stadiu incipient de dezvoltare poate fi extrem de importantă.62

Un factor care complică relaţia dintre respiraţia şuierătoare timpurie cu LRI şi riscul de astm ulterioar este faptul că studiile longitudinale ale istoriei naturale a bolilor de respiraţie şuierătoare au identificat relaţii inconsistente între fenotipurile de respiraţie şuierătoare timpurie şi dezvoltarea finală a astmului. Istoria naturală a astmului bronşic este discutată mai detaliat în următoarea secţiune a acestui capitol, dar, pe scurt, unii copii care suferă de boli şuierătoare înainte de vârsta de 3 ani continuă să suieră la vârsta de 6 ani. Cu toate acestea, nu toţi copiii se potrivesc acestui tipar de „wheezer persistent". În mod similar, există copii care suieră la vârsta de 6 ani şi care nu au avut niciodată boli de respiraţie şuierătoare înainte de vârsta de 3 ani. Astfel, o tendinţă pentru respiraţie şuierătoare poate fi tranzitorie, iar cauzele pot fi diferite la diferite vârste. De exemplu, factorii asociaţi cu respiraţia şuierătoare înainte de vârsta de 3 ani includ căile respiratorii de calibru mic şi fumatul matern, în timp ce factorii asociaţi cu respiraţia şuierătoare după vârsta de 3 ani includ IgE serice crescute şi antecedentele materne de astm bronşic. astm. Disponibilitatea recentă a terapiilor specifice pentru tratamentul şi prevenirea infecţiei cu RSV în copilăria timpurie poate oferi instrumentele pentru studii viitoare pentru a testa dacă LRI virale cauzează de fapt respiraţie şuierătoare persistentă şi astm.66

Infecţii bacteriene atipice

Deşi nu se crede că infecţiile bacteriene tipice cauzează astm, cel puţin două cauze bacteriene ale pneumoniei „atipice" au fost implicate în dezvoltarea bolilor cronice de respiraţie şuierătoare, Chlamydia pneumoniae şi Mycoplasma pneumoniae. Ambele infectează de obicei epiteliul căilor respiratorii, pot deveni cronice şi stimulează reacţiile inflamatorii locale. Există unele dovezi de reacţie în lanţ a polimerazei (PCR) că M. pneumoniae sau C. pneumoniae sunt mai frecvente în căile respiratorii ale pacienţilor cu astm cronic stabil, comparativ cu martorii sănătoşi şi că prezenţa lor este asociată cu o creştere a mastocitelor tisulare. au evaluat utilitatea macrolidelor la pacientii cu astm cronic cu rezultate variabile. Un studiu randomizat cu claritromicină pentru tratamentul astmului suboptim controlat nu a arătat nicio îmbunătăţire a controlului astmului, indiferent dacă M. pneumoniae sau C. pneumoniae au fost detectate sau nu prin PCR în biopsiile endobronşice. astm prin analiza sputei.70 Acest rezultat lasă deschisă întrebarea dacă vreun efect benefic al macrolidelor este mediat de activitatea antibacteriană sau antiinflamatoare a acestor medicamente.

Poluarea aerului

Deşi este larg acceptat că poluarea aerului poate exacerba astmul preexistent71,72, a fost mai dificil să se demonstreze că poluarea aerului poate contribui la dezvoltarea astmului. În principiu, expunerea plămânului la poluarea aerului ar putea creşte stresul oxidativ local, poate induce sau modifica inflamaţia locală, poate creşte sensibilizarea la alergeni, poate afecta dezvoltarea plămânilor sau poate afecta căile respiratorii mici. Cu toate acestea, dovezile epidemiologice pentru o asociere între nivelurile ambientale ale poluanţilor din aer

şi astmul prevalent sau incident au dat rezultate mixte.73 Cu toate acestea, mai multe studii recente s-au concentrat în mod specific pe incidenţa şi prevalenţa astmului prin apropierea de traficul auto intens şi au sugerat că expunerea la particulele respirabile şi NO2 în acest cadru sunt ambele asociate cu dezvoltarea viitoare a astmului.

Alţi factori timpurii de viaţă

Alţi factori timpurii care influenţează riscul de astm sunt expunerile în utero, perinatal şi în copilăria timpurie. Factorii de risc intrauterini includ rate de creştere (atât mari, cât şi scăzute),80,81 deficitul de vitamine D şi E,82,83 expunerea la produse microbiene,84 fumatul parental85 şi stresul parental.86 Factorii de risc perinatali asociaţi cu astm bronşic includ prematuritatea87 şi corioamnionita.88 În cele din urmă, factorii de risc asociati unei perioade mai scurte de copilărie includ o perioadă mai scurtă de copilărie. alăptarea la sân,89,90 obezitatea,80 absenţa fraţilor mai mari sau frecvenţa la grădiniţă,91 colonizarea bacteriană a căilor respiratorii în copilăria timpurie,92 utilizarea antibioticelor93 şi utilizarea acetaminofenului.94

Expunerile profesionale

În cele din urmă, expunerile profesionale constituie un factor de risc important pentru un anumit subgrup de pacienţi. Astmul indus de expunerile profesionale reprezintă până la 17% din totalul astmului cu debut la adulţi.95 O descriere completă a expunerilor profesionale care pot provoca astm bronşic depăşeşte domeniul de aplicare al acestui capitol, deoarece expunerile cunoscute se numără la sute. Cu toate acestea, în general, astmul profesional poate rezulta fie din sensibilizarea mediată imunologic la agenţii ocupaţionali (adică, astmul profesional indus de sensibilizant), fie din expunerea la concentraţii mari de compuşi iritanţi (adică, astmul profesional indus de iritant) (vezi capitolul 72).

ISTORIA NATURALĂ

Istoria naturală a astmului este eterogenă, diferiţi pacienţi urmând diferite cursuri ale bolii. În general, simptomele pot începe la orice vârstă, deşi tipul de astm care predomină la cei care au debutul în copilărie, adolescenţă şi adult poate diferi. În timp, simptomele astmului se pot remite la orice pacient, mai ales în copilărie. Alternativ, simptomele şi constatarea obstrucţiei fluxului de aer pot persista sau chiar se pot agrava progresiv la unii pacienţi. Alţi pacienţi pot fi aparent bine de cele mai multe ori, dar suferă de agravări sau exacerbări periodice. Dintr-o perspectivă bazată pe populaţie, un subgrup relativ mic, dar important de pacienţi cu astm bronşic poate suferi o morbiditate semnificativă, iar unii sunt expuşi riscului de a muri din cauza astmului bronşic.

Perioada Neonatală

O predispoziţie la astm poate începe încă din perioada neonatală. Mediul imunologic de la interfaţa fetal-maternă este înclinat spre un fenotip Th2, iar această părtinire imunitară este dusă în viaţa neonatală.96 Dacă nu este „reprogramat” tiparul de răspuns imun în căile

respiratorii spre un model Th1, copilul poate avea o fereastră prelungită cu risc ridicat pentru sensibilizarea alergică la aeroalergeni.

Copilărie

Modelele de respiraţie şuierătoare în copilăria timpurie au fost studiate intens în cohorte longitudinale.64,98 Studiul Tucson Children's Respiratory Health Study64 a constatat că 48% dintre copii au avut cel puţin o boală de respiraţie şuierătoare la un moment dat în primii 6 ani de viaţă, 34% au avut cel puţin o boală de respiraţie şuierătoare înainte de vârsta de 3 ani şi au continuat până la vârsta de aproximativ 3 ani (în vârstă de aproximativ 3 ani). cel puţin o boală de respiraţie şuierătoare la vârsta de 6 ani. La restul copiilor cu episoade de respiraţie şuierătoare înainte de vârsta de 3 ani, aceste episoade au fost tranzitorii şi s-au rezolvat înainte de vârsta de 6 ani. În cele din urmă, aproximativ 15% dintre copii au prezentat respiraţie şuierătoare cu debut tardiv, definită ca boli de respiraţie şuierătoare cu debut la vârsta de 6 ani. atribuite infecţiilor respiratorii virale, cum ar fi RSV sau rinovirus şi nu reflectă neapărat atopia.99 În plus, respiraţia şuierătoare timpurie tranzitorie a fost asociată cu fumatul matern. Cu toate acestea, respiraţia şuierătoare la vârsta de 6 ani, indiferent dacă este „persistent" sau „debut tardiv", a fost asociată cu atopie. În plus, copiii care au avut fie respiraţie şuierătoare „persistentă" fie „declanşată tardivă" la vârsta de 6 ani au avut mai multe şanse să continue să sufere şuierătoare mai târziu în viaţă şi să fie diagnosticaţi cu astm. Riscul de persistenţă, mai degrabă decât de remisiune după vârsta de 6 ani, pare să fie asociat cu severitatea obstrucţiei fluxului de aer şi gradul de sensibilizare la alergen.100 Studiul britanic Avon Longitudinal Study of Parents and Children a oferit câteva detalii suplimentare cu privire la categoriile de boli de respiraţie şuierătoare în copilărie prin definirea „wheeze-ului cu debut intermediar" (definite ca simptome de „debut prelungit de 18 luni"). (definit ca debut în primul an de viaţă dar remisiune la 69 de luni).98

Marş atopic sau alergic

Termenii „marş atopic" şi „marş alergic" sunt sinonime care se referă la un model caracteristic de dezvoltare a bolii atopice în timpul sugarului şi copilăriei.101,102 Modelul cel mai frecvent începe cu dermatita atopică sau eczemă în primul an de viaţă, uneori asociat cu intoleranţă alimentară sau alergie alimentară, urmată de rinoconjunctivită sau diagnosticare, în cele din urmă, ca boli sau boli diagnosticate. astm. Astfel, istoria naturală a bolii atopice, în general, poate urma un model specific de dezvoltare a organelor specifice, ceea ce sugerează un set stereotip de mecanisme celulare şi moleculare subiacente.103

Anii adolescenţei

După pubertate, demografia pacienţilor cu astm bronşic predominant trece de la o predominanţă masculină la una feminină, ceea ce sugerează o schimbare a naturii cazurilor incidente de astm. O concluzie simplă ar fi că unele cazuri incidente de astm la fete în timpul adolescenţei se referă în mod specific la factorii hormonali. Aceasta este o ipoteză convingătoare şi există unele date care oferă indicii asupra mecanismelor potenţiale,104-

106, dar ipotezele specifice sunt dificil de testat şi stabilit în studiile clinice. Cu toate acestea, aceste observaţii invită la speculaţii că apariţia astmului bronşic în faze specifice ale vieţii poate reflecta diferite baze biologice subiacente sau diferite endotipuri de astm.

Iertare

Urmărirea pe termen lung a unei cohorte de naştere bazată pe populaţie de peste 1000 de copii născuţi în Dunedin, Noua Zeelandă, pe o perioadă de 12 luni în 1972-1973, care au fost evaluaţi anual până la vârsta de 26 de ani, a oferit o imagine clară a istoriei naturale a bolii. Respiraţia şuierătoare a persistat până la vârsta adultă la 15%, în timp ce respiraţia şuierătoare a apărut şi s-a remis la 27%. Această remisiune a fost adesea nesuşţinută, totuşi, pentru că respiraţia şuierătoare a recidivat până la vârsta de 26 de ani la aproape jumătate dintre cei la care a remis. Această constatare este ecoul celor 15 studii anterioare despre istoria naturală a astmului bronşic, care arată că aproximativ 50% dintre adulţii care îşi amintesc că au avut astm bronşic în copilărie continuă să aibă simptome.108 Factorii de risc asociaţi cu o probabilitate mai mare de persistenţă a astmului la vârsta adultă includ sensibilizarea la acarienii de praf de casă, VEMS scăzut, hipersensibilitate a căilor respiratorii la vârsta femeilor şi hipersensibilitate la fumat1, ani.107 A fost pus sub semnul întrebării dacă „remisiunea spontană" reflectă cu adevărat dispariţia inflamaţiei bronşice eozinofile, limfocitare a astmului. Chiar şi la pacienţii cu absenţa completă a simptomelor în timp ce nu iau medicamente pentru astm timp de cel puţin 12 luni, fracţia de oxid nitric din gazul expirat este crescută, capacitatea de răspuns a căilor respiratorii este crescută, iar biopsiile bronşice arată creşteri ale eozinofilelor, celulelor T, mastocitelor şi fibrozei subepiteliale crescute.109,110.

Obstrucţie progresivă a fluxului de aer

Studiile longitudinale au arătat că persoanele cu astm bronşic au rate mai mari de declin a funcţiei pulmonare decât nefumătorii sănătoşi, iar fumătorii astmatici au rate mai mari de declin decât fumătorii sănătoşi.111,112 În plus, mulţi astmatici nefumători au obstrucţie severă şi ireversibilă a fluxului de aer. din depunerea de colagen şi creşterea vaselor, muşchiului neted, celulelor secretoare şi glandelor, probabil mediată de produşii celulelor inflamatorii activate în căile respiratorii.115,116 Cu toate acestea, nu este posibil să se dovedească că această „remodelare a căilor respiratorii" este cauza obstrucţiei progresive a fluxului de aer în astm.

Varsta adultă

Deoarece mulţi adulţi cu astm bronşic cronic au avut debutul simptomelor în timpul copilăriei,117-119 înţelegerea evenimentelor biologice care stau la baza dezvoltării şi prevenirea astmului bronşic în timpul copilăriei va avea probabil un impact semnificativ asupra prevalenţei astmului la adulţi. Cu toate acestea, chiar dacă mulţi adulţi cu astm bronşic au avut astm bronşic în timpul copilăriei, astmul adulţilor este deosebit de eterogen. Predominanţa feminină în prevalenţa astmului bronşic care apare pentru prima dată în anii adolescenţei continuă în astmul adulţilor, sugerând că o proporţie semnificativă de adulţi cu

astm bronşic împărtăşesc factorii de bază comuni ai astmului la adolescenţă. În cele din urmă, simptomele astmului pot începe de novo la un adult. Unii dintre aceşti pacienţi au atopie clară, dar alţii au caracteristici mai predominant nonatopice. În unele cazuri, apariţia respiraţiei şuierătoare este atribuită unei anumite boli respiratorii acute care a devenit persistentă. În alţii, este posibil ca bolile atopie şi şuierătoare în copilărie să fie modeste şi subclinice.

Astmul la vârstnici

Dacă astmul este prezent la un adult, acesta va rămâne adesea pe măsură ce acel adult îmbătrâneşte. În mod surprinzător, astmul nou debut poate apărea şi la vârstnici. Un studiu de cohortă retrospectiv al rezidenţilor din Rochester, Minnesota a raportat că incidenţa astmului nou debut după vârsta de 65 de ani a fost de 95/100.000.120 La această grupă de vârstă, diagnosticarea greşită a astmului (adesea sub formă de BPOC) şi subtratamentul par a fi frecvente. obstrucţia.123 Ratele mortalităţii cauzate de astm bronşic par a fi mai mari la vârstnici, deoarece datele NHIS din 2001-2003 indică faptul că rata de mortalitate ajustată în funcţie de vârstă a fost de 10,5 la 100.000 în rândul persoanelor cu vârsta peste 65 de ani. Toate celelalte grupe de vârstă de adulţi au avut rate de mortalitate specifice astmului bronşic, cu toate acestea, mai mici decât acestea. Datele NHIS par să contrasteze cu cele ale studiului de cohortă retrospectiv din Rochester, Minnesota, descris mai devreme, care nu a găsit nicio diferenţă în ceea ce priveşte mortalitatea între pacienţii vârstnici cu astm şi subiecţii de control istoric similar. primul debut al simptomelor de astm în urma unei URI.120 Cu toate acestea, cel puţin un studiu a arătat reactivitate pozitivă a pielii la unul sau mai mulţi alergeni comuni la aproape două treimi dintre pacienţii vârstnici astmatici.126

BAZELE MOLECULARE ŞI CELULARE ALE ASTMULUI

Răspunsurile imune de tip 2 în căile respiratorii inferioare sunt anomalia imunologică centrală în astm. Răspunsurile imune de tip 1 şi tip 2 diferă prin modul în care sunt induse şi prin tipurile de celule efectoare şi molecule pe care le folosesc.127 De exemplu, răspunsurile imune de tip 1 sunt montate împotriva bacteriilor intracelulare, virușilor şi protozoarelor şi sunt mediate de celulele Th1 CD4+, celulele T CD8+ citotoxice şi anticorpii IgG. Răspunsurile de tip 1 pot fi, de asemenea, montate inadecvat împotriva auto-antigenelor, iar acesta este un mecanism al bolii autoimune. În schimb, răspunsurile imune de tip 2 apar de obicei ca răspuns la infecţiile cu helminţi şi paraziţi şi sunt mediate de celulele Th2 CD4+ şi IgE. Răspunsurile de tip 2 pot fi, de asemenea, montate inadecvat împotriva antigenelor de mediu inofensive care au ca rezultat alergie. Celulele Th2 CD4+ sunt caracterizate prin expresia ridicată a factorului de transcripţie specific celulelor T care efectuează tranzacţii GATA-3 şi prin secreţia de citokine de tip 2 (interleukina [IL]-4, IL-5, IL-9 şi IL-13).128 Un exces de citokine de tip 2 în căile respiratorii inferioare va promova IgE, media celulelor epiteliale activate, hipersensibilitate mediată de celule. influxul către căile respiratorii şi provoacă răspunsuri de remodelare în epiteliu şi matricea subepitelială.129,130 Această cascadă de evenimente inflamatorii în aval de citokinele de tip 2 explică o mare parte a patologiei care stă la baza caracteristicilor clinice cheie ale

astmului (hipersensibilitatea căilor respiratorii, obstrucţia fluxului de aer şi secreţia de mucus).

INIŢIAREA RĂSPUNSURILOR ALERGICE A CĂILOR AERIENE INFERIOARE ŞI ASTMUL

O viziune acceptată acum este că stimulii de mediu în copilăria timpurie activează celulele epiteliale ale căilor respiratorii pentru a iniţia răspunsuri alergice ale căilor respiratorii şi astm la copiii care sunt susceptibili, deoarece au atopie preexistentă, factori de risc genetici specifici şi alte vulnerabilităţi mai puţin bine înţelese. Modul în care atopia şi infecţiile virale ale căilor respiratorii interacţionează pentru a iniţia răspunsurile imune de tip 2 este incomplet înţeles. S-a postulat că comunicarea dintre celulele din epiteliul căilor respiratorii şi celulele din mezenchimul/submucoasa de bază este un mecanism fundamental al astmului.131,132 (Fig. 41-4). Stimulii de mediu care pot activa celulele epiteliale includ oxidanţi (fumul de ţigară, poluanţii de evacuare a maşinilor), aeroalergenii şi infecţiile microbiene, în special viruşi. Celulele epiteliale ale căilor respiratorii exprimă receptori multipli de recunoaştere a modelelor pentru a detecta şi a răspunde

Stimul de activare (oxidant, virus, alergen)

Figura 41-4 Generarea răspunsurilor imune de tip 2 în căile respiratorii inferioare. Epiteliul căilor respiratorii este activat pentru a elibera limfopoietină stromală timică (TSLP), IL-25 şi IL-33. TSLP mediază maturarea şi migrarea celulelor dendritice către ganglionii limfatici locali, unde acestea au următoarele efecte: (1) generarea de celule Th2 din celule Th0; (2) generarea de celule TFH secretoare de IL-4; şi (3) schimbarea izotipului celulelor B la IgE, care armează mastocite şi bazofile pentru activarea specifică alergenului. IL-33 promovează eliberarea IL-4 din bazofile, iar IL-25 şi IL-33 promovează eliberarea IL-5 şi IL-13 din celulele limfoide înnăscute de tip 2 (ILC2) şi celulele Th2 (a se vedea textul pentru detalii). Tfh. Celule T helper foliculare. (Din Locksley RM: Asthma and allergique inflammation. Cell 140(6):777—783, 2010.)

la semnale de pericol, cum ar fi modelele moleculare asociate patogenilor („PAMP") pe microbi sau modelele moleculare asociate leziunilor („DAMP") eliberate de celulele endogene în perioadele de inflamaţie sau stres celular. Alţi receptori de recunoaştere a modelului de pe celulele epiteliale ale căilor respiratorii includ receptorii Toll-like (TLR) şi receptorii pentru alarmine, cum ar fi acidul uric şi adenozin trifosfat, care sunt molecule endogene care semnalează deteriorarea. Activarea receptorilor de recunoaştere a modelului de pe celulele epiteliale ale căilor respiratorii poate declanşa eliberarea unei varietăţi de citokine, chemokine, peptide antimicrobiene, mediatori lipidici, oxid nitric şi specii reactive de oxigen. Aceşti mediatori inflamatori au consecinţe multiple, inclusiv recrutarea leucocitelor circulante în căile respiratorii, reglarea tonusului căilor respiratorii, reglarea secreţiilor căilor respiratorii şi promovarea activităţii antimicrobiene şi antivirale.

Eliberarea de citokine epiteliale, în special IL-25, IL-33 şi limfopoietină stromală timică (TSLP), pare a fi evenimentul cheie din amonte care iniţiază răspunsurile imune de tip 2 şi mediul inflamator alergic în astm. celulele hematopoietice pentru a induce influxul de celule inflamatorii şi activarea şi mobilizarea celulelor dendritice. Celulele dendritice sunt celule imune specializate care utilizează sistemul complexului major de histocompatibilitate (MHC) clasa 2 pentru a media răspunsurile celulelor T helper la proteine străine, cum ar fi aeroalergenii.134 Celulele dendritice sunt necesare pentru diferenţierea celulelor T naive în subseturi T helper, inclusiv celule Th2. Celulele dendritice imature din măduva osoasă ajung la căile respiratorii sub influenţa semnalelor celulelor epiteliale. Odată ajunse în mucoasa căilor respiratorii, proiecţiile celulelor dendritice se interdigitează între celulele epiteliale şi formează joncţiuni strânse cu acestea, menţinând integritatea barierei epiteliale. În această locaţie, celulele dendritice prelevează antigenele inhalate, le procesează în peptide liniare şi le prezintă pe suprafaţa lor celulară ca parte a complexului heterodimer MHC de clasa II. Citokinele epiteliale, în special TSLP, promovează mobilizarea celulelor dendritice către ganglionii limfatici de drenaj local, unde activează celulele T CD4+ naive la o stare IL-4-competent. Aceste celule T competente pentru IL-4 din ganglionii limfatici migrează în zonele celulelor B, unde se diferenţiază în celule Tfollicular helper (Tfh). În plus, ele se deplasează în circulaţie pentru a finaliza maturarea ca celule Th2 (vezi Fig. 41-4).128 În timp ce celulele TFH în curs de dezvoltare secretoare de IL-4 în zonele celulelor B parafoliculare şi centrii germinali mediază schimbarea IgE în celulele B, celulele Th2 care migrează către epiteliul căilor respiratorii şi mucoasa mediană subepitelială secretă caracteristicile IL-13-5 şi mucoasa mediană IL-13-5. astmul bronşic, inclusiv inflamaţia eozinofilă şi modificările de remodelare ale epiteliului şi submucoasei.130

Aeroalergenii relevanţi pentru astm, cum ar fi polenul, proteinele acarienilor din praf de casă şi proteinele de la animalele cu blană sunt consideraţi inofensivi şi ar trebui să inducă toleranţă imunitară atunci când sunt inhalaţi. Încălcarea toleranţei care are loc în căile respiratorii astmatice este incomplet înţeleasă. Unii aeroalergeni au proprietăţi fizice care le permit să fie aerosolizate şi să ajungă în căile respiratorii conducătoare. Unele au, de asemenea, activitate de protează care îi echipează să pătrundă în barierele mucoase ale căilor respiratorii. Încă alţii au proprietăţi de mimetizare moleculară care declanşează receptori înnăscuţi de recunoaştere a modelului pe celulele epiteliale ale căilor respiratorii şi alte celule prezentatoare de antigen. De exemplu, alergenii acarienilor de praf de casă au o cistein protează asemănătoare papainei şi un mimetic molecular MD-2 care leagă lipidele, capabil să mărească semnalizarea TLR4,135 în timp ce mulţi alţi alergeni conţin chitină, care induce un infiltrat mediat de leucotriene de eozinofile şi bazofile şi determină activarea alternativă a macrofagelor.

Încălcarea toleranţei poate implica, de asemenea, un comportament patologic cooperant între celulele epiteliale şi celulele dendritice. La modelele de şoarece, celulele dendritice nu recunosc întotdeauna alergenii inhalaţi. Mai degrabă, celulele epiteliale activate folosesc o moleculă de recunoaştere a modelului, cum ar fi TLR4, pentru a preleva alergeni, cum ar fi proteina acarienilor din praf de casă, şi apoi orchestrează răspunsurile celulelor dendritice (recrutare, activare, migrarea ganglionilor limfatici) care duc la sensibilizare. Toleranţa

normală a căilor respiratorii poate fi, de asemenea, încălcată deoarece funcţia celulelor de reglare T (Treg) este compromisă. Treg-urile pot induce toleranţă periferică la alergeni prin interacţiuni directe cu celulele dendritice sau competiţie cu celulele T naive pentru factorii de creştere şi diferenţiere.137 Un alt mecanism posibil este acela că Treg-urile secretă în mod caracteristic IL-10 şi factorul de creştere transformator (TGF)-Ş, citokine care au activităţi multiple relevante pentru toleranţă, inclusiv sinteza celulelor T neinflamatorii şi a efectelor de reglare a izotipului I IgG. celule dendritice. Deşi lipsesc dovezi specifice pentru disfuncţia celulelor Treg în astm, rolul central al celulelor Treg în controlul răspunsurilor imune este bine recunoscut în boala umană.138

Infecţiile virale sunt printre cei mai importanţi stimuli de mediu care sunt implicaţi în iniţierea astmului. Celulele epiteliale ale căilor respiratorii sunt considerate santinele active şi coordonatorii maeştri ai răspunsurilor antivirale în plămân. Celulele epiteliale ale căilor respiratorii sunt pregătite să producă interferon (IFN) şi să exprime sute de gene stimulate de IFN (ISG) ca răspuns la infecţia virală. STAT1 este un regulator cheie al expresiei ISG, iar ISG-urile codifică proteine care inhibă producţia virală direct sau indirect prin activarea celulelor imune şi uciderea celulelor gazdă infectate.139 Deoarece nivelul funcţional al răspunsurilor antivirale se corelează cu gradul de protecţie a gazdei, este posibil ca un deficit de IFN să facă unii oameni susceptibili la iniţierea virusului sau la iniţierea virusului. Datele de la modele de şoarece sugerează că o deficienţă a semnalizării IFN în celulele epiteliale căilor respiratorii compromite apărarea gazdei împotriva virusurilor respiratorii,139,140 iar datele din aceste modele şi studii epidemiologice arată că infecţiile virale mai severe sunt mai susceptibile de a duce la astm.141 Deşi unele studii au arătat o deficienţă în IFN-P şi IFN-Ă. producerea ca răspuns la infecţia cu rinovirus în celulele epiteliale a căilor respiratorii astmatice,142,143 nu este încă stabilit că un defect în controlul dependent de IFN al replicării virale este un mecanism de iniţiere sau exacerbare a astmului.139,144.

ATOPIE, ASTM ŞI ALTELE

BOLI ALERGICE

Studiile despre originile copilăriei astmului dezvăluie o secvenţă în care apare mai întâi atopia, urmată de infecţiile virale ale căilor respiratorii şi apoi de debutul astmului.145 Bolile atopice din copilărie includ rinita alergică, dermatita atopică, esofagita eozinofilă şi astmul. Mulţi copii dezvoltă doar una dintre aceste boli atopice, ceea ce ridică posibilitatea ca atopia să reprezinte o lovitură de-a lungul unui continuum cu mai multe lovituri, cu diferite lovituri care duc la diferite boli atopice. De exemplu, atopia combinată cu mutaţiile filagrinei poate fi necesară pentru a provoca eczeme atopice. În acest caz, disfuncţia filagrinei poate modifica bariera epitelială a pielii în moduri care promovează eczema.146 Atopia combinată cu mutaţii în TSLP poate provoca esofagită eozinofilă. În acest caz, disfuncţia TSLP în celulele epiteliale esofagiene poate interacţiona cu celulele T, bazofilele sau celulele limfoide înnăscute pentru a iniţia boala esofagiană eozinofilă.147 În timp ce studiile genetice indică în mod clar mutaţii în genele filagrină şi TSLP ca factori de susceptibilitate pentru eczema, respectiv esofagizofilă, ca factori de susceptibilitate la

eczema, respectiv eozinofilă, respectiv eozinofilă. faţă de IL-33 şi receptorul său (ST2, suprimarea tumorigenicităţii 2).148-150 Astfel, atopia poate fi anomalia patologică de bază într-o varietate de boli alergice, dar fiecare dintre aceste boli atopice poate necesita o susceptibilitate genetică suplimentară şi specifică pentru a conferi risc de boală specific organului.

AXA IL-33/ST2 ÎN ASTM

IL-33 este o citokină a celulelor epiteliale care este considerată un mediator cheie al răspunsurilor imune de tip 2 în astm.151-153 IL-33 este clasificată ca membru al familiei de citokine IL-1 deoarece are un domeniu de semnalizare a citokinelor de tip IL-1 în regiunea sa C terminală. IL-33 este activă în forma sa de lungime completă, deşi digestia cu protează a regiunilor N-terminale specifice îi poate creşte activitatea.155 IL-33 declanşează răspunsuri biologice în celulele efectoare prin asamblarea unui complex de semnalizare heterotrimeric cu două lanţuri de receptor care cuprind un receptor primar de mare afinitate numit IL1RL1 (mai bine cunoscut sub numele de ST2) şi un receptor cu afinitate scăzută a căii de aer IL156. IL-33 se localizează în principal în nucleele celulelor bazale epiteliale,157 şi această locaţie celulară neobişnuită reflectă rolurile sale duale. Un rol care depinde de localizarea sa nucleară este cel de represor al transcripţiei genelor; un al doilea rol (mai bine înţeles) depinde de secreţia sa extracelulară şi de activitatea sa ca citokină. Activitatea principală a citokinelor IL-33 este de a promova inflamaţia Th2 prin eliberarea de citokine Th2 de către celulele purtătoare de ST2. ST2 este exprimat pe o gamă largă de celule imune înnăscute şi adaptive, inclusiv celulele T CD4+, mastocite, bazofile şi celulele limfoide înnăscute de tip 2 (ILC2). Celulele ILC2 sunt recent caracterizate celule limfoide IL-25R+ negative.158 Deşi celulele T CD4+ sunt sursa dominantă de citokine Th2 în căile respiratorii, celula ILC2 este din ce în ce mai recunoscută ca o sursă celulară rară, dar potenţial importantă.

Accentul pe IL-33 ca mediator cheie al celulelor epiteliale al răspunsurilor imune de tip 2 în astm provine din studiile multiple de asociere la nivelul genomului (GWAS) care au găsit în mod constant asocieri între astm şi polimorfismele genetice la locusul IL-33 şi locusul ST2. Receptorul ST2 (ST2L) şi forma scurtă solubilă a ST2 (sST2) care acţionează ca un regulator negativ puternic al activităţii extracelulare IL-33. Interesant este că polimorfismele genetice în ST2 sunt asociate cu niveluri scăzute de sST2 circulant şi cu un număr mare de eozinofile din sângele periferic,161 astfel încât o deficienţă relativă a sST2 poate fi un mecanism de inflamaţie de tip Th2. Astfel, axa IL-33/ST2 în astm este un sistem complex de semnalizare în care reglarea IL-33, ST2L şi sST2 contribuie toate la efectele nete asupra răspunsurilor imune de tip 2 în căile respiratorii. Se presupune că defectele genetice ale IL-33 şi ST2 identificate în studiile GWAS au ca rezultat o activitate netă pozitivă pentru IL-33. Până în prezent, consecinţele funcţionale specifice ale mutaţiilor genetice în IL-33 şi ST2 sunt puţin înţelese, dar studii mecanice suplimentare ar trebui să clarifice modul în care aceste anomalii genetice promovează inflamaţia Th2 a căilor respiratorii pentru a provoca astm.

MECANISME DE PERSISTENŢĂ A ASTMULUI

După cum s-a descris mai devreme, inițierea astmului bronșic implică dezvoltarea răspunsurilor imune de tip 2 la alergenul inhalat la copiii mici care au antecedente familiale și personale de atopie și care au frecvent antecedente de infecție a tractului respirator. Mecanismele răspunsurilor imune persistente de tip 2 în astm nu sunt bine înțelese. O posibilitate este ca programele imunitare aberante să devină remediate, deoarece sunt stabilite în ferestre de timp critice la începutul vieții, când sistemul imunitar este plastic. În această fereastră, este posibil ca celulele epiteliale să fie deosebit de susceptibile la modificări epigenetice care conduc la modificări persistente ale comportamentului celular. Modificările epigenetice includ metilarea ADN-ului sau modificarea post-translațională a cozilor de aminoacizi ale histonelor prin acetilare, fosforilare, metilare, sumoilare sau ubiquitilare. Majoritatea modificărilor epigenetice au loc prenatal și la scurt timp după naștere, ceea ce ar coincide cu perioadele specifice de timp în care indivizii sunt cei mai susceptibili la expunerile la mediu care induc astm. Deși ipoteza epigenetică este atractivă, există încă puține dovezi directe pentru aceasta în astm.

MECANISME INFLAMATORII IN

ASTM CRONIC

Conceptele actuale susțin că evenimentele din amonte din epiteliul căilor respiratorii care implică regulatori maeștri, cum ar fi IL-33, au ca rezultat creșterea activității citokinelor de tip 2 în căile respiratorii, secretate în principal de celulele T CD4+ și conducând o cascadă de evenimente în aval, inclusiv hipersensibilitatea mediată de IgE, activarea celulelor epiteliale ale căilor respiratorii de efect, chemossinofil și eatracție bazofile) și remodelarea epiteliului și a matricei subepiteliale (Fig. 41-5).

Celule T CD4+

Subseturile de limfocite T CD4+ sunt clasificate pe baza funcțiilor lor celulare și a capacității de a secreta citokine specifice. Limfocitele CD4+ Th2 au evoluat pentru a media răspunsurile imune de tip 2 la helminți și paraziți, dar sunt, de asemenea, esențiale pentru mecanismele atopiei și astmului. IL-4 este cel mai puternic factor de polarizare Th2,164 și celulele Th2 secretă IL-4, IL-5, IL-9 și IL-1 3.127-129 Există dovezi în astmul uman pentru un exces de limfocite Th2 CD4+ în căile respiratorii. Lichidul de spălare de la subiecții astmatici a crescut un număr de celule T care exprimă ARNm pentru IL-4 și IL-5 (dar nu IFN-y).165 Studiile ulterioare au confirmat fie un exces de limfocite Th2, fie creșterea transcriptelor citokinelor Th2, proteinelor sau activității în căile respiratorii. celulele, bazofilele și celulele ILC2 secretă, de asemenea, aceste citokine, dar ele par a fi sursa dominantă în boala cronică stabilită. Celulele CD4+ Th2 sunt CCR4+ și răspund la CCL17 (numit și timus și chemokină reglată de activare, TARC), care este o chemokină derivată din celulele epiteliale importantă pentru acumularea celulelor Th2 în căile respiratorii (vezi Fig. 41-5). Celulele CD4+ Th2 prezintă, de asemenea, mulți alți receptori, inclusiv CRTH2, ST2, TSLPR și IL17BR, ceea ce înseamnă că pot răspunde și la PGD2, IL-33, TSLP și, respectiv, IL-25.168 IL-5 din celulele Th2 promovează eozinofilia tisulară, în timp ce IL-9 promovează activarea celulelor mastocitare și hiperplazia IL-13. mai devreme.

Hipersensibilitate mediată de IgE

După cum s-a descris anterior, producţia de IgE specifică alergenului necesită ca alergenii să fie absorbiţi de celulele dendritice sau de alte celule prezentatoare de antigen, care, în prezenţa IL-4, prezintă antigenele procesate celulelor T naive pentru a le direcţiona către un fenotip de celule Th2. IL-4 induce, de asemenea, schimbarea izotipului în celulele B, ducând la producerea de IgE.169 În special, celulele producătoare de IL-4 care interacţionează cu celulele B din organele limfoide secundare sunt celulele TFH, şi nu celulele Th2.170 IgE are doi receptori IgE—FceRI şi FceRII. FceRI este un receptor cu afinitate ridicată găsit pe mastocite şi bazofile.171 FceRII (CD23) este un receptor cu afinitate scăzută găsit pe celulele epiteliale, celulele B şi celulele mieloide.172 Agregarea indusă de antigen a IgE legată de FceRI stimulează mastocitele să elibereze diverse produse biologic active. Produse preformate în

Exacerbare acută

celule purtătoare ST2

Celule CD4+ Th2 Celule
iH2 Celule
mastocite

Figura 41-5 Schemă ilustrând rolurile epiteliului căilor respiratorii în iniţierea şi amplificarea răspunsurilor Th2 ale căilor respiratorii. IL-25 şi IL-33 eliberate de celulele epiteliale în timpul stimulilor de iniţiere interacţionează cu celulele limfoide IL-25R+ negative, care poartă, de asemenea, receptorul ST2. Activarea acestor celule determină secreţia de IL-5 şi IL-13, care la rândul lor activează epiteliul căilor respiratorii pentru a elibera chemokine CC şi alţi mediatori, care recrutează celule T CD4+, eozinofile şi mastocite pentru a promova şi susţine inflamaţia Th2 şi fenotipul astmului. SCF, factor de celule stem; iH2, celule helper înnăscute de tip 2; ST2, suprimarea tumorigenităţii 2. (Din Fahy JV, Locksley RM: Epiteliul căilor respiratorii ca regulator al răspunsurilor Th2 în astm. Am J Respir Crit Care Med 184(4):390-392, 2011.)

Granulele citoplasmatice includ histamina, serotonina, triptaza, chimaza, carboxipeptidaza A3 şi proteoglicanii (heparină şi/sau sulfaţi de condroitină). Alte produse sunt sintetizate de novo şi includ mediatori derivaţi din lipide (PGD2, LTB4, LTC4, LTD4 şi LTE4) şi citokine Th2. Mediatorii sunt eliberaţi în câteva minute de la expunerea la antigen, iar răspunsul agregat la mediatorii eliberaţi la scurt timp după degranularea mastocitelor indusă de antigen şi IgE se numeşte o reacţie de hipersensibilitate imediată („fază timpurie”).

Consecinţa fiziologică este o scădere a fluxului de aer, dar poate include hipotensiune arterială şi anafilaxie dacă răspunsul imediat de hipersensibilitate este sistemic. Deşi inflamaţia şi modificările funcţionale asociate cu răspunsurile în faza timpurie se rezolvă în decurs de 1 până la 3 ore, la unii astmatici se poate dezvolta o a doua reacţie (de „fază târzie"), care începe de obicei la 2 până la 6 ore după expunere şi durează între 24 şi 48 de ore. Răspunsurile în faza târzie la alergenul inhalat este un bun predictor al eficacităţii acestuia în îmbunătăţirea rezultatelor controlului astmului. De exemplu, omalizumab este un anticorp monoclonal umanizat recombinant îndreptat împotriva IgE. În studiile timpurii de demonstrare a conceptului, s-a demonstrat că omalizumab inhibă răspunsurile în faza timpurie şi târzie.175 În studiile clinice ulterioare s-a demonstrat că scade ratele de exacerbare la astmatici.176,177.

Activarea celulelor epiteliale a căilor respiratorii

Studiile imparţiale ale expresiei genelor în celulele epiteliale ale căilor respiratorii arată un profil genic în concordanţă cu activarea IL-13.178 Transcriptele genelor pentru IL-13 în epiteliul căilor respiratorii în sine sunt rare, dar sunt mai uşor de detectat în ţesutul submucos sau în celulele sputei.166 Astfel, sursa celulară a celulelor IL-13 sau stratul mucosului submucoasa este nivelul mucosului. Aceste celule producătoare de IL-13 cuprind în principal celule T CD4+, dar celulele ILC2 şi mastocite contribuie probabil şi ele. IL-13 are multe efecte asupra celulelor epiteliale ale căilor respiratorii.130 Genele suprareglate includ eotaxinele (în special eotaxina-3, numită şi CCL26), CCL17 (TARC) şi factorul de celule stem, care furnizează semnale chemotactice sau de supravieţuire pentru eozinofile, celulele CD4+ Th2 şi, respectiv, mastocite. De asemenea, suprareglate sunt sintetaza oxidului nitric inductibil (iNOS), periostinul şi unele gene de mucină. iNOS catalizează producţia de NO din L-arginină şi, prin urmare, NO expirat poate fi utilizat ca biomarker al activării IL-13 a epiteliului căilor respiratorii.179 Deoarece iNOS este o genă sensibilă la steroizi, nivelurile de NO expirat sunt de obicei scăzute la pacienţii astmatici care iau medicamente cu corticosteroizi. proteinele matricei pentru a iniţia o varietate de efecte biologice, inclusiv proliferarea şi migrarea celulelor, reglarea celulelor Treg şi modularea proprietăţilor biomecanice ale colagenului.181 Deşi expresia genei periostinei este mare în celulele epiteliale ale căilor respiratorii, proteina periostinei nu se imunolocalizează la celulele epiteliale ale căilor respiratorii, deoarece este secretată rapid într-o direcţie bazală de celule epiteliale. se imunolocalizează la matricea subepitelială, unde se propune să lege şi să întărească colagenul.181 În această locaţie, periostinul este accesibil şi circulaţiei sistemice prin plexul venos bronşic subepitelial. Prin urmare, periostina este un biomarker util pe bază de sânge al activării celulelor epiteliale a căilor respiratorii de către IL-13.182 Consecinţa biologică a reglării periostinei în astm este incertă. Deşi studiile in vitro arată că periostinul reglează puternic TGF-Ş în celulele epiteliale pentru a induce tranziţia mezenchimală epitelială (EMT),181 există puţine dovezi că EMT are loc in vivo în astm. Şoarecii cu deficienţă de periostină au răspunsuri exagerate la alergenul inhalat, sugerând că periostinul are funcţii de protecţie în căile respiratorii, poate prin reglarea TGF-Ş şi a funcţiei celulelor Treg.183 Mai multe alte proteine din epiteliul căilor respiratorii sunt dereglate de IL-13, inclusiv genele mucinei.166 citokinele derivate din epitelii, cum ar fi IL-

33, sunt importante pentru inițierea și, probabil, perpetuarea astmului, activarea celulelor epiteliale de către IL-13 este un mecanism important de amplificare în fiziopatologia astmului (vezi Fig. 41-5).

Eozinofile

O creştere a numărului de eozinofile în căile respiratorii este un semn patologic al astmului.185 Eozinofilia din sângele periferic este frecventă. reducerea ratelor de exacerbare a astmului.188-191 Se crede că eozinofilele modifică funcţia pulmonară în astm prin activitatea proteinelor puternice din granule citoplasmatice şi prin capacitatea lor de a secreta citokine. Proteinele granulate de eozinofile includ proteina de bază majoră (MBP), proteina cationică eozinofilă (ECP), peroxidaza eozinofilă (EPX) şi neurotoxina derivată din eozinofile (EDN). furnizează feedback negativ pentru a limita neurotransmisia şi bronhoconstricţia.193 ECP şi EDN au activităţi ribonucleaze care mediază efecte neurotoxice, iar ambele proteine au activitate antivirală192; EPX este o peroxidază care generează oxidanți reactivi şi specii radicale.192 Efectele generale ale proteinelor granulate de eozinofile ar putea fi promovarea bronhoconstricţiei mediate de nervi şi activarea celulelor epiteliale. Rolul citokinelor eozinofile, care includ TGF-a şi TGF-Ş, poate fi acela de a media mecanismele de secreţie de mucină în căile respiratorii şi, respectiv, de fibroză.194

Mastocitele

Mastocitele sunt cunoscute de mult ca fiind celule efectoare centrale în astm, cu studii multiple care arată creşteri ale mastocitelor în mucoasa căilor respiratorii şi a secreţiilor căilor respiratorii.195-197 Importanţa mastocitelor a fost subliniată din nou recent de datele din studiile cu microarray în astm şi o mai bună înţelegere a biologiei IL-33/ST2. Mai exact, studiile cu microarray în periajele epiteliale ale căilor respiratorii arată că genele mastocitelor sunt printre genele cele mai puternic reglate în astm.178 Studiile de imunolocalizare confirmă un număr crescut de mastocite epiteliale în astm, caracterizat prin expresia ridicată a triptazei şi carboxipeptidazei A3 şi expresia scăzută a chimazelor bronşice197. celulele la mușchiul neted al căilor respiratorii submucoase, unde pot contribui la hiperplazia şi hiperreactivitatea mușchilor netezi ai căilor respiratorii.198 Mastocitele exprimă constitutiv mai mulţi receptori de suprafaţă celulară, inclusiv FceRI şi ST2. Legătura încrucişată a FceRI de către complexele IgE-antigen duce la degranularea mastocitelor şi eliberarea de mediatori multipli preformaţi şi nou generaţi. Aceste evenimente de degranulare mediate de IgE sunt bine cunoscute. Activarea mastocitelor mediată de ST2 este mai puţin apreciată, dar probabil şi importantă în patogeneza astmului. În mod specific, IL-33 se leagă de ST2 pe mastocite pentru a îmbunătăţi supravieţuirea mastocitelor şi pentru a oferi un stimul pentru secreţia de IL-6, IL-8 şi IL-13.199. Activarea mediată de IL-33 a mastocitelor poate fi de o importanţă deosebită în patofiziologia exacerbărilor astmului atunci când IL-33 este eliberată din celulele epiteliale de alarmă. Într-adevăr, mastocitele pot fi o sursă celulară a nivelurilor ridicate de IL-6 şi IL-8 detectabile în secreţiile căilor respiratorii în astmul acut sever.200,201.

Bazofile

Bazofilele sunt granulocite circulante care răspund la stimulii alergici migrând şi acumulându-se la locurile de inflamaţie alergică.202,203 Ele conţin granule citoplasmatice cu niveluri similare de histamină per celulă ca şi mastocite. În contrast, cantitatea de triptază din bazofile este mai mică de 1% din cea din mastocite.203 Legătura încrucişată a FceRI de către complecşii IgE-antigen determină degranularea bazofilului şi eliberarea de mediator, în special de histamină. În plus, citokinele celulelor epiteliale, inclusiv IL-33 şi TSLP, se leagă de ST2 sau TSLPR pe bazofile pentru a provoca secreţia de citokine, în special de IL-4.204 Recent, este explorat un rol al bazofilelor în răspunsurile imune de tip 2.205 De exemplu, într-un model de şoarece de eofilofilosinofil şi eofilosinofil sunt necesare Răspunsurile citokinelor Th2.206 În prezent lipsesc informaţii similare despre rolul central al bazofilelor în astm.

Macrofage

Macrofagele sunt abundente în plămâni şi adoptă diferite fenotipuri pe baza semnalelor pe care le întâlnesc. Expunerea la IFN-y, TNF-a sau lipopolizaharide determină diferenţierea macrofagelor la un fenotip activat clasic (M1).207 Acest fenotip are roluri importante în apărarea gazdei împotriva agenţilor patogeni intracelulari. Deşi macrofagele M1 au fost implicate în astmul non atopic şi în unele subtipuri de astm sever, macrofagele activate alternativ (M2) sunt mai de obicei asociate cu astmul. Răspunsurile imune de tip 2 conduc macrofagele pulmonare către un fenotip M2 care se caracterizează prin expresia supraregulată a receptorilor de manoză şi transglutaminaza 2 la om şi şoareci şi prin expresia suprareglată a arginazei-1, proteina-3 asemănătoare chitinazei-3 (cunoscută şi sub numele de Ym1) şi moleculei asemănătoare rezistinei, cunoscute doar sub denumirea de moleculă FIZZ820 exprimată numai în micul-a. macrofage de M2 au fost găsite în astm în unele studii209, dar nu în altele.210 În general, macrofagele căilor respiratorii au capacitatea de a secreta o gamă largă de mediatori inflamatori, dar rolul lor în patogenia astmului rămâne incert.

PRODUSE ALE METABOLISMULUI ACIDULUI ARHIDONIC – LEUCOTRIENE, PROSTAGLANDINE ŞI LIPOXINE

Cisteinilleucotrienele (cys-LT) sunt mediatori inflamatori derivaţi de acid arahidonic conjugaţi cu peptide, care sunt generaţi de eozinofile, bazofile, mastocite, macrofage şi celule dendritice mieloide. în conversii enzimatice succesive pentru a genera leucotrienă C4 (LTC4), LTD4 şi LTE4.211 Cys-LT activează cel puţin doi receptori pe celulele musculare netede pentru a induce contracţia musculară şi pe celulele endoteliale pentru a creşte permeabilitatea vasculară. Medicamentele care vizează această cale includ zileuton (un inhibitor al 5-lipoxigenazei) şi montelukast şi zafirlukast (antagonişti selectivi ai receptorului cys-LT1) şi sunt eficiente în astm, în special la pacienţii cu sensibilitate la aspirină şi triada Samter (sensibilitate la aspirină, polipi nazali şi astm bronşic).212 sau alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), metabolismul acidului arahidonic este deviat de la metaboliţii prostanoizi ai arahidonatului şi spre generarea excesivă de cys-LT. În consecinţă, nivelurile urinare de LTE4 sunt deosebit de ridicate la pacienţii sensibili la aspirină.213

Prostaglandinele sunt generate prin metabolizarea acidului arahidonic de către enzimele prostaglandine sintază și ciclooxigenază. Prostaglandina D2 (PGD2) este prostanoidul cel mai relevant pentru patogenia astmului. Mastocitele sunt cea mai importantă sursă celulară de PGD2, dar celulele Th2, celulele dendritice și celulele epiteliale ale căilor respiratorii produc, de asemenea, PGD2 la niveluri relativ scăzute.214,215 Există dovezi bune că PGD2 participă la răspunsurile căilor respiratorii la alergenul inhalat la astmatici. Provocarea alergenilor la pacienții astmatici duce la creșteri rapide și mari ale PGD2 în lichidul de lavaj bronhoalveolar216, iar provocarea prin inhalare a PGD2 provoacă bronhoconstricție și eozinofilie a căilor respiratorii.217 PGD2 își exercită efectele biologice prin intermediul a trei receptori - DP1/DP, TP și CRTH2/DP2 - care sunt exprimate colectiv de celule hematonice, depoietice. celule epiteliale, celule caliciforme, celule endoteliale și trombocite.215 Inhibitorii cu molecule mici ai CRTH2 sunt în prezent în studii clinice ca tratamente pentru astm, dermatita atopică și rinita alergică.

Lipoxinele (LX) sunt produse derivate din enzime ale acidului arahidonic și acizilor grași w-3, cu roluri presupuse, dar mai puțin bine stabilite în astm. Sunt mediatori lipidici contrareglatori care inhibă inflamația și sunt rapid inactivați. Acțiunile antiinflamatorii includ inhibarea activării și locomoției granulocitelor, promovarea fagocitozei macrofage derivate din monocite a granulocitelor apoptotice, blocarea eliberării de citokine a limfocitelor T și eliberarea de citokine și chemokine proinflamatorii epiteliale. LXA4 previne, de asemenea, eliberarea IL-13 stimulată de prostaglandina D2 din ILC2.

NERVI ȘI RECEPTORI NERVI ÎN ASTM

Plămânii sunt foarte inervați și mediatori peptidergici, colinergici, adrenergici și alți neurogeni, iar receptorii lor pot modula tonusul căilor respiratorii și inflamația căilor respiratorii.218 Agoniștii receptorilor adrenergici și antagoniștii receptorilor colinergici sunt principalele terapii bronhodilatatoare curente pentru astm. Termenul „inflamație neurogenă" se referă la răspunsurile inflamatorii cauzate de tahikinine care activează receptori specifici ca parte a sistemului nonadrenergic noncolinergic (NANC). În general, receptorii NK1 mediază secreția glandelor, extravazarea plasmei, vasodilatația și aderența leucocitelor, în timp ce receptorii NK2 mediază contracțiile mușchiului neted al căilor respiratorii. Se crede că efectele inhibitoare ale NANC sunt mediate în principal de peptida intestinală vasoactivă și oxidul nitric. Dovezile pentru sistemul NANC în astm provin din studii care arată că subiecții astmatici dezvoltă bronhoconstricție după inhalarea neurokininei A sau a substanței P.220 Deși un antagonist al receptorului NK1/NK2 a protejat împotriva bronhoconstricției induse de bradikinină la subiecții astmatici, un receptor NK1 selectiv nu a protejat împotriva tusei hipertonice induse de receptorul NK1 sau nu a protejat bronhoconstrictie.221

Nervii parasimpatici inervează mușchii netezi ai căilor respiratorii, iar hiperreactivitatea mușchilor netezi ai căilor respiratorii este o caracteristică fiziopatologică centrală a astmului. Cu toate acestea, această hiperreactivitate nu se datorează răspunsului crescut la semnalizarea muscarinică în celulele musculare netede, deoarece mușchiul neted al căilor respiratorii izolat de la astmatici nu prezintă o sensibilitate crescută la agoniștii muscarinici.

receptori, astfel încât aceste celule pot fi sub controlul nervilor parasimpatici. Relevant aici este faptul că nervii produc şi eliberează mediatori inflamatori şi pot contribui la recrutarea şi activarea leucocitelor.222 Aceste leucocite pot modifica apoi producţia şi eliberarea neurotransmiţătorilor din nervi. În acest fel, dialogul între nervii căilor respiratorii şi leucocite poate ajuta la menţinerea inflamaţiei cronice în astm. Toate acestea sugerează că tratamentul anticolinergic ar trebui să beneficieze pacienţii cu astm şi nu doar din cauza efectelor bronhodilatatoare. Într-adevăr, se ştie că vagotomia scade inflamaţia plămânilor pacienţilor astmatici şi că tratarea pacienţilor cu astm bronşic necontrolat cu un medicament anticolinergic cu acţiune prelungită (bromură de tiotropiu) îmbunătăţeşte controlul astmului.224

RĂSPUNSURI IMUNALE NETIPU 2 ÎN ASTM

Până acum, acest capitol a subliniat răspunsurile imune de tip 2 în astm, iar răspunsurile de tip 2 sunt într-adevăr răspunsurile imune tipice multor pacienţi cu astm. Cu toate acestea, aprecierea naturii eterogene a astmului bronşic, atât la nivel clinic, cât şi la nivel molecular, conduce la noi cercetări pentru a descoperi mecanismele bolii care funcţionează în subseturile de astm „Th2-low".225,226 Deocamdată, se cunosc relativ puţine despre mecanismele bolii la aceste subseturi de pacienţi, dar a existat interes în explorarea dacă anumite tipuri de astm sunt determinate de răspunsul imun sau de subgrupuri de astm. Mecanismele inflamatorii mediate de IL-17. Posibilitatea că există un subtip de astm care este mediat de inflamaţia IL-17 (caracterizată prin neutrofilie) a fost de interes deosebit.227.

IL-17 în astm

Familia de citokine IL-17 are membri desemnaţi ca IL-17A prin IL-17F. Celulele T CD4+ care produc IL-17 sunt o linie distinctă (celule Th17), dar mai multe alte tipuri de celule imunitare produc, de asemenea, IL-17, inclusiv celulele T natural killer invariante, celulele T CD8+, inductorul de ţesut limfoid (LTi2ST) şi celulele gamma-delta (LTi2ST). Rolurile patogenice posibile pentru citokinele IL-17 în căile respiratorii astmatice includ medierea hiperreactivităţii căilor respiratorii şi neutrofilia căilor respiratorii. Deşi datele de la modelele de şoarece arată că IL-17A produsă de celulele Th17 contribuie la hiperreactivitatea căilor respiratorii indusă de alergeni prin efecte directe asupra muşchiului neted al căilor respiratorii,229 există doar dovezi limitate ale acestui mecanism în astmul uman. În mod similar, dovezile care leagă IL-17 de neutrofilia căilor respiratorii în astm sunt limitate. Studiile clinice în curs de desfăşurare cu inhibitori ai IL-17 în astm ar trebui să clarifice în curând importanţa membrilor familiei IL-17 ca mediatori de citokine ai astmului.

Neutrofile în astm

Neutrofilele sunt abundente în secreţiile căilor respiratorii atât la subiecţii sănătoşi, cât şi la subiecţii astmatici.187.200 Neutrofilele căilor respiratorii nu sunt crescute în astmul bronşic uşor sau moderat, dar sunt crescute în mod caracteristic în astmul bronşic mai

sever230 şi exacerbările astmului bronşic. fluxul de aer este cauzal nu se cunoaşte, deoarece tratamente specifice direcţionate către neutrofile nu au fost utilizate în astm. Posibilele mecanisme prin care neutrofilele ar putea scădea funcţia pulmonară în astm includ stresul oxidativ mediat de neutrofile, activarea mediată de neutrofile protează a celulelor epiteliale ale căilor respiratorii sau degranularea celulelor caliciforme mediată de neutrofile protează. Proteazele secretate de neutrofile includ elastaza neutrofilă, catepsina G şi metaloproteinaza matricei, în special MMP9. Este posibil ca neutrofilele să nu aibă întotdeauna un rol patogen în astm. De exemplu, numărul de neutrofile poate creşte semnificativ în căile respiratorii în cazul astmului bronşic sever, unde pot avea un rol benefic. În mod specific, se postulează că elastaza neutrofilă poate digera polimerii de mucină pentru a promova turnover-ul mucusului, o etapă importantă de recuperare în astmul acut.233

MICROBIOMUL CĂI AERIENE ŞI INTESTINALE ÎN ASTM

Mulţi factori au sporit interesul pentru căile respiratorii şi microbiomul intestinal, ca factori ai răspunsurilor imune modificate în astm. În primul rând, există date în modelele de şoarece care indică faptul că microbiomul intestinal este un regulator cheie al funcţiei celulelor imune la începutul vieţii234 şi datele de la copii arată că colonizarea cu Bacteroides fragilis la vârsta de 3 săptămâni este asociată cu un risc crescut de astm. În al treilea rând, analiza microbiomului secreţiilor căilor respiratorii de la astmatici şi martori arată că colonizarea căilor aeriene superioare la sugari de către Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae sau Moraxella catarrhalis prezice dezvoltarea ulterioară a astmului. compoziţia microbiotei bacteriene, în special Proteobacteria (care includ speciile H. influenzae, Pseudomonas, Neisseria, Burkholderia şi speciile Enterobacteriaceae). Studiile asupra căilor respiratorii şi microbiomului intestinal în astm sunt în prezent în stadiu incipient, iar cercetările în curs ar trebui să arate dacă tratamentul cu microbi poate preveni astmul în unele cazuri sau dacă suprimarea anumitor specii microbiene poate îmbunătăţi astmul în boala stabilită.

MECANISME DE EXACERBARE ASTMATULUI

Exacerbările astmului reprezintă agravarea acută pe cronică a obstrucţiei fluxului de aer care este o consecinţă a agravării contracţiei muşchilor netezi a căilor respiratorii, a edemului peretelui căilor respiratorii şi a obstrucţiei luminale cu mucus.238 Patologia mucusului este problematică în special în astmul letal şi aproape fatal (vezi mai târziu). Virusurile comune ale tractului respirator superior, în special rinovirusurile, sunt cea mai frecventă şi importantă cauză de exacerbări atât la copii, cât şi la adulţi.239,240 Susceptibilitatea la reduceri acute ale fluxului de aer la astmatici se referă la remodelarea mucoasei căilor respiratorii. Modificările epiteliului pentru a creşte rezervele de mucină, în muşchii netezi ai căilor respiratorii pentru a-l face mai hiperreactiv şi în vasele de sânge pentru a le face mai scurgeri, fac pe mulţi astmatici vulnerabili la răspunsuri exagerate ale căilor respiratorii la insultele mediului inhalat, cum ar fi viruşii, alergenii sau poluanţii. edemul mucoasei din permeabilitatea vasculară şi excesul de mucus din hipersecreţia de mucină sunt altele. Eficacitatea corticosteroizilor în prevenirea exacerbărilor este probabil

legată de efectele lor nu numai în reducerea numărului de celule inflamatorii (în special eozinofilele), ci şi în îmbunătăţirea modificărilor patologice în celulele caliciforme, celulele musculare netede şi vasele de sânge.

MODIFICĂRI PATOLOGICE ÎN CĂI AERIENE

ÎN ASTM

Astmul se caracterizează prin modificări structurale atât în epiteliu, cât şi în submucoasă. Aceste modificări includ depunerea anormală de colagen în subepiteliu (fibroză subepitelială) şi modificări ale celulelor structurale, cum ar fi celulele caliciforme, celulele glandelor submucoase, celulele musculare netede şi celulele vaselor de sânge (Fig. 41-6).

Modificări patologice în celulele epiteliale în astm

Descuamarea epitelială în astm este o caracteristică a exacerbărilor acute severe ale astmului bronşic, dar nu şi a astmului cronic stabil. De asemenea, metaplazia scuamoasă nu este de obicei o caracteristică a astmului (este mai degrabă o caracteristică a bolilor pulmonare legate de fumat). Principalele modificări ale celulelor epiteliale observate în astm sunt metaplazia şi hiperplazia celulelor caliciforme, care au ca efect creşterea cantităţii de mucine formatoare de gel care sunt stocate în epiteliul căilor respiratorii.241

Modificări patologice ale mucusului căilor respiratorii în astm

Mucusul căilor respiratorii este anormal din punct de vedere calitativ în astm, reflectând modificări ale constituenţilor săi celulari şi biochimici.242 De exemplu, numărul de eozinofile este crescut în sputa astmatică243 şi explică prezenţa ocazională a cristalelor bipiramidale (cristale Charcot-Leyden), care sunt compuse din eozinofile 24glizoglicoproteină eozinofile. (“mucinele”) sunt proteina predominantă în spută, iar concentraţiile de mucină sunt mai mari decât cele normale în astm.245 Mucinele din mucusul căilor respiratorii sunt produşii proteici ai două gene mucinei — MUC5AC şi MUC5B. Gena

Figura 41-6 Patologia căilor respiratorii în astm. Fotomicrografie care ilustrează diferenţele patologice ale căilor respiratorii de dimensiuni medii de la un pacient neastmatic (stânga) şi un pacient cu astm (dreapta). Pata este o pata pentacroma Movat. Căile respiratorii în astm prezintă o remodelare structurală semnificativă. Epiteliul din astm prezintă hiperplazie a celulelor caliciforme, fibroză subepitelială şi volum crescut al muşchilor netezi (Sm). Bară de scară 100 g. Bm, membrană bazală; Bv, vas de sânge; Ep, epiteliu. (Din Wadsworth S, Sin D, Dorscheid D: Actualizare clinică privind utilizarea biomarkerilor inflamaţiei căilor respiratorii în managementul astmului. J Asthma Allergy 4:77-86, 2011.)

expresia MUC5AC este crescută în celulele epiteliale ale căilor respiratorii în astm, în timp ce expresia genică a MUC5B este scăzută. Albumina este o altă componentă proteică proeminentă a mucusului căilor respiratorii în astm200,233, iar prezența sa în mucus reflectă permeabilitatea bronhovasculară crescută în astm, în special în exacerbările acute. Creşterile concentrației proteinelor plasmatice şi mucinelor pot modifica proprietățile vâscoelastice ale mucusului căilor respiratorii în astm, dar astfel de modificări sunt de obicei mult mai marcate în astmul acut decât în astmul cronic.233

Fibroza subepitelială

Cantități crescute de colagen de tipuri I, III şi V, precum şi fibronectină şi tenascină, sunt depuse imediat sub epiteliu în astm.247,248 Aceste proteine structurale diferă de proteinele tipice ale membranei bazale, cum ar fi colagenul IV şi laminina, astfel încât fibroza subepitelială a astmului bronşic nu este o adevărată îngroşare a membranei de bază a stratului de depunere a colagenului. imediat sub ea. Deşi sursa celulară a acestor proteine poate fi celulele epiteliale supraiacente, miofibroblastele sunt crescute în număr în astm şi sunt probabil o sursă mai importantă.249 Fibroza subepitelială este cea mai proeminentă la pacienții cu eozinofilie şi inflamație Th2 a căilor respiratorii. matricea subepitelială. O matrice rigidă poate influența creşterea celulelor, supraviețuirea, migrarea şi diferențierea specifică țesutului,251 astfel încât fibroza subepitelială poate provoca activarea persistentă a celulelor epiteliale supraiacente şi a fibroblastelor încorporate şi a celulelor musculare netede. Studiile clinice arată asocieri cu obstrucția fluxului de aer şi scăderea distensibilității căilor respiratorii252, dar consecințele fibrozei subepiteliale asupra disfuncției imune în astm sunt neclare. Unii au speculat că fibroza reprezintă o barieră secundară care împiedică trecerea aeroalergenilor în spațiul subepitelial.253 Alții au emis ipoteza că prezența fibrozei subepiteliale promovează sensibilizarea aeroalergenului.133

Celulele musculare netede ale căilor respiratorii

În astmul bronşic uşor până la moderat există hiperplazia muşchiului neted al căilor respiratorii (ASM) despre care se crede că este un mecanism important pentru hiperreactivitatea bronşică.254 ASM suferă hipertrofie împreună cu hiperplazie în subtipurile mai severe de astm.255 Aceste modificări morfometrice în ASM au fost uşor de demonstrat. Mai puțin simple au fost studiile privind funcția inerentă a muşchilor netezi. Deşi s-a speculat mult timp că celulele ASM din astm pot fi în mod inerent hipercontractile şi un astfel de fenotip celular poate fi generat in vitro,256 nu este dovedit că ASM în astm bronşic este hipercontractil. Într-adevăr, profilarea expresiei genelor nu a identificat semnăturile genelor ale unui astfel de fenotip.254 În plus, măsurătorile tensiunii izometrice în ASM de la subiecții astmatici nu au arătat dovezi consistente pentru generarea de forță îmbunătățită, dar au arătat o scurtare crescută.257 Asemenea creşteri ale scurtării izotonice ar putea rezulta din modificări ale aparatului contractil,258, matricea extracelulară25 sau extracelulară9.

Vasele de sânge

Numărul şi dimensiunea vaselor de sânge bronşice este crescută în astm, iar aceste vase pot avea un rol important în reglarea calibrului căilor respiratorii, deoarece o creştere a volumului vascular poate umfla mucoasa şi poate îngusta lumenul căilor respiratorii.260,261 Mulţi mediatori inflamatori provoacă vasodilataţie, răspuns care poate fi însoţit de permeabilitate crescută, extravasilărie venoasă, extravazilară post-cai respiratorii şi mucoase.

Patologia căilor respiratorii în cazurile fatale de astm

Exacerbările astmului bronşic pot fi fatale ca urmare a obstrucţiei severe a fluxului de aer, care se caracterizează prin contracţii concentrice severe ale muşchilor netezi şi blocarea extinsă a mucusului căilor respiratorii. Aceste modificări au fost descrise în mai multe studii la mijlocul secolului al XX-lea, care au subliniat obturarea extinsă de mucus a căilor respiratorii ca o caracteristică patologică cheie.262 Astmul aproape fatal este, de asemenea, asociat frecvent cu colapsul pulmonar segmentar sau subsegmental din cauza dopurilor de mucus. În plus, studiile de autopsie au arătat că gradele de îngroşare a peretelui căilor respiratorii, hipertrofia muşchilor netezi şi hipertrofia glandei submucoase sunt mai mari la pacienţii care decedează în urma unui atac de astm decât la pacienţii cu astm bronşic care mor din alte cauze. atacul fatal.264 Studii mai recente care au folosit silicon pentru a face gipsuri ale căilor respiratorii din cazurile fatale de astm confirmă şi extind studiile anterioare de patologie brută. Studiile modelate cu silicon arată pierderea dramatică a căilor respiratorii din cauza dopurilor mucoase şi a bronhoconstricţiei.265 Atât cazurile de astm bronşic letal, cât şi cele de astm bronşic nefatal arată, de asemenea, suprafaţa severă a căilor respiratorii.

anomalii care corespund hipertrofiei muşchilor netezi, fascicule elastice longitudinale şi canale ale glandelor mucoase ectatice (Fig. 41-7).

FENOTIPARE

HETEROGENITATEA ASTMATULUI

Toţi astmaticii manifestă limitare a fluxului de aer la spirometrie, hiperreactivitate a căilor respiratorii la provocarea specifică sau nespecifică şi simptome care includ dificultăţi de respiraţie, senzaţie de apăsare în piept, respiraţie şuierătoare şi tuse. Cu toate acestea, pacienţii cu astm bronşic pot avea o mare eterogenitate în ceea ce priveşte severitatea limitării fluxului de aer, simptome, gradul de reversibilitate şi răspunsul terapeutic. Până la 30% până la 45% dintre astmatici nu răspund la doze mari de corticosteroizi inhalatori (ICS) cu îmbunătăţiri ale funcţiei pulmonare.266,267 În plus, există o eterogenitate semnificativă în declanşatorii astmului, frecvenţa şi severitatea exacerbărilor şi rezultate pe termen lung, cum ar fi pierderea ireversibilă a funcţiei de remodelare a plămânilor.

Au fost adoptate mai multe abordări pentru a atribui astmaticilor subfenotipuri distincte. Gradul de obstrucţie a căilor respiratorii sau frecvenţa simptomelor şi utilizarea medicamentelor de salvare au fost utilizate pentru clasificarea şi îngrijirea astmului bronşic, 268 dar aceste categorii nu oferă o perspectivă asupra mecanismelor moleculare sau

celulare. Aceste linii directoare au fost esenţiale în eforturile de sănătate publică de a îmbunătăţi educaţia şi îngrijirea astmului bronşic prin promovarea utilizării corticosteroizilor inhalatori, dar o mai bună apreciere a eterogenităţii bolii la nivel molecular şi celular va fi importantă în tratarea astmului bronşic sever şi în aplicarea clinică a terapiilor emergente pentru astm.

FENOTIPURI CELULARE

Analizele de spută, lavaj bronhoalveolar şi probe de biopsie endobronşică de la astmatici vii şi probe post-mortem din astm letal au descoperit că majoritatea astmaticilor au eozinofile crescute.269 Cu toate acestea, nu toţi astmaticii au eozinofile în spută; noneozinofilia poate fi observată la până la 25% dintre astmatici care nu sunt sub tratament şi la până la 50% dintre cei aflaţi în tratament.270 Astmul noneozinofil răspunde slab la ICS.271,272 În plus, astmul noneozinofil este observat într-o gamă de severitate a astmului bronşic şi, mai sever, a fost asociat cu un nivel de severitate mai mic şi mai mic. celule şi mai puţină fibroză subepitelială (adică remodelarea căilor respiratorii).273 Aceste observaţii şi altele au condus la o clasificare celulară a astmului bronşic bazată pe analiza citologică a sputei induse, care are patru categorii: (1) eozinofilă, (2) neutrofilă, (3) mixtă eozinofilă şi neutrofilă, unde nu există prezenţă paucigranică şi neutrofilă, şi nu este observabilă. a celulelor inflamatorii.270,274,275 Eozinofilia este observată cel mai frecvent în astmul atopic clasic cu inflamaţie mediată de alergen şi, cu excepţia cazurilor severe, răspunde în general la ICS cu eozinofile reduse, obstrucţie îmbunătăţită a căilor respiratorii şi scăderea simptomelor. infecţii, obezitate, fumat şi expunere la iritanti, cum ar fi poluanţii270; la subgrupuri de pacienţi cu astm bronşic sever273; iar în timpul exacerbărilor acute ale astmului.200 Neutrofilia este asociată, de asemenea, cu VEMS redus, independent de eozinofile.232,278 Neutrofilia şi eozinofilia mixte au fost raportate în astmul refractar. Un studiu a constatat că subiecţii cu neutrofilie şi eozinofilie mixte au avut cea mai slabă funcţie pulmonară, cea mai mare frecvenţă a respiraţiei şuierătoare zilnice şi cea mai mare utilizare a asistenţei medicale.274

FENOTIPURI CLINICE

Eterogenitatea astmului a fost analizată la nivel clinic folosind abordări multivariate bazate pe cluster, concepute pentru a depăşi limitările utilizării unei singure variabile, cum ar fi severitatea obstrucţiei fluxului de aer sau tipul de inflamaţie celulară. Haldar şi colegii279 au folosit o analiză a componentelor principale şi experienţa clinică pentru a selecta variabilele care au fost măsurate în practica clinică - vârsta de debut a astmului bronşic, sexul, starea atopică, indicele de masă corporală, variabilitatea debitului maxim, numărul de eozinofile induse în spută şi scorurile simptomelor. Ei au identificat trei grupuri distincte la astmatici uşoare până la moderate: unul cu astm atopic cu debut precoce şi eozinofilie; altul cu o preponderenţă a obezităţii, a femeilor şi a lipsei eozinofiliei; iar o treime cu boală uşoară şi lipsă de eozinofilie a căilor respiratorii. Când a fost aplicată la astmaticii cu boală refractară mai severă (aşa cum este definită de criteriile Societăţii Toracice Americane280), aceeaşi analiză a evidenţiat patru grupuri, două similare cu grupurile neozinofile atopice şi obeze cu debut precoce, identificate la astmaticii mai uşori; celelalte două grupuri au avut o

disociere între eozinofilie şi astm, unul cu debut precoce şi simptome în absenţa eozinofiliei şi celălalt cu debut tardiv, simptome minime şi eozinofilie marcată a sputei. Aceste grupuri au fost validate prin prezenţa lor într-o cohortă prospectivă independentă de astmatici severi.

Moore şi asociaţii281 au studiat eterogenitatea astmului prin gruparea multivariată a subiecţilor din Programul de cercetare a astmului sever din Statele Unite, folosind doar măsurători spirometrice şi caracteristici clinice. Acest studiu a identificat cinci grupuri distincte. Trei (dintre care unul a avut o boală severă) au avut caracteristici în concordanţă cu boala alergică - vârsta timpurie de debut şi atopie. Un grup suplimentar a fost compus dintr-un grup obez, predominant feminin, cu debut tardiv, nonatopic, similar grupului obez, neozinofil din analiza Haldar. Grupul final a fost un al doilea grup cu astm bronşic sever, predominant femei cu astm bronşic cu debut mai târziu, mai puţină atopie şi răspuns mai slab la bronhodilatator. Durata mai lungă a bolii s-a corelat cu severitatea astmului şi funcţia pulmonară scăzută la toţi subiecţii studiului.

FENOTIPURI MOLECULARE (ENDOTIPURI)

O abordare alternativă pentru gruparea subiecţilor cu astm bronşic este gruparea acestora pe baza căilor moleculare găsite a fi active la pacienţii individuali. Crearea de subgrupuri bazate pe activitatea căilor specifice de citokine are avantajul suplimentar că indică ţinte farmaceutice şi biomarkeri specifici pentru studiile clinice. Subgrupurile de pacienţi care împărtăşesc o biologie a bolii de bază au fost denumite „endotipuri".

Un astfel de studiu a analizat nivelurile de expresie a trei gene epiteliale care pot servi ca markeri surogat ai inflamaţiei asociate cu citokinele Th2, în special IL-13.166 Aceste trei gene, POSTN (gena care codifică periostina), CLCA1 şi SERPINB2, au fost identificate anterior utilizând profilarea la nivelul genomului la nivelul căilor respiratorii, în studiul bronhoscopic,17. care a examinat expresia acestor trei gene în periaj epitelial, jumătate dintre subiecţi aveau niveluri ridicate, dar aproape jumătate dintre subiecţii cu astm bronşic uşor până la moderat nu se distingeau de martorii sănătoşi. O astfel de expresie diferenţială a genelor Th2 a sugerat că această populaţie de astmatici era eterogenă; unii aveau inflamaţie Th2-high, iar alţii aveau inflamaţie Th2-low. Expresia crescută a IL-13 şi IL-5 la subiecţii cu Th2-high, aşa cum a fost evaluată prin qPCR în probele de biopsie bronşică, a oferit o confirmare suplimentară pentru aceste endotipuri. În analizele ulterioare, s-a constatat că astmul bronşic Th2-high are hiperreactivitate exagerată a căilor respiratorii (PC20 metacolină), niveluri serice mai ridicate de IgE şi eozinofilie atât în sânge, cât şi în special lavaj bronhoalveolar. (raport MUC5AC/MUC5B crescut) şi un număr crescut de mastocite intra-epiteliale.197 Deşi aceste analize sugerează o clasificare dihotomică utilă clinic a endotipurilor distincte de astm bazată pe gradul de inflamaţie Th2, gradul de inflamaţie Th2 prezent la subiecţii cu astm poate fi văzut alternativ ca un continuu (Fig.41-8).

BIOMARKERI CELULARI

Trei studii randomizate controlate au descoperit că numărul de eozinofile din spută indus la astmaticii moderat până la sever poate fi utilizat pentru a adapta doza de ICS. Toate cele trei studii au găsit o reducere a frecvenţei şi severităţii exacerbărilor astmului bronşic atunci când doza de ICS a fost ajustată pe baza numărului de eozinofile din spută indusă în comparaţie cu ajustarea după simptome, funcţie pulmonară sau utilizarea medicamentelor de salvare.282-284 Nu a existat nicio diferenţă semnificativă în funcţia pulmonară evaluată prin fluxul expirator maxim sau spirometrie. Eozinofilia sputei a ghidat, de asemenea, utilizarea unui nou tratament ţintit pentru astm, mepolizumab, un medicament umanizat.

anticorp monoclonal blocant împotriva IL-5, un mediator cheie în diferenţierea, recrutarea şi activarea eozinofilelor.285 Deşi studiile clinice timpurii cu mepolizumab au fost nefavorabile286,287, rezultatele studiilor clinice s-au îmbunătăţit atunci când selecţia pacienţilor s-a bazat pe prezenţa eozinofilelor în spute induse. atunci când medicamentul a fost administrat subiecţilor cu astm eozinofil refractar, definit de eozinofile din sputa mai mari de 3% cu cel puţin o ocazie în ultimii 2 ani, în ciuda tratamentului cu doze mari de ICS.288 Într-un alt studiu, mepolizumab a redus numărul de eozinofile din sânge şi sputa şi a permis reducerea dozei clinice mai recente tridomizate, randomizate. dupilumab, un anticorp monoclonal la subunitatea a a receptorului IL-4, a arătat eficacitate în ceea ce priveşte ratele de exacerbare a astmului bronşic la pacienţii selectaţi pe baza eozinofilelor crescute din sânge sau spută.290

OXID NITRIC EXHARAT CA BIOMARKER

Măsurarea fracţiei de oxid nitric expirat (FeNO) este un biomarker alternativ neinvaziv al inflamaţiei căilor respiratorii. Nivelurile de FeNO sunt crescute în astm291,292 şi sunt foarte reproductibile.293 În contextul inflamaţiei căilor respiratorii determinate de citokine Th2, celule precum eozinofilele şi celulele epiteliale pot creşte producţia de NO parţial prin creşterea transcripţiei iNOS inductibile. Deşi există o justificare puternică pentru utilizarea FeNO ca biomarker pentru astm bronşic, rezultatele studiilor clinice care aplică FeNO pentru a ghida tratamentul au fost mixte. Un studiu randomizat pe 118 subiecţi cu astm bronşic nu a evidenţiat o diferenţă în frecvenţa exacerbărilor sau totalul ICS utilizat pe o perioadă de 1 an când tratamentul astmului s-a bazat pe FeNO în comparaţie cu ghidurile standard.294 Alte două studii au arătat, de asemenea, nicio modificare a frecvenţei exacerbărilor, deşi într-unul, doza de ICS a fost redusă în mod semnificativ295, şi bronşic a îmbunătăţit în mod semnificativ hiperreacţia la copii295, iar bronşia a îmbunătăţit hiperreacţia la copii. Motivele posibile pentru performanţa mixtă a FeNO în aceste studii clinice includ sensibilitatea ridicată, dar specificitatea slabă pentru inflamaţia eozinofilă, pe baza limitei selectate în studii specifice,294 existenţa astmului neozinofil şi confuzie cu comorbidităţile care influenţează FeNO, cum ar fi polipii nazali.297

INFLAMAŢIA TH2 CA BIOMARKER

După cum s-a descris mai devreme, nivelul de expresie al genelor induse de IL-13 în probele de periaj epitelial a permis clasificarea pacienţilor cu astm bronşic în endotipuri Th2-high şi Th2-low.166 Un studiu randomizat controlat cu placebo al ICS în acelaşi studiu a arătat că

endotipul Th2-low nu a răspuns la funcţia pulmonară îmbunătăţită a corticosteroizilor din grupul Th2 inhalat. asa cum era de asteptat. Periostin, unul dintre markerii Th2 utilizaţi în acel studiu, este secretat bazolateral de celulele epiteliale,181 poate fi măsurat în sânge şi a fost folosit pentru a cuantifica gradul de inflamaţie Th2 în studiile clinice. Nivelurile serice ale proteinei periostinei s-au corelat cu inflamaţia eozinofilă persistentă a căilor respiratorii, în ciuda tratamentului cu ICS.182 Acest test seric periostinei a fost utilizat pentru a evalua activitatea căii Th2 şi a prespecifica subgrupurile Th2 înalte şi scăzute într-un studiu controlat randomizat al anticorpului monoclonal anti-IL-13 lebrikizumab în severitate cu marcare înaltă a sericului. Endotipul, rezultatul primar al îmbunătăţirii VEMS la 12 săptămâni a fost semnificativ numai în grupul Th2-high, susţinând potenţialul clinic important al endotipurilor de astm bronşic în ghidarea aplicării terapiilor pe bază de citokine pentru astmul sever. Cu toate acestea, într-un al doilea studiu randomizat, de data aceasta efectuat la astmatici uşoare până la moderate care nu utilizau concomitent ICS, tratamentul cu lebrikizumab nu a fost asociat cu beneficii clinice, iar nivelurile serice de periostine nu au identificat un subgrup de răspuns. ICS concomitent este neclar. În cele din urmă, într-o analiză de subgrup în cadrul unui al treilea studiu controlat randomizat, nivelurile sanguine crescute de periostine, precum şi FeNO şi eozinofilele din sânge au prezis răspunsul la omalizumab, un anticorp monoclonal anti-IgE.

FENOTIPURI ASTMATICE NON-TH2

Este incert dacă endotipurile Th2-low ale astmului reflectă mecanisme inflamatorii care sunt distincte de inflamaţia Th2 distorsionată sau reflectă mecanisme neinflamatorii (vezi Fig. 41-8). În ciuda concentrării asupra inflamaţiei Th2 în modelele de şoarece de astm şi în dezvoltarea de noi terapii pentru astmul uman, există dovezi experimentale că atât inflamaţia condusă de Th1, cât şi Th17 poate duce la obstrucţia fluxului de aer şi poate exacerba un fenotip de astm. Transferul adoptiv al celulelor Th1 specifice antigenului în şoarecii provocaţi de ovalbumină a dus la hiperreactivitatea căilor respiratorii şi inflamarea căilor respiratorii care a fost independentă de IL-13 şi IL-4 într-un studiu300 şi dependentă de IL-13 şi IL-18 într-un altul. hiperreactivitate care nu s-a îmbunătăţit cu tratamentul cu dexametazonă,302 sugerând un rol pentru inflamaţia dependentă de Th1 în rezistenţa la corticosteroizi. Celulele Th17, pe de altă parte, sunt caracterizate prin secreţia de IL-17A, IL-17F, IL-21 şi IL-22, dar nu şi IFN-y sau IL-4.303,304 Majoritatea celulelor parenchimatoase, inclusiv celulele epiteliale ale căilor respiratorii, exprimă receptori pentru citokine Th17, inclusiv producţia de IL-17F şi semnalizarea receptorilor IL-17F factori proinflamatori cum ar fi IL-6, IL-1, TNF-a şi IL-8 (CXCL8, un chemoatractant neutrofil). IL-17 ar putea contribui la fenotipul astmului prin cauzarea de hiperreactivitate a căilor respiratorii,229 prin recrutarea neutrofilelor şi prin creşterea producţiei epiteliale de mucine secretate.305,306 În studiile pe oameni, probele de lavaj bronhoalveolar de la pacienţii cu astm bronşic au arătat un număr crescut de celule producătoare de IL-17 şi inducerea de celule producătoare de IL-17A307 similare. De asemenea, indică o corelaţie pozitivă cu severitatea hiperreactivităţii căilor respiratorii.308-310 Mai mult, dovezi ale activităţii Th17 prin identificarea celulelor Th17 specifice şi IL-17A/F au fost găsite şi în ţesutul căilor respiratorii umane311-313 şi în sângele periferic, cu o corelaţie pozitivă cu severitatea

astmului bronşic. în astmul bronşic sever, aşa cum a fost găsit într-un model de şoarece de inflamaţie şi hiperreactivitate alergică mediată de Th17.316 Inflamaţia mediată de Th17 poate coexista cu fenotipul Th2-high şi poate creşte răspunsurile Th2. indicat. În cele din urmă, este posibil ca inflamaţia căilor respiratorii să nu joace un rol dominant în manifestările clinice ale unui subgrup de pacienţi cu astm Th2-low. Hipersensibilitatea căilor respiratorii poate fi rezultatul unui răspuns anormal al muşchilor netezi ai căilor respiratorii la mediatorii contracţiei, cum ar fi histamina şi acetilcolina. Deşi un mediu de citokine proinflamator şi infiltrarea muşchiului neted cu celule inflamatorii sunt probabil influenţe majore asupra contracţiei anormale a muşchilor netezi a căilor respiratorii, anomaliile intrinseci în transducţia semnalului sau funcţiile contractile ale celulelor musculare netede în astmul uman sunt relativ mai puţin bine studiate. Deoarece un rol al hiperplaziei sau hipertrofiei muşchilor netezi a căilor respiratorii a fost demonstrat la pacienţii cu astm bronşic254,319, acumularea anormală de muşchi neted şi îngustarea crescută a căilor respiratorii pe această bază reprezintă un alt posibil mecanism neinflamator pentru creşterea hiperreactivităţii căilor respiratorii în astm.

Puncte cheie

Astmul este frecvent şi prevalenţa sa a crescut constant. În Statele Unite, prevalenţa şi severitatea astmului sunt cele mai ridicate la anumite populaţii vulnerabile, inclusiv copiii, persoanele care trăiesc sub nivelul sărăciei şi anumite grupuri minoritare (portoricani, negri şi americani non-hispanici).

La nivel internaţional, prevalenţa astmului variază dramatic, cu rate deosebit de ridicate în anumite ţări dezvoltate, inclusiv Regatul Unit, Noua Zeelandă, Australia, Statele Unite şi Canada.

Cea mai frecventă imunopatologie în astm bronşic este inflamaţia de tip 2 iniţiată de evenimente în amonte în epiteliul căilor respiratorii care implică citokine epiteliale cum ar fi IL-33. Citokinele epiteliale cresc activitatea citokinelor de tip 2 în căile respiratorii, secretate în principal de celulele T CD4+ şi, eventual, de celulele limfoide înnăscute.

Secreţia locală de citokine de tip 2 conduce la o cascadă de evenimente în aval, inclusiv hipersensibilitatea mediată de IgE, activarea celulelor epiteliale ale căilor respiratorii, chemoatractia celulelor efectoare (mastocitele, eozinofilele şi bazofilele) şi remodelarea epiteliului şi a matricei subepiteliale.

Deşi astmul este definit de caracteristici clinice comune, cum ar fi limitarea episodică a fluxului de aer, simptomele toracice şi hiperreactivitatea căilor respiratorii, astmul prezintă eterogenitate în alte caracteristici clinice, inclusiv severitatea şi răspunsul la tratament.

Eterogenitatea clinică a astmului poate fi explicată prin diferite mecanisme subiacente. De exemplu, inflamaţia de tip 2 este asociată cu o mai mare obstrucţie a fluxului de aer şi remodelarea căilor respiratorii. Cu toate acestea, gradul de inflamaţie de tip 2 variază în funcţie de indivizi, variind de la niveluri ridicate (numite „astm Th2-high") la niveluri scăzute sau absente (numite „astm Th2-low").

Recunoașterea faptului că astmul este eterogen și cuprinde fenotipuri moleculare, sau endotipuri, duce la dezvoltarea de terapii țintite și de biomarkeri care îi pot identifica pe cei care vor răspunde la aceste tratamente.

Lista completă de referințe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, et al: Tratamentul cu Lebrikizumab la adulți cu astm. N Engl J Med 365(12):1088-1098, 2011.

Dougherty RH, Fahy JV: Exacerbări acute ale astmului: epidemiologie, biologie și fenotipul predispus la exacerbare. Clin Exp Allergy 39(2): 193-202, 2009.

Haldar P, Pavord ID, Shaw DE și colab.: Analiza grupurilor și fenotipurile clinice ale astmului. Am J Respir Crit Care Med 178(3):218-224, 2008.

Holtzman MJ: Astmul ca o boală cronică a sistemului imunitar înnăscut și adaptativ care răspunde la viruși și alergeni. J Clin Invest 122(8):2741-2748, 2012.

Lambrecht BN, Hammad H: Epiteliul căilor respiratorii în astm. Nat Med 18(5):684-692, 2012.

Locksley RM: Astm și inflamație alergică. Celula 140(6):777-783,

2010.

Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE și colab.: Identificarea fenotipurilor de astm bronșic folosind analiza cluster în Programul de cercetare a astmului sever. Am J Respir Crit Care Med 181(4):315-323, 2010.

Woodruff PG, Modrek B, Choy DF și colab.: Inflamația condusă de T-helper tip 2 definește subfenotipurile majore ale astmului. Am J Respir Crit Care Med 180(5):388-395, 2009.

Referințe

Woolcock AJ: Metode epidemiologice pentru măsurarea prevalenței astmului. Chest 91(6 Suppl):89S-92S, 1987.

1a. 2012 National Health Interview Survey, compilat de Centers for Disease Control and Prevention la 3/5/2014 și postat la <http://www.cdc.gov/asthma/nhis/2012/table4-1.htm>.

Grant EN, Wagner R, Weiss KB: Observații asupra tiparelor emergente de astm în societatea noastră. J Allergy Clin Immunol 104(2 Pt 2):S1-S9, 1999.

Burney PG, Luczynska C, Chinn S şi colab.: Ancheta privind sănătatea respiratorie a Comunităţii Europene. Eur Respir J 7(5):954-960, 1994.

Asher MI, Keil U, Anderson HR şi colab.: Studiu internaţional al astmului şi alergiilor în copilărie (ISAAC): justificare şi metode. Eur Respir J 8(3):483-491, 1995.

Asher MI, Weiland SK: Studiul internaţional al astmului şi alergiilor în copilărie (ISAAC). Comitetul Director al ISAAC. Clin Exp Allergy 28(Suppl 5):52-66, discuţie 90-91, 1998.

Strachan D, Sibbald B, Weiland S şi colab.: Variaţii la nivel mondial în prevalenţa simptomelor rinoconjunctivitei alergice la copii: Studiul Internaţional al Astmului şi Alergiilor în Copilărie (ISAAC). Pediatr Allergy Immunol 8(4):161-176, 1997.

Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R şi colab.: Tendinţe la nivel mondial în prevalenţa simptomelor de astm: faza III a Studiului Internaţional al Astmului şi Alergiilor în Copilărie (ISAAC). Thorax 62(9):758-766, 2007.

Variaţii în prevalenţa simptomelor respiratorii, crize de astm auto-raportate şi utilizarea medicamentelor pentru astm bronşic în Ancheta de sănătate respiratorie a Comunităţii Europene (ECRHS). Eur Respir J 9(4):687-695, 1996.

Pearce N, Sunyer J, Cheng S şi colab.: Comparaţie a prevalenţei astmului în ISAAC şi ECRHS. Comitetul de conducere al ISAAC şi Ancheta privind sănătatea respiratorie a Comunităţii Europene. Studiu internaţional despre astm şi alergii în copilărie. Eur Respir J 16(3):420-426, 2000.

Osler W: Principiile şi practica medicinei, ed 4, Edinburgh, 1901, Pentland.

Organizaţia Mondială a Sănătăţii: Supravegherea globală, prevenirea şi controlul bolilor respiratorii cronice: o abordare cuprinzătoare, Geneva, 2007, Organizaţia Mondială a Sănătăţii.

Stolley PD: Mortalitatea prin astm. De ce Statele Unite au fost ferite de o epidemie de decese din cauza astmului. Am Rev Respir Dis 105(6):883- 890, 1972.

Pearce N, Beasley R, Crane J, et al: Sfârşitul epidemiei de mortalitate prin astm din Noua Zeelandă. Lancet 345(8941):41-44, 1995.

Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, et al: MMWR: Surveillance summaries: national surveillance for asthma-United States, 19801999, 2002, CDC.

14a. Akinbami LJ, Moorman JE, Bailey C şi colab.: Tendinţe în prevalenţa astmului, utilizarea asistenţei medicale şi mortalitatea în Statele Unite, 2001

NCHS Data Brief May(94):1-8, 2012.

Homa DM, Mannino DM, Lara M: Mortalitatea prin astm la hispanicii din SUA de origine mexicană, portoricană şi cubaneză, 1990-1995. Am J Respir Crit Care Med 161(2 Pt 1):504-509, 2000.

Aberg N: Apariţia familială a bolii atopice: factori genetici versus factori de mediu. Clin Exp Allergy 23(10):829-834, 1993.

Aberg N, Sundell J, Eriksson B şi colab: Prevalenţa bolilor alergice la şcolari în raport cu istoricul familial, infecţiile respiratorii superioare şi caracteristicile rezidenţiale. Alergie 51(4):232-237,

1996.

Ronmark E, Lundback B, Jonsson E şi colab.: Incidenţa astmului la adulţi - raport din Studiul Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Study. Allergy 52(11):1071-1078, 1997.

Burrows B, Halonen M, Lebowitz MD şi colab: Relaţia imunoglobulinei E serice, testele de alergie cutanată şi fumatul cu tulburările respiratorii. J Allergy Clin Immunol 70(3):199-204, 1982.

Burrows B, Martinez FD, Halonen M şi colab.: Asocierea astmului cu nivelurile serice de IgE şi reactivitatea testelor cutanate la alergeni. N Engl J Med 320(5):271-277, 1989.

Sears MR, Burrows B, Flannery EM şi colab.: Relaţia dintre sensibilitatea căilor respiratorii şi IgE seric la copiii cu astm şi la copiii aparent normali. N Engl J Med 325(15):1067-1071, 1991.

Simpson BM, Custovic A, Simpson A şi colab: NAC Manchester Asthma and Allergy Study (NACMAAS): factori de risc pentru astm şi tulburări alergice la adulţi. Clin Exp Allergy 31(3):391-399, 2001.

Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA şi colab.: Expunerea la alergenul acarienilor din praf de casă (Der p I) şi dezvoltarea astmului în copilărie. Un studiu prospectiv. N Engl J Med 323(8):502-507, 1990.

Peat JK, Tovey E, Toelle BG şi colab.: Alergenii acarienilor de praf. Un factor de risc major pentru astmul copilăriei în Australia. Am J Respir Crit Care Med 153(1):141-146, 1996.

Platts-Mills TA, Sporik R, Ingram JM şi colab.: Alergeni şi astm pentru câini şi pisici în rândul copiilor de şcoală din Los Alamos, New Mexico, SUA: altitudine de 7.200 de picioare. Int Arch Allergy Immunol 107(1-3):301-303, 1995.

Huss K, Adkinson NF Jr, Eggleston PA, et al: Expunerea la acarieni de praf de casă şi la gândaci sunt factori de risc puternici pentru răspunsurile pozitive la testele cutanate de alergie în Programul de management al astmului în copilărie. J Allergy Clin Immunol 107(1):48-54, 2001.

Sheffer AL: Evitarea alergenilor pentru a reduce morbiditatea legată de astm. N Engl J Med 351(11):1134-1136, 2004.

Platts-Mills TA, Vaughan JW, Carter MC şi colab.: Rolul intervenţiei în alergia stabilită: evitarea alergenilor de interior în tratamentul bolii alergice cronice. J Allergy Clin Immunol 106(5):787-804, 2000.

Gotzsche PC, Johansen HK: Măsuri de control al acarienilor de praf pentru astm: revizuire sistematică. Alergie 63(6):646-659, 2008.

Platts-Mills TA: Evitarea alergenilor în tratamentul astmului: probleme cu metaanalizele. J Allergy Clin Immunol 122(4):694-696, 2008.

Strachan DP: Febra fânului, igiena şi dimensiunea gospodăriei. BMJ 299(6710):1259-1260, 1989.

von Mutius E, Martinez FD, Fritzsch C şi colab: Prevalenţa astmului şi atopiei în două zone din Germania de Vest şi de Est. Am J Respir Crit Care Med 149(2 Pt 1):358-364, 1994.

Nicolai T, von Mutius E: Poluarea şi dezvoltarea alergiei: povestea Germaniei de Est şi de Vest. Arch Toxicol Suppl 19:201-206,

1997.

Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, et al: Expunerea la agricultura la începutul vieţii şi dezvoltarea astmului şi alergiei: un studiu transversal. Lancet 358(9288):1129-1133, 2001.

Klintberg B, Berglund N, Lilja G şi colab.: Mai puţine tulburări respiratorii alergice în rândul copiilor fermieri într-o cohortă de naştere închisă din Suedia. Eur Respir J 17(6):1151-1157, 2001.

Von Ehrenstein OS, Von Mutius E, Illi S şi colab.: Risc redus de febră a fânului şi astm la copiii fermierilor. Clin Exp Allergy 30(2):187-193, 2000.

Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U, et al: Expunerea mediului la endotoxină şi relaţia sa cu astmul la copiii de vârstă şcolară. N Engl J Med 347(12):869-877, 2002.

Ege MJ, Mayer M, Normand AC şi colab: Expunerea la microorganismele de mediu şi astmul copilăriei. N Engl J Med 364(8):701-709, 2011.

Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, et al: Compoziţia microbiotei intestinale şi dezvoltarea manifestărilor atopice în copilărie: Studiul de cohortă de naştere KOALA. Gut 56(5):661-667, 2007.

Bjorksten B, Sepp E, Julge K şi colab.: Dezvoltarea alergiilor şi microflora intestinală în primul an de viaţă. J Allergy Clin Immunol 108(4):516-520, 2001.

Kalliomaki M, Kirjavainen P, Eerola E şi colab: Modele distincte ale microflorei intestinale neonatale la sugari la care atopia a fost şi nu a fost în curs de dezvoltare. J Allergy Clin Immunol 107(1):129-134, 2001.

Vebo HC, Sekelja M, Nestestog R şi colab.: Dezvoltarea temporală a microbiotei intestinale a sugarului la copiii sensibilizaţi şi nesensibilizaţi la imunoglobulină E determinată de matricea sugarilor cu hărţi GA. Clin Vaccine Immunol 18(8):1326-1335, 2011.

van Nimwegen FA, Penders J, Stobberingh EE, şi colab.: Modul şi locul de livrare, microbiota gastrointestinală şi influenţa lor asupra astmului şi atopiei. J Allergy Clin Immunol 128(5):948-955, e1-3,

2011.

Oyama N, Sudo N, Sogawa H şi colab.: Utilizarea antibioticelor în timpul copilăriei promovează o schimbare a echilibrului T(H)1/T(H)2 către imunitatea dominantă T(H)2 la şoareci. J Allergy Clin Immunol 107(1):153-159, 2001.

Noverr MC, Falkowski NR, McDonald RA şi colab.: Dezvoltarea bolii alergice a căilor respiratorii la şoareci în urma terapiei cu antibiotice şi a creşterii microbiotei fungice: rolul geneticii gazdei, al antigenului şi al interleukinei-13. Infect Immun 73(1):30-38, 2005.

Hunt JR, Martinelli R, Adams VC şi colab.: Administrarea intragastrică a Mycobacterium vaccae inhibă inflamaţia alergică pulmonară severă la un model de şoarece. Clin Exp Allergy 35(5):685-690, 2005.

Arnold IC, Dehzad N, Reuter S, et al: Infecţia cu Helicobacter pylori previne astmul alergic la modelele de şoarece prin inducerea celulelor T reglatoare. J Clin Invest 121(8):3088-3093, 2011.

Forsythe P, Inman MD, Bienenstock J: Tratamentul oral cu Lactobacillus reuteri viu inhibă răspunsul alergic al căilor respiratorii la şoareci. Am J Respir Crit Care Med 175(6):561-569, 2007.

Karimi K, Inman MD, Bienenstock J, şi colab.: Celulele T reglatoare induse de Lactobacillus reuteri protejează împotriva unui răspuns al căilor respiratorii alergice la şoareci. Am J Respir Crit Care Med 179(3):186-193, 2009.

Atarashi K, Tanoue T, Shima T şi colab: Inducerea celulelor T reglatoare colonice de către speciile indigene de Clostridium. Science 331(6015):337-341, 2011.

Hill DA, Siracusa MC, Abt MC şi colab.: Semnalele derivate din bacterii comensale reglează hematopoieza bazofile şi inflamaţia alergică. Nat Med 18(4):538-546, 2012.

Herbst T, Sichelstiel A, Schar C şi colab.: Dysregulation of alergic airway inflammation in the absence of microbial colonization. Am J Respir Crit Care Med 184(2):198-205, 2011.

Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T şi colab: Probiotice şi prevenirea bolii atopice: urmărirea pe 4 ani a unui studiu randomizat controlat cu placebo. Lancet 361(9372):1869-1871, 2003.

Weston S, Halbert A, Richmond P şi colab: Efectele probioticelor asupra dermatitei atopice: un studiu controlat randomizat. Arch Dis Child 90(9):892-897, 2005.

Vliagoftis H, Kouranos VD, Betsi GI şi colab.: Probiotice pentru tratamentul rinitei alergice şi astmului: revizuirea sistematică a studiilor controlate randomizate. Ann Allergy Asthma Immunol 101(6):570-579,

2008.

Weiss ST, Tager IB, Munoz A, şi colab.: Relaţia infecţiilor respiratorii în copilăria timpurie cu apariţia nivelurilor crescute de răspuns şi atopie bronşică. Am Rev Respir Dis 131(4):573-578, 1985.

Frick OL, German DF, Mills J: Dezvoltarea alergiei la copii. I. Asociere cu infecţii cu virus. J Allergy Clin Immunol 63(4):228-241, 1979.

Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, şi colab: Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in childhood and asthma and allergy at age 13. Am J Respir Crit Care Med 171(2):137-141, 2005.

Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, et al: Modele de astm şi alergie peste 18 ani după bronşiolita severă cu RSV în primul an de viaţă. Thorax 65(12):1045-1052, 2010.

Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ şi colab.: Virusul sinciţial respirator la începutul vieţii şi riscul de respiraţie şuierătoare şi alergie până la vârsta de 13 ani. Lancet 354(9178):541-545, 1999.

Stein RT: Morbiditatea pe termen lung a căilor respiratorii în urma LRTI virală la începutul sugarului: respiraţie şuierătoare recurentă sau astm? Paediatr Respir Rev 10(Suppl 1):29-31, 2009.

Kusel MM, de Klerk NH, Kebadze T şi colab.: Infecţii virale respiratorii timpurii, sensibilizare atopică şi risc de dezvoltare ulterioară a astmului persistent. J Allergy Clin Immunol 119(5):1105-1110, 2007.

Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD şi colab.: Bolile cu rinovirus şuierătoare la începutul vieţii prezic dezvoltarea astmului la copiii cu risc ridicat. Am J Respir Crit Care Med 178(7):667-672, 2008.

Martinez FD, Wright AL, Taussig LM şi colab: Astm şi respiraţie şuierătoare în primii şase ani de viaţă. Asociaţii medicali din grupul de sănătate. N Engl J Med 332(3):133-138, 1995.

Martinez FD, Stern DA, Wright AL şi colab.: Răspunsuri imune diferenţiate la bolile respiratorii inferioare acute la începutul vieţii şi dezvoltarea ulterioară a respiraţiei şuierătoare persistente şi a astmului. J Allergy Clin Immunol 102(6 Pt 1):915-920, 1998.

Shadman KA, Wald ER: O revizuire a palivizumabului şi a terapiilor emergente pentru virusul sinciţial respirator. Expert Opin Biol Ther 11(11):1455-1467, 2011.

Martin RJ, Kraft M, Chu HW şi colab: O legătură între astmul cronic şi infecţia cronică. J Allergy Clin Immunol 107(4):595-601,

2001.

Johnston SL, Martin RJ: Chlamydophila pneumoniae şi Mycoplasma pneumoniae: un rol în patogenia astmului? Am J Respir Crit Care Med 172(9):1078-1089, 2005.

Sutherland ER, King TS, Icitovic N, et al: Un studiu de claritromicină pentru tratamentul astmului suboptim controlat. J Allergy Clin Immunol 126(4):747-753, 2010.

Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, et al: Azitromicină pentru prevenirea exacerbarilor în astmul sever (AZISAST): un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Thorax 68(4):322-329, 2013.

Schildcrout JS, Sheppard L, Lumley T, et al: Poluarea aerului ambiant şi exacerbarea astmului la copii: o analiză în opt oraşe. Am J Epidemiol 164(6):505-517, 2006.

McCreanor J, Cullinan P, Nieuwenhuijsen MJ, et al: Efectele respiratorii ale expunerii la traficul cu motorină la persoanele cu astm. N Engl J Med 357(23):2348-2358, 2007.

Gowers AM, Cullinan P, Ayres JG, et al: Poluarea aerului exterior induce noi cazuri de astm? Plauzibilitate şi dovezi biologice; o recenzie. Respirology 17(6):887-898, 2012.

Jerrett M, Shankardass K, Berhane K şi colab: Poluarea aerului legată de trafic şi debutul astmului la copii: un studiu de cohortă prospectiv cu măsurarea expunerii individuale. Environ Health Perspect 116(10):1433-1438, 2008.

Modig L, Toren K, Janson C şi colab: Evacuarea vehiculelor în afara casei şi apariţia astmului la adulţi. Eur Respir J 33(6):1261-1267,

2009.

Morgenstern V, Zutavern A, Cyrys J, şi colab.: Boli atopice, sensibilizare alergică şi expunere la poluarea aerului cauzată de trafic la copii. Am J Respir Crit Care Med 177(12):1331-1337, 2008.

Brauer M, Hoek G, Smit HA, et al: Poluarea aerului şi dezvoltarea astmului, alergiei şi infecţiilor într-o cohortă de naştere. Eur Respir J 29(5):879-888, 2007.

Gehring U, Wijga AH, Brauer M, et al: Poluarea aerului legată de trafic şi dezvoltarea astmului şi a alergiilor în primii 8 ani de viaţă. Am J Respir Crit Care Med 181(6):596-603, 2010.

Nishimura KK, Galanter JM, Roth LA, et al: Poluarea aerului timpurie şi riscul de astm la copiii minoritari. Studiile GALA II şi SAGE II. Am J Respir Crit Care Med 188(3):309-318, 2013.

Duijts L: Originile fetale şi infantile ale astmului. Eur J Epidemiol 27(1):5- 14, 2012.

Xu B, Pekkanen J, Laitinen J, et al: Construcţia corpului de la naştere până la vârsta adultă şi riscul de astm. Eur J Public Health 12(3):166-170, 2002.

Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA şi colab.: Aportul matern de vitamina D în timpul sarcinii şi riscul de wheeze recurent la copii la vârsta de 3 ani. Am J Clin Nutr 85(3):788-795, 2007.

Devereux G, Turner SW, Craig LC şi colab.: Aportul scăzut de vitamina E maternă în timpul sarcinii este asociat cu astmul la copiii de 5 ani. Am J Respir Crit Care Med 174(5):499-507, 2006.

Ege MJ, Bieli C, Frei R, et al: Expunerea prenatală a fermei este legată de exprimarea receptorilor imunităţii înnăscute şi de sensibilizarea atopică la copiii de vârstă şcolară. J Allergy Clin Immunol 117(4):817-823, 2006.

Gilliland FD, Li YF, Peters JM: Efectele fumatului matern în timpul sarcinii şi fumului de tutun din mediu asupra astmului şi respiraţiei şuierătoare la copii. Am J Respir Crit Care Med 163(2):429-436,

2001.

Wright RJ, Cohen S, Carey V şi colab.: Stresul parental ca predictor al respiraţiei şuierătoare la copilărie: un studiu prospectiv de cohortă de naştere. Am J Respir Crit Care Med 165(3):358-365, 2002.

Jaakkola JJ, Ahmed P, Ieromnimon A, et al: Naştere prematură şi astm: o revizuire sistematică şi meta-analiză. J Allergy Clin Immunol 118(4):823-830, 2006.

Kumar R, Yu Y, Story RE, et al: Prematuritatea, corioamnionita şi dezvoltarea respiraţiei şuierătoare recurente: un studiu prospectiv de cohortă de naştere. J Allergy Clin Immunol 121(4):878-884 e6, 2008.

Sears MR, Greene JM, Willan AR şi colab: Relaţia pe termen lung între alăptare şi dezvoltarea atopiei şi astmului la copii şi adulţi tineri: un studiu longitudinal. Lancet 360(9337):901-907,

2002.

Sonnenschein-van der Voort AM, Jaddoe VW, van der Valk RJ, et al: Durata şi exclusivitatea alăptării şi simptomele asociate astmului în copilărie. Eur Respir J 39(1):81-89, 2012.

Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, et al: Fraţii, frecvenţa la îngrijirea de zi şi riscul de astm şi respiraţie şuierătoare în timpul copilăriei. N Engl J Med 343(8):538-543, 2000.

Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, şi colab: Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in newbornes. N Engl J Med 357(15):1487-1495, 2007.

Heintze K, Petersen KU: Cazul cauzal de droguri a astmului copilăriei: antibiotice şi paracetamol. Eur J Clin Pharmacol 69(6):1197-1209, 2013.

McBride JT: Asocierea acetaminofenului şi a prevalenţei şi severităţii astmului. Pediatrie 128(6):1181-1185, 2011.

Toren K, Blanc PD: Astmul cauzat de expunerile profesionale este obişnuit - o analiză sistematică a estimărilor fracţiei atribuibile populaţiei. BMC Pulm Med 9:7, 2009.

Prescott SL, Macaubas C, Holt BJ şi colab.: Amorsarea transplacentară a sistemului imunitar uman la alergenii de mediu: deformarea universală a răspunsurilor iniţiale ale celulelor T către profilul citokinei Th2. J Immunol 160(10):4730-473 7, 1998.

Prescott SL, Macaubas C, Smallacombe T şi colab: Modele reciproce legate de vârstă ale imunităţii celulelor T specifice alergenului la sugarii normali vs. atopici. Clin Exp Allergy 28(Suppl 5):39-44, discuţie 50-51, 1998.

Henderson J, Granell R, Heron J, et al: Asociaţii ale fenotipurilor şuierătoare în primii 6 ani de viaţă cu atopie, funcţie pulmonară şi receptivitatea căilor respiratorii la mijlocul copilăriei. Thorax 63(11):974-980,

2008.

Busse WW, Lemanske RF Jr, Gern JE: Rolul infecţiilor respiratorii virale în astm şi exacerbări ale astmului. Lancet 3 76(9743):826-834, 2010.

Bisgaard H, Bonnelykke K: Studii pe termen lung ale istoriei naturale a astmului bronşic în copilărie. J Allergy Clin Immunol 126(2):187-197, test 98-99, 2010.

Almqvist C, Li Q, Britton WJ şi colab.: Predictorii timpurii pentru dezvoltarea bolilor alergice şi astmului: examinarea paşilor separati în „marşul alergic". Clin Exp Allergy 37(9):1296-1302, 2007.

Linneberg A: Marşul alergic în copilăria timpurie şi nu numai. Clin Exp Allergy 38(9):1419-1421, 2008.

Holt PG, Sly PD: Infecţii virale şi atopie în patogeneza astmului: noi argumente pentru prevenirea şi tratamentul astmului. Nat Med 18(5):726-735, 2012.

Haggerty CL, Ness RB, Kelsey S, et al: Impactul estrogenului şi progesteronului asupra astmului. Ann Allergy Asthma Immunol 90(3):284-291, test 91-93, 347, 2003.

Pauli BD, Reid RL, Munt PW, et al: Influenţa ciclului menstrual asupra funcţiei căilor respiratorii la subiecţii astmatici şi normali. Am Rev Respir Dis 140(2):358-362, 1989.

Farha S, Asosingh K, Laskowski D şi colab.: Efectele ciclului menstrual asupra variabilelor funcţiei pulmonare la femeile cu astm. Am J Respir Crit Care Med 180(4):304-310, 2009.

Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al: Un studiu de cohortă longitudinal, bazat pe populaţie, al astmului din copilărie urmat până la vârsta adultă. N Engl J Med 349(15):1414-1422, 2003.

Barbee RA, Murphy S: Istoria naturală a astmului. J Allergy Clin Immunol 102 (4 Pt 2): S65-S72, 1998.

van Den Toorn LM, Prins JB, Overbeek SE şi colab.: Adolescenţii în remisiune clinică a astmului atopic au niveluri crescute de oxid nitric expirat şi hiperreactivitate bronşică. Am J Respir Crit Care Med 162(3 Pt 1):953-957, 2000.

van den Toorn LM, Overbeek SE, de Jongste JC, et al: Inflamaţia căilor respiratorii este prezentă în timpul remisiunii clinice a astmului atopic. Am J Respir Crit Care Med 164(11):2107-2113, 2001.

Lange P, Parner J, Vestbo J, et al: Un studiu de urmărire pe 15 ani al funcţiei ventilatorii la adulţii cu astm. N Engl J Med 339(17):1194-1200, 1998.

Peat JK, Woolcock AJ, Cullen K: Rata declinului funcţiei pulmonare la subiecţii cu astm. Eur J Respir Dis 70(3):171-179, 1987.

Brown PJ, Greville HW, Finucane KE: Astm şi obstrucţie ireversibilă a fluxului de aer. Thorax 39(2):131-136, 1984.

Backman KS, Greenberger PA, Patterson R: Obstrucţia căilor respiratorii la pacienţii cu astm bronşic pe termen lung în concordanţă cu „astm ireversibil". Cufăr 112(5):1234-1240, 1997.

Homer RJ, Elias JA: Consecinţele inflamaţiei pe termen lung. Remodelarea căilor respiratorii. Clin Chest Med 21(2):331-343, ix, 2000.

ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ şi colab: Factori asociaţi cu limitarea persistentă a fluxului de aer în astmul sever. Am J Respir Crit Care Med 164(5):744-748, 2001.

Yunginger JW, Reed CE, O'Connell EJ, et al: Un studiu bazat pe comunitate al epidemiologiei astmului. Ratele de incidenţă, 1964-1983. Am Rev Respir Dis 146(4):888-894, 1992.

Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A: Studiul astmului din Melbourne: 1964-1999. J Allergy Clin Immunol 109(2):189-194, 2002.

Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, et al: Rezultatul astmului şi respiraţia şuierătoare în primii 6 ani de viaţă: urmărire până la adolescenţă. Am J Respir Crit Care Med 172(10):1253-1258, 2005.

Bauer BA, Reed CE, Yunginger JW, et al: Incidenţa şi rezultatele astmului la vârstnici. Un studiu bazat pe populaţie în Rochester, Minnesota. Cufăr 111(2):303-310, 1997.

Bellia V Battaglia S, Catalano F şi colab: Îmbătrânirea şi dizabilităţile afectează diagnosticarea greşită a BPOC la astmaticii vârstnici: studiul SARA. Cufăr 123(4):1066-1072, 2003.

Stupka E, deShazo R: Astmul la vârstnici: partea 1. Dovezi pentru subdiagnostic, subtratament şi creşterea morbidităţii şi mortalităţii. Am J Med 122(1):6-11, 2009.

Reed CE: Istoria naturală a astmului la adulţi: problema ireversibilităţii. J Allergy Clin Immunol 103(4):539-547, 1999.

Moorman JE, Rudd RA, Johnson CA şi colab.: Supravegherea naţională pentru astm-Statele Unite, 1980-2004. MMWR Surveill Summ 56(8):1-54, 2007.

Rackemann FM, Edwards MC: Este astmul intrinsec o boală reversibilă? Un studiu de urmărire. J Allergy 29(6):528-534, 1958.

Huss K, Naumann PL, Mason PJ, et al: Severitatea astmului, starea atopica, expunerea la alergeni şi calitatea vieţii la persoanele în vârstă. Ann Allergy Asthma Immunol 86(5):524-530, 2001.

Licona-Limon P, Kim LK, Palm NW şi colab: TH2, alergie şi celule limfoide înnăscute din grupul 2. Nat Immunol 14(6):536-542, 2013.

Locksley RM: Astm şi inflamaţie alergică. Celula 140(6):777-783, 2010.

Hansel TT, Johnston SL, Openshaw PJ: Microbii şi răspunsurile imune ale mucoasei în astm. Lancet 381(9869):861-873, 2013.

Fahy JV, Locksley RM: Epiteliul căilor respiratorii ca regulator al răspunsurilor Th2 în astm. Am J Respir Crit Care Med 184(4):390-392,

2011.

Holgate ST, Davies DE, Lackie PM şi colab.: Interacţiuni epitelial-mezenchimale în patogeneza astmului. J Allergy Clin Immunol 105(2 Pt 1):193-204, 2000.

Holgate ST, Holloway J, Wilson S şi colab: Comunicarea epitelial-mezenchimală în patogeneza astmului cronic. Proc Am Thorac Soc 1(2):93-98, 2004.

Lambrecht BN, Hammad H: Epiteliul căilor respiratorii în astm. Nat Med 18(5):684-692, 2012.

Lambrecht BN, De Veerman M, Coyle AJ şi colab.: Celulele dendritice mieloide induc răspunsuri Th2 la antigenul inhalat, ceea ce duce la inflamaţia eozinofilă a căilor respiratorii. J Clin Invest 106(4):551-559, 2000.

Trompette A, Divanovic S, Visintin A şi colab.: Alergenicitatea rezultată din mimica funcţională a unei proteine complexe de receptor Toll-like. Nature 457(7229):585-588, 2009.

Reese TA, Liang HE, Tager AM şi colab: Chitina induce acumularea în ţesuturi de celule imune înnăscute asociate cu alergie. Nature 447(7140):92-96, 2007.

Ozdemir C, Akdis M, Akdis CA: Celulele reglatoare T şi omologii lor: maeştri în reglarea imunităţii. Clin Exp Allergy 39(5):626-639, 2009.

Yadav M, Stephan S, Bluestone JA: Treg induse periferic - rol în homeostazia imună şi autoimunitate. Front Immunol 4:232, 2013.

Holtzman MJ: Astmul ca o boală cronică a sistemului imunitar înnăscut şi adaptativ care răspunde la viruşi şi alergeni. J Clin Invest 122(8):2741-2748, 2012.

Shornick LP, Wells AG, Zhang Y şi colab.: Funcţia Stat1 epitelială a căilor respiratorii versus celulele imune pentru apărarea înnăscută împotriva infecţiei virale respiratorii. J Immunol 180(5):3319-3328, 2008.

Gavala ML, Bertics PJ, Gern JE: Rinovirusuri, inflamaţie alergică şi astm. Immunol Rev 242(1):69-90, 2011.

Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F şi colab: Celulele epiteliale bronşice astmatice au un răspuns imun înnăscut deficitar la infecţia cu rinovirus. J Exp Med 201(6):937-947, 2005.

Contoli M, Message SD, Laza-Stanca V, et al: Role of deficient type III interferon-lambda production in asthma exacerbations. Nat Med 12(9):1023-1026, 2006.

Lopez-Souza N, Favoreto S, Wong H şi colab.: Susceptibilitatea in vitro la infecţia cu rinovirus este mai mare pentru celulele epiteliale ale căilor respiratorii bronşice decât cele nazale la subiecţii umani. J Allergy Clin Immunol 123(6): 1384-90 e2, 2009.

Jackson DJ, Evans MD, Gangnon RE, et al: Dovezi pentru o relaţie cauzală între sensibilizarea alergică şi respiraţia şuierătoare a rinovirusului la începutul vieţii. Am J Respir Crit Care Med 185(3):281-285, 2012.

McAleer MA, Irvine AD: Rolul multifuncţional al filagrinei în bolile alergice ale pielii. J Allergy Clin Immunol 131(2):280-291, 2013.

Raza K: Esofag: Axa TSLP-bazofilă importantă în esofagita eozinofilă. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 10(9):502, 2013.

Moffatt MF, Gut IG, Demenais F şi colab.: Un studiu de asociere la scară largă, bazat pe consorţiu, la nivel de genom al astmului. N Engl J Med 363(13):1211-1221, 2010.

Wan YI, Shrine NR, Soler Artigas M, et al: Studiu de asociere la nivelul genomului pentru a identifica determinanţii genetici ai astmului sever. Thorax 67(9):762-768, 2012.

Imboden M, Bouzigon E, Curjuric I şi colab: Studiu de asociere la nivel de genom al declinului funcţiei pulmonare la adulţi cu şi fără astm. J Allergy Clin Immunol 129(5):1218-1228, 2012.

Milovanovic M, Volarevic V, Radosavljevic G, et al: IL-33/ST2 axis in inflammation and immunopathology. Immunol Res 52(1-2):89-99,

2012.

Smith DE: Căile biologice ale membrilor familiei IL-1 IL-18 şi IL-33. JLeukoc Biol 89(3):383-392, 2011.

Liew FY, Pitman NI, McInnes IB: Funcţiile asociate bolii ale IL-33: noul copil din familia IL-1. Nat Rev Immunol 10(2):103-110, 2010.

Carriere V, Roussel L, Ortega N şi colab.: IL-33, ligandul de citokină asemănător IL-1 pentru receptorul ST2, este un factor nuclear asociat cromatinei in vivo. Proc Natl Acad Sci USA 104(1):282-287, 2007.

Lefrancais E, Roga S, Gautier V, et al: IL-33 este procesat în forme bioactive mature de elastaza neutrofilă şi catepsină G. Proc Natl Acad Sci USA 109(5):1673-1678, 2012.

Lingel A, Weiss TM, Niebuhr M, et al: Structura IL-33 şi interacţiunea sa cu receptorii ST2 şi IL-1RAcP - perspectivă asupra complexelor de semnalizare heterotrimerice IL-1. Structura 17(10):1398-1410,

2009.

Prefontaine D, Nadigel J, Chouiali F şi colab: Creşterea expresiei IL-33 de către celulele epiteliale în astmul bronşic. J Allergy Clin Immunol 125(3):752-754, 2010.

Li BW, Hendriks RW: Celulele limfoide înnăscute ale grupului 2 în inflamaţia pulmonară. Imunologie 140(3):281-287, 2013.

Torgerson DG, Ampleford EJ, Chiu GY şi colab.: Meta-analiză a studiilor de asociere la nivel de genom ale astmului în populaţii etnice diverse din America de Nord. Nat Genet 43(9):887-892, 2011.

Myers RA, Himes BE, Gignoux CR şi colab.: Studii suplimentare de replicare ale meta-analizei EVE Consortium identifică 2 loci de risc de astm la americanii europeni. J Allergy Clin Immunol 130(6):1294-1301,

2012.

Savenije OE, Kerkhof M, Reijmerink NE şi colab.: Polimorfismele 1 asemănătoare receptorilor de interleukin-1 sunt asociate cu IL1RL1-a seric, eozinofilele şi astmul în copilărie. J Allergy Clin Immunol 127(3): 750-756, e1-5, 2011.

Salam MT, Zhang Y, Begum K: Epigenetica şi astmul copilăriei: dovezi actuale şi direcţii viitoare de cercetare. Epigenomics 4(4):415-429, 2012.

Karmaus W, Ziyab AH, Everson T, et al: Mecanisme epigenetice şi modele în originile astmului. Curr Opin Allergy Clin Immunol 13(1):63-69, 2013.

Ansel KM, Djuretic I, Tanasa B, et al: Regulament of Th2 differentiation and Il4 locus accessibility. Annu Rev Immunol 24:607-656, 2006.

Robinson DS, Hamid Q, Ying S şi colab.: Populaţia predominantă de limfocite T bronhoalveolare asemănătoare TH2 în astmul atopic. N Engl J Med 326(5):298-304, 1992.

Woodruff PG, Modrek B, Choy DF şi colab.: Inflamaţia condusă de T-helper tip 2 defineşte subfenotipurile majore ale astmului. Am J Respir Crit Care Med 180(5):388-395, 2009.

Holgate ST: Răspunsuri imune înnăscute şi adaptative în astm. Nat Med 18(5):673-683, 2012.

Okoye IS, Wilson MS: celule CD4+ T helper 2—declanşatoare microbiene, cerinţe de diferenţiere şi funcţii efectoare. Imunologie 134(4):368-377, 2011.

MacGlashan DW Jr: Semnalizarea dependentă de IgE ca ţintă terapeutică pentru alergii. Trends Pharmacol Sci 33(9):502-509, 2012.

Liang HE, Reinhardt RL, Bando JK, et al: Modelele de expresie divergente ale IL-4 şi IL-13 definesc funcţii unice în imunitatea alergică. Nat Immunol 13(1):58-66, 2011.

Wu LC: semnalizarea receptorului de imunoglobuline E şi astm. J Biol Chem 286(38):32891-32897, 2011.

Acharya M, Borland G, Edkins AL, et al: CD23/FcepsilonRII: molecular multi-tasking. Clin Exp Immunol 162(1):12-23, 2010.

Galli SJ, Tsai M: IgE şi mastocite în bolile alergice. Nat Med 18(5):693-704, 2012.

Hargreave FE: Răspunsuri astmatice în fază târzie şi inflamaţie a căilor respiratorii. J Allergy Clin Immunol 83(2 Pt 2):525-527, 1989.

Fahy JV, Fleming HE, Wong HH şi colab.: Efectul unui anticorp monoclonal anti-IgE asupra răspunsurilor în faza timpurie şi târzie la inhalarea alergenilor la subiecţii astmatici. Am J Respir Crit Care Med 155(6):1828-1834, 1997.

Soler M, Matz J, Townley R şi colab.: Anticorpul anti-IgE omalizumab reduce exacerbările şi necesarul de steroizi la astmaticii alergici. Eur Respir J 18(2):254-261, 2001.

Busse W, Corren J, Lanier BQ şi colab.: Omalizumab, anticorp monoclonal umanizat recombinant anti-IgE, pentru tratamentul astmului alergic sever. J Allergy Clin Immunol 108(2):184-190, 2001.

Woodruff PG, Boushey HA, Dolganov GM şi colab.: Profilul la nivel de genom identifică genele celulelor epiteliale asociate cu astmul şi cu răspunsul la tratament la corticosteroizi. Proc Natl Acad Sci USA 104(40):15858-15863, 2007.

Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, et al: Tratamentul cu Lebrikizumab la adulţi cu astm. N Engl J Med 365(12):1088-1098,

2011.

Pasha MA, Smith TC, Feustel PJ şi colab.: Efectele terapiei combinate cu propionat de fluticazonă/salmeterol în doză mică asupra oxidului nitric expirat şi a nitratului/nitratului în condensurile respiratorii de la pacienţii cu astm bronşic uşor persistent. J Asthma 50(1):64-70, 2013.

Sidhu SS, Yuan S, Innes AL şi colab: Rolurile periostinei derivate din celulele epiteliale în activarea TGF-beta, producţia de colagen şi elasticitatea gelului de colagen în astm. Proc Natl Acad Sci USA 107(32):14170-14175, 2010.

Jia G, Erickson RW, Choy DF şi colab.: Periostin este un biomarker sistemic al inflamaţiei eozinofile a căilor respiratorii la pacienţii astmatici. J Allergy Clin Immunol 130(3):647-54 e10, 2012.

Gordon ED, Sidhu SS, Wang ZE şi colab.: Un rol protector pentru periostina şi TGF-beta în alergia mediată de IgE şi hiperreactivitatea căilor respiratorii. Clin Exp Allergy 42(1):144-155, 2012.

Turner J, Jones CE: Reglarea expresiei mucinei în bolile respiratorii. Biochem Soc Trans 37(Pt 4):877-881, 2009.

Kita H: Eozinofile: proprietăţi multifuncţionale şi distinctive. Int Arch Allergy Immunol 161(Suppl 2):3-9, 2013.

Fukuda T, Dunnette SL, Reed CE şi colab.: Numărul crescut de eozinofile hipodense în sângele pacienţilor cu astm bronşic. Am Rev Respir Dis 132(5):981-985, 1985.

Fahy JV: Inflamaţia eozinofilă şi neutrofilă în astm: perspective din studiile clinice. Proc Am Thorac Soc 6(3):256-259,

2009.

Claman DM, Boushey HA, Liu J şi colab.: Analiza sputei induse pentru a examina efectele prednisonului asupra inflamaţiei căilor respiratorii la subiecţii astmatici. J Allergy Clin Immunol 94(5):861-869, 1994.

van Rensen EL, Straathof KC, Veselic-Charvat MA, şi colab.: Efectul steroizilor inhalaţi asupra hiperresponsivităţii căilor respiratorii, eozinofilele din spută şi nivelurile de oxid nitric expirat la pacienţii cu astm. Thorax 54(5):403-408, 1999.

Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M şi colab: Efectele tratamentului cu omalizumab cu anticorp anti-imunoglobulină E asupra inflamaţiei căilor respiratorii în astmul alergic. Am J Respir Crit Care Med 170(6):583-593,

2004.

Robinson DS: Mepolizumab pentru astmul eozinofil sever. Expert Rev Respir Med 7(1):13-17, 2013.

Blanchard C, Rothenberg ME: Biologia eozinofilelor. Adv Immunol 101:81-121, 2009.

Jacoby DB, Costello RM, Fryer AD: Recrutarea eozinofilelor la nervii căilor respiratorii. J Allergy Clin Immunol 107(2):211-218, 2001.

Melo RC, Liu L, Xenakis JJ şi colab: Citokine derivate din eozinofile în sănătate şi boală: dezvăluirea mecanismelor noi de secreţie selectivă. Alergie 68(3):2 74-284, 2013.

Djukanovic R, Wilson JW, Britten KM şi colab.: Cuantificarea mastocitelor şi a eozinofilelor în mucoasa bronşică a astmaticilor atopici simptomatici şi a subiecţilor de control sănătoşi folosind imunohistochimia. Am Rev Respir Dis 142(4):863-871, 1990.

Gauvreau GM, Lee JM, Watson RM şi colab.: Numărul crescut de bazofile şi mastocite în sputa după provocarea inhalării alergenilor la astmaticii atopici. Am J Respir Crit Care Med 161(5): 1473-1478, 2000.

Dougherty RH, Sidhu SS, Raman K şi colab.: Acumularea de mastocite intraepiteliale cu un fenotip unic de protează în astmul T(H)2-high. J Allergy Clin Immunol 125(5):1046-53 e8, 2010.

Brightling CE, Bradding P, Symon FA şi colab.: Infiltrarea mastocitară a muşchiului neted al căilor respiratorii în astm. N Engl J Med 346(22):1699-1705, 2002.

Hueber AJ, Alves-Filho JC, Asquith DL, et al: IL-33 induce inflamaţia pielii cu activarea mastocitelor şi neutrofilelor. Eur J Immunol 41(8):2229-2237, 2011.

Fahy JV, Kim KW, Liu J şi colab.: Inflamaţie neutrofilă proeminentă în sputa de la subiecţii cu exacerbare a astmului. J Allergy Clin Immunol 95(4):843-852, 1995.

Ordonez CL, Shaughnessy TE, Matthay MA, şi colab: Creşterea numărului de neutrofile şi a nivelurilor IL-8 în secreţiile căilor respiratorii în astmul acut sever: semnificaţie clinică şi biologică. Am J Respir Crit Care Med 161(4 Pt 1):1185-1190, 2000.

Nadif R, Zerimech F, Bouzigon E şi colab.: Rolul eozinofilelor şi bazofilelor în bolile alergice având în vedere descoperirile genetice. Curr Opin Allergy Clin Immunol 13(5):507-513, 2013.

Schwartz C, Voehringer D: Bazofile: jucători importanţi emergenti în răspunsurile alergice şi anti-parazitare. Bioessays 33(6):423-426,

2011.

Siracusa MC, Wojno ED, Artis D: eterogenitatea funcţională în descendenţa celulelor bazofile. Adv Immunol 115:141-159, 2012.

Sokol CL, Medzhitov R: Funcţiile emergente ale bazofilelor în răspunsurile imune de protecţie şi alergice. Mucosal Immunol 3(2):129-137,

2010.

Noti M, Wojno ED, Kim BS şi colab.: Răspunsurile bazofile provocate de limfopoietină stromală timică promovează esofagita eozinofilă. Nat Med 19(8):1005-1013, 2013.

Boorsma CE, Draijer C, Melgert BN: Eterogenitatea macrofagelor în bolile respiratorii. Mediatori Inflamm 2013:769214, 2013.

Byers DE, Holtzman MJ: Macrofage activate alternativ şi boala căilor respiratorii. Cufăr 140(3):768-774, 2011.

Melgert BN, ten Hacken NH, Rutgers B şi colab.: Mai multe alternative de activare a macrofagelor în plămânii pacienţilor astmatici. J Allergy Clin Immunol 127(3):831-833, 2011.

Koth LL, Hou L, Woodruff PG: Absenţa markerilor de activare alternativi, dar inducerea ALOX15 şi TNFa în macrofagele alveolare în astmul „IL-13 ridicat". Am J Respir Crit Care Med 179:A3723, 2009.

Laidlaw TM, Boyce JA: Cisteinil leucotriene receptori, vechi şi noi; implicaţii pentru astm. Clin Exp Allergy 42(9):1313-1320, 2012.

Dahlen SE: Tratamentul astmului cu antileucotriene: terapie de primă linie sau de ultimă soluţie? Eur J Pharmacol 533(1-3):40-56, 2006.

Singh RK, Tandon R, Dastidar SG şi colab.: O revizuire a leucotrienelor şi a receptorilor lor cu referire la astm. J Asthma 50(9):922-931, 2013.

Oguma T, Asano K, Ishizaka A: Rolul prostaglandinei D(2) şi al receptorilor săi în patofiziologia astmului. Allergol Int 57(4):307- 312, 2008.

Fanning LB, Boyce JA: Mediatori lipidici şi boli alergice. Ann Allergy Asthma Immunol 111(3):155-162, 2013.

Liu MC, Hubbard WC, Proud D şi colab.: Răspunsuri inflamatorii imediate şi tardive la provocarea antigenului ambroziei a căilor respiratorii periferice la astmaticii alergici. Modificări celulare, mediatoare şi de permeabilitate. Am Rev Respir Dis 144(1):51-58, 1991.

Sampson SE, Sampson AP, Costello JF: Efectul prostaglandinei D2 inhalatorii la subiecţii normali şi atopici şi al pretratamentului cu leucotrienă D4. Thorax 52(6):513-518, 1997.

Belvisi MG: Privire de ansamblu asupra inervaţiei plămânului. Curr Opin Pharmacol 2(3):211-215, 2002.

Pisi G, Olivieri D, Chetta A: Inflamaţia neurogenă a căilor respiratorii: implicaţii clinice şi farmacologice. Inflamm Allergy Drug Targets 8(3):176-181, 2009.

Cheung D, van der Veen H, den Hartigh J, şi colab: Efectele substanţei P inhalate asupra răspunsului căilor respiratorii la metacolină la subiecţii astmatici in vivo. J Appl Physiol 77(3):1325-1332, 1994.

Fahy JV, Wong HH, Geppetti P şi colab.: Efectul unui antagonist al receptorului NK1 (CP-99,994) asupra bronhoconstricţiei şi tusei induse de soluţie salină hipertonică la subiecţii astmatici de sex masculin. Am J Respir Crit Care Med 152(3):879-884, 1995.

Scott GD, Fryer AD: Rolul nervilor parasimpatici şi al receptorilor muscarinici în alergie şi astm. Chem Immunol Allergy 98:48-69,

2012.

Fryer AD, Jacoby DB: Receptorii muscarinici şi controlul muşchiului neted al căilor respiratorii. Am J Respir Crit Care Med 158(5 Pt 3):S154-S160,

1998.

Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N şi colab.: Terapia intensificată cu bromură de tiotropiu pentru adulţi cu astm bronşic necontrolat. N Engl J Med 363(18):1715-1726, 2010.

Fahy JV: Identificarea fenotipurilor clinice de astm: paşi în direcţia corectă. Am J Respir Crit Care Med 181(4):296-297, 2010.

Anderson GP: Endotiparea astmului: noi perspective asupra mecanismelor patogene cheie într-o boală complexă, eterogenă. Lancet 372(9643):1107-1119, 2008.

Wang YH, Wills-Karp M: Rolul potenţial al interleukinei-17 în astmul sever. Curr Allergy Asthma Rep 11(5):388-394, 2011.

Miossec P, Kolls JK: ţintirea celulelor IL-17 şi TH17 în inflamaţia cronică. Nat Rev Drug Discov 11(10):763-776, 2012.

Kudo M, Melton AC, Chen C şi colab.: IL-17A produsă de celulele T alfabete stimulează hiperreactivitatea căilor respiratorii la şoareci şi îmbunătăţeşte contracţia muşchilor netezi a căilor respiratorii umane la şoarece şi la om. Nat Med 18(4):547-554, 2012.

Nakagome K, Matsushita S, Nagata M: Inflamaţia neutrofilă în astmul sever. Int Arch Allergy Immunol 158(Suppl 1):96-102,

2012.

Louis R, Lau LC, Bron AO, et al: Relaţia dintre inflamaţia căilor respiratorii şi severitatea astmului. Am J Respir Crit Care Med 161(1):9-16, 2000.

Woodruff PG, Khashayar R, Lazarus SC şi colab.: Relaţia dintre inflamaţia căilor respiratorii, hipersensibilitate şi obstrucţie în astm. J Allergy Clin Immunol 108(5):753-758, 2001.

Innes AL, Carrington SD, Thornton DJ şi colab: Analiza sputei ex vivo relevă afectarea degradării mucusului dependent de protează de către proteinele plasmatice în astmul acut. Am J Respir Crit Care Med 180(3):203-210, 2009.

Kamada N, Seo SU, Chen GY şi colab: Rolul microbiotei intestinale în imunitate şi boli inflamatorii. Nat Rev Immunol 13(5):321-335, 2013.

Vael C, Nelen V, Verhulst SL şi colab: Colonizarea precoce a Bacteroides fragilis intestinal şi dezvoltarea astmului. BMC Pulm Med 8:19, 2008.

von Mutius E: Expunerea maternă/ingeraţia de lapte de vacă nepasteurizat şi boală alergică. Curr Opin Gastroenterol 28(6):570- 576, 2012.

Huang YJ, Nelson CE, Brodie EL şi colab: Microbiota căilor respiratorii şi hiperreactivitatea bronşică la pacienţii cu astm suboptim controlat. J Allergy Clin Immunol 12 7(2):372-381, e1-3, 2011.

Dougherty RH, Fahy JV: Exacerbări acute ale astmului: epidemiologie, biologie şi fenotipul predispus la exacerbare. Clin Exp Allergy 39(2):193-202, 2009.

Jackson DJ, Johnston SL: Rolul virusurilor în exacerbările acute ale astmului. J Allergy Clin Immunol 125(6):1178-1187, test 88-9,

2010.

Lee WM, Lemanske RF Jr, Evans MD, et al: Speciile de rinovirus uman şi sezonul infecţiei determină severitatea bolii. Am J Respir Crit Care Med 186(9):886-891, 2012.

Fahy JV: Remodelarea epiteliului căilor respiratorii în astm. Am J Respir Crit Care Med 164(10 Pt 2):S46-S51, 2001.

Fahy JV, Dickey BF: Funcţia şi disfuncţia mucusului căilor respiratorii. N Engl J Med 363(23):2233-2247, 2010.

McGrath KW, Icitovic N, Boushey HA, et al: Un subgrup mare de astm bronşic uşor până la moderat este persistent neozinofil. Am J Respir Crit Care Med 185(6):612-619, 2012.

Sakula A: cristale Charcot-Leyden şi spirale Curschmann în sputa astmatică. Thorax 41(7):503-507, 1986.

Fahy JV: Anomalii ale celulelor caliciforme şi ale genei mucinei în astm. Cufăr 122(6 Suppl):320S-326S, 2002.

Ordonez CL, Khashayar R, Wong HH şi colab.: Astmul bronşic uşor şi moderat este asociat cu hiperplazia celulelor caliciforme a căilor respiratorii şi anomalii în expresia genei mucinei. Am J Respir Crit Care Med 163(2):517-523, 2001.

Ferrando RE, Nyengaard JR, Hays SR, et al: Aplicarea stereologiei pentru a măsura grosimea zonei membranei bazale în specimenele de biopsie bronşică. J Allergy Clin Immunol 112(6):1243-1245,

2003.

Roche WR, Beasley R, Williams JH şi colab: Fibroza subepitelială în bronhiile astmaticilor. Lancet 1(8637):520-524, 1989.

Brewster CE, Howarth PH, Djukanovic R şi colab.: Miofibroblaste şi fibroză subepitelial în astmul bronşic. Am J Respir Cell Mol Biol 3(5):507-511, 1990.

Berry M, Morgan A, Shaw DE şi colab: Caracteristici patologice şi răspunsul corticosteroizilor inhalatori ale astmului eozinofil şi non-eozinofil. Thorax 62(12):1043-1049, 2007.

Yeung T, Georges PC, Flanagan LA şi colab: Efectele rigidităţii substratului asupra morfologiei celulare, structurii citoscheletice şi aderenţei. Cell Motil Cytoskeleton 60(1):24-34, 2005.

Ward C, Johns DP Bish R, et al: Distensibilitatea redusă a căilor respiratorii, limitarea fixă a fluxului de aer şi remodelarea peretelui căilor respiratorii în astm. Am J Respir Crit Care Med 164(9):1718-1721, 2001.

Wan H, Winton HL, Soeller C, et al: Der p 1 facilitează livrarea de alergen transepitelial prin întreruperea joncţiunilor strânse. J Clin Invest 104(1):123-133, 1999.

Woodruff PG, Dolganov GM, Ferrando RE şi colab.: Hiperplazia muşchilor netezi în astmul uşor până la moderat fără modificări ale dimensiunii celulelor sau expresiei genelor. Am J Respir Crit Care Med 169(9):1001- 1006, 2004.

James A, Mauad T, Abramson M, et al: Hipertrofia mușchilor netezi a căilor respiratorii și hiperplazie în astm. Am J Respir Crit Care Med 186(6):568, replica autorului 9, 2012.

Ma X, Wang Y, Stephens NL: Deprivarea serului induce un fenotip hipercontractil unic al celulelor musculare netede cultivate. Am J Physiol 274(5 Pt 1):C1206-C1214, 1998.

Thompson JS, Quigley EM, Adrian TE: Adaptarea mușchilor netezi după transecția și rezecția intestinală. Dig Dis Sci 41(9):1760-1767, 1996.

Stephens NL, Li W, Wang Y și colab.: The contractile devices of airway smooth muscle. Biofizică și biochimie. Am J Respir Crit Care Med 158(5 Pt 3):S80-S94, 1998.

Seow CY, Schellenberg RR, Pare PD: Modificări structurale și funcționale în mușchiul neted al căilor respiratorii la subiecții astmatici. Am J Respir Crit Care Med 158(5 Pt 3):S179-S186, 1998.

Chu HW, Kraft M, Rex MD și colab: Evaluarea vaselor de sânge și a edemului în căile respiratorii ale pacienților cu astm bronșic: reglarea cu tratamentul cu claritromicină. Cufăr 120(2):416-422, 2001.

Detoraki A, Granata F, Staibano S, et al: Angiogenesis and limfangiogenesis in bronchial asthma. Alergie 65(8):946-958,

2010.

Hays SR, Fahy JV: Rolul mucusului în astmul fatal. Am J Med 115(1):68-69, 2003.

James AL, Elliot JG, Abramson MJ și colab.: Timpul până la moarte, inflamația peretelui căilor respiratorii și remodelarea în astmul fatal. Eur Respir J 26(3):429-434, 2005.

Carroll N, Carello S, Cooke C și colab: Structura căilor respiratorii și celulele inflamatorii în atacurile fatale de astm. Eur Respir J 9(4):709-715, 1996.

Boser SR, Park H, Perry SF și colab.: Geometria fractală a remodelării căilor respiratorii în astmul uman. Am J Respir Crit Care Med 172(7):817-823,

2005.

Szefler SJ, Martin RJ, King TS și colab.: Variabilitatea semnificativă a răspunsului la corticosteroizii inhalatori pentru astmul persistent. J Allergy Clin Immunol 109(3):410-418, 2002.

Martin RJ, Szefler SJ, King TS și colab.: Studiul PRICE (Predicting Response to Inhaled Corticosteroid Efficacy). J Allergy Clin Immunol 119(1):73-80, 2007.

National Heart Lung and Blood Institute: Raportul grupului de experti 3: linii directoare pentru diagnosticul si managementul astmului, 2007, Departamentul de Sanatate si Servicii Umane din SUA si NIH.

Wenzel SE: Eozinofilele în astm - închiderea buclei sau deschiderea uşii? N Engl J Med 360(10):1026-1028, 2009.

Haldar P, Pavord ID: Astm noneozinofil: un fenotip clinic şi patologic distinct. J Allergy Clin Immunol 119(5):1043-1052, quiz 53-4, 2007.

2 71. Pavord ID, Brightling CE, Woltmann G, et al: Non-eozinophilic corticosteroid unresponsive asthma. Lancet 353(9171):2213-2214,

1999.

272. Green RH, Brightling CE, Woltmann G, et al: Analiza sputei induse la adulţi cu astm: identificarea subgrupului cu neutrofilie izolată a sputei şi răspuns slab la corticosteroizii inhalaţi. Thorax 57(10):875-879, 2002.

2 73. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, et al: Dovezi că astmul sever poate fi împărţit patologic în două subtipuri inflamatorii cu caracteristici fiziologice şi clinice distincte. Am J Respir Crit Care Med 160(3):1001-1008, 1999.

Hastie AT, Moore WC, Meyers DA şi colab.: Analize ale fenotipurilor de severitate a astmului și proteinelor inflamatorii la subiecții stratificați prin granulocite de spută. J Allergy Clin Immunol 125(5):1028-1036, e13, 2010.

Porsbjerg C, Lund TK, Pedersen L şi colab.: Subtipurile inflamatorii în astm sunt legate de hiperreactivitatea căilor respiratorii la manitol şi NO expirat. J Asthma 46(6):606-612, 2009.

Brightling CE, Green RH, Pavord ID: Biomarkeri care prezic răspunsul la terapia cu corticosteroizi în astm. Treat Respir Med 4(5):309-316, 2005.

2 77. Gibson PG: Fenotipuri inflamatorii în astmul adult: aplicații clinice. Clin Respir J 3(4):198-206, 2009.

2 78. Woodruff PG, Fahy JV: Un rol pentru neutrofile în astm? Am J Med 112(6):498-500, 2002.

Haldar P, Pavord ID, Shaw DE şi colab.: Analiza grupurilor şi fenotipurile clinice ale astmului. Am J Respir Crit Care Med 178(3):218-224, 2008.

American Thoracic Society: Proceedings of the ATS workshop on refractory asthm: current understanding, recommendations, and withoutanswered questions. Am J Respir Crit Care Med 162(6):2341- 2351, 2000.

Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE şi colab.: Identificarea fenotipurilor de astm bronşic folosind analiza cluster în Programul de cercetare a astmului sever. Am J Respir Crit Care Med 181(4):315-323, 2010.

Green RH, Brightling CE, McKenna S, şi colab: Exacerbări de astm şi număr de eozinofile din spută: un studiu controlat randomizat. Lancet 360(9347):1715-1721, 2002.

Chlumsky J, Striz I, Terl M, et al: Strategia care vizează reducerea eozinofilelor din spută scade rata de exacerbare la pacienţii cu astm bronşic. J Int Med Res 34(2):129-139, 2006.

Jayaram L, Pizzichini MM, Cook RJ şi colab.: Determinarea tratamentului astmului prin monitorizarea numărului de celule din spută: efect asupra exacerbarilor. Eur Respir J 2 7(3):483-494, 2006.

Hart TK, Cook RM, Zia-Amirhosseini P şi colab.: Eficacitatea şi siguranţa preclinice a mepolizumab (SB-240563), un anticorp monoclonal umanizat la IL-5, la maimuţele cynomolgus. J Allergy Clin Immunol 108(2):250-257, 2001.

Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J, şi colab.: Efectele unui anticorp monoclonal de blocare a interleukinei-5 asupra eozinofilelor, hipersensibilitatea căilor respiratorii şi răspunsul astmatic târziu. Lancet 356(9248):2144-2148, 2000.

Flood-Page P, Swenson C, Faiferman I, et al: Un studiu pentru a evalua siguranţa şi eficacitatea mepolizumab la pacienţii cu astm bronşic moderat persistent. Am J Respir Crit Care Med 176(11):1062-1071, 2007.

Haldar P, Brightling CE, Hargadon B şi colab.: Mepolizumab şi exacerbarea astmului eozinofil refractar. N Engl J Med 360(10):973-984, 2009.

Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M şi colab: Mepolizumab pentru astm dependent de prednison cu eozinofilie în sputa. N Engl J Med 360(10):985-993, 2009.

Wenzel S, Ford L, Pearlman D şi colab.: Dupilumab în astmul persistent cu niveluri crescute de eozinofile. N Engl J Med 368(26):2455-2466,

2013.

Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, et al: Creşterea oxidului nitric în aerul expirat al pacienţilor astmatici. Lancet 343(8890):133-135, 1994.

Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM: Cantitate crescută de oxid nitric în aerul expirat al astmaticilor. Eur Respir J 6(9):1368-1370, 1993.

Kharitonov SA, Gonio F, Kelly C şi colab.: Reproductibilitatea măsurătorilor de oxid nitric expirat la adulţi şi copii sănătoşi şi astmatici. Eur Respir J 21(3):433-438, 2003.

Shaw DE, Berry MA, Thomas M, et al: Utilizarea oxidului nitric expirat pentru a ghida managementul astmului: un studiu controlat randomizat. Am J Respir Crit Care Med 176(3):231-23 7, 2007.

Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, et al: Utilizarea măsurătorilor de oxid nitric expirat pentru a ghida tratamentul în astmul cronic. N Engl J Med 352(21):2163-2173, 2005.

Pijnenburg MW, Bakker EM, Hop WC şi colab: Titrarea steroizilor pe oxid nitric expirat la copiii cu astm bronşic: un studiu controlat randomizat. Am J Respir Crit Care Med 172(7):831-836, 2005.

Guida G, Rolla G, Badiu I, et al: Determinants of exhaled nitric oxide in chronic rhinosinusitis. Cufăr 13 7(3):658-664, 2010.

Noonan M, Korenblat P, Mosesova S şi colab.: Studiu de variaţie a dozei de lebrikizumab la pacienţii astmatici care nu primesc steroizi inhalatori. J Allergy Clin Immunol 132(3):567-574, 2013.

Hanania NA, Wenzel S, Rosen K şi colab.: Explorarea efectelor omalizumab în astmul alergic: o analiză a biomarkerilor în studiul EXTRA. Am J Respir Crit Care Med 187(8):804-811, 2013.

Cui J, Pazdziorko S, Miyashiro JS şi colab.: Hipersensibilitate a căilor respiratorii mediată de TH1 independentă de inflamaţia neutrofilă. J Allergy Clin Immunol 115(2):309-315, 2005.

Hayashi N, Yoshimoto T, Izuhara K şi colab.: Celulele T helper 1 stimulate cu ovalbumină şi IL-18 induc hiperreactivitatea căilor respiratorii şi fibroza pulmonară prin producţia de IFN-gamma şi IL-13. Proc Natl Acad Sci USA 104(37):14765-14770, 2007.

Yang M, Kumar RK, Foster PS: Patogenia hiperreactivităţii căilor respiratorii rezistente la steroizi: interacţiunea dintre căile IFN-gamma şi TLR4/MyD88. J Immunol 182(8):5107-5115, 2009.

Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR şi colab.: Celulele T efectoare CD4+ producătoare de interleukina 17 se dezvoltă printr-o linie distinctă de liniile T helper de tip 1 şi 2. Nat Immunol 6(11):1123-1132, 2005.

Park H, Li Z, Yang XO, et al: O linie distinctă de celule T CD4 reglează inflamaţia ţesuturilor prin producerea de interleukina 17. Nat Immunol 6(11):1133-1141, 2005.

Chen Y, Thai P Zhao YH, şi colab.: Stimularea expresiei genei mucinei căilor respiratorii prin interleukina (IL)-17 prin bucla paracrină/autocrină IL-6. J Biol Chem 278(19):17036-17043, 2003.

Fujisawa T, Velichko S, Thai P, et al: Reglarea expresiei MUC5AC a căilor respiratorii de către IL-1beta şi IL-17A; paradigma NF-kappaB. J Immunol 183(10):6236-6243, 2009.

Molet S, Hamid Q, Davoine F, et al: IL-17 este crescută în căile respiratorii astmatice şi induce fibroblastele bronşice umane să producă citokine. J Allergy Clin Immunol 108(3):430-438, 2001.

Barczyk A, Pierzchala W, Sozanska E: Interleukina-17 în sputa se corelează cu hiperreactivitatea căilor respiratorii la metacolină. Respir Med 97(6):726-733, 2003.

Bullens DM, Truyen E, Coteur L şi colab.: ARNm IL-17 în sputa pacienţilor astmatici: leagă inflamaţia determinată de celulele T şi influxul granulocitar? Respir Res 7:135, 2006.

Sun YC, Zhou QT, Yao WZ: Sputa interleukina-17 este crescută şi asociată cu neutrofilia căilor respiratorii la pacienţii cu astm bronşic sever. Chin Med J (Engl) 118(11):953-956, 2005.

Al-Ramli W, Prefontaine D, Chouiali F şi colab.: Citokine asociate T(H)17 (IL-17A şi IL-17F) în astmul sever. J Allergy Clin Immunol 123(5):1185-1187, 2009.

Doe C, Bafadhel M, Siddiqui S şi colab.: Exprimarea citokinelor IL-17A şi IL-17F asociate cu T helper 17 în astm şi BPOC. Cufăr 138(5):1140-1147, 2010.

Pene J, Chevalier S, Preisser L şi colab.: Ţesuturile umane inflamate cronic sunt infiltrate de limfocite Th17 foarte diferenţiate. J Immunol 180(11):7423-7430, 2008.

Agache I, Ciobanu C, Agache C, et al: Creşterea IL-17 seric este un factor de risc independent pentru astmul sever. Respir Med 104(8):1131- 1137, 2010.

Zhao Y, Yang J, Gao YD şi colab.: Imunitatea Th17 la pacienţii cu astm alergic. Int Arch Allergy Immunol 151(4):297-307, 2009.

McKinley L, Alcorn JF, Peterson A şi colab.: Celulele TH17 mediază inflamaţia căilor respiratorii rezistente la steroizi şi hiperreactivitatea căilor respiratorii la şoareci. J Immunol 181(6):4089-4097, 2008.

Wang YH, Voo KS, Liu B şi colab.: Un nou subset de celule de memorie/efectoare CD4(+) T(H)2 care produc citokină IL-17 inflamatorie şi promovează exacerbarea astmului alergic cronic. J Exp Med 207(11):2479-2491, 2010.

Yang XO, Chang SH, Park H şi colab.: Reglarea răspunsurilor inflamatorii de către IL-17F. J Exp Med 205(5):1063-1075, 2008.

Benayoun L, Druilhe A, Dombret MC şi colab: Alterările structurale ale căilor respiratorii asociate selectiv cu astmul sever. Am J Respir Crit Care Med 167(10):1360-1368, 2003.

ASTMB: DIAGNOSTIC CLINIC
ŞI MANAGEMENT

NJIRA LUGOGO, MD • LORETTA G. QUE, MD • DANIEL L. GILSTRAP, MD • MONICA KRAFT, MD

INTRODUCERE

DEFINIŢIE

DIAGNOSTICUL CLINIC

Istoria personală

Istoricul muncii

Examenul fizic

Fiziologia limitării fluxului de aer

Testarea funcţiei pulmonare

Provocări provocatoare şi căi aeriene

Hiperreactivitate

Imagistica

Fracţia de oxid nitric expirat

MANAGEMENTUL ASTMULUI

Introducere

Evaluare

Abordări pentru tratamentul astmului bronşic Strategii suplimentare de management Managementul astmului acut Parteneriatul clinician-pacient

INTRODUCERE

Astmul este una dintre cele mai vechi boli cunoscute, dar a fost recunoscută ca o problemă majoră de sănătate publică abia de la mijlocul anilor 1970. Prevalenţa astmului bronşic a crescut dramatic, iar astmul bronşic este acum recunoscut ca o cauză majoră de dizabilitate, cheltuieli medicale şi deces care pot fi prevenite. Astmul a atras întregul spectru de investigaţii biomedicale, de la studii ale prevalenţei simptomelor astmatice în diferite populaţii până la studii ale efectelor înlocuirii perechilor de baze unice în gene în modele animale de sensibilizare alergică a căilor respiratorii. Aceste studii continuă să perfecţioneze înţelegerea ştiinţifică a astmului şi să sugereze noi abordări ale diagnosticului şi tratamentului. Sfera şi profunzimea acestor studii prezintă provocări semnificative în revizuirea subiectului astmului. Acest capitol combină perspectivele autorilor cu un „instantaneu” al corpului de cunoştinţe, care se extinde într-un ritm exploziv.

DEFINIŢIE

Deşi astmul este o entitate clinică clar recunoscută, acordul asupra unei definiţii precise s-a dovedit evaziv. Astmul a fost mai des descris decât definit. Cea mai timpurie trăsătură descrisă a fost respiraţia grea, rapidă, tipică atacurilor de astm; cuvântul „astm" este derivat din cuvântul grecesc antic pentru „gâfâit". Pe măsură ce cunoştinţele despre astm au crescut, trăsăturile descrise ca caracteristice astmului s-au extins. Măsurarea debitului expirator maxim a condus la recunoaşterea obstrucţiei reversibile a fluxului de aer ca trăsătură caracteristică; măsurarea modificărilor fluxului de aer după inhalarea de iritanţi chimici sau fizici a condus la definirea hiperreactivităţii bronşice. În plus, studiile biopsiilor bronşice au adăugat o descriere a caracteristicilor patologice. Această evoluţie în înţelegerea astmului bronşic este rezumată în definiţia oferită în Actualizarea din 2007 a Institutului Naţional de Inimă, Plămân şi Sânge (NHLBI) privind Fiziopatologia astmului şi Ghidurile de tratament1:

„Astmul este o afecţiune inflamatorie cronică a căilor respiratorii în care multe celule şi elemente celulare joacă un rol, inclusiv mastocite, eozinofile, limfocite T, macrofage, neutrofile şi celule epiteliale. La persoanele susceptibile, inflamaţia provoacă episoade recurente de respiraţie şuierătoare, dispnee, senzaţie de apăsare în piept şi tuse, în special noaptea sau dimineaţa devreme. Aceste episoade sunt de obicei asociate cu o obstrucţie a fluxului de aer larg răspândită, dar variabilă, care este adesea reversibilă fie spontan, fie cu tratament. Inflamaţia provoacă, de asemenea, o creştere asociată a hiperreactivităţii bronşice la o varietate de stimuli."

O caracteristică găsită chiar mai consistent decât eozinofilia în biopsiile bronşice de la pacienţii cu astm bronşic este îngroşarea laminei reticulare imediat sub membrana bazală subepitelială. Această îngroşare este considerată un semn distinctiv al „remodelării" căilor respiratorii; cu toate acestea, această caracteristică nu a fost încă încorporată în definiţiile consensuale ale astmului.

Conferinţa de consens „definiţia" astmului serveşte la fel de bine ca o descriere a caracteristicilor majore ale astmului, dar nu este o definiţie precisă. Nicio caracteristică nu este unică pentru astm şi nicio caracteristică nu este universală la pacienţii cu această afecţiune. De exemplu, toate testele de calibru căilor respiratorii pot fi normale între atacuri, chiar şi la pacienţii ale căror atacuri sunt bruşte şi severe. Reactivitatea bronşică poate fi normală în cea mai mare parte a anului la pacienţii cu astm bronşic sezonier, iar hiperreactivitatea bronşică este adesea întâlnită la persoanele cu rinită alergică, dar fără astm. Chiar şi asocierea dintre inflamaţia bronşică eozinofilă şi astm este inconstantă. Unii pacienţi cu episoade recurente de respiraţie şuierătoare şi dispnee asociate cu obstrucţie reversibilă a fluxului de aer şi hiperreactivitate bronşică nu au dovezi de inflamaţie eozinofilă la biopsiile bronşice. Alţi pacienţi prezintă inflamaţie eozinofilă a mucoasei bronşice şi tuse cronică sensibilă la tratamentul cu un corticosteroid inhalator, dar nu au nici obstrucţie a fluxului de aer şi nici hiperreactivitate bronşică. În cele din urmă, unii pacienţi cu astm bronşic sever au o predominanţă de neutrofile, mai degrabă decât eozinofile, în mucoasa lor bronşică.

Lipsa unor criterii ferme, convenite universal pentru definirea astmului bronşic complică studiile epidemiologice ale prevalenţei astmului bronşic în diferite populaţii şi ale modificărilor prevalenţei la aceeaşi populaţie de-a lungul timpului, dar acordul asupra „definiţiilor de lucru" ale astmului a condus la multe studii informative.

Recunoaşterea astmului bronşic ca o tulburare complexă, multifactorială a condus la o concentrare mai mare asupra individului şi a variatelor tulburări ale funcţiei care contribuie la o expresie clinică mai mult sau mai puţin comună. Progresele recente în ştiinţă nu au condus neapărat la o definiţie mai precisă a astmului; mai degrabă, aceste progrese au făcut ca necesitatea unui acord asupra unei definiţii să pară mai puţin urgentă.

DIAGNOSTICUL CLINIC

Diagnosticul de astm este adesea pus în mediul de îngrijire ambulatorie şi se bazează pe un istoric personal atent, pe examen fizic şi pe testarea funcţiei pulmonare (Fig. 42-1). O serie de boli diferite pot imita astmul şi pot provoca unele sau toate simptomele astmului. Acestea includ disfuncţia corzilor vocale, boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC), fibroza chistică, bronşiectazia, insuficienţa cardiacă congestivă, apneea în somn, pneumonia, sarcoidoza şi bolile psihosomatice şi trebuie luate în considerare atunci când se pune diagnosticul de astm.

ISTORIC PERSONAL

Astmul poate apărea la orice vârstă, dar apare de obicei pentru prima dată în copilărie.2 Factorii de risc pentru astm includ antecedentele familiale de astm şi antecedentele personale sau familiale de atopie (de exemplu, dermatită atopică, rinită alergică sezonieră, conjunctivită).3 În plus, astmul se poate dezvolta la indivizi sensibili la aspirină sau expuşi la toxinele chimice sau la alergeni din mediu4.

Prin urmare, un istoric cuprinzător este critic în evaluarea pacientului astmatic. Majoritatea pacienţilor cu astm bronşic se plâng de simptome intermitente de tuse, dificultăţi de respiraţie şi/sau respiraţie şuierătoare, adesea descrise ca un fluier muzical înalt. Ei experimentează adesea perioade de respiraţie normală fără simptome, întrerupte de perioade de dificultăţi de respiraţie. Simptomele astmului pot dura câteva minute sau zile. Tusea este o plângere frecventă în astm; tusea poate fi însoţită sau nu de producţia de spută, se poate agrava noaptea sau cu activitate şi/sau se poate dezvolta după expunerea la alergeni.5,6 Dificultăţile de respiraţie şi respiraţia şuierătoare, de obicei la expiraţie, se manifestă adesea în timpul unei exacerbări şi pot fi declanşate de infecţie, aer rece, exerciţii fizice, expunerea la vapori chimici sau la alte substanţe iritante, mucegaiuri, alergeni, mucegaiuri, alergeni, mucegaiuri, mucegaiuri, gens.7 În plus, unii pacienţi descriu constrângere toracică ca o bandă sau greutate toracică în timpul unei exacerbări. Plângerile de înjunghiere ascuţită sau durere asemănătoare cuţitului ar fi neobişnuite în astm şi ar trebui să direcţioneze clinicianul către diagnostice alternative.

ISTORIC MUNCĂ

Simptomele care se ameliorează în weekend şi vacanţe şi se agravează la locul de muncă ar trebui să ridice suspiciunea de astm profesional şi/sau exacerbat de muncă. Astmul profesional este astmul de debut din cauza unor cauze şi condiţii atribuite unui anumit mediu profesional, în timp ce astmul exacerbat la locul de muncă este definit ca exacerbarea astmului bronşic cunoscut de către mediul de lucru.8 Într-adevăr, până la 15% din totalul astmului bronşic la adulţi poate fi atribuit ocupaţiei.9,10. simptomele s-au agravat. Există două tipuri majore de astm profesional: astmul indus de sensibilizant şi astmul indus de iritant. Sensibilizatorii sunt adesea clasificaţi în agenţi cu greutate moleculară mică (substanţe chimice mici) şi cu greutate moleculară mare (de obicei proteine).4 Sindromul de disfuncţie reactivă a căilor respiratorii (RADS), cea mai bine definită formă de astm indus de iritanţi, rezultă dintr-o singură expunere la doze mari la iritanti. (Pentru o discuţie mai detaliată despre RADS şi astmul profesional, vezi capitolul 72.)

EXAMENUL FIZIC

Examenul fizic ar trebui să se concentreze pe cap şi gât, piept şi piele. Examenul fizic este adesea normal; cu toate acestea, constatări precum respiraţia şuierătoare în timpul respiraţiei normale şi/sau o fază expiratorie prelungită pot sugera astm. O manevră pentru a intensifica respiraţia şuierătoare, expiraţia forţată, nu este specifică pentru astm, dar sugerează obstrucţia sau colapsul căilor respiratorii.11 Pe lângă anomaliile respiratorii, subiecţii cu astm au adesea semne concomitente de afecţiuni alergice asociate şi semne de inflamaţie şi obstrucţie a căilor respiratorii superioare cu căi nazale inflamate şi/sau polipi nazale mari sau/sau polipi nazale. Constatările de eczemă, urticarie sau dermatită atopică la examinarea pielii susţin un diagnostic de astm.12,12a.

FIZIOLOGIA LIMITĂRII DEBITULUI DE AER

Pe măsură ce înţelegerea patogenezei astmului bronşic se îmbunătăţeşte şi strategiile de tratament evoluează, este important să recunoaştem că legătura dintre fiziopatologia şi tratamentul astmului este funcţională, implicând limitarea variabilă a fluxului de aer. Aceste două manifestări cardinale ale astmului bronşic, variabilitatea simptomelor ca răspuns la factorii de mediu şi limitarea fluxului de aer, sunt cruciale pentru a stabili diagnosticul de astm şi a distinge astmul de alte boli pulmonare obstructive.

În timpul exacerbărilor astmului bronşic, îngustarea difuză a căilor respiratorii are consecinţe fiziologice profunde. S-a considerat că această îngustare are loc în mod disproporţionat în bronhiile mici13, deşi studii mai recente sugerează un rol proeminent pentru căile respiratorii mari şi medii.14 Ca urmare, testele funcţiei pulmonare sunt anormale, cu o creştere a rezistenţei căilor respiratorii şi o scădere a fluxului expirator maxim. Îngustarea căilor respiratorii împiedică, de asemenea, golirea completă a plămânilor („capcanarea aerului") datorită rezistenţei la fluxul expirator şi închiderea bronşică la volume pulmonare mai mari decât cele normale. Variabilitatea respiraţiei la respiraţie a obstrucţiei astmatice şi a captării aerului a condus la conceptul de hiperinflaţie dinamică.15 Ca urmare a hiperinflaţiei dinamice, pacienţii astmatici respiră la volume pulmonare totale mai mari, detectabile ca volum rezidual crescut.16,17 În ciuda volumelor pulmonare totale

crescute, astmaticii au de obicei o ventilaţie curentă redusă. Scăderea capacităţii vitale forţate (FVC) sugerează agravarea captării aerului, în timp ce înrăutăţirea volumului expirator forţat în 1 secundă (FEV1)/FVC indică creşterea îngustarii căilor respiratorii.16

La volumele mari ale plămânilor, limitarea fluxului datorată îngustării bronşice este compensată de tracţiunea circumferenţială crescută pe căile respiratorii bronşice din cauza „legăturii" căilor respiratorii de alveolele umflate18. Efectul net este că munca de respiraţie creşte semnificativ, datorită scăderii complianţei plămânilor şi peretelui toracic la volume toracice mai mari şi în parte efortului mai mare necesar pentru a depăşi rezistenţa căilor respiratorii îngustate. Diafragma şi muşchii intercostali sunt supraîncărcaţi din cauza hiperinflaţiei toracice şi sunt dezavantajaţi mecanic din cauza poziţionării suboptime pe curbele lungime-tensiune.20 Ca urmare, sunt necesari muşchii accesorii ai respiraţiei, inclusiv muşchii abdominali şi sternocleidomastoizii.21 O mare parte din muşchii subiectivi asociate cu disfuncţia respiratorie a fost atribuită disfuncţionalităţii respiratorii. oboseala.22

Obstrucţia şi închiderea căilor respiratorii în astm este neuniformă, cu variabilitate regională semnificativă care poate să nu fie complet reflectată de scăderea fluxului de vârf.23,24 Deşi fluxul sanguin pulmonar este redus în zonele de hipoventilaţie alveolară, amploarea acestui răspuns este insuficientă pentru a compensa mai mult decât obstrucţia moderată sau severă a fluxului de aer. Nepotrivirea ventilaţie-perfuzie duce la o diferenţă lărgită de oxigen alveolar-arterial care urmăreşte odată cu creşterea severităţii astmului; tensiunea arterială de oxigen în astmul acut sever scade de obicei sub 70 mm Hg.25,26 Tensiunea arterială de dioxid de carbon scade iniţial pe măsură ce ventilaţia alveolară creşte, deoarece eliminarea dioxidului de carbon este mai puţin afectată de nepotrivirea ventilaţie-perfuzie decât absorbţia de oxigen. exacerbarea sugerează insuficienţă respiratorie iminentă.28 Agravarea obstrucţiei fluxului de aer sau orice factor care scade impulsul respirator (cum ar fi sedarea) poate scădea brusc ventilaţia alveolară; creşterea rezultată a Pco2 inhibă şi mai mult impulsul respirator şi performanţa musculară şi grăbeşte insuficienţa respiratorie.29

TESTARE A FUNCŢIEI PULMONARE

(vezi capitolul 25)

Chiar şi între exacerbările astmului bronşic, testarea funcţiei pulmonare arată modificări caracteristice care reflectă fluxul redus şi captarea aerului a hiperinflaţiei dinamice. Scăderea debitului expirator poate fi detectată uşor şi reproductibil cu un debitmetru de vârf la pacienţii ambulatori, iar măsurarea debitului expirator de vârf (PEF) este o metodă acceptată pentru a corela funcţia fiziologică cu severitatea clinică a astmului. Cu toate acestea, măsurătorile debitului de vârf nu sunt standardizate şi nu pot fi corelate cu alte măsuri ale funcţiei pulmonare.30 PEF ca procent din valoarea prezisă este cu 10% mai mare decât VEMS în medie, cu o mare variabilitate între măsurători.31 Măsurătorile PEF tind să subestimeze obstrucţia mai puţin severă şi să supraestimeze obstrucţia mai severă32. astm

dificil de gestionat. În această situaţie, valorile trebuie comparate cu măsurarea iniţială a unui pacient individual, obţinută atunci când este asimptomatică şi bine controlată.33,34.

Spirometrie

Cel mai bun şi mai standardizat test de obstrucţie a fluxului de aer este VEMS. VEMS are avantajul de a fi o măsurătoare obiectivă, neraportată de pacient, a funcţiei pulmonare. Îmbunătăţirea VEMS de peste 12% şi 200 ml după

Volumul pulmonar (L)

Figura 42-2 Bucle flux-volum în astm. A, Aspectul tipic strâns al buclei flux-volum în astm este prezentat ca linie albastră continuă. Bucla normală estimată debit-volum este indicată de linia întreruptă. B, Aspectul curăţat al buclei iniţiale flux-volum (linia albastră) poate prezenta o inversare completă după utilizarea unui bronhodilatator (linia maro). C, În unele cazuri, inversarea aspectului scos după utilizarea unui bronhodilatator este incompletă (linie maro). (Adaptat după Sameer KM: Asthma: diagnostic and management. Med Clin North Am 90:39-60, 2006.)

Tratamentul cu bronhodilatator indică obstrucţia reversibilă a fluxului de aer şi este sugestiv, dar nu diagnostic, pentru astm bronşic.37 Măsurarea precisă necesită oprirea fl2-agoniştilor cu acţiune prelungită (LABA) timp de cel puţin 12 ore şi scurtarea bronhodilatatoarelor timp de cel puţin 6 ore. Deoarece VEMS poate fi normal sau aproape normal între crizele de astm bronşic, este un marker slab al răspunsului la bronhodilatatoare în astmul uşor. Valoarea absolută a VEMS este dependentă de FVC şi reflectă, de asemenea, căile respiratorii mici. Prin urmare, interpretarea FEV1 necesită măsurarea FVC simultană. În astm, reducerea relativă a FEV1 este de obicei mai mare decât

reducerea FVC. Ca urmare, raportul VEMS/FVC în astm este de obicei mai mic de 70%. O buclă caracteristică flux-volum este creată cu scobirea buclei expiratorii în concordanţă cu limitarea fluxului de aer (Fig. 42-2). Cu toate acestea, în astmul bronşic sever, acest raport poate creşte de fapt, deoarece captarea aerului creşte volumul rezidual şi reduce FVC. Această restricţie aparentă reversibilă datorată captării aerului a fost raportată în astm,16,40, dar volumele pulmonare măsurate prin pletismografie corporală sunt de obicei normale sau crescute.

Efectuarea manevrei de expiraţie forţată necesită inhalare până la capacitatea pulmonară totală înainte de expirare. La pacienţii normali, întinderea rezultată a căilor respiratorii intrapulmonare determină bronhodilataţie reflexă şi o schimbare a curbei presiune-volum. Această alterare a mecanicii pulmonare este în general atribuită unei scăderi tranzitorii a tonusului ASM.41 Cu toate acestea, unii astmatici au răspunsul opus, dezvoltând bronhoconstricţie în timpul inspiraţiei profunde. Mecanismul acestei „bronhoconstricţii induse de spirometrie" este necunoscut, dar unele dovezi sugerează că aceasta se poate datora parţial inflamaţiei crescute şi remodelării căilor respiratorii astmatice.42

O măsură alternativă a obstrucţiei fluxului de aer este fluxul mi-despirator, măsurat între 25% şi 75% din FVC (flux expirator forţat [FEF]25%-75%). Măsurată la volume pulmonare mai mici decât VEMS, reducerile FEF25%-75% pot fi mai sensibile pentru identificarea obstrucţiei în căile respiratorii mici.43 Studiile efectuate la pacienţii cu risc crescut de astm pe baza simptomelor atopice au arătat că acest indice este valoros în prezicerea hiperreactivităţii căilor respiratorii. un marker sensibil al anomaliilor fiziologice reziduale.45 Utilitatea clinică a FEF25%-75% este limitată de lipsa valorilor standardizate acceptabile. Un număr mare de rezultate fals-pozitive şi fals-negative sunt observate atunci când 80% din FEF estimat 25%-75% este utilizat pentru clasificare.46

Limitările FEF25%-75% se datorează parţial variaţiei mari a duratei manevrelor FVC. Pentru a rezolva această problemă, a fost propusă măsurarea volumului expirator forţat în primele 6 secunde (FEV6) ca alternativă la FVC. Avantajele acestei manevre asupra FVC includ uşurinţa de măsurare, o definiţie mai explicită a finalului testului şi riscul redus de sincopă.47 Sunt disponibile date care sugerează parametrii care pot fi utilizaţi pentru clasificarea bolii, deşi sensibilitatea şi specificitatea VEMS/FEV6 în comparaţie cu raportul VEMS/FVC rămân controversate48,49.

Volumele pulmonare şi capacitatea de difuzare

Ca urmare a hiperinflaţiei dinamice şi a captării în consecinţă a aerului, volumul rezidual, capacitatea reziduală funcţională şi capacitatea pulmonară totală pot fi crescute în astm. Tehnicile de diluare a gazelor măsoară doar volumul comunicant de gaz care se echilibrează cu gazul trasor în timpul manevrelor respiratorii simple sau multiple şi pot subestima aceste volume din cauza eterogenităţii regionale în distribuţia ventilaţiei.50 Din acest motiv, pletismografia corporală este adesea considerată metoda de elecţie pentru evaluarea volumului pulmonar în astmul sever. Cu toate acestea, deoarece pletismografia măsoară volumul total de gaz compresibil în torace şi abdomen, includerea gazului intraabdominal

poate duce la supraestimarea capacităţii pulmonare totale, în special la astmaticii sever obstrucţionaţi.51

Capacitatea de difuzare a unei singure respiraţii este un marker al transferului de gaz monoxid de carbon în plămâni şi este redusă în majoritatea bolilor pulmonare cronice din cauza modificării volumului capilar alveolar şi/sau distribuţiei necorespunzătoare a gazului inspirat din cauza obstrucţiei fluxului de aer. În astm, capacitatea de difuzie este normală sau crescută dacă obstrucţia fluxului de aer nu este severă, iar această constatare poate fi utilă pentru a distinge astmul de alte boli pulmonare obstructive.52 Capacitatea de difuzare crescută în astm a fost atribuită unei perfuzii crescute a zonelor pulmonare superioare bine ventilate şi este asociată cu volume pulmonare mari. Constatarea neaşteptată a unei creşteri a capacităţii de difuzie ar trebui să crească posibilitatea astmului bronşic nediagnosticat, în timp ce scăderea capacităţii de difuzare la un astmatic suspectat sugerează un diagnostic alternativ sau o afecţiune coexistentă.53

PROVOCĂRI PROVOCATIVE ŞI HIPERRESPONSIBILITATE A CĂILOR AERIENE

Hipersensibilitate a căilor respiratorii

Hipersensibilitatea căilor respiratorii (AHR) este o trăsătură caracteristică a astmului. Hipersensibilitatea se poate dezvolta ca răspuns la o serie de iritanţi nespecifici de mediu, agonişti farmacologici şi mediatori inflamatori. În trecut, opinia predominantă a fost că inflamaţia căilor respiratorii a fost mecanismul care provoacă AHR. Acest concept a fost criticat deoarece o serie de studii au arătat disocierea dintre AHR şi inflamaţie,54,55 evidenţiind faptul că inflamaţia singură este insuficientă ca mecanism de boală. Dovezile sugerează că o serie de citokine T helper (Th2) de tip inflamator 2, celule CD4 şi mediatori biochimici contribuie la dezvoltarea AHR în astm. Expunerea la citokinele Th2 din căile respiratorii astmatice poate creşte răspunsul constrictor izometric al ASM prin creşterea eliberării de calciu din depozitele intracelulare.56,57 În plus faţă de inflamaţia căilor respiratorii, factorii care contribuie la obstrucţia mecanică a căilor respiratorii au fost, de asemenea, implicaţi în patogenia AHR, inclusiv permeabilitatea epitelială, hipersecreţia mucusului şi hipersecreţia mucusului neted, hipersecreţia mucusului neted.

AHR la stimulii de mediu este un semn distinctiv al astmului. Pacienţii suspectaţi de astm bronşic în ciuda testării normale a funcţiei pulmonare dezvoltă de obicei bronhoconstricţie ca răspuns la un stimul provocator. Stimularea directă, în timpul căreia o substanţă despre care se ştie că induce bronhoconstricţia prin acţiune directă asupra muşchilor netezi este inhalată în căile respiratorii, este cea mai utilizată metodă de evaluare a hiperreactivităţii bronşice. Metacolina nebulizată, eliberată în concentraţii dublate până când VEMS scade cu mai mult de 20%, este agentul cel mai frecvent utilizat pentru bronhoprovocare. Concentraţia care provoacă o scădere de 20% este etichetată PC20 (concentraţia provocatoare care are ca rezultat o scădere de 20% a VEMS) şi poate fi utilizată pentru a cuantifica gradul AHR. Un PC20 mai mic de 16 mg/mL este în concordanţă cu AHR uşoară, mai puţin de 4 mg/mL este în concordanţă cu AHR moderată şi mai puţin de 1 mg/ml cu

AHR severă58, cu niveluri mai scăzute de PC20 corespunzând în general unui astm bronşic mai sever.

Stimulii indirecti, cum ar fi aerul rece, exerciţiile fizice, inhalarea de soluţie salină hipertonică, manitol şi adenozin monofosfat, pot induce, de asemenea, bronhoconstricţia. În loc să lucreze direct asupra muşchilor netezi, stimulii indirecti determină eliberarea de mediatori inflamatori din celulele căilor respiratorii care apoi interacţionează cu ASM pentru a induce bronhoconstricţia. Deşi răspunsul la doză este mai dificil de evaluat cu stimuli indirecti, rezultatele au aplicabilitate directă la simptomele zilnice de astm. De exemplu, provocarea directă a sportivilor suspectaţi că au bronhoconstricţie indusă de efort este mai puţin probabil să descopere bronhoconstricţia decât provocarea indirectă folosind un surogat pentru activitate fizică.61 Pot exista şi diferenţe între stimulii direcţi şi indirecti în evaluarea răspunsului la tratament, provocarea indirectă oferind o idee mai bună despre răspunsul la terapie.62

Oscilometrie cu impulsuri

Oscilometria cu impuls (IOS) este o formă de testare oscilometrie forţată, o tehnică neinvazivă pentru a caracteriza căile respiratorii prin suprapunerea fluctuaţiilor de presiune în căile respiratorii în timpul respiraţiei normale.63 IOS oferă oscilaţii de presiune prin unde pătrate fixe de frecvenţă de 5 până la 20 Hz pentru a măsura rezistenţa căilor respiratorii, energia generată de presiunea propagată, energia generată de presiunea propagată şi energia generată de reacţia prin aer. recul plămânilor împotriva acelui val de presiune. Aceste măsurători permit calcularea forţei necesare pentru a propaga această undă de presiune prin sistemul respirator, cunoscută sub numele de impedanţă. Localizarea bolilor căilor respiratorii poate fi, de asemenea, localizată, deoarece oscilaţiile de frecvenţă joasă tind să se deplaseze la periferia plămânilor, iar cele de frecvenţă mai mare ajung doar la căile respiratorii cele mai proximale.

Măsurătorile sunt înregistrate în timpul respiraţiei curente pasive normale şi necesită puţin antrenament. Deloc surprinzător, IOS este cel mai bine studiat la copiii mai mici. Au fost descrise corelaţii semnificative între VEMS şi FVC prin spirometrie şi impedanţă şi rezistenţă de către IOS.64,65 Cel mai impresionant, IOS a depăşit spirometria în sensibilitate şi specificitate pentru diagnosticul de astm la copiii mici în comparaţie cu provocarea cu metacolină şi chestionarul clinic validat.

IMAGINARE

Deşi în mod tradiţional, imagistica toracică a fost folosită pentru a exclude patologii alternative, progresele recente în imagistică oferă tehnici suplimentare neinvazive pentru a susţine diagnosticul de astm. Radiografia toracică este cel mai frecvent normală la astmaticii stabili, deşi pot fi apreciate constatări nespecifice precum hiperinflaţia şi îngroşarea peretelui bronşic.69 Rolul principal al radiografiei toracice simplă rămâne acela de a exclude imitaţiile astmului la cei cu simptome atipice şi de a evalua simptomele greu de controlat.

Cel mai frecvent, tomografia computerizată toracică (CT) este utilizată pentru a evalua anomaliile radiografice toracice sau pentru a identifica acele imitaţii mai puţin evidente pe radiografia toracică tradiţională, cum ar fi bronşiolita, bronşiectazia, traheobroncomalacia, leziunile endobronşice şi anomaliile vasculare. indirect. Constatări nespecifice, cum ar fi îngroşarea peretelui bronşic, dilatarea peretelui bronşic, dilatarea căilor respiratorii, bronşiectazie, impactarea mucoidă şi atenuarea plămânilor mozaic în concordanţă cu captarea aerului sunt descrise în studiile subiecţilor astmatici. Într-o analiză calitativă recentă a scanărilor CT de înaltă rezoluţie a 185 de pacienţi cu astm bronşic sever, anomalii au fost prezente la 80% dintre subiecţi, 62% care au demonstrat îngroşarea peretelui bronşic şi 40% bronşiectazie. au demonstrat o grosime mare crescută a peretelui căilor respiratorii la pacienţii astmatici comparativ cu controalele sănătoase, indiferent de severitatea bolii.73 Alţii susţin o relaţie suplimentară între severitatea astmului şi grosimea măsurată a căilor respiratorii.74-76 Aplicarea clinică a acestor tehnici rămâne totuşi limitată de experienţele în mare parte dintr-un singur centru şi de lipsa unor studii de dovadă a conceptului. În ciuda datelor limitate, aceasta este o zonă în curs de dezvoltare în diagnosticul şi caracterizarea fenotipică a astmului.

Fracţia de oxid nitric expirat

Oxidul nitric (NO) şi compuşii înrudiţi sunt generaţi de diferite celule rezidente şi inflamatorii ale căilor respiratorii şi au o mare varietate de funcţii ca mediatori inflamatori, vasodilatatori, bronhodilatatori şi neurotransmiţători.77 În căile respiratorii astmatice, NO prezintă un răspuns paradoxal prin creşterea dilataţiei căilor respiratorii la concentraţii mici, dar propagând răspunsurile inflamatorii la concentraţii mai mari. Inflamaţia eozinofilă a căilor respiratorii, măsurată prin eozinofilie pe bază de ţesut, eozinofilie prin lavaj bronhoalveolar şi densitatea proteinelor de bază majore epiteliale bronşice, se corelează cu fracţia de NO expirat (FeNO) la unii pacienţi cu astm.

Măsurătorile neinvazive ale FeNO au fost standardizate pentru uz clinic şi pot servi ca instrument complementar în diagnosticul astmului. Cu toate acestea, FeNO în astmul bronşic stabil, uşor după utilizarea corticosteroizilor inhalatori este adesea în acelaşi interval ca şi la pacienţii normali, neastmatici.78,79 FeNO scade într-o manieră dependentă de doză cu utilizarea de steroizi, făcând FeNO mai puţin util ca biomarker în curs de desfăşurare la pacienţii care utilizează terapie cu steroizi. astm cu o valoare predictivă negativă de aproape 90%. FeNO ridicat sugerează un fenotip sever, sensibil la steroizi. O scădere a FeNO mai mare de 40% între vizite este un semn al controlului îmbunătăţit, iar nivelurile scăzute de FeNO prezic un risc mai scăzut de exacerbare acută.82 Măsurarea FeNO în timpul unei perioade de control bun poate oferi o linie de bază pentru compararea tendinţelor de-a lungul timpului la urmărirea simptomelor şi răspunsul la tratament. Societatea Americană Toracică (ATS) a publicat ghiduri privind utilizarea FeNO pentru diagnosticul şi managementul astmului; cu toate acestea, utilizarea pe scară largă a acestei tehnologii este încă în urmă.65 Mai recent, liniile directoare ATS/European Respiratory Society (ERS) au avertizat împotriva utilizării FeNO pentru a ghida tratamentul în astmul sever, invocând dovezi de calitate scăzută.83

MANAGEMENTUL ASTMULUI

INTRODUCERE

Complexităţile inerente în evaluarea şi tratarea astmului sunt evidente din studiile din anii 1970 şi 1980 care documentau un număr semnificativ de decese cauzate de astm bronşic care au fost atribuite eşecului clinicienilor de a recunoaşte severitatea clinică a astmului, ducând astfel la un management inadecvat. De exemplu, un studiu al deceselor cauzate de astm bronşic în regiunile West Midland şi Mersey din Anglia în 1979 a condus la concluzia că nerecunoaşterea severităţii astmului a întârziat tratamentul, că gestionarea de rutină a astmului bronşic a fost nesatisfăcătoare şi că 86% dintre decese ar fi putut fi prevenite. au fost externaţi fără escaladare în gestionarea astmului lor.85 Acest lucru a determinat în cele din urmă NHLBI să convoace primul grup de experţi care să elaboreze linii directoare pentru diagnosticul şi tratamentul astmului bronşic, iar recomandările rezultate au fost publicate în 1991.86 Curând au urmat alte ghiduri, extinzând recomandările iniţiale ale NHLBI. Revizuirile ulterioare au oferit clinicienilor un cadru de încredere pentru managementul bazat pe dovezi a pacienţilor cu astm bronşic. Aceste linii directoare subliniază menţinerea controlului pe termen lung al simptomelor prin atenţia asupra componentelor de mediu şi sociale ale astmului şi utilizarea schemelor de tratament adaptate severităţii simptomelor fiecărui pacient. Componentele esenţiale ale managementului includ evaluarea iniţială a severităţii (Tabelul 42-1) şi evaluarea continuă a controlului; terapie farmacologică adecvată pentru a inversa bronhoconstricţia şi a ameliora inflamaţia; identificarea şi controlul factorilor de mediu care agravează simptomele sau declanşează exacerbări; şi crearea unui parteneriat între pacient şi profesionistul din domeniul sănătăţii pentru a se asigura că terapia este adaptată simptomelor.

EVALUARE

Controlul astmului

Evaluarea pacienţilor cu astm bronşic implică cinci paşi esenţiali: determinarea gradului actual de control pe baza simptomelor, utilizarea medicamentelor de calmare, exacerbări recente şi funcţie pulmonară; şi evaluarea riscului de rezultate adverse viitoare. Având în vedere acest lucru, ghidurile NHLBI actualizate şi Global Initiative for Asthma (GINA) a propus o schemă paralelă pentru controlul astmului bronşic bazată pe opinia experţilor34 (Tabelul 42-2). Categorizările NHLBI şi GINA reprezintă variabile de interval categoric cu valori de prag. De exemplu, ghidurile GINA acceptă unele simptome în timpul zilei (<2 ori/săptămână) în definiţia astmului „controlat”, în timp ce simptomele nocturne mută un pacient în categoria „parţial controlată”. Importanţa indicilor de control este subliniată de relaţia dintre controlul slab al astmului şi grade substanţiale de afectare fizică şi calitatea vieţii diminuată, chiar şi după luarea în considerare a severităţii iniţiale a astmului.87

Există mai multe instrumente validate pentru evaluarea astmului bronşic, inclusiv Chestionarul de control al astmului (Tabelul 42-3), Testul de control al astmului (Fig. 42-3),

Chestionarul de evaluare a terapiei astmului (Tabelul 42-4) şi Sistemul de scoring pentru controlul astmului (Fig. 42-4).88-91 tratament.92

Funcţia pulmonară

Testarea funcţiei pulmonare este o parte importantă a evaluării astmului, atât pentru stabilirea diagnosticului iniţial, cât şi ca mijloc de evaluare a răspunsului la terapie. Un studiu de la Genetics in Asthma Network93 a sugerat că FEV1 şi FVC sunt componente utile ale unei scheme standardizate pentru identificarea contribuţiei genelor şi a mediului la exprimarea bolii. O dovadă suplimentară a importanţei testării funcţiei pulmonare a fost oferită de un raport conform căruia pacienţii astmatici cu valori mai scăzute ale VEMS prezentau un risc semnificativ mai mare de a avea nevoie de îngrijiri acute.94 Deşi VEMS, VEMS/FVC

Tabelul 42-1 Clasificarea severităţii astmului bronşic la adulţi şi copii cu vârsta peste 12 ani care nu iau în prezent controlori pe termen lung

CLASIFICAREA SEVERITĂȚII ASTMATULUI (TINERI > 12 ANI ŞI ADULȚI)

PERSISTENT

> 5%

RISC

Exacerbări (luaţi în considerare 0-2/an >2/an >2/an >2/an

frecvenţa şi severitatea) Frecvenţa şi severitatea pot fluctua în timp

Riscul anual relativ de exacerbări poate fi legat de VEMS

VEMS, volumul expirator forţat în 1 secundă; FVC, capacitate vitală forţată.

Institutul Naţional al Inimii, Plămânilor şi Sângelui. Programul naţional de educaţie şi prevenire a astmului. Raport complet al Grupului de experţi: Ghid pentru diagnosticul şi managementul astmului (EPR-3) DRAFT, pagina 74, secţiunea 3, componenta 1: Măsuri de evaluare şi monitorizare a astmului.

Testul de control al astmului™

Acest sondaj a fost conceput pentru a vă ajuta să vă descrieţi astmul bronşic şi modul în care astmul vă afectează modul în care vă simţiţi şi ceea ce puteţi face. Pentru a o completa, marcaţi cu X în căsuţa care descrie cel mai bine răspunsul dvs.

2. În ultimele 4 săptămâni, cât de des aţi avut dificultăţi de respiraţie

3. În ultimele 4 săptămâni, cât de des v-au trezit noaptea sau mai devreme decât de obicei dimineaţa simptomele astmului bronşic (şuierătoare, tuse, dificultăţi de respiraţie, senzaţie de apăsare în piept sau durere)?

4. În ultimele 4 săptămâni, cât de des aţi folosit inhalatorul sau medicamentele nebulizatoare de salvare (cum ar fi Albuterol, Ventolin®,

5. Cum aţi evalua controlul astmului în ultimele 4 săptămâni?

Drepturi de autor pentru Asthma Control Test™, QualityMetric Incorporated 2002, 2004. Toate drepturile rezervate.

Asthma Control Test™ este o marcă comercială a QualityMetric Incorporated.

Figura 42-3 Testul de control al astmului este un chestionar validat care evaluează prezenţa simptomelor de astm şi utilizarea medicamentelor pentru astm bronşic în perioada anterioară de 4 săptămâni. (Drepturi de autor 2002, 2004 de QualityMetric Incorporated. Toate drepturile rezervate. Asthma Control Test™ [ACT] este protejat prin drepturi de autor de QualityMetric Incorporated. Nicio parte a Asthma Control Test™ nu poate fi reprodusă sau transmisă sub nicio formă sau prin orice mijloc electronic, mecanic, inclusiv fotocopie, înregistrare sau orice alt sistem de stocare sau recuperare a informaţiilor. Licenţiere şi înregistrare Pentru permisiunea de a reproduce sondajul şi/sau orice proprietate intelectuală asociată [de exemplu, mărci comerciale, algoritmi de punctare, ghiduri de interpretare şi date normative] pentru orice scop, înregistrarea trebuie să fie făcută şi licenţa obţinută la www.qualitymetric.com.)

Tabelul 42-3 Exemplu de întrebare din Chestionarul de control al astmului*

Vă rugăm să răspundeţi la întrebările 1-6.

*Acesta este un chestionar validat care evaluează controlul astmului în săptămâna anterioară prin determinarea prezenţei simptomelor de astm şi utilizarea medicamentelor de salvare.

Notă: Pachetul complet de utilizator pentru ACQ poate fi obţinut de la: http://www.qoltech.co.uk/acq.html. Acest lucru este oferit tuturor clinicienilor şi cadrelor universitare în mod gratuit, dar pentru organizaţiile comerciale şi cercetarea finanţată comercial, există o taxă de utilizator unică.

(© Dr. Elizabeth F. Juniper, permisiuni de la qoltech.co.uk. Chestionarul de control al astmului este protejat prin drepturi de autor. Nu poate fi modificat, tradus sau vândut [hârtie sau software] fără permisiune.)

raportul şi PEF sunt utile în diagnosticul şi monitorizarea astmului bronşic, utilitatea acestor măsurători în îmbunătăţirea rezultatului astmului bronşic rămâne incomplet definită. Cu toate acestea, un VEMS prebronhodilatator scăzut este un predictor puternic al scăderii controlului astmului şi un VEMS scăzut postbronhodilatator este un marker al riscului viitor.

Tabelul 42-4 Chestionar de evaluare a terapiei astmului bronşic privind controlul astmului

În ultimele 4 săptămâni, aţi lipsit de la serviciu, şcoală sau activităţi zilnice normale din cauza astmului dumneavoastră? (1 punct pentru DA)

În ultimele 4 săptămâni, te-ai trezit noaptea din cauza astmului tău? (1 punct pentru DA)

Crezi că astmul tău a fost bine controlat în ultimele 4 săptămâni? (1 punct pentru NU)

Folosiţi un inhalator pentru ameliorarea rapidă a simptomelor de astm? Dacă da, care este cel mai mare număr de pufături într-o zi pe care le-aţi luat din acest inhalator? (1 punct pentru mai mult de 12)

Total de puncte - 0-4, mai multe puncte indicând mai multe probleme de control

Sistemul de scor pentru controlul astmului

Evaluare clinică

Evaluarea fiziologică

Evaluare inflamatorie

Biomarkeri

Apariţia unui corp crescut de literatură care să susţină prezenţa endotipurilor de astm bronşic a făcut să fie imperativ să dezvoltăm şi să identificăm biomarkeri asociaţi fiecărui

tip de astm.95-97 Aceşti biomarkeri vor deveni din ce în ce mai importanţi în determinarea terapiilor specifice care sunt administrate unui anumit pacient. În prezent, există două tipuri acceptate de inflamaţie în astm bronşic bazate pe prezenţa sau absenţa inflamaţiei Th2: un fenotip „Th2 ridicat" care se caracterizează prin prezenţa eozinofiliei periferice, eozinofile din spută, FeNO crescut şi/sau markeri crescuti asociaţi cu inflamaţia Th2 (de exemplu, periostinul seric şi absenţa „T928" scăzută a periostinului). oricare dintre aceşti markeri de statut Th2 ridicat. De fapt, fenotipul Th2 scăzut nu are biomarkeri cunoscuţi şi acest fenotip necesită în mod clar un studiu suplimentar.

Înainte de introducerea biomarkerilor specifici, eozinofilele sanguine crescute au fost propuse ca mijloc de identificare a pacienţilor cu inflamaţie Th2 predominantă. Modificările nivelurilor de eozinofile din sânge sunt asociate cu răspunsul la diferite terapii99,100, iar eozinofilele crescute sunt corelate cu o boală mai severă.101,102 Un nivel de eozinofile din sânge mai mare sau egal cu 0,3 X 109/L (300 celule/pL) a devenit din ce în ce mai acceptat ca marker inflamator al ezinofilului. Un nivel crescut de eozinofile din sânge este predictiv al răspunsului la terapia anti-IL-5.99

Numărul mare de eozinofile din spută prezice răspunsul la corticosteroizii inhalaţi şi un risc crescut de exacerbări viitoare103,104 şi o creştere a numărului de eozinofile din spută după reducerea dozei de corticosteroizi prezice deteriorarea viitoare a controlului astmului bronşic. terapie.108,109 Cu toate acestea, eozinofilele din spută pot fi dificil de cuantificat în practica clinică, iar valoarea lor actuală este în primul rând în cercetarea clinică.

FeNO are unele avantaje în comparaţie cu numărarea numărului de eozinofile din spută. Măsurarea FeNO poate fi efectuată rapid într-un cadru de îngrijire primară, necesită mai puţină expertiză tehnică şi oferă date fiziologice obiective în timp real. În special, atunci când este însoţit de instrumente de diagnostic mai tradiţionale, poate fi utilizat pentru a identifica astmul eozinofil. Ghidurile ATS susţin utilizarea FeNO pentru diagnosticarea inflamaţiei eozinofile a căilor respiratorii şi a astmului atunci când sunt necesare dovezi obiective.65 Concentraţiile FeNO mai mici de 25 ppb (<20 ppb la copii) sugerează că inflamaţia eozinofilă a căilor respiratorii şi răspunsul la corticosteroizi sunt puţin probabile; nivelurile ridicate sugerează inflamaţia eozinofilă a căilor respiratorii şi receptivitatea la corticosteroizi.110 Limitările majore ale utilizării FeNO pentru a confirma diagnosticul de astm includ prevalenţa relativ mare a fenotipurilor neozinofile care se caracterizează prin lipsa FeNO crescută şi dificultatea de interpretare clinică a valorilor obţinute în stabilirea utilizării concomitente de steroizi75, care pot conduce la rezultate false ale utilizării concomitente de steroizi76. reţineţi, liniile directoare ATS se aplică în principal pacienţilor cu astm bronşic uşor până la moderat. Un grup de lucru recent ERS/ATS a recomandat împotriva utilizării de rutină a FeNO pentru a diagnostica astmul şi pentru a evalua răspunsul la terapie la pacienţii cu boală severă.83 Totuşi, FeNO mai are un rol în fenotipizarea pacienţilor prin identificarea celor cu un fenotip Th2 ridicat/eozinofil, indiferent de severitatea astmului.

Imunoglobulina E totală serica (IgE) a fost utilizată pentru a identifica pacienţii cu astm bronşic care sunt susceptibili de a răspunde la terapia cu omalizumab, un medicament care

vizează IgE. Omalizumab previne legarea IgE de receptorul său de pe suprafaţa celulei şi reduce cantitatea de IgE liberă prezentă în sânge. În prezent, nu există teste disponibile comercial pentru a măsura IgE liberă. IgE iniţială este doar un predictor modest al răspunsului la terapia cu omalizumab.111

Periostinul este secretat de celulele epiteliale bronşice şi fibroblaste ca răspuns la IL-4 şi IL-13.112,113 Periostinul este exprimat la pacienţii cu astm şi poate fi măsurat în ser. Periostinul este un biomarker emergent care oferă unele avantaje faţă de eozinofilia periferică şi FeNO, deoarece nivelurile serice de periostină tind să fie mai puţin variabile, se corelează bine cu eozinofilia tisulară şi nu sunt modificate de tratamentul cu steroizi. promiţător.114,115 Periostinul este primul biomarker în astm care este direct corelat cu patofiziologia de bază şi face ca posibilitatea de personalizare a terapiei astmului să fie mai probabil să fie realizată.116

Interesul crescut pentru identificarea biomarkerilor pentru utilizarea în practica clinică şi standardizarea biomarkerilor obţinuţi în studiile clinice privind astmul bronşic a condus la convocarea unui grup de lucru pentru identificarea biomarkerilor care ar trebui să fie incluşi în rezultatele astmului. Grupul de lucru a recomandat FeNO, eozinofile din sputa, eozinofile din sânge, IgE totale, IgE alergen-specifice, leucotriene urinare E4 şi câţiva markeri noi în curs de dezvoltare. Markerii în curs de dezvoltare includ imagistica căilor respiratorii, condensatul respiraţiei expirate şi tehnici proteomice şi genomice pentru a identifica semnăturile în ţesutul obţinut de la pacienţii cu astm bronşic. Deşi aceste metode de producţie rapidă sunt promiţătoare, pot fi la câţiva ani distanţă de aplicarea clinică.117,11711 Biomarkerii actuali sunt rezumaţi în Tabelul 42-5.

ABORDAREA TRATAMENTULUI ASTMATULUI

Prezentare generală

Ghidurile actuale recomandă ajustarea terapiei într-un mod treptat pentru a reduce simptomele zilnice şi riscul de exacerbări, minimizând în acelaşi timp utilizarea medicamentelor (Fig. 42-5).12,118 Ierarhia recomandărilor de tratament se bazează pe literatura disponibilă despre eficacitate şi siguranţă şi oferă un rol proeminent pentru medicamentele de control la toate nivelurile de tratament a astmului. În general, strategia şi

Tabelul 42-5 Biomarkerii astmului şi fenotipurile asociate ca predictori ai răspunsului la terapii specifice

Abordare în trepte pentru gestionarea astmului la pacienţi &12

Figura 42-5 Recomandări de medicamente pentru controlul astmului bronşic la adulţi şi copii mai mari de 12 ani. SABA, agonist p2 cu acţiune scurtă; ICS, corticosteroid inhalator; LTRA, antagonist al receptorilor de leucotriene; LABA, Ş2-agonist cu acţiune prelungită. (Adaptat după ghidurile Programului naţional de educaţie şi prevenire a astmului bronşic EPR-3 de la Institutul Naţional de Inimă, Plămân şi Sânge 2007.)

recomandările la adulţi şi la copii sunt similare. Cu toate acestea, riscul crescut de reacţii adverse şi/sau lipsa datelor privind siguranţa la copii şi adolescenţi pentru teofilină, omalizumab şi inhibitorul de 5-lipoxigenază zileuton au condus la excluderea acestora din ghidurile actuale de tratament pediatric (eFigurile 42-1 şi 42-2).118

Agenţi farmacologici specifici

P2-agonişti. Agoniştii Ş2 au fost utilizaţi de mii de ani sub forma preparatului pe bază de plante care conţine efedrină, ma huang.119 Cu toate acestea, abia în anii 1940, când a fost introdus izoproterenolul Ş-agonist neselectiv, agoniştii Ş au devenit standardul de îngrijire pentru tratarea bolii căilor respiratorii. Dezvoltarea ulterioară a agenţilor P2 selectivi, albuterol şi terbutalina, cu profiluri îmbunătăţite ale efectelor secundare, a condus la rolul lor actual de piatră de temelie a terapiei astmului.120

Activitatea agonistului Ş2 este mediată în primul rând prin legarea la un receptor transmembranar specific cuplat cu G găsit în mare abundenţă pe ASM. Legarea receptorilor duce la creşterea adenozin monofosfatului ciclic intracelular şi la relaxarea ASM.121 În special, receptorii Ş2 se găsesc şi pe alte celule rezidente ale căilor respiratorii, inclusiv celulele epiteliale ale căilor respiratorii şi celulele imune circulante, iar legarea la aceste locuri poate reduce permeabilitatea vasculară şi eliberarea mediatorului inflamator122. desensibilizare.123 Ca şi în cazul majorităţii receptorilor de semnalizare, expunerea repetată la agoniştii Ş2 poate duce la scăderea sensibilităţii receptorilor membranari prin reglarea descendentă a receptorului prin endocitoza receptorului şi decuplarea receptorilor din căile de transducţie din aval. Acest răspuns pare a fi autolimitat şi minor în ASM.

Agoniştii selectivi P2 sunt de obicei administraţi prin aerosoli, ceea ce maximizează livrarea către ţesutul ţintă (ASM), minimizând în acelaşi timp expunerea ţesuturilor neţintă. Sunt disponibili atât /32-agonişti cu acţiune scurtă (SABA), cât şi LABA, iar debutul şi durata acţiunii sunt în principal legate de lipofilitate.124 Agenţii cu acţiune scurtă sunt utilizaţi pentru tratament de salvare sau de urgenţă, în timp ce LABA sunt utilizaţi în combinaţie cu corticosteroizi inhalatori pentru tratamentul cronic.

Un număr de SABA extrem de selective sunt acum disponibile şi toate au un debut rapid de acţiune, cu acţiune maximă între 60 şi 90 de minute. Deoarece sunt inhalate direct în căile respiratorii, efectele secundare sistemice sunt minime, chiar şi la doze mari. Un preparat Ş2-agonist care conţine doar enantiomerul activ de albuterol a fost dezvoltat în încercarea de a minimiza efectele secundare. Cu toate acestea, studiile clinice nu au arătat diferenţe semnificative în ceea ce priveşte rezultatul sau tolerabilitatea comparativ cu albuterolul racemic.125 Pe baza ghidurilor actuale, aceste medicamente ar trebui utilizate pentru a trata simptomele care nu sunt controlate în mod adecvat printr-un regim de agenţi de control cu acţiune prelungită. Frecvenţa crescută a utilizării SABA este un semn al controlului inadecvat al simptomelor sau al dependenţei excesive de medicamentele de salvare. Pacienţii care utilizează mai mult de un recipient pe lună sau care necesită doze excesive de inhalatoare de salvare (definite ca > 2 doze/săptămână) trebuie luaţi în considerare pentru o intensificare a terapiei.12,118.

LABA au o utilitate minimă pentru tratarea simptomelor astmatice acute din cauza debutului lor întârziat de acţiune. Cu toate acestea, la pacienţii cu astm controlat inadecvat, aceştia pot fi adăugaţi la un corticosteroid inhalator (ICS) pentru a îmbunătăţi simptomele şi eficacitatea ICS. Formoterolul şi salmeterolul sunt cele două LABA disponibile. Formoterolul are un debut de acţiune mai scurt decât salmeterolul, în timp ce salmeterolul are o durată de acţiune mai lungă. Sa demonstrat că fiecare îmbunătăţeşte funcţia pulmonară, reduce simptomele şi reduce frecvenţa exacerbărilor.126

Evenimentele adverse asociate cu utilizarea agoniştilor P2 se datorează în primul rând activării nedorite a receptorilor P2 în ţesutul nepulmonar. Stimularea cardiacă provoacă tahicardie şi aritmii, în timp ce stimularea muşchilor scheletici provoacă tremor şi hipokaliemie. De la introducerea agoniştilor P, a existat îngrijorare cu privire la implicaţiile clinice ale desensibilizării receptorilor. Două SABA unice, izoproterenol forte şi fenoterol, au fost implicate în două „epidemii" de decese crescute prin astm în anii 1960 şi, respectiv, 1970127,128; analiza ulterioară a sugerat că acest lucru s-ar fi putut datora utilizării excesive, bronhoconstricţiei de rebound din cauza duratei scurte de acţiune, tahifilaxiei sau lipofilităţii. După ce aceşti agenţi au fost retraşi de pe piaţă, mortalitatea a scăzut129 şi profilul de siguranţă al SABA ulterioare a fost bun. Datele clinice sugerează că tratamentul „aşa cum este necesar" versus tratamentul programat cu SABA este asociat cu o fiziologie îmbunătăţită130,131 şi cu mai puţine exacerbări, mai puţin severe.132.

Evenimentele adverse cu LABA au fost, de asemenea, îngrijorătoare, în special din cauza duratei lor lungi de acţiune. În cadrul Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial (SMART), 133 de pacienţi au fost randomizaţi pentru a primi salmeterol sau placebo plus îngrijire obişnuită, cu aproximativ 13.000 de pacienţi în fiecare braţ. Nu a existat o diferenţă semnificativă în ceea ce priveşte riscul de deces în niciunul dintre grupuri, dar analiza subgrupului a identificat un risc mic, dar crescut de deces, care a fost mai proeminent la subiecţii afro-americani din braţul de salmeterol al studiului. Cu toate acestea, pacienţii afro-americani au avut, de asemenea, un control mai slab al simptomelor la momentul iniţial

(cu mai multe exacerbări şi spitalizări) şi o rată mai mică de utilizare a corticosteroizilor inhalatori decât pacienţii albi.

Mai multe studii au explorat relaţia dintre polimorfismele din receptorul P2 şi răspunsurile la terapia cu agonist P. Mai exact, la pacienţii trataţi cu albuterol programat, prezenţa polimorfismului Arg/Arg la locusul codonului 16 (B16) a fost asociată cu PEF şi FEV1 mai scăzut şi cu simptome crescute, mai multă utilizare a inhalatorilor de salvare şi o rată mai mare de exacerbări în comparaţie cu pacienţii care aveau Arg/Gly sau homozigot Gly/G atunci când toate aceste simptome Gly/G s-au îmbunătăţit regulat. 130,135,136 Sa demonstrat că utilizarea LABA (cu şi fără corticosteroizi inhalatori) agravează markerii fiziologici ai funcţiei respiratorii la pacienţii cu Arg/Arg în unele studii, deşi aceste constatări nu sunt consecvente. modificări în utilizarea curentă a LABA.139 Sunt necesare cercetări suplimentare; cu toate acestea, până acum nu există indicii că utilizarea LABA în genotipul Arg/Arg este asociată cu un risc nejustificat. Studii genetice suplimentare examinează mecanismele potenţiale prin care polimorfismele receptorilor P-adrenergici pot contribui la riscul terapiei LABA la unii pacienţi cu astm bronşic.140

LABA au efecte modeste asupra îmbunătăţirii controlului astmului şi reducerii exacerbărilor severe, cu un profil de siguranţă incert.141,142,142a În ciuda datelor contradictorii privind siguranţa terapiei LABA la anumite populaţii, Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente (FDA) a considerat că există suficientă îngrijorare pentru a justifica adăugarea unui avertisment cutie neagră care conţine LABA pentru toate medicamentele. Utilizarea LABA ar trebui să fie judicioasă, iar clinicienii ar trebui să se străduiască să întrerupă aceste medicamente dacă pacienţii nu le mai necesită. În plus, este esenţial să se prescrie LABA numai cu ICS concomitent şi să se avertizeze pacienţii despre potenţialele pericole ale monoterapiei LABA. De fapt, FDA recomandă utilizarea inhalatoarelor combinate mai degrabă decât a două inhalatoare separate pentru a evita posibilitatea ca pacienţii să utilizeze monoterapie. În 2010, FDA a mandatat ca producătorii de medicamente care conţin LABA să efectueze studii ample pentru a demonstra siguranţa, iar aceste studii sunt în curs de desfăşurare.143

Alte bronhodilatatoare. Agenţii anticolinergici acţionează ca bronhodilatatori prin competiţia cu acetilcolina la joncţiunile neuromusculare, blocând astfel transmiterea reflexelor bronhoconstrictoare.144 Bromura de ipratropiu anticolinergic cu acţiune scurtă este eficientă la pacienţii cu BPOC, dar este considerat un agent de linia a doua pentru tratarea astmului, cel mai probabil deoarece tonusul colinergic la tonusul bronhoconstrictiv contribuie la pacienţii cu BPOC. Deşi nu există studii care au comparat anticolinergicele cu acţiune scurtă cu SABA, studiile randomizate care studiază adăugarea de anticolinergice la agoniştii P nu arată niciun beneficiu suplimentar la pacienţii cu astm bronşic cronic.145 Totuşi, fenotipurile specifice de astm bronşic ar putea fi mai susceptibile de a răspunde la tratamentul anticolinergic, incluzând pacienţii cu obstrucţie a fluxului aerian fix, cu obstrucţie a fluxului aerian fix, mai mult, cu o boală de lungă durată146 sau mai lungă. anticolinergicele pot fi o alternativă acceptabilă pentru anumite subgrupuri de pacienţi care nu tolerează

tratamentul cu agonist P sau pentru pacienţii cu genotipul Arg/Arg B16, deşi acest lucru nu a fost studiat în mod direct.

Tiotropiul, un agent anticolinergic cu acţiune prelungită, s-a dovedit a fi benefic pentru tratarea simptomelor BPOC. Îmbunătăţirea spirometrică a fost demonstrată în serii de cazuri de astmatici care nu prezintă eozinofilie în sputa şi astmatici cu BPOC concomitent. 150-152 Reactivitatea bronhodilatatorului la albuterol, tonusul colinergic în repaus mai mare (definit printr-o frecvenţă cardiacă în repaus mai scăzută) şi obstrucţia crescută a căilor respiratorii (definită printr-un raport FEV1/FVC mai mic) sunt predictori ai răspunsului la tiotropiu.153 Deşi nu sunt încă aprobate pentru astm, se aşteaptă ca acesta să fie aprobat în următorii 5 ani.

Corticosteroizi inhalatori. Cu recunoaşterea rolului central al inflamaţiei în patofiziologia astmului bronşic, strategiile de tratament contemporane pun acum accent pe corticosteroizii inhalatori pentru controlul pe termen lung al simptomelor. Corticosteroizii suprimă răspunsurile inflamatorii printr-o influenţă largă asupra transducţiei semnalului şi a căilor de exprimare a genelor. Corticosteroizii se leagă de un receptor citoplasmatic specific care se translocă în nucleu, unde modulează expresia genelor inflamatorii prin inhibarea histon-acetiltransferazelor şi recrutarea histon-deacetilazelor, două clase de modificatori ai histonelor care controlează derularea ADN-ului şi expresia genelor epigenetic.154,155. astmul sunt reduse prin administrarea de corticosteroizi.156,157

Corticosteroizii sistemici au fost utilizaţi în tratamentul astmului bronşic încă din anii 1940 şi continuă să fie o piatră de temelie a managementului exacerbărilor acute. Cu toate acestea, corticosteroizii administraţi sistemic sunt asociaţi cu o varietate de reacţii adverse nedorite. Introducerea ICS în anii 1970 a inaugurat o nouă eră în tratamentul astmului. Ca şi în cazul bronhodilatatoarelor, administrarea medicamentului direct în plămâni prin utilizarea preparatelor inhalate minimizează toxicitatea sistemică şi îmbunătăţeşte beneficiul terapeutic.

Utilizarea ICS îmbunătăţeşte toate aspectele controlului astmului. ICS reduc simptomele astmatice, îmbunătăţesc funcţia pulmonară, scad inflamaţia căilor respiratorii şi controlează AHR.158,159 O meta-analiză amplă a arătat că ICS reduc exacerbările astmului cu 55% în comparaţie cu placebo160 şi reduc riscul de spitalizare cu 50% în comparaţie cu utilizarea la nevoie de agonist ulterior ca urmare a decesului. redus într-o manieră doză-răspuns cu utilizarea ICS.162 Ca urmare, ICS-urile sunt considerate a fi terapie de primă linie pentru toţi pacienţii care necesită utilizarea de agonist Ş de mai mult de două ori pe săptămână.12 Predictorii răspunsului la corticosteroizii inhalatori includ nivelul FeNO mai mare de 47 ppb110, reversibilitatea1 şi o scădere a prezenţei de albuteroputl6 şi EV111 eozinofile (>2% până la 3%).100 Interesant, o mare proporţie de pacienţi cu astm bronşic sunt persistent neozinofili şi este puţin probabil să răspundă la terapia cu ICS, susţinând nevoia de fenotipizare standard a astmului cu terapie personalizată ulterioară.100,164,165.

Recomandările inițiale privind utilizarea ICS la pacienții cu astm bronșic persistent ușor până la moderat au subliniat utilizarea lor zilnic până la de două ori pe zi. Recent, au existat dovezi sporite că ICS pot fi eficiente în reducerea simptomelor astmului bronșic și în obținerea controlului astmului atunci când sunt utilizate intermitent atât la copii, cât și la adulți.166-169 În ciuda acestor studii, există încă dezbateri cu privire la utilizarea intermitentă a ICS; cu siguranță ICS nu trebuie utilizat intermitent la pacienții cu boală severă.

Există mai multe preparate diferite de corticosteroizi inhalatori și dispozitive de administrare pe piață (Tabelul 42-6). Inhalatoarele diferă în ceea ce privește dimensiunea particulelor, variind de la un diametru aerodinamic al masei mediane de aproximativ 1 micron până la cele cu particule mari care au dimensiunea de 2 până la 5 microni. Livrarea

dispozitivele includ inhalatoare cu pulbere uscată și inhalatoare cu doză măsurată. Alegerea corticosteroizilor inhalatori se bazează pe discreția medicului cu privire la nevoile pacientului și se bazează adesea pe cost, comoditatea dozării și reducerea efectelor secundare.

Un factor cheie care merită luat în considerare este rolul inflamației căilor respiratorii mici și al obstrucției asociate ca o componentă cheie a fiziopatologiei astmului. Prezența VEMS conservat! cu scăderea fluxului expirator mijlociu și rezistența distală crescută indică un fenotip mic al căilor respiratorii.172 Terapiile țintite pentru a ajuta la modularea inflamației căilor respiratorii mici sunt importante și există câteva inhalatoare cu particule mici care au îmbunătățit depunerea în plămânul distal. plămâni.170,171 Utilizarea acestor inhalatoare are ca rezultat îmbunătățirea măsurătorilor funcției pulmonare și controlul astmului.173,174 În ciuda dovezilor crescute că inhalatoarele cu particule mici sunt eficiente, lipsesc comparațiile de superioritate cu inhalatoarele cu particule mari și, prin urmare, recomandări specifice care să ajute să ghideze clinicienii la momentul respectiv al ICS nu pot fi făcute175.

Riscul de toxicitate sistemică este diminuat cu utilizarea ICS, în special la doze mai mici de 400 yg budesonid pe zi sau echivalent, dar riscul nu este absent. Datele sunt contradictorii cu privire la riscul demineralizării osoase din ICS; deși un mic studiu observațional a sugerat un risc crescut176,177, o meta-analiză a mai multor studii randomizate controlate nu a coroborat această constatare.177,178 Riscurile de formare a cataractei178 și glaucom179 sunt ușor crescute, în timp ce axa hipotalamo-hipofizară sunt asociate cu suprimarea axei hipotalamo-hipofizare, suprimarea altor complicații ale sistemului gastrointestinal și steroizi care nu sunt asociate cu inhalarea steroizilor. preparate. Studiul Towards a Revolution in COPD Health (TORCH) privind utilizarea ICS pentru BPOC a arătat un risc crescut de pneumonie, dar acest lucru nu a fost demonstrat la pacienții cu astm bronșic.180 Utilizarea ICS la populația pediatrică a ridicat îngrijorări cu privire la suprimarea creșterii. Cu toate acestea, datele disponibile arată doar o scădere mică și tranzitorie a traiectoriei de creștere care nu se traduce printr-o reducere a înălțimii adulților.159,164,181.

Modificatori de leucotriene. Leucotrienele (LT) sunt derivate din metabolismul acidului arahidonic al membranei celulare. Receptorii LT de pe ASM şi macrofage mediază bronhoconstricţia, hipersecreţia de mucus şi edemul mucoasei.182 Ca urmare, calea LT este o ţintă principală pentru dezvoltarea de noi medicamente pentru controlul astmului. Modificatorii de leucotriene (LTM) disponibili comercial funcţionează în unul dintre cele două locuri din calea LT. Zileutonul inhibă activitatea 5-lipoxigenazei, enzima care transformă acidul arahidonic în leucotrienă A4, care este primul pas în sinteza LT. Montelukast, zafirlukast şi pranlukast sunt toţi antagonişti ai receptorilor cisteinil leucotrienei 1 (CysLT1) (LTRA), blocând etapa finală în calea LT. Toate sunt luate pe cale orală, fie o dată pe zi, fie de două ori pe zi.

LTM-urile au un efect bronhodilatator modest şi pot ameliora simptomele astmului şi ratele de exacerbare.183 Au fost observate, de asemenea, beneficii fiziologice, cu îmbunătăţiri ale spirometriei şi măsurilor de inflamaţie a căilor respiratorii.184 În timp ce subpopulaţia de pacienţi cu astm bronşic sensibil la aspirină poate obţine un mare beneficiu din LTM-uri,185, datele privind agenţii unici sugerează, de asemenea, că agenţii unici sunt de asemenea adecvate, ca fiind uşoare. astm.186,187 Deşi LTM-urile tratează multiple simptome de astm bronşic, ele sunt mai puţin eficiente decât ICS cu doze mici. LTM-urile pot fi utilizate ca monoterapie în astmul indus de efort şi la pacienţii cu simptome de astm bronşice relativ uşoare care nu necesită terapie cu ICS.186 Cu toate acestea, pacienţii care necesită ICS pentru controlul astmului nu sunt adesea candidaţi pentru monoterapie LTM. Prin urmare, rolul principal al LTM este ca adjuvant la ICS, iar adăugarea de LTM conduce în mod obişnuit la o reducere a dozei de corticosteroizi sau la o îmbunătăţire a controlului astmului.188,189 Date recente sugerează că înlocuirea LTM cu ICS la fumătorii cu astm duce la beneficii simptomatice similare, posibil ca urmare a unui răspuns terapeutic afectat de populaţia cu ICS. Cu toate acestea, nu este clar dacă acest beneficiu ar persista odată cu adăugarea de LTM la ICS la pacienţii care fumează ţigări.190 În general, LTM-urile sunt mai puţin eficiente decât LABA ca terapie adjuvantă şi nu par să confere beneficii suplimentare atunci când sunt adăugate la un regim care include un ICS şi un LABA.191,192.

În general, LTM-urile sunt bine tolerate. Rapoartele iniţiale au sugerat o legătură între LTM şi granulomatoza eozinofilă cu poliangeită (sindromul Churg-Strauss), dar acum se crede că aceasta se datorează demascării sindromului printr-o reducere a dozei de corticosteroizi odată cu introducerea unui LTM. hepatotoxicitate. Ca urmare, funcţia hepatică trebuie monitorizată în timpul utilizării. Disponibilitatea unui preparat cu eliberare susţinută de zileuton a făcut din acesta o opţiune mai bună ca terapie adjuvantă. În prezent, zileutonul este rezervat pacienţilor cu astm bronşic refractar sau care au un fenotip astmatic care sugerează că beneficiază de utilizarea unui modificator de leucotriene.194

Inhibitori de fosfodiesteraza (teofilina). Teofilina este un inhibitor de fosfodiesteraza bine stabilit, care are proprietăţi antiinflamatorii uşoare. Datorită indicelui său terapeutic îngust, teofilina nu este utilizată pe scară largă în tratarea astmului. Cu toate acestea, descoperirea unor proprietăţi antiinflamatorii suplimentare, probabil mediate de deacetilarea histonelor, a condus la o reapariţie a interesului.195 Deşi nu

mai este o terapie de primă linie, teofilina este utilizată în prezent în doze mici ca tratament adjuvant pentru astm bronşic, care este dificil de controlat numai cu steroizi. utilizarea inhalatorului, funcţia pulmonară mai bună) într-o măsură mai mare decât LTMs.190 Efectele secundare legate de doză, cum ar fi anorexia, palpitaţiile, disritmiile şi convulsii, necesită o monitorizare clinică şi de laborator atentă. Au fost dezvoltate medicamente cu inhibitori specifici de fosfodiesteraza de tip 4 mai noi, iar profilul lor de siguranţă este mai bun decât cel al teofilinei. Roflumilast a demonstrat eficacitatea în îmbunătăţirea FEV1 în astm.197,198 Roflumilast nu este aprobat pentru astm, dar cu siguranţă are proprietăţi bronhodilatatoare şi antiinflamatorii care pot fi benefice în astm.

Agenţi biologici vizaţi. Introducerea omalizumab, un anticorp monoclonal care leagă IgE, reprezintă o nouă eră a terapiei care vizează anumite fenotipuri de astm. Omalizumab vizează porţiunea de legare a receptorilor a IgE, împiedicând-o să interacţioneze cu celulele imune pentru a provoca degranulare.199 Trebuie administrat subcutanat, iar doza se bazează pe nivelurile de IgE şi pe suprafaţa corpului. Adăugarea de omalizumab la ICS la astmaticii alergici slab controlaţi este asociată cu un control îmbunătăţit al astmului şi cu mai puţine exacerbări.200 Omalizumab este în general bine tolerat, dar rapoartele rare de anafilaxie au condus la recomandări ca pacienţii să fie observaţi timp de 2 ore după fiecare dintre primele trei injecţii pentru a asigura siguranţa, tratamentul şi selecţia costurilor ridicate pentru pacienţi. probabil să beneficieze au limitat utilizarea omalizumab. Importanţa utilizării biomarkerilor pentru a identifica respondenţii la omalizumab a fost evidenţiată de studiul EXTRA, care a demonstrat un număr semnificativ scăzut de exacerbări la subiecţii cu FeNO ridicat, eozinofile serice mari şi periostine serice crescute în comparaţie cu subiecţii cu niveluri scăzute de biomarkeri. astm. Există un grad crescut de urgenţă dat fiind costul şi complexitatea administrării terapiei cu omalizumab. Cu toate acestea, analiza costurilor sugerează că terapia anti-IgE la pacienţii cu astm alergic sever are ca rezultat un an de viaţă ajustat în funcţie de costul pe calitate, care se compară favorabil cu alte utilizări ale resurselor costisitoare de îngrijire a sănătăţii.203 Există un număr tot mai mare de terapii biologice ţintite care se află în prezent în studii de fază II şi III. Studiile de fază incipientă cu terapia anti-IL-5 nu au demonstrat eficacitate; totuşi, acest lucru s-ar fi putut datora rezultatelor primare alese şi populaţiei de pacienţi înscrişi în aceste studii, subliniind importanţa identificării populaţiei ţintă corecte pentru terapiile date. diferenţierea, maturarea şi migrarea eozinofilelor.207 Alţi agenţi biologici sunt promiţători pentru pacienţii cu astm bronşic sever şi inflamaţie eozinofilă persistentă, inclusiv anticorpii anti-IL-13 şi anti-IL-4 receptor alfa.208,209 Apariţia de noi terapii pentru astm este promiţătoare pentru atenuarea suferinţei severe a pacienţilor care suferă şi suferă de eozinofile. efecte secundare nefavorabile ale dozelor orale şi mari de corticosteroizi inhalatori.

Macrolide şi astm. Macrolidele s-au dovedit a fi eficiente la un subgrup de pacienţi cu astm bronşic care prezentau dovezi de micoplasmă în căile respiratorii prin reacţia

în lanț a polimerazei.210,211 Aceste rezultate pozitive au generat interes pentru o utilizare mai largă a macrolidelor pentru astmul slab controlat. Studii controlate randomizate suplimentare au demonstrat efecte variabile asupra ameliorării simptomelor astmului bronşic212,213 şi AHR fără niciun efect asupra reducerii controlului astmului bronşic sau exacerbărilor.214 Recent, macrolidele reapar ca o potențială terapie pentru pacienții cu astm sever neozinofil sau neutrofil. Două studii randomizate controlate au demonstrat îmbunătățiri ale exacerbărilor la pacienții cu astm noneozinofil tratați cu macrolide; totuși, aceste rezultate au fost observate numai în analizele de subgrup.215,216 Prin urmare, rolul macrolidelor rămâne controversat şi o declarație recentă ATS/ERS privind astmul bronşic sever recomandat împotriva utilizării lor.83 Sunt necesare studii suplimentare înainte ca controversa să poată fi rezolvată.

Tratament nonfarmacologic

Se crede că hipercontractilitatea ASM este un factor cheie al dezvoltării AHR în astm. Încă nu este clar dacă forța contractilă este îmbunătățită în căile respiratorii astmatice în care se acumulează mediatorii inflamatori sau dacă mușchiul neted este anormal în astm. Numeroase rapoarte au identificat o creştere a masei ASM în astmul bronşic fatal şi nefatal. Mecanismul celular de creştere a masei ASM în astm reprezintă un echilibru între hipertrofia muşchilor netezi şi proliferare.217 Benayoun şi asociații218 au descoperit că pacienții cu astm bronşic uşor aveau un diametru mai mare al celulelor musculare netede în căile respiratorii decât subiecții de control. Creşterea masei ASM s-a corelat cu severitatea astmului, sugerând un rol cauzal pentru hipertrofia muşchilor netezi în dezvoltarea AHR. Dimpotrivă, Woodruff şi colegii219 au descoperit că hiperplazia muşchiului neted este observată în astmul bronşic uşor până la moderat, fără modificări ale dimensiunii celulelor sau ale expresiei genelor.

Abordările alternative actuale de tratament nonfarmacologic în astm se concentrează pe reducerea mecanică a masei musculare netede a căilor respiratorii pentru a îmbunătăți funcția fiziologică. S-a demonstrat că aplicarea energiei termice controlate prin intermediul unui cateter cu radiofrecvență pentru a reduce masa musculară netedă reduce sensibilitatea la metacolină la câini.220 Termoplastia bronşică este o intervenție nouă pentru astm bronşic, care este îndreptată către creşterea masei ASM. În timpul termoplastiei, energia termică controlată este livrată către peretele căilor respiratorii, reducând astfel masa ASM. În studiile de termoplastie sau termoplastie simulată la pacienții cu astm bronşic moderat sever, s-a demonstrat că termoplastia reduce sensibilitatea căilor respiratorii la un constrictor inhalat şi îmbunătățește funcția pulmonară.221 Tratamentul duce la îmbunătățirea simptomelor şi a calității vieții şi la reducerea utilizării medicamentelor de salvare la pacienții cu astm bronşic moderat sau sever. iar utilizarea calității vieții astmului ca rezultat primar face dificilă furnizarea de recomandări puternice în sprijinul termoplastiei bronşice în acest moment. În plus, tratamentul necesită o serie de trei bronhoscopii, expunând pacienții la riscul procedural concomitent. Datele pe termen lung de 5 ani demonstrează îmbunătățiri susținute în controlul astmului bronşic, exacerbări

reduse şi scăderea consumului de medicamente şi o lipsă de dovezi ale efectelor adverse pe termen lung.223 În ciuda acestui fapt, în 2014, ghidurile ERS/ATS pentru astm bronşic sever au recomandat împotriva utilizării pe scară largă a termoplastiei bronşice şi au sugerat ca această procedură să fie recomandată în contextul unei clinici trimice sau de cuplu mari. un registru care vizează identificarea predictorilor de răspuns.83 Această recomandare s-a bazat pe percepţia că datele de siguranţă pe termen lung lipsesc şi că procedura nu oferă beneficii universale tuturor pacienţilor cu astm bronşic sever.223a Ca şi în cazul altor terapii costisitoare pentru astm bronşic, este imperativ să se identifice respondenţii şi să vizeze această terapie către cei care sunt cel mai probabil să beneficieze de pe urma procedurii.

Odată cu o înţelegere sporită a mecanismelor moleculare ale fiziopatologiei astmului şi remodelării căilor respiratorii, pot fi explorate strategii terapeutice mai concentrate.224 Studiile in vitro ale compuşilor care vizează mediatorii presupuşi implicaţi în remodelare sugerează un rol pentru agenţi noi în tratamentul astmului. patogenia remodelării căilor respiratorii în astm.228

STRATEGII SUPLIMENTARE DE MANAGEMENT

Controlul declanşatorilor

S-a demonstrat că factorii inclusiv fumul de tutun, stările comorbide, expunerea la alergeni, expunerile profesionale, poluanţii şi infecţiile respiratorii contribuie la patogeneza şi manifestările astmului (Tabelul 42-7). Fumatul scade controlul astmului si reduce eficacitatea corticosteroizilor. Toţi pacienţii cu astm bronşic care fumează ţigări ar trebui să fie încurajaţi cu tărie să renunţe.229 Condiţiile comorbide, inclusiv boala de reflux gastroesofagian (GERD) şi rinosinuzita, pot agrava simptomele şi severitatea astmului. Deoarece tratamentul BRGE şi sinuzitei îmbunătăţeşte adesea controlul astmului bronşic, toţi pacienţii cu astm dificil de tratat trebuie evaluaţi pentru aceste afecţiuni subiacente.230-234 Reducerea expunerii la alergeni şi furnizarea de imunoterapie cu alergeni (IT) sunt strategii comune pentru tratarea astmului. Astmaticii alergici se îmbunătăţesc atunci când sunt îndepărtaţi din mediul lor domestic, dar controlul mediului este adesea dificil de realizat.235 Cei mai frecventi alergeni includ acarienii de praf şi părul de pisică. În timp ce evitarea alergenilor de mediu este ideal, celor mai mulţi pacienţi nu le place ideea de a evita sau de a-şi oferi animalele de companie. Deşi datele generale sunt amestecate, mai multe studii au arătat beneficii clinice ale măsurilor de combatere a acarienilor (de exemplu, huse de saltea impermeabile, aspirare frecventă, control gandaci).236,237 Pentru pacienţii cu un fenotip de astm alergic, IT-ul specific alergenului poate reduce simptomele astmului şi ameliora hiperreactivitatea bronşică. anafilaxia, iar durata optimă a tratamentului nu este complet clară.

Ajustarea medicamentelor pe baza controlului astmului

Definiţia severităţii astmului se bazează pe severitatea simptomelor la momentul diagnosticului. Definiţiile mai recente iau în considerare gradul de tratament necesar pentru

menţinerea controlului şi frecvenţa exacerbărilor. Controlul astmului, definit ca gradul de simptome prezente în timpul tratamentului adecvat, este mai fluid. În funcţie de gradul de control, poate fi necesară o abordare mai mult sau mai puţin agresivă a managementului simptomelor. Studii recente susţin importanţa concentrării asupra controlului astmului bronşic ca mijloc de reducere a exacerbărilor şi morbidităţii.240 Ghidurile publicate oferă un cadru actualizat pentru alegerea medicamentelor atunci când „intensifică" terapia pentru a îmbunătăţi controlul astmului şi „reduce" terapia atunci când controlul a fost obţinut (vezi Fig. 42-5). Pentru pacienţii cu astm bronşic uşor, intermitent, cu simptome care revin la valoarea iniţială între episoade, utilizarea la nevoie a unui bronhodilatator cu acţiune scurtă este de obicei suficientă pentru a menţine controlul simptomelor. Pentru pacienţii cu astm bronşic cronic (simptome > 2 ori/săptămână, simptome nocturne sau simptome care afectează activitatea), este necesară adăugarea unui medicament de control, iar un ICS este agentul iniţial de elecţie.159,241,242. După cum sa menţionat anterior, atunci când sunt utilizate corespunzător, ICS ameliorează toate simptomele astmului, îmbunătăţesc fiziologia şi mortalitatea căilor respiratorii, reduc fiziologia şi mortalitatea căilor respiratorii. Eşecul de a răspunde la ICS sugerează neaderarea la medicamente, expuneri declanşatoare necontrolate şi/sau comorbidităţi sau un fenotip neresponsiv la steroizi. Aproximativ 30% dintre astmatici se încadrează în această din urmă categorie şi demonstrează inflamaţie neozinofilă şi răspuns scăzut asociat la terapia convenţională a astmului cu ICS100, spre deosebire de pacienţii cu inflamaţie eozinofilă, care demonstrează răspuns maxim la o doză mică de ICS. rinita alergica.183.184.245

Pentru pacienţii cu simptome astmatice persistente, în ciuda utilizării adecvate a unui medicament de control, clinicienii au mai multe opţiuni diferite pentru „intensificarea" terapiei. Unele ghiduri recomandă adăugarea unui LABA la ICS cu doze mici (adesea într-un inhalator combinat) pe baza unei cantităţi mari de date de eficacitate.245-248 Cu toate acestea, din cauza preocupărilor legate de potenţialele efecte secundare ale LABA, orientările Programului naţional de educaţie şi prevenire a astmului oferă opţiuni de creştere a dozei de ICS sau adăugarea unui LABA. Aceasta este, de asemenea, abordarea preferată pentru pacienţii pediatrici. Recomandările privind creşterea titrarii steroizilor inhalatori s-au concentrat de obicei pe dublarea dozei de corticosteroizi inhalatori la pacienţii care nu sunt bine controlaţi cu ICS cu doze mici. Cu toate acestea, există o recunoaştere sporită a faptului că dublarea dozei nu este eficientă în îmbunătăţirea controlului astmului sau a măsurătorilor funcţiei pulmonare. Mai mult, rezistenţa la glucocorticoizi a fost descrisă la astmaticii care sunt obezi.249-251 De fapt, studiile recente au susţinut afirmaţia că dublarea de patru ori a dozei de ICS aduce îmbunătăţiri în controlul astmului şi poate fi la fel de eficientă ca şi adăugarea terapiei LABA.252 Aceste constatări vor duce probabil la modificări în revizuirile viitoare ale ghidurilor. O a treia opţiune este adăugarea de LTM la ICS cu doze mici.189

Dacă simptomele încă nu sunt controlate cu unul dintre regimurile tocmai discutate, următorul medicament adăugat depinde de alegerile anterioare ale medicamentelor. Pentru pacienţii cărora li se administrează doze crescute de ICS, următorul pas recomandat este combinarea unui ICS cu doze moderate până la mari cu un LABA. Cu toate acestea, creşterea

dozei de ICS pentru un pacient care ia deja o combinaţie ICS/LABA este mai puţin probabil să fie eficientă.253,254 Alte opţiuni includ adăugarea unui LTM sau a teofilinei cu eliberare susţinută la un ICS.255 Dacă simptomele nu sunt controlate cu o gamă completă de medicamente standard, opţiunile includ adăugarea de corticosteroizi sistemici sau de terapie specifică pentru pacienţii cu anti-Ig200.

Odată ce simptomele sunt controlate pentru o perioadă prelungită de timp, terapia poate fi renunţată. Strategiile de deescaladare a terapiei sunt determinate de regimul de control al pacientului. Pacienţii trataţi numai cu ICS pot fi luaţi în considerare pentru o scădere a dozei sau a intervalului de dozare. Unele date sugerează că conversia la SABA/ICS combinat la nevoie poate fi eficientă cu o doză totală mai mică de steroizi.166,256 Cu toate acestea, un regim la nevoie nu face parte încă din ghidurile NHLBI. În mod similar, pentru pacienţii cu un regim combinat ICS/LABA sau ICS/LTM, clinicienii ar trebui să se concentreze mai întâi pe reducerea componentei ICS.

Evaluarea şi managementul diagnosticelor concomitente

Disfuncţia corzilor vocale. Disfuncţia corzilor vocale (VCD), denumită şi mişcare paroxistică a corzilor vocale, a fost descrisă pentru prima dată ca o entitate clinică separată în 1983 şi este una dintre marile imitatoare ale astmului. VCD se prezintă mai des la femei decât la bărbaţi şi este frecventă la persoanele între 20 şi 40 de ani.257,258 Se caracterizează prin aducţie paradoxală anormală intermitentă a adevăratelor corzi vocale în timpul respiraţiei. Pacienţii cu VCD prezintă adesea dificultăţi de respiraţie, senzaţie de apăsare a gâtului/pieptului, stridor, respiraţie şuierătoare, răguşeală, curăţare frecventă a gâtului şi tuse. Pacienţii cu VCD pot avea examinări normale ale capului, gâtului şi plămânilor sau examinări anormale cu zgomot sau stridor al căilor respiratorii superioare. Deşi au fost identificate multe cauze ale VCD, majoritatea pacienţilor experimentează unul dintre cele trei subtipuri: VCD psihogen, VCD asociat cu iritant sau VCD indus de efort.

Majoritatea pacienţilor cu VCD psihogenă au fost diagnosticaţi anterior cu o boală psihiatrică, cum ar fi depresia, anxietatea sau tulburarea fictivă sau somatoformă.259 Pentru aceşti pacienţi, corzile vocale sunt „organul lor de stres” şi învăţarea modului de a gestiona stresul este esenţială în tratarea bolii lor.

VCD indus de efort este adesea descris ca dispnee episodică sau dificultăţi de respiraţie care se manifestă în primele 5 minute de efort şi se rezolvă brusc. Aceşti pacienţi sunt adesea diagnosticaţi greşit cu bronhospasm indus de efort, dar nu răspund la terapia bronhodilatatoare sau la steroizi.260

VCD asociată iritantului este legată de iritaţia cronică a gâtului care are ca rezultat hipersensibilitatea corzilor vocale. Iritanţii sunt clasificaţi fie ca intrinseci (reflux gastroesofagian, reflux laringofaringian, rinită alergică), fie extrinseci (iritanti chimici sau senzoriali).

Diagnosticul VCD poate fi o provocare, deoarece simptomele sunt frecvent intermitente, iar pacienţii trebuie să fie simptomatici în timpul testării. Dificultatea de a pune diagnosticul este complicată şi mai mult de faptul că până la 75% dintre astmatici au VCD coexistente.257,261 Studiile funcţiei pulmonare pot evidenţia spirometria normală (fără răspuns la bronhodilatator) sau o buclă de volum a fluxului inspirator trunchiat anormal. Provocarea cu metacolină a fost folosită ca măsură provocatoare pentru a recrea simptomele şi a induce închiderea paradoxală a corzilor vocale. Buclele de volum de flux înainte şi după provocarea cu metacolină la pacienţii cu VCD demonstrează adesea aplatizarea curbei inspiratorii după provocarea cu metacolină, ducând la inversarea raportului MIF 50:MEF 50 (debit inspirator maxim la 50% capacitatea vitală şi debitul expirator maxim la 50%) de la mai mult de 1 la mai puţin de 1. limitat.263 Laringoscopia flexibilă şi videolaringostroboscopia sunt standardele de aur pentru diagnosticarea VCD. Vizualizarea directă a corzilor demonstrează în mod clasic aducţia anormală a celor două treimi anterioare ale corzilor vocale adevărate cu inspiraţie şi „cârnire" a corzilor posterioare; crăpătura descrie mica deschidere triunghiulară care rămâne patentă la segmentul posterior al corzilor vocale.264 Corzile vocale pot fi văzute în aducţie în timpul inspiraţiei sau atât în timpul inspiraţiei cât şi în timpul expiraţiei.

Dincolo de tratarea tulburării de bază (BRGE, rinită şi depresie), nu există un medicament specific care să trateze VCD. VCD acută poate fi gestionată cu heliox pentru a reduce rapid rezistenţa căilor respiratorii.265 Pe termen lung, pacienţii sunt adesea îndrumaţi către terapie logopedică pentru iniţierea exerciţiilor de respiraţie relaxată a gâtului şi a exerciţiilor de respiraţie diafragmatică. Deşi s-a raportat că aceste exerciţii sunt eficiente în raportările de caz, sunt necesare studii clinice randomizate pentru a valida eficacitatea (vezi capitolul 49).

Aspergiloza bronhopulmonară alergică. Aspergiloza bronhopulmonară alergică (ABPA) este o reacţie complexă de hipersensibilitate la colonizarea Aspergillus fumigatus în căile respiratorii ale pacienţilor atopici.266 Este prezentă la 2% până la 32% dintre pacienţii cu astm bronşic.267 Deşi această reacţie este cel mai frecvent atribuită A. fumigatus, au fost descrise clinic o varietate largă de reacţii fungice identice. O descriere mai detaliată a ABPA poate fi găsită în Capitolul 38. Imunopatogeneza rămâne incomplet înţeleasă, dar dovezile actuale sugerează că colonizarea persistentă cu A. fumigatus are ca rezultat un răspuns exagerat mediat de IgE şi IgG, determinat de celulele helper Th2 sensibile la aspergillus din căile respiratorii. astmul dificil de controlat cu dispnee, tuse şi respiraţie şuierătoare, bronşiectazie cu producţie abundentă de mucus vâscos şi chiar hemoptizie sau pneumonii recurente cu opacităţi pulmonare migratoare.

Criteriile de diagnostic pentru ABPA includ antecedente de astm bronşic, test cutanat pozitiv pentru opacităţi toracice radiografice la antigenul A. fumigatus, eozinofilie periferică, anticorpi precipitanţi împotriva antigenului A. fumigatus, IgE serice crescute, bronşiectazie centrale şi IgE şi/sau IgG crescute şi/sau IgG A. fumigatus sunt adesea diagnosticaţi pentru că mulţi pacienţi cu elbo-fumigatus rămân adesea diagnosticaţi specifici. nu îndeplinesc

toate cele opt criterii de diagnostic majore, în special la începutul evoluţiei bolii sau când primesc corticosteroizi. Tratamentul ABPA vizează inflamaţia acută a căilor respiratorii şi prevenirea complicaţiilor pe termen lung ale inflamaţiei persistente a căilor respiratorii. Glucocorticoizii sunt pilonul terapiei cu itraconazolul antifungic sau voriconazolul rezervat pacienţilor cu boală rezistentă la glucocorticoizi.

MANAGEMENTUL ASTMULUI ACUT

Astmul este o cauză frecventă a vizitelor la departamentul de urgenţă şi a internărilor la spital. Spitalizările pentru astm la adulţi au rămas relativ stabile între 2000 şi 2010, la aproximativ 119 la 100.000. Interesant este că internarile pediatrice pentru astm bronşic au scăzut în aceeaşi perioadă de la 165 la 100.000 la 130 la 100.000.268 Tratamentul astmului acut se bazează pe pietrele de temelie ale terapiei astmului cronic, dar necesită de obicei o atenţie mai mare monitorizării pacientului şi o escaladare a agresivităţii îngrijirii.

Exacerbările astmului bronşic sunt caracterizate prin dificultăţi de respiraţie crescute, tuse şi/sau constricţie în piept şi limitarea fluxului de aer (măsurată prin scăderea debitului de vârf sau VEMS). Simptomele crescute precedă de obicei o scădere detectabilă a fluxului de aer,269,270, deşi un subgrup de pacienţi prezintă un risc ridicat de exacerbări din cauza percepţiei slabe a limitării fluxului de aer. În ambulatoriu, o cerinţă crescută de inhalatoare de salvare, în special la un pacient anterior cu un regim stabil, sugerează o criză de astm. Există o recunoaştere crescută a faptului că mecanismele fiziopatologice care stau la baza exacerbărilor astmului sunt la fel de eterogene ca boala de bază în sine. Deşi în prezent tratăm toate exacerbările în mod similar, unele date sugerează că terapiile ţintite pentru exacerbările astmului bronşic şi gestionarea factorilor declanşatori pot fi justificate şi au potenţialul de a reduce morbiditatea asociată cu terapiile noastre actuale.271 Exacerbările au un impact semnificativ asupra morbidităţii şi mortalităţii astmului bronşic şi, prin urmare, este imperativ să scădem rata de exacerbare a astmului oricând se concentrează cercetările272. exacerbările astmului au folosit o varietate de definiţii, ceea ce face deosebit de dificilă compararea studiilor. Având în vedere recunoaşterea faptului că este nevoie de standardizare, National Institutes of Health a convocat un grup de lucru care a definit o exacerbare ca „o agravare a astmului bronşic care necesită utilizarea de corticosteroizi sistemici (sau pentru pacienţii cu o doză stabilă de întreţinere, o creştere a utilizării corticosteroizilor sistemici) pentru a preveni un rezultat grav.”273 Exacerbarile sunt cauzate de expunerea la agen, precum şi de diverse factori declanşatori de mediu. neaderarea la medicamentele prescrise pentru astm.

Pacienţii cu exacerbări de astm necesită evaluare şi tratament prompt pentru a limita morbiditatea şi mortalitatea. Obiectivele includ ameliorarea obstrucţiei fluxului de aer şi ameliorarea simptomelor respiratorii. Pacienţii cu simptome mai uşoare (cu scăderea debitului maxim < 20%) pot fi evaluaţi în ambulatoriu, dar ar trebui îndrumaţi către o unitate de îngrijire acută dacă nu răspund prompt la un tratament agresiv cu bronhodilatatoare şi glucocorticoizi sistemici. Acestea includ pacienţi cu antecedente de exacerbare recentă sau astm bronşic aproape fatal, suprautilizarea SABA sau subutilizarea

ICS, utilizarea recentă de glucocorticoizi orali, respectarea slabă a planurilor de acţiune pentru astm sau boală psihiatrică concomitentă.270

În mediul de îngrijire acută, severitatea unei exacerbări a astmului bronşic trebuie evaluată prin examen fizic, inclusiv oximetrie şi măsurarea debitului expirator maxim. Utilizarea muşchilor accesorii, capacitatea de a completa propoziţii şi tensiunea arterială de oxigen trebuie evaluate. Pacienţii necesită o monitorizare atentă în primele etape ale tratamentului, deoarece poate dura câteva ore pentru ca simptomele să se rezolve. Radiografia toracică este utilă dacă se suspectează pneumotoraxul, dar de obicei nu oferă indicii cu privire la etiologia unei exacerbări. Măsurarea gazelor din sângele arterial reflectă de obicei hipoxemie uşoară şi alcaloză respiratorie; normalizarea Pco2 arterială în absenţa unei îmbunătăţiri simptomatice semnificative sugerează insuficienţă respiratorie iminentă. Nu trebuie să se bazeze pe gazele din sângele venos pentru a urma Pco2; în timp ce valorile pH-ului venos sunt în general de acord cu valorile arteriale, Pco2 venoasă reflectă slab Pco2 arterială.274 Poate fi prezentă şi acidoza metabolică cu gap anionic, care se datorează de obicei nivelurilor crescute de lactat. Pacienţii care nu răspund la administrarea de albuterol în decurs de 30 până la 60 de minute, cu dispnee persistentă şi debit maxim mai mic de 70% din valoarea iniţială, necesită internare în spital.118

Componentele farmacologice cheie ale tratamentului includ administrarea repetată sau continuă de bronhodilatator cu acţiune scurtă (prin nebulizator sau inhalator cu doză măsurată cu distanţier) şi glucocorticoizi sistemici.275,276 Combinaţia de SABA şi ipratropiu la iniţierea tratamentului este asociată cu îmbunătăţiri fiziologice şi cu o rată redusă de spitalizare, dar nu beneficiază de corticosteroizi după spitalizare. asociate fără echivoc cu revenirea mai rapidă la funcţia iniţială şi sunt considerate terapia de primă linie pentru exacerbările acute ale astmului bronşic. Mai important, administrarea precoce a steroizilor este importantă în reducerea necesităţii de spitalizare şi ameliorarea simptomelor de astm.278,279 Intervalul de dozare iniţial pentru pacienţii adulţi spitalizaţi este de la 1,5 la 2 mg/kg de metilprednisolon intravenos sau echivalent.280 S-a demonstrat că steroizii orali au o eficacitate similară cu cea a preparatelor intravenoase şi, prin urmare, tratamentele intravenoase sunt acute. o alternativă acceptabilă la pacienţii fără astm bronşic care pune viaţa în pericol.281 ICS-urile nu sunt de obicei utilizate în mod acut, deşi datele sugerează că adăugarea budesonidei inhalatorii la corticosteroizi sistemici după o vizită la serviciul de urgenţă duce la ameliorarea simptomelor şi la o rată scăzută de recădere. rate.285 Oxigenul suplimentar pentru a menţine saturaţiile peste 90% ajută la menţinerea livrării de oxigen către ţesuturile periferice şi minimizează vasoconstricţia pulmonară hipoxică.

Exacerbările severe ale astmului bronşic sunt caracterizate prin reduceri persistente ale PEF de mai puţin de 40% prezise cu răspuns slab la tratamentul iniţial. Aceşti pacienţi pot prezenta hipercapnie progresivă, oboseală, senzorial alterat şi disritmii şi prezintă un risc ridicat de stop respirator. S-a demonstrat că ventilaţia neinvazivă cu presiune pozitivă de nivel scăzut fără presiune finală pozitivă reduce rata de spitalizare şi poate fi luată în considerare la pacienţii alert, cooperanţi, care nu au nevoie imediată de intubare.286 Heliox

creşte fluxul la aceeaşi presiune şi poate fi un adjuvant util la pacienţii cu exacerbări severe care nu răspund la tratamentul iniţial de urgenţă2887.

Intubaţia orală şi ventilaţia mecanică sunt obligatorii pentru pacienţii aflaţi în stop respirator sau în stop respirator iminent. Ventilaţia mecanică la pacienţii cu exacerbări severe ale astmului bronşic poate fi complicată de agravarea imediată postintubare a schimbului de gaze şi instabilitatea hemodinamică din cauza presiunilor crescute ale căilor respiratorii şi intratoracice din hiperinflaţia pulmonară dinamică. Cu condiţia ca pacientul să fie oxigenat adecvat, scăderea scurtă a frecvenţei respiratorii obligatorii pentru a permite o fază expiratorie prelungită este adesea reuşită. Setările iniţiale ale ventilatorului ar trebui să se concentreze pe minimizarea hiperinflaţiei dinamice prin utilizarea unei ventilaţii minute relativ scăzute (cu frecvenţă respiratorie între 12 şi 14/min şi volume curente în intervalul 6 până la 8 ml/kg), un debit inspirator ridicat şi presiune finală expiratorie minimă până la deloc pozitivă. Paralizia de scurtă durată poate fi necesară la pacienţii pentru care sincronia ventilatorului nu poate fi realizată numai cu sedare. Administrarea bronhodilatatorului trebuie continuată până când rezistenţa căilor respiratorii scade (vezi capitolele 99 şi 101).

PARTENERIAT CLINIC-PACENT

Pentru astmul cronic, tratamentul trebuie să echilibreze cel mai bun control al simptomelor cu cea mai mică doză posibilă de medicaţie.118 Managementul eficient necesită ca pacienţii să formeze un parteneriat cu furnizorii de servicii medicale pentru a asigura un flux adecvat de informaţii, pacienţii asumându-şi un rol major în evaluarea şi tratamentul bolii lor. Prin efort de colaborare, poate fi dezvoltat un plan de autogestionare ghidat, care să permită pacienţilor să-şi titreze propriul tratament pe baza modificărilor simptomelor şi a fluxului expirator maxim, cu un anumit grad de independenţă. Utilizarea unui astfel de auto-management ghidat reduce morbiditatea astmului bronşic în diferite populaţii de pacienţi şi în medii de îngrijire a pacienţilor.290 În mod interesant, utilizarea ghidată de pacient a medicamentelor pentru astm pe baza simptomelor a fost superioară ajustărilor medicale şi bazate pe biomarkeri ale terapiilor pentru astm, aşa cum a raportat Asthma Clinical Research Network,131 evidenţiind în continuare importanţa managementului pacienţilor în decizia activă.

Componentele esenţiale ale planurilor de autogestionare includ educaţia, auto-monitorizarea cu simptome şi/sau fluxul maxim, revizuirea regulată şi autogestionarea dirijată de pacient folosind un plan de acţiune scris. Educaţia eficientă a pacientului este esenţială pentru această abordare. O mai bună comunicare de către furnizorii de servicii medicale se traduce în rezultate mult mai bune, fără un angajament suplimentar de timp al medicului. Chiar şi pentru pacienţii care nu se pot angaja în autogestionarea ghidată, monitorizarea regulată şi revizuirea medicamentelor sunt benefice, deoarece aproximativ 50% dintre pacienţii care urmează terapie pe termen lung nu reuşesc să ia medicamentele conform indicaţiilor cel puţin o parte din timp.291

Puncte cheie

Abordarea diagnosticului, evaluării şi tratamentului astmului bronşic s-a schimbat ca răspuns la recunoaşterea faptului că astmul este o boală eterogenă care cuprinde multe fenotipuri cu răspunsuri variabile la terapie.

În prezent, cele două fenotipuri principale par a fi astmul eozinofil (Th2 ridicat) şi noneozinofil (Th2 scăzut). Abordările viitoare pentru gestionarea astmului vor necesita proceduri mai detaliate pentru pacienţii cu fenotip pentru a determina care terapii ţintite vor fi cele mai eficiente.

Corticosteroizii inhalatori sunt pilonul terapiei pentru astm; cu toate acestea, doar 30% dintre pacienţi au inflamaţie eozinofilă care este predictivă a răspunsului la corticosteroizii inhalatori. Studiile viitoare ar trebui să se concentreze asupra terapiilor care pot aduce beneficii astmaticilor cu inflamaţie neozinofilă.

Nivelurile de oxid nitric expirat pot fi utilizate pentru a diagnostica astmul bronşic la pacienţii uşor-moderaţi, dar nu trebuie utilizate pentru a ghida terapia, în special la pacienţii cu astm bronşic sever.

Termoplastia bronşică este aprobată pentru tratamentul astmului; cu toate acestea, sunt necesare mai multe studii pentru a determina ce pacienţi cu astm bronşic persistent sever sunt susceptibili de a beneficia.

Educaţia asupra astmului şi colaborarea dintre medici şi pacienţi sunt esenţiale pentru îmbunătăţirea rezultatelor legate de astm.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Anderson SD: Test de provocare indirectă: hiperreactivitatea căilor respiratorii în astm: măsurarea acesteia şi semnificaţia clinică. Piept 138:25S-30S,

2010.

Barnes PJ: Astm sever: progrese în managementul actual şi terapia viitoare. J Allergy Clin Immunol 129(1):48-59, 2012.

Bateman ED, Reddel HK, Eriksson G şi colab.: Controlul general al astmului: relaţia dintre controlul actual şi riscul viitor. J Allergy Clin Immunol 125:600-608, 2010.

Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL şi colab.: Ghid internaţional ERS/ATS privind definirea, evaluarea şi tratamentul astmului sever. Euro Respir J 43(2):343-373, 2014.

Cockcroft DW: Test de provocare directă: hiperreactivitatea căilor respiratorii în astm: măsurarea şi semnificaţia clinică a acesteia. Cufăr 138:18S-24S,

2010.

Crapo R: Concepte actuale: testarea funcţiei pulmonare. N Engl J Med 331:25-30, 1994.

Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC şi colab.: Un ghid oficial de practică clinică ATS: interpretarea nivelurilor de oxid nitric expirat (FENO) pentru aplicaţii clinice. Am J Respir Crit Care Med 184(5):602-615, 2011.

Fanta CH: Terapie medicamentoasă astm. N Engl J Med 360:1002-1014, 2009.

Holgate ST: Fiziopatologia astmului: ce ne-a învăţat înţelegerea noastră actuală despre noile abordări terapeutice? J Allergy Clin Immunol 128(3):495-505, 2011.

Jackson DJ, Sykes A, Mallia P et al: Exacerbări de astm: origine, efect şi prevenire. J Allergy Clin Immunol 128:1165-1174, 2011.

Kazani S, Israel E: Update in astma 2011. Am J Respir Crit Care Med 186(1):35-40, 2012.

Programul naţional de educaţie şi prevenire a astmului bronşic: Raportul grupului de experţi III: linii directoare pentru diagnosticul şi managementul astmului bronşic, Bethesda, MD, 2007, Institutul naţional al inimii, plămânilor şi sângelui. (publicaţia NIH nr. 08-4051). <www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm>.

Accesat 21 iunie 2013.

Proceedings of the ATS Workshop on Refractory Asthm. Am J Respir Crit Care Med 162:2341-2351, 2000.

Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS şi colab.: Termoplastia bronşică: siguranţă şi eficacitate pe termen lung la pacienţii cu astm bronşic persistent sever. J Allergy Clin Immunol 132(6):1295-1302, 2013.

eFIGURE GALERIE DE IMAGINI

• Întăriţi dacă
este necesar

(în primul rând, verificaţi aderenţa, tehnica inhalatorului şi controlul mediului)

Evaluează
controlul

Medicamente de ameliorare rapidă pentru toţi pacienţii:

SABA după cum este necesar pentru simptome. Intensitatea tratamentului depinde de severitatea simptomelor.

Cu infecţie virală respiratorie: SABA q 4-6 ore până la 24 de ore (mai mult cu consultarea medicului). Luaţi în considerare un curs scurt de corticosteroizi sistemici orali dacă exacerbarea este severă sau pacientul are antecedente de exacerbări severe.

Atenţie: Utilizarea frecventă a SABA poate indica necesitatea intensificării tratamentului. Consultaţi textul pentru recomandări privind iniţierea terapiei zilnice de control pe termen lung.

• Renunţaţi, dacă este posibil

(iar astmul este bine controlat cel putin 3 luni)

eFigura 42-1 Recomandări de medicamente pentru controlul astmului la copiii cu vârsta cuprinsă între 0 şi 4 ani. (Adaptat după ghidurile Programului naţional de educaţie şi prevenire a astmului bronşic EPR-3 de la Institutul Naţional de Inimă, Plămân şi Sânge 2007.)

Astm intermitent

Astm persistent: medicatie zilnica

Consultaţi un specialist în astm bronşic dacă este necesară îngrijirea pasului 4 sau mai mare.
Luaţi în considerare consultarea la pasul 3.

t

• Întăriţi dacă
este necesar

(în primul rând, verificaţi aderenţa, tehnica inhalatorului şi controlul mediului şi condiţiile comorbide)

Evaluează controlul

Fiecare pas: educaţia pacientului, controlul mediului şi gestionarea comorbidităţilor.

Paşii 2-4: Luaţi în considerare imunoterapia subcutanată cu alergeni pentru pacienţii care au astm alergic (vezi notele).

Medicamente de ameliorare rapidă pentru toţi pacienţii:

SABA după cum este necesar pentru simptome. Intensitatea tratamentului depinde de severitatea simptomelor: până la 3 tratamente la intervale de 20 de minute, după cum este necesar. Poate fi necesar un curs scurt de corticosteroizi sistemici orali.

Atenţie: utilizarea în creştere a SABA sau utilizarea > 2 zile pe săptămână pentru ameliorarea simptomelor (nu prevenirea BEI) indică, în general, un control inadecvat şi necesitatea intensificării tratamentului.

• Renunţaţi, dacă este posibil

(iar astmul este bine controlat cel putin 3 luni)

eFigura 42-2 Recomandări de medicamente pentru controlul astmului la copiii cu vârsta cuprinsă între 5 şi 11 ani. (Adaptat după ghidurile Programului naţional de educaţie şi prevenire a astmului bronşic EPR-3 de la Institutul Naţional de Inimă, Plămân şi Sânge 2007.)

Referinţe

Raportul grupului de experţi 3 (EPR-3): Orientări pentru diagnosticul şi managementul astmului-raport sumar 2007. J Allergy Clin Immunol 120(5 Suppl):S94-S138, 2007.

Yunginger JW, Reed CE, O'Connell EJ, et al: Un studiu bazat pe comunitate al epidemiologiei astmului. Ratele de incidenţă, 1964-1983. Am Rev Respir Dis 146(4):888-894, 1992.

Herr M, Just J, Nikasinovic L, et al: Factori de risc şi caracteristici ale fenotipurilor respiratorii şi alergice în copilăria timpurie. J Allergy Clin Immunol 130(2):389-396, e4, 2012.

Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R, et al: Diagnostic şi management of work-related asthm: American College Of Chest Physicians declaraţie de consens. Cufăr 134(3 Suppl):1S-41S, 2008.

Corrao WM, Braman SS, Irwin RS: Tusea cronică ca singura manifestare a astmului bronşic. N Engl J Med 300(12):633-637, 1979.

Tobin MJ: Asthma, airway biology, and nasal disorders in AJRCCM 2002. Am J Respir Crit Care Med 167(3):319-332, 2003.

Peterson MG, Gaeta TJ, Birkhahn RH, et al: Istoricul declanşatorilor de simptome la pacienţii care se prezintă la departamentul de urgenţă pentru astm. J Asthma 49(6):629-636, 2012.

Balmes J, Becklake M, Blanc P, et al: Declaraţia Societăţii Americane de Torac: contribuţia ocupaţională la povara bolii căilor respiratorii. Am J Respir Crit Care Med 167(5):787-797, 2003.

Tarlo SM, Lemiere C: Astmul profesional. N Engl J Med 370(7):640-649, 2014.

Dykewicz MS: Astmul ocupaţional: concepte actuale în patogeneză, diagnostic şi management. J Allergy Clin Immunol 123(3):519-528, quiz 529-530, 2009.

King DK, Thompson BT, Johnson DC: Wheezing la expiraţia forţată maximă în diagnosticul de astm atipic. Lipsa de sensibilitate şi specificitate. Ann Intern Med 110(6):451-455, 1989.

Raport GINA: Strategia globală pentru managementul şi prevenirea astmului, GIfAG 2007. Disponibil de la: <http://www.ginasthma.com/ Guidelineitem.asp?l1=2&l2=1& intId=60>.

12 a. Raport GINA: Strategia globală pentru managementul astmului şi prevenirea, 2014. Disponibil de la: <www.ginasthma.org>. Accesat 08-12-2014.

Kessler GF, Austin JH, Graf PD şi colab.: Constricţia căilor respiratorii în astmul experimental la câini: studii bronhografice cu tantal. J Appl Physiol 35(5):703-708, 1973.

Brown RH, Pearse DB, Pyrgos G şi colab.: Baza structurală a hiperresponsivităţii căilor respiratorii în astm. J Appl Physiol 101(1):30-39, 2006.

Pellegrino R, Brusasco V, Rodarte JR şi colab: Limitarea fluxului expirator şi reglarea volumului pulmonar final expirator în timpul efortului. J Appl Physiol 74(5):2552-2558, 1993.

Sorkness RL, Bleecker ER, Busse WW, et al: Funcţia pulmonară la adulţi cu astm stabil, dar sever: captarea aerului şi inversarea incompletă a obstrucţiei cu bronhodilataţie. J Appl Physiol 104(2):394-403, 2008.

Irvin CG: Dezvoltare, structură şi fiziologie în plămânul normal şi în astm. În Adkinson NY Jr, Yunginfer JW, Busse WW, et al, editori: Middleton's allergy: principles and practice, ed 8, St. Louis, 2014, Saunders.

Adler A, Cowley EA, Bates JH şi colab: Interdependenţa căilor respiratorii-parenchimat după contracţia căilor respiratorii în explantele pulmonare de şobolan. J Appl Physiol 85(1):231-237, 1998.

Bai TR, Knight DA: Modificări structurale în căile respiratorii în astm: observaţii şi consecinţe. Clin Sci 108(6):463-477, 2005.

Martin J, Powell E, Shore S, et al: Rolul muşchilor respiratori în hiperinflaţia astmului bronşic. Am Rev Respir Dis 121(3):441-447, 1980.

McFadden ER Jr, Kiser R, DeGroot WJ: Astm bronşic acut. Relaţii dintre manifestările clinice şi fiziologice. N Engl J Med 288(5):221-225, 1973.

O'Donnell DE, Bertley JC, Chau LK, şi colab.: Aspecte calitative ale dispnea prin efort în limitarea cronică a fluxului de aer: mecanisme patofiziologice. Am J Respir Crit Care Med 155(1):109-115, 1997.

Venegas JG, Schroeder T, Harris S şi colab.: Distribuţia ventilaţiei în timpul bronhoconstricţiei este neregulată şi bimodală: un studiu imagistic PET. Respir Physiol Neurobiol 148(1-2):57-64, 2005.

Wagner PD, Hedenstierna G, Rodriguez-Roisin R: Schimbul de gaze, obstrucţia fluxului expirator şi spectrul clinic al astmului. Eur Respir J 9(6):1278-1282, 1996.

Tai E, Citeşte J: Tensiuni ale gazelor din sânge în astmul bronşic. Lancet 1(7491):644-646, 1967.

Rodriguez-Roisin R, Roca J: Contribuţii ale tehnicii de eliminare a gazelor inerte multiple la medicina pulmonară.3. Astmul bronşic. Thorax 49(10):1027-1033, 1994.

McFadden ER Jr, Lyons HA: Tensiune arterială a gazelor din sânge în astm. N Engl J Med 278(19):1027-1032, 1968.

Cherniack RM: Diagnostic fiziologic şi funcţie în astm. Clin Chest Med 16(4):567-581, 1995.

McFadden ER Jr: astm acut sever. Am J Respir Crit Care Med 168(7):740-759, 2003.

Brand PL, Duiverman EJ, Waalkens HJ şi colab.: Variaţia de vârf a fluxului în astmul copilăriei: corelaţie cu simptomele, obstrucţia căilor respiratorii şi hiperreactivitatea în

timpul tratamentului pe termen lung cu corticosteroizi inhalatori. Grupul de studiu olandez CNSLD. Torax 54(2):103-107,

1999.

Llewellin P, Sawyer G, Lewis S, et al: Relaţia dintre VEMS şi PEF în evaluarea severităţii obstrucţiei căilor respiratorii. Respirology 7(4):333-337, 2002.

Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK: Relaţia dintre VEMS şi debitul expirator maxim la pacienţii cu obstrucţie a căilor respiratorii este slabă. Cufăr 130(5):1454-1461, 2006.

Reddel HK, Marks GB, Jenkins CR: Când poate fi determinat cel mai bun flux personal pentru planurile de acţiune pentru astm? Thorax 59(11):922-924,

2004.

Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al: Strategia globală pentru managementul şi prevenirea astmului: rezumat executiv GINA. Eur Respir J 31(1):143-178, 2008.

Referinţa a fost eliminată în pagini.

Referinţa a fost eliminată în pagini.

Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al: Interpretative strategies for pulmonar function tests. Eur Respir J 26(5):948-968, 2005.

Referinţa a fost eliminată în pagini.

Referinţa a fost eliminată în pagini.

Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D şi colab.: Caracterizarea fenotipului astmului bronşic sever de către Programul Național de Cercetare a Astmului Sever al Inimii, Plămânilor şi Sângelui. J Allergy Clin Immunol 119(2):405-413, 2007.

Burns GP, Gibson GJ: O nouă ipoteză pentru a explica efectul bronhoconstrictor al inspiraţiei profunde în astm. Thorax 57(2):116-119, 2002.

Lutchen KR, Jensen A, Atileh H, et al: Modelul de constricţie a căilor respiratorii este o componentă centrală a severităţii astmului: rolul inspiraţiilor profunde. Am J Respir Crit Care Med 164(2):207-215, 2001.

McFadden ER Jr, Linden DA: O reducere a debitului maxim la mijlocul expiraţiei. O manifestare spirografică a bolii căilor respiratorii mici. Am J Med 52(6):725-737, 1972.

Marseglia GL, Cirillo I, Vizzaccaro A, et al: Rolul fluxului expirator forţat la 25%-75% ca marker precoce al afectarii căilor respiratorii mici la subiecţii cu rinită alergică. Allergy Asthma Proc 28(1):74-78, 2007.

Chiang CH, Hsu K: Anomalii reziduale ale funcţiei pulmonare la astmaticii tineri adulţi asimptomatici cu astm cu debut în copilărie. J Asthma 34(1):15-21, 1997.

Hansen JE, Sun XG, Wasserman K: Ar trebui volumul expirator forţat în şase secunde să înlocuiască capacitatea vitală forţată de a detecta obstrucţia căilor respiratorii? Eur Respir J 2 7(6):1244-1250, 2006.

Ferguson GT, Enright PL, Buist AS, et al: Spirometrie de birou pentru evaluarea sănătăţii pulmonare la adulţi: o declaraţie de consens din Programul naţional de educaţie pentru sănătatea plămânilor. Cufăr 117(4):1146- 1161, 2000.

Hansen JE, Sun XG, Wasserman K: Măsuri de discriminare şi valori normale pentru obstrucţia expiratoare. Cufăr 129(2):369-377,

2006.

Vandevoorde J, Verbanck S, Schuermans D şi colab.: Modele spirometrice obstructive şi restrictive: limite fixe pentru FEV1/FEV6 şi FEV6. Eur Respir J 27(2):378-383, 2006.

Punjabi NM, Shade D, Wise RA: Corectarea volumelor pulmonare cu heliu dintr-o singură respiraţie la pacienţii cu obstrucţie a fluxului de aer. Cufăr 114(3):907-918, 1998.

Brown R, Hoppin FG Jr, Ingram RH Jr, et al: Influenţa gazului abdominal asupra determinării legii Boyle a volumului de gaz toracic. J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol 44(3):469-473, 1978.

Saydain G, Beck KC, Decker PA şi colab.: Semnificaţia clinică a capacităţii de difuzie crescute. Cufăr 125(2):446-452, 2004.

Collard P, Njinou B, Nejadnik B, et al: Capacitatea de difuzare a unei singure respiraţii pentru monoxidul de carbon în astmul stabil. Cufăr 105(5):1426-1429, 1994.

Que LG, Liu L, Yan Y şi colab.: Protecţie împotriva astmului experimental de către un bronhodilatator endogen. Science 308(5728):1618-1621,

2005.

Crimi E, Spanevello A, Neri M şi colab.: Disocierea dintre inflamaţia căilor respiratorii şi hiperreactivitatea căilor respiratorii în astmul alergic. Am J Respir Crit Care Med 157(1):4-9, 1998.

Grunstein MM, Hakonarson H, Leiter J şi colab.: Semnalizarea autocrină dependentă de IL-13 mediază sensibilitatea alterată a muşchilor netezi ai căilor respiratorii sensibilizate la IgE. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 282(3): L520-L528, 2002.

Hakonarson H, Herrick DJ, Serrano PG şi colab: Rolul autocrin al interleukinei 1beta în sensibilitatea alterată a muşchilor netezi a căilor respiratorii sensibilizate atopic astmatic. J Clin Invest 99(1):117-124, 1997.

Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, et al: Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. Această declarație oficială a Societății Toracice Americane a fost adoptată de Consiliul de Administrație al ATS, iulie 1999. Am J Respir Crit Care Med 161(1):309-329,

2000.

Josephs LK, Gregg I, Mullee MA și colab: Reactivitatea bronșică nespecifică și relația sa cu expresia clinică a astmului. Un studiu longitudinal. Am Rev Respir Dis 140(2):350-357, 1989.

Jansen DF, Schouten JP Vonk JM, et al: Fumatul și hiperreactivitatea căilor respiratorii, în special în prezența eozinofiliei din sânge, cresc riscul de a dezvolta simptome respiratorii: un studiu de urmărire de 25 de ani în populația adultă generală. Am J Respir Crit Care Med 160(1):259-264, 1999.

Holzer K, Brukner P, Douglass J: Managementul bazat pe dovezi a astmului indus de efort. Curr Sports Med Rep 1(2):86-92, 2002.

Benckhuijsen J, van den Bos JW, van Velzen E, și colab.: Diferențele în efectul evitării alergenilor asupra hiperresponsivității bronșice măsurate prin metacolină, adenozină 5'-monofosfat și exerciții fizice la copiii astmatici. Pediatr Pulmonol 22(3):147-153, 1996.

Shi Y, Aledia AS, Tatavoosian AV, et al: Relația căilor respiratorii mici cu controlul astmului prin utilizarea oscilometriei de impuls la copii. J Allergy Clin Immunol 129(3):671-678, 2012.

Song TW, Kim KW, Kim ES și colab.: Corelația între spirometrie și oscilometrie de impuls la copiii cu astm. Acta Paediatr 97(1):51-54, 2008.

Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC și colab.: Un ghid oficial de practică clinică ATS: interpretarea nivelurilor de oxid nitric expirat (FENO) pentru aplicații clinice. Am J Respir Crit Care Med 184(5):602-615,

2011.

Komarow HD, Skinner J, Young M, et al: Un studiu al utilizării oscilometriei de impuls în evaluarea copiilor cu astm: analiza parametrilor pulmonari, efectul ordinii și utilitatea în comparație cu spirometria Pediatr Pulmonol 47(1):18-26, 2012.

Marotta A, Klinnert MD, Price MR, et al: Oscilometria cu impuls oferă o măsură eficientă a disfuncției pulmonare la copiii de 4 ani cu risc de astm persistent. J Allergy Clin Immunol 112(2):317-322, 2003.

Qi GS, Zhou ZC, Gu WC și colab.: Detectarea etapei obstrucției căilor respiratorii în astm folosind sistemul de oscilometrie de impuls. J Asthma 50(1):45-51, 2013.

Woods AQ, Lynch DA: Astm: o actualizare imagistică. Radiol Clin North Am 47(2):317-329, 2009.

Sung A, Naidich D, Belinskaya I, et al: Rolul radiografiei toracice şi tomografiei computerizate în diagnosticul şi managementul astmului. Curr Opin Pulm Med 13(1):31-36, 2007.

Gupta S, Siddiqui S, Haldar P, et al: Analiza calitativă a scanărilor CT de înaltă rezoluţie în astmul sever. Cufăr 136(6):1521-1528, 2009.

Walker C, Gupta S, Hartley R şi colab.: Scanări computerizate în astmul sever: utilitate şi implicaţii clinice. Curr Opin Pulm Med 18(1):42-47, 2012.

Awadh N, Muller NL, Park CS şi colab: Grosimea peretelui căilor respiratorii la pacienţii cu astm aproape fatal şi grupurile de control: evaluare cu scanare tomografică computerizată de înaltă rezoluţie. Thorax 53(4):248-253, 1998.

Aysola RS, Hoffman EA, Gierada D, et al: Remodelarea căilor respiratorii măsurată prin CT multidetector este crescută în astmul sever şi se corelează cu patologia. Cufăr 134(6):1183-1191, 2008.

Little SA, Sproule MW, Cowan MD şi colab.: Evaluarea tomografică computerizată de înaltă rezoluţie a grosimii peretelui căilor respiratorii în astmul cronic: reproductibilitate şi relaţie cu funcţia pulmonară şi severitatea. Thorax 57(3):247-253, 2002.

Niimi A, Matsumoto H, Amitani R şi colab: Grosimea peretelui căilor respiratorii în astm evaluată prin tomografie computerizată. Relaţia cu indicii clinici. Am J Respir Crit Care Med 162(4 Pt 1):1518-1523, 2000.

Stewart L, Katial RK: oxid nitric expirat. Immunol Allergy Clin North Am 32(3):347-362, 2012.

Travers J, Marsh S, Aldington S, et al: Intervalele de referinţă pentru oxidul nitric expirat derivate dintr-un sondaj aleatoriu al comunităţii asupra adulţilor. Am J Respir Crit Care Med 176(3):238-242, 2007.

Olin AC, Rosengren A, Thelle DS şi colab: Înălţimea, vârsta şi atopia sunt asociate cu fracţia de oxid nitric expirat într-un eşantion mare de populaţie adultă. Cufăr 130(5):1319-1325, 2006.

Kharitonov SA, Yates DH, Barnes PJ: Glucocorticoizii inhalatori scad oxidul nitric din aerul expirat al pacienţilor astmatici. Am J Respir Crit Care Med 153(1):454-457, 1996.

Silkoff PE, McClean P, Spino M, et al: Relaţia doză-răspuns şi reproductibilitatea scăderii oxidului nitric expirat după terapia inhalată cu dipropionat de beclometazonă la pacienţii cu astm. Cufăr 119(5):1322-1328, 2001.

Michils A, Baldassarre S, Van Muylem A: Oxidul nitric expirat şi controlul astmului: un studiu longitudinal la pacienţi neselectaţi. Eur Respir J 31(3):539-546, 2008.

Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al: Ghidurile internaţionale ERS/ATS privind definirea, evaluarea şi tratamentul astmului sever. Eur Respir J 43(2):343-373, 2014.

Asociaţia Toracică Britanică: Moarte din cauza astmului bronşic în două regiuni din Anglia. Br Med J 285(6350):1251-1255, 1982.

Bucknall CE, Moran F, Stevenson RD: Un studiu retrospectiv al managementului astmului în spital. Scott Med J 33(5):328-330, 1988.

Sheffer AL: Programul naţional de educaţie pentru astm bronşic atacă astmul. J Allergy Clin Immunol 87(2):468-469, 1991.

Chen H, Gould MK, Blanc PD şi colab: Controlul astmului, severitatea şi calitatea vieţii: cuantificarea efectului bolii necontrolate. J Allergy Clin Immunol 120(2):396-402, 2007.

Boulet LP Boulet V, Milot J: Cum ar trebui să cuantificăm controlul astmului? O propunere. Cufăr 122(6):2217-2223, 2002.

Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, et al: Dezvoltarea şi validarea unui chestionar pentru a măsura controlul astmului. Eur Respir J 14(4):902-907, 1999.

Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et al: Dezvoltarea testului de control al astmului: un sondaj pentru evaluarea controlului astmului. J Allergy Clin Immunol 113(1):59-65, 2004.

Vollmer WM, Markson LE, O'Connor E, et al: Asocierea controlului astmului cu utilizarea îngrijirii medicale şi calitatea vieţii. Am J Respir Crit Care Med 160(5 Pt 1):1647-1652, 1999.

Jia CE, Zhang HP, Lv Y, et al: Testul de control al astmului şi chestionarul de control al astmului pentru evaluarea controlului astmului: revizuire sistematică şi meta-analiză. J Allergy Clin Immunol 131(3):695-703, 2013.

Pillai SG, Tang Y, van den Oord E şi colab.: Analiza factorială în studiul de familie Genetics of Asthma International Network identifică cinci fenotipuri cantitative majore de astm. Clin Exp Allergy 38(3):421-429, 2008.

Osborne ML, Pedula KL, O'Hollaren M, şi colab: Evaluarea nevoii viitoare de îngrijire acută la astmaticii adulţi: studiul privind profilul riscului de astm bronşic: un studiu prospectiv bazat pe organizaţie pentru menţinerea sănătăţii. Cufăr 132(4):1151-1161, 2007.

Lotvall J, Akdis CA, Bacharier LB, et al: Endotipuri de astm: o nouă abordare a clasificării entităţilor bolii în cadrul sindromului de astm. J Allergy Clin Immunol 12 7(2):355-360, 2011.

Wenzel SE: Fenotipuri complexe în astm: definiţii actuale. Pulm Pharmacol Ther 26(6):710-715, 2013.

Wenzel S: Astm sever: de la caracteristici la fenotipuri la endotipuri. Clin Exp Allergy 42(5):650-658, 2012.

Jia G, Erickson RW, Choy DF şi colab.: Periostin este un biomarker sistemic al inflamaţiei eozinofile a căilor respiratorii la pacienţii astmatici. J Allergy Clin Immunol 130(3):647-654, e10, 2012.

Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al: Mepolizumab pentru astm eozinofil sever (DREAM): un studiu multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo. Lancet 380(9842):651-659, 2012.

McGrath KW, Icitovic N, Boushey HA, et al: Un subgrup mare de astm bronşic uşor până la moderat este persistent neozinofil. Am J Respir Crit Care Med 185(6):612-619, 2012.

Bumbacea D, Campbell D, Nguyen L şi colab: Parametri asociaţi cu obstrucţia persistentă a fluxului de aer în astmul cronic sever. Eur Respir J 24(1):122-128, 2004.

Massanari M, Holgate ST, Busse WW şi colab.: Efectul omalizumab asupra eozinofiliei din sângele periferic în astmul alergic. Respir Med 104(2):188-196, 2010.

Jatakanon A, Lim S, Barnes PJ: Modificările în eozinofilele din spută prezic pierderea controlului astmului. Am J Respir Crit Care Med 161(1):64-72, 2000.

Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ, et al: O revizuire sistematică şi meta-analiză: adaptarea tratamentului astmului pe markeri eozinofili (oxid nitric expirat sau eozinofile din spută). Thorax 67(3):199- 208, 2012.

Bacci E, Cianchetti S, Bartoli M, et al: Eozinofilele scăzute de spută prezic lipsa de răspuns la beclometazonă la pacienţii astmatici simptomatici. Cufăr 129(3):565-572, 2006.

Green RH, Brightling CE, McKenna S, şi colab: Exacerbări de astm şi număr de eozinofile din spută: un studiu controlat randomizat. Lancet 360(9347):1715-1721, 2002.

Brightling CE, Green RH, Pavord ID: Biomarkeri care prezic răspunsul la terapia cu corticosteroizi în astm. Treat Respir Med 4(5):309-316,

2005.

Kips J: Gestionarea unei boli variabile. Pulm Pharmacol Ther 15(6):485-490, 2002.

Deykin A, Lazarus SC, Fahy JV, et al: Numărul de eozinofile din spută prezice controlul astmului după întreruperea corticosteroizilor inhalatori. J Allergy Clin Immunol 115(4):720-727, 2005.

Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, et al: Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. Am J Respir Crit Care Med 172(4):453-459, 2005.

Bousquet J, Rabe K, Humbert M, et al: Predicţia şi evaluarea răspunsului la omalizumab la pacienţii cu astm alergic sever. Respir Med 101(7):1483-1492, 2007.

Woodruff PG, Boushey HA, Dolganov GM şi colab.: Profilul la nivel de genom identifică genele celulelor epiteliale asociate cu astmul şi cu răspunsul la tratament la corticosteroizi. Proc Natl Acad Sci USA 104(40):15858-15863, 2007.

Takayama G, Arima K, Kanaji T şi colab.: Periostin: o nouă componentă a fibrozei subepiteliale a astmului bronşic în aval de semnalele IL-4 şi IL-13. J Allergy Clin Immunol 118(1):98-104, 2006.

Agrawal S, Townley RG: Rolul periostinei, FENO, IL-13, lebrikzumab, alt antagonist IL-13 şi antagonist dublu IL-4/IL-13 în astm. Expert Opin Biol Ther 14(2):165-181, 2014.

Thomson NC, Patel M, Smith AD: Lebrikizumab în managementul personalizat al astmului. Biologics 6:329-335, 2012.

Kraft M: Fenotipurile astmului şi interleukina-13-se apropie de medicina personalizată. N Engl J Med 365(12):1141-1144,

2011.

Szefler SJ, Wenzel S, Brown R şi colab.: Rezultate pentru astm: biomarkeri. J Allergy Clin Immunol 129(3 Suppl):S9-S23, 2012.

117a. Peters MC, Mekonnen ZK, Yuan S şi colab.: Măsurile expresiei genelor în celulele sputei pot identifica subtipurile de astm Th2-high şi Th2-low. J Allergy Clin Immunol 133:388-394, 2014.

NHLBI/NIH (Institutele Naţionale de Sănătate, NAEaPP, 2007): Gestionarea astmului pe termen lung la copiii cu vârsta de 0-4 ani şi 5-11 ani. 2007. Disponibil la: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/08_Sec4_lt_0-11.pdf>.

Bielory L, Lupoli K: Intervenţii pe bază de plante în astm şi alergie. J Asthma 36(1):1-65, 1999.

Sears MR, Lotvall J: Trecuţi, prezenti şi viitori agonişti ai receptorilor beta2-adrenergici în managementul astmului. Respir Med 99(2):152-170, 2005.

Johnson M: Mecanismele moleculare ale funcţiei, răspunsului şi reglementării receptorului beta(2)-adrenergic. J Allergy Clin Immunol 117(1):18- 24, test 25, 2006.

Zink S, Rosen P, Sackmann B şi colab.: Reglarea permeabilităţii endoteliale de către agoniştii receptorilor beta-adrenergici: contribuţia receptorilor beta 1- şi beta 2-adrenergici. Biochim Biophys Acta 1178(3):286-298,

1993.

Johnson M: Beta-adrenoceptorii. Am J Respir Crit Care Med 158(5 Pt 3):S146-S153, 1998.

Anderson HR, Butland BK, Strachan DP: Tendinţe în prevalenţa şi severitatea astmului în copilărie. BMJ 308(6944):1600-1604,

1994.

Ahrens R, Weinberger M: Levalbuterol şi albuterol racemic: există diferenţe terapeutice? J Allergy Clin Immunol 108(5):681-684, 2001.

Walters EH, Gibson PG, Lasserson TJ şi colab.: Beta2-agonişti cu acţiune lungă pentru astmul cronic la adulţi şi copii, unde terapia de fundal conţine corticosteroizi inhalatori variaţi sau deloc. Cochrane Database Syst Rev (1): CD001385, 2007.

Hancox RJ: Observaţii finale: putem explica asocierea beta-agoniştilor cu mortalitatea prin astm? O ipoteză. Clin Rev Allergy Immunol 31(2-3):279-288, 2006.

Stolley PD: Mortalitatea prin astm. De ce Statele Unite au fost ferite de o epidemie de decese din cauza astmului. Am Rev Respir Dis 105(6):883- 890, 1972.

Pearce N, Beasley R, Crane J, et al: Sfârşitul epidemiei de mortalitate prin astm din Noua Zeelandă. Lancet 345(8941):41-44, 1995.

Israel E, Drazen JM, Liggett SB şi colab: Efectul polimorfismelor receptorului beta(2)-adrenergic asupra răspunsului la utilizarea regulată a albuterolului în astm. Am J Respir Crit Care Med 162(1):75-80, 2000.

Calhoun WJ, Ameredes BT, King TS şi colab.: Comparaţie a strategiilor bazate pe medic, biomarkeri şi simptome pentru ajustarea terapiei cu corticosteroizi inhalatori la adulţii cu astm bronşic: studiul controlat randomizat BASALT. JAMA 308(10):987-997, 2012.

Taylor DR, Sears MR, Herbison GP şi colab.: Beta-agonist inhalat regulat în astm: efecte asupra exacerbărilor şi a funcţiei pulmonare. Thorax 48(2):134-138, 1993.

Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER şi colab: The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: o comparaţie a farmacoterapiei obişnuite pentru astm sau a farmacoterapiei obişnuite plus salmeterol. Cufăr 129(1):15- 26, 2006.

Donohue JF: Siguranţa şi eficacitatea agoniştilor beta. Respir Care 53(5):618-622, discuţie 623-624, 2008.

Taylor DR, Drazen JM, Herbison GP şi colab: Exacerbarea astmului în timpul utilizării pe termen lung a agonistului beta: influenţa polimorfismului adrenoceptor beta(2). Thorax 55(9):762-767, 2000.

Israel E, Chinchilli VM, Ford JG şi colab: Utilizarea tratamentului cu albuterol programat în mod regulat în astm: studiu încrucişat, stratificat pe genotip, randomizat, controlat cu placebo. Lancet 364(9444):1505-1512, 2004.

Wechsler ME, Lehman E, Lazarus SC şi colab: polimorfisme ale receptorilor beta-adrenergici şi răspuns la salmeterol. Am J Respir Crit Care Med 173(5):519-526, 2006.

Bleecker ER, Emmett A, Crater G, et al: Funcţia pulmonară şi îmbunătăţirea simptomelor cu propionat de fluticazonă/salmeterol şi bromură de ipratropiu/albuterol în BPOC: răspuns prin reversibilitatea beta-agonistului. Pulm Pharmacol Ther 21(4):682-688, 2008.

Wechsler ME, Kunselman SJ, Chinchilli VM şi colab.: Efectul polimorfismului receptorului beta2-adrenergic asupra răspunsului la agonistul beta2 cu acţiune lungă în astm (trial LARGE): un studiu încrucişat, randomizat, controlat cu placebo, stratificat pe genotip. Lancet 374(9703):1754-1764, 2009.

Ortega VE, Meyers DA: Farmacogenetică: implicaţii ale rasei şi ale etniei asupra definirii profilurilor genetice pentru medicina personalizată. J Allergy Clin Immunol 133(1):16-26, 2014.

Cates CJ, Lasserson TJ, Jaeschke R: Tratament regulat cu salmeterol şi steroizi inhalatori pentru astmul cronic: evenimente adverse grave. Cochrane Database Syst Rev (3): CD006922, 2009.

Cates CJ, Lasserson TJ, Jaeschke R: Tratament regulat cu formoterol şi steroizi inhalatori pentru astmul cronic: evenimente adverse grave. Cochrane Database Syst Rev (2): CD006924, 2009.

142a. Cates CJ, Wieland LS, Oleszczuk M, Kew KM: Siguranţa formoterolului sau salmeterolului obişnuit la adulţii cu astm bronşic: o prezentare generală a recenziilor Cochrane. Cochrane Database Syst Rev (2): CD010314, 2014.

Comunicarea FDA privind siguranţa medicamentelor: Noi cerinţe de siguranţă pentru medicamentele inhalabile pentru astm cu acţiune prelungită numite beta-agonişti cu acţiune lungă (LABA) 18 februarie 2010.

Beakes DE: Utilizarea anticolinergicelor în astm. J Asthma 34(5):357-368, 1997.

Westby M, Benson M, Gibson P: agenţi anticolinergici pentru astmul cronic la adulţi. Cochrane Database Syst Rev (3): CD003269, 2004.

Cazzola M, Centanni S, Donner CF: Agenţi anticolinergici. Pulm Pharmacol Ther 11(5-6):381-392, 1998.

Partridge MR, Saunders KB: Locul de acţiune al bromurii de ipratropiu şi determinanţii clinici şi fiziologici ai răspunsului la pacienţii cu astm. Thorax 36(7):530-533, 1981.

Iwamoto H, Yokoyama A, Shiota N şi colab: Bromura de tiotropiu este eficientă pentru astmul bronşic sever cu fenotip noneozinofil. Eur Respir J 31(6):1379-1380, 2008.

Magnussen H, Bugnas B, van Noord J, şi colab: Îmbunătăţiri cu tiotropiu la pacienţii cu BPOC cu astm concomitent. Respir Med 102(1):50-56, 2008.

Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N şi colab.: Terapia intensificată cu bromură de tiotropiu pentru adulţi cu astm bronşic necontrolat. N Engl J Med 363(18):1715-1726, 2010.

Bateman ED, Kornmann O, Schmidt P et al: Tiotropiul nu este inferior salmeterolului în menţinerea funcţiei pulmonare îmbunătăţite la pacienţii cu B16-Arg/Arg cu astm. J Allergy Clin Immunol 128(2): 315-322, 2011.

Kerstjens HA, Disse B, Schroder-Babo W, et al: Tiotropiul îmbunătăţeşte funcţia pulmonară la pacienţii cu astm bronşic sever necontrolat: un studiu controlat randomizat. J Allergy Clin Immunol 128(2):308-314, 2011.

Peters SP Bleecker ER, Kunselman SJ, et al: Predictorii răspunsului la tiotropiu versus salmeterol la adulţii astmatici. J Allergy Clin Immunol 132(5):1068-1074, e1, 2013.

Adcock IM, Ito K, Barnes PJ: Glucocorticoizi: efecte asupra transcripţiei genelor. Proc Am Thorac Soc 1(3):247-254, 2004.

Barnes PJ: How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005. Br J Pharmacol 148(3):245-254, 2006.

van Rensen EL, Straathof KC, Veselic-Charvat MA, şi colab.: Efectul steroizilor inhalaţi asupra hiperresponsivităţii căilor respiratorii, eozinofilele din spută şi nivelurile de oxid nitric expirat la pacienţii cu astm. Thorax 54(5):403-408, 1999.

Olivieri D, Chetta A, Del Donno M şi colab: Efectul tratamentului pe termen scurt cu propionat de fluticazonă inhalat în doză mică asupra inflamaţiei şi remodelării căilor respiratorii în astmul bronşic uşor: un studiu controlat cu placebo. Am J Respir Crit Care Med 155(6):1864-1871, 1997.

Juniper EF, Kline PA, Vanzieleghem MA şi colab.: Efectul tratamentului pe termen lung cu un corticosteroid inhalator (budesonid) asupra hiperreactivităţii căilor respiratorii şi astmului clinic la astmaticii nedependenţi de steroizi. Am Rev Respir Dis 142(4):832-836, 1990.

Grupul de cercetare Programul de management al astmului în copilărie: Efectele pe termen lung ale budesonidei sau nedocromilului la copiii cu astm bronşic. N Engl J Med 343(15):1054-1063, 2000.

Sin DD, Man J, Sharpe H, şi colab: Managementul farmacologic pentru a reduce exacerbările la adulţii cu astm: o revizuire sistematică şi meta-analiză. JAMA 292(3):367-376, 2004.

Donahue JG, Weiss ST, Livingston JM şi colab.: Steroizi inhalaţi şi riscul de spitalizare pentru astm. JAMA 277(11):887-891, 1997.

Suissa S, Ernst P, Benayoun S şi colab.: Corticosteroizi inhalaţi cu doze mici şi prevenirea decesului prin astm. N Engl J Med 343(5):332-336, 2000.

Martin RJ, Szefler SJ, King TS şi colab.: Studiul PRICE (Predicting Response to Inhaled Corticosteroid Efficacy). J Allergy Clin Immunol 119(1):73-80, 2007.

Skoner DP, Szefler SJ, Welch M şi colab.: Creşterea longitudinală la sugari şi copii mici trataţi cu suspensie de inhalare de budesonid pentru astmul persistent. J Allergy Clin Immunol 105(2 Pt 1):259-268, 2000.

Haldar P, Pavord ID: Astm noneozinofil: un fenotip clinic şi patologic distinct. J Allergy Clin Immunol 119(5):1043-1052, test 1053-1054, 2007.

Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, et al: Utilizarea de salvare a beclometazonei şi albuterolului într-un singur inhalator pentru astmul uşor. N Engl J Med 356(20):2040-2052, 2007.

Turpeinen M, Pelkonen AS, Selroos O, et al: Corticosteroid inhalat continuu versus intermitent (budesonid) pentru astmul bronşic uşor persistent la copii - nu prea mult, nici prea puţin. Thorax 67(2):100- 102, 2012.

Zeiger RS, Mauger D, Bacharier LB şi colab: Budesonida zilnică sau intermitentă la copiii preşcolari cu respiraţie şuierătoare recurentă. N Engl J Med 365(21):1990-2001, 2011.

Boushey HA, Sorkness CA, King TS şi colab: Daily versus as-needed corticosteroizi pentru astm bronşic uşor persistent. N Engl J Med 352(15): 1519-1528, 2005.

Leach CL, Davidson PJ, Boudreau RJ: Îmbunătăţirea direcţionării căilor respiratorii cu inhalatorul cu doză măsurată HFA-beclometazonă fără CFC în comparaţie cu CFC-beclometazonă. Eur Respir J 12(6):1346-1353,

1998.

Leach CL, Kuehl PJ, Chand R şi colab.: Caracterizarea depunerilor respiratorii de fluticazonă-salmeterol hidrofluoroalcan-134a şi hidrofluoroalcan-134a beclometazonă la pacienţii astmatici. Ann Allergy Asthma Immunol 108(3):195-200, 2012.

van der Wiel E, ten Hacken NH, Postma DS şi colab.: Disfuncţia căilor respiratorii mici se asociază cu simptomele respiratorii şi caracteristicile clinice ale astmului: o revizuire sistematică. J Allergy Clin Immunol 131(3):646-657, 2013.

Nave R, Mueller H: De la inhalator la plămân: implicaţii clinice ale formulărilor de ciclesonid şi alţi corticosteroizi inhalatori. Int J Gen Med 6:99-107, 2013.

Lipworth B: Vizează fenotipul astmului căilor respiratorii mici: dacă putem ajunge la el, ar trebui să-l tratăm? Ann Allergy Asthma Immunol 110(4):233-239, 2013.

Kramer S, Rottier BL, Scholten RJ, et al: Ciclesonida versus alţi corticosteroizi inhalatori pentru astmul cronic la copii. Cochrane Database Syst Rev 2:CD010352, 2013.

Israel E, Banerjee TR, Fitzmaurice GM şi colab: Efectele glucocorticoizilor inhalaţi asupra densităţii osoase la femeile în premenopauză. N Engl J Med 345(13):941-947, 2001.

Halpern MT, Schmier JK, Van Kerkhove MD şi colab: Impactul terapiei cu corticosteroizi inhalatori pe termen lung asupra densităţii minerale osoase: rezultatele unei meta-analize. Ann Allergy Asthma Immunol 92(2):201-207, test 207-208, 267, 2004.

Cumming RG, Mitchell P Leeder SR: Utilizarea corticosteroizilor inhalatori şi riscul de cataractă. N Engl J Med 337(1):8-14, 1997.

Garbe E, LeLorier J, Boivin JF şi colab.: Glucocorticoizi inhalaţi şi nazali şi riscurile de hipertensiune oculară sau glaucom cu unghi deschis. JAMA 277(9):722-727, 1997.

Calverley PM, Anderson JA, Celli B şi colab: Salmeterol şi propionat de fluticazonă şi supravieţuire în boala pulmonară obstructivă cronică. N Engl J Med 356(8):775-789, 2007.

Agertoft L, Pedersen S: Efectul tratamentului pe termen lung cu budesonid inhalat asupra înălţimii adulţilor la copiii cu astm bronşic. N Engl J Med 343(15):1064-1069, 2000.

Henderson WR Jr: Rolul leucotrienelor în inflamaţie. Ann Intern Med 121(9):684-697, 1994.

Barnes NC, Miller CJ: Efectul terapiei cu antagonişti ai receptorilor de leucotriene asupra riscului de exacerbare a astmului la pacienţii cu astm bronşic uşor până la moderat: o analiză integrată a studiilor cu zafirlukast. Thorax 55(6):478-483, 2000.

Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM: Tratamentul astmului cu medicamente care modifică calea leucotrienelor. N Engl J Med 340(3):197-206,

1999.

Dahlen B, Nizankowska E, Szczeklik A, şi colab: Beneficii din adăugarea inhibitorului de 5-lipoxigenază zileuton la terapia convenţională la astmaticii cu intoleranţă la aspirină. Am J Respir Crit Care Med 157(4 Pt 1):1187-1194, 1998.

Leff JA, Busse WW, Pearlman D şi colab.: Montelukast, un antagonist al receptorilor de leucotriene, pentru tratamentul astmului bronşic uşor şi al bronhoconstricţiei induse de efort. N Engl J Med 339(3):147-152, 1998.

Nelson H, Kemp J, Berger W şi colab.: Eficacitatea comprimatelor cu eliberare controlată zileuton administrate de două ori pe zi în tratamentul astmului bronşic moderat persistent: un studiu controlat randomizat de 3 luni. Ann Allergy Asthma Immunol 99(2):178-184, 2007.

Lofdahl CG, Reiss TF, Leff JA şi colab.: Studiu randomizat, controlat cu placebo, privind efectul unui antagonist al receptorilor de leucotriene, montelukast, asupra reducerii graduale a corticosteroizilor inhalatori la pacienţii astmatici. BMJ 319(7202):87-90, 1999.

Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J, et al: Efectul montelukast adăugat la budesonida inhalată asupra controlului astmului bronşic uşor până la moderat. Thorax 58(3):204-210, 2003.

Centrele de cercetare clinică privind astmul bronşic al Asociaţiei Americane de Plămân: Studiu clinic cu doze mici de teofilină şi montelukast la pacienţii cu astm bronşic slab controlat. Am J Respir Crit Care Med 175(3):235- 242, 2007.

Fish JE, Israel E, Murray JJ, et al: pulberea de salmeterol oferă beneficii semnificativ mai bune decât montelukastul la pacienţii astmatici care primesc terapie concomitentă cu corticosteroizi inhalatori. Cufăr 120(2): 423-430, 2001.

Deykin A, Wechsler ME, Boushey HA şi colab.: Terapie combinată cu un beta-agonist cu acţiune lungă şi un antagonist de leucotrienă în astmul moderat. Am J Respir Crit Care Med 175(3):228-234, 2007.

Wechsler ME, Finn D, Gunawardena D şi colab.: Sindromul Churg-Strauss la pacienţii cărora li se administrează montelukast ca tratament pentru astm. Cufăr 117(3):708-713, 2000.

Wenzel S, Busse W, Calhoun W, et al: Siguranţa şi eficacitatea comprimatelor cu eliberare controlată zileuton ca terapie adjuvantă la obişnuit

îngrijire în tratamentul astmului bronşic moderat persistent: un studiu controlat randomizat de 6 luni. J Asthma 44(4):305-310, 2007.

Barnes PJ: Teofilină. Am J Respir Crit Care Med 188(8):901-906, 2013.

Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, şi colab.: O comparaţie a budesonidei inhalabile cu doze mici plus teofilină şi budesonidă inhalată în doze mari pentru astmul moderat. N Engl J Med 337(20):1412-1418, 1997.

Bateman ED, Izquierdo JL, Harnest U, et al: Eficacitatea şi siguranţa roflumilastului în tratamentul astmului. Ann Allergy Asthma Immunol 96(5):679-686, 2006.

Bousquet J, Aubier M, Sastre J, şi colab: Comparaţie între roflumilast, un antiinflamator oral, cu dipropionatul de beclometazonă în tratamentul astmului persistent. Alergie 61(1):72-78, 2006.

Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER şi colab.: Eficacitatea şi tolerabilitatea terapiei anti-imunoglobulinei E cu omalizumab la pacienţii cu astm alergic slab controlat (moderat până la sever). Alergie 59(7):701-708, 2004.

Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al: Beneficiile omalizumab ca terapie suplimentară la pacienţii cu astm bronşic persistent sever, care sunt controlaţi inadecvat în ciuda celei mai bune terapii disponibile (tratamentul GINA 2002 pasul 4): INOVAŢI. Alergie 60(3):309-316, 2005.

Cox L, Platts-Mills TA, Finegold I, et al: Academia Americană de Alergie, Astm şi Imunologie/Colegiul American de Alergie, Astm şi Imunologie Raportul grupului de lucru comun privind anafilaxia asociată cu omalizumab. J Allergy Clin Immunol 120(6):1373-1377,

2007.

Hanania NA, Wenzel S, Rosen K şi colab.: Explorarea efectelor omalizumab în astmul alergic: o analiză a biomarkerilor în studiul EXTRA. Am J Respir Crit Care Med 187(8):804-811, 2013.

Brown R, Turk F, Dale P şi colab: Cost-eficacitatea omalizumab la pacienţii cu astm alergic persistent sever. Alergie 62(2):149- 153, 2007.

Flood-Page P, Swenson C, Faiferman I, et al: Un studiu pentru a evalua siguranţa şi eficacitatea mepolizumab la pacienţii cu astm bronşic moderat persistent. Am J Respir Crit Care Med 176(11):1062-1071, 2007.

O'Byrne PM: Dispariţia anti IL-5 pentru astm, sau nu. Am J Respir Crit Care Med 176(11):1059-1060, 2007.

Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M şi colab: Mepolizumab pentru astm dependent de prednison cu eozinofilie în sputa. N Engl J Med 360(10):985-993, 2009.

Kips JC, O'Connor BJ, Langley SJ şi colab.: Efectul SCH55700, un anticorp umanizat anti-interleukin-5 uman, în astmul sever persistent: un studiu pilot. Am J Respir Crit Care Med 167(12):1655- 1659, 2003.

Wenzel S, Ford L, Pearlman D şi colab.: şi colab., Dupilumab în astmul persistent cu niveluri crescute de eozinofile. N Engl J Med 368(26):2455-2466, 2013.

Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, et al: Tratamentul cu Lebrikizumab la adulţi cu astm. N Engl J Med 365(12):1088-1098, 2011.

Martin RJ, Kraft M, Chu HW şi colab: O legătură între astmul cronic şi infecţia cronică. J Allergy Clin Immunol 107(4):595-601, 2001.

Kraft M, Cassell GH, Pak J şi colab.: Mycoplasma pneumoniae şi Chlamydia pneumoniae în astm: efectul claritromicinei. Cufăr 121(6):1782-1788, 2002.

Johnston SL, Blasi F, Black PN şi colab.: Efectul telitromicinei în exacerbările acute ale astmului. N Engl J Med 354(15):1589-1600,

2006.

Hahn DL, Plane MB, Mahdi OS şi colab.: Rezultate secundare ale unui studiu pilot randomizat de tratament cu azitromicină pentru astm. PLoS Clin Trials 1(2):e11, 2006.

Sutherland ER, King TS, Icitovic N, et al: Un studiu de claritromicină pentru tratamentul astmului suboptim controlat. J Allergy Clin Immunol 126(4):747-753, 2010.

Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P et al: Azitromicină pentru prevenirea exacerbărilor în astmul sever (AZISAST): un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Thorax 68(4):322-329, 2013.

Simpson JL, Powell H, Boyle MJ şi colab: Claritromicina vizează inflamaţia neutrofilă a căilor respiratorii în astmul refractar. Am J Respir Crit Care Med 177(2):148-155, 2008.

Ebina M, Takahashi T, Chiba T şi colab: Hipertrofie celulară şi hiperplazie a muşchilor netezi ai căilor respiratorii care stau la baza astmului bronşic. Un studiu morfometric 3-D. Am Rev Respir Dis 148(3):720-726, 1993.

Benayoun L, Druilhe A, Dombret MC şi colab: Alterările structurale ale căilor respiratorii asociate selectiv cu astmul sever. Am J Respir Crit Care Med 167(10):1360-1368, 2003.

Woodruff PG, Dolganov GM, Ferrando RE şi colab.: Hiperplazia muşchilor netezi în astmul uşor până la moderat fără modificări ale dimensiunii celulelor sau expresiei genelor. Am J Respir Crit Care Med 169(9):1001- 1006, 2004.

Danek CJ, Lombard CM, Dungworth DL, et al: Reducerea hipersensibilităţii căilor respiratorii la metacolină prin aplicarea energiei RF la câini. J Appl Physiol 97(5):1946-1953, 2004.

Cox G, Miller JD, McWilliams A şi colab.: Termoplastie bronşică pentru astm. Am J Respir Crit Care Med 173(9):965-969, 2006.

Castro M, Rubin AS, Laviolette M, et al: Eficacitatea şi siguranţa termoplastiei bronşice în tratamentul astmului bronşic sever: un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat de simulare. Am J Respir Crit Care Med 181(2):116-124, 2010.

Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS şi colab.: Termoplastie bronşică: siguranţă şi eficacitate pe termen lung la pacienţii cu astm persistent sever. J Allergy Clin Immunol 132(6):1295-1302, 2013.

223a. Iyer VP, Lim KG: Termoplastie bronşică: reevaluarea dovezilor (sau lipsa acestora). Cufăr 146(1):17-21, 2014.

Holgate ST: Ţinte noi ale terapiei în astm. Curr Opin Pulm Med 15(1):63-71, 2009.

Lee JH, Haselkorn T, Borish L şi colab: Factori de risc asociaţi cu limitarea persistentă a fluxului de aer în astmul sever sau dificil de tratat: perspective din studiul TENOR. Cufăr 132(6):1882-1889,

2007.

Ratnovsky A, Mellema M, An SS şi colab.: Proliferarea şi mecanica muşchilor netezi a căilor respiratorii: efectele agoniştilor kinazei AMP. Mol Cell Biomech 4(3):143-157, 2007.

Simoes DC, Vassilakopoulos T, Toumpanakis D, et al: Angiopoietiin-1 protejează împotriva inflamaţiei căilor respiratorii şi a hiperreactivităţii în astm. Am J Respir Crit Care Med 177(12):1314-1321, 2008.

Ober C, Hoffjan S: Genetica astmului 2006: drumul lung şi sinuos către descoperirea genelor. Genes Immun 7(2):95-100, 2006.

Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD: Efectele renunţării la fumat asupra funcţiei pulmonare şi a inflamaţiei căilor respiratorii la fumătorii cu astm. Am J Respir Crit Care Med 174(2):12 7-133, 2006.

Rachelefsky GS, Katz RM, Siegel SC: Boala cronică a sinusurilor cu boala reactivă a căilor respiratorii asociate la copii. Pediatrie 73(4):526-529, 1984.

Patterson PE, Harding SM: Tulburări de reflux gastroesofagian şi astm. Curr Opin Pulm Med 5(1):63-67, 1999.

Asano K, Suzuki H: Refluxul silenţios de acid şi controlul astmului. N Engl J Med 360(15):1551-1553, 2009.

Comitetul de redactare pentru Centrele de Cercetare Clinică a Astmului American Lung Association, Holbrook JT, Wise RA şi colab.: Lansoprazol pentru copii cu astm slab controlat: un studiu randomizat controlat. JAMA 307(4):373-381, 2012.

Asociaţia Americană a Plămânilor Centrele de Cercetare Clinică a Astmului, Mastronarde JG, Anthonisen NR şi colab.: Eficacitatea esomeprazolului pentru tratamentul astmului slab controlat. N Engl J Med 360(15):1487-1499, 2009.

Platts-Mills TA, Tovey ER, Mitchell EB, et al: Reducerea hiperreactivităţii bronşice în timpul evitării prelungite a alergenilor. Lancet 2(8300):675-678, 1982.

Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, et al: Rezultatele unei intervenţii de mediu la domiciliu în rândul copiilor urbani cu astm. N Engl J Med 351(11):1068-1080, 2004.

Gotzsche PC, Johansen HK, Schmidt LM şi colab.: Măsuri de control al acarienilor de praf pentru astm. Cochrane Database Syst Rev (4): CD001187, 2004.

Calamita Z, Saconato H, Pela AB şi colab.: Eficacitatea imunoterapiei sublinguale în astm: revizuirea sistematică a studiilor clinice randomizate folosind metoda de colaborare Cochrane. Alergie 61(10): 1162-1172, 2006.

Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM: Imunoterapie cu alergeni pentru astm. Cochrane Database Syst Rev (4):CD001186, 2003.

Haselkorn T, Fish JE, Zeiger RS şi colab.: Astmul bronşic foarte slab controlat, aşa cum este definit de domeniul de deteriorare al ghidurilor Raportul de experti 3, creşte riscul pentru viitoare exacerbări severe ale astmului în studiul Epidemiologie şi istorie naturală a

astmului: Rezultate și regimuri de tratament (TENOR). J Allergy Clin Immunol 124(5):895-902, e1-e4, 2009.

Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW și colab: Intervenție timpurie cu budesonid în astmul bronșic ușor persistent: un studiu randomizat, dublu-orb. Lancet 361(9363):1071-1076, 2003.

Adams NP, Bestall JB, Malouf R și colab.: Beclometazonă inhalată versus placebo pentru astmul cronic. Cochrane Database Syst Rev (1):CD002738, 2005.

Bousquet J, Ben-Joseph R, Messonnier M, et al: O meta-analiză a relației doză-răspuns a corticosteroizilor inhalatori la adolescenți și adulți cu astm persistent ușor până la moderat. Clin Ther 24(1):1-20, 2002.

Szefler SJ, Martin RJ, King TS: Variabilitatea semnificativă a răspunsului la corticosteroizii inhalatori pentru astmul persistent. J Allergy Clin Immunol 109(3):410-418, 2002.

Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, et al: monoterapie cu agonist beta2 cu acțiune prelungită vs. terapia continuată cu corticosteroizi inhalatori la pacienții cu astm bronșic persistent: un studiu controlat randomizat. JAMA 285(20):2583-2593, 2001.

Lemanske RF Jr, Sorkness CA, Mauger EA și colab.: Reducerea și eliminarea corticosteroizilor inhalatori la pacienții cu astm bronșic persistent care primesc salmeterol: un studiu controlat randomizat. JAMA 285(20): 2594-2603, 2001.

Greening AP, Ind PW, Northfield M, et al: Salmeterol adăugat față de doze mai mari de corticosteroid la pacienții cu astm bronșic cu simptome de corticosteroid inhalat existent. Grupul de studiu Allen & Hanburys Limited din Marea Britanie. Lancet 344(8917):219-224, 1994.

Shrewsbury S, Pyke S, Britton M: Meta-analiză a dozei crescute de steroizi inhalatori sau adaos de salmeterol în astmul simptomatic (MIASMA). BMJ 320(7246):1368-1373, 2000.

Anderson WJ, Lipworth BJ: Indicele de masă corporală influențează capacitatea de răspuns la corticosteroizii inhalați în astmul persistent? Ann Allergy Asthma Immunol 108(4):237-242, 2012.

Sutherland ER, Goleva E, King TS și colab.: Analiza grupată a fenotipurilor obezității și astmului. PLoS ONE 7(5):e36631, 2012.

Forno E, Lescher R, Strunk R și colab: Scăderea răspunsului la steroizi inhalatori la copiii cu astm obez și supraponderali. J Allergy Clin Immunol 127(3):741-749, 2011.

Kelly HW: Dozarea de corticosteroizi inhalatori: se dublează pentru nimic? J Allergy Clin Immunol 128(2):278-281, e2, 2011.

Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J: Poate fi atins controlul astmului definit de ghid? Studiul Obţinerea unui control optim al astmului. Am J Respir Crit Care Med 170(8):836-844, 2004.

Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS şi colab.: Efectul formoterolului inhalat şi al budesonidei asupra exacerbărilor astmului. Grupul Internaţional de Studiu al Formoterolului şi al Corticosteroizilor Stabilirea Terapiei (FACET). N Engl J Med 337(20):1405-1411, 1997.

Virchow JC Jr, Prasse A, Naya I, et al: Zafirlukast îmbunătăţeşte controlul astmului la pacienţii care primesc doze mari de corticosteroizi inhalatori. Am J Respir Crit Care Med 162(2 Pt 1):578-585, 2000.

American Lung Association Asthma Clinical Research Centers, Peters SP, Anthonisen N, şi colab.: Comparaţie randomizată a strategiilor pentru reducerea tratamentului în astmul uşor persistent. N Engl J Med 356(20):2027-2039, 2007.

Newman KB, Mason UG, 3rd, Schmaling KB: Caracteristicile clinice ale disfuncţiei corzilor vocale. Am J Respir Crit Care Med 152(4 Pt 1):1382-1386, 1995.

Morris MJ, Deal LE, Bean DR, et al: Vocal cord dysfunction in patients with exertional dyspnee. Cufăr 116(6):1676-1682, 1999.

Morris MJ, Christopher KL: Criterii de diagnostic pentru clasificarea disfuncţiei corzilor vocale. Cufăr 138(5):1213-1223, 2010.

Newsham KR, Klaben BK, Miller VJ şi colab.: Disfuncţie paradoxală a corzilor vocale: managementul la sportivi. J Athl Train 37(3):325-328, 2002.

Parsons JP, Benninger C, Hawley MP şi colab: Disfuncţia corzilor vocale: dincolo de astmul sever. Respir Med 104(4):504-509, 2010.

Balkissoon R, Kenn K: Astm: disfuncţia corzilor vocale (VCD) şi alte tulburări respiratorii disfuncţionale. Semin Respir Crit Care Med 33(6):595-605, 2012.

Guss J, Mirza N: Testarea provocării cu metacolină în diagnosticul mişcării paradoxale a corzilor vocale. Laryngoscope 116(9):1558-1561, 2006.

Christopher KL, Wood RP, 2nd, Eckert RC, et al: Vocal-cord dysfunction presenting asthma. N Engl J Med 308(26):1566-1570, 1983.

Berkenbosch JW, Grueber RE, Graff GR şi colab: Modele de utilizare a helioxigenului (heliox) în mediul de îngrijire critică. J Intensive Care Med 19(6):335-344, 2004.

Bains SN, Judson MA: Aspergiloza bronhopulmonară alergică. Clin Chest Med 33(2):265-281, 2012.

Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D şi colab.: Hipersensibilitate la Aspergillus şi aspergiloză bronhopulmonară alergică la pacienţii cu astm bronşic: revizuire sistematică şi meta-analiză. Int J Tuberc Lung Dis 13(8):936-944, 2009.

Barrett ML, Wier LM, Washington R: Trends in pediatric and adult hospitaledes for asthm, 2000-2010: statistical brief #169. Informaţii statistice [Internet], Rockville (MD), 2006-2014 ianuarie, Agenţia pentru Politici şi Cercetare în domeniul sănătăţii (SUA). <http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb169-Asthma-Trends-Hospital-Stays.pdf>. Accesat 13-08-2014.

Chan-Yeung M, Chang JH, Manfreda J, et al: Modificări ale fluxului de vârf, scorul simptomelor şi utilizarea medicamentelor în timpul exacerbărilor acute ale astmului. Am J Respir Crit Care Med 154(4 Pt 1):889-893, 1996.

2 70. Turner MO, Noertjojo K, Vedal S, et al: Factori de risc pentru astmul aproape fatal. Un studiu caz-control la pacienţii spitalizaţi cu astm bronşic. Am J Respir Crit Care Med 157(6 Pt 1):1804-1809, 1998.

2 71. Jackson DJ, Sykes A, Mallia P et al: Exacerbarea astmului: origine, efect şi prevenire. J Allergy Clin Immunol 128(6):1165-1174, 2011.

2 72. Bai TR, Vonk JM, Postma DS, et al: Severe exacerbations predict excess function pulmonar decline in asthma. Eur Respir J 30(3):452-456, 2007.

2 73. Fuhlbrigge A, Peden D, Apter AJ, et al: Asthma outcomes: exacerbations. J Allergy Clin Immunol 129(3 Suppl):S34-S48, 2012.

2 74. Bloom BM, Grundlingh J, Bestwick JP, et al: Rolul gazelor sanguine venoase în Departamentul de Urgenţă: o revizuire sistematică şi metaanaliza. Eur JEmerg Med 21(2):81-88, 2014.

2 75. Lazarus SC: Practică clinică. Tratamentul de urgenţă al astmului. N Engl J Med 363(8):755-764, 2010.

276. Beasley R, Miles J, Fishwick D şi colab.: Management of asthma in the hospital urgence department. Br J Hosp Med 55(5):253-257, 1996.

2 77. Rodrigo GJ, Rodrigo C: Terapie de primă linie pentru pacienţii adulţi cu astm bronşic acut care primesc un protocol cu doze multiple de bromură de ipratropiu plus albuterol în departamentul de urgenţă. Am J Respir Crit Care Med 161(6):1862-1868, 2000.

2 78. Rowe BH, Edmonds ML, Spooner CH, et al: Terapia cu corticosteroid pentru astm acut. Respir Med 98(4):275-284, 2004.

Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM şi colab.: Tratamentul precoce al departamentului de urgenţă al astmului acut cu corticosteroizi sistemici. Cochrane Database Syst Rev (1):CD002178, 2001.

Manser R, Reid D, Abramson M: Corticosteroizi pentru astmul acut sever la pacienţii spitalizaţi. Cochrane Database Syst Rev (1): CD001740, 2001.

Cunnington D, Smith N, Steed K şi colab: Corticosteroizi oral versus intravenos la adulţii spitalizaţi cu astm acut. Pulm Pharmacol Ther 18(3):207-212, 2005.

Rowe BH, Bota GW, Fabris L şi colab.: Budesonida inhalată în plus faţă de corticosteroizii orali pentru a preveni recidiva astmului după externarea din departamentul de urgenţă: un studiu controlat randomizat. JAMA 281(22):2119-2126, 1999.

Edmonds ML, Camargo CA, Saunders LD şi colab.: Steroizi inhalaţi în astmul acut după externarea departamentului de urgenţă. Cochrane Database Syst Rev (3):CD002316, 2000.

Edmonds ML, Camargo CA, Pollack CV şi colab: Utilizarea timpurie a corticosteroizilor inhalatori în tratamentul departamentului de urgenţă al astmului acut. Cochrane Database Syst Rev (3): CD002308, 2000.

Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C şi colab.: Sulfat de magneziu pentru tratarea exacerbărilor astmului acut în departamentul de urgenţă. Cochrane Database Syst Rev (2): CD001490, 2000.

Soroksky A, Stav D, Shpirer I: Un studiu pilot prospectiv, randomizat, controlat cu placebo al presiunii pozitive a căilor respiratorii binivel în atacul de astm acut. Cufăr 123(4):1018-1025, 2003.

Ho AM, Lee A, Karmakar MK, et al: Heliox vs. amestecuri de aer-oxigen pentru tratamentul pacienţilor cu astm bronşic acut: o privire de ansamblu sistematică. Cufăr 123(3):882-890, 2003.

Rodrigo G, Pollack C, Rodrigo C şi colab.: Heliox pentru pacienţii cu astm acut neintubaţi. Cochrane Database Syst Rev (4):CD002884,

2006.

Williams TJ, Tuxen DV, Scheinkestel CD şi colab: Factori de risc pentru morbiditate la pacienţii ventilaţi mecanic cu astm acut sever. Am Rev Respir Dis 146(3):607-615, 1992.

Cote J, Cartier A, Robichaud P, et al: Influenţa asupra morbidităţii astmului bronşic a programelor de educaţie pentru astm bazate pe planuri de autogestionare în urma optimizării tratamentului. Am J Respir Crit Care Med 155(5): 1509-1514, 1997.

Coutts JA, Gibson NA, Paton JY: Măsurarea complianţei cu medicamentele inhalate în astm. Arch Dis Child 67(3):332-333, 1992.

Ortega H, Li H, Suruki R şi colab.: Analiza grupului şi caracterizarea răspunsului la mepolizumab: un pas mai aproape de msedicină personalizată pentru pacienţii cu astm bronşic sever. Ann Am Thorac Soc 2014. [Epub înainte de tipărire].

BPOC: PATOGENEZĂ ŞI ISTORIE NATURALĂ

WILLIAM MACNEE, MB, ChB, MD • J0RGEN VESTBO, DMSc • ALVAR AGUSTI, MD, PhD

INTRODUCERE

MODIFICĂRI PATOLOGICE ÎN BPOC

Bronsita cronica

Emfizem

Boala căilor respiratorii mici

PATOGENEZA BPOC

Circulaţia pulmonară

Inflamaţie în plămânii fumătorilor fără BPOC

Inflamaţia în plămâni în BPOC

Răspunsuri inflamatorii celulare

Citokine şi chemokine

Hipersecreţie de mucus

Proteaze/Antiproteaze Oxidanţi/Antioxidanţi în BPOC

APOPTOZA SI EMFIZEMUL EPIDEMIOLOGIE

Dimensiunea problemei

Prevalenţa şi Incidenţa

Istorie naturală

Mortalitatea şi morbiditatea

Factori de risc

Genetica

Fumat

Alţi factori de mediu

Infecţii şi exacerbări

Astm şi hiperreactivitate bronşică

Alţii

BPOC în viitor

CARACTERIZAREA CLINICĂ A BPOC

Severitatea, activitatea şi impactul BPOC

Boala timpurie versus tardivă

Fenotipurile BPOC

GOLD Propunere de evaluare combinată

INTRODUCERE

Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) este o afecțiune caracterizată prin limitarea persistentă a fluxului de aer care este de obicei progresivă și este asociată cu un răspuns inflamator cronic sporit în căile respiratorii și plămâni la particule și gaze nocive.1 În țările dezvoltate, fumatul este principalul factor etiologic, depășind oricare dintre ceilalți factori de risc. Cu toate acestea, în țările în curs de dezvoltare, cauza principală este expunerea la combustibili din biomasă. Patogenia BPOC este strâns legată de efectele fumului de țigară asupra plămânilor. Există o relație generală între amploarea istoricului de fumat și severitatea limitării fluxului de aer; cu toate acestea, există o variație individuală uriașă.2 Fletcher și colegii3, într-un studiu prospectiv de 8 ani pe bărbați care lucrează în vestul Londrei, au arătat că scăderea medie a VEMS la fumători este mai rapidă (60 ml/an) decât la nefumători (30 ml/an). Cu toate acestea, fumătorii care dezvoltă BPOC au o scădere medie a VEMS mai mare de 60 ml/an, deși doar o proporție dintre fumători dezvoltă BPOC semnificativ clinic. Din aceste studii s-a dezvoltat conceptul de „fumător susceptibil".

În general, se crede că patogenia BPOC implică un răspuns inflamator anormal în plămâni la inhalarea de particule şi gaze toxice, derivate din fumul de tutun, poluarea aerului sau expunerile profesionale. Toţi fumătorii dezvoltă inflamaţie pulmonară4, dar aceasta este intensificată şi nu se rezolvă după renunţarea la fumat la cei care dezvoltă BPOC.5 Acest lucru sugerează că, la fumătorii care dezvoltă BPOC, există o reglare anormală a răspunsului

inflamator în plămâni. Factorii de susceptibilitate sunt încă puţin înţeleşi şi probabil implică factori genetici şi epigenetici, infecţii, reglarea imună alterată sau rezoluţia afectată a inflamaţiei şi mecanismele de reparare anormale. Mai mult, acum este bine recunoscut că BPOC este o afecţiune eterogenă cu modificări patologice la nivelul căilor respiratorii mari şi mici (bronşită cronică şi bronşiolită) şi parenchim pulmonar (emfizem) care variază foarte mult în exprimarea lor între pacienţi.7 Astfel, mecanismele care au ca rezultat aceste modificări patogene sunt, de asemenea, probabil să fie diferite.

MODIFICĂRI PATOLOGICE ÎN BPOC

BRONSITA CRONICA

Bronşita cronică este definită în termeni clinici ca prezenţa tusei şi a producerii de spută în majoritatea zilelor, timp de 3 luni, timp de 2 ani consecutivi. Această definiţie clinică nu include prezenţa limitării fluxului de aer. Se crede că rezultă dintr-un răspuns imun înnăscut la particulele şi gazele toxice inhalate, în special în fumul de tutun. Inflamaţia este prezentă în epiteliul căilor respiratorii centrale şi în glandele producătoare de mucus în bronşita cronică.4,7 Această inflamaţie a căilor respiratorii este asociată cu producţia crescută de mucus, clearance-ul mucociliar redus şi permeabilitatea crescută a barierei epiteliale a spaţiului aerian.

Contribuţia pe care o aduce hipersecreţia de mucus la limitarea fluxului de aer în BPOC este încă incertă. În stadiile incipiente ale BPOC, contribuţia sa este mică deoarece producţia de mucus la fumătorii cu funcţie pulmonară normală nu pare să prezică dezvoltarea ulterioară a BPOC.8 Cu toate acestea, în stadiile ulterioare ale bolii, hipersecreţia cronică de mucus poate accelera pierderea VEMS datorită riscului crescut de exacerbări.9 Hipersecreţia cronică de mucus poate rezulta dintr-un răspuns subinflamator submucos. Celulele inflamatorii eliberează serin proteaze care sunt secretagogi puternici pentru mucus.10 Oxidanţii derivaţi din fumul de ţigară şi eliberaţi din leucocitele inflamatorii pot stimula, de asemenea, supraproducţia de mucină prin inducerea genei MUC5AC.11.

EMFIZEM

Emfizemul este definit ca mărirea spaţiilor aeriene distale de bronhiolele terminale, datorită distrugerii pereţilor alveolari (Fig. 43-1).12 Mărirea spaţiului aerian distal cu distrugere alveolară reduce fluxul maxim de aer expirator prin scăderea reculului elastic pulmonar. Forma centrilobulară sau centriacinară de emfizem rezultă din dilatarea sau distrugerea bronhiolelor respiratorii, este tipul cel mai strâns asociat cu fumatul şi se crede că este mai asociată cu obstrucţia severă a căilor respiratorii mici.13 Forma panlobulară sau panacinară a emfizemului, care este asociată cu a1-antitripsină are ca rezultat o deficienţă mai mare şi uniformă (distrucţie, AT). a întregului acinus. Deşi unul sau altul dintre aceste tipuri poate predomina, există o mare eterogenitate. Distribuţia acestor tipuri de emfizem este diferită, cu predominanţa lobului superior comună în emfizemul centrilobular şi predominarea lobului inferior în emfizemul panlobular. Motivul pentru aceasta nu este clar şi nu se cunoaşte, de asemenea, dacă sunt implicate diferite mecanisme patogene.

Există o relaţie între gradul de emfizem şi pachetul-ani de fumat, dar relaţia nu este puternică.4 Aproximativ 40% dintre fumători dezvoltă o distrugere pulmonară substanţială din emfizem, iar emfizemul poate fi găsit la unele persoane care au funcţie pulmonară normală.4

BOALA CĂI AERIENE MICI

Un loc major de limitare a fluxului de aer în BPOC este căile respiratorii conducătoare mici (<2 mm în diametru).14 Niewoehner şi colegii15 au fost primii care au arătat că inflamaţia care implică grupuri de monocite şi macrofage ar putea fi găsită în bronhiolele fumătorilor asimptomatici care au murit din cauze legate de nefumători. Studii mai recente au arătat că există anomalii în mici

Figura 43-2 Fotomicrografia unei artere pulmonare de la un pacient cu BPOC care arată hiperplazie intimă proeminentă şi îngustare luminală. Imunocolorarea cu anticorpi împotriva actinei a-musculare netede dezvăluie o proliferare marcată a celulelor musculare netede în intima. (Din Rodriguez-Roisin R, Barbera JA: Pulmonary vases. În Barnes PJ, Drazen JM, Rennard SI, Thomson NC, editori: Asthma and COPD, ed 2. Waltham, MA, 2008, Academic Press, Fig. 20-1.)

Căile respiratorii la fumătorii cu şi fără BPOC.16 Există, de asemenea, o relaţie între severitatea BPOC şi gradul de ocluzie a lumenului căilor respiratorii de către exsudatele inflamatorii de mucus.17 Inflamaţia şi fibroza peribronşică contribuie la obstrucţia fixă a căilor respiratorii în căile respiratorii mici în BPOC şi la inflamaţia cronică, distrugerea pereţilor periferici ai pereţilor periferici. a căilor respiratorii mici, poate contribui, de asemenea.

PATOGENEZA BPOC

CIRCULAŢIA PULMONARĂ

Hipertensiunea pulmonară susţinută se dezvoltă târziu în cursul BPOC, deşi modificări patologice ale sistemului vascular pulmonar cu hiperplazie intimală şi muscularizarea arterelor pulmonare mici se pot dezvolta în BPOC uşoară la fumătorii înrăiţi cu funcţie pulmonară normală (Fig. 43-2). Factorii care contribuie la hipertensiunea pulmonară includ următorii:

Constricţia arterială pulmonară ca urmare a hipoxiei

Disfuncţia endotelială

Remodelarea (hipertrofia si hiperplazia musculaturii netede) a arterelor pulmonare

Distrugerea patului capilar pulmonar

Dezvoltarea modificărilor structurale în arteriolele pulmonare duce la hipertensiune pulmonară persistentă şi hipertrofie/mărire şi disfuncţie a ventriculului drept (cor pulmonale) (vezi capitolul 59).

Un rezumat al modificărilor patologice din plămâni în BPOC este prezentat în Tabelul 43-1.

O privire de ansamblu asupra mecanismelor patogene în BPOC este dată în Figura 43-3.

INFLAMAREA ÎN PLAMANI FUMĂTORILOR FĂRĂ BPOC

Fumul de tutun provoacă răspunsuri inflamatorii ale căilor respiratorii în câteva minute sau ore de la expunere.18 Una dintre cele mai timpurii

Tabelul 43-1 Modificări patologice găsite în BPOC

CĂI AERIENE PROXIMALE (CARTILAGINOASE, DIAMETR >2 MM)

4 Macrofage şi limfocite T CD8

Puţine neutrofile şi eozinofile (neutrofilele cresc cu boala progresivă)

Mărirea glandei bronşice submucoase şi metaplazia celulelor caliciforme (rezultă producţie excesivă de mucoasă sau bronşită cronică)

Infiltrate celulare (neutrofile şi limfocite) ale glandelor bronşice

Metaplazia scuamoasă epitelială a căilor respiratorii, disfuncţie ciliară,

4 muşchi neted şi ţesut conjunctiv

CĂI AERIENE PERIFERICE (NENCARTILAGINOASE, <2-MM DIAMETRU)

4 Macrofage şi limfocite T (CD8 > CD4)

4 limfocite B, foliculi limfoizi şi fibroblaste

Puţine neutrofile sau eozinofile

Bronşiolită într-un stadiu incipient

Exsudate luminale şi inflamatorii

Extinderea patologică a celulelor caliciforme şi metaplazia scuamoasă în căile respiratorii periferice

Fibroza peribronşică şi îngustarea căilor respiratorii cu boală progresivă

PARENCHIMUL PULMONAR (BRONHIOLELE ŞI ALVEOLELE RESPIRATORII)

4 Macrofage şi limfocite T CD8

Distrugerea peretelui alveolar din cauza pierderii celulelor epiteliale şi endoteliale

Dezvoltarea emfizemului (mărirea anormală a spaţiilor aeriene distal de bronhiolele terminale)

Modificări emfizematoase microscopice:

Centrilobulare (dilatarea şi distrugerea bronhiolelor respiratorii, întâlnită frecvent la fumători şi predominant în zonele superioare)

Panacinar (distrugerea întregului acinus - întâlnit frecvent în deficienţa de a1-antitripsină şi mai frecvent în zonele inferioare)

Modificări emfizematoase macroscopice:

Modificările microscopice progresează către formarea bulelor (definită ca un spaţiu aerian emfizematos > 1 cm în diametru)

VASCULATURA PULMONARĂ

4 Macrofage şi limfocite T

Schimbări timpurii:

Îngroşarea intimă

Disfuncţia endotelială

Modificări târzii:

4 Muşchiul neted vascular

Depunerea de colagen

Distrugerea patului capilar

Dezvoltarea hipertensiunii pulmonare şi a corului pulmonar

este o încălcare a funcţiei de barieră vasculară şi a căilor respiratorii,19 cu recrutarea rapidă a celulelor inflamatorii circulante în plămân. Inflamaţia se găseşte în căile respiratorii periferice ale tuturor fumătorilor chiar înainte de stabilirea BPOC şi constă în infiltrate de celule mononucleare şi aglomerări de macrofage în pereţii bronhiolelor respiratorii.15 Aceste leziuni se dezvoltă iniţial în absenţa oricărei distrucţii tisulare sau fibroze semnificative şi pot fi reversibile. Un proces inflamator care implică limfocitele T şi macrofagele a fost descris şi în căile respiratorii mari ale fumătorilor cu bronşită cronică.20 Expunerea acută la fumul de ţigară poate duce la deteriorarea ţesuturilor cu degradarea proteinelor matricei extracelulare şi a produselor de peroxidare a lipidelor.21

Aceste modificări inflamatorii timpurii ale căilor respiratorii reprezintă probabil răspunsul imun înnăscut nespecific la leziunile căilor respiratorii cauzate de fumul de tutun. Nu este clar de ce unii fumători

Procese de amplificare

Imunitatea înnăscută

Imunitatea dobândită Stresul oxidativ Genetica

Epigenetica

dezvoltă anomalii structurale care conduc în cele din urmă la BPOC detectabilă clinic, în timp ce altele continuă să prezinte un infiltrat inflamator, dar menţin căile respiratorii şi parenchimul pulmonar, altfel, normale şi doar modificări funcţionale uşoare care nu devin relevante clinic.

Renunţarea la fumat modifică răspunsul inflamator din plămâni la fumătorii asimptomatici şi la pacienţii cu BPOC.5 Studiile transversale ale efectelor renunţării la fumat22,23 arată că foştii fumători au mai puţină hiperplazie a celulelor caliciforme şi mai puţină metaplazie a celulelor scuamoase în căile respiratorii mici, dar nu mari. Masa musculară netedă în căile respiratorii periferice şi centrale, fibroza, depunerea în peretele căilor respiratorii, fibroza căilor respiratorii periferice şi gradul de distrugere alveolară nu diferă la foştii fumători asimptomatici şi la fumătorii actuali şi nici răspunsul inflamator nu este diferit. Există studii longitudinale limitate ale efectelor renunţării la fumat asupra răspunsului inflamator din plămâni.5,24 Inflamaţia mare a căilor respiratorii indicând bronşita cronică a scăzut cu 3 luni şi a dispărut după 6 luni de la renunţarea la fumat. Inflamaţia, aşa cum a fost evaluată în spută şi din biopsiile bronşice, a scăzut la 1 an după renunţarea la fumat la fumătorii asimptomatici.24

INFLAMAŢIA LA PLAMANI ÎN BPOC

Studiile asupra biopsiilor pulmonare sau bronşice şi sputei induse au arătat că inflamaţia pulmonară este prezentă la toţi fumătorii de ţigări. Cu toate acestea, un răspuns inflamator îmbunătăţit sau anormal la particulele sau gazele inhalate, dincolo de răspunsul inflamator protector normal, este o trăsătură caracteristică a BPOC şi are potenţialul de a produce leziuni pulmonare. Atât răspunsurile inflamatorii şi imune înnăscute, cât şi cele adaptive sunt implicate în inflamaţia plămânilor la pacienţii cu BPOC. Studii recente au caracterizat

inflamaţia pulmonară în BPOC în ceea ce priveşte tipul, locul, gradul şi relaţia cu severitatea bolii.

RĂSPUNSURI INFLAMATORII CELULARE

Biopsiile bronşice de la fumători cu simptome de bronşită cronică care nu au dezvoltat limitarea fluxului de aer demonstrează că epiteliul căilor respiratorii rămâne intact; cu toate acestea, epiteliul prezintă metaplazie scuamoasă şi există o creştere a celulelor caliciforme.25 Spre deosebire de astm, membrana bazală reticulară epitelială nu este îngroşată.26 La pacienţii cu BPOC uşoară până la moderată, există o creştere a infiltraţiei celulelor inflamatorii în căile respiratorii centrale, în comparaţie cu nefumătorii care nu au bronhii dezvoltate27. epiteliul şi submucoasa la pacienţii cu BPOC25, monocitele sunt celula majoră cu neutrofile puţine.27 Din componenta monocitară predomină limfocitele T, în principal celulele CD8+ (limfocite T-citotoxice) şi macrofagele (celule CD68+)28 (eTabelul 43-1), spre deosebire de CD4+ma helper T-28. predomină limfocitele.29 Astfel, raportul CD8+/CD4+ creşte în BPOC.20,28 Analizele morfometrice ale biopsiilor bronşice arată că raporturile celulelor T CD8+/CD4+ sunt de 1,3, 11,8 şi 4,3 (medie/mm3) la fumătorii sănătoşi,

eTabel 43-1 Variaţia celulelor inflamatorii şi a markerilor de inflamaţie în submucoasa bronşică

bronşită cronică stabilă şi, respectiv, bronşită cronică exacerbată.25 Celulele T CD8+ sunt de asemenea observate în spută,30,31 glandele bronşice32, muşchii netezi bronşici33 şi în jurul foliculilor limfoizi.16 S-a sugerat că prezenţa creşterii CD8+ T diferenţiază limfoticul şi fără BPOC corelaţia dintre numărul de celule T, istoricul de fumat, cantitatea de distrugere alveolară şi severitatea limitării fluxului de aer.25,28 Cu toate acestea, fumătorii cu funcţie pulmonară normală prezintă, de asemenea, un număr crescut de celule CD8+ în comparaţie cu nefumătorii de control.20

Mecanismul prin care limfocitele T CD8+ se acumulează în căile respiratorii în BPOC nu este pe deplin înţeles. Există o expresie crescută a CXCR3 pe celulele T din căile respiratorii periferice la pacienţii cu BPOC. CXCR3 este un receptor activat de proteina inductabilă de interferon (IP)-10, iar expresia IP-10 în sine este crescută în celulele epiteliale bronhiolare. Acest lucru ar putea contribui la acumularea de celule CD8+, care exprimă de preferinţă CXCR3. Celulele CD8+ circulante sunt de asemenea crescute ca număr la pacienţii cu BPOC.34 Aceste modificări sugerează stimularea imună cronică. Celulele CD8+ au un rol bine recunoscut în infecţiile virale respiratorii, contribuind la clearance-ul viral. Este posibil ca colonizarea cronică a tractului respirator inferior al pacienţilor cu BPOC de către agenţi patogeni bacterieni şi virali să fie responsabilă pentru acest răspuns inflamator îmbunătăţit.7 O creştere a limfocitelor B şi a ţesutului limfoid asociat bronşic în căile respiratorii mici este prezentă, de asemenea, pe măsură ce boala progresează,16 sugerând

un răspuns imun adaptativ. Este posibil ca fumul de ţigară să deterioreze celulele căilor respiratorii, creând noi autoantigeni care conduc răspunsul imuno-inflamator.35

Rolul celulelor T în patogeneza BPOC nu este pe deplin înţeles. Celulele CD8+ au potenţialul de a elibera factor de necroză tumorală (TNF)-a, perforine şi granzime. Limfocitele T CD8+ izolate din sputa fumătorilor sunt activate şi eliberează perforină.30 În plus, celulele CD8+ activează calea apoptotică a ligandului Fas/Fas şi există o asociere între celulele CD8+ şi apoptoza celulelor epiteliale alveolare la subiecţii cu emfizem.

Numărul crescut de neutrofile activate se găseşte atât în lichidul de lavaj bronhoalveolar (BAL) cât şi în spută de la pacienţii cu BPOC.27,37 Mecanismul trecerii neutrofilelor în lumenul căilor respiratorii în BPOC nu este complet clar. Se ştie că fumatul creşte numărul de neutrofile circulante şi provoacă sechestrarea neutrofilelor în capilarele pulmonare18 prin scăderea deformabilităţii acestora. Fumul de ţigară are, de asemenea, un efect stimulator direct asupra producţiei de granulocite în măduva osoasă, posibil mediat de factorul de stimulare a coloniilor de macrofage de granulocite (GM-CSF) şi G-CSF eliberat de macrofage.38 Odată sechestrat în microcirculaţia pulmonară, este posibil ca un dezechilibru între proinflamatorii şi antiinflamatorii să aibă ca rezultat migrarea neutrokinelor în spaţiul aerian. Expresia mediatorilor antiinflamatori, cum ar fi componenta secretorie (SC), proteina celulei club (Clara) (CC16) şi interleukina (IL)-10, sunt scăzute în lumenul căilor respiratorii ale fumătorilor cu BPOC,39,40, în timp ce citokinele, cum ar fi IL-8 şi proteina chemotactică monocitară (MCP)-1, monocitară, care promovează temofilele, monocitele şi neutrofilele-1. respectiv, iar TNF-a, care activează moleculele de adeziune, sunt crescute.41-43 Reglarea în sus a E-selectinei şi a moleculei de adeziune intercelulară (ICAM)-1 pe vasele submucoase şi pe epiteliul bronşic al subiecţilor cu BPOC42 sugerează că aceste molecule de adeziune pot fi implicate în recrutarea lor din circulaţia neutrofilială din migraţia sub-bronşică. capilarele în şi prin epiteliu pentru a intra în lumenul căilor respiratorii. Epiteliul căilor respiratorii este o sursă bogată de citokine/chemokine care recrutează atât neutrofile, cât şi macrofage în spaţiile aeriene. Multe dintre aceste citokine/chemokine sunt supraexprimate în BPOC.43 IL-6, IL-1Ş, TNF-a, gena asociată creşterii (GRO-a)/chemokine derivate din cheratinocite (KC, CXCL1), MCP-1 şi IL-8 sunt crescute la pacienţii cu BPOC şi sputa supraexprimată. MCP-1, receptorul său CCR2, MIP1a şi IL-8.

Rolul neutrofilelor în patogeneza BPOC nu este complet clar. Neutrofilele pot secreta proteinaze serice, inclusiv elastaza neutrofilă, catepsină G şi proteinaza 3, precum şi metaloproteinaza matriceală (MMP)-8 şi MMP-9. Aceste proteaze pot contribui la distrugerea alveolară şi sunt, de asemenea, stimuli puternici ai secreţiei de mucus. S-au demonstrat relaţii între neutrofilele circulante şi scăderea FEV144. În mod similar, numărul de neutrofile din probele de biopsie bronşică şi sputa indusă sunt legate de severitatea bolii45 şi rata de declin a funcţiei pulmonare.46

Există o creştere de 5 până la 10 ori a numărului de macrofage din căile respiratorii, parenchimului pulmonar şi BAL la pacienţii cu BPOC. Numărul de macrofage din căile respiratorii se corelează cu severitatea limitării fluxului de aer în BPOC.47 Fumul de ţigară activează macrofagele pentru a elibera mediatori inflamatori, inclusiv TNF-a, IL-8 şi alte

chemokine CXC, MCP-1, leucotriene B4 şi specii reactive de oxigen (ROS). Macrofagele secretă, de asemenea, proteaze, inclusiv MMP-2, MMP-9, MMP-12, catepsine K, L şi S şi elastaza neutrofilă preluată din neutrofile. Macrofagele de la pacienţii cu BPOC sunt mai activate, secretă mai multe proteine inflamatorii şi au o activitate elastolitică mai mare în comparaţie cu macrofagele de la fumătorii normali; activarea macrofagelor este îmbunătăţită şi mai mult prin expunerea la fumul de ţigară.47,48 Numărul crescut de macrofage în plămânii pacienţilor cu BPOC şi al fumătorilor poate rezulta din recrutarea crescută a monocitelor din circulaţie ca răspuns la chemokinele chemotactice ale monocitelor, cum ar fi MCP-1, care este crescută la spută şi la pacienţii cu chemokine BAL acţionează, de asemenea, ca chemokine la pacienţii cu BPOC. la monocite. Concentraţia de CXCL1 este semnificativ crescută în spută şi BAL de la pacienţii cu BPOC. În plus, monocitele de la pacienţii cu BPOC prezintă un răspuns chimiotactic mai mare la CXCL1 decât monocitele de la fumători normali şi nefumători.50

Celulele dendritice sunt prezente în număr crescut în căile respiratorii şi pereţii alveolari ai fumătorilor.51 Rolul celulelor dendritice în BPOC nu este încă definit, dar este posibil ca celulele să aibă un rol important în răspunsurile imune înnăscute şi adaptative în BPOC.

Fumul de ţigară activează celulele epiteliale ale căilor respiratorii pentru a produce mediatori inflamatori, inclusiv TNF-a, IL-1Ş, GM-CSF şi IL-8. Epiteliul din căile respiratorii mici poate fi o sursă importantă de factor de creştere transformator (TGF)-P, care poate induce fibroză locală.52 Celulele epiteliale pot, de asemenea, să secrete antioxidanţi şi antiproteaze şi să transporte imunoglobulina-a şi astfel pot fi implicate în

imunitate. Fumul de ţigară poate afecta aceste răspunsuri imune înnăscute şi adaptative ale epiteliului căilor respiratorii şi poate creşte probabilitatea de infecţie.

Expresia multor mediatori inflamatori implicaţi în răspunsul inflamator în plămâni în BPOC este controlată de factorul de transcripţie factor nuclear (NF)-kB. NF-kB este suprareglat în macrofagele alveolare la pacienţii cu BPOC şi în celulele căilor respiratorii la pacienţii cu BPOC uşoară/moderată în comparaţie cu nefumătorii de control.53,54 Reglarea ascendentă a NF-kB în celulele pulmonare în BPOC poate fi un mecanism molecular cheie în inflamaţia continuă a căilor respiratorii. Modificările epigenetice pot contribui, de asemenea, la creşterea inflamaţiei plămânilor în BPOC. Sa demonstrat că histon deacetilaza (HDAC) 2 este redusă în celulele pulmonare ale subiecţilor cu BPOC; o reducere a HDAC ar permite acetilarea crescută a reziduurilor de histonă de pe ADN, o derulare mai mare a ADN-ului şi un acces mai mare al factorilor de transcripţie, cum ar fi NF-kB, care reglează genele proinflamatorii.

În general, odată cu creşterea severităţii BPOC, există o creştere suplimentară a răspunsului inflamator. Există o creştere a numărului de neutrofile şi macrofage în boala severă şi o scădere a limfocitelor T (celule CD3+) (vezi eTabelul 43-1). Se pare că există o schimbare a tipului celular în boala severă către celule cu rol fagocitar şi proteolitic în ţesuturile bronşice (a se vedea eTabelele 43-1 până la 43-3).

CITOKINE ŞI CHEMOKINE55

La pacienţii cu emfizem sever, limfocitele din plămâni exprimă puternic citokinele TH1 şi secretă niveluri ridicate de interferon (IFN)-y, CCR5 şi CXCR3. În plus, ei arată o expresie crescută a liganzilor CXCR3, monokine induse de interferon gamma (MIG) şi IP-10.56 Această polarizare a limfocitelor alveolare spre fenotipul TH1 predomină în emfizemul sever.

TNF-a a fost, de asemenea, implicat în emfizemul indus de fumul de ţigară. Niveluri crescute de TNF-a sunt prezente în căile respiratorii la fumătorii de ţigări.36 Animalele care supraexprimă TNF-a prezintă dovezi de emfizem şi un răspuns inflamator alveolar exagerat,57 în timp ce şoarecii cu knockout ai receptorului TNF demonstrează o protecţie semnificativă împotriva emfizemului indus de fumul de ţigară58. Macrofagele alveolare.47 Macrofagele cultivate expuse la extractul de fum de ţigară eliberează TNF-a47 şi, în plus, receptorii solubili P55 şi p75 de TNF-a circulanţi sunt semnificativ crescute la pacienţii cu BPOC în comparaţie cu martorii sănătoşi.59 În studiile pe animale, absenţa receptorului TNF-a de tip 2 a fost asociată cu scăderea răspunsului la celulele inflamatorii CD8, a influxului neutrofil şi a macrofagelor CD8. şi protecţie împotriva emfizemului indus de fumul de ţigară.60

IL-1P poate juca, de asemenea, un rol în dezvoltarea emfizemului. La modelele animale, inducerea specifică pulmonară a IL-1P umană a dus la emfizem61, în timp ce inhibarea cu anticorpul IL-1P a redus influxul de macrofage alveolare în spaţiile aeriene după expunerea la fumul de ţigară.

Inflamaţia, remodelarea căilor respiratorii şi limitarea fluxului de aer

Căile respiratorii periferice (bronhiolele < 2 mm în diametru) sunt locul major al rezistenţei crescute la fluxul de aer în BPOC. hipertrofie.25,65,66 Creşterea grosimii peretelui căilor respiratorii, inflamaţia, fibroza şi hipertrofia muşchilor netezi vor invada lumenul şi vor reduce diametrul căilor respiratorii; Grosimea crescută a peretelui poate, de asemenea, să decupleze căile respiratorii şi parenchimul pulmonar din jur, reducând astfel forţa elastică care se opune contracţiei muşchilor netezi bronhiolari şi promovând închiderea căilor respiratorii. Inflamaţia peretelui căilor respiratorii poate contribui, de asemenea, la distrugerea ataşamentelor alveolo-bronşiolare, producând deformarea şi îngustarea lumenului căilor respiratorii. Acest lucru este susţinut de observaţia că, la fumători, distrugerea ataşamentelor alveolare se corelează cu gradul de inflamaţie a căilor respiratorii periferice.67

Metaplazia crescută a celulelor caliciforme şi hiperplazia ulterioară în căile respiratorii mici ale fumătorilor pot limita, de asemenea, fluxul de aer.65 Celula caliciforme poate contribui la creşterea rezistenţei căilor respiratorii periferice prin producerea de mucus într-un loc unde nu este produs în mod normal, ceea ce duce la o creştere marcată a tensiunii superficiale a fluidului de căptuşeală a căilor respiratorii. Acest lucru ar duce la instabilitatea căilor respiratorii periferice, facilitând închiderea lor precoce în timpul

expiraţiei. Creşterea celulelor caliciforme în epiteliul căilor respiratorii periferice ale fumătorilor este asociată cu un număr crescut de neutrofile.65 Deoarece elastaza neutrofilă este un secretagog puternic,10 colocalizarea neutrofilelor şi a celulelor caliciforme în epiteliu în BPOC poate duce la creşterea secreţiei de mucus de către celulele caliciforme.

La fumătorii cu BPOC, limfocitele T CD8+ sunt crescute nu numai în căile respiratorii centrale, ci şi în căile respiratorii periferice şi în parenchimul pulmonar68 (vezi eTabelul 43-2). Se crede că celulele T citotoxice CD8+ joacă un rol în rezolvarea rapidă a infecţiilor virale acute care sunt frecvente la pacienţii cu BPOC. Observaţia că persoanele cu infecţii respiratorii frecvente din copilărie sunt mai predispuse să dezvolte BPOC69 susţine rolul infecţiilor virale curente şi latente în această boală.70,71 Ca răspuns la infecţiile virale repetate sau persistente, este posibil ca un număr excesiv de limfocite T CD8+ să fie recrutat şi să afecteze plămânul la fumători, posibil prin eliberarea de TNF-372, posibil prin eliberarea de TNF-372. Dimpotrivă, este, de asemenea, posibil ca limfocitele T CD8+ să afecteze plămânul direct, chiar şi în absenţa infecţiei virale. S-a emis ipoteza că celulele T citotoxice CD8+ şi alte celule inflamatorii se acumulează ca răspuns la un autoantigen.35,74.

Modificările inflamatorii par să vizeze căile respiratorii periferice şi alveolele. O comparaţie a căilor respiratorii centrale şi periferice arată că numărul total de celule inflamatorii este crescut în căile respiratorii periferice (<3 mm diametru) la pacienţii cu bronşită cronică cu funcţie pulmonară normală, comparativ cu fumătorii de control (vezi eTabel 43-2). Unele studii au arătat o creştere a numărului total de leucocite şi a celulelor CD8+ în căile respiratorii periferice la pacienţii cu BPOC uşoară/moderată în comparaţie cu controlul

?, valori crescute semnificativ în comparaţie cu cea indicată de ^, valori bazale sau valori modificate nesemnificativ; i, valori scăzute semnificativ în comparaţie cu cele indicate de ^; —, nu există date disponibile, numerele indică referinţe,

VEMS, volumul expirator forţat în 1 secundă,

Adaptat de la Willemse BW, ten Hacken NH, Rutgers B, et al: Effect of 1-year smoking cessation on airway inflammation in COPD and asymptomatic smokers, Eur Respir J 26:835-845, 2005,

?, Valori semnificativ crescute în comparaţie cu cele indicate de; ^, valori bazale sau valori modificate nesemnificativ; i, valori scăzute semnificativ în comparaţie cu cele indicate de

Numerele indică referinţe,

EOS, eozinofile; FEV,, volumul expirator forţat în 1 secundă; PMN, leucocite polimorfonucleare,

Adaptat de la Willemse BW, ten Hacken NH, Rutgers B, et al: Effect of 1-year smoking cessation on airway inflammation in COPD and asymptomatic smokers, Eur Respir J 26:835-845, 2005,

fumători.75 Studiile asupra ţesuturilor obţinute prin intervenţia chirurgicală de reducere a volumului pulmonar la pacienţii cu BPOC severă au arătat o creştere a leucocitelor totale şi a limfocitelor CD4+ şi CD8+ atât în căile respiratorii periferice, cât şi în parenchimul pulmonar.16 În schimb, fumătorii cu funcţie pulmonară normală prezintă un număr crescut de macrofage şi limfocitele de control T, non-modificatorii de control pulmonar. în celulele CD4+ şi CD8+. La pacienţii cu BPOC uşoară până la moderată, există o creştere a celulelor CD8+ în septele alveolare în comparaţie cu nefumătorii de control, fără nicio modificare a numărului de neutrofile, macrofage sau celule CD4+.75

Răspunsul inflamator în căile respiratorii periferice poate juca un rol în fibroza care caracterizează căile respiratorii mici la pacienţii cu BPOC moderată/severă.76-78 Pe măsură ce boala progresează, căile respiratorii mici dezvoltă o grosime crescută şi un infiltrat inflamator sporit de neutrofile, macrofage şi limfocite T (CD4+ şi limfocite CD8+), limfocitele CD8+ şi B. Foliculii limfoizi se acumulează, de asemenea, în pereţii bronhiolelor, iar lumenul acestor căi respiratorii este adesea obliterat de mucus.16,17,78 S-au propus o serie de mecanisme pentru a lega inflamaţia şi remodelarea căilor respiratorii mici. Semnalizarea factorului de creştere a fibroblastelor (FGF) şi a receptorului FGF (FGFR) pare să fie asociată cu remodelarea vasculară a căilor respiratorii în bronşita cronică. În studiile asupra ţesutului pulmonar din BPOC, FGF1 şi receptorul său FGFR1 sunt detectaţi prin imunohistochimie în muşchii netezi vasculari şi ai căilor respiratorii şi în celulele epiteliale ale căilor respiratorii.79 FGF1 şi/sau FGF2 măresc nivelurile de ARNm ale FGFR1 şi induc proliferarea celulară a culturilor umane a căilor respiratorii netede cu expresia crescută a celulelor musculare netede ale căilor respiratorii umane în cultură, cu o expresie crescută a COPD S a celulelor musculare netede ale COPD S. căile respiratorii, în principal datorită exprimării sporite în glandele bronşice, sugerând că FGF poate avea, de asemenea, un rol în promovarea hipersecreţiei de mucus la fumători.81

Modelul profilului de citokine şi al expresiei receptorului de chemokine a fost investigat în căile respiratorii periferice în BPOC. Celulele T CD8+ din căile respiratorii periferice în BPOC sunt asociate cu IFN-y şi exprimă CXCR3,82, un receptor de chemokine despre care se crede că este exprimat în mod preferenţial pe celulele TH1. Mai mult, expresia CXCR3 este asociată cu expresia în epiteliul ligandului său CXCL10. Acest lucru sugerează că axa CXCR3/CXCL10 poate fi implicată în recrutarea celulelor TH1 în căile respiratorii periferice ale fumătorilor cu BPOC. Aceste studii au arătat, de asemenea, că interacţiunea CXCL10 cu CXCR3 conduce la eliberarea macrofagului MMP12 de către macrofage. MMP12 este o enzimă elastolitică puternică, care poate provoca distrugerea ţesutului pulmonar. Aceste date sugerează un posibil mecanism prin care limfocitele TH1 pot conduce la progresia căilor respiratorii mici şi a distrugerii emfizematoase, relaţionând astfel inflamaţia din căile respiratorii periferice cu alveolele din jur. Studiile indică, de asemenea, că diferenţele în expresia genelor în căile respiratorii mici şi parenchimul pulmonar înconjurător pot duce, de preferinţă, la fibroza căilor respiratorii mici, dar la pierderea celulelor alveolare în parenchimul pulmonar, ducând la distrugerea emfizematos.83

HIPERSECREŢIE DE MUC

Mucusul formează o peliculă care acoperă epiteliul căilor respiratorii şi este propulsat de la periferia plămânului către căile aeriene superioare prin mişcarea coordonată a cililor. Principalii constituenţi ai stratului de mucus sunt glicoproteinele de mucus (mucine), apa şi peptidele. Mucusul joacă un rol cheie în eliminarea materialelor străine şi a agenţilor infecţioşi şi are proprietăţi antioxidante importante. În bronşita cronică, există o creştere a mucusului în căile respiratorii, rezultată din creşterea producţiei de mucine şi creşterea secreţiei din celulele caliciforme.

Producţia şi secreţia de mucus în BPOC este reglată de multiple mecanisme celulare şi moleculare. Celulele caliciforme exprimă MUC5AC şi MUC2, în timp ce celulele mucoasei glandulare exprimă MUC5B, MUC8 şi MUC9.84 Expresia îmbunătăţită a MUC5B a fost demonstrată în epiteliul bronhiolar al pacienţilor cu BPOC.85 O serie de stimuli, cum ar fi elastaza neutrofilă, lipopolizaharidele (LPS-1, Şgaridele oxidative şi TNF-1, Şgaredele) stresul cauzează metaplazia celulelor caliciforme şi hipersecreţia de mucus.86 Elastaza neutrofilă creşte nivelurile de ARNm MUC5AC prin creşterea stabilităţii ARNm.87 LPS induce, de asemenea, expresia MUC5AC la modelele animale, asociată cu infiltrarea neutrofilei88 şi expresia crescută a MMP9.89

Căile de semnalizare iniţiate de fosforilarea receptorului factorului de creştere epidermic (EGF), care poate fi indusă de stresul oxidativ derivat din fumul de ţigară, EGF sau TGF-a, joacă, de asemenea, un rol important în producţia de mucină în celulele epiteliale ale căilor respiratorii. fumul produce ROS, ducând, de asemenea, la activarea receptorului factorului de creştere endotelial vascular (VEGFR) şi producerea de mucus prin activarea enzimei de conversie a TNFa (TACE), ducând la pierderea TGF-a în celulele epiteliale ale căilor respiratorii. şi MMP9.92 În plus, ROS derivat din fumul de ţigară poate activa o cascadă de semnalizare dependentă de Src şi poate declanşa reglarea transcripţională a MUC5AC mediată de legarea elementului de răspuns activator al proteinei-1 de către JunD şi Fra-2.93 În plus, extractul de fum de ţigară s-a dovedit a avea sinergie cu LPS sau TNF-a, sugerând o potenţială inducere a expresiei MUC5 în amplificarea MUC5. fumul de ţigară şi stimulii inflamatori relevanţi pentru patogeneza BPOC.94 O serie de experimente pe şoareci transgenici au început să dezlege interacţiunea complexă dintre inflamaţie, stresul oxidativ şi factorii de creştere în dezvoltarea hiperplaziei mucusului. Aceste studii sugerează că celulele CD4+ Th2 şi reţeaua de citokine, inclusiv IL-4, IL-10 şi IL-13, joacă un rol crucial în dezvoltarea hiperplaziei/metaplaziei celulelor caliciforme.94-97

PROTEAZELE/ANTIPROTEAZELE

Un dezechilibru protează/antiprotează, care duce la descompunerea componentelor ţesutului conjunctiv, în special a elastinei, a fost considerat a fi mecanismul critic în patogeneza emfizemului la fumători. Acest concept s-a dezvoltat din studiile care arată dezvoltarea emfizemului cu debut precoce la pacienţii cu deficit de anti-elastaza principală ^-antitripsină (A1AT)98 şi din studiile pe animale care arată dezvoltarea emfizemului ca răspuns la instilarea de enzime proteolitice. Niveluri de A1AT.100,101 În plus, şoarecii lipsiţi de elastaza neutrofilă sunt protejaţi de emfizemul cronic indus de fumul de ţigară.102

Elastină este componenta principală a fibrelor elastice şi este secretată de mai multe tipuri de celule ca precursor, tropoelastină. Aceste molecule de tropoelastină devin aliniate în spaţiul extracelular pe microfibrile. Sub acţiunea lizil oxidazei, resturile de lizină din tropoelastină sunt modificate, determinând reticulare a monomerilor de tropoelastină şi formarea de polimeri de elastină mai mari, insolubili. Deoarece legăturile încrucişate, cunoscute sub denumirea de desmosine, sunt unice pentru elastina, acestea au fost folosite ca un marker al degradării elastinei. Turnover-ul elastinei este minim la subiectii normali; astfel, produsele de degradare nu ar trebui să fie detectabile. Cu toate acestea, desmozina şi peptidele elastinei sunt crescute la fumători şi la pacienţii cu BPOC.103 În plus, studiile au arătat că rata anuală de scădere a VEMS la un grup de fumători s-a corelat pozitiv cu nivelurile urinare de desmozină.104

Elastină este o ţintă importantă pentru enzimele proteolitice, iar distrugerea ei are ca rezultat pierderea elasticităţii parenchimului pulmonar. Împreună cu distrugerea elastinei, inactivarea antiproteazelor este esenţială pentru ipoteza dezechilibrului protează/antiprotează. Studiile timpurii au arătat că funcţia A1AT a fost redusă cu aproximativ 40% la fumători, în comparaţie cu nefumătorii.105 Se credea că această „deficienţă funcţională A1AT" rezultă din inactivarea A1AT de către oxidanţii din fumul de ţigară. Cu toate acestea, cea mai mare parte a A1AT la fumătorii de ţigări rămâne activă şi, prin urmare, este încă capabilă să protejeze împotriva sarcinii crescute de protează. Studiile care evaluează funcţia A1AT în fumatul cronic sau acut de ţigară nu au fost definitive. Doar o scădere tranzitorie şi nesemnificativă a activităţii A1AT a fost măsurată în BAL la 1 oră după fumat.106 Astfel, ipoteza că evenimentul major este un dezechilibru între o sarcină crescută de elastază în plămâni şi o „deficienţă funcţională" a A1AT, datorită inactivării sale, este o suprasimplificare.

Există un număr crescut de neutrofile şi macrofage în spaţiile aeriene la fumătorii cronici, ceea ce poate creşte sarcina de elastază prin eliberarea de elastază din neutrofilele activate. În sprijinul acestui fapt, neutrofilele izolate de la pacienţii cu emfizem prezintă o degradare mai mare a fibronectinei indusă de elastază in vitro decât celulele de la subiecţii de control, potrivite pentru vârstă şi antecedente de fumat.107 Alte studii au invocat un rol contributiv pentru alte antiproteaze, cum ar fi antileucoproteaza, sau modificări mai subtile (de exemplu, o scădere a constantei de asociere a elastinei A1AT, care poate contribui la degradarea elastinei).

Există, de asemenea, dovezi că o anomalie în sinteza şi repararea elastinei poate fi implicată în patogeneza emfizemului. Într-un model animal de emfizem indus de elastază, tratamentul cu acid retinoic a restabilit arhitectura alveolară normală.108 Aceste studii la şobolani adulţi (care au continuat creşterea pulmonară de-a lungul vieţii adulte, spre deosebire de oameni) oferă unele dovezi că procesul distructiv din emfizem, care a fost întotdeauna considerat ireversibil, poate fi capabil de reparare. Cu toate acestea, studiile la om asupra acidului retinoic nu au arătat nicio dovadă de reparare a emfizemului.109

În plus faţă de serin proteaze, cistein proteaze (catepsine) pot avea un rol în patogeneza BPOC. Cathepsin-L a fost detectat în BAL de la pacienţii cu emfizem110, iar macrofagele

alveolare la pacienţii cu BPOC secretă mai multe cistein-proteaze decât macrofagele de la fumători normali sau nefumători.111

Metaloproteazele matriceale (MMP) sunt un grup de cel puţin 20 de enzime proteolitice care au rol în remodelarea şi repararea ţesuturilor asociate cu dezvoltarea normală şi inflamaţia, prin degradarea colagenului, lamininei şi elastinei. Ele sunt caracterizate în subclase distincte în funcţie de specificitatea substratului lor, de asemănarea aminoacizilor şi de moleculele de secvenţă identificabile. Subclasele sunt colagenaze (MMP1, 8, 13), gelatinaze (MMP2, 9), stromelizina S (MMP3, 10, 11), MMP14-MMP25 de tip membranar, matrilizină (MMP 7) şi metaloelastaza macrofagică (MMP12) .112. familia metaloproteazelor (TIMP).

Există dovezi substanţiale pentru rolul MMP-urilor în patogeneza BPOC.113 Mai multe studii au arătat o expresie crescută a mai multor MMP-uri în plămânii pacienţilor cu BPOC. Proteina MMP12 a fost observată în spută, BAL, biopsii bronşice113,114 şi ţesutul pulmonar periferic la pacienţii cu emfizem sever.115 Concentraţii crescute de MMP1 (colagenază) şi MMP9 (gelatinaza B) sunt prezente în BAL de la pacienţii cu BPOC, 116, 117, activitatea pulmonară este crescută la pacienţii cu parchima pulmonară. emfizemul.118 ARNm MMP12 poate fi indus prin expunerea celulelor epiteliale bronşice umane la extractul de fum de ţigară sau amestecul de citokine (TNF-a şi IFN-Y).119,120 Macrofagele alveolare de la fumători exprimă mai mult MMP9 decât cele de la subiecţii normali şi există o creştere chiar mai mare la pacienţii cu BPOC47.

Există dovezi considerabile din modelele experimentale pentru a lega MMP12 şi dezvoltarea emfizemului. Expresia crescută a MMP12 a fost prezentă în macrofagele alveolare după expunerea la fum la şoarecii C57BL/6,121 şi modelele animale au arătat că fumul de ţigară nu induce emfizem la şoarecii lipsiţi de MMP12.122 MMP-urile sunt, de asemenea, cunoscute că activează forma latentă a TGF-P. La şoarecii lipsiţi de integrina aVp6, există un eşec în activarea TGF-P, iar aceste animale nu dezvoltă emfizem legat de vârstă, care poate fi depăşit prin supraexprimarea TGF-P1.123 Aceste date sugerează că TGF-P poate regla în jos MMP12 în condiţii normale şi că absenţa TGF-P duce la producţia excesivă de MMP12. Deşi MMP9 şi MMP2 degradează ambele elastina şi sunt ambele exprimate în plămânii BPOC, rolul acestor MMP în patogeneza BPOC rămâne neclar.

OXIDANŢI/ANTIOXIDANŢI ÎN BPOC

Fumul de ţigară este un amestec complex de peste 4700 de compuşi chimici, inclusiv concentraţii mari de radicali liberi şi alţi oxidanţi.124 Sarcina oxidantă din plămâni poate fi sporită şi mai mult la fumători de numărul crescut de neutrofile şi macrofage din spaţiul alveolar care eliberează cantităţi crescute de oxidanţi, cum ar fi oxigenul şi alte surse celulare generate de procesele H22O2. în plămâni, cum ar fi cele produse prin respiraţia celulară normală sau prin inhalarea de poluanţi ai aerului, cum ar fi poluarea cu particule.

Există un echilibru delicat între toxicitatea oxidanţilor şi efectele protectoare ale sistemelor de apărare antioxidante intracelulare şi extracelulare, care sunt de o importanţă critică pentru menţinerea funcţiilor celulare pulmonare normale. O schimbare a echilibrului

oxidant/antioxidant în favoarea oxidanţilor este cunoscută sub numele de stres oxidativ. Există acum dovezi considerabile de creştere a stresului oxidativ la fumători şi la pacienţii cu BPOC.126

Toate ţesuturile sunt vulnerabile la deteriorarea oxidantă, dar, în virtutea contactului său direct cu mediul înconjurător, suprafaţa epitelială a plămânului din spaţiul aerian este deosebit de vulnerabilă. Leziunea epiteliului, manifestată ca o creştere a permeabilităţii epiteliale în spaţiul aerian, poate fi un eveniment timpuriu important după expunerea la fumul de ţigară.127 Glutationul extracelular şi intracelular, un antioxidant, pare a fi critic pentru menţinerea integrităţii epiteliale după expunerea la fumul de ţigară. Acest lucru a fost demonstrat în studii în care permeabilitatea crescută a monostraturilor de celule epiteliale in vitro şi a plămânilor de şobolan in vivo, în urma expunerii la condensatul de fum de ţigară, a fost asociată cu modificări profunde ale homeostaziei glutationului. permeabilitatea epitelială în urma fumatului acut.127 Astfel, fumul de ţigară are un efect dăunător asupra funcţiei celulelor epiteliale alveolare care este, în parte, mediată de oxidant.

Un loc major al atacului radicalilor liberi este pe acizii graşi polinesaturaţi din membranele celulare producând peroxidarea lipidelor, un proces care poate continua ca o reacţie în lanţ pentru a genera hidroperoxizi şi aldehide cu viaţă lungă. Nivelurile produselor peroxidării lipidelor din plasmă şi BAL sunt semnificativ crescute la fumătorii sănătoşi şi la pacienţii cu exacerbări acute ale BPOC, comparativ cu nefumătorii sănătoşi.126,130.

Mai multe studii demonstrează niveluri crescute de oxidanţi în aerul expirat sau în condensurile de respiraţie la pacienţii cu BPOC.131-134 În plus, există dovezi că stresul oxidativ poate determina creşterea peroxidării lipidelor în ţesutul pulmonar la pacienţii cu BPOC în comparaţie cu fumătorii care au un istoric similar de fumat, dar nu au dezvoltat boala, cu nivelul de peroxidare a lipidelor corelat cu gradul de limitare a fluxului de aer135.

Fierul liber este un element critic în multe procese oxidative. S-a demonstrat că macrofagele de la fumători conţin mai mult fier decât cele de la nefumători şi eliberează mai mult fier, crescând astfel potenţial sarcina oxidantă la fumători.136,137.

Antioxidanţii majori din lichidul de căptuşeală ale tractului respirator includ mucina, glutationul redus, acidul uric, proteinele (în mare parte albumină) şi acidul ascorbic.138 Există informaţii limitate despre apărarea antioxidantă epitelială respiratorie la fumători şi chiar mai puţin despre cele la pacienţii cu BPOC. Studiile au arătat că glutationul este crescut în BAL de la fumătorii cronici.126 Chiar şi aşa, glutationul poate să nu fie prezent în cantităţi suficiente pentru a face faţă sarcinii excesive de oxidanţi în timpul fumatului acut, deoarece expunerea la fumul de ţigară epuizează glutationul într-o funcţie dependentă de doză şi timp 139.

manieră.139

Alţi antioxidanţi, cum ar fi vitamina C şi E, au prezentat modificări variabile la pacienţii cu BPOC. Niveluri reduse de vitamina E sunt prezente în BAL la fumători în comparaţie cu

nefumătorii.140 În schimb, alte studii au constatat o creştere marginală a vitaminei C în BAL la fumători, în comparaţie cu nefumătorii.141 Discrepanţa aparentă se poate datora istoricului diferit de fumat la fumătorii cronici, în special a timpului de ţigară în ultimul timp de BAL.

Există un dezechilibru între oxidanţi şi antioxidanţi în BPOC care are ca rezultat stresul oxidativ, care stă la baza multor mecanisme patogenice în BPOC.142 Numeroase studii au documentat exprimarea crescută a markerilor stresului oxidativ în plămânii pacienţilor cu BPOC, în comparaţie cu fumătorii care nu au dezvoltat BPOC. 4-hidroxi-2-nonenal (4HNE), un produs final de peroxidare a lipidelor extrem de reactiv, reacţionează rapid cu proteinele extracelulare pentru a forma aducti.143 Aductii 4HNE sunt prezenţi în cantităţi mai mari în celulele epiteliale şi endoteliale ale căilor respiratorii din plămânii pacienţilor cu BPOC, în comparaţie cu fumătorii cu o boală de fumat similară4H135. chimioatractant pentru neutrofile142 şi este, de asemenea, implicat în numeroase funcţii celulare, cum ar fi proliferarea celulară, inhibarea creşterii,144 apoptoza celulelor T145 şi activarea diferitelor căi de semnalizare.146 S-a dovedit, de asemenea, că 4HNE activează sinteza glutationului antioxidant, prin inducerea genei glutamatului ca răspuns la stresul oxidativ crescut al cisteinei şi ligazelor, de asemenea, ca răspuns la stresul oxidativ al cisteinei. gene proinflamatorii care codifică IL-8, MCP-1, EGF şi MUC5AC.145 Prezenţa stresului oxidativ crescut în plămânii BPOC este confirmată de constatarea exprimării crescute a 8-hidroxi-2 deoxiguanozinei, formată prin reacţia hidroperoxizilor cu guanozina de bază a ADN-ului.147.

Multe acţiuni ale stresului oxidativ pot juca un rol potenţial în patogeneza BPOC. Acestea includ inactivarea anti-proteazelor (cum ar fi A1AT sau inhibitorul secretor de leucoprotează)148 sau activarea metaloproteazelor de către oxidanţi, rezultând un dezechilibru protează/antiprotează în plămâni.149 Oxidanţii pot deteriora direct componentele matricei pulmonare (de exemplu, elastina şi colagenul) şi, de asemenea, interferează cu sinteza2 şi repararea el.

Stresul oxidativ influenţează şi mecanismele moleculare implicate în expresia genelor proinflamatorii. Activarea genelor de către factorii de transcripţie este dependentă de o serie de factori, printre care remodelarea ADN-ului dependentă de echilibrul acetilării/dezacetilării histonelor nucleare,150 controlată de activităţile histon-acetiltransferazelor (HAT) şi histon-deacetilazelor (HDAC). ADN-ul din celula de repaus este înfăşurat în jurul unui nucleozom de reziduuri de histonă. Această configuraţie suprimă accesibilitatea factorilor de transcripţie, cum ar fi NF-kB, la secvenţele lor de ADN înrudite. Acetilarea reziduurilor de lizină din histonele de bază are ca rezultat derularea ADN-ului, crescând accesibilitatea factorilor de transcripţie şi a ARN polimerazei 2 şi, prin urmare, a creşterii transcripţiei genelor. Deacetilarea, sub influenţa HDAC-urilor, are ca rezultat rebobinarea ADN-ului în jurul proteinelor histonelor, scăzând transcripţia genelor. Macrofagele de la fumătorii de ţigări arată o scădere a activităţii histon deacetilazei,151 aşa cum s-a demonstrat şi în plămânii animalelor expuse la fum asociate cu nitrotirozină, 4HNE

şi proteine HDAC modificate cu aldehidă, ducând la degradarea sporită a acestora în sistemul proteozomal şi astfel scăderea activităţii HDAC152.

Studiile plămânului rezecat indică faptul că activitatea HDAC2 este redusă în ţesutul pulmonar în BPOC, asociată cu niveluri mai scăzute de ARN HDAC2 şi cu expresia proteinei HDAC2 ca urmare a modificării HDAC-urilor de către oxidanţi. Astfel, mecanismele moleculare precum activarea factorului de transcripţie şi remodelarea cromatinei, ca urmare a stresului oxidativ crescut, pot fi responsabile pentru perpetuarea inflamaţiei în BPOC.

Cele mai convingătoare date în sprijinul rolului cauzal al stresului oxidativ în patogeneza emfizemului au fost furnizate de studii care subliniază rolul factorului de transcripţie antioxidant principal 2 (NRF2) asociat eritroidului nuclear în boală. NRF2 controlează expresia a peste 100 de produse genetice, inclusiv câteva dintre cele mai importante enzime antioxidante. Plămânii umani şi macrofagele alveolare de la pacienţii cu BPOC au expresie scăzută a activităţii transcripţionale NRF2.155,156 Rolul protector al NRF2 în emfizem este subliniat de susceptibilitatea crescută a şoarecilor NRF2 nul la fumul de ţigară. emfizem indus de fum.159

Stresul oxidativ este legat de moartea celulelor, inclusiv de apoptoza celulelor alveolare în contextul emfizemului uman şi experimental.160-162 Mai mult, stresul oxidativ stă la baza mai multor mecanisme despre care se crede că participă la îmbătrânire, care poate scădea pragul de leziune pulmonară cauzată de fumul de ţigară.163

APOPTOZA ŞI EMFIZEMUL

MOARTE CELULA ALVEOLARĂ ÎN EMFIZEM

Studiile au documentat că celulele pulmonare suferă apoptoză în plămânii emfizematoşi, implicând predominant celule endoteliale din pereţii alveolari, în comparaţie cu plămânii fumătorilor normali.36,160,161,164 Emfizemul experimental la animale poate fi produs prin scăderea VEGF sau scăderea expresiei VEGF în plămâni uman, şi a demonstrat scăderea expresiei VEGF în plămâni umani. Expresia VEGF-receptor 2 în asociere cu emfizemul.160 Agregatul acestor date a condus la conceptul unui program de întreţinere alveolară care a fost necesar pentru conservarea structurală a plămânilor. Se crede că fumul de ţigară provoacă distrugerea acestui program de întreţinere, provocând astfel emfizem.

Ţesutul pulmonar este distrus datorită interacţiunii reciproce dintre apoptoza celulelor alveolare, stresul oxidativ şi dezechilibrul protează/antiprotează.164 Acest concept este susţinut de observaţiile conform cărora tratamentul antioxidant a prevenit atât apoptoza, cât şi emfizemul indus de reglarea în jos a VEGF.165.

Inflamaţia poate fi declanşată şi amplificată de leziuni alveolare, incluzând fie apoptoza sporită a celulelor alveolare, fie clearance-ul defectuos al celulelor apoptotice.166 Apoptoza ţintită a celulelor alveolare utilizând o peptidă himerică care conţine o secvenţă de localizare pulmonară legată de o peptidă proapoptotică asociată cu o peptidă proapoptotică

asociată cu o mărire a celulelor alveolare de murus. apoptoza, stresul oxidativ, afluxul de macrofage şi creşterea nivelului de ceramide.167 În plus, infecţiile virale (cum ar fi virusul gripal) pot face sinergie cu fumul de ţigară pentru a provoca distrugerea experimentală a ţesutului emfizematos, implicând moartea celulelor alveolare şi inflamaţia pulmonară secundară.168

ROLUL ÎMBĂTRÂNIREA ÎN PATOGENEZA EMFIZEMULUI

Dovezile caracteristicilor comune dintre emfizemul pulmonar şi îmbătrânirea pulmonară au condus la ipoteza că ambele afecţiuni au în comun mecanisme subiacente, inclusiv stresul oxidativ, inflamaţia şi apoptoza.169,170.

Echivalentul celular al îmbătrânirii este senescenţa, care se caracterizează printr-o stare neproliferativă în care celulele sunt active metabolic şi rezistente la apoptoză. O serie de mecanisme moleculare şi celulare sunt asociate cu senescenţa celulară, inclusiv acumularea de deteriorare a ADN-ului171, afectarea reparării ADN-ului,172 modificări epigenetice în ADN-ul nuclear,173 deteriorarea proteinelor174 din stresul oxidativ şi uzura telomerilor. p53, p21 şi p16. Aceste procese de semnalizare converg asupra proteinei retinoblastomului defosforilat, care inhibă puternic progresia ciclului celular. Senescenţa celulară are loc şi in vivo, în special în condiţiile asociate cu îmbătrânirea. Mai mulţi markeri ai senescenţei celulare sunt prezenţi in vivo, în special ^-galactozidaza asociată senescenţei (SA-Ş-gal) şi expresia crescută a inhibitorilor ciclin-kinazei p16 şi p21.176

Extractul de fum de ţigară duce la creşterea expresiei SA-Ş-gal în celulele cultivate de tip II177 sau fibroblastele pulmonare,178 care au fost demonstrate şi în fibroblastele pulmonare din plămânii emfizematoşi.179 Stresul oxidativ sporeşte scurtarea telomerilor.180 În plus, epiteliul alveolar şi endoteliul au o expresie crescută a celulelor endoteliale ale plămânilor12 asociate cu p. scăderea lungimii telomerilor.181 Scăderea lungimii telomerilor este paralelă cu constatări similare în leucocitele circulante din sângele periferic. S-a demonstrat o asociere între lungimea telomerilor leucocitelor din sânge şi anii-pachet de fumat,182 iar telomerii sunt mai scurti în leucocitele din sânge de la pacienţii cu BPOC, comparativ cu subiecţii de control.183

Sirtuinele sunt histon deacetilaze de tip III care au un rol într-un număr de procese, inclusiv rezistenţa la stres, apoptoza, senescenţa celulară, diferenţierea şi îmbătrânirea.184 Sirtuina-1 (SIRT1) este esenţială pentru menţinerea cromatinei silenţioase prin deacetilarea cromatinei. vivo, asociată cu exprimarea crescută a citokinelor inflamatorii.186 S-a demonstrat că SIRT1 este scăzut în celulele pulmonare de la pacienţii cu BPOC, în comparaţie cu fumătorii care nu au dezvoltat boala, ca urmare a modificării oxidative post-translaţionale.187 Acest lucru ar accelera procesul de îmbătrânire şi, de asemenea, ar spori inflamaţia.

Niciun mecanism unic nu poate explica patologia complexă în BPOC. Este posibil ca interacţiunile să aibă loc între diferite mecanisme. De exemplu, există probabil interrelaţii între protează/antiprotează, stres oxidativ şi apoptoză ca procese distructive în emfizem. O

mai bună înțelegere a importanței relative a acestor mecanisme patogene diferite va proveni din studiile de intervenție terapeutică cu dovadă a conceptului.

EPIDEMIOLOGIE

DIMENSIUNEA PROBLEMEI

BPOC este o problemă de sănătate globală şi o cauză principală de mortalitate în întreaga lume. BPOC va crește ca urmare a îmbătrânirii crescute, precum şi a fumatului mai răspândit în țările în curs de dezvoltare.

BPOC este, de asemenea, asociată cu o povară economică semnificativă. În Uniunea Europeană, costurile totale directe ale bolilor respiratorii sunt estimate la aproximativ 6% din bugetul total pentru îngrijirea sănătății.190 În Statele Unite, costurile directe ale BPOC cu aproape 10 ani în urmă au fost estimate la 29,5 miliarde USD, iar costurile indirecte la 20,4 miliarde USD. severitatea crește. Costurile indirecte sunt dificil de evaluat în BPOC. Cu toate acestea, în special în țările în curs de dezvoltare, impactul BPOC asupra productivității la locul de muncă şi acasă depăşeşte costurile directe pentru managementul bolii.

PREVALENTA SI INCIDENTA

Datele despre prevalența BPOC variază semnificativ din cauza variației geografice, a diferențelor în metodele de anchetă şi a criteriilor de diagnosticare.192 Subrecunoaşterea şi subdiagnosticul pe scară largă a BPOC193 înseamnă că anchetele auto-raportate vor subestima prevalența reală a BPOC. În studiile care utilizează spirometrie, prevalența depinde de criteriul de diagnostic. Folosirea criteriilor de diagnostic pentru un diagnostic clinic sugerate de Global Initiative for Obstructive Lung Diseases (GOLD)194 va conduce la cifre mai mari decât utilizarea limitei inferioare a normalului (LLN) pentru raportul VEMS/FVC.195 Programul Burden of Obstructive Lung Diseases (BOLD) a combinat, în general, raportul fix de VEMS/FVC în combinație cu raportul VEMS/VVF1 mai mic decât . 80% din procentul prezis ca criterii de diagnostic pentru BPOC. BOLD a efectuat sondaje în mai multe părți ale lumii şi a documentat o boală mai gravă decât cea constatată anterior, prevalența BPOC folosind acest criteriu variind de la 6% în Hanovra, Germania, la 19% în Cape Town, Africa de Sud196 (Fig. 43-4). În aceste studii, s-a găsit, de asemenea, o prevalență substanțială (3% până la 11%) a BPOC în rândul nefumătorilor.

Un sondaj telefonic format aleatoriu în Statele Unite (Behavioral Risk Factor Surveillance System, Statele Unite, 2011) a constatat că 6,3% dintre adulți li s-a spus de către un medic că au BPOC. Dintre aceştia, aproximativ trei sferturi au avut testarea funcției pulmonare şi jumătate dintre ei au primit cel puțin o medicație zilnică.197 Într-un sondaj BOLD în Kentucky, prevalența BPOC definită ca FEV1/FVC mai mică de 0,70 a fost de 19,6%.198

Datele de incidență sunt şi mai puține. Ideea că 10% până la 15% dintre fumători dezvoltă BPOC nu este justificată.199 Cu toate acestea, numărul poate avea valoare în ceea ce privește BPOC relevantă clinic. Studiile mai noi de urmărire pe termen lung indică faptul că prevalența BPOC de-a lungul vieții la fumătorii continui este apropiată.

Figura 43-4 Prevalenţa BPOC moderată (stadiul II) şi sever/foarte sever (stadiul III+) în regiuni geografice selectate. F, femeie; M, bărbat. (Adaptat de la Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al: International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. Lancet 370:741-750, 2007.)

Nu a fumat niciodată

Varsta (ani)

Figura 43-5 Istoria naturală a BPOC descrisă de Fletcher şi colegii. (Modificat din Fletcher C, Peto R: The natural history of chronic airflow obstruction. Br Med J 1:1645-1648, 1977).

la 50%.200,201 Nu se cunoaşte incidenţa BPOC la populaţiile mai puternic expuse la combustibilul din biomasă sau la alte expuneri care nu sunt legate de tutun.

ISTORIA NATURALĂ

Concepţia noastră despre istoria naturală a BPOC a fost formată de Fletcher şi colegii de muncă3 în studiile lor fundamentale din anii 1970 şi este cel mai adesea ilustrată aşa cum se arată în Figura 43-5.

Acest concept subliniază o scădere excesivă a VEMS ca semn distinctiv al BPOC şi numeroase studii epidemiologice au examinat ulterior VEMS şi au definit factorii de risc în funcţie de efectul lor asupra modificării VEMS.202-208. a recunoscut. Factorii prenatali şi evenimentele perinatale afectează atât creşterea pulmonară, cât şi riscul ulterior de BPOC, iar studii mai recente au subliniat efectul evenimentelor timpurii ale vieţii asupra riscului ulterioar de BPOC.210,211 Istoria naturală a BPOC începe astfel prenatal şi se întinde pe toată durata vieţii; Factorii importanţi includ cei responsabili pentru dezvoltarea plămânilor şi a căilor respiratorii la naştere, pentru creşterea pulmonară şi atinsă la maximum

funcţia pulmonară, pentru platoul funcţiei pulmonare la vârsta adultă timpurie şi pentru scăderea ulterioară a funcţiei pulmonare.

Majoritatea studiilor au folosit spirometria simplă pentru a evalua istoria naturală a BPOC. Astăzi nu este clar dacă diferitele fenotipuri ale BPOC prezintă modele diferite ale istoriei naturale şi, de fapt, este posibil să avem de-a face cu mai multe istorii naturale, mai degrabă

decât cu una.212 În BPOC stabilită, evoluţia ulterioară este foarte variabilă; pare clar că, într-o proporţie substanţială de pacienţi, progresia bolii, evaluată prin scăderea VEMS, se opreşte.213,214

MORTALITATE ŞI MORBIDITATE

BPOC este una dintre cele mai importante cauze de deces în majoritatea ţărilor. Studiul Global Burden of Disease a proiectat că BPOC, care s-a clasat pe locul şase ca cauză de deces în 1990, va deveni a treia cauză de deces la nivel mondial până în 2020188; o nouă proiecţie estimată BPOC va fi a patra cauză principală de deces în 2030.189 Aceste date probabil subestimează adevărata mortalitate prin BPOC, deoarece subrecunoaşterea şi subdiagnosticarea BPOC afectează acurateţea datelor despre mortalitate, BPOC fiind enumerată doar ca cauză contributivă a decesului sau deloc enumerată în certificatul de deces.215 În acelaşi timp, mortalitatea în BPOC este influenţată puternic de prezenţa comorbidităţii.

Măsurile de morbiditate includ în mod tradiţional spitalizările, vizitele la medic şi utilizarea medicamentelor. Deşi bazele de date BPOC pentru aceşti parametri de rezultat sunt mai puţin uşor disponibile şi, de obicei, mai puţin fiabile decât bazele de date despre mortalitate, datele limitate disponibile indică faptul că morbiditatea datorată BPOC creşte odată cu vârsta. Morbiditatea din BPOC poate fi afectată de alte afecţiuni cronice comorbide (de exemplu, boli cardiovasculare, insuficienţă musculo-scheletică, diabet zaharat) care sunt legate de BPOC şi pot avea un impact asupra stării de sănătate a pacientului, precum şi interferează cu managementul BPOC.

FACTORI DE RISC

Factorii de risc pot fi consideraţi „expuneri” şi „factori endogeni”, aşa cum se arată în Figura 43-6 şi discutaţi după cum urmează.

GENETICA

Un risc familial semnificativ de limitare a fluxului de aer a fost observat la fraţii fumători ai pacienţilor cu severă

de mediu

Fumat

Expunerea la combustibil de biomasă

Expunerile profesionale

Poluarea aerului exterior

Figura 43-6 Factori de risc BPOC care arată expunerile de mediu care interacţionează cu tendinţele individuale.

BPOC,216 sugerând că genetica, împreună cu factorii de mediu, ar putea influenţa această susceptibilitate. Deficienţa de A1AT, un inhibitor major circulant al serin proteazelor, este cel mai bine documentat factor de risc genetic pentru dezvoltarea emfizemului.217,218 Deşi deficienţa de A1AT este relevantă doar pentru o mică parte a populaţiei lumii, efectul său de potenţare asupra efectelor nocive ale fumatului ilustrează interacţiunea dintre gene şi expunerile mediului care conduc la BPOC. Alte gene unice au un anumit efect asupra riscului de a dezvolta BPOC, inclusiv receptorul alfanicotinic de acetilcolină, precum şi gena proteinei care interacţionează cu arici, gena FAM13 şi gena care codifică MMP12. Au fost implicate alte câteva gene, dar rămâne o discrepanţă între constatările din analizele BPOC şi ale funcţiei pulmonare, precum şi între analizele studiului de asociere la nivelul genomului (GWAS) şi analizele genelor candidate.219-221 În plus, niciuna dintre genele identificate încă de GWAS la pacienţii cu BPOC nu se suprapun cu genele care s-au dovedit a avea un efect asupra funcţiei pulmonare22222.

FUMAT

La nivel global, fumatul este factorul de risc cel mai frecvent întâlnit pentru BPOC. Fumatul în timpul sarcinii prezintă un risc pentru făt, prin afectarea creşterii şi dezvoltării plămânilor în uter.224,225 Fumatul în copilărie şi adolescenţă duce la încetinirea creşterii pulmonare şi la scăderea mai precoce a funcţiei pulmonare decât la nefumătorii.226 Fumatorii adulţi au o prevalenţă mai mare a simptomelor respiratorii, o rată mai mică a funcţiei pulmonare, o scădere mai mare a ratei anuale a funcţiei pulmonare1, o scădere mai mare a funcţiei pulmonare. ţigările filtrate nu diferă semnificativ de ţigările fără filtre, iar alte tipuri de tutun şi marijuana sunt, de asemenea, factori de risc pentru BPOC.228,229. prevalenţa simptomelor respiratorii şi o scădere mai lentă a VEMS, atât în studiile populaţionale, cât şi în cohortele de pacienţi.204213,230,231.

ALTI FACTORI DE MEDIU

Alte expuneri decât fumatul sunt factori de risc pentru dezvoltarea BPOC; cu toate acestea, se ştie mai puţin despre impactul factorilor de risc unici, relaţia lor doză-răspuns şi caracteristicile patofiziologice, precum şi clinice, ale BPOC asociate nefumatului. Expunerile profesionale sunt un factor de risc recunoscut pentru BPOC.205,208,232 Datele din sondajul NHANES III au constatat că fracţia de BPOC atribuită expunerilor profesionale a fost de 19% în total şi 31% în rândul nefumătorilor.233 Aceste cifre sunt în concordanţă cu o declaraţie a Societăţii Americane de Torac care a concluzionat că expunerile profesionale reprezintă fie 20% din simptome de afectare, fie 21% din simptome. BPOC.234

Expunerea la combustibili de biomasă este termenul care acoperă expunerea la fumul din lemn, bălegar de animale, reziduuri de cultură şi cărbune, ars de obicei în foc deschis sau sobe primitive. Expunerea la combustibili din biomasă este o sursă importantă de poluare a aerului interior în ţările nedezvoltate, unde aproape 3 miliarde de oameni sunt expuşi şi există tot mai multe dovezi că această expunere este un factor de risc important pentru BPOC.235-239.

INFECȚII ȘI EXACCERBAȚII

Un istoric de infecţii respiratorii severe în copilărie a fost asociat cu funcţia pulmonară redusă şi simptome respiratorii crescute la vârsta adultă.240,241 În BPOC stabilită, recent s-a concentrat mai mult pe infecţii şi exacerbări şi progresia bolii. Susceptibilitatea la infecţii joacă un rol în exacerbările BPOC, iar exacerbările cresc scăderea excesivă a VEMS1,242-244, deşi impactul real poate fi modest.213

S-a demonstrat că tuberculoza este un factor de risc pentru BPOC,245,246, dar nu este clar dacă acest lucru se datorează în principal limitării fluxului de aer de la cicatrizare sau BPOC adevărată.

ASTM ŞI HIPERACTIVITATE BRONşiCĂ

Astmul şi BPOC sunt în general privite ca două boli diferite cu o suprapunere variabilă.247-249 Cu toate acestea, astmul poate fi văzut şi ca un factor de risc pentru dezvoltarea BPOC. În studiul de la Tucson, adulţii cu astm bronşic s-au dovedit a avea un risc de 12 ori mai mare de a dobândi BPOC în timp decât cei fără astm, după ajustarea pentru fumat.250 Un studiu olandez asupra persoanelor cu astm bronşic a constatat că 20% dintre subiecţi au dezvoltat limitare ireversibilă a fluxului de aer251 şi, într-un studiu populaţional danez longitudinal, auto-raportat pierderea astmului FEV125 a fost asociată.

În cadrul anchetei privind sănătatea respiratorie a Comunităţii Europene, hiperreactivitatea bronşică a fost pe locul doi după fumatul ca principal factor de risc pentru BPOC, responsabil pentru 15% din populaţia de risc atribuibil.253 Acest lucru este în conformitate cu studiile anterioare care arătau un impact puternic al hiperreactivităţii bronşice asupra scăderii VEMS, de asemenea, în absenţa astmului625.

ALŢII

În studiul fundamental realizat de Fletcher şi colegii3, bronşita cronică nu a fost asociată cu declinul funcţiei pulmonare. Cu toate acestea, un studiu populaţional mai recent a găsit o asociere între hipersecreţia de mucus şi scăderea VEMS9 şi, la adulţii mai tineri care fumează, prezenţa bronşitei cronice este asociată cu o probabilitate crescută de a dezvolta BPOC.257,258 Cel mai probabil, bronşita cronică afectează scăderea VEMS prin creşterea infecţiilor tractului respirator inferior.

BPOC ÎN VIITOR

BPOC a fost o boală a fumătorului în lumea industrializată. Astăzi, femeile au la fel de multă BPOC ca şi bărbaţii şi, deşi prevalenţa pare să fie stabilă sau chiar în creştere în multe ţări dezvoltate, este mai probabil ca aceasta să fie rezultatul îmbătrânirii, mai degrabă decât al riscului crescut.259 Cu toate acestea, în ţările în curs de dezvoltare, expunerea la combustibilul din biomasă cu expunerea suplimentară la tutun va duce cu siguranţă la o creştere a morbidităţii şi mortalităţii BPOC şi aceasta va conduce la creşterea reală a BPOC

în viitorul tipic al pacienţilor cu BPOC. 2030 este probabil să trăiască în afara Europei şi a Statelor Unite şi să aibă BPOC pe baza riscului mixt şi cu acces mai redus la tratament.

CARACTERIZAREA CLINICĂ A BPOC

Prezentarea clinică a BPOC este foarte eterogenă.260 Cele mai frecvente simptome respiratorii (respiraţie, tuse şi expectoraţie), modificări patologice (bronşită cronică, emfizem) şi anomalii ale funcţiei pulmonare (în principal limitarea fluxului de aer) variază foarte mult între pacienţi şi sunt slab legate (Fig. 43-7). De asemenea, relaţia dintre multe dintre manifestările extrapulmonare şi bolile comorbid prezente frecvent în BPOC sunt, în general, independente de severitatea limitării fluxului de aer şi, de asemenea, foarte variabile între pacienţi.261 Prin urmare, caracterizarea clinică a BPOC ar trebui să fie multidimensională şi ar trebui să ia în considerare cu atenţie mai multe aspecte şi concepte, aşa cum se discută mai târziu.

SEVERITATEA, ACTIVITATEA ŞI IMPACTUL BPOC

Severitatea unei anumite boli (inclusiv BPOC) se referă la „amploarea deteriorării funcţionale a organelor ţintă”262. În mod tradiţional, severitatea BPOC a fost evaluată prin severitatea limitării fluxului de aer (VEMS1). Boala pulmonară obstructivă (GOLD) care trebuie luată în considerare în evaluarea clinică a acestor pacienţi.194 În acest scop, au fost propuşi, de asemenea, câţiva indici compoziţi de prognostic, inclusiv BODE263 (indicele de masă corporală, obstrucţia fluxului de aer, dispneea şi capacitatea de efort) şi ADO (indicile de vârstă, dispneea şi obstrucţia fluxului de aer)264.

Activitatea unei boli se referă la „nivelul de activare a proceselor biologice care conduc la progresia bolii”262. Spre deosebire de alte boli cronice, cum ar fi artrita reumatoidă, acesta a fost un concept uitat în mare măsură în BPOC. În mod tradiţional, progresia bolii în BPOC a fost evaluată prin scăderea funcţiei pulmonare cu timpul203,204. Cercetările recente au contestat totuşi paradigma conform căreia BPOC a fost asociată în mod inevitabil cu o scădere accelerată a FEV 1 în timp, arătând că funcţia pulmonară poate fi stabilă sau chiar se poate îmbunătăţi în timp la o proporţie de pacienţi trataţi cu BPOC. „progresia” variabilelor clinice, funcţionale, structurale şi biologice şi (3) diferă între pacienţi în funcţie de fenotipul clinic specific şi/sau de rezultatul terapiei.

Modul de determinare a activităţii bolii BPOC în clinică nu a fost încă rezolvat, dar pot fi preconizaţi câţiva markeri potenţiali candidaţi ai progresiei bolii, inclusiv următorii: (1) markeri clinici, cum ar fi prezenţa/creşterea simptomelor,266 rata de scădere a VEMS,213 frecvenţa exacerbărilor,267 scădere în greutate neintenţionată,268 creşterea/apariţia/înrăutăţirea capacităţii de exerciţiu comorbid; (2) markeri imagistici, cum ar fi prezenţa/progresia emfizemului,269-271 boala căilor respiratorii incluzând prezenţa bronşiectaziei272 şi/sau un număr de markeri imagistici moleculari ai inflamaţiei273; şi, în sfârşit, (3) biomarkeri ai

inflamaţie/reparare în sângele circulant,274-276 aer expirat,277 şi/sau urină.278

Interacţiunea dintre activitatea şi severitatea bolii este probabil să fie un determinant cheie al impactului bolii asupra pacientului, care este modul în care acesta este perceput de pacient şi modul în care boala interferează cu activităţile sale din viaţa de zi cu zi.262 Acest lucru are implicaţii clinice potenţial relevante deoarece este probabil ca severitatea bolii şi activitatea bolii să necesite abordări terapeutice diferite pentru a minimiza impactul bolii. Prin urmare, deşi tratamentul severităţii bolii ar trebui să urmărească îmbunătăţirea capacităţii funcţionale a pacientului (bronhodilatatoare, oxigenoterapie, reabilitare, printre altele),194 cel al activităţii bolii ar trebui să urmărească oprirea sau reducerea intensităţii proceselor biologice care conduc la progresia bolii (de exemplu, inflamaţia) folosind alternative terapeutice antiinflamatorii sau prorezolvare.279.

BOALA PRECOCE VS TÂRZIUNE

De la lucrarea fundamentală a lui Fletcher şi Peto3, BPOC a fost considerată o boală progresivă în care aşa-numiţii „fumători susceptibili" dezvoltă o scădere accelerată a funcţiei pulmonare (FEV1) odată cu vârsta. Cu toate acestea, deoarece aproape toate studiile publicate până acum au inclus pacienţi cu o vârstă medie de 60 până la 65 de ani, există puţine informaţii despre stadiile „anterioare" ale bolii. Termenul de boală precoce se referă apoi la un moment „precoce" din istoria naturală a bolii, la care pacientul este diagnosticat sau studiat (adică, vârsta pacientului la acel moment).262 Cu toate acestea, adesea conceptul de boală „precoce" este confundat cu cel de boală „uşoară", ceva ce are de-a face cu severitatea bolii (FEV1) şi nu cu vârsta acesteia; în mod clar, un pacient „bătrân" cu boală „uşoară" nu are boală „precoce".280 Deşi relaţia dintre activitatea bolii şi severitatea bolii este neclară, pot fi concepute posibilităţi diferite. De exemplu, în boala „precoce" (adică, la o vârstă fragedă), „activitatea bolii" este probabil să fie mare şi severitatea scăzută, în timp ce, în funcţie de istoria naturală a bolii şi/sau de eficacitatea terapiilor disponibile, în boala severă (la orice vârstă), „activitatea bolii" poate fi ridicată, scăzută sau intermediară.

FENOTIPURI BPOC

Având în vedere prezentarea clinică eterogenă a BPOC (vezi Fig. 43-7) există un interes considerabil în identificarea grupurilor de pacienţi cu prognostic sau cerinţe terapeutice similare.281 Strict vorbind, un fenotip este definit de proprietăţile observabile (sau trăsăturile fenotipice) ale unui organism, aşa cum sunt determinate de perspectiva genotipului său2 şi a mediului înconjurător. Definiţia recentă a consensului a propus conceptul de fenotip clinic, care este definit ca: „un singur sau o combinaţie de atribute ale bolii care descriu diferenţele dintre indivizii cu BPOC în legătură cu rezultatele semnificative clinic (simptome, exacerbări, răspuns la terapie, rata de progresie a bolii sau deces)"291.

Multe caracteristici ale bolii (de exemplu, trăsături fenotipice) au fost propuse ca potenţiale fenotipuri BPOC, dar doar câteva au fost validate prospectiv în conformitate cu această definiţie281: (1) deficit de alfa-antitripsină, în care gena/proteina specifică a fost identificată şi a fost dezvoltată o terapie specifică283 (2) pacienţi cu toleranţă severă la

eficienţă a lobilor, după reabilitare la efort aerian superior, cu emfim superior, după reabilitare. limitare, a cărei supravieţuire se îmbunătăţeşte cu intervenţia chirurgicală de reducere a volumului pulmonar,284 şi (3) exacerbări frecvente (două sau mai multe pe an267) care pot beneficia de terapie antiinflamatoare.244,285.

Identificarea şi validarea noilor fenotipuri clinice pot avansa în managementul clinic al BPOC prin identificarea de noi ţinte terapeutice şi determinarea eficacităţii unui tratament/proceduri farmacologice în subgrupuri cu atribute specifice.286 În acest scop, sunt necesare studii longitudinale bine concepute, pe termen lung. Studiile ECLIPSE, COPDGene şi SPIROMICS încep să abordeze această nevoie. Avertismentele importante de luat în considerare includ (1) anumite atribute ale bolii, cum ar fi dispneea, depresia sau exacerbările, ar putea fi privite ca trăsături sau rezultate fenotipice, în funcţie de contextul clinic în care sunt utilizate281; (2) prezentarea clinică a unor fenotipuri clinice se poate modifica (în bine sau în rău) în timp, din cauza efectului terapiei şi/sau a cursului natural al bolii; (3) pot coexista două boli prevalente (de exemplu, BPOC şi astm249 sau BPOC şi apnee obstructivă în somn287); (4) orice pacient poate aparţine la mai mult de un fenotip clinic; (5) insuficienţa respiratorie cronică, al cărei prognostic este îmbunătăţit prin oxigenoterapie la domiciliu pe termen lung în BPOC288,289, nu trebuie considerată un fenotip BPOC deoarece este o stare funcţională finală comună multor alte boli. Este, totuşi, un marker al „severităţii" bolii; şi (6) este plauzibil ca severitatea/activitatea bolii să fie evaluată diferit în diferite fenotipuri clinice şi că relaţia dintre activitatea bolii şi severitatea bolii ar putea diferi în funcţie de fenotipuri.

Fenotipurile clinice potenţiale ale BPOC care necesită validare includ (1) dispneea disproporţionată (prevesteşte o mortalitate excesivă,290,291, dar rolul comorbidităţilor concomitente este neclar.292 De asemenea, dacă comorbidităţile constituie un fenotip specific sau reprezintă pur şi simplu coincidenţa bolilor predominante în îmbătrânirea pacientului29); (2) inflamaţie sistemică persistentă, care este asociată cu o mortalitate crescută şi o rată de exacerbare274; (3) bronşită cronică, deşi dovezile ştiinţifice disponibile sunt controversate9,293; (4) prezenţa colonizării bacteriene cronice a căilor respiratorii294,295; (5) emfizemul271 şi relaţia acestuia cu hiperinflaţia pulmonară296 şi cancerul pulmonar297; (6) fenotipul mixt astm/BPOC249; şi (7) hipertensiune pulmonară „deproporţionată".298

PROPUNERE DE EVALUARE COMBINATĂ AUR

GOLD a propus recent un nou sistem multidimensional pentru evaluarea şi managementul BPOC

Figura 43-8 Sistemul de clasificare GOLD. Grupuri de pacienţi cu BPOC conform propunerii de evaluare GOLD din 2011. * sau 1 spitalizare. (Modificat din Agusti A, Hurd S, Jones P, et al: Întrebări frecvente (FAQs) about the GOLD 2011 assessment proposal of COPD. Eur Respir J 42:1391-1401,2013).

pacienţii care combină (1) simptomele percepute de pacient, (2) severitatea limitării fluxului de aer şi (3) antecedentele de exacerbări.194 În această evaluare propusă, pacienţii cu BPOC sunt clasificaţi în patru categorii sau grupuri (A, B, C şi D) (Fig. 43-8) care, împreună cu evaluarea potenţialelor comorbidităţi clinice, pot ajuta la evaluarea potenţialelor comorbidităţi clinice. Există încă multe întrebări nerezolvate cu privire la această nouă propunere, dar nu există nicio îndoială că este un pas important către o evaluare şi un tratament mai personalizat al pacienţilor cu BPOC.299 Este posibil ca, în viitor, caracterizarea şi evaluarea BPOC să necesite luarea în considerare a altor domenii care nu sunt incluse în prezent în această propunere. Recent, a fost propus un „panou de control BPOC" care combină un modul de „severitate", un modul de „activitate" şi un modul de „impact" (Fig. 43-9).

Domeniile emergente ale biologiei sistemelor şi ale medicinei de reţea301 pot ajuta la înţelegerea complexităţii mecanismelor biologice interdependente (aşa-numitele „fenotipuri intermediare"302,303 sau „endotipuri"301) care stau la baza diferitelor fenotipuri clinice în BPOC, precum şi la identificarea unor ţinte biomarkeri mai utile din punct de vedere clinic şi a biomarkerilor globale29305. abordarea imparţială a „bolilor căilor respiratorii" poate genera în cele din urmă o nouă taxonomie cu implicaţii terapeutice specifice.306

Puncte cheie

Patologia BPOC este eterogenă, cu modificări patologice ale căilor respiratorii mari (bronşită cronică), căilor respiratorii mici (bronşiolită) şi parenchimului pulmonar (emfizem) care variază în exprimarea lor în rândul pacienţilor.

În general, se crede că patogenia BPOC rezultă dintr-un răspuns inflamator anormal din plămâni la particule şi gaze toxice.

Niciun mecanism unic nu poate explica patologia complexă în BPOC. Este posibil ca interacţiunile dintre diferite mecanisme să fie implicate, inclusiv răspunsurile imune inflamatorii, protează/antiprotează şi

dezechilibru oxidant/antioxidant, apoptoză, senescenţă celulară şi îmbătrânire.

BPOC rezultă adesea dintr-o combinaţie de susceptibilitate genetică, creştere slabă a plămânilor şi pierderea excesivă a funcţiei pulmonare la vârsta adultă.

Prezentarea clinică a BPOC este foarte eterogenă şi, prin urmare, caracterizarea clinică a BPOC ar trebui să fie multidimensională şi ar trebui să ia în considerare factorii legaţi de severitatea, activitatea şi impactul bolii. Au fost identificate mai multe fenotipuri ale bolii BPOC care beneficiază de un tratament specific.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Agusti A, Calverley P, Celli B, et al: Characterization of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. Respir Res 11:122-136, 2010.

Agusti A, Celli B: Evitarea confuziei în BPOC: de la factori de risc la fenotipuri la măsuri de caracterizare a bolii. Eur Respir J 38:749-751, 2011.

Agusti A, MacNee W: 2012. Panoul de control BPOC: spre medicina personalizată în BPOC. Thorax 68:687-690, 2013.

Agusti A, Vestbo J: Controverse actuale şi perspective de viitor în BPOC. Am J Respir Crit Care Med 184:507-513, 2011.

Calverley P, Pride N, MacNee W, et al, editori: Boala pulmonară obstructivă cronică, ed 2, Londra, 2003, Arnold.

Cosimo G, Saetta M, Agusti A: Aspecte imunologice ale bolii pulmonare obstructive cronice. N Engl J Med 360:2445-2454, 2009.

Fletcher CM, Peto R, Tinker CM, et al: Istoria naturală a bronşitei cronice şi a emfizemului, Oxford, 1976, Oxford University Press.

Han MK, Agusti A, Calverley PM, et al: Fenotipurile bolii pulmonare obstructive cronice: viitorul BPOC. Am J Respir Crit Care Med 182:598-604, 2010.

Henson PM, Cosgrove GP, Vandivier RW: Apoptoza şi homeostazia celulară de ultimă generaţie în boala pulmonară obstructivă cronică. Proc Am Thorac Soc 3:512-516, 2006.

Hogg JC, Timens W: Patologia bolii pulmonare obstructive cronice. Ann Rev Pathol Mech Dis 4:435-459, 2009.

Ito K, Barnes PJ: BPOC ca o boală a îmbătrânirii pulmonare accelerate. Cufăr 135:173-180, 2009.

MacNee W: Stresul oxidativ şi boala pulmonară obstructivă cronică. Eur Respir Mon 11:100-129, 2006.

MacNee W: Patogenia bolii pulmonare obstructive cronice. Clin Chest Med 28:479-513, 2007.

Shapiro SD: Proteoliza în plămân. Eur Respir J (Suppl 44): 30s-32s, 2003. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, et al: Strategia globală pentru diagnosticul, managementul şi prevenirea bolii pulmonare obstructive cronice, rezumat GOLD. Am J Respir Crit Care Med 187:347-365, 2013.

Voelkel NF, MacNee W, editori: Bolile pulmonare obstructive cronice, ed 2, Hamilton, Ontario, 2008, BC Decker, Inc.

Referințe

Celli BR, MacNee W și membrii comitetului: Standarde pentru diagnosticul și tratamentul pacienților cu BPOC: un rezumat al documentului de poziție ATS/ERS. Eur Respir J 23:932-946, 2004.

Burrows B, Knudson RJ, Cline MG și colab: relații cantitative dintre fumatul de țigară și funcția ventilatorului. Am Rev Respir Dis 115:195-205, 1977.

Fletcher C, Peto R: Istoria naturală a obstrucției cronice a fluxului de aer. Br Med J 1:1645-1648, 1977.

Hogg JC: Fiziopatologia limitării fluxului de aer în boala pulmonară obstructivă cronică. Lancet 364:709-721, 2004.

Willemse BW, Postma DS, Timens W, și colab.: Impactul renunțării la fumat asupra simptomelor respiratorii, funcției pulmonare, hiperreactivitatea căilor respiratorii și inflamație. Eur Respir J 23:464-476, 2004.

MacNee W: Patogenia bolii pulmonare obstructive cronice. Clin Chest Med 28:479-513, 2007.

Hogg JC, Timens W: Patologia bolii pulmonare obstructive cronice. Ann Rev Pathol Mech Dis 4:435-459, 2009.

Vestbo J, Lange P: Poate GOLD Stadiul 0 să ofere informații cu valoare prognostică în boala pulmonară obstructivă cronică? Am J Respir Crit Care Med 166:329-332, 2002.

Vestbo J, Prescott E, Lange P: Asocierea hipersecreției cronice de mucus cu declinul FEV1 și morbiditatea bolii pulmonare obstructive cronice. Grupul de studiu al inimii orașului Copenhaga. Am J Respir Crit Care Med 153:1530-1535, 1996.

Sommerhoff CP, Nadel JA, Basbaum CB și colab: Elastaza neutrofilă și catepsina G stimulează secreția din celulele seroase ale glandei căilor respiratorii bovine cultivate. J Clin Invest 85:682-689, 1990.

Shao MXG, Nakanaga T, Nadel JA: Fumul de țigară induce supraproducția de mucină MUC5AC prin intermediul enzimei de conversie a factorului de necroză tumorală în celulele epiteliale ale căilor respiratorii umane (NCI-H292). Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 287:L420-L42 7, 2004.

Snider GL, Kleinerman LJ, Thurlbeck WM, et al: Definiția emfizemului: raport al Institutului Național al Inimii, Plămânului și Sângelui, Divizia de Atelier de Boli pulmonare. Am Rev Respir Dis 132:182185, 1985.

Kim WD, Eidelman DH, Izquierdo JL, et al: Emfizemul centrilobular și panlobular la fumători. Două entități morfologice și funcționale distincte. Am Rev Respir Dis 144:1385-1390, 1991.

Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM: Locul şi natura obstrucţiei căilor respiratorii în boala pulmonară obstructivă cronică. N Engl J Med 278:1355-1360, 1968.

Niewoehner DE, Kleinerman J, Rice DB: Modificări patologice în căile respiratorii periferice ale tinerilor fumători de ţigări. N Engl J Med 291:755-758, 1974.

Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al: Natura obstrucţiei căilor respiratorii mici în boala pulmonară obstructivă cronică. N Engl J Med 350:2645-2653, 2004.

Hogg JC, Chu FS, Tan WC şi colab: Supravieţuirea după reducerea volumului pulmonar în boala pulmonară obstructivă cronică: perspective din patologia căilor respiratorii mici. Am J Respir Crit Care Med 176:454-459, 2007.

MacNee W, Wiggs B, Belzberg AS, şi colab: Efectul fumatului de ţigară asupra cineticii neutrofilelor în plămânii umani. N Engl J Med 321:924-928, 1989.

Schweitzer KS, Hatoum H, Brown MB şi colab.: Mecanisme de perturbare a barierei endoteliale pulmonare induse de fumul de ţigară: rolul stresului oxidativ şi al ceramidelor. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 301:L836-L846, 2011.

Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P şi colab.: Limfocite T activate şi macrofage în mucoasa bronşică a subiecţilor cu bronşită cronică. Am Rev Respir Dis 147:301-306, 1993.

Vaart van det H, Postma DS, Timens W, et al: Efectele acute ale fumului de ţigară asupra inflamaţiei şi stresului oxidativ: o revizuire. Thorax 59:713-721, 2004.

Wright JL, Hobson JE, Wiggs B, et al: Inflamaţia căilor respiratorii şi ataşamentele peribronhiolare în plămânii nefumătorilor, fumătorilor actuali şi foştilor. Lung 166:277-286, 1988.

Mullen JB, Wright JL, Wiggs BR, et al: Structura căilor respiratorii centrale la fumătorii actuali şi foştii fumători cu şi fără hipersecreţie de mucus: relaţie cu funcţia pulmonară. Thorax 42:843-848, 1987.

Willemse BW, ten Hacken NH, Rutgers B şi colab.: Efectul renunţării la fumat timp de 1 an asupra inflamaţiei căilor respiratorii la BPOC şi fumătorii asimptomatici. Eur Respir J 26:835-845, 2005.

Saetta M, Turato G, Luppi F: Inflamaţia în patogeneza bolii pulmonare obstructive cronice. În Voekel NF, MacNee W, editori: Chronic obstructive pulmonar disease, Ontario, 2002, BC Decker, pp. 114-126.

O'Shaughnessy TC, Ansari TW, Barnes N, et al: Grosimea membranei bazale reticulare în astmul moderat sever şi bronşita cronică a fumătorilor cu şi fără obstrucţie a fluxului de aer. Am J Respir Crit Care Med 153:A879, 1996.

Di Stefano A, Caramori G, Ricciardolo FL şi colab: Mecanisme celulare şi moleculare în boala pulmonară obstructivă cronică: o prezentare generală. Clin Exp Allergy 34:1156-1167, 2004.

O'Shaughnessy TC, Ansari TW, Barnes NC şi colab.: Inflamaţie în biopsiile bronşice ale subiecţilor cu bronşită cronică: relaţia inversă a limfocitelor T CD8+ cu FEV1. Am J Respir Crit Care Med 155:852-857, 1997.

Ollerenshaw SL, Woolcock AJ: Caracteristici ale inflamaţiei în biopsiile de la căile respiratorii mari ale subiecţilor cu astm şi subiecţilor cu limitare cronică a fluxului de aer. Am Rev Respir Dis 145:922-927, 1992.

Chrysofakis G, Tzanakis N, Kryakoy D şi colab: Expresia perforinei şi activitatea citotoxică a limfocitelor CD8+ din spută la pacienţii cu BPOC. Cufăr 125:71-76, 2004.

Tzanakis N, Chrysofakis G, Tsoumakidou M şi colab.: Subpopulaţii de limfocite CD8+ cu spută indusă în boala pulmonară obstructivă cronică. Respir Med 98:57-65, 2004.

Saetta M, Turato G, Facchini FM şi colab.: Celulele inflamatorii în glandele bronşice ale fumătorilor cu bronşită cronică. Am J Respir Crit Care Med 156:1633-1639, 1997.

Baraldo S, Turato G, Badin C şi colab: Infiltrarea neutrofilă în muşchiul neted al căilor respiratorii la pacienţii cu BPOC. Thorax 59:308312, 2004.

Kim WD, Kim WS, Koh Y şi colab.: Subseturi anormale de limfocite T din sângele periferic într-un subgrup de pacienţi cu BPOC. Cufăr 122:43 7-444, 2002.

Agusti A, MacNee W, Donaldson K, et al: Ipoteza: are BPOC o componentă autoimună? Thorax 8:832-834, 2003.

Majo J, Ghezzo H, Cosio MG: Populaţia de limfocite şi apoptoza în plămânii de fum şi relaţia lor cu emfizemul. Eur Respir J 17:946-953, 2001.

Keatings VM, Collins PD, Scott DM şi colab.: Diferenţele între interleukina-8 şi factorul de necroză tumorală-a în sputa indusă de la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică sau astm. Am J Respir Crit Care Med 153:530-534, 1996.

Terashima T, Wiggs B, English D, et al: Fagocitoza particulelor mici de carbon (PM10) de către macrofagele alveolare stimulează eliberarea leucocitelor polimorfonucleare din măduva osoasă. Am J Respir Crit Care Med 155:1441-1447, 1997.

Takanashi SS, Hasegawa Y, Kanehira Y, et al: Nivelul de interleukină-10 în sputa este redus în astmul bronşic, BPOC şi la fumători. Eur Respir J 14:309-314, 1999.

Pilette C, Godding V, Kiss R şi colab.: Expresia epitelială redusă a componentei secretoare în căile respiratorii mici se corelează cu obstrucţia fluxului de aer în boala pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 163:185-194, 2001.

De Boer WI, Sont JK, van Schadewijk A şi colab.: proteina chemoattractant monocite 1, interleukina 8 şi inflamaţia cronică a căilor respiratorii în BPOC. J Pathol 190:619-626, 2000.

Di Stefano A, Maestrelli P, Roggeri A, et al: Upregulation of adhesion molecules in the bronhial mucoasa a subiecţilor cu bronşită obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 149:803810, 1994.

Chung KF: Citokine în boala pulmonară obstructivă cronică. Eur Respir J Suppl 34:50s-59s, 2001.

Sparrow D, Glynn RF, Cohen M, et al: Relaţia numărului de leucocite periferice şi fumatul de ţigară cu funcţia pulmonară în rândul bărbaţilor adulţi. Chest 86:383-386, 1984.

Di Stefano A, Capelli A, Lusuardi M, et al: Severitatea limitării fluxului de aer este asociată cu severitatea inflamaţiei căilor respiratorii la fumători. Am J Respir Crit Care Med 158:1277-1285, 1998.

Stanescu D, Sanna A, Veriter C, et al: Obstrucţia căilor respiratorii, expectoraţia cronică şi scăderea rapidă a VEMS la fumători sunt asociate cu niveluri crescute de neutrofile din spută. Thorax 51:267-271, 1996.

Russell RE, Culpitt SV, DeMatos C şi colab.: Eliberarea şi activitatea metaloproteinazei-9 de matrice şi inhibitorul tisular al metaloproteinazei-1 de către macrofagele alveolare de la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Cell Mol Biol 26:602-609, 2002.

Lim S, Roche N, Oliver BG şi colab.: Balanţul metaloproteazei-9 ale matricei şi inhibitorul tisular al metaloproteazei-1 din macrofagele alveolare la fumătorii de ţigări, reglarea de către interleukina-10. Am J Respir Crit Care Med 162:1355-1360, 2000.

Capelli A, Di Stefano A, Gnemmi I, et al: Creşterea MCP-1 şi MIP-1p în lichidul de lavaj bronhoalveolar al bronşitei cronice. Eur Respir J 14:160-165, 1999.

Traves SL, Smith SJ, Barnes PJ şi colab.: Migrarea crescută a monocitelor de la pacienţii cu BPOC către GRO-a nu este mediată de o creştere a expresiei receptorului CXCR2. Am J Respir Crit Care Med 165(Suppl):A824, 2003.

Soler P Moreau A, Basset F, et al: Modificări induse de fumatul de ţigară în numărul şi starea diferenţiată a celulelor dendritice pulmonare/celulelor Langerhans. Am Rev Respir Dis 139:1112-1117, 1989.

Takizawa H, Tanaka M, Takami K şi colab.: Expresie crescută a factorului de creştere transformator-beta1 în epiteliul căilor respiratorii mici de la fumătorii de tutun şi la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC). Am J Respir Crit Care Med 163:1476-1483, 2001.

Di Stefano A, Caramori G, Oates T, et al: Expresie crescută a factorului nuclear-kappap în biopsiile bronşice de la fumători şi pacienţi cu BPOC. Eur Respir J 20:556-563, 2002.

Caramori G, Romagnoli M, Casolari P şi colab: Localizarea nucleară a p65 în macrofagele sputei, dar nu în neutrofilele sputei în timpul exacerbărilor BPOC. Thorax 58:348-351, 2003.

Chung KF: Citokinele ca ţinte în boala pulmonară obstructivă cronică. Curr Drug Targets 7:675-681, 2006.

Grumelli S, Corry DB, Song LZ şi colab.: O bază imună pentru distrugerea parenchimului pulmonar în boala pulmonară obstructivă cronică şi emfizem. PLoS Med 1:e7, 2004.

Fujita M, Shannon JM, Irvin CG, et al: Supraexprimarea factorului de necroză tumorală-alfa produce o creştere a volumelor pulmonare şi a hipertensiunii pulmonare. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 280:L39-L49, 2001.

Churg A, Wang RD, Tai H, et al: factorul de necroză tumorală-alfa conduce 70% din emfizemul indus de fumul de ţigară la şoarece. Am J Respir Crit Care Med 170:492-498, 2004.

Vernooy JH, Kucukaycan M, Jacobs JA, şi colab.: Inflamaţie locală şi sistemică la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică: receptorii solubili ai factorului de necroză tumorală sunt crescuţi în spută. Am J Respir Crit Care Med 166:1218-1224, 2002.

D'hulst AI, Bracke KR, Maes T şi colab.: Rolul receptorului p75 al factorului de necroză tumorală alfa în inflamaţia pulmonară şi emfizemul induse de fumul de ţigară. Eur Respir J 28:102-112, 2006.

Lappalainen U, Whitsett JA, Wert SE şi colab.: Interleukina-1 beta provoacă inflamaţie pulmonară, emfizem şi remodelarea căilor respiratorii în plămânul murin adult. Am J Respir Cell Mol Biol 32:311-318, 2005.

Castro P, Legora-Machado A, Carilo-Reis L, et al: Inhibarea interleukinei-1 beta reduce inflamaţia pulmonară la şoarece indusă de expunerea la fumul de ţigară. Eur J Pharmacol 498:279-286,

2004.

Lucey EC, Keane J, Kuang PP şi colab: Severitatea emfizemului indus de elastază este scăzută la şoarecii cu deficit de receptor alfa-alfa şi alfa de necroză tumorală. Lab Invest 82:79-85,

2002.

Cosio M, Ghezzo H, Hogg JC, et al: Relaţia dintre modificările structurale în căile respiratorii mici şi testele funcţiei pulmonare. N Engl J Med 298:1277-1281, 1978.

Saetta M, Turato G, Baraldo S, et al: Hiperplazia celulelor caliciforme şi inflamaţia epitelială în căile respiratorii periferice ale fumătorilor, cu atât simptome de bronşită cronică, cât şi limitarea cronică a fluxului de aer. Am J Respir Crit Care Med 161:1016-1021, 2000.

Saetta M, Di Stefano A, Turato G şi colab.: Limfocite T CD8+ în căile respiratorii periferice ale fumătorilor cu boală pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 157:822-826, 1998.

Saetta M, Ghezzo H, Kim WD şi colab.: Pierderea ataşamentelor alveolare la fumători. O corelaţie morfometrică a afectarii funcţiei pulmonare. Am Rev Respir Dis 132:894-900, 1985.

Saetta M, Baraldo S, Corbino L şi colab.: celule CD8+ în plămânii fumătorilor cu boală pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 160:711-717, 1999.

Paoleti P, Prediletto R, Carrozzi L, et al: Effects of childhood and adolescence-adulthood respiratory infecties in a general population. Eur Respir J 1989:428-436, 1989.

Matsuse T, Hayashi S, Kuwano K şi colab.: Infecţia adenovirală latentă în patogeneza obstrucţiei cronice a căilor respiratorii. Am Rev Respir Dis 146:177-184, 1992.

Retamales I, Elliott WM, Meshi B şi colab: Amplificarea inflamaţiei în emfizem şi asocierea acesteia cu infecţia adenovirală latentă. Am J Respir Crit Care Med 164:469-473, 2001.

Liu AN, Mohammed AZ, Rice WR şi colab.: Citotoxicitatea mediată de celulele T CD8(+) independentă de perforină a celulelor epiteliale alveolare este mediată de preferinţă de factorul de necroză tumorală-alfa: insensibilitate relativă la ligand Fas. Am J Respir Cell Mol Biol 20:849-858, 1999.

Zhao MQ, Amir MK, Rice WR şi colab.: Interacţiuni pneumocite tip II-celule T CD8+. Relaţia dintre citotoxicitatea celulei ţintă şi activare. Am J Respir Cell Mol Biol 25:362-369, 2001.

Cosio MG, Saetta M, Agusti A: Aspecte imunologice ale bolii pulmonare obstructive cronice. N Engl J Med 360:2445-2454,

2009.

Finkelstein R, Fraser RS, Ghezzo H, et al: Inflamaţia alveolară şi relaţia sa cu emfizemul la fumători. Am J Respir Crit Care Med 152:1666-1672, 1995.

Adesina AM, Vallyathan V, McQuillen EN şi colab.: Inflamaţie bronşială şi fibroză asociată cu fumatul. O analiză morfologică a populaţiei în secţiune transversală. Am Rev Respir Dis 143:144-149, 1991.

Matsuba K, Wright JL, Wiggs BR, et al: Modificări ale structurii căilor respiratorii asociate cu volumul expirator forţat redus într-o secundă. Eur Respir J 2:834-839, 1989.

Hogg J: Remodelarea pulmonară periferică în astm şi boala pulmonară obstructivă cronică. Eur Respir J 24:893-894, 2004.

Kranenburg AR, De Boer WI, van Krieken JH, et al: Expresia îmbunătăţită a factorilor de creştere a fibroblastelor şi a receptorului FGFR-1 în timpul remodelării vasculare în boala pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Cell Mol Biol 27:517-525, 2002.

Kranenburgh AR, Willems-Widyastuti A, Mooi WJ şi colab.: Boala pulmonară obstructivă cronică este asociată cu exprimarea bronşică îmbunătăţită a FGF-1, FGF-2 şi FGFR-1. J Pathol 206:28-38,

2005.

Guddo F, Vignola AM, Saetta M şi colab: Upregulation of basic fibroblast growth factor la fumători cu bronşită cronică. Eur Respir J 27:957-963, 2006.

Saetta M, Mariani M, Panina-Bordignon P, et al: Expresie crescută a receptorului de chemokine CXCR3 şi a ligandului său CXCL10 în căile respiratorii periferice ale fumătorilor cu boală pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 165:1404-1409, 2002.

Gosselink JV, Hayashi S, Elliott WM şi colab: Expresia diferenţială a genelor de reparare a ţesuturilor în patogeneza bolii pulmonare obstructive cronice. Am J Respir Crit Care Med 181(12):1329-1335, 2010.

Rose MC, Voynow JA: Genele mucinei din tractul respirator şi glicoproteinele mucinei în sănătate şi boală. Physiol Rev 86:245-278, 2006.

Caramori G, Di Gregorio C, Carlstedt I, et al: Expresia mucinei în căile respiratorii periferice ale pacienţilor cu boală pulmonară obstructivă cronică. Histopathology 45:477-484, 2004.

Voynow JA, Gendler SJ, Rose MC: Reglarea genelor mucinei în bolile inflamatorii cronice ale căilor respiratorii. Am J Respir Cell Mol Biol 34:661-665, 2006.

Voynow JA, Young LR, Wang Y şi colab.: Elastaza neutrofilă creşte expresia ARNm MUC5AC şi a proteinei în celulele epiteliale respiratorii. Am J Physiol 276:L835-L843, 1999.

Yanagihara K, Seki M, Cheng PW: Lipopolizaharidul induce metaplazia celulelor mucoase în plămânul de şoarece. Am J Respir Cell Mol Biol 24:66-73, 2001.

Kim JH, Vezi SY, Bak SM şi colab.: Effects of matrix metaloproteinase inhibitor on LPS-induced cell goblet cell metaplazia. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 287:L127-L133, 2004.

Casalino-Matsuda SM, Monzon ME, Conner GE şi colab.: Rolul hialuronanului şi al speciilor reactive de oxigen în activarea receptorului factorului de creştere epidermic mediată de kalikreină în căile respiratorii umane. J Biol Chem 279:21606-21616, 2004.

Casalino-Matsuda SM, Monzon ME, Forteza RM: Activarea receptorului factorului de creştere epidermic de către factorul de creştere epidermic mediază metaplazia celulelor caliciforme indusă de oxidant în epiteliul căilor respiratorii umane. Am J Respir Cell Mol Biol 34:581-591, 2006.

Deshmukh HS, Case LM, Wesselkamper SC, şi colab: Metaloproteinases mediate mucin 5AC expression by epidermal growth factor receptor activation. Am J Respir Crit Care Med 171:305-314, 2005.

Gensch E, Gallup M, Sucher A, et al: Controlul fumului de tutun al producţiei de mucină în celulele pulmonare necesită radicalii de oxigen AP-1 şi JNK. J Biol Chem 279:39085-39093, 2004.

Baginski TK, Dabbagh K, Satjawatcharaphong C şi colab.: Fumul de ţigară îmbunătăţeşte sinergic inducerea mucinei respiratorii prin

stimuli proinflamatori. Am J Respir Cell Mol Biol 35:165-174,

2006.

Lee CG, Homer RJ, Cohn L şi colab.: Supraexprimarea transgenică a interleukinei (IL)-10 în plămâni cauzează metaplazia mucusului, inflamaţia ţesuturilor şi remodelarea căilor respiratorii prin căi dependente şi independente de IL-13. J Biol Chem 2 77:35466-35474, 2002.

Chen Q, Rabach L, Noble P şi colab: IL-11 receptor alfa în patogeneza inflamaţiei şi remodelării induse de IL-13. J Immunol 174:2305-2313, 2005.

Lee PJ, Zhang X, Shan P şi colab: protein kinaza activată de mitogen ERK1/2 mediază selectiv inflamaţia pulmonară indusă de IL-13 şi remodelarea in vivo. J Clin Invest 116:163-173, 2006.

Stoller JK, Aboussouan LS: deficit de alfa1-antitripsină. Lancet 365:2225-2236, 2005.

Hayes JA, Korthy A, Snider GL: Patologia emfizemului panacinar indus de elastază la hamsteri. J Pathol 117:1-14, 1975.

Cavarra E, Bartalesi B, Lucatteli M, et al: Efectele fumului de ţigară la şoareci cu niveluri diferite de inhibitor al alfa(1)-proteinazei şi sensibilitate la oxidanţi. Am J Respir Crit Care Med 164:886-890, 2001.

Takubo Y, Guerassimov A, Ghezzo H, et al: Alpha1-antitripsina determină modelul de emfizem şi funcţia la şoarecii expuşi la fumul de tutun: paralele cu boala umană. Am J Respir Crit Care Med 166:1596-1603, 2002.

Shapiro SD, Goldstein NM, Houghton AM şi colab: Elastaza neutrofilă contribuie la emfizemul indus de fumul de ţigară la şoareci. Am J Pathol 163:2329-2335, 2003.

Harel S, Janoff A, Yu SY şi colab.: Radioimunoanalizarea desmosinei pentru măsurarea degradării elastinei in vitro. Am Rev Respir Dis 122:769773, 1980.

Gottlieb DJ, Stone PJ, Sparrow D şi colab.: Excreţia urinară de desmozină la fumători cu şi fără declin rapid al funcţiei pulmonare: Studiul Normative Aging. Am J Respir Crit Care Med 154:1290-1295, 1996.

Gadek J, Fells GA, Crystal RG: Fumatul de ţigară induce deficienţă funcţională de antiprotează în tractul respirator inferior al oamenilor. Science 206:1315-1316, 1979.

Abboud RT, Fera T, Richter A şi colab.: Efectul acut al fumatului asupra activităţii funcţionale a inhibitorului de alfa-1-protează în lichidul de lavaj bronhoalveolar. Am Rev Respir Dis 131:79-85, 1985.

Burnett D, Chamba A, Hill SL şi colab: Neutrofilele de la subiecţii cu boală pulmonară obstructivă cronică prezintă chemotaxie şi proteoliză extracelulară îmbunătăţite. Lancet ii: 1043-1046, 1987.

Massaro GD, Massaro D: Tratamentul cu acid retinoic abrogă emfizemul pulmonar indus de elastază. Nature Med 3:675-677, 1997.

Stolk J, Stockley RA, Stoel BC şi colab: studiu controlat randomizat pentru emfizem cu un agonist selectiv al receptorului acidului retinoic de tip y. Eur Respir J 40:306-312, 2012.

Takeyabu K, Betsuyaku T, Nishimura M şi colab: Cysteine proteinazes and cystatin C in bronhoalveolar lavage fluid de la subiecţii cu emfizem subclinic. Eur Respir J 12:1033-1039, 1998.

Finlay GA, O'Driscoll LR, Russell KJ şi colab.: Expresia şi producţia metaloproteinazei matricei de către macrofagele alveolare în emfizem. Am J Respir Crit Care Med 156:240-247, 1997.

Lagente V, Manoury B, Nenan S şi colab.: Rolul metaloproteinazelor matriceale în dezvoltarea inflamaţiei şi remodelării căilor respiratorii. Braz J Med Biol Res 38:1521-1530, 2005.

Atkinson JJ, Senior RM: Matrix metaloproteinase-9 in remodeling pulmonar. Am J Respir Cell Mol Biol 28:12-24, 2003.

Demedts IK, Morel-Montero A, Lebecque S şi colab.: Niveluri crescute de proteină MMP-12 în sputa indusă de la pacienţii cu BPOC. Thorax 61:196-201, 2006.

Molet S, Belleguic C, Lena H, et al: Creşterea elastazei macrofage (MMP-12) în plămâni de la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Inflamm Res 54:31-36, 2005.

Culpitt SV, Maziak W, Loukidis S şi colab.: Efectul unei doze mari de steroizi inhalaţi asupra celulelor, citokinelor şi proteazelor în sputa indusă în boala pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 160:1635-1639, 1999.

Betsuyaku T, Nishimura M, Takeyabu K şi colab: Neutrophil granule proteins in bronhoalveolar lavage fluid from subjects with sub-clinic emfizem. Am J Respir Crit Care Med 159:1985-1991,

1999.

Imai K, Dalal SS, Chen ES şi colab.: Expresia colagenazei umane (matrix metaloproteinase-1) în plămânii pacienţilor cu emfizem. Am J Respir Crit Care Med 163:786-791, 2001.

Lavigne MC, Eppihimer MJ: Condensul de fum de ţigară induce expresia genei MMP-12 în epiteliile asemănătoare căilor respiratorii. Biochem Biophys Res Commun 330:194-203, 2005.

Lavigne MC, Thakker P, Gunn J şi colab.: Celulele epiteliale bronşice umane exprimă şi secretă MMP-12. Biochem Biophys Res Commun 324:534-546, 2004.

Valenca SS, da Hora K, Castro P, et al: Emfizemul şi expresia metaloelastazei în plămânul de şoarece indus de fumul de ţigară. Toxicol Pathol 32:351-356, 2004.

Hautamaki RD, Kobayashi DK, Senior RM şi colab.: Cerinţă pentru elastaza macrofagică pentru emfizemul indus de fum de ţigară la şoareci. Science 2 77:2002-2004, 1997.

Morris DG, Huang X, Kaminski N şi colab.: Pierderea integrinei alfa(v) beta6-mediată de activare TGF-beta cauzează emfizem dependent de MMP-12. Nature 422:169-173, 2003.

Church DF, Pryor WA: Chimia radicalilor liberi a fumului de ţigară şi implicaţiile sale toxicologice. Environ Health Perspect 64:111-126, 1985.

Rahman I, Morrison D, Donaldson K şi colab: Stresul oxidativ sistemic în astm, BPOC şi fumători. Am J Respir Crit Care Med 154:10551060, 1996.

MacNee W: Oxidanţi şi BPOC. Curr Drug Targets Inflamm Allergy 4:62 7-641, 2005.

Morrison D, Rahman I, Lannan S, et al: Permeabilitatea epitelială, inflamaţia şi stresul oxidant în spaţiile de aer ale fumătorilor. Am J Respir Crit Care Med 159:473-479, 1999.

Li XY, Rahman I, Donaldson K, et al: Mecanismele de fum de ţigară induse creşterea permeabilităţii spaţiului aerian. Thorax 51:465-471, 1996.

Li XY, Donaldson K, Rahman I, şi colab: O investigaţie a rolului glutationului în permeabilitatea epitelială crescută indusă de fumul de ţigară in vivo şi in vitro. Am J Respir Crit Care Med 149:15181525, 1994.

Drost EM, Skwarski KM, Sauleda J şi colab.: Stresul oxidativ şi inflamaţia căilor respiratorii în exacerbările severe ale BPOC. Thorax 60:293-300,

2005.

Dekhuijzen PN, Aben KK, Dekker I, şi colab: Expiraţie crescută de peroxid de hidrogen la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică stabilă şi instabilă. Am J Respir Crit Care Med 154:813816, 1996.

Corradi M, Montuschi P, Donnelly LE şi colab: Creşterea nitrozotiolilor în condensatul respiraţiei expirate în bolile inflamatorii ale căilor respiratorii. Am J Respir Crit Care Med 163:854-858, 2001.

Paredi P, Kharitonov SA, Leak D, et al: etanul expirat, un marker al peroxidării lipidelor, este crescut în boala pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 162:369-373, 2000.

Montuschi P, Collins JV, Ciabattoni G şi colab.: 8-izoprostanul expirat ca biomarker in vivo al stresului oxidativ pulmonar la pacienţii cu BPOC şi la fumătorii sănătoşi. Am J Respir Crit Care Med 162:1175-1177,

2000.

Rahman I, van Schadewijk AA, Crowther AJ, et al: 4-hidroxi-2-nonenal, un produs specific de peroxidare a lipidelor, este crescut în plămânii pacienţilor cu boală pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 166:490-495, 2002.

Thompson AB, Bohling T, Heires A, et al: sarcina de fier a tractului respirator inferior este crescută în asociere cu fumatul de ţigară. J Lab Clin Med 117:493-499, 1991.

Wesselius LS, Nelson ME, Skikne BS: Eliberarea crescută de feritină şi fier de către macrofagele alveolare încărcate cu fier la fumătorii de ţigări. Am J Respir Crit Care Med 150:690-695, 1994.

Cantin AM, Fells GA, Hubbard RC şi colab.: Macromolecule antioxidante în fluidul de căptuşeală epitelial al tractului respirator inferior uman normal. J Clin Invest 86:962-971, 1990.

Rahman I, Li XY, Donaldson K şi colab.: Homeostazia glutationului în celulele epiteliale alveolare in vitro şi pulmonare in vivo sub stres oxidativ. Am J Physiol Lung Cell Mol Biol 269:L285-L292, 1995.

Pacht ER, Kaseki H, Mohammed JR şi colab.: Deficienţa vitaminei E în fluidul alveolar al fumătorilor de ţigări. influenţa asupra citotoxicităţii macrofagelor alveolare. J Clin Invest 77:789-796, 1988.

Bui MH, Sauty A, Collet F şi colab.: Aportul alimentar de vitamina C şi concentraţiile în fluidele corporale şi celulele bărbaţilor fumători şi nefumătorilor. J Nutr 122:312-336, 1992.

MacNee W: Stresul oxidativ şi boala pulmonară obstructivă cronică. Eur Respir Mon 11:100-129, 2006.

Schaur RJ, Dussing G, Kink E şi colab.: Produsul de peroxidare a lipidelor 4-hidroxinonenal este format de – şi este capabil să atragă – neutrofile de şobolan in vivo. Free Radic Res 20:365-373, 1994.

Liu W, Akhand AA, Kato M şi colab.: 4-hidroxinonenalul declanşează o cale de semnal legată de receptorul factorului de creştere epidermic pentru inhibarea creşterii. J Cell Sci 112:2409-2417, 1999.

Liu W, Kato M, Akhand AA şi colab.: 4-hidroxinonenalul induce o activare celulară legată de starea redox a cascadei de caspaze pentru moartea celulelor apoptotice. J Cell Sci 113:635-641, 2000.

Parola M, Bellomo G, Robino G şi colab.: 4-Hydroxynonenal ca semnal biologic: bază moleculară şi implicaţii patofiziologice. AntioxidRedox Signal 1:255-284, 1999.

Deslee G, Woods JC, Moore C şi colab: Daune oxidative ale acizilor nucleici în emfizemul sever. Cufăr 135:965-974, 2009.

Cavarra E, Lucattelli M, Gambelli F şi colab: Inactivarea SLPI umană după expunerea la fumul de ţigară într-un nou model in vivo de stres oxidativ pulmonar. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 281:L412-L417,

2001.

Shapiro SD: Proteoliza în plămân. Eur Respir J Suppl 44:30s-32s,

2003.

Rahman I, Adcock IM: Stresul oxidativ şi reglarea redox a inflamaţiei pulmonare în BPOC. Eur Respir J 28:219-242, 2006.

Cosio BG, Tsaprouni L, Ito K şi colab.: Teofilina restabileşte activitatea histon deacetilazei şi răspunsurile la steroizi în macrofagele BPOC. J Exp Med 200:689-695, 2004.

Marwick JA, Kirkham PA, Stevenson CS şi colab.: Fumul de ţigară modifică remodelarea cromatinei şi induce gene proinflamatorii în plămânii şobolanului. Am J Respir Cell Mol Biol 31:633-642, 2004.

Szulakowski P, Crowther AJ, Jimenez LA şi colab.: Efectul fumatului asupra reglării transcripţionale a inflamaţiei pulmonare la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 174:41-50, 2006.

Ito K, Ito M, Elliott WM şi colab: Scăderea activităţii histonei deacetilazei în boala pulmonară obstructivă cronică. N Engl J Med 352:19671976, 2005.

Malhotra D, Thimmulappa R, Navas-Acien A şi colab.: Declinul antioxidanţilor reglaţi de NRF2 în plămânii bolii pulmonare obstructive cronice din cauza pierderii regulatorului său pozitiv, DJ-1. Am J Respir Crit Care Med 178:592-604, 2008.

Suzuki M, Betsuyaku T, Ito Y, et al: factorul 2 legat de NF-E2 reglat în jos în macrofagele pulmonare ale fumătorilor în vârstă şi pacienţilor cu boală pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Cell Mol Biol 39:673-682, 2008.

Rangasamy T, Cho CY, Thimmulappa RK şi colab: Ablaţia genetică a Nrf2 creşte susceptibilitatea la emfizemul indus de fumul de ţigară la şoareci. J Clin Invest 114:1248-1259, 2004.

Ilzuka T, Ishii Y, Itoh K, et al: şoarecii cu deficit de Nrf2 sunt foarte sensibili la emfizemul indus de fumul de ţigară. Genes to Cells 10:11131125, 2005.

Sussan TE, Rangasamy T, Blake DJ şi colab: ţintirea Nrf2 cu triterpenoidul CDDO-imidazolid atenuează emfizemul indus de fumul de ţigară şi disfuncţia cardiacă la şoareci. Proc Natl Acad Sci USA 106:250-255, 2009.

Kasahara Y, Tuder RM, Cool CD şi colab: Moartea celulelor endoteliale şi scăderea expresiei factorului de creştere endotelial vascular şi receptorului 2 al factorului de creştere endotelial vascular în emfizem. Am J Respir Crit Care Med 163:73 7-744, 2001.

Fischer BM, Pavlisko E, Voynow JA: Triada patogenă în BPOC: stres oxidativ, dezechilibru protează-antiprotează şi inflamaţie. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 6:413-421, 2011.

Yokohori N, Aoshiba K, Nagai A: Niveluri crescute de moarte celulară şi proliferare în celulele peretelui alveolar la pacienţii cu emfizem pulmonar. Cufăr 125(2):626-632, 2004.

Tuder RM: Îmbătrânirea şi fumul de ţigară: aprinderea focului. Am J Respir Crit Care Med 174:490-491, 2006.

Tuder RM, Petrache I, Elias JA, et al: Apoptosis and emphysema: the missing link. Am J Respir Cell Mol Biol 28:551-554, 2003.

Tuder RM, Zhen L, Cho CY şi colab.: Stresul oxidativ şi apoptoza interacţionează şi provoacă emfizem din cauza blocării receptorului factorului de creştere endotelial vascular. Am J Respir Cell Mol Biol 29:88-97, 2003.

Henson PM, Cosgrove GP, Vandivier RW: Stadiul tehnicii apoptoza şi homeostazia celulară în boala pulmonară obstructivă cronică. Proc Am Thorac Soc 3:512-516, 2006.

Giordano RJ, Lahdenranta J, Zhen L şi colab.: Inducerea direcţionată a apoptozei celulelor endoteliale pulmonare provoacă modificări asemănătoare emfizemului la şoarece. J Biol Chem 283(43):29447-29460, 2008.

Kang MJ, Lee CG, Lee JY, et al: Fumul de ţigară îmbunătăţeşte selectiv PAMP viral şi imunitatea înnăscută pulmonară indusă de viruşi şi răspunsurile de remodelare. J Clin Invest 118:2771-2784, 2008.

Tuder RM, Yoshida T, Arap W, et al: Mecanisme celulare şi moleculare ale distrugerii alveolare în emfizem: o perspectivă evolutivă. Proc Am Thorac Soc 3:503-510, 2006.

Ito K, Barnes PJ: BPOC ca boală a îmbătrânirii pulmonare accelerate. Cufăr 135:173-180, 2009.

von Zglinicki T, Burkle A, Kirkwood TB: Stresul, deteriorarea ADN-ului şi îmbătrânirea - o abordare integrativă. Exp Gerentol 36:1049-1062, 2001.

Lou Z, Chen J: Senescenţa celulară şi repararea ADN-ului. Exp Cell Res 312:2641-2646, 2006.

Fraga MF, Agrelo R, Esteller M: Discuţii între îmbătrânire şi cancer: limbajul epigenetic. Ann NY Acad Sci 1100:64-74, 2007.

Friguet B: Degradarea şi repararea proteinelor oxidate în îmbătrânire şi stres oxidativ. FEBS Lett 580:2910-2916, 2006.

Boukamp P: Mecanismele de îmbătrânire: rolul pierderii telomerilor. Clin Exp Dermotol 26:562-565, 2001.

Jeyapalan JC, Sedivy JM: Senescenţa celulară şi îmbătrânirea organismului. Mech Aging Dev 129:467-474, 2008.

Tsuji T, Aoshiba K, Nagai A: Inducerea fumului de ţigară a senescenţei celulare în celulele epiteliale alveolare. Am J Respir Crit Care Med A032, 2003.

Nyunoya T, Monick MM, Klingelhutz A şi colab.: Fumul de ţigară induce senescenţa celulară. Am J Resp Cell Mol Biol 35:681-688,

2006.

Muller KC, Welker L, Paasch K şi colab: Fibroblastele pulmonare de la pacienţi cu emfizem prezintă markeri ai senescenţei in vitro. Respir Res 7:32, 2006.

Saretzki G, von Zglinicki T: Îmbătrânire replicativă, telomeri şi stres oxidativ. Ann. NY Acad Sci 959:24-29, 2002.

Tsuji T, Aoshiba K, Nagai A: Senescenţa celulelor alveolare la pacienţii cu emfizem pulmonar. Am J Respir Crit Care Med 174:886-893, 2006.

Morla M, Busquets X, Pons J şi colab.: Scurtarea telomerilor la fumătorii cu şi fără BPOC. Eur Respir J 2 7:525-528, 2006.

Savale L, Chaouat A, Bastuji-Garin S, şi colab: telomeri scurtaţi în leucocite circulante ale pacienţilor cu boală pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 179:566-571, 2009.

Sauve AA, Wolberger C, Schramm VL şi colab.: The biochemistry of sirtuins. Annu Rev Biochem 75:435-465, 2006.

Yeung F, Hoberg JE, Ramsey CS şi colab.: Modularea transcripţiei dependente de NF-kappaB şi supravieţuirea celulară de către deacetilaza SIRT1. EMBO J 23:2369-2380, 2004.

Yang SR, Wright J, Bauter M şi colab: Sirtuin reglează eliberarea mediatorului proinflamator indus de fumul de ţigară prin RelA/p65 NF-kappaB în macrofage in vitro şi în plămânii de şobolan in vivo: implicaţii pentru inflamaţia cronică şi îmbătrânirea. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 292:L567-L576, 2007.

Rajendrasozhan S, Yang SR, Kinnula VL, et al: SIRT1, o proteină antiinflamatoare şi antiîmbătrânire, este scăzută în plămânii pacienţilor cu boală pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 177:861-870, 2008.

Murray CJ, Lopez AD: Proiecţii alternative ale mortalităţii şi dizabilităţii în funcţie de cauză 1990-2020: Studiul global privind povara bolii. Lancet 349:1498-1504, 1997.

Mathers CD, Loncar D: Projections of global mortality and load of disease 2002 to 2030. PLoS Med 3:e442, 2006.

European Respiratory Society: European pulmonar white book, 2003, Huddersfield, European Respiratory Society Journals, Ltd.

National Heart, Lung, and Blood Institute: Morbidity and mortality chartbook on cardiovascular, pulmonar and blood diseases, Bethesda, Maryland, 2009, Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane din SUA, Public Health Service, National Institutes of Health. Accesat în 2012, la: <http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/cht-book.htm>.

Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, et al: Povara globală a BPOC: revizuire sistematică şi meta-analiză. Eur Respir J 28:523-532, 2006.

Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL şi colab.: Boală pulmonară obstructivă şi funcţie pulmonară scăzută la adulţi din Statele Unite: date din Sondajul naţional de examinare a sănătăţii şi nutriţiei 1988-1994. Arch Intern Med 160:1683-1689, 2000.

Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, et al: Strategia globală pentru diagnosticul, managementul şi prevenirea bolii pulmonare obstructive cronice, rezumat GOLD. Am J Respir Crit Care Med 187:347-365, 2013.

Vollmer WM, Gislason T, Burney P şi colab.: Comparaţia criteriilor de spirometrie pentru diagnosticul BPOC: rezultate din studiul BOLD. Eur Respir J 34:588-597, 2009.

Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM şi colab: Variaţia internaţională a prevalenţei BPOC (Studiul BOLD): un studiu de prevalenţă bazat pe populaţie. Lancet 370:741-750, 2007.

Kosacz NM, Punturieri A, Croxton TL şi colab.: Boala pulmonară obstructivă cronică printre adulţi — Statele Unite, 2011. MMWR 61:938-943, 2012.

Methvin JN, Mannino DM, Casey BR: Prevalenţa BPOC în sud-estul Kentucky: studiul povara bolilor pulmonare. Cufă 135:102107, 2009.

Rennard SI, Vestbo J: BPOC: subestimarea periculoasă de 15%. Lancet 367:1216-1219, 2006.

Lundback B, Lindberg A, Lindstrom M şi colab: şi studiile privind boala pulmonară obstructivă în nordul Suediei. Nu 15, dar 50% dintre fumători dezvoltă BPOC? Respir Med 97:115-122, 2003.

Lokke A, Lange P, Scharling H şi colab.: Dezvoltarea BPOC - un studiu de urmărire de 25 de ani al populaţiei generale. Thorax 61:935-939, 2006.

Anto JM, Vermeire P, Vestbo J, et al: Epidemiologia bolii pulmonare obstructive cronice. Eur Respir J 17:982-994, 2001.

Tager IB, Segal MR, Speizer FE şi colab.: Istoria naturală a volumelor expiratorii forţate. Efectul fumatului şi simptomele respiratorii. Am Rev Respir Dis 138:837-849, 1988.

Lange P, Groth S, Nyboe J, et al: Efectele fumatului şi modificările obiceiurilor de fumat asupra scăderii VEMS. Eur Respir J 2:811-816, 1989.

Kauffmann F, Drouet D, Lellouch J, et al: Expunerea ocupaţională şi schimbările spirometrice de 12 ani în rândul lucrătorilor din zona Parisului. Br J Ind Med 39:221-232, 1982.

Krzyzanowski M, Jedrychowski W, Wysocki M: Factori asociaţi cu modificarea funcţiei ventilatorii şi dezvoltarea bolii pulmonare obstructive cronice într-o urmărire de 13 ani a studiului de la Cracovia. Am Rev Respir Dis 134:1011-1019, 1986.

Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP şi colab: Efectele intervenţiei la fumat şi utilizarea unui bronhodilatator anticolinergic inhalat asupra ratei de scădere a VEMS: Studiul privind sănătatea pulmonară. JAMA 2 72:14971505, 1994.

Humerfelt S, Gulsvik A, Skjaerven R, et al: Declinul VEMS şi limitarea fluxului de aer legat de expunerile profesionale la bărbaţii dintr-o comunitate urbană. Eur Respir J 6:1095-1103, 1993.

Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agusti A, et al: Istoria naturală a obstrucţiei cronice a fluxului de aer revizuită: o analiză a cohortei de descendenţi Framingham. Am J Respir Crit Care Med 180:3-10, 2009.

Kerstjens HA, Rijcken B, Schouten JP şi colab: Declinul FEV1 în funcţie de vârstă şi statutul de fumat: fapte, cifre şi erori. Thorax 52:820827, 1997.

Svanes C, Sunyer J, Plana E: Originile timpurii ale bolii pulmonare obstructive cronice. Thorax 65:14-20, 2010.

Rennard SI, Vestbo J: Istoriile naturale ale bolii pulmonare obstructive cronice. Proc Am Thor Soc 5:878-883, 2008.

Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD şi colab.: pentru investigatorii ECLIPSE: modificarea volumului expirator forţat în 1 secundă în timp în BPOC. N Engl J Med 365:1184-1192, 2011.

Nishimura M, Makita H, Nagai K, et al: şi Hokkaido COPD Cohort Studies Investigators Schimbarea anuală a funcţiei pulmonare şi a fenotipului clinic în boala pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 185:44-52, 2012.

Jensen HH, Godtfredsen N, Lange P şi colab.: Clasificare greşită potenţială a cauzelor de deces din BPOC într-un studiu populaţional danez. Eur Respir J 28:781-785, 2006.

McCloskey SC, Patel BD, Hinchliffe SJ, et al: Fraţii pacienţilor cu boală pulmonară obstructivă cronică severă au un risc semnificativ de obstrucţie a fluxului de aer. Am J Respir Crit Care Med 164:1419-1424, 2001.

Brode SK, Ling SC, Chapman KR: Deficienţa de alfa-1 antitripsină: o cauză frecvent ignorată a bolilor pulmonare. Can Med Assoc J 184:1365-1371, 2012.

Gooptu B, Ekeowa UI, Lomas DA: Mecanisme de emfizem în deficienţa de alfa1-antitripsină: perspective moleculare şi celulare. Eur Respir J 34:475-488, 2009.

Castaldi PJ, Cho MH, Cohn M şi colab: The COPD genetic association compendium: o bază de date online cuprinzătoare a asociaţiilor genetice BPOC. Hum Mol Genet 19:526-534, 2010.

Cho MH, Boutaoui N, Klanderman BJ şi colab: Variantele în FAM13A sunt asociate cu boala pulmonară obstructivă cronică. Nat Genet 42:200-202, 2010.

Pillai SG, Ge D, Zhu G şi colab.: Un studiu de asociere la nivel de genom în boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC): identificarea a două loci majore de susceptibilitate. PLoS Genet 5:e1000421, 2009.

Repapi E, Sayers I, Wain LV, et al: Studiul de asociere la nivelul genomului identifică cinci loci asociate cu funcţia pulmonară. Nat Genet 42:3644, 2010.

Wilk JB, Chen TH, Gottlieb DJ şi colab: Un studiu de asociere la nivel de genom al măsurilor funcţiei pulmonare în Studiul Framingham Heart. PLoS Genet 5:e1000429, 2009.

Hanrahan JP, Tager IB, Segal MR şi colab: Efectul fumatului matern în timpul sarcinii asupra funcţiei pulmonare timpurii a sugarului. Am Rev Respir Dis 145:1129-1135, 1992.

Carlsen HCL, Jaakkola JJK, Nafstad P, şi colab: Expunerea in utero la fumatul de ţigară influenţează funcţia pulmonară la naştere. Eur Respir J 10:1774-1779, 1997.

Gold DR, Wang X, Wypij D, et al: Efectele fumatului de ţigară asupra funcţiei pulmonare la băieţi şi fete adolescenţi. N Engl J Med 335:931-937, 1996.

Viegi G, Pistelli F Sherrill DL, et al: Definiţie, epidemiologie şi istorie naturală a BPOC. Eur Respir J 30:993-1013, 2007.

Grupul de studiu al OMS privind reglementarea produselor din tutun: Fumatul în pipă de apă: efecte asupra sănătăţii, nevoi de cercetare şi acţiuni recomandate de autorităţile de reglementare, 2005, Publicaţia Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii.

Tetrault JM, Crothers K, Moore BA, et al: Efectele fumatului de marijuana asupra funcţiei pulmonare şi a complicaţiilor respiratorii: o revizuire sistematică. Arch Intern Med 167:221-228, 2007.

Camilli AE, Burrows B, Knudson RJ şi colab.: Modificări longitudinale ale volumului expirator forţat într-o secundă la adulţi. Am Rev Respir Dis 135:794-799, 1987.

Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP şi colab: Efectele intervenţiei la fumat şi utilizarea unui bronhodilatator anticolinergic inhalat asupra ratei de scădere a FEV1. Studiul de sănătate pulmonară. JAMA 272:14971505, 1994.

Trupin L, Earnest G, San Pedro M şi colab: Povara ocupaţională a bolii pulmonare obstructive cronice. Eur Respir J 22:462-469,

2003.

Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM şi colab: Asociere între boala pulmonară obstructivă cronică şi ocuparea forţei de muncă în industrie şi ocupaţie în populaţia SUA: un studiu al datelor din al treilea sondaj naţional de examinare a sănătăţii şi nutriţiei. Am J Epidemiol 156:738-746, 2002.

Balmes J, Becklake M, Blanc P, şi colab: Declaraţia Societăţii Americane Toracice: contribuţia ocupaţională la povara bolii căilor respiratorii. Am J Respir Crit Care Med 167:787-797, 2003.

Smith KR, Mehta S, Maeusezahl-Feuz M: Poluarea aerului din interior cauzată de consumul casnic de combustibil solid. În Ezzati M, Lopez AD, Rodgers M, et al, editori: Cuantificare comparativă a riscurilor pentru sănătate: povara globală şi regională a bolii atribuibilă unor factori de risc majori selectaţi, Geneva,

Organizaţia Mondială a Sănătăţii.

Ezzati M: Poluarea aerului din interior şi sănătatea în ţările în curs de dezvoltare. Lancet 366:104-106, 2005.

Torres-Duque C, Maldonado D, Perez-Padilla R şi colab: Combustibili din biomasă şi boli respiratorii: o revizuire a dovezilor. Proc Am Thorac Soc 5:577-590, 2008.

Salvi SS, Barnes PJ: Boala pulmonară obstructivă cronică la nefumători. Lancet 374:733-743, 2009.

Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D şi colab.: O declaraţie oficială de politică publică a Societăţii Toracice Americane: noi factori de risc şi povara globală a bolii pulmonare obstructive cronice. Am J Respir Crit Care Med 182:693-718, 2010.

Barker DJ, Godfrey KM, Fall C şi colab.: Relaţia dintre greutatea la naştere şi infecţia respiratorie a copilăriei cu funcţia pulmonară adultă şi decesul din cauza bolii obstructive cronice a căilor respiratorii. BMJ 303:671-675, 1991.

Shaheen SO, Barker DJ, Shiell AW, şi colab.: Relaţia dintre pneumonie în copilăria timpurie şi funcţia pulmonară afectată la sfârşitul vieţii adulte. Am J Respir Crit Care Med 149:616-619, 1994.

Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE: Bolile respiratorii inferioare promovează scăderea FEV1 la fumătorii actuali, dar nu la foştii fumători cu boală pulmonară obstructivă cronică uşoară: rezultate din Studiul privind sănătatea plămânilor. Am J Respir Crit Care Med 164:358-364, 2001.

Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, şi colab: Relaţia dintre frecvenţa exacerbarii şi declinul funcţiei pulmonare în boala pulmonară obstructivă cronică. Thorax 57:847-852, 2002.

Calverley PM, Anderson JA, Celli B şi colab., în numele anchetatorilor TORCH: Salmeterol şi propionat de fluticazonă şi supravieţuire în

boală pulmonară obstructivă cronică. N Engl J Med 356:775-789,

2007.

Menezes AM, Hallal PC, Perez-Padilla R, et al: Tuberculoza şi obstrucţia fluxului de aer: dovezi din studiul PLATINO în America Latină. Eur Respir J 30:1180-1185, 2007.

Lam KB, Jiang CQ, Jordan RE şi colab.: TB anterioară, fumat şi obstrucţie a fluxului de aer: o analiză transversală a studiului de cohortă Guangzhou Biobank. Cufă 137:593-600, 2010.

Vermeire PA, Pride NB: O privire „divizată" asupra bolii pulmonare cronice nespecifice (CNSLD): caracteristici comune, dar patogeneză diversă. Eur Respir J 4:490-496, 1991.

Gibson PG, Simpson JL: Sindromul de suprapunere al astmului şi BPOC: care sunt caracteristicile sale şi cât de important este? Thorax 64:728-735, 2009.

Hardin M, Silverman EK, Barr RG, et al; şi anchetatorii genei BPOC: caracteristicile clinice ale suprapunerii dintre BPOC şi astm. Respir Res 12:127, 2011.

Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, et al: Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. Cufăr 126:59-65, 2004.

Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CI şi colab: Factori de risc asociaţi cu prezenţa limitării ireversibile a fluxului de aer şi a coeficientului de transfer redus la pacienţii cu astm după 26 de ani de urmărire. Thorax 58:322-32 7, 2003.

Lange P, Parner J, Vestbo J, et al: Un studiu de urmărire pe 15 ani al funcţiei ventilatorii la adulţii cu astm. N Engl J Med 339:11941200, 1998.

de Marco R, Accordini S, Marcon A şi colab: Factori de risc pentru boala pulmonară obstructivă cronică într-o cohortă europeană de adulţi tineri. Am J Respir Crit Care Med 183:891-897, 2011.

O'Connor GT, Sparrow D, Weiss ST: Un studiu prospectiv al reacţiei căilor respiratorii la metacolină ca predictor al declinului funcţiei pulmonare: Studiul Normative Aging. Am J Respir Crit Care Med 152:87-92, 1995.

Tashkin DP, Altose MD, Connett JE, et al; pentru Lung Health Study Research Group: Reactivitatea la metacolină prezice modificări ale funcţiei pulmonare în timp la fumătorii cu boală pulmonară obstructivă cronică timpurie. Am J Respir Crit Care Med 153:1802-1811, 1996.

Xu X, Rijcken B, Schouten JP şi colab.: Reactivitatea căilor respiratorii şi dezvoltarea şi remisiunea simptomelor respiratorii cronice la adulţi. Lancet 350:1431-1434, 1997.

Guerra S, Sherrill DL, Venker C şi colab.: Bronşita cronică înainte de vârsta de 50 de ani prezice limitarea fluxului de aer incident şi riscul de mortalitate. Thorax 64:894-900, 2009.

de Marco R, Accordini S, Cerveri I, et al: Incidenţa bolii pulmonare obstructive cronice într-o cohortă de adulţi tineri în funcţie de prezenţa tusei cronice şi a flegmei. Am J Respir Crit Care Med 175:32-39, 2007.

Feenstra TL, van Genugten MLL, Hoogenveen RT şi colab.: Impactul îmbătrânirii şi fumatului asupra poverii viitoare a bolii pulmonare obstructive cronice. Am J Respir Crit Care Med 164:590-596, 2001.

Agusti A, Calverley P, Celli B, et al: Characterization of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. Respir Res 11:122-136, 2010.

Miller J, Edwards LD, Agusti A, et al: Comorbiditate, inflamaţie sistemică şi rezultate în cohorta ECLIPSE. Respir Med 2013. [epub ahead of print].

Agusti A, Celli B: Evitarea confuziei în BPOC: de la factori de risc la fenotipuri la măsuri de caracterizare a bolii. Eur Respir J 38:749-751, 2011.

Celli BR, Cote CG, Marin JM şi colab.: Indicele de masă corporală, obstrucţia fluxului de aer, dispneea şi indicele capacităţii de efort în boala pulmonară obstructivă cronică. N Engl J Med 350:1005-1012,

2004.

Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M şi colab.: Extinderea evaluării prognostice a pacienţilor cu boală pulmonară obstructivă cronică: indicele BODE actualizat şi indicele ADO. Lancet 374:704-711, 2009.

Casanova C, de Torres JP Aguirre-Jaime A, et al: Progresia bolii pulmonare obstructive cronice este eterogenă: experienţa cohortei BODE. Am J Respir Crit Care Med 184:10151021, 2011.

Agusti A, Hurd S, Jones P, et al: Întrebări frecvente (FAQs) despre propunerea de evaluare GOLD 2011 a BPOC. Eur Respir J 2013. [Epub înainte de tipărire].

Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A şi colab.: Susceptibilitate la exacerbare în boala pulmonară obstructivă cronică. New Engl J Med 363:11281138, 2010.

Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA şi colab: Compoziţia corporală şi mortalitatea în boala pulmonară obstructivă cronică. Am J Clin Nutr 82:53-59, 2005.

Mohamed Hoesein FA, de Hoop B, Zanen P şi colab.: Emfizemul cuantificat prin CT la fumătorii înrăiţi de sex masculin: asociere cu declinul funcţiei pulmonare. Thorax 66:782-787, 2011.

Galban CJ, Han MK, Boes JL şi colab.: Biomarkerul bazat pe tomografie computerizată oferă semnătură unică pentru diagnosticarea fenotipurilor BPOC şi a progresiei bolii. Nat Med 18:1711-1715, 2012.

2 71. Coxson HO, Pare PD: Fenotiparea folosind CT de înaltă rezoluţie: este timpul să-l las pe Watson? COPD 9:87-89, 2012.

272. Stockley RA: Bronşiectazie cu boală pulmonară obstructivă cronică: asociere sau un fenotip suplimentar. Am J Respir Crit Care Med 187:786-788, 2013.

2 73. Subramanian DR, Jenkins L, Edgar R şi colab.: Evaluarea inflamaţiei neutrofilelor pulmonare în emfizem prin tomografie cu emisie de pozitroni cantitativ. Am J Respir Crit Care Med 186:1125-1132, 2012.

2 74. Agusti A, Edwards LD, Rennard SI, et al: Inflamaţia sistemică persistentă este asociată cu rezultate clinice slabe în BPOC: un fenotip nou. PLoS ONE 7:e37483, 2012.

275. Thomsen M, Dahl M, Lange P, et al: Biomarkeri inflamatori şi comorbidităţi în boala pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 186:982-988, 2012.

2 76. Carter RI, Ungurs MJ, Mumford RA, şi colab.: Aalpha-Val360: un marker al elastazei neutrofile şi al activităţii bolii BPOC. Eur Respir J 41:3138, 2013.

Fens N, de Nijs SB, Peters S şi colab.: Profilul molecular al aerului expirat în relaţie cu subtipul inflamator şi activitatea în BPOC. Eur Respir J 38:1301-1309, 2011.

Casanova C, de Torres JP Navarro J, şi colab: Microalbuminuria şi hipoxemia la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 182:1004-1010, 2010.

Serhan CN, Savill J: Rezolvarea inflamaţiei: începutul programează sfârşitul. Nat Immunol 6:1191-1197, 2005.

Burgel PR, Paillasseur JL, Peene B şi colab: Două fenotipuri distincte ale bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC) sunt asociate cu un risc ridicat de mortalitate. PLoS ONE 7:e51048, 2012.

Han MK, Agusti A, Calverley PM, et al: Fenotipurile bolii pulmonare obstructive cronice: viitorul BPOC. Am J Respir Crit Care Med 182:598-604, 2010.

Freimer N, Sabatti C: Proiectul fenomenului uman. Nat Genet 34:1521, 2003.

Stoller JK, Aboussouan LS: O revizuire a deficitului de alfa 1-antitripsină. Am J Respir Crit Care Med 185:246-259, 2012.

National Emfisema Treatment Trial Research Group: Un studiu randomizat care compară intervenţia chirurgicală de reducere a volumului pulmonar cu terapia medicală pentru emfizemul sever. N Engl J Med 348:2059-2073, 2003.

Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al: Azitromicină pentru prevenirea exacerbărilor BPOC. New Engl J Med 365:689-698, 2011.

Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM şi colab: Roflumilast în boala pulmonară obstructivă cronică simptomatică: două studii clinice randomizate. Lancet 374:685-694, 2009.

Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ şi colab.: Rezultate la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică şi apnee obstructivă în somn. Sindromul de suprapunere. Am J Respir Crit Care Med 182:325-331,

2010.

Grupul de studiu privind terapia cu oxigen nocturn: Oxigenoterapia continuă sau nocturnă în boala pulmonară obstructivă cronică hipoxemică. Un studiu clinic. Ann Intern Med 93:391-398, 1980.

Raportul Grupului de lucru al Consiliului de Cercetare Medicală: Oxigenoterapia la domiciliu pe termen lung în corul pulmonar hipoxic cronic care complică bronşita cronică şi emfizemul. Lancet i:681-685, 1981.

Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, et al: Dispneea este un predictor mai bun al supravieţuirii la 5 ani decât obstrucţia căilor respiratorii la pacienţii cu BPOC. Chest 121:1434-1440, 2002.

Lange P, Marott JL, Vestbo J, et al: Predicţia evoluţiei clinice a BPOC folosind noua clasificare GOLD: un studiu al populaţiei generale. Am J Respir Crit Care Med 186:975-981, 2012.

Mannino DM, Thorn D, Swensen A şi colab: Prevalenţa şi rezultatele diabetului, hipertensiunii şi bolilor cardiovasculare în BPOC. Eur Respir J 32:962-969, 2008.

Burgel PR: Tuse cronică şi producţie de spută: un fenotip clinic de BPOC? Eur Respir J 40:4-6, 2012.

Sethi S, Maloney J, Grove L şi colab: Inflamaţia căilor respiratorii şi colonizarea bacteriană bronşică în boala pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 173:991-998, 2006.

Sze MA, Dimitriu PA, Hayashi S, et al: Microbiomul ţesutului pulmonar în boala pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 185:1073-1080, 2012.

Casanova C, Cote C, Torres JP, et al: Raportul inspirator-capacitate pulmonară totală prezice mortalitatea la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 171:591-597,

2005.

de Torres JP Marin JM, Casanova C, et al: Cancerul pulmonar la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică: incidenţă şi factori predictivi. Am J Respir Crit Care Med 184:913-919, 2011.

Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N şi colab.: Hipertensiune pulmonară severă şi boală pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 172:189-194, 2005.

Agusti A, Sobradillo P, Celli B: Abordarea complexităţii bolii pulmonare obstructive cronice: de la fenotipuri şi biomarkeri la reţele fără scară, biologia sistemelor şi medicina P4. Am J Respir Crit Care Med 183:1129-1137, 2011.

Agusti A, MacNee W: Panoul de control al BPOC: către medicina personalizată în BPOC. Thorax 68:687-690, 2013.

Barabasi AL, Gulbahce N, Loscalzo J: Medicină de reţea: o abordare bazată pe reţea a bolilor umane. Nat Rev Genet 12:56-68, 2011.

Loscalzo J, Kohane I, Barabasi AL: Clasificarea bolilor umane în era postgenomică: o abordare a sistemelor complexe a patobiologiei umane. Mol Syst Biol 3:124, 2007.

Agusti A, Vestbo J: Controverse actuale şi perspective de viitor în boala pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 184:507-513, 2011.

Lotvall J, Akdis CA, Bacharier LB, et al: Endotipuri de astm: o nouă abordare a clasificării entităţilor bolii în cadrul sindromului de astm. J Allergy Clin Immunol 12 7:355-360, 2011.

Celli BR, Locantore N, Yates J, et al: Biomarkerii inflamatori îmbunătăţesc predicţia clinică a mortalităţii în boala pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 185:1065-1072, 2012.

Pavord ID, Wardlaw AJ: De la A la E a bolii căilor respiratorii. Clin Exp Allergy 40:62-67, 2010.

Zhu J, Majumdar S, Qiu Y, et al: Interleukin-4 şi interleukin-5 expresia genelor şi inflamaţia în glandele secretoare de mucus şi ţesutul subepitelial al fumătorilor cu bronşită cronică. Lipsa relaţiei cu celulele CD8(+). Am J Respir Crit Care Med 164:22202228, 2001.

Grashoff WF, Sont JK, Sterk PJ şi colab.: Boala pulmonară obstructivă cronică: rolul mastocitelor bronhiolare şi al macrofagelor. Am J Pathol 151:1785-1790, 1997.

Lams BE, Sousa AR, Rees PJ şi colab.: Imunopatologia submucoasei căilor respiratorii mici la fumătorii cu şi fără boală pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 158:1518-1523, 1998.

De Boer WI, van Schadewijk A, Sont JK şi colab.: Transformarea factorului de creştere beta1 şi recrutarea macrofagelor şi a mastocitelor în căile respiratorii în boala pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 158:1951-1957, 1998.

Bosken CH, Hards J, Gatter K, et al: Caracterizarea reacţiei inflamatorii în căile respiratorii periferice ale fumătorilor de ţigări folosind imunocitochimia. Am Rev Respir Dis 145:911-917, 1992.

BPOC: DIAGNOSTIC
ŞI MANAGEMENT CLINIC

MEILAN K. HAN, MD, MS • STEPHEN C. LAZARUS, MD

INTRODUCERE ŞI ISTORIE CARACTERISTICI CLINICE

Simptome

Examenul fizic

Testarea funcţiei pulmonare şi

Diagnostic

Imagistica

Teste de laborator

COMPLICATII

Pneumotorax

Bullae gigant

Pneumonie

Cor Pulmonale

Tulburări de somn

Manifestări sistemice şi comorbidităţi

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Astmul cronic obstructiv

Bronşită cronică fără flux de aer

Obstrucţie

Bronşiectazie

Bronşiolită obliterantă

Panbronşiolită difuză

Limfangioleiomiomatoza

EPIDEMIOLOGIE

Influenţe de mediu

Factori gazdă

TRATAMENT

Principii generale ale farmacoterapiei de tratament

Modificatori de leucotriene

Tratament nefarmacologic Reabilitare pulmonară

Tratamentul chirurgical al emfizemului

Exacerbări acute

Dezvoltarea de noi tratamente

INTRODUCERE ŞI ISTORIE

Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC), aşa cum este definită în prezent, este un spectru de anomalii pulmonare caracterizate fiziologic de obstrucţia persistentă a fluxului de aer. Anomaliile histologice observate cel mai frecvent sunt distrugerea ţesutului pulmonar sau

emfizemul şi boala căilor respiratorii, recunoscută clinic ca bronşită cronică. Dintr-o perspectivă istorică, emfizemul a fost recunoscut mai întâi. Datând din secolele al XVII-lea şi al XVIII-lea, clinicienii au recunoscut ceea ce au fost numiţi plămâni anormal de „volumi"1. În 1789, Baillie a publicat o serie de ilustraţii care demonstrează caracteristicile patologice clasice ale emfizemului. Puţin mai târziu, a fost descrisă bronşita cronică, cel mai bine documentată de clinicianul, patologul şi inventatorul stetoscopului, Laennec. În „Un tratat despre bolile toracelui" din 1821, Laennec descrie plămânii care sunt hiperinflaţi şi nu se golesc bine.2 Dar, la inspecţia patologică, el a remarcat, de asemenea, că „bronhiile traheei sunt adesea... pline cu lichid mucos". La acea vreme, fumatul nu era obişnuit şi Laennec atribuia principalele cauze ale acestei boli factorilor de mediu şi genetici. Cu toate acestea, este important de menţionat că Laennec a identificat ambele trăsături caracteristice ale BPOC: emfizemul şi bronşita cronică.

În anii 1940, maeştrii clinicieni se familiarizau cu o entitate caracterizată prin dispnee la efort la pacienţii cu semne fizice de emfizem împreună cu bronşită cronică şi astm bronşic.3 Cu toate acestea, capacitatea de a diagnostica în mod fiabil această entitate nu a fost posibilă până la inventarea spirometriei. În 1846, John Hutchinson a inventat spirometrul, care era capabil să măsoare capacitatea vitală, dar 100 de ani mai târziu, Tiffeneau a fost cel care a introdus conceptul de capacitate vitală temporizată ca măsură a fluxului de aer care a permis spirometrului să devină un instrument de diagnostic pentru obstrucţia fluxului de aer.4 În anii 1950, clinicienii au recunoscut şi prezenţa modelelor de flux specifice în spiemometrie5. De fapt, prima ediţie a lui Hinshaw şi Garland din 1956 a descris spirograme care indică obstrucţia fluxului de aer în emfizem.6

Bazele pentru definirea modernă a BPOC au fost stabilite la două conferinţe ştiinţifice majore, CIBA Guest Symposium7 în 1959 şi Comitetul American Thoracic Society (ATS) pentru standarde de diagnostic8 în 1962. Comitetul ATS a definit clinic bronşita cronică ca tuse cronică care durează cel puţin 3 luni timp de cel puţin 2 ani; emfizemul a fost definit histologic ca spaţii alveolare mărite; astmul a fost definit ca hiperreactivitatea căilor respiratorii.9 Atunci dr. William Briscoe, la a noua conferinţă despre emfizemul Aspen, în 1965, a introdus pentru prima dată termenul „BPOC". Câţiva ani mai târziu, dr. Charles Fletcher şi Richard Peto au oferit sprijin pentru legătura dintre fumat şi dezvoltarea BPOC în cartea lor de referinţă din 1976 care documentează că fumatul în continuare accelerează boala, în timp ce renunţarea la fumat atenuează pierderea funcţiei pulmonare.10

Definiţia modernă a BPOC, aşa cum este prezentată de ATS şi Societatea Europeană de Respiraţie (ERS), o descrie ca „o stare de boală prevenibilă şi tratabilă, caracterizată prin limitarea fluxului de aer care nu este complet reversibilă. Limitarea fluxului de aer este de obicei progresivă şi este asociată cu un răspuns inflamator anormal al plămânilor la particule sau gaze nocive, cauzate în principal de fumatul de ţigară. Deşi BPOC afectează plămânii, produce, de asemenea, consecinţe sistemice semnificative."9 În timp ce această definiţie descrie o anomalie fiziologică asociată cu expunerea la stimuli nocivi, provocarea care rămâne atât pentru clinician, cât şi pentru cercetător este înţelegerea eterogenităţii semnificative în prezentarea şi progresia bolii care încă există în această definiţie umbrelă.

CARACTERISTICI CLINICE

SIMPTOME

Persoanele cu BPOC precoce sunt adesea asimptomatice. Cu toate acestea, pe măsură ce boala progresează, dispneea, respiraţia şuierătoare, tusea şi producţia de spută devin de obicei din ce în ce mai mari.

-55 -50 -45

la mijloc

160 165 170

445

Sfârşit

450 455

Timp (e)

Figura 44-1 Hiperinflaţia dinamică. Urmărirea volumului de la un pacient cu BPOC severă care a demonstrat hiperinflaţie dinamică dependentă de ventilaţie. Capacitatea inspiratorie (CI) scade şi volumul pulmonar final expirator (EELV) creşte pe măsură ce ventilaţia creşte în timpul efortului. IRV, volumul de rezervă inspiratorie; TLC, capacitatea pulmonară totală;

VT, volum mare. (Din Dolmage TE, Evans RA, Goldstein RS: Definirea hiperinflației ca „dinamică”: deplasarea spre pantă. Respir Med. 7 mar 2013. Figura 1.)

proeminent. Oricare dintre aceste caracteristici ar trebui să declanșeze o evaluare care să includă spirometrie atât pentru diagnostic, dacă nu este deja stabilită, cât și pentru stadializarea bolii. La începutul evoluției bolii, dispneea poate fi experimentată numai la efort, iar pacienții pot atribui aceste simptome altor factori și să nu caute tratament. De asemenea, pacienții își pot modifica activitățile pentru a evita dispneea, astfel încât progresia limitării pulmonare poate fi destul de insidioasă. De fapt, activitatea pacienților poate fi sever limitată chiar și atunci când ei cred că procesul lor de boală este încă ușor.11 În cele din urmă, totuși, pe măsură ce boala progresează, dispneea poate fi în cele din urmă prezentă în activitățile vieții de zi cu zi. În timp ce mecanismul pentru dispnee în BPOC este probabil multifactorial, captarea aerului indusă de efort, cunoscută altfel sub numele de „hiperinflație dinamică” joacă probabil un rol semnificativ (Fig. 44-1).

Ca și în cazul dispneei, pacienții pot atribui tusea altor factori, cum ar fi fumatul și, prin urmare, nu se pot plânge de acest simptom decât dacă sunt solicitați. În general, fumătorii actuali au o producție mai mare de spută, care în mod paradoxal poate crește tranzitoriu după renunțarea la fumat.12 În timp ce prezența tusei și a producției de spută în BPOC este adesea mai variabilă decât prezența dispneei, poate afecta semnificativ calitatea vieții.11 Sputa, atunci când este prezentă, tinde să fie mucoidă, limpede până la albă, cu aspect mai exacerbat și purulent. Bronșita cronică este de asemenea semnificativă clinic deoarece se asociază cu exacerbări mai frecvente13 și are implicații terapeutice specifice (vezi Tratament).14,15. Producția excesivă de spută (mai mult de 2 până la 3 linguri pe zi) poate indica prezența bronșiectaziei, care s-a raportat că are o prevalență între 29% și 52% în BPOC moderată până la severă și a fost asociată cu o mortalitate crescută. Cu toate acestea, prezența hemoptiziei la un pacient cu BPOC ar trebui să ridice îngrijorări pentru alte cauze posibile, inclusiv cancerul pulmonar, având în vedere riscul crescut de cancer pulmonar la această populație de pacienți.17

Au fost dezvoltate mai multe instrumente pentru a evalua starea de sănătate în BPOC, în special Chestionarul Respirator St. George13 (SGRQ) și Testul de Evaluare a BPOC1 (CAT) (Fig. 44-2). Ambele sunt instrumente multidimensionale care cuprind simptome precum tusea și producerea de spută, precum și dificultățile respiratorii și limitarea activității. Atât SGRQ, cât și CAT demonstrează corelații grosiere, dar imperfecte cu volumul expirator forțat în 1 secundă (FEV1), dar, mai important, demonstrează modificări după intervenții20,21 și cu exacerbări.22,23 În timp ce SGRQ este mai lung și utilizat în principal în cadrul cercetării, CAT constă din doar opt întrebări și este practic pentru utilizare în cadrul clinicii. Scala Modificată a Consiliului de Cercetare Medicală este o scală de dispnee în 5 puncte24 care, deși nu este dezvoltată special pentru BPOC, este relevantă deoarece se referă doar la mortalitatea în BPOC25 sau atunci când este utilizată pentru a calcula indicele

BODE (IMC, obstrucţie, dispnee, capacitate de efort), un predictor de mortalitate în BPOC26 (Tabelul 44-1).

EXAMENUL FIZIC

La începutul cursului bolii, nu pot fi observate anomalii specifice la examenul fizic. Wheezing-ul poate sau nu să fie prezent şi nu are neapărat legătură cu severitatea obstrucţiei fluxului de aer. Timpul expirator prelungit este o constatare mai consistentă în BPOC, în special pe măsură ce boala progresează. Un timp de expirare forţată de peste 6 secunde corespunde unui raport VEMS/capacitate vitală forţată (FVC) de mai puţin de 50% până la 60%.27,28 În boala foarte severă, pacienţii dezvoltă semne fizice care indică hiperinflaţia, inclusiv torace în formă de butoi, zgomote respiratorii scăzute, zgomote ale inimii la distanţă şi rezonanţă crescută la percuţie. Pacienţii pot respira într-o poziţie „trepied" în care individul învaţă înainte şi îşi sprijină partea superioară a corpului cu braţele extinse. Această manevră profită de muşchii accesorii ai gâtului şi ai pieptului superior pentru a creşte mişcarea aerului. Pacienţii cu boală severă pot folosi şi respiraţia cu buzele strânse, care implică expirarea prin buzele strânse, strânse. Această tehnică creează contrapresiune şi se crede că reduce hiperinflaţia dinamică, deşi poate funcţiona şi prin reducerea bronhoconstricţiei prin mecanisme mediate neutru.29

La pacienţii cu boală severă, alte manifestări sistemice pot include semne de cor pulmonar sau pe partea dreaptă

insuficienţă cardiacă, ducând la edem la nivelul extremităţilor inferioare. Poate fi apreciată şi o componentă P2 sau pulmonară accentuată a celui de-al doilea zgomot cardiac. Pot fi prezente pete de gudron pe degete de la fumatul de ţigară. Clubbing-ul nu este o caracteristică tipică a BPOC, chiar şi atunci când este prezentă hipoxemia şi ar trebui să sugereze evaluarea altor comorbidităţi, inclusiv cancerul pulmonar.

Două subtipuri de BPOC recunoscute în mod obişnuit sunt „pufferele roz" şi „balonările albastre". Pufferele roz, asociate de obicei cu emfizem semnificativ, compensează prin

Tabelul 44-1 Indicele BODE

variabile pe indicele BODE

Patru variabile identificate ca fiind predictive de supravieţuire la pacienţii cu BPOC şi valorile (0-3) atribuite fiecărei variabile pe categorii.

VEMS,, volumul expirator forţat în 1 s; MMRC, Consiliul de Cercetare Medicală modificat.

*Valorile indicelui de masă corporală sunt 0 sau 1 datorită punctului de inflexiune în relaţia inversă dintre supravieţuire şi indicele de masă corporală la o valoare de 21 kg/m2.

+ VEMS, categoriile se bazează pe etapele identificate de Societatea Toracică Americană.

(Din Celli B, Goldstein R, Jardim J, Knobil K: Future perspectives in COPD. Respir Med 99:S41-S48, 2005, Tabelul 1.)

hiperventilaţie şi se manifestă adesea pierderea musculară şi pierderea în greutate. În comparaţie cu cele albastre, pufoanele roz sunt mai puţin hipoxemice şi, prin urmare, par „roz". Balonările albastre au de obicei bronşită cronică şi tind să aibă o ventilaţie scăzută şi o nepotrivire mai mare a ventilaţiei-perfuzie (V/Q) decât pufferele roz, ceea ce duce la hipoxemie şi, prin urmare, la cianoză şi la cor pulmonar cu edem sau „balonare".

TESTARE A FUNCŢIEI PULMONARE

SI DIAGNOSTIC

Spirometrie

Testarea funcţiei pulmonare (vezi capitolul 25) şi, în special, spirometria sunt esenţiale pentru stabilirea unui diagnostic de BPOC. În timp ce simptomele sugerează un diagnostic, din păcate valoarea lor predictivă pentru un diagnostic de BPOC este slabă.30 Au fost dezvoltate mai multe instrumente de screening, inclusiv chestionare31 şi chestionare utilizate împreună cu fluxul expirator maxim.32 Mai multe studii sugerează că dintre diverşii factori de risc, vârsta înaintată şi antecedentele de fumat sunt cei mai importanţi doi factori de risc pentru dezvoltarea BPOC3333. cabinetul medicului şi ar trebui efectuată la orice pacient cu simptome (de exemplu, tuse, spută, dispnee) şi factori de risc. La efectuarea spirometriei, un subiect expiră cu forţă şi VEMS este comparat cu aerul total expirat, care este FVC. BPOC este definită de o reducere a raportului VEMS/FVC. Gradul de reducere a VEMS defineşte severitatea obstrucţiei fluxului de aer. Bucla volumului fluxului în BPOC are de obicei un aspect concav, iar curba volum-timp demonstrează un timp expirator prelungit (Fig. 44-3).

ATS şi Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) recomandă ca valorile post-bronhodilatatoare să fie utilizate pentru a ajuta la distingerea BPOC de astm. GOLD recomandă un VEMS/FVC mai mic de 0,70 ca prag pentru prezenţa obstrucţiei fluxului de aer.34 În loc să utilizeze raportul fix, ATS/ERS recomandă utilizarea percentilei a cincea pentru limita inferioară a normalului.9 În general, abordarea raportului fix duce la supradiagnostic la subiecţii mai în vârstă.

Figura 44-3 Bucla de volum a fluxului în BPOC. A, Trasarea arată o buclă de volum concavă a fluxului cu reducerea debitului la toate volumele pulmonare. Punctele

indică debitul aşteptat la diferite volume pulmonare. B, Curba volum-timp arată un timp expirator prelungit. Punctul demonstrează VEMS prezis,.

BPOC, boală pulmonară obstructivă cronică; VEMS, volumul expirator forţat în 1 secundă.

Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014. Disponibil la: http://www.goldcopd.org/.

deoarece raportul VEMS/FVC scade odată cu vârsta, chiar şi la indivizii sănătoşi.35 Cu toate acestea, abordarea raportului fix prezintă avantajul simplităţii.

În timp ce severitatea BPOC a fost în mod obişnuit clasificată în funcţie de VEMS% estimat, care face parte din recomandările GOLD (Tabelul 44-2) şi ATS/ERS, actualizările recente ale recomandărilor GOLD încorporează acum simptomele şi riscul de exacerbare ca parte a stadializării bolii.

Volumele pulmonare

Alte volume pulmonare, inclusiv capacitatea pulmonară totală (TLC) şi volumul rezidual (RV) trebuie măsurate prin pletismografie, care este efectuată de obicei într-un laborator de funcţie pulmonară. TLC este crescut în BPOC, în special în prezenţa emfizemului, unde există o pierdere semnificativă a reculului elastic, ducând la hiperinflaţie pulmonară. De asemenea, pot fi observate creşteri ale VD şi ale capacităţii reziduale funcţionale. RV tinde să crească într-o măsură mai mare decât TLC, ceea ce duce la o creştere a raportului RV/TLC. Capacitatea vitală în BPOC este de obicei scăzută din cauza hiperinflaţiei.

Capacitate de difuzie

Capacitatea de difuzie a monoxidului de carbon (Dlco) reflectă volumul sanguin alveolar al capilarului şi, în consecinţă, este scăzută în prezenţa emfizemului, dar poate fi redusă şi în prezenţa altor anomalii care afectează patul capilar alveolar, inclusiv fibroza pulmonară. Spirometria şi volumele pulmonare aproape normale în contextul capacităţii de difuzie sever reduse şi dovezile radiografice de emfizem ar trebui să sugereze un posibil diagnostic de sindrom de emfizem de fibroză pulmonară combinată.36

Teste de efort

Testul de mers de 6 minute (6MWT) este probabil cel mai frecvent utilizat test de efort în BPOC. Distanţa pe care o poate parcurge un pacient în 6 minute este denumită distanţa de mers de 6 minute (6MWD).37 Măsurarea distanţei parcurse într-o perioadă de timp definită a fost descrisă pentru prima dată la începutul anilor 1960.38 Un avantaj al 6MWT este că necesită puţină pregătire pentru administrare şi fără echipament specializat. Deşi un 6MWT

nu este necesar pentru a stabili un diagnostic de BPOC, acesta permite clinicianului să evalueze oxigenarea în timpul deambulării şi nevoia potenţială de oxigen suplimentar. 6MWD este, de asemenea, frecvent utilizat în timpul evaluării transplantului pulmonar pentru a evalua starea funcţională şi prognosticul. S-a demonstrat că 6MWD are legătură cu mortalitatea în BPOC şi este o componentă a indicelui de mortalitate BODE.26 Totuşi, 6MWT nu oferă informaţii de diagnostic privind cauzele specifice ale dispneei sau limitării efortului, care pot fi obţinute doar printr-un test de efort cardiopulmonar mai formal (CPET). CPET poate fi efectuat fie cu o bandă de alergare, fie cu un ergometru cu bicicleta.39 Un număr mare de parametri pot fi măsuraţi sau derivaţi în timpul unui CPET, inclusiv absorbţia maximă de oxigen (Vo2), debitul de dioxid de carbon (Vco2), rata maximă de lucru şi pragul anaerob. Deşi există o corelaţie bună între 6MWD şi absorbţia maximă de oxigen în stadiul terminal al bolii pulmonare,40,41 6MWT ar trebui considerat complementar cu CPET. Majoritatea pacienţilor nu ating capacitatea maximă de efort în timpul 6MWT şi, în consecinţă, 6MWD poate reflecta mai bine capacitatea funcţională de efort42. 6MWD, de asemenea, se corelează mai bine cu măsurile de calitate a vieţii; intervenţiile terapeutice care au ca rezultat modificări ale 6MWD se corelează, de asemenea, cu îmbunătăţiri ale dispneei.43-45 O anumită formă de testare la efort este utilizată de obicei înainte şi după reabilitarea pulmonară pentru a evalua îmbunătăţirea. CPET este, de asemenea, o parte necesară a evaluării pentru operaţia de reducere a volumului pulmonar (LVRS), deoarece LVRS poate oferi un beneficiu de supravieţuire pentru cei cu o rată scăzută de muncă după reabilitarea pulmonară.46

IMAGINARE

Radiografia toracică şi tomografia computerizată (CT) sunt cele două modalităţi imagistice cel mai frecvent utilizate în BPOC. Deşi nu este necesar pentru a diagnostica BPOC, imagistica poate fi utilă pentru a exclude procesele concomitente. Radiografiile toracice sunt obţinute frecvent pentru a investiga dispneea sau hemoptizia sau pentru a căuta pneumonie, insuficienţă cardiacă, cancer pulmonar sau pneumotorax. Radiografia toracică nu este deosebit de sensibilă sau specifică pentru diagnosticul BPOC. Există totuşi anumite caracteristici care sunt adesea observate în BPOC. Radiotransparente, aplatizare diafragmatică şi spaţiu aerian retrosternal crescut pe radiografiile laterale pot fi observate atunci când este prezentă hiperinflaţia (Fig. 44-4, Video 44-1) Ocazional, bulele mari se pot manifesta ca zone radiotransparente.

CT toracic permite detectarea şi cuantificarea mai bună a emfizemului decât radiografia toracică tradiţională. Zonele cu atenuare scăzută sunt un marker al emfizemului; pot fi observate şi căile respiratorii îngroşate care indică îngroşarea bronşică (fig. 44-5). Dacă se obţin vederi expiratorii, pot fi observate şi zone de captare a aerului care indică o mică obstrucţie a căilor respiratorii şi emfizem. CT nu este indicat în diagnosticul de rutină sau evaluarea BPOC, dar poate fi de ajutor atunci când se evaluează persoanele cu BPOC foarte severă. Imagistica CT este necesară pentru a cuantifica extinderea şi distribuţia emfizemului în scopul LVRS.46 Persoanele cu BPOC foarte severă supuse evaluării transplantului necesită, de obicei, o CT toracică pentru a exclude prezenţa cancerului pulmonar şi pentru a

ajuta la planificarea chirurgicală. Imagistica CT este de asemenea utilă atunci când clinicianul este îngrijorat de un proces concomitent, cum ar fi boala pulmonară interstiţială, care poate fi sugerată la testarea funcţiei pulmonare (vezi secţiunea despre PFT) sau când se dezvoltă hemoptizie sau alte modificări inexplicabile ale simptomelor. Bronşiectazia, care poate fi reflectată de producţia copioasă de spută şi tuse şi a fost asociată cu o mortalitate crescută16, este, de asemenea, cel mai bine evaluată pe CT.

Deşi CT nu este necesară pentru practica de rutină, importanţa clinică potenţială a imagistică CT devine din ce în ce mai bine apreciată. Mai multe studii demonstrează o relaţie strânsă între emfizem şi atât declinul funcţiei pulmonare47,48, cât şi mortalitate.49,50. Îngroşarea bronşică evaluată prin CT pare să aibă, de asemenea, o relaţie puternică cu simptomele măsurate de SGRQ.

Populaţia de pacienţi cu BPOC prezintă un risc crescut de cancer pulmonar şi beneficiul de mortalitate al screening-ului CT la fumători a fost acum stabilit.51 Prin urmare, un CT de screening cu doze mici pentru cancerul pulmonar la persoanele cu vârsta cuprinsă între 55 şi 74 de ani cu un istoric de fumat de cel puţin 30 pachet-an, inclusiv cei care au renunţat în ultimii 15 ani, poate fi adecvată (18se şi capitolele 53).

ÎNCERCĂRI DE LABORATOR

Gaze din sângele arterial

Gazele din sângele arterial (ABG) nu sunt indicate ca parte a evaluării de rutină pentru pacienţii cu BPOC uşoară până la moderată. Pentru mulţi pacienţi, pulsoximetria va fi suficientă pentru a oferi o estimare a saturaţiei de oxigen. Cu toate acestea, ABG-urile pot fi utile pentru a evalua hipoxemia şi pentru a oferi informaţii cu privire la hipercapnie, în special la persoanele cu boală mai severă sau în timpul unei exacerbări acute. De asemenea, anomaliile ABG tind să se agraveze în timpul exerciţiilor fizice52 şi somnului.53 La începutul evoluţiei bolii, se observă de obicei hipoxemie uşoară până la moderată fără hipercapnie. Mai târziu, în cursul bolii, se poate dezvolta hipercapnia, în special la persoanele cu VEMS mai mic de 1 L.

Eritrocitoza. Creşterea hemoglobinei poate fi observată în BPOC, în special în prezenţa hipoxemiei cronice. O valoare a hemoglobinei este de asemenea utilă în evaluarea dispneei, deoarece anemia este o cauză frecventă a dispneei care ar trebui exclusă. În plus, Dlco este cel mai precis atunci când este ajustat pentru hemoglobină.

Bicarbonat seric. Un bicarbonat seric crescut poate sugera hipercapnie cronică; în cazul hipercapniei, bicarbonatul seric este crescut din cauza alcalozei metabolice compensatorii.

Deficit de alfa,-antitripsină

Ghidurile ATS recomandă testarea deficienţei de A1AT pentru toţi indivizii cu obstrucţie persistentă a fluxului de aer.54 A1AT este o protează care inactivează elastaza neutrofilelor.

Caracteristicile clinice care sugerează deficienţa A1AT includ emfizemul la o vârstă fragedă, emfizemul la o persoană cu antecedente minime de fumat sau fără fumat, emfizemul predominant în loburile inferioare şi antecedentele familiale de emfizem. Cu toate acestea, deficitul de A1AT poate fi prezent şi la pacienţii cu manifestări mai tipice de BPOC. La persoanele cu BPOC stabilită, se recomandă testarea diagnostică. Preocuparea pentru diagnostic este ridicată pe baza nivelurilor serice de A1AT sub 11 micromol/L (aproximativ 50 mg/dL folosind nefelometrie (adică, imunoturbidimetrie) şi 80 mg/dL prin imunodifuzie radială), dar ar trebui confirmată prin genotipizare (genotipuri cu risc ridicat includ alelele Z, cele mai deficiente şi null). Ocazional nivelul seric şi genotiparea sunt discordante; în această situaţie, analiza fenotipului proteic prin electroforeză poate identifica alele cu modele anormale de migrare a proteinelor. Radiografia toracică şi CT arată distribuţia predominant la nivelul lobului inferior al emfizemului, în concordanţă cu un model panacinar (Fig. 44-6, Video 44-2) şi diferit de modelul centriacinar mai comun (vezi Fig. 44-4 şi Video 44-1).

Spută. Evaluarea sputei nu este indicată în diagnosticul şi îngrijirea de rutină a pacientului cu BPOC. La pacienţii cu boală stabilă, examinarea sputei relevă de obicei o predominanţă a macrofagelor şi puţine bacterii. În timpul exacerbărilor, numărul de organisme de pe coloraţia Gram creşte de obicei. Cei mai frecventi agenţi patogeni identificaţi în cultura sputei includ Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis şi Streptococcus pneumoniae.55 Organismele mai puţin frecvent identificate includ Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa şi alte baghete gram-negative. Cu toate acestea, relaţia dintre identificarea organismelor în spută şi contribuţia patogenă la exacerbările acute a fost pusă sub semnul întrebării, deoarece studiile longitudinale au sugerat că incidenţa izolării bacteriene din spută în timpul unei exacerbări acute a BPOC nu a fost diferită de cea a stării stabile56,57, deşi bacteriile identificate în spută în timpul stabilităţii BPOC au fost asociate cu o frecvenţă mai mare a exacerbării BPOC58. general, exacerbările răspund de obicei la tratamentul empiric.

COMPLICATII

PNEUMOTORAX

Pneumotoracele se pot dezvolta spontan la pacienţii cu BPOC. În funcţie de gradul de respiraţie

Figura 44-5 Două fenotipuri radiologice ale BPOC. CT a doi pacienţi cu BPOC care demonstrează diferenţa semnificativă în tipul de boală care poate fi prezentă. Sunt prezentaţi doi pacienţi cu boală moderat severă. A, Pacientul prezintă predominant emfizem, în timp ce pacientul prezentat în B prezintă predominant îngroşarea căilor respiratorii. (Din Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA şi colab.: Exacerbarea bolii

pulmonare obstructive cronice în studiul COPDGene: fenotipuri radiologice asociate. Radiology 261:274-282, 2011.)

afectare, un pneumotorax poate duce la dispnee semnificativă şi chiar insuficienţă respiratorie acută. Pneumotoracele sunt tratate în mod similar în BPOC ca şi în alte afecţiuni, deşi pacienţii cu emfizem sever prezintă un risc crescut de scurgeri persistente de aer, care pot fi dificil de tratat.

GIANT BULLAE

Emfizemul se poate prezenta cu bule mari care pot ocupa o bună parte a hemitoracelui. Tratamentul chirurgical poate fi luat în considerare dacă compresia ţesutului pulmonar adiacent este semnificativă şi se aşteaptă ca intervenţia chirurgicală să îmbunătăţească mecanica pulmonară.60 Bullae se pot infecta şi ele. O frecvenţă crescută a cancerului pulmonar a fost raportată în asociere cu bule mari, văzute fie ca o masă în interiorul bulei, fie ca o îngroşare a peretelui.61,62.

PNEUMONIE

Pneumonia nu este neobişnuită la pacienţii cu BPOC şi ar trebui să fie în diagnosticul diferenţial pentru orice pacient cu BPOC care prezintă dispnee crescută, tuse, producţie de spută şi/sau febră, ceea ce poate face dificilă distingerea de o exacerbare acută a BPOC fără o radiografie toracică. În timp ce BPOC se crede că creşte

Figura 44-6 Emfizem panacinar. Radiografie frontală toracică la o femeie de 51 de ani cu deficienţă de inhibitor de protează, care se prezintă pentru evaluarea transplantului pulmonar. De remarcat volumele pulmonare foarte mari cu hiperlucidenţă observate în principal în baze, în concordanţă cu emfizemul panacinar, precum şi aplatizarea diafragmelor. Comparaţi claritatea lobului inferior din această radiografie cu Figura 44-4, care arată hiperclaritatea lobului superior la un pacient cu emfizem centriacinar. Vezi CT Video 44-2 al acestui pacient.

Riscul de pneumonie, datele epidemiologice sunt limitate.63,64 Corticosteroizii inhalatori (ICS), care sunt utilizaţi frecvent în tratamentul BPOC, deoarece reduc frecvenţa exacerbărilor BPOC, au fost asociaţi cu un risc crescut de pneumonie, în special la pacienţii vârstnici cu BPOC65. Toţi pacienţii cu BPOC trebuie să fie imunizaţi împotriva pneumococului.

COR PULMONALE

Cor pulmonale se referă la structura sau funcţia alterată a ventriculului drept rezultată din hipertensiunea pulmonară (HP) asociată cu boala pulmonară cronică (vezi capitolul 59). Prevalenţa cor pulmonale în BPOC nu este cunoscută cu certitudine, dar prevalenţa raportată variază de la 1% la mai mult de 70% în funcţie de populaţia de pacienţi examinată şi de metodologia utilizată pentru definirea HP.66 Când HP se dezvoltă în cadrul BPOC, severitatea tinde să fie modestă; PH severă de repaus din cauza BPOC este relativ mai puţin frecventă (vezi Fig. 59-3). Semnele şi simptomele cor pulmonale includ o creştere a dispneei, durerii în piept şi sincopei. Corpul pulmonar sever se prezintă adesea cu o creştere a edemului extremităţilor inferioare, ceea ce ar trebui să determine investigaţii suplimentare. Alte constatări ale examinării fizice includ umflarea ventriculului drept, componenta pulmonară proeminentă la al doilea zgomot cardiac, suflu de regurgitare tricuspidiană şi un S4 pe partea dreaptă. Constatările electrocardiografice pot include deviaţia axei drepte, evidenţa hipertrofiei ventriculare drepte şi blocarea ramului drept (vezi Fig. 59-6), dar în general aceste constatări sunt destul de insensibile pentru diagnosticul HP. Ecocardiografia poate fi de ajutor diagnostic (vezi Fig. 59-7 şi Videoclipurile 59-1AB şi 59-2AB), deşi nu de puţine ori imaginile sunt limitate la pacienţii cu boală pulmonară parenchimoasă şi hiperinflaţie. În plus, corelaţia dintre ecocardiogramă şi cateterismul inimii drepte este imperfectă; sensibilitatea tinde să fie mai bună decât specificitatea, ceea ce sugerează că rezultatele normale la ecocardiogramă pot ajuta la excluderea semnificativă a corului pulmonar. Cateterismul inimii drepte rămâne „standardul de aur" pentru diagnostic (vezi Fig. 59-9). HP în BPOC este asociată cu rezultate mai proaste, inclusiv risc crescut de spitalizare67 şi supravieţuire mai proastă.68,69 Există puţine date care să susţină utilizarea vasodilatatoarelor pentru tratamentul HP în BPOC. Oxigenul este singura terapie pentru HP în BPOC şi, de asemenea, îmbunătăţeşte mortalitatea la pacienţii selectaţi corespunzător.66

TULBURĂRI DE SOMMN

Aproximativ 40% dintre pacienţii cu BPOC raportează dificultăţi de somn, cum ar fi calitatea slabă a somnului sau dificultăţi la iniţierea sau menţinerea somnului.70 Combinaţia dintre BPOC şi apnee obstructivă în somn (OSA) este denumită în mod obişnuit „sindrom de suprapunere". Frecvenţa AOS în populaţia de pacienţi cu BPOC a fost estimată la aproximativ 16%71, ceea ce este aproximativ similar cu cea a populaţiei generale, deşi consecinţele OSA la pacienţii cu BPOC sunt mai semnificative. Comparativ cu pacienţii cu AOS singur sau cu BPOC numai, pacienţii cu BPOC cu AOS tind să aibă hipercapnie nocturnă şi hipoxemie mai severe, precum şi un risc crescut de PH.72 AOS în BPOC este, de asemenea, asociat cu o calitate mai slabă a vieţii, exacerbări frecvente şi mortalitate crescută. scăderea riscului de deces şi scăderea incidenţei exacerbărilor severe.74

MANIFESTĂRI SISTEMICE

SI COMORBIDITATI

Boli Cardiovasculare

Boala cardiovasculară ischemică este o cauză principală de deces în BPOC.75 Consumul de tutun este un factor de risc comun care contribuie la această asociere, dar datele epidemiologice sugerează că afectarea funcţiei pulmonare este un factor de risc independent pentru creşterea mortalităţii cardiovasculare chiar şi atunci când este ajustată pentru statutul de fumat.76 Printre cei cu BPOC, FEV1 prezice, de asemenea, prezenţa aterosclerozei77, iar pacienţii cu BPOC79 sunt de asemenea cu risc crescut de mortalitate cardiovasculară. evenimente cardiovasculare.80 Ateroscleroza este o boală a inflamaţiei sistemice,81 care poate ajuta la explicarea legăturii cu BPOC. Nivelurile crescute de proteină C reactivă se corelează nu numai cu prezenţa BPOC, ci şi cu prezenţa exacerbărilor, severitatea funcţiei pulmonare şi riscul de spitalizare şi deces.66 Deşi clinicienii trebuie să fie conştienţi de riscul crescut pentru prezenţa ambelor tulburări, nu s-a demonstrat încă nicio strategie terapeutică care să beneficieze în mod specific acestui subgrup de pacienţi. Medicamentele Ş-blocante cardioselective care sunt utilizate frecvent la pacienţii cu boli cardiovasculare au ridicat în mod tradiţional probleme de siguranţă la pacienţii cu BPOC. Cu toate acestea, în timp ce clinicienii ar trebui să fie conştienţi de faptul că blocantele Ş pot agrava teoretic bronhospasmul, acumularea datelor din mai multe studii sugerează acum că medicamentele cu blocante Ş în BPOC reduce de fapt mortalitatea de orice cauză, sugerând un beneficiu general al utilizării blocantelor Ş în BPOC.82'84

Osteoporoza

A fost stabilită o asociere clară între osteoporoză şi BPOC, studiile sugerând o creştere de două ori până la cinci ori a prevalenţei osteoporozei la pacienţii cu BPOC în comparaţie cu martorii de vârstă egală.85,86 Mai mulţi factori de risc comun între BPOC şi osteoporoză influenţează probabil această asociere, inclusiv utilizarea de steroizi orali şi inhalatori, fumatul şi indicele de masă corporală scăzut. Cu toate acestea, aceşti factori nu explică complet asocierea deoarece densitatea minerală osoasă scăzută la pacienţii cu BPOC a fost documentată chiar şi în absenţa steroizilor sistemici.87 Clinicienii trebuie să fie atenţi la această asociere atât la pacienţii lor de sex masculin, cât şi la femeile cu BPOC. Reabilitarea pulmonară îmbunătăţeşte starea funcţională a pacienţilor cu BPOC şi poate diminua riscul de fractură prin scăderea riscului de cădere.88

Diabet

Ca şi în cazul osteoporozei, diabetul este o altă comorbiditate cu prevalenţă crescută în BPOC. Scăderea funcţiei pulmonare a fost asociată cu coexistenţa sindromului metabolic precum şi cu dezvoltarea rezistenţei la insulină şi a diabetului zaharat.89-91 Cauza acestei asocieri nu este cunoscută cu certitudine. ICS poate fi un factor care contribuie. Unele date sugerează o asociere dependentă de doză între utilizarea ICS şi controlul diabetului zaharat sau a diabetului nou debut92, în timp ce o analiză retrospectivă a 8 studii privind BPOC şi 26 de studii privind astmul bronşic nu a găsit nicio asociere între utilizarea ICS şi diabetul nou debut sau hiperglicemia.93

Boala de reflux gastroesofagian

Prevalenţa bolii de reflux gastroesofagian în BPOC pare să fie, de asemenea, crescută.94,95 Mai important, boala de reflux gastroesofagian în cadrul BPOC are implicaţii clinice specifice. Refluxul în BPOC este asociat cu o calitate mai slabă a vieţii96, precum şi cu exacerbări mai frecvente.95,97 Refluxul poate fi, de asemenea, mai frecvent la pacienţii cu BPOC cu bronşită cronică98. O cauză clară a asocierii dintre boala de reflux gastroesofagian şi BPOC nu a fost identificată. Din păcate, doar datele limitate sugerează că tratamentul pentru boala de reflux gastroesofagian poate reduce riscul de exacerbări.99

Depresie şi anxietate

Depresia şi anxietatea coexistente sunt predominante în BPOC,100,101, cu estimări conservatoare sugerând că anxietatea şi depresia pot fi prezente la cel puţin 10% din populaţia generală cu BPOC. Estimări semnificativ mai mari au fost raportate pentru pacienţii cu BPOC severă.102 Factorii de risc pentru depresie în BPOC includ, de asemenea, mobilitate limitată, nevoia de oxigenoterapie suplimentară, afecţiuni comorbide şi sexul feminin.103,104 Pacienţii cu BPOC şi depresie şi anxietate comorbidă experimentează rezultate clinice mai slabe. Pacienţii cu anxietate prezintă un risc crescut de exacerbare a BPOC şi de mortalitate mai mare.105 Simptomele depresive sunt, de asemenea, asociate cu un risc crescut de deces.106,107 Nu s-a demonstrat că terapiile specifice pentru anxietate şi depresie îmbunătăţesc rezultatele BPOC, deşi s-a demonstrat că reabilitarea pulmonară îmbunătățește nu numai anxietatea şi depresia, ci şi calitatea altor tulburări ale funcţiei pulmonare şi ale pacienţilor cu BPOC.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Mai multe tulburări pot imita aspecte ale BPOC şi, cu siguranţă, multe afecţiuni pot fi asociate cu dispneea. Cu toate acestea, există o serie de tulburări care sunt deosebit de provocatoare, deoarece pot fi asociate cu tuse, producţie de spută, obstrucţie a fluxului de aer sau modificări radiografice asemănătoare emfizemului. Evaluarea clinică atentă poate ajuta la diferenţierea acestor tulburări de BPOC, deşi, în unele cazuri, aceste tulburări pot fi prezente în plus faţă de BPOC.

ASTMB CRONIC OBSTRUCTIV

Astmul cronic poate fi asociat cu dezvoltarea obstrucţiei persistente a fluxului de aer care nu este complet reversibilă (adică, din cauza „remodelării"). Prin urmare, este posibil să nu fie posibilă o distincţie clară faţă de BPOC; astmul cronic poate coexista şi cu BPOC. Cu toate acestea, mai multe caracteristici clinice tind să fie mai probabil asociate cu fiecare dintre cele două tulburări. În general, vârsta de debut a astmului tinde să fie mai devreme. Pacienţii astmatici pot avea antecedente de atopie şi antecedente familiale de astm. Anomaliile obstrucţiei fluxului de aer sunt de obicei mai puţin severe în cazul astmului, cu o prevalenţă mai mare a reversibilităţii. Producţia de spută este mai puţin frecventă în astm. Aceşti pacienţi tind, de asemenea, să aibă un istoric de fumat mai puţin şi o capacitate de răspuns mai mare la steroizi decât pacienţii cu BPOC. Astmul cronic nu este, de asemenea,

asociat cu emfizemul; Dlco este normal sau crescut în astmul cronic, în timp ce este scăzut în emfizem.

BRONSITA CRONICA FARA

OBSTRUCȚIE CARE DE AER

Tusea cronică şi producţia de spută pot fi prezente în absenţa obstrucţiei fluxului de aer. Definiţia acceptată pentru bronşita cronică este o tuse productivă timp de 3 luni timp de 2 ani succesivi.109 Din punct de vedere diagnostic, aceasta este adesea confundată cu BPOC deoarece bronşita cronică chiar şi în absenţa obstrucţiei fluxului de aer este adesea asociată cu fumatul. Expunerea cronică la calitatea proastă a aerului sau la praful/fumurile industriale creşte, de asemenea, riscul pentru această tulburare. Deşi nu au fost dezvoltate terapii specifice pentru bronşita cronică fără obstrucţie a fluxului de aer, morbiditatea şi mortalitatea asociate cu această tulburare nu trebuie ignorate. Astfel de pacienţi se confruntă în continuare cu o calitate mai slabă a vieţii şi un risc crescut de deces, spre deosebire de martorii sănătoşi.110-112.

BRONSIECTAZĂ

Bronşiectazia se caracterizează prin dispnee şi, în special, spută mucopurulentă abundentă, care tinde să fie mai mare decât în BPOC tipică. Diagnosticul poate fi stabilit cu ajutorul CT de înaltă rezoluţie în care se observă îngroşarea peretelui bronşic şi dilatarea luminală. Nu este neobişnuit să observaţi bronşiectazii uşoare concomitente atât în BPOC, cât şi în astm. Bronşiectazia în BPOC este asociată cu o mortalitate crescută.16 Bronşiectazia moderată până la severă ar trebui să ridice îngrijorarea clinicianului pentru imunodeficienţă, fibroză chistică, tulburări reumatice, tulburări de motilitate ciliară, deficit de alfa1-antitripsină, infecţie alergică bronhopulmonară, aspergilobacterială şi micobacterială.

BRONHIOLITA OBLITERANĂ

Bronşiolita obliterantă (BO) este cunoscută şi ca bronşiolită constrictivă. Această tulburare este caracterizată prin fibroză submucoasă care are ca rezultat îngustarea lumenului bronhiolar. BO este o complicaţie cunoscută a transplanturilor de plămâni, inimă şi măduvă osoasă, dar poate fi observată şi în asociere cu boli ale ţesutului conjunctiv şi boli inflamatorii intestinale. Inhalarea de praf sau toxine, infecţia şi reacţiile la medicamente sunt cauze mai puţin frecvente ale BO. În unele cazuri, nu se identifică o etiologie clară. Spre deosebire de cei cu BPOC, pacienţii cu BO pot să nu aibă antecedente semnificative de fumat şi, de obicei, să nu prezinte emfizem semnificativ pe CT, care poate prezenta doar hiperinflaţie şi captare a aerului. Atenuarea mozaicului care indică captarea localizată a aerului este frecventă. Poate fi prezentă şi îngroşarea peretelui bronşic. Testarea funcţiei pulmonare demonstrează obstrucţia severă, progresivă şi ireversibilă a fluxului de aer, dar nu este asociată de obicei cu afectarea Dlco severă. Din păcate, BO răspunde slab la terapie (vezi capitolul 50).

PANBRONCHIOLITA DIFUZĂ

Panbronşiolita difuză este o formă rară de bronşiolită care implică tractul respirator superior şi inferior, care este observată în principal în Japonia şi doar rar în afara Orientului Îndepărtat. Factorii genetici, haplotipurile specifice de antigen leucocitar uman (HLA), se crede că contribuie la patogeneza şi distribuţia geografică a acestei boli. Astfel de pacienţi prezintă de obicei sinuzită cronică, tuse producătoare de spută abundentă, dispnee, respiraţie şuierătoare şi pierdere în greutate. Obstrucţia fluxului de aer este o caracteristică comună, iar HRCT poate prezenta bronhii difuz îngroşate şi dilatate sau opacităţi arbore-în-muguri corespunzătoare bronşiolitei. Confirmarea acestui diagnostic este importantă, deoarece panbronşiolita difuză se ameliorează adesea cu antibiotice macrolide.

LIMFANGIOLEIOMIOMATOZA

Limfangioleiomiomatoza este o afecţiune rară care afectează aproape exclusiv femeile.113 Este cauzată de o mutaţie a genei sclerozei tuberoase-1 sau -2, fie sporadic, fie în cadrul sclerozei tuberoase, având ca rezultat proliferarea celulelor musculare netede interstiţiale şi formarea chisturilor pulmonare. Alte caracteristici clinice includ angiomiolipomi renali şi efuziuni chiloase. Limfangioleiomiomatoza este, de asemenea, caracterizată prin obstrucţie a fluxului de aer şi pneumotorace spontane. Prin urmare, nu de puţine ori este confundat cu emfizem. Cu toate acestea, un radiolog expert ar trebui să fie capabil să distingă modificările chistice pulmonare de găurile emfizematoase. Prezenţa altor caracteristici clinice caracteristice poate fi de ajutor în diagnostic.

EPIDEMIOLOGIE

BPOC este în prezent a treia cauză de deces în Statele Unite114 şi se estimează că va fi a treia cauză de deces la nivel mondial până în 2020.115 Pentru a da o oarecare idee a impactului său, în 2006, BPOC a ucis mai multe femei americane decât cancerul de sân şi diabetul combinate.116 BPOC este, de asemenea, asociată cu o morbiditate semnificativă. În Statele Unite, în 2006, BPOC a fost responsabilă pentru aproximativ 672.000 de spitalizări. Costul îngrijirii pacienţilor cu BPOC continuă să crească, cu aproximativ 49,9 miliarde USD cheltuiţi în 2010.117 O proporţie semnificativă din aceste costuri sunt atribuibile exacerbărilor acute.118 Pacienţii cu BPOC au, de asemenea, comorbidităţi semnificative care probabil contribuie la creşterea costului îngrijirii. (Pentru o discuţie mai detaliată despre epidemiologia BPOC, a se vedea capitolul 43.)

INFLUENȚE DE MEDIU

Factorul de risc principal pentru dezvoltarea BPOC este expunerea la fumul de tutun. Datele sugerează că prevalenţa BPOC la fumători este de aproximativ 20%, comparativ cu 4% la nefumători.119 Deşi nu toţi fumătorii dezvoltă BPOC, fumătorii îşi pierd încă funcţia pulmonară într-o manieră dependentă de doză.120 În plus, fumatul este asociat cu o speranţă de viaţă redusă. Speranţa de viaţă pentru nefumătorii cu BPOC este redusă modest; pentru fumătorii actuali şi foştii cu BPOC, speranţa de viaţă este redusă semnificativ.121 Datele din studiile privind renunţarea la fumat oferă un sprijin suplimentar pentru asocierea dintre fumat şi BPOC. Rata de scădere a VEMS este cea mai

mare la pacienţii care fumează cel mai mult şi este cea mai scăzută la cei care renunţă la fumat.122 Expunerea la „fumatul secundar” sau la „fumul de tutun din mediu” a fost, de asemenea, asociată cu risc crescut de BPOC.123

Datele din Al treilea sondaj epidemiologic naţional de sănătate şi nutriţie stabilesc prevalenţa BPOC la nefumătorii din Statele Unite la aproximativ 6,6%124, deşi estimările la nivel mondial pentru BPOC fără tutun variază de la 20% la 50% din toate cazurile de BPOC, în funcţie de locaţie.125 Factori cum ar fi traficul, poluarea în aer liber şi poluarea biomaselor contribuie la fumatul în aer liber. Constatări.126,127 Fumul generat din combustibilii din biomasă este o etiologie importantă a BPOC, în special la femeile din ţările în curs de dezvoltare, unde combustibilii din biomasă sunt utilizaţi pentru gătit.128 În total, s-a estimat că fracţiunea atribuibilă a BPOC datorată fumatului de ţigară este de aproximativ 80% până la 90%,129 incluzând gazele, expunerile profesionale şi BPOC, contribuţia la populaţie. cu aproximativ 15%.129

FACTORI GAZDE

Genetica

BPOC rezultă dintr-o interacţiune între expunerile la mediu, în special fumul de tutun şi susceptibilitatea genetică crescută. Istoricul familial de BPOC pare să fie, de asemenea, un factor de risc pentru dezvoltarea BPOC, independent de istoricul familial de fumat, antecedentele personale de fumat sau expunerea la tutun din copilărie în mediu.130 Cel mai puternic factor de risc genetic care a fost identificat este mutaţia în proteaza A1AT, care are ca rezultat o deficienţă a proteinei rezultate (discutat anterior). Din păcate, combinaţia dintre deficitul de A1AT şi fumatul duce la o accelerare marcată a pierderii funcţiei pulmonare în comparaţie cu prezenţa fiecăreia singur.131 Descoperirea deficitului de A1AT cu mai bine de 40 de ani în urmă a ridicat speranţa că alte gene de susceptibilitate la BPOC vor fi identificate rapid. Cu toate acestea, abia recent datele din studiile de asociere la nivelul genomului au condus la asocieri consistente între noii loci genetici şi susceptibilitatea BPOC. Datele din studiile de asociere la nivelul genomului oferă dovezi bune că loci-ul receptorului colinergic nicotinic de acetilcolină CHRNA3/5, HHIP şi FAM13A par a fi asociaţi cu susceptibilitatea bolii.132 În special, locusul CHRNA3/5 pare să fie asociat cu intensitatea crescută a fumatului şi emfizemul la persoanele cu BPOC. Locusul HHIP a fost asociat cu componentele sistemice ale BPOC, frecvenţa exacerbărilor BPOC şi raportul FEV1/FVC.133,134 Locusul FAM13A a fost, de asemenea, asociat cu FEV1/FVC.133 Eforturile de identificare a altor loci genetici sunt în desfăşurare în mai multe cohorte. (Pentru mai multe discuţii despre genetica BPOC, vezi capitolul 45.)

Alţi factori de modificare

Sexul este o caracteristică clinică importantă care, de asemenea, poate influenţa mai multe aspecte ale BPOC, inclusiv susceptibilitatea. Au fost publicate date contradictorii cu privire la faptul dacă femeile sunt mai susceptibile de a dezvolta BPOC ajustat pentru expunerea la fumat.128 Cu toate acestea, cele mai recente date epidemiologice sugerează că prevalenţa

BPOC la nivel mondial în funcţie de sex devine din ce în ce mai similară şi reflectă probabil la ţigări şi alte expuneri la mediu.135 Sexul poate modifica totuşi alte aspecte ale bolii. În general, femeile raportează mai multă dispnee, severitate similară a tusei, dar mai puţină spută decât bărbaţii.136 Date recente sugerează, de asemenea, că exacerbările BPOC sunt mai frecvente la femei, dar nu se ştie dacă aceasta reprezintă o diferenţă în biologia bolii sau tiparele de raportare.137,138 Fumatul matern şi sexul feminin au fost, de asemenea, asociate cu BPOC severă, precoce.

Au fost identificaţi mai mulţi alţi factori care modifică prevalenţa şi prezentarea BPOC. Statusul socioeconomic mai scăzut creşte semnificativ morbiditatea şi mortalitatea BPOC.140 Motivele pentru aceasta nu sunt înţelese cu certitudine, dar pot fi legate de diferenţele de acces la îngrijire. Sunt disponibile mai puţine date despre influenţele rasei, deşi, în Statele Unite, se pare că există o prevalenţă în creştere a BPOC în rândul afro-americanii, precum şi o creştere semnificativă a mortalităţii.

TRATAMENT

Până de curând, tratamentul BPOC era axat în întregime pe ameliorarea simptomelor, deoarece opţiunile de tratament erau puţine şi se credea că sunt în mare măsură ineficiente. De fapt, literatura de specialitate a raportat că singurele intervenţii care au schimbat istoria naturală a BPOC au fost renunţarea la fumat,122,144 şi oxigenul la pacienţii cu hipoxemie145,146. Mai recent, totuşi, studiile clinice au demonstrat că tratamentele farmacologice pot preveni sau atenua exacerbările acute ale BPOC, iar datele sugerează că, în timp, funcţia pulmonară poate încetini, în timp, funcţia pulmonară poate încetini. BPOC.147-149 Aceste observaţii au mutat în mod corespunzător atenţia către o abordare mai proactivă, având ca scop identificarea pacienţilor mai devreme în cursul bolii lor şi implementarea unor scheme de tratament care nu numai că ar ameliora simptomele, dar ar preveni şi exacerbările, să prevină progresia bolii, să îmbunătăţească toleranţa la efort şi să îmbunătăţească calitatea vieţii.

PRINCIPII GENERALE DE TRATAMENT

Obiectivele tratamentului BPOC sunt reducerea simptomelor, care include ameliorarea dispneei, îmbunătăţirea toleranţei la efort şi îmbunătăţirea stării de sănătate, reducerea riscului prin prevenirea şi tratarea exacerbărilor, prevenirea progresiei bolii şi reducerea mortalităţii şi, în acelaşi timp, reducerea la minimum a efectelor adverse ale medicamentelor.

Reducerea factorilor de risc

În cazul BPOC, reducerea riscului se referă la intervenţii care pot scădea probabilitatea dezvoltării bolii, pot încetini progresia bolii, pot scădea exacerbările şi pot reduce mortalitatea. Deşi cunoştinţele noastre despre factorii care contribuie la fiecare dintre aceştia sunt limitate, există date substanţiale despre unii factori care contribuie la fiecare dintre aceştia.

Renunţarea la fumat. În întreaga lume dezvoltată, fumatul este cel mai important factor de risc pentru dezvoltarea BPOC. Programele de sănătate publică şi educaţionale care vizează descurajarea oamenilor de la fumat („prevenirea primară") şi eforturile de a ajuta fumătorii activi să renunţe sunt probabil cea mai importantă intervenţie pentru BPOC. În publicaţia lor de referinţă din 1977144, Fletcher şi Peto au arătat că, la pacienţii cu BPOC care s-au oprit din fumat, pierderea accelerată a funcţiei pulmonare a încetinit până când a fost mai aproape de scăderea anuală observată la nefumători (fig. 44-7) (vezi capitolul 43). Aproape 2 decenii mai târziu, Studiul privind sănătatea pulmonară, sponsorizat de National Institutes of Health, a demonstrat că, la fumătorii cu BPOC, renunţarea la fumat a redus rata de declin a funcţiei pulmonare, în timp ce bronhodilatatorul inhalat nu a făcut-o.122 Într-o urmărire de 14,5 ani a studiului privind sănătatea pulmonară, Anthonis a raportat că beneficiile persistente ale plămânilor şi colegul său au raportat că beneficiile pulmonare persistente au continuat. cei care renunţă; a existat şi un beneficiu de mortalitate (toate cauzele) pentru cei care au menţinut abstinenţa. Poate mai important, chiar şi cei a căror renunţare la fumat a fost intermitentă au experimentat un beneficiu în comparaţie cu fumătorii în continuare.150,151 Educaţie şi sprijin pentru renunţarea la fumat ar trebui oferite fiecărui pacient cu BPOC, la fiecare vizită. (Pentru mai multe detalii despre renuntarea la fumat, vezi capitolul 46.)

Combustibil din biomasă. În lumea în curs de dezvoltare, fumul de ţigară este o problemă mai mică decât expunerea la combustibilul din biomasă, folosit pentru gătit şi încălzire. Expunerea este deosebit de mare pentru femei şi copiii lor mici, care pot petrece

Curs alterat cu renunţarea la fumat

Vârsta (an)

Figura 44-7 Curba Fletcher Peto a istoriei naturale a BPOC. Funcţia pulmonară creşte odată cu creşterea în copilărie şi adolescenţă. Evenimentele fetale şi din copilărie pot afecta creşterea şi dezvoltarea plămânilor, având ca rezultat reducerea funcţiei pulmonare maxim atinse, pentru comoditate, prezentată aici ca un VEMS, de 4 L. Valorile reale prezise depind de înălţime şi sex. După încheierea creşterii, funcţia pulmonară rămâne constantă o perioadă de timp, „faza de platou", după care funcţia pulmonară scade într-un ritm accelerat odată cu vârsta. Fumatul reduce durata fazei de platou şi accelerează rata pierderii funcţiei pulmonare. Renunţarea la fumat la începutul cursului bolii poate reduce rata de pierdere a funcţiei pulmonare la cea a unui nefumător. au o limitare mult mai devreme (vezi textul pentru detalii.)

cea mai mare parte a fiecărei zile în interior, cu un foc neaerisit, alimentat cu lemne, bălegar sau kerosen. O astfel de expunere a fost asociată cu bronşita cronică şi BPOC.152-155 Guarnieri şi colegii săi au arătat că ceva la fel de simplu ca o sobă cu aerisire poate scădea expresia genelor pentru markerii inflamaţiei în spută.156 (Pentru mai multe informaţii, vezi capitolul 74.)

Controale de mediu. Pe lângă expunerea activă şi secundară la fum, alergenii şi poluanţii atmosferici pot avea un impact asupra BPOC. Evenimentele catastrofale de poluare a aerului din Valea Meuse, Donora şi Londra vorbesc despre potenţialul ca calitatea aerului să afecteze persoanele cu boli pulmonare. În plus, un număr tot mai mare de dovezi sugerează că expunerea pe termen lung chiar şi la niveluri scăzute de poluare a aerului creşte riscul de BPOC.157 De asemenea, persoanele cu BPOC care au şi boli alergice au niveluri mai mari de simptome respiratorii şi prezintă un risc mai mare de exacerbări ale BPOC.

Prevenirea infectiilor respiratorii. O proporţie semnificativă a exacerbărilor BPOC sunt declanşate de infecţii respiratorii. Deşi există unele date care sugerează că pacienţii cu BPOC sunt mai susceptibili la infecţii respiratorii din cauza clearance-ului mucociliar afectat, o problemă mai importantă este că cei cu BPOC sunt mai susceptibili la consecinţele infecţiilor tractului respirator. Ca regulă generală, fiecare pacient cu BPOC ar trebui să fie imunizat anual împotriva gripei, care este eficientă în reducerea incidenţei gripei indiferent de severitatea BPOC,159 şi s-a demonstrat că reduce mortalitatea la adulţii în vârstă.160,161 În plus, toţi ar trebui vaccinaţi împotriva S. pneumoniae. În ciuda credinţei că pacienţii mai în vârstă cu BPOC ar putea să nu răspundă bine la imunizare, s-a dovedit că vaccinurile pneumococice funcţionează în această populaţie.162,163 Antibioticele cronice pentru profilaxie nu fac parte din îngrijirea standard pentru BPOC, deoarece studiile timpurii au arătat că nu sunt utile. Exacerbări.168,169 A existat un interes deosebit pentru antibioticele macrolide, datorită valorii lor demonstrate în panbronşiolita difuză şi în fibroza chistică şi pentru că pot avea proprietăţi antiinflamatorii şi antimicrobiene. Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu-orb, pe 1142 de pacienţi cu BPOC predispus la exacerbări, Reţeaua de Cercetare Clinică a BPOC a Institutului Naţional de Inimă, Plămân şi Sânge a descoperit că azitromicina zilnică timp de un an a scăzut frecvenţa exacerbărilor cu 27% şi a îmbunătăţit calitatea vieţii.170 prelungirea prin macrolide. Datele sugerează că screeningul subiecţilor pentru antecedente de boală cardiacă şi obţinerea de ECG înainte de începerea macrolidelor reduce riscul de tulburare a ritmului cardiac.171 Astfel, la pacienţii selecţionaţi care nici nu suferă de boală cardiacă şi nici nu iau medicamente concomitente care afectează intervalul QTc şi care prezintă exacerbări frecvente cu morbiditatea şi mortalitatea asociate, riscul mic de azitromicină este probabil justificat.

Prevenirea exacerbărilor. Exacerbările BPOC sunt evenimente santinelă şi sunt strâns asociate cu progresia bolii. Creşterea severităţii BPOC este asociată cu exacerbări crescute şi nevoia de spitalizare, dar pentru fiecare etapă de severitate,

exacerbările severe sunt asociate cu creşteri ale mortalităţii pe termen scurt şi pe termen lung de orice cauză.172 Exacerbările au un efect negativ independent asupra prognosticului, iar mortalitatea creşte odată cu frecvenţa spitalizărilor. Într-un studiu pe 305 bărbaţi cu BPOC, doar 20% până la 30% dintre pacienţii care au fost readmişi pentru exacerbări au supravieţuit 5 ani.173 Deşi lipsesc date de susţinere, speranţa este că, prin prevenirea exacerbărilor, funcţia pulmonară poate fi păstrată şi deteriorarea prevenită. S-a demonstrat că ICS, agoniştii P cu acţiune prelungită, antagoniştii muscarinici cu acţiune prelungită şi antibioticele macrolide reduc exacerbările. Din păcate, chiar şi pacienţii care iau aceste medicamente pot prezenta până la 1,4 exacerbări pe an.174

FARMACTERAPIA

Scopul tratamentului a fost cândva, în primul rând, ameliorarea simptomelor. Acum, acest obiectiv include o încercare de a îmbunătăţi funcţia pulmonară sau de a încetini pierderea funcţiei pulmonare şi de a preveni exacerbările. Majoritatea medicamentelor pentru BPOC sunt administrate prin inhalare. Terapia standard constă în bronhodilatatoare inhalatorii, fie P-agonişti, fie antimuscarinici (anticolinergice) şi ICS. Agenţii orali, utilizaţi mai rar, includ metilxantine (de exemplu, teofilina), inhibitori ai fosfodiesterazei-4 (de exemplu, roflumilast) şi corticosteroizi (prednison sau prednisolon).

Alegerea medicamentelor trebuie să se bazeze pe o evaluare a severităţii obstrucţiei fluxului de aer, a simptomelor, a frecvenţei.

Figura 44-8 Sistemul de clasificare GOLD.34 La evaluarea riscului, alegeţi cel mai mare risc în funcţie de limitarea fluxului de aer sau istoricul de exacerbare. (Una sau mai multe spitalizări pentru exacerbări ale BPOC ar trebui considerate cu risc ridicat.) (Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention ofCOPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014. Disponibil la: http://www.goldcopd.org/.)

frecvenţa şi severitatea exacerbărilor şi limitarea funcţională a pacientului, precum şi disponibilitatea şi costul local al medicamentelor. Anterior, deciziile privind medicaţia se bazau în primul rând pe severitatea obstrucţiei fluxului de aer; ghidurile de acum, aşa cum este exemplificat de GOLD,175 subliniază o măsurătoare care include obstrucţia (gradul GOLD), bazată pe procentul de VEMS prezis (vezi Tabelul 44-2), simptomele (pe baza fie pe scara de dispnee a Consiliului de Cercetare Medicală176, fie pe testul de evaluare a BPOC19) şi riscul de exacerbări. Folosind acest instrument, pacienţii pot fi clasificaţi în clasa A, B, C sau D (Fig. 44-8), iar GOLD oferă recomandări specifice de tratament pentru fiecare categorie (Tabelul 44-3).

Bronhodilatatoare

Bronhodilatatoarele sunt recomandate tuturor pacienţilor cu BPOC. Clasele farmaceutice de bronhodilatatoare includ P-agonişti, antimuscarinici (anticolinergice) şi metilxantine. Spre deosebire de astm, unde reversibilitatea bronhodilatatorului face parte din definiţie, obstrucţia fluxului de aer în BPOC este adesea considerată „ireversibilă". Acest lucru nu este,

totuşi, complet adevărat. Deşi diagnosticul de BPOC necesită o obstrucţie a fluxului de aer care persistă după bronhodilatatoare, majoritatea pacienţilor cu BPOC demonstrează o oarecare îmbunătăţire a spirometriei. Acest răspuns poate varia de la o zi la alta.177 Într-un studiu pe 1552 de pacienţi cu BPOC care au fost testaţi cu albuterol, ipratropiu sau combinaţia de patru ori în decurs de 3 luni, doar 37% până la 56% au avut o îmbunătăţire cu 15% sau mai bună a VEMS la toate cele patru date de testare, dar 90% sau mai mulţi au avut o ocazie mai mare sau egală cu 1817. nu răspunde la testarea bronhodilatatoarelor în laboratorul funcţiei pulmonare ar trebui să li se facă un studiu clinic cu bronhodilatatoare. Deşi creşterea VEMS poate fi modestă, poate fi suficientă pentru a îmbunătăţi golirea plămânilor şi, prin acest mecanism, pentru a reduce hiperinflaţia dinamică.179-181 În mai multe studii, s-a demonstrat că bronhodilatatoarele reduc dispneea şi cresc toleranţa la efort la pacienţii cu BPOC stabilă cronică.182483.

* Medicamentele din fiecare casetă sunt menţionate în ordine alfabetică şi, prin urmare, nu neapărat în ordinea preferinţelor.

*Medicamentele din această coloană pot fi utilizate singure sau în combinaţie cu alte opţiuni din coloanele Prima alegere recomandată şi Alegere alternativă.

Abrevierile sunt definite în text.

Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014. Disponibil la: http://www.goldcopd.org/.

Agonişti P-adrenergici

Aceste medicamente se leagă direct de receptorii Ş localizaţi pe muşchiul neted al căilor respiratorii şi dilată căile respiratorii. Efectele mai puţin proeminente includ frecvenţa crescută a bătăilor ciliare care promovează transportul mucusului de-a lungul scarii rulante mucociliare184 şi rezistenţa îmbunătăţită a muşchilor respiratori185. Agoniştii Ş sunt disponibili atât în preparate cu acţiune scurtă, cât şi cu acţiune lungă şi pot fi administraţi prin inhalare, oral, subcutanat sau intravenos. Pentru tratamentul BPOC, agoniştii Ş trebuie administraţi numai sub formă de aerosoli inhalatori, deoarece celelalte căi sunt asociate cu un risc inacceptabil de mare de efecte adverse sistemice.

Beta-agoniştii cu acţiune scurtă (SABA) includ albuterol (salbutamol), levalbuterol, terbutalină şi fenoterol. Albuterolul este un amestec racemic de ambii (R)- şi (S)-enantiomeri ai albuterolului; levalbuterolul este singur enantiomerul (R). Se crede că enantiomerul (R) este responsabil pentru bronhodilataţie, în timp ce se crede că enantiomerul (S) provoacă tremor, tahicardie şi, probabil, inflamaţia căilor respiratorii. Astfel, levalb-uterolul ar fi de aşteptat să fie mai bine tolerat decât albuterolul. De fapt, pentru majoritatea pacienţilor cu BPOC stabilă care utilizează agonistul Ş cu acţiune scurtă pentru gestionarea simptomelor, avantajul suplimentar al levalbuterolului faţă de albuterol186 nu este probabil semnificativ.187 Albuterolul este disponibil şi în combinaţie cu ipratropiu (un antagonist muscarinic).

Inhalatoarele cu terbutalină nu se mai vând în Statele Unite; fenoterolul este disponibil în multe părţi ale lumii, dar nu şi în Statele Unite.

Agoniştii Ş cu acţiune scurtă pentru inhalare sunt disponibili în soluţie pentru administrare prin nebulizator, precum şi prin inhalator cu doză măsurată şi inhalator cu pulbere uscată (DPI). Combinaţia de albuterol şi ipratropiu este disponibilă într-un inhalator cu ceaţă moale. Multe studii au arătat că inhalatoarele cu doză măsurată, DPI-urile şi inhalatoarele cu ceaţă moale sunt la fel de eficiente ca nebulizatoarele la pacienţii care sunt capabili să folosească dispozitivele în mod corespunzător. Din păcate, tehnica adecvată pentru utilizarea diferitelor dispozitive nu este aceeaşi, iar pacienţii au nevoie de instrucţiuni detaliate şi evaluare periodică a tehnicii lor. În plus, DPI-urile necesită un flux inspirator mult mai mare decât inhalatoarele cu doză măsurată şi unii pacienţi cu BPOC moderată până la severă ar putea să nu poată genera fluxuri adecvate. Pentru aceşti indivizi şi pentru cei a căror stare medicală sau psihică îngreunează eforturile de respiraţie coordonate, agoniştii Ş nebulizaţi pot fi preferaţi.188

Avantajul major al Ş-agoniştilor cu acţiune scurtă este debutul lor rapid de acţiune, în decurs de 5 până la 15 minute după inhalare. Efectele lor durează între 2 şi 6 ore. După cum s-a menţionat mai devreme, majoritatea pacienţilor cu BPOC demonstrează o îmbunătăţire modestă a VEMS şi multe studii şi meta-analize susţin utilizarea lor pentru BPOC.189 Combinaţia de albuterol şi ipratropiu are ca rezultat o îmbunătăţire mai mare şi mai susţinută a funcţiei pulmonare decât oricare dintre medicamentele în monoterapie.190-192 Când sunt utilizate la dozele recomandate, se consideră că inhalaţi cu acţiune scurtă sunt siguri. Principalele efecte adverse includ tremor, anxietate, tahicardie şi hipokaliemie. Un studiu retrospectiv de cohortă caz-control pe mai mult de 70.000 de pacienţi cu BPOC din Quebec a sugerat că noua utilizare a beta-agoniştilor cu acţiune scurtă sau lungă a fost asociată cu risc crescut de aritmii,193, dar studiul nu a luat în considerare factorii de confuzie potenţiali multipli. Efectele adverse sunt dependente de doză şi sunt mai puţin frecvente în cazul inhalării în comparaţie cu dozarea sistemică şi atunci când tehnica inhalatorului este optimizată. Din fericire, tahifilaxia efectelor secundare sistemice ale agoniştilor Ş este mai mare decât tahifilaxia efectului bronhodilatator.

Fi-agoniştii cu acţiune lungă (LABA) produc de obicei bronhodilataţie care durează 12 ore sau mai mult. Salmeterolul a fost primul LABA care a fost studiat pe larg. Debutul său de acţiune este mult mai lent decât cel al albuterolului, de ordinul a 20 până la 30 de minute. Formoterolul are o durată de acţiune similară, dar un debut de acţiune aproape identic cu albuterolul. Atât salmeterolul, cât şi formoterolul trebuie luate de două ori pe zi. Arformoterolul este enantiomerul (R) al formoterolului. Indicaterolul are un debut rapid şi o durată de acţiune de aproape 24 de ore şi, prin urmare, necesită o singură doză pe zi. Efectul bronhodilatator al indicarolului este mai mare decât cel al salmeterolului sau formoterolului. Vilanterolul este un alt LABA cu un debut rapid de acţiune şi o durată de acţiune de aproximativ 24 de ore. Nu este utilizat ca monoterapie, dar a fost recent aprobat în Statele Unite şi în Europa pentru utilizare în combinaţie cu fluticazona ICS.

Multe studii au demonstrat un beneficiu al LABA la pacienţii cu BPOC stabilă.65,194-201 Salmeterolul şi formoterolul îmbunătăţesc semnificativ funcţia pulmonară, dispneea, calitatea vieţii şi rata exacerbărilor.65,202-206 S-a demonstrat că salmeterolul reduce spitalizările.65 exacerbări.207-210 Efectele adverse raportate cu LABA sunt similare cu cele descrise pentru agoniştii Ş cu acţiune scurtă. De remarcat, asocierea utilizării LABA cu decesele care au ridicat îngrijorare în comunitatea astmului (vezi capitolul 42) nu a fost observată pentru BPOC, iar monoterapia cu un LABA pare să fie atât sigură, cât şi eficientă.

LABA sunt frecvent combinate cu un ICS în acelaşi inhalator, iar preparatele disponibile în prezent includ salmeterol/fluticazonă, formoterol/budesonid, formoterol/mometazonă şi vilanterol/fluticazonă. Multe studii au arătat că terapia combinată este adesea mai eficientă decât oricare dintre medicamentele în monoterapie, iar diverse linii directoare oferă recomandări despre cum şi când să escaladeze tratamentul dincolo de bronhodilatatoarele cu acţiune scurtă.

Antimuscarinici

Antimuscarinicile, cunoscute şi sub denumirea de anticolinergice sau antagonişti muscarinici, blochează efectele acetilcolinei asupra receptorilor muscarinici M3 de pe muşchiul neted al căilor respiratorii. Anticolinergicele au fost folosite istoric, cu mult înaintea Ş-agoniştilor, sub formă de alcaloizi de stramoniu şi belladona,211,212 apoi atropină. Aminele cuaternare mai noi, cum ar fi ipratropiul şi glicopirolatul, precum şi tiotropiul şi aclidiniul, sunt mai bine tolerate deoarece nu traversează bariera hemato-encefalică. În plus, atât tiotropiul, cât şi aclidiniul au selectivitate farmacocinetică pentru receptorul M3 şi se disociază mai rapid de receptorii M2, care se găsesc la terminalele nervoase colinergice şi inhibă eliberarea de acetilcolină.213 Astfel, lipsa relativă a legării M2 de către aceşti antagonişti muscarinici poate permite acetilcolinei şi receptorii care inhibă în continuare acetilcolina213. eliberarea şi reducerea bronhoconstricţiei.214

Antagoniştii muscarinici cu acţiune scurtă (SAMA) includ ipratropiu şi oxitropiu. Acestea cresc VEMS cu un debut de acţiune de 10 până la 15 minute şi o durată de acţiune de 4 până la 6 ore. Ipratropiul îmbunătăţeşte funcţia pulmonară, creşte capacitatea de efort, scade dispneea şi scade tusea.215 Amploarea bronhodilataţiei cu ipratropiu este comparabilă cu cea observată cu albuterol, dar, atunci când este utilizat în combinaţie, efectele lor sunt aditive şi durata este mai lungă.190-192.

Antagoniştii muscarinici cu acţiune prelungită (LAMA) includ tiotropiu şi aclidiniu, care au debut mai lent decât ipratropiu, dar durează mai mult, cu bronhodilataţie care durează cel puţin 12 ore după aclidiniu216 şi mai mult de 24 de ore după tiotropiu.217-219 În Statele Unite, tiotropiul este disponibil ca DPI HandiiHaler; în Europa, este disponibil ca inhalator cu ceaţă moale (RespiMat). Aclidiniul este furnizat într-un DPI care înregistrează atunci când o doză este inhalată. Tiotropiul scade simptomele, îmbunătăţeşte starea de sănătate şi reduce exacerbările cu 20% până la 25%220,221 şi spitalizările.218 Se pare că îmbunătăţeşte eficacitatea reabilitării pulmonare, poate prin scăderea hiperinflaţiei dinamice.222 În comparaţie faţă-la-cap cu salmeterol, tiotropiul a crescut rata anuală de exacerbare şi a redus

mai mult timpul anual de exacerbare. salmeterol.223 Deşi sunt disponibile mai puţine date pentru aclidiniu, efectele sale asupra funcţiei pulmonare şi asupra dispneei par a fi similare cu cele ale tiotropiului.216

În general, atât antagoniştii muscarinici cu acţiune scurtă, cât şi cu acţiune lungă au profiluri bune de siguranţă. Cele mai frecvente efecte secundare sunt gura uscată şi retenţia urinară. Medicamentele care intră în contact cu ochiul, fie prin contact cu mâna, fie prin aerosol, pot provoca vedere înceţoşată şi pot precipita glaucomul. O analiză retrospectivă a bazei de date224 şi o metaanaliză a ipratropiului şi tiotropiului în BPOC225 au sugerat că terapia anticolinergică a fost asociată cu un risc crescut de deces cardiovascular, infarct miocardic şi accident vascular cerebral. Cu toate acestea, un studiu prospectiv pe aproape 6000 de pacienţi cu BPOC care au fost trataţi cu tiotropiu sau placebo nu a găsit niciun risc crescut de evenimente cardiovasculare sau de mortalitate226,227, iar un studiu pe termen lung pe mai mult de 17 000 de pacienţi cu BPOC, conceput special pentru a examina siguranţa, a concluzionat că tiotropiul administrat de noul dispozitiv moale a avut un profil de siguranţă similar cu tiotropiul administrat de noul dispozitiv. Dispozitivul Handi- Haler la pacienţii cu BPOC şi nu a fost asociat cu un risc crescut de deces.228

Metilxantine

Metilxantinele sunt inhibitori neselectivi ai fosfodiesterazei, iar prin acest mecanism au un efect bronhodilatator modest.205,229,230 Teofilina este metilxantina cel mai frecvent utilizată şi, în BPOC stabilă, efectul ei este mai mare decât cel al placebo, dar mai mic decât cel al LABA sau LAMA. Pe lângă efectul său bronhodilatator, teofilina îmbunătăţeşte funcţia muşchilor inspiratori231-233 şi are efecte antiinflamatorii.234 Efectul său asupra reducerii simptomelor este mai mare decât efectul său asupra funcţiei căilor respiratorii, sugerând că aceste mecanisme alternative pot fi importante. Deoarece teofilina este un inhibitor neselectiv al fosfodiesterazei, acţiunile sale nu sunt toate benefice. Efectele adverse majore sunt insomnia, greaţa, vărsăturile, aritmiile cardiace şi convulsii. Aceste toxicităţi sunt dependente de doză, dar apariţia evenimentelor adverse severe (de exemplu, aritmii ventriculare, convulsii) poate să nu fie precedată de greaţă sau insomnie. În plus, nivelurile din sânge sunt afectate de vârstă, de boli hepatice, de insuficienţă cardiacă congestivă şi de multe interacţiuni medicamentoase. Pentru a minimiza toxicitatea, ghidurile actuale recomandă niveluri ţintă în sânge de 5 până la 10 pg/ml, mai degrabă decât 15 până la 20 pg/ml, aşa cum sa făcut anterior. Datorită indicelui său terapeutic îngust şi beneficiilor modeste, teofilina nu este recomandată ca medicament de primă linie, dar poate servi ca alternativă pentru pacienţii intoleranţi la LABA şi LAMA sau în locurile în care aceste medicamente sunt prea scumpe.

Inhibitori ai fosfodiesterazei-4

Inhibitorii fosfodiesterazei-4 (PDE-4) acţionează prin blocarea descompunerii adenozin monofosfatului ciclic. Prin acest mecanism, ele scad inflamaţia căilor respiratorii; nu au activitate bronhodilatatoare directă. Roflumilast este un inhibitor oral de PDE-4 care a fost aprobat pentru pacienţii cu bronşită cronică şi antecedente de exacerbări.14 Într-o meta-

analiză a 23 de studii randomizate cu doi inhibitori PDE-4 diferiți (roflumilast și cilomilast), inhibitorii PDE-4 au redus exacerbările (OR 0,78, 085% și IC modest) la 0,78, 085%, 0,952%. creșterea VEMS (50 ml, IC 95% 39 până la 52).235 Când roflumilast a fost adăugat la salmeterol sau tiotropiu, prebronhodilatatorul VEMS a crescut. limitat de efecte secundare. Cele mai frecvente sunt greața, anorexia, durerile abdominale, diareea, pierderea în greutate, tulburările de somn și cefaleea.14,15,236 Este necesară monitorizarea greutății în timpul tratamentului.175

Corticosteroizi

Corticosteroizi inhalatori. Căile respiratorii, precum și inflamația sistemică sunt componente critice ale patogenezei BPOC.237-239 Prin urmare, corticosteroizii, cu efectele lor antiinflamatorii, sunt o intervenție atrăgătoare. ICS oferă avantajul suplimentar de a minimiza expunerea sistemică. Studiile timpurii ale ICS au încercat fără succes să modifice istoria naturală a BPOC. Cu toate acestea, s-a demonstrat că ICS îmbunătățește simptomele, funcția pulmonară și calitatea vieții și reduce frecvența exacerbărilor BPOC, în special la pacienții cu un VEMS mai mic sau egal cu 60% din cel estimat. Îmbunătățirea VEMS obținută cu ICS (50 până la 100 ml) este de obicei mai mică decât cea observată cu bronhodilatatoare.147,148 Reducerea exacerbărilor prin ICS este mai semnificativă și este comparabilă cu cea observată cu LABA sau LAMA (aproximativ 20% până la 25%). bronhodilatator la subiecții care sunt predispuși la exacerbări, dar care nu pot fi utilizați ca monoterapie.175 Patru studii mari în care pacienții cu BPOC au fost tratați cu ICS timp de 3 până la 5 ani nu au reușit să reducă pierderea funcției pulmonare în timp. tratați aleatoriu timp de 3 ani cu placebo, fluticazonă, salmeterol sau combinația fluticazonă/salmeterol, Celli și colegii245 au raportat că fiecare braț de tratament activ a redus rata de scădere a VEMS. Nu se știe dacă acest beneficiu reflectă reducerea exacerbărilor sau un efect mai direct asupra căilor respiratorii, poate prin scăderea inflamației.

ICS sunt relativ sigure, mai ales în comparație cu corticosteroizii sistemici. Cele mai frecvente efecte adverse sunt candidoza bucală (afte) și disfonia, ambele putând fi minimizate printr-o tehnică atentă de inhalare urmată de clătirea gurii și gargară.147,148 Creșterea vânătăilor cutanate este probabil o manifestare a fragilității capilare. S-a raportat scăderea densității osoase după tratamentul de lungă durată cu triamcinolonă246, dar studiile cu budesonid și fluticazonă nu au găsit rezultate similare, poate pentru că acești pacienți cu BPOC au avut o prevalență ridicată a osteoporozei la momentul inițial247,248. În cele din urmă, deși ICS reduc în mod clar frecvența exacerbărilor BPOC, incidența BPOC a fost crescută5 și a crescut cu pneumonia6.

Corticosteroizi sistemici. Cu rare excepții, utilizarea corticosteroizilor sistemici ar trebui rezervată pentru tratamentul exacerbărilor. La pacienții cu boală stabilă, chiar și atunci când sunt severe, riscul de reacții adverse este probabil mai mare decât probabilitatea de beneficiu. Utilizarea cronică a corticosteroizilor sistemici este asociată cu o mortalitate crescută249,250, ceea ce poate reflecta efectele corticosteroizilor sau severitatea de bază a BPOC. Ocazional, la pacienții predispuși la

exacerbări care necesită cursuri frecvente de doze mari de corticosteroizi sistemici, o doză zilnică foarte mică de corticosteroizi poate proteja împotriva exacerbarilor şi, prin urmare, poate reduce expunerea anuală totală la steroizi. Dacă se urmează această abordare neobişnuită, ar trebui utilizată cea mai mică doză posibilă de corticosteroizi. Stabilitatea spirometrică poate fi utilă pentru a încuraja pacienţii care se confruntă cu beneficii nonpulmonare că reducerea dozei este sigură.

Terapia combinată

Pacienţii care rămân simptomatici după o perioadă de tratament cu un singur bronhodilatator cu acţiune prelungită (fie LABA, fie LAMA) pot beneficia de adăugarea unui al doilea medicament. Opţiunile includ fie un ICS, fie un al doilea bronhodilatator cu acţiune prelungită din cealaltă clasă farmacologică; literatura care să informeze această decizie nu este clară. ICS ar trebui considerat probabil ca prima adăugare la pacienţii cu semne de inflamaţie a căilor respiratorii şi la cei cu exacerbări frecvente. În două studii mari, terapia combinată a îmbunătăţit semnificativ rezultatele în comparaţie cu fiecare dintre celelalte braţe de tratament în monoterapie (placebo LABA, ICS, LAMA). În studiul TORCH pe 6112 pacienţi cu BPOC moderată până la severă, combinaţia de salmeterol/fluticazonă a îmbunătăţit funcţia pulmonară, starea de sănătate şi exacerbările mai mult decât oricare dintre medicamentele în monoterapie65 şi a fost eficient din punct de vedere al costurilor.251 În studiul INSPIRE, 1323 de pacienţi cu BPOC severă au fost trataţi aleatoriu cu salmeterol sau tio/fluticasă pentru ani25. exacerbări, dar mortalitatea a fost mai mică în grupul cu salmeterol/fluticazonă şi starea de sănătate a fost mai bună. Pneumonia a fost mai frecventă în grupul cu salmeterol/fluticazonă. Combinaţiile de formoterol/budesonid, formoterol/mometazonă şi vilanterol/fluticazonă s-au dovedit, de asemenea, că îmbunătăţesc unele rezultate clinice.

În timp ce multe studii au comparat combinaţia ICS/LABA cu componentele sale individuale, mai puţine studii au comparat ICS/LABA cu LABA/LAMA. Rabe şi colegii253 au randomizat 592 de pacienţi cu BPOC moderat până la sever la tiotropiu/formoterol sau fluticazonă/salmeterol. După 6 săptămâni, VEMS a fost mai mare în grupul tiotropiu/formoterol şi utilizarea medicamentelor de salvare nu a fost diferită.253

În cele din urmă, ghidurile sugerează „terapie cu inhalare triplă" pentru subiecţii ale căror simptome nu sunt controlate de niciuna dintre combinaţiile deja descrise.175 Această recomandare este parţial empirică, deoarece fiecare dintre medicamente sau combinaţii s-a dovedit a fi eficient. Cu toate acestea, mai multe studii retrospective de cohortă au descris scăderea mortalităţii şi mai puţine exacerbări şi spitalizări cu terapie triplă.254,255 Singurele date prospective provin din studiul UPLIFT, în care pacienţii au fost randomizaţi pentru a primi „îngrijire obişnuită" cu sau fără tiotropiu. La acei pacienţi care luau deja un ICS şi un LABA (două treimi din grup), adăugarea de tiotropiu a îmbunătăţit semnificativ funcţia pulmonară, a redus exacerbările şi a îmbunătăţit calitatea vieţii legate de sănătate.226 Sunt necesare studii suplimentare pentru a defini rolul terapiei triple.

Managementul farmacologic în etape

Am făcut progrese enorme de pe vremea, nu cu mult timp în urmă, când aveam puţine medicamente pentru BPOC în armamentul nostru terapeutic. Acum, există multe categorii farmaceutice despre care s-a demonstrat că îmbunătăţesc rezultatele în BPOC. Adesea, există multe opţiuni în cadrul fiecărei clase de medicamente şi o varietate de moduri de a progresa printr-un algoritm terapeutic. Orientările GOLD oferă un cadru pentru luarea acestor decizii.

În trecut, recomandările pentru tratamentul farmacologic se bazau în primul rând pe spirometrie, iar Tabelul 44-2 prezintă schema de clasificare GOLD bazată pe funcţia pulmonară. Recunoscând că doar FEV1 este un descriptor slab al stării bolii, comitetul GOLD a revizuit abordarea pentru a include simptomele şi riscul viitor de exacerbări, în plus faţă de funcţia pulmonară (vezi Fig. 44-8). Pe baza acestor trei variabile, pacienţii sunt repartizaţi în grupurile A, B, C sau D şi sunt oferite recomandări pentru managementul iniţial pentru fiecare grup (vezi Tabelul 44-3).

Antioxidanţi şi mucolitici

Producţia crescută de mucus de către glandele submucoase şi celulele caliciforme hipertrofiate şi hiperplastice ale căilor respiratorii, împreună cu clearance-ul mucociliar afectat şi tusea sunt frecvente la pacienţii cu BPOC. Deşi mucoliticele au fost evaluate într-un număr de studii pe termen lung în BPOC, rezultatele sunt mixte şi, în acele studii care demonstrează beneficii, efectul este modest.256-258 N-acetilcisteina (NAC) este un mucolitic şi antioxidant care a fost testat pentru capacitatea sa de a încetini declinul funcţiei pulmonare şi de a preveni exacerbările. În studiul BRONCUS, 523 de pacienţi din 50 de centre au fost repartizaţi aleatoriu la 600 mg NAC sau placebo zilnic. Pacienţii au fost urmăriţi timp de 3 ani. Nici rata anuală de scădere a VEMS şi nici numărul de exacerbări pe an nu au diferit între NAC şi grupul placebo. Cu toate acestea, analiza de subgrup a acelor subiecţi care nu au fost trataţi cu un ICS a sugerat că NAC a redus exacerbările şi hiperinflaţia.259 O revizuire Cochrane a 30 de studii care au inclus mai mult de 7000 de pacienţi trataţi cu NAC sau alte mucolitice a concluzionat că a existat un efect mic asupra exacerbărilor, dar nici un efect asupra calităţii vieţii20614. utilizarea pe scară largă a acestor agenţi.175

MODIFICATORI DE LEUCOTRIENE

Deşi inhibitorul 5-lipoxigenazei zileuton şi antagoniştii cisteinil leucotrienelor montelukast şi zafirlukast sunt uneori utilizaţi pentru BPOC, nu există date care să susţină utilizarea lor şi ghidurile nu recomandă utilizarea lor.175

TRATAMENT NEFARMACOLOGIC

Eliminarea mucusului

La pacienţii cu hipersecreţie de mucus şi obstrucţie a fluxului de aer, poate fi foarte dificilă mobilizarea secreţiilor. Manevre precum tuse controlată261 şi tuse huff262 pot fi de ajutor. În primul, pacienţii respiră adânc, îşi ţin respiraţia câteva secunde, apoi tuşesc de două-trei

ori cu gura deschisă şi fără să mai respire. Secvenţa se repetă apoi de mai multe ori. Tusea huff implică una sau două expiraţii forţate începând de la volumul mijlociu pulmonar şi efectuate cu glota deschisă. Eliminarea mucusului poate fi, de asemenea, facilitată prin asigurarea pacienţilor să respire sau să tuşească printr-un dispozitiv care generează oscilaţii de mare amplitudine263 sau cu un dispozitiv de percuţie extern. Aceste manevre sunt considerate sigure, dar datele care susţin utilizarea lor sunt limitate.264-267

Oxigen

Două studii de referinţă efectuate cu mai bine de 30 de ani în urmă au demonstrat valoarea oxigenoterapiei pe termen lung la pacienţii cu BPOC şi hipoxemie. Studiul Nocturnal Oxygen Therapy Trial al Institutului Naţional de Sănătate (NOTT) a randomizat 203 pacienţi cu BPOC şi hipoxemie pentru a primi oxigen fie timp de 12 ore peste noapte, fie timp de 24 de ore/zi timp de cel puţin 12 luni.145 Mortalitatea totală în grupul cu oxigen nocturn a fost de 1,94 ori mai mare decât în grupul cu oxigen continuu (P = oxigen). Aproape simultan, British Medical Research Council a comparat efectul oxigenului administrat timp de 15 ore/zi fără oxigen (control) la 87 de pacienţi cu BPOC, hipoxemie, retenţie de dioxid de carbon şi insuficienţă cardiacă. Patruzeci şi cinci la sută dintre pacienţii trataţi cu oxigen au murit în perioada de urmărire de 5 ani, comparativ cu 67% din grupul de control.146 În plus faţă de acest beneficiu de supravieţuire, administrarea de oxigen timp de cel puţin 15 ore pe zi îmbunătăţeşte calitatea vieţii şi metrica neuropsihiatrică, reduce eritrocitoza şi îmbunătăţeşte hemodinamica pulmonară la pacienţii cu BPOC. hipoxemie.145.268.269

Indicaţii pentru oxigen. Pe baza acestor date, ghidurile recomandă administrarea pe termen lung a oxigenului (>15 ore/zi) la pacienţii cu BPOC cu hipoxemie în repaus. Criteriile includ Po2 arterial mai mic de 55 mm Hg sau So2 arterial mai mic de 88% în timp ce respiră aer din cameră în repaus. Pentru cei a căror Po2 arterială în repaus este cuprinsă între 56 şi 59 mm Hg, tratamentul cu oxigen pe termen lung este indicat dacă prezintă eritrocitoză (hematocrit > 55%) sau cor pulmonar. În urma unei exacerbari sau a unui alt eveniment respirator acut, pacienţii au adesea hipoxemie care se rezolvă lent în 1-2 luni. Din acest motiv, pacienţii cărora li s-a administrat oxigen pe măsură ce se recuperează ar trebui reevaluaţi după aproximativ 1 lună pentru a determina dacă continuă să îndeplinească criteriile pentru tratamentul pe termen lung cu oxigen.

Oxigen în timpul exerciţiilor fizice. Pacienţii a căror Po2 arterială sau SpO2 sunt limită în repaus pot dezvolta hipoxemie care se agravează în timpul efortului. Acest lucru este valabil mai ales pentru pacienţii cu emfizem şi cu o capacitate scăzută de difuzie. Oxigenul suplimentar îmbunătăţeşte rezistenţa la efort,270,271 şi chiar şi pacienţii fără hipoxemie îşi pot îmbunătăţi capacitatea de efort cu oxigen suplimentar.272 Cu toate acestea, beneficiile pe termen lung ale oxigenului la acest grup de pacienţi sunt necunoscute. Institutul Naţional al Inimii, Plămânilor şi Sângelui sponsorizează studiul Long-term Oxygen Treatment Trial (LOTT) care va examina mortalitatea, spitalizările, calitatea vieţii şi o varietate de alte rezultate la

737 de pacienţi cu BPOC şi SpO2 între 89% şi 93% în repaus sau mai mult de 94% în repaus, cu o desaturare la efort mai mică de 290% cu mai puţin.

Unul dintre scopurile terapiei cu oxigen este de a permite pacienţilor să rămână activi. Sistemele de oxigen ambulatoriu sunt menite să ofere o sursă de oxigen uşoară, portabilă, care poate fi transportată pe măsură ce pacientul îşi desfăşoară activităţile zilnice. Din păcate, pacienţilor li se oferă adesea sisteme „portabile" care nu sunt cu adevărat propice deambulării. Cilindrul E standard, de exemplu, cântăreşte 22 de lire sterline şi trebuie tras cu un cărucior voluminos cu roţi. Există diverse rezervoare uşoare de oxigen, cântărind doar 4 kilograme; concentratoarele portabile de oxigen sunt o altă opţiune uşoară. Furnizorii de servicii medicale trebuie să specifice vânzătorilor de oxigen ce sistem ambulatoriu doresc pentru pacienţii lor.

Oxigen în timpul somnului. La fel ca în cazul exerciţiilor fizice, pacienţii cu BPOC pot prezenta o scădere semnificativă a tensiunii arteriale de oxigen în timpul somnului, datorită unei combinaţii de creştere a nepotrivirii ventilaţie-perfuzie şi a unei modificări a tiparului ventilator.274 La pacienţii care nu sunt hipoxemici în repaus, consecinţele pe termen lung ale acestor episoade de hipoxemie nocturnă sunt necunoscute, la fel ca şi beneficiile oxigenului pentru aceşti pacienţi pe termen lung. Deşi mulţi clinicieni prescriu oxigen nocturn acestor pacienţi, nu există dovezi care să susţină această abordare. Studiul LOTT va oferi informaţii despre acest subgrup clinic.

Oxigen pentru călătorii aeriene. Când zboară la altitudini mai mari de 12.000 de picioare, aeronavele sunt presurizate pentru a proteja pasagerii şi echipajul de hipoxemie şi alte manifestări ale răului de altitudine (vezi capitolul 77). Administraţia Federală a Aviaţiei (FAA) prevede că altitudinea cabinei nu trebuie să depăşească 8000 ft. Deşi această presurizare este suficientă pentru a preveni majoritatea barotraumelor şi a bolilor de altitudine, ea nu elimină posibilitatea hipoxemiei. Po2 arterială va scădea şi la pacienţii care sunt hipoxemici în repaus la nivelul mării sau cei care sunt la limită, Po2 arterială poate scădea la niveluri periculoase la altitudine. Pacienţii a căror Po2 arterială în repaus la nivelul mării este mai mare de 70 mm Hg este probabil să zboare în siguranţă fără oxigen suplimentar.275,276 Când există incertitudine cu privire la necesarul potenţial de oxigen al pacientului la altitudine, poate fi efectuat un test de simulare a altitudinii, folosind oxigen de 16% pentru a simula presiunea parţială a oxigenului la picioare82707.

Pentru pacienţii care au nevoie de oxigen în timpul zborului, aranjamentele trebuie făcute cu compania aeriană în avans. În general, este posibil ca pacienţii să nu-şi aducă propria aprovizionare cu oxigen, iar companiile aeriene taxează de obicei pentru oxigenul pe care îl furnizează. Concentratoarele de oxigen portabile uşoare au devenit disponibile în ultimii ani, iar acestea sunt aprobate de FAA pentru călătoriile comerciale cu avionul. Unele companii aeriene permit pasagerilor să călătorească cu propriile lor concentratoare.

Probleme tehnice pentru utilizarea oxigenului

Majoritatea pacienților primesc oxigen printr-o canulă nazală. Debitele trebuie ajustate pentru a obține o SpO2 mai mare de 90% (Po2 arterială > 60 mm Hg). În general, pacienții care folosesc oxigen 24 de ore/zi ar trebui să crească debitul de oxigen cu 1 L/min în timpul somnului și al efortului, pentru a preveni scăderea Po2 arterială în aceste perioade. Dispozitivele de conservare a oxigenului care îmbunătățesc eficiența livrării de oxigen măresc timpul pe care îl va dura un anumit volum de oxigen portabil, permițând pacienților o mobilitate mai mare. Acestea includ canule nazale cu rezervoare care stochează oxigen în timpul expirării pentru livrare în timpul inhalării, precum și regulatoare activate de respirație care eliberează un puls de oxigen numai în timpul inspirației. Pentru utilizare în casă, concentratoarele de oxigen electrice sunt cele mai convenabile, deoarece nu necesită reumplere sau înlocuire, așa cum este cazul buteliilor de gaz sau oxigenului lichid. Este important ca pacienții care depind de un concentrator să aibă la îndemână cilindri de rezervă, în cazul unei căderi de curent. Sistemele ambulatorie includ cilindri E pe cărucioare cu roți, cilindri ușoare din aluminiu, rezervoare de oxigen lichid și concentratoare portabile. Multe dintre aceste sisteme ambulatorie cântăresc mai puțin de 10 kg și furnizează oxigen timp de 4 până la 6 ore la un debit de 2 L/min.

REABILITARE PULMONARĂ

Reabilitarea pulmonară este un program cuprinzător care combină antrenamentul fizic, renunțarea la fumat, consilierea nutrițională și educația, în încercarea de a îmbunătăți capacitatea funcțională și calitatea vieții pacienților cu BPOC. S-a demonstrat că programele formale de reabilitare îmbunătățesc capacitatea de efort și calitatea vieții și scad dispneea și utilizarea asistenței medicale.278-281 În plus, o revizuire Cochrane recentă sugerează că reabilitarea pulmonară scade mortalitatea.282 Reabilitarea pulmonară ar trebui oferită tuturor pacienților cu BPOC care sunt simptomatici (vezi capitolul 105).

TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL EMFIZEMULUI

Cu mai bine de 50 de ani în urmă, rapoartele anecdotice despre ameliorarea simptomatică la pacienții cu emfizem care au suferit rezecție concomitentă de cancer pulmonar sau bulle i-au determinat pe fiziologi să ia în considerare intervenția chirurgicală de reducere a volumului pulmonar (LVRS) pentru a îmbunătăți eficiența mecanică a mușchilor respiratori. Din cauza hiperinflației, mușchii respiratori sunt forțați să opereze pe partea dezavantajoasă a curbei lungime-tensiune; reducerea hiperinflației a fost prezisă pentru a îmbunătăți generarea de forță de către mușchii respiratori, pentru a îmbunătăți recul elastic pulmonar și pentru a îmbunătăți debitele expiratorii. Din păcate, procedurile timpurii au fost asociate cu o rată a mortalității inacceptabil de mare. În 1995, Cooper și colegii283 au raportat despre experiența lor cu 20 de pacienți care au suferit LVRS bilateral. Folosind un dispozitiv liniar de capsare și benzi de pericard bovin pentru a minimiza scurgerea de aer prin găurile de capsare, ei au reușit să elimine această cauză majoră a mortalității timpurii și au raportat îmbunătățiri foarte impresionante ale FEV1, Po2 arterial, 6MWD, dispnee și calitatea vieții. Acesta a fost urmat de National Emfizem Treatment Trial (NETT), un efort de

colaborare care a creat un precedent al Centrelor pentru Servicii Medicare şi Medicaid, Institutul Naţional al Inimii, Plămânilor şi Sângelui şi al Agenţiei pentru Cercetare şi Calitate în domeniul Sănătăţii. NETT a înrolat 1218 pacienţi cu emfizem sever şi a comparat LVRS cu tratamentul medical maxim.46 La pacienţii cu emfizem predominant în lobul superior şi o capacitate scăzută de efort post-recuperare, LVRS a îmbunătăţit supravieţuirea şi calitatea vieţii.284 La acei pacienţi cu VEMS mai mic sau egal cu 20% prezis şi fie cu distribuţie omogenă de 20%, fie cu distribuţie egală a emfizemului 20% sau egală a emfizemului. estimat, mortalitatea a fost mai mare cu LVRS comparativ cu managementul medical.285 Aceste criterii sunt utilizate în prezent pentru selectarea pacienţilor pentru LVRS.

În încercarea de a minimiza riscul, mai multe grupuri au dezvoltat tehnici pentru reducerea volumului pulmonar bronhoscopic. Folosind un bronhoscop flexibil, valvele endobronşice unidirecţionale sunt plasate în căile respiratorii care duc la zone emfizematoase ale plămânului. În prezenţa fisurilor interlobulare intacte (şi, prin urmare, a unei ventilaţii colaterale reduse), aerul pleacă şi nu poate reintra în aceste zone, făcându-le să se prăbuşească. Ca rezultat, hiperinflaţia este mai mică şi mai multă ventilaţie ajunge la plămânul mai normal.286 Cel mai mare studiu prospectiv până în prezent a descris îmbunătăţiri modeste ale funcţiei pulmonare, 6MWD şi simptome, dar aceasta a fost asociată cu exacerbări mai frecvente ale BPOC, mai multă pneumonie şi hemoptizie după implantare.286 Rolul endobronşicului, supapele şi studiile care urmează să fie definite sunt cele mai bune pentru a determina emfigo. proiectarea valvei, cea mai bună tehnică şi cea mai adecvată populaţie de pacienţi.

EXACERBĂRI ACUTE

Definiţie

Poate în mod surprinzător, nu a fost uşor de definit o exacerbare acută a BPOC. GOLD175 afirmă: „O exacerbare a BPOC este un eveniment acut caracterizat printr-o agravare a simptomelor respiratorii ale pacientului care depăşeşte variaţiile normale de zi cu zi şi duce la o schimbare a medicaţiei.”287-289 Acest lucru funcţionează suficient de bine încât să permită clasificarea evenimentelor în diferite studii şi comparaţii între studii.

Declanşatoare

Exacerbările BPOC sunt precipitate cel mai adesea de infecţiile tractului respirator. Acestea pot fi virale sau bacteriene. Date recente sugerează că un eveniment cheie, chiar şi la indivizii ale căror căi respiratorii sunt colonizate cronic de bacterii, este achiziţionarea de tulpini bacteriene care sunt noi pentru acel pacient.290 Mulţi pacienţi sunt sensibili la poluanţii atmosferici şi suferă o exacerbare atunci când nivelurile ambientale cresc.291-293 La probabil 30% dintre pacienţii cu BPOC nu pot fi identificate cauze de exacerbare. Interesant este că unii pacienţi au o exacerbare ori de câte ori are loc unul dintre aceste evenimente; alţii o fac rar. Cei care se confruntă cu două sau mai multe exacerbări pe an sunt adesea definiţi drept „exacerbatoare frecvente”137 şi reprezintă o provocare unică pentru management.

Tratament

Scopul tratamentului este de a minimiza impactul exacerbării curente, de a minimiza pierderea funcţiei pulmonare şi de a preveni dezvoltarea exacerbărilor ulterioare. Marea majoritate a exacerbărilor pot fi gestionate fără spitalizare. Indicaţiile pentru spitalizare includ dispnee severă sau insuficienţă respiratorie, BPOC subiacentă severă, comorbidităţi grave, fenotip de exacerbător frecvent, vârsta înaintată şi suport insuficient la domiciliu. Dacă este necesar, trebuie administrat oxigen suplimentar, pentru a obţine o SpO2 mai mare de 88%. După 30 până la 60 de minute, gazele din sângele arterial trebuie evaluate pentru dovezi de retenţie de dioxid de carbon.

Bronhodilatatoare. În timpul unei exacerbări acute, agoniştii P cu acţiune scurtă trebuie utilizaţi agresiv, singuri sau în combinaţie cu antagonişti muscarinici. Deşi inhalatoarele cu doză măsurată, atunci când sunt utilizate corect, pot fi la fel de eficiente ca nebulizatoarele294, poate fi dificil pentru pacienţii cu dispnee severă să îşi coordoneze eforturile de a folosi un inhalator cu doză măsurată sau de a genera un flux inspirator suficient necesar pentru unele dispozitive.

Corticosteroizi. Date substanţiale susţin utilizarea corticosteroizilor sistemici pentru tratamentul exacerbărilor BPOC. Utilizarea lor este asociată cu o recuperare mai rapidă, îmbunătăţirea funcţiei pulmonare şi hipoxemie şi un risc redus de recidivă.295-298 Ghidurile recomandă 40 până la 60 mg de prednison pe zi timp de 2 săptămâni, dar un studiu prospectiv recent pe mai mult de 300 de pacienţi a constatat că 5 zile de prednison nu a fost mai scăzută decât 14 zile de prevenţie şi prevenirea prednisonului în decurs de 6 luni. scăderea semnificativă a corticosteroizilor totali 299

expunere.299

Antibiotice. Utilizarea antibioticelor pentru exacerbările BPOC este oarecum controversată, în mare parte din cauza deficitului de date care documentează colonizarea sau infecţia bacteriană. Studiile au sugerat că aproape 50% din exacerbările acute sunt asociate cu H. influenzae, S. pneumoniae şi M. catarrhalis.300 Chiar şi atunci când pacienţii sunt colonizaţi cronic, modificările tulpinii pot fi asociate cu exacerbări.290 Culturile de spută sunt de utilitate limitată deoarece nu fac distincţie între colonizare şi timpul necesar pentru infecţie. Majoritatea ghidurilor recomandă tratamentul empiric atunci când infecţia pare probabilă, pe baza a ceea ce uneori sunt numite „criteriile Anthonisen": dispnee crescută, volumul sputei şi purulenţa sputei,301 cu o pondere mai mare îndeplinirii tuturor celor trei criterii. Durata recomandată a tratamentului cu antibiotice este de 5 până la 10 zile.

DEZVOLTAREA NOI TRATAMENTE

În ciuda progreselor din ultimii ani, opţiunile de tratament pentru BPOC sunt îngrozitor de inadecvate. În afară de renunţarea la fumat şi oxigenul suplimentar la pacienţii care sunt hipoxemici, nu există tratamente care să reducă mortalitatea. Mai mulţi factori au contribuit

la lipsa progresului. BPOC este foarte eterogen: la unii pacienti predomina emfizemul; la altele predomină bronşita. Alţii pot avea ambele. BPOC este o boală sistemică şi, în consecinţă, afecţiunile extrapulmonare comorbide sunt frecvente. Deoarece efectele tratamentului sunt mici, sunt necesare studii foarte mari pentru a testa noi intervenţii potenţiale. Din toate aceste motive, anchetatorii încep să exploreze subtipuri individuale de pacienţi, căutând subpopulaţii care ar putea beneficia de regimuri terapeutice unice şi măsuri de rezultate intermediare care ar putea creşte eficienţa studiilor clinice. În acest scop, Institutul Naţional al Inimii, Plămânilor şi Sângelui a finanţat Subpopulations and Intermediate Outcomes in COPD Study (SPIROMICS),302 un studiu prospectiv observaţional al subiecţilor şi controalelor cu BPOC. Studiile complementare, cum ar fi Evaluarea longitudinală a BPOC pentru a identifica punctele finale predictive surrogate (ECLIPSE)303 şi COPDGene304, sperăm că vor contribui la explozia de cunoştinţe în următorii câţiva ani, menite să îmbunătăţească tratamentul pacienţilor cu BPOC.

Puncte cheie

Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) este o boală foarte răspândită şi o cauză principală de mortalitate. BPOC este semnificativ subdiagnosticată.

BPOC se caracterizează prin obstrucţie a fluxului de aer care nu este complet reversibilă. Spirometria este necesară pentru diagnostic.

Vârsta înaintată şi antecedentele de fumat sunt cei mai importanţi doi factori de risc pentru BPOC.

Emfizemul la o vârstă fragedă sau la o persoană cu antecedente minime sau fără fumat ar trebui să sugereze deficit de a1-antitripsină.

Renunţarea la fumat este singura intervenţie demonstrată pentru a modifica cursul declinului funcţiei pulmonare. Renunţarea la fumat transmite, de asemenea, un beneficiu pe termen lung în ceea ce priveşte mortalitatea.

Farmacoterapia nu mai este doar pentru ameliorarea simptomelor. S-a demonstrat că antagoniştii muscarinici cu acţiune scurtă şi lungă, agoniştii Ş cu acţiune prelungită şi corticosteroizii inhalatori îmbunătăţesc capacitatea de efort, îmbunătăţesc calitatea vieţii şi reduc exacerbările.

Alegerea medicamentelor se bazează în parte pe disponibilitatea medicamentelor şi pe răspunsul pacientului. Iniţiativa globală pentru BPOC a propus un algoritm de tratament în etape, bazat pe o combinaţie de obstrucţie a fluxului de aer (spirometrie), simptome şi riscul de exacerbări viitoare.

La pacienţii cu hipoxemie, tratamentul continuu cu oxigen timp de cel puţin 15 ore/zi îmbunătăţeşte supravieţuirea, calitatea vieţii şi o serie de alte măsuri.

Pacienţilor cu Po2 arterială mai mică de 55 mm Hg sau SpO2 mai mică de 88% în timp ce respiră aer din cameră în repaus sau pacienţilor cu Po2 arterială 56-59 mm Hg şi eritrocitoză sau cor pulmonar trebuie să li se ofere tratament continuu cu oxigen.

Reabilitarea pulmonară îmbunătăţeşte capacitatea de efort şi calitatea vieţii şi scade dispneea şi utilizarea asistenţei medicale, precum şi spitalizările şi mortalitatea. Reabilitarea pulmonară trebuie oferită oricărui pacient la care se dezvoltă dificultăţi de respiraţie în timpul mersului.

Chirurgia de reducere a volumului pulmonar poate fi benefică pentru subgrupul mic de pacienţi cu emfizem predominant în lobul superior şi o capacitate scăzută de efort post-recuperare.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Declaraţie American Thoracic Society/European Respiratory Society: standarde pentru diagnosticul şi managementul persoanelor cu deficit de alfa-1 antitripsină. Am J Respir Crit Care Med 168:818-900, 2003.

Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA şi colab.: Efectele unei intervenţii de renunţare la fumat asupra mortalităţii la 14,5 ani: un studiu clinic randomizat. Ann Intern Med 142:233-239, 2005.

Calverley PM, Anderson JA, Celli B şi colab: Salmeterol şi propionat de fluticazonă şi supravieţuire în boala pulmonară obstructivă cronică. N Engl J Med 356:775-789, 2007.

Celli BR, Cote CG, Marin JM şi colab.: Indicele de masă corporală, obstrucţia fluxului de aer, dispneea şi indicele capacităţii de efort în boala pulmonară obstructivă cronică. N Engl J Med 350:1005-1012, 2004.

Celli BR, MacNee W: Standarde pentru diagnosticul şi tratamentul pacienţilor cu BPOC: un rezumat al documentului de poziţie ATS/ERS. Eur Respir J 23:932-946, 2004.

Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, et al: Efectul farmacoterapiei asupra ratei declinului funcţiei pulmonare în boala pulmonară obstructivă cronică: rezultate din studiul TORCH. Am J Respir Crit Care Med 178:332-338, 2008.

Terapia cu oxigen continuă sau nocturnă în boala pulmonară obstructivă cronică hipoxemică: un studiu clinic. Grupul de probă pentru terapie cu oxigen nocturn. Ann Intern Med 93:391-398, 1980.

Fishman A, Martinez F, Naunheim K şi colab: Un studiu randomizat care compară intervenţia chirurgicală de reducere a volumului pulmonar cu terapia medicală pentru emfizemul sever. N Engl J Med 348(21):2059-2073, 2003.

Fletcher C, Peto R: Istoria naturală a obstrucţiei cronice a fluxului de aer. Br Med J 1:1645-1648, 1977.

Oxigenoterapia la domiciliu pe termen lung în corul pulmonar hipoxic cronic care complică bronşita cronică şi emfizemul. Raportul Grupului de lucru al Consiliului de Cercetare Medicală. Lancet 1(8222):681-686, 1981.

Mannino DM, Buist AS: Povara globală a BPOC: factori de risc, prevalenţă şi tendinţe viitoare. Lancet 3 70(9589):765-773, 2007.

Tashkin DP, Celli B, Senn S şi colab.: Un studiu de 4 ani de tiotropiu în boala pulmonară obstructivă cronică. N Engl J Med 359:1543-1554, 2008.

Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, et al: Modificări ale volumului expirator forţat în 1 secundă în timp în BPOC. N Engl J Med 365:1184-1192,

2011.

Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, et al: Strategia globală pentru diagnosticul, managementul şi prevenirea bolii pulmonare obstructive cronice: rezumat executiv GOLD. Am J Respir Crit Care Med 187:347-365, 2013.

Referinţe

Petty TL: Istoria BPOC. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 1(1):3-14, 2006.

Laennec R: Un tratat despre bolile toracice, Londra, 1821, T şi G Underwood.

Christie RV: Emfizemul plămânilor-II. Br Med J 1(4334):143-146, 1944.

Tiffeneau R, Pinelli A: Air circulant et air captif dans l'exploration of the function ventilatrice pulmonaire. Paris Med 133:624-628, 1947.

Barach A, Bickerman A: Emfizem pulmonar, Baltimore, 1956, Williams şi Wilkins.

Hinshaw H, Garland L: Boli ale pieptului, Philadelphia, 1956, WB Saunders.

Simpozion CG: Terminologia, definiţiile şi clasificarea emfizemului pulmonar cronic şi afecţiunilor conexe. Thorax 14:286-299, 1959.

Comitetul pentru Standarde de Diagnostic pentru Bolile Respiratorii Nontuberculoase ATS: Definiţii şi clasificare a bronşitei cronice, astmului şi emfizemului pulmonar. Am Rev Respir Dis 85:762769, 1962.

Celli BR, MacNee W: Standarde pentru diagnosticul şi tratamentul pacienţilor cu BPOC: un rezumat al documentului de poziţie ATS/ERS. Eur Respir J 23(6):932-946, 2004.

Fletcher G, Peto R, Tinker C: Istoria naturală a bronşitei cronice şi a emfizemului, New York, 1976, Oxford Press.

Rennard S, Decramer M, Calverley PM şi colab.: Impactul BPOC în America de Nord şi Europa în 2000: perspectiva subiecţilor din Sondajul Internaţional de Confruntare a BPOC. Eur Respir J 20(4):799-805,

2002.

Buist AS, Sexton GJ, Nagy JM, Ross BB: Efectul renunţării la fumat şi al modificării asupra funcţiei pulmonare. Am Rev Respir Dis 114(1):115-122, 1976.

Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, et al: Efectul exacerbării asupra calităţii vieţii la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 157(5 Pt 1):1418-1422, 1998.

Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM şi colab: Roflumilast în boala pulmonară obstructivă cronică simptomatică: două studii clinice randomizate. Lancet 374(9691):685-694, 2009.

Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL şi colab.: Roflumilast în boala pulmonară obstructivă cronică moderată până la severă tratată cu bronhodilatatoare cu acţiune lungă: două studii clinice randomizate. Lancet 374(9691):695-703, 2009.

Martinez-Garcia MA, de la Rosa D, Soler-Cataluna JJ, et al: Valoarea prognostică a bronşiectaziei la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică moderată până la severă. Am J Respir Crit Care Med 187(8):823-831, 2013.

Sekine Y, Katsura H, Koh E şi colab: Detectarea precoce a BPOC este importantă pentru supravegherea cancerului pulmonar. Eur Respir J 39(5):1230-1240,

2012.

Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM: Chestionarul respirator St George. Respir Med 85(Suppl B):25-31, discuţie 33-37,

1991.

Jones PW, Harding G, Berry P, et al: Dezvoltarea şi prima validare a testului de evaluare a BPOC. Eur Respir J 34(3):648-654, 2009.

Dodd JW, Marns PL, Clark AL şi colab: The COPD Assessment Test (CAT): răspuns pe termen scurt şi mediu la reabilitarea pulmonară. COPD 9(4):390-394, 2012.

Garrod R, Marshall J, Barley E, Jones PW: Predictorii succesului şi eşecului în reabilitarea pulmonară. Eur Respir J 2 7(4):788-794,

2006.

Agusti A, Soler JJ, Molina J, et al: Este chestionarul CAT sensibil la modificările stării de sănătate la pacienţii cu exacerbări severe ale BPOC? COPD 9(5):492-498, 2012.

Langsetmo L, Platt RW, Ernst P, Bourbeau J: Subraportarea exacerbarii bolii pulmonare obstructive cronice într-o cohortă longitudinală. Am J Respir Crit Care Med 177(4):396-401, 2008.

Mahler DA, Wells CK: Evaluarea metodelor clinice pentru evaluarea dispneei. Cufăr 93(3):580-586, 1988.

Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T: Dispneea este un predictor mai bun al supravieţuirii la 5 ani decât obstrucţia căilor respiratorii la pacienţii cu BPOC. Cufăr 121(5):1434-1440, 2002.

Celli BR, Cote CG, Marin JM şi colab.: Indicele de masă corporală, obstrucţia fluxului de aer, dispneea şi indicele capacităţii de efort în boala pulmonară obstructivă cronică. N Engl J Med 350(10):1005-1012, 2004.

Rosenblatt G, Stein M: Valoarea clinică a timpului expirator forţat măsurat în timpul auscultaţiei. N Engl J Med 267:432-435, 1962.

Lal S, Ferguson AD, Campbell EJ: Timpul expirator forţat: un test simplu pentru obstrucţia căilor respiratorii. Br Med J 1(5386):814-817, 1964.

Wardlaw JM, Fergusson RJ, Tweeddale PM, McHardy GJ: Respiraţia cu buze strânse reduce bronhoconstricţia indusă de hiperventilaţie. Lancet 1(8548):1483-1484, 1987.

Ohar JA, Sadeghnejad A, Meyers DA, et al: Do simptomele prezic BPOC la fumători? Cufăr 137(6):1345-1353, 2010.

Martinez FJ, Raczek AE, Seifer FD şi colab.: Dezvoltarea şi validarea iniţială a unui chestionar de screening al populaţiei BPOC (COPD-PS). COPD 5(2):85-95, 2008.

Nelson SB, LaVange LM, Nie Y şi colab.: Chestionarele şi spirometrele de buzunar oferă o abordare alternativă pentru screening-ul BPOC în populaţia generală. Cufăr 142(2):358-366, 2012.

van Schayck CP, Halbert RJ, Nordyke RJ, et al: Comparaţie a chestionarelor existente bazate pe simptome pentru identificarea BPOC în cadrul practicii generale. Respirology 10(3):323-333, 2005.

Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, et al: Strategia globală pentru diagnosticul, managementul şi prevenirea bolii pulmonare obstructive cronice: rezumat executiv GOLD. Am J Respir Crit Care Med 187(4):347-365, 2013.

Swanney MP, Ruppel G, Enright PL şi colab.: Utilizarea limitei inferioare a normalului pentru raportul VEMS/FVC reduce clasificarea greşită a obstrucţiei căilor respiratorii. Thorax 63(12):1046-1051, 2008.

Jankowich MD, Rounds SI: Sindromul combinat de fibroză pulmonară şi emfizem: o revizuire. Cufăr 141(1):222-231, 2012.

Declaraţie ATS: linii directoare pentru testul de mers pe jos de şase minute. Am J Respir Crit Care Med 166(1):111-117, 2002.

Balke B: Un simplu test de teren pentru evaluarea aptitudinii fizice. Rep 63-6. [Raport], SUA, 1963, Civil Aeromedical Research Institute, pp. 1-8.

Ross RM: Declaraţie ATS/ACCP privind testarea la efort cardiopulmonar. Am J Respir Crit Care Med 167(10):1451, 2003.

Cahalin L, Pappagianopoulos P, Prevost S, et al: Relaţia testului de mers pe jos de 6 minute cu consumul maxim de oxigen la candidaţii la transplant cu boală pulmonară în stadiu terminal. Cufăr 108(2):452-459, 1995.

Guyatt GH, Thompson PJ, Berman LB, et al: Cum ar trebui să măsurăm funcţia la pacienţii cu boli cronice de inimă şi plămâni? J Chronic Dis 38(6):517-524, 1985.

Solway S, Brooks D, Lacasse Y, Thomas S: O prezentare sistematică calitativă a proprietăţilor de măsurare a testelor funcţionale de mers utilizate în domeniul cardiorespirator. Cufăr 119(1):256-270,

2001.

Guyatt GH, Townsend M, Keller J, şi colab.: Măsurarea stării funcţionale în boala pulmonară cronică: concluzii dintr-un studiu de control randomizat. Respir Med 85(Suppl B):17-21, discuţie 33-37, 1991.

Niederman MS, Clemente PH, Fein AM şi colab: Beneficiile unui program multidisciplinar de reabilitare pulmonară. Îmbunătăţirile sunt independente de funcţia pulmonară. Cufăr 99(4):798-804, 1991.

Noseda A, Carpiaux JP Prigogine T, Schmerber J: Funcţia pulmonară, teste de efort maxim şi submaxim la pacienţii cu BPOC: reproductibilitate pe un interval lung. Lung 167(4):247-257, 1989.

Fishman A, Martinez F, Naunheim K şi colab: Un studiu randomizat care compară intervenţia chirurgicală de reducere a volumului pulmonar cu terapia medicală pentru emfizemul sever. N Engl J Med 348(21):2059-2073, 2003.

Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, et al: Modificări ale volumului expirator forţat în 1 secundă în timp în BPOC. N Engl J Med 365(13):1184-1192, 2011.

Nishimura M, Makita H, Nagai K şi colab: Schimbarea anuală a funcţiei pulmonare şi a fenotipului clinic în boala pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 185(1):44-52, 2012.

Zulueta JJ, Wisnivesky JP, Henschke CI şi colab: Scorurile emfizemului prezic moartea din BPOC şi cancer pulmonar. Cufăr 141(5):1216- 1223, 2012.

Haruna A, Muro S, Nakano Y, et al: rezultatele scanării CT ale emfizemului prezic mortalitatea în BPOC. Cufăr 138(3):635-640, 2010.

Aberle DR, Adams AM, Berg CD şi colab: Reducerea mortalităţii prin cancer pulmonar cu screening tomografic computerizat cu doze mici. N Engl J Med 365(5):395-409, 2011.

Belman MJ: Exerciţii fizice la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Thorax 48(9):936-946, 1993.

Mulloy E, McNicholas WT: Ventilaţia şi schimbul de gaze în timpul somnului şi exerciţiului în BPOC severă. Cufăr 109(2):387-394, 1996.

Declaraţie American Thoracic Society/European Respiratory Society: standarde pentru diagnosticul şi managementul persoanelor cu deficit de alfa-1 antitripsină. Am J Respir Crit Care Med 168(7):818-900, 2003.

Martinez FJ, Han MK, Flaherty K, Curtis J: Rolul infecţiei şi terapiei antimicrobiene în exacerbările acute ale bolii pulmonare obstructive cronice. Expert Rev Anti Infect Ther 4(1):101-124, 2006.

Gump DW, Phillips CA, Forsyth BR şi colab: Rolul infecţiei în bronşita cronică. Am Rev Respir Dis 113(4):465-474, 1976.

McHardy VU, Inglis JM, Calder MA şi colab.: Un studiu al factorilor infecţioşi şi al altor factori în exacerbările bronşitei cronice. Br J Dis Chest 74(3):228-238, 1980.

Patel IS, Seemungal TA, Wilks M, et al: Relaţia dintre colonizarea bacteriană şi frecvenţa, caracterul şi severitatea exacerbărilor BPOC. Thorax 57(9):759-764, 2002.

Wilkinson TM, Patel IS, Wilks M, et al: încărcătura bacteriană a căilor respiratorii şi scăderea VEMS la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 167(8):1090-1095, 2003.

Snider GL: Pneumoplastie de reducere pentru emfizem bulos gigant. Implicaţii pentru tratamentul chirurgical al emfizemului nonbulos. Cufăr 109(2):540-548, 1996.

Aronberg DJ, Sagel SS, LeFrak S şi colab.: Carcinom pulmonar asociat cu boală pulmonară buloasă la bărbaţi tineri. AJR Am J Roentgenol 134(2):249-252, 1980.

Tsutsui M, Araki Y, Shirakusa T, Inutsuka S: Caracteristici radiografice caracteristice ale carcinomului pulmonar asociat cu bulla mare. Ann Thorac Surg 46(6):679-683, 1988.

Griffith DE, Mazurek GH: Pneumonia în boala pulmonară obstructivă cronică. Infect Dis Clin North Am 5(3):467-484, 1991.

Ewig S, Torres A: Pneumonie severă dobândită în comunitate. Clin Chest Med 20(3):575-587, 1999.

Calverley PM, Anderson JA, Celli B şi colab: Salmeterol şi propionat de fluticazonă şi supravieţuire în boala pulmonară obstructivă cronică. N Engl J Med 356(8):775-789, 2007.

Han MK, McLaughlin VV, Criner GJ, Martinez FJ: Bolile pulmonare şi inima. Circulaţie 116(25):2992-3005, 2007.

Kessler R, Faller M, Fourgaut G şi colab: Factori predictivi ai spitalizării pentru exacerbare acută într-o serie de 64 de pacienţi cu boală pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 159(1): 158-164, 1999.

Weitzenblum E, Hirth C, Ducolone A, et al: Valoarea prognostică a presiunii arterei pulmonare în boala pulmonară obstructivă cronică. Thorax 36(10):752-758, 1981.

Finlay M, Middleton HC, Peake MD, Howard P: Debit cardiac, hipertensiune pulmonară, hipoxemie şi supravieţuire la pacienţii cu boală obstructivă cronică a căilor respiratorii. Eur J Respir Dis 64(4):252-263, 1983.

Kinsman RA, Yaroush RA, Fernandez E şi colab.: Simptome şi experienţe în bronşita cronică şi emfizem. Cufăr 83(5):755-761, 1983.

Simon-Tuval T, Scharf SM, Maimon N şi colab.: Determinanţi ai utilizării crescute a asistenţei medicale la pacienţii cu BPOC. Respir Res 12:7,

2011.

Weitzenblum E, Chaouat A, Kessler R, Canuet M: Sindromul de suprapunere: apnee obstructivă în somn la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Proc Am Thorac Soc 5(2):237-241, 2008.

Mermigkis C, Kopanakis A, Foldvary-Schaefer N, et al: calitatea vieţii legate de sănătate la pacienţii cu apnee obstructivă în somn şi boală pulmonară obstructivă cronică (sindrom de suprapunere). Int J Clin Pract 61(2):207-211, 2007.

Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ şi colab.: Rezultate la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică şi apnee obstructivă în somn: sindromul de suprapunere. Am J Respir Crit Care Med 182(3):325-331,

2010.

Hansell AL, Walk JA, Soriano JB: Din ce mor pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică? O analiză de codificare a cauzelor multiple. Eur Respir J 22(5):809-814, 2003.

Sin DD, Wu L, Man SF: Relaţia dintre funcţia pulmonară redusă şi mortalitatea cardiovasculară: un studiu bazat pe populaţie şi o revizuire sistematică a literaturii. Cufăr 127(6):1952-1959,

2005.

Beaty TH, Newill CA, Cohen BH şi colab.: Efectele funcţiei pulmonare asupra mortalităţii. J Chronic Dis 38(8):703-710, 1985.

Speizer FE, Fay ME, Dockery DW, Ferris BG Jr: Mortalitatea prin boala pulmonara obstructiva cronica in sase orase din SUA. Am Rev Respir Dis 140(3 Pt 2):S49-S55, 1989.

Hospers JJ, Postma DS, Rijcken B, et al: Hipersensibilitatea căilor respiratorii la histamina şi mortalitatea din cauza bolii pulmonare obstructive cronice: un studiu de cohortă. Lancet 356(9238):1313-1317, 2000.

Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J: Spitalizări şi mortalitate în studiul privind sănătatea pulmonară. Am J Respir Crit Care Med 166(3):333-339, 2002.

Ross R: Ateroscleroza — o boală inflamatorie. N Engl J Med 340(2):115-126, 1999.

Short PM, Lipworth SI, Elder DH, et al: Efectul beta-blocantelor în tratamentul bolii pulmonare obstructive cronice: un studiu de cohortă retrospectiv. Br Med J 342:d2549, 2011.

Dransfield MT, Rowe SM, Johnson JE, et al: Utilizarea beta-blocantelor şi riscul de deces la pacienţii spitalizaţi cu exacerbări acute ale BPOC. Thorax 63(4):301-305, 2008.

Rutten FH, Zuithoff NP Hak E, et al: Beta-blocantele pot reduce mortalitatea şi riscul de exacerbări la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Arch Intern Med 170(10):880-887, 2010.

Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, et al: Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 170(12):1286-1293, 2004.

Nuti R, Siviero P, Maggi S şi colab: Fracturi vertebrale la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică: studiul EOLO. Osteoporos Int 20(6):989-998, 2009.

Dam TT, Harrison S, Fink HA, et al: Densitatea minerală osoasă şi fracturi la bărbaţii în vârstă cu boală pulmonară obstructivă cronică sau astm. Osteoporos Int 21(8):1341-1349, 2010.

Beauchamp MK, O'Hoski S, Goldstein RS, Brooks D: Efectul reabilitării pulmonare asupra echilibrului la persoanele cu boală pulmonară obstructivă cronică. Arch Phys Med Rehabil 91(9):1460-1465, 2010.

Leone N, Courbon D, Thomas F şi colab: Insuficienţa funcţiei pulmonare şi sindromul metabolic: rolul critic al obezităţii abdominale. Am J Respir Crit Care Med 179(6):509-516, 2009.

Song Y, Klevak A, Manson JE, et al: Astm, boala pulmonară obstructivă cronică şi diabet de tip 2 în Studiul de sănătate a femeilor. Diabetes Res Clin Pract 90(3):365-371, 2010.

Lazarus R, Sparrow D, Weiss ST: Funcţia de ventilaţie de bază prezice dezvoltarea unor niveluri mai ridicate de insulină de jeun şi indicele de rezistenţă la insulină de jeun: Studiul Normative Aging. Eur Respir J 12(3):641-645, 1998.

Suissa S, Kezouh A, Ernst P: Corticosteroizi inhalatori şi riscurile de debut şi progresie a diabetului. Am J Med 123(11):1001-1006,

2010.

O'Byrne PM, Rennard S, Gerstein H, et al: Riscul de nou debut al diabetului zaharat la pacienţii cu astm sau BPOC care iau corticosteroizi inhalatori. Respir Med 106(11):1487-1493, 2012.

Mokhlesi B, Morris AL, Huang CF şi colab.: Prevalenţa crescută a simptomelor de reflux gastroesofagian la pacienţii cu BPOC. Cufăr 119(4):1043-1048, 2001.

Terada K, Muro S, Sato S şi colab.: Impactul simptomelor bolii de reflux gastro-esofagian asupra exacerbarii BPOC. Thorax 63(11):951-955,

2008.

Rascon-Aguilar IE, Pamer M, Wludyka P, et al: BRGE tratată prost sau nerecunoscut reduce calitatea vieţii la pacienţii cu BPOC. Dig Dis Sci 56(7):1976-1980, 2011.

Rascon-Aguilar IE, Pamer M, Wludyka P şi colab.: Rolul simptomelor de reflux gastroesofagian în exacerbările BPOC. Cufăr 130(4):1096- 1101, 2006.

Kim V, Han MK, Vance GB şi colab: Fenotipul bronşic cronic al BPOC: o analiză a studiului COPDGene. Piept 140:626-633,

2011.

Sasaki T, Nakayama K, Yasuda H, et al: Un studiu randomizat, simplu-orb al lansoprazolului pentru prevenirea exacerbărilor bolii pulmonare obstructive cronice la pacienţii în vârstă. J Am Geriatr Soc 57(8):1453-1457, 2009.

Yohannes AM, Willgoss TG, Baldwin RC, Connolly MJ: Depresia şi anxietatea în insuficienţa cardiacă cronică şi boala pulmonară obstructivă cronică: prevalenţă, relevanţă, implicaţii clinice şi principii de management. Int J Geriatr Psychiatry 25(12):1209-1221,

2010.

Kunik ME, Roundy K, Veazey C şi colab: Prevalenţa surprinzător de mare a anxietăţii şi depresiei în tulburările respiratorii cronice. Cufăr 127(4):1205-1211, 2005.

Solano JP, Gomes B, Higginson IJ: O comparaţie a prevalenţei simptomelor în cancerul mult avansat, SIDA, bolile de inimă, boala pulmonară obstructivă cronică şi bolile renale. J Pain Symptom Manage 31(1):58-69, 2006.

Hanania NA, Mullerova H, Locantore NW şi colab: Determinanţi ai depresiei în cohorta de boli pulmonare obstructive cronice ECLIPSE. Am J Respir Crit Care Med 183(5):604-611, 2011.

Laurin C, Lavoie KL, Bacon SL şi colab: Diferenţele de sex în prevalenţa tulburărilor psihice şi a suferinţei psihologice la pacienţii cu BPOC. Cufăr 132(1):148-155, 2007.

Eisner MD, Blanc PD, Yelin EH, et al: Influenţa anxietăţii asupra rezultatelor de sănătate în BPOC. Thorax 65(3):229-234, 2010.

de Voogd JN, Wempe JB, Koeter GH şi colab.: Simptome depresive ca predictori ai mortalităţii la pacienţii cu BPOC. Cufăr 135(3):619- 625, 2009.

Fan VS, Ramsey SD, Giardino ND şi colab: Sex, depresie şi risc de spitalizare şi mortalitate în boala pulmonară obstructivă cronică. Arch Intern Med 167(21):2345-2353, 2007.

von Leupoldt A, Taube K, Lehmann K, et al: Impactul anxietăţii şi depresiei asupra rezultatelor reabilitării pulmonare la pacienţii cu BPOC. Cufăr 2011.

Definirea şi clasificarea bronşitei cronice în scop clinic şi epidemiologic. Un raport către Consiliul de Cercetare Medicală al Comitetului lor pentru etiologia bronşitei cronice. Lancet 1(7389):775-779, 1965.

Guerra S, Sherrill DL, Venker C şi colab.: Bronşita cronică înainte de vârsta de 50 de ani prezice limitarea fluxului de aer incident şi riscul de mortalitate. Thorax 64(10):894-900, 2009.

Pelkonen M, Notkola IL, Nissinen A şi colab.: Incidenţa cumulativă de treizeci de ani a bronşitei cronice şi BPOC în relaţie cu funcţia pulmonară la 30 de ani şi mortalitatea la 40 de ani: o urmărire la bărbaţii rurali de vârstă mijlocie. Cufăr 130(4):1129-1137, 2006.

Voll-Aanerud M, Eagan TM, Plana E, et al: Simptomele respiratorii la adulţi sunt legate de deteriorarea calităţii vieţii, indiferent de astm şi BPOC: rezultate din sondajul comunitar de sănătate respiratorie a comunităţii europene. Health Qual Life Outcomes 8:107, 2010.

McCormack FX: Limfangioleiomiomatoza: o actualizare clinică. Cufăr 133(2):507-516, 2008.

Centre pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor. Centrul Naţional de Statistică în Sănătate. Raport final al statisticilor vitale. Decese: Date finale pentru

Vol 58. 2010 ed2007.

Murray CJ, Lopez AD: Proiecţii alternative ale mortalităţii şi dizabilităţii în funcţie de cauză 1990-2020: Studiul global privind povara bolii. Lancet 349(9064):1498-1504, 1997.

Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane din SUA: Consecinţele fumatului asupra sănătăţii — 50 de ani de progres. Un raport al chirurgului general, Atlanta, GA, 2014, Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane din SUA, Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor, Centrul Naţional pentru Prevenirea Bolilor Chronice şi Promovarea Sănătăţii, Oficiul pentru Fumat şi Sănătate. Tipărit cu corecţii, ianuarie 2014.

Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane din SUA: Morbiditate şi mortalitate: 2009 Chartbook on cardiovascular, pulmonar and blood diseases. Institutul Naţional de Sănătate.

Miller JD, Foster T, Boulanger L, et al: Costurile directe ale BPOC în SUA: o analiză a datelor Medical Expenditure Panel Survey (MEPS). COPD 2(3):311-318, 2005.

Lokke A, Lange P, Scharling H, et al: Dezvoltarea BPOC: un studiu de urmărire de 25 de ani al populaţiei generale. Thorax 61(11):935-939,

2006.

Burrows B, Knudson RJ, Cline MG, Lebowitz MD: Relaţii cantitative dintre fumatul de ţigară şi funcţia ventilatorie. Am Rev Respir Dis 115(2):195-205, 1977.

Shavelle RM, Paculdo DR, Kush SJ şi colab.: Speranţa de viaţă şi anii de viaţă pierduţi în boala pulmonară obstructivă cronică: constatări din studiul de urmărire NHANES III. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 4:137-148, 2009.

Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP şi colab.: Efectele intervenţiei la fumat şi utilizarea unui bronhodilatator anticolinergic inhalat asupra ratei de scădere a VEMS. Studiul de sănătate pulmonară. J Am Med Assoc 272(19):1497-1505, 1994.

Eisner MD, Balmes J, Katz PP, et al: Expunerea pe viaţă la fumul de tutun din mediu şi riscul de boală pulmonară obstructivă cronică. Environ Health 4(1):7, 2005.

Behrendt CE: BPOC uşoară şi moderată până la severă la nefumători: profiluri demografice distincte. Cufăr 128(3):1239-1244, 2005.

Salvi SS, Barnes PJ: Boala pulmonară obstructivă cronică la nefumători. Lancet 374(9691):733-743, 2009.

Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM şi colab.: BPOC la cei care nu au fumat niciodată: rezultate din studiul asupra poverii populaţiei a bolii pulmonare obstructive. Cufăr 139(4):752-763, 2011.

Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA: Astmul ca factor de risc pentru BPOC într-un studiu longitudinal. Piept 126(1):59-65,

2004.

Han MK, Postma D, Mannino DM, et al: Sexul şi boala pulmonară obstructivă cronică: de ce contează. Am J Respir Crit Care Med 176(12):1179-1184, 2007.

Blanc PD, Eisner MD, Earnest G, et al: Explorarea suplimentară a legăturilor dintre expunerea profesională şi boala pulmonară obstructivă cronică. J Occup Environ Med 51(7):804-810, 2009.

Hersh CP, Hokanson JE, Lynch DA, et al: Istoricul familial este un factor de risc pentru BPOC. Cufăr 140(2):343-350, 2011.

Silverman EK, Spira A, Pare PD: Genetica şi genomica bolii pulmonare obstructive cronice. Proc Am Thorac Soc 6(6):539-542,

2009.

Pillai SG, Kong X, Edwards LD, et al: Loci identificaţi prin studii de asociere la nivelul genomului influenţează diferite fenotipuri legate de boală în boala pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 182(12):1498-1505, 2010.

Hancock DB, Eijgelsheim M, Wilk JB şi colab: Meta-analizele studiilor de asociere la nivel de genom identifică loci multipli asociati cu funcţia pulmonară. Nat Genet 42(1):45-52, 2010.

Repapi E, Sayers I, Wain LV, et al: Studiul de asociere la nivelul genomului identifică cinci loci asociate cu funcţia pulmonară. Nat Genet 42(1):36-44, 2010.

Mannino DM, Buist AS: Povara globală a BPOC: factori de risc, prevalenţă şi tendinţe viitoare. Lancet 370(9589):765-773, 2007.

Watson L, Vestbo J, Postma DS, et al: Diferenţele de gen în managementul şi experienţa bolii pulmonare obstructive cronice. Respir Med 98(12):1207-1213, 2004.

Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A şi colab.: Susceptibilitate la exacerbare în boala pulmonară obstructivă cronică. N Engl J Med 363(12):1128-1138, 2010.

Tashkin D, Celli B, Kesten S, et al: Efectul tiotropiului la bărbaţi şi femei cu BPOC: rezultatele studiului UPLIFT de 4 ani. Respir Med 104(10):1495-1504, 2010.

Foreman MG, Zhang L, Murphy J şi colab.: Boala pulmonară obstructivă cronică cu debut precoce este asociată cu sexul feminin, factorii materni şi rasa afro-americană în studiul COPDGene. Am J Respir Crit Care Med 184(4):414-420, 2011.

Gershon AS, Dolmage TE, Stephenson A, Jackson B: Boala pulmonară obstructivă cronică şi statutul socioeconomic: o revizuire sistematică. COPD 9(3):216-226, 2012.

Dransfield MT, Bailey WC: BPOC: disparităţi rasiale în susceptibilitate, tratament şi rezultate. Clin Chest Med 2 7(3):463-471, vii, 2006.

Dransfield MT, Davis JJ, Gerald LB, Bailey WC: Diferenţele rasiale şi de gen în susceptibilitatea la fumul de tutun în rândul pacienţilor cu boală pulmonară obstructivă cronică. Respir Med 100(6):1110-1116, 2006.

Han MK, Curran-Everett D, Dransfield MT, et al: Diferenţele rasiale în calitatea vieţii la pacienţii cu BPOC. Piept 140(5):1169-1176,

2011.

Fletcher C, Peto R: Istoria naturală a obstrucţiei cronice a fluxului de aer. Br Med J 1(6077):1645-1648, 1977.

Terapia cu oxigen continuă sau nocturnă în boala pulmonară obstructivă cronică hipoxemică: un studiu clinic. Grupul de probă pentru terapie cu oxigen nocturn. Ann Intern Med 93(3):391-398, 1980.

Oxigenoterapia la domiciliu pe termen lung în corul pulmonar hipoxic cronic care complică bronşita cronică şi emfizemul. Raportul Grupului de lucru al Consiliului de Cercetare Medicală. Lancet 1(8222):681-686, 1981.

Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, et al: Tratament pe termen lung cu budesonid inhalat la persoanele cu boală pulmonară obstructivă cronică uşoară care continuă să fumeze. Studiu al Societăţii Europene de Respiraţie privind boala pulmonară obstructivă cronică. N Engl J Med 340:1948-1953, 1999.

Burge PS, Calverley PM, Jones PW şi colab.: studiu randomizat, dublu orb, controlat cu placebo al propionatului de fluticazonă la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică moderată până la severă: studiul ISOLDE. BMJ 320(7245):1297-1303, 2000.

Grupul TLHSR: Efectul triamcinolonului inhalat asupra declinului funcţiei pulmonare în boala pulmonară obstructivă cronică. N Engl J Med 343:1902-1909, 2000.

Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP: Fumatul şi funcţia pulmonară a participanţilor la Studiul de sănătate pulmonară după 11 ani. Am J Respir Crit Care Med 166(5):675-679, 2002.

Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA şi colab.: Efectele unei intervenţii de renunţare la fumat asupra mortalităţii la 14,5 ani: un studiu clinic randomizat. Ann Intern Med 142(4):233-239, 2005.

Samet JM, Marbury MC, Spengler JD: Efecte asupra sănătăţii şi surse de poluare a aerului din interior. Partea I. Am Rev Respir Dis 136(6):1486-1508,

1987.

Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D şi colab.: O declaraţie oficială de politică publică a Societăţii Toracice Americane: noi factori de risc şi povara globală a bolii pulmonare obstructive cronice. Am J Respir Crit Care Med 182(5):693-718, 2010.

Kurmi OP, Semple S, Simkhada P şi colab.: BPOC şi riscul de bronşită cronică de poluare a aerului interior din combustibil solid: o revizuire sistematică şi meta-analiză. Thorax 65(3):221-228, 2010.

Salvi S, Barnes PJ: Este expunerea la fumul din biomasă cel mai mare factor de risc pentru BPOC la nivel global? Cufăr 138(1):3-6, 2010.

Guarnieri MJ, Diaz JV, Basu C, şi colab: Efectele expunerii la fum de lemn asupra inflamaţiei căilor respiratorii la femeile rurale din Guatemala. PLoS ONE 9(3):e88455, 2014.

Andersen ZJ, Hvidberg M, Jensen SS şi colab.: Boala pulmonară obstructivă cronică şi expunerea pe termen lung la poluarea aerului legată de trafic: un studiu de cohortă. Am J Respir Crit Care Med 183(4):455-461,

2011.

Jamieson DB, Matsui EC, Belli A şi colab.: Efectele fenotipului alergic asupra simptomelor şi exacerbărilor respiratorii la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 188(2):187-192, 2013.

Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C şi colab.: Boală respiratorie acută la pacienţii cu BPOC şi eficacitatea vaccinării antigripale: un studiu controlat randomizat. Cufăr 125(6):2011-2020, 2004.

Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T: Eficacitatea şi rentabilitatea vaccinării împotriva gripei în rândul persoanelor în vârstă care trăiesc în comunitate. N Engl J Med 331(12):778-784, 1994.

Grohskopf LA, Olsen SJ, Sokolow LZ, et al: Prevenirea şi controlul gripei sezoniere cu vaccinuri: recomandări ale Comitetului consultativ pentru practicile de imunizare (ACIP) - Statele Unite, sezonul gripal 2014-15. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 63(32):691-697, 2014.

Dransfield MT, Harnden S, Burton RL şi colab.: Imunogenitatea comparativă pe termen lung a vaccinurilor pneumococice cu polizaharide libere şi conjugate de proteine în boala pulmonară obstructivă cronică. Clin Infect Dis 55(5):e35-e44, 2012.

Dransfield MT, Nahm MH, Han MK şi colab.: Răspuns imun superior la vaccinul polizaharidic pneumococic liber conjugat cu proteine în boala pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 180(6):499-505, 2009.

Francis RS, May JR, Spicer CC: Chimioterapia bronşitei. Influenţa penicilinei şi tetraciclinei administrate zilnic, sau intermitent pentru exacerbări. Un raport către Comitetul de Cercetare al Asociaţiei Britanice de Tuberculoză de către Subcomitetul său pentru bronşită. Br Med J 2(5258):979-985, 1961.

Francis RS, Spicer CC: Chimioterapia în bronşita cronică. Influenţa penicilinei şi tetraciclinei zilnice asupra exacerbărilor şi costul acestora. Br Med J 1 (5169): 297-303, 1960.

Valoarea chimioprofilaxiei şi chimioterapiei în bronşita cronică precoce. Un raport către Consiliul de Cercetare Medicală al grupului lor de lucru privind studiile de chimioterapie în bronşita cronică timpurie. Br Med J 1(5499):1317-1322, 1966.

Johnston RN, McNeill RS, Smith DH şi colab.: Chimioprofilaxia de iarnă de cinci ani pentru bronşita cronică. Br Med J 4(5678):265-269, 1969.

Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, et al: Terapia pe termen lung cu eritromicină este asociată cu scăderea exacerbărilor bolii pulmonare obstructive cronice. Am J Respir Crit Care Med 178(11):1139-1147, 2008.

Sethi S, Jones PW, Theron MS şi colab.: Moxifloxacină pulsată pentru prevenirea exacerbărilor bolii pulmonare obstructive cronice: un studiu controlat randomizat. Respir Res 11:10, 2010.

Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al: Azitromicină pentru prevenirea exacerbărilor BPOC. N Engl J Med 365(8):689-698, 2011.

Albert RK, Schuller JL: Antibioticele macrolide şi riscul de aritmii cardiace. Am J Respir Crit Care Med 2014.

Garcia-Aymerich J, Serra Pons I, Mannino DM şi colab: Insuficienţă a funcţiei pulmonare, spitalizări cu BPOC şi mortalitate ulterioară. Thorax 66(7):585-590, 2011.

Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, et al: Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 60(11):925-931, 2005.

Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D şi colab.: Tiotropiu în combinaţie cu placebo, salmeterol sau fluticazonă-salmeterol pentru tratamentul bolii pulmonare obstructive cronice: un studiu randomizat. Ann Intern Med 146(8):545-555, 2007.

Strategia globală pentru diagnosticarea, managementul şi prevenirea BPOC2014. Localizat la: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). <http://www.goldcopd.org/>.

Fletcher CM, Elmes PC, Fairbairn AS, Wood CH: Semnificaţia simptomelor respiratorii şi diagnosticul bronşitei cronice într-o populaţie activă. Br Med J 2(5147):257-266, 1959.

Calverley PM, Burge PS, Spencer S şi colab.: Testarea reversibilităţii bronhodilatatorului în boala pulmonară obstructivă cronică. Thorax 58(8):659-664, 2003.

Dorinsky PM, Reisner C, Ferguson GT şi colab: Combinaţia de ipratropiu şi albuterol optimizează testarea reversibilităţii funcţiei pulmonare la pacienţii cu BPOC. Cufăr 115(4):966-971, 1999.

O'Donnell DE: Evaluarea eficacităţii bronhodilatatorului în BPOC simptomatică: este utilă spirometria? Cufăr 117(2 Suppl):42s-47s, 2000.

O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F şi colab: Efectele tiotropiului asupra hiperinflaţiei pulmonare, dispneei şi toleranţei la efort în BPOC. Eur Respir J 23(6):832-840, 2004.

O'Donnell DE, Sciurba F, Celli B, et al: Efectul propionatului de fluticazonă/salmeterol asupra hiperinflaţiei pulmonare şi rezistenţei la efort în BPOC. Cufăr 130(3):647-656, 2006.

Cooper CB, Tashkin DP: Evoluţii recente în terapia inhalatorie în boala pulmonară obstructivă cronică stabilă. Br Med J 330(7492): 640-644, 2005.

Hanania NA, Celli BR, Donohue JF, Martin UJ: Reversibilitatea bronhodilatatorului în BPOC. Cufăr 140(4):1055-1063, 2011.

Santa Cruz R, Landa J, Hirsch J, Sackner MA: Viteza mucoasei traheale la omul normal şi la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă: efectele terbutalinei. Am Rev Respir Dis 109(4):458-463, 1974.

Nava S, Crotti P, Gurrieri G şi colab.: Efectul unui beta 2-agonist (broxaterol) asupra forţei şi rezistenţei muşchilor respiratori la pacienţii cu BPOC cu obstrucţie ireversibilă a căilor respiratorii. Cufăr 101(1):133-140, 1992.

Donohue JF, Hanania NA, Ciubotaru RL şi colab.: Comparaţie între levalbuterol şi albuterol racemic la pacienţii spitalizaţi cu astm bronşic acut sau BPOC: un studiu deschis, multicentric, randomizat, de 2 săptămâni. Clin Ther 30 Spec No:989-1002, 2008.

Datta D, Vitale A, Lahiri B, ZuWallack R: O evaluare a levalbuterolului nebulizat în BPOC stabil. Cufăr 124(3):844-849, 2003.

Tenholder MF, Bryson MJ, Waller RF, Faircloth TT: Pot fi utilizate eficient MDI-urile de către pacienţii extubaţi în ICU? J Crit Illn 7(1):111-117,

1992.

Ram FS, Sestini P: Agonişti beta2 cu acţiune scurtă inhalaţi obişnuiţi pentru gestionarea bolii pulmonare obstructive cronice stabile: revizuire sistematică Cochrane şi meta-analiză. Thorax 58(7):580-584, 2003.

În boala pulmonară obstructivă cronică, o combinaţie de ipratropiu şi albuterol este mai eficientă decât oricare dintre agenţii în monoterapie. Un studiu multicentric de 85 de zile. Grupul de studiu pentru aerosoli pentru inhalare COMBIVENT. Cufăr 105(5):1411-1419, 1994.

Ipratropiul nebulizat de rutină şi albuterolul împreună sunt mai buni decât unul singur în BPOC. Grupul de studiu al soluţiilor de inhalare COMBIVENT. Cufăr 112(6):1514-1521, 1997.

Gross N, Tashkin D, Miller R şi colab.: Inhalarea prin nebulizare a combinaţiei de albuterol-ipratropiu (combinaţia Dey) este superioară oricărui agent singur în tratamentul bolii pulmonare obstructive cronice. Grupul de studiu pentru soluţii combinate Dey. Respiration 65(5):354-362, 1998.

Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM şi colab: Utilizarea bronhodilatatorului şi riscul de aritmie în BPOC: partea 2: reevaluare în cohorta mai mare din Quebec. Cufăr 142(2):305-311, 2012.

Ramirez-Venegas A, Ward J, Lentine T, Mahler DA: Salmeterolul reduce dispneea şi îmbunătăţeşte funcţia pulmonară la pacienţii cu BPOC. Cufăr 112(2):336-340, 1997.

Jones PW, Bosh TK: Modificări ale calităţii vieţii la pacienţii cu BPOC trataţi cu salmeterol. Am J Respir Crit Care Med 155(4):1283-1289, 1997.

Cazzola M, Donner CF: Agonişti beta2 cu acţiune lungă în managementul bolii pulmonare obstructive cronice stabile. Drugs 60(2):307-320, 2000.

Rennard SI, Anderson W, ZuWallack R şi colab.: Utilizarea unui agonist beta2-adrenergic inhalat cu acţiune lungă, xinafoat de salmeterol, la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 163(5):1087-1092, 2001.

Sin DD, McAlister FA, Man SF şi colab.: Managementul contemporan al bolii pulmonare obstructive cronice: revizuire ştiinţifică. J Am Med Assoc 290(17):2301-2312, 2003.

van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, et al: Efectele tiotropiului cu şi fără formoterol asupra obstrucţiei fluxului de aer şi hiperinflaţiei în repaus la pacienţii cu BPOC. Cufăr 129(3):509-517, 2006.

Stockley RA, Chopra N, Rice L: Adăugarea de salmeterol la tratamentul existent la pacienţii cu BPOC: un studiu de 12 luni. Thorax 61(2):122-128, 2006.

Kew KM, Mavergames C, Walters JA: Beta2-agonişti cu acţiune prelungită pentru boala pulmonară obstructivă cronică. Cochrane Database Syst Rev (10):CD010177, 2013.

Cazzola M, Matera MG, Santangelo G şi colab: Salmeterol şi formoterol în boala pulmonară obstructivă cronică severă parţial reversibilă: un studiu doză-răspuns. Respir Med 89(5):357-362, 1995.

Ulrik CS: Eficacitatea salmeterolului inhalat în managementul fumătorilor cu boală pulmonară obstructivă cronică: un studiu încrucişat, randomizat cu un singur centru, dublu orb, controlat cu placebo. Thorax 50(7):750-754, 1995.

Boyd G, Morice AH, Pounsford JC şi colab.: O evaluare a salmeterolului în tratamentul bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC). Eur Respir J 10(4):815-821, 1997.

Rossi A, Kristufek P, Levine BE, et al: Comparaţie între eficacitatea, tolerabilitatea şi siguranţa pulberii uscate de formoterol şi teofilinei orale cu eliberare lentă în tratamentul BPOC. Cufăr 121(4):1058- 1069, 2002.

Tashkin DP, Fabbri LM: Beta-agonişti cu acţiune lungă în managementul bolii pulmonare obstructive cronice: agenţi actuali şi viitori. Respir Res 11:149, 2010.

Dahl R, Chung KF, Buhl R şi colab.: Eficacitatea unui nou indacaterol beta2-agonist inhalat cu acţiune prelungită o dată pe zi faţă de formoterol de două ori pe zi în BPOC. Thorax 65(6):473-479, 2010.

Kornmann O, Dahl R, Centanni S, et al: indacaterol o dată pe zi versus salmeterol de două ori pe zi pentru BPOC: o comparaţie controlată cu placebo. Eur Respir J 37(2):273-279, 2011.

Buhl R, Dunn LJ, Disdier C şi colab.: Comparaţie în orb de 12 săptămâni a indacaterolului şi tiotropiului administraţi o dată pe zi în BPOC. Eur Respir J 38(4):797-803, 2011.

Chapman KR, Rennard SI, Dogra A şi colab.: Siguranţa şi eficacitatea pe termen lung a indacaterolului, un agonist beta(2) cu acţiune lungă, la subiecţii cu BPOC: un studiu randomizat, controlat cu placebo. Piept 140(1):68-75,

2011.

NJ brut: bromură de ipratropiu. N Engl J Med 319(8):486-494,

1988.

von Mutius E, Drazen JM: Un pacient cu astm solicită sfatul medicului în 1828, 1928 şi 2012. N Engl J Med 366(9):827-834,

2012.

Pe LS, Boonyongsunchai P, Webb S şi colab.: Funcţia receptorilor muscarinici neuronali pulmonari M(2) în boala pulmonară obstructivă cronică stabilă. Am J Respir Crit Care Med 163(6):1320-1325, 2001.

Barnes PJ: Noi terapii pentru boala pulmonară obstructivă cronică. Thorax 53(2):137-147, 1998.

Wadbo M, Lofdahl CG, Larsson K, et al: Efectele formoterolului şi bromurii de ipratropiu în BPOC: un studiu controlat cu placebo de 3 luni. Eur Respir J 20(5):1138-1146, 2002.

Jones PW, Singh D, Bateman ED şi colab.: Eficacitatea şi siguranţa bromurii de aclidiniu de două ori pe zi la pacienţii cu BPOC: studiul ATTAIN. Eur Respir J 40(4):830-836, 2012.

van Noord JA, Bantje TA, Eland ME şi colab.: O comparaţie controlată randomizată a tiotropiului şi ipratropiului în tratamentul bolii pulmonare obstructive cronice. Grupul de studiu olandez al tiotropiului. Thorax 55(4):289-294, 2000.

Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP, et al: Rezultate îmbunătăţite de sănătate la pacienţii cu BPOC în timpul tratamentului de 1 an cu tiotropiu. Eur Respir J 19(2):209-216, 2002.

Casaburi R, Mahler DA, Jones PW şi colab: O evaluare pe termen lung a tiotropiului inhalat o dată pe zi în boala pulmonară obstructivă cronică. Eur Respir J 19(2):217-224, 2002.

Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS: tiotropiu inhalat pentru boala pulmonară obstructivă cronică stabilă. Cochrane Database Syst Rev (2): CD002876, 2005.

Niewoehner DE, Rice K, Cote C şi colab: Prevenirea exacerbărilor bolii pulmonare obstructive cronice cu tiotropiu, un bronhodilatator anticolinergic inhalat o dată pe zi: un studiu randomizat. Ann Intern Med 143(5):317-326, 2005.

Kesten S, Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB: Îmbunătăţirea participării la exerciţii auto-raportate cu combinaţia de tiotropiu şi antrenament de reabilitare la pacienţii cu BPOC. Int J Chron Obstruct PulmonDis 3(1):127-136, 2008.

Vogelmeier C, Fabbri LM, Rabe KF şi colab.: Efectul tiotropiului vs. salmeterol asupra exacerbărilor: GOLD II şi pacienţi naivi cu terapie de întreţinere. Respir Med 107(1):75-83, 2013.

Lee TA, Pickard AS, Au DH şi colab: Risc de deces asociat cu medicamente pentru boala pulmonară obstructivă cronică diagnosticată recent. Ann Intern Med 149(6):380-390, 2008.

Singh S, Loke YK, Furberg CD: Anticolinergice inhalatorii şi riscul de evenimente cardiovasculare adverse majore la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică: o revizuire sistematică şi metaanaliză. J Am Med Assoc 300(12):1439-1450, 2008.

Tashkin DP, Celli B, Senn S şi colab.: Un studiu de 4 ani de tiotropiu în boala pulmonară obstructivă cronică. N Engl J Med 359(15):1543-1554, 2008.

Celli B, Decramer M, Kesten S şi colab.: Mortalitatea în studiul de 4 ani de tiotropiu (UPLIFT) la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 180(10):948-955, 2009.

Wise RA, Anzueto A, Cotton D, et al: Tiotropium Respimat inhaler şi riscul de deces în BPOC. N Engl J Med 369(16):1491-1501,

2013.

Ram FS, Jones PW, Castro AA şi colab: Teofilina orală pentru boala pulmonară obstructivă cronică. Cochrane Database Syst Rev (4): CD003902, 2002.

Zhou Y, Wang X, Zeng X şi colab: Beneficiile pozitive ale teofilinei într-un studiu randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele, controlat cu placebo, al teofilinei cu doză mică, cu eliberare lentă în tratamentul BPOC timp de 1 an. Respirology 11(5):603-610, 2006.

Aubier M, De Troyer A, Sampson M, et al: Aminophylline improves diaphragmatic contractility. N Engl J Med 305(5):249-252, 1981.

Aubier M: Farmacoterapia muşchilor respiratori. Clin Chest Med 9(2):311-324, 1988.

McKay SE, Howie CA, Thomson AH şi colab.: Valoarea tratamentului cu teofilină la pacienţii cu handicap de boală pulmonară obstructivă cronică. Thorax 48(3):22 7-232, 1993.

Culpitt SV, de Matos C, Russell RE şi colab.: Efectul teofilinei asupra indicilor inflamatori ai sputei induse şi chemotaxia neutrofilelor în boala pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 165(10):1371-1376, 2002.

Chong J, Poole P, Leung B, Black PN: Inhibitori de fosfodiesteraza 4 pentru boala pulmonară obstructivă cronică. Cochrane Database Syst Rev (5):CD002309, 2011.

Rabe KF: Actualizare privind roflumilast, un inhibitor al fosfodiesterazei 4 pentru tratamentul bolii pulmonare obstructive cronice. Br J Pharmacol 163(1):53-67, 2011.

Gan WQ, Man SF, Sin DD: Efectele corticosteroizilor inhalatori asupra numărului de celule din spută în boala pulmonară obstructivă cronică stabilă: o revizuire sistematică şi o meta-analiză. BMC Pulm Med 5:3, 2005.

Sin DD, Paul Man SF: Răcirea focului în interior: corticosteroizi inhalaţi şi mortalitate cardiovasculară în BPOC. Cufăr 130(3):629-631, 2006.

Ozol D, Aysan T, Solak ZA şi colab.: Efectul corticosteroizilor inhalatori asupra celulelor de lavaj bronhoalveolare şi a nivelurilor IL-8 la pacienţii cu BPOC stabil. Respir Med 99(12):1494-1500, 2005.

Alsaeedi A, Sin DD, McAlister FA: Efectele corticosteroizilor inhalatori în boala pulmonară obstructivă cronică: o revizuire sistematică a studiilor randomizate controlate cu placebo. Am J Med 113(1):59-65,

2002.

Szafranski W, Cukier A, Ramirez A şi colab.: Eficacitatea şi siguranţa budesonidei/formoterolului în managementul bolii pulmonare obstructive cronice. Eur Respir J 21(1):74-81, 2003.

Jones PW, Willits LR, Burge PS, Calverley PM: Severitatea bolii şi efectul propionatului de fluticazonă asupra exacerbărilor bolii pulmonare obstructive cronice. Eur Respir J 21(1):68-73,

2003.

Vestbo J, Sorensen T, Lange P şi colab.: Efectul pe termen lung al budesonidei inhalatorii în boala pulmonară obstructivă cronică uşoară şi moderată: un studiu controlat randomizat. Lancet 353(9167):1819-1823, 1999.

Efectul triamcinolonului inhalat asupra declinului funcţiei pulmonare în boala pulmonară obstructivă cronică. N Engl J Med 343(26):1902-1909, 2000.

Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, et al: Efectul farmacoterapiei asupra ratei declinului funcţiei pulmonare în boala pulmonară obstructivă cronică: rezultate din studiul TORCH. Am J Respir Crit Care Med 178(4):332-338, 2008.

Israel E, Banerjee TR, Fitzmaurice GM şi colab: Efectele glucocorticoizilor inhalaţi asupra densităţii osoase la femeile în premenopauză. N Engl J Med 345(13):941-947, 2001.

Johnell O, Pauwels R, Lofdahl CG, et al: Densitatea minerală osoasă la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică trataţi cu budesonid Turbuhaler. Eur Respir J 19(6):1058-1063, 2002.

Ferguson GT, Calverley PM, Anderson JA, et al: Prevalenţa şi progresia osteoporozei la pacienţii cu BPOC: rezultate din studiul TOwards a Revolution in COPD Health. Cufăr 136(6):1456- 1465, 2009.

Schols AM, Wesseling G, Kester AD şi colab: Risc de mortalitate crescut dependent de doză la pacienţii cu BPOC trataţi cu glucocorticoizi orali. Eur Respir J 17(3):337-342, 2001.

Walters JA, Walters EH, Wood-Baker R: Corticosteroizi orali pentru boala pulmonară obstructivă cronică stabilă. Cochrane Database Syst Rev (3): CD005374, 2005.

Briggs AH, Glick HA, Lozano-Ortega G şi colab.: Este tratamentul cu ICS şi LABA cost-eficient pentru BPOC? Analiza economică multinaţională a studiului TORCH. Eur Respir J 35(3):532-539, 2010.

Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA şi colab.: Prevenirea exacerbărilor bolii pulmonare obstructive cronice prin salmeterol/propionat de fluticazonă sau bromură de tiotropiu. Am J Respir Crit Care Med 177(1):19-26, 2008.

Rabe KF, Timmer W, Sagkriotis A, Viel K: Comparaţia unei combinaţii de tiotropiu plus formoterol cu salmeterol plus fluticazonă în BPOC moderată. Cufăr 134(2):255-262, 2008.

Lee TA, Wilke C, Joo M şi colab.: Rezultate asociate utilizării tiotropiului la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Arch Intern Med 169(15):1403-1410, 2009.

Short PM, Williamson PA, Elder DH şi colab: Impactul tiotropiului asupra mortalităţii şi exacerbărilor atunci când este adăugat la corticosteroizi inhalatori şi la terapia beta-agonistă cu acţiune lungă în BPOC. Cufăr 141(1): 81-86, 2012.

Allegra L, Cordaro CI, Grassi C: Prevenirea exacerbarilor acute ale bronşitei cronice obstructive cu carbocisteină lizină monohidrat: un studiu multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo. Respiration 63(3):174-180, 1996.

Guyatt GH, Townsend M, Kazim F Newhouse MT: Un studiu controlat de ambroxol în bronşita cronică. Cufăr 92(4):618-620, 1987.

Petty TL: Studiul naţional mucolitic. Rezultatele unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo al glicerolului iodat în bronşita obstructivă cronică. Chest 97(1):75-83, 1990.

Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN şi colab: Efectele N-acetilcisteinei asupra rezultatelor bolii pulmonare obstructive cronice (bronşită randomizată pe studiul cost-

utilitate NAC, BRONCUS): un studiu randomizat controlat cu placebo. Lancet 365 (9470):1552-1560, 2005.

Poole P, Black PN, Cates CJ: Agenţi mucolitici pentru bronşita cronică sau boala pulmonară obstructivă cronică. Cochrane Database Syst Rev (8):CD001287, 2012.

Harris RS, Lawson TV: Eficacitatea şi eficienţa mecanică relativă a tusei voluntare succesive la adulţii tineri sănătoşi. Clin Sci 34(3):569-577, 1968.

Sutton PP, Parker RA, Webber BA şi colab: Evaluarea tehnicii de expirare forţată, drenaj postural şi tuse direcţionată în fizioterapie toracică. Eur J Respir Dis 64(1):62-68, 1983.

Ragavan AJ: Compararea performanţei a trei dispozitive oscilante cu presiune expiratoare pozitivă la amplitudine şi frecvenţe similare ale oscilaţiilor la deplasarea mucusului în interiorul traheei în timpul tusei. Respir Care 2012.

Andrews J, Sathe NA, Krishnaswami S, McPheeters ML: Tehnici nonfarmacologice de curăţare a căilor respiratorii la pacienţii spitalizaţi: o revizuire sistematică. Respir Care 58(12):2160-2186, 2013.

Wolkove N, Baltzan MA Jr, Kamel H, Rotaple M: Un studiu randomizat pentru a evalua eficacitatea susţinută a unui dispozitiv de curăţare a mucusului la pacienţii ambulatori cu boală pulmonară obstructivă cronică. Can Respir J 11(8):567-572, 2004.

Fagevik Olsen M, Westerdahl E: Presiunea expiratoare pozitivă la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică - o revizuire sistematică. Respiraţie 77(1):110-118, 2009.

Fink JB: Tehnica de expiraţie forţată, tuse dirijată şi drenaj autogen. Respir Care 52(9):1210-1221, discuţie 1221-1223,

2007.

Heaton RK, Grant I, McSweeny AJ, et al: Efectele psihologice ale terapiei cu oxigen continuă şi nocturnă în boala pulmonară obstructivă cronică hipoxemică. Arch Intern Med 143(10):1941- 1947, 1983.

Timms RM, Khaja FU, Williams GW: Răspunsul hemodinamic la terapia cu oxigen în boala pulmonară obstructivă cronică. Ann Intern Med 102(1):29-36, 1985.

Cotes JE, Gilson JC: Efectul oxigenului asupra capacităţii de efort în insuficienţa respiratorie cronică; utilizarea aparatelor portabile. Lancet 270(6928):872-876, 1956.

2 71. Woodcock AA, Gross ER, Gellert A, et al: Efectele dihidrocodeinei, alcoolului şi cofeinei asupra dispneiului şi toleranţei la efort la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică şi gaze sanguine normale. N Engl J Med 305(27):1611-1616, 1981.

272. Emtner M, Porszasz J, Burns M, şi colab: Beneficiile oxigenului suplimentar în antrenamentul fizic la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică nonhipoxemică. Am J Respir Crit Care Med 168(9):1034-1042, 2003.

2 73. NHLBI: Eficacitatea terapiei cu oxigen pe termen lung în tratarea persoanelor cu boală pulmonară obstructivă cronică (procesul Long-term Oxygen Treatment Trial [LOTT]). 2014. <http://clinicaltrial.gov/ct2/show/ NCT00692198>.

Weitzenblum E, Chaouat A: Somnul şi boala pulmonară obstructivă cronică. Sleep Med Rev 8(4):281-294, 2004.

Gong H Jr: Călătoria cu aer şi terapia cu oxigen la pacienţii cardiopulmonari. Cufăr 101(4):1104-1113, 1992.

2 76. Gong H Jr, Tashkin DP, Lee EY, Simmons MS: Test de simulare hipoxie-altitudine. Evaluarea pacienţilor cu obstrucţie cronică a căilor respiratorii. Am Rev Respir Dis 130(6):980-986, 1984.

Kelly PT, Swanney MP, Seccombe LM şi colab.: Hipoxemia în călătoriile cu avionul vs. testul de inhalare a hipoxiei la pasagerii cu BPOC. Cufăr 133(4): 920-926, 2008.

Ries AL, Kaplan RM, Limberg TM, Prewitt LM: Efectele reabilitării pulmonare asupra rezultatelor fiziologice şi psihosociale la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Ann Intern Med 122(11):823-832, 1995.

Ries AL, Make BJ, Lee SM şi colab.: Efectele reabilitării pulmonare în studiul naţional privind tratamentul emfizemului. Cufăr 128(6):3 7993809, 2005.

Guell R, Casan P, Belda J şi colab: Efectele pe termen lung ale reabilitării în ambulatoriu a BPOC: un studiu randomizat. Cufăr 117(4):976-983, 2000.

Puhan MA, Scharplatz M, Troosters T, Steurer J: Reabilitarea respiratorie după exacerbarea acută a BPOC poate reduce riscul de readmisie şi mortalitate - o revizuire sistematică. Respir Res 6:54,

2005.

Puhan MA, Gimeno-Santos E, Scharplatz M, et al: Reabilitare pulmonară în urma exacerbarilor bolii pulmonare obstructive cronice. Cochrane Database Syst Rev (10): CD005305, 2011.

Cooper JD, Trulock EP, Triantafillou AN, et al: Pneumectomie bilaterală (reducerea volumului) pentru boala pulmonară obstructivă cronică. J Thorac Cardiovasc Surg 109(1):106-116, discuţie 116-119, 1995.

Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z, şi colab.: Urmărirea pe termen lung a pacienţilor care au primit intervenţii chirurgicale de reducere a volumului pulmonar versus terapie

medicală pentru emfizem sever de către Grupul Național de Cercetare pentru Tratamentul Emfizemului. Ann Thorac Surg 82(2):431-443, 2006.

Pacienţi cu risc crescut de deces după intervenţia chirurgicală de reducere a volumului pulmonar. N Engl J Med 345(15):1075-1083, 2001.

Sciurba FC, Ernst A, Herth FJ şi colab.: Un studiu randomizat al valvelor endobronşice pentru emfizemul avansat. N Engl J Med 363(13):1233-1244, 2010.

Rodriguez-Roisin R: Către o definiţie consensuală pentru exacerbările BPOC. Cufăr 117(5 Suppl 2):398s-401s, 2000.

Burge S, Wedzicha JA: Exacerbări BPOC: definiţii şi clasificări. Eur Respir J Suppl 41:46s-53s, 2003.

Celli BR, Barnes PJ: Exacerbări ale bolii pulmonare obstructive cronice. Eur Respir J 29(6):1224-1238, 2007.

Sethi S, Wrona C, Grant BJ, Murphy TF: Răspunsul imun specific tulpinii la Haemophilus influenzae în boala pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 169(4):448-453, 2004.

Sint T, Donohue JF, Ghio AJ: Particulele de poluare a aerului ambiant şi exacerbarea acută a bolii pulmonare obstructive cronice. Inhal Toxicol 20(1):25-29, 2008.

Ling SH, van Eeden SF: Expunerea la poluarea aerului cu particule în particule: rol în dezvoltarea şi exacerbarea bolii pulmonare obstructive cronice. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 4:233-243, 2009.

Peacock JL, Anderson HR, Bremner SA şi colab.: Poluarea aerului în aer liber şi sănătatea respiratorie la pacienţii cu BPOC. Thorax 66(7):591-596, 2011.

Turner MO, Patel A, Ginsburg S, FitzGerald JM: Livrarea bronhodilatatorului în obstrucţia acută a fluxului de aer. O meta-analiză. Arch Intern Med 157(15):1736-1744, 1997.

Thompson WH, Nielson CP Carvalho P, et al: Studiu controlat de prednison oral la pacienţii ambulatori cu exacerbare acută a BPOC. Am J Respir Crit Care Med 154(2 Pt 1):407-412, 1996.

Davies L, Angus RM, Calverley PM: Corticosteroizi orali la pacienţii internaţi în spital cu exacerbări ale bolii pulmonare obstructive cronice: un studiu prospectiv controlat randomizat. Lancet 354(9177):456-460, 1999.

Albert RK, Martin TR, Lewis SW: Studiu clinic controlat al metilprednisolonului la pacienţii cu bronşită cronică şi insuficienţă respiratorie acută. Ann Intern Med 92(6):753-758, 1980.

Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH şi colab.: Efectul glucocorticoizilor sistemici asupra exacerbărilor bolii pulmonare obstructive cronice. Grupul de Studiu Cooperativ al Departamentului Afacerilor Veteranilor. N Engl J Med 340(25):1941-1947, 1999.

Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R şi colab.: Terapia cu glucocorticoizi pe termen scurt vs convenţional în exacerbările acute ale bolii pulmonare obstructive cronice: studiul clinic randomizat REDUCE. J Am Med Assoc 309(21):2223-2231, 2013.

Murphy TF, Sethi S: Infecţia bacteriană în boala pulmonară obstructivă cronică. Am Rev Respir Dis 146(4):1067-1083, 1992.

Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP şi colab.: Terapia cu antibiotice în exacerbarea bolii pulmonare obstructive cronice. Ann Intern Med 106(2):196-204, 1987.

Couper D, Lavange LM, Han M, et al: Design of the Subpopulations and Intermediate Outcomes in COPD Study (SPIROMICS). Thorax 69:491-494, 2014.

Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, et al: Evaluarea BPOC longitudinal pentru a identifica punctele finale predictive surrogate (ECLIPSE). Eur Respir J 31(4):869-873, 2008.

Regan EA, Hokanson JE, Murphy JR şi colab.: Designul studiului Epidemiologia genetică a BPOC (COPDGene). COPD 7(1):32-43, 2010.

GENETICA ÎN ASTM ŞI BPOC

VICTOR E. ORTEGA, MD • EUGENE R. BLEECKER, MD

INTRODUCERE

STUDII GENETICE PRECOCE ALE SUSCEPTIBILITĂŢII LA ASTM: STUDII GENETICE FAMILIALE

Dovezi că astmul este ereditabil

Primele ecrane la nivel de genom pentru locaţii de susceptibilitate: studii bazate pe familie

Studiile de legătură oferă o perspectivă importantă asupra complexităţii patogenezei astmului

Analiza legăturii şi clonarea poziţională dezvăluie noi locuri de susceptibilitate la astm

CANDIDAT GENE ASSOCIATION STUDIES IN ASTM

Gene candidate foarte replicate pe cromozomul 5q31 şi dovezi pentru interacţiunile genă-genă

Limitările studiilor asociaţiei de gene candidate: lecţii învăţate şi drumul către GWAS

STUDII DE ASOCIAȚIE PENTRU SUSceptibilitatea la astm la nivelul genomului

GWAS identifică ORMDL3 ca loc de susceptibilitate

GWAS la afro-americani şi alte populaţii cu astm bronşic

Cartografierea amestecurilor ca abordare alternativă în populaţiile amestecate

GWAS ŞI STUDII DE ASOCIAȚIE DE ASTM SEVER

INTERACȚIUNI GENĂ-MEDIU: STUDII GENETICĂ ŞI EPIGINETICĂ PENTRU SUSceptibilitatea ŞI SEVERITATEA ASTMATULUI

FARMACOGENETICA ASTMULUI

Motivaţia cercetării farmacogenetice în astm

Farmacogenetică glucocorticoizilor Cisteinil Leucotrienă Farmacogenetică Receptor P2-adrenergic

Farmacogenetică

Limitarea asociaţiilor farmacogenetice actuale şi direcţiilor viitoare

STUDII GENETICE ALE SUSCEPTIBILITĂȚII BPOC

Dovezi că afectarea funcţiei pulmonare şi BPOC sunt ereditare

Studii de legătură bazate pe familie pentru afectarea funcţiei pulmonare şi BPOC

CANDIDAT STUDII ASOCIAȚIEI GENELOR PENTRU FUNCȚIA PLAMÂNĂ ŞI BPOC

Genele căii antioxidante şi susceptibilitatea BPOC

ADAM33 este un loc pentru declinul accelerat al funcţiei pulmonare şi BPOC

MMP12 şi susceptibilitatea BPOC

STUDII DE ASOCIAȚIE LA LATĂ GENOMULUI ALE FUNCȚIEI PULMONARE ÎN POPULAȚIA GENERALĂ

GSTO2 şi IL6R ca loci pentru funcţia pulmonară

Genea proteinelor care interacţionează cu ariciul ca loc pentru funcţia pulmonară

Două mari consorţii de populaţie generală identifică şapte loci pentru funcţia pulmonară

STUDII DE ASOCIAȚIE PENTRU SUSceptibilitatea BPOC

Genele receptorului a-nicotinic de acetilcolină 3/5 ca loci pentru susceptibilitatea BPOC

FAM13A ca loc comun pentru BPOC şi sensibilitatea la cancerul pulmonar

CYP2A6 ca loc pentru susceptibilitatea BPOC

GWAS pentru emfizem, un fenotip legat de BPOC

FARMACOGENETICA BPOC

Motivaţia farmacogeneticii în receptorii adrenergici P2 BPOC

Farmacogenetică

EPIGINETICĂ ŞI VARIAȚII GENE RARE ÎN ASTM ŞI BPOC

Epigenetica în astm şi BPOC Variante rare în astm şi BPOC

GENETICA ASTMULUI ŞI BPOC: LECȚII ÎNVĂȚATE DUPĂ 20 DE ANI DE EXPERIENȚĂ

INTRODUCERE

Astmul şi boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) sunt boli inflamatorii cronice ale căilor respiratorii care rezultă dintr-o interacţiune între susceptibilitatea genetică sau a gazdei şi diferite expuneri ale mediului. Ambele boli ale căilor respiratorii sunt frecvente cu aproximativ 300 de milioane de persoane cu astm bronşic şi 64 de milioane de persoane cu BPOC în întreaga lume.1,2 Variaţia genetică are efecte majore asupra susceptibilităţii astmului şi BPOC; cu toate acestea, acestea nu sunt izolate la o singură genă, ci reprezintă efectele multor gene diferite care sunt polimorfe (conţin variante de gene sau polimorfisme) sau suferă reglare epigenetică (modificări ale expresiei genelor fără modificări ale codului genetic, adică metilarea genei), provocând riscul sau severitatea bolii (Fig. 45-1). Astfel, spre deosebire de tulburările cu o singură genă, cum ar fi fibroza chistică, astmul şi BPOC sunt cauzate de efectele mai multor gene cu efecte mai mici şi din punct de vedere genetic sunt denumite tulburări genetice complexe. Studii genetice recente sugerează că pot exista variante genetice comune care influenţează susceptibilitatea şi severitatea ambelor boli „complexe" obstructive ale căilor respiratorii. Expunerile potenţiale multiple ale mediului interacţionează cu genele de risc sau de severitate pentru dezvoltarea sau progresia astmului bronşic, în timp ce expunerea la fumul de ţigară este factorul principal de mediu pentru dezvoltarea BPOC.

Informaţiile din studiile genetice au avansat remarcabil de la secvenţierea primului genom în 2001 şi de la finalizarea proiectului Internaţional HapMap în 2005. Pe baza studiilor iniţiale în familii, este clar că susceptibilitatea la astm şi BPOC este determinată de multiple loci genetici în diferite gene. a facilitat evaluarea cuprinzătoare a variaţiei genelor la un număr mai mare de subiecţi şi, mai recent, secvenţierea întregului genom sau a tuturor exomilor. Spre deosebire de astmul, care poate fi recunoscut încă din copilărie, BPOC se prezintă la o vârstă mai înaintată; prin urmare, studiile bazate pe familie nu sunt practice sau fezabile. Astfel, asocierea genelor candidate şi GWAS au fost folosite pentru a investiga baza genetică a BPOC. Creşterea exponenţială a domeniului astmului şi BPOC

Variante de gene funcţionale:

Codificarea variantelor de promotor SNP

Fenotipuri:

Susceptibilitate la astm
Susceptibilitate la BPOC/emfizem
Insuficienţă (severitate) funcţiei pulmonare
IgE/Atopie (fenotipuri înrudite)
Răspuns la medicamente (farmacogenetică)

Expunerea
culturală, obişnuită sau la droguri în
cantitate/durată suficientă pentru a modifica fenotipul

Figura 45-1 Premisa cercetării genetice în boli complexe. Cercetarea genetică studiază rolul variabilităţii genetice în determinarea riscului pentru boli complexe ale căilor respiratorii, fenotipuri înrudite şi severitatea bolii. Riscul genetic poate fi alterat de variantele genelor care au un impact direct asupra funcţiei biologice sau acţionează prin interacţiuni gene cu mediu care modifică funcţia sau expresia genei prin mecanisme epigenetice. Cercetarea farmacogenetică studiază o interacţiune similară genă cu mediu prin analizarea efectului genotipului şi al expunerii la un medicament în determinarea răspunsurilor interindividuale la terapiile farmacologice. IgE, imunoglobulina E; SNP, polimorfism cu o singură nucleotidă.

genetica în ultimul deceniu a scurtat dramatic timpul de la identificarea fenotipului până la descoperirea variantei genei în aceste boli complexe ale căilor respiratorii.

Diferite studii genetice s-au concentrat pe susceptibilitatea bolii, severitatea bolii şi răspunsurile terapeutice (adică, farmacogenetică). Aceste abordări genetice necesită populaţii mari, bine caracterizate. Din păcate, din cauza eşantioanelor mari de populaţie necesare pentru GWAS, accentul pe fenotiparea cuprinzătoare nu a fost acordată prioritate şi rezultatele acestor studii genetice intensive în resurse nu au furnizat întotdeauna informaţii adecvate despre subpopulaţii şi eterogenitatea bolii. În general, abordările genomice vor oferi o bază pentru dezvoltarea de strategii medicale personalizate în care profilurile moleculare bazate pe variaţia în mai multe gene sau căi genetice vor fi utilizate pentru a dezvolta o boală genetică predictivă sau un scor de severitate. Motivul pentru eterogenitatea bolii, progresia şi baza pentru răspunsurile variabile la agenţii terapeutici.8,9 Aceste profiluri genetice ar trebui să faciliteze abordări terapeutice precise, personalizate şi centrate pe pacient, cu potenţialul de a viza progresia bolii, de a maximiza eficacitatea terapeutică şi de a minimiza efectele secundare nedorite sau răspunsurile negative.7,10,11.

Acest capitol subliniază modul în care studiile genetice umane în astm şi BPOC au identificat ţinte genetice, ceea ce a îmbunătăţit substanţial înţelegerea bazei moleculare a dezvoltării, progresiei şi farmacogeneticii astmului şi BPOC. Aceste abordări genetice au potenţialul de a contribui la dezvoltarea medicinei de precizie sau personalizate în boala obstructivă a căilor respiratorii.4 Aceleaşi abordări genetice au fost utilizate în alte boli complexe (de exemplu, cardiovasculare, metabolice, cancer) pentru a identifica determinanţii genetici ai susceptibilităţii şi progresiei bolii.12

STUDII GENETICE PRECOCE ALE SUSCEPTIBILITĂŢII LA ASTM: STUDII GENETICE FAMILIALE

DOVEZI CĂ ASTmul bronşic este ereditabil

O bază genetică pentru astm a fost recunoscută încă din 1860, când Henry Salter a raportat că astmul bronşic era o boală ereditară cu „urme distincte de moştenire” în rândul indivizilor înrudiţi.13 Observaţia lui Salter a fost confirmată în studii care demonstrează că prevalenţa astmului bronşic era între 20% şi 25% în rândul rudelor de gradul I, cu o prevalenţă semnificativ mai mare de aproximativ 5% la rudele generale cu astm. populaţia.14,15 Agruparea astmului bronşic în familii este estimată prin compararea riscului de apariţie a astmului la cei înrudiţi cu un proband astmatic cu riscul de astm bronşic în populaţia generală ca raport lambda (ĂR). Un XR mai mare indică faptul că boala are o ereditabilitate mai mare şi, prin urmare, o componentă genetică mai puternică. De exemplu, astmul are un XR de 2 până la 4, în timp ce o boală autosomal recesivă, cum ar fi fibroza chistică, are un XR mult mai mare. XR-ul inferior al unei boli comune, complexe, cum ar fi astmul, este probabil cauzat de mai multe variante de gene, fiecare cu efecte mici care interacţionează cu factori nedetectaţi în studiile de ereditare, inclusiv un grup divers de expuneri de mediu şi declanşatori ai bolii. Eritabilitatea observată pentru astm demonstrată în aceste studii timpurii a oferit raţiunea studiilor genetice cuprinzătoare discutate în acest capitol.

PRIMELE ECRANE PENTRU LOCI DE SUSceptibilitate la nivelul genomului: STUDII FAMILIALE

Primele studii genetice pentru susceptibilitatea la astm, care au fost efectuate înainte ca primele genomuri să fie secvențiate, au folosit abordări bazate pe familie.3,16-26 Ei au folosit variante genetice care sunt egal distanţate de-a lungul genomului pentru a identifica regiunile de susceptibilitate cromozomială pentru astm sau fenotipurile asociate (de exemplu, hiperreactivitate bronşică, nivel de epitopie, test cutanat I). În studiile genetice bazate pe familie, analiza legăturii este utilizată pentru a identifica loci genetici care segregează sau sunt moştenite cu o trăsătură cum ar fi astmul în familii. Gradul de legare este măsurat ca un scor LOD, „probabilitatea şanselor" ca o regiune genomică şi o trăsătură cosegregate (Tabelul 45-1). Un scor LOD de 3 sau mai mult este considerat semnificativ şi este egal cu o şansă de 1000: 1 ca o regiune genomică să fie în legătură sau comoştenită cu o trăsătură sau fenotip specific. Studiile bazate pe familie au avut succes în identificarea bolilor genetice cu un mod autozomal dominant sau recesiv de moştenire, dar sunt mai puţin puternice pentru boli complexe sau multifactoriale în care gene multiple interacţionează pentru a determina susceptibilitatea sau severitatea bolii. Testarea dezechilibrului transmisiei este un alt test de asociere bazat pe familie care compară transmiterea unui marker genetic de la ambii părinți la descendenţii lor afectați cu o boală sau o trăsătură de interes (vezi Tabelul 45-1 și Fig. 45-2).27

Studiile timpurii bazate pe genom familial au demonstrat că genele multiple sunt asociate cu dezvoltarea astmului şi a fenotipurilor înrudite, cum ar fi atopia şi imunoglobulina E (IgE) serice crescută. Aceste studii, inclusiv cele efectuate de Institutul Național de Inimă, Plămân şi Sânge (NHLBI) Collaborative Study on the Genetics of Asthma (CSGA), au furnizat dovezi pentru legătura cu astmul şi fenotipurile înrudite în mai multe regiuni cromozomiale diferite: cromozomul 5q, 6p, 7q, 11q, 12q, şi 14q. 16q.3,24,26,28-40 Markerii genetici identificaţi prin aceste studii bazate pe familie reprezintă regiuni cromozomiale care au fost ulterior studiate pentru a identifica genele de risc specifice responsabile pentru aceste legături (eTabelul 45-1).

Aceste studii timpurii de legătură au demonstrat interacţiuni genă-genă în susceptibilitatea la astm între cromozomi

*Metodologiile sunt descrise de populația țintă analizată, acoperirea variind de la nivel de genă individuală până la rezoluția la nivel de genom şi testul analitic măsurat.

eTabel 45-1 Gene candidate pentru susceptibilitatea la astm şi fenotipurile înrudite în regiunile cromozomiale identificate prin studii de legătură

5q31, 8p23 şi 12q22 şi 15q13.22 În plus, aceste studii au furnizat dovezi pentru interacţiunile genă cu mediu între fumatul pasiv de ţigară şi susceptibilitatea la astm la cromozomii 1p, 5q şi 9q şi 17q21.17,41-4. efecte epigenetice importante în astm, în care modificările ADN induse de mediu modifică transcripţia fără o modificare a secvenţei genelor.

Studiile timpurii de legătură bazate pe familie au oferit, de asemenea, dovezi pentru determinanţii genetici ai funcţiei pulmonare alterate în astm. În aceste studii, un locus de trăsătură cantitativă pe cromozomul 5q33 şi 2q32 a fost asociat cu măsuri importante ale funcţiei pulmonare. atât astmul bronşic cât şi BPOC.47

STUDIILE DE LEGĂTURĂ OFERĂ IMPORTANT

INTRODUCERE A COMPLEXITĂȚII PATOGENEZEI ASTMATULUI

Limitările studiilor de legătură bazate pe familie includ provocarea de a recruta şi caracteriza subiecţii înrudiţi şi utilizarea de markeri genetici care acoperă regiuni genomice care conţin sute de gene, necesitând analize mai detaliate cu cartografiere fină sau clonare poziţională pentru a identifica genele de susceptibilitate individuale. O altă limitare importantă a studiilor de legare bazate pe familie este că acestea au fost concepute pentru a identifica loci care conţin variante de gene cu un efect puternic asupra susceptibilităţii bolii şi sunt insuficiente pentru a detecta variaţiile comune ale genelor cu un efect slab sau modest. În ciuda acestor limitări, au fost identificate noi gene de astm (vezi Tabelul 45-1) care oferă o perspectivă asupra patogenezei poligenice şi a importanţei interacţiunilor genă-mediu în astm.

ANALIZA LEGĂTURII ŞI CLONAREA POZIȚIONALĂ DEZVOLȚIE NOI LOCI DE SUSceptibilitate la astm

O genă dezintegrină şi metaloprotează-33 (ADAM33) a fost prima genă identificată pentru susceptibilitatea la astm folosind un studiu de legătură bazat pe familie, urmat de cartografiere fină şi studii de asociere cu cazuri şi controale (adică, clonarea poziţională). A fost identificat prin clonarea poziţională pe cromozomul 20p13.21 ADAM33 codifică pentru o glicoproteină ancorată la membrană care controlează interacţiunile celulă-matrice şi este implicată în reglarea creşterii pulmonare şi a morfogenezei.48,49 Proteina ADAM33 este exprimată în celulele musculare netede ale căilor respiratorii şi fibroblastele pulmonare, conţine o activitate de remodelare catalitică proteotică a căilor respiratorii. ADAM33 este printre cele mai replicate gene pentru sensibilitatea la astm în diferite grupuri rasiale şi etnice.50-53 Variantele genei ADAM33 au fost asociate cu declinul accelerat al funcţiei pulmonare în astm şi în BPOC, sugerând un rol al acestei gene în patogeneza obstrucţiei progresive a fluxului de aer. ADAM33 se corelează cu severitatea astmului şi se corelează invers cu funcţia pulmonară.57

Alte studii bazate pe întregul genom au folosit clonarea poziţională pentru a identifica gena dipeptidil peptidaza-10 (DPP10) de pe cromozomul 2q14 ca locus pentru susceptibilitatea la astm. locus.59 Dipeptidil peptidazele scindează peptidele terminale ale citokinelor şi

chemokinelor şi intensifică inflamaţia căilor respiratorii. Mai multe alte gene de susceptibilitate la astm au fost identificate folosind tehnici de cartografiere fină sau de clonare poziţională şi includ gena protocadherin-1 (PCDH1) pe cromozomul 5q31, complexul antigen al leucocitelor umane G (HLA-G) pe cromozomul 6p22, gena receptorului 1 al neuropeptidei S (GPRA şi proteina PHD14p) de pe cromozomul PHD14p. (PHF11) pe cromozomul 13q14 (vezi ' eTabelul 45-1).3,38,6°-63,63a Identificarea locilor de susceptibilitate la astm este un exemplu de utilizare a tehnicilor genetice imparţiale, adică fără noţiuni preconcepute de mecanism, pentru a delimita noi mecanisme biologice importante în patogeneza biologică.

CANDIDAT GENE ASSOCIATION STUDIES IN ASTM

[32-gena receptorului adrenergic (ADRB2) şi semnalizarea căii inflamatorii Th2 (IL4R) au fost, de asemenea, evaluate ca potenţiali loci farmacogenetici care modifică răspunsurile la terapia farmacologică.76-94.

GENE CANDIDATE FOARTE REPLICATE PE CROMOZOMUL 5q31 ŞI DOVEZI PENTRU INTERACŢIUNI GENĂ-GENĂ

Analizele de legătură ale cromozomului 5q31-35 au furnizat în mod constant dovezi că această regiune este legată de astm sau de fenotipuri strâns înrudite. (Receptor 32-adrenergic (ADRB2) şi leucotrien C4 sintaza (LTC4S). Gena care codifică pentru IL-13 şi IL-4 conţine SNP promotori şi variante asociate în mod constant cu astmul şi fenotipurile înrudite în mai multe populaţii. cromozomul 16p12, care conţine, de asemenea, variante asociate cu astmul şi fenotipurile înrudite.95,96 Interacţiunea a două variante în IL4R a fost asociată cu riscul de exacerbare a astmului bronşic care pun viaţa în pericol la astmaticii persistenti, sugerând rolul acestei căi în determinarea severităţii bolii. gene precum STAT6 de pe cromozomul 12q13 determină cumulativ riscul de astm şi IgE serică la un nivel mai mare decât fiecare locus individual, susţinând rolul mai multor gene care interacţionează în susceptibilitatea şi patogeneza astmului. Proteina de reparare a ADN-ului (RAD50) ca locus pentru susceptibilitatea la astm.72 Interacţiunea variantelor în diferite gene de semnalizare a căii inflamatorii Th2 a fost critică pentru înţelegerea naturii interacţiunilor genă-genă în determinarea susceptibilităţii şi severităţii astmului. În plus, aceste asocieri pozitive pentru căile IL-4-IL-13 au susţinut dezvoltarea actuală a terapiilor biologice care vizează aceste citokine.93,101,102.

LIMITARI ALE GENEI CANDIDAT

STUDII DE ASOCIAŢIE: LECŢII ÎNVĂŢATE ŞI Drumul către GWAS

Toate studiile de asociere, inclusiv studiile de gene candidate, sunt limitate de necesitatea de a determina populaţii de caz-control bine caracterizate.103,104 O problemă cu studiile de asociere timpurie a fost dimensiunile mici ale eşantionului (<200 de cazuri), care au rezultat în studii cu putere insuficientă pentru a identifica variantele de gene cu efecte mici şi predispuse la rezultate fals pozitive. Cazurile şi controalele neînrudite au origini ancestrale variabile, ceea ce poate duce la rezultate fals pozitive. Frecvenţele alelelor SNP

variază în diferite populaţii în funcţie de ascendenţă (stratificarea populaţiei), ceea ce poate cauza diferenţe false în frecvenţele alelelor între cazuri şi martori dacă sunt analizate diferite grupuri etnice (adică, fals pozitivi).

Necesitatea de a lua în considerare stratificarea potenţială a populaţiei în studiile de asociere genetică este adevărată pentru toate tipurile de studii de asociere, dar a fost bine recunoscută şi implementată în studiile de gene candidate. O altă limitare a tuturor studiilor de asociere este corelaţia de bază a alelelor în loci genetici localizaţi într-o regiune cromozomială (adică, dezechilibru de legătură sau LD). De exemplu, dacă doi loci genetici sunt fizic apropiaţi unul de celălalt, ei vor fi moşteniţi ca o singură unitate prin mai multe generaţii. În acest caz, un studiu de asociere ar avea ca rezultat rezultate pozitive pentru ambele gene, ceea ce face dificilă izolarea genei sau a variantei de interes. Acest lucru este valabil mai ales pentru SNP-urile din interiorul unei gene. Cu toate acestea, în populaţiile mai în vârstă de mai multe generaţii sau populaţie amestecată, au existat mai multe oportunităţi de a rupe corelaţia, permiţând astfel identificarea alelei sau locilor de risc adevărat.

STUDII DE ASOCIAŢIE PENTRU SUSceptibilitatea la astm la nivelul genomului

În GWAS, un număr mare de SNP-uri sunt genotipizate folosind tehnologii cu cip care acoperă genomul, de obicei cu 500.000 până la mai mult de 1 milion de genotipuri SNP (variante SNP) evaluate în populaţii mari de caz şi de control. Chipurile anterioare conţineau mai puţine SNP şi nu au oferit o acoperire bună a genomului la toate rasele care arată diferenţe în frecvenţele alelelor bazate pe strămoşi. Limitarea generală este gradul de fenotipizare care poate fi efectuată în aceste probe mari (vezi Fig. 45-2). În GWAS, frecvenţele alelelor fiecărui SNP sunt comparate între cazuri neînrudite şi martori pe o scară la nivel de genom (vezi Fig. 45-2).

SNP-urile sunt cea mai comună formă de variaţie a genelor şi sunt observate în 1 din 100 de nucleotide din genomul uman; prin urmare, SNP-urile utilizate pentru GWAS oferă o acoperire cuprinzătoare a fiecărei gene şi a întregului genom. Capacitatea de a genotip un număr mai mare de SNP-uri rapid şi simultan a permis abordărilor GWAS să identifice o serie de loci noi asociate cu susceptibilitatea la astm, fenotipurile înrudite şi severitatea bolii. În plus, genotipizarea întregului genom oferă informaţii despre substructura populaţiei, un indice al amestecului ancestral. Toate studiile GWAS discutate mai târziu au asocieri ajustate după substructura populaţiei pentru a minimiza confuzia prin stratificarea populaţiei (eTabel 45-2). Un număr mic de studii au folosit studii de asociere bazate pe familii la nivel de genom (adică, testul de dezechilibru de transmisie) pentru a minimiza această sursă de confuzie prin stratificarea populaţiei (vezi Fig. 45-2).27 GWAS necesită o valoare P mai strictă datorită testării multiple a unui număr mare de SNP-uri, iar testarea ulterioară a asocierii SNP-urilor independente este importantă.

GWAS IDENTIFICA ORMDL3 CA UN LOCUS DE SUSceptibilitate

În 2007, a fost efectuat un GWAS pentru susceptibilitatea la astm într-o cohortă europeană (GABRIEL). SNP-urile din regiunea genei ORM1-like 3 (ORMDL3) de pe cromozomul 17q12 au fost asociate semnificativ cu diagnosticul de astm bronşic infantil şi această constatare a fost replicată în două cohorte independente.16 Un al doilea GWAS mai mare de către europeanul GABRIEL

eTabelul 45-2 Loci de susceptibilitate majoră pentru astm identificaţi prin GWAS*

Raportat iniţial

Complex DRA

„Loci de susceptibilitate pentru astm identificaţi prin studii de asociere la nivelul întregului genom, rezumaţi prin numele complet al genei, poziţia cromozomială (Chr Pos), acronimul de identificare a genei (ID), grupurile rasiale sau etnice în care au fost observate asocieri, locusul iniţial (prin numărul rs al polimorfismului unic nucleotid) raportat a fi asociat cu astmul şi referinţa G ciWAS.

consorţiul a validat ORMDL3 ca loc pentru riscul de astm, identificând în acelaşi timp loci de susceptibilitate suplimentari în genele asemănătoare gasderminei (GSDMB şi GSDMA), precum şi alţi loci din genom, inclusiv IL1RL1/IL18RL1 (între genele receptorilor IL1 şi IL18, cromozomul rs37712166 HLA2-Q12B) (rs9273349), IL33 pe cromozomul 9p24 (rs1342326), SMAD3 pe cromozomul 15q22 (rs744910) şi IL2RB pe cromozomul 22q12 (rs2284033).73

Variantele genelor din locusul ORMDL3 au fost asociate cu astmul în GWAS ulterioare multiple, făcând ORMDL3 cel mai replicat locus folosind metode de screening la nivel de genom în populaţiile caz-control.105-110 Provocarea interpretării asocierilor genetice în cromozomul 17q12 este puternica legătură de dezechilibru între genele (LD) care acoperă această variantă în dezechilibrul de gene multiple (LD). Rămâne neclar dacă gena cauzală este ORMDL3 sau o genă adiacentă, cum ar fi GSDMB sau GSDMA.111'112

Această nouă genă de susceptibilitate la astm (ORMDL3) este un membru al unei clase de gene care codifică proteinele transmembranare ancorate în reticulul endoplasmatic; cu toate acestea, rolul său biologic specific în patogeneza astmului rămâne necunoscut. GWAS în astm au demonstrat o predilecţie pentru genele care reglează căile moleculare relevante şi sunt legate de afectarea epitelială şi răspunsul imun adaptativ. Este probabil ca producţia alterată de citokine, cum ar fi limfopoietina stromală timică (TSLP) şi IL-33 din celulele epiteliale deteriorate sau perturbate, să promoveze răspunsurile inflamatorii mediate de Th2 prin activarea receptorilor IL1RL1 de pe mastocite, limfocite Th2 şi celule T reglatoare.

GWAS ÎN AFRICA-AMERICANI ŞI ALTE POPULAŢII DE ASTMAT

GWAS ulterioare au fost efectuate în populaţii multietnice, inclusiv subiecţi non-hispanici albi și afro-americani, pentru a înțelege diversitatea genetică a populațiilor din diferite

medii ancestrale (adică, grupuri etnice), precum şi pentru a aborda cauzele genetice ale diferenţelor în frecvenţa şi severitatea astmului bronşic în diferite etnii. Acest lucru este deosebit de important pentru grupurile etnice, cum ar fi afro-americanii şi portoricanii, care au o incidenţă mai mare a astmului bronşic asociată cu o morbiditate şi mortalitate mai mare legată de astm. Aceste grupuri pot avea loci genetici unici datorită unei frecvenţe mai mari a alelelor de risc care determină susceptibilitatea sau severitatea bolii.113 De exemplu, afro-americanii sunt expuşi unui risc scăzut de fibroză chistică din cauza frecvenţei scăzute a mutaţiilor CFTR în această populaţie ancestrală, în timp ce prezintă un risc mai mare de boală falciformă din cauza frecvenţei crescute a mutaţiilor respectivei gene.

Consorţiul EVE a combinat 5416 cazuri de astm într-o populaţie mare, multietnică, reprezentând americani de origine europeană, afro-americani, africani din Caraibe şi hispanici (mexican-americani şi portoricani), cu replicare la 12.649 de subiecţi. Acest GWAS multietnic la scară largă pentru susceptibilitatea la astm a identificat asocieri semnificative la nivel de genom cu SNP-urile de pe cromozomul 17q12 (cuprinzând IKZF3/ZPBP2/GSDMB/ORMDL3), IL1RL1 şi TSLP pe cromozomul 5q22. Asociaţiile la aceşti loci şi un SNP în IL33 au fost replicate în cohorte independente.109 Acest GWAS a validat loci de susceptibilitate identificaţi pe locusul cromozomului 17q12 şi IL1RL1 confirmând importanţa lor în riscul de astm (vezi eTabelul 45-2).16,73.

Consorţiul EVE a identificat, de asemenea, SNP-uri în pirina şi membrul familiei domeniului HIN 1 (IFIX, gena proteinei nucleare inductibile cu interferon X, PYHIN1) asociate cu astmul în cohortele afro-americane şi din Caraibe africane. (ADRA1B) şi proteină înrudită cu prioni de pe cromozomul 20p12 (PRNP). În plus, locusul DPP10 a fost asociat cu astmul, confirmând studiile anterioare de clonare poziţională.3,58,59,114'115.

GWAS în populaţiile asiatice confirmă importanţa locilor de susceptibilitate la astm descrişi anterior în HLA-DQ, HLA-DPA1, HLA-DPB1 şi TSLP în populaţiile japoneze şi coreene. astm la o populaţie chineză Han (vezi eTabelul 45-2).108

HARTAREA ADMIXTURII CA O ABORDARE ALTERNATIVĂ ÎN POPULAŢIILE ADMINISATE

Colonizarea Americilor de către europeni şi comerţul ulterior cu sclavi africani a dus la amestecarea strămoşilor genetici şi a structurilor complexe ale populaţiei întâlnite în genomul afro-americanilor, ai Caraibelor africane, a mexicanilor americani şi a portoricanilor. Există o variabilitate marcată în istoriile demografice ale acestor populaţii amestecate de origine africană, rezultând o structură complexă a populaţiei şi o LD redusă care nu este complet capturată cu GWAS care utilizează platforme de genotipizare concepute pentru populaţiile albe non-hispanice. Amestecarea recentă a acestor strămoşi oferă raţiunea abordărilor bazate pe strămoşi la nivel de genom. Afro-americanii, în medie, au o ascendenţă europeană estimată de 20% (80% africană), în timp ce grupurile etnice hispanice, cum ar fi portoricanii şi mexicanii americani, au o combinaţie de trei strămoşi diferite.118-120.

Cartografierea prin legături de amestec (mapping mixture, Fig. 45-3) este o abordare la nivel de genom care se bazează pe principiul că multe SNP prezintă frecvenţe alelelor variabile marcate între diferite populaţii ancestrale. În cartografierea amestecurilor, estimările ascendenţei la fiecare SNP sunt testate pentru asociere cu un fenotip, spre deosebire de GWAS care compară frecvenţele alelelor. Cartografierea amestecurilor necesită un număr substanţial mai mic de markeri genetici în comparaţie cu GWAS şi poate evalua regiuni cu variante rare (Fig 45-4) şi alte variante, cum ar fi deleţiile de inserţie de polinucleotide. Setarea optimă pentru utilizarea cartografierii amestecurilor este în populaţiile amestecate unde există disparităţi rasiale marcate în fenotipul bolii, care nu sunt atribuite complet factorilor de mediu.113,121-123.

Studiile despre ascendenţa africană la afro-americani din populaţia generală au sugerat un rol pentru variaţia genelor legate de ascendenţa africană asupra funcţiei pulmonare şi severităţii astmului. Estimările ascendenţei africane sunt invers asociate cu măsurile de bază ale funcţiei pulmonare la trei populaţii independente afro-americane şi portoricani.120,123a La afro-americani, fiecare procent de

Figura 45-3 Ilustrarea cartografierii amestecului. A, Ipoteza din spatele cartografierii prin dezechilibrul legăturii de amestec sau cartografierea amestecului este că cromozomii dintr-o populaţie amestecată (prezentaţi cu regiuni genetice roşii şi albastre din strămoşi diferite) conţin o alela de susceptibilitate care este mai frecventă în regiunea ancestrală roşie faţă de cea albastră. Cartografierea amestecurilor identifică ascendenţă crescută la un locus de susceptibilitate în cazuri în comparaţie cu martori (regiune intersectată de linie neagră groasă). B, Locii cu asocieri semnificative între ascendenţă şi riscul de boală sunt reprezentaţi de vârfuri de cartografiere de amestec sau regiuni cromozomiale cu o suprareprezentare a ascendenţilor din populaţia ancestrală cu cea mai mare proporţie de alele de risc la locusul care conţine varianta care invocă riscul. (A, Adaptat din Montana G, Pritchard JK: Statistical tests for mixture mapping with case-control and cases-only data. Am J Hum Genet75:771-789, 2004. B, From Patterson N, Hattangadi N, Lane B, et al: Methods for high-density disease mapping J genm gene mapping. 74:979-1000, 2004, Fig. 1.)

Foarte rar Rar

Scăzut comun

Frecvenţă

Figura 45-4 Impactul variantelor genetice în boala umană. Ipoteza „boală comună-alele comune" afirmă că multiplele variante genetice comune cu dimensiuni mici până la modeste ale efectului contribuie la susceptibilitatea bolii comune într-o manieră aditivă. Studiile de asociere la nivelul genomului (GWAS) au identificat mai multe variante comune asociate cu riscul pentru diferite boli comune. În contrast, ipoteza „alelelor comune ale bolii rare" afirmă că variantele rare de mărime a efectului genetic contribuie la o susceptibilitate a bolii comune cu dimensiuni mari. Variantele rare pot fi evaluate numai cu studii genetice bazate pe familie, secvenţierea ADN şi cartografierea amestecurilor şi nu sunt uşor de evaluat cu GWAS. (Adaptat de la Tsuji S: Genetica bolilor neurodegenerative: perspective de la resequencing de mare debit. Hum Mol Genet 19:R65-70, 2010.)

Ascendenţa africană a fost asociată cu un VEMS mai mic cu 3 până la 5 ml!. Această constatare are implicaţii pentru calcularea funcţiei pulmonare normale prezise în grupuri etnice mixte. De exemplu, un afro-american cu 50% ascendenţă africană este probabil să aibă un VEMS cu până la 200 ml mai mare în comparaţie cu un afro-american de aceeaşi vârstă, sex şi înălţime cu 90% ascendenţă africană. Estimările ascendenţei africane au fost, de asemenea, asociate cu riscul de astm auto-raportat şi exacerbări ale astmului la afro-americani din Statele Unite.124,125.

Studiile de cartografiere a amestecurilor la nivelul genomului au potenţialul de a identifica loci genetici care explică incidenţa crescută a astmului la cei cu ascendenţă africană semnificativă. Cartografierea amestecurilor pentru loci de susceptibilitate a fost efectuată la portoricani şi mexicani americani din cohorta Genetics of Asthma in Latino Americans (GALA), iar SNP-urile din aproape 62 de loci asociate cu astm (adică vârfurile de cartografiere a amestecurilor, vezi Fig. 45-3) au fost identificate.126,127. Programul de cercetare a astmului bronşic sever (SARP), sponsorizat de NHLBI, cohortele CSGA şi GALA au identificat, de asemenea, un nou locus de susceptibilitate la astm pe cromozomul 6q14.1.128

GWAS SI ASOCIATIA

STUDII DE ASTM SEVER

Iniţial, GWAS în astm au fost concepute pentru a detecta loci de susceptibilitate, deoarece fenotiparea detaliată necesită mult timp şi costă, rezultând cohorte mici de caz-control. Au fost recrutate populaţii mai mari de cohorte caracterizate cuprinzător pentru SARP sponsorizat de NHLBI şi pentru studiul TENOR (Epidemiologia şi istoria naturală a astmului: Rezultate şi regimuri de tratament). Un GWAS de astmatici sever de la TENOR a identificat loci multipli asociati cu astmul: rs2244012 în RAD50 adiacent IL13, rs1063355 în HLA-DQB1 şi rs3998159 între HLA-DQB1 şi HLA-DQA2. Aceste descoperiri confirmă importanţa citokinei Th2 şi a genelor de prezentare a antigenului în patogenia astmului bronşic şi potenţial în severitatea astmului. De exemplu, locusul astmului IL13 este, de

asemenea, asociat cu psoriazisul.130 Un GWAS recent al copiilor cu vârsta cuprinsă între 2 şi 6 ani din cohorta Copenhaga Prospective Studies on Asthma in Childhood Exacerbation cu exacerbări recurente, severe a identificat patru loci de susceptibilitate identificaţi anterior în GSDMB, IL33, IL33, riscul pentru RAD15, ca fiind asociat cu acest risc sever pentru RAD15. fenotip.16,73,109,131 În plus, acest GWAS a identificat un nou locus pentru astmul bronşic sever al copilăriei pe gena care codifică membrul familial 3 legat de cadherina (CDRH3): o relaţie genotip-fenotip care este importantă în determinarea riscului de severitate în astmul copilăriei.131.

GWAS a identificat, de asemenea, loci de susceptibilitate la astm asociat cu funcţia pulmonară, un determinant fundamental al severităţii astmului. IL6R SNP este în LD cu o variantă de codificare (Asp358Ala) în care alela minoră (Ala358) este asociată cu o funcţie pulmonară inferioară inferioară şi cu o capacitate de răspuns bronşică crescută la metacolină. pentru tratamentul artritei reumatoide.136-138

Li şi colegii de muncă au efectuat o meta-analiză a 14 SNP-uri asociate anterior cu funcţia pulmonară în GWAS ale controalelor din Cohortele pentru Cercetarea Inimii şi Îmbătrânirii în Epidemiologie Genomică (CHARGE) şi consorţiile SpiroMeta. Această analiză a demonstrat că SNP-urile din gena care codifică proteina care interacţionează cu ariciul (HHIP) au fost asociate semnificativ cu funcţia pulmonară la subiecţii afro-americani şi non-hispanici cu astm alb. În plus, o creştere a numărului de alele de risc pentru SNP în HHIP, PTCH1 şi FAM13A a dus la o scădere semnificativă treptat a funcţiei pulmonare.139 Studii mai recente au arătat că genele căii imunităţii Th1 (IL12A, IL12RB1, STAT4, IRF2) par să influenţeze şi funcţia pulmonară şi severitatea în astm.

IgE serice crescute este un fenotip asociat primar pentru alergia în astm. Două GWAS mari din cohortele populaţiei generale din consorţiile GABRIEL şi EVE au identificat SNP-uri în FCER1A pe cromozomul 1q23, RAD50, STAT6, IL13 şi complexul HLA asociat cu concentraţiile serice de IgE, confirmând studiile anterioare de legare şi asociere. albii non-hispanici, patru SNP din cadrul de citire deschis al cromozomului 11 şi repetiţia bogată în leucină care conţine gena 32 (C11orf30-LRRC32) au fost asociate cu IgE seric. boala.147-149

Nivelurile de eozinofile din sânge şi inflamaţia eozinofilă sunt legate de patogenia şi severitatea astmului şi au fost evaluate de GWAS. Într-un eşantion de populaţie generală din Islanda şi cohorte de replicare din Europa şi Asia de Est SNP în IL1RL1 (rs1420101), cromozomul 2q13 (rs12619285), cromozomul 3q21 (rs4857855), cromozomul 5q31 (rs414382B32), cromozomul 5q31 (rs414382B32), şi cromozomul 2q13 (rs12619285). (rs3184504) au fost asociate cu eozinofilia din sângele periferic. Locul IL1RL1 a fost asociat cu astmul şi loci în WDR36 şi IL33 a arătat asocieri sugestive cu numărul de eozinofile şi astmul atopic. inflamaţia căilor respiratorii, a fost evaluată într-un GWAS în 14 cohorte de copii care au inclus astmatici şi subiecţi de control. Acest GWAS a identificat loci asociaţi cu nivelurile de oxid nitric expirat în copilărie în două gene de pe cromozomul 17q11.2-q12, LYRM9 şi oxid nitric sintaza-2 inductibil (rs944722, NOS2) şi adiacente unui locus de susceptibilitate la astm replicat anterior, GSD159176801591.

Chitinazele sunt o familie de hidrolaze conservate care scindează chitina şi mediază inflamaţia căilor respiratorii determinată de Th2 în modelele murine.152 YKL-40 este o proteină asemănătoare chitinazei care a fost evaluată ca biomarker pentru inflamaţia şi remodelarea căilor respiratorii în astm. Nivelurile serice de YKL-40 sunt crescute la astmatici şi au fost asociate cu severitatea bolii.153 Un GWAS a identificat un SNP în promotorul genei chitinazei 3-like 1, care a fost asociat cu nivelurile serice de YKL-40, diagnosticul de astm bronşic, răspunsul bronşic şi funcţia pulmonară într-o populaţie izolată15 (Hutterites).

GWAS a funcţiei pulmonare şi biomarkerii inflamatori au identificat gene care influenţează severitatea bolii. Impactul „genelor funcţiei pulmonare" asupra severităţii astmului oferă un exemplu excelent al modului în care markerii genetici de la diferite gene pot contribui la severitatea bolii într-o manieră aditivă.139 Variantele genelor importante în susceptibilitatea la astm diferă probabil de genele care cauzează progresia şi severitatea astmului. Acest concept este subliniat în Figura 45-5, care propune mecanisme prin care genele de susceptibilitate şi severitate interacţionează în dezvoltarea şi progresia astmului.140 Astfel, susceptibilitatea la astm este genetică.

Figura 45-5 Factorii genetici determină susceptibilitatea şi severitatea astmului prin căi patogene independente. Această diagramă de flux demonstrează modul în care locii de susceptibilitate pentru astm şi fenotipurile înrudite (inclusiv caracteristicile alergice sau atopice) contribuie la riscul de astm. La rândul lor, diferiţi determinanţi genetici pentru funcţia pulmonară, cum ar fi loci care accelerează remodelarea căilor respiratorii sau modifică dezvoltarea timpurie a plămânilor în combinaţie cu imunitatea înnăscută T tip 1 helper (Th1) modificată ca răspuns la infecţie, duc la progresia astmului. Multe dintre genele pentru riscul de susceptibilitate, progresie şi severitate a astmului bronşic provin din căi genetice diferite. (Adaptat de la Li X, Hawkins GA, Ampleford EJ, et al: Genome-wide association study identifică genele căii Th1 asociate cu funcţia pulmonară la pacienţii astmatici. J Allergy Clin Immunol 132:313-320 e15, 2013. Figura 3.)

determinată de variantele genelor identificate în GWAS de susceptibilitate la astm. Progresia bolii este modulată de gene suplimentare care determină severitatea astmului. De exemplu, dacă genomul unui individ are variante de gene care conferă susceptibilitate la astm şi conţine, de asemenea, variante de gene care codifică funcţia pulmonară redusă, această combinaţie de aditivi va duce la exprimarea unui fenotip de astm bronşic mai sever.

INTERACŢIUNI GENĂ-MEDIU: STUDII GENETICĂ ŞI EPIGINETICĂ PENTRU SUSceptibilitatea ŞI SEVERITATEA ASTMATULUI

Factorii de mediu au un rol important în patogeneza astmului şi au fost identificate interacţiuni gene-mediu pentru susceptibilitatea şi severitatea astmului. Interacţiunile

genă-mediu au potenţialul de a identifica factorii care contribuie la lipsa eredităţii care nu sunt explicate doar de efectele variantelor genelor. Expunerea mediului la fumul de ţigară este cel mai replicat factor de mediu care are un impact asupra studiilor genetice pentru susceptibilitatea la astm. Studiile de legătură în familiile din cohorta CSGA din Statele Unite şi Ţările de Jos au identificat ambele un semnal de legătură pentru susceptibilitatea la astm şi răspunsul bronşic pe cromozomul 5q31, care depindea de expunerea pasivă la fumul de ţigară. markeri de pe cromozomul 17q12 care erau dependenţi de o interacţiune genă-mediu cu expunerea la fum.42,43 Într-un studiu de asociere bazat pe familie a 36 de SNP-uri din cromozomul 17q12 în regiunea ORMDL3 din cohorta EGEA, Bouzigon şi colegii de muncă156 au demonstrat un risc crescut de 11 SNP-uri asociate cu; cu toate acestea, riscul de astm cu debut precoce pentru SNP cu cea mai puternică asociere (rs8069176) a fost de 2,9 ori mai mare în subgrupul expus la fumul de ţigară, comparativ cu subgrupul neexpus. Aceste efecte pot fi mediate de reglarea epigenetică şi demonstrează complexitatea şi interacţiunea interacţiunilor genetice şi de mediu în patogeneza astmului.

Factorii dietetici precum deficitul de vitamina D sunt asociaţi cu dezvoltarea şi severitatea astmului bronşic.157,158 Un studiu de asociere la nivelul întregului genom familial a identificat factorii de risc genetici care interacţionează cu nivelurile serice de vitamina D care afectează severitatea astmului. Trei SNP din gena moleculei asociate celulelor T restricţionate de clasa I MHC (CRTAM) au fost asociate cu o frecvenţă crescută a exacerbărilor astmului cu niveluri scăzute de vitamina D. CRTAM este exprimat în plămâni şi prin celulele T şi CD8+ natural killer; prin urmare, este plauzibil ca aceste variante de gene să interacţioneze cu vitamina D, modificând răspunsul imun la infecţiile virale.159

Lista genelor asociate cu astmul bronşic sau fenotipurile înrudite este mare şi demonstrează că există o serie de căi biologice importante în patogenia astmului bronşic (vezi eTabelele 45-1 şi 45-2). Cu toate acestea, odată cu utilizarea abordărilor biologice de sisteme, există potenţialul de dezvoltare a profilurilor de risc genetic şi de severitate care pot fi utilizate pentru diagnosticarea precoce a bolii şi predicţia progresiei astmului.4

FARMACOGENETICA

DE ASTM

RAŢIUNE PENTRU FARMACOGENETIC

CERCETARE ÎN ASTM

Farmacogenetica examinează rolul variaţiei genelor în răspunsurile terapeutice la terapiile farmacologice. Farmacogenetica este o interacţiune genă-mediu în care agentul terapeutic este expunerea mediului. Există dovezi că factorii genetici joacă un rol important în variabilitatea observată a răspunsurilor terapeutice la diferite medicamente. Aproximativ, 70% până la 80% dintre astmatici prezintă răspunsuri diferite la terapiile antiastmatice comune, rezultând o variaţie marcată a răspunsurilor la medicamentele terapeutice.160 Variaţia genetică ar putea contribui la un mare procent din variabilitatea răspunsului la

medicamente, fie că este benefic sau negativ.160,161. de nonrespondenţi, respondenţi sau un subgrup cu risc pentru răspunsuri adverse.

Cercetarea farmacogenetică în astm este condusă de două provocări majore legate de managementul astmului. În primul rând, un subgrup mic de aproximativ 5% până la 10% dintre astmatici prezintă simptome necontrolate şi exacerbări recurente, în ciuda tratamentului cu multiple terapii antiastmatice, inclusiv doze mari de corticosteroizi inhalatori sau orali. efectele au fost asociate cu unele terapii pentru astm bronşic, în special evenimente rare, care pun viaţa în pericol, asociate cu utilizarea agoniştilor receptorilor Ş2-adrenergici (adrenergici Ş).10,11,163. Studiile farmacogenetice au potenţialul de a identifica markeri genetici care ar personaliza abordările terapeutice la astmatici individuali pentru a optimiza răspunsul terapeutic şi a preveni efectele adverse4.

Studiile farmacogenetice ale terapiilor pentru astm bronşic s-au bazat pe obiectivele clinice primare utilizate în studiile clinice pentru astm. În majoritatea studiilor farmacogenetice, aceste puncte finale clinice predeterminate sunt analizate pentru asocierile genetice cu studiile genelor candidate sau GWAS după finalizarea studiului clinic. Aceste studii farmacogenetice sunt importante pentru identificarea genelor sau a variantelor de gene care influenţează răspunsurile la medicamente. O minoritate de studii farmacogenetice utilizează un design de studiu prospectiv, stratificat pe genotip, în care ADN-ul este colectat şi genotipizat pentru o variantă de risc de interes, iar subiecţii sunt randomizaţi pe baza genotipului lor la grupurile de tratament sau placebo.164 Avantajul unei abordări prospective, stratificate în funcţie de genotip este că poate asigura o putere statistică suficientă pentru a analiza o variantă genetică mai puţin comună bazată pe o populaţie mai puţin comună. variantă predefinită a genei de risc. Cu toate acestea, un studiu farmacogenetic stratificat pe genotip este fezabil dacă este luat în considerare doar un număr limitat (unul sau două) de genotipuri.

FARMACOGENETICA GLUCOCORTICOIDĂ

Corticosteroizii inhalatori (ICS) s-au dovedit în mod constant a fi cea mai eficientă terapie pentru controlul astmului bronşic persistent.165,166 Cu toate acestea, unii astmatici răspund slab la ICS.167 Farmacogenetica căii glucocorticoizilor se bazează pe gene care codifică o cale complexă constând din calea biosintetică a receptorilor glucocorticoizi, calea biosintetică a proteinelor chaperonetolice, (eTabelul 45-3).168

O analiză a genei candidate a genei hormonului de eliberare a corticotropinei (CRHR1) la mai mult de 1000 de subiecţi cu astm bronşic de la Institutul Naţional de Sănătate şi cohortele de studii clinice din industrie a identificat două SNP (rs242941 şi rs1876828) care au fost asociate cu o schimbare a funcţiei pulmonare în timpul unui alt studiu al receptorului ICS pentru un alt studiu de însoţire a receptorilor de glucoronă, un complex de glucoronă, care include un glucocortico16. proteina, proteina de organizare a şocului termic (STIP1), a identificat trei SNP (rs2236647, rs6591838 şi rs1011219) care au fost, de asemenea, asociate cu o schimbare semnificativă a funcţiei pulmonare în timpul tratamentului cu ICS.169 Calea corticosteroizilor interacţionează cu alte căi genetice care au

fost evaluate folosind o abordare trială clinică170 diferită. „T-box exprimat în factorul de transcripţie al celulelor T" este codificat de TBX21 şi este un regulator important al căii naive de dezvoltare a limfocitelor T. TBX21 conţine o codificare SNP (rs2240017, His33Gln) care a fost asociată cu „bronhoprotecţie", adică o reducere a hiperresponsivităţii bronşice, în timpul tratamentului cu ICS în Programul NHLBI Childhood Asthma Management Program (CAMP) şi o cohortă coreeană. şi este codificat de ADCY9, care conţine un SNP de codificare (rs2230739, Met772Ile) care a fost asociat cu un răspuns bronhodilatator albuterol în cohorta CAMP în timpul tratamentului cu ICS.174

Utilizarea abordărilor GWAS are potenţialul de a identifica noi loci farmacogenetici pentru răspunsul ICS. Primul GWAS care evaluează răspunsul la tratamentul cu ICS a fost realizat utilizând testarea bazată pe familie în CAMP, urmată de studii de asociere pentru replicare la peste 900 de subiecţi cu astm bronşic din patru cohorte independente de studii clinice. Un promotor SNP în gena transcript-1 indusă de glucocorticoizi (rs379 72 în GLCCI1) a fost asociat cu modificări ale funcţiei pulmonare ca răspuns la tratamentul cu ICS. De asemenea, a fost efectuat un studiu in vitro în care celulele au fost transfectate cu o altă variantă de promotor în LD cu rs37972 (rs37973) având ca rezultat scăderea expresiei genelor.175 Aceste studii au fost efectuate în principal la copii cu mai puţini ani de expunere la corticosteroizi în comparaţie cu adulţii astmatici. Interesant este că studiile mai recente care au folosit cohorte mari de studii clinice de astmatici adulţi nu au fost capabile să reproducă această asociere.176 Din punct de vedere funcţional, GLCCI1 este un regulator important al apoptozei ca răspuns la glucocorticoizi; prin urmare, această variantă de promotor poate întârzia apoptoza eozinofilelor în timpul terapiei cu ICS, modulând astfel răspunsurile terapeutice în astm.175

Un alt GWAS pentru răspunsul ICS a fost efectuat la subiecţii cu astm bronşic din NHLBI CAMP, Asthma Clinical Research Network (ACRN) şi Childhood Asthma Research and Education Network. Acest GWAS a identificat SNP-urile din gena T (rs3127412 şi rs6456042) care au fost asociate cu modificări ale FEV1 în timpul tratamentului cu ICS. Genotiparea detaliată ulterioară a identificat SNP-urile (rs3099266, rs2305089, rs1134481) în regiunile funcţionale ale genei T.177 Loci farmacogenetici din calea glucocorticoizilor, GLCCI1 şi gena T reprezintă o mică proporţie a variabilităţii răspunsului terapeutic interindividual al ICS în terapia terapeutică. Încă nu a fost determinat dacă aceşti loci au efecte aditive cu alte variante de gene legate de cale sau sunt determinanţi independenţi ai răspunsului ICS. Sunt necesare studii farmacogenetice viitoare în cohorte mari de studii clinice independente sau studii stratificate pe genotip pentru a confirma şi caracteriza aceste gene asociate cu răspunsurile terapeutice ale ICS şi pentru a dezvolta un profil genetic care poate fi utilizat pentru a prezice răspunsul terapeutic la corticosteroizi.

FARMACOGENETICA CISTEINIL LEUKOTRIENĂ

Calea cisteinil leucotrienelor este o cale inflamatorie care conţine loci farmacogenetici potenţiali pentru două clase de terapii antiastmatice: inhibitori ai 5-lipoxigenazei (5-LO) (de exemplu, zileuton) şi antagonişti ai cisteinilleucotrienelor (de exemplu, montelukast şi zafirlukast). Calea biosintetică a cisteinil leucotrienelor este iniţiată de 5-LO (codificat de

ALOX5) urmată de leucotrien A4 hidrolază (LTA4H) şi leucotrien C4 sintază (LTC4S). Leucotriene sintetizate

Eşantion

stratificat pe genotip sau LABA

ca supliment pentru ICS

*Genele biologice candidate sunt rezumate în funcţie de clasă de medicament, polimorfisme asociate (numărul rs şi modificarea codului, dacă este relevant), designul studiului, numărul de cohorte studiate, dimensiunea populaţiei şi fenotipul de răspuns pentru care a fost detectat un efect farmacogenetic.

ICS, corticosteroizi inhalatori; FEV,, volumul expirator forţat în 1 secundă; GWAS, studiu de asociere la nivelul genomului; LABA, p-agonişti cu acţiune prelungită; PEFR, debit maxim.

Reprodus din Ortega VE, Wechsler ME: Farmacogenetica astmului: răspuns la apelul pentru o abordare personalizată. Curr Opin Allergy Clin Immunol 13:399-409, 2013.

sunt transportate în spaţiul extracelular de către proteina 1 de rezistenţă la multidrog (MRP1) şi activează receptorii cisteinil leucotriene (CYSLTR1 şi CYSLTR2).

ALOX5 are un polimorfism repetat în tandem în promotorul său care a fost asociat cu modificări ale funcţiei pulmonare în timpul tratamentului cu antagonişti de leucotrienă. LTC4S (rs272431) şi MRP1 (rs215066 şi rs119774) care au fost asociate cu modificări ale funcţiei pulmonare în timpul inhibării 5-LO.180 Variaţia genelor căii leucotrienelor a fost raportată în studii suplimentare, mai mici. Aceste rezultate susţin constatarea că o parte din variaţia răspunsurilor terapeutice la modificatorii leucotrienelor este reglată de mecanisme farmacogenetice (vezi eTabelul 45 - 3).90,180,182.

P2-RECEPTOR ADRENERGIC FARMACOGENETICA

Tratamentul inhalat cu agonişti Ş pentru astm include agonişti cu acţiune scurtă (-agonişti (SABA) şi agonişti cu acţiune prelungită (LABA).183 Ş-Agonişti activează o cale a receptorului cuplat cu proteina G prin adenil ciclază de tip 9 care reglează relaxarea muşchilor netezi a căilor respiratorii. reacţii adverse foarte rare care pun viaţa în pericol din anii 1960.184-188

În timp ce diverse analize au încercat să explice aceste „mini-epidemii" de mortalitate prin astm bronşic,10,11,184-191 Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente a emis un avertisment în cutie pentru toate inhalatoarele care conţin LABA cu privire la riscul de exacerbări care pun viaţa în pericol. şi studiu internaţional de siguranţă LABA, mandatat de Administraţia medicamentelor.192,193 Studiile farmacogenetice au încercat să identifice

markeri genetici pentru răspunsul Ş-agonist pentru a identifica un subgrup care este susceptibil la aceste efecte adverse grave. Aceste studii s-au concentrat în primul rând pe genele legate de receptorul Ş2-adrenergic şi căile sintetice ale oxidului nitric (a se vedea eTabelul 45-3).

Gena care codifică receptorul 2-adrenergic (ADRB2) are un singur exon şi este localizată pe cromozomul 5q31 cu peste 49 de polimorfisme identificate.194,195 Cel mai studiat dintre aceste polimorfisme ADRB2 este varianta comună de codificare, Gly16Arg. Stimularea Ş-agonistă comparativ cu Arg16.197,198

Două studii farmacogenetice timpurii ale ADRB2 la copii astmatici au demonstrat că homozigoţii Arg16 au prezentat un răspuns bronhodilatator mai mare la o singură doză de albuterol, comparativ cu homozigoţii Gly16. Studiile farmacogenetice ale tratamentului regulat cu SABA pe termen lung în două cohorte de studii clinice independente au demonstrat efecte asupra răspunsurilor terapeutice: homozigoţii Arg16 au prezentat o scădere a debitului maxim (PEFR) în timpul tratamentului cronic cu SABA, în timp ce homozigoţii Gly16 nu au prezentat modificări ale PEFR.201,202.

Într-un studiu încrucişat, stratificat pe genotip, homozigoţii ACRN, Gly16 şi Arg16 au fost randomizaţi la tratament cu albuterol obişnuit sau placebo. Homozigoţii Gly16 au prezentat o creştere a PEFR în timpul tratamentului obişnuit cu albuterol, în timp ce homozigoţii Arg16 nu au prezentat modificări ale PEFR cu albuterol obişnuit, dar au avut o creştere a PEFR în timpul tratamentului cu albuterol la nevoie (Fig. 45-6). În plus, tratamentul regulat cu albuterol a dus la o scădere a utilizării inhalatorului de salvare şi a scorurilor simptomelor de astm la homozigoţii Gly16, în timp ce homozigoţii Arg16 au experimentat o deteriorare a acestor rezultate secundare. Cu toate acestea, LABA programat regulat este utilizat pentru a controla astmaticii care sunt simptomatici numai cu ICS. Astfel, efectele farmacogenetice legate de expunerea la LABA ar avea implicaţii terapeutice majore

Efectele genotipice ale Gly16Arg în timpul terapiei LABA pe termen lung au fost evaluate în două braţe de studiu mici din studiile clinice NHLBI ACRN mai mari. Rezultatele acestor studii au arătat un potenţial pentru o eficacitate redusă a LABA la homozigoţii Arg16.203 Studiile clinice prospective ulterioare şi analizele farmacogenetice cu cohorte mai mari, inclusiv două studii stratificate pe genotip, nu au arătat dovezi pentru eficacitatea terapeutică redusă a terapiei LABA la homozigoţii Arg16 comparativ cu homozigoţii G16,20416,20416. Interesant este că într-unul dintre aceste studii prospective stratificate pe genotip, homozigoţii Gly16 au experimentat o protecţie mai prelungită faţă de bronhoconstricţia indusă de metacolină decât a fost observată la homozigoţii Arg16.207 Un alt studiu stratificat pe genotip a randomizat 62 de homozigoţi Arg16 la montelukast şi a demonstrat fie un simptom de control, fie cu montelukast, fie cu LABA de control. montelukast. Acest studiu a sugerat că locusul Gly16Arg ar putea interacţiona cu alte terapii în astm.208

Spre deosebire de o variantă comună, cum ar fi Gly16Arg, care prezintă probabil efecte mai mici, este posibil ca variante genetice rare cu efecte puternice să fie responsabile pentru

unele dintre răspunsurile adverse mai puţin frecvente şi severe asociate cu tratamentul LABA în astm (vezi Fig. 45-4). O variantă rară în al patrulea domeniu transmembranar al ADRB2, Thr164Ile, are ca rezultat o proteină cu legare scăzută a ligandului receptorului P2-adrenergic, cuplare la proteina Gs şi sechestrare ca răspuns la SABA şi LABA in vitro. receptor.210 Alela Ile164 a fost asociată cu un risc crescut de obstrucţie a fluxului de aer şi funcţia pulmonară redusă într-un studiu transversal bazat pe populaţie pe aproape 60.000 de subiecţi.211 Thr164Ile şi o variantă de inserţie de 25 de perechi de baze găsită numai la afro-americani, au fost, de asemenea, asociate cu exacerbări severe care necesită spitalizare la pacienţii cu LABA. Thr164Ile a fost, de asemenea, asociat cu un control slab al simptomelor în timpul tratamentului LABA în două cohorte independente. Această constatare a unei variante genetice rare şi a efectelor adverse LABA are potenţialul de a identifica o subpopulaţie foarte importantă cu risc de astm bronşic. Astfel, variante rare, cum ar fi cele din ADRB2, sunt potenţiali biomarkeri pentru strategii de tratament mai personalizate, precise, bazate pe linii directoare, în subgrupul mic de astmatici, care au modificat sensibilitatea la terapia combinată a unui LABA cu ICS.212 În plus, un studiu recent care combină cartografierea amestecului şi GWAS la portoricani şi mexicani a identificat copii rari purtători de solute GALA cu variante rare din gena GALA astmatici asociate. răspunsul bronhodilatator la SABA, oferind dovezi suplimentare pentru rolul variaţiilor genetice rare ca loci farmacogenetici.212a

Studiile de asociere ale genelor candidate legate de calea receptorului P2-adrenergic au identificat polimorfisme comune suplimentare care au fost asociate cu răspunsul bronhodilatator acut la SABA. ADCY9 este o genă canonică a căii receptorului P2-adrenergic, cu o variantă de codificare comună, Ile772Met, asociată cu răspunsul bronhodilatator acut FEV1 crescut la albuterol în timpul terapiei ICS la copiii din cohorta CAMP. LABA (formoterol).213 CRHR2 este o altă genă legată de cale cu SNP care au fost asociate cu răspunsul SABA. CRHR2 codifică receptorul-2 al hormonului de eliberare a corticotropinei, un receptor proteic cuplat cu G care reglează relaxarea muşchiului neted al căilor respiratorii printr-o cale de semnalizare similară cu cea a receptorului P2-adrenergic (prin activarea adenililciclazei şi a protein kinazei A). Cinci SNP din CRHR2 au fost asociate cu răspunsuri bronhodilatatoare acute la SABA la subiecţii cu astm bronşic din trei cohorte independente de studii clinice.214

Studiile de asociere ale genelor indirect legate de calea receptorului P2-adrenergic au identificat variante în cadrul căii de biosinteză a oxidului nitric asociată cu răspunsul acut la bronhodilatator SABA. Un studiu de asociere a 111 gene din receptorul P2-adrenergic şi căile glucocorticoizilor la subiecţi din cohorta CAMP şi trei cohorte de studii independente au identificat un SNP în arginaza 1 (ARG1), rs2 781659, care a fost asociat cu un răspuns bronhodilatator acut. Arginaza 1 şi 2 metabolizează L-arginina, care este un substrat natural pentru sintetaza oxidului nitric, rezultând producerea de oxid nitric. Oxidul nitric este un bronhodilatator endogen; prin urmare, polimorfismele ARG1 şi ARG2 pot modifica relaxarea muşchilor netezi a căilor respiratorii în timpul tratamentului cu agonist P.217.

În cele din urmă, un GWAS raportat de Himes şi colegii218 a identificat un nou locus genetic pentru răspunsurile acute ale bronhodilatatorului SABA. GWAS primar a analizat 1644 de astmatici din şase cohorte de studii clinice, cu replicarea evaluată la 1051 de subiecţi din SARP şi o cohortă olandeză de astm. Un SNP din regiunea promotoare a genei asemănătoare 2, bogată în serină asociată spermatogenezei (rs295137 în SPATS2L) a fost asociat cu răspunsul bronhodilatator acut la albuterol. În celulele musculare netede ale căilor respiratorii umane, importanţa funcţională a SPATS2L în calea receptorului P2-adrenergic a fost confirmată după ce o distrugere a acestei gene a dus la o expresie crescută a receptorului P2-adrenergic.

LIMITAREA ASOCIAȚIILOR FARMACOGENETICE ACTUALE ŞI A DIRECȚIILOR VIITORIALE

Cele mai multe dintre asociaţiile farmacogenetice pentru răspunsul terapeutic nu ţin cont de o cantitate semnificativă a variabilităţii răspunsurilor la medicamente. În parte, acest lucru se datorează faptului că mai multe gene influenţează aceste răspunsuri. În plus, analiza farmacogenetică nu a fost rezultatul principal al majorităţii acestor studii, iar dimensiunile eşantionului au fost prea mici pentru a evalua interacţiunile cu o singură genă sau mai multe. În plus, atunci când se utilizează combinaţia de LABA şi ICS, polimorfismele din calea receptorului P2-adrenergic ar putea avea ca rezultat un răspuns negativ la tratament care interacţionează cu polimorfismele din aceeaşi cale sau o cale alternativă (adică, glucocorticoizi) la asocieri obscure.

Studiile farmacogenetice au potenţialul de a identifica subgrupul de astmatici care răspund mai mult sau mai puţin la terapiile biologice în prezent în curs de dezvoltare. Terapiile biologice sunt mai scumpe şi au potenţialul de a provoca reacţii adverse nedorite. Astfel, „biomarkerii" terapeutici farmacogenetici care identifică astmaticii susceptibili ar trebui să faciliteze dezvoltarea şi înregistrarea terapiilor biologice. Pitrakinra este un inhibitor molecular al

Subunitatea receptorului IL4a care inhibă atât IL-4, cât şi IL-13, care sunt importante în reglarea inflamaţiei alergice Th2. Într-un studiu clinic de fază 2b, variantele specifice ale genei care codifică subunitatea receptorului IL4a (IL4RA) au fost asociate cu modificări ale hiperreactivităţii bronşice induse de antigen la astmaticii atopici trataţi cu pitrakinra şi îmbunătăţiri ale frecvenţei exacerbării astmului bronşic. (aproximativ 35 la sută) dintre respondenţii la acest antagonist al receptorului IL4a.

Studiile farmacogenetice în astm au fost iniţial limitate la studii de gene candidate în cohorte mai mici de studii clinice; cu toate acestea, investigatorii au efectuat mai recent GWAS care au identificat noi loci farmacogenetici (vezi eTabelul 45-3). Studiile in vitro au fost utilizate pentru a valida funcţia acestor SNP. Studiile farmacogenetice viitoare în cohorte de studii clinice independente, mari sau studii stratificate pe genotip, vor fi necesare pentru a evalua importanţa acestor variante de gene, pentru a confirma asocierile anterioare şi pentru a determina dacă aceste polimorfisme acţionează independent sau au efecte aditive asupra răspunsurilor terapeutice la ICS, Ş-agonişti inhalatori, modificatori de leucotrieni şi alţi modificatori de leucotriene. Înţelegerea bazei farmacologice şi genetice a

răspunsului terapeutic în astm poate duce la dezvoltarea unor agenţi terapeutici mai eficienţi. Aceste abordări, atunci când sunt efectuate în studii farmacogenetice cu putere adecvată, utilizând metodologia imparţială (GWAS), au delimitat determinanţii genetici ai tratamentului farmacologic, cu răspunsuri atât benefice, cât şi adverse, în alte boli complexe, cum ar fi cele aflate în prezent în investigaţie în Reţeaua de Cercetare în Farmacogenomică a National Institutes of Health.219,220. profiluri.

STUDII GENETICE ALE SUSCEPTIBILITĂȚII BPOC

DOVEZI CĂ DETERMINAREA FUNȚIONĂRII PLAMÂNARE ŞI BPOC SUNT HERITABILE

BPOC rezultă din interacţiunea diferiţilor factori genetici şi expunerile la mediu. BPOC este o boală comună, complexă şi eterogenă a căilor respiratorii, caracterizată prin bronşită cronică, hipersecreţie de mucus, emfizem cu pierderea reculului elastic şi distrugerea căilor respiratorii mici.221 Fumul de tutun este cea mai frecventă expunere de mediu cunoscută pentru a provoca BPOC, în timp ce fumul din biomasă este o expunere stabilită în ţările în curs de dezvoltare.222-222 severitatea BPOC, în parte, se bazează pe nivelul de VEMS ca procentul prezis.2 Astfel, fenotipul major pentru studiile genetice care evaluează susceptibilitatea şi severitatea BPOC este prezenţa şi gradul de obstrucţie a fluxului de aer. Această definiţie ridică o întrebare importantă: cum să interpretăm asociaţiile genetice cu funcţia pulmonară redusă într-o boală definită de obstrucţia fluxului de aer? Întrebarea devine dacă genele de susceptibilitate la boli sunt legate direct de funcţia pulmonară redusă sau dacă genele modificatoare ale funcţiei pulmonare accelerează pierderea funcţiei pulmonare în timp.

Există dovezi de suprapunere între variantele genelor asociate cu severitatea bolii în cohortele de astm şi BPOC. Asocieri genetice similare au fost raportate pentru funcţia pulmonară în ambele boli obstructive ale căilor respiratorii. În plus, expunerea la fumul de tutun (pasiv şi activ) modifică fenotipurile astmului bronşic.139,225 Studiile genetice legate de susceptibilitatea BPOC ajustează de obicei interacţiunile mediului cu expunerea la fumul de tutun datorită asocierii puternice cu riscul de BPOC. În ciuda acestei asocieri puternice, scăderea funcţiei pulmonare este foarte variabilă în rândul fumătorilor neînrudiţi, ceea ce sugerează că factorii genetici, precum şi expunerile la mediu sunt importanţi în patogeneza BPOC.226

Studiile bazate pe familie şi pe gemeni demonstrează că funcţia pulmonară are o ereditabilitate estimată de până la 100% şi că 20% până la 60% din variaţia funcţiei pulmonare ar putea fi influenţată de factori familiali.45,46,227-232. Studiile epidemiologice au demonstrat că BPOC este mai răspândită în rândul rudelor persoanelor cu BPOC decât la o populaţie neputincioasă, sugerată în mod evident. factori.233 Cu toate acestea, aceşti factori nu urmează un model mendelian simplu de moştenire din cauza interacţiunilor dintre multiplii factori genetici şi de mediu.228,234,235 Eritabilitatea în BPOC a fost demonstrată într-un studiu în care rudele de gradul I ale probanţilor cu BPOC au avut un raport FEV1 şi FEV1/FVC mai mic decât martorii neînrudiţi. În plus, funcţia pulmonară redusă a fost identificată doar la rudele de gradul I care au fumat în prezent sau anterior

ţigări, sugerând interacţiuni între influenţele ereditare şi cele ale mediului.236 Dovezile factorilor ereditari pentru susceptibilitatea BPOC oferă o justificare pentru studiile genetice pentru a identifica genele care conferă susceptibilitate şi risc pentru progresia şi severitatea bolii.

STUDII DE LEGĂTARE FAMILIALE PENTRU DETERMINAREA FUNCŢIONĂRII PLAMANE ŞI BPOC

Spre deosebire de astmul bronşic, BPOC este o boală cu debut la adulţi şi, prin urmare, a fost studiată mai rar prin studii de legătură bazate pe familie şi mai ales prin studii bazate pe populaţie caz-control, inclusiv GWAS. Singurele variante de genă unică (mendeliană) cunoscute a fi asociate direct cu BPOC sunt în genele care codifică inhibitorul de serpin peptidază, clada A (a1-antitripsină), membru 1 (SERPINA1) de pe cromozomul 14q31, pentru care mai mult de 100 de variante rare au fost identificate ca determinanţi genetici pentru emfizem şi deficienţa de BPOC. emfizemul a fost descris iniţial în 1964; cu toate acestea, abia în 1976 variantele genice din SERPINA1 au fost identificate ca fiind cauza deficienţei de A1AT.238-240 Deficienţa de A1AT este moştenită printr-un model autosomal codominant de moştenire, rezultând o boală pulmonară obstructivă cu debut precoce, rară, reprezentând doar 1% din toate cazurile de BPOC,2% din toate variantele de BPOC. la patogeneza BPOC în marea majoritate.

Cele mai multe studii de legătură pentru susceptibilitatea BPOC au evaluat funcţia pulmonară la subiecţi înrudiţi din populaţia generală sau susceptibilitatea în familii, determinată prin probanţi diagnosticaţi cu BPOC cu debut precoce. susceptibilitatea la BPOC şi funcţia pulmonară au fost efectuate într-o cohortă de familii cu BPOC severă, cu debut precoce, de către grupul de studiu Boston Early-Onset COPD (BEOCOPD), care a identificat legătura la loci de pe cromozomul 12p12 şi 19q atât pentru obstrucţia moderată a fluxului de aer (FEV1 < 60% din fluxul de aer prezis) cât şi pentru obstrucţia mildFEV1 (80% din fluxul de aer prezis). prezis).47.242

Cartografierea detaliată a regiunii cromozomului 12p în cazurile şi controalele BPOC din National Emphysema Treatment Trial (NETT) şi Studiul Normative Aging (NAS) a identificat ulterior un SNP asociat cu BPOC în gena SRY (regiunea determinantă a sexului Y)-box 5 (SOX5). Cartografierea detaliată a regiunii cromozomului 19q a identificat SNP-urile din gena factorului de creştere transformator-Ş1 (TGFB1) ca fiind asociate cu BPOC.243 Interesant, ambele regiuni de pe cromozomul 12p şi 19q au fost, de asemenea, identificate ca loci de susceptibilitate pentru astm. studiată ca genă candidată pentru BPOC.244,245 Locusul TGFB1 de pe cromozomul 19q a fost identificat ca un locus de susceptibilitate la BPOC şi a fost asociat cu BPOC în cohorta BEOCOPD.243,251-254 Un promotor TGFB1 SNP a fost, de asemenea, asociat cu susceptibilitatea şi severitatea astmului bronşic multifuncţional. citokine secretate de celulele epiteliale ale căilor respiratorii, macrofage, fibroblaste şi limfocitele Th2 pentru a regla creşterea şi dezvoltarea celulară, repararea şi fibroza ţesuturilor şi sistemul imunitar inflamator 244

răspunsuri.244

Alte studii din cohorta BEOCOPD au identificat dovezi ale legăturii pentru loci pe cromozomul 2q cu VEMS iniţial şi FEV1/FVC. Acest locus de pe cromozomul 2q a fost, de asemenea, asociat cu o probabilitate foarte mare (scor LOD de aproximativ 5) la FEV1/FVC în familiile olandeze cu astm bronşic. COPD.18,24,2647242

CANDIDAT STUDII ASOCIAŢIEI GENELOR PENTRU FUNCŢIA PLAMÂNĂ ŞI BPOC

Studiile iniţiale de asociere a genelor candidate pentru susceptibilitatea BPOC s-au concentrat pe genele din căile inflamatorii, protează-antiprotează şi oxidant-antioxidant (eTabelul 45-4). Aceste studii timpurii au fost limitate de cohorte mici, absenţa unui diagnostic standardizat de BPOC şi analize care nu s-au ajustat pentru stratificarea populaţiei. Două metaanalize a 12 gene candidate au demonstrat că majoritatea variantelor de gene asociate anterior cu BPOC nu au fost asocieri adevărate.250,251 Lociurile care au fost asociate în mod constant cu susceptibilitatea la BPOC includ TGFB1, GSTM1, GSTP1, ADAM33 şi MMP12 (vezi eTabelul 454) 544,525,243,525.

GENELE CALEI ANTIOXIDANTE ŞI

SUSceptibilitatea BPOC

Genele din calea antioxidantă reglează metabolismul speciilor reactive de oxigen şi azot eliberate din fumatul de tutun şi, prin urmare, sunt gene biologice candidate adecvate pentru BPOC (vezi eTabelul 45-4). Cele mai studiate gene legate de calea antioxidantă le includ pe cele care codifică subunităţile epoxid hidrolazei microzomale (EPHX1) şi glutation S-transferazei (GST) Pi-1, Mu-1 şi Theta-1 (GSTP1, GSTM1, GSTT1). Studiile mici de asociere ale polimorfismelor din EPHX1, GSTP1 şi GSTM1 au arătat asocieri semnificative cu BPOC.250,251,256-264 Meta-analizele ulterioare au combinat aceste studii pentru a confirma asocierile variante pentru susceptibilitatea BPOC cu genele căii antioxidante în diferite cohorte bazate pe populaţie. au fost asociate cu declinul funcţiei pulmonare la subiecţii din cohortele Swiss Cohort Study on Air Pollutants şi Lung and Heart Diseases la adulţi, care demonstrează importanţa interacţiunilor genă-genă în BPOC.266

ADAM33 ESTE UN LOCUS PENTRU DECLINUL ACCELERAT AL FUNCŢIEI PLAMANE ŞI BPOC

ADAM33 este printre cele mai replicate gene pentru susceptibilitatea la astm şi asocierile cu declinul funcţiei pulmonare la subiecţii cu astm bronşic.21,50-52,55 Polimorfismele ADAM33 au fost asociate cu declinul funcţiei pulmonare şi obstrucţia iniţială a fluxului de aer în cohortele de populaţie generală, sugerând un rol pentru ADAM33 în patogeneza BPOC545 - ADAM33 (studiul asocierii BPOC546-ADT5). fumătorii pe termen lung au identificat cinci SNP asociate semnificativ cu BPOC definită de funcţia pulmonară, sugerând că ADAM33 este un loc de susceptibilitate pentru BPOC şi anomalii ale funcţiei pulmonare la fumătorii de ţigări.54

SUSceptibilitatea MMP12 ŞI BPOC

Gena care codifică pentru metalopeptidaza matriceală 12 (MMP12) are un promotor SNP (rs2276109) asociat cu funcţia pulmonară şi BPOC într-un studiu de asociere amplu de

şapte cohorte independente, totalizând 8300 de subiecţi. Secvenţa de referinţă (rs)22 76109 a fost asociată cu BPOC şi funcţia pulmonară la fumătorii anteriori, dar nu printre fumătorii care nu au fumat niciodată.255 MMP12 este foarte exprimată în macrofagele alveolare de la fumătorii de ţigară în comparaţie cu nefumătorii şi pare să aibă funcţii importante în dezvoltarea emfizemului în timpul expunerii la fumul de ţigară2686.

STUDII DE ASOCIAŢIE LA LATĂ GENOMULUI ALE FUNCŢIEI PULMONARE ÎN

POPULAŢIA GENERALĂ

Scăderea funcţiei pulmonare este importantă în diagnosticul BPOC, pentru caracterizarea severităţii bolii şi ca predictor al supravieţuirii globale.44,269 GWAS pentru plămâni.

funcţia, efectuată în cohortele populaţiei generale, a oferit o perspectivă asupra mecanismelor care contribuie la o pierdere accelerată a funcţiei pulmonare şi la afectarea funcţiei pulmonare iniţiale atât în BPOC, cât şi în astm (vezi eTabelul 45-5). GWAS în două populaţii generale derivate din cohorte mari de epidemiologie cardiovasculară au identificat gene candidate din diferite căi biologice care au un rol biologic potenţial în susceptibilitatea şi progresia BPOC şi emfizem.134,270-272 Este important de remarcat că aceste populaţii generale ar putea include subiecţi cu astm bronşic nerecunoscut, BPOC sau emfizem; cu toate acestea, aceste GWAS sunt foarte mari şi reprezintă loci genetici pentru genele funcţiei pulmonare care reflectă în primul rând aceste mostre ale populaţiei generale. Atât în astm, cât şi în BPOC, a fost util să se studieze genele candidate pentru funcţia pulmonară identificate în aceste studii asupra populaţiei generale pentru a identifica loci genetici care pot contribui la reducerea funcţiei pulmonare şi, astfel, în BPOC la susceptibilitate şi severitate. Aceste gene candidate sunt discutate în contextul identificării lor iniţiale în populaţiile generale, precum şi al plauzibilităţii biologice şi al studiilor în cohorte cu BPOC stabilită.

GSTO2 ŞI IL6R CA LOCI PENTRU FUNCŢIA PLAMÂNĂ

Primul GWAS pentru funcţia pulmonară a fost efectuat în cohorta Framingham Heart Study şi a identificat un SNP de codificare în glutation-S-transferaza omega-2 (GSTO2) pe cromozomul 10q25 (Asn142Asp, rs156697) care a fost asociat cu FEV1 şi FVC şi care a fost asociat cu SNP4162 (SNP4162). debitele expiratorii forţate.134 Receptorul solubil pentru IL-6 formează un complex cu IL-6, care este implicat în răspunsurile inflamatorii iniţiate de expunerea la fumul de ţigară. Nivelurile IL-6 sunt crescute în căile respiratorii ale subiecţilor cu BPOC comparativ cu nefumătorii sănătoşi.273-275 Concentraţiile de IL-6 în spută şi seric cresc în timpul exacerbărilor BPOC şi au fost asociate cu funcţie pulmonară redusă şi scădere accelerată a funcţiei pulmonare la subiecţii cu BPOC, astm şi populaţia generală. Subiecţii din Cardiovascular Health Study, precum şi BPOC şi declinul accelerat al funcţiei pulmonare în alte cohorte.279-281 Locusul IL6R a fost, de asemenea, asociat cu

susceptibilitatea la astm într-un GWAS de subiecţi albi europeni şi este în LD cu un SNP de codificare în IL6R, Asp358Ala, asociat cu funcţia pulmonară, demonstrând mecanismele biologice de obstrucţie a căilor respiratorii mai severe. boli.106.135

GENA PROTEINĂ INTERACŢIONATĂ A ARICIUL CA LOCUS PENTRU FUNCŢIA PLAMÂNĂ

GWAS mari pentru funcţia pulmonară, CHARGE şi consorţiile SpiroMeta (eşantioane de populaţie generală), au identificat SNP-uri pe cromozomul 4q31 în HHIP ca fiind asociate cu raportul VEMS/FVC. şi creşte riscul de BPOC, în special în timpul expunerii la fumul de tutun. Studiile ulterioare de asociere au confirmat rolul variantelor de gene în HHIP ca o genă importantă în susceptibilitatea BPOC.285-288 În plus, variantele de gene din HHIP au fost, de asemenea, asociate cu funcţia pulmonară redusă în astm, demonstrând dovezi pentru suprapunerea reglării genetice a funcţiei pulmonare în aceste două boli.139

DOUA POPULAŢIE GENERALĂ MARE

CONSORTII IDENTIFICA ŞAPTE LOCI PENTRU FUNCŢIA PULMONARĂ

Două meta-analize mari efectuate de consorţiile CHARGE şi SpiroMeta au identificat şapte noi loci pentru funcţia pulmonară (vezi tabelul 45-5).271,272 Aceşti loci reglează procesele legate de dezvoltarea plămânilor (ADAM19, GPR126), inflamaţia (HTR4, THS4D), remodelarea ţesuturilor (ADAM19, THS4D), calea antioxidantă şi HSD4, TNSGER, THSD44 (GSTCD). Aceste gene ţinte au fost evaluate în studii de asociere ulterioare. Pentru BPOC, SNP-urile din TNS1, GSTCD, HTR4, AGER şi THSD4 au fost asociate cu susceptibilitatea şi severitatea BPOC (funcţia pulmonară) în 12 cohorte bazate pe populaţie. În plus, un scor de risc de şase SNP (0 până la 12 alele) care încorporează variante de risc din TNS1, GSTCD, HTR4, AGER, THSD4 şi HHIP a dus la o scădere treptată a funcţiei pulmonare şi o creştere a riscului BPOC la subiecţii cu un număr mai mare de variante de risc. metaanaliza consorţiilor combinate CHARGE şi SpiroMeta (o analiză comună a 94.612 albi non-hispanici) a identificat loci pe sau aproape de 16 gene suplimentare asociate cu funcţia pulmonară în cohortele de descoperire şi replicare, demonstrând în continuare factorii genetici complexi care influenţează funcţia pulmonară în populaţia generală. susceptibilitatea sau severitatea bolilor obstructive ale căilor respiratorii.

AGER codifică receptorul avansat al produsului final de glicozilare (AGER), care reglează producţia de IL-6, TNF-a şi metaloproteinaze de matrice. Un cod SNP în AGER (Gly82Ser), asociat cu FEV1/FVC, are ca rezultat o afinitate sporită de legare a ligandului şi creşterea producţiei de citokine/MMP la activarea receptorului.290 AGER este exprimată în plămânul uman şi a fost implicată în fibroza pulmonară idiopatică. Activarea receptorului 5-HT4 în celulele epiteliale ale căilor respiratorii promovează producerea de citokine proinflamatorii, inclusiv IL-6, un biomarker inflamator pentru funcţia pulmonară şi BPOC. migrarea celulelor, proliferarea şi aderenţa în contextul inflamaţiei.294-296

ADAM19 nu a fost implicat în bolile pulmonare, dar este exprimat în celulele epiteliale alveolare şi în celulele musculare netede ale căilor respiratorii.297 Ca şi alte proteine ADAM, inclusiv ADAM33, ADAM19 are potenţialul de a regla activitatea proteolitică, interacţiunile

celulă-matrice şi morfogeneza pulmonară.48,49. interacţiunile celulă-matrice în timpul dezvoltării organelor şi a fost asociată în mod constant cu înălţimea adultului.298-301 Aceste variante de gene în ADAM19, HHIP şi GPR126 pot afecta dezvoltarea plămânilor, ducând la afectarea funcţiei respiratorii.284

STUDII DE ASOCIAȚIE PENTRU BPOC

SUSCEPTIBILITATE

RECEPTORUL A-NICOTINIC DE ACETILCOLINĂ 3/5 GENE CA LOCI PENTRU SUSEPTIBILITATEA BPOC

Primul GWAS pentru susceptibilitatea BPOC a identificat SNP-uri în gena care codifică receptorul a-nicotinic de acetilcolină [CHRNA3 şi CHRNA5 (CHRNA3/5)] pe cromosome15q25. În cohorta BEOCOPD, CHRNA3/5 a fost asociat cu VEMS iniţial.288 Regiunea genomică de pe cromozomul 15q25 marcată de aceste SNP se întinde pe alte gene, inclusiv IREB2, care au fost asociate cu BPOC în studiile ulterioare.302 Aceste constatări sugerează o interacţiune genă-mediu care poate modula susceptibilitatea cromozomului 15q25. Variantele din CHRNA3/5 modifică căile dependenţei de nicotină, ceea ce duce la o dependenţă sporită de nicotină şi o probabilitate redusă de renunţare la fumat, ceea ce duce la dezvoltarea BPOC. Interesant este că această genă a fost asociată şi cu cancerul pulmonar la fumătorii de ţigări, sugerând mecanisme care se suprapun, probabil legate de dependenţa de tutun sau de efectele asupra inflamaţiei pulmonare303,304 (vezi capitolul 51). Alternativ, variantele unei gene vecine, IREB2, modifică direct calea antioxidantă, un factor biologic important pentru susceptibilitatea BPOC.302,305,306.

Două studii GWAS şi multiple gene candidate au confirmat rolul CHRNA3/5 ca locus pentru dependenţa de nicotină.303-310 Dependenţa de nicotină alterată şi riscul BPOC sunt susţinute de identificarea CYP2A6 (enzima cheie pentru conversia nicotinei în cotinină) ca un alt locus care a fost asociat atât cu dependenţa de nicotină, cât şi cu riscul de nicotină 31-307. Locusul CHRNA3/5 conţine variante în LD cu SNP-uri într-o genă adiacentă IREB2, care codifică proteina-2 care leagă elementul sensibil la fier. Proteinele reglatoare ale fierului reglează absorbţia, distribuţia şi metabolismul fierului şi sunt activate la tensiuni de oxigen mai scăzute.314 Fierul şi proteinele care leagă fierul prezintă variabilitate regională în plămânii fumătorilor, ceea ce poate duce la diferenţe în producţia de mediatori proinflamatori ca răspuns la acumularea de fier. răspuns la fumatul de ţigară şi promovează dezvoltarea BPOC. O abordare integrativă a identificat expresia genetică modificată a IREB2 în ţesutul pulmonar de la pacienţii cu BPOC şi, ulterior, trei SNP din IREB2 au fost asociate cu BPOC şi funcţia pulmonară la subiecţii din cohortele NETT, BEOCOPD şi Reţeaua Internaţională de Genetică a BPOC.302

FAM13A CA LOCUS COMUN PENTRU BPOC ŞI SENSIBILIITATEA LA CANCERUL PLAMONI

Un al doilea GWAS mai mare pentru susceptibilitatea BPOC efectuat la fumătorii actuali sau foşti de la un mare consorţiu internaţional de genetică a BPOC [Norvegia, NETT, NAS şi Evaluarea multicentrică a BPOC longitudinal pentru a identifica studiile ECLIPSE (Predictive

Surrogate Endpoints)] a identificat două SNP-uri în FAM13A asociate cu cromozomul COPD4q222 şi replicat semnificativ în COPD. Gene Study cohort şi în familii de la BEOCOPD şi International COPD Genetics Network.317 Aceste constatări sunt în concordanţă cu rezultatele GWAS din studiile anterioare pentru determinanţii deteriorării funcţiei pulmonare în populaţiile generale (consorţiul CHARGE).272 FAM13A codifică familia cu asemănarea secvenţei 13, proteina membru A şi este exprimată diferenţial la celulele epilixiale şi în răspunsul diferenţial la hipolixie. este, de asemenea, exprimată în celulele alveolare umane de tip II în timpul diferenţierii celulelor epiteliale şi este exprimată diferenţial în fibroza chistică.319,320 Variantele FAM13A au fost asociate cu cancerul pulmonar, sugerând că acest locus este un factor genetic comun pentru aceste boli pulmonare. Pachetul de ani influenţează aceste asocieri.317,321,322 Acest factor se poate referi la un domeniu al proteinei care activează Rho-GTPaza (Rho-GAP) în cadrul celui de-al doilea până la al cincilea exon al FAM13A, care poate avea activitate supresoare tumorală sau poate afecta clearance-ul macrofagelor alveolare apoptotice ca răspuns la stresul oxidativ la fumatul de ţigară32732.

CYP2A6 CA LOCUS PENTRU SUSceptibilitatea BPOC

GWAS recent pentru susceptibilitatea BPOC (cohortele ECLIPSE, NETT, Norvegia BPOC, Gene COPD şi NAS) a identificat un nou locus de susceptibilitate pe cromozomul 19q13, care a fost replicat. Acest locus de susceptibilitate la BPOC conţine gene care codifică o proteină RAB (RAB4B), o variantă inhibitoare a melanomului (MIA), EGL nouă omolog 2 (EGLN2) şi citocromul P-450 2A6 (CYP2A6) (vezi eTabelul 45-4). dezvoltare şi rezerva respiratorie iniţială.328-330 Locusul CYP2A6 codifică o enzimă cheie responsabilă de metabolismul nicotinei în cotinină şi a fost asociat în mod constant cu comportamentul de fumat în mai multe cohorte independente. BPOC şi cancerul pulmonar susţin importanţa generală a suprapunerii mecanismelor biologice care pot fi prezente pentru ambele boli.

GWAS PENTRU EMFIZEM,

UN FENOTIP LEGAT DE BPOC

În timp ce GWAS iniţial pentru susceptibilitatea BPOC s-a bazat pe analize ale funcţiei pulmonare, au existat studii mai recente care evaluează determinanţii genetici ai emfizemului. Emfizemul poate fi diagnosticat folosind densitatea pulmonară cu tomografie computerizată. Primele studii de gene candidate pentru emfizem au analizat genele din căile protează-antiprotează şi antioxidante în cohorte mici şi au raportat asocieri între fenotipurile specifice emfizemului şi MMP9 şi EPHX1 (vezi eTabelul 45-4).256,332-334.

Primul GWAS pentru emfizem a fost realizat folosind fenotipuri caracterizate atât prin metode cantitative (prezenţa versus absenţa emfizemului) cât şi calitative (măsurarea densităţii pulmonare <-950 unităţi Hounsfield) la subiecţii BPOC din cohortele ECLIPSE, NETT şi Norvegia. Într-o meta-analiză combinată, un SNP din gena care codifică un omolog pentru gena Drosophila bicaudal D omolog 1 (BICD1) de pe cromozomul 12p11 a fost asociat cu emfizemul pe baza metodei calitative.335 Locusul asociat BICD1 acoperă o

regiune genomică importantă care conţine un proces de mitodyneină intracelulară în spirală, care include un domeniu mediat de mitodyneină. Transportul ARNm şi transportul vezicular.336-338 Un alt SNP reglator BICD1 a fost asociat cu lungimea telomerilor leucocitari într-o analiză independentă a legăturii la nivelul genomului.339 Telomerii menţin integritatea cromozomilor şi se scurtează în timpul procesului de îmbătrânire, ducând la diferite boli legate de vârstă; prin urmare, BICD1 este un locus care leagă potenţial îmbătrânirea cu emfizemul sau BPOC prin integritatea epitelială alterată.

În timp ce această listă de ţinte genetice legate de susceptibilitatea şi severitatea BPOC pare diversă şi complexă, se dezvoltă un compus de gene şi căi de reglementare. Aceste genotipuri de risc pot fi combinate cu factori de risc clinic şi fenotipuri BPOC (inclusiv funcţia pulmonară, comorbidităţile şi evaluarea imagistică a emfizemului) pentru a dezvolta „profiluri genetice clinice" pentru predicţia riscului pentru susceptibilitatea şi severitatea BPOC. În plus, aceste gene pot fi evaluate ca potenţiale ţinte terapeutice modificatoare ale bolii în BPOC.

FARMACOGENETICA BPOC

JUSTIFICAREA FARMACOGENETICĂ ÎN BPOC

Cele mai frecvent utilizate terapii medicale pentru BPOC includ LABA, antimuscarinicile cu acţiune lungă (LAMA) şi terapia ICS pentru managementul pe termen lung cu SABA şi antimuscarinicile cu acţiune scurtă utilizate pentru terapia de salvare la nevoie. Cele mai multe studii farmacogenetice în BPOC au fost limitate la studiile genelor candidate bazate pe puncte finale predeterminate ale studiilor clinice. Acestea includ de obicei modificări ale VEMS sau frecvenţa exacerbărilor ca răspuns la terapii, mai ales 3-agonişti. Studiile farmacogenetice au potenţialul de a dezvolta biomarkeri care ar identifica cele mai potrivite terapii actuale sau viitoare pentru persoanele cu BPOC.

P2-RECEPTOR ADRENERGIC FARMACOGENETICA

Majoritatea studiilor farmacogenetice se concentrează pe răspunsul bronhodilatatorului la SABA din două motive: în primul rând, terapia SABA este cel mai prescris tratament pentru gestionarea BPOC, iar în al doilea rând, răspunsul bronhodilatator acut la SABA este o măsurătoare simplă. 26% pentru reactia acuta la bronhodilatator.342

Locul cel mai intens studiat pentru răspunsul bronhodilatator agonist al receptorului P2-adrenergic s-a concentrat pe variaţia ADRB2. Mai multe studii de gene candidate au evaluat rolul Gly16Arg şi al altor variante (inclusiv Gln27Glu) la locusul ADRB2 în determinarea răspunsurilor funcţiei pulmonare la SABA. Aceste studii au raportat rezultate contradictorii care favorizează absenţa unui efect genotipic pentru orice variantă unică. De exemplu, două SNP-uri ADRB2 necodificatoare au fost asociate cu răspunsul bronhodilatatorului albuterol în cohorta NETT, dar nu au fost replicate în cohorta BEOCOPD (care a constat din probe cu BPOC cu debut precoce şi, în cea mai mare parte, membri ai familiei neafectaţi). În plus, haplotipurile a două SNP codificatoare din ADRB2 (Gly16Arg şi Gln27Glu) au fost asociate cu răspunsul la bronhodilatator în cohorta NETT, dar nu la subiecţii BEOCOPD. această

asociere nu a fost observată în alte studii ale ADRB2 la subiecţii japonezi cu BPOC.344,345 În ultimul studiu japonez, Gly16Arg a fost asociat cu un răspuns preferenţial fie la antagonistul receptorilor muscarinici cu acţiune scurtă, oxitropiu, fie la albuterolul SABA.344.

Gene suplimentare din afara ADRB2 şi a căii receptorului p2-adrenergic au fost evaluate ca loci potenţiali pentru răspunsurile funcţiei pulmonare la terapia acută cu SABA prin studii de gene candidate. Un studiu al diferitelor gene candidate biologice BPOC din cohorta NETT a identificat trei SNP-uri în EPHX1 şi trei SNP-uri în SERPINE2 asociate cu răspunsul bronhodilatator la albuterol. Dintre acestea, un SNP din EPHX1 a fost replicat în cohorta BEOCOPD.343

Bronhodilatatoarele cu acţiune prelungită, cum ar fi LABA şi LAMA, sunt printre cele mai eficiente şi mai frecvent utilizate terapii pe termen lung pentru BPOC şi au fost evaluate prin diferite studii de asociere farmacogenetică, dintre care majoritatea s-au concentrat pe variaţia ADRB2. Printre primele studii farmacogenetice pentru LABA în BPOC a fost o analiză a cohortei coreene de boli pulmonare obstructive tratate cu un LABA, salmeterol şi un ICS, fluticazonă, timp de 12 săptămâni. Tratamentul cu LABA şi ICS a dus la îmbunătăţiri ale funcţiei pulmonare, independent de genotipul ADRB2.346 Variaţia genelor la locusul Gly16Arg nu a fost, de asemenea, asociată cu modificări ale funcţiei pulmonare sau frecvenţei exacerbării ca răspuns la LABA în două studii independente mari privind BPOC din Statele Unite, care au randomizat subiecţii la tratament cu LABA, formoterol, cu sau fără studii similare cu ICS farmacogenice, budonide347. astm bronşic, variaţia locusului ADRB2 nu pare să afecteze răspunsurile terapeutice la terapia LABA în BPOC.

Receptorul muscarinic de acetilcolină este un receptor cuplat cu proteina G care activează fosfolipaza C şi protein kinaza A, ceea ce duce la o contractilitate crescută a muşchilor netezi a căilor respiratorii. receptorul adrenergic şi subunitatea Gs, ducând la desensibilizarea receptorului 32-adrenergic.351 Interacţiunea de semnalizare intracelulară între cele două căi de transducţie a semnalului receptorului cuplat cu proteina G reglate de receptorul muscarinici şi receptorul 32-adrenergic oferă raţiunea studiului polimorfismelor ADRB2 în cohortele LAMA BPOC tratate.

Unele studii farmacogenetice au evaluat variante la locusul ADRB2 în cohorte de studii clinice BPOC în care subiecţii au fost randomizaţi la terapia LABA sau LAMA. Un studiu genetic al subiecţilor cu BPOC randomizati la tiotropiu timp de 8 săptămâni a demonstrat că homozigoţii Arg16 au înregistrat îmbunătăţiri mai mari în VEMS şi controlul simptomelor în timpul tratamentului cu tiotropiu decât heterozigoţii Gly16Arg şi homozigoţii Gly16. exacerbări la homozigoţii Arg16 decât la cei cu genotipurile Gly16Arg rămase, implicând probabil efecte ale diferitelor variante în LD cu acest locus.353,354.

Studiile farmacogenetice în BPOC rămân limitate la studiile genelor candidate în cohortele de studii clinice. Studiile farmacogenetice viitoare ar trebui efectuate folosind GWAS, cohorte independente de studii clinice mari sau studii genotip stratificate pentru a reproduce loci farmacogenetici cunoscuţi şi pentru a identifica noi căi genice care fie

acţionează independent, fie prin efecte aditive asupra răspunsurilor terapeutice la terapiile cu agonişti Ş inhalatori, LAMA şi ICS. La fel ca şi în cazul astmului, studiile farmacogenetice în BPOC au potenţialul de a identifica markeri genetici care ar putea fi utilizaţi pentru a caracteriza subgrupuri de nonresponders, respondenţi sau un subgrup cu risc de răspunsuri adverse, ceea ce va facilita dezvoltarea unor terapii combinate precise.

EPIGINETICĂ ŞI RARE

VARIAŢIA GENĂ ÎN ASTMUL ŞI BPOC

Reglarea epigenetică este mediată de modificări ale genelor care modifică transcripţia fără modificarea secvenţei ADN. Expunerea mediului poate declanşa modificări epigenetice şi, prin urmare, contribuie la patogenia astmului sau BPOC în moduri care nu sunt detectabile folosind abordările genetice tradiţionale. Variantele genetice rare, care au frecvenţe alelelor mai mici de 1% până la 5%, nu sunt genotipate în GWAS, care au fost concepute pentru a marca regiunile genomice cu SNP-uri comune. Variantele rare au potenţialul de a prezenta efecte puternice asupra fenotipului similar cu ceea ce se întâmplă în bolile cu o singură genă, cum ar fi fibroza chistică.

EPIGENETICA ÎN ASTM ŞI BPOC

Reglarea epigenetică poate fi mediată prin metilarea ADN-ului, acetilarea histonelor sau condensarea cromatinei la promotorii genei, care modifică transcripţia genei fără modificări ale codului ADN. Metilarea ADN-ului este mediată de enzime (ADN metiltransferaze) care transferă o grupare metil la citozină la poziţia 5. Metilarea ADN-ului în regiunile de reglare, cum ar fi promotorii genei, are ca rezultat legarea îmbunătăţită a proteinelor de legare a metil-citozinei şi a histon deacetilazelor (HDAC) pentru a reprima transcripţia genelor. HDAC-urile sunt enzime nucleare care deacetilează miezul histonelor, ducând la condensarea cromatinei care blochează legarea factorilor de transcripţie şi a ARN polimerazei de promotorii genei, reprimând astfel transcripţia genei. Histone acetiltransferazele sunt enzime nucleare care acetilează miezul histonei, ducând la relaxarea cromatinei, ceea ce îmbunătăţeşte transcripţia genelor.355

În BPOC, HDAC-urile s-au dovedit a fi critice pentru reglarea epigenetică a diferitelor citokine proinflamatorii în macrofagele alveolare. La macrofagele alveolare, tratamentul cu glucocorticoid dexametazonă a dus la recrutarea HDAC2 în regiunea promotoare a factorului de stimulare a coloniilor granulocite-macrofage (GM-CSF) şi inhibarea histon-acetiltransferazelor. Aceste modificări epigenetice au blocat acetilarea histonei H4 la promotorul GM-CSF, ducând la reprimarea transcripţiei GM-CSF stimulată de IL-1 Ş, un efect antiinflamator ca răspuns la tratamentul cu glucocorticoizi.356 Reglarea epigenetică a inflamaţiei căilor respiratorii prin acetilarea histonelor şi impactul acesteia asupra severităţii BPOC a fost evaluată din ţesutul pulmonar cu severitatea subiectului BPOC. BPOC de severitate diferită şi controale pentru nefumători fără BPOC. Expresia HDAC2, HDAC5 şi HDAC8 a fost mai mică în ţesutul pulmonar de la subiecţii cu BPOC decât la martorii nefumători, în timp ce activitatea HDAC totală a fost semnificativ mai mică la cei cu BPOC. În

plus, activitatea HDAC a corelat direct cu FEV1 şi FEV1/FVC şi a corelat invers cu acetilarea histonei H4 şi expresia ARNm a IL-8 la toţi subiecţii şi cei cu BPOC. subiecţi albi din consorţiile SpiroMeta şi CHARGE şi o cohortă de replicare independentă de peste 46.000, care a identificat HDAC4 pe cromozomul 2q37 ca loc pentru funcţia pulmonară în populaţia generală.289

Promotorul ADAM33 are o metilare variabilă în regiunile bogate în CpG (citozină lângă o guanină) sau insulele CpG, ceea ce duce la hipermetilarea genei sau tăcere în celulele epiteliale şi hipometilare sau expresie crescută în fibroblaste. condensarea cromatinei la promotorul ADAM33 şi transcripţia genei reduse.359 Mecanismele epigenetice par să regleze expresia ADAM33; cu toate acestea, studiile caz-control nu au reuşit să arate diferenţe în metilarea ADAM33 între subiecţii astmatici şi control.360 Studiile epigenetice ale întregului genom au fost efectuate în cohorte mici de astm bronşic; sunt necesare studii mai ample în cohorte bine caracterizate pentru a identifica mecanisme epigenetice noi prin care expunerile specifice mediului contribuie la ereditabilitatea astmului şi BPOC.361,362.

VARIANTE RARE ÎN ASTMB ŞI BPOC

Analiza variantelor comune în astm şi BPOC s-a bazat iniţial pe ipoteza variantei comune-boală comună conform căreia multiple variante comune cu efect slab până la modest determină susceptibilitatea şi severitatea bolii. Aproape toate studiile genetice în astm şi BPOC au analizat SNP-urile comune de la gena individuală până la nivelul întregului genom. SNP-urile comune au fost esenţiale pentru crearea unor panouri de genotipizare la nivelul întregului genom rentabile pentru GWAS în populaţii umane mari şi au putut scana genomuri întregi pe baza LD cu alte variante şi, astfel, etichetarea blocurilor de haplotip. GWAS a investigat doar descoperiri bazate pe asocieri de variante comune; cu toate acestea, variantele rare au devenit din ce în ce mai recunoscute ca loci potenţiali pentru susceptibilitatea bolii.

Următoarea generaţie, secvenţierea întregului genom are potenţialul de a identifica variante rare, inclusiv SNP-uri şi inserţii şi deleţii de polinucleotide, care nu sunt evaluate într-un GWAS. Consorţiul Proiectului 1000 de genomi a folosit tehnologia de secvenţiere a întregului genom pentru a mapa variaţia umană prin secvenţierea a 1097 de genomi individuali din 14 populaţii diferite din Europa, Asia de Est, Africa subsahariană şi Americi. Anchetatorii Proiectului 1000 Genomes au raportat o îmbogăţire a variantelor rare cu o frecvenţă alelelor mai mică de 0,005 la subiecţii din toate populaţiile, probabil din cauza unei explozii recente a dimensiunii populaţiei. populaţii non-africane.364,365 Anchetatorii au raportat, de asemenea, că fiecare individ avea cel puţin 240 de variante rare de codare (frecvenţa alelelor mai mică de 0,05) şi sute de variante necodificatoare la motive conservate, cum ar fi locurile de legare a factorului de transcripţie.364.

Pe baza frecvenţei ridicate a variantelor rare potenţial funcţionale, a devenit evident că variantele funcţionale rare ar putea juca un rol în patogeneza bolii. Analiza variantelor rare în boala umană se bazează pe ipoteza variantelor rare-boală comună conform căreia variantele rare cu efecte puternice asupra fenotipului au efecte majore asupra riscului de

îmbolnăvire. Variante rare au fost inițial analizate prin colapsul variantelor în cadrul unei gene individuale pentru a depăși provocarea statistică a dimensiunilor mici ale eșantionului; cu toate acestea, au fost dezvoltate metode mai noi care țin cont de direcționalitatea variantelor rare individuale.142,366-374.

Numărul de studii care analizează variante rare în astm și BPOC este mic, dar informativ și oferă dovezi preliminare care justifică studii suplimentare. Torgerson și colegii369 au analizat variante rare în 53 de gene candidate pentru astm bronșic de la 450 de subiecți cu astm bronșic și 515 controale de la Childhood Asthma Research and Education Network, SARP, CSGA și Genomic Research on Asthm in cohortele African Diaspora. Testarea C-alfa pentru asocierile de variante rare la nivel de genă a identificat asocieri semnificative de variante rare cu susceptibilitatea la astm pentru variantele rare de codificare în DPP10 pentru afro-americani și IL12RB1 pentru albii non-hispanici.369 Acest studiu a oferit primele dovezi pentru rolul variantelor rare în susceptibilitatea la astm; până în prezent, nu a existat un studiu de asociere a întregului genom al variantelor rare pentru loci de susceptibilitate la astm.

ADRB2 are o variantă de codificare rară, Thr164Ile, care a fost asociată cu funcția pulmonară inițială redusă și obstrucția fluxului de aer inițial (FEV1/FVC <0,7) într-o analiză transversală a mai mult de 62.000 de subiecți din Copenhaga General Population Study și Copenhagen City Heart Study, incluzând un subgrup de pacienți autoportați12300. Thr164Ile este situat în al patrulea domeniu transmembranar al receptorului p2-adrenergic și este asociat cu afinitatea de legare a ligandului receptorului afectat și cuplarea la proteina Gs ca răspuns la diferite SABA și LABA, precum și scăderea legăturii salmeterolului la „exozitul de salmeterol". cohortă bazată pe populație; această variantă rară are, de asemenea, potențialul de a contribui la reacții adverse neobișnuite, care pun viața în pericol la agoniștii Ș inhalatori, așa cum sa discutat anterior.212

Înțelegerea noastră a rolului variantelor rare în susceptibilitatea și severitatea astmului și BPOC va fi studiată în continuare pe măsură ce mai mulți genomi din diferite grupuri rasiale sunt secvențiați și pe măsură ce metodologiile statistice sunt dezvoltate pentru a analiza acest volum din ce în ce mai mare de date genetice.

GENETICA ASTMATULUI ȘI

BPOC: LECȚII ÎNVĂȚATE DUPĂ

20 DE ANI DE EXPERIENTA

Cercetările privind genetica astmului și BPOC din ultimii 20 de ani au demonstrat că variația în mai multe gene din căile de interacțiune contribuie la susceptibilitatea bolii, severitatea bolii și răspunsul la diferiți agenți terapeutici. Studiile anterioare bazate pe familie au oferit primele indicii despre natura poligenică a acestor boli obstructive ale căilor respiratorii. Ulterior, studiile genetice candidate biologice și GWAS mai mari au dus la descoperiri care demonstrează o susceptibilitate importantă sau loci de modificare a bolii, care au adăugat la înțelegerea noastră a geneticii complexe care stau la baza astmului și BPOC. În cadrul

fiecărei boli, există căi comune ale genelor biologice. În astm, aceste gene reglează în primul rând căile proinflamatorii, răspunsul la leziuni epiteliale şi dezvoltarea plămânilor. În BPOC, aceste gene reglează dependenţa de nicotină, dezvoltarea plămânilor, căile proinflamatorii şi căile antioxidante. Unele gene sunt comune atât pentru astm bronşic, cât şi pentru BPOC ca loci pentru susceptibilitate sau severitatea bolii şi includ gene care reglează dezvoltarea plămânilor şi calea inflamatorie a IL-6.

Ultimii 20 de ani au fost martori la cartografierea genomului uman, la dezvoltarea genotipării de mare capacitate pentru GWAS şi, mai recent, la finalizarea Proiectului 1000 de genomi prin secvenţierea de generaţie următoare. În ciuda acestor realizări, multe dintre descoperirile ştiinţifice care decurg din aceste progrese nu au explicat complet heritabilitatea pentru astm şi BPOC. În GWAS, o parte din acestea provin din necesitatea de a evalua cohorte foarte mari de populaţie în care fenotiparea cuprinzătoare nu este practică. Astfel, heterogenitatea bolii şi subfenotipurile nu sunt investigate în mod adecvat, reducând astfel capacitatea abordărilor genetice de a caracteriza mecanismele patogenetice ale bolii. În plus, spre deosebire de bolile mendeliane cu o singură genă, cum ar fi fibroza chistică, loci genetici multipli trebuie interogaţi pentru a determina profilurile genetice care prezic susceptibilitatea şi progresia bolii. Aceleaşi probleme sunt valabile pentru majoritatea bolilor, inclusiv tulburările cardiovasculare, metabolice şi neoplazice. Abordările genomice viitoare vor continua să se concentreze pe populaţii mai mari, folosind abordări imparţiale, la nivelul genomului, pentru a identifica noi loci genetici de susceptibilitate la boli, severitate a bolii şi răspunsuri terapeutice. Evaluarea continuă a noilor descoperiri în contextul loci cunoscuţi anterior va facilita identificarea interacţiunilor genă-genă şi a efectelor aditive critice ale mai multor gene care vor servi pentru a prezice susceptibilitatea bolii, riscul de progresie a severităţii şi au potenţialul de a conduce la dezvoltarea de noi terapii.

Secvenţierea ADN-ului de următoarea generaţie se bazează pe tehnologii de secvenţiere masiv paralele care vor permite secvenţierea întregului genom şi a exomului cu potenţial de a identifica variante rare, inserţii-deleţii de polinucleotide, dublări şi modificări epigenetice, care nu sunt capturate de panourile actuale bazate pe SNP, captând astfel în continuare factorii ereditari şi BPOC. Provocarea pentru aceste abordări de secvenţiere a întregului genom va fi resursele extinse de bioinformatică necesare. Platformele de genotipizare la scară mai mare care acoperă 2 milioane sau mai multe SNP-uri pot fi acum dezvoltate pe baza datelor de cartografiere a secvenţei întregului genom de la diferite grupuri rasiale, permiţând astfel genotipare cuprinzătoare şi rentabilă în populaţiile amestecate. Pe măsură ce costurile asociate cu genotiparea cuprinzătoare şi secvenţierea ADN-ului scad şi înţelegerea noastră a geneticii astmului şi BPOC se îmbunătăţeşte, atunci va fi posibil să creăm panouri de biomarkeri concepute pentru abordări precise în medicină.4 Înainte ca cercetarea genomică să poată fi aplicată la o medicină precisă, personalizată, va fi necesar să continuăm adaptarea la analiza datelor genetice umane în creştere şi reproducere exponenţială în volume mari de date genetice umane. cohorte cu o combinaţie de metode analitice şi studii funcţionale in vitro.

Puncte cheie

Variaţia genetică are efecte majore asupra susceptibilităţii astmului şi BPOC datorită acţiunii multor gene diferite care sunt polimorfe (conţin variante de gene sau polimorfisme) sau suferă o reglare epigenetică (modificări ale expresiei genelor fără modificări ale codului genetic, de exemplu, metilarea genelor).

Expunerile potenţiale multiple ale mediului interacţionează cu genele de risc sau de severitate pentru dezvoltarea sau progresia astmului şi BPOC, în timp ce expunerea la fumul de ţigară este factorul principal de mediu pentru dezvoltarea BPOC şi emfizem.

Studiile bazate pe familie au oferit primele indicii despre natura poligenică a astmului şi BPOC; ulterioare, studiile genetice candidate biologice şi studiile mai mari de asociere la nivelul genomului (GWAS) au dus la descoperiri de susceptibilitate importantă şi loci modificatori ai bolii.

Aceste studii genetice au identificat căi genetice biologice comune care reglează căile proinflamatorii, răspunsurile la leziuni epiteliale şi dezvoltarea plămânilor importante în determinarea susceptibilităţii şi severităţii astmului; căile genetice care reglează dependenţa de nicotină, dezvoltarea plămânilor, căile proinflamatorii şi căile antioxidante sunt importante în BPOC.

Variaţia genelor în aceste căi au fost identificate ca factori genetici pentru susceptibilitatea bolii, progresia şi severitatea atât în astm bronşic, cât şi în BPOC, demonstrând astfel mecanismele biologice suprapuse în aceste boli obstructive ale căilor respiratorii.

Farmacogenetica examinează rolul variaţiei genelor în răspunsurile terapeutice la terapiile farmacologice.

În astm şi BPOC, cele mai multe studii farmacogenetice au evaluat genele biologice candidate cu puţine GWAS efectuate pentru glucocorticoizii inhalatori şi răspunsul bronhodilatator cu agonist Ş scurtat în astm.

Descoperirile care au rezultat din studiile de legătură, studiile de gene candidate biologice şi GWAS nu au explicat complet ereditabilitatea pentru astm şi BPOC, probabil din cauza necesităţii de a evalua populaţii mai mari bine caracterizate, rolul interacţiunilor genă cu mediu (reglare epigenetică) şi potenţialele efecte puternice ale variantelor genetice rare, care nu au fost evaluate de GSS asupra WA.

Spre deosebire de bolile mendeliane cu o singură genă, cum ar fi fibroza chistică, loci genetici multipli trebuie interogaţi pentru a determina profilurile genetice care prezic susceptibilitatea bolii şi progresia în astm şi BPOC. Medicina precisă devine un obiectiv realist din cauza volumului mare de date genetice şi fenotipale care sunt acum colectate cu secvenţierea ADN-ului de generaţie următoare, cipuri din ce în ce mai cuprinzătoare de genotipare a întregului genom şi cohorte de studii mai mari şi bine caracterizate cu aceste boli obstructive ale căilor respiratorii.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Bleecker ER, Nelson HS, Kraft M şi colab.: Polimorfisme ale receptorilor beta2 la pacienţii cărora li se administrează salmeterol cu sau fără propionat de fluticazonă. Am J Respir Crit Care Med 181:676-687, 2010.

Frazer KA, Murray SS, Schork NJ şi colab.: Variaţia genetică umană şi contribuţia sa la trăsăturile complexe. Nat Rev Genet 10:241-251, 2009.

Hancock DB, Eijgelsheim M, Wilk JB şi colab.: Meta-analizele studiilor de asociere la nivelul genomului identifică loci multipli asociati cu funcţia pulmonară. Nat Genet 42:45-52, 2010.

Israel E, Chinchilli VM, Ford JG şi colab.: Utilizarea tratamentului cu albuterol programat în mod regulat în astm: studiu încrucişat, stratificat pe genotip, randomizat, controlat cu placebo. Lancet 364:1505-1512, 2004.

Li X, Howard TD, Moore WC şi colab: Importanţa proteinei care interacţionează cu ariciul şi alte gene ale funcţiei pulmonare în astm. J Allergy Clin Immunol 127:1457-1465, 2011.

Li X, Howard TD, Zheng SL şi colab.: Studiul de asociere la nivel de genom al astmului identifică regiunile RAD50-IL13 şi HLA-DR/DQ. J Allergy Clin Immunol 125:328-335 e11, 2010.

Meyers DA, Bleecker ER, Holloway JW, et al: Genetica astmului: către o abordare personalizată a diagnosticului şi tratamentului. Lancet Respir Med 2(5):405-415, 2014.

Moffatt MF, Gut IG, Demenais F şi colab.: Un studiu de asociere a genomului la scară largă, bazat pe consorţiu, al astmului. N Engl J Med 363:12111221, 2010.

Moffatt MF, Kabesch M, Liang L şi colab: Variantele genetice care reglează expresia ORMDL3 contribuie la riscul de astm la copil. Nature 448:470473, 2007.

Ortega VE, Wechsler ME: Farmacogenetica astmului: răspuns la apelul pentru o abordare personalizată. Curr Opin Allergy Clin Immunol 13:399409, 2013.

Pillai SG, Ge D, Zhu G şi colab.: Un studiu de asociere la nivel de genom în boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC): identificarea a două loci majore de susceptibilitate. PLoS Genet 5:e1000421, 2009.

Repapi E, Sayers I, Wain LV, et al: Studiul de asociere la nivelul genomului identifică cinci loci asociate cu funcţia pulmonară. Nat Genet 42:36-44, 2010, 2010.

Silverman EK, Palmer LJ, Mosley JD şi colab.: Analiza legăturii la nivel de genom a fenotipurilor spirometrice cantitative în boala pulmonară obstructivă cronică severă cu debut precoce. Am J Hum Genet 70:1229-1239, 2002.

Slager RE, Hawkins GA, Ampleford EJ şi colab.: Polimorfismele alfa ale receptorului IL-4 sunt predictori ai unui răspuns farmacogenetic la un nou antagonist IL-4/IL-13. J Allergy Clin Immunol 126:875-878, 2010.

Slager RE, Hawkins GA, Postma DS şi colab.: Genetica susceptibilităţii şi severităţii astmului. Clin Chest Med 33:431-443, 2012.

Tantisira KG, Lake S, Silverman ES, şi colab.: Farmacogenetica corticosteroizilor: asocierea variantelor de secvenţă în CRHR1 cu funcţie pulmonară îmbunătăţită la astmaticii trataţi cu corticosteroizi inhalatori. Hum Mol Genet 13:1353-1359, 2004.

Torgerson DG, Ampleford EJ, Chiu GY şi colab.: Meta-analiză a studiilor de asociere la nivel de genom ale astmului în populaţii etnice diverse din America de Nord. Nat Genet 43:887-892, 2011.

Van Eerdewegh P, Little RD, Dupuis J, et al: Asocierea genei ADAM33 cu astmul şi hiperreactivitatea bronşică. Nature 418:426430, 2002.

Vercelli D: Progrese în genetica astmului şi alergiilor în 2007. J Allergy Clin Immunol 122:267-271, 2008.

Wilk JB, Chen TH, Gottlieb DJ şi colab: Un studiu de asociere la nivel de genom al măsurilor funcţiei pulmonare în Studiul Framingham Heart. PLoS Genet 5:e1000429, 2009.

Referinţe

Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R: Povara globală a astmului: rezumatul raportului Comitetului de difuzare GINA. Alergie 59:469-478, 2004.

Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al: Strategia globală pentru diagnosticul, managementul şi prevenirea bolii pulmonare obstructive cronice: rezumat executiv GOLD. Am J Respir Crit Care Med 176:532-555, 2007.

Daniels SE, Bhattacharrya S, James A şi colab.: O căutare la nivel de genom pentru loci de trăsături cantitative care stau la baza astmului. Nature 383:247-250,

1996.

Meyers DA, Bleecker ER, Holloway JW, Holgate ST: Genetica astmului: către o abordare personalizată a diagnosticului şi tratamentului. Lancet Respir Med 2:204-213, 2014.

Thanassoulis G, Peloso GM, Pencina MJ şi colab.: Un scor de risc genetic este asociat cu boala cardiovasculară incidentă şi calciul arterelor coronare: studiul Framingham Heart. Circ Cardiovasc Genet 5:113121, 2012.

Zheng SL, Sun J, Wiklund F şi colab: Asocierea cumulativă a cinci variante genetice cu cancerul de prostată. N Engl J Med 358:910-919,

2008.

Holgate ST: Abordări stratificate pentru tratamentul astmului. Br J Clin Pharmacol 76:277-291, 2013.

Lucrările atelierului ATS privind astmul refractar: înțelegerea actuală, recomandări și întrebări fără răspuns. Societatea Americană Toracică. Am J Respir Crit Care Med 162:23412351, 2000.

Chan MT, Leung DY, Szefler SJ, Spahn JD: Astmul dificil de controlat: caracteristicile clinice ale astmului insensibil la steroizi. J Allergy Clin Immunol 101:594-601, 1998.

Castle W, Fuller R, Hall J, Palmer J: Studiu de supraveghere Serevent la nivel național: compararea salmeterolului cu salbutamolul la pacienții astmatici care necesită tratament regulat cu bronhodilatator. BMJ 306:1034-1037, 1993.

Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER și colab: The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: o comparație a farmacoterapiei obișnuite pentru astm sau a farmacoterapiei obișnuite plus salmeterol. Cufăr 129:1526, 2006.

Frazer KA, Murray SS, Schork NJ, Topol EJ: Variația genetică umană și contribuția sa la trăsăturile complexe. Nat Rev Genet 10:241-251,

2009.

Salter HH: Despre astm: patologie și tratament, Londra, 1860, John Churchhill.

Sibbald B, Turner-Warwick M: Factori care influențează prevalența astmului în rândul rudelor de gradul întâi ale astmaticilor extrinseci și intrinseci. Thorax 34:332-33 7, 1979.

Hopp RJ, Bewtra AK, Biven R și colab.: Model de reactivitate bronșică la părinții neastmatici ai astmatici. Ann Allergy 61:184-186, 1988.

Moffatt MF, Kabesch M, Liang L și colab: Variantele genetice care reglează expresia ORMDL3 contribuie la riscul de astm la copil. Nature 448:470-473, 2007.

Meyers DA, Postma DS, Stine OC și colab.: Screening genom pentru astm și hiperreactivitate bronșică: interacțiuni cu expunerea pasivă la fum. J Allergy Clin Immunol 115:1169-1175, 2005.

Postma DS, Meyers DA, Jongepier H și colab.: Ecranul la nivel de genom pentru funcția pulmonară în 200 de familii constatate pentru astm. Am J Respir Crit Care Med 172:446-452, 2005.

Smith AK, Meyers DA: Studii de familie și clonarea pozițională a genelor pentru astm și fenotipuri înrudite. Immunol Allergy Clin North Am 25:641-654, 2005.

Moffatt MF, Schou C, Faux JA şi colab: Asociere între trăsăturile cantitative care stau la baza astmului şi locusul HLA-DRB1 într-un eşantion de populaţie bazat pe familie. Eur J Hum Genet 9:341-346, 2001.

Van Eerdewegh P, Little RD, Dupuis J, et al: Asocierea genei ADAM33 cu astmul şi hiperreactivitatea bronşică. Nature 418:426-430, 2002.

Xu J, Meyers DA, Ober C, şi colab.: Ecranul la nivel de genom şi identificarea interacţiunilor genă-genă pentru loci de susceptibilitate la astm la trei populaţii din SUA: studiu de colaborare asupra geneticii astmului. Am J Hum Genet 68:1437-1446, 2001.

Xu X, Fang Z, Wang B şi colab: O căutare la nivel de genom pentru loci cu trăsături cantitative care stau la baza astmului. Am J Hum Genet 69:1271-1277, 2001.

O căutare la nivel de genom pentru loci de susceptibilitate la astm în populaţii diverse din punct de vedere etnic. Studiul de colaborare asupra geneticii astmului (CSGA). Nat Genet 15:389-392, 1997.

Noguchi E, Shibasaki M, Arinami T şi colab: Dovezi pentru legătura dintre astm/atopie în copilărie şi cromozomul 5q31-q33 într-o populaţie japoneză. Am J Respir Crit Care Med 156:1390-1393,

1997.

Ober C, Cox NJ, Abney M şi colab.: Căutare la nivel de genom pentru loci de susceptibilitate la astm într-o populaţie fondatoare. Studiul de colaborare asupra geneticii astmului. Hum Mol Genet 7:1393-1398, 1998.

Morton NE, Collins A: Teste şi estimări ale asocierii alelice în moştenirea complexă. Proc Natl Acad Sci US A 95:11389-11393,

1998.

Barnes KC, Neely JD, Duffy DL şi colab.: Legătura dintre astmul şi concentraţia totală de IgE seric cu markerii de pe cromozomul 12q: dovezi de la populaţiile afro-caraibiene şi caucaziene. Genomics 3 7:4150, 1996.

Moffatt MF, Hill MR, Cornelis F şi colab.: Legătura genetică a complexului alfa/delta al receptorului de celule T la răspunsurile specifice IgE. Lancet 343:15971600, 1994.

Young RP, Dekker JW, Wordsworth BP şi colab: genotipurile HLA-DR şi HLA-DP şi răspunsurile imunoglobulinei E la alergenii majori obişnuiţi. Clin Exp Allergy 24:431-439, 1994.

Postma DS, Bleecker ER, Amelung PJ şi colab.: Susceptibilitatea genetică la hiperreactivitatea astm-bronşică moştenită cu o genă majoră pentru atopie. N Engl J Med 333:894-900, 1995.

Blumenthal M, Marcus-Bagley D, Awdeh Z şi colab.: HLA-DR2, [HLA-B7, SC31, DR2] şi [HLA-B8, SC01, DR3] disting subiecţii cu astm bronşic de cei cu rinită numai în alergia la polenul ambroziei. J Immunol 148:411-416, 1992.

Meyers DA, Postma DS, Panhuysen CI, şi colab.: Dovezi pentru un loc de reglare a nivelurilor totale de IgE serice care se cartografiază la cromozomul 5. Genomics 23:464-470, 1994.

Marsh DG, Neely JD, Breazeale DR şi colab.: Analiza legăturii IL4 şi a altor markeri ai cromozomului 5q31.1 şi concentraţiile totale ale imunoglobulinei E serice. Science 264:1152-1156, 1994.

Cookson WO, Sharp PA, Faux JA, Hopkin JM: Legătura dintre răspunsurile imunoglobulinei E care stau la baza astmului şi rinitei şi cromozomul 11q. Lancet 1:1292-1295, 1989.

Young RP, Sharp PA, Lynch JR şi colab.: Confirmarea legăturii genetice dintre răspunsurile IgE atopice şi cromozomul 11q13. J Med Genet 29:236-238, 1992.

Shirakawa T, Hashimoto T, Furuyama J, et al: Legătura dintre atopia severă şi cromozomul 11q13 în familiile japoneze. Clin Genet 46:228-232, 1994.

Laitinen T, Daly MJ, Rioux JD şi colab.: Un locus de susceptibilitate pentru trăsăturile legate de astm pe cromozomul 7 dezvăluit de scanarea la nivel de genom într-o populaţie fondatoare. Nat Genet 28:87-91, 2001.

Xu J, Postma DS, Howard TD şi colab.: Genele majore care reglează nivelurile totale de imunoglobuline E serice în familiile cu astm. Am J Hum Genet 67:1163-1173, 2000.

Ober C, Tsalenko A, Parry R, Cox NJ: Un ecran de a doua generaţie la nivel de genom pentru alelele de susceptibilitate la astm într-o populaţie fondatoare. Am J Hum Genet 67:1154-1162, 2000.

Colilla S, Nicolae D, Pluzhnikov A, şi colab: Dovezi pentru interacţiunile gene-mediu într-un studiu de legătură al astmului şi expunerii la fumat. J Allergy Clin Immunol 111:840-846, 2003.

Dizier MH, Bouzigon E, Guilloud-Bataille M, şi colab: Dovezi pentru interacţiunile expunerii la gene x la fumat într-un ecran de legătură la nivelul întregului genom al astmului şi al hipersensibilităţii bronşice în familiile EGEA. Eur J Hum Genet 15:810-815, 2007.

Dizier MH, Besse-Schmittler C, Guilloud-Bataille M, şi colab: Screening genom pentru astm şi fenotipuri înrudite în studiul francez EGEA. Am J Respir Crit Care Med 162:1812-1818, 2000.

Iniţiativa globală pentru astm (GINA): Strategia globală pentru managementul şi prevenirea astmului, 2012. La: <www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2012Feb13.pdf>. Accesat la 1 mai 2013.

Malhotra A, Peiffer AP, Ryujin DT şi colab.: Alte dovezi pentru rolul genelor pe cromozomul 2 şi cromozomul 5 în moştenirea funcţiei pulmonare. Am J Respir Crit Care Med 168:556-561, 2003.

Ober C, Abney M, McPeek MS: Disecţia genetică a trăsăturilor complexe într-o populaţie fondatoare. Am J Hum Genet 69:1068-1079, 2001.

Silverman EK, Palmer LJ, Mosley JD şi colab.: Analiza legăturii la nivel de genom a fenotipurilor spirometrice cantitative la debut precoce sever

boală pulmonară obstructivă cronică. Am J Hum Genet 70:12291239, 2002.

Haitchi HM, Powell RM, Shaw TJ şi colab: expresia ADAM33 în căile respiratorii astmatice şi plămânii embrionari umani. Am J Respir Crit Care Med 171:958-965, 2005.

Haitchi HM, Bassett DJ, Bucchieri F şi colab: Inducerea unei dezintegrine şi a metaloproteazei 33 în timpul dezvoltării pulmonare embrionare şi influenţa IL-13 sau a alergiei materne. J Allergy Clin Immunol 124:590-597, 2009. 7 e1-11.

Howard TD, Postma DS, Jongepier H, şi colab.: Asocierea unei gene dezintegrine şi metaloproteazei 33 (ADAM33) cu astmul în populaţii diverse din punct de vedere etnic. J Allergy Clin Immunol 112:717-722, 2003.

Lind DL, Choudhry S, Ung N, et al: ADAM33 nu este asociat cu astmul la populaţiile portoricane sau mexicane. Am J Respir Crit Care Med 168:1312-1316, 2003.

Noguchi E, Ohtsuki Y, Tokunaga K, et al: polimorfismele ADAM33 sunt asociate cu susceptibilitatea la astm la o populaţie japoneză. Clin Exp Allergy 36:602-608, 2006.

Puxeddu I, Pang YY, Harvey A, şi colab.: Forma solubilă a dezintegrinului şi a metaloproteazei 33 promovează angiogeneza: implicaţii pentru remodelarea căilor respiratorii în astm. J Allergy Clin Immunol 121:14001406, 6 e1-4, 2008.

Sadeghnejad A, Ohar JA, Zheng SL şi colab.: Polimorfismele Adam33 sunt asociate cu BPOC şi funcţia pulmonară la fumătorii de tutun pe termen lung. Respir Res 10:21, 2009.

Jongepier H, Boezen HM, Dijkstra A şi colab.: Polimorfismele genei ADAM33 sunt asociate cu declinul accelerat al funcţiei pulmonare în astm. Clin Exp Allergy 34:757-760, 2004.

van Diemen CC, Postma DS, Vonk JM, et al: A disintegrin and metaloprotease 33 polymorphisms and pulmonar function declin in the general population. Am J Respir Crit Care Med 172:329-333, 2005.

Lee JY, Park SW, Chang HK şi colab.: O proteină dezintegrină şi metaloproteinază 33 la pacienţii cu astm: relevanţă pentru limitarea fluxului de aer. Am J Respir Crit Care Med 173:729-735, 2006.

Allen M, Heinzmann A, Noguchi E şi colab.: Clonarea poziţională a unei gene noi care influenţează astmul de la cromozomul 2q14. Nat Genet 35:258-263, 2003.

Mathias RA, Grant AV, Rafaels N şi colab: Un studiu de asociere la nivel de genom asupra populaţiilor de ascendenţă africană pentru astm. J Allergy Clin Immunol 125:336-346 e4, 2010.

Hizawa N, Freidhoff LR, Chiu YF şi colab.: Reglarea genetică a răspunsului IgE specific Dermatophagoides pteronyssinus: o analiză a legăturii multipunct la nivelul genomului în familii recrutate prin 2 fraţi astmatici. Studiu de colaborare asupra geneticii astmului (CSGA). J Allergy Clin Immunol 102:436-442, 1998.

Zhang Y, Leaves NI, Anderson GG şi colab.: Clonarea poziţională a unui locus de trăsătură cantitativă pe cromozomul 13q14 care influenţează nivelurile imunoglobulinei E şi astmul. Nat Genet 34:181-186, 2003.

Koppelman GH, Meyers DA, Howard TD şi colab: Identificarea PCDH1 ca o nouă genă de susceptibilitate pentru hiperreactivitatea bronşică. Am J Respir Crit Care Med 180:929-935, 2009.

Nicolae D, Cox NJ, Lester LA şi colab.: Cartografierea fine şi studiile candidate poziţionale identifică HLA-G ca genă de susceptibilitate la astm pe cromozomul 6p21. Am J Hum Genet 76:349-357, 2005.

63 a. Laitinen T, Polvi A, Rydman P, et al: Caracterizarea unui locus de susceptibilitate comun pentru trăsăturile legate de astm. Science 304(5668):300-304, 2004.

Castro-Giner F, Kogevinas M, Machler M, et al: TNFA -308G>A în două cohorte internaţionale bazate pe populaţie şi riscul de astm. Eur Respir J 32:350-361, 2008.

Ober C, Hoffjan S: Genetica astmului, 2006: drumul lung şi sinuos către descoperirea genelor. Genes Immun 7:95-100, 2006.

Chagani T, Pare PD, Zhu S şi colab.: Prevalenţa factorului de necroză tumorală alfa şi a polimorfismelor enzimei de conversie a angiotensinei în astmul uşor/moderat şi fatal/aproape fatal. Am J Respir Crit Care Med 160:278-282, 1999.

Gupta V, Sarin BC, Changotra H, Sehajpal PK: Asocierea polimorfismului G-308A TNF-alfa cu astm bronşic într-o populaţie din nordul Indiei. J Asthma 42:839-841, 2005.

Li YF, Gauderman WJ, Avol E şi colab.: Asociaţii ale factorului de necroză tumorală G-308A cu astmul şi respiraţia şuierătoare în copilărie. Am J Respir Crit Care Med 173:970-976, 2006.

Moffatt MF, Cookson WO: Haplotipurile factorului de necroză tumorală şi astmul. Hum Mol Genet 6:551-554, 1997.

Shin HD, Park BL, Kim LH şi colab.: Asocierea polimorfismelor factorului de necroză tumorală cu astmul şi IgE totală seric. Hum Mol Genet 13:397-403, 2004.

Green SL, Gaillard MC, Song E şi colab.: Polimorfisme ale lanţului beta al receptorului de imunoglobuline E de înaltă afinitate (Fcepsilon RI-beta) la indivizii astmatici şi neastmatici alb-negru din Africa de Sud. Am J Respir Crit Care Med 158:1487-1492, 1998.

Li X, Howard TD, Zheng SL şi colab.: Studiul de asociere la nivel de genom al astmului identifică regiunile RAD50-IL13 şi HLA-DR/DQ. J Allergy Clin Immunol 125:328-335 e11, 2010.

Moffatt MF, Gut IG, Demenais F şi colab.: Un studiu de asociere la scară largă, bazat pe consorţiu, la nivel de genom al astmului. N Engl J Med 363:1211-1221, 2010.

Noguchi E, Sakamoto H, Hirota T şi colab: Studiul de asociere la nivel de genom identifică HLA-DP ca genă de susceptibilitate pentru astmul pediatric la populaţiile asiatice. PLoS Genet 7:e1002170, 2011.

Shirakawa T, Mao XQ, Sasaki S şi colab: Asociere între astmul atopic şi o variantă de codificare a Fc epsilon RI beta într-o populaţie japoneză. Hum Mol Genet 5:2068, 1996.

Lachheb J, Dhifallah IB, Chelbi H şi colab.: Polimorfismele receptorilor de tip Toll şi genele CD14 şi susceptibilitatea la astm la copiii tunisieni. Tissue Antigens 71:417-425, 2008.

Zambelli-Weiner A, Ehrlich E, Stockton ML şi colab: Evaluarea polimorfismului CD14/-260 şi expunerea la endotoxină la praf de casă în Studiul de genetică a astmului din Barbados. J Allergy Clin Immunol 115:1203-1209, 2005.

Sharma M, Batra J, Mabalirajan U, şi colab: Dovezi sugestive ale asocierii polimorfismului funcţional C-159T al genei CD14 cu astmul atopic la populaţiile din nordul şi nord-vestul Indiei. Immunogenetics 56:544-547, 2004.

DeMeo DL, Lange C, Silverman EK şi colab.: Analiza de asociere univariată şi multivariată bazată pe familie a polimorfismului IL-13 ARG130GLN în Programul de management al astmului în copilărie. Genet Epidemiol 23:335-348, 2002.

Howard TD, Whittaker PA, Zaiman AL şi colab.: Identificarea şi asocierea polimorfismelor în gena interleukina-13 cu astm şi atopie într-o populaţie olandeză. Am J Respir Cell Mol Biol 25:377384, 2001.

Heinzmann A, Mao XQ, Akaiwa M şi colab: Variante genetice ale semnalizării IL-13 şi astm şi atopie uman. Hum Mol Genet 9:549559, 2000.

He JQ, Chan-Yeung M, Becker AB şi colab: Variante genetice ale genelor IL13 şi IL4 şi boli atopice la copiii cu risc. Genes Immun 4:385-389, 2003.

Gervaziev YV, Kaznacheev VA, Gervazieva VB: Polimorfisme alelice în regiunile promotoare de interleukin-4 şi asocierea lor cu astmul bronşic în rândul populaţiei ruse. Int Arch Allergy Immunol 141:257-264, 2006.

Basehore MJ, Howard TD, Lange LA şi colab.: O evaluare cuprinzătoare a variantelor IL4 în populaţii diverse din punct de vedere etnic: asocierea nivelurilor totale de IgE serice şi astmul la subiecţii albi. J Allergy Clin Immunol 114:80-87, 2004.

Beghe B, Barton S, Rorke S şi colab.: Polimorfismele în genele lanţului alfa al receptorului de interleukin-4 şi interleukin-4 conferă susceptibilitate la astm şi atopie la o populaţie caucaziană. Clin Exp Allergy 33:1111-1117, 2003.

Kabesch M, Tzotcheva I, Carr D şi colab.: Un screening complet al genei IL4: polimorfisme noi şi asocierea lor cu astmul şi IgE în copilărie. J Allergy Clin Immunol 112:893-898, 2003.

Sandford AJ, Chagani T, Zhu S şi colab.: Polimorfisme în genele IL4, IL4RA şi FCERIB şi severitatea astmului. J Allergy Clin Immunol 106:135-140, 2000.

Burchard EG, Silverman EK, Rosenwasser LJ şi colab.: Asociere între o variantă de secvenţă în promotorul genei IL-4 şi FEV(1) în astm. Am J Respir Crit Care Med 160:919-922, 1999.

Noguchi E, Shibasaki M, Arinami T şi colab: Asociaţia astmului şi a genei promotorului interleukin-4 în japoneză. Clin Exp Allergy 28:449-453, 1998.

Currie GP, Lima JJ, Sylvester JE şi colab.: Polimorfismele sintetazei leucotriene C4 şi sensibilitatea la antagoniştii leucotrienilor în astm. Br J Clin Pharmacol 56:422-426, 2003.

Martinez FD, Graves PE, Baldini M şi colab: Asociere între polimorfismele genetice ale receptorului beta2-adrenergic şi răspunsul la albuterol la copiii cu şi fără antecedente de wheezing. J Clin Invest 100:3184-3188, 1997.

Silverman EK, Kwiatkowski DJ, Sylvia JS, et al: Analiza de asociere bazată pe familie a polimorfismelor receptorilor beta2-adrenergici în programul de gestionare a astmului în copilărie. J Allergy Clin Immunol 112:870-876, 2003.

Slager RE, Hawkins GA, Ampleford EJ şi colab.: Polimorfismele alfa ale receptorului IL-4 sunt predictori ai unui răspuns farmacogenetic la un nou antagonist IL-4/IL-13. J Allergy Clin Immunol 126:875-878, 2010.

Wenzel S, Wilbraham D, Fuller R şi colab: Efectul unei variante de interleukin-4 asupra răspunsului astmatic în fază târzie la provocarea alergenilor la pacienţii astmatici: rezultatele a două studii de fază 2 a. Lancet 370:14221431, 2007.

Rosa-Rosa L, Zimmermann N, Bernstein JA şi colab.: Alela alfa receptorului R576 IL-4 se corelează cu severitatea astmului. J Allergy Clin Immunol 104:1008-1014, 1999.

Zhang W, Zhang X, Qiu D şi colab.: polimorfisme genetice ale receptorului IL-4 şi astm în populaţiile asiatice. Respir Med 101:186-190, 2007.

Wenzel SE, Balzar S, Ampleford E şi colab.: Mutaţiile IL4R alfa sunt asociate cu exacerbările astmului şi expresia mastocitelor/IgE. Am J Respir Crit Care Med 175:570-576, 2007.

Kabesch M, Schedel M, Carr D, et al: genetica căii IL-4/IL-13 influenţează puternic nivelurile serice de IgE şi astmul copilăriei. J Allergy Clin Immunol 117:269-274, 2006.

Howard TD, Koppelman GH, Xu J şi colab.: Interacţiunea genă-genă în astm: IL4RA şi IL13 la o populaţie olandeză cu astm. Am J Hum Genet 70:230-236, 2002.

Liu X, Beaty TH, Deindl P şi colab: Asocieri între răspunsul specific al IgE seric şi 6 variante din genele IL4, IL13 şi IL4RA la copiii germani: Studiul German Multicentric Atopy. J Allergy Clin Immunol 113:489-495, 2004.

Wenzel S, Ford L, Pearlman D şi colab.: Dupilumab în astmul persistent cu niveluri crescute de eozinofile. N Engl J Med 368:2455-2466,

2013.

Slager RE, Otulana BA, Hawkins GA şi colab.: Polimorfismele receptorilor IL-4 prezic reducerea exacerbărilor astmului în timpul răspunsului la un antagonist alfa al receptorului anti-IL-4. J Allergy Clin Immunol 130:516-522 e4, 2012.

Slager RE, Hawkins GA, Li X şi colab.: Genetica susceptibilităţii şi severităţii astmului. Clin Chest Med 33:431-443, 2012.

Weiss ST, Raby BA, Rogers A: Asthma genetics and genomics 2009. Curr Opin Genet Dev 19:279-282, 2009.

Ferreira MA, McRae AF, Medland SE şi colab: Asociere între ORMDL3, IL1RL1 şi o deleţie pe cromozomul 17q21 cu risc de astm în Australia. Eur J Hum Genet 19:458-464, 2011.

Ferreira MA, Matheson MC, Duffy DL şi colab.: Identificarea IL6R şi a cromozomului 11q13.5 ca loci de risc pentru astm. Lancet 3 78:10061014, 2011.

Hancock DB, Romieu I, Shi M, et al: Studiul de asociere la nivelul genomului implică cromozomul 9q21.31 ca loc de susceptibilitate pentru astm la copiii mexicani. PLoS Genet 5:e1000623, 2009.

Fang Q, Zhao H, Wang A şi colab.: Asociaţia variantelor genetice în cromozomul 17q21 şi astmul cu debut la adulţi într-o populaţie chineză Han. BMC Med Genet 12:133, 2011.

Torgerson DG, Ampleford EJ, Chiu GY şi colab.: Meta-analiză a studiilor de asociere la nivel de genom ale astmului în populaţii etnice diverse din America de Nord. Nat Genet 43:887-892, 2011.

Himes BE, Hunninghake GM, Baurley JW şi colab.: Analiza asocierii la nivel de genom identifică PDE4D ca o genă de susceptibilitate la astm. Am J Hum Genet 84:581-593, 2009.

Wjst M: ORMDL3-vinovăţie prin asociere? Clin Exp Allergy 38:15791581, 2008.

Consorţiul Proiectului 1000 Genomes; Abecasis GR, Altshuler D, Auton A şi colab: O hartă a variaţiei genomului uman de la secvenţierea la scară populaţie. Nature 467:1061-1073, 2010.

Wenzel SE, Busse WW, National Heart Lung, Programul de cercetare pentru astmul bronşic sever al Institutului de sânge: astm bronșic sever: lecţii din Programul de cercetare a astmului sever. J Allergy Clin Immunol 119:14-21, test 2-3, 2007.

Wjst M, Fischer G, Immervoll T şi colab: O căutare la nivel de genom pentru legătura cu astmul. Grupul german de genetică a astmului. Genomics 58:18, 1999.

Koppelman GH, Stine OC, Xu J şi colab.: Căutare la nivel de genom pentru gene de susceptibilitate la atopie în familiile olandeze cu astm. J Allergy Clin Immunol 109:498-506, 2002.

Torio A, Sanchez-Guerrero I, Muro M, et al: Frecvențele genotipice HLA clasa II în astmul atopic: asocierea genotipului DRB1*01-DQB1*0501 cu astmul alergic Artemisia vulgaris. Hum Immunol 64:811-815, 2003.

Lara-Marquez ML, Yunis JJ, Layrisse Z şi colab.: Imunogenetica astmului atopic: asocierea haplotipului DRB1*1101 DQA1*0501 DQB1*0301 cu astmul sensibil Dermatophagoides spp. într-un eşantion din populația venezueleană. Clin Exp Allergy 29:60-71, 1999.

Ortega VE, Meyers DA: Farmacogenetică: implicaţii ale rasei şi ale etniei asupra definirii profilurilor genetice pentru medicina personalizată. J Allergy Clin Immunol 133(1):16-26, 2014.

Choudhry S, Burchard EG, Borrell LN, şi colab: Interacţiuni strămoşi-mediu şi riscul de astm în rândul portoricienilor. Am J Respir Crit Care Med 174:1088-1093, 2006.

Kumar R, Seibold MA, Aldrich MC şi colab.: Ascendența genetică în predicțiile funcției pulmonare. N Engl J Med 363:321-330, 2010.

Carter-Pokras OD, Gergen PJ: Astm raportat la copiii portoricani, mexicani-americani şi cubanezi, 1982 până în 1984. Am J Public Health 83:580-582, 1993.

Homa DM, Mannino DM, Lara M: Mortalitatea prin astm la hispanicii din SUA de origine mexicană, portoricană şi cubaneză, 1990-1995. Am J Respir Crit Care Med 161:504-509, 2000.

Zhu X, Tang H, Risch N: cartografierea amestecurilor şi rolul structurii populației pentru localizarea genelor bolii. Adv Genet 60:547-569,

2008.

123a. Brehm JM, Acosta-Perez E, Klei L şi colab.: ascendenţa africană şi funcţia pulmonară la copiii din Puerto Rican. J Allergy Clin Immunol 129(6): 1484-1490, 2012.

Flores C, Ma SF, Pino-Yanes M, et al: Ascendenţa africană este asociată cu riscul de astm la afro-americani. PLoS ONE 7:e26807, 2012.

Rumpel JA, Ahmedani BK, Peterson EL, et al: Ascendenţa genetică şi asocierea acesteia cu exacerbările astmului bronşic în rândul subiecţilor afro-americani cu astm bronşic. J Allergy Clin Immunol 130:1302-1306, 2012.

Choudhry S, Taub M, Mei R şi colab.: Ecran la nivel de genom pentru astm la portoricani: dovezi pentru asocierea cu regiunea 5q23. Hum Genet 123:455-468, 2008.

Torgerson DG, Gignoux CR, Galanter JM şi colab.: Cartografierea amestecului de caz-control în populaţiile latino îmbogăţeşte genele cunoscute asociate astmului. J Allergy Clin Immunol 130:76-82 e12, 2012.

Torgerson DG, Capurso D, Ampleford EJ şi colab.: Testarea asocierii ancestriei la nivelul genomului identifică o variantă europeană comună pe 6q14.1 ca factor de risc pentru astm la subiecţii afro-americani. J Allergy Clin Immunol 130:622-629 e9, 2012.

Haselkorn T, Fish JE, Zeiger RS şi colab.: Astmul bronşic foarte slab controlat, aşa cum este definit de domeniul de deteriorare al ghidurilor Raportul de experti 3, creşte riscul pentru viitoare exacerbări severe ale astmului în studiul Epidemiologie şi istorie naturală a astmului: Rezultate şi regimuri de tratament (TENOR). J Allergy Clin Immunol 124:895-902, e1-4, 2009.

Li X, Ampleford EJ, Howard TD şi colab.: Studiile de asociere la nivel de genom ale astmului indică direcţia imunopatogeneză opusă a bolilor autoimune. J Allergy Clin Immunol 130:861-868, e7, 2012.

Bonnelykke K, Sleiman P, Nielsen K şi colab.: Un studiu de asociere la nivel de genom identifică CDHR3 ca un loc de susceptibilitate pentru astmul bronşic timpuriu cu exacerbări severe. Nat Genet 46:51-55,

2014.

Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D şi colab.: Caracterizarea fenotipului astmului bronşic sever de către Programul Naţional de Cercetare a Astmului Sever al Inimii, Plămânilor şi Sângelui. J Allergy Clin Immunol 119:405-413, 2007.

Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE şi colab.: Identificarea fenotipurilor de astm bronşic folosind analiza cluster în Programul de cercetare a astmului sever. Am J Respir Crit Care Med 181:315-323, 2010.

Wilk JB, Walter RE, Laramie JM, et al: Framingham Heart Study asociere la nivelul genomului: rezultate pentru măsurile funcţiei pulmonare. BMC Med Genet 8(Suppl 1):S8, 2007.

Hawkins GA, Robinson MB, Hastie AT şi colab.: Variaţia IL6R Asp(358)Ala este un potenţial modificator al funcţiei pulmonare la subiecţii cu astm. J Allergy Clin Immunol 130:510-515 e1, 2012.

Morjaria JB, Babu KS, Vijayanand P et al: Concentraţiile de IL-6 în spută în astmul sever şi relaţia sa cu FEV1. Thorax 66:537, 2011.

Garrod R, Marshall J, Barley E, et al: Relaţia dintre markerii inflamatori şi dizabilitate în boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC). Prim Care Respir J 16:236-240, 2007.

Yokoyama A, Kohno N, Fujino S şi colab: Nivelurile circulante de interleukină-6 la pacienţii cu astm bronşic. Am J Respir Crit Care Med 151:1354-1358, 1995.

Li X, Howard TD, Moore WC şi colab: Importanţa proteinei care interacţionează cu ariciul şi alte gene ale funcţiei pulmonare în astm. J Allergy Clin Immunol 127:1457-1465, 2011.

Li X, Hawkins GA, Ampleford EJ, et al: Studiul de asociere la nivelul genomului identifică genele căii TH1 asociate cu funcţia pulmonară la pacienţii astmatici. J Allergy Clin Immunol 132:313-320 e15, 2013.

Granada M, Wilk JB, Tuzova M şi colab: Un studiu de asociere la nivel de genom al concentraţiilor plasmatice totale de IgE în studiul Framingham Heart Study. J Allergy Clin Immunol 129:840-845 e21, 2012.

Levin AM, Mathias RA, Huang L şi colab.: O meta-analiză a studiilor de asociere la nivel de genom pentru IgE totale serice în diverse populaţii de studiu. J Allergy Clin Immunol 131:1176-1184, 2013.

Pykalainen M, Kinos R, Valkonen S şi colab.: Analiza de asociere a variantelor comune ale STAT6, GATA3 şi STAT4 la astm şi fenotipuri IgE serice ridicate. J Allergy Clin Immunol 115:80-87, 2005.

Weidinger S, Gieger C, Rodriguez E şi colab.: Scanarea la nivel de genom asupra nivelurilor totale de IgE seric identifică FCER1A ca un nou locus de susceptibilitate. PLoS Genet 4:e1000166, 2008.

Hirota T, Takahashi A, Kubo M şi colab.: Studiul de asociere la nivelul genomului identifică trei noi loci de susceptibilitate pentru astmul adult în populaţia japoneză. Nat Genet 43:893-896, 2011.

Li X, Ampleford EJ, Howard TD şi colab: Regiunea C11orf30-LRRC32 este asociată cu nivelurile totale de IgE serice la pacienţii astmatici. J Allergy Clin Immunol 129:575-578, 8 e1-9, 2012.

Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL şi colab: Asocierea la nivelul genomului defineşte mai mult de 30 de loci de susceptibilitate distincti pentru boala Crohn. Nat Genet 40:955-962, 2008.

O'Regan GM, Campbell LE, Cordell HJ şi colab.: Varianta cromozomului 11q13.5 asociată cu eczema copilăriei: un efect suplimentar mutaţiilor filagrinei. J Allergy Clin Immunol 125:170-174 e1-2,

2010.

Esparza-Gordillo J, Weidinger S, Folster-Holst R, et al: O variantă comună pe cromozomul 11q13 este asociată cu dermatita atopică. Nat Genet 41:596-601, 2009.

Gudbjartsson DF, Bjornsdottir US, Halapi E şi colab.: Variantele de secvenţă care afectează numărul de eozinofile se asociază cu astmul şi infarctul miocardic. Nat Genet 41:342-347, 2009.

van der Valk RJ, Duijts L, Timpson NJ şi colab: Fracţia valorilor de oxid nitric expirat în copilărie sunt asociate cu variantele 17q11.2-q12 şi 17q12-q21. J Allergy Clin Immunol 134:46-55, 2014.

Zhu Z, Zheng T, Homer RJ şi colab.: Chitinaza acidă a mamiferelor în inflamaţia Th2 astmatică şi activarea căii IL-13. Science 304:1678-1682, 2004.

Chupp GL, Lee CG, Jarjour N şi colab.: O proteină asemănătoare chitinazei în plămâni şi circulaţia pacienţilor cu astm sever. N Engl J Med 357:2016-2027, 2007.

Ober C, Tan Z, Sun Y şi colab.: Efectul variaţiei CHI3L1 asupra nivelului seric de YKL-40, riscul de astm şi funcţia pulmonară. N Engl J Med 358:1682-1691, 2008.

Xu J, Zheng SL, Isaacs SD şi colab: Varianta genetică moştenită predispune la cancerul de prostată agresiv, dar nu indolent. Proc Natl Acad Sci USA 107:2136-2140, 2010.

Bouzigon E, Corda E, Aschard H şi colab.: Efectul variantelor 17q21 şi expunerea la fumat în astmul cu debut precoce. N Engl J Med 359:19851994, 2008.

Brehm JM, Acosta-Perez E, Klei L şi colab: Insuficienţă de vitamina D şi exacerbari severe de astm la copiii din Puerto Rican. Am J Respir Crit Care Med 186:140-146, 2012.

Brehm JM, Schuemann B, Fuhlbrigge AL şi colab: Nivelurile serice de vitamina D şi exacerbările severe ale astmului în studiul Childhood Asthma Management Program. J Allergy Clin Immunol 126:52-58 e5, 2010.

Du R, Litonjua AA, Tantisira KG şi colab: Studiul de asociere la nivelul genomului dezvăluie că variantele genei de molecule asociate celulelor T restricţionate de clasa I MHC (CRTAM) interacţionează cu nivelurile de vitamina D pentru a afecta exacerbările astmului. J Allergy Clin Immunol 129:368-3 73, 73 e1-5, 2012.

Drazen JM, Silverman EK, Lee TH: Eterogenitatea răspunsurilor terapeutice în astm. Br Med Bull 56:1054-1070, 2000.

Kalow W, Tang BK, Endrenyi L: Ipoteza: comparaţiile dintre variaţiile inter şi intra-individuale pot înlocui studiile pe gemeni în cercetarea medicamentelor. Pharmacogenetics 8:283-289, 1998.

Serra-Batlles J, Plaza V, Morejon E, et al: Costurile astmului în funcţie de gradul de severitate. Eur Respir J 12:1322-1326, 1998.

Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE: Meta-analiză: efectul beta-agoniştilor cu acţiune prelungită asupra exacerbărilor severe ale astmului bronşic şi a deceselor legate de astm. Ann Intern Med 144:904-912, 2006.

Israel E, Chinchilli VM, Ford JG şi colab: Utilizarea tratamentului cu albuterol programat în mod regulat în astm: studiu încrucişat, stratificat pe genotip, randomizat, controlat cu placebo. Lancet 364:1505-1512, 2004.

Peters SP, Anthonisen N, Castro M şi colab: Comparaţie randomizată a strategiilor pentru reducerea tratamentului în astmul bronşic uşor persistent. N Engl J Med 356:2027-2039, 2007.

Sorkness CA, Lemanske RF Jr, Mauger DT şi colab: Comparaţie pe termen lung a 3 regimuri de control pentru astmul bronşic uşoară-moderat persistent din copilărie: Trialul Pediatric Asthma Controller. J Allergy Clin Immunol 119:64-72, 2007.

Tantisira KG, Lake S, Silverman ES, şi colab.: Farmacogenetica corticosteroizilor: asocierea variantelor de secvenţă în CRHR1 cu funcţie pulmonară îmbunătăţită la astmaticii trataţi cu corticosteroizi inhalatori. Hum Mol Genet 13:1353-1359, 2004.

Pratt WB, Galigniana MD, Harrell JM, DeFranco DB: Rolul hsp90 şi al imunofilinelor care leagă hsp90 în semnalizarea mişcării proteinelor. Cell Signal 16:857-872, 2004.

Hawkins GA, Lazarus R, Smith RS şi colab.: Gena heterocomplexului receptorului de glucocorticoizi STIP1 este asociată cu o funcţie pulmonară îmbunătăţită la subiecţii astmatici trataţi cu corticosteroizi inhalatori. J Allergy Clin Immunol 123:1376-1383 e7, 2009.

Profita M, Gagliardo R, Di Giorgi R, şi colab: Interacţiunea biochimică între efectele dipropionatului de beclometazonă şi salbutamol sau formoterol în celulele sputei de la astmatici uşoare până la moderate. Alergie 60:323-329, 2005.

Usmani OS, Ito K, Maneechotesuwan K, şi colab: Translocarea nucleară a receptorului de glucocorticoizi în celulele căilor respiratorii după terapia combinată inhalată. Am J Respir Crit Care Med 172:704-712, 2005.

Tantisira KG, Hwang ES, Raby BA, et al: TBX21: o variantă funcţională prezice îmbunătăţirea astmului bronşic cu utilizarea corticosteroizilor inhalatori. Proc Natl Acad Sci USA 101:18099-18104, 2004.

Ye YM, Lee HY, Kim SH şi colab.: Studiu farmacogenetic al efectelor polimorfismelor NK2R G231E G>A şi TBX21 H33Q C>G asupra controlului astmului cu corticosteroizi inhalatori. J Clin Pharm Ther 34:693-701, 2009.

Tantisira KG, Small KM, Litonjua AA şi colab.: Proprietăţi moleculare şi farmacogenetica unui polimorfism al adenililciclazei de tip 9 în astm: interacţiunea dintre căile beta-agoniste şi corticosteroizi. Hum Mol Genet 14:1671-1677, 2005.

Tantisira KG, Lasky-Su J, Harada M şi colab: Asocierea la nivel de genom între GLCCI1 şi răspunsul la terapia cu glucocorticoizi în astm. N Engl J Med 365:1173-1183, 2011.

Hosking L, Bleecker E, Ghosh S, et al: GLCCI1 rs37973 nu influenţează răspunsul la tratament la corticosteroizii inhalaţi la subiecţii albi cu astm bronşic. J Allergy Clin Immunol 133:587-589, 2014.

Tantisira KG, Damask A, Szefler SJ şi colab.: Asocierea la nivel de genom identifică gena T ca un nou locus farmacogenetic al astmului. Am J Respir Crit Care Med 185:1286-1291, 2012.

Drazen JM, Yandava CN, Dube L şi colab.: Asocierea farmacogenică între genotipul promotorului ALOX5 şi răspunsul la tratamentul anti-astm. Nat Genet 22:168-170, 1999.

Telleria JJ, Blanco-Quiros A, Varillas D şi colab.: genotipul promotorului ALOX5 şi răspunsul la montelukast în astmul moderat persistent. Respir Med 102:857-861, 2008.

Tantisira KG, Lima J, Sylvia J şi colab.: farmacogenetica 5-lipoxigenazei în astm: suprapunere cu loci antagonişti ai receptorilor Cys-leucotriene. Pharmacogenet Genomics 19:244-247, 2009.

Klotsman M, York TP, Pillai SG şi colab.: Farmacogenetica căii biosintetice a 5-lipoxigenazei şi răspunsul clinic variabil la montelukast. Pharmacogenet Genomics 17:189-196, 2007.

Lima JJ, Zhang S, Grant A şi colab: Influenţa polimorfismelor căii leucotriene asupra răspunsului la montelukast în astm. Am J Respir Crit Care Med 173:379-385, 2006.

Bousquet J: Iniţiativa globală pentru astm (GINA) şi obiectivele acesteia. Clin Exp Allergy 30(Suppl 1):2-5, 2000.

Grainger J, Woodman K, Pearce N, şi colab: Fenoterol prescris şi moartea din cauza astmului în Noua Zeelandă, 1981-7: un studiu suplimentar caz-control. Thorax 46:105-111, 1991.

Crane J, Pearce N, Burgess C şi colab.: Sfârşitul epidemiei de astm din Noua Zeelandă. Lancet 345:984-985, 1995.

Pearce N, Grainger J, Atkinson M, şi colab: Studiu caz-control al fenoterolului prescris şi moartea prin astm în Noua Zeelandă, 1977-81. Thorax 45:170-175, 1990.

Pearce N, Burgess C, Crane J, Beasley R: Fenoterol, decese prin astm şi severitatea astmului. Chest 112:1148-1150, 1997.

Stolley PD: Mortalitatea prin astm. De ce Statele Unite au fost ferite de o epidemie de decese din cauza astmului. Am Rev Respir Dis 105:883-890, 1972.

Kramer JM: Echilibrarea beneficiilor şi riscurilor beta-agoniştilor cu acţiune prelungită inhalaţi - influenţa valorilor. N Engl J Med 360:15921595, 2009.

Comunicarea FDA privind siguranţa medicamentelor: FDA solicită studii de siguranţă post-piaţă pentru Beta-Agonists cu acţiune lungă (LABA), 2011. La: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm251512.htm>. Accesat la 10 iulie 2012.

Peters SP, Prenner BM, Mezzanotte WS şi colab.: Siguranţa pe termen lung şi controlul astmului cu budesonid/formoterol faţă de inhalator presurizat cu doză măsurată de budesonid la pacienţii cu astm. Allergy Asthma Proc 29:499-516, 2008.

Sears MR, Ottosson A, Radner F, Suissa S: Beta-agonişti cu acţiune prelungită: o revizuire a datelor privind siguranţa formoterolului din studiile clinice privind astmul bronşic. Eur Respir J 33:21-32, 2009.

Chowdhury BA, Seymour SM, Levenson MS: Evaluarea siguranţei adăugării de LABA la corticosteroizii inhalatori pentru tratarea astmului. N Engl J Med 364:2473-2475, 2011.

Hawkins GA, Tantisira K, Meyers DA şi colab: Analiza secvenţei, haplotipului şi asocierii ADRbeta2 într-un studiu de control de caz de astm multietnic. Am J Respir Crit Care Med 174:1101-1109, 2006.

Drysdale CM, McGraw DW, Stack CB şi colab.: Haplotipurile receptorului beta 2-adrenergic de promotor complex şi regiunea de codificare modifică expresia receptorului şi prezic capacitatea de răspuns in vivo. Proc Natl Acad Sci USA 97:10483-10488, 2000.

Ortega VE, Hawkins GA, Peters SP, Bleecker ER: Farmacogenetica genei receptorului beta 2-adrenergic. Immunol Allergy Clin North Am 27:665-684, vii, 2007.

Green SA, Turki J, Bejarano P şi colab.: Influenţa genotipurilor receptorilor beta 2-adrenergici asupra transducţiei semnalului în celulele musculare netede ale căilor respiratorii umane. Am J Respir Cell Mol Biol 13:25-33, 1995.

Green SA, Turki J, Innis M, Liggett SB: Polimorfismele amino-terminale ale receptorului beta 2-adrenergic uman conferă proprietăţi de reglare distincte promovate de agonist. Biochemistry 33:94149419, 1994.

Choudhry S, Ung N, Avila PC şi colab: Diferenţele farmacogenetice ca răspuns la albuterol între portoricani şi mexicani cu astm. Am J Respir Crit Care Med 171:563-570, 2005.

Lima JJ, Thomason DB, Mohamed MH şi colab.: Impactul polimorfismelor genetice ale receptorului beta2-adrenergic asupra farmacodinamiei bronhodilatatorului albuterol. Clin Pharmacol Ther 65:519-525,

1999.

Taylor DR, Drazen JM, Herbison GP şi colab: Exacerbarea astmului în timpul utilizării pe termen lung a agonistului beta: influenţa polimorfismului adrenoceptor beta(2). Thorax 55:762-767, 2000.

Israel E, Drazen JM, Liggett SB şi colab: Efectul polimorfismelor receptorului beta(2)-adrenergic asupra răspunsului la utilizarea regulată a albuterolului în astm. Am J Respir Crit Care Med 162:75-80, 2000.

Wechsler ME, Lehman E, Lazarus SC şi colab: Polimorfisme ale receptorilor beta-adrenergici şi răspuns la salmeterol. Am J Respir Crit Care Med 173:519-526, 2006.

Bleecker ER, Nelson HS, Kraft M şi colab.: Polimorfisme ale receptorilor beta2 la pacienţii cărora li se administrează salmeterol cu sau fără propionat de fluticazonă. Am J Respir Crit Care Med 181:676-687, 2010.

Bleecker ER, Postma DS, Lawrance RM şi colab.: Efectul polimorfismelor ADRB2 asupra răspunsului la terapia cu agonist beta2 cu acţiune lungă: o analiză farmacogenetică a două studii randomizate. Lancet 370:2118-2125, 2007.

Bleecker ER, Yancey SW, Baitinger LA şi colab.: Răspunsul la salmeterol nu este afectat de genotipul receptorului beta2-adrenergic la subiecţii cu astm bronşic persistent. J Allergy Clin Immunol 118:809-816, 2006.

Wechsler ME, Kunselman SJ, Chinchilli VM şi colab.: Efectul polimorfismului receptorului beta2-adrenergic asupra răspunsului la agonistul beta2 cu acţiune lungă în astm (trial LARGE): un studiu încrucişat, randomizat, controlat cu placebo, stratificat pe genotip. Lancet 374:1754-1764, 2009.

Lipworth BJ, Basu K, Donald HP şi colab.: Terapie de linia a doua adaptată la copiii astmatici cu genotipul Arg16. Clin Sci (Londra) 124:521-528, 2013.

Green SA, Cole G, Jacinto M şi colab.: Un polimorfism al receptorului beta 2-adrenergic uman în al patrulea domeniu transmembranar modifică legarea ligandului şi proprietăţile funcţionale ale receptorului. J Biol Chem 268:23116-23121, 1993.

Green SA, Rathz DA, Schuster AJ, Liggett SB: Polimorfismul adrenoceptorului Ile164 beta(2) modifică legarea exozitului de salmeterol şi cuplarea agonistului convenţional la G(i). Eur J Pharmacol 421:141147, 2001.

Thomsen M, Nordestgaard BG, Sethi AA şi colab.: Polimorfisme ale receptorilor beta2-adrenergici, astm şi BPOC: două studii populaţionale mari. Eur Respir J 39:558-566, 2012.

Ortega VE, Hawkins GA, Moore WC şi colab.: Efectul variantelor genetice rare în gena receptorului p2 adrenergic asupra riscului de exacerbări şi control al simptomelor în timpul tratamentului cu agonist beta cu acţiune prelungită într-o populaţie cu astm multietnic. Lancet Respir Med 2:204-213, 2014.

212a. Drake KA, Torgerson DG, Gignoux CR şi colab: Un studiu de asociere la nivelul întregului genom al răspunsului bronhodilatator la Latini implică variante rare. J Allergy Clin Immunol 133(2):370-378, 2014.

Kim SH, Ye YM, Lee HY şi colab.: Efectul farmacogenetic combinat al polimorfismelor genelor ADCY9 şi ADRB2 asupra răspunsului bronhodilatator la terapia combinată inhalabilă. J Clin Pharm Ther 36:399405, 2011.

Poon AH, Tantisira KG, Litonjua AA şi colab.: Asociaţia variantelor genetice ale receptorului 2 al hormonului de eliberare a corticotropinei cu răspunsul bronhodilatator acut în astm. Pharmacogenet Genomics 18:373-382, 2008.

Litonjua AA, Lasky-Su J, Schneiter K şi colab.: ARG1 este o nouă genă de răspuns a bronhodilatatorului: screening şi replicare în patru cohorte de astm. Am J Respir Crit Care Med 178:688-694, 2008.

Vonk JM, Postma DS, Maarsingh H, şi colab.: Variaţiile arginazei 1 şi arginazei 2 se asociază cu astm bronşic, severitatea astmului şi răspunsul agonist beta2 şi steroizi. Pharmacogenet Genomics 20:179-186, 2010.

Zimmermann N, King NE, Laporte J şi colab.: Disecţia astmului experimental cu analiza microarray ADN identifică arginaza în patogeneza astmului. J Clin Invest 111:1863-1874, 2003.

Himes BE, Jiang X, Hu R şi colab.: Analiza asocierii la nivel de genom la subiecţii cu astm bronşic identifică SPATS2L ca o nouă genă de răspuns bronhodilatatoare. PLoS Genet 8:e1002824, 2012.

Herrington DM, Howard TD, Hawkins GA, et al: Polimorfismele receptorilor de estrogen şi efectele înlocuirii estrogenului asupra colesterolului cu lipoproteine de înaltă densitate la femeile cu boală coronariană. N Engl J Med 346:967-974, 2002.

Long RM, Berg JM: La ce să vă aşteptaţi de la Reţeaua de Cercetare în Farmacogenomică. Clin Pharmacol Ther 89:339-341, 2011.

Decramer M, Janssens W, Miravitlles M: Boală pulmonară obstructivă cronică. Lancet 379:1341-1351, 2012.

Kennedy SM, Chambers R, Du W, Dimich-Ward H: Expunerile de mediu şi ocupaţionale: afectează în mod diferit boala pulmonară obstructivă cronică la femei şi la bărbaţi? Proc Am Thorac Soc 4:692-694, 2007.

Tager IB, Speizer FE: Estimări de risc pentru bronșita cronică la fumători: un studiu al diferențelor bărbați-femei. Am Rev Respir Dis 113:619-625, 1976.

Higgins MW, Keller JB, Landis JR și colab: Risc de boală pulmonară obstructivă cronică. Evaluarea în colaborare a validității indicelui de risc Tecumseh. Am Rev Respir Dis 130:380-385, 1984.

Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ și colab.: Fumatul afectează răspunsul la corticosteroizii inhalați sau la antagoniștii receptorilor de leucotriene în astm. Am J Respir Crit Care Med 175:783-790, 2007.

Burrows B, Knudson RJ, Cline MG, Lebowitz MD: Relații cantitative dintre fumatul de țigară și funcția ventilatorie. Am Rev Respir Dis 115:195-205, 1977.

Astemborski JA, Beaty TH, Cohen BH: Analiza componentelor variației ale expirării forțate în familii. Am J Med Genet 21:741-753, 1985.

Givelber RJ, Couropmitree NN, Gottlieb DJ și colab.: Analiza de segregare a funcției pulmonare în rândul familiilor în studiul Framingham. Am J Respir Crit Care Med 157:1445-1451, 1998.

Joost O, Wilk JB, Cupples LA și colab.: Loci genetici care influențează funcția pulmonară: o scanare la nivel de genom în studiul Framingham. Am J Respir Crit Care Med 165:795-799, 2002.

Palmer LJ, Knuiman MW, Divitini ML și colab.: agregarea familială și heritabilitatea funcției pulmonare adulte: rezultate din studiul de sănătate Busselton. Eur Respir J 17:696-702, 2001.

Redline S, Tishler PV, Lewitter FI, et al: Evaluarea influențelor genetice și nongenetice asupra funcției pulmonare. Un studiu geamăn. Am Rev Respir Dis 135:217-222, 1987.

Redline S, Tishler PV, Rosner B și colab: Asemănări genotipice și fenotipice în funcția pulmonară între membrii familiei gemenilor adulți monozigoți și dizigoți. Am J Epidemiol 129:827-836, 1989.

Larson RK, Barman ML, Kueppers F, Fudenberg HH: determinanți genetici și de mediu ai bolii pulmonare obstructive cronice. Ann Intern Med 72:627-632, 1970.

Beaty TH, Liang KY, Seerey S, Cohen BH: Inferență robustă pentru modelele componentelor variației în familii constatate prin probe: II. Analiza măsurilor spirometrice. Genet Epidemiol 4:211-221, 1987.

Chen Y, Horne SL, Rennie DC, Dosman JA: Analiza de segregare a doi indici ai funcției pulmonare într-un eșantion aleatoriu de familii tinere: studiul familiei Humboldt. Genet Epidemiol 13:35-47, 1996.

Silverman EK, Chapman HA, Drazen JM şi colab.: Epidemiologia genetică a bolii pulmonare obstructive cronice severe, cu debut precoce. Risc pentru rude pentru obstrucţia fluxului de aer şi bronşită cronică. Am J Respir Crit Care Med 157:1770-1778, 1998.

Stoller JK, Aboussouan LS: deficit de alfa1-antitripsină. Lancet 365:2225-2236, 2005.

Yoshida A, Lieberman J, Gaidulis L, Ewing C: anomalie moleculară a variantei umane alfa1-antitripsină (Pi-ZZ) asociată cu deficienţa activităţii plasmatice. Proc Natl Acad Sci USA 73:1324-1328, 1976.

Brantly M, Nukiwa T, Crystal RG: Baza moleculară a deficitului de alfa-1-antitripsină. Am J Med 84:13-31, 1988.

Eriksson S: Emfizem pulmonar şi deficit de alfa1-antitripsină. Acta Med Scand 175:197-205, 1964.

Lieberman J, Winter B, Sastre A: Alfa 1-antitripsină tip Pi la 965 de pacienţi cu BPOC. Chest 89:370-373, 1986.

Silverman EK, Mosley JD, Palmer LJ şi colab.: Analiza legăturii la nivel de genom a bolii pulmonare obstructive cronice severe, cu debut precoce: obstrucţia fluxului de aer şi fenotipurile bronşitei cronice. Hum Mol Genet 11:623-632, 2002.

Celedon JC, Lange C, Raby BA şi colab.: Gena factorului de creştere transformant beta1 (TGFB1) este asociată cu boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC). Hum Mol Genet 13:1649-1656, 2004.

Redington AE, Roche WR, Holgate ST, Howarth PH: Co-localizarea factorului de creştere transformator imunoreactiv-beta 1 şi decorină în biopsiile bronşice de la subiecţi astmatici şi normali. J Pathol 186:410-415, 1998.

Hersh CP, Silverman EK, Gascon J şi colab.: SOX5 este o genă candidată pentru susceptibilitatea bolii pulmonare obstructive cronice şi este necesară pentru dezvoltarea plămânilor. Am J Respir Crit Care Med 183:14821489, 2011.

Ierodiakonou D, Postma DS, Koppelman GH şi colab.: polimorfisme TGF-beta1 şi severitatea astmului, inflamaţia căilor respiratorii şi remodelarea. J Allergy Clin Immunol 131:582-585, 2013.

Ueda T, Niimi A, Matsumoto H şi colab.: polimorfismul promotorului TGFB1 C-509T şi patofiziologia astmului. J Allergy Clin Immunol 121:659-664, 2008.

Pulleyn LJ, Newton R, Adcock IM, Barnes PJ: Asocierea alelei TGFbeta1 cu severitatea astmului Hum Genet 109:623-627, 2001.

Silverman ES, Palmer LJ, Subramaniam V şi colab.: Polimorfismul C-509T al promotorului factorului de creştere transformator-beta1 este asociat cu astmul. Am J Respir Crit Care Med 169:214-219, 2004.

Hersh CP, Demeo DL, Lange C şi colab.: Tentativa de replicare a asociaţiilor de gene candidate ale bolii pulmonare obstructive cronice raportate. Am J Respir Cell Mol Biol 33:71-78, 2005.

Smolonska J, Wijmenga C, Postma DS, Boezen HM: Meta-analize asupra genelor suspectate de boală pulmonară obstructivă cronică: un rezumat al cercetării de 20 de ani. Am J Respir Crit Care Med 180:618631, 2009.

Ito M, Hanaoka M, Droma Y şi colab.: Asocierea polimorfismelor genei transformatoare ale factorului de creştere beta 1 cu fenotipul emfizemului BPOC în japoneză. Intern Med 47:1387-1394, 2008.

van Diemen CC, Postma DS, Vonk JM, et al: Decorin şi TGF-beta1 polimorfisme şi dezvoltarea BPOC într-o populaţie generală. Respir Res 7:89, 2006.

Wu L, Chau J, Young RP şi colab: Transformarea genotipului factorului de creştere beta1 şi susceptibilitatea la boala pulmonară obstructivă cronică. Thorax 59:126-129, 2004.

Hunninghake GM, Cho MH, Tesfaigzi Y şi colab.: MMP12, funcţie pulmonară şi BPOC la populaţiile cu risc ridicat. N Engl J Med 361:25992608, 2009.

Smith CA, Harrison DJ: Asocierea dintre polimorfismul genei pentru epoxid hidrolaza microzomală şi susceptibilitatea la emfizem. Lancet 350:630-633, 1997.

Brogger J, Steen VM, Eiken HG şi colab: Asociere genetică între BPOC şi polimorfisme în TNF, ADRB2 şi EPHX1. Eur Respir J 27:682-688, 2006.

Chappell S, Daly L, Morgan K şi colab: Variante genetice ale hidrolazei epoxidice microzomale şi ligazei glutamat-cisteină în BPOC. Eur Respir J 32:931-937, 2008.

Cheng SL, Yu CJ, Chen CJ, Yang PC: Polimorfismul genetic al epoxid hidrolazei şi glutation S-transferazei în BPOC. Eur Respir J 23:818-824, 2004.

Siedlinski M, Postma DS, Smit HA, Boezen HM: Nu există efecte ale polimorfismelor EPHX1 asupra nivelului sau modificării VEMS în populaţia generală. Eur Respir J 33:446-449, 2009.

Yim JJ, Park GY, Lee CT şi colab.: Susceptibilitatea genetică la boala pulmonară obstructivă cronică la coreeni: analiza combinată a genotipurilor polimorfe pentru epoxid hidrolaza microzomală şi glutation S-transferaza M1 şi T1. Thorax 55:121-125, 2000.

Baranova H, Perriot J, Albuisson E şi colab.: Particularităţi ale genotipului GSTM1 0/0 la fumătorii grei francezi cu diferite tipuri de bronşită cronică. Hum Genet 99:822-826, 1997.

Ishii T, Matsuse T, Teramoto S şi colab.: Polimorfismul glutation S-transferazei P1 (GSTP1) la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Thorax 54:693-696, 1999.

Rodriguez F, de la Roza C, Jardi R şi colab.: Glutation S-transferaza P1 şi funcţia pulmonară la pacienţii cu deficit de alfa1-antitripsină şi BPOC. Cufăr 127:1537-1543, 2005.

Hu G, Shi Z, Hu J, et al: Asocierea între polimorfismele epoxidhidrolazei microzomale şi BPOC: rezultate din metaanalize. Respirology 13:837-850, 2008.

Imboden M, Downs SH, Senn O şi colab.: Genotipurile glutation S-transferazei modifică declinul funcţiei pulmonare în populaţia generală: studiu de cohortă SAPALDIA. Respir Res 8:2, 2007.

Woodruff PG, Koth LL, Yang YH şi colab.: O stare distinctivă de activare a macrofagelor alveolare indusă de fumatul de ţigară. Am J Respir Crit Care Med 172:1383-1392, 2005.

Hautamaki RD, Kobayashi DK, Senior RM, Shapiro SD: Cerinţă pentru elastaza macrofagică pentru emfizemul indus de fumul de ţigară la şoareci. Science 2 77:2002-2004, 1997.

Weiss ST, Segal MR, Sparrow D, Pariul C: Relaţia dintre FEV1 şi numărul de leucocite din sângele periferic cu mortalitatea totală. Studiul privind îmbătrânirea normativă. Am J Epidemiol 142:493-498, discuţie 499-503, 1995.

Wilk JB, Chen TH, Gottlieb DJ şi colab: Un studiu de asociere la nivel de genom al măsurilor funcţiei pulmonare în Studiul Framingham Heart. PLoS Genet 5:e1000429, 2009.

2 71. Repapi E, Sayers I, Wain LV, et al: Studiul de asociere la nivelul genomului identifică cinci loci asociate cu funcţia pulmonară. Nat Genet 42:3644, 2010.

2 72. Hancock DB, Eijgelsheim M, Wilk JB şi colab.: Meta-analizele studiilor de asociere la nivel de genom identifică loci multipli asociati cu funcţia pulmonară. Nat Genet 42:45-52, 2010.

2 73. Carpagnano GE, Resta O, Foschino-Barbaro MP, et al: Exhaled Interleukine-6 and 8-izoprostane in chronic obstructive pulmonary disease: effect of carbocystein lysine sare monohidrat (SCMC-Lys). Eur J Pharmacol 505:169-175, 2004.

Bucchioni E, Kharitonov SA, Allegra L, Barnes PJ: Niveluri ridicate de interleukină-6 în condensatul respiraţiei expirate la pacienţii cu BPOC. Respir Med 97:1299-1302, 2003.

Kishimoto T: Biologia interleukinei-6. Blood 74:1-10, 1989.

Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK şi colab.: Exacerbările acute ale bolii pulmonare obstructive cronice sunt însoţite de creşteri ale nivelurilor plasmatice de fibrinogen şi IL-6 seric. Thromb Haemost 84:210-215, 2000.

Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS şi colab: Inflamaţia căilor respiratorii şi sistemică şi declinul funcţiei pulmonare la pacienţii cu BPOC. Cufăr 128:1995-2004, 2005.

Walter RE, Wilk JB, Larson MG şi colab: Inflamaţie sistemică şi BPOC: Studiul Framingham Heart. Cufă 133:19-25, 2008.

Walston JD, Fallin MD, Cushman M şi colab.: Variaţia genei IL-6 este asociată cu nivelurile IL-6 şi proteinei C-reactive, dar nu cu rezultatele cardiovasculare în Studiul de sănătate cardiovasculară. Hum Genet 122:485-494, 2007.

He JQ, Foreman MG, Shumansky K, et al: Asociaţii de polimorfisme IL6 cu declinul funcţiei pulmonare şi BPOC. Thorax 64:698704, 2009.

Cordoba-Lanus E, de-Torres JP Lopez-Aguilar C, et al: Asociaţia polimorfismelor genei IL-6 şi BPOC într-o populaţie spaniolă. Respir Med 102:1805-1811, 2008.

Mailleux AA, Kelly R, Veltmaat JM, et al: expresia Fgf10 identifică progenitorii celulelor musculare netede parabronşice şi este necesară pentru

intrarea lor în descendenţa celulelor musculare netede. Development 132:2157-2166, 2005.

Chuang PT, Kawcak T, McMahon AP: Controlul feedback-ului asupra semnalizării mamiferelor Hedgehog de către proteina de legare a Ariciului, Hip1, modulează semnalizarea Fgf în timpul morfogenezei ramificate a plămânului. Genes Dev 17:342-347, 2003.

Shi W, Chen F, Cardoso WV: Mecanisme de dezvoltare pulmonară: contribuţia la boala pulmonară adultă şi relevanţa pentru boala pulmonară obstructivă cronică. Proc Am Thorac Soc 6:558-563, 2009.

Van Durme YM, Eijgelsheim M, Joos GF şi colab: proteina care interacţionează cu ariciul este o genă de susceptibilitate la BPOC: studiul Rotterdam. Eur Respir J 36:89-95, 2010.

Zhou X, Baron RM, Hardin M şi colab.: Identificarea unui determinant genetic al bolii pulmonare obstructive cronice care reglează HHIP Hum Mol Genet 21:1325-1335, 2012.

Soler Artigas M, Wain LV Repapi E, et al: Efectul a cinci variante genetice asociate cu funcţia pulmonară asupra riscului de boală pulmonară obstructivă cronică şi efectele lor comune asupra funcţiei pulmonare. Am J Respir Crit Care Med 184:786-795, 2011.

Pillai SG, Ge D, Zhu G şi colab.: Un studiu de asociere la nivel de genom în boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC): identificarea a două loci majore de susceptibilitate. PLoS Genet 5:e1000421, 2009.

Soler Artigas M, Loth DW, Wain LV şi colab.: Asocierea la nivel de genom şi urmărirea pe scară largă identifică 16 noi loci care influenţează funcţia pulmonară. Nat Genet 43:1082-1090, 2011.

Hofmann MA, Drury S, Hudson BI, et al: RAGE şi artrita: polimorfismul G82S amplifică răspunsul inflamator. Genes Immun 3:123-135, 2002.

Queisser MA, Kouri FM, Konigshoff M, et al: Pierderea RAGE în fibroza pulmonară: relaţii moleculare cu modificările funcţionale în tipurile de celule pulmonare. Am J Respir Cell Mol Biol 39:337-345, 2008.

Englert JM, Hanford LE, Kaminski N şi colab.: Un rol pentru receptorul pentru produsele finale de glicaţie avansată în fibroza pulmonară idiopatică. Am J Pathol 172:583-591, 2008.

Bayer H, Muller T, Myrtek D şi colab: Receptorii serotoninergici pe celulele epiteliale ale căilor respiratorii umane. Am J Respir Cell Mol Biol 36:85-93, 2007.

Chen H, Herndon ME, Lawler J: Biologia celulară a trombospondinei-1. Matrix Biol 19:597-614, 2000.

Chen H, Duncan IC, Bozorgchami H, Lo SH: Tensin1 şi un membru al familiei anterior nedocumentat, tensin2, reglează pozitiv migraţia celulară. Proc Natl Acad Sci USA 99:733-738, 2002.

Weigt C, Gaertner A, Wegner A şi colab.: Apariţia unui domeniu de inserare a actinei în tensin. J Mol Biol 227:593-595, 1992.

Dijkstra A, Postma DS, Noordhoek JA, şi colab: Expression of ADAMs („o dezintegrină şi metaloprotează") în plămânul uman. Virchows Arch 454:441-449, 2009.

Soranzo N, Rivadeneira F, Chinappen-Horsley U, et al: Meta-analiza scanărilor la nivelul genomului pentru statura adultă umană identifică noi Loci şi asocieri cu măsurile dimensiunii cadrului scheletic. PLoS Genet 5:e1000445, 2009.

Lettre G, Jackson AU, Gieger C, et al: Identificarea a zece loci asociate cu înălţimea evidenţiază noi căi biologice în creşterea umană. Nat Genet 40:584-591, 2008.

Bjarnadottir TK, Fredriksson R, Schioth HB: GPCR de adeziune: o familie unică de receptori cuplaţi cu proteine G cu roluri importante atât în ţesuturile centrale, cât şi în cele periferice. Cell Mol Life Sci 64:21042119, 2007.

Gudbjartsson DF, Walters GB, Thorleifsson G şi colab.: Multe variante de secvenţă care afectează diversitatea înălţimii umane adulte. Nat Genet 40:609-615, 2008.

DeMeo DL, Mariani T, Bhattacharya S, et al: Integrarea abordărilor genomice şi genetice implică IREB2 ca genă de susceptibilitate la BPOC. Am J Hum Genet 85:493-502, 2009.

Spitz MR, Amos CI, Dong Q şi colab: Regiunea CHRNA5-A3 de pe cromozomul 15q24-25.1 este un factor de risc atât pentru dependenţa de nicotină, cât şi pentru cancerul pulmonar. J Natl Cancer Inst 100:1552-1556, 2008.

Thorgeirsson TE, Geller F, Sulem P, et al: O variantă asociată cu dependenţa de nicotină, cancerul pulmonar şi boala arterială periferică. Nature 452:638-642, 2008.

Berrettini W: Dependenţa de nicotină. Am J Psychiatry 165:1089-1092, 2008.

Saccone SF, Hinrichs AL, Saccone NL şi colab.: Genele receptorilor nicotinici colinergici implicate într-un studiu de asociere a dependenţei de nicotină care vizează 348 de gene candidate cu 3713 SNP. Hum Mol Genet 16:36-49, 2007.

Siedlinski M, Cho MH, Bakke P şi colab.: Studiu de asociere la nivel de genom al comportamentelor de fumat la pacienţii cu BPOC. Thorax 66:894-902,

2011.

Weiss RB, Baker TB, Cannon DS şi colab.: O abordare genetică candidată identifică regiunea CHRNA5-A3-B4 ca un factor de risc pentru dependenţa de nicotină dependentă de vârstă. PLoS Genet 4:e1000125, 2008.

Berrettini W, Yuan X, Tozzi F şi colab: alelele subunităţii receptorului nicotinic alfa-5/alfa-3 cresc riscul de fumat intens. Mol Psychiatry 13:368-373, 2008.

Bierut LJ, Stitzel JA, Wang JC şi colab.: Variante ale receptorilor nicotinici şi risc de dependenţă de nicotină. Am J Psychiatry 165:1163-1171,

2008.

Hukkanen J, Jacob P 3rd, Benowitz NL: Metabolismul şi cinetica dispoziţiilor nicotinei. Pharmacol Rev 57:79-115, 2005.

Thorgeirsson TE, Gudbjartsson DF, Surakka I şi colab.: Variantele de secvenţă la CHRNB3-CHRNA6 şi CYP2A6 afectează comportamentul de fumat. Nat Genet 42:448-453, 2010.

Cho MH, Castaldi PJ, Wan ES şi colab: Un studiu de asociere la nivelul întregului genom al BPOC identifică un locus de susceptibilitate pe cromozomul 19q13. Hum Mol Genet 21:947-957, 2012.

Rouault TA: Rolul proteinelor de reglare a fierului în homeostazia şi boala fierului la mamifere. Nat Chem Biol 2:406-414, 2006.

O'Brien-Ladner AR, Nelson SR, Murphy WJ şi colab.: Fierul este o componentă de reglementare a producţiei umane de IL-1beta. Sprijin pentru variabilitatea regională în plămân. Am J Respir Cell Mol Biol 23:112-119, 2000.

Nelson ME, O'Brien-Ladner AR, Wesselius LJ: Variaţia regională a fierului şi a proteinelor de legare a fierului în plămânii fumătorilor. Am J Respir Crit Care Med 153:1353-1358, 1996.

Cho MH, Boutaoui N, Klanderman BJ şi colab: Variantele în FAM13A sunt asociate cu boala pulmonară obstructivă cronică. Nat Genet 42:200-202, 2010.

Chi JT, Wang Z, Nuyten DS şi colab: Programe de expresie genetică ca răspuns la hipoxie: specificitatea tipului celular şi semnificaţia prognostică în cancerele umane. PLoS Med 3:e47, 2006.

Wright JM, Merlo CA, Reynolds JB, et al: Expresia genei epiteliale respiratorii la pacienţii cu boală pulmonară uşoară şi severă cu fibroză chistică. Am J Respir Cell Mol Biol 35:327-336, 2006.

Wade KC, Guttentag SH, Gonzales LW şi colab: Inducerea genelor în timpul diferenţierii celulelor pulmonare umane de tip II in vitro. Am J Respir Cell Mol Biol 34:72 7-737, 2006.

Young RP, Hopkins RJ, Hay BA şi colab.: Locul FAM13A în BPOC este asociat în mod independent cu cancerul pulmonar - dovada unei legături genetice moleculare între BPOC şi cancerul pulmonar. Appl Clin Genet 4:1-10, 2011.

Young RP, Hopkins RJ: BPOC şi cancerul pulmonar sunt legate la nivel genetic molecular. Cufă 140:266-267, 2011.

Richens TR, Linderman DJ, Horstmann SA şi colab.: Fumul de ţigară afectează eliminarea celulelor apoptotice prin activarea RhoA dependentă de oxidant. Am J Respir Crit Care Med 179:1011-1021,

2009.

Cohen M, Reichenstein M, Everts-van der Wind A, şi colab: Clonarea şi caracterizarea genei FAM13A1-a lângă o proteină din lapte QTL pe BTA6: dovezi pentru dezechilibrul legăturii la nivel de populaţie în Holstein israelieni. Genomics 84:374-383, 2004.

Ridley AJ: Proteinele familiei Rho: răspunsurile celulare coordonate. Trends Cell Biol 11:471-477, 2001.

Asnaghi L, Vass WC, Quadri R şi colab: E-cadherina reglează negativ creşterea neoplazică în cancerul pulmonar cu celule non-mici: rolul Rho GTPazelor. Oncogene 29:2760-2771, 2010.

Yuan BZ, Jefferson AM, Baldwin KT şi colab.: DLC-1 funcţionează ca o genă supresoare de tumoră în carcinoamele pulmonare cu celule non-mici umane. Oncogene 23:1405-1411, 2004.

Otulakowski G, Duan W, O'Brodovich H: Reglarea translaţională globală şi specifică genelor în dezvoltarea plămânilor de şobolan. Am J Respir Cell Mol Biol 40:555-567, 2009.

Lin S, Ikegami M, Xu Y şi colab: Expresia greşită a MIA perturbă morfogeneza plămânilor şi provoacă moartea neonatală. Dev Biol 316:441-455, 2008.

Groenman F, Rutter M, Caniggia I şi colab: Factori inducibili de hipoxie în plămânul uman din primul trimestru. J Histochem Cytochem 55:355363, 2007.

London SJ, Idle JR, Daly AK, Coetzee GA: Variaţia genetică a CYP2A6, fumatul şi riscul de cancer. Lancet 353:898-899, 1999.

Ito I, Nagai S, Handa T şi colab.: Polimorfismul promotor al metaloproteinazei-9 a matricei asociat cu emfizemul dominant pulmonar superior. Am J Respir Crit Care Med 172:1378-1382, 2005.

DeMeo DL, Hersh CP, Hoffman EA şi colab.: determinanţi genetici ai distribuţiei emfizemului în studiul naţional de tratament al emfizemului. Am J Respir Crit Care Med 176:42-48, 2007.

Minematsu N, Nakamura H, Tateno H şi colab.: Polimorfismul genetic în metaloproteinaza matriceală-9 şi emfizemul pulmonar. Biochem Biophys Res Commun 289:116-119, 2001.

Kong X, Cho MH, Anderson W şi colab.: Studiul de asociere la nivelul genomului identifică BICD1 ca genă de susceptibilitate pentru emfizem. Am J Respir Crit Care Med 183:43-49, 2011.

Matanis T, Akhmanova A, Wulf P et al: Bicaudal-D reglează transportul Golgi-ER independent de COPI prin recrutarea complexului motor dineină-dinactină. Nat Cell Biol 4:986-992, 2002.

Hoogenraad CC, Wulf P, Schiefermeier N şi colab.: Bicaudal D induce microtubulii mediaţi de dineină selectiv minus transportul direcţionat la capăt. EMBO J 22:6004-6015, 2003.

Hoogenraad CC, Akhmanova A, Howell SA şi colab.: Funcţiile Bicaudal-D2 asociate mamiferelor Golgi în calea dineină-dinactină prin interacţiunea cu aceste complexe. EMBO J 20:40414054, 2001.

Mangino M, Brouilette S, Braund P şi colab: Un SNP reglator al genei BICD1 contribuie la variaţia lungimii telomerilor la oameni. Hum Mol Genet 17:2518-2523, 2008.

Alder JK, Guo N, Kembou F şi colab: Lungimea telomerului este un factor determinant al susceptibilităţii emfizemului. Am J Respir Crit Care Med 184:904912, 2011.

Shapiro SD: Îmbinând medicina personalizată şi biologia îmbătrânirii în boala pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 184:864-866, 2011.

Palmer LJ, Celedon JC, Chapman HA şi colab.: Analiza legăturii la nivel de genom a răspunsului la bronhodilatator şi a fenotipurilor spirometrice post-bronhodilatatoare în boala pulmonară obstructivă cronică. Hum Mol Genet 12:1199-1210, 2003.

Kim WJ, Hersh CP, DeMeo DL şi colab: Analiza asocierii genetice a genelor candidate pentru BPOC cu sensibilitate la bronhodilatator. Respir Med 103:552-557, 2009.

Konno S, Makita H, Hasegawa M şi colab: Polimorfismele receptorilor beta2-adrenergici ca determinant al răspunsurilor bronhodilatatoare preferenţiale la agenţii beta2-agonisti şi anticolinergici la pacienţii japonezi cu boală pulmonară obstructivă cronică. Pharmacogenet Genomics 21:687-693, 2011.

Hizawa N, Makita H, Nasuhara Y şi colab: Polimorfisme genetice ale receptorilor beta2-adrenergici şi răspunsuri bronhodilatatoare pe termen scurt la pacienţii cu BPOC. Cufăr 132:1485-1492, 2007.

Kim WJ, Oh YM, Sung J, et al: Răspunsul funcţiei pulmonare la tratamentul de 12 săptămâni cu inhalare combinată de agonist beta2 cu acţiune lungă şi glucocorticoid conform polimorfismului ADRB2 la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Lung 186:381-386, 2008.

Bleecker ER, Meyers DA, Bailey WC şi colab: polimorfisme ADRB2 şi răspunsuri budesonide/formoterol în BPOC. Cufăr 142:320-328,

2012.

Nahorski SR, Tobin AB, Willars GB: Cuplarea şi reglarea receptorului muscarinic M3. Life Sci 60:1039-1045, 1997.

Belmonte KE: Căile colinergice în plămâni şi terapia anticolinergică pentru boala pulmonară obstructivă cronică. Proc Am Thorac Soc 2:297-304, discuţie 11-2, 2005.

Barnes PJ: Subtipuri de receptori muscarinici în căile respiratorii. Life Sci 52:521527, 1993.

Budd DC, Challiss RA, Young KW, Tobin AB: Discuţii între receptorii m3-muscarinic şi beta(2)-adrenergici la nivelul fosforilării şi desensibilizării receptorilor. Mol Pharmacol 56:813-823, 1999.

Umeda N, Yoshikawa T, Kanazawa H, şi colab: Asocierea genotipurilor beta2-adrenoreceptor cu efect bronhodilatator al tiotropiului în BPOC. Respirology 13:346-352, 2008.

Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T şi colab: Tiotropiu versus salmeterol pentru prevenirea exacerbărilor BPOC. NEnglJ Med 364:10931103, 2011.

Rabe KF, Fabbri LM, Israel E şi colab.: Efectul polimorfismelor ADRB2 asupra eficacităţii salmeterolului şi tiotropiului în prevenirea exacerbărilor BPOC: un substudiu prespecificat al studiului POET-COPD. Lancet Respir Med 2:44-53, 2014.

Urnov FD, Wolffe AP: Remodelarea cromatinei şi activarea transcripţională: ghipsul (în ordinea apariţiei). Oncogene 20:29913006, 2001.

Ito K, Barnes PJ, Adcock IM: Recrutarea receptorului glucocorticoid al histonei deacetilazei 2 inhibă acetilarea histonei H4 indusă de interleukină-1beta pe lizinele 8 şi 12. Mol Cell Biol 20:6891-6903, 2000.

Ito K, Ito M, Elliott WM şi colab: Scăderea activităţii histonei deacetilazei în boala pulmonară obstructivă cronică. N Engl J Med 352:19671976, 2005.

Yang Y, Haitchi HM, Cakebread J, şi colab: Mecanismele epigenetice reduc expresia dezintegrinei şi metaloproteazei 33 în celulele epiteliale bronşice. J Allergy Clin Immunol 121:1393-1399, 9 e1-14, 2008.

Yang Y, Wicks J, Haitchi HM şi colab.: Reglarea expresiei dezintegrinei şi metaloproteazei-33 prin transformarea factorului de creştere-beta. Am J Respir Cell Mol Biol 46:633-640, 2012.

Yang PJ, Li RN, Huang CC şi colab.: Modelele de metilare ale unei gene disintegrine şi metaloproteinazei 33 (ADAM33) în astmul adult. Int Arch Allergy Immunol 161:74-80, 2013.

Stefanowicz D, Hackett TL, Garmaroudi FS şi colab: Profiluri de metilare ADN ale celulelor epiteliale ale căilor respiratorii şi PBMC de la copii sănătoşi, atopici şi astmatici. PLoS One 7:e44213, 2012.

Kim YJ, Park SW, Kim TH şi colab.: Profilul de metilare la nivel de genom al mucoasei bronşice a astmaticilor: relaţie cu atopia. BMC Med Genet 14:39, 2013.

Keinan A, Clark AG: Creşterea explozivă recentă a populaţiei umane a dus la un exces de variante genetice rare. Science 336:740-743, 2012.

Consorţiul Proiectului 1000 Genomes; Abecasis GR, Auton A, Brooks LD şi colab.: O hartă integrată a variaţiei genetice de la 1.092 de genomi umani. Nature 491:56-65, 2012.

Marth G, Schuler G, Yeh R şi colab: Variaţiile secvenţei în datele publice ale genomului uman reflectă o istorie a populaţiei blocată. Proc Natl AcadSci US A 100:376-381, 2003.

Price AL, Kryukov GV, de Bakker PI şi colab: Teste de asociere grupate pentru variante rare în studiile de resecvenţiere a exonilor. Am J Hum Genet 86:832-838, 2010.

Cohen JC, Pertsemlidis A, Fahmi S şi colab.: Variante multiple rare în NPC1L1 asociate cu absorbţia redusă a sterolului şi nivelurile plasmatice de lipoproteine cu densitate joasă. Proc Natl Acad Sci USA 103:1810-1815, 2006.

Li B, Leal SM: Metode de detectare a asociaţiilor cu variante rare pentru boli comune: aplicare la analiza datelor secvenţei. Am J Hum Genet 83:311-321, 2008.

Torgerson DG, Capurso D, Mathias RA şi colab.: Resecvenţarea genelor candidate implică variante rare în susceptibilitatea la astm. Am J Hum Genet 90:273-281, 2012.

Pescovitz MD, Torgerson TR, Ochs HD şi colab.: Efectul rituximabului asupra răspunsurilor imune a anticorpilor umani in vivo. J Allergy Clin Immunol 128:1295-1302 e5, 2011.

3 71. Morris AP, Zeggini E: O evaluare a abordărilor statistice ale analizei variantelor rare în studiile de asociere genetică. Genet Epidemiol 34:188-193, 2010.

Morgenthaler S, Thilly WG: O strategie de descoperire a genelor care prezintă risc multi-alelic sau mono-alelic pentru boli comune: un test de sume alelice de cohortă (CAST). Mutat Res 615:28-56, 2007.

Neale BM, Rivas MA, Voight BF şi colab.: Testarea unei distribuţii neobişnuite a variantelor rare. PLoS Genet 7:e1001322, 2011.

Wu MC, Lee S, Cai T şi colab: Testare de asociere cu variante rare pentru secvenţierea datelor cu testul de asociere a nucleului de secvenţă. Am J Hum Genet 89:82-93, 2011.

lordanidou M, Paraskakis E, Tavridou A şi colab.: polimorfismul G894T al genei eNOS este un predictor al răspunsului la combinaţia de corticosteroizi inhalatori cu agonişti beta2 de lungă durată la copiii astmatici. Pharmacogenomics 13:1363-1372, 2012.

Lee DK, Currie GP, Hall IP şi colab.: Polimorfismul argininei-16 beta2-adrenoceptor predispune la subsensibilitate bronhoprotectivă la pacienţii trataţi cu formoterol şi salmeterol. Br J Clin Pharmacol 57:68-75, 2004.

PERICOLE ŞI RENUNŢAREA LA FUMAT

NEAL L. BENOWITZ, MD • PAUL G. BRUNETTA, MD

INTRODUCERE

EPIDEMIOLOGIA ŢIGĂRII

FUMAT

TOXICOLOGIA FUMULUI DE ŢIGĂRĂ

BOLI LEGATE CU TUMĂMUL

Cancer

Boala pulmonară cronică

Infecţie

Boli Cardiovasculare

Vindecarea rănilor/postoperator

Complicaţii

Alte complicaţii ale ţigării

Fumat

PERICOLE PENTRU SĂNĂTATE DE SECUNDAREA

FUM

Dependenta de nicotina

Mecanisme neurobiologice ale dependenţei

Ţigări cu randament redus

RENUNŢAREA LA TUMAT

Orientări

Consiliere pentru renunţarea la fumat Farmacoterapia renunţării la fumat Motivarea fumătorilor să renunţe

Beneficiile renunţării

Resurse pentru medici

REGULAMENTUL FEDERAL AL TUTUNULUI

TIGARELE ELECTRONICE

INTRODUCERE

Fumatul rămâne principala cauză a morbidităţii şi mortalităţii premature care pot fi prevenite în Statele Unite şi în multe ţări din întreaga lume. O medie de 443.000 de oameni din Statele Unite mor prematur din cauza bolilor legate de tutun într-un an, ceea ce include unul din trei tipuri de cancer şi unul din cinci decese în total.1 Un fumător pe viaţă are aproximativ o şansă din trei de a muri prematur din cauza unei complicaţii a fumatului. între bărbaţi şi femei din Statele Unite4, iar Organizaţia Mondială a Sănătăţii a estimat că peste un miliard de decese în secolul XXI vor fi atribuite consumului de tutun.

Fumatul este deosebit de relevant pentru medicina respiratorie, deoarece este de departe cauza majoră a cancerului pulmonar şi a bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC) în ţările dezvoltate. Fumatul este, de asemenea, un factor cauzal substanţial în infecţiile respiratorii, inclusiv pneumonia pneumococică, gripa şi tuberculoza.

EPIDEMIOLOGIA FUMATULUI TIGAREI

În prezent, aproximativ 42,1 milioane de indivizi (18,1% din populaţia adultă) din Statele Unite sunt fumători de ţigări, inclusiv 20,5% dintre bărbaţi şi 15,8% dintre femei1. Procentul care fumau 30 sau mai multe ţigări pe zi a scăzut semnificativ, de la 12,6% în 2005 la 201% din cei care au fumat şi 9,1% la 9 ţigări pe zi a crescut de la 16,4% la 22,0%. În Statele Unite, un număr din ce în ce mai mare de fumători (până la 25% în unele zone) sunt fumători non-zilici. Persoanele care sunt mai puţin educate şi/sau au ocupaţii necalificate sunt mai susceptibile de a fuma. De exemplu, 33,8% dintre persoanele cu studii de la 9 la 11 sunt fumători, comparativ cu 9,9% dintre cei cu studii superioare. Rate ridicate sunt observate la cei care trăiesc sub nivelul federal al sărăciei (27,7%), cei cu vârste între 18 şi 24 de ani (23,8%) şi cei din industria construcţiilor şi extracţiei (30%).5

Există peste 1 miliard de fumători în întreaga lume, dintre care majoritatea trăiesc în ţări cu venituri mici şi medii.6 Fumatul de ţigară şi expunerea la fumatul pasiv sunt responsabile de aproximativ 6,3 milioane de decese anuale în întreaga lume şi 6,3% din povara globală a bolii. Convenţia-cadru a Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii privind controlul tutunului îşi

propune să reducă atât cererea, cât și oferta de tutun în întreaga lume prin mijloace educaționale, politice și legislative.7

TOXICOLOGIA FUMULUI DE ȚIGĂRĂ

Fumul de tutun este un aerosol de picături (particule) care conține apă, nicotină și alți alcaloizi și gudron. Fumul de tutun conține câteva mii de substanțe chimice diferite, dintre care multe pot contribui la boala umană.8 Principalele substanțe chimice toxice din faza de particule a tutunului includ nicotina, benzo(a)pirenul și alte hidrocarburi policiclice, N'-nitrozonornicotina, Ș-naftilamină, poloniu-210, nichel, cadmiu, arsenic și plumb. Faza gazoasă conține monoxid de carbon, acetaldehidă, acetonă, metanol, oxizi de azot, cianuri de hidrogen, acroleină, amoniac, benzen, formaldehidă, nitrozamine și clorură de vinil. Fumul de tutun poate produce boli prin absorbția sistemică a toxinelor și/sau poate provoca leziuni pulmonare locale prin substanțe chimice oxidante.

BOLI LEGATE CU TUMĂMUL

Consumul de tutun este o cauză majoră de deces prin cancer, boli cardiovasculare și boli pulmonare (Tabelul 46-1). Fumatul este, de asemenea, un factor de risc major pentru osteoporoză, tulburări de reproducere și leziuni legate de incendiu și traume.

Tabel 46-1 Riscuri pentru sănătate ale consumului de tutun (riscuri crescute de fumat)

CANCER (vezi tabelul 46-2)

BOALA CARDIOVASCULARĂ

Moarte subită

Infarct miocardic acut

Angina instabilă

Accident vascular cerebral

Boala ocluzivă arterială periferică (inclusiv tromboangeita obliterantă)

Anevrism de aortă

BOALA PULMONARĂ

Cancerul pulmonar

Bronsita cronica

Emfizem

Astm

Susceptibilitate crescută la pneumonie şi la tuberculoză pulmonară

Susceptibilitate crescută la pneumonita interstiţială descuamativă

Morbiditate crescută din infecţia respiratorie virală

BOLI GASTROINTESTINALE

Ulcer peptic

Reflux esofagian

TULBURĂRI DE REPRODUCERE

Fertilitate redusă

Naşterea prematură

Greutate mai mică la naştere

Avortul spontan

Abruptio placentae

Ruperea prematură a membranelor

Creşterea mortalităţii perinatale

BOLI ORALE (TUTUN FĂR FUM)

Cancerul oral

Leucoplazie

Gingivita

Recesiune gingivală

Patarea dintilor

ALTE

Diabet zaharat non-insulino-dependent

Menopauza precoce

Osteoporoza

Cataractă

Ambliopie la tutun (pierderea vederii)

Degenerescenta maculara legata de varsta

Ridarea prematură a pielii

Agravarea hipotiroidismului

Metabolismul sau efectele medicamentelor alterate

CANCER

Fumatul, cea mai mare cauză prevenibilă a cancerului (Tabelul 46-2), este responsabilă de aproximativ 30% din decesele cauzate de cancer.9 Multe substanţe chimice din fumul de tutun pot contribui la carcinogeneză ca iniţiatori de tumori, co-carcinogeni, promotori de tumori sau cancerigeni completi.8,10 Complexele de fum de tutun sunt considerate carcinogenice şi ADN-uri cruciale în inducerea cancerului de ţigară. induce modele specifice de mutaţii ale genei p53 care sunt asociate cu carcinoamele cu celule scuamoase ale plămânului, capului şi gâtului.12 Cancerul pulmonar este principala cauză a deceselor prin cancer în Statele Unite şi este atribuit predominant fumatului.4 Riscul de cancer pulmonar şi de alte tipuri de cancer este proporţional cu numărul de ţigări fumate pe zi şi chiar mai mult cu durata fumatului puternic. La fumătorii actuali, nivelurile de aducti ADN (car-

*Interacţiunea sinergică cu consumul de alcool.

Adaptat după Vineis P, Alavanja M, Buffler P, et al: Tutun şi cancer: dovezi epidemiologice recente. J Natl Cancer Inst 96:99-106, 2004; şi Consiliul Internaţional pentru Cercetarea Cancerului: fumatul de tutun şi fumatul involuntar. Monografii IARC privind evaluarea riscurilor cancerigene pentru oameni. Publicaţia ştiinţifică IARC 83. Lyon, Franţa, 2004, IARC.

cinogene) în ţesutul pulmonar netumoral sau celulele mononucleare din sânge sunt legate de consumul de ţigări. fumatul. O analiză recentă a unui studiu de asociere la nivel de genom a unei cohorte de fumători în comparaţie cu o cohortă de fumători niciodată a confirmat că expresia a mii de gene este alterată de expunerea la ţigară.15 Informaţii suplimentare din secvenţierea profundă a unei tumori de cancer pulmonar oferă o imagine a schimbării mutaționale genetice larg răspândite cu sute de variante punctuale somatice şi modificări genetice multiple de tip cromozomic structural6.

Expunerea la locul de muncă la azbest sau radiaţii a (acestea din urmă la minerii de uraniu) creşte în mod sinergic riscul de cancer pulmonar la fumătorii de ţigări.17 Consumul de alcool interacţionează sinergic cu tutun în cauzarea cancerului oral, laringian şi esofagian.18 Mecanismul de interacţiune poate implica solubilizarea alcoolului sau carcinogenizarea tutunului sau a alcoolului/tutunului. enzime gastrointestinale care metabolizează şi activează agenţii cancerigeni din tutun. Fumatul este asociat cu 15% din cazurile de leucemie la adulţi şi cu 20% din cancerele colorectale.19,20 Pe baza unor studii de cohortă

mari şi a unei meta-analize, fumatul de ţigară la femei înainte de a avea primul copil este asociat cu risc crescut de cancer de sân.21

O descriere detaliată a epidemiologiei şi patogenezei cancerului pulmonar indus de fumat este prezentată în altă parte în acest manual (vezi capitolele 51 şi 52).

BOALA CRONICĂ PULMONARĂ

Peste 80% din bolile pulmonare obstructive cronice din Statele Unite sunt atribuite fumatului. Fumatul de ţigări creşte, de asemenea, riscul de infecţie respiratorie, inclusiv pneumonie, şi are ca rezultat o dizabilitate mai mare din cauza infecţiilor virale ale tractului respirator.22,23 Boala pulmonară cauzată de fumat include sindroamele suprapuse de bronşită cronică (tuse şi secreţie de mucus), emfizem şi obstrucţie a căilor respiratorii. Condiţiile patologice pulmonare produse de fumatul de ţigară includ pierderea cililor, hiperplazia glandelor mucoase, creşterea numărului de celule caliciforme în căile respiratorii centrale, inflamaţia, metaplazia celulelor caliciforme, metaplazia scuamoasă, obturarea mucusului căilor respiratorii mici, distrugerea alveolelor şi un număr redus de artere mici. Mecanismul leziunii este complex şi pare să includă inflamaţia, precum şi vătămarea directă a substanţelor chimice oxidante, creşterea activităţii elastazei (o proteină care descompune elastina şi alte ţesuturi conjunctive) şi scăderea activităţii antiprotează.24 O deficienţă genetică a activităţii a1-antiprotează produce un dezechilibru similar între protează pulmonară şi activitatea antiprotează şi este o boală pulmonară indusă timpurie şi severă pentru fumatul25.

Pe lângă efectele vătămării induse de fumul de ţigară, eliberarea de monoxid de carbon din fumul de ţigară serveşte la înrăutăţirea nivelului de funcţionare la fumătorii care au BPOC semnificativ. Monoxidul de carbon se leagă avid de hemoglobină, reduce capacitatea hemoglobinei de a transporta oxigen şi afectează eliberarea de oxigen la nivelul ţesuturilor. Astfel, expunerea la monoxid de carbon produce o anemie funcţională. Nivelurile de carboxihemoglobină sunt de obicei de 5% până la 10% la fumători, comparativ cu 1% sau mai puţin la nefumători. La o persoană normală, monoxidul de carbon din fumul de ţigară provoacă puţine simptome, dar, la pacienţii cu boli pulmonare, monoxidul de carbon are potenţialul de a provoca o afectare semnificativă. S-a demonstrat că expunerea la monoxid de carbon la niveluri chiar mai mici decât cea derivată din fumatul de ţigară reduce toleranţa la efort la pacienţii cu BPOC.

Fumatul de ţigară poate contribui la dezvoltarea astmului bronşic, deşi această potenţială legătură ar putea fi confundată de rata crescută a infecţiilor pulmonare observată la fumători. Un studiu longitudinal pe 5800 de indivizi care au luat parte la un studiu naţional britanic a sugerat că fumatul regulat a fost asociat cu astmul la persoanele cu vârste cuprinse între 17 şi 33 de ani (odds ratio [OR] = 4,4).26 Relaţia dintre astm şi fumat a fost studiată în continuare la peste 14.000 de adulţi finlandezi, iar prevalenţa astmului bronşic a fost mai mare în rândul bărbaţilor care nu fumează 1.7), deşi nu a fost observat nici un efect de fumat pentru femei.27 Fumatorii actuali, în comparaţie cu niciodată şi foştii fumători, demonstrează scoruri mai mari de severitate a astmului bronşic, simptome de astm

bronşice mai frecvente şi crize de astm mai frecvente (OR = 2,4). fumători. Jumătate dintre aceşti astmatici fumători au raportat că consumul de ţigări le-a agravat simptomele de astm.

Legătura dintre fumatul pasiv şi astm ar susţine ipoteza că expunerea la tutun agravează hiperreactivitatea bronşică. Un studiu care evaluează sugarii din primul lor an de viaţă expuşi la mame fumătoare a demonstrat că au de 2,1 ori mai multe şanse de a dezvolta astm bronşic decât copiii mamelor nefumătoare30.

Există şi alte legături între fumat şi afecţiuni pulmonare inflamatorii, cum ar fi astmul. Într-o cohortă mică de fumători sănătoşi neastmatici, lichidul de lavaj bronhoalveolar a documentat eliberarea alterată a citokinelor macrofagelor, creşterea celularităţii şi nivelurile scăzute de interleukină-6.32 Aceste anomalii ar sugera în continuare o legătură plauzibilă între fumat şi o incidenţă şi severitate crescute a afecţiunilor inflamatorii pulmonare cronice.

Fumatul a fost asociat cu multiple tulburări pulmonare non-neoplazice, altele decât emfizemul şi bronşita cronică. Acestea includ boala pulmonară interstiţială asociată cu bronşiolita respiratorie, pneumonita interstiţială descuamativă, histiocitoza cu celule Langerhans, alveolita fibrozoasă interstiţială criptogenă şi pneumonia eozinofilă.33 Nouăzeci la sută dintre pacienţii cu histiocitoză pulmonară cu celule Langerhans sunt fumători. Bronşiolita respiratorie şi pneumonita interstiţială descuamativă au caracteristici histopatologice similare şi se caracterizează prin acumularea de macrofage pigmentate în interiorul alveolelor. Bronşiolita respiratorie („bronşiolita fumătorului") este cel mai adesea o constatare asimptomatică care poate persista după renunţarea la fumat.34 Pneumonita interstiţială descuamativă afectează adesea fumătorii în a patra sau a cincea decadă de viaţă, iar simptomele sunt mai frecvente la fumători.33 Fumatul poate avea şi o asociere pulmonară cu fibroza pulmonară35. suprareprezentată la pacienţii cu fibroză pulmonară idiopatică comparativ cu populaţia generală, iar OR total pentru fumat ca factor de risc pentru fibroza pulmonară idiopatică a fost de 1,6,36

INFECŢIE

Fumatul este un factor de risc major pentru tractul respirator şi alte infecţii sistemice. Atât expunerea la fumul de ţigară, cât şi cea pasivă, cresc riscul de infecţie.37,38 Mecanismele prin care fumatul creşte riscul sunt multifactoriale şi includ modificări structurale şi imunologice. După cum am menţionat anterior, fumatul provoacă modificări structurale ale tractului respirator. Aceste modificări includ inflamaţia peribronhiolară şi fibroza, creşterea permeabilităţii mucoasei, afectarea clearance-ului mucociliar, modificări ale aderenţei patogenului şi perturbarea epiteliului respirator. O serie de componente ale fumului de ţigară, inclusiv acroleina, acetaldehida, formaldehida, radicalii liberi produşi din reacţiile chimice din fumul de ţigară şi oxidul nitric, pot contribui la modificările structurale observate în celulele epiteliale ale căilor respiratorii.

Mecanismele imunologice includ modificări ale funcţiei sistemului imunitar celular şi umoral. Acestea includ un nivel scăzut de imunoglobuline circulante, o scădere a

răspunsului anticorpilor la anumiţi antigeni, o scădere a numărului de limfocite CD4+, o creştere a numărului de limfocite CD8+, scăderea activităţii fagocitelor şi scăderea eliberării de citokine proinflamatorii. Multe dintre tulburările imunologice la fumători se rezolvă în decurs de 6 săptămâni după renunţarea la fumat, susţinând ideea că renunţarea la fumat este foarte eficientă într-o perioadă relativ scurtă de timp în prevenirea infecţiei.37

Tabelul 46-3 Fumatul şi infecţia de ţigară

Odds Ratio (95% CI)

CI, interval de încredere; HIV, virusul imunodeficienţei umane.

Fumatul de ţigări este asociat cu un risc crescut de infecţii bacteriene şi virale (Tabelul 46-3). Fumatul de ţigară este un factor de risc substanţial pentru pneumonia pneumococică, în special la pacienţii cu BPOC. Fumatul este puternic asociat cu boala pneumococică invazivă la adulţii altfel sănătoşi.23 Un studiu de caz-control bazat pe populaţie a arătat că fumatul este cel mai puternic factor de risc independent pentru boala pneumococică invazivă în rândul adulţilor imunocompetenţi. OR a fost de 4,1 (interval de încredere [IC] 95%, 2,4 până la 7,3) pentru fumatul activ şi 2,5 (IC 95%, 1,2 până la 5,1) pentru expunerea pasivă la fum la nefumători, comparativ cu nefumătorii neexpuşi. Riscul atribuibil în această populaţie a fost de 51% pentru fumatul de ţigară şi 17% pentru fumatul pasiv, iar acest efect a arătat un răspuns puternic la doză. Riscul de boală pneumococică a scăzut la niveluri de nefumător la 10 ani de la încetare. De asemenea, s-a demonstrat că fumatul este asociat cu un risc crescut de aproape două ori pentru pneumonie dobândită în comunitate, 32% din risc fiind atribuit fumatului.39

Fumatul de ţigară creşte riscul de dezvoltare şi severitatea infecţiilor virale, inclusiv răceala comună, gripa şi varicela. Infecţiile gripale sunt mai severe, cu mai multă tuse, producţie acută şi cronică de flegmă, dispnee şi respiraţie şuierătoare la fumători.22 Infecţiile gripale produc mai multe zile de lucru pierdute la fumători în comparaţie cu nefumătorii. Vaccinarea antigripală este eficientă în prevenirea bolii la fumători, iar fumatul ar trebui considerat a fi o indicaţie prioritară pentru vaccinarea antigripală. Se raportează că rolul dezvoltării pneumonitei varicelei la adulţi este substanţial mai mare la fumători comparativ cu nefumătorii.40

Tuberculoza este poate cea mai importantă infecţie asociată fumatului. Fumatul este un factor de risc pentru reactivitatea testului cutanat la tuberculină, pentru conversia testelor cutanate şi pentru dezvoltarea tuberculozei active. Un mare studiu caz-control din India a examinat fumatul şi tuberculoza la bărbaţi cu vârsta cuprinsă între 35 şi 69 de ani. Riscul relativ de prevalenţă a tuberculozei a fost de 2,9 (95% CI, 2,6 până la 3,3) pentru fumătorii care nu au fumat niciodată, iar prevalenţa a fost mai mare cu un nivel mai ridicat al consumului de ţigări.41 Mortalitatea prin tuberculoză în rândul bărbaţilor cu vârsta cuprinsă între 25 şi 69 de ani a arătat un risc relativ de 4,5, 40,2% şi IC de 4,5 (95,2)% (95% CI, 3,7 până la 4,8) pentru rezidenţii urbani şi, respectiv, rural. Autorii au descoperit că

proporţia deceselor cauzate de tuberculoză atribuite fumatului a fost cu 61% mai mare decât proporţia deceselor cauzate de boli vasculare sau cancer atribuite fumatului. Astfel, este probabil ca fumatul să contribuie în mod substanţial la povara mondială a tuberculozei.42

De interes istoric este relaţia dintre tuberculoză şi riscul pentru fumatul de ţigară la începutul secolului al XX-lea. Înainte de acea vreme, tutunul de mestecat era tipul preferat de tutun. Teama publicului că utilizatorii de tutun de mestecat care scuipă în locuri publice ar putea răspândi tuberculoza este unul dintre factorii care au condus la creşterea vânzărilor de ţigări în Statele Unite. Acest lucru este descris frumos de Kluger după cum urmează: „Ttunul de mestecat nu mai era doar dezordonat, ci dezagreabil din punct de vedere social în America urbană mai aglomerată, iar în produsul său secundar inevitabil, scuipatul, era acum identificat ca un răspânditor al tuberculozei şi al altor contagii şi, prin urmare, o ameninţare oficială pentru sănătate. Pipa pe îndelete părea dintr-o dată o rămăşiţă a unei epoci cu ritm mai lent, iar fumul de trabuc era nou ofensator în mijlocul vieţii aglomerate ale oraşului. În schimb, ţigara poate fi consumată rapid şi stinsă cu uşurinţă la locul de muncă, precum şi la şi de la serviciu."43

BOALA CARDIOVASCULARĂ

Deşi nu se află în centrul acestui manual, bolile cardiovasculare sunt frecvente la pacienţii cu boli respiratorii. Aceasta se referă la faptul că ambele boli sunt comune şi ambele cresc odată cu vârsta şi că fumatul este un factor de risc major atât pentru bolile respiratorii, cât şi pentru bolile cardiovasculare.

Fumatul reprezintă aproximativ 20% din decesele cardiovasculare din Statele Unite. Riscurile sunt crescute pentru boala coronariană, moarte subită, boli cerebrovasculare şi boli vasculare periferice, inclusiv anevrism de aortă.8,44 Fumatul de ţigară accelerează ateroscleroza şi promovează evenimentele ischemice acute. Mecanismele efectelor fumatului nu sunt pe deplin elucidate, dar se crede că includ (1) stresul hemodinamic (nicotina creşte ritmul cardiac şi creşte tranzitoriu tensiunea arterială); (2) leziuni şi disfuncţii endoteliale (eliberarea de oxid nitric şi vasodilataţia rezultată sunt afectate); (3) dezvoltarea unui profil lipidic aterogen (fumătorii au, în medie, niveluri mai mari de lipoproteine cu densitate joasă, lipoproteine cu densitate scăzută mai oxidate şi colesterol cu lipoproteine cu densitate mare mai scăzută decât nefumătorii); (4) coagulabilitate îmbunătăţită; (5) aritmogeneza; şi (6) hipoxemie relativă din cauza efectelor monoxidului de carbon.45 După cum sa menţionat, monoxidul de carbon reduce capacitatea hemoglobinei de a transporta oxigen şi afectează eliberarea oxigenului din hemoglobină către ţesuturile corpului, ambele combinându-se pentru a duce la o stare de relativă „anemie". Ca o compensare pentru capacitatea redusă de transport a oxigenului, policitemia se dezvoltă la fumători, cu hematocrit deseori de 50% sau mai mult. Policitemia şi nivelurile crescute de fibrinogen care se găsesc la fumătorii de ţigară cresc, de asemenea, vâscozitatea sângelui, ceea ce se adaugă la riscul de evenimente trombotice. Fumatul de ţigară induce, de asemenea, o stare inflamatorie cronică, după cum se dovedeşte prin creşterea numărului de

neutrofile şi niveluri crescute de fibrinogen şi proteină C reactivă în sângele fumătorilor. Se crede că inflamaţia cronică contribuie la aterogeneză.

Fumatul acţionează sinergic cu alţi factori de risc cardiac pentru a creşte riscul de aterogeneză, ruptură a plăcii şi evenimente ischemice acute. Deşi riscul de boli cardiovasculare este aproximativ proporţional cu consumul de ţigări, riscul persistă chiar şi la niveluri scăzute de fumat,

adică la una până la două ţigări pe zi.46 Fumatul reduce toleranţa la efort la pacienţii cu angină pectorală şi claudicaţie intermitentă; la fumători, angina vasospastică este mai frecventă şi răspunsul la medicaţia vasodilatatoare este afectat. Fumatul creşte substanţial numărul şi durata totală a episoadelor ischemice, aşa cum este evaluat prin monitorizarea electrocardiografică ambulatorie la pacienţii cu boală coronariană.47 Creşterea riscului relativ de boală coronariană din cauza fumatului este mai mare la adulţii tineri, care, în absenţa fumatului, ar avea un risc relativ scăzut. atât infarctul miocardic cât şi accidentul vascular cerebral. Datele sugerează că implementarea interzicerii fumatului la nivel de comunitate are un impact apreciabil asupra scăderii ratelor de internare în spital pentru boala coronariană.48,49.

După infarctul miocardic acut, fumătorii persistenţi prezintă un risc crescut de infarct miocardic recurent şi jumătate din supravieţuirea aşteptată în următorii 12 ani în comparaţie cu cei care renunţă la fumat.50 De asemenea, fumatul interferează cu terapia de revascularizare pentru infarctul miocardic acut. După tromboliza, fumătorii persistenţi suferă o rată de reocluzie de patru ori mai mare decât cei care renunţă.51 Fumătorii au, de asemenea, un risc crescut de reocluzie a unei artere coronare după angioplastie sau de ocluzie a unei grefe de bypass.52 Fumatul nu este un factor de risc pentru hipertensiune arterială în sine, dar creşte riscul de complicaţii, inclusiv de dezvoltare a nefrozei la hipertensiune arterială şi malignă5. S-a demonstrat că fumatul contribuie substanţial la morbiditatea şi mortalitatea la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă. Beneficiul de mortalitate al renunţării la fumat la astfel de pacienţi este egal sau mai mare decât beneficiul terapiei cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, blocanţi Ş sau spironolactonă.54

VINDECAREA RĂNILOR/COMPLICAŢII POSTOPERATORIE

Fumatul de ţigară este asociat cu evenimente postoperatorii adverse şi vindecarea întârziată a rănilor.55 Complicaţiile postoperatorii pot fi legate de clearance-ul afectat al secreţiilor, alterarea funcţiei imune şi alterarea sintezei de colagen, precum şi influenţa bolilor subiacente legate de tutun (de exemplu, BPOC şi alterarea funcţiei cardiovasculare). Mecanismele care pot întârzia vindecarea rănilor includ vasoconstricţia cutanată (reducerea fluxului sanguin cutanat), tromboza locală şi capacitatea redusă de transport a oxigenului.

Renunţarea la fumat reduce substanţial complicaţiile postoperatorii. Moller şi colegii săi56 au publicat rezultatele unui studiu randomizat, controlat, cu fumători care aşteaptă o

intervenţie chirurgicală electivă la şold sau genunchi la trei spitale din Copenhaga. Ei au comparat 56 de pacienţi dintr-un braţ de intervenţie pentru renunţarea la fumat (83% au renunţat sau au redus fumatul) cu 62 de pacienţi dintr-un grup de îngrijire obişnuită care vizează renunţarea cu 6 până la 8 săptămâni înainte de operaţie. Rata generală a complicaţiilor a fost de 18% în braţul de renunţare la fumat şi de 52% în grupul de control, o diferenţă foarte semnificativă. Cele mai mari diferenţe au fost observate în ratele de complicaţii ale plăgii (5% faţă de 31%) şi complicaţiile cardiovasculare (0% faţă de 2%), fără o diferenţă semnificativă în ceea ce priveşte durata spitalizării.

Un studiu pe 489 de pacienţi adulţi supuşi unei intervenţii chirurgicale ambulatorie a demonstrat o rată semnificativ mai mare de complicaţii respiratorii la fumători în comparaţie cu nefumătorii (32,8% la fumători faţă de 25,9% la nefumători) şi infecţii ale rănilor (3,6% la fumători faţă de 0,6% la pneumopatiile majore la fumătorii nefumători). intervenţia chirurgicală s-a căutat într-o analiză retrospectivă a 261 de pacienţi.58 Pacienţii care au continuat să fumeze în decurs de 1 lună de la operaţie s-au dovedit a avea un risc crescut de evenimente pulmonare, care a fost asociat cu o mortalitate crescută postoperatorie. Fumatul de ţigară este asociat cu un risc crescut de tromboză a arterei hepatice după transplantul de ficat, iar întreruperea cu 2 ani înainte de transplant a fost asociată cu un risc scăzut.59 Există date similare cu privire la transplantul renal şi supravieţuirea alografei la fumători comparativ cu nefumătorii.60

Fereastra optimă pentru intervenţia de renunţare la fumat poate fi la 8 săptămâni înainte de operaţia electivă, aşa cum sugerează datele care demonstrează că pacienţii care au renunţat la fumat cu cel puţin 2 luni preoperator au avut o reducere aproape maximă a complicaţiilor respiratorii postoperatorii61. Problema legată de intervenţia chirurgicală electivă este că pacienţii sunt adesea foarte motivaţi să renunţe la fumat chiar înainte de operaţia electivă şi pot beneficia de consiliere de renunţare înainte de operaţie, precum şi de consiliere de renunţare la spital şi de medicaţie în cadrul postoperator. Problemele specifice legate de renunţarea la fumat sunt discutate mai târziu în acest capitol.

ALTE COMPLICAȚII ALE FUMATULUI DE ȚIGĂRI

Fumatul de ţigară creşte riscul de ulcer duodenal şi gastric, întârzie rata de vindecare a ulcerului şi creşte riscul de recidivă după tratamentul ulcerului.63 Fumatul este, de asemenea, asociat cu simptomele de reflux esofagian. Fumatul produce boală ulceroasă prin creşterea secreţiei de acid, reducerea secreţiei pancreatice de bicarbonat, afectarea barierei mucoasei gastrice (legată de scăderea fluxului sanguin al mucoasei gastrice şi/sau inhibarea sintezei prostaglandinelor), reducerea tonusului sfincterului piloric şi creşterea riscului de apariţie cu Helicobacter pylori.64 diabet zaharat neinsulinodependent, care este o consecinţă a dezvoltării rezistenţei la efectele insulinei.65 Efectele nicotinei par să contribuie cel puţin parţial la rezistenţa la insulină, iar rezistenţa la insulină a fost descrisă la utilizatorii de tutun fără fum, care nu sunt expuşi la produsele de ardere a tutunului.

Fumatul de ţigară creşte riscul de osteoporoză prin reducerea masei osoase de vârf atins la vârsta adultă timpurie şi creşterea ratei pierderii osoase la vârsta adultă ulterioară. Fumatul

antagonizează efectul protector al terapiei de substituţie cu estrogeni asupra riscului de osteoporoză la femeile aflate în postmenopauză.66 Fumatul de ţigară este o cauză majoră a problemelor de reproducere şi are ca rezultat aproximativ 4600 de decese de sugari în SUA anual. Întârzierea creşterii din cauza fumatului a fost numită „sindrom de tutun fetal". Fumatul de ţigară provoacă reproducere

complicaţii prin cauzarea ischemiei placentare mediate de efectele hipoxice ale expunerii cronice la monoxid de carbon, disfuncţie endotelială şi creşterea generală a coagulabilităţii produse de substanţele chimice oxidante din fumul de ţigară. leziuni cauzate de incendiu. Ultimul menţionat contribuie semnificativ la costurile economice ale consumului de tutun. Fumatul reduce secreţia de hormon tiroidian la femeile cu hipotiroidism subclinic şi creşte severitatea simptomelor clinice de hipotiroidism la femeile cu hipotiroidism subclinic sau evident, ultimul efect reflectând antagonismul acţiunii hormonilor tiroidieni. alţi constituenţi ai tutunului au împreună cu alte medicamente (Tabelul 46-4).

PERICOLE PENTRU SĂNĂTATE ALE FUMULUI SECUNDAR

Dovezi considerabile indică faptul că expunerea la fumatul pasiv este dăunătoare sănătăţii nefumătorilor (Tabel

46-5). Agenţia pentru Protecţia Mediului din SUA clasifică fumatul pasiv drept cancerigen de clasa A, ceea ce înseamnă că s-a dovedit că provoacă cancer la oameni.69

Fumul pasiv, cunoscut şi sub denumirea de fum de tutun din mediul înconjurător, constă în fum secundar care este generat în timp ce ţigara mocneşte şi fumul principal care a fost expirat de fumător. Din totalul produsului de ardere dintr-o ţigară, 75% sau mai mult intră în aer. Constituenţii fumului pasiv sunt calitativ similari cu cei ai fumului de masă. Cu toate acestea, unele toxine, cum ar fi amoniacul, formaldehida şi nitrozaminele, sunt prezente în concentraţii mult mai mari în fumul pasiv decât în fumul principal. Agenţia pentru Protecţia Mediului a estimat că fumatul pasiv este responsabil pentru aproximativ 3000 de decese anuale prin cancer pulmonar la nefumătorii din Statele Unite ale Americii, este asociat cauzal cu 150.000 până la 300.000 de cazuri de infecţie a tractului respirator inferior la sugari şi copii mici cu vârsta de până la 18 luni şi este asociat cauzal cu agravarea de la 1000002000000020. copii.69 Expunerea la fumatul pasiv este, de asemenea, responsabilă pentru 40.000 de decese cardiovasculare.70 O apreciere a pericolelor fumatului pasiv este importantă pentru medic deoarece oferă o bază pentru sfătuirea părinţilor să nu fumeze atunci când copiii sunt acasă, pentru a insista ca instituţiile de îngrijire a copiilor să fie fără fumat şi pentru a recomanda locuri de muncă şi alte restricţii pentru fumat.

Dependenta de nicotina

Consumul de tutun este motivat în primul rând de dorinţa de nicotină. Dependenţa de droguri este definită ca utilizarea compulsivă a unei substanţe psihoactive, ale cărei consecinţe sunt dăunătoare individului sau societăţii. Înţelegerea dependenţei este utilă

pentru a oferi o terapie eficientă de renunţare la fumat.71 Nicotina este absorbită rapid din fumul de tutun în circulaţia pulmonară; apoi se deplasează rapid la creier, unde acţionează asupra receptorilor colinergici nicotinici pentru a-şi produce efectele îmbucurătoare în 10 până la 15 secunde după o pufătură. Tutunul fără fum este absorbit mai lent şi are ca rezultat efecte farmacologice acute mai puţin intense. Odată cu utilizarea pe termen lung a tutunului, se dezvoltă dependenţa fizică, asociată cu un număr crescut de receptori colinergici nicotinici din creier. Când tutunul nu este disponibil, chiar şi pentru doar câteva ore, se dezvoltă adesea simptome de sevraj, inclusiv anxietate, iritabilitate, dificultăţi de concentrare, neliniște, foame, poftă de tutun, somn perturbat şi, la unii oameni, depresie.

Dependenţa de tutun este multifactorială, incluzând dorinţa de acţiuni farmacologice directe ale nicotinei, ameliorarea simptomelor de sevraj şi asocieri învăţate. Fumătorii raportează o varietate de motive pentru fumat, inclusiv plăcere, excitare, vigilenţă sporită, performanţă îmbunătăţită, ameliorarea anxietăţii sau a depresiei, reducerea foametei şi controlul greutăţii corporale. Indiciile de mediu - cum ar fi o masă sau o ceaşcă de cafea, vorbirea la telefon, consumul de băuturi alcoolice sau a fi cu prietenii care fumează - declanşează adesea nevoia de a fuma. Fumatul şi depresia sunt strâns legate. Fumătorii au mai multe şanse să aibă antecedente de depresie majoră decât nefumătorii. De asemenea, este probabil ca fumătorii cu antecedente de depresie să fie mai dependenţi de nicotină şi să aibă o probabilitate mai mică de a renunţa. Când renunţă, depresia este mai susceptibilă să fie un simptom proeminent de sevraj.

Majoritatea consumului de tutun începe în copilărie sau adolescenţă.72 Factorii de risc pentru fumatul tinerilor includ influenţele de la egal la egal şi ale părinţilor; probleme de comportament (de exemplu, performanţă şcolară slabă); caracteristici de personalitate, cum ar fi rebeliunea sau asumarea riscurilor, depresia şi anxietatea; şi influenţe genetice. Dorinţa adolescentului de a părea mai în vârstă şi mai sofisticat, cum ar fi emularea unor modele mai mature, este un alt motiv puternic. Influenţele mediului, cum ar fi publicitatea şi fumatul în filme, contribuie şi ele. Deşi ratele de fumat în rândul adulţilor au scăzut din anii 1970, ratele de iniţiere pentru tineri au rămas constante de la mijlocul anilor 1980. Abordările pentru prevenirea dependenţei de tutun la tineri includ activităţi educaţionale în şcoli, campanii media agresive împotriva tutunului, taxarea produselor din tutun, schimbarea normelor sociale şi de mediu (restricţionarea fumatului în interior, educarea părinţilor să nu fumeze în preajma copiilor) şi dezlegarea fumatului.

MECANISME NEUROBIOLOGICE ALE ADDICŢIEI

Nicotina se leagă stereoselectiv de receptorii colinergici nicotinici din creier, ganglionii autonomi, medula suprarenală şi joncţiunile neuromusculare. Cei mai relevanţi pentru dependenţa de nicotină sunt receptorii colinergici nicotinici neuronali. Acestea se găsesc în tot creierul, cu cel mai mare număr de locuri de legare în cortex, talamus şi nucleul interpeduncular şi legare substanţială în amigdală, sept, nuclei motori ai trunchiului cerebral şi locus coeruleus. Receptorul colinergic nicotinic este un canal ionic legat de ligand, compus din cinci subunităţi. Majoritatea receptorilor colinergici nicotinici din creier sunt formaţi din subunităţi a şi P. De obicei, există două subunităţi a şi trei P, cu subunităţile

a responsabile de legarea ligandului şi subunităţile P mediand alte aspecte ale funcţiei receptorului.73 Există o mare diversitate de receptori colinergici nicotinici cu nouă izoforme de subunităţi a (a2 la a10) şi trei izoforme de subunităţi P (P2 la P4) identificate în ţesuturile cerebrale. Diferiţi receptori nicotinici se găsesc în diferite părţi ale creierului şi au conductanţe chimice diferite pentru sodiu şi calciu şi sensibilitate diferită la diferiţi agonişti nicotinici. Se crede că diferiţii receptori nicotinici mediază diferite acţiuni farmacologice ale nicotinei, probabil corespunzătoare efectelor multiple ale nicotinei experimentate de fumătorii umani.74

Receptorii de nicotină par să fie localizaţi atât pe corpurile celulare, cât şi la terminalele nervoase. Toţi receptorii de nicotină sunt permeabili la ionii de calciu. Activarea receptorului nicotinic funcţionează, cel puţin parţial şi posibil în principal, prin facilitarea eliberării neurotransmiţătorilor, inclusiv acetilcolina, norepinefrina, dopamina, serotonina, P-endorfina, acidul gamma aminobutiric şi altele. vasopresină şi hormonul adrenocorticotrop. Recompensele comportamentale de la nicotină şi, probabil, dependenţa de nicotină par să fie legate de eliberarea de dopamină.78

Cele două sisteme principale de dopamină din creier sunt sistemele mezocorticolimbic şi nigrostriatal. Sistemul mezo-corticolimbic include zona tegmentală ventrală proiectată către nucleul accumbens, cortex şi regiunile limbice. Sistemul nigrostriatal include substanţa neagră, pars compacta proiectată spre striatul dorsal. Nicotina determină o creştere a exploziei neuronilor zonei tegmentale ventrale, ducând la eliberarea de dopamină în nucleul accumbens.78 Eliberarea de dopamină este potenţată şi susţinută de eliberarea de glutamat mediată de nicotină.79 Eliberarea de dopamină în învelişul extern al nucleului accumbens este caracteristică pentru efectele multor droguri dependente de droguri, de exemplu, cocaina şi heroina. considerat a fi un loc important pentru întărirea mediată de droguri.80

În timp ce expunerea acută la nicotină produce stimularea neuronilor dopaminergici în căile mezolimbice, expunerea cronică la nicotină şi alte droguri de abuz produce alte modificări ale funcţiei mezolimbice. Cronic

Expunerea la nicotină are ca rezultat neuroadaptarea sau dezvoltarea toleranţei, iar absenţa nicotinei are ca rezultat eliberarea subnormală de dopamină şi alţi neurotransmiţători. Astfel, retragerea la nicotină poate duce la o stare de răspunsuri deficitare de dopamină la stimuli noi în general şi la o stare de rău şi incapacitate de a experimenta plăcere. Aceasta a fost numită „dereglare hedonică" de către Koob şi LeMoal.81 Dereglarea hedonică poate explica pofta. Sensibilitatea la efectele drogurilor poate explica de ce chiar şi o singură alunecare ar putea duce cu uşurinţă la o revenire la consumul compulsiv de droguri.

Eliberarea diverşilor neurotransmiţători discutaţi anterior are ca rezultat excitarea comportamentală, activarea neuronală simpatică şi o serie de alte efecte despre care se crede că sunt plină de satisfacţii. Eliberarea unor neurotransmiţători specifici a fost legată în mod speculativ de efectele de întărire raportate ale nicotinei (Fig. 46-1). De exemplu, eliberarea sporită de dopamină şi norepinefrină poate fi asociată cu plăcerea, precum şi cu suprimarea apetitului, cea din urmă putând contribui la scăderea greutăţii corporale.82

Eliberarea de acetilcolină poate fi asociată cu o performanţă îmbunătăţită la sarcinile comportamentale şi îmbunătăţirea memoriei. Eliberarea de P-endorfină poate fi asociată cu reducerea anxietăţii şi a tensiunii.

Deşi fumătorii dau explicaţii diferite pentru fumatul lor, cei mai mulţi sunt de acord că fumatul produce excitare, în special cu primele ţigări ale zilei, şi relaxare, în special în situaţii stresante. În concordanţă cu rapoartele de excitare, desincronizarea electroencefalografică cu o schimbare ascendentă a frecvenţei alfa dominante şi scăderea puterii totale alfa şi theta urmează fumatul de ţigară sau administrarea de nicotină.83

ŢIGĂRI CU RENDAMENT MIC

A fost bine demonstrat că fumătorii îşi reglează aportul de nicotină. Fumătorii schimbă felul în care pufă o ţigară în funcţie de randamentul de nicotină măsurat de aparatul de fumat.84,85 Pufă ţigări cu randament mai mic mai frecvent sau mai intens decât ţigările cu randament mai mare, probabil pentru a obţine mai multă nicotină. Fumătorii care trec de la ţigări cu randament mai mare la ţigări cu randament mai scăzut consumă mai multă nicotină de la ţigările cu randament mai scăzut decât este prevăzut de testele maşinilor de fumat. În schimb, fumătorii consumă mai puţină nicotină decât se prevedea din ţigările cu randament mai mare. Aportul de nicotină, măsurat utilizând cotinină în sânge sau concentraţii de nicotină sau metaboliţi din urină ca markeri ai consumului de nicotină, a fost studiat la grupuri mari de oameni care fumează propria marcă de ţigări aleasă.84 În astfel de studii, aportul de nicotină se corelează doar slab cu randamentul determinat de maşină. În ciuda faptului că fumează ţigări cu randamente de nicotină foarte diferite, fumătorii demonstrează doar mici diferenţe în ceea ce priveşte aportul de nicotină. În mod corespunzător, există puţine sau deloc beneficii pentru sănătate de a trece la ţigări cu randament mai scăzut, mai degrabă decât cu randament mai mare.86,87

Trecerea de-a lungul anilor de la ţigări cu producţie mai mare la ţigări cu producţie mai mică poate explica modificarea caracteristicilor patologice ale cancerului pulmonar.88 Adică, procentul de cancere pulmonare care sunt adenocarcinoame a crescut, în timp ce procentul de cancere cu celule scuamoase a scăzut. Se crede că schimbarea tipului de tumoră reflectă livrarea mai mare de nitrosamină a ţigărilor cu randament scăzut şi volumul mai mare de inhalare a ţigărilor cu randament scăzut pe care fumătorii le adoptă pentru a compensa concentraţiile mai scăzute de nicotină din fum.

RENUNŢAREA LA TUMAT

Dintre fumătorii de ţigări, 70% declară că ar dori să renunţe şi aproximativ 50% încearcă să renunţe în fiecare an. Ratele de renunţare spontană sunt de aproximativ 1% pe an. Sfatul simplu al medicului de a renunţa creşte rata de renunţare la 3%. Programele de intervenţie minimă cresc ratele de renunţare la 5% până la 10%, în timp ce tratamentele mai intensive, inclusiv clinicile de renunţare la fumat, pot produce rate de renunţare de 25% până la 30%.89

Principalele strategii pentru încetare sunt consilierea comportamentală, intervenţia farmacologică sau o combinaţie a celor două. Mulţi pacienţi încearcă medicamente pentru renunţarea la fumat fără prescripţie medicală înainte de a discuta despre fumat cu furnizorii lor de asistenţă medicală. Eficacitatea medicamentelor fără prescripţie medicală poate fi limitată de utilizarea necorespunzătoare a medicamentelor şi de probleme concomitente netratate, cum ar fi depresia, alcoolismul sau alţi factori. Evaluarea stresului, expunerea la membrii familiei sau colegii de cameră care fumează sau alţi factori care s-a dovedit a prezice recidiva sunt o parte importantă a anamnezei înainte de a se întreprinde o intervenţie terapeutică.

GHIDURI

Ghidurile bazate pe dovezi pentru tratamentul dependenţei de tutun pun accent pe identificarea tuturor consumatorilor de tutun din cabinetul unui medic şi pe stabilirea intenţiei fiecărui pacient cu privire la renunţarea la fumat (Fig. 46-2).90 Identificarea consumului de tutun este facilitată de implementarea unui sistem bazat pe birou, astfel încât pacienţii să fie întrebaţi despre consumul de tutun.

la fiecare vizită. Consumul de tutun ar trebui tratat ca un semn vital prin utilizarea autocolantelor privind starea tutunului pe fişele pacienţilor, fişele medicale electronice sau sistemele computerizate de memento. Practica de a înregistra în mod obişnuit starea de consum de tutun a unui pacient creşte de două ori OR pentru renunţare.

Strategiile scurte pentru a ajuta un pacient să renunţe („5 As”) (Tabelul 46-6), care pot fi implementate în doar 3 minute, măresc semnificativ ratele de încetare. Într-o meta-analiză a 31 de studii, sfatul scurt al medicului a crescut ratele de renunţare cu 70%.89 Tratamentul comportamental intensiv al dependenţei de tutun produce rate de succes mai mari decât un sfat scurt şi este eficient din punct de vedere al costurilor. Cu toate acestea, aceste programe intensive sunt mai puţin disponibile şi pot fi mai puţin acceptabile pentru pacienţi decât intervenţiile scurte. Cu toate acestea, clinicienii cu pregătire în terapia intensivă pentru renunţarea la fumat ar trebui identificaţi ca o sursă de referinţă pentru fumătorii care sunt interesaţi.

Mai multe aplicaţii pentru telefoane inteligente pentru renunţarea la fumat sunt acum disponibile pacienţilor, dar, din păcate, acestea respectă rar regulile. Deşi nu s-a demonstrat că mesajele text îmbunătăţesc ratele de încetare, poate duce la un consum mai mic.91 Acest domeniu de cercetare în medicina preventivă se extinde rapid, în special în îngrijirea diabetului şi a hipertensiunii arteriale, iar schimbările recente ale politicii federale devin din ce în ce mai susţinătoare pentru consilierea preventivă. Pe măsură ce serviciile se extind, există o atenţie sporită concomitentă la costurile legate de sănătate ale fumătorilor şi o tendinţă crescândă a întreprinderilor de a nu angaja fumători.92

Ghidurile Serviciului de Sănătate Publică recomandă ca toţi fumătorii care încearcă să renunţe la fumat să li se ofere farmacoterapie (Tabelul 46-7).90 Pe scurt, Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente (FDA) a aprobat trei tipuri de medicamente pentru

renunţarea la fumat – nicotină, bupropionă, care a fost comercializată iniţial ca un medicament antidepresiv şi varenic (Table) (8). Alte medicamente precum nortriptilina şi clonidina s-au dovedit în studiile clinice a fi eficiente în a ajuta la renunţarea la fumat, dar nu au fost aprobate de FDA în acest scop.

CONSILIERE DE RENUNCIA LA TUMAT

Consilierea fumătorilor cu privire la efectele periculoase ale tutunului ar trebui să fie o practică medicală de rutină şi sa dovedit a fi o metodă eficientă de îmbunătăţire a ratelor de renunţare. Bazat

Tabelul 46-7 Ghid clinice generale pentru prescrierea farmacoterapiei pentru renunţarea la fumat

În general, tuturor fumătorilor care încearcă să renunţe la fumat ar trebui să li se ofere farmacoterapie.

Există şapte medicamente de primă linie pentru renunţarea la fumat - cinci tipuri de terapie de înlocuire a nicotinei, bupropionă cu eliberare susţinută şi vareniclină. Vareniclina sau combinaţia de plasture cu nicotină plus produse ad libitum cu acţiune scurtă pare a fi cea mai eficientă. Cu toate acestea, alegerea terapiei de primă linie ar trebui să fie guvernată de preferinţa pacientului, familiaritatea clinicianului cu medicamentul, contraindicaţiile pentru anumiţi pacienţi şi experienţa anterioară a pacientului cu anumite farmacoterapii.

Terapiile de linia a doua includ clonidina şi nortriptilina. Acestea ar trebui rezervate persoanelor cu contraindicaţii la/sau eşec de răspuns la medicamentele de primă linie.

Terapiile de substituţie cu bupropion şi nicotină pot întârzia, dar nu împiedică creşterea în greutate după renunţarea la fumat. Se recomandă ca pacienţii să înceapă sau să intensifice activitatea fizică, dar dieta strictă este descurajată, deoarece aceasta pare să crească probabilitatea de recădere la fumat. Pacienţii ar trebui să fie asiguraţi că creşterea în greutate după renunţare este autolimitată şi prezintă un risc mult mai mic pentru sănătate decât fumatul.

Nicotina transdermică (plasturi), guma de nicotină şi bupropionul par a fi sigure pentru pacienţii cu boli cardiovasculare cronice. Este posibil ca alte medicamente să fie mult mai sigure decât fumatul în prezenţa unei boli medicale, dar necesită o evaluare suplimentară.

La fumătorii cu simptome de sevraj prelungite sau la cei care nu pot rezista la fumat fără medicamente, terapia de lungă durată cu medicamente de înlocuire a nicotinei, bupropionă sau vareniclină pare a fi o terapie sigură şi eficientă.

Cercetări recente sugerează că combinarea bupropionului cu plasturi cu nicotină sau combinarea plasturilor cu nicotină cu utilizarea ad libitum a gumei de nicotină sau a spray-ului nazal cu nicotină creşte ratele de abstinentă în comparaţie cu ratele produse de o singură formă de terapie.

Adaptat din Un ghid de practică clinică pentru tratarea consumului şi dependenţei de tutun: actualizare din 2008. Un raport al Serviciului de Sănătate Publică din SUA. Am J Prev Med 35:158-176, 2008.

pe o analiză a 188 de studii randomizate, sfaturile personale şi încurajarea de a renunţa la fumat oferite de un medic în timpul unei vizite de rutină la cabinet au condus la o renunţare estimată la 2% dintre toţi fumătorii şi să nu recidiveze peste 1 an93. Deşi acest procent pare scăzut, este atât rentabil, cât şi important atunci când se ia în considerare populaţia mare şi riscul de boală. Populaţiile specifice de pacienţi pot avea rezultate mai bune – 8% dintre fumătoarele însărcinate, 21% dintre bărbaţii sănătoşi cu risc de boli cardiovasculare şi 36% dintre supravieţuitorii infarctului miocardic vor renunţa la fumat atunci când primesc sfaturi şi încurajare. Această rată ridicată de succes reflectă motivaţia inerentă a pacientului odată provocată de o afecţiune care a fost cauzată sau poate fi agravată de fumatul de ţigară.

Consilierea de grup este mai puţin rentabilă decât sfatul scurt, dar poate fi necesară pentru fumătorii cărora le este greu să renunţe cu o terapie mai puţin intensivă. O revizuire a 16 studii care compară consilierea de grup a constatat rate crescute de încetare în comparaţie cu programele de auto-ajutorare (16 studii; OR = 2,0) sau nicio intervenţie (6 studii; OR = 2,2).89 Nu există dovezi că consilierea de grup este mai eficientă decât o intensitate similară a consilierii individuale.

Consilierea telefonică este eficientă în promovarea încetării. Într-un studiu randomizat, controlat de 1973 de apelanţi consiliaţi intens faţă de 1309 de control, consilierea telefonică prin California Quitline aproape a dublat ratele de abstinentă.94 Ratele de încetare auto-raportate pe 12 luni pentru cei care au făcut una sau mai multe încercări de încetare au fost de 23,3% în grupul de tratament şi în grupul de control 184%. O meta-analiză recentă a trialurilor de renunţare la fumat a confirmat beneficiul acestei intervenţii şi a sugerat că apelurile multiple au oferit mai multe beneficii decât un singur apel.95 Liniile telefonice telefonice pentru renunţarea la fumat sunt disponibile gratuit în multe state din Statele Unite. Astfel, cel mai ocupat medic poate îndruma cu uşurinţă pacienţii la o linie fierbinte pentru oprire dacă timpul de consiliere personală nu este disponibil.

Consilierea în spital s-a dovedit a fi eficientă pentru pacienţii internaţi cu boli cardiovasculare, dar nu este bine studiată la alte populaţii. Consilierea poate fi, de asemenea, îmbunătăţită cu farmacoterapie concomitentă. Într-un studiu randomizat, controlat de 274 de pacienţi, Molyneux şi asociaţii96 au descoperit că terapia de substituţie cu nicotină administrată cu consiliere scurtă este mai eficientă decât consilierea singură sau îngrijirea obişnuită. Consilierea singură nu a fost mai eficientă decât îngrijirea obişnuită, iar diferenţele dintre toate grupurile au dispărut la 12 luni. Aceste descoperiri subliniază valoarea medicamentelor de întrerupere atunci când sunt administrate chiar şi cu un sfat scurt. Timpul mai lung de consiliere a medicului şi mai multe vizite la cabinet se traduc în rate mai mari de încetare, independent de farmacoterapie. Consilierea pacientului internat de la asistente şi terapeuţi respiratori poate îmbunătăţi semnificativ ratele de încetare şi ar trebui să fie o practică clinică de rutină pentru a maximiza „momentul de predare” disponibil în timpul unei spitalizări.97

FARMACTERAPIA RENUNCIAR LA TUMAT

Terapia de înlocuire a nicotinei

În prezent, trei medicamente au fost aprobate pentru renunţarea la fumat: nicotină, bupropion şi vareniclină. Toate tipurile de medicamente pentru renunţarea la fumat, dacă sunt utilizate corespunzător, dublează ratele de renunţare la fumat comparativ cu tratamentele placebo.90,98.

Medicamentele de înlocuire a nicotinei includ guma polacrilex cu nicotină, plasturi transdermici cu nicotină, spray nazal cu nicotină, inhalatorul de nicotină şi pastile de nicotină. Toate par să aibă o eficacitate comparabilă, dar, într-un studiu randomizat, complianţa a fost cea mai mare pentru plasture, mai mică pentru gumă şi foarte scăzută pentru spray şi inhalator.99 Un fumător ar trebui să fie instruit să renunţe complet la fumat înainte de a începe terapiile de înlocuire a nicotinei.

Guma de nicotină trebuie folosită cu instrucţiuni de mestecat lent, de mestecat 8 până la 10 bucăţi pe zi, timp de 20 până la 30 de minute fiecare şi de a continua pentru o perioadă adecvată pentru ca fumătorul să înveţe un stil de viaţă fără ţigări, de obicei 3 luni sau mai mult. Efectele secundare ale gumei de nicotină sunt în principal locale şi pot include oboseala maxilarului, dureri de gură şi gât, stomac deranjat şi sughiţ.

Plasturii transdermici cu nicotină sunt comercializaţi în mai multe preparate - unele furnizează 21 mg pe o perioadă de 24 de ore, iar unul eliberează 15 mg pe o perioadă de 16 ore. Majoritatea mărcilor au plasturi cu doze mai mici pentru conicitate. Plasturele sunt aplicaţi dimineaţa şi îndepărtaţi fie a doua zi dimineaţa, fie la culcare, în funcţie de plasture. Plasturii destinati utilizării timp de 24 de ore pot fi îndepărtaţi şi la culcare dacă pacientul se confruntă cu insomnie sau vise tulburătoare. Plasturii cu doză completă sunt recomandaţi pentru majoritatea fumătorilor în primele 1 până la 3 luni, urmate de una până la două doze reduse timp de 2 până la 4 săptămâni fiecare.

Spray nazal cu nicotină, câte un spray în fiecare nară, furnizează aproximativ 0,5 mg de nicotină pe cale sistemică şi poate fi utilizat la fiecare 30 până la 60 de minute. Iritaţia locală a nasului produce de obicei arsuri, strănut şi lăcrimare în timpul tratamentului iniţial, dar toleranţa la aceste efecte se dezvoltă în 1 până la 2 zile.

Inhalatoarele de nicotină furnizează de fapt nicotină în gât şi în căile aeriene superioare, unde este absorbită în mod similar cu nicotina din gingii. Este comercializat ca un dispozitiv din plastic asemănător unei ţigări şi poate fi folosit ad libitum.

Pastilele de nicotină sunt disponibile fără prescripţie medicală în doze de 2 mg şi 4 mg şi urmează să fie plasate în cavitatea bucală, unde sunt absorbite lent în 30 de minute. Cei care fumează în decurs de 30 de minute sunt sfătuiţi să folosească pastile de 4 mg, în timp ce cei care fumează prima ţigară după 30 de minute sau mai multe sunt sfătuiţi să folosească pastile de 2 mg. Se recomandă utilizarea la fiecare 1 până la 2 ore.

Medicamentele cu nicotină par a fi sigure la pacienţii cu boli cardiovasculare şi ar trebui oferite pacienţilor cardiovasculari.101-103 Deşi medicamentele pentru renunţarea la fumat sunt recomandate de producător pentru utilizare pe termen relativ scurt (în general 3 până la 6 luni), utilizarea acestor medicamente timp de 6 luni sau mai mult este sigură şi poate fi de ajutor la fumătorii care se tem de recădere fără medicamente. Există, de asemenea, dovezi că tratamentul fumătorilor cu plasturi de nicotină înainte de a renunţa la fumat are ca rezultat scăderea consumului de ţigări şi, ulterior, rate mai mari de renunţare.104

Bupropion

Bupropionul cu eliberare susţinută (Zyban) este un inhibitor al recaptării dopaminenorepinefrinei comercializat iniţial şi încă utilizat pe scară largă ca antidepresiv. S-a descoperit că bupropionul ajută la renunţarea la fumat, indiferent dacă fumătorul a fost sau nu deprimat.105 Hurt şi colegii săi au demonstrat că, cu o doză de 300 mg cu eliberare susţinută, 44% dintre pacienţi s-au lăsat la 7 săptămâni faţă de 19% din controale. Această diferenţă a fost susţinută la 12 luni (23% faţă de 12%). Acest studiu a indicat, de asemenea, că atunci când fumătorii renunţă la fumat, ei câştigă mai puţin în greutate în timp ce iau bupropională, comparativ cu placebo. Un studiu randomizat suplimentar, controlat cu placebo, a demonstrat că combinaţia de bupropion cu plasture de nicotină este sigură şi că bupropionul singur sau în combinaţie a fost la fel de eficient sau mai eficient decât plasturele în monoterapie. alegere logică pentru fumătorii depresivi, dar, după cum sa menţionat anterior, are o eficacitate clară şi la fumătorii fără depresie.

Bupropionul se administrează la 150 mg cu eliberare susţinută pe zi timp de 3 zile, apoi 150 mg de două ori pe zi. Bupropionul trebuie iniţiat cu 1 până la 2 săptămâni înainte de data renunţării, apoi continuat cu 300 mg/zi în următoarele 6 până la 12 săptămâni. Bupropionul în doze excesive poate provoca convulsii şi nu trebuie utilizat la o persoană cu antecedente de convulsii sau cu tulburări de alimentaţie (bulimie sau anorexie).

vareniclina

Vareniclina, disponibilă numai pe bază de prescripţie medicală, este un agonist parţial al receptorului nicotinici care se leagă selectiv de „receptorii colinergici nicotinici 4Ş2 din creier.108 Acest receptor mediază eliberarea de dopamină şi se crede că este receptorul major implicat în dependenţa de nicotină. Un agonist parţial înseamnă că medicamentul activează atât receptorul, cât şi blochează efectele altor agonişti asupra receptorului. Vareniclina activează receptorul colinergic nicotinic «4Ş2 cu un efect maxim de aproximativ 50% cel al nicotinei şi, în acelaşi timp, blochează efectele nicotinei din consumul de tutun asupra receptorului. Ca o consecinţă a stimulării receptorului, simptomele de sevraj de nicotină sunt ameliorate şi, ca urmare a blocării receptorului, efectele pline de satisfacţie ale ţigărilor sunt diminuate. Ultimul efect reduce dorinţa de a fumat şi, în cazul unei lasături, poate împiedica continuarea fumatului.

În studiile clinice, tratamentul cu vareniclină timp de 12 săptămâni s-a dovedit a fi mai eficient decât bupropiona cu eliberare susţinută 300 mg şi placebo.109 Cu vareniclină,

bupropionă şi placebo, ratele de abstinenţă continuă de la 9 la 52 săptămâni au fost de 23%, 15% şi, respectiv, 10%. De asemenea, vareniclina s-a dovedit a fi eficientă în prevenirea recăderilor pe parcursul a 6 luni.110

O meta-analiză recentă sugerează că vareniclina este, de asemenea, mai eficientă decât terapia de substituţie cu nicotină. Efectele secundare majore ale vareniclinei sunt greaţa, vărsăturile şi insomnia.98 O varietate de reacţii adverse neuropsihiatrice, inclusiv depresie, psihoză şi sinucidere, au fost raportate anecdotic, dar nu au fost observate în studiile clinice.111 Relaţia cauzală dintre vareniclină şi aceste evenimente neuropsihiatrice nu a fost stabilită deoarece fumatul, inclusiv tulburările de sinucidere, pot fi asociate cu fumatul, inclusiv sinuciderea în sine. În orice caz, fumătorii trataţi cu vareniclină trebuie informaţi cu privire la posibilele efecte neuropsihiatrice şi monitorizaţi pentru astfel de evenimente în timpul tratamentului. Vareniclina s-a dovedit a fi eficientă în promovarea renunţării la fumat la pacienţii cu boli cardiovasculare şi pulmonare.112,113 Preocupările privind siguranţa cardiovasculară cu vareniclină au fost ridicate cu o meta-analiză care arată un risc mic, dar semnificativ crescut, dar o altă meta-analiză nu a arătat o creştere semnificativă.114,115.

Vareniclina se iniţiază într-o doză de 0,5 mg pe zi timp de 3 zile, apoi 0,5 mg de două ori pe zi timp de 4 zile, urmată de o doză de întreţinere de 1 mg de două ori pe zi. Începeţi tratamentul cu 1 săptămână înainte de data renunţării. Doze mai mici pot fi utilizate dacă greaţa este o problemă la doze mai mari. Deoarece vareniclina este eliminată prin rinichi, în prezenţa bolii renale severe sunt necesare reduceri ale dozelor. Durata aprobată a tratamentului este de 3 luni, cu alte 3 luni opţionale pentru prevenirea recăderii.

Terapia combinată

Medicamentele combinate pentru renunţarea la fumat sunt mai eficiente decât terapiile individuale, în special atunci când se combină medicamente cu acţiune prelungită, cum ar fi plasturele de nicotină sau bupropionul, cu terapia de înlocuire a nicotinei cu acţiune scurtă utilizată în momente de îndemnuri intense sau pofte de fumat.98 Numai bupropionul şi nicotina transdermică în combinaţie au fost aprobate de FDA. Cu toate acestea, o serie de studii au analizat diferite combinaţii de medicamente şi nu au existat probleme semnificative de siguranţă.107,116-118 Studiile care compară diferite terapii au descoperit că combinaţiile sunt de două până la trei ori mai eficiente decât medicamentele individuale utilizate singure. Un proces în etape care încorporează terapii combinate după ce pacienţii au eşuat terapiile unice ar fi logic şi ar echilibra costurile crescute ale medicamentelor suplimentare cu beneficii sporite.

MOTIVAREA FUMĂTORILOR DE A RENUNCIA

Asocierea binecunoscută dintre consumul de ţigări şi bolile letale, cum ar fi cancerul pulmonar, infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral şi BPOC este insuficientă pentru a motiva mulţi fumători de ţigări să renunţe. Acest lucru se datorează efectelor dependenţei de nicotină, care includ negarea şi raţionalizarea, o parte a tuturor dependenţelor de

droguri. După cum sa descris anterior, mulţi fumători depind de nicotină pentru a face faţă factorilor de stres întâlniţi în viaţa de zi cu zi. Efectul perceput de reducere a stresului al nicotinei este rapid şi uşor disponibil. În schimb, renunţarea pentru mulţi fumători are ca rezultat o perioadă de disforie intensă şi disfuncţie, care poate fi uşor evitată fumând una sau mai multe ţigări. Un sondaj telefonic efectuat în 1999 a constatat că doar 29% dintre fumători au simţit că sunt expuşi unui risc mai mare de infarct miocardic şi doar 40% au simţit că au un risc mai mare de a dezvolta cancer în comparaţie cu nefumătorii.119 Acest lucru indică în mod clar negarea riscului şi poate explica de ce mulţi fumători devin motivaţi mai târziu să renunţe la o afecţiune medicală. A deveni nefumător necesită o schimbare profundă a imaginii de sine şi o descoperire a abilităţilor personale de adaptare care poate nu au fost folosite anterior.

Rolul medicului în procesul de motivare poate fi substanţial. Mesajul către fumător trebuie să fie consecvent şi inspiraţional. Pacienţii răspund în mod clar la sfaturile medicului, iar lipsa de speranţă poate fi atenuată prin descrierea numeroaselor opţiuni disponibile pentru întreruperea medicamentelor şi consiliere. Renunţarea la fumat este cea mai importantă iniţiativă de sănătate pe care mulţi pacienţi o vor întreprinde vreodată şi este foarte rentabilă pentru sistemul de sănătate. Este dificil să abordăm fumatul la pacienţi atunci când trei sau patru probleme medicale sunt gestionate în plus faţă de renunţarea la fumat. Din acest motiv, se recomandă o programare separată de întoarcere concentrată exclusiv pe renunţarea la fumat.

Motivarea pacienţilor să renunţe trebuie să fie mai mult decât să-i îndepărteze de boală, dar şi să-i îndrepte spre un mai mare autocontrol, exprimare de sine, independenţă şi modelare pozitivă. Exerciţiul în timpul încercărilor de renunţare la fumat poate reduce anxietatea, tensiunea şi stresul, dar nu s-a dovedit a fi un predictor independent de succes într-un studiu randomizat, controlat.120 Mersul pe jos în mod regulat este un pas iniţial rezonabil şi, în multe cazuri, îmbunătăţeşte stima de sine şi investiţia în sănătate.

BENEFICIILE RENUNSIEI

Beneficiile renunţării la fumat sunt substanţiale pentru fumătorii de orice vârstă. O persoană care se lasă de fumat înainte de vârsta de 50 de ani are jumătate din riscul de a muri în următorii 15 ani, comparativ cu un fumător care continuă.121 Speranţa de viaţă a fost scurtată cu mai mult de 10 ani în rândul unei cohorte mari de fumători actuali, comparativ cu cei care nu au fumat niciodată; renunţarea la o vârstă mai fragedă (de exemplu, 25 până la 34 de ani) a prelungit speranţa de viaţă cu 10 ani în comparaţie cu renunţarea mai târziu (de exemplu, 45 până la 54 de ani), când speranţa de viaţă adăugată era de 6 ani.3 Aceste rezultate confirmă pericolele cunoscute ale fumatului şi trebuie traduse într-un efort sporit de a ajuta fumătorii mai tineri să renunţe.

Renunţarea la fumat reduce riscul de a dezvolta cancer pulmonar, riscul scăzând la jumătate faţă de cel al unui fumător care continuă cu 10 ani şi cu o şesime faţă de cel al unui fumător după 15 ani. Renunţarea la fumat la vârsta mijlocie reduce substanţial riscul de cancer pulmonar, cu o reducere cu 50% a riscului dacă un fumător de-a lungul vieţii renunţă la 55

de ani, comparativ cu vârsta de 75.122 Riscul de infarct miocardic acut scade rapid după renunţarea la fumat şi se apropie de nivelurile de nefumat în decurs de 1 an de la abstinenţă. Fumatul produce o pierdere progresivă a funcţiei căilor respiratorii în timp care se caracterizează printr-o pierdere accelerată a volumului expirator forţat în 1 secundă (FEV1) odată cu creşterea în vârstă. Pierderea VEMS din cauza fumatului nu poate fi recâştigată prin renunţarea la fumat, dar rata de scădere încetineşte după renunţarea la fumat şi revine la cea a nefumătorilor (vezi Fig. 43 - 5).123 Femeile care renunţă la fumat în primele 3 până la 4 luni de sarcină reduc riscul de a avea o femeie cu greutate mică la naştere şi care nu a avut niciodată un copil fumat.

După ce se lasă, fumătorii se îngraşă în medie de 5 până la 7 kilograme, ceea ce este perceput de unii fumători ca nedorit şi ca un motiv pentru a nu renunţa.124 Fumătorii tind să fie mai slabi deoarece nicotina creşte consumul de energie şi suprimă o creştere compensatorie a consumului de alimente. În general, beneficiile renunţării depăşesc cu mult riscurile asociate cu creşterea în greutate, iar pacienţii trebuie consiliaţi în consecinţă.

RESURSE PENTRU MEDICI

Majoritatea spitalelor au servicii de renunţare la fumat care vor permite trimiterea fumătorilor dacă se consideră necesar. Majoritatea statelor au linii telefonice gratuite pentru renunţarea la fumat, care pot fi accesate printr-o reţea naţională la 1-800-QUIT-NOW (1-800784-8669) şi care oferă informaţii şi consiliere despre renunţarea la fumat şi care s-au dovedit a fi eficiente.94 Programele bazate pe internet, cum ar fi QuitNet (www.quitnet.com), pot oferi camerelor de chat online şi pot oferi altor comunităţi de chat un simţ pentru computere online. fumători într-o poziţie similară. Dacă pacienţii nu au propriul computer, biblioteca publică este un mediu fără fumat unde pot accesa computere. American Lung Association are informaţii semnificative şi un program online numit „Freedom From Smoking" la care pacienţii pot fi îndrumaţi (http://www.ffsonline.org/). Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor au informaţii care pot fi descărcate pentru adulţi, tineri şi pacienţi vorbitori de spaniolă (www.cdc.gov/tobacco/). Pacienţii suspectaţi de a avea depresie, anxietate sau alte tulburări de abuz de substanţe pot beneficia de trimitere psihiatrică pentru a evalua aceste afecţiuni cunoscute pentru a reduce probabilitatea renunţării la fumat.

REGULAMENTUL FEDERAL AL TUTUNULUI

În 2009, Congresul SUA, prin Legea pentru prevenirea fumatului şi controlul tutunului în familie, a acordat FDA autoritatea de a reglementa fabricarea, distribuţia şi comercializarea produselor din tutun pentru a proteja sănătatea publică.125 Legea (1) restricţionează vânzările, publicitatea şi marketingul de ţigări şi tutun fără fum la tineri; (2) interzice afirmaţiile de „daune reduse" precum „uşoare" sau „uşoare"; (3) necesită etichete de avertizare mai mari şi mai proeminente; şi (4) acordă FDA autoritatea de a reglementa standardele de produs, inclusiv interzicerea aromelor caracterizatoare (cu excepţia mentolului) şi permite FDA să reducă constituenţii potenţial toxici, inclusiv nicotina (deşi nivelurile de nicotină nu pot fi reduse la zero). Reglementarea FDA privind dependenţa de

tutun are potenţialul de a reduce substanţial prevalenţa fumatului şi a dizabilităţii şi decesului care rezultă în viitor.126

TIGARELE ELECTRONICE

Ţigările electronice (cunoscute şi sub denumirea de ţigări electronice sau dispozitive electronice de livrare a nicotinei) încălzesc o soluţie de nicotină pentru a genera un aerosol (numit vapor) care este inhalat, fără arderea tutunului şi a constituenţilor săi toxici. Dispozitivele constau dintr-un cartuş care conţine un lichid (propilenglicol, uneori cu glicerină vegetală, nicotină şi arome), un element de încălzire, o baterie şi un microcip (Tabelul 46-9). Ţigările electronice sunt comercializate cu menţiuni de beneficii pentru sănătate în comparaţie cu ţigările de fumat; sunt comercializate pentru a reduce şi a renunţa la fumat, pentru a fi utilizate atunci când unei persoane i se interzice să fumeze ţigări şi pentru a evita generarea de fumat mirositor şi iritant. Prevalenţa utilizării ţigărilor electronice a explodat de când au fost comercializate pentru prima dată în 2006, cu o prevalenţă a utilizării vreodată de 11,4% şi o prevalenţă a utilizării de 4,1% în ultimele 30 de zile în Statele Unite în 2011.127 În Uniunea Europeană în 2012, 20,3% dintre fumătorii actuali, 4.7%

Kanger Aerotank, Innokin iClear, Aspire Nautilus

Mult mai mare decât o ţigară cu o baterie de capacitate mai mare şi de obicei conţine un cartus mare, reîncărcabil. Conţine adesea comutatoare manuale şi o carcasă a bateriei pentru personalizarea capacităţii bateriei. Poate fi uşor modificată.

De la Grana R, Benowitz N, Glantz SA: Document de referinţă privind ţigările electronice (sisteme electronice de livrare a nicotinei): pregătit pentru a şaptea reuniune a Grupului de studiu al OMS privind reglementarea produselor din tutun. San Francisco, 2013, UCSF.

dintre foştii fumători şi 1,2% dintre cei care nu au fumat niciodată au raportat că au folosit o ţigară electronică.127a Începând cu 2013, există peste 400 de mărci pe piaţa din SUA şi variază în funcţie de dimensiunea dispozitivului, dimensiunea cartuşului şi puterea bateriei. Unele arată ca ţigări şi sunt de unică folosinţă; altele arată ca pixuri sau trabucuri şi au rezervoare reîncărcabile. Lichidele pentru ţigări electronice sunt vândute pe internet sau în magazine „vape", în care utilizatorul poate selecta lichidul, inclusiv vehiculul, concentraţia de nicotină şi aroma.

În prezent, există o dezbatere considerabilă în comunitatea de sănătate publică cu privire la siguranța și beneficiile țigărilor electronice. Toți sunt de acord că țigările electronice ar putea fi un beneficiu pentru sănătate dacă oamenii ar folosi țigările electronice și ar renunța complet la fumat. Există multe rapoarte anecdotice despre oameni care au renunțat la fumat folosind țigări electronice și un studiu clinic controlat care arată neinferioritatea țigărilor electronice în comparație cu plasturii de nicotină pentru renunțare cu consiliere minimă prin linii de renunțare. Mulți utilizatori de țigări electronice raportează că fumează mai puține țigări pe zi în timp ce folosesc țigări electronice, dar beneficiile pentru sănătate ale unei astfel de reduceri nu sunt clare și există îngrijorarea că disponibilitatea țigărilor electronice atunci când nu se poate fuma țigări convenționale poate împiedica renunțarea, ceea ce duce la mai mulți fumători și mai multe daune populației.

Există, de asemenea, îngrijorări cu privire la potențiala toxicitate a țigărilor electronice. Produsele care au fost comercializate inițial au fost contaminate cu nitrozamine specifice tutunului și alcaloizi, alții decât nicotina, care au fost extrași împreună cu nicotina din tutun. Unele produse comercializate mai recent nu au o astfel de contaminare. Propilenglicolul sub formă de aerosoli poate fi un iritant pulmonar și reduce rezistența dinamică a căilor respiratorii.130 Utilizarea țigărilor electronice ar putea fi dăunătoare persoanelor cu astm și BPOC. Nicotina în sine are unele efecte potențial dăunătoare asupra hemodinamicii cardiovasculare (creșterea ritmului cardiac și a tensiunii arteriale) și poate afecta funcția endotelială și poate promova rezistența la insulină; cu toate acestea, efectele sale sunt cu siguranță mult mai mici decât cele ale produselor de ardere din fumul de țigară. În plus, unele țigări electronice furnizează nanoparticule care conțin staniu, nichel și/sau crom, a căror toxicitate este necunoscută.

Cel mai important prejudiciu potențial al populației poate fi renormalizarea comportamentului de fumat de țigară, având ca rezultat mai multă inițiere a tinerilor și mai puțini adulți care renunță la fumat. În prezent, publicitatea pentru țigări electronice este nereglementată și include utilizarea de modele tinere și celebrități pentru a transmite imagini ale produsului ca fiind pline de farmec și modern. Datele recente indică o creștere substanțială a consumului de țigări electronice în rândul tinerilor, inclusiv un număr de tineri care au folosit țigări electronice fără să fi fumat vreodată țigări convenționale.131 Nu se știe dacă astfel de utilizatori devin dependenți de nicotină și devin fumători de țigări mai târziu.

În prezent, țigările electronice nu sunt reglementate în Statele Unite, deși FDA și-a semnalat intenția de a face acest lucru.132 Reglementarea FDA ar fi deosebit de utilă în asigurarea siguranței acestor produse, în limitarea marketingului și a accesului tinerilor și în limitarea utilizării în situațiile în care fumatul este interzis, atât pentru a minimiza poluarea mediului prin țigară electronică cât și pentru atenuarea comportamentului de fumat. Unii clinicieni vor recomanda probabil utilizarea țigărilor electronice pacienților care nu au reușit să renunțe la fumat folosind consiliere și medicamente tradiționale, deși utilizarea țigărilor electronice în acest rol nu a fost dovedită.

Puncte cheie

Pentru majoritatea fumătorilor, renunţarea la fumat este cea mai importantă intervenţie pentru îmbunătăţirea sănătăţii pe termen lung şi este foarte rentabilă pentru sistemul de sănătate.

Pe lângă cauzarea cancerului şi BPOC, fumatul creşte riscul pentru alte boli pulmonare, inclusiv infecţii respiratorii (inclusiv pneumonie pneumococică şi tuberculoză), pneumonie interstiţială descuamativă şi fibroză pulmonară idiopatică şi creşte incidenţa complicaţiilor cardiopulmonare după intervenţie chirurgicală şi la pacienţii critici.

Consumul compulsiv de tutun este susţinut de efectele de dependenţă ale nicotinei, care includ plăcerea, modularea stării de spirit şi a excitării şi evitarea simptomelor de sevraj.

Intervenţiile optime de renunţare la fumat în cabinetul unui medic ar trebui să includă întrebarea sistematică despre consumul de tutun la fiecare vizită, sfătuirea fumătorilor să renunţe şi evaluarea dorinţei lor de a face acest lucru, oferirea sau trimiterea pentru consiliere, furnizarea de farmacoterapie şi urmărire pentru a încuraja abstinenţa continuă sau pentru a gestiona recăderile.

Renunţarea la fumat chiar şi la vârsta mijlocie reduce substanţial riscul de cancer pulmonar şi boli cardiovasculare.

Ţigările electronice care furnizează un aerosol de nicotină fără produse de ardere a tutunului sunt comercializate cu pretenţii de a reduce fumatul, de a ajuta la renunţare şi de a fi utilizate acolo unde fumatul convenţional este interzis. Beneficiul potenţial al ţigărilor electronice în prezent este necunoscut. Cel mai mare rău potenţial al ţigărilor electronice ar fi în renormalizarea comportamentului de fumat, având ca rezultat mai multă iniţiere a tinerilor şi mai puţini adulţi care renunţă la fumat.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Benowitz NL: Dependenţa de nicotină. NEngl J Med 362:2295-2303, 2010.

Bullen C, Howe C, Laugesen M, et al: Ţigări electronice pentru renunţarea la fumat: un studiu controlat randomizat. Lancet 382(9905):1629-1637,

2013.

Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T: Intervenţii farmacologice pentru renunţarea la fumat: o prezentare generală şi meta-analiză de reţea. Cochrane Database Syst Rev (5):CD009329, 2013.

Huttunen R, Heikkinen T, Syrjanen J: Fumatul şi rezultatul infecţiei. J Intern Med 269:258-269, 2011. Epub 2010;22 decembrie.

Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, et al: pericolele secolului 21 ale fumatului şi beneficiile renunţării în Statele Unite. N Engl J Med 368:341-350, 2013.

Mills E, Eyawo O, Lockhart I, et al: Renunţarea la fumat reduce complicaţiile postoperatorii: o revizuire sistematică şi meta-analiză. Am J Med 124:144-154, 2011.

Oh CK, Murray LA, Molfino NA: Fumatul şi fibroza pulmonară idiopatică. Pulm Med 2012:808260, 2012. Epub 2012;19 februarie.

Tashkin DP, Rennard S, Hays JT şi colab: Efectele vareniclinei asupra renunţării la fumat la pacienţii cu BPOC uşoară până la moderată: un studiu controlat randomizat. Cufă 139:591-599, 2011.

Referinţe

Agaku IT, King BA, Dube SR şi colab.: Fumatul curent de ţigări printre adulţi — Statele Unite, 2005-2012. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 63(2):29-34, 2014.

Peto R, Lopez AD, Boreham J, et al: Mortalitatea din tutun în ţările dezvoltate: estimare indirectă din statisticile vitale naţionale. Lancet 339:1268-1278, 1992.

Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, et al: pericolele secolului 21 ale fumatului şi beneficiile renunţării în Statele Unite. N Engl J Med 368(4):341-350, 2013.

Thun MJ, Carter BD, Feskanich D şi colab.: tendinţe de 50 de ani în mortalitatea legată de fumat în Statele Unite. N Engl J Med 368(4):351-364, 2013.

Prevalenţa actuală a fumatului de ţigară în rândul adulţilor care lucrează - Statele Unite, 2004-2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 60(38):1305-1309, 2011.

Ezzati M, Riboli E: Factori de risc comportamentali şi dietetici pentru bolile netransmisibile. N Engl J Med 369(10):954-964, 2013.

Shibuya K, Ciecierski C, Guindon E, et al: Convenţia-cadru a OMS pentru controlul tutunului: dezvoltarea unui tratat global de sănătate publică bazat pe dovezi. BMJ 327(7407):154-157, 2003.

Cum fumul de tutun provoacă boala: biologia şi baza comportamentală pentru bolile atribuibile fumatului: un raport al chirurgului general. Atlanta, GA, 2010, Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane, Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor, Centrul Naţional pentru Prevenirea Bolilor Cronice şi Promovarea Sănătăţii, Oficiul pentru fumat şi sănătate.

Vineis P, Alavanja M, Buffler P, et al: Tutun şi cancer: dovezi epidemiologice recente. J Natl Cancer Inst 96(2):99-106, 2004.

Pfeifer GP, Denissenko MF, Olivier M şi colab: Carcinogeni de fum de tutun, leziuni ADN şi mutaţii p53 în cancerele asociate fumatului. Oncogene 21(48):7435-7451, 2002.

Wiencke JK: sarcina aductului ADN şi carcinogeneza tutunului. Oncogene 21(48):7376-7391, 2002.

Hainaut P, Pfeifer GP: Modelele de transversii p53 G->T în cancerele pulmonare reflectă semnătura mutagenă primară a deteriorarii ADN-ului cauzate de fumul de tutun. Carcinogenesis 22(3):367-374, 2001.

Wiencke JK, Thurston SW, Kelsey KT şi colab.: Vârsta timpurie la iniţierea fumatului şi deteriorarea ADN-ului cancerigen de tutun în plămân. J Natl Cancer Inst 91(7):614-619, 1999.

Flanders WD, Lally CA, Zhu BP şi colab.: Mortalitatea prin cancer pulmonar în raport cu vârsta, durata fumatului şi consumul zilnic de ţigări: rezultate din Studiul II de prevenire a cancerului. Cancer Res 63(19):6556-6562, 2003.

Beineke P Fitch K, Tao H şi colab.: O semnătură bazată pe expresia genei din sânge pentru starea de fumat. BMC Medical Genomics 5:58, 2012.

Lee W, Jiang Z, Liu J şi colab.: Spectrul de mutaţii dezvăluit de secvenţele genomului pereche de la un pacient cu cancer pulmonar. Nature 465(7297): 473-477, 2010.

Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane PHS: Consecinţele fumatului asupra sănătăţii. Cancer şi boli pulmonare cronice la locul de muncă. Un raport al chirurgului general, Washington DC, 1985, Imprimeria guvernamentală.

Thun MJ, Henley SJ, Calle EE: Consumul de tutun şi cancerul: o perspectivă epidemiologică pentru geneticieni. Oncogene 21(48):7307-7325, 2002.

Brownson RC, Novotny TE, Perry MC: Fumatul de ţigări şi leucemia la adulţi. O meta-analiză. Arch Intern Med 153(4):469-475, 1993.

Giovannucci E: O revizuire actualizată a dovezilor epidemiologice că fumatul creşte riscul de cancer colorectal. Cancer, Epidemiology, Biomarkers & Prevention 10:725-731, 2001.

Gaudet MM, Gapstur SM, Sun J, et al: Fumatul activ şi riscul de cancer de sân: date originale ale cohortei şi meta-analiză. J Natl Cancer Inst 105(8):515-525, 2013.

Kark JD, Lebiush M, Rannon L: Fumatul de ţigară ca factor de risc pentru epidemia de gripă A (H1N1) la bărbaţi tineri. N Engl J Med 307:10421046, 1982.

Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, et al: Fumatul de ţigări şi boala pneumococică invazivă. Echipa de Supraveghere Active Bacterian Core. N Engl J Med 342(10):681-689, 2000.

Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA: Boala pulmonară obstructivă cronică: mecanisme moleculare şi celulare. Eur Respir J 22(4):672-688, 2003.

Walter R, Gottlieb DJ, O'Connor GT: Factori de risc de mediu şi genetici şi interacţiuni gene-mediu în patogeneza bolii pulmonare obstructive cronice. Environ Health Perspect 108(Suppl 4):733-742, 2000.

Strachan DP, Butland BK, Anderson HR: Incidenţa şi prognosticul astmului bronşic şi al bolii şuierătoare din copilărie timpurie până la vârsta de 33 de ani într-o cohortă naţională britanică. BMJ 312(7040):1195-1199, 1996.

Vesterinen E, Kaprio J, Koskenvuo M: Studiu prospectiv al astmului bronşic în relaţie cu obiceiurile de fumat la 14.729 de adulţi. Thorax 43(7):534-539, 1988.

Siroux V, Pin I, Oryszczyn MP, et al: Relaţii dintre fumatul activ şi severitatea astmului şi a astmului în studiul EGEA. Studiu epidemiologic asupra geneticii şi mediului astmului. Eur Respir J 15(3):470-477, 2000.

Silverman RA, Boudreaux ED, Woodruff PG şi colab.: Fumatul de ţigară printre adulţii astmatici care se prezintă la 64 de secţii de urgenţă. Cufăr 123(5):1472-1479, 2003.

Weitzman M, Gortmaker S, Walker DK, Sobol A: Fumatul matern şi astmul copilăriei. Pediatrie 85(4):505-511, 1990.

Leuenberger P, Schwartz J, Ackermann-Liebrich U, et al: Expunerea pasivă la fumat la adulţi şi simptome respiratorii cronice (Studiul SAPALDIA). Studiu elveţian privind poluarea aerului şi bolile pulmonare la adulţi, echipa SAPALDIA. Am J Respir Crit Care Med 150(5 Pt 1): 1222-1228, 1994.

McCrea KA, Ensor JE, Nall K, et al: Altered cytokine regulation in the pulmonary of tigarette smokers. Am J Respir Crit Care Med 150(3):696-703, 1994.

Desai SR, Ryan SM, Colby TV: Bolile pulmonare interstiţiale legate de fumat: perspective histopatologice şi imagistice. Clin Radiol 58(4):259-268, 2003.

Fraig M, Shreesha U, Savici D, Katzenstein AL: Bronşiolita respiratorie: un studiu clinicopatologic la fumătorii actuali, foşti fumători şi nefumători niciodată. Am J Surg Pathol 26(5):647-653, 2002.

Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, et al: Fumatul de ţigară: un factor de risc pentru fibroza pulmonară idiopatică. Am J Respir Crit Care Med 155(1):242-248, 1997.

Oh CK, Murray LA, Molfino NA: Fumatul şi fibroza pulmonară idiopatică. Pulm Med 2012:808260, 2012.

Arcavi L, Benowitz NL: Fumatul de ţigări şi infecţia. Arch Intern Med 164(20):2206-2216, 2004.

Huttunen R, Heikkinen T, Syrjanen J: Fumatul şi rezultatul infecţiei. J Intern Med 269(3):258-269, 2011.

Almirall J, Gonzalez CA, Balanzo X, Bolibar I: Proporţia cazurilor de pneumonie dobândită în comunitate atribuibile fumatului. Cufăr 116(2):3 75-3 79, 1999.

Mohsen AH, McKendrick MW: Factori de risc pentru pneumonie la adulţii cu varicela. J Infect Dis 186(7):1053, răspunsul autorului 1053-1054, 2002.

Gajalakshmi V, Peto R, Kanaka TS, Jha P: Fumatul şi mortalitatea de la tuberculoză şi alte boli în India: studiu retrospectiv al 43000 de decese de sex masculin şi 35000 martori. Lancet 362(9383): 507-515, 2003.

Slama K, Chiang CY, Enarson DA, et al: Tutun şi tuberculoză: o revizuire sistematică calitativă şi meta-analiză. Int J Tuberc Lung Dis 11(10):1049-1061, 2007.

Kluger R: Cenușă în cenușă: războiul de o sută de ani al ţigărilor din America, sănătatea publică şi triumful neruşinat al lui Philip Morris, New York, 1996, Alfred A. Knopf, p. 19.

Burns DM: Epidemiologia bolilor cardiovasculare induse de fumat. Prog Cardiovasc Dis 46:11-29, 2003.

Benowitz NL: Fumatul de ţigară şi bolile cardiovasculare: fiziopatologie şi implicaţii pentru tratament. Prog Cardiovasc Dis 46(1):91-111, 2003.

Law MR, Wald NJ: Fumul de tutun din mediu şi boala cardiacă ischemică. Prog Cardiovasc Dis 46:31-38, 2003.

Barry J, Mead K, Nabel EG şi colab.: Efectul fumatului asupra activităţii bolii cardiace ischemice. J Am Med Assoc 261:398-402, 1989.

Khuder SA, Milz S, Jordan T şi colab.: Impactul interzicerii fumatului asupra internărilor la spital pentru boală coronariană. Prev Med 45(1):3-8, 2007.

Meyers DG, Neuberger JS, He J: Efectul cardiovascular al interzicerii fumatului în locuri publice: o revizuire sistematică şi meta-analiză. J Am Coll Cardiol 54(14):1249-1255, 2009.

Mulcahy R: Influenţa fumatului asupra morbidităţii şi mortalităţii după infarctul miocardic. Br Med J 49:410-415, 1983.

Rivers JT, White HD, Cross DB şi colab: Reinfarct după terapia trombolitică pentru infarctul miocardic acut urmat de management conservator: incidenţa şi efectul fumatului. J Am Coll Cardiol 16:340-348, 1990.

Galan KM, Deligonul U, Kern MJ, et al: Frecvenţa crescută a restenozei la pacienţii care continuă să fumeze ţigări după angioplastia coronariană transluminală percutanată. Am J Cardiol 61:260-263, 1988.

Isles C, Brown JJ, Cumming AM şi colab.: Excesul de fumat în hipertensiunea în fază malignă. Br Med J 1(6163):579-581, 1979.

Suskin N, Sheth T, Negassa A, Yusuf S: Relaţia dintre fumatul actual şi trecut cu mortalitatea şi morbiditatea la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă. J Am Coll Cardiol 37(6):1677-1682, 2001.

Khullar D, Maa J: Impactul fumatului asupra rezultatelor chirurgicale. J Am Coll Surg 215(3):418-426, 2012.

Moller AM, Villebro N, Pedersen T, Tonnesen H: Efectul intervenţiei preoperatorii fumatului asupra complicaţiilor postoperatorii: un studiu clinic randomizat. Lancet 359:114-117, 2002.

Myles PS, lacono GA, Hunt JO, et al: Riscul de complicaţii respiratorii şi infecţie a plăgii la pacienţii supuşi unei intervenţii chirurgicale ambulatorie: fumători versus nefumători. Anesthesiology 97(4):842-847, 2002.

Vaporciyan AA, Merriman KW, Ece F şi colab: Incidenţa morbidităţii pulmonare majore după pneumonectomie: asociere cu momentul renunţării la fumat. Ann Thorac Surg 73(2):420-425, discuţie 425-426, 2002.

Pungpapong S, Manzarbeitia C, Ortiz J, et al: Fumatul de ţigară este asociat cu o incidenţă crescută a complicaţiilor vasculare după transplantul de ficat. Liver Transpl 8(7):582-587, 2002.

Sung RS, Althoen M, Howell TA şi colab: Risc excesiv de pierdere a alografei renale asociat cu fumatul de ţigară. Transplantation 71(12):1752-1757, 2001.

Warner MA, Divertie MB, Tinker JH: Renunţarea preoperatorie la fumat şi complicaţiile pulmonare la pacienţii cu bypass coronarian. Anesthesiology 60(4):380-383, 1984.

Mills E, Eyawo O, Lockhart I, et al: Renunţarea la fumat reduce complicaţiile postoperatorii: o revizuire sistematică şi meta-analiză. Am J Med 124(2):144-154 e148, 2011.

Kato I, Nomura AM, Stemmermann GN, Chyou PH: Un studiu prospectiv al ulcerului gastric şi duodenal şi relaţia acestuia cu fumatul, alcoolul şi dieta. Am J Epidemiol 135(5):521-530, 1992.

Maity P, Biswas K, Roy S şi colab.: Fumatul şi patogeneza ulcerului gastroduodenal - actualizare mecanică recentă. Mol Cell Biochem 253(1-2):329-338, 2003.

64a. Mhaskar RS, Ricardo I, Azliyati A, şi colab: Evaluarea factorilor de risc ai infecţiei cu Helicobacter pylori şi a bolii ulcerului peptic. J Glob Infect Dis 5(2):60-67, 2013.

Eliasson B: Fumatul de ţigări şi diabetul. Prog Cardiovasc Dis 45:405-414, 2003.

Bjarnason NH, Christiansen C: Influenţa subţirii şi a fumatului asupra pierderii osoase şi a răspunsului la terapia de substituţie hormonală la femeile aflate în postmenopauză timpurie. J Clin Endocrinol Metab 85(2):590-596, 2000.

Dempsey DA, Benowitz NL: Riscurile şi beneficiile nicotinei şi ale altor medicamente pentru a ajuta la renunţarea la fumat în timpul sarcinii. Drug Safety 24:277-322, 2001.

Muller B, Zulewski H, Huber P şi colab: Acţiune afectată a hormonului tiroidian asociat cu fumatul la femeile cu hipotiroidism. N Engl J Med 333(15):964-969, 1995.

Environmental Protection Agency: Efectele asupra sănătăţii respiratorii ale fumatului pasiv: cancer pulmonar şi alte tulburări, Washington, DC, 1992, Biroul de Cercetare şi Dezvoltare, Agenţia pentru Protecţia Mediului din SUA.

Glantz SA, Parmley WW: Fumatul pasiv şi bolile de inimă. Epidemiologie, fiziologie şi biochimie. Circulation 82:1-12, 1991.

Benowitz NL: Dependenţa de nicotină. N Engl J Med 362(24):2295-2303, 2010.

Institutul de Medicină: Natura dependenţei de nicotină. În Lynch BS, Bonnie RJ, editori: Growing up tobacco free—preventing nicotine addiction in children and youths, Washington DC, 1994, National Academy Press, pp. 28-68.

Picciotto MR, Caldarone BJ, King SL, Zachariou V: Receptorii nicotinici în creier. Legături dintre biologia moleculară şi comportament. Neuropsychopharmacology 22(5):451-465, 2000.

Fattinger K, Verotta D, Benowitz NL: Farmacodinamica toleranţei acute la efecte nicotinice multiple la om. J Pharmacol Exp Ther 281:1238-1246, 1997.

Wonnacott S: Receptorii ACh nicotinici presinaptici. Trends Neurosci 20(2):92-98, 1997.

Gray R, Rajan AS, Radcliffe KA şi colab: Transmiterea sinaptică hipocampală îmbunătăţită de concentraţii scăzute de nicotină. Nature 383:713-716, 1996.

McGehee DS, Heath MJS, Gelber S şi colab.: Îmbunătăţirea nicotinei a transmisiei sinaptice excitatorii rapide în SNC de către receptorii presinaptici. Science 269:1692-1696, 1995.

Corrigall WA, Coen KM, Adamson KL: nicotina auto-administrată activează sistemul dopaminergic mezolimbic prin zona tegmentală ventrală. Brain Res 653:278-284, 1994.

Mansvelder HD, Lodder JC, Sons MS, Kits KS: Dopamina modulează exocitoza independent de intrarea Ca(2+) în celulele melanotrope. J Neurophysiol 87(2):793-801, 2002.

Pontieri FE, Tanda G, Orzi F, DiChiara G: Efectele nicotinei asupra nucleului accumbens şi asemănarea cu cele ale drogurilor care creează dependenţă. Nature 382:255-257, 1996.

Koob GF, LeMoal M: Abuzul de droguri: dysregulation homeostatic hedonic. Science 2 78:52-58, 1997.

Audrain-McGovern J, Benowitz NL: Fumatul de ţigări, nicotină şi greutatea corporală. Clin Pharmacol Ther 90(1):164-168, 2011.

Pickworth WB, Herning RI, Henningfield JE: Modificări spontane de EEG în timpul abstinenţei la tutun şi substituţiei nicotinei la voluntari umani. J Pharmacol Exp Ther 251:976-982, 1989.

Benowitz NL: Fumatul compensatoriu al ţigărilor cu randament redus. În Shopland DR, Burns DM, Benowitz NL, Amacher RH, editori: Riscurile asociate cu fumatul ţigărilor cu randamente scăzute de gudron şi nicotină măsurate la maşină. NCI Smoking and Tobacco Control Monography No. 13, vol 2001, Bethesda, MD, 2001, US National Institutes of Health, National Cancer Institute, NIH Publication No. 02-5074, pp. 39-64.

Benowitz NL, Jacob P, III, Yu L şi colab.: Expunerea redusă a gudronului, nicotinei şi monoxidului de carbon în timp ce fumaţi ţigări cu randament foarte scăzut, dar nu cu randament scăzut. JAMA 256:241-246, 1986.

Burns DR, Major JM, Shanks TG şi colab: Fumatul de ţigări cu randament mai scăzut şi riscurile de îmbolnăvire. În Shopland DR, Burns DM, Benowitz NL, Amacher RH, editori: Riscurile asociate cu fumatul ţigărilor cu randamente scăzute de gudron şi nicotină măsurate la maşină. NCI Smoking and Tobacco Control Monography No. 13, vol 2001, Bethesda, MD, 2001, US National Institutes of Health, National Cancer Institute, NIH Publication No. 02-5074, pp 65-158.

Harris JE, Thun MJ, Mondul AM, Calle EE: Randamentele de gudron de ţigări în raport cu mortalitatea prin cancer pulmonar în studiul de prevenire a cancerului II cohorta prospectivă, 1982-8. BMJ 328(7431):72, 2004.

Thun MJ, Lally CA, Flannery JT, et al: Fumatul de ţigări şi modificările histopatologiei cancerului pulmonar. J Natl Cancer Inst 89(21):1580-1586, 1997.

Lancaster T, Stead L, Silagy C, Sowden A: Eficacitatea intervenţiilor pentru a ajuta oamenii să renunţe la fumat: constatări din Biblioteca Cochrane BMJ 321:355-358, 2000.

Un ghid de practică clinică pentru tratarea consumului şi dependenţei de tutun: actualizare din 2008. Un raport al Serviciului de Sănătate Publică din SUA. Am J Prev Med 35(2):158-176, 2008.

Haug S, Schaub MP, Venzin V şi colab: Eficacitatea unei intervenţii de renunţare la fumat bazată pe mesaje text pentru tineri: un studiu controlat randomizat în grup. J Med Internet Res 15(8):e171, 2013.

Asch DA, Muller RW, Volpp KG: Conflicte şi compromisuri în neangajarea fumătorilor. NEJM 368(15):1371-1373, 2013.

Legea M, Tang JL: O analiză a eficacităţii intervenţiilor menite să ajute oamenii să renunţe la fumat. Arch Intern Med 155(18):1933- 1941, 1995.

Zhu SH, Anderson CM, Tedeschi GJ, et al: Dovezi ale eficacităţii în lumea reală a unei linii telefonice de renunţare la fumători. N Engl J Med 347(14):1087-1093, 2002.

Stead LF, Hartmann-Boyce J, Perera R, Lancaster T: Consiliere telefonică pentru renunţarea la fumat. Sistemul de baze de date Cochrane Rev (8):CD002850, 2013.

Molyneux A, Lewis S, Leivers U, et al: Studiu clinic care compară terapia de înlocuire a nicotinei (NRT) plus consiliere scurtă, consiliere scurtă numai şi intervenţie minimă privind renunţarea la fumat la pacienţii spitalizaţi. Thorax 58(6):484-488, 2003.

Bowman J, Ciorapi EA: Renunţarea la fumat pentru pacienţii spitalizaţi: consilierea comportamentală intensivă a început în spital şi a continuat după externare creşte ratele de renunţare; cu beneficii suplimentare din adăugarea terapiei de înlocuire a nicotinei Evid Based Nurs 16(1):21-22, 2013.

Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T: Intervenţii farmacologice pentru renunţarea la fumat: o prezentare generală şi metaanaliza reţelei. Sistemul de baze de date Cochrane Rev (5): CD009329, 2013.

Hajek P, West R, Foulds J şi colab.: Studiu comparativ randomizat cu nicotină polacrilex, un plasture transdermic, spray nazal şi un inhalator. Arch Intern Med 159(17):2033-2038, 1999.

Shiffman S, Dresler CM, Hajek P, et al: Eficacitatea unei pastile de nicotină pentru renunţarea la fumat. Arch Intern Med 162(11):1267-1276, 2002.

Joseph AM, Fu S: Siguranţa variază pentru fumat la pacienţii cu boli cardiovasculare. Prog Cardiovasc Dis 45:429-441, 2003.

Miller NH, Smith PM, DeBusk RF şi colab.: Renunţarea la fumat la pacienţii spitalizaţi. Rezultatele unui studiu randomizat. Arch Intern Med 157(4):409-415, 1997.

Thomson CC, Rigotti NA: Intervenţii de renunţare la fumat în spitale şi clinici pentru fumătorii cu boli cardiovasculare. Prog Cardiovasc Dis 45:459-479, 2003.

Rose JE, Herskovic JE, Behm FM, Westman EC: Tratamentul de precesare cu plasture de nicotină creşte semnificativ ratele de abstinenţă în comparaţie cu tratamentul convenţional. Nicotine & Tobacco Research 11(9):1067-1075, 2009.

Hurt RD, Sachs DP Glover ED, et al: O comparaţie a bupropionului cu eliberare susţinută şi placebo pentru renunţarea la fumat. N Engl J Med 337(17):1195-1202, 1997.

Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, et al: Un studiu controlat de bupropion cu eliberare susţinută, un plasture cu nicotină sau ambele pentru renunţarea la fumat. N Engl J Med 340:685-691, 1999.

Hays JT, Hurt RD, Rigotti NA şi colab.: Bupropionă cu eliberare susţinută pentru prevenirea recăderii farmacologice după renunţarea la fumat: un studiu randomizat, controlat. Ann Intern Med 135:423-433, 2001.

Coe JW, Brooks PR, Vetelino MG şi colab: Vareniclina: un agonist parţial al receptorului nicotinic alfa4beta2 pentru renunţarea la fumat. J Med Chem 48(10):3474-3477, 2005.

Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al: Varenicline, un agonist parţial al receptorului de acetilcolină nicotinic alfa4beta2, faţă de bupropionă cu eliberare susţinută şi placebo pentru renunţarea la fumat: un studiu controlat randomizat. JAMA 296(1):47-55, 2006.

Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P şi colab: Efectul terapiei de întreţinere cu vareniclină asupra renunţării la fumat: un studiu controlat randomizat. JAMA 296(1):64-71, 2006.

Cinciripini PM, Robinson JD, Karam-Hage M, şi colab: Efectele utilizării cu eliberare susţinută a vareniclinei şi bupropionului plus consiliere intensivă pentru renunţarea la fumat asupra abstinenţei prelungite de la fumat şi asupra depresiei, asupra afectării negative şi a altor simptome ale sevrajului de nicotină. JAMA Psychiatry (Chicago, Ill.) 70(5):522-533, 2013.

Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL şi colab.: Eficacitatea şi siguranţa vareniclinei pentru renunţarea la fumat la pacienţii cu boli cardiovasculare: un studiu randomizat. Circulaţie 121(2):221-229, 2010.

Tashkin DP, Rennard S, Hays JT şi colab: Efectele vareniclinei asupra renunţării la fumat la pacienţii cu BPOC uşoară până la moderată: un studiu controlat randomizat. Cufăr 139(3):591-599, 2011.

Singh S, Loke YK, Spangler JG, Furberg CD: Riscul de evenimente cardiovasculare adverse grave asociate cu vareniclina: o revizuire sistematică şi meta-analiză. CMAJ 183(12):1359-1366, 2011.

Prochaska JJ, Hilton JF: Riscul de evenimente adverse grave cardiovasculare asociate cu utilizarea vareniclinei pentru renunţarea la tutun: revizuire sistematică şi meta-analiză. BMJ 344:e2856, 2012.

Blondal T, Gudmundsson LJ, Olafsdottis I şi colab.: Spray nazal cu nicotină cu plasture de nicotină pentru renunţarea la fumat: studiu randomizat cu urmărire de şase ani. Arch Intern Med 318:285-288, 1999.

Kornitzer M, Boutsen M, Dramaix M şi colab.: Utilizarea combinată a plasturelui de nicotină şi a gumei în renunţarea la fumat: un studiu clinic controlat cu placebo. Prev Med 24:41-47, 1995.

Puska P, Korhonen HJ, Vartiainen E: Utilizarea combinată a plasturelui de nicotină şi a gumei de mestecat în comparaţie cu guma singură în renunţarea la fumat: un studiu clinic în Karelia de Nord. Tob Control 4:321, 1995.

Ayanian JZ, Cleary PD: Riscurile percepute de boli de inimă şi cancer în rândul fumătorilor de ţigări. JAMA 281(11):1019-1021, 1999.

Ussher M, West R, McEwen A, et al: Eficacitatea consilierii exerciţiului ca ajutor pentru renunţarea la fumat: un studiu controlat randomizat. Addiction 98(4):523-532, 2003.

Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane PHS: Beneficiile pentru sănătate ale renunţării la fumat. Un raport al chirurgului general. Publicaţia DHHS (CDC) nr. 90-8406, Washington DC, 1990, Imprimeria guvernamentală.

Peto R, Darby S, Deo H, et al: Fumatul, renunţarea la fumat şi cancerul pulmonar în Marea Britanie din 1950: combinaţie de statistici naţionale cu două studii caz-control. BMJ 321(7257):323-329, 2000.

Fletcher C, Peto R: Istoria naturală a obstrucţiei cronice a fluxului de aer. Br Med J 1(6077):1645-1648, 1977.

Williamson DF, Madans J, Anda RF, et al: Renunţarea la fumat şi severitatea creşterii în greutate într-o cohortă naţională. N Engl J Med 324:739745, 1991.

Husten CG, Deyton LR: Înţelegerea actului de control al tutunului: eforturile Administraţiei SUA pentru Alimente şi Medicamente pentru a face din morbiditatea şi mortalitatea legate de tutun o parte din trecutul SUA, nu din viitor. Lancet 381(9877):1570-1580, 2013.

Benowitz NL, Henningfield JE: Reducerea conţinutului de nicotină pentru a face ţigările mai puţin dependente. Tob Control 22 (Supliment 1): i14-i17,

2013.

Pearson JL, Richardson A, Niaura RS şi colab.: Conştientizarea, utilizarea şi percepţiile nocive ale ţigărilor electronice la adulţii din SUA. Am J Public Health 102(9):1758-1766, 2012.

127a. Vardavas CI, Filippidis FT, Agaku IT: Determinanţi şi prevalenţa utilizării ţigărilor electronice în Uniunea Europeană: o analiză secundară a 26 566 de tineri şi adulţi din 27 ţări. Controlul Tob

doi: 10.1136/tobaccocontrol-2013-051394. [Epub înainte de tipărire].

Bullen C, Howe C, Laugesen M, et al: Ţigări electronice pentru renunţarea la fumat: un studiu controlat randomizat. Lancet 382:16291637, 2013.

Adkison SE, O'Connor RJ, Bansal-Travers M, et al: Electronic nicotine delivery systems: International Tobacco Control Four-Country Survey Am J Prev Med 44(3):207-215, 2013.

Wieslander G, Norback D, Lindgren T: Expunerea experimentală la ceaţa de propilen glicol în antrenamentul de urgenţă în aviaţie: efecte oculare şi respiratorii acute. Occup Environ Med 58(10):649-655, 2001.

Note de teren: utilizarea ţigărilor electronice în rândul elevilor de gimnaziu şi liceu—Statele Unite, 2011-2012. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 62(35):729-730, 2013.

Administraţia pentru Alimente şi Medicamente: Considerarea produselor din tutun ca fiind supuse Legii federale privind alimentele, medicamentele şi cosmeticele, astfel cum a fost modificată prin Legea privind prevenirea fumatului şi controlul tutunului în familie: reglementări privind vânzarea şi distribuţia produselor din tutun şi declaraţiile de avertizare necesare pentru produsele din tutun: reguli propuse. Fed Regist 79:23141-23207, 2014. <https://www.federalregister.gov/>.

INTRODUCERE

Fibroza chistică (FC) este o boală genetică multisistemică care afectează copiii şi adulţii tineri. FC este cea mai frecventă boală monogenetică la populaţiile caucaziene. Boala este cauzată de mutaţii ale proteinei CFTR (regulator de conductanţă transmembranară CF), un canal anionic exprimat pe suprafaţa epitelială. FC este caracterizată prin prezenţa infecţiei cronice ale tractului respirator superior şi inferior care duce la bronşiectazie şi boli pulmonare în stadiu terminal. Manifestările la nivelul pancreasului, tractului gastrointestinal, pielii şi tractului reproducător masculin sunt, de asemenea, proeminente.

Înţelegerea biologiei şi a strategiilor de tratament în CF este importantă din mai multe motive. În primul rând, este cea mai frecventă cauză a insuficienţei respiratorii cronice la copii şi adulţi tineri. În al doilea rând, CF este cel mai frecvent motiv pentru disfuncţia exocrină pancreatică la copii şi adulţi tineri. În al treilea rând, este o cauză majoră a bronşiectaziei şi pansinuzitei, printre alte afecţiuni sinopulmonare la această grupă de vârstă şi, prin urmare, ocupă un loc proeminent în diagnosticul diferenţial al diferitelor sindroame. În cele din urmă, progresele în cercetarea CF au oferit o foaie de parcurs pentru înţelegerea fiziopatologiei şi a tratamentului pentru alte boli severe ale căilor respiratorii, inclusiv boala pulmonară obstructivă cronică, astmul şi bronşiectazia non-CF.

Printr-o înţelegere sporită a patobiologiei CF, a parteneriatului dintre întreprinderile academice şi de cercetare farmaceutică cu o echipă multinaţională de centre de îngrijire şi Fundaţia pentru Fibroză Chistică, îngrijirea CF reprezintă un model pentru tratamentul bolilor cronice care pun viaţa în pericol. De asemenea, oferă un exemplu seminal al potenţialului medicinei translaţionale de a oferi progrese ştiinţifice care au transformat o condiţie universală fatală prin apariţia centrelor de îngrijire cuprinzătoare şi a terapiilor ţintite. Progresele viitoare vor valorifica terapiile personalizate îndreptate către cauza de bază a bolii.

Acest capitol evidenţiază înţelegerea actuală a patobiologiei CF, cu accent deosebit pe rolul CFTR în patogenia bolii. Sunt explorate perspective asupra diagnosticului, prognosticului şi istoriei naturale. Terapia FC, inclusiv un accent special pe dezvoltarea de noi terapii care vizează defectul de bază, sunt, de asemenea, descrise în detaliu.

PERSPECTIVA ISTORICĂ

Descrierile de salinitate anormal de mare a transpirației la copii asociate cu moartea prematură datează din 1650, dar prima descriere cuprinzătoare a CF ca entitate clinică distinctă a fost publicată în 1938 de Anderson, care a numit boala „fibroza chistică a pancreasului exocrin". interesul recent, deoarece cercetările ulterioare au descris anomalii înnăscute ale mucusului CF.2 De asemenea, în anii 1940, descrierile clinice au legat mai întâi mucoviscidoza de infecții pulmonare severe și recurente. Odată cu apariția antibioticelor eficiente, terapia antimicrobiană a început să fie folosită pentru prima dată pentru tratamentul infecțiilor pulmonare severe.

Debutul unui val de căldură extrem în nord-estul Statelor Unite în vara anului 1948 l-a determinat pe di Sant'Agnese să descrie concentrațiile mari de sare în transpirația sugarilor cu FC și să introducă conceptul de legătură între transportul anormal de ioni și caracteristicile clinice ale bolii. În această lucrare fundamentală, di Sant'Agnese a demonstrat niveluri crescute de sodiu și clorură în transpirație la mai mult de 98% dintre subiecții cu FC, o descoperire care rămâne o piatră de temelie care stă la baza diagnosticului de astăzi și explică un bătrân irlandez care spune că „dacă copilul tău are gust de sare, nu este mult după această lume".

Înainte de descoperirea genei CFTR și descrierea proteinei CFTR în 19894-6, observațiile timpurii bazate pe munca lui di Sant'Agnese au condus la postularea unei dereglări a unui canal anionic de clorură ca central în patogeneza bolii. Pentru a măsura acest fenomen, Gibson și Cooke au dezvoltat metoda pilocarpină de testare a clorurii de transpirație, care rămâne un test de diagnostic cheie pentru CF.6a Observații suplimentare ale lui Quinton au demonstrat că glanda sudoripare la pacienții cu CF este impermeabilă la clorură. Analiza plasture-clamp a celulelor epiteliale din căile respiratorii ale pacienților cu FC de către Welsh și Liedtke11 a furnizat dovezi concludente ale unui defect în permeabilitatea clorurii a membranelor plasmatice din plămân, în plus față de o anomalie asociată în măsurile de transport de sodiu. Cartografierea polimorfismului cu lungimea fragmentului de restricție de către Collins, Riordan și Tsui5,13,14 a localizat gena CFTR, printre primele gene umane identificate, pe brațul lung al cromozomului 7. Această descoperire a ajutat la pregătirea terenului pentru izolarea și clonarea genei CFTR și cea mai frecventă mutație, F508del CFTR, care a condus la îmbunătățirea patogenezei moleculare a CFTR, ceea ce duce la îmbunătățirea patogenezei moleculare a CFTR. îndreptată spre defectul de bază.15

EPIDEMIOLOGIE

CF este cea mai frecventă boală genetică la caucazieni, întâlnită la 1 din 2500 până la 3500 de născuți vii în Statele Unite, cu frecvențe mai mici în rândul afro-americanilor (1: 17.000). Există o incidență variată în anumite grupuri etnice, variind de la 1:569 într-o populație izolată Amish din Ohio până la 1:90.000 în populațiile asiatice.16

Mutațiile CFTR sunt cele mai răspândite la persoanele din sau descendenți din populațiile Europei Centrale și de Nord. Populațiile albe non-europene descendente demonstrează rate intermediare de mutații CFTR, iar nativii americani, populațiile asiatice și africanii de culoare demonstrează cele mai scăzute rate. Motivele propuse pentru selectivitatea mutațiilor CFTR în

aceste populaţii includ un avantaj heterozigot în bolile epidemice cum ar fi holera, tuberculoza sau ciuma; primul este de interes deosebit deoarece absenţa transportului de clorură dependent de CFTR ar putea conferi un avantaj asupra activării ciclice a 3',5'-adenozin-monofosfatului (cAMP) de către toxina holeră. Dimpotrivă, ratele selectiv mai scăzute ale mutaţiilor CFTR la populaţiile care trăiesc în medii tropicale sau semitropicale s-ar putea datora tendinţei de deshidratare şi risipă de sare. În populaţiile albe, 1 din 25 de caucazieni sunt purtători de mutaţii genetice,17 rezultând o rată de purtători de 2% până la 5%. Purtătorii FC nu prezintă manifestări ale bolii FC, deşi s-a propus că statutul de purtător creşte tendinţa şi/sau severitatea tulburărilor respiratorii, cum ar fi astmul şi rinosinuzita.18,19.

BAZĂ GENETICĂ

CF este o boală autozomal recesivă cauzată de mutaţiile unei singure gene ale genei CFTR de pe braţul lung al cromozomului 7.5,13,14 Această genă codifică o proteină de lungime completă din familia de transportoare a casetei de legare a adenozin trifosfat (ATP) (ABC), împărtăşind elementele structurale primare şi secundare din această familie de proteine de pompă de membrană. Gena CFTR de aproximativ 250 kB codifică pentru 27 de exoni pentru o proteină de lungime completă constând din două domenii care se întind pe membrană, două domenii de legare a nucleotidelor (NBD) şi un singur domeniu de reglare (domeniul R). O structură schematică propusă a proteinei CFTR este prezentată în Figura 47-1.

Există multe mutaţii CFTR cauzale, cu mai mult de 1900 descrise recent.16 În ciuda acestui fapt, relativ puţine mutaţii reprezintă majoritatea alelelor CFTR şi sunt deosebit de comune în populaţia de origine nord-europeană (Tabelul 47-1). De exemplu, cele mai frecvente 159 mutaţii reprezintă 96% dintre alelele care cauzează CF. Cea mai răspândită mutaţie este F508del (c.1521_1523delCTT), care provoacă o ştergere a 3 perechi de baze care are ca rezultat omiterea fenilalaninei la poziţia 508. Această mutaţie reprezintă aproximativ 75% din toate alelele CFTR, deşi distribuţia acestei mutaţii este eterogenă în rândul populaţiilor etnice nordice şi caucaziene la fel de înalte1 şi caucaziene.

F508del CFTR determină plierea greşită a proteinei, ducând la degradarea asociată reticulului endoplasmatic. F508del este mutaţia prototipică de clasa II (mutaţii care au ca rezultat degradarea prematură sau maturarea incompletă). Alte mutaţii se încadrează în mai multe clase pe baza mecanismului molecular (Fig. 47-2). Aceasta include sinteza incompletă din cauza codonilor de terminare prematură (PTC, clasa I); reglare şi dezordine dezordonate, care provoacă diminuarea legăturii ATP şi hidroliza (clasa III), care include mutaţia G551D; conductanţă defectuoasă a clorurii (clasa IV); şi un număr redus de transcrieri CFTR din cauza unui promotor sau a unei anomalii de îmbinare (clasa V). Mutaţiile din clasa I, II şi III tind să provoace anomalii funcţionale CFTR severe, în timp ce mutanţii din clasa IV şi V prezintă adesea o funcţie conservată (adică, mutaţii uşoare/variabile). Înţelegerea anomaliei moleculare în fiecare clasă mutaţională este importantă pentru abordarea defectului prin agenţi farmacologici, cum ar fi modulatorii CFTR, discutaţi mai târziu în acest capitol.

În ciuda cunoştinţelor solide despre diferitele mutaţii în CFTR, doar 90% dintre pacienţii cu FC au identificat mutaţii care cauzează boli, deşi acest lucru creşte odată cu utilizarea mai frecventă a secvenţierii proteinelor. În plus, rolul patogenetic al multor mutaţii rămâne necunoscut, dar este determinat într-un mod centralizat prin proiectul „CFTR2" (www.CFTR2.org).20 Unele variante comune, cum ar fi M470V, au fost determinate a fi polimorfisme comune, mai degrabă decât alele cauzatoare de boli, deşi pot avea un rol în exprimarea defectului F508Deltron, cum ar fi defectul polimorfismului F508,10. poate modifica expresia CFTR, acţionând astfel ca o covariabilă importantă a expresiei bolii.21

Baza funcţională a diferitelor mutaţii CFTR permite corelarea genotipului cu fenotip, deşi genetica CFTR singură explică doar o parte din rezultatul pacienţilor cu CF. De exemplu, când două cazuri severe (clasa I, II sau III)

sunt prezente mutaţii, rezultă de obicei insuficienţă pancreatică (mai ales la acei pacienţi homozigoţi pentru F508del). Prezenţa a două mutaţii severe conferă, de asemenea, risc pentru manifestări fenotipice severe, inclusiv ileus meconial şi boală hepatobiliară. Alternativ, prezenţa uneia sau mai multor mutaţii uşoare/variabile poate conferi suficientă funcţie CFTR reziduală pentru a modifica expresia sau severitatea. Pacienţii cu FC cu mutaţii uşoare au clorură de transpiraţie intermediară, care se corelează cu prezenţa suficienţei pancreatice.16,22 Când sunt prezente două mutaţii uşoare/variabile, apar forme atipice de FC, cum ar fi absenţa congenitală a canalului deferent, pancreatita idiopatică sau boala respiratorie cu debut tardiv, fără alte caracteristici ale sindromului CF225.

Severitatea şi expresia bolii pot fi, de asemenea, afectate de modificatorii genetici non-CFTR, care au primit o atenţie semnificativă în ultimul deceniu. Factorul de creştere transformator (TGF)-P s-a dovedit în mod repetat că modifică severitatea bolii, chiar şi în rândul subiecţilor homozigoţi pentru F508del CFTR.26,27 Alţi loci modificatori genetici pe regiunile cromozomiale 4q35, 8p23, 11q25 şi 19q13 conferă risc crescut de apariţie a meconiului ileus şi diferiţi modificatori P29,28 sunt asociaţi cu achiziţionarea de ileus şi diferiţi modificatori ai P. infectie aeruginosa.30,31

FIziopatologie

CFTR CA O GENĂ ABC

CFTR este clasificat ca membru al familiei de gene ABC sau ATPază de trafic.15,32,33 Aceste gene antice codifică sute de polipeptide atât din procariote, cât şi din eucariote, care transportă nutrienţi, metaboliţi, toxine şi alte molecule mici prin membranele celulare. Toate proteinele ABC sunt caracterizate de două NBD-uri care codifică motivele Walker A şi B canonice (capabile de legare şi hidroliza ATP). Proteinele ABC conţin, de asemenea, două domenii membranespanning (MSD) cu mai multe elice alfa care formează căi de trecere foarte selective prin straturile duble lipidice. Printre proteinele ABC, CFTR este atipic în virtutea unui domeniu reglator (domeniul R) cu numeroase situsuri pentru fosforilarea protein kinazei A/cAMP-dependent protein kinaze (cAMP/PKA), precum şi a unei inserţii reglatoare (RI) în

domeniul de legare nucleară 1 (NBD1) despre care se crede că participă la canalul de gating (fig.

STRUCTURA/ACTIVITATEA SI MECANISMUL DE GATING CFTR

Produsul genei CFTR este compus din aproximativ 1500 de aminoacizi şi funcţionează ca un transportor de Cl- şi HCO- în numeroase ţesuturi epiteliale. Deşi o structură tridimensională de înaltă rezoluţie a CFTR de lungime completă nu este încă disponibilă, mutageneza direcţionată pe situs indică faptul că portarea este activată de fosforilarea dependentă de cAMP/PKA a domeniului R. S-a demonstrat că etapa de fosforilare provoacă o schimbare conformaţională în inserţia de reglementare, conducând la heterodimerizarea NBD1/NBD2 şi la realinierea structurală în MSD1 şi MSD2 care deschid porul conductiv de ioni.

Tabelul 47-1 Prevalenţa celor mai frecvente mutaţii CFTR la caucazienii din SUA de origine nord-europeană

Raport registru 2013.

asamblarea, precum şi la transmiterea forţelor necesare pentru deschiderea canalului (vezi Fig. 47-1).37-39 Dimerizarea NBD este mult crescută atunci când sunt ocupate două locuri de legare ATP (la interfaţa NBD1/2); închiderea CFTR este atribuită hidrolizei ATP.40,41 Trebuie remarcat faptul că legarea ATP nu este absolut necesară pentru deschiderea canalului (de asemenea, aşa-numitele canale independente de ATP se pot deschide, probabil pe baza tendinţei NBD-urilor de a se lega spontan)41. analiza cu cleme sau reconstituirea bistratului lipidic planar) descrie un canal de aproximativ 8 picosiemen cu relaţie liniară curent/tensiune şi explozii de deschidere caracteristice. Prin urmare, CFTR foloseşte legarea ATP pentru a permite transportul pasiv de ioni, mai degrabă decât să respecte funcţia tipică familiei de gene ABC (adică pomparea metaboliţilor mai mari cu o dependenţă stoichiometrică de hidroliza ATP).

BIOGENEZA SI PRELUCRAREA CFTR-ului NATIV

CFTR de tip sălbatic se maturizează printr-o cale convenţională care include inserţia cotranslaţională în membrana reticulului endoplasmatic (ER) şi modificări post-translaţionale, cum ar fi glicozilarea N-legată şi ubiquitinarea (Fig. 47-3). Plierea subdomeniului (de exemplu, în cadrul NBD-urilor) şi realizarea structurii terţiare finale necesită interacţiuni complexe de legare a domeniului şi reprezintă un subiect de interes intens datorită importanţei plierii greşite ca mediator al bolii clinice.37,38,42,43 Deoarece nici procesarea CFTR de tip sălbatic nu este complet eficientă, un subset de molecule CFTR este ţintit hidroasociat de degradare proteosomală de către proteosoza ERA). Pentru CFTR care avansează de la ER la Golgi, glicozilarea complexă are loc la două resturi de asparagină. CFTR care ajunge la Golgi este transportat la suprafaţa celulei prin trafic vezicular cu reciclare ulterioară prin sortarea şi reciclarea endozomilor şi reinserţia în membrana plasmatică sau direcţionarea către lizozom. Aparatul de suprafaţă celulară care guvernează

stabilitatea periferică CFTR (adică membrana plasmatică) a fost bine caracterizat şi include conjugarea cu ubiquitină pentru a regla internalizarea ca răspuns la stresul mediului.44

DEFECTE CELULARE ATRIBUIBILE F508DEL CFTR

Marea majoritate a F508del CFTR este reţinută în ER, puternic ubiquitinată şi direcţionată către proteazom de către ERAD.45 În consecinţă, F508del CFTR vizualizată de SDS PAGE este predominant un ER localizat, aproximativ 150KDa miez glicozilat („banda B") în care glicoformă mai substanţială a migraţiei de proteină de tipul B încet datorită glicozilării complexe (=180 KDa „banda C"). Defectul de trafic F508del este sensibil la temperatură, iar creşterea epiteliului la temperaturi mai scăzute (de exemplu, 2 7° C) duce la niveluri măsurabile ale benzii C cu restabilirea parţială a funcţiei suprafeţei celulare.

Defectul de procesare a maturizării mediat de F508del implică cel puţin două anomalii distincte.37,38,46 Omiterea F508 (care este situată pe o buclă peptidică expusă extern a primului domeniu de legare a nucleotidei) duce la pierderea pronunţată a stabilităţii NBD1, după cum se apreciază prin măsurarea calorimetrică, izotermică şi proteică, după măsurarea calorimetriei, izotermice şi proteice. supraexpresie recombinantă. În plus, F508 facilitează legarea unei bucle citosolice de la MSD2, iar întreruperea interfeţei NBD1/MSD2 (independentă de stabilitatea NBD1) duce la o deteriorare suplimentară a maturării F508del.

Moleculele F508del CFTR care au fost salvate pe suprafaţa celulei prin temperatură scăzută prezintă anomalii intrinseci de deschidere a canalului, stabilitatea redusă a membranei plasmatice şi desfăşurare termică pronunţată cu pierdere a funcţiei după incubarea la 3 7° C.47,48 În plus, ARNm F508del CFTR poate fi pliat greşit şi slab utilizat din cauza nivelului de translaţie CFTR mai scăzut (omisiunea translaţiei CFTR). Codonul F508.49,50 Observarea mai multor defecte CFTR distincte atribuibile F508del indică provocarea identificării unui singur agent capabil să restabilească CFTR-ul mutant la niveluri relevante din punct de vedere terapeutic. Au fost identificate mutaţii supresoare intramoleculare care ameliorează în mod specific instabilitatea F508del NBD1 sau interfaţa defectuoasă NBD1/MSD1.37,38 Construcţiile CFTR care codifică aceşti supresori oferă un mijloc de a caracteriza strategiile corective F508del şi vor permite screeningul bibliotecii de compuşi adaptat la defectele specifice de pliere CFTR în viitor.

Figura 47-2 Mutaţii CFTR şi consecinţe moleculare. Clasele de defecte în produsul genei CFTR includ absenţa sintezei (clasa I); maturarea defectuoasă a proteinelor şi degradarea prematură (clasa II); reglare dezordonată, cum ar fi diminuarea legăturii ATP şi hidroliza (clasa III); conductanţă defectuoasă a clorurii sau declanşare a canalului (clasa IV); şi un număr redus de transcrieri CFTR din cauza unui promotor sau a unei anomalii de îmbinare (clasa V).

Figura 47-3 Schema biogenezei CFTR. Biogeneza CFTR în celula epitelială normală (partea dreaptă a celulei) şi celula epitelială afectată de fibroză chistică (FC) F508del (partea

stângă). În celula epitelială normală, CFTR este sintetizat în reticulul endoplasmatic dur, glicozilat şi pliat în aparatul Golgi şi însoţit de suprafaţa celulei. În celulele epiteliale afectate de F508del, polipeptida CFTR este pliată greşit şi marcată pentru degradare prematură prin degradarea asociată reticulului endoplasmatic (săgeată roşie) înainte de a ajunge la suprafaţa celulei (mutaţie clasa II). (Adaptat după Ameen N, Silvis M, Bradbury NA: Endocytic trafficking of CFTR in health and disease. J Cystic Fibrosis 6:1-14, Fig. 1, 2007.)

Boală pulmonară în stadiu terminal

Figura 47-4 Fiziopatologia CF. Boala pulmonară CF rezultă din consecinţele mutaţiilor genetice în CFTR. Căile operative majore includ clearance-ul mucociliar redus din cauza hidratării lichidului de suprafaţă a căilor respiratorii epuizate (ASL), adeziunii şi vâscozităţii anormale a mucusului şi distrugerea defectuoasă a bacteriilor, care contribuie fiecare la ciclul de distrugere.

PREZENTARE GENERALĂ A FIZIOPATOLOGIEI PLAMANI

O înţelegere îmbunătăţită a patogenezei CF a condus la strategii de diagnostic mai bune, o înţelegere îmbunătăţită a debutului şi progresiei bolii pulmonare şi abordări terapeutice pentru a viza boala de bază. O prezentare generală este oferită în Figura 47-4 şi descrisă în detaliu mai târziu. Ca şi în cazul altor boli monogenetice, CFTR absent sau disfuncţional are ca rezultat diminuarea proteinei funcţionale, care este necesară pentru a transporta clorura şi bicarbonatul prin epiteliul căilor respiratorii. Câteva manifestări cheie includ clearance-ul mucociliar întârziat din cauza epuizării lichidului de suprafaţă a căilor respiratorii (ASL), anomalii ale proprietăţilor fizice ale mucusului CF şi o predispoziţie la infecţie precoce din cauza apărării anormale a mucoasei; poate exista şi o inflamaţie dereglată. Aceste procese iniţiază şi perpetuează un ciclu de distrugere care în cele din urmă are ca rezultat leziuni pulmonare ireversibile, bronşiectazie şi insuficienţă respiratorie.15,51.

În plămâni, FC se manifestă ca secreţii de mucus infectat care compromit lumenul căilor respiratorii şi contribuie la boala pulmonară obstructivă şi la reducerea VEMS (Fig. 47-5). Se crede că boala căilor respiratorii începe în căile respiratorii mici, ducând la obstrucţia fluxului de aer detectată de fluxurile medii de spirometrie (adică, FEF25%-75%). Hiperplazia glandei submucoase şi secreţiile de mucus inspiciate care emană din glande sunt de asemenea proeminente. Modificările radiografice în concordanţă cu o mică obstrucţie a căilor respiratorii (de exemplu, opacităţi arbore-în-muguri) urmate de bronşiectazie devin evidente în timp. Dezvoltarea bronşiectaziei duce la modificări ireversibile care încurajează continuarea infecţiei şi accelerează patogenia bolii.

FUNCȚIILE CELULARE ALE PRODUSULUI GENEI CFTR

Gena CFTR este veche de sute de milioane de ani şi este utilizată de diverse specii, inclusiv peşti, amfibieni, păsări şi mamifere. Deşi este cel mai bine descrisă ca un transportor de clorură şi bicarbonat, proteina pare să regleze numeroase procese în plus faţă de secreţia de anioni. CFTR este situat în complexele membranare în virtutea unui motiv de legare de tip PDZ şi configurat în imediata apropiere a unui număr de proteine membranare integrale, inclusiv alte canale ionice. În sistemele experimentale, CFTR exercită o influenţă reglatoare asupra canalului epitelial de sodiu (ENaC).52 Analizele proteomice şi transcriptomului demonstrează sute de produse genetice celulare care se leagă direct sau sunt reglate de produsul genic.53

REGLAREA SUPRAFEȚEI CAI AERIENE

HOMEOSTAZA LICHIDĂ

Într-un model convenţional de patogeneză respiratorie CF, absenţa CFTR apicale duce la eşecul secreţiei de clorură şi bicarbonat.15,52 Deoarece eliberarea apei în regiunea periciliară este determinată în mare măsură de un gradient osmotic dependent de CFTR, deficienţa CFTR duce la eşecul hidratării ASL (Fig. 47-6). În plus, un număr considerabil de dovezi sugerează că ENaC prezent pe suprafaţa căilor respiratorii poate fi reglat în jos de CFTR de tip sălbatic şi că pierderea genei CF conferă o absorbţie crescută de sodiu şi apă dependentă de ENaC, exacerbând şi mai mult deshidratarea ASL. Conform acestui model predominant, ASL epuizat duce la extensie ciliară inadecvată şi la afectarea clearance-ului mucociliar54,55.

Descoperirile recente indică noi niveluri semnificative de complexitate în ceea ce priveşte mecanismele care guvernează adâncimea ASL şi clearance-ul mucociliar. De exemplu, deşi stratul de fluid periciliar a fost în mod tradiţional privit ca fiind în primul rând apos în compoziţie, datele recente indică faptul că un strat de fluid care conţine mucine legate este caracterizat de vâscozitate intrinsecă, care este sensibilă la forţele osmolare ale mucusului supraiacent, care se aşteaptă să influenţeze puternic clearance-ul mucociliar atunci când stratul periciliar se prăbuşeşte din cauza colapsului mucusului. pe suprafaţa căilor respiratorii CF – considerată a fi un semn distinctiv al fiziopatologiei CF în trecut – a fost recent pusă la îndoială pe baza (1) absenţei hiperabsorbţiei de sodiu din mucoasa căilor respiratorii la porcii nou-născuţi cu CF (împreună cu dovezile unei adâncimi normale a ASL) şi (2) studiile asupra epiteliului căilor respiratorii umane primare, care indică faptul că gradientul de sodiu în CF poate fi explicat prin creşterea gradientului de sodiu în CF. absorbţie (mai degrabă decât o influenţă biochimică directă asupra ENaC, per se).15,57-59

Descoperiri precum acestea reprezintă o provocare pentru interpretarea terapiilor experimentale menite să mărească adâncimea ASL prin blocarea ENaC respiratorie sau prin activarea căilor secretoare de clorură non-CFTR. Astfel de intervenţii reprezintă o abordare importantă pentru îmbunătăţirea clearance-ului mucociliar,

şi astfel de strategii ar putea îmbunătăţi eliminarea mucusului, indiferent de relaţia lor cu defectul fundamental al CF. Semnificaţia expansiunii ASL este subliniată de îmbunătăţirea

terapeutică în rândul pacienţilor trataţi cu aerosoli salini hipertonici şi manitol pulbere uscată pentru a îmbunătăţi clearance-ul mucociliar în boala pulmonară CF prin asigurarea hidratării căilor respiratorii.

REGLEMENTAREA CLORURII DE TRANSUDORIE PRIN CFTR

Concentraţia de clorură din transpiraţia umană este determinată de echilibrul secreţiei şi reabsorbţiei de sodiu şi clorură în glanda sudoripare şi canal. Clorura este secretată prin două căi paralele. Unul implică CFTR; celălalt utilizează un canal de clorură activat de calciu, independent de CFTR. Deoarece CFTR nu este singura cale prin care clorura iese din membrana apicală, clorura este secretată în transpiraţie chiar şi în absenţa CFTR funcţională. În mod normal, sodiul este reabsorbit în ductul glandei sudoripare din cauza ENaC din membrana apicală a celulelor ductului. Clorura urmează sodiul în celulă, prin canalul de clorură CFTR. În CF, cu CFTR absent sau defect, reabsorbţia clorurii este redusă semnificativ şi conţinutul de cloruri din transpiraţie este anormal de mare.

FIBROZA CHISTICA EXOCRINA

EPITELIUL GLANDULAR

Canalele glandulare submucoase umplute cu mucus inspiciat sunt observate devreme în cursul afectării pulmonare CF. CFTR este puternic exprimat în celulele epiteliale ale glandelor submucoase, unde funcţionează pentru a activa secreţia de fluid şi electroliţi şi pentru a promova eliberarea de mucus pe suprafaţa căilor respiratorii.60 Contribuţiile relative ale glandelor submucoase la patofiziologia respiratorie generală a FC nu sunt cunoscute. Deşi absenţa unui fenotip pulmonar în modelele murine cu CF a fost atribuită căilor secretoare de Cl non-CFTR care sunt foarte active în plămânii de şoarece,61 a fost, de asemenea, implicată deficitul de glande ale căilor respiratorii murine (vezi Capitolul 1 pentru diferenţele dintre plămânii de şoarece şi oameni). Lipsa relativă a glandelor căilor respiratorii murine este o explicaţie probabilă pentru lipsa unui fenotip pulmonar murin, în special pentru că alte animale nule CF cu formare extinsă de glande submucoase (adică porcul, dihorul) prezintă un fenotip pulmonar similar cu oamenii. Dezvoltarea recentă a modalităţilor de imagistică confocală care permit vizualizarea directă a activităţii glandulare în căile respiratorii cu grosime completă şi capacitatea de a analiza proprietăţile biofizice ale mucusului extrudat din glandele submucoase CF de porc, dihor sau şobolan62 va contribui cu cunoştinţe noi şi importante în acest domeniu.

BIOGENEZA MUCUSULUI, ADEREA,

SI TRANSPORTUL

Secreţiile respiratorii hipervâscoase obstrucţionează căile respiratorii de dimensiuni mici şi mijlocii în FC, ducând la eşecul profund al clearance-ului mucociliar care poate fi verificat macroscopic prin imagistica radioligand.63 Un defect biochimic primar în compoziţia mucusului a fost căutat pe larg, dar nu bine stabilit ca o cauză fundamentală a bolii. Studiile privind secreţia pulmonară CF sunt complicate de dificultăţi de extragere a probelor

standardizate de mucus, diversitatea agenţilor patogeni respiratori, inflamaţia pulmonară pronunţată şi alte variabile. Mucinele specifice exprimate în secreţiile respiratorii CF includ mucinele formatoare de gel MUC5B şi MUC5AC, în plus faţă de o gamă complexă de proteine extracelulare.64 Catenele de ADN eliberate din bacteriile moarte, celulele epiteliale şi celulele inflamatorii reprezintă un contributor important la excesul de vâscozitate a mucusului şi oferă o raţiune pentru utilizarea mucozei recombinate ca aerosol.

În organele CF extrapulmonare caracterizate prin secreţie hipervâscoasă (de exemplu, pancreas, ficat), se observă obstrucţie ductulară profundă în absenţa infecţiei polimicrobiene, permiţând studii mai directe ale relaţiei dintre CFTR şi formarea mucusului. O noţiune în curs de dezvoltare implică transportul defectuos al bicarbonatului ca mediator al hipervâscozităţii şi al aderenţei mucoasei în secreţiile CF. În acest model, mucusul exocrin (încărcare foarte negativă) este produs de celule acinare şi alte celule epiteliale în compactare.

Transport mucociliar normal

Căile aeriene

Glanda submucoasă

Stratul periciliar

O

Na+

O

Cl-

12 Mucus

Stratul periciliar

Celulă caliciforme

Celula epitelială a căilor respiratorii cilitate

Celulă bazală

Figura 47-6 Suprafaţa căilor respiratorii CF şi defectul de transport al mucusului. Schema defectului de transport mucociliar în CF. În starea sănătoasă (A), homeostazia adecvată a suprafeţei căilor respiratorii asigură transportul eficient al mucusului extrudat din celulele caliciforme de la suprafaţa căilor respiratorii şi glandele submucoase. Lichidul de suprafaţă a căilor respiratorii (ASL) este menţinut prin secreţia fluidă prin CFTR şi absorbţia fluidului prin canalul epitelial de sodiu, ENaC (caseta de pe partea dreaptă) (CFTR, receptor de suprafaţă în albastru; ENaC, receptor de suprafaţă în roşu). În CF (B), ASL este epuizată prin absenţa secreţiei fluide mediate de CFTR, însoţită de absorbţia fluidului tonic prin intermediul ENaC. Deshidratarea lichidă dependentă de CFTR scade adâncimea ASL, inclusiv stratul periciliar, provocând eliminarea anormală a mucusului de pe suprafaţa celulelor epiteliale din căile respiratorii. **A continuat**

Transport mucociliar lent

Conduct: absent cAMP- mucus hipervâscos

secreţia fluidă mediată aderă la

suprafaţa căilor respiratorii a glandei

Mucus-I Periciliar-I — strat . Cili aplatizati^ (frecvenţa bătăii ciliare scăzute)

Cl-

oo

Na+

Dop de mucus în glanda submucoasă

Figura 47-6, continuare

se formează datorită calciului legat, care protejează forţa de repulsie negativă dintre sulfaţi şi alte grupări anionice asupra mucinelor constitutive.2 Secreţia de bicarbonat prin CFTR chelaţi calciul şi permite expansiunea mucinoasă şi o stare vâscoelastică compatibilă cu clearance-ul fiziologic. Se presupune că eşecul eliberării bicarbonatului are ca rezultat o expansiune defectuoasă a mucinei, ducând la secreţie hipervâscoasă cu proprietăţi anormal de aderente (adică, mucus care este strâns legat de suprafaţa respiratorie şi greu de mobilizat). S-au observat dovezi de aderenţă excesivă a mucusului care poate fi inversată de bicarbonat în intestinul şoarecilor CF.65,66.

APĂRARE ŞI INFECŢIE A GAZDELOR

Plămânii CF sunt caracterizaţi prin inflamaţie neutrofilă intensă cu celule polimorfonucleare care infiltrează dens secreţiile căilor respiratorii. Dacă inflamaţia pulmonară robustă este mediată direct de CFTR (spre deosebire de o consecinţă a infecţiei polimicrobiene) este un subiect de dezbatere considerabilă.67,68. a fost de asemenea implicat. Deşi terapiile antiinflamatorii pot îmbunătăţi funcţia pulmonară şi pot încetini rata declinului respirator al FC, blocarea imună poate, de asemenea, predispune indivizii la agravarea infecţiei pulmonare, iar echilibrul clinic adecvat a fost dificil de realizat.69

Bacteriile colonizează de obicei tractul respirator cu FC în timpul copilăriei sau al copilăriei timpurii. Analiza longitudinală a P aeruginosa indică infecţia santinelă din cauza unui singur genotip al organismului care persistă adesea pe parcursul vieţii unui pacient individual.70 Explicaţia colonizării precoce nu este bine înţeleasă. Studiile anterioare au sugerat legarea crescută a agenţilor patogeni CF la celulele epiteliale CFTR -I- ale căilor respiratorii sau că peptidele antimicrobiene prezente în secreţiile pulmonare sunt inactivate de concentraţii mari de sare care scăldă pe suprafaţa respiratorie. la evenimentele iniţiale de colonizare, deoarece pH-ul căilor respiratorii poate să nu fie afectat mai târziu în viaţă.

Agenţii patogeni respiratori virulenţi precum P aeruginosa evoluează într-o manieră stereotipă în timpul vieţii indivizilor cu FC şi sunt caracterizaţi prin schimbarea rapidă a fenotipului şi hipermutabilitatea.74 După câţiva ani de infecţie pulmonară, P aeruginosa dezvoltă în mod tipic fenotipul amucoid în care rezerve metabolice considerabile sunt cheltuite pentru a sintetiza şi elibera proteina, alginatul. Apariţia mucoidului P aeruginosa în FC este un indicator de prognostic negativ. Avantajul selectiv al eliberării de alginat a fost atribuit rolului imunomodulator al acestui exoprodus.75,76 Studii recente au demonstrat complexitatea microbiomului CF, care poate fi alterat în timpul exacerbării prin prezenţa unui agent patogen dominant.77

Modelele de boală pulmonară CF porcine şi dihori, precum şi identificarea pacienţilor cu CF foarte tineri prin screening-ul nou-născuţilor, oferă un mijloc important de clarificare a relaţiilor care există între colonizarea bacteriană iniţială, infecţia cronică şi inflamaţia plămânilor cu CF. Monitorizarea longitudinală a infecţiei respiratorii cu CF la oameni şi animale transgenice va facilita, de asemenea, o înţelegere mai sofisticată a microbiomului complex CF şi ar putea oferi noi oportunităţi terapeutice în viitor.

CFTR SI REMODELARE PULMONAR

Măsurătorile în modelul CF porcin indică o modificare a diametrului traheal şi a densităţii glandelor submucoase înainte de apariţia obstrucţiei mucusului hipervâscos. Descoperiri similare au fost raportate la plămânii umani CF şi la şobolani Cftr -I- (în ciuda absenţei blocajului de mucus la modelul de rozătoare).78 În ţesuturi precum pancreasul porc şi uman, leziunile fibrotice şi înlocuirea grăsimilor pot fi profunde, cu cicatrici extinse parenchimatoase. transformare) este semnificativ crescută la nivelul plămânului CF.80 TGF-P este, de asemenea, un modificator genetic bine stabilit al bolii pulmonare homozigote F508del CF,26,81 şi aceste constatări sugerează că modificările căilor profibrotice

dependente de TGF-P guvernează remodelarea ţesutului pulmonar (în plus faţă de răspunsul inflamator provocat de inflamaţie).

DIAGNOSTIC

PREZENTARE GENERALĂ

Diagnosticul de FC se bazează pe suspiciunea clinică a bolii, aşa cum este indicat de manifestările clinice sau istoricul familial sau, alternativ, prin programele de screening pentru nou-născuţi. Detectarea precoce prin screening-ul nou-născutului duce la recunoaşterea mai devreme a bolii înainte ca caracteristicile clinice să devină evidente. Primele programe organizate de screening pentru nou-născuţi cu FC au fost dezvoltate în anii 1980 şi implementate în Colorado în 1987 şi în anii 1980 în Australia şi Europa82, după ce studiile retrospective au demonstrat îmbunătăţirea mortalităţii şi a rezultatelor clinice.83 Numărul de programe din Statele Unite şi din străinătate a crescut în ultimul deceniu, iar acum toate statele din SUA au implementat programul de screening Cysstic Newborn Consensus CI. Declaraţia din 2004 a recomandat această practică.84 Raportul a invocat date prospective emergente că screening-ul şi intervenţiile timpurii la nou-născuţii cu FC diagnosticaţi prin screening-ul nou-născuţilor au îmbunătăţit funcţionarea nutriţională, gastrointestinală, respiratorie şi cognitivă.85-88.

Sunt utilizaţi mai mulţi algoritmi de screening diferiţi şi variază în funcţie de programul de stat, dar detectarea serică a tripsinogenului imunoreactiv (IRT) este de obicei metoda principală de screening. IRT este cuantificată din pete de sânge prelevate în perioada perinatală. IRT este un marker seric extrem de sensibil al leziunii pancreatice obstructive, deşi nu este specific pentru FC şi, prin urmare, sunt necesare teste suplimentare pentru a confirma diagnosticul. IRT crescut în perioada perinatală este de obicei urmat de repetarea testării IRT şi/sau de un panou ADN pentru mutaţiile CFTR comune. Dacă este pozitiv, trimiteţi la o clinică de diagnosticare pentru evaluarea CFTR prin analiza mutaţiilor şi teste funcţionale, cum ar fi clorura de transpiraţie, pentru a confirma diagnosticul; aceasta se realizează frecvent înainte de debutul manifestărilor clinice.

Algoritmi de diagnosticare

Diagnosticul de FC se bazează pe un test de screening pozitiv la nou-născut sau pe caracteristici clinice suspecte la pacienţii aflaţi în copilărie până la vârsta adultă (Tabelul 47-2). În 2008, Fundaţia pentru Fibroză Chistică a publicat ghiduri de diagnostic cuprinzătoare pentru sugari şi adulţi cu suspectare de CF89 (Fig. 47-7A şi B); o abordare similară a fost adoptată în liniile directoare din 2006 ale Societăţii Europene de FC. Ghidurile au diferit în primul rând doar în momentul analizei mutaţiei CFTR şi a valorilor normative de clorură de transpiraţie.90 În plus, în comparaţie cu ghidul european de diagnostic, ghidul SUA subliniază măsurarea diferenţei de potenţial nazal (NPD), o măsură bioelectrică a activităţii CFTR, în principal din cauza lipsei de standardizare, deşi NPD este recomandată ca modalitate alternativă de diagnostic. Există o bună concordanţă la compararea acestor metodologii pentru acurateţea diagnosticului.91

Tabelul 47-2 Criterii de diagnostic pentru FC după anomalii clinice fenotipice şi funcţionale CFTR

Diagnosticul de FC este confirmat de prezenţa:

Caracteristici clinice fenotipice adecvate (oricare dintre):

Boală sinopulmonară cronică

Tuse cronică şi producţie de spută

Infecţie persistentă cu agenţi patogeni caracteristici (Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, alte organisme gram-negative)

Obstrucţia fluxului de aer

Anomalii cronice radiografice toracice

boala sinusurilor; polipoză nazală

Anomalii gastrointestinale şi nutriţionale

Insuficienţă pancreatică exocrină

Pancreatită recurentă

Deficienţă de vitamine liposolubile

ileus meconiu; DIOS

Azoospermie obstructivă la bărbaţi

Plus,

Dovezi de laborator ale disfuncţiei CFTR (una sau mai multe dintre următoarele):

Clorura de transpiraţie crescută

Mutaţie care provoacă boli în gena CFTR în ambele alele

Anomalii bioelectrice caracteristice (diferenţă de potenţial) în epiteliul nazal

Măsurare ex vivo anormală a curentului de scurtcircuit intestinal

CF, fibroză chistică; CFTR, regulator de conductanţă transmembranară a fibrozei chistice; DIOS, sindromul de obstrucţie intestinală distală.

Urmărirea centrului CF:

Analiza ADN dacă IRT/IRT

Evaluări clinice

Începeţi terapia menită să rămâneţi sănătoşi

Test de transpiraţie fraţi

Analiza ADN

• Utilizarea metodei de multimutare CFTR

Teste auxiliare

Repetaţi
testul de clorură de transpiraţie§

Dacă copilul are cel puţin 2 kg şi are mai mult de 36 de săptămâni de gestaţie la naştere, efectuaţi prelevarea/analiza bilaterală a transpiraţiei fie cu metoda Gibson-Cooke, fie cu metoda Macroduct; repetaţi cât mai curând posibil dacă cantitatea de transpiraţie este mai mică decât

75 mg sau, respectiv, 15 |.1L.

Mutaţia t CF se referă la o alelă mutantă CFTR despre care se ştie că provoacă boala CF.

Boala este foarte puţin probabilă; totuşi, dacă există două mutaţii CF în trans, CF poate fi diagnosticată.

Consultaţi CF Center • Secvenţierea CFTR Luaţi în considerare alte cauze

Teste auxiliare de activitate CFTR

Alte teste de diagnostic (evaluarea azoospermiei obstructive, elastazei fecale etc.)

B • Luaţi în considerare alte cauze

Figura 47-7 Algoritm de diagnosticare pentru CF. A, Reprezentare schematică a algoritmului de diagnostic pentru diagnosticul FC la sugari, punând accent pe programele de screening pentru nou-născuţi. B, Reprezentare schematică a unui algoritm de diagnostic pentru copii şi adulţi, subliniind clorura de transpiraţie ca piatră de temelie a diagnosticului. Observaţi diferenţele dintre limita inferioară a normalului de clorură de transpiraţie pentru sugari faţă de copii şi adulţi. Testarea genetică pentru cazurile cu probabilitate intermediară ar trebui să declanşeze secvenţierea CFTR, deoarece analiza doar pentru un număr limitat de mutaţii poate duce la evaluări fals negative în această categorie de boală. CRMS, sindrom

metabolic legat de CFTR; IRT, tripsinogen imunoreactiv; IRT/ADN, înseamnă confirmarea cu un test ADN (vezi text); IRT/IRT, confirmare cu un al doilea test IRT; PCP, medic primar. (B, Adaptat de Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, et al.: Ghid pentru diagnosticul fibrozei chistice la nou-născuți prin adulți mai în vârstă: raportul de consens al Fundației pentru fibroză chistică. JPediatr 153(2):S4—S14, 2008.)

În algoritmul nord-american (CFF) (vezi Fig. 47-7A), nou-născuții sunt testați pentru FC folosind IRT, un produs secundar al inflamației pancreatice prenatale. În majoritatea statelor, acest test este asociat cu un panou de sondă ADN pentru mutațiile CFTR comune. IRT nu este o măsurătoare foarte specifică datorită nivelurilor crescute observate în prematuritate, naștere traumatică și alte tulburări gastro-intestinale neonatale.92 Din cauza nivelurilor IRT în scădere în primele câteva luni după naștere la sugarii cu CF și non-CF, acest test este util doar pentru screening în primele câteva săptămâni după naștere. Astfel, antecedentele familiale sau suspiciunea clinică bazată pe simptome reprezintă principalul impuls pentru evaluarea diagnostică după ce perioada neonatală a trecut (vezi Fig. 47-7B).

Dacă IRT este crescută sau în situațiile în care se suspectează FC, diagnosticul trebuie confirmat prin testarea clorurii de transpirație. Testarea clorurii de transpirație este disponibilă în multe laboratoare clinice și a fost standardizată pentru a asigura acuratețea. Datorită sensibilității sale ridicate, testarea clorurii de transpirație are un rol central în stabilirea diagnosticului atât în cadrul Fundației pentru Fibroză Chistică, cât și în algoritmii europeni în prezența unui screening pozitiv nou-născutului sau a caracteristicilor clinice compatibile.

Pentru sugarii testați la naștere, o valoare scăzută a clorurii de transpirație (<29 mmol/L) exclude efectiv FC, în timp ce o concentrație ridicată de clorură de transpirație (>60 mmol/L) stabilește definitiv diagnosticul. În cazul suspiciunii clinice cu o concentrație intermediară de clorură de transpirație (30 până la 59 mmol/L), ghidurile recomandă efectuarea de secvențiere CFTR sau testarea cu sonde ADN de înaltă sensibilitate pentru a stabili prezența mutațiilor CFTR. Dacă sunt găsite două mutații CFTR, se stabilește diagnosticul de FC. Dacă sunt prezente una sau zero mutații, atunci se recomandă repetarea testului de clorură de transpirație. Trebuie remarcat faptul că panourile genetice standard (adică panourile care testează mai puțin de 40 de mutații) nu sunt suficiente la pacienții cu clorură de transpirație crescută și manifestări atipice, deoarece mutațiile rare, parțial funcționale sunt frecvente în aceste cazuri și este posibil să nu fie detectate în panouri limitate. Unii pacienți prezintă o boală asemănătoare CF, chiar și în absența mutațiilor CFTR, o constatare probabil cauzată de mutații ale genelor care codifică alte proteine înrudite care pot imita mutații în CFTR (adică, mutații în canalul ENaC).94

Dacă suspiciunea clinică rămâne crescută și clorura de transpirație este în intervalul intermediar, există mai multe alternative pentru a confirma deficitele funcționale CFTR.

Testarea NPD, disponibilă la anumite centre de specialitate CF, este văzută ca o alternativă acceptabilă în cazurile de valori neconcludente ale clorurilor de transpiraţie sau analize genetice inadecvate. Testarea măsurătorilor de curent intestinal, o altă alternativă. este disponibil doar în câteva centre din lume şi necesită o biopsie a mucoasei rectale.95,96 În plus, alte măsuri ale funcţiei pancreatice, cum ar fi elastaza fecală, pot ajuta la susţinerea diagnosticului în acest context.

În mod analog, copiii şi adulţii cu sindroame clinice suspecte pentru FC sunt, de asemenea, mai întâi examinaţi pentru disfuncţia CFTR utilizând testarea clorurii de transpiraţie (vezi Fig. 47-7B). Dacă clorura de transpiraţie este scăzută (<39 mmol/L) FC este exclusă şi trebuie căutate alte cauze ale sindromului clinic. Limita inferioară a normalului pentru valorile clorurii de transpiraţie este mai mare la adulţi datorită creşterii relativ normale a clorurii de transpiraţie odată cu îmbătrânirea. În prezenţa unei concentraţii crescute de clorură de transpiraţie (>60 mmol/L), diagnosticul de FC este stabilit la pacient şi se recomandă trimiterea la un centru de specialitate CF. În cazul unei valori intermediare a clorurii de transpiraţie (40 până la 59 mmol/L), sunt adecvate teste genetice CFTR suplimentare (de exemplu, secvenţiere) sau teste de diagnostic alternative, aşa cum s-a descris mai devreme. În plus, la bărbaţi adulţi, diagnosticul poate fi puternic sugerat de prezenţa unei evaluări urologice pozitive pentru azoospermie obstructivă.

Este din ce în ce mai recunoscut că tulburările legate de CFTR reprezintă un spectru de boală, cu FC insuficientă pancreatică ca formă cea mai severă (Fig. 47-8). Este de remarcat faptul că evaluările funcţionale ale CFTR reflectă această diversitate, deşi relaţia dintre genotip şi scăderile funcţionale CFTR poate varia. Biomarkerii CFTR sunt, în general, capabili să distingă între fenotipurile uşoare şi severe, demonstrând un continuum de scădere CFTR care se corelează cu fenotipul clinic şi nu este evident doar după genotip.22

MANIFESTĂRI CLINICE

CF a prezentat istoric cu manifestări proteice cu simptome care pot imita sau semăna cu alte procese ale bolii. Prezentările obişnuite includ debutul precoce al simptomelor tractului respirator, în special tuse persistentă şi modificări radiografice toracice recurente sau refractare. Prezentările gastrointestinale sunt, de asemenea, proeminente şi includ ileus meconial la aproximativ 15% dintre pacienţi şi eşecul de a prospera cu steatoree din cauza insuficienţei pancreatice. O listă de prezentări neobişnuite este compilată în Tabelul 47-3 şi sunt evidenţiate prezentările care sunt frecvente în timpul adolescenţei sau la vârsta adultă timpurie din cauza nivelurilor reziduale ale activităţii CFTR. Severitatea clinică poate varia foarte mult; stările de boală mai puţin severe pot fi iniţial diagnosticate greşit ca alte afecţiuni respiratorii mai frecvente.

Odată cu acceptarea pe scară largă a programelor de screening pentru nou-născuţi în Statele Unite, acum este tipic să se diagnosticheze FC înainte de debutul bolii respiratorii. Deşi acest lucru are un beneficiu clinic extraordinar, trebuie menţinut un indice ridicat de suspiciune pentru a asigura diagnosticul în cazul unui eşec al screening-ului sau la persoanele născute înainte de iniţierea programelor de screening. În consecinţă, un număr

semnificativ de pacienţi cu FC se pot prezenta la vârsta adultă, deoarece simptomele sunt neobişnuite, subtile sau chiar absente la începutul vieţii, ceea ce duce la o prezentare întârziată. Adesea, aceste prezentări neclasice se datorează alelelor CFTR parţial active sau altor mutaţii amelioratoare.97 Recunoaşterea manifestărilor variabile ale FC este necesară pentru a detecta CF, fie în copilărie, fie mai târziu în viaţă.

BOALA CĂILOR RESPIRATORII INFERIOARE

Boala pulmonară obstructivă progresivă care duce la bronşiectazie şi insuficienţă respiratorie cauzează marea majoritate a mortalităţii la persoanele cu FC. Chiar şi sugarii aparent sănătoşi cu FC au o boală pulmonară subclinica semnificativă; inflamaţia este adesea disproporţionată cu gradul de infecţie.98 Cea mai frecventă manifestare a bolii pulmonare este tusea în asociere cu bronşita. La începutul vieţii, simptomele sunt adesea intermitente şi exacerbate de episoade de infecţie acută a tractului respirator care tind să prezinte un curs prelungit. Cu timpul, tusea devine un eveniment zilnic. Este adesea mai rău noaptea şi dimineaţa la trezire. Odată cu progresia sau în timpul exacerbărilor bolii pulmonare, tusea poate deveni productivă de spută tenace, mucopurulentă, secundară infecţiei bacteriene cronice şi inflamaţiei neutrofile rezultate.

Hiperinflaţia plămânilor este frecventă şi adesea observată la începutul progresiei bolii pulmonare.99 Wheezingul astmatic sau de tip bronşiolitic este frecvent în primii 2 ani de viaţă, dar poate fi întâlnit la orice vârstă. Wheezingul este observat la până la o treime dintre sugari şi poate fi prezent

Sistemul de organe

CF-pancreatic insuficient

Tulburare legată de CFTR*

CF-Suficient pancreatic

Figura 47-8 Spectrul tulburărilor CF. Această cifră compară constatările în CF severă cu formele mai uşoare ale bolii. Deşi manifestările sunt variabile, severitatea fiecărui sistem de organ este în general în concordanţă cu gradul de disfuncţie CFTR conferit de genotip. CBAVD, absenţa bilaterală congenitală a canalului deferent; CUAVD, absenţa unilaterală congenitală a canalului deferent; DIOS, sindromul de obstrucţie intestinală distală. *Se referă la sindromul metabolic legat de CFTR sau tulburările legate de CFTR care sunt în curs de definire.

Tabelul 47-3 Prezentări atipice ale fibrozei chistice*

cu sau fără dovezi de atopie.100 La începutul vieţii, FC poate mima adesea manifestările clinice ale astmului bronşic şi/sau coexistă cu sindromul astmatic, ducând la recunoaşterea întârziată.

Sunetele pulmonare sunt adesea neremarcabile la începutul procesului bolii; primele anomalii detectabile pot fi o intensitate diminuată a zgomotelor respiratorii sau prelungirea subtilă a fazei expiratorii. Odată ce boala pulmonară CF devine evidentă clinic, zgomotele pulmonare accidentale sunt de obicei observate pentru prima dată în lobii superiori.

Pacienţii cu FC pot avea doar simptome bronşice uşoare pentru perioade lungi de timp, deoarece homeostazia pulmonară este menţinută, dar manifestă de obicei exacerbări ale simptomelor de intensitate crescută a tusei şi producţie de spută. Aceste exacerbări se prezintă adesea ca tahipnee, dificultăţi de respiraţie, stare de rău, anorexie şi scădere în greutate. Infecţia virală a tractului respirator este un declanşator frecvent, la fel ca şi alţi agenţi infecţioşi, fumul de ţigară, 101 poluanţii, 102 alergenii şi iritanţii respiratori care au fost implicaţi în perturbarea homeostaziei căilor respiratorii inferioare. Iniţierea terapiei cu antibiotice cu spectru larg şi manevrele agresive pentru a facilita eliminarea mucusului sunt de obicei necesare pentru a îmbunătăţi simptomele şi a restabili funcţia pulmonară. Aceste exacerbări pulmonare sunt acum recunoscute ca un factor major al progresiei bolii şi încercări mai mari de a le recunoaşte şi de a le trata înainte ca leziuni ireversibile să aibă loc.

devin o prioritate.103 Pe măsură ce boala pulmonară progresează, exacerbările devin în mod caracteristic mai frecvente şi mai severe, necesitând adesea cursuri prelungite de antibiotice intravenoase (IV) şi spitalizare. Boala pulmonară în stadiu terminal asociat cu afectarea activităţilor zilnice anunţă o secvenţă de evenimente terminale în absenţa transplantului pulmonar, inclusiv hipoxemie, hipertensiune pulmonară, cor pulmonar, insuficienţă respiratorie şi deces.

MICROBIOLOGIE

Pacienţii cu FC demonstrează colonizarea căilor respiratorii la începutul vieţii cu bacterii caracteristice bolii. Infecţia cronică a căilor respiratorii inferioare, odată stabilită, este greu de eradicat. Staphylococcus aureus şi Haemophilus influenzae sunt de obicei primele organisme detectate şi prezintă adesea un tablou clinic benign (Fig. 47-9).104 Din punct de vedere istoric, achiziţia de P aeruginosa sau Burkholderia cepacia a fost considerată o descoperire clinică deosebit de nefastă, deoarece aceste infecţii sunt asociate cu scăderea accelerată a funcţiei pulmonare şi creşterea mortalităţii microbiologice. regimuri agresive de tratament antimicrobian, a apărut un grup mai larg şi mai diversificat de agenţi patogeni respiratori.106 Aceşti agenţi patogeni includ S. aureus rezistent la meticilină (MRSA), baghete gram-negative rezistente la multidrog, micobacterii atipice şi organisme fungice.107 Adesea, aceste organisme clinice contribuie la semnificaţia şi factorii complexi ai culturii multifactoriale. şi astfel necesită o analiză clinică atentă pentru a determina momentul adecvat şi intensitatea tratamentului, deoarece unele organisme pot reprezenta colonizare benignă.

Prevalenţa P. aeruginosa creşte odată cu vârsta, infectând mai mult de două treimi dintre pacienţi până în a treia decadă de viaţă. Frecvenţa depistarii mai devreme în viaţă a crescut în epoca screening-ului nou-născutului şi poate fi de până la 20% la copiii mai mici de 2 ani; depistarea la sugari la momentul diagnosticului nu este neobişnuită. Achiziţia P. aeruginosa creşte longitudinal (vezi Fig. 47-9) şi a fost asociată cu severitatea genotipului – indivizii homozigoţi pentru F508del demonstrează o prevalenţă mai mare a infecţiei cronice.108

A apărut o îngrijorare considerabilă în legătură cu dobândirea nosocomială de noi infecţii şi transmiterea de organisme multirezistente.109 Deoarece conceptul de eradicare a infecţiei iniţiale a devenit o practică standard, identificarea şi tratamentul mai devreme al infecţiei iniţiale cu P. aeruginosa folosind prelevări frecvente de spută respiratorie pentru a detecta aceste evenimente incitante este recomandată la cei care nu sunt bine colonizaţi anterior în mod bacteriologic. specimene obţinute direct din tractul respirator inferior, deşi secvenţierea microbiană oferă noi perspective asupra validităţii acestei concluzii. Culturile cu tampon orofaringian care produc S. aureus sau P. aeruginosa sunt modeste predictive ale rezultatelor de la specimenele bronhoscopice, dar culturile faringiene negative nu exclud prezenţa acestor organisme în căile respiratorii inferioare.113 Cu toate acestea, studiile recente care susţin spută sau tampon orofaringian au demonstrat o supraveghere similară a tratamentului cu tamponul orofaringian în monitorizarea culturii şi sub-eficacitatea infecţiei. regimuri de detecţie mai invazive.114 Alte mijloace mai sensibile de detectare a P aeruginosa, cum ar fi PCR, pot îmbunătăţi şi mai mult sensibilitatea tehnicilor neinvazive. Bacteriologia cantitativă poate fi deosebit de utilă pentru determinarea contribuţiilor relative ale organismelor izolate.

Pe măsură ce boala pulmonară progresează, P aeruginosa devine adesea organismul predominant recuperat din spută şi poate fi prezent în mai multe tulpini cu modele diferite de sensibilitate la antibiotice. Apariţia unui fenotip mucoid datorită elaborării unor cantităţi mari de alginat este asociată cu un rezultat clinic înrăutăţit.115 Organismele mucoide se găsesc ca microcolonii de pseudomonade încorporate şi în creştere în biofilmele de alginat.116 Biofilmele inhibă fagocitoza şi sporesc aderenţa bacteriană, producând şi limitând expunerea la antibiotice, reducând în acelaşi timp expunerea la antibiotice reactive. leucocite.117-120 Deşi prezenţa unui fenotip mucoid este în mod clar asociată cu colonizarea, noua infecţie cu Pseudomonas mucoid sau conversia la fenotip mucoid pot fi, de asemenea, susceptibile de strategii agresive de eradicare.121,122 Izolarea P aeruginosa din tractul respirator inferior a fost raportată la pacienţii cu FC pulmonară cronică sau la pacienţii tineri cu simptome cronice de CF, dar a fost raportată la un copil cu simptome cronice de CF sau la adulţi tineri. diskinezia ciliară primară sau alte boli pulmonare obstructive severe.123

Deşi P aeruginosa a rămas agentul patogen dominant în boala pulmonară CF adult, MRSA a apărut ca un contributor semnificativ la progresia bolii şi mortalitatea. În schimb, tulpinile susceptibile la meticilină sunt asociate cu rezultate îmbunătăţite.124 Deoarece MRSA a continuat să apară ca o problemă semnificativă de sănătate publică, prevalenţa şi severitatea sa în boala pulmonară CF au devenit mai evidente.125 Două studii care utilizează registrul CF din SUA au demonstrat o asociere între MRSA şi agravarea funcţiei pulmonare, în timp ce un alt factor de risc de infecţie în MRSA a arătat că este un factor independent de mortalitate în MRSA1212. A apărut un interes considerabil în epidemiologia şi semnificaţia biologică a casetei cromozomiale stafilococice (SCC) care conţine gena de rezistenţă la meticilină (mecA) şi tulpinile care exprimă leucocidina PantonValentine (PVL), ambele având un efect asupra virulenţei lor şi impactul asupra severităţii bolii. rezistente la terapia tradiţională.128

Mulţi agenţi patogeni gram-negativi diferiţi, în plus faţă de P aeruginosa, au demonstrat un impact clinic semnificativ asupra sănătăţii respiratorii, susţinând consideraţia că infecţia pulmonară cu FC reprezintă un microbiom mai complex decât s-a realizat anterior.129 Dintre aceştia, B. cepacia a rămas cel mai de rău augur datorită rezistenţei sale inerente la antibiotice multidrog şi asocierii cu declinul rapid al sănătăţii pacientului la scăderea rapidă a sănătăţii pacientului130. măsuri stricte de control al infecţiilor în cadrul instituţiilor de îngrijire a FC.131,132 Infecţia a fost legată de dispariţia rapidă a unui mic procent de pacienţi cu ceea ce se numeşte „sindrom cepacia".133 Analizele moleculare au arătat că complexul B. cepacia este compus din cel puţin nouă specii fenotipic indistinguibile, dar distincte genetic, cunoscute sub denumirea de genomovar II341, genonomos. (Burkholderia multivorans) şi III (B. cenocepacia) au fost asociate cu sindromul cepaciei, iar genomovarul III include tulpina foarte transmisibilă care poate fi legată de expresia pilusului cablu.135-137 Alte baghete gram-negative prezente în spută includ mucoid Escherichia coli, A. Klebsiella şi Proteus. Dintre acestea, S. maltophilia şi A. xylosoxidans par să aibă cea mai puternică asociere cu rezultate respiratorii slabe, dar semnificaţia lor clinică justifică o evaluare suplimentară. Alte organisme gramnegative, cum ar fi Pandoraea şi Ralstonia spp. au fost izolate din probele de sputa CF, dar sunt necesare investigaţii clinice suplimentare pentru a determina asocieri clinice semnificative. Au fost identificaţi anaerobi obligatorii din ţesutul pulmonar CF; acestea sunt de obicei nedetectate de probele microbiologice clinice tradiţionale, dar pot fi găsite în cavităţile abceselor mari în rare ocazii.138,139.

Infecţia cu micobacterii netuberculoase este în creştere în populaţia cu FC, probabil datorită terapiei antibacteriene concomitente, rezultând o nişă ecologică favorabilă, susceptibilitate gazdei, detecţie îmbunătăţită şi prevalenţă în mediu.140-145 Până la 20% dintre pacienţii adulţi din unele clinici sunt colonizaţi de micobacterii nontuberculoase. Deşi infecţia este adesea tranzitorie, impactul clinic al infecţiei cu aceste organisme pare să fie în creştere. Infecţia cu complexul Mycobacterium avium are o semnificaţie clinică variabilă, dar micobacteriile cu creştere rapidă, cum ar fi Mycobacterium abscessus, pot prezenta un curs mai virulent, determinând regimuri de tratament agresive şi lungi.143 În schimb, infecţia cu Mycobacterium tuberculosis a fost observată doar în cazuri sporadice. Au fost propuse studii pentru standardizarea tratamentului pentru aceşti agenţi patogeni emergenti.

Aproape 40% dintre persoanele cu FC vor creşte Aspergillus fumigatus în spută în timpul vieţii; pacienţii cu boală pulmonară severă par să aibă o incidenţă şi mai mare a pozitivităţii sputei.146 Potenţialul patogen al Aspergillus la o gazdă altfel imunocompetentă nu este bine stabilit. Cu toate acestea, Aspergillus este în mod clar asociat cu aspergiloza bronhopulmonară alergică (ABPA). ABPA este prezent la aproximativ 2% dintre pacienţii cu FC şi adaugă o povară considerabilă de îngrijire.147,148 Vezi ABPA în capitolele 38 şi 48.

IMAGINARE

Cea mai precoce modificare radiografică în boala pulmonară CF este de obicei hiperinflarea plămânilor, reflectând obstrucţia căilor respiratorii mici. Îngroşarea căilor respiratorii centrale şi opacităţile liniare, producând adesea un aspect de „tram-track", reprezentând bronşiectazii, sunt în cele din urmă observate (eFig. 47-1) şi adesea progresează odată cu

vârsta (eFig. 47-2). Frecvent, aceste descoperiri sunt cel mai uşor de apreciat în lobul superior drept (eFig. 47-3), iar acest lob este adesea implicat înainte ca alte regiuni ale plămânului să fie afectate. Aspectul bronşiectaziei la CT toracic este caracteristic (eFig. 47-1B-E şi 47-2B-E); vezi capitolul 48). Deşi radiografia toracică este atrăgătoare datorită accesibilităţii şi a dozelor relativ scăzute de expunere la radiaţii, sensibilitatea sa pentru detectarea modificărilor cronice acute sau subtile în timpul unei perioade de exacerbare acută rămâne limitată.149 În ciuda limitărilor sale, radiografiile toracice rămân imagistica standard de primă linie în supraveghere şi în timpul exacerbărilor acute, episoadelor de hemoptizie sau pentru identificarea complicaţiilor (cum ar fi fig.47). pneumotorax150 (eFig. 47-5); utilizarea sa este recomandată bianual la pacienţii cu FC stabili.151

Imagistica în secţiune transversală de înaltă rezoluţie folosind tomografia computerizată (CT) este net superioară pentru detectarea bolilor uşoare şi cuantificarea extinderii şi modelului bronşiectaziei (eFigurile 47-1B-E şi 47-2B-E). având ca rezultat distribuţia necorespunzătoare a fluxului sanguin pulmonar, este frecventă la CT toracic la pacienţii cu FC (eFig. 47-6). Noduli mici care rezultă din impactul bronşic şi bronşiolar sunt frecvent observaţi la CT toracic (eFig. 47-7). Studiile CT au demonstrat schimbări precoce semnificative la copiii mici, înainte de boala clinică evidentă, susţinând ideea că boala pulmonară cu FC debutează devreme în viaţă şi depistarea ei este limitată de sensibilitatea procedurilor clinice de rutină inclusiv spirometrie.152 Indiferent de modalitatea imagistică utilizată, gradul de hiperinflaţie creşte în general în timp. Pe măsură ce apar infecţia endobronşică şi inflamaţia reactivă, cuffingul peribronşic devine din ce în ce mai evident. Dovezile de bronşiectazie, cum ar fi umbre inelare mărite sau dilatarea căilor respiratorii şi chisturi, sunt frecvente chiar şi la începutul vieţii (vezi eFig. 47-1); mai mult de 50% dintre pacienţi prezintă bronşiectazie până la vârsta de 3 până la 5 ani.153

În timpul exacerbărilor pulmonare acute, pot fi observate o varietate de constatări radiografice, cum ar fi densităţile rotunde periferice şi impactarea mucoidă văzută radiografic ca opacităţi ramificate. Acestea se pot rezolva în timpul tratamentului, înlocuite cu apariţia bronşiectaziei sau modificări chistice. Descoperiri suplimentare, inclusiv bile subpleurale, devin adesea evidente în timpul celui de-al doilea deceniu de viaţă şi sunt cele mai proeminente de-a lungul graniţei mediastinale.154

Indicaţiile pentru scanarea CT în locul radiografiei toracice de rutină nu sunt stabilite. O indicaţie clară poate fi evaluarea unui pacient cu boală focală care poate fi luată în considerare pentru lobectomie sau a pacienţilor care suferă deteriorări acute pentru a ajuta la detectarea complicaţiilor sau dovezi de noi agenţi patogeni. Imagistica prin rezonanţă magnetică (RM), care evită radiaţiile asociate scanărilor CT, poate defini, de asemenea, morfologia pulmonară, mai ales că tehnicile s-au îmbunătăţit, dar sensibilitatea şi specificitatea relativă a tehnicilor de RM nu au fost încă stabilite.155 Scanările de ventilaţie bazate pe RM sunt posibile şi folosind gaz hiperpolarizat; deşi demonstrează în mod sensibil obstrucţia căilor respiratorii, metoda este în general limitată la utilizarea în cercetare din cauza disponibilităţii şi stabilităţii slabe a gazelor nobile necesare.

FUNCŢIA PLAMÂNĂ

Se crede că funcţia pulmonară este normală la naştere la sugarii cu FC, deşi studii recente au demonstrat că ciclul de inflamaţie şi infecţie este prezent în câteva săptămâni sau luni, iar dimensiunea redusă a cartilajului poate afecta obstrucţia timpurie a căilor respiratorii. instituirea strategiilor terapeutice înaintea leziunii pulmonare permanente. Indicele de clearance pulmonar, un test efectuat prin măsurarea timpului de eliminare a unui gaz inert prin tehnica de eliminare a respiraţiei multiple, apare, de asemenea, ca un instrument de cercetare pentru a detecta dovezile timpurii ale anomaliilor de ventilaţie şi nu este confundat de efortul pacientului.

Cea mai timpurie dovadă a obstrucţiei căilor respiratorii este de obicei limitată la căile respiratorii mici şi, prin urmare, este adesea detectată mai întâi prin debite reduse de debit mi-extractor forţat, debite reduse la volume scăzute ale plămânilor şi captarea gazelor (adică, volumul rezidual crescut şi raportul de capacitate pulmonară totală [RV/TLC]). Deşi sunt utilizate rar în aplicaţii clinice, anomalii cum ar fi gradientul de oxigen alveolar-arterial crescut, dependenţa de frecvenţă a complianţei dinamice, răspunsul redus al fluxurilor la un amestec de heliu-oxigen, panta crescută a fazei III a epurării cu azot cu o singură respiraţie şi un spaţiu mort fiziologic crescut sunt adesea prezente.165 măsurată la fiecare vizită la clinică. La fel de importantă este evaluarea buclei de volum a fluxului, care poate demonstra o obstrucţie prin concavitatea către axa volumului înainte ca FEV1 sau FEF25%-75% să fie afectate.

În timp, pacienţii cu boală pulmonară activă pot prezenta o deteriorare progresivă a funcţiei pulmonare; rata anualizată de scădere a VEMS este de aproximativ 2% până la 3% din VEMS anticipat anual.166 În ciuda progreselor recente, această pierdere progresivă a funcţiei pulmonare se accelerează adesea la vârsta adultă tânără.167 Pe măsură ce boala pulmonară progresează, obstrucţia căilor respiratorii periferice duce la o obstrucţie mai generalizată şi captarea progresivă a aerului la sfârşitul bolii, astfel încât să contribuie la limitarea schimbului de gaze în timpul bolii, astfel încât măsurători spirometrice ale funcţiei pulmonare.168

Deoarece ciclul cronic de inflamaţie şi infecţie contribuie la boala pulmonară, mulţi pacienţi cu FC încep să prezinte scăderi uşoare ale Po2 arteriale. Oxigenarea scade lent de-a lungul vieţii şi această scădere nu este adesea semnificativă clinic până la sfârşitul cursului bolii. Pacienţii care sunt capabili să susţină o oxigenare adecvată funcţionează de obicei bine, în ciuda prezenţei deficienţei obstructive. Când valorile Po2 arteriale sunt menţinute sub 55 mm Hg, pacienţii prezintă un risc crescut de hipertensiune pulmonară simptomatică. Pco2 şi FEV1 mai puţin de 30% definesc stadiul terminal al bolii. Pacienţii cu VEMS mai mic de 30% din estimat, Pco2 arterială mai mare de 50 mm Hg sau Po2 arterială mai mică de 55 mm au o mortalitate estimată la 2 ani de 50% şi ar trebui să fie luate în considerare pentru transplantul pulmonar.

Hiperresponsivitatea bronşică este o constatare consecventă în astm, dar prezenţa şi semnificaţia sa clinică în FC rămân controversate.175,176 Hipersensibilitatea bronşică în FC a fost demonstrată în timpul testelor de efort, testelor de bronhoprovocare sau răspunsului la bronhodilatatoare, două treimi dintre pacienţii cu FC demonstrând scăderea fluxurilor

expiratorii forţate după o provocare bronhoconstrictivă. Spre deosebire de studiile transversale, testele repetate la fiecare 1 până la 3 luni timp de un an au demonstrat răspunsul la bronhodilatator cel puţin o dată la 95% dintre subiecţi.177 În ciuda frecvenţei sale, patogenia hiperreactivităţii bronşice în FC este neclară. Hipersensibilitatea nu are legătură cu severitatea bolii pulmonare sau cu indicii de atopie, dar pare să fie mai răspândită în timpul lunilor de iarnă. Hiperresponsivitatea scade odată cu exacerbările bolii pulmonare, dar revine pe măsură ce funcţia pulmonară se îmbunătăţeşte după 2 săptămâni de terapie intensivă cu antibiotice. Pacienţii cu FC pot avea, de asemenea, o lipsă de răspuns la bronhodilatatoare, care poate fi legată de pierderea tonusului în căile respiratorii bronşiectatice.

Toleranţa la efort în FC este legată de severitatea obstrucţiei căilor respiratorii.178 Aproape 50% dintre pacienţii cu obstrucţie moderată până la severă a căilor respiratorii pot prezenta desaturare a oxigenului sub 90% în timpul efortului de vârf.179 Persoanele cu FC au rezistenţă musculară ventilatorie mai mare decât cea aşteptată, iar această rezistenţă poate fi îmbunătăţită în continuare cu antrenamentul muscular inspirator. Cu toate acestea, forţa şi rezistenţa muşchilor inspiratori îmbunătăţiţi nu măresc performanţa la exerciţiu.

Terapia cu exerciţii fizice are multe beneficii fiziologice şi biologice, dar nu s-a demonstrat în mod convingător că se îmbunătăţeşte

spirometrie standard. Cu toate acestea, exerciţiul aerobic şi rezistiv standardizat îmbunătăţeşte fitnessul cardiorespirator şi calitatea vieţii (QOL) şi a fost asociat cu un risc redus de spitalizare.180 Consumul maxim de oxigen în timpul efortului poate fi un predictor mai bun de supravieţuire decât testarea de rutină a funcţiei pulmonare, dar testul necesită mult timp şi nu este disponibil în toate situaţiile clinice. prognosticul bolii, consolidând în continuare faptul că îmbunătăţirea sănătăţii fizice prin exerciţii fizice poate afecta pozitiv sănătatea generală în CF.182

BOALA CAILE RESPIRATORII SUPERIOARE

Rinosinuzita cronică este prezentă la aproape toţi pacienţii cu FC. Boala sinusurilor FC se manifestă ca simptome cronice, recidivante, ale secreţiilor crescute ale căilor aeriene superioare, obstrucţie moderată a fluxului de aer şi lărgirea punţii nazale.183 Acest lucru este văzut la imagistică (eFig. 47-8) ca opacificare a sinusurilor paranazale la mai mult de 90% dintre pacienţi în primul an de viaţă. Polipii nazali sunt observaţi la 15% până la 20% dintre pacienţi.184 Polipii nazali se prezintă de obicei spre sfârşitul primei sau în timpul celei de-a doua decenii de viaţă şi pot fi descoperirea clinică care declanşează evaluarea diagnostică.185 Prezenţa obstrucţiei nazale acute şi cronice poate diminua funcţia olfactivă şi poate contribui la diminuarea prezenţei nutriţionale186 şi sub declinul dietei. anomalii radiografice, simptomele pot fi surprinzător de bine tolerate. Simptomele acute sau cronice ale sinuzitei se manifestă la mai puţin de 10% dintre copii şi la aproximativ 24% dintre adulţi.187,188 Cu toate acestea, colonizarea căilor aeriene superioare poate contribui la boala căilor respiratorii inferioare, necesitând atenţie la prezenţa şi severitatea acesteia.

COMPLICAȚII ALE BOLII CĂILOR RESPIRATORII

Atelectazia este prezentă la aproximativ 5% dintre pacienții cu FC în primii 5 ani de viață, cu o frecvență în scădere odată cu vârsta înaintată.189 Atelectazia poate fi lobară sau subsegmentală, plămânul drept fiind cel mai frecvent afectat. Mai mult, se poate dezvolta concomitent cu exacerbări pulmonare sau în absența simptomelor clinice. Ocazional, atelectazia poate rezulta din aspergiloza endobronșică care se prezintă ca impact mucoid cu pierdere de volum.190 Cu toate acestea, în majoritatea cazurilor, un dop de mucus discret nu este evident la bronhoscopie.

Pneumotoraxul (vezi eFig. 47-5) este o complicație FC bine-cunoscută datorată captării aerului și rupturii ulterioare a bulelor subpleurale. Deși incidența generală este egală între sexe și destul de scăzută (aproximativ 1% pe an), aceasta crește brusc odată cu vârsta și severitatea bolii, 20% dintre adulții cu FC prezentând cel puțin un pneumotorax în timpul vieții. frecventă în FC decât în alte boli pulmonare obstructive, reprezintă o situație emergentă deoarece acumularea rapidă de aer pleural poate pune viața în pericol. În mod similar, au fost descrise pneumotorace bilaterale simultane și constituie o urgență. Pneumotorace mici asimptomatice pot fi, de asemenea, descoperite la pacienți în urma unei radiografii toracice de supraveghere de rutină. Pneumotoracele recurente sunt frecvente.

Hemoptizia este un eveniment relativ frecvent în FC (vezi eFig. 47-4) și se crede că rezultă din eroziunile mucoasei și hipertrofia arterei bronșice, care sunt o consecință a inflamației cronice.193 Prezența hemoptiziei se corelează cu severitatea bolii și este mai frecventă în contextul infecției cronice cu SARM. poate fi cronică. Hemoptizia masivă (>240 ml sânge în 24 de ore) se prezintă la aproximativ 5% dintre pacienți pe parcursul vieții.194 Datorită corelației puternice dintre hemoptizie și exacerbările infecției pulmonare, tratamentul inițial ar trebui să includă antibioticoterapie și repaus din kinetoterapie toracică. De obicei, terapiile cu aerosoli sunt susținute temporar și sunt luate în considerare măsuri pentru a promova stabilizarea cheagurilor. Există rapoarte anecdotice despre utilizarea acidului tranexamic, antifibrinolitic.195 S-a raportat, de asemenea, că blocarea beta este utilă în hemoptizia acută și cronică, probabil prin reducerea tensiunii arteriale și tocirea răspunsului simpatic la crizele de tuse.196 Deși bronhoscopia poate ajuta la localizarea locului de sângerare, bronhoscopia poate ajuta la localizarea locului hemoragiei imagistice, radiografice sau radiografice de utilitate limitată. Adesea, embolizarea arterei bronșice emergente (vezi eFig. 47-4F și G) trebuie încercată fără a aștepta aceste măsuri. Progresele în intervențiile vasculare invazive și strategiile îmbunătățite de management clinic au avut ca rezultat o reducere semnificativă a mortalității, care în trecut a fost de până la 10% după hemoptizie masivă.197

ABPA are o incidență pe parcursul vieții de 2% până la 8% la pacienții cu FC, deși câteva cohorte mici raportează o rată de incidență de până la 20%, sugerând o asociere de mediu.198,199 Aspergillus este o mucegai comună de mediu și este frecvent recuperată în cultura sputei. Deși până la 50% dintre pacienții cu FC pot prezenta anticorpi precipitanți la A. fumigatus în serul lor, o hipersensibilizare alergică mediată de IgE trebuie să se dezvolte pentru a manifesta ABPA clinic.200 Caracteristicile clinice includ creșterea tusei, dispneea, respirația șuierătoare și expectorația de dopuri brune ruginite care conțin multe eozinofile.

Descoperirile radiografice pot fi prezente, inclusiv modelul caracteristic degetul în mănuşi. Atelectazia şi pierderea de volum pot rezulta şi din impactarea mucoidă încărcată de hife în bronhiile segmentare. Un diagnostic de ABPA se face prin îndeplinirea unor criterii majore şi minore care includ constatări clinice caracteristice plus hipersensibilitate la testele cutanate, IgE totale crescute şi niveluri crescute de anticorpi IgG şi IgE împotriva A. fumigatus sau a altor ciuperci.147 (Vezi capitolele 38 şi 48.)

La pacienţii cu FC au fost descrise empiemul stafilococic şi pseudomonal, dar infecţiile tractului respirator de obicei economisesc spaţiul pleural, făcând mai puţin frecvente complicaţii precum revărsatul pleural şi empiem. Cu toate acestea, exacerbările pulmonare pot fi adesea însoţite de dureri de tip pleuritic.201

Clubbing-ul digital, care este cauzat de hiperplazia şi hipertrofia ţesutului conjunctiv şi vascularizarea crescută a falangelor distale, apare practic la toţi pacienţii cu CF avansat şi este adesea prezent precoce la persoanele cu boală pulmonară activă. Cauza clubbing este necunoscută, dar se ştie că se rezolvă după transplantul pulmonar.202 Severitatea sa se corelează în general cu severitatea bolii pulmonare.203 Osteoartropatia pulmonară hipertrofică este o entitate clinică frecventă care se prezintă cu boală pulmonară FC avansată la până la 15% dintre adolescenţii mai în vârstă şi adulţii. Aspectele distale ale tibiei, fibulei, radiusului şi ulnei sunt cele mai frecvent afectate. Semnele şi simptomele includ durere, sensibilitate osoasă, umflare şi căldură în zonele implicate; totuşi, unii pacienţi pot să nu manifeste simptome clinice. Efuziunile sunt mai puţin frecvente, dar pot apărea în articulaţiile adiacente. Durerea la deambulare sau în urma unui exerciţiu fizic intens este frecventă.204 Osteoartropatia pulmonară hipertrofică este exacerbată în perioadele de sănătate respiratorie precară şi tinde să scadă odată cu rezolvarea exacerbărilor pulmonare. Prezenţa sa cu boala pulmonară în stadiu terminal poate produce simptome clinice persistente care necesită terapie analgezică cronică. Există, de asemenea, cazuri rare de vasculită cutanată care provoacă purpură autolimitată, nedureroasă, palpabilă, care implică de obicei extremităţile inferioare.205-207.

Insuficienţa respiratorie este cel mai mare contributor la mortalitate şi este cauza decesului la 90% dintre pacienţii cu FC. Hipoxemia este observată pentru prima dată în timpul efortului sau somnului şi progresează cu boala pulmonară.171,208 Hipercapnia este o constatare tardivă care reflectă o boală pulmonară avansată, care progresează de obicei odată cu severitatea bolii şi se agravează în timpul exacerbărilor pulmonare. Hipertensiunea pulmonară şi cor pulmonale se pot dezvolta târziu în procesul bolii, ducând la congestie hepatică şi edem periferic.209 Rolul hipertensiunii pulmonare în FC este în prezent studiat pentru a prioritiza regimurile de tratament.210 Hipoxemia, dacă nu este recunoscută sau tratată adecvat, va contribui la agravarea hipertensiunii pulmonare şi a insuficienţei cardiace. Pneumotoraxul, hemoptizia şi infecţiile precum virusul respirator sinciţial sau gripa pot provoca insuficienţă respiratorie acută care este reversibilă cu un tratament agresiv.211,212.

MANIFESTĂRI GASTROINTESTINALE

Ileusul meconial este observat la aproximativ 15% dintre nou-născuţi şi este patognomonic pentru FC. Lipsa trecerii meconiului gros inspisat în primele 48 de ore de viaţă este asociată cu distensia abdominală şi avansează rapid spre vomă bilioasă. Sugarii afectaţi sunt expuşi riscului de perforaţie intestinală şi peritonită însoţită de şoc. Caracteristicile radiografice sunt tipice pentru obstrucţia intestinală de grad înalt care dezvăluie mai multe anse dilatate ale intestinului şi nivelurile fluidului aerian (eFig. 47-9). Se poate observa un aspect granular al abdomenului inferior din cauza meconiului acumulat care conţine bule de aer mici. Colonul este în mod caracteristic mic atunci când este vizualizat cu imagistica de contrast (eFig. 47-10). Calcificarea scrotală şi peritoneală poate fi observată în urma perforaţiei ileale in utero. Obstrucţia meconiului în colon poate întârzia doar trecerea scaunului. Acesta a fost numit sindromul dopului meconiu şi este mult mai puţin specific pentru CF.213

Dincolo de perioada nou-născutului, 20% dintre pacienţi pot dezvolta sindromul de obstrucţie intestinală distală (DIOS). Acesta se caracterizează prin obstrucţie în cecum, colon proximal sau ileon terminal asociat cu conţinut intestinal voluminos, vâscos şi incomplet digerat şi este similar cu ileusul meconial (eFig. 47-11). Obstrucţia parţială se poate manifesta ca o entitate cronică sau recurentă, cu dureri abdominale intermitente, ca singur simptom. Obstrucţia completă fulminantă este asociată cu eşecul de a evacua scaun, ducând la distensie abdominală şi vărsături care pot fi bilioase sau fecale dacă se lasă să progreseze. O masă mobilă în cadranul inferior drept poate fi palpabilă. Factorii de risc pentru DIOS includ episoadele anterioare, deshidratarea, schimbarea dietei, imobilizarea, creşterea bacteriană excesivă, tratamentul cu antibiotice şi medicamentele pentru constipaţie. Trebuie luate în considerare şi alte cauze ale durerii abdominale acute cu obstrucţie, inclusiv invaginaţie, aderenţe intestinale de la intervenţii chirurgicale abdominale anterioare şi apendicita, care pot fi parţial suprimate datorită terapiei antibiotice concomitente. Se consideră că apendicita este mai puţin frecventă în FC, cu un risc de 2% pe viaţă, comparativ cu un risc de 7% până la 8% în populaţia generală.214 Neumplerea apendicelui cu clisma de contrast este observată la pacienţii cu FC; rezultatele radiografice şi histologice ale unui apendice dilatat, plin de mucus sunt caracteristici tipice,215,216, deşi apendicele neinflamat este frecvent mărit la CT la pacienţii cu CF (eFig. 47-12). Pierderea secreţiei pancreatice şi intestinale de bicarbonat pentru a tampona acidul gastric poate duce la iritaţie duodenală şi dureri epigastrice recurente.217

Refluxul gastroesofagian este frecvent în CF; presiunea abdominală crescută asociată cu boala pulmonară obstructivă contribuie la prevalenţa sa ridicată.218 Luarea în considerare a refluxului gastroesofagian este importantă deoarece poate afecta starea nutriţională şi poate contribui la microaspiraţie, accelerând boala pulmonară. Prezenţa refluxului gastroesofagian a fost asociată cu un rezultat înrăutăţit după transplantul pulmonar şi, prin urmare, pacienţii cu FC luaţi în considerare pentru transplant pulmonar trebuie evaluaţi cu atenţie; unele centre susţin terapia chirurgicală pentru reflux în curs de desfăşurare în perioada peritransplantului.219

Prolapsul rectal se dezvoltă la aproape 20% dintre copiii cu FC, dar este un eveniment rar pentru adulți.220 Prolapsul rectal la un copil ar trebui să ridice considerația CF chiar dacă este singurul simptom clinic evident. Prolapsul rectal este precipitat de prezența scaunelor voluminoase, lipicioase, care aderă la mucoasa rectală, de starea nutrițională slabă cu pierderea grăsimii perirectale care susține în mod normal rectul și de prezența presiunii intraabdominale ridicate din cauza tusei paroxistice frecvente.

BOALA PANCREATICĂ

Insuficiența pancreatică exocrină (IP), datorată obstrucției intraluminale cu secreții îngroșate, deshidratate, este prezentă încă de la naștere la 85% dintre pacienții cu FC.221,222 Secreția pancreatică exocrină adecvată este prezentă la 10% până la 15% dintre pacienți și are asocieri genotipice definite. Eliberarea insuficientă a enzimelor pancreatice în intestin are ca rezultat digestia grăsimilor și proteinelor și absorbția afectată în intestinul subțire. Insuficiența pancreatică are ca rezultat scaune frecvente voluminoase, grase, urât mirositoare și protuberanță a abdomenului datorită producției crescute de gaz bacterian intraluminal. Evaluarea funcției pancreatice prin măsurarea ELISA a elastazei-1 fecale din scaun poate îmbunătăți evaluarea clinică a PI.223

Malabsorbția netratată are ca rezultat eșecul nutrițional și, în cele din urmă, eșecul creșterii liniare, care a fost legat de rezultate înrăutățite.224 Pacienții cu FC cresc, de asemenea, lent din cauza factorilor dincolo de aportul nutrițional și absorbția intestinală. De exemplu, consumul crescut de energie pentru a îndeplini munca de respirație poate fi un contributor important; inflamația sistemică poate juca, de asemenea, un rol.222 Deficitul de vitamine liposolubile a fost din punct de vedere istoric o asociere comună la diagnostic la copiii mici care se prezintă cu insuficiență nutrițională, dar este mult mai puțin frecventă în epoca screening-ului nou-născuților.

Pancreatita simptomatică se dezvoltă la mai puțin de 1% dintre pacienții adolescenți sau adulți cu CF, de obicei la pacienții care au cel puțin o anumită funcție pancreatică exocrină reziduală.225 Cu toate acestea, pancreatita recurentă a fost raportată în asociere cu disfuncția CFTR și poate fi caracteristica prezentatoare a tulburării.24,226 Înlocuirea grasă completă a pancreasului este comună (fig. 471). lipomatoza pancreatică și fibroza sunt caracteristice CF pediatric. Dilatarea ductului pancreatic și calcificări pot fi, de asemenea, observate la pacienții cu FC. Rareori, poate exista o înlocuire chistică a pancreasului, denumită cistoză pancreatică.

BOALA HEPATOBILIARĂ

Deși relativ comun, nu există încă un consens cu privire la definiția bolii hepatice asociate cu CF. Din punct de vedere histologic, boala hepatică se manifestă ca ciroză biliară focală și produce boală hepatică semnificativă clinic la o proporție mai mare de pacienți cu FC pe măsură ce longevitatea crește. O descriere a bolii semnificative clinic include constelația unui examen fizic anormal, testări anormale ale funcției hepatice și rezultate imagistice.227 Boala hepatică se poate prezenta ca hepatosplenomegalie sau ca creștere persistentă a

enzimelor hepatice (AST, ALT, bilirubină, GGT). Orientările actuale recomandă evaluarea bolii hepatice atunci când enzimele sunt crescute de peste 3 ori normal sau rămân de 1,5 până la 3 ori normale timp de 3 luni. Pacienții cu boală hepatică asociată cu FC dezvoltă rareori insuficiență hepatică fulminantă acută, dar cu ciroză avansată pot dezvolta hipertensiune portală și varice esofagiene semnificative clinic.228 Steatoza este o constatare clinică frecventă și a fost asociată cu malnutriție, deficit de acizi grași esențiali și/sau stres oxidativ.227 Ecografia este în general studiată și utilizată în prezent pentru monitorizarea longitudinală.

Boala tractului biliar este frecventă în CF. Colelitiaza se dezvoltă la aproximativ 10% dintre pacienți, dar provoacă simptome clinice semnificative în mai puțin de 4% din cazuri.229 Formarea calculilor este încurajată de mediul anormal de transport ionic rezident în vezica biliară. O vezică mică sau microbiliară este observată la 20% până la 30% dintre pacienți și are o semnificație clinică necunoscută.230

ANORMALITATI GENITOURINARE

Canalul deferent este absent în mod congenital la aproape toți bărbații cu FC.231 Analiza spermei este de obicei necesară pentru a identifica 1% dintre pacienții de sex masculin cu CF care sunt fertili. Volumul ejaculatului este de obicei de o treime până la jumătate din normal; absența completă a spermatozoizilor în plus față de o serie de anomalii chimice care reflectă absența secrețiilor din veziculele seminale este de obicei evidentă.232 S-a raportat, de asemenea, o incidență crescută a herniei inghinale și a hidrocelului.

Deși semnificativ mai puțin frecventă, infertilitatea feminină în FC poate fi de până la 20%.233 Multe femei cu FC și boală pulmonară avansată și/sau malnutriție sunt anovulatorii. Un alt obstacol în calea concepției este prezența mucusului cervical gros și tenace și o prezență crescută a endocervicitei. Acest mucus deshidratat are și concentrații anormale de electroliți, prevenind feringul obișnuit la mijlocul ciclului. Ca rezultat, se crede că această anomalie a mucoasei împiedică migrarea normală a spermatozoizilor.233 Incontinența urinară poate fi observată începând cu adolescența și nu se corelează în mod clar cu severitatea bolii; mai degrabă incontinența reflectă probabil tusea cronică și presiunea abdominală crescută din cauza obstrucției fluxului de aer.234

Sarcina la femeile cu FC pare să crească pe măsură ce rezultatele clinice s-au îmbunătățit. Un studiu longitudinal pe 325 de femei însărcinate cu FC a demonstrat 258 de născuți vii (79%) și 67% avorturi terapeutice.235 În comparație cu 1142 martori potrivite pentru vârstă și severitate, sarcina la o femeie cu FC nu a avut un efect negativ independent asupra stării pulmonare sau a mortalității pe parcursul a 2 ani, dar o naștere cu succes este posibilă și este esențială. că femeile cu FC iau în considerare implicațiile asupra sănătății lor atunci când iau în considerare planificarea familială. Alăptarea cu succes a fost raportată la femeile cu CF.237

DISFUNCȚIA GLANDEI SUDORIORA

Clorura de transpirație este crescută la majoritatea pacienților cu FC din cauza reabsorbției anormale a clorurii în canalul sudoripat din cauza absenței CFTR. Acest lucru poate predispune persoanele cu FC la pierderi excesive de sare în anumite situații. Copiii mici sunt deosebit de susceptibili la epuizare, mai ales atunci când sunt expuși la climatele calde și aride sau când există pierderi suplimentare de sare din cauza vărsăturilor sau diareei. De obicei, copiii în această circumstanță prezintă letargie, anorexie și alcaloză hipocloremică și/sau hiponatremie.238

TRATAMENT

PREZENTARE GENERALĂ

Progresul considerabil în înțelegerea bolii pulmonare cu FC și un efort concertat de a aborda manifestările bolii într-un mod cuprinzător au condus la o serie de noi abordări terapeutice ale bolii. tratamentul CF actual (Tabelul 47-4). Aceste tipuri de terapii de susținere, în plus față de îngrijirea cuprinzătoare efectuată în centrele clinice organizate de FC, sunt responsabile pentru îmbunătățirea constantă a speranței de viață observată în ultimul deceniu (Fig. 47-10), rezultând o speranță de viață medie de 41 de ani în 2012, pe baza ultimei analize a registrului SUA, au fost observate îmbunătățiri similare în alte țări dezvoltate.248. Mai recent, primul tratament care abordează defectul de bază al CF prin restabilirea funcției CFTR la pacienții cu mutația G551D CFTR gating a fost aprobat, ducând la îmbunătățiri marcate în rândul indivizilor cu această mutație.249 Alte terapii care se adresează alelelor CFTR mai frecvente sau urmăresc înlocuirea CFTR cu terapia genică sunt diferite stadii ale dezvoltării clinice a bolii și a promisiunii. 47-11).

MONITORIZARE ȘI ABORDARE AGRESIVĂ

Monitorizarea și tratamentul agresiv al infecțiilor pulmonare și al altor complicații comune CF a fost un progres cheie despre care se crede că a contribuit semnificativ la îmbunătățirea rezultatelor clinice în ultimul deceniu.167,250,251.

*Terapia utilizată în mod obișnuit, dar nu este aprobată de FDA.

*Terapia aprobată numai în Europa, Australia și Noua Zeelandă.

discutat mai devreme, patogenul predominant al căilor respiratorii inferioare se modifică de-a lungul vieții pacienților cu CF, S. aureus și H. influenza fiind cele mai frecvente organisme izolate în timpul sugarului și copilăriei timpurii, în timp ce P aeruginosa devine de obicei agentul patogen dominant mai târziu în cursul bolii. evaluarea diferitelor regimuri pentru a obține cel mai bine clearance-ul susținut. Coincidentă cu această abordare este o atenție sporită acordată controlului infecțiilor pentru a preveni achiziționarea de organisme virulente, în special în mediile de îngrijire a sănătății unde riscul de dobândire este semnificativ. Segregarea clinicilor după statutul Pseudomonas poate reduce dobândirea de organisme epidemice; Numai procedurile standard de control al infecțiilor pot să nu fie

suficiente,253,254 conducând la linii directoare şi mai riguroase pentru izolarea pacientului şi prevenirea amestecării.255 Odată stabilită, P aeruginosa este o provocare de eradicat numai cu terapia antimicrobiană74,256-259, deşi poate fi realizată la pacienţi selecţionaţi.122. status,105,115,260, deşi nu la fel de grav ca organismele mai virulente, cum ar fi B. cepacia261,262 sau B. dolosa,263 care pot fi asociate şi cu focare datorate răspândirii nosocomiale. Ca şi în cazul infecţiilor cronice, terapia nutriţională precoce şi agresivă, în special în rândul copiilor mici cu FC, a fost crucială pentru obţinerea unor rezultate îmbunătăţite. În ciuda progreselor în funcţia pulmonară şi a întârzierilor în creşterea Pseudomonas, întârzierea progresiei FC în anii adolescenţei rămâne o provocare.

Sponsorizate parţial de Fundaţia CF, centrele din SUA s-au angajat într-un program riguros de îmbunătăţire a calităţii pentru a facilita cele mai bune practici în îngrijirea CF. Rezultatele sunt comparate între centre şi puse la dispoziţia publicului

Vârsta medie de supravieţuire estimată, 1986-2012 (benzi de peste 5 ani)

90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 00 01
02 03 04 05 06 07 08 09 10 11 12

ani

Figura 47-10 Supravieţuirea mediană estimată în FC. Supravieţuirea mediană prezisă pentru pacienţii cu FC din centrele de fibroză chistică din SUA în registrul CF din 2012. Datele sunt reprezentate ca mediane pentru intervale de timp de 5 ani din 1986-2012. De la mijlocul anilor 1980, supravieţuirea prognozată a crescut de la aproximativ 27 de ani la mai mult de 36 de ani pentru cel mai recent interval de timp de 5 ani. (Date de la Registrul Pacienţilor Fundaţiei pentru Fibroză Chistică, Bethesda, MD; 2012.)

Genă anormală Proteine anormală

Modulatori CFTR pentru terapie genică

I Defect de bază 1

Transport ionic alterat, anomalie de mucus

Mucolitice, transport ionic

Anomalii asociate

Infecţie şi inflamaţie distrugerea ţesutului

Antiinflamatoare Antimicrobiene

Distrugerea organelor insuficienţă respiratorie

Transplantul

Figura 47-11 Terapii CF pe categorii. Această figură ilustrează mecanismele patologiei căilor respiratorii FC. Terapiile CF încearcă să abordeze funcţia CFTR defectuoasă prin terapia genică sau modularea exprimării sau funcţiei CFTR; pentru a aborda lichidul de suprafaţă a căilor respiratorii diminuat, mucusul anormal de vâscos şi clearance-ul mucociliar perturbat; şi, în sfârşit, pentru a aborda infecţia şi inflamaţia cronică a căilor respiratorii. Când se dezvoltă insuficienţa respiratorie, transplantul pulmonar este opţiunea rămasă.

încurajează îmbunătăţirea continuă.264 O cultură a cooperării între centre, pacienţi, familii şi Fundaţia pentru fibroză chistică a condus la linii directoare bazate pe dovezi, terapii bazate pe protocol şi diseminare rapidă a rezultatelor pentru a facilita progresele în furnizarea de îngrijiri medicale.265

Potenţiatori CFTR, corectori şi alte tratamente pentru defectul de bază

Pe baza consecinţelor funcţionale ale diferitelor mutaţii CFTR, sunt dezvoltate strategii terapeutice specifice pentru a restabili funcţia proteică deficitară sau defectuoasă prin modificarea expresiei sau funcţiei CFTR (Fig. 47-12 şi Tabelul 47-5). Datorită eforturilor ambiţioase de screening de mare debit58,266-269, beneficiile acestor noi modulatori CFTR au început să se realizeze pentru pacienţii cu CF. Rezultatele din clinică demonstrează că salvarea proteinei CFTR de către arhetipul modulator CFTR ivacaftor este asociată cu îmbunătăţiri marcate ale rezultatului clinic, care se compară favorabil cu terapiile anterioare utilizate pe scară largă de pacienţii cu CF.249,270,271. mutaţie, o alelă reprezentată la aproximativ 4% dintre pacienţii cu CF. Potenţiatorii CFTR funcţionează pentru a activa canalele CFTR situate la suprafaţa celulei. Ele potenţează activarea canalului mediată de cAMP prin decuplarea cu hidroliza ATP58,272,273 şi pot fi mai larg utile împotriva unei varietăţi mai mari de alele CFTR missense, inclusiv alte mutaţii de clasă III şi alte forme CFTR care prezintă activitate reziduală la suprafaţa celulei (adică, conductanţă şi mutanţi de procesare uşoară).274 a generat un interes considerabil pentru recapitularea efectelor sale printre alte alele CFTR mai comune.276 Aceasta include corectorii de pliere greşită a CFTR F508del, numiţi corectori CFTR. Corectorii CFTR încearcă să restabilească procesarea CFTR normală la cea mai comună mutaţie CFTR. Alţi agenţi care induc readthrough (sau suprimarea) PTC-urilor pentru a induce expresia CFTR de lungime completă sunt, de asemenea, în curs de dezvoltare şi s-au arătat promiţători în studiile clinice de dovadă a conceptului.277-280 Alte abordări dincolo de aceşti modulatori CFTR cu

molecule mici sunt, de asemenea, explorate. De exemplu, înlocuirea genelor prin terapia genică virală şi nevirală rămâne o abordare aflată în investigaţie activă,281 precum şi strategii mai noi care încearcă să exprime CFTR prin transducţia ARNm numai.282,283 În total, această clasă de agenţi care vizează defectul de bază CF serveşte atât ca un prim exemplu al potenţialului pentru noi abordări bazate pe genetice în CF, cât şi un exemplu seminal al bolii genetice. Deoarece mulţi pacienţi (=40%) sunt heterozigoţi complecşi pentru mai mult de o mutaţie CFTR284, terapiile combinate care abordează mai mult de o alele CFTR sau utilizarea terapiei multimedicamente par probabile în viitor şi vor dicta nevoia de terapii individualizate optimizate pentru anumiţi pacienţi pe baza bolii lor subiacente şi a altor covariate genetice.276

Potenţiatoare CFTR. Potenţiatorii CFTR activează mutantul CFTR localizat pe suprafaţa celulei prin potenţarea canalului de deschidere stimulat de activarea fiziologică a AMP ciclic.58,269,285-287 Impulsul dezvoltării a inclus necesitatea anticipată de a activa F508del CFTR odată localizat pe suprafaţa celulei, în plus faţă de nevoia de a activa alte canale mutante ale membranei plasmatice, dar care sunt rezidente mutante la nivelul membranelor plasmatice. gating, conductanţă deteriorată sau un număr redus de canale din cauza mutaţiilor uşoare de procesare sau a variantelor de îmbinare. Încercările timpurii au inclus utilizarea genisteinei, o moleculă naturală de flavonoid care demonstrează activarea puternică a CFTR, dar este slab absorbită şi prezintă alte proprietăţi fiziologice nedorite.286,288,289 Ulterior, ivacaftor şi alţi potenţiatori CFTR investigaţi au fost descoperiţi prin intermediul abordărilor tradiţionale de screening cu molecule de mare capacitate, care au fost identificate cu potenţiale mici ale medicamentelor, care au fost identificate cu potenţiale mici. abordări.58,269,285-287 Ivacaftor a indus aproximativ 50% activitate CFTR în celulele epiteliale primare care exprimă CFTR G551D/F508del, un etalon emergent pentru dezvoltarea preclinică a modulatorilor CFTR.58

Într-un studiu de fază III controlat cu placebo pe termen lung, efectuat la copii mai mari şi adulţi (cu vârsta de 12 ani şi peste) cu

Proteazom

Clasa II

Corectori

Clasa III

Potenţiatoare

Potenţiatoare (eventual în combinaţie)

Figura 47-12 Modulatori CFTR după clasa de mutaţie. Clasele de defecte ale genei CFTR includ codoni de terminare prematură (PTC) care provoacă translatarea proteinei trunchiate (clasa I); CFTR pliat greşit, incluzând ştergerea fenilalaninei la poziţia 508 (clasa II, locaţia prezentată cu un punct roşu); CFTR de lungime întreagă care ajunge la suprafaţa celulei, dar prezintă o deschidere anormală a canalului (clasa III; hidroliza ATP este perturbată, la locul identificat cu roşu) sau conductivitate redusă a porilor (clasa IV); şi CFTR de lungime completă cu erori de îmbinare (clasa V); supresorii codonilor de terminare prematură (de exemplu, aminoglicozide, ataluren) se leagă de subunităţile ribozomale (stea verde) pentru a permite suprimarea PTC şi exprimarea proteinei de lungime completă. Mutaţiile de clasa II precum F508del pot răspunde la compuşii corectori cu molecule mici pentru a restabili defectele de pliere şi/sau a îmbunătăţi expresia canalului la nivelul membranei celulare (de exemplu, lumacaftor, VX-661). Fără corecţie, aproape toate CFTR

de clasa II sunt trimise la proteozom, lăsând proteine de suprafaţă detectabile doar la indivizi rari. Potenţiatorii CFTR includ ivacaftor (chevron verde) pentru pacienţii cu mutaţii CFTR. Direcţiile viitoare includ explorarea utilizării potenţiatorilor CFTR pentru alte CFTR mutante despre care se ştie că se află la suprafaţa celulei, cum ar fi mutaţiile de splicing noncanonice. Terapia combinată cu potenţiatori a fost propusă şi pentru mutaţiile CFTR din clasele I şi II. (Adaptat de la Rowe SM, Borowitz DS, Burns JL, et al: Progress in cystic fibrosis and the CF Therapeutics Development Network. Thorax 67(10):882-890, Fig. 1, 2012.)

Tabelul 47-5 Terapeutice aprobate şi/sau experimentale care vizează fiecare clasă mutaţională CFTR

„Investigaţie,

combinaţie de aripioare cu un corector CFTR,

CFTR, regulator de conductanţă transmembranară a fibrozei chistice,

CF şi cu cel puţin o copie a mutaţiei G551D-CFTR, ivacaftor a provocat o îmbunătăţire absolută cu aproximativ 10% a VEMS la 24 de săptămâni, un efect durabil prin 48 de săptămâni de testare, oferind confirmarea testelor anterioare de fază II. o exacerbare pulmonară, o creştere în greutate îmbunătăţită şi o îmbunătăţire a simptomelor respiratorii. Testarea clorurii de transpiraţie a prezentat, de asemenea, îmbunătăţiri marcate (media de clorură de transpiraţie a fost de aproximativ 55 mEq/L, o valoare sub pragul de diagnostic tradiţional). De notat, îmbunătăţirea spirometriei a fost rapidă; în decurs de 2 săptămâni, s-a observat 90% din îmbunătăţirea maximă, ceea ce sugerează că mecanismul a fost curăţarea mucusului, mai degrabă decât inversarea bolii pulmonare structurale de lungă durată. Într-un studiu mai mic care a înrolat pacienţi copii cu G551D CF cu vârsta cuprinsă între 6 şi 12 ani, beneficiul271 a fost, de asemenea, documentat prin măsurătorile indicelui de clearance pulmonar la pacienţii cu FC cu anomalii minime detectabile ale funcţiei pulmonare prin spirometrie, reflectând probabil activitatea în căile respiratorii mici. îngrijire, inclusiv DNază umană recombinată inhalată239, tobramicină inhalată242 azitromicină246 şi soluţie salină hipertonică.240 În toate studiile clinice până în prezent, ivacaftor a părut sigur şi bine tolerat, deşi se recomandă monitorizarea testelor funcţiei hepatice.291

Spre deosebire de efectul mare la pacienţii cu G551D, monoterapia cu ivacaftor nu a avut un efect semnificativ la pacienţii cu CF homozigoţi pentru F508del CFTR, stabilind că potenţarea CFTR singură este puţin probabil să fie eficientă fără administrarea concomitentă a unei molecule corectoare pentru a aduce F508del CFTR la suprafaţa celulei.292

Aceste constatări au stat la baza aprobării clinice pentru ivacaftor la pacienţii cu FC cu mutaţii G551D, iar acest tratament a fost rapid aplicat copiilor şi adulţilor cu mutaţia corespunzătoare. Stabilirea dovezii conceptului că modularea CFTR ar putea avea efecte clinice pronunţate în rândul pacienţilor cu CF a generat, de asemenea, un interes considerabil pentru extinderea acestor descoperiri către alte mutaţii CFTR în care ivacaftor ar putea fi eficient şi dezvoltarea modulatorilor CFTR pentru alte alele CFTR comune. de ivacaftor la pacienţii cu G551D CF privind rezultatul clinic, microbiologia sputei şi inflamaţia sistemică, printre alţi parametri.

Deoarece ivacaftor a crescut şi activitatea CFTR în alte mutaţii gating in vitro,275 aceste mutaţii gating non-G551D au fost, de asemenea, testate; efectele benefice ale ivacaftorului au fost observate şi la pacienţii cu alte mutaţii non-G551D clasa III. Pacienţii au observat o creştere mare a VEMS şi o scădere similară a clorurii de transpiraţie în comparaţie cu cea observată la pacienţii cu G551D, sugerând un efect de clasă. Alte mutaţii CFTR, cum ar fi mutaţiile de conductanţă, mutaţiile uşoare de procesare sau variantele de îmbinare CFTR permit nivelurilor scăzute de canale CFTR parţial active să ajungă la suprafaţa celulei, conferind funcţia CFTR parţială274 şi de obicei un fenotip CF mai uşor. Efectul ivacaftorului asupra mutaţiilor missense parţial active din aceste clase CFTR este, în general, proporţional cu funcţia CFTR bazală, reflectând capacitatea creşterii de a compensa parţial expresia sau conductanţa de suprafaţă redusă, chiar şi atunci când gating-ul este normal în aceste forme CFTR. şi o alelă CFTR relevantă. Aceste rezultate pot justifica utilizarea potenţiatorilor CFTR la un grup mai larg de indivizi cu FC. Combinat cu indivizii cu mutaţii gating, aceasta reprezintă aproximativ 10% până la 15% din populaţia CF care în cele din urmă ar putea beneficia de monoterapia cu un potenţator CFTR.

Corectori CFTR. Un efort semnificativ a fost îndreptat către obiectivul de a corecta plierea F508del CFTR, restabilind astfel activitatea canalului ionic la proteina pliată greşit. Încercările timpurii includ evaluarea unor agenţi precum butirat de 4-fenil pentru a regla în jos HSC70 (sau alte însoţitoare de procesare a proteinelor), o cale centrală în procesul de pliere a proteinelor care s-a dovedit că măreşte expresia F508del CFTR in vitro şi reprezintă un exemplu timpuriu de compuşi testaţi în clinică. Corectorii de procesare F508del CFTR care nu s-au transpus cu succes din studiile in vitro la rezultate clinice.295-297 Eforturi mai recente au rezultat din ecrane de bibliotecă cu randament mare pentru funcţia canalului de clorură în urma incubaţiei compuşilor de testare cu celule care exprimă F508del.267.269.298 Un număr dintre aceste strategii au identificat biologia căilor de însoţire a căii F508. Activitatea farmacologică a unor astfel de agenţi a fost, de asemenea, raportată că măreşte timpul de înjumătăţire al F508del CFTR în membrana plasmatică prin reciclarea suprafeţei modificată, atribuită caracteristicilor maşinilor de procesare celulară299 sau traficului endocitar redus.300 Această clasă de agenţi poate fi potenţiali candidaţi pentru dezvoltarea medicamentelor dacă siguranţa lor in vivo este confirmată. S-a demonstrat că alţi compuşi interacţionează direct cu CFTR301,302 şi pot oferi o specificitate mai mare decât agenţii care modifică aspectele generale ale plierii celulare sau controlul calităţii celulare.

Succesul în ceea ce priveşte corectarea eficientă a F508del CFTR a fost observat în timpul testării iniţiale de Faza II a lumacaftorului (fost VX-809), un corector presupus F508del CFTR. Rezultatele au demonstrat scăderi modeste ale clorurii de transpiraţie comparativ cu placebo, dar nu au fost însoţite de îmbunătăţiri ale spirometriei sau alte măsuri clinice.303 Deşi acest lucru a stabilit că salvarea F508del CFTR la subiecţii umani este realizabilă printr-o moleculă mică administrată sistemic, gradul de salvare CFTR a fost insuficient pentru a conferi îmbunătăţiri clinice. Deoarece F508del CFTR prezintă, de asemenea, o porţiune anormală a canalelor, pe lângă procesarea celulară aberantă, o abordare pentru a aborda activitatea insuficientă este de a administra un potenţator CFTR cu un corector CFTR. caftor şi ivacaftor au dus la îmbunătăţiri semnificative ale VEMS (=6% efect al tratamentului), deşi modificările clorurii transpiraţiei nu s-au corelat cu beneficii suplimentare observate în urma adăugării potenţiatorului.304a Efecte mai mici au fost observate la pacienţii cu FC heterozigoţi pentru F508del CFTR, oferind dovezi ale efectului dozei genice. Beneficiul potenţial al ivacaftorului şi al lumacaftorului în combinaţie printre pacienţii cu CF homozigoţi F508del este urmărit în prezent în două studii internaţionale mari de fază III. Dacă sunt pozitive, rezultatele ar putea justifica utilizarea terapiei combinate corector-potenţiator pentru cea mai frecventă mutaţie CFTR. Un corector alternativ, VX-661, care are un mecanism similar cu lumacaftor, dar proprietăţi farmacologice mai avantajoase, a demonstrat, de asemenea, un beneficiu aditiv atunci când este utilizat în combinaţie cu ivacaftor la indivizi homozigoţi pentru alelele F508del CFTR în testarea de fază II, oferind o încredere suplimentară că combinaţia de agenţi corector şi potenţator ar putea fi eficientă în rândul indivizilor care exprimă CFTR. Rezultatele sugerează, de asemenea, că ivacaftor poate fi util pentru a spori salvarea altor forme mutante de CFTR, cum ar fi codonii de terminare prematură sau alţi mutanţi de procesare (de exemplu, mutaţii de clasa II) sensibili la efectele corectoarelor CFTR.

Alte strategii de identificare a agenţilor care măresc plierea F508del CFTR sunt, de asemenea, dezvoltate, iar interesul a crescut cu succesele recente în studiile clinice. Folosind un test de trafic bazat pe CFTR marcat cu epitop, s-a demonstrat că inhibitorii fosfodiesterazei, inclusiv sildenafilul şi alţi analogi activi, îmbunătăţesc localizarea la suprafaţă a proteinei mutante. Aceiaşi agenţi măresc curentul de scurtcircuit în liniile celulare care exprimă F508del CFTR305 şi îmbunătăţesc NPD la şoarecii CF,306,307 ca şi compusul înrudit vardanafil.308 Deoarece F508del CFTR pliat greşit prezintă două proprietăţi fundamental distincte care îi modifică procesarea (şi anume domeniul de legare a nucleotidelor), acesta recunoaşte stabilitatea sub-domeniului 1 şi anume ansamblu. compuşii care abordează aceste mecanisme în mod independent pot prezenta efecte aditive sau sinergice de corecţie a plierii greşite a F508del CFTR. Mai mult, răspunsul celular global la proteina pliată greşit poate reprezenta, de asemenea, o ţintă. De exemplu, tratamentul celulelor CF cu inhibitori ai histonei deacetilazei (HDAC) poate modula stresul ER, iar HDAC-urile, cum ar fi acidul hidroxamic suberoilanilid (SAHA), precum şi tăcere siRNA, cresc nivelurile de F508del CFTR în membrana celulară. conferă un fenotip normal în epiteliile respiratorii FC.298.310

Readthrough translaţional. Readthrough-ul codonilor de terminare prematură (PTC) reprezintă o abordare potenţială pentru a aborda FC cauzată de acest mecanism, care ar putea fi aplicabil şi la multe alte boli genetice cauzate de mutaţii nonsens. Abordarea a fost identificată atunci când s-a constatat că anumite antibiotice aminoglicozide interacţionează cu ARNr-ul eucariotic din subunităţile ribozomale.311 Prin această interacţiune, fidelitatea traducerii eucariote poate fi alterată prin întreruperea funcţiei normale de corectare a ribozomului.312-318 Inserţia unui aminoacid aproape înrudit la translaţia aminoacidului specific (AA3) permite continuarea translaţiei aminoacidului (AA3) în mod normal. conferită de o fidelitate mai mare a codonilor de terminare la capătul autentic (3') al ARNm şi a fost stabilită in vitro prin demonstrarea că nu există o alungire detectabilă dincolo de codonii de terminaţie nativi. Distrofia musculară Duchenne,323-325 sindromul Hurler,67,81,82 lipofuscinoza ceroidă,326 cistinoză nefropatică,327 şi expresia p53.328 mutantă

Experimentele de dovadă a conceptului cu aminoglicozide au stabilit că PTC-urile din CFTR la subiecţii umani pot fi suprimate, ducând la sinteza proteinei CFTR funcţionale, de lungime completă. Un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat în Israel, a arătat o corecţie a transportului ionic nazal în mod specific la subiecţii cu mutaţii nonsens după administrarea locală de gentamicină şi, aşa cum era de aşteptat, nu la controalele CF homozigote pentru F508del. căile respiratorii şi conductele sudoripare.319 Nu toate studiile cu aminoglicozide în CF au demonstrat succes, sugerând niveluri scăzute de corecţie a proteinelor. Indiferent, din cauza toxicităţii cunoscute şi a biodisponibilităţii slabe a aminoglicozidelor, agenţii mai eficienţi care evită proprietăţile nedorite ale aminoglicozidelor vor fi necesari pentru tratamentul genetic pe termen lung al CF. O abordare promiţătoare foloseşte optimizarea chimiei medicinale pentru a identifica efectele antimicrobiene, toxice şi readthrough ale schelelor aminoglicozide, o strategie care demonstrează succesul iniţial folosind reporteri in vitro de eficacitate şi toxicitate,332 şi modele celulare şi animale de salvare CFTR333.

Alţii au încercat să identifice noi compuşi care abordează dezavantajele aminoglicozidelor. O astfel de moleculă este ataluren (fostul PTC124), un agent de investigaţie rezultat din eforturile de screening cu randament ridicat pentru a identifica molecule care induc readthrough translaţional.334 Ataluren este un agent biodisponibil oral330,335 care şi-a demonstrat eficacitatea in vivo într-un model de şoarece transgenic de nonsens mediat de CF336 medicamentul normal şi CF336 bine tolerat. subiecţi,335,337 care au condus la o serie de studii clinice care examinează atalurenul la indivizii cu CF care găzduiesc alele nonsens. Rezultatele de până acum au fost mixte. Două studii, efectuate în Israel la adulţi 278 şi Franţa/Belgia329 la copii şi adolescenţi, au detectat salvarea activităţii CFTR (aşa cum a fost detectată de NPD) în studii de fază II încrucişate, deschise, cu două doze, la subiecţii CF care posedă cel puţin un codon de terminare prematură. Primul studiu a inclus teste de urmărire care au examinat efectul ataluren timp de 3 luni la 19 subiecţi studiaţi anterior timp de 2 săptămâni; Au fost observate îmbunătăţiri semnificative şi dependente de timp ale activităţii CFTR după perioada de tratament.338 În schimb, un studiu aproape identic efectuat în Statele Unite nu a demonstrat îmbunătăţirea funcţiei CFTR,339 ridicând

întrebări cu privire la eficacitate. Testele ulterioare de fază III efectuate pe parcursul a 1 an au fost negative, deşi s-a observat o tendinţă spre îmbunătăţirea VEMS şi frecvenţa exacerbărilor, care a fost semnificativă statistic la un subgrup de indivizi care nu au fost expuşi la tobramicină inhalată, un medicament concomitent care a demonstrat ulterior că atenuează efectul benefic al ataluren ului in vitro. expus la tobramicină. Efectele ataluren ului sunt probabil, de asemenea, modulate de efectele fondatoare genetice, inclusiv gradul de exprimare a ARNm CFTR la momentul iniţial, modulat de dezintegrarea mediată de nonsens. testul utilizat pentru selectarea agentului.309 Studii mai recente au evidenţiat activitatea sa relativ slabă.343 Având în vedere noile cunoştinţe cu privire la cele mai bune modele de identificare şi optimizare a candidaţilor medicament CFTR care au apărut de la identificarea ataluren ului, este posibil ca identificarea de noi substanţe chimice folosind teste alternative readthrough ar putea produce compuşi mai eficienţi.

Terapia genică

Administrarea nazală a agenţilor de transfer al genei CFTR a salvat transportul Cl dependent de CFTR în studiile de dovadă a conceptului, dar eficienţa variabilă a vectorilor cuplată cu expresia transgenă eterogenă şi efectele adverse ale inflamaţiei au diminuat entuziasmul. Având ca rezultat NPD, vectorii virali au demonstrat livrarea transgenelor folosind adenovirus344,345 şi adenovirusul adeno-asociat (AAV),346, dar rezultatele pozitive nu au fost universale.347 Eşecul tehnologiei AAV pulmonare a diminuat entuziasmul în Statele Unite. Îmbunătăţirile în transportul Cl folosind vectori de transfer genetic pe bază de lipide au fost iniţial limitate la modificări mici şi discutabile348-350 sau îmbunătăţiri în subgrupuri specifice.351-353. Preparate mai recente au demonstrat transferul oarecum îmbunătăţit354-356, dar au fost îngreunate de preocupările privind siguranţa şi exprimarea consecventă. Mai multe tehnologii, inclusiv nanoparticule de ADN compactate357,358 sau epuizarea motivelor CpG imunogene, s-au arătat promiţătoare pentru îmbunătăţirea livrării. Acesta din urmă stă la baza vectorului principal folosit de consorţiul de terapie genetică din Regatul Unit, care este în prezent evaluat într-un studiu clinic amplu şi pe termen lung.358 Tehnologii mai noi de transfer viral care promit o expresie susţinută a genelor sunt, de asemenea, în curs de dezvoltare.359

Splicing şi alte reparaţii ARN

Mutaţia de splicing reprezintă o minoritate relativ comună a alelelor CFTR. De exemplu, a zecea cea mai frecventă mutaţie CF este 3849+10kb C-to-T, ceea ce duce la includerea unui exon criptic de 84 de perechi de baze în ARNm matur. Maşinile de îmbinare sunt eterogene atât în rândul pacienţilor, cât şi între ţesuturile dintr-un individ, rezultând o exprimare relativ eterogenă a bolii. Aceasta formează baza examinării potenţialului unui potenţator CFTR la indivizii cu expresia CFTR relativ păstrată datorită nivelurilor rezonabile de expresie CFTR. Variaţia eficienţei de îmbinare poate fi de asemenea exploatată folosind oligonucleotide antisens pentru a induce îmbinarea normală prin mascarea situsurilor de îmbinare mutante. Deşi acest lucru ar necesita dezvoltarea unor oligonucleotide antisens specifice pentru fiecare mutaţie de îmbinare CFTR, recent utilizarea unei astfel de tehnologii a demonstrat eficacitatea terapeutică în distrofia musculară Duchenne.361 Astfel, a fost

propusă o abordare similară în CF, care ar putea fi combinată cu alte terapii CFTR la nivel individual. Transducţia ARN de lungime completă a fost, de asemenea, sugerată pentru tratamentul bolilor genetice şi ar putea fi exploatată în CF.

Perspective asupra mecanismului bolii dezvăluite de modulatorii CFTR

Modularea eficientă a funcţiei CFTR a oferit o nouă oportunitate de a determina patogeneza bolii, inclusiv efectele neprevăzute până acum ale CFTR. Deşi CFTR funcţionează în mod clar ca un transportor de clorură pe suprafaţa epitelială, există un interes în curs de dezvoltare pentru reglarea mediată de CFTR a clearance-ului mucociliar şi dacă CFTR are efecte importante asupra proprietăţilor fizice ale mucusului în sine datorită rolului său de transportator de bicarbonat şi de reglator al pH-ului căilor respiratorii. Acest lucru este susţinut de datele conform cărora ivacaftor îmbunătăţeşte obstrucţia căilor respiratorii datorită rezoluţiei blocării mucusului în căile respiratorii susceptibile, aşa cum se observă prin imagistica prin rezonanţă magnetică He3 înainte şi după administrarea de ivacaftor la subiecţii cu G551D CF362,363 şi, de asemenea, măreşte clearance-ul mucociliar aşa cum se observă prin eliminarea particulelor radiomarcate Tc99 inhalate. Colonizarea P aeruginosa se îmbunătăţeşte, de asemenea, în decurs de 6 luni, sugerând posibilitatea ca apărarea înnăscută să fie sporită pur şi simplu prin îmbunătăţirea funcţiei CFTR, înainte de orice îmbunătăţire a bolii pulmonare structurale. Mărimea relativ mare a creşterii în greutate observată cu ivacaftor la pacienţii cu FC cu G551D-CFTR a fost atribuită recent efectului său benefic asupra pH-ului intestinal prin secreţia de bicarbonat, crescând posibilitatea ca integritatea mucoasei să fie îmbunătăţită şi în tot intestinul. Alte posibile căi de explorare includ efectul modulării CFTR asupra altor manifestări ale FC, cum ar fi metabolismul glucozei, imunitatea înnăscută şi funcţia leucocitelor, osteopenia, insuficienţa pancreatică şi absorbţia gastrointestinală, unele dintre acestea putând fi direct legate de activitatea CFTR.

TERAPIILE RESPIRATORII

Degajarea fizică a căilor respiratorii

Combinaţia de tuse crescută cu vibraţia toracică sau percuţia pentru a slăbi mucusul reprezintă o piatră de temelie a îngrijirii zilnice a FC pentru a reduce obstrucţia căilor respiratorii şi a preveni exacerbările FC.364 Manevrele zilnice de curăţare, inclusiv fizioterapie toracică prin vibropercuţie, terapie administrată manual sau sistemul de eliminare a vestelor de fizioterapie toracică, nu sunt considerate standard de sistem de îngrijire aleator Studii controlate.365,366 Mai degrabă, beneficiile au fost stabilite într-un studiu mic de copii mai mari care demonstrează îmbunătăţiri în VEMS şi producţia de spută, care a fost susţinut în continuare de o serie de studii nerandomizate.367,368 Tehnicile alternative de curăţare a căilor respiratorii includ presiunea expiratoare pozitivă (PEP), „tusea de zgomot" şi utilizarea valvelor vibratorii36.

Terapia cu exerciţii poate avea beneficii adiţionale manevrelor fizice descrise mai devreme. Programele standardizate de exerciţii aerobe care vizează 70% până la 85% din ritmul cardiac maxim au demonstrat beneficii asupra toleranţei la efort, dar nu îmbunătăţesc

funcţia pulmonară. Rezultate similare sunt observate în programele de exerciţii izometrice.369 Rolul programelor de reabilitare pulmonară supravegheată în boala pulmonară severă cu FC este în prezent explorat.370

Terapia de rehidratare a căilor respiratorii

Eforturile de rehidratare a ASL pentru a creşte clearance-ul mucociliar au condus la studii care examinează soluţia salină hipertonică nebulizată (HTS). HTS îmbunătăţeşte hidratarea căilor respiratorii la modelele CF şi provoacă o creştere durabilă a clearance-ului mucociliar la subiecţii cu FC.241 Un studiu multicentric, randomizat, controlat cu placebo a arătat o îmbunătăţire modestă a funcţiei pulmonare şi o reducere cu 56% a frecvenţei exacerbării pulmonare cu FC în ciuda complianţei relativ slabe (=63% la sfârşitul studiului ETS sugerează că efectul ETS este aditiv la sfârşitul studiului). rhDNaza.240.371.372

Studiul ISIS (Infant Study of Inhaled Saline in CF) a examinat efectul administrării HTS la copiii mici cu FC (cu vârste cuprinse între 4 luni şi 5 ani, înainte ca spirometria să poată fi efectuată în mod fiabil). Deşi acest studiu nu a demonstrat un beneficiu asupra punctului final primar al ratei exacerbărilor pulmonare, rata acestor evenimente a fost extrem de scăzută, limitând sensibilitatea.373 Cu toate acestea, un substudiu al pacienţilor cărora li s-au efectuat PFT la sugari a demonstrat îmbunătăţiri semnificative ale FEV05, o constatare care va fi testată folosind Lung Clearance Index, o măsură de obstrucţie pulmonară independentă de efort. Până la confirmarea rezultatelor, terapia HTS nu este recomandată la această grupă de vârstă.151

Deoarece o minoritate de subiecţi dezvoltă bronhospasm la administrarea HTS, agonistul p2 inhalat este, în general, recomandat înainte de administrarea HTS; în plus, HTS trebuie utilizat cu prudenţă la cei cu obstrucţie pulmonară severă. Mulţi vor prezenta tuse excesivă, limitând utilizarea, deşi aceasta va scădea adesea cu administrarea repetată.240

Utilizarea zaharurilor neabsorbabile, cum ar fi manitolul, pentru a hidrata căile respiratorii prin generarea unui gradient osmotic de lichid la suprafaţa căilor respiratorii este o alternativă la HTS. După succesul în studiile de fază incipientă374, au fost efectuate recent două studii clinice la scară largă. Deşi studiul nord-american a demonstrat o tendinţă de îmbunătăţire a VEMS la 26 de săptămâni de terapie, un studiu paralel în Europa şi Oceania a demonstrat exacerbări reduse în braţul de tratament.375,376 Pe baza acestui succes, terapia cu manitol inhalator este aprobată pentru pacienţii cu FC peste 18 ani în Europa, Australia şi Noua Zeelandă, deşi un risc intermediar a fost combinat cu un risc intermediar de apariţie a hemopatiei. Statele Unite ale Americii.

Dornase Alfa

Utilizarea ADNazei umane recombinate inhalate (dornase alfa), un tratament farmacologic pentru îmbunătăţirea proprietăţilor fizice ale mucusului, s-a dovedit a fi benefică în studiile randomizate, controlate cu placebo la subiecţii cu FC şi a fost printre primele medicamente specifice FC care au fost aprobate pentru boli respiratorii. Dornase alfa determină dizolvarea resturilor de ADN în exces care se acumulează din cauza infecţiei bacteriene,

stazei mucusului şi afluxului mare de neutrofile în lumenul căilor respiratorii. Dornase alfa a îmbunătăţit funcţia pulmonară, frecvenţa exacerbării pulmonare şi QOL.239 Studiile care examinează terapia cu dornase alfa la indivizi cu boală pulmonară severă (FVC < 40% prezis) arată, de asemenea, beneficii continue.377 De asemenea, pare benefică în boala uşoară; dornase alfa a stabilizat o creştere a markerilor inflamatori în lichidul de lavaj bronhoalveolar la copiii mici378 şi a îmbunătăţit măsurile radiografice de captare a gazelor.379 Dornase alfa a îmbunătăţit, de asemenea, neomogenitatea ventilaţiei, determinată de indicele clearance-ului pulmonar la copii şi adolescenţi, cu o scădere minimă în spirometrie.

Antibiotice inhalate

Infecţia cronică este o condiţie sine qua non a bronşiectaziei, iar terapia antimicrobiană agresivă pentru a reduce sau controla infecţia cronică este un pilon al îngrijirii CF cronice. Deoarece calea inhalată furnizează doze mai mari de antibiotice căilor respiratorii umplute cu mucopurulenţi, mai multe antimicrobiene sunt frecvent utilizate în îngrijirea CF cronică şi s-a demonstrat că îmbunătăţesc funcţia pulmonară şi reduc exacerbările pulmonare. Utilizarea alternativă a antibioticelor inhalatorii cronice are scopul de a viza căile respiratorii evitând în acelaşi timp toxicităţile sistemice şi limitând apariţia rezistenţei bacteriene prin presiune de selecţie continuă. Primul agent aprobat în acest scop a fost tobramicina inhalabilă, care s-a dovedit a fi asociată cu îmbunătăţirea funcţiei pulmonare, reducerea ratei exacerbarilor şi creşterea greutăţii în comparaţie cu placebo, atunci când este administrată de două ori pe zi în perioade alternative de 4 săptămâni. neinferioară tobramicinei nebulizate convenţionale242 şi a îmbunătăţit satisfacţia pacientului atunci când a fost tolerată.

Mai recent, monobactam aztreonam inhalat a fost dezvoltat pentru utilizare cronică în CF. Studiile iniţiale au demonstrat îmbunătăţirea calităţii vieţii şi decalajul prelungit între exacerbări.383,384 Un studiu mare de 6 luni care a implicat pacienţi cu FC peste 6 ani care au utilizat anterior tobramicină inhalabilă a demonstrat o îmbunătăţire a VEMS şi a redus exacerbările cu aztreonam o dată la două luni385 în comparaţie cu cei cărora li sa administrat tobramicină inhalată. Un studiu similar la subiecţii cu anomalii mai uşoare ale funcţiei pulmonare a demonstrat îmbunătăţiri mai modeste ale VEMS şi QOL.386 Astfel, aztreonamul inhalat este recomandat în prezent la pacienţii cu FC peste 6 ani cu infecţie cronică cu Pseudomonas din toate intervalele de funcţie pulmonară. efecte secundare precum bronhospasmul.151.388.389

Nu este încă clar care antimicrobian este cel mai bun pentru pacienţii individuali, dar alegerea agentului este, în general, determinată de agentul patogen dominant, modelele de rezistenţă la antimicrobiene şi preferinţa pacientului, deoarece rezistenţa antimicrobiană nu prezice întotdeauna răspunsul clinic. Unii clinicieni, în special din Europa, susţin în prezent o abordare continuă a terapiei alternante folosind două sau mai multe antibiotice inhalatorii, pe baza constatării empirice că anumiţi pacienţi prezintă frecvent exacerbări atunci când nu iau antibiotice. Investigarea oficială a acestei abordări utilizând cicluri continue alternante de 28 de zile de tobramicină inhalată şi aztreonam este în prezent în

curs. O serie de alte regimuri de antibiotice, în general derivate din antibiotice sistemice eficiente, sunt, de asemenea, în curs de investigare şi ar putea oferi opţiuni suplimentare pentru controlul pe termen lung al infecţiilor respiratorii cronice. Acestea includ fluorochinolonele inhalate390 şi vancomicina.391 Dacă suprimarea sau eradicarea speciilor de Staphylococcus, inclusiv MRSA, oferă beneficii este o întrebare deschisă. De notat, profilaxia orală pentru S. aureus a dus la creşterea infecţiei cu Pseudomonas la pacienţii trataţi, ceea ce justifică prudenţă.392

Eradicarea bacteriană

Morbiditatea şi mortalitatea primară în FC este atribuită bolii respiratorii obstructive produse de infecţia endobronşică cronică cu bacterii oportuniste. Infecţia cu P. aeruginosa este în mod clar asociată cu declinul funcţiei respiratorii, iar dobândirea precoce a Pseudomonas este asociată cu creşterea morbidităţii şi mortalităţii. densitate mai scăzută, sunt în general nemucoide şi prezintă profiluri de rezistenţă microbiană favorabile, reflectând o „fereastră de oportunitate" pentru tratament şi eradicare. şi adulţi.402 Screening-ul nou-născuţilor pentru FC poate permite identificarea mai devreme a infecţiei cu P. aeruginosa la copii înainte de debutul unei boli pulmonare semnificative şi dezvoltarea rezistenţei antimicrobiene care poate limita eficacitatea terapiei. În urma depistarii P. aeruginosa la copiii asimptomatici, opinia actuală susţine intervenţia clinică pentru eradicarea organismului. Regimurile antimicrobiene diferă de la antibioticele minim invazive inhalabile la dozarea intravenoasă agresivă.110 Deşi mai multe studii au validat eficacitatea diferitelor regimuri de tratament, niciun regim de tratament nu a demonstrat superioritate clară. Boala pulmonară obstructivă poate limita eficacitatea antibioticelor inhalatorii. De asemenea, a fost raportată eradicarea cu succes a altor agenţi patogeni CF, cum ar fi B. cepacia şi MRSA, dar nu există o practică standard de eradicare concludentă.

Terapia cu macrolide

Deşi antibioticele macrolide nu prezintă proprietăţi antipseudomonale semnificative, utilitatea acestor agenţi în panbronşiolita difuză, o boală rară care seamănă cu FC (inclusiv infecţia cronică cu P. aeruginosa), a condus la studii terapeutice la pacienţii cu FC.403-406 Într-un studiu multicentric, randomizat, controlat cu placebo, care a fost demonstrată o ameliorare a funcţiei pulmonare însoţite de tromicină orală alternativă. printr-o reducere mare a exacerbărilor pulmonare.407 Rezultate similare au fost observate într-un studiu canadian folosind claritromicină.408 Efectele benefice ale azitromicinei pot fi observate şi la pacienţii cu FC care nu sunt infectaţi cronic cu Pseudomonas (prin efecte antiinflamatorii mai puţin bine descrise), sugerând în continuare că mecanismul este independent de proprietăţile antimicrobiene; un studiu clinic amplu a demonstrat rate îmbunătăţite de exacerbare,409 deşi nu a fost observată o îmbunătăţire a VEMS. Pe baza dovezilor actuale, ghidurile prezente acordă o prioritate mai mică azitromicinei cronice la pacienţii neinfectaţi.245 Incidenţa în creştere a infecţiilor micobacteriene netuberculoase ridică îngrijorări cu privire la utilizarea pe termen lung a azitromicinei datorită potenţialului de rezistenţă inductibilă la macrolide. Unele date in vitro sugerează un risc crescut de inducere a micobacteriilor atipice151, deşi acest lucru nu a fost observat în studiile

epidemiologice.410 Cu toate acestea, screening-ul anual pentru micobacteriile atipice este recomandat şi este deosebit de important la pacienţii trataţi cu azitromicină. Siguranţa şi eficacitatea azitromicinei la sugarii mici cu FC cu risc crescut de bronşiectazie, aşa cum este detectată de elastaza neutrofilă crescută, sunt în curs de desfăşurare.

Terapie antiinflamatoare

Inflamaţia neutrofilă intensă este caracteristică FC şi rămâne o ţintă terapeutică care nu a fost pe deplin realizată.140,411-413. Studiile timpurii care utilizează corticosteroizi sistemici cronici, în zile alternative, au arătat un efect benefic al prednisonului (1 mg/kg) asupra funcţiei pulmonare, dar utilizarea sa rămâne limitată de utilizarea de rutină a steroizilor46 şi nu este recomandată pentru utilizarea de rutină a steroizilor41. au fost frecvent studiate în studii mici. În unele studii, s-a observat o reactivitate îmbunătăţită a căilor respiratorii, dar acestea nu au demonstrat efecte susţinute asupra funcţiei pulmonare şi sevrajul poate fi tolerat fără deteriorare clinică.417,418 Utilizarea este în general limitată la indivizii cu fenotip astmatic, având în vedere potenţiala îngrijorare pentru demineralizarea osoasă, supresia suprarenală şi întârzierea creşterii la copii şi adolescenţi.

O serie de alte molecule antiinflamatorii au fost studiate în FC, deşi fereastra adecvată în care blocarea inflamaţiei, care are efecte antiinfecţioase atât distructive, cât şi benefice, nu este încă clară. Ibuprofenul în doze mari, un medicament antiinflamator nesteroidian (AINS), s-a dovedit că îmbunătăţeşte rata declinului funcţiei pulmonare, dar efectele sale benefice au fost cele mai mari la copiii mici.419 Studiile de confirmare au demonstrat, de asemenea, efecte benefice.247,420 În ciuda acestor dovezi, terapia AINS nu este utilizată pe scară largă în Statele Unite, în special din cauza toxicităţii cronice şi a nevoilor persoanelor în vârstă. monitorizarea farmacocinetică pentru a atinge niveluri serice adecvate.421 De exemplu, nivelurile inadecvate sunt asociate cu un efect proinflamator paradoxal care produce o migrare crescută a neutrofilelor.247,422.

Încercările de a extinde beneficiile observate ale terapiei antiinflamatorii la alţi agenţi eicosanoizi activi (de exemplu, inhibitori de leucotriene) au fost variabile şi includ o creştere a complicaţiilor pulmonare cu un antagonist LTB4 neselectiv. proteaze cu antitripsină inhalată.425 Alţi agenţi precum inhibitorii de HMG Co-A reductază, hidroxiclorochina şi metotrexatul nu au demonstrat beneficii convingătoare, ilustrând provocarea de a ţinti cu succes acest mecanism. Cu toate acestea, mai multe terapii sunt în curs de dezvoltare şi ar putea evita problemele dacă se ia în considerare selecţia adecvată a pacientului.

ALTE ÎNGRIJIRI DE SPRIJIN

Exacerbări pulmonare

Exacerbările bolii pulmonare cu FC sunt caracterizate prin creşterea producţiei de tuse şi spută, detresă respiratorie, toleranţă fiziologică diminuată, scădere în greutate, spirometrie scăzută, hipoxemie crescută sau dezvoltarea unei complicaţii pulmonare majore, cum ar fi hemoptizia.426-429 Tratamentul include intensificarea clearance-ului căilor respiratorii şi

terapia antimicrobiană sistemică împotriva celor mai recente terapii antimicrobiene generale. Se utilizează atât tratamentul internat, cât şi cel ambulatoriu; Factorii importanţi în această distincţie includ severitatea bolii, funcţia pulmonară iniţială, organisme microbiene şi modelul de rezistenţă, prezenţa complicaţiilor suplimentare şi capacitatea de a adera la un regim ambulatoriu. Exacerbarea pulmonară acută este cea mai frecventă indicaţie de spitalizare în FC şi este indicată atunci când episoadele sunt severe, refractare la managementul ambulatoriu sau nepotrivite terapiei la domiciliu din motive psihosociale. Spitalizarea facilitează administrarea controlată a antibioticelor intravenoase pentru tratarea infecţiilor care exacerbează şi oferă un cadru propice intensificării susţinute a fizioterapiei toracice. Deşi standardul istoric pentru exacerbările pulmonare este terapia spitalicească, cu resurse şi aderenţă adecvate, terapia la domiciliu care include utilizarea de antimicrobiene parenterale şi proceduri de eliminare a mucusului poate obţine rezultate echivalente la pacienţii selectaţi în mod corespunzător.430,431 În general, scopul principal al terapiei este ameliorarea simptomelor clinice şi readucerea funcţiei pulmonare la valoarea iniţială. Cu toate acestea, la unii pacienţi, funcţia pulmonară nu revine la nivelurile anterioare în ciuda îmbunătăţirii clinice şi poate scădea în câteva zile până la săptămâni după tratament.433-435 O scădere severă a spirometriei faţă de valoarea iniţială este un factor de risc major pentru pierderea susţinută a funcţiei pulmonare, sugerând necesitatea unui tratament precoce şi agresiv la debutul exacerbării.434-436.

Terapia cu antibiotice ar trebui să aibă o bază largă, datorită naturii polimicrobiene a bolii pulmonare cu FC şi este selectată în primul rând pe baza culturii tractului respirator şi a rezultatelor sensibilităţii. De remarcat, în ciuda acestei recomandări, sensibilităţile in vitro nu prezic răspunsul clinic, sugerând limitări semnificative ale acestei strategii generale.436 Tratamentul Pseudomonas este prima consideraţie şi ar trebui utilizate două antibiotice distincte mecanic pentru a maximiza eficacitatea, cu excepţia cazului în care este utilizată terapia orală, în care fluorochinolonele sunt principalul element, dar ar putea duce la creşterea rezistenţei bacteriene437 la aminozide. activitate antimicrobiană optimă pentru terapia antiPseudomonas care necesită antibiotice intravenoase şi a fost principala de mai mulţi ani, dar necesită monitorizare pentru optimizarea terapiei. Dozarea tradiţională a aminoglicozidelor de două până la trei ori pe zi s-a schimbat în favoarea dozării o dată pe zi.438,439 Dozarea o dată pe zi, în intervalul de 8 până la 12 mg/kg/zi, atinge concentraţii de vârf mai mari (20 până la 30 yg/mL) care potenţează efectul bactericid prin extinderea efectului bactericid şi limitând toxicitatea tipică, care limitează toxicitatea normală în condiţii normale. Funcţia renală.168.440 Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie în timpul terapiei cu aminoglicozide pentru apariţia nefrotoxicităţii şi ototoxicităţii Aminoglicozidele sunt de obicei asociate cu un Ş-lactamic pentru a maximiza eficacitatea. Un al treilea antibiotic poate fi, de asemenea, util pentru a controla MRSA sau alt organism atipic. Deşi nu există un consens cu privire la durata terapiei, un răspuns clinic în ceea ce priveşte simptomele sau funcţia pulmonară este de obicei evident la 4 până la 7 zile după iniţierea terapiei. O durată de 10 până la 14 zile pare a fi adecvată pentru a obţine o îmbunătăţire maximă a funcţiei pulmonare şi a sănătăţii susţinute în majoritatea cazurilor.441,442 În cazul infecţiei refractare, tratamentul timp de 3 săptămâni sau mai mult nu este neobişnuit, dar poate să nu aibă succes. Studii recente au demonstrat că VEMS se înregistrează după 10

zile de tratament internat, ridicând o întrebare cu privire la beneficiul şi riscul unor cure mai lungi de antibiotice spitaliceşti şi parenterale.431,443 Deoarece nu există un ghid clar pentru durata terapiei, fiecare curs de tratament necesită o evaluare atentă de către clinician. Tratamentele mai scurte pot îmbunătăţi calitatea vieţii şi complianţa, pot limita morbidităţile asociate medicamentelor şi pot fi mai puţin costisitoare. Cu toate acestea, acest lucru poate să nu fie suficient pentru a elimina o infecţie toracică şi poate avea ca rezultat un beneficiu mai puţin susţinut şi o reapariţie precoce a exacerbarii. Cursurile prelungite de terapie cu antibiotice ar trebui să includă culturi ale tractului respirator pentru organisme bacteriene şi fungice, deoarece sensibilităţile la antibiotice se pot schimba.444 Pentru pacienţii care necesită cursuri frecvente sau terapie cu antibiotice la domiciliu pe termen lung, cateterele intravenoase centrale subcutanate pot oferi acces intravenos stabil pentru a facilita tratamentul. Acest lucru implică un risc de infecţii asociate cateterului şi tromboză.445 Din acest motiv, estrogenul exogen trebuie evitat la femeile cu catetere venoase centrale, dacă este posibil.

TRATAMENTUL COMPLICAŢILOR PULMONARE

Tratamentele îndreptate spre controlul infecţiei căilor respiratorii, limitarea inflamaţiei şi optimizarea curăţării căilor respiratorii sunt piatra de temelie a terapiei atât în boala pulmonară precoce, cât şi în cea avansată. Insuficienţa respiratorie hipoxemică trebuie recunoscută şi tratată cu oxigen suplimentar. Oxigenul cu debit scăzut este eficient în ameliorarea hipoxemiei nocturne, de efort şi de repaus şi de obicei nu provoacă hipercapnie semnificativă.446 Dezvoltarea hipoxemiei nocturne sau de repaus este puternic asociată cu debutul hipertensiunii pulmonare şi este asociată cu o mortalitate crescută.447 Diureticele, agenţii inotropi şi teofilina oferă puţin sau deloc beneficii în FC. Cor pulmonale este o descoperire în stadiu terminal în boala avansată, cu puţine opţiuni de tratament viabile în afară de cele pentru stabilizarea bolii pulmonare şi tratarea simptomatică a hipertensiunii pulmonare.448

Insuficienţa respiratorie acută datorată injuriilor reversibile poate fi stabilizată fie prin suport ventilator neinvaziv, fie prin suport ventilator invaziv.211,449,450. Deşi mortalitatea asociată cu ventilaţia mecanică este mare, nu este absolută. S-a raportat că o treime dintre pacienţii cu FC cu boală pulmonară avansată supravieţuiesc evenimentelor care necesită ventilaţie mecanică.212 Ventilaţia mecanică poate fi, de asemenea, utilizată ca o punte către transplantul pulmonar în centre adecvate.212,450,451 Oxigenarea extracorporeală cu membrană a fost, de asemenea, utilizată pentru acest lucru 452.

scop.452

Atelectazia este gestionată prin creşterea intensităţii şi frecvenţei curăţării căilor respiratorii şi prin terapia obişnuită îndreptată către exacerbările pulmonare. Corticosteroizii sistemici sau inhalatori pot fi de ajutor în prezenţa astmului, ABPA sau inflamaţiei semnificative a căilor respiratorii refractare la terapia antimicrobiană. Există puţine dovezi că bronhoscopia şi lavajul sunt eficiente în tratarea atelectaziei. Cu toate acestea, au fost descrise evaluarea bronhoscopică a atelectaziei şi tratamentul impactului mucoid în asociere cu aspergiloza

endobronşică şi ABPA.453,454 ABPA răspunde în mod obişnuit la dozele standard de corticosteroizi sistemici.190 Corticosteroizii inhalatori455, terapia antifungică orală supresoare456,456 şi terapia cu steroizi pot fi utilă în sistemul de steroizi,456 şi omalideni.

Când este mic şi minim simptomatic, un pneumotorax poate fi observat cu aşteptarea rezoluţiei spontane. Pneumotoracele de volum mai mare (de exemplu >20%) sau care compromit ventilaţia sau stabilitatea fiziologică necesită decompresie tubul toracic.458 Pneumotoracele recurente sunt frecvente în boala pulmonară avansată şi sunt asociate cu o mortalitate mai mare. Pacienţii cu pneumotorax cronic care sunt instabili clinic sau prezintă o morbiditate semnificativă pot beneficia de pleurodeza chimică şi/sau mecanică.459 Pleurodeza anterioară nu este considerată o contraindicaţie pentru transplantul pulmonar.459

Hemoptizia majoră este tratată cu antibiotice şi repaus toracic, deşi reinstituirea terapiei a devenit mai agresivă în timp. Trebuie administrate suplimente de vitamina K dacă timpul de protrombină este prelungit din cauza malabsorbţiei. Stabilizarea cheagurilor cu acid tranexamic şi reducerea sistemică a tensiunii arteriale cu beta-blocare pot avea o anumită utilitate clinică.195,460 Hemoptizia masivă se poate rezolva cu terapie conservatoare, dar embolizarea arterei bronşice oferă un control clinic mai definitiv şi poate fi luată în considerare şi în cazurile recurente de sângerare submasivă.196.

Tratamentul complicaţiilor gastrointestinale

Ileusul meconial poate fi deseori ameliorat cu clisme care refluxează contrastul radiografic solubil în apă în ileonul terminal sub fluoroscopie.197 Dacă acest lucru nu are succes, sau există îngrijorare pentru perforaţia intestinală din cauza severităţii implicării, trebuie solicitat consult chirurgical. DIOS este tratat în mod obişnuit cu soluţii de electroliţi cu volum mare echilibrat care conţin laxative osmotice (polietilenglicol) şi mucolitice (N-acetilcisteină).461 Clismele de contrast care ajung la ileonul terminal pot completa terapia. În situaţia de distensie abdominală semnificativă sau de vomă intratabilă, preocuparea de obstrucţie intestinală sau de vărsături bilioase/fecale necesită consult chirurgical.462 Prolapsul rectal poate fi redus voluntar la pacienţii experimentaţi cu tehnici care implică muşchii abdominali, perineali şi fesieri. Copiii mici necesită adesea o reducere manuală prin presiune uşoară în poziţia genunchi-piept.462 Terapia adecvată de substituţie a enzimelor pancreatice, îmbunătăţirea stării nutriţionale şi controlul bolilor pulmonare previn de obicei recurenţa. Stabilizarea chirurgicală a rectului este necesară dacă prolapsul este cronic şi refractar la intervenţia medicală.

Disfuncţia CFTR care are ca rezultat o secreţie anormală a bilei este considerată a fi cauza bolii hepatice CF. Acidul ursodeoxicolic (URSO) este utilizat pentru a trata ciroza biliară primară.220 Deşi impactul său asupra bolii hepatice este neclar, mai multe studii au demonstrat că URSO îmbunătăţeşte testele funcţiei hepatice; cu toate acestea, efectul pe termen lung asupra funcţiei hepatice este necunoscut.463 Pragurile pentru iniţierea terapiei şi rezultatele clinice sunt în curs de investigare; în absenţa datelor empirice, ghidurile recomandă în prezent luarea în considerare a tratamentului URSO.464 Suportul

nutriţional agresiv ar trebui instituit în absenţa unei terapii specifice. Sângerarea varicelor esofagiene care complică adesea ciroza poate fi gestionată cu banding sau scleroterapia. Hipertensiunea portală şi sângerările variceale severe, refractare au fost tratate cu succes prin şunt portosistemic.465 Insuficienţa hepatică şi ascita sunt tratate în mod standard. Transplantul hepatic are succes în FC, cu rate de supravieţuire la 1 şi 5 ani raportate la mai mult de 80%.466 Pancreatita este tratată cu măsuri standard, cum ar fi repaus intestinal şi îngrijire medicală de susţinere.

Hiperglicemia poate complica FC la orice vârstă, dar este în general întâlnită pentru prima dată în deceniile a doua şi a treia de viaţă.467,468 Cetoacidoza nu este o caracteristică tipică a diabetului zaharat asociat cu FC. Tratamentul glicemiei crescute în FC a devenit mai agresiv deoarece supravieţuirea avansată a oferit dovezi ale complicaţiilor diabetului şi o recunoaştere crescută a impactului acestuia asupra progresiei bolii pulmonare.469 Boala vasculară care afectează retina şi rinichii a fost documentată la pacienţii cu FC care au avut hiperglicemie prelungită.469,470 Astfel, controlul pe termen lung al glicemiei indică o prelungire a glicemiei. Au fost recomandate scheme intensive de screening şi management.468,471-473 Terapia cu insulină este principalul tratament, deoarece efectele sale anabolice pot fi, de asemenea, benefice468,472-474; managementul alimentar este de asemenea important.

Terapie chirurgicală

Chirurgia endoscopică a sinusurilor şi polipectomia nazală pentru ameliorarea obstrucţiei sunt cele mai frecvente proceduri chirurgicale în CF.474-476 Deşi majoritatea pacienţilor se confruntă cu o îmbunătăţire postoperatorie, recurenţa este obişnuită şi necesită adesea proceduri repetitive.477 Incidenţa polipozei tinde să scadă la vârsta adultă.475 O intervenţie chirurgicală mai agresivă a sinusurilor poate fi, de asemenea, benefică47. Calculii biliari simptomatici pot necesita colecistectomie electivă.477 Rezecţia pulmonară a fost considerată istoric atunci când se crede că boala pulmonară focală severă duce la instabilitate clinică şi declin accelerat al funcţiei pulmonare. Deşi s-a raportat că terapia chirurgicală stabilizează cursul clinic şi reduce frecvenţa exacerbărilor, tratamentul chirurgical este rar în prezent, probabil datorită strategiilor de tratament îmbunătăţite şi a stării generale de sănătate a persoanelor cu CF.229,479-482 Pacienţii trebuie selectaţi cu atenţie deoarece se aşteaptă pierderea pe termen scurt a funcţiei pulmonare postoperator.483 Hemoptizia masivă poate necesita terapia standard refractară la lobectomie.

Nutriţie

Starea nutriţională îmbunătăţită la pacienţii cu FC este asociată cu rezultate clinice mai bune pe termen lung.481 Pacienţii cu FC au cerinţe calorice crescute care au fost atribuite malabsorbţiei reziduale, activităţii respiratorii crescute şi factori legaţi de infecţie şi inflamaţie. Recomandările dietetice includ un conţinut ridicat de calorii (cu 20% până la 50% mai mare decât aportul standard recomandat), o dietă bogată în proteine, incluzând o cantitate moderată de grăsimi din dietă (35% până la 45% din aportul caloric) şi

carbohidraţi procesaţi limitati. Dacă consilierea nutriţională nu reuşeşte, este necesară luarea în considerare a stimulentelor apetitului sau, alternativ, a hrănirii cu tub gastrostomie, deoarece este puţin probabil ca suplimentarea cu preparate alimentare elementare pe cale orală să fie susţinută pe o perioadă lungă de timp.

Din cauza insuficienţei pancreatice, 90% dintre pacienţii cu FC necesită terapie de substituţie a enzimelor pancreatice. Enzimele sunt furnizate sub formă de capsule care conţin granule acoperite enteric rezistente la acid, care conţin doze de lipază de la 3.000 la 40.000 de unităţi. Dozarea se bazează de obicei pe greutate şi este ajustată pe baza prezenţei simptomelor de malabsorbţie, cum ar fi crampe abdominale, flatulenţă excesivă şi scaune grase. Intervalele de dozare trebuie limitate la ghidurile actuale (2500 unităţi lipază/kg/masă; 10.000 unităţi lipază/kg/zi). Dozele care depăşesc aceste limitări au fost asociate cu colonopatia fibrozată.485-488

O multivitamine zilnică este standard pentru îngrijirea FC cu suplimentare suplimentare în funcţie de nivelurile serice sau de factorii clinici. Vitaminele A şi E sunt adesea furnizate în mod adecvat de un preparat zilnic standard de vitamine multiple. Deficitul de vitamina A este uşor de corectat prin suplimente alimentare. Deficienţa simptomatică este rară şi se găseşte de obicei la pacienţii care nu iau vitamine suplimentare sau enzime pancreatice, dar poate duce la creşterea presiunii intracraniene, xeroftalmie şi orbire nocturnă. Deficitul de vitamina D care se prezintă sub formă de rahitism este rar observat. Pacienţii cu FC au adesea niveluri inadecvate (<30 până la 60 ng/ml) care pot fi refractare la suplimentarea cu doze mari. Demineralizarea osoasă este comună, iar interesul considerabil privind asocierea nivelurilor inadecvate de vitamina D cu rezultate slabe legate de sănătate a condus la recomandări de suplimentare agresive. Vitamina E este deficitară numai la pacienţii nesuplimentaţi şi rareori cauzează distrugere crescută a globulelor roşii şi distrofie neuroaxonală.489 Deficienţa de vitamina K poate duce la diateză hemoragică. Deşi problemele hemoragice semnificative clinic se manifestă mai ales la copii, deficitul de vitamina K în cadrul hemoptiziei poate prezenta complicaţii semnificative la pacienţii în vârstă. Alte vitamine şi oligominerale, în special zincul, pot fi deficitare şi necesită suplimentarea selectivă.490

Factori psihosociali

Rezultatele se îmbunătăţesc şi noile terapii sunt şi mai promiţătoare, dar CF rămâne o boală cronică fatală. Odată cu apariţia screening-ului nou-născuţilor şi a pacienţilor care supravieţuiesc până la vârsta adultă, aspectele psihosociale ale FC s-au extins şi continuă să afecteze pacientul, familia şi comunitatea. Terapiile medicale continuă să ofere beneficii semnificative, dar pot fi limitate de bunăstarea psihosocială a pacientului, atitudinea şi, în cele din urmă, aderarea la terapie. Abordările privind furnizarea de îngrijiri clinice care promovează un concept pozitiv de sine şi sprijină pacientul şi/sau familia să-şi gestioneze terapia medicală şi să maximizeze calitatea vieţii legate de sănătate este probabil să aibă un impact pozitiv asupra rezultatelor şi, în cele din urmă, asupra longevităţii. Furnizorii cu experienţă în sprijinul psihosocial sunt de nepreţuit pentru echipa de îngrijire a FC.485 Depresia majoră este o comorbiditate comună pe măsură ce pacienţii îmbătrânesc şi poate

avea o influenţă negativă asupra rezultatului clinic; se justifică monitorizarea şi tratamentul agresiv.491

Transplantul pulmonar

Transplantul dublu pulmonar secvenţial este o terapie acceptată pentru insuficienţa respiratorie secundară CF.492 Transplantul lobar viu este o alternativă eficientă la transplanturile pulmonare cadaverice convenţionale, dar se efectuează numai în centre selectate.493 Peste 2300 de transplanturi pulmonare au fost efectuate pentru FC în întreaga lume, iar rata este în creştere. Supravieţuirea la 5 ani este puţin peste 50%, ceea ce se compară favorabil cu supravieţuirea transplantului pulmonar efectuat în alte boli pulmonare.494 Având în vedere supravieţuirea limitată şi tratamentul complex necesar, luarea în considerare a transplantului pulmonar necesită o evaluare psihologică şi socială atentă. În cazul în care se alege transplantul pulmonar, pacienţii trebuie evaluaţi cu atenţie şi îndrumaţi atunci când au un beneficiu de supravieţuire sau mortalitate prezisă în intervalul de 2 până la 3 ani; formulele de predicţie pot ajuta la acest proces.174 În urma transplantului cu succes, pacientul poate experimenta o stare respiratorie şi o calitate a vieţii superioară dramatic îmbunătăţite, dar o povară semnificativă a tratamentului medical poate rămâne.

Puncte cheie

Fibroza chistică (FC) este cea mai frecventă boală monogenetică la caucazieni şi rezultă din mutaţii ale genei CFTR (regulator de conductanţă transmembranară a CF).

Absenta CFTR determină clearance-ul mucociliar întârziat, anomalii ale mucusului şi un defect de apărare a gazdei, declanşând infecţii sinopulmonare cronice progresive şi un ciclu de distrugere pulmonară, ducând la bronşiectazie şi insuficienţă de organ terminal.

Manifestările extrapulmonare sunt observate acolo unde CFTR este foarte exprimat în mod normal, cum ar fi în pancreasul endocrin şi exocrin, tractul gastrointestinal, piele, oase şi tractul reproducător masculin.

Paradigmele de diagnostic pun accent pe detectarea precoce prin screening-ul nou-născutului şi un indice ridicat de suspiciune pentru a recunoaşte cazurile atipice mai târziu în viaţă, care sunt în general cauzate de alele CFTR care codifică CFTR parţial funcţional.

Tratamentul şi monitorizarea eficientă printr-o reţea de centre specializate de îngrijire şi cercetare a FC au îmbunătăţit morbiditatea şi mortalitatea.

Tratamentul agresiv al exacerbărilor pulmonare cu FC este necesar pentru a întârzia progresia şi pentru a reduce complicaţiile bolii pulmonare în stadiu terminal.

Strategiile de tratament pentru boala pulmonară cronică se adresează în general manifestărilor din aval ale fiziopatologiei CF; astfel de tratamente includ rehidratatori de lichid de suprafaţă a căilor respiratorii diminuate, mucolitice pentru a îmbunătăţi eliminarea mucusului, terapii antimicrobiene şi agenţi antiinflamatori cronici.

Recent, dezvoltarea și aprobarea cu succes a ivacaftorului pentru pacienții cu CFTR cu mutația G551D CFTR a oferit o foaie de parcurs care a revigorat anchetatorii care lucrează pentru a dezvolta noi modulatori ai funcției CFTR pentru a corecta defectul de bază cauzat de cele mai comune alele CFTR.

Lista completă de referințe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Elkins MR, Robinson M, Rose BR și colab: Un studiu controlat de soluție salină hipertonică inhalată pe termen lung la pacienții cu fibroză chistică. N Engl J Med 354(3):229-240, 2006.

Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, et al: Ghid pentru diagnosticul fibrozei chistice la nou-născuți prin adulți în vârstă: raport de consens al Fundației pentru fibroză chistică. J Pediatr 153(2):S4-S14, 2008.

Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH și colab.: Efectul ADNazei umane recombinate aerosolizate asupra exacerbărilor simptomelor respiratorii și asupra funcției pulmonare la pacienții cu fibroză chistică. Grupul de studiu Pulmozyme. N Engl J Med 331(10):637-642, 1994.

Gelfond D, Borowitz D: Complicațiile gastrointestinale ale fibrozei chistice. Clin Gastroenterol Hepatol 11(4):333-342, chestionar e30-e31, 2013.

Goss CH, Ratjen F: Update in cystic fibrosis 2012. Am J Respir Crit Care Med 187(9):915-919, 2013.

Matsui H, Grubb BR, Tarran R și colab: Dovezi pentru epuizarea stratului de lichid periciliar, nu compoziția anormală a ionilor, în patogeneza bolii căilor respiratorii cu fibroză chistică. Cell 95(7):1005-1015, 1998.

Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA și colab: Ghidurile pulmonare pentru fibroza chistică. Medicamente cronice pentru menținerea sănătății plămânilor. Am J Respir Crit Care Med 187(7):680-689, 2013.

Pezzulo AA, Tang XX, Hoegger MJ și colab.: pH-ul redus al suprafeței căilor respiratorii afectează uciderea bacteriilor în plămânul fibrozei chistice porcine. Nature 487(7405):109-113, 2012.

Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG și colab.: Un potențator CFTR la pacienții cu fibroză chistică și mutația G551D. NEngl J Med 365(18):1663-1672, 2011.

Ramsey BW, Dorkin HL, Eisenberg JD și colab.: Eficacitatea tobramicinei în aerosol la pacienții cu fibroză chistică. N Engl J Med 328(24):1740-1746, 1993.

Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ: Fibroza chistică. N Engl J Med 352(19):1992-2001, 2005.

Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, şi colab: Azitromicină la pacienţii cu fibroză chistică infectaţi cronic cu Pseudomonas aeruginosa: un studiu controlat randomizat. JAMA 290(13):1749-1756, 2003.

Galeria de imagini eFIGURE

eFigura 47-1 Fibroza chistică (CF): radiografie toracică şi CT toracic. A, Radiografia toracică frontală la un pacient de 4 ani cu FC arată volume pulmonare uşor crescute asociate cu îngroşarea căilor respiratorii centrale şi opacitate liniară extinsă reprezentând bronşiectazii şi îngroşarea peretelui bronşic. BE, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare evidenţiază bronşiectazii cilindrice extinse (săgeţi), precum şi îngroşarea extinsă a peretelui bronşic şi noduli mici (vârfuri de săgeată), cei din urmă reflectând impactul distal al bronşii şi al căilor respiratorii mici. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 47-2 CF: rezultate radiografice toracice şi CT toracice. A, Radiografia toracică frontală la un adult tânăr cu FC arată volume pulmonare mari asociate cu îngroşarea căilor respiratorii centrale şi opacitatea liniară extinsă reprezentând bronşiectazie şi îngroşarea peretelui bronşic. BE, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare evidenţiază bronşiectazii cilindrice extinse (săgeţi), precum şi îngroşarea extinsă a peretelui bronşic şi noduli mici (vârful săgeţii), cei din urmă reflectând impactul bronşic distal şi a căilor respiratorii mici. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 47-3 CF: afectare predominantă a lobului superior drept. A şi B, Radiografia toracică frontală la doi pacienţi separaţi cu FC arată îngroşarea şi dilatarea peretelui bronşic multifocal, cel mai pronunţată în lobul superior drept. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 47-4 CF cu hemoptizie tratată cu embolizare arterială bronşică. A, Radiografia toracică frontală arată îngroşarea peretelui bronşic predominant perihilar central şi bronşiectazie. Consolidarea focală (săgeata) în lobul inferior drept a fost nouă în comparaţie cu studiile anterioare. BE, CT toracic axial intensificat afişat în ferestrele plămânilor (B şi C) şi ţesuturilor moi (D şi E) arată bronşiectazii multifocale (săgeată), tipice FC. Hipertrofia arterei bronşice (săgeată, D) este prezentă, frecvent observată la pacienţii cu boli

inflamatorii cronice ale căilor respiratorii. E, O masă uşor hiperatenuantă (săgeţi duble) este prezentă în lobul anterior drept inferior, corelând cu noua descoperire la radiografia toracică şi se presupune că reflectă hematomul în cadrul unui pacient cu FC şi nouă hemoptizie. F şi G, Imaginile de embolizare a arterei bronşice pre (F) şi post (G) cateter arată o arteră bronşică mărită (vârf de săgeată) asociată cu un „blush vascular" proeminent (săgeată dublă) în regiunea masei lobului inferior drept anterior la CT toracic. Imaginea postembolizării (G) arată lipsa de opacificare a regiunii, iar acum, în mod esenţial, fluxul hipervascular nu este hipervascularizat. artera bronşică (vârf de săgeată) (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 47-6 CF: perfuzie mozaic. AD, CT toracic axial prin bazele pulmonare afişate în ferestrele pulmonare arată bronşiectazii cilindrice (vârfurile de săgeată) şi îngroşarea extinsă a peretelui bronşic, tipic FC. Este prezentă o opacitate pulmonară neomogenă, extinsă, bilaterală, manifestându-se ca zone geografice de atenuare a parenchimului pulmonar crescut şi scăzut. Zonele de atenuare scăzută (vezi contururile negre din A şi D) prezintă vase pulmonare mici, reflectând vasoconstricţia şi scăderea perfuziei parenchimatoase pulmonare din cauza captării aerului şi sunt denumite „perfuzie mozaică". tulburări (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 47-7 CF: constatări radiografice toracice şi CT toracice ale impactului/obstrucţiei micilor căilor respiratorii. A, Radiografia frontală a toracelui la un pacient cu FC arată volume pulmonare mari asociate cu îngroşarea căilor respiratorii centrale şi opacitate liniară extinsă, reprezentând bronşiectazii şi îngroşarea peretelui bronşic. O serie de opacităţi mici, slab definite ale lobului superior, în special în partea dreaptă, sunt evidente. BD, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare arată bronşiectazii cilindrice extinse (săgeţi) şi îngroşarea extinsă a peretelui bronşic. Numeroşi noduli mici, solizi, centrilobulari, care prezintă configuraţii de ramificare, în concordanţă cu opacitatea „copacului în muguri" (vârfurile de săgeată), sunt evidente. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 47-8 Manifestări ale căilor respiratorii superioare ale FC: sinuzită. A şi B, CT sinusal axial arată opacificarea completă a sinusurilor maxilare (M) şi a celulelor de aer etmoidale (E). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 47-11 Complicaţiile gastrointestinale ale FC: sindromul de obstrucţie intestinală distală. A, Axial şi B, CT abdominal-pelvin cu contrast coronal la un copil cu FC arată intestinul subţire proximal de calibru normal opacificat, dar intestinul subţire distal dilatat, umplut cu resturi (*), în concordanţă cu sindromul de obstrucţie intestinală distală. C, colon stâng. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 47-12 Manifestări gastrointestinale ale FC: apendice mărit. A, Coronal şi B şi C, CT abdominal intensificat axial arată un apendice dilatat (săgeţi); această constatare a fost neschimbată faţă de un studiu cu câţiva ani mai devreme. Colonul (punctele de săgeată) este oarecum redundant şi cu pereţi groşi, cu infiltrare uşoară a grăsimii pericolonice; aceste constatări pot fi întâlnite ocazional şi la pacienţii cu FC. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 47-13 Manifestări gastrointestinale ale FC: înlocuirea grasă a pancreasului. AF, CT abdominal intensificat axial la un pacient fără FC arată un pancreas normal (forma contur alb); observaţi relaţia strânsă a cozii pancreasului cu splina (S). Pancreasul normal este orientat oblic cu coada în sus şi lateral stânga poziţionată în comparaţie cu capul pancreasului mai medial şi situat mai jos (forma de contur în panourile E şi F); capul pancreasului este strâns legat de joncţiunea celei de-a doua şi a treia porţiuni ale duodenului (vârfurile de săgeţi în F şi L. Tubul enteric în L marchează şi poziţia duodenului). GL, CT abdominal axial neamplificat la un pacient cu FC arată înlocuirea grasă completă a pancreasului — de remarcat atenuarea omogenă scăzută, în concordanţă cu grăsimea şi echivalentă ca atenuare cu grăsimea subcutanată, ocupând poziţia pancreasului (forma de contur alb în GL). Ao şi săgeată, aorta abdominală; Liv, ficat; R, rinichi/renichi. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

Referinţe

Anderson D: Fibroza chistică a pancreasului şi relaţia sa cu boala celiacă: studiu clinic şi patologic. Am J Dis Child 56:344, 1938.

Quinton PM: Fibroză chistică: secreţie afectată de bicarbonat şi mucoviscidoză. Lancet 372:415-417, 2008.

di Sant'Agnese P Darling R, Perera G, et al: Compoziţie anormală de electroliţi a transpiraţiei în fibroza chistică a pancreasului; semnificaţia clinică şi relaţia cu boala. Pedatrics 12:549-563, 1953.

Rommens JM, lannuzzi MC, Kerem B, et al: Identificarea genei fibrozei chistice: mersul cromozomilor şi săriturile. Science 245:1059-1065, 1989.

Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, et al: Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. Science 245:1073-1080, 1989.

Riordan JR, Rommens JM, Kerem B şi colab.: Identificarea genei fibrozei chistice: clonarea şi caracterizarea ADN-ului complementar. Science 245:1066-1073, 1989.

6a. Gibson LE, Cooke RE: Un test pentru concentraţia de electroliţi în transpiraţie în fibroza chistică a pancreasului utilizând pilocarpină prin iontoforeză. Pediatrie 23(3):545-549, 1959.

Quinton PM, Bijman J: Potenţiale bioelectrice mai mari din cauza absorbţiei scăzute a clorurii în glandele sudoripare ale pacienţilor cu fibroză chistică. N Engl J Med 308:1185-1189, 1983.

Quinton PM: Impermeabilitatea la clorură în fibroza chistică. Nature 301:421-422, 1983.

Knowles MR, Stutts MJ, Spock A şi colab.: Permeaţie anormală a ionilor prin epiteliul respirator al fibrozei chistice. Science 221:10671070, 1983.

Knowles M, Gatzy J, Boucher R: Permeabilitatea relativă a ionilor a epiteliului nazal de fibroză normală şi chistică. J Clin Invest 71:1410-1417, 1983.

Welsh MJ, Liedtke CM: Canalele de clorură şi potasiu în epiteliul căilor respiratorii de fibroză chistică. Nature 322:467-470, 1986.

Schoumacher RA, Shoemaker RL, Halm DR şi colab.: Fosforilarea nu reuşeşte să activeze canalele de clorură din celulele căilor respiratorii ale fibrozei chistice. Nature 330:752-754, 1987.

Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, et al: Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA [errata publicată apare în Science 29;245(4925):143 7, 1989]. Science 245:1066-1073, 1989.

Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, et al: Identificarea genei fibrozei chistice: mersul cromozomilor şi săriturile. Science 245:1059-1065, 1989.

Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ: Fibroza chistică. N Engl J Med 352:1992-2001, 2005.

Sosnay PR, Siklosi KR, Van Goor F şi colab.: Definirea răspunderii bolii a variantelor în gena reglatoare a conductanţei transmembranare a fibrozei chistice. Nat Genet 45:1160-1167, 2013.

Wilcken B, Wiley V, Sherry G şi colab.: Screening neonatal pentru fibroza chistică: o comparaţie a două strategii pentru detectarea cazurilor la 1,2 milioane de copii. J Pediatr 127:965-970, 1995.

Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Lange P şi colab.: heterozigote DeltaF508 în fibroza chistică şi susceptibilitate la astm. Lancet 351:19111913, 1998.

Wang X, Kim J, McWilliams R şi colab: Prevalenţa crescută a rinosinuzitei cronice la purtătorii unei mutaţii de fibroză chistică. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 131:237-240, 2005.

Castellani C, echipa CFTR2: CFTR2: Cum va ajuta la îngrijire? Paediatr Respir Rev (Suppl 1):2-5, 2013.

Chillon M, Casals T, Mercier B şi colab: Mutaţii în gena fibrozei chistice la pacienţii cu absenţă congenitală a canalului deferent. N Engl J Med 332:1475-1480, 1995.

Wilschanski M, Dupuis A, Ellis L şi colab.: Mutaţii în gena regulatoare transmembranară a fibrozei chistice şi potenţialele transepiteliale in vivo. Am J Respir Crit Care Med 174:787-794, 2006.

Noone PG, Knowles MR: „CFTR-opathies": fenotipuri ale bolii asociate cu mutaţii ale genei regulatoare transmembranare ale fibrozei chistice. Respir Res 2:328-332, 2001.

Sharer N, Schwarz M, Malone G şi colab.: Mutaţii ale genei fibrozei chistice la pacienţii cu pancreatită cronică. N Engl J Med 339:645652, 1998.

Cohn JA, Friedman KJ, Noone PG şi colab: Relaţia dintre mutaţiile genei fibrozei chistice şi pancreatita idiopatică. N Engl J Med 339:653-658, 1998.

Drumm ML, Konstan MW, Schluchter MD şi colab.: Modificatori genetici ai bolii pulmonare în fibroza chistică. N Engl J Med 353:1443-1453,

2005.

Arkwright PD, Laurie S, Super M şi colab.: genotipul TGF-beta(1) şi declinul accelerat al funcţiei pulmonare la pacienţii cu fibroză chistică. Thorax 55:459-462, 2000.

Zielenski J, Corey M, Rozmahel R şi colab.: Detectarea unui locus modificator de fibroză chistică pentru ileus meconiu pe cromozomul uman 19q13. Nat Genet 22:128-129, 1999.

Dorfman R, Li W, Sun L şi colab.: Studiul genei modificatoare a ileusului meconium în fibroza chistică: consideraţii statistice şi rezultatele cartografierii genelor. Hum Genet 126:763-778, 2009.

Park JE, Yung R, Stefanowicz D şi colab.: Genele modificatoare ale fibrozei chistice legate de infecţia cu Pseudomonas aeruginosa. Genes Immun 12:370377, 2011.

Emond MJ, Louie T, Emerson J şi colab.: Secvenţierea exomului a fenotipurilor extreme identifică DCTN4 ca un modificator al infecţiei cronice cu Pseudomonas aeruginosa în fibroza chistică. Nat Genet 44:886-889, 2012.

Higgins CF: Transportori ABC: de la microorganisme la om. Annu Rev Cell Biol 8:67-113, 1992.

Klein I, Sarkadi B, Varadi A: Un inventar al proteinelor umane ABC. Biochim Biophys Acta 1461:237-262, 1999.

Collins FS: Fibroza chistică: biologie moleculară şi implicaţii terapeutice. Science 256:774-779, 1992.

Riordan JR: Funcţia CFTR şi perspectivele pentru terapie. Annu Rev Biochem 77:701-726, 2008.

Kanelis V, Hudson RP, Thibodeau PH şi colab.: dovezi RMN pentru interacţiuni diferenţiale dependente de fosforilare în WT şi DeltaF508 CFTR. EMBO J 29:263-277, 2010.

Rabeh WM, Bossard F, Xu H şi colab.: Corecţia atât a energiei NBD1, cât şi a interfeţei de domeniu este necesară pentru a restabili plierea şi funcţionarea DeltaF508 CFTR. Cell 148:150-163, 2012.

Mendoza JL, Schmidt A, Li Q, et al: Cerinţe pentru corectarea eficientă a DeltaF508 CFTR relevate de analizele secvenţelor evoluate. Cell 148:164-174, 2012.

Serohijos AW, Hegedus T, Aleksandrov AA şi colab: Phenylalanine-508 mediază un contact de domeniu citoplasmatic-membrană în structura CFTR 3D crucială pentru asamblarea şi funcţia canalului. Proc Natl Acad Sci USA 105:3256-3261, 2008.

Gadsby DC, Vergani P, Csanady L: Proteina ABC transformată în canal de clorură a cărei eşec provoacă fibroză chistică. Nature 440:477-483,

2006.

Wang W, Wu J, Bernard K, şi colab.: ATP-independent de canal CFTR şi modulare alosterică prin fosforilare. Proc Natl Acad Sci USA 107:3888-3893, 2010.

Okiyoneda T, Veit G, Dekkers JF, et al: Combinaţia de corectoare bazată pe mecanism restabileşte plierea şi funcţionarea DeltaF508-CFTR. Nat Chem Biol 9:444-454, 2013.

He L, Kota P, Aleksandrov AA şi colab.: Corectori ai DeltaF508 CFTR restaurează maturarea conformaţională globală fără a stabiliza termic proteina mutantă. FASEB J 2 7:536-545, 2013.

Okiyoneda T, Barriere H, Bagdany M şi colab: Controlul calităţii proteinelor periferice îndepărtează CFTR-ul nepliat din membrana plasmatică. Science 329:805-810, 2010.

Varga K, Jurkuvenaite A, Wakefield J, şi colab.: Procesare intracelulară eficientă a regulatorului de conductanţă transmembranară a fibrozei chistice endogene în liniile celulare epiteliale. J Biol Chem 279:2257822584, 2004.

Wang C, Protasevich I, Yang Z şi colab.: Studiile biofizice integrate implică desfăşurarea parţială a NBD1 a CFTR în patogenia moleculară a fibrozei chistice F508del. Protein Sci 19:1932-1947, 2010.

Liu X, O'Donnell N, Landstrom A, şi colab: Thermal instability of DeltaF508 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) channel function: protecting by single supresor mutations and inhibiting channel activity. Biochemistry 51:5113-5124, 2012.

Aleksandrov AA, Kota P Cui L, et al: Modulaţia allosterică echilibrează stabilitatea termodinamică şi restabileşte funcţia DeltaF508 CFTR. J Mol Biol 419:41-60, 2012.

Lazrak A, Fu L, Bali V şi colab: Modificarea codonului silenţios I507-ATC->ATT contribuie la severitatea disfuncţiei canalului DeltaF508 CFTR. FASEB J 27:4630-4645, 2013.

Bartoszewski RA, Jablonsky M, Bartoszewska S şi colab.: Un polimorfism de nucleotidă unică sinonimă în CFTR DeltaF508 modifică structura secundară a ARNm şi expresia proteinei mutante. J Biol Chem 285:28741-28748, 2010.

Ratjen F, Doring G: Fibroza chistică. Lancet 361:681-689, 2003.

Boucher RC: Fibroza chistică: o boală a vulnerabilităţii la deshidratarea suprafeţei căilor respiratorii. Trends Mol Med 13:231-240, 2007.

Wang X, Venable J, LaPointe P, et al: Hsp90 cochaperone Aha1 downregulation salvează greşit plierea CFTR în fibroza chistică. Cell 127:803-815, 2006.

Matsui H, Randell SH, Peretti SW şi colab.: Curăţarea coordonată a lichidului periciliar şi a mucusului de pe suprafeţele căilor respiratorii. J Clin Invest 102:1125-1131, 1998.

Matsui H, Grubb BR, Tarran R şi colab: Dovezi pentru epuizarea stratului de lichid periciliar, nu compoziţia anormală a ionilor, în patogeneza bolii căilor respiratorii cu fibroză chistică. Cell 95:1005-1015, 1998.

Buton B, Cai LH, Ehre C, et al: O perie periciliară promovează sănătatea plămânilor prin separarea stratului de mucus de epiteliul căilor respiratorii. Science 337:937-941, 2012.

Itani OA, Chen JH, Karp PH şi colab.: Epiteliul căilor respiratorii de fibroză chistică umană are conductanţa Cl- redusă, dar nu conductanţa Na+ crescută. Proc Natl Acad Sci USA 108:10260-10265, 2011.

Van Goor F, Hadida S, Grootenhuis PD şi colab: Salvarea funcţiei celulelor epiteliale a căilor respiratorii CF in vitro de către un potenţator CFTR, VX-770. Proc Natl Acad Sci USA 106:18825-18830, 2009.

Collawn JF, Lazrak A, Bebok Z, et al: Dezbaterea CFTR şi ENaC: cât de important este ENaC în boala pulmonară CF? Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 302:L1141-L1146, 2012.

Wine JJ, Joo NS, Choi JY şi colab.: Măsurarea secreţiei fluide din glandele submucoase ale căilor respiratorii intacte. Metode Mol Biol 742:93-112,

2011.

Clarke LL, Grubb BR, Yankaskas JR şi colab.: Relaţia dintre o conductanţă de clorură mediată de regulatorul de conductanţă transmembranară a fibrozei chistice şi boala la nivel de organ la şoarecii Cftr(-/-). Proc Natl Acad Sci USA 91:479-483, 1994.

Liu L, Chu KK, Houser GH şi colab.: Metodă pentru studiul cantitativ al microanatomiei funcţionale a căilor respiratorii folosind tomografia de coerenţă micro-optică. PLoS ONE 8:e54473, 2013.

Corcoran TE, Thomas KM, Myerburg MM şi colab: Clearance-ul absorbtiv al DTPA ca biomarker pe bază de aerosoli în căile respiratorii fibrozei chistice. Eur Respir J 35:781-786, 2010.

Davis CW, Dickey BF: Secreţia de mucină a celulelor caliciforme reglate în căile respiratorii. Annu Rev Physiol 70:487-512, 2008.

Garcia MA, Yang N, Quinton PM: Eliberarea normală de mucus intestinal la şoarece necesită secreţie de bicarbonat dependentă de regulatorul transmembranar al fibrozei chistice. J Clin Invest 119:2613-2622, 2009.

Gustafsson JK, Ermund A, Ambort D şi colab.: Bicarbonatul şi canalul CFTR funcţional sunt necesare pentru secreţia adecvată de mucină şi leagă fibroza chistică cu fenotipul său de mucus. J Exp Med 209:12631272, 2012.

Machen TE: Răspunsul imun înnăscut în epiteliul căilor respiratorii CF: hiperinflamator? Am J Physiol Cell Physiol 291:C218-C230, 2006.

Stoltz DA, Meyerholz DK, Pezzulo AA şi colab.: Porcii cu fibroză chistică dezvoltă boli pulmonare şi prezintă o eradicare bacteriană defectuoasă la naştere. Sci Transl Med 2:29ra31, 2010.

Chmiel JF, Konstan MW: Medicamente antiinflamatorii pentru boala pulmonară cu fibroză chistică: selectarea celui mai potrivit agent. Treat Respir Med 4:255-2 73, 2005.

Mena A, Smith EE, Burns JL şi colab: Adaptarea genetică a Pseudomonas aeruginosa la căile respiratorii ale pacienţilor cu fibroză chistică este catalizată de hipermutaţie. J Bacteriol 190:7910-7917, 2008.

Davies JC, Stern M, Dewar A şi colab.: Transferul genei CFTR reduce legarea Pseudomonas aeruginosa la epiteliul respirator al fibrozei chistice. Am J Respir Cell Mol Biol 16:657-663, 1997.

Smith JJ, Travis SM, Greenberg EP şi colab.: Epiteliul căilor respiratorii fibroza chistică nu reuşeşte să omoare bacteriile din cauza fluidului anormal de la suprafaţa căilor respiratorii. Cell 85:229-236, 1996.

Pezzulo AA, Tang XX, Hoegger MJ şi colab.: pH-ul redus al suprafeţei căilor respiratorii afectează uciderea bacteriilor în plămânul fibrozei chistice porcine. Nature 487:109-113, 2012.

Oliver A, Canton R, Campo P şi colab: Frecvenţa înaltă a Pseudomonas aeruginosa hipermutabilă în infecţia pulmonară cu fibroză chistică. Science 288:1251-1254, 2000.

Jones AK, Fulcher NB, Balzer GJ şi colab.: Activarea regulonului Pseudomonas aeruginosa AlgU prin mutaţia mucA inhibă semnalizarea ciclică AMP/Vfr. J Bacteriol 192:5709-5717, 2010.

Govan JR, Deretic V: Patogeneza microbiană în fibroza chistică: Pseudomonas aeruginosa mucoid şi Burkholderia cepacia. Microbiol Rev 60:539-574, 1996.

Rabin HR, Surette MG: Microbiomul căilor respiratorii de fibroză chistică. Curr Opin Pulm Med 18:622-627, 2012.

Meyerholz DK, Stoltz DA, Namati E şi colab.: Pierderea funcţiei de reglare a conductanţei transmembranare a fibrozei chistice produce anomalii în dezvoltarea traheală la porcii nou-născuţi şi copiii mici. Am J Respir Crit Care Med 182:1251-1261, 2010.

Abu-El-Haija M, Ramachandran S, Meyerholz DK, et al: Leziunile pancreatice la porcii cu fibroză chistică fetală şi nou-născuţi implică activarea căilor inflamatorii şi de remodelare. Am J Pathol 181:499-507, 2012.

Harris WT, Kelly DR, Zhou Y şi colab.: Diferenţierea miofibroblastelor şi semnalizarea îmbunătăţită a TGF-B în boala pulmonară cu fibroză chistică. PLoS ONE 8:e70196, 2013.

Bartlett JR, Friedman KJ, Ling SC şi colab.: Modificatori genetici ai bolii ficatului în fibroza chistică. JAMA 302:1076-1083, 2009.

Sharp JK, Rock MJ: Screening nou-născutului pentru fibroza chistică. Clin Rev Allergy Immunol 35:107-115, 2008.

Shwachman H, Redmond A, Khaw KT: Studii în fibroza chistică. Raport de 130 de pacienţi diagnosticaţi cu vârsta sub 3 luni pe o perioadă de 20 de ani. Pediatrie 46:335-343, 1970.

Grosse SD, Boyle CA, Botkin JR, et al: Screeningul nou-născutului pentru fibroza chistică: evaluarea beneficiilor şi riscurilor şi recomandări pentru programele de screening de stat pentru nou-născuţi. Recomandare MMWR Rep 53:1-36,

2004.

Chatfield S, Owen G, Ryley HC şi colab: Screening neonatal pentru fibroza chistică în Ţara Galilor şi West Midlands: evaluare clinică după cinci ani de screening. Arch Dis Child 66:29-33, 1991.

Doull IJ, Ryley HC, Weller P şi colab.: Decese legate de fibroza chistică la sugar şi efectul screening-ului nou-născutului. Pediatr Pulmonol 31:363-366, 2001.

Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ şi colab.: Diagnosticul precoce al fibrozei chistice prin screening-ul neonatal previne malnutriţia severă şi îmbunătăţeşte creşterea pe termen lung. Wisconsin Chistic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. Pediatrie 107:1-13, 2001.

Farrell PM, Li Z, Kosorok MR, et al: Boala bronhopulmonară la copiii cu fibroză chistică după diagnosticul precoce sau întârziat. Am J Respir Crit Care Med 168:1100-1108, 2003.

Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, et al: Ghid pentru diagnosticul fibrozei chistice la nou-născuţi prin adulţi în vârstă: raport de consens al Fundaţiei pentru fibroză chistică. J Pediatr 153:S4-S14, 2008.

De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, et al: Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. Thorax 61:627-635, 2006.

Ooi CY, Dupuis A, Ellis L, et al: Comparing the American and European diagnostic guidelines for cystic fibrosis: same disease, different language? Thorax 67:618-624, 2012.

Ranieri E, Lewis BD, Gerace RL şi colab: Screening neonatal pentru fibroza chistică folosind tripsinogen imunoreactiv şi analiză directă a genelor: experienţă de patru ani. BMJ 308:1469-1472, 1994.

Rock MJ, Mischler EH, Farrell PM şi colab: Screening-ul nou-născuţilor pentru fibroza chistică este complicat de scăderea legată de vârstă a nivelurilor de tripsinogen imunoreactiv. Pediatrie 85:1001-1007, 1990.

Groman JD, Meyer ME, Wilmott RW şi colab: Variant cystic fibrosis phenotypes in the absency of CFTR mutations. N Engl J Med 347:401407, 2002.

Clancy JP, Szczesniak RD, Ashlock MA şi colab.: Măsurători multicentre de curent intestinal în biopsii rectale de la subiecţi CF şi non-CF pentru a monitoriza funcţia CFTR. PLoS ONE 8:e73905, 2013.

Derichs N, Sanz J, Von Kanel T şi colab: Măsurarea curentului intestinal pentru clasificarea diagnostică a pacienţilor cu fibroză chistică discutabilă: validare şi date de referinţă. Thorax 65:594-599, 2010.

Zielenski J, Tsui LC: Fibroza chistică: variaţii genotipice şi fenotipice. Annu Rev Genet 29:777-807, 1995.

Armstrong DS, Grimwood K, Carlin JB şi colab: Inflamaţia căilor respiratorii inferioare la sugari şi copii mici cu fibroză chistică. Am J Respir Crit Care Med 156:1197-1204, 1997.

Kraemer R, Aebi C, Casaulta Aebischer C şi colab: Detectarea precoce a bolii pulmonare şi asocierea acesteia cu starea nutriţională, fundalul genetic şi evenimentele de viaţă la pacienţii cu fibroză chistică. Respiraţie 67:477-490, 2000.

Martinez FD, Wright AL, Taussig LM şi colab: Astm şi respiraţie şuierătoare în primii şase ani de viaţă. Asociaţii medicali din grupul de sănătate. N Engl J Med 332:133-138, 1995.

Campbell PW 3rd, Parker RA, Roberts BT şi colab.: Asociaţia stării clinice slabe şi a expunerii intense la fumul de tutun la pacienţii cu fibroză chistică care sunt homozigoţi pentru deleţia F508. J Pediatr 120:261-264, 1992.

Goss CH, Newsom SA, Schildcrout JS, et al: Efectul poluării aerului ambiental asupra exacerbarilor pulmonare şi a funcţiei pulmonare în fibroza chistică. Am J Respir Crit Care Med 169:816-821, 2004.

Waters V, Stanojevic S, Atenafu EG, et al: Efectul exacerbărilor pulmonare asupra declinului funcţiei pulmonare pe termen lung în fibroza chistică. Eur Respir J 40:61-66, 2012.

Gilliagan PH: Microbiologia bolii pulmonare cu fibroză chistică. În Yankaskas JR, Knowles MR, editori: Cystic fibrosis in adults, Philadelphia, 1999, Lippincott-Raven, pp 93-114.

Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, et al: Pseudomonas aeruginosa şi alţi predictori ai mortalităţii şi morbidităţii la copiii mici cu fibroză chistică. Pediatr Pulmonol 34:91-100, 2002.

Millar FA, Simmonds NJ, Hodson ME: Tendinţe în agenţii patogeni care colonizează tractul respirator al pacienţilor adulţi cu fibroză chistică, 1985

J Cyst Fibros 8:386-391, 2009.

Planeta PJ, Saiman L: Microbiologie în fibroza chistică. În Allen JL, Panitch HB, Rubenstein RC, editori: Cystic fibrosis, Londra, 2010, Informa Health Care, pp. 34-56.

Liechti-Gallati S, Bonsall I, Malik N şi colab.: Asocierea genotipului/fenotipului în fibroza chistică: analize ale mutaţiilor delta F508, R553X şi 3905insT. Pediatr Res 32:175-178, 1992.

Saiman L, Siegel J, Cystic Fibrosis Foundation: Recomandări de control al infecţiilor pentru pacienţii cu fibroză chistică: microbiologie, agenţi patogeni importanţi şi practici de control al infecţiilor pentru a preveni transmiterea de la pacient la pacient. Infect Cont Hosp Ep 24:S6-S52, 2003.

Gibson RL, Emerson J, McNamara S şi colab.: Efectul microbiologic semnificativ al tobramicinei inhalate la copiii mici cu fibroză chistică. Am J Respir Crit Care Med 167:841-849, 2003.

Taccetti G, Campana S, Festini F şi colab.: Terapia de eradicare timpurie împotriva Pseudomonas aeruginosa la pacienţii cu fibroză chistică. Eur Respir J 26:458-461, 2005.

Treggiari MM, Retsch-Bogart G, Mayer-Hamblett N şi colab.: Eficacitatea şi siguranţa comparativă a 4 regimuri randomizate pentru tratarea infecţiei precoce cu Pseudomonas aeruginosa la copiii cu fibroză chistică. Arch Pediatr Adolesc Med 165:847-856, 2011.

Ramsey BW, Wentz KR, Smith AL şi colab.: Valoarea predictivă a culturilor orofaringiene pentru identificarea bacteriilor căilor respiratorii inferioare la pacienţii cu fibroză chistică. Am Rev Respir Dis 144:331-337, 1991.

Ratjen F, Munck A, Kho P şi colab: Tratamentul infecţiei precoce cu Pseudomonas aeruginosa la pacienţii cu fibroză chistică: studiul ELITE. Thorax 65:286-291, 2010.

Li Z, Kosorok MR, Farrell PM, et al: Dezvoltarea longitudinală a infecţiei mucoide cu Pseudomonas aeruginosa şi progresia bolii pulmonare la copiii cu fibroză chistică. JAMA 293:581-588, 2005.

Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP: Biofilmele bacteriene: o cauză comună a infecţiilor persistente. Science 284:1318-1322,

1999.

Lam J, Chan R, Lam K şi colab: Producţia de microcolonii mucoide de către Pseudomonas aeruginosa în plămânii infectaţi în fibroza chistică. Infect Immun 28:546-556, 1980.

May TB, Shinabarger D, Maharaj R şi colab.: Sinteza alginatului de către Pseudomonas aeruginosa: un factor patogen cheie în infecţiile pulmonare cronice ale pacienţilor cu fibroză chistică. Clin Microbiol Rev 4:191-206, 1991.

Blackwood LL, Pennington JE: Influenţa învelişului mucoid asupra epurării Pseudomonas aeruginosa din plămâni. Infect Immun 32:443448, 1981.

Mai TB, Chakrabarty AM: Pseudomonas aeruginosa: gene şi enzime ale sintezei alginatului. Trends Microbiol 2:151-157,

1994.

McPherson H, Rosenthal M, Bush A: Pseudomonas aeruginosa mucoid poate fi eradicat la copiii cu fibroză chistică? Pediatr Pulmonol 45:566-568, 2010.

Troxler RB, Hoover WC, Britton LJ şi colab: Clearance-ul iniţial al mucoidului Pseudomonas aeruginosa la pacienţii cu fibroză chistică. Pediatr Pul- onol 47:1113-1122, 2012.

Noone PG, Leigh MW, Sannuti A şi colab.: Dischinezia ciliară primară: caracteristici diagnostice şi fenotipice. Am J Respir Crit Care Med 169:459-467, 2004.

Ren CL, Morgan WJ, Konstan MW, et al: Prezenţa Staphylococcus aureus rezistent la meticilină în culturi respiratorii de la pacienţii cu fibroză chistică este asociată cu o funcţie pulmonară inferioară. Pediatr Pul- monol 42:513-518, 2007.

Goss CH, Muhlebach MS: Revizuire: Staphylococcus aureus şi MRSA în fibroza chistică. J Cyst Fibros 10:298-306, 2011.

Dasenbrook EC, Merlo CA, Diener-West M şi colab.: Staphylococcus aureus rezistent la meticilină şi rata scăderii FEV1 în fibroza chistică. Am J Resp Crit Care 178:814-821, 2008.

Dasenbrook EC, Checkley W, Merlo CA şi colab: Asociere între Staphylococcus aureus rezistent la meticilină tractului respirator şi supravieţuirea în fibroza chistică. JAMA 303:2386-2392, 2010.

Melter O, Radojevic B: Variante mici de colonii de Staphylococcus aureus-review. Folia Microbiol 55:548-558, 2010.

Sibley CD, Rabin H, Surette MG: Fibroza chistică: o boală infecţioasă polimicrobiană. Future Microbiol 1:53-61, 2006.

LiPuma JJ: Actualizare despre complexul Burkholderia cepacia. Curr Opin Pulm Med 11:528-533, 2005.

Lipuma JJ, Dasen SE, Nielson DW şi colab.: Transmiterea de la persoană la persoană a Pseudomonas cepacia între pacienţii cu fibroză chistică. Lancet 336:1094-1096, 1990.

Saiman L, Siegel J: Recomandări de control al infecţiilor pentru pacienţii cu fibroză chistică: microbiologie, agenţi patogeni importanţi şi practici de control al infecţiilor pentru a preveni transmiterea de la pacient la pacient. Am J Infect Control 31:S6-S62, 2003.

Isles A, Maclusky I, Corey M, et al: Pseudomonas cepacia infectie in cystic fibrosis: emerging problem. J Pediatr 104:206-210, 1984.

Fisher MC, LiPuma JJ, Dasen SE şi colab.: Sursa de Pseudomonas cepacia: ribotiparea izolatelor de la pacienţi şi din mediu. J Pediatr 123:745-747, 1993.

Vermis K, Coenye T, Mahenthiralingam E şi colab.: Evaluarea testelor PCR pe bază de recA specifice speciei pentru identificarea nivelului genomovarului în complexul Burkholderia cepacia. J Med Microbiol 51:937-940, 2002.

Sun L, Jiang RZ, Steinbach S şi colab.: Apariţia unei linii foarte transmisibile de cepacie cbl + Pseudomonas (Burkholderia) care provoacă epidemii în centrul CF în America de Nord şi Marea Britanie. Nat Med 1:661666, 1995.

Goldstein R, Sun L, Jiang RZ, şi colab.: clase de variante structurale de fibre apendice pilus coexpressed din Burkholderia (Pseudomonas) cepacia. J Bacteriol 177:1039-1052, 1995.

Lester LA, Egge A, Hubbard VS şi colab.: Aspiraţia şi abcesul pulmonar în fibroza chistică. Am Rev Respir Dis 127:786-787, 1983.

Tunney MM, Field TR, Moriarty TF şi colab.: Detectarea bacteriilor anaerobe în număr mare în sputa de la pacienţii cu fibroză chistică. Am J Respir Crit Care Med 177:995-1001, 2008.

Binder AM, Adjemian J, Olivier KN şi colab.: Epidemiologia infecţiilor micobacteriene netuberculoase şi utilizarea macrolidelor cronice asociate în rândul persoanelor cu fibroză chistică. Am J Respir Crit Care Med 188:807-812, 2013.

Bodle EE, Cunningham JA, Della-Latta P, et al: Epidemiologia micobacteriilor non-tuberculoase la pacienţii fără infecţie cu HIV, oraşul New York. Emerg Infect Dis 14:390-396, 2008.

Leung JM, Olivier KN: Micobacterii nontuberculoase: epidemiologia în schimbare şi provocările de tratament în fibroza chistică. Curr Opin Pulm Med 19:662-669, 2013.

Leung JM, Olivier KN: Micobacterii nontuberculoase la pacienţii cu fibroză chistică. Semin Respir Crit Care Med 34:124-134, 2013.

Olivier KN, Weber DJ, Wallace RJ şi colab.: Micobacterii nontuberculoase I: studiu de prevalenţă multicentric în fibroza chistică. Am J Resp Crit Care 167:828-834, 2003.

Diagnosticul şi tratamentul bolii cauzate de micobacterii netuberculoase. Această declaraţie oficială a Societăţii Toracice Americane a fost aprobată de Consiliul de Administraţie, martie 1997. Secţia Medicală a Asociaţiei Americane de Plămân. Am J Respir Crit Care Med 156:S1-S25, 1997.

Helmi M, Love RB, Welter D şi colab.: Infecţia cu Aspergillus la receptorii de transplant pulmonar cu fibroză chistică: comparaţia factorilor de risc şi a rezultatelor cu alte tipuri de receptori de transplant. Cufă 123:800-808, 2003.

Stevens DA, Moss RB, Kurup VP şi colab.: Aspergiloza bronhopulmonară alergică în fibroza chistică - stadiul tehnicii: Conferinţa de consens al Fundaţiei pentru fibroză chistică. Clin Infect Dis 37:S225-S264, 2003.

Hutcheson PS, Rejent AJ, Slavin RG: Variabilitatea parametrilor aspergilozei bronhopulmonare alergice la pacientii cu fibroza chistica. J Allergy Clin Immun 88:390-394, 1991.

Greene KE, Takasugi JE, Godwin JD şi colab: Modificări radiografice în exacerbările acute ale fibrozei chistice la adulţi - un studiu pilot. Am J Roentgenol 163:557-562, 1994.

Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B şi colab.: Îngrijirea adulţilor pentru fibroza chistică - raport de conferinţă de consens. Cufăr 125:1s-39s, 2004.

Mogayzel PJ Jr, Naureckas ET, Robinson KA şi colab.: Ghiduri pulmonare pentru fibroza chistică. Medicamente cronice pentru menţinerea sănătăţii plămânilor. Am J Respir Crit Care Med 187:680-689, 2013.

Long FR, Williams RS, Castile RG: Anomalii structurale ale căilor respiratorii la sugari şi copii mici cu fibroză chistică. J Pediatr 144:154161, 2004.

Sly PD, Gangell CL, Chen L şi colab.: Factori de risc pentru bronşiectazie la copiii cu fibroză chistică. N Engl J Med 368:1963-1970, 2013.

Tomashefski JF Jr, Bruce M, Stern RC şi colab.: Chisturile de aer pulmonare în fibroza chistică: relaţia caracteristicilor patologice cu constatările radiologice şi istoricul pneumotoraxului. Hum Pathol 16:253-261, 1985.

Altes TA, Eichinger M, Puderbach M: Imagistica prin rezonanţă magnetică a plămânului în fibroza chistică. Proc Am Thorac Soc 4:321-32 7, 2007.

Ogrinc G, Kampalath B, Tomashefski JF Jr: Distrugerea şi pierderea cartilajului bronşic în fibroza chistică. Hum Pathol 29:65-73,

1998.

Davis SD, Fordham LA, Brody AS şi colab: Tomografia computerizată reflectă inflamaţia inferioară a căilor respiratorii şi urmăreşte modificările fibrozei chistice timpurii. Am J Respir Crit Care Med 175:943-950, 2007.

Armstrong DS, Hook SM, Jamsen KM şi colab.: Inflamaţia căilor respiratorii inferioare la sugarii cu fibroză chistică detectată prin screening-ul nou-născuţilor. Pediatr Pulmonol 40:500-510, 2005.

Kozlowska WJ, Bush A, Wade A, et al: Funcţia pulmonară de la copilărie până la anii preşcolari după diagnosticul clinic de fibroză chistică. Am J Respir Crit Care Med 178:42-49, 2008.

Subbarao P, Stanojevic S, Brown M şi colab: Indicele clearance-ului pulmonar ca măsură de rezultat pentru studiile clinice la copiii mici cu fibroză chistică. Un studiu pilot folosind soluţie salină hipertonică inhalată. Am J Respir Crit Care Med 188:456-460, 2013.

Davies JC, Cunningham S, Alton EW şi colab.: Indicele clearance-ului pulmonar în CF: un marker sensibil al severităţii bolii pulmonare. Thorax 63:96-97, 2008.

Horsley AR, Gustafsson PM, Macleod KA şi colab.: Indicele clearance-ului pulmonar este o măsură sensibilă, repetabilă şi practică a bolii căilor respiratorii la adulţii cu fibroză chistică. Thorax 63:135-140, 2008.

Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al: Standardization of spirometric. Eur Respir J 26:319-338, 2005.

Aurora P Stocks J, Oliver C, et al: Controlul calităţii pentru spirometrie la copiii preşcolari cu şi fără boală pulmonară. Am J Resp Crit Care 169:1152-1159, 2004.

Taussig LM: Fibroza chistică, New York, 1984, Thieme-Stratton.

Que C, Cullinan P Geddes D: Îmbunătăţirea ratei de declin a VEMS la adulţii tineri cu fibroză chistică. Thorax 61:155-157, 2006.

Vandenbranden SL, McMullen A, Schechter MS şi colab: Declinul funcţiei pulmonare de la adolescenţă până la vârsta adultă tânără în fibroza chistică. Pediatr Pulmonol 47:135-143, 2012.

Ries AL, Sosa G, Prewitt L şi colab: Restricted pulmonary function in cystic fibrosis. Chest 94:575-579, 1988.

Siassi B, Moss AJ, Dooley RR: Recunoaşterea clinică a corului pulmonar în fibroza chistică. JPediatr 78:794-805, 1971.

Yankaskas JR, Knowles MR: Fibroza chistică la adulţi, Philadelphia,

Lippincott-Raven.

Tepper RS, Skatrud JB, Dempsey JA: Modificări ale ventilaţiei şi oxigenării în timpul somnului în fibroza chistică. Chest 84:388-393, 1983.

Martin C, Chapron J, Hubert D şi colab: Valoarea prognostică a testului de mers pe şase minute la adulţii cu fibroză chistică. Respir Med 107(12):1881-1887,

2013.

Kerem E, Reisman J, Corey M, et al: Predicţia mortalităţii la pacienţii cu fibroză chistică. N Engl J Med 326:1187-1191, 1992.

Noone PG, Egan TM: Fibroza chistică: când să trimiteţi pentru transplant pulmonar — este răspunsul clar? Am J Respir Crit Care Med 166:1531-1532, 2002.

Weinberger M: Reactivitatea căilor respiratorii la pacienţii cu FC. Clin Rev Allergy Immunol 23:77-85, 2002.

Balfour-Lynn IM, Elborn JS: „Astmul CF": ce este şi ce facem în acest sens? Thorax 57:742-748, 2002.

Hordvik NL, Konig P, Morris D şi colab.: Un studiu longitudinal al răspunsului la bronhodilatator în fibroza chistică. Am Rev Respir Dis 131:889-893, 1985.

Godfrey S, Mearns M: Funcţia pulmonară şi răspunsul la efort în fibroza chistică. Arch Dis Child 46:144-151, 1971.

Henke KG, Orenstein DM: Saturaţia de oxigen în timpul efortului în fibroza chistică. Am Rev Respir Dis 129:708-711, 1984.

Urquhart D, Sell Z, Dhouieb E, et al: Efectele unui program de exerciţii şi fizioterapie supravegheat, în ambulatoriu la copiii cu fibroză chistică. Pediatr Pulmonol 47:1235-1241, 2012.

Nixon PA, Orenstein DM, Kelsey SF şi colab: Valoarea prognostică a testării de efort la pacienţii cu fibroză chistică. N Engl J Med 327:1785-1788, 1992.

Wells GD, Wilkes DL, Schneiderman JE, et al: Physiological corelates of pulmonary function in children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 49(9):878-884, 2014.

Stern R, Jones K: Fibroza chistică la adulţi, Philadelphia, 1999, Lippincott-Raven.

Gharib R, Allen RP, Joos HA, et al: Sinusurile paranazale în fibroza chistică. Incidenţa anomaliilor roentgen. Am J Dis Child 108:499502, 1964.

Stern RC, Boat TF, Wood RE, et al: Tratamentul şi prognosticul polipilor nazali în fibroza chistică. Am J Dis Child 136:1067-1070, 1982.

Lindig J, Steger C, Beiersdorf N, şi colab: Smell in cystic fibrosis. Eur Arch Otorrinolaringol 270:915-921, 2013.

Cepero R, Smith RJ, Catlin FI şi colab: Fibroza chistică - o perspectivă otolaringologică. Otolaryngol Head Neck Surg 97:356-360, 1987.

Jaffe BF, Strome M, Khaw KT şi colab.: Polipectomie nazală şi chirurgie sinusală pentru fibroza chistică - o revizuire de 10 ani. Otolaryngol Clin North Am 10:81-90, 1977.

Stern RC, Boat TF, Orenstein DM, et al: Tratamentul şi prognosticul atelectaziei lobare şi segmentare în fibroza chistică. Am Rev Respir Dis 118:821-826, 1978.

Morozov A, Applegate KE, Brown S şi colab.: dopuri de mucus cu atenuare mare pe MDCT la un copil cu fibroză chistică: cauză potenţială şi diagnostic diferenţial. Pediatr Radiol 37:592-595, 2007.

Spector ML, Stern RC: Pneumotorax în fibroza chistică: o experienţă de 26 de ani. Ann Thorac Surg 47:204-207, 1989.

Flume PA, Yankaskas JR, Ebeling M şi colab: Hemoptizia masivă în fibroza chistică. Cufăr 128:729-738, 2005.

Paredi P, Barnes PJ: Vasculatura căilor respiratorii: progrese recente şi implicaţii clinice. Thorax 64:444-450, 2009.

Stern RC, Wood RE, Boat TF şi colab.: Tratamentul şi prognosticul hemoptiziei masive în fibroza chistică. Am Rev Respir Dis 117:825828, 1978.

Graff GR: Tratamentul hemoptiziei severe recurente în fibroza chistică cu acid tranexamic. Respiraţie 68:91-94, 2001.

Moua J, Nussbaum E, Liao E şi colab: Managementul beta-blocant al hemoptiziei refractare în fibroza chistică: o abordare nouă de tratament. Ther Adv Respir Dis 7:217-223, 2013.

Brinson GM, Noone PG, Mauro MA şi colab.: Embolizarea arterei bronşice pentru tratamentul hemoptiziei la pacienţii cu fibroză chistică. Am J Respir Crit Care Med 157:1951-1958, 1998.

Skov M, McKay K, Koch C şi colab.: Prevalenţa aspergilozei bronhopulmonare alergice în fibroza chistică într-o zonă cu o frecvenţă ridicată de atopie. Respir Med 99:887-893, 2005.

de Almeida MB, Bussamra MHF, Rodrigues JC: Aspergiloza bronhopulmonară alergică la pacienţii cu fibroză chistică la copii. Pediatr Respir Rev 7:67-72, 2006.

Schonheyder H, Jensen T, Hoiby N şi colab: Frecvenţa izolatelor de Aspergillus fumigatus şi a anticorpilor la antigenele de Aspergillus în fibroza chistică. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand [B] 93:105-112, 1985.

Egan T: Chirurgie toracică pentru pacienţii cu fibroză chistică, New York, 1998, Marcel Dekker.

Augarten A, Goldman R, Laufer J, et al: Inversarea clubbing-ului digital după transplantul pulmonar la pacienţii cu fibroză chistică: un indiciu pentru patogeneza clubbing-ului. Pediatr Pulmonol 34:3 78-380, 2002.

Lemen RJ, Gates AJ, Mathe AA, et al: Relaţii între clubbing digital, severitatea bolii şi concentraţiile serice de prostaglandine F2alpha şi E la pacienţii cu fibroză chistică. Am Rev Respir Dis 117:639646, 1978.

Dixey J, Redington AN, Butler RC şi colab: The arthropathy of cystic fibrosis. Ann Rheum Dis 47:218-223, 1988.

Bernstein ML, McCusker MM, Grant-Kels JM: Manifestări cutanate ale fibrozei chistice. Pediatr Dermatol 25:150-157, 2008.

Molyneux ID, Moon T, Webb AK şi colab.: Tratamentul vasculitei cutanate asociate fibrozei chistice cu clorochină. J Cyst Fibros 9:439-441, 2010.

Wujanto L, Ross C: Vasculita recurentă în fibroza chistică. BMJ Case Rep 2010. pii: bcr0320102834. doi: 10.1136/bcr.03.2010.2834.

Nixon PA, Orenstein DM, Curtis SE şi colab: Suplimentarea cu oxigen în timpul exerciţiului în fibroza chistică. Am Rev Respir Dis 142:807-811, 1990.

Stern RC, Borkat G, Hirschfeld SS şi colab.: Insuficienţa cardiacă în fibroza chistică. Tratamentul şi prognosticul cor pulmonale cu insuficienţă a părţii drepte a inimii. Am J Dis Child 134:267-272, 1980.

Tonelli AR: Efecte de supravieţuire a hipertensiunii pulmonare şi opţiuni de tratament în fibroza chistică. Curr Opin Pulm Med 19:652-661, 2013.

Garland JS, Chan YM, Kelly KJ şi colab: Rezultatul copiilor cu fibroză chistică care necesită ventilaţie mecanică pentru insuficienţă respiratorie. Chest 96:136-138, 1989.

Jones A, Bilton D, Evans TW, şi colab: Predictorii de rezultat la pacienţii cu fibroză chistică care necesită intubaţie endotraheală. Respirologie 18:630-636, 2013.

Rosenstein BJ, Langbaum TS: Incidenţa anomaliilor meconiului la nou-născuţii cu fibroză chistică. Am J Dis Child 134:72-73, 1980.

Addiss DG, Shaffer N, Fowler BS, et al: Epidemiologia apendicitei şi apendicectomiei în Statele Unite. Am J Epidemiol 132:910-925, 1990.

Coughlin JP Gauderer MW, Stern RC şi colab.: Spectrul bolii apendiceale în fibroza chistică. J Pediatr Surg 25:835-839, 1990.

Shields MD, Levison H, Reisman JJ şi colab.: Apendicita în fibroza chistică. Arch Dis Child 66:307-310, 1991.

Taussig LM, Saldino RM, di Sant'Agnese PA: Anomalii radiografice ale duodenului şi intestinului subţire în fibroza chistică a pancreasului (mucoviscidoză). Radiology 106:369-376, 1973.

Mousa HM, Woodley FW: Reflux gastroesofagian în fibroza chistică: înţelegerea actuală a mecanismelor şi managementului. Curr Gastroenterol Rep 14:226-235, 2012.

Mendez BM, Davis CS, Weber C şi colab.: Boala de reflux gastroesofagian la pacienţii cu transplant pulmonar cu fibroză chistică. Am J Surg 204:e21-e26, 2012.

Stern RC, Izant RJ Jr, Boat TF, et al: Tratamentul şi prognosticul prolapsului rectal în fibroza chistică. Gastroenterology 82:707-710, 1982.

Taylor CJ, Aswani N: Pancreasul în fibroza chistică. Pediatr Respir Rev 3:77-81, 2002.

Pencharz PB, Durie PR: Patogeneza malnutriţiei în fibroza chistică şi tratamentul acesteia. Clin Nutr 19:387-394, 2000.

Daftary A, Acton J, Heubi J, et al: Fecal elastase-1: utility in pancreatic function in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 5:71-76, 2006.

Padman R, McColley SA, Miller DP şi colab: Modele de îngrijire a sugarilor la studiul epidemiologic al site-urilor de fibroză chistică care realizează o funcţie pulmonară superioară a copilăriei. Pediatrie 119:E531-E537, 2007.

Shwachman H, Lebenthal E, Khaw KT: Pancreatită acută recurentă la pacienţii cu fibroză chistică cu enzime pancreatice normale. Pediatrie 55:86-95, 1975.

Noone PG, Zhou Z, Silverman LM şi colab: Mutaţii ale genei fibrozei chistice şi riscul de pancreatită: relaţie cu transportul ionilor epiteliali şi mutaţiile genei inhibitoare de tripsină. Gastroenterologie 121:1310-1319,

2001.

Colombo C: Boală hepatică în fibroza chistică. Curr Opin Pulm Med 13:529-536, 2007.

Efrati O, Barak A, Modan-Moses D şi colab.: Ciroza ficatului şi hipertensiunea portală în fibroza chistică. Eur J Gastroenterol Hepatol 15:10731078, 2003.

Stern RC, Rothstein FC, Doershuk CF: Tratamentul şi prognosticul bolii simptomatice a vezicii biliare la pacienţii cu fibroză chistică. J Pediatr Gastroenterol Nutr 5:35-40, 1986.

Roy CC, Weber AM, Morin CL şi colab: Boala hepatobiliară în fibroza chistică: un studiu al problemelor şi conceptelor actuale. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1:469-478, 1982.

Wilschanski M, Corey M, Durie P et al: Diversitatea anomaliilor tractului reproductiv la bărbaţii cu fibroză chistică. JAMA 276:607-608, 1996.

Lissens W, Mercier B, Tournaye H şi colab: Fibroza chistică şi infertilitatea cauzate de absenţa bilaterală congenitală a vasului deferent şi a entităţilor clinice aferente. Hum Reprod 11 (Suppl 4):55-78, discuţie 79-80, 1996.

Hodges CA, Palmert MR, Drumm ML: Infertilitatea la femelele cu fibroză chistică este multifactorială: dovezi de la modele de şoarece. Endocrinology 149:2790-2 797, 2008.

Nixon GM, Glazner JA, Martin JM şi colab.: Incontinenţa urinară la adolescentele cu fibroză chistică. Pediatrie 110:e22,

2002.

McMullen AH, Pasta DJ, Frederick PD şi colab.: Impactul sarcinii asupra femeilor cu fibroză chistică. Cufăr 129:706-711, 2006.

Goss CH, Rubenfeld GD, Otto K şi colab.: Efectul sarcinii asupra supravieţuirii la femeile cu fibroză chistică. Piept 124:1460-1468,

2003.

Michel SH, Mueller DH: Impactul lactaţiei asupra femeilor cu fibroză chistică şi a copiilor lor - o revizuire a 5 cazuri. J Am Diet Assoc 94:159-165, 1994.

Nussbaum E, Boat TF, Wood RE şi colab.: Fibroza chistică cu hipoelectrolitemie acută şi alcaloză metabolică la sugar. Am J Dis Child 133:965-966, 1979.

Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH şi colab.: Efectul ADNazei umane recombinate aerosolizate asupra exacerbărilor simptomelor respiratorii şi asupra funcţiei pulmonare la pacienţii cu fibroză chistică. Grupul de studiu Pulmozyme. N Engl J Med 331:637-642, 1994.

Elkins MR, Robinson M, Rose BR şi colab: Un studiu controlat de soluţie salină hipertonică inhalată pe termen lung la pacienţii cu fibroză chistică. N Engl J Med 354:229-240, 2006.

Donaldson SH, Bennett WD, Zeman KL şi colab: Clearance-ul mucusului şi funcţia pulmonară în fibroza chistică cu soluţie salină hipertonică. N Engl J Med 354:241-250, 2006.

Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM şi colab.: Administrarea intermitentă de tobramicină inhalată la pacienţii cu fibroză chistică. Grupul de studiu al tobramicină inhalată pentru fibroza chistică. N Engl J Med 340:23-30, 1999.

Oermann CM, Retsch-Bogart GZ, Quittner AL şi colab.: Un studiu de 18 luni privind siguranţa şi eficacitatea cursurilor repetate de aztreonam lizină inhalat în fibroza chistică. Pediatr Pulmonol 45:1121-1134,

2010.

Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, Gibson RL şi colab.: Eficacitatea şi siguranţa lizinei aztreonam inhalat pentru pseudomonas căilor respiratorii în fibroza chistică. Cufăr 135:1223-1232, 2009.

Saiman L, Anstead M, Mayer-Hamblett N, şi colab: Efectul azitromicinei asupra funcţiei pulmonare la pacienţii cu fibroză chistică neinfectaţi cu Pseudomonas aeruginosa: un studiu controlat randomizat. JAMA 303:1707-1715, 2010.

Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, şi colab: Azitromicină la pacienţii cu fibroză chistică infectaţi cronic cu Pseudomonas aeruginosa: un studiu controlat randomizat. JAMA 290:1749-1756, 2003.

Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL şi colab: Efectul dozei mari de ibuprofen la pacienţii cu fibroză chistică. N Engl J Med 332:848-854, 1995.

Cystic Fibrosis Foundation National Patient Registry Annual Data Report 2012, Bethesda, MD, 2012, Cystic Fibrosis Foundation.

Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG şi colab.: Un potenţator CFTR la pacienţii cu fibroză chistică şi mutaţia G551D. N Engl J Med 365:1663-1672, 2011.

FitzSimmons SC: Epidemiologia în schimbare a fibrozei chistice. J Pediatr 122:1-9, 1993.

Britto MT, Kotagal UR, Hornung RW, et al: Impactul exacerbărilor pulmonare recente asupra calităţii vieţii la pacienţii cu fibroză chistică. Cufăr 121:64-72, 2002.

Registrul Fundaţiei pentru Fibroză Chistică Raport anual 2005, Bethesda, 2005, Fundaţia pentru Fibroză Chistică.

Jones AM, Dodd ME, Govan JR şi colab: Supraveghere prospectivă pentru infecţia încrucişată cu Pseudomonas aeruginosa la un centru de fibroză chistică. Am J Respir Crit Care Med 171:257-260, 2005.

Griffiths AL, Jamsen K, Carlin JB şi colab: Efectele segregării asupra unei tulpini epidemice de Pseudomonas aeruginosa într-o clinică de fibroză chistică. Am J Respir Crit Care Med 171:1020-1025, 2005.

Saiman L: Prevenirea şi controlul infecţiilor în fibroza chistică. Curr Opin Infect Dis 24:390-395, 2011.

Singh PK, Schaefer AL, Parsek MR şi colab: Semnalele de detectare a cvorumului indică faptul că plămânii cu fibroză chistică sunt infectaţi cu biofilme bacteriene. Nature 407:762-764, 2000.

Worlitzsch D, Tarran R, Ulrich M şi colab: Efectele concentraţiei reduse de oxigen în mucus în infecţiile cu Pseudomonas ale căilor respiratorii ale pacienţilor cu fibroză chistică. J Clin Invest 109:317-325, 2002.

Nguyen D, Singh PK: Evoluţie stealth: adaptarea genetică a Pseudomonas aeruginosa în timpul infecţiilor cu fibroză chistică. Proc Natl Acad Sci USA 103:8305-8306, 2006.

Palmer KL, Mashburn LM, Singh PK şi colab.: Sputa de fibroză chistică susţine creşterea şi indică aspecte cheie ale fiziologiei Pseudomonas aeruginosa. J Bacteriol 187:5267-5277, 2005.

Demko CA, Byard PJ, Davis PB: Diferenţele de gen în fibroza chistică: infecţia cu Pseudomonas aeruginosa. J Clin Epidemiol 48:1041-1049,

1995.

Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC şi colab.: Model predictiv de supravieţuire pe 5 ani al fibrozei chistice. Am J Epidemiol 153:345-352, 2001.

Lipuma JJ: Actualizare despre complexul Burkholderia cepacia. Curr Opin Pulm Med 11:528-533, 2005.

Kalish LA, Waltz DA, Dovey M, et al: Impactul Burkholderia dolosa asupra funcţiei pulmonare şi supravieţuirii în fibroza chistică. Am J Respir Crit Care Med 173:421-425, 2006.

Schechter MS: Benchmarking pentru a îmbunătăţi calitatea îngrijirii fibrozei chistice. Curr Opin Pulm Med 18:596-601, 2012.

Schechter MS, Gutierrez HH: Îmbunătăţirea calităţii îngrijirii pentru pacienţii cu fibroză chistică. Curr Opin Pediatr 22:296-301, 2010.

Galietta LV, Jayaraman S, Verkman AS: Test pe bază de celule pentru screening-ul cantitativ cu randament ridicat al agoniştilor de transport de clorură CFTR. Am J Physiol Cell Physiol 281:C1734-C1742, 2001.

Pedemonte N, Lukacs GL, Du K şi colab.: Corectori cu molecule mici ale procesării celulare defectuoase DeltaF508-CFTR identificate prin screening de mare capacitate. J Clin Invest 115:2564-2571, 2005.

Van Goor F, Hadida S, Grootenhuis PD, şi colab.: Corectarea defectului de procesare a proteinei F508del-CFTR in vitro cu medicamentul experimental VX-809. Proc Natl Acad Sci USA 108:18843-18848,

2011.

Van Goor F, Straley KS, Cao D şi colab.: Salvarea traficului şi a porţii DeltaF508-CFTR în culturile primare a căilor respiratorii de fibroză chistică umană prin molecule mici. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 290:L1117-L1130, 2006.

2 70. Accurso FJ, Rowe SM, Clancy JP şi colab.: Efectul VX-770 la persoanele cu fibroză chistică şi mutaţia g551D-CFTR. N Engl J Med 363:1991-2003, 2010.

2 71. Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ şi colab.: Eficacitatea şi siguranţa ivacaftorului la pacienţii cu vârsta cuprinsă între 6 şi 11 ani cu fibroză chistică cu mutaţie G551D. Am J Respir Crit Care Med 187:1219-1225, 2013.

2 72. Jih KY, Hwang TC: Vx-770 potenţează funcţia CFTR prin promovarea decuplării dintre ciclul de trecere şi ciclul de hidroliză ATP. Proc Natl Acad Sci USA 110:4404-4409, 2013.

2 73. Eckford PD, Li C, Ramjeesingh M, et al: potenţiatorul Cftr Vx-770 (ivacaftor) deschide poarta canalului defect al Cftr mutant într-o manieră dependentă de fosforilare, dar independentă de Atp. J Biol Chem 287(44):36639-36649, 2012.

274. Van Goor F, Yu H, Burton B şi colab.: Efectul ivacaftorului asupra formelor CFTR cu mutaţii missense asociate cu defecte în procesarea sau funcţia proteinelor. J Cyst Fibros 13(1):29-36, 2013.

2 75. Yu H, Burton B, Huang CJ şi colab.: Potenţarea Ivacaftor a mai multor canale CFTR cu mutaţii gating. J Chist Fibros 11:237-245,

2012.

276. Clancy JP, Jain M: Personalized Medicine in cystic fibrosis: Dawning of a new era. Am J Respir Crit Care Med 186(7):593-597, 2012.

2 77. Kerem E, Yaacov Y, Armoni S, et al: PTC124 induce îmbunătăţiri dependente de timp ale conductanţei clorurii şi ale parametrilor clinici la pacienţii cu fibroză chistică mediată de mutaţii nonsens. Ped Pulmonol Suppl 31:294, 2008.

2 78. Kerem E, Hirawat S, Armoni S şi colab.: Eficacitatea tratamentului cu PTC124 al fibrozei chistice cauzate de mutaţii nonsens: un studiu prospectiv de fază II. Lancet 372:719-727, 2008.

2 79. Kerem E, Hirawat S, Armoni S şi colab.: Activitatea PTC124 la pacienţii cu CF care poartă mutaţii stop: rezultate intermediare ale unui studiu de fază II. Ped Pulmonol Suppl 41: Rezumat 242, 2006.

Sermet-Gaudelus I, Boeck KD, Casimir GJ şi colab.: Ataluren (PTC124) induce expresia şi activitatea proteinei regulatoare de conductanţă transmembranară a fibrozei chistice la copiii cu fibroză chistică cu mutaţie nonsens. Am J Respir Crit Care Med 182:1262-12 72, 2010.

Griesenbach U, Alton EW: Progrese în terapia genică şi celulară pentru boala pulmonară cu fibroză chistică. Curr Pharm Des 18:642-662, 2012.

Bangel-Ruland N, Tomczak K, Fernandez EF şi colab: Livrarea CFTR-mRNA: o alternativă nouă pentru „terapia genetică" a fibrozei chistice. J Gene Med 15(11-12):414-426, 2013.

Kormann MS, Hasenpusch G, Aneja MK şi colab: Exprimarea proteinelor terapeutice după livrarea ARNm modificat chimic la şoareci. Nat Biotechnol 29:154-157, 2011.

Raportul Registrului CF din SUA, Bethesda MD, 2012.

Verkman AS, Pedemonte N, Du K şi colab.: Activatori cu molecule mici (potenţiatori şi corectori) ai AF508-CFTR identificaţi prin screening cu randament ridicat [Rezumat]. Pediatr Pulmonol Pulmonol Suppl 25:290, 2003.

Springsteel MF, Galietta LJ, Ma T şi colab: Activatori de benzoflavone ai regulatorului de conductanţă transmembranară a fibrozei chistice: către un model farmacofor pentru domeniul de legare a nucleotidelor. Bioorg Med Chem 11:4113-4120, 2003.

Galietta LJ, Springsteel MF, Eda M şi colab: noi activatori ai canalului de clorură CFTR identificaţi prin screening-ul bibliotecilor combinatorii bazate pe compuşi de plumb de flavonă şi benzochinolizinium. J Biol Chem 276:19723-19728, 2001.

Illek B, Fischer H, Santos GF şi colab: activarea independentă de cAMP a canalelor CFTR CI de către inhibitorul tirozin kinazei genisteine. Am J Physiol 268:C886-C893, 1995.

Al-Nakkash L, Hwang TC: Activarea de tip sălbatic şi deltaF508-CFTR de către inhibitorii fosfodiesterazei prin mecanisme dependente şi independente de cAMP. Pflugers Arch 437:553-561, 1999.

Davies JC, Sheridan H, Lee P şi colab.: Indicele clearance-ului pulmonar pentru a evalua efectul ivacaftorului asupra funcţiei pulmonare la subiecţii cu FC care au mutaţia G551D-CFTR şi boală pulmonară uşoară. Ped Pulmonol Suppl 47:A249, 2012.

Ivacaftor prospect, FDA.

Flume PA, Borowitz DS, Liou TG şi colab.: VX-770 la subiecţii cu fibroză chistică care sunt homozigoţi pentru mutaţia F508del-CFTR. J Cyst Fibros 10:S16, 2011.

Rubenstein RC, Egan ME, Zeitlin PL: Restaurarea farmacologică in vitro a transportului de clorură mediat de CFTR cu 4-fenilbutirat de sodiu în celulele epiteliale de fibroză chistică care conţin delta F508-CFTR. J Clin Invest 100:2457-2465, 1997.

Rubenstein RC, Zeitlin PL: Un studiu clinic pilot de 4-fenilbutirat de sodiu oral (Bufenil) la pacienţii cu fibroză chistică homozigotă deltaF508: restaurarea parţială a funcţiei CFTR epiteliului nazal. Am J Respir Crit Care Med 157:484-490, 1998.

Egan ME, Pearson M, Weiner SA şi colab.: Curcumina, un constituent major al turmericului, corectează defectele fibrozei chistice. Science 304:600602, 2004.

McCarty NA, Standaert TA, Teresi M şi colab.: Un studiu randomizat de fază I, multicentric al CPX la subiecţi adulţi cu fibroză chistică uşoară. Pediatr Pulmonol 33:90-98, 2002.

Guay-Broder C, Jacobson KA, Barnoy S, et al: antagonistul receptorului A1 8-ciclopentil-1,3-dipropilxantina activează selectiv efluxul de clorură din liniile celulare de fibroblast de şoarece şi epiteliu uman care exprimă mutaţia delta F508 a regulatorului transmembranar al fibrozei chistice. Biochemistry 34:9079-9087, 1995.

Pedemonte N, Tomati V Sondo E, et al: Influenţa fondului celular asupra salvarii farmacologice a CFTR mutant. Am J Physiol Cell Physiol 298(4):C866-C874, 2010.

Varga K, Goldstein RF, Jurkuvenaite A şi colab.: Stabilitatea îmbunătăţită a suprafeţei celulare a regulatorului de conductanţă transmembranară a fibrozei chistice deltaF508 salvate (CFTR) de către însoţitori farmacologici. Biochem J 410:555-564, 2008.

Young A, Gentzsch M, Abban CY şi colab.: Dynasore inhibă îndepărtarea regulatorului de conductanţă transmembranară a fibrozei chistice de tip sălbatic şi deltaF508 (CFTR) din membrana plasmatică. Biochem J 421:377-385, 2009.

Kim Chiaw P, Wellhauser L, Huan LJ şi colab.: Un corector chimic modifică funcţia canalului F508del-CFTR. Mol Pharmacol 78(3):411-418, 2010.

Wellhauser L, Kim Chiaw P, Pasyk S şi colab.: Un modulator cu molecule mici interacţionează direct cu deltaPhe508-CFTR pentru a-şi modifica activitatea ATPazei şi stabilitatea conformaţională. Mol Pharmacol 75:14301438, 2009.

Comunicat de presă, Vertex Pharmaceuticals, Inc, http://investors.vrtx.com/ releasedetail.cfm?releaseid=442429. Accesat la 1 mai 2014.

Solomon GM, Konstan MW, Wilschanski M şi colab.: O comparaţie internaţională randomizată multicentrică a tehnicilor de diferenţă de potenţial nazal. Cufăr 138:919-928, 2010.

304a. Boyle MP, Bell SC, Konstan MW şi colab.: Un corector CFTR (lumacaftor) şi un potenţator CFTR (ivacaftor) pentru tratamentul pacienţilor cu fibroză chistică care au o mutaţie CFTR phe508del: un studiu controlat randomizat de fază 2. Lancet Respir Med 2(7):527-538,

2014.

Robert R, Carlile GW, Pavel C şi colab.: Analog structural al sildenafilului identificat ca un corector nou al defectului de trafic F508del-CFTR. Mol Pharmacol 73:478-489, 2008.

Lubamba B, Lecourt H, Lebacq J şi colab.: Dovezi preclinice că sildenafilul şi vardenafilul activează transportul clorurii în fibroza chistică. Am J Respir Crit Care Med 177:506-515, 2008.

Lubamba B, Lebacq J, Reychler G şi colab.: Inhibitorii PDE5 inhalaţi restaurează transportul clorurii la şoarecii cu fibroză chistică. Eur Respir J 37(10):72-78, 2011.

Dhooghe B, Noel S, Bouzin C şi colab.: Corectarea transportului de clorură şi a localizării greşite a proteinei CFTR de către vardenafil în tractul gastrointestinal al şoarecilor cu fibroză chistică. PLoS ONE 8:e77314,

2013.

Hutt DM, Herman D, Rodrigues AP şi colab.: Activitatea redusă a histonei deacetilazei 7 restabileşte funcţia la CFTR pliat greşit în fibroza chistică. Nat Chem Biol 6(1):25-33, 2010.

Mu TW, Ong DS, Wang YJ şi colab: Abordările chimice şi biologice se sinergizează pentru a ameliora bolile de pliere a proteinelor. Cell 134:769-781, 2008.

Hermann T: Antibiotice aminoglicozide: medicamente vechi şi abordări terapeutice noi. Cell Mol Life Sci 64:1841-1852, 2007.

Keeling KM, Brooks DA, Hopwood JJ şi colab.: Suprimarea mediată de gentamicina a mutaţiilor de oprire a sindromului Hurler restabileşte un nivel scăzut al activităţii alfa-L-iduronidazei şi reduce acumularea de glicozaminoglican lizozomal. Hum Mol Genet 10:291-299, 2001.

Howard M, Frizzell RA, Bedwell DM: Antibioticele aminoglicozide restaurează funcţia CFTR prin depăşirea mutaţiilor stop premature. Nat Med 2:467-469, 1996.

Bedwell DM, Kaenjak A, Benos DJ şi colab.: Suprimarea unei mutaţii de oprire prematură CFTR într-o linie celulară epitelială bronşică. Nat Med 3:1280-1284, 1997.

Tok JB, Bi L: Aminoglicozida şi derivaţii săi ca liganzi pentru a ţinti ribozomul. Curr Top Med Chem 3:1001-1019, 2003.

Bonetti B, Fu L, Moon J şi colab.: Eficienţa terminării translaţiei este determinată de o interacţiune sinergică între secvenţele din amonte şi din aval în Saccharomyces cerevisiae. J Mol Biol 251:334-345, 1995.

Barton-Davis ER, Cordier L, Shoturma DI şi colab.: Antibioticele aminoglicozide restaurează funcţia distrofinei la muşchii scheletici ai şoarecilor mdx. J Clin Invest 104:375-381, 1999.

Manuvakhova M, Keeling K, Bedwell DM: Antibioticele aminoglicozide mediază suprimarea dependentă de context a codonilor de terminare într-un sistem de traducere de mamifere. ARN 6:1044-1055,

2000.

Sermet-Gaudelus I, Renouil M, Fajac A şi colab.: Predicţia in vitro a suprimării codonului stop prin gentamicină intravenoasă la pacienţii cu fibroză chistică: un studiu pilot. BMC Med 5:5-14, 2007.

Clancy JP, Bebok Z, Ruiz F şi colab: Dovezi că gentamicina sistemică suprimă mutaţiile de oprire prematură la pacienţii cu fibroză chistică. Am J Respir Crit Care Med 163:1683-1692, 2001.

Wilschanski M, Yahav Y, Yaacov Y şi colab: Corecţia indusă de gentamicină a funcţiei CFTR la pacienţii cu fibroză chistică şi mutaţii de stop CFTR. N Engl J Med 349:1433-1441, 2003.

Wilschanski M, Famini C, Blau H, et al: Un studiu pilot al efectului gentamicinei asupra măsurătorilor diferenţei de potenţial nazal la pacienţii cu fibroză chistică purtând mutaţii stop. Am J Respir Crit Care Med 161:860-865, 2000.

Nudelman I, Glikin D, Smolkin B şi colab: Repararea genelor defecte de către aminoglicozide: dezvoltarea de noi derivaţi ai geneticinei (G418) cu suprimarea îmbunătăţită a mutaţiilor nonsens care cauzează boli. Bioorg Med Chem 18:3735-3746, 2010.

Howard MT, Anderson CB, Fass U şi colab: Readthrough of dystrophin stop codon mutations induced by aminoglicosides. Ann Neurol 55:422-426, 2004.

Wagner KR, Hamed S, Hadley DW şi colab: Tratamentul cu gentamicina al distrofiei musculare Duchenne şi Becker din cauza mutaţiilor nonsens. Ann Neurol 49:706-711, 2001.

Sleat DE, Sohar I, Gin RM şi colab: Suprimarea mediată de aminoglicozide a mutaţiilor nonsens în lipofuscinoza ceroidă neuronală infantilă târzie. Eur J Paediatr Neurol 5(Suppl A):57-62, 2001.

Helip-Wooley A, Park MA, Lemons RM şi colab: Exprimarea alelelor CTNS: localizare subcelulară şi corecţie a aminoglicozidelor in vitro. Mol Genet Metab 75:128-133, 2002.

Keeling KM, Bedwell DM: Aminoglicozidele relevante din punct de vedere clinic pot suprima mutațiile de stop prematur asociate bolii în ADNc-ul IDUA şi P53 într-un sistem de traducere de mamifer. J Mol Med 80:367-376, 2002.

Sermet-Gaudelus I, De Boeck K, Casimir GJ şi colab.: Ataluren (PTC124) induce expresia şi activitatea proteinei CFTR la copiii cu fibroză chistică cu mutaţie nonsens. Am J Respir Crit Care Med 182(10): 1262-1272, 2010.

Du M, Jones JR, Lanier J şi colab.: Suprimarea aminoglicozidei a unei mutaţii de oprire prematură la un şoarece Cftr-/- purtând o transgenă CFTR-G542X umană. J Mol Med 80:595-604, 2002.

Du M, Keeling KM, Fan L şi colab.: Dozele clinice de amikacină asigură o suprimare mai eficientă a mutaţiei de oprire CFTR-G542X umană decât gentamicina într-un model de şoarece transgenic CF. J Mol Med 84:573-582, 2006.

Nudelman I, Rebibo-Sabbah A, Cherniavsky M, şi colab: Dezvoltarea de noi aminoglicozide (NB54) cu toxicitate redusă şi suprimare îmbunătăţită a mutaţiilor stop premature care cauzează boli. J Med Chem 52:2836-2845, 2009.

Rowe SM, Sloane P, Tang LP şi colab.: Suprimarea codonilor de terminare prematură a CFTR şi salvarea proteinei CFTR şi a funcţiei de către aminoglicozidul sintetic NB54. J Mol Med (Berl) 89(11):1149-1161, 2011.

Welch EM, Barton ER, Zhuo J, et al: PTC124 vizează tulburările genetice cauzate de mutaţii nonsens. Nature 447:87-91, 2007.

Hirawat S, Northcutt VJ, Welch EM şi colab.: Studiul de fază 1 privind siguranţa şi PK al PTC124 pentru terapia de supresie a mutaţiilor fără sens a fibrozei chistice. Ped Pulmonol Suppl 38:248, 2004.

Du M, Liu X, Welch EM, et al: PTC124 este un compus biodisponibil oral care promovează suprimarea alelei nonsens CFTR-G542X umană într-un model de şoarece CF. Proc Natl Acad Sci USA 105:2064-2069, 2008.

Du M, Bedwell DM, Welch EM, et al: farmacologia preclinica şi toxicologia PTC124 ca terapie de supresie a mutaţiilor fără sens a fibrozei chistice. Ped Pulmonol Suppl 38:255, 2004.

Wilschanski M, Armoni S, Yaacov Y, et al: Tratamentul cu PTC124 timp de 3 luni îmbunătăţeşte parametrii farmacodinamici şi clinici la pacienţii cu CF mediată de mutaţii nonsens. J Cyst Fibros 7:S22, 2008.

Clancy JP, Konstan MW, Rowe SM şi colab: Un studiu de fază II al PTC124 la pacienţii cu CF care adăpostesc mutaţii stop premature. Ped Pulmonol Suppl 41: Rezumat 269, 2006.

Konstan M, Accurso F, De Boeck K şi colab.: Rezultatele studiului de fază 3 al atalurenului în fibroza chistică cu mutaţie nonsens (nmCF). J Cyst Fibros 11, 2012. Prezentarea simpozioanelor Societăţii Europene de Fibroză Chistică, Late Breaking Science.

Linde L, Boelz S, Nissim-Rafinia M, et al: Dezintegrarea mRNA mediată de nonsens afectează nivelurile transcriptului nonsens şi guvernează răspunsul pacienţilor cu fibroză chistică la gentamicină. J Clin Invest 117:683-692, 2007.

Auld DS, Thorne N, Maguire WF şi colab: Mecanism of PTC124 activity in cell-based luciferaze assays of nonsens codon supresion. Proc Natl Acad Sci USA 106:3585-3590, 2009.

McElroy SP, Nomura T, Torrie LS şi colab.: O lipsă a eficienţei de citire a codonului de terminare prematură a PTC124 (ataluren) într-o gamă diversă de teste reporter. PLoS Biol 11:e1001593, 2013.

Zabner J, Ramsey BW, Meeker DP şi colab.: Administrarea repetată a unui vector de adenovirus care codifică regulatorul de conductanţă transmembranară a fibrozei chistice la epiteliul nazal al pacienţilor cu fibroză chistică. J Clin Invest 97:1504-1511, 1996.

Hay JG, McElvaney NG, Herena J, şi colab.: Modificarea diferenţelor potenţiale epiteliale nazale ale indivizilor cu fibroză chistică ca urmare a administrării locale a unui vector normal de transfer al genei CFTR cADN adenovirus. Hum Gene Ther 6:1487-1496, 1995.

Flotte TR, Zeitlin PL, Reynolds TC şi colab.: Studiu de fază I de administrare intranazală şi endobronşică a unui vector recombinant adeno-asociat serotip 2 (rAAV2)-CFTR la pacienţii adulţi cu fibroză chistică: un studiu clinic în două părţi. Hum Gene Ther 14:10791088, 2003.

Knowles MR, Hohneker KW, Zhou Z şi colab.: Un studiu controlat al transferului de gene mediat de vectori adenoviral în epiteliul nazal al pacienţilor cu fibroză chistică. N Engl J Med 333:823-831, 1995.

Alton EW, Stern M, Farley R şi colab.: Transferul genei CFTR mediată de lipide cationice în plămâni şi nas la pacienţii cu fibroză chistică: un studiu dublu-orb controlat cu placebo. Lancet 353:947-954, 1999.

Caplen NJ, Alton EW, Middleton PG şi colab: Transferul genei CFTR mediat de lipozomi în epiteliul nazal al pacienţilor cu fibroză chistică. Nat Med 1:39-46, 1995.

Zabner J, Cheng SH, Meeker D şi colab.: Comparaţie între complexele ADN-lipide şi ADN-ul singur pentru transferul de gene la epiteliul căilor respiratorii de fibroză chistică in vivo. J Clin Invest 100:1529-1537, 1997.

Gill DR, Southern KW, Mofford KA şi colab.: Un studiu controlat cu placebo al transferului de gene mediat de lipozomi la epiteliul nazal al pacienţilor cu fibroză chistică. Gene Ther 4:199-209, 1997.

Porteous DJ, Dorin JR, McLachlan G şi colab: Dovezi pentru siguranţa şi eficacitatea transferului genei CFTR mediat de lipozomii cationici DOTAP la

epiteliul nazal al pacienţilor cu fibroză chistică. Gene Ther 4:210-218, 1997.

Noone PG, Hohneker KW, Zhou Z şi colab.: Siguranţa şi eficacitatea biologică a unui complex lipidic-CFTR pentru transferul de gene în epiteliul nazal al pacienţilor adulţi cu fibroză chistică. Mol Ther 1:105-114, 2000.

Tagawa T, Manvell M, Brown N şi colab.: Caracterizarea nanoparticulelor asemănătoare virusului LMD auto-asamblate din lipozomi cationici, peptida mu de miez de adenovirus şi ADN-ul plasmid. Gene Ther 9:564576, 2002.

Alton EW: Utilizarea vectorilor nonvirali pentru terapia genică a fibrozei chistice. Proc Am Thorac Soc 1:296-301, 2004.

Stern M, Ulrich K, Geddes DM şi colab.: Microsfere poli (D, L-lactidă-co-glicolidă)/ADN pentru a facilita exprimarea prelungită a transgenei în epiteliul căilor respiratorii in vitro, ex vivo şi in vivo. Gene Ther 10:12821288, 2003.

Konstan MW, Davis PB, Wagener JS şi colab.: Nanoparticulele de ADN compactate administrate la mucoasa nazală a subiecţilor cu fibroză chistică sunt sigure şi demonstrează reconstituirea parţială până la completă a regulatorului transmembranar al fibrozei chistice. Hum Gene Ther 15:1255-1269,

2004.

Ensign LM, Schneider C, Suk JS şi colab.: Nanoparticule care pătrund mucus: instrument biofizic şi metodă de livrare a medicamentelor şi a genelor. Adv Mater 24:3887-3894, 2012.

Griesenbach U, Inoue M, Meng C şi colab: Evaluarea lentivirusului pseudotipizat F/HN ca vector relevant clinic pentru terapia genică pulmonară. Am J Respir Crit Care Med 186:846-856, 2012.

Highsmith WE, Burch LH, Zhou Z şi colab.: O nouă mutaţie a genei fibrozei chistice la pacienţii cu boală pulmonară, dar concentraţii normale de clorură de transpiraţie. N Engl J Med 331:974-980, 1994.

Goemans NM, Tulinius M, van den Akker JT, et al: Administrarea sistemică a PRO051 în distrofia musculară Duchenne. N Engl J Med 364:1513-1522, 2011.

Li M, McCann JD, Anderson MP şi colab: Reglarea canalelor de clorură de către protein kinaza C în epiteliul căilor respiratorii normale şi fibroza chistică. Science 244:1353-1356, 1989.

Altes T, Johnson M şi colab.: Efectul ivacaftorului, un potenţator Cftr investigaţional, asupra imagistică prin rezonanţă magnetică a gazelor nobile hiperpolarizate la subiecţii cu fibroză chistică care au mutaţia G551d-Cftr. Am J Respir Crit Care Med 185:A2184, 2012.

Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B şi colab.: Îngrijirea adulţilor pentru fibroza chistică: raportul conferinţei de consens. Cufăr 125:1S-39S, 2004.

McCool FD, Rosen MJ: Terapii nonfarmacologice de curăţare a căilor respiratorii: ghiduri de practică clinică bazate pe dovezi ale ACCP. Cufăr 129:250S-259S, 2006.

van der Schans C, Prasad A, Main E: Fizioterapie toracică în comparaţie cu nicio fizioterapie toracică pentru fibroza chistică. Cochrane Database Syst Rev CD001401, 2000.

Desmond KJ, Schwenk WF, Thomas E şi colab.: Efectele imediate şi pe termen lung ale fizioterapiei toracice la pacienţii cu fibroză chistică. J Pediatr 103:538-542, 1983.

Thomas J, Cook DJ, Brooks D: Managementul terapiei fizice toracice a pacienţilor cu fibroză chistică. O meta-analiză. Am J Respir Crit Care Med 151:846-850, 1995.

Orenstein DM, Franklin BA, Doershuk CF şi colab: Exerciţiu de condiţionare şi fitness cardiopulmonar în fibroza chistică. Efectele unui program de rulare supravegheată de trei luni. Cufăr 80:392-398, 1981.

Gruber W, Orenstein DM, Braumann KM şi colab: Antrenamentul cu exerciţii cu intervale în fibroza chistică - efecte asupra capacităţii de exerciţiu la adulţii grav afectaţi. J Cyst Fibros 13(10):86-91, 2013.

3 71. Suri R, Metcalfe C, Lees B şi colab.: Comparaţia dintre soluţia salină hipertonică şi dezoxiribonuclează umană recombinată zilnică sau în zilele alternative la copiii cu fibroză chistică: un studiu randomizat. Lancet 358:13161321, 2001.

372. Suri R, Grieve R, Normand C şi colab.: Efectele soluţiei saline hipertonice, zi alternativă şi rhDNase zilnice asupra utilizării asistenţei medicale, costuri şi rezultate la copiii cu fibroză chistică. Thorax 57:841-846, 2002.

3 73. Rosenfeld M, Ratjen F, Brumback L şi colab.: Soluţie salină hipertonică inhalată la sugari şi copii mai mici de 6 ani cu fibroză chistică: studiul controlat randomizat ISIS. JAMA 307:2269-2277,

2012.

Daviskas E, Anderson SD: Agenţi hiperosmolari şi eliminarea mucusului în căile respiratorii bolnave. J Aerosol Med 19:100-109, 2006.

Aitken ML, Bellon G, De Boeck K şi colab: Manitol pulbere uscată inhalată pe termen lung în fibroza chistică: un studiu internaţional randomizat. Am J Respir Crit Care Med 185:645-652, 2012.

Bilton D, Robinson P, Cooper P şi colab: Manitol pulbere uscată inhalat în fibroza chistică: un studiu de eficacitate şi siguranţă. Eur Respir J 38:10711080, 2011.

McCoy K, Hamilton S, Johnson C: Efectele administrării de 12 săptămâni de dornase alfa la pacienţii cu boală pulmonară avansată de fibroză chistică. Grupul de studiu Pulmozyme. Chest 110:889-895, 1996.

Paul K, Rietschel E, Ballmann M şi colab.: Efectul tratamentului cu dornază alfa asupra inflamaţiei căilor respiratorii la pacienţii cu fibroză chistică. Am J Respir Crit Care Med 169:719-725, 2004.

Robinson TE, Goris ML, Zhu HJ, et al: Dornase alfa reduce captarea aerului la copiii cu boală pulmonară uşoară cu fibroză chistică: o analiză cantitativă. Cufăr 128:2327-2335, 2005.

Amin R, Subbarao P, Lou W şi colab: Efectul dornazei alfa asupra neomogenităţii ventilaţiei la pacienţii cu fibroză chistică. Eur Respir J 37:806-812, 2011.

Ramsey BW, Dorkin HL, Eisenberg JD şi colab.: Eficacitatea tobramicinei în aerosol la pacienţii cu fibroză chistică. N Engl J Med 328:17401746, 1993.

Konstan MW, Geller DE, Minic P şi colab: pulbere de inhalare de tobramicină pentru infecţia cu P aeruginosa în fibroza chistică: studiul EVOLVE. Pediatr Pulmonol 46:230-238, 2011.

McCoy KS, Quittner AL, Oermann CM şi colab: Aztreonam lizină inhalată pentru căile respiratorii cronice Pseudomonas aeruginosa în fibroza chistică. Am J Respir Crit Care Med 178:921-928, 2008.

Retsch-Bogart GZ, Burns JL, Otto KL şi colab.: Un studiu de fază 2 al aztreonamlizinei pentru inhalare pentru tratarea pacienţilor cu fibroză chistică şi infecţie cu Pseudomonas aeruginosa. Pediatr Pulmonol 43:47-58, 2008.

Assael BM, Pressler T, Bilton D şi colab.: aztreonam lizină inhalat vs. tobramicină inhalată în fibroza chistică: un studiu comparativ de eficacitate. J Cyst Fibros 2012. pii: S1569-1993(12)00136-1. doi: 10.1016/j. jcf.2012.07.006. [Epub înainte de tipărire].

Wainwright CE, Quittner AL, Geller DE şi colab.: Aztreonam pentru soluţie de inhalare (AZLI) la pacienţii cu fibroză chistică, insuficienţă pulmonară uşoară şi P aeruginosa. J Cyst Fibros 10:234-242, 2011.

Hodson ME, Gallagher CG, Govan JR: Un studiu clinic randomizat cu tobramicină sau colistina nebulizată în fibroza chistică. Eur Respir J 20:658-664, 2002.

Ratjen F, Rietschel E, Kasel D şi colab.: Farmacocinetica colistinei inhalatorii la pacienţii cu fibroză chistică. J Antimicrob Chemother 57:306-311, 2006.

Alothman GA, Ho B, Alsaadi MM şi colab: Constricţie bronşică şi colistina inhalată în fibroza chistică. Cufăr 127:522-529, 2005.

Sabet M, Miller CE, Nolan TG şi colab.: Eficacitatea aerosolului MP-3 76, o soluţie de inhalare a levofloxacinei, în modele de infecţie pulmonară la şoarece cauzată de Pseudomonas aeruginosa. Antimicrob Agents Chemother 53:3923-3928, 2009.

Stutman HR, Lieberman JM, Nussbaum E, Marks MI: Profilaxia antibiotică la sugari şi copii mici cu fibroză chistică: un studiu controlat randomizat. J Pediatr 140(3):299-305, 2002.

Smyth A, Walters S: Antibiotice profilactice pentru fibroza chistică. Cochrane Database Syst Rev CD001912, 2003.

Nixon GM, Armstrong DS, Carzino R şi colab.: Rezultatul clinic după infecţia precoce cu Pseudomonas aeruginosa în fibroza chistică. J Pediatr 138:699-704, 2001.

Pamukcu A, Bush A, Buchdahl R: Efectele colonizării pseudomonas aeruginosa asupra funcţiei pulmonare şi a variabilelor antropometrice la copiii cu fibroză chistică. Pediatr Pulmonol 19:10-15, 1995.

Henry RL, Mellis CM, Petrovic L: Mucoid Pseudomonas-aeruginosa este un marker al supravieţuirii slabe în fibroza chistică. Pediatr Pulmonol 12:158161, 1992.

Parad RB, Gerard CJ, Zurakowski D şi colab.: Rezultatul pulmonar în fibroza chistică este influenţat în primul rând de infecţia mucoidă cu Pseudomonas aeruginosa şi starea imunitară şi doar modest de genotip. Infect Immun 67:4744-4750, 1999.

Kosorok MR, Zeng L, West SEH şi colab: Accelerarea bolii pulmonare la copiii cu fibroză chistică după achiziţia Pseudomonas aeruginosa. Pediatr Pulmonol 32:277-287, 2001.

Frederiksen B, Koch C, Hoiby N: Tratamentul antibiotic al colonizării iniţiale cu Pseudomonas aeruginosa amână infecţia cronică şi previne deteriorarea funcţiei pulmonare în fibroza chistică. Pediatr Pulmonol 23:330-335, 1997.

Valerius NH, Koch C, Hoiby N: Prevenirea colonizării cronice Pseudomonasaeruginosa în fibroza chistică prin tratament precoce. Lancet 338:725-726, 1991.

Burns JL, Gibson RL, McNamara S şi colab.: Evaluarea longitudinală a Pseudomonas aeruginosa la copiii mici cu fibroză chistică. J Infect Dis 183:444-452, 2001.

Dakin CJ, Numa AH, Wang H şi colab: Inflamaţie, infecţie şi funcţie pulmonară la sugari şi copii mici cu fibroză chistică. Am J Resp Crit Care 165:904-910, 2002.

Treggiari MM, Rosenfeld M, Retsch-Bogart G şi colab.: Abordarea eradicarii infecţiei iniţiale cu Pseudomonas aeruginosa la copiii cu fibroză chistică. Pediatr Pulmonol 42:751-756, 2007.

Kudoh S, Azuma A, Yamamoto M, et al: Îmbunătăţirea supravieţuirii la pacienţii cu panbronşiolită difuză trataţi cu eritromicină în doză mică. Am J Respir Crit Care Med 157:1829-1832, 1998.

Jaffe A, Francis J, Rosenthal M, et al: azitromicina pe termen lung poate îmbunătăţi funcţia pulmonară la copiii cu fibroză chistică. Lancet 351:420, 1998.

Wolter J, Seeney S, Bell S şi colab.: Efectul tratamentului pe termen lung cu azitromicină asupra parametrilor bolii în fibroza chistică: un studiu randomizat. Thorax 57:212-216, 2002.

Equi A, Balfour-Lynn IM, Bush A şi colab.: Azitromicină pe termen lung la copii cu fibroză chistică: un studiu încrucişat randomizat, controlat cu placebo. Lancet 360:978-984, 2002.

Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, şi colab: Azitromicină la pacienţii cu fibroză chistică infectaţi cronic cu Pseudomonas aeruginosa: un studiu controlat randomizat. JAMA 290:1749-1756, 2003.

Robinson P, Schechter MS, Sly PD şi colab: Terapia cu claritromicină pentru pacienţii cu fibroză chistică: un studiu controlat randomizat. Pediatr Pulmonol 47:551-557, 2012.

Renna M, Schaffner C, Brown K şi colab: Azitromicina blochează autofagia şi poate predispune pacienţii cu fibroză chistică la infecţie micobacteriană. J Clin Invest 121:3554-3563, 2011.

Koehler DR, Downey GP, Sweezey NB şi colab.: Inflamaţia pulmonară ca ţintă terapeutică în fibroza chistică. Am J Respir Cell Mol Biol 31:377381, 2004.

Konstan MW, Davis PB: Abordări farmacologice pentru descoperirea şi dezvoltarea de noi agenţi antiinflamatori pentru tratamentul fibrozei chistice. Adv Drug Deliv Rev 54:1409-1423, 2002.

Sagel SD, Sontag MK, Wagener JS şi colab.: Măsurile inflamatorii ale sputei induse se corelează cu funcţia pulmonară la copiii cu fibroză chistică. J Pediatr 141:811-817, 2002.

Chmiel JF, Berger M, Konstan MW: Rolul inflamaţiei în patofiziologia bolii pulmonare CF. Clin Rev Allergy Immunol 23:527, 2002.

Lai HC, FitzSimmons SC, Allen DB şi colab: Risc de afectare persistentă a creşterii după tratamentul cu prednison în zile alternative la copiii cu fibroză chistică. N Engl J Med 342:851-859, 2000.

Auerbach HS, Williams M, Kirkpatrick JA, et al: Prednisonul în zilele alternative reduce morbiditatea şi îmbunătăţeşte funcţia pulmonară în fibroza chistică. Lancet 2:686-688, 1985.

Eigen H, Rosenstein BJ, FitzSimmons S şi colab.: Un studiu multicentric al terapiei cu prednison în zile alternative la pacienţii cu fibroză chistică. Grupul de studiu al Fundaţiei pentru fibroză chistică Prednison. J Pediatr 126:515-523, 1995.

Balfour-Lynn IM, Lees B, Hall P şi colab.: Trial controlat randomizat multicentric de retragere a corticosteroizilor inhalatori în fibroza chistică. Am J Respir Crit Care Med 173:1356-1362, 2006.

Dezateux C, Walters S, Balfour-Lynn I: Corticosteroizi inhalatori pentru fibroza chistică. Cochrane Database Syst Rev CD001915, 2000.

Lands LC, Milner R, Cantin AM şi colab.: Doze mari de ibuprofen în fibroza chistică: studiu canadian de siguranţă şi eficacitate. J Pediatr 151:249254, 2007.

Konstan MW, Schluchter MD, Xue W, et al: Utilizarea clinică a ibuprofenului este asociată cu o scădere mai lentă a VEMS la copiii cu fibroză chistică. Am J Respir Crit Care Med 176:1084-1089, 2007.

Oermann CM, Sockrider MM, Konstan MW: Utilizarea medicamentelor antiinflamatoare în fibroza chistică: tendinţe şi atitudinile medicilor. Chest 115:1053-1058, 1999.

Schmitt-Grohe S, Zielen S: Antagonişti ai receptorilor de leucotriene la copiii cu boală pulmonară cu fibroză chistică: efecte antiinflamatorii şi clinice. Pediatr Drugs 7:353-363, 2005.

Konstan MW, Doring G, Lands LC, şi colab.: Rezultatele unui studiu clinic de fază II al BIIL 284 BS (un antagonist al receptorului LTB4) pentru tratamentul bolii pulmonare CF. Ped Pulmonol Suppl 28:125-126, 2005.

Moss RB, Mayer-Hamblett N, Wagener J, şi colab.: studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu creşterea dozei de interferon gamma-1b aerosolizat la pacienţii cu boală pulmonară cu fibroză chistică uşoară până la moderată. Pediatr Pulmonol 39:209-218, 2005.

Martin SL, Downey D, Bilton D şi colab.: Siguranţa şi eficacitatea terapiei recombinate cu alfa (1)-antitripsină în fibroza chistică. Pediatr Pulmonol 41:177-183, 2006.

Dakin C, Henry RL, Field P şi colab: Definirea unei exacerbari a bolii pulmonare în fibroza chistică. Pediatr Pulmonol 31:436-442, 2001.

Ferkol T, Rosenfeld M, Milla CE: Exacerbări pulmonare de fibroză chistică. J Pediatr 148:259-264, 2006.

Rabin HR, Butler SM, Wohl MEB şi colab.: Exacerbari pulmonare în fibroza chistică. Pediatr Pulmonol 37:400-406, 2004.

Rosenfeld M, Emerson J, Williams-Warren J şi colab.: Definirea unei exacerbari pulmonare în fibroza chistică. J Pediatr 139:359-365, 2001.

Collaco JM, Green DM, Cutting GR, et al: Locaţia şi durata tratamentului exacerbărilor respiratorii ale fibrozei chistice nu afectează rezultatele. Am J Resp Crit Care 182:1137-1143, 2010.

Referinţa a fost eliminată în pagini.

Cunningham S, McColm JR, Mallinson A şi colab.: Durata efectului antibioticelor intravenoase asupra spirometriei şi citokinelor de spută la copiii cu fibroză chistică. Pediatr Pulmonol 36:43-48, 2003.

Sanders DB, Bittner RC, Rosenfeld M şi colab.: Eşecul refacerii funcţiei pulmonare de bază după exacerbarea pulmonară a fibrozei chistice. Am J Respir Crit Care Med 182:62 7-632, 2010.

Sanders DB, Bittner RCL, Rosenfeld M, et al: Exacerbările pulmonare sunt asociate cu scăderea ulterioară a VEMS atât la adulţi, cât şi la copiii cu fibroză chistică. Pediatr Pulmonol 46:393-400, 2011.

Sanders DB, Hoffman LR, Emerson J, et al: Revenirea VEMS după exacerbarea pulmonară la copiii cu fibroză chistică. Pediatr Pul- monol 45:127-134, 2010.

Smith AL, Fiel SB, Mayer-Hamblett N, şi colab: Testarea de sensibilitate a izolatelor de Pseudomonas aeruginosa şi răspunsul clinic la administrarea parenterală de antibiotice - lipsa asocierii în fibroza chistică. Cufăr 123:1495-1502, 2003.

Smith AL, Doershuk C, Goldmann D şi colab.: Comparaţie între o beta-lactamă în monoterapie versus beta-lactamă şi o aminoglicozidă pentru exacerbarea pulmonară în fibroza chistică. J Pediatr 134:413-421, 1999.

Smyth A, Touw D, Tan KH şi colab.: Dozarea tobramicinei în fibroza chistică. Lancet 365:1767-1768, 2005.

Smyth A, Tan KH, Hyman-Taylor P, şi colab: O dată versus trei ori pe zi regimuri de tratament cu tobramicină pentru exacerbările pulmonare ale fibrozei chistice - studiul TOPIC: un studiu controlat randomizat. Lancet 365:573-578, 2005.

Young DC, Zobell JT, Stockmann C şi colab.: Optimizarea antibioticelor anti-pseudomonale pentru exacerbarile pulmonare ale fibrozei chistice: V Aminoglicozide. Pediatr Pulmonol 48:1047-1061, 2013.

Redding GJ, Restuccia R, Cotton EK şi colab: Modificări în serie în funcţiile pulmonare la copiii spitalizaţi cu fibroză chistică. Am Rev Respir Dis 126:31-36, 1982.

Regelmann WE, Elliott GR, Warwick WJ, et al: Reducerea densităţii sputei Pseudomonas aeruginosa prin antibiotice îmbunătăţeşte funcţia pulmonară în fibroza chistică mai mult decât bronhodilatatoarele şi fizioterapie toracică singure. Am Rev Respir Dis 141:914-921, 1990.

VanDevanter DR, O'Riordan MA, Blumer JL, et al: Evaluarea timpului până la beneficiul funcţiei pulmonare în urma tratamentului cu antibiotice al exacerbărilor acute ale fibrozei chistice. Respir Res 11:13 7, 2010. doi: 10.1186/1465-9921-11-137.

Plummer A, Wildman M: Durata terapiei antibiotice intravenoase la persoanele cu fibroză chistică. Cochrane Database Syst Rev (5):CD006682, 2013. doi: 10.1002/14651858.CD006682.pub4.

Barker M, Thoenes D, Dohmen H, et al: Prevalenţa trombofiliei şi trombozei legate de cateter în fibroza chistică. Pediatr Pulmonol 39:156-161, 2005.

Spier S, Rivlin J, Hughes D, et al: Efectul oxigenului asupra somnului, gazelor din sânge şi ventilaţiei în fibroza chistică. Am Rev Respir Dis 129:712718, 1984.

Fraser KL, Tullis DE, Sasson Z, et al: Hipertensiunea pulmonară şi funcţia cardiacă în fibroza chistică adultă: rolul hipoxemiei. Chest 115:1321-1328, 1999.

Eckles M, Anderson P: Cor pulmonale în fibroza chistică. Semin Respir Crit Care Med 24:323-330, 2003.

Hodson ME, Madden BP, Steven MH şi colab.: Ventilaţia mecanică non-invazivă pentru pacienţii cu fibroză chistică - o punte potenţială către transplant. Eur Respir J 4:524-527, 1991.

Flume PA, Egan TM, Westerman JH şi colab.: Transplant pulmonar pentru pacienţi ventilaţi mecanic. J Heart Lung Transplant 13:15-21, discuţie 22-23, 1994.

Sood N, Paradowski LJ, Yankaskas JR: Rezultatele îngrijirii unităţii de terapie intensivă la adulţii cu fibroză chistică. Am J Respir Crit Care Med 163:335-338, 2001.

Butt W, Heard M, Peek GJ: Managementul clinic al circuitului de oxigenare a membranei extracorporale. Pediatr Crit Care Med 14:S13- S19, 2013.

Cakir E, Uyan ZS, Ersu RH şi colab: Impaction mucoid: o formă neobişnuită de aspergiloză bronhopulmonară alergică la un pacient cu fibroză chistică. Pediatr Pulmonol 41:1103-1107, 2006.

Knutsen A, Slavin RG: Micoza bronhopulmonară alergică care complică fibroza chistică. Semin Respir Infect 7:179-192, 1992.

Imbeault B, Cormier Y: Utilitatea corticosteroizilor inhalatori în doze mari în aspergiloza bronhopulmonară alergică. Cufăr 103:16141617, 1993.

Mannes GP, van der Heide S, van Aalderen WM, et al: Itraconazol şi aspergiloza bronhopulmonară alergică la fraţii gemeni cu fibroză chistică. Lancet 341:492, 1993.

Tanou K, Zintzaras E, Kaditis AG: Terapia cu omalizumab pentru aspergiloza bronhopulmonară alergică la copiii cu fibroză chistică: o sinteză a dovezilor publicate. Pediatr Pulmonol 49(5):503-507,

2014.

Flume PA: Pneumotorax în fibroza chistică. Curr Opin Pulm Med 17:220-225, 2011.

Curtis HJ, Bourke SJ, Dark JH şi colab: Rezultatul transplantului pulmonar la pacienţii cu fibroză chistică cu pneumotorax anterior. J Heart Lung Transplant 24:865-869, 2005.

Noblett HR: Tratamentul ileusului meconial necomplicat prin clisma Gastrografin: un raport preliminar. J Pediatr Surg 4:190-197, 1969.

Colombo C, Ellemunter H, Houwen R şi colab.: Ghid pentru diagnosticul şi managementul sindromului de obstrucţie intestinală distală la pacienţii cu fibroză chistică. J Cyst Fibros 10(Suppl 2):S24-S28, 2011.

Hofmann AF, Popper H: Acid ursodeoxicolic pentru ciroza biliară primară. Lancet 2:398-399, 1987.

Colombo C, Battezzati PM, Podda M şi colab.: Acid ursodeoxicolic pentru boala ficatului asociată cu fibroza chistică: un studiu multicentric dublu-orb. Grupul italian pentru studiul acidului ursodeoxicolic în fibroza chistică. Hepatology 23:1484-1490, 1996.

Sokol RJ, Durie PR: Recomandări pentru managementul bolii hepatice şi tractului biliar în fibroza chistică. Grupul de consens al bolilor hepatobiliare a Fundaţiei Fibroză Chistică. J Pediatr Gastroenterol Nutr 28(Suppl 1):S1-S13, 1999.

Pozler O, Krajina A, Vanicek H, et al: Şunt portosistemic intrahepatic transjugular la cinci copii cu fibroză chistică: rezultate pe termen lung. Hepatogastroenterology 50:1111-1114, 2003.

Harring TR, Nguyen NT, Liu H şi colab: Transplantul de ficat în fibroza chistică: un raport de la Colegiul de Medicină Baylor şi Spitalul de Copii din Texas. Pediatr Transplant 17:271-277, 2013.

Moran A, Brunzell C, Cohen RC, et al: Ghid de îngrijire clinică pentru diabetul legat de fibroza chistică: o declaraţie de poziţie a Asociaţiei Americane de Diabet şi un ghid de practică clinică al Fundaţiei pentru fibroză chistică, aprobat de Pediatric Endocrine Society. Diabetes Care 33:2697-2708, 2010.

Moran A, Becker D, Casella SJ şi colab.: Epidemiologie, fiziopatologie şi implicaţii prognostice ale diabetului zaharat legat de fibroza chistică: o revizuire tehnică. Diabetes Care 33:2677-2683, 2010.

Allen JL: Nefropatie progresivă la un pacient cu fibroză chistică şi diabet. N Engl J Med 315:764, 1986.

Lass JH, Spurney RV, Dutt RM şi colab.: O analiză morfologică şi fluorofotometrică a endoteliului corneean în diabetul zaharat de tip I şi fibroza chistică. Am J Ophthalmol 100:783-788, 1985.

Moran A: Diabetul legat de fibroza chistică: o abordare a diagnosticului şi managementului. Pediatr Diabetes 1:41-48, 2000.

O'Riordan SM, Robinson PD, Donaghue KC, et al: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes 10(Suppl 12):43-50, 2009.

O'Riordan SM, Robinson PD, Donaghue KC, et al: Management of cystic fibrosis-related diabet. Pediatr Diabetes 9:338-344, 2008.

Virgin FW, Bleier BS, Woodworth BA: Materiale şi tehnici în evoluţie pentru chirurgia endoscopică a sinusurilor. Otolaryngol Clin North Am 43:653-672, xi, 2010.

Chaaban MR, Kejner A, Rowe SM şi colab: Rinosinuzita cronică de fibroză chistică: o revizuire cuprinzătoare. Am J Rhinol Allergy 27:387395, 2013.

Virgin FW, Rowe SM, Wade MB şi colab.: Managementul medical postoperator cuprinzător şi chirurgical extensiv pentru fibroza chistică rinosinuzită cronică. Am J Rhinol Allergy 26:70-75, 2012.

Cuyler JP: Urmărirea intervenţiei chirurgicale endoscopice sinusurilor la copiii cu fibroză chistică. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 118:505-506, 1992.

Lucas J, Connett GJ, Lea R şi colab: Lung rezection in cystic fibrosis patients with localized pulmonary disease. Arch Dis Child 74:449451, 1996.

Mearns MB, Hodson CJ, Jackson AD şi colab: Rezecţie pulmonară în fibroza chistică. Rezultate în 23 de cazuri, 1957-1970. Arch Dis Child 47:499-508, 1972.

Smith MB, Hardin WD Jr, Dressel DA şi colab.: Predicţia rezultatului după rezecţia pulmonară la pacienţii cu fibroză chistică. J Pediatr Surg 26:655-659, 1991.

Steinkamp G, von der Hardt H, Zimmermann HJ: Rezecţie pulmonară pentru bronşiectazie localizată în fibroza chistică. Raportarea a trei cazuri şi trecerea în revistă a literaturii. Acta Pediatr Scand 77:569-575, 1988.

Camargos P, Le Bourgeois M, Revillon Y, et al: Lung rezection in cystic fibrosis: a survival analysis. Pediatr Pulmonol 43:72-76, 2008.

Zemel BS, Jawad AF, FitzSimmons S, şi colab.: Relaţia longitudinală între creştere, starea nutriţională şi funcţia pulmonară la copiii cu fibroză chistică: analiza registrului naţional de pacienţi CF al Fundaţiei pentru fibroză chistică J Pediatr 137:374-380, 2000.

Borowitz D, Baker RD, Stallings V: Raport de consens privind nutriţia pentru pacienţii pediatrici cu fibroză chistică. J Pediatr Gastroenterol Nutr 35:246-259, 2002.

Smyth RL, Ashby D, Ohea U, et al: Colonopatia fibrozante în fibroza chistică - rezultatele unui studiu caz-control. Lancet 346:1247-1251, 1995.

Smyth RL, Vanvelzen D, Smyth AR şi colab: Stricturi ale colonului ascendent în fibroza chistică şi enzime pancreatice de înaltă rezistenţă. Lancet 343:85-86, 1994.

Borowitz DS, Grand RJ, Durie PR şi colab: Utilizarea suplimentelor de enzime pancreatice pentru pacienţii cu fibroză chistică în contextul colonopatiei fibrozante. J Pediatr 127:681-684, 1995.

FitzSimmons SC, Burkhart GA, Borowitz D şi colab.: Suplimente cu doze mari de enzime pancreatice şi colonopatie fibrozoasă la copiii cu fibroză chistică. New Engl J Med 336:1283-1289, 1997.

Henderson RC, Madsen CD: Densitatea osoasă la copii şi adolescenţi cu fibroză chistică. J Pediatr 128:28-34, 1996.

Barker DH, Quittner AL, Riekert KA, et al: Sprijinirea managementului bolilor adolescenţilor: rolul familiei şi al prietenilor. Pediatr Pulmonol S33:443, 2010.

Riekert KA, Bartlett SJ, Boyle MP, et al: Asocierea dintre depresie, funcţia pulmonară şi calitatea vieţii legate de sănătate în rândul adulţilor cu fibroză chistică. Cufăr 132:231-237, 2007.

Yankaskas JR, Mallory GB Jr: Transplantul pulmonar în fibroza chistică: declaraţia conferinţei de consens. Chest 113:217-226, 1998.

Barr ML, Schenkel FA, Cohen RG şi colab: Rezultatele destinatarului şi donatorilor în transplantul lobar legat de viaţă şi fără legătură. Transplant Proc 30:2261-2263, 1998.

Egan TM, Detterbeck FC, Mill MR şi colab: Rezultatele pe termen lung ale transplantului pulmonar pentru fibroza chistică. Eur J Cardiothorac Surg 22:602609, 2002.

BRONSIECTAZĂ

EDWARD D. CHAN, MD • MICHAEL D. ISEMAN, MD

Anomalii alfa1-antitripsinei

BPOC

Anomalii ale epiteliului ciliat

Cartilaj bronşic sau fibre elastice

Defecte

Anomalii ale ţesutului conjunctiv

Congenital şi de dezvoltare

Anomalii

Tulburări inflamatorii idiopatice Accidente de aspiraţie/inhalare Tulburări postobstructive

Aspergiloza bronhopulmonară alergică

Bronşiectazie idiopatică Diverse

MANAGEMENTUL DIAGNOSTICULUI

Igiena cailor respiratorii si hiperosmotica

Agenţi

Terapia antimicrobiană

Terapie antiinflamatoare

Chirurgie

Diverse

INTRODUCERE

Bronşiectazia este definită prin dilatarea, sau ectazia, a căilor respiratorii sau a bronhiilor. Manifestările clinice primare ale bronşiectaziei sunt infecţiile recurente, cronice sau refractare. Alte sechele semnificative includ hemoptizia, obstrucţia cronică a fluxului de aer şi afectarea progresivă a respiraţiei. În era preantibiotică, amiloidoza secundară şi abcesele cerebrale embolice au fost raportate ca consecinţe ale supuraţiei cronice în plămâni; astfel de complicaţii sunt extrem de rare acum în ţările industrializate.

Există multe şi variate căi care duc la dezvoltarea bronşiectaziei (Tabelul 48-1). În linii mari, bronşiectazia se poate dezvolta din cauza unui eveniment sau episod incidental care nu reflectă apărarea intrinsecă a gazdei pacientului. Exemplele pot include o pneumonie necrozantă după aspiraţie sau infecţie cronică distală de un adenom bronşic obstructiv. Adesea însă, bronşiectazia evoluează din cauza unor afecţiuni inerente constituţiei genetice de bază a pacientului. Cel mai frecvent şi dramatic exemplu în acest sens este fibroza chistică (FC). Distincţia dintre aceste două modele este un element important de prognostic şi management.

O problemă centrală în înţelegerea patogenezei bronşiectaziei este dacă infecţia este cu adevărat cauza imediată a bronşiectaziei sau dacă infecţiile se dezvoltă din cauza unei afecţiuni predispozante subiacente. De exemplu, a fost o zicală comună că multe cazuri de bronşiectazie la adulţi se datorează crizelor de pertussis sau rujeolă din copilărie.1 Pasteur şi colegii de muncă au investigat factorii cauzali la 150 de adulţi cu bronşiectazie.1 La 70 (47%) dintre pacienţi, au fost capabili să identifice una sau mai multe „cauze" pentru bronşiectazie. Deşi au descoperit că „pneumonia, pertussis sau rujeola în copilărie" a fost o cauză sau a contribuit la cauza bronşiectaziei la 44 din cei 70 de pacienţi, este important de subliniat că această constatare s-a bazat pe amintirea istoricului medical din trecut şi oferă cel mult o legătură asociativă şi nu o legătură cauzală. a acestui construct simplu, întrebând de ce bolile copilăriei obişnuite au dus la bronşiectazie doar la o mică parte dintre pacienţi.

Întrebarea care ar trebui abordată mai amănunţit este dacă indivizii au fost deosebit de vulnerabili la complicaţii; de exemplu, pertussis sau rujeola au dus la daune excesive din cauza susceptibilităţii înnăscute a gazdelor?

CLASIFICARE

Deşi există o suprapunere considerabilă şi coexistenţă între diferitele forme de bronşiectazie, modelele radiografice şi distribuţia pot oferi indicii pentru diagnostic, management şi prognostic.2 Astfel, caracterizarea caracteristicilor morfologice şi distribuţia bronşiectaziei este un exerciţiu util. În această eră, bronşiectazia este identificată şi descrisă în primul rând prin tomografia computerizată toracică (CT), în special CT de înaltă rezoluţie (HRCT; vezi mai târziu).

Bronşiectazia cilindrice este descrisă ca incapacitatea căilor respiratorii implicate de a se reduce progresiv în cursul lor distal. De obicei, în această stare pereţii bronşici sunt netezi sau regulaţi (Fig. 48-1A). Bronşiectazia varicoidă este o aluzie la venele varicoase şi este marcată de dilatarea neregulată, îngustarea şi evacuarea căilor respiratorii (vezi Fig. 48-1B). Bronşiectazia saculară, cunoscută şi sub denumirea de bronşiectazie chistică, include distorsiunea focală sau chistică a căilor respiratorii distale; poate fi izolat (vezi Fig. 48-1C) sau poate fi mai confluent, producând aspectul de consolidare bronşiectatică şi pierdere de volum (Fig. 48-2).

O distincţie clinică tradiţională în cadrul bronşiectaziei a fost „umedă" versus „uscata". Din punct de vedere istoric, s-a observat că unii pacienţi cu bronşiectazie aveau tuse productivă continuă sau frecventă, care de obicei producea secreţii abundente, adesea purulente, deci „umede". Alţii care au avut diagnosticul de bronşiectazie au avut rar tuse şi, dacă au făcut-o, rareori le-a fost tusea productivă – deci „secată". Independent de cauză, „umed" şi „uscat"

Tabelul 48-1 Afecţiuni asociate cu bronşiectazie

CONDIŢII POSTINFECŢIOASE

Infecţii ale tractului respirator inferior în copilărie

Infecţii granulomatoase

Pneumonii necrozante la adulţi

Alte infecţii respiratorii

TULBURĂRI IMUNICĂ PRIMARĂ

Defecte umorale

Tulburări celulare şi/sau mixte

Disfuncţia neutrofilelor

Alte

FIBROZA CHISTICA (CF)

CF clasic

Variante de CF

Sindromul Young

SISTEMUL ALFA1-ANTITRIPSINĂ

Deficienţe

Anomalii

ANORMALITATI STRUCTURALE HERITABILE

Dischinezie ciliară primară

Sindromul Williams-Campbell

sindrom Mounier-Kuhn

sindromul Marfan

Sechestrare, ageneză, hipoplazie, nanism

TULBURĂRI INFLAMATORII IDIOPATICE

Sarcoidoza

Artrita reumatoidă

Spondilita anchilozantă

Lupus eritematos sistemic

sindromul Sjogren

Boala inflamatorie intestinală

Policondrita recidivanta

INHALARE ŞI OBSTRUCŢIE

Reflux/aspiraţie gastroesofagiană

Pneumonie

Inhalare toxică/rănire termică

Accident post-obstrucţie

Corp străin

Tumori, benigne şi maligne

Compresia extrinsecă a căilor respiratorii

Aspergiloză/micoză alergică bronhopulmonară

DIVERSE

Infecţia HIV/SIDA

Sindromul unghiilor galbene

Leziuni cauzate de radiaţii

Fibroza pulmonară

Figura 48-2 Consolidare bronşiectatică. Aspectul inferomedial al lobului mijlociu drept este implicat cu un proces chistic grosier, în esenţă fără plămân normal rămas. Modificări similare sunt adesea observate în segmentul inferior al lingulei. În multe cazuri, astfel de constatări sunt asociate cu infecţia micobacteriană netuberculoasă; totuşi, în acest caz pacientul a fost infectat doar cu bacili gram-negativi, inclusiv Pseudomonas aeruginosa şi Alcaligenes xylosoxidans.

bronşiectaziile tind să aibă modele distincte de localizare. Bronşiectazia care implică zone dependente (lobii inferiori, lobul mijlociu drept sau segmentul lingular al lobului superior stâng) tinde să implice infecţii frecvente sau cronice şi să fie de natură „umedă". Prin contrast, bronşiectazia cronică izolată de lobii superiori este mai puţin frecvent implicată în infecţie şi este adesea „uscată". Probabil, acest lucru este legat în mare măsură de drenajul gravitaţional al zonelor superioare, în contrast cu acumularea secreţiilor în regiunile dependente.

EPIDEMIOLOGIE

Nu există date sistematice privind incidenţa sau prevalenţa bronşiectaziei. Din punct de vedere istoric, s-a crezut că, pe măsură ce antibioticele şi vaccinurile au fost introduse în secolul al XX-lea, a existat o rată în scădere a bronşiectaziei.3,4 Mecanismul presupus a fost că aceste modalităţi au redus frecvenţa, severitatea şi durata infecţiilor tractului respirator inferior care ar putea duce la bronşiectazie. În această privinţă, se sugerează că bronşiectazia rămâne relativ mai frecventă în regiunile în care îngrijirea medicală promptă şi eficientă nu este disponibilă.5 În Statele Unite se estimează că prevalenţa bronşiectaziei

este de aproximativ 4 la 100.000 pentru adulţii tineri şi 272 la 100.000 la cei de 75 de ani sau mai mult. bronşiectazie ca diagnostic de externare înregistrat în bazele de date de stat, rata medie anuală de spitalizare asociată bronşiectaziei din 1993 până în 2006 a fost de 16,5 la 100.000.7 Mai mult, în această perioadă rata ajustată în funcţie de vârstă a crescut semnificativ, cu o creştere procentuală medie anuală pentru bărbaţi şi femei cu 2,4% în creştere cu 2,3% în creştere. Nu se cunoaşte o adevărată creştere a incidenţei sau o detecţie îmbunătăţită a „bronşiectaziei incidente" din cauza utilizării mai frecvente a scanărilor CT. Observaţia că bronşiectazia a fost diagnosticul primar într-o minoritate (<20%) dintre toate spitalizările asociate cu bronşiectazie susţine conceptul că un diagnostic incidental mai mare se face din utilizarea mai frecventă a scanărilor CT.7

În Statele Unite pare să existe un număr tot mai mare de cazuri de bronşiectazie asociate cu micobacterii de mediu sau netuberculoase (NTM).8,9 Studii recente estimează incidenţa bolii pulmonare cu NTM în Statele Unite la 5 până la 6 cazuri la 100.000 şi până la 15,5 cazuri la 100.000-501 de ani, din cauza vârstnicilor mai mari de peste 100.000 de ani. ratelor de eşec sau recăderi ale tratamentului, prevalenţa bolii pulmonare NTM este estimată la 10 până la 40 de cazuri la 100.000.14 Pe baza observaţiilor în serie dintr-o cohortă de aproximativ 2000, grupul nostru consideră că, în majoritatea cazurilor, infecţiile micobacteriene deopotrivă iniţiază şi „determină" evoluţia bronhiilor. De interes, această tulburare pare să implice în mod disproporţionat femei, predominant femei albe zvelte.15,16 Deşi nu este posibil să se stabilească dacă incidenţa bronşiectaziei asociate NTM este cu adevărat în creştere, sau este un artefact al conştientizării crescute şi tehnicilor de diagnostic îmbunătăţite, sau ambele, există motive să se suspecteze că expunerea şi infecţia din NTM sunt în creştere. De exemplu, a existat o creştere a reacţiei pozitive la testul cutanat la antigenul Battey (derivat de proteină purificat-B al Mycobacterium intracellulare) de la 11% în perioada 1971-1972 la 17% pozitivitate în perioada 1999-2000.17

PATOGENEZĂ

Diverse mecanisme funcţionează pentru a produce dilatarea permanentă, patologică şi deteriorarea căilor respiratorii. În termeni cei mai simpli, ele pot fi considerate în termeni de tracţiune, pulsiune şi rezistenţă la tracţiune slăbită a căilor respiratorii. În cele mai multe cazuri, patogenia devine indisolubil legată şi propulsată de efectele distructive ale infecţiei cronice.

În plămânii normali, căile respiratorii sunt ţinute patente printr-o combinaţie de presiune intrapleurală negativă (care menţine plămânii într-o stare umflată) şi inelele cartilaginoase ale traheei şi căile respiratorii mari şi medii. Forţele de distensie ale presiunii intrapleurale negative sunt transmise căilor respiratorii printr-un sistem difuz de legare interstiţială. Pe măsură ce plămânul suferă modificări fibrotice ca urmare a unor tulburări cum ar fi sarcoidoza, tulburări pulmonare interstiţiale sau infecţii precum tuberculoza, forţele retractile locale duc la dilatarea fixă a căilor respiratorii sau bronşiectazii de „tracţie".

Bronşiectazia prototipică „pulsiune” (adică dilatarea permanentă a căilor respiratorii ca urmare a inflamaţiei intense care are originea în lumen) este observată cu aspergiloza bronhopulmonară alergică (ABPA). În ABPA există reacţii intense, mediate imunologic, la Aspergillus inhalat care s-a depus în căile respiratorii. Ciupercile în proliferare formează conglomerate mucoide mari care umplu căile respiratorii centrale; o sechelă a acestui proces inflamator al căilor respiratorii şi a impactării mucoide este bronşiectazia (Fig. 48-3).

Slăbiciunea căilor respiratorii care contribuie la dezvoltarea bronşiectaziei poate lua mai multe forme. Bronşiectazia postinfecţioasă clasică este probabil mediată parţial de afectarea cronică a pereţilor căilor respiratorii, ducând la pierderea secundară a integrităţii structurale.18,19 Acest lucru este cuplat cu cicatrizarea şi pierderea de volum a unităţilor pulmonare locale, ducând la creşteri regionale ale forţelor retractibile. Exemple de slăbiciune primară a căilor respiratorii care contribuie la bronşiectazie includ sindromul Mounier-Kuhn (traheobronchomegalie congenitală datorată atrofiei fibrelor elastice ale căilor respiratorii), sindromul Williams-Campbell (absenţa inelelor cartilaginoase în generaţiile segmentare şi subsegmentare ale bronhiilor), sindromul policondris şi relaps Marfan. Mai târziu, se spune că tendinţa aparentă a femeilor zvelte pentru bronşiectazie se poate baza în parte pe mecanisme analoge cu sindromul Marfan.

O componentă specială a rolului postulat al „căilor respiratorii slăbite” în patogeneza bronşiectaziei care nu a primit o atenţie adecvată este impactul potenţial al colapsibilităţii căilor respiratorii asupra eficacităţii mecanismului de tuse. Tusea este un element esenţial, primar al apărării pulmonare. O tuse eficientă trimite coloane de aer în sus prin arborele bronşic la viteze de vârf măsurate în intervalul de 600 mph.20 Pentru a genera aceste debite mari, inelele cartilaginoase trebuie să aibă integritatea structurală pentru a rămâne patente, în timp ce elementul membranos posterior invaginează în lumenul căilor respiratorii, scăzând astfel diametrul transversal al fluxului de aer şi accelerarea fluxului de aer. În timpul efectuării bronhoscopiei la pacienţii cu bronşiectazie, se observă o colapsabilitate extraordinară a căilor respiratorii, obstruind practic bronhiile. Se pare că o astfel de compresibilitate amplificată a căilor respiratorii împiedică propulsia aerului a secreţiilor din arborele bronşic şi ajută la propagarea infecţiilor cronice sau recurente care marchează majoritatea cazurilor de bronşiectazie.

„CERCUL VICIOUS” ŞI MICROBIOLOGIE

Deoarece plămânul este expus în mod constant la mediu, fagocitele pulmonare rezidente sau recrutate, cum ar fi macrofagele,

celulele dendritice şi neutrofilele joacă un rol important de apărare a gazdei împotriva microbilor inhalaţi sau aspiraţi. În plus, gazda foloseşte o serie de alte mecanisme pentru a se apăra împotriva organismelor microbiene care invadează tractul respirator, inclusiv reflexul tusei, scara rulantă mucociliară, peptide antimicrobiene (lizozime, inhibitor de protează a leucocitelor secretoare, defensine şi catelicidin), imunoglobuline secretoare (Ig), cu efect mai susţinut de infecţie, limfocite. Celulele epiteliale ale căilor respiratorii sunt, de

asemenea, capabile să contribuie la liniile de apărare prin secretarea de peptide antimicrobiene şi fagocitare a microbilor.21,21a Astfel, pe lângă cele trei mecanisme menţionate anterior, prin care forţele fizice sau slăbiciunea primară a pereţilor căilor respiratorii pot avea ca rezultat bronşiectazie, celălalt element major al bronşicpatogenezei recidivante este bronşicpatogenia repetată a cercului. şi inflamaţia, aşa cum este descrisă de Cole.22,23 Inflamaţia transmurală provoacă leziuni ale bronhiilor şi bronhiolelor, care apoi devin susceptibile la colonizarea cronică de către anumite microorganisme precum Pseudomonas aeruginosa, NTM şi Aspergillus, ducând la răni suplimentare şi capacitatea redusă de a rezista la infecţii. Analiza constituenţilor celulari şi necelulari din căile respiratorii bronşiectatice demonstrează în mod obişnuit infiltrarea intensă a neutrofilelor, precum şi a celulelor mononucleare şi a limfocitelor.24 Într-adevăr, încărcătura bacteriană din căile respiratorii se corelează direct cu markerii inflamaţiei căilor respiratorii din spută (de exemplu, activitatea mieloperoxidazei, activitatea netrofilukinază-neutrofilozaza, [IL-8]-elastaza tumorală, [IL-8]). factor-a [TNF-a] şi IL-1-Ş) şi cu markeri ai inflamaţiei sistemice în ser (de exemplu, molecula de adeziune intercelulară-1, E-selectină şi molecula de adeziune a celulelor vasculare-1).25

O altă componentă importantă în dezvoltarea bronşiectaziei este clearance-ul mucociliar afectat, un factor cheie în patofiziologia FC şi diskineziei ciliare primare (PCD) - discutate mai detaliat mai târziu - boli caracterizate aproape întotdeauna prin bronşiectazie. În CF şi PCD, producţia de mucus anormal şi, respectiv, cili disfuncţionali, împiedică eliminarea suficientă a microbilor, crescând astfel riscul de colonizare.26 Când aceste apărări iniţiale nu sunt în măsură să ţină cont de infecţia, apare un răspuns imun robust, orchestrat de celulele epiteliale şi fagocite ale căilor respiratorii prin eliberarea de proteine inflamatorii şi macrofagekine inflamatorii, inclusiv chemofagekine. IL-8 şi TNF-a. În consecinţă, infiltrarea căilor respiratorii de către predominant neutrofile, macrofage,

iar limfocitele provoacă leziuni ale epiteliului căilor respiratorii prin eliberarea diferitelor enzime proteolitice, cum ar fi elastaza neutrofilă şi metaloproteinaze, ceea ce are ca rezultat eroziunea barierelor mucoase, creând microabcese care pot adăposti bacterii. S-a demonstrat, de asemenea, că elastaza neutrofilă provoacă disfuncţie ciliară, hiperplazie a glandelor mucoase şi secreţie crescută de mucus, afectând astfel în continuare clearance-ul (Fig. 48-4).27-29 Mai mult, elastaza şi alte proteaze eliberate de neutrofile pot scinda receptorii Fcy şi complementa receptorul 1 de pe suprafaţa neutrofilelor şi complementul imunoglobulinelor de suprafaţă a bacteriilor. Aceste activităţi afectează opsonizarea bacteriilor şi reduc recunoaşterea bacteriilor de către neutrofile, ducând la scăderea fagocitozei şi uciderea bacteriilor (vezi Fig. 48-4).30,31 Neutrofilele suferă atât forme necrotice, cât şi apoptotice de moarte celulară. Neutrofilele necrotice pot incita mai multă inflamaţie, precum şi eliberarea de ADN foarte vâscos, care contribuie la volumul şi calitatea inspiciată a mucusului bronşiectatic. Deşi fagocitoza neutrofilelor apoptotice - un proces cunoscut sub numele de eferocitoză şi care necesită implicarea fosfatidilserinei pe celulele apoptotice şi a receptorului fosfatidilserinei pe macrofage - poate limita inflamaţia, elastaza poate inhiba eferocitoza prin scindarea fosfatidilserinei.32

Colonizarea simplă şi infecţia căilor respiratorii nu este suficientă pentru a produce bronşiectazii adevărate. Sputa de la pacienţii cu bronşită cronică legată de fumat produce de obicei organisme precum Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Streptococcus pneumoniae şi Moraxella catarrhalis, un spectru microbian similar cu cel observat în bronşiectazie. Cu toate acestea, bronşiectazia semnificativă este mai puţin frecventă la pacienţii cu bronşită cronică tipică. Prin urmare, este probabil ca pentru dezvoltarea bronşiectaziei clasice să fie necesare condiţii sistemice sau tulburări focale, aşa cum s-a descris mai devreme. În mod remarcabil, totuşi, apariţia în secreţiile respiratorii de P aeruginosa pe o bază cronică sau recurentă prezintă riscul de efecte nocive asupra funcţiei ciliare şi a altor apărări ale gazdei.37 Infecţiile pseudomonale pot fi de o importanţă deosebită datorită rolului lor în formarea biofilmelor (vezi mai târziu). Trei rapoarte notează înrăutăţirea funcţiei pulmonare37,38 şi a calităţii vieţii39 la pacienţii cu bronşiectazie care se infectează cu P aeruginosa. Într-un studiu longitudinal al caracteristicilor microbiologice a 89 de pacienţi cu bronşiectazie pe o perioadă de 5 ani, 47% au fost colonizaţi cu H. influenzae, 12% cu P aeruginosa şi 21% nu aveau niciun agent patogen identificabil. După 5 ani s-a înregistrat o uşoară creştere a numărului celor colonizaţi cu P aeruginosa. După cum era de aşteptat, cei cu boala cea mai uşoară nu aveau agenţi patogeni identificabili, în timp ce cei cu boala cea mai gravă au fost colonizaţi cu P aeruginosa.40

După cum sa menţionat anterior, NTM poate coloniza căile respiratorii bronşiectatice şi poate provoca bronşiectazie. Pe baza a două studii recente din Regatul Unit, prevalenţa NTM izolat dintr-un grup heterogen de pacienţi bronşiectatici a fost de aproximativ 2% până la 10%.41 În plus, pacienţii bronşiectatici cu infecţii NTM au, de asemenea, o probabilitate mai mare de a avea boală pulmonară Aspergillus concomitentă.42

Tehnicile genetice au fost folosite pentru a identifica flora bacteriană la pacienţii cu bronşiectazie. Folosind pirosecvenţierea genei ARN ribozomal 16S a probelor de spută indusă pereche şi lavaj bronhoalveolar, flora bacteriană a probelor de căi respiratorii inferioare a fost analizată la 41 de pacienţi adulţi cu bronşiectazie non-CF. influenzae şi S. pneumoniae), dar şi organisme nedetectate în mod obişnuit de culturile de rutină (de exemplu, Veillonella, Prevotella)43 Acest domeniu în plină dezvoltare al categorizării genetice a microbiotei pulmonare la pacienţii cu bronşiectazie şi determinarea semnificaţiei microbiotei cu puncte finale clinice relevante, cum ar fi exacerbările, este încă la început. Deşi un studiu a arătat că nu a existat o diferenţă semnificativă în diversitatea generală a comunităţii microbiene între pacienţii cu bronşiectazie stabilă şi cei cu exacerbări, a fost clar că Acinetobacter şi Stenotrophomonas au fost observate în principal în timpul exacerbărilor.44 Într-un editorial care a însoţit acest raport, autorii au ridicat întrebarea critică dacă analizarea datelor microbiene în contextul comunităţii microbiene din munţi a fost ridicată. („pădurea”) maschează importanţa microbilor individuali detectaţi („copacii”).45

BIOFILME

În 1984, Costerton46 a emis ipoteza că P aeruginosa în infecţiile umane „se ataşează de suprafeţele solide sau tisulare şi creşte predominant în biofilme care eliberează celulele roiitoare mobile în faza fluidă din jur". Aceste biofilme naturale şi patogene sunt acoperite de o matrice de exopolizaharidă (glicocalix) care serveşte ca o barieră împotriva factorilor de mediu ostili, cum ar fi mecanismele de apărare ale gazdei şi antibioticele."46 De la această descoperire, au existat dovezi clare pentru semnificaţia clinică a biofilmelor în promovarea infecţiei cronice în căile respiratorii ale pacienţilor cu CF47, precum şi a altor infecţii cu P. aeruginoasă48. atribute, se bucură de motilitatea condusă de cili, care pare critică în faza de agregare a formării timpurii a biofilmului.49 Odată ce începe formarea biofilmului, caracteristicile de creştere şi de activare a genelor care eliberează factori de virulenţă sunt influenţate de un tip de comunicare celulă-celulă numită „sensing cvorum". Datorită unei combinaţii de factori fizico-chimici care protejează microbii de celulele de apărare ale gazdei şi/sau antibiotice, infecţia poate persista în ciuda tratamentului agresiv. Testarea in vitro indică faptul că bacteriile încorporate în biofilme pot supravieţui în ciuda expunerii la concentraţii de antimicrobiene care depăşesc concentraţia inhibitorie minimă de 1000 de ori.50 Putem anticipa că înţelegerea viitoare şi gestionarea optimă a pacienţilor cu bronşiectazie cronică vor presupune intervenţii pentru modificarea sau interferarea cu biofilmele.49

TULBURĂRI ŞI PREDISPOZIŢII ASOCIATE

Leziuni pulmonare din cauza infectiei acute

În modelul tradiţional de leziuni pulmonare din cauza infecţiei acute, se consideră că pacienţii au căi respiratorii şi plămâni normale până când experimentează o infecţie specifică a tractului respirator inferior, care are ca rezultat leziuni ireversibile ale căilor respiratorii. În epoca modernă, în ţările industrializate, majoritatea episoadelor de infecţie a tractului respirator inferior - tratate adecvat - se rezolvă fără daune reziduale. Cu toate acestea, printre generaţiile mai în vârstă care nu au fost protejate de antibiotice şi vaccinuri uşor disponibile, există indivizi care oferă o poveste convingătoare despre infecţii recurente, localizate, în urma unui episod discret de „pneumonie" în copilărie sau în primii ani de maturitate, care probabil a produs leziuni ireversibile ducând la bronşiectazie.1

Agenţii patogeni tradiţionali specifici cărora li s-a atribuit bronşiectazia includ Bordetella pertussis, tulpinile mucoide de S. pneumoniae, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, adenovirusurile, rubeola (rujeola) şi gripa. Patogenii granulomatoşi cronici înrudiţi în mod obişnuit cu bronşiectazie includ Mycobacterium tuberculosis, Histoplasma capsulatum şi NTM, cum ar fi complexul Mycobacterium avium (MAC). În plus, infecţia mixtă, inclusiv flora bucală anaerobă legată de aspiraţie, poate duce la leziuni extinse ale parenchimului („abcese pulmonare") cu bronşiectazie ulterioară.

FIBROZA CHISTICA

Variantele CF şi CF sunt, fără îndoială, cele mai frecvente cauze ale bronşiectaziei în Statele Unite şi în alte ţări industrializate din emisfera vestică astăzi. Fiind cea mai frecventă

tulburare autozomal recesivă în rândul albilor (1 din 2000 până la 2500 de născuţi vii),51 FC este din ce în ce mai răspândită, deoarece terapiile îmbunătăţite le permit celor care sunt afectaţi să trăiască mai mult. În prezent, există aproximativ 30.000 de pacienţi cu CF în Statele Unite, aproximativ 45% dintre ei fiind estimaţi a avea peste 18 ani, sau aproximativ 12.000 până la 14.000 de adulţi cu FC. În următorul deceniu se prevede că aproximativ 50% din toţi pacienţii cu FC vor fi adulţi.52 Manifestările specifice, severitatea şi rapiditatea progresiei FC variază foarte mult în funcţie de genotip şi alţi factori modificatori. Cu toate acestea, majoritatea celor cu FC cu debut în copilărie care supravieţuiesc până la adolescenţă sau la începutul anilor de adulţi au bronşiectazie (eFig. 48-1). (Vezi capitolul 47 pentru detalii.)

Pe lângă aceste cazuri „tipice" în care FC este recunoscută devreme în viaţă, în populaţie pot fi prezente variante care predispun la bronşiectazie la adulţi. Dintr-o serie mare de pacienţi adulţi observaţi la National Jewish Health (NJH) din Denver cu bronşiectazie asociată cu NTM, 117 din 865 (13,5%) s-au dovedit a avea una sau mai multe alele anormale ale genei regulatoare transmembranare a fibrozei chistice, CFTR,53 cu mult peste rata de purtători anticipată de 6% în populaţia generală. La 19 dintre aceşti pacienţi (2,2% în total), au existat două alele anormale şi, în restul de 98 (11,3%), a existat o singură mutaţie. De remarcat, vârsta medie a acestor pacienţi a fost de 61 de ani. Importanţa clinică a acestor mutaţii heterozigote poate fi contestată; totuşi, pacienţii din această cohortă au avut o frecvenţă ridicată de obstrucţie cronică a fluxului de aer, sinuzită, dificultăţi de concepţie şi coinfecţie cu agenţi patogeni tipici FC, inclusiv tulpini mucoide de P aeruginosa - toate caracteristicile compatibile cu CF clinic. Dintr-o altă serie de pacienţi cu bronşiectazie şi/sau boală pulmonară NTM, 24 din 50 (48%) au avut una sau mai multe mutaţii CFTR.54 În mod similar, dintr-o cohortă de 63 de pacienţi cu boală pulmonară NTM studiată la National Institutes of Health, 36% au avut mutaţii ale genei CFTR. caracteristici ale CF care au fost raportate a avea alele CFTR normale pe secvenţierea genelor cuprinzătoare.56 Autorii au concluzionat că alţi factori decât mutaţiile în CFTR ar putea duce la o stare clinică compatibilă cu CF. Este susţinerea noastră că anomaliile heterozigote din gena CF acţionează ca un factor predispozant pentru bronşiectazie.

Pe baza înţelegerii contemporane a caracteristicilor complexe şi diverse ale FC, par să existe două grupuri în care se dezvoltă bronşiectazie. Primul şi evident grup include cei cu boală clasică a sugarului/debut în copilărie la care datele clinice şi de laborator confirmă cu uşurinţă diagnosticul de FC. Celălalt grup îi implică pe cei cu boală mai puţin severă care se manifestă mai târziu în viaţă şi pentru care testele de diagnosticare sunt ambigue.57 Rezultatele testelor de clorură de transpiraţie pot fi sau nu anormale, iar genotiparea poate demonstra alele CFTR heterozigote sau chiar normale. Am putea include în această rubrică bărbaţi cu absenţă bilaterală congenitală a canalului deferent58, care nu au fost consideraţi în mod constant ca având varianta CF. În plus, există o mare varietate de factori genetici, alţii decât CFTR, care influenţează fenotipurile clinice ale pacienţilor.59 (Vezi capitolul 47 pentru discuţii suplimentare.)

Bronşiectazia a fost descrisă într-o afecţiune identificată în anii 1970 numită sindromul Young. Deşi sindromul Young nu este FC, are o serie de caracteristici clinice similare, cum ar fi bronşiectazia, sinuzita şi infertilitatea.60 Cu toate acestea, spre deosebire de CF, baza genetică pentru sindromul Young nu este cunoscută şi, deoarece definiţia include azoospermia, este observată numai la bărbaţi. În plus, în timp ce azoospermia asociată cu FC se datorează absenţei congenitale a canalului deferent, în sindromul Young se datorează obstrucţiei epididimului distal (adică azoospermiei obstructive).58,61 Într-un studiu cuprinzător pe 15 pacienţi cu diagnostic clinic de sindrom Young, testul mucociliar prelungit, în medie, a fost măsurat în mod prelungit de mucharină nazală clară, prelungită. de trei ori comparativ cu martorii nefumători, dar frecvenţa bătăilor ciliare şi anatomia ultrastructurală a cililor au fost considerate a fi în limite normale. scăzând dramatic de când a fost raportat iniţial în anii 1970, s-a emis ipoteza că sindromul Young poate fi cauzat de otrăvirea cu clorură de mercură (calomel), un compus conţinut în praful de dentiţie şi antihelmintice, care de atunci a fost interzis. Sindromul Young au fost de fapt CF.

TULBURĂRI DE IMUNITATE

Deficienţele imunologice sunt, de asemenea, asociate cu dezvoltarea bronşiectaziei. Bolile primare care au ca rezultat imunodeficienţă pot deriva din mutaţii care afectează limfocitele B sau T şi provoacă imunitate umorală anormală, imunitate celulară sau ambele. Anomalii mai puţin frecvente pot implica limfocite natural killer (NK), neutrofile sau proteine din complement. Unele tulburări imunitare specifice sunt notate mai târziu.

Imunodeficienţa variabilă comună, sau hipogamaglobulinemia dobândită, este cel mai frecvent sindrom recunoscut în acest grup de boli. Din punct de vedere clinic, este observată în mod egal la bărbaţi şi femei, deosebindu-l de agammaglobulinemia legată de X (boala Bruton), care implică exclusiv bărbaţi tineri. Poate fi observată la toate grupele de vârstă, deşi este cel mai frecvent recunoscută în copilăria timpurie. Deşi există un număr normal de limfocite B circulante, acestea nu se diferenţiază în celule producătoare de anticorpi. Acest lucru duce la o vulnerabilitate deosebită la infecţii cu bacterii încapsulate, cum ar fi S. pneumoniae, H. influenzae, S. aureus şi P aeruginosa. Infecţiile recurente ale căilor respiratorii cu aceste şi alte organisme duc frecvent la bronşiectazie (eFig. 48-2).64 Diagnosticul se stabileşte prin demonstrarea unor niveluri scăzute de IgG, niveluri absente sau semnificativ reduse de IgA şi niveluri normale sau reduse de IgM, iar eşecul de a produce răspunsuri adecvate de anticorpi după vaccinare este de patru ori mai mare după un răspuns de IgG4 sau un răspuns normal de patru ori mai mare. imunizare sau cel puţin prezenţa titrurilor de protecţie dacă este mai puţin de trei ori mai mare faţă de valoarea iniţială). O variantă a tulburărilor hipogamaglobulinemice este deficienţa selectivă a subclaselor de IgG, în special IgG2 şi IgG4.65 Deoarece completarea cu gammaglobuline este atât de utilă în controlul infecţiilor recurente, urmărirea diagnosticului de producţie deficitară de anticorpi (imunodeficienţa variabilă comună sau boala Bruton) este puternic indicată. În schimb, deficienţa selectivă a IgA secretoare, o altă cauză a infecţiilor respiratorii recurente, nu poate fi controlată prin repleţie.66

Alte tulburări imunitare primare, mai puţin frecvente, care pot duce la infecţii respiratorii recurente sau refractare care duc la bronşiectazie includ hiper-IgM sau hiper-IgE (sindromul Job) şi hipoplazia timică care duce la imunitate celulară anormală (sindrom DiGeorge). Există două forme ale sindromului hiper-IgE: o formă autosomal dominantă cauzată de mutaţii în transductorul de semnal şi activatorul genei transcripţiei 3 (STAT3), care duc la deficienţa STAT3, şi o formă autosomal recesivă pentru care cauza genetică precisă nu este cunoscută. de citokine secretate de celulele T helper de tip 1, cum ar fi interferon-y (IFN-y) şi TNF-a, citokine cunoscute a fi importante în controlul unor astfel de infecţii. boală recesivă asociată cu trombocite mici şi eczeme), hipoplazie cartilaj-par (asociată cu nanism cu membre scurte), sindrom de ataxie-telangiectazie şi o varietate de alte tulburări rare.

ANOMALII ALFA1-ANTITRIPSINEI

Deficienţa sau anomaliile în alfa1-antitripsină (AAT) pot predispune la bronşiectazie. Diverse anomalii fenotipice ale AAT au fost descrise în mod proeminent într-o serie recentă de pacienţi consultaţi la NJH cu bronşiectazie asociate cu NTM. MS, într-o măsură mai mică MZ, cu niveluri normale de AAT. Prevalenţa anomaliilor AAT în cohorta generală de pacienţi cu NJH cu diferite infecţii NTM a fost de 17%69; şi mai izbitoare a fost prevalenţa de 27% a anomaliilor AAT la pacienţii cu boală pulmonară NTM din cauza micobacteriilor cu creştere rapidă.72 Pe baza diferitelor studii, anomaliile AAT ar fi anticipate la aproximativ 8% până la 9% din populaţia SUA.73 Cu toate acestea, rolul anomaliilor heterozigote ale sistemului AAT în patogeneza bolii NJH nu a avut o controversă majoră a pacienţilor clinici. boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) sau emfizem vizibil la scanarea CT. Prin urmare, postulăm că anomaliile AAT fac pacienţii mai vulnerabili la infecţiile tractului respirator. Dovezile inferenţiale în sprijinul acestei ipoteze includ un sondaj informal efectuat în rândul pacienţilor cu emfizem care erau plini cu inhibitor de alfa1-proteinază (Prolastin)75; 74 dintre cei 89 de pacienţi care au răspuns au descris un beneficiu perceptibil, iar 56 dintre cei 74 au identificat o reducere a frecvenţei exacerbărilor infecţioase ale BPOC. Posibil relevantă pentru dezvoltarea bronşiectaziei este observaţia că AAT este produsă în epiteliul căilor respiratorii (precum şi în ficat) şi că AAT „Z” poate polimeriza în plămâni şi poate acţiona ca un chimioatractant pentru neutrofile. model77,78 şi observaţia lui Shapiro şi colegii79 că AAT inhibă replicarea virusului imunodeficienţei umane (HIV) în sângele integral. Un sprijin suplimentar pentru un rol direct al AAT în rezistenţa la infecţie este observaţia la o populaţie africană că două variante polimorfe ale haplotipului AAT au fost asociate cu riscuri semnificativ mai mari de infecţie cu HIV în comparaţie cu celelalte nouă haplotipuri comune la populaţiile din Africa subsahariana. micobacteriile mediul lor intracelular preferat. Trebuie menţionat că un grup din Franţa a studiat alelele AAT într-o cohortă mare de pacienţi cu bronşiectazie şi a ajuns la o concluzie diferită.81 Ei au găsit următoarele fenotipuri la pacienţii lor: SM, 11,9%; MZ, 3,5%; SS, 1,5%; SZ, 0,5%; şi ZZ, 0,5%. În acest studiu, distribuţia acestor fenotipuri nu a fost semnificativ diferită în martorii lor şi au dedus că anomaliile AAT nu au contribuit la riscul de bronşiectazie. Într-un studiu pe 74 de pacienţi cu deficienţă severă de AAT (fenotip PiZ), totuşi, în mod remarcabil 70 (95%) au prezentat modificări bronşiectatice la scanarea CT (eFig. 48-3) şi 20 (27%) au prezentat

bronşiectazii semnificative clinic, definite ca bronşiectazie în patru sau mai multe segmente bronşictice şi producţia de bronho-pulmonar82. se examinează un grup de pacienţi cu bronşiectazie neselectaţi, prevalenţa anomaliilor AAT este scăzută; cu toate acestea, dacă se începe cu un grup cu deficienţă de AAT cunoscută, bronşiectazia este frecvent întâlnită. Această observaţie poate fi legată de ideea că BPOC în sine poate fi asociată cu bronşiectazie, aşa cum se discută în secţiunea următoare.

BPOC

În ultimul deceniu, probabil din cauza utilizării în creştere a scanărilor HRCT, a fost raportată o prevalenţă relativ mare a bronşiectaziei la pacienţii cu BPOC moderată până la severă.83-87 Având în vedere prevalenţa bronşiectaziei de 30% până la 60% găsită la pacienţii cu BPOC în aceste studii, ar fi important să se evalueze dacă fenotipul AAT este asociat mai strâns cu BPOC severă. se sau cu anomalii asociate AAT. Într-un studiu, pacienţii cu BPOC cu bronşiectazie au avut niveluri mai mari de chemoatractant neutrofil IL-8 în spută şi colonizare bacteriană crescută a căilor respiratorii inferioare şi au prezentat exacerbări mai severe decât cei fără bronşiectazie. sau ambele, rămâne de determinat.88 Martinez-Garcia şi asociaţii85 au constatat că, deşi pacienţii cu BPOC cu bronşiectazie au avut un raport mai mic de VEMS şi FEV1/FVC, prezenţa bronşiectaziei a fost asociată independent şi semnificativ cu o mortalitate crescută de toate cauzele în analiza multivariată.

ANOMALITATI EPITELIULUI CILIAT

Tulburările congenitale structurale şi funcţionale ale celulelor epiteliale ciliate sunt observate în asociere cu bronşiectazii, precum şi cu probleme frecvente şi severe ale tractului respirator superior.89,90 Aceste tulburări par a fi un proces autozomal recesiv, cu o frecvenţă estimată între 1 la 12500 la 1 la 40 PC000000.

Orientarea microtubulilor centrali defineşte axa cililor bătători

grup eterogen de deficite ultrastructurale care implică axonemul sau elementul funcţional central al cililor.92 Axonemul normal este compus din nouă microtubuli perechi sau duble aşezaţi periferic în jurul a doi microtubuli centrali unici; ataşate de microtubulii dubletului periferic sunt braţe de dineină exterioare şi interioare precum şi spiţe radiale (Fig. 48-5). Direcţia în care bat cilii este determinată de orientarea celor doi microtubuli centrali. Într-o foaie locală de epiteliu ciliat bronşic, axele microtubulilor centrali sunt dispuse într-un interval destul de îngust, de obicei deviând cu 25 de grade sau mai puţin unul faţă de celălalt de-a lungul axei lungi a căilor respiratorii. Au fost descrise o varietate de anomalii, inclusiv absenţa completă sau parţială a braţelor dineinei exterioare sau interioare, lipsa spiţelor

radiale, aranjamente dezordonate microtubulilor, dezorientare ciliară şi alte tulburări rare. Din punct de vedere funcţional, aceste tulburări au ca rezultat bătăi reduse sau dezorganizate ale celulelor epiteliale ciliate sau, în unele cazuri, imotilitate grosieră. Poate exista, de asemenea, inversarea locaţiilor anatomice normale pentru organele toracelui şi abdomenului, situs inversus universalis sau partialis. PCD cu situs inversus universalis este cunoscut sub numele de sindrom Kartagener (Fig. 48-6). În absenţa activităţii ciliare normale, orientarea organului apare aleatoriu în timpul embriogenezei, rezultând situs inversus în aproximativ jumătate din cazuri. Dovezile în sprijinul acestei teorii includ orientarea discordantă a organelor la gemenii monozigoţi cu motilitate ciliară dezordonată.93

Bătaia ineficientă a celulelor ciliate are ca rezultat stagnarea şi acumularea de mucus, care în mod clasic este asociată cu infecţii refractare sau recurente cu debut precoce ale tractului respirator superior şi inferior, inclusiv otita medie, mastoidita, sinuzita şi bronşita. Bronşiectazia este o sechelă comună a PCD, care implică în mod obişnuit zonele dependente, inclusiv lobii inferiori, lobul mijlociu drept şi/sau segmentul lingular al lobului superior stâng (Fig. 48-7). Pacienţii cu PCD, sinuzită şi bronşiectazie au, de asemenea, o tendinţă marcată spre colonizare şi infecţie cu H. influenzae.94 Mecanismul(ele) pentru această predilecţie este necunoscut, dar imunitatea adaptativă defectuoasă este un candidat plauzibil. Defectul ciliar implică şi flagelul spermatozoizilor, rezultând de obicei, deşi nu universal, infertilitate masculină. Pacienţii pot avea antecedente de detresă respiratorie neonatală, o complicaţie caracteristică timpurie a PCD.

Diagnosticul PCD este adesea problematic.94 Luarea în considerare a acestui diagnostic trebuie acordată în contextul infecţiilor respiratorii superioare şi inferioare cu debut precoce (vezi mai devreme). Infertilitatea masculină, deşi sugestivă, se poate datora sindromului Young la o populaţie nord-americană. Un sugestiv

Figura 48-7 Bronşiectazie din zona dependentă în dischinezia ciliară primară (PCD). Această femeie albă de 35 de ani are PCD clasică. Are atelectazie şi bronşiectazie saculară care implică lobul mijlociu drept, segmentul bazilar medial al lobului inferior drept şi aspectele anteromediale ale lobului inferior stâng. Ea a fost tratată anterior pentru complexul Mycobacterium avium şi acum are infecţii refractare cu P. aeruginosa.

caracteristica la HRCT este bronşiectazia predominantă în lobii inferiori, cu sau fără afectarea lobului mijlociu drept sau lingular şi economisirea lobilor superiori (date nepublicate). Opacităţile centrilobulare floculente difuze, slab definite în lobii inferiori sunt tipice pentru PCD, reflectând bronşiolita cronică. Fie analiza microscopică electronică a ultrastructurii cililor, fie disfuncţia ciliară clar documentată prin microscopia video de mare viteză este standardul de aur pentru diagnostic. Cu toate acestea, astfel de testare este

complicată de următorii factori: (1) infecţia cronică poate denuda căile respiratorii ale epiteliului ciliat şi (2) infecţia cronică poate afecta cilii, ducând la constatări nediagnostice. Într-un raport, analiza asistată de computer a demonstrat că creşte randamentul diagnosticului în mod semnificativ faţă de microscopia electronică cu transmisie convenţională pentru tulburările din braţul dineinei interioare.95 Măsurătorile directe ale frecvenţei sau coordonării bătăilor ciliare sunt disponibile numai în centrele de cercetare selectate. Folosirea unei frecvenţe de bătăi ciliare mai mică de 11 bătăi/sec pentru a determina cine ar trebui să efectueze analize ultrastructurale poate duce la un număr inacceptabil de cazuri ratate.96 În schimb, măsurarea scorului dischineziei ciliare – o reflectare a modelului de bătăi ciliare – este un test de screening semnificativ mai sensibil şi mai specific pentru PCD decât analizele standard ultrastructurale, immotile sau ultrastructurale96. spermatozoizii pot fi demonstrati, iar analiza ultrastructurala a flagelilor spermatozoizilor poate confirma diagnosticul. Testul zaharinei a fost, de asemenea, folosit ca test inferenţial al disfuncţiei ciliare. În acest test minim invaziv, o particulă de zaharină sodică (= 1 mm în diametru) este plasată pe cornetul inferior, la aproximativ 1 cm de capătul anterior al cornetului pentru a evita zona acoperită cu epiteliu scuamos.97 Pacientul rămâne în poziţie şezând cu capul uşor înclinat înainte şi respiră normal. Timpul pentru ca subiectul să guste dulceaţa – o indicaţie a clearance-ului mucociliar nazal şi, prin urmare, a funcţiei ciliare în alte părţi ale corpului – este apoi înregistrat. În rezultatele testelor negative (normale), timpul scurs este mai mic de 30 de minute. Utilitatea principală a testului de zaharină este de a exclude PCD. Rezultatele anormale ale testelor de zaharină sunt în concordanţă cu, dar nu diagnosticul, PCD, deoarece persoanele cu alte tulburări care duc la rinosinuzită cronică pot să-şi fi denudat epiteliul ciliat sau să aibă factori inflamatori care afectează bătăile ciliare. Prin urmare, testul nu trebuie făcut în decurs de o lună de la o infecţie a căilor respiratorii superioare.

Un test relativ precis pentru PCD este măsurarea nivelurilor nazale de oxid nitric (NO).94 Într-o cohortă mare cu PCD dovedită, nivelurile nazale de NO au fost semnificativ mai mici decât la persoanele normale sau la subiecţii cu FC. De interes, părinţii pacienţilor cu PCD au avut niveluri nazale mai mici decât cele normale, intermediare între martori şi pacienţi, în ciuda absenţei bolii clinice. Se ştie că mai multe mutaţii sunt asociate cu PCD în gene, inclusiv DNAI1, DNAH5 şi DNAH1 1,98-102 care codifică proteine motorii axonemale, elemente structurale şi de reglementare şi proteine citoplasmatice implicate în asamblarea cililor.102a,102b Deşi testarea genetică pentru PCD nu este probabil disponibilă pe scară largă în viitor, testul de diagnosticare nu este prea îndepărtat.

Defecte ale cartilajului bronşic sau al fibrelor elastice

„Inelele C" cartilaginoase sunt prezente în întreaga trahee, precum şi în căile respiratorii mari şi medii, de obicei până la a patra până la a şasea generaţie a bronhiilor ramificante. Rolul funcţional principal al acestor structuri este de a menţine permeabilitatea căilor respiratorii în timpul expiraţiei, inclusiv în timpul tusei.

Sindromul Mounier-Kuhn, sau traheobronchomegalia congenitală, este o afecţiune rară asociată cu mărirea sau dilatarea masivă a traheei şi a bronhiilor segmentare103 (Fig. 48-8

şi eFig. 48-4). Defectul de bază este atrofia şi chiar absenţa fibrelor elastice şi a ţesuturilor musculare netede ale căilor respiratorii mari.104 În plus, atrofia primară sau secundară a ţesutului conjunctiv dintre inele poate duce la exfoliaţii sau diverticuli, putând servi drept rezervoare pentru infecţiile recurente. La distal de căile respiratorii implicate, structurile bronşice par în general normale. Din punct de vedere clinic, pacienţii Mounier-Kuhn se pot prezenta în primii ani sau chiar în deceniul al patrulea cu infecţii recurente ale căilor respiratorii inferioare. În stadii avansate, colapsabilitatea căilor respiratorii poate duce la obstrucţia severă a fluxului de aer. Diagnosticul se pune cu uşurinţă prin găsirea unei dilatări extraordinare a traheei şi bronhiilor centrale la tomografii (vezi eFig. 48-4B-D), cu dimensiunile căilor respiratorii cu 3 deviaţii standard mai mari decât normal; la bărbaţi, diametrul traheal transversal şi sagital mai mare de 25 mm şi, respectiv, mai mare de 2 7 mm, este considerat anormal de mărit, în timp ce la femei, valorile respective sunt mai mari de 21 mm şi mai mari de 23 mm. Consideraţiile speciale în management includ suportul pozitiv al presiunii la sfârşitul expiraţiei şi stentarea cu silicon sau metal. Transplantul pulmonar este o opţiune, deşi problemele unice asociate cu sindromul Mounier-Kuhn includ infecţii recurente atunci când sunt prezenţi diverticuli traheali şi dificultăţi cu anastomoza bronşică din cauza discrepanţei în diametrele căilor respiratorii dintre plămânii donor şi primitor.

Sindromul Williams-Campbell, sau sindromul de deficienţă congenitală a cartilajului bronşic, este o altă afecţiune rară care tinde să se prezinte la începutul vieţii cu infecţii recurente şi bronşiectazii.105 Au fost raportate cazuri familiale în această afecţiune, deşi defectul genetic precis nu este cunoscut. Absenţa cartilajului de la segmentele la primele câteva generaţii ale căilor respiratorii subsegmentare este constatarea tipică în sindromul Williams-Campbell, deşi bronhiile mai proximale (lobare şi tulpina principală) pot fi rareori afectate. Nu există dovezi că cartilajul este deficitar în alte ţesuturi decât plămânii. Rezultatele caracteristice ale CT includ bronşiectazii periferice mai extinse decât ar fi anticipat de istoricul clinic şi o extensie mai proximală a bronşiectaziei decât de obicei (Fig. 48-9 şi eFig. 48-5). Balonarea inspiratorie şi colapsul expirator al căilor respiratorii la tomograful toracic sunt caracteristice sindromului Williams-Campbell.106 Gradul de distorsiune a căilor respiratorii periferice sugerează că această tulburare implică mai mult decât simpla absenţă a cartilajului proximal. Pacienţii cu sindrom Williams-Campbell sunt în special

Figura 48-9 Sindromul Williams-Campbell. Acest bărbat de 50 de ani a avut o istorie de-a lungul vieţii de infecţii respiratorii recurente şi tuse productivă. Căile respiratorii sunt masiv dilatate cu colecţii de secreţii respiratorii care se acumulează în unele dintre spaţiile chistice. Remarcabile sunt dimensiunile normale ale bronhiilor tulpinii principale (între săgeţi).

predispus la bronhomalacia proximală după transplant datorită efectelor combinate ale deficienţei de cartilaj în bronhiile tulpinii principale plus scăderea alimentării cu sânge a căilor respiratorii proximale din cauza pierderii circulaţiei colaterale a plămânului transplantat.107.

ANORMALITATI DE TESUTUL CONECTIV

Printre diferitele tulburări ereditare ale ţesutului conjunctiv descrise oficial, sindromul Marfan a fost raportat a fi asociat cu bronşiectazie.108-110 Alte tulburări pulmonare asociate cu sindromul Marfan includ emfizemul acinar distal, degenerarea chistică, pneumotoraxul spontan, bulele, fibroza pulmonară apicală şi hipoplasia pulmonară medie cunoscută sub denumirea de hipoplasie pulmonară mediană10. Pe lângă anomaliile căilor respiratorii şi ale parenchimului, persoanele cu sindrom Marfan pot prezenta diverse alte anomalii, inclusiv pectus excavatum, pectus carinatum, scolioză, sindromul spatelui drept, prolapsul valvei mitrale şi insuficienţă aortică cu dilatarea rădăcinii aortice. Două dintre aceste afecţiuni, scolioza şi pectus excavatum, se găsesc adesea la pacienţii cu alte tulburări ereditare ale ţesutului conjunctiv, inclusiv sindromul Loeys-Dietz, sindromul Shprintzen-Goldberg, sindromul Ehlers-Danlos şi cutis laxa.111-113.

Această constelaţie de descoperiri aminteşte de pacienţii de sex feminin prototip pe care noi şi alţii îi vedem cu bronşiectazie, cel mai frecvent în asociere cu boala pulmonară cronică NTM. Pe baza analogiei cu aceste tulburări ereditare, credem că pot exista anomalii subtile sau variante polimorfe ale ţesutului conjunctiv care predispun la bronşiectazie şi/sau la infecţia cu NTM conducând în cele din urmă la formarea bronşiectaziei. Constatările fenotipice care sunt comune la aceşti pacienţi includ diferite combinaţii de scolioză, sindromul spatelui drept, pectus excavatum sau diametrul toracic anteroposterior neobişnuit de îngustat, pectus carinatum şi/sau prolaps de valvă mitrală. La 67 de pacienţi cu NTM pulmonar consecutiv consultaţi la NJH între 1985 şi 1987, dintre care 43 (64%) erau femei, pectus excavatum şi scolioza s-au dovedit a fi semnificativ mai răspândite la pacienţii cu MNT comparativ cu pacienţii contemporani cu tuberculoză pulmonară (27% faţă de 9% pentru pectus excavatum versus 53% şi 514% pentru seriile de pectus scolio şi 1314% pentru am excavatum). La 63 de pacienţi raportaţi de la National Institutes of Health cu boală pulmonară NTM, manifestată predominant prin bronşiectazie, au fost efectuate studii morfometrice atente.55 În comparaţie cu femeile din baza de date National Health and Nutrition Examination Survey, pacienţii cu boala pulmonară NTM s-au dovedit a fi semnificativ mai înalţi şi mai zvelţi. În plus, pectus excavatum, scolioza şi prolapsul valvei mitrale au fost găsite peste ratele aşteptate. Cu toate acestea, pacienţii nu prezentau dolicostenomelie (un cadru lung, îngust), articulaţii hiperdistensibile, arahnodactilie sau afectare evidentă a rădăcinii aortice pentru a sugera sindromul Marfan clasic.55 Nici nu au anomaliile cutanate sau articulare tipice sindromului Ehlers-Danlos.

Un studiu amplu, prospectiv, pe 103 pacienţi cu NTM pulmonar (toţi au avut bronşiectazie) şi 101 martori neinfectaţi bine potriviţi pentru vârstă, sex şi rasă, a constatat că pacienţii cu NTM erau semnificativ mai înalţi, aveau un indice de masă corporală mediu semnificativ mai scăzut şi un procent de grăsime corporală şi au avut o prevalenţă semnificativ mai mare

a scoliozei şi a pectusului pectus, în urma stimulării diferitelor sângelui integral, în urma stimulării diferitelor control. agoniştii, inclusiv M. intracellulare viu, pacienţii cu NTM pulmonar au avut un nivel mediu semnificativ mai scăzut de IFN-y decât martorii, dar niveluri similare ale altor citokine şi chemokine proinflamatorii, inclusiv TNF-a, IL-1Ş, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18 şi reglate prin activare, normală cu celule T exprimate şi secretate în studiul M15. Sângele stimulat intracelular de la 20 de pacienţi cu NTM pulmonar şi 20 de martori au fost selectaţi aleatoriu din aceleaşi două cohorte originale şi măsuraţi pentru factorul de creştere transformator-fi (TGF-P).116 Spre deosebire de cel observat cu IFN-y, nivelul mediu de TGF-P stimulat de M. intracelulare a fost semnificativ mai mare la pacienţii cu NTM pulmonară decât producţia de control mai redusă a acestora. citokina IFN-y şi/sau producţia crescută a citokinei imunosupresoare TGF-P joacă un rol în cauzarea bolii pulmonare NTM rămâne de determinat.

Deoarece anomaliile toracice, cum ar fi pectus excavatum, scolioza, sindromul spatelui drept şi prolapsul valvei mitrale, care au fost descrise la un număr substanţial de pacienţi cu boală pulmonară NTM sunt unele dintre caracteristicile clasice ale sindromului Marfan, ne-am gândit că poate unii pacienţi cu NTM, deşi nu îndeplinesc criteriile clinice pentru sindromul Marfan clasic, posedă o variantă subclinică de Marfan. sindromul.55,114,117,118 Sindromul Marfan este cauzat de mutaţii ale genei fibrilinei 1 (FBN1), cu peste 600 de mutaţii diferite ale FBN1 identificate. Deoarece unele mutaţii pot duce la un fenotip mai uşor al sindromului Marfan,118 presupunem că unii care posedă o variantă mai mică a mutaţiei genei FBN1 nu au sindromul Marfan evident, dar rămân cu risc crescut de boală pulmonară NTM.

Ipoteza noastră nu identifică „factorul prim" în patogeneza bronşiectaziei: se dilată căile respiratorii din cauza unui defect structural intrinsec, există un defect imunitar care creşte riscurile pentru infecţii care pun în mişcare tusea şi inflamaţia care duc la bronşiectazie, sau sunt prezenţi ambii factori? Prima presupunere este că există o tendinţă pentru bronşiectazie din cauza „slăbiciunii" ţesutului conjunctiv al arborelui bronşic. Observaţia că fibrilina-1 face parte din matricea extracelulară şi că bronşiectazia şi modificările chistice observate în sindromul Marfan se pot dezvolta fără infecţia pulmonară NTM evidentă sugerează plauzibilitatea vulnerabilităţii intrinseci a peretelui bronşic la bronşiectazie. În plus, este, de asemenea, de mare interes faptul că sindromul Marfan a fost asociat cu hipoplazia lobului mijlociu110, deoarece lobul mijlociu drept este, probabil, cel mai frecvent afectat lob în bronşiectazia asociată NTM. A doua presupunere este susţinută de faptul că anomaliile morfologice observate cu sindromul Marfan au fost urmărite la creşterea producţiei localizate de TGF-Ş, o citokină care creşte susceptibilitatea la micobacterii.119-122 Interesant, unele dintre celelalte afecţiuni ereditare cu trăsături fizice suprapuse cu sindromul Marfan, în ciuda faptului că au mutaţii cu genuri diferite în sindromul Marfan, în ciuda faptului că au mutaţii diferite în sindromul Marfan. Genele TGFBR1 şi TGFBR2 în sindromul Loeys-Dietz şi gena SKI în sindromul Shprintzen-Goldberg — toate au în comun o creştere a semnalizării TGF-Ş.123

Ar putea zvelteţea în sine – independent de malnutriţie sau de orice boală subiacentă – să predispună indivizii la infecţii micobacteriene? O ipoteză interesantă pentru

susceptibilitatea crescută la infecţiile micobacteriene la indivizii slabi este că susceptibilitatea se datorează unei deficienţe relative de leptine, care este în mod normal produsă de celulele adipoase. Un studiu pe peste 100 de pacienţi cu NTM pulmonar şi un număr similar de martori neinfectaţi a demonstrat că relaţia directă normală dintre grăsimea corporală şi leptină - şi relaţia inversă aşteptată între grăsimea corporală şi adiponectină - au fost păstrate la subiecţii de control, dar ambele relaţii s-au pierdut la pacienţii cu NTM pulmonar. Şoarecii (Ob/Ob) sunt mai sensibili la infecţiile pulmonare cu Mycobacterium tuberculosis124 şi M. abscessus.125

Având în vedere preponderenţa femeilor în seriile recente cu bronşiectazie asociate cu MAC, au fost propuse două teorii. „Sindromul Lady Windermere", numit după un personaj dintr-un roman al lui Oscar Wilde, presupune că femeile – în efortul de a fi modeste sau elegante – îşi suprimă voluntar tusea, ducând la acumularea de secreţii şi la infecţii cronice.126 Cu toate acestea, am observat că aceşti pacienţi tuşesc frecvent127,128. ineficient din cauza colapsibilităţii căilor respiratorii, care întrerupe mişcarea secreţiilor din arborele bronşic.

O propunere alternativă a venit din Japonia, unde şi ei au observat o vulnerabilitate deosebită a femeilor la bronşiectazie cu MAC, în mare parte în rândul femeilor în vârstă, aflate în postmenopauză. În plus, repetarea cu estrogeni a normalizat sarcina bacilară, iar macrofagele ex vivo suplimentate cu estrogeni au fost mai competente în limitarea creşterii micobacteriene.

Cu toate acestea, nici relaţia presupusă cu tulburările de ţesut conjunctiv şi nici rolul presupus al deficienţei de estrogen nu pot explica prevalenţa ridicată a femeilor în rapoartele recente ale bronşiectaziei legate de MAC. În aceste serii, 80% până la 95% dintre pacienţii descrişi au fost femei8,9,15. Cu siguranţă, acest lucru ar putea reflecta prejudecăţi de referire sau raportare. În plus, nu putem exclude posibilitatea unor efecte asociate sexului asupra forţei/integrităţii ţesutului conjunctiv sau a imunităţii celulare.

Un alt element remarcabil al cazurilor raportate de bronşiectazie asociate MAC este preponderenţa puternică a albilor. Femelele albe constituie 80% până la 95% în serii recente, inclusiv cele compilate în comunităţi/zone cu populaţii mari afro-americane, hispanice sau alte minorităţi.8,9,15 Din nou, având în vedere potenţialul de referire, raportare sau distorsiuni de constatare, nu putem fi siguri de validitatea acestor observaţii. Cu toate acestea, printre specialiştii cu care corespondem, aceasta este o percepţie puternic susţinută. Prevalenţa relativ mai mare a anomaliilor CF şi AAT în populaţiile derivate din Europa poate explica parţial, dar nu în totalitate, acest aparent dezechilibru în populaţia albă, dar nu ar explica preponderenţa femeilor albe în unele serii.

Fowler şi colegii de muncă130 au comparat frecvenţa bătăilor ciliare în celulele epiteliale obţinute din turbinatele nazale ale pacienţilor cu boală NTM pulmonară, PCD, CF şi la subiecţi normali sănătoşi. În mod interesant, ei au găsit o frecvenţă redusă de bătăi ciliare bazale (~ 2 bătăi/sec mai puţin decât subiecţii normali) şi creşteri mai puţin decât se aşteptau ale frecvenţei bătăilor ciliare la stimularea celulelor epiteliale cu diverşi agonişti ai

receptorilor Toll-like. În contrast, o creştere normală a frecvenţei bătăilor ciliare a fost observată cu stimularea agonistului receptorului Toll-like 4 (lipopolizaharidă), sugerând că defectul ciliar poate fi mai funcţional decât anatomic. Nivelul nazal de NO a fost, de asemenea, scăzut la pacienţii cu NTM pulmonar comparativ cu subiecţii normali; în mod semnificativ, adăugarea fie a unui donor chimic de NO, fie a unui inhibitor ciclic de 3/,5'-guanozin monofosfat specific fosfodiesterazei de tip 5 (sildenafil) la celula epitelială respiratorie a pacienţilor cu NTM pulmonar a restabilit frecvenţa bătăilor ciliare.

ANOMALII CONGENITALE SI DE DEZVOLTARE

Condiţii precum sechestrarea, ageneza, hipoplazia şi atrezia pot provoca în primul rând bronşiectazii sau pot predispune la infecţii care provoacă secundar bronşiectazie. Sechestrările se dezvoltă probabil din cauza mugurilor pulmonari primordiali accesorii, care pot fi investiţi în ţesutul pulmonar normal (intralobar) sau extern plămânilor normali (extralobar). Sechestrările se pot conecta sau nu cu arborele bronşic şi adesea îşi derivă alimentarea cu sânge direct din aortă. Din punct de vedere clinic, ele se prezintă cel mai frecvent cu infecţii recurente şi/sau cronice ale tractului respirator inferior începând cu a doua sau a treia decadă de viaţă. Din punct de vedere radiografic, ele apar de obicei ca densităţi neregulate, deosebite, care se lipesc cu diafragma în regiunile bazale posterioare. Plămânul hiperlucid unilateral (sindromul Swyer-James-MacLeod) se caracterizează prin bronşiolită unilaterală care duce la hiperinflaţie. În unele cazuri, există bronşiectazie. Etiologia şi patogeneza acestei tulburări rare sunt incerte, dar pot implica tulburări de dezvoltare sau dobândite ale arborelui bronşic.

TULBURĂRI INFLAMATORII IDIOPATICE

Există o gamă largă de afecţiuni asociate cu bronşiectazie care ar putea fi incluse la rubrica de tulburări inflamatorii idiopatice. Toate sunt boli sistemice care implică variabil plămânii şi, în astfel de cazuri, pot duce sau nu la bronşiectazie.

Sarcoidoza este de departe cea mai frecventă dintre aceste tulburări. (Vezi capitolul 66 pentru o revizuire cuprinzătoare.) În linii mari, sarcoidoza poate implica căile respiratorii prin mai multe mecanisme fundamentale: cicatricile parenchimatoase difuze care au ca rezultat tracţiune (eFig. 48-6) şi distorsiuni ale căilor respiratorii, inflamaţie granulomatoasă endobronşică, inclusiv strictura cu infecţie poststenotică sau compresie secundară hipertrofică limfade131313131-bronşico-bronşică.

Artrita reumatoidă (AR) poate implica o varietate de manifestări pulmonare. În două serii timpurii, bronşiectazia a fost observată la 3,2%132 şi 5,2%133 din populaţiile de referinţă ale pacienţilor cu PR. Mai recent, bronşiectazia a fost descrisă la procente considerabil mai mari de pacienţi cu PR supuşi scanării HRCT: 20% până la 35%134; cu siguranţă aceste studii au fost denaturate prin selectarea pacienţilor cu probleme respiratorii pentru a fi supuşi scanării CT. Cu toate acestea, bronşiectazia a fost observată la 8% dintre pacienţii cu PR fără simptome respiratorii.135 În mod remarcabil, majoritatea pacienţilor din seria discutată anterior nu aveau fibroză interstiţială asociată cu RA ca o cauză presupusă a bronşiectaziei.

Mecanismele cauzale potențiale includ tendința crescută pentru infecții, fie intrinsecă PR, fie secundară terapiei cu steroizi sau citotoxice. Ca factor de risc a fost propus și sindromul Sjogren în asociere cu PR, dar dovezile sunt inconsistente.134 Clinic, trebuie remarcat faptul că prezența bronșiectaziei la pacienții cu PR a fost asociată cu un prognostic nefavorabil într-o serie.136.

Spondilita anchilozantă a fost asociată în mod clasic cu degenerescența fibrochistică a zonei pulmonare superioare (vezi Fig. 98-16) și fuziunea anchilotică a joncțiunilor coastelor și vertebrelor, rezultând în ventilație restrânsă. Cu toate acestea, într-o serie mare de la Clinica Mayo, afectarea pulmonară a fost descrisă doar la 1,2% dintre pacienți (eFig. 48-7).137 Bronșiectazii independente de boala fibrochistică apicală au fost observate într-o serie mică din Regatul Unit.138 Spondilita anchilozantă a fost raportată în asociere cu MAC într-o serie timpurie din NJH.

Lupusul eritematos sistemic poate implica o varietate de complicații pulmonare, inclusiv cele intrinsece lupusului eritematos sistemic și altele legate iatrogen (vezi capitolul 65). Bronșiectazia, ca atare, a fost descrisă la 21% dintre pacienții cu lupus eritematos sistemic studiați cu HRCT într-o serie140; factorii legați de bronșiectazie nu au fost bine studiați. Ca și în cazul PR, prezența sindromului Sjogren poate fi un element comorbid.

Sindromul Sjogren, keratoconjunctivita sicca și xerostomia (ochi și gură uscați) pot exista în formă primară sau în asociere cu alte boli vasculare de colagen, cum ar fi RA sau lupusul eritematos sistemic. Complicațiile pulmonare ale sindromului Sjogren includ pneumonia interstițială limfocitară, limfomul sau pseudolimfomul și/sau hipertensiunea pulmonară (vezi capitolul 65). De asemenea, s-au observat bronșiectazii.141-143 Se argumentează că inflamația limfocitară are ca rezultat afectarea funcției glandelor mucoase, ducând la rândul său la scăderea volumelor și creșterea vâscozității mucusului. Acest lucru duce la obstrucția căilor respiratorii, clearance-ul slab și infecții cronice. Nu au existat studii ample care să utilizeze scanarea CT pulmonară la pacienții cu sindrom Sjogren pentru a cuantifica riscul de bronșiectazie. Cu toate acestea, recent am văzut mai multe paciente vârstnice cu sindrom Sjogren primar la care bronșiectazia era proeminentă.

Boala inflamatorie intestinală a fost legată direct de bronșiectazie.144 Bronșiectazia asociată bolii inflamatorii intestinale pare a fi mai frecventă cu colita ulceroasă decât boala Crohn.145 În majoritatea cazurilor, boala inflamatorie intestinală este antecedentă manifestărilor pulmonare, dar în unele cazuri simptomele pulmonare pot anunța boala inflamatorie intestinală. O observație unică a bronșiectaziei asociate colitei ulcerative este că aceasta se poate dezvolta după colectomia terapeutică.146 Relațiile patogene propuse includ o infecție criptogenă care incită atât inflamația căilor respiratorii, cât și cea intestinală, ținte epiteliale comune ale autoimunității sau agenți de sensibilizare care sunt inhalați și/sau ingerați.

Policondrita recidivanta este identificată în esență ca inflamație progresivă, slăbiciune și deformare a structurilor cartilaginoase, inclusiv urechile, nasul, laringele și arborele traheobronșic, asociate de obicei cu poliartrita neerozivă. În plus, pot exista tulburări

inflamatorii şi/sau funcţionale ale ochilor, componentelor auditive/vestibulare ale urechilor şi aortei (vasculită cu anevrism). Afectarea respiratorie este un element clinic comun al policondritei recidivante (inflamaţia cartilajului traheal şi bronşic, rezultând colapsul căilor respiratorii şi limitarea fluxului de aer) (eFig. 48-8) şi o cauză majoră de mortalitate. Bronşiectazia la astfel de pacienţi poate fi cauzată de leziuni bronşice primare şi/sau infecţii recurente.147

ACCIDENTE DE ASPIRARE/INHALARE

Vărsarea de materii străine în căile respiratorii poate duce la bronşiectazie. Există două scenarii destul de distincte în care o astfel de materie ar putea fi aspirată în plămâni şi poate provoca leziuni suficiente pentru a duce la deformarea cronică a căilor respiratorii. Unul este scurgerea directă a secreţiilor din orofaringe, infamă pentru că conţine o multitudine de microorganisme, inclusiv bacterii microaerofile şi anaerobe, care pot produce pneumonie necrozantă. Celălalt este introducerea de materiale refluxate din esofag şi/sau stomac, care, pe lângă microorganismele menţionate mai devreme, conţin particule alimentare, acid clorhidric, secreţii biliare sau pancreatice şi microbi indigeni din intestin, inclusiv Helicobacter pylori.143

Funcţiile de protecţie a laringelui sunt imperfecte, iar „microaspiraţia" este frecventă. Astfel, am putea presupune că aspiraţia care duce la infecţii ale tractului respirator inferior implică volume mai mari decât de obicei şi/sau conţinuturi mai nocive. De asemenea, este rezonabil să presupunem că odată ce căile respiratorii au fost afectate, un inocul mai mic poate avea efecte clinice mai substanţiale, o variantă a teoriei „cercului vicios".

Mulţi factori influenţează probabilitatea/frecvenţa aspiraţiei. Acestea includ (1) depresie senzorială (traumă, abuz de alcool sau droguri, stare de confuzie postictală, anestezie generală); (2) funcţia alterată a trunchiului cerebral (în urma accidentului cerebrovascular, după poliomielita, boli neurologice primare cum ar fi scleroza multiplă, scleroza laterală amiotrofică sau siringomielia); (3) structura/funcţia laringelui alterată (după intervenţie chirurgicală după iradiere); (4) tulburări esofagiene (dismotilitate, obstrucţie prin tumori sau stricturi, distrofie musculară, acalazie, fistule traheoesofagiene sau incompetenţă a sfincterului esofagian inferior); şi (5) disfuncţie gastrică (dismotilitate sau obstrucţie a ieşirii).

Deşi toate aceste elemente pot contribui la riscul de infecţie (şi bronşiectazie), se pare că refluxul gastroesofagian este cel mai frecvent factor. Într-o cohortă de pacienţi cu bronşiectazie observaţi anterior de la NJH, aproximativ trei sferturi dintre ei au demonstrat anomalii ale caracteristicilor morfologice esofagiene (dilataţie şi îngroşare), funcţie (dismotilitate), anatomie (hernie hiatală) sau competenţă (reflux evident). infecţii recurente/bronşiectazie sau, în unele cazuri, un efect. În acest ultim aspect, este important de remarcat faptul că, în rândul serii de pacienţi cu astm bronşic cronic şi fibroză pulmonară idiopatică, incidenţa disfuncţiei esofagiene demonstrate a variat între 80% şi 95%.150,151 Este plauzibil ca respiraţia obţinută cu diferenţe mari între presiunea intra-abdominală şi intratoracică şi/sau dilatarea şi/sau stresul cronic şi inelul. perturbă

sfincterul esofagian inferior şi supune esofagul forţelor de distenziune.152 Un factor suplimentar care ar putea contribui la boala de reflux gastroesofagian îl reprezintă medicamentele utilizate pentru aceste afecţiuni pulmonare, inclusiv anticolinergice, agonişti P2, teofilină şi corticosteroizi, toţi care afectează funcţia sfincterului inferior, al spectrului broadesc, al antibioticului153 flora gastroesofagiană.

În orice caz, clinicienii ar trebui să fie atenţi la potenţialul bolii/aspiraţiei de reflux gastroesofagian ca având un rol primar sau contributiv în dezvoltarea bronşiectaziei. Pentru cei suspectaţi de deglutiţie dezordonată, hipofaringografia personalizată care utilizează substanţe de contrast de consistenţă diferită poate identifica aspiraţia nebănuită. Este important de remarcat faptul că unii pacienţi vărsă substanţe de contrast în trahee fără nicio conştientizare sau tuse. Astfel de studii pot fi efectuate cu un terapeut de vorbire, care poate ajuta, de asemenea, pacienţii cu tehnici mai sigure pentru a mânca, a bea şi a înghiţi.

Motilitatea esofagiană afectată poate fi sugerată pe scanările CT ale plămânilor în care esofagul este dilatat gros, există aer în exces de-a lungul cursului esofagului sau pereţii esofagului sunt îngroşaţi. Mobilitatea afectată poate fi adesea demonstrată la o simplă înghiţire cu bariu. Amploarea contractilităţii afectate poate fi măsurată prin manometrie esofagiană; acest lucru este critic dacă se are în vedere reconstituirea sfincterului esofagian inferior. Demonstrarea refluxului real poate fi problematică. Dacă refluxul brut este demonstrat într-un studiu de rutină, este suficient pentru un diagnostic prezumtiv. Cu toate acestea, dacă simptomele sau alte caracteristici clinice sugerează boala de reflux gastroesofagian şi seria gastrointestinală superioară are rezultate negative, o sondă de pH de 18 până la 24 de ore, cu sau fără măsurarea impedanţei, poate identifica şi cuantifica episoadele de reflux.150 Refluxul nonacid poate duce la tuse cronică şi chiar leziuni pulmonare. căilor respiratorii. Pentru persoanele cu dovezi de aspiraţie recurentă, ridicarea capului patului trebuie făcută în mod obişnuit.

Inhalarea toxică sau leziunea termică pot fi, de asemenea, asociate cu bronşiectazie. Inflamaţia acută şi cronică a arborelui traheobronşic, bronşiolita, bronşiolita obliterantă şi leziunile alveolare difuze pot fi o consecinţă a expunerii la fumuri de metale toxice (de exemplu, aluminiu, cadmiu, crom, nichel) sau gaze toxice (de exemplu, amoniac, clor, dioxid de fosf)5 (capitolul de sulf)7. În cazurile severe, bronşiectazia poate apărea din cauza complicaţiilor infecţioase ale expunerii, a denudarii epiteliului ciliat sau a fibrozei progresive. În mod similar, afectarea cronică a căilor respiratorii şi bronşiectazia pot evolua în urma leziunilor termice sau cauzate de fum.

TULBURĂRI POSTOBSTRUCTIVE

Corpurile străine pot fi aspirate în căile respiratorii în asociere cu sugarii şi copiii care pun obiecte străine în gură, evenimente de sufocare în timp ce mănâncă, traumatisme sau pierderea cunoştinţei, inclusiv convulsii. În unele cazuri, obiectul obstructiv poate fi radioopac (dinţi, oase sau obiecte metalice), dar în cele mai multe cazuri materialul obstructiv (de exemplu, arahide, legume) nu este vizibil prin studiul radiografic. Tumorile, benigne sau maligne, pot duce, de asemenea, la obstrucţia căilor respiratorii, drenaj slab,

infecţii recurente/cronice şi bronşiectazie. Cele mai frecvente tipuri de tumori includ carcinoamele bronhogenice (în special varietatea cu celule scuamoase), tumorile carcinoide (eFig. 48-9) şi papiloamele. Compresia extrinsecă a căilor respiratorii datorată cel mai adesea limfadenitei hipertrofice din boli granulomatoase precum sarcoidoza sau infecţii, inclusiv tuberculoza sau histoplasmoza, poate îngusta grav sau chiar oclude căile respiratorii mari. La pacienţii cu bronşiectazie „focală" (în special cei cu boală limitată la o singură regiune, un segment, un lob [vezi eFig. 48-9] sau chiar un plămân), examenul bronhoscopic pentru a exclude o leziune obstructivă trebuie efectuat precoce dacă alte cauze nu sunt evidente.

BRONHOPULMONAR ALERGIC

ASPERGILOZA

În aspergiloza bronhopulmonară alergică acută sau subacută (sau alte micoze) (ABPA/M), pacienţii dezvoltă dopuri mucoide în bronhiile de dimensiuni medii. Inflamaţia şi distensia determină de obicei bronşiectazii cu pereţi subţiri ale căilor respiratorii centrale (Fig. 48-10; vezi Fig. 48-3). Bronşiectazia centrală, adesea cu impactare mucoidă, este caracteristică ABPA, iar ocazional impactul mucoid poate

prezintă o atenuare mare, reflectând capacitatea organismului de a fixa săruri de calciu, fier şi mangan (Fig. 48-11). Deşi ABPA/M se observă în mod obişnuit în cazul astmului bronşic recurent/refractar (dependent de steroizi), clinicienii ar trebui să fie conştienţi de faptul că aceste episoade pot include şi febră, stare generală de rău, dureri toracice pleuritice şi tuse producătoare de secreţii purulente. Astfel de episoade pot fi confundate cu pneumonie, bronşită acută şi/sau exacerbări ale bronşiectaziei simple, mai ales dacă componenta astmatică este absentă sau minimă. Imaginea poate fi deosebit de obscură dacă ABPA/M este prezent la persoanele cu FC, o tulburare în care ABPA/M este relativ mai frecventă. Caracteristicile care ţin cont de ABPA/M includ constatări caracteristice privind scanarea CT, eozinofilie, niveluri crescute de IgE şi răspunsuri dramatice la corticosteroizi.

Cealaltă cale către bronşiectazie este în contextul ABPA/M de lungă durată, controlat inadecvat. În astfel de cazuri, fibroza extinsă şi distorsiunea căilor respiratorii pot evolua din cauza inflamaţiei necontrolate. În aceste cazuri, pacienţii pot dobândi agenţi patogeni secundari ai căilor respiratorii, inclusiv P aeruginosa sau alţi bacili gram-negativi, precum şi NTM. În aceste cazuri „epuizate", pacienţii pot să nu demonstreze astm, eozinofilie sau niveluri crescute de IgE.

BRONSIECTAZA IDIOPATICA

În funcţie de amploarea evaluării şi, probabil, distorsiunea de trimitere, bronşiectazia „idiopatică", pentru care nu este identificată nicio predispoziţie cunoscută, este estimată să reprezinte 25% până la 50% din cazuri.1,155,156. bronşiectazie şi rinosinuzită cronică.1 Studiile de genotipizare ale moleculelor complexe majore de histocompatibilitate din clasa I şi clasa II au indicat că polimorfismul alelic pentru antigenul leucocitar uman (HLA)-B (HLA-B5 şi HLA-B52), HLA-C (HLA-Cw*03 şi în special grupul HLA-CDR/Q1) (HLA-

DR1/DQ5) sunt asociate statistic cu bronşiectazia idiopatică.157-160 Deoarece celulele NK îşi folosesc „receptorii asemănător imunoglobulinei celulelor ucigaşe" pentru a recunoaşte moleculele HLA-C anormale de pe suprafaţa celulelor infectate, analiza genotipică a receptorului HLA-C-ucigaş a crescut posibilitatea de activare a imunoglobulinei celulelor N în combinaţia de celule K ucigaşe. patogeneza bronşiectaziei idiopatice.157 Cu toate acestea, din câte cunoştinţele noastre, nu au fost efectuate studii funcţionale pentru a confirma activitatea excesivă a celulelor NK la pacienţii cu bronşiectazie idiopatică. Cu toate acestea, această ipoteză este susţinută de prezenţa bronşiectaziei la pacienţii cu sindrom de deficienţă de prezentare a transportor-pentru-antigen, o tulburare genetică cu exprimare afectată a HLA clasa I şi dereglare a funcţiei NK, celulelor T citotoxice y8 şi celulelor T CD8+. În această tulburare, expresia defectuoasă a HLA clasa I are ca rezultat creşterea activităţilor celulelor T NK şi y8 deoarece HLA clasa I serveşte în mod normal ca ligand inhibitor pentru aceste tipuri de celule; pe de altă parte, expresia anormală a HLA clasa I a redus funcţia celulelor T CD8+.161

DIVERSE

Există numeroase alte cauze ale bronşiectaziei, inclusiv entităţi atât de diverse precum infecţia cu HIV/sindromul imunodeficienţei dobândite (SIDA), sindromul unghiilor galbene sau leziunea prin radioterapie.

Printre persoanele cu SIDA, bronşiectazia a fost identificată la o proporţie semnificativă dintre cei supuşi tomografiei, inclusiv copii.162,163 Evident, acest lucru este denaturat de selecţia celor cu probleme respiratorii pentru imagistică. Se presupune că patogeneza bronşiectaziei implică infecţii severe, cronice şi recurente cu o varietate de agenţi patogeni oportunişti. Un element suplimentar care nu a fost abordat pe deplin este impactul potenţial al daunelor oxidative asociate infecţiei sau alţi factori de stres asupra sistemului AAT.164,165 Deteriorarea funcţiei AAT poate contribui la afectarea accelerată a plămânilor, inclusiv bronşiectazie, la persoanele cu SIDA.166,167.

Sindromul unghiilor galbene este o tulburare neobisnuita marcata de triada unghiilor galbene, groase, distrofice; limfedemul cronic al feţei, mâinilor şi extremităţilor inferioare; şi revărsate pleurale.168 Femelele sunt mai des implicate decât bărbaţii; vârsta medie de debut este de 40 de ani, cu cazuri variind de la copilărie până în deceniul a şaptea. Cea mai proeminentă constatare pulmonară este revărsatul pleural exsudativ bilateral.169 Sinuzitele recurente şi infecţiile tractului respirator inferior sunt frecvente.170 Bronşiectazia evoluează probabil din cauza infecţiei cronice. Factorii care contribuie pot implica o structură limfatică anormală, permeabilitate vasculară crescută, producţie deficitară de imunoglobuline şi/sau disfuncţie ciliară.

Radioterapia, administrată de obicei pentru carcinomul mamar sau tumorile mediastinale, inclusiv limfoamele,

Figura 48-12 Bronşiectazie într-un câmp de iradiere X terapeutică. Această femeie în vârstă de 68 de ani fusese diagnosticată cu un carcinom pulmonar non-microcelular. Ea a primit radioterapie în regiunea hilară dreaptă cu aproximativ 18 luni înainte. Scanarea ei CT arată fibroză densă şi bronşiectazie în câmpul de radiaţii (săgeţi). Inferior acestui proces ea a avut un proces cavitar necrotic asociat cu infecţia complexului Mycobacterium avium.

poate duce la deteriorarea profundă a căilor respiratorii centrale. Această reacţie nu face parte din sindromul de bronşiolită obliterantă post-iradiere, ci o afecţiune distinctă marcată de afectarea focală a cartilajului şi mucoasei căilor respiratorii care duce la distensie patuloasă şi neregularităţi ale bronhiilor majore în domeniul iradierii. Din experienţa noastră, bronşiectazia secundară radioterapiei pentru neoplasme a devenit mai puțin frecventă în epoca recentă când controlul dozei şi câmpului a devenit mai rafinat. În unele cazuri, această afecţiune poate fi recunoscută prin cicatrizarea parenchimului pulmonar în câmpul de iradiere (Fig. 48-12).

DIAGNOSTIC

În marea majoritate a cazurilor, bronşiectazia este recunoscută în contextul infecţiilor cronice sau recurente ale tractului respirator inferior (considerate a fi „bronşită" sau „pneumonie") pe mai multe luni sau ani. Unii pacienţi cu bronşiectazie la care respiraţia şuierătoare este un element proeminent pot fi identificaţi şi trataţi ca „pacienţi astmatici" de mulţi ani. Ocazional, pacienţii vin în atenţie în urma unui episod de hemoptizie. Mai rar, bronşiectazia este identificată pe tomografii efectuate pentru alte considerente.

Deşi radiografia toracică poate sugera bronşiectazie cu „urme de tramvai" (Fig. 48-13) sau umbre inelare multiple (Fig. 48-14), scanarea CT este studiul diagnostic actual de elecţie. Constatarea imagistică a atelectaziei lobului mijlociu drept şi/sau lingula (Fig. 48-15) este foarte sugestivă pentru bronşiectazie coexistente şi ar trebui investigată prin scanare CT la pacienţii cu anomalii persistente şi simptome cronice. Rezultatele clasice ale scanării HRCT ale bronşiectaziei includ lipsa înclinării bronşice, bronhiile vizibile în 1 cm periferic ai plămânilor şi raportul bronhoarterial crescut, producând semnul inelului cu sigiliu (vezi Fig. 48-1A).171

Figura 48-13 „Urme de tramvai" pe radiografia toracică de rutină în bronşiectazie. A, În lobul inferior drept sunt umbre paralele, neconice, „urme de tramvai" (săgeată), reprezentând bronşiectazii. B, Căile respiratorii sunt văzute ca bronşiectazii cilindrice (săgeată).

Figura 48-14 Umbre inelare multiple pe radiografia toracică în bronşiectazie. A, Pe vederea posteroanterior, se observă umbrire chistică cu pereţi subţiri în câmpul mijlociu pulmonar drept (între săgeţi). Traheea şi mediastinul sunt deplasate spre dreapta, indicând o pierdere extinsă de volum. B, Vederea laterală confirmă prezenţa mai multor umbre inelare în zona de mijloc (între săgeţi). C, tomografia computerizată a acestei femei albe în vârstă de 65 de ani indică bronşiectazie varicoidă severă care implică întregul ei lob mediu drept şi segmentul anterior al lobului superior drept.

Figura 48-15 Atelectazie şi bronşiectazie care implică lobul mijlociu drept şi lingula pe radiografiile toracice şi o scanare CT. Această femeie de 60 de ani a avut „pneumonie" recurentă de-a lungul vieţii. A, Vederea posteroanterioră arată ştergerea subtilă a marginii drepte a inimii şi a şanţului cardiofrenic, precum şi o opacitate neclară la marginea stângă a inimii. B, În vedere laterală, există două densităţi oblice reprezentând atelectatic şi C, lobul mijlociu drept CT (săgeată). bronşiectazie şi atelectazie ale lobului mijlociu drept şi segmentului inferior al lingulei.

Odată ce bronşiectazia a fost identificată la tomografia computerizată, ce studii ar trebui efectuate pentru a ajuta la managementul direct şi la clasificarea bolii? Cu siguranţă, un istoric familial atent poate fi util în identificarea factorilor de risc genetici; cu toate acestea, modelul familial este rareori specific pentru o anumită tulburare, cu excepţia cazului în care există o poveste clară pentru FC.

Istoricul medical şi revizuirea sistemelor ar trebui să se concentreze pe diferitele tulburări notate în Tabelul 48-1 şi delimitate mai devreme în discuţia despre tulburările şi predispoziţiile asociate.

Testele de laborator pot include în mod diferit studiile notate în Tabelul 48-2. Aceste teste nu trebuie să fie efectuate toate la evaluarea iniţială, dar pot fi făcute secvenţial, tulburările mai probabile fiind verificate iniţial.

MANAGEMENT

Îngrijirea pacienţilor cu bronşiectazie implică de obicei mai multe straturi, care pot fi împărţite în cinci componente mari: igiena căilor respiratorii, tratament antimicrobian, terapie antiinflamatoare, intervenţie chirurgicală şi diverse. Aceste modalităţi sunt delimitate în Tabelul 48-3. Deşi majoritatea pacienţilor cu bronşiectazie necesită diverse elemente din fiecare dintre aceste componente pentru a se bucura de o sănătate optimă, nu există o formulă standard pentru tratarea acestei tulburări. Marea majoritate a pacienţilor cu simptome recurente sau cronice beneficiază de un regim regulat de curăţare a mucusului şi de terapie periodică cu antibiotice. Pentru majoritatea pacienţilor este necesară o

abordare pragmatică sau „încercare şi eroare” pentru a determina nevoile, preferinţele şi toleranţele individuale.

Este important de menţionat că majoritatea elementelor descrise în această secţiune nu s-au dovedit a fi eficiente prin studii clinice randomizate, controlate. Astfel, meta-analizele (cum ar fi Baza de date Cochrane de revizuiri sistematice) nu pot confirma, în general, beneficiile sau dezutilitatea unor astfel de abordări.172-179 Poate pentru că bronşiectazia este un amestec atât de complex de afecţiuni variate şi/sau a fost o boală „orfană” subapreciată, puţine cercetări sistematice au fost îndreptate către această problemă foarte supărătoare.

IGIENA CAI AERIENE SI HIPEROSMOTIC

AGENȚI

Igiena căilor respiratorii constă în terapii neantibiotice îndreptate spre mobilizarea şi eliminarea secreţiilor inflamatorii din arborele traheobronşic şi din sinusurile paranazale. Dispozitivele moderne pentru a facilita curăţarea secreţiilor căilor respiratorii includ supapa Flutter, supapa Acapella şi vestele de compresie toracică de înaltă frecvenţă (vezi Tabelul 48-3). De asemenea, în această rubrică sunt incluse paşi pentru prevenirea/limitarea aspiraţiei conţinutului orofaringian sau gastroesofagian în căile respiratorii.

Salină hipertonică, 7% de două sau patru ori pe zi, s-a dovedit că accelerează eliminarea mucusului, scade exacerbările şi îmbunătăţeşte funcţia pulmonară la pacienţii cu FC.180 Cu toate acestea, rolul său în bronşiectaziile non-CF rămâne de văzut. Manitolul pulbere uscată inhalat pare promiţător în curăţarea căilor respiratorii la pacienţii bronşiectatici,181,182, deşi sunt necesare studii mai definitive.

TERAPIA ANTIMICROBIANĂ

Terapia antimicrobiană a fost din istorie piesa centrală a îngrijirii bronşiectaziei. Cu toate acestea, nu există un consens clar cu privire la întrebările majore din acest domeniu, inclusiv dacă tratamentul ar trebui administrat pe un program de rutină, periodic („rotativ”) sau pe baza necesităţii pentru exacerbările clinice. Într-o meta-analiză care a studiat utilizarea antibioticelor orale prelungite pentru bronşiectazia purulentă, s-a demonstrat că volumul/purulenţa sputei scade, dar nu au existat efecte benefice semnificative în ceea ce priveşte ratele de exacerbări, funcţia pulmonară sau deces. Pentru pacienţii care nu răspund la antibioticele empirice sau care suferă de exacerbări frecvente, pare prudent să se obţină culturi microbiologice cuprinzătoare (inclusiv pentru NTM şi organisme fungice) şi să se adapteze antibioticele în funcţie de tipul de organism identificat şi profilul de susceptibilitate la medicamente.

Antibioticele aerosolizate par promițătoare și în tratarea sau prevenirea exacerbărilor. Adăugarea de tobramicină inhalată la ciprofloxacină orală pentru exacerbarea asociată cu Pseudomonas a bronșiectaziei non-CF a arătat un rezultat microbiologic îmbunătățit; totuși, nu a existat niciun beneficiu clinic suplimentar față de ciprofloxacină în monoterapie, probabil datorită incidenței de aproximativ trei ori mai mari a bronhospasmului în brațul cu tobramicină.184 La pacienții cu FC, tobramicină inhalată de două ori pe zi administrată în luni alternative a scăzut frecvența exacerbărilor cauzate de P aeruginosa. de ser fiziologic nebulizat versus gentamicina (de două ori pe zi timp de 12 luni) la 65 de pacienți cu bronșiectazie non-CF, subiecții tratați cu gentamicină au avut o sarcină microbiană redusă, neutrofile ale căilor respiratorii și purulență a sputei. că pacienții nu au fost orbiți, ceea ce sugerează că ar fi putut fi introdus un element de părtinire.188 În comparație cu soluția salină nebulizată ca martor, gentamicina nebulizată administrată profilactic timp de 12 luni a arătat, de asemenea, o reducere semnificativă a markerilor inflamației atât în căile respiratorii (IL-8, TNF-a, IL-1Ş) cât și în circulație (moleculară intercelulară și adeziunea E-selectină).

TERAPIA ANTIINFLAMATORIE

Motivul evident pentru utilizarea agenților antiinflamatori în bronșiectazie este că aceștia pot reduce cascada inflamatorie, cu scopul de a reduce simptomele și de a limita progresia bolii și declinul funcției pulmonare. Agenții antiinflamatori care au fost examinați în bronșiectazie includ medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), corticosteroizii inhalatori și macrolidele intermitente pentru a-și exploata activitățile antiinflamatorii și alte activități nemicrocide.189

AINS

Deoarece prostaglandinele pot juca un rol în creșterea secreției căilor respiratorii, AINS - prin blocarea căii ciclooxigenazei - au fost studiate în bronșiectazie.

Tabelul 48-2 Studii de diagnosticare pentru clasificarea și managementul pacienților cu bronșiectazie

Comentarii

Dacă se suspectează bronșiectazie, CT toracic, în special HRCT, este testul definitiv pentru a confirma suspiciunea de bronșiectazie. HRCT poate ajuta la detectarea dilatării subtile a căilor respiratorii înainte ca pereții bronșici să fie îngroșați. Distribuția bronșiectaziei ajută adesea la diagnosticul diferențial al cauzei care stau la baza bronșiectaziei. HRCT poate identifica, de asemenea, anomalii esofagiene.

Pentru pacienţii cu bronşiectazie semnificative, PFT cuprinzătoare, inclusiv spirometria, sensibilitatea la bronhodilatator, volumele pulmonare şi capacitatea de difuzie, sunt studii importante care ajută la management şi prognostic. PFT-urile pot oferi, de asemenea, indicii utile cu privire la condițiile predispozante.

Anemia poate reflecta efectele infecţiei cronice sau ale pierderii de sânge (luaţi în considerare tulburările inflamatorii intestinale). Leucocitoza poate marca severitatea infecţiei.

Eozinofilia poate sugera ABPA/M.

markeri nespecifici ai inflamaţiei; niveluri foarte ridicate pot sugera boala de bază a ţesutului conjunctiv sau vasculită.

Terapia cu antibiotice în bronşiectazie trebuie în general direcţionată împotriva agenţilor patogeni specifici şi ghidată de susceptibilitatea in vitro. Prezenţa tulpinilor mucoide de Pseudomonas aeruginosa şi Staphylococcus aureus poate ridica suspiciuni pentru FC. Stenotrophomonas maltophilia, Alcaligenes xylosoxidans şi Burkholderia cepacia sunt bacili gram-negativi care se pot dovedi patogeni problematici la pacienţii cu bronşiectazie de lungă durată. Izolarea B. cepacia şi Helicobacter pylori necesită tehnici speciale de laborator.

Micobacterii de mediu, cum ar fi complexul Mycobacterium avium, M. chelonae şi M. abscessus par a fi din ce în ce mai frecvente în bronşiectazia contemporană. Poate fi comensal, dar adesea sunt patogeni.

În special la pacienţii cu o componentă astmatică, prezenţa speciilor Aspergillus (sau a altor mucegaiuri, inclusiv Pseudallescheria sau Penicillium) poate sugera cauza.

Mulţi pacienţi cu bronşiectazie suferă şi de rinosinuzită cronică. Prezenţa unei implicări extinse ale sinusurilor sugerează posibile FC, deficienţe de imunoglobuline sau tulburări ciliare. De asemenea, managementul optim presupune adesea o îngrijire agresivă a sinusurilor.

Pentru pacienţii cu bronşiectazie cu boală bilaterală, sinuzită şi niciun alt factor de risc identificat, variantele uşoare ale FC par a fi relativ frecvente (vezi textul şi capitolul 47). Clorura de transpiraţie este considerată principalul test de screening pentru FC, dar mulţi adulţi cu FC au rezultate limită sau normale. Diferenţa de potenţial nazal poate fi utilă pentru identificarea FC în cazuri echivoce (vezi capitolul 47).

Anomaliile AAT par a fi un factor de risc substanţial pentru bronşiectazie, în special la femelele albe. Fenotipurile anormale ale inhibitorilor de proteinază, chiar şi modelele heterozigote, cum ar fi SM, par să confere risc chiar şi cu niveluri normale de AAT (vezi textul). Suplimentarea AAT poate creşte rezistenţa la infecţiile tractului respirator inferior.

Deficienţele de IgG sau IgA pot favoriza bronşiectazia; Deficienţele subclasei IgG pot fi, de asemenea, un factor. Nivelurile crescute de IgE pot sugera ABPA/M sau sindromul Job. Hiper-IgM poate fi asociată, de asemenea, cu infecţii cronice.

Pentru persoanele cu poveşti sugestive (vezi textul), o biopsie a epiteliului ciliat nazal cu microscopie electronică cu transmisie poate identifica PCD. Alte studii, inclusiv activitatea ciliară ex vivo, testul zaharinei sau analiza spermatozoizilor, pot ajuta la acest diagnostic (vezi textul).

Pacienţii cu PCD documentate au niveluri semnificativ mai scăzute de NNO decât subiecţii normali sau pacienţii cu FC94. Deşi nu sunt disponibile universal, astfel de teste se pot dovedi extrem de utile în identificarea PCD. În mod paradoxal, nivelurile de NO expirat au fost crescute în bronşiectazii de diverse cauze219, cu excepţia CF.

Deglutiţia cu bariu poate detecta tulburări de deglutiţie, diverticuli esofagieni, leziuni obstructive (tumori sau stricturi), hipomotilitate, acalazie, hernii hiatale sau incompetenţă a sfincterului esofagian inferior cu reflux. Reţineţi că absenţa refluxului la o înghiţitură de bariu nu exclude această problemă (vezi sonda de pH).

Pentru pacienţii suspectaţi de reflux gastroesofagian, un studiu de 18 până la 24 de ore cu o sondă de pH transnazală poate identifica, cuantifica şi caracteriza refluxul. Evident, medicamentele care inhibă producţia de acid trebuie oprite înainte de astfel de teste.

Pentru pacienţii luaţi în considerare pentru repararea chirurgicală a sfincterului esofagian inferior, trebuie efectuată manometria pentru a determina dacă esofagul generează suficientă presiune pentru a propulsa alimentele şi lichidele prin sfincterul strâns.

TH este util în detectarea anomaliilor fazei iniţiale de deglutiţie, deglutiţie. Persoanele predispuse în mod special la probleme includ cele cu accidente vasculare cerebrale anterioare, boala Parkinson, tulburări bulbare, inclusiv sindromul postpolio, şi cele cu intervenţii chirurgicale laringiene sau faringiene anterioare. Chiar şi fără astfel de factori de risc, unii pacienţi au aspiraţie brută fără manifestări clinice (sufocare, tuse).

Diverse boli cardiovasculare pot contribui la riscul de bronşiectazie, inclusiv artrita reumatoidă, spondilita anchilozantă şi lupusul eritematos sistemic. Astfel, pentru pacienţii cu antecedente compatibile sau constatări fizice, testele pentru factorul reumatoid, anticorpul anti-CCP, HLA-B27 şi ANA pot fi utile. Studiile serologice BCV pot sugera, de asemenea, diagnosticul sindromului Sjogren, în special SSA/Ro şi/sau SSB/La.

Pentru pacienţii cu antecedente care sugerează „sindrom sicca” (ochi uscaţi, gură uscată, ulcere bucale), rezultatele pozitive ale testului Schirmer pot indica prezenţa sindromului Sjogren primar sau secundar (asociat cu o BCV).

ABPA/M, aspergiloză bronhopulmonară alergică (sau alte micoze); ANA, anticorp antinuclear; anti-CCP, peptidă citrulinată anticiclică; CF, fibroză chistică; VSH, viteza de sedimentare a eritrocitelor; HLA, antigen leucocitar uman; PCD, diskinezie ciliară primară.

IGIENA CAI AERIENE

Tehnici de eliminare traheobronşică

Managementul antiinflamator al căilor respiratorii

Continuare pe pagina următoare

Tabel 48-3 Elemente pentru managementul pacienţilor cu bronşiectazie (continuare)

Procedură

Comentarii

TERAPIA ANTIMICROBIANĂ

Antibiotice episodice, ţintite

Antibioterapie rotativă

empiric iniţial urmat de antibiotice ţintite

Rolul antibioticelor inhalate

Terapie pentru agenţi patogeni exotici

CHIRURGIE

Chirurgie de rezecţie

Transplantul

DIVERSE

Mai degrabă decât administrarea de agenţi „rotativi" sau „empiric", această abordare implică prelevarea de probe de secreţii respiratorii în timpul exacerbărilor clinice şi utilizarea antimicrobienelor pe baza identificării speciilor şi a susceptibilităţii in vitro. Deşi din punct de vedere logic este o opţiune atractivă, aceasta implică întârzieri inevitabile în tratament şi poate fi confundată de prezenţa a mai mulţi agenţi patogeni potenţiali.

O practică populară, clinicienii ar putea trata pacienţii cu bronşiectazie cu un ciclu de 1 săptămână/lună de antimicrobiene selectate în mod arbitrar, cum ar fi, de exemplu,

amoxicilină, o fluorochinolonă şi o macrolidă. Există unele dovezi de utilitate pentru terapia cu antibiotice pe termen lung236; cu toate acestea, potenţialul de selectare a tulpinilor rezistente la medicamente este o consideraţie. Dovezile imperfecte raportate într-o analiză recentă sugerează că pacienţii cu infecţie cronică cu P. aeruginosa se descurcă mai bine cu terapia ţintită.237

Această abordare oferă avantajul unui tratament prompt pentru o exacerbare, urmat de un regim mai restrâns, bazat pe rezultatele culturilor iniţiale de spută. Pentru a fi reprezentativ, prelevarea de probe de spută trebuie făcută înainte de iniţierea terapiei antimicrobiene empirice.

Modelul tobramicinei inhalatorii în controlul infecţiilor pseudomonale la pacienţii cu FC238,239 (vezi capitolul 47) este un model atractiv şi pentru bronşiectazie non-FC.240 Cu siguranţă, pentru acei pacienţi cu infecţii bacilare gram-negative cronice sau recurente, această abordare ar putea fi luată în considerare. Cu toate acestea, experienţa noastră timpurie sugerează o toleranţă mai mică la tobramicină la pacienţii vârstnici.

Pacienţii pot fie să dobândească infecţii secundare ale bronşiectaziei preexistente, fie să dezvolte în principal bronşiectazii datorate microbilor exotici, cum ar fi micobacterii sau ciuperci de mediu. În astfel de cazuri, poate fi indicată o terapie specifică.

Nu există studii sistematice ale intervenţiilor chirurgicale în bronşiectazie. Cu toate acestea, observaţiile anecdotice sugerează că extirparea lobilor grav afectaţi poate conferi beneficii considerabile. Boala limitată la lobul mijlociu drept sau la lingula poate fi deosebit de abordabilă.241-243 Dacă astfel de rezecţii ar trebui făcute prin toracotomie laterală sau abord VATS este nerezolvată, deşi grupul nostru o preferă cu fermitate pe prima.

Pentru pacienţii mai tineri cu insuficienţă respiratorie asociată bronşiectaziei, se poate pune problema transplantului. Pe baza modelului CF, este o consideraţie plauzibilă.

Vaccinarea împotriva

Streptococcus pneumoniae şi împotriva gripei

Renunţarea la fumat

Repleţie alfa1-antitripsină (AAT).

Oxigen

Metilxantine

cromolin, nedocromil sau
leucotriene

Deşi nu a fost dovedit în mod specific în bronşiectazie, acest vaccin pare un adjuvant evident.

În plus față de vaccinare, pacienții cu bronșiectazie ar trebui să fie luați în considerare pentru tratament antiviral dacă dezvoltă gripă clinică.

O prioritate pentru toți pacienții pulmonari.

În rândul pacienților cu BPOC care au primit repleție AAT, a existat o percepție a frecvenței reduse a exacerbărilor infecțioase (vezi textul). Pentru bronșiectazii asociate cu anomalii AAT, repleția ar putea conferi protecție împotriva infecțiilor recurente.

Pacienții cu bronșiectazie, în special boală extinsă a lobului inferior, pot deveni hipoxemici la efort sau în timpul somnului. Detectarea precoce și suplimentarea cu O2 pot îmbunătăți toleranța la efort și condiționarea fizică. O2 nocturn poate diminua hipertensiunea pulmonară și poate întârzia apariția corului pulmonar.

Teofilina orală teoretic ar putea crește bronhodilatația, crește eliminarea mucusului și crește contractilitatea diafragmatică. Cu toate acestea, efectele secundare, farmacocinetica variabilă, inclusiv interacțiunile cu antibioticele macrolide și efectele de promovare a RGE fac din metilxantine o problemă potențială pentru majoritatea pacienților cu bronșiectazie.

Deși aceste diferite medicamente pentru astm bronșic pot avea unele roluri teoretice în bronșiectazie, nu au existat studii care să demonstreze eficacitatea.

CF, fibroză chistică; RGE, reflux gastroesofagian; LES, sfincter esofagian inferior; VATS, chirurgie toracoscopică video-asistată.

Într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, la pacienţii cu bronhoree datorată bronşitei cronice, panbronşiolitei difuze şi bronşiectaziei, indometacina inhalată a scăzut semnificativ cantitatea de spută la jumătate, precum şi dispneea percepută. degradarea neutrofilelor a fibronectinei, scăzând astfel inflamaţia şi purulenţa căilor respiratorii.191

Într-o analiză cuprinzătoare a bazei de date Cochrane a studiilor randomizate cu AINS la pacienţii cu FC, s-a demonstrat că ibuprofenul în doze mari încetineşte progresia bolii pulmonare, în special la copii.192 În schimb, nu au existat studii randomizate, controlate privind utilizarea AINS la pacienţii bronşiectatici fără FC.193.

Corticosteroizi inhalatori

Deşi unele studii arată o îmbunătăţire a simptomelor şi a funcţiei pulmonare la pacienţii cu FC trataţi cu corticosteroizi inhalatori (ICS),194,195 altele, inclusiv o revizuire a studiilor clinice, nu au găsit ca ICS să fie benefică.196,197 În bronşiectazia non-FC, studiile relativ mici indică faptul că ICS oferă ameliorarea simptomatică (de exemplu, reducere, tuse, scădere a puştilor, producţia).198-201 Dozele mari de ICS sunt de obicei încercate în bronşiectazie din cauza noţiunii că neutrofilele, dominante în căile respiratorii

bronşiectatice, sunt relativ rezistente la efectele (apoptotice) ale corticosteroizilor.202 Deşi pacienţii cu bronşiectazie sunt adesea trataţi cu p2-agonisti şi tratamentul clinic bazat pe extrapolarea ICS şi pentru COPD se bazează pe extrapolare. dovezi limitate ale eficacităţii lor cu bronşiectazie. Martinez-Garcia şi asociaţii202 au efectuat un studiu pilot comparând budesonidă în doză mare de 800 pg la fiecare 12 ore cu budesonidă 640 pg plus formoterol o dată pe zi şi a constatat că tratamentul combinat cu doza mai mică de ICS a dus la o îmbunătăţire mai mare a scorului de dispnee, evaluarea calităţii vieţii legate de sănătate şi reducerea efectelor secundare iritative, cum ar fi evaluarea ICS şi efecte secundare reduse. disfonie. Din cauza riscului potenţial de pneumonie cu utilizarea ICS, aşa cum a fost documentat cu BPOC,203 pare prudent să se limiteze durata ICS ori de câte ori este posibil, monitorizându-se în acelaşi timp îndeaproape pentru agravarea simptomelor şi funcţiei respiratorii. Este clar că sunt necesare studii mai ample pentru a determina beneficiile şi riscurile ICS, agoniştilor Ş2 cu acţiune prelungită sau în combinaţie ca tratament de întreţinere sau terapie de salvare pentru exacerbări.204

Terapia intermitentă cu macrolide

Independent de proprietăţile lor antimicrobiene, antibioticele macrolide sunt foarte promiţătoare în inhibarea activităţii bolii în bronşiectazie, datorită efectelor lor imunomodulatoare non-antimicrobiene.205 Terapia intermitentă cu macrolide poate ajuta la bronşiectazie prin diferite mecanisme, inclusiv scăderea gradientului potenţial de difuzie a clorurii în mucoasa căilor respiratorii, scăderea volumului căilor respiratorii, scăderea volumului neutrofilului factorul chemotactic IL-8, inhibă atât migrarea neutrofilelor, cât şi a lui Pseudomonas, suprimând percepţia cvorumului Pseudomonas, perturbând stratul de biofilm stabilit şi sporind capacitatea fagocitară a macrofagelor alveolare. bronşiectazie.208 Într-un studiu pe un număr mic de pacienţi cu bronşiectazie randomizaţi la îngrijiri standard timp de 6 luni, urmat de adăugarea de azitromicină administrată în doză de 500 mg de două ori pe săptămână timp de 6 luni sau invers, azitromicina a scăzut semnificativ incidenţa exacerbărilor şi s-au arătat îmbunătăţiri ale funcţiei pulmonare cu efect standard de îngrijire29. în diferite studii care utilizează terapia intermitentă cu azitromicină la pacienţi cu FC infectaţi cronic cu P aeruginosa, dar şi la pacienţi mai tineri cu FC înainte de a fi colonizaţi cu P aeruginosa.210 Într-un studiu dublu-orb pe aproximativ 200 de pacienţi cu FC randomizaţi la azitromicină fie 250 mg pe zi, fie 1200 mg săptămânal sau diferenţe ale nivelului de proteină C-săptămânală, nu au existat îmbunătăţiri ale nivelului de proteină C în zilele spitaliceşti. deşi efectele secundare gastrointestinale au fost mai frecvente în cazul terapiei săptămânale.211 Într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, cu aproximativ 120 de pacienţi cu bronşiectazie non-FC şi antecedente de exacerbări pulmonare frecvente, eritromicină în doză mică (400 mg de două ori pe zi) timp de 12 luni a redus semnificativ (1) numărul total de exacerbari pulmonare cu o treime, precum şi cu o treime în general, precum şi cu o treime. Infecţia cu P. aeruginosa, (2) producţia de spută şi (3) scăderea funcţiei pulmonare, măsurată prin VEMS.212 Cu toate acestea, profilaxia cu eritromicină a fost asociată cu frecvenţa crescută a streptococilor orofaringieni rezistenţi la macrolide.212 Două studii dublu-orb, controlate cu placebo, de azitromicină 50 mg sau 250 mg pe zi, timp de 1250 mg pe zi. săptămânal timp de 6 luni a dus la rate semnificativ mai scăzute de

exacerbări în comparaţie cu placebo.213,214 Într-un studiu, totuși, a existat o creştere de aproape trei ori a rezistenţei la macrolide a bacteriilor din grupul cu azitromicină, precum şi o incidenţă semnificativ mai mare a durerilor abdominale şi a diareei, deşi aceste simptome gastrointestinale nu au împiedicat continuarea potenţialului creştere a rezistenţei la antibiotice la azitromicină. bacterii, azitromicina pe termen lung poate predispune la infecţii cu NTM rezistente la medicamente la pacienţii cu bronşiectazie.215 În plus, azitromicina s-a dovedit că inhibă autofagia, un proces celular homeostatic normal prin care celulele reciclează molecule şi organele neesenţiale în perioadele de privare de nutrienţi, dar un mecanism din ce în ce mai recunoscut al potenţialului intracelular de ucidere a altor efecte adverse grave. azitromicina include disritmii şi decese legate de inimă, în special la cei cu factori de risc subiacente pentru boli cardiovasculare.216,216a.

CHIRURGIE

Rolul intervenţiei chirurgicale în managementul bronşiectaziei este incert. Nu au fost efectuate studii sistematice formale privind indicaţiile şi eficacitatea intervenţiei chirurgicale de rezecţie în rândul pacienţilor cu bronşiectazie. Indicaţiile tradiţionale pentru intervenţia chirurgicală de rezecţie au inclus infecţia cronică invalidantă, infecţiile recurente cu o frecvenţă intolerabilă sau leziunile pulmonare ireversibile la distanţă de un corp străin sau tumora benignă. Hemoptizia care pune viaţa în pericol poate provoca, de asemenea, luarea în considerare a intervenţiei chirurgicale, deşi embolizarea arterei bronşice terapeutice poate fi tratamentul iniţial de elecţie. O zicală istorică a fost că intervenţia chirurgicală nu vindecă bronşiectazia. Dacă este adevărat, este probabil din cauza înţelegerii noastre în evoluţie că cele mai multe cazuri de bronşiectazie se datorează factorilor de risc înnăscuţi care predispun la recidivă. Cu toate acestea, intervenţia chirurgicală poate fi o măsură paliativă adecvată în cazuri selectate.

DIVERSE

Măsuri suplimentare, cum ar fi renunţarea la fumat şi vaccinarea împotriva bolii pneumococice şi gripei sunt adecvate pentru toţi pacienţii. Intuitiv, aceste măsuri par deosebit de importante pentru cei cu bronşiectazie; cu toate acestea, nu sunt disponibile informaţii sistematice care să confirme utilitatea lor în acest context. Pe de altă parte, recunoaşterea precoce a hipoxiei legate de exerciţii fizice şi de somn a demonstrat beneficii substanţiale în ceea ce priveşte morbiditatea şi mortalitatea. Ca şi în cazul tuturor indivizilor, pare logic să ne asigurăm că pacienţii cu bronşiectazie au niveluri pline de vitamina D, deoarece s-a dovedit că vitamina D induce catelicidină, o peptidă antimicrobiană.217 Recent s-a raportat că pacienţii cu bronşiectazie cu deficienţă de vitamina D au colonizare bacteriană mai frecventă (în special P aeruginosa), nivel mai mare de inflamaţie a aerului, semn de exces de aer mai mare. sputa şi declinul mai rapid al funcţiei pulmonare pe o perioadă de urmărire de 3 ani.218

Puncte cheie

Bronşiectazia este definită prin prezenţa dilataţiei permanente a bronhiilor medii spre mari. Principala semnificaţie clinică a bronşiectaziei este infecţiile recurente ale căilor respiratorii de către organisme bacteriene şi fungice care au ca rezultat tuse cronică, spută, scădere în greutate şi compromisuri respiratorii.

Majoritatea bronşiectaziei se datorează unei combinaţii de factori de susceptibilitate a gazdei - care pot fi făţiş sau ascunşi - şi infecţiile recurente şi răspunsul inflamator în mare parte neutrofil care perpetuează leziunea căilor respiratorii.

În timp ce bronşiectazia localizată se datorează cel mai adesea unor infecţii bacteriene tratate suboptim, bronşiectazia datorată micobacteriilor netuberculoase pare din ce în ce mai răspândită; bronşiectazia datorată micobacteriilor netuberculoase este observată în mod obişnuit la femeile aflate în postmenopauză cu implicare lingulară şi a lobului mijlociu drept, dar poate fi observată şi la bărbaţi.

Bronşiectazia care este mai difuză se datorează, în general, unei tulburări de bază ale gazdei, cum ar fi fibroza chistică, diskinezia ciliară primară, sindroamele Mounier-Kuhn şi Williams-Campbell, deficienţa imună variabilă comună şi aspergiloza bronhopulmonară alergică.

Bronşiectazia a fost, de asemenea, asociată cu tulburări extrapulmonare, cum ar fi colita ulceroasă şi bolile vasculare de colagen. Bolile pulmonare fibrotice severe de orice cauză pot duce, de asemenea, la o formă de bronşiectazie cunoscută sub numele de bronşiectazie de tracţiune.

Punctele de bază în managementul bronşiectaziei sunt instituţia oportună a antimicrobienelor empirice pentru a trata cei mai probabili agenţi patogeni şi măsuri diligente de curăţare a căilor respiratorii pentru a îmbunătăţi simptomele. Pentru pacienţii care nu răspund la antibioticele empirice sau cei cu exacerbări frecvente, trebuie să se obţină culturi de spută, să se determine sensibilitatea la medicamente şi să fie adaptat tratamentul la date mai obiective. Rezecţia pulmonară chirurgicală ar trebui luată în considerare şi la pacienţii cu boală localizată severă care este recalcitrantă la tratamentul medical.

■ Agenţii antiinflamatori precum medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene, corticosteroizii inhalatori şi macrolidele intermitente în doze mici sunt promiţători în atenuarea simptomelor şi reducerea ratei de progresie a bolii, dar recomandările definitive pentru utilizarea lor rămân de definit.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Bilton D: Actualizare privind bronşiectazia non-fibroză chistică. Curr Opin Pulm Med 14:595-599, 2008.

Cantin L, Bankier AA, Eisenberg RL: Bronşiectazie. AJR Am J Roentgenol 193:W158-W171, 2009.

Chalmers JD, Hill AT: Mecanisme de disfuncţie imună şi persistenţă bacteriană în bronşiectazia non-fibroză chistică. Mol Immunol 55:2734, 2013.

Kartalija M, Ovrutsky AR, Bryan CL şi colab: Pacienţii cu boală pulmonară micobacteriană netuberculoasă prezintă fenotipuri corporale şi imune unice. Am J Respir Crit Care Med 187:197-205, 2013.

Kim RD, Greenberg DE, Ehrmantraut ME, şi colab.: Boala micobacteriană pulmonară non-tuberculoasă: studiu prospectiv al unui sindrom preexistent distinct. Am J Respir Crit Care Med 178:1066-1074, 2008.

Martinez-Garcia MA, de la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluna JJ, et al: Valoarea prognostică a bronşiectaziei la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică moderată până la severă. Am J Respir Crit Care Med 187:823-831, 2013.

Martinez-Garcia MA, Soler-Cataluna JJ, Perpinâ-Tordera M, et al: Factorii asociati cu declinul funcţiei pulmonare la pacienţii adulţi cu bronşiectazie stabilă de fibroză non-chistică. Cufăr 132:1565-1572, 2007.

O'Donnell AE: Bronşiectazie. Cufăr 134:815-823, 2008.

Parr DG, Guest PG, Reynolds JH şi colab.: Prevalenţa şi impactul bronşiectaziei în deficienţa de alfa1-antitripsină. Am J Respir Crit Care Med 176:1215-1221, 2007.

Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ şi colab.: O investigaţie asupra factorilor cauzali la pacienţii cu bronşiectazie. Am J Respir Crit Care Med 162:1277-1284, 2000.

Serisier DJ, Martin ML, McGuckin MA şi colab.: Efectul pe termen lung, cu doze mici de eritromicină asupra exacerbărilor pulmonare în rândul pacienţilor cu bronşiectazie cu fibroză non-chistică: studiul controlat randomizat BLESS. JAMA 309:1260-1267, 2013.

Tunney MM, Einarsson GG, Wei L, et al: Microbiota pulmonară şi abundenţa bacteriană la pacienţii cu bronşiectazie atunci când sunt stabile clinic şi în timpul exacerbării. Am J Respir Crit Care Med 187:1118-1126, 2013.

eFIGURE GALERIE DE IMAGINI

eFigura 48-1 Bronşiectazie: fibroză chistică. CT toracic axial evidenţiază dilatarea bronşică bilaterală şi îngroşarea peretelui bronşic cu opacitate peribronşică. Hipertrofia arterei bronşice (vârfurile de săgeată) este prezentă şi frecvent asociată cu afecţiuni inflamatorii pulmonare cronice, cum ar fi bronşiectazia. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 48-2 Bronşiectazie: imunodeficienţă variabilă comună. AC, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare arată zone multifocale de reticulare care reflectă cicatricile din episoadele inflamatorii recurente. Bronşiectazia (vârfurile de săgeată) este cel mai bine vizualizată în lobul mijlociu drept. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 48-3 Bronşiectazie: deficit de alfa1-antiprotează. A şi B, CT toracic axial la un pacient cu emfizem panlobular datorat deficienţei de alfa,-antiprotează arată bronşiectazie bilaterală uşoară a lobului inferior (săgeţi). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 48-4 Bronşiectazie: sindrom Mounier-Kuhn. A, Radiografia toracică frontală arată volume pulmonare mari, în concordanţă cu boala pulmonară obstructivă. Opacităţile liniare şi reticulare bilaterale reprezintă pereţii bronhiilor sever dilatate. BD, Imagini CT toracice axiale arată bronşiectazii chistice multifocale, cu pereți subțiri (săgeţi), asociate cu trahee dilatată şi bronhii centrale (*). Natura tubulară a bronşiectaziei chistice poate fi apreciată cel mai bine în lobul superior drept (săgeata, B). În lobul superior stâng, reţineţi că chisturile sunt strâns legate de arterele pulmonare, ceea ce permite ca chisturile să fie identificate ca fiind de origine bronşică, mai degrabă decât cu boala pulmonară chistică de alte cauze. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 48-5 Bronşiectazie: sindrom Williams-Campbell. Radiografiile toracice frontale (A) şi laterale (B) arată opacităţi bilaterale liniare şi reticulare (săgeţi) reprezentând pereţii bronhiilor sever dilatate. C, CT toracic axial în urma transplantului de plămân stâng arată bronşiectazie chistică severă (săgeţi) în plămânul drept nativ. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 48-7 Bronşiectazie: spondilită anchilozantă. A şi B, CT toracic axial evidenţiază bronşiectazii lingulare (puncte de săgeată). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 48-8 Policondrită recidivă. A, CT toracic inspirator axial arată îngroşarea celor două treimi anterioare ale traheei (puncte de săgeată). Un mic focar de calcificare este prezent în traheea îngroşată la poziţia ora 1. B, CT toracic axial efectuat în urma unei manevre forţate a capacităţii vitale arată colapsul excesiv al traheei (vârfuri de săgeată), în concordanţă cu malacia căilor respiratorii. Constelaţia de constatări este tipică policondritei recidivante. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 48-9 Bronşiectazie postobstructivă. AC, CT toracic axial arată îngustarea severă a bronhiei lobului inferior stâng (săgeata), din cauza tumorii carcinoide. Consolidarea bronşiectatică multifocală (vârfuri de săgeată) este prezentă în tot lobul inferior stâng. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

Referinţe

Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ şi colab.: O investigaţie asupra factorilor cauzali la pacienţii cu bronşiectazie. Am J Respir Crit Care Med 162:1277-1284, 2000.

Reiff DB, Wells AU, Carr DH şi colab.: Constatări CT în bronşiectazie: valoare limitată în distingerea între tipurile idiopatice şi specifice. AJR Am J Roentgenol 165:261-267, 1995.

Trucksis M, Swartz MN: Bronşiectazie: o vedere curentă. Curr Clin Top Infect Dis 11:170-205, 1991.

Barker AL, Bardana EJ: Bronşiectazie: actualizare a unei boli orfane. Am Rev Respir Dis 137:969-978, 1988.

Singleton R, Morris A, Redding G şi colab: Bronşiectazie la copiii nativi din Alaska: cauze şi cursuri clinice. Pediatr Pulmonol 29:182-187, 2000.

Weycker D, Edelsberg J, Oster G, Tino G: Prevalenţa şi povara economică a bronşiectaziei. Clin Pulm Med 12:205-209, 2005.

Seitz AE, Olivier KN, Steiner CA, et al: Tendinţe şi povara spitalizărilor asociate bronşiectaziei în Statele Unite, 1993-2006. Cufăr 138:944-949, 2010.

Kennedy TP, Weber DJ: Micobacterii netuberculoase: o cauză subapreciată a bolii pulmonare geriatrice. Am J Respir Crit Care Med 149:1654-1658, 1994.

Prince DS, Peterson DD, Steiner RM şi colab.: Infecţia cu complexul Mycobacterium avium la pacienţii fără condiţii predispozante. N Engl J Med 321:863-868, 1989.

Cassidy PM, Hedberg K, Saulson A şi colab: Prevalenţa bolilor micobacteriene nontuberculoase şi factorii de risc: o epidemiologie în schimbare. Clin Infect Dis 49:e124-e129, 2009.

Griffith DE, Stout JE: Este mai bine să aprindeţi o lumânare... decât să repetaţi opiniile experţilor. Am J Respir Crit Care Med 182:865-866, 2010.

Prevots DR, Shaw PA, Strickland D şi colab.: Prevalenţa bolilor pulmonare micobacteriene nontuberculoase la patru sisteme integrate de asistenţă medicală. Am J Respir Crit Care Med 182:970-976, 2010.

Winthrop KL, McNelley E, Kendall B şi colab.: Prevalenţa bolii micobacteriene nontuberculoase pulmonare şi caracteristicile clinice: o boală emergentă de sănătate publică. Am J Respir Crit Care Med 182:977982, 2010.

Iseman MD, Marras TK: Importanţa bolii pulmonare micobacteriene netuberculoase. Am J Respir Crit Care Med 178:999-1000,

2008.

Iseman MD, Buschman DL, Ackerson LM: Pectus excavatum and scoliosis: toracic anomalies associated with pulmonary disease due to M. avium complex. Am Rev Respir Dis 144:914-916, 1991.

Wallace RJ Jr: Boala pulmonară complexă cu Mycobacterium avium şi femeile: acum o boală cu şanse egale. Cufăr 105:6-7, 1994.

Khan K, Wang J, Marras TK: Sensibilizarea micobacteriană netuberculoasă în Statele Unite: tendinţe naţionale de-a lungul a trei decenii. Am J Respir Crit Care Dis 176:306-313, 2007.

Westcott JL, Cole SR: bronşiectazie de tracţiune în fibroza pulmonară în stadiu terminal. Radiology 161:665-669, 1986.

Shum DKY, Chan SCH, Ip MSM: Degradarea mediată de neutrofile a proteoglicanilor pulmonari: stimularea de către factorul de necroză tumorală-alfa în sputa la pacienţii cu bronşiectazie. Am J Respir Crit Care Med 162:1925-1931, 2000.

Comroe JH Jr, editor: Acte speciale care implică respiraţie. În Physiology of respiration: an introductory text, ed 2, Chicago, 1974, Year Book, pp 229-233.

Fine KL, Metcalfe MG, White E şi colab.: Implicarea căii autofagiei în traficul de bacili Mycobacterium tuberculosis prin celulele epiteliale umane de tip II cultivate. Cell Microbiol 14:14021414, 2012.

21a. Li Y, Wang Y, Liu X: Rolul celulelor epiteliale ale căilor respiratorii ca răspuns la infecţia cu micobacterii. Clin Dev Immunol 2012:791392, 2012.

Cole PJ: O nouă privire asupra patogenezei, managementului sepsisului bronşic persistent: ipoteza „cercului vicios” şi conotaţiile sale terapeutice logice. În Davies RJ, editor: Strategii pentru managementul sepsisului bronşic cronic, Oxford, 1984, Medicine Publishing Foundation, pp 1-20.

Cole PJ: Inflamaţie: o sabie cu două tăişuri - modelul bronşiectaziei. Eur J Respir Dis Suppl 147:6-15, 1986.

Gaga M, Bentley AM, Humbert M, et al: Creşteri ale limfocitelor T CD4, macrofagelor, neutrofilelor şi celulelor pozitive pentru interleukina 8 în căile respiratorii ale pacienţilor cu bronşiectazie. Thorax 53:685-691,

1998.

Chalmers JD, Smith MP, McHugh BJ şi colab.: Tratamentul cu antibiotice pe termen scurt şi lung reduce inflamaţia sistemică şi a căilor respiratorii în bronşiectazia cu fibroză non-chistică. Am J Respir Crit Care Med 186:657-665, 2012.

Chmiel JF, Davis PB: Stadiul tehnicii: de ce plămânii pacienţilor cu fibroză chistică se infectează şi de ce nu pot curăţa infecţia? Respir Res 4:8, 2003.

Smallman LA, Hill SL, Stockley RA: Reducerea frecvenţei bătăilor ciliare in vitro prin sputa de la pacienţii cu bronşiectazie: un efect serin proteinază. Thorax 39:663-667, 1984.

Lucey EC, Stone PJ, Breuer R şi colab.: Efectul combinat al catepsinei G neutrofile umane şi al elastazei asupra inducerii metaplaziei şi emfizemului celulelor secretoare la hamsteri cu observaţii in vitro asupra elastolizei de către aceste enzime. Am Rev Respir Dis 132:362-366, 1985.

Sommerhoff CP, Nadel JA, Basbaum CB, Caughey GH: Elastaza neutrofilă şi catepsina G stimulează secreţia din celulele seroase ale glandelor respiratorii bovine cultivate. J Clin Invest 85:682-689, 1990.

Tosi MF, Zakem H, Berger M: Elastaza neutrofilă scindează C3bi pe Pseudomonas opsonizat, precum şi CR1 pe neutrofile pentru a crea o nepotrivire importantă funcţional a receptorilor opsoninei. J Clin Invest 86:300-308, 1990.

Chalmers JD, Hill AT: Mecanisme de disfuncţie imună şi persistenţă bacteriană în bronşiectazia non-fibroză chistică. Mol Immunol 55:27-34, 2013.

Vandivier RW, Fadok VA, Hoffmann PR şi colab.: Clivajul receptorului de fosfatidilserina mediat de elastază afectează clearance-ul celulelor apoptotice în fibroza chistică şi bronşiectazie. J Clin Invest 109:661-670, 2002.

Tager I, Speizer FE: Rolul infecţiei în bronşita cronică. N Engl J Med 292:563-571, 1975.

Nicotra MB, Rivera M, Dale AM şi colab: Caracterizarea clinică, fiziopatologică şi microbiologică a bronşiectaziei într-o cohortă de îmbătrânire. Chest 108:955-961, 1995.

King PT, Holdsworth SR, Freezer NJ şi colab.: Studiu de urmărire microbiologică în bronşiectazia la adulţi. Respir Med 101:1633-1638, 2007.

O'Donnell AE: Bronşiectazie. Cufăr 134:815-823, 2008.

Evans SA, Turner SM, Bosch BJ, et al: Lung function in bronchiectasis: The influence of Pseudomonas aeruginosa. Eur Respir J 9:10011004, 1996.

Martinez-Garcia MA, Soler-Cataluna JJ, Perpinâ-Tordera M, et al: Factorii asociati cu declinul funcţiei pulmonare la pacienţii adulţi cu bronşiectazie stabilă de fibroză non-chistică. Piept 132:1565-1572,

2007.

Wilson CB, Jones PW, O'Leary CJ, et al: Efectul bacteriologiei sputei asupra calităţii vieţii pacienţilor cu bronşiectazie. Eur Respir J 10:1754-1760, 1997.

King PT, Holdsworth SR, Freezer NJ şi colab.: Studiu de urmărire microbiologică în bronşiectazia la adulţi. Respir Med 101:1633-1638, 2007.

Fowler SJ, French J, Screaton NJ, et al: Mycobacteria nontuberculoase în bronşiectazie: prevalenţă şi caracteristicile pacientului. Eur Respir J 28:1204-1210, 2006.

Kunst H, Wickremasinghe M, Wells A, Wilson R: Boala micobacteriană netuberculoasă şi boala pulmonară asociată cu Aspergillus în bronşiectazie. Eur Respir J 28:352-357, 2006.

Rogers GB, van der Gast CJ, Cuthbertson L şi colab.: Măsurile clinice ale bolii în bronşiectazii non-CF la adulţi se corelează cu compoziţia microbiotei căilor respiratorii. Thorax 68(8):731-737, 2013.

Tunney MM, Einarsson GG, Wei L, et al: Microbiota pulmonară şi abundenţa bacteriană la pacienţii cu bronşiectazie atunci când sunt stabile clinic şi în timpul exacerbării. Am J Respir Crit Care Med 187:11181126, 2013.

Harris JK, Zemanick ET: Microbii în bronşiectazie: pădurea sau copacii? Am J Respir Crit Care Med 187:1044-1045, 2013.

Costerton JW: Etiologia şi persistenţa infecţiilor bacteriene criptice: o ipoteză. Rev Infect Dis 6:S608-S616, 1984.

Singh PK, Schaefer AL, Parsek MR şi colab: Semnalele de detectare a cvorumului indică faptul că plămânii cu fibroză chistică sunt infectaţi cu biofilme bacteriene. Nature 407:762-764, 2000.

Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP: Biofilmele bacteriene: o cauză comună a infecţiilor persistente. Science 284:1318-1320,

1999.

Stewart PS, Costerton JW: Rezistenţa la antibiotice a bacteriilor din biofilme. Lancet 358:135-138, 2001.

Ceri H, Olson ME, Stremick C, et al: Dispozitivul biofilm din Calgary: o nouă tehnologie pentru determinarea rapidă a susceptibilităţilor la antibiotice ale biofilmelor bacteriene. J Clin Microbiol 37:1771-1776, 1999.

Conferinţa de dezvoltare a consensului Institutului Naţional de Sănătate: Testare genetică pentru fibroza chistică. Arch Intern Med 159:1529-1539,

1999.

Boyle MP: Fibroză chistică adult. JAMA 298:1787-1793, 2007.

DeGroote MA, Huitt G, Fulton K, et al: Analiza retrospectivă a riscului de aspiraţie şi a predispoziţiei genetice la pacienţii cu bronşiectazie cu şi fără infecţie cu micobacterii non-tuberculoase. Am J Respir Crit Care Med 163:A763, 2001.

Ziedalski TM, Kao PN, Henig NR şi colab.: Analiza prospectivă a mutaţiilor regulatorului transmembranar al fibrozei chistice la adulţi cu bronşiectazie sau infecţie micobacteriană netuberculoasă pulmonară. Cufăr 130:995-1002, 2006.

Kim RD, Greenberg DE, Ehrmantraut ME, şi colab.: Boala micobacteriană pulmonară non-tuberculoasă: studiu prospectiv al unui sindrom preexistent distinct. Am J Respir Crit Care Med 178:1066-1074,

2008.

Groman JD, Meyer ME, Wilmott RW şi colab.: Varianta de fenotipuri de fibroză chistică în absenţa mutaţiilor CFTR. N Engl J Med 347:401-407, 2002.

Kerem E, Corey M, Kerem BS şi colab: Relaţia dintre genotip şi fenotip în fibroza chistică - analiza celei mai frecvente mutaţii (delta F508). N Engl J Med 323:1517-1522, 1990.

Gilljam M, Moltyaner Y, Downey GP: Inflamaţia şi infecţia căilor respiratorii în absenţa bilaterală congenitală a vasului deferent. Am J Respir Crit Care Med 169:174-179, 2004.

Accurso FJ, Sontag MK: Căutând gene modificatoare în fibroza chistică. Am J Respir Crit Care Med 167:289-293, 2003.

Handelsman DJ, Conway AJ, Boylan LM, Turtle JR: sindromul Young. Azoospermie obstructivă şi infecţii sinopulmonare cronice. N Engl J Med 310:3-9, 1984.

Greenstone MA, Rutman A, Hendry WF, Cole PJ: Funcţia ciliară în sindromul Young. Thorax 43:153-154, 1988.

Arya AK, Beer HL, Benton J şi colab.: Există sindromul Young? JLaryngol Otol 123:477-481, 2009.

Hendry WF, AHern RP, Cole PJ: Sindromul Young a fost cauzat de expunerea la mercur în copilărie? BMJ 307:1579-1582,

1993.

Cunningham-Rundles C, Bodian C: Imunodeficienţă variabilă comună: caracteristici clinice şi imunologice la 248 de pacienţi. Clin Immunol 92:34-48, 1999.

Hill SL, Mitchell JL, Burnett D şi colab.: subclase IgG în ser şi spută de la pacienţii cu bronşiectazie. Thorax 53:463-468, 1998.

Chipps BE, Talamo RC, Winkelstein JA, Şcoala de Medicină a Universităţii Johns Hopkins: deficit de IgA, pneumonii recurente şi bronşiectazie: conferinţă clinică în bolile pulmonare de la departamentul de pediatrie. Chest 73:519-526, 1978.

Freeman AF, Holland SM: Sindroamele hiper-IgE. Immunol Allergy Clin North Am 28:277-291, 2008.

Holland SM, DeLeo FR, Elloumi HZ şi colab.: mutaţii STAT3 în sindromul hiper-IgE. N Engl J Med 357:1608-1619, 2007.

Chan ED, Feldman NE, Chmura K: Mutaţiile genei alfa-1-antitripsinei predispun la infecţia micobacteriană non-tuberculoasă? Am J Respir Crit Care Med 169:A132, 2004.

Shin MS, Ho KJ: Bronşiectazie la pacienţii cu deficit de alfa-1-antitripsină: o apariţie rară? Chest 104:1384-1386, 1993.

Tomashefski JF Jr, Crystal RG, Wiedemann HP şi colab: Patologia bronhopulmonară a deficitului de alfa-1 antitripsină (AAT): constatările comitetului de evaluare a decesului din registrul naţional pentru persoanele cu deficienţă severă de alfa-1 antitripsină. Hum Pathol 35:1452-1461, 2004.

Chan ED, Kaminska AM, Gill W şi colab.: Anomaliile alfa-1-antitripsină (AAT) sunt asociate cu boli pulmonare din cauza micobacteriilor cu creştere rapidă şi AAT inhibă infecţia cu Mycobacterium abscessus a macrofagelor. Scand J Infect Dis 39:690-696, 2007.

De Serres FJ: Distribuţia rasială şi etnică la nivel mondial a deficienţei de alfa-1-antitripsină: rezumatul unei analize a anchetelor epidemiologice genetice publicate. Cufăr 122:1818-1829, 2002.

Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Lange P şi colab.: Schimbarea funcţiei pulmonare şi a morbidităţii din boala pulmonară obstructivă cronică la heterozigoţi alfa-1-antitripsină MZ: un studiu longitudinal al populaţiei generale. Ann Intern Med 136:270-279, 2002.

Lieberman J: Terapia de creştere reduce frecvenţa infecţiilor pulmonare în deficienţa de antitripsină: o nouă ipoteză cu date de susţinere. Cufăr 118:1480-1485, 2000.

Mulgrew AT, Taggart CC, Lawless MW, et al: Z alfa1-antitripsina polimerizează în plămân şi acţionează ca un chemoatractant neutrofil. Cufăr 125:1952-1957, 2004.

Cantin AM, Woods DE: Prolastinul aerosolizat suprimă proliferarea bacteriană într-un model de infecţie pulmonară cronică cu Pseudomonas aeruginosa. Am J Respir Crit Care Med 160:1130-1135, 1999.

Pott GB, Beard KS, Bryan CL şi colab.: Alfa-1 antitripsina reduce severitatea pneumoniei Pseudomonas la şoareci şi inhibă întreruperea barierei epiteliale şi invazia Pseudomonas a celulelor epiteliale respiratorii. Front Public Health 1:19, 2013. doi: 10.3389/fpubh.2013 .00019. eCollection 2013.

Shapiro L, Pott GB, Ralston AH: Alfa-1-antitripsina inhibă virusul imunodeficienţei umane de tip 1. FASEB J 15:115-122, 2001.

Hayes VM, Gardiner-Garden M: Sunt markerii polimorfi din gena alfa-1-antitripsină asociaţi cu riscul bolii cu virusul imunodeficienţei umane? J Infect Dis 188:1205-1208, 2003.

Cuvelier A, Muir JF, Hellot MF şi colab: Distribuţia alelelor alfa-1-antitripsină la pacienţii cu bronşiectazie. Cufă 117:415-419,

2000.

Parr DG, Guest PG, Reynolds JH şi colab.: Prevalenţa şi impactul bronşiectaziei în deficienţa de alfa1-antitripsină. Am J Respir Crit Care Med 176:1215-1221, 2007.

Garcia-Vidal C, Almagro P, Romani V şi colab: Pseudomonas aeruginosa la pacienţii spitalizaţi pentru exacerbarea BPOC: un studiu prospectiv. Eur Respir J 34:1072-1078, 2009.

O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, Stockley RA: Caracterizarea fiziologică şi radiologică a pacienţilor diagnosticaţi cu boală pulmonară obstructivă cronică în îngrijirea primară. Thorax 55:635-642,

2000.

Martinez-Garcia MA, de la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluna JJ, et al: Valoarea prognostică a bronşiectaziei la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică moderată până la severă. Am J Respir Crit Care Med 187:823-831, 2013.

Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TM şi colab: Bronşiectazie, indici de exacerbare şi inflamaţie în boala pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 170:400-407, 2004.

Whitters D, Stockley RA: Bronşiectazie la pacienţii în vârstă cu boală pulmonară obstructivă cronică: prevalenţă, diagnostic şi management terapeutic. Drugs Aging 30:215-225, 2013.

Stockley RA: Bronşiectazie cu boală pulmonară obstructivă cronică: asociere sau un fenotip suplimentar? Am J Respir Crit Care Med 187:786-788, 2013.

Amirav I, Cohen-Cymberknoh M, Shoseyov D, Kerem E: Dischinezia ciliară primară: perspective pentru noi terapii, bazându-se pe experienţa în fibroza chistică. Pediatr Respir Rev 10:58-62, 2009.

Leigh MW, Zariwala MA, Knowles MR: Dischinezia ciliară primară: îmbunătăţirea abordării diagnosticului. Curr Opin Pediatr 21:320-325,

2009.

Lillington GA: Cilia discinetică şi sindromul Kartagener: bronşiectazie cu o răsucire. Clin Rev Allergy Immunol 21:65-69, 2001.

Geremek M, Witt M: Dischinezia ciliară primară: gene, gene candidate şi regiuni cromozomiale. J Appl Genet 45:347-361, 2004.

Noone PG, Bali D, Carson JL şi colab.: Lateralitatea organelor discordante la gemenii monozigoţi cu dischinezie ciliară primară. Am J Med 82:155-160, 1999.

Noone PG, Leigh MW: Annuti A: Dischinezia ciliară primară: caracteristici diagnostice şi fenotipice. Am J Respir Crit Care Med 169:459-467, 2004.

Escudier E, Couprie M, Duriez B, et al: Analiza asistată de computer ajută la detectarea anomaliilor interne ale braţului dineinei. Am J Respir Crit Care Med 166:1257-1262, 2002.

Stannard WA, Chilvers MA, Rutman AR şi colab.: Testarea diagnostică a pacienţilor suspectaţi de dischinezie ciliară primară. Am J Respir Crit Care Med 181:307-314, 2010.

Plaza Valia P Carrion Valero F, Marin Pardo J, şi colab.: Testul zaharinului pentru studiul clearance-ului mucociliar: valori de referinţă pentru o populaţie spaniolă. Arch Bronconeumol 44:540-545, 2008.

Guichard C, Harricane MC, Lafitte JJ şi colab.: Mutaţiile genei cu lanţ intermediar din dineina axonemală (DNAI1) au ca rezultat situs inversus şi diskinezie ciliară primară (sindromul Kartagener). Am J Human Genet 68:1030-1035, 2001.

Pennarun G, Escudier E, Chapelin C şi colab.: Mutaţiile cu pierdere a funcţiei într-o genă umană înrudite cu Chlamydomonas reinhardtii dynein IC78 duc la dischinezie ciliară primară. Am J Human Genet 65:1508-1519, 1999.

Zariwala M, Noone PG, Sannuti A şi colab.: Mutaţiile liniei germinale într-o dineină a lanţului intermediar cauzează dischinezie ciliară primară. Am J Respir Cell Mol Biol 25:577-583, 2001.

Olbrich H, Haffner K, Kispert A şi colab.: Mutaţiile în DNAH5 provoacă dischinezie ciliară primară şi randomizarea asimetriei stânga-dreapta. Nat Genet 30:143-144, 2002.

Bartoloni L, Blouin JL, Pan Y şi colab.: Mutaţiile din gena DNAH11 (dineină a lanţului greu axonemal tip 11) provoacă o formă de situs inversus totalis şi cel mai probabil dischinezia ciliară primară. Proc Natl Acad Sci USA 99:10282-10286, 2002.

102 a. Horani A, Brody SL, Ferkol TW: Viteza de creştere: progrese în genetica dischineziei ciliare primare. Pediatr Res 75(1-2):158- 164, 2014.

102b. Kim RH, Hall DA, Cutz E şi colab.: Rolul analizei genetice moleculare în diagnosticul dischineziei ciliare primare. Ann Am Thorac Soc 11(3):351-359, 2014.

Woodring JH, Howard RSI, Rehm SR: Traheobronchomegalie congenitală (sindrom Mounier-Kuhn): un raport de 10 cazuri şi o revizuire a literaturii. J Thorac Imaging 6:1-10, 1991.

Abdallah EG, Ashton RW: Sindrom Mounier-Kuhn: depăşirea lipsei de recunoaştere. South Med J 101:14-15, 2008.

Jones VF, Eid NS, Franco SM şi colab.: Bronşiectazie congenitală familială: sindromul Williams-Campbell. Pediatr Pulmonol 16:263-267,

1993.

George J, Jain R, Tariq SM: bronhoscopia CT în diagnosticul sindromului Williams-Campbell. Respirology 11:117-119, 2006.

Palmer SM Jr, Layish DT, Kussin PS şi colab.: Transplant pulmonar pentru sindromul Williams-Campbell. Chest 113:534-537, 1998.

Foster ME, Foster DR: Bronşiectazie şi sindromul Marfan. Postgrad Med J 56:718-719, 1980.

Wood JR, Bellamy D, Child AH şi colab: Boala pulmonară la pacienţii cu sindromul Marfan. Thorax 39:780-784, 1984.

Dyhdalo K, Farver C: Modificări histologice pulmonare în sindromul Marfan: o serie de cazuri şi o revizuire a literaturii. Am J Clin Pathol 136:857863, 2011.

Ayres JG, Pope FM, Reidy JF, Clark TJ: Anomalii ale plămânilor şi cuştii toracice în sindromul Ehlers-Danlos. Thorax 40:300-305, 1985.

Hucthagowder V, Sausgruber N, Kim KH şi colab: Fibulin-4: o nouă genă pentru un sindrom autosomal recesiv cutis laxa. Am J Hum Genet 78:1075-1080, 2006.

Doyle AJ, Doyle JJ, Bessling SL şi colab.: Mutaţiile în SKI represorului TGF-beta cauzează sindromul Shprintzen-Goldberg cu anevrism aortic. Nature Genet 44:1249-1254, 2012.

Iseman MD, Buschman DL, Ackerson LM: Pectus excavatum şi scolioză. Anomalii toracice asociate bolilor pulmonare cauzate de complexul Mycobacterium avium. Am Rev Respir Dis 144:914-916, 1991.

Kartalija M, Ovrutsky AR, Bryan CL şi colab: Pacienţii cu boală pulmonară micobacteriană netuberculoasă prezintă fenotipuri corporale şi imune unice. Am J Respir Crit Care Med 187:197-205, 2013.

Ovrutsky AR, Merkel PA, Schonteich E, şi colab.: Pacienţii cu boală pulmonară micobacteriană non-tuberculoasă au factor de creştere transformator-beta crescut în urma stimulării ex vivo a sângelui cu Mycobacterium intracellulare viu. Scand J Infect Dis 45(9):711-714, 2013.

Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, Spitzer MC: Comparaţia caracteristicilor cardiovasculare şi scheletice ale prolapsului valvei mitrale primare şi sindromului Marfan. Am J Cardiol 63:317-321, 1989.

Judecătorul DP, Dietz HC: Sindromul Marfan. Lancet 366:1965-1976,

2005.

Champsi J, Young LS, Bermudez LE: Producţia de TNF-alfa, IL-6 şi TGF-beta şi expresia receptorilor pentru TNF-alfa şi IL-6, în timpul infecţiei murine cu Mycobacterium avium. Immunology 84:549554, 1995.

Denis M, Ghadirian E: Transforming growth factor beta (TGF-p1) joacă un rol dăunător în progresia infecţiei experimentale cu Mycobacterium avium; dovezi in vivo şi in vitro. Microb Pathog 11:367-372, 1991.

Hirsch CS, Yoneda T, Averill L, şi colab.: Îmbunătăţirea creşterii intracelulare a Mycobacterium tuberculosis în monocite umane prin transformarea factorului de creştere p1. J Infect Dis 170:1229-1237,

1994.

Roberts T, Beyers N, Aguirre A, Walzl G: Imunosupresia în timpul tuberculozei active este caracterizată prin scăderea producţiei de interferon-gamma şi a expresiei CD25 cu forkhead box P3 crescut, factor de creştere transformator-beta şi niveluri de ARNm de interleukin-4. J Infect Dis 195:870-878, 2007.

Talbert J, Chan ED: Asocierea dintre forma corpului şi boala pulmonară micobacteriană netuberculoasă. Expert Rev Respir Med 7:201204, 2013.

Wieland CW, Florquin S, Chan ED şi colab.: Infecţia pulmonară cu Mycobacterium tuberculosis la şoareci Ob/Ob cu deficit de leptină. Int Immunol 17:1399-1408, 2005.

Ordway D, Henao-Tamayo M, Smith E şi colab: Animal model of Mycobacterium abscessus pulmonar infecti. J Leukoc Biol 83:1502-1511, 2008.

Reich JM, Johnson NR: Boala pulmonară complexă Mycobacterium avium care se prezintă ca model izolat de lob lingular sau mediu: sindromul Lady Windermere. Cufăr 101:1605-1609, 1992.

Iseman MD: Asta nu e doamnă (scrisoare). Cufăr 109:1411, 1996.

Iseman MD: Asta nu e doamnă, revăzută (scrisoare). Piept 111:255,

1997.

Tsuyuguchi K, Suzuki K, Matsumoto H şi colab.: Efectul estrogenului asupra infecţiei pulmonare a complexului Mycobacterium avium la şoareci. Clin Exp Immunol 123:428-434, 2001.

Fowler CJ, Olivier KN, Leung JM şi colab.: producţie anormală de oxid nitric nazal, frecvenţa bătăilor ciliare şi răspunsul receptorului Toll-like în epiteliul pulmonar netuberculos al bolii micobacteriene. Am J Respir Crit Care Med 187:13 74-1381, 2013.

Olsson T, Bjornstad-Pettersen H, Stjernberg N: Bronhostenoza datorată sarcoidozei: o cauză a atelectaziei şi obstrucţiei căilor respiratorii care simulează neoplasmul pulmonar şi boala pulmonară obstructivă cronică. Chest 75:663-666, 1979.

Walker WC: Infecţii pulmonare şi artrită reumatoidă. QJ Med 142:239-250, 1967.

Solanki T, Neville E: Bronşiectazie şi boala reumatoidă: există o asociere? Br J Rheumatol 31:691-693, 1992.

Perez T, Remy-Jardin M, Cortet B: Implicarea căilor respiratorii în artrita reumatoidă. Am J Respir Crit Care Med 157:1658-1665, 1998.

Remy-Jardin M, Remy J, Cortet B şi colab: Modificări pulmonare în artrita reumatoidă. Radiology 193:375-382, 1994.

Swinson DR, Symmons D, Suresh U, et al: Scăderea supravieţuirii la pacienţii cu artrită reumatoidă coexistentă şi bronşiectazie. Br J Rheumatol 36:689-691, 1997.

Rosenow CE, Strimlan CV, Muhm JR şi colab.: Manifestări pleuropulmonare ale spondilitei anchilozante. Mayo Clin Proc 52:641-649, 1977.

Casserly IP, Fenlon HM, Breatnach E, şi colab.: Constatări pulmonare pe tomografia computerizată de înaltă rezoluţie în spondilita anchilozantă idiopatică: corelaţie cu constatările clinice, testarea funcţiei pulmonare şi radiografia simplă. Br J Rheumatol 36:677-682, 1997.

Davidson PT, Khankjo V, Goble M şi colab.: Tratamentul bolii datorate Mycobacterium intracellulare. Rev Infect Dis 3:1052-1059, 1981.

Fenlon HM, Doran M, Sant SM şi colab: CT toracic de înaltă rezoluţie în lupusul eritematos sistemic. AJR Am J Roentgenol 166:301-307, 1996.

Constantopoulos SH, Padadimitriou CS, Moutsopoulos HM: Manifestări respiratorii în sindromul Sjogren primar: un studiu clinic, funcţional şi histologic. Chest 88:226-229, 1985.

Robinson DA, Meyer CF: Sindromul Sjogren primar asociat cu infecţii sinopulmonare recurente şi bronşiectazie. J Allergy Clin Immunol 94:263-264, 1994.

Vitali C, Tavoni A, Viegi G, et al: Implicarea pulmonară în sindromul Sjogren: o comparaţie între pacienţii cu sindrom primar şi secundar. Ann Rheum Dis 44:455-461, 1985.

Camus P Colby TV: Plămânul în boala inflamatorie intestinală. Eur Respir J 15:5-10, 2000.

Sharma S, Eschun G: Care sunt manifestările pulmonare ale bolii inflamatorii intestinale? J Respir Dis 28:227-234, 2007.

Kelly MG, Frizelle FA, Thornley PT, et al: Boala inflamatorie intestinală şi plămânul: există o legătură între intervenţie chirurgicală şi bronşiectazie? Int J Colorectal Dis 21:754-757, 2006.

Tillie-Leblond I, Wallaert B, Leblond D şi colab.: Implicarea respiratorie în policondrita recidivă: evaluări clinice, funcţionale, endoscopice şi radiografice. Medicine (Baltimore) 77:168-176,

1998.

Tsang KW, Lam WK, Kwok E şi colab: Helicobacter pylori şi simptome gastrointestinale superioare în bronşiectazie. Eur Respir J 14:13451350, 1999.

De Groote MA, Huitt G, Fulton K şi colab.: Analiza retrospectivă a riscului de aspiraţie şi a predispoziţiei genetice la pacienţii cu bronşiectazie cu şi fără infecţie cu micobacterii non-tuberculoase. Am J Respir Crit Care Med 163:A763, 2003.

Harding SM: Investigaţii clinice recente care examinează asocierea astmului şi refluxului gastroesofagian. Am J Med 115:39S-44S, 2003.

Raghu G: Rolul refluxului gastroesofagian în fibroza pulmonară idiopatică. Am J Med 115:60S-64S, 2003.

Zerbib F, Guisset O, Lamouliatte H, et al: Efectele obstrucţiei bronşice asupra motilităţii sfincterului esofagian inferior şi a refluxului gastro-esofagian la pacienţii cu astm. Am J Respir Crit Care Med 166:12061211, 2002.

Lagergren J, Bergstrom R, Adami HO, et al: Asocierea dintre medicamentele care relaxează sfincterul esofagian inferior şi riscul de adenocarcinom esofagian. Ann Intern Med 133:165-175, 2000.

Halsey KD, Wald A, Meyer KC şi colab.: Reflux supraesofagian non-acid asociat cu leziuni alveolare difuze şi disfuncţie alografei după transplantul pulmonar: raport de caz. J Heart Lung Transplant 27:564-567, 2008.

Shoemark A, Ozerovitch L, Wilson R: Etiologie la pacienţii adulţi cu bronşiectazie. Respir Med 101:1163-1170, 2007.

Bilton D: Actualizare privind bronşiectazia non-fibroză chistică. Curr Opin Pulm Med 14:595-599, 2008.

Boyton RJ, Smith J, Ward R şi colab: HLA-C şi genele receptorilor asemănător imunoglobulinei celulelor ucigaşe în bronşiectazia idiopatică. Am J Respir Crit Care Med 173:32 7-333, 2006.

Boyton RJ, Altmann DM: Celule ucigaşe naturale, receptori asemănător imunoglobulinei ucigaşe şi antigenul leucocitar uman clasa I în boală. Clin Exp Immunol 149:1-8, 2007.

Boyton RJ, Smith J, Jones M, şi colab: Asocierea antigenului leucocitar uman clasa II în bronşiectazia idiopatică, o boală a infecţiei pulmonare cronice, implică un rol pentru imunitatea adaptativă. Clin Exp Immunol 152:95-101, 2008.

Boyton RJ: Reglarea imunităţii în bronşiectazie. Med Mycol 47(Suppl 1):S175-S182, 2009.

Gadola SD, Moins-Teisserene HT, Trowsdale J şi colab.: sindromul deficienţei TAP. Clin Exp Immunol 121:173-178, 2000.

McGuinness G, Naidich DP, Garay SM şi colab.: bronşiectazie asociată cu SIDA: caracteristici CT. J Comput Assist Tomogr 17:260-266, 1993.

Verghese A, al-Samman M, Nabhan D şi colab.: Bronşita bacteriană şi bronşiectazia în infecţia cu virusul imunodeficienţei umane. Arch Intern Med 154:2086-2091, 1994.

Lee WL, Downey GP: Elastaza leucocitară: funcţii fiziologice şi rol în leziunea pulmonară acută. Am J Respir Crit Care Med 164:896-904,

2001.

Meyer KC, Nunley DR, Dauber JH şi colab.: Neutrofile, elastaze neutrofile fără opoziţie şi apărare alfa-1-antiprotează după transplantul pulmonar uman. Am J Respir Crit Care Med 164:97102, 2001.

Diaz PT, King MA, Pacht ER şi colab.: Susceptibilitate crescută la emfizem pulmonar în rândul fumătorilor seropozitivi cu HIV. Ann Intern Med 132:369-372, 2000.

Bard M, Couderc LJ, Saimot AG şi colab.: Boala pulmonară obstructivă accelerată la pacienţii infectaţi cu HIV cu bronşiectazie. Eur Respir J 11:771-775, 1998.

Cordasco E: Caracteristicile clinice ale sindromului unghiei galbene. Cleve Clin J Med 57:472-476, 1990.

Brofman JD, Hall JB, Scott W, et al: Unghiile galbene, limfedemul şi revărsatul pleural: tratamentul revărsatului pleural cronic cu şunt pleuroperitoneal. Chest 97:743-745, 1990.

Varney VA, Cumberworth V, Sudderick R și colab: Rinite, sinuzită și sindromul unghiilor galbene: o revizuire a simptomelor și răspunsului la tratament la 17 pacienți. Clin Otolaryngol 19:237-240, 1994.

Cantin L, Bankier AA, Eisenberg RL: Bronșiectazie. AJR Am J Roentgenol 193:W158-W171, 2009.

Corless JA, Warburton CJ: Antagoniști ai receptorilor de leucotriene pentru bronșiectazie non-fibroză chistică (Revista Cochrane). În Biblioteca Cochrane, Oxford, 2002, Actualizare software.

Lasserson T, Holt K, Evans DJ, et al: Terapia anticolinergică pentru bronșiectazie (Revizuirea Cochrane). În Biblioteca Cochrane, Oxford, 2002, Actualizare software.

Crockett AJ, Cranston JM, Latimer KM și colab.: Mucolitice pentru bronșiectazie (Revista Cochrane). În Biblioteca Cochrane, Oxford, 2002, Actualizare software.

Corless JA, Warburton CJ: Chirurgie vs. tratament non-chirurgical pentru bronșiectazie (Revista Cochrane). În Biblioteca Cochrane, Oxford, 2002, Actualizare software.

Steele K, Lasserson JA, Greenstone M: metil-xantine orale pentru bronșiectazie (Revista Cochrane). În Biblioteca Cochrane, Oxford, 2002, Actualizare software.

Lasserson T, Holt K, Greenstone M: Steroizi orali pentru bronșiectazie (exacerbari stabile și acute) (Revista Cochrane). În Biblioteca Cochrane, Oxford, 2002, Actualizare software.

Sheikh A, Nolan D, Greenstone M: Beta-2-agoniști cu acțiune lungă pentru bronșiectazie (Revizuirea Cochrane). În Biblioteca Cochrane, Oxford, 2002, Actualizare software.

Bradley J, Moran F, Greenstone M: Antrenament fizic pentru bronșiectazie (Revizuirea Cochrane). În Biblioteca Cochrane, Oxford, 2002, Actualizare software.

Elkins MR, Robinson M, Rose BR și colab: Un studiu controlat de soluție salină hipertonică inhalată pe termen lung la pacienții cu fibroză chistică. N Engl J Med 354:229-240, 2006.

Wills P, Greenstone M: Agenți hiperosmolari inhalați pentru bronșiectazie. Cochrane Database Syst Rev (2): CD002996, 2006.

Daviskas E, Anderson SD, Eberl S, Young IH: Efectul creșterii dozelor de manitol asupra curățării mucusului la pacienții cu bronșiectazie. Eur Respir J 31:765-772, 2008.

Evans DJ, Bara AI, Greenstone M: Antibiotic prelungit pentru bronșiectazie purulentă. Cochrane Database Syst Rev (4):CD001392, 2003.

Bilton D, Henig N, Morrissey B, Gotfried M: Adăugarea de tobramicină inhalată la ciprofloxacină pentru exacerbările acute ale infecției cu Pseudomonas aeruginosa în bronșiectazia adultă. Piept 130:1503-1510,

2006.

Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM şi colab.: Administrarea intermitentă de tobramicină inhalată la pacienţii cu fibroză chistică. Grupul de studiu cu tobramicină inhalată pentru fibroza chistică. N Engl J Med 340:23-30, 1999.

Barker AF, Couch L, Fiel SB şi colab.: Soluţia de tobramicină pentru inhalare reduce densitatea sputei Pseudomonas aeruginosa în bronşiectazie. Am J Respir Crit Care Med 162:481-485, 2000.

Murray MP, Govan JR, Doherty CJ şi colab.: Un studiu controlat randomizat al gentamicinei nebulizate în bronşiectazia non-fibroză chistică. Am J Respir Crit Care Med 183:491-499, 2011.

Serisier DJ, Bowler SD: Studiu randomizat controlat al gentamicinei nebulizate în bronşiectazie cu fibroză non-chistică.fără orbirea pacientului (scrisoare). Am J Respir Crit Care Med 186:461, 2012.

Iloite J, Spiegler P, Kessler H: Opţiuni de tratament farmacologic pentru bronşiectazie: concentrare pe agenţi antimicrobieni şi antiinflamatori. Drugs 69:407-419, 2009.

Tamaoki J, Chiyotani A, Kobayashi K şi colab.: Efectul indometacinei în bronhoree la pacienţii cu bronşită cronică, panbronşiolită difuză sau bronşiectazie. Am Rev Respir Dis 145:548-552, 1992.

Llewellyn-Jones CG, Johnson MM, Mitchell JL şi colab.: Studiu in vivo al indometacinei în bronşiectazie: efect asupra funcţiei neutrofile şi a secreţiei pulmonare. Eur Respir J 8:1479-1487, 1995.

Lands LC, Stanojevic S: Terapie orală cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene pentru fibroza chistică (recenzie). Cochrane Database Syst Rev (2): CD001505, 2007.

Kapur N, Chang AB: Antiinflamatoare nesteroidiene orale pentru copii şi adulţi cu bronşiectazie (recenzie). Cochrane Database Syst Rev (4):CD00642 7, 2007.

van Haren EH, Lammers JW, Festen J, şi colab.: Efectele budesonidei corticosteroidului inhalat asupra funcţiei pulmonare şi a hiperreactivităţii bronşice la pacienţii adulţi cu fibroză chistică. Respir Med 89:209-214, 1995.

Nikolaizik WH, Schoni MH: Studiu pilot pentru a evalua efectul corticosteroizilor inhalatori asupra funcţiei pulmonare la pacienţii cu fibroză chistică. J Pediatr 128:2 71-2 74, 1996.

Ross KR, Chmiel JF, Konstan MW: Rolul corticosteroizilor inhalatori în managementul fibrozei chistice. Pediatr Drug 11:101-113,

2009.

Balfour-Lynn IM, Klein NJ, Dinwiddie R: Studiu controlat randomizat al corticosteroizilor inhalatori (propionat de fluticazonă) în fibroza chistică. Arch Dis Child 77:124-130, 1997.

Elborn JS, Johnston B, Allen F şi colab: Steroizi inhalaţi la pacienţii cu bronşiectazie. Respir Med 86:121-124, 1992.

Tsang KW, Tan KC, Ho PL şi colab.: Fluticazonă inhalată în bronşiectazie: un studiu de 12 luni. Thorax 60:239-243, 2005.

Martinez-Garcia MA, Perpinâ-Tordera M, Román-Sânchez P, Soler-Cataluna JJ: Inhaled steroids improve quality of life in patients

cu bronşiectazie în stare de echilibru. Respir Med 100:1623-1632, 2006.

Tsang KW, Ho PL, Lam WK şi colab.: Fluticazona inhalată reduce indicii inflamatori ai sputei în bronşiectazii severe. Am J Respir Crit Care Med 158:723-72 7, 1998.

Martinez-Garcia MA, Soler-Cataluna JJ, Catalân-Serra P, et al: Clinical efficacy and safety of budesonide-formoterol in non-cystic fibrosis bronchiectasis. Cufăr 141:461-468, 2012.

Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al: Torch Investigators. Salmeterol şi propionat de fluticazonă şi supravieţuire în boala pulmonară obstructivă cronică. N Engl J Med 356:775-789, 2007.

Stirling RG: Bronşiectazie: definirea nevoilor specifice (scrisoare). Cufăr 141:825-826, 2012.

Iloite J, Spiegler P, Chawla S: Bronşiectazie: noi descoperiri în patogeneza şi tratamentul acestei boli. Curr Opin Infect Dis 21:163-167, 2008.

Yalcon E, Kiper N, Ozcelik U şi colab.: Efectele claritromicinei asupra parametrilor inflamatori şi stărilor clinice la copiii cu bronşiectazie. J Clin Pharm Ther 31:49-55, 2006.

Hodge S, Hodge G, Jersmann H şi colab.: Azitromicina îmbunătăţeşte funcţia fagocitară a macrofagelor şi expresia receptorului de manoză în boala pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 178:139-148, 2008.

Tagaya E, Tamaoki J, Kondo M, Nagai A: Efectul unui curs scurt de terapie cu claritromicină asupra producţiei de spută la pacienţii cu hipersecreţie cronică a căilor respiratorii. Cufăr 122:213-218, 2002.

Cymbala AA, Edmonds LC, Bauer MA şi colab: Efectele de modificare a bolii ale azitromicinei orale de două ori pe săptămână la pacienţii cu bronşiectazie. Treat Respir Med 4:117-122, 2005.

Equi A, Balfour-Lynn IM, Bush A şi colab.: Azitromicină pe termen lung la copii cu fibroză chistică: un studiu încrucişat randomizat, controlat cu placebo. Lancet 360:978-984, 2002.

McCormack J, Bell S, Senini S şi colab.: Azitromicină zilnică versus săptămânală la pacienţii cu fibroză chistică. Eur Respir J 30:487-495, 2007.

Serisier DJ, Martin ML, McGuckin MA, et al: Efectul pe termen lung, cu doze mici de eritromicină asupra exacerbărilor pulmonare în rândul pacienţilor cu bronşiectazie non-fibroză chistică: studiul controlat randomizat BLESS. JAMA 309:1260-1267, 2013.

Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, et al: Efectul tratamentului de întreţinere cu azitromicină asupra exacerbărilor infecţioase în rândul pacienţilor cu bronşiectazie cu fibroză non-chistică: studiul controlat randomizat BAT. JAMA 309:1251-1259, 2013.

Wong C, Jayaram L, Karalus N şi colab.: Azitromicină pentru prevenirea exacerbărilor în bronşiectazia non-chistică fibroză (EMBRACE): un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Lancet 380:660667, 2012.

Renna M, Schaffner C, Brown K şi colab: Azitromicina blochează autofagia şi poate predispune pacienţii cu fibroză chistică la infecţie micobacteriană. J Clin Invest 121:3554-3563, 2011.

Ray WA, Murray KT, Hall K şi colab.: Azitromicina şi riscul de deces cardiovascular. N Engl J Med 366(20):1881-1890, 2012.

216a. Albert RK, Schuller JL, et al: Antibioticele macrolide şi riscul de aritmii cardiace. Am J Respir Crit Care Med 189(10):1173- 1180, 2014.

Liu PT, Stenger S, Li H şi colab.: Declanşarea receptorului asemănător Toll a unui răspuns antimicrobian uman mediat de vitamina D. Science 311:17701773, 2006.

Chalmers JD, McHugh BJ, Docherty C şi colab.: Deficienţa de vitamina D este asociată cu colonizarea bacteriană cronică şi severitatea bolii în bronşiectazie. Thorax 68:39-47, 2013.

Kharitonov SA, Wells AU, O'Connor BJ şi colab: Niveluri crescute de oxid nitric expirat în bronşiectazie. Am J Respir Crit Care Med 151:1889-1893, 1995.

Langenderfer B: Alternative la percuţie şi drenaj postural. O revizuire a terapiilor de eliminare a mucusului: percuţie şi drenaj postural, drenaj autogen, presiune expiratorie pozitivă, supapă flutter, ventilaţie percusivă intrapulmonară şi compresie toracică de înaltă frecvenţă cu ThAIRapy Vest. J Cardiopulm Rehabil 18:283289, 1998.

Weintraub SJ, Eschenbacher WL: Bromură de ipratropiu şi metaproterenol bronhodilatatori inhalatori la adulţii cu FC. Chest 95:861-864, 1989.

Sanchez I, Holbrown J, Chernick V: Răspunsul bronhodilatator acut la o combinaţie de agenţi beta-adrenergici şi anticolinergici la pacienţii cu fibroză chistică. J Pediatr 120:486-488, 1992.

Daviskas E, Robinson M, Anderson SD şi colab: Stimulii osmotici cresc clearance-ul mucusului la pacienţii cu disfuncţie mucociliară. J Aerosol Med 15:331-341, 2002.

Shak S, Capon DJ, Hellmiss R: ADNaza I umană recombinantă reduce vâscozitatea sputei fibrozei chistice. Proc Natl Acad Sci USA 87:9188-9192, 1990.

Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH: Efectul ADNazei umane recombinate aerosolizate asupra exacerbărilor simptomelor respiratorii şi asupra funcţiei pulmonare la pacienţii cu fibroză chistică: Grupul de studiu Pulmozyme. N Engl J Med 331:637-642, 1994.

O'Donnell AE, Barker AF, Iloite JS, şi colab.: Treatment of idiopathic bronsiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. Chest 113:1329-1334, 1998.

Paul K, Rietschel E, Ballmann M şi colab.: Efectul tratamentului cu dornază alfa asupra inflamaţiei căilor respiratorii la pacienţii cu fibroză chistică. Am J Respir Crit Care Med 169:719-725, 2004.

Rosenstein BJ, Eigen H: Riscurile de prednison în zile alternative la pacienţii cu fibroză chistică. Pediatrie 87:245-246, 1991.

Eigen H, Rosenstein BJ, FitzSimmons SC: Un studiu multicentric al terapiei cu prednison în zile alternative la pacienţii cu fibroză chistică: Grupul de studiu al Fundaţiei pentru fibroză chistică Prednison. J Pediatr 126:515-523, 1995.

Lai HC, FitzSimmons SC, Allen DB: Riscul de afectare persistentă a creşterii după tratamentul cu prednison în zile alternative la copiii cu fibroză chistică. N Engl J Med 342:851-859, 2000.

Garey KW, Alwani A, Danziger LH şi colab.: Efectele reparatorii tisulare ale antibioticelor macrolide în boala sinopulmonară inflamatorie cronică. Cufăr 123:261-265, 2003.

Equi A, Balfour-Lynn IM, Bush A: Azitromicină pe termen lung la copiii cu fibroză chistică: un studiu încrucişat randomizat, controlat cu placebo. Lancet 360:978-984, 2002.

Wolter J, Seeney S, Bell S: Efectul tratamentului pe termen lung cu azitromicină asupra parametrilor bolii în fibroza chistică: un studiu randomizat. Thorax 57:212-216, 2002.

Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N: Un studiu multicentric, randomizat, controlat cu placebo, dublu-orb al azitromicinei la pacientii cu fibroza chistica infectati cronic cu Pseudomonas aeruginosa. JAMA 290:1749-1756, 2003.

Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL: Efectul ibuprofenului în doze mari la pacienţii cu fibroză chistică. N Engl J Med 332:848-854, 1995.

Evans DJ, Bara A, Greenstone M: Antibiotice prelungite pentru bronşiectazie. Thorax 56:52, 2001.

Evans DJ, Greenstone M: Antibioticele pe termen lung în managementul bronşiectaziei non-CF — îmbunătăţesc rezultatul? Respir Med 97:851-858, 2003.

Gibson RL, Emerson J, McNamara S şi colab.: Efectul microbiologic semnificativ al tobramicinei inhalate la copiii mici cu fibroză chistică. Am J Respir Crit Care Med 167:841-849, 2003.

Moss RB: Administrarea de antibiotice aerosolizate la pacienţii cu fibroză chistică. Cufăr 120:107S-113S, 2001.

Barker AF, Couch L, Fiel SB şi colab.: Soluţia de tobramicină pentru inhalare reduce densitatea sputei Pseudomonas aeruginosa în bronşiectazie. Am J Respir Crit Care Med 162:481-485, 2000.

Dogan R, Alp M, Kaya S, et al: Tratamentul chirurgical al bronşiectaziei: o revizuire colectivă a 487 de cazuri. Thorac CardiovascSurg 37:183-186, 1989.

Pomerantz M, Denton JR, Huitt GA şi colab: Rezecţia lobului mijlociu drept şi lingula pentru infecţia micobacteriană. Ann Thorac Surg 62:990-993, 1996.

Ayed AK: Rezecţia lobului mijlociu drept şi a lingula la copii pentru sindromul lobului mediu/lingula. Cufăr 125:38-42, 2004.

TULBURĂRI A CĂILOR AERIENE SUPERIOARE

MARK S. COUREY, MD • STEVEN D. PLETCHER, MD

INTRODUCERE

NASUL

Anatomie, histologie şi fiziologie Condiţii patologice ale cavităţii nazale

SINUSURILE PARANASALE

Anatomie, histologie şi fiziologie

Boala sinusurilor paranazale

Rinosinuzită acută

Rinosinuzita cronică

Rinosinuzită cronică cu nazală

Polipoză

CAVITATEA ORALA, OROFARINXELE, HIPOFARINXELE ŞI LARINXELE

Anatomie, histologie şi fiziologie

Tulburări de deglutiţie

Gastroesofagian şi

Boala de reflux laringofaringian

Tulburare paradoxală de mişcare a pliilor vocale şi laringospasm

Paralizia foldului vocal

Stenoza glotică

MALIGNAŢII AERODIGESTIVE SUPERIOARE

SUBGLOTA ŞI TRAHEE CERVICALĂ

Anatomie, histologie şi fiziologie Stenoza traheală subglotică şi cervicală

INTRODUCERE

Căile aeriene superioare variază de la narină la subglotă şi include diverse structuri anatomice cu o mare varietate de funcţii. Împreună cu asistarea la respiraţie, structurile căilor aeriene superioare conţin nervii pentru funcţiile senzoriale ale gustului şi mirosului, creează o deglutiţie sigură funcţional prin separarea deglutiţiei de respiraţie şi permit comunicarea prin generarea vocii şi a vorbirii. Cavitatea nazală are un rol definit în filtrarea şi umidificarea aerului pentru prezentarea către căile respiratorii inferioare.1-3 Glota

îndeplineşte funcţiile de protejare a căilor respiratorii pentru a preveni aspiraţia, reglarea fluxului de aer şi vocalizarea. Faringele şi cavitatea bucală ajută la aceste funcţii controlând şi modelând substanţele care trebuie înghiţite şi modulând sunetele vocale din glotă în cuvinte şi vorbire. Căile aeriene superioare sunt controlate atât prin mecanisme voluntare cât şi involuntare. Prin urmare, funcţia respiratorie poate fi afectată prin activitate musculară necoordonată sau ineficientă, activitate reflexă neurologică mediată central şi/sau răspunsuri umorale sau imunologice. Funcţia exactă a unor zone din căile aeriene superioare, cum ar fi sinusurile paranazale, este neclară.

Modificările patologice ale căilor aeriene superioare sunt adesea asociate cu boala căilor respiratorii inferioare. Tulburările de deglutiţie pot duce la aspiraţie cu complicaţii inflamatorii şi infecţioase la nivelul plămânilor. Inflamaţia cronică a sinusurilor paranazale este frecvent asociată cu astmul.4-7 Infecţia de lungă durată a sinusurilor a fost implicată ca un posibil rezervor pentru infecţia pulmonară recurentă.8-10 Disfuncţia laringiană poate crea simptome similare cu boala reactivă a căilor respiratorii. În cele din urmă, stenoza subglotei sau a traheei cervicale este adesea diagnosticată greşit ca astm. În acest capitol discutăm anatomia şi condiţiile clinice ale căilor aeriene superioare şi influenţa acestora asupra funcţiei căilor respiratorii inferioare.

ANATOMIE, HISTOLOGIE ŞI FIZIOLOGIE

Nasul reprezintă locul iniţial de intrare a aerului pentru majoritatea respiraţiei. Nasul extern are componente structurale importante care, atunci când sunt compromise, pot inhiba fluxul de aer nazal. Dorsul nazal este alcătuit din trei subunităţi distincte structural (Fig. 49-1). Treimea superioară a dorsului nazal este susţinută de oasele nazale. La capătul lor distal, oasele nazale se articulează cu cartilajele laterale superioare într-o regiune cunoscută sub numele de zona cheie. Cartilajele laterale superioare definesc treimea mijlocie a nasului. Structura treimii inferioare, sau vârful nazal, este definită în primul rând de cartilajele laterale inferioare. Septul nazal împarte partea dreaptă şi stângă a nasului şi oferă suport structural suplimentar celor două treimi inferioare ale nasului. Cartilajul patruunghiular formează septul anterior. Osul vomerului, placa perpendiculară a etmoidului şi creasta maxilară formează părţile posterioare şi inferioare ale septului.

Fluxul de aer prin nas poate fi limitat de aria secţiunii transversale a valvelor nazale externe şi interne (Fig. 49-2). Relaţia dintre cartilajul lateral inferior, sept şi cortinatul inferior determină în mare măsură zona valvei externe. Unghiul dintre cartilajul lateral superior şi sept afectează fluxul de aer prin valva nazală internă. Musculatura facială care se ataşează de cartilajele superioare şi inferioare ale nasului poate lărgi aceste zone principale de rezistenţă, îmbunătăţind respiraţia nazală.11-12 Pacienţii cu îngustare sau slăbiciune structurală în aceste regiuni pot suferi de obstrucţie nazală. Valvulele nazale externe şi interne sunt adesea ţinta chirurgiei reconstructive nazoseptale.

O altă zonă comună implicată în îngustarea cavităţii nazale şi în obstrucţia nazală ulterioară este septul nazal. Deviaţia septului diminuează aria secţiunii transversale a pasajului nazal afectat şi poate

Supapă internă

Stagiar;

externă

–

Figura 49-2 Valvele nazale interne şi externe. Valva nazală externă există la nivelul narii interioare şi este formată din marginea caudală a crusului lateral al cartilajului lateral inferior, alae ale ţesuturilor moi, septul membranos şi pragul narii. Valva nazală internă reprezintă aproximativ jumătate din rezistenţa totală a căilor respiratorii şi este mărginită medial de sept, inferior de planşeul nazal, lateral de corbinatul inferior şi superior de marginea caudală a cartilajului lateral superior. Joncţiunea dintre sept şi cartilajul lateral superior este în mod normal de 10 până la 15 grade. (De la Howard BK, Rohrich RJ: Înţelegerea căilor respiratorii nazale: principii şi practică. Plast Reconstr Surg 109:1128-1146, 2002.)

influenţează semnificativ fluxul de aer nazal. Majoritatea pacienţilor au un anumit grad de deviaţie de sept, aşa că modificările anatomice din această zonă trebuie corelate cu constatările clinice atunci când se determină dacă o deviaţie de sept ar beneficia de tratament. Traumatismele nazale pot duce la deviaţii de sept şi pinteni; multi pacienti vor relata un istoric de traumatism la nas. Variaţiile de dezvoltare sunt poate o cauză mai frecventă a deviaţiei şi pintenilor septului nazal decât trauma. Creşterea excesivă a cartilajului patruunghiular poate duce la înclinarea cartilajului sau pinteni la joncţiunea cartilajului şi a oaselor care alcătuiesc septul nazal. Obstrucţia nazală legată de deviaţia septală poate răspunde fie la tratament chirurgical, fie la tratament medical. La pacienţii cu hipertrofie concomitentă a cornetelor sau rinită cronică, tratamentul cu corticosteroizi intranazali poate diminua tumefacţia mucoasei şi poate oferi o cale respiratorie adecvată în ciuda deviaţiei de sept. Intervenţia chirurgicală de îndreptare a septului are puţine riscuri şi complicaţii şi este o metodă eficientă de îmbunătăţire a căilor respiratorii nazale la pacienţii cu îngustare secundară deviaţiei septului. Deviaţiile septale au fost implicate ca o cauză a rinosinuzitei acute sau cronice. Aceasta este o cauză rară pentru boala inflamatorie a sinusurilor şi se recomandă prudenţă în diagnosticarea sau tratarea rinosinuzitei numai pe baza constatărilor septale.

Aerul care intră în pervazul nazal (sau podeaua nasului) şi trece prin valva nazală internă se accelerează pe măsură ce trece prin această zonă de îngustare. Există, de asemenea, o schimbare a direcţiei fluxului de aer, deoarece aerul inspirat se schimbă de la o traiectorie verticală la una orizontală în acest loc. Această combinaţie de accelerare şi modificare a vectorului fluxului face ca majoritatea particulelor din aer să fie depuse în cavitatea nazală anterioară.

La intrarea în cavitatea nazală, epiteliul scuamos stratificat al pragului nazal trece rapid la un epiteliu respirator. Situate de-a lungul peretelui nazal lateral, cornitele (sau cornetele) servesc la încălzirea şi umidificarea aerului care trece prin cavitatea nazală. Vasculatura bogată, inclusiv sinusoidele venoase, permite turbinatelor să se mărească şi să se micşoreze ca răspuns la diverşi stimuli.15-17 Capilarele subepiteliale fenestrate facilitează schimbul de căldură şi gaz, sporind umidificarea în timpul inhalării nazale.17 Engorgerea cornetelor măreşte suprafaţa şi contactul mucoasei cu aerul inspirat. Încetinirea fluxului de aer dincolo de valva nazală internă asigură un contact prelungit al mucoasei în timpul inspiraţiei nazale şi permite umidificarea şi filtrarea eficientă a aerului inspirat, astfel încât, chiar şi la extreme de temperatură şi umiditate ambientală, aerul care ajunge în trahee să fie foarte aproape de temperatura corpului şi de 98% umiditate.

Mucoasa respiratorie a cornetelor conţine atât celule caliciforme, cât şi glande seromucoase. Aceste structuri se combină pentru a produce o pătură de mucus care este mobilizată prin bătaia coordonată a acestui epiteliu ciliat. Iritanţii nazali, microbii şi alte particule sunt măturate prin cavitatea nazală prin acest mecanism de curăţare mucociliară pentru a fi înghiţite, prevenind expunerea căilor respiratorii inferioare. Căile respiratorii inferioare sunt protejate în continuare de funcţia imună din mucoasa nazală. Atât braţele imune înnăscute, cât şi cele umorale ale sistemului imunitar funcţionează în mucoasa nazală, ducând la secreţia de imunoglobuline (în primul rând imunoglobuline [Ig] A)18,19 şi toxine microbiene, cum ar fi lizozima şi lactoferina. contribuie la mecanismele de apărare ale gazdei în cavitatea nazală prin colonizare competitivă şi, probabil, prin reglarea imună.22

Turbinatele sunt structuri dinamice care se umfla şi se micşorează ca răspuns la stimuli multipli. Gravitaţia, iritanţii nazali, răspunsul alergic şi aportul neuronal autonom reglează aportul de sânge şi drenajul venos al ţesutului submucos al cornetului inferior, ducând la fluctuaţii marcate ale mărimii cornetului inferior.17,23 Mărimea cornetului inferior fluctuează alternativ pe partea dreaptă şi stângă, ca parte a ciclului nazal normal,23. congestie si obstructie nazala.24,25

Structura tubulară a cornetelor contribuie la un model de flux de aer laminar prin cavitatea nazală.26,27 Rezecţia agresivă a cornetelor măreşte aria secţiunii transversale a cavităţii nazale, dar riscă o agravare paradoxală a obstrucţiei nazale. Funcţia de umidificare a cornetelor se poate pierde şi prin rezecţie, rezultând o posibilă uscăciune şi formarea crustei. Această constelaţie de simptome după rezecţia cornetelor a fost denumită „sindromul nasului gol”.28 Prin urmare, o abordare chirurgicală conservatoare a obstrucţiei nazale din cauza hipertrofiei cornetelor este recomandată la pacienţii care nu beneficiază de o ameliorare adecvată de la terapia medicală.

Aspectele superioare ale septului nazal, cornetului mijlociu şi cornetului superior sunt căptuşite cu epiteliu olfactiv. Olfactiv de succes necesită ca particulele aeropurtate sau solubile în mucus să ajungă la acest epiteliu. Receptorii odoranti specifici ai epiteliului olfactiv trimit proiectii intracranian, prin osul placii cribriforme. Axonii din epiteliul olfactiv fac sinapse în bulbul olfactiv, iar aceste semnale sunt apoi direcţionate pentru procesare centrală. Tulburările de miros pot apărea din inflamaţia mucoasei şi edemul care împiedică

expunerea odorantelor la epiteliul olfactiv. Aceasta este adesea o condiţie reversibilă. Leziunea virală directă a epiteliului olfactiv a fost, de asemenea, postulată ca o cauză a pierderii mirosului, care poate duce la disfuncţii pe termen lung.29,30.

Strănutul este un răspuns nespecific, involuntar la iritaţia nazală. Alergenii, microbii şi alţi iritanti nazali pot precipita această reacţie atunci când intră în contact cu mucoasa nazală şi declanşează eliberarea de histamină. Nucleul trigemenului coordonează reflexul strănutului, care implică muşchii faringelui, laringelui, cavităţii bucale şi peretele toracic. Presiunea generată de strănut poate elimina substanţele iritante şi poate contribui la răspândirea stărilor de infecţii. La persoanele susceptibile, expunerea bruscă la lumină puternică poate declanşa reflexul strănutului. Aceasta este o trăsătură autosomal dominantă care afectează aproximativ o pătrime din populaţia umană.31

CONDIŢII PATOLOGICE ALE

CAVITATEA NASALĂ

Rinite

Rinita sau inflamaţia cavităţii nazale pot rezulta din mai multe cauze. Rinita poate fi clasificată în funcţie de durată (acută versus cronică) şi mai departe separată ca alergică versus nonalergică. Rinita acută este o inflamaţie autolimitată, cel mai frecvent secundară infecţiei virale. Multe dintre caracteristicile clinice ale rinitei acute pot rezulta din răspunsul imun la agenţii patogeni virali. Eliberarea de citokine şi chemokine inflamatorii, inclusiv interleukina (IL)-6, factorul de necroză tumorală-a şi interferonul-y duce la edem tisulare, creşterea producţiei de mucus şi dilatare vasculară. Iritanţii nazale, inclusiv parfumurile, fumul şi produsele de curăţare, pot provoca o constelaţie similară de simptome, deşi de obicei de durată mai scurtă.

Rinită alergică

Epidemiologie. Rinita alergică (RA) este o afecţiune comună care este estimată a fi a şasea cea mai frecventă boală cronică în Statele Unite.33 Prevalenţa AR este de 10% până la 20% în Statele Unite şi Europa.34 Se estimează că există aproximativ 18 milioane de adulţi în Statele Unite care suferă de RA, ceea ce duce la cheltuieli semnificative pentru îngrijirea sănătăţii.35 O prevalenţă similară a RA este evidentă la copii, iar RA în această populaţie este asociată cu o scădere semnificativă atât a sănătăţii fizice, cât şi emoţionale, precum şi cu tulburări de somn.36 Aproximativ 13 milioane de americani din forţa de muncă suferă de RA şi se estimează că 3,5 milioane de zile lucrătoare şi 2 milioane de zile de şcoală sunt pierdute în fiecare an din cauza acestei afecţiuni. la 5 până la 8 miliarde dolari şi, respectiv, 11 miliarde dolari.39

Incidenţa rinitei alergice a crescut în ultimele 3 decenii. O explicaţie pentru aceasta este „ipoteza igienei": expunerea timpurie la antigene permite dezvoltarea adecvată a sistemului imunitar şi un risc redus de rinită alergică şi alte boli atopice.40 Date recente sugerează că

expunerea microbiană timpurie poate fi deosebit de importantă în prevenirea nu numai a bolilor atopice, ci şi a bolilor autoimune.41'43.

Diagnostic. Simptomele rinitei alergice pot fi sezoniere sau perene, în funcţie de alergenul specific. Polenul de la copaci şi ierburi sunt cei mai frecventi factori declanşatori pentru simptomele sezoniere, în timp ce acarienii de praf şi mătreaţa animalelor de companie reprezintă factori declanşatori obişnuiţi pentru boli perene. Identificarea alergenilor ofensatori poate fi realizată printr-o varietate de abordări. Reacţia pielii la alergeni poate fi măsurată fie prin prick-test, fie prin injectare intradermică, utilizând tehnici de diluare în serie a punctului final. Ambele abordări implică un risc rar, dar important pentru anafilaxie.44 Centrele de testare trebuie să aibă personal şi echipament pentru a face faţă unor astfel de urgenţe. Testele imunologice pentru IgE specifice alergenului, cum ar fi ImmunoCAP, au înlocuit în mare măsură testul radioalergosorbent ca alternativă la testarea cutanată intradermică. Această abordare demonstrează o sensibilitate similară cu testarea pielii. Eficacitatea atât a testelor dermice, cât şi a testelor imunologice depinde de selecţia adecvată a antigenului. Cunoaşterea florei locale este deosebit de importantă la pacienţii cu rinită alergică sezonieră. Aceste cunoştinţe sunt, de asemenea, esenţiale în identificarea alergenilor semnificativi clinic. Identificarea alergenilor ofensatori permite consilierea privind evitarea alergenilor şi poate fi utilizată pentru a iniţia terapia imunomodulatoare.

Fiziopatologia. După o expunere iniţială la alergen, antigenele inhalate provoacă atât reacţii de fază precoce, cât şi de fază târzie în cavitatea nazală. Faza timpurie este iniţiată prin recunoaşterea unui alergen specific de către subunităţile IgE de pe suprafaţa mastocitelor şi bazofilelor. Activarea IgE are ca rezultat legarea încrucişată a anticorpilor, care, printr-o serie de mediatori în aval, provoacă degranularea mastocitelor şi bazofilelor cu eliberarea de mediatori preformaţi. Histamina este mediatorul inflamator primar eliberat în timpul degranulării. Eliberarea de triptază şi formarea de novo a leucotrienelor pot contribui, de asemenea, la inflamaţia şi simptomele nazale. Expunerea la mediatorii inflamatori are ca rezultat edem tisular marcat şi secreţie de mucus, care se manifestă clinic sub formă de rinoree şi congestie şi obstrucţie nazală, frecvent în asociere cu strănutul. Aceste simptome se dezvoltă în câteva minute de la expunerea la alergen.

Faza târzie a rinitei alergice apare de obicei la 4 până la 8 ore după expunerea la alergen. Congestia nazală este de obicei simptomul dominant. Chemoatractanţii şi moleculele de adeziune eliberate ca răspuns la mediatorii inflamatori iniţiali promovează infiltrarea leucocitelor, eozinofilelor, bazofilelor, limfocitelor CD4+ şi monocitelor. Activarea acestor celule are ca rezultat eliberarea unui al doilea val de mediatori inflamatori.45 Reacţiile de fază precoce şi târzie în rinita alergică le imită pe cele ale astmului alergic.

Un alt concept important în fiziopatologia rinitei alergice este cel de amorsare a răspunsului imun. Expunerea repetată la alergen duce la amplificarea hiperreactivităţii mucoasei. La pacienţii cu rinită alergică sezonieră, severitatea răspunsului alergic depinde nu numai de

numărul curent de polen şi expunerea la alergen, ci şi de expunerea cumulativă pentru un anumit sezon de alergie. Din cauza acestui fenomen, simptomele severe ale rinitei alergice pot persista târziu în sezonul alergic, în ciuda scăderii numărului de polen. Această sensibilitate crescută la alergen poate fi secundară atât unei hipersensibilităţi neuronale, cât şi amplificării răspunsului imun prin recrutarea mastocitelor şi bazofilelor. Amorsarea sistemului imunitar nu este un fenomen specific alergenului; pacienţii raportează o sensibilitate crescută la iritanţii nazale nespecifici, inclusiv fumul şi parfumul.46,47

Asocierea cu astmul. Rinita alergică şi astmul sunt legate atât prin fiziopatologie, cât şi prin epidemiologie.45,47,48 Optzeci la sută dintre pacienţii cu astm alergic suferă şi de rinită alergică. Prezenţa rinitei alergice este un factor de risc pentru dezvoltarea viitoare a astmului. Ghidurile sugerează screeningul pacienţilor cu rinită alergică persistentă pentru astm şi evaluarea pacienţilor astmatici pentru rinită.47,48

Teoria unificată a căilor respiratorii sugerează că migrarea celulelor inflamatorii dintr-o zonă inflamată din interiorul căilor respiratorii poate afecta locaţiile îndepărtate ale căilor respiratorii. La pacienţii cu rinită alergică şi astm bronşic, provocarea cu alergen bronşic segmentar are ca rezultat un răspuns inflamator nu numai în bronhii, ci şi în cavitatea nazală.49 Când sunt trataţi cu corticosteroizi intranazali, aceiaşi pacienţi demonstrează o scădere a hiperreactivităţii atât nazale, cât şi bronşice.50,51.

Tratament. Există trei modalităţi de tratament pentru rinita alergică: evitarea alergenilor, farmacoterapie şi tratamente imunomodulatoare. Paneluri de consens recente sugerează evaluarea severităţii şi frecvenţei simptomelor AR pentru a ghida tratamentul. Severitatea simptomelor este clasificată ca uşoară sau moderată/severă, după cum este determinată de nivelul de impact asupra activităţilor zilnice şi a tulburărilor de somn. Simptomele sunt clasificate ca fiind intermitente dacă durata este mai mică de 4 zile pe săptămână sau mai puţin de 4 săptămâni şi ca persistente dacă durata satisface ambele criterii.48 Figura 49-3 prezintă o strategie de management consensuală pentru rinita alergică.52 Marea majoritate a pacienţilor sunt trataţi eficient cu farmacoterapie şi evitarea alergenilor. Irigarea cu soluţie salină are ca rezultat ameliorarea simptomatică modestă şi poate reduce nevoia de medicamente cu profiluri de efecte secundare mai semnificative. Recomandările de tratament AR bazate pe dovezi pentru evitarea alergenilor, medicamentele individuale şi imunoterapie au fost revizuite în 2010.53 Strategiile de evitare a alergenilor pentru pacienţii cu rinită alergică sunt similare cu cele pentru pacienţii cu astm alergic şi necesită identificarea alergenilor declanşatori. După identificarea alergenilor semnificativi clinic, pot fi instituite măsuri de precauţie pentru mediu.

Imunoterapie. Deşi tratamentul farmacologic al rinitei alergice poate fi destul de eficient în gestionarea simptomelor, imunoterapia oferă singura abordare cunoscută pentru a afecta istoria naturală a bolii. Regimurile de imunoterapie subcutanată (SCIT) implică injecţii de antigen subcutanat o dată sau de două ori pe săptămână, cu creşterea treptată a dozei de antigen. Aceasta este cea mai bine studiată şi utilizată abordare în Statele Unite. Mai recent, imunoterapia sublinguală (SLIT) a apărut ca o

opţiune care evită programările pentru injecţie. Această abordare a fost studiată în primul rând şi este folosită frecvent în Europa, dar nu a fost încă aprobată pentru utilizare în Statele Unite. Cursul general de tratament pentru SCIT sau SLIT este de 2 până la 3 ani.

Odată cu expunerea repetată la alergen, o schimbare a celulelor T alergen-specifice către un fenotip reglator are ca rezultat suprimarea citokinelor inflamatorii auxiliare T de tip 2 şi producţia îmbunătăţită de IL-10 şi IgG4 specifică antigenului. Acest lucru are ca rezultat suprimarea IgE şi a mastocitelor specifice alergenului şi pare să inhibe captarea şi prezentarea antigenului la celulele T.54 Această modulare imună poate diminua apariţia unor tulburări atopice suplimentare, cum ar fi astmul la pacienţii cu rinită alergică.

Răspunsurile sistemice la imunoterapie sunt rare şi de obicei uşoare. Cu toate acestea, au fost raportate decese din răspunsul anafilactic în timpul imunoterapiei şi este necesară vigilenţă. SCIT are o incidenţă mai mare (deşi încă foarte scăzută) a răspunsului sistemic decât SLIT; SLIT are o rată ridicată de efecte secundare uşoare locale (mucoase), care rareori influenţează regimul de tratament.55 Practicienii care administrează injecţii pentru alergii necesită o pregătire adecvată şi acces la echipament de urgenţă pentru a aborda răspunsul sistemic rar. În cazul administrării sublinguale, pacienţii îşi autoadministra alergenul, iar selecţia şi educarea adecvată a pacientului sunt esenţiale. Mai multe studii demonstrează eficacitatea SLIT şi SCIT; par să aibă o eficacitate similară, dar studiile directe lipsesc.56-58 Utilizarea SLIT în Statele Unite este limitată de lipsa aprobării US Food and Drug Administration şi de asigurare limitată 59

acoperire.59

| Diagnosticul rinitei alergice [

Simptome persistente

Verificaţi dacă există astm bronşic în special la pacienţii cu rinită moderată-severă şi/sau persistentă

Uşoară

Nu în ordinea preferată

Antihistaminic H1 oral sau intranazal

H1-antihistaminic şi/sau decongestionant sau LTRA**

Moderat-uşoară
Severă

Nu în ordinea preferată Antihistaminic H1 oral sau antihistaminic H1 intranazal şi/sau decongestionant sau CS sau LTRA** intranazal (sau cromon)*

În rinita persistentă
revizuiţi pacientul
după 2-4 săptămâni

În caz de eşec: intensificare

Dacă s-a îmbunătăţit: Continuaţi timp de 1 lună

Retrageţi
şi continuaţi
tratamentul
timp de 1 lună

Verificaţi diagnosticul Verificaţi conformitatea Interogaţi infecţiile sau alte cauze

Mâncărime/strănut Adăugaţi H1-antihistaminic

sau CS oral* (pe termen scurt)

Eşec

* Doza totală de CS topic trebuie luată în considerare dacă steroizii inhalatori sunt utilizaţi pentru astmul concomitent

** Antagonişti ai receptorilor de leucotriene

Evitarea alergenilor şi a iritanţilor poate fi adecvată

Figura 49-3 Algoritm pentru managementul rinitei alergice. CS, corticosteroid; H, histamina,. (Din Bousquet J, et al: Alergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): realizări în 10 ani şi nevoi viitoare. J Allergy Clin Immunol 130:1049-1062, 2012.)

Rinită cronică nonalergică

În general, rinita nonalergică este slab caracterizată. Rinita vasomotorie este un subgrup de pacienţi nonalergici despre care se crede că suferă de inervaţie parasimpatică aberantă la nivelul nasului. Pacienţii observă frecvent rinoree în asociere cu mâncarea sau o schimbare a vremii. Această tulburare este mai frecventă la pacienţii vârstnici şi poate răspunde bine la spray-ul nazal cu ipratropiu. Tulburările neinflamatorii suplimentare ale cavităţii nazale, inclusiv rinita nonalergică cu eozinofilie, se pot îmbunătăţi cu tratamentul cu steroizi nazali. Tratamentul simptomatic cu irigare cu soluţie salină este un alt tratament popular pentru rinita non-alergică.

SINUSURILE PARANASALE

ANATOMIE, HISTOLOGIE ŞI FIZIOLOGIE

Sinusurile paranazale sunt cavităţi aerate din craniu care se conectează la cavitatea nazală. Există patru seturi de sinusuri pereche: sinusurile maxilare, etmoidale, frontale şi sfenoidale. Sinusurile sunt căptuşite cu un epiteliu pseudostratificat, ciliat. Celulele caliciforme din epiteliu produc mucus, iar acţiunea coordonată a cililor mută acest mucus prin cavităţile sinusurilor şi în nas. Se credea cândva sterile, acum se ştie că comunităţile bacteriene locuiesc pe suprafeţele mucoase ale sinusurilor paranazale atât în sănătate, cât şi în boală.22

Funcţia sinusurilor nu a fost clar stabilită. Ele pot avea un rol protector în disiparea forţei cu traumatisme contondente ale capului sau feţei. Sinusurile paranazale pot afecta rezonanţa

vocală, ceea ce ar fi putut ajuta la evoluţia lor. Sinusurile pot permite o estetică facială îmbunătăţită. Ele pot juca un rol în producţia de mucus şi supravegherea imună în cavitatea nazală.

Cele patru sinusuri pereche poartă numele oaselor pe care le aerează. Sinusurile maxilare şi etmoidale sunt primele care se dezvoltă şi sunt prezente la naştere. Sinusurile frontale şi sfenoidale se dezvoltă mai lent. Un sinus frontal vizibil nu este adesea prezent până la vârsta de 4 sau 5 ani, iar aerarea şi dezvoltarea continuă persistă de-a lungul anilor adolescenţei.60 Aerarea asimetrică a sinusurilor este frecventă, în special în sinusurile frontale şi sfenoidale care se dezvoltă mai târziu. Sinusul frontal poate fi absent la până la 10% dintre pacienţii normali.61,62 O incidenţă crescută a aplaziei sinusului frontal şi aerarea globală diminuată a sinusurilor paranazale este observată la pacienţii cu tulburări congenitale care afectează sinusurile, cum ar fi fibroza chistică.63

Mucusul produs în sinusuri este propulsat în cavitatea nazală prin mişcare ciliară coordonată. Sinusurile maxilare (Fig. 49-4) şi sfenoidale sunt conectate la cavitatea nazală prin ostie discrete, care au adesea un diametru de cel mult 4 mm. Sinusurile etmoidale sunt formate dintr-un labirint de mici cavităţi numite celule de aer care se află între orbită şi septul nazal. Sinusul etmoidian se scurge de obicei prin despicaturi dintre celulele de aer, mai degrabă decât prin ostia discretă. Celulele de aer etmoidale anterioare se scurg prin meatul mijlociu, între corbinatul mijlociu şi peretele lateral nazal. Celulele etmoidale posterioare se scurg prin meatul superior, între cornitele superior şi peretele nazal lateral. Tractul de drenaj al sinusului frontal este determinat de anatomia variabilă a celulelor de aer etmoidale anterioare subiacente şi în cele din urmă duce la meatul mijlociu.

Alimentarea cu sânge a sinusurilor paranazale este asigurată atât prin sistemul carotidian intern, cât şi prin cel extern. Artera sfenopalatină (SPA) este ramura terminală a arterei maxilare interne, care provine din artera carotidă externă. SPA intră în cavitatea nazală prin foramenul sfenopalatin chiar în spatele peretelui posterior al sinusului maxilar. Majoritatea aportului de sânge către cavitatea nazală este asigurată de SPA. Aportul de sânge către cavitatea nazală superioară şi o mare parte a sistemului etmoid provine din arterele etmoidale anterioare şi posterioare. Aceste vase sunt ramuri din artera oftalmică a sistemului carotidian intern şi se deplasează de obicei în baza craniului de-a lungul acoperişului sinusurilor etmoidale. Toate aceste vase pot contribui la sângerări nazale refractare sau „posterioare". Epistaxisul care provine din SPA este susceptibil de embolizare sau ligatură chirurgicală a SPA. Arterele etmoidale anterioare şi posterioare nu sunt susceptibile de embolizare din cauza originii lor din artera oftalmică şi a riscului asociat de orbire. Aceste vase sunt susceptibile de ligatură chirurgicală în cazurile de epistaxis refractar.64

BOALA SINUSULUI PARANAZAL

În general, boala inflamatorie a sinusurilor paranazale este puţin înţeleasă. Sinuzita reprezintă probabil o mare varietate de afecţiuni patologice care pot provoca inflamaţie acută sau cronică. Inflamaţia sinusurilor paranazale este aproape inevitabil însoţită de

inflamaţia cavităţii nazale sau rinită. Astfel, termenul de rinosinuzită este de obicei folosit pentru a descrie această afecţiune.

Diagnosticul de rinosinuzită se bazează pe prezenţa atât a simptomelor clinice, cât şi a dovezilor obiective ale inflamaţiei sinusurilor.65,66 Tabelul 49-1 demonstrează criteriile de diagnostic pentru rinosinuzita acută acută, cronică şi recurentă. Durata simptomelor este factorul principal utilizat pentru a face diferenţa între rinosinuzita acută şi cronică. Sinuzita acută durează până la 4 săptămâni. Pacienţii cu semne şi simptome timp de 12 săptămâni sau mai mult sunt diagnosticaţi cu sinuzită cronică. În timp ce durata simptomelor este utilizată pentru a distinge între boala acută şi cea cronică, caracteristicile patofiziologice, simptomele şi tratamentul acestor entităţi sunt diferite. Rinosinuzita acută este cel mai frecvent o tulburare infecţioasă acută şi pacienţi

prezintă febră şi dureri faciale ca simptome caracteristice. Rinosinuzita cronică (CRS) este în primul rând o afecţiune inflamatorie în care rolul microbilor nu este bine stabilit. Pacienţii cu CRS notează de obicei congestie nazală, drenaj nazal gros şi presiune facială, dar febra67 şi durerea sunt mai puţin frecvente în absenţa exacerbărilor acute.

Descoperirile obiective ale rinosinuzitei pot fi prezente la examenul fizic de rutină în timpul evaluării cavităţii nazale anterioare sau a rinoscopiei anterioare. Rinosinuzita acută poate fi diagnosticată numai prin anamneză şi rinoscopie anterioară; studiile imagistice nu sunt recomandate pentru sinuzita acută necomplicată.65,66 Dovezile obiective ale inflamaţiei la pacienţii cu sinuzită cronică sunt adesea dificil de stabilit la rinoscopie anterioară, astfel încât endoscopia nazală sau imagistica sinusurilor este adesea necesară pentru stabilirea diagnosticului. Tomografia computerizată (CT) (vezi Fig. 49-4) este metoda preferată de imagistică pentru sinusurile paranazale; radiografiile sinusurilor paranazale nu au suficientă specificitate şi sensibilitate şi au o utilitate clinică redusă.

RINOSINUZITA ACUTA

Epidemiologie

Rinosinuzita acută este extrem de frecventă şi de etiologie tipică virală. Se estimează că adulţii suferă de două până la cinci episoade de rinosinuzită virală (răceală comună) anual. Copiii de vârstă şcolară pot suferi între 7 şi 10 răceli pe an.65 În Statele Unite, infecţia tractului respirator superior este

al treilea cel mai frecvent motiv pentru consultarea unui furnizor de asistenţă medicală primară, aproximativ o treime dintre acestea fiind atribuite rinosinuzitei acute.68 Gwaltney şi colegii69 au demonstrat că 60% dintre infecţiile virale ale căilor respiratorii superioare demonstrează dovezi radiologice de inflamaţie în sinusurile etmoidale şi maxilare pe imagistica CT. Acest studiu subliniază, de asemenea, inutilitatea imagistică CT pentru a face distincţia între rinosinuzita acută virală şi bacteriană acută.

Între 0,5% şi 2% din episoadele de rinosinuzită virală vor evolua către rinosinuzită bacteriană acută (ABRS).65 Fiziopatologia propusă este că inflamaţia şi edemul mucoasei mediate viral au ca rezultat disfuncţia ciliară şi obstrucţia ostiilor sinusale. Această întrerupere a clearance-ului mucociliar are ca rezultat staza mucusului şi o vulnerabilitate la suprainfectia bacteriană. Cele mai frecvente organisme observate în ABRS sunt notate în Tabelul 49-2.

Tratament

Distingerea inflamaţiei autolimitate, induse de virusuri a răcelii comune de ABRS este o provocare cu care se confruntă adesea medicii primari. Ghidurile clinice sugerează că o anamneză detaliată este oarecum eficientă în a face această distincţie.65,66 Pacienţii care nu reuşesc să demonstreze o îmbunătăţire clinică semnificativă după 10 zile sau care prezintă o agravare a simptomelor după 5 zile de la debutul simptomelor, denumită şi „imbolnăvire dublă", sunt mai susceptibili de a suferi de ABRS. edemul periorbitar poate fi utilizat pentru a diagnostica ABRS. Deşi pacienţii care îndeplinesc aceste criterii clinice demonstrează scăderea duratei şi a severităţii simptomelor atunci când sunt trataţi cu antibiotice, amploarea îmbunătăţirii este relativ mică.66 Pentru pacienţii cu simptome severe, se recomandă tratamentul cu antibiotice. La pacienţii cu simptome moderate peste 10 zile sau care se agravează după 5 zile, tratamentul cu antibiotice este o opţiune.65 Amoxicilina a fost recomandată ca tratament de primă linie pentru ABRS necomplicat cu trimetoprim-sulfametoxazol încurajat pentru pacienţii alergici la penicilină. amoxicilină-clavulanat ca primă alegere la adulţi, urmat de doxiciclină sau o fluorochinolonă respiratorie.70 Diagnosticul imagistic, incluzând atât radiografii, cât şi imagini CT ale sinusurilor, nu distinge în mod adecvat între ABRS şi rinosinuzita virală acută şi nu sunt recomandate decât dacă se suspectează răspândirea extrasinusală a infecţiei665.

Rinosinuzita acută recurentă, definită ca patru sau mai multe episoade de ABRS pe an, poate apărea în contextul variaţiilor anatomice predispozante, exacerbărilor CRS, compromisului imunitar sau fără factori predispozanţi identificabili66. care decurg din rinosinuzita sunt observate mai frecvent în rinosinuzita acută decât cronică. Infecţia se poate răspândi în orbită sau în cavitatea intracraniană, o complicaţie mai frecventă la copii.73,74 Streptococul de grup B este cel mai probabil agent patogen. Evaluarea şi tratamentul urgent, care includ adesea drenajul chirurgical al sinusurilor afectate şi al abceselor asociate, este necesară pentru a minimiza riscul de pierdere a vederii, convulsii, meningită şi chiar deces.

Sinuzita fungică invazivă este o afecţiune care pune viaţa în pericol, care se dezvoltă la pacienţii cu compromis imunitar semnificativ. Diabeticii cu niveluri slab controlate de glucoză din sânge şi pacienţii supuşi unui transplant de măduvă osoasă prezintă cel mai mare risc. Diagnosticul este suspectat la această populaţie de pacienţi cu dezvoltarea durerii faciale, umflături, neuropatii craniene sau febră inexplicabilă. Studiile imagistice (CT şi imagistica prin rezonanţă magnetică) sunt sensibile, dar nu specifice, pentru sinuzita fungică invazivă. Diagnosticul se stabileşte prin rezultatele biopsiei care demonstrează invazia fungică în ţesuturile sinusurilor. Secţiunea îngheţată de ţesut bolnav poate accelera această analiză. Culturile pot fi utile pentru a ghida tratamentul antifungic; caracteristicile

morfologice ale elementelor fungice observate la evaluarea patologică pot, de asemenea, să ajute la identificarea ciupercilor infractore. Invazia extrasinusală este cea mai frecventă în cazul mucormicozei. Tratamentul implică debridarea chirurgicală, medicamente antifungice sistemice și, atunci când este posibil, inversarea disfuncției imune subiacente. Chiar și cu îngrijiri medicale adecvate, mortalitatea pentru această afecțiune se apropie de 50%.75 Debridarea chirurgicală agresivă trebuie deci luată în considerare în contextul obiectivelor de îngrijire ale pacientului.

O formă lent progresivă, indolentă de sinuzită fungică invazivă este observată la pacienții cu compromis imunitar mai puțin sever. Beneficiarii de transplant de organe solide și pacienții cu utilizare cronică de corticosteroizi sunt expuși riscului pentru această tulburare. Aspergillus este cel mai frecvent agent patogen. Principiile de tratament sunt aceleași ca și pentru pacienții cu sinuzită fungică acută invazivă.

RINOSINUZITA CRONICA

Epidemiologie

Rinosinuzita cronică (CRS) are o incidență incertă deoarece diagnosticul necesită adesea atât simptome subiective, cât și endoscopie nazală sau evaluare CT. Sondajele, care se bazează doar pe rapoartele de simptome ale pacienților, sugerează că mai mult de 15% din populația SUA suferă de SRC,76,77 probabil o supraestimare semnificativă a incidenței reale.65 Prevalența SRC diagnosticată de medic folosind codificarea diagnosticului de raportare într-o zonă geografică limitată a fost mai aproape de 2%. insuficiența cardiacă congestivă.79 În Statele Unite, costul total al sinuzitei cronice este estimat la 8,6 miliarde USD/an.80

Fiziopatologia

CRS se caracterizează prin inflamația persistentă a mucoasei sinusurilor paranazale. Cauza acestei inflamații este variabilă și adesea prost înțeleasă. Au fost propuse numeroase teorii, inclusiv disfuncția imună sistemică,81-83 superantigenele stafilococice,84 biofilmele bacteriene patologice,85-87 răspunsul imun aberant la ciupercă88 și disbioza (de exemplu, dezechilibrul populației microbiene rezidente).22 Au fost bine stabilite mai multe subtipuri ale CRS.

Bacteriologia CRS diferă de cea a sinuzitei acute. Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa și bacteriile anaerobe sunt cultivate mai frecvent de la pacienți cu boală cronică decât cu boală acută. Studii recente care utilizează identificarea bacteriană independentă de cultură demonstrează că sinusurile sănătoase conțin diverse comunități bacteriene, care pot avea un rol protector în sinusuri. Sinusurile inflamate cronic se caracterizează printr-o pierdere a diversității bacteriene cu creșterea excesivă a unei specii patologice. Corynebacterium tuberculostearicum poate reprezenta un agent patogen bacterian nerecunoscut anterior. Mai mult, într-un model de sinuzită de șoarece, potențialul patogen al bacteriilor este îmbunătățit cu epuizarea comunităților bacteriene native prin tratamentul cu antibiotice. Coinstilarea presupușilor microbi probiotici pare să protejeze împotriva modificărilor inflamatorii induse de expunerea la bacterii patologice.22

Asociere cu alergie şi astm

Rolul alergiei şi atopiei în CRS este neclar. Studiile sugerează o rată mai mare de teste cutanate pozitive la pacienţii cu CRS89, dar pot fi confundate de părtinire de selecţie. Deşi nu a fost demonstrat un rol cauzal al alergiei la pacienţii cu CRS, tratamentul alergiei la pacienţii atopici cu CRS îmbunătăţeşte rezultatele pacientului.90

CRS cu polipi nazali (CRSwNP) demonstrează o asociere mai clară cu astmul. Aproape 30% până la 40% dintre pacienţii cu polipi descriu respiraţie şuierătoare şi disconfort respirator. În plus, 26% dintre pacienţii cu polipi raportează un diagnostic de astm bronşic, comparativ cu 6% dintre pacienţii de control.91 Pacienţii cu astm bronşic demonstrează, de asemenea, o incidenţă mare a îngroşării mucoasei sinusului la imagistica CT92,93. Pacienţii astmatici care suferă o intervenţie chirurgicală endoscopică a sinusurilor pentru CRSwNP demonstrează o îmbunătăţire clinică atât a bolii căilor aeriene superioare, cât şi inferioare.95-97

RINOSINUZITA CRONICA CU

POLIPOZA NASALĂ

CRSwNP este frecvent întâlnit în combinaţie cu astmul, iar constatările patologice în aceste două tulburări sunt similare. Ţesutul polipului nazal demonstrează în mod clasic un infiltrat eozinofil cu o predominanţă a mediatorilor inflamatori helper de tip 2 T. Constatările CT includ opacificarea extinsă a sinusurilor paranazale şi a cavităţilor nazale (vezi Fig. 49-4). Deşi polipii nazali pot fi vizibili la rinoscopie anterioară şi se pot extinde chiar până la sau dincolo de vestibulul nazal, mai frecvent este necesară endoscopia nazală pentru a vizualiza polipii nazali. Pacienţii prezintă de obicei congestie nazală, obstrucţie, drenaj nazal gros şi anosmie. Presiunea facială este frecventă. Durerea severă, cefaleea şi febra sunt neobişnuite în absenţa exacerbărilor acute ale bolii cronice. Oboseala şi dificultatea de a dormi sunt, de asemenea, simptome comune.

Pacienţii cu astm bronşic şi polipi nazali trebuie chestionaţi cu privire la sensibilitatea la aspirină şi la medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Boala respiratorie exacerbată de aspirina se găseşte la un subgrup de pacienţi cu CRSwNP şi se caracterizează prin polipi nazali, astm şi sensibilitate la AINS. Pacienţii cu boală respiratorie exacerbată de aspirina demonstrează anomalii în metabolismul acidului arahidonic, caracterizate prin producţia crescută de produşi proinflamatori ai căii 5-lipoxigenazei şi expunerea la inhibitori ai ciclooxigenazei-1, cum ar fi aspirina şi AINS, duce la şuntarea prin calea lipoxigenazei şi la inflamaţia căilor respiratorii superioare şi inferioare. Pacienţii dezvoltă adesea rinită persistentă la sfârşitul adolescenţei, cu astm şi sinuzită care se dezvoltă în următorii câţiva ani. Sensibilitatea la aspirină şi AINS se poate dezvolta în orice punct de-a lungul evoluţiei bolii.98 Boala respiratorie exacerbată cu aspirina reprezintă o proporţie semnificativă a pacienţilor cu astm bronşic (9%)99 şi CRSwNP (13%).94 Aceşti pacienţi demonstrează un curs clinic mai refractar în tratamentul bolii sinusurilor. Desensibilizarea cu aspirină îmbunătăţeşte atât astmul, cât şi boala sinusurilor la această populaţie de pacienţi.100-103.

Pacienţii cu polipi nazali unilaterali trebuie evaluaţi pentru neoplasme sinonazale cu imagistică şi luarea în considerare a biopsiei. Înainte de a efectua o biopsie a unei mase sinonazale, clinicianul trebuie să evalueze relaţia dintre masa şi baza craniului pentru a exclude un encefalocel. Evaluarea vasculaturii înconjurătoare este, de asemenea, critică, deoarece atât anevrismele arterei carotide, cât şi angiofibroamele nazale juvenile se pot prezenta ca o masă nazală. Biopsia acestor entităţi poate duce la complicaţii hemoragice severe.

Rinosinuzita alergică fungică (AFRS) este o categorie distinctă de sinuzită cronică. Spre deosebire de majoritatea bolilor inflamatorii cronice ale sinusurilor, AFRS este adesea unilaterală. Acest diagnostic se stabileşte prin prezenţa polipilor nazali, mucus eozinofil cu cristale Charcot-Leyden şi teste cutanate sau de sânge care demonstrează alergie la ciupercă.104 Incidenţa AFRS este mai mare la pacienţii afro-americani, iar tulburarea este mai frecventă în regiunile umede, inclusiv în sudul Statelor Unite.105,106. neoplasme sinonazale. În astfel de cazuri, rezultatele imagistice prin rezonanţă magnetică sunt, de asemenea, utile în diagnosticul AFRS (Fig. 49-5).

Tulburările congenitale care au ca rezultat afectarea clearance-ului mucociliar au o incidenţă mare a SRC. Deoarece polipii nazali sunt neobişnuiţi la copii şi adolescenţi, prezenţa lor ar trebui să declanşeze evaluarea fibrozei chistice şi a dischineziei ciliare. Evaluarea patologică a polipilor la aceşti pacienţi este mai probabil să demonstreze un infiltrat neutrofil şi un proces inflamator predominant de tip 1 T helper mediat de celule.107,108.

Tratament

Tratamentul CRSwNP este o provocare. Majoritatea pacienţilor beneficiază temporar, dacă există, de terapie cu antibiotice.109'110'110a Spray-urile topice cu steroizi oferă adesea îmbunătăţiri110'111, dar rareori oferă o ameliorare simptomatică adecvată pentru pacienţii cu o sarcină semnificativă de polipi. Terapia sistemică cu steroizi oferă frecvent o îmbunătăţire semnificativă a simptomelor.112 Din păcate, efectele secundare sistemice limitează utilizarea pe termen lung a acestui medicament, iar simptomele reapar adesea rapid după încetarea administrarii de glucocorticoizi exogeni. Entuziasmul iniţial pentru irigaţiile antifungice a scăzut odată cu publicarea studiilor care demonstrează nu numai o lipsă de eficacitate, ci şi simptome agravate în comparaţie cu irigaţiile cu ser fiziologic placebo. ameliorare.114'114a Corticosteroizii sistemici sunt iniţiaţi frecvent înainte de intervenţia chirurgicală pentru CRSwNP pentru a scădea inflamaţia mucoasei, ceea ce îmbunătăţeşte hemostaza şi vizualizarea endoscopică în timpul intervenţiei chirurgicale. Corticosteroizii sporesc, de asemenea, controlul astmului bronşic în timpul anesteziei endotraheale şi în perioada postoperatorie. Chiar şi în cadrul unei intervenţii chirurgicale endoscopice sinusurilor efectuate corespunzător, reapariţia polipilor este frecventă. Combinarea intervenţiilor medicale şi chirurgicale este esenţială la această populaţie de pacienţi. Chirurgia îmbunătăţeşte accesul postoperator la sinusuri, permiţând o penetrare îmbunătăţită a irigaţiilor topice cu steroizi. Materialele implantabile impregnate cu steroizi

au fost, de asemenea, folosite pentru a prelungi durata ameliorării simptomatice după intervenţia chirurgicală.115-117.

Noile tratamente biologice sunt promiţătoare pentru tratamentul SRC. Omalizumab (anti-IgE) a fost utilizat pentru a trata astmul refractar şi, deşi datele clinice sunt limitate, studiile timpurii sugerează că omalizumab poate reduce sarcina polipilor şi simptomele la pacienţii cu CRSwNP.110'118 Interleukina-5 este un factor important al diferenţierii şi supravieţuirii eozinofilelor, iar un tratament anti-IL-5 (mepolizumab) a arătat că este un tratament precoce. CRSwNP.119 Un studiu randomizat, controlat, finalizat recent, care evaluează anti-IL-4 (dupilumab) ca tratament pentru astm bronşic refractar, a demonstrat o îmbunătăţire a simptomelor CRS, aşa cum este evaluată printr-un scor validat, specific de boală CRS.120 Disponibilitatea şi costul limitează în prezent atât utilizarea clinică, cât şi studiile de investigaţie pentru eficacitatea acestor agenţi CRS ca tratament biologic.

CAVITATEA ORALA, OROFARINXELE, HIPOFARINXELE ŞI LARINXELE

ANATOMIE, HISTOLOGIE ŞI FIZIOLOGIE

Cavitatea bucală

Cavitatea bucală este definită ca spaţiul de la buze până la capătul palatului dur. Contine dintii, mucoasa bucala si gingivala, mandibula si palatul dur, planseul gurii si limba anterior papilei circumvalate (Fig. 49-6). Structurile cavităţii bucale sunt în cea mai mare parte sub control voluntar. Cavitatea bucală funcţionează pentru a controla ingestia de substanţe. Structurile controlează

Cavitatea bucală

Orofaringe

• Hipofaringe

substanţa în timpul masticaţiei şi pregătirea unui bolus adecvat pentru prezentare la orofaringe pentru deglutiţie reflexivă. Aceasta implică muşchii de masticaţie pentru deschiderea şi închiderea maxilarelor, precum şi muşchii buzelor şi obrajilor pentru a controla dimensiunea cavităţii şi muşchii limbii pentru a muta particulele de alimente în jurul gurii şi a le modela în bolusul necesar. Pe lângă controlul aportului de substanţe, structurile din cavitatea bucală sunt responsabile pentru modularea voluntară a aerului expirat din plămâni. Acest control voluntar este folosit pentru a controla rata de aer expirat, precum şi pentru a modela zgomotele create de fluxul de aer în vorbire şi cântec.

Orofaringe

Orofaringe este definit ca spaţiul de la capătul palatului dur până la un plan paralel cu vârful epiglotei (vezi Fig. 49-6). Acest spaţiu include structurile pereţilor faringieni laterali formaţi

din constrictorii medii, palatoglos şi palatofaringian, amigdalele palatine, palatul moale şi uvula, valecula şi baza limbii. Deşi aceşti muşchi şi structuri sunt sub control voluntar pentru asistenţă în rata aerului expirat din plămâni şi modelarea sunetelor eliberate din tractul vocal, ei sunt sub control reflexiv pentru înghiţire. Odată ce nervii senzoriali sunt declanşaţi de expunerea la un bolus de solide sau lichide, sistemul nervos central trimite un răspuns reflex la înghiţire. Acest reflex are ca rezultat contracţia ordonată a bazei limbii, a palatului moale şi a pereţilor faringieni laterali pentru a propulsa bolusul în spate, a etanşa nazofaringe şi, respectiv, a propulsa bolusul către hipofaringe. Din nou, muşchii scheletici ai acestor structuri sunt sub control atât voluntar, cât şi reflexiv al sistemului nervos central.

Membrana tirohioidiană

tiroida

- Supraglota

Aritenoid

-Glotă

Figura 49-7 Vedere schematică a laringelui cu structurile cartilajului şi ligamentare. Subdiviziunile supraglotă, glotă şi subglotică sunt marcate. (Modificat din Netter FH: Atlas of human anatomy, ed 5, Philadelphia, 2010, Saunders. Ilustraţie Netter de la www.netterimages.com, ID: 1495. © Elsevier Inc. Toate drepturile rezervate.)

Hipofaringe

Hipofaringe este definit ca spaţiul de la un plan perpendicular pe vârful epiglotei până la aspectul superior şi lateral al laringelui până la intrarea esofagiană (vezi Fig. 49-6). Aceasta include structura pereţilor faringieni laterali, inclusiv constrictorii inferioare şi membranele mucoase, precum şi sinusurile piriforme bilaterale. În ceea ce priveşte orofaringe, muşchii scheletici care alcătuiesc aceste structuri sunt sub control voluntar pentru a ajuta la reglarea fluxului de aer din plămâni şi modelarea fluxului de aer în vorbire, precum şi controlul reflexiv al sistemului nervos central pentru înghiţire. Capătul distal al hipofaringelui culminează în sfincterul esofagian superior. Aceasta este o regiune a faringelui care controlează deschiderea esofagului proximal pentru a permite trecerea alimentelor în calea alimentară şi pentru a preveni regurgitarea accidentală a alimentelor sau a secreţiilor înapoi în faringe şi căile aeriene superioare. Deşi sfincterul esofagian superior are câţiva centimetri lungime, porţiunea primară este formată din muşchiul cricofaringian (vezi Fig. 49-6). Acest muşchi scheletic circumferenţial, asemănător praştii, este menţinut într-o stare tonică contractată şi închisă. Actul de a înghiţi iniţiază inhibarea reflexă a aportului neuronal, având ca rezultat relaxarea musculară. Pe măsură ce laringele şi faringele sunt trase în sus şi înainte de acţiunile altor muşchi, sfincterul esofagian superior relaxat este deschis. Aceasta permite trecerea bolusului alimentar. Bolusul nu poate trece fie din cauza eşecului relaxării segmentului muscular cricofaringian, fie din cauza eşecului de a întinde zona deschisă prin tracţiunea muşchilor coordonaţi pe segmentul relaxat al sfincterului esofagian superior. Oricare va duce la reţinerea alimentelor şi a secreţiilor, care se pot scurge apoi în căile aeriene superioare.

Laringe

Laringele este format din oase, cartilaj, structuri musculare şi mucoase de la epiglotă până la baza inelului cricoid. Este împărţit în trei regiuni pe baza modelelor de drenaj limfatic. Aceste regiuni includ (1) supraglota de la vârful epiglotei până la vârful corzilor vocale (cunoscute şi sub denumirea de „coardele vocale”), inclusiv partea superioară a aritenoidului; (2) glota, care include ţesutul de la vârful corzilor vocale până la 1 cm sub vârful corzilor vocale; şi (3) subglota, care se află sub corda vocală până la primul inel al traheei (Fig. 49-7).

Os şi cartilaj. Osul structural şi cartilajele laringelui includ osul hioid, lamina tiroidiană pereche şi inelul cricoid. Aceste structuri au ataşamente ligamentare şi cartilaginoase între ele pentru a le permite să funcţioneze ca un singur organ. Mai exact, hioidul este ataşat de cartilajul tiroidian prin ligamentul tirohioid. Laminele tiroidiene sunt ataşate de cricoid lateral prin articulaţia cricotiroidiană fibroasă şi anterior de ligamentul şi membrana cricotiroidiană. Osul hioid este ataşat de baza craniului de muşchiul stiloglos, mandibula de muşchiul geniohioid şi baza limbii de muşchiul hioglos. Cartilajul laringian este ataşat de peretele faringian prin muşchiul constrictor faringian inferior şi de inelul cricoid prin articulaţia cricotiroidiană, membrană, ligament şi muşchi. Cricoidul este ataşat de trahee prin ataşamente fibroase. Aceste conexiuni susţin căile respiratorii. Alte structuri cartilaginoase din laringe includ cartilajele complexe aritenoide cunoscute sub numele de cartilaje

cuneiforme, corniculate şi aritenoide şi cartilajul epiglotic. Structurile mucoase şi musculare ale laringelui includ pliurile ariepiglotice care leagă complexul aritenoid de epiglotă, falsele corzi vocale care merg de la corpul aritenoidului la baza epiglotei şi adevăratele corzi vocale care merg de la aritenoid la cartilajul tiroidian (Fig. Ventriculul laringian este o despicatură între corzile vocale adevărate şi false. Conţine celule producătoare de mucus şi salivare minoră

Figura 49-8 Anatomia căilor aeriene superioare: vedere endoscopică. A, intrare esofagiană; B, aritenoid; C, trahee; D, adevărate corzi vocale; E, epiglotă; F, valecula; G, false corzi vocale; H, pliuri ariepiglotice; I, sinusul piriform; J, regiunea interaritenoidă.

glande care lubrifiază ţesutul laringelui în timpul respiraţiei şi producerii vocii. În plus, forma ventriculului creează probabil o turbulenţă în fluxul de aer care este semnificativă pentru vibraţia corzilor vocale în timpul producerii vocii121, dar de o semnificaţie relativ mică pentru fluxul de aer în timpul respiraţiei.

Complexul aritenoid. Cartilajul aritenoid este ataşat de inelul cricoid printr-o serie de ligamente anterioare şi posterioare care formează capsula articulaţiei cricoaritenoide sinoviale. Cartilajele corniculate şi cuneiforme au ataşamente fibroase la aritenoide şi sunt situate deasupra şi, respectiv, anterior de cartilajul aritenoid. Adevărata funcţie a acestor structuri este necunoscută, dar ele măresc şi întăresc pliul ariepiglotic şi, prin urmare, pot ajuta la prevenirea aspiraţiei în timpul deglutiţiei. Articulaţia cricoaritenoidiană permite mişcarea aritenoidului pe inelul cricoid pentru abducţia şi aducţia corzilor vocale, care este controlată de acţiunea musculaturii laringiene intrinsece asupra aritenoidului. Mai exact, muşchiul cricoaritenoid lateral se ataşează de la aspectul lateral al cricoidului la procesul muscular de pe aspectul posterolateral al aritenoidului. Contracţia muşchiului cricoaritenoid lateral creează rotaţia spre interior a aritenoidului pe cricoid şi închide căile respiratorii laringiene în timpul deglutiţiei, exhalării şi respiraţiei (exhalare). Această activitate este completată de acţiunea muşchiului interaritenoid, care se desfăşoară între corpurile superioare ale aritenoidelor şi trage aritenoizii împreună. Muşchiul interaritenoid este probabil mai important în timpul producerii vocii decât în timpul respiraţiei. Muşchiul cricoaritenoid posterior se ataşează din partea posterioară a inelului cricoid şi de procesul muscular de pe aspectul posterolateral al aritenoidului. Contracţia muşchiului cricoaritenoid posterior creează rotaţia spre exterior a aritenoidului pe cricoid şi deschide căile respiratorii în timpul respiraţiei (inspiraţie).

Epiglotă. Epiglota are ataşamente ligamentare la osul hioid (ligamentul hioepiglotic) şi cartilajul tiroidian (ligamentul tiroepiglotic) şi ataşamente fibromusculare la

complexul aritenoid (pliul ariepiglotic). După cum sugerează numele acestor ataşamente (originea până la inserţie), epiglota se mişcă în raport cu aceste structuri de susţinere în timpul respiraţiei şi înghiţirii. Această mişcare este pasivă. Pe măsură ce baza limbii şi pereţii faringieni se contractă, iar cadrul de susţinere a hioidului şi a laringelui ataşat sunt trase în sus, epiglota se înclină în spate (inversare pasivă) pentru a acoperi partea superioară a căilor respiratorii şi a devia bolusul care urmează să fie înghiţit spre exteriorul laringelui. Epiglota nu acoperă complet căile respiratorii, ci mai degrabă direcţionează bolusul prin sinusul piriform şi în afara căilor respiratorii laringiene. Pacienţii care îşi pierd epiglota secundar tratamentului pentru cancer pot fi învăţaţi să înghită din nou prin contractarea puternică a bazei limbii pentru a trage laringele înainte şi a acoperi parţial căile respiratorii laringiene. De obicei, acest lucru are ca rezultat o cantitate mică de reziduuri depuse pe porţiunea superioară a laringelui şi/sau a pliilor vocale care apoi trebuie îndepărtate din laringe în hipofaringe cu gâtul limpezit sau tuse şi înghiţită a doua oară. Aceasta este cunoscută ca o „tehnică de deglutiţie supraglotică" şi este utilă în prevenirea aspiraţiei în cazurile de pierdere sau defecţiune epiglotică.

Structuri mucoase şi fibromusculare. Structurile mucoase şi fibromusculare includ pliurile ariepiglotice, falsele false vocale şi adevăratele pliuri. După cum sa menţionat anterior, pliurile ariepiglotice merg de la complexul aritenoid la epiglotă. Ele separă sinusul piriform al hipofaringelui de laringele supraglotic şi formează un ţesut în jurul corzilor vocale pentru a preveni aspiraţia în timpul deglutiţiei. Ele constau din ţesut fibrogras şi conţin glande salivare minore şi celule producătoare de mucus. Dacă o parte semnificativă a pliului ariepiglotic este îndepărtată în timpul intervenţiei chirurgicale, atunci lichidul sau bolusul alimentar poate cădea în laringe şi creşte riscul de aspiraţie. La porţiunea inferioară a pliului ariepiglotic se află falsele corda vocală. Aceasta este o colecţie fibro-grasă de ţesut acoperită şi cu epiteliu şi conţine glande salivare minore şi celule producătoare de mucus. Funcţia adevărată a corzilor vocale false este necunoscută, dar cel mai probabil ele afectează caracteristicile de rezonanţă ale vocii, mai degrabă decât să aibă vreun efect asupra respiraţiei sau deglutiţiei. Pliurile ariepiglotice şi falsele vocale fac parte din supraglotă şi pot fi acoperite fie cu epiteliu respirator, fie cu epiteliu scuamos.122

Adevăratele corzi vocale sunt compuse din muşchiul tiroaritenoid (TA) acoperit cu mucoasă. Mucoasa este un epiteliu scuamos stratificat susţinut de o submucoasă specializată sau lamina propria care se diferenţiază în trei straturi. Această diferenţiere este probabil secundară utilizării corzilor vocale pentru fonaţie, ceea ce determină fibroblastele de susţinere să producă şi să secrete proteine şi carbohidraţi.123 Aceste particule extracelulare sunt apoi stratificate într-o anumită ordine cu colagen dens ca strat cel mai profund, un strat mijlociu bogat în elastină şi glicozaminoglicani şi glicoproteine superficiale. Stratul mijlociu şi profund formează o zonă de tranziţie cunoscută sub numele de ligament vocal, care merge de la aspectul anterior al cartilajului tiroidian până la procesul vocal al aritenoidului. Acest ligament permite straturilor superficiale să se separe de straturile profunde, pe măsură ce corzile vocale vibrează pentru a produce voce şi este

probabil responsabil pentru intervalul relativ larg de înălţime vocală pe care oamenii o pot produce. Muşchiul TA merge din partea anterioară a cartilajului tiroidian şi se ataşează de-a lungul corpului cartilajului aritenoid. Pe măsură ce TA se contractă, aduc, tensionează, scurtează şi îngroaşă corda vocală. Acest lucru este important deoarece, pe măsură ce muşchiul TA îşi schimbă tensiunea şi forma, are un efect indirect asupra mucoasei corzilor vocale, care este implicată în vibraţia corzilor vocale. Frecvenţa de vibraţie a unui obiect este legată de forţa motrice pentru vibraţie, precum şi de tensiunea şi masa obiectului. Prin urmare, pe măsură ce ajustăm tensiunea în corda vocală, prin contracţia voluntară a muşchiului scheletic intrinsec al laringelui, afectăm frecvenţa vibraţiei corzii vocale, care este percepută ca înălţimea vocii. În cazul tensiunii şi masei corzilor vocale, cei mai importanţi doi muşchi sunt TA împreună cu muşchiul cricotiroidian. Pe măsură ce muşchiul cricotiroidian, care îşi are originea pe inelul cricoid anterior şi se inserează pe cartilajul tiroidian, se contractă, cartilajul tiroidian este subluxat pe inelul cricoid. Acest lucru are ca rezultat întinderea corzii vocale şi creşterea tensiunii, ceea ce creşte frecvenţa vibraţiilor şi înălţimea vocii.

Fiziopatologia. După cum se poate deduce din secţiunea anterioară, faringele şi laringele au funcţii proeminente şi complexe în căile aeriene superioare pentru a separa tractul alimentar de tractul respirator pentru supravieţuirea omului. Pentru înghiţire şi respiraţie, faringele şi laringele trebuie să funcţioneze în mod coordonat. Dacă aceste sisteme nu funcţionează corect, atunci căile respiratorii pot fi obstrucţionate sau conţinutul faringian poate fi aspirat şi poate duce la boli pulmonare.

TULBURĂRI DE DEGHIȚIE

Epidemiologie

Tulburările de deglutiţie cauzate fie de boli neurologice sau musculare care întrerup secvenţele normale ale căilor aeriene superioare şi ale activităţii faringiene pot duce la aspirarea conţinutului faringian fie direct, în timpul actului de deglutiţie, fie indirect din conţinutul gastric refluxat. Aspirarea unor cantităţi mari de material lichid sau a unor substanţe solide mari poate duce la obstrucţia căilor respiratorii cu asfixiere şi moarte. S-a demonstrat că aspiraţia acută a unor cantităţi mici de substanţe produce inflamaţie pulmonară acută.124 Aspiraţia de materiale acide pare a fi mai inflamatorie decât aspiraţia de materiale mai puţin acide.125 Dacă aspiraţia este un singur eveniment izolat, atunci inflamaţia se rezolvă cu puţine consecinţe. descuamarea mucoasei şi inflamaţia celulelor mononucleare.125 La pacienţii cu transplant pulmonar, aspiraţia cronică a conţinutului gastric refluxat a fost asociată cu rate crescute de eşec a grefelor prin dezvoltarea sindromului de bronşiolită obliterantă.126 Deşi mecanismul exact este necunoscut, pare să fie legat de fibroza care se dezvoltă ca răspuns la inflamaţia cronică repetă. Acest răspuns poate fi redus prin utilizarea agenţilor care reduc inflamaţia.127

Tulburările de deglutiţie, numite în mod obişnuit disfagie, afectează între 2% şi 11% din populaţia generală.128 Etiologia este variată. Disfagia poate apărea ca răspuns la

îmbătrânirea normală din cauza slăbirii musculaturii faringiene. Bolile neurologice, cum ar fi accidentul vascular cerebral, boala neuronului motor sau boala Parkinson pot provoca disfagie din cauza decalajului înghiţirii cu o coordonare slabă, precum şi secundară slăbiciunii sau spasticităţii musculaturii faringiene. În cele din urmă, disfagia rezultă adesea din intervenţia medicală pentru tratamentul bolilor capului şi gâtului sau în urma intubării pentru insuficienţă respiratorie.

Disfagia este raportată că se dezvoltă la 40% până la 50% dintre pacienţii intubaţi mai mult de 48 de ore.129-131 În plus, incidenţa disfagiei postextubare creşte cu 14% pentru fiecare zi suplimentară de intubare şi este semnificativ mai frecventă la pacienţii în vârstă. Totuşi, deoarece incidenţa este remarcabil de mare, toţi pacienţii intubaţi pentru perioade prelungite ar trebui evaluaţi cu cel puţin o examinare a deglutiţiei la pat înainte de iniţierea hrănirii orale după extubare.129 Studiile clinice au arătat, de asemenea, că aspiraţia după extubarea din intubaţie prelungită poate fi silenţioasă din cauza modificărilor senzaţiei laringiene şi faringiene; prin urmare, unii autori recomandă o intervenţie mai agresivă cu examene endoscopice flexibile.132 Deşi disfagia cu aspiraţie nu duce întotdeauna la pneumonie132, disfagia singură este corelată cu spitalizarea prelungită.131 Incidenţa disfagiei postintubare poate fi redusă prin folosirea tuburilor endotraheale mai mici şi cu monitorizarea atentă a presiunii endotraheale31313.

Simptomele tulburărilor de înghiţire

Cele mai frecvente simptome la pacienţii cu tulburări de deglutiţie sunt tusea cronică, scăderea în greutate şi episoadele repetate de pneumonie. La interogatori, pacienţii raportează că tuşesc în timpul meselor. În general, o dificultate mai mare la înghiţirea lichidelor indică o disfuncţie neurologică sau slăbiciune musculară, iar o dificultate mai mare cu solidele indică mai mult o obstrucţie. Examinatorul ar trebui să se întrebe ce substanţe provoacă cele mai multe dificultăţi, momentul tusei în raport cu mâncarea, durata de timp necesară pentru a termina o masă de dimensiuni moderate şi unde alimentele par să creeze cea mai mare dificultate în timpul înghiţirii.

Tuşirea precoce în timpul actului de înghiţire indică un control motric oral slab al bolusului. Pacienţii cu tulburări neurologice pot observa că nu pot controla alimentele din cavitatea bucală, iar alimentele se revarsă prematur în orofaringe sau hipofaringe înainte ca pacientul să fie gata să înghită. Pacienţii constată că substanţele care se desprind uşor sau constau atât din lichide, cât şi din solide sunt cele mai dificile, deoarece porţiuni din bolus pot scăpa. Tusea în timpul sau după înghiţire este cel mai indicativ al disfuncţiei faringiene datorată fie momentului reflex dezordonat al contracţiei faringiene, fie slăbiciunii musculare care împiedică bolusul să se deplaseze prin faringe după cum este necesar.

Prelungirea orelor de masă duce adesea la malnutriţie şi scădere în greutate. Pacienţii cu mecanism de deglutiţie intact pot, de obicei, să termine o masă completă în 15 minute. Orele de masă mai lungi sugerează disfagie. Când pacienţii trec peste 30 de minute pentru o masă, de obicei încep să-şi piardă interesul pentru a mânca. În cele mai multe cazuri, această

prelungire este inacceptabilă din punct de vedere social, iar însoţitorii de masă încep să părăsească masa, forţând pacientul să nu mai mănânce.

Disfagia poate fi împărţită aproximativ în disfagie de fază faringiană şi disfagie de fază esofagiană. Pacienţii cu probleme de fază faringiană se vor plânge de substanţe care se lipesc în partea din spate a „gâtului" şi de tuse, din cauza aspiraţiei de substanţe reţinute, în timp ce pacienţii cu tulburări de fază esofagiană se vor plânge de depunerea alimentelor în piept care trebuie regurgitată sau „spălată" cu lichide. Tusea poate fi stimulată şi la nivelul esofagului distal, dar aceasta este după înghiţire, neproductivă şi nu este asociată cu dezvoltarea pneumoniei.

Evaluarea disfagiei

Evaluarea se face cel mai bine de către o echipă de medici şi logopedişti interesaţi de tulburările de deglutiţie. După o anamneză atentă, pacientul poate primi o înghiţitură de apă în timpul palpării complexului laringian. Pe măsură ce pacientul înghite, laringele ar trebui să se ridice rapid cu aproximativ 2 cm. În plus, pacientul nu trebuie să tuşească şi apoi ar trebui să poată vorbi fără o voce umedă. Dacă pacientul trece de acest screening iniţial, atunci el sau ea ar trebui să fie rugat să ia mai multe înghiţituri pentru a vedea dacă reflexul de înghiţire se defectează. Apoi, se efectuează o evaluare completă a capului şi gâtului şi endoscopia indirectă a hipofaringelui şi a laringelui pentru a evalua mobilitatea şi rezistenţa buzelor şi limbii şi pentru modelele de secreţii reţinute sau particule de alimente. Pacienţii cu funcţie normală a limbii ar trebui să poată să iasă în afară limba şi să o mişte dintr-o parte în alta fără mişcarea asociată a mandibulei. Reţinerea particulelor de alimente în cavitatea bucală sau incapacitatea de a mişca liber limba indică slăbiciune sau mişcare restricţionată. Endoscopia indirectă care identifică acumularea la baza limbii în valeculă sugerează o slăbiciune a bazei limbii, acumularea secreţiilor în sinusurile piriforme indică slăbiciunea faringiană, iar acumularea secreţiilor în orificiul esofagian indică eşecul deschiderii cricofaringiene sau obstrucţia esofagului.

Pentru a confirma aceste modele de slăbiciune, poate fi efectuată o evaluare endoscopică flexibilă a deglutiţiei135 sau un examen modificat al deglutiţiei cu bariu. Aceste teste sunt de obicei efectuate de un patolog calificat. În loc să fie doar un test de screening pentru aspiraţie, aceste examinări ar trebui folosite pentru a identifica care deficite în cadrul actului de deglutire sunt responsabile pentru disfagie. Aceste informaţii vor direcţiona strategiile de tratament.

Tratament

Tratamentul tulburărilor de deglutiţie implică identificarea precisă a regiunii şi tipului deficitului de deglutiţie. Dacă se identifică slăbiciune musculară, pacienţilor li se pot administra o serie de exerciţii care vizează zone specifice fie ale bazei limbii136,137, fie ale pereţilor faringieni laterali.138 Dacă sunt identificate deficite neurologice care duc la probleme de sincronizare reflexă sau dacă deficitele musculare sunt insurmontabile, atunci pacienţii pot fi învăţaţi strategii compensatorii pentru a îmbunătăţi siguranţa deglutiţiei.

Aceste strategii includ repoziționarea pacientului în timpul înghițirii, astfel încât bolusul să fie mai puțin probabil să cadă în căile respiratorii, plasarea bărbiei pentru a menține bolusul în gură în timpul masticației sau întoarcerea capului pentru a închide partea slăbită a faringelui în timpul actului de deglutiție. În cele din urmă, dacă niciuna dintre aceste tehnici nu este benefică, iar pacientul și familia sunt interesați, se poate introduce un tub de hrănire pentru a preveni pierderea în greutate și pentru a reduce sarcina de a ingera o cantitate suficientă de calorii pe cale orală pentru a menține greutatea. Dacă aspirația repetată persistă, atunci trebuie luată în considerare separarea laringotraheală.

BOALA DE REFLUX GASTROESOFAGIAN SI LARINGO-FARINGIAN

Asociere cu astmul și BPOC

Relația dintre boala de reflux și astm și BPOC este complexă. Deși asocierea dintre reflux și astmul bronșic sever este bine acceptată, lipsesc dovezile empirice pentru cauzalitatea unuia de celălalt. Boala pulmonară poate fi legată de boala de reflux prin diferite mecanisme. În primul rând, microaspirația directă a conținutului refluxat în faringe pe o bază cronică poate duce la remodelarea pulmonară. Amploarea leziunii este legată de cantitatea și caracteristicile aspirației, frecvența aspirației și eficacitatea mecanismelor de protecție a plămânilor. Acesta este mecanismul propus pentru dezvoltarea sindromului de bronșiolită obliterantă la pacienții cu transplant. În al doilea rând, refluxul sau clearance-ul redus al alimentelor de la dismotilitatea esofagiană poate provoca bronhospasm indus vagal. Bronhospasmul indus vagal este asociat cu acidificarea crescută a esofagului inferior și poate fi ameliorat prin dezacidificarea conținutului gastric la pacienții cu astm dificil de controlat.139 Tratamentul cu un inhibitor al pompei de protoni (IPP) îmbunătățește controlul astmului la persoanele cu boală de reflux gastroesofagian simptomatică, dar nu și la cei fără simptome (GERD,141).

Cu toate acestea, așa cum sa menționat anterior, asocierea dintre boala de reflux și boala pulmonară nu dovedește cauzalitate. Este posibil ca medicamentele pentru tratamentul astmului să crească refluxul sau ca modificările de la boala pulmonară cronică să crească și refluxul. Se știe că albuterolul scade presiunea de repaus a sfincterului esofagian inferior și scade amplitudinea contracției esofagiene. Aceste modificări pot crește incidența refluxului.142 Prednisonul, care este adesea prescris la pacienții cu astm bronșic greu de controlat, s-a dovedit că crește timpul de expunere la acid esofagian.143 Boala pulmonară cronică poate duce la hiperinflație cu aplatizarea diafragmei. Diafragma, în special crura din jurul hiatusului esofagian, formează o parte critică a sfincterului esofagian inferior. Prin urmare, aplatizarea diafragmei scade bariera protectoare de reflux a diafragmei. Un gradient de presiune transdiafragmatic crescut, așa cum se observă la pacienții cu BPOC, predispune la mișcarea conținutului gastric în esofag.

Evaluarea GERD și a bolii de reflux laringofaringian

Nu există descoperiri fizice universal acceptate în cavitatea bucală și orofaringe care să fie patognomonice pentru boala de reflux extraesofagian.144 În plus, deși au fost întreprinse

încercări de a dezvolta un „scor de constatare a refluxului” pentru modificările fizice ale laringelui la pacienţii cu presupus reflux extraesofagian,145 au fost încercări de corelare a acestor descoperiri prin validarea pH-ului. nereuşită. Se crede pe scară largă că orice sursă de iritaţie, reflux sau altfel, poate duce la aceleaşi modificări. Prin urmare, constatările atribuite anterior bolii de reflux laringian sunt nespecifice.

Prin urmare, după ce a fost finalizat un istoric atent al simptomelor atât ale GERD clasice, cât şi ale bolii de reflux extraesofagian, majoritatea pacienţilor vor fi supuşi unui proces de medicamente antireflux. Dacă testul are ca rezultat ameliorarea simptomelor, atunci se crede că simptomele sunt secundare bolii de reflux. Această metodă de evaluare a refluxului cu un studiu empiric de medicamente este problematică deoarece poate exista un efect placebo considerabil. Metaanaliza studiilor clinice controlate randomizate a arătat că efectul medicamentelor în atenuarea simptomelor nu este semnificativ diferit de efectul placebo.146 Unii clinicieni procedează la monitorizarea pH-ului de 24 de ore şi/sau testarea impedanţei. Deşi analiza pH-ului pe 24 de ore este considerată standardul de aur pentru refluxul esofagian, nu există teste universal acceptate pentru diagnosticul de reflux extraesofagian. Chiar dacă se încearcă măsurarea pH-ului în hipofaringe pentru a evalua scurgerea extraesofagiană a conţinutului gastric, nu există date normative larg acceptate şi există o dezbatere semnificativă cu privire la ceea ce constituie o constatare anormală.147

Tratamentul BRGE

Tratamentul GERD sau al bolii de reflux extraesofagian care cauzează probleme pulmonare este cel mai bine început cu modificări ale dietei şi medicamente PPI de două ori pe zi. Motivul pentru aceste strategii de management agresive este că faringele, laringele şi traheea au puţine sau chiar deloc mecanisme naturale de protecţie pentru neutralizarea conţinutului gastric aspirat.148,149.

Dacă există o suspiciune puternică de BRGE sau de reflux extraesofagian care cauzează boli pulmonare, atunci se poate lua în considerare terapiile chirurgicale, cum ar fi fundoplicatura Nissen. Studiile care evaluează răspunsul real al simptomelor de la boala de reflux extraesofagian la intervenţia chirurgicală arată rezultate contradictorii. Acest lucru se datorează în parte dificultăţii semnificative în diagnosticarea cu acurateţe a refluxului extraesofagian, precum şi în înţelegerea rolului pe care refluxul extraesofagian îl poate juca în procesul bolii pulmonare.150 Cele mai bune rezultate se obţin atunci când se identifică GERD clasic şi se efectuează intervenţia chirurgicală, fundoplicatura Nissen, pentru refluxul semnificativ în esofagul inferior.151-153.

TULBURARE PARADOXALĂ A MIŞCĂRII POLIEI VOCALE ŞI LARINGOSPASMUL

Definiţie şi diagnostic

Cunoscută şi sub denumirea de disfuncţie a corzilor vocale, tulburarea paradoxală a mişcării corzilor vocale (PVFMD) este un termen descriptiv pentru aducţia inadecvată a corzilor vocale în timpul inspiraţiei. Închiderea greşită a corzilor vocale creează dificultăţi de respiraţie şi este adesea diagnosticată greşit ca astm. Diagnosticul de PVFMD se face pe baza

anamnezei urmate de spirometrie şi examen laringian. Pacienţii prezintă o constelaţie de simptome, inclusiv dificultăţi de respiraţie, o senzaţie de corp străin sau nod în gât, o tuse uscată, neproductivă şi, posibil, senzaţie de constricţie în piept. Aceste simptome se pot manifesta în repaus, după vorbire sau după efort fizic. Adesea simptomele sunt exacerbate pe măsură ce pacientul creşte intensitatea comportamentului precipitant. Boala este de obicei diagnosticată greşit ca astm; cu toate acestea, simptomele sunt refractare la protocoalele standard de management. La pacienţii cu PVFMD, spirometria efectuată în timpul unui episod poate evidenţia aplatizarea membrului inspirator al curbei flux-volum, indicând o obstrucţie extratoracică variabilă154-156 (vezi Fig. 25-8, panoul din dreapta). Laringoscopia, considerată de unii drept standardul de aur pentru diagnostic,154,157,158 poate evidenţia închiderea paradoxală a corzilor vocale în timpul inspiraţiei. În mod obişnuit, închiderea paradoxală este observată în timpul inhalării active sau forţate fie prin gură, fie prin nas, dar este considerată patognomică de unii atunci când este văzută la sfârşitul unui rostire de vorbire.155 Testarea provocării prin provocare sporită la efort, expunerea la miros sau chiar provocarea la metacolină poate creşte sensibilitatea laringoscopiei în identificarea paradoxală. Cu toate acestea, chiar şi cu aceste provocări, sensibilitatea endoscopiei este încă de doar 60% la pacienţii cu simptome.159 Prin urmare, un diagnostic prezumtiv şi un tratament empiric pot fi justificate la toţi pacienţii cu simptome care nu răspund bine la managementul medical pentru astm bronşic.

Laringospasmul, închiderea corzilor vocale împiedicând inhalarea, este un reflex fiziologic de protecţie pentru a preveni aspiraţia atunci când particulele străine stimulează corzile vocale sau structurile supraglotice. Laringospasmul este cel mai frecvent întâlnit în timpul extubării de la anestezie generală. Este gestionat cu ventilaţie cu presiune pozitivă şi doze mici de agenţi paralitici pentru a slăbi închiderea corzilor vocale. Episoadele severe sunt complicate de edem pulmonar post-obstructiv, care poate necesita un management relativ prelungit în secţia de terapie intensivă. În absenţa unui stimul cunoscut, episoadele recurente de laringospasm se pot dezvolta la pacienţii cu boală neurologică progresivă160,161 sau pot fi asociate cu forme severe de PVFMD. Acestea duc adesea la deplasări recurente la departamentul de urgenţă şi pot fi diagnosticate greşit ca paralizie bilaterală a corzilor vocale.

La pacienţii cu laringospasm episodic recurent, trebuie efectuat un examen neurologic complet pentru a exclude o tulburare neurologică. În absenţa bolii neurologice, laringospasmul va răspunde adesea la aceleaşi strategii de management care pot fi utilizate pentru pacienţii cu PVFMD.

Etiologie

Etiologia PVFMD este neclară. Considerată de unii ca fiind o tulburare psihologică a femeilor tinere, PVFMD este asociată cu astm şi GERD.162 Nivelurile ridicate de stres, picurarea postnazală cronică şi expunerea mediului la iritanţi inhalaţi sau aspiraţi, alergii sau BRGE pot duce la hiperreactivitate laringiană, care la rândul său declanşează închiderea laringiană paradoxală. Într-un studiu162, când pacienţii cu PVFMD au fost comparaţi cu datele normative din Minnesota Multiphasic Personality Inventory, 40% dintre pacienţii cu

PVFMD au demonstrat o creştere pe scara de ipohondrie şi isterie şi o creştere minoră pe scara depresiei într-un model compatibil cu tulburarea de conversie. În plus, 29% dintre aceşti pacienţi au avut diferenţe semnificative la aceste scale, dar nu s-au potrivit cu modelul clasic al tulburării de conversie, în timp ce doar 24% dintre pacienţi au avut scoruri care sugerează nicio afecţiune psihopatologică. Interesant este că pacienţii cu antecedente de astm bronşic sau BRGE au avut, de asemenea, un scor semnificativ mai mare pe scara ipohondriei decât pacienţii fără aceste tulburări.

Asocierea PVFMD cu astmul bronşic, GERD şi expunerea mediului la iritanţi ridică posibilitatea unei cauze organice la un procent din pacienţii cu boală. Unii autori au sugerat că atunci când se suspectează o cauză organică, atunci termenul de laringe iritabil ar trebui folosit pentru a descrie tulburarea,156 Într-un studiu al pacienţilor cu astm bronşic, 19% au avut PVFMD concomitentă, în timp ce doar 5% dintre subiecţii de control asimptomatici au avut vreo dovadă de închidere paradoxală a corzilor vocale.163.

Tratament

Primul pas în tratamentul PVFMD este recunoaşterea bolii. Prezentarea clinică este adesea confuză, deoarece pacienţii pot avea astm coexistent sau BRGE şi sunt adesea rezistenţi la ideea că schimbarea comportamentală ar putea duce la orice reducere semnificativă a severităţii simptomelor. Un studiu a estimat că asocierea cu astm şi BRGE este de până la 65% şi, respectiv, 51%. pentru BRGE. Cu aceste strategii simptomele pot fi reduse modest, dar atacurile acute de dispnee intermitentă, tuse şi constricţie toracică pot fi încă greu de controlat. Prin urmare, este necesară trimiterea la un specialist capabil să efectueze endoscopie faringiană şi laringiană nesedată. Dacă adevărata coexistenţă a astmului bronşic este îndoielnică, deoarece există puţin sau deloc răspuns la terapia bronhodilatatoare, atunci este indicată repetarea testării funcţiei pulmonare înainte şi după terapia bronhodilatatoare şi, eventual, cu provocarea cu metacolină. Dacă rezultatele testelor sunt pozitive, atunci gestionarea bolii reactive a căilor respiratorii ar trebui să fie maximizată. Dacă rezultatele testelor sunt negative, atunci toată terapia medicală trebuie oprită deoarece medicamentele pentru astm bronşic pot exacerba boala prin iritarea mucoasei laringiene, creşterea anxietăţii pacientului sau creşterea riscului de reflux gastroesofagian. Dacă simptomele conduc la suspiciunea că BRGE sau boala de reflux laringofaringian este un factor care contribuie, atunci este rezonabil să se trateze pacientul cu modificări ale dietei şi terapie cu IPP. Modificările dietetice includ evitarea alimentelor despre care se ştie că provoacă reflux, mese mici şi evitarea reclinării după masă. Terapia cu IPP trebuie începută de două ori pe zi cu 1 oră înainte de prima şi ultima masă a zilei. Refluxul care ajunge la hipofaringe apare cel mai frecvent după mese. Prin urmare, IPP trebuie administrat înainte de masă, astfel încât să poată fi atins un nivel seric înainte de stimularea producţiei de acid de către alimentele ingerate. Dacă simptomele nu s-au ameliorat cu 2 până la 3 luni după iniţierea terapiei, atunci este rezonabil să presupunem că refluxul acid nu joacă un rol semnificativ în patogeneza bolii pacientului, iar terapia cu IPP poate fi întreruptă.

După o anamneză atentă şi o endoscopie pentru a exclude alte cauze de obstrucţie a căilor respiratorii, tratamentul episoadelor acute de PVFMD include reasigurarea, instrucţiunile de respiraţie şi, eventual, utilizarea amestecului de heliu şi oxigen ("heliox").164,165 Adesea, exacerbările acute vor precipita vizitele la un serviciu de urgenţă. Pacientul prezintă dispnee, frecvenţă respiratorie rapidă şi stridor. Mai degrabă decât corzile vocale imobile sau o leziune de masă obstructivă, endoscopia arată de obicei că corzile vocale sunt ţinute în poziţie paramediană prin inspiraţie şi expiraţie. Dacă pacienţilor li se cere să tuşească sau să îşi dreseze glasul, corzile vocale vor răpi de obicei. Abducţia cordurilor vocale poate fi stimulată în continuare prin liniştirea pacientului şi prin încercarea de a oferi un mediu calm şi relaxat. Inspirarea pe nas şi expirarea prin nas sau buzele strânse (respiraţie măsurată) pot fi, de asemenea, benefice. Ca alternativă, pacientului i se poate cere să respire printr-un pai. Plasarea unei restricţii în căile respiratorii înainte de intrarea laringiană, atât cu nasul, cât şi cu buzele sau cu un pai, facilitează capacitatea pacientului de a-şi controla respiraţia şi promovează relaxarea laringiană cu o activitate laringiană adecvată. Controlul respirator sau respiraţia măsurată reduce hipersensibilitatea laringiană prin reducerea fie a frecvenţei respiratorii, fie a volumului respiraţiei sau ambele. Acest tip de recalificare respiratorie este cheia managementului cronic al pacienţilor cu PVFMD.166,167.

Dificultăţile în stabilirea criteriilor de diagnostic pentru PVFMD sunt chiar mai mari decât pentru astm. În cazul astmului, măsurile obiective ale funcţiei pulmonare pot documenta obstrucţia reversibilă a fluxului de aer, sau bronhoprovocarea cu metacolină poate demonstra hiperreactivitatea bronşică. Pacienţii cu PVFMD pot prezenta o aplatizare a limbului inspirator al curbei flux-volum, aşa cum se observă la pacienţii cu obstrucţie variabilă a căilor respiratorii extratoracice, dar aceste modificări pot fi imitate prin efort inspirator submaximal. Prin urmare, nu există cu adevărat măsuri obiective ale bolii, iar stabilirea criteriilor obiective de diagnostic nu este posibilă. Tratamentul poate implica apoi efecte placebo de la medicamente pentru alte tulburări, cum ar fi GERD sau astmul sau recalificarea respiratorie activă pentru a angaja pacientul în recâştigarea controlului asupra respiraţiei sale. Acest antrenament respirator foloseşte tehnici pentru a reduce rata şi/sau volumul respiraţiei şi pentru a angaja pacientul într-un efort conştient de a-şi controla respiraţia. Datorită dificultăţii de stabilire a criteriilor de diagnostic, au existat puţine studii randomizate controlate de reeducare respiratorie la pacienţii cu PVFMD. Dovezi limitate din seria de cazuri au arătat o reducere a severităţii simptomelor pacientului şi îmbunătăţiri ale calităţii vieţii, care pot fi menţinute printr-o urmărire periodică pe termen lung.168

PARALIZIA VOCALĂ

Unilateral

Paralizia unilaterală a pliilor vocale produce rareori simptome de obstrucţie a căilor respiratorii. Deşi modificările funcţiei pulmonare pot fi măsurate atât în timpul respiraţiei liniştite, cât şi în timpul respiraţiei active, acestea sunt rareori semnificative din punct de vedere clinic.169 Mecanismul propus pentru obstrucţia potenţială a căilor respiratorii atunci când este prezent este fie (1) acţiunea fluxului de aer inspirator care produce un

efect Bernoulli asupra cozii vocale flasce, fie (2) reinervarea inadecvată a corzii vocale paralizate în timpul semnalelor de inspiraţie17 paralizate (adducţia vocală cu sinkine active). descoperirile pot fi corectate prin intervenţii chirurgicale pentru a stabiliza complexul flasc al corzii vocale, prin injecţii cu toxină botulină pentru a reduce efectele reinervaţiei inadecvate sau prin intervenţii chirurgicale pentru a reduce aportul nervos al corzii vocale sincinetice.171

Bilateral

Paralizia bilaterală a corzilor vocale se dezvoltă cel mai frecvent secundar intervenţiei chirurgicale în compartimentul anterior al gâtului pentru boala tiroidiană.172 Nervii laringieni recurenţi sunt fie zdrobiţi, fie tăiaţi în timpul intervenţiei, iar abducţia corzilor vocale pentru inspiraţie şi adducţia pentru fonaţie se pierd. Imediat după debutul leziunii, pacienţii sunt adesea capabili să tolereze pierderea abducţiei corzilor vocale, deoarece corzile vocale sunt flasce şi imobile în poziţie laterală. Vocea este slabă şi respirabilă. Cu toate acestea, nervul laringian recurent conţine toţi axonii pentru abducţie şi aducţie într-un singur fascicul. Pe măsură ce axonii cresc, muşchii corzii vocale îşi recapătă tonul fără aducţie sau abducţie activă. Din cauza masei crescute a muschilor adductori in comparatie cu muschiul abductor, corzile vocale adopta o pozitie mai mediala. Tonul cordurilor vocale îşi revine la majoritatea pacienţilor care suferă o leziune a nervului laringian recurent.173 Acest proces de regenerare neuronală durează între 3 şi 9 luni şi duce la îmbunătăţirea lent progresivă a vocii, dar la compromis progresiv al căilor respiratorii. Pacienţii se adaptează la acest compromis progresiv al căilor respiratorii prin scăderea nivelului lor de activitate. Majoritatea pacienţilor pot fi trataţi fără traheotomie.

Un mic procent de pacienţi dezvoltă paralizie bilaterală a corzilor vocale secundară unei malformaţii Chiari cu creşterea presiunii intracraniene şi comprimarea nervului cranian X în foramenul magne de la baza creierului în timp ce hernia prin foramen. Această condiţie poate fi extrem de dificil de diagnosticat. În sfârşit, un mic procent de pacienţi vor avea o etiologie idiopatică. În aceste cazuri, paralizia se poate dezvolta bilateral simultan sau unilateral separat de ani.174

Pacientul cu paralizie bilaterală a corzilor vocale se plâng de obicei de modificări minime ale vocii şi notează dispnee marcată la efort. Anamneza atentă dezvăluie de obicei cauza ca intervenţie chirurgicală anterioară172, iar examenul general evidenţiază prelungirea inspiraţiei cu stridor inspirator uşor până la moderat. Examenul endoscopic evidenţiază imobilitate bilaterală a corzilor vocale cu posibilă alungire a corzilor vocale la inhalare.172 Testarea funcţiei pulmonare demonstrează un model clasic de obstrucţie extratoracică variabilă cu aplatizarea membrului inspirator al curbei flux-volum şi puţină modificare a membrului expirator (vezi Fig. 25-8, panoul din dreapta). Când debitul inspirator maxim scade sub 1,5 L/sec, majoritatea pacienţilor sunt simptomatici semnificativ şi intervenţia este justificată. Dacă fluxul inspirator este menţinut în jurul valorii de 2 l/sec, majoritatea pacienţilor pot efectua activităţi modeste, cum ar fi urcarea unui etar de scări sau mersul pe suprafeţe plane.

Tratamentul paraliziei bilaterale a pliilor vocale este îndreptat spre mărirea statică a căilor respiratorii. Acest lucru poate fi realizat prin traheotomie. Dacă pacienţii aleg această opţiune, atunci ar trebui să se ia în considerare crearea unui tract de traheostomie căptuşit cu piele. Acest lucru va reduce riscul de creştere a ţesutului de granulaţie la nivelul stomei, va oferi pacienţilor o stomă stabilă şi sigură pentru a se gestiona singuri pe o bază cronică şi va permite pacienţilor să utilizeze un aparat care va ţine o valvă unidirecţională, astfel încât ocluzia digitală să nu fie necesară pentru fonaţie. Acest lucru reduce forţa adductorului şi permite o funcţionare îmbunătăţită a muşchilor abductori. Vocea este destul de bine păstrată, deoarece pacientul poate de obicei trece peste unele dintre efectele toxinei botulinice. Dezavantajul acestei opţiuni de tratament este că pacientul va necesita injecţii repetate.176 Cordotomia sau aritenoidectomia parţială sunt, de asemenea, opţiuni chirurgicale pentru tratamentul menit să îndepărteze porţiunea posterioară a corzii vocale sau, respectiv, o porţiune a cartilajului aritenoid. Aceasta măreşte porţiunea cartilaginoasă a căilor respiratorii laringiene cu 1 până la 2 mm fără a interfera prea mult cu funcţia vibratorie anterioară a corzilor vocale. Cu toate acestea, deoarece porţiunea posterioară a căilor respiratorii este mărită în mod static, aerul se va scurge în timpul fonaţiei, iar vocea va fi redusă în volum, precum şi calitatea respiraţiei. Acesta este denumit „marele compromis" deoarece cu cât căile respiratorii sunt mai mari pentru respiraţie şi toleranţă la activitate, cu atât vocea este mai proastă. Pacientul şi chirurgul trebuie să decidă asupra unui echilibru.177 În plus, una sau ambele corzi vocale pot fi suturate într-o poziţie laterală printr-o multitudine de tehnici diferite denumite „lateralizarea suturii". Unele dintre aceste tehnici sunt potenţial reversibile şi pot fi utilizate la pacienţii la care recuperarea funcţiei este posibilă, pentru a-şi îmbunătăţi căile respiratorii în această perioadă.178 În sfârşit, sunt în curs de desfăşurare strategii chirurgicale experimentale de management cu stimulare electrică a muşchilor abductori pentru deschiderea glotei. Rezultatele iniţiale indică faptul că abducţia pentru respiraţie poate fi realizată fără a compromite închiderea corzilor vocale pentru producerea vocii.

STENOZA GLOTICA

Cicatrizarea laringelui, de obicei în porţiunea posterioară, denumită stenoză a glotei posterioare (PGS), se dezvoltă cel mai frecvent ca urmare a intubării prelungite pentru ventilaţie mecanică. De fapt, atunci când pacienţii prezintă imobilitate bilaterală a corzilor vocale după intubaţie prelungită, atunci 95% din timp imobilitatea este secundară formării de cicatrici în şi în jurul articulaţiilor cricoaritenoide.172 Acesta este un proces cu totul diferit de paralizia bilaterală a corzilor vocale, dar clinic şi endoscopic poate fi dificil de distins, deoarece inspecţia vizuală relevă poziţia imobilă în pliurile vocale paramedian. Indicii clinice utile pentru diagnostic sunt evenimentele şi momentul în jurul apariţiei simptomelor. Cel mai frecvent eveniment asociat cu debutul este intubaţia prelungită. Pe măsură ce tubul endotraheal se freacă de mucoasa laringelui posterior, mucoasa este erodata şi se dezvoltă inflamaţia. Refluxul poate juca un rol în creşterea inflamaţiei sau a eroziunii mucoasei.179 Infecţia secundară a ulceraţiei mucoasei poate juca, de asemenea, un rol în adăugarea inflamaţiei. După ce tubul endotraheal este îndepărtat, mucoasa se vindecă prin intenţie secundară pe o perioadă de 6 săptămâni. Astfel pacientul observă

deteriorarea respiraţiei mai rapid după o leziune a mucoasei decât după o leziune neurologică; în urma unei leziuni neurologice, dificultatea de respiraţie se dezvoltă pe o perioadă de 3 până la 6 luni, pe măsură ce nervul îşi revine tonusul parţial.

Examenul relevă, de asemenea, diferenţe subtile la pacienţii cu PGS faţă de cei cu paralizie bilaterală a pliilor vocale. În primul rând, pacienţii cu PGS au, de obicei, o voce normală, deoarece se menţine aducţia la corzile vocale. La examenul endoscopic există diferenţe subtile în aspectul mişcării corzilor vocale. Deoarece reducerea abducţiei şi aducţiei corzilor vocale este mecanică, activitatea fizică care rămâne este de obicei adecvată, abducţia şi adducţia fiind bine sincronizate cu inspiraţie şi voce. Nu există dovezi de activitate spastică sau sinkinetică la pacienţii cu PGS, aşa cum ar putea exista la pacienţii cu paralizie bilaterală a pliilor vocale. Evaluarea endoscopică atentă evidenţiază de obicei ţesut cicatricial peste şi în jurul articulaţiei cricoaritenoide. Acest lucru poate fi subtil, cu un aspect relativ normal şi doar o uşoară reducere a dimensiunii şi formei normale a porţiunii posterioare a laringelui, sau evident, cu ţesut cicatricial deschis în porţiunea posterioară a glotei.180 În cele din urmă, testarea funcţiei pulmonare dezvăluie de obicei un model extratoracic fix cu aplatizarea atât a volumului de flux inspirator, cât şi a celui expirator al membrelor.

Distingerea dintre PGS şi paralizia bilaterală a corzilor vocale este semnificativă din punct de vedere clinic, deoarece opţiunile de tratament şi rezultatele sunt diferite. În timp ce atât paralizia bilaterală, cât şi PGS vor răspunde la traheotomie, PGS nu răspunde favorabil la injecţiile cu toxină botulină din cauza fixării mecanice a articulaţiei, care nu permite întregii corzi vocale să se mişte lateral atunci când adductorii sunt relaxaţi. Mai degrabă, ţesutul muscular relaxat al corzii vocale este ţinut aproape de linia mediană de articulaţia fixă. Aceasta se poate prăbuşi apoi în căile respiratorii în timpul inspiraţiei secundare forţelor Bernoulli şi exacerba obstrucţia căilor respiratorii. În PGS tratamentul chirurgical iniţial ar trebui să vizeze eliberarea ţesutului cicatricial care menţine articulaţia în poziţie fixă. Dacă acest lucru nu este posibil din cauza pierderii sau remodelării structurii articulaţiei cartilaginoase, atunci porţiuni din cartilaj sau din corda vocală pot fi îndepărtate. Dacă este posibil, lambourile de avansare a mucoasei trebuie proiectate pentru a acoperi locul exciziei chirurgicale. Deoarece ţesutul glotei posterioare este cicatrice, incizia simplă prin ţesutul cicatricial anterior este mai puţin probabil să asigure o eliberare semnificativă susţinută şi mai probabil să se vindece cu cicatrice recurentă. O intervenţie chirurgicală neplăcută poate agrava problema.

MALIGNAŢII AERODIGESTIVE SUPERIOARE

Afecţiunile maligne ale tractului aerodigestiv superior sunt o cauză semnificativă de morbiditate şi mortalitate. Cancerele tractului aerodigestiv superior constituie aproximativ 4% din toate tumorile maligne.181 Carcinomul cu celule scuamoase (SCC) este cancerul predominant în această regiune, iar fumatul şi consumul de alcool au fost factorii de risc tradiţionali. Chirurgia, radiaţiile şi chimioterapia joacă toate un rol important în tratamentul acestei boli; o discuţie amănunţită a acestui subiect depăşeşte scopul acestui capitol.

În orofaringe, dovezile recente au identificat papilomavirusul uman (HPV) ca o cauză emergentă, şi acum dominantă, a afecţiunilor maligne. În total, 80% până la 90% din SCC nou diagnosticate ale amigdalelor sau bazei limbii sunt induse de HPV. SCC orofaringian asociat HPV reprezintă o entitate clinică distinctă cu un prognostic semnificativ mai bun decât SCC orofaringian non-HPV-asociat. Liniile directoare ale National Cancer Center Network recomandă acum testarea HPV pentru toate afecţiunile maligne orofaringiene. HPV-16 este identificat ca cel mai frecvent subtip de HPV asociat cu malignitatea orofaringiană.182 În SCC al cavităţii bucale, limbii bucale şi laringelui, HPV este mai rar întâlnit; în această regiune, consumul de tutun şi alcool rămân factorii de risc primari. În timp ce incidenţa acestor SCC nonorofaringiene este în scădere probabil ca urmare a scăderii consumului de tutun, incidenţa carcinomului orofaringian este în creştere, probabil din cauza HPV.

Cancerele laringiene apar de obicei precoce cu modificări ale vocii. Cu toate acestea, dacă cancerul apare în zona supraglotică, subglotă sau sinusul piriform sau dacă pacientul ignoră modificările de voce şi diagnosticul este întârziat, atunci obstrucţia căilor respiratorii poate fi unul dintre simptomele prezente. În aceste cazuri, diagnosticul se face prin evaluare endoscopică, iar căile respiratorii trebuie gestionate cu debulking endoscopic a tumorii înainte de a începe terapia definitivă.183

SUBGLOTA ŞI TRAHEE CERVICALĂ

ANATOMIE, HISTOLOGIE ŞI FIZIOLOGIE

Subglota este zona din inelul cricoid de la partea inferioară a corzilor vocale până la partea superioară a primului inel traheal. Acesta din urmă este singurul inel complet din căile respiratorii şi funcţionează structural pentru a susţine laringele şi a suspenda traheea. Subglota este căptuşită cu o mucoasă respiratorie cu celule caliciforme pentru producerea de mucus şi, de asemenea, glande salivare minore. Mucusul şi saliva se deplasează în sus datorită acţiunilor epiteliului ciliat şi a fluxului de aer şi ajută la umidificarea căilor respiratorii, precum şi la lubrifierea mucoasei corzilor vocale. La omul adult, subglota este cea mai îngustă porţiune a căilor respiratorii şi are un diametru între 15 şi 18 mm. Este aproximativ un spaţiu tubular rotund sau uşor oval care este cel mai îngust chiar sub corzile vocale şi se lărgeşte în partea de jos la trecerea în traheea cervicală. Spaţiul se extinde pe 1 până la 2 cm în dimensiune verticală de la partea inferioară a corzilor vocale până la primul inel traheal. Forma subglotei este probabil importantă pentru stabilirea fluxului laminar prin glotă. Acest lucru este important atât pentru curăţarea secreţiilor, cât şi pentru generarea de flux care va conduce eficient vibraţia corzilor vocale. Neregulile din mucoasa subglotică duc adesea la un flux de aer turbulent cu formare de crustă, care poate compromite şi mai mult căile respiratorii. Traheea cervicală este primele patru sau cinci inele traheale.

STENOZA TRAHEALA SUBGLOTICA SI CERVICALA

Fiziopatologia

Deoarece subglota este înconjurată de o structură cartilaginoasă fermă şi mucoasa se află pe suprafaţă doar cu o submucoasă normală pentru susţinerea epiteliului, zona este deosebit de predispusă la leziuni din cauza manipulării chirurgicale sau intubaţiei, a bolii de reflux şi a bolii autoimune. Leziunile mucoasei prin oricare dintre procesele anterioare poate duce la expunerea pericondrului, care apoi răspunde cu inflamaţie şi formarea de ţesut cicatricial. Ţesutul cicatricial împiedică fluxul de aer şi eliminarea mucusului, ceea ce poate crea o obstrucţie fixă a căilor respiratorii extratoracice.

Traheea cervicală este cel mai frecvent lezată prin intervenţie prin intubaţie prelungită (eFig. 49-1) sau traheotomie. Din nou, desprinderea mucoasei din cauza manipulării traumatice din cauza unei mişcări a tubului endotraheal sau a unei aspiraţii profunde repetitive poate duce la expunerea cartilajului cu inflamaţie şi colaps secundar. Neoplazia glandelor salivare minore sau a mucoasei scuamoase poate duce, de asemenea, la obstrucţie.

Diagnostic

Diagnosticul de stenoză subglotică sau traheală se face pe baza istoricului medical al pacientului, a istoricului chirurgical şi a simptomelor. Simptomele sunt în primul rând dispneea la efort şi stridorul bifazic. Dacă pacientul a suferit o intubare sau o traheotomie anterioară, atunci trebuie luată în considerare posibilitatea obstrucţiei fizice din cauza cicatricilor. Dacă un pacient a cunoscut granulomatoză cu poliangeită (granulomatoză Wegener), atunci trebuie luată în considerare implicarea mucoasei subglotice cu inflamaţie, vasculită şi formare de granulom (eFig. 49-2). În cazul stenozei subglotice idiopatice, pacienţii sunt adesea trataţi pentru boala reactivă a căilor respiratorii fără succes.184 Aceşti pacienţi vor beneficia de endoscopie/vizualizare precoce a regiunii subglotice, mai degrabă decât de săptămâni până la luni de tratament ineficient. După cum sugerează şi numele, nu există o cauză cunoscută pentru stenoza subglotică idiopatică. S-a presupus a fi autoimună, iar relaţia cu boala de reflux extraesofagian este stabilită, dar natura cauzală este necunoscută.179,185 Deoarece stenoza subglotică idiopatică se întâlneşte aproape exclusiv la femei, unii autori au propus o cauză hormonală.

Imagistica CT de înaltă rezoluţie (vezi eFigurile 49-1 şi 49-2) şi/sau reconstrucţia tridimensională a imaginilor CT pot ajuta la diagnosticarea şi caracterizarea segmentului stenotic al căilor respiratorii. Dar aceste modalităţi de imagistică nu sunt întotdeauna disponibile şi, chiar dacă sunt disponibile, pot rata o zonă scurtă de obstrucţie. Testele funcţiei pulmonare vor demonstra un platou caracteristic pe curba debit-volum (vezi Fig. 25-8, panoul din dreapta), iar debitul maxim măsurat poate oferi o estimare a diametrului funcţional al segmentului de limitare a debitului (vezi eFig. 25-1).

Diagnosticul de stenoză este confirmat prin vizualizarea endoscopică a zonei. Endoscopia subglotei şi a traheei cervicale pentru confirmarea stenozei se realizează cu uşurinţă cu un scope transnazal în cabinet. Lidocaina (4%) poate fi aplicată local pe nas şi poate fi pulverizată şi pe corda vocală de sus cu o canulă curbată sau de jos prin injectarea ei

percutanată în subglotă şi cerând pacientului să tuşească. Apoi, luneta flexibilă poate fi trecută prin corzile vocale şi zona evaluată.

Tratament

Chirurgia este principalul mod de tratament al stenozei traheale subglotice şi cervicale. Tipul de intervenţie chirurgicală, fie endoscopică, fie deschisă, şi utilizarea agenţilor adjuvanţi, cum ar fi injecţiile cu steroizi sau inhibitorii activităţii fibroblastelor, cum ar fi mitomicina C, depind parţial de cauza şi caracteristicile stenozei. De obicei, tratamentul începe cu o abordare endoscopică. Endoscopia rigidă permite palparea zonei pentru a determina natura ţesutului cicatricial şi lungimea segmentului căilor aeriene care este implicat. Dacă segmentul este relativ scurt (mai puţin de 1,5 cm lungime), oclude mai puţin de 50% din diametrul căilor respiratorii şi este în principal de ţesut moale, atunci va răspunde probabil la incizia endoscopică şi la dilatarea efectuată într-o manieră netraumatică. stenoză fără leziuni suplimentare ale suportului căilor respiratorii cartilaginoase. Dacă laserul este folosit în mod incorect, totuşi, chirurgul poate crea mai multe răni şi deteriorarea cartilajului. Laserele de nouă generaţie au o structură de impuls foarte scurtă care are ca rezultat o disipare minimă a căldurii în ţesut dincolo de ceea ce se vede. Odată ce amploarea stenozei moi este identificată, chirurgul poate folosi aceste informaţii pentru a decide asupra cantităţii de dilatare pe care o va accepta zona. Zona este apoi dilatată cu un balon până la dimensiunea corespunzătoare. Se acordă atenţie insulelor de mucoasă dintre incizii pentru a facilita reepitelizarea înainte de reformarea ţesutului cicatricial.

Pentru segmentele stenotice foarte scurte sau ţesături, orice tehnică, cum ar fi dilatarea singură, pentru a rupe ţesătura funcţionează de obicei după una sau două proceduri. Când este efectuată cu tehnica adecvată, zona de stenoză trebuie să rămână dilatată după procedură în timpul inspecţiei vizuale. Dacă zona se prăbuşeşte imediat după dilatare, atunci este puţin probabil ca procedura să aibă beneficii de durată. În plus faţă de incizia şi dilatarea endoscopică, segmentele scurte şi relativ discrete de colaps de cartilaj, cum ar fi cele care pot fi observate la un loc de traheotomie, pot fi rezecate endoscopic. Trebuie avut grijă, astfel încât să nu fie tratate mai mult de 90 până la 120 de grade de trahee în acelaşi timp. Acest lucru poate necesita stadializare a procedurilor cu două sau trei încercări de rezecţie a zonei.187 Scopul principal al endoscopiei este de a caracteriza segmentul stenotic. Dacă segmentul este prea lung, implică prea mult cartilaj sau se prăbuşeşte imediat după finalizarea procedurii, este probabil să se procedeze la rezecţia deschisă a segmentului.

Puncte cheie

Căile aeriene superioare conţin diverse structuri anatomice cu o varietate de funcţii care contribuie la respiraţie, vocalizare, miros şi gust.

Rinita alergică şi astmul sunt legate atât în caracteristicile fiziopatologice, cât şi în cele epidemiologice. Pacienţii cu rinită alergică persistentă trebuie testaţi pentru astm, iar pacienţii cu astm bronşic trebuie evaluaţi pentru rinită alergică.

Deşi multiplele terapii medicale demonstrează eficacitatea în tratamentul rinitei alergice, imunoterapia este singura abordare cunoscută care modifică istoria naturală a bolii.

Rinosinuzita cronică este o boală inflamatorie a sinusurilor paranazale fără o singură cauză clară. Dereglarea imună, superantigenele stafilococice şi disbioza microbiomului sinusal au fost toate propuse drept cauze primare pentru rinosinuzita cronică.

Pacienţii astmatici demonstrează o incidenţă mare a polipilor nazali; această asociere este mai pronunţată în astmul nonatopic.

Pacienţii astmatici cu sinuzită cronică comorbidă se confruntă adesea cu o îmbunătăţire a bolii căilor respiratorii superioare şi inferioare după tratamentul atât medical, cât şi chirurgical al rinosinuzitei cronice.

Structurile cavităţii bucale sunt sub control voluntar şi funcţionează pentru a regla aportul de substanţe şi fluxul de aer pentru respiraţie şi comunicare.

La deglutitie, cavitatea bucala creeaza un bolus de substanta ingerata si o prezinta, in mod ordonat, orofaringelui si hipofaringelui, unde are loc portiunea reflexiva a deglutitiei. Acest lucru necesită integritate structurală şi funcţională şi este sub controlul sistemului nervos central.

Laringele este împărţit în supraglotă, glotă şi subglotă şi funcţionează pentru a regla fluxul de aer inspirator şi expirator. În timpul înghiţirii, laringele este tras în sus şi înainte, pentru a permite deschiderea sfincterului esofagian superior. Bolusul trece prin sinusul piriform şi în esofag.

În timpul respiraţiei, corzile vocale se deschid în mod normal pentru inspiraţie şi apoi se închid uşor în timpul expiraţiei pentru a controla rata de ieşire a aerului. În boala paradoxală a mişcării corzilor vocale (PVFMD), se crede că aceste acţiuni sunt inversate. Mecanismul acestei inversări este necunoscut. Cu toate acestea, intervenţiile comportamentale concepute pentru a reeduca respiraţia sunt adesea benefice la pacienţii care demonstrează această constatare.

PVFMD poate fi adesea confundată cu astmul, dar de obicei nu răspunde la managementul medical.

Contribuţia bolii de reflux gastroesofagian şi a bolii de reflux extraesofagian la tulburările respiratorii este incomplet înţeleasă. Majoritatea dovezilor care susţin o asociere sunt derivate din studii care măsoară răspunsul pacientului la terapia empirică. Câteva studii mici care utilizează controale randomizate oarbe ale medicamentelor şi placebo nu demonstrează un beneficiu semnificativ al medicamentelor în comparaţie cu placebo.

■ Paralizia bilaterală a pliilor vocale, stenoza glotică posterioară şi stenoza subglotică pot cauza adesea obstrucţia căilor respiratorii care poate fi diagnosticată greşit ca astm. Diagnosticul necesită suspiciune bazată pe evenimentele din istoricul pacientului şi evaluarea endoscopică. Tratamentul este de obicei chirurgical şi este conceput pentru a mări căile respiratorii.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Abreu NA, et al: Epuizarea diversităţii microbiomului sinusal şi îmbogăţirea Corynebacterium tuberculostearicum mediază rinosinuzita. Sci Transl Med 4:151ra124, 2012.

Bousquet J, et al: Rinita alergică şi impactul ei asupra astmului (ARIA): realizări în 10 ani şi nevoi viitoare. J Allergy Clin Immunol 130:1049-1062, 2012.

Fokkens WJ, et al: document de poziţie europeană privind rinosinuzita şi polipii nazali 2012. Rhinol Suppl 1-298, 2012.

Forrest LA, Husein T, Husein O: Mişcarea paradoxală a corzilor vocale: clasificare şi tratament. Laringoscop 122:844-853, 2012.

Krouse JH, et al: Rezumat: astmul şi căile respiratorii unificate. Otolaryngol Head Neck Surg 136:699-706, 2007.

Langmore SE, Schatz K, Olsen N: Examinarea endoscopică cu fibre optice a siguranţei înghiţirii: o nouă procedură. Dysphagia 2:216-219, 1988.

Murry T, Cukier-Blaj S, Kelleher A, Malki KH: Modele laringiene şi respiratorii la pacienţii cu mişcare paradoxală a pliilor vocale. Respir Med 105:1891-1895, 2011.

Rosenfeld RM, et al: Ghid de practică clinică: sinuzita adultului. Otolaryngol Head Neck Surg 137(3 Suppl):S1-S31, 2007.

Shaker R, Kern M, Bardan E şi colab.: Augmentation of deglutitive superior esophageal sfincter la vârstnici prin exerciţiu. Am J Physiol 272(6 Pt 1):G1518-G1522, 1997.

eFIGURE GALERIE DE IMAGINI

eFigura 49-1 Stenoza traheală postintubare. A, Imagine focalizată de la o radiografie frontală a toracelui a unui pacient care a fost intubat pentru un interval prelungit după intervenţia chirurgicală de bypass cardiac arată îngustarea focală a traheei (săgeţi) la

intrarea toracală. BD, CT toracic axial afișat în ferestrele pulmonare arată o trahee de calibru normal (săgeți) cranian și caudal față de regiunea stenotică focală (vârfuri de săgeată). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 49-2 Stenoza traheală datorată granulomatozei cu poliangeită (granulomatoza Wegener). CT axial prin gâtul inferior arată îngroșarea mucoasei traheale circumferențiale (vârfuri de săgeată). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

Referințe

Jackson LE, Koch RJ: Controverse în managementul hipertrofiei cornetelor inferioare: o revizuire cuprinzătoare. Plast Reconstr Surg 103(1):300-312, 1999.

Elad D, et al: Analiza modelelor de flux de aer în nasul uman. Med Biol Eng Comput 31(6):585-592, 1993.

Lindemann J, et al: Temperatura mucoasei nazale în timpul respirației. Clin Otolaryngol Allied Sci 27(3):135-139, 2002.

Feng CH, Miller MD, Simon RA: Căile respiratorii alergice unite: conexiuni între rinita alergică, astm și sinuzita cronică. Am J Rhinol Allergy 26(3):187-190, 2012.

Jani AL, Hamilos DL: Gândire actuală asupra relației dintre rinosinuzită și astm. J Asthma 42(1):1-7, 2005.

Krouse JH, et al: Rezumat: astmul și căile respiratorii unificate. Otolaryngol Head Neck Surg 136(5):699-706, 2007.

Lin DC, et al: Asociere între severitatea astmului și gradul de rinosinuzită cronică. Am J Rhinol Allergy 25(4):205-208, 2011.

Agrafiotis M, et al: Sinuzita asociată ventilatorului la adulți: revizuire sistematică și meta-analiză. Respir Med 106(8):1082-1095, 2012.

Mainz JG, și colab.: Colonizarea primară a căilor respiratorii superioare de fibroză chistică cu Pseudomonas aeruginosa: eradicată prin inhalarea de antibiotice sinonazale. Am J Respir Crit Care Med 184(9):1089-1090, 2011.

Walter S, et al: Epidemiologia infecțiilor cronice cu Pseudomonas aeruginosa în căile respiratorii ale primitorilor de transplant pulmonar cu fibroză chistică. Thorax 52(4):318-321, 1997.

Bruintjes TD, et al: Electromiografia mușchilor nazali umani. Eur Arch Otorhinolaryngol 253(8):464-469, 1996.

Aksoy F, et al: Rolul mușchilor nazale în colapsul valvei nazale. Otolaryngol Head Neck Surg 142(3):365-369, 2010.

Schroeter JD, Kimbell JS, Asgharian B: Analiza depunerii de particule în regiunile turbinate și olfactive folosind un model de dinamică fluidă computațională nazală umană. J Aerosol Med 19(3):301-313,

2006.

Zwartz GJ, Guilmette RA: Efectul debitului asupra depunerii de particule într-o replică a căilor respiratorii nazale umane. Inhal Toxicol 13(2):109-127,

2001.

Berger G, Balum-Azim M, Ophir D: Turbinatul inferior normal: analiză histomorfometrică și implicații clinice. Laryngoscope 113(7):1192-1198, 2003.

Berger G, Gass S, Ophir D: Histopatologia cornetului inferior hipertrofic. Arch Otolaryngol Cap Gât Surg 132(6):588-594,

2006.

Riederer A, Knipping S, Toleti B: Reglarea mecanismului de umflare în cornetul inferior al mucoasei nazale umane. Laryngorhi- nootologie 81(7):469-475, 2002.

Daele J, Zicot AF: Imunodeficiența umorală în infecțiile recurente ale tractului respirator superior. Câteva caracteristici de bază, clinice și terapeutice. Acta Otorhinolaryngol Belg 54(3):3 73-390, 2000.

Fagarasan S, Honjo T: Reglarea sintezei IgA la suprafetele mucoasei. Curr Opin Immunol 16(3):277-283, 2004.

Cole AM, et al: Polipeptidele cationice sunt necesare pentru activitatea antibacteriană a fluidului căilor respiratorii umane. J Immunol 169(12):6985-6991,

2002.

Psaltis AJ, et al: Expresia mucoasei nazale a lactoferinei la pacienții cu rinosinuzită cronică. Laringoscop 117(11):2030-2035,

2007.

Abreu NA, și colab.: Epuizarea diversității microbiomului sinusal și îmbogățirea cu Coryne-bacterium tuberculostearicum mediază rinosinuzita. Sci Transl Med 4(151):151ra124, 2012.

Baraniuk JN, Kim D: Reflexele nazale, ciclul nazal și strănutul. Curr Allergy Asthma Rep 7(2):105-111, 2007.

Leong SC, Eccles R: Chirurgia cornetelor inferioare şi fluxul de aer nazal: management bazat pe dovezi. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 18(1):54-59, 2010.

Willatt D: Dovezile pentru reducerea cornetelor inferioare. Rhinology 47(3):227-236, 2009.

Keyhani K, Scherer PW, Mozell MM: Simularea numerică a fluxului de aer în cavitatea nazală umană. J Biomech Eng 117(4):429-441, 1995.

Wen J, et al: Simulări numerice pentru dinamica detaliată a fluxului de aer într-o cavitate nazală umană. Respir Physiol Neurobiol 161(2):125-135,

2008.

Coste A, Dessi P, Serrano E: Sindromul nasului gol. Eur Ann Otorhi- nolaryngol Head Neck Dis 129(2):93-97, 2012.

Mott AE, Leopold DA: Tulburări ale gustului şi mirosului. Med Clin North Am 75(6):1321-1353, 1991.

Seiden AM: Pierderea olfactivă postvirală. Otolaryngol Clin North Am 37(6):1159-1166, 2004.

Breitenbach RA, et al: Reflexul strănutului fotic ca factor de risc pentru piloţii de luptă. Mil Med 158(12):806-809, 1993.

Klemens C, et al: Mediatori şi citokine în rinita alergică şi virală. Allergy Asthma Proc 28(4):434-441, 2007.

Law AW, et al: Costurile directe ale rinitei alergice în Statele Unite: estimări din sondajul din 1996 privind cheltuielile medicale. J Allergy Clin Immunol 111(2):296-300, 2003.

Ozdoganoglu T, Songu M: Povara rinitei alergice şi astmului. Ther Adv Respir Dis 6(1):11-23, 2012.

Bhattacharyya N: Utilizarea şi cheltuielile sporite pentru asistenţa medicală pentru rinita alergică în Statele Unite. Laringoscop 121(9):1830-1833, 2011.

Meltzer EO, et al: Povara rinitei alergice: rezultate din sondajul privind alergiile pediatrice în America. J Allergy Clin Immunol 124(3 Suppl):S43-S70, 2009.

Pompier P: Tratamentul rinitei alergice: efect asupra productivităţii ocupaţiei şi a costurilor forţei de muncă. Alergie Astm Proc 18(2):63-67,

1997.

Kay GG: Efectele antihistaminice asupra cogniţiei şi performanţei. J Allergy Clin Immunol 105(6 Pt 2):S622-S62 7, 2000.

Dalal AA, et al: Povara economică a rinitei în îngrijirea gestionată: o analiză retrospectivă a datelor despre revendicari. Ann Allergy Asthma Immunol 101(1):23-29, 2008.

Strachan DP: Febra fânului, igiena şi dimensiunea gospodăriei. BMJ 299(6710):1259-1260, 1989.

Fishbein AB, Fuleihan RL: Ipoteza de igienă revizuită: expunerea la agenţi infecţioşi ne protejează de alergie? Curr Opin Pediatr 24(1):98-102, 2012.

Wills-Karp M, Santeliz J, Karp CL: Teoria fără germeni a bolii alergice: revizuirea ipotezei de igienă. Nat Rev Immunol 1(1):69-75, 2001.

Umetsu DT: Expunerea timpurie la germeni şi ipoteza igienei. Cell Res 22(8):1210-1211, 2012.

Hunsaker DH: Abordări ale urgenţelor alergice otolaringice. Otolaryngol Clin North Am 31(1):207-219, 1998.

Dykewicz MS, Hamilos DL: Rinite şi sinuzite. J Allergy Clin Immunol 125(2 Suppl 2):S103-S115, 2010.

Wachs M, et al: Observaţii asupra patogenezei amorsării nazale. J Allergy Clin Immunol 84(4 Pt 1):492-501, 1989.

Wallace DV et al: Diagnosticul şi managementul rinitei: un parametru de practică actualizat. J Allergy Clin Immunol 122(2 Suppl):S1- S84, 2008.

Bousquet J, et al: Rinita alergică şi impactul ei asupra astmului (ARIA): realizări în 10 ani şi nevoi viitoare. J Allergy Clin Immunol 130(5):1049-1062, 2012.

Braunstahl GJ, et al: Bronhoprovocarea segmentară la pacienţii cu rinită alergică afectează numărul de mastocite şi bazofile în mucoasa nazală şi bronşică. Am J Respir Crit Care Med 164(5):858-865, 2001.

Corren J, Adinoff AD, Irvin CG: Modificări ale răspunsului bronşic în urma provocării nazale cu alergen. J Allergy Clin Immunol 89(2):611-618, 1992.

Foresi A, et al: O dată pe zi, propionat de fluticazonă intranazal (200 micrograme) reduce simptomele nazale şi inflamaţia, dar atenuează şi creşterea răspunsului bronşic în timpul sezonului polen în rinita alergică. J Allergy Clin Immunol 98(2):274-282, 1996.

Bousquet J, et al: referinţă de buzunar pentru managementul rinitei alergice

Alergie 63(8):990-996, 2008.

Brozek JL, et al: Rinita alergică şi impactul ei asupra astmului (ARIA) linii directoare: revizuire 2010. J Allergy Clin Immunol 126(3):466-476,

2010.

Akdis CA, Akdis M: Mecanisme de imunoterapie specifică alergenilor. J Allergy Clin Immunol 127(1):18-27, test 28-29, 2011.

Calderon MA, et al: Imunoterapie alergen sublingual: modul de acţiune şi relaţia sa cu profilul de siguranţă. Alergie 67(3):302- 311, 2012.

Bahceciler NN, Cobanoglu N: Imunoterapie subcutanată versus sublinguală pentru rinită alergică şi/sau astm. Imunoterapie 3(6):747-756, 2011.

Lin SY, et al: Imunoterapia sublinguală pentru tratamentul rinoconjunctivitei alergice şi astmului: o revizuire sistematică. JAMA 309(12):1278-1288, 2013.

Nelson HS: Este imunoterapia sublinguală gata de utilizare în Statele Unite? JAMA 309(12):1297-1298, 2013.

Wise SK, Schlosser RJ: Imunoterapia subcutanată şi sublinguală pentru rinita alergică: care sunt dovezile? Am J Rhinol Allergy 26(1):18-22, 2012.

Spaeth J, Krugelstein U, Schlondorff G: Sinusurile paranazale în imagistica CT: dezvoltare de la naştere până la vârsta de 25 de ani. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 39(1):25-40, 1997.

Danesh-Sani SA, Bavandi R, Esmaili M: Ageneza sinusală frontală folosind tomografie computerizată. J Craniofac Surg 22(6):e48-e51, 2011.

Cakur B, Sumbullu MA, Durna NB: Aplazia şi agenezia sinusului frontal la indivizi turci: un studiu retrospectiv folosind tomografia volumetrică dentară. Int J Med Sci 8(3):278-282, 2011.

Woodworth BA, et al: Mutaţia delta F508 în fibroza chistică şi impactul asupra dezvoltării sinusurilor. Am J Rhinol 21(1):122-127, 2007.

Pletcher SD, Metson R: Ligatura endoscopica a arterei etmoidale anterioare. Laryngoscope 117(2):378-381, 2007.

Fokkens WJ, et al: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. Rhinol Suppl (23):3 p precedent cuprins, 1-298, 2012.

Rosenfeld RM, et al: Ghid de practică clinică: sinuzita adultului. Otolaryngol Head Neck Surg 137(3 Suppl):S1-S31, 2007.

Videler WJ, et al: Febra nu este un simptom al rinosinuzitei cronice. Rhinology 47(4):393-395, 2009.

Cherry DK, şi colab.: Sondaj naţional de îngrijire medicală ambulatorie: rezumat 2006 Natl Health Stat Report 3:1-39, 2008.

Gwaltney JM Jr, et al: Studiu tomografic computerizat al răcelii comune. N Engl J Med 330(1):25-30, 1994.

Chow AW, et al: Ghid de practică clinică IDSA pentru rinosinuzita bacteriană acută la copii şi adulţi. Clin Infect Dis 54(8):e72-e112, 2012.

Poetker DM, et al: Rinosinuzita acută recurentă: prezentarea şi rezultatele operaţiei sinusurilor. Am J Rhinol 22(3):329-333, 2008.

Leung R, et al: Luarea deciziilor la nivel de pacient în rinosinuzita acută recurentă: un prag cost-beneficiu pentru chirurgie. Laringoscop 123(1):11-16, 2013.

Hansen FS, et al: Complications of acute rhinosinuzitis in The Netherlands. Fam Pract 29(2):147-153, 2012.

Piatt JH Jr: Supuraţia intracraniană care complică sinuzita la copii: un studiu epidemiologic şi clinic. J Neurosurg Pediatr 7(6):567-574, 2011.

Turner JH, et al: Rezultate de supravieţuire în sinuzita fungică acută invazivă: o revizuire sistematică şi sinteza cantitativă a dovezilor publicate. Laringoscop 123(5):1112-1118, 2013.

Blackwell DL, Collins JG, Coles R: Summary health statistics for US adult: national health interview survey, 1997. Vital Health Stat 10(205):1-109, 2002.

Collins JG: Prevalenţa unor afecţiuni cronice selectate: Statele Unite, 1990-1992. Vital Health Stat 10(194):1-89, 1997.

Shashy RG, Moore EJ, Weaver A: Prevalenţa diagnosticului de sinuzită cronică în Olmsted County, Minnesota. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 130(3):320-323, 2004.

Gliklich RE, Metson R: Impactul asupra sănătăţii al sinuzitei cronice la pacienţii care solicită îngrijire otolaringologică. Otolaryngol Head Neck Surg 113(1):104-109, 1995.

Bhattacharyya N: Utilizarea şi cheltuielile sporite pentru îngrijirea sănătăţii pentru rinosinuzita cronică în Statele Unite. Ann Otol Rhinol Laryngol 120(7):423-427, 2011.

Lane AP: Rolul imunităţii înnăscute în patogeneza rinosinuzitei cronice. Curr Allergy Asthma Rep 9(3):205-212,

2009.

Kern RC, şi colab.: Perspective asupra etiologiei rinosinuzitei cronice: o ipoteză a barierei imune. Am J Rhinol 22(6):549-559, 2008.

Schleimer RP, Lane AP, Kim J: Imunitatea înnăscută şi dobândită şi funcţia celulelor epiteliale în rinosinuzita cronică. Clin Allergy Immunol 20:51-78, 2007.

Bachert C, şi colab.: Enterotoxinele Staphylococcus aureus ca stimulente imunitare în rinosinuzita cronică. Clin Allergy Immunol 20:163175, 2007.

Singhal D, et al: Staphylococcus aureus biofilms: nemesis of endoscopic sinus surgery. Laringoscop 121(7):1578-1583, 2011.

Cohen M, şi colab.: Biofilme în rinosinuzita cronică: o revizuire. Am J Rhinol Allergy 23(3):255-260, 2009.

Tan NC, et al: Multiplicitatea Staphylococcus aureus în rinosinuzita cronică: corelarea biofilmului de suprafaţă şi rezidenţa intracelulară. Laringoscop 122(8):1655-1660, 2012.

Ponikau JU, Sherris DA, Kita H: Rolul ciupercilor ubicue din aer în rinosinuzita cronică. Clin Allergy Immunol 20:177-184,

2007.

Emanuel IA, Shah SB: Rinosinuzita cronică: alergie şi relaţii cu tomografia computerizată a sinusurilor. Otolaryngol Head Neck Surg 123(6):687-691, 2000.

Lane AP Pine HS, Pillsbury HC a treia: Testarea alergiilor şi imunoterapie într-o practică academică de otolaringologie: o revizuire de 20 de ani. Otolaryngol Head Neck Surg 124(1):9-15, 2001.

Klossek JM, et al: Prevalenţa polipozei nazale în Franţa: un studiu transversal, caz-control. Alergie 60(2):233-237, 2005.

Schwartz HJ, et al: Anomalii sinusurilor oculte la pacientul astmatic. Arch Intern Med 147(12):2194-2196, 1987.

Salvin RG, et al: Sinuzită şi astm bronşic. J Allergy Clin Immunol 66(3):250-257, 1980.

Settipane GA: Epidemiologia polipilor nazali. Allergy Asthma Proc 17(5):231-236, 1996.

Nair S, Bhadauria RS, Sharma S: Efectul chirurgiei sinusurilor endoscopice asupra pacienţilor astmatici cu rinosinuzită cronică. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg 62(3):285-288, 2010.

Ehnhage A, şi colab.: Un an după operaţia endoscopică a sinusurilor în polipoză: astm bronşic, olfactiv şi rezultatele calităţii vieţii. Otolaryngol Head Neck Surg 146(5):834-841, 2012.

Awad OG, et al: Rezultatele astmului după operaţia endoscopică a sinusurilor la pacienţii astmatici toleranţi la aspirină versus pacienţii astmatici induşi de aspirina. Am J Rhinol 22(2):197-203, 2008.

Chang JE, et al: Boală respiratorie exacerbată de aspirina: povara bolii. Allergy Asthma Proc 33(2):117-121, 2012.

Stevenson DD, et al: Factori provocatori în astmul bronşic. Arch Intern Med 135(6):777-783, 1975.

Chang JE, Chin W, Simon R: Astmul sensibil la aspirină şi bolile căilor respiratorii superioare. Am J Rhinol Allergy 26(1):2 7-30, 2012.

Rizk H: Rolul desensibilizării cu aspirina în managementul rinosinuzitei cronice. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 19(3):210-217,

2011.

Williams AN, Woessner KM: Eficacitatea clinică a desensibilizării cu aspirină în rinosinuzita cronică. Curr Allergy Asthma Rep 8(3):245-252, 2008.

Klimek L, Pfaar O: Intoleranţa la aspirină: desensibilizarea modifică cursul bolii? Immunol Allergy Clin North Am 29(4):669-675, 2009.

Kuhn FA, Swain R Jr: Sinuzita fungică alergică: diagnostic şi tratament. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 11(1):1-5, 2003.

Ferguson BJ, şi colab: Variaţia geografică a rinosinuzitei fungice alergice. Otolaryngol Clin North Am 33(2):441-449, 2000.

Wise SK, et al: Factori socioeconomici în diagnosticul rinosinuzitei fungice alergice. Otorinolaringol Cap Gât Surg 138(1):38-42,

2008.

Mainz JG, Koitschev A: Patogeneza şi managementul polipozei nazale în fibroza chistică. Curr Allergy Asthma Rep 12(2):163-174, 2012.

Steinke JW, et al: Etiologia polipilor nazali în fibroza chistică: nu o boală unimodală. Ann Otol RhinolLaryngol 121(9):579-586, 2012.

Soler ZM, et al: Antimicrobiene şi rinosinuzită cronică cu sau fără polipoză la adulţi: o revizuire bazată pe dovezi cu recomandări. Int Forum Allergy Rhinol 3(1):31-47, 2013.

Ocampo CJ, Peters AT: Terapia medicală ca modalitate primară de management al rinosinuzitei cronice. Allergy Asthma Proc 34(2):132-137, 2013.

110a. Orlandi RR, Smith TL, Marple BF şi colab: Actualizare privind recenziile bazate pe dovezi cu recomandări în rinosinuzita cronică a adulţilor. Int Forum Allergy Rhinol 4(Suppl 1):S1-S15, 2014.

Rudmik L, et al: Impactul terapiei topice cu steroizi nazale asupra simptomelor polipozei nazale: o meta-analiză. Laringoscop 122(7):1431- 1437, 2012.

Poetker DM, et al: Corticosteroizii orali în managementul rinosinuzitei cronice adulte cu şi fără polipi nazali: o revizuire bazată pe dovezi cu recomandări. Int Forum Allergy Rhinol 3(2):104-120, 2013.

Ebbens FA, et al: Efectul amfotericinei B topice asupra markerilor inflamatorii la pacienţii cu rinosinuzită cronică: un studiu controlat randomizat multicentric. Laringoscop 119(2):401-408, 2009.

Smith TL, şi colab.: Terapie medicală vs chirurgie pentru rinosinuzita cronică: un studiu prospectiv, multi-instituţional, cu urmărire de 1 an. Int Forum Allergy Rhinol 3(1):4-9, 2013.

114a. DeConde AS, Mace JC, Alt JA şi colab.: Investigarea modificării simptomelor cardinale ale rinosinuzitei cronice după intervenţii chirurgicale sau în curs

management medical. Int Forum Allergy Rhinol 2014. doi:10.1002/ alr.21410. [Epub înainte de tipărire].

Pletcher SD, Goldberg AN: Tratamentul polipozei sinonazale recurente cu spumă de carboximetilceluloză infuzată cu steroizi. Am J Rhinol Allergy 24(6):451-453, 2010.

115a. Han JK, Forwith KD, Smith TL şi colab.: RESOLVE: un studiu randomizat, controlat, orb al implanturilor sinusale bioabsorbabile cu eluţie de steroizi pentru tratamentul în cabinet al polipozei sinonazale recurente. Int Forum Allergy Rhinol 2014. doi:10.1002/alr.21426. [Epub înainte de tipărire].

Han JK, et al: Efectul implanturilor de sinusuri cu eliberare de steroizi asupra intervenţiilor medicale şi chirurgicale postoperatorii: o meta-analiză a eficacităţii. Int Forum Allergy Rhinol 2(4):271-279, 2012.

Alava I, şi colab.: gel de furoat de mometazonă: un nou tratament în cabinet al rinosinuzitei cronice postoperatorii recalcitrante. J Otolaryngol Head Neck Surg 41(3):183-188, 2012.

Gevaert P, et al: Omalizumab este eficient la pacienţii alergici şi nonalergici cu polipi nazali şi astm. J Allergy Clin Immunol 131(1):110-116 e1, 2013.

Gevaert P, et al: Mepolizumab, un mAb anti-IL-5 umanizat, ca opţiune de tratament pentru polipoza nazală severă. J Allergy Clin Immunol 128(5):989-995.e1-e8, 2011.

Wenzel SE, Wang L, Pirozzi G: Dupilumab în astmul persistent. N Engl J Med 369(13):1276, 2013.

Oren L, Khosla S, Murugappan S şi colab.: Rolul formei subglotale în reducerea turbulenţei. Ann Otol Rhinol Laryngol 118(3):232-240,

2009.

Kooli H, Zhioua A, Zekri S şi colab.: Histology of the larynx. Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord) 122(5):291-294, 2001.

Sato K, Umeno H, Ono T, Nakashima T: Studiu histopatologic al mucoasei corzilor vocale umane nefonate pe parcursul unui deceniu. Acta Otolaryngol 131(12):1319-1325, 2011.

Shepherd KE, Faulkner CS, Thal GD, Leiter JC: Efecte histologice acute, subacute şi cronice ale aspiraţiei simulate a unei suspensii de sucralfat 0,7% la şobolani. Crit Care Med 23(3):532-536, 1995.

Model J, Boysen P: Aspiraţii pulmonare ale conţinutului stomacului. În The Society of Critical Care Medicine Textbook of Critical Care, Philadelphia, 1984, WB Saunders Co, pp. 2 72-2 74.

Castor JM, Wood RK, Muir AJ şi colab: Reflux gastroesofagian şi motilitate alterată în respingerea transplantului pulmonar. Neurogastroenterol Motil 22(8):841-850, 2010.

Meltzer AJ, Weiss MJ, Veillette GR şi colab.: Aspiraţia gastrică repetitivă duce la o alorecunoaştere indirectă crescută după transplantul pulmonar la porci miniaturali. Transplantation 86(12):1824-1829, 2008.

Roden DF, Altman KW: Cauzele disfagiei la diferite grupe de vârstă: o revizuire sistematică a literaturii. Otolaryngol Clin North Am 46(6):965-987, 2013.

Kwok AM, Davis JW, Cagle KM şi colab.: Disfagia post-extubare la pacienţii cu traumatisme: este greu de înghiţit. Am J Surg 206(6):924-927, discuţie 927-928, 2013.

Bordon A, Bokhari R, Sperry J, et al: Disfuncţia de înghiţire după intubare prelungită: analiza factorilor de risc la pacienţii cu traumatisme. Am J Surg 202(6):679-682, discuţie 682-683, 2011.

Barker J, Martino R, Reichardt B, et al: Incidenţa şi impactul disfagiei la pacienţii care primesc intubaţie endotraheală prelungită după intervenţia chirurgicală cardiacă. Can J Surg 52(2):119-124, 2009.

Barquist E, Brown M, Cohn S şi colab.: Evaluarea endoscopică cu fibre optice de postextubare a deglutiţiei după intubarea endotraheală prelungită: un studiu prospectiv randomizat. Crit Care Med 29(9): 1710-1713, 2001.

Ryu JH, Han SS, Do SH şi colab: Efectul presiunii ajustate a manşetei tubului endotraheal în timpul tiroidectomiei asupra complicaţiilor postoperatorii ale căilor respiratorii: studiu prospectiv, randomizat şi controlat. World JSurg 37(4):786-791, 2013.

Xu YJ, Wang SL, Ren Y şi colab.: Un tub endotraheal mai mic combinat cu lidocaină intravenoasă reduce durerea în gât postoperatorie - un studiu controlat randomizat. Acta Anesthesiol Scand 56(10):1314-1320, 2012.

Langmore SE, Schatz K, Olsen N: Examinarea endoscopică cu fibre optice a siguranţei înghiţirii: o nouă procedură. Dysphagia 2:216-219, 1988.

Shaker R, Kern M, Bardan E şi colab.: Augmentation of deglutitive superior esophageal sfincter la vârstnici prin exerciţiu. Am J Physiol 272(6 Pt 1):G1518-G1522, 1997.

Kahrilas PJ, Logemann JA, Krugler C, Flanagan E: Augmentarea voliţională a deschiderii sfincterului esofagian superior în timpul deglutiţiei. Am J Physiol 260(3 Pt 1):G450-G456, 1991.

Lazarus C, Logemann JA, Gibbons P: Efectele manevrelor asupra funcţiei de deglutiţie la un pacient cu cancer oral disfagic. Head Neck 15(5):419-424, 1993.

Harding SM: Reflux gastroesofagian: un potenţial declanşator de astm. Immunol Allergy Clin North Am 25(1):131-148, 2005.

Holbrook JT, Wise RA, Gold BD, şi colab.: pentru comitetul de redactare pentru centrele de cercetare clinică a astmului bronşic al asociaţiei pulmonare americane: Lansoprazol pentru copii cu astm slab controlat: un studiu controlat randomizat. JAMA 307(4):3 73-380, 2012.

Centrele de cercetare clinică privind astmul bronşic al Asociaţiei Americane de Plămân: Eficacitatea esomeprazolului pentru tratamentul astmului bronşic slab controlat. N Engl J Med 360(15):1487-1499, 2009.

Harding SM: Reflux acid şi astm. Curr Opin Pulm Med 9(1):42-45, 2003.

Lazenby JP, Guzzo MR, Harding SM şi colab: Corticosteroizii orali cresc timpul de contact cu acidul esofagian la pacienţii cu astm stabil. Cufăr 121(2):625-634, 2002.

Ranjitkar S, Smales RJ, Kaidonis JA: Manifestări orale ale bolii de reflux gastroesofagian. J Gastroenterol Hepatol 27(1):21-27,

2012.

Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA: Validitatea şi fiabilitatea scorului de constatare a refluxului (RFS). Laryngoscope 111(8):1313-1317, 2001.

Long MD, Shaheen NJ: GERD extra-esofagian: dilema clinică a epidemiologiei versus practica clinică. Curr Gastroenterol Rep 9(3):195-202, 2007.

Hungin AP, Raghunath AS, Wiklund I: Dincolo de arsuri la stomac: o revizuire sistematică a spectrului extra-esofagian al bolii induse de reflux. Fam Pract 22(6):591-603, 2005.

Bulmer DM, Ali MS, Brownlee IA şi colab.: Mucoasa laringiană: susceptibilitatea sa la deteriorarea de către acid şi pepsină. Laringoscop 120(4):777- 782, 2010.

Habesoglu M, Habesoglu TE, Gunes P, et al: Cum afectează refluxul calitatea ţesutului laringian? Un studiu experimental şi histopatologic pe animale. Otolaryngol Head Neck Surg 143(6):760-764, 2010.

Câmpul SK: Mecanisme de bază ale simptomelor respiratorii cu acid esofagian atunci când nu există dovezi de răspuns a căilor respiratorii. J Med 111 (Suppl 8A):37S-405, 2001.

Lien HC, Wang CC, Liang WM şi colab: pH-ul compozit prezice răspunsul la esomeprazol în refluxul laringofaringian fără sindromul de reflux tipic. Laringoscop 123(6):1483-1489, 2013.

Kaufman JA, Houghland JE, Quiroga E şi colab.: Rezultatele pe termen lung ale chirurgiei laparoscopice antireflux pentru tulburarea căilor respiratorii asociată bolii de reflux gastroesofagian (GERD). Surg Endosc 20(12):1824-1830, 2006.

Pellegrini CA, DeMeester TR, Johnson LF, Skinner DB: Reflux gastroesofagian şi aspiraţie pulmonară: incidenţă, anomalii funcţionale şi rezultate ale terapiei chirurgicale. Chirurgie 86(1):110-111, 1979.

Balkissoon R, Kenn K: Astm: disfuncţia corzilor vocale (VCD) şi alte tulburări respiratorii disfuncţionale. Semin Respir Crit Care Med 33(6):595-605, 2012.

Murry T, Cukier-Blaj S, Kelleher A, Malki KH: Modele laringiene şi respiratorii la pacienţii cu mişcare paradoxală a pliilor vocale. Respir Med 105(12):1891-1895, 2011.

Forrest LA, Husein T, Husein O: Mişcarea paradoxală a corzilor vocale: clasificare şi tratament. Laringoscop 122(4):844-853, 2012.

Mikita JA, Mikita CP: Disfuncţie a corzilor vocale. Allergy Asthma Proc 27(4):411-414, 2006.

Treole K, Trudeau MD, Forrest LA: Descrierea endoscopică şi stroboscopică a adulţilor cu disfuncţie paradoxală a corzilor vocale. J Voice 13(1):143-152, 1999.

Morris MJ, Deal LE, Bean DR, et al: Vocal cord dysfunction in patients with exertional dyspnee. Cufăr 116(6):1676-1682, 1999.

Tanaka S, Banno H, Katsuno M şi colab: Caracteristici acustice distincte la pacienţii cu atrofie musculară spinală şi bulbară cu laringospasm. J Neurol Sci 337:193-200, 2014.

Fourcade G, Castelnovo G, Renard D, Labauge P: Laringospasmul ca simptom precedent al sclerozei laterale amiotrofice. J Neurol 257(11):1929-1930, 2010.

Husein OF, Husein TN, Gardner R şi colab.: Testare psihologică formală la pacienţii cu disfuncţie paradoxală a corzilor vocale. Laringoscop 118(4):740-747, 2008.

Yelken K, Yilmaz A, Guven M şi colab: Disfuncţie paradoxală a mişcării corzilor vocale la pacienţii cu astm. Respirology 14(5):729-733,

2009.

Deckert J, Deckert L: Disfuncţie a corzilor vocale. Am Fam Physician 81(2):156-159, 2010.

Hira HS: Disfuncţie a corzilor vocale prevestită ca astm bronşic. J Assoc Physicians India 50(5):712-716, 2002.

Bruton A, Lewith GT: Tehnica de respiraţie Buteyko pentru astm: o revizuire. Complement Ther Med 13(1):41-46, 2005.

Burgess J, Ekanayake B, Lowe A şi colab.: Revizuirea sistematică a eficacităţii reeducarii respiraţiei în managementul astmului. Expert Rev Respir Med 5(6):789-807, 2011.

Nacci A, Fattori B, Segnini G şi colab.: Terapia de recalificare respiratorie în tratamentul pe termen lung al disfuncţiei paradoxale a corzilor vocale. Folia Phoniatr Logop 63(3):134-141, 2011.

Saarinen A, Rihkanen H, Malmberg LP şi colab: Tulburări ale dinamicii fluxului de aer şi ale sunetelor traheale în timpul respiraţiei forţate şi liniştite la subiecţii cu paralizie unilaterală a corzilor vocale. Clin Physiol 21(6):712-717, 2001.

Nelson JL, Woodson GE: Obstrucţia căilor respiratorii din cauza paraliziei unilaterale a pliilor vocale. Laringoscop 123(4):969-974, 2013.

Azadarmaki R, Mirza N, Soliman AM: Sinkinezia unilaterală a cordelor vocale adevărate care se prezintă cu obstrucţie a căilor respiratorii. Ann Otol Rhinol Laryngol 118(8):587-591, 2009.

Cohen SM, Garrett CG, Netterville JL, Courey MS: Laringoscopia în imobilitatea bilaterală a pliilor vocale: puteţi pune un diagnostic? Ann Otol Rhinol Laryngol 115(6):439-443, 2006.

Ongkasuwan J, Courey M: Rolul toxinei botulinice în gestionarea compromisului căilor respiratorii din cauza paraliziei bilaterale a pliilor vocale. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 19(6):444-448, 2011.

Dworkin JP, Treadway C: Paralizia idiopatică a pliilor vocale: curs clinic şi rezultate. J Neurol Sci 284(1-2):56-62, 2009.

Eliachar I, McDonnell M, Nguyen D: Noul stent stomic aplicabil în traheostomia pe termen lung. Otolaryngol Head Neck Surg 103(6):913-917, 1990.

Ekbom DC, Garrett CG, Yung KC şi colab.: Injecţii cu toxină botulină pentru tulburarea bilaterală a mişcării pliilor vocale la adulţi. Laringoscop 120(4):758-763, 2010.

Ossoff RH, Sisson GA, Duncavage JA şi colab.: Aritenoidectomia endoscopică cu laser pentru tratamentul paraliziei bilaterale a corzilor vocale. Laryngoscope 94(10):1293-1297, 1984.

Lichtenberger G, Toohill RJ: Tehnica de lateralizare a suturii endo-extralaringiene pentru paralizia corzilor vocale a abductorului bilateral. Laryngoscope 107(9):1281-1283, 1997.

Powitzky ES, Khaitan L, Garrett CG, et al: Simptome, calitatea vieţii, videolaringoscopie şi monitorizarea pH-ului cu triplă sondă timp de douăzeci şi patru de ore la pacienţii cu reflux tipic şi extraesofagian. Ann Otol Rhinol Laryngol 112(10):859-865, 2003.

Courey MS, Bryant GL Jr, Ossoff RH: Stenoza glotică posterioară: un model canin. Ann Otol Rhinol Laryngol 107(10 Pt 1):839-846,

1998.

Muir C, Weiland L: Cancerele tractului aerodigestiv superior. Cancer 75(1 Suppl):147-153, 1995.

D'Souza G, Dempsey A: Rolul HPV în cancerul capului şi gâtului şi revizuirea vaccinului HPV. Prev Med 53(Suppl 1):S5-S11, 2011.

Shapshay SM, Ruah CB, Bohigian RK, Beamis JF Jr: Tumorile obstructive ale laringelui subglotic şi ale traheei cervicale: managementul şi tratamentul căilor respiratorii. Ann Otol Rhinol Laryngol 97(5 Pt 1):487-492, 1988.

Navani N, Costello D, Brown JM şi colab: Un mimic de astm rar expus de fiziologia de bază. QJM 104(1):59-60, 2011.

Blumin JH, Johnston N: Dovezi de reflux extraesofagian în stenoza subglotică idiopatică. Laringoscop 121(6):1266-1273, 2011.

Simpson GT, Strong MS, Healy GB şi colab: Factori predictivi de succes sau eşec în managementul endoscopic al stenozei laringiene şi traheale. Ann Otol Rhinol Laryngol 91(4 Pt 1):384-388, 1982.

Dedo HH, Sooy CD: Repararea endoscopică cu laser a stenozei glotice posterioare, subglotice şi traheale prin diviziune sau lambou micro-trapdoor. Laryngoscope 94(4):445-450, 1984.

BRONSIOLITA SI

ALTE TULBURĂRI INTRATORACICE A CĂI AERIENE

JONATHAN P. SINGER, MD, MS • KIRK JONES, MD • STEPHEN C. LAZARUS, MD

INTRODUCERE

TULBURĂRI CU DIFUZ

IMPLICARE

Caracteristici anatomice şi fiziologice

bronşiolită definitorie

Bronşiolită infecţioasă

Bronşiolita prin inhalare sau ingerare

Toxine

Bronşiolită respiratorie

Panbronşiolită difuză

Bronşiolită foliculară

Definirea bronşiolitei obliterante

Bronsiolita obliterantă după transplant pulmonar

Bronşiolita obliterantă după transplant alogen de celule stem

Bronşiolita obliterantă şi bolile ţesutului conjunctiv

Tratamentul bronşiolitei obliterante displazie bronhopulmonară

TULBURĂRI LOCALIZATE

Neoplasme

Compresie bronşică

Fibroza mediastinală

Antracofibroză bronşică

Corpuri străine

Inflamaţie granulomatoasă Broncolitiază

amiloidoza

Traheomalacia şi Bronhomalacia

Leziuni traumatice

Caracteristicile clinice ale tulburărilor localizate

Diagnosticul Tulburărilor Localizate Tratament

Stenturi traheobronşice

INTRODUCERE

Capitolele anterioare s-au concentrat pe bolile majore care afectează în primul rând căile respiratorii intratoracice. Aceste boli includ astmul, bronşita, fibroza chistică şi bronşiectazia. Entităţile mai puţin comune afectează, de asemenea, în primul rând căile respiratorii. Spre deosebire de bolile discutate mai devreme, aceste entităţi, atunci când sunt difuze, demonstrează o predilecţie pentru căile respiratorii periferice. Diagnosticul lor precoce rămâne însă dificil. Aria mare a secţiunii transversale a căilor respiratorii periferice protejează pacienţii de simptomele dispneei şi limitează detectarea anomaliilor de flux la testarea funcţională până la sfârşitul evoluţiei bolii. Bolile care afectează căile respiratorii periferice pot avea totuşi efecte profunde asupra funcţiei pulmonare. Deoarece îngustarea patologică a căilor respiratorii periferice este dificil de detectat, aceste căi respiratorii pot fi considerate o „zonă tăcută" a plămânului. În ciuda eforturilor de a proiecta teste pentru a identifica obstrucţia căilor respiratorii periferice, niciuna nu a avut succes. Mai recent, recunoaşterea sporită a entităţilor care afectează căile respiratorii periferice şi progresele diagnostice au crescut frecvenţa diagnosticului. Cu toate acestea, epidemiologia tulburărilor căilor respiratorii periferice rămâne în mare parte necunoscută.1 Acest capitol ia în considerare recunoaşterea clinică sporită şi eforturile în evoluţie de clasificare pe măsură ce înţelegerea noastră a acestor entităţi progresează. Acest lucru este cel mai evident pentru bronşiolita obliterantă (BO). În acest capitol vom trece în revistă mai întâi anatomia căilor respiratorii periferice. În continuare, vom prezenta o clasificare pentru bronşiolită şi BO care reflectă o înţelegere hibridă contemporană a bronşiolitei bazată atât pe caracteristicile clinice, cât şi histologice. În cele din urmă, vom analiza procesele focale care implică căile respiratorii intratoracice, inclusiv o revizuire a stenturilor traheobronşice.

TULBURĂRI CU IMPLICAREA DIFUZĂ

CARACTERISTICI ANATOMICE SI FIZIOLOGICE

Printre alte roluri, căile respiratorii intratoracice servesc ca o conductă între mediul exterior şi unităţile alveolare. Deplasându-se distal de la trahee, bronhiile trece la bronhiolele membranoase şi în cele din urmă la unităţile respiratorii terminale. Aceste tranziţii sunt definite de schimbări în constelaţia de tipuri de celule şi de caracteristicile arhitecturale. Bronhiile sunt caracterizate prin inele cartilaginoase incomplete, epiteliu ciliat, celule caliciforme, glande submucoase şi muşchi netezi inervaţi de ieşirea muscarinică prin nervul vag. Bronhiolele prezintă epiteliu colonar simplu ciliat slab şi celule club

secretoare (Clara), dar lipsesc cartilaj, celule caliciforme şi glande. Muşchiul neted bronhiolar nu este inervat de nervul vag; diametrul bronhiolelor variază de la 0,5 mm la 1 mm.

Datorită suprafeţei lor transversale totale relativ mici, bronhiile sunt responsabile pentru cea mai mare parte a rezistenţei la fluxul de aer în plămân. În schimb, bronhiolele contribuie puţin la rezistenţa totală a fluxului de aer la volumele pulmonare mari şi normale. Această contribuţie limitată este atribuită ramificării dihotomice care aranjează un număr mare de bronhiole în paralel. Acest lucru se traduce printr-o suprafaţă totală a secţiunii transversale mult mai mare pentru bronhiole în raport cu bronhiile. La volume scăzute ale plămânilor, bronhiolele îşi măresc contribuţia relativă la rezistenţa totală a fluxului de aer. Pe măsură ce se apropie volumul rezidual, bronhiolele flexibile, cu pereţi subţiri, susţinute doar de ţesut conjunctiv, se pot prăbuşi. Cu toate acestea, în ciuda bolii semnificative a bronhiolelor, rezultă testul funcţiei pulmonare (PFT).

poate fi normal. Mai frecvent, ele pot demonstra concavitatea ascendentă („curbiliniaritate”) a curbei debit-volum, în special la volume scăzute ale plămânilor, o pantă crescută a fazei III (platoul alveolar) a testului de eliminare a azotului cu o singură respiraţie şi captarea aerului. Tomografia computerizată (CT) sau imagistica prin rezonanţă magnetică cu gaze hiperpolarizate, în mod similar, pot demonstra neomogenitatea ventilaţiei şi captarea aerului (Fig. 50-1 şi vezi Videoclipurile 106-1 până la «« 106-3).

DEFINIREA BRONHIOLITEI

Bronşiolita se referă la o reacţie celulară şi mezenchimală nespecifică a bronhiolelor. Dezvoltarea unei clasificări simple este totuşi dificilă. Poate cel mai important, bronşiolita este un termen captivant care include mai multe sindroame clinice unice, precum şi un set divers din punct de vedere histopatologic de leziuni identificabile în multe boli. În continuare, există multe boli care, pe lângă cauzarea bronşiolitei, provoacă şi boli proximale (de exemplu, bronşiectazie) sau distale (de exemplu, pneumonie organizatoare) de bronhiole. Drept urmare, unii evită să definească locul precis de implicare, în schimb se referă la căile respiratorii periferice (<2 mm diametru) drept „căi respiratorii mici”. În cele din urmă, sindroamele de bronşiolită clinică pot demonstra mai mult de un model histologic temporal şi spaţial. Aceşti factori conspiră pentru a exclude definirea unui sistem de clasificare care se exclude reciproc. Prin urmare, diagnosticul definitiv al unei anumite entităţi de bronşiolită necesită evaluare clinică, diagnostică (imagistică, PFT) şi, frecvent, histopatologică. Diagnosticul definitiv depinde de excluderea implicării bronşice şi alveolare observate în diagnostice alternative. Restul acestei secţiuni se va concentra pe bolile care afectează predominant bronhiolele. O schemă de clasificare hibridă bazată atât pe constatările histopatologice, cât şi pe sindroamele clinice este prezentată în Figura 50-2. Punctele de ramificaţie timpurie din această schemă sunt determinate de constatările histopatologice, în timp ce punctele de ramificaţie ulterioare sunt determinate de sindroame şi expuneri clinice.

BRONHIOLITA INFECTIOASA

Deşi relativ rară la adulţi, bronşiolita infecţioasă este frecventă la sugari şi copiii mici. Virusurile respiratorii dobândite în comunitate sunt cea mai frecventă cauză a bronşiolitei infecţioase, în special virusul respirator sinciţial.2 Rinovirusul este al doilea virus cel mai frecvent identificat; alţi virusuri şi bacterii pot provoca, de asemenea, boli.3-5 Infecţia dăunează celulelor epiteliale bronhiolare. Edemul, descompunerea epitelială şi secreţia de mucus provoacă o mică obstrucţie a căilor respiratorii şi atelectazie. În cazurile severe pot exista infiltraţii limfocitare peribronhiolare şi chiar necroză murală (Fig. 50-3A; vezi Fig. 50-2, clasificată la rubrica Bronşiolită cronică/celulară). Bronşiolita la sugar (în special virusul sinciţial non-respirator) a fost asociată cu un risc crescut de respiraţie şuierătoare şi hiperreactivitate bronşică ulterioară.6,7 Deşi nu a fost demonstrată o legătură directă cu boala pulmonară obstructivă cronică, sechelele neobişnuite pot include BO (proliferativ şi constrictiv), bronşiolectaziem şi emfizemul local.

Afectând de obicei copiii cu vârsta mai mică de 2 ani, bronşiolita începe ca o infecţie acută a tractului respirator superior cu rinoree sau congestie nazală şi tuse. În câteva zile, tusea se agravează şi se dezvoltă dispnee şi febră. Deşi pot fi observate şuierătoare, retractii ale peretelui toracic şi cianoză, insuficienţa respiratorie este mai puţin frecventă.

i

Constrictiv (cicatrici murale)

Respingerea transplantului

Plămân şi inimă-plămân

GVHD

Postinfecţios

Virale: (RSV, gripă, paragripa, adenovirus)

Micoplasma

CTD

RA

SLE

Sclerodermie

sindromul Sjogren

Toxine inhalate

NO2

Diacetil

Amoniac

SO2

Gaz muştar

Medicament

Penicilamina

Aspiraţie

Idiopat

Diverse: colita ulcerativa, Steven-

Johnson, hiperplazia celulelor neuroendocrine ± tumorile carcinoide, ingestia de Sauropus androgynus

Figura 50-2 Schema de clasificare a bronşiolitei. În mod tradiţional, bronşiolita a fost definită de sindroame clinice, precum şi de leziuni histopatologice, făcând dificilă clasificarea. În această schemă, punctele de ramificaţie de clasificare timpurie sunt definite de constatările histopatologice (de exemplu, infiltrate celulare în căile respiratorii mici versus fibroză). Punctele de ramificaţie ulterioare sunt definite de entităţi clinice specifice. CTD, boala ţesutului conjunctiv; GVHD, boala grefă contra gazdă; HP, pneumonită de hipersensibilitate; ILD, boală pulmonară interstiţială; NO2, dioxid de azot; RA, artrită reumatoidă; RSV, virus respirator sincițial; LES, lupus eritematos sistemic; SO2, dioxid de sulf.

Examenul demonstrează de obicei o saturaţie de oxigen uşor deprimată, tahipnee, retractii uşoare ale peretelui toracic, respiraţie şuierătoare şi trosnet; în cazuri mai severe, pot fi observate erupţii nazale, mormăit, retractii pronunţate ale peretelui toracic, faza expiratoare prelungită şi cianoză. Deformarea epitelială cu obstrucţie bronşială poate provoca hiperinflaţie şi anomalii ale schimbului de gaze.8 În general, bronşiolita infecţioasă este diagnosticată pe baza semnelor şi simptomelor clinice. Când sunt obţinute, radiografiile arată în general hiperinflaţie; umbrele nodulare pot apărea în zonele de atelectazie focală sau pneumonie.5,9,10 Tratamentul simptomatic cu aspirarea bulbului nazal, oxigen suplimentar şi hidratare este de obicei tot ceea ce este necesar; pacienţii îşi revin de obicei în câteva săptămâni. Deşi bronhodilatatoarele inhalatorii sunt utilizate în mod obişnuit în cazurile severe, eficacitatea lor rămâne incertă.11-14 Nu există niciun rol dovedit pentru

corticosteroizi sau antibiotice, deşi primele sunt uneori utilizate empiric în speranţa de a preveni progresia. Au fost raportate niveluri crescute de cisteinil-leucotrienă15,16, iar modificatorii leucotrienelor s-au dovedit că reduc simptomele respiratorii şi respiraţia şuierătoare după bronşiolita cu virus respirator sinciţial în unele17,18, dar nu în toate19 studii.

BRONCIOLITA DIN TOXINE INHALAŢII SAU INGERAŢE

Un răspuns inflamator generalizat al căilor respiratorii periferice poate urma inhalarea de substanţe toxice în stare de gaz, vapori, fum sau aerosoli (vezi capitolul 75). Locaţia daunelor este determinată parţial de solubilitatea toxicului. Iritanţii foarte solubili, cum ar fi dioxidul de sulf şi amoniacul, se dizolvă în fluidul de căptuşeală al căilor respiratorii superioare, provocând daune în principal acolo. Gazele mai puţin solubile, cum ar fi oxizii de azot, pot trece în căile respiratorii periferice şi, prin urmare, pot deteriora.20,21 Astfel de expuneri reprezintă un pericol industrial şi de mediu semnificativ. Oxizii de azot, de exemplu, pot fi găsiţi în gazul de siloz (boala de umplere a silozului), combustibilul pentru reacţie şi rachete, fumurile de decapare a metalelor şi anumite incendii.

Figura 50-3 Modele patologice ale bronşiolitei. A, bronşiolită infecţioasă. Peretele bronhiolar prezintă o inflamaţie acută marcată cu neutrofile şi resturi apoptotice care se extind de la suprafaţa epitelială dezlipită transmural până la spaţiile alveolare adiacente. B, bronşiolită respiratorie. Bronhiola terminală şi spaţiile alveolare peribronhiolare prezintă consolidare de către macrofagele alveolare „fumătorului" uşor pigmentate. Fibroza peribronhiolara usoara este prezenta. C, Panbronşiolită difuză. Bronhiola terminală prezintă inflamaţie limfoidă murală, inflamaţie şi organizare luminală şi expansiune interstiţială peribronhiolară de către macrofagele spumoase. D, bronşiolită foliculară. Agregatele limfoide proeminente cu centri germinali bine formaţi sunt observate în apropierea bronhiolelor.

r> Uşoară

Fumuri toxice - expunere

Moderat

*->■ Severă

Figura 50-4 Tipare clinice de răspuns la vaporii toxici. Severitatea bronşiolitei acute după inhalarea vaporilor toxici depinde parţial de amploarea expunerii. Majoritatea pacienţilor se vor recupera după evenimentul acut, deşi unii, inclusiv unii fără simptome iniţial, vor

dezvolta bronşiolită obliterantă (constrictivă) la 2 până la 8 săptămâni după insulta iniţială. SDRA, sindromul de detresă respiratorie acută.

Alţi vapori, cum ar fi diacetilul utilizat în aromatizarea alimentelor, au fost implicaţi în bronşiolită, precum şi în dezvoltarea BO (vezi discuţia despre bronşiolita constrictivă de mai jos).22-24 Bronşiolita poate rezulta şi din expunerea sistemică la substanţe toxice, aşa cum se observă după administrarea de busulfan, aur sau penicilamină. Titluri BO.

În urma expunerii la toxic se pot dezvolta trei modele clinice, bazate pe mai mulţi factori, inclusiv tipul de toxic, durata şi intensitatea expunerii şi factorii gazdă (Fig. 50-4).20,21 În mod acut, pacienţii pot dezvolta tuse, dispnee, cianoză, hemoptizie, hipoxemie şi pierderea cunoştinţei. Aceste simptome şi semne pot dura ore până la săptămâni înainte de a se rezolva. La pacienţii expuşi la concentraţii mai mari, edem pulmonar şi sindromul de detresă respiratorie acută se pot dezvolta imediat sau după o perioadă de latentă de până la 30 de ore. Deşi majoritatea pacienţilor se recuperează, unii pot muri din cauza insuficienţei respiratorii. În cele din urmă, unii pacienţi dezvoltă anomalii obstructive ireversibile (adică BO) sau restrictive (adică, pneumonie organizatorică) la 2 până la 8 săptămâni după expunere. Acest lucru poate fi observat chiar şi la pacienţii care nu au avut nicio boală iniţială; se caracterizează prin apariţia treptată a dispneei şi a tusei neproductive şi poate duce la insuficienţă respiratorie şi deces.21,26

BRONHIOLITA RESPIRATORIE

Bronşiolita respiratorie (BR) este o entitate patologică caracterizată prin acumularea de macrofage alveolare pigmentate în bronhiolele respiratorii şi alveolele adiacente. Pot fi prezente inflamaţia peribronhiolară sau fibroza şi metaplazia epitelială care se extinde în alveolele adiacente (lambertoză) (vezi Fig. 50-3B). Deşi este observată aproape universal la fumătorii de ţigări27, poate fi observată şi în urma expunerii la praf mineral.28-30 RB cauzează rareori simptome sau anomalii fiziologice. Cel mai frecvent este diagnosticată incidental prin imagistică (vezi Fig. 50-2, clasificată la rubrica Peribronhiolară). În unele cazuri, fibroza mai extinsă se extinde în septurile alveolare. În aceste cazuri se aplică termenul de boală pulmonară interstiţială asociată cu RB (RB-ILD)27,30-32 (vezi capitolul 63). În RB-ILD, pacienţii prezintă tuse subacută, dispnee şi crestături.33 PFT-urile prezintă restricţie şi capacitate de difuzie redusă. Imagistica CT de înaltă rezoluţie (HRCT) arată un model distinct de îngroşare a peretelui bronşic, noduli centrilobulari, reticulare şi opacităţi difuze sau neregulate din sticlă de sticlă.32,34,35 RB şi RB-ILD pot reprezenta o singură entitate de-a lungul unui continuum de severitate a bolii.28,33,36 Deşi fumatul duce la o treime de pacienţi să dezvolte boala la o treime de dezvoltare sau stabilizarea7. ILD progresivă. Îmbunătăţirea cu tratamentul cu corticosteroizi a fost descrisă, dar nu a fost studiată prospectiv.27,30,31

PANBRONCHIOLITA DIFUZĂ

Panbronşiolita difuză (DPB) este o boală inflamatorie obscure a bronhiolelor respiratorii. De la prima sa descriere în 196938, în Japonia au fost identificate mai mult de 1000 de cazuri.39 La examenul histologic DPB se caracterizează prin triada inflamaţiei bronhiolocentrice, hiperplaziei limfoidă şi acumularea de celule spumoase interstiţiale (vezi Fig. 50-2, clasificate la capul peribronhiolar, fig.50-24 şi interstitial). În special, constatări similare sunt observate şi în bronşiectazie, subliniind importanţa dezvoltării unei abordări diagnostice a bronşiolitei care să ia în considerare constatările clinice, funcţionale, radiografice şi histopatologice.

Având în vedere raritatea DPB, datele epidemiologice sunt limitate. Ea afectează japonezii şi, mai rar, alte populaţii din Asia de Est.40 Este rar diagnosticată în ţările occidentale şi la persoanele care nu provin din Asia de Est,43,44, deşi subrecunoaşterea poate explica o parte din acest lucru. Din punct de vedere clinic, DPB are o uşoară predilecţie masculină, iar simptomele se manifestă la vârsta adultă devreme şi mijlocie.39,40,45 Sinuzita cronică este extrem de frecventă şi precedă frecvent simptomele pulmonare. Înainte de diagnostic, pacienţii raportează ani de scurgeri nazale sau congestie, tuse, dispnee şi producţie de spută care depăşesc 50 ml/zi.46 Radiografiile demonstrează hiperinflaţie, mici opacităţi nodulare difuze şi, în stadiu avansat, umbre inelare şi opacităţi „tram track" compatibile cu bronşiectazie. La începutul bolii, constatările HRCT pot include noduli centrilobulari, inclusiv modelul „arborele în muguri" şi captarea aerului pe imaginile expiratorii. Perfuzia mozaică este atipică. În boala avansată, se observă îngroşarea peretelui bronhiolar, dilatarea şi chisturile.35,47 PFT-urile demonstrează o obstrucţie progresivă a fluxului de aer cu capacitate de difuzie redusă. Mai rar, poate fi observat un model mixt obstructiv-restrictiv.44 Deşi au fost propuse criterii de diagnostic clinic pentru Japonia, biopsia pulmonară chirurgicală este necesară în ţările şi populaţiile în care boala este rară.45 Dacă nu este tratată, DPB duce la bronşiectazie, hipertensiune pulmonară, insuficienţă respiratorie şi în cele din urmă deces. Deşi etiologia DPB rămâne obscură, se consideră că atât factorii genetici, cât şi cei de mediu sunt importanţi.48-50 Antigenul leucocitar uman (HLA)-Bw54 este asociat cu o creştere de 13,3 ori a riscului de panbronşiolită difuză.49 Polimorfismele genelor pentru interleukina (IL)-850 şi MUC5B bronhiolita difuză au fost asociate cu panbronhiolita difuză.

Macrolidele sunt piatra de temelie a tratamentului.52-54 Deşi mecanismul exact de acţiune rămâne nedefinit, proprietăţile antiinflamatorii şi imunoreglatoare ale macrolidelor sunt probabil importante deoarece proprietăţile lor antimicrobiene singure nu explică beneficiile lor.52 Neutrofilia căilor respiratorii este frecventă în DPB. Macrolidele inhibă producţia de citokine proinflamatorii, inclusiv chemoatractanţii neutrofile IL-8 şi leucotrienă B455,56; Nivelurile lichidului de lavaj bronhoalveolar de IL-8 şi leucotrienă B4 sunt reduse după tratamentul cu eritromicină.57-59 Alte mecanisme potenţiale includ blocarea moleculelor de adeziune necesare traficului de neutrofile,57,60-63 inhibarea mucinei64,65 şi a secreţiei de apă66 în lumenul bronşiolar. În mod remarcabil, macrolidele inelare de lactonă cu 14 şi 15 membri (de exemplu, eritromicină, claritromicină, azitromicină) sunt eficiente în tratarea DPB, în timp ce macrolidele inele de lactonă cu 16 atomi (de exemplu, tilozină, spiramicină) nu sunt. Pentru cazurile severe s-a efectuat transplantul pulmonar, desi boala poate recidiva in alografa.67

Iniţial, DPB a fost o boală foarte mortală. În anii 1980, supravieţuirea la 5 şi 10 ani era de aproximativ 62% şi, respectiv, 33%. Cu terapia cu macrolide, diagnosticul crescut al bolii şi tratamentul precoce şi agresiv al infecţiilor bacteriene, supravieţuirea la 10 ani depăşeşte acum 90%.54 Infecţiile respiratorii recurente sunt frecvente, iar infecţia cu Pseudomonas, care apare adesea târziu în boală, este asociată cu o mortalitate semnificativ crescută.

BRONHIOLITA FOLICULARĂ

Bronsiolita foliculară (hiperplazia limfoidă) se caracterizează prin foliculi limfoizi hiperplazici peribronhiolari cu centri germinali (vezi Fig. 50-3D).68,69 A fost descrisă cu hiperplazia limfoidă pulmonară primară70 sau ca eveniment secundar în bolile vasculare de colagen (în special în sindromul artro-syndrome de colagen) imunodeficienţe congenitale sau dobândite, bronşiectazii sau alte infecţii68,71,72 (vezi Fig. 50-2, clasificate la rubrica Agregate limfoide). Majoritatea pacienţilor raportează dispnee de efort progresivă lent, febră, pneumonie recurentă şi tuse.68,73 Constatările PFT pot prezenta modele restrictive, obstructive sau mixte. Rezultatele HRCT includ noduli centrilobulari sau peribronşici mici (<3 mm) şi opacităţi din sticlă şlefuită.70 Istoria naturală a acestei afecţiuni este necunoscută. Tratamentul este îndreptat către boala de bază.

DEFINIREA BRONHIOLITEI OBLITERANTE

BO poate fi stratificat în bronşiolită „constrictivă" şi „proliferativă". Deşi nu este absolută, această stratificare este susţinută în mare măsură de dovezi histopatologice şi clinice. Entităţile unice care prezintă BO sunt enumerate în Figura 50-2; mai multe entităţi comune sunt discutate mai detaliat mai jos. Histologic, bronşiolita constrictivă defineşte o submucoasă

şi proces fibrotic peribronhiolar care comprimă circumferenţial şi extern lumenul bronşiolar (Fig. 50-5A).74 Distribuţie neregulată şi focală, fibroza progresivă observată în bronşiolita constrictivă are ca rezultat în cele din urmă lumeni bronşiolari ca fante sau complet obliterate. Clinic, pacienţii descriu dispnee progresivă şi tuse neproductivă. Auscultarea demonstrează trosnituri inspiratorii precoce şi scârţâituri ocazionale. PFT-urile demonstrează obstrucţia şi captarea aerului. Radiografiile pot avea rezultate normale sau pot indica hiperinflaţie. HRCT poate demonstra noduli de sticlă şlefuită, captarea aerului şi, în boala avansată, bronşiectazie. Astăzi, cea mai frecventă cauză a bronşiolitei constrictive este respingerea cronică a alografei la primitorii de transplant pulmonar.75

Histologic, bronşiolita proliferativă este definită prin proliferarea ţesutului fibroblastic organizator polipoid intraluminal (vezi Fig. 50-5B).74 Bronşiolita proliferativă izolată este rară, observată numai în expuneri inhalatorii specifice (de exemplu, gaz azot) sau leziuni localizate. Mult mai frecvent, ţesutul fibroblastic se extinde de la bronhiole în alveolele adiacente. Termenul de pneumonie organizatoare defineşte acest ţesut fibroblastic organizator din alveole. Având în vedere coexistenţa relativ comună a bronşiolitei proliferative şi a pneumoniei organizatoare, a fost folosit termenul de bronşiolită obliterantă cu pneumonie organizatoare (BOOP). Cu toate acestea, există puţine

suprapuneri între entităţile clinice care prezintă bronşiolită constrictivă şi cele care prezintă BOOP. În plus, BOOP se prezintă ca un model restrictiv asupra PFT în comparaţie cu modelul obstructiv observat în bronşiolita constrictivă. Din aceste motive, această nomenclatură a provocat confuzie. Ca răspuns la această confuzie, în 2002 American Thoracic Society şi European Respiratory Society au recomandat în comun abandonarea termenului BOOP în favoarea organizării pneumoniei cu calificative adecvate. Când este idiopatică, de exemplu, se foloseşte termenul de pneumonie organizatoare criptogenă.76 În situaţii rare, leziuni acute care cauzează

bronşiolita proliferativă poate evolua în bronşiolită constrictivă.

În ciuda acestei evoluţii a nomenclaturii, „bronşiolita obliterantă" continuă să fie folosită în mod imprecis în practica clinică şi în literatura biomedicală. Termenii BOOP, bronşiolită obliterantă cu polipi intraluminali şi bronşiolită obliterantă aplicate atât BO, cât şi pneumoniei organizatoare persistă. Important este că pneumonia organizativă tinde să răspundă la tratamentul cu corticosteroizi, în timp ce bronşiolita constrictivă este de obicei rezistentă. Această absenţă a unei nomenclaturi precise face ca studiile privind epidemiologia, caracteristicile clinice şi răspunsul la tratament ale „bronşiolitei obliterante" să fie dificil de interpretat. Având în vedere diferenţele substanţiale atât de etiologie, cât şi de prognostic, suntem în favoarea folosirii termenului proliferativ sau constrictiv pentru a defini mai clar bronşiolita obliterantă.

BRONHIOLITA OBLITERE DUPĂ

TRANSPLANTUL PULMONAR

În ultimele 3 decenii, progresele chirurgicale şi medicale au îmbunătăţit supravieţuirea după transplant, ducând la creşterea cererii pentru această procedură.75 În ciuda acestor progrese, disfuncţia cronică a alografei pulmonare (cunoscută şi sub numele de respingere cronică) rămâne cauza majoră de morbiditate şi mortalitate la primitorii de transplant pulmonar care supravieţuiesc după primul an postoperator75. identificată,77'78'781 BO este cea mai frecventă formă, observată la 50% dintre primitori până la 5 ani după transplant.75 Important, având în vedere natura neuniformă a BO, diagnosticul prin biopsii transbronşice nu este de încredere.79'80 Ca răspuns, Societatea Internaţională pentru Transplant de Inimă şi Plămân a conceput criterii clinice pentru BO bazate pe o altă cauză spirometrică a fluxului de aer care nu există o altă cauză spirometrică a fluxului de aer. 50-1).81 Denumit sindrom de bronşiolită obliterantă (BOS), acest sindrom nu necesită confirmare histopatologică. Majoritatea literaturii despre transplantul pulmonar uman utilizează BOS ca marker surogat pentru BO.

Debutul BOS este variabil în funcţie de donator, primitor şi factori de mediu discutaţi mai jos. Se prezintă la o medie de 16 până la 20 de luni după transplant. Pacienţii au o supravieţuire medie de 3 până la 4 ani după diagnostic. Ei raportează dispnee progresivă şi, ocazional, tuse uscată. În boala avansată cu bronşiectazie, tusea este productivă. Spirometria demonstrează obstrucţia ireversibilă a fluxului de aer cu capacitate de difuzie

redusă. Constatările CT la începutul BOS demonstrează captarea aerului (vezi Fig. 50-1 şi vezi Videoclipuri

Tabelul 50-1 Sindromul de bronşiolită obliterantă în sistemul de clasificare a transplantului pulmonar

BOS 0 VEMS, > 90% din valoarea iniţială şi FEF25%-75% > 75% din valoarea iniţială

BOS 0 p VEMS, 81%-90% din valoarea initiala si/sau FEF25%-75% < 75% din valoarea initiala BOS 1 VEMS, 66%-80% din valoarea initiala

BOS 2 VEMS, 51%-65% din valoarea iniţială

BOS 3 VEMS, < 50% din valoarea iniţială

106-1 până la 106-3). Pe măsură ce BOS progresează, pot fi observate constatări în concordanţă cu bronşiectazie.

BO reprezintă leziunea histologică finală care poate rezulta din leziunea epiteliului căilor respiratorii şi a matricei subcelulare prin mecanisme aloimune şi nonaloimune.82 Reactivitatea celulelor T aloimune joacă un rol central în dezvoltarea BO (Fig. 50-6).82 Respingerea acută este considerată cel mai semnificativ factor de risc unic pentru BOS ulterioară. Deşi respingerea de grad înalt (>A3) este un factor de risc major pentru BOS83, chiar şi respingerea minimă (gradul A1) poate creşte riscul.84 În plus, respingerea frecventă85, bronşiolita limfocitară86'87 şi bronşita limfocitară88 sunt asociate cu risc crescut de BOS. Expresia îmbunătăţită a antigenelor complexului major de histocompatibilitate (MHC) donatorului a fost găsită în epiteliul bronşiolar şi alveolar al primitorilor de transplant pulmonar cu BOS.89-91 Celulele T derivate de la receptor pot recunoaşte aceste antigene ca străine, rezultând o cascadă de activare, proliferare şi diferenţiere a limfocitelor. respingerea.93 O populaţie predominantă de celule CD4+ este asociată cu respingerea acută; o populaţie predominantă de celule CD8+ este asociată cu BOS.94 Modelele animale demonstrează că BO rezultă dintr-un răspuns aloimun auxiliar de tip 1 T.95-97 Incidenţa ridicată a BOS în ciuda imunosupresiei ţintite de celule T, totuşi, subliniază importanţa căilor alternative pentru BOS.

Imunitatea umorală care are ca rezultat respingerea mediată de anticorpi este din ce în ce mai recunoscută ca un al doilea factor important al BOS (Fig. 50-7). Nepotrivirea locusului HLA donator şi receptor este asociată cu risc crescut de BO.98'99 În plus, aloanticorpii specifici donatorului care se dezvoltă de novo după transplant pot deteriora epiteliul şi endoteliul căilor respiratorii şi pot regla citokinele asociate cu BOS.86'100-103 Deşi legătura dintre apariţia anticorpilor specifici donatorului este diagnosticul subputernic de BOS4104. respingerea mediată de anticorpi rămâne o provocare. Definirea caracteristicilor histologice specifice ale respingerii mediate de anticorpi este o lucrare în curs.105

BO se poate dezvolta, de asemenea, printr-o cale autoimună (Fig. 50-8).106 Printr-o varietate de insulte, leziunea poate expune auto-antigenele pulmonare, care sunt apoi

prezentate celulelor T autoreactive. Această prezentare induce fie un răspuns celular, fie umoral, rezultând în cele din urmă BO. Un astfel de antigen este colagenul de tip V (col[V]), exprimat pe membrana bazală a celulelor epiteliale mici ale căilor respiratorii şi a ţesuturilor perivasculare şi peribronhiolare. În modelele murine de respingere acută, s-a observat depunerea de anticorpi anti-col(V).107 În plus, toleranţa orală indusă de col(V) previne atât respingerea acută, cât şi cea cronică.108'109 Interesant, administrarea de anticorpi anti-MHC clasa I la şoareci induce generarea de anticorpi anti-col(V) cu leziuni ale căilor respiratorii ale receptorilor care rezultă transplant pulmonar în leziuni ale căilor respiratorii umane. Autoanticorpii la tubulina antigen epitelial al căilor respiratorii K-a1 cresc factorii de creştere fibrotici şi alţi factori de transcripţie legaţi de BO.110 La primitorii de transplant pulmonar, autoanticorpii circulanţi împotriva tubulinei col(V) şi K-a1 sunt strâns legaţi de dezvoltarea ulterioară a BOS.111'112 Aceste răspunsuri susţin o legătură între aloimunitate şi autoimunitate.

În cele din urmă, imunitatea înnăscută joacă un rol în BOS.112 Receptorii de tip Toll pe epiteliul pulmonar şi celulele prezentatoare de antigen

Calea indirectă

■> Dacă celula T este CD4+

În funcţie de mediul citokinelor

Figura 50-6 Cale mediată de celule T aloimune. În calea directă, peptidele alogene afişate pe celulele prezentatoare de antigen (APC) derivate de la donator sunt recunoscute de celulele T imature ale receptorului aloreactiv. În calea indirectă, APC-urile primitoare înghiţi, procesează şi prezintă peptide alogene celulelor T imature. Celulele T CD8+ imature se diferenţiază în celule T citotoxice capabile să inducă factor de creştere şi secreţie de chemokine. Aceşti factori (1) induc proliferarea fibroblastelor şi depunerea matricei extracelulare, ducând la bronşiolită obliterantă şi (2) declanşează recrutarea monocitelor şi macrofagelor. Macrofagele declanşează secreţia suplimentară de factor de creştere/chemokine, precum şi proliferarea fibroblastelor. Celulele T CD4+ imature se dezvoltă fie în celule efectoare Th1, Th2, fie Th17, în funcţie de mediul citokinei. Fiecare dintre aceste subtipuri de celule T efectoare elaborează citokine unice capabile să provoace bronşiolită obliterantă prin diferite căi. BO, bronşiolită obliterantă; CD, cluster de diferenţiere (de exemplu, CD4+); IFN-y, interferon-y; IL, interleukină (de exemplu, IL-2, IL-4); MHC, complex major de histocompatibilitate; TGF-p, factor de creştere transformator-p; Th, T ajutor; TNF, factor de necroză tumorală.

Celula T 1+ Neutrofil

Migraţia

i

Stimulaţi calea
mediată de celule
(Fig. 50-6)

Figura 50-7 Cale mediată umoral aloimună. Anticorpii anti-HLA se leagă de antigenele donatoare exprimate pe celulele epiteliale ale căilor respiratorii. Această legare declanşează o cascadă complexă de semnalizare intracelulară, fie prin căi dependente de complement, fie independente de complement. Căile dependente de complement activează genele inflamatorii care au ca rezultat secreţia de citokine, chemokine, molecule costimulatoare (de exemplu, CCL2, CCL5, CXCL8, VCAM1, ICAM1) şi factori de creştere (de exemplu, PDGF, HBEGF, bFGF, IGF1). Aceste molecule pot stimula direct proliferarea fibroblastelor,

rezultând bronşiolită obliterantă (BO). În plus faţă de secreţia factorului de creştere, căile independente de complement stimulează secreţia de chemokine şi citokine (de exemplu, CCL2, CCL5, CXCL8), recrutând neutrofile şi stimulând căile mediate celular (vezi Fig. 50-6) care conduc, de asemenea, la BO. AEC, celula epitelială alveolară; bFGF, factor bazic de creştere a fibroblastelor; C5B, componenta complementului 5B; C9, componenta complement 9; CCL, ligand de chemokine CC; CXCL, ligand de chemokină CXC; HB-EGF, factor de creştere epidermic care leagă heparina; HLA, antigen leucocitar uman; ICAM1, moleculă de adeziune intercelulară 1; IGF1, factor de creştere asemănător insulinei 1; MHC, complex major de histocompatibilitate; PDGF, factor de creştere derivat din trombocite; VCAM1, molecula de adeziune a celulelor vasculare 1.

reglează răspunsul imun adaptativ (Fig. 50-9). Pierderea şi creşterea funcţiei Polimorfismele receptorilor de tip Toll sunt asociate cu risc diferenţial pentru BOS.113,114 Deşi mecanismele pot fi nenumărate, este posibil ca factorii de risc clinic şi de mediu pentru BOS, inclusiv disfuncţia grefei primare,115-117 reflux şi aspiraţie gastroesofagiană,118 şi virusuri dobândite în comunitate119,1201. citomegalovirusul,121,122 poluarea aerului123 şi colonizarea fungică124 şi bacteriană125, pot funcţiona parţial prin calea imună înnăscută. Unele, de exemplu, citomegalovirusul, pot creşte şi riscul de BOS prin creşterea expresiei antigenului MHC126-128 sau prin mimica moleculară.129

BRONHIOLITA OBLITERANTE DUPĂ TRANSPLANTUL DE CELULE STEM ALOGENEICE

BO este o complicaţie neobişnuită a transplantului de celule stem alogene, observată la 2% până la 3% dintre pacienţi şi la 6% până la 10% dintre cei care dezvoltă boala grefă contra gazdă cronică (GVHD).130 Caracteristicile histologice şi clinice ale bolii sunt practic identice cu cele observate în transplantul pulmonar. a determinat investigatorii să evite intervenţia chirurgicală prin definirea unui sindrom BO pe baza criteriilor clinice, radiografice şi spirometrice.131 Acest BOS este aproape întotdeauna precedat sau însoţit de constatări tipice ale GVHD: mucozită, esofagită şi/sau şi erupţie cutanată.132 La patru până la 6 luni după debutul GVHD, la pacienţii cu tuse cu GVHD severă şi rapidă, care pot dezvolta o tuse cu GVHD rapid şi progresivă. Examenul fizic poate evidenţia respiraţie şuierătoare împrăştiată şi, frecvent, crestături bibazilare. Hipoxemia este frecventă.130 Constatările spirometriei şi radiografice sunt aceleaşi cu cele observate în BOS în transplantul pulmonar. Cu toate acestea, în comparaţie cu transplantul pulmonar, înţelegem mai puţin mecanismele care conduc BOS în transplantul de celule stem. Raritatea BO după transplantul de celule stem autologe şi asemănările sale histologice cu BO în transplantul pulmonar oferă sprijin patogenezei mediate de celule T aloimune. Totuşi, au fost propuse şi alte mecanisme.132-134 Cel mai semnificativ factor de risc pentru BOS este GVHD.133 Alţi factori de risc includ administrarea de busulfan sau metotrexat133 în momentul transplantului, vârsta înaintată135, funcţionarea pulmonară deficitară înainte de transplant şi infecţia virală respiratorie în primele 100 de zile după transplant.135-137.

Celula epitelială a căilor respiratorii

tubulina K-a1

Leziuni ale căilor respiratorii

Destinatar APC

col(v) sau celula T CD4+ specifică tubulinei K-a1

Figura 50-8 Cale mediată autoimună. Leziunile pulmonare cauzate de disfuncţia grefei primare, virușii dobândiți în comunitate și alte cauze expun auto-antigenele col(V) și K-a1tubulin ale celulelor epiteliale ale căilor respiratorii mici. Celulele prezentatoare de antigen (APC) înghiți, procesează și prezintă fragmente ale acestor antigene la celulele T CD4+. Aceste celule T CD4+ autoantigenreactive pot activa fie căi mediate celular, fie mediate umoral (vezi Figurile 50-6 și 50-7), ducând în cele din urmă la bronșiolită obliterantă (BO). col(V), colagen de tip V; ECM, matrice extracelulară; IL, interleukina. (Adaptat de la Weber DJ, Wilkes DS: Rolul autoimunității în bronșiolita obliterativă după transplant pulmonar. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 304: L307-L311, 2013.)

BRONHIOLITA OBLITERANȚĂ ȘI BOLI ȚESUTULUI CONECTIV

BO se poate prezenta mai puțin frecvent cu boli vasculare ale țesutului conjunctiv sau colagenului. Majoritatea literaturii care leagă BO și bolile țesutului conjunctiv se referă la

cazuri de „BOOP”. Cu toate acestea, BO constrictiv a fost raportat în asociere cu unele boli. BO constrictiv este cel mai bine caracterizat în artrita reumatoidă.71,138 Când este prezent, afectează în primul rând femeile cu poliartrită reumatoidă de lungă durată care sunt fumătoare.139,140 Debutul şi progresia dispneei şi tusei neproductive sunt rapide, la fel ca şi rata de progresie a obstrucţiei fluxului de aer. Din păcate, nu a fost documentat niciun răspuns consistent la corticosteroizi, iar prognosticul pentru aceşti pacienţi este, în general, prost,141, deşi un subgrup de pacienţi poate avea o evoluţie mai insidioasă.142 Penicilamina, utilizată pentru tratarea artritei reumatoide, a fost implicată ca o cauză potenţială a BO, dar confirmarea unei relaţii etiologice lipseşte. BO a fost raportat, de asemenea, în lupusul eritematos sistemic,143 în sindromul Sjogren,144,145 şi în sclerodermie, unde refluxul şi microaspiraţia cronică pot juca un rol important.146,147.

TRATAMENTUL BRONHIOLITEI OBLITERANTE

Din păcate, tratamentul BO constrictiv este adesea ineficient. Deşi există puţine dovezi că contracţia muşchilor netezi joacă un rol semnificativ, agoniştii Ş-adrenergici sunt frecvent încercaţi să ofere ameliorarea simptomatică. Literatura care susţine rolul important al administrării precoce a corticosteroizilor conţine frecvent populaţii mixte, inclusiv cazuri de BOOP. Acest lucru este valabil mai ales pentru BO după expunerea la vapori toxici.20,148,149 Cu toate acestea, la un pacient individual, ar trebui luată în considerare un proces de terapie cu corticosteroizi; dacă se identifică un răspuns, corticosteroidul trebuie continuat timp de cel puţin 2 până la 3 luni, apoi redus lent, pentru a minimiza probabilitatea de recădere.148-152 În unele cazuri, poate fi necesară continuarea terapiei cu doze mici sau în zile alternative timp de luni sau ani.

Tratamentul BOS stabilit după transplantul pulmonar rămâne dezamăgitor de ineficient.15211 Creşterea sau modificarea imunodepresiei a fost încercată cu răspuns variabil.82 Azitromicina de trei ori pe săptămână îmbunătăţeşte funcţia pulmonară la pacienţii cu un subgrup de BOS care demonstrează neutrofilie pe BAL.153-155,155a expresia moleculelor MHC clasa II sau printr-o varietate de alte efecte antiinflamatorii şi imunomodulatoare.156 Fotoforeza extracorporală utilizată neobişnuit poate scădea rata de scădere a VEMS în BOS stabilit.157 Datele limitate şi eficacitatea marginală în combinaţie cu sarcina furnizării acestui tratament intensiv au temperat entuziasmul pentru acest potenţial terapie. Pentru BOS sever, retransplantul este singurul tratament definitiv şi poate fi o opţiune pentru unii. Ratele de BOS recurente după un al doilea transplant sunt similare cu cele ale primului transplant.158,159

Cea mai eficientă strategie pentru terapia BOS în transplantul pulmonar este prevenţia primară. Se acordă o atenţie substanţială identificării şi tratării factorilor de risc specifici pacientului pentru BOS. Exemplele includ bronhoscopia de supraveghere pentru respingerea acută160, profilaxia antivirale specifică citomegalovirusului161, reducerea aspiraţiei prin modificări ale stilului de viaţă şi fundoplicaţie gastrică,162,163 şi tratamentul anumitor infecţii virale respiratorii dobândite în comunitate.164-166.

Ca şi în cazul primitorilor de transplant pulmonar, răspunsul la terapia BOS la pacienţii cu transplant de celule stem este slab. Bronhodilatatoarele şi corticosteroizii nu îmbunătăţesc, în general, fluxul de aer, iar utilizarea agenţilor imunosupresori pentru a trata GVHD cronică, deşi ocazional eficient,167,168 nu a schimbat constant cursul BO.141 Antibioticele macrolide sunt uneori utilizate empiric, dar există puţine dovezi care să susţină această practică.169,170. BOS.

DISPLAZIE BRONHOPULMONARĂ

Displazia bronhopulmonară (BPD) este o complicaţie respiratorie a naşterii premature. De la prima descriere a BPD în 1967171, managementul prematurităţii a evoluat, inclusiv utilizarea de glucocorticoizi prenatali, surfactant perinatal şi ventilaţie mecanică modificată. Această evoluţie a dus la diferite entităţi clinice şi histopatologice denumite BPD „vechi" şi „nou". BPD vechi a fost identificat la nou-născuţii cu sindrom de detresă respiratorie a sugarului în urma tratamentului prelungit cu concentraţii mari de oxigen inspirat şi ventilaţie cu presiune pozitivă.171 Caracteristicile histologice caracteristice includ anomalii neobişnuite ale bronhiolelor, inclusiv metaplazie marcată, obliterare şi modificări chistice.172. este recunoscută în prezent. Procesul patologic include o fibroză semnificativă a septurilor alveolare şi seamănă cu formarea în fagure observată în alte boli pulmonare interstiţiale fibrotice.174,175.

Gestionarea contemporană a copilăriei premature a îmbunătăţit supravieţuirea sugarilor din ce în ce mai imaturi, care pot prezenta „nou" BPD.176,177 Noul BPD este mai blând din punct de vedere clinic şi reflectă probabil stoparea dezvoltării într-un plămân imatur, mai degrabă decât barotraumă şi toxicitate la oxigen. Spre deosebire de boala originală, anomaliile căilor respiratorii sunt mai puţin frecvente.177

TULBURĂRI LOCALIZATE

Multe dintre cauzele specifice ale anomaliilor localizate ale bronhiilor stau la baza anomaliilor căilor aeriene superioare. Exemple sunt neoplasmele, compresia extrinsecă, boala granulomatoasă, leziunile malacice şi traumatismele. Cu toate acestea, manifestările, diagnosticul şi terapia tulburărilor bronşice localizate sunt substanţial diferite de tulburările similare din laringe sau trahee.

NEOPLASME

Deoarece cancerele pulmonare sunt frecvente, orice masă endobronşică trebuie evaluată cu atenţie pentru o posibilă malignitate. Toate tipurile histopatologice de cancer pulmonar primar pot ieşi într-o bronhie şi o pot îngusta sau oclude. Tumorile endobronşice maligne au adesea o suprafaţă neregulată, mai degrabă decât netedă, la examenul bronhoscopic. Tumorile maligne primare ale plămânilor sunt descrise în detaliu în capitolele 53 şi 54.

Dintre pacienţii cu afecţiuni maligne extrapulmonare metastazate la plămâni, aproximativ 5% au metastaze predominant endobronşice.179 Cele mai frecvente afecţiuni maligne primare sunt carcinoamele cu celule renale, colonice, rectale, cervicale şi de sân şi

melanoamele maligne.180 În cele mai multe cazuri, manifestările tumorii primare sunt evidente înainte ca metastaza metastatică pulmonară endobronşică să devină179. sunt discutate în detaliu în capitolul 55.

La pacienţii cu limfoame sau leucemie, infiltraţiile maligne ale mucoasei bronşice sunt rare. În boala Hodgkin sau limfomul non-Hodgkin, celulele maligne endobronşice pot avea originea în ţesutul limfoid asociat bronhiilor, pot invada mucoasa bronşică prin extensie directă din ganglionii limfatici hilari sau peribronşici sau pot însămânţa mucoasa bronşică prin intermediul vaselor limfatice sau sanguine. de leucemie limfocitară cronică.182

Plămânul este implicat la o treime până la jumătate dintre pacienţii cu sindrom de imunodeficienţă dobândită (SIDA) şi sarcom Kaposi (vezi capitolul 90). Leziunile endobronşice sunt întâlnite frecvent, dar rareori cauzează obstrucţia căilor respiratorii sau hemoptizie. Leziunile sunt de obicei multiple, roşu aprins sau violacee şi plate atunci când sunt vizualizate prin bronhoscop. La tomografii, sarcomul Kaposi poate apărea ca noduli neregulaţi şi prost definiti, uneori sub formă de flacără, cu îngroşare interstiţială peribronhovasculară care începe în regiunea perihilară şi se extinde spre periferie. Diagnosticul de sarcom Kaposi endobronşic se stabileşte atunci când un pacient cu SIDA are sarcom Kaposi extrapulmonar extins şi leziuni endobronşice cu aspect caracteristic. Biopsia leziunilor endobronşice este rareori necesară pentru diagnostic şi poate fi periculoasă din cauza sângerării excesive.183

Tumorile pulmonare benigne provin frecvent din celule din căile respiratorii, inclusiv nervi (schwannoame, neurofibroame, neurilemoame), muşchi netezi (leiomioame), cartilaj (condroame), vase de sânge (hemangioame), celule adipoase (lipoame), glande (cistoadenoame, adenoame oxifile şi epipiloame). Aceste tumori adesea îngustează sau obstrucţionează bronhiile. La examenul bronhoscopic, tumorile sunt adesea netede, rotunde şi bine localizate. Tumorile benigne ale plămânilor sunt descrise în detaliu în capitolul 56.

COMPRESIA BRONŞICA

Când ganglionii limfatici peribronşici sunt măriţi de carcinom, limfom sau infecţie granulomatoasă, aceştia pot îngusta bronhiile adiacente. Deşi sarcoidoza duce frecvent la mărirea ganglionilor limfatici hilari şi mediastinali, îngustarea bronşică de la compresia de către ganglionii limfatici în sarcoidoză este rară. La sugarii cu malformaţii cardiace congenitale precum tetralogia Fallot şi transpunerea marilor vase cu defect septal ventricular, compresia bronşică prin arterele pulmonare dilatate este o complicaţie ocazională.

FIBROZA MEDIASTINALĂ (vezi capitolele 54 şi 84)

La pacienţii cu histoplasmoză pulmonară sau tuberculoză, o complicaţie interesantă şi rară este fibroza mediastinală,184-186 numită şi mediastinită sclerozantă sau fibrozantă. La astfel de pacienţi, se pare că antigenele fungice sau bacteriene din focarele granulomatoase din ganglionii limfatici mediastinali stimulează fibrogeneza în ţesutul înconjurător, poate din cauza sensibilităţii neobişnuite la antigene.184 Fibroza poate duce la îngustarea sau

ocluzia structurilor vitale mediastinale, iar structurile afectate depind de ganglionii limfatici iniţiali implicaţi. Fibroza mediastinală care provine din ganglionii limfatici subcarinali sau hilari poate duce la ocluzia bronhiilor principale, a vaselor de sânge pulmonare sau a esofagului. Fibroza mediastinală care provine din ganglionii limfatici paratraheali drepti produce în mod obişnuit obstrucţia venei cave superioare şi a venelor azygos.184 CT şi imagistica prin rezonanţă magnetică sunt utile pentru diagnosticarea şi urmărirea acestei afecţiuni.187 Nicio intervenţie medicală nu s-a dovedit a fi eficientă. Pacienţii beneficiază uneori de stentarea endovasculară şi/sau endobronşică.

ANTRACOFIBROZA BRONSICA

Stenoza bronşică sau obliterarea cu pigmentare antracotică a mucoasei a fost descrisă pentru prima dată ca o entitate clinică discretă în 1998, într-o analiză retrospectivă a 28 de pacienţi din Coreea.188 Caracterizată prin stenoză bronşică multifocală, în special în lobii superiori şi mijlocii drepti, cu multiple pigmentate antracotice din cauza expunerii prelungite la leziuni antracotice19. este o asociere foarte puternică între antracofibroza bronşică şi tuberculoză.190 Diagnosticul poate fi pus la bronhoscopie, dar antracofibroza bronşică este adesea identificată eronat ca fibroză mediastinală sau tuberculoză endobronşică.190a.

CORPURI STRĂINE

Inhalarea accidentală a corpurilor străine este o cauză majoră de deces la copii, ducând la aproximativ 2000 de decese anual în Statele Unite. Corpii străini, care pot fi seminţe, nuci, unghii sau o varietate de alte obiecte, se încadrează cel mai frecvent în bronhia principală dreaptă. Copiii cu corpi străini aspiraţi se pot prezenta imediat cu cianoză, tuse şi respiraţie şuierătoare sau cu debut întârziat de pneumonie sau bronşiectazie. Suspectarea aspiraţiei unui corp străin este o indicaţie pentru examinarea bronhoscopică imediată a căilor respiratorii. În prezenţa asfixiei, este adecvată bronhoscopia rigidă. În majoritatea celorlalte situaţii, corpurile străine pot fi extrase cu bronhoscopul flexibil, dar trebuie să fie disponibil personal şi echipament pentru bronhoscopie rigidă (vezi capitolul 23).

INFLAMATIE GRANULOMATOASA

La pacienţii cu tuberculoză pulmonară, scurgerea materialului infectat în lobii mijlocii şi inferiori provoacă ocazional infecţie endobronşică localizată. Tuberculoza endobronşică se poate prezenta cu hemoptizie, bronhoree sau obstrucţie bronşică localizată, provocând colaps lobar şi pneumonită postobstructivă persistentă. Aceste constatări se pot dezvolta în timpul infecţiei pulmonare active cu tuberculoză sau la mulţi ani după tratamentul acesteia. Diagnosticul se stabileşte cel mai uşor prin bronhoscopie cu fibre optice.191 Constatarea tipică este prezenţa ţesutului de granulaţie gelatinos endobronşic localizat. Mucoasa poate fi nodulară, roşie şi ulcerată şi adesea se sugerează diagnosticul de neoplasm bronhogen până la efectuarea examinării patologice a materialului de biopsie.

La pacienţii cu sarcoidoză pulmonară, inflamaţia granulomatoasă endobronşică localizată poate duce rareori la stenoză a bronhiilor.192 Rezultatele PFT arată adesea obstrucţie a

căilor respiratorii, dar cauzele comune ale obstrucţiei sunt distorsiunea structurală a bronhiilor şi bronhiolelor care însoţeşte fibroza pulmonară,193 hiperreactivitatea bronşică,194 sau hiperreactivitatea pulmonară nespecifică. sarcoidoza.195 Doar rar este prezenta bronhostenoza.

Granulomatoza bronhocentrică este o leziune inflamatorie neobişnuită, definită morfologic prin prezenţa granuloamelor necrozante în jurul bronhiilor.196 Entitatea se dezvoltă cel mai frecvent la pacienţii astmatici cu aspergiloză bronhopulmonară alergică şi dovezi considerabile sugerează că bronşita granulomatoasă este un răspuns imunologic la endobronşie. De asemenea, au fost raportate cazuri în asociere cu alte infecţii (micobacteriene sau fungice) şi cu boli reumatologice, iar o proporţie semnificativă sunt idiopatice. Bronhiile pot fi îngustate sau obliterate din cauza reacţiei inflamatorii în sine sau din cauza impactării mucoide asociate.196

BRONHOLITIAZĂ

Broncolitiaza este definită ca prezenţa unui fragment de ţesut calcificat în interiorul unei bronhii.197 Orice tulburare care duce la calcificarea ţesutului pulmonar sau a ganglionilor limfatici poate duce la bronholitiază. Acest lucru se întâmplă cel mai adesea atunci când ganglionii limfatici hilari sau peribronşici devin calcifiaţi ca urmare a infecţiilor granulomatoase, cum ar fi histoplasmoza sau tuberculoza, sau mai rar din actinomicoză, coccidioidomicoză, criptococoză sau silicoză. bronholiti. Ocazional, corpurile străine reţinute se pot calcifica. Broncolitiaza se manifestă clinic atunci când pietrele calcifiate se erodează sau se desprind în căile respiratorii (vezi mai târziu). Aceste pietre sunt compuse din 85% până la 90% fosfat de calciu şi 10% până la 15% carbonat de calciu şi astfel seamănă foarte mult cu compoziţia osului.

AMILOIDOZA

Amiloidoza este definită pe baza depunerii extracelulare a proteinei fibroase amiloid. Atât în formele primare, cât şi în cele secundare ale bolii, amiloidul se poate depune pe cale endobronşică, producând răguşeală, respiraţie şuierătoare sau stridor, sau constatări accidentale în momentul bronhocopiei.198 Mucoasa căilor respiratorii demonstrează o îngroşare neregulată cu depozite ceroase ferme care pot apărea albe, gri sau galbene. Până la 30% dintre pacienţii cu amiloidoză primară sunt simptomatici. Afectarea pulmonară este de obicei asociată cu amiloid din varietatea lanţului uşor.199 Diagnosticul definitiv al amiloidozei endobronşice necesită biopsie şi demonstrarea depozitelor de amiloid, aşa cum sunt definite de birefringenţa lor verde atunci când sunt văzute cu lumină polarizată după colorarea cu roşu Congo. amiloid.200 Amiloidul endobronşic a fost tratat cu succes cu terapie laser cu neodim:itriu-aluminiu-granat (Nd : YAG).201

TRAHEOMALACIA SI BRONHOMALACIA

Înmuierea pereţilor traheali sau bronşici poate contribui la îngustarea şi colapsul căilor respiratorii în timpul expiraţiei. Aceasta se poate dezvolta ca urmare a unei boli moştenite (de exemplu, policondrită congenitală) sau poate fi dobândită ca urmare a unui traumatism,

infecţie, inflamaţie cronică (de exemplu, policondrită recidivantă) sau emfizem. Mai rar, bronhomalacia poate fi întâlnită la sugari din cauza dezvoltării inadecvate a cartilajului bronşic. Aceşti sugari prezintă în general dispnee, atelectazie sau pneumonii recurente. Scanările CT, curbele debit-volum maxim şi vizualizarea directă prin bronhoscopie sunt toate utile în confirmarea diagnosticului. Tratamentul farmacologic este rareori eficient, iar stenturile sau intervenţia chirurgicală pot fi necesare pentru pacienţii care sunt foarte simptomatici.

LEZIUNE TRAUMATICĂ (vezi capitolul 76)

Rupturile sau rupturile complete ale bronhiilor principale sau ale bronhiilor intermediare sunt complicaţii ocazionale ale traumatismelor contondente ale toracelui. Diagnosticul trebuie suspectat la orice pacient posttraumatic cu debut nou de tuse, detresă respiratorie, emfizem subcutanat şi mediastinal sau pneumotorax. Prezenţa asociată a hemoptiziei sau a hemotoraxului indică leziuni vasculare bronşice. Ocazional, dezvoltarea manifestărilor de rupturi bronşice poate fi întârziată cu câteva zile sau săptămâni după leziunea traumatică.

CARACTERISTICI CLINICE ALE TULBURĂRILOR LOCALIZATE

Pacienţii cu leziuni endobronşice localizate prezintă, în general, manifestări simptomatice, fizice sau radiografice ale leziunii în sine sau ale afecţiunilor subiacente (de exemplu, malignitate, infecţie, SIDA sau sarcoidoză). Doar manifestările leziunilor în sine vor fi descrise în această secţiune.

Cele mai frecvente simptome ale bolii endobronşice localizate sunt tusea, hemoptizia, respiraţia şuierătoare, dispneea şi febra şi frisoanele secundare pneumoniei post-obstructive. Dacă o leziune endobronşică obstrucţionează doar parţial o bronhie, pacienţii pot prezenta manifestări ale infecţiilor pulmonare cronice, cum ar fi abces pulmonar (vezi capitolul 33) sau bronşiectazie (vezi capitolul 48). Un istoric de pneumonii recurente în acelaşi segment sau lob al plămânului ar trebui să determine o evaluare atentă pentru obstrucţia bronşică parţială de către o leziune endobronşică. În mod similar, pentru orice pacient în vârstă edentat cu antecedente de infecţie pulmonară anaerobă severă, trebuie luată în considerare obstrucţia endobronşică.

Simptomele bronholitiazelor includ tuse, hemoptizie, febră asociată cu spută purulentă şi expectoraţie de pietre. Adesea, tusea din bronholitiază este producătoare de un amestec de particule nisipoase, nisipoase şi spută purulentă sau sângeroasă.

Examenul fizic la pacienţii cu leziuni endobronşice localizate poate evidenţia febră şi tahipnee. Când o bronhie este îngustată, dar nu este complet obstrucţionată, examinarea toracelui poate evidenţia un rhonchus palpabil unilateral, o respiraţie şuierătoare localizată în timpul unei manevre de expiraţie forţată sau un sunet sibilant prelungit care persistă după terminarea efortului expirator sau inspirator, „zgomotul cimpoi”202. a plămânului distal de obstrucţie.

La pacienţii cu boală endobronşică localizată, radiografia toracică poate prezenta nicio anomalie. Colapsul pulmonar aparent radiografic depinde de completitatea obstrucţiei şi de măsura în care este prezentă ventilaţia colaterală din plămânul adiacent. La sugari, porii lui Kohn, locurile de ventilaţie colaterală, sunt slab dezvoltaţi. Prin urmare, probabilitatea colapsului complet din cauza bolii bronşice localizate este mare la această grupă de vârstă. Alte constatări pe radiografia toracică simplă includ adenopatie mediastinală cu sau fără calcificare, abces pulmonar, bronşiectazie sau pneumonie. Prezenţa bronhogramelor cu aer într-o regiune consolidată a plămânului sugerează că bronhia care furnizează acea regiune este cel puţin parţial patentată.

Sindromul lobului mijlociu se referă la dovezi radiografice cronice sau recurente ale colapsului lobului mijlociu drept (RML). Iniţial s-a postulat că cauza a fost adenita tuberculoasă a ganglionilor limfatici din LMR care provoacă compresie bronşică.203 Sindromul obstructiv al lobului mijlociu poate rezulta din compresia extrinsecă prin limfadenopatie inflamatorie sau din tumori endobronşice. Cu toate acestea, la majoritatea pacienţilor, bronhoscopia şi scanările CT nu demonstrează obstrucţie. Se crede că acest sindrom neobstructiv al lobului mijlociu se referă la lungimea normală, relativ lungă şi calibrul îngust al bronhiei RML sau la ventilaţia colaterală relativ ineficientă prezentă în mod normal în acest lob.204 Anatomia în sine duce la o curăţare slabă a mucusului din LMR şi la obturarea mucusului căilor respiratorii periferice. Ventilaţia colaterală deficitară a RML limitează reexpansiunea odată cu atelectazia. Pacienţii cu sindromul lobului mijlociu raportează adesea mai multe episoade de pneumonie LMR recurentă. În plus, bronşiectazia se găseşte la aproximativ 50% dintre pacienţii cu sindromul lobului mijlociu. Cele mai frecvente caracteristici clinice ale sindromului lobului mijlociu sunt infecţia recurentă, tusea cronică productivă, durerea în piept sau dispneea.205

DIAGNOSTICUL TULBURĂRILOR LOCALIZATE

La pacienţii cu obstrucţie doar parţială a bronhiilor, compararea radiografiilor obţinute la inspiraţie completă cu cele obţinute la expirarea completă poate ajuta la stabilirea diagnosticului. La inspiraţie, presiunea intratoracică negativă dilată bronhia parţial obstrucţionată, iar aerul intră în plămânul distal. La expirare, obstrucţia devine completă, iar aerul este prins în spatele ei. Rezultatul este o deplasare mediastinală departe de partea afectată la expirare. Scanările CT pot identifica hiperinflaţia, comprimarea ganglionilor limfatici sau calcificări la pacienţii cu bronholitiază sau anomalii subtile endobronşice.206

Procedura definitivă pentru diagnosticarea anomaliilor bronşice localizate este examinarea directă a bronhiilor prin bronhoscopie cu fibre optice. În general, orice anomalie vizualizată trebuie biopsiată şi materialele biopsiate trebuie prezentate pentru examen histologic, precum şi pentru cultură. Dacă leziunea este friabilă şi sângerează uşor în timpul examinării şi manipulării ei, poate fi necesară o bronhoscopie rigidă.

Rezultatele PFT de rutină, în general, nu fac distincţie între obstrucţia bronşică localizată şi cea extinsă. La pacienţii cu compresie bronşică sau fibroză mediastinală, testele cutanate pentru histoplasmoză sau tuberculoză pot fi pozitive.184 În granulomatoza bronhocentrică,

pot fi prezente eozinofilie din sângele periferic şi precipitinele serice pentru Aspergillus.196 Deoarece granulomatoza bronhocentrică este probabil o reacţie de hipersensibilitate tipică la nivelul Aspergillus20. amiloidoza endobronşică, analiza imunoelectroforetică a sângelui sau urinei arată dovezi de gammapatie monoclonală în 90% din cazuri.208

TRATAMENT

Terapia adecvată pentru leziunile localizate ale bronhiilor depinde de cauza specifică subiacentă. Tratamentul obstrucţiei bronşice este descris în Capitolul 23. La unii pacienţi cu neoplasme obstructive inoperabile ale traheei, bronhiilor tulpina principale sau bronhiilor intermediare, utilizarea laserului Nd:YAG, electrocauterizarea sau coagularea cu plasmă cu argon poate oferi o uşurare imediată; efectele terapeutice ale crioterapiei, brahiterapiei şi terapiei fotodinamice au debut mai lent. Obstrucţia bronşică de la compresia extrinsecă sau inflamaţia granulomatoasă endobronşică poate fi ameliorată prin tratamentul medical al afecţiunii de bază (de exemplu, limfom, tuberculoză), dar îngustarea fibrotică ireversibilă necesită adesea rezecţie chirurgicală sau stentarea. Există rapoarte că obstrucţia căilor respiratorii şi vasculare din cauza fibrozei mediastinale se poate îmbunătăţi cu corticosteroizi sau cu stentarea şi că antracofibroza se poate îmbunătăţi cu tratamentul antituberculos, dar lipsesc studiile prospective. Corpurile străine pot fi îndepărtate de obicei cu gheare de sârmă specializate sau coşuri introduse printr-un bronhoscop. Atunci când sunt introduse în căile respiratorii centrale, îndepărtarea corpurilor străine se realizează cel mai eficient printr-un bronhoscop rigid. Broncolitiaza este adesea autolimitată, nefiind nevoie de evaluare sau tratament suplimentar. Cu toate acestea, dacă este prezentă hemoptizie, tuse persistentă, atelectazie sau infecţie, trebuie luată în considerare evaluarea bronhoscopică pentru îndepărtarea calculilor. Antibioticele trebuie administrate pentru a trata infecţiile postobstructive. Ocazional, este necesară o intervenţie chirurgicală pentru a gestiona bronholitiaza persistentă sau recurentă.197 La sugarii cu bronhomalacie, tratamentul eficient poate necesita ventilarea pe termen lung a plămânilor până la formarea cartilajului normal, ceea ce se întâmplă de obicei la vârsta de 6 luni până la 2 ani. Pacienţii cu leziuni bronşice traumatice suspectate trebuie supuşi imediat intubaţiei endotraheale şi bronhoscopiei cu fibre optice urmate de toracotomie.

STENTURILE TRAHEOBRONHIALE

Deşi protezele au fost folosite pentru ameliorarea obstrucţiei traheale şi bronşice de mulţi ani209, progresele tehnice recente au făcut procedura mai uşoară şi mai eficientă.209a Sunt acum disponibile peste 20 de tipuri de stenturi traheobronşice, din metal, plasă sau cauciuc siliconic; inserţia poate fi realizată de obicei prin bronhoscopie cu fibre optice fără anestezie generală. Stenturile au fost utilizate în mod eficient pentru a ameliora obstrucţia căilor respiratorii cauzată de malignitate, stenoză postinflamatoare şi traheobroncomalacie şi pentru a oclude fistulele traheoesofagiene. Rata de succes este mai mare de 80% până la 90% la pacienţii selectaţi.210-212 Stenturile fenestrate sau cu plasă sunt mai eficiente pentru leziunile benigne decât pentru neoplasme, care au tendinţa de a creşte prin plasa metalică. Selectarea atentă a pacientului, alegerea stentului corect şi un bronhoscopist cu

experienţă sunt factori importanţi ai succesului. Bronhoscopia virtuală folosind CT este adesea utilă în planificarea plasării stentului.

Puncte cheie

Datorită suprafeţei în secţiune transversală mare a căilor respiratorii periferice, simptomele şi modificările fiziologice se dezvoltă târziu în boala care implică căile respiratorii periferice şi afecţiunile care afectează aceste căi respiratorii, inclusiv bronşiolita şi obturarea mucusului, pot fi silenţioase.

Sindromul bronşiolită obliterantă după transplant pulmonar rezultă din respingerea cronică a grefei; este rezultatul final al mai multor căi mediate imun, inclusiv mediată celular, umoral, autoimună şi înnăscută.

Bronşiolita obliterantă după transplantul de măduvă osoasă rezultă din boala cronică grefă contra gazdă.

Panbronşiolita difuză răspunde la tratamentul cu antibiotice macrolide.

Stenturile endotraheale şi endobronşice sunt eficiente pentru tratarea obstrucţiei cauzate de tumori, stenozei postinflamatorii şi traheobroncomalaciei.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Bancalari E, Claure N, Sosenko IRS: Displazia bronhopulmonară: modificări în patogeneză, epidemiologie şi definiţie. Semin Neonatol 8:63-71,

2003.

Belperio JA, Weigt SS, Fishbein MC, Lynch JP 3rd: Respingerea cronică a alografei pulmonare: mecanisme şi terapie. Proc Am Thorac Soc 6:108-121, 2009.

Estenne M, Maurer JR, Boehler A, et al: Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: o actualizare a criteriilor de diagnostic. J Heart Lung Transplant 21:297-310, 2002.

Kreiss K, Gomaa A, Kullman G şi colab.: bronşiolita clinică obliterantă la lucrătorii la o fabrică de floricele de porumb cu microunde. N Engl J Med 347:330-338,

2002.

Kudoh S, Azuma A, Yamamoto M, et al: Îmbunătăţirea supravieţuirii la pacienţii cu panbronşiolită difuză trataţi cu eritromicină în doză mică. Am J Respir Crit Care Med 157:1829-1832, 1998.

Lynch DA: Imagistica bolilor căilor respiratorii mici. Clin Chest Med 14:623-634,

1993.

Palmer SM, Burch LH, Trindade AJ şi colab.: Imunitatea înnăscută influenţează rezultatele pe termen lung după transplantul pulmonar uman. Am J Respir Crit Care Med 171:780-785, 2005.

Palmer SM, Limaye AP, Banks M, et al: Profilaxia extinsă cu valganciclovir pentru a preveni citomegalovirusul după transplantul pulmonar: un studiu randomizat, controlat. Ann Intern Med 152:761-769, 2010.

Sundaresan S, Mohanakumar T, Smith MA şi colab: Nepotrivirile de locus HLA-A şi dezvoltarea de anticorpi la HLA după transplantul pulmonar se corelează cu dezvoltarea sindromului de bronşiolită obliterantă. Transplantation 65:648-653, 1998.

Travis WD, King TE, Bateman E, et al: American Thoracic Society/ European Respiratory Society Clasificarea internaţională multidisciplinară de consens a pneumoniilor interstiţiale idiopatice. Această declaraţie comună a Societăţii Americane de Torac (ATS) şi a Societăţii Europene de Respiraţie (ERS) a fost adoptată de consiliul director al ATS, iunie 2001 şi de Comitetul executiv ERS, iunie 2001. Am J Respir Crit Care Med 165:277-304, 2002.

Verleden GM, Dupont LJ: Terapia cu azitromicină pentru pacienţii cu sindrom de bronşiolită obliterantă după transplant pulmonar. Transplantation 77:1465-1467, 2004.

Weber DJ, Wilkes DS: Rolul autoimunităţii în bronşiolita obliterativă după transplantul pulmonar. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 304: L307-L311, 2013.

Williams KM, Chien JW, Gladwin MT, Pavletic SZ: Bronşiolita obliterantă după transplantul de celule stem hematopoietice alogene. JAMA 302:306-314, 2009.

Yousem SA, Colby TV, Gaensler EA: Boala pulmonară interstiţială asociată cu bronşiolita respiratorie şi relaţia sa cu pneumonia interstiţială descuamativă. Mayo Clin Proc 64:1373-1380, 1989.

Referinţe

Macklem PT, Thurlbeck WM, Fraser RG: Boala obstructivă cronică a căilor respiratorii mici. Ann Intern Med 74:167-177, 1971.

Chang AB, Masel JP, Masters B: Bronşiolită obliterantă post-infecţioasă: sechele clinice, radiologice şi ale funcţiei pulmonare. Pediatr Radiol 28:23-29, 1998.

Sato P, Madtes DK, Thorning D, Albert RK: Bronşiolita obliterantă cauzată de Legionella pneumophilia. Chest 87:840-842, 1985.

Coultas DB, Samet JM, Butler C: Bronchiolitis obliterans due to Mycoplasma pneumoniae. West J Med 144:471-474, 1986.

Hall CB: Virus respirator sinciţial şi virus paragripal. N Engl J Med 344:1917-1928, 2001.

Kattan M: Dovezi epidemiologice ale reactivităţii crescute a căilor respiratorii la copiii cu antecedente de bronşiolită. J Pediatr 135:8-13, 1999.

Valkonen H, Waris M, Ruohola A, şi colab: Wheezing recurent după virusul sinciţial respirator sau bronşiolita cu virus sinciţial non-respirator la sugar: o urmărire de 3 ani. Alergie 64:2009.

Simpson H, Matthew DJ, Habel AH, George EL: Insuficienţă respiratorie acută în bronşiolită şi pneumonie la sugar. Brit Med J 2:632636, 1974.

McLoud TC: Constatări radiografice toracice ale bronhiolelor sănătoase şi bolnave. În Epler GR, editor: Diseases of the bronhioles, New York, 1994, Raven Press, Ltd., pp 2 7-41.

Franquet T, Stern EJ: Boli inflamatorii bronhiolare: constatări CT de înaltă rezoluţie cu corelaţie histologică. Eur Radiol 9: 1290-1303, 1999.

Diagnosticul şi managementul bronşiolitei. Pediatrie 118:17741793, 2006.

Schroeder AR, Marmor AK, Pantell RH, Newman TB: Impactul pulsoximetriei şi al terapiei cu oxigen asupra duratei şederii în spitalizările cu bronşiolită. Arch Pediatr Adolesc Med 158:52 7-530, 2004.

Brooks AM, McBride JT, McConnochie KM şi colab.: Predicţia deteriorării la sugarii anterior sănătoşi internaţi în spital cu infecţie cu virus respirator sinciţial. Pediatrie 104:463-467, 1999.

Hartling L, Bialy LM, Vandermeer B, et al: Epinephrine for bronchiolitis. Cochrane Database Syst Rev CD003123, 2011.

Volovitz B, Welliver RC, De Castro G şi colab.: Eliberarea leucotrienelor în tractul respirator în timpul infecţiei cu virusul sinciţial respirator: rol în boala obstructivă a căilor respiratorii. Pediatr Res 24:504-507, 1988.

van Schaik SM, Tristram DA, Nagpal IS şi colab: creşterea producţiei de IFN-gamma şi cisteinil leucotriene în respiraţia şuierătoare indusă de virus. J Allergy Clin Immunol 103:630-636, 1999.

Bisgaard H: Un studiu randomizat de montelukast în postbronşiolita cu virus respirator sinciţial. Am J Respir Crit Care Med 167:379-383,

2003.

Fitzgerald DA, Mellis CM: Antagonişti ai receptorilor de leucotriene în respiraţia şuierătoare indusă de virus: dovezi până în prezent. Treat Respir Med 5:407-417,

2006.

Amirav I, Luder AS, Kruger N şi colab.: Un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, randomizat de montelukast pentru bronşiolita acută. Pediatrie 122:1249-1255, 2008.

Horvath EP, doPico GA, Barbee RA, Dickie HA: Boală pulmonară indusă de dioxid de azot. J Occup Med 20:103-110, 1978.

Milne JEH: Inhalare de dioxid de azot şi bronşiolită obliterantă. J Occup Med 11:538-547, 1969.

Kreiss K, Gomaa A, Kullman G şi colab.: bronşiolita clinică obliterantă la lucrătorii la o fabrică de floricele de porumb cu microunde. N Engl J Med 347:330338, 2002.

Lockey JE, Hilbert TJ, Levin LP şi colab: Obstrucţia căilor respiratorii legată de expunerea la diacetil la instalaţiile de producţie de floricele de porumb cu microunde. Eur Respir J 34:63-71, 2009.

Palmer SM, Flake GP, Kelly FL şi colab.: Leziuni epiteliale severe ale căilor respiratorii, reparaţii aberante şi bronşiolită obliterantă se dezvoltă după instilarea diacetilului la şobolani. PLoS ONE 6:e17644, 2011.

Ben-Noun L: Tulburări respiratorii induse de medicamente: incidenţă, prevenire şi management. Drug Saf 23:143-164, 2000.

Fleming GM, Chester EH, Muntenegru HD: Disfuncţia căilor respiratorii mici după leziuni pulmonare din cauza dioxidului de azot. Cufăr 75:720-721, 1979.

Yousem SA, Colby TV, Gaensler EA: Boala pulmonară interstiţială asociată cu bronşiolita respiratorie şi relaţia sa cu pneumonia interstiţială descuamativă. Mayo Clin Proc 64:1373-1380, 1989.

Niewoehner DE, Kleinerman J, Rice DB: Modificări patologice în căile respiratorii periferice ale tinerilor fumători de ţigări. N Engl J Med 291: 755-758, 1974.

Churg A, Wright JL: Boala căilor respiratorii mici în expunerea la praf mineral. Pathol Annu 18(Part2):233-251, 1983.

Moon J, du Bois RM, Colby TV şi colab.: Semnificaţia clinică a bronşiolitei respiratorii pe biopsia pulmonară deschisă şi relaţia sa cu boala pulmonară interstiţială legată de fumat. Thorax 54:1009-1014, 1999.

Ryu JH, Colby TV, Hartman TE, Vassallo R: Boli pulmonare interstiţiale legate de fumat: recenzie concisă. Eur Respir J 17:122-132, 2001.

Park JS, Brown KK, Tuder RM şi colab.: Boală pulmonară interstiţială asociată cu bronşiolită respiratorie: caracteristici radiologice cu corelaţie clinică şi patologică. J Comput Assist Tomogr 26:13-20, 2002.

Bogin RM, Niccoli SA, Waldron JA, et al: Respiratory bronchiolitis: clinical presentation and bronhoalveolar lavage findings. Cufăr 94:21S, 1988.

Wang C, Muhm JR, Colby TV, Leslie KO: Diagnostic pulmonary pathology, ed 2, New York, 2008, Informa Healthcare.

Lynch DA: Imagistica bolilor căilor respiratorii mici. Clinics in Chest Med 14:623-634, 1993.

Beasley MB: Boala căilor respiratorii mici legate de fumat - o revizuire şi o actualizare. Adv Anat Pathol 17:270-276, 2010.

Portnoy J, Veraldi KL, Schwarz MI, et al: Respiratory bronchiolitisinterstitial pulmonar disease: long-term outcome. Piept 131:664-671,

2007.

Yamanaka A, Saeki S, Tamura S, Saito K: Problemele bolii pulmonare obstructive cronice: în special panbronşiolita difuză. Nakai-Inter Med 23:442-451, 1969.

Izumi T: Un studiu la nivel naţional asupra panbronşiolitei difuze în Japonia. În Grassi C, Rizzato G, Pozzi E, editori: Sarcoidosis and other granulomatous disorders, New York, 1988, Elsevier Science Publishers.

Homma H, Yamanaka A, Tanimoto S, et al: Panbronchiolitis difuz. O boală a zonei de tranziţie a plămânilor. Chest 83:63-69, 1983.

Todate A, Chida K, Suda T, et al: Creşterea numărului de celule dendritice în ţesuturile bronhiolare ale panbronşiolitei difuze. Am J Respir Crit Care Med 162:148-153, 2000.

Maeda M, Saiki S, Yamanaka A: Analiza în secţiune în serie a leziunilor în panbronşiolita difuză. Acta Pathol Jpn 37:693-704,

1987.

Tsang KWT, Ooi CGC, Ip MSM şi colab: Profiluri clinice ale pacienţilor chinezi cu panbronşiolită difuză. Thorax 53:274-280, 1998.

Fitzgerald JE, King TE, Lynch DA, et al: Panbronchiolitis difuze in the United States. Am J Respir Crit Care Med 154:497-503, 1996.

Poletti V, Casoni G, Chilosi M, Zompatori M: Panbronchiolitis difuze. Eur Respir J 28:862-871, 2006.

Kono C, Yamaguchi T, Yamada Y şi colab: Schimbări istorice în epidemiologia panbronşiolitei difuze. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 29:19-25, 2012.

Nishimura K, Kitaichi M, Izumi T, Itoh H: Panbronşiolită difuză: CT de înaltă rezoluţie şi constatări patologice. Radiology 184:779785, 1992.

Suzuki M, Usui K, Tamura N, et al: Familial cases of diffuse panbronchiolitis. Jpn J Thorac Dis 19:645-651, 1981.

Sugiyama Y, Kudoh S, Maeda H şi colab.: Analiza antigenelor HLA la pacienţii cu panbronşiolită difuză. Am Rev Respir Dis 141:14591462, 1990.

Emi M, Keicho N, Tokunaga K şi colab: Asociaţia panbronşiolitei difuze cu polimorfismul microsatelit al genei interleukinei umane 8 (IL-8). J Hum Genet 44:169-172, 1999.

Kamio K, Matsushita I, Hijikata M şi colab: Analiza promotorului şi expresia aberantă a genei MUC5B în panbronşiolita difuză. Am J Respir Crit Care Med 171:949-957, 2005.

Schultz MJ: Activităţile macrolidelor dincolo de efectele lor antimicrobiene: macrolide în panbronşiolita difuză şi fibroza chistică. J Antimicrob Chemother 54:21-28, 2004.

Nagai H, Shishido H, Yoneda R şi colab.: Administrarea de eritromicină în doze mici pe termen lung la pacienţii cu panbronşiolită difuză. Respiration 58:145-149, 1991.

Kudoh S, Azuma A, Yamamoto M, et al: Îmbunătăţirea supravieţuirii la pacienţii cu panbronşiolită difuză trataţi cu eritromicină în doză mică. Am J Respir Crit Care Med 157:1829-1832, 1998.

Black PN: Efectele antiinflamatorii ale antibioticelor macrolide. Eur Respir J 10:971-972, 1997.

Nakamura H, Fujishima S, Inoue T şi colab: Efecte clinice şi imunoregulatoare ale terapiei cu roxitromicină pentru infecţia cronică a tractului respirator. Eur Respir J 13:1371-1379, 1999.

Oda H, Kadota J, Kohno S, Hara K: Leucotriene B4 în lichidul de lavaj bronhoalveolar al pacienţilor cu panbronşiolită difuză. Chest 108:116-122, 1995.

Hiratsuka T, Mukae H, liboshi H şi colab.: Concentraţii crescute de beta-defensine umane în plasmă şi lichid de lavaj bronhoalveolar la pacienţii cu panbronşiolită difuză. Thorax 58:425-430, 2003.

Sakito O, Kadota J, Kohno S, et al: Interleukin 1 beta, tumor necrosis factor alfa şi interleukin 8 în lichidul de lavaj bronhoalveolar al pacienţilor cu panbronşiolită difuză: un mecanism potenţial al terapiei cu macrolide. Respiration 63:42-48, 1996.

Jaffe A, Bush A: Efectele antiinflamatorii ale macrolidelor în bolile pulmonare. Pediatr Pulmonol 31:464-473, 2001.

Hoyt JC, Robbins RA: Antibioticele macrolide şi inflamaţia pulmonară. FEMS Microbiol Lett 205:1-7, 2001.

Oda H, Kadota J, Kohno S, Hara K: Eritromicina inhibă chemotaxia neutrofilelor în bronhoalveolele panbronşiolitei difuze. Chest 106:1116-1123, 1994.

Ichikawa Y, Ninomiya H, Koga H şi colab.: Eritromicina reduce neutrofilele şi activitatea elastolitică derivată din neutrofile în tractul respirator inferior al pacienţilor cu bronşiolită. Am Rev Respir Dis 146:196-203, 1992.

Shimizu T, Shimizu S, Hattori R şi colab: Efectele in vivo şi in vitro ale antibioticelor macrolide asupra secreţiei de mucus în celulele epiteliale ale căilor respiratorii. Am J Respir Crit Care Med 168:581-587, 2003.

Kaneko Y, Yanagihara K, Seki M şi colab.: Claritromicina inhibă supraproducţia proteinei de bază muc5ac în modelul murin de panbronşiolită difuză. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 285:L847-L853, 2003.

Tamaoki J, Isono K, Sakai N şi colab: Eritromicina inhibă secreţia de Cl în celulele epiteliale traheale canine. Eur Respir J 5:234-238, 1992.

Baz MA, Kussin PS, Van Trigt P et al: Recurenţa panbronşiolitei difuze după transplantul pulmonar. Am J Respir Crit Care Med 151:895-898, 1995.

Yousem SA, Colby TV Carrington CB: Bronşită foliculară/ bronşiolită. Hum Pathol 16:700-706, 1985.

Guinee DG Jr: Actualizare privind tulburările limfoproliferative pulmonare neoplazice şi entităţile conexe. Arch Pathol Lab Med 134:691701, 2010.

Howling SJ, Hansell DM, Wells AU şi colab.: Bronşiolita foliculară: CT cu secţiune subţire şi constatări histologice. Radiology 21:637-642, 1999.

Hayakawa H, Sato A, Imokawa S, et al: Bronchiolar disease in rheumatoid artrita. Am J Respir Crit Care Med 154:1531-1536, 1996.

Masuda T, Ishikawa Y, Akasaka Y şi colab.: bronşiolita foliculară asociată cu infecţia cu Legionella pneumophila. Pediatr Pathol Mol Med 21:41-47, 2002.

Romero S, Barroso E, Gil J şi colab: Bronşiolita foliculară: constatări clinice şi patologice la şase pacienţi. Lung 181:309-316, 2003.

Maury G, Langer D, Verleden G, et al: Forţa musculară scheletică şi toleranţa la efort funcţional înainte şi după transplantul pulmonar: un studiu de cohortă. Am J Transplant 8:1275-1281, 2008.

Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, şi colab.: Registrul Societăţii Internaţionale pentru Transplantul de Inimă şi Plămân: al 29-lea raport de transplant pulmonar şi inimă-plămân pentru adulţi-2012. J Heart Lung Transplant 31:1073-1086, 2012.

Travis WD, King TE, Bateman E, et al: American Thoracic Society/ European Respiratory Society Clasificarea internaţională multidisciplinară de consens a pneumoniilor interstiţiale idiopatice. Această declaraţie comună a Societăţii Americane de Torac (ATS) şi a Societăţii

Europene de Respirație (ERS) a fost adoptată de consiliul director al ATS, iunie 2001 și de Comitetul executiv ERS, iunie 2001. Am J Respir Crit Care Med 165:277-304, 2002.

Ofek E, Sato M, Saito T, et al: Sindromul de alografă restrictivă post transplant pulmonar este caracterizat prin fibroelastoză pleuroparenchimală. Mod Pathol 26:350-356, 2013.

Sato M, Waddell TK, Wagnetz U, et al: Sindromul alografei restrictive (RAS): o nouă formă de disfuncție cronică a alografei pulmonare. J Heart Lung Transplant 30:735-742, 2011.

78a. Verleden GM, Raghu G, Meyer KC și colab.: Un nou sistem de clasificare pentru disfuncția cronică a alografei pulmonare. J Heart Lung Transplant 33:127-133, 2014.

Chamberlain D, Maurer J, Chaparro C, Idolor L: Evaluarea specimenelor de biopsie pulmonară transbronșică în diagnosticul de bronșiolită obliterantă după transplantul pulmonar. J Heart Lung Transplant 13:963-971, 1994.

Kramer MR, Stoehr C, Whang JL și colab.: Diagnosticul bronșiolitei obliterative după transplantul inimă-plămân și pulmonar: randament scăzut al biopsiei pulmonare transbronșice. J Heart Lung Transplant 12:675-681, 1993.

Estenne M, Maurer JR, Boehler A, et al: Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: o actualizare a criteriilor de diagnostic. J Heart Lung Transplant 21:297-310, 2002.

Belperio JA, Weigt SS, Fishbein MC, Lynch JP 3rd: Respingerea cronică a alografei pulmonare: mecanisme și terapie. Proc Am Thorac Soc 6:108-121, 2009.

Sharples LD, McNeil K, Stewart S, Wallwork J: Factori de risc pentru bronșiolita obliterantă: o revizuire sistematică a publicațiilor recente. J Heart Lung Transplant 21:271-281, 2002.

Khalifah AP Hachem RR, Chakinala MM, și colab.: Rejecție acută minimă după transplant pulmonar: un risc pentru sindromul bronșiolită obliterantă. Am J Transplant 5:2022-2030, 2005.

Bando K, Paradis IL, Similo S și colab.: Bronșiolită obliterativă după transplantul pulmonar și inimă-plămân. O analiză a factorilor de risc și management. J Thorac Cardiovasc Surg 110:4-13, 1995.

Girnita AL, Duquesnoy R, Yousem SA și colab.: Anticorpii specifici HLA sunt factori de risc pentru bronșiolita limfocitară și disfuncția cronică a alografei pulmonare. Am J Transplant 5:131-138, 2005.

Glanville AR, Aboyoun CL, Havryk A, et al: Severitatea bronșiolitei limfocitare prezice rezultatul pe termen lung după transplantul pulmonar. Am J Respir Crit Care Med 177:1033-1040, 2008.

Greenland JR, Jones KD, Hays SR și colab: Asociația bronșitei limfocitare a căilor aeriene mari cu sindromul bronșiolitei obliterante. Am J Respir Crit Care Med 187:417-423, 2013.

Romaniuk A, Prop J, Petersen AH şi colab.: Exprimarea antigenelor complexului major de histocompatibilitate clasa II prin epiteliul bronşic în alografele pulmonare de şobolan. Transplantation 44:209-214, 1987.

Taylor PM, Rose ML, Yacoub MH: Exprimarea antigenelor MHC în plămânii umani normali şi plămânii transplantaţi cu bronşiolită obliterativă. Transplantation 48:506-510, 1989.

Yousem SA, Curley JM, Dauber J şi colab.: Expresia antigenului HLA-clasa II în alografele inimă-plămân umane. Transplantation 49:991-995, 1990.

Lawrence EC, Holland VA, Young JB şi colab.: Modificări dinamice în nivelurile receptorilor solubili de interleukină-2 după transplantul pulmonar sau inimă-plămân. Am Rev Respir Dis 140:789-796, 1989.

Marck K, Prop J, Wildevuur C, Nieuwenhuis P: Transplantul pulmonar la şobolan: histopatologia izo- şi alografelor pulmonare stângi. Transplant de inimă 4:263-265, 1985.

Reinsmoen NL, Bolman RM, Savik K şi colab.: Diferenţierea aloreactivităţii specifice donatorului de clasa I şi clasa II în limfocitele de lavaj bronhoalveolar de la primitorii de transplant pulmonar. Transplantation 53:181-189, 1992.

Mauck KA, Hosenpud JD: Epiteliul bronşic: o ţintă potenţială alogenă pentru respingerea cronică după transplantul pulmonar. J Heart Lung Transplant 15:709-714, 1996.

McDyer JF: Bronşiolita obliterativă umană şi murină în transplant. Proc Am Thorac Soc 4:3 7-43, 2007.

Zuo XJ, Matsumura Y, Prehn J şi colab.: Expresia genei citokinelor în modelele de alografă pulmonară de şobolan respingătoare şi tolerante: analiză prin RT-PCR. Transpl Immunol 3:151-161, 1995.

Sundaresan S, Mohanakumar T, Smith MA şi colab: Nepotrivirile de locus HLA-A şi dezvoltarea de anticorpi la HLA după transplantul pulmonar se corelează cu dezvoltarea sindromului de bronşiolită obliterantă. Transplantation 65:648-653, 1998.

Girnita AL, McCurry KR, Iacono AT, et al: anticorpii specifici HLA sunt asociaţi cu respingerea acută a alografei pulmonare de grad înalt şi persistent-recurente. J Heart Lung Transplant 23:1135-1141,

2004.

Belperio JA, Keane MP, Burdick MD şi colab.: Rolul biologiei chemokinelor CXCL9/CXCR3 în timpul patogenezei respingerii acute a alografei pulmonare. J Immunol 171:4844-4852, 2003.

Martinu T, Chen DF, Palmer SM: Respingere acută şi sensibilizare umorală la pacientii cu transplant pulmonar. Proc Am Thorac Soc 6:54-65, 2009.

Palmer SM, Davis RD, Hadjiliadis D şi colab.: Dezvoltarea unui anticorp specific pentru antigenele majore de histocompatibilitate detectabile prin citometrie în flux după transplantul pulmonar este asociată cu sindromul bronşiolită obliterantă. Transplantation 74:799-804, 2002.

Snyder LD, Wang Z, Chen DF şi colab.: Implicaţii pentru anticorpii antigenului leucocitar uman după transplantul pulmonar: o experienţă de 10 ani la 441 de pacienţi. Cufăr 144(1):226-233, 2013.

Girnita AL, McCurry KR, Zeevi A: Creşterea eşecului alografei pulmonare la pacienţii cu anticorpi specifici HLA. Clin Transpl 231-239, 2007.

104a. Safavi S, Robinson DR, Soresi S şi colab.: Anticorpii specifici HLA de la donator de novo prezic dezvoltarea sindromului de bronşiolită obliterantă după transplantul pulmonar. J Heart Lung Transplant S1053- 2498(14)01227-3, 2014.

Stewart S, Fishbein MC, Snell GI şi colab: Revizuirea formulării de lucru din 1996 pentru standardizarea nomenclaturii în diagnosticul de respingere pulmonară. J Heart Lung Transplant 26:1229-1242, 2007.

Weber DJ, Wilkes DS: Rolul autoimunităţii în bronşiolita obliterativă după transplantul pulmonar. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 304:L307-L311, 2013.

Mares DC, Heidler KM, Smith GN şi colab.: Colagenul de tip V modulează patologia şi imunologia induse de aloantigen în plămân. Am J Respir Cell Mol Biol 23:62-70, 2000.

Yamada Y, Sekine Y, Yoshida S şi colab.: Toleranţa orală indusă de colagen de tip V plus ciclosporină în doză mică previne respingerea alogrefelor pulmonare incompatibile MHC clasa I şi II. J Immunol 183:237-245, 2009.

Yasufuku K, Heidler KM, O'Donnell PW şi colab.: Inducerea toleranţei orale de către colagenul de tip V reglează în jos respingerea alogrefei pulmonare. Am J Respir Cell Mol Biol 25:26-34, 2001.

Goers TA, Ramachandran S, Aloush A şi colab.: Producţia de novo de anticorpi specifici pentru tubulină K-alfa1: rol în respingerea cronică a alogrefei pulmonare. J Immunol 180:4487-4494, 2008.

Burlingham WJ, Love RB, Jankowska-Gan E şi colab.: Imunitatea celulară dependentă de IL-17 la colagenul de tip V predispune la bronşiolita obliterativă în transplanturile pulmonare umane. J Clin Invest 117:3498-3506, 2007.

Hachem RR, Tiriveedhi V, Patterson GA şi colab.: Anticorpii la tubulina K-alfa 1 şi colagenul V sunt asociaţi cu respingerea cronică după transplantul pulmonar. Am J Transplant 12:2164-2171, 2012.

112 a. Todd JL, Wang X, Sugimoto S, et al: Hialuronanul contribuie la sindromul bronşiolitei obliterante şi stimulează respingerea alografei pulmonare prin activarea imunităţii înnăscute. Am J Respir Crit Care Med 189:556-566, 2014.

Palmer SM, Burch LH, Trindade AJ şi colab.: Imunitatea înnăscută influenţează rezultatele pe termen lung după transplantul pulmonar uman. Am J Respir Crit Care Med 171:780-785, 2005.

Palmer SM, Klimecki W, Yu L şi colab.: Reglarea genetică a respingerii şi supravieţuirii după transplantul pulmonar uman de către receptorul imun înnăscut CD14. Am J Transplant 7:693-699, 2007.

Bharat A, Kuo E, Steward N şi colab: Legătura imunologică între disfuncţia primară a grefei şi respingerea cronică a alografei pulmonare. Ann Thorac Surg 86:189-195, 2008.

Huang HJ, Yusen RD, Meyers BF şi colab.: Disfuncţia grefă primară tardivă după transplant pulmonar şi sindromul bronşiolită obliterantă. Am J Transplant 8:2454-2462, 2008.

Daud SA, Yusen RD, Meyers BF şi colab: Impactul disfuncţiei alografei pulmonare primare imediate asupra sindromului de bronşiolită obliterantă. Am J Respir Crit Care Med 175:507-513, 2007.

Cantu E, Appel JZ, Hartwig MG, et al: Fundoplicatura precoce previne disfuncţia cronică a alografei la pacienţii cu boală de reflux gastroesofagian. Ann Thorac Surg 78:1142-1151, 2004.

Khalifah AP, Hachem RR, Chakinala MM şi colab.: Infecţiile virale respiratorii reprezintă un risc distinct pentru sindromul bronşiolitei obliterante şi deces. Am J Respir Crit Care Med 170:181-187, 2004.

Weigt SS, Derhovanessian A, Liao E şi colab.: Liganzii chemokinei CXCR3 în timpul infecţiilor virale respiratorii prezic disfuncţia alografei pulmonare. Am J Transplant 12:477-484, 2012.

Paraskeva M, Bailey M, Levvey BJ şi colab: Replicarea citomegalovirusului în alografa pulmonară este asociată cu sindromul bronşiolită obliterantă. Am J Transplant 11:2190-2196, 2011.

Snydman DR, Limaye AP, Potena L, Zamora MR: Actualizare şi revizuire: managementul de ultimă generaţie al infecţiei cu citomegalovirus şi al bolii după transplantul de organe toracice. Transplant Proc 43:S1-S17, 2011.

Nawrot TS, Vos R, Jacobs L, et al: Impactul poluării aerului din trafic asupra sindromului bronşiolitei obliterante şi a mortalităţii după transplantul pulmonar. Thorax 66:748-754, 2011.

Weigt SS, Copeland CA, Derhovanessian A, şi colab.: Colonizarea cu specii mici de conidii Aspergillus este asociată cu sindromul bronşiolitei obliterante: un studiu de validare în două centre. Am J Transplant 13:919-927, 2013.

Gregson AL, Wang X, Weigt SS şi colab: Interacţiunea dintre Pseudomonas şi chemokinele CXC creşte riscul de sindrom de bronşiolită obliterantă şi deces în transplantul pulmonar. Am J Respir Crit Care Med 187:518-526, 2013.

Grattan MT, Moreno-Cabral CE, Starnes VA, et al: Infecţia cu citomegalovirus este asociată cu respingerea alografei cardiace şi ateroscleroza. JAMA 261:3561-3566, 1989.

Ross DJ, Moudgil A, Bagga A şi colab.: Disfuncţia alografei pulmonare se corelează cu expresia genei gamma-interferon în lavajul bronhoalveolar. J Heart Lung Transplant 18:627-636, 1999.

Steinhoff G, Wonigeit K, Pichlmayr R: Analiza modificărilor secvenţiale în expresia complexului major de histocompatibilitate în grefele hepatice umane după transplant. Transplant 45:394-401,

1988.

Fujinami RS, Nelson JA, Walker L, Oldstone MBA: Omologia secvenţei şi reactivitatea încrucişată imunologică a citomegalovirusului uman cu lanţul HLA-DR R: un mijloc pentru respingerea grefei şi imunosupresie. J Virol 62:100-105, 1988.

Williams KM, Chien JW, Gladwin MT, Pavletic SZ: Bronşiolita obliterantă după transplantul de celule stem hematopoietice alogene. JAMA 302:306-314, 2009.

Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, şi colab.: Proiectul de dezvoltare consens al Institutului Naţional de Sănătate privind criteriile pentru studiile clinice în boala cronică grefă-versus-gazdă: I. Raportul grupului de lucru pentru diagnostic şi stadializare. Transplant de măduvă de sânge Biol 11:945-956,

2005.

Chien JW, Duncan S, Williams KM, Pavletic SZ: Sindromul de bronşiolită obliterantă după transplantul alogenic de celule stem hematopoietice - o manifestare din ce în ce mai recunoscută a bolii cronice de grefă contra gazdă. Transplant de măduvă de sânge Biol 16:S106-S114, 2010.

Clark JG, Schwartz DA, Flournoy N, et al: Factori de risc pentru obstrucţia fluxului de aer la beneficiarii de transplant de măduvă osoasă. Ann Intern Med 107:648-656, 1987.

Crawford SW, Clark JG: Bronşiolita asociată cu transplantul de măduvă osoasă. Clin Chest Med 14:741-749, 1993.

Chien JW, Martin PJ, Gooley TA şi colab: Obstrucţia fluxului de aer după transplantul de celule stem hematopoietice alogene mieloablative. Am J Respir Crit Care Med 168:208-214, 2003.

Erard V, Chien JW, Kim HW şi colab: Declinul fluxului de aer după transplantul de celule hematopoietice alogene mieloablative: rolul virusurilor respiratorii comunitare. J Infect Dis 193:1619-1625, 2006.

Shields AF, Hackman RC, Fife KH şi colab: Infecţii cu adenovirus la pacienţii supuşi transplantului de măduvă osoasă. N Engl J Med 312:529-533, 1985.

Schwarz MI, Lynch DA, Tuder R: Bronchiolitis obliterans: the lone manifestation of rheumatoid artrite? Eur Respir J 7:817-820,

1994.

Manjunatha YC, Seith A, Kandpal H, Das CJ: Artrita reumatoidă: spectrul constatărilor tomografice computerizate în bolile pulmonare. Curr Probl Diagn Radiol 39:235-246, 2010.

Schlesinger C, Meyer CA, Veeraraghavan S, Koss MN: Bronşiolită constrictivă (obliterativă): diagnostic, etiologie şi o revizuire critică a literaturii. Ann Diagn Pathol 2:321-334, 1998.

King TE: Bronsiolita obliterantă. Lung 167:69-93, 1989.

Perez T, Remy-Jardin M, Cortet B: Implicarea căilor respiratorii în artrita reumatoidă. Am J Respir Crit Care Med 157:1658-1665, 1998.

Freemer M, King TE: Bolile ţesutului conjunctiv, Toronto, 2003, Brian C. Decker.

Andonopoulos AP, Constantopoulos SH, Drosos AA, Moutsopoulos HM: Funcţia pulmonară a pacienţilor nefumători cu artrită reumatoidă în prezenţa şi absenţa sindromului Sjogren secundar, un studiu controlat. Respiration 53:251-258, 1988.

Newball HH, Brahim SA: Boala cronică obstructivă a căilor respiratorii la pacienţii cu sindrom Sjogren. Am Rev Respir Dis 115:295-304, 1977.

Lynch DA: Boală pulmonară legată de boala vasculară de colagen. J Thorac Imaging 24:299-309, 2009.

Sweet MP, Patti MG, Hoopes C şi colab.: Reflux şi aspiraţie gastro-esofagiană la pacienţii cu boală pulmonară avansată. Thorax 64:167173, 2009.

Tse RL, Bockman AA: Toxicitatea dioxidului de azot. Rapoarte a patru cazuri la pompieri. JAMA 212:1342-1344, 1970.

Jones GR, Proudfoot AT, Hall JI: Efectele pulmonare ale expunerii acute la vapori nitroşi. Thorax 28:61-65, 1973.

Epler GR, Snider GL, Gaensler EA şi colab: Bronşiolită şi bronşită în boala ţesutului conjunctiv. O posibilă relaţie cu utilizarea penicilaminei. JAMA 242:528-532, 1979.

Cordier JF, Loire R, Brune J: Idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Definirea profilurilor clinice caracteristice la o serie de 16 pacienţi. Cufăr 96:999-1004, 1989.

Davison AG, Heard BE, McAllister WAC, Turner-Warwick MEH: Pneumonita organizatorică criptogenă. QJ Med 52:382-394, 1983.

152 a. Meyer KC, Raghu G, Verleden GM, et al: Un ghid internaţional de practică clinică ISHLT/ATS/ERS: diagnosticul şi managementul sindromului bronşiolitei obliterante. Eur Respir J 2014. pii: erj01075- 2014. [Epub ahead of print].

Gerhardt SG, McDyer JF, Girgis RE şi colab.: Terapia de întreţinere cu azitromicină pentru sindromul bronşiolitei obliterante: rezultatele unui studiu pilot. Am J Respir Crit Care Med 168:121-125, 2003.

Verleden GM, Dupont LJ: Terapia cu azitromicină pentru pacienţii cu sindrom de bronşiolită obliterantă după transplant pulmonar. Transplantation 77:1465-1467, 2004.

Gottlieb J, Szangolies J, Koehnlein T şi colab.: Azitromicină pe termen lung pentru sindromul bronşiolitei obliterante după transplantul pulmonar. Transplant 85:36-41, 2008.

155a. Kingah PL, Muma G, Soubani A: Azitromicina îmbunătăţeşte funcţia pulmonară la pacienţii cu sindrom de bronşiolită obliterantă post-transplant pulmonar: o meta-analiză. Clin Transplant 28:906-910, 2014.

Johnson BA, loco AT, Zeevi A, et al: Utilizarea statinei este asociată cu o funcţie îmbunătăţită şi cu supravieţuirea alogrefelor pulmonare. Am J Respir Crit Care Med 167:1271-1278, 2003.

Benden C, Speich R, Hofbauer GF şi colab: Fotoforeză extracorporeală după transplant pulmonar: o experienţă de 10 ani într-un singur centru. Transplant 86:1625-1627, 2008.

Kawut SM, Lederer DJ, Keshavjee S, et al: Rezultate după retransplantul pulmonar în era modernă. Am J Respir Crit Care Med 177:114-120, 2008.

Aigner C, Jaksch P, Taghavi S, et al: Retransplant pulmonar: Merită efortul? O analiză pe termen lung a 46 de cazuri. J Heart Lung Transplant 27:60-65, 2008.

Glanville AR: Monitorizare bronhoscopică după transplant pulmonar. Semin Respir Crit Care Med 31:208-221, 2010.

Palmer SM, Limaye AP Banks M, et al: Profilaxia extinsă cu valganciclovir pentru a preveni citomegalovirusul după transplantul pulmonar: un studiu randomizat, controlat. Ann Intern Med 152:761-769, 2010.

Hartwig MG, Anderson DJ, Onaitis MW şi colab.: Fundoplicarea după transplantul pulmonar previne disfuncţia alografei asociată cu refluxul. Ann Thorac Surg 92:462-468, discuţie; 8-9, 2011.

Robertson AG, Krishnan A, Ward C şi colab: Chirurgia anti-reflux la beneficiarii de transplant pulmonar: rezultate şi efecte asupra calităţii vieţii. Eur Respir J 39:691-697, 2012.

Sayah DM, Koff JL, Leard LE şi colab: Rinovirusul şi alte viruşi respiratori exercită efecte diferite asupra funcţiei alografei pulmonare care nu sunt mediate prin respingerea acută. Clin Transplant 27:E64-E71, 2013.

McCurdy LH, Milstone A, Dummer S: Caracteristici clinice şi rezultate ale infecţiei paramixovirale la primitorii de transplant pulmonar trataţi cu ribavirină. J Heart Lung Transplant 22:745-753, 2003.

Liu V, Dhillon GS, Weill D: Un regim cu mai multe medicamente pentru infecţiile cu virusul respirator sinciţial şi virusul paragripal la pacienţii adulţi de transplant pulmonar şi inimă-plămân. Transpl Infect Dis 12:38-44, 2010.

Wyatt SE, Nunn P, Hows JM şi colab.: Obstrucţia căilor respiratorii asociată cu boala grefă versus gazdă după transplantul de măduvă osoasă. Exp Hematol 12:17-18, 1984.

Ralph DD, Springmeyer SC, Sullivan KM, et al: Obstrucţia rapidă progresivă a fluxului de aer la beneficiarii de transplant de măduvă: posibilă asociere între bronşiolita obliterativă şi boala cronică de grefă contra gazdă. Am Rev Respir Dis 129:641-644, 1984.

Lam DC, Lam B, Wong MK şi colab: Efectele azitromicinei în sindromul bronşiolitei obliterante după SCT hematopoietic - un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Transplant de măduvă osoasă 46:1551-1556, 2011.

Maimon N, Lipton JH, Chan CK, Marras TK: Macrolide în tratamentul bronşiolitei obliterante la primitorii de alografă. Transplant de măduvă osoasă 43:2009. doi: 10.1038/bmt.2009.106.

Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY: Boală pulmonară după terapia respiratorie a bolii membranei hialine. Displazia bronhopulmonară. N Engl J Med 2 76:357-368, 1967.

Edwards DK, Dyer WM, Northway WH: Doisprezece ani de experienţă cu displazia bronhopulmonară. Pediatrie 59:839-846, 1977.

Churg A, Golden J, Fligiel S, Hogg JC: Displazia bronhopulmonară la adult. Am Rev Respir Dis 12 7:117-120, 1983.

Coalson JJ: Patologia displaziei bronhopulmonare. Semin Perina- tol 30:179-184, 2006.

Husain AN, Siddiqui NH, Stocker JT: Patologia dezvoltării acinare oprite în displazia bronhopulmonară postsurfactant. Hum Pathol 29:710-717, 1998.

Bancalari E, Claure N, Sosenko IRS: Displazia bronhopulmonară: modificări în patogeneză, epidemiologie şi definiţie. Semin Neona-tol 8:63-71, 2003.

Coalson JJ: Patologia noii displazie bronhopulmonare. Semin Neonatol 8:73-81, 2003.

Jobe AH, Bancalari E: Displazia bronhopulmonară. Atelierul NICHD-NHLBI- ORD. Am J Respir Cell Mol Biol 163:1723-1729, 2001.

Braman SS, Whitcomb ME: Metastaze endobronşice. Arch Intern Med 135:543-547, 1975.

Sorensen JB: Metastaze endobronşice din tumori solide extrapulmonare. Acta Oncol 43:73-79, 2004.

Rose RM, Grigas D, Strattemeir E şi colab.: Implicarea endobronşică cu limfom non-Hodgkin. O analiză clinico-radiologică. Cancer 57:1750-1755, 1986.

Chernoff A, Rymuza J, Lippman ML: Infiltrare limfocitară endobronşică. Manifestare neobişnuită a leucemiei limfocitare cronice. Am J Med 77:755-759, 1984.

Pitchenik AE, Fischl MA, Saldano MJ: Sarcomul Kaposi al arborelui traheobronşic: caracteristici clinice, bronhoscopice şi patologice. Chest 87:122-124, 1985.

Goodwin RA, Nickell JA, Des Prez RM: Fibroza mediastinală care complică histoplasmoza primară vindecată şi tuberculoza. Medicine 51:227-246, 1972.

Peikert T, Colby TV, Midthun DE şi colab.: Mediastinita fibrozante: prezentare clinică, rezultate terapeutice şi răspuns imun adaptativ. Medicine (Baltimore) 90:412-423, 2011.

Schade MA, Mirani NM: Mediastinita fibrozată: o cauză neobişnuită a simptomelor pulmonare. J Gen Intern Med 28:1677-1681, 2013.

Rossi SE, McAdams HP, Rosado-de-Christenson ML, et al: Fibrosing Mediastinitis. Radiographics 21:737-757, 2001.

Chung MP, Lee KS, Han J şi colab.: Stenoza bronşică datorată antracofibrozei. Chest 113:344-350, 1998.

Kim YJ, Jung CY, Shin HW, Lee BK: Antracofibroza bronşică indusă de fum de biomasă: caracteristici de prezentare şi curs clinic. Respir Med 103:757-765, 2009.

Kim HJ, Kim SD, Shin DW şi colab: Relaţia dintre antracofibroza bronşică şi tuberculoza endobronşică. Korean J Intern Med 28:330-338, 2013.

190a. Kahkouee S, Pourghorban R, Bitarafan M, et al: Constatări imagistice ale antracofibrozei bronşice izolate: o analiză tomografică computerizată a pacienţilor cu confirmare bronhoscopică şi histologică. Arch Bronconeumol 2014. pii: S0300-2896(14)00219-1. [Epub înainte de tipărire].

Kim YH, Kim HT, Lee KS şi colab: Observaţii seriale bronhoscopice cu fibre optice ale tuberculozei endobronşice înainte şi devreme după chimioterapia antituberculoasă. Chest 103:673-677, 1993.

Westcott JL, Noehren TH: Stenoza bronşică în sarcoidoza cronică. Chest 63:893-897, 1973.

Miller A, Tierstein AS, Jackler I şi colab: Funcţia căilor respiratorii în sarcoidoza pulmonară cronică cu fibroză. Am Rev Respir Dis 109:179189, 1974.

Dines DE, Stubbs SE, McDougall JC: Boala obstructivă a căilor respiratorii asociată cu sarcoidoza în stadiul I. May Clin Proc 53:788891, 1978.

James DG, Jones Williams W: Sarcoidoza şi alte tulburări granulomatoase, Philadelphia, 1985, WB. Saunders.

Katzenstein A, Liebow AA: Stadiul tehnicii: granulomatoză bronhocentrică, impactare mucoidă şi reacţii de hipersensibilitate la ciuperci. Am Rev Respir Dis 111:497-537, 1975.

Dixon GF, Donnerberg RL, Schonfeld SA, Whitcomb ME: Comentariu clinic: progrese în diagnosticul şi tratamentul bronholitiazelor. Am Rev Respir Dis 129:1023-1030, 1984.

197a. Henry NR, Hinze JD: Broncolitiază secundară actinomicozei pulmonare. Respir Care 59(3):e27-e30, 2014.

Cordier JF, Loire R, Brune J: Amiloidoza tractului respirator inferior. Caracteristici clinice şi patologice la 21 de pacienţi. Cufăr 90:827831, 1986.

Hui AN, Koss MN, Hochholzer L, Wehunt WD: Amiloidoza care se prezintă în tractul respirator inferior. Studii clinicopatologice, radiologice, imunohistochimice şi histochimice pe 48 de cazuri. Arch Pathol Lab Med 110:212-218, 1986.

Newton RC, Kemp SV, Yang GZ, et al: Traheobronchial amyloidosis and confocal endomicroscopy Respiration 82:209-211, 2011.

Madden BP, Lee M, Paruchuru P: Tratamentul de succes al amiloidozei endobronşice folosind terapia cu laser Nd:YAG ca alternativă la lobectomie. Monaldi Arch Chest Dis 56:2 7-29, 2001.

Carden KA, Boiselle PM, Waltz DA, Ernst A: Traheomalacia şi traheobronchomalacia la copii şi adulţi: o revizuire aprofundată. Piept 127:984-1005, 2005.

Lindskog GE, Spear HC: Sindromul lobului mijlociu. N Engl J Med 253:489-495, 1955.

Gudbjartsson T, Gudmundsson G: Sindromul lobului mijlociu: o revizuire a caracteristicilor clinicopatologice, diagnostic şi tratament. Respiraţia 84:80-86, 2012.

Einarsson JT, Einarsson JG, Isaksson H şi colab: Sindromul lobului mijlociu: un studiu la nivel naţional privind caracteristicile clinicopatologice şi tratamentul chirurgical. Clin Respir J 3:77-81, 2009.

Arakawa H, Webb WR: Captarea aerului pe scanările CT expiratorii de înaltă rezoluţie în absenţa anomaliilor de scanare inspiratorie: corelaţia cu testele funcţiei pulmonare şi diagnosticul diferenţial. Am J Radiol 170:1349-1353, 1998.

Al-Alawi A, Ryan CF, Flint JD, Muller NL: Boala pulmonară asociată cu Aspergillus. Can Respir J 12:377-387, 2005.

Glenner GG: Depozite de amiloid şi amiloidoză. N Engl J Med 302:1283-1292, 1980.

Harkins WB: O proteză metalică endotraheală în tratamentul stenozei traheei. Ann Otol Rhinol Laryngol 61:932-935, 1952.

209a. Al-Ayoubi AM, Bhora FY: Lecturi curente: rolul stentului în boala traheobronşică. Semin Thorac Cardiovasc Surg 26(1):71- 75, 2014.

Wood DE: Stentarea căilor respiratorii. Chest Surg Clin N Am 11:841-860, 2001.

Serrano C, Laborda A, Lozano JM, et al: Stenturi metalice pentru tratamentul patologiei traheobronşice. CardiovascIntervent Radiol 36:16141623, 2013.

Peng Z, Xu S, Li H şi colab.: Stenturi metalice expandabile în gestionarea stenozei traheale maligne din cauza cancerului esofagian cu metastaze în ganglioni limfatici. Scrisorile oncologice 6:1461-1464, 2013.

SECŢIUNEA J

NEOPLASME ALE PLAMANI

BIOLOGIA CANCERULUI PULMONAR

PIERRE P. MASSION, MD • LECIA V. SEQUIST, MD, MPH • WILLIAM PAO, MD, PhD

INTRODUCERE

PREDISpoziţie la cancer pulmonar

Fumat

Susceptibilitate genetică și predispoziție familială

EVENIMENTE TIMPURIE ÎN PLAMÂN

TUMORIGENEZĂ

Efect de cancer de câmp

Instabilitatea genomică

Răspunsul mucoasei la leziuni,

Apariția mutațiilor critice

Rolul inflamației în tumorigeneza pulmonară

Rolul virusurilor în tumorigeneza pulmonară

Dezvoltarea tumorii neuroendocrine, genomica SCLC

ALTE ALTERĂRI MOLECULARE DECLUANT FENOTIPUL TUMORAL

Modificări cromozomiale

Modificări epigenetice ale expresiei genelor în cancerul pulmonar

Alterări proteomice

STRATEGII PENTRU A PROFUNDĂ ÎNȚELEGEREA NOASTRĂ A CANCERULUI PULMONAR

Tehnici de profilare cu randament ridicat Rețele moleculare — Biologia sistemului
TRADUCEREA CANCERULUI PLAMANI

BIOLOGIE LA CLINICA

Biomarkeri

Medicină personalizată și terapie moleculară

Mecanisme de rezistență

INTRODUCERE

Cancerul pulmonar este cauza numărul unu de deces cauzat de cancer în lumea occidentală. Cancerul pulmonar rămâne principala cauză a mortalității prin cancer atât pentru bărbați, cât și pentru femei în Statele Unite.1 Incidența sa este strâns corelată cu fumatul, iar

cancerul pulmonar este în cele din urmă diagnosticat la aproximativ 10% dintre fumătorii pe termen lung. Dintre cei 10% până la 15% dintre pacienții fără antecedente de fumat la care se dezvoltă cancerul pulmonar, cauzele de mediu sau moștenite ale cancerului pulmonar contribuie la risc. Oricât de mari sunt provocările clinice cu care se confruntă pacienții și medicii în gestionarea acestei boli, la fel de enorme sunt provocările în detalierea patogenezei moleculare complexe a cancerului pulmonar. S-au făcut totuși progrese majore și începem să vedem aceste cunoștințe transpuse în clinică. În acest capitol, rezumăm înțelegerea noastră despre modul în care leziunea celulelor epiteliale pulmonare duce la activarea căii de semnalizare care declanșează proliferarea necontrolată, rezistența la apoptoză, metastaze și evadarea de la supravegherea imună observată în cancerul pulmonar. În timp ce toate subtipurile de cancer pulmonar au fost împărțite istoric între cancerul pulmonar fără celule mici (NSCLC) și cancerul pulmonar cu celule mici (SCLC), domeniul se îndepărtează de clasificarea pur histologică și trece la clasificarea moleculară a tumorilor bazată pe o mai bună înțelegere a genelor conducătoare2 și a potențialului beneficiu al strategiilor terapeutice care utilizează terapii direcționate care interferează cu creșterea și progresia tumorii3.

Patogenia cancerului pulmonar implică acumularea de anomalii moleculare multiple pe o perioadă lungă de timp.4 Alterările în expresia genelor pot rezulta din expresia sau metilare anormală a microARN, modificări ale secvenței ADN, amplificare a segmentului ADN, ștergere sau câștiguri sau pierderi ale întregului cromozom. Aceste leziuni permit celulelor să scape de reglarea normală a diviziunii celulare, apoptozei și invaziei și/sau să-și modifice interacțiunea cu gazda. Obiectivul istoric al unei mari din aceste cercetări a fost identificarea și studierea rolului anomaliilor genetice specifice în celulele tumorale legate de anomalii cromozomiale, inactivarea unor gene supresoare tumorale specifice, activarea oncogenelor specifice și expresia receptorilor hormonali și producția de factor de creștere asociată cu dezvoltarea cancerului. Mai recent, contribuția interacțiunilor stromale, inducerea angiogenezei, controlul apoptozei și fenomene epigenetice precum modificarea posttranslațională a genelor critice au făcut obiectul unor cercetări intense. Finalizarea primei schițe a secvenței genomului uman5,6 și disponibilitatea tehnologiilor de mare debit (de exemplu, microarrays) au determinat, de asemenea, anchetatorii să propună studii pentru a descoperi modificări moleculare ale tumorilor individuale cu o sensibilitate incredibilă și un domeniu de aplicare fără precedent. Anomaliile moleculare comune atât în cancerele pulmonare precanceroase, cât și în cele invazive sunt în curs de integrare și dețin promisiunea unei potențiale utilitate în prevenire, depistare precoce și terapie.

PREDISpoziție la cancer pulmonar

FUMAT

Consumul de tutun continuă să fie o cauză majoră de cancer în lume. La nivel mondial, consumul de tutun provoacă peste 5 milioane de decese pe an, iar tendințele actuale arată că consumul de tutun va provoca peste 8 milioane de decese anual până în 2030.7 Eforturile de control al tutunului duc la o scădere a mortalității prin cancer în unele zone ale lumii8, dar la nivel global există încă mai mult de 1 miliard de fumători.9 Mai mult de 85% din

țigări sunt atribuite cancerului pulmonar; cu toate acestea, cancerul pulmonar se dezvoltă doar la o fracțiune dintre fumătorii de țigări pe termen lung, sugerând un rol pentru susceptibilitatea genetică moștenită variabilă în tumorigeneza pulmonară.

Cancerul pulmonar se dezvoltă printr-un proces în mai multe etape într-un fundal de instabilitate genomică și inflamație crescândă.10 De exemplu, apar modificări citogenetice în căile respiratorii, cu pete clonale monoclonale și trisomice observate.11 Petice de celule epiteliale care prezintă un număr de 2n + 1 de cromozomi se dezvoltă difuz în căile respiratorii, în urma „distribuției de expunere a cancerului" și confirmă „distribuirea câmpului de fum de cigară". ipoteza.12 Elucidarea determinanților moleculari responsabili de dezvoltarea cancerului pulmonar și identificarea biomarkerilor intermediari asociați cu progresia malignă rămân o prioritate. Fumatul de țigară contribuie în mod clar la acumularea modificărilor genetice în cancerul pulmonar.13-15 Tutunul este bogat în cancerigeni pulmonari și provoacă multe modificări genetice prin inducerea mutației ADN-ului.16,17 Nitrozaminele specifice tutunului induc metilarea ADN-ului18; nivelurile de aducti ADN, cum ar fi ADN-ul metilat, pot fi utilizate, de fapt, ca indice de expunere la tutun uman. Tutunul provoacă metilarea genelor supresoare de tumori.19,20 S-a demonstrat, de asemenea, că fumul de țigară induce demetilarea proto-oncogenei sinuclein-y în cancerul pulmonar.21 Prin urmare, fumul de țigară ar putea duce la modele specifice de modificări ale structurii cromatinei care pot promova dezvoltarea cancerului. În viitor, modificările epigenetice specifice induse de fumatul pot fi utili ca biomarkeri ai dezvoltării cancerului pulmonar. Expunerea cronică la agenți cancerigeni inițiază un proces caracterizat prin anomalii genetice, modificări fenotipice și creșterea excesivă a clonelor de celule epiteliale modificate genetic în plămâni.22 Alterările genomice pot forma un model denumit „semnătură genomică". Semnăturile găsite în NSCLC pot conține informații despre inducerea lor de către fumul de țigară23 și pot reflecta căile de dezvoltare a cancerului sau pot reprezenta produsul selecției competitive a clonelor.24-27 De fapt, profilul clinic (Tabelul 51-1) și profilul molecular al tumorilor pulmonare care apar de la cei care nu fumează niciodată sunt destul de distincte de omologii lor fumători28.

Tabelul 51-1 Caracteristicile cancerului pulmonar găsit la nefumătorii niciodată

Boala periferică a căilor respiratorii distale

Adenocarcinom

Femeie

Vârsta mai tânără

Mediu fum de tutun, papilomavirus uman 16 și

18 infecție

Risc familial și genetic

Mutații frecvente EGFR și TP53

Mutaţii KRAS rare

SUSceptibilitatea genetică şi predispoziţie familială

În studiile epidemiologice, fumatul conferă un risc crescut de cancer pulmonar de aproximativ 14 ori şi, după controlul consumului de tutun, antecedentele familiale de cancer pulmonar reprezintă un risc crescut de aproximativ 2,5 ori. Aici, abordăm separat susceptibilitatea în legătură cu susceptibilitatea genetică şi predispoziţia familială.

Susceptibilitatea genetică poate fi observată cu gene autozomale dominante rare care explică cazurile de cancer pulmonar cu debut precoce, dar variantele genetice mai frecvente sau polimorfismele sunt mai susceptibile de a afecta riscul de cancer pulmonar. Diferenţele moştenite în ceea ce priveşte capacitatea de reparare a ADN-ului ca răspuns la daune mediate de tutun au fost incriminate ca stau la baza unei părţi din această susceptibilitate. Când limfocitele de la pacienţii cu cancer pulmonar şi martorii potriviţi în funcţie de vârstă sunt expuse la bleomicină, limfocitele din cazurile de cancer pulmonar dezvoltă mai multe rupturi de cromatide decât limfocitele martor. fum.30 Aceste rezultate sugerează că capacitatea de reparare a ADN-ului influenţează riscul de cancer pulmonar. Lungimea telomerelor a fost, de asemenea, invers asociată cu riscul de cancer pulmonar.31 Genele subunităţii receptorului de acetilcolină nicotinic pot contribui la riscul de fumat, precum şi la riscul de cancer pulmonar. În trei studii de asociere la nivelul întregului genom al cancerului pulmonar, diferenţele polimorfe ale cromozomului 15q25 au fost asociate cu riscul de a dezvolta cancer pulmonar.32-34 Polimorfismele cu un singur nucleotide cartografiate într-o regiune cu dezechilibru puternic de legătură în cadrul 15q25.1 conţin gene subunităţii receptorului de acetilcolină nicotinic. Variantele genetice au fost asociate atât cu dependenţa de nicotină, cât şi cu anumite fenotipuri de cancer pulmonar, inclusiv cancerul pulmonar care se dezvoltă la pacienţii mai tineri şi la pacienţii cu cantităţi mai mici de fumat; variantele nu au fost asociate cu cancerul pulmonar la nefumători sau cu alte tipuri de cancer legate de fumat, cum ar fi renal sau vezică urinară.35 De atunci, analizele ulterioare au identificat variante suplimentare care influenţează riscul de cancer pulmonar,36 care vor necesita investigaţii suplimentare într-un eşantion de dimensiune mai mare. Impactul relativ al variantelor genei receptorului de acetilcolină nicotinic asupra tendinţei la fumat sau asupra răspunsului la efectele carcinogene directe ale fumului este în curs de validare la un număr mare de fumători şi nefumători.

Riscurile familiale de cancer pulmonar oferă o altă cale pentru descoperirea genelor de susceptibilitate. Într-o analiză a legăturii la nivelul întregului genom, un locus genomic de pe cromozomul 6q23-25 a fost acum asociat cu un risc familial de cancer pulmonar.37 Până în prezent, nu au fost identificate gene supresoare tumorale inactivate prin mutaţie în acest locus, deşi inactivarea frecventă a mai multor gene supresoare tumorale candidate în cromozomul 6q38 contribuie probabil la dezvoltarea unui cancer pulmonar sporadic al cromozomului 6q38. Analiza de asociere la nivelul genomului a fost efectuată pentru a investiga asocierile dintre polimorfismele cu un singur nucleotide şi riscul de cancer pulmonar la 194 de pacienţi cu cancer pulmonar familial şi 219 subiecţi de control fără cancer.39 A fost găsită o asociere puternică între variantele comune de secvenţă la 15q24-

25.1 şi cancer pulmonar. Alele cu risc ridicat în locusul 15q24-25.1 în comparaţie cu subiecţii de control.39 Astfel, studiile privind riscul de cancer sporadic şi familial pot identifica unele dintre aceleaşi predispoziţii genetice, cum ar fi mutaţiile 15q24-25.1 sau EGFR T790M ale liniei germinale,41,42 şi au potenţialul de a identifica predispoziţii genetice noi.

Modelele matematice care integrează variabile clinice, fiziologice, imagistice şi biologice sunt acum propuse pentru evaluarea riscului de cancer pulmonar în practica clinică.43-47 Acest domeniu a făcut progrese extraordinare, iar modelele de predicţie sunt propuse pentru implementare în selectarea populațiilor pentru studiile de screening și/sau chimioprevenţie.

EVENIMENTE PRECOCE ÎN TUMORIGENEZA PULMONARĂ

EFECT DE CANCERIZAREA CÂMPULUI

În timp ce cancerul pulmonar poate proveni din doar una sau câteva celule epiteliale ale căilor respiratorii, este clar că expunerea întregii mucoase a căilor respiratorii la fumul de tutun poate face ca întregul arbore bronşic să aibă un risc crescut de dezvoltare a cancerului pulmonar, ceea ce duce la conceptul de cancerizare în câmp (Fig. 51-1). Cancerizarea în câmp a fost propusă pentru prima dată în anii 1950, iar corelațiile sale moleculare au fost ulterior confirmate în căile respiratorii ale fumătorilor umani.48 Cancerizarea în câmp este demonstrată şi de indicele de etichetare Ki-67 ridicat în căile respiratorii ale fumătorilor la mai mult de un loc.49 În plus, s-au găsit dovezi la un singur fumător5 cu mutaţia TP identică3, care ar putea fi găsită într-o mutaţie TP identică3. difuz în ambii plămâni, dar nu în sânge sau în alte organe solide, sugerând că o singură clonă epitelială bronşică progenitoare a populat mucoasa bronşică. Deşi riscul de a dezvolta cancer pulmonar creşte odată cu prezenţa unor astfel de leziuni preinvazive, în mod clar, întregul epiteliu cu risc nu suferă o transformare malignă şi nimeni nu a identificat determinanţii moleculari ai leziunilor preinvazive care pot prezice progresia ireversibilă către cancer pulmonar. Astfel, dacă se ia în considerare numărul total de celule epiteliale bronşice şi rata de proliferare a patch-urilor de anomalii clonale, cancerul rămâne un eveniment rar.50

Conceptul de cancerizare pe teren are implicaţii pentru abordarea diagnosticului, prevenirii şi tratamentului cancerului pulmonar. De exemplu, informaţiile de diagnostic pot fi conţinute chiar şi în epiteliul căilor respiratorii cu aspect normal; la pacienţii cu şi fără cancer pulmonar, s-a constatat că modificările în câmpul căilor respiratorii se corelează cu prezenţa

Figura 51-1 Câmpul de accidentare. Domeniul leziunii ar putea servi ca mijloc de evaluare a riscului de a dezvolta cancer pulmonar, de a avea cancer pulmonar sau chiar de a prezice comportamentul unei tumori pe teren. În această figură, suprafaţa epiteliului pulmonar este afişată ca şi cum ar fi un teren de tenis, cunoscut a fi de dimensiuni aproximativ comparabile. Tumora (roşu) şi modificările genetice

asociate (stelele roşii şi galbene) sunt prezentate ca evenimente stocastice. Investigaţiile pentru înţelegerea rolului câmpului în patogeneza bolii pot profita de studiul probelor tumorale şi al biopsiilor bronşice adiacente, periajelor bronşice sau a serului sau plasmei aferente (zona roşie din jurul câmpului), precum şi a probelor tumorale.

de cancer pulmonar în altă parte a căilor respiratorii sau cu un risc crescut de transformare.25,51 În mod similar, eforturile de prevenire ar trebui direcţionate către întregul epiteliu, care poate oferi apoi şi biomarkeri pentru prevenirea eficientă. În cele din urmă, conceptul de cancerizare în teren are implicaţii majore pentru terapie, deoarece ar trebui să se ia în considerare tratarea întregului domeniu, spre deosebire de limitarea eforturilor de tratament la leziunile preinvazive care s-ar putea să nu se dezvolte niciodată în cancer pulmonar.52,53.

INSTABILITATE GENOMICA

Cancerul pulmonar se dezvoltă de-a lungul unui proces în mai multe etape într-un cadru de instabilitate genomică crescândă. Instabilitatea genomică este universal întâlnită în timpul acumulării acestor anomalii genetice.54,55 Instabilitatea genomului este o caracteristică fundamentală a iniţierii şi progresiei cancerului. Cu toate acestea, înţelegerea noastră despre debutul instabilităţii, rata instabilităţii şi mecanismele care conduc la instabilitate este departe de a fi completă. Ştim că, de la iniţiere, până la promovare, până la dezvoltarea unui fenotip invaziv, o serie de modificări moleculare contribuie la o instabilitate moleculară care expune epiteliul căilor respiratorii ale unor fumători la un risc mai mare de cancer pulmonar.

Au apărut două teorii principale ale modificărilor genomice care stau la baza tumorigenezei pulmonare: teoriile stohastice (aleatoare) şi teoriile centrate pe gene (nealeatorie). Teoria stocastică susţine că cancerul pulmonar apare prin aberaţii genomice care sunt stohastice sau aleatorii în natură.56 Într-adevăr, în multe tipuri de tumori, există relativ puţine mutaţii specifice cancerului, în timp ce pot exista un grad ridicat de aberaţii cromozomiale.57-59 Unele dintre aceste aberaţii de nivel scăzut ar fi putut fi numite instabilitate zgomotoasă, dar zgomotoasă. Alterările cromozomiale nonclonale, cum ar fi figurile mitotice defecte, fragmentarea cromozomiala sau modificările genomice nerecurente indică un proces dinamic care duce la instabilitate.56 Alterările cromozomiale nonclonale pot oferi un avantaj de supravieţuire, în timp ce modificările cromozomiale clonale într-o etapă ulterioară de progresie pot conferi un avantaj de creştere.60

În contrast, teoria centrată pe genă susţine că acumularea secvenţială a aberaţiilor epigenetice şi genetice este importantă pentru dezvoltarea cancerului pulmonar. Aceste modificări genetice sunt implicate în patogeneza dezvoltării tumorii parţial prin activarea oncogenelor şi inactivarea genelor supresoare de tumori şi sunt considerate unul dintre semnele cheie ale cancerului. Faptul că antecedentele de fumat duce la modificări genomice

specifice în diferite tumori sugerează, de asemenea, o patogeneză specifică cu alterare genomică rezultată dintr-o serie de dereglări în mecanismele de reparare a ADN-ului şi segregarea cromozomială.

Cele două teorii nu se exclud neapărat reciproc şi atât schimbările aleatoare, cât şi cele nealeatoare pot fi importante. Acumularea progresivă de mutaţii, pierderea controlului apoptotic şi reglarea proliferării celulare şi apariţia unui număr anormal de cromozomi (aneuploidie) sunt asociate cu agravarea fenotipurilor displaziei şi pot reflecta dereglarea subiacentă a mecanismelor de control al fidelităţii genomice. În unele tumori pulmonare, deficienţa de reparare a nepotrivirii duce la instabilitatea microsateliţilor la nivel de secvenţă de nucleotide, în timp ce în alte tumori, aneuploidia este caracteristica dominantă.69 Pot fi de asemenea prezente defecte specifice în repararea ADN-ului. Polimorfismele în genele de reparare a ADN-ului XPD (codonul 312 Asp/Asp vs. Asp/Asn) sunt asociate cu eficienţa afectată a reparării ADN-ului şi a funcţiei apoptotice în cancerul pulmonar.70 Măsuri ale instabilităţii genomice rate paralele de pierdere a heterozigozităţii71 şi acumularea altor anomalii genomice. leziuni. Acumularea progresivă a anomaliilor genomice asociate cu creşterea clonală în rândul populaţiilor de celule tumorale este bine descrisă. Rapoartele recente folosesc hibridizarea genomică comparativă cu matrice (aCGH) pentru a evalua instabilitatea genomică; în aceste rapoarte, pe lângă modificările cromozomiale numerice, se găsesc aberaţii mai mici la anumite loci cromozomi.72 În mod clar, instabilitatea genomică în sine conduce progresia malignă, iar această instabilitate poate fi ea însăşi o ţintă pentru prevenirea sau terapia cancerului pulmonar.

RĂSPUNSUL MUCOSULUI LA LEZIUNE, APARIŢIA MUTAŢIILOR CRITICE

De la sfârşitul anilor 1970, mutaţiile somatice au fost identificate şi asociate cu dezvoltarea cancerului. Aceste mutaţii, care le implică pe cele ale genelor supresoare tumorale sau ale oncogenelor, pot fi sau nu evenimente critice în formarea cancerului. Datele epidemiologice susţin ipoteza că clonele de celule acumulează mai multe mutaţii cheie în timpul oncogenezei. Propus de Loeb55, modelul fenotipului mutator, un fenotip în care mutaţiile se dezvoltă mai repede decât în celulele normale, sugerează că această tendinţă pentru mutaţie rapidă poate fi necesară pentru carcinogeneza în mai multe etape şi poate fi dobândită de către celule la început. Acest fenotip poate fi, de asemenea, ereditar.

Mutaţiile ADN pot apărea din eşecul reparării daunelor ADN. Pe lângă deteriorarea şi mutaţiile cauzate de agenţii cancerigeni de mediu, erorile spontane de replicare atribuite ADN polimerazei au loc la o rată de 1/10.000 până la 1/100.000 de perechi de baze. Aceste mutaţii intrinseci pot fi, de asemenea, o componentă importantă care stă la baza instabilităţii genomice şi, eventual, a dezvoltării tumorii. O analiză recentă a 623 de gene în 188 de adenocarcinoame pulmonare a relevat peste 1000 de mutaţii somatice, iar cele din 26 de gene diferite s-au dovedit a fi mutate la frecvenţe semnificative.73 Multe dintre aceste gene mutante se încadrează într-o mână de căi de semnalizare comune. Comentăm pe scurt câteva exemple ale acestor mutaţii dobândite în mod obişnuit în KRAS, TP53, p16, BRAF,

PIK3CA, receptorul factorului de creştere epidermic (EGFR) şi kinaza limfomului anaplazic (ALK).

Mutaţiile KRAS sunt printre cele mai frecvente mutaţii găsite în cancerul pulmonar. Mutaţiile se găsesc în 30% dintre adenocarcinoamele pulmonare74, dar mult mai puţin frecvent în alte subtipuri. Mutaţiile în KRAS duc la activarea mai multor căi. Proteinele Ras activează calea RAF/MEK/ERK, care mediază creşterea celulară şi intrarea în ciclul celular prin fosforilarea factorilor de transcripţie (de exemplu, cum ar fi c-FOS, ELK1 şi MYC); fosforilarea familiei de kinaze RSK (proteina ribozomală S6 kinaza) şi MNK (protein kinaza activată de mitogen [MAPK]-interacţionând serină/treonin kinaza); şi calea fosfatidilinozitol-3-kinazei (PI3K)/protein kinazei B (AKT), care controlează supravieţuirea celulelor, creşterea celulelor şi metabolismul.75 Mutantul KRAS (cel mai frecvent, transversiunile codonului 12 GT) poate transforma celulele epiteliale ale căilor respiratorii76 prin activarea căilor extracelulare reglate de semnal kinazei (MAPKT3K şi ERKPI3K) . Deoarece mutaţia KRAS se găseşte precoce în hiperplazia atipică alveolară, o leziune precursoare presupusă a adenocarcinoamelor, mutaţia KRAS poate fi un pas important în geneza acestui subtip de cancer pulmonar. Faptul că şoarecii transgenici ras mutanţi dezvoltă adenocarcinoame pulmonare susţine această ipoteză.77

TP53 este un prototip de genă supresoare tumorală care este cea mai frecventă leziune genetică în cancerele umane78 şi este, prin urmare, bine potrivită pentru analiza spectrului mutaţional în cancerele umane. Produsul genic p53 este un regulator puternic al creşterii celulare şi al răspunsurilor la deteriorarea ADN-ului şi reglează direct ciclul celular prin inducerea p21. Mutaţiile TP53 sunt cel mai frecvent observate în carcinomul scuamos şi carcinomul cu celule mici al plămânului. Mutaţiile reprezentând predominant transversii G la T în concordanţă cu cauzarea aductelor voluminoase de ADN, cum ar fi hidrocarburile policiclice, se găsesc frecvent în plămânii fumătorilor.13 Când gena este mutată, proteina p53 poate funcţiona ca o oncogenă. P53 mutat prezintă un timp de înjumătăţire prelungit, iar proteina poate fi găsită a fi supraexprimată în aproximativ 50% din cancerele pulmonare prin imunohistochimie.79 Deşi nu este asociată în mod constant cu semnificaţia prognostică, nu există nicio îndoială că mutaţiile TP53 joacă un rol cheie în dezvoltarea tumorii prin dereglarea controlului ciclului celular şi a apoptozei.

p16, un inhibitor al kinazei dependent de ciclină, funcţionează ca supresor tumoral şi membru critic al căii de control al ciclului celular al retinoblastomului (Rb). Gena este inactivată în mai mult de 40% din NSCLC. Studiile anterioare au demonstrat că mutaţiile punctuale, ştergerea sau pierderea heterozigozităţii (când se pierde o copie parentală a unei regiuni) pe 9p21 sau hipermetilarea genei oferă mecanisme alternative de inactivare în 30% până la 50% din NSCLC. La fumători, pierderea P16 pare să fie din mecanisme diferite decât la nefumători. În tumorile care apar la fumători, P16 a fost pierdut din cauza mutaţiilor punctiforme sau a deleţiilor homozigote, în timp ce în tumorile de la nefumători, P16 a fost pierdut prin hipermetilare promotor.80 Relaţia dintre pierderea P16 şi tutun indică P16 ca o altă ţintă genetică a fumului de ţigară a cancerului pulmonar în patogeneza.

BRAF este o serină/treonin kinază care aparţine căii RAS/RAF/MEK/ERK/MAPK şi este importantă pentru transducerea semnalelor mitogenice de la suprafaţa celulei. Mutaţiile BRAF au fost găsite în cancerul tiroidian, colorectal şi pulmonar, precum şi în majoritatea melanoamelor maligne.81 Procentul de cancere pulmonare mutante BRAF pare să fie mai mic de 5% şi limitat la adenocarcinoame pulmonare.82 Această observaţie a condus la programe de descoperire de medicamente dedicate ţintirii specifice a tumorilor dependente de BRAF. Studiile care investighează eficacitatea acestor agenţi sunt în desfăşurare în mai multe tipuri de tumori.83 Rămâne de stabilit dacă cancerul pulmonar cu mutant BRAF poate fi tratat cu succes cu inhibitori care vizează membrii căii din aval ale BRAF.

PIK3CA, gena care codifică subunitatea catalitică a fosfoinozitid-(3,4,5)-kinazei clasa-1a, este o componentă importantă a căii antiapoptotice AKT. Mutaţii în această genă au fost găsite într-o mare parte a cancerelor epiteliale.84 Deşi este cea mai frecventă mutaţie oncogenă în cancerul de sân, PIK3CA s-a dovedit a avea mutaţii în mai puţin de 5% dintre cancerele pulmonare. În mai multe analize funcţionale, aceste mutaţii s-au dovedit a fi oncogene prin capacitatea lor de a activa calea de supravieţuire AKT.85 Cel mai recent, studiile preclinice care implică inhibitori ai PI3K-kinazei de generaţie nouă sugerează că tumorile care poartă aceste mutaţii ar putea fi extrem de sensibile la inhibarea căii.86

Gena pentru receptorul tirozin kinazei EGFR este mutată la aproximativ 10% dintre pacienţii albi şi 40% dintre pacienţii din Asia de Est cu NSCLC,87-89 conducând la activarea constitutivă a acestui receptor al factorului de creştere. Aceste mutaţii sunt mai frecvente la pacienţii care nu au fumat niciodată, ale căror tumori sunt de histologie adenocarcinomului şi care sunt de etnie est-asiatică. Resecvenţierea exonilor la respondenţii la inhibitorii tirozin kinazei, gefitinib sau erlotinib, a evidenţiat că majoritatea dintre aceştia au avut mutaţii de deleţie în exonul 19 sau mutaţii punctiforme în exonul 21 al domeniului kinazei EGFR, dar pacienţii care nu răspund la aceste medicamente au avut doar rar aceste mutaţii.90 tirozin kinazele activate în cancer. Prezenţa şi tipul mutaţiilor EGFR indică pacienţii care vor răspunde la terapia cu inhibitori EGFR. Studiile care selectează pacienţi pe baza mutaţiilor EGFR au dat rate de răspuns la terapia de inhibare a EGFR care depăşesc 70% şi au condus la supravieţuirea globală mediană care depăşeşte 20 de luni91-93.

Chiar dacă răspunsurile dramatice sunt frecvent observate la pacienţii cu mutaţii comune EGFR, majoritatea pacienţilor care răspund iniţial la inhibitorii EGFR recidivează în cele din urmă. Aceste recidive pot fi explicate prin mutaţii suplimentare ale EGFR sau activarea altor căi de creştere. În anumite cazuri, s-a descoperit că rezistenţa se datorează unei mutaţii de activare a EGFR la un al doilea situs. Această mutaţie, T790M, este analogă cu mutaţia T315I a omologului oncogenei virale ale leucemiei murine (ABL) care provoacă rezistenţă dobândită la pacienţii cu leucemie mielogenă cronică care au răspuns iniţial la imatinib.94,95 Un mecanism suplimentar de rezistenţă dobândită este amplificarea de novo a receptorului MET, kina gene97. rezistenţa poate dezvălui strategii de prevenire a rezistenţei.

ALK este un receptor de tirozin kinaza care este aberant într-o varietate de afecţiuni maligne. ALK a fost descoperit iniţial în limfomul anaplazic cu celule mari, ca parte a unei

translocaţii cromozomiale t(2,5), care fuzionează domeniul kinazei C-terminale al ALK codificat pe cromozomul 2p23 cu capătul N-terminal al nucleofosminei de pe cromozomul 5q35. Tumora miofibroblastică şi NSCLC.99.100 Proteinele de fuziune ALK se transformă şi sunt foarte susceptibile la inhibitorii ALK.100 Într-adevăr, crizotinib, inhibitorul tirozin kinazei ALK (TKI) a fost recent aprobat pentru tratamentul cancerului pulmonar pozitiv la fuziune ALK. Fuziunile pot fi, de asemenea, susceptibile la crizotinib.102 Rearanjamentele care implică o altă kinază, RET, pot fi vizate cu RET TKI.103 Datorită capacităţii lor de a ghida luarea deciziilor terapeutice, testele mutaţiilor EGFR, KRAS, ALK, ROS1, RET, BRAF şi PIK3CA au devenit parte a analizei patologice standard ale multor carcinoame pulmonare.

Eforturile de a caracteriza genomurile principalelor tipuri de cancer uman104 au dezvăluit că, dincolo de genele cunoscute legate de cancer, multe gene suplimentare sunt mutate în cancerele individuale. Cu toate acestea, majoritatea acestor mutaţii se găsesc doar într-o singură tumoră, ceea ce sugerează că fiecare tumoră conţine un set individual de mutaţii care contribuie la tumorigeneză. Ding şi colegii73 au găsit între zero şi 40 de mutaţii în adenocarcinoamele pulmonare individuale, cu o medie de 24,3 pentru cei cu o genă PRKDC mutantă (implicate în repararea ADN-ului) şi 4,7 pentru cei fără această mutaţie. Numărul mediu de mutaţii pentru diferite tumori variază semnificativ de la 0,39 mutaţii la un milion de baze (mut/MB) până la cel mai mare în cancerul pulmonar cu celule mici (7,34 mut/MB), urmat îndeaproape de melanom.105-108.

Mutageni

Fumatul de ţigară poate reprezenta 85% dintre cancerele pulmonare. Aproximativ 1 din 10 fumători pe viaţă va dezvolta cancer pulmonar, ceea ce sugerează diferenţe individuale în susceptibilitate.109,110 Carcinogeneza de mediu rezultată din expunerea la fumul de tutun este un proces complex care poate implica activarea agenţilor procarcinogeni care duc la formarea aductului ADN şi la eşecul ulterioar al reparării ADN-ului, care ar trebui să elimine în mod normal aceşti aducti. Studiile care compară capacitatea de reparare a ADN-ului în rândul pacienţilor cu cancer pulmonar nou diagnosticaţi şi martori potrivite în funcţie de vârstă indică diferenţe semnificative între cele două grupuri.111

Majoritatea cancerelor pulmonare sunt acum diagnosticate în rândul foştilor fumători.112 Acest lucru sugerează că acumularea de daune moleculare în timpul expunerii la ţigări iniţiază o cascadă de evenimente care duc la cancer chiar şi la decenii după renunţarea la fumat. Factorii de risc pentru cancerul pulmonar includ fumatul, inclusiv consumul total, vârsta de iniţiere şi anii de fumat; expunerea profesională şi de mediu (azbest, uraniu, radiaţii), alimentaţia (vitamina A, vitamina E, colesterol) şi gazda (agregarea familială) şi factorii genetici (vezi capitolul 52). Fumul de ţigară este un amestec complex şi include substanţe care sunt responsabile pentru formarea aductului ADN, cum ar fi hidrocarburile aromatice policiclice, aminele aromatice şi nitrozaminele specifice tutunului. Acestea formează aducti ADN care pot scăpa de mecanismele normale de reparare a aductului şi pot duce la modificări ereditare ale secvenţei ADN. De exemplu, conversia perechilor de baze GC în TA este implicată în activarea oncogenei KRAS şi inactivarea genei supresoare de tumori

TP53. să aibă cantităţi mai mari de modificări permanente ale ADN-ului decât fumătorii care încep să fumeze mai târziu.14

ROLUL INFLAMAȚIEI ÎN

TUMORIGENEZĂ PLAMANĂ

Căile de semnalizare a celulelor tumorale care declanşează proliferarea necontrolată, rezistenţa la apoptoză, metastaze şi evadarea de la supravegherea imună sunt parţial înţelese. În schimb, modul în care inflamaţia şi controlul acesteia pot participa la tumorigeneză pulmonară rămâne mai puţin înţeles.

Motivul pentru care unii fumători dezvoltă boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC), unii dezvoltă cancer pulmonar, iar unii dezvoltă ambele boli rămâne neclar.114 Fumul de ţigară conţine concentraţii mari de oxidanţi şi radicali liberi, împreună cu mii de particule. Antioxidanţii locali şi enzimele metabolizante inactivează multe specii toxice. Activarea factorului nuclear-KB şi transactivarea ulterioară a genelor legate de inflamaţie par să joace un rol central atât în BPOC, cât şi în cancer.115 Modul în care unii fumători rămân liberi de boală în timp ce alţii dezvoltă BPOC sau cancer poate fi determinat de activarea genelor ca răspuns la fumul de ţigară. La cei care dezvoltă cancer pulmonar, se dezvoltă instabilitate genomică care provoacă alte anomalii cromozomiale care duc la expansiunea clonală a celulelor care au un avantaj de creştere, în timp ce la cei care dezvoltă BPOC predomină un răspuns imunitar intens şi o inflamaţie ulterioară. Procesul prin care aceste evenimente diverge este neclar. Mai probabil, polimorfismele genetice ereditare care influenţează susceptibilitatea la afectarea ADN-ului sau a ţesutului conjunctiv, eficienţa reparării ADN-ului sau a ţesutului conjunctiv, intensitatea răspunsurilor imune la constituenţii fumului de tutun, instabilitatea genomică intrinsecă sau dobândită sau inducerea factorilor care suprimă supravegherea imună determină calea bolii.

Receptorii Toll-like (TLR), care recunosc o varietate de modele moleculare asociate patogenului, sunt implicaţi central în iniţierea răspunsurilor imune înnăscute şi adaptative. Dovezile recente arată că TLR-urile funcţionale sunt, de asemenea, exprimate pe o mare varietate de tumori, sugerând că TLR-urile pot juca roluri importante în biologia tumorii şi sunt evaluate ca ţinte terapeutice.117,118 Activarea TLR-urilor celulelor tumorale nu numai că promovează proliferarea celulelor tumorale şi rezistenţa la apoptoză, dar, de asemenea, îmbunătăţeşte invazia celulelor tumorale şi metaloproteinele prin reglarea integrinelor şi a metastazelor. Mai mult, activarea semnalizării TLR în celulele tumorale induce sinteza factorilor proinflamatori şi a moleculelor imunosupresoare, ceea ce sporeşte rezistenţa celulelor tumorale la atacul limfocitelor citotoxice şi duce la evaziunea imună. Astfel, căile de semnalizare TLR pot fi uzurpate de procesul neoplazic pentru a avansa progresia cancerului, ceea ce sugerează că ţintirea căilor de semnalizare TLR tumorale poate deschide noi căi terapeutice.

S-a demonstrat că inflamaţia şi celulele inflamatorii care infiltrează tumorile induc şi ajută la susţinerea angiogenezei tumorale şi la susţinerea proliferării celulare.119 BPOC şi

inflamaţia cronică a căilor respiratorii subiacente oferă sprijin pentru creşterea cancerului pulmonar.120 Chemokinele, o componentă a inflamaţiei asociate cancerului, predispun la cancer prin afectarea căilor multiple de recrutare şi progresie tumorală; senescenţa celulară; proliferarea şi supravieţuirea celulelor tumorale; invazie şi metastaze.121 Se aşteaptă ca sistemul inflamator să ofere ţinte valoroase pentru dezvoltarea strategiilor terapeutice inovatoare.

ROLUL VIRUSURILOR ÎN TUMORIGENEZA PULMONARĂ

Viruşii pot provoca cancer pulmonar la modelele animale; astfel de virusuri, inclusiv antigenul T mare SV40 şi antigenele T mari şi medii ale poliomavirusului, provoacă cancer pulmonar în modelele transgenice. Niciun virus respirator comun nu a fost incriminat în mod concludent în dezvoltarea cancerului pulmonar uman, dar mai mulţi au fost implicaţi. Virusul papiloma uman, de exemplu, a fost asociat cu cancerul pulmonar şi, în special, cu cancerul pulmonar apărut la femei.122 Aceste rezultate rămân controversate deoarece The Cancer Genome Atlas, un efort coordonat supravegheat de Institutul Naţional al Cancerului pentru a aplica analiza genomului de mare randament în studiul cancerelor, nu a raportat secvenţe virale în tumori. În mod similar, persistă controverse cu privire la rolul altor viruşi. Virusul simian 40 a fost suspectat în dezvoltarea mezoteliomului123; Virusul Epstein-Barr a fost suspectat a fi implicat în dezvoltarea papiloamelor, mezotelioamelor şi limfoamelor pulmonare; retrovirusul de oaie Jaagsiekte sau o variantă s-a considerat că provoacă adenocarcinom in situ la oameni, aşa cum o face la oi.124 Cu toate acestea, multe teste bazate pe reacţiile polimerazei în lanţ au încercat să coreleze carcinoamele bronhogenice cu virusurile respiratorii fără succes. Progresele recente în proteomică pot fi utile în studierea rolului infecţiei virale în transformarea celulelor epiteliale a căilor respiratorii. Analiza proteomică a tumorilor poate permite identificarea secvenţelor de peptide specifice agenţilor patogeni altfel necunoscuţi în tumorigeneză.

În rapoarte recente, agenţii infecţioşi asociaţi cu ţesuturile umane bolnave au fost descoperiţi prin tehnologiile de secvenţiere cu randament ridicat.125 Cu toate acestea, identificarea unei secvenţe de acid nucleic într-o probă nu implică neapărat un organism ca cauzal unei boli. Acidul nucleic viral poate fi găsit din cauza contaminării ţesuturilor, din cauza unei infecţii subclinice care nu are legătură cu boală sau pentru că este latent în ţesutul uman, dar nu provoacă în mod activ boala (de exemplu, herpesvirus uman şi papilomavirus uman).

DEZVOLTAREA TUMORILOR NEUROENDOCRINE, GENOMICA SCLC

SCLC se dezvoltă din celulele neuroendocrine din plămâni. Dovezile pentru acest lucru sunt cel mai bine stabilite din studiile la şoarece cu deleţia Rb şi TP53.126,127 În aceste studii, SCLC-urile de şoarece apar adesea în epiteliul pulmonar, unde sunt localizate celulele neuroendocrine, iar majoritatea leziunilor precoce au fost compuse din celule neuroendocrine proliferante. Când Rb şi TP53 au fost şterse în celulele epiteliale pulmonare nonneuroendocrine, şoarecii nu au dezvoltat SCLC.128,129.

Publicaţiile recente oferă o nouă caracterizare moleculară a SCLC. Folosind analiza genomică cuprinzătoare a SCLCs130,130a cu tehnici de secvenţiere de mare debit, Rudin şi colegii săi au demonstrat că SCLC-urile sunt compuse din multiple anomalii moleculare cunoscute şi noi. Ei au confirmat modificările moleculare SCLC cunoscute ale genelor precum TP53, RB1, PIK3CA, CDKN2A şi PTEN. În plus, au identificat alte gene care codifică proteine cu o gamă largă de funcţii celulare, cum ar fi regulatorul familiei RAS, enzimele care modifică cromatina, regulatorii de transcripţie, kinazele, fosfatazele proteice ale receptorilor cuplati cu proteina G. Gruparea mutaţională genetică ulterioară a identificat căi specifice la epicentrul patogenezei SCLC, care au inclus PI3K, Hedgehog, NOTCH, complexul mediator, receptorul de glutamat, repararea ADN-ului şi familia SOX. Acest studiu a arătat o frecvenţă mare de mutaţie a mai multor gene SOX şi supraexprimarea SOX2 în aproape 25% dintre SCLC analizate. În cele din urmă, au identificat noi mutaţii ale genelor care codifică tirozin kinaze, cum ar fi FLT1, FLT4, KDR şi KIT, precum şi câteva proteine de fuziune, cum ar fi RLF-MYCL1, care ar putea fi potenţial vizate terapeutic.

Într-o altă analiză genomică integrativă a 99 de tumori şi linii SCLC, Peifer şi colegii au confirmat pierderile recurente ale genelor supresoare de tumori TP53 şi RB1 şi noi amplificări ale FGFR1, MYCL1 şi MYCN în SCLC. şi expresia proteinei RB1, a dezvoltat mai multe SCLC care exprimă amplificări ale MYCL1, MYCN şi NFIB. Secvenţierea exomului, secvenţierea transcriptomului şi secvenţierea genomului au confirmat că SCLC-urile au o rată mare de mutaţie (7,4 mutaţii care modifică proteinele per MB) care corespunde cu expunerea la cancerigen asociată tutunului. Din aceste studii, ei au identificat TP53, RB1, CREBBP, EP300, SLIT2, MLL, COBL şi EPHA7 ca potenţiali factori oncologici, care au fost clasificaţi în cinci grupe majore: (1) receptori tirozin kinaze (RTK), (2) căi PI3-kinaze şi p53, (3) modificatori ai ciclului celular BO (3) şi controlul ciclului celular SLRO5 semnalizare. Folosind matrice de proteine în fază inversă, Byers şi asociaţii au identificat PARP1, o proteină de reparare a ADN-ului şi coactivator E2F1, să fie foarte exprimat la nivelurile de ARNm şi proteine în SCLC. Inhibarea PARP a redus componentele cheie ale mecanismului de reparare a ADN-ului şi a sporit eficacitatea chimioterapiei,131 justificând viitoarele studii clinice care evaluează inhibarea PARP şi EZH2, împreună cu chimioterapia sau alţi agenţi. Aceste abordări centrate pe gene vor trebui să fie completate de studii de control al genomului, studii care vizează înţelegerea mecanismelor de reglare a genelor prin investigarea întregii structuri a genomului, inclusiv structura cromatinei şi modificări epigenetice şi funcţie. Înţelegerea atât a genelor, cât şi a controlului lor va fi necesară pentru a rezolva reţelele moleculare care explică eterogenitatea găsită în tumori şi implicaţiile lor funcţionale.

Cancerul pulmonar cu celule mici are rezultate clinice mai proaste şi nicio terapie personalizată dovedită în prezent. SCLC şi NSCLC reprezintă 15% până la 20% şi, respectiv, 80% până la 85% din cazurile anuale de cancer pulmonar. SCLC este mai agresiv din punct de vedere clinic, cu o supravieţuire mediană netratată de 2 până la 4 luni.132 În ciuda răspunsurilor complete iniţiale care depăşesc 50%, cele mai bune combinaţii de chimioterapie şi radiaţii au ca rezultat supravieţuirea de mai puţin de 5% dintre pacienţi la 5 ani de la diagnosticul iniţial. terapii. În plus, markerii de prognostic sau de diagnostic

pentru SCLC sunt rare.133-135 În ultimul deceniu, mai multe anomalii moleculare au fost descrise ca indicatori ai rezistenţei la chimioterapie şi prognostic nefavorabil în NSCLC.136 După cum sa descris mai devreme, studii seminale recente au identificat aberaţii genomice în SCLC care, sperăm, vor conduce la strategii terapeutice de succes.

De ce nu este disponibilă nicio terapie ţintită în SCLC? Descoperirea de noi ţinte pentru detectarea precoce şi pentru terapie a fost împiedicată de faptul că SCLC este adesea detectat târziu şi ţesutul este rareori obţinut pentru studiu, deoarece rezecţia chirurgicală nu este terapia standard. Un alt neajuns major asociat cu progresul lent a fost lipsa unei tehnologii sensibile şi robuste pentru a detecta semnăturile celulelor canceroase din cantităţi mici de ţesuturi sau ser disponibile. Recent, progresele în tehnologia genomică oferă instrumente de înaltă rezoluţie, cu randament ridicat pentru a măsura numărul de copii, expresia genelor, metilarea ADN-ului şi secvenţa de nucleotide în cancer au început să avanseze domeniul.105,130,137 Aceste rapoarte prezic o evoluţie rapidă în înţelegerea şi gestionarea SCLC.

ALTE ALTERĂRI MOLECULARE DECLUANT FENOTIPUL TUMORAL

MODIFICĂRI CROMOZOMIALE

Celulele canceroase sunt caracterizate nu numai de mutaţii, ci şi de o serie de alte aberaţii cromozomiale, inclusiv deleţii şi amplificări.138-140 Deşi aberaţiile cromozomiale au fost legate de majoritatea tumorilor şi sunt o caracteristică a cancerului68, aberaţiile cromozomiale sunt recunoscute ca fiind din ce în ce mai complicate.11,141. dezvoltare. Cu toate acestea, există regiuni cromozomiale cu pierderi frecvente găsite în regiunile care codifică gene esenţiale supresoare de tumori şi gene de reparare a ADN-ului care pot fi implicate în patogeneza mai multor tipuri de tumori.142

Alterările cromozomiale ale NSCLC au fost măsurate prin aCGH.66,67,143 Zonele specifice de amplificare şi deleţie pot distinge adenocarcinomul scuamos de plămân şi alte subtipuri. Dintre multe zone de anomalie genomică, amplificarea regiunii cromozomiale 3q26-3q29 a fost cea mai răspândită anomalie în carcinomul scuamos al plămânului. Aceste studii confirmă şi rafinează modificările documentate anterior ale numărului de copii în cancerul pulmonar folosind analiza CGH64,144 şi arată regiuni amplificate deosebit de comune pe braţele cromozomiale 1q, 3q, 5p, 8q, 11q, 12p, 17q şi 20q.

Anomaliile cromozomiale pot avea un rol în clasificarea tumorilor. Au fost făcute încercări de a analiza în mod cuprinzător genomul pentru a identifica tumorile cu grupuri comune de caracteristici genetice care ar putea oferi îndrumări biologice sau clinice dincolo de clasificarea tradiţională prin microscopie uşoară. Au fost dezvoltate reţele de polimorfism cu un singur nucleotide care sunt capabile să analizeze pierderea sau câştigul de material genetic la rezoluţie foarte mare67, iar eforturile de secvenţiere a genomului cancerului au descoperit mutaţii comune. Cele mai prevalente diferenţe au fost găsite pe cromozomul 3q şi includ gena p63.143,147,148 Acumularea de anomalii cromozomiale specifice a fost corelată cu datele clinice şi patologice în NSCLC. Anomaliile cromozomiale au fost corelate

cu rezultatul clinic pentru o varietate de tipuri de cancer,140 dar adesea, genele sau reţelele responsabile pentru biologia observată sunt foarte greu de definit şi sunt doar parţial înţelese.146449-151.

Anomaliile cromozomiale pot sta la baza progresiei cancerului. Pierderea regiunilor cromozomiale de pe cromozomii 3p şi 9p au fost recunoscute ca evenimente precoce şi identificate în leziunile preinvazive şi în epiteliul cu aspect normal al fumătorilor.152,153 În schimb, mutaţiile TP53 şi KRAS au fost observate în primul rând în stadiile ulterioare ale preneoplaziei sau amplificarea regiunii q154 A frank invazive. al cromozomului 3 a fost caracterizat în carcinoamele invazive64,66,144,155 şi doar recent în leziunile preinvazive.147 Modelele de modificare cromozomială pot fi specifice fumului de ţigară. De fapt, s-au învăţat lecţii din analiza moleculară a cancerelor pulmonare de la pacienţi cu şi fără antecedente de fumat. De exemplu, pierderea heterozigozităţii (LOH), pierderea unui cromozom care conţine o genă de tip sălbatic atunci când gena de pe cealaltă alele a fost anterior mutată, la cromozomul 3p14 a fost evaluată la fumători şi foşti fumători. LOH la acest loc s-a dovedit a fi mai frecventă la fumătorii actuali (22/25 cazuri) decât la foştii fumători (5/11 cazuri), iar frecvenţa ridicată la fumători s-a corelat cu un indice mare de metaplazie. încetarea şi să fie înlocuite cu celule fără această deteriorare. Modelele de pierdere alelică din cancerul pulmonar au fost investigate în detaliu şi au fost identificate noi regiuni de pierdere alelică folosind tehnologii de înaltă performanţă.71 Interesant, pierderile cromozomiale, cum ar fi LOH şi câştigurile cromozomiale sunt mai răspândite la toate locurile în cancerele de la fumători decât de la nefumători, indicând o mai mare instabilitate cromozomială în anumite tipuri de cancer de la afumători15. de modificări genomice găsite în NSCLC care ar putea fi legate de istoricul de fumat. Semnăturile genomice legate de fumat au fost identificate în NSCLC şi ar putea fi prezise cu o acurateţe generală de 88%.23 Tumorile pulmonare care apar de la fumătorii actuali au avut cel mai mare număr de modificări ale numărului de copii. Regiunile genomice asociate cel mai semnificativ cu fumatul au fost localizate în 32 de regiuni şi asociate funcţional cu genele care controlează faza M a ciclului celular, segregarea cromozomilor şi metilarea ADN-ului. Înţelegerea anomaliilor cromozomiale specifice expunerii la fumul de ţigară poate indica etiologia cancerului pulmonar indus de fumat.

Translocarea specifică este o altă anomalie cromozomială întâlnită în cancerul pulmonar, dar mult mai puţin frecvent decât în tumorile hematologice sau mezodermice.156,157 Translocaţiile cromozomiale modifică funcţia genei prin expresia dereglată a proto-oncogenelor celulare fără a modifica structura produsului proteic sau prin generarea şi exprimarea unei proteine himerice cu activităţi de creştere. Translocaţiile dezechilibrate sunt, de asemenea, responsabile pentru un număr mare de LOH, care este un eveniment genetic cunoscut că provoacă inactivarea genelor supresoare de tumori.158 Dang şi colegii159 au identificat o translocare echilibrată a cromozomului 19-15 asociată cu supraexprimarea NOTCH3, o proteină care stabileşte o cale de semnalizare intercelulară care joacă un rol cheie în dezvoltare. Autorii au dezvoltat un model de şoarece transgenic care supraexprimă NOTCH3 care provoacă mortalitate neonatală cu un fenotip sugestiv de hiperplazie a celulelor alveolare. Aceste date sugerează că supraexpresia NOTCH3 previne

diferenţierea epitelială şi aceasta poate juca un rol semnificativ în promovarea oncogenezei într-un subset de cancere pulmonare.160

În mod similar, descoperirile recente indică noi gene de fuziune, cum ar fi ALK, ROS1 şi RET (discutate mai devreme) cu traducere rapidă către noi terapii în cancerul pulmonar.100402461-163

ALTERĂRI EPIGINETICE ALE GENEI

EXPRESIA ÎN CANCERUL PLAMONI

Aducti ADN

Aductii ADN sunt modificări covalente ale ADN-ului care rezultă din expunerea la agenţi cancerigeni specifici şi, prin urmare, nivelul de aducti ADN din celulele normale poate servi ca biomarker pentru o expunere semnificativă la agenţi cancerigeni. Pe lângă faptul că sunt markeri ai expunerii la carcinogen, aductii ADN pot modifica direct reglarea transcripţiei supresoarelor tumorale sau a oncogenelor.164 Deoarece nivelurile de aduct de ADN din ţesutul tumoral şi din limfocitele sanguine au fost asociate cu cancerul pulmonar165 şi deoarece aceste niveluri se corelează cu consumul zilnic sau de-a lungul vieţii de ţigări şi nu se inversează după ce au fost propuse riscul de renunţare la fumat166. cancer pulmonar.

În încercarea de a identifica factorii de risc asociaţi cu nivelul de acumulare a aductului ADN, Wiencke şi asociaţii au studiat aductii ADN la fumătorii actuali şi foştii şi au descoperit că, pentru fumătorii actuali, cea mai importantă variabilă în determinarea nivelului de aducti ADN a fost numărul de ţigări fumate pe zi. Mecanismele responsabile pentru relaţia dintre nivelurile aductului ADN şi vârsta de iniţiere sunt necunoscute; contribuţia relativă a formării crescute a aductului la vârste mai tinere sau poate scăderea îndepărtării aductului prin repararea afectată a ADN-ului nu a fost încă determinată. Sunt necesare studii prospective pentru a urmări fumătorii actuali şi foştii în timp pentru a determina valoarea nivelurilor de aduct în evaluarea riscului.

Aductii ADN au fost, de asemenea, asociati cu riscul de cancer pulmonar. Într-un studiu caz-control, inclus în studiul prospectiv al medicilor de sănătate, a existat un nivel crescut de aducti ADN la fumătorii activi care au dezvoltat mai târziu cancer pulmonar decât la fumătorii care nu au dezvoltat cancer pulmonar. Femeile care fumează pot prezenta un risc mai mare de a dezvolta cancer pulmonar pentru o anumită expunere la tutun şi femeile par, de asemenea, să acumuleze aducti ADN aromatici/hidrofobi într-un ritm mai rapid decât bărbaţii.168 (Vezi capitolul 52.)

Metilarea ADN-ului

Metilarea ADN-ului modifică expresia genelor prin creşterea densităţii de metilare în regiunile promotoare. Spre deosebire de mutaţiile genetice care necesită două lovituri pentru a inhiba ambele alele, metilarea aberantă este un proces dinamic de-a lungul mai multor cicluri de diviziune şi poate provoca grade crescânde de pierdere a funcţiei genelor

în timp. „Insulele CpG", ţintele majore ale ADN-metiltransferazei, sunt asociate cu site-urile de pornire a transcripţiei în aproape jumătate din genele umane.169 Metilarea densă a citozinelor din insulele CpG poate provoca tăcere genetică ereditară.170 Hipometilarea ADN-ului genomic, ducând la instabilitate genomică, precum şi la hipermetilarea promotorului, s-au dovedit obişnuite la suprimarea genetilării tumorii, ceea ce duce la suprimarea evenimentului genomic. cancerul uman.171 Câştigul de metilare în insulele CpG în mod normal nemetilate care înconjoară locurile de pornire a transcripţiei genelor este un mijloc din ce în ce mai recunoscut şi important prin care expresia genelor este alterată în tumori.172 Genele afectate includ mai mult de jumătate din genele supresoare de tumori despre care se ştie că cauzează cancere familiale. Metilarea aberantă poate începe devreme în progresia tumorii şi poate cauza pierderea controlului ciclului celular (de exemplu, p16), pierderea funcţiei de reparare a nepotrivirii (de exemplu, MLH1) şi pierderea interacţiunii celulare (de exemplu, E-caderina). Mecanismul exact prin care hipermetilarea poate provoca progresia tumorii este încă necunoscut. De fapt, există încă dezbateri despre dacă metilarea este un rezultat sau o cauză a pierderii funcţiei genelor.174

Hipermetilarea regiunii promotoare a fost, de asemenea, propusă ca un marker tumoral excelent. În cancerul pulmonar, loci metilati au fost găsiţi atât în ADN-ul tumoral, cât şi în spută şi au fost detectaţi în spută cu până la 3 ani înainte de diagnosticarea cancerului.175 Recent, metilarea regiunii promotoare a patru gene (TP16, CDH13, RASSFIA şi APC) la pacienţii cu NSCLC în stadiul I s-a dovedit a fi asociată cu cancerul precoce. a raportat peisajul modificărilor de metilare într-un număr mare de plămâni 177

cancere.177

Deacetilarea histonelor

Deacetilarea histonelor este un alt mecanism de control epigenetic. Histonele sunt proteine nucleare care împachetează ADN-ul şi permit accesul ribozomal la ADN. Acetilarea cozilor histonelor de pe nucleozom este asociată cu desfăşurarea cromatinei şi creşterea activităţii transcripţionale regionale. Deacetilazele histonelor modulează structura cromatinei prin reglarea acetilării proteinelor histonelor de bază. Deacetilarea histonelor este astfel asociată cu compactarea ADN-ului şi reprimarea transcripţiei. În liniile celulare de cancer pulmonar, de exemplu, deacetilarea histonei 3 a fost corelată cu refractaritatea la acidul retinoic, un fenomen legat de metilarea promotorului RARbeta într-un subset de linii celulare.

Reglarea de către miARN

Micro-ARN (miARN) este o familie mare de ARN-uri necodificatoare monocatenar care direcţionează reprimarea posttranscripţională a codificării proteinelor.180,181 Într-un studiu care a analizat 104 perechi de NSCLC şi ţesuturi pulmonare normale corespunzătoare, un profil de expresie a 43 de miARN a discriminat cancerele pulmonare de ţesuturile pulmonare necanceroase, ARN-mi-1822. hsa-mir-99b, hsa-mir-203, hsa-mir-202, hsa-mir-102 şi hsa-mir-204-prec) au fost exprimate diferenţial în adenocarcinoame în comparaţie cu carcinoamele cu celule scuamoase. În plus, expresia hsa-mir-155 ridicată şi expresia scăzută a hsa-let-7a-2 s-au

corelat cu supraviețuirea slabă în adenocarcinoamele pulmonare. Într-un alt studiu cu 143 de NSCLC rezecate chirurgical, expresia scăzută a let-7 a fost, de asemenea, asociată semnificativ cu o supraviețuire mai scurtă, în timp ce supraexprimarea let-7 în linia celulară de adenocarcinom pulmonar A549 a inhibat creșterea celulelor canceroase pulmonare in vitro.183

Genele miARN exprimate diferențial în NSCLC sunt frecvent localizate în locuri fragile ale cromozomilor foarte predispuse la mutații și/sau regiuni cromozomiale cu modificări frecvente ale numărului de copii, ceea ce sugerează că diferențele în expresia miARN pot fi induse de modificări genomice. Deoarece mai mult de 50% dintre miARN sunt prezenți în regiunile cromozomiale legate de cancer, miARN-urile sunt, de asemenea, suspectate că joacă un rol ca oncogene sau gene supresoare tumorale. Profilurile de expresie a miARN reprezintă potențiali markeri pentru diagnosticul, clasificarea și prognosticul cancerului pulmonar. Problemele metodologice legate de reproductibilitatea platformelor analitice ar trebui rezolvate în curând.

ALTERĂRI PROTEOMICE

Modificările ADN-ului și ARN-ului pot să nu se reflecte în modificările expresiei proteinei. De fapt, progresele recente în profilarea proteinelor au sugerat o corelație slabă între expresia genelor și expresia proteinei. Acum este bine stabilit că activitatea proteinelor este adesea puternic reglată de

Cont-1 Cont-2 SCC ADC

SCC

O

3303 grupe de proteine (62,2%)

B

C

D

eu

■ 1,67

I 3.3

I 5 (număr de spectre)

Figura 51-2 Metoda proteomică cu puşcă identifică reproductibil un număr mare de proteine din probele clinice. Stânga, Hartă termică a tuturor proteinelor identificate. Peptidele au fost generate din trei grupuri histologice diferite, inclusiv două grupuri de control (Cont-1 şi Cont-2), carcinom cu celule scuamoase (SCC) şi adenocarcinom (ADC). Numărul de grupuri de proteine (2863) găsite în toate piscinele (sus), este afişat în partea dreaptă sus a panoului. Grupurile de proteine prezente numai în pool-urile de tumori SCC şi ADC (598) (jos), sunt afişate în dreapta jos. Control: ţesut pulmonar neinvaziv. Corect, am identificat proteinele din grupul SCC din patru experimente repetate, aşa cum este indicat de numerele de la 1 la 4 afişate deasupra fiecărui rând. Din cele 5310 grupuri de proteine identificate, 3303 (62,2%) grupuri de proteine au fost observate în fiecare experiment (A) şi 487 (9,2%) grupuri de proteine au fost observate în trei experimente (B). Numărul de proteine observate în două experimente (C) şi un experiment (D) a fost de 597 (11,2%) şi, respectiv, 923 (17,3%). Liniile albastre din fiecare rând reprezintă grupuri de proteine identificate. Intensitatea fiecărei linii este indicativă pentru numărul de spectre pentru fiecare grup de proteine, cu scara afişată în partea de jos a figurii. (Adaptat de la Kikuchi T, Hassanein M, Amann JM şi colab.: Analiza proteomică în profunzime a cancerului pulmonar cu celule non-mici pentru a descoperi ţinte moleculare şi biomarkeri candidaţi. Mol Cell Proteomics 11:916-932, 2012.)

modificări posttranslaţionale cum ar fi proteoliza şi fosforilarea. Nici nivelurile de expresie a proteinei, nici modificarea post-translaţională nu pot fi evaluate prin tehnologiile genomice sau microarray ADNc, determinând interesul pentru evaluarea expresiei proteinei, denumită în mod obişnuit „proteomică".

Cancerul pulmonar a fost studiat prin mai multe metode proteomice, inclusiv electroforeza bidimensională pe gel, spectrometria de masă şi imunohistochimia pentru a identifica biomarkeri în tumori.184-186 sau în fluide biologice, cum ar fi lavajul bronhoalveolar187 al pacienţilor cu sau fără cancer. Profilarea ionizării cu desorbţie laser asistată de matrice este rapidă, de mare capacitate, dar detectează doar proteinele cele mai abundente cu greutate moleculară relativ mică şi nu permite identificarea directă atunci când este aplicată la proteoame complexe. Analiza bidimensională pe bază de gel suferă probleme de reproductibilitate interlaboratoare şi de debit. Spectrometria de masă are un randament şi mai mic, dar oferă o identificare sigură a unui număr mare de proteine din fiecare compartiment celular.

Progresele în analiza proteomică a probelor umane conduc la aspectele critice ale descoperirii biomarkerilor şi identificării căilor moleculare implicate în etiologia bolii. Grupul nostru a folosit o metodă standardizată de analiză proteomică cu puşcă, care constă în identificarea proteinelor în amestecuri complexe folosind o combinaţie de cromatografie lichidă de înaltă performanţă şi spectrometrie de masă, pentru profilarea celor două subtipuri majore de NSCLC şi ţesuturi pulmonare normale (Fig. 51-2). Cu această abordare, au fost identificate 3621 de proteine din analiza probelor umane reunite de carcinom cu celule scuamoase, adenocarcinom şi specimene de control. În plus faţă de proteinele care s-au arătat anterior a fi implicate în cancerul pulmonar, au fost găsite mai multe proteine noi de potenţial interes ca ţinte terapeutice sau biomarkeri de diagnostic, inclusiv unele care nu au fost identificate prin profilarea transcriptomului.188 Reglarea în sus a acestor proteine a fost confirmată prin spectrometrie de masă cu monitorizare a reacţiilor multiple. Această platformă tehnologică proteomică permite extragerea în profunzime a proteomilor tumorali pulmonare, permiţând identificarea de biomarkeri candidaţi noi, nedetectaţi anterior şi ţinte potenţiale pentru terapie, cum ar fi SLC1A5, un transportor neutru de aminoacizi care este responsabil pentru mai mult de 50% din transportul glutaminei în celulele canceroase pulmonare. Astfel de abordări pot descoperi biomarkeri noi şi, sperăm, utili ai cancerului pulmonar.

Matricele de proteine în fază inversă190 sunt un mijloc de validare a biomarkerilor de proteine din specimenele biologice. Avantajul major este că permite evaluarea rapidă a căilor de semnalizare cunoscute în cancerul pulmonar şi necesită o cantitate mică de ţesut.131,191 Limitarea este că această metodă este una ţintită şi depinde de validarea anticorpilor specifici.

STRATEGII PENTRU A PROFUNDĂ ÎNȚELEGEREA NOASTRĂ A CANCERULUI PULMONAR

TEHNICI DE PROFILARE CU RENDERE ÎNALTĂ

Matrice de expresie la secvenţierea următoarei generaţii

Deoarece ADN-ul afectează în cele din urmă comportamentul celular prin intermediul proteinelor traduse din ARN, modelele de expresie a ARN-ului pot fi mai relevante decât numărul de copii ale ADN-ului sau modificările epigenetice ale ADN-ului. Tehnologia microarray dezvoltată la mijlocul anilor 1990 oferă speranţa că o amprentă a expresiei genetice a acestor tumori poate fi dezvoltată şi apoi asociată cu caracteristici clinice. Dincolo de a permite o mai bună clasificare a cancerelor pulmonare, acest progres tehnic în profilarea expresiei genelor deschide o fereastră în lumea comportamentului tumoral (progresia bolii, recurenţa, răspunsul la terapie), precum şi la mecanismele dezvoltării tumorii. Profilurile de expresie a genelor tumorale sunt, de asemenea, influenţate de celulele nemaligne din jur şi astfel, profilarea atât a tumorii, cât şi a celor netumorale va permite studiul rolului de reglare al ambelor entităţi.192

Datele matricei de expresie au oferit noi modalităţi de a distinge şi clasifica tumorile. Genele selectate permit discriminarea între cancerul pulmonar primar şi metastaza situsurilor extrapulmonare.193 Studiile profilurilor de expresie ale adenocarcinoamelor pulmonare folosind cipuri de gene disponibile comercial193 sau matrice personalizate194,195 au identificat diferite clase de tumori, deşi cu unele suprapuneri. De exemplu, s-au descoperit că patru clase de adenocarcinoame au prognostice şi semnături de expresie specifice. Acestea au fost caracterizate prin (1) expresia ciclului celular sau a genelor de proliferare, (2) expresia markerilor neuroendocrini, (3) expresia markerilor de origine alveolară şi (4) expresia ornitin decarboxilazei sau glutation S-transferazei. Aceste diferenţe de subclasă pot sugera posibile noi terapii orientate către aceste subseturi şi pot explica de ce tumorile care superficial par similare pot răspunde destul de diferit la terapie. De exemplu, când micromatricele cADN au fost utilizate pentru a studia tumorile neuroendocrine, s-a găsit o corelaţie slabă între genele exprimate în carcinoide şi SCLC,196 tumori care pot fi similare morfologic, dar care se comportă foarte diferit din punct de vedere clinic.

În concluzie, de la sfârşitul anilor 1990, am aflat că modificările moleculare somatice în cancere produc semnături care pot fi utilizate pentru subclasificare193,195 sau pentru prezicerea supravieţuirii pacientului,195,197 riscul de recidivă198 şi răspunsul la terapie.193 Cu toate acestea, aceste semnături nu au rezistat întotdeauna validării independente.

Strategii proteomice avansate

Tehnologiile bazate pe spectrometrie de masă sunt capabile de un randament foarte mare, permiţând ca o probă să fie analizată în câteva secunde şi cu o toleranţă mai mare pentru săruri, soluţii tampon şi alţi contaminanţi biologici. Datorită acestor atribute, spectroscopia de masă cu ionizare cu desorbţie laser asistată de matrice a fost utilizată pentru a studia proteinele/peptidele din ser, 200-203 urină, 204 extracte de ţesut, 205 206 celule întregi, 207 şi celule microdisecate capturate cu laser. 208 Aceste experimente de profilare au fost

aplicate unei serii de specimene biologice. Într-un studiu de spectroscopie de masă a ionizării cu desorbție laser asistată de matrice din grupul nostru209, gruparea ierarhică a datelor din cancerele pulmonare și țesuturile normale a permis identificarea modelelor care disting între tumori și cele normale, precum și între subgrupurile histologice. Abordările proteomice Shotgun permit studiul unui număr tot mai mare de proteine și descoperă noi caracteristici moleculare ale cancerelor pulmonare, așa cum s-a demonstrat recent în NSCLC.188 Folosind o analiză proteomică și transcriptomică integrativă, au fost identificate diferențe moleculare între SCLC și NSCLC, susținând rolul potențial al PARP1 și EZH2 în SCLC, din cauza lipsei, totuși, a platformei de reproducbilitate între SCLC.131. profilarea proteomică, spre deosebire de profilarea semnăturii genomice, nu a avut încă un impact major în practica clinică.210-212.

Profilul proteomic în fluide biologice sau probe de țesut a fost, de asemenea, studiat, dar nu este lipsit de provocări. Complexitatea compoziției probei și predominanța a puține proteine abundente în probă care pot masca proteinele abundente mai mici limitează în prezent utilitatea acestei abordări. O platformă proteomică serică mai nouă a fost testată în studii retrospective și s-a dovedit că are capacitatea de a prezice dacă pacienții cu NSCLC vor beneficia sau nu de EGFR TKI erlotinib.213-215 Eforturile viitoare de a analiza proteine specifice sau semnături de proteine din ser sau alte fluide au potențial de diagnostic, predicție a răspunsului terapeutic și monitorizare.

REȚELE MOLECULARE — BIOLOGIA SISTEMULUI

Pentru a determina cele mai informative ținte moleculare din testele de mare debit, sunt dezvoltate instrumente analitice din ce în ce mai sofisticate. Aceste instrumente analitice ajută la definirea proceselor biologice, a componentelor celulare sau a căilor moleculare și oferă informații despre ontologia genelor despre genele de interes; astfel de instrumente analitice includ WebGestalt,216 Pathway Studio și Ingenuity. Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes este o bază de cunoștințe pentru analiza sistematică a funcțiilor genelor în ceea ce privește rețelele de gene și molecule.217 Deși majoritatea instrumentelor de analiză a căilor și rețelelor sunt centrate pe gene, instrumentele pentru combinarea și integrarea informațiilor multidimensionale la diferite niveluri se dezvoltă rapid. Se poate presupune că mutațiile în genele sau proteinele de reglementare (hub), de exemplu, sunt mai susceptibile de a provoca boală decât mutațiile la cele mai puțin conectate și periferice în rețea.219 Aceste hub-uri pot fi, de asemenea, site-uri țintă pentru terapie. Prin urmare, biologia sistemelor cantitative aplicată cancerului oferă o abordare unică pentru definirea patogenezei și dezvoltarea

Evaluare a riscurilor

SNP, sânge și căi respiratorii

biomarkeri epiteliali

Depistarea simptomelor Chimioprevenire

Diagnostic noninvaziv Serum Proteomics

FNA

Biopsie chirurgicală

Bronhoscopie

Înscenare

Autoanticorpi
miARN

genomice/
proteomice

Tabelul 51-2 Caracteristicile unui biomarker diagnostic de succes

Măsurabil, neinvaziv, cu caracteristici de performanţă puternice (cu accent pe valorile predictive pozitive şi negative), robuste, reproductibile şi relevante din punct de vedere biologic

S-a dovedit că adaugă valoare clinică standardelor actuale şi că declanşează o decizie clinică

Adoptat de comunitatea clinică pentru beneficiile pe care le oferă Competitiv în ceea ce priveşte costurile şi rambursarea asigurărilor

CT toracic PET CT Mediastinoscopia

Tratament

Chirurgie Radiaţii sistemice

Chimioterapie ţintită

Prognosticul recurenţei răspunsului

Figura 51-3 Aplicaţii viitoare preconizate pentru managementul personalizat bazat pe biomarkeri a cancerului pulmonar. La fiecare pas în cursul managementului cancerului pulmonar se iau decizii clinice importante. Biomarkerii de risc, diagnostic, prognostic şi răspuns la terapie devin disponibili şi conduc deja la o abordare personalizată a cancerului pulmonar. Exemple de astfel de biomarkeri candidaţi sunt furnizate în figură în punctele din arborele de decizie în care aceştia pot afecta luarea deciziilor în viitorul apropiat. ERCC1, grupa 1 de complementare încrucișată pentru repararea exciziei; FISH, hibridizare fluorescentă in situ; FNA, aspiraţie cu ac fin; miARN, microARN; NGS, secvenţierea următoarei generaţii; RMM1, ribonucleotid reductază; SNP-uri, polimorfisme cu o singură nucleotidă.

strategii de tratament individualizate (personalizate) care pot profita din plin de patobiologia moleculară modernă şi de seturile de date cuprinzătoare care devin rapid disponibile pentru populaţii şi indivizi.

TRADUCEREA BIOLOGIEI CANCERULUI PLAMONI ÎN CLINICĂ

BIOMARKERI

Biomarkerii sunt produse măsurabile ale tumorilor care pot ajuta la diagnostic (identificarea cazurilor), prognostic (corelarea cu rezultatul independent de intervenţii) sau predicţie (asociată cu rezultatul după o intervenţie specifică). Este clar că rezultatele cancerului pulmonar ar putea fi îmbunătăţite prin biomarkeri de înaltă calitate care abordează fiecare dintre aceste categorii (Fig. 51-3). Cele mai mari progrese făcute până în prezent au fost în alegerea tratamentelor pentru pacienţii cu cancer pulmonar avansat. Cu toate acestea, pentru a reduce decesele cauzate de cancer pulmonar, trebuie să elaborăm strategii bazate pe biomarkeri pentru prevenirea, detectarea precoce şi tratamentul cancerelor pulmonare în stadiu incipient.

Descoperirea biomarkerilor pentru cancerul pulmonar în stadiu incipient a fost îngreunată de debutul lent al cancerului pulmonar şi de lipsa testelor de screening pentru a identifica boala timpurie, deşi cu recentul studiu pozitiv de screening al tomografiei computerizate (CT) cu doze mici pentru fumătorii înrăiţi, sperăm că probele biologice colectate de la participanţi vor fi o resursă utilă pentru descoperirea conceptului de submarkeri biologici.1220. biomarkerii este că anumite caracteristici moleculare ale leziunilor sunt foarte corelate cu stări biologice specifice, relevante clinic. Aceste caracteristici includ modificări ale nivelurilor de expresie ale genelor şi proteinelor şi modificările lor posttranslaţionale. Detectarea cancerelor în stadiile incipiente maximizează supravieţuirea,

iar identificarea markerilor transmisi prin sânge ar duce la teste minim invazive. Cei mai buni biomarkeri sunt cei care sunt măsuraţi reproductibil, care sunt legaţi de procesul bolii şi care declanşează o decizie clinică care are ca rezultat rezultate clinice îmbunătăţite (Tabelul 51-2). În ciuda unei căutări intense pentru astfel de biomarkeri, în prezent nu există niciunul validat pentru diagnosticarea precoce a cancerului pulmonar.222-224.

Biomarkerii bazaţi pe cele mai vechi anomalii moleculare cunoscute găsite în cancerul pulmonar ar putea ajuta la detectarea precoce a cancerului pulmonar. Analiza probelor de spută pentru metilarea ADN-ului, miARN-uri sau anomalii cromozomiale prin hibridizare in situ prin fluorescenţă poate reprezenta abordări adecvate pentru detectarea precoce. Noile metode de detectare, cum ar fi condensatul de respiraţie expirat pentru metaboliţii tumorali225,226, pot fi găsite a fi modalităţi eficiente de evaluare a persoanelor cu risc ridicat. După cum sa menţionat mai devreme, detectarea precoce prin scanare CT cu doze mici s-a dovedit a fi eficientă în scăderea mortalităţii atât globale, cât şi specifice cancerului în cadrul National Lung Cancer Screening Trial.220 Adăugarea de studii moleculare poate creşte semnificativ sensibilitatea şi specificitatea acestei noi strategii pentru depistarea precoce.

Biomarkerii pot oferi, de asemenea, informaţii prognostice şi predictive. Semnăturile matricei de expresie şi testele proteomice serice au fost discutate anterior. Polimorfismele sau expresia genelor de reparare a ADN-ului (de exemplu, ERCC şi RRM) au fost asociate cu prezicerea răspunsului la chimioterapie227, dar s-a dovedit, de asemenea, că au obstacole practice semnificative în ceea ce priveşte fiabilitatea performanţei testelor imunohistochimice pe bază de anticorpi228, ridicând întrebări cu privire la utilitatea lor clinică. inhibitori230,231 şi sunt în continuare studiate.

MEDICINA PERSONALIZATA SI TERAPEUTICA MOLECULARA

Cel mai mare impact al biomarkerilor în îngrijirea clinică a NSCLC a fost testarea pacienţilor cu boală avansată sau metastatică pentru prezenţa genotipurilor „conductoare”, care pot fi apoi corelate cu terapiile ţintite corespunzătoare (Fig. 51-4). Termenul genotip driver se referă la o schimbare biologică crucială, necesară, de obicei, un câştig de funcţie transmis de o mutaţie genică, amplificare sau translocare. Acest driver este oncogen şi joacă un rol critic în semnalizarea care conduce la fenotipul malign al cancerului. O gamă largă de astfel de genotipuri conducătoare au fost găsite în mod constant în NSCLC, predominant în tumorile adenocarcinomului, dar într-o oarecare măsură şi în cancerele cu celule scuamoase.232,233 Screeningul genotipului pentru populaţii mari de pacienţi a demonstrat că genotipurile driver tind să se excludă reciproc, sugerând că într-adevăr aceste modificări joacă un rol în dezvoltarea timpurie a cancerului şi confirmă dezvoltarea timpurie a cancerului.

MAP2K1 NRAS

Figura 51-4 Diagramă circulară care arată distribuţia procentuală a anomaliilor genetice în adenocarcinomul pulmonar. Deciziile de tratament cu privire la cancerul

pulmonar s-au mutat de la cele bazate doar pe histologie la cele care încorporează modificări genetice. După cum se vede în această diagramă circulară, genomul cancerului pulmonar este cioplit, odată cu descoperirea mutaţiilor driverului care conduc la proteine de semnalizare active constitutive şi oferă o ţintă pentru terapie. Cel mai recent identificat subsetul de fuziune KIF5B-RET, care reprezintă aproximativ 1% din această distribuţie, este în cutie. NRAS, omologul oncogenei virale neuroblastom RAS (v-ras); MAP2K1, protein kinaza kinaza 1 activată de mitogen; AKT1, omologul 1 al oncogenei virale de timom murin v-akt; PIK3CA, fosfoinozitid-3-kinaza, catalitic, o polipeptidă; BRAF, v-raf sarcom murin oncogene viral omolog B1; HER2, receptorul 2 al factorului de creştere epidermic uman; EGFR, receptor al factorului de creştere epidermic; KRAS, v-Ki-ras2 Sarcom de şobolan Kirsten omolog oncogen viral. (De la Pao W, Hutchinson KE: Chipping away at the pulmonar cancer genome. Nature Med 18:349-351,2012.)

noţiunea că biomarkerii genotipici pot fi utilizaţi pentru a distinge un subtip de cancer pulmonar de altul. Standardele clinice de diagnostic pentru NSCLC evoluează pentru a ţine cont de genotipare în momentul diagnosticării; platformele multiplexate sunt dezvoltate pentru a realiza testarea într-un mod eficient în timp, bani şi ţesut.234 Informaţiile genotipului sunt apoi utilizate pentru a potrivi pacienţii cu terapii ţintite, de obicei inhibitori moleculari mici care blochează în mod specific semnalizarea căii conducătorului auto. Un instrument prietenos disponibil online la „www.mycancergenome.org" oferă un astfel de sprijin într-un mod fără precedent.235

Există mai multe mutaţii EGFR (cel mai frecvent deleţii în exonul 19 şi mutaţia punctiformă L858R în exonul 21) care au fost găsite în adenocarcinoame în rândul pacienţilor cu antecedente scăzute de fumat.87-89 Mutaţiile EGFR sunt mult mai frecvente la pacienţii originari din naţiunile din Asia de Est, din motive necunoscute; aproximativ 10% până la 15% dintre pacienţii cu cancer pulmonar din America de Nord şi europeni au mutaţii EGFR, în timp ce în Japonia proporţia este de 50% sau mai mare.232 Aceste mutaţii conduc la o activare constitutivă a receptorului EGF şi a căilor sale de creştere din aval, iar pacienţii cu mutaţii EGFR pot răspunde într-un mod dramatic la TKI EGFR aprobate gefitinib şi fig. 51-3).92.211.236 Pentru context,

AKT, protein kinaza B; EGFR, receptor al factorului de creştere epidermic; EML4-ALK, proteină asociată cu microtubulii echinodermului, cum ar fi kinaza limfomului 4-anaplazic; HIF1a, factor inductibil de hipoxie 1 alfa; IGF, factor de creştere asemănător insulinei; MAPK, protein kinază activată de mitogen; mTOR, ţinta rapamicinei la mamifere; NF-kB, factor nuclear-KB; PDGFR, receptor al factorului de creştere derivat din trombocite; PI3K, fosfatidilinozitol-3-kinaza; pRb, proteină retinoblastom; PTEN, gena omolog fosfatază şi tensină; TGF-p, factor de creştere transformator-p; VEGF, factor de creştere a endoteliului vascular.

răspunsul la chimioterapie de primă linie pentru pacienţii cu cancer pulmonar este de aproximativ 20% până la 35%, iar supravieţuirea mediană fără progresie (PFS; cât timp pacienţii rămân pe tratament fără a progresa) este de aproximativ 5 până la 6 luni.237,238 Un pacient cu mutaţie EGFR pozitivă are de obicei o rată de răspuns de 75% la un TKI EGFR cu o PFS corespunzătoare de luni 113. Într-o serie de studii prospective randomizate, s-a demonstrat în mod convingător că tratamentul iniţial al cancerului pulmonar avansat la pacienţii cu mutaţii EGFR cu un TKI EGFR în loc de chimioterapie standard îmbunătăţeşte semnificativ PFS şi calitatea vieţii; acesta a devenit acum standardul de îngrijire.212.239.240

Translocaţiile care au ca rezultat apunerea genei tirozin kinazei receptorului ALK în apropiere de EML4 sau alte regiuni similare promotoare au fost identificate în aproximativ 5% din cazurile de NSCLC, din nou cel mai frecvent întâlnite la pacienţii cu antecedente scăzute de fumat. 51-4).101.242 Pacienţii cu translocaţii ALK trataţi anterior cu chimioterapie au fost randomizaţi la crizotinib faţă de chimioterapie standard de linia a doua; crizotinib s-a dovedit a fi mai eficient în termeni de răspuns şi PFS.243 În plus, o analiză retrospectivă sugerează că pacienţii cu translocaţii ALK trataţi cu crizotinib au o supravieţuire globală îmbunătăţită în comparaţie cu pacienţii care nu au putut să primească crizotinib sau care au fost diagnosticaţi şi trataţi înainte de disponibilitatea crizotinibului.244 Aceasta este o problemă importantă, deoarece a vizat răspunsul dramatic şi dramatic. Populaţia definită de genotip reprezintă o dilemă etică pentru viitoarele studii randomizate, deoarece nu mai este fezabilă randomizarea pacienţilor departe de terapia ţintită eficientă fără a permite încrucişarea în momentul progresiei. Receptorul ROS1 tirozin kinaza poate suferi o translocare activatoare în 1% sau mai puţin din cazurile de NSCLC. Având în vedere omologia ROS1 cu ALK, crizotinibul TKI se întâmplă să fie, de asemenea, un inhibitor specific şi eficient pentru acest subgrup de pacienţi cu cancer pulmonar. Rapoartele de caz au descris pacienţi cu acest genotip care răspund la terapia cu crizotinib.245

Chiar dacă mai frecvente în melanom, mutaţiile BRAF se găsesc şi la aproximativ 1% dintre pacienţii cu NSCLC.232,246 Atât mutaţiile HER2, cât şi amplificarea HER2 sunt observate la un procent mic (1% până la 2%) dintre pacienţii cu cancer pulmonar şi sunt asociate cu răspunsul la anticorpul monoclonal HER2 trastuzumab şi TKI afatinib.

Mutaţiile KRAS sunt genotipul cel mai frecvent, dar până acum au fost refractare la ţintirea terapeutică. În cancerul de colon, prezenţa mutaţiei KRAS a fost un predictor negativ robust pentru terapiile ţintite pe EGFR (în principal anticorpi monoclonali),249 dar în NSCLC a fost mai puţin clar că mutaţiile KRAS ar trebui să descalifice pacienţii pentru terapia EGFR250,251. cu sau fără inhibitorul MEK selumetinib a prezentat o creştere interesantă a ratei de răspuns şi a PFS.252

Valorificarea sistemului imunitar pentru a ataca cancerul a fost mult timp un vis al medicilor, dar progresul a fost lent din punct de vedere istoric. Cu toate acestea, recent, noi opţiuni de tratament sub formă de modulatori „punct de control” au apărut ca opţiuni terapeutice extrem de promiţătoare. Proteina de moarte programată 1 (PD-1), un receptor

coinhibitor al celulelor T şi unul dintre liganzii săi, PD-L1, joacă un rol esenţial în capacitatea celulelor tumorale de a se sustrage de sistemul imunitar al gazdei. Blocarea interacţiunilor dintre PD-1 şi PD-L1 îmbunătăţeşte funcţia imună in vitro şi mediază activitatea antitumorală în modelele preclinice. În două studii pivot de fază I, anticorpii împotriva PD-1253 şi PD-L1254 au condus la rate de răspuns remarcabil de mari, cu beneficii clinice durabile. CTLA-4 este un alt receptor proteic care reglează în jos sistemul imunitar. Anticorpul anti-CTLA-4, ipilimumab, a fost aprobat pentru utilizare în melanom255 şi este testat în cancerul pulmonar. Combinaţiile de anticorpi anti-PD-1 şi anti-CTLA-4 pot fi şi mai active, aşa cum s-a demonstrat în melanom.256 Anticorpii anti-PD-1 şi -PD-L1 pot fi cei mai eficienţi în tumorile care exprimă proteinele,254,257 dar biomarkerii nu au fost încă stabiliţi ca predictori definitivi ai răspunsului.

MECANISME DE REZISTENTA

Unul dintre cele mai active domenii de cercetare în prezent în domeniul terapiei ţintite pentru cancerul pulmonar este modul de depăşire a rezistenţei dobândite. Genotipurile cu cel mai dovedit succes în tratamentul cu agenţi ţintiţi (mutaţii EGFR şi rearanjamente în ALK şi ROS1) au demonstrat, de asemenea, că rezistenţa este dobândită după 1 până la 2 ani pentru majoritatea pacienţilor. Rezistenţa este adesea sub forma unei mutaţii punctuale în locaţia gatekeeper-ului din rtk,94,95,210,258,259, dar poate fi, de asemenea, sub forma unei căi de ocolire sau ocolire folosind o altă cale de semnalizare a cancerului. rezistenţă la TKI EGFR, dar mecanismul nu este bine înţeles.260,261 Sunt studiate mai multe terapii pentru rezistenţa dobândită la terapie, în primul rând în NSCLC cu mutaţii EGFR şi rearanjamente ALK.

Puncte cheie

Cancerul pulmonar la fumători este precedat de o acumulare de anomalii genetice, epigenetice şi posttranslaţionale în întregul epiteliu bronşic, arătând validitatea conceptului de cancerizare în câmp.

Cancerul pulmonar la cei care nu fumează niciodată este mai puţin înţeles. Cu toate acestea, riscul pentru oricare dintre tipurile de cancer (între fumători sau nefumători) pare să aibă o predispoziţie ereditară, aşa cum se vede, de exemplu, cu modificări genetice ale receptorilor nicotinici de acetilcolină.

Secvenţierea a sute de gene candidate în adenocarcinoame a arătat că există între zero şi 40 de leziuni în tumorile pulmonare individuale, care adesea se încadrează într-o mână de căi definite anterior.

Cele mai frecvente gene modificate în cancerul pulmonar sunt TP53 şi KRAS, pentru care încă nu există terapii ţintite eficiente.

Pentru unele leziuni genetice, în special mutaţiile driver sau translocaţiile în EGFR, ALK şi ROS1, există terapii ţintite şi s-a observat o eficacitate clinică izbitoare.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Byers LA, Wang J, Nilsson MB şi colab.: Profilarea proteomică identifică căile nereglementate în cancerul pulmonar cu celule mici şi noi ţinte terapeutice, inclusiv PARP1. Cancer Discov 2:798-811, 2012.

Hassanein M, Callison JC, Callaway-Lane C şi colab: Starea biomarkerilor moleculari pentru detectarea precoce a cancerului pulmonar. Cancer Prev Res (Phila) 5:992-1006, 2012.

McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR, et al: Probabilitatea de cancer în noduli pulmonari detectaţi la primul screening CT. N Engl J Med 369:910-919, 2013.

Ohashi K, Maruvka YE, Michor F şi colab.: Boală rezistentă la inhibitorul tirozin kinazei receptorului factorului de creştere epidermal. J Clin Oncol 31:1070-1080, 2013.

Pao W, Chmielecki J: Tratamentul raţional, bazat pe biologic, al cancerului pulmonar fără celule mici mutant EGFR. Nat Rev Cancer 10:760-774, 2010.

Peifer M, Fernandez-Cuesta L, Sos ML şi colab.: Analizele integrative ale genomului identifică mutaţiile cheie ale conducătorilor somatici ale cancerului pulmonar cu celule mici. Nat Genet 44:1104-1110, 2012.

Rudin CM, Avila-Tang E, Harris CC şi colab: Cancerul pulmonar la cei care nu fumează niciodată: profiluri moleculare şi implicaţii terapeutice. Clin Cancer Res 15:56465661, 2009.

Rudin CM, Durinck S, Stawiski EW, et al: Analiza genomică cuprinzătoare identifică SOX2 ca o genă amplificată frecvent în cancerul pulmonar cu celule mici. Nat Genet 44:1111-1116, 2012.

Sos ML, Dietlein F, Peifer M şi colab.: Un cadru pentru identificarea dependenţelor acţionabile ale genomului cancerului în cancerul pulmonar cu celule mici. Proc Natl Acad Sci USA 109:17034-17039, 2012.

Sutherland KD, Proost N, Brouns I, şi colab.: Celula de origine a cancerului pulmonar cu celule mici: inactivarea Trp53 şi Rb1 în tipuri de celule distincte ale plămânului de şoarece adult. Cancer Cell 19:754-764, 2011.

Taguchi A, Politi K, Pitteri SJ şi colab: Lung cancer signatures in plasma based on proteom profile of mouse tumor models. Cancer Cell 20:289-299,

2011.

Tammemagi MC, Katki HA, Hocking WG şi colab.: Criterii de selecţie pentru screeningul cancerului pulmonar. NEngl J Med 368:728-736, 2013.

Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, et al: Cancer genome landscapes. Science 339:1546-1558, 2013.

Referinţe

Jemal A, Bray F, Center MM, et al: Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 61:69-90, 2011.

Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, et al: Cancer genome landscapes. Science 339:1546-1558, 2013.

Pao W, Chmielecki J: Tratamentul raţional, bazat pe biologic, al cancerului pulmonar fără celule mici mutant EGFR. Nat Rev Cancer 10:760-774,

2010.

Knudson AG Jr: Genetica cancerului uman. Genetics 79(Suppl):305-316, 1975.

Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al: Secvenţa genomului uman. Science 291:1304-1351, 2001.

Lander ES, Linton LM, Birren B şi colab.: Secvenţierea şi analiza iniţială a genomului uman. Nature 409:860-921, 2001.

Raportul mondial de sănătate al epidemiei globale de tutun, Geneva, 2011, Organizaţia Mondială a Sănătăţii.

Siegel R, Naishadham D, Jemal A: Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin 63:11-30, 2013.

Hecht SS: Progrese şi provocări în domenii selectate ale carcinogenezei tutunului. Chem Res Toxicol 21:160-171, 2008.

Hanahan D, Weinberg RA: Semnele distinctive ale cancerului: următoarea generaţie. Cell 144:646-674, 2011.

Varella-Garcia M, Chen L, Powell RL şi colab.: Cariotiparea spectrală detectează deteriorarea cromozomilor în celulele bronşice ale fumătorilor şi pacienţilor cu cancer. Am J Respir Crit Care Med 176:505-512, 2007.

Slaughter D, Southwick H, Smejkal W: Cancerizarea câmpului în epiteliul scuamos stratificat oral: implicaţii clinice de origine multicentrică. Cancer 6:963-968, 1953.

Denissenko MF, Pao A, Tang M şi colab: Formarea preferenţială a aductilor de benzo[a]piren la punctele fierbinţi de mutaţie ale cancerului pulmonar în P53. Science 2 74:430-432, 1996.

Wiencke JK, Thurston SW, Kelsey KT şi colab.: Vârsta timpurie la iniţierea fumatului şi deteriorarea ADN-ului cancerigen de tutun în plămân. J Natl Cancer Inst 91:614-619, 1999.

Sanchez-Cespedes M, Ahrendt SA, Piantadosi S, et al: Chromozomal alterations in pulmonar adenocarcinom from smokers and nonsmokers. Cancer Res 61:1309-1313, 2001.

Franklin WA, Gazdar AF, Haney J şi colab.: Mutaţia p53 pe scară largă în epiteliul respirator. Un nou mecanism pentru carcinogeneza pe teren. J Clin Invest 100:2133-2137, 1997.

Hecht SS: Carcinogeni de fum de tutun şi cancer pulmonar. J Natl Cancer Inst 91:1194-1210, 1999.

Castonguay A, Foiles PG, Trushin N şi colab.: Studiul metilării ADN-ului de către N-nitrozamine specifice tutunului. Environ Health Perspect 62:197-202, 1985.

Belinsky SA, Klinge DM, Stidley CA şi colab.: Inhibarea metilării ADN-ului şi a deacetilării histonelor previne cancerul pulmonar murin. Cancer Res 63:7089-7093, 2003.

Fujiwara K, Fujimoto N, Tabata M şi colab.: Identificarea metilării promotorului aberant epigenetic în ADN-ul seric este utilă pentru detectarea precoce a cancerului pulmonar. Clin Cancer Res 11:1219-1225, 2005.

Liu H, Zhou Y, Boggs SE şi colab.: Fumul de ţigară induce demetilarea sinuclein-gamma a oncogenei prometastatice în celulele canceroase pulmonare prin reglarea în jos a DNMT3B. Oncogene 26:5900-5910, 2007.

Auerbach O, Stout AP, Hammond EC şi colab.: Modificări ale epitelului bronşic ca urmare a fumatului şi în legătură cu cancerul pulmonar. N Engl J Med 265:253-267, 1961.

Massion PP, Zou Y, Chen H şi colab.: Semnături genomice legate de fumat în cancerul pulmonar cu celule non-mici. Am J Respir Crit Care Med 178(11):1164-1172, 2008.

Heng HH, Liu G, Bremer S şi colab.: Aberaţii cromozomiale clonale şi non-clonale şi variaţii şi aberaţii ale genomului. Genomul 49:195204, 2006.

Spira A, Beane J, Shah V şi colab.: Efectele fumului de ţigară asupra transcriptomului celulelor epiteliale a căilor respiratorii umane. Proc Natl Acad Sci USA 101:10143-10148, 2004.

Blomquist T, Crawford EL, Mullins D şi colab.: Model de expresie a genelor antioxidante şi reparatoare ADN-ului în epiteliul normal al căilor respiratorii asociat cu diagnosticul de cancer pulmonar. Cancer Res 69:8629-8635, 2009.

Wistuba II: Genetica preneoplaziei: lecţii din cancerul pulmonar. Curr Mol Med 7:3-14, 2007.

Govindan R, Ding L, Griffith M şi colab.: Peisajul genomic al cancerului pulmonar cu celule non-mici la fumători şi nefumători. Cell 150:11211134, 2012.

Spitz MR, Wei Q, Dong Q şi colab.: Susceptibilitatea genetică la cancerul pulmonar: rolul deteriorării şi reparării ADN-ului. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 12:689-698, 2003.

Li D, Firozi PF, Chang P şi colab.: Adducti ADN induşi de BPDE in vitro în limfocitele periferice ca factor de risc pentru carcinomul cu celule scuamoase al capului şi gâtului. Int J Cancer 93:436-440, 2001.

Wu X, Amos CI, Zhu Y şi colab: Disfuncţia telomerilor: un potenţial factor de predispoziţie la cancer. J Natl Cancer Inst 95:1211-1218,

2003.

Amos CI, Wu X, Broderick P şi colab.: Scanarea asocierii la nivel de genom a SNP-urilor etichetelor identifică un locus de susceptibilitate pentru cancerul pulmonar la 15q25.1. Nat Genet 40:616-622, 2008.

Hung RJ, McKay JD, Gaborieau V şi colab.: Un loc de susceptibilitate pentru hărţile cancerului pulmonar la genele subunităţii receptorului de acetilcolină nicotinic pe 15q25. Nature 452:633-637, 2008.

Thorgeirsson TE, Geller F, Sulem P, et al: O variantă asociată cu dependenţa de nicotină, cancerul pulmonar şi boala arterială periferică. Nature 452:638-642, 2008.

Spitz MR, Amos CI, Dong Q şi colab: Regiunea CHRNA5-A3 de pe cromozomul 15q24-25.1 este un factor de risc atât pentru dependenţa de nicotină, cât şi pentru cancerul pulmonar. J Natl Cancer Inst 100:1552-1556, 2008.

Wang Y, Broderick P, Webb E şi colab: Variantele comune 5p15.33 şi 6p21.33 influenţează riscul de cancer pulmonar. Nat Genet 40:1407-1409,

2008.

Bailey-Wilson JE, Amos CI, Pinney SM şi colab.: Un loc major de susceptibilitate a cancerului pulmonar se raportează la cromozomul 6q23-25. Am J Hum Genet 75:460-474, 2004.

Tessema M, Willink R, Do K şi colab.: Promotor de metilare a genelor în şi în jurul locului candidat de susceptibilitate la cancerul pulmonar 6q23-25. Cancer Res 68:1707-1714, 2008.

Liu P, Vikis HG, Wang D şi colab.: agregarea familială a variantelor de secvenţă comună pe 15q24-25.1 în cancerul pulmonar. J Natl Cancer Inst 100:1326-1330, 2008.

Walsh KM, Gorlov IP, Hansen HM şi colab.: Cartografierea fină a regiunilor 5p15.33, 6p22.1-p21.31 şi 15q25.1 identifică loci de susceptibilitate la cancerul pulmonar funcţional şi specific histologic la afro-americani. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 22:251-260, 2013.

Girard N, Lou E, Azzoli CG, et al: Analiza variantelor genetice la nefumătorii niciodată cu cancer pulmonar facilitată de un protocol de colectare a sângelui pe internet: un raport preliminar. Clin Cancer Res 16:755-763, 2010.

Bell DW, Gore I, Okimoto RA şi colab.: Susceptibilitatea moştenită la cancerul pulmonar poate fi asociată cu mutaţia de rezistenţă la medicamente T790M în EGFR. Nat Genet 37:1315-1316, 2005.

Spitz MR, Hong WK, Amos CI şi colab.: Un model de risc pentru predicţia cancerului pulmonar. J Natl Cancer Inst 99:715-726, 2007.

Tammemagi MC, Katki HA, Hocking WG şi colab.: Criterii de selecţie pentru screeningul cancerului pulmonar. N Engl J Med 368:728-736, 2013.

Cassidy A, Myles JP, van Tongeren M, et al: Modelul de risc LLP: un model de predicţie a riscului individual pentru cancerul pulmonar. Br J Cancer 98:270276, 2008.

Bach PB, Kattan MW, Thornquist MD şi colab: Variaţii ale riscului de cancer pulmonar în rândul fumătorilor. J Natl Cancer Inst 95:470-478, 2003.

Maisonneuve P Bagnardi V Bellomi M, et al: Predicţia riscului de cancer pulmonar pentru selectarea fumătorilor pentru screening-ul CT - un model bazat pe studiul italian COSMOS. Cancer Prev Res (Phila) 4:1778-1789, 2011.

Hittelman WN, Voravud N, Shin DM şi colab: Modificări genetice timpurii în timpul tumorigenezei tractului aerodigestiv superior. J Cell Biochem Suppl 233-236, 1993.

Lee JJ, Liu D, Lee JS şi colab: Impactul pe termen lung al fumatului asupra proliferării epiteliale pulmonare la fumătorii actuali şi foştii. J Natl Cancer Inst 93:1081-1088, 2001.

Wistuba II, Behrens C, Milchgrub S şi colab.: Anomaliile moleculare secvenţiale sunt implicate în dezvoltarea în mai multe etape a carcinomului pulmonar cu celule scuamoase. Oncogene 18:643-650, 1999.

Spira A, Beane JE, Shah V şi colab: Expresia genei epiteliale a căilor respiratorii în evaluarea diagnostică a fumătorilor cu cancer pulmonar suspect. Nat Med 13:361-366, 2007.

Breuer RH, Pasic A, Smit EF şi colab.: Cursul natural al leziunilor preneoplazice în epiteliul bronşic. Clin Cancer Res 11:537-543, 2005.

Gomperts BN, Walser TC, Spira A şi colab.: Îmbogăţirea definiţiei moleculare a „câmpului de cancerizare" a căilor respiratorii: stabilirea de noi paradigme pentru pacientul cu risc de cancer pulmonar. Cancer Prev Res (Phila) 6:4-7, 2013.

Hittelman WN: Instabilitatea genetică în ţesuturile epiteliale cu risc de cancer. Ann NY Acad Sci 952:1-12, 2001.

Loeb LA: Fenotipul mutatorului poate fi necesar pentru carcinogeneza în mai multe etape. Cancer Res 51:3075-3079, 1991.

Ye CJ, Liu G, Bremer SW şi colab.: Dinamica cromozomilor şi genomilor cancerului. Cytogenet Genome Res 118:237-246, 2007.

Garnis C, Buys TP, Lam WL: Alterarea genetică şi modularea expresiei genelor în timpul progresiei cancerului. Mol Cancer 3:9, 2004.

Thomas RK, Weir B, Meyerson M: Abordări genomice ale cancerului pulmonar. Clin Cancer Res 12:4384s-4391s, 2006.

Ma PC, Zhang X, Wang ZJ: Analiza mutaţională de mare performanţă a genomului cancerului uman. Pharmacogenomics 7:597-612, 2006.

Heng HH, Liu G, Stevens JB şi colab: Decodificarea genomului dincolo de secvenţiere: noua fază a cercetării genomice. Genomics 98:242252, 2011.

Minna JD, Roth JA, Gazdar AF: Focus pe cancerul pulmonar. Cancer Cell 1:49-52, 2002.

Albertson DG: Amplificarea genelor în cancer. Trends Genet 22:447455, 2006.

Testa JR, Siegfried JM, Liu Z, şi colab.: Analiza citogenetică a 63 de carcinoame pulmonare non-small cell: alterări cromozomiale recurente pe fondul tulburărilor genomice frecvente şi larg răspândite. Genes Chromosomes Cancer 11:178-194, 1994.

Balsara BR, Sonoda G, du Manoir S, et al: Analiza comparativă a hibridizării genomice detectează suprareprezentarea frecventă, adesea la nivel înalt, a secvenţelor ADN la 3q, 5p, 7p şi 8q în carcinoamele pulmonare cu celule non-mici umane. Cancer Res 57:2116-2120, 1997.

Balsara BR, Pei J, De Rienzo A, et al: Carcinomul hepatocelular uman este caracterizat printr-un model foarte consistent de dezechilibre genomice, inclusiv pierderea frecventă a 16q23.1-24.1. Genes Chromosomes Cancer 30:245-253, 2001.

Massion PP, Kuo WL, Stokoe D şi colab.: Analiza numărului de copii genomice a cancerului pulmonar cu celule non-mici folosind hibridizarea genomică comparativă cu matrice: implicaţii ale căii fosfatidilinozitol 3-kinazei. Cancer Res 62:3636-3640, 2002.

Zhao X, Weir BA, LaFramboise T şi colab.: Deleţii homozigote şi amplificări cromozomiale în carcinoamele pulmonare umane relevate prin analiza matricei polimorfismului cu un singur nucleotide. Cancer Res 65:55615570, 2005.

Albertson DG, Collins C, McCormick F şi colab: Chromosome aberrations in solide tumors. Nat Genet 34:369-376, 2003.

Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B: Instabilităţi genetice în cancerele umane. Nature 396:643-649, 1998.

Spitz MR, Wu X, Wang Y şi colab.: Modularea capacităţii de reparare a exciziei nucleotidelor prin polimorfisme XPD la pacienţii cu cancer pulmonar. Cancer Res 61:1354-1357, 2001.

Girard L, Zochbauer-Muller S, Virmani AK şi colab.: Alelotiparea la nivelul genomului a cancerului pulmonar identifică noi regiuni de pierdere alelică, diferenţele dintre cancerul

pulmonar cu celule mici şi cancerul pulmonar cu celule non-mici şi gruparea loci. Cancer Res 60:4894-4906, 2000.

Ferreira BI, Alonso J, Carrillo J, et al: Array CGH şi profilarea expresiei genelor dezvăluie modele distincte de instabilitate genomică asociate cu repararea ADN-ului şi căile de control ale ciclului celular în sarcomul Ewing. Oncogene 2 7:2084-2090, 2008.

Ding L, Getz G, Wheeler DA şi colab: Mutaţiile somatice afectează căile cheie în adenocarcinomul pulmonar. Nature 455:1069-1075, 2008.

Westra WH, Baas IO, Hruban RH şi colab: Activarea oncogenei K-ras în hiperplaziile alveolare atipice ale plămânului uman. Cancer Res 56:2224-2228, 1996.

Konstantinopoulos PA, Karamouzis MV, Papavassiliou AG: Modificări post-translaţionale şi reglementare a superfamiliei RAS a GTPazelor ca ţinte anticancer. Nat Rev Drug Discov 6:541-555,

2007.

Lacal JC, Srivastava SK, Anderson PS şi colab: Proteinele Ras p21 cu activitate GTPază mare sau scăzută pot transforma eficient celulele NIH/3T3. Cell 44:609-617, 1986.

Fisher GH, Wellen SL, Klimstra D şi colab.: Inducerea şi regresia apoptotică a adenocarcinoamelor pulmonare prin reglarea unei transgene K-Ras în prezenţa şi absenţa genelor supresoare tumorale. Genes Dev 15:3249-3262, 2001.

Harris CC: 1995 Deichmann Lecture-p53 gena supresoare a tumorii: la răscrucea dintre carcinogeneza moleculară, epidemiologia moleculară şi evaluarea riscului de cancer. Toxicol Lett 82-83:1-7, 1995.

Carbone DP, Mitsudomi T, Chiba I, şi colab: Pozitivitatea imunocolorării p53 este asociată cu supravieţuirea redusă şi este corelată imperfect cu mutaţiile genice în cancerul pulmonar fără celule mici rezecat. Un raport preliminar al LCSG 871. Chest 106:377S-381S, 1994.

Sanchez-Cespedes M, Decker PA, Doffek KM şi colab.: Pierderea crescută a cromozomului 9p21, dar nu a inactivarii p16 în cancerul pulmonar primar cu celule non-mici de la fumători. Cancer Res 61:2092-2096, 2001.

Davies H, Bignell GR, Cox C şi colab.: Mutaţii ale genei BRAF în cancerul uman. Nature 417:949-954, 2002.

Naoki K, Chen TH, Richards WG şi colab: Mutaţii Missense ale genei BRAF în adenocarcinomul pulmonar uman. Cancer Res 62:70017003, 2002.

Adjei AA, Cohen RB, Franklin W, şi colab.: Studiu farmacocinetic şi farmacodinamic de fază I al inhibitorului AZD6244 (ARRY-142886) de protein kinazei kinazei 1/2 activat de mitogen pe cale orală, cu molecule mici, la pacienţii cu cancer avansat. J Clin Oncol 26:2139-2146, 2008.

Samuels Y, Wang Z, Bardelli A, et al: Frecvenţa ridicată a mutaţiilor genei PIK3CA în cancerele umane. Science 304:554, 2004.

Kang S, Bader AG, Vogt PK: Mutaţiile fosfatidilinozitolului 3-kinazei identificate în cancerul uman sunt oncogene. Proc Natl Acad Sci USA 102:802-807, 2005.

Serra V, Markman B, Scaltriti M, et al: NVP-BEZ235, un inhibitor dublu PI3K/mTOR, previne semnalizarea PI3K şi inhibă creşterea celulelor canceroase cu mutaţii PI3K activatoare. Cancer Res 68:80228030, 2008.

Lynch TJ, Bell DW, Sordella R şi colab.: Activarea mutaţiilor în receptorul factorului de creştere epidermic care stă la baza răspunsului cancerului pulmonar fără celule mici la gefitinib. N Engl J Med 350:2129-2139,

2004.

Paez JG, Janne PA, Lee JC şi colab: Mutaţii EGFR în cancerul pulmonar: corelaţie cu răspunsul clinic la terapia cu gefitinib. Science 304:1497-1500, 2004.

Pao W, Miller V, Zakowski M, et al: Mutaţiile genei receptorului EGF sunt frecvente în cancerele pulmonare de la „fumătorii niciodată" şi sunt asociate cu sensibilitatea tumorilor la gefitinib şi erlotinib. Proc Natl Acad Sci USA 101:13306-13311, 2004.

Zhu JQ, Zhong WZ, Zhang GC şi colab.: Supravieţuirea mai bună cu exonul EGFR 19 decât cu mutaţiile exonului 21 la pacienţii cu cancer pulmonar fără celule mici trataţi cu gefitinib se datorează inhibării diferenţiale a semnalelor din aval. Cancer Lett 265:307-317, 2008.

Cappuzzo F, Ligorio C, Janne PA, şi colab.: Studiu prospectiv al gefitinib în hibridizarea in situ cu fluorescenţa receptorului factorului de creştere epidermic - pozitiv/fosfo-Akt-pozitiv sau pacienţi fumători niciodată cu cancer pulmonar avansat fără celule mici: studiul ONCOBELL. J Clin Oncol 25:2248-2255, 2007.

Sequist LV, Martins RG, Spigel D şi colab.: Gefitinib de primă linie la pacienţii cu cancer pulmonar avansat fără celule mici care găzduieşte mutaţii somatice EGFR. J Clin Oncol 26:2442-2449, 2008.

Yamamoto H, Toyooka S, Mitsudomi T: Impactul analizei mutaţiei EGFR în cancerul pulmonar cu celule non-mici. Cancerul pulmonar 2008.

Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T şi colab: Mutaţia EGFR şi rezistenţa cancerului pulmonar fără celule mici la gefitinib. New Engl J Med 352:786-792, 2005.

Pao W, Miller VA, Politi KA şi colab: Rezistenţa dobândită a adenocarcinoamelor pulmonare la gefitinib sau erlotinib este asociată cu o a doua mutaţie în domeniul kinazei EGFR. PLoS Med 2:e73, 2005.

Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, et al: Amplificarea MET duce la rezistenţa la gefitinib în cancerul pulmonar prin activarea semnalizării ERBB3. Science 316:1039-1043, 2007.

Bean J, Brennan C, Shih JY şi colab: Amplificarea MET are loc cu sau fără mutaţii T790M în tumorile pulmonare mutante EGFR cu rezistenţă dobândită la gefitinib sau erlotinib. Proc Natl Acad Sci USA 104:20932-20937, 2007.

Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB şi colab.: Fuziunea unei gene kinazei, ALK, cu o genă a proteinei nucleolare, NPM, în limfomul non-Hodgkin. Science 263:1281-1284, 1994.

Lawrence B, Perez-Atayde A, Hibbard MK şi colab.: oncogene TPM3-ALK şi TPM4-ALK în tumorile miofibroblastice inflamatorii. Am J Pathol 157:377-384, 2000.

Soda M, Choi YL, Enomoto M şi colab.: Identificarea genei de fuziune EML4-ALK transformatoare în cancerul pulmonar fără celule mici. Nature 448:561-566, 2007.

Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR şi colab: Inhibarea kinazei limfomului anaplazic în cancerul pulmonar non-small-cell. N Engl J Med 363:16931703, 2010.

Bergethon K, Shaw AT, Ou SH şi colab: rearanjamentele ROS1 definesc o clasă moleculară unică de cancere pulmonare. J Clin Oncol 30:863-870,

2012.

Drilon A, Wang L, Hasanovic A şi colab: Răspuns la Cabozantinib la pacienţii cu adenocarcinoame pulmonare pozitive la fuziune RET. Cancer Discov 3:630-635, 2013.

Wood LD, Parsons DW, Jones S şi colab.: Peisajele genomice ale cancerului mamar şi colorectal uman. Science 318:1108-1113,

2007.

Peifer M, Fernandez-Cuesta L, Sos ML şi colab.: Analizele integrative ale genomului identifică mutaţiile cheie ale conducătorilor somatici ale cancerului pulmonar cu celule mici. Nat Genet 44(10):1104-1110, 2012.

Bredel M, Scholtens DM, Harsh GR şi colab: Un model de reţea al unui peisaj genetic cooperant în tumorile cerebrale. JAMA 302:261-275,

2009.

Cancer Genome Atlas Research Network: analize genomice integrate ale carcinomului ovarian. Nature 474:609-615, 2011.

Jones S, Zhang X, Parsons DW şi colab: Căile de semnalizare de bază în cancerele pancreatice umane relevate de analizele genomice globale. Science 321:1801-1806, 2008.

Peto R, Darby S, Deo H, et al: Fumatul, renunţarea la fumat şi cancerul pulmonar în Marea Britanie din 1950: combinaţie de statistici naţionale cu două studii caz-control. BMJ 321:323-329, 2000.

DeMarini DM: Genotoxicitatea fumului de tutun şi a condensatului de fum de tutun: o revizuire. Mutat Res 567:447-474, 2004.

Qiao Y, Spitz MR, Guo Z, şi colab: Evaluarea rapidă a reparării daunelor ADN-ului ultraviolet cu un test de reactivare modificată a celulei gazdă folosind o genă reporter a luciferazei şi corelarea cu polimorfismele genelor de reparare a ADN-ului în limfocitele umane normale. Mutat Res 509:165-174, 2002.

Burns DM: Prevenirea primară, fumatul şi renunţarea la fumat: implicaţii pentru tendinţele viitoare în prevenirea cancerului pulmonar. Cancer 89:2506-2509, 2000.

Wei Q, Gu J, Cheng L şi colab.: Aberaţii cromozomiale induse de epoxid de benzo(a)piren diol şi risc de cancer pulmonar. Cancer Res 56:3975-3979, 1996.

Brody JS, Spira A: Stadiul tehnicii. Boala pulmonară obstructivă cronică, inflamaţie şi cancer pulmonar. Proc Am Thorac Soc 3:535537, 2006.

Stathopoulos GT, Sherrill TP, Cheng DS şi colab.: Activarea epitelială NF-kappaB promovează carcinogeneza pulmonară indusă de uretan. Proc Natl Acad Sci USA 104:18514-18519, 2007.

Hackett NR, Heguy A, Harvey BG şi colab: Variabilitatea expresiei genelor legate de antioxidanti în epiteliul căilor respiratorii ale fumătorilor de ţigări. Am J Respir Cell Mol Biol 29:331-343, 2003.

Brody JD, Ai WZ, Czerwinski DK şi colab: Vaccinarea in situ cu un agonist TLR9 induce regresia limfomului sistemic: un studiu de fază I/II. J Clin Oncol 28:4324-4332, 2010.

Lee CH, Wu CL, Shiau AL: Semnalizarea receptorului 4 de tip Toll promovează creşterea tumorii. JImmunother 33:73-82, 2010.

Mantovani A: Căile moleculare care leagă inflamaţia şi cancerul. Curr Mol Med 10:369-373, 2010.

Bremnes RM, Al-Shibli K, Donnem T, et al: Rolul celulelor imune care infiltrează tumorile şi al inflamaţiei cronice la locul tumorii asupra dezvoltării, progresiei şi prognosticului cancerului: accent pe cancerul pulmonar cu celule non-mici. J Thorac Oncol 6:824-833, 2011.

Allavena P, Germano G, Marchesi F, et al: Chemokines in cancer related inflammation. Exp Cell Res 317:664-673, 2011.

Cheng YW, Chiou HL, Sheu GT şi colab.: Asocierea infecţiei cu papilomavirus uman 16/18 cu cancerul pulmonar în rândul femeilor taiwaneze nefumătoare. Cancer Res 61:2 799-2803, 2001.

Testa JR, Carbone M, Hirvonen A, et al: Un studiu multi-instituţional confirmă prezenţa şi expresia virusului simian 40 în mezotelioamele maligne umane. Cancer Res 58:4505-4509, 1998.

Leroux C, Girard N, Cottin V, et al: Jaagsiekte Sheep Retrovirus (JSRV): de la virus la cancerul pulmonar la oaie. Vet Res 38:211-228,

2007.

Feng H, Shuda M, Chang Y şi colab.: Integrarea clonală a unui poliomavirus în carcinomul uman cu celule Merkel. Science 319:1096-1100,

2008.

Meuwissen R, Linn SC, Linnoila RI şi colab: Inducerea cancerului pulmonar cu celule mici prin inactivarea somatică atât a Trp53, cât şi a Rb1 într-un model de şoarece condiţionat. Cancer Cell 4:181-189, 2003.

Sutherland KD, Proost N, Brouns I, şi colab.: Celula de origine a cancerului pulmonar cu celule mici: inactivarea Trp53 şi Rb1 în tipuri de celule distincte ale plămânului de şoarece adult. Cancer Cell 19:754-764, 2011.

Park KS, Liang MC, Raiser DM şi colab: Caracterizarea celulei de origine pentru cancerul pulmonar cu celule mici. Ciclul celular 10:2806-2815,

2011.

Song H, Yao E, Lin C şi colab: Caracterizarea funcţională a celulelor neuroendocrine pulmonare în dezvoltarea pulmonară, leziuni şi tumorigeneza. Proc Natl Acad Sci USA 109:17531-17536, 2012.

Rudin CM, Durinck S, Stawiski EW, et al: Analiza genomică cuprinzătoare identifică SOX2 ca o genă amplificată frecvent în cancerul pulmonar cu celule mici. Nat Genet 44(10):1111-1116, 2012.

130a. Peifer M, Fernandez-Cuesta L, Sos ML şi colab.: Analizele integrative ale genomului identifică mutaţiile cheie ale conducătorilor somatici ale cancerului pulmonar cu celule mici. Nat Genet 44:1104-1110, 2012.

Byers LA, Wang J, Nilsson MB şi colab.: Profilarea proteomică identifică căile dereglate în cancerul pulmonar cu celule mici şi noi ţinte terapeutice, inclusiv PARP1. Cancer Discov 2:798-811,

2012.

Cooper S, Spiro SG: Cancer pulmonar cu celule mici: revizuire a tratamentului. Respirology 11:241-248, 2006.

Nicholson SA, Beasley MB, Brambilla E şi colab.: Carcinom pulmonar cu celule mici (SCLC): un studiu clinicopatologic a 100 de cazuri cu specimene chirurgicale. Am J Surg Pathol 26:1184-1197, 2002.

Lim E, Belcher E, Yap YK, et al: Rolul chirurgiei în tratamentul cancerului pulmonar cu celule mici cu boală limitată: timpul de reevaluare. J Thorac Oncol 3:1267-1271, 2008.

Fischer B, Marinov M, Arcaro A: ţintirea semnalizării receptorului tirozin kinazei în cancerul pulmonar cu celule mici (SCLC): ce am învăţat până acum? Cancer Treat Rev 33:391-406, 2007.

Ellis PM, Blais N, Soulieres D şi colab.: O revizuire sistematică şi recomandări de consens canadian privind utilizarea biomarkerilor în tratamentul cancerului pulmonar fără celule mici. J Thorac Oncol 6:13791391, 2011.

Pleasance ED, Stephens PJ, O'Meara S, et al: Un genom de cancer pulmonar cu celule mici cu semnături complexe ale expunerii la tutun. Nature 463:184-190, 2010.

Mitelman F, Mertens F, Johansson B: O hartă a punctului de întrerupere a rearanjamentelor cromozomiale recurente în neoplazia umană. Nat Genet 15:417-474, 1997.

Testa JR, Liu Z, Feder M, et al: Advances in the analysis of chromosome alterations in human pulmonar carcinoams. Cancer Genet Cytogenet 95:20-32, 1997.

Gray JW, Collins C: Modificări ale genomului şi expresia genelor în tumorile solide umane. Carcinogenesis 21:443-452, 2000.

Ried T, Liyanage M, du Manoir S şi colab.: Citogenetica tumorală revizuită: hibridizare genomică comparativă şi cariotiparea spectrală. J Mol Med 75:801-814, 1997.

Knuutila S, Aalto Y, Autio K şi colab.: pierderi ale numărului de copii ale ADN în neoplasmele umane. Am J Pathol 155:683-694, 1999.

Tonon G, Wong KK, Maulik G şi colab.: Profile genomice de înaltă rezoluţie ale cancerului pulmonar uman. Proc Natl Acad Sci USA 102:96259630, 2005.

Petersen I, Bujard M, Petersen S şi colab.: Modele de dezechilibre cromozomiale în adenocarcinom şi carcinom cu celule scuamoase ale plămânului. Cancer Res 57:2331-2335, 1997.

Jones PA, Baylin SB: Rolul fundamental al evenimentelor epigenetice în cancer. Nat Rev Genet 3:415-428, 2002.

Lawrence MS, Stojanov P Polak P et al: eterogenitatea mutaţională în cancer şi căutarea unor noi gene asociate cancerului. Nature 499:214-218, 2013.

Massion PP, Taflan PM, Jamshedur Rahman SM şi colab.: Semnificaţia amplificării şi supraexprimării p63 în dezvoltarea şi prognosticul cancerului pulmonar. Cancer Res 63:7113-7121, 2003.

Garnis C, Lockwood WW, Vucic E şi colab.: Analiza de înaltă rezoluţie a liniilor celulare de cancer pulmonar cu celule non-mici prin matricea de trasee de tiling al genomului întreg CGH. Int J Cancer 118:1556-1564, 2006.

Abazeed ME, Adams DJ, Hurov KE şi colab.: Profilul radiogenomic integrativ al cancerului pulmonar cu celule scuamoase. Cancer Res 73(20):6289-6298, 2013.

Hammerman PS, Sos ML, Ramos AH şi colab.: Mutaţiile genei kinazei DDR2 identifică o nouă ţintă terapeutică în cancerul pulmonar cu celule scuamoase. Cancer Discov 1:78-89, 2011.

Imielinski M, Berger AH, Hammerman PS şi colab.: Cartografierea semnelor distinctive ale adenocarcinomului pulmonar cu secvenţiere masiv paralelă. Cell 150:1107-1120, 2012.

Mao L, Lee JS, Kurie JM şi colab: Modificări genetice clonale în plămânii fumătorilor actuali şi foştilor. J Natl Cancer Inst 89:857-862,

1997.

Wistuba II, Lam S, Behrens C şi colab.: Leziuni moleculare în epiteliul bronşic al fumătorilor actuali şi foştilor. J Natl Cancer Inst 89:1366-1373, 1997.

Thiberville L, Payne P, Vielkinds J, şi colab: Dovezi ale pierderilor de gene cumulative cu progresia leziunilor epiteliale premaligne la carcinomul bronhiei. Cancer Res 55:5133-5139, 1995.

Qian J, Massion PP: Rolul amplificării cromozomului 3q în cancerul pulmonar. J Thorac Oncol 3:212-215, 2008.

Zhou JY, Taguchi T, Siegfried JM şi colab.: Caracterizarea derivaţilor de translocare a braţului întreg 9q; 15q în carcinoamele pulmonare fără celule mici prin hibridizare in situ prin fluorescenţă. Cancer Genet Cytogenet 69:1-6, 1993.

Rabbitts TH: Translocaţii cromozomiale în cancerul uman. Nature 372:143-149, 1994.

Ogiwara H, Kohno T, Nakanishi H şi colab: Translocarea dezechilibrată, o alterare majoră a cromozomilor care provoacă pierderea heterozigozităţii în cancerul pulmonar uman. Oncogene 27:4788-4797, 2008.

Dang TP Gazdar AF, Virmani AK şi colab: translocarea cromozomului 19, supraexprimarea Notch3 şi cancer pulmonar uman. J Natl Cancer Inst 92:1355-1357, 2000.

Dang TP, Eichenberger S, Gonzalez A şi colab: Activarea constitutivă a Notch3 inhibă diferenţierea epitelială terminală în plămânii şoarecilor transgenici. Oncogene 22:1988-1997, 2003.

Lipson D, Capelletti M, Yelensky R şi colab.: Identificarea unor noi fuziuni ale genelor ALK şi RET din biopsiile cancerului colorectal şi pulmonar. Nat Med 18(3):832-834, 2012.

Heuckmann JM, Holzel M, Sos ML şi colab.: mutaţii ALK care conferă rezistenţă diferenţială la inhibitorii ALK diverşi structural. Clin Cancer Res 17:7394-7401, 2011.

Horn L, Pao W: EML4-ALK: perfecţionarea unei noi ţinte în cancerul pulmonar fără celule mici. J Clin Oncol 27:4232-4235, 2009.

Wiencke JK: sarcina aductului ADN şi carcinogeneza tutunului. Oncogene 21:7376-7391, 2002.

Cheng YW, Chen CY, Lin P şi colab.: Nivelul aductului ADN în ţesutul pulmonar poate acţiona ca un biomarker de risc al cancerului pulmonar. Eur J Cancer 36:1381-1388,

2000.

Phillips DH, Hewer A, Martin CN şi colab.: Corelaţia nivelurilor aductului ADN în plămânul uman cu fumatul de ţigară. Nature 336:790-792, 1988.

Tang D, Phillips DH, Stampfer M, et al: Asocierea dintre aductii carcinogen-ADN în celulele albe din sânge şi riscul de cancer pulmonar în studiul de sănătate a medicilor. Cancer Res 61:6708-6712, 2001.

Mollerup S, Ryberg D, Hewer A şi colab: Diferenţele de sex în expresia CYP1A1 pulmonară şi nivelurile de aduct ADN în rândul pacienţilor cu cancer pulmonar. Cancer Res 59:3317-3320, 1999.

Antequera F, Bird A: Numărul de insule CpG şi gene la om şi şoarece. Proc Natl Acad Sci USA 90:11995-11999, 1993.

Jones PA, Laird PW: Epigenetica cancerului devine majoră. Nat Genet 21:163-167, 1999.

Esteller M, Fraga MF, Paz MF şi colab.: Epigenetica şi metilarea cancerului. Science 297:1807-1808, discuţie 1807-1808, 2002.

Burbee DG, Forgacs E, Zochbauer-Muller S şi colab.: Inactivarea epigenetică a RASSF1A în cancerele pulmonare şi de sân şi supresia fenotipului malign. J Natl Cancer Inst 93:691-699, 2001.

Belinsky SA, Nikula KJ, Palmisano WA şi colab.: Metilarea aberantă a p16 (INK4a) este un eveniment precoce în cancerul pulmonar şi un potenţial biomarker pentru diagnosticul precoce. Proc Natl Acad Sci USA 95:1189111896, 1998.

Baylin S, Bestor TH: Modele modificate de metilare în genomul celulelor canceroase: cauză sau consecinţă? Cancer Cell 1:299-305, 2002.

Palmisano WA, Divine KK, Saccomanno G şi colab.: Predicţia cancerului pulmonar prin detectarea metilării aberante a promotorului în spută. Cancer Res 60:5954-5958, 2000.

Brock MV, Hooker CM, Ota-Machida E şi colab.: Markeri de metilare ADN şi recurenţă precoce în cancerul pulmonar în stadiul I. N Engl J Med 358:1118-1128, 2008.

Wrangle J, Wang W, Koch A, şi colab: Alterations of immune response of non-small cell pulmonar cancer with Azacytidine. Oncotarget. 2013.

Suh YA, Lee HY, Virmani A, et al: Pierderea expresiei genei beta a receptorului acidului retinoic este legată de acetilarea aberantă a histonei H3 în liniile celulare de cancer pulmonar. Cancer Res 62:3945-3949, 2002.

Yu X, Guo ZS, Marcu MG şi colab.: Modularea exprimării p53, ErbB1, ErbB2 şi Raf-1 în celulele canceroase pulmonare prin depsipeptida FR901228. J Natl Cancer Inst 94:504-513, 2002.

Baek D, Villen J, Shin C şi colab: Impactul microARN-urilor asupra producţiei de proteine. Nature 455:64-71, 2008.

Selbach M, Schwanhausser B, Thierfelder N şi colab.: Modificări pe scară largă în sinteza proteinelor induse de microARN. Nature 455:58-63, 2008.

Yanaihara N, Caplen N, Bowman E şi colab.: Profiluri moleculare unice de microARN în diagnosticul şi prognosticul cancerului pulmonar. Cancer Cell 9:189-198, 2006.

Takamizawa J, Konishi H, Yanagisawa K şi colab.: Expresia redusă a microARN-urilor let-7 în cancerele pulmonare umane în asociere cu supravieţuirea postoperatorie scurtată. Cancer Res 64:3753-3756, 2004.

Brichory F, Beer D, Le Naour F şi colab.: Identificarea bazată pe proteomică a produsului genei proteice 9.5 ca antigen tumoral care induce un răspuns imun umoral în cancerul pulmonar. Cancer Res 61:7908-7912, 2001.

Celis JE, Celis P, Ostergaard M, et al: Proteomica şi imunohistochimia definesc unii dintre paşii implicaţi în diferenţierea scuamoasă a epiteliului tranziţional al vezicii urinare: o nouă strategie pentru identificarea leziunilor metaplazice. Cancer Res 59:3003-3009, 1999.

Chaurand P, Stoeckli M, Caprioli RM: Profilarea directă a proteinelor în secţiuni de ţesut biologic prin spectrometrie de masă MALDI. Anal Chem 71:5263-5270, 1999.

Noel-Georis I, Bernard A, Falmagne P, et al: Baza de date a proteinelor fluidului de spălare bronhoalveolară. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 771:221-236, 2002.

Kikuchi T, Hassanein M, Amann JM şi colab: Analiză proteomică aprofundată a cancerului pulmonar cu celule non-mici pentru a descoperi ţinte moleculare şi biomarkeri candidaţi. Mol Cell Proteomics 11:916-932, 2012.

Hassanein M, Hoeksema MD, Shiota M şi colab: SLC1A5 mediază transportul de glutamină necesar pentru creşterea şi supravieţuirea celulelor canceroase pulmonare. Clin Cancer Res 19:560-570, 2013.

Tibes R, Qiu Y, Lu Y, et al: Reverse phase protein array: validarea unei noi tehnologii proteomice şi utilitate pentru analiza specimenelor de leucemie primară şi a celulelor stem hematopoietice. Mol Cancer Ther 5:2512-2521, 2006.

Grote T, Siwak DR, Fritsche HA, et al: Validarea matricei de proteine în fază inversă pentru screeningul practic al potenţialilor biomarkeri în ser şi plasmă: detectarea precisă a nivelurilor de CA19-9 în cancerul pancreatic. Proteomics 8:3051-3060, 2008.

Virtanen C, Ishikawa Y, Honjoh D şi colab.: Clasificare integrată a tumorilor pulmonare şi a liniilor celulare prin profilarea expresiei. Proc Natl Acad Sci USA 99:12357-12362, 2002.

Bhattacharjee A, Richards WG, Staunton J şi colab.: Clasificarea carcinoamelor pulmonare umane prin profilarea expresiei ARNm relevă subclase distincte de adenocarcinom. Proc Natl Acad Sci US A 98:13 79013795, 2001.

Garber ME, Troyanskaya OG, Schluens K şi colab.: Diversitatea expresiei genelor în adenocarcinomul pulmonar. Proc Natl Acad Sci USA 98:13784-13789, 2001.

Beer DG, Kardia SL, Huang CC şi colab: Profilurile de expresie genică prezic supravieţuirea pacienţilor cu adenocarcinom pulmonar. Nat Med 8:816824, 2002.

Anbazhagan R, Tihan T, Bornman DM şi colab: Clasificarea cancerului pulmonar cu celule mici şi a carcinoidului pulmonar în funcţie de profilurile de expresie a genelor. Cancer Res 59:5119-5122, 1999.

Lu Y, Lemon W, Liu PY, et al: O semnătură a expresiei genei prezice supravieţuirea pacienţilor cu cancer pulmonar fără celule mici în stadiul I. PLoS Med 3:e467, 2006.

Xi L, Lyons-Weiler J, Coello MC şi colab: Predicţia metastazei ganglionilor limfatici prin analiza profilurilor de expresie a genelor în adenocarcinoamele pulmonare primare. Clin Cancer Res 11:4128-4135, 2005.

Shedden K, Taylor JM, Enkemann SA şi colab.: Predicţia de supravieţuire bazată pe expresia genelor în adenocarcinomul pulmonar: un studiu de validare cu mai multe locaţii, orb. Nat Med 14:822-827, 2008.

Sidransky D, Irizarry R, Califano JA şi colab: Profilarea proteinei serice MALDI pentru a distinge pacienţii cu cancer de tract aerodigestiv superior de subiecţii de control. J Natl Cancer Inst 95:1711-1717, 2003.

Villanueva J, Philip J, Entenberg D şi colab.: Profilarea peptidelor serice prin procesare automată a probelor asistată de particule magnetice şi spectrometrie de masă MALDI-TOF. Anal Chem 76:1560-1570, 2004.

Yildiz PB, Shyr Y, Rahman JS şi colab.: Precizia diagnostică a analizei spectrometrice de masă MALDI a serului nefracţionat în cancerul pulmonar. J Thorac Oncol 2:893-901, 2007.

Pecot CV, Li M, Zhang XJ şi colab.: Valoarea adăugată a unei semnături proteomice serice în evaluarea diagnostică a nodulilor pulmonari. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 21:786-792, 2012.

M'Koma AE, Blum DL, Norris JL şi colab.: Detectarea bolii prostatei pre-neoplazice şi neoplazice prin profilarea MALDI a urinei. Biochem Biophys Res Commun 353:829-834, 2007.

Rahman SM, Shyr Y, Yildiz PB şi colab.: Modele proteomice ale leziunilor bronşice preinvazive. Am J Respir Crit Care Med 172:1556-1562,

2005.

Yanagisawa K, Xu BJ, Carbone DP şi colab.: Amprenta moleculară în cancerul pulmonar uman. Clin Lung Cancer 5:113-118, 2003.

Amann JM, Chaurand P, Gonzalez A, şi colab: Profilarea selectivă a proteinelor în celulele canceroase pulmonare din aspirate cu ac fin prin spectrometrie de masă cu desorbţie laser asistată de matrice în timpul zborului. Clin Cancer Res 12:5142-5150, 2006.

Xu BJ, Caprioli RM, Sanders ME şi colab.: Analiza directă a celulelor microdisecate cu captură cu laser prin spectrometrie de masă MALDI. J Am Soc Mass Spectrom 13:1292-1297, 2002.

Yanagisawa K, Shyr Y, Xu BJ şi colab: Modele proteomice ale subgrupurilor tumorale în cancerul pulmonar non-small-cell. Lancet 362:433-439, 2003.

Choi YL, Soda M, Yamashita Y, et al: mutaţii EML4-ALK în cancerul pulmonar care conferă rezistenţă la inhibitorii ALK. N Engl J Med 363:1734-1739, 2010.

Rosell R, Moran T, Queralt C şi colab: Screening for epidermal growth factor receptor mutations in cancer pulmonar. N Engl J Med 361:958967, 2009.

Mok TS, Wu YL, Thongprasert S şi colab.: Gefitinib sau carboplatin-paclitaxel în adenocarcinomul pulmonar. N Engl J Med 361:947957, 2009.

Taguchi F, Solomon B, Gregorc V, şi colab: Spectrometrie de masă pentru a clasifica pacienţii cu cancer pulmonar fără celule mici pentru rezultatul clinic după tratamentul cu inhibitori ai receptorilor tirozin kinazei ai factorului de creştere epidermic: un studiu interinstituţional multicohort. J Natl Cancer Inst 99:838-846, 2007.

Stinchcombe TE, Roder J, Peterman AH, et al: O analiză retrospectivă a statutului VeriStrat asupra rezultatului unui studiu randomizat de fază II a terapiei de primă linie cu gemcitabină, erlotinib sau combinaţia la pacienţii vârstnici (cu vârsta de 70 de ani sau mai

mult) cu cancer pulmonar fără celule mici în stadiul IIIB/IV. J Thorac Oncol 8:443-451, 2013.

Lazzari C, Spreafico A, Bachi A şi colab.: Modificări ale profilului spectral de masă plasmatică în cursul tratamentului pacienţilor cu cancer pulmonar fără celule mici cu inhibitori ai receptorilor de tirozin kinază al factorului de creştere epidermic. J Thorac Oncol 7:40-48, 2012.

Zhang B, Kirov S, Snoddy J: WebGestalt: un sistem integrat pentru explorarea seturilor de gene în diverse contexte biologice. Nucleic Acids Res 33:W741-W748, 2005.

Ermolaeva O, Rastogi M, Pruitt KD şi colab.: Managementul datelor şi analizarea matricelor de expresie genică. Nat Genet 20:19-23,

1998.

Zhang B, Shi Z, Duncan DT şi colab: Relaţia aducţiei proteinelor cu modificările expresiei genelor: o abordare de sistem. Mol Biosyst 7:2118-2127, 2011.

Chuang HY, Lee E, Liu YT şi colab: Clasificarea bazată pe reţea a metastazelor cancerului de sân. Mol Syst Biol 3:140, 2007.

Aberle DR, Adams AM, Berg CD şi colab: Reducerea mortalităţii prin cancer pulmonar cu screening tomografic computerizat cu doze mici. N Engl J Med 365:395-409, 2011.

Oken MM, Hocking WG, Kvale PA şi colab.: Screening prin radiografie toracică şi mortalitate prin cancer pulmonar: studiul randomizat de prostată, plămân, colorectal şi ovarian (PLCO). JAMA 306:1865-1873, 2011.

Ludwig JA, Weinstein JN: Biomarkeri în stadializarea cancerului, prognosticul şi selecţia tratamentului. Nat Rev Cancer 5:845-856, 2005.

Pepe MS, Etzioni R, Feng Z şi colab: Fazele dezvoltării biomarkerilor pentru detectarea precoce a cancerului. J Natl Cancer Inst 93:1054-1061,

2001.

Pepe MS, Feng Z, Janes H şi colab.: Evaluarea pivotală a acurateţei unui biomarker utilizat pentru clasificare sau predicţie: standarde pentru proiectarea studiului. J Natl Cancer Inst 100:1432-1438, 2008.

Mazzone PJ: Analiza compuşilor organici volatili din respiraţia expirată pentru diagnosticul cancerului pulmonar. J Thorac Oncol 3:774-780,

2008.

Mazzone PJ, Wang XF, Xu Y şi colab.: Analiza respiraţiei expirate cu o matrice de senzori colorimetrici pentru identificarea şi caracterizarea cancerului pulmonar. J Thorac Oncol 7:137-142, 2012.

Bepler G, Williams C, Schell MJ şi colab.: Studiu internaţional randomizat de fază III al chimioterapiei bazate pe expresie ERCC1 şi RRM1 versus gemcitabină/carboplatină în cancerul pulmonar avansat fără celule mici. J Clin Oncol 31:2404-2412, 2013.

Friboulet L, Olaussen KA, Pignon JP şi colab: Exprimarea izoformei ERCC1 şi repararea ADN-ului în cancerul pulmonar fără celule mici. N Engl J Med 368:1101-1110, 2013.

Zheng Z, Chen T, Li X şi colab.: sinteza ADN-ului şi genele de reparare RRM1 şi ERCC1 în cancerul pulmonar. N Engl J Med 356:800-808, 2007.

Edelman MJ, Watson D, Wang X şi colab.: Modularea eicosanoid în cancerul pulmonar avansat: expresia ciclooxigenazei-2 este un factor predictiv pozitiv pentru celecoxib + chimioterapie-cancer şi leucemie grupa B trial 30203. J Clin Oncol 26:848-855, 2008.

Csiki I, Morrow JD, Sandler A, şi colab.: ţintirea ciclooxigenazei-2 în cancerul pulmonar recurent fără celule mici: un studiu de fază II cu celecoxib şi docetaxel. Clin Cancer Res 11:6634-6640, 2005.

Sequist LV, Heist RS, Shaw AT şi colab: Implementarea genotipării multiplexate a cancerelor pulmonare non-small-cell in practica clinică de rutină. Ann Oncol 22:2616-2624, 2011.

Caracterizarea genomică cuprinzătoare a cancerelor pulmonare cu celule scuamoase. Nature 489:519-525, 2012.

Li T, Kung HJ, Mack PC şi colab: Genotiparea şi profilarea genomică a cancerului pulmonar fără celule mici: implicaţii pentru terapiile actuale şi viitoare. J Clin Oncol 31:1039-1049, 2013.

Levy MA, Lovly CM, Pao W: Traducerea informaţiilor genomice în medicina clinică: cancerul pulmonar ca paradigmă. Genome Res 22:21012108, 2012.

Yang JC, Shih JY, Su WC şi colab: Afatinib pentru pacienţii cu adenocarcinom pulmonar şi mutaţii ale receptorului factorului de creştere epidermic (LUXLung 2): un studiu de fază 2. Lancet Oncol 13:539-548, 2012.

Sandler A, Gray R, Perry MC şi colab.: Paclitaxel-carboplatin în monoterapie sau cu bevacizumab pentru cancerul pulmonar fără celule mici. N Engl J Med 355:2542-2550, 2006.

Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, şi colab.: Studiu de fază III care compară cisplatin plus gemcitabină cu cisplatin plus pemetrexed la pacienţii naivi cu chimioterapie cu cancer pulmonar fără celule mici în stadiu avansat. J Clin Oncol 26:3543-3551, 2008.

Sequist LV Yang JC, Yamamoto N, şi colab.: Studiu de fază III al afatinib sau cisplatină plus pemetrexed la pacienţii cu adenocarcinom pulmonar metastatic cu mutaţii EGFR. J Clin Oncol 31:3327-3334,

2013.

Rosell R: Mediarea rezistenţei în cancerele conduse de oncogene. N Engl J Med 368:1551-1552, 2013.

Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, şi colab.: Caracteristicile clinice şi rezultatul pacienţilor cu cancer pulmonar fără celule mici care poartă EML4-ALK. J Clin Oncol 27:4247-4253, 2009.

Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, et al: Activitatea şi siguranţa crizotinibului la pacienţii cu cancer pulmonar fără celule mici ALK-pozitiv: rezultate actualizate dintr-un studiu de fază 1. Lancet Oncol 13:1011-1019, 2012.

Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K şi colab.: Crizotinib versus chimioterapie în cancerul pulmonar avansat ALK-pozitiv. N Engl J Med 368:2385-2394, 2013.

Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ şi colab.: Efectul crizotinibului asupra supravieţuirii globale la pacienţii cu cancer pulmonar avansat non-microcelular care adăposteşte rearanjarea genei ALK: o analiză retrospectivă. Lancet Oncol 12:1004-1012, 2011.

Ou SH, Kwak EL, Siwak-Tapp C şi colab.: Activitatea crizotinibului (PF02341066), un inhibitor dublu de tranziţie mezenchimato-epitelială (MET) şi limfom kinazei anaplazice (ALK), la un pacient cu cancer pulmonar fără celule mici cu amplificare MET de novo. J Thorac Oncol 6:942-946, 2011.

Paik PK, Arcila ME, Fara M şi colab.: Caracteristicile clinice ale pacienţilor cu adenocarcinoame pulmonare care adăpostesc mutaţii BRAF. J Clin Oncol 29:2046-2051, 2011.

Arcila ME, Chaft JE, Nafa K, et al: Prevalenţa, asociaţiile clinicopatologice şi spectrul molecular al mutaţiilor tirozin kinazei ERBB2 (HER2) în adenocarcinoamele pulmonare. Clin Cancer Res 18:49104918, 2012.

Mazieres J, Peters S, Lepage B şi colab: Cancerul pulmonar care găzduieşte o mutaţie HER2: caracteristici epidemiologice şi perspective terapeutice. J Clin Oncol 31:1997-2003, 2013.

Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ şi colab: Mutaţii K-ras şi beneficiază de cetuximab în cancerul colorectal avansat. N Engl J Med 359:1757-1765, 2008.

Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al: Erlotinib în cancerul pulmonar non-small-cell tratat anterior. N Engl J Med 353:123132, 2005.

Gatzemeier U, von Pawel J, Vynnychenko I, şi colab.: Erupţii cutanate în primul ciclu şi supravieţuire la pacienţii cu cancer pulmonar avansat fără celule mici care primesc

cetuximab în combinaţie cu chimioterapie de primă linie: o analiză de subgrup a datelor din studiul de fază 3 FLEX. Lancet Oncol 12:30-37, 2011.

Janne PA, Shaw AT, Pereira JR şi colab.: Selumetinib plus docetaxel pentru cancerul pulmonar avansat fără celule mici mutant KRAS: un studiu de fază 2, randomizat, multicentric, controlat cu placebo. Lancet Oncol 14:3847, 2013.

Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM: ţintirea căii PD-1/ B7-H1 (PD-L1) pentru a activa imunitatea antitumorală Curr Opin Immunol 24:207-212, 2012.

Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ şi colab: Siguranţa şi activitatea anticorpului anti-PD-L1 la pacienţii cu cancer avansat. N Engl J Med 366:2455-2465, 2012.

Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF şi colab.: Supravieţuirea îmbunătăţită cu ipilimumab la pacienţii cu melanom metastatic. N Engl J Med 363:711-723, 2010.

Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK şi colab: Nivolumab plus ipilimumab în melanomul avansat. N Engl J Med 369:122-133,

2013.

Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al: Siguranţa, activitatea şi corelaţiile imune ale anticorpului anti-PD-1 în cancer. N Engl J Med 366:24432454, 2012.

Katayama R, Shaw AT, Khan TM şi colab: Mecanisme ale rezistenţei dobândite la crizotinib în cancerele pulmonare rearanjate cu ALK. Sci Transl Med 4:120ra117, 2012.

Awad MM, Katayama R, McTigue M şi colab: Rezistenţa dobândită la crizotinib dintr-o mutaţie în CD74-ROS1. N Engl J Med 368:23952401, 2013.

Sequist LV Waltman BA, Dias-Santagata D şi colab.: Evoluţia genotipică şi histologică a cancerelor pulmonare care dobândesc rezistenţă la inhibitorii EGFR. Sci Transl Med 3:75ra26, 2011.

Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, şi colab.: Analiza specimenelor de tumoră la momentul rezistenţei dobândite la terapia EGFR-TKI la 155 de pacienţi cu cancer pulmonar mutant EGFR. Clin Cancer Res 19:22402247, 2013.

EPIDEMIOLOGIA CANCERULUI PULMONAR

ANTHONY J. ALBERG, PhD, MPH • MALCOLM V. BROCK, MD •

JONATHAN M. SAMET, MD, MS

INTRODUCERE

MODELE

Tendinţe temporale

Rasa şi Etnia

Modele geografice

Cancerul pulmonar după tipul histologic

ETIOLOGIA CANCERULUI PULMONAR: PREZENTARE GENERALĂ

MEDIUL ŞI

AGENŢI OCUPAŢIONAL

Fumat

Dieta

Expunerile la mediu

Poluarea aerului

FACTORI GAZDE

Prezentare generală

Rezultatele cercetării pe baze genetice ale

Cancerul pulmonar

Prezenţa virusului imunodeficienţei umane

Prezenţa bolilor pulmonare dobândite

Gen

DIRECŢII VITORIALE

INTRODUCERE

Ca principală cauză de deces prin cancer în lume, cancerul pulmonar este în prezent o problemă de sănătate publică de o amploare enormă. În 2008, peste 1,6 milioane de persoane au fost nou diagnosticate cu cancer pulmonar, reprezentând 13% din toate

diagnosticele noi de cancer; în plus, 1,4 milioane, sau 18% din toate decesele cauzate de cancer, au fost cauzate de cancer pulmonar.1 În schimb, la începutul secolului al XX-lea, cancerul pulmonar era considerat o boală rară. Cu toate acestea, creşterea epidemiei sale în primele decenii ale acelui secol a fost în curând identificată, deoarece clinicienii au început să ofere îngrijire unui număr tot mai mare de pacienţi cu cancer pulmonar şi statisticile vitale de rutină au documentat creşterea mortalităţii. Deşi tutunul a fost folosit pe scară largă în întreaga lume timp de secole, pandemia de cancer pulmonar a urmat introducerea ţigărilor fabricate cu proprietăţi de dependenţă, ceea ce a dus la un nou model de expunere susţinută a plămânilor la agenţi cancerigeni inhalaţi. fumatul – este acum bine cunoscut, există şi alte cauze ale cancerului pulmonar, unele acţionând împreună cu fumatul pentru a creşte riscul în mod sinergic.

Acest capitol oferă un rezumat al dovezilor epidemiologice privind cancerul pulmonar. Se bazează în primul rând pe rezumate ale dovezilor pregătite de comitetele de experţi şi include constatări ale unor studii reprezentative şi în special informative. Sinteze au fost efectuate periodic de grupuri de experti, datând din rapoarte precum raportul din 1962 al Colegiului Regal al Medicilor4 şi raportul de referinţă din 1964 al Chirurgului General al SUA5. Rapoartele mai recente le includ pe cele pregătite de Agenţia Internaţională pentru Cercetare a Cancerului în 2004,6 raportul din 2004 şi rapoartele generale ale Survei, 2006 şi 20 de Surve06. respectiv,7,8 şi raportul din 2010 al Chirurgului General privind baza mecanicistă a patogenezei cauzate de fumat.9 Raportul Chirurgului General al SUA din 2014 a comemorat cea de-a 50-a aniversare a raportului de referinţă din 1964 şi a actualizat încă o dată dovezile privind efectele adverse asupra sănătăţii ale fumatului de ţigară9.

Rapoartele General au furnizat sinteze de dovezi şi inferenţe care au ghidat concluziile conform cărora fumatul activ şi pasiv sunt asociate cauzal cu riscul de cancer pulmonar.9b La rândul lor, dovezile referitoare la aceste subiecte au fost importante din punct de vedere istoric în dezvoltarea epidemiologiei.9b

MODELE

TENDINŢE TEMPORALE

Din cauza ratei ridicate de mortalitate a cancerului pulmonar, ratele de incidenţă şi mortalitate sunt aproape echivalente; în consecinţă, statisticile vitale colectate în mod obişnuit oferă o înregistrare lungă a cancerului pulmonar. Ne aflăm în mijlocul unei epidemii de cancer pulmonar care datează de la mijlocul secolului al XX-lea (Fig. 52-1).10,11 Epidemia în rândul femeilor a urmat ca în rândul bărbaţilor, cu o creştere bruscă a ratelor din anii 1960 până în prezent, făcând cancerul pulmonar cea mai frecventă cauză a mortalităţii prin cancer feminin în Statele Unite.12 prevalenţa fumatului a crescut la niveluri substanţial mai mici în rândul femeilor decât în rândul bărbaţilor.13-15

Tendinţele ratelor mortalităţii prin cancer pulmonar în funcţie de vârstă în Statele Unite arată modele epidemice diferite la bărbaţi decât la femei (Fig. 52-2).14,16-19 În grupele de vârstă mai înaintate, ratele continuă să crească la ambele sexe, dar ratele de creştere sunt

decelerate mai mult la bărbaţi decât la femei. Ratele de cancer pulmonar sunt acum în scădere la grupele de vârstă mai tinere, mai mult pentru bărbaţi, dar devin evidente şi la femei.14

Au avut loc schimbări notabile în ratele de incidenţă a cancerului pulmonar în funcţie de tipul histologic.20 După creşterea constantă a incidenţei între 1973 şi 1987, adenocarcinomul a înlocuit carcinomul cu celule scuamoase ca cea mai frecventă formă de cancer pulmonar (Tabelul 52-1).20,21.

RASĂ ŞI ETNICITATE

În Statele Unite, în timp ce ratele de incidenţă a cancerului pulmonar şi ratele mortalităţii sunt similare în rândul femeilor afro-americane şi al femeilor albe, ratele de incidenţă sunt cu 26% mai mari şi ratele mortalităţii sunt cu 23% mai mari la bărbaţii afro-americani decât la bărbaţii albi.22 O reducere marcată a fumatului de ţigară în rândul tinerilor afro-americani23 prognozează o posibilă inversare a acestei tendinţe. În plus, ratele mortalităţii prin cancer pulmonar în rândul afro-americanilor şi albilor non-hispanici sunt semnificativ mai mari decât ratele în rândul hispanicilor, nativilor americani şi a insulelor din Asia/Pacific.24,25 Cu toate acestea, diferenţele rasiale în modelele istorice ale fumatului de ţigară nu ţin cont pe deplin de disparităţile rasiale în incidenţa cancerului pulmonar şi a ratelor mortalităţii.26

Figura 52-1 Rate de mortalitate prin cancer pulmonar standardizate în funcţie de vârstă, Statele Unite ale Americii: 1930-2000, standardizate în funcţie de vârstă până la 2000 de populaţie din SUA. (Date de la Wingo PA, Cardinez CJ, Landis SH, et al: Long-term trends in cancer mortality in the United States, 1930-1998. Cancer 97:3133-3275, 2003; şi National Cancer Institute şi National Center for Health Statistics: Surveillance, Epidemiology, and Programme Database Statistics SEER. 2003. http:// seer.cancer.gov/.)

susceptibilitatea fumătorilor afro-americani la carcinogeneza pulmonară indusă de fumat.27 Ratele mai mari de mortalitate ale cancerului pulmonar la afro-americani decât la americanii albi reflectă nu numai rata de incidenţă mai mare, ci şi supravieţuirea mai slabă. În 2009, rata de supravieţuire relativă la 5 ani a fost cu 19% mai mică la afro-americani decât la americanii albi.

MODELE GEOGRAFICE

Cancerul pulmonar este cel mai frecvent diagnosticat cancer la nivel mondial,27,28, dar distribuţia sa geografică prezintă variaţii regionale marcate29: ratele de incidenţă standardizate în funcţie de vârstă variază într-o gamă largă, de peste patru ori la bărbaţi şi de cinci ori la femei (Fig. 52-3).30 Această variaţie marcată a ratelor nu poate fi explicată

doar pe baza practicilor de diagnosticare şi a calităţii datelor. Cancerul pulmonar tinde să fie cel mai frecvent în ţările dezvoltate, în special în America de Nord şi Europa, şi mai puţin frecvent în ţările în curs de dezvoltare, în special în Africa şi America de Sud.31 Cu toate acestea, epidemia de cancer pulmonar este în creştere în lumea în curs de dezvoltare.32

Epidemia de dependenţă de tutun din China ilustrează tendinţa în curs de schimbare a poverii globale a cancerului pulmonar de la ţările occidentale cu venituri mari la ţările cu venituri mici şi medii, în special în Asia. În 2008, cancerele pulmonare nou diagnosticate în ţările în curs de dezvoltare au depăşit numărul din ţările dezvoltate cu 22% (884.500 şi, respectiv, 724.300).33 Situaţia din China este deosebit de gravă. Datorită creşterii uimitoare a fumatului activ, bărbaţii chinezi reprezintă o populaţie deosebit de îngrijorată. Consumul de ţigări pe cap de locuitor la bărbaţii chinezi a crescut de la o ţigară pe zi în 1952, la patru în 1972 şi

la 10 în 1992.34 În consecinţă, ratele mortalităţii prin cancer pulmonar au crescut deja cu 27% din 1990 până în 201035 şi vor continua să crească substanţial în absenţa măsurilor agresive de control al tutunului. Creşterea cancerului pulmonar în rândul bărbaţilor chinezi va avea un impact major asupra poverii globale a cancerului pulmonar în secolul al XXI-lea, având în vedere dimensiunea acestei populaţii de fumători, care este de peste 300 de milioane. O caracteristică unică a epidemiologiei cancerului pulmonar în China este ratele ridicate de mortalitate prin cancer pulmonar în rândul femeilor chineze, în ciuda prevalenţei scăzute a fumatului. Ratele excesiv de ridicate la femei par să fie atribuite expunerii la factori de risc, cum ar fi expunerea la fumatul pasiv şi poluarea aerului din interior de la fumul de gătit.1

S-au observat, de asemenea, variaţii geografice substanţiale ale ratelor mortalităţii prin cancer pulmonar în interiorul ţărilor, oferind indicii despre determinanţii cancerului pulmonar. În trecut, ratele tindeau să fie cele mai ridicate în zonele urbane, ceea ce a condus la presupunerea că poluarea aerului ar putea fi o cauză a epidemiei de cancer pulmonar.36 Ratele ridicate în zonele de coastă din Statele Unite, între 1950 şi 1969, au fost legate de expunerea la azbest în şantierele navale.37 Acum, ratele mortalităţii prin cancer pulmonar în rândul bărbaţilor albi din sud, reflectă probabil cele mai ridicate modele ale ţigărilor de nord-est. fumatul.38

CANCERUL PULMONAR PE TIP HISTOLOGIC

Cancerul pulmonar se manifestă în mai multe tipuri histologice, clasificate prin microscopia cu lumină convenţională. Cele patru tipuri majore, aşa cum sunt identificate în mod tradiţional prin aspectul histologic, includ carcinomul cu celule scuamoase, adenocarcinomul, carcinomul cu celule mari şi carcinomul cu celule mici nediferenţiat; împreună, aceste patru tipuri de cancer pulmonar reprezintă mai mult de 90% din cazurile de cancer pulmonar din Statele Unite.39 Aceste carcinoame bronhogenice primare sunt compuse dintr-o familie de tumori epiteliale care reprezintă un subset al unei colecţii mai mari de tumori pulmonare şi pleurale clasificate de Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS) în 2004.40 Cu toate acestea, progresele recente în clinica moleculară şi medicina

tradiţională au transformat aceste patru tipuri de cancer pulmonar. inadecvat pentru îngrijirea optimă a pacientului. Necesitatea unor clasificări mai rafinate a fost impusă de mai multe evoluţii: (1) adenocarcinomul cu mutaţii ale receptorului factorului de creştere epidermic (EGFR) s-a dovedit a fi sensibil la inhibitorii tirozin kinazei, (2) eligibilitatea pentru anumite medicamente noi a fost limitată la cele cu adenocarcinom şi (3) tomografia computerizată (CT) care depistarea leziunilor de screening au fost diagnosticate atât pentru studiile de screening-sticlă de diagnosticare. radiologi şi patologi. În consecinţă, clasificarea adenocarcinomului a fost rafinată ca parte a unui efort internaţional multidisciplinar de a încorpora parametri moleculari şi clinici, de a defini în mod uniform termenii şi de a optimiza relevanţa pentru îngrijirea pacientului.41 Recomandările bazate pe dovezi au creat noi subtipuri de adenocarcinom în funcţie de criteriile de prognostic şi modelele moleculare şi au întrerupt termenul de „carcinom bronşiolar". Rapoartele au coroborat ulterior noua clasificare şi au documentat relevanţa îmbunătăţită a acesteia pentru îngrijirea pacientului.42-44 Acest subiect este tratat în detaliu în capitolele 14 şi 53, dar este inclus aici deoarece cercetările viitoare în etiologia cancerului pulmonar ar fi consolidate prin integrarea acestor noi criterii de clasificare a cancerului pulmonar.

Ţară

Belgia Scotia

Ţările de Jos Cehoslovacia Ungaria Luxemburg Polonia URSS Anglia şi Ţara Galilor Italia Hong Kong Statele Unite Canada Uruguay Singapore Irlanda de Nord Danemarca Finlanda Germania, Dem. Irlanda Germania, Fed. Grecia Noua Zeelandă Elveţia Franţa Iugoslavia Austria Australia Malta Spania Bulgaria Cuba Argentina China Norvegia Japonia Islanda Portugalia Suedia Israel Chile Republica Coreea Kuweit Puerto Rico Costa Rica Venezuela Panama Mexic Ecuador Thailanda

Figura 52-3 Rate de deces ajustate în funcţie de vârstă la 100.000 de locuitori, bărbaţi şi femei, 1986-1988. (Date de la Institutul Naţional al Cancerului [NCI], Statistica cancerului

Filiala şi Divizia pentru Prevenirea şi Controlul Cancerului: Ratele şi riscurile cancerului. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 1996.)

S-au făcut puţine legături între anumiţi agenţi etiologici şi dezvoltarea unui anumit tip histologic de cancer pulmonar. Fumatul de ţigări creşte riscul pentru toate tipurile histologice majore.45-47 Relaţia doză-răspuns a riscului crescut de cancer pulmonar în funcţie de numărul de ţigări fumate variază de la un tip la altul, fiind cea mai abruptă pentru

carcinomul nediferenţiat cu celule mici.45-47 Câteva expuneri profesionale, cum ar fi clorometil eterii şi radonul, au fost legate de cancerul pulmonar cu celule mici.

În Statele Unite, în primele decenii ale epidemiei de cancer pulmonar cauzată de fumat, cel mai frecvent tip de cancer pulmonar a fost carcinomul spinocelular, urmat de carcinomul cu celule mici. În anii 1970, s-a observat o schimbare către o predominanţă a adenocarcinomului39,49,50 şi, odată cu persistenţa acestei tendinţe, adenocarcinomul este acum cel mai frecvent tip histologic.13,20 La bărbaţii din SUA, trecerea la adenocarcinom s-a dezvoltat parţial deoarece, în timp ce incidenţa cancerului pulmonar a început şi scade rata mortalităţii în timpul1990. rata cancerului pulmonar a fost mai rapidă pentru carcinoamele cu celule scuamoase şi cu celule mici decât pentru adenocarcinomul, care abia începe să arate o rată de incidenţă mai mică (Fig. 52-4).13 La femeile din SUA,

ADENOCARCINOM CU CELULE MICI SCUAMOSE

CELULA MARE

Anul diagnosticului

Masculi negri Masculi albi Femele negre -• Femele albe

Figura 52-4 Rata de incidenţă a cancerului pulmonar şi bronşic: supraveghere, epidemiologie şi rezultate finale (SEER), în funcţie de tip histologic, sex, rasă şi etnie, toate vârstele, 1973-1996. secţiunea despre cancerul pulmonar şi fumatul de tutun J Natl Cancer Inst 91:675-690, 1999.)

Creşterea ratelor de incidenţă a cancerului pulmonar a fost mai pronunţată pentru adenocarcinom decât pentru orice alt tip de celule, probabil pentru că ratele cancerului pulmonar au crescut cel mai rapid în rândul femeilor din SUA în perioada de timp de schimbare a histologiei.

Tendinţe similare au fost observate pe tot globul. La nivel mondial, adenocarcinomul tinde să fie cel mai frecvent tip de celule observat la femeile cu cancer pulmonar, reprezentând aproximativ o treime din toate diagnosticele de cancer pulmonar în majoritatea regiunilor.51 La bărbaţi, carcinomul cu celule scuamoase este încă cel mai frecvent tip de celulă în unele regiuni geografice în care epidemia de cancer pulmonar a atins vârful, dar tendinţele indică faptul că acest tip de celule a scăzut cu 40% sau mai puţin.

Ipotezele privind trecerea de la carcinomul scuamos la adenocarcinom s-au concentrat asupra rolului potenţial al modificărilor caracteristicilor ţigărilor şi asupra modificărilor ulterioare ale dozelor şi tipurilor de substanţe cancerigene inhalate.7,52,53 Dovezile rezultate din studiile care au testat aceste ipoteze indică o tendinţă de schimbare a ratei de creştere a carcinomului primar. comportamentul fumatului şi caracteristicile ţigărilor (vezi mai târziu).54,55

ETIOLOGIA CANCERULUI PULMONAR: PREZENTARE GENERALĂ

Deşi cauzele cancerului pulmonar sunt aproape exclusiv de mediu, există probabil variaţii individuale substanţiale în susceptibilitatea la agenţii cancerigeni respiratori. De exemplu, cancerul pulmonar se dezvoltă doar la o minoritate de fumători. Boala poate fi conceptualizată ca o consecinţă a interrelaţiei dintre (1) expunerea la agenţi etiologici (sau de protecţie) şi (2) susceptibilitatea individuală la aceşti agenţi. Având în vedere etiologia multifactorială a cancerului pulmonar, interacţiunile sinergice între factorii de risc au consecinţe substanţiale pentru riscul de cancer pulmonar. Aceste interacţiuni au fost de obicei luate în considerare pe o bază agent cu agent, de exemplu, ca în studiile privind efectul sinergic al fumatului de ţigară asupra riscului de cancer pulmonar prin expunerea la azbest.

Având în vedere numeroşii factori de risc care au fost identificaţi pentru cancerul pulmonar, o întrebare practică este: Care este contribuţia relativă a acestor factori la povara generală a cancerului pulmonar? În Statele Unite, fumatul activ este estimat a fi responsabil pentru aproximativ 85% din cancerul pulmonar7; expunerile profesionale la substanţe cancerigene reprezintă aproximativ 5% până la 10%; radonul cauzează 15% din cancerul pulmonar48 şi

poluarea aerului exterior poate 1% până la 2%.56 Aceste cauze cunoscute pot să nu explice pe deplin dezvoltarea cancerului pulmonar la cei care nu fumează niciodată, un grup important pentru care sunt necesare cercetări epidemiologice suplimentare.57 Deoarece aceste estimări ale riscului atribuibil includ contribuțiile comune ale factorilor de risc, de exemplu, fumatul și ocupația totală pot depăși 100%.

AGENȚI DE MEDIU ȘI OCUPAȚIONAL

FUMAT (Capitolul 46)

Prezentare generală

Fumatul este de departe principala cauză a cancerului pulmonar, reprezentând aproximativ 80% până la 90% din cancerul pulmonar

Tabelul 52-2 Ratele de mortalitate specifice vârstei prin cancer pulmonar (la 100.000) în rândul bărbaților și femeilor cu vârsta cuprinsă între 60 și 69 de ani în funcție de nivelul de fumat în Studiul II de prevenire a cancerului al Societății Americane de Cancer

Afumat 20 Afumat 40

ȚIGĂRI PE ȚIGĂRI PER

ZI DE ZI PENTRU

Din Thun MJ, Day-Lally CA, Myers DG, et al: Trends in tobacco smoking and mortality from cigarette use in Cancer Prevention Studies I (1959-1965) and II (1982-1988). În Burns DM, Garfinkel L, Samet JM, editori: Modificări ale riscurilor de boli legate de țigări și implicația lor pentru prevenire și control. Bethesda, MD: US Government Printing Office, 1997, pp 305-382.

În comparație cu cei care nu fumează niciodată, fumătorii actuali au o creștere de aproximativ 25 de ori a riscului de cancer pulmonar, mult mai mare decât riscurile pentru boli asociate cu alți agenți de mediu.58 Fumatul de trabucuri și pipă sunt, de asemenea, cauze stabilite ale cancerului pulmonar. aproximativ 20 de ani. Conform Centrelor pentru Controlul și Prevenirea Bolilor, în Statele Unite, 156.900 de bărbați și femei mor de cancer pulmonar legat de fumat în fiecare an.60 La nivel mondial, 5,4 milioane de oameni mor de cancer pulmonar legat de fumat în fiecare an.61

Riscuri cantitative

Riscul de cancer pulmonar în rândul fumătorilor de țigări crește odată cu durata fumatului și cu numărul de țigări fumate pe zi (Tabelul 52-2).62 Într-o analiză citată pe scară largă, Doll și Peto63 au propus un model cantitativ pentru riscul de cancer pulmonar pe baza datelor din studiul de cohortă al medicilor britanici. Acest model a prezis un efect mai puternic din durata fumatului decât din cantitatea fumată pe zi. Astfel, s-a estimat că o

triplare a numărului de ţigări fumate pe zi triplează riscul, în timp ce o triplare a duratei fumatului a fost estimată pentru a creşte riscul de 100 de ori. Cei care încep de la vârste mai mici au o probabilitate mai mare de a deveni fumători mai mari şi de a rămâne fumători.65 Efectul exponenţial al duratei fumatului asupra riscului de cancer pulmonar creşte semnificativ riscul de-a lungul vieţii pentru cei care devin fumători obişnuiţi în copilărie.

Renunţarea la fumat

Fumătorii de ţigări de orice vârstă pot beneficia de renunţarea la fumat.58,66,67 Dintre cei care se lasă de fumat, probabilitatea de a dezvolta cancer pulmonar scade în comparaţie cu cei care continuă să fumeze7,58,67-69 (Tabelul 52-3). Pe măsură ce perioada de abstinenţă de la fumat creşte, riscul de cancer pulmonar scade.

Tabelul 52-3 Riscul de cancer pulmonar în rândul foştilor fumători în raport cu cei care nu au fumat niciodată, în funcţie de durata de timp de la renunţarea la fumat şi numărul de ţigări fumate anterior în rândul unei cohorte de veterani din SUA

ŢIGĂRI FUMATE PE ZI

Ani de când

*Risc relativ în comparaţie cu categoria de referinţă a celor care nu au fumat niciodată (=1).

Adaptat după Hrubec Z, McLaughlin JK: Fostul fumat de ţigări şi mortalitate în rândul veteranilor americani: o urmărire de 26 de ani, 1954-1980. În Burns DM, Garfinkel L, Samet JM, editori: Modificări ale riscurilor de boli legate de ţigări şi implicaţia lor pentru prevenire şi control. Bethesda, MD, 1997, US Government Printing Office, pp. 501-530.

cu aceea pentru cei care nu au fumat niciodată (vezi Tabelul 52-3). Beneficiile derivate din renunţarea la fumat depind şi de durata anterioară a fumatului: pentru o anumită perioadă de abstinenţă, riscul scade odată cu scăderea duratei fumatului anterior.69

Ţigara în schimbare şi piaţa în expansiune

Compoziţia şi designul ţigărilor s-au schimbat considerabil începând cu anii 1950. Piaţa s-a mutat de la ţigări în principal nefiltrate la ţigări predominant filtrate şi la produse care sunt etichetate „uşoare" sau „uşoare". La mijlocul anilor 1960, la filtru au fost adăugate orificii de ventilaţie, care atrag aer şi diluează fumul inhalat. Cu toate acestea, în timp ce aceste găuri reduc efectiv gudronul măsurat de aparatele de testare, fumătorii pot bloca cu uşurinţă găurile cu degetele, crescând astfel inhalarea de gudron şi expunerea la agenţi cancerigeni. Tutunul reconstituit, în esenţă deşeuri de frunze de tutun reprocesate, a fost folosit din ce în ce mai mult începând cu anii 1960 şi au existat modificări la hârtia de ţigară şi la aditivi.70 Aceste modificări în design şi conţinut pot fi afectat, de asemenea, carcinogenitatea.

În ciuda marketingului de produse care ar face ca aceste schimbări să pară mai puţin dăunătoare, dovezile indică faptul că, dacă este ceva, schimbările în ţigări au produs riscuri mai mari, nu mai mici, de cancer pulmonar. O comparaţie a trei cohorte din SUA, fiecare compusă din peste 500.000 de participanţi urmăriţi din 1959 până în 1965, 1982 până în 1988 şi 2000 până în 2010, oferă dovezi foarte puternice pentru a evalua tendinţele temporale ale asocierii dintre fumatul de ţigări şi cancerul pulmonar.58 o tendinţă care a fost cel mai pronunţată la femeile în rândul cărora riscul relativ a crescut în aceste trei perioade de timp de la 2,7 la 12,7 la 25,7. La bărbaţi, riscul relativ a crescut şi apoi a crescut, de la 12,2 la 23,8 la 25. În ceea ce priveşte riscul de cancer pulmonar, aceste date oferă dovezi puternice că ţigările au devenit mai dăunătoare decât mai puţin dăunătoare în timp. Aceste constatări sunt în concordanţă cu concluziile mai multor grupuri de experţi care au analizat dovezile anterioare.6,7,71,72.

În ultimul deceniu, piaţa produselor din tutun şi a dispozitivelor care furnizează nicotină s-a extins foarte mult, chiar dacă interdicţiile de fumat au limitat din ce în ce mai mult locurile în care fumatul este permis.73-76 Această diversificare există atât pentru produsele din tutun, cât şi pentru produsele fără tutun care furnizează nicotină. În plus faţă de produsele tradiţionale din tutun fără fum din tutun de mestecat în vrac şi tutun umed, produsele mai noi sau comercializate pe scară largă includ snus (un produs din pudră de tutun ambalat într-o pungă care este mai umedă decât tunsul şi nu necesită scuipat) şi tutunul solubil73. în altă parte.77,78 Prevalenţa fumatului de tutun printr-o pipă de apă, denumită şi „narghilea", a crescut la nivel mondial.76,79 Ţigările electronice (sau „ţigările electronice") sunt dispozitive de livrare a nicotinei care nu conţin tutun, care au cunoscut o creştere rapidă a utilizării şi sunt acum comercializate de marile companii de tutun din SUA,70,874.

Bazându-se pe experienţa anterioară cu schimbarea ţigaretei, este clar că monitorizarea acestei extinderi a produselor şi a modului în care produsele sunt utilizate este nu numai esenţială pentru controlul tutunului, ci şi direct relevantă pentru prevenirea cancerului pulmonar. Un produs, cum ar fi ţigara electronică, care scade în mod aparent livrarea de substanţe cancerigene în plămâni, ar reduce riscul de apariţie a cancerului pulmonar dacă fumătorii actuali ar trece de la fumatul la utilizarea exclusivă a ţigărilor electronice. În schimb, riscul de cancer pulmonar ar putea fi crescut dacă ţigara electronică ar menţine dependenţa de nicotină, iar utilizatorii săi ar continua să fumeze ţigări, de asemenea, în modelul din ce în ce mai comun de utilizare a mai multor produse care furnizează nicotină. Mai mult, aceste produse alternative pot servi drept o poartă pentru tineri pentru a iniţia fumatul şi, astfel, să înceapă pe o cale care în cele din urmă duce la dependenţa de tutun. Întrebări precum acestea, împreună cu efectele negative directe asupra sănătăţii asociate cu utilizarea acestor produse alternative, sunt linii importante de cercetare pentru cercetările viitoare.

Fumatul pasiv

Fumătorii pasivi inhalează un amestec complex de fum denumit acum „fum de tutun de mediu" sau „fum pasiv". Fumatul pasiv a fost considerat pentru prima dată ca un posibil factor de risc pentru cancerul pulmonar în 1981, când au fost publicate două studii care au

descris un risc crescut de cancer pulmonar în rândul femeilor care nu fumau niciodată şi care au fost căsătorite cu fumători. Estimările indică faptul că fumatul pasiv cauzează aproximativ 3400 de decese anuale prin cancer pulmonar în Statele Unite.86

De când s-au ajuns la aceste concluzii, au fost efectuate numeroase studii pentru a caracteriza în continuare asocierea fumatului pasiv cu cancerul pulmonar, luând în considerare unele dintre limitările studiilor anterioare, în special dimensiunile mici ale eşantioanelor, clasificarea greşită a expunerii şi omiterea unor potenţiali factori de confuzie. Environmental Protection Agency,86 şi încă o dată, US Surgeon General.8

Fumatul pasiv este mai slab asociat cu cancerul pulmonar decât fumatul activ, aşa cum era de aşteptat, având în vedere dozele mai mici de substanţe cancerigene primite de nefumător în comparaţie cu fumătorul. Căsătoria cu un fumător este asociată cu o creştere cu aproximativ 20% a riscului89, iar expunerea la locul de muncă este asociată cu o creştere de 24% a riscului până la o creştere de două ori la cele mai înalte niveluri de expunere.90 În general, riscul de cancer pulmonar creşte pe măsură ce expunerea la fumul pasiv creşte.90

DIETA

Posibilul rol al dietei în modificarea riscului de cancer pulmonar a fost centrul unei investigaţii intensive, conduse iniţial de raţiunea că micronutrienţii specifici ar putea avea activitate anticancerigenă. Factorii dietetici cei mai amănunţit investigaţi sunt şi cei care în prezent par să aibă cele mai mari implicaţii pentru prevenire: fructele, legumele şi micronutrienţii antioxidanţi specifici care se găsesc în mod obişnuit în fructe şi legume.

Rezultatele studiilor caz-control şi prospective de cohortă au avut tendinţa de a arăta că indivizii cu un aport alimentar ridicat de fructe sau legume au un risc mai mic de cancer pulmonar decât cei cu un aport scăzut.91 Pentru a înţelege baza acestei asocieri de protecţie, cercetătorii au grupat fructele şi legumele în clase şi le-au examinat individual în raport cu riscul de cancer pulmonar. De exemplu, roşiile91 şi legumele crucifere91,92 au fost asociate cu un risc redus de cancer pulmonar într-un număr de studii. Aceste analize pe bază de alimente pot ajuta la clarificarea dacă protecţia rezultă din amestecul complex care compune fructele şi legumele sau din constituenţii biochimici specifici prezenţi în special fructele şi legumele.

Fructele şi legumele sunt sursa alimentară majoră de micronutrienţi antioxidanti. O mare parte din cercetările privind dieta şi cancerul pulmonar au fost motivate de ipoteza că dietele bogate în micronutrienţi antioxidanti pot proteja împotriva deteriorarii oxidative a ADN-ului şi, prin urmare, pot proteja împotriva cancerului. De exemplu, acesta a fost unul dintre rolurile presupuse pentru Ş-caroten93, în centrul studiilor clinice acum controversate. Două strategii diferite sunt utilizate pentru a evalua relaţia dintre micronutrienţi şi riscul de cancer pulmonar în studiile epidemiologice observaţionale: (1) estimarea aportului de micronutrienţi din chestionarele de frecvenţă alimentară şi (2) măsurarea concentraţiilor serice de micronutrienţi. Studiile prospective atât asupra

aportului alimentar94, cât şi asupra concentraţiilor sanguine prediagnostice94 sugerează că carotenoizii sunt invers asociaţi cu riscul de cancer pulmonar.

Asocierea protectoare prezisă între Ş-caroten şi cancerul pulmonar pe baza acestor studii epidemiologice observaţionale nu a fost confirmată în trei studii randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, de chimioprevenire95-97. Grupul Ş-caroten comparativ cu grupul placebo.96,97

Rezultatele studiilor randomizate de chimioprevenire sunt în contrast puternic cu dovezile epidemiologice observaţionale considerabile care favorizează o asociere de protecţie. Printre potenţialele explicaţii pentru constatările contradictorii se numără faptul că studiile randomizate au folosit doze relativ mari de Ş-caroten şi că studiile epidemiologice observaţionale ar fi putut fi viciate de confuzie necontrolată sau prejudecăţi de selecţie.94 Datorită rolului puternic al fumatului ca cauză a cancerului pulmonar, descurcarea efectelor altor factori de stilul de viaţă poate fi în mod deosebit de dizolvată, cum ar fi efectul de dizolvare dificil. O complicaţie suplimentară a evaluării protecţiei prin factori dietetici este gama restrânsă de efecte probabile, mult mai mici decât efectul fumatului, şi problema inevitabil a erorii de măsurare, adică inexactitatea inevitabilă în estimarea consumului alimentar obişnuit al anumitor alimente sau grupe de alimente.

Studiile asupra fructelor, legumelor şi micronutrienţilor au fost piesa centrală a studiilor despre dieta şi cancerul pulmonar, dar au fost investigaţi şi alţi factori. De exemplu, rezultatele unei meta-analize au arătat că consumul de alcool în cele mai mari categorii de consum a fost asociat cu un risc crescut de cancer pulmonar.98 În plus, au fost studiate măsuri antropometrice, indicând o tendinţă a persoanelor cu indice de masă corporală mai scăzut de a avea un risc crescut de cancer pulmonar în comparaţie cu persoanele mai grele.91 Cu toate acestea, atât consumul de alcool, cât şi indicele de masă corporală scăzut pot fi dificil de separat de efectele fumatului. În prezent, când se analizează posibilele relaţii dintre cancerul pulmonar şi factori precum consumul de alcool şi indicele de masă corporală mai scăzut, confuzia reziduală de la fumatul de ţigară nu poate fi respinsă ca o posibilă explicaţie.

EXPUNEREA MEDIULUI

Expunerile profesionale

S-a descoperit că cancerul pulmonar este asociat cauzal cu multe expuneri la locul de muncă, inclusiv arsen, beriliu, cadmiu, crom şi nichel, în plus faţă de cele descrise mai târziu.99.100 Expunerea profesională la agenţi cancerigeni pulmonari a fost estimată prin studii caz-control pentru a reprezenta 9% până la 15% din cazurile de cancer pulmonar la locul de muncă şi au fost stabilite reglementări pentru prevenirea cancerului pulmonar la locul de muncă. expuse, această proporţie a fost în scădere în timp. Fumatul de ţigară potenţează şi efectul unora dintre agenţii cancerigeni pulmonari profesionali cunoscuţi.6

Azbest

Azbestul, un cancerigen profesional bine stabilit99,100 se referă la mai multe forme de minerale fibroase, silicate naturale.102 Dovezile epidemiologice că azbestul cauzează cancer pulmonar datează din anii 1950. Într-un studiu de cohortă retrospectiv publicat în 1955, Doll a observat că lucrătorii din textilele de azbest dintr-o fabrică din Regatul Unit aveau o creştere de zece ori a riscului de cancer pulmonar şi că riscul a fost cel mai puternic concentrat în perioada de timp înainte de implementarea reglementărilor pentru limitarea prafului de azbest în fabrici. 104,105 cu incidenţă maximă la 30 până la 35 de ani după expunerea iniţială la azbest.106 S-a observat că riscul de cancer pulmonar creşte odată cu expunerea crescută la azbest107 şi este asociat cu fiecare dintre principalele forme comerciale de azbest.108 Dacă azbestul acţionează direct ca cancerigen sau indirect prin apariţia unor afecţiuni care, de exemplu, provoacă cancerul cronic, de exemplu, provoacă cancer cronic. controversat.109-111 Pentru mecanismul cancerului pulmonar indus de azbest au fost puse două ipoteze concurente: (1) cancerul pulmonar apare ca o consecinţă a bolii pulmonare induse de azbest şi (2) cancerul pulmonar apare direct din expunerea la azbest, în timp ce azbestoza serveşte doar ca un marker de doză de azbest. Indiferent de mecanism, azbestul este un cancerigen pulmonar cunoscut, iar numărul lucrătorilor expuşi creşte în America de Sud, Asia şi fosta Uniune Sovietică.100

Azbestul şi fumatul de ţigară sunt ambele cauze independente de cancer pulmonar, dar, în combinaţie, acţionează sinergic pentru a creşte riscul. Rămâne incertitudinea cu privire la caracterizarea cantitativă precisă a acestei sinergii, reflectând limitările datelor disponibile6 şi lipsa de înţelegere a mecanismelor subiacente.112 Cu toate acestea, riscul expunerii combinate este mult mai mare decât ar fi de aşteptat dacă s-ar adăuga doar riscurile împreună, arătând o interacţiune puternică între cele două. De fapt, riscurile sunt aproximativ multiplicative. O persoană care fumează şi a fost expusă la azbest are un risc de cancer pulmonar de peste 50 de ori mai mare decât un nefumător fără expunere la azbest şi un risc mult mai mare decât o persoană expusă numai fumului de ţigară (risc relativ, 10,9) sau numai azbest (risc relativ, 5,2)-4 (Tabelul).1132.

Radiaţia

Studiile epidemiologice ale populaţiilor expuse la doze mari de radiaţii arată că cancerul pulmonar este asociat cauzal cu expunerea la radiaţii ionizante. Două tipuri de radiaţii, clasificate după rata de transfer de energie către ţesut, sunt relevante pentru cancerul pulmonar: radiaţia cu transfer liniar de energie (LET) ridicat (de exemplu, neutroni şi radon) şi radiaţia cu LET scăzut (de exemplu, raze X şi raze y). Radiaţia cu LET mare produce ionizare cu o densitate relativ mai mare în ţesuturi decât radiaţia cu LET scăzut, astfel încât, în doze echivalente, mai multe daune biologice sunt produse de radiaţia cu LET mare decât cu LET scăzut.114 Pentru ambele tipuri de radiaţii, dovezile epidemiologice au venit iniţial.

*Rata mortalităţii la 100.000.

* Diferenţă de rate faţă de interzicerea fumatului/fără expunere la azbest; dacă nu ar exista o interacţiune între azbest şi fumat, rata aşteptată de cancer pulmonar la cei expuşi la

ambele ar fi suma fiecăruia singur (47,1 + 111,3 = 158,4). Valoarea reală de 590,3 depăşeşte cu mult 158,4, oferind dovezi ale unei interacţiuni puternice între fumat şi azbest.

*Raportul ratelor faţă de fumatul/fără expunere la azbest; valoarea aşteptată dacă riscurile ar fi multiplicative ar fi multiplu al ratelor, 5,2 x 10,9 = 56,7, aproape de valoarea reală de 53,2.

Adaptat după Hammond EC, Selikoff IJ, Seidman H: Expunerea la azbest, fumatul de ţigări şi ratele de deces. Ann N YAcad Sci 330:473-490, 1979.

în primul rând din cohorte expuse la niveluri substanţial mai mari decât cele experimentate de populația generală și au fost utilizate metode de evaluare a riscurilor pentru a estima riscurile pentru populația generală. Mai recent, studiile au generat dovezi cu privire la nivelurile de expunere experimentate direct de populația generală.

Radiaţie LET ridicată: Radon. Radonul este un gaz inert produs în mod natural din radiu din seria de descompunere a uraniului. Două dintre produsele de descompunere a radonului emit particule alfa care, ca urmare a energiei şi a masei mari, pot provoca leziuni ADN-ului celulelor epiteliului respirator. Studiile epidemiologice ale minerilor subterani de uraniu şi alte minereuri au stabilit expunerea la radon fiice ca o cauză a cancerului pulmonar.48,115 La minerii subterani expuşi la radon în secolele trecute, au fost observate riscuri foarte mari de cancer pulmonar; la mineri din locurile de muncă mai contemporane, riscurile observate au fost mult mai mici, deoarece concentraţiile de expunere au fost mai bine controlate, dar încă arată dovezi clare ale riscului de cancer existent.48 Fumatul de ţigară şi produsele de degradare a radonului influenţează sinergic riscul de cancer pulmonar, de exemplu, într-o manieră care este mai mare decât simpla adăugare a riscurilor fiecăruia împreună. concentrat în cadrul fumătorilor de ţigări.116

Radonul prezintă un interes societal mai larg, deoarece este un poluant omniprezent care pătrunde în clădiri din solul subiacent. În medie, expunerile în interior la radon pentru populația generală sunt mult mai mici decât pentru grupurile ocupaționale, cum ar fi minerii de uraniu; dar rezultatele studiilor de caz-control ale expunerii la radon în interior au documentat că expunerea rezidenţială la radon în aerul din interior este asociată semnificativ cu risc crescut de cancer pulmonar.117,118.

Ipotezele făcute de Agenția pentru Protecția Mediului și Comitetul pentru Efectele Biologice ale Radiațiilor Ionizante VI al Consiliului Național de Cercetare au condus la estimări că aproximativ 15.000 până la 20.000 de decese prin cancer pulmonar pe an în Statele Unite sunt cauzate de radon.119 În Statele Unite, Agenţia pentru Protecţia Mediului a cerut testarea tuturor rezidenţilor atunci când valorile de atenuare sunt depăşite.

Radiaţii cu LET scăzut: raze X şi raze y. Datele epidemiologice anterioare referitoare la radiaţiile cu LET scăzut şi cancerul pulmonar provin de la trei populaţii principale120: supravieţuitorii bombei atomice din Japonia, pacienţii cu boli precum spondilita anchilozantă sau tuberculoza care au primit mai multe tratamente cu

radiații și grupuri profesionale în profesii expuse la radiații. Expunerea la o singură doză mare a supraviețuitorilor bombei atomice a fost asociată cu un risc semnificativ de cancer pulmonar.121 Indiferent de vârstă la momentul exploziei, excesul de cancer pulmonar a apărut atunci când supraviețuitorii ajungeau la vârstele mai înaintate la care se dezvoltă de obicei cancerul.122 Sunt disponibile modele de risc cantitativ care descriu modul în care riscul crește odată cu doza de radiații.120.

În ultimele câteva decenii, radiațiile medicale au înlocuit radonul ca principalul contributor la expunerea populației la radiații. În general, o proporție substanțială a populației SUA este acum expusă la radiații ionizante din diagnosticul medical, în special din scanările CT. Expunerea este de o amploare suficientă pentru a fi îngrijorătoare ca cauză a riscului crescut al populației de cancer.123-125. Descoperirile din National Lung Screening Trial au arătat că screening-ul CT spiralat cu doze mici (LDCT) a redus semnificativ mortalitatea prin cancer pulmonar în rândul celor cu risc crescut de cancer pulmonar, definită de vârstă (55 până la 74 de ani) și istoricul de fumat (> 30 de ani). National Lung Screening Trial, US Preventive Services Task Force recomandă screening-ul anual în grupul cu risc ridicat, așa cum este definit în National Lung Screening Trial.127 Screeningul LDCT va duce la o expunere crescută a fumătorilor la radiațiile ionizante. Făcând recomandarea în sprijinul screening-ului LDCT, US Preventive Services Task Force a recunoscut că există incertitudine cu privire la amploarea riscurilor asociate radiațiilor. Caracterizarea amplorii riscurilor asociate cu screening-ul LDCT este o prioritate viitoare importantă, deoarece modelele de risc care au încercat să cuantifice aceste riscuri indică faptul că ele nu sunt banale.128,129.

POLUAREA AERULUI

În timpul unei zile obișnuite, un adult mediu inhalează aproximativ 10.000 L de aer.130 În consecință, chiar și agenții cancerigeni prezenți în aer în concentrații scăzute sunt de îngrijorare ca factor de risc pentru cancerul pulmonar.

Poluarea aerului atmosferic

Aerul exterior poate conține o serie de agenți periculoși. Multe dintre acestea sunt generate de arderea combustibililor fosili, inclusiv a agenților cancerigeni precum hidrocarburile aromatice policiclice și metalele precum arsenul, nichelul și cromul.100 În funcție de sursele de poluare, constituenții „poluării aerului” variază în funcție de locație și de-a lungul timpului.

Particulele, care au surse multiple în aerul urban, au fost studiate ca un potențial factor de risc de cancer pulmonar. Într-un studiu din șase orașe din SUA, a fost găsită o creștere cu 40% a riscului de cancer pulmonar la rezidenții din orașul cu cea mai mare concentrație de particule fine în atmosferă, comparativ cu orașul cu cea mai mică concentrație.131 Datele din Cancer Prevention Study II al Societății Americane de Cancer au arătat că fiecare creștere cu 10 g/m3 a concentrației de particule fine a dus la un risc european de cancer pulmonar de peste 132004%. indivizi din nouă țări au observat că riscul de cancer pulmonar a crescut semnificativ odată cu creșterea concentrației de particule.133 Alte

dovezi care indică o asociere între constituenţii poluării aerului înconjurător şi creşterea mortalităţii prin cancer pulmonar continuă să se acumuleze, cu rapoarte din Japonia134, China,135 şi Noua Zeelandă136 care documentează riscuri crescute cu măsuri de particule, dioxid de azot şi dioxid de azot. Baza de dovezi existente indică faptul că poluarea aerului atmosferic este un factor de risc pentru cancerul pulmonar. Dovezile sunt cele mai puternice pentru particulele în suspensie, dar se pot extinde şi la alţi constituenţi ai aerului poluat. Un număr mare de oameni care locuiesc în oraşe sunt expuşi la poluarea aerului exterior, aşa că chiar şi un efect mic este de importanţă pentru sănătatea publică.

Poluarea aerului din interior

Poluarea aerului din interior provine din poluanţii care intră din exterior, precum şi din cei care provin din interior din fumatul de tutun, materiale de construcţie, gaze din sol, produse de uz casnic şi arderea din încălzire şi gătit.137 În ţările mai dezvoltate, doi dintre cei mai importanţi poluanţi din interior care influenţează riscul de cancer pulmonar la fumătorii care nu fumează sunt fumatul pasiv,185 şi sursa majoră de contaminare a aerului în interior. din utilizarea combustibililor solizi neprelucraţi, în special cărbunele (un combustibil fosil), dar şi combustibilii din biomasă, pentru gătit şi încălzirea spaţiului.138 Mumford şi colegii139 au dedus că cărbunele fumuriu a fost un factor determinant major al distribuţiei geografice a cancerului pulmonar în Xuan Wei, China, o constatare coroborată de un model animal de asociere a fost susţinută de o asociere cauzală subliniată. studii care documentează că trecerea de la utilizarea focarelor neaerisite la sobe cu coşuri de fum141 sau la sobe portabile142 a redus riscul de cancer pulmonar la jumătate.

Arderea în interior a biomasei, cum ar fi lemnul, este asociată cu riscul de cancer pulmonar, dar asocierea este mai slabă decât pentru arderea combustibililor fosili. Acest lucru a fost ilustrat într-o analiză comună a şapte studii caz-control, în care riscul de cancer pulmonar a fost cel mai puternic pentru arderea în interior a cărbunelui în Asia (odds ratio [OR] 4,9; interval de încredere 95% [IC] 3,7 până la 6,5) şi mai slab - dar încă semnificativ statistic - pentru arderea în interior a lemnului în Europa şi America de Nord; (OR951. 1.4).143 Aceste constatări au fost coroborate într-o meta-analiză a studiilor publicate.144 Arderea în interior a combustibilului solid este o cauză majoră a cancerului pulmonar în China şi una care poate fi prevenită.35 Pe baza modelelor statistice, proiecţiile indică faptul că reducerea arderii în interior a combustibilului solid ar reduce substanţial decesele cauzate de cancer pulmonar.145.

FACTORI GAZDE

PREZENTARE GENERALĂ

Interesul de lungă durată pentru susceptibilitatea genetică la cancerul pulmonar s-a intensificat recent. Agenţii de mediu, chiar şi fumatul de ţigară, provoacă cancer pulmonar doar la o minoritate dintre persoanele expuse, ceea ce duce la ipoteza că susceptibilitatea este determinată în mod inerent. Studiile care arată că antecedentele familiale de cancer pulmonar prezice un risc crescut susţin şi mai mult o bază genetică pentru susceptibilitatea

cancerului pulmonar. Această ipoteză mult postulată este acum abordată în mod activ folosind abordarea epidemiologiei moleculare. Au fost revizuite aspecte ale susceptibilităţii genetice.146

Un istoric familial pozitiv de cancer pulmonar este un indicator de risc util din punct de vedere clinic. Într-o meta-analiză, un istoric familial pozitiv de cancer pulmonar a fost asociat cu un risc de cancer pulmonar de 1,7 ori mai mare (IC 95% 1,6 până la 1,9), o asociere care a fost doar puţin mai slabă în rândul nefumătorilor (OR 1,4; CI 95% 1,2 până la 1,7). 95% CI 1,6 până la 8,3).147 Aceste constatări au fost întărite de rezultatele unei analize cumulate în care un istoric pozitiv de cancer pulmonar la o rudă de gradul I a fost asociat cu un risc de 1,5 ori mai mare de cancer pulmonar (IC 95% 1,4 până la 1,6) cu o asociere semnificativă, dar uşor mai slabă între fumătorii care nu fumează niciodată (951% CI 3,3. 1.5).148 Riscul familial pentru cancerul pulmonar este aproximativ egal cu asocierile observate pentru cancerele de prostată, sân şi colon, care au o componentă genetică cunoscută.149

Într-un studiu amplu din Louisiana, analiza de segregare a sugerat că moştenirea cancerului pulmonar a fost în concordanţă cu o genă autozomală codominantă mendeliană care determină debutul precoce al bolii.150 În schimb, cel mai mare studiu al cancerului pulmonar la gemeni raportat până în prezent nu a furnizat dovezi care să indice o bază genetică pentru susceptibilitate.151

Într-un studiu de epidemiologie genetică a cancerului pulmonar la nefumătorii din Detroit, Schwartz, Yang şi colegii săi152,153 au explorat riscul familial de cancer pulmonar. La nefumători, Schwartz şi asociaţii152 au găsit o asociere între risc şi antecedentele de cancer pulmonar la o rudă de gradul I (OR 1,4; IC 95% 0,8 până la 2,5). Asocierea a fost mult mai puternică la cei cu vârsta cuprinsă între 40 şi 59 de ani la momentul diagnosticului decât la persoanele în vârstă, sugerând că factorii genetici pot fi mai importanţi la vârste mai tinere. Această constatare generală a fost confirmată de o analiză complexă ulterioară de segregare a aceloraşi date.153

CONSTATĂRILE CERCETĂRILOR PE BAZĂ GENETICĂ

AL CANCERULUI PLAMON (Capitolul 51)

Studiile pentru a investiga variaţia genotipică în legătură cu riscul de cancer pulmonar au evoluat rapid începând cu anii 1980. Iniţial, paradigma de cercetare s-a bazat pe identificarea şi studierea genelor candidate cu polimorfisme funcţionale presupuse a fi legate de carcinogeneza pulmonară, cum ar fi detoxifierea carcinogenului sau genele de reparare a ADN-ului. Secvenţierea genomului uman şi dezvoltarea testelor de mare capacitate care permit măsurarea unui număr din ce în ce mai mare de polimorfisme de un singur nucleotide în studii mai mari a condus la noua paradigmă a studiilor de asociere la nivelul genomului (GWAS). Spre deosebire de abordarea genelor candidate, care se bazează pe deducţie, abordarea GWAS este în mod inerent inductivă. Studiile GWAS presupun măsurarea cât mai multor polimorfisme cu un singur nucleotide - în prezent, mai mult de un

milion - pentru a determina care regiuni ale genomului sunt asociate cu riscul de cancer pulmonar. Deoarece nu este nevoie de cunoştinţe prealabile despre funcţia genetică a regiunii luate în considerare, abordarea GWAS este exploratorie şi studiile care utilizează această abordare trebuie să fie concepute special pentru a se proteja împotriva constatărilor fals-pozitive şi a supraadaptării. Ca atare, dimensiunile eşantionului tind să fie mari.

De interes principal în studiile care utilizează abordarea genelor candidate sunt genele care codifică enzimele din metabolismul cancerigen şi căile de reparare a ADN-ului şi care sunt polimorfe la om. Exemplele selectate sunt descrise mai târziu. Metabolizarea agenţilor toxici, inclusiv a agenţilor cancerigeni, decurge în general prin două faze.154

În faza 1, compuşii nepolari nereactivi sunt transformaţi, de obicei prin reacţii oxidative, în intermediari foarte reactivi. Mulţi compuşi cancerigeni din fumul de tutun (de exemplu, hidrocarburile aromatice policiclice) sunt supuşi activării metabolice de către enzimele de fază 1 ale sistemului citocromului P-450 pentru a forma intermediari reactivi care se leagă de ADN şi provoacă leziuni genetice. De exemplu, pentru gena care codifică una dintre enzimele P-450, CYP1A1, dovezile actuale sugerează că două polimorfisme specifice, în MspI155 şi în exonul 7156, sunt asociate cu risc crescut de cancer pulmonar.

În faza 2, aceşti intermediari sunt uniţi cu molecule de conjugare pentru a forma complecşi, care sunt de obicei mai puţin reactivi şi mai uşor de excretat. Cu toate acestea, metabolitul intermediar poate reacţiona cu alte componente celulare, cum ar fi ADN-ul, înainte de a fi conjugat. Această legare de ADN poate fi primul pas în iniţierea procesului carcinogen.154 Una dintre enzimele de faza 2, glutation S-transferaza, detoxifică metaboliţii reactivi ai hidrocarburilor aromatice policiclice. Rezultatele unei meta-analize au indicat că cei cu GSTM1-null au avut un risc uşor mai mare de cancer pulmonar decât genotipul GSTM1 prezent, dar o analiză cumulativă a datelor din 21 de studii caz-control nu a indicat că această susceptibilitate a fost mai puternică în rândul fumătorilor de ţigări decât în rândul nefumătorilor.157

O altă cale în care variaţia genetică a avut o importanţă ipotetică în determinarea susceptibilităţii la cancerul pulmonar este repararea ADN-ului.158,159 Una dintre genele de reparare a ADN-ului cel mai amplu studiate până în prezent este gena de reparare a exciziei nucleotidelor XPD.160,161 Dovezile nu au dezvăluit încă un model consistent de asocieri pentru cancerul pulmonar şi orice polimorfism specific. În rezumat, abordarea genelor candidate nu a dat asocieri clare cu riscul de cancer pulmonar.

GWAS sunt acum raportate, cu rezultate încurajatoare. Rezultatele a patru studii separate, toate publicate în 2008, au fost remarcabil de consistente în identificarea unei regiuni de pe braţul lung al cromozomului 15 (15q24-25.1).162-165. risc de cancer pulmonar decât cei cu alela de tip sălbatic.163-165 Această regiune a cromozomului 15 conţine 3 zone de codificare identificate pentru receptorii de nicotină acetilcolină. Receptorii de nicotină acetilcolină mediază sensibilitatea unui individ la nicotină, sugerând că cei cu aceste alele variante pot prezenta un risc crescut de dependenţă de nicotină şi, prin urmare, de

expunere la carcinogen la tutun. O a doua regiune de pe braţul scurt al cromozomului 6 (6p21) a fost raportată a fi implicată în riscul de cancer în două studii europene în 2008.163,166 Acest locus, care se corelează cu complexul major de histocompatibilitate, a fost, de asemenea, asociat cu susceptibilitate crescută la cancerul pulmonar şi supravieţuire slabă la o populaţie asiatică cu susceptibilitate avansată a cancerului pulmonar cu celule non-mici avansate. cromozomul 5 care conţine două gene cunoscute a fi relevante din punct de vedere biologic în cancerul pulmonar, TERT (telomeraza umană reverse transcriptază) şi CLPTM1L (cleft lip and palate transmembrane-1-like).168 În ciuda identificării acestor trei loci de susceptibilitate, ei reprezintă cumulativ mai puţin de 10% din riscul familial de cancer pulmonar. Este posibil ca variante rare să explice o parte din riscul rezidual de cancer pulmonar familial.

Odată cu aplicarea instrumentelor noi şi puternice ale biologiei moleculare moderne, descoperirile cercetării caracterizează acum modificările celulelor cauzate de expunerea la fumul de tutun şi oferă un cadru pentru înţelegerea bazei genetice şi epigenetice a riscului de cancer pulmonar. O literatură în expansiune rapidă, numită „epidemiologie moleculară", se bazează atât pe date de laborator, cât şi pe date observaţionale care se adresează dozimetriei şi metabolismului agenţilor cancerigeni din tutun la nivel celular şi molecular. Această literatură analizează, de asemenea, modelele rezultate ale modificărilor genetice şi epigenetice în cancerele legate de fumat care se dezvoltă, precum şi modificările „de câmp" în ţesuturile din jurul acelor cancere, care au, de asemenea, modificări genetice şi epigenetice cauzate de fumatul. Această literatură a devenit neapărat mai sofisticată în descrierea modificărilor celulelor induse de agenţii cancerigeni din tutun ca fiind genetice sau epigenetice; ADN, ARN sau pe bază de proteine; şi, mai recent, reflectă starea metabolică a celulei.

Ca parte a Proiectului Cancer Genome Atlas, au fost caracterizate profilurile genomice şi epigenomice ale a 178 de carcinoame cu celule scuamoase pulmonare.169 Datele au arătat modificări genomice complexe, cu sute de mutaţii exonice, rearanjamente genomice şi modificări ale numărului de copii per tumoră, în plus faţă de multe corelaţii între aberaţii genomice şi epigenomice. Anomalii comune în p53 şi mai multe cicluri celulare, stresul oxidativ şi căile de semnalizare apoptotică sugerează un mecanism comun pentru acest cancer.

Înţelegerea modificărilor epigenetice care pot fi implicate în calea cauzală a cancerului pulmonar avansează rapid. Metilarea citozinei în ADN, care duce la hipermetilarea regiunilor promotoare, este importantă în reglarea căilor biochimice şi este o modificare frecventă în majoritatea tipurilor de cancer, inclusiv cancerul pulmonar.170 Regiunile promotoare ale multor gene umane au loci bogate în dinucleotide CpG, regiuni denumite insule CpG.170,171. atenuate epigenetic prin metilarea ADN-ului care sunt capabili să distingă ţesutul neoplazic de neoplazic. Celulele cu metilare anormală a genelor au fost detectate în sputa subiecţilor înainte de diagnosticarea cancerului pulmonar, sugerând că hipermetilarea ar putea fi un marker util pentru detectarea precoce.172,173.

Într-o formulare generală a factorilor determinanţi ai riscului de cancer, riscul depinde de expunerea la carcinogen, precum şi de factorii care determină susceptibilitatea gazdei, inclusiv predispoziţia genetică. modelul în mai multe etape, propus iniţial pe o bază conceptuală, poate fi anticipat.

Acest cadru indică mai multe puncte în care caracteristicile gazdei determinate genetic ar putea fi importante: metabolismul şi activarea carcinogenului, repararea ADN-ului şi controlul ciclului celular/răspunsul apoptotic. Există o literatură în expansiune rapidă cu privire la bazele moleculare şi celulare ale cancerului pulmonar.146 Dovezile au extins şi aprofundat înţelegerea noastră despre modul în care fumatul dăunează celulelor şi provoacă cancer şi indică abordări potenţiale pentru identificarea persoanelor cu risc ridicat şi screening molecular.

PREZENTA VIRUSULUI IMUNODEFICIENTA UMANĂ

Pe măsură ce populaţia de pacienţi infectaţi cu virusul imunodeficienţei umane (HIV) a îmbătrânit, datorită supravieţuirii îmbunătăţite în urma terapiei antiretrovirale foarte active, dovezile din rapoartele de caz, serii de pacienţi177 şi studii observaţionale178-180 au indicat că persoanele HIV pozitive au un risc crescut de cancer pulmonar. Cele mai bune estimări din datele cumulate din cohortele observaţionale şi registrele clinice sugerează că infecţia cu HIV creşte riscul de cancer pulmonar de cel puţin 2,5 ori în comparaţie cu riscul în populaţia generală, independent de statutul de fumat.188 În consecinţă, cancerul pulmonar este acum cel mai frecvent şi mai letal malignitate asociată sindromului imunodeficienţei nedobândite în rândul populaţiei HIV pozitive16, reprezentând decesele HIV pozitive16. pacienţi.181

Unele aspecte ale cancerului pulmonar la pacienţii HIV pozitivi urmează modele observate în populaţia generală. Aceasta include predominanţa cancerului pulmonar fără celule mici,182,183 cu adenocarcinomul şi carcinomul scuamos drept două tipuri de celule cele mai frecvente180,182,184 şi prezentarea cu cancer pulmonar în stadiu avansat, cu doar 10% până la 15% dintre pacienţii infectaţi cu HIV cu cancer pulmonar diagnosticat, cu toate acestea, populaţia reprezentativă a rezecţiei curative17 este reprezentativă. a populaţiei seropozitive. De exemplu, preponderenţa pacienţilor HIV pozitivi cu cancer pulmonar sunt bărbaţi182, în concordanţă cu prevalenţa mai mare a infecţiei cu HIV la bărbaţi decât la femei. În mod interesant, cancerul pulmonar este diagnosticat la persoanele HIV pozitive la vârste mai mici decât în mod normal, poate indicând o susceptibilitate sporită la cancerul pulmonar sau poate doar datorită vârstei mai tinere a persoanelor HIV pozitive. populaţia generală şi 46% din populaţia infectată cu HIV.186

Chiar dacă persoanele seropozitive au un risc crescut de cancer pulmonar, mai mult decât cel datorat fumatului, principalul factor de risc de cancer pulmonar la persoanele infectate cu HIV, la fel ca în populaţia generală, este fumatul. De fapt, în majoritatea studiilor, sunt puţini pacienţi cu cancer pulmonar HIV pozitiv care nu sunt şi fumători de ţigări. În ciuda riscului ridicat de cancer pulmonar la persoanele infectate cu HIV, durata cumulativă a expunerii la fumat pentru pacienţii cu cancer pulmonar infectaţi cu HIV, de exemplu, este

mai mică decât în populaţia generală178,185, probabil din cauza vârstei mai mici. Acest lucru este în concordanţă cu posibilitatea ca infecţia cu HIV să sporească susceptibilitatea la cancerul pulmonar cauzat de fumat, care este una dintre mai multe ipoteze care explică de ce există un risc excesiv de cancer pulmonar la persoanele HIV pozitive. Riscul crescut de cancer pulmonar s-ar putea datora pur şi simplu unei prevalenţe mai mari a fumatului de ţigară la persoanele HIV pozitive.182,187 Alternativ, HIV poate contribui el însuşi la carcinogeneza pulmonară.188 Dacă da, potenţialele explicaţii pentru riscul crescut de cancer pulmonar ar putea include (1) un efect carcinogen direct al HIV, (2) o supraveghere defectuoasă a infecţiei inflamatorii şi recurente (3). leziuni pulmonare parenchimatoase conducând la focare inflamatorii şi carcinoame cicatrice. În timp ce dovezile recente susţin ideea că imunosupresia creşte riscul de dezvoltare a cancerului pulmonar,188 majoritatea pacienţilor cu cancer pulmonar infectaţi cu HIV au doar imunosupresie moderată178 şi alte măsuri de imunocompetenţă, cum ar fi numărul de CD4 şi încărcătura virală HIV, nu par a fi strâns legate de riscul crescut de cancer pulmonar. incapacitatea de a tolera terapia citotoxică189 precum şi o supravieţuire redusă pe termen lung după intervenţie chirurgicală.190

Vârsta mai înaintată şi istoriile mai extinse de fumat de ţigări sunt puternic asociate cu un risc crescut de cancer pulmonar, astfel încât, pe măsură ce populaţia de persoane infectate cu HIV îmbătrâneşte, efectul combinat al vârstei, prevalenţa ridicată a fumatului şi riscul excesiv de cancer pulmonar în această populaţie vor face din acesta un subgrup cu risc foarte ridicat al populaţiei generale. Datorită riscului ridicat de cancer pulmonar la persoanele infectate cu HIV care au 55 de ani sau mai mult şi au un istoric de fumat de ţigară, va fi important să se vizeze acest subgrup cu intervenţii de renunţare la fumat pentru prevenirea primară şi cu LDCT pentru depistarea precoce.

PREZENTA BOLILOR PLAMANI DOBÂNATE

Pe lângă factorii ereditari, o susceptibilitate crescută la cancerul pulmonar poate rezulta din boala pulmonară subiacentă. Astfel de boli pulmonare dobândite îmbracă două forme majore: (1) tulburări ale căilor respiratorii care obstrucţionează fluxul de aer, cum ar fi boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) şi (2) tulburări fibrotice care restrâng capacitatea pulmonară, cum ar fi pneumoconioza.191.

Un corp substanţial de dovezi sugerează că BPOC sau funcţia pulmonară afectată este asociată cu dezvoltarea cancerului pulmonar.192 Cu toate acestea, deoarece fumatul este cauza principală atât a BPOC193, cât şi a cancerului pulmonar, procedurile de ajustare statistică care „elimină" efectul fumatului de ţigară ar putea să nu fie bine întemeiate. De exemplu, prezenţa BPOC poate indica faptul că persoana afectată a primit o doză mai mare de substanţe cancerigene din tutun decât individul tipic neafectat. Alternativ, fumul de ţigară poate induce inflamaţie care poate contribui atât la BPOC, cât şi la cancerul pulmonar.194 Indiferent de mecanism, prezenţa BPOC este un indicator de risc util din punct de vedere clinic.

Clarificarea posibilei relaţii dintre pneumoconioze şi cancerul pulmonar prezintă provocări deosebit de supărătoare. Chiar şi pentru expunerea la azbest, care este clar stabilită ca o cauză puternică a cancerului pulmonar108, rămâne nerezolvat dacă cancerul pulmonar rezultă din azbest în sine sau din azbestoză (vezi mai devreme). Pentru alte fibre minerale, dovezile sunt şi mai incerte.195 De exemplu, determinarea dacă expunerea la siliciu sau silicoza mediază riscul crescut de cancer pulmonar la persoanele expuse la siliciu s-a dovedit dificilă.196,197 Este recunoscut că prezenţa silicozei este asociată cu un risc crescut de cancer pulmonar,198 dar înţelegerea bazei acestei asocieri va implica independent de controlul expunerii la silica şi controlul expunerii la fibroză pulmonară. fumatul şi alţi cancerigeni pulmonari.195

Astfel de diferenţe în modelul de asociere dintre pneumoconioze şi cancerul pulmonar subliniază faptul că „fibroza" nu este o expunere omogenă, ci depinde de proprietăţile fibrei minerale specifice sau ale altui agent de mediu. Proprietăţile agentului, cum ar fi dimensiunea, forma şi durabilitatea acestuia, precum şi efectele altor expuneri, cum ar fi fumatul, sunt consideraţii importante în evaluarea potenţialului său nociv.199

GEN

A fost avansată ipoteza că femeile pot avea un risc mai mare de cancer pulmonar decât bărbaţii la acelaşi nivel de fumat.200,201 Cu toate acestea, testele directe ale acestei ipoteze sugerează că nu este corectă, deoarece rezultatele studiilor care au comparat estimările riscului relativ pentru bărbaţi şi femei pentru un anumit grad de istorie de fumat demonstrează riscuri foarte asemănătoare58,201. arată un risc substanţial mai mic de cancer pulmonar decât bărbaţii pentru un istoric specific de fumat. Unii au emis ipoteza că femeile pot avea un risc mai mic de cancer pulmonar, deoarece bărbaţii au expuneri mai mari la alţi cancerigeni pulmonari din mediu, cum ar fi expunerile profesionale, care interacţionează sinergic cu fumatul. Într-un alt studiu pe mai mult de 950.000 de persoane din Statele Unite din 2000 până în 2010, riscurile relative de deces de cancer pulmonar la fumătorii actuali în comparaţie cu cei care nu au fumat niciodată au fost aproape identice la femei (risc relativ 26) şi bărbaţi (risc relativ 25). risc.

Cu toate acestea, au fost observate diferenţe interesante în caracteristicile cancerului pulmonar între bărbaţi şi femei.203 În primul rând, femeile cu cancer pulmonar au un prognostic mai bun decât bărbaţii. În al doilea rând, şi oarecum în contrast cu această noţiune, estrogenul poate creşte riscul de cancer pulmonar. De exemplu, un risc semnificativ crescut de cancer pulmonar (risc relativ 1,4; IC 95% 1,03 până la 1,8) a fost observat pentru terapia hormonală cu formulări de estrogen plus progestativ într-o meta-analiză a datelor din două studii randomizate controlate la scară largă. poate creşte riscul de cancer pulmonar.205,206 În al treilea rând, unele diferenţe clare de gen au devenit evidente la cei care nu au fumat niciodată. Printre cei care nu au fumat niciodată, femeile au rate mai mari de incidenţă a cancerului pulmonar decât bărbaţii. Printre fumătorii niciodată la care se dezvoltă cancerul pulmonar, femeile au un procent mai mare de adenocarcinoame decât bărbaţii şi, la subiecţii cu adenocarcinoame, femeile au o prevalenţă mai mare a mutaţiilor

EGFR decât bărbaţii. Observaţii precum acestea sugerează că pot exista diferenţe distincte de gen în carcinogeneza pulmonară care ar putea fi importante din punct de vedere clinic.

DIRECŢII VITORIALE

În dezvoltarea strategiilor de prevenire a cancerului pulmonar, anumite grupuri merită o atenţie deosebită. Trebuie făcuţi paşi în vederea reducerii ratelor foarte mari de incidenţă a cancerului pulmonar la bărbaţii afro-americani.207 Cancerul pulmonar este, de asemenea, o problemă majoră de sănătate a femeilor. Datorită tiparelor istorice de fumat, epidemia de cancer pulmonar a început mai târziu la femei decât la bărbaţi, dar, spre deosebire de situaţia bărbaţilor, ratele de incidenţă a cancerului pulmonar la femei abia acum încep să scadă.208 Chiar dacă cancerul pulmonar rămâne o problemă critică de sănătate publică, scăderea poverii generale a cancerului pulmonar observată acum în Statele Unite, ca şi în mare parte din lumea dezvoltată, reflectă strategiile de prevenire. O prioritate globală esenţială este prevenirea adoptării fumatului de ţigări în ţările în curs de dezvoltare, unde prevalenţa fumatului este încă scăzută.

O luare în considerare a epidemiologiei cancerului pulmonar întăreşte în mod constant o temă majoră: pandemia cancerului pulmonar este o consecinţă a dependenţei tragice şi răspândite de ţigări în întreaga lume. Reducerea pandemiei de cancer pulmonar va necesita prevenirea tinerilor să înceapă să fumeze şi promovarea eficientă a renunţării la fumat în rândul fumătorilor dependenţi. Piaţa în expansiune rapidă a produselor din tutun şi a dispozitivelor de eliberare a nicotinei şi trecerea către modele de utilizare mixtă la fumătorii mai tineri vor necesita supraveghere pentru a caracteriza prevalenţa utilizării şi cercetarea etiologică pentru a determina impactul net al utilizării în lumea reală a acestor produse.

Puncte cheie

În Statele Unite, cancerul pulmonar rămâne principala cauză de deces prin cancer atât la bărbaţi, cât şi la femei.

Cauza predominantă a cancerului pulmonar este expunerea la fumul de tutun, fumatul activ provocând majoritatea cazurilor, dar fumatul pasiv contribuind şi la povara cancerului pulmonar.

Reducerea prevalenţei fumatului la bărbaţi de la sfârşitul anilor 1960 până în anii 1980 va continua să conducă în scădere a ratei mortalităţii prin cancer pulmonar în prima parte a secolului XXI.

Din fericire, expunerile la substanţe cancerigene respiratorii profesionale majore au fost în mare măsură controlate, dar populaţia este încă expusă la cauzele de mediu ale cancerului pulmonar, inclusiv radonul, a doua cauză principală de deces prin cancer pulmonar.

Cancerul pulmonar este semnificativ mai probabil să se dezvolte la persoanele infectate cu HIV decât la persoanele neinfectate; mecanismele care stau la baza acestei asocieri nu sunt încă clar stabilite.

Asemănări şi diferenţe de gen există în cancerul pulmonar. Cel mai important fapt este că, printre fumători, un istoric similar de fumat are ca rezultat un risc similar de cancer pulmonar pentru femei şi bărbaţi. Printre cei care nu fumează niciodată, comparativ cu bărbaţii, femeile au o incidenţă generală mai mare a cancerului pulmonar, în special a adenocarcinomului cu mutaţii ale receptorului factorului de creştere epidermic.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Alberg AJ, Brock MV, Ford JG şi colab.: Epidemiologia cancerului pulmonar: diagnosticul şi managementul cancerului pulmonar, ed 3. Colegiul American al Medicilor Piept orientări de practică clinică bazate pe dovezi. Cufăr 143(5 Suppl):e1S-29S, 2013.

Cote ML, Liu M, Bonassi S, et al: Risc crescut de cancer pulmonar la persoanele cu antecedente familiale de boală: o analiză comună de la Consorţiul Internaţional de Cancer pulmonar. Eur J Cancer 48:1957-1968,

2012.

Pirie K, Peto R, Reeves GK, et al: Riscurile secolului 21 ale fumatului şi beneficiile renunţării: un studiu prospectiv asupra unui milion de femei din Marea Britanie. Lancet 381(9861):133-141, 2013.

Thun MJ, Carter BD, Feskanich D şi colab.: tendinţele de 50 de ani în mortalitatea legată de fumat în Statele Unite. N Engl J Med 368:351-364, 2013.

World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research: Alimentaţie, nutriţie, activitate fizică şi prevenirea cancerului: o perspectivă globală, Washington, DC, 2007, AICR.

Referinţe

Jemal A, Bray F, Center MM, et al: Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 61:69-90, 2011.

Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane din SUA (USDHHS): Reducerea consecinţelor fumatului asupra sănătăţii. 25 de ani de progres. A Report of the Surgeon General, Washington, DC, 1989, Imprimeria Guvernului SUA.

White C: Cercetări privind fumatul şi cancerul pulmonar: un reper în istoria epidemiologiei bolilor cronice. Yale J Biol Med 63:29-46, 1990.

Colegiul Regal al Medicilor din Londra: Fumatul şi sănătatea. Rezumatul unui raport al Colegiului Regal al Medicilor din Londra privind fumatul în legătură cu cancerul pulmonar şi alte boli, Londra, 1962, Pitman Medical, pp S2-S70.

Departamentul SUA pentru Educaţie pentru Sănătate şi Bunăstare (DHEW): Fumatul şi sănătatea. Raportul Comitetului Consultativ către chirurgul general. Publicaţia DHEW Nr. [PHS] 1103, Washington, DC, 1964, Imprimeria Guvernului SUA.

Agenţia Internaţională pentru Cercetarea Cancerului (IARC): Fumul de tutun şi fumatul involuntar. IARC Monografia 83, Lyon, Franţa, 2004, Agenţia Internaţională pentru Cercetare a Cancerului.

Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane din SUA (USDHHS): Efectele asupra sănătăţii ale fumatului activ: un raport al Chirurgului General, Washington, DC, 2004, Imprimeria Guvernului SUA.

Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane din SUA (USDHHS): Efectele asupra sănătăţii ale expunerii involuntare la fumul de tutun, Rockville, MD, 2006, Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane din SUA (USDHHS): Cum fumatul de tutun cauzează boli: biologia şi baza comportamentală pentru bolile atribuibile fumatului, 2010, Rockville, MD, 2010, Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor (CDC).

9a. Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane din SUA: Consecinţele fumatului asupra sănătăţii: 50 de ani de progres. Un raport al Chirurgului General, Atlanta, GA, 2014, Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane din SUA, Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor, Oficiul pentru fumat şi sănătate.

9b. Alberg AJ, Shopland DR, Cummings KM: Raportul chirurgului general din 2014: comemorarea a 50 de ani de la raportul din 1964 al Comitetului consultativ către chirurgul general al SUA şi actualizarea dovezilor privind consecinţele fumatului de ţigară asupra sănătăţii. Am J Epidemiol 179:403-142, 2014.

Wingo PA, Cardinez CJ, Landis SH, et al: Tendinţe pe termen lung în mortalitatea prin cancer în Statele Unite, 1930-1998. Cancer 97:3133-3275,

2003.

Institutul Naţional al Cancerului şi Centrul Naţional de Statistică în Sănătate: programul de supraveghere, epidemiologie şi rezultate finale (SEER). SEER Stat Database: Mortality 2003. <http://seer.cancer.gov/>.

Societatea Americană de Cancer: Fapte şi cifre despre cancer 2008, Atlanta, 2008, Societatea Americană de Cancer.

Wingo PA, Ries LA, Giovino GA, et al: Raport anual către naţiune privind starea cancerului, 1973-1996, cu o secţiune specială despre cancerul pulmonar şi fumatul de tutun. J Natl Cancer Inst 91:675-690, 1999.

Jemal A, Chu KC, Tarone RE: Tendinţele recente ale mortalităţii prin cancer pulmonar în Statele Unite. J Natl Cancer Inst 93:2 77-283, 2001.

Shopland DR: Efectul fumatului asupra incidenţei şi mortalităţii cancerului pulmonar. În Johnson BE, Johnson DH, editori: Lung cancer, New York, 1995, John Wiley & Sons, pp 1-14.

McKay FW, Hanson MR, Miller RW: Mortalitatea prin cancer în Statele Unite: 1950-1977. Natl Cancer Inst Monogr 59:1-475, 1982.

Ries LAG, Miller BA, Hankey BF, et al: Cancer statistics review, Bethesda, MD, 1995, US Government Printing Office, pp 1973-1991.

Horm JW, Cicero JB: SEER Program: cancer incidence and mortality in the United States, Washington, DC, 1984, US Government Printing Office, pp 1973-1981.

Institutul Naţional al Cancerului: site-ul web SEER al Institutului Naţional al Cancerului. Programul de supraveghere, epidemiologie şi rezultate finale (SEER), 2001. <http://seer.cancer.gov/>.

Travis WD, Travis LB, Devesa SS: Cancer pulmonar. Cancer 75:191-202, 1995.

Stewart SL, Cardinez CJ, Richardson LC, et al: Supravegherea cancerelor asociate cu consumul de tutun - Statele Unite, 1999-2004. MMWR Surveill Summ 57:1-33, 2008.

Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al, editori: SEER cancer statistics review, Bethesda, MD, 1975-2010, Institutul Naţional al Cancerului. <http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/>. Pe baza transmiterii datelor SEER din noiembrie 2012, postată pe site-ul web SEER, aprilie 2013.

Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane al SUA (USDHHS): Serviciul de Sănătate Publică, Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor (CDC), Centrul Naţional pentru Prevenirea Bolilor Cronice şi Promovarea Sănătăţii, Office on Smoking and Health: prevenirea consumului de tutun în rândul tinerilor: un raport al Chirurgului General, Washington, DC, 1994, Imprimeria Guvernului SUA.

Societatea Americană de Cancer: Fapte şi cifre despre cancer pentru hispanici/latini 2006-2008, Atlanta, 2006, Societatea Americană de Cancer.

McCracken M, Olsen M, Chen MS Jr, şi colab: Incidenţa cancerului, mortalitatea şi factorii de risc asociaţi în rândul americanilor asiatici de etnii chineze, filipineze, vietnameze, coreene şi japoneze. CA Cancer J Clin 57:190-205, 2007.

Pinsky PF: Diferenţele rasiale şi etnice în incidenţa cancerului pulmonar: cât de mult se explică prin diferenţele în tiparele de fumat? (Statele Unite). Cancer Causes Control 17:1017-1024, 2006.

Haiman CA, Stram DO, Wilkens LR, et al: Diferenţele etnice şi rasiale în riscul de cancer pulmonar legat de fumat. N Engl J Med 354:333-342, 2006.

Coleman MP, Esteve J, Damiecki P, et al: Trends in cancer incidence and mortality, Lyon, Franţa, 1993, Agenţia Internaţională pentru Cercetare în Cancer.

Gilliland FD, Samet JM: Cancer pulmonar. Cancer Surv 19-20:175-195, 1994.

National Cancer Institute (NCI): Cancer Statistics Branch, and Division of Cancer Prevention and Control: cancer rates and risks, Bethesda, MD, 1996, National Institutes of Health.

Parkin DM, Pisani P, Lopez AD, et al: Cel puţin unul din şapte cazuri de cancer este cauzat de fumat. Estimări globale pentru 1985. Int J Cancer 59:494-504, 1994.

Boffetta P, Parkin DM: Cancerul în ţările în curs de dezvoltare. CA Cancer J Clin 44:81-90, 1994.

Jemal A, Bray F, Center MM, et al: Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 61:69-90, 2011.

Yang L, Parkin D, Ferlay J: Estimări ale incidenţei cancerului în China pentru 2000 şi proiecţii pentru 2005. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 14:243-250, 2005.

Yang G, Wang Y, Zeng Y şi colab.: Tranziţia rapidă a sănătăţii în China, 1990-2010: constatări din Studiul Global Burden of Disease 2010. Lancet 381(9882):1987-2015, 2013.

Stocurile P, Campbell JM: Rata mortalităţii prin cancer pulmonar în rândul nefumătorilor şi fumătorilor de pipă şi ţigări: o evaluare în legătură cu poluarea aerului cu benzpiren şi alte substanţe. Br Med J 2:923-929, 1955.

Blot WJ, Fraumeni JF: Cancer printre lucrătorii şantierului naval Banbury Report 9. Quantification of ocupational cancer, Cold Spring Harbor, NY, 1981, Cold Spring Harbor Laboratory.

Grupul de lucru privind statisticile cancerului din SUA: Statisticile cancerului din SUA: incidenţa şi mortalitatea în 2004, Atlanta, 2007, Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane din SUA, Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor (CDC) şi Institutul Naţional al Cancerului.

Churg A: tipul de celule canceroase pulmonare şi expunerea la azbest. În Samet JM, editor: Epidemiology of pulmonar cancer, New York, 1994, Marcel Dekker, pp 413-436.

Parkin M, Samet J, Tyczynski JE, et al: Epidemiologie şi etiologie a cancerului pulmonar. În Travis W, Brambilla E, Muller-Hermelink H, et al, editori: Organizaţia Mondială a Sănătăţii, clasificarea tumorilor, Agenţia Internaţională pentru Cercetare în Patologia Cancerului şi genetica tumorilor pulmonare, pleurei, timusului şi inimii, Lyon, Franţa, 2004, Agenţia Internaţională de Cercetare a Cancerului, pp. 12-15.

Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al: Asociaţia internaţională pentru studiul cancerului pulmonar/Societatea toracică americană/Societatea respiratorie europeană clasificarea internaţională multidisciplinară a adenocarcinomului pulmonar. J Thoracic Oncol 6(2):244-285, 2011.

Warth A, Muley T, Meister M şi colab.: Sistemul de clasificare a adenocarcinomului pulmonar romanul histologic Asociaţia Internaţională pentru Studiul Cancerului pulmonar/Societatea Americană Toracică/Societatea Europeană de Respiraţie este un predictor de supravieţuire independent de stadiu. J Clin Oncol 30:1438-1446, 2012.

Russell PA, Wainer Z, Wright GM şi colab.: Subtipul de adenocarcinom pulmonar prezice supravieţuirea pacientului?: un studiu clinicopatologic bazat pe noua clasificare internaţională multidisciplinară a adenocarcinomului pulmonar al Asociaţiei Internaţionale pentru Studiul Cancerului pulmonar/Societatea Americană Toracică/Societatea Europeană de Respiraţie. J Thoracic Oncol 6:1496-1504, 2011.

Yoshizawa A, Sumiyoshi S, Sonobe M şi colab: Validarea clasificării adenocarcinomului pulmonar IASLC/ATS/ERS pentru prognostic şi asociere cu mutaţiile genelor EGFR şi KRAS: analiza a 440 de pacienţi japonezi. J Thoracic Oncol 8:52-61, 2013.

Wu-Williams AH, Samet JM: Cancerul pulmonar şi fumatul de ţigări. În Samet JM, editor: Epidemiology of pulmonar cancer, New York, 1994, Marcel Dekker, pp 71-108.

Wynder EL, Covey LS: Modele epidemiologice în cancerul pulmonar după tip histologic. Eur J Cancer Clin Oncol 23:1491-1496, 1987.

Wynder EL, Muscat JE: Epidemiologia în schimbare a fumatului şi a histologiei cancerului pulmonar. Environ Health Perspect 103(Suppl 8):143-148, 1995.

Consiliul Naţional de Cercetare (NRC): Comitetul pentru riscurile pentru sănătate ale expunerii la radon, Consiliul pentru cercetarea efectelor radiaţiilor şi Comisia pentru ştiinţe ale vieţii: efectele asupra sănătăţii ale expunerii la radon (BEIR VI), Washington, DC, 1999, National Academy Press.

Charloux A, Quoix E, Wolkove N, şi colab.: Incidenţa în creştere a adenocarcinomului pulmonar: realitate sau artefact? O revizuire a epidemiologiei adenocarcinomului pulmonar. Int J Epidemiol 26:14-23, 1997.

Vincent RG, Pickren JW, Lane WW, et al: Histopatologia în schimbare a cancerului pulmonar: o revizuire a 1682 de cazuri. Cancer 39:1647-1655, 1977.

Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW: Tendinţe în incidenţa şi prognosticul subtipurilor histologice de cancer pulmonar în America de Nord, Australia, Noua Zeelandă şi Europa. Cancerul pulmonar 31:123-137,

2001.

Hoffmann D, Hoffmann I: Ţigara în schimbare, 1950-1995. J Toxicol Environ Health 50:307-364, 1997.

Institutul Naţional al Cancerului (NCI): Metoda de testare a ţigărilor FTC pentru determinarea randamentelor de gudron, nicotină şi monoxid de carbon ale ţigărilor din SUA. Monografia 7, Bethesda, MD, 1996, National Institutes of Health.

Thun MJ, Lally CA, Flannery JT, et al: Fumatul de ţigări şi modificările histopatologiei cancerului pulmonar. J Natl Cancer Inst 89:15801586, 1997.

Alberg AJ, Ford JG, Samet JM: Epidemiologia cancerului pulmonar: ghiduri de practică clinică bazate pe dovezi ale ACCP (ediţia a 2-a). Cufăr 132(Suppl 3):29S-55S, 2007.

Samet JM, Cohen AJ: Poluarea aerului şi cancerul pulmonar. În Holgate ST, Samet JM, Koren HS, et al, editori: Air pollution and health, San Diego, 1999, Academic Press, pp 841-864.

Samet JM, Avila-Tang E, Boffetta P, et al: Cancerul pulmonar la cei care nu fumează niciodată: epidemiologie clinică şi factori de risc de mediu. Clin Cancer Res 15:5626-5645, 2009.

Thun MJ, Carter BD, Feskanich D şi colab.: tendinţe de 50 de ani în mortalitatea legată de fumat în Statele Unite. N Engl J Med 368:351-364,

2013.

National Institutes of Health (NIH) şi National Cancer Institute: Fumatul şi trabucurile: efecte şi tendinţe asupra sănătăţii. Monografia pentru controlul tutunului 9. Publicaţia NIH nr. 98-4302, Bethesda, MD, 1998, Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane din SUA.

Mortalitatea datorată fumatului, ani de viaţă potenţial pierduţi şi pierderi de productivitate—Statele Unite, 2000-2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 57:1226-1228, 2008.

Organizaţia Mondială a Sănătăţii: Raportul OMS privind epidemia globală de tutun, 2008: pachetul MPOWER, Geneva, 2008, Organizaţia Mondială a Sănătăţii.

Thun MJ, Day-Lally CA, Myers DG, et al: Trends in tobacco smoking and mortality from cigarette use in Cancer Prevention Studies I (1959-1965) and II (1982-1988). În Burns DM, Garfinkel L, Samet JM, editori: schimbări în riscurile bolilor legate de ţigări şi implicaţiile lor pentru prevenire şi control, Bethesda, MD, 1997, US Government Printing Office, pp 305-382.

Doll R, Peto R: Fumatul de ţigară şi carcinomul bronşic: relaţii de doză şi timp între fumătorii obişnuiţi şi nefumătorii de-a lungul vieţii. J Epidemiol Community Health 32:303-313, 1978.

Peto R: Influenţa dozei şi a duratei fumatului asupra ratelor cancerului pulmonar. În Zaridze D, Peto R, editori: Tutun: un pericol internaţional major pentru sănătate. Actele unei întâlniri internaţionale. Moscova, 4-6 iunie 1985. IARC Sci Publ nr. 74, Lyon, Franţa, 1986,

Organizaţia Mondială a Sănătăţii, Agenţia Internaţională de Cercetare a Cancerului, pp. 23-33.

Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane din SUA (USDHHS): Fumatul şi sănătatea: un raport de stare naţională, Washington, DC, 1987, Imprimeria Guvernului SUA.

Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V et al: Pericolele fumatului în secolul XXI şi beneficiile renunţării în Statele Unite. N Engl J Med 368(4):341-350, 2013.

Pirie K, Peto R, Reeves GK, et al: Million Women Study Collaborators. Pericolele secolului 21 ale fumatului şi beneficiile renunţării: un studiu prospectiv asupra unui milion de femei din Marea Britanie. Lancet 381(9861): 133-141, 2013.

Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane din SUA (USDHHS): Beneficiile pentru sănătate ale renunţării la fumat. Un raport al chirurgului general. DHHS Publication Number, Washington, DC, 1990, Imprimeria Guvernului SUA, pp 90-8416.

Hrubec Z, McLaughlin JK: Fostul fumat de ţigară şi mortalitate printre veteranii americani: o urmărire de 26 de ani, 1954-1980. În Burns DM, Garfinkel L, Samet JM, editori: Modificări în riscurile bolilor legate de ţigări şi implicaţia lor pentru prevenire şi control, Bethesda, MD, 1997, Oficiul de imprimare al guvernului SUA, pp 501-530.

Hoffmann D, Hoffmann I, El-Bayoumy K: Ţigara mai puţin dăunătoare: o problemă controversată. Un omagiu adus lui Ernst L. Wynder. Chem Res Toxicol 14:767-790, 2001.

Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane din SUA (USDHHS): Institutul Naţional al Cancerului: riscuri asociate cu fumatul ţigărilor cu randamente scăzute de gudron şi nicotină măsurate la maşină, Bethesda, MD, 2001, National Institutes of Health.

Stratton K, Shetty P, Wallace R, et al: Curăţarea fumului: evaluarea bazei ştiinţifice pentru reducerea efectelor nocive ale tutunului, Washington, DC, 2001, National Academy Press.

Popova L, Ling PM: Utilizarea alternativă a produselor din tutun şi renunţarea la fumat: un studiu naţional. Am J Public Health 103(5):923-930, 2013.

Kamerow D: Big Tobacco aprinde ţigările electronice. Br Med J 346:f3418, 2013.

Schuster RM, Hertel AW, Mermelstein R: Trabucuri, trabucuri şi puţină utilizare a trabucului în rândul adolescenţilor actuali care fumează ţigări. Nicotine Tob Res 15(5):925-931, 2013.

Jawad M, McEwen A, McNeill A, et al: În ce măsură ar trebui fumatul tutunului cu pipă de apă să devină o prioritate de sănătate publică? Dependenţă 108:18973-18974, 2013.

MMWR: Consumul de ţigări şi tutun combustibil — Statele Unite, 2000-2011. MMWR 61:565-577, 2012.

Young D, Yong HH, Borland R şi colab.: Tendinţe în fumatul de tip roll-your-your-self: constatări din Sondajul ITC în patru ţări (2000-2008). J Environ Public Health 406283, 2012.

Maziak W: Pipa de apă: un risc global emergent pentru cancer. Cancer Epidemiol 37(1):1-4, 2013.

Dockrell M, Morison R, Bauld L şi colab: E-ţigarete: prevalenţă şi atitudini în Marea Britanie. Nicotine Tob Res 15:1737-1744, 2013.

Li J, Bullen C, Newcombe R, et al: Utilizarea şi acceptabilitatea ţigărilor electronice printre fumătorii din Noua Zeelandă. NZ Med J 126(1375):48-57, 2013.

Hirayama T: Soţiile nefumătoare ale fumătorilor înrăiţi au un risc mai mare de cancer pulmonar: un studiu din Japonia. Br Med J 282:183-185, 1981.

Trichopoulos D, Kalandidi A, Sparros L şi colab.: Cancer pulmonar şi fumat pasiv. Int J Cancer 27:1-4, 1981.

Comitetul Naţional de Cercetare (NRC) pentru fumatul pasiv: fumul de tutun din mediu: măsurarea expunerilor şi evaluarea efectelor asupra sănătăţii, Washington, DC, 1986, National Academy Press.

Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane din SUA (USDHHS): Consecinţele asupra sănătăţii ale fumatului involuntar: un raport al chirurgului general. Publicaţia DHHS nr. (CDC), Washington, DC, 1986, US Government Printing Office, pp 87-8398.

California Environmental Protection Agency (Cal EPA) şi Air Resources Board: Propunerea de identificare a fumului de tutun din mediu ca contaminant toxic al aerului, Sacramento, CA, 2005, Agenţia pentru Protecţia Mediului din California.

Fontham ET, Correa P, Reynolds P, et al: Fumul de tutun din mediu şi cancerul pulmonar la femeile nefumătoare. Un studiu multicentric. J Am Med Assoc 271:1752-1759, 1994.

Boffetta P, Agudo A, Ahrens W, et al: Studiu multicentric de caz-control al expunerii la fumul de tutun din mediu şi cancerul pulmonar în Europa. J Natl Cancer Inst 90:1440-1450, 1998.

Hackshaw A: Fumatul pasiv: hârtia nu diminuează concluzia rapoartelor anterioare. Br Med J 32 7:501-502, 2003.

Stayner L, Bena J, Sasco AJ, et al: Riscul de cancer pulmonar şi expunerea la locul de muncă la fumul de tutun din mediu. Am J Public Health 97:545-551, 2007.

World Cancer Research Fund şi American Institute for Cancer Research: Alimentaţie, nutriţie, activitate fizică şi prevenirea cancerului: o perspectivă globală, Washington, DC, 2007, Institutul American de Cercetare a Cancerului.

Lam TK, Gallicchio L, Lindsley K, et al: Consumul de legume crucifere şi riscul de cancer pulmonar: o revizuire sistematică. Biomarkeri de epidemiol de cancer Prev 18:184-195, 2009.

Peto R, Doll R, Buckley JD, et al: Beta-carotenul alimentar poate reduce semnificativ ratele de cancer la om? Nature 290:201-208, 1981.

Gallicchio L, Boyd K, Matanoski G şi colab: Carotenoizi şi riscul de a dezvolta cancer pulmonar: o revizuire sistematică. Am J Clin Nutr 88:372383, 2008.

Cook NR, Le IM, Manson JE şi colab.: Efectele suplimentării cu beta-caroten asupra incidenţei cancerului în funcţie de caracteristicile iniţiale în Physicians' Health Study (Statele Unite). Cancer Causes Control 11:617-626, 2000.

Virtamo J, Pietinen P, Huttunen JK şi colab.: Incidenţa cancerului şi a mortalităţii după suplimentarea cu alfa-tocoferol şi beta-caroten: o urmărire postintervenţie. J Am Med Assoc 290:476-485,

2003.

Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, şi colab: The Beta-Caroten and Retinol Efficacy Trial: incidenta cancerului pulmonar şi a mortalităţii bolilor cardiovasculare pe parcursul a 6 ani de urmărire după oprirea suplimentelor cu betacaroten şi retinol. J Natl Cancer Inst 96:1743-1750,

2004.

Korte JE, Brennan P, Henley SJ, et al: Meta-analiză specifică dozei şi analiza sensibilităţii relaţiei dintre consumul de alcool şi riscul de cancer pulmonar. Am J Epidemiol 155:496-506, 2002.

Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R şi colab.: O revizuire a agenţilor cancerigeni umani-partea C: metale, arsenic, praf şi fibre. Lancet Oncol 10:453-454, 2009.

Agenţia Internaţională pentru Cercetare a Cancerului: O revizuire a agenţilor cancerigeni umani. Partea C: arsen, metale, fibre şi praf, Lyon, Franţa, 2009, Grupul de lucru IARC privind evaluarea riscurilor cancerigene pentru oameni.

Siemiatycki J, editor: Factorii de risc pentru cancer la locul de muncă, Boston, 1991, CRC Press.

Institutul pentru efectele asupra sănătăţii, Comitetul de cercetare pentru azbest şi comitetul de revizuire a literaturii: azbestul în clădirile publice şi comerciale: o revizuire a literaturii şi o sinteză a cunoştinţelor actuale, Cambridge, MA, 1991, Health Effects Institute.

Doll R: Mortality from cancer pulmonar in asbestos workers 1955. Br J Ind Med 50:485-490, 1993.

Selikoff IJ, Churg J, Hammond EC: Expunerea la azbest şi neoplazia. J Am Med Assoc 188:22-26, 1964.

Selikoff IJ, Hammond EC, Seidman H: Experienţa mortalităţii lucrătorilor în izolaţie din Statele Unite şi Canada, 1943-1976. Ann NY Acad Sci 330:91-116, 1979.

Selikoff IJ, Hammond EC, Seidman H: Latenţa bolii azbest printre lucrătorii de izolaţie din Statele Unite şi Canada. Cancer 46:2736-2740, 1980.

Newhouse ML, Berry G: Modele de mortalitate la muncitorii din fabricile de azbest din Londra. Ann NY Acad Sci 330:53-60, 1979.

Lemen RA, Dement JM, Wagoner JK: Epidemiologia bolilor legate de azbest. Environ Health Perspect 34:1-11, 1980.

Samet JM: Fibroza pulmonară idiopatică creşte riscul de cancer pulmonar? Am J Respir Crit Care Med 161:1-2, 2000.

Daniels CE, Jett JR: Boala pulmonară interstiţială predispune la cancerul pulmonar? Curr Opin Pulm Med 11:431-43 7, 2005.

Henderson DW, Rodelsperger K, Woitowitz HJ, et al: După Helsinki: o revizuire multidisciplinară a relaţiei dintre expunerea la azbest şi cancerul pulmonar, cu accent pe studiile publicate în perioada 1997-2004. Pathology 36:517-550, 2004.

Nelson HH, Kelsey K: Epidemiologia moleculară a azbestului şi a tutunului în cancerul pulmonar. Oncogene 21:7284-7288, 2002.

Hammond EC, Selikoff IJ, Seidman H: Expunerea la azbest, fumatul şi rata mortalităţii. Ann NY Acad Sci 330:473-490, 1979.

Hendee WR: Estimarea riscurilor de radiaţii. BEIR V şi semnificaţia sa pentru medicină. J Am Med Assoc 268:620-624, 1992.

Consiliul Naţional de Cercetare (NRC) şi Comitetul pentru efectele biologice ale radiaţiilor ionizante: riscurile pentru sănătate ale radonului şi ale altor emiţători alfa depozitaţi intern: BEIR IV, Washington, DC, 1988, National Academy Press.

Lantz PM, Mendez D, Philbert MA: Radon, fumat şi cancer pulmonar: necesitatea de a reorienta politica de control al radonului. Am J Public Health 103:443-447, 2013.

Krewski D, Lubin JH, Zielinski JM şi colab: O analiză combinată a studiilor de caz-control din America de Nord privind radonul rezidenţial şi cancerul pulmonar. J Toxicol Environ Health A 69:533-597, 2006.

Darby S, Hill D, Deo H şi colab: Radon rezidenţial şi cancer pulmonar — Rezultate detaliate ale unei analize colaborative a datelor individuale privind 7148 de persoane cu cancer

pulmonar și 14208 persoane fără cancer pulmonar din 13 studii epidemiologice din Europa. Scand J Work Environ Health 32(Suppl 1):1-83, 2006.

Pawel DJ, Puskin JS: Evaluarea Agenției pentru Protecția Mediului din SUA a riscurilor cauzate de radonul din interior. Sănătate Phys 87:68-74,

2004.

Consiliul Național de Cercetare (NRC) și Comitetul de Evaluare a Riscurilor pentru Sănătate din expunerea la niveluri scăzute de radiații ionizante: BEIR VII Faza 2, Washington, DC, 2005, Academia Națională de Științe.

Shimizu Y, Schull WJ, Kato H: Riscul de cancer printre supraviețuitorii bombei atomice. Studiul RERF privind durata de viață. Fundația de cercetare a efectelor radiațiilor. J Am Med Assoc 264:601-604, 1990.

Preston DL, Ron E, Tokuoka S, et al: Incidența cancerului solid la supraviețuitorii bombei atomice: 1958-1998. Radiat Res 168:1-64, 2007.

Fazel R, Krumholz HM, Wang Y și colab.: Expunerea la radiații ionizante în doze mici din procedurile de imagistică medicală. N Engl J Med 361:849857, 2009.

Smith-Bindman R, Lipson J, Marcus R și colab.: Doza de radiații asociată cu examinările obișnuite cu tomografie computerizată și riscul asociat de cancer atribuit pe parcursul vieții. Arch Intern Med 169:2078-2086, 2009.

Berrington de Gonzalez A, Mahesh M, Kim KP și colab: Riscurile de cancer proiectate de la scanările tomografice computerizate efectuate în Statele Unite în 2007. Arch Intern Med 169:2071-2077, 2009.

National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM și colab.: Reducerea mortalității prin cancer pulmonar cu screening tomografic computerizat cu doze mici. N Engl J Med 365(5):395-409, 2011.

US Preventive Services Task Force: Screening pentru cancerul pulmonar: proiect de declarație de recomandare. Publicația AHRQ nr. 13-05196-EF- 3. <http://www.uspreventiveservicestask force.org/draftrec.htm>.

Berrington de Gonzalez A, Kim KP, Berg CD: Screening cu tomografie computerizată pulmonară cu doze mici înainte de vârsta de 55 de ani: estimări ale reducerii mortalității necesare pentru a depăși riscul de cancer indus de radiații. J Med Screen 15:153-158, 2008.

Mascalchi M, Belli G, Zappa M, et al: Analiza risc-beneficiu a expunerii la raze X asociată cu screening-ul cancerului pulmonar în Italung-CT Trial. AJR Am J Roentgenol 187:421-429, 2006.

Consiliul Național de Cercetare (NRC): Comisia pentru Științe ale Vieții, Consiliul pentru toxicologie și pericole pentru sănătatea mediului și Comitetul pentru epidemiologia

poluanţilor atmosferici: epidemiologie şi poluare a aerului, Washington, DC, 1985, National Academy Press, pp 1-224.

Dockery DW, Pope CA 3rd, Xu X, et al: O asociere între poluarea aerului şi mortalitatea în şase oraşe din SUA. N Engl J Med 329:17531759, 1993.

Pope CA 3rd, Burnett RT, Thun MJ, et al: Cancer pulmonar, mortalitate cardiopulmonară şi expunere pe termen lung la poluarea aerului cu particule fine. J Am Med Assoc 287:1132-1141, 2002.

Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, et al: Poluarea aerului şi incidenţa cancerului pulmonar în 17 cohorte europene: analize prospective din Studiul european al cohortelor pentru efectele poluării aerului (ESCAPE). Lancet Oncol 14:813-822, 2013.

Katanoda K, Sobue T, Satoh H şi colab.: O asociere între expunerea pe termen lung la poluarea aerului ambiental şi mortalitatea cauzată de cancerul pulmonar şi bolile respiratorii în Japonia. J Epidemiol 21:132-143,

2011.

Cao J, Yang C, Li J, et al: Asocierea între expunerea pe termen lung la poluarea aerului exterior şi mortalitatea în China: un studiu de cohortă. J Hazard Mater 186:1594-1600, 2011.

Hales S, Blakely T, Woodward A: Poluarea aerului şi mortalitatea în Noua Zeelandă: studiu de cohortă. J Epidemiol Community Health 66:468-473,

2012.

Spengler JD: Surse şi concentraţii de poluare a aerului din interior. În Samet JM, Spengler JD, editori: Poluarea aerului din interior. O sănătate

perspectiva, Baltimore, 1991, Johns Hopkins University Press, pp. 33-67.

Agenţia Internaţională pentru Cercetarea Cancerului (IARC): Utilizarea casnică a combustibililor solizi şi prăjirea la temperatură înaltă. Monografii IARC privind evaluarea riscurilor cancerigene pentru oameni, Vol 95, Lyon, Franţa, 2008, Agenţia Internaţională pentru Cercetare a Cancerului.

Mumford JL, He XZ, Chapman RS şi colab.: Cancerul pulmonar şi poluarea aerului din interior în Xuan Wei, China. Science 235:217-220, 1987.

Mumford JL, Helmes CT, Lee XM şi colab.: Studii de tumorigenitate a pielii de şoarece ale emisiilor de ardere a cărbunelui şi lemnului în interior de la casele rezidenţilor din Xuan Wei, China, cu mortalitate ridicată prin cancer pulmonar. Carcinogenesis 11:397-403, 1990.

Lan Q, Chapman RS, Schreinemachers DM, et al: Îmbunătăţirea sobei de uz casnic şi riscul de cancer pulmonar în Xuanwei, China. J Natl Cancer Inst 94:826-835, 2002.

Hosgood HD 3rd, Chapman R, Shen M, et al: Utilizarea sobelor portabile este asociată cu un risc mai scăzut de mortalitate prin cancer pulmonar la utilizatorii de cărbune afumat pe viață. Br J Cancer 99:1934-1939, 2008.

Hosgood HD 3rd, Boffetta P Greenland S, et al: Utilizarea cărbunelui și a lemnului la domiciliu și riscul de cancer pulmonar: o analiză comună a Consorțiului Internațional de Cancer pulmonar. Environ Health Perspect 118:1743-1747,

2010.

Kurmi OP, Arya PH, Lam KB, et al: Riscul de cancer pulmonar și expunerea la fumul de combustibil solid: o revizuire sistematică și meta-analiză. Eur Respir J 40:1228-1237, 2012.

Lin HH, Murray M, Cohen T, et al: Efectele fumatului și ale consumului de combustibil solid asupra BPOC, cancerului pulmonar și tuberculozei în China: un studiu de modelare bazat pe timp, factor de risc multiplu. Lancet 372:1473-1483, 2008.

Herbst RS, Heymach JV Lippman SM: Cancer pulmonar. N Engl J Med 359:1367-1380, 2008.

Lissowska J, Foretova L, Dabek J, et al: Istoricul familial și riscul de cancer pulmonar: studiu internațional multicentric caz-control în Europa de Est și Centrală și meta-analize. Cancer Causes Control 21:1091-1104, 2010.

Cote ML, Liu M, Bonassi S, et al: Risc crescut de cancer pulmonar la persoanele cu antecedente familiale de boală: o analiză comună de la Consorțiul Internațional de Cancer pulmonar. Eur J Cancer 48:1957-1968, 2012.

Brennan P, Hainaut P, Boffetta P: Genetics of pulmonar-cancer susceptibility Lancet Oncol 12(4):399-408, 2011.

Sellers TA, Bailey-Wilson JE, Elston RC, et al: Evidence for Mendelian heritance in the pathogenesis of pulmonar cancer. J Natl Cancer Inst 82:1272-1279, 1990.

Braun MM, Caporaso NE, Page WF și colab.: Componenta genetică a cancerului pulmonar: studiu de cohortă de gemeni. Lancet 344:440-443, 1994.

Schwartz AG, Yang P Swanson GM: Riscul familial de cancer pulmonar în rândul nefumătorilor și rudelor acestora. Am J Epidemiol 144:554562, 1996.

Yang P, Schwartz AG, McAllister AE și colab.: Riscul de cancer pulmonar în familiile probandilor nefumători: eterogenitate în funcție de vârstă la diagnostic. Genet Epidemiol 17:253-273, 1999.

Garte S, Zocchetti C, Taioli E: Interacțiuni genă-mediu în aplicarea biomarkerilor de susceptibilitate la cancer în epidemiologie. IARC Sci Publ 142:251-264, 1997.

Vineis P, Veglia F, Benhamou S: polimorfism CYP1A1 T3801 C și cancer pulmonar: o analiză comună a 2451 de cazuri și 3358 de controale. Int J Cancer 104:650-657, 2003.

Le Marchand L, Guo C, Benhamou S şi colab.: Analiza grupată a polimorfismului CYP1A1 exon 7 şi a cancerului pulmonar (Statele Unite). Cancer Causes Control 14:339-346, 2003.

Benhamou S, Lee WJ, Alexandrie AK şi colab.: Analize meta şi grupate ale efectelor polimorfismelor glutation S-transferazei M1 şi fumatului asupra riscului de cancer pulmonar. Carcinogenesis 23:1343-1350,

2002.

Berwick M, Vineis P: Markeri de reparare a ADN-ului şi susceptibilitate la cancer la oameni: o revizuire epidemiologică. J Natl Cancer Inst 92:874-897, 2000.

Goode EL, Ulrich CM, Potter JD: Polimorfisme în genele de reparare a ADN-ului şi asocieri cu riscul de cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 11:1513-1530, 2002.

Gao WM, Romkes M, Day RD şi colab.: Asocierea polimorfismului XPD Asp312Asn a genei de reparare a ADN-ului cu mutaţii ale genei p53 în cancerul pulmonar fără celule mici, legat de tutun. Carcinogenesis 24:16711676, 2003.

Liang G, Xing D, Miao X şi colab: Variaţiile secvenţei în gena de reparare a ADN-ului XPD şi riscul de cancer pulmonar la o populaţie chineză. Int J Cancer 105:669-673, 2003.

Thorgeirsson TE, Geller F, Sulem P, et al: O variantă asociată cu dependenţa de nicotină, cancerul pulmonar şi boala arterială periferică. Nature 452:638-642, 2008.

Hung RJ, McKay JD, Gaborieau V şi colab.: Un loc de susceptibilitate pentru hărţile cancerului pulmonar la genele subunităţii receptorului de acetilcolină nicotinic pe 15q25. Nature 452:633-637, 2008.

Amos CI, Wu X, Broderick P şi colab.: Scanarea asocierii la nivel de genom a SNP-urilor etichetelor identifică un locus de susceptibilitate pentru cancerul pulmonar la 15q25.1. Nat Genet 40:616-622, 2008.

Liu P, Vikis HG, Wang D şi colab.: agregarea familială a variantelor de secvenţă comună pe 15q24-25.1 în cancerul pulmonar. J Natl Cancer Inst 100:1326-1330, 2008.

Wang Y, Broderick P, Webb E şi colab: Variantele comune 5p15.33 şi 6p21.33 influenţează riscul de cancer pulmonar. Nat Genet 40:1407-1409, 2008.

Guo H, Deng Q, Wu C şi colab.: Variaţiile HSPA1B la 6p21.3 sunt asociate cu riscul şi prognosticul cancerului pulmonar la populaţiile chineze. Cancer Res 71:7576-7586, 2011.

McKay JD, Hung RJ, Gaborieau V, et al: Lung cancer susceptibility locus at 5p15.33. Nature Genet 40:1404-1406, 2008.

Reţeaua de cercetare atlas al genomului cancerului: Caracterizarea genomică cuprinzătoare a cancerelor pulmonare cu celule scuamoase. Nature 489(7417): 519-525, 2012.

Jones PA, Baylin SB: Rolul fundamental al evenimentelor epigenetice în cancer. Nat Rev Genet 3:415-428, 2002.

Herman JG, Baylin SB: Silenţierea genelor în cancer în asociere cu hipermetilarea promotorului. N Engl J Med 349:2042-2054, 2003.

Belinsky SA, Nikula KJ, Palmisano WA şi colab.: Metilarea aberantă a p16 (INK4a) este un eveniment precoce în cancerul pulmonar şi un potenţial biomarker pentru diagnosticul precoce. Proc Natl Acad Sci USA 95:1189111896, 1998.

Palmisano WA, Divine KK, Saccomanno G şi colab.: Predicţia cancerului pulmonar prin detectarea metilării aberante a promotorului în spută. Cancer Res 60:5954-5958, 2000.

Hussain SP, Harris CC: Epidemiologia moleculară a cancerului uman: contribuţia studiilor spectrului de mutaţii ale genelor supresoare de tumori. Cancer Res 58:4023-4037, 1998.

Agenţia Internaţională pentru Cercetarea Cancerului (IARC): monografii IARC privind evaluarea riscului cancerigen al substanţelor chimice pentru oameni: fumatul de tutun. [Monografia 38], Lyon, Franţa, 1986, Organizaţia Mondială a Sănătăţii, IARC.

Francois T, Igual J, Cadranel J şi colab: Cancerul bronşic la pacienţii infectaţi cu virusul imunodeficienţei umane (HIV). Raportarea a 3 cazuri. Rev Pneumol Clin 46(3):99-102, 1990.

Pakkala S, Ramalingam SS: Cancerul pulmonar la pacienţii HIV-pozitivi. J Thorac Oncol 5(11):1864-1871, 2010.

Brock MV, Hooker CM, Engels EA şi colab.: Diagnostic întârziat şi mortalitate crescută într-o populaţie urbană cu HIV şi cancer pulmonar: implicaţii pentru îngrijirea pacientului. J Acquir Immune Deflc Syndr 43(1):47-55, 2006.

Kirk GD, Merlo C, O'Driscoll P, et al: Infecţia cu HIV este asociată cu un risc crescut de cancer pulmonar, independent de fumat. Clin Infect Dis 45:103-110, 2007.

Powles T, Thirwell C, Newsom-Davis T, et al: HIV influenţează negativ rezultatul în cancerul pulmonar avansat fără celule mici în era HAART? Br J Cancer 89:457-459, 2003.

Achenbach CJ, Cole SR, Kitahata MM, et al: Mortalitatea după diagnosticul de cancer la persoanele infectate cu HIV tratate cu terapie antiretrovială. SIDA 25(5):691-700, 2011.

Spina M, Sandri S, Serraino D şi colab.: Terapia cancerului pulmonar fără celule mici (NSCLC) la pacienţii cu infecţie cu HIV. GICAT. Grupul de Cooperare pentru SIDA şi Tumori. Ann Oncol 10 (Suppl 5): S87-S390, 1999.

Vyzula R, Remick SC: Cancerul pulmonar la pacienţii cu infecţie HIV. Lung Cancer 15:325-339, 1996.

Tirelli U, Spina M, Sandri S şi colab.: Carcinom pulmonar la 36 de pacienţi cu infecţie cu virusul imunodeficienţei umane. Grupul de cooperare italian pentru SIDA şi tumori. Cancer 88:563-569, 2000.

Bower M, Powles T, Nelson M şi colab: Cancerul pulmonar legat de HIV în era terapiei antiretrovirale foarte active. SIDA 17:371-375, 2003.

Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor: HIV printre afro-americani, 2011, pp 1-2.

Parker MS, Leveno DM, Campbell TJ şi colab.: Carcinom bronhogenic legat de SIDA: realitate sau ficţiune? Chest 113:154-161, 1998.

Shiels MS, Cole SR, Kirk GD şi colab: O meta-analiză a incidenţei cancerelor non-SIDA la persoanele infectate cu HIV. J Acquir Immune Defic Syndr 52:611-622, 2009.

Makinson A, Tenon JC, Eymard-Duvernay S, et al: Infecţia cu virusul imunodeficienţei umane şi cancerul pulmonar cu celule non-mici: supravieţuirea şi toxicitatea chimioterapiei antineoplazice într-un studiu de cohortă. J Thorac Oncol 6:1022-1029, 2011.

Hooker CM, Meguid RA, Hulbert A şi colab.: Infecţia cu virusul imunodeficienţei umane ca factor de prognostic la pacienţii chirurgicali cu cancer pulmonar fără celule mici. Annal Thoracic Surg 93:405-412, 2012.

Cotran RS, Kumar V Robbins SL, editori: Robbins pathologic basis of disease, ed 5, Philadelphia, 1994, WB Saunders.

Sin DD, Man SF: Impactul cancerelor şi bolilor cardiovasculare în boala pulmonară obstructivă cronică. Curr Opin Pulm Med 14:115-121, 2008.

Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane din SUA (USDHHS): Consecinţele fumatului asupra sănătăţii — Boala pulmonară obstructivă cronică. Un raport al Chirurgului General, Washington, DC, 1984, Imprimeria Guvernului SUA.

Koshiol J, Rotunno M, Consonni D şi colab: Boala pulmonară obstructivă cronică şi riscul modificat de cancer pulmonar într-un studiu de caz-control bazat pe populaţie. PLoS ONE 4:e7380, 2009.

Boffetta P: Cancerul uman de la poluanţii de mediu: dovezile epidemiologice. Mutat Res 608:157-162, 2006.

Ng TP: Silice şi cancer pulmonar: o controversă continuă. Ann Acad Med Singapore 23:752-755, 1994.

Pairon JC, Brochard P, Jaurand MC, et al: Silice şi cancer pulmonar: o problemă controversată. Eur Respir J 4:730-744, 1991.

Smith AH, Lopipero PA, Barroga VR: Meta-analiză a studiilor cancerului pulmonar printre silicotice. Epidemiology 6:617-624, 1995.

Barrett JC, Lamb PW, Wiseman RW: Mecanisme multiple pentru efectele cancerigene ale azbestului şi ale altor fibre minerale. Environ Health Perspect 81:81-89, 1989.

Henschke CI, Miettinen OS: Susceptibilitatea femeilor la agenţii cancerigeni din tutun. Lung Cancer 43:1-5, 2004.

Bain C, Feskanich D, Speizer FE şi colab.: Rata cancerului pulmonar la bărbaţi şi femei cu antecedente comparabile de fumat. J Natl Cancer Inst 96:826-834, 2004.

De Matteis S, Consonni D, Pesatori AC, et al: Sunt femeile care fumează cu risc mai mare de cancer pulmonar decât bărbaţii care fumează? Am J Epidemiol 177:601-612, 2013.

Alberg AJ, Wallace K, Silvestri GA, et al: Comentariu invitat: etiologia cancerului pulmonar la bărbaţi în comparaţie cu femeile. Am J Epidemiol 177:613-616, 2013.

Greiser CM, Greiser EM, Doren M: Terapia hormonală în menopauză şi riscul de cancer pulmonar - Revizuire sistematică şi meta-analiză. Maturitas 65:198-204, 2010.

Chlebowski RT, Anderson GL: Influenţa timpului de la menopauză şi mamografie asupra evaluării riscului de cancer de sân legat de terapia hormonală. J Natl Cancer Inst 103:284-285, 2011.

Slatore CG, Chien JW, Au DH, et al: Cancerul pulmonar şi terapia de substituţie hormonală: asociere în studiul vitaminelor şi stilului de viaţă. J Clin Oncol 28:1540-1546, 2010.

Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane din SUA (USDHHS): Consumul de tutun în rândul grupurilor minoritare rasiale/etnice din SUA: afro-americani, indieni americani şi nativi din Alaska, asiatici americani şi insulele din Pacific, hispanici. Un raport al chirurgului general, Washington, DC, 1998, USDHHS.

Kohler BA, Ward E, McCarthy BJ şi colab.: Raport anual către naţiune privind starea cancerului, 1975-2007, cu tumori ale creierului şi ale altor sisteme nervoase. J Natl Cancer Inst 103:714-736,

2011.

ASPECTE CLINICE
ALE CANCERULUI PULMONAR

GERARD A. SILVESTRI, MD, MS • NICHOLAS J. PASTIS, MD • NICHOLE T. TANNER, MD, MSCR • JAMES R. JETT, MD

DIAGNOSTIC INVAZIV ŞI TEHNICI DE STANALIZARE

Citologia sputei

Aspiraţia transtoracică cu ac

Bronhoscopia cu fibre optice

Ecografie endoscopică

Ecografia endobronşică

Mediastinoscopia

TRATAMENTUL CANCERULUI PLAMONI

Factori de prognostic pentru cancerul pulmonar

Tratamentul cancerului pulmonar fără celule mici pe etape

Cancerul pulmonar cu celule mici

ÎNGRIJIRI PALIATIV

CONSIDERAŢII SPECIALE ÎN CANCERUL PULMONAR

Tumorile Sulcusului Superior şi Pancoast

Sindrom

Sindromul Venei Cave Superioare

SINDROME PARANEOPLASTICE

Efecte musculoscheletice

Efecte hematologice

Hipercalcemie

Sindromul secreţiei inadecvate de hormon antidiuretic

Sindromul de corticotropină ectopică

Efecte neurologice

INTRODUCERE

Cancerul pulmonar este cea mai frecventă cauză de deces prin cancer la nivel mondial. În Statele Unite, cancerul pulmonar a reprezentat peste 250.000 de cazuri de cancer şi mai mult de 150.000 de decese din cauza cancerului în 2013.1 Capitolul 52 este dedicat epidemiologiei cancerului pulmonar, dar unele dintre informaţiile găsite în acesta merită repetate. De exemplu, numărul deceselor cauzate de cancer pulmonar în fiecare an depăşeşte numărul de decese cauzate de cancer de sân, de colon şi de prostată combinate. O concepţie greşită comună în rândul publicului larg este că cancerul de sân reprezintă mai multe decese prin cancer la femei. Cu toate acestea, cancerul pulmonar este acum cel mai mare ucigaş de cancer la femei şi va reprezenta 25% din decesele cauzate de cancer în rândul femeilor din Statele Unite. Deosebit de alarmant este faptul că femeile tinere se află în cea mai rapidă creştere demografică a noilor fumători de ţigări din Statele Unite. Mulţi au făcut în mod clar asocierea între controlul greutăţii şi fumatul de ţigări. Acest lucru va avea efecte asupra prevalenţei cancerului pulmonar în deceniile următoare.

Una dintre cele mai tulburătoare tendinţe în cancerul pulmonar este explozia ratelor de cancer pulmonar în ţările din lumea în curs de dezvoltare. În 1985, s-a estimat că au existat 921.000 de decese prin cancer pulmonar în întreaga lume - o creştere de 17% faţă de 1980.2 În 2011, cancerul pulmonar a reprezentat 13% din cazuri (1,6 milioane) şi 18% din decese (1,4 milioane) la nivel mondial. Anii 1990 au fost similari cu cei din Statele Unite în anii 1930, la aproximativ 5 la 100.000. Până în 1999, rata cancerului pulmonar la bărbaţi din ţările în curs de dezvoltare era de 14 la 100.000 şi era în creştere, comparativ cu o rată de 71 la 100.000 în ţările dezvoltate, care continuă să scadă. Aceste rate pot fi de fapt subestimări ale ratelor reale ale cancerului pulmonar, deoarece multe cazuri pot rămâne nediagnosticate sau subraportate în zonele în care asistenţa medicală nu este uşor disponibilă.2 Seriozitatea acestei probleme este exemplificată în China, unde se estimează că aproape 800.000 de bărbaţi chinezi au murit de cancer pulmonar în 1998. fumatul de ţigări la nivel mondial, ceea ce ar elimina aproape dezvoltarea cancerului pulmonar (vezi şi capitolul 46).

Acest capitol trece în revistă strategiile actuale pentru diagnostic, trece în revistă sistemul de stadializare şi descrie tratamentul actual al cancerului pulmonar. Pe cât posibil, a fost inclusă o revizuire bazată pe dovezi a celei mai bune literaturi disponibile în prezent. Rolul pneumologului este descris pentru fiecare aspect al îngrijirii cancerului pulmonar, de la diagnostic la stadializare până la îngrijirea complicaţiilor bolii în sine şi a complicaţiilor tratamentului cancerului.

Screening pentru cancer pulmonar

Grupul operativ al serviciilor preventive din SUA recomandă acum screening-ul pentru cancerul pulmonar cu tomografie computerizată (CT) cu doză mică la pacienţii cu risc ridicat (vezi capitolul 18). Înainte de 2013, nu existau dovezi suficiente pentru a susţine screening-ul pentru cancerul pulmonar.3 De exemplu, poziţia US Preventive Services Task Force din 2004 s-a bazat pe rezultatele a cinci studii randomizate, controlate care au

sugerat că nici radiografia toracică, nici citologia sputei nu îndeplinesc criteriul principal al unui test de screening benefic: o reducere a mortalității în cancer pulmonar care nu a inclus. un braț „fără screening”. Alții au avut, probabil, o dimensiune a eșantionului inadecvată. În 2011, rezultatele studiului Institutului Național al Cancerului pentru Prostată, Plămân, Colorectal și Ovarian au demonstrat că, într-un studiu randomizat de radiografie toracică comparativ cu niciun screening într-o populație cu risc scăzut de ambele sexe, nu a existat o reducere a mortalității prin cancer pulmonar în grupul examinat cu radiografia toracică în comparație cu îngrijirea obișnuită.

CT toracic s-a dovedit a fi mult mai sensibil pentru detectarea nodulilor pulmonari decât radiografia toracică standard. Au existat o serie de studii de screening cu un singur braț care utilizează tomografia computerizată cu doză mică (LDCT), definită ca o scanare cu o singură respirație care expune pacientul la o doză de radiații de cinci până la șase ori mai mică decât o scanare CT standard, cu sau fără citologie de spută. beneficiu. Testele fără brațe de control pot fi supuse diferitelor surse potențiale de părtinire. biasul de lungă durată este detectarea mai mare a tumorilor mai puțin agresive, cu creștere mai lentă decât a tumorilor mai agresive, cu creștere mai rapidă; iar supradiagnosticul este detectarea unor tumori care altfel nu ar provoca niciodată simptome sau moarte.

National Lung Cancer Screening Trial (NLST) este primul studiu randomizat pe scară largă care demonstrează un beneficiu convingător al mortalității pentru screening-ul cancerului pulmonar cu LDCT la persoanele cu risc ridicat. Studiul a inclus 33 de centre din Statele Unite. Participanții eligibili aveau vârste cuprinse între 55 și 74 de ani la momentul randomizării, aveau un istoric de cel puțin 30 de ani pachete de fumat de țigări și, dacă foștii fumători, s-au lăsat în ultimii 15 ani.15 Un total de 53.454 de persoane au fost înscrise; 26.722 au fost repartizați aleatoriu pentru screening-ul cu LDCT și 26.732 pentru screening-ul cu radiografie toracică. Orice nodul necalcificat găsit pe LDCT care măsoară cel puțin 4 mm în orice diametru și imaginile radiografice toracice cu orice nodul sau masă necalcificată au fost clasificate drept pozitive. Grupul de screening LDCT a avut o rată substanțial mai mare de teste de screening pozitive în comparație cu grupul de radiografie (turnul 1: 2 7,3% vs. 9,2%; runda 2: 2 7,9% vs. 6,2%; runda 3: 16,8% vs. 5%). În general, 39,1% dintre participanții din grupul LDCT și 16% din grupul cu radiografie au avut cel puțin un rezultat pozitiv al screening-ului. Dintre cei cu un rezultat pozitiv la screening, rata falspozitive a fost de 96,4% în grupul LDCT și 94,5% în grupul cu radiografie.

În grupul LDCT, 649 de cancere au fost diagnosticate după un test de screening pozitiv, 44 după un test de screening negativ și 367 dintre participanții care fie au ratat screening-ul, fie au primit diagnosticul după finalizarea fazei de screening. În grupul de radiografie, 279 de cancere au fost diagnosticate după un test de screening pozitiv, 137 după un test de screening negativ și 525 dintre participanții care fie au ratat screening-ul, fie au primit diagnosticul după finalizarea fazei de screening. Au existat un total de 356 de decese prin cancer pulmonar în grupul LDCT și 443 în grupul cu radiografie toracică, cu o reducere relativă a ratei de deces prin cancer pulmonar de 20% cu screening-ul LDCT. Mortalitatea totală a fost redusă cu 6,7%. Numărul necesar pentru screening-ul cu LDCT pentru a

preveni 1 deces din cauza cancerului pulmonar a fost de 320, ceea ce este comparabil cu cifrele din studiile privind screeningul mamografiei pentru cancerul de sân la femeile cu vârsta peste 50 de ani.

Una dintre preocupările legate de utilizarea LDCT pentru screening-ul cancerului pulmonar este rata ridicată a rezultatelor pozitive ale testelor care necesită investigaţii suplimentare. Cercetătorii din studiul NELSON au demonstrat că acest lucru poate fi depăşit prin utilizarea unui software de volumetrie semiautomat pentru a măsura diametrul şi timpul de dublare a volumului.16 Creşterea a fost definită ca o modificare a volumului între prima şi a doua scanare de 25% sau mai mare. Nodulii care îndeplinesc criteriile de creştere au fost apoi clasificaţi în trei categorii pe baza timpului de dublare a volumului (<400 zile; 400-600 zile; >600 zile). Această abordare a managementului nodulilor a dus la o scădere a ratei rezultatelor pozitive ale testelor la momentul iniţial de la 30% la 2%. Rezultatele finale privind reducerea mortalităţii prin cancer pulmonar în acest studiu sunt în aşteptare.

În ciuda rezultatelor impresionante de la NLST la adulţii cu risc ridicat, capacitatea de a generaliza rezultatele la alte populaţii a fost pusă la îndoială. Participanţii la NLST au fost înscrişi în spitale urbane de îngrijire terţiară cu expertiză în toate aspectele îngrijirii cancerului. Studiile LDCT au fost interpretate de radiologi toracici dedicaţi, cu experienţă în caracterizarea nodulilor şi oferind recomandări adecvate pentru urmărire. Ca urmare, puţini pacienţi au necesitat teste invazive suplimentare, iar urmărirea radiografică a fost suficientă pentru mulţi.

În schimb, practica comunitară dă naştere la potenţialul unei variaţii considerabile în managementul nodulilor pulmonari solitar identificaţi prin screeningul LDCT. Un studiu a demonstrat o variaţie dublă între regiunile geografice în utilizarea biopsiei ghidate de CT, variind de la 14,7 la 36,2 la 100.000 de adulţi. Această variaţie substanţială în managementul nodulilor pulmonari solitar poate duce la un număr crescut de proceduri invazive cu risc de vătămare. De exemplu, complicaţiile din biopsiile transtoracice includ o rată de sângerare de 1% (o treime dintre pacienţii afectaţi necesită transfuzii) şi o rată de 15% de pneumotorax. Mai mult de 6% din biopsiile ghidate de CT au ca rezultat un pneumotorax care necesită drenaj cu tubul toracic, o complicaţie importantă din punct de vedere clinic care are ca rezultat durere, imagistică serială cu expunere la radiaţii şi spitalizare. Pacienţii mai în vârstă şi cei cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) au un risc crescut de complicaţii legate de biopsie, care pot duce la o durată mai lungă de spitalizare, contribuind atât la creşterea costului, cât şi la rate mai mari ale insuficienţei respiratorii care pot afecta sănătatea pe termen lung.17-19.

O altă diferenţă între rezultatele NLST şi practica comunitară este că mortalitatea prin operaţia de cancer pulmonar a fost de 1% în NLST, în timp ce media naţională este între 3% şi 5% pentru o lobectomie. În timp ce participanţilor NLST li s-a permis să aleagă unde au fost evaluaţi şi gestionaţi nodulii detectaţi prin screening, mulţi au fost gestionaţi într-un site NLST cu volum mare şi suport dedicat intervenţiei chirurgicale toracice, ambele s-au dovedit a avea rezultate mai bune. mai tineri şi mai sănătoşi decât persoanele care ar participa la un screening amplu al cancerului pulmonar. Participanţii trebuiau să fie apţi din

punct de vedere medical pentru a fi supuşi unei intervenţii chirurgicale. Cei examinaţi în NLST au fost, de asemenea, mai puţin probabil să fie fumători actuali, mai puţin diverşi din punct de vedere etnic şi mai educaţi decât populaţia generală din SUA.22 Aceste diferenţe urmează efectul de voluntariat sănătos al studiilor de screening în care există o auto-selectare a persoanelor care sunt mai educate şi mai conştiente de sănătate şi care au acces mai bun la îngrijiri medicale.23

Dovezile NLST au contribuit la o revizuire sistematică care serveşte drept bază pentru o recomandare multisocietară pentru screening-ul acelor persoane care îndeplinesc criteriile de intrare NLST.24 Avertismentul faţă de recomandări este că screening-ul ar trebui să se facă numai în acele centre cu grupuri multidisciplinare capabile să ofere îngrijire cuprinzătoare aşa cum a fost prezent în studiu. Bazat în mare parte pe rezultatele NLST, în 2013, US Preventive Services Task Force a publicat un proiect de recomandare care acorda screening-ul cancerului pulmonar o recomandare de grad B (certitudine moderată că screening-ul anual pentru cancerul pulmonar cu LDCT are un beneficiu net moderat la persoanele asimptomatice cu risc ridicat).25 79 de ani cu istoric semnificativ de consum de tutun. Evaluarea lor a fost că beneficiul net moderat al screening-ului depinde de doi factori: (1) acurateţea interpretării imaginii ar fi comparabilă cu cea din NLST şi (2) cele mai multe fals pozitive ar putea fi gestionate fără proceduri invazive. 25

Pot exista bariere potenţiale în calea screening-ului cancerului pulmonar, în special la fumătorii actuali. Într-un studiu, fumătorii actuali au fost mai puţin probabil să creadă că detectarea precoce a cancerului ar avea ca rezultat o şansă bună de supravieţuire. De asemenea, fumătorii actuali sunt mai puţin probabil să ia în considerare screening-ul CT pentru cancerul pulmonar (71,2%) decât fumătorii niciodată (87,6%). În plus, doar jumătate dintre fumătorii actuali chestionaţi ar opta pentru rezecţia chirurgicală a unui cancer diagnosticat prin screening.26 În sfârşit, este semnificativ faptul că fumătorii reprezintă 31% din populaţie sub pragul sărăciei, comparativ cu 20% dintre cei care se află la sau peste pragul sărăciei27; ca urmare, este probabil ca fumătorii să fie o populaţie ţintă mai greu de atins pentru screening-ul pe scară largă în comunitate.

PREZENTARE

Din păcate, simptomele cancerului pulmonar pot fi nespecifice şi variabile, întârziind astfel diagnosticul şi conducând frecvent la un stadiu avansat în momentul diagnosticării. Accentul unei evaluări iniţiale a pacientului ar trebui să includă semne şi simptome legate de următoarele: efectele tumorale locale, extinderea bolii în cavitatea toracică, corelaţia radiologică, sindroamele paraneoplazice şi boala metastatică la distanţă. În timp ce doar 40% dintre pacienţii cu cancer pulmonar dintr-o populaţie ambulatorie cu risc crescut au prezentat simptome, 98% dintre pacienţii dintr-o populaţie spitalizată au prezentat simptome.28,29 În general, doar aproximativ o pătrime dintre pacienţi sunt asimptomatici în momentul diagnosticării cancerului pulmonar, iar aceşti pacienţi sunt mai susceptibili de a avea o boală mai puţin avansată.30 Majoritatea sunt nespecifice; cu toate acestea, unele indicii pot fi obţinute din istorie, ridicând astfel suspiciunea clinicianului că este prezent cancerul pulmonar.

Deşi mulţi fumători tuşesc, pacienţii cu cancer pulmonar recunosc de obicei o schimbare a caracterului tusei lor. Tusea poate creşte în frecvenţă sau în forţă sau poate să nu fie ameliorată cu măsuri locale. Durerea toracică poate fi prezentă la 25% până la 50% dintre pacienţi în momentul prezentării pentru evaluare pentru cancer pulmonar.28,31 Durerea este în general surdă în natură, tinde să fie persistentă, rămâne în aceeaşi

Modificat de la referinţele 31 şi 290 la 295.

locaţie şi nu este scutită de măsuri locale. Durerea toracică este de obicei legată de implicarea pleurei, dar poate fi legată de extensia în mediastin sau peretele toracic. Cu toate acestea, durerea toracică în sine nu împiedică pacientul să ia în considerare o intervenţie chirurgicală cu intenţie curativă. Dispneea este frecvent o plângere a pacienţilor care prezintă carcinom bronhogen, observată la jumătate din toţi pacienţii noi la prezentare.28 O listă parţială a cauzelor dispneei legate de cancerul pulmonar include embolia pulmonară, sindromul venei cave superioare (SVC), decondiţionarea, boala reactivă a căilor respiratorii, tumora endobronşică, obstrucţia anterioară a obstrucţiei tumorale cu pneumonie obstructivă. hemoragie, revărsat pleural malign şi compresie extrinsecă a căilor respiratorii de către tumoră.

Hemoptizia la un fumător ar trebui să ridice suspiciunea de cancer pulmonar. Hemoptizia se poate prezenta ca striată de sânge a sputei şi poate fi observată pe o perioadă lungă de timp înainte de prezentarea la cabinetul medicului, deoarece pacientul o atribuie bronşitei asociate fumatului. Clinicianul nu trebuie condus în rătăcire, chiar dacă radiografia toracică este normală, deoarece până la 5% dintre pacienţii cu hemoptizie şi antecedente de fumat şi o radiografie normală pot adăposti cancer pulmonar.32 Din cauza naturii vasculare a cancerului pulmonar, pacienţii pot prezenta şi hemoptizie masivă.

Scăderea în greutate, un simptom nespecific, în cadrul clinic potrivit ar trebui să ridice suspiciunea atât de cancer pulmonar, cât şi de boală metastatică. Numai pierderea în greutate a fost corelată cu o prezentare avansată şi un rezultat slab în cazurile de cancer pulmonar.

În rezumat, pacienţii cu cancer pulmonar se pot prezenta asimptomatic sau cu simptome relativ nespecifice ale bolii pulmonare de bază. Există adesea indicii în istorie care ar trebui să alerteze clinicianul că cancerul pulmonar este o posibilitate şi investigaţii suplimentare sunt justificate.

STADIALIZAREA CANCERULUI PLAMANI

Poate cel mai critic rol al pneumologului în managementul cancerului pulmonar este în diagnosticarea şi evaluarea de stadializare a pacientului. Stadializarea cu precizie a pacienţilor cu cancer pulmonar nou diagnosticat este esenţială, deoarece stadializarea dictează opţiunile de tratament ale pacientului şi prezice supravieţuirea. Este intuitiv că boala în stadiu incipient are o supravieţuire mult mai bună decât boala în stadiu avansat.

Ceea ce poate să nu fie atât de evident este că procedurile simple de stadializare sunt disponibile pentru diagnostician, care pot ajuta pacienţii să pună la punct cu acurateţe. Opţiunile de tratament pentru cancerul pulmonar au evoluat acum, astfel încât tratamentul pentru pacienţii în diferite stadii este foarte diferit. În general, stadiul I (cancer pulmonar în stadiu incipient) este tratat numai prin intervenţie chirurgicală. Cancerul pulmonar în stadiul II (un stadiu mai puţin frecvent, intermediar între precoce şi local avansat) este tratat cu intervenţie chirurgicală urmată de chimioterapie adjuvantă. Stadiile IIIA şi B (cancer pulmonar avansat local) sunt tratate cu o combinaţie de chimioterapie şi radioterapie, iar stadiul IV (boală metastatică) este tratată numai cu chimioterapie. Cu toate acestea, există excepţii importante de la aceste reguli generale, care sunt discutate mai târziu în acest capitol.

Stadializarea cancerului pulmonar non-microcelular (NSCLC) folosind clasificarea tumoral-nod-metastasis (TNM) a suferit o revizuire majoră în 2 0 0 7.33,34 Noul sistem de stadializare este remarcabil prin faptul că se bazează pe peste 100.000 de cazuri de cancer pulmonar din 23 de instituţii, 12 ţări şi 3 continente. Datele sunt robuste, validate intern şi validate extern în raport cu registrul de cancer de supraveghere epidemiologică şi rezultate finale.33 Tabelele 53-2 şi 53-3 arată descriptorii actuali TNM şi grupările de etape.

Există mai multe modificări importante adoptate în revizuirea din 2007. Principalele modificări sunt în clasificarea T şi M; starea N rămâne aceeaşi. În cadrul clasificării T, dimensiunea tumorii s-a dovedit a fi un prognostic important, iar factorul T a fost subdivizat pe baza a cinci criterii diferite de dimensiune. Deoarece supravieţuirea a fost mai bună decât se credea anterior, o tumoare primară cu noduli sateliti în acelaşi lob a fost reclasificată de la T4 la T3 şi o tumoare cu noduli suplimentari într-un lob diferit al plămânului ipsilateral a fost mutată de la o denumire M1 la T4. Această modificare a clasificării şi stadiului permite mai multor pacienţi să fie luaţi în considerare pentru intervenţie chirurgicală. Revărsatul pleural malign a fost reclasificat de la boala T4 (sau stadiul IIIB) la boala M1 deoarece s-a constatat că supravieţuirea pacienţilor din acest grup seamănă mai mult cu supravieţuirea celor cu boală metastatică decât a celor cu boală avansată local. O altă schimbare semnificativă este că statutul M este acum împărţit în M1a (boală metastatică limitată la piept) şi M1b (boală metastatică extratoracică), deoarece supravieţuirea s-a dovedit a fi mai bună la acei pacienţi cu boală metastatică limitată la torace, comparativ cu cei cu metastaze extratoracice.

În timp ce sistemul de stadializare TNM este aplicat NSCLC, o versiune mai simplificată este utilizată pentru pacienţii cu cancer pulmonar cu celule mici (SCLC). În această clasificare, pacienţii sunt clasificaţi ca având boală limitată sau extinsă. Boala limitată (LD) este boala limitată la un hemitorace, deşi poate include limfadenopatie supraclaviculară şi mediastinală; boala extinsă (DE) este orice boală în afara hemitoracelui. Implicaţia în această clasificare este că LD este tratată cu chimioterapie şi radioterapie, iar ED este tratată numai cu chimioterapie.35 Revărsatul pleural malign poate fi clasificat din punct de vedere tehnic ca LD în clasificarea de stadializare pentru SCLC dacă pacientul îndeplineşte, altfel, criteriile. Cu toate acestea, pentru toate intenţiile şi scopurile, pacienţii cu

*Tumoarea neobişnuită cu răspândire superficială de orice dimensiune, cu componenta sa invazivă limitată la peretele bronşic, care se poate extinde proximal până la bronhia principală, este de asemenea clasificată la T1.

*Cele mai multe efuziuni pleurale (şi pericardice) cu cancer pulmonar se datorează tumorii. La câţiva pacienţi, totuşi, examenele citopatologice multiple ale lichidului pleural (pericardic) sunt negative pentru tumoră, iar lichidul este nesângeros şi nu este un exudat. Acolo unde aceste elemente şi raţionamentul clinic indică faptul că revărsatul nu are legătură cu tumora, revărsatul trebuie exclus ca element de stadializare şi pacientul trebuie clasificat ca T1, T2, T3 sau T4.

De la Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, şi colab: The IASLC Lung Cancer Staging Project. J Thorac Oncol 2:709, 2007.

Tabelul 53-3 Comparaţii privind grupările de etape: Manualul de stadii AJCC, ediţia a 6-a versus a 7-a descriptori, categoriile T şi M şi grupările de etape

Fontul aldine indică o modificare faţă de cea de-a şasea ediţie pentru o anumită categorie TNM.

De la Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al: Proiectul IASLC Lung Cancer Staging: Propuneri pentru revizuirea grupărilor de etape TNM în următoarea (a şaptea) ediţie a clasificării TNM a tumorilor maligne. J Thorac Oncol 2:706-714, 2007.

revărsările pleurale maligne şi SCLC au aceleaşi caracteristici ca şi cele cu ED, iar studiile mari de grup cooperant le-au tratat ca atare.

Unele nuanţe importante ale montajului sunt descrise în detaliu mai târziu în acest capitol. Cu toate acestea, există anumite principii ale punerii în scenă care trebuie subliniate. Înainte de a clasifica un pacient într-o anumită etapă, clinicianul trebuie să depună toate eforturile pentru a verifica orice rezultate radiologice neinvazive cu confirmarea tisulară a malignităţii. Acest lucru este deosebit de important atunci când rezecţia chirurgicală ar fi exclusă pe baza testelor radiologice neinvazive. Astfel, un pacient care altfel ar fi rezecabil, cu excepţia unei singure anomalii suspecte de metastază, ar trebui să aibă confirmarea tisulară a acelei anomalii înainte de a fi considerat nerezecabil. După cum se subliniază mai târziu în acest capitol, niciun studiu radiologic neinvaziv nu este infailibil. În studiile asupra mediastinului, constatările falspozitive variază de la 12% în tomografia cu emisie de pozitroni (PET) până la aproape 20% în tomografii (efig. 53-1 şi 53-2) cu rezultate fals pozitive mai mici folosind PET-Ct integrat, cu preţul unei sensibilităţi mai mici.

Stadializarea poate fi realizată printr-o serie de studii neinvazive şi invazive. Alegerea celui mai potrivit studiu revine clinicianului şi se bazează pe modul în care se prezintă pacientul. Unii pacienţi - de exemplu, cei cu noduli pulmonari solitar izolaţi - pot fi îndrumaţi pentru rezecţie chirurgicală imediată, atât ca manevră diagnostică, cât şi terapeutică. Alţii, cum ar fi

cei cu o stare de performanţă extrem de slabă sau cei suspectaţi de boală metastatică pe scară largă, ar putea să nu fie supuşi niciunui test. Următoarele secţiuni prezintă o discuţie despre atributele fiecăreia dintre opţiunile de stadializare disponibile, împărţite în tehnici neinvazive şi invazive.

TEHNICI DE STADIARE NEINVAZIVĂ

RADIOGRAFIE PRACTICĂ

Multe cancere pulmonare sunt detectate iniţial prin radiografie simplă a pieptului. În anumite situaţii, radiografia toracică poate fi suficientă pentru a detecta răspândirea la mediastin. De exemplu, prezenţa limfadenopatiei voluminoase în zonele mediastinale superioare sau contralaterale poate fi considerată o dovadă adecvată a bolii metastatice pentru a exclude evaluarea imagistică ulterioară a toracelui. Acest lucru poate fi valabil mai ales dacă pacientul este prea bolnav sau nu doreşte să se supună unui tratament de orice fel. Cu toate acestea, majoritatea pacienţilor ar trebui să fie supuşi unei tomografii toracice, cu excepţia cazului în care sunt atât de debiliţi încât să nu se planifice nicio evaluare sau tratament suplimentar. Radiografia toracică este pur şi simplu o măsură prea insensibilă a implicării ganglionilor mediastinali în cancerul pulmonar şi, prin urmare, este de obicei necesară o evaluare suplimentară neinvazivă sau invazivă.

TOMOGRAFIE COMPUTERIZATĂ PENTRU TORAC

Marea majoritate a pacienţilor care prezintă cancer pulmonar vor fi supuşi CT toracic, care poate confirma suspiciunea de cancer pulmonar sau poate ridica suspiciunea unui diagnostic alternativ. CT este utilă în definirea dimensiunii, locaţiei şi caracteristicilor masei primare (de exemplu, circumscrisă, spiculată, calcifiată), prezenţa sau absenţa limfadenopatiei şi, dacă este efectuată prin glandele suprarenale, prezenţa anomaliilor la nivelul ficatului şi glandelor suprarenale. Structurile osoase ale cavităţii toracice pot fi evaluate şi prin CT toracic.

CT toracic este modalitatea neinvazivă cea mai disponibilă şi mai frecvent utilizată pentru evaluarea mediastinului în cancerul pulmonar. Au fost efectuate numeroase studii de CT comparând stadializarea clinică prin CT cu „standardele de aur" ale mediastinoscopiei sau intervenţiei chirurgicale. Rezultatele au demonstrat că, indiferent de dimensiunea ganglionilor limfatici utilizată ca prag pentru definirea adenopatiei maligne, constatările CT izolate nu au putut fi considerate drept dovezi concludente că ganglionii limfatici sunt maligni. Cu alte cuvinte, în toate studiile, există un număr semnificativ de cazuri fals pozitive detectate prin CT (vezi eFigurile 53-1 şi 53-2). Marea majoritate a rapoartelor care evaluează acurateţea CT pentru stadializarea ganglionilor limfatici mediastinali au folosit administrarea de substanţă de contrast intravenoasă. Deşi contrastul nu este absolut necesar în efectuarea CT toracică pentru această indicaţie, este util să se distingă structurile vasculare de ganglionii limfatici, precum şi să se delimiteze invazia mediastinală de tumorile localizate central. Cel mai larg acceptat criteriu pentru un ganglion limfatic anormal pe CT este un ganglion limfatic cu un diametru de 1 cm sau mai mare pe axa scurtă.

American College of Chest Physicians (ACCP) a compilat studiile care evaluează caracteristicile de performanţă ale CT pentru stadializarea mediastinului într-un format meta-analitic.38 Au fost identificate treizeci şi cinci de studii, cuprinzând 5111 pacienţi evaluabili. Sensibilitatea combinată a CT pentru stadializarea mediastinului a fost de 51% (IC 95%, 47% până la 54%), iar specificitatea combinată a fost de 86% (IC 95%, 84% până la 88%). Rapoartele de probabilitate pozitive şi negative corespunzătoare au fost de 3,4 şi, respectiv, 0,6, confirmând faptul că CT are o capacitate limitată fie de a confirma, fie de a exclude metastazele mediastinale. Limitarea evaluării ganglionilor mediastinali pe bază de CT este evidentă prin faptul că 5% până la 15% dintre pacienţii cu leziuni clinice T1N0 vor avea implicare pozitivă a ganglionilor prin prelevarea chirurgicală a ganglionilor limfatici (eFig. 53-3).39 Poate că cel mai important mesaj în evaluarea acurateţei CT este acela că aproximativ toate criteriile maligne de către CT sunt defectate de CT40. benign (vezi eFigurile 53-1 şi 53-2), în funcţie de populaţia de pacienţi.40 Specificitatea poate fi afectată de factori clinici precum prezenţa pneumonitei obstructive.40 Nu există dimensiunea nodulului care să poată determina în mod fiabil stadiul şi operabilitatea. Când sunt îndeplinite criteriile CT pentru identificarea unui ganglion metastatic, clinicianul trebuie să demonstreze, dincolo de orice îndoială rezonabilă, prin biopsie sau rezecţie, că nodul este într-adevăr malign. Având în vedere limitările sensibilităţii imperfecte şi specificităţii CT, este de obicei inadecvat să se bazeze exclusiv pe CT pentru a determina starea ganglionilor limfatici mediastinali. Cu toate acestea, CT continuă să joace un rol important şi necesar în evaluarea pacienţilor cu cancer pulmonar cunoscut sau suspectat, care sunt eligibili pentru tratament.37

CT poate fi, de asemenea, de ajutor în evaluarea efuziunii pleurale la pacienţii cu cancer pulmonar. Scanarea CT poate indica prezenţa sau absenţa lichidului, conturul spaţiului pleural şi dacă pe suprafaţa pleurală sunt sau nu prezenţi noduli sau mase (eFig. 53-4A şi B). Cu toate acestea, clinicianul ar trebui să interpreteze aceste constatări cu prudenţă, deoarece boala pleurală poate precedă cancerul şi prezenţa revărsatului pleural nu garantează că citologia va fi pozitivă. Aceasta este o problemă importantă de stadializare, deoarece descoperirea revărsării pleurale maligne în NSCLC este considerată o dovadă a bolii metastatice (stadiul IV). Dacă lichidul pleural are citologie benignă (de exemplu, reprezintă lichid din pneumonia obstructivă), atunci pacientul poate fi totuşi luat în considerare pentru rezecţie chirurgicală. Pentru a rezolva această problemă, s-au făcut recomandări de a efectua toracocenteză cu citologie în două ocazii separate, urmată de toracoscopie pentru a evalua direct suprafaţa pleurală (eFig. 53-5). Dacă pacientul rămâne negativ la citologia, atunci pacientul trebuie considerat a fi în stadiul inferior, nemetastatic şi tratat corespunzător. Toracoscopia poate fi utilă în diferenţierea gradului de implicare a tumorii primare în sau prin pleură, dar, uneori, este necesară toracotomia deschisă pentru a rezolva această problemă. (Vezi capitolele 24 şi 82.)

TOMOGRAFIE CU EMISIE DE POZITRONI

Poate cea mai notabilă adăugare la armamentarul de stadializare pentru evaluarea cancerului pulmonar este PET (vezi capitolul 21). Deoarece imaginea este creată de

activitatea biologică a celulelor neoplazice, PET este o tehnică de imagistică metabolică bazată mai degrabă pe funcţia unui ţesut decât pe anatomia acestuia. Celulele canceroase pulmonare demonstrează o absorbţie celulară crescută a glucozei şi o rată mai mare de glicoliză în comparaţie cu celulele normale.41 Analogul de glucoză marcat radioactiv 18F-fluorodeoxiglucoza (FDG) suferă aceeaşi captare celulară ca şi glucoza, dar, după fosforilare, nu este metabolizat în continuare şi devine apoi prins în izomul celulelor42. un detector PET. Criteriile specifice pentru o scanare PET anormală sunt fie o valoare standard de captare mai mare de 2,5, fie o captare în leziune mai mare decât activitatea de fond a mediastinului (vezi eFig. 53-1B şi C, eFig. 53-3B, E şi F şi Fig. 21-1F-J). S-a dovedit util în diferenţierea ţesuturilor neoplazice de cele normale. În două studii bine efectuate care au evaluat utilizarea PET în cadrul preoperator pentru cancerul pulmonar43,44, aproape 20% dintre pacienţi au fost stadializaţi diferit după evaluarea prin PET (vezi eFigurile 53-1, 53-2 şi 53-3 şi Fig. 21-3). 53-6) şi alte boli şi infecţii inflamatorii pot demonstra, de asemenea, imagistica PET pozitivă. În plus, limitările de dimensiune sunt, de asemenea, o problemă, limita inferioară de rezoluţie a studiului fiind de aproximativ 7 până la 8 mm, în funcţie de intensitatea captării izotopului în celulele anormale (eFig. 53-7A-D).43 Nu trebuie să ne bazăm pe o constatare PET negativă pentru leziuni mai mici de 1 cm pe CT.

Un număr în creştere de studii în ultimii câţiva ani au raportat utilitatea PET în evaluarea mediastinului la pacienţii cu cancer pulmonar. Disponibilitatea tot mai mare a tehnologiei permite acum utilizarea PET-ului pe scară largă ca instrument de diagnosticare. PET este în primul rând un examen metabolic şi are rezoluţie anatomică limitată. Este posibil ca PET să identifice staţiile ganglionilor limfatici, dar nu ganglionii individuali. CT oferă mult mai multe detalii anatomice, dar îi lipsesc informaţiile funcţionale oferite de PET. A treia ediţie a ghidurilor ACCP privind cancerul pulmonar a trecut în revistă complexitatea din jurul PET.37 În timp ce PET oferă informaţii despre tumora primară, ganglionii limfatici mediastinali şi locurile de metastază la distanţă, contribuţia pe care o aduce la evaluarea stadiului este influenţată de o multitudine de factori. Acestea includ probabilitatea de cancer, probabilitatea de apariţie a metastazelor şi măsura în care investigaţia pentru metastaze a fost finalizată prin alte modalităţi.

Până în prezent, au existat cinci studii randomizate controlate pentru a evalua rolul PET.45-49 Variaţia rezultatelor între studii s-a datorat probabil diferenţelor semnificative dintre pacienţii implicaţi, evaluărilor anterioare şi riscului de boală avansată. În timp ce două dintre studii au demonstrat o reducere a numărului de rezecţii necurative de la 40% la 20%46,49, un altul nu a detectat nicio diferenţă în numărul de toracotomii efectuate sau de locuri de metastază la distanţă.45 Acest ultim studiu a implicat în principal pacienţi în stadiul I cu imagistică preînrolare extinsă, explicând de ce nu a fost detectată nicio diferenţă între braţul de stadializare şi PET convenţional.

Studiile bazate pe populaţie care utilizează Baza Naţională de Date despre Cancer din SUA şi registrul de Supraveghere, Epidemiologie şi Rezultate Finale sugerează că utilizarea PET a avut un impact pozitiv asupra migraţiei stadiului clasificării stadiului III la stadiul IV (eFig. 53 -8).50,51 În schimb, PET adaugă puţin la stadializarea pacienţilor cu cancere de sticlă în

stadiul clinic I, de asemenea, cu opţiuni limitate de sticlă. sau fără o componentă solidă deoarece aceşti pacienţi prezintă un risc scăzut de boală ganglionară şi metastatică la distanţă.53

Comparativ cu stadializarea convenţională, stadializarea prin PET este, în medie, cu 20% mai corectă în identificarea metastazelor ganglionare sau la distanţă în studiile controlate randomizate.44-46 Confirmarea constatărilor PET, totuşi, este imperativă deoarece, aşa cum se ştie pentru CT, PET poate fi greşită. PET-ul prezintă, de asemenea, posibilitatea de a depăşi incorect un pacient. În timp ce un PET mediastinal negativ poate evita necesitatea mediastinoscopiei înainte de toracotomie în anumite situaţii, un PET mediastinal pozitiv nu ar trebui să anuleze evaluarea ulterioară sau posibilitatea rezecţiei. În acest din urmă caz, eşantionarea ganglionilor limfatici ar trebui în continuare urmărită, deoarece posibilitatea unei scanări PET fals pozitive nu poate fi ignorată.

Acolo unde este disponibilă PET, o scanare PET ar trebui să fie obţinută în timpul evaluării stadializării cancerului pulmonar.54 Tehnologia mai nouă include fuziunea CT-PET, o singură maşină care încorporează CT şi PET în timpul aceleiaşi scanări. Acest lucru permite clinicianului să obţină simultan imagini anatomice (CT) şi funcţionale (PET). Studiile sugerează o îmbunătăţire a numărului de pacienţi înscenaţi corect cu această modalitate faţă de CT sau PET numai.55,56 Viitorul PET în cancerul pulmonar poate include şi utilizarea sa pentru a evalua răspunsul la tratament. Datorită potenţialelor imagini fals pozitive, momentul optim pentru PET după tratamente va necesita o evaluare suplimentară, în special atunci când se utilizează radioterapia toracică. De exemplu, poate fi mai util mai târziu în perioada post-radioterapia corporală stereotactică (SBRT) (adică, după primul an), mai degrabă decât la începutul perioadei (adică, în primele 3 până la 6 luni).56a

IMAGINI DE REZONANŢA MAGNETICĂ

Există foarte puţine circumstanţe în care imagistica prin rezonanţă magnetică (RMN) este un instrument util în stadializarea cancerului pulmonar. Cu toate acestea, RMN-ul poate fi util în evaluarea tumorilor de sulcus superior, în special pentru posibila invazie a plexului brahial şi pentru evaluarea invaziei vertebrale.

CAUTARE BOLI METASTATICE

Scopul scanării extratoracice în NSCLC este, de obicei, de a detecta boala metastatică la locurile metastatice comune, cum ar fi glandele suprarenale, ficatul, creierul şi sistemul osos, evitând astfel intervenţia chirurgicală inutilă a pacientului57. sistemul osos sunt studiile convenţionale de stadializare atunci când clinicianul trebuie să evalueze boala metastatică. Utilizarea PET-ului întregului corp şi a PET-CT (vezi eFig. 53-8) pentru stadializarea extratoracală a avansat în domeniul evaluării bolii metastatice. Studiile demonstrează că PET şi PET-CT depăşesc testele convenţionale de stadializare în evaluarea bolii metastatice la locuri cheie specifice la distanţă, inclusiv glandele suprarenale, ficatul şi oasele (vezi eFig. 53-8). PET evidenţiază metastaze nebănuite în 6% până la 3 7% 58-61 (vezi eFig. 53-8 şi Fig. 21-4). Acest lucru permite o stadializare mai precisă a TNM62,

schimbarea etapei50,63 şi schimbări în management, inclusiv o luare în considerare mai adecvată a candidaturii chirurgicale.62,64,65 Detectarea metastazelor cerebrale este o problemă pentru PET, deoarece absorbţia mare de FDG cerebrală de fond poate masca dimensiunea mică a majorităţii metastazelor cerebrale, care pot fi indicii fie că există unele dovezi metabolice hiperabolice66 integrate. PET-CT are o precizie care se apropie de CT de diagnosticare a creierului (vezi eFig. 53-8B).67

Evaluarea clinică iniţială poate dezvălui anomalii, cum ar fi simptome anormale, constatări fizice şi teste de sânge de rutină, care apoi conduc la o evaluare clinică extinsă.

Tabelul 53-4 Evaluare clinică extinsă

SIMPTOME PRINCITE ÎN ISTORIE

Constituţional - pierdere în greutate > 10 lb (> 4,5 kg)

Musculo-scheletice - durere scheletică focală

Neurologic - dureri de cap, sincopă, convulsii, slăbiciune a extremităţilor, modificare recentă a stării mentale

SEMNELE GASITE LA EXAMENUL FIZIC

Limfadenopatie (>1 cm)

Raguseala, sindromul venei cave superioare

Sensibilitatea oaselor

Hepatomegalie (> 13 cm)

Semne neurologice focale, edem papilar

Masa de tesut moale

TESTE DE LABORATOR DE RUTINĂ

Hematocrit < 40% la bărbaţi

Hematocrit < 35% la femele

Fosfataza alcalina crescuta, GGT, AST, calciu

AST, aspartat aminotransferaza; GGT, gama-glutamil transpeptidază.

(Tabelul 53-4).57 Dacă un pacient prezintă anomalii la aceste evaluări clinice, scanările vor fi anormale în aproximativ 50% din cazuri. A treia iteraţie a ghidurilor ACCP pentru stadializarea NSCLC recomandă PET pentru evaluarea metastazelor (cu excepţia metastazelor la creier) pentru pacienţii cu o evaluare clinică normală şi fără anomalii extratoracice suspecte pe CT toracic fiind luate în considerare pentru tratament cu intenţie

curativă. este valabil mai ales pentru boala N2, în care metastazele asimptomatice au fost documentate cu o rată mai mare decât s-ar fi aşteptat (vezi eFig. 53 -8).68 Deşi mai multe studii au documentat o incidenţă mai mare a metastazelor cerebrale la pacienţii cu adenocarcinoame decât la cei cu cancere cu celule scuamoase69,70, cea mai mare diferenţă de pacienţi cu cancer pulmonar în stadiul I şi II71 nu a găsit.

Mai multe avertismente importante trebuie luate în considerare în căutarea bolii metastatice. În primul rând, este problema scanărilor fals pozitive. Adenoamele suprarenale (prezente la 2% până la 9% din populația generală), chisturile hepatice, bolile degenerative ale articulațiilor, fracturile vechi și o varietate de leziuni cerebrale nemetastatice care ocupă spațiu sunt prezente în populația generală. Atunci când este indicat clinic, sunt efectuate studii imagistice suplimentare, biopsii sau ambele pentru a stabili diagnosticul; totuși, complicațiile și costurile rezultate în urma unor astfel de investigații ulterioare au primit mai puțină atenție.72 Există și problema scanărilor fals-negative, scanări care nu reușesc să detecteze metastazele reale. De exemplu, într-un studiu CT al glandelor suprarenale, Pagani73 a găsit NSCLC metastatic prin biopsie percutanată la 12% din glandele suprarenale normale din punct de vedere radiologic. O problemă suplimentară este că studiile din acest domeniu deseori nu reușesc să precizeze exact ce elemente compun evaluarea clinică prescanare sau că studiile folosesc indicatori clinici diferiți. De exemplu, constatările specifice organelor, cum ar fi durerea de cap și plângerile nespecifice ale organelor, cum ar fi pierderea în greutate, sunt ambele importante.74,75 În plus, în multe studii, constatările anormale la scanări nu au fost urmărite cu biopsii pentru a dovedi boala metastatică. În cele din urmă, există puține studii prospective randomizate și studii de rezultat pentru a ghida utilizarea și interpretarea adecvată a scanării extratoracice. Se speră că studiile atente vor îmbunătăți evaluarea pacienților cu cancer pulmonar.

Imagistica suprarenală și hepatică

Este relativ comun să întâlniți mase suprarenale la CT de rutină, dar multe dintre aceste leziuni probabil nu au legătură cu procesul malign. O masă suprarenală unilaterală la un pacient cu NSCLC este mai probabil să fie o metastază decât o leziune benignă conform unor studii76,77, dar nu altele.78,79 În cadrul NSCLC clinic T1N0, predomină adenoamele,80,81, în timp ce în cazul tumorilor mari intratoracice sau al altor metastaze extratoracice, sunt mai multe metastaze adrenale. frecvente.77,82 Multe studii sugerează că mărimea unei anomalii suprarenale unilaterale pe CT este un predictor important al răspândirii metastatice, dar aceasta nu este o constatare universală.83 Leziunile mai mari de 3 cm sunt mai susceptibile de a semnifica metastaze (vezi eFig. 53-9A), dar boala benignă este încă posibilă.

Pentru masele suprarenale, CT, RMN, PET, biopsia percutanată și chiar adrenalectomia pot fi folosite pentru a ajuta la distingerea bolilor benigne de cele maligne. Leziunile bine definite, cu atenuare scăzută (grasă) cu margine netedă pe CT neamplificat sunt mai susceptibile de a fi adenoame benigne,84-86, dar aspectul CT al multor leziuni este insuficient de distinctiv.84 Scanare de urmărire cu CT repetat, ultrasonografie în serie, RMN (în special cu deplasare chimică și tehnici dinamice de gadoliniu) sau dinamice87. Scanarea

6-Ş-iodo-131I-metil-norcolesterol88 poate ajuta uneori la distincţia critică dintre boala metastatică şi adenom. Un studiu a demonstrat utilitatea PET-CT în diferenţierea dintre mase suprarenale benigne şi metastatice maligne la pacienţii cu cancer pulmonar.89 La 110 mase suprarenale cu dimensiuni cuprinse între 0,5 şi 6,3 cm, sensibilitatea, specificitatea şi acurateţea pentru detectarea bolii metastatice au fost de 97% (74 din 76), 95% (1 şi 94% (31 din 76), 94% (1 şi 6,3 cm). 110), respectiv (eFig. 53-10). Valoarea predictivă pozitivă a fost de 95% (74 din 77), iar valoarea predictivă negativă a fost de 94% (31 din 33).

Biopsia suprarenală percutanată este un mijloc relativ sigur şi eficient de a realiza un diagnostic definitiv în cazurile îndoielnice şi este deosebit de importantă atunci când histologia masei suprarenale va dicta tratamentul ulterioar.90,91 Cu toate acestea, această procedură poate fi nediagnosticată sau imposibil de realizat din cauza constrângerilor anatomice. Când materialul insuficient rezultă dintr-o biopsie, trebuie luată în considerare aspiraţia repetată sau chiar adrenalectomia.83,84.

Majoritatea leziunilor hepatice sunt chisturi benigne şi hemangioame, dar CT cu contrast intravenos (sau ecografie) este adesea necesară pentru a stabili un diagnostic probabil.39 Biopsia percutanată poate fi efectuată atunci când este necesară certitudinea diagnosticului. PET poate detecta metastazele hepatice cu o acurateţe diagnostică cuprinsă între 92% şi 100% (eFig. 53-11) cu rezultate fals pozitive rare; cu toate acestea, datele din NSCLC sunt în prezent limitate.92-94

Imagistica creierului

În majoritatea studiilor, randamentul CT/RMN al creierului la pacienţii cu NSCLC cu examinări clinice negative este de 0% până la 10%,57,95-100, ceea ce poate face testul ineficient din punct de vedere al costurilor.101 Valoarea predictivă negativă a evaluării clinice în acest cadru este de 95% (interval, 91% până la 96%).

A fost descrisă o asociere a rezultatelor pozitive între metastazele cerebrale şi boala N2 în piept şi adenocarcinom.70,97,99 Rata fals-negative, în care pacienţii revin cu metastaze cerebrale în decurs de 12 luni de la scanarea originală, este raportată a fi de 3%. leziuni102; prin urmare, biopsia poate fi esenţială în cazurile în care managementul depinde în mod critic de histologia leziunii cerebrale.

RMN-ul este mai sensibil decât CT al creierului şi prelevează mai multe leziuni şi leziuni mai mici103, dar, în unele studii, acest lucru nu s-a tradus într-o diferenţă semnificativă clinic în ceea ce priveşte supravieţuirea.104 Deşi studiile arată că RMN-ul poate identifica leziuni cerebrale suplimentare la un anumit pacient, nu există studii care să arate că RMN-ul este mai bun decât CT-ul la pacienţii cu cancer pulmonar în capacitatea de a identifica metastaţii suplimentare de la creier. Prin urmare, CT este o modalitate acceptabilă de evaluare a pacienţilor pentru boala metastatică.37 Cu toate acestea, RMN rămâne modalitatea preferată în multe centre.

Imagistica osoasă

Anomaliile fals pozitive în scintigrafia osoasă cu radionuclizi sunt preocupări frecvente din cauza frecvenţei leziunilor scheletice degenerative şi traumatice şi a dificultăţii de a obţine un diagnostic definitiv prin imagistica de urmărire sau biopsie. Cu o evaluare clinică negativă, valoarea predictivă negativă pentru imagistica osoasă cu radionuclizi este de 90%. PET are caracteristici excelente de performanţă pentru determinarea metastazelor osoase (eFig. 53-12) cu o specificitate, sensibilitate, valoare predictivă negativă şi valoare predictivă pozitivă, toate mai mari de 90%.94,105 Precizia PET a fost superioară scanării osoase cu radionuclizi în studiile de comparaţie directă.106-108.

REZUMAT

Stadializarea clinică neinvazivă a cancerului pulmonar se bazează pe evaluarea clinică şi pe un număr de studii de stadializare uşor disponibile. Clinicianul trebuie să se ferească de scanările anormale care pot sugera în mod fals boala metastatică la mediastin şi la locurile îndepărtate. Confirmarea ţesuturilor prin orice mijloace necesare este regula mai degrabă decât excepţia înainte de a decide stadiul corect şi cel mai potrivit tratament. Dacă pacientul are constatări clinice care indică o boală metastatică, este necesară o evaluare suplimentară deoarece aproape 50% din timp pacientul va avea metastaze. Chiar dacă evaluarea clinică este normală şi imagistica nu demonstrează anomalii extratoracice suspecte, imagistica PET ar trebui făcută acolo unde este disponibilă la cele care sunt luate în considerare pentru tratament cu intenție curativă.37

DIAGNOSTIC INVAZIV ŞI TEHNICI DE STANALIZARE

Există o multitudine de metode care pot fi folosite pentru a diagnostica şi a stadializa pacienţii cu cancer pulmonar. În anumite circumstanţe, acest lucru se realizează cu un singur test. De exemplu, o biopsie percutanată pozitivă (sau aspiraţie endoscopică cu ac fin ghidată cu ultrasunete) a glandei suprarenale efectuată ca prim test la un pacient cu o masă pulmonară va oferi atât un diagnostic, cât şi un stadiu (stadiul IV) simultan. Trebuie depus toate eforturile pentru a utiliza procedura cea mai puţin invazivă şi cea mai precisă pentru a accelera tratamentul pacientului, pentru a minimiza disconfortul şi disconfortul pacientului şi pentru a se asigura că este oferit cel mai adecvat tratament.

CITOLOGIA SPUTEI

Citologia sputei este cea mai puţin invazivă metodă pentru obţinerea unui diagnostic de cancer pulmonar. Precizia acestuia depinde de expertiza echipei de îngrijire a sănătăţii în obţinerea probei (sunt necesare trei mostre), de tehnica de conservare şi de dimensiunea şi localizarea leziunii. Leziunile centrale sunt mai predispuse să dea rezultate citologice pozitive decât leziunile periferice.109 Citologia sputei trebuie obţinută la toţi pacienţii cu leziuni centrale care prezintă risc pentru tehnici de biopsie mai invazive şi luate în considerare la cei cu hemoptizie cu sau fără masă pe radiografie toracică. Revizuirile sistematice publicate anterior au rezumat caracteristicile de performanţă pentru citologia sputei pentru diagnosticul suspectului de cancer pulmonar.109,110 Intervalele pentru sensibilitate şi specificitate au fost 42% până la 97% şi, respectiv, 68% până la 100%.

Precizia citologiei sputei este foarte variabilă, astfel încât, la pacienţii suspectaţi de cancer pulmonar cu citologie de spută negativă, ar trebui efectuate teste suplimentare.53

ASPIRAŢIA DE AC TRANSTORACIC

Aspiraţia transtoracică cu ac (TTNA), de obicei sub ultrasunete (vezi Fig. 19-3), CT sau ghidaj fluoroscopic, este o modalitate convenabilă şi relativ sigură de a diagnostica masa tumorală primară şi de a stabili un diagnostic de cancer pulmonar (vezi Fig. 19-1 şi 19-6). Ca regulă generală, dacă o leziune are o dimensiune mai mică de 3 cm şi este laterală de linia media-claviculară (eFig. 53-13), TTNA trebuie luată în considerare dacă este necesar diagnosticul tisular. Un punct important despre TTNA sau alte tehnici de biopsie nechirurgicală pentru leziunile pulmonare periferice este că acestea nu oferă niciun beneficiu preoperator deoarece nu elimină necesitatea intervenţiei chirurgicale în majoritatea cazurilor.111 Pentru un pacient care prezintă un nodul pulmonar solitar suspect de malignitate (de exemplu, necalcificat, lob superior, leziune spiculată, leziuni spiculate, stadii de diagnostic, smoker şi terapie lungă) concomitent cu o toracotomie şi o rezecţie chirurgicală. Astfel TTNA poate fi esenţială doar în anumite situaţii: pacienţi care sunt candidaţi săraci la intervenţie chirurgicală, dar care necesită diagnostic tisular înainte de tratament, pacienţi la care se suspectează puternic o leziune necanceroasă (vezi Fig. 19-7), pacienţi care solicită confirmarea diagnosticului de cancer înainte de a lua în considerare intervenţia chirurgicală şi pacienţi cu probabilitate mare de boală metastatică (vezi Fig. 19-2). Sensibilitatea şi specificitatea TTNA sunt de 90%, respectiv 97%109 (vezi capitolul 19).

Un dezavantaj al TTNA este riscul de pneumotorax. Mai multe investigaţii au raportat un risc de pneumotorax de 15% până la 45% pentru TTNA ghidat de CT17,112-114. Deşi pneumotoraxul poate duce la compromis hemodinamic fără toracostomie cu tub terapeutic, în majoritatea cazurilor de pneumotorax secundar TTNA, tratamentul nu este necesar pentru a creşte incidenţa pneumothora-ului sau a factorilor de risc primari.115 emfizem, o dimensiune mai mică a leziunii şi o adâncime mai mare de penetrare a acului de la suprafaţa pleurală până la marginea leziunii.

BRONHOSCOPIA FIBEROPTICA

Mai mult de 50% dintre pacienţii cu cancer pulmonar în stadiu avansat vor avea implicarea căilor respiratorii centrale fie prin boală endobronşică voluminoasă, extinderea în căile respiratorii, fie comprimarea extrinsecă a căilor respiratorii de către tumoră sau prin limfadenopatie.116 Pacienţii cu cancer pulmonar cunoscut sau suspectat pot prezenta simptome datorate afectarii endobronşice, care necesită inspecţie respiratorie nebronşică laterală: scurtarea respiraţiei. respiraţie şuierătoare, hemoptizie şi tuse. Leziunile endobronşice pot fi vizualizate cu uşurinţă şi biopsiate printr-un bronhoscop flexibil. Randamentul cu trei sau mai multe biopsii ar trebui să se apropie de 100% pentru leziunile localizate central.117,118 Datele de la 4507 pacienţi au arătat că biopsiile endobronşice centrale oferă cea mai mare sensibilitate (74%), urmate de periaj (61%) şi spălări (47%).109 Combinaţia oferă un diagnostic în 808% din cazurile de aspiraţie bronşică. marginea resturilor necrotice înconjoară o malignitate endobronşică, deoarece o penetrare

mai profundă a ţesutului poate accesa celulele tumorale viabile. Adăugarea de aspiraţie cu ac endobronşică la biopsiile şi periajele cu forceps poate îmbunătăţi sensibilitatea cu 95% pentru diagnosticul de cancer endobronşic.119,120.

Leziuni submucoase şi peribronşice

Când cancerul pulmonar se prezintă cu infiltrare submucoasă sau compresie extrinsecă din boala peribronşică, biopsia forcepsului endobronşic are un randament mai mic (55%) decât aspiraţia transbronşică cu ac (TBNA) (71%).121 În aceste situaţii, marcajele normale ale mucoasei sunt adesea ascunse, iar suprafaţa este înlocuită cu ţesuturi bronşice, care pot fi penetrate la suprafaţa bronşică şi colaterală la vas. celule maligne. În plus, tumora peribronşică poate fi inaccesibilă la forcepsul pentru biopsie. TBNA poate fi mai eficient dacă leziunea este suficient de aproape de arborele traheobronşic pentru a fi întâlnită cu un ac de 1,3 până la 1,5 cm lungime. De remarcat, în astfel de cazuri când eroarea de prelevare poate fi mare, randamentele de diagnosticare pot fi îmbunătăţite prin combinarea diferitelor metode sau prin utilizarea cu ultrasunete endobronşice (EBUS)-TBNA, care oferă avantajele ecografiei în timp real şi o lungime a acului reglabilă de până la 4 cm.

Bronhoscopia navigaţională

Bronhoscopia navigaţională oferă o nouă opţiune pentru diagnosticul leziunilor pulmonare periferice (vezi capitolul 22). Are un risc de pneumotorax mai mic decât TTNA şi un randament diagnostic mai mare pentru leziunile periferice decât bronhoscopia tradiţională.122 În general, există trei tipuri de bronhoscopie navigaţională: (1) ultrasonografia endobronşică cu sondă radială, care este EBUS radială convenţională folosind teci de ghidare care permit utilizarea instrumentelor de biopsie după navigare cu succes; (2) bronhoscopie virtuală, care creează o „foaie de parcurs" bazată pe CT, suprapusă pe imagini endoscopice în timp real; şi (3) bronhoscopia de navigaţie electromagnetică care utilizează un sistem de navigaţie virtual cu dispozitive orientabile.123 S-a demonstrat că o combinaţie de tehnici de navigaţie măreşte randamentul diagnosticului (88%) în comparaţie fie cu ultrasonografia endobronşică cu sondă radială, fie cu bronhoscopia de navigaţie electromagnetică numai.124 O meta-analiză a raportat precizia tuturor procedurilor de bronhoscopie şi efecte secundare ghidate. În 39 de studii, care au inclus împreună peste 3000 de pacienţi, randamentul diagnostic cumulat a fost de aproximativ 70% (cu variaţii mari) şi rata pneumotoraxului a fost mai mică de 2% (nevoia de inserare a tubului toracic mai mică de 1%).125 În plus, navigarea poate fi utilizată pentru plasarea markerilor de referinţă pentru tratamentele cu radiaţii stereotactice126.

Bronhoscopia pentru Stadializarea cancerului pulmonar

Iniţial, rolul bronhoscopiei în stadializarea cancerului pulmonar a fost limitat la determinarea statusului T (tumorală). Acum bronhoscopia are un rol crucial în determinarea prezenţei depunerilor metastatice de tumoră în ganglionii limfatici mediastinali, contribuind astfel la o metodă de stadializare precisă şi minim invazivă pentru cancerul pulmonar.

Utilizarea TBNA tradiţională în stadializarea cancerului pulmonar a fost raportată a fi atât sensibilă, cât şi specifică în diagnosticarea răspândirii cancerului la ganglionii limfatici.127-129 Sensibilitatea globală a TBNA pentru NSCLC este de 78% şi specificitatea este de 99%.130 Metoda standard de efectuare a TBNA începe cu o scanare CT a toracelui pentru a ghida cele mai multe grupe de ace implicate în aspiraţiile limfatice. Leziunile localizate prin CT pot fi accesate cu bronhoscopie prin măsurarea numărului de secţiuni CT deasupra sau dedesubtul carinei (sau alte repere ale căilor respiratorii) şi plasând acul la distanţa necesară deasupra sau sub reperul corespunzător acelui număr de felii CT. Când se efectuează TBNA, apare invariabil întrebarea cu privire la numărul de treceri negative de efectuat înainte de oprire. Din diverse motive, cum ar fi confortul şi siguranţa pacientului, nevoia de sedare şi timpul petrecut de personalul medical, este imperativ să gestionaţi timpul pentru bronhoscopie. Sa demonstrat că un platou al randamentului pentru malignitate este atins după şapte treceri cu acul printr-un ganglion limfatic.131 Importanţa de a avea la faţa locului un citopatolog calificat şi cu experienţă nu poate fi subliniată prea mult. S-a dovedit că interpretarea amănunţită de către astfel de indivizi care sunt disponibili pentru evaluare rapidă la faţa locului creşte randamentul din TBNA.132 Cu ajutorul acestor indivizi, adecvarea eşantionării poate fi evaluată riguros. Toate probele ar trebui să conţină o preponderenţă de limfocite pentru a defini adevărata eşantionare ganglionară. Specimenele fără limfocite ar trebui să fie considerate nesatisfăcătoare, iar prezenţa epiteliului respirator ar trebui să ridice îngrijorări cu privire la contaminare.

TBNA permite prelevarea de probe minim invazive a mediastinului şi ganglionilor limfatici hilari şi poate evita proceduri mai invazive, cum ar fi mediastinoscopia, mediastinotomia şi toracotomia deschisă. Nu există nicio îndoială că utilizarea combinată a TBNA şi CT poate îmbunătăţi nu numai diagnosticul, ci şi evaluarea stadializării cancerului pulmonar. Cu toate acestea, până acum, a existat o mare variabilitate în antrenament şi în utilizarea acestei proceduri utile. De asemenea, este dependent de operator, anumite tehnici permiţând randamente mai mari. Vezi Capitolul 22 pentru o discuţie aprofundată despre bronhoscopie.

ECOGRAFIE ENDOSCOPICĂ

Ecografia endoscopică (EUS) este o altă modalitate care a afectat semnificativ stadializarea cancerului pulmonar, în primul rând datorită capacităţii sale superioare de a preleva mediastinul posterior prin peretele esofagian. În prezent, EUS cu aspiraţie cu ac fin este efectuată folosind ultrasunete în timp real. În analiza grupată a 2433 de pacienţi cu cancer pulmonar şi adenopatie mediastinală, EUS a avut o sensibilitate şi o specificitate de 89% şi, respectiv, 100%. Acest lucru este util având în vedere incidenţa mare a metastazelor găsite în ganglionii limfatici de dimensiune normală în cancerul pulmonar.157 Pe baza studiilor chirurgicale, poate fi posibil să se prezică localizarea metastazelor ganglionilor mediastinali la anumite niveluri în funcţie de localizarea tumorii. Această relaţie poate influenţa utilizarea EUS la anumiţi pacienţi fără adenopatie pe CT toracic. Căile limfatice favorizează răspândirea la ganglionii ferestrei aortopulmonare din tumorile lobului superior stâng şi la ganglionii subcarinali din leziunile lobului inferior stâng şi drept.158 EUS a fost studiată la pacienţii cu

cancer pulmonar cunoscut fără ganglioni mediastinali măriţi pe CT şi a detectat afectarea mediastinală (boală stadiul III sau IV) în până la 1492% din cazuri.

În plus, EUS are avantajul de a putea stadializa cancerul pulmonar din locaţii din afara mediastinului. Lobul stâng al ficatului, o parte substanţială a lobului drept al ficatului şi glanda suprarenală stângă (dar nu cea dreaptă) pot fi identificate şi prelevate la 97% dintre pacienţi.160 În plus, revărsările pleurale stângi pot fi vizualizate şi prelevate în timpul unei proceduri EUS. EUS este din ce în ce mai mult combinată cu EBUS pentru stadializarea minim invazivă a cancerului pulmonar.161

ECOGRAFIE ENDOBRONHICA

Poate cea mai mare adăugare în armamentar pentru stadializarea cancerului pulmonar este ecografia endobronşică cu aspiraţie transbronşică cu ac (EBUS-TBNA). EBUS-TBNA este indicat pentru evaluarea ganglionilor limfatici mediastinali şi hilari şi diagnosticul tumorilor pulmonare şi mediastinale. Poate fi folosit pentru a preleva cel mai înalt mediastin (staţia 1), paratraheul superior (staţia 2R, 2L), paratraheul inferior (staţia 4R, 4L), subcarinalul (staţia 7), precum şi ganglionii limfatici hilari (staţia 10) şi interlobare (staţia 11) (Fig.53-1). Staţiile ganglionilor para-aortic (staţia 6), fereastra aortopulmonară sau subaortică (staţia 5), paraesofagian (staţia 8) şi ligamentul pulmonar (staţia 9) nu sunt de obicei accesibile prin această tehnică (vezi Fig. 53-1B). Analiza grupată a 2756 de pacienţi arată că EBUS-TBNA are o sensibilitate şi o specificitate de 89%, respectiv 100%37. Dacă un pacient prezintă o masă pulmonară şi limfadenopatie mediastinală în staţii ganglionare accesibile, EBUS-TBNA trebuie considerat test de primă alegere deoarece această modalitate şi stadiul pot oferi simultan un diagnostic. În plus, rolul EBUS în cancerul pulmonar s-a extins pentru a include stadializarea mediastinală preoperatorie şi achiziţia de ţesut pentru analiza moleculară în plus faţă de colorarea imunohistochimică.162-164.

Combinaţia dintre EUS şi EBUS a arătat un randament mai bun decât oricare dintre tehnicile în monoterapie. O analiză combinată din 7 studii şi 811 pacienţi a arătat o sensibilitate şi o specificitate de 91% şi, respectiv, 100%.37,135,139,140,165-168 Aceste proceduri complementare asigură acces aproape complet la mediastin pentru stadializare135 chiar şi la pacienţii cu stadializare normală radiologic la pacienţii cu mediastin normal suspectat140. combinarea endosonografiei cu mediastinoscopia în comparaţie cu mediastinoscopia singură s-a dovedit a avea o sensibilitate mai mare pentru metastazele ganglionare mediastinale şi a condus la mai puţine toracotomii inutile.165 Pentru o discuţie suplimentară despre EBUS, vezi capitolul 22.

MEDIASTINOSCOPIE

Mediastinoscopia este standardul de aur istoric pentru stadializarea invazivă a mediastinului la pacienţii cu cancer pulmonar cunoscut sau suspectat; cu toate acestea, dacă expertiza locală este disponibilă, tehnicile cu ac ghidate cu ultrasunete (EBUS-TBNA, EUS sau combinaţia lor) sunt acum recomandate ca primele teste. Dacă există o creştere a ganglionului mediastinal, indiferent de captarea FDG la PET sau dacă există captarea FDG

într-un ganglion limfatic mediastinal, indiferent de dimensiunea acestuia, trebuie efectuată o procedură chirurgicală mediastinală înainte de toracotomie, în ciuda tehnicii cu ac negativ. Mediastinoscopia este folosită cel mai adesea pentru prelevarea nodurilor din regiunea paratraheală (staţia 4) şi subcarinală anterioară (staţia 7) (vezi Fig. 53-1A). Deoarece zona subcarinală este mai dificil de prelevat, mediastinoscopia are un randament mai scăzut pentru ganglionii limfatici din această zonă. O mediastinoscopia cervicală extinsă poate fi efectuată pentru a ajunge la ganglionii limfatici aortopulmonari şi paraaortici (staţiile 5 şi 6), folosind aceeaşi incizie cervicală ca mediastinoscopia, dar disecând într-un plan fascial diferit. Alternativ, poate fi necesară o mediastinotomie anterioară (aşa-numita procedură Chamberlain) pentru a preleva ganglionii limfatici din aceste locaţii aortopulmonare şi para-aortice (staţiile 5 şi 6) (vezi Fig. 53-1B). În ansamblu, mediastinoscopia are o sensibilitate raportată de 78%, cu o specificitate de 100%.130 Mediastinoscopia poate, de asemenea, să facă diferenţa între afectarea mediastinală în stadiul IIIA şi IIIB, care poate fi importantă pentru prognostic şi potenţial terapie. Ca şi în cazul oricărei proceduri chirurgicale, mediastinoscopia are riscuri şi limitări. Necesita anestezie generala, cu o morbiditate de 2% si o mortalitate de 0,08%.130

Ganglioni mediastinali superiori

(inclusiv noduri azygos)

2R

Ao

Azigos v.

4R

4L

10R

PA

Ganglioni aortici

N2 noduri (1-9) ipsilaterale

Ganglioni N3 (1-9) ganglioni contralaterali sau supraclaviculari sau scaleni

N1 ganglioni (10-14) ipsilaterali

O	10	Hilar
®	11	Interlobar
®	12	Lobar
®	13	Segmentală
©	14	Subsegmental

Inf, pulm, ligt.

Figura 53-1 Hărţile ganglionilor limfatici mediastinali. A şi B, cele 14 staţii pentru ganglionii limfatici utilizaţi în stadializarea cancerului pulmonar sunt prezentate în asociere cu repere anatomice. Ganglionii N2 se află în învelişul pleural mediastinal (1-9), iar nodulii N1 sunt în afara anvelopei pleurale mediastinale, în locaţiile hilare (10) sau intrapulmonare (11-14). a, arteră; Ao, aorta; AP, aortic-pulmonar; PA, artera pulmonară; v, venă. (Redesenat din Mountain CF, Dresler CM: Regional limymph node classification for pulmonar cancer staging. Chest 111:1719, 1997.)

Figura 53-1, continuare.

TRATAMENTUL CANCERULUI PLAMONI

Supravieţuirea totală la 5 ani pentru pacienţii diagnosticaţi cu cancer pulmonar este de 14%169. Această cifră nu s-a schimbat substanţial din anii 1980. Curbele de supravieţuire variază în funcţie de stadiu, pacienţii cu cancer pulmonar în stadiu incipient bucurându-se de o supravieţuire mult mai bună decât pacienţii cu boală în stadiu avansat. Tratamentul se bazează pe stadiul bolii şi pe starea de performanţă a pacienţilor la momentul iniţierii terapiei. În general, boala în stadiu incipient este gestionată chirurgical, boala avansată local este gestionată cu chimioterapie şi radioterapie, iar boala avansată este gestionată cu chimioterapie cu îngrijire de susţinere sau numai îngrijire de susţinere. Această paradigmă s-a mutat către o terapie mai multimodală (chirurgie, chimioterapie şi radioterapie).170-173 Acest lucru ridică problema modului de gestionare optim a pacienţilor cu cancer pulmonar nou diagnosticat prin diagnosticul, stadializarea şi terapia lor. Ghidurile ACCP privind cancerul pulmonar recomandă utilizarea unui cadru multidisciplinar de cancer pulmonar, în care pacienţii pot fi evaluaţi de către disciplinele majore implicate în îngrijirea acestor pacienţi, şi anume pneumolog, chirurg toracic şi oncologi medicali şi radioterapeuti.174 Un „bord tumoral" care include specialităţile menţionate mai sus, cu adăugarea de pacienţi, patologie, asistenţă medicală, radiologie, toate cazurile sociale, radiologia toracică, revizuirea tuturor cazurilor sociale, primesc tratament optim şi sunt luate în considerare pentru înscrierea în studiile clinice.

În plus faţă de intervenţia chirurgicală, un tratament cum ar fi chimioterapia şi/sau radioterapia poate fi aplicat în mod neoadjuvant sau adjuvant. Terapia neoadjuvantă indică terapia dată înaintea tratamentului principal; are potenţialul de a reduce volumul tumorii, de a trata micrometastazele şi de a îmbunătăţi rezultatele. Terapia adjuvantă este terapia dată după tratamentul principal; are ca scop tratarea oricărei tumori reziduale sau micrometastaze cu scopul de a preveni recidiva tumorală. Eficacitatea tratamentelor poate fi evaluată prin timpul mediu de supravieţuire (MST) sau prin supravieţuirea fără progresie (PFS), durata de timp în care un pacient trăieşte cu cancer pulmonar înainte ca acesta să progreseze.

FACTORI PROGNOSTICI PENTRU CANCERUL PLAMONI

Pe baza unei analize a bazelor de date mari de cazuri de cancer pulmonar inoperabil, cei mai puternici predictori ai supravieţuirii sunt scorul de performanţă bun (scala Karnofsky), gradul mai scăzut al bolii (stadiul), vârsta şi absenţa pierderii în greutate.175-177 Unele rapoarte au arătat că sexul feminin este un predictor al supravieţuirii mai bune, dar acest lucru variază între studii. Scorul de performanţă şi prezenţa sau absenţa simptomelor sunt predictori ai rezultatului chiar şi în cazul bolii în stadiu incipient rezecabil.178-180 Pentru

de exemplu, la pacienţii cu NSCLC în stadiul I supuşi rezecţiei curative, cei care au fost simptomatici la prezentare au avut o supravieţuire mai proastă decât cei care au fost asimptomatici.179 Deşi rapoartele individuale au observat o supravieţuire superioară la

pacienţii cu un tip de celule NSCLC faţă de altul, consensul general în literatură este că subtipurile histologice ale NSCLC nu sunt un predictor major al supravieţuirii. fumatul sau renunţarea la fumat au fost asociate cu o supravieţuire îmbunătăţită. Valoarea maximă standard de captare a tumorii primare pe PET a fost invers corelată cu supravieţuirea.182

În ultimii ani, au existat numeroase rapoarte conform cărora diverşi markeri moleculari sunt asociaţi cu rezultatul. Unii dintre cei mai cunoscuţi markeri includ KRAS, receptorul factorului de creştere epitelial (EGFR), translocarea EML4-ALK, p53, p16 şi BCL2. Cu toate acestea, în multe cazuri, rezultatele sunt contradictorii în ceea ce priveşte semnificaţia prognostică a acestor markeri moleculari individuali,183-185 poate din cauza tipurilor de cazuri analizate şi a variaţiilor individuale de laborator ale tehnicilor de măsurare a acestor markeri moleculari. Într-o meta-analiză, mutaţiile KRAS au fost asociate cu o supravieţuire mai slabă, în special în adenocarcinomul în care raportul de risc a fost de 1,6 (IC 95%, 1,3 la 2).186 Testarea profilului genetic al probelor obţinute din ganglioni metastatici sau revărsate pleurale maligne la acei pacienţi cu stadiul III şi IV a devenit practica standard, deoarece această boală vizată a devenit practica standard, deoarece mutaţia specifică a acestui medicament a devenit practica standard. chimioterapie de primă linie.

TRATAMENTUL CANCERULUI PULMONAR NEMICELULUI PE ETAPA

Această secţiune prezintă o discuţie despre tratamentul NSCLC în funcţie de stadiu şi tip de celulă, urmată de o discuţie despre tratamentul SCLC. Tabelul 53-5 prezintă o prezentare generală a strategiilor de tratament pentru NSCLC bazate pe stadiu.

Etapa I

În cel mai recent sistem de stadializare pentru NSCLC, stadiul I NSCLC este defalcat în stadiul IA (tumori < 2 cm [T1a] (eFig. 53-14A) şi tumori între 2 şi 3 cm [T1b]) (vezi eFig. 53-14B) şi stadiul IB (tumori între 3 şi 5 cm [T1a]) [Tsee-eFig. 53-14A]) [5-eFig. 53-14A]). Toate tumorile de stadiul I sunt complet înconjurate de parenchim pulmonar mai mare de 2 cm distanţă de carină şi nu invadează peretele toracic sau pleura parietală (Fig. 53-2). Cancerul pulmonar în stadiul I nu include pacienţii cu boală ganglionară limfatică malignă sau pacienţii cu boală metastatică. Astfel, clasificarea TNM este fie T1aN0M0, T1bN0M0 (etapa IA), fie T2aN0M0 (etapa IB). Diferenţele dintre cele două sunt dimensiunea tumorii primare şi supravieţuirea după rezecţia chirurgicală. Deşi boala în stadiul I oferă cea mai bună şansă de supravieţuire pe termen lung, faptul trist este că doar 15% din toate cancerele pulmonare prezintă boala în stadiul I.187,188.

Tratamentul actual pentru cancerul pulmonar în stadiul I este doar intervenţia chirurgicală. Procedura chirurgicală de elecţie este o lobectomie sau pneumonectomie cu prelevare de ganglioni mediastinali. Trebuie recunoscut faptul că pacientul trebuie să fie un candidat rezonabil la intervenţie chirurgicală. Supravieţuirea la 5 ani pentru cancerul pulmonar în stadiul IA rezecat chirurgical este de 73%, în timp ce supravieţuirea pentru cancerul pulmonar în stadiul IB este de 58%.33 Radiaţia postoperatorie locală pentru cancerul pulmonar în stadiul I şi II, fie după rezecţia completă sau incompletă a tumorii, nu a fost

găsită a fi de niciun beneficiu. a terapiei adjuvante postoperatorii este prezentată mai târziu (vezi „Stadiul IIIA”).

Unii pacienţi sunt rezecabili chirurgical, dar inoperabili din punct de vedere medical, de obicei pentru că pacientul nu are rezerva pulmonară pentru a tolera o lobectomie. Aceşti pacienţi, în special cei cu tumori T1, pot fi capabili să tolereze o rezecţie în pană sau o segmentectomie a tumorii lor, spre deosebire de o lobectomie sau pneumonectomie. În astfel de cazuri, rata de recidivă locală este mai mare decât cea a unei rezecţii complete, dar mortalitatea globală la 5 ani nu este diferită.190 Cu toate acestea, pentru pacienţii cu cancer pulmonar în stadiul I periferic mai mic, segmentectomia anatomică poate oferi control local, posibilitatea de supravieţuire prelungită fără boală şi supravieţuire globală comparabilă cu lobectomiei. Pentru discutii despre

Figura 53-2 Stadiul I de boală. Scanări CT (A) şi PET (B) ale unui pacient cu tumoră T1N0M0 (săgeţi).

ablaţia cu radiofrecvenţă şi alte tratamente nechirurgicale, vezi capitolul 19.

Pacienţii care sunt „aproape” pentru o intervenţie chirurgicală ar trebui să fie evaluaţi amănunţit atât de un pneumolog, cât şi de un chirurg toracic înainte de a lua o decizie privind operabilitatea. După cum sa menţionat anterior, există o diferenţă între un pacient care este rezecabil şi un pacient care este operabil. Capitolul 2 7 este dedicat evaluării preoperatorii a pacienţilor cu boală pulmonară, dar aici se justifică o scurtă trecere în revistă. Pacienţii cu un procent postoperator estimat de volum expirator forţat în 1 secundă sau capacitate de difuzie mai mică de 40% vor avea o morbiditate şi mortalitate mai mare în urma intervenţiei chirurgicale pentru cancer pulmonar. Pacienţii cu valori limită preoperator trebuie îndrumaţi pentru o scanare ventilaţie-perfuzie diferenţială pentru o mai bună predicţie a funcţiei postoperatorii. Când mai există o întrebare, se poate obţine un test de efort cardiopulmonar. Comparativ cu cei cu un consum de oxigen mai mare de 20 ml/kg/min, pacienţii cu un consum de oxigen între 11 şi 19 ml/kg/min au o morbiditate mai mare, dar nu o mortalitate mai mare, iar cei cu un consum de oxigen mai mic de 10 ml/kg/min au atât o morbiditate, cât şi o mortalitate estimată mai mare191.

Pentru pacienţii care fie refuză intervenţia chirurgicală, fie sunt consideraţi inapţi din punct de vedere medical pentru intervenţie chirurgicală, poate fi luată în considerare radioterapia primară pentru vindecare. Această abordare a fost evaluată într-o metaanaliză a 1 studii randomizate şi 35 de studii nerandomizate.192 Studiile au fost eterogene, iar supravieţuirea pe 5 ani specifică cancerului a variat între 13% şi 39%. Autorii au concluzionat că, chiar şi la pacienţii cu emfizem sever, terapia cu radiaţii poate fi tolerată dacă este întreprinsă o planificare atentă cu tehnici conformante tridimensionale. Conforme indică faptul că radiaţia este proiectată în 3 dimensiuni pentru a se potrivi cu forma tumorii,

permiţând direcţionarea maximă către tumoră cu leziuni minime ale ţesutului normal adiacent.

Mai recent, radioterapia stereotactică a corpului a fost introdusă ca o metodă de livrare extrem de precisă şi precisă a radiaţiilor extrem de conforme şi cu doze intense către ţinte de volum mic. Această metodă este denumită şi radioterapie corporală ablativă stereotactică şi radiochirurgie stereotactică. Este o intensificare a dozei mai agresivă decât ar putea fi realizată anterior folosind metodele convenţionale de radioterapie.193

În studiul Radiation Therapy Oncology Group (ROTG 0236), pacienţii cu NSCLC în stadiul I dovedit prin biopsie, considerat inoperabil din punct de vedere medical, au primit radioterapie stereotactică cu 60 Gy în trei fracţii. S-au atins un control primar al tumorii de 98%, un control regional de 87% şi o supravieţuire globală de 56% la 3 ani.194 Acest studiu şi altele (ROTG 0618) au demonstrat o relaţie doză-răspuns care favorizează regimuri mai intensive cu doze echivalente biologic de mai mult de 100 Gy, rezultând în mod constant la o supravieţuire a tumorii primare de peste 90% mai mare de 90% pentru tumorile primare. O metaanaliză a demonstrat o îmbunătăţire generală a supravieţuirii cu radioterapia corporală stereotactică în comparaţie cu radioterapia fracţionată în mod convenţional.195

Etapa II

Cancerul pulmonar NSCLC în stadiul II este împărţit în stadiul IIA şi stadiul IIB. Stadiul IIA este definit ca o boală T1a-T2aN1M0 şi T2bN0M0, iar stadiul IIB include T2bN1M0 şi T3N0M0. Supravieţuirea la 5 ani pentru stadiul IIA şi IIB este de 46%, respectiv 36%.

Cancerul pulmonar în stadiul IIA este destul de neobişnuit, reprezentând între 1% şi 5% dintre pacienţii trataţi în mai multe serii chirurgicale.196-201 Cancerul în stadiul IIB poate reprezenta până la 15% din cazurile rezecate chirurgical.189,196,198,201 Pentru cancerul în stadiul IIA şi IIB, terapia chirurgicală este tratamentul de elecţie. Nu există niciun beneficiu pentru radioterapia postoperatorie. Valoarea chimioterapiei adjuvante după intervenţie chirurgicală este discutată mai târziu (vezi „Stadiul IIIA"), dar, pe scurt, chimioterapia adjuvantă este recomandată pentru toţi pacienţii cu boală în stadiul II rezecat. În cazul invaziei peretelui toracic (T3N0M0) (eFig. 53-16), o rezecţie în bloc a tumorii şi a peretelui toracic este tratamentul de elecţie. O discuţie specifică despre evaluarea şi tratamentul tumorii Pancoast este discutată mai târziu în capitol.

Rezultatul intervenţiei chirurgicale pentru cancer pulmonar este îmbunătăţit atunci când intervenţia chirurgicală este efectuată în spitale cu un volum mai mare de proceduri.197 De asemenea, este important ca intervenţia chirurgicală să fie efectuată de un chirurg toracic; când lobectomia este

efectuată de un chirurg toracic comparativ cu un chirurg generalist, mortalitatea este aproape la jumătate.202

Etapa IIIA

NSCLC stadiul IIIA reprezintă un grup eterogen de pacienţi cu boală N2 (Fig. 53-3) şi include pacienţi T3N1. În plus, în cadrul noului sistem de stadializare, pacienţii cu T4N0-1 au fost substadiaţi la IIIA faţă de clasificarea lor anterioară.33,203.

Pentru pacienţii T4N0-1M0 atent selecţionaţi, intervenţia chirurgicală poate fi indicată cu sau fără chimioterapie neoadjuvantă sau chimioradioterapie neoadjuvantă (tumori de sulcus superior) (eFig. 53-17 şi 53-18).204 Indivizii cu boală T4N0-1 datorată afectării carinale principale au fost trataţi cu rezecţie pulmonară sau carinală fără rezecţie pulmonară. Rezecţia carinală are o mortalitate operatorie de 10% până la 15% şi o supravieţuire la 5 ani de aproximativ 20% în serii atent selectate. Pacienţii care sunt T4N0 numai din cauza nodulilor tumorali din lobul neprimar ipsilateral (eFig. 53-19) au o supravieţuire la 5 ani de aproximativ 20% numai cu intervenţia chirurgicală.205

Există o dezbatere substanţială asupra a ceea ce constituie boala IIIA (N2) rezecabilă. Cu toate acestea, nu există nicio dezbatere că boala T3N1 este cel mai bine tratată prin rezecţie chirurgicală. La intervenţie chirurgicală, când este posibilă o rezecţie completă a ganglionilor limfatici şi a tumorii primare, unii pacienţi au metastaze N2 oculte. Dacă da, aceşti pacienţi sunt cel mai bine serviţi printr-o rezecţie a tuturor bolilor cunoscute şi apoi prin luarea în considerare a chimioterapiei adjuvante.33,203.

Este mai puţin sigur cum să se trateze cel mai bine pacienţii atunci când metastazele N2 (staţii simple sau multiple) sunt documentate înainte de toracotomie. Noile linii directoare ACCP au folosit grupările de tumori infiltrative în stadiul III (N2/N3) şi stadiul III cu implicare N2 discretă. În stadiul III infiltrativ cu afectare N2/N3, ganglionii mediastinali nu mai pot fi distinşi şi măsuraţi clar (eFig. 53-20). Aceşti pacienţi au o infiltraţie tumorală extinsă în mediastin, care înconjoară parţial structurile majore. La pacienţii cu stadiul III infiltrativ (N2/N3), scor de performanţă bun şi pierdere minimă în greutate (<10%), tratamentul recomandat cu intenţie curativă este cu chimioradioterapie concomitentă.33,203.

Două studii multicentrice au concluzionat că chimioradioterapia concomitentă este superioară terapiei secvenţiale cu chimioterapie urmată de radioterapie toracică.206,207 Terapia concomitentă, totuşi, este asociată cu o rată mai mare de esofagită severă decât terapia secvenţială. Chimioterapia recomandată este un dublet de platină, iar cei mai frecventi agenţi sunt etoposida şi cisplatina.208-210 Trei studii de grup cooperant de chimioradioterapie definitivă pentru stadiul III nerezecabil au avut un MST de 19 până la 22 de luni cu supravieţuire la 2 ani de 40% până la 45% şi o supravieţuire de aproximativ 5 ani de aproximativ 5 ani.

Pentru pacienţii cu implicare N2 discretă, ghidurile ACCP recomandă ca planul de tratament să fie discutat de o echipă multidisciplinară. Fie chimioradioterapie definitivă, fie terapia de inducţie urmată de intervenţie chirurgicală este recomandată fie asupra intervenţiei chirurgicale, fie numai cu radiaţii. Aceste recomandări au fost în mare măsură influenţate de cele două studii de grup cooperant care au evaluat rolul intervenţiei chirurgicale la pacienţii cu boală N2.208,211 Studiul european a randomizat pacienţii cu boală N2 dovedită

histologic la radioterapie sau intervenţie chirurgicală după terapia iniţială de inducţie cu trei cicluri de chimioterapie dublet cu cisplatină. Supravieţuirea la 5 ani în ambele braţe a fost de 16%, respectiv 14% şi nu a fost semnificativ diferită. Studiul nord-american a necesitat, de asemenea, dovada patologică a bolii N2 şi pacienţii randomizati pentru a finaliza radioterapia sau intervenţia chirurgicală după inducerea a două cicluri de etoposidă şi cisplatină cu radioterapie toracică concomitentă de 45 Gy în 25 de fracţii timp de 5 săptămâni208. 20% (raport de risc 0,87, P=0,24). Aceste diferenţe de supravieţuire nu au fost semnificative statistic. Cu toate acestea, PFS a favorizat braţul chirurgical. O analiză de subgrup la cei care au suferit doar o lobectomie după terapia de inducţie a avut rezultate mai bune decât un grup potrivit care a primit numai chimioradioterapie. Aceasta a fost o analiză de subgrup neplanificată care slăbeşte puterea acestei analize. În consecinţă, rolul intervenţiei chirurgicale pentru stadiul III cu boală N2 discretă nu a primit un răspuns definitiv.

La pacienţii cu NSCLC rezecat total în stadiul II sau IIIA, se recomandă chimioterapie adjuvantă cu patru cicluri de chimioterapie dublet pe bază de cisplatină.203,212 Metaanaliză Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE) a evaluat toate etapele bolii total rezecate şi a observat un beneficiu global de supravieţuire de 5,4% al chimioterapiei adjuvante cu 5 ani. Beneficiul a fost cel mai mare pentru pacienţii cu boală în stadiul II şi III şi cei cu o stare de performanţă mai bună. Rolul radioterapiei postoperatorii la pacientii cu stadiul III (N2) total rezecat ramane controversat. Recurenţa locală variază în rapoarte de la 20% la 60%. Unele studii nerandomizate sugerează un posibil beneficiu de pe urma radioterapiei postoperatorii.213,214 În consecinţă, această opţiune ar trebui discutată cu pacienţii apţi. Un studiu randomizat de fază III cu radioterapie adjuvantă (ART) este în desfăşurare pentru a evalua radioterapia postoperatorie la aceşti pacienţi.

Etapa IIIB

Stadiul IIIB este, de asemenea, un grup eterogen şi include T4N2M0 şi orice pacienţi T N3M0. Până în prezent, nu există studii randomizate de fază III care să demonstreze că chimioradioterapie neoadjuvantă urmată de intervenţie chirurgicală pentru boala în stadiul IIIB are ca rezultat supravieţuire prelungită în comparaţie cu chimioradioterapie în monoterapie.203

Pacienţii cu NSCLC în stadiul IIIB nerezecabil sunt trataţi la fel ca şi cei cu boală IIIA nerezecabilă. MST este în general de 19 până la 22 de luni, cu o supravieţuire de 5 ani de 10% până la 20%. Studiile randomizate de chimioradioterapie au inclus atât participanţii la stadiul IIIA, cât şi la stadiul IIIB, astfel încât nu este posibil să se separe în mod specific supravieţuirea pacienţilor în stadiul IIIB.209,210 Chimioradioterapie concomitentă este recomandată atât pentru stadiul IIIA, cât şi pentru boala IIIB nerezecabilă.203 Studiile au evaluat mai multe fracţiuni zilnice de radioterapie toracică, dar nu există date convingătoare de radioterapie hiperacică. terapia împărţită în două tratamente în aceeaşi zi) este superioară tratamentului standard o dată pe zi.

Etapa IV

NSCLC în stadiul IV este în general considerat a fi incurabil, cu supraviețuire la 5 ani de 1% până la 3%. Scopul terapiei este de a încerca să controleze boala și să atenueze simptomele. Ratele majore de răspuns cu schemele actuale de chimioterapie sunt de 10% până la 30%. Pacienții care răspund la chimioterapie pot câștiga în medie 3 până la 9 luni de viață, dar în cele din urmă recidivă și mor din cauza bolii lor. În studiile anterioare din anii 1970 și 1980, pacienții au fost randomizați la cea mai bună îngrijire de susținere sau chimioterapie sistemică. O meta-analiză a evaluat opt dintre aceste studii randomizate, incluzând mai mult de 700 de pacienți.215 Fiecare dintre aceste studii a folosit o chimioterapie pe bază de cisplatină versus îngrijire de susținere. Cu cea mai bună îngrijire de susținere, MST a fost de 4 luni și supraviețuirea la 1 an a fost de 15%; cu chimioterapie, a existat o creștere a MST de 1,5 luni și o creștere a supraviețuirii la un an de 10%. În anii 1990, au fost introduși o serie de noi agenți de chimioterapie, inclusiv paclitaxel, docetaxel, irinotecan, vinorelbină și gemcitabină. Studiile de fază III au încorporat acești agenți mai noi în combinație cu cisplatină sau carboplatină.216

Studiile care compară chimioterapia cu agent unic cu un dublet de chimioterapie care conține un compus de platină au arătat că dubletul de chimioterapie este superior. Tratamentul cu trei medicamente nu s-a dovedit a fi superior celui cu două medicamente. Studii mari randomizate au încercat să identifice dubletul optim de chimioterapie.217-219 Rezultatele au fost uniform similare, cu rate de răspuns de 20% până la 30% și MST de 7 până la 9 luni. Niciun dublu de platină nu s-a dovedit a fi superior. Combinațiile de chimioterapie au avut profiluri de toxicitate diferite.

Histologia influențează răspunsul la anumiți agenți chimioterapeutici. Un studiu mare de fază III a randomizat pacienții la cisplatină și pemetrexed sau gemcitabină și cisplatină. În timp ce nu a existat nicio diferență în supraviețuirea globală pentru cei 847 de pacienți cu adenocarcinom, supraviețuirea a fost semnificativ mai bună cu regimul pemetrexed (MST 12,6 luni vs. 10,9 luni). În schimb, cancerele cu celule scuamoase au avut o supraviețuire superioară cu regimul cu gemcitabină (MST 10,8 luni vs. 9,4 luni).220 Ghidurile ACCP recomandă ca chimioterapia pentru NSCLC stadiul IV să fie ghidată de histologie. Pemetrexed trebuie limitat la pacienții cu NSCLC nesquamos.221 La pacienții cu un scor de performanță bun, se recomandă un regim de chimioterapie dublet pe bază de platină.

În studiul Eastern Oncology Group (E4500), pacienții cu histologie nonsquamous au fost randomizați la tratament cu carboplatină și paclitaxel cu sau fără bevacizumab, un anticorp monoclonal care inhibă un factor de creștere endotelial vascular. Bevacizumab a fost continuat ca terapie de întreținere după șase cicluri de terapie la cei care au răspuns la tratament sau cu boală stabilă.221a Pacienții din brațul bevacizumab au avut o rată de răspuns mai mare (35% vs. 15%) și o supraviețuire mai bună (MST 12,3 luni vs. 10,3 luni; supraviețuire la 2 ani 44% vs. 15%) O metaanaliză a patru studii randomizate pe pacienți cu NSCLC tratați cu bevacizumab a demonstrat creșterea PFS și supraviețuirea globală la pacienții tratați cu chimioterapie combinată și bevacizumab decât la pacienții tratați numai cu chimioterapie.222 La pacienții selectați cu histologie non-squamous și scoruri bune de performanță, se recomandă adăugarea de bevacizumab. Hemoptizia, metastazele cerebrale

necontrolate, tromboza venoasă profundă şi tratamentul anticoagulant sunt contraindicaţii pentru utilizarea bevacizumab.221

La pacienţii cu boală stabilă sau care răspunde, a căror terapie iniţială a inclus bevacizumab, se recomandă, în general, tratamentul de întreţinere cu bevacizumab până la progresie. Pentru pacienţii cu o chimioterapie dubletă iniţială pe bază de platină şi boală care răspunde sau stabilă, s-a demonstrat că tratamentul de întreţinere cu pemetrexed prelungeşte supravieţuirea.221 Un studiu randomizat de grup de Oncologie Orientală evaluează în prezent tratamentul de întreţinere cu bevacizumab versus pemetrexed versus combinaţia cu două medicamente. Acesta va fi probabil un studiu definitiv asupra terapiei de întreţinere.

Terapie ţintită

În 2004, cercetătorii au identificat mutaţii activatoare în domeniul tirozin kinazei EGFR care au prezis răspunsul la noi inhibitori ai tirozin kinazei (TKI) la pacienţii selectaţi cu NSCLC223,224 (vezi capitolul 51). S-a constatat că această mutaţie activatoare este o mutaţie „conductoare", deoarece a fost cauzală în dezvoltarea tumorii; mutaţia a activat semnalizarea EGFR conducând şi susţinând astfel tumora. Mutaţiile şoferului, spre deosebire de mutaţiile mult mai frecvente ale pasagerilor, fac astfel o tumoră vulnerabilă la blocarea acelei căi unice.

Mai multe studii au demonstrat că fenotipul cel mai asociat cu răspunsul la EGFR-TKI, gefitinib şi erlotinib, include adenocarcinomul, nefumătorii, femeile şi descendenţa din Asia de Est. Rapoartele ulterioare au arătat că acestea sunt grupurile cel mai probabil să adăpostească mutaţiile EGFR activatoare. Datele emergente au demonstrat că mutaţiile KRAS şi EGFR se exclud aproape întotdeauna reciproc şi că pacienţii cu mutaţii KRAS nu răspund la EGFR-TKI.225 Sa demonstrat că erlotinib într-un studiu de fază III la pacienţii trataţi anterior cu NSCLC are ca rezultat o supravieţuire superioară faţă de placebo (6,7 vs. 4,7 luni).226 Pe această bază, Dr. pentru tratamentul de linia a doua. Un studiu de fază III cu gefitinib în terapia de linia a doua nu a reuşit să arate o îmbunătăţire semnificativă a supravieţuirii, iar aprobarea pentru terapia de linia a doua a fost retrasă de FDA în America de Nord.227 Într-un studiu de fază III de referinţă în Asia de Est, pacienţii cu boală în stadiul IV netratată au fost randomizaţi pentru a primi gefitinib sau chimioterapie pe bază de platină. Din cele 437 de mostre de pacienti testate, 60% au fost pozitive pentru o mutatie activatoare a EGFR. Acest subgrup a avut un răspuns semnificativ mai bun şi PFS după gefitinib decât după chimioterapie. Subgrupul negativ pentru mutaţii a răspuns mai bine şi a avut o SSP mai bună după chimioterapie.228

De la acel studiu cheie al tratamentului de primă linie cu un EGFR-TKI sau cu chimioterapie, au existat mai multe studii suplimentare la pacienţii cu mutaţii care activează EGFR. O meta-analiză a utilizării EGFR-TKI într-o linie de primă linie (13 studii) sau într-un cadru de linia a doua (7 studii) a observat un avantaj PFS (HR 0,43) la acei pacienţi cu o mutaţie EGFR activatoare trataţi cu un EGFR-TKI în setarea de primă linie. 0,34 pentru PFS). Pentru pacienţii a căror tumoră conţine o mutaţie activatoare a EGFR, rata de răspuns la un EGFR-

TKI este de 60% până la 80%, cu o PFS mediană de 9 până la 12 luni şi o supravieţuire globală de aproximativ 2 ani.230 Ca urmare a acestor studii şi a altor studii, erlotinib este aprobat de FDA ca tratament de primă linie al pacienţilor cu NSCLC cu exonare metastatică sau ex. 21 (L858R) mutaţii de substituţie.

Gena de fuziune a limfom kinazei anaplazice (ALK) este a doua cea mai frecventă mutaţie driver pentru care există un TKI eficient. Eficacitatea primei generaţii de ALK-TKI, crizotinib, a fost demonstrată într-un studiu de fază I care a fost extins şi a dus la aprobarea rapidă a medicamentului de către FDA. Dintre 143 de pacienţi cu NSCLC în stadiul IV cu fuziune ALK, rata de răspuns obiectiv a fost de 61% şi o SSP mediană a fost de 9,7 luni. Supravieţuirea estimată la 12 luni a fost de 75% şi MST nu fusese atinsă în momentul publicării.231

Într-un studiu randomizat de fază III, pacienţii cu NSCLC în stadiu avansat cu o fuziune ALK care nu au reuşit un tratament anterior pe bază de platină au fost trataţi cu crizotinib (ALK-TKI) sau pemetrexed sau docetaxel în monoterapie.232 Mediana PFS a fost de 7,7 luni în grupul cu crizotinib comparativ cu 3 luni în grupul cu chimioterapie (HR). Rata de răspuns a favorizat tratamentul cu crizotinib (65% faţă de 20%), chiar dacă nu a existat o diferenţă semnificativă în supravieţuire între cele două braţe de tratament. FDA a aprobat ceritinib pentru tratamentul pacienţilor cu NSCLC cu o fuziune ALK care au fost trataţi anterior cu crizotinib, la care unele tipuri de cancer dezvoltă rezistenţă.232a,232b

Lung Cancer Mutation Consortium este format din 14 centre de cancer din Statele Unite şi este sponsorizat de Institutul Naţional al Cancerului. Aceste centre au testat mai mult de 1000 de adenocarcinoame pulmonare pentru a căuta mutaţii driver în 10 gene cu scopul de a determina tratamentul pe baza subtipurilor moleculare.233 O mutaţie driver a fost detectată în 63% din 733 de cazuri complet genotipizate. Mutaţiile driver identificate au fost KRAS (25%), activarea EGFR (15%), rearanjamente ALK (8%), BRAF (2%), HER2 (2%), PIK3CA (1%) şi amplificarea MET (1%). Rezultatele au fost utilizate pentru a selecta terapia ţintită sau studiile de terapie ţintită la 279 de pacienţi cu o mutaţie driver (28% din 1007). Acest studiu a demonstrat potenţialul de testare genomică multiplex la pacienţii cu NSCLC avansat şi este cu siguranţă direcţia pentru viitor.

Recent, ghidurile comune ale Colegiului Patologilor Americani, Asociaţia Internaţională pentru Studiul Cancerului pulmonar şi Asociaţia de Patologie Moleculară au recomandat ca toţi pacienţii cu adenocarcinoame în stadiu avansat să fie testaţi pentru mutaţiile EGFR şi ALK şi pacienţii nu ar trebui excluşi de la testare pe baza caracteristicilor clinice. Aceste rezultate trebuie utilizate pentru a selecta pacienţii pentru terapie ţintită cu EGFR-TKI sau ALK-TKI. În mod ideal, această testare ar trebui efectuată înainte de tratamentul iniţial al cancerului pulmonar în stadiu avansat.234 În plus faţă de terapia ţintită bazată pe analiza mutaţiilor, imunoterapia este o direcţie viitoare promiţătoare în terapia pentru NSCLC. Există mai multe studii clinice mari în curs de desfăşurare folosind vaccinuri şi inhibitori ai punctelor de control care pot oferi opţiuni terapeutice suplimentare.234a

CANCERUL PULMONAR MICI

SCLC reprezintă aproximativ 15% din toate cancerele pulmonare. Acest tip de celulă are cea mai puternică asociere cu fumatul şi este rar observat la o persoană care nu fumează niciodată. Este tipul de celulă cel mai frecvent asociat cu sindroamele paraneoplazice, cum ar fi sindromul secreţiei inadecvate (excesive) de hormon antidiuretic (SIADH), secreţia ectopică de corticotropină, sindromul miastenic Lambert-Eaton (LEMS) şi neuropatia senzorială.

SCLC se prezintă de obicei ca o masă localizată central în hilul pe radiografie toracică (eFig. 53-21) şi poate fi asociată cu pneumonie obstructivă. În 5% sau mai puţine cazuri, SCLC se poate prezenta ca un nodul/masă pulmonară solitar (eFig. 53-22). SCLC este în general stadializat în conformitate cu Veterans Administration Staging System şi clasificat ca boală limitată (LD) sau boală extinsă (ED). LD se limitează la un hemitorace, la mediastin şi la ganglionii limfatici supraclaviculari ipsilaterali, iar boala poate fi cuprinsă în mod adecvat într-un portal de radiaţii sigur.235 DE este orice boală răspândită dincolo de aceste limite. Revărsatul pleural malign sau boala care se extinde la ganglionii limfatici supraclaviculari sau hilari contralaterali este, în general, considerată a fi ED. Mai recent, s-a propus ca noul sistem de stadializare TNM (ediţia a 7-a) să fie utilizat şi pentru cancerul pulmonar cu celule mici. Grupările de stadii clinice de la I la IV au fost predictive pentru supravieţuirea globală, iar constatările au fost validate într-o cohortă din Surveillance Epidemiology and End Results registry236 şi California Cancer Registry237. Stadializarea TNM este cea mai utilă la pacienţii potenţial rezecabili cu boală T1-2NO. În consecinţă, ar fi recomandabil să se utilizeze atât TNM pentru registrele tumorale, cât şi pentru studiile clinice pentru a defini pacienţii cu boală minimă.

După stabilirea diagnosticului histologic al SCLC, pacienţilor li se stadiază de obicei RMN creierului, CT toracic (prin glandele suprarenale) şi scanare osoasă sau PET. Într-o revizuire bazată pe dovezi a literaturii, stadializarea utilizând PET a fost comparată cu stadializarea convenţională folosind imagistica non-PET. Din 267 de pacienţi cu LD prin imagistica convenţională, 16% au fost supuşi de PET. Din 199 de pacienţi cu ED, PET a dus la 11% să fie sub stadiul. În total, stadializarea cu PET îmbunătăţeşte acurateţea stadializării iniţiale şi a planificării radioterapiei.235 Dacă se obţine o scanare PET, atunci scanarea osoasă poate fi omisă. În cazul neobişnuit când SCLC se prezintă ca un nodul periferic, tratamentul de elecţie este rezecţia chirurgicală urmată de chimioterapie adjuvantă şi eventual radioterapie toracică secvenţială. Stadializarea preoperatorie atentă trebuie efectuată la aceşti indivizi pentru a exclude boala metastatică. Mediastinoscopia prerezecţie ar trebui, de asemenea, efectuată la toţi pacienţii care sunt luaţi în considerare pentru rezecţie cu intenţie curativă. Dacă există metastaze ale ganglionilor mediastinali, atunci intervenţia chirurgicală trebuie abandonată, iar pacientul trebuie tratat cu chimioradioterapie concomitentă, aşa cum este prezentat mai târziu. Supravieţuirea la 5 ani pentru SCLC periferic care este tratată cu intervenţie chirurgicală şi terapie adjuvantă este de aproximativ 40% până la 50%.238,239 Aproximativ o treime dintre pacienţi au LD la diagnostic. LD-SCLC are o rată de răspuns de 70% până la 80% cu chimioterapie standard şi radioterapie toracică (eFig. 53-23) şi un răspuns clinic complet de 50% până la 60%. Într-o meta-analiză a studiilor cu chimioterapie în monoterapie comparativ cu chimioterapie

combinată şi radioterapie toracică, supravieţuirea a fost semnificativ mai bună cu terapia cu modalităţi combinate. O meta-analiză a evaluat momentul radioterapiei toracice.240 Radioterapia toracică precoce (<9 săptămâni de la începutul chimioterapiei) a dus la o creştere cu 5,2% a supravieţuirii la 2 ani. Intervalul de la începutul tratamentului până la sfârşitul radioterapiei a fost, de asemenea, identificat ca un predictor important al rezultatului.241 În consecinţă, datele sugerează că radioterapia toracală ar trebui să înceapă devreme şi să fie finalizată rapid.235 Chimioterapia constă de obicei într-un regim pe bază de platină. Cele două regimuri cel mai frecvent utilizate sunt etoposida şi cisplatina sau etoposida şi carboplatina. Nu s-a demonstrat că chimioterapia peste patru până la şase cicluri prelungeşte supravieţuirea.

National Comprehensive Cancer Network şi ghidurile ACCP recomandă tratamentul cu patru până la şase cicluri de chimioterapie pe bază de platină, fie cu cisplatină, fie carboplatină, plus etoposidă sau irinotecan.235 Mai multe studii au evaluat o serie de noi agenţi ţintiţi molecular, dar până în prezent niciunul nu a arătat rezultate îmbunătăţite atunci când sunt adăugate la tratamentul standard al receptorilor cu celule mici de creştere a trisulinei pulmonare. inhibitori, antiangiogeneză şi medicamente imunomodulatoare sunt în curs de evaluare.

Dacă un pacient cu SCLC atinge o remisie completă, atunci există o şansă de 50% de a dezvolta metastaze craniene în următorii 2 ani. O metaanaliză a şapte studii randomizate de iradiere craniană profilactică (PCI) versus nicio PCI pentru pacienţii în remisie completă a raportat un efect benefic observat după PCI, cu o creştere de 5,4% a supravieţuirii absolute (20,7% vs. 15,3%) la 3 ani. PCI este recomandată la pacienţii care obţin o remisie completă cu terapia iniţială. De asemenea, s-a demonstrat că PCI are un avantaj de supravieţuire la pacienţii cu ED-SCLC care obţin un răspuns complet sau parţial la terapia iniţială.244 PCI la 25 Gy în 10 fracţii este fracţionarea dozei standard utilizată în SCLC.245

Când pacienţii recidivează după terapia iniţială, supravieţuirea mediană este de 3 până la 4 luni. Nu există remedii cu terapia de linia a doua. Dacă un pacient nu a fost tratat timp de 6 luni sau mai mult, atunci este rezonabil să se utilizeze aceiaşi agenţi pe care i-a primit iniţial. Dacă terapia iniţială nu a inclus un agent de platină, atunci terapia de linia a doua ar trebui să fie cu un dublet care conţine platină. În prezent, singurul medicament aprobat pentru tratamentul de linia a doua al SCLC de către FDA este topotecanul cu un singur agent.235,246 Alţi agenţi unici, cum ar fi etoposidul oral, paclitaxelul, docetaxelul, irinotecanul, gemcitabina şi amrubicina sunt activi, dar nu sunt încă aprobati de FDA pentru tratamentul de linia a doua al SCLC. Amrubicina este disponibilă comercial şi aprobată pentru tratamentul de linia a doua în Japonia, dar nu este disponibilă în Statele Unite. Nicio terapie ţintită molecular nu a fost aprobată pentru SCLC nici în prima linie, nici în a doua linie.

ÎNGRIJIRI PALIATIV

Deşi o mare parte din acest capitol este dedicată eforturilor de a vindeca cancerul pulmonar, majoritatea pacienţilor vor ceda în cele din urmă bolii lor. Deşi pneumologii sunt adepţi în

furnizarea de îngrijiri de susţinere în unitatea de terapie intensivă, îngrijirea pacientului în ambulatoriu muribund cu cancer pulmonar necesită o atenţie specială (vezi capitolul 104). Există o literatură vastă despre managementul durerii în ambulatoriu, utilizarea tehnicilor pulmonare intervenţionale, cum ar fi ablaţia tumorii şi plasarea de stent, pentru a ameliora obstrucţia malignă a căilor respiratorii (vezi capitolul 19) şi utilizarea hospice-ului pentru a oferi îngrijiri la sfârşitul vieţii la domiciliu. Cu instrumentele disponibile acum medicilor, pacienţii nu trebuie să sufere de tuse debilitantă, greaţă, dispnee sau durere. Pneumologii sunt încurajaţi să ofere „paliaţii agresive" cu aceeaşi convingere că oferă tratamente pentru pacienţii în stare critică din unitatea de terapie intensivă.247

CONSIDERAŢII SPECIALE ÎN

CANCERUL PLAMONI

TUMORILE SULCUS SUPERIOARE ŞI

SINDROMUL PANCOAST

Sindromul Pancoast este o constelaţie de simptome şi semne care includ dureri de umăr şi braţ de-a lungul distribuţiei trunchiului nervului al optulea şi al primului şi al doilea trunchi al nervului toracic, sindromul Horner şi slăbiciune şi atrofie a mâinii.248-250 Cauza de bază este, de obicei, extensia locală a unei tumori pulmonare pulmonare apicale situate într-o sulcus pulmonară apicală. eFig. 53-17). Sindromul Pancoast este prezent la aproximativ o treime dintre pacienţii cu tumori de sulcus superior. Cea mai frecventă cauză a acestui complex de simptome este NSCLC; totuşi, SCLC şi o serie de alte tipuri de tumori şi infecţii se pot prezenta rareori în acest mod.248

Cel mai frecvent simptom iniţial este durerea de umăr, care este produsă de implicarea tumorală a pleurei parietale, a plexului brahial, a corpurilor vertebrale şi a primei, a doua şi a treia coaste. Durerea poate radia de-a lungul spatelui superior sau umărului în axilă şi de-a lungul distribuţiei nervului ulnar. Pacienţii sunt trataţi în mod obişnuit pentru artrită sau bursită a umărului luni de zile înainte de a se stabili diagnosticul corect. Sindromul Horner constă din ptoză, mioză şi anhidroză şi este cauzat de invazia lanţului simpatic paravertebral şi a ganglionului cervical inferior (stelat).248 Muşchii intrinseci ai mâinilor pot deveni slabi şi atrofiaţi pe măsură ce tumora progresează. Odată cu extinderea suplimentară prin foramenele intervertebrale, se pot dezvolta compresia coloanei vertebrale şi paraplegia.

Radiografia toracică poate evidenţia o tumoare apicală (Fig. 53-4A), deşi, în unele cazuri, o tumoare poate fi identificată numai pe CT toracic (Fig. 53-4B şi C; vezi eFig. 53-18A). Dacă diagnosticul este suspectat, dar radiografia toracică este negativă, atunci trebuie efectuată o scanare CT toracică (vezi eFigurile 53-17 şi 53-18A). CT oferă, de asemenea, informaţii suplimentare despre extinderea tumorii (vezi Fig. 53-4B) şi este deosebit de utilă în identificarea altor noduli pulmonari şi a adenopatiei mediastinale (vezi Fig. 53-4C). RMN-ul toracic este considerat a fi superioară pentru evaluarea pacienţilor cu tumori de sulcus superior datorită evaluării mai bune a invaziei prin pleura şi grăsimea subpleurală,

evaluării mai bune a implicării plexului (vezi eFig. 53-18B şi C) şi definirii mai bune a implicării vaselor subclaviei.251 Angiografia prin rezonanţă magnetică poate oferi cea mai bună evaluare a vasului subclaviar. Bronhoscopia cu fibre optice flexibile este frecvent primul test de diagnostic pentru tumorile apicale si are un randament diagnostic de aproximativ 50%.252 TTNA are un randament diagnostic foarte mare (>90%) chiar daca bronhoscopia este nediagnostica.253 Tumorile de sulcus superior sunt de obicei stadializate ca T3N0M0 (stadiul IIB) sau mai mare a tumorii T3 sau T4) implicarea nodului. Într-o serie mare de la MD Anderson, 25% dintre pacienţi erau în stadiul IIB, 22% erau IIIA şi 53% erau în stadiul IIIB (T4 sau N3).254 Unii pacienţi care erau în stadiul IV la diagnostic au fost excluşi din acel raport. Se estimează că o treime până la jumătate din toate tumorile de sulcus superior au metastaze la distanţă identificabile la diagnostic. Pe lângă stadiul bolii şi scorul de performanţă, alţi factori importanţi de prognostic slab includ pierderea în greutate şi afectarea corpului vertebral sau supraclaviculară. Prezenţa afectării ganglionare N1 sau N2 şi rezecţiile incomplete au un prognostic mai prost.254,255 La pacienţii trataţi pentru boală localizată (stadiul IIB sau IIIB), creierul este cel mai frecvent loc de recădere.256.

În trecut, cel mai frecvent tratament pentru tumorile de sulcus superior localizate datorate NSCLC a fost radioterapia preoperatorie de 30 până la 50 Gy urmată de rezecţie. Acest lucru a dus la o supravieţuire de 5 ani de 25% până la 35%. Standardul actual de practică este de a efectua chimioradioterapie neoadjuvantă urmată de rezecţie. Acest lucru se bazează pe rezultatele studiului intergrup din America de Nord, în care pacienţii cu mediastinoscopie negativă au fost trataţi cu două cicluri de chimioterapie cu etoposidă şi cisplatină şi radioterapie toracică concomitentă (45 Gy în 5 săptămâni). În specimenul rezecat, a fost identificat un răspuns patologic complet sau o boală microscopică minimă la 66% dintre pacienţi. Supravieţuirea globală la 5 ani a fost de 44% şi, pentru cei cu rezecţie completă, de 54%.256 Într-un studiu de fază II în Japonia, chimioterapia cu mitomicină, vindesină şi cisplatină cu radioterapie toracică concomitentă a condus la o supravieţuire la 5 ani de 56%.257 Deşi regimul optim de tratament nu sa dovedit a fi folosit într-un studiu intergrup, o alegere rezonabilă în studiul american nu a fost folosită. mai devreme.

SINDROMUL DE VENA CAVA SUPERIOR

Blocarea fluxului sanguin în SVC are ca rezultat sindromul SVC.258 Carcinom bronhogen (vezi eFig. 83-1A-D şi

Video 83-1) reprezintă marea majoritate a acestor cazuri la adulţii în vârstă.259,260 La adolescenţi şi adulţii tineri, sindromul SVC se datorează de obicei limfomului non-Hodgkin (vezi Fig. 83-2A-D şi Video 83-2). Pacienţii se plâng de dispnee şi de o senzaţie de plinătate a capului şi/sau de ameţeală la aplecare. Ei pot observa, de asemenea, umflarea feţei. Tusea, durerea şi disfagia sunt simptome mai puţin frecvente. Rezultatele examenului fizic au inclus vene dilatate ale gâtului, un model venos proeminent pe piept, edem facial şi un aspect pletoric (Fig. 53-5A). Radiografia toracică arată de obicei lărgirea mediastinului sau o masă hilară dreaptă (vezi Fig. 53-5B). Ocazional, poate fi normal. Venele dilatate de pe peretele toracic anterior şi compresia SVC (vezi eFigurile 83-1 şi 83-2 şi Videoclipurile 83-1

și 83-2) pot fi demonstrate cu CT cu contrast intravenos. Sindromul SVC nu este în general o urgență medicală, iar pacienții nu trebuie tratați fără un diagnostic tisular. Bronhoscopia sau mediastinoscopia pot fi efectuate în siguranță în cadrul sindromului SVC.261 Deoarece SCLC este chimiosensibil, sindromul SVC datorat SCLC este cel mai bine tratat cu chimioterapie; în general, după tratament, simptomele încep să se rezolve în 5 până la 7 zile.262 NSCLC este cel mai bine tratat cu chimioradioterapie concomitentă (vezi discuția anterioară despre tratamentul NSCLC în stadiul IIIA/IIIB). Dacă este nevoie de ameliorarea imediată a obstrucției SVC, trebuie luată în considerare cu tărie stentarea vasculară. O metaanaliză Cochrane a raportat că stenturile SVC ameliorează obstrucția în 95% din cazuri.262 Stentarea a fost asociată cu o rată a complicațiilor de 3% până la 7%.

SINDROME PARANEOPLASTICE

Efectele hormonale, neurologice, hematologice sau alte efecte îndepărtate ale cancerului care nu sunt legate de invazia directă, obstrucția sau efectele metastatice ale tumorii sunt denumite în general sindroame paraneoplazice. Sindroamele paraneoplazice legate de carcinomul bronhogen se dezvoltă la 10% până la 20% dintre pacienți (Tabelul 53-6).

EFECTE MUSCULOSCHELETICE

Întunecarea degetelor poate fi o manifestare a cancerului pulmonar sau a altor boli (vezi Fig. 16-3). Clubbing poate implica degetele de la mâini și de la picioare și constă în mărirea selectivă a țesutului conjunctiv din falangele terminale. Constatările fizice includ pierderea unghiului dintre baza patului unghial și cuticulă, unghiile rotunjite și vârfurile degetelor mărite. Clubbing este o constatare izolată și este de obicei asimptomatică. Cauzele nemaligne ale clubbing includ fibroza pulmonară, bolile cardiace congenitale și bronșiectazii.

Osteoartropatia pulmonară hipertrofică (HPO) este un proces mai puțin frecvent asociat cu cancerul pulmonar. HPO se caracterizează prin artropatie dureroasă care implică de obicei gleznele, genunchii, încheieturile și coatele și este cel mai adesea simetrică. Durerea și artropatia sunt cauzate de periostita proliferativă care implică oasele lungi, dar pot afecta și oasele metacarpiene, metatarsiene și falangele. Pacienții pot avea bătăi ale degetelor de la mâini și de la picioare, în plus față de artralgiile dureroase. Patogenia HPO este incertă, dar poate apărea dintr-un agent umoral. Pentru pacienții care fumează și au un nou debut de artralgii, trebuie luată în considerare HPO. O radiografie a oaselor lungi (adică, tibiei și fibulei) arată de obicei formarea caracteristică a osului nou periostal (Fig. 53-6B). Scanarea osoasă cu radionuclizi (vezi Fig. 53-6C) demonstrează de obicei captarea difuză de către oasele lungi. Celulele mari și adenocarcinomul sunt cele mai frecvente tipuri histologice asociate cu HPO (vezi Fig. 53-6A). Simptomele HPO se pot rezolva după toracotomie, indiferent dacă cancerul primar este rezecat sau nu. Pentru pacienții inoperabili, tratamentul este cu agenți antiinflamatori nesteroidieni. Recent, rapoartele de caz au observat rezoluția sau îmbunătățirea marcată a simptomelor cu tratamentul cu bifosfonați.263

Deşi este încă un subiect de dezbatere, studiile pe populaţie din Scandinavia sugerează o frecvenţă a malignităţii de 15% până la 25% la pacienţii cu dermatomiozitpolimiozită.264 Cel mai mare risc de malignitate este în primul

La 2 ani de la diagnosticul de dermatomiozită-polimiozită. O abordare rezonabilă a supravegherii cancerului la aceşti pacienţi este o anamneză atentă şi un examen fizic, o radiografie toracică, teste de laborator de bază şi examinări de depistare a cancerului adecvate vârstei. Alte teste ar trebui să se bazeze pe anomalii detectate în timpul evaluării de bază.

EFECTE HEMATOLOGICE

Anemia este frecventă la pacienţii care au cancer pulmonar şi poate fi cauzată de deficit de fier, boli cronice sau infiltrarea măduvei osoase. Eozinofilia este asociată mai des cu boala Hodgkin, dar poate fi observată şi la pacienţii cu cancer pulmonar. Producţia de diferite citokine de către celulele neoplazice poate duce la eozinofilie, leucocitoză sau trombocitoză, dintre care trombocitoza este de departe cea mai comună. Multe dintre efectele hematologice ale cancerului pulmonar nu duc la sechele clinice şi, de obicei, nu se găsesc hormoni sau anticorpi specifici responsabili pentru efecte.

Asocierea trombozei venoase profunde şi a malignităţii a fost descrisă de Trousseau cu mai bine de un secol în urmă, iar cancerul pulmonar este cea mai frecventă malignitate asociată cu hipercoagulabilitatea. Cauzele stării de hipercoagulabilitate rămân prost înţelese. Un studiu amplu a documentat o asociere semnificativă clinic a trombozei idiopatice cu dezvoltarea ulterioară a cancerului evident; cu toate acestea, alţi investigatori au concluzionat că literatura de specialitate nu permite recomandări ferme cu privire la testarea unui neoplasm malign la pacienţii care au tromboembolism venos inexplicabil.265 Tromboembolismul la pacientul care are malignitate este adesea refractar la tratamentul cu warfarină, iar tratamentul cu heparină cu greutate moleculară mică (HBPM) este probabil mai eficient pe termen lung. Într-un studiu randomizat, pacienţii cu cancer şi tromboză venoasă profundă, embolie pulmonară sau ambele au fost randomizaţi pentru a primi HBPM (dalteparină) subcutanat o dată pe zi sau warfarină orală pe zi timp de 6 luni.266 La 6 luni, probabilitatea de recidivă a tromboembolismului a fost de 9% cu tratamentul cu dalteparină şi 17% cu o diferenţă semnificativă cu warfarină. Riscurile de sângerare majoră sau orice sângerare nu au fost diferite în cele două grupuri. Celălalt avantaj al HBPM este că nu este necesară monitorizarea efectului anticoagulant, cu excepţia unor pacienţi cu insuficienţă renală. O analiză Cochrane recentă a concluzionat că, pentru tratamentul pe termen lung la pacienţii cu cancer, HBPM a redus evenimentele de tromboembolism venos, dar nu şi decesul, în comparaţie cu antagoniştii vitaminei K. Nu a existat nicio diferenţă semnificativă în ceea ce priveşte riscul de sângerare267 (vezi Capitolul 5 7).

HIPERCALCEMIE

Hipercalcemia malignităţii poate apărea din metastaze osoase, resorbţie osoasă accelerată, scăderea depunerilor osoase sau reabsorbţia tubulară renală crescută a calciului, dar, cel mai frecvent, se datorează secreţiei de către tumoră a unei proteine legate de hormonul paratiroidian (PTHrP) sau a altei citokine de resorbţie osoasă (vezi capitolul 95). Cancerul pulmonar este cea mai frecventă tumoare solidă asociată cu hipercalcemia, dar şi alte tipuri de cancer au o asociere, cum ar fi cancerul de rinichi, de sân şi de cap şi gât, mielomul şi limfomul. Într-un studiu pe 690 de cancere pulmonare consecutive, 2,5% din cazuri au prezentat hipercalcemie indusă de tumori.268 Histologia celulelor scuamoase este cel mai frecvent tip de celule asociate cu hipercalcemia, dar hipercalcemia nu exclude alte tipuri de cancer pulmonar, cum ar fi adenocarcinomul sau, foarte rar, carcinomul cu celule mici. În general, pacienţii cu cancer pulmonar cu hipercalcemie au boala avansată (stadiul III sau IV) şi nu sunt rezecabili.

Simptomele hipercalcemiei includ anorexie, greaţă, vărsături, constipaţie, letargie, poliurie, polidipsie şi deshidratare. Confuzia şi coma sunt manifestări tardive, la fel ca insuficienţa renală şi nefrocalcinoza. Efectele cardiovasculare includ intervalul QT scurt, unda T largă, blocarea inimii, aritmia ventriculară şi asistolia. Pacienţii individuali pot manifesta orice combinaţie a acestor semne şi simptome în diferite grade.

Resorbţia osoasă accelerată este cauzată de activarea osteoclastelor de către citokine sau PTHrP în majoritatea cazurilor. Nivelurile serice ale hormonului paratiroidian sunt de obicei normale sau scăzute, dar un nivel crescut de PTHrP poate fi detectat în ser în

aproximativ o jumătate din aceşti pacienţi.268 Citokinele sau PTHrP sunt secretate autonom de tumoră. PTHrP nu numai că provoacă reabsorbţia renală a calciului, dar şi interferează cu mecanismele renale de reabsorbţie a sodiului şi a apei, rezultând poliurie. Poliuria şi vărsăturile duc la deshidratare; scăderile filtrării glomerulare agravează şi mai mult hipercalcemia.

În timp ce majoritatea pacienţilor care au un calciu seric de 12 până la 13 mg/dL sau mai mare sunt trataţi, creşterea uşoară a calciului seric poate să nu necesite tratament, aşa că decizia se bazează pe simptomele pacientului. Pentru pacienţii care au o malignitate larg metastatică şi incurabilă, poate fi cel mai potrivit să se acorde numai îngrijiri de susţinere şi să nu se trateze hipercalcemia. Speranţa medie de viaţă în această situaţie este de 30 până la 45 de zile, chiar şi cu un tratament agresiv.269

Cele patru obiective de bază ale tratamentului sunt (1) corectarea deshidratării, (2) creşterea excreţiei renale de calciu, (3) inhibarea resorbţiei osoase şi (4) tratarea malignităţii subiacente. Din cauza poliuriei, pacienţii cu hipercalcemie sunt de obicei depleţi de volum. Tratamentul iniţial este cu soluţie salină normală intravenoasă, utilizând 3 până la 6 L/24 de ore după cum este tolerat, cu atenţie deosebită la starea volumului. Anterior, a fost adăugat un diuretic de ansă, cum ar fi furosemidul sau acidul etacrinic, pentru a maximiza excreţia de calciu, dar a devenit mai puţin frecvent utilizat datorită eficacităţii bifosfonaţilor în inhibarea resorbţiei osoase. Diureticele tiazidice nu sunt utilizate deoarece cresc reabsorbţia calciului în tubul distal. Lichidele şi diureticele duc în general doar la o

scădere ușoară a calciului; este necesar un tratament suplimentar pentru a inhiba resorbția osoasă accelerată. Bifosfonații au o mare afinitate pentru os și inhibă activitatea osteoclastelor. Zoledronatul, un bifosfonat mai nou, este cel mai eficient; doza obișnuită este de 4 mg administrată intravenos timp de 15 minute.270 Nivelurile normale de calciu sunt atinse în decurs de 4 până la 10 zile la 85% dintre pacienți și durează în medie 30 până la 40 de zile. Efectele adverse sunt în general ușoare și tranzitorii și includ febră, hipofosfatemie, hipocalcemie asimptomatică și, ocazional, insuficiență renală. Calcitonina inhibă resorbția osoasă, crește excreția renală de calciu și are un debut rapid de acțiune, dar durata de acțiune este de scurtă durată. Calcitonina este un agent relativ slab și, atunci când este utilizat singur, nu normalizează de obicei calciul seric al pacienților care au hipercalcemie marcată. Utilizarea calcitoninei este adecvată atunci când concentrația de calciu este mai mare de 14 mg/dL sau trebuie redusă urgent (debutul acțiunii este de 4 până la 6 ore) în timp ce se așteaptă ca agenții cu acțiune mai eficienți, dar mai lenți, să își facă efectul sau când se dorește ameliorarea durerii osoase. Efectele calcitoninei și bifosfonaților sunt aditive. Tahifilaxia la calcitonină poate fi observată la 48 de ore după administrare. Alți agenți, cum ar fi nitratul de galiu sau plicamicină, au fost utilizați pentru a trata hipercalcemia, dar nu au fost, în general, adoptați ca terapii de primă linie din cauza neplăcerii programelor de administrare sau a toxicității asociate.

SINDROMUL DE SECREȚIE NEPOTRIVĂ DE HORMON ANTIDIURETIC

Hiponatremia este observată la momentul prezentării la aproximativ 15% dintre pacienții cu SCLC și 1% dintre pacienții cu NSCLC și, în cele mai multe cazuri, se datorează producției ectopice de arginină vasopresină de către celulele canceroase.271 În condiții normale, hormonul antidiuretic (vasopresina) este secretat în hipotalamusul anterior și își exercită acțiunea prin colectarea fluxului de apă în lumenul său în canalul renal. interstițiul medular, concentrând astfel urina. Criteriile pentru diagnosticul SIADH includ (1) hiponatremia asociată cu hipo-osmolalitatea serică (<275 mOsm/kg), (2) osmolalitatea urinei necorespunzător crescută (>200 mOsm/kg) în raport cu osmolalitatea serică; (3) sodiu în urină crescut (>20 mEq/L); (4) euvolemie clinică fără edem; (5) funcție renală, suprarenală și tiroidiană normală. Acidul uric seric este de obicei scăzut, iar raportul osmolalitate a urinei la osmolalitatea serică este frecvent mai mare de 2.

Severitatea simptomelor este legată de gradul de hiponatremie și de rapiditatea scăderii sodiului seric. Într-o serie mare de pacienți cu SIADH, doar 27% au prezentat semne sau simptome de hiponatremie, în ciuda unei valori medii de sodiu de 117 mEq/L (interval, 101 până la 129 mEq/L). Simptomele hiponatremiei includ anorexia, greața și vărsăturile. Cu un debut rapid al hiponatremiei, simptomele cauzate de edem cerebral pot include iritabilitate, neliniște, modificări de personalitate, confuzie, comă, convulsii și stop respirator.

La pacienții minim simptomatici sau asimptomatici, restricția de lichide de 500 până la 1000 ml/24 de ore este tratamentul inițial de elecție. Conivaptan este un antagonist intravenos al receptorilor de vasopresină care s-a dovedit a fi util în corectarea hiponatremiei, dar utilizarea sa este limitată la pacienții spitalizați. Antagonistul oral al receptorilor de vasopresină tolvaptan este acum disponibil pentru hiponatremia

hipervolemică şi euvolemică semnificativă din punct de vedere clinic (hiponatremia de sodiu seric < 125 mEq/L sau hiponatremie mai puţin marcată care este simptomatică şi a rezistat corectării cu restricţie de lichide). Nu trebuie utilizat la pacienţii care necesită intervenţie pentru creşterea urgentă a sodiului seric pentru a preveni sau pentru a trata simptomele neurologice grave.272-274 Dacă este necesar un tratament suplimentar, poate fi luată în considerare demeclociclina orală (900 până la 1200 mg/zi). Demeclociclina induce un diabet insipid nefrogen şi blochează acţiunea hormonului antidiuretic asupra tubului renal, crescând astfel excreţia de apă. Debutul de acţiune variază de la câteva ore până la câteva săptămâni, astfel încât acest medicament nu este recomandat pentru tratamentul acut de urgenţă. Demeclociclina are potenţial toxicitate renală. La pacienţii care prezintă simptome mai severe sau care pun viaţa în pericol (sodiu seric < 115 mEq/L), tratamentul constă în soluţie salină intravenoasă, supliment de potasiu şi diureză cu diuretice de ansă, cum ar fi furosemid sau acid etacrinic. În caz de confuzie severă, convulsii sau comă, poate fi adecvat să se trateze cu 300 ml de soluţie salină 3% administrată timp de 3 până la 4 ore în combinaţie cu un diuretic de ansă (soluţia salină fără diuretic nu va creşte concentraţia de sodiu).

Corectarea rapidă a sodiului poate avea consecinţe care pun viaţa în pericol şi se recomandă prudenţă.275 Viteza de corecţie a sodiului este cel mai bine limitată la maximum 12 mEq/L/zi, până când este atins un nivel de 120 până la 130 mEq/L. O corecţie mai rapidă a fost asociată cu dezvoltarea mielinolizei pontine centrale, care poate duce la quadriplegie, anomalii ale nervilor cranieni care se manifestă ca paralizie pseudobulbară, alterarea stării mentale şi moartea ulterioară. În consecinţă, în cursul tratării hiponatremiei, sodiul seric trebuie monitorizat frecvent pentru a se asigura că corectarea nu este prea rapidă. Pentru pacienţii cu SIADH din cauza SCLC, tratamentul cu chimioterapie trebuie iniţiat cât mai curând posibil şi este probabil să aibă ca rezultat ameliorarea hiponatremiei în câteva săptămâni. După un răspuns iniţial la chimioterapie, SIADH poate recidiva atunci când tumora recidivează.

SINDROMUL ECTOPIC DE CORTICOTROPINĂ

Producţia ectopică de corticotropină sau hormon de eliberare a corticotropinei cu sindromul Cushing asociat a fost identificată la pacienţii cu SCLC, tumoră carcinoidă (plămân, timus sau pancreas) şi tumori neurocrest cum ar fi feocromocitomul, neuroblastomul şi carcinomul medular al tiroidei. sindromul se dezvoltă la doar 1% până la 2% dintre pacienţii cu SCLC. Sindromul Cushing este rareori cauzat de NSCLC.

Trăsăturile clasice ale sindromului Cushing includ obezitatea trunchiului, striaţii, faciesul rotunjit (lună), grăsimea dorsocervicală (cocoaşă de bivol), miopatia şi slăbiciunea, osteoporoza, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială şi modificările personalităţii. Cu toate acestea, creşterea rapidă a SCLC înseamnă că pacienţii sunt mai susceptibili de a prezenta edem, hipertensiune arterială şi slăbiciune musculară decât cu caracteristicile clasice ale sindromului Cushing. Alcaloza hipokaliemică şi hiperglicemia sunt de obicei prezente. Pacienţii cu SCLC şi sindromul Cushing par să aibă o supravieţuire redusă în comparaţie cu cei fără sindrom, poate din cauza infecţiilor oportuniste mai frecvente.

Cel mai bun ecran pentru sindromul Cushing este măsurarea cortizolului fără urină în 24 de ore. Creşterea producţiei de cortizol, lipsa supresiei cu doze mari de dexametazonă şi niveluri plasmatice de corticotropină mai mari de 200 pg/ml (40 pmol/L) sugerează foarte mult corticotropina ectopică ca cauză a sindromului Cushing în absenţa unui adenom hipofizar. Nivelul plasmatic al corticotropinei este crescut la mulţi, dar nu la toți, pacienții.

Tratamentul sindromului Cushing datorat corticotropinei ectopice a inclus inhibitori ai enzimelor suprarenale precum metiraponă, aminoglutetimidă şi ketoconazol, administraţi singuri sau în combinaţie. Ketoconazolul administrat pe cale orală în doză de 400 până la 1200 mg/zi sau metiraponă 250 până la 750 mg de trei ori pe zi poate controla hipercortizolismul în câteva zile până la săptămâni, dar răspunsul este variabil.277 Ajustările dozei se bazează pe atingerea unor niveluri normale de cortizol urinar liber sau de dimineaţa la cortizolul plasmatic/cortizolul de dimineaţă. Hipoadrenalismul simptomatic poate rezulta în urma tratamentului, iar unele autorităţi recomandă o doză de înlocuire de glucocorticoid atunci când este început un inhibitor enzimatic. Când sindromul Cushing apare din SCLC, este recomandabil să continuaţi cu chimioterapie adecvată şi să urmăriţi cu atenţie infecţiile suprapuse, ca şi pentru orice pacient care primeşte corticosteroizi în doze mari. Sindromul Cushing legat de un carcinoid bronşic sau carcinoid timic este cel mai bine tratat prin rezecţia chirurgicală a tumorii.

EFECTE NEUROLOGICE

Sindroamele neurologice paraneoplazice asociate cu cancerul pulmonar, majoritatea tip celule mici, sunt variabile şi includ LEMS, neuropatie senzorială subacută, encefalomielopatie, degenerare cerebeloasă, neuropatie autonomă, degenerare retiniană şi opsoclon/mioclon. la ani.279.280 Majoritatea pacienţilor cu SCLC care au un sindrom paraneoplazic asociat au LD-SCLC care poate sau nu să fie evident la evaluarea inițială. Evaluarea radiografică atentă a plămânilor şi a mediastinului este indicată la un fumător care are un sindrom neurologic paraneoplazic suspectat. În acest context, chiar şi anomaliile subtile ale mediastinului necesită o biopsie. PET poate ajuta la identificarea unei leziuni oculte şi facilita confirmarea biopsiei a diagnosticului.281,282 Multe rapoarte au sugerat că pacienţii cu sindroame neurologice paraneoplazice au un prognostic mai bun decât cei fără sindroame paraneoplazice cu stadiu şi histologie similare.

Se crede că aceste sindroame neurologice paraneoplazice sunt mediate imun, pe baza identificării unui număr de anticorpi în ser care reacţionează atât cu sistemul nervos, cât şi cu cancerul de bază.278 Cu toate acestea, nu toţi pacienţii cu sindroame paraneoplazice au anticorpi identificabili în serul lor. Literatura de specialitate este confuză din cauza diferitelor nume folosite de diverşi anchetatori. Anticorpul anti-Hu este identic cu anticorpul nuclear antineuronal de tip 1 (ANNA-1), iar anticorpul anti-Ri este identic cu ANNA-2. Ambii aceşti anticorpi, dar predominant anti-Hu, au fost asociaţi cu SCLC. Anti-Hu este un anticorp IgG care se găseşte în ser şi lichidul cefalorahidian şi se leagă de nucleele tuturor neuronilor din sistemul nervos central şi periferic, inclusiv de ganglionii senzoriali şi autonomi, de plexul mienteric şi de celulele medulei suprarenale. Astfel de anticorpi nu trebuie confundaţi cu anticorpul anti-celula Purkinje (anti-Yo), care se găseşte în mod

caracteristic la pacienţii care au degenerescenţă cerebeloasă subacută ca manifestare a malignităţii ginecologice sau a cancerului de sân. Anticorpul CRMP-5, cunoscut ca anti-CV-2, a fost, de asemenea, asociat cu SCLC şi timoame.278

Într-o analiză a 162 de pacienţi secvenţiali care aveau anti-Hu crescut (ANNA-1), 142 (88%) s-au dovedit a avea cancer, dintre care 132 aveau SCLC.280 În 9,7% din aceste cazuri, sindromul neurologic a precedat diagnosticul de SCLC, de obicei cu mai puţin de 6 luni, dar, în mai mult de 20%, cu mai mult de 20%. De remarcat este faptul că 90% din cazuri au avut boală limitată la plămân sau la plămân şi mediastin (LD-SCLC). Într-un raport din Europa, 144 de pacienţi din 200 cu anticorpi anti-Hu au avut o tumoare în piept.279 Dintre aceştia, s-a dovedit că 111 sunt SCLC. Într-o serie mare, anticorpii ANNA-1 au fost identificaţi la 16% dintre toţi pacienţii cu SCLC. Aceşti anticorpi au fost asociaţi cu boală în stadiu limitat, răspuns complet la terapie şi supravieţuire mai lungă în comparaţie cu pacienţii care au avut SCLC şi nici un anticorp ANNA-1. Aceste sindroame neurologice se ameliorează rareori odată cu tratamentul, astfel încât scopul este de a preveni progresia prin începerea tratamentului tumorii de bază cât mai curând posibil.

Manifestările mai puţin frecvente ale sindroamelor neurologice paraneoplazice sunt hipotensiunea ortostatică şi dismotilitatea intestinală. Simptomele gastrointestinale se pot prezenta sub formă de greaţă, vărsături, disconfort abdominal sau alterarea obiceiurilor intestinale care sugerează pseudo-obstrucţie intestinală. Mulţi dintre aceşti pacienţi prezintă simptome gastrointestinale şi pierdere semnificativă în greutate înainte de diagnosticarea SCLC.

LEMS se caracterizează prin slăbiciune musculară proximală, hiporeflexie şi disfuncţie autonomă.283,284 Afectarea nervilor cranieni poate fi prezentă şi nu diferenţiază LEMS de miastenia gravis. LEMS a fost strâns asociat cu anticorpii direcţionaţi împotriva canalelor de calciu presinaptice de tip P/Q (anticorpi anti-VGCC) ale terminalelor nervoase colinergice periferice. Aceşti anticorpi anti-VGCC, identificaţi la peste 90% dintre pacienţii cu LEMS, blochează eliberarea normală de acetilcolină la joncţiunea neuromusculară. (În contrast, miastenia gravis este asociată cu anticorpi anti-receptori de acetilcolină, care sunt prezenţi la aproximativ 90% dintre pacienţii miastenici.)

Dintre pacienţii cu LEMS, malignitatea este prezentă la aproximativ jumătate şi, dintre cancere, SCLC este de departe cel mai frecvent. Şi totuşi, atunci când pacienţii cu SCLC sunt studiaţi prospectiv, LEMS este mai puţin frecventă. Într-un studiu recent pe 63 de pacienţi cu SCLC examinaţi prospectiv, doar 3% prezentau semne clinice şi electrofiziologice ale LEMS, 8% prezentau anticorpi anti-VGCC crescuti, iar 26% prezentau alte simptome neurologice nelegate de LEMS.285 Diagnosticul LEMS se bazează pe constatări electromiografice caracteristice care arată un potenţial de acţiune rapidă a repausului mic, repetat, facilitat de repaus muscular. stimularea nervului supramaximal sau după exerciţii scurte ale muşchiului. O electromiograma cu o singură fibră este optimă pentru stabilirea diagnosticului. LEMS este sindromul neurologic paraneoplazic predominant care se poate îmbunătăţi cu tratamentul cu succes al cancerului pulmonar asociat. Utilizarea inhibitorilor de acetilcolinesterază are un beneficiu limitat în LEMS.286 Cu toate acestea,

diaminopiridina, care măreşte eliberarea acetilcolinei, a fost utilizată cu o îmbunătăţire susţinută de-a lungul lunilor la majoritatea pacienţilor cu LEMS cu sau fără cancer.287

Opsoclonusul constă în mişcări rapide involuntare ale ochilor care sunt conjugate în direcţii verticale şi orizontale. La pacienţii cu SCLC, NSCLC sau alte tumori solide, se asociază frecvent cu mioclon. În timp ce anticorpul anti-Hu a fost identificat la pacienţii cu SCLC şi opsoclon/mioclon, sindromul de opsoclon/mioclon este prezentarea primară a degenerescenţei cerebeloase paraneoplazice asociată cu anticorpii anti-Ri.288,289.

Puncte cheie

În prezent, cancerul pulmonar provoacă mai multe vieţi decât cancerul de sân, de colon şi de prostată combinat şi este ucigaşul numărul unu de cancer atât la bărbaţi, cât şi la femei în Statele Unite şi în întreaga lume.

Screeningul de rutină pentru cancerul pulmonar cu scanare CT cu doze mici este acum recomandat pentru anumite grupuri de risc.

Stadializarea precisă a cancerului pulmonar este esenţială, deoarece strategiile de tratament şi rezultatul variază semnificativ în funcţie de stadiu. Pneumologul este poziţionat în mod unic pentru a stadializa în mod corespunzător cancerul pulmonar.

În general, pentru cancerul pulmonar fără celule mici, cancerul pulmonar precoce (stadiul I) este tratat numai prin intervenţie chirurgicală, cancerul pulmonar în stadiul II este tratat cu intervenţie chirurgicală urmată de chimioterapie adjuvantă, cancerul pulmonar avansat local (stadiul IIIA şi B) este tratat cu o combinaţie de chimioterapie şi radioterapie, iar boala metastatică (stadiul IV) este tratată singură cu chimioterapie.

Pentru cancerul pulmonar cu celule mici, boala localizată (boala dintr-un hemitorace care poate fi cuprinsă într-un port de radiaţii) este tratată prin chimioradioterapie; boala extinsă este tratată numai cu chimioterapie.

Un anumit subgrup de pacienţi cu cancer pulmonar cu o mutaţie activatoare a domeniului tirozin kinazei a receptorului factorului de creştere epidermic răspunde la inhibitorii tirozin kinazei cum ar fi erlotinib sau gefitinib. Pacienţii cu o translocaţie EML4-ALK pot răspunde la inhibitorul tirozin kinazei, crizotinib.

Terapia care vizează blocarea mutaţiilor driverului este un progres major în abordarea terapiei cancerului pulmonar şi va fi punctul central pentru dezvoltarea de noi tratamente pentru cancerul pulmonar.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Annema JT, et al: Mediastinoscopia vs endosonografia pentru stadializarea ganglionilor mediastinali a cancerului pulmonar: un studiu randomizat. J Am Med Assoc 304:2245-2252, 2010.

Bach PB, et al: Beneficiile şi daunele screening-ului CT pentru cancerul pulmonar: o revizuire sistematică. J Am Med Assoc 307:2418-2429, 2012.

Brunelli A, et al: Evaluarea fiziologică a pacientului cu cancer pulmonar luat în considerare pentru chirurgia rezecţională: diagnostic şi management al cancerului pulmonar, ed. a 3-a. Ghidurile de practică clinică bazate pe dovezi ale Colegiului American al Medicilor în Piept. Cufăr 143(5 Suppl):e166S-190S, 2013.

Jemal A, et al: Statistici globale de cancer. CA Cancer J Clin 61:69-90, 2011.

Jett JR, et al: Tratamentul cancerului pulmonar cu celule mici: diagnosticul şi managementul cancerului pulmonar, a treia ed.: Colegiul American al Medicilor în Piept, ghiduri de practică clinică bazate pe dovezi. Cufăr 143(5 Suppl):e400S- e419S, 2013.

Johnson B, et al: Un efort multicentric de a identifica mutaţiile driverului şi de a folosi terapie ţintită la pacienţii cu adenocarcinoame pulmonare: Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC). J Clin Oncol (Suppl, rezumat 8019), 2013.

Lindeman NI, et al: Ghid de testare moleculară pentru selecţia pacienţilor cu cancer pulmonar pentru inhibitorii tirozin kinazei EGFR şi ALK: ghid de la Colegiul Patologilor Americani, Asociaţia Internaţională pentru Studiul Cancerului pulmonar şi Asociaţia pentru Patologie Moleculară. J Thorac Oncol 8:823-859, 2013.

Mok TS şi colab.: Gefitinib sau carboplatin-paclitaxel în adenocarcinomul pulmonar. N Engl J Med 361:947-957, 2009.

Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ şi colab.: Tratamentul cancerului pulmonar non-small cell stadiul III: diagnosticul şi managementul cancerului pulmonar, a treia ed.: Colegiul American al Medicilor Piept. Cufăr 143(5 Suppl):e314S- e340S, 2013.

Rivera P, Wahidi M, Mehta A: Stabilirea diagnosticului de cancer pulmonar. Diagnosticul şi managementul cancerului pulmonar, a treia ed.: Colegiul American al Medicilor în Piept, ghiduri de practică clinică bazate pe dovezi. Cufăr 143(5 Suppl):142S-165S, 2013.

Screening for Lung Cancer: US Preventive Services Task Force statement statement draft: summary of recommendation and evidence, 2013. Disponibil la: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf13/lungcan/lungcanart.htm>.

Silvestri G, Gonzalez A, Jantz M, şi colab.: Metode pentru stadializarea cancerului pulmonar non-small cell-diagnosis and management of pulmonar cancer, a treia ed.: Colegiul American al Medicilor în piept, ghiduri de practică clinică bazate pe dovezi. Cufăr 143:211S-250S, 2013.

Wang Memoli JS, Nietert PJ, Silvestri GA: Meta-analiză a bronhoscopiei ghidate pentru evaluarea nodulului pulmonar. Cufă 142:385393, 2012.

eFIGURE GALERIE DE IMAGINI

eFigura 53-1 Stadializarea carcinomului pulmonar: evaluarea ganglionilor limfatici mediastinali fals pozitiv și PET cu adevărat negativ. A, CT toracic axial arată o malignitate pulmonară primară a lobului superior drept (săgeată) și un ganglion limfatic paratraheal drept ușor mărit (săgeată). Imaginile PET axiale (B) și coronale (C) arată activitate metabolică intensă în neoplasmul lobului superior drept (săgeți), dar lipsa captării trasorului în regiunea ganglionului paratraheal drept (cerc, B și C), sugerând nicio implicare a tumorii în această ultimă locație. Rezecția chirurgicală a confirmat că ganglionii limfatici paratraheali drepti nu aveau tumoră. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 53-2 Stadializarea carcinomului pulmonar: evaluarea ganglionilor limfatici mediastinali fals pozitiv și PET cu adevărat negativ. A, CT toracic axial arată un ganglion limfatic fereastra aortopulmonară mărită (săgeată) la un pacient cu o malignitate pulmonară primară a lobului superior stâng, crescând posibilitatea bolii N2. B și C, Imaginile PET fuzionate axial arată activitate metabolică intensă în leziunea lobului superior stâng (săgeata, B), dar nu există o acumulare semnificativă de trasoare în ganglionul limfatic ferestrei aortopulmonare (cap săgeată, C). Ganglionii limfatici din fereastră aortopulmonară au fost lipsiți de malignitate la analiza patologică după rezecția chirurgicală. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 53-3 Stadializarea carcinomului pulmonar: evaluarea CT fals negativă și PET adevărat pozitivă a ganglionilor limfatici mediastinali. A, CT toracic axial evidențiază un nodul lobulat lingular periferic (săgeată) reprezentând adenocarcinomul pulmonar. B, Imaginea PET fuzionată axială arată o activitate metabolică intensă în neoplasmul lingular (săgeată). C și D, CT toracic axial neintensificat arată ganglioni limfatici peribronșici stângi (săgeată, C) și mediastinali (săgeată, D) de dimensiuni normale. E și F, Imaginile PET fuzionate axial arată activitate metabolică intensă în cadrul acestor ganglioni limfatici (săgeți). La biopsie s-a evidențiat infiltrarea malignă a ganglionilor limfatici. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 53-4 Stadializarea carcinomului pulmonar: boală pleurală malignă. A şi B, CT toracic axial intensificat la un pacient cu malignitate pulmonară primară prezintă trăsături ale bolii pleurale maligne: îngroşarea pleurală circumferenţială, nodulară (săgeţi). Limfadenopatia paratraheală dreaptă (săgeată) este prezentă. C şi D, Imaginile PET fuzionate axial arată acumularea de trasoare atât în malignitatea pleurală (vârfurile de săgeată), cât şi în ganglionul limfatic paratraheal drept (săgeata). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 53-5 Stadializarea carcinomului pulmonar: boală pleurală malignă/diseminare pleurală uscată. A, CT toracic axial evidenţiază îngroşarea nodulară a fisurii majore drepte (săgeţi). B, Imaginea de la chirurgia toracoscopică video-asistată prezintă numeroşi noduli pleurali (săgeţi). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 53-6 PET fals pozitiv în evaluarea suspectului de cancer pulmonar la un pacient cu un nodul pulmonar solitar. CT toracic axial prezentat în ferestrele țesuturilor moi (A) și plămânilor (B) arată un nodul lobului superior drept lobulat, necalcificat (săgeți). Imaginile PET cu fuziune coronală (C) și pe întregul corp (D) arată o acumulare semnificativă de trasoare în nodul (vârfurile săgeților), sugerând un posibil neoplasm. Biopsia a evidențiat Mycobacterium scrofulaceum. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 53-7 PET fals negativ în evaluarea suspectului de cancer pulmonar la un pacient cu un nodul pulmonar solitar: limitări datorate malignității cu activitate metabolică scăzută și rezoluției spațiale. A, Imaginea PET fuzionată arată lipsa unei acumulări semnificative de trasoare într-un nodul lobulat al lobului superior stâng (săgeată). B, CT toracic axial prezentat în ferestrele pulmonare, efectuat în apropierea momentului scanării PET, arată un nodul lobulat nedeterminat al lobului superior stâng. C și D, CT toracic axial obținut la 3 și, respectiv, 6 luni, după A și B arată creșterea în nodulul lobului superior stâng. Biopsia a confirmat ulterior malignitatea pulmonară primară. Lipsa acumulării semnificative de

trasor la imagistica PET, chiar dacă nodulul a depăşit 1 cm în dimensiune, a fost rezultatul activităţii metabolice scăzute în acest nodul malign. CT toracic axial (E) şi imaginile PET fuzionate axial (F) la un pacient cu malignitate pulmonară primară arată un mic nodul de bază drept (săgeţi). Acest nodul mic nu prezintă o acumulare semnificativă de trasoare la PET. Leziunea a fost urmărită cu CT toracic în serie şi ulterior a arătat creştere. Malignitatea pulmonară primară a fost dovedită în cele din urmă la biopsie. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 53-8 Impactul pozitiv al PET asupra carcinomului pulmonar: migrarea stadiului de la etapa III la clasificarea stadiului IV. A şi B, Imaginile PET coronale cu întregul corp fuzionate la un pacient cu o malignitate pulmonară a lobului superior stâng (săgeată mare, B) arată implicarea ganglionilor limfatici mediastinali ipsilateral (vârf de săgeată albă, B) şi o metastază nebănuită izolată a coastei contralaterale (săgeată mică, A) şi metastază cerebrală (vârf de săgeată neagră, B). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 53-9 Boală metastatică extratoracică din carcinomul pulmonar prezentat la CT. A, Imaginea caudală din CT toracic intensificat arată metastaze suprarenale chistice bilaterale (săgeţi). B, CT intensificată a gâtului arată un nodul parotidian stâng care se intensifică cu aviditate, dovedit la biopsie că reflectă carcinomul pulmonar metastatic. C, CT axial al creierului cu contrast arată o metastază cerebrală (săgeată) cu intensificare periferică, cu edem vasogenic înconjurător. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 53-10 Stadializarea cancerului pulmonar cu PET: metastaze suprarenale. PET coronal arată o malignitate a plămânului stâng medial (săgeată) cu un focar metastatic izolat suprarenalei drepte (cap săgeată). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 53-11 Stadializarea cancerului pulmonar cu PET: metastaze hepatice. Imagistica PET coronală (A), axială (B) şi sagitală (C) arată o malignitate pulmonară a lobului superior stâng (săgeata, A) şi implicarea ganglionilor limfatici mediastinali ipsilateral (vârful săgeţii) asociată cu un focar metastatic hepatic izolat (săgeţi, B şi C). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 53-12 Stadializarea cancerului pulmonar cu PET: metastaze osoase. Imaginea PET axială arată o malignitate a plămânului stâng medial (săgeată neagră} asociată cu un focar metastatic al corpului vertebral (săgeată albă). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 53-13 Biopsie pulmonară percutanată transtoracică pentru diagnosticul de malignitate pulmonară. Imagine CT toracică axială obţinută în timpul unei proceduri de biopsie percutanată. Acul de biopsie (săgeți) a fost avansat pentru a biopsia un nodul (săgeată). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 53-14 Stadializarea T pentru malignitatea pulmonară primară. A, carcinom pulmonar T1a: nodul lobulat de 8 mm (săgeată) în lobul mijlociu drept inferior, complet înconjurat de plămân. B, carcinom pulmonar T2a: nodul lobului superior stâng spiculat de 2,8 cm (săgeată), complet înconjurat de parenchim pulmonar, la mai mult de 2 cm distanţă de carină şi fără perete toracic sau invazie pleurală parietală. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 53-15 Stadializarea T pentru malignitatea pulmonară primară: boală restrânsă local. Carcinom pulmonar T2a: 3,8 cm masa spiculată a lobului superior stâng, complet înconjurată de parenchim pulmonar, la mai mult de 2 cm distanţă de carină, şi fără peretele toracic sau invazie pleurală parietală (A), şi 4,8 cm masa lobului superior drept, complet înconjurată de parenchim pulmonar, mai mare de 2 cm distanţă de peretele pieural sau parietal (B invazie pleurală). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 53-16 Stadializarea T pentru malignitatea pulmonară primară: invazia peretelui toracic. A, CT toracic axial afişat în ferestrele osoase arată o masă mare a lobului superior drept cu eroziune clară a cortexului intern al coastei (vârfurile de săgeată). B şi C, CT toracic axial şi sagital, arată o masă a lobului superior stâng subpleural, care se extinde în ţesuturile moi ale peretelui toracic (săgeți). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 53-17 Anatomia sulcusului superior. CT toracic axial (AC) şi coronal (D—F) prin toraceul superior arată regiunea şanţului superior. A—C, CT toracic axial intensificat arată regiunea şanţului superior, extinzându-se de la gâtul inferior superior şi delimitată de prima coastă inferior şi de corpul vertebral medial şi conţinând structuri precum plexul brahial, ganglionul stelat, pleura apicală şi fascia Sibson, vena subclavie şi artera subclavie (capetele de săgeată). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 53-18 Malignitate pulmonară primară care apare în sulcusul superior. A, CT toracic axial intensificat evidenţiază o masă (*) în şanţul superior. Regiunea şanţului superior pe CT axial poate fi identificată uşor şi rapid atunci când se observă artera subclavie (vârfurile săgeţii) şi prima coastă (săgeata). RMN-ul coronal ponderat T2 (B) şi ponderat T1 (C) arată masa lobului superior drept (săgeţi) care se extinde cranian în ţesuturile moi ale gâtului, implicând plexul brahial. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 53-19 Stadializarea T pentru malignitatea pulmonară primară: boală local avansată. CT toracic axial evidenţiază o malignitate pulmonară primară mare (vârfuri de săgeată) în segmentul superior al lobului inferior drept, cu un nodul tumoral separat în lobul superior drept (săgeată) (un lob neprimar ipsilateral), în concordanţă cu boala T4. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 53-20 Limfadenopatie infiltrantă versus limfadenopatie discretă. A, CT toracic axial intensificat la nivelul carinei evidenţiază ţesut moale confluent cu zone de atenuare scăzută (vârfuri de săgeţi duble) ocupând spaţiile paratraheale şi subcarinale drepte, extinzându-se spre regiunea peribronşică dreaptă. B şi C, CT toracic axial intensificat arată ganglionii limfatici discret măriţi în spaţiul paratraheal drept (staţia 4R) (săgeata, B), unghiul traheobronşic stâng (staţia 4L) (*, B), regiunea ferestrei aortopulmonare (staţia 5) (vârful săgeţii, B) şi spaţiul subcarinal (staţia 7) (*) (*, C). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 53-21 Carcinom cu celule mici: aspect tipic imagistic. A, Radiografia toracică frontală arată densitatea crescută şi mărirea hilului stâng (săgeată). CT toracic coronal (B şi C) şi axial (D) arată ţesutul moale confluent care înconjoară şi îngustează artera pulmonară stângă (vârfuri de săgeţi, B şi C) şi se extinde în mediastin. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 53-22 Carcinom cu celule mici care se prezintă ca un nodul pulmonar solitar. A, CT toracic axial evidenţiază un nodul lobulat periferic al lobului superior drept. Aspectul sugerează malignitate pulmonară, în special adenocarcinom. B, PET axial fuzionat prezintă activitate metabolică intensă în nodul. Biopsia a evidenţiat carcinom pulmonar cu celule mici. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 53-23 Carcinom cu celule mici: răspuns la tratament. A, CT toracic axial intensificat evidenţiază limfadenopatie hilară stângă (săgeată) şi mediastinală (săgeată) confluentă, dovedit că reprezintă carcinom cu celule mici. B, CT toracic axial intensificat după terapie arată o regresie marcată în limfadenopatia confluentă. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

Referinţe

Jemal A, Bray F, Center MM, et al: Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 61:69-90, 2011.

Liu BQ, Peto R, Chen ZM şi colab: Studiu retrospectiv al mortalităţii proporţionale a unui milion de decese. BMJ 317:1411-1422, 1998.

Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ: Ghidurile Societăţii Americane de Cancer pentru depistarea precoce a cancerului. CA Cancer J Clin 53:27-43, 2003.

Bach P, Kelly M, Tate R şi colab: Screening pentru cancer pulmonar: o revizuire a literaturii. Cufăr 123:72S-82S, 2003.

Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB şi colab.: Screeningul cancerului pulmonar. Programul Mayo. J Occup Med 28:746-750, 1986.

Marcus P, Bergstralh E, Fagerstrom R şi colab.: Mortalitatea prin cancer pulmonar în proiectul pulmonar Mayo: impactul urmăririi extinse. J Natl Cancer Inst 92:1308-1316, 2000.

Oken MM, Hocking WG, Kvale PA şi colab.: Screening prin radiografie toracică şi mortalitate prin cancer pulmonar: studiul randomizat de prostată, plămân, colorectal şi ovarian (PLCO). JAMA 306:1865-1873, 2011.

Diederich S, Wormanns D, Semik M şi colab: Screening pentru cancer pulmonar precoce cu CT spirală cu doze mici: prevalenţă la 817 fumători asimptomatici. Radiology 222:773-781, 2002.

Henschke C, McCauley D, Yankelevitz D şi colab.: Proiect de detectare precoce a cancerului pulmonar: design general şi constatări de la screening-ul iniţial. Lancet 354:99-105, 1999.

Sobue T, Moriyama N, Kaneko M şi colab.: Screening pentru cancer pulmonar cu tomografie computerizată helicoidă în doză mică: proiect de asociere împotriva cancerului pulmonar. J Clin Oncol 20:911-920, 2002.

Sone S, Li F, Yang Z şi colab.: Caracteristicile preocupărilor pulmonare mici invizibile pe radiografia toracică convenţională şi detectate prin screening-ul bazat pe populaţie folosind CT spirală. Brit J Radiol 73:137-145,

2000.

Swensen S, Jett J, Hartman T şi colab.: Screeningul cancerului pulmonar cu CT: experienţa Clinicii Mayo. Radiology 226:756-761, 2003.

Swensen S, Jett J, Sloan J, şi colab: Screening pentru cancer pulmonar cu tomografie computerizată în spirală cu doză mică. Am J Respir Crit Care Med 165:508-513, 2002.

Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM şi colab: Supravieţuirea pacienţilor cu cancer pulmonar în stadiul I detectat la screeningul CT. N Engl J Med 355:1763-1771, 2006.

Aberle DR, Adams AM, Berg CD şi colab: Reducerea mortalităţii prin cancer pulmonar cu screening tomografic computerizat cu doze mici. N Engl J Med 365:395-409, 2011.

van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, et al: Management of pulmonar nodules detected by volume CT scanning. N Engl J Med 361:22212229, 2009.

Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S, şi colab.: Riscul populaţiei pentru complicaţii după biopsia pulmonară cu ac transtoracică a unui nodul pulmonar: o analiză a înregistrărilor de descărcare. Ann Intern Med 155:137-144, 2011.

Covey AM, Gandhi R, Brody LA, et al: Factori asociaţi cu pneumotorax şi pneumotorax care necesită tratament după biopsie pulmonară percutanată la 443 de pacienţi consecutivi. J Vasc Interv Radiol 15:479-483, 2004.

Yeow KM, Su IH, Pan KT şi colab.: Factori de risc ai pneumotoraxului şi sângerării: analiza multivariată a biopsiilor pulmonare cu ac de tăiere coaxial ghidate de CT 660. Cufăr 126:748-754, 2004.

Bach PB, Cramer LD, Schrag D şi colab: Influenţa volumului spitalicesc asupra supravieţuirii după rezecţie pentru cancerul pulmonar. N Engl J Med 345:181-188, 2001.

Silvestri GA, Handy J, Lackland D şi colab.: Specialiştii obţin rezultate mai bune decât generaliştii pentru chirurgia cancerului pulmonar. Cufăr 114:675680, 1998.

Aberle DR, Adams AM, Berg CD şi colab: Caracteristicile iniţiale ale participanţilor la studiul randomizat naţional de screening pulmonar. J Natl Cancer Inst 102:1771-1779, 2010.

Ederer F, Church TR, Mandel JS: Dimensiunile eşantioanelor pentru studiile de prevenire au fost prea mici. Am J Epidemiol 137:787-796, 1993.

Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK şi colab.: Beneficiile şi daunele screening-ului CT pentru cancerul pulmonar: o revizuire sistematică. JAMA 307:24182429, 2012.

Force USPST: Screening for cancer pulmonar: US Preventive Services Task Force declaraţie de recomandare DRAFT: rezumatul recomandării şi dovezilor, 2013.

Silvestri GA, Nietert PJ, Zoller J, et al: Atitudini faţă de screening-ul pentru cancerul pulmonar în rândul fumătorilor şi a omologilor lor nefumători. Thorax 62:126-130, 2007.

2 7. Semne vitale: fumatul curent în rândul adulţilor cu vârsta > sau= 18 ani Statele Unite, 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 59:11351140, 2010.

Chute C, Greenberg E, Baron J şi colab.: Prezentarea condiţiilor a 1539 de pacienţi cu cancer pulmonar bazat pe populaţie în funcţie de tipul de celule şi stadiul în New Hampshire şi Vermont. Cancer 56:2107, 1985.

Fontana R, Sanderson D, Taylor W, şi colab.: Detecţia precoce a cancerului pulmonar: rezultate ale screening-ului radiologic şi citologic iniţial (prevalenţă) în Studiul Clinicii Mayo Am Rev Respir Dis 130:561-565, 1984.

Ost D, Yeung S, Tanoue L, et al: Factori clinici şi organizatori în evaluarea iniţială a pacienţilor cu cancer pulmonar: diagnostic şi management al cancerului pulmonar, a treia ed.: Ghidurile de practică clinică bazate pe dovezi ale Colegiului American al Medicilor în piept. Cufăr 143:121S-141S, 2013.

Hyde L, Hyde C: Manifestări clinice ale cancerului pulmonar. Cufăr 65:299, 1974.

Colice GL: Detectarea cancerului pulmonar ca cauză a hemoptiziei la un pacient cu o radiografie normală. Chest 111:877-884, 1997.

Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al: Proiectul IASLC de stadializare a cancerului pulmonar: propuneri pentru revizuirea grupărilor de etape TNM în următoarea (a şaptea) ediţie a Clasificării TNM a tumorilor maligne. J Thorac Oncol 2:706-714, 2007.

Muntele C: revizuiri în sistemul internaţional de stadializare a cancerului pulmonar. Chest 111:1710-1717, 1997.

Darling GE: Stadializarea pacientului cu cancer pulmonar cu celule mici. Chest Surg Clin N Am 7(1):81-94, 1997.

Perigaud C, Bridji B, Roussel JC şi colab: Stadializarea ganglionilor limfatici mediastinali preoperator prospectiv prin tomografie cu emisie de pozitroni integrată-tomografie computerizată la pacienţii cu cancer pulmonar fără celule mici. Eur J Cardiothorac Surg 36:731-736, 2009.

Silvestri G, Gonzalez A, Jantz M, şi colab.: Metode pentru stadializarea cancerului pulmonar non-small cell-diagnosis and management of pulmonar cancer, a treia ed.: Colegiul

American al Medicilor în piept, ghiduri de practică clinică bazate pe dovezi. Cufăr 143:211S-250S, 2013.

Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, et al: Stadializarea non-invazivă a cancerului pulmonar cu celule non-mici: ghiduri de practică clinică bazate pe dovezi ale ACCP (ediția a 2-a). Cufăr 132:178S-201S, 2007.

Societatea Americană Toracică, Societatea Europeană de Respirație: Evaluarea pretratamentului cancerului pulmonar fără celule mici. Am J Respir Crit Care Med 156:320-332, 1997.

McLoud T, Bourgouin P, Greenberg R şi colab.: Carcinom bronhogenic: analiza stadializării în mediastin cu CT prin cartografierea corelativă a ganglionilor limfatici şi prelevarea de probe. Radiology 182:319-323, 1992.

Nolop K, Rhodes C, Brudin L şi colab.: Utilizarea glucozei in vivo de către neoplasmele pulmonare umane. Cancer 60:2682-2689, 1987.

Wahl R, Hitchins GD, Buchsbaum D şi colab.: absorbţia 18F-2 deoxi-2-fluoro-D-glucoză în xenografele tumorale umane: studii de fezabilitate pentru imagistica cancerului cu tomografie cu emisie de pozitroni. Cancer 67:1544-1550, 1991.

Pieterman R, van Putten JW, Meuzelaar JJ şi colab: Stadializarea preoperatorie a cancerului pulmonar cu celule non-mici cu tomografie cu emisie de pozitroni. N Engl J Med 343:254-261, 2000.

van Tinteren H, Hoekstra O, Smit E şi colab.: Eficacitatea tomografiei cu emisie de pozitroni în evaluarea preoperatorie a pacienţilor cu suspectare de cancer pulmonar cu celule non-mici: studiul randomizat PLUS multicentric. Lancet 359:1388-1393, 2002.

Viney RC, Boyer MJ, King MT şi colab.: Studiu controlat randomizat al rolului tomografiei cu emisie de pozitroni în gestionarea cancerului pulmonar fără celule mici în stadiul I şi II. J Clin Oncol 22:23572362, 2004.

Fischer B, Lassen U, Mortensen J şi colab: Stadializarea preoperatorie a cancerului pulmonar cu PET-CT combinat. N Engl J Med 361:32-39, 2009.

Herder GJ, Kramer H, Hoekstra OS şi colab.: Stadializarea tomografiei cu emisie de fluorodeoxiglucoză-pozitroni tradiţională versus iniţială [18F] a cancerului pulmonar fără celule mici: un studiu cooperativ olandez randomizat. J Clin Oncol 24:1800-1806, 2006.

Maziak DE, Darling GE, Inculet RI, et al: Tomografia cu emisie de pozitroni în stadializarea cancerului pulmonar precoce: un studiu randomizat. Ann Intern Med 151:221-228, W-248, 2009.

van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF şi colab.: Eficacitatea tomografiei cu emisie de pozitroni în evaluarea preoperatorie a pacienţilor cu suspectare de cancer pulmonar non-small-cell: studiul randomizat multicentric PLUS. Lancet 359:1388-1393, 2002.

Morgensztern D, Goodgame B, Baggstrom MQ şi colab.: Efectul FDG-PET asupra distribuţiei în etape a cancerului pulmonar cu celule non-mici. J Thorac Oncol 3:135-139, 2008.

Morgensztern D, Waqar S, Subramanian J şi colab.: Îmbunătăţirea supravieţuirii pentru cancerul pulmonar fără celule mici în stadiul IV: un studiu de supraveghere, epidemiologie şi rezultate finale din 1990 până în 2005. J Thorac Oncol 4:15241529, 2009.

Chee KG, Nguyen DV Brown M, et al: Tomografia cu emisie de pozitroni şi supravieţuirea îmbunătăţită la pacienţii cu cancer pulmonar: fenomenul Will Rogers revizuit. Arch Intern Med 168:1541-1549, 2008.

Rivera P, Wahidi M, Mehta A: Stabilirea diagnosticului de cancer pulmonar. Diagnosticul şi managementul cancerului pulmonar, a treia ed.: Colegiul American al Medicilor în Piept, ghiduri de practică clinică bazate pe dovezi. Cufăr 143:142S-165S, 2013.

Bach PB, Silvestri GA, Hanger M, et al: Screening for pulmonar cancer: ACCP-based clinical practice guidelines (ediţia a 2-a). Cufăr 132:69S-77S, 2007.

Antoch G, Stattaus J, Nemat AT şi colab.: Cancer pulmonar non-small cell: PET/CT cu două modalităţi în stadializarea preoperatorie. Radiologie 229:526533, 2003.

Hany TF, Steinert HC, Goerres GW şi colab.: Precizia diagnosticului PET: îmbunătăţire cu sistemul PET-CT în linie: rezultate iniţiale. Radiologie 225:575-581, 2002.

56a. Pastis NJ, Greer TJ, Tanner NT şi colab: Evaluarea utilităţii scanării PET-CT cu 18F-fluorodeoxiglucoză după radioterapia corporală stereotactică pentru cancerul pulmonar fără celule mici în stadiu incipient. Cufăr 146(2):406- 411, 2014.

Silvestri GA, Littenberg B, Colice GL: Evaluarea clinică pentru detectarea cancerului pulmonar metastatic - o meta-analiză. Am J Respir Crit Care Med 152:225-230, 1995.

Alonso Moralejo R, Sayas Catalan J, Garcia Lujan R, et al: [Utilizarea tomografiei cu emisie de pozitroni în evaluarea metastazelor extratoracice ascunse în cancerul pulmonar cu celule non mici]. Arch Bronconeumol 46:238-243, 2010.

Chiba K, Isoda M, Chiba M şi colab.: Semnificaţia PET/CT în determinarea stadializării TNM efective pentru pacienţii cu diferite cancere pulmonare. Int Surg 95:197-204, 2010.

Lee BE, von Haag D, Lown T, et al: Progresele în tehnologia tomografiei cu emisie de pozitroni au crescut nevoia de stadializare chirurgicală în cancerul pulmonar cu celule non-mici. J Thorac Cardiovasc Surg 133:746-752,

2007.

Sharma R, Tripathi M, D'Souza M şi colab: Importanţa 18F-FDG PET/CT, CT şi razele X în detectarea cancerului pulmonar primar în stadiul III A şi incidenţa metastazelor extratoracice. Hell J Nucl Med 12:22-25, 2009.

Prevost A, Papathanassiou D, Jovenin N, et al: [Comparaţie între PET(-FDG) şi tomografia computerizată în stadializarea cancerului pulmonar. Consecinţe asupra operabilităţii la 94 de pacienţi]. Rev Pneumol Clin 65:341-349, 2009.

Heo EY, Yang SC, Yoo CG, et al: Impactul întregului corp (1) Tomografia cu emisie de pozitroni F-fluorodeoxiglucoză asupra managementului terapeutic al cancerului pulmonar cu celule non-mici. Respirologie 15:11741178, 2010.

Margery J, Milleron B, Vaylet F, et al: [Impactul tomografiei cu emisie de pozitroni asupra managementului clinic al cancerului pulmonar cu celule non-mici potenţial rezecabil: un studiu prospectiv multicentric francez]. Rev Pneumol Clin 66:313-320, 2010.

Subedi N, Scarsbrook A, Darby M şi colab: Impactul clinic al PET-CT FDG integrat asupra deciziilor de management la pacienţii cu cancer pulmonar. Cancer pulmonar 64:301-307, 2009.

Lee HY, Chung JK, Jeong JM şi colab: Comparaţie a constatărilor FDG-PET ale metastazei cerebrale de la cancerul pulmonar fără celule mici şi cancerul pulmonar cu celule mici. Ann Nucl Med 22:281-286, 2008.

Kitajima K, Nakamoto Y, Okizuka H, şi colab: Precizia întregului corp FDG-PET/CT pentru detectarea metastazelor cerebrale din tumorile sistemului nervos non-central. Ann Nucl Med 7:595-602, 2008.

Grant D, Edwards D, Goldstraw P: Tomografia computerizată a creierului, toracelui şi abdomenului în evaluarea preoperatorie a cancerului pulmonar fără celule mici. Thorax 43:883-886, 1988.

Salvatierra A, Baamonde C, Llamas JM, et al: Extrathoracic staging of bronchogenic carcinoma. Cufăr 97:1052-1058, 1990.

Tarver RD, Richmond BD, Klatte EC: Metastaze cerebrale din carcinomul pulmonar: lucrări de corelare neurologică şi CT în curs. Radiology 153:689-692, 1984.

Tanaka K, Kubota K, Kodama T şi colab: Stadializarea extratoracică nu este necesară pentru cancerul pulmonar fără celule mici cu stadiu clinic T1-2 N0. Ann Thorac Surg 68:1039-1042, 1999.

Hillers T, Sauve M, Guyatt G: Analiza studiilor publicate privind detectarea metastazelor extratoracice la pacienţii despre care se presupune că au cancer pulmonar fără celule mici operabil. Thorax 49:14-19, 1994.

Pagani JJ: Metastaze suprarenale ale carcinomului pulmonar fără celule mici - tomografie computerizată şi biopsie percutanată cu ac în diagnosticul lor. Cancer 53:1058-1060, 1984.

Hooper RG, Tenholder MF, Underwood GH şi colab.: Scanarea tomografică computerizată în stadializarea iniţială a carcinomului bronhogenic. Chest 85:774-777, 1984.

Quinn DL, Ostrow LB, Porter DK şi colab.: Stadializarea carcinomului bronhogen cu celule non-mici - relaţia evaluării clinice cu scanările de organe. Chest 89:270-275, 1986.

Goerg C, Schwerk WB, Wolf M şi colab.: Masele suprarenale în cancerul pulmonar: diagnostic sonografic şi urmărire. Eur J Cancer 28A:1400-1403,

1992.

Silvestri GA, Lenz JE, Harper SN şi colab: Relaţia constatărilor clinice cu dovezile scanării CT ale metastazelor glandelor suprarenale în stadializarea carcinomului bronhogen. Chest 102:1748-1751, 1992.

Bury T, Dowlati A, Paulus P şi colab: Tomografia cu emisie de pozitroni 18FDG pentru întregul corp în stadializarea cancerului pulmonar cu celule non-mici. Eur Respir J 10:2529-2534, 1997.

Oliver T Jr, Bernardino M, Miller J şi colab.: Mase suprarenale izolate în carcinomul bronhogen cu celule non-mici. Radiology 153:217-218, 1984.

Heavey LR, Glazer GM, Gross BH şi colab.: Rolul CT în stadializarea cancerului pulmonar radiografic T1N0M0. AJR 146:285-290, 1986.

Pearlberg JL, Sandler MA, Beute GH, et al: carcinom bronhogen T1N0M0: evaluare prin CT. Radiology 157:187-190, 1985.

Eggesbo HB, Hansen G: Impactul clinic al leziunilor expansive suprarenale în carcinomul bronşic. Acta Radiol 37:343-347, 1996.

Ettinghausen SE, Burt ME: Evaluarea prospectivă a maselor suprarenale unilaterale la pacienţii cu cancer pulmonar operabil fără celule mici. J Clin Oncol 9:1462-1466, 1991.

Gillams A, Roberts CM, Shaw P şi colab.: Valoarea scanării CT şi a aspiraţiei percutanate cu ac fin a maselor suprarenale în cancerul pulmonar dovedit prin biopsie. Clin Radiol 46:18-22, 1992.

Macari M, Rofsky NM, Naidich DP şi colab.: Carcinomul pulmonar cu celule non-mici: utilitatea CT elicoidal neintensificat al glandelor suprarenale într-un mediu nemonitorizat. Radiology 209:807-881, 1998.

Porte HL, Ernst OJ, Delebecq T, et al: Este tomografie computerizată biopsie ghidată încă necesară pentru diagnosticul maselor suprarenale la pacienţii cu cancer pulmonar non-microcelular rezecabil. Eur J Cardiothorac Surg 15:597-601, 1999.

Heinz-Peer G, Honigschnabi S, Schneider B şi colab: Caracterizarea maselor suprarenale folosind imagistica RM cu corelaţie histopatologică. AJR 173:15-22, 1999.

Gross MD, Shapiro B, Bouffard JA, şi colab: Distingerea maselor euadrenale benigne de cele maligne. Ann Intern Med 109:613-618, 1988.

Lu Y, Xie D, Huang W, et al: 18F-FDG PET/CT în evaluarea maselor suprarenale la pacienţii cu cancer pulmonar. Neoplasma 57:129-134,

2010.

Chapman GS, Kumar D, Redmond J şi colab.: Scanarea tomografiei computerizate abdominale superioare în stadializarea carcinomului pulmonar cu celule non-mici. Cancer 54:1541-1543, 1984.

Nielson ME, Heaston DK, Dunnick NR şi colab.: Evaluarea preoperatorie CT a glandelor suprarenale în carcinomul bronhogenic non-small cell. AJR 139:317-320, 1982.

Grassetto G, Fornasiero A, Bonciarelli G, et al: Valoarea suplimentară a FDG-PET/CT în managementul metastazelor hepatice „solitare": rezultatele preliminare ale unui studiu prospectiv multicentric. Mol Imaging Biol 12:139-144, 2010.

Hustinx R, Paulus P, Jacquet N şi colab.: Evaluarea clinică a tomografiei cu emisie de pozitroni 18F-fluorodeoxiglucoză pentru întregul corp în detectarea metastazelor hepatice. Ann Oncol 9:397-401, 1998.

Marom E, McAdams H, Erasmus J, et al: Staging non-small cell pulmonar cancer with whole-body PET. Radiology 212:803-809, 1999.

Butler AR, Leo JS, Lin JP şi colab: Valoarea tomografiei computerizate craniane de rutină la pacienţii intacţi din punct de vedere neurologic cu carcinom pulmonar primar. Radiology 131:339-401, 1979.

Cole JFH, Thomas JE, Wilcox AB, et al: Imagistica cerebrală la pacientul asimptomatic preoperator cu carcinom bronhogenic: merită? Ann Thorac Surg 57:838-840, 1994.

Ferrigno D, Buccheri G: Tomografia computerizată craniană ca parte a procedurilor iniţiale de stadializare pentru pacienţii cu cancer pulmonar fără celule mici. Cufăr 106:1025-1029, 1994.

Jacobs L, Kinkel WR, Vincent RG: Metastaza cerebrală „tăcută" din carcinomul pulmonar determinată prin tomografie computerizată. Arch Neurol 77:690-693, 1977.

Kormas P, Bradshaw J, Jeyasingham K: Tomografia computerizată preoperatorie a creierului în carcinomul bronhogen cu celule non-mici. Thorax 47:106-108, 1992.

Mintz BJ, Turhim S, Alexander S şi colab.: Metastaze intracraniene în stadializarea iniţială a carcinomului bronhogenic. Chest 86:850-853, 1984.

Colice G, Birkmeyer J, Black W, şi colab: Cost-eficacitatea CT a capului la pacienţii cu cancer pulmonar fără dovezi clinice de metastaze. Chest 108:1264-1271, 1995.

Patchell R, Tibbs P, Walsh J şi colab.: Un studiu randomizat de chirurgie în tratamentul metastazelor unice la creier. N Engl J Med 322:494-500, 1990.

Davis PC, Hudgins PA, Peterman SB şi colab.: Diagnosticul metastazelor cerebrale: CT întârziat cu doză dublă vs imagistica RM îmbunătăţită cu contrast. AJR 156:1039-1046, 1991.

Yokio K, Kamiya N, Matsuguma H şi colab.: Detectarea metastazelor cerebrale în cancerul pulmonar cu celule non-mici potenţial operabil - o comparaţie între CT şi RMN. Chest 115:714-719, 1999.

Bury T, Barreto A, Daenen F şi colab.: Tomografia cu emisie de pozitroni cu fluor-18 deoxiglucoză pentru detectarea metastazelor osoase la pacienţii cu cancer pulmonar fără celule mici. Eur J Nucl Med 25:12441247, 1998.

Hsia TC, Shen YY, Yen RF şi colab.: Compararea tomografiei cu emisie de pozitroni cu 18F-2-deoxiglucoză a întregului corp şi scanarea osoasă cu tehneţiu-99m metilen diofosfat pentru a detecta metastazele osoase la pacienţii cu cancer pulmonar fără celule mici. Neoplasma 49:267-271, 2002.

Schirrmeister H, Guhlmann A, Elsner K, et al: Sensibilitatea în detectarea leziunilor osoase depinde de localizarea anatomică: scintigrafie osoasă plană versus 18F PET. J Nucl Med 40:1623-1629, 1999.

Kruger S, Buck A, Mottaghy F şi colab.: Detectarea metastazelor osoase la pacienţii cu cancer pulmonar: scintigrafie osoasă plană 99mTc-MDP, 18F-fluoridPET sau 18F-FDG PET/CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging 36:1807-1812, 2009.

Rivera MP, Mehta AC: Diagnosticul iniţial al cancerului pulmonar: ghiduri de practică clinică bazate pe dovezi ale ACCP (ediţia a 2-a). Cufăr 132:131S-148S, 2007.

Schreiber G, McCrory D: Caracteristicile de performanţă ale diferitelor modalităţi de diagnosticare a suspectului de cancer pulmonar: rezumatul dovezilor publicate. Cufăr 123:115S-128S, 2003.

Torringer KG, Kern JD: Utilitatea bronhoscopiei cu fibre optice în evaluarea nodulilor pulmonari solitar. Cufăr 104:1021-1024,

1993.

Kazerooni EA, Lim FT, Mikhail A şi colab.: Risc de pneumotorax în biopsia pulmonară prin aspiraţie cu ac transtoracică ghidată de CT. Radiologie 198:3 71-3 75, 1996.

Li H, Boiselle PM, Shepard JO: Acurateţea diagnosticului şi siguranţa biopsiei de aspiraţie percutanată cu ac ghidată de CT a plămânului: compararea nodulilor pulmonari mici şi mari. AJR 167:105-109,

1996.

VanSonnenberg E, Casola G, Ho M şi colab.: Leziuni toracice dificile: experienţă de biopsie ghidată de CT în 150 de cazuri. Radiology 167:457-461, 1988.

Ost D, Fein AM, Feinsilver SH: Nodul pulmonar solitar. NEJM 348:2535-2542, 2003.

Simoff MJ: Managementul endobronşic al cancerului pulmonar avansat. Cancer Control 8:337, 2001.

Popovich J, Kvale PA, Eichenhorn MS şi colab: Precizia diagnostică a biopsiilor multiple din bronhoscopie flexibilă. Am Rev Respir Dis 125(5):521-523, 1982.

Shure D, Astarita R: Carcinom bronhogenic prezentând ca o masă endobronşică. Chest 83:865-867, 1983.

Lundgren R, Bergman F, Angstrom T: Comparaţie între biopsia prin aspiraţie cu ac transbronşică, aspiraţia secreţiei bronşice, spălarea bronşică, biopsia cu pensulă şi biopsia cu forceps în diagnosticul cancerului pulmonar. Eur J Resp Dis 64:378-385, 1983.

Govert J, Dodd L, Kussin P şi colab.: O comparaţie prospectivă a aspiraţiei cu ac transbronşic cu fibre şi biopsie bronşică pentru carcinomul pulmonar vizibil bronhoscopic. Cancer Cytopathology 87:129-134, 1999.

Schreiber G, McCrory DC: Caracteristicile de performanţă ale diferitelor modalităţi de diagnosticare a suspectului de cancer pulmonar. Piept (supliment): 115S-128S, 2003.

Gould MK, Fletcher J, Iannettoni MD, et al: Evaluarea pacienţilor cu noduli pulmonari: când este cancerul pulmonar?: Ghidurile de practică clinică bazate pe dovezi ale ACCP (ediţia a 2-a). Cufăr 132:108S- 130S, 2007.

Silvestri G, Feller-Kopman D, Chen A, et al: Ultimele progrese în procedurile pulmonare avansate de diagnostic şi terapeutic. Cufăr 142:1636-1644, 2012.

Eberhardt R, Anantham D, Ernst A şi colab.: Diagnosticul bronhoscopic multimodal al leziunilor pulmonare periferice: un studiu controlat randomizat. Am J Respir Crit Care Med 176:36-41, 2007.

Wang Memoli JS, Nietert PJ, Silvestri GA: Meta-analiză a bronhoscopiei ghidate pentru evaluarea nodulului pulmonar. Cufăr 142:385-393, 2012.

Anantham D, Feller-Kopman D, Shanmugham L şi colab.: Plasarea fiduciară ghidată de bronhoscopie de navigaţie electromagnetică pentru radiochirurgia stereotactică robotică a tumorilor pulmonare: un studiu de fezabilitate. Cufăr 132:930-935, 2007.

Schenk DA, Bower JH, Bryan CL şi colab: Stadializarea prin aspiraţie cu ac transbronşică a carcinomului bronhogenic. Am Rev Resp Dis 134:146148, 1986.

Shure D, Fedullo PF: Rolul aspiraţiei cu ac transcarinal în stadializarea carcinomului bronhogen. Chest 86:693-696, 1984.

Wang KP, Brower R, Haponik EF şi colab.: Aspiraţia cu ac transbronşică flexibilă pentru stadializarea carcinomului bronhogenic. Cufăr 84:671676, 1983.

Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, et al: Stadializarea mediastinală invazivă a cancerului pulmonar: ghiduri de practică clinică bazate pe dovezi ale ACCP (ediția a 2-a). Cufăr 132:202S-220S, 2007.

Chin R, McCain TW, Lucia MA şi colab: Aspiraţia transbronşică cu ac în diagnosticarea şi stadializarea cancerului pulmonar. Am J Respir Crit Care Med 166:2002.

Davenport R: Evaluarea rapidă la faţa locului a aspiratelor transbronşice. Cufăr 98:59-61, 1990.

Wallace MB, Silvestri GA, Sahai AV şi colab.: Aspiraţia cu ac fin ghidată cu ultrasunete endoscopic pentru stadializare a pacienţilor cu carcinom pulmonar. Ann Thorac Surg 72:1861-1867, 2001.

Fritscher-Ravens A, Bohuslavizki KH, Brandt L şi colab.: Implicarea ganglionilor mediastinali în cancerul pulmonar potenţial rezecabil: comparaţie CT, tomografie cu emisie de pozitroni şi ultrasonografie endoscopică cu şi fără aspiraţie cu ac fin. Cufăr 123:442-451, 2003.

Wallace MB, Pascual JM, Raimondo M şi colab: Stadializarea endoscopică minim invazivă a suspectului de cancer pulmonar. JAMA 299:540-546,

2008.

Fritscher-Ravens A, Soehendra N, Schirrow L şi colab.: Rolul aspiraţiei cu ac fin ghidat de endosonografia transesofagiană în diagnosticul cancerului pulmonar. Cufăr 117:339-345, 2000.

Wiersema M, Vazquez-Sequeiros E, Wiersema L: Evaluarea limfadenopatiei mediastinale cu biopsie endoscopică de aspiraţie cu ac fin ghidată de US. Radiologie 219:252-257, 2001.

Annema JT, Bohoslavsky R, Burgers S, et al: Implementarea ultrasunetelor endoscopice pentru stadializarea cancerului pulmonar. Gastrointest Endosc 71:64-70, 70 e61, 2010.

Herth FJ, Krasnik M, Kahn N şi colab.: Aspiraţia cu ac fin combinată endoscopic-endobronşică ghidată cu ultrasunete a ganglionilor limfatici mediastinali printr-un singur bronhoscop la 150 de pacienţi cu suspectare de cancer pulmonar. Cufă 138:790-794, 2010.

Szlubowski A, Zielinski M, Soja J, şi colab: O abordare combinată a aspiraţiei cu ac ghidată cu ultrasunete endobronşică şi endoscopică în mediastinul normal din punct de vedere radiologic în stadializarea cancerului pulmonar fără celule mici - un studiu prospectiv. Eur J Cardiothorac Surg 37:11751179, 2010.

Talebian M, von Bartheld MB, Braun J şi colab.: EUS-FNA în stadializarea preoperatorie a cancerului pulmonar cu celule non-mici. Cancer pulmonar 69:60-65, 2010.

Nadarajan P, Sulaiman I, Kent B şi colab.: Ecografia endoscopică cu aspiraţie cu ac fin şi biopsie în cancerul pulmonar şi limfadenopatia mediastinală izolată. Ir Med J 103:75-77, 2010.

Kalade AV, Eddie Lau WF, Conron M, et al: Aspiraţia cu ac fin ghidată de ultrasunete endoscopic atunci când este combinată cu tomografia cu emisie de pozitroni îmbunătăţeşte specificitatea şi acurateţea diagnosticului general în limfadenopatia mediastinală inexplicabilă şi stadializarea cancerului pulmonar fără celule mici. Intern Med J 38:837-844, 2008.

Tournoy KG, Ryck FD, Vanwalleghem L şi colab.: Randamentul ultrasunetelor endoscopice în stadializarea cancerului pulmonar: contează dimensiunea ganglionilor limfatici? J Thorac Oncol 3:245-249, 2008.

Sawhney MS, Bakman Y, Holmstrom AM şi colab: Impactul ultrasunetelor endoscopice preoperatorii asupra stadializării cancerului pulmonar cu celule non-mici. Cufăr 132:916-921, 2007.

Fernandez-Esparrach G, Gines A, Belda J şi colab.: Aspiraţia cu ac fin ghidată cu ultrasunete transesofagian îmbunătăţeşte stadializarea mediastinală la pacienţii cu cancer pulmonar cu celule non-mici şi mediastin normal pe tomografie computerizată. Lung Cancer 54:35-40, 2006.

Eloubeidi MA, Cerfolio RJ, Chen VK, şi colab.: Aspiraţia cu ac fin ghidată de ultrasunete endoscopic a ganglionului limfatic mediastinal la pacienţii cu cancer pulmonar suspectat după tomografie cu emisie de pozitroni şi tomografie computerizată. Ann Thorac Surg 79:263-268, 2005.

Annema JT, Versteegh MI, Veselic M, et al: Aspiraţia cu ac fin ghidată de ultrasunete endoscopic în diagnosticul şi stadializarea cancerului pulmonar şi impactul său asupra stadializării chirurgicale. J Clin Oncol 23:83578361, 2005.

Annema JT, Versteegh MI, Veselic M şi colab.: Ecografia endoscopică adăugată la mediastinoscopia pentru stadializarea preoperatorie a pacienţilor cu cancer pulmonar. JAMA 294:931-936, 2005.

Eloubeidi MA, Tamhane A, Chen VK şi colab.: Aspiraţia cu ac fin ghidată de ultrasunete endoscopic la pacienţii cu cancer pulmonar fără celule mici şi mediastinoscopia anterioară negativă. Ann Thorac Surg 80:1231-1239, 2005.

Larsen SS, Vilmann P, Krasnik M şi colab.: Biopsia endoscopică ghidată cu ultrasunete efectuată de rutină în stadializarea cancerului pulmonar economiseşte toracotomiile inutile: rezultate preliminare dintr-un studiu clinic randomizat. Lung Cancer 49:3 77-385, 2005.

Caddy G, Conron M, Wright G şi colab.: Precizia EUS-FNA în evaluarea limfadenopatiei mediastinale şi a stadializării pacienţilor cu NSCLC. Eur Respir J 25:410-415, 2005.

LeBlanc JK, Devereaux BM, Imperiale TF şi colab.: Ecografia endoscopică în cancerul pulmonar non-small cell şi mediastinul negativ pe tomografie computerizată. Am J Respir Crit Care Med 171:177-182, 2005.

Wallace MB, Ravenel J, Block MI şi colab.: Ecografia endoscopică la pacienţii cu cancer pulmonar cu un mediastin normal pe tomografie computerizată. Ann Thorac Surg 77:1763-1768, 2004.

Annema JT, Hoekstra OS, Smit EF şi colab.: Către o strategie de stadializare minim invazivă în NSCLC: analiza leziunilor mediastinale pozitive PET prin EUS-FNA. Lung Cancer 44:53-60, 2004.

Larsen S, Krasnik M, Vilmann P, et al: Biopsia endoscopică ghidată cu ultrasunete a leziunilor mediastinale are un impact major asupra managementului pacientului. Thorax 57:98-103, 2002.

Arita T, Kuramitsu T, Kawamura M şi colab: Carcinom bronhogenic: incidenţa metastazelor la ganglionii limfatici de dimensiuni normale. Thorax 50:1267-1269, 1995.

Asamura H, Nakayama H, Kondo H şi colab.: Extinderea specifică a lobului a disecţiei sistematice a ganglionilor limfatici pentru carcinoamele pulmonare non-mici, conform unui studiu retrospectiv al metastazelor şi al prognosticului. J Thorac Cardiovasc Surg 117:1102-1111, 1999.

Wallace MB, Silvestri GA, Sahai AV şi colab.: Aspiraţia cu ac fin ghidată cu ultrasunete endoscopic pentru stadializare a pacienţilor cu carcinom pulmonar. Ann Thorac Surg 1861-1867, 2001.

Chang K, Erickson R, Nguyen P: Ecografia endoscopică (EUS) şi aspiraţia cu ac fin ghidată de EUS a glandei suprarenale stângi. Gastrointens endosc 44:568-572, 1996.

Liberman M, Sampalis J, Duranceau A: Stadializarea ganglionilor limfatici mediastinal endosonografic a cancerului pulmonar. Chest 2014. doi: 10.1378/ chest.13-2349.

Billah S, Stewart J, Staerkel G şi colab: Mutaţii EGFR şi KRAS în testarea moleculară a carcinomului pulmonar prin utilizarea probelor citologice. Cancer Cytopathol 119:111-117, 2011.

Nakajima T, Kazuhiro Y: Cum o fac — metodologia optimă pentru analiza multidirecţională a probelor de aspiraţie cu ac transbronşică ghidată cu ultrasunete endobronşice. J Thorac Oncol 6:203-206,

2011.

Nakajima T, Yasufuku K, Nakagawara A şi colab.: Analiza mutaţiei multigene a ganglionilor limfatici metastatic în cancerul pulmonar cu celule non-mici, diagnosticat prin aspiraţia cu ac transbronşică ghidată cu ultrasunete endobronşice - analiza mutaţiei genetice a ganglionilor limfatici metastatic. Cufă 140:1319-1324, 2011.

Annema JT, van Meerbeeck JP, Rintoul RC şi colab: Mediastinoscopia vs endosonografia pentru stadializarea ganglionilor mediastinali a cancerului pulmonar: un studiu randomizat. JAMA 304:2245-2252, 2010.

Hwangbo B, Lee GK, Lee HS şi colab: Aspiraţia cu ac fin transbronşică şi transesofagiană folosind un bronhoscop cu ultrasunete în stadializarea mediastinală a cancerului pulmonar potenţial operabil. Cufă 138:795-802, 2010.

Ohnishi R, Yasuda I, Kato T şi colab.: Aspiraţia cu ac fină combinată endobronşică şi endoscopică ghidată cu ultrasunete pentru stadializarea ganglionilor mediastinali a cancerului pulmonar. Endoscopie 43:1082-1089, 2011.

Vilmann P, Krasnik M, Larsen SS, şi colab.: Aspiraţia cu ac fin ghidată cu ultrasunete transesofagiană (EUS-FNA) şi biopsie aspiraţie cu ac transbronşică ghidată cu ultrasunete endobronşică (EBUS-TBNA): o abordare combinată în evaluarea leziunilor mediastinale. Endoscopie 37:833-839, 2005.

(ACS) ACS: Fapte şi cifre despre cancer, Atlanta, GA, 1999, Societatea Americană de Cancer.

Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C şi colab.: Chimioterapia prerezecţională în cancerul pulmonar fără celule mici în stadiul IIIA: o evaluare de 7 ani a unui studiu controlat randomizat. Lung Cancer 26:7-14, 1999.

Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C şi colab.: Un studiu randomizat care compară chimioterapia preoperatorie plus intervenţia chirurgicală doar cu intervenţia chirurgicală la pacienţii cu cancer pulmonar fără celule mici. N Engl J Med 330:153158, 1994.

Roth J, Atkinson E, Fossella F şi colab.: Urmărirea pe termen lung a pacienţilor înscrişi într-un studiu randomizat care compară chimioterapia şi intervenţia chirurgicală perioperatorie cu intervenţia chirurgicală numai în stadiul rezecabil IIIA cu cancer pulmonar cu celule mici. Lung Cancer 21:1-6, 1998.

Roth J, Fossella F, Komaki R şi colab.: Un studiu randomizat care compară chimioterapia şi intervenţia chirurgicală perioperatorie cu intervenţia chirurgicală singură în cancerul pulmonar fără celule mici în stadiul IIIA rezecabil. J Natl Cancer Inst 86:673-680, 1994.

Alberts MW, Bepler G, Hazelton T, et al: Practice organization. Cufăr 123:332-337s, 2003.

Pater J, Loeb M: Factori de prognostic non-anatomici în carcinomul pulmonar: o analiză multivariată. Cancer 50:326, 1982.

Sculier JP, Chansky K, Crowley JJ, et al: Impactul factorilor de prognostic suplimentari asupra supraviețuirii și relația lor cu extinderea anatomică a bolii exprimat de cea de-a 6-a ediție a Clasificării TNM a tumorilor maligne și propunerile pentru ediția a 7-a. J Thorac Oncol 3:457-466, 2008.

Stanley K: Factorul de prognostic pentru supraviețuirea la pacienții cu cancer pulmonar inoperabil. J Natl Cancer Inst 65:25, 1980.

Gail MH, Eagan RT, Feld R și colab.: Factori de prognostic la pacienții cu NSCLC în stadiul I rezecat: un raport de la Lung Cancer Study Group. Cancer 54:1802, 1984.

Harpole DH, Herndon JE, Young WG și colab: Stadiul I cancer pulmonar fără celule mici: o analiză multivariată a metodelor de tratament și a modelelor de recurență. Cancer 766(5):787-796, 1995.

Sorensen J, Badsberg J: Factori de prognostic în adencarcinomul pulmonar în stadiul I și II rezecat. J Thor Cardiovasc Surg 99:218, 1990.

Pairolero P, Williams D, Bergstralh E și colab.: carcinomul bronhogen în stadiul I post-chirurgical: implicațiile morbide ale bolii recurente. Ann Thorac Surg 38:331, 1984.

Berghmans T, Dusart M, Paesmans M, et al: Valoarea standardizată de absorbție a tumorii primare (SUVmax) măsurată pe tomografia cu emisie de pozitroni cu fluorodeoxiglucoză (FDG-PET) are valoare de prognostic pentru supraviețuirea în cancerul pulmonar non-small cell (NSCLC): o revizuire sistematică și meta-analiză prin Working Lung Can Staging Party (Lung MA) IAS Proiect. J Thorac Oncol 3:6-12, 2008.

Ahrendt S, Hu Y, Buta M, et al: mutații p53 și supraviețuire în stadiul I cancer pulmonar fără celule mici: rezultatele unui studiu prospectiv. J Natl Cancer Inst 95:961-970, 2003.

Graziano S, Gamble G, Newman N și colab.: Semnificația prognostică a mutațiilor codonului 12 K-ras la pacienții cu cancer pulmonar fără celule mici în stadiul I și II rezecat. J Clin Oncol 17:668-675, 1999.

Schiller J, Adak S, Feins R și colab: Lipsa semnificației prognostice a mutațiilor p53 și K-ras în cancerul pulmonar cu celule non-mici rezecate primar pe E4592. J Clin Oncol 19:448-457, 2001.

Mascaux C, Iannino N, Martin B, et al: Rolul oncogenei RAS în supraviețuirea pacienților cu cancer pulmonar: o revizuire sistematică a literaturii cu meta-analiză. Br J Cancer 92:131-139, 2005.

Grupul de cercetători ai metaanalizei PORT: Radioterapie postoperatorie în cancerul pulmonar fără celule mici: revizuire sistemică şi metaanaliză a

date individuale ale pacientului din nouă studii randomizate controlate. Lancet 352:257-263, 1998.

Ries L, Kosary C, Hankey BF: Revizuirea statisticilor de cancer SEER 19731994: tabele şi grafice. Publicaţia NIH nr. 97-2789, Bethesda, MD,

Institutul National al Cancerului.

Scott WJ, Howington J, Feigenberg S, şi colab: Tratamentul cancerului pulmonar cu celule non-mici stadiul I şi stadiul II: ghiduri de practică clinică bazate pe dovezi ale ACCP (ediţia a 2-a). Cufăr 132:234S-242S, 2007.

Ginsburg R, Rubinstein L: Un studiu comparativ randomizat de lobectomie vs rezecţie limitată pentru pacienţii cu cancer pulmonar fără celule mici T1NO. Lung Cancer 7:83-88, 1995.

190a. Landreneau RJ, Normolle DP, Christie NA şi colab.: Rezultate de recidivă şi supravieţuire după segmentectomie anatomică versus lobectomie pentru cancerul pulmonar fără celule mici în stadiul clinic I: o analiză potrivită pentru propensitate. J Clin Oncol 32(23):2449-2455, 2014.

Brunelli A, Kim AW, Berger KI şi colab.: Evaluarea fiziologică a pacientului cu cancer pulmonar luat în considerare pentru chirurgia rezecţională: Diagnostic şi managementul cancerului pulmonar, a treia ed.: Ghidurile de practică clinică bazate pe dovezi ale Colegiului American al Medicilor în piept. Cufăr 143:e166S-190S, 2013.

Rowell N, Williams C: Radioterapia radicală pentru pacienţii internaţi cu cancer pulmonar fără celule mici în stadiul I/II care nu sunt suficient de apţi pentru o intervenţie chirurgicală în declin (inoperabilă din punct de vedere medical): o revizuire sistematică. Thorax 56:628-638,

2001.

Donington J, Ferguson M, Mazzone P, et al: Colegiul American al Medicilor Pieptului şi al Societăţii de Chirurgii Toracici Declaraţie de consens pentru evaluarea şi managementul pacienţilor cu risc ridicat cu cancer pulmonar fără celule mici în stadiul I. Cufăr 142:1620-1635, 2012.

Timmerman R, Paulus R, Galvin J şi colab.: Terapie cu radiaţii corporale stereotactice pentru cancerul pulmonar în stadiu incipient inoperabil. JAMA 303:10701076, 2010.

Grutters JP, Kessels AG, Pijls-Johannesma M, et al: Comparaţie a eficacităţii radioterapiei cu fotoni, protoni şi carbonioni pentru cancerul pulmonar cu celule non-mici: o meta-analiză. Radiother Oncol 95:32-40, 2010.

Adebonojo S, Bowser A, Moritz D şi colab.: Impactul clasificării etapei revizuite a cancerului pulmonar asupra supraviețuirii: o experiență militară. Chest 115:1507-1513, 1999.

Bach P, Cramer L, Schrag D şi colab: Influența volumului spitalicesc asupra supraviețuirii după rezecție pentru cancerul pulmonar. N Eng J Med 345:181188, 2001.

Inoue K, Sato M, Fujimura S, et al: Evaluarea prognostică a 1310 de pacienți cu cancer pulmonar fără celule mici care au suferit rezecție completă din 1980 până în 1993. J Thor Cardiovasc Surg 116:407-411,

1998.

Jassem J, Skokowski J, Dziadziuszko R, şi colab: Rezultatele tratamentului chirurgical al cancerului pulmonar cu celule non-mici: validarea noii clasificări TNM patologice postoperatorii. J Thorac Cardiovasc Surg 119:1141-1146, 2000.

Scott WJ, Howington J, Movsas B: Tratamentul cancerului pulmonar fără celule mici în stadiul II. Cufăr 123:188s-201s, 2003.

van Rens M, de la Riviere A, Elbers H, et al: Evaluarea prognostică a 2.361 de pacienți care au suferit rezecție pulmonară pentru cancer pulmonar cu celule non-mici, stadiul I, II şi III A. Chest 117:374-379, 2000.

Silvestri G, Handy J, Lackland D şi colab.: Specialiştii obțin rezultate mai bune decât generaliştii pentru chirurgia cancerului pulmonar. Chest 114:675-680, 1998.

Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ şi colab.: Tratamentul cancerului pulmonar fără celule mici de stadiul III: diagnosticul şi managementul cancerului pulmonar, a treia ed.: Ghidurile de practică clinică bazate pe dovezi ale Colegiului American al Medicilor în piept. Cufăr 143:e314S-340S, 2013.

Kozower BD, Larner JM, Detterbeck FC şi colab.: Probleme speciale de tratament în cancerul pulmonar non-small cell: diagnostic and management of pulmonar cancer, a 3-a ed.: Colegiul American al Medicilor în piept, ghiduri de practică clinică bazate pe dovezi. Cufăr 143:e369S-399S, 2013.

Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, et al: Proiectul IASLC Lung Cancer Staging: propuneri pentru revizuirea descriptorilor T în următoarea (a şaptea) ediție a clasificării TNM pentru cancerul pulmonar. J Thorac Oncol 2:593-602, 2007.

Curran WJ Jr, Paulus R, Langer CJ şi colab.: Chimioradierea secvențială vs. concomitentă pentru cancerul pulmonar fără celule mici de stadiul III: studiu randomizat de fază III RTOG 9410. J Natl Cancer Inst 103:1452-1460, 2011.

Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M şi colab.: Studiu de fază III al radioterapiei toracice concomitente versus secvențiale în combinație cu mitomicină, vindesină şi cisplatină în cancerul pulmonar nerezecabil în stadiul III. J Clin Oncol 17:2692-2699, 1999.

Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al: Radioterapie plus chimioterapie cu sau fără rezecţie chirurgicală pentru cancerul pulmonar fără celule mici de stadiul III: un studiu controlat randomizat de fază III. Lancet 374:379-386, 2009.

Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C şi colab.: Studiu de fază III al cisplatinei, etoposidei şi radiaţiilor toracice concomitente cu sau fără docetaxel consolidat la pacienţii cu cancer pulmonar fără celule mici în stadiul III inoperabil: Hoosier Oncology Group şi US Oncology. J Clin Oncol 26:5755-5760, 2008.

Kelly K, Chansky K, Gaspar LE şi colab.: Studiu de fază III de întreţinere a gefitinib sau placebo după chimioradioterapie şi consolidare concomitentă cu docetaxel în cancerul pulmonar fără celule mici în stadiul III inoperabil: SWOG S0023. J Clin Oncol 26:2450-2456, 2008.

van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE şi colab.: Studiu controlat randomizat de rezecţie versus radioterapie după chimioterapie de inducţie în cancerul pulmonar fără celule mici în stadiul IIIA-N2. J Natl Cancer Inst 99:442-450, 2007.

Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV şi colab: Evaluarea cisplatinei cu adjuvant pulmonar: o analiză combinată de către Grupul de colaborare LACE. J Clin Oncol 26:3552-3559, 2008.

Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM şi colab.: Radioterapie postoperatorie pentru cancerul pulmonar fără celule mici în stadiul II sau III folosind baza de date de supraveghere, epidemiologie şi rezultate finale. J Clin Oncol 24: 2998-3006, 2006.

Le Pechoux C, Laplanche A, Faivre-Finn C şi colab: Rezultatul neurologic clinic şi calitatea vieţii în rândul pacienţilor cu cancer cu celule mici limitate trataţi cu două doze diferite de iradiere craniană profilactică în studiul de fază III intergrup (PCI99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 01992 şi-01CT 02). Ann Oncol 22:11541163, 2011.

Chimioterapia în cancerul pulmonar fără celule mici: o meta-analiză care utilizează date actualizate privind pacienţii individuali din 52 de studii clinice randomizate. Grupul de colaborare pentru cancerul pulmonar non-small Cell Lung Cancer. BMJ 311:899-909, 1995.

Molina JR, Adjei AA, Jett JR: Progrese în chimioterapia cancerului pulmonar fără celule mici. Cufăr 130:1211-1219, 2006.

Kelly K, Crowley J, Bunn P Jr, şi colab.: Studiu randomizat de fază III de paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbină plus cisplatină în tratamentul pacienţilor cu cancer pulmonar avansat fără celule mici: un studiu Southwest Oncology Group. J Clin Oncol 19:3210-3218, 2001.

Scagliotti G, DeMarinis F, Rinaldi M şi colab.: Studiu randomizat de fază III care compară trei dublete pe bază de platină în cancerul pulmonar cu celule non-mici avansate. J Clin Oncol 20:4285-4291, 2002.

Schiller J, Harrington D, Belani C şi colab: Comparaţie a patru regimuri de chimioterapie pentru cancerul pulmonar cu celule non-mici avansate. N Engl J Med 346:92-98, 2002.

Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, şi colab.: Studiu de fază III care compară cisplatin plus gemcitabină cu cisplatin plus pemetrexed la pacienţii naivi cu chimioterapie cu cancer pulmonar fără celule mici în stadiu avansat. J Clin Oncol 26:3543-3551, 2008.

Socinski MA, Evans T, Gettinger S, şi colab.: Tratamentul cancerului pulmonar non-small cell stadiul IV: diagnosticul şi managementul cancerului pulmonar, a treia ed.: Ghidurile de practică clinică bazate pe dovezi ale Colegiului American al Medicilor în piept. Cufăr 143:e341S-368S, 2013.

221a. Sandler A, Gray R, Perry MC şi colab.: Paclitaxel-carboplatin în monoterapie sau cu bevacizumab pentru cancerul pulmonar fără celule mici. N Engl J Med 355(24):2542-2550, 2006.

Soria JC, Mauguen A, Reck M, şi colab.: Revizuirea sistematică şi metaanaliza trialurilor randomizate de fază II/III care adaugă bevacizumab la chimioterapia pe bază de platină ca tratament de primă linie la pacienţii cu cancer pulmonar avansat fără celule mici. Ann Oncol 24:20-30, 2013.

Lynch TJ, Bell DW, Sordella R şi colab.: Activarea mutaţiilor în receptorul factorului de creştere epidermic care stă la baza răspunsului cancerului pulmonar fără celule mici la gefitinib. NEng J Med 350:212 9-2139, 2 004.

Paez JG, Janne PA, Lee JC şi colab: Mutaţii EGFR în cancerul pulmonar: corelaţie cu răspunsul clinic la terapia cu gefitinib. Science 304:1497-1500, 2004.

Marks JL, Broderick S, Zhou Q şi colab: Implicaţii prognostice şi terapeutice ale mutaţiilor EGFR şi KRAS în adenocarcinomul pulmonar rezecat. J Thorac Oncol 3:111-116, 2008.

Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al: Erlotinib în cancerul pulmonar non-small-cell tratat anterior. N Engl J Med 353:123132, 2005.

Thatcher N, Chang A, Parikh P şi colab.: Gefitinib plus cea mai bună îngrijire de susţinere la pacienţii trataţi anterior cu cancer pulmonar fără celule mici, avansat refractar: rezultate dintr-un studiu multicentric randomizat, controlat cu placebo (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). Lancet 366:1527-1537, 2005.

Mok TS, Wu YL, Thongprasert S şi colab.: Gefitinib sau carboplatin-paclitaxel în adenocarcinomul pulmonar. N Engl J Med 361:947957, 2009.

Lee CK, Brown C, Gralla RJ şi colab: Impactul inhibitorului EGFR în cancerul pulmonar cu celule non-mici asupra supravieţuirii fără progresie şi a supravieţuirii globale: o meta-analiză. J Natl Cancer Inst 105:595-605, 2013.

Hirsch FR, Janne PA, Eberhardt WE, et al: Inhibarea receptorului factorului de creştere epidermic în cancerul pulmonar: starea 2012. J Thorac Oncol 8:373-384, 2013.

Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, et al: Activitatea şi siguranţa crizotinibului la pacienţii cu cancer pulmonar fără celule mici ALK-pozitiv: rezultate actualizate dintr-un studiu de fază 1. Lancet Oncol 13:1011-1019,

2012.

Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K şi colab.: Crizotinib versus chimioterapie în cancerul pulmonar avansat ALK-pozitiv. N Engl J Med 368:2385-2394, 2013.

232a. Zykadia (ceritinib) Prescribing Information, East Hanover, New Jersey, SUA, 2014, Novartis Pharmaceuticals Corporation.

232b. ClinicalTrials.gov: LDK3 78 la pacienţii adulţi cu NSCLC activat de ALK trataţi anterior cu chimioterapie şi crizotinib, disponibil la: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01685060?term= %22LDK3 78%22+and+II+%22Pha. Accesat pe 11 octombrie 2013.

Johnson B, Kris MG, Berry L şi colab.: Un efort multicentric pentru a identifica mutaţiile conducătorului auto şi a utiliza terapie ţintită la pacienţii cu adenocarcinoame pulmonare: Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC). J Clin Oncol (Suppl, rezumat 8019), 2013.

Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB şi colab.: Ghid de testare moleculară pentru selecţia pacienţilor cu cancer pulmonar pentru inhibitorii tirozin kinazei EGFR şi ALK: ghid de la Colegiul Patologilor Americani, Asociaţia Internaţională pentru Studiul Cancerului pulmonar şi Asociaţia pentru Patologie Moleculară. J Thorac Oncol 8:823-859,

2013.

234a. Seetharamu N: Stadiul tehnicii în imunoterapia cancerului pulmonar fără celule mici. Semin Thoracic CardiovascSurg 26(1):26-35, 2014.

Jett JR, Schild SE, Kesler KA, et al: Tratamentul cancerului pulmonar cu celule mici: diagnosticul şi managementul cancerului pulmonar, a treia ed.: Colegiul American al Medicilor în piept, ghiduri de practică clinică bazate pe dovezi. Cufă 143:e400S-419S, 2013.

Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, et al: The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: propuneri privind stadializarea clinică a cancerului pulmonar cu celule mici în următoarea (a şaptea) ediţie a clasificării tumorii, nodulului, metastazelor pentru cancerul pulmonar. J Thorac Oncol 2:1067-1077, 2007.

Ou SH: Crizotinib: un inhibitor de tirozin kinazei multiţintit nou şi de primă clasă pentru tratamentul cancerului pulmonar cu celule non-mici rearanjate limfom kinazei anaplazice şi nu numai. Drug Des Devel Ther 5:471-485, 2011.

Vallieres E, Shepherd FA, Crowley J, et al: Proiectul IASLC Lung Cancer Staging: propuneri privind relevanţa TNM în stadializarea patologică a cancerului pulmonar cu celule mici în următoarea (a şaptea) ediţie a clasificării TNM pentru cancerul pulmonar. J Thorac Oncol 4:1049-1059, 2009.

Yu JB, Decker RH, Detterbeck FC, et al: Epidemiologie de supraveghere şi evaluarea rezultatelor finale a rolului intervenţiei chirurgicale pentru cancerul pulmonar cu celule mici de stadiul I. J Thorac Oncol 5:215-219, 2010.

Fried D, Morris D, Poole C şi colab.: Revizuire sistematică care evaluează momentul radiaţiilor toracice în terapia cu modalităţi combinate pentru cancerul pulmonar cu celule mici în stadiu limitat. J Clin Oncol 22:4785-4793, 2004.

De Ruysscher D, Pijls-Johannesma M, Bentzen SM şi colab.: Timpul dintre prima zi de chimioterapie şi ultima zi de radiaţie toracică este cel mai important predictor de supravieţuire în cancerul pulmonar cu celule mici de boală limitată. J Clin Oncol 24:1057-1063, 2006.

Horn L, Castellanos EL, Johnson DH: Actualizare privind noile medicamente în cancerul pulmonar cu celule mici. Expert Opin Investig Drugs 20:441-445, 2011.

Auperin A, Arriagada R, Pignon J şi colab.: Iradiere craniană profilactică pentru pacienţii cu cancer pulmonar cu celule mici în remisie completă. Grupul de colaborare privind iradierea craniană profilactică. NEJM 341:476-484, 1999.

Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G şi colab.: Iradierea craniană profilactică în cancerul pulmonar extensiv cu celule mici. N Engl J Med 357:664672, 2007.

Le Pechoux C, Dunant A, Senan S şi colab.: Doză standard versus iradiere craniană profilactică (PCI) cu doză mai mare la pacienţii cu cancer pulmonar cu celule mici în stadiu limitat, în remisie completă după chimioterapie şi radioterapie toracică (PCI 99-01, EORTC 2200308004, RTOG, randomizat şi randomizat) studiu clinic. Lancet Oncol 10:467-474, 2009.

von Pawel J, Shciller J, Sheperd F şi colab: Topotecan versus ciclofosfamidă, doxorubicină şi vincristină pentru tratamentul cancerului pulmonar recurent cu celule mici. J Clin Oncol 17:658-667, 1999.

Ford DW, Koch KA, Ray DE şi colab.: Îngrijirea paliativă şi la sfârşitul vieţii în cancerul pulmonar: diagnosticul şi managementul cancerului pulmonar, a treia ed.: Ghidurile de practică clinică bazate pe dovezi ale Colegiului American al Medicilor în Piept. Cufă 143:e498S-512S, 2013.

Arcasoy S, Jett J: Tumorile sulcus pulmonar superior şi sindromul Pancoast. N Eng J Med 337:1370-1376, 1997.

Pancoast H: Importanţa investigaţiilor cu raze roentgen atente ale tumorilor toracice apicale. JAMA 83:1407-1411, 1924.

Pancoast H: Tumora de sulcus pulmonar superior: tumoră caracterizată prin durere, sindrom Horner, distrugerea osului şi atrofia muşchilor mâinii. JAMA 99:1391-1396, 1932.

Heelan R, Demas B, Caravelli J, et al: Superior sulcus tumors: CT and MR imaging. Radiology 170:637-641, 1989.

Maxfield R, Aranda C: Rolul bronhoscopiei cu fibre optice şi al biopsiei transbronşice în diagnosticul tumorii Pancoast. NY State J Med 87:326-329, 1987.

Walls W, Thornburg J, Naylor B: Biopsia de aspiraţie cu ac pulmonar în diagnosticul tumorilor Pancoast. Radiology 111:99-102, 1974.

Komaki R, Roth J, Walsh G şi colab.: Predictori de rezultat pentru 143 de pacienţi cu tumori sulcus superioare trataţi prin abordare multidisciplinară la Centrul de Cancer MD Anderson de la Universitatea din Texas. Int J Rad Oncology Biol Phys 48:347-354, 2000.

Rusch V Parekh K, Leon L: Factori care determină rezultatul după rezecţia chirurgicală a cancerelor pulmonare T3 şi T4 ale sulcusului superior. J Thor Cardiovasc Surg 119:1147-1153, 2000.

Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ şi colab.: Chimioradierea prin inducţie şi rezecţia chirurgicală pentru carcinoamele pulmonare fără celule mici cu sulcus superior: rezultatele pe termen lung ale Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). J Clin Oncol 25:313-318, 2007.

Kunitoh H, Kato H, Tsuboi M şi colab.: Studiu de fază II de chimioradioterapie preoperatorie urmată de rezecţie chirurgicală la pacienţii cu cancer pulmonar fără celule mici cu sulcus superior: raport al studiului Japan Clinical Oncology Group 9806. J Clin Oncol 26:644-649, 2008.

Wilson LD, Detterbeck FC, Yahalom J: Practică clinică. Sindromul venei cave superioare cu cauze maligne. N Engl J Med 356:18621869, 2007.

Bell D, Woods R, Levi J: Obstrucţia venei cave superioare: o experienţă de zece ani. Med J Aust 146:566-568, 1986.

Escalante C: Cauze şi management al sindromului venei cave superioare. Oncologie 7:61, 1993.

Mineo T, Ambrogi V Nofroni I, et al: Mediastinoscopy in vena cava superior syndrome: analysis of 80 consecutive patients. Ann Thorac Surg 68:223, 1999.

Rowell N, Gleeson F: Steroizi, radioterapie, chimioterapie şi stenturi pentru obstrucţia venei cave superioare în carcinomul bronşic. Cochrane Database Syst Rev (4):CD001316, 2001.

Mauricio O, Francis L, Athar U, et al: Osteoartropatia hipertrofică mascată ca celulită a extremităţilor inferioare şi răspuns la bifosfonaţi. J Thorac Oncol 4:260-262, 2009.

Sigurgeirsson B, Lindelof B, Edhag O şi colab: Risc de cancer la pacienţii cu dermatomiozită sau polimiozită. N Eng J Med 326:363-367, 1992.

Cornuz J, Pearson S, Creager M, et al: Importanţa constatărilor privind evaluarea iniţială pentru cancer la pacienţii cu tromboză venoasă profundă idiopatică simptomatică. Ann Intern Med 125:785-793, 1996.

Lee A, Levine M, Baker R şi colab.: Heparină cu greutate moleculară mică versus o cumarină pentru prevenirea tromboembolismului venos recurent la pacienţii cu cancer. N Eng J Med 349:146-153, 2003.

Aki E, Barba M, Rohilla S şi colab.: Anticoagularea pentru tratamentul pe termen lung al tromboembolismului venos la pacienţii cu cancer. Cochrane Database Syst Rev (2): CD006650, 2008.

Takai E, Yano T, Iguchi H şi colab: Hipercalcemia indusă de tumori şi proteina asociată hormonului paratiroidian în carcinomul pulmonar. Cancer 78:1384-1387, 1996.

Ralston SH, Gallacher SJ, Patel U, şi colab.: Hipercalcemia asociată cancerului: morbiditate şi mortalitate. Ann Intern Med 112:499-504, 1990.

2 70. Major P, Lortholarhy A, Hon J, et al: Acidul zolendronic este superior pamindronatului în tratamentul hipercalcemiei maligne: o analiză combinată a două studii randomizate controlate. J Clin Oncol 19:558-567, 2001.

2 71. Sorensen J, Andersen M, Hansen H: Sindromul secreţiei inadecvate a hormonului antidiuretic (SIADH) în boala malignă. J Intern Med 238:97-110, 1995.

2 72. Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, et al: Tolvaptan, a selective oral vasopresin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. N Engl J Med 355:2099-2112, 2006.

2 73. Zeltser D, Rosansky S, van Rensburg H, et al: Evaluarea eficacităţii şi siguranţei conivaptanului intravenos în hiponatremia euvolemică şi hipervolemică. Am J Nephrol 27:447-457, 2007.

274. Peri A: Revizuire clinică: utilizarea vaptanilor în endocrinologia clinică. J Clin Endocrinol Metab 98:1321-1332, 2013.

2 75. Ayus J, Krothapalli R, Arieff A: Tratamentul hiponatremiei simptomatice şi relaţia sa cu afectarea creierului: un studiu prospectiv. N Eng J Med 317:1190-1195, 1987.

276. Orth D: Sindromul Cushing. N Eng J Med 392:791-803, 1995.

2 77. Winquist EW, Laskey J, Crump M, et al: Ketoconazol în managementul sindromului Cushing paraneoplazic secundar producţiei de adrenocorticotropină ectopică. J Clin Oncol 13:157-164, 1995.

2 78. Darnell R, Posner J: Sindroame paraneoplazice care implică sistemul nervos. N Eng J Med 349:1543-1554, 2003.

2 79. Graus F, Keime Guibert F, Rene R, et al: Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. Brain 124:11381148, 2001.

Lucchinetti C, Kimmel D, Lennon V: Profiluri paraneoplazice şi oncologice ale pacienţilor seropozitivi pentru autoanticorpi nucleari anti-neuronali de tip 1. Neurology 50:652-657, 1998.

Patel RR, Subramaniam RM, Mandrekar JN, şi colab.: Malignitate ocultă la pacienţii cu suspecte de sindroame neurologice paraneoplazice: valoarea tomografiei cu emisie de pozitroni în diagnostic. Mayo Clin Proc 83:917-922, 2008.

Vedeler CA, Antoine JC, Giometto B, et al: Management of paraneoplastic neurologic syndromes: report of an EFNS Task Force. Eur J Neurol 13:682-690, 2006.

Carpentier A, Delattre J: Sindromul miastenic Lambert-Eaton. Clin Rev Allergy Immunol 20:155-158, 2001.

Lennon V, Kryzer T, Griesmann G şi colab: Anticorpi de canal de calciu în sindromul Lambert-Eaton şi alte sindroame paraneoplazice. N Eng J Med 332:1467-1474, 1995.

Payne M, Bradbury P, Lang B şi colab.: Studiu prospectiv asupra incidenţei sindromului miastenic Lambert Eaton în cancerul pulmonar cu celule mici. J Thorac Oncol 5:34-38, 2010.

Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al: Ghid pentru tratamentul tulburărilor de transmisie neuromusculară autoimune. Eur J Neurol 13:691-699, 2006.

Sanders D, Massey J, Sanders L şi colab.: Un studiu randomizat cu 3, 4 diaminopiridină în sindromul miastenic Lambert-Eaton. Neurology 54:603-607, 2000.

Luque F, Furneaux H, Ferziger R şi colab.: Anti-Ri: un anticorp asociat cu opsoclonul paraneoplazic şi cancerul de sân. Ann Neurol 29:241-251, 1991.

Pittock S, Luchinetti C, Lennon V: Anticorp nuclear anti-neuronal tip 2: acompaniamente paraneoplazice. Ann Neurol 53:580-587, 2003.

Andersen H, Prakash U: Diagnosticul cancerului pulmonar simptomatic. Semin Respir Med 3:165-175, 1982.

Grippi MA: Aspecte clinice ale cancerului pulmonar. Semin Roentgenol 25:1224, 1990.

Cromartie R, Parker E, May J, et al: Carcinom of the pulmonar: a clinical review. Ann Thorac Surg 30:30-35, 1980.

Karsell P McDougall J: Teste de diagnostic pentru cancerul pulmonar. Mayo Clin Proc 68:288-296, 1993.

ATS, ERS: Evaluarea pretratament a cancerului pulmonar fără celule mici. Am J Respir Crit Care Med 156:320-332, 1997.

Spiro SG, Gould MK, Colice GL: Evaluarea inițială a pacientului cu cancer pulmonar: simptome, semne, teste de laborator și sindroame paraneoplazice: ghiduri de practică clinică bazate pe dovezi ale ACCP (ediția a 2-a). Cufăr 132:149S-160S, 2007.

TUMORI PRIMARE RARE PULMONARE

dr. NICOLAS GIRARD • dr. JACQUES CADRANEL •

dr. ELISABETH BRAMBILLA • dr. JEAN-FRANţOIS CORDIER

INTRODUCERE

CARACTERIZAREA TUMORILOR PULMONARE RARE

LIMFOMUL PULMONAR PRIMAR ŞI ALTE BOLI LIMFOPROLIFERATIVE

Limfom de ţesut limfoid asociat mucoasei

Granulomatoza limfomatoidă

Alte limfoame şi

Boli limfoproliferative

CARCINOIDE ŞI ALTE TUMORI NEUROENDOCRINE

Clasificarea patologică

Tumorile carcinoide

Carcinom neuroendocrin cu celule mari

TUMORI EPITELIALE PULMONARE PRIMARE MALIGNE RARE

Carcinom mucoepidermoid

Pneumoblastom

Carcinoame sarcomatoide (altele decât pneumoblastomul)

SARCOAMUL PULMONAR PRIMAR

Sarcoame parenchimatoase

Sarcoame vasculare

PSEUDOTUMORI INTRATORACICE

Tumora miofibroblastică inflamatorie

Fibroza mediastinală și granulomul hialinizant

Alte pseudotumori

ENTITATI BORDERLINE

Tulburări la limită mezenchimatoase Papilomatoză tractului respirator Hiperplazie limfoidă nodulară Amiloidoză

Monoclonal nonamiloidotic

Boala de depunere de imunoglobuline Histiocitoză pulmonară cu celule Langerhans LECȚII ÎNVĂȚATE PENTRU

MANAGEMENTUL TUMORILOR PULMONARE PRIMARE RARE

Probleme generale

Distingerea tumorilor primare de

Metastaze

Managementul terapeutic general

INTRODUCERE

Tumorile pulmonare rare sunt definite ca tumori pulmonare cu prevalență scăzută și histologie neobișnuită. În general, aceste tumori reprezintă mai puțin de 1% din toate tumorile pulmonare primare, în timp ce corespund la peste 100 de entități histologice, clinice, radiologice și de prognostic diferite.1-4 Unele tumori pulmonare rare sunt specifice

plămânului, în timp ce altele reprezintă tumori întâlnite mai frecvent în alte organe care sunt doar rar detectate în plămâni. Se estimează că aproximativ 60% dintre tumorile pulmonare primare rare corespund leziunilor benigne şi de grad scăzut şi că 40% sunt maligne.1,2 Tumorile rare se caracterizează prin incidenţa lor scăzută, dar şi prin descrieri clinice şi imagistice slabe, prin numărul redus de specialişti cu experienţă pentru fiecare subtip tumoral şi prin cantitatea limitată de date terapeutice specifice. Recunoaşterea tumorilor pulmonare rare se bazează pe semnele clinice şi radiologice caracteristice, pe o strategie de diagnostic şi imagistică modificată şi pe determinarea naturii lor primare sau secundare. Interesant este că unele dintre tumorile pulmonare rare pot avea tendinţa de a imita carcinomul pulmonar, precum şi bolile pulmonare orfane benigne, deoarece pot împărtăşi caracteristici clinice, imagistice, patologice şi chiar moleculare.4,5

Pseudotumorile au fost descrise în continuare în torace, referindu-se istoric la orice pseudoneoplasmă, dar în prezent limitate la un grup specific eterogen de boli caracterizate prin ţesut fibros circumscris asociat cu celule inflamatorii şi miofibroblastice. emergând ca un adevărat neoplasm.5-7 Alte afecţiuni pulmonare rare apar ca tulburări neoplazice/non-neoplazice borderline, care necesită expertiză multidisciplinară atât în domeniul afecţiunilor pulmonare orfane, cât şi în oncologia toracică, incluzând, de exemplu, amiloidoza sau histiocitoza cu celule Langerhans.

Aici obiectivul nostru este de a oferi cititorului o privire de ansamblu practică asupra acestor tulburări. Sunt discutate leziuni selectate de interes special, cu incidenţă relativ mare, pentru a ilustra probleme specifice privind diagnosticul şi managementul terapeutic general al tumorilor pulmonare primare maligne rare şi al entităţilor limită. Într-un capitol strâns legat, Capitolul 56, unele dintre aceleaşi entităţi sunt discutate atunci când se suprapun între comportamentul benign şi cel malign.

CARACTERIZAREA TUMORILOR PULMONARE RARE

Deşi reprezintă mai puţin de 1% dintre tumorile pulmonare maligne, tumorile pulmonare rare corespund unei game largi de entităţi histopatologice, clinice, radiologice. Cele mai frecvente tumori pulmonare maligne primare rare sunt, în ordinea frecvenţei descrescătoare: carcinoid, limfomul de ţesut limfoid asociat mucoasei (MALT) şi pneumoblastomul.1,10.

Cele mai multe tumori pulmonare rare se dezvoltă din ţesuturile ortotopice, constitutive ale parenchimului pulmonar normal şi din ţesuturile hematopoietice,1,2, în timp ce tumorile derivate din ţesuturile ectopice, inclusiv melanomul şi meningiomul, sunt mai puţin frecvente.11 Unele subtipuri de tumori rare, cum ar fi granulomatoza limfomatoidă (LG), apar în mod specific în celulele perivasculare, precum blastoamele şi altele, cum ar fi celulele perivasculare. tumorile, apar în multe ţesuturi diferite ale corpului, inclusiv în plămâni, şi sunt rare oriunde sunt localizate. Mai mult, unele tumori primare care sunt mai puţin frecvente în plămâni pot fi frecvente în alte locaţii, inclusiv limfoamele ganglionilor limfatici şi sarcoamele ţesuturilor moi, care prezintă o diferenţiere histopatologică specifică atunci când îşi au originea în plămân, cum ar fi limfomul MALT şi respectiv angiosarcomul.1

Din punct de vedere clinic, semnele distinctive ale tumorilor pulmonare rare pot fi, mai mult decât frecvenţa lor scăzută reală, absenţa unor date clinice cuprinzătoare, numărul redus de grupuri specializate pentru îngrijirea fiecărui subtip tumoral şi lipsa recomandărilor terapeutice specifice. Peste 90% din observaţiile rare ale tumorilor pulmonare sunt publicate ca rapoarte de caz sau serii mici incluzând mai puţin de cinci pacienţi.1,7 În prezent, doar carcinoizii şi carcinomul neuroendocrin cu celule mari, ca fiind cele mai frecvente dintre subtipurile tumorale rare, au fost caracterizate în ceea ce priveşte caracteristicile lor clinice, terapeutice şi prognostice în studii retrospective şi prospective mari.

Pacienţii cu tumori pulmonare rare, la fel ca mulţi pacienţi cu cancer, tind să treacă prin mai multe etape de durere, inclusiv depresie, incertitudine, speranţă, dezamăgire şi, în majoritatea cazurilor, degradare fizică şi izolare socială. Raritatea tumorii poate spori şi aceste sentimente, din cauza lipsei relative de informaţii şi a sentimentului crescut de izolare, a disparităţii geografice în accesul la îngrijiri specifice, a duratei mai lungi a examenului preterapeutic, a implicării mai multor specialişti, a sentimentului de nedreptate mai ales la pacienţii tineri şi nefumători şi a managementului complex întreprins într-o stare de incertitudine, unii pacienţi pot primi ingrijiri la fel de rare. se poate simţi „orfani”, fiind incomplet integrat în procesul de îngrijire a pacienţilor cu carcinom bronhogen mai frecvent.

LIMFOMUL PULMONAR PRIMAR ŞI ALTE BOLI LIMFOPROLIFERATIVE

Limfomul pulmonar primar este definit ca un limfom care afectează unul sau ambii plămâni, fără dovezi de implicare extrapulmonară sau de boală a măduvei osoase la momentul diagnosticului şi în următoarele 3 luni.22-24 Pentru clinicieni, limfoamele pulmonare asociate cu ganglioni mediastinali şi/sau sistemici sateliti de dimensiuni mici sunt, de asemenea, considerate ca fiind chiar şi tumori pulmonare originare din plămâni.23-27. limfoamele sunt rare, reprezentând 0,4% din totalul limfoamelor.22 Cele mai frecvente subtipuri sunt limfomul de tip MALT şi LG. Alte subtipuri se găsesc numai la pacienţii imunocompromişi (eFigurile 90-33 până la 90-37, 91-16 şi 91-17). Tulburările limfoproliferative pulmonare primare se pot prezenta cu o gamă largă de caracteristici radiologice, mimând pneumonia organizativă, bolile interstiţiale sau cancerul pulmonar.

LIMFOID ASOCIAT MUCOSEI

LIMFOM DE ŢESUT

Limfomul pulmonar MALT este denumit limfom cu celule B din zona marginală ganglionară, cu caracteristici citopatologice similare celorlalte limfoame MALT, în special limfoame gastrice.28 Aceste limfoame de grad scăzut reprezintă 70% până la 90% din limfoamele pulmonare primare. La examenul patologic, limfomul MALT apare ca un infiltrat difuz de celule limfoide monomorfe mici, cu un model tipic de creştere limfangitică răspândindu-se de-a lungul fasciculelor bronhovasculare şi septelor interlobulare şi formând noduli solizi care umplu spaţiile alveolare şi obliterează arhitectura pulmonară normală (Fig. 54-1C şi

D). Imunohistochimia stă la baza clasificării subtipurilor, cu expresia markerilor pan-B CD20 şi CD79 şi absenţa coloraţiei pentru CD5 şi CD10.28,29 Proliferarea este monotipică, cu expresie la suprafaţă şi/sau citoplasmatică a imunoglobulinei (Ig) M şi, IgG şi IglyIgA mai puţin frecvente. 54-1E şi F). Restricţia lanţului uşor poate fi detectată în componenta plasmacitară utilizând citometria în flux. Limfoamele MALT sunt asociate cu translocaţii cromozomiale unice, cum ar fi t(11;18)(q21,q21) care rezultă într-o fuziune a genelor API2 şi MALT1, t(1;14) (p22;q32) implicând genele BCL10 şi IGH - care este, în general, mult mai puţin frecvente, mai puţin frecvente şi mai specifice limfoamelor pulmonare - mai puţin frecvente, de grad înalt şi mai specifice limfoamelor. t(14;18)(q32;q21) implicând genele IGH şi MALT1.30-32 Mecanismele precise care conduc la dezvoltarea acestor translocaţii rămân necunoscute, dar toate par să ducă la o inhibare a apoptozei şi un avantaj de supravieţuire pentru celule. În cazurile cu translocarea t(1;14) (BCL10/IGH), imunohistochimia pe ţesuturile încorporate în parafină poate detecta supraexpresia nucleară puternică a BCL10, despre care se crede că are funcţii de supravieţuire. Amplificarea genei IGH din probe încorporate în parafină sau citologice cu teste bazate pe reacţia în lanţ a polimerazei (PCR) s-a demonstrat a fi o metodă fiabilă pentru a detecta monoclonalitatea în mai mult de 60% din limfoamele MALT.30-32.

Spre deosebire de limfoamele MALT extrapulmonare, pentru care s-a stabilit o relaţie strânsă cu inflamaţia bacteriană cronică legată de Helicobacter pylori în stomac şi de Chlamydia psittaci în anexa oculară, nicio afecţiune infecţioasă cronică nu a fost asociată cu limfomul MALT pulmonar, deşi a fost descrisă evoluţie concomitentă cu hepatita cronică C. Cu toate acestea, MALT este absent în arborele bronşic normal şi se crede că se dezvoltă numai după o inflamaţie pe termen lung secundară fumatului sau unei afecţiuni autoimune.

Limfomul MALT a fost observat în principal la pacienţii cu vârsta peste 45 de ani, cu o uşoară predominanţă masculină, dar poate apărea şi la pacienţii mai tineri cu imunosupresie subiacentă, în special legat de infecţia cu virusul imunodeficienţei umane (HIV) sau cu afecţiuni inflamatorii cum ar fi boala Sjogren sau poliartrita reumatoidă sau în asociere cu virusul EV-Barr (EBV) infecţie.22-27,33,34 Mai puţin de 50% dintre pacienţi sunt simptomatici, cu simptome nespecifice incluzând tuse, dispnee şi durere toracică.23,25,26 Spre deosebire de situaţia cu alte limfoame, semnele sistemice precum febra, umflarea şi pierderea în greutate sunt mai puţin frecvente. Asociere cu sânge monoclonal IgM sau IgG

gamapatia se observă în 30% din cazuri. Limfomul MALT prezintă trei modele imagistice pe radiografia toracică şi tomografia computerizată (CT), care sunt dificile pentru diagnosticul diferenţial: (1) cea mai frecventă şi cea mai sugestivă este consolidarea alveolară „asemănătoare pneumoniei" cu bronhograme aeriene (vezi Fig. 54-1A şi B) care este de obicei localizată în lobul mijlociu; (2) aspect „tumoral" cu o opacitate nodulară circumscrisă solitar (30% din cazuri) (eFig. 54-1) şi posibilă bronhogramă aeriană centrală; şi (3) modelul „infiltrativ" cu opacităţi difuze prost definite de sticlă de sticlă (eFig. 54-2), presupus a reprezenta boala în stadiu incipient înainte ca celulele tumorale să invadeze

spaţiile alveolare.22-27,35 Combinaţia unei opacităţi nodulare cu haloul de atenuare a sticlă periferică peribronhovasculară este frecventă. Revărsatul pleural este neobişnuit.

Aproximativ o treime din limfoamele MALT sunt multifocale la momentul diagnosticului, prezentare care poate împiedica determinarea situsului primar.35-36 Limfoamele MALT pulmonare sunt asociate cu localizări tumorale în mucoasa gastrică la 10% până la 20% dintre pacienţi şi în măduva osoasă la 15% până la 20% dintre pacienţi. Gastroscopia şi biopsia măduvei osoase sunt apoi efectuate frecvent ca o analiză pre-tratament. Scanarea tomografiei cu emisie de pozitroni (PET) cu 18F-fluorodeoxiglucoză (FDG) poate să nu fie suficient de sensibilă în limfomul MALT pentru a exclude boala extratoracică.23,37 Sistemul de stadializare Ann Arbor, deşi nu este conceput pentru limfomul extraganglionar, poate fi aplicat în limfomul MALT pulmonar, care ar fi stadializat ca situs IE, nelateral sau bilateral, în caz de EI extranodal, bilateral sau bilateral. IIE (două situsuri, ambele deasupra diafragmului, extraganglionar) în cazul ganglionilor limfatici hilari sau mediastinali.

Diagnosticul necesită adesea o biopsie chirurgicală pulmonară, deoarece examenul citologic al lavajului bronhoalveolar sau biopsia cu ac fin poate arăta infiltrarea celulelor B CD20-pozitive, dar nu reuşeşte să excludă diagnostice diferenţiale, cum ar fi proliferarea limfoidă reacţională, bronşiolita foliculară sau pneumonia interstiţială limfoidă. Rearanjamentele genei MALT1 pot fi diagnosticate prin lavaj bronhoalveolar.31,32.

Opţiunile terapeutice se bazează pe gradul de extindere a tumorii. Rezecţia chirurgicală asigură atât diagnosticul, cât şi tratamentul leziunilor nodulare. La pacienţii asimptomatici, o atitudine de supraveghere şi aşteptare poate fi preferată tratamentului agresiv. Limfomul MALT mai avansat necesită un management mai agresiv şi au fost descrise mai multe opţiuni, de la rezecţie la radioterapie sau chimioterapie cu un singur agent cu clorambucil, fludarabină sau rituximab; clorambucilul poate produce cele mai bune rezultate.38 Rituximab, un anticorp anti-CD20, este deosebit de eficient şi bine tolerat şi poate reprezenta o alternativă la chimioterapie, mai ales în cazul translocaţiei t(11;18).39 Datele actuale favorizează tratamentele sistemice în limfoamele MALT, având în vedere că aceste tumori pot reprezenta stadiul incipient de manifestare a imunităţii mucoase, mai mult ca şi mai mult, mai mult sistemice26. Rezecţia chirurgicală nu s-a dovedit a îmbunătăţi prognosticul în unele serii este un argument suplimentar împotriva tratamentelor locale. Recent, adăugarea de rituximab la clorambucil a demonstrat un efect semnificativ asupra supravieţuirii la pacienţii cu limfom MALT.39a Prognosticul limfoamelor MALT este excelent, cu un curs prelungit indolent şi localizat. Serii istorice au raportat rate de supravieţuire la 5 ani mai mari de 80%, iar disponibilitatea mai recentă a rituximabului poate chiar îmbunătăţi aceste rezultate.23-25,27 Recidivele locale şi sistemice se dezvoltă în aproximativ 50% din cazuri, dar sunt de obicei controlabile cu chimioterapie. Evoluţia către limfom cu celule B de grad înalt este observată în mai puţin de 5% din cazuri. Vârsta fragedă este cel mai semnificativ factor de prognostic favorabil.

GRANULOMATOZA LIMFOMATIZĂ

Granulomatoza limfomatoidă (LG), numită și „limfom angiocentric", este o tulburare malignă limfoproliferativă angiocentrică și angiodistructivă a celulelor B. Multă vreme, LG a fost considerată o boală inflamatorie granulomatosă datorită unei prezentări clinice similare cu alte granulomatoze, cum ar fi granulomatoza cu poliangeită (fostă boală Wegener) și granulomatoza eozinofilă cu poliangeită (fostul sindrom Churg-Strauss). Acum, LG este recunoscut ca o adevărată malignitate limfoidă legată de EBV. Diagnosticul diferențial include și aspergiloza bronhopulmonară alergică. Plămânul este cea mai frecventă localizare, dar boala poate implica și creierul, pielea și ficatul.40-43

LG formează noduli multipli și confluenți alcătuiți dintr-o infiltrație limfoidă atipică, angiocentrică și polimorfă care implică pereții vasculari, de la subendoteliu până la zonele adventițiale, cu obliterarea lumenului focal. Prin imunohistochimie, aceste celule limfoide sunt caracterizate mai ales ca limfocite T CD4+, cu celule atipice împrăștiate de fenotip B.40 Celulele B mari sunt infectate cu EBV în 65% din cazuri, fapt care se corelează cu gradul leziunii. Biopsia pulmonară este necesară în majoritatea cazurilor pentru a exclude alte granulomatoze.

LG apare la pacienții de vârstă mijlocie între 40 și 50 de ani, cu predominanță masculină.41,42 Aproape toți pacienții prezintă simptome respiratorii și sistemice, constând în tuse, dispnee, hemoptizie, dureri toracice, febră și scădere în greutate. Limfadenopatia periferică și mediastinală este absentă. Imunosupresia prelungită este o afecțiune de bază frecventă. Hipereozinofilia poate fi observată în sânge și/sau în lavajul bronșioalveolar. Prezentarea radiologică tipică constă în noduli multipli bilaterali netezi, de la 2 la 10 cm, localizați în principal în lobii inferiori, prezentând un model peribronhovascular și mimând metastaze multiple (eFig. 54-3 și 54-4).1,5,22,41 Ca și în alte granulomatoze, forme convergente și nodule cavitate pot migra. Pot fi prezente opacități de sticlă șlefuită. Limfadenopatia periferică și mediastinală este absentă. Biopsia pulmonară este necesară în majoritatea cazurilor pentru a stabili diagnosticul.

Chimioterapia pe bază de steroizi în doze mari cu ciclofosfamidă este tratamentul cel mai frecvent raportat. Utilizarea suplimentară a rituximabului poate crește eficacitatea acestor agenți citotoxici.44,45 Prognosticul general este sumbru, cu o supraviețuire la 5 ani de 30% până la 40%, datorită progresiei către limfom agresiv agresiv difuz nodal la 20% până la 50% dintre pacienți. Ca și în cazul limfomului, principalii factori de prognostic sunt vârsta, extinderea leziunilor și răspunsul la chimioterapie de primă linie.43,45 LG este considerat din ce în ce mai mult un limfom de grad scăzut sau în stadiu incipient și a fost dezvoltat un sistem de gradare histopatologică, bazat pe gradul de atipie și necroză celulară, pentru a prezice riscul de evoluție la pacienții de grad înalt și de gradul înalt45 precoce.

ALTE LIMFOAME ȘI BOLI LIMFOPROLIFERATIVE

Alte boli limfoproliferative pulmonare maligne primare sunt foarte rare și includ limfomul difuz cu celule mari B de grad înalt, limfomul intravascular cu celule mari, limfomul Hodgkin și plasmocitomul.

Limfomul pulmonar difuz primar cu celule B este probabil subrecunoscut datorită răspândirii sale rapide la ganglionii mediastinali şi alte situsuri extratoracice, care pot ascunde originea pulmonară.33,34 Histologic, prezintă caracteristici similare cu cele ale limfoamelor difuze cu celule B mari în alte situsuri, cu infiltrare difuză a limfoamelor blastice mari, care exprimă CD-29 şi CD-29. Limfoamele pulmonare primare cu celule B de grad înalt se dezvoltă în mod obişnuit la pacienţii imunocompetenţi în a şasea până la a şaptea decadă. La pacienţii mai tineri, limfomul cu celule B mari poate fi cauzat de infecţia latentă cu EBV, care se poate dezvolta în urma imunosupresiei induse de medicamente, ca de la metotrexat sau anticorpii antilimfocitari la primitorii de transplant,46,47 sau ca urmare a imunosupresiei asociate HIV. La pacienţii cu infecţie HIV, disponibilitatea terapiei antiretrovirale foarte active a condus la aproape dispariţia limfoamelor pulmonare primare de grad înalt, care sunt acum mai puţin frecvente decât limfoamele MALT la aceşti pacienţi.22,33 Pacienţii prezintă adesea simptome respiratorii şi sistemice marcate. Studiile radiologice arată, de obicei, mai multe mase solide rotunjite bine definite de diferite dimensiuni, mai frecvent în zonele subpleurale ale lobilor inferiori (vezi eFigurile 90-33 până la 90-35).34,47 Chimioterapia se bazează pe aceleaşi regimuri multiagent ca cele utilizate în limfoamele ganglionare de grad înalt, incluzând adnisriaonamicina şi pred. rituximab.22,33 Prognosticul global este mult mai rău decât pentru limfomul MALT, cu o supravieţuire la 5 ani mai mică de 20%.

Limfomul intravascular cu celule mari este o variantă a limfomului non-Hodgkin, în care celulele limfoide neoplazice proliferează în lumenul vaselor de sânge mici şi intermediare, rezultând complicaţii trombotice şi ischemice.46 Manifestările clinice sunt multiple, dar limfadenopatia este de obicei absentă. Caracteristicile imagistice pulmonare includ opacităţi bilaterale din sticlă şlefuită şi/sau uneori umbre atelectatice migratoare (eFig. 54-5).48 Tratamentul cu chimioterapie combinată convenţională cu sau fără rituximab duce la remisie şi supravieţuire prelungită.2248

Limfomul Hodgkin pulmonar primar a fost raportat exclusiv în studii vechi şi ar putea corespunde de fapt bolii Hodgkin ganglionare cu afectare pulmonară secundară.49 Pe radiografia toracică, este descris ca o masă solitară (eFig. 54-6) cu caracteristici chistice şi eterogene, implicând de obicei lobii superiori sau ca o boală multinodulară. Diagnosticul se bazează pe recunoaşterea celulelor caracteristice Reed-Sternberg la examenul patologic. Rezultatul general este mai slab decât în limfomul Hodgkin ganglionar.

Plasmocitomul pulmonar primar este o leziune solitară compusă exclusiv din plasmocite monoclonale atipice, posibil asociată cu depunerea de amiloid, fără semne de boală mielomatoasă extrapulmonară.50,51 Din nou, scăderea aparentă a incidenţei plasmacitomului pulmonar primar poate fi legată de sensibilitatea crescută a bolii biologice şi imagistice primare a bolii depulmonare primare. Mai mult, aproximativ o treime dintre pacienţii operaţi de plasmocitom pulmonar au fost raportaţi că au prezentat mielom multiplu în anii următori.50,51 Rezecţia chirurgicală este totuşi recomandată pentru tumorile solitare, cu o supravieţuire la 5 ani de 60%.51.

CARCINOIDELE ŞI ALTE TUMORI NEUROENDOCRINE mas reprezintă 0,5% până la 2% din tumorile pulmonare şi sunt astfel considerate cele mai frecvente leziuni dintre tumorile pulmonare rare.

CLASIFICARE PATOLOGICĂ

Tumorile neuroendocrine au grade diferite de caracteristici morfologice neuroendocrine, inclusiv cuibărirea organoide, modelul palisat şi trabecular şi structurile „asemănătoare rozetei". Clasificarea se bazează în principal pe indicele mitotic şi cantitatea de necroză.16,52 Carcinoizii tipici prezintă caracteristici neuroendocrine, cu un indice mitotic mai mic de 2 mitoze la 10 câmpuri de mare putere (2 mm) şi absenţa necrozei într-o tumoră cu diametrul mai mare de 5 mm. Carcinoizii atipici prezintă un indice mitotic cuprins între 2 şi 10 sau zone de necroză focală. Carcinoizii periferici pot fi adesea asociaţi cu „tumorele" neuroendocrine mici (<5 mm) şi/sau cu hiperplazie difuză a celulelor neuroendocrine pulmonare.53 Aceste leziuni pot corespunde proliferării carcinoide in situ în stadiu incipient.

Carcinoamele neuroendocrine cu celule mari prezintă un indice mitotic mai mare de 10 (în majoritatea cazurilor între 70 şi 80) şi necroză extinsă. Spre deosebire de carcinomul cu celule mici, carcinoamele cu celule mari au celule tumorale mari, cu citoplasmă moderată până la abundentă şi, frecvent, nucleoli proeminenti.16,52 Din punct de vedere imunohistochimic, expresia a cel puţin unui marker neuroendocrin, inclusiv cromogranina, sinaptofizina sau N-CAM (CD56), confirmă diagnosticul. Clasificarea patologică distinge, de asemenea, carcinomul neuroendocrin cu celule mari de cancerul pulmonar fără celule mici (NSCLC) „cu diferenţiere neuroendocrină", un model fără implicaţii prognostice sau terapeutice specifice.54

TUMORI CARCINOIDE

Excluzând cancerul pulmonar cu celule mici, mai mult de 80% dintre tumorile neuroendocrine pulmonare sunt carcinoide.14 Carcinoizii apar mai ales la cei care nu fumează niciodată (60% până la 80% din cazuri).8 Carcinoizii se dezvoltă în căile respiratorii proximale în 60% până la 70% din cazuri şi pot produce tuse cronică, hemoptizie şi semne de obstrucţie bronşică. Carcinoizii periferici sunt asimptomatici, cu excepţia cazului în care sunt asociaţi cu hiperplazia difuză a celulelor neuroendocrine pulmonare care produce obstrucţie bronhiolară în 50% din cazuri55 şi posibilă obstrucţie a fluxului de aer. Spre deosebire de carcinoizii din localizări extratoracice, carcinoizii pulmonari sunt leziuni de dimensiuni mici doar rar asociate cu metastaze hepatice şi nu produc în general sindromul carcinoid (<2% din cazuri).5,11 CT evidenţiază o leziune nodulară solitară circumscrisă periferică sau proximală în 90% din cazuri,55, manifestându-se adesea sub formă de masă hilară sau perhilară (47). Tumorile carcinoide se pot prezenta ca leziuni „asemănătoare aisbergului", cu o cantitate mică de creştere endobronşică şi o masă parenchimoasă proeminentă (Fig. 54-2). În unele cazuri, tumorile carcinoide se pot prezenta ca leziuni endobronşice, cu sau fără (eFig. 54-8) atelectazie lobară sau segmentară. Calcificarea (vezi eFig. 54-7C) poate fi observată în până la 30% din cazuri.55

Hipervascularitatea lor (vezi eFig. 54-7B şi C) poate distinge carcinoizii de obturarea mucoasă. Invazia ganglionilor regionali este mai frecventă la carcinoizii atipici (40% până la 50% din cazuri faţă de 10% până la 15% dintre carcinoizii tipici) (eFig. 54-9) şi clasificarea ganglionilor tumorali-metastaze, deşi concepută pentru

carcinoame, a fost folosit pentru a stadializa carcinoide.8,55 Deşi hipervascularizate, carcinoizii prezintă în general o activitate scăzută până la moderată la scanarea PET.56 Imagistica pentru receptorii de somatostatină folosind111 octreotidă marcată cu indiu (eFig. 54-10) a arătat o mare promisiune şi poate creşte sensibilitatea pentru recidivă şi diagnosticare,57. hemoragia în urma biopsiei endobronşice este mai mică de 1%.55

Chirurgia este tratamentul standard pentru stadiul I-II şi majoritatea carcinoizilor de stadiul III, care reprezintă 75%, respectiv 15% din cazuri. Carcinoizii tipici, cu o rată scăzută de recidivă locală, pot fi trataţi cu rezecţie limitată cu segmentectomie şi disecţie ganglionară regională; această abordare locală este asociată cu control local şi rate de supravieţuire identice cu cele în urma unor proceduri extinse.13,20 Tehnicile endobronşice, cum ar fi crioterapia, au fost, de asemenea, raportate ca o abordare alternativă pentru carcinoid tipic, dar nu reuşesc să asigure numărarea exactă a indicelui mitotic şi, prin urmare, confirmarea subtipului.58 disectia ganglionilor.13,20,59 Carcinoizii pulmonari metastazeaza in mai putin de 10% din cazuri. În aceste cazuri, chimioterapia pe bază de cisplatină este ineficientă, în timp ce tratamentul local al metastazelor poate duce la remisie prelungită. Combinaţia de everolimus plus octreotidă poate reprezenta cea mai bună opţiune.17 În concluzie, cel mai semnificativ factor de prognostic este subtipul histopatologic, deoarece ratele de supravieţuire la 5 ani ale carcinoizilor tipici şi atipici sunt de 87% până la 98% şi, respectiv, 56% până la 73%12-16.

CARCINOM NEUROENDOCRIN CELULE MARI

Incidenţa carcinomului neuroendocrin cu celule mari a fost mult timp subestimată, probabil pentru că aceste tumori sunt adesea diagnosticate greşit ca carcinom nediferenţiat cu celule mari, fie pe citologie, fie pe secţiuni de ţesut, în absenţa imunocolorării markerilor neuroendocrini.16,60 Carcinoamele neuroendocrine cu celule mari sunt puternic asociate cu fumatul clinic şi radiologic60,60. (eFig. 54-11) caracteristicile sunt similare cu cele ale altor carcinoame bronhogenice şi, în cele mai multe serii raportate, tratamentul urmează recomandările pentru NSCLC, inclusiv rezecţia în tumorile în stadiul I-II.19,62 Pot fi prezente mutaţii ale receptorului factorului de creştere epidermic (EGFR). cadru (prechirurgical).18,19,64,65 Mai multe studii, inclusiv un studiu prospectiv, au arătat o rată redusă de recidivă metastatică şi o supravieţuire crescută la pacienţii cărora li se administrează chimioterapie adjuvantă chiar şi în tumorile în stadiu incipient.60,62,64 Supravieţuirea globală este mai bună decât în carcinomul cu celule mici, stadiul fiind factorul cel mai semnificativ de prognostic. Supravieţuirea la cinci ani este de 52% până la 88%, 20% până la 45% şi 0% până la 15% în stadiile I-II, III şi, respectiv, IV.60-64

TUMORI EPITELIALE PULMONARE PRIMARE MALIGNE RARE

CARCINOM MUCOEPIDERMOID

Carcinomul mucoepidermoid este cea mai frecventă tumoare de tip glandă salivară care apare în plămân; alte subtipuri includ carcinomul adenoid chistic şi carcinomul epitelial-mioepitelial. Carcinomul mucoepidermoid este o tumoră malignă mixtă caracterizată prin prezenţa celulelor scuamoase, a celulelor caliciforme secretoare de mucină şi a celulelor de tip intermediar (Fig. 54-3C şi D).65 Identificarea acestor trei subtipuri celulare în examenul citologic este patognomonică.65,66 indicele mitotic, gradul de atipie celulară şi gradul de necroză. Tumorile de grad înalt conţin predominant celule scuamoase şi intermediare şi tind să se infiltreze în parenchimul pulmonar.

Carcinomul mucoepidermoid la adulţi se dezvoltă mai ales între deceniile a treia şi a patra, cu o distribuţie egală pe sexe.66-69 Tumorile de grad înalt (30% din cazuri) sunt de obicei diagnosticate la pacienţii mai în vârstă. Carcinomul mucoepidermoid este adesea asociat cu fumatul. Simptomele, inclusiv dispneea, tusea şi hemoptizia, sunt legate de nivelul obstrucţiei bronşice (eFig. 54-12). Metastaze

sunt întâlnite la momentul diagnosticului în 20% din cazuri, în principal în ficat, os şi ţesuturile subcutanate (vezi Fig. 54-3B). În plămân, carcinomul mucoepidermoid se prezintă adesea ca o masă omogenă bine circumscrisă, lobulată, adesea cu caracteristici chistice şi/sau calcifiere (vezi Fig. 54-3A).70 Leziunea este solitara în 40% până la 70% din cazuri. Afectarea hilară se constată numai pentru leziunile de grad înalt. Există o absorbţie crescută la scanarea PET.70,71 Tumorile mucoepidermoide proximale pot fi diagnosticate folosind biopsia endobronşică.67

Tratamentul este acelaşi ca şi pentru NSCLC cu, atunci când este fezabil, rezecţie chirurgicală extinsă, inclusiv disecţia ganglionilor mediastinali. Chimioterapia tumorilor metastatice se bazează în majoritatea cazurilor pe cisplatină şi/sau 5-fluorouracil. Ca şi în NSCLC, un număr mic de pacienţi cu carcinom mucoepidermoid pot beneficia de inhibitori ai tirozin kinazei EGFR.72 Prognosticul este corelat cu gradul leziunii, existenţa afectării ganglionare şi succesul rezecţiei chirurgicale iniţiale. Tumorile mucoepidermoide de grad scăzut sunt prezente mai ales la copii şi adulţi tineri, de obicei fără implicare hilară, şi au o supravieţuire de 5 ani variind de la 70% la 80%. Tumorile de grad înalt au un prognostic substanţial mai rău, cu o supravieţuire la 5 ani de numai 30% până la 45%.

PNEUMOBLASTOM

Blastomul pulmonar este o tumoare bifazică care este clasificată printre carcinoamele sarcomatoide în clasificarea actuală a Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii. Această tumoare conţine atât o componentă epitelială bine diferenţiată, care prezintă o arhitectură tubulară asemănătoare plămânului fetal normal, cât şi o stromă mezenchimală nediferenţiată, definind configuraţia „asemănătoare blastemului”.73 Pneumoblastomul pulmonar apare la adulţi şi trebuie să fie diferenţiat de „blastomul pleuropulmonar”, o tumoare asociată cu alte neo-neoplasme, cum ar fi o tumoare a neo-neebroblastoamelor timpurii. şi neuroblastom.

Pneumoblastomul pulmonar apare la pacienţii cu vârsta cuprinsă între 30 şi 45 de ani, cu predominanţă feminină marcată (70% din cazuri) şi asociere frecventă cu fumatul.74-76 CT evidenţiază o masă omogenă circumscrisă solitar77, adesea cu caracteristici chistice şi necrotice. Scanările PET arată o absorbţie crescută. În multe cazuri, tumora este considerată iniţial a fi un carcinom bronhogen, iar rezecţia chirurgicală completă cu disecţie ganglionară mediastinală asigură atât diagnosticul iniţial, cât şi terapia74,76,78,79. Tratamentul adjuvant, constând în majoritate în radioterapie, a fost raportat în câteva cazuri în urma rezecţiei incomplete sau la pacienţii cu infecţii mediastinale nerectabile N2826. tumori, chimioterapia se bazează pe protocoale utilizate pentru sarcoame, inclusiv doxorubicină şi ifosfamidă. În cele mai recente rapoarte, supravieţuirea este mai bună decât în NSCLC, mai ales în cazurile rezecate complet.74

CARCINOAME SARCOMATOIDE (ALTUL DECÂT PNEUMOBLASTOM)

Carcinoamele sarcomatoide sunt un grup de carcinoame non-microcelulare slab diferenţiate care conţin o componentă sarcomatoasă. Pe lângă pneumoblastom, sunt recunoscute patru subtipuri:

Carcinom pleomorf, care corespunde combinaţiei de adenocarcinom, carcinom cu celule scuamoase sau carcinom cu celule mari cu celule fusiforme sau gigantice.83,84

Carcinom cu celule fusiforme, care constă exclusiv din celule fasciculare.

Carcinom cu celule gigantice, compus din celule mononucleate sau multinucleate foarte pleomorfe.84

Carcinosarcom, care conţine un amestec de carcinom (frecvent de subtip epidermoid) şi sarcom fibromatos slab diferenţiat.85

Carcinomul sarcomatoid a fost definit în clasificarea Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii din 1999. Aceste tumori reprezintă de la 0,3% până la 1,3% din tumorile pulmonare, iar caracteristicile lor clinice şi radiologice specifice sunt rareori raportate. Mai mult, biopsiile mici de obicei nu dezvăluie atât componentele epiteliale, cât şi cele sarcomatoase ale tumorii, care este apoi diagnosticată greşit ca NSCLC în mai mult de 60% din cazuri.1 Caracteristicile clinice sunt similare cu alte carcinoame non-microcelulare. Carcinoamele sarcomatoide se dezvoltă mai ales la bărbaţi, la o vârstă medie de 65 de ani la diagnosticare.83-86 Fumatul de tutun este descris în peste 80% din cazuri. Studiile radiologice arată de obicei o masă eterogenă periferică voluminoasă solitară invadând peretele toracic în 60% din cazuri.87,88 Invazia vasculară se observă în 20% din cazuri. Scanările PET arată o absorbţie crescută.

Carcinoamele sarcomatoide sunt adesea tratate ca alte carcinoame non-microcelulare. Alternativ, s-a raportat că chimioterapia urmează regimurile de sarcom ale ţesuturilor moi.89 Răspunsul la terapiile ţintite pe EGFR este rar, ceea ce poate fi legat de mutaţii frecvente KRAS în componenta epitelială.90,91.

Spre deosebire de pneumoblastoame, celelalte carcinoame sarcomatoide au fost considerate tumori extrem de agresive cu răspândire metastatică precoce92, în special în locuri neobişnuite, cum ar fi esofagul, peritoneul, rinichiul şi ţesuturile subcutanate. Chimiorezistenţa este frecventă.93 Supravieţuirea globală mediană variază de la 6 la 20 luni.83-86,88 Principalii factori de prognostic favorabil includ dimensiunea tumorii, stadiul şi absenţa afectării mediastinului.83-86,88-90,94.

SARCOAMUL PULMONAR PRIMAR

Sarcoamele pulmonare primare reprezintă 20% din toate afecţiunile pulmonare rare primare şi cuprind (1) sarcoame pulmonare parenchimatoase, care se prezintă de obicei ca o masă pulmonară şi (2) sarcoame vasculare pulmonare, care includ sarcoame de arteră pulmonară, care pot imita embolia pulmonară cronică şi sarcoame de vase mici, care pot produce boală pulmonară interstiţială.

SARCOAME PARENCHIMALE

Sarcoamele parenchimatoase pulmonare primare prezintă subtipuri patologice identice cu cele ale omologilor lor de ţesut moale, cu un spectru larg de diferenţiere de la grad scăzut la grad înalt. Leiomiosarcomul este cel mai frecvent sarcom pulmonar primar95-98 şi se prezintă cu fascicule de celule fusiforme în unghi drept şi/sau un model de creştere epitelioid cu hipercelularitate şi polimorfism marcat. Celulele tumorale au cromatină nucleară neregulată şi nucleoli proeminenţi. Imunohistochimia arată un nivel ridicat de actină musculară, vimentină şi h-caldesmon, o proteină care leagă actina. Sarcomul sinovial este al doilea cel mai frecvent subtip şi prezintă un model de creştere monofazic predominant, constând în împletirea fasciculelor de celule fusiforme dens împachetate. Ca şi în localizarea ţesuturilor moi, translocaţia cromozomială t(X;18) (p11.2;q11.2) este patognomonică a diagnosticului99 şi are ca rezultat fuziunea a două gene, SYT-SSX1 şi SYT-SSX2. Alte subtipuri includ sarcomul pleomorf, format din celule fusiforme atipice care prezintă o „roată" sau aşa-numitul model storiform sau radiant, cu nuclei alungiţi şi celule gigantice cu nuclei multipli şi bizare şi nucleoli proeminenţi, precum şi osteosarcom şi condrosarcom. Deoarece cele mai multe tumori mezenchimale maligne au o contrapartidă benignă, examenul patologic trebuie mai întâi să evalueze gradul leziunii, conform sistemului trigrade al Grupului de Sarcom al Federaţiei Franceze a Centrelor de Cancer,100 şi în al doilea rând exclude alte tumori epiteliale cu diferenţiere sarcomatoidă, cum ar fi pneumoblastomul sau miofibroblas- 5, diagnosticul diferenţial include şi tumorile metastaigne. din uter (leiomiom metastazant) sau os (tumoare cu celule gigantice).

În comparaţie cu omologii lor din ţesuturile moi, sarcoamele pulmonare primare sunt prezente la pacienţii în vârstă, în principal în decada a şasea până la a opta.96-98,101-104 Simptomele clinice sunt nespecifice şi constau de obicei în tuse, dispnee şi hemoptizie, în funcţie de dimensiunea şi localizarea leziunilor. Incidenta sarcoamelor induse de radiatii a scazut deoarece radioterapia pe baza de cobalt a fost abandonata.105 Spre deosebire de sarcomul metastatic, sarcomul pulmonar primar se prezinta ca o leziune solitara (eFig. 54-13 si 54-14), cu caracteristici chistice, necrotice sau hemoragice heterogene, dar

circumferinte bine cu inotatoare. Dimensiunea variază de la 4 la 25 cm (Fig. 54-4A). Scanarea PET arată o captare crescută (vezi Fig. 54-4B şi eFig. 54-14D).106 Progresia tumorală este în principal locală, iar invazia ganglionilor mediastinali şi metastazele sistemice sunt rare la momentul diagnosticului (<2%).95,96,101.

Chirurgia este atunci cel mai eficient tratament iniţial, iar rezecţia completă este obţinută în 80% din cazuri.95-98,101-104 Strategiile dezvoltate în sarcomul de ţesut moale pot să nu fie aplicabile sarcoamelor pulmonare primare: de exemplu, chimioterapia neoadjuvantă, bazată pe antraciclină şi ifosfamidă, este utilizată în mod obişnuit în localizarea ţesuturilor moi. tumori.96,98,107,108 În cazul leziunilor nerezecabile, chimioradierea poate fi cea mai bună strategie terapeutică. Ca şi în sarcomul ţesuturilor moi, medicamentul chimioterapeutic trabectedina poate fi o opţiune pentru tratamentul de linia a doua. Prognosticul depinde în principal de completitatea rezecţiei chirurgicale iniţiale, care, atunci când este combinată cu gradul leziunii, este cel mai bun factor predictiv de supravieţuire fără recidivă şi globală. Supravieţuirea globală la 5 ani variază de la 30% la 50%95-98,101-104 şi poate fi mai bună pentru leiomiosarcoame.109

SARCOAMUL VASCULAR

Sarcoamele vasculare pulmonare primare includ sarcoamele arterelor pulmonare şi sarcoamele vaselor mici, corespunzând hemangioendoteliomului epitelioid şi omologul său de grad înalt, angiosarcomul.110

Sarcomul arterei pulmonare se prezintă ca o masă endoluminală polipoid sau nodular, care se extinde de-a lungul intimei arterei pulmonare. Caracteristicile histologice constau într-o proliferare nediferenţiată a celulelor fusiforme, cu pleomorfism celular marcat şi indice mitotic ridicat.110 Leiomiosarcomul este cel mai frecvent subtip (60% din cazuri).110,111 Sarcoamele arterei pulmonare se dezvoltă în principal la pacienţii în decada a cincea până la a şasea.112,111 dureri toracice, tuse şi hemoptizie.112-114 Eşecul anticoagulantelor în acest cadru, precum şi prezenţa simptomelor de scădere în greutate şi febră (care apar în 40% din cazuri), pot sugera, de asemenea, diagnosticul. Descoperirile imagistice ajută, de asemenea, la diferenţierea între sarcomul arterei pulmonare şi embolia pulmonară: scanarea CT poate evidenţia un defect de umplere polipoid în artera pulmonară, dar, spre deosebire de boala tromboembolică, sarcomul formează un ţesut continuu moale, neted, conic, cu posibilă răspândire nodulară extravasculară în parenchim (40% din cazuri şi fig.15-154) opacităţi localizate de sticlă slefuită (Fig. 54-5A şi B).113,114 Sarcomul prezintă, de asemenea, un aspect heterogen, incluzând zone de necroză şi hemoragie, şi cu hiperactivitate intensă la scanarea PET (vezi eFig. 54-15F şi G).115 Imagistica prin rezonanţă magnetică (RMN) arată adesea imagini cu semnal intermediar până la pondere uşoară crescută pe T1, cu semnal heterogen crescut. amplificare (eFig. 54-16), iar imaginile ponderate T2 arată semnal intermediar până la diminuat în raport cu muşchiul scheletic; în plus, masa intravasculară poate spori, o caracteristică care nu este întâlnită în mod obişnuit în cazul bolii tromboembolice necomplicate. Chirurgia este singurul tratament potenţial curativ şi, chiar dacă este efectuată în regim de urgenţă în caz de insuficienţă cardiacă dreaptă acută, permite rezecabilitatea în 60% până la 75% din cazuri111-116 (vezi Fig. 54-

5C). Alternativ, transplantul cardiac şi pulmonar poate fi o opţiune alternativă pentru tumorile nerezecabile. O uşoară îmbunătăţire a supravieţuirii globale a fost, de asemenea, raportată în urma chimioterapiei şi/sau radioterapiei adjuvante. Spre deosebire de sarcomul de ţesut moale, prognosticul este legat în principal de localizarea tumorii, deoarece jumătate dintre pacienţi mor ca urmare a obstrucţiei progresive a trunchiului pulmonar.115 Reoperaţia este fezabilă în 30% din cazuri. Cu toate acestea, în serii recente, supravieţuirea mediană globală este de la 6 până la 12 luni (eFig. 54-17).114,115.

Hemangioendoteliomul epitelioid (EHE), un sarcom al vaselor mici, este o tumoare mixtă epitelioid, endotelial şi vascular de grad scăzut până la mediu.117,118 Plămânul este cea mai frecventă localizare extrahepatică (10% din cazuri), deoarece EHE poate apărea şi din ficat (63% din cazuri), din oase şi din piele (8% din cazuri). cazuri).119,120 EHE a fost considerată iniţial o extensie intravasculară şi intra-alveolară a carcinomului bronhoalveolar şi astfel a fost numită „tumoare bronhoalveolară intravasculară".117 Acum, însă, este clar identificată ca o tumoare mezenchimală corespunzătoare angiosarcomului de grad scăzut. EHE se caracterizează prin noduli polipoizi, cu o zonă paucicelulară sclerotică centrală, crescând în spaţiile alveolare cu distribuţie angiocentrică. Răspândirea limfangitică poate imita carcinomul metastatic. O translocare recent identificată t(1;3) (p36.3;q25) care implică gena PAX7, care codifică un factor de transcripţie implicat în reglarea dezvoltării, poate fi de ajutor în stabilirea diagnosticului.121 Secvenţele de ARN EBV sunt detectate în 90% din cazuri. Au fost descrise entităţi suprapuse cu boala legată de IgG4 (vezi mai târziu).

Clinic, 80% din cazurile de EHE sunt observate la femeile albe.119,120,122 Tumora este asimptomatică în 50% din cazuri; atunci când sunt prezente, simptomele sunt nespecifice şi includ durere toracică pleuritică, tuse neproductivă, dispnee şi rareori hemoptizie. Examenul fizic poate evidenţia crestături inspiratorii în 30% din cazuri. Prin imagistică CT, EHE apare fie cu noduli multipli perivasculari bilaterali cu creştere lentă, localizaţi de obicei în apropierea vaselor mici sau bronhiilor, fie cu opacităţi predominante infiltrative din sticlă şlefuită (eFig. 54-18) cu model micronodular, mimând limfangita carcinomatoasă. Nodulii EHE variază de obicei de la 3 la 50 mm, iar numărul lor variază de la 10 la 20 de leziuni.119,120,122 Nodulii la pacienţii cu EHE pot prezenta o absorbţie crescută la scanările PET.123.

Deşi există câteva raportări de remisie spontană, rezecţia completă a tuturor nodulilor pulmonari este singurul tratament curativ al EHE.124,125 Chirurgia rămâne eficientă chiar şi în cazurile de recidivă localizată. În schimb, EHE este în general insensibil la chimioterapie (pe bază de cisplatină) sau radioterapie. Tratamentele cu rituximab sau inhibitori ai kinazei antiangiogenice, cum ar fi sorafenib sau bevacizumab, au fost raportate a fi eficiente în cazuri izolate.126 În majoritatea cazurilor, EHE este o tumoare cu creştere lentă.

Figura 54-5 Sarcom de arteră pulmonară. A, CT afişat în ferestrele ţesuturilor moi arată o masă care umple lumenul arterei pulmonare (săgeţi). B, CT afişat în ferestrele

pulmonare arată opacităţi alveolare periferice, neregulate (săgeţi) fără contact pleural. C, Proba la pneumonectomie arată infiltrarea peretelui arterei pulmonare de către tumoră (săgeată).

care metastazează rar şi se asociază cu o supravieţuire mediană de 5 până la 6 ani. Răspândirea endobronşică, revărsatul pleural şi boala endovasculară extinsă au fost identificate ca factori de prognostic nefavorabil.124

Angiosarcomul este un sarcom vascular pulmonar primar de grad înalt, considerat omologul EHE. Cu toate acestea, nu a fost raportată încă o transformare directă de la EHE la angiosarcom. Caracteristicile clinice ale angiosarcomului sunt similare cu EHE, dar hemoptizia masivă este mai frecventă. Caracteristicile radiologice ale angiosarcomului includ noduli multipli cu un halo înconjurător tipic de atenuare din sticlă şlefuită, cu un aspect specific „asemănător unei conopidă" pe RMN-ul T2. aspergiloză, infecţie cu citomegalovirus), granulomatoză cu poliangeită şi afecţiuni eozinofile. Managementul angiosarcomului nu este stabilit: rezecţia chirurgicală este rareori posibilă din cauza invaziei locale şi regionale; radioterapia şi chimioterapia sunt slab eficiente, aşa cum se observă în alte locaţii ale angiosarcomului.

PSEUDOTUMORI INTRATORACICE

Pseudotumorile reprezintă o gamă largă de tulburări etiologice, patologice şi clinico-radiologice care au toate în comun un anumit grad de inflamaţie reactivă şi pot prezenta unele semne biologice legate de cancer. Pseudotumorile pot imita caracteristicile clinice şi radiologice ale diferitelor boli intratoracice.

TUMORĂ MIOFIBROBLASTICĂ INFLAMATORIE

Tumora miofibroblastică inflamatorie (IMT) este cea mai reprezentativă entitate a pseudotumorilor pulmonare6,7,128 şi cuprinde un spectru larg de leziuni denumite anterior „pseudotumor inflamator", „fibrom", „fibroxantom", „histiocitom fibros", „complex de celule plasmatice/mastocitoma", „complexul granulomatozului/mastocitoma" sau „tumoare pseudosarcomatoasă". IMT are o prevalenţă de 0,04% a neoplasmelor pulmonare rezecate în seria chirurgicală a Clinicii Mayo.6 IMT, care include atât caracteristici benigne cât şi maligne, reprezintă un arhetip al tulburărilor neoplazice/non-neoplazice limită.5

IMT apare ca o masă intraparenchimatoasă bine circumscrisă de mărime variabilă.128-130 Histologic, tumora este formată din proliferarea neregulată de fibroblaste şi miofibroblaste amestecate cu un infiltrat de celule inflamatorii, în principal limfocite şi plasmocite. De obicei, sunt recunoscute trei modele histologice distincte6,7,128-130:

Varianta de celule plasmatice, numită şi varianta „limfoplasmocitică", care este compusă din proliferarea mixoidă inflamatorie cu fascicule de fibroblaste fusiforme sau miofibroblaste, limfocite şi celule plasmatice abundente şi ţesut conjunctiv fibros minim.

Tipul fibrohistiocitic, care apare ca un model compact de celule fusiforme care simulează histiocitomul fibros, care se caracterizează printr-o proliferare mixoidă de fibroblaste şi miofibroblaste asociate cu celule plasmatice policlonale, celule xantom şi celule gigant rare.

Tip organizat de pneumonie, care are un model hipocelular caracterizat prin colagen dens cu celule fusiforme rare.

Celulele miofibroblastice proliferante nu prezintă atipie celulară, nici necroză şi doar figuri mitotice rare. Celulele miofibroblastice colorează de obicei vimentină şi actină a muşchilor netezi. Diagnosticul patologic diferenţial include toate bolile compuse din fibroblaste şi miofibroblaste, dintre care unele se pot suprapune cu IMT: histiocitom fibros benign şi malign, miofibroblastomul, fibrosarcomul inflamator, carcinoamele fusiforme, plasmacitomul şi pneumonia organizatorică.

Conceptul de IMT ca neoplasm proliferativ a fost pus sub semnul întrebării.7 Din punct de vedere istoric, IMT, care a fost numit pe atunci „pseudotumor inflamator", se credea că provine din organizarea pneumoniei printr-un răspuns inflamator exagerat la leziune. Rapoartele de caz mai vechi au subliniat că, în până la 30% din cazuri, infecţiile cronice sau repetate ar putea fi o cauză potenţială, dar acest concept a fost reconsiderat cu rapoarte mai recente care au inclus studii CT toracice, sugerând că infecţiile pulmonare recurente au fost mai degrabă o consecinţă a obstrucţiei bronşice de către tumoră6,129. şi secvenţele herpesvirusului uman 8 în celulele miofibroblastice, cu expresia asociată a citokinelor cum ar fi interleukina-6 şi -8 şi ciclina D1.6,131 Identificarea recentă a expresiei IgG4 în celulele plasmatice policlonale extrase din IMT-uri intratoracice a sugerat că un proces imunopatologic poate participa la dezvoltarea acestor variante de celule plasmatice, în special la dezvoltarea tumorilor. O astfel de proliferare a celulelor IgG4-pozitive a fost, de asemenea, asociată cu tulburări autoimune, inclusiv pancreatită sclerozantă şi fibroză retroperitoneală şi mediastinală. fibroza storiformă şi adesea, dar nu întotdeauna, concentraţii serice crescute de IgG4. Pe baza datelor moleculare, miofibroblastele sunt considerate a fi esenţiale în dezvoltarea IMT. Pot fi observate rearanjamente ale genelor clonale133, implicând în special gena limfom kinazei anaplazice (ALK) situată în regiunea 2p23.134 Supraexpresia ALK este observată la 40% până la 70% din IMT la imunohistochimie, dar poate fi, de asemenea, la niveluri scăzute într-o mare varietate de tumori non-IMT moi. Rearanjarea ALK este identificată în 40% până la 50% din cazurile de IMT, în special la pacienţii mai tineri, şi constă cel mai frecvent în translocarea t(1;2)(q21;p23) care implică gena tropomiozinei 3.135 Au fost raportate şi alte translocaţii.136 Având în vedere natura oncogenă a activării ALK, aceste date nu pot considera că IMT sunt adevărate. Alte elemente întăresc şi mai mult acest concept, inclusiv prezenţa invaziei vasculare, rata de recurenţă locală de până la 25%6, existenţa leziunilor multifocale în 5% din cazuri, rapoarte despre transformarea malignă şi date genomice şi de profilare a expresiei, care arată aneuploidie ADN, expresie anormală a p53 şi reglarea în sus a altor gene cunoscute, cum ar fi cancerul-s-relatat-relatat 73. Există o suprapunere între IMT, tulburări legate de IgG4 şi fibrosarcom inflamator care prezintă atipii celulare proeminente şi necroză.

IMT pulmonare apar de obicei înainte de a patra decadă, reprezentând mai mult de 50% din tumorile pulmonare la copii.6,129,138 Pacienţii sunt asimptomatici în aproximativ 60% din cazuri sau pot prezenta simptome nespecifice, inclusiv tuse cronică, dispnee sau mai rar hemoptizie. La imagistica,

Figura 54-6 Tumora miofibroblastică inflamatorie. CT efectuat pentru un bărbat de 31 de ani care a prezentat tuse persistentă şi hemoptizie în urma unei pneumonii infecţioase. O opacitate cu aspect infiltrativ slab definit este prezentă în lobul inferior stâng posterior şi medial (săgeată). Biopsia percutanată transtoracică cu ac a arătat inflamaţie polimorfă fără celule tumorale.

IMT apare ca o masă periferică solitară bine circumscrisă, cu dimensiuni cuprinse între 2 şi 15 cm (Fig. 54-6; eFig. 54-19). Spre deosebire de prezentarea sa în localizări extratoracice, IMT pulmonar este de obicei solitar. Calcificările sunt observate în 15% din cazuri. Stabilitatea obişnuită a dimensiunii în timp este o caracteristică importantă a imaginii. IMT-urile multifocale şi bilaterale sunt excepţionale (eFig. 54-20) şi sunt considerate forme suprapuse de fibrosarcom de grad scăzut sau histiocitom fibros malign. IMT-urile sunt de obicei hipermetabolice la scanarea PET. Afectarea extrapulmonară este observată în 10% până la 20% din cazuri şi se observă mai ales în mediastin şi pleura. În schimb, IMT extrapulmonare pot metastaza la plămâni, în special la pacienţii mai tineri. Diagnosticul preoperator cu biopsii endoscopice sau percutanate rămâne dificil din cauza morfologiei heterogene a IMT. Precizia citologică de aspiraţie cu ac fin a fost de până la 42% într-un studiu recent.139

Chiar dacă istoric este considerată o leziune benignă cu posibilă regresie spontană, IMT este de obicei tratată prin rezecţie chirurgicală datorită tendinţei sale de a creşte, de a provoca complicaţii locale inclusiv hemoptizie şi infecţie şi de a recidivă cu invazivitate locală, pleurală, parietală sau mediastinală (15% până la 25% din cazuri şi 3% până la 14% din cazuri, respectiv nevoie de tratament adjuvant). cazul de rezecţie incompletă nu a fost evaluat. La pacienţii neoperabili, radioterapia de conformaţie focală sau provocarea cu corticosteroizi pot reprezenta o alternativă. S-a raportat că corticosteroizii induc răspunsuri obiective în până la 50% din cazuri, în special în tumorile predominant plasmacelulare şi tumorile IgG4-pozitive.141 În leziunile recurente sau multifocale, chimioterapia poate utiliza aceleaşi regimuri ca şi pentru sarcoamele de ţesut moale. Crizotinib, un mic inhibitor farmaceutic al tirozin kinazei ALK, a fost recent raportat că produce răspunsuri tumorale la doi pacienţi cu IMT extratoracice rearanjate cu ALK.142

Pacienţii cu un IMT rezecat au o supravieţuire globală de 5 ani variind de la 75% la 100%.139-142 Transformarea în fibrosarcom de grad scăzut şi/sau înalt a fost raportată în mod excepţional şi poate corespunde unui diagnostic iniţial greşit.

tumori de grad înalt.141 Tumorile ALK-pozitive sunt considerate a fi mai agresive dar pot recidivă local indiferent de nivelul de expresie ALK.134 Cel mai consistent factor de prognostic este invazivitatea inițială a tumorii.

FIBROZA MEDIASTINALA SI HIALINIZARE

GRANULOM (vezi capitolul 84)

Similar cu IMT, fibroza mediastinală şi granulomul hialinizant constau ambele în infiltrarea tisulară prin fibroză densă de colagen formând benzi lamelare, intercalate cu limfocite şi plasmocite.143-145 Aceste două entităţi diferă prin localizarea anatomică primară: fibroza mediastinală, cunoscută şi sub denumirea de fibroza mediastinală, cunoscută şi sub denumirea de fibroză mediastinală, cu posibilă extensie mediastină sclerozantă, cu posibilă extensie mediastinală sclerozantă în plămâni. parenchim; granulomul hialinizant implică parenchimul pulmonar fără implicarea contigue a mediastinului. Există o suprapunere între aceste entităţi şi alte tulburări fibrozante, cum ar fi IMT, fibroza retroperitoneală şi alte tulburări legate de IgG4.

Un semn distinctiv al fibrozei mediastinale este obstrucţia venelor mediastinale majore cu infarcte venoase multifocale observate în tumoră care conduc la fibroză celulară, hemoragie şi necroză. Fibroza mediastinală a fost descrisă în cea mai mare parte în America de Nord, unde se crede că rezultă în majoritatea cazurilor din răspunsuri exacerbate la histoplasmă.146 Deoarece ciuperca nu este cultivată în mod obişnuit, se crede că fibroza este un răspuns la antigenele fungice care se scurg din nodulii mediastinali. Fibroza mediastinală poate fi idiopatică, familială sau asociată cu diverse tulburări, inclusiv infecţii cu alte ciuperci, cum ar fi Aspergillus sau Cryptococcus, şi tuberculoză sau sarcoidoză. De asemenea, a fost descrisă în urma terapiei cu radiaţii, derivaţi de ergot şi beta-blocante. Pot participa şi reacţiile autoimune, deoarece a fost raportată o asociere cu sindromul IgG4 seric crescut.147 Clinic, fibroza mediastinală se observă în decada a patra, cu o uşoară predominanţă masculină. Pacienţii pot fi asimptomatici sau pot dezvolta dureri toracice, febră, hemoptizie şi dispnee, precum şi semne legate de invazia structurilor mediastinale. Infarctul venos pulmonar poate fi prima manifestare a bolii. Severitatea simptomelor este legată de extinderea fibrozei. La imagistică, fibroza mediastinală se prezintă fie ca o masă localizată (eFig. 54-21), posibil calcificată, în zonele paratraheală, hilară sau subcarinală, fie ca infiltrare difuză în tot mediastinul, fără calcificare (Fig. 54-7 şi eFig. 54-22). Plămânul poate fi afectat marginal, cu zone consolidate rezultate din infarct venos (vezi eFig. 54-22A şi B) şi posibil revărsat pleural. Biopsia chirurgicală este adesea necesară pentru a obține un diagnostic cert. Prognosticul depinde de structurile implicate. Tratamentul fibrozei mediastinale poate implica rezecţia chirurgicală, care de multe ori poate fi doar paliativă, având în vedere extinderea fibrozei, sau utilizarea de stenturi pentru a restabili permeabilitatea vaselor critice. Există puține dovezi care să susțină utilizarea agenţilor antifungici sau a corticosteroizilor, dar se încearcă uneori teste ale acestora.

Granulomul hialinizant este observat la adulţii tineri până la de vârstă mijlocie, cu o uşoară predominanţă la bărbaţi.148 Pacienţii prezintă de obicei simptome (80% din cazurile

raportate), constând în tuse, dispnee şi dureri toracice pleuritice. S-a raportat asociere cu alte boli fibrozante, inclusiv fibroza mediastinală (15% din cazuri) şi fibroza retroperitoneală (10% din cazuri). Prezentarea radiologică este cea a unor noduli pulmonari solitari sau multipli bine circumscrişi, de obicei de 2-4 cm în dimensiune, care pot creşte în timp şi, astfel, pot imita cancerul. Leziunea poate fi găsită în contextul sarcoidozei şi al bolii asociate cu IgG4 (Fig. 54-8).149 Principalul diagnostic diferenţial este amiloidoza nodulară, deoarece granulomul hialinizant poate demonstra pozitivitate fictivă roşu Congo. Cursul clinic este benign.

ALTE PSEUDOTUMORI

Se crede că cel mai frecvent mecanism care provoacă dezvoltarea unei pseudotumorale este un răspuns exagerat al gazdei la vătămare. Pseudotumorile de dezvoltare includ leziuni benigne precum hamartoamele (eFigurile 54-23 prin 54-27), leiomioamele şi coristoamele.4,5,9 Resturile de ţesut sau heterotopiile legate de variaţia embriologică reprezintă un alt grup etiologic, cea mai frecventă entitate fiind nodulii minuscoli de tip meningiomul (fig. 54-28). heterotopii.150 În mod similar, tumorile cu celule clare, numite şi „tumori de zahăr", sunt derivate din celulele epitelioide perivasculare ale epiteliului pulmonar; aceste celule sunt de origine neuroectodermală şi sunt, de asemenea, implicate în

dezvoltarea tumorii cu celule epitelioide perivasculare şi a limfangioleiomiomatozei.

Pseudotumorile funcţionale sunt legate de stări fiziopatologice disfuncţionale, adesea de natură endocrină, şi sunt rare în parenchimul pulmonar. Pseudotumorile iatrogene se datorează mai multor proceduri medicale care pot produce reacţii tisulare, majoritatea fiind de natură reparatorie. Pseudotumorile infecţioase pot fi produse de micobacterii (tuberculom), ciuperci (aspergilom) sau chiar virusuri (EBV, HIV, citomegalovirus). Patogenia acestor tumori poate fi complexă, implicând posibil mecanisme multiple. Caracteristicile clinice şi radiologice ale acestor tumori pot fi similare cu cele ale IMT

ENTITATI BORDERLINE

Tumorile benigne şi afecţiunile preneoplazice ale plămânului sunt luate în considerare în altă parte în Capitolul 56. Tulburările neoplazice şi non-neoplazice limită includ entităţi care sunt, în general, considerate a avea un comportament benign, în ciuda faptului că sunt asociate cu neoplasmul adevărat sau prezintă unele caracteristici patologice sau moleculare ale neoplaziei, inclusiv proliferarea clonală. Leziunile limită pot avea, de asemenea, caracteristici de comportament malign, cum ar fi invazia şi recurenţa după rezecţie. Aceste tulburări se pot prezenta şi sub formă de noduli pulmonari sau boli infiltrative, mimând carcinomul bronhogen sau, respectiv, pneumoniile interstiţiale.

TULBURĂRILE MEZENCHIMALE BORDERLINE

Unele leziuni benigne, prezentându-se ca mase intraparenchimatoase cu creştere lentă, cu atenuare omogenă şi contururi regulate, pot prezenta aberaţii cromozomiale clonale. De exemplu, hamartoamele pot prezenta rearanjamente ale genelor în regiunile 12q15 şi

6p21.151 Aceste regiuni conţin genele AT-hook ale grupului cu mobilitate ridicată, respectiv, care codifică proteine nucleare nonhistone care participă la reglarea expresiei genelor prin modificarea structurii cromatinei. Interesant este că modificări similare au fost descrise în alte tumori mezenchimale. În mod similar, nodulii pulmonari cu mai multe minute asemănătoare meningoteliului (vezi eFig. 54-28), care sunt proliferări nodulare de dimensiuni milimetrice de celule ovale până la fusiforme asemănătoare meningiomului şi aranjate într-un model imbricat, prezintă pierderea heterozigozităţii în loci genomici multipli în 33% din cazuri, în 33% din cazuri, cu o relaţie primară de bărbaţi. meningiomul pulmonar nu este sigur, având în vedere contrastul dintre prevalenţa relativ mare a nodulilor de tip meningotelial şi frecvenţa scăzută a meningiomului ca tumoră pulmonară primară.

PAPILOMATOZA CAILE RESPIRATORII

Unele leziuni considerate a fi benigne pot avea o prezentare şi un rezultat limită. Un exemplu relevant este papilomatoza respiratorie recurentă. Papiloamele sunt de obicei prezente în tractul respirator superior, dar se pot răspândi rar la parenchimul pulmonar (mai puţin de 5% din cazuri).153,154 Histologic, papiloamele scuamoase sunt de obicei exofitice, cu un strat epitelial care acoperă un miez fibrovascular central care formează o arhitectură asemănătoare unei fronde care iese în lumenul căilor respiratorii. Papiloamele scuamoase sunt căptuşite de epiteliu scuamos stratificat, uneori cheratinizat. Papiloamele distale prezintă un model de creştere mai inversat. Papiloamele pot prezenta caracteristici imagistice similare cu cele ale cancerului pulmonar, inclusiv mase eterogene, cavitate sau prost definite.

Papiloamele pulmonare pot fi solitare sau multiple (eFigurile 54-29, 54-30 şi 54-31); dacă sunt multiple, acestea sunt asociate cu papiloame multiple ale tractului respirator superior şi aerodigestiv. Ca şi în alte locaţii, patogenia papiloamelor scuamoase este legată de infecţia cu papilomavirus uman (HPV), adesea dobândită la naştere.155 Mai exact, infecţia cu HPV tip 11 a fost raportată că prezintă un risc ridicat de transformare a papilomului în carcinom cu celule scuamoase (eFig. 54-32).156. RB, iar P21 a fost raportat în scuam

carcinoame celulare care provin din papiloame. Mutaţia HPV-11 cu duplicarea regiunilor promotor şi oncogene a fost descrisă într-un caz care răspunde la vorinostat.157 Scanarea PET poate să nu fie utilă având în vedere hipermetabolismul uşor al papiloamelor de grad înalt. Din punct de vedere patologic, distincţia cu carcinomul spinocelular invaziv poate fi dificilă în unele cazuri exofitice sau când există o citologie atipică. Având în vedere acest potenţial malign incert şi diagnosticul diferenţial dificil cu cancerul pulmonar, se recomandă rezecţia completă a papiloamelor dacă este posibil; rezecţia completă poate să nu fie posibilă în cazul leziunilor multiple şi bilaterale (fig. 54-9).

HIPERPLAZIE LIMFOIDĂ NODULARĂ

Hiperplazia limfoidă nodulară pulmonară (NLH), numită istoric „pseudolimfom”, este o proliferare limfoidă policlonală reactivă nodular care infiltrează plămânul, caracterizată

prin histologie de grad scăzut, prezența foliculilor limfoizi și un curs clinic benign. fibroza interstitiala. Limfocitele și celulele plasmatice se pot distribui de-a lungul limfaticului în fasciculele bronhovasculare și septurile interlobulare. Imunohistochimia arată un amestec de celule B și T politipice. Nu a fost identificată nicio rearanjare a genei a lanțului greu al imunoglobulinei. Diagnosticele diferențiale sunt limfomul MALT, pneumonia interstițială limfocitară, granulomatoza limfomatoidă; Au fost descrise, de asemenea, entități care se suprapun, cum ar fi „proliferarea limfoidă atipică". Sindromul Sjogren poate avea, de asemenea, infiltrate limfocitare peribronșice și poate fi asociat cu limfom adevărat. În mai multe cazuri de NLH pulmonară, în comparație cu alte proliferări limfoide ale plămânului, s-a descoperit că NLH supraexprimă IgG4, ceea ce sugerează că NLH poate face parte din familia bolilor sclerozante legate de IgG4.159

Într-o serie de 14 NLH bine caracterizate publicate în 2000, 158 majoritatea pacienților (81%) au fost asimptomatici. Prezentarea radiologică a fost cea a unui nodul periferic solitar la nouă pacienți, dimensiunea medie a fost de 3 cm, iar nodulii multifocali au fost observați la cinci pacienți. Cinci pacienți (36%) au avut, de asemenea, limfadenopatie hilară, mediastinală sau paraesofagiană concomitentă. În majoritatea cazurilor, având în vedere inițial cancerul pulmonar, tratamentul a constat în rezecție chirurgicală. Interesant, nu a fost documentată nicio recidivă sau progresie către o boală limfoproliferativă mai agresivă, subliniind comportamentul de obicei benign al NLH.

AMILOIDOZA

Amiloidoza se caracterizează histopatologic prin infiltrarea tisulară cu proteină fibrilă cu conformație structurală în foiță Ș, colorată în mod specific cu colorant roșu Congo cu birefringență galben-verde sub lumină polarizată.160 Amiloidoza are o prezentare foarte variabilă și se poate manifesta în plămân fie sub formă de noduli parenchimatoși (eFigs. Amiloidoza pulmonară poate fi localizată în plămân sau poate fi asociată cu amiloidoza sistemică.

Nodulii pulmonari constau de obicei din amiloid AL („lanț ușor amiloid"), care este cel mai frecvent subtip de depunere de amiloidoză.160 Amiloidoza AL este primară în mai mult de 80% din cazuri și asociată cu boală inflamatorie sau limfoproliferativă în 20% din cazuri. Amiloidoza AL se dezvoltă ca urmare a producției anormale de lanțuri ușoare de imunoglobuline, adesea de izotip lambda. Amiloidoza AL poate fi fie sistemică (de exemplu, în mielom), fie localizată (de exemplu, în limfomul pulmonar primar), cu afectare interstițială pulmonară ușoară (în special vasculară) care este de obicei asimptomatică.161 Gammopatia monoclonală serică și/sau urinară este frecventă.162.

Amiloidoza nodulară pulmonară a fost observată la pacienții din a șaptea decadă, fără predominanță de gen. Pacienții sunt de obicei asimptomatici. S-a raportat asocierea cu sindromul Sjogren.163 Din punct de vedere radiologic, nodulii pulmonari sunt rotunjiți și net delimitați (vezi eFig. 54-34). Majoritatea nodulilor sunt periferici. Nodulii pot varia de la 5 mm până la mai mult de 15 cm, pot fi solitari sau multipli și pot fi calcificați. Nodulii au arătat o activitate crescută la scanările PET și, astfel, pot imita carcinomul bronhogen,164

deşi se observă şi lipsa avidităţii FDG (vezi eFig. 54-35F şi G). Alte modele imagistice neobişnuite pot fi întâlnite rar (vezi eFigurile 54-35A-D şi 54-36). Biopsia cu ac fin poate oferi un diagnostic patologic.165 Nodulii de amiloid pulmonar pot rămâne stabili ani de zile,166 iar rezecţia chirurgicală este propusă numai în cazul simptomelor ameninţătoare. Recidiva este frecventă după intervenţie chirurgicală.167

BOALA DE DEPOZIŢIE MONOCLONALA NONAMILOIDOTICĂ DE IMUNOGLOBULINĂ

Boala de depunere de imunoglobuline monoclonale nonamiloidotice este mai rară decât amiloidoza şi se prezintă cu depuneri care nu sunt colorate cu colorantul roşu Congo şi nu demonstrează birefringenţă la lumină polarizată.168 Aceste depozite constau cel mai adesea din lanţuri uşoare, frecvent kappa, sau mai rar din lanţuri grele unice sau din lanţuri pulmonare foarte uşoare şi grele mixte. localizare.169-171 Boala pulmonară neamiloidotică monoclonală de depunere de imunoglobuline se prezintă cel mai frecvent ca noduli parenchimatosi multipli sau, mai rar, ca chisturi multiple; depunerea este de obicei limitată la plămân fără implicare sistemică. Aproximativ jumătate din cazuri sunt asociate cu malignităţi hematologice. Tratamentul oricărei boli hematologice de bază duce de obicei la regresia vârfului monoclonal, dar are un efect redus asupra depozitelor existente. Boala pulmonară neamiloidotică monoclonală de depunere de imunoglobuline poate beneficia de transplantul pulmonar în cazuri de insuficienţă respiratorie severă şi în absenţa unei tulburări hematologice subiacente.170

HISTIOCITOZA CELULUI LANGERHANS PULMONAR

Histiocitoza celulelor Langerhans (LCH) este o boală eterogenă definită de proliferarea celulelor Langerhans, corespunzătoare histiocitelor CD1a-pozitive care prezintă granule Birbeck la microscopie electronică.172,173 Aceste celule de linie dendritică derivă din celule stem CD34-pozitive ale măduvei osoase. Dacă plămânul este singura locaţie a bolii, se numeşte „LCH pulmonar". În mai puţin de 15% din cazuri, LCH este asociată cu o boală multisistem, corespunzând „LCH diseminată acută" care implică plămânul, precum şi osul, pielea şi glanda pituitară.174 Conceptele patogene despre LCH implică în cea mai mare parte un răspuns imun necontrolat la un stimul încă nedeterminat, care duce la recrutarea celulelor parshenchime pulmonare Langerhan. Expunerea la fumat se găseşte la majoritatea pacienţilor care dezvoltă LCH pulmonar şi se crede că stimulează acest proces în epiteliul bronhiolar.175 Adevărata natură a LCH rămâne evazivă. Favorizează puternic ipoteza unei tulburări neoplazice este observaţia că celulele Langerhans, izolate de la pacienţii cu LCH pulmonar sau diseminat, sunt clonale.176 O mutaţie BRAF activatoare, similară cu cea observată în melanom, poate fi identificată în nodulii pulmonari LCH. celulele în leziuni în stadiu înalt şi posibilitatea regresiei spontane pledează împotriva naturii canceroase a LCH.

Din punct de vedere patologic, leziunile LCH sunt formate din celule Langerhans care proliferează şi se agregează pentru a forma noduli stelaţi în interstiţiu, cu model bronhiolocentric şi răspândire liniară distală şi proximală. Leziunile în stadiu înalt se caracterizează prin dispariţia celulelor Langerhans, cantităţi crescute de fibroză şi cavitaţia nodulilor care conduc la formarea chistului.172

Clinic, LCH pulmonar se dezvoltă la fumătorii tineri care prezintă simptome respiratorii nespecifice, inclusiv dispnee, tuse şi dureri în piept. Pneumotoraxul poate anunta boala la 15% dintre pacienti; 10% până la 25% dintre pacienţi sunt asimptomatici. Cea mai tipică caracteristică imagistică este combinaţia de chisturi pulmonare multiple şi micronoduli care economisesc zonele inferioare ale plămânului.172-174 Nodulii, cu dimensiuni cuprinse între 5 mm şi 2 cm, sunt centrilobulari şi pot fi solizi sau cavitati (eFig. 54-37A şi B) cu margini netede sau neregulate. LCH este un proces activ, cu aspect nodular predominant în stadiile incipiente ale bolii (vezi eFig. 54-37A şi B), evoluând către noduli cavitaţi, chisturi cu grosime variabilă a peretelui (vezi eFig. 54-37C) şi leziuni chistice confluente în timp (vezi eFig. 54-37D). De obicei se observă leziuni de diferite vârste. Rareori, LCH pulmonar se prezintă ca un singur nodul, consolidare localizată sau boală mediastinală.

În timp ce prezentarea clinico-radiologică tipică poate fi practic diagnostica pentru LCH pulmonar, biopsia pulmonară poate fi necesară în cazul unei prezentări nodulare sau atipice asemănătoare tumorii (eFig. 54-38). Biopsia pulmonară deschisă este de obicei efectuată la pacienţii cu pneumotorax care necesită intervenţie chirurgicală. Absorbţia crescută a PET poate sugera cancer pulmonar; într-un studiu recent pe 11 pacienţi, leziunile nodulare au prezentat hiperaviditate, cu valori maxime standardizate de captare variind de la 2 la 18.178 PET-ul ar putea fi util în urmărirea activităţii bolii şi este subiectul cercetărilor actuale. Renunţarea la fumat poate duce la regresie la 25% dintre pacienţi. Niciun alt tratament nu a fost confirmat a fi util în LCH pulmonar, care poate regresa şi spontan. Pacienţii cu boală progresivă sau multiorganică pot beneficia de chimioterapie cu cladribină, care a produs o rată de răspuns obiectiv de 75% într-un studiu de referinţă pe 13 pacienţi.179-180 În sprijinul ipotezei neoplazice, LCH pulmonar poate recidiva în urma transplantului pulmonar.

LECŢII ÎNVĂŢATE PENTRU MANAGEMENTUL TUMORILOR PULMONARE PRIMARE RARE

ASPECTE GENERALE

Principalul diagnostic diferenţial al tumorilor pulmonare rare este cancerul pulmonar. Absenţa antecedentelor de fumat, în special la bărbaţi, este observată mai frecvent pentru tumorile pulmonare rare şi pseudotumorile decât pentru carcinomul bronhogen (60% faţă de 15%, respectiv). Vârsta fragedă la diagnosticare este o altă caracteristică de luat în considerare, deoarece mai mult de 50% dintre pseudotumorile sunt prezente înainte de a patra decadă. Având în vedere suspiciunea iniţială frecventă de cancer pulmonar, majoritatea pacienţilor sunt supuși unui examen oncologic complet. Scanarea PET poate fi frecvent pozitivă în pseudotumori, tinzând să susţină diagnosticul prezumtiv de carcinom pulmonar. Biopsiile preoperatorii şi secţiunile congelate intraoperatorii pot să nu fie suficient de reprezentative pentru tumoră pentru a asigura un diagnostic histopatologic precis, în special în tumorile bifazice sau compozite, pentru care probele de dimensiuni mici pot identifica doar o componentă celulară. Studiile patologice sofisticate, inclusiv citometria în flux şi analiza moleculară şi citogenetică, pot avea un rol critic în diagnostic (evaluarea gradului tumorii), precum şi în terapie, cum ar fi pentru limfom, IMT sau sarcoame.

Colectarea şi depozitarea probelor congelate este obligatorie pentru a păstra tumora pentru analize suplimentare.

DISTINGUAREA TUMORILOR PRIMARE

DIN METASTAZE

În stabilirea diagnosticului unei tumori pulmonare primare rare, trebuie luat în considerare şi faptul că majoritatea tumorilor pulmonare cu histologie neobişnuită reprezintă metastaze din tumori extrapulmonare, nu tumori primare. Principalele criterii de favorizare a metastazelor includ antecedentele tumorale extratoracice şi descoperirea de leziuni pulmonare multiple. Scanarea PET poate fi, de asemenea, utilă, presupunând că caracteristicile metabolice ale fiecărui subtip de tumoră rare sunt suficient de bine descrise. Natura pulmonară primară a unor tumori rare poate fi de fapt dificil de stabilit, fie din cauza răspândirii sistemice precoce, ca pentru EHE, care se prezintă cu leziuni pulmonare şi hepatice sincrone în 20% din cazuri, fie din cauza unei origini ectopice, ca în cazul melanomului sau bolii Hodgkin, pentru care o origine pulmonară primară este foarte controversată.

MANAGEMENT TERAPEUTIC GENERAL

În multe cazuri, rezecţia chirurgicală iniţială oferă diagnosticul corect şi primul pas al terapiei. Cu toate acestea, diagnosticul preoperator rămâne important pentru subtipuri specifice, cum ar fi limfomul, pentru care nu este recomandată rezecţia extinsă, şi pentru sarcom, care de obicei nu se extinde la ganglionii mediastinali şi astfel nu ar necesita rezecţia ganglionară. Biopsia chirurgicală poate fi necesară pentru a obţine suficient material de ţesut pentru diagnostice patologice şi moleculare extinse, mai ales atunci când prezentarea clinico-radiologică nu este tipică bolii neoplazice sau non-neoplazice.

În cele din urmă, trei scenarii clinice principale pot apărea în cursul evaluării pacienţilor cu tumori pulmonare rare:

Rezecţia chirurgicală a unei tumori presupus a fi NSCLC a fost completă, iar examenul patologic a dezvăluit un subtip histopatologic neobişnuit, cum ar fi carcinoid. În acest caz, nu se recomandă nicio terapie adjuvantă.

Semnele clinice şi radiologice specifice au condus la recunoaşterea unei tumori rare, cum ar fi limfomul sau sarcomul arterei pulmonare, urmate de un diagnostic şi tratament specific specific.

Chirurgia unei mase pulmonare considerată iniţial a fi NSCLC a condus la recunoaşterea unui subtip tumoral rar, iar implicaţiile terapeutice şi prognostice sunt necunoscute. În aceste cazuri, decizia tratamentului adjuvant se bazează fie pe un standard de îngrijire a NSCLC (de exemplu, utilizarea radioterapiei în cazul rezecţiei chirurgicale incomplete), fie pe strategiile terapeutice stabilite pentru subtipul tumoral similar în alte localizări (cum se face pentru limfom şi sarcom).

În absența recomandărilor bazate pe dovezi, consensul experților este obligatoriu pentru selectarea unei strategii terapeutice specifice, posibil pe baza strategiilor dezvoltate pentru leziuni de histologie similară apărute în alte locații anatomice. Tratamentul țintit molecular poate fi util. De asemenea, aceste aspecte subliniază necesitatea unei colaborări multicentrice pentru a genera cohorte și pentru a lansa studii observaționale și studii clinice ale tumorilor pulmonare rare.

Puncte cheie

Tumorile pulmonare rare sunt definite în principal ca tumori pulmonare neobișnuite cu histologie neobișnuită. Tumorile rare reprezintă mai puțin de 1% din toate tumorile pulmonare primare, în timp ce acestea corespund la mai mult de 100 de entități histologice diferite.

Unele tumori pulmonare rare sunt specifice plămânului, în timp ce altele reprezintă tumori întâlnite mai frecvent în alte organe care doar rar sunt prezente în plămâni. Determinarea dacă sunt primare sau metastatice este un pas major în evaluarea diagnosticului.

Tumorile pulmonare rare pot imita carcinomul pulmonar sau bolile pulmonare orfane benigne, deoarece pot împărtăși caracteristici clinice, imagistice, patologice și chiar moleculare.

Cele mai frecvente tumori pulmonare primare rare sunt carcinoidele, limfomul de țesut limfoid asociat mucoasei și pneumoblastomul. Sunt disponibile recomandări terapeutice specifice pentru carcinoizi și carcinomul neuroendocrin cu celule mari. În alte cazuri, consensul experților este obligatoriu pentru a planifica strategii terapeutice specifice.

Pseudotumorile sunt în prezent limitate la un grup specific eterogen de boli caracterizate printr-un țesut fibros circumscris asociat cu celule inflamatorii și miofibroblastice; tumora miofibroblastică inflamatorie este cea mai frecventă entitate.

Lista completă de referințe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Bhargava P, Rushin JM, Rusnock EJ și colab.: Boala de depunere a lanțului ușor pulmonar: raportul a cinci cazuri și trecerea în revistă a literaturii. Am J Surg Pathol 31:267-276, 2007.

Cadranel J, Wislez M, Antoine M: Limfom pulmonar primar. Eur Respir J 20:750-762, 2002.

Eyden B, Banerjee SS, Shenjere P, Fisher C: miofibroblastul și tumorile sale. J Clin Pathol 62:236-249, 2009.

Girard N, Barbareschi M, Cordier JF, Murer B: Ce este o tumoră rară și cum să o tratăm clinic? Eur Respir Monogr 39:85-133, 2007.

Girard N, Cordier JF: Pseudotumuri și mime reciproce ale tulburărilor pulmonare neoplazice și non-neoplazice. Eur Respir Monogr 54:341365, 2011.

Harari S, Caminati A: Histiocitoza celulelor pulmonare Langerhans. Eur Respir Soc Monogr 46:155-175, 2009.

Marchevsky AM: Tumori pulmonare derivate din ţesuturi ectopice. Semin Diagn Pathol 12:172-184, 1995.

Miller DL: Neoplasme pulmonare rare. Semin Respir Crit Care Med 18:405415, 1997.

Mussot S, Ghigna MR, Mercier O, et al: Studiu instituţional retrospectiv pe 31 de pacienţi trataţi pentru sarcom de arteră pulmonară. Eur J Cardiothorac Surg 43:787-793, 2013.

Oh SY, Kim WS, Kim JS şi colab.: Limfomul cu celule B din zona marginală pulmonară de tip MALT - care este un factor de prognostic şi care este tratamentul, operaţia sau chimioterapia optime? Studiul Consorţiului pentru îmbunătăţirea supravieţuirii limfomului (CISL). Ann Hematol 89:563-568, 2010.

Spraker MB, Bair E, Bair R şi colab: O analiză a caracteristicilor pacientului şi a rezultatelor clinice în sarcomul pulmonar primar. J Thorac Oncol 8:147151, 2013.

Travis WD: Neoplasme sarcomatoide ale plămânilor şi pleurei. Arch Pathol Lab Med 134:1645-1658, 2010.

Westermark P, Benson MD, Buxbaum JN, et al: Amyloid: toward terminology clarification. Raport al Comitetului de nomenclatură al Societăţii Internaţionale de Amiloidoză. Amyloid 12:1-4, 2005.

eFIGURE GALERIE DE IMAGINI

eFigura 54-1 Limfom MALT pulmonar primar: nodul pulmonar solitar. A, Radiografia toracică frontală arată un nodul pulmonar nespecific, solitar, lobulat (săgeată). B şi C, CT toracic axial îmbunătăţit afişat în ferestrele plămânilor arată creşterea rapidă a nodulului (săgeţi) pe o perioadă de 3 luni. Imagistica D şi E, PET şi PET fuzionată obţinută aproape în acelaşi timp cu studiile CT (B şi C) arată o activitate metabolică marcată în nodul (săgeţi). Aspiraţia transtoracică percutanată cu ac fin şi biopsia de bază au evidenţiat limfom pulmonar. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 54-3 Granulomatoza limfomatoidă pulmonară. Scanările CT toracice axiale afişate în ferestrele plămânilor (A) şi ale ţesuturilor moi (B) arată noduli pulmonari multipli,

bilaterali şi o masă lingulară, care s-a dovedit a reprezenta granulomatoza limfomatoidă pulmonară la biopsie. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 54-4 Granulomatoza limfomatoidă pulmonară. AC, CT toracic axial afişat în ferestrele plămânilor arată mai mulţi noduli mici distribuiţi de-a lungul fasciculelor bronhovasculare. Este prezent un nodul (săgeată) din lobul mijlociu drept asociat cu o bronhogramă aeriană. Biopsia pulmonară chirurgicală a evidenţiat granulomatoză limfomatoidă pulmonară. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 54-5 Limfom intravascular cu celule mari. AC, CT toracic axial afişat în ferestrele plămânilor la o femeie de 46 de ani cu sarcoidoză şi lupus eritematos sistemic, care s-a plâns de febră zilnică şi dificultăţi progresive de respiraţie, arată un nodul din lobul superior drept (săgeţi), în creştere rapidă pe o perioadă de 2 luni. A fost iniţiată o terapie cu corticosteroizi timp de 1 săptămână în plus faţă de doza zilnică iniţială a pacientului de 40 mg prednison, dar plângerile pacientului au persistat după revenirea la terapia iniţială. DG, CT toracic axial după revenirea la doza iniţială de prednison de 40 mg arată dezvoltarea intervalului de zone multiple bilaterale de consolidare şi nodularitate. A fost efectuată o biopsie pulmonară chirurgicală a nodulului lobului superior drept, evidenţiată prin sutura lobului superior drept (săgeată). H, coloraţia CD31 pentru celule endoteliale conturează vasele pulmonare (zone căptuşite maro, vârfuri de săgeţi). Observaţi celulele tumorale intravasculare în concordanţă cu limfomul intravascular cu celule B mari. (H, mărire originală x40.) (Imagini prin amabilitatea Cristian Jivcu, MD, Cardio-Pulmonary Associates, Monterey, CA.)

eFigura 54-6 Boala Hodgkin pulmonară. A, Radiografie frontală a toracelui la o femeie de 33 de ani arată un nodul lobului superior drept slab definit (săgeată). Mărirea ganglionului limfatic paratraheal drept este de asemenea vizibilă (vârf de săgeată). B, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare arată nodulul (săgeata) al lobului superior drept slab definit asociat cu o bronhie. Ganglionul limfatic paratraheal drept mărit (vârful săgeţii) este vizibil. C, Imagine CT prona obţinută în timpul aspiraţiei transtoracice cu ac fin şi al biopsiei centrale. Materialul extras la această procedură nu a permis un diagnostic specific. Excizia chirurgicală ulterioară a nodulului lobului superior drept a evidenţiat limfom Hodgkin. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 54-7 Tumora carcinoida „tipica”: masa hilara. A, Radiografia toracică frontală arată o masă hilară stângă circumscrisă (săgeţi). B şi C, tomografii toracice axiale îmbunătăţite

prezentate în ferestrele ţesuturilor moi. D, Fereastra sagitală a plămânului arată o masă în creştere (săgeţi) care provine din şi obstrucţionează bronhia lobului inferior stâng. Calcificarea (vezi săgeţile) este prezentă în masă. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 54-8 Tumora carcinoida „tipica": leziune endobronsica fara modificari postobstructive. Imaginile CT toracice axiale (AD) şi sagitale (E) arată o opacitate mică, circumscrisă (săgeţi) ataşată la aspectul medial al bronhiei lobului inferior drept cranian, neasociată cu pneumonie postobstructivă sau atelectazie. Bronhoscopia şi biopsia au dovedit tumora carcinoidă. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 54-9 Tumora carcinoidă atipică. AC, Scanările CT toracice axiale amplificate afişate în ferestrele ţesuturilor moi arată o mărire extinsă a ganglionilor limfatici mediastinali (A şi B, săgeţi) asociată cu o tumoră carcinoidă atipică a lobului mijlociu drept (C, vârf de săgeată). Aspectul nu se distinge de malignitatea bronhogenă. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 54-10 Tumora carcinoidă „tipică": scintigrafie cu somatostatina (octreotidă). Scanările CT toracice axiale îmbunătăţite afişate în ferestrele ţesuturilor moi (A) şi plămânilor (B) arată o masă de ţesut moale circumscrisă (*) în lobul mijlociu drept, strâns asociată cu bronhiile (B, vârf de săgeată), dovedit că reprezintă o tumoare carcinoidă tipică. C, Scanarea cu octreotidă planară coronală arată captarea trasorului în leziunea lobului mijlociu drept (săgeată). Absorbţia fiziologică normală este observată în ficat (L) şi splină (5). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 54-11 Neoplasm neuroendocrin cu celule mari. A, Radiografia frontală a toracelui la un pacient cu neoplasm neuroendocrin cu celule mari dovedit prin biopsie arată o masă mare a lobului superior drept. B şi C, Scanările CT axiale toracice afişate în ferestrele ţesuturilor moi arată o masă eterogenă a lobului superior drept cu focare de hiperatenuare internă slabă. Aspectul este nespecific şi nu se distinge de malignitatea bronhogenă. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 54-12 Carcinom mucoepidermoid. Radiografiile toracice frontale (A) şi laterale (B) la o femeie tânără cu carcinom mucoepidermoid arată aspectul radiografic toracic clasic al colapsului lobului superior stâng. Limfadenopatia para-aortică stângă (C, săgeată) este prezentă. CE, Scanările CT toracice axiale îmbunătăţite afişate în ferestrele ţesuturilor moi arată colapsul lobului superior stâng şi dezvăluie leziunea obstructivă (D şi E, vârfuri de săgeţi). F, Imaginea reformatată coronală afişată într-o fereastră intermediară arată din nou colapsul complet al lobului superior stâng, precum şi leziunea obstructivă din bronhia lobului superior stâng (cap săgeată). G şi H, Imaginile bronhoscopice arată tumora mucoepidermoidă obstrucţionând complet orificiul bronşic al lobului superior stâng. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD; caz de Ewa Lupa-Laskus, MD, Arizona Pulmonary Specialists, Ltd, Scottsdale, AZ.)

eFigura 54-13 Leiomiosarcom pulmonar primar. A şi B, CT toracic axial îmbunătăţit arată o masă pulmonară periferică mare asociată cu un mic revărsat pleural stâng. Un vas proeminent (A, vârf de săgeată) este văzut în masă. CF, Imaginile RM coronale arată o masă eterogenă (M) cu intensitate intermediară a semnalului, care reflectă natura relativ celulară şi fibrotică a leziunii, care decurge din plămânul periferic stâng (L). Unele zone de modificare chistică (focarele hiperintense) sunt prezente în masă. Originea pulmonară a masei, mai degrabă decât originea pleurală, este sugerată, dar „gheara" vizibilă a ţesutului pulmonar (E şi F, vârfuri de săgeată) care înconjoară o porţiune a leziunii. Este prezent un revărsat pleural stâng moderat (*). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 54-14 Leiomiosarcom pulmonar primar: origine endobronşică. A, Radiografia frontală a toracelui arată un nodul medial al lobului superior stâng, slab definit (săgeată). B şi C, CT axiale toracice afişate în ferestrele pulmonare arată o leziune circumscrisă (săgeată) în lobul superior stâng care ar putea fi urmărită până la bronşia segmentară apical-posterior a lobului superior stâng; se remarcă prezenţa hipertransparentei distal de leziune (puncte de săgeţi), reprezentând captarea postobstructivă a aerului. D, Imaginea PET axială fuzionată arată o activitate metabolică intensă în cadrul leziunii (săgeată). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 54-15 Sarcom de arteră pulmonară: aspect imagistic. A, Radiografia toracică frontală arată o arteră pulmonară stângă uşor mărită asociată cu oligemie pulmonară stângă. În timp ce embolia pulmonară poate duce la constatări similare, emboliile produc rareori constatări de această amploare. BE, CT toracic axial intensificat la doi pacienţi arată o leziune hipoatenuantă mare care umple complet artera pulmonară dreaptă (A, săgeată), asociată cu infarct pulmonar (A, vârfuri de săgeată). Al doilea pacient (CE) prezintă o leziune mare care simulează o embolie pulmonară în şa (săgeţi). Ambii pacienţi erau stabili hemodinamic şi prezentau dificultăţi de respiraţie subacută; o astfel de prezentare ar fi extrem de improbabilă dacă emboliile pulmonare ar fi cauza acestor leziuni intravasculare centrale mari, obstructive. Întinderea completă a leziunii intravasculare şi asemănarea acesteia cu boala tromboembolice este demonstrată în Video 54-1. F şi G, PET-ul axial (acelaşi pacient ca şi în CE) prezintă activitate hipermetabolică intensă în cadrul leziunii intravasculare, în concordanţă cu neoplasmul. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 54-16 Sarcom de arteră pulmonară: aspect RM. Imaginea axială de recuperare cu dublă inversare ponderată T1 (A) şi imaginile axiale de gradient rapid alterat îmbunătăţite (B şi C) arată o masă de ţesut moale care umple complet artera pulmonară stângă. Observaţi intensificarea internă slabă vizibilă în leziunea intravasculară din B. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 54-17 Sarcom de arteră pulmonară: recidivă tumorală. AC, tomograful toracic axial intensificat arată mărirea ganglionului limfatic peribronşic drept (A, săgeţi duble) asociată cu o masă tumorală care decurge din artera lobului inferior drept (B, săgeată). Observaţi focarul mic de hiperatenuare prezent în tumora primară (B, vârf de săgeată). Leziunea a fost un osteosarcom apărut cu artera pulmonară. La puțin peste un an după pneumonectomia

dreaptă, în plămânul stâng au apărut noduli metastatici osificați (C, vârf de săgeată). D și E, sarcom de arteră pulmonară stângă (D, săgeată) cu recurență (E, vârf de săgeată) la 1 an după pneumonectomie stângă. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 54-18 Hemangioendoteliom pulmonar. AE, CT toracic axial la o femeie de 39 de ani cu tuse și hemoptizie afișate în ferestrele pulmonare arată noduli multipli, bilaterali, de dimensiuni variabile de opacitate din sticlă șlefuită, cu focare de opacitate internă nodulară solidă central (săgeți). O leziune a lobului inferior drept prezintă o consolidare periferică care înconjoară opacitatea sticlei șlefuite cu un focar nodular solid situat central (E, vârf de săgeată). Biopsia pulmonară chirurgicală a demonstrat hemangioendoteliom pulmonar. Leziunile au fost stabile timp de 1 an în timpul urmăririi. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 54-19 Tumora miofibroblastică inflamatorie. A, Radiografie frontală a toracelui, obținută la un băiețel de 8 ani, după ce a fost lovit de un automobil, arată un revărsat pleural stâng mare și opacitate predominantă bazală a plămânului stâng. B, Radiografia toracică frontală obținută după introducerea unui tub de toracostomie chirurgicală arată îndepărtarea lichidului pleural. În timpul plasării acestui tub, chirurgul a observat o leziune în piept stâng și a obținut un mic specimen de biopsie, dar sângerarea abundentă a împiedicat evaluarea ulterioară. CT toracic axial neamplificat (C) și intensificat (D) arată o masă toracică anterioară inferioară stângă (săgeți); masa prezintă o intensificare intensă în urma administrării de contrast intravenos. Un vas mare (D, vârf de săgeată) este prezent în mediastinul anterior adiacent masei. E, CT toracic multislice axial, arată din nou masa (săgeți) și vasul mediastinal proeminent (cap săgeată). Această examinare a fost obținută pentru a căuta aportul arterial sistemic aberant, presupunând că leziunea ar putea reprezenta o sechestrare. Nu s-a observat aport arterial sistemic care decurge din aorta toracică, dar examinarea nu a fost extinsă în abdomenul superior pentru a evalua aorta abdominală craniană. Imaginile RM ponderate T1 axial (F) și eco gradient axial (G) arată că masa (săgețile) conține semnal ridicat în semnal ponderat T1 și semnal intermediar spre scăzut la imagistica cu ecoul de gradient, în concordanță cu hemoragia. Structura hipointensă din mediastinul adiacent masei (vârfurile de săgeată) reprezintă un gol de curgere în interiorul unui vas mare. H, Imaginea coronală PET arată o activitate metabolică intensă în cadrul leziunii (săgeată). I, Angiografia preoperatorie coronală arată alimentarea arterială sistemică aberantă a masei derivate din aorta abdominală craniană; acest vas a fost embolizat pentru a reduce pierderile de sânge intraoperatorie. Tumora miofibroblastică inflamatorie a fost confirmată în urma rezecției chirurgicale, iar leziunea s-a observat a fi foarte vascularizată și a invadat mediastinul la intervenție chirurgicală, drenajul venos al

masei corespunzând vasului mediastinal anterior mare observat pe CT (D şi E) şi RMN (F şi G). (Din Gotway MB, Dawn SK: O cauză neobişnuită a unei mase pulmonare. Clin Pulmon Med 11:266-268, 2004.)

eFigura 54-20 Tumora miofibroblastică inflamatorie multicentrică. AD, Scanările CT toracice axiale afişate în ferestrele plămânilor arată noduli multipli, de dimensiuni variabile, prost definiţi (săgeţi). E şi F, imaginile PET axiale arată o activitate metabolică uşor crescută în mai mulţi dintre noduli (săgeţi). Caracteristicile imagistice sunt în cele din urmă nespecifice şi a fost necesară excizia chirurgicală pentru stabilirea diagnosticului. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 54-21 Fibroza mediastinală: ţesut moale mediastinal necalcificat. AD, CT toracic axial amplificat arată ţesut moale (*) infiltrat în mediastin, asociat cu ocluzia venei cave superioare, ceea ce a determinat plasarea stentului (săgeţi). Compresia venoasă a dus la formarea extinsă a vaselor colaterale venoase (vârfuri de săgeată). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 54-22 Fibroza mediastinală: infarct venos şi ţesut moale mediastinal necalcificat. Scanările CT toracice axiale amplificate afişate în ferestrele pulmonare (A şi B) arată opacităţi subpleurale ale lobului superior drept (vârfurile de săgeată) reprezentând infarctul pulmonar, rezultat din compresia venoasă pulmonară. Ţesutul moale mediastinal (C şi D, vârfuri de săgeţi) este văzut comprimând artera pulmonară dreaptă. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 54-23 Hamartom pulmonar: nodul nespecific. A, Radiografia toracică frontală arată un nodul pulmonar perihilar drept nespecific (săgeată). B, Scanarea PET axială fuzionată nu arată o captare semnificativă de FDG în nodul (săgeată). C, CT prone obţinut în timpul aspiraţiei transtoracice cu ac fin şi al biopsiei centrale nu arată nicio grăsime sau calciu în leziune. Biopsia a stabilit diagnosticul. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 54-24 Hamartom pulmonar: calcificare condroidă. A, Radiografia toracică frontală focalizată arată un nodul apical stâng (săgeată) asociat cu calcificare internă. Reţineţi că modelul de calcificare poate fi descris ca „inele şi arce”, ceea ce este în concordanţă cu calcificarea din cartilaj. B, CT toracic axial neintensificat confirmă prezenţa calciului în nodul (săgeata) observat la radiografia toracică (A). Acest model de calcificare aminteşte de un sâmbure de floricele de porumb spart; calcificare. C şi D, CT toracic axial arată un alt hamartom (săgeţi) cu modelul caracteristic de calcificare a condroizilor. CT toracic axial (E) şi scanarea PET axială fuzionată (F) arată calcificarea condroidă tipică într-un nodul pulmonar (săgeţi), în concordanţă cu hamartom. Nodulul (săgeţile) nu prezintă activitate metabolică semnificativă. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 54-25 Hamartom pulmonar: hamartom condroid „gigant”. CT toracic axial evidenţiază o masă a lobului inferior drept foarte mare, dar leziunea conţine calcificare tipică condroidă. Leziunea a fost rezecata din cauza dimensiunilor mari si s-a descoperit ca reprezinta hamartom. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 54-26 Hamartom pulmonar: grăsime intralezională. A, CT toracic axial, care a fost obţinut pentru evaluarea unui nodul care a fost detectat incidental la radiografia toracică, arată un nodul medial superior drept nespecific. Nu există calcificare. Au fost observate câteva zone hipoatenuante (vârfuri de săgeată), care sugerează grăsime intralezională, dar nu au fost suficient de vizualizate pentru a permite un diagnostic neinvaziv sigur al hamartomului. Leziunea a fost rezecata si a fost confirmat hamartomul care contine grasime. B, CT toracic axial, care a fost obţinut la un alt pacient pentru evaluarea unui nodul care a fost detectat incidental la radiografia toracică, arată un nodul din lobul inferior drept care conţine în mod clar ţesut cu atenuare scăzută (vârful săgeţii); coeficientul de atenuare în zona de hipoatenuare a fost -65 HU, indicând prezenţa grăsimii în leziune şi în concordanţă cu hamartom. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 54-27 Hamartom pulmonar: hamartom condroid chistic. CT toracic axial arată o leziune chistică nespecifică cu pereţi subţiri a lobului inferior stâng. Această leziune s-a extins lent pe o perioadă de 7 ani, provocând în cele din urmă simptome şi determinând rezecţie, moment în care a fost stabilit diagnosticul de hamartom condroid chistic. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 54-28 Noduli pulmonari de tip meningotelial minut. A şi B, Scanările CT toracice axiale afişate în ferestrele pulmonare obţinute pentru evaluarea unui nodul din lobul superior drept confirmă prezenţa unui nodul mic din lobul superior drept (A, săgeată), precum şi a numeroşi noduli pulmonari foarte mici în lobii superiori bilateral. C şi D, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare obţinute în urma rezecţiei chirurgicale a nodulului lobului superior drept (adenocarcinom confirmat patologic; vârfurile de săgeată arată locul modificării postoperatorii) arată din nou nodulii pulmonari bilaterali mici. Aceşti noduli au fost observaţi în specimenul de rezecţie a panei lobului superior drept şi s-au conformat să reprezinte noduli pulmonari minuscoli asemănător meningoteliului. (Din Sellami D, Gotway MB, Hanks DK, Webb WR: Minute pulmonary meningothelial-like nodules: thin-section CT aspect. J Comput Assist Tomogr 25:311-313, 2001.)

eFigura 54-29 Papilomatoza traheobronşică: rezultate tipice radiografice toracice şi CT. A, Radiografia toracică frontală la un pacient cu papilomatoză traheobronşică evidenţiază mai mulţi noduli de dimensiuni variabile (săgeţi) bilateral. B, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare arată combinaţia tipică de noduli (săgeţi) şi chisturi (vârfurile de săgeţi). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 54-30 Papilomatoza traheobronşică: boala precoce. A şi B, CT axiale toracice afişate în ferestrele pulmonare arată mici noduli centrilobulari (vârfurile de săgeţi) şi cavităţi cu pereţi subţiri (săgeţi) în segmentul superior al lobului inferior drept (o distribuţie relativ dependentă). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 54-31 Papilomatoză traheobronşică: A, B, D şi E, tomografiile toracice axiale afişate în ferestrele plămânilor arată chisturi (săgeţi) şi noduli (săgeţi) cu pereţi relativ subţiri, de dimensiuni variabile. C, CT toracic axial îmbunătăţit afişat în ferestrele ţesuturilor moi arată îngroşarea peretelui traheal circumferenţial (săgeţi duble). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 54-32 Papilomatoza traheobronşică: boală progresivă cu transformare malignă. AF, Imagini CT toracice axiale afişate în ferestrele pulmonare arată creşterea progresivă a chistului şi a cavităţii cu creşterea nodularităţii legate de pereţii chistului. A şi B, CT toracic axial arată în cea mai mare parte formarea de chisturi cu pereţi subţiri (vârfuri de săgeată) cu noduritate relativ uşoară (B, săgeată). CT toracic axial obţinut la puţin peste 1 an după A şi B evidenţiază chisturi în creştere (C şi D, vârfuri de săgeţi) şi creştere marcată a opacităţii nodulare legate de segmentul posterior al bronhiei lobului superior drept (D, săgeată). E şi F, CT toracic axial efectuate la puţin peste 2 ani după A şi B arată mărirea în continuare a chisturilor şi cavităţilor pulmonare (vârfuri de săgeţi), cu creştere marcată a opacităţii nodulare cavitare a plămânului drept (săgeţi). G, Specimenul de plămân drept grosier după pneumonectomie arată modificarea chistică (vârful săgeţii) cu cavitaţie extinsă cu nodularitate murală internă (săgeţi). Opacitatea nodulară murală reprezintă dezvoltarea carcinomului cu celule scuamoase. (A la F, cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 54-33 Amiloidoza pulmonară: nodul pulmonar solitar. A, Radiografia toracică frontală arată un nodul alungit, nespecific al lobului drept inferior (săgeată). Scanările CT toracice axiale îmbunătăţite afişate în ferestrele plămânilor (B) şi ale ţesuturilor moi (C) arată un nodul lobului inferior drept lobulat, necalcificat (săgeţi). Caracteristicile imagistice sunt nespecifice, dar aspiraţia transtoracică cu ac fin şi biopsia miezului au arătat că nodulul se datorează amiloidului. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 54-34 Amiloidoza pulmonară: noduli pulmonari multipli. AD, Scanările CT toracice axiale afişate în ferestrele pulmonare arată noduli pulmonari bilaterali de dimensiuni variabile (săgeţi), care au fost indicaţi la biopsie pentru a reprezenta amiloidoza. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 54-35 Amiloidoza pulmonară: noduli, chisturi şi morfologia nodulului în interiorul chistului. AD, Scanările CT toracice axiale afişate în ferestrele plămânilor arată mai multe chisturi cu pereţi subţiri (săgeţi), dintre care unele conţin o opacitate nodulară internă slabă. Un nodul solid (C, vârf de săgeată) este prezent în lobul mijlociu drept medial. E, CT toracic axial afişat în ţesutul moale nu arată nicio dovadă de calcificare într-un nodul localizat în nodulul medial al lobului mijlociu drept (cap săgeată). F şi G, scanarea PET axială fuzionată arată utilizarea trasorului activ în nodulul medial al lobului mijlociu drept (F, vârf

de săgeată), dar nu în cadrul leziunii chistice bazale drepte. Nu a fost prezentă nicio utilizare a trasorului în celelalte focare chistice din altă parte. Excizia chirurgicală a mai multor focare chistice şi nodulare a evidenţiat amiloidoză. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 54-36 Boala de depunere a lanţului uşor. A şi B, CT axiale toracice afişate în ferestrele pulmonare arată numeroşi noduli mici, circumscrişi, distribuiţi de-a lungul septelor interlobulare şi a suprafeţelor fisurale. Distribuţia nodulilor apare perilimfatică, iar sarcoidoza a fost diagnosticul de lucru. Bronhoscopia cu biopsie transbronşică a stabilit diagnosticul de boală de depunere a lanţului uşor. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 54-37 Histiocitoza celulelor Langerhans. A şi B, tomografii toracice axiale afişate în ferestrele pulmonare efectuate la un pacient de 17 ani prezintă caracteristici în concordanţă cu histiocitoza relativ „precoce" a celulelor Langerhans: numeroşi noduli mici, unii prezentând cavitaţie (B, vârf de săgeată) şi câteva chisturi în formă bizare în curs de dezvoltare (A, săgeată). C, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare, efectuat la un fumător de 30 de ani, prezintă caracteristici în concordanţă cu histiocitoza celulelor Langerhans mai dezvoltată: chisturi proeminente, de formă bizare (săgeată), cu câţiva noduli mici, solizi şi cavitatori (vârful săgeţii). D, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare, efectuat la un fumător de 55 de ani, prezintă caracteristici în concordanţă cu histiocitoza cu celule Langerhans relativ „tardivă" sau „arsă": nenumărate zone chistice mici asemănătoare emfizemului pulmonar (care este adesea coexistent). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 54-38 Manifestare imagistică atipică a histiocitozei celulelor Langerhans. AD, Imaginile CT toracice axiale afişate în ferestrele pulmonare arată câţiva noduli mici (A şi B, săgeţi) cu o leziune cavitară cu pereţi relativ subţiri (C şi D, vârfuri de săgeţi) în lobul mijlociu drept. Caracteristicile imagistice sunt nespecifice şi diagnosticul a fost stabilit prin rezecţia în pană toracoscopică video asistată a mai multor opacităţi pulmonare. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

Referinţe

Girard N, Barbareschi M, Cordier JF, Murer B: Ce este o tumoră rară şi cum să o tratăm clinic? Eur Respir Monogr 39:85-133,

2007.

Miller DL: Neoplasme pulmonare rare. Semin Respir Crit Care Med 18:405-415, 1997.

Sekine I, Kodama T, Yokose T şi colab.: Tumori pulmonare rare - o revizuire a 32 de cazuri. Oncology 55:431-434, 1998.

Miller DL, Allen MS: Neoplasme pulmonare rare. Mayo Clin Proc 68:492-498, 1993.

Girard N, Cordier JF: Pseudotumuri şi mime reciproce ale tulburărilor pulmonare neoplazice şi non-neoplazice. Eur Respir Monographie 54:341-365, 2011.

Eyden B, Banerjee SS, Shenjere P, Fisher C: miofibroblastul şi tumorile sale. J Clin Pathol 62:236-249, 2009.

Cerfolio RJ, Allen MS, Nascimento AG şi colab.: Pseudotumuri inflamatorii ale plămânului. Ann Thorac Surg 67:933-936, 1999.

Travis WD, Rush W, Flieder DB şi colab.: Analiza de supravieţuire a 200 de tumori neuroendocrine pulmonare cu clarificarea criteriilor pentru carcinoid atipic şi separarea acestuia de carcinoid tipic. Am J Surg Pathol 22:934-944, 1998.

Ost D, Joseph C, Sogoloff H, Menezes G: Melanomul pulmonar primar: raport de caz şi revizuire a literaturii. Mayo Clin Proc 74:62-66,

1999.

Clasificarea histologică OMS a tumorilor pulmonare. În Travis WB, Brambilla A, Muller-Hermelinck HK, Harris CC, editori: Organizaţia Mondială a Sănătăţii clasificarea tumorilor. Patologia şi genetica tumorilor pulmonare, pleurei, timusului şi inimii, Lyon, Franţa, 2004, IARC Press, p. 10.

Marchevsky AM: Tumori pulmonare derivate din ţesuturi ectopice. Semin Diagn Pathol 12:172-184, 1995.

Iyoda A, Hiroshima K, Moriya Y şi colab.: Studiu prospectiv al chimioterapiei adjuvante pentru carcinomul neuroendocrin cu celule mari pulmonare. Ann Thorac Surg 82:1802-1807, 2006.

Terzi A, Lonardoni A, Falezza G şi colab: Lobectomia cu mânecă pentru cancer pulmonar cu celule non-mici şi carcinoide: rezultate în 160 de cazuri. Eur J Cardiothorac Surg 21:888-893, 2002.

Fink G, Krelbaum T, Yellin A, et al: Carcinoid pulmonar: prezentare, diagnostic şi rezultat în 142 de cazuri în Israel şi revizuirea a 640 de cazuri din literatură. Cufăr 119:1647-1651, 2001.

Travis WD, Giroux DJ, Chansky K, et al: Proiectul IASLC Lung Cancer Staging: propuneri pentru includerea tumorilor carcinoide bronho-pulmonare în următoarea (a şaptea) ediţie a clasificării TNM pentru cancerul pulmonar. J Thorac Oncol 3:1213-1223, 2008.

Travis WD: Progrese în tumorile pulmonare neuroendocrine. Ann Oncol 21 (Suppl 7):vii65-vii71, 2010.

Fazio N, Granberg D, Grossman A şi colab: Everolimus plus octreotidă cu acţiune prelungită repetabilă la pacienţii cu tumori neuroendocrine pulmonare avansate: analiza fazei 3, randomizat, controlat cu placebo RADIANT-2 Studiu. Cufăr 143:955-962, 2013.

Niho S, Kenmotsu H, Sekine I şi colab.: Chimioterapia combinată cu irinotecan şi cisplatină pentru carcinomul neuroendocrin cu celule mari al plămânului: un studiu multicentric de fază II. J Thorac Oncol 8:980984, 2013.

Sun JM, Ahn MJ, Ahn JS, et al: Chimioterapia pentru carcinomul neuroendocrin cu celule mari pulmonare: similar cu cel pentru cancerul pulmonar cu celule mici sau cancerul pulmonar cu celule mari? Lung Cancer 77:365-370, 2012.

Fournel L, Falcoz PE, Alifano M şi colab: Managementul chirurgical al carcinoamelor neuroendocrine pulmonare cu celule mari: o experienţă de 10 ani. Eur J Cardiothorac Surg 43:111-114, 2013.

Cordier JF: Bolile pulmonare orfane: de la curiozitate la îngrijorare. Bull Acad Natl Med 188:755-763, 2004.

Cadranel J, Wislez M, Antoine M: Limfom pulmonar primar. Eur Respir J 20:750-762, 2002.

Borie R, Wislez M, Thabut G şi colab: Caracteristicile clinice şi factorii de prognostic ale limfomului MALT pulmonar. Eur Respir J 34:14081416, 2009.

Oh SY, Kim WS, Kim JS şi colab.: Limfomul cu celule B din zona marginală pulmonară de tip MALT - care este un factor de prognostic şi care este tratamentul, operaţia sau chimioterapie optime?: Studiul Consorţiului pentru îmbunătăţirea supravieţuirii limfomului (CISL). Ann Hematol 89:563-568, 2010.

Cordier JF, Chailleux E, Lauque D şi colab.: Primary pulmonary limfoame. Un studiu clinic pe 70 de cazuri la pacienţi neimunocompromişi. Cufăr 103:201-208, 1993.

Kurtin PJ, Myers JL, Adlakha H şi colab: Caracteristici patologice şi clinice ale limfomului cu celule B extranodal pulmonar primar de tip MALT. Am J Surg Pathol 25:997-1008, 2001.

7. Graham BB, Mathisen DJ, Mark EJ, Takvorian RW: Primary pulmo

limfom nar. Ann Thorac Surg 80:1248-1253, 2005.

Nicholson AG, Harris NL: Limfom difuz cu celule B din zona marginală de tip ţesut limfoid asociat mucoasei (MALT). În Travis WB, Brambilla A, Muller-Hermelinck HK, Harris CC,

editori: Organizaţia Mondială a Sănătăţii clasificarea tumorilor. Patologia şi genetica tumorilor pulmonare, pleurei, timusului şi inimii, Lyon, Franţa, 2004, IARC Press, pp 88-90.

Begueret H, Vergier B, Parrens M şi colab.: Limfom primar pulmonar cu celule B mici versus hiperplazie limfoidă: evaluarea criteriilor de diagnostic în 26 de cazuri. Am J Surg Pathol 26:76-81, 2002.

Zompi S, Couderc LJ, Cadranel J şi colab.: Analiza clonalităţii limfocitelor B alveolare contribuie la strategia de diagnostic în suspiciunea clinică de limfom pulmonar. Blood 103:3208-3215, 2004.

Kido T, Yatera K, Noguchi S şi colab.: Detectarea rearanjamentelor genei MALT1 în celulele fluide BAL pentru diagnosticul limfomului de ţesut limfoid asociat mucoasei pulmonare. Cufă 141:176182, 2012.

Borie R, Wislez M, Antoine M şi colab.: Analiza clonalităţii şi fenotipării limfocitelor alveolare sugerează limfomul MALT pulmonar. Respir Med 105:1231-1237, 2011.

Ray P, Antoine M, Mary-Krause M şi colab: limfom pulmonar primar legat de SIDA. Am J Respir Crit Care Med 158:1221-1229,

1998.

Bazot M, Cadranel J, Benayoun S şi colab.: Limfom pulmonar primar legat de SIDA: constatări radiografice şi CT. Cufăr 116:12821286, 1999.

Thieblemont C, Berger F, Dumontet C, et al: Limfomul de ţesut limfoid asociat mucoasei este o boală diseminată la o treime din 158 de pacienţi analizaţi. Blood 95:802-806, 2000.

Wislez M, Cadranel J, Antoine M, şi colab: Limfom al ţesutului limfoid asociat mucoasei pulmonare: descoperiri ale scanării CT şi corelaţii patologice. Eur Respir J 14:423-429, 1999.

7. Zhang WD, Guan YB, Li CX, et al: Pulmonary mucosa-associated

limfom de ţesut limfoid: tomografie computerizată şi tomografie cu emisie de pozitroni cu fluorodeoxiglucoză 18F/tomografie computerizată rezultate şi urmărire. J Comput Assist Tomogr 35:608-613, 2011.

Zinzani PL, Pellegrini C, Gandolfi L şi colab.: Limfomul pulmonar cu celule B din zona marginală extranodal: experienţă cu regimuri care conţin fludarabină şi mitoxantronă. Hematol Oncol 2012. doi: 10.1002/hon.2039.

Levy M, Copie-Bergman C, Gameiro C şi colab.: Valoarea prognostică a translocaţiei t (11; 18) în răspunsul tumoral al limfomului gastric de grad scăzut al tipului de ţesut limfoid asociat mucoasei la chimioterapia orală. J Clin Oncol 23:5061-5066, 2005.

39a. Zucca E, Conconi A, Laszlo D şi colab.: Adăugarea de rituximab la clorambucil produce o supravieţuire superioară fără evenimente în tratamentul pacienţilor cu limfom cu celule B din zona marginală extranodal: analiza pe 5 ani a studiului randomizat IELSG-19 J Clin Oncol 3:565-572, .

Koss MN, Harris NL: Granulomatoza limfomatoidă. În Travis WB, Brambilla A, Muller-Hermelinck HK, Harris CC, editori: Organizaţia Mondială a Sănătăţii clasificarea tumorilor. Patologia şi genetica tumorilor pulmonare, pleurei, timusului şi inimii, Lyon, Franţa, 2004, IARC Press, pp 92-94.

Taniere P, Thivolet-Bejui F, Vitrey D şi colab.: Granulomatoza limfomatoidă - un raport asupra a patru cazuri: dovezi pentru fenotipul B al celulelor tumorale. Eur Respir J 12:102-106, 1998.

Pisani RJ, DeRemee RA: Implicaţii clinice ale diagnosticului histopatologic al granulomatozei limfomatoide pulmonare. Mayo Clin Proc 65:151-163, 1990.

Katzenstein AL, Doxtader E, Narendra S şi colab.: Granulomatoza limfomatoidă: informaţii obţinute pe parcursul a 4 decenii. Am J Surg Pathol 34:e35- e48, 2010.

Robak T, Kordek R, Urbanska-Rys H, et al: Activitatea ridicată a rituximabului combinat cu cladribină şi ciclofosfamidă la un pacient cu granulomatoză limfomatoidă pulmonară şi implicarea măduvei osoase. Leuk Limfom 47:1667-1669, 2006.

Guinee DG Jr, Perkins SL, Travis WD şi colab.: Proliferarea şi fenotipul celular în granulomatoza limfomatoidă: implicaţiile unui indice de proliferare mai mare în celulele B. Am J Surg Pathol 22:10931100, 1998.

Nicholson AG, Harris NL: Limfom primar pulmonar difuz cu celule B mari. În Travis WB, Brambilla A, Muller-Hermelinck HK, Harris CC, editori: Organizaţia Mondială a Sănătăţii clasificarea tumorilor. Patologia şi genetica tumorilor pulmonare, pleurei, timusului şi inimii, Lyon, Franţa, 2004, IARC Press, p. 91.

De Giacomo T, Venuta F, Anile M, et al: Limfomul non-Hodgkin, prezentând ca o masă endobronşică izolată după transplant pulmonar bilateral: raport de caz. Transplant Proc 39:3541-3544, 2007.

Goh SG, Chuah KL, Tan PH: Limfomatoza intravasculară a plămânilor şi ficatului în urma limfomului pleoapei la un bărbat chinez şi revizuirea limfomatozei intravasculare pulmonare primare. Pathology 34:82-85, 2002.

Radin AI: boala Hodgkin pulmonară primară. Cancer 65:550563, 1990.

Joseph G, Pandit M, Korfhage L: plasmacitom pulmonar primar. Cancer 71:721-724, 1993.

Koss MN, Moran CA, Frizzera G: Plasmocitoame pulmonare: un studiu clinicopatologic şi imunohistochimic de cinci cazuri. Ann Diagn Pathol 2:1-11, 1998.

Travis WD: Conceptul de tumori neuroendocrine pulmonare. În Travis WB, Brambilla A, Muller-Hermelinck HK, Harris CC, editori: Organizaţia Mondială a Sănătăţii clasificarea tumorilor. Patologia şi genetica tumorilor pulmonare, pleurei, timusului şi inimii, Lyon, Franţa, 2004, IARC Press, pp 19-20.

Davies SJ, Gosney JR, Hansell DM şi colab.: Hiperplazia celulelor neuroendocrine pulmonare idiopatice difuze: un spectru de boală subrecunoscut. Thorax 62:248-252, 2007.

Ionescu DN, Treaba D, Gilks CB, et al: Nonsmall cell pulmonar carcinom with neuroendocrin differentiation — o entitate fără semnificaţie clinică sau prognostică. Am J Surg Pathol 31:26-32, 2007.

Chong S, Lee KS, Chung MJ şi colab.: Tumori neuroendocrine ale plămânului: constatări clinice, patologice şi imagistice. Radiographics 26:41-57, 2006.

Erasmus JJ, McAdams HP, Patz EF Jr, et al: Evaluation of primary pulmonary carcinoid tumors using FDG PET. AJR Am J Roentgenol 170:1369-1373, 1998.

Kuyumcu S, Adalet I, Sanli Y, et al: Scintigrafia receptorului de somatostatina cu 111In-octreotidă în tumorile carcinoide pulmonare corelate cu constatările patologice şi 18FDG PET/CT. Ann Nucl Med 26:689-697, 2012.

Bertoletti L, Elleuch R, Kaczmarek D şi colab.: Tratamentul crioterapiei bronhoscopice al tumorii carcinoide tipice endoluminale izolate. Cufăr 130:1405-1411, 2006.

Marty-Ane CH, Costes V, Pujol JL şi colab.: Tumorile carcinoide ale plămânului: caracteristicile atipice necesită un management agresiv? Ann Thorac Surg 59:78-83, 1995.

Veronesi G, Morandi U, Alloisio M şi colab.: Carcinom neuroendocrin cu celule mari al plămânului: o analiză retrospectivă a 144 de cazuri chirurgicale. Lung Cancer 53:111-115, 2006.

Takei H, Asamura H, Maeshima A şi colab.: Carcinom neuroendocrin cu celule mari al plămânului: un studiu clinicopatologic de optzeci şi şapte de cazuri. J Thorac Cardiovasc Surg 124:285-292, 2002.

Zacharias J, Nicholson AG, Ladas GP, Goldstraw P: Carcinom neuroendocrin cu celule mari şi carcinoame cu celule mari cu morfologie neuroendocrină a plămânului: prognostic după rezecţia completă şi disecţia ganglionară sistematică. Ann Thorac Surg 75:348-352, 2003.

De Pas TM, Giovannini M, Manzotti M şi colab.: Carcinom neuroendocrin cu celule mari al plămânului care adăposteşte mutaţia EGFR şi răspunde la gefitinib. J Clin Oncol 29:e819-e822, 2011.

Iyoda A, Hiroshima K, Moriya Y şi colab.: Impactul prognostic al histologiei neuroendocrine cu celule mari la pacienţii cu carcinom pulmonar fără celule mici în stadiul patologic Ia. J Thorac Cardiovasc Surg 132:312-315, 2006.

Yousem SA, Nicholson AG: Carcinom mucoepidermoid. În Travis WB, Brambilla A, Muller-Hermelinck HK, Harris CC, editori: Organizaţia Mondială a Sănătăţii clasificarea tumorilor. Patologia şi genetica tumorilor pulmonare, pleurei, timusului şi inimii, Lyon, Franţa, 2004, IARC Press, pp 63-64.

Yousem SA, Hochholzer L: Tumori mucoepidermoide ale plămânului. Cancer 60:1346-1352, 1987.

Vadasz P, Egervary M: Tumorile bronşice mucoepidermoide: o revizuire a 34 de cazuri operate. Eur J Cardiothorac Surg 17:566-569, 2000.

Kim TS, Lee KS, Han J şi colab.: Carcinom mucoepidermoid al arborelui traheobronşic: constatări radiografice şi CT la 12 pacienţi. Radiology 212:643-648, 1999.

El Mezni F, Ben Salha I, Ismail O, et al: Mucoepidermoid carcinom of the pulmonar. O serie de 10 cazuri. Rev Pneumol Clin 61:78-82,

2005.

Ishizumi T, Tateishi U, Watanabe SI, Matsuno Y: Carcinom mucoepidermoid al plămânului: CT de înaltă rezoluţie şi constatări histopatologice în cinci cazuri. Lung Cancer 60:125-131, 2008.

Shim SS, Lee KS, Kim BT şi colab.: Leziuni pulmonare parenchimatoase focale care prezintă un potenţial de interpretare fals pozitivă şi fals negativă pe PET/CT integrat. AJR Am J Roentgenol 186:639-648, 2006.

Han SW, Kim HP, Jeon YK şi colab.: Carcinom mucoepidermoid al plămânului: ţinta potenţială a tratamentului direcţionat de EGFR. Disponibil la Lung Cancer doi: 10.1016/j.lungcan.2007.11.014, 2008.

Corrin B, Wick MR, Chang YL şi colab.: Carcinom sarcomatoid. În Travis WB, Brambilla A, Muller-Hermelinck HK, Harris CC, editori: Organizaţia Mondială a Sănătăţii clasificarea tumorilor. Patologia şi genetica tumorilor pulmonare, pleurei, timusului şi inimii, Lyon, Franţa, 2004, IARC Press, pp 53-58.

Larsen H, Sorensen JB: Blastomul pulmonar: o revizuire cu accent special pe prognostic şi tratament. Cancer Treat Rev 22:145-160, 1996.

Force S, Patterson GA: Conferinţă clinico-patologică în chirurgie toracică generală: blastom pulmonar. J Thorac Cardiovasc Surg 126:1247-1250, 2003.

LeMense GP, Reed CE, Silvestri GA: Blastomul pulmonar: o malignitate pulmonară rară. Lung Cancer 15:233-237, 1996.

Lee HJ, Goo JM, Kim KW şi colab: Blastomul pulmonar: constatări radiologice la cinci pacienţi. Clin Imaging 28:113-118, 2004.

Francis D, Jacobsen M: Blastom pulmonar. Curr Top Pathol 73:265-294, 1983.

Chaugle H, Sivardeen KA, Benbow EW, Keenan DJ: Blastom pulmonar. Eur J Cardiothorac Surg 13:615-616, 1998.

Asimakopoulos G, Krausz T, Smith PL: Rezecţia radicală a unui blastom pulmonar care implică mediastinul. Thorac Cardiovasc Surg 47:197-199, 1999.

Hill DA, Sadeghi S, Schultz MZ, et al: Pleuropulmonary blastom in an adult: an initial case report. Cancer 85:2368-23 74, 1999.

Cutler CS, Michel RP, Yassa M, Langleben A: Blastomul pulmonar: raport de caz al unui pacient cu o remisiune de 7 ani şi revizuirea experienţei chimioterapiei în literatura mondială. Cancer 82:462-467, 1998.

Fishback NF, Travis WD, Moran CA şi colab.: Carcinom pleomorf al plămânului (spindle/giant cell). O corelaţie clinicopatologică de 78 de cazuri. Cancer 73:2936-2945, 1994.

Rossi G, Cavazza A, Sturm N şi colab.: Carcinoame pulmonare cu elemente pleomorfe, sarcomatoide sau sarcomatoase: un studiu clinico-patologic şi imunohistochimic a 75 de cazuri. Am J Surg Pathol 27:311-324, 2003.

Ginsberg SS, Buzaid AC, Stern H, Carter D: Carcinom cu celule gigantice al plămânului. Cancer 70:606-610, 1992.

Koss MN, Hochholzer L, Frommelt RA: Carcinosarcoame pulmonare: un studiu clinicopatologic pe 66 de pacienţi. Am J Surg Pathol 23:15141526, 1999.

Kim TH, Kim SJ, Ryu YH şi colab.: Carcinomul pleomorf al plămânului: compararea caracteristicilor CT şi a constatărilor patologice. Radiologie 232:554-559, 2004.

Kim TS, Han J, Lee KS şi colab.: Constatări CT ale carcinomului pleomorf al plămânului rezecat chirurgical la 30 de pacienţi. AJR Am J Roentgenol 185:120-125, 2005.

Martin LW, Correa AM, Ordonez NG şi colab.: Carcinomul sarcomatoid al plămânului: un predictor de prognostic prost. Ann ThoracSurg 84:973981, 2007.

Pelosi G, Scarpa A, Manzotti M şi colab: Analiza mutaţională a genei K-ras susţine o origine monoclonală a carcinomului pleomorf bifazic al plămânului. Mod Pathol 17:538-546, 2004.

Jiang X, Liu Y, Chen C şi colab.: Valoarea biomarkerilor la pacienţii cu carcinom sarcomatoid pulmonar: analiza moleculară a 33 de cazuri. Clin Lung Cancer 13:288-296, 2012.

Yendamuri S, Caty L, Pine M şi colab: Rezultatele carcinomului sarcomatoid pulmonar: o analiză a bazei de date de supraveghere, epidemiologie şi rezultate finale. Chirurgie 152:397-402, 2012.

Giroux Leprieur E, Antoine M, Vieira T şi colab.: Caracteristici clinice şi moleculare la pacienţii cu carcinom pulmonar avansat non-mici, refractar la chimioterapia de primă linie pe bază de platină. Lung Cancer 79:167-172, 2013.

Travis WD: Neoplasme sarcomatoide ale plămânilor şi pleurei. Arch Pathol Lab Med 134:1645-1658, 2010.

Etienne-Mastroianni B, Falchero L, Chalabreysse L şi colab.: Sarcoame primare ale plămânului: un studiu clinicopatologic a 12 cazuri. Lung Cancer 38:283-289, 2002.

Spraker MB, Bair E, Bair R şi colab: O analiză a caracteristicilor pacientului şi a rezultatelor clinice în sarcomul pulmonar primar. J Thorac Oncol 8:147-151, 2013.

Regnard JF, Icard P Guibert L, et al: Factori de prognostic şi rezultate după tratamentul chirurgical al sarcoamelor primare ale plămânului. Ann Thorac Surg 68:227-231, 1999.

Penel N, Lartigau E, Fournier C, et al: Sarcomes des tissus mous thoraciques de l'adulte: etude retrospective de 40 cas. Ann Chir 128:237-245, 2003.

Pelmus M, Guillou L, Hostein I, et al: Sarcom sinovial monofazic fibros şi slab diferenţiat: reevaluare imunohistochimică a cazurilor pozitive de 60 t(X;18)(SYT-SSX). Am J Surg Pathol 26:1434-1440, 2002.

Coindre JM, Trojani M, Contesso G, et al: Reproductibilitatea unui sistem de clasificare histopatologică pentru sarcomul de ţesut moale la adulţi. Cancer 58:306-309, 1986.

Porte HL, Metois DG, Leroy X şi colab.: Tratamentul chirurgical al sarcomului primar al plămânului. Eur J Cardiothorac Surg 18:136-142,

2000.

Janssen JP Mulder JJ, Wagenaar SS, et al: Sarcom primar al plămânului: un studiu clinic cu urmărire pe termen lung. Ann Thorac Surg 58:1151-1155, 1994.

Keel SB, Bacha E, Mark EJ şi colab.: Sarcom pulmonar primar: un studiu clinicopatologic pe 26 de cazuri. Mod Pathol 12:1124-1131,

1999.

Conte B, Leitner J: Leiomiosarcomul pulmonar. J Thorac Cardiovasc Surg 105:1119-1120, 1993.

Stinchcombe TE, Walters R, Khandani AH, Socinski MA: Sarcomul indus de radiaţii după terapia cu radiaţii toracice cu doze mari în cancerul pulmonar fără celule mici. J Clin Oncol 25:1621-1623, 2007.

Jadvar H, Fischman AJ: Evaluarea tumorilor rare cu (F-18) tomografie cu emisie de pozitroni cu fluorodeoxiglucoză. Clin Positron Imaging 2:153-158, 1999.

Sarcoma Meta-analysis Collaboration (SMAC): Chimioterapia adjuvantă pentru sarcomul de ţesut moale rezecabil localizat la adulţi. Cochrane Database Syst Rev (4):CD001419, 2000.

Boroumand N, Raja V, Jones DV, Haque AK: Varianta SYT-SSX2 a sarcomului sinovial pulmonar primar cu expresia focală a proteinei CD117 (c-Kit) şi un rezultat clinic slab. Arch Pathol Lab Med 12 7:e201-e204, 2003.

Moran CA, Suster S, Abbondanzo SL, Koss MN: Leiomiosarcoame primare ale plămânului: un studiu clinicopatologic şi imunohistochimic a 18 cazuri. Mod Pathol 10:121-128, 1997.

Yi JE, Tazelaar HD, Burke A, Manabe T: Sarcomul arterei pulmonare. În Travis WB, Brambilla A, Muller-Hermelinck HK, Harris CC, editori: Organizaţia Mondială a Sănătăţii clasificarea tumorilor. Patologia şi genetica tumorilor pulmonare, pleurei, timusului şi inimii, Lyon, Franţa, 2004, IARC Press, pp 109-110.

Devouassoux M, Thivolet Bejui F, Tabone E, et al: Sarcomul arterei pulmonare. Rev Mal Respir 15:295-299, 1998.

Parish JM, Rosenow EC 3rd, Swensen SJ, Crotty TB: Sarcomul arterei pulmonare. Caracteristici clinice. Chest 110:1480-1488, 1996.

Yi CA, Lee KS, Choe YH, şi colab.: Tomografia computerizată în sarcomul arterei pulmonare: caracteristici distinctive de boala embolică pulmonară. J Comput Assist Tomogr 28:34-39, 2004.

Mussot S, Ghigna MR, Mercier O, et al: Studiu instituţional retrospectiv pe 31 de pacienţi trataţi pentru sarcom de arteră pulmonară. Eur J Cardiothorac Surg 43:787-793, 2013.

Girard N, Triby-Moreau C, Benabidallah S, et al: Pulmonary artery sarcoma, a paradigm of orphan thoracic oncology. Presse Med 38:1167-1170, 2009.

Kim HK, Choi YS, Kim K şi colab.: Tratament chirurgical pentru sarcomul arterei pulmonare. Eur J Cardiothorac Surg 33:712-716, 2008.

Travis WD, Tazelaar HD, Miettinen M: Hemangioendoteliom/angiosarcom epitelioid. În Travis WB, Brambilla A, Muller-Hermelinck HK, Harris CC, editori: Organizaţia Mondială a Sănătăţii clasificarea tumorilor. Patologia şi genetica tumorilor pulmonare, pleurei, timusului şi inimii, Lyon, Franţa, 2004, IARC Press, pp 97-98.

Dail DH, Liebow AA, Gmelich JT şi colab.: Tumoarea pulmonară intravasculară, bronhiolară şi alveolară (IVBAT). O analiză a douăzeci de cazuri de tumoră endotelială sclerozantă particulară. Cancer 51:452-464, 1983.

Mehrabi A, Kashfi A, Fonouni H şi colab.: Hemangioendoteliom epitelioid hepatic malign primar: o revizuire cuprinzătoare a literaturii cu accent pe terapia chirurgicală. Cancer 107:21082121, 2006.

Lau K, Massad M, Pollak C şi colab.: Modele clinice şi rezultat în hemangioendoteliom epitelioid cu sau fără implicare pulmonară: perspective dintr-un registru de internet în studiul unui cancer rar. J Thorac Oncol 6:651-652, 2011.

Boudousquie AC, Lawce HJ, Sherman R şi colab.: Translocare complexă (7;22) identificată într-un hemangioendoteliom epitelioid. Cancer Genet Cytogenet 92:116-121, 1996.

Kitaichi M, Nagai S, Nishimura K şi colab.: Hemangioendoteliom epitelioid pulmonar la 21 de pacienţi, inclusiv trei cu regresie spontană parţială. Eur Respir J 12:89-96, 1998.

Fagen K, Silverman ED, Cole RL: Detectarea unui hemangioendoteliom epitelioid pulmonar prin scanarea PET FDG. Clin Nucl Med 29:7579, 2004.

Bagan P, Hassan M, Le Pimpec Barthes F şi colab: Factori de prognostic şi indicaţii chirurgicale ale hemangioendoteliomului epitelioid pulmonar: o revizuire a literaturii. Ann Thorac Surg 82:2010-2013,

2006.

Mizota A, Shitara K, Fukui T: Chimioterapia cu Bevacizumab pentru hemangioendoteliom epitelioid pulmonar cu dispnee severă. Cufăr 140:1312-1318, 2011.

Ye B, Li W, Feng J şi colab.: Tratamentul hemangioendoteliomului epitelioid pulmonar cu chimioterapie combinată: raportul a trei cazuri şi trecerea în revistă a literaturii. Oncol Lett 5:1491-1496, 2013.

Atasoy C, Fitoz S, Yigit H şi colab.: Constatări radiografice, CT şi RMN în angiosarcomul pulmonar primar. Clin Imaging 25:337-340, 2001.

Pettinato G, Manivel JC, De Rosa N, Dehner LP: Inflamatory myo- fibroblastic tumor (plasma cell granuloma). Studiu clinicopatologic a 20 de cazuri cu observaţii imunohistochimice şi ultrastructurale. Am J Clin Pathol 94:538-546, 1990.

Matsubara O, Tan-Liu NS, Kenney RM, Mark EJ: Pseudotumuri inflamatorii ale plămânului: progresie de la pneumonie organizatoare la histiocitom fibros sau la granulom plasmatic în 32 de cazuri. Hum Pathol 19:807-814, 1988.

Gal AA, Koss MN, McCarthy WF, Hochholzer L: Factori de prognostic în leziunile fibrohistiocitare pulmonare. Cancer 73:1817-1824, 1994.

Gomez-Roman JJ, Sanchez-Velasco P Ocejo-Vinyals G, et al: Human herpesvirus-8 genes are expressed in pulmonary inflammatory myo-fibroblastic tumor (pseudotumor inflamator). Am J Surg Pathol 25:624-629, 2001.

Yamamoto H, Yamaguchi H, Aishima S şi colab.: Tumora miofibroblastică inflamatorie versus boala sclerozantă legată de IgG4 şi pseudotumorul inflamator: un studiu clinicopatologic comparativ. Am J Surg Pathol 33:1330-1340, 2009.

Snyder CS, Dell'Aquila M, Haghighi P, şi colab: Modificări clonale în pseudotumorul inflamator al plămânului: un raport de caz. Cancer 76:1545-1549, 1995.

Coffin CM, Hornick JL, Fletcher CD: Tumora miofibroblastică inflamatorie: comparaţie a caracteristicilor clinicopatologice, histologice şi imunohistochimice, inclusiv expresia ALK în cazuri atipice şi agresive. Am J Surg Pathol 31:509-520, 2007.

Lawrence B, Perez-Atayde A, Hibbard MK şi colab.: oncogene TPM3-ALK şi TPM4-ALK în tumorile miofibroblastice inflamatorii. Am J Pathol 157:377-384, 2000.

Takeuchi K, Soda M, Togashi Y şi colab.: Tumora miofibroblastică inflamatorie pulmonară care exprimă o fuziune nouă, PPFIBP1-ALK: reevaluarea imunohistochimiei anti-ALK ca instrument pentru identificarea noii fuziuni ALK. Clin Cancer Res 17:3341-3348, 2011.

Jung SH, Yim SH, Hu HJ şi colab.: Copiaţi modificările numărului şi profilurile de expresie ale genelor candidate într-o tumoră miofibroblastică inflamatorie pulmonară. Lung Cancer 70:152-157, 2010.

Kim TS, Han J, Kim GY şi colab: Pseudotumor inflamator pulmonar (tumoare miofibroblastică inflamatorie): caracteristici CT cu corelaţie patologică. J Comput Assist Tomogr 29:633-639, 2005.

Hosler GA, Steinberg DM, Sheth S şi colab.: Pseudotumor inflamator: o dilemă de diagnostic în citopatologie. Diagn Cytopathol 31:267-270, 2004.

Fabre D, Fadel E, Singhal S şi colab.: Rezecţia completă a pseudotumorilor inflamatorii pulmonare are un prognostic excelent pe termen lung. J Thorac Cardiovasc Surg 137:435-440, 2009.

Kim JH, Cho JH, Park MS şi colab: Pseudotumor inflamator pulmonar - un raport de 28 de cazuri. Korean J Intern Med 17:252258, 2002.

Butrynski JE, D'Adamo DR, Hornick JL şi colab: Crizotinib în tumora miofibroblastică inflamatorie rearanjată ALK. N Engl J Med 363:1727-1733, 2010.

Flieder DB, Suster S, Moran CA: Leziuni fibroinflamatorii idiopatice (fibrozante/sclerozante) ale mediastinului: un studiu de 30 de cazuri cu accent pe eterogenitatea morfologică. Mod Pathol 12:257264, 1999.

Rossi SE, McAdams HP, Rosado-de-Christenson ML, et al: Fibrosing mediastinitis. Radiographics 21:737-757, 2001.

Mole TM, Glover J, Sheppard MN: Mediastinita sclerozantă: un raport asupra a 18 cazuri. Thorax 50:280-283, 1995.

Mathisen DJ, Grillo HC: Manifestarea clinică a fibrozei mediastinale şi a histoplasmozei. Ann Thorac Surg 54:1053-1057, 1992.

Inoue M, Nose N, Nishikawa H, et al: Tratamentul cu succes al mediastinitei sclerozante cu un nivel ridicat de IgG4 seric. Gen Thorac Cardiovasc Surg 55:431-433, 2007.

Yousem SA, Hochholzer L: Granulom hialinizant pulmonar. Am J Clin Pathol 87:1-6, 1987.

Chapman EM, Gown A, Mazziotta R, Churg A: Granulom hialinizant pulmonar cu creştere asociată a IgG4 serică şi tisulară care apare la un pacient cu antecedente de sarcoidoză. Am J Surg Pathol 36:774-778, 2012.

Kaleem Z, Fitzpatrick MM, Ritter JH: Meningiom pulmonar primar. Raportarea unui caz şi trecerea în revistă a literaturii de specialitate. Arch Pathol Lab Med 121:631-636, 1997.

Fletcher JA, Pinkus GS, Donovan K şi colab: Rearanjarea clonală a benzii cromozomilor 6p21 în componenta mezenchimală a hamartomului condroid pulmonar. Cancer Res 52:6224-6228, 1992.

Mizutani E, Tsuta K, Maeshima AM şi colab: Minute pulmonary meningothelial-like nodules: clinicopathologic analysis of 121 patients. Hum Pathol 40:678-682, 2009.

Flieder DB, Koss MN, Nicholson A şi colab.: Papiloame pulmonare solitare la adulţi: un studiu clinicopatologic şi hibridizare in situ a 14 cazuri combinate cu 27 de cazuri din literatură. Am J Surg Pathol 22:1328-1342, 1998.

Al-Saleem T, Peale AR, Norris CM: Papilomatoza multiplă a tractului respirator inferior: studiu clinic şi patologic a 11 cazuri. Cancer 22:1173-1184, 1968.

Rezazadeh A, Laber DA, Ghim SJ, et al: Rolul virusului papiloma uman în cancerul pulmonar: o revizuire a dovezilor. Am J Med Sci 338:6467, 2009.

Popper HH, Wirnsberger G, Juttner-Smolle FM şi colab.: Valoarea predictivă a tipării virusului papiloma uman (HPV) în prognosticul papiloamelor cu celule scuamoase bronşice. Histopathology 21:323-330, 1992.

Yuan H, Myers S, Wang J şi colab.: Utilizarea celulelor reprogramate pentru a identifica terapia pentru papilomatoza respiratorie. N Engl J Med 367:12201227, 2012.

Abbondanzo SL, Rush W, Bijwaard KE, Koss MN: Hiperplazia limfoidă nodulară a plămânului: un studiu clinicopatologic pe 14 cazuri. Am J Surg Pathol 24:587-597, 2000.

Guinee DG Jr, Franks TJ, Gerbino AJ şi colab.: Hiperplazia limfoidă nodulară pulmonară (pseudolimfom pulmonar): semnificaţia numărului crescut de celule plasmatice IgG4-pozitive. Am J Surg Pathol 37:699-709, 2013.

Cordier JF, Loire R, Brune J: Amiloidoza tractului respirator inferior. Caracteristici clinice şi patologice la o serie de 21 de pacienţi. Chest 90:827-831, 1986.

Cordier JF: Amiloidoza pulmonară în tulburările hematologice. Semin Respir Crit Care Med 26:502-513, 2005.

Westermark P Benson MD, Buxbaum JN, et al: Amyloid: toward terminology clarification. Raport al Comitetului de nomenclatură al Societăţii Internaţionale de Amiloidoză. Amyloid 12:1-4, 2005.

Kobayashi H, Mastuoka R, Kitamura S şi colab.: Sindromul Sjogren cu bule multiple şi amiloidoză nodulară pulmonară. Chest 94:438-440, 1988.

Pusztaszeri M, Kamel EM, Artemisia S, et al: Nodular pseudotumoral pulmonary amiloidosis mimicking pulmonary carcinoma. Thorax 60:440, 2005.

Bierny JP: Amiloidoza primară multinodulară a plămânului: diagnostic prin biopsie cu ac. AJR Am J Roentgenol 131:1082-1083, 1978.

Suzuki H, Matsui K, Hirashima T şi colab: Trei cazuri de amiloidoză pulmonară nodulară cu o observaţie pe termen lung. Int Med 45:283-286, 2006.

Dyke PC, Demaray MJ, Delavan JW, Rasmussen RA: Amiloidomul pulmonar. Am J Clin Pathol 61:301-305, 1974.

Buxbaum J, Gallo G: boala de depunere de imunoglobuline monoclonale nonamiloidotice. Boli de depunere a lanţului uşor, a lanţului greu şi a depunerilor de lanţ uşor şi greu. Hematol Oncol Clin North Am 13:12351248, 1999.

Girard N, Vasiljevic A, Cottin V, et al.: Insuficienţă respiratorie cu bronşiectazi difuze şi crioglobulinemie. Eur Respir J 31:13 74-1378,

2008.

Colombat M, Stern M, Groussard O, et al: Pulmonary cystic disorder related to light chain deposition disease. Am J Respir Crit Care Med 173:777-780, 2006.

Bhargava P, Rushin JM, Rusnock EJ şi colab.: Boala de depunere a lanţului uşor pulmonar: raportul a cinci cazuri şi trecerea în revistă a literaturii. Am JSurg Pathol 31:267-276, 2007.

Vassallo R, Ryu JH, Colby TV şi colab.: Histiocitoza celulelor Langerhans pulmonare. N Engl J Med 342:1969-1978, 2000.

Harari S, Caminati A: Histiocitoza celulelor pulmonare Langerhans. Monografia Eur Respiratory Society 46:155-175, 2009.

Tazi A: Histiocitoză cu celule Langerhans pulmonare adulte. Eur Respir J 27:1272-1285, 2006.

Tazi A, Moreau J, Bergeron A, et al: Dovada că celulele Langerhans în histiocitoza celulelor Langerhans pulmonare adulte sunt celule dendritice mature: importanţa micromediului citokinelor. J Immunol 163:3511-3515, 1999.

Yu RC, Chu C, Buluwela L, Chu AC: Proliferarea clonală a celulelor Langerhans în histiocitoza celulelor Langerhans. Lancet 343:767-768, 1994.

Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF şi colab: Eficacitatea dramatică a vemurafenibului atât în boala Erdheim-Chester multisistemică, cât şi refractară şi histiocitoza celulelor Langerhans care adăpostește mutaţia BRAF V600E. Blood 121:1495-1500, 2013.

Krajicek BJ, Ryu JH, Hartman TE şi colab: PET anormal de fluorodeoxiglucoză în histiocitoza celulelor Langerhans pulmonare. Cufăr 135:1542-1549, 2009.

Saven A, Burian C: Activitatea cladribinei în histiocitoza celulelor Langerhans adulte. Blood 93:4125-4130, 1999.

Lazor R, Etienne-Mastroianni B, Khouatra C şi colab.: Histiocitoză cu celule Langerhans pulmonare difuze progresive îmbunătăţită prin chimioterapie cu cladribină. Thorax 64:274-275, 2009.

TUMORI MALIGNE METASTATICE

DOUGLAS A. ARENBERG, MD • ALLAN PICKENS, MD

INTRODUCERE

Epidemiologie

Istoricul clinic

MECANISMUL METASTAZELOR LA PLAMAN

DIAGNOSTIC

Diagnostic diferenţial

Distingerea metastazelor de tumorile pulmonare primare

Patologie

Opţiuni pentru obţinerea unui diagnostic de ţesut

TRATAMENT

Terapia multimodală a bolilor potenţial vindecabile

Îngrijiri paliative

Ablaţia cu radiofrecvenţă a metastazelor

Rezecţia chirurgicală a metastazelor

INTRODUCERE

Plămânul este un loc comun pentru metastazarea tumorilor maligne din alte organe. Logica ar sugera că plămânul este o destinaţie atât de comună pentru metastaze, deoarece singur primește întregul debit cardiac.1 Într-adevăr, acest lucru probabil joacă un rol în eventuala însămânţare a plămânilor atunci când cancerele metastazează pe calea hematogenă. Cu toate acestea, o înţelegere mai detaliată a mecanismelor moleculare care dictează metastazele specifice unui organ a arătat clar că proprietăţile specifice ale tumorii primare şi micromediul ţesutului de origine şi al plămânului joacă un rol semnificativ în direcţionarea procesului de metastază către plămân. Paget a propus iniţial ceea ce a devenit cunoscut sub numele de ipoteza „sămânţă şi sol" în 1889, pe baza observaţiilor sale despre natura non-aleatorie a metastazelor cancerului de sân. fiziopatologia metastazelor, abordări pentru a ajuta la distingerea metastazelor de cancerul pulmonar primar, progrese în metodele de diagnosticare şi opţiuni de tratament care variază de la paliaţie la intervenţia chirurgicală curativă.

EPIDEMIOLOGIE

Estimările incidenţei metastazelor pulmonare în rândul pacienţilor cu cancer variază de la 20% la 40%.1,4 Cu toate acestea, estimările incidenţei metastazelor pulmonare au limitări. Cele mai multe serii se concentrează pe un singur tip de tumoră ca origine a metastazelor pulmonare. Incidenta metastazelor pulmonare variaza si in functie de mijloacele folosite pentru depistare si pentru urmarire; o incidenţă mai mică este raportată dacă metastazele sunt detectate prin prezenţa simptomelor respiratorii şi creşte progresiv când metastazele sunt detectate prin supraveghere de rutină cu radiografii toracice sau cu tomografie computerizată (CT) sau date autopsie. Nu este surprinzător că detectarea metastazelor pentru orice tip de tumoră solidă va fi mai mare atunci când tomografia cu emisie de 18F-fluorodeoxiglucosepozitroni (PET) este utilizată ca metodă de supraveghere.

ISTORIC CLINIC

Nodulii sau revărsările pulmonare care se dezvoltă în contextul unui neoplasm extrapulmonar pot fi fie sincroni (descoperiţi în acelaşi timp cu tumora primară), fie

metacroni (descoperiţi la o anumită perioadă după tumora solidă iniţială, fie incidental în cursul urmăririi unei malignităţi anterioare, fie în contextul unor noi simptome pulmonare). Datorită gradului mare de rezervă a funcţiei pulmonare la majoritatea indivizilor, metastazele la plămâni produc rareori simptome şi chiar şi pacienţii cu o sarcină tumorală metastatică mare pot prezenta simptome pulmonare minime sau deloc. Când simptomele nespecifice de tuse, dispnee sau durere toracică şi disconfort pot fi atribuite leziunilor metastatice, ele rezultă, de obicei, fie dintr-o încărcare tumorală foarte mare (fig. 55-1), din infiltrarea limfatică extinsă, implicarea căilor respiratorii, fie dintr-un revărsat pleural mare. Primul indiciu al prezenţei metastazei pulmonare vine cel mai frecvent din radiografiile de supraveghere la pacienţii cu cancer anterior cunoscut. Cea mai frecventă prezentare a metastazelor pulmonare este descoperirea unor noduli multipli în lobii inferiori. Descoperirea unui nodul pulmonar solitar incidental ca prim semn al unui neoplasm extrapulmonar face ca distincţia metastazelor de cea a unei tumori pulmonare primare să fie dificilă. Examenul fizic este puţin probabil să dezvăluie dovezi de metastază pulmonară, dar, în contextul unui nodul pulmonar solitar, examinarea ar trebui să includă o căutare a malignităţii în altă parte a corpului (de exemplu, mase mamare sau abdominale, ganglioni limfatici măriţi). Rareori, o metastază poate afecta căile respiratorii centrale mai mari, producând respiraţie şuierătoare localizată, pe care un clinician priceput le descoperă la auscultare. Acumularea de lichid pleural malign produce constatările fizice ale sunetelor respiratorii reduse, o notă de percuţie plictisitoare şi fremitus tactil scăzut.

MECANISMUL METASTAZELOR LA PLAMAN

Când se consideră că plămânul primeşte întregul debit cardiac, este poate surprinzător că metastazele pulmonare nu sunt chiar mai frecvente în rândul pacienţilor cu cancer. Cu toate acestea, cercetările au arătat că majoritatea celulelor canceroase care circulă în sânge nu duc niciodată la o focalizare metastatică evidentă clinic6,7 sugerând că simplul acces la plămâni nu este suficient pentru a duce la metastaze evidente clinic. Prin urmare, mecanismele suplimentare trebuie să ţină cont de tendinţa anumitor tumori de a însămânţa organe îndepărtate în mod preferabil.

Unul dintre procesele principale implică exprimarea receptorilor care se leagă de liganzi în situsurile metastatice. Chemokinele sunt un grup de citokine mici descoperite iniţial ca mediatori ai traficului de leucocite. Chemokinele mediază mai multe aspecte patologice importante ale biologiei tumorii, inclusiv angiogeneza, proliferarea celulară, invazia şi metastaza.8 Modelul de exprimare constitutivă a receptorilor de chemokine pe celulele canceroase, combinat cu expresia liganzilor de chemokine corespunzători în diferite organe, poate fi responsabil pentru modelul specific de organ al metastazei unei varietăţi de tipuri de tumori solide, inclusiv cancerul pulmonar şi mamar, de exemplu. Receptorii de chemokine CXCR4 şi CCR7 sunt foarte exprimaţi în liniile celulare de cancer de sân uman, în probele de tumoră mamară primară şi în metastazele acestora. Liganzii corespunzători pentru receptorii CXCR4 şi CCR7, CXCL12 şi CCL21, sunt exprimaţi constitutiv în organele la care aceste tumori metastazează în mod obişnuit (plămâni, creier, oase şi ganglioni limfatici).11 În liniile celulare de cancer de sân, semnalizarea prin receptorii CXCR4 sau

CCR7 promovează migrarea şi invazia in vitro. Cel mai interesant este că anticorpii sau antagoniştii de molecule mici direcţionaţi împotriva CXCR4 au afectat semnificativ metastaza celulelor canceroase de sân la ganglionii limfatici regionali şi plămâni in vivo. În plus, melanomul malign, care are un model metastatic similar cu cancerul de sân, dar şi o incidenţă mare a metastazelor cutanate, a arătat o expresie ridicată a receptorului de chemokine CCR10 în plus faţă de CXCR4 şi CCR7. Ligandul pentru CCR10 (chemokine care atrag celulele T cutanate sau CTACK/CCL27) este foarte exprimat în derma normală.12 Într-un studiu al metastazelor cancerului pulmonar cu celule non-mici, celulele metastatice s-au dovedit a fi îmbogăţite pentru expresia CXCR4 în comparaţie cu celulele din tumorile primare, sugerând că supravieţuiesc în celulele CX4 sau au un avantaj în supravieţuirea celulelor CR4. nişa metastatică.10 Receptorii de chemokine de pe celulele canceroase, în acord cu expresia specifică tisulară a liganzilor lor de chemokine, par să aibă un rol critic în determinarea destinaţiei metastatice a celulelor tumorale circulante.

Anumite procese moleculare pot creşte permeabilitatea vasculară pulmonară la celulele metastatice. Într-un studiu elegant, s-a demonstrat că factorul de creştere transformator-Ş primeşte celulele canceroase de sân pentru metastazele specifice plămânilor prin reglarea în sus a genei angiopoieti-like 4 (ANGPTL4). ANGPTL4 derivat din celulele tumorale a perturbat joncţiunile celulelor microvasculare pulmonare, crescând permeabilitatea capilarelor pulmonare şi facilitând trecerea celulelor tumorale în parenchimul pulmonar. În schimb, în sinusoidele măduvei osoase, care sunt în mod normal paturi microvasculare mai permeabile, acest mecanism nu conferă un avantaj.13

Alte procese pot ajuta la susţinerea celulei metastatice în nişa sa pulmonară. Într-un alt studiu elegant la şoarece, s-a demonstrat că celulele tumorale sunt precedate în nişa metastatică de celule derivate din măduva osoasă (BMDC) care exprimă receptorul factorului de creştere a celulelor endoteliale vasculare de tip 1 (VEGFR1+ BMDC). Aceşti autori au demonstrat că BMDC-urile VEGFR1+ au fost celule progenitoare hematopoietice care (1) au ajuns la locul metastatic înaintea celulelor tumorale, (2) s-au acumulat în organul ţintă al metastazei fie după injectarea celulelor tumorale, fie după tratamentul cu medii condiţionate de celule tumorale şi (3) au stabilit o nişă premetastatică într-o manieră specifică tumorii (adică au stabilit un model permisiv de variaţie a unui organ metastatic într-un anumit organ). tip).

În cele din urmă, alte procese pot îmbunătăţi aderenţa specifică plămânilor. După cum au ilustrat Brown şi Ruoslahti14, proteina, metaderina, a fost găsită prin prezentarea fagilor a fi prezentă pe suprafaţa celulelor metastatice ale cancerului de sân, ceea ce a permis preferabil aderarea la endoteliul vascular pulmonar. interacţiuni.

O perfecţionare suplimentară a înţelegerii noastre a mecanismelor metastazelor provine dintr-un studiu care a examinat sânge eferent izolat din tumorile primare la şoareci şi a constatat că tumorile primare exprimă şi fragmente tumorale constând atât din celule maligne, cât şi din fibroblaste stromale gazdă. Foarte important, viabilitatea celulelor maligne circulante a fost de aproape două ori mai mare în aceste fragmente tumorale heterotipice decât în celulele tumorale unice eliminate din tumora primară. Aceste

fibroblaste stromale însoţitoare au supravieţuit, au proliferat şi au conferit un avantaj de supravieţuire depozitelor metastatice pulmonare. Când cercetătorii au epuizat selectiv fibroblastele asociate carcinomului de la şoareci după îndepărtarea tumorii primare, creşterea depozitelor metastatice a fost inhibată semnificativ. Studiul a demonstrat în continuare că metastazele cerebrale umane, dar nu tumorile cerebrale primare, au conţinut fibroblaste asociate carcinomului, susţinând ipoteza că fibroblastele au îmbunătăţit procesul malign metastatic. Această serie de experimente proiectată şi executată elegant, care au necesitat tehnici moleculare moderne şi urmărirea descendenţei celulelor, a adus câmpul înapoi în cerc complet la ipoteza seminţelor şi a solului a lui Paget, deoarece, aşa cum subliniază în mod corect autorii, celulele tumorale facilitează metastaza pulmonară „aducându-şi propriul sol". metastazele specifice organelor pot fi de aşteptat să conducă căutarea de noi tratamente pentru a preveni metastazele canceroase. Metastazele sunt aproape universal responsabile pentru mortalitatea prin cancer şi, dacă metastazele pot fi prevenite sau tratate prin strategii noi bazate pe aceste perspective moleculare, supravieţuirea cu cancer (spre deosebire de un tratament pentru cancer) este un obiectiv atins. În Figura 55-2 este prezentată o diagramă care ilustrează mecanismele potenţiale din spatele metastazei specifice ţesuturilor la plămâni de la afecţiunile maligne extrapulmonare.

DIAGNOSTIC

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Având în vedere gama de opţiuni diagnostice şi terapeutice în cazurile de metastază pulmonară cunoscută sau suspectată, îngrijirea pacientului este optimă atunci când este furnizată în contextul unei echipe multidisciplinare. De exemplu, atunci când se decide dacă să biopsieze un nodul pulmonar la un pacient cu cancer anterior, un medic toracic este bine deservit dacă vorbeşte cu oncologul şi/sau chirurgul pentru a afla dacă un pacient cu cancer metastatic are opţiuni terapeutice şi dacă rezultatele unei biopsii ar modifica aceste opţiuni. Dacă un pacient cu un nodul solitar suspectat a fi o metastază pulmonară izolată este candidat la intervenţie chirurgicală şi o rezecţie completă este fezabilă, este posibil ca un diagnostic preoperator de ţesut să nu modifice planul de tratament şi, dacă da, nu ar trebui întreprins. În schimb, chirurgii pot prefera un diagnostic preoperator de ţesut pentru a îmbunătăţi discuţia cu pacientul despre riscuri, beneficii şi alternative. Chirurgii pot prefera, de asemenea, să ştie dacă un nodul este o metastază sau un cancer pulmonar primar în planificarea procedurii chirurgicale adecvate, fie un

lobectomie sau o segmentectomie anatomică. Din aceste motive şi din alte motive, managementul acestor pacienţi este cel mai bine servit atunci când clinicienii sunt capabili să-şi comunice cu uşurinţă preocupările specifice pacientului unul altuia, cum ar fi într-o conferinţă multidisciplinară.

În general, pacientul cu antecedente de cancer şi suspiciune de metastază pulmonară trebuie tratat cu cunoaşterea mai multor factori care interacţionează: tipul de cancer anterior, istoria sa naturală, tendinţa sa de a provoca metastaze pulmonare, sensibilitatea la terapie sistemică sau radioterapie şi numărul şi localizarea nodulilor pulmonari. O decizie

de biopsie ar trebui să ia în considerare probabilitatea unui diagnostic alternativ şi dacă rezultatele biopsiei vor schimba opţiunile de management. Posibilităţile de diagnostic pentru un nodul pulmonar sau noduli multipli la pacientul cu

Tabelul 55-1 Diagnosticul diferenţial al nodulilor pulmonari unici sau multipli la pacienţii cu cancer anterior

MALIGNANT

Metastaze

Cancer pulmonar primar

BENIGN

Infecţios

Infecţie fungică

Infecţie micobacteriană

Nocardie

Embolii septici

Neinfecţios

Noduli reumatoizi

Hamatoma

carcinoid

Sarcoidoza

Pneumonie organizatoare criptogenă

Vasculita (angita granulomatoasa)

antecedentele de cancer variază în funcţie de tipul de cancer anterior. De exemplu, implicaţiile găsirii unui nodul cavitar la un pacient cu leucemie anterioară după un transplant de măduvă osoasă sunt destul de diferite de găsirea aceluiaşi nodul cavitar la un individ cu cancer anterior de cap şi gât. În general, diagnosticul diferenţial al unui nodul pulmonar la un pacient cu cancer anterior include aceleaşi diagnostice întâlnite la populaţia generală, cu excepţia evidentă că trebuie luată în considerare şi boala metastatică. Trebuie luate în considerare atât cauzele primare maligne, cât şi cele benigne, inclusiv etiologiile infecţioase şi neinfecţioase (Tabelul 55-1).

DISTINGUAREA METASTAZELOR DE TUMORILE PLAMÂNARE PRIMARE

Când un nodul sau nodulii sunt descoperiţi la un pacient cu antecedente de cancer, este important să se distingă metastaza pulmonară de cancerul pulmonar primar, deoarece tratamentul poate fi foarte diferit. Indicii cum ar fi tipul de cancer anterior, caracteristicile radiologice ale nodulului şi aspectul patologic al materialului de biopsie ulterioară pot fi utilizate pentru a ghida deciziile de tratament. Multiplii noduli pulmonari cu margini netede localizate în lobii inferiori (dependenţi) sunt cel mai probabil să fie metastatici numai pe baza motivelor clinice. Când un singur nodul este singura dovadă de metastază, recunoaşterea lui ca metastatică poate fi mai dificilă. În unele cazuri, tipul de cancer anterior poate oferi un indiciu cu privire la probabilitatea unei metastaze faţă de un cancer pulmonar primar. Într-un studiu retrospectiv al pacienţilor cu noduli pulmonari unici şi antecedente de cancer, au fost examinaţi factori multipli ca posibili predictori ai metastazelor, inclusiv caracteristicile histologice ale neoplasmului extrapulmonar original, vârsta pacientului şi istoricul de fumat. Din 161 de pacienţi cu noduli pulmonari solitari, 81 (50%) au fost determinati ca au cancer pulmonar primar; acest rezultat a fost mai frecvent la pacienţii cu antecedente de cancer de cap şi gât, vezică urinară, sân, col uterin, căi biliare, esofag, ovar, prostată sau stomac. S-a stabilit că 50 de pacienţi (31%) au metastaze, o constatare mai frecventă la pacienţii cu tumori salivare, tiroidiene şi suprarenale, melanom şi sarcom. Cancerul pulmonar primar sau metastazele au fost la fel de probabile la pacienţii cu cancer anterior de colon, rinichi sau uter. La cei cu limfom sau leucemie anterior, a existat o proporţie mare de pacienţi cu diagnostic benign (6 din 14), reflectând probabil predispoziţia acestor pacienţi la infecţii.16 În total, 30 din 161 de pacienţi (19%) au prezentat noduli de natură benignă. Procentul mare de diagnostice benigne din acest studiu realizat de Quint şi colegii16 (1994-1999) contrastează cu un studiu mai amplu, dar mult mai vechi al lui Cahan şi asociaţii17 (1940-1975) în care doar 11 din 800 de pacienţi (1,3%) aveau boală benignă. Incidenţa mai mare a bolii benigne în studiul mai recent poate fi explicată probabil de doi factori: (1) din cauza utilizării mai mari a scanării CT şi, prin urmare, a ratei mai mari de detecţie a nodulilor în studiul ulterioară şi (2) deoarece studiul anterior a fost o serie chirurgicală în care pacienţii cu o probabilitate mare pretest de boală benignă ar fi fost excluşi. O constatare consistentă în aceste două studii reprezentând aproape 40 de ani în total din două centre mari a fost proporţia mare de pacienţi cu cancere scuamoase sau esofagiene la cap şi gât la care s-a dezvoltat ulterior un cancer pulmonar primar. Cancerele aerodigestive împărtăşesc factori de risc comuni, iar prezenţa unui istoric de fumat creşte probabilitatea ca un nodul pulmonar solitar la cineva cu un neoplasm extrapulmonar anterior să se dovedească a fi un cancer pulmonar. Înţelegând datele din aceste studii şi din alte studii, clinicienii pot estima cu mai multă acurateţe probabilitatea ca un nodul pulmonar să fie o malignitate metastatică, un cancer pulmonar primar sau benign.

PATOLOGIE

Când se constată că un nodul este malign, etiologia nodulului poate fi evaluată prin compararea patologia cancerului anterior şi a nodulului pulmonar. Abordarea patologului începe cu cunoaşterea cancerului anterior, stadiul şi gradul acestuia (dacă este cazul) şi probabilitatea pretest de metastazare pulmonară de la o tumoră cu astfel de caracteristici. Modelul macroscopic şi microscopic al posibilei metastaze poate fi suficient de asemănător

cu tumora primară inițială pentru ca diagnosticul să fie pus ușor. În multe situații, histologia nu este suficient de distinctă pentru a permite o diferențiere între metastaze și cancerul pulmonar primar,18 și coloraţiile imunohistochimice sunt utilizate pentru a ajuta la ghidarea diagnosticului (Tabelul 55-2). Adenocarcinomul pulmonar poate fi identificat prin markeri imunohistochimici specifici, inclusiv citokeratina-7, factorul de transcripție tiroidian 1 (TTF1, vezi Fig. 19-4B) și napsina. citokeratina-20 favorizând un colon primar.18 TTF1, o proteină de transcripție nucleară exprimată în celulele epiteliale embrionare și adulte ale plămânului și tiroidei,20 este detectată în 75% din adenocarcinoamele pulmonare, dar rar detectată în alte adenocarcinoame care metastazează în mod obișnuit la plămâni, cu excepția proteinei napsicoase care este prezentă în cancerul pulmonar și tiroidian. celule epiteliale renale și este un marker mai nou pentru adenocarcinomul pulmonar cu sensibilitate similară, dar specificitate puțin mai mare pentru originea pulmonară decât TTF1. Markerii specifici pentru alte tumori pot fi utilizaţi pentru a identifica leziunile ca fiind metastatice; de exemplu, cancerele de sân pot fi identificate în general dacă își mențin modelul original de colorare pentru receptorul de estrogen sau Her-2/Neu, melanoame

*Adenocarcinom specific. t Specific carcinom scuamos.

*Mai puțin de 10% dintre metastazele melanomului se colorează pozitiv pentru citocheratină.

CK, citocheratină; ER, receptor de estrogen; PAX2, gena cutie pereche; PR, receptor de progesteron; RCCma, marker de carcinom cu celule renale; TTF, factor de transcripție tiroidian; Antigenul specific prostatic PSA.

poate fi identificat prin imunoreactivitate S100 sau HMB45, iar carcinomul renal poate fi identificat prin imunocolorare pentru produsul din caseta pereche 2 sau 8 gene, PAX2 sau PAX8. Astfel, atunci când tumora primară colorează markeri specifici, aceste colorări pot fi utile pentru identificarea unei leziuni ca metastază. Carcinomul scuamos prezintă o provocare deosebită pentru distingerea dintre o metastază și un carcinom pulmonar primar, deoarece nu există în prezent markeri capabili să facă distincția între tumorile scuamoase de origine pulmonară și cele din țesuturile epiteliale extrapulmonare.

Clasificarea moleculară

Progresul în caracterizarea transcripțională și proteomică a tumorilor a oferit instrumente pentru a ajuta la determinarea naturii unui nodul pulmonar. Giordano și colegii săi au încercat să dezvolte o schemă de clasificare moleculară pentru a discrimina adenocarcinoamele de plămân, colon și ovar.21 Ei au identificat trei grupuri de 20 de gene exprimate diferențial care au identificat corect originile tuturor, cu excepția a 2 din 154 de tumori.21 Alte grupuri de cercetători au propus clasificatori pentru un efort mai larg de clasificare a tumorilor diagnosticate ca tumori necunoscute. primar. Tothill și colegii au dezvoltat un clasificator bazat pe matrice de gene folosind o platformă de microarray și

validat cu reacţie în lanţ a polimerazei în timp real pe 229 de eşantioane de origine cunoscută (un set de antrenament).22 Acest clasificator de gene a fost apoi capabil să atribuie un „ţesut de origine" în 9 din 11 cazuri de carcinom cu primar necunoscut. carcinoame scuamoase. Revizuirea ulterioară a cursului clinic al pacienţilor a susţinut evaluarea clasificatorului genelor.22 Într-un alt studiu, a fost conceput un clasificator bazat pe expresia genelor pentru a distinge metastazele carcinomului scuamos de cap şi gât de cancerul scuamos primar pulmonar, o sarcină îngreunată atât de similitudinea histologică, cât şi de riscurile comune pentru ambele boli. Au fost identificate zece gene ale căror expresii au permis discriminarea între tumorile pulmonare şi cea a originii aerodigestive superioare cu o mare acurateţe atât în probele de antrenament, cât şi în cele de validare.23 Cu siguranţă, tehnicile moleculare oferă noi modalităţi de clasificare a tumorilor şi, prin aceasta, îmbunătăţesc capacitatea de a identifica originea unui nodul pulmonar. Atunci când ţesutul anterior este disponibil pentru comparaţie, testarea moleculară poate ajuta, de asemenea, identificarea noului nodul fie ca metastază, fie ca cancer nou.

Găsirea antigenelor virale poate ajuta la identificarea malignităţilor şi dezvăluie diferite roluri în patogeneză. Recunoaşterea recentă a rolului anumitor tulpini de papilomavirus uman (HPV) în carcinogeneza scuamoasă a colului uterin şi a mucoasei orofaringiene a determinat unii cercetători să investigheze dacă acest virus oncogen a fost implicat în dezvoltarea carcinomului scuamos pulmonar. carcinoame pulmonare scuamoase, doar 5 (1,5%) au conţinut genomul HPV. Toţi aceşti cinci pacienţi au avut diagnostic anterior de carcinom scuamos legat de HPV într-un ţesut diferit şi, prin urmare, tumorile HPV-pozitive au fost considerate a fi metastatice.25 Acest lucru ar sugera că descoperirea cancerului scuamos asociat HPV în plămân ar putea servi ca un indicator al metastazei, în special în cazul unei malignităţi extrapulmonare HPV pozitive anterioare.

OPŢIUNI PENTRU OBŢINEREA UNUI DIAGNOSTIC ŢESUTULUI

Un diagnostic poate fi pus cu încredere, fără a fi necesară o biopsie, atunci când un pacient cu antecedente de cancer cunoscut că metastazează la plămâni prezintă noduli cu caracteristici foarte tipice: noduli pulmonari multipli, noi sau în creştere cu margini netede. Un diagnostic poate fi, de asemenea, posibil fără a fi necesară o biopsie atunci când, mai rar, există markeri serici de diagnostic măsurabili (CA19-9, CA125, antigen carcinoembrionar, alfa-fetoproteină, gonadotropină corionica umană P, CYFRA21-1). Cu toate acestea, pentru majoritatea tumorilor, altele decât cele de origine cu celule germinale, aceşti markeri epiteliali nu sunt suficient de specifici şi este necesară o biopsie pentru a ghida terapia. În toate cazurile, înainte de a efectua o biopsie pulmonară, este important să se caute dovezi de metastază în alte locuri unde o biopsie mai puţin invazivă poate da diagnosticul. Aceasta ar trebui să înceapă cu un examen fizic amănunţit îndreptat spre găsirea oricăror ganglioni limfatici măriţi, sensibilitate scheletică sau hepatomegalie care ar ghida următorul studiu imagistic sau prelevarea de ţesut. În seriile mai vechi, multe dintre datele despre biopsiile tisulare sunt derivate din material chirurgical, iar acesta rămâne „standardul de aur" datorită cantităţii de material disponibilă pentru patolog.17 Chirurgia este adesea folosită pentru diagnostic atunci când este terapia definitivă adecvată pentru pacienţii cu metastaze

pulmonare din tumori solide. Cu toate acestea, există opţiuni de biopsie nechirurgicală, fiecare cu puncte forte şi dezavantaje care pot fi cântărite pentru a obţine cel mai bun echilibru între certitudine, risc şi cost. Bronhoscopia cu fibre optice, biopsia percutanată ghidată de CT şi rezecţia chirurgicală sunt discutate aici, fiecare opţiune succesivă oferind acurateţe crescută (sensibilitate şi valoare predictivă negativă), dar şi risc şi cost crescut.

Bronhoscopie

Bronhoscopia cu fibre optice este deosebit de utilă pentru accesarea leziunilor localizate central şi a ganglionilor limfatici mediastinali. Aspiraţia transbronşică cu ac a ganglionilor limfatici mediastinali măriţi este sigură şi are o precizie de diagnostic excelentă pentru implicarea malignă a ganglionilor limfatici mediastinali. Utilizarea ultrasunetelor endobronşice (EBUS) îmbunătăţeşte sensibilitatea şi permite biopsia ganglionilor limfatici mult mai mici atât în staţiile mediastinului, cât şi a ganglionilor hilari (vezi capitolul 22). Precizia bronhoscopiei standard pentru leziunile parenchimatoase pulmonare scade rapid pe măsură ce distanţa faţă de bronhiile tulpinii principale creşte, astfel încât tehnicile tradiţionale de prelevare transbronşică au o sensibilitate mai mică de 20% pentru nodulii pulmonari periferici. Utilizatorii experimentaţi ai acestei abordări mai noi raportează o sensibilitate de 69% până la 80% pentru diagnosticul nodulilor pulmonari periferici mici (de 7 mm, variind până la 8 cm şi dimensiunea medie mai mică de 2 cm).27-29 Combinarea bronhoscopiei asistate de navigare cu imagistica în timp real folosind o sondă radială a imaginilor virtuale confirmă o mai mare acurateţe a imaginilor virtuale pentru a confirma localizarea mai mare prin ecografie virtuală. biopsie transbronşică la 88% într-o serie.30 Folosind bronhoscopie, pot fi prelevate mai multe probe dintr-o zonă sau din mai mulţi noduli diferiţi într-o singură procedură fără o creştere apreciabilă a riscului de pneumotorax. Având în vedere riscul scăzut de pneumotorax (1% până la 5%) şi de sângerare majoră, riscul principal al biopsiei bronhoscopice, chiar şi atunci când este combinată cu navigaţie electromagnetică şi ecografie radială în timp real, este cel al unui rezultat falsenegativ al biopsiei.29

Biopsie ghidată CT

Biopsia ghidată de CT de către clinicieni cu experienţă are o acurateţe excelentă (vezi Capitolul 19, Figurile 19-1 până la 19-2).31 Această abordare are o sensibilitate mai mare decât bronhoscopia, în special pentru leziunile periferice. Sensibilitatea biopsiei ghidate de CT a nodulilor pulmonari variază în funcţie de dimensiunea leziunii, cu o precizie de 65% până la 75% pentru leziuni mai mici (<1 cm diametru) şi o sensibilitate mai mare de 95% pentru leziuni mai mari de 1,5 cm în diametru. în loc de material citologic, poate fi obţinut cu ace mai mari de calibrul 19 (vezi Fig. 19-6). Riscul major al biopsiei cu ac transtoracic ghidat de CT este pneumotoraxul, care se dezvoltă la până la 35% dintre pacienţi şi 10% până la 15% necesitând toracostomie cu tub sau drenaj cateter.36 Riscul de pneumotorax pare să crească odată cu lungimea tractului acului, precum şi prezenţa unor complicaţii obstructive grave, în serie de boli pulmonare mari, retrospective35. Biopsiile ghidate de CT au fost destul de rare. Din 9783 de biopsii, 74 (0,75%) pacienţi au fost raportaţi a avea complicaţii severe, inclusiv 6 pacienţi cu embolie aeriană (vezi eFig. 19-2), 10 cu

pneumotorax tensional, 6 cu hemoragie pulmonară severă, 9 cu hemmotorax (vezi eFig. 19-1) şi 6 cu tractul de seminţe. Au fost raportate opt decese.36 În general, biopsiile ghidate de CT sunt sigure şi precise pentru leziunile periferice.

Chirurgie

Rezecţia unui nodul oferă cea mai mare sensibilitate diagnostică şi poate oferi atât un diagnostic, cât şi un tratament într-o singură procedură. Selecţia pacienţilor pentru care rezecţia nodulilor este adecvată este o chestiune de controversă. Există puţine studii randomizate, dacă există, care compară tratamentul chirurgical şi nechirurgical al metastazelor pulmonare, iar datele din serii raportate privind tratamentul chirurgical al metastazelor pulmonare suferă de o lipsă de uniformitate a criteriilor de selecţie. Sensibilitatea intervenţiei chirurgicale pentru diagnostic este probabil aproape de 100%, având în vedere că este standardul de aur acceptat pentru diagnosticul tisular al leziunilor pulmonare. Cu toate acestea, leziunile pulmonare foarte mici pot fi dificil de palpat de către chirurg şi pot fi omise. Riscurile intervenţiei chirurgicale includ pe cele pentru anestezie generală, pe lângă riscurile asociate cu rezecţia pulmonară. Chirurgia toracoscopică este discutată mai târziu şi este opţiunea preferată atunci când este necesară o intervenţie chirurgicală pentru diagnostic.

TRATAMENT

TERAPIA MULTIMODALITĂ A BOLILOR POTENTIAL VINDECABILE

Tratamentul metastazelor pulmonare este dictat în mare măsură de ţesutul de origine (fig. 55-3). În cazurile de cancer curabil, pacienţii cu metastaze pulmonare trebuie trataţi agresiv cu terapie multimodală adecvată. Tumorile cu celule germinale, neuroblastomul, tumorile trofoblastice gestaţionale, limfomul şi osteosarcomul sunt incluse în această categorie. În anumite cazuri, nodulii reziduali persistă după chimioterapie şi pot fi apoi rezecaţi. La pacienţii cu tumori cu celule germinale neseminomatoase, rezecţia nodulilor sau a maselor reziduale după chimioterapia sistemică este o abordare agresivă, dar adecvată. În cazurile de cancer testicular, astfel de mase reziduale după chimioterapie rămân la aproximativ 40% dintre pacienţii care aveau boală avansată, dar markeri tumorali serici negativi la încheierea tratamentului.37,38 Când sunt rezecate, aproximativ jumătate din aceste mase conţin doar ţesut necrotic, încă 25% prezintă un teratom matur, iar restul conţin carcinom rezidual. Studiile de urmărire pe termen lung după chimioterapie sugerează că 90% dintre pacienţii care s-au dovedit a avea teratom matur la rezecţie şi 50% dintre cei cu carcinom rezidual sunt vindecaţi prin intervenţie chirurgicală „adjuvantă”.37,38 În alte tumori, opţiunile de tratament sunt în principal nechirurgicale. Pentru pacienţii cu limfom, de exemplu, la care alternativele de tratament sunt mai numeroase şi este necesară terapia sistemică, biopsia este mai potrivită decât excizia. Aceste opţiuni de tratament variate evidenţiază importanţa îngrijirii acestor pacienţi cu contribuţii multidisciplinare.

ÎNGRIJIRI PALIATIV

Din păcate, majoritatea adulţilor cu metastaze pulmonare din tumori solide au boli incurabile şi terapia paliativă este justificată. Pentru anumite tipuri de cancer, tratamentul paliativ poate include radioterapie, chimioterapie sau terapii hormonale sau biologice/ţintite. Agenţi aleşi pentru

terapia paliativă ar trebui să echilibreze nivelurile acceptabile de toxicitate cu gradul aşteptat de răspuns tumoral şi controlul simptomelor. Radioterapia pentru pacienţii cu tumori radiosensibile poate oferi o ameliorare rapidă şi eficientă a simptomelor. Pentru pacienţii cu obstrucţie endobronşică, ablaţia tumorii endobronşice folosind brahiterapie, laser sau criosonde poate fi foarte eficientă pentru ameliorare (vezi capitolul 23). Deoarece aceste abordări necesită pregătire specializată, cel mai bine este să căutaţi trimitere către un centru cu experienţă în astfel de tehnici atunci când sunt necesare. Deoarece majoritatea centrelor se pot specializa doar în una sau cel mult două dintre aceste metode intervenţionale, nu au fost raportate comparaţii directe ale eficacităţii şi siguranţei intervenţiilor paliative pentru obstrucţia malignă a căilor respiratorii. Pentru pacienţii cu dispnee în stadiu terminal, opiaceele şi terapia cu oxigen pot ameliora simptomele. În general, pentru îngrijirea la sfârşitul vieţii, sprijinul social, emoţional şi de reabilitare fizică, precum şi serviciile de hospice sunt valoroase.

ABLAŢIA RADIOFRECVENŢĂ A METASTAZELOR

Ablaţia termică este o terapie minim invazivă care poate fi utilizată pentru vindecarea locală sau controlul tumorilor pulmonare primare sau metastatice. Ablaţia cu radiofrecvenţă (RFA), care utilizează energia cu radiofrecvenţă pentru a genera încălzire prin frecare care duce la moartea celulelor, este procedura de ablaţie termică cel mai frecvent efectuată pentru tratarea tumorilor pulmonare. Deşi rolul RFA nu este la fel de clar definit ca şi alte opţiuni, studiile care susţin utilizarea acestei proceduri pentru metastazele pulmonare sunt în creştere, iar rolul RFA în tratarea metastazelor pulmonare câştigă o acceptare sporită. Deşi RFA este efectuată mai frecvent pentru a trata tumorile hepatice şi renale, poate fi potrivită pentru plămâni datorită capacităţii sale de a concentra energia termică focalizat în ţesutul tumoral, cu puţină sau deloc energie răspândindu-se la parenchimul pulmonar normal aerat adiacent.39

Tumorile mai mici, cu diametrul de 3 cm sau mai puţin, sunt tratate mai uşor cu RFA decât tumorile mai mari.40,41 Tumorile periferice înconjurate de parenchim pulmonar şi departe de structurile hilare pot fi tratate în siguranţă cu RFA (vezi Fig. 19-15).42,43 Cu toate acestea, studii recente raportează că chiar şi anumite tumori vitale şi structuri pulmonare contigue, precum vasele, pot fi tratate în siguranţă44, deoarece efectul de răcire al fluxului sanguin constant în vasele mari le poate proteja de deteriorarea ţesuturilor. Leziunile multiple din acelaşi hemitorace pot fi tratate la o singură şedinţă de către furnizori cu experienţă; totuşi, din cauza riscului de pneumotorax (până la 50% într-o serie45), leziunile bilaterale nu trebuie tratate în timpul aceleiaşi proceduri.

REZECŢIA CHIRURGICALĂ A METASTAZELOR

După cum este măsurată prin durata de supravieţuire şi calitatea vieţii, rezecţia chirurgicală a metastazelor pulmonare poate fi

Tabelul 55-3 Criterii şi indicaţii sugerate pentru metastasectomie pulmonară48-51

CRITERII ABSOLUTE
Pacientul trebuie să poată tolera procedura operativă planificată
Tumora primară este controlată
Nu există metastaze extrapulmonare; sau, dacă sunt prezente, trebuie să fie controlabile
Metastazele pulmonare sunt complet rezecabile
INDICAŢII RELATIVE
Metastazele pulmonare sunt simptomatice (de exemplu, pneumotorax, hemoptizie)
Chirurgia este necesară pentru a diferenţia metastaza de plămânul primar
cancer

alegere adecvată. Pe măsură ce rezecţia a devenit mai frecventă, factorii asociaţi cu un rezultat bun au fost identificaţi din registrele pacienţilor trataţi cu intervenţie chirurgicală. În general, cel mai important factor asociat cu supravieţuirea îmbunătăţită este rezecţia completă a tuturor metastazelor. Rezecţia incompletă este asociată cu rate de supravieţuire sumbre, care nu diferă de cele fără tratament. Un alt factor de prognostic favorabil important în numeroase serii mari este un interval lung fără boală între diagnosticul iniţial al cancerului şi descoperirea metastazei pulmonare.46-48 Supravieţuirea la cinci ani a fost de 33% când intervalul fără boală a fost de la 0 la 11 luni, comparativ cu 45% când intervalul fără boală a fost mai mare de 36 de luni49,50. dovedit constant a fi un factor predictiv negativ. Trebuie identificaţi factori de prognostic mai precis pentru a îmbunătăţi selecţia pacienţilor pentru metastasectomie. Criteriile de selecţie sugerate pentru metastasectomia pulmonară, luate din diverse serii mari,48,51 sunt prezentate în Tabelul 55-3. Într-o analiză retrospectivă, selecţia pacienţilor pentru metastasectomie pulmonară conform acestor criterii a fost asociată cu timpi de supravieţuire mai lungi.48

În 1991, a fost înfiinţat Registrul Internaţional al Metastazelor Pulmonare (cuprins din peste 5000 de cazuri) pentru a înregistra şi raporta rezultatele pe termen lung ale metastasectomiei pulmonare pentru diferite malignităţi primare.51 Conform registrului, succesul pe termen lung al metastasectomiei pulmonare variază în funcţie de malignitatea

primară. Cancerele care metastazează exclusiv la plămâni au rezultate mai favorabile în urma metastasectomiei pulmonare decât cancerele care metastazează mai larg. Afecţiunile maligne cu cea mai mare supravieţuire pe termen lung după metastasectomie pulmonară includ sarcomul osteogen şi al ţesuturilor moi, cancerul colorectal, tumorile uterine/cervicale, cancerul capului şi gâtului, cancerul mamar, tumorile testiculare, tumorile cu celule renale şi melanomul (Tabelul 55-4). Pacienţii supuşi metastasectomiei pulmonare pentru osteosarcom au unele dintre cele mai bune rezultate, dar supravieţuirea pe termen lung după metastasectomie nu se limitează la pacienţii cu sarcom.51 Supravieţuirea prelungită fără boală a fost raportată pentru pacienţii cu cancer de colon, cancer de sân, cancer de prostată şi alte afecţiuni maligne. Metastasectomia pulmonară pentru orice cancer impune respectarea anumitor principii chirurgicale: este posibilă rezecţia completă, tumora primară este controlată şi nu există alte metastaze extrapulmonare necontrolate.

Rezecţia chirurgicală a metastazelor pulmonare necesită o planificare şi o pregătire atentă. Ca şi în cazul oricărei rezecţii pulmonare, trebuie luate în considerare numărul, localizarea şi dimensiunea leziunii, funcţia pulmonară şi starea generală a pacientului, la fel ca orice dovadă de invazie locală sau perspectivele de răspuns la terapia sistemică. CT are cea mai mare sensibilitate şi precizie pentru localizarea nodulilor pulmonari pentru rezecţie. Nodulii mici pot fi localizaţi folosind fire ghidate de imagine, coloranţi şi bobine, precum şi sonde cu ultrasunete şi radiaţii. O strategie emergentă este de a marca tumorile periferice mici înainte de rezecţia toracoscopică folosind sârmă, colorant, trasor radioactiv sau bobine (vezi Fig. 19-17).52 Aceşti markeri pot fi plasaţi fie percutan, fie bronhoscopic (de obicei folosind bronhoscopie navigaţională) înainte de rezecţie. Localizarea intraoperatorie a nodulilor mici nepalpabili poate fi ajutată cu o sondă sterilă cu ultrasunete sau radioactivitate în plămânul dezumflat.

În tumorile care pot fi detectate cu scanarea PET, scanarea trebuie efectuată înainte de metastasectomie pulmonară pentru a exclude prezenţa metastazei extrapulmonare sincrone care ar anula beneficiul rezecţiei pulmonare. Captarea pe PET sau mărirea ganglionilor observate pe CT poate sugera tehnici de biopsie mai puţin invazive, cum ar fi mediastinoscopia, biopsia cu ac transtoracică şi biopsia cu ac transbronşică (cu sau fără ecografie endobronşică). Cu excepţia anumitor tumori cu celule germinale (care pot rămâne vindecabile în ciuda bolii metastatice), găsirea metastazelor sincrone în afara plămânului ar fi o contraindicaţie pentru metastasectomia pulmonară.

Toracotomia a fost abordarea cel mai frecvent utilizată pentru metastasectomia unilaterală, în primul rând pentru că permite chirurgului să palpeze plămânul pentru leziuni. În mod similar, sternotomia a fost utilizată pentru palpare bilaterală şi metastasectomie. Pentru a evita morbiditatea unei toracotomii sau sternotomii, s-au căutat abordări chirurgicale alternative. A fost descrisă metastasectomia pulmonară subxifoidă.53 Abordarea subxifoidiană permite palparea ambilor plămâni fără a tăia muşchii mari sau osul. Toracoscopia permite, de asemenea, rezecţia minim invazivă a metastazelor pulmonare, dar metastasectomia pulmonară toracoscopică a fost criticată pe baza capacităţii sale limitate

de a permite palparea plămânilor pentru a identifica metastaze necunoscute. Cu toate acestea, pe măsură ce rezoluţia scanării CT se îmbunătăţeşte, probabilitatea apariţiei nodulilor pulmonari care pot fi palpaţi, dar care nu pot fi vizualizaţi pe scanare CT scade dramatic, îmbunătăţind astfel utilitatea relativă a unui toracoscop.

abordarea metastasectomiei. În plus, instrumentele şi tehnicile au evoluat pentru a permite vizualizarea îmbunătăţită şi chiar palparea toracoscopică a parenchimului pulmonar. Comparativ cu toracotomia, metastasectomia toracoscopică are mai multe avantaje, inclusiv incizii mai mici, mai puţină durere, recuperare mai devreme şi mai puţine aderenţe postoperatorii. Aceasta din urmă este deosebit de importantă prin faptul că repetarea metastasectomiei pulmonare poate fi indicată pe baza aceloraşi criterii ca şi metastasectomia iniţială.50,51 Într-adevăr, recurenţa se dezvoltă la mai mult de 50% dintre pacienţii care suferă metastasectomie pulmonară completă. Probabilitatea de recidivă este mai mare pentru sarcom şi melanom decât pentru tumorile epiteliale sau cu celule germinale. În registrul internaţional, metastasectomia repetă a dat o supravieţuire de 44% la 5 ani şi 29% la 10 ani,51 ceea ce este comparabil cu rezultatele după metastasectomia iniţială. Un studiu retrospectiv nonrandomizat care a comparat rezultatele pacienţilor care au suferit metastasectomie cu abord deschis versus toracoscopic nu a găsit diferenţe în supravieţuire, deşi complicaţiile şi durata spitalizării au fost previzibil mai mici după o abordare toracoscopică în această comparaţie nerandomizată. experienţa chirurgului şi posibila necesitate a repetării metastasectomiei.

Înainte de orice rezecţie, toate leziunile pulmonare trebuie identificate pentru a planifica o rezecţie care să minimizeze pierderea parenchimului pulmonar. Amploarea rezecţiei pulmonare este un aspect important. Dintre cei supuşi rezecţiei chirurgicale a bolii metastatice, metastasectomia a fost realizată prin rezecţii în pană în 67%, segmentectomie în 9% şi lobectomie sau bilobectomie în 21%.51 Disecţia ganglionilor limfatici nu este încurajată din cauza incidenţei scăzute a implicării ganglionare cu metastaze pulmonare, asociată cu rezecţia de supravieţuire a pacienţilor cu poordalitate şi supravieţuire fără metastaze. Pneumonectomia sau rezecţia extinsă au fost utilizate rar (3%) şi ar trebui rezervate pentru circumstanţe speciale când există un risc chirurgical acceptabil şi o probabilitate rezonabilă de supravieţuire pe termen lung.51

Morbiditatea şi mortalitatea pentru metastasectomie pulmonară ar trebui să fie foarte scăzute. Cele mai multe serii raportează mai puţin de 2% mortalitate şi 10% morbiditate.51 Cele mai frecvente complicaţii sunt scurgerile persistente de aer şi infecţia. Chimioterapia sau radiaţiile preoperatorii pot creşte riscul de insuficienţă respiratorie după metastasectomie atunci când sunt utilizate concentraţii mari de oxigen fracţionale perioperator.38 Anestezistii trebuie atenţionaţi cu privire la antecedentele de iradiere toracică sau chimioterapie (în special cu bleomicina utilizată pentru tumorile cu celule germinale) şi să folosească aceste fracţii cât mai scăzute de oxigen inspirat pentru pacienţi. Cu o selecţie adecvată a pacientului, supravieţuirea după metastasectomie pulmonară poate fi destul de bună. Decizia de a opera ar trebui să fie influenţată mai puţin de tipul de cancer anterior decât de criteriile de eligibilitate descrise în Tabelul 55-3.

Cele mai multe rapoarte privind eficacitatea metastasectomiei pulmonare au fost retrospective. Aceste serii nerandomizate şi necontrolate introduc prejudecăţi de selecţie şi de timp, care trebuie reţinute atunci când se iau în considerare opţiunile de tratament. Ratele de supravieţuire raportate de 30% până la 40% la 5 ani sunt încurajatoare, dar trebuie luate în considerare criteriile de selecţie utilizate pentru rezecţia chirurgicală, precum şi natura nerandomizată a acestor studii. Sunt necesare studii suplimentare pentru a defini candidaţii care vor beneficia maxim de metastasectomie pulmonară. De exemplu, predictorii moleculari ai prognosticului au fost utilizaţi pentru a evalua opţiunile de tratament pentru tumorile primare, dar acest lucru a fost mai dificil de încorporat într-un algoritm pentru tratarea metastazelor din cauza diversităţii originilor tumorilor primare şi a numărului relativ mic raportat în orice serie dată de metastasectomii.55

CAZURI SPECIALE

METASTAZE DE CĂI AERIENE

Deşi este rară, implicarea mare a căilor respiratorii cu metastaze endobronşice poate produce simptome foarte supărătoare de dispnee şi/sau hemoptizie. Conştientizarea scenariului clinic împreună cu strategiile disponibile de diagnostic şi management pot fi foarte utile în ameliorarea acestor pacienţi. Serii raportate de pacienţi cu metastaze endobronşice sunt în general mici, dar subliniază în mod uniform utilitatea bronhoscopiei cu fibre optice pentru diagnostic, precum şi metodele intervenţionale pentru controlul simptomelor şi ameliorarea. În afară de cancerul pulmonar, multe tumori metastazează la bronhii, incluzând carcinomul de colon, sân, cu celule renale (eFig. 55-1) şi melanomul.56-58 Cancerele de sân şi de colon predomină în seriile de cazuri raportate de metastaze endobronşice, poate pentru că sunt mai răspândite în populaţia generală a pacienţilor cu cancer. Trebuie remarcat faptul că cancerul de colon poate metastaza la bronhii fără implicarea ficatului.57 Radiaţiile pot fi utilizate pentru atenuare la pacienţii cu obstrucţie malignă a căilor respiratorii şi tumori radiosensibile. Mijloacele mecanice, inclusiv stenturile şi metodele de ablaţie endobronşică (laser, criosondă, coagulare cu plasmă cu argon sau debridare fizică) pot fi utilizate pentru tumorile care sunt relativ radiorezistente (vezi capitolul 23).

METASTAZE EMBOLICE VASCULARE

O prezentare rară, dar dramatică a metastazei pulmonare este embolia tumorală. Când sunt evidente din punct de vedere clinic, simptomele sunt cele ale „cor pulmonale subacut" cu dispnee, edem, presiune venoasă jugulară crescută şi semne auscultatorii de hipertensiune pulmonară şi insuficienţă ventriculară dreaptă. Diagnosticul premortem este dificil, cu excepţia cazului în care suspiciunea clinică este mare. Emboliile tumorale au fost raportate ca prezentarea iniţială a cancerului extrapulmonar sau ca o constatare post-mortem la cei fără simptome respiratorii premortem.59 Într-o serie de 214 autopsii selectate, 89 de pacienţi aveau dovezi de emboli tumorale, iar doar 50 dintre aceştia aveau înregistrări clinice care indică prezenţa simptomelor respiratorii înainte de moarte. Cu toate acestea, în 29 din 50, emboliile tumorale au fost cauza înregistrată a decesului.60 Tumorile apărute din

sân, ficat şi pancreas au reprezentat mai mult de 50% din cazuri, dar multe tipuri de tumori au fost reprezentate în această serie.59 Emboliile tumorale arteriale pulmonare pot afecta arterele pulmonare mai mari, aşa-numitele artere pulmonare mai mari, aşa-numitele embolizare tumorală macroscopică, care poate fi vizibilă pe fig. 55-2 şi 55-3). Arterele pulmonare mici pot fi, de asemenea, afectate de embolizarea tumorii, o situaţie denumită adesea „embolizare tumorală microscopică" (eFig.

55-4). Constatările CT toracice ale acestei afecţiuni (vezi eFig. 55-4A-C) includ mici opacităţi centrilobulare, posibil cu configuraţii ramificate (simularea infecţiei), îngroşare netedă sau nodulară a septului interlobular şi zone cu opacitate stropită sau consolidare parenchimală, reflectând hemoragia sau infarctul. Atunci când se suspectează o embolie tumorală, examinarea citologică a sângelui capilar pulmonar obţinut printr-un cateter arterial pulmonar cu pană este o posibilă metodă de diagnostic.61

METASTAZE PLURALE (vezi capitolul 82)

Efuziunile pleurale maligne sunt întotdeauna metastatice şi reprezintă o cauză semnificativă de morbiditate la pacienţii cu cancer. Diagnosticul este de obicei simplu şi poate fi făcut în lichidul pleural cu citologie, deşi aceasta poate necesita mai mult de o toracenteză dacă citologia iniţială este negativă. Examenul toracoscopic flexibil al spaţiului pleural este din ce în ce mai utilizat pentru a diagnostica metastazele pleurale. Un studiu randomizat recent a demonstrat superioritatea cateterelor pleurale tunelizate reziduale folosind măsuri de rezultat ale ameliorării simptomelor pe termen lung şi a duratei iniţiale de spitalizare în comparaţie cu pleurodeza cu talc. Cu toate acestea, nu a existat nicio diferenţă în valorile validate ale calităţii vieţii între cele două grupuri, iar blocarea cateterului permanent a fost o complicaţie comună a grupului tratat cu această abordare.62

Puncte cheie

Metastazele pulmonare sunt frecvente şi apar din majoritatea tipurilor de tumori solide.

Pe lângă cauzele benigne, un nodul pulmonar la un pacient cu cancer anterior poate fi o metastază sau un cancer pulmonar primar; probabilitatea apariţiei metastazelor va varia în funcţie de tipul original de cancer şi de factorii de risc pentru cancerul pulmonar.

Atunci când evaluarea clinică şi/sau histologică nu poate distinge cancerul pulmonar primar de metastază, imunohistochimia pentru markerii specifici tumorii poate fi utilă. Direcţiile viitoare vor include fenotiparea moleculară.

Alegerea metodei de diagnostic va fi determinată de starea pacientului, de istoricul natural al cancerului anterior, de disponibilitatea metodelor de diagnosticare specializate şi de necesitatea, sau lipsa acestora, pentru un diagnostic tisular înainte de a oferi terapie.

Termoablaţia cu radiofrecvenţă este o opţiune terapeutică potenţială atunci când rezecţia chirurgicală, radioterapia sau terapia sistemică nu sunt.

Chirurgia atât pentru diagnostic, cât şi pentru tratament este adecvată pentru pacienţii selectaţi. Cel mai important predictor al tratamentului de succes este capacitatea de a realiza metastasectomia completă a tuturor nodulilor pulmonari vizibili şi palpabili.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Brown DM, Ruoslahti E: Metadherin, o proteină de suprafaţă celulară în tumorile mamare care mediază metastaza pulmonară. Cancer Cell 5:365-374, 2004.

Jansen RL, Sylvester R, Sleyfer DT şi colab.: Urmărirea pe termen lung a pacienţilor cu cancer testicular non-seminomatos cu teratom sau carcinom matur la operaţia postchimioterapie. EORTC Genitourinar Tract Cancer Cooperative Group (EORTC GU Group). Eur J Cancer 27:695698, 1991.

Kondo H, Okumura T, Ohde Y şi colab.: Tratamentul chirurgical al malignităţilor metastatice. Metastaze pulmonare: indicaţii şi rezultate. Int J Clin Oncol 10:81-85, 2005.

Padua D, Zhang XH, Wang Q, şi colab.: TGFbeta primeşte tumorile de sân pentru însămânţarea metastazelor pulmonare prin angiopoieti-like 4. Cell 133:66-77, 2008.

Quint LE, Park CH, lannettoni MD: Noduli pulmonari solitar la pacientii cu neoplasme extrapulmonare. Radiologie 217:257-261, 2000.

Saito Y, Omiya H, Kohno K şi colab.: Metastasectomia pulmonară pentru 165 de pacienţi cu carcinom colorectal: o evaluare prognostică. J Thorac Cardiovasc Surg 124:1007-1013, 2002.

Thanos L, Mylona S, Pomoni M şi colab.: Ablaţia termică percutanată cu radiofrecvenţă a tumorilor pulmonare primare şi metastatice. Eur J Cardiothorac Surg 30:797-800, 2006.

Tomiyama N, Yasuhara Y, Nakajima Y şi colab.: Biopsie cu ac ghidată de CT a leziunilor pulmonare: un studiu al complicaţiilor severe bazat pe 9783 de biopsii în Japonia. Eur J Radiol 9:60-64, 2006.

eFIGURE GALERIE DE IMAGINI

eFigura 55-1 Metastaze endobronşice din carcinomul cu celule renale. CT toracic axial intensificat afişat în ferestrele pulmonare (AD) şi ferestrele ţesuturilor moi (E-H) arată un nodul de amplificare (săgeţi, BD, F, G şi H) legat de trunchiul bronşic bazal posterolateral din lobul inferior drept. Observaţi deplasarea căilor aeriene bazale anterioare segmentare a lobului drept inferior (vârfurile de săgeţi, A şi E). I, Imaginea bronhoscopică arată tumora

endobronșică proeminentă în căile respiratorii. (A—H, cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 55-2 Embolii tumorale ale vaselor mari. AI, CT toracic axial afișat în ferestrele țesuturilor moi arată defecte de umplere cu atenuare scăzută în arterele pulmonare stânga (săgeți, A, B, DF) și dreapta (vârfuri de săgeți, GI), mimând embolii pulmonari. JR, Imaginile PET fuzionate axial arată activitate metabolică cu defecte de umplere intravasculară stânga (săgeți, JM, O și P) și dreapta (vârful săgeții, R), în concordanță cu emboliile tumorale macroscopice ale vaselor mari. Aceste anomalii nu s-au rezolvat cu anticoagulare și au progresat într-un mod similar cu alte focare metastatice din altă parte. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 55-3 Emboli macroscopici tumorali de vase mari din sarcomul Ewing. CT toracic axial afișat în ferestrele plămânilor arată un aspect „cu mărgele" al unei artere pulmonare periferice din lobul inferior drept (puncte de săgeată), caracteristice embolilor tumorale macroscopice. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 55-4 Embolii tumorale microscopice la un pacient cu malignitate gastrointestinală. AC, Imaginile CT toracice axiale afișate în ferestrele pulmonare arată opacități centrilobulare foarte mici (vârfuri de săgeți, AC) și îngroșare a septului interlobular (săgeți mici, B) într-o porțiune restrânsă a lobului inferior drept. D, Proba histopatologică prezintă embolii mici de tumoră arterială pulmonară cu necroză (săgeți) și infarct subpleural (vârfuri de săgeată). (AC, prin amabilitatea Michael Gotway, MD; D, prin amabilitatea Martha Warnock, MD, profesor Emerita, Departamentul de Patologie, Universitatea din California, San Francisco.)

Referințe

Herold CJ, Banker AA, Fleischman D: Metastaze pulmonare. Cancer Imaging 3:126-128, 2003.

Paget S: Distribuția creșterilor secundare în cancerul de sân. Lancet 133(3241):571-573, 1889.

Minn AJ, Gupta GP, Siegel PM și colab.: Genele care mediază metastaza cancerului de sân la plămân. Nature 436(7050):518-524, 2005.

Abrams HL, Spiro R, Goldstein N: Metastaze in carcinom; analiza a 1000 de cazuri autopsiate. Cancer 3(1):74-85, 1950.

Schirrmeister H, Kuhn T, Guhlmann A, şi colab: Fluor-18 2-deoxi-2-fluoro-D-glucoză PET în stadializarea preoperatorie a cancerului de sân: comparaţie cu procedurile standard de stadializare. Eur J Nucl Med 28(3):351-358, 2001.

Marth C, K^rn J, Trope C şi colab.: Celulele tumorale circulante în sângele periferic şi măduva osoasă a pacienţilor cu carcinom ovarian nu prezic prognosticul. Cancer 94(3):707-712, 2002.

Schmidt-Kittler O, Ragg T, Daskalakis A, şi colab.: De la celulele diseminate latente la metastaze evidente: analiza genetică a progresiei sistemice a cancerului de sân. Proc Natl Acad Sci US A 100(13):7737-7742,

2003.

Zlotnik A: Chemokine şi cancer. Int J Cancer 119(9):2026-2029,

2006.

Arya M, Patel HR, McGurk C şi colab.: importanţa interacţiunii ligand-receptor al chemokinei CXCL12-CXCR4 în metastaza cancerului de prostată. J Exp Ther Oncol 4(4):291-303, 2004.

Phillips RJ, Burdick MD, Lutz M, şi colab: The stromal derived factor-1/CXCL12-CXC chemokine receptor 4 axa biologică în non-small cell pulmonar cancer metastases. Am J Respir Crit Care Med 167(12):1676-1686, 2003.

Muller A, Homey B, Soto H şi colab: Implicarea receptorilor de chemokine în metastaza cancerului de sân. Nature 410(6824):50-56, 2001.

Morales J, Homey B, Vicari AP şi colab: CTACK, o chemokină asociată pielii care atrage în mod preferabil celulele T de memorie care găzduiesc pielea. Proc Natl Acad Sci USA 96(25):14470-14475, 1999.

Padua D, Zhang XH, Wang Q şi colab.: TGFbeta primeşte tumorile de sân pentru însămânţarea metastazelor pulmonare prin 4, asemănător angiopoietinei. Cell 133(1):66-77, 2008.

Brown DM, Ruoslahti E: Metadherin, o proteină de suprafaţă celulară în tumorile mamare care mediază metastaza pulmonară. Cancer Cell 5(4):365-374,

2004.

Duda DG, Duyverman AM, Kohno M, et al: Celulele maligne facilitează metastaza pulmonară aducându-şi propriul sol. Proc Natl Acad Sci USA 107(50):21677-21682, 2010.

Quint LE, Park CH, Iannettoni MD: Noduli pulmonari solitar la pacientii cu neoplasme extrapulmonare. Radiologie 217(1):257- 261, 2000.

Cahan WG, Shah JP, Castro EB: Leziuni pulmonare solitare benigne la pacienţii cu cancer. Ann Surg 187(3):241-244, 1978.

Cagle P: Diagnostic diferenţial între carcinoamele primare şi metastatice. În Brambilla C, Brambilla E, editori: Lung tumors: fundamental biology and clinical management, vol. 124, New York, NY, 1999, Marcel-Dekker Inc., pp 127-137.

Ueno T, Linder S, Elmberger G: Aspartic proteinaza napsina este un marker util pentru diagnosticul adenocarcinomului pulmonar primar. Br J Cancer 88(8):1229-1233, 2003.

Lazzaro D, Price M, de Felice M, et al: factorul de transcripţie TTF-1 este exprimat la debutul morfogenezei tiroidei şi pulmonare şi în regiuni restrânse ale creierului fetal. Dezvoltare 113(4):1093-1104,

1991.

Giordano TJ, Shedden KA, Schwartz DR şi colab.: Clasificarea moleculară specifică organului a adenocarcinoamelor primare pulmonare, de colon şi ovariene folosind profile de expresie genetică. Am J Pathol 159(4):1231-1238, 2001.

Tothill RW, Kowalczyk A, Rischin D şi colab.: O metodă de diagnosticare a originii bazată pe expresie, concepută pentru aplicare clinică în cancerul de origine necunoscută. Cancer Res 65(10):4031-4040, 2005.

Vachani A, Nebozhyn M, Singhal S şi colab.: Un clasificator cu 10 gene pentru distingerea carcinomului cu celule scuamoase ale capului şi gâtului şi carcinomul cu celule scuamoase pulmonare. Clin Cancer Res 13(10):2905-2915, 2007.

Syrjanen K, Silvoniemi M, Salminen E şi colab.: Detectarea genotipurilor de papilomavirus uman în cancerul bronşic folosind un test multimetrix sensibil. Anticancer Res 32(2):625-631, 2012.

Yanagawa N, Wang A, Kohler D şi colab.: Genomul virusului papiloma uman este rar la pacienţii cu carcinom pulmonar fără celule mici din America de Nord. Lung Cancer 79(3):215-220, 2013.

Baaklini WA, Reinoso MA, Gorin AB şi colab.: Randamentul diagnostic al bronhoscopiei cu fibre optice în evaluarea nodulilor pulmonari solitar. Cufăr 117(4):1049-1054, 2000.

Gildea TR, Mazzone PJ, Karnak D, et al: Electromagnetic navigation diagnostic bronhoscopy: a prospective study. Am J Respir Crit Care Med 174(9):982-989, 2006.

Schwarz Y, Mehta AC, Ernst A, et al: Navigaţie electromagnetică în timpul bronhoscopiei flexibile. Respiration 70(5):516-522, 2003.

Wang Memoli JS, Nietert PJ, Silvestri GA: Meta-analiză a bronhoscopiei ghidate pentru evaluarea nodulului pulmonar. Cufăr 142(2):385-393, 2012.

Eberhardt R, Anantham D, Ernst A şi colab.: Diagnosticul bronhoscopic multimodal al leziunilor pulmonare periferice: un studiu controlat randomizat. Am J Respir Crit Care Med 176(1):36-41, 2007.

Li H, Boiselle PM, Shepard JO, şi colab: Precizia diagnosticului şi siguranţa biopsiei pulmonare cu ac percutanat ghidată de CT: compararea nodulilor pulmonari mici şi mari. Am J Roentgenol 167(1):105-109, 1996.

Laspas F, Roussakis A, Efthimiadou R şi colab.: Aspiraţia percutanată cu ac fin ghidată de CT a leziunilor pulmonare: rezultate şi complicaţii la 409 pacienţi. J Med Imaging Radiat Oncol 52(5):458-462, 2008.

Ng YL, Patsios D, Roberts H şi colab.: biopsie percutanată prin aspiraţie cu ac fin a nodulilor pulmonari care măsoară 10 mm sau mai puţin. Clin Radiol 63(3):272-277, 2008.

D'Alessandro V ParracinoT, Stranieri A, et al: Computed-tomographic-guided biopsy of thoracic nodules: a revision of 583 lesions. Clin Ter 158(6):509-513, 2007.

Ohno Y, Hatabu H, Takenaka D şi colab.: biopsie de aspiraţie cu ac transtoracică ghidată de CT a nodulilor pulmonari solitar mici (< sau = 20 mm). Am J Roentgenol 180(6):1665-1669, 2003.

Tomiyama N, Yasuhara Y, Nakajima Y şi colab.: Biopsie cu ac ghidată de CT a leziunilor pulmonare: un studiu al complicaţiilor severe bazat pe 9783 de biopsii în Japonia. Eur J Radiol 59(1):60-64, 2006.

Xiao H, Liu D, Bajorin DF şi colab: Managementul medical şi chirurgical al metastazelor pulmonare din tumorile cu celule germinale. Chest Surg Clin N Am 8(1):131-143, 1998.

Jansen RL, Sylvester R, Sleyfer DT şi colab.: Urmărirea pe termen lung a pacienţilor cu cancer testicular non-seminomatos cu teratom sau carcinom matur la operaţia postchimioterapie. EORTC Genitourinar Tract Cancer Cooperative Group (EORTC GU Group). Eur J Cancer 27(6):695-698, 1991.

Ahmed M, Liu Z, Afzal KS şi colab.: Ablaţia cu radiofrecvenţă: efectul compoziţiei ţesutului înconjurător asupra necrozei de coagulare într-un model de tumoră canină. Radiologie 230(3):761-767, 2004.

Yasui K, Kanazawa S, Sano Y şi colab.: Tumori toracice tratate cu ablaţie cu radiofrecvenţă ghidată de CT: experienţă iniţială. Radiologie 231(3):850-857, 2004.

Ambrogi MC, Lucchi M, Dini P şi colab.: Ablaţia percutanată cu radiofrecvenţă a tumorilor pulmonare: rezultate pe termen mediu. Eur J Cardiothorac Surg 30(1):177-183, 2006.

Herrera LJ, Fernando HC, Perry Y şi colab.: Ablaţia cu radiofrecvenţă a tumorilor maligne pulmonare la candidaţii non-chirurgicale. J Thorac Cardiovasc Surg 125(4):929-937, 2003.

Thanos L, Mylona S, Pomoni M şi colab.: Ablaţia termică percutanată cu radiofrecvenţă a tumorilor pulmonare primare şi metastatice. Eur J Car- diothorac Surg 30(5):797-800, 2006.

Sano Y, Kanazawa S, Gobara H şi colab.: Fezabilitatea ablaţiei percutanate cu radiofrecvenţă pentru malignităţi intratoracice: o experienţă mare de un singur centru. Cancer 109(7):1397-1405, 2007.

Steinke K, King J, Glenn D şi colab.: Aspectul radiologic şi complicaţiile metastazelor pulmonare ablate prin radiofrecvenţă ghidate de tomografie computerizată percutanată din carcinomul colorectal. J Comput Assist Tomogr 27(5):750-757, 2003.

Robert JH, Ambrogi V, Mermillod B şi colab: Factori care influenţează supravieţuirea pe termen lung după metastasectomie pulmonară. Ann Thorac Surg 63(3):777-784, 1997.

Lanza LA, Natarajan G, Roth JA şi colab.: Supravieţuirea pe termen lung după rezecţia metastazelor pulmonare din carcinomul mamar. Ann Thorac Surg 54(2):244-247, discuţie 248, 1992.

Kondo H, Okumura T, Ohde Y şi colab.: Tratamentul chirurgical al malignităţilor metastatice. Metastaze pulmonare: indicaţii şi rezultate. Int J Clin Oncol 10(2):81-85, 2005.

Livartowski A, Chapelier A, Beuzedoc P, et al: Chirurgia metastazelor pulmonare ale cancerului de sân: analiza a 40 de cazuri. Bull Cancer 85(9):800, 1998.

van Geel AN, Pastorino U, Jauch KW, şi colab.: Tratamentul chirurgical al metastazelor pulmonare: Studiul Grupului de sarcom a ţesuturilor moi şi a ţesuturilor osoase de către Organizaţia Europeană pentru Cercetare şi Tratare a 255 de pacienţi. Cancer 77(4):675-682, 1996.

Pastorino U, Buyse M, Friedel G şi colab: Rezultatele pe termen lung ale metastasectomiei pulmonare: analize prognostice bazate pe 5206 cazuri. J Thorac Cardiovasc Surg 113(1):37-49, 1997.

Krimsky W, Sethi S, Cicenia JC: Tatuarea nodulilor pulmonari pentru localizare înainte de VATS. Cufăr 132(4):425A, 2007.

Ambrogi V Paci M, Pompeo E şi colab.: Metastasectomia pulmonară asistată video transxifoid: relevanţa leziunilor oculte de tomografie computerizată helicoidă. Ann Thorac Surg 70(6):1847-1852, 2000.

Greenwood A, West D: Este mai degrabă o toracotomie decât o rezecţie toracoscopică asociată cu o supravieţuire îmbunătăţită după metastasectomie pulmonară? Interact Cardiovasc Thorac Surg 17(4):720-724, 2013.

Schweiger T, Lang G, Klepetko W, şi colab: Factori de prognostic în metastasectomia pulmonară: reflectoarele asupra markerilor moleculari şi radiologici. Eur J Cardiothorac Surg 45(3):408-416, 2014.

Salud A, Porcel JM, Rovirosa A, et al: Endobronchial metastatic disease: analysis of 32 cases. JSurg Oncol 62(4):249-252, 1996.

Bar-Gil Shitrit A, Shitrit D, Bakal I şi colab: Metastaze endobronşice din cancerul de colon fără metastaze hepatice: raport de opt cazuri. Dis Colon Rectum 50(7):1087-1089, 2007.

Katsimbri PP, Bamias AT, Froudarakis ME, et al: Metastaze endobronşice secundare tumorilor solide: raportul a opt cazuri şi trecerea în revistă a literaturii. Lung Cancer 28(2):163-170, 2000.

Soares FA, Landell GA, de Oliveira JA: Aspecte clinice ale implicării tumorale a vaselor pulmonare. Acta Oncol 31(5):519-523,

1992.

Soares FA, Landell GA, de Oliveira JA: Embolia tumorii pulmonare la capilarele septale alveolare. O cauză neobişnuită a corului pulmonar brusc. Arch Pathol Lab Med 116(2):187-188, 1992.

Abati A, Landucci D, Danner RL, et al: Diagnostic of pulmonary micro-vascular metastases by cytologic evaluation of pulmonary artera catheter-derivated blood samples. Hum Pathol 25(3):257-262, 1994.

Davies HE, Mishra EK, Kahan BC, şi colab.: Efectul unui cateter pleural permanent față de tubul toracic şi pleurodeza de talc pentru ameliorarea dispneei la pacienţii cu revărsat pleural malign. Studiul controlat randomizat TIME2. JAMA 307(22):2383-2389, 2012.

Anraku M, Yokoi K, Nakagawa K şi colab: Metastaze pulmonare din malignităţi uterine: rezultate ale rezecţiei chirurgicale la 133 de pacienţi. J Thorac Cardiovasc Surg 127(4):1107-1112, 2004.

Lanza LA, Miser JS, Pass HI, et al: Rolul rezecţiei în tratamentul metastazelor pulmonare din sarcomul Ewing. J Thorac Cardiovasc Surg 94(2):181-187, 1987.

Pfannschmidt J, Klode J, Muley T şi colab: Metastasectomia pulmonară la pacienţii cu sarcoame de ţesut moale: experienţe la 50 de pacienţi. Thorac Cardiovasc Surg 54(7):489-492, 2006.

Pfannschmidt J, Klode J, Muley T şi colab: Rezecţia pulmonară pentru osteosarcoamele metastatice: o analiză retrospectivă a 21 de pacienţi. Thorac Cardiovasc Surg 54(2):120-123, 2006.

Andrews S, Robinson L, Cantor A şi colab: Supravieţuirea după rezecţia chirurgicală a metastazelor pulmonare izolate din melanom malign. Cancer Control 13(3):218-223, 2006.

Petersen RP, Hanish SI, Haney JC şi colab.: Supravieţuirea îmbunătăţită cu metastasectomie pulmonară: o analiză a 1720 de pacienţi cu melanom metastatic pulmonar. J Thorac Cardiovasc Surg 133(1):104-110,

2007.

Headrick JR, Miller DL, Nagorney DM şi colab: Tratamentul chirurgical al metastazelor hepatice şi pulmonare din cancerul de colon. Ann Thorac Surg 71(3):975-979, discuţie 979-980, 2001.

Saito Y, Omiya H, Kohno K şi colab.: Metastasectomia pulmonară pentru 165 de pacienţi cu carcinom colorectal: o evaluare prognostică. J Thorac Cardiovasc Surg 124(5):1007-1013, 2002.

Pfannschmidt J, Zabeck H, Muley T şi colab.: Metastasectomia pulmonară după chimioterapie la pacienţii cu tumori testiculare: experienţă la 52 de pacienţi. Thorac Cardiovasc Surg 54(7):484-488, 2006.

Murthy SC, Kim K, Rice TW, et al: Putem prezice supravieţuirea pe termen lung după metastasectomie pulmonară pentru carcinomul cu celule renale? Ann Thorac Surg 79(3):996-1003, 2005.

Pfannschmidt J, Klode J, Muley T, et al: Implicarea ganglionilor la momentul metastasectomiei pulmonare: experienţe la 245 de pacienţi. Ann Thorac Surg 81(2):448-454, 2006.

Friedel G, Linder A, Toomes H: Semnificaţia factorilor de prognostic pentru rezecţia metastazelor pulmonare ale cancerului de sân. Thorac Cardiovasc Surg 42(2):71-75, 1994.

Simpson R, Kennedy C, Carmalt H şi colab: Rezecţie pulmonară pentru cancerul de sân metastatic. ANZ J Surg 67(10):717-719, 1997.

Liu D, Labow DM, Dang N şi colab.: Metastasectomia pulmonară pentru cancerele capului şi gâtului. Ann Surg Oncol 6(6):572-578, 1999.

TUMORI BENIGNE PULMONARE

JEFFREY L. MYERS, MD • DOUGLAS A. ARENBERG, MD

INTRODUCERE

MANIFESTĂRI CLINICE TUMORI EPITELIALE BENIGNE

Papiloame şi adenoame

Hiperplazia pneumocitelor micronodulare

Hemangiom sclerozant

LEZIUNI BENIGNE NEEPITELIALE

Hamatomul şi leziunile înrudite

Tumora miofibroblastică inflamatorie

Tumora fibroasa solitara

INTRODUCERE

Deşi în practică termenii „tumor" şi „neoplasm" tind să fie folosiţi interschimbabil, există o diferenţă importantă şi substanţială între ei. O „tumoare" nu trebuie să fie un neoplasm (de exemplu, un granulom formează o „tumoare"), iar „neoplasmele" nu formează întotdeauna tumori (de exemplu, carcinom limfangitic sau leucemie). Entităţile discutate în acest capitol sunt toate neoplasmele benigne (se disting în general de neoplasmele maligne prin lipsa lor de invazie sau metastază) care formează tumori. În general, aceste entităţi benigne sunt mai puţin frecvente, reprezentând mai puţin de 5% din neoplasmele pulmonare rezecate. Deşi multe sunt rare, unele tumori pulmonare benigne sunt observate cu suficientă frecvenţă pentru a pune provocări periodice de diagnostic pentru furnizorii de asistenţă medicală primară, pneumologi, radiologi, chirurgi şi patologi deopotrivă. În acest capitol, trecem în revistă pe scurt caracteristicile clinice şi patologice ale neoplasmelor pulmonare benigne. Afecţiunile non-neoplazice care pot imita tumorile în studiile imagistice (de exemplu, granuloame, pneumonie organizatoare) sau anumite neoplasme de grad scăzut, dar complet maligne, cum ar fi tumorile carcinoide, nu sunt discutate.

MANIFESTĂRI CLINICE

Cele mai multe tumori pulmonare benigne se prezintă ca noduli pulmonari solitar asimptomatici descoperiţi în mod obişnuit pe radiografiile toracice sau tomografiile computerizate (CT) efectuate în alte scopuri. O minoritate provoacă simptome datorate obstrucţiei căilor respiratorii, sângerării sau compresiei altor structuri. Un diagnostic preoperator poate fi posibil pe baza unei combinaţii de studii imagistice şi biopsii fie endoscopice, fie percutanate cu ac, dar cele mai multe sunt recunoscute numai după

rezecţia chirurgicală a unei leziuni în care posibilitatea de malignitate nu a putut fi exclusă categoric.1,2.

Decizia de a continua cu rezecţia chirurgicală la un pacient cu un nodul pulmonar solitar inexplicabil este complexă şi se bazează pe analiza diferiţilor factori de risc. Abordările recomandate în prezent includ aşteptarea vigilentă la pacienţii selectaţi.3-7 Modelele de predicţie pentru probabilitatea de malignitate8-12 şi ghidurile Fleischner pentru managementul nodulilor pulmonari nedeterminaţi11,12 sunt foarte utile în sugerarea aşteptării vigilente pentru nodulii cu risc scăzut (<10% probabilitate de malignitate). Abordarea nodulului pulmonar solitar este discutată şi în capitolul 53. Este de remarcat faptul că multe tumori pulmonare benigne sunt descoperite ca noduli pulmonari solitar. Ca atare, persoanele cu aceste entităţi sunt adesea evaluate prin tomografie cu emisie de pozitroni (PET) cu 18F-fluorodeoxiglucoză. Contrar a ceea ce ne-am putea aştepta, absorbţia 18F-fluorodeoxi-glucozei (FDG) este destul de comună în rândul tumorilor pulmonare benigne şi, prin urmare, scanarea PET nu poate discrimina în mod fiabil tumorile pulmonare benigne de cele maligne.

TUMORI EPITELIALE BENIGNE

PAPILOAME ŞI ADENOAME

Papiloame solitare

Papilomul se referă la leziuni endobronşice exofitice cu arhitectură papilară (Fig. 56-1). Majoritatea papiloamelor solitare apar în căile respiratorii mari centrale (vezi eFig. 56-1); rareori, ele apar în bronhiole mai mici şi se prezintă ca noduli periferici.13 Flieder şi asociaţii au împărţit papiloamele pulmonare în trei categorii în funcţie de epiteliul de căptuşeală: celule scuamoase, glandulare şi de tip mixt.14 Leziunile scuamoase reprezintă aproape 70% din cazurile raportate şi sunt observate mai frecvent cu cigarette şi papilomavirus la bărbaţi. infecţie (HPV). Focarele asociate de carcinom cu celule scuamoase in situ sunt rare, cu un singur exemplu bine documentat de carcinom invaziv care se dezvoltă la un pacient fără papilomatoză respiratorie (vezi mai târziu).15 Majoritatea pacienţilor cu papiloame se descurcă bine indiferent de tipul histologic. Rezecţia chirurgicală este curativă. Recidivele locale sunt rare şi limitate la pacienţii al căror papilom nu este rezecat complet fie pentru că li se efectuează doar biopsie, fie că primesc o îndepărtare bronhoscopică subtotală. Diagnosticul diferenţial include variante papilare endobronşice rare de celule scuamoase sau adenocarcinom, o distincţie care depinde de recunoaşterea atipiei citologice şi a invaziei stromale.

Papilomatoza respiratorie recurentă (RRP), denumită şi papilomatoză juvenilă laringiană sau laringotraheală, este o formă de papilomatoză mediată de HPV care apare în copilăria timpurie.16 Simptomele de prezentare includ răguşeală, schimbare sau pierderea vocii, tuse şi detresă respiratorie sau stridor. Tipurile 11 şi 6 de HPV au fost cel mai frecvent implicate şi sunt dobândite perinatal de la mame cu infecţie genitală.16 Excizia chirurgicală sau ablaţia cu laser sunt

pilonii terapiei pentru pacienţii cu boală simptomatică.16 Recidivele sunt regula şi necesită adesea proceduri multiple. Carcinomul cu celule scuamoase este o complicaţie rar întâlnită, dar poate afecta fie căile respiratorii superioare, fie inferioare.17-19.

Parenchimul pulmonar este implicat la aproximativ 3% dintre pacienţii cu debut juvenil RRP.20,21 HPV-11 este predominant în special la pacienţii la care se dezvoltă boala pulmonară periferică, reprezentând aproape 90% la care s-a efectuat testarea.20 Perioada de latentă dintre diagnosticul RRP şi recunoaşterea afectării pulmonare este variabilă, de regulă, ca boală parhimală multiplă82. noduli asimptomatici care pot fi chistici sau solizi (Fig. 56-2 şi 56-3; vezi eFigurile 54-29 până la 54-31).20-22 Pacienţii simptomatici prezintă tuse şi diferite combinaţii de hemoptizie, dispnee, febră şi dureri toracice. Rapoartele de caz care descriu absorbția semnificativă a FDG în scanările PET sugerează că leziunile RRP pot fi foarte avide de FDG.19 Constatările histopatologice sunt unice, demonstrând smocuri de papiloame scuamoase benigne emanate din bronhiolele distale cu extensii polipoide în spaţiile alveolare adiacente (Fig. 56-4). Bronhiolele implicate sunt adesea ectatice, astfel mimând aspectul cavitației la studiile imagistice.

Figura 56-2 Papilomatoză respiratorie recurentă. CT a unei paciente cu papilomatoză respiratorie recurentă care implică plămânul drept. Există mai mulţi noduli şi opacităţi, cel mai mare măsoară 3 cm în dimensiunea cea mai mare. Unii dintre noduli par cavitati. (Cu amabilitatea dr. Jay Ryu, profesor de medicină, Mayo Medical School.)

Figura 56-3 Papilomatoză respiratorie recurentă. Fotografie brută a lobului inferior stâng excizat de la un tânăr de 19 ani cu recurenţe multiple de papilomatoză respiratorie, aşa cum este descris de Kerley şi colegii.22 Pacientul avea papilomatoză extinsă care îi implică căile respiratorii centrale şi o cavitate chistică mare care conţinea nenumărate papiloame care înlocuiau o mare parte din lobul inferior stâng.

Implicarea parenchimatoase a plămânilor la pacienţii cu RRP este adesea asociată cu o evoluţie agresivă. În prezent, nu există o terapie medicală eficientă. Interferonul şi cidofovirul, un agent antiviral, prezintă rezultate inconsistente; în plus, cidofovirul a fost implicat ca potenţial oncogen.20 Aproximativ 15% dintre pacienţii cu boală parenchimatoasă dezvoltă carcinom spinocelular al plămânului, cu o vârstă medie la diagnosticarea carcinomului de 23 de ani (vezi eFig. 54-32).20 Niciun factor de risc nu identifică clar acei pacienţi susceptibili de a dezvolta carcinom pulmonar. Aproape două treimi dintre pacienţii raportaţi au murit din cauza bolii, mulţi din cauza carcinomului cu celule scuamoase.21

Adenoame

Din punct de vedere istoric, termenul adenom a fost aplicat unui grup patologic eterogen de afecţiuni maligne endobronşice de grad scăzut, care includeau tumori carcinoide şi carcinoame omoloage celor care provin din glandele salivare (adică, carcinoame adenoide chistice şi carcinoame mucoepidermoide).23-25

Figura 56-4 Papilomatoză respiratorie recurentă. Fotomicrografiile ilustrează implicarea plămânilor la o femeie de 40 de ani diagnosticată pentru prima dată cu papilomatoză respiratorie recurentă la vârsta de 2 ani. Ea a suferit mai multe rezecţii de noduli pulmonari începând cu a doua decadă de viaţă. A, Microfotografia cu mărire redusă ilustrează multiple papiloame benigne într-o bronhiole ectatice cu un lumen dilatat central. (colorarea H&E; mărire originală x20.) B, Microfotografia cu mărire mare ilustrează aspectul citologic bland, benign, al papiloamelor pulmonare. (Pata H&E; mărire originală x400.)

Astăzi termenul este limitat la un grup de neoplasme benigne cu manifestări clinice şi aspect histologic variabile.

Adenoamele endobronşice includ două entităţi analoge cu omologii glandelor salivare. Adenoamele mucoase sunt rare, prezentându-se ca mase potenţial obstructive, sesile, endobronşice care apar la nivelul bronhiilor lobare sau segmentare.26-28 Vârsta medie la diagnosticare este de 52 până la 54 de ani dar cu o gamă largă de vârstă care se extinde până la copilărie. Majoritatea pacienţilor sunt simptomatici în momentul diagnosticului. Cele mai frecvente plângeri sunt tusea, scurtarea respiraţiei şi respiraţia şuierătoare, o combinaţie de constatări care pot fi interpretate greşit ca astm.28 Unii pacienţi sunt simptomatici cu ani de zile înainte de a fi pus diagnosticul. Radiografiile toracice pot fi normale, dar mai frecvent evidenţiază un nodul pulmonar solitar şi/sau atelectazie sau consolidare postobstructivă.27 Scanările CT evidenţiază noduli discreti care pot fi însoţiţi de un semn aer-menisc care atestă o localizare endobronşică.27 Histologic, adenoamele glandelor mucoase sunt formate din adenoame solide şi columnare variabile şi columnare.

celule mucinoase (Fig. 56-5). Rezecţia chirurgicală, care este adesea necesară pentru diagnostic, este curativă.

Figura 56-5 Adenom de glandă mucoasă endobronşică. Această microfotografie cu mărire redusă arată că suprafaţa netedă este acoperită de epiteliu respirator ciliat, în timp ce miezul cuprinde spaţii predominant chistice căptuşite de celule mucinoase columnare atenuate variabil. (Pata H&E; mărire originală x20.)

Adenoamele pleomorfe, numite şi tumori mixte benigne, sunt neoplasme bifazice compuse din elemente stromale şi epiteliale. Ele apar de obicei în glandele salivare majore; există mai puţin de 20 de exemple bine documentate de tumori pulmonare primare.29-40 Adenoamele pleomorfe pulmonare primare au fost raportate mai frecvent la femei decât la bărbaţi (raport 2: 1), cu o vârstă medie la diagnosticare de aproximativ 51 de ani. Tusea este cea mai frecventă acuzaţie şi uneori este asociată cu pneumonia postobstructivă. O treime dintre pacienţi sunt asimptomatici când este descoperit un nodul pulmonar solitar. Optzeci la sută se găsesc în căile respiratorii centrale mai mari ca tumori exofitice polipoide. Radiografiile toracice şi tomografia computerizată arată o masă solidă solitară, bine circumscrisă, fără caracteristici distinctive. PET la un singur pacient a prezentat aviditate FDG mare.33 Rezecţia chirurgicală completă cu margini libere de tumoră este curativă. Aşa cum se poate întâmpla cu omologii lor cu glandele salivare, adenoamele pleomorfe benigne pot suferi transformarea în carcinom malign (carcinom ex pleomorf).34 Adenomul pleomorf primar trebuie să fie distins de aşa-numitul adenom pleomorf metastazant benign, termen care se referă la pacienţii rari la care tumori salivabologic benigne şi metastazice variază. situsuri, inclusiv pulmonar.41,42

Adenoamele care implică parenchimul pulmonar periferic sunt rare. Adenomul alveolar este cea mai frecventă variantă cu puţin sub 30 de exemple raportate.43-47 Vârsta medie la diagnosticare este între 50 şi 55 de ani. Aproape toţi pacienţii sunt asimptomatici la momentul diagnosticului. Din punct de vedere radiologic, adenoamele alveolare prezintă noduli periferici bine circumscrişi, cu o medie de puţin peste 2 cm în dimensiunea cea mai mare. Imagistica prin rezonanţă magnetică poate evidenţia un spaţiu chistic cu fluid central şi intensificare a marginilor subţiri.44 Din punct de vedere patologic, adenoamele alveolare sunt noduli parţial chistici în care septurile de ţesut conjunctiv sunt căptuşite de celule epiteliale bland citologic (Fig. 56-6). Celulele epiteliale sunt derivate din pneumocite, în timp ce celulele stromale sunt fibroblaste nediferenţiate. Studiile citogenetice efectuate într-un singur caz au demonstrat o translocare clonală susţinând concluzia că acestea sunt într-adevăr neoplasme, deşi comportamentul lor este benign.48

Figura 56-6 Adenom alveolar. A, Microfotografia cu mărire redusă arată o masă parţial chistică bine delimitată într-o biopsie pulmonară periferică. (colorarea H&E;

mărire originală x20.) B, Microfotografia cu mărire mai mare ilustrează septuri de ţesut conjunctiv căptuşiţi de pneumocite blande. (Pata H&E; mărire originală x400.)

Adenoamele papilare au fost descrise la mai puţin de 10 pacienţi.49-52 Toţi pacienţii la care leziunea a fost descoperită în timpul vieţii au fost supuşi rezecţiei chirurgicale pentru un nodul periferic solitar asimptomatic şi au rămas liberi de boală la urmărire. Histologic, adenoamele papilare sunt leziuni circumscrise compuse din fronde de ţesut conjunctiv căptuşite de pneumocite blande de tip 2 (Fig. 56-7).

Chistadenomul mucinos este un neoplasm pulmonar rar care se suprapune cu adenocarcinoame mucinoase neechivoc maligne.53-58 Gao şi Urbanski au propus separarea acestora în trei categorii definite histologic: chistadenomul mucinos, tumora chistică mucinoasă cu atipie şi chistadenocarcinoamele mucinoase, fără apariţie a tumorilor benigne54. 13% dintre pacienţii raportaţi, subliniind în continuare că acesta este un neoplasm extrem de rar. Pacienţii prezintă de obicei mase pulmonare periferice, bine delimitate, cu creştere lentă, care pot sau nu să pară chistice.56-59 Toţi pacienţii cu chistadenoame benigne din punct de vedere histologic au rămas liberi de boală după rezecţia chirurgicală.

HIPERPLAZIA PNEUMOCITARĂ MICRONODULARĂ

Hiperplazia pneumocitelor micronodulare este o proliferare neobişnuită a epiteliului alveolar observată aproape exclusiv în

Figura 56-8 Hiperplazia pneumocitelor micronodulare (MNPH) în complexul de scleroză tuberoasă (TSC) fără limfangioleiomiomatoză.

A, CT la o femeie de 41 de ani cu TSC şi MNPH arată noduli bilaterali multipli caracterizaţi prin atenuare din sticlă şlefuită. B, Fotografie a specimenului pulmonar de autopsie de la un alt pacient cu TSC şi MNPH (săgeţi). (A, cu amabilitatea dr. Jay Ryu, profesor de medicină, Mayo Medical School.)

pacienţi cu complex de scleroză tuberoasă subiacent şi/sau limfangioleiomiomatoză.60-64 Mai mult de 85% dintre pacienţii raportaţi au fost femei. Constatările radiologice sunt caracterizate prin noduli împrăştiaţi care sunt ocazional numeroşi şi distribuiţi în mod miliar, cu sau fără modificările chistice asociate tipice limfangioleiomiomatozei (vezi eFig. 56-2).61,63 Anomaliile radiologice corespund unor noduli periferici palizi prost definiti

care sunt observaţi fie în limfangioleiomiomatoza, fie în cadru de izolare limfatică şi de magiotomie. (Fig. 56-8 şi 56-9). Histologic, micronodular

hiperplazia pneumocitelor demonstrează proliferări circumscrise ale pneumocitelor blânde citologic identice cu cele observate în adenoamele papilare, diferă prin faptul că sunt distribuite de-a lungul septurilor alveolare intacte, mai degrabă decât de-a lungul papilelor (Fig. 56-10).

HEMANGIOM SCLEROSANT

Hemangioamele sclerozante (SH) sunt neoplasme pulmonare benigne derivate din epiteliul respirator incomplet diferenţiat. Termenul de hemangiom este o denumire greşită bazată pe spaţiile pseudovasculare umplute cu sânge observate în unele cazuri. SH prezintă o predominanţă de la femeie la bărbaţi de 7: 1,65-73 Vârsta medie la diagnosticare este a cincea decadă a vieţii, deşi au fost raportate la o gamă largă de vârstă, inclusiv copii. Mai mult de trei sferturi dintre pacienţi sunt asimptomatici în momentul în care se descoperă că au un nodul pulmonar solitar. Scanările CT arată un nodul subpleural rotund sau oval bine circumscris, cu margini netede şi intensificare neomogenă (vezi eFig. 56-3).74,75 Calcificările asociate sunt prezente la aproximativ o treime dintre pacienţi. Studiile CT cu contrast dinamic arată o îmbunătăţire puternică, rapidă, care rivalizează cu caracteristica imagistică a tumorilor maligne.76 Scanarea PET a fost raportată la un singur pacient şi a fost caracterizată prin aviditate FDG intermediară.77 Leziuni multiple sunt observate la aproximativ 2% dintre pacienţi. Depozitele în ganglionii regionali sunt rare şi nu au impact asupra comportamentului fundamental benign al acestor leziuni.78-80.

SH rezecate sunt noduli subpleurali bine circumscrişi, cu diametrul mediu de 2 până la 3 cm (Fig. 56-11). Semnul distinctiv histologic este un aspect eterogen care rezultă atât dintr-un amestec de tipuri de celule, cât şi dintr-un model de creştere foarte variabil. Două populaţii de celule epiteliale sunt o trăsătură caracteristică: (1) celule cuboidale de suprafaţă derivate din pneumocite sau celule club (Clara) şi (2) celule rotunde interstiţiale palide cu un fenotip epitelial respirator incomplet diferenţiat. depozite nodale.79,84,85 Celulele sunt dispuse în diverse modele de creştere care includ o stromă sclerotică vizibilă focal, care este adesea calcifiată (Fig. 56-12).

Studii moleculare recente ale SH au demonstrat modificări ale P16 şi RB care seamănă cu cele găsite în adenocarcinoamele în stadiu incipient, susţinând o origine din

Figura 56-11 Fotografia hemangiomului sclerozant rezecat. Nodulul lobulat este bine circumscris şi situat lângă pleura viscerală. Suprafaţa tăiată trădează natura fundamental eterogenă a acestor neoplasme, prezentând un model variat de maro pal şi alb, cu zone solide şi spongioase.

Figura 56-13 Hamartom pulmonar. CT a unui hamartom dovedit arată un nodul bine marginat în care există dovezi de grăsime intratumorală şi calcifiere. Această combinaţie este caracteristică, dar este observată doar în aproximativ o pătrime din cazuri.

celulele epiteliale respiratorii şi sugerând asemănări între patogeneza moleculară a SH şi a carcinomului pulmonar.86 Cu toate acestea, o analiză moleculară mai recentă a SH nu a reuşit să identifice modificări ale unor gene (EGFR, HER2 şi KRAS) care sunt în mod obişnuit mutate în adenocarcinom, ridicând astfel îndoieli cu privire la o legătură comună85.

LEZIUNI BENIGNE NEEPITELIALE

HAMARTOM ŞI LEZIUNI CONEXE

Hamartoamele pulmonare sunt cel mai frecvent neoplasm benign la adulţii care sunt supuşi rezecţiei chirurgicale. Ele sunt prezente la mai puţin de 0,5% dintre pacienţii autopsiaţi consecutiv.2,87,88 Deşi termenul de hamartom implică faptul că acestea sunt mai degrabă malformaţii asemănătoare tumorilor decât neoplasme adevărate, studii recente arată anomalii genetice consistente şi caracteristice care indică faptul că hamartoamele sunt neoplasme clonale.

Hamartoamele pulmonare sunt descoperite la bărbaţi mai des decât la femei într-un raport de 2 : 1, cu o vârstă medie la diagnosticare în decada a şasea sau a şaptea de viaţă.89,90 Majoritatea pacienţilor prezintă noduli pulmonari solitar asimptomatici fără predilecţie lobară. Noduli multipli sunt prezenţi la 2% sau mai puţin dintre pacienţi.89,91 Hamartoamele endobronşice (vezi eFig. 56-4 şi Video 56-1), mai susceptibile de a fi asociate cu tuse, sunt observate la aproximativ 10% dintre pacienţi. Scanările CT arată o combinaţie caracteristică de calcificări şi/sau grăsime la două treimi dintre pacienţi (Fig. 56-13; vezi eFigurile 54-23 până la 54-27).92 Rezecţia este aproape întotdeauna curativă, cu raportări rare de recurenţă sau transformare malignă.93,94.

Hamartoamele pulmonare se manifestă de obicei ca noduli bine circumscrişi, având în medie 1,5 până la 2 cm în diametru. O suprafaţă tăiată pestriţă reflectă un amestec de elemente stromale (Fig. 56-14). Cartilajul hialin matur este o componentă aproape universală şi este de obicei amestecat cu

Figura 56-14 Fotografia hamartomului rezecat. Suprafaţa tăiată a acestui nodul bine circumscris prezintă insule cartilaginoase strălucitoare de formă neregulată, alternând cu ţesut adipos galben pal. Tumora avea 4 cm în dimensiunea cea mai mare.

grăsime matură, ţesut fibromixoid şi celule musculare netede rare (Fig. 56-15). Oricare dintre componentele stromale poate predomina, totuşi, rezultând un spectru histologic de neoplasme care include leiomioame şi lipoame.95"97 Epiteliul respirator neoplazic captat are adesea ca rezultat un aspect caracteristic bifazic, un fenomen care contribuie la rate relativ ridicate de diagnosticare falspozitivă în cele mai frecvente biopsii ale carcinomului aspirat. diagnostice fals pozitive fiind carcinoid, adenocarcinom şi carcinom cu celule mici).98

Hamartoamele pulmonare, ca şi alte tumori mezenchimale benigne, cum ar fi lipomul şi leiomioamele, conţin frecvent rearanjamente cromozomiale ale genelor care codifică familia de proteine de grup cromozomal de mare mobilitate nonhistone (familia HMGA) cu motive de legare la ADN-ul AT-hook. implică reglarea transcripţiei prin modificarea conformaţiei ADN.103 Două regiuni citogenetice principale care conţin anomalii au fost definite în hamartomul pulmonar: 6p21 şi 12q14-15. Gena HMGA1 (cunoscută şi sub denumirea de HMGIY) se mapează la 6p21.3, în timp ce HMGA2 (cunoscută şi sub numele de HMGIC) se mapează la 12q14-15. Rolul lor dublu ca regulatori ai diferenţierii mezenchimale şi a expresiei genelor este unul provocator, deşi trebuie făcută muncă suplimentară pentru a elucida pe deplin rolul genelor HMGA în fuziunea pulmonară hamarto provocatoare.

Condromul pulmonar, o tumoare cartilaginoasă pulmonară înrudită, constituie o componentă a triadei (adică, condromul pulmonar, paragangliomul, tumorile stromale gastrice) descrisă de Carney în 19 7 7.104 Condroamele pulmonare se dezvoltă la aproximativ trei sferturi dintre

pacienții cu sindrom Carney și sunt multiple la jumătate dintre aceștia. iar elementele epiteliale caracteristice hamartomului.91

Figura 56-15 Hamartom pulmonar. Fotografia cu mărire redusă a unui hamartom pulmonar tipic în care insule cartilaginoase sunt intercalate cu țesut adipos, rezultând un aspect lobulat. (Pata H&E; mărire originală x20.)

TUMORĂ MIOFIBROBLASTICĂ INFLAMATORIE

Tumorile miofibroblastice inflamatorii (IMT) ale plămânului cuprind un spectru de leziuni variind de la tumori benigne cu celule fusiforme până la sarcoame clar maligne. IMT pulmonare, denumite și granuloame plasmatice de Bahadori și Liebow,106 sunt definite în clasificarea OMS a tumorilor pulmonare ca „un subgrup al categoriei largi de „pseudotumori inflamatorii".107 Abundența uluitoare de sinonime care au fost aplicate acestor tumori neobișnuite, care este, de asemenea, observată în situsurile controversate și extrapulmonare ale acestora, reflectă extrapulmonare și confuzie multiple. histogeneza.

IMT-urile pulmonare pot apărea la orice grupă de vârstă, dar tind să afecteze copiii și adulții tineri; mai mult de jumătate dintre pacienți au vârsta sub 40 de ani la momentul diagnosticului.106-113 Majoritatea pacienților prezintă noduli pulmonari periferici asimptomatici. Tumorile endobronșice (vezi eFig. 56-5) reprezintă aproximativ 15% dintre pacienți și pot fi însoțite de simptome de tuse și/sau hemoptizie. Studiile imagistice toracice arată în mod obișnuit o masă bine circumscrisă, variind în dimensiune de la 0,8 cm la mai mult de 30 cm (Fig. 56-16, vezi eFigurile 54-19 și 54-20 și eFig. 56-6), majoritatea măsurând între 1 și 6 cm în dimensiunea cea mai mare, cea mai mare pulmonară. IMT se vindecă prin rezecție chirurgicală completă.108,112,115 Rezecția incompletă este asociată cu risc substanțial de recidivă și rareori comportament agresiv local și deces.109,116 Inhibitorii COX-2 pot avea valoare terapeutică în tumorile mari nerezecabile, o strategie de tratament pentru care sunt disponibile doar dovezi anecdotice limitate-119117.

Lista lungă de termeni concurenți pentru IMT atestă diversitatea sa histologică. Cea mai consistentă constatare histologică este o combinație de celule fusiforme neoplazice și un infiltrat variabil dens de plasmocite policlonale (Fig. 56-17). Studiile imunohistochimice și ultrastructurale arată că celulele fusiforme au caracteristici ale miofibroblastelor, inclusiv expresia proteinelor asociate mușchilor netezi. ALK1, un receptor al tirozin kinazei, este exprimat între o treime și jumătate din tumorile pulmonare, este mai frecvent la pacienții tineri109,120-122 și reflectă observația că ALK este fuzionat cu o varietate de gene activate constitutiv prin translocații echilibrate (vezi mai târziu).123,124 Interesant, absența.

a expresiei ALK poate fi asociată cu un risc mai mare de comportament agresiv.109,125

Deşi numele sugerează o tumoare inflamatorie neoplazică, IMT-urile sunt de fapt neoplasme de grad scăzut. Diverse tehnici au identificat o serie de anomalii genetice compatibile cu natura neoplazică a IMT.121,123,124,126-128 Cea mai consistentă alterare moleculară este o translocare echilibrată a locusului genei ALK (2p23). Fuziunea unei gene silenţioase (ALK) cu una dintre mai multe gene exprimate constitutiv (de exemplu, TPM3, TPM4, CLTC) are ca rezultat expresia aberantă a genei silenţioase care apoi funcţionează în mod tipic ca o oncogenă. Un rol similar pentru fuziunile genelor ALK este observat în limfoamele anaplazice cu celule mari şi adenocarcinomul pulmonar. Inhibitorul ALK crizotinib a fost utilizat cu succes pentru a induce un răspuns cel puţin parţial la un pacient cu IMT care poartă o rearanjare ALK.125 Rolul herpesvirusului uman 8 în patogeneza IMT este controversat şi incert.113.

Tumorile fibroase solitare (SFT), denumite anterior mezotelioame fibroase localizate, sunt neoplasme mezenchimatoase care apar frecvent din pleura. Cu toate acestea, SFT nu sunt unice pentru pleure şi au fost descrise în parenchimul pulmonar (SFT intrapulmonar), în mediastin şi în numeroase locuri extratoracice.129-133.

SFT pleural şi intrapulmonar afectează în mod egal bărbaţii şi femeile.134-139 Vârsta medie la diagnosticare este a şasea decadă de viaţă. Doar mai mult de jumătate dintre pacienţi sunt simptomatici, prezentând plângeri care includ durere în piept (25%), dificultăţi de respiraţie (15%) şi/sau tuse (12%), ceea ce atestă dimensiunea adesea mare a acestor tumori.135,136,138,140 Clubbing este prezent la aproximativ 2% dintre pacienţi. Un sindrom paraneoplazic de hipoglicemie este rar şi rezultă din producţia tumorală de factor de creştere asemănător insulinei.36,141-144 Studiile imagistice arată mase mari intratoracice cu un diametru mediu maxim între 8,5 şi 10,5 cm.135,136,139,140,145 Torac

studiile imagistice arată o masă lobulată şi puternic marginită, cu o bază largă înconjurată de peretele toracic, frecvent asociată cu compresia structurilor înconjurătoare (Fig. 56-18, vezi eFigurile 56-7 până la 56-11 şi Video 56-2).145,146. 569).145 Calcificările sunt rare. Majoritatea SFT pleurale şi intrapulmonare se comportă ca neoplasme benigne. Pacienţii cu tumori benigne histologic se vindecă prin excizie chirurgicală completă. O evoluţie mai agresivă este observată la puţin peste 10% dintre pacienţi şi este limitată la cei care fie sunt supuşi unei excizii chirurgicale incomplete, fie au tumori maligne histologic (SFT malign, vezi eFigurile 56-12 şi 56 13) 134-136,138-140,147

SFT este de trei ori mai probabil să apară din pleura viscerală decât parietală (vezi eFig. 56-11). Cele care provin din pleura viscerală sunt frecvent pedunculate şi ataşate de suprafaţa plămânului printr-un pedicul de ţesut conjunctiv (Fig. 56-19). Exemple ocazionale apar în interiorul fisurilor, rezultând un aspect radiologic greu de separat de o tumoare intrapulmonară (vezi eFig. 56-11). Leziunile pleurale parietale sunt mai frecvent sesile, cu o bază largă de ataşare la peretele toracic, la diafragmă sau la mediastin. Din punct de vedere histologic, SFT sunt neoplasme celulare cu celule fusiforme variabile cu a

Figura 56-18 Tumora fibroasa solitara (SFT). CT arată un SFT benign mare care decurge din pleura viscerală cu atelectazie aproape completă a plămânului stâng. Împreună, SFT şi tumora miofibroblastică inflamatorie sunt cele mai probabile diagnostice la pacienţii care prezintă tumori intratoracice benigne mari.

Figura 56-19 Tumora fibroasa solitara (SFT). Fotografia unei SFT rezecate care decurge din pleura viscerală. A, După cum s-a demonstrat în acest exemplu, majoritatea SFT-urilor pleurale viscerale sunt ataşate plămânului printr-un pedicul şi sunt caracterizate printr-o suprafaţă strălucitoare netedă (dreapta) şi o suprafaţă tăiată omogenă încapsulată fără necroză (stânga). B, Mai rar, SFT apare în fisuri, aşa cum este ilustrat în acest specimen de bilobectomie.

stroma colagenă. Variantele maligne sunt mai mari, mai susceptibile de a avea un model de creştere invaziv şi mai celulare, cu atipii citologice asociate, rate mitotice crescute şi necroză.135

Descoperirea recentă a fuziunilor recurente ale genelor NAB2-STAT6 în tumorile fibroase solitare oferă o semnătură genetică utilă în separarea SFT de alte neoplasme cu celule fusiforme intratoracice.147a Anticorpii disponibili comercial pentru STAT6 oferă un instrument de diagnostic util pentru practica clinică de rutină.147b

Figura 56-20 Noduli multipli meningoteliali. Numiţi şi meningoteliomatoză pulmonară difuză, nodulii multipli sunt evidenţiaţi într-o biopsie pulmonară chirurgicală de la o femeie de 56 de ani care a prezentat dispnee. A, La mărire mică, se observă noduli multipli distribuiţi aleatoriu pe parcursul biopsiei. (colorarea H&E; mărire originală x20.) B, La mărire mai mare, nodulii cuprind celule meningoteliale blande dispuse în cuiburi slab formate şi extinzând interstiţiul. (Pata H&E; mărire originală x400.)

NODULI MENINGOTELIAL ŞI MENINGIOM INTRAPULMONAR

Nodulii pulmonari asemănător meningoteliului (MLN), denumiţi istoric chemodectoame, sunt prezenţi în mai puţin de 5% din autopsii, dar sunt observaţi frecvent ca descoperiri incidentale în probele chirurgicale de la adulţi. sindromul de MLN bilaterale multiple (meningoteliomatoză pulmonară difuză) a fost descris la femeile care prezintă în decada a

șasea până la a opta de viață cu noduli multipli observați pe CT (vezi eFig. 54-28).153,154 Jumătate se plâng de dispnee și/sau tuse la prezentare. Microscopic, MLN-urile sunt compuse din cuiburi de celule epitelioide care nu se pot distinge histologic și imunofenotipic de celulele meningoteliale ale sistemului nervos central (Fig. 56-20). În ciuda acestei suprapuneri fenotipice inexplicabile, studiile moleculare demonstrează diferențe semnificative între MLN și meningioamele convenționale ale sistemului nervos central.153

Meningioamele intrapulmonare primare sunt leziuni solitare rare care nu au legătură cu MLN.155-157 Bărbații și femeile sunt afectați în mod egal și sunt prezenti la o vârstă medie de 56 de ani, cu noduli solitari asimptomatici cu o medie de 3 cm în dimensiunea cea mai mare. Se presupune că pacienții cu leziuni multiple au boală metastatică de la o centrală

Figura 56-21 Tumora cu celule granulare. Fotografia demonstrează suprafața tăiată a specimenului de pneumonectomie în care o tumoare cu celule granulare (săgeți) obstrucționează parțial bronhia lobului inferior.

sistemul nervos primar până la proba contrarie.158 Scanarea PET într-o serie a demonstrat o captare în concordanță cu un neoplasm pulmonar.159 Rezecția chirurgicală completă este curativă la pacienții cu meningioame benigne histologic.

DIVERSE

Tumorile cu celule granulare, denumite în literatura mai veche mioblastoame cu celule granulare, sunt neoplasme pulmonare primare neobișnuite care se prezintă de obicei ca tumori endobronșice pedunculate sau sesile (Fig. 56-21, vezi eFig. 56-14).160,161 Leziunile sunt multiple la un sfert dintre pacienți. Simptomele sunt raportate pe jumătate și rezultă din obstrucția căilor respiratorii. Nodulii pulmonari periferici sunt rari. TCG pulmonare sunt benigne și de obicei pot fi gestionate cu excizie conservatoare.

Tumorile cu celule clare („zahăr") sunt tumori pulmonare primare rare care se prezintă invariabil ca noduli pulmonari solitari asimptomatici. gene care afectează reglarea căii țintei de mamifere a rapamicinei (mTOR).163'164.

REZUMAT

Tumorile pulmonare benigne sunt mai puțin frecvente, dar prezintă frecvent provocări în diagnostic și management. Acestea cuprind un grup divers de neoplasme epiteliale și nonepiteliale care se pot prezenta ca leziuni endobronșice simptomatice sau noduli periferici solitar asimptomatici. Unele pot deveni suficient de mari pentru a provoca simptome prin compresia sau deplasarea structurilor intratoracice. Rezecția chirurgicală este frecvent necesară pentru diagnostic și este de obicei curativă.

Puncte cheie

Tumorile pulmonare benigne pot apărea din toate tipurile de celule din plămân.

Cu puţine excepţii, indicii cu privire la natura benignă a nodulilor lipsesc adesea din imaginile radiografice şi, contrar aşteptărilor, scanările PET pot fi, de asemenea, pozitive.

Densitatea grăsimilor sau modelele benigne specifice de calcifiere la imagistică sunt excepţiile care pot sugera un diagnostic benign.

Tumorile miofibroblastice inflamatorii rare pot fi asociate cu rearanjamente ale genei ALK care răspund la crizotinib.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Butrynski JE, D'Adamo DR, Hornick JL şi colab.: Crizotinib în tumora miofibroblastică inflamatorie rearanjată cu ALK. N Engl J Med 363:1727-1733, 2010.

Gould MK, Donington J, Lynch WR, et al: Evaluarea persoanelor cu noduli pulmonari: când este cancerul pulmonar? Diagnosticul şi managementul cancerului pulmonar, ed. a III-a. Ghidurile de practică clinică bazate pe dovezi ale Colegiului American al Medicilor în Piept. CHEST J 143(5 Suppl):e93S-e120S, 2013.

MacMahon H, Austin JHM, Gamsu G şi colab.: Orientări pentru gestionarea nodulilor pulmonari mici detectaţi pe scanări CT: o declaraţie a Societăţii Fleischner. Radiologie 237:395-400, 2005.

McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR, et al: Probabilitatea de cancer în noduli pulmonari detectaţi la primul screening CT. N Engl J Med 369(10):910-919, 2013.

Naidich DP, Bankier AA, MacMahon H şi colab.: Recomandări pentru gestionarea nodulilor pulmonari subsolidi detectaţi la CT: o declaraţie a Societăţii Fleischner. Radiologie 266(1):304-317, 2013.

Otani Y, Yoshida I, Kawashima O, et al: Tumori benigne ale plămânului: o experienţă chirurgicală de 20 de ani. Surg Today 27:310-312, 1997.

Smith MA, Battafarano RJ, Meyers BF şi colab.: Prevalenţa bolii benigne la pacienţii supuşi rezecţiei pentru cancer pulmonar suspectat. Ann Thorac Surg 81:1824-1828, 2006.

eFIGURE GALERIE DE IMAGINI

eFigura 56-1 Papilom scuamos al traheei. CT toracic axial afişat în ferestrele plămânilor (A) (vezi Video 56-1A) şi ţesuturilor moi (B) arată o leziune traheală multilobulată (puncte de săgeată). CE, Imaginile sagitale arată leziunea (punctele de săgeată) care se află de-a lungul peretelui traheal posterior. Imaginile CT coronale afişate în ferestrele plămânilor (F) şi ale ţesuturilor moi (G) arată leziunea traheală (vârfurile de săgeată) care decurg din peretele posterior şi lateral drept (vezi Video 56-1B). A* H şi I, Imaginile bronhoscopice arată o leziune traheală posterioară multilobulată; biopsie a confirmat papilom scuamos. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD;

caz de Allen Thomas, MD, Centrul Medical pentru Afaceri Veteranilor, Phoenix, AZ.)

eFigura 56-2 Hiperplazia pneumocitelor micronodulare la un pacient cu complex scleroză tuberoasă-limfangioleiomiomatoză. CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare arată mai multe chisturi cu pereţi subţiri (vârfuri de săgeţi) asociate cu noduli pulmonari mici, nespecifici (săgeţi), acestea din urmă reprezentând hiperplazia pneumocitelor micronodulare. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 56-3 Hemangiom sclerozant. CT toracic axial intensificat prezentat în ferestrele plămânilor (A) şi ţesuturilor moi (B) arată un nodul nespecific, amplificator, circumscris din lobul mijlociu drept (vârf de săgeată), dovedit la rezecţie că reprezintă hemangiom sclerozant. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 56-4 Hamartom endobronşic. A, Radiografia frontală a toracelui arată colapsul lobului inferior drept, evidenţiat prin retracţia medială şi inferioară a fisurii majore drepte (vârfuri de săgeată). Volumul plămânului drept este redus în general în comparaţie cu cel stâng. Scanările CT toracice axiale neintensificate afişate în ferestrele plămânilor (BD) şi ale ţesuturilor moi (EG) arată o leziune solidă care se află în interiorul bronhiei intermediare (vârfuri de săgeţi, B, E şi F). Colapsul lobului inferior drept (săgeţi duble, C, D şi G) este prezent. H, CT axial de înaltă rezoluţie arată hiperexpansiunea lobului mijlociu drept, compensând parţial colapsul lobului inferior drept. A continuat

eFigura 56-4, continuarea I şi J, Imaginile CT toracice coronale arată leziunea endobronşică (vârful săgeţii) în interiorul bronhiei intermediare şi colapsul lobului inferior drept (săgeţi duble) în avantaj. K şi L, Imaginile PET-CT cu fuzionare axială nu arată o acumulare semnificativă de trasoare în leziunea bronhiului intermediar (vârful săgeţii) sau lobul inferior drept colaps (săgeţi duble). M şi N, Imaginile bronhoscopice înainte de (M) şi după (N) tratament arată scăderea dimensiunii leziunii, arătată la biopsie ca reprezentând hamartom. (Imagini cu amabilitatea Andrew H. Goldstein, MD.)

eFigura 56-5 Tumora miofibroblastică inflamatorie traheală. Imaginile RM axiale ponderate Tl înainte (A) şi după (B) administrarea intravenoasă de gadoliniu arată o leziune neregulată (vârfurile de săgeată) care decurg din peretele traheal lateral drept. C, imaginea RM ponderată în T2 axial arată un semnal ridicat în leziune (vârful săgeţii), în concordanţă cu densitatea lichidului. Biopsia a arătat o tumoră miofibroblastică inflamatorie. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 56-6 Tumora miofibroblastică inflamatorie. A, Radiografia toracică frontală arată un nodul circumscris (săgeată) proiectat peste hilul drept. CT toracic axial cu contrast, afişat în ferestrele plămânilor (B) şi ţesuturilor moi (C) arată un segment superior fin lobulat nodul din lobul inferior drept. Nodulii sateliti mici au fost prezenţi mai inferior. Aspectul leziunii este nespecific. Biopsia a arătat o tumoră miofibroblastică inflamatorie. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD; caz de Paul J. Conomos, MD, Arizona Pulmonary Specialists, Phoenix, AZ.)

eFigura 56-7 Tumora fibroasa solitara a pleurei. CT toracic cu contrast coronal (A) şi axial (B) arată o leziune amplificată cu contact pleural mediastinal extins (săgeată), sugerând o origine extrapulmonară (vezi Video 56-2). C, imagine RM ponderată T1 axială înainte de administrarea intravenoasă de contrast A*. D, O imagine 3D axială cu contrast axial stricat cu eco gradient rapid arată o îmbunătăţire extinsă a leziunii (săgeată). Rezectia chirurgicala a dovedit tumora fibroasa solitara a pleurei. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 56-8 Tumora fibroasa solitara a pleurei. CT toracic neintensificat (A) și cu contrast (B) arată aspectul tipic al unei leziuni extrapulmonare (săgeți): o opacitate circumscrisă, lenticulară sau alungită, creând margini obtuze cu peretele toracic. Rezectia chirurgicala a dovedit tumora fibroasa solitara a pleurei. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 56-9 Tumora fibroasa solitara a pleurei; mare. A, Radiografia frontală a toracelui arată o opacificare aproape completă a toracelui stâng cu o ușoară deplasare a structurilor cardiomediastinale spre partea controlaterală. BD, CT toracic axial cu contrast evidențiază o leziune solidă, vascularizată, ocupând o mare parte a toracelui stâng. Dimensiunea mare a leziunii face dificilă determinarea organului de origine, dar o tumoare fibroasă solitară a pleurei este o considerație, mai ales atunci când nu sunt evidente caracteristici agresive, cum ar fi un revărsat pleural mare, distrugerea coastelor sau mărirea ganglionilor limfatici. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 56-10 Tumora fibroasa solitara a pleurei. A, Radiografia toracică frontală arată o masă circumscrisă (săgeată) de-a lungul marginii stângi a inimii. Contactul mediastinal, caracterul neted marginat al leziunii și unghiurile obtuze ale leziunii la interfața acesteia cu plămânul sugerează o origine extrapulmonară. B, CT toracic neintensificat arată leziunea (săgeata) are o atenuare ușor neomogenă și contactează semnificativ mediastinul și pericardul stâng. C, Imaginea PET-CT fuzionată axial arată o acumulare mică de trasor în leziune (săgeată): rețineți asemănarea captării trasorului dintre leziune (săgeată) și bazinul de sânge mediastinal în aortă (vârful săgeții). Rezectia chirurgicala a dovedit tumora fibroasa solitara a pleurei. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 56-11 Tumora fibroasa solitara a pleurei: originea pleurala viscerala evidenta la imagistica. A, Radiografia toracică frontală arată o opacitate prost definită a lobului superior stâng (săgeată). B, Repetați radiografia toracică frontală la 5 ani după A arată o creștere lentă a intervalului în leziune (săgeată). Imaginile CT toracice axiale neintensificate afișate în ferestrele țesuturilor moi (C) și plămânilor (D) arată o leziune omogenă, circumscrisă, necalcificată (săgeată, C). Pe imaginea ferestrei pulmonare (D), leziunea este clar legată de fisura majoră stângă (vârfurile de săgeată). E, specimenul după rezecția chirurgicală s-a dovedit a fi o tumoră fibroasă solitară a pleurei. (AD, cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 56-12 Tumora fibroasa solitara maligna a pleurei. AC, CT toracic axial cu contrast evidenţiază o masă mare, omogenă, solidă, vascularizată pe partea stângă, cu contact cu suprafaţa pleurală largă. Biopsia a arătat caracteristici în concordanţă cu tumora fibroasă malignă a pleurei. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 56-13 Tumora fibroasa solitara maligna a pleurei. A şi B, CT toracic axial cu contrast, afişat în ferestrele ţesuturilor moi, arată mase de ţesut moale circumscrise şi lobulate (săgeţi) care implică suprafeţele mediastinale şi pleurale posterioare, dovedite la biopsie că reprezintă tumora fibroasă a pleurei. CT toracic axial cu contrast (C) şi RMN-ul axial T2-ponderat (D) arată mase de ţesut moale lobulate (puncte de săgeţi) legate de suprafeţele pleurale mediastinale şi posteromediale drepte, reflectând din nou tumora fibroasă a pleurei. CT toracic axial neintensificat (E) şi imaginea PET-CT fuzionată (F) arată o leziune activă metabolic care implică L1, reprezentând o tumoare fibroasă malignă metastatică a pleurei. Acest pacient a avut iniţial o tumoare fibroasă pleurală toracală superioară dreaptă care decurge din pleura rezecata în 1997. (Imagini prin amabilitatea Diego Ruiz, MD, Clinica Medicală Palo Alto, CA.)

eFigura 56-14 Tumora cu celule granulare a traheei. CT toracic axial (A şi B) şi proiecţia intensităţii maxime coronale (C) efectuate ca parte a aortografiei CT la un pacient cu durere toracică arată detectarea accidentală a unei leziuni asemănătoare plăcilor (vârfurile de săgeată) de-a lungul peretelui traheal lateral drept. D, Imaginea bronhoscopică prezintă o leziune lobulată corespunzătoare anomaliei CT. Biopsia a dovedit o tumoare malignă cu celule granulare. (AC, cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

Referinţe

Smith MA, Battafarano RJ, Meyers BF şi colab.: Prevalenţa bolii benigne la pacienţii supuşi rezecţiei pentru cancer pulmonar suspectat. Ann Thorac Surg 81:1824-1828, 2006.

Otani Y, Yoshida I, Kawashima O, et al: Tumori benigne ale plămânului: o experienţă chirurgicală de 20 de ani. Surg Today 27:310-312, 1997.

Ost D, Fein AM, Feinsilver SH: Practică clinică. Nodul pulmonar solitar. N Engl J Med 348:2535-2542, 2003.

Henschke CI, Yankelevitz DF, Naidich DP şi colab.: Screening CT pentru cancer pulmonar: suspiciune a nodulilor în funcţie de dimensiunea scanărilor iniţiale. Radiologie 231:164-168, 2004.

Jin SM, Choi SH, Yoo CG şi colab.: Noduli pulmonari solidi mici necalcificati detectaţi prin tomografie computerizată toracică de screening. Resp Med 101:1880-1884, 2007.

Piyavisetpat N, Aquino SL, Hahn PF, et al: Noduli pulmonari incidentali mici: cât de utilă este urmărirea CT pe intervale scurte? J Thorac Imaging 20:5-9, 2005.

Gould MK, Donington J, Lynch WR, et al: Evaluarea persoanelor cu noduli pulmonari: când este cancerul pulmonar? Diagnosticul şi managementul cancerului pulmonar, a treia ed.: Colegiul American al Medicilor în Piept, ghiduri de practică clinică bazate pe dovezi. CHEST Journal 143(5 Suppl):e93S-e120S, 2013.

McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR, et al: Probabilitatea de cancer în noduli pulmonari detectaţi la primul screening CT. NEJM 369(10):910-919, 2013.

Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, et al: Probabilitatea de malignitate în noduli pulmonari solitar. Aplicare la noduli mici nedeterminaţi radiologic. Arch Intern Med 157(8):849-855, 1997.

McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR, et al: Probabilitatea de cancer în noduli pulmonari detectaţi la primul screening CT. NEJM 369(10):910-919, 2013.

MacMahon H, Austin JHM, Gamsu G şi colab.: Orientări pentru gestionarea nodulilor pulmonari mici detectaţi pe scanări CT: o declaraţie a Societăţii Fleischner. Radiologie 23 7(2):395-400, 2005.

Naidich DP, Bankier AA, MacMahon H şi colab.: Recomandări pentru gestionarea nodulilor pulmonari subsolidi detectaţi la CT: o declaraţie a Societăţii Fleischner. Radiologie 266(1):304-317, 2013.

Aida S, Ohara I, Shimazaki H, et al: Papiloame glandulare ciliate periferice solitare ale plămânului. Un raport de 3 cazuri. Am J Surg Pathol 32(10):1489-1494, 2008.

Flieder DB, Koss MN, Nicholson A şi colab.: Papiloame pulmonare solitare la adulţi: un studiu clinicopatologic şi hibridizare in situ a 14 cazuri combinate cu 27 de cazuri din literatură. Am J Surg Pathol 22:1328-1342, 1998.

Xu H, Lu DW, El-Mofty SK şi colab: Carcinoame cu celule scuamoase metacrone care evoluează din papiloame scuamoase orofaringiene şi pulmonare independente: asociere cu papilomavirus uman 11 şi lipsa expresiei aberante a proteinei p53, Rb şi p16. Hum Pathol 35:1419-1422, 2004.

Green GE, Bauman NM, Smith RJ: Patogeneza şi tratamentul papilomatozei respiratorii recurente cu debut juvenil. Otolaryngol Clin NAm. 33:187-207, 2000.

Cook JR, Hill DA, Humphrey PA şi colab.: Carcinomul cu celule scuamoase care apare în papilomatoza respiratorie recurentă cu afectare pulmonară: un model comun emergent de caracteristici clinice şi asociere cu serotipul papilomavirusului uman. Mod Pathol 13:914918, 2000.

Lele SM, Pou AM, Ventura K şi colab.: Evenimente moleculare în progresia papilomatozei respiratorii recurente la carcinom. Arch PatholLab Med 126:1184-1188, 2002.

Pipavath SJ, Manchanda V Lewis D, şi colab: 18F FDG-PET/CT constatări în papilomatoza respiratorie recurentă. Ann Nucl Med 22(5):433-436, 2008.

Gelinas JF, Manoukian J, Cote A: Implicarea plămânilor în papilomatoza respiratorie recurentă cu debut juvenil: o revizuire sistematică a literaturii. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 72:433-452, 2008.

Harada H, Miura K, Tsutsui Y şi colab.: Papilomul pulmonar cu celule scuamoase solitare la o femeie de 40 de ani cu papilomatoză laringiană recurentă. Pathol Int 50:431-439, 2000.

Kerley SW, Buchon-Zalles C, Moran J, et al: Papilomatoza respiratorie cavitară cronică. Arch Pathol Lab Med 113:1166-1169, 1989.

Attar S, Miller JE, Hankins J, et al: Adenom bronşic: o revizuire a 51 de pacienţi. Ann Thorac Surg 40:126-132, 1985.

Rozenman J, Pausner R, Lieberman Y, et al: Bronchial adenoma. Chest 92:145-147, 1987.

Markel S, Abell M, Haight C şi colab.: Neoplasme de bronhie denumite în mod obişnuit ca adenoame. Cancer 17:590-608, 1964.

Anglia DM, Hochholzer L: „Adenom bronşic" cu adevărat benign. Raportul a 10 cazuri de adenom al glandei mucoase cu constatări imunohistochimice şi ultrastructurale. Am J Surg Pathol 19:887899, 1995.

Kwon JW, Goo JM, Seo JB şi colab.: Adenom glandelor mucoase a bronhiei: constatări CT la doi pacienţi. J Comp Assist Tomogr. 23:758-760,

1999.

Milenkovic B, Stojsic J, Mandaric D şi colab.: Adenomul glandelor mucoase care simulează astmul bronşic: raport de caz şi revizuire a literaturii. J Asthma 44:789-793, 2007.

Ang KL, Dhannapuneni VR, Morgan WE, et al: Primary pulmonary pleomorphic adenoma. Un studiu imunohistochimic şi o revizuire a literaturii. Arch Pathol Lab Med 12 7:621-622, 2003.

Davis PW, Briggs JC, Seal RM şi colab.: Tumori mixte benigne şi maligne ale plămânului. Thorax 27:657-673, 1972.

Fitchett J, Luckraz H, Gibbs AR şi colab: Un caz rar de adenom pleomorf primar în bronhia principală. Ann Thorac Surg 86:10251026, 2008.

Hara M, Sato Y, Kitase M, et al: Constatări CT şi MR ale unui adenom pleomorf în plămânul periferic. Radiat Med 19:111-114, 2001.

Huang YY, You DL, Tsou MH şi colab.: Adenom pleomorf pulmonar primar cu absorbţie mare a FDG. Eur J Radiol Extra 62:7376, 2007.

Moran CA, Suster S, Askin FB şi colab.: Tumori mixte ale plămânului de tip glandă salivară benigne şi maligne. Studiu clinicopatologic şi imunohistochimic a opt cazuri. Cancer 73:2481-2490, 1994.

Payne WS, Schier J, Woolner LB: Tumori mixte ale bronhiilor (tip de glandă salivară). J Thorac Cardiovasc Surg 49:663-668, 1965.

Sakamoto H, Uda H, Tanaka T şi colab.: Adenom pleomorf la periferia plămânului. Raportarea unui caz şi trecerea în revistă a literaturii de specialitate. Arch Pathol Lab Med 115:393-396, 1991.

3 7. Spencer H: Tumori ale glandelor mucoase bronşice. Virchows Arch A Pathol Anat Histol 383:101-115, 1979.

Sweeney EC, McDermott M: Adenom pleomorf al bronhiilor. J Clin Pathol 49:87-89, 1996.

Tanigaki T, Shoyama Y, Iwasaki M şi colab.: Adenom pleomorf în plămân. Monaldi Arch Chest Dis. 57:30-32, 2002.

Wright ES, Pike E, Couves CM: Tumori neobişnuite ale plămânului. J Surg Oncol 24:23-29, 1983.

Wenig BM, Hitchcock CL, Ellis GL şi colab: Metastasizing mixed tumor of salivary glands. O analiză clinicopatologică şi citometrică în flux. Am J Surg Pathol 16:845-858, 1992.

Yoshizaki T, Kinsen H, Minato H şi colab.: Tumora mixtă metastazante a glandei parotide care se prezintă ca metastaze pulmonare multiple. J Laryngol Otol 118:724-726, 2004.

Burke LM, Rush WI, Khoor A, et al: Adenom alveolar: o analiză histochimică, imunohistochimică şi ultrastructurală a 17 cazuri. Hum Pathol 30:158-167, 1999.

Fujimoto K, Muller NL, Sadohara J, et al: Adenom alveolar al plămânului: tomografie computerizată şi descoperiri imagistice prin rezonanţă magnetică. J Thorac Imaging 17:163-166, 2002.

Halldorsson A, Dissanaike S, Kaye KS: Adenom alveolar al plămânului: o descriere clinicopatologică a unui caz al acestei tumori foarte neobişnuite. J Clin Pathol 58:1211-1214, 2005.

Sak SD, Koseoglu RD, Demirag F şi colab.: Adenom alveolar al plămânului. Caracteristicile imunohistochimice şi citometrice în flux a două cazuri noi şi o revizuire a literaturii. APMIS 115:1443-1449, 2007.

Yousem SA, Hochholzer L: Adenom alveolar. Hum Pathol 17:10661071, 1986.

Roque L, Oliveira P Martins C, et al: O translocare neechilibrata (10; 16) demonstrată prin analiza FISH într-un caz de adenom alveolar al plămânului. Cancer Genet Cytogenet 89:34-37, 1996.

Fine G, Chang CH: Adenom de pneumocite de tip 2 cu caracteristici oncocitare. Arch Pathol Lab Med 115:797-801, 1991.

Hegg CA, Flint A, Singh G: Adenom papilar al plămânului. Am J Clin Pathol 97:393-397, 1992.

Minami Y, Morishita Y, Yamamoto T şi colab.: Caracteristici citologice ale adenomului papilar pulmonar. Un raport de caz. Acta Cytol48:243-248, 2004.

Noguchi M, Kodama T, Shimosato Y şi colab.: Adenom papilar al pneumocitelor de tip 2. Am J Surg Pathol 10:134-139, 1986.

Dixon AY, Moran JF, Wesselius LJ şi colab.: Tumora chistică mucinoasă pulmonară. Raport de caz cu trecerea în revistă a literaturii de specialitate. Am J Surg Pathol 17:722-728, 1993.

Gao ZH, Urbanski SJ: Spectrul neoplaziei chistice mucinoase pulmonare: un studiu clinicopatologic şi imunohistochimic pe zece cazuri şi o revizuire a literaturii. Am J Clin Pathol 124:62-70,

2005.

Graeme-Cook F, Mark EJ: Tumori chistice mucinoase pulmonare de malignitate limită. Hum Pathol 22:185-190, 1991.

Igai H, Okumura N, Ohata K şi colab.: Chistadenomul mucinos pediculat dificil de diferenţiat de tumora pleurală. Ann Thorac Surg 85:1807-1809, 2008.

Kragel PJ, Devaney KO, Meth BM şi colab.: Chistadenomul mucinos al plămânului. Un raport de două cazuri cu analiză imunohistochimică şi ultrastructurală. Arch Pathol Lab Med 114:1053-1056, 1990.

Roux FJ, Lantuejoul S, Brambilla E, et al: Mucinous cystadenoma of the pulmonar. Cancer 76:1540-1544, 1995.

Guimaraes AR, Wain JC, Mark EJ şi colab.: Chistadenomul mucinos al plămânului. AJR Am J Roentgenol 183:282, 2004.

Aubry MC, Myers JL, Ryu JH şi colab.: Limfangioleiomiomatoza pulmonară la un bărbat. Am J Resp Crit Care Med 162:749-752, 2000.

Franz DN, Brody A, Meyer C şi colab.: Analiza mutaţională şi radiografică a bolii pulmonare în concordanţă cu limfangioleiomiomatoza şi hiperplazia pneumocitelor micronodulare la femeile cu scleroză tuberoasă. Am J Resp Crit Care Med 164:661-668, 2001.

Kobashi Y, Yoshida K, Miyashita N şi colab.: Hiperplazia pneumocitelor micronodulare multifocale la un bărbat cu scleroză tuberoasă. Intern Med 44:462-466, 2005.

Kobayashi T, Satoh K, Ohkawa M: Hiperplazia pneumocitelor micronodulare multifocale asociată cu scleroza tuberoasă. Acta Radiol 46:3 7-40, 2005.

Muir TE, Leslie KO, Popper H, et al: Micronodular pneumocyte hyperplazia. Am J Surg Pathol 22:465-472, 1998.

Devouassoux-Shisheboran M, Hayashi T, Linnoila RI, et al: Un studiu clinicopatologic a 100 de cazuri de hemangiom scleroz pulmonar cu studii imunohistochimice: TTF-1 este exprimat atât în celulele rotunde, cât şi în cele de suprafaţă, sugerând o origine din epiteliul respirator primitiv. Am J Surg Pathol 24:906-916, 2000.

Iyoda A, Hiroshima K, Shiba M şi colab: Analiza clinicopatologică a hemangiomului sclerozant pulmonar. Ann Thorac Surg 78:19281931, 2004.

Katzenstein AL, Gmelich JT, Carrington CB: Hemangiomul sclerozant al plămânului: un studiu clinicopatologic pe 51 de cazuri. Am J Surg Pathol 4:343-356, 1980.

Spencer H, Nambu S: Hemangioame sclerozante ale plămânului. Histopathology 10:477-487, 1986.

Chan AC, Chan JK: Hemangiomul sclerozant pulmonar exprimă în mod constant factorul de transcripţie tiroidian-1 (TTF-1). Un nou indiciu asupra histogenezei sale. Am J Surg Pathol 24:1531, 2000.

Leong AS, Chan KW, Seneviratne HS: Un studiu morfologic şi imunohistochimic a 25 de cazuri de aşa-numit hemangiom sclerozant al plămânului. Histopathology 27:121-128, 1995.

Nagata N, Dairaku M, Ishida T şi colab.: Hemangiom sclerosant al plămânului. Caracterizarea imunohistochimică a originii sale în raport cu apoproteina surfactantului. Cancer 55:116-123, 1985.

Sugio K, Yokoyama H, Kaneko S şi colab.: Hemangiom sclerozant al plămânului: studiu radiografic şi patologic. Ann Thorac Surg 53:295-300, 1992.

Wu CT, Chang YL, Lee YC: Exprimarea receptorului de estrogen beta în 37 de hemangioame pulmonare sclerozante tratate chirurgical în comparaţie cu carcinoamele pulmonare cu celule non-mici. Hum Pathol 36:11081112, 2005.

Cheung YC, Ng SH, Chang JW şi colab.: Caracteristici histopatologice şi CT ale hemangioamelor sclerozante pulmonare. Clin Radiol 58:630635, 2003.

Im JG, Kim WH, Han MC şi colab.: Hemangioame sclerozante ale plămânului şi fisurilor interlobare: constatări CT. J Comput Assist Tomogr 18:3438, 1994.

Chung MJ, Lee KS, Han J şi colab.: Hemangiomul sclerozant pulmonar care se prezintă ca nodul pulmonar solitar: constatări dinamice CT şi comparaţii histopatologice. AJR Am J Roentgenol 187:430-437,

2006.

Hara M, Iida A, Tohyama J şi colab.: Constatări FDG-PET în hemangiomul sclerozant al plămânului: un raport de caz. Radiat Med 19:215-218, 2001.

Chan NG, Melega DE, Inculet RI, et al: Pulmonary sclerosing hemangiom with lymph node metastases. Can Respir J 10:391-392,

2003.

Miyagawa-Hayashino A, Tazelaar HD, Langel DJ şi colab: Hemangiom sclerozant pulmonar cu metastaze ganglionare: raport de 4 cazuri. Arch Pathol Lab Med 12 7:321-325, 2003.

Yano M, Yamakawa Y, Kiriyama M şi colab: Hemangiom sclerozant cu metastaze la mai multe staţii nodale. Ann Thorac Surg 73:981983, 2002.

Illei PB, Rosai J, Klimstra DS: Exprimarea factorului de transcripţie tiroidian-1 şi a altor markeri în hemangiomul sclerozant al plămânului. Arch Pathol Lab Med 125:1335-1339, 2001.

Yousem SA, Wick MR, Singh G şi colab.: Aşa-numitele hemangioame sclerozante ale plămânilor. Un studiu imunohistochimic care susţine o origine epitelială respiratorie. Am J Surg Pathol 12:582-590, 1988.

Satoh Y, Tsuchiya E, Weng SY, şi colab.: Hemangiom sclerozant pulmonar al plămânului. Un pneumocitom de tip II prin studii imunohistochimice şi imunoelectromicroscopice. Cancer 64:1310-1317, 1989.

Niho S, Suzuki K, Yokose T şi colab.: Monoclonalitate atât a celulelor palide, cât şi a celulelor cuboidale ale hemangiomului sclerozator al plămânului. Am J Pathol 152:1065-1069, 1998.

Sartori G, Bettelli S, Schirosi L, et al: Microsatellite and EGFR, HER2 and K-RAS analysis in scleroing hemangiom of the pulmonar. Am J Surg Pathol 31:1512-1520, 2007.

Dacic S, Sasatomi E, Swalsky PA şi colab.: Pierderea modelelor de heterozigositate ale hemangiomului sclerozant al plămânului şi carcinomul bronhioloalveolar indică o patogeneză moleculară similară. Arch Pathol Lab Med 128:880-884, 2004.

Arrigoni MG, Woolner LB, Bernatz PE şi colab.: Tumori benigne ale plămânului. O experienţă chirurgicală de zece ani. J Thor Cardiovasc Surg 60:589599, 1970.

Murray J, Kielkowski D, Leiman G: Prevalența și distribuția pe vârstă a hamartoamelor pulmonare periferice la bărbați adulți. Un studiu bazat pe autopsie. S Afr Med J 79:247-249, 1991.

Gjevre JA, Myers JL, Prakash UB: Hamartoame pulmonare. Mayo Clin Proc 71:14-20, 1996.

Hansen CP, Holtveg H, Francis D și colab.: Hamartom pulmonar. J Thorac Cardiovasc Surg 104:674-678, 1992.

Rodriguez FJ, Aubry MC, Tazelaar HD și colab: Condrom pulmonar: o tumoare asociată cu triada Carney și diferită de hamartomul pulmonar. Am J Surg Pathol 31:1844-1853, 2007.

Siegelman SS, Khouri NF, Scott WW Jr, et al: Hamartom pulmonar: constatări CT. Radiology 160:313-317, 1986.

Poulsen JT, Jacobsen M, Francis D: Transformare malignă probabilă a unui hamartom pulmonar. Thorax 34:557-558, 1979.

Trahan S, Erickson-Johnson MR, Rodriguez F și colab.: Formarea ampliconului 12q14-q15 precede dezvoltarea unui liposarcom bine diferențiat care decurge dintr-un hamartom pulmonar noncondroid. Am J Surg Pathol 30:1326-1329, 2006.

Naresh KN, Pai SA, Vyas JJ, et al: Leiomiom of the bronchus: a case report. Histopathology 22:288-289, 1993.

Moran CA, Suster S, Koss MN: Lipoame endobronșice: un studiu clinico-patologic de patru cazuri. Mod Pathol 7:212-214, 1994.

Wood J, Henderson RG: Lipom intrapulmonar periferic: un neoplasm pulmonar rar. Br J Radiol 77:60-62, 2004.

Hughes JH, Young NA, Wilbur DC și colab: Aspirația cu ac fin a hamartomului pulmonar: o sursă comună de diagnostice fals pozitive în Programul de comparație interlaboratoare al Colegiului Patologilor Americani în citologie nonginecologică. Arch Pathol Lab Med 129:19-22, 2005.

Hess JL: Translocații cromozomale în tumorile benigne: proteinele HMGI. Am J Clin Pathol 109:251-261, 1998.

Kazmierczak B, Dal Cin P, Wanschura S și colab.: HMGIY este ținta rearanjamentelor 6p21.3 în diferite tumori mezenchimale benigne. Genes Chromosomes Cancer 23:279-285, 1998.

Kazmierczak B, Meyer-Bolte K, Tran KH și colab.: O frecvență ridicată a tumorilor cu rearanjamente ale genelor familiei HMGI(Y) într-o serie de 191 de hamartoame condroide pulmonare. Genes Chromosomes Cancer 26:125-133, 1999.

Kazmierczak B, Wanschura S, Rommel B şi colab.: Zece hamartoame condroide pulmonare cu puncte de întrerupere a cromozomului 6p21 în gena HMG-I (Y) sau în împrejurimile sale imediate. J Natl Cancer Inst 88:1234-1236, 1996.

Cleynen I, Van de Ven WJ: Proteinele HMGA: o multitudine de funcţii (Recenzie). Int J Oncol 32:289-305, 2008.

Carney JA, Sheps SG, Go VL şi colab.: Triada leiomiosarcomului gastric, paragangliomul extra-suprarenal funcţional şi condromul pulmonar. N Engl J Med 296:1517-1518, 1977.

Carney JA: Sarcom stromal gastric, condrom pulmonar şi paragangliom extra-suprarenal (triada Carney): istorie naturală, componentă adrenocorticală şi posibilă apariţie familială. Mayo Clin Proc 74:543-552, 1999.

Bahadori M, Liebow AA: Granuloamele cu celule plasmatice ale plămânului. Cancer 31:191-208, 1973.

Yousem SA, Tazelaar HD, Manabe T, et al: Inflammatory myofibro- blastic tumor. În Travis WD, Brambilla E, Muller-Hemerlink H, et al, editori: Patologia şi genetica tumorilor pulmonare, pleurei, timusului şi inimii, Lyon, 2004, IARC Press, pp 105-106.

Cerfolio RJ, Allen MS, Nascimento AG şi colab.: Pseudotumuri inflamatorii ale plămânului. Ann Thorac Surg 67:933-936, 1999.

Coffin CM, Hornick JL, Fletcher CD: Tumora miofibroblastică inflamatorie: comparaţie a caracteristicilor clinicopatologice, histologice şi imunohistochimice, inclusiv expresia ALK în cazuri atipice şi agresive. Am J Surg Pathol 31:509-520, 2007.

Spencer H: Complexul celulelor plasmatice pulmonare/histiocitom. Histopathology 8:903-916, 1984.

Yousem SA, Shaw H, Cieply K: Implicarea 2p23 în pseudotumorile inflamatorii pulmonare. Hum Pathol 32:428-433, 2001.

Sakurai H, Hasegawa T, Watanabe S, et al: Inflammatory myofibroblastic tumor of the pulmonar. Eur J Cardiothorac Surg 25:155-159,

2004.

Tavora F, Shilo K, Ozbudak IH şi colab: Absence of human herpesvirus-8 in pulmonary inflammatory myofibroblastic tumor: imunohistochimic and molecular analysis of 20 cases. Mod Pathol 20:995999, 2007.

Ishida T, Oka T, Nishino T, et al: Pseudotumor inflamator al plămânului la adulţi: analiză radiografică şi clinicopatologică. Ann Thorac Surg 48:90-95, 1989.

Lee HJ, Kim JS, Choi YS şi colab.: Tratamentul tumorii miofibroblastice inflamatorii toracice: amploarea rezecţiei. Ann Thorac Surg 84:221-224, 2007.

Melloni G, Carretta A, Ciriaco P, et al: Inflammatory pseudotumor of the pulmonar in adults. Ann Thorac Surg 79:426-432, 2005.

Applebaum H, Kieran MW, Cripe TP şi colab.: Raţiunea terapiei cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene pentru tumorile miofibroblastice inflamatorii: un studiu al grupului de oncologie pentru copii. J Pediatr Surg 40:999-1003, 2005.

Chan PW, Omar KZ, Ramanujam TM: Tratamentul de succes al pseudotumora inflamatorie pulmonară nerezecabilă cu inhibitor COX-2. Pediatr Pulmonol 36:167-169, 2003.

Su W, Ko A, O'Connell T, et al: Tratamentul pseudotumors cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene. JPediatr Surg 35:1635-1637,

2000.

Chan JK, Cheuk W, Shimizu M: Expresia limfom kinazei anaplazice în pseudotumorile inflamatorii. Am J Surg Pathol 25:761-768,

2001.

Coffin CM, Patel A, Perkins S, et al: expresia ALK1 şi p80 şi rearanjamente cromozomiale care implică 2p23 în tumora miofibroblastică inflamatorie. Mod Pathol 14:569-576, 2001.

Cook JR, Dehner LP, Collins MH şi colab: Expresia limfom kinazei anaplazice (ALK) în tumora miofibroblastică inflamatorie: un studiu imunohistochimic comparativ. Am J Surg Pathol 25:13641371, 2001.

Bridge JA, Kanamori M, Ma Z şi colab.: Fuziunea genei ALK cu gena lanţului greu al clatrinei, CLTC, în tumora miofibroblastică inflamatorie. Am J Pathol 159:411-415, 2001.

Lawrence B, Perez-Atayde A, Hibbard MK şi colab.: oncogene TPM3-ALK şi TPM4-ALK în tumorile miofibroblastice inflamatorii. Am J Pathol 157:377-384, 2000.

Butrynski JE, D'Adamo DR, Hornick JL şi colab: Crizotinib în tumora miofibroblastică inflamatorie rearanjată ALK. NEJM 363(18): 1727-1733, 2010.

Cole B, Zhou H, McAllister N şi colab: Tumoră miofibroblastică inflamatorie cu trombocitoză şi o translocare cromozomială unică cu rearanjare ALK. Arch Pathol Lab Med 130:10421045, 2006.

Ma Z, Hill DA, Collins MH şi colab: Fusion of ALK to the Ran-binding protein 2 (RANBP2) gena in inflammatory myofibroblastic tumor. Genes Chromosomes Cancer 3 7:98-105, 2003.

Snyder CS, Dell'Aquila M, Haghighi P, şi colab: Modificări clonale în pseudotumorul inflamator al plămânului: un raport de caz. Cancer 76:1545-1549, 1995.

Yousem SA, Flynn SD: Tumora fibroasă localizată intrapulmonară. Aşa-numitul mezoteliom fibros localizat intraparenchimatos. Am J Clin Pathol 89:365-369, 1988.

Brunnemann RB, Ro JY, Ordonez NG, et al: Extrapleural solitary fibrous tumor: a clinicopathologic study of 24 cases. Mod Pathol 12:1034-1042, 1999.

Chan JK: Tumoră fibroasă solitară - peste tot şi un diagnostic în vogă. Histopathology 31:568-576, 1997.

Goodlad JR, Fletcher CD: Tumora fibroasă solitară care apare în locuri neobişnuite: analiza unei serii. Histopathology 19:515-522, 1991.

Witkin GB, Rosai J: Tumora fibroasă solitară a mediastinului. Un raport de 14 cazuri. Am J Surg Pathol 13:547-557, 1989.

Briselli M, Mark EJ, Dickersin GR: Tumori fibroase solitare ale pleurei: opt cazuri noi şi trecerea în revistă a 360 de cazuri în literatură. Cancer 47:2678-2689, 1981.

England DM, Hochholzer L, McCarthy MJ: Tumori fibroase benigne şi maligne localizate ale pleurei. O analiză clinicopatologică a 223 de cazuri. Am J Surg Pathol 13:640-658, 1989.

Magdeleinat P, Alifano M, Petino A şi colab.: Tumori fibroase solitare ale pleurei: caracteristici clinice, tratament chirurgical şi rezultat. Eur J Cardiothoracic Surg 21:1087-1093, 2002.

Okike N, Bernatz PE, Woolner LB: Mezoteliom localizat al pleurei: variante benigne şi maligne. J Thorac Cardiovasc Surg 75:363-372, 1978.

Schirosi L, Lantuejoul S, Cavazza A, şi colab.: Tumori fibroase solitare pleuro-pulmonare: un studiu clinicopatologic, imunohistochimic şi molecular a 88 de cazuri care confirmă valoarea prognostică a sistemului de stadializare de Perrot şi a expresiei p53 şi evaluează rolul c-kit, BRAF, PDGFR), cFR-metbeta şi cFR-metbeta (alfa/beta). Am J Surg Pathol 32(11):1627-1642, 2008.

Sung SH, Chang JW, Kim J şi colab.: Tumorile fibroase solitare ale pleurei: rezultatul chirurgical şi cursul clinic. Ann Thorac Surg 79:303-307, 2005.

Kohler M, Clarenbach CF, Kestenholz P şi colab.: Diagnostic, tratament şi rezultatul pe termen lung al tumorilor fibroase solitare ale pleurei. Eur J Cardiothorac Surg 32:403-408, 2007.

Balduyck B, Lauwers P, Govaert K şi colab.: Tumora fibroasă solitară a pleurei cu hipoglicemie asociată: sindromul Doege-Potter: raport de caz. J Thorac Oncol 1:588-590, 2006.

Fukasawa Y, Takada A, Tateno M şi colab.: Tumora fibroasă solitară a pleurei care provoacă hipoglicemie recurentă prin secreţia factorului II de creştere asemănător insulinei. Pathol Int 48:47-52, 1998.

Kim JH, Kim JO, Kim SY, et al: Două cazuri de tumori fibroase solitare mari ale pleurei asociate cu hipoglicemie a jeun. Eur Radiol 11:819-824, 2001.

Kishi K, Homma S, Tanimura S şi colab.: Hipoglicemie indusă de secreţia factorului II de creştere asemănător insulinei cu greutate moleculară mare dintr-o tumoră fibroasă solitară malignă a pleurei. Intern Med 40:341-344, 2001.

Cardinale L, Allasia M, Ardissone F, et al: Caracteristici CT ale tumorii fibroase solitare a pleurei: experienţă la 26 de pacienţi. Radiol Med 111:640-650, 2006.

Ferretti GR, Chiles C, Choplin RH şi colab.: tumori fibroase benigne localizate ale pleurei. AJR Am J Roentgenol 169:683-686, 1997.

de Perrot M, Fischer S, Brundler MA, et al: Solitary fibrous tumors of the pleura. Ann Thorac Surg 74:285-293, 2002.

147a. Robinson DR, Wu YM, Kalyana-Sundaram S şi colab.: Identificarea fuziunilor recurente ale genei NAB2-STAT6 în tumora fibroasă solitară prin secvenţiere integrativă. Nat Genet 45(2):180-185, 2013.

147b. Yoshida A, Tsuta K, Ohno M, et al: imunohistochimia STAT6 este de ajutor în diagnosticul tumorii fibroase solitare. Am J Surg Pathol 38(4):552-559, 2014.

Churg AM, Warnock ML: Aşa-numitul „chemodectom pulmonar minut": o tumoare care nu este legată de paraganglioame. Cancer 37:17591769, 1976.

Gaffey MJ, Mills SE, Askin FB: Minute noduli meningoteliali pulmonari. Un studiu clinicopatologic al aşa-numitului chemodectom pulmonar minut. Am J Surg Pathol 12:167, 1988.

Mukhopadhyay S, El-Zammar OA, Katzenstein AL: Noduli meningoteliali pulmonari: noi perspective asupra unei entitati comune, dar prost înţelese. Am J Surg Pathol 33(4):487-495, 2009.

Pelosi G, Maffini F, Decarii N şi colab.: Imunoreactivitatea receptorului de progesteron în nodulii meningotelioizi minuscoli ai plămânului. Virchows Archiv 440:543-546, 2002.

Spania DM: Chemodectoame intrapulmonare la subiecţii cu tromboembolie pulmonară organizatoare. Am Rev Respir Dis 96:11581164, 1967.

lonescu DN, Sasatomi E, Aldeeb D, et al: Pulmonary meningothelial-like nodules: a genotypic comparison with meningioame. Am J Surg Pathol 28:207-214, 2004.

Suster S, Moran CA: Meningoteliomatoza pulmonară difuză. Am J Surg Pathol 31:624-631, 2007.

Cesario A, Galetta D, Margaritora S, et al: Unsuspected primary pulmonary meningioma. Eur J Cardiothoracic Surg 21:553-555, 2002.

Meirelles GS, Ravizzini G, Moreira AL, et al: Meningiom pulmonar primar care se manifestă ca un nodul pulmonar solitar cu o scanare PET fals pozitivă. J Thorac Imaging 21:225-227, 2006.

Rowsell C, Sirbovan J, Rosenblum MK şi colab: Primary chordoid meningioma of pulmonar. Virchows Archiv 446:333-337, 2005.

Adlakha A, Rao K, Adlakha H şi colab.: Meningiom metastatic la plămân. Mayo Clin Proc 74:1129-1133, 1999.

Incarbone M, Ceresoli GL, Di Tommaso L şi colab.: Meningiom pulmonar primar: raportul unui caz şi trecerea în revistă a literaturii. Lung Cancer 62(3):401-407, 2008.

Deavers M, Guinee D, Koss MN şi colab: Granular cell tumors of the pulmonar. Studiu clinicopatologic pe 20 de cazuri. Am J Surg Pathol 19:627635, 1995.

Thomas de Montpreville V, Dulmet EM: Tumori cu celule granulare ale tractului respirator inferior. Histopathology 27:257-262, 1995.

Gaffey MJ, Mills SE, Askin FB şi colab: Clear cell tumor of the pulmonar. Un studiu clinicopatologic, imunohistochimic şi ultrastructural a opt cazuri. [vezi comentariul]. Am J Surg Pathol 14:248-259, 1990.

Bonetti F, Pea M, Martignoni G, et al: Tumoarea pulmonară cu celule clare („zahăr") este o leziune strict legată de angiomiolipom - conceptul unei familii de leziuni caracterizate prin prezența celulelor epitelioide perivasculare (PEC). Pathology 26:230-236, 1994.

Martignoni G, Pea M, Reghellin D, et al: PEComas: the past, the present and the future. Arhiva Virchows 452:119-132, 2008.

SECȚIUNEA K

TULBURĂRI ALE CIRCULAȚIEI PULMONARE

TROMBOEMBOLISM PULMONAR

TIMOTHY A. MORRIS, MD • PETER F. FEDULLO, MD

INTRODUCERE

TEV reprezintă un proces de boală potenţial fatal, cu o prezentare clinică care este adesea silenţioasă sau nespecifică şi pentru care este disponibilă o gamă largă de tehnici de diagnosticare, multe cu limitări tehnice şi interpretative. Deşi estimările variază foarte mult, cele mai bune informaţii disponibile sugerează că există cel puţin 5 milioane de episoade de tromboză venoasă anual în Statele Unite. Incidenţa anuală a emboliei pulmonare acute (EP) este de aproximativ 70 la 100.000,2,3 şi PE reprezintă mai mult de 200.000 de internări în spital pe an, pe baza codurilor de diagnostic de externare (ICD-9). Aceste date, desigur,

ALTE FORME DE EMBOLISME

Schistosomiaza

Embolia aeriana

Embolie grasă

Embolia lichidului amniotic

Embolie septică

Alte Emboli

reprezintă doar acei pacienţi la care diagnosticul de EP acută a fost pus corect. Seria de autopsie sugerează că numărul real de decese din EP acută (inclusiv acei pacienţi care au murit fără ca diagnosticul să fie pus vreodată) este de cel puţin trei ori mai mare.5-8 Din acest motiv, este probabil ca majoritatea deceselor legate de EP să poată fi atribuite EP care a fost nediagnosticată (şi, prin urmare, netratată) în timpul vieţii.

Până la 10% dintre pacienţii care suferă de embolie pot muri din cauza bolii lor.9 Majoritatea covârşitoare a acestor decese nu par să apară din eşecul terapeutic. Cu excepţia pacienţilor care prezintă iniţial tulburări hemodinamice, la care ratele mortalităţii se apropie de 20% până la 30%, recurenţa embolică este rară şi moartea este mai puţin frecventă odată ce diagnosticul de embolie este confirmat şi terapia adecvată iniţiată10. de PE fatală pare să fi scăzut în ultimele decenii.11,12 De exemplu, Centers for Disease Control Compressed Mortality File (CMF) a raportat o rată a decesului ajustată în funcţie de vârstă de 875/100.000 în 1999, care a scăzut constant de-a lungul deceniului la 747/10000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000000 rate. nu ţin cont de PE fatală care a fost nediagnosticată clinic, aşa cum a fost descris mai devreme. Echilibrarea acestor fapte sunt unele date care sugerează că dependenţa tot mai mare de angiografia toracică computerizată (CT) poate duce la supradiagnosticul PE la unele populaţii.14 În ciuda acestei controverse, mortalitatea prin PE acută rămâne o problemă substanţială de îngrijire a sănătăţii publice, ca urmare a demografiei unei populaţii în vârstă.15

Contribuţia la dezbaterea despre TEV este implicarea unei game largi de discipline medicale în prevenirea, diagnosticarea şi managementul acesteia. Tromboza nu este o subspecialitate clinică discretă. Problema TEV implică pneumologi, cardiologi, hematologi, internişti, specialişti în boli vasculare, radiologi, o serie de subspecialişti în chirurgie, obstetricieni şi alţii. Deoarece strategiile profilactice, diagnostice şi terapeutice specifice dintr-o disciplină pot să nu fie neapărat aplicabile unei alte discipline, o percepţie a coerenţei în abordarea clinică a procesului bolii pare adesea să lipsească.

Multe dintre controversele de lungă durată din jurul istoriei naturale, diagnosticului şi terapiei TEV au fost reconciliate parţial sau complet, ducând la schimbări substanţiale în abordarea diagnostică şi terapeutică a bolii. Persistenţa unui număr de probleme nerezolvate, precum şi apariţia altora, nu ar trebui să fie un motiv pentru cinism. În abordarea pacientului cu suspiciune de TEV, înţelegerea a ceea ce este necunoscut se poate dovedi de nepreţuit pentru procesul decizional.

PATOGENEZĂ ŞI FACTORI DE RISC

Triada de stază venoasă, modificări ale coagulării şi leziuni vasculare identificate de Virchow în 1856 ca factori primari în patogeneza TEV a fost susţinută de o cantitate considerabilă de dovezi clinice şi experimentale. În ultimele decenii, anomalii severe ale

TROMBOFILII EREDITARICE

Deficitul de proteină C

Deficitul de proteină S

Deficit de antitrombina III

Mutaţia factorului V Leiden

Variaţia protrombină 20210 GA

Hiperhomocisteinemia

Disfibrinogenemie

Deficitul familial de plasminogen

PREDISPOZIŢII CHIRURGICALE DOBÂNĂTATE

Proceduri majore toracice, abdominale sau neurochirurgicale care necesită anestezie generală şi durează > 30 de minute

Artroplastie de şold

Artroplastia genunchiului

Artroscopia genunchiului

Fractură de șold

Traumă majoră

Prostatectomie deschisă

Leziune a măduvei spinării

PREDISPOZIȚII MEDICALE DOBÂNDITE

Tromboembolism venos anterior

Vârsta avansată (>60 de ani)

Malignitate

Insuficienţă cardiacă congestivă

Accident vascular cerebral

Sindromul nefrotic

Terapia cu estrogeni

Sarcina şi perioada postpartum

Obezitatea

Imobilizare prelungită

Sindromul anticorpilor antifosfolipidici

Lupus anticoagulant

Boala inflamatorie intestinală

Hemoglobinurie paroxistică nocturnă

sindromul Behţet

coagularea şi sistemul fibrinolitic, inclusiv deficienţe izolate de antitrombină III, proteină C, proteină S şi plasminogen, precum şi prezenţa unui anticoagulant lupus, au fost descrise şi a fost confirmată asocierea lor cu TEV recurent şi prima dată (Tabelul 5 7-1). deplasarea echilibrului hemostatic spre tromboză şi creşterea uşoară a riscului de evenimente tromboembolice venoase. Deşi par să crească uşor riscul de recidivă, este puţin probabil ca amploarea creşterii să justifice schimbări în strategiile terapeutice pentru pacienţii cu aceste trombofilii.18

Cea mai frecventă dintre afecţiunile trombofile moştenite, descrisă pentru prima dată în 1993 de Dahlback şi desemnată mutaţia factor V Leiden, este consecinţa unei singure

mutaţii punctuale a genei factorului V (adenină pentru guanină) care are ca rezultat factorul V activat (factorul Va) cu sensibilitate redusă la efectul anticoagulant natural al proteinei albe C activate din America de Nord şi aproximativ 15% din Europa. heterozigot pentru acest defect genetic; au fost raportate rate mai scăzute ale frecvenţei purtătorilor în rândul populaţiilor native americane, africane şi asiatice.20,21 Deşi iniţial detectată la până la 60% dintre pacienţii selectaţi cu TEV, studiile ulterioare au detectat mutaţia la 10% până la 20% dintre pacienţii neselectaţi. homozigot pentru această mutaţie a fost estimat a fi de până la 80 de ori, estimările se bazează pe un număr mic de pacienţi şi pot fi oarecum imprecise.23,24 Mutaţia factor V Leiden pare a fi un factor de risc important pentru TEV în timpul sarcinii, în perioada postpartum şi în timpul utilizării contraceptivelor orale.25,26. riscul de tromboză în rândul celor cu ambii factori de risc este crescut de aproximativ 30 de ori.27 Având în vedere prevalenţa trombofiliei şi prevalenţa scăzută a TEV la neutilizatorii de contraceptive orale combinate, riscul absolut rămâne scăzut. Deoarece creşterea absolută a TEV este modestă, screening-ul selectiv al trombofiliei bazat pe antecedentele personale sau familiale de TEV este mai rentabil decât screening-ul universal.

O variaţie de secvenţă a genei protrombinei (G20210A) a fost descrisă în 1996 şi se estimează că există la aproximativ 2% până la 4% din populaţie.28 Această mutaţie are ca rezultat o supraproducţie de protrombină, care de altfel este normală. Este asociat cu un risc crescut de trei până la patru ori de tromboză venoasă a extremităţilor inferioare.28,29

Hiperhomocisteinemia a fost, de asemenea, identificată ca o potenţială predispoziţie independentă la TEV. Creşterea nivelurilor plasmatice de homocisteină poate fi rezultatul unor anomalii genetice; deficienţe nutriţionale de vitamine (B6, B12, folat); tulburări clinice (insuficienţă renală, hipotiroidism, boală inflamatorie intestinală); sau o combinaţie a celor trei. Deşi studiile retrospective, caz-control demonstrează o asociere între hiperhomocisteinemie şi TEV, rezultatele studiilor prospective nu au fost uniforme30,31.

Cele trei „trombofilii genetice comune" (factorul V Leiden, protrombina G20210A şi hiperhomocisteinemia) par să acţioneze ca factori de risc independenţi pentru creşterea riscului de tromboză.

Identificarea acestor factori de risc şi probabilitatea ca alţii să existe, ridică posibilitatea ca screening-ul pentru determinarea riscului tromboembolic relativ să fie fezabil în viitor. Cu toate acestea, un consens pentru o astfel de abordare nu există în prezent. În ciuda prevalenţei sale în populaţia generală, screening-ul pentru mutaţia factorului V Leiden nu este recomandat deoarece majoritatea covârşitoare a pacienţilor cu această anomalie nu vor suferi niciodată un eveniment tromboembolic. În plus, absenţa acestei anomalii nu ar trebui să influenţeze decizia de a asigura profilaxie pacienţilor cu risc clinic. În plus, nu există dovezi că anticoagularea prelungită ar fi mai benefică pentru pacienţii cu TEV fie cu factor V Leiden34, fie cu gena protrombinei G20210A35 decât la pacienţii cu TEV fără aceste mutaţii.18

Pacienţii cu TEV spontan („neprovocat") care au atât factorul V Leiden, cât şi gena protrombină G20210A35 par să aibă un risc ceva mai mare de recidivă decât pacienţii

similari fără aceste mutaţii. Această observaţie nu stabileşte o relaţie risc-beneficiu pentru anticoagularea prelungită la pacienţii cu combinaţie de mutaţii trombofile, care rămâne necunoscută.

Din toate motivele menţionate anterior, beneficiul screening-ului pentru trombofiliile comune este controversat. Grupurile de pacienţi la care screening-ul poate da rezultate pozitive includ cei cu antecedente de TEV recurent sau cu antecedente familiale confirmate de tromboembolism, un prim episod de tromboembolism la o vârstă fragedă, tromboză venoasă spontană, tromboze în situsuri anatomice neobişnuite, tromboză arterială şi tromboembolism asociat cu utilizarea prealabil a estrogenului37 sau36. Dacă screening-ul trebuie efectuat înainte de iniţierea agenţilor contraceptivi orali rămâne o chestiune de dezbatere.38,39 Riscul relativ de TEV este crescut de aproximativ patru ori la utilizatorii de contraceptive orale, deşi creşterea riscului absolut este modestă.27,40 O politică de screening de rutină ar refuza contracepţia eficientă unui număr substanţial de femei, prevenind în acelaşi timp doar un număr mic de PE. O situaţie similară există şi în cazul sarcinii, în care prezenţa factorului V Leiden sau a mutaţiei protrombinei G20210A creşte riscul relativ de TEV, dar creşte doar puţin riscul absolut37.

La majoritatea pacienţilor, chiar şi cei cu o stare trombofilă identificată, stările clinice asociate cu staza venoasă, leziunile intimale sau ambele servesc ca bază pentru evenimentul tromboembolic.41 În plus, riscul de TEV la pacienţii internaţi nu se limitează la pacienţii supuşi procedurilor chirurgicale. Riscul tromboembolic la pacienţii internaţi cu o gamă largă de probleme medicale acute este comparabil cu cel observat la pacienţii operaţi.42-44

Factorii de risc majori includ fracturi pelvine sau ale membrelor inferioare, intervenţii chirurgicale de şold şi genunchi, antecedente de TEV, accident vascular cerebral paralitic acut sau leziuni ale coloanei vertebrale, leziuni traumatice majore, prostatectomie deschisă şi intervenţii chirurgicale abdominale sau pelvine pentru boli maligne. Alţi factori care sporesc riscul includ anestezia generală prelungită, înaintarea în vârstă, bolile cardiace, sarcina36, starea postpartum, utilizarea terapiei de substituţie hormonală care conţine estrogen,45 malignitatea, sindromul nefrotic,46 prezenţa unui anticoagulant lupus sau a unui anticorp antifosfolipidic şi imobilizarea prelungită47. Este important să recunoaştem că aceşti factori de risc pot fi multiplicatori.37,41 Riscul tromboembolic la o persoană de 45 de ani, altfel sănătoasă, supus unei colecistectomie electivă este considerabil mai mică decât riscul experimentat de un obez de 75 de ani cu antecedente de TEV supus aceleiaşi proceduri. În mod similar, pacientul cu fractură de şold sau proteză de şold are, numai în virtutea acestei afecţiuni, un risc de 60% până la 70% de tromboză venoasă profundă (TVP) şi un risc de 2% până la 4% de a experimenta un eveniment tromboembolic fatal în absenţa măsurilor preventive. Adăugaţi alţi factori de risc, precum şi incidenţa TVP, iar probabilitatea unei complicaţii fatale va fi şi mai mare. Aceste consideraţii permit dezvoltarea unui „profil de risc" rezonabil la un pacient individual, profil care ar trebui să influenţeze utilizarea şi intensitatea intervenţiei profilactice.41

ISTORIE NATURALĂ: TROMBOZA VENOSĂ PROFUNDĂ

Trombii venosi par să provină fie în vecinătatea unei valve venoase, unde apar curenţi turbionari, fie

la locul leziunii intimale.50 Agregarea trombocitară şi eliberarea mediatorilor iniţiază secvenţa. Odată cu acumularea locală a unor astfel de factori, cascada de coagulare este activată şi se dezvoltă un tromb, compus în principal din fibrină şi eritrocite. Pe măsură ce trombul se extinde, activitatea fibrinolitică locală este sporită. Astfel, comportamentul trombului devine un proces dinamic care poate avea ca rezultat dizolvarea completă, rezoluţia parţială rezultând un grad variabil de îngustare intimă şi afectare valvulară, extensie proximală progresivă sau embolizare. La mai mult de jumătate dintre pacienţi, peretele venos suferă un anumit grad de cicatrizare permanentă, care este vizibilă la ecografie51; dacă cicatrizarea peretelui venos provoacă o obstrucţie severă, se dezvoltă vene colaterale.

Autopsia extinsă şi studiile clinice au stabilit că aproximativ 90% dintre EP care atrag atenţia clinică provin din tromboza venoasă în venele profunde ale extremităţilor inferioare52. Trombii iliaci primari sau femurali proximali se pot dezvolta la pacienţii supuși unei intervenţii chirurgicale care implică șold, iar tromboza venoasă pelviană se poate dezvolta la pacienţii supuși intervenţiei chirurgicale pelvine sau prostatice. Tromboza venei axilosubclaviei poate fi spontană, rezultată din anomalii congenitale ale orificiului toracic, sau poate fi legată de catetere venoase centrale, catetere de artere pulmonare sau fire de stimulare transvenoasă. camerele inimii drepte dilatate sau arterele pulmonare, trombi se pot forma în acele locuri şi se pot emboliza distal în ramurile arterei pulmonare.

Probabilitatea de apariţie a emboliei este influenţată de localizarea trombilor în venele extremităţii inferioare. Deşi majoritatea trombilor îşi au originea în venele gambei, s-a demonstrat clar că trombii care rămân limitaţi la venele gambei rareori duc la EP57. Cu toate acestea, 15% până la 25% din trombii simptomatici, izolati de viţel, atunci când nu sunt trataţi, se vor extinde pentru a implica venele proximale (poplitee, femurale superficiale, sau chiar mai frecvente proximale femurale,59 sau chiar mai frecvente). merită subliniat că vena femurală superficială nu este de fapt superficială şi reprezintă una dintre venele profunde.60) Extensia proximală prezintă un risc de embolizare care se apropie de 50%.61,62 Din acest motiv, aproximativ unul din opt pacienţi cu tromboze venoase profunde distale vor dezvolta PE.53

Această istorie naturală a TVP are mai multe implicaţii diagnostice şi terapeutice importante. În primul rând, deoarece marea majoritate a embolilor apar din trombi în venele extremităţilor inferioare, abordările de diagnosticare a TVP se pot concentra pe tehnici care detectează TVP la nivelul extremităţilor inferioare. În al doilea rând, tehnicile care detectează trombi deasupra genunchiului sunt de o valoare deosebită indiferent dacă pot detecta sau nu trombi limitaţi la gambe. În cele din urmă, deşi este adevărat că trombii limitaţi la gambe rareori embolizează, mulţi au concluzionat incorect din aceste informaţii că TVP simptomatică, limitată la viţel, reprezintă o afecţiune irelevantă din punct de vedere clinic. Trombii limitaţi la gambe se pot extinde proximal. În plus, tromboza venoasă

simptomatică pare a fi supusă recidivei, deşi la un risc mai mic decât tromboza venoasă proximală.59,63.

Deşi majoritatea trombilor de deasupra genunchiului reprezintă prelungiri ale trombilor gambei, unii apar în venele proximale mai mari de novo. Acest lucru pare să fie limitat în principal la pacienţii cu fractură sau înlocuire a şoldului, intervenţii chirurgicale pelvine (inclusiv rezecţie de prostată) şi alte traumatisme pelvine inghinale mari.

În orice moment în timpul acestui proces, o porţiune sau tot trombul se poate detaşa ca embol. Acest risc este cel mai mare la începutul dezvoltării trombului înainte de a exista fibrinoliză sau organizare semnificativă. Dincolo de această fază acută, perspectiva pe termen lung este influenţată în principal de amploarea obstrucţiei venoase reziduale şi a leziunilor valvulare. Dacă obstrucţia semnificativă sau afectarea valvulară persistă, staza în aval va fi prezentă, ceea ce duce la riscul de TVP recurentă şi dezvoltarea sindromului postflebitic64,65.

ISTORIA NATURALĂ: EMBOLISIA PULMONARĂ

PE provoacă o serie de consecinţe asupra schimbului de gaze şi a altor funcţii pulmonare.66 Obstrucţia regională a fluxului sanguin pulmonar şi devierea fluxului către porţiunile neobstrucţionate ale plămânului pot modifica echilibrul ventilaţiei perfuzie atât în regiunile obstrucţionate, cât şi în cele neobstrucţionate.67,68 În regiunile cu obstrucţie vasculară pulmonară, fluxul de sânge alveolar poate fi obstrucţionat sever. bronhoconstricţie la nivelul plămânului distal de zona de obstrucţie ca urmare a hipocapniei alveolare.70 Acest lucru este probabil mai puţin frecvent la pacienţi, deoarece aceştia sunt liberi să inhaleze aer din spaţiul mort bogat în dioxid de carbon în regiunile pulmonare asociate şi deoarece obstrucţia este rareori totală. PE duce aproape întotdeauna la hiperventilaţie, mecanismul pentru care rămâne incert.

Anomalia caracteristică a schimbului de gaze este hipoxemia, cauzată în general de amestecul venos datorat zonelor cu raport ventilaţie/perfuzie scăzut sau de şunt. Hipoxemia arterială poate fi agravată atunci când creşterile acute ale postsarcinii ventriculare drepte scad suficient debitul cardiac pentru a mări diferenţa de oxigen arteriovenos şi a scădea saturaţia de oxigen a sângelui venos mixt. Un alt mecanism potenţial pentru hipoxemie la pacienţii cu EP masivă este şuntul de la dreapta la stânga, fie pe bază intrapulmonară, fie intracardiacă.72 Cu ocluzie embolică suficientă pentru a creşte presiunea arterei pulmonare, mecanismele vasoconstrictoare hipoxice pot fi depăşite şi perfuzia poate creşte în regiunile pulmonare slab ventilate sau neventilate. Ocazional, evenimentele embolice suficient de masive pentru a creşte presiunea atrială dreaptă pot avea ca rezultat şuntarea intracardiacă de la dreapta la stânga printr-un foramen oval permeabil. Mecanismul final al hipoxemiei se referă la pierderea surfactantului pulmonar.73 Surfactantul nu se pierde imediat; este nevoie de aproximativ 24 de ore de ocluzie totală şi lipsă de flux sanguin pentru a se dezvolta. În acel moment sau mai târziu, surfactantul se epuizează în zonele alveolare obstrucţionate, ducând la atelectazie şi edem.

Dacă trombul se rezolvă şi se reia perfuzia în această regiune atelectatică, poate rezulta hipoxemie.

O consecinţă locală mai puţin frecventă a PE este infarctul pulmonar. Infarctul este mai puţin frecvent deoarece parenchimul pulmonar are trei surse potenţiale de oxigen: arterele pulmonare, arterele bronşice şi căile aeriene conducătoare.74 La pacienţii fără boală cardiopulmonară coexistentă, infarctele mari (cum ar fi cele vizibile prin radiografia toracică) sunt rare. se dezvoltă la aproximativ 20% până la 33% dintre pacienţii cu boală cardiacă sau pulmonară semnificativă care compromite fie fluxul arterial bronşic, fie permeabilitatea căilor respiratorii. La pacienţii cu insuficienţă ventriculară stângă poate apărea infarctul dacă presiunea venoasă pulmonară crescută compromite fluxul bronşic.79

Efectele cardiace şi hemodinamice ale emboliei sunt legate de trei factori: gradul de reducere a secţiunii transversale a patului vascular pulmonar, starea preexistentă a sistemului cardiopulmonar şi consecinţele fiziologice atât ale vasoconstricţiei mediate hipoxic, cât şi mediate neuroumoral. rezistenţa (PVR), deşi rezistenţa este în mod obişnuit agravată de eliberarea de substanţe vasoconstrictoare, cum ar fi endotelina, tromboxanul A2 şi serotonina.86,87 Combinaţia de factori creşte în mod acut sarcina de lucru pe ventriculul drept, o cameră prost echipată pentru a face faţă unei creşteri acute a presiunii. La pacienţii fără boală cardiopulmonară preexistentă, obstrucţia a mai puţin de 20% din patul vascular pulmonar are ca rezultat un număr de evenimente compensatorii care minimizează consecinţele hemodinamice adverse. Vasele pulmonare sunt recrutate şi devin dilatate, rezultând o PVR normală sau aproape normală şi o presiune în artera pulmonară; debitul cardiac este menţinut prin creşteri ale volumului stroke ventriculului drept şi creşteri ale ritmului cardiac. Deoarece gradul de obstrucţie vasculară pulmonară depăşeşte 30% până la 40%, există creşteri ale presiunii în artera pulmonară şi creşteri modeste ale presiunii atriale drepte. Mecanismul Frank-Starling menţine activitatea de accident vascular cerebral ventricular drept şi debitul cardiac. Când gradul de obstrucţie a arterei pulmonare depăşeşte 50% până la 60%, mecanismele compensatorii sunt depăşite, debitul cardiac începe să scadă, iar presiunea atrială dreaptă creşte dramatic. Cu obstrucţia acută peste această cantitate, inima dreaptă se dilată, tensiunea peretelui ventricular drept creşte, se poate dezvolta ischemie ventriculară dreaptă, debitul cardiac scade şi hipotensiunea sistemică se dezvoltă. Hipotensiunea arterială înrăutăţeşte situaţia prin scăderea presiunii de perfuzie coronariană până la ventriculul drept deja tensionat.88 La pacienţii fără boală cardiopulmonară anterioară, presiunea medie maximă în artera pulmonară care poate fi generată de ventriculul drept pare să fie de 40 mm Hg (reprezentând o presiune sistolică în artera pulmonară de =70 mm Hg). Corelaţia dintre amploarea obstrucţiei vasculare pulmonare şi RVP pare a fi hiperbolic; odată cu creşterea obstrucţiei vasculare, PVR creşte lent pe măsură ce patul vascular pulmonar rămas se extinde şi recrutează vase suplimentare şi apoi creşte rapid când acea rezervă este epuizată.89

Răspunsul hemodinamic la EP acută la pacienţii cu boală cardiopulmonară preexistentă poate fi considerabil diferit de cel la pacienţii fără boală anterioară.85 La pacienţii fără boală cardiopulmonară anterioară, există o relaţie generală între creşterea presiunii în artera

pulmonară și obstrucția vasculară pulmonară, în timp ce la pacienții cu boală cardiopulmonară anterioară, presiunile în artera pulmonară pot crește disproporționat. Ca rezultat, hipertensiunea pulmonară severă se poate dezvolta ca răspuns la o reducere relativ mică a ariei secțiunii transversale a arterei pulmonare. În plus, dovezile de hipertrofie a ventriculului drept (mai degrabă decât dilatarea ventriculului drept) asociată cu o presiune medie în artera pulmonară mai mare de 40 mm Hg (presiune sistolică în artera pulmonară peste =70 mm Hg) la un pacient suspectat de embolie ar trebui să sugereze un element de hipertensiune pulmonară cronică rezultată dintr-un grup potențial divers de posibilități etiologice ventriculare stângi, tromboe, etc. insuficiență, boală valvulară, șunturi cardiace de la dreapta la stânga).

Dincolo de evenimentul embolic acut, comportamentul embolilor este similar cu cel descris anterior pentru trombii venosi; adică suferă rezoluție prin fibrinoliză, prin organizare și recanalizare sau ambele. Deși există o mare variabilitate între pacienți, rezoluția PE este de obicei substanțială în prima săptămână, oarecum mai graduală în următoarele 4 până la 8 săptămâni, și apoi lentă după aceea. rezoluție embolică. Cele mai multe date secvențiale privind rezoluția la om se bazează pe scanarea de perfuzie, nu pe date angiografice. Cu toate acestea, aceste date sugerează că defectele anatomice reziduale sunt frecvente în urma emboliei și, contrar opiniei anterioare, că restabilirea completă a fluxului sanguin pulmonar reprezintă mai degrabă excepția decât regula.69,90-95 În ceea ce privește rezoluția hemodinamică, s-ar părea că o presiune stabilă în artera pulmonară este atinsă în 6 săptămâni.97 Cât de des persistă hemodinamică reziduală și ușoară nu este cunoscută. Aproape o treime dintre pacienții cu PE acută pot avea defecte reziduale de perfuzie, care pot fi asociate cu un spectru de simptome incluzând dispnee, toleranță mai scăzută la efort și presiuni arteriale pulmonare mai mari de diferite intensități.98 Cu toate acestea, obstrucția reziduală suficientă pentru a provoca hipertensiune pulmonară semnificativă clinic este rară. Pentru acest grup mic de pacienți cu obstrucție reziduală semnificativă, cursul clinic și managementul sunt tratate mai târziu în acest capitol.

PREZENTARE CLINICĂ

Cele mai frecvente simptome și constatări fizice ale trombozei venoase includ umflarea, durerea, eritemul și căldura. Descoperirile „clasice” precum semnul Homan (durere la gambe cu flexia genunchiului și flexia dorsală a gleznei), semnul Moise (durere cu compresie a gambei împotriva tibiei) sau un cordon palpabil sunt rare și nespecifice.

După cum sa stabilit prin multiple investigații, diagnosticul clinic al trombozei venoase este imprecis.52,99-102 La pacienții cu semne și simptome clinice sugestive de tromboză venoasă, 60% până la 80% nu vor avea diagnosticul prin testare obiectivă. În plus, și și mai îngrijorător, majoritatea pacienților cu risc crescut care sunt monitorizați și care dezvoltă TVP nu vor avea semne sau simptome care să sugereze diagnosticul.103 Modelele clinice algoritmice care încorporează factori de risc, simptome și semne fizice au fost demonstrate că au capacitatea de a stratifica pacienții simptomatici în categorii de risc, deși nu la un nivel de testare obiectiv, nici în absența clinică, fie bazat pe diagnostic. pentru a confirma sau exclude diagnosticul.101,104 Diagnosticul diferențial al TVP este extins și include celulită,

artrită, leziuni sau rupturi musculare, neuropatie, insuficienţă arterială, limfedem, chist Baker rupt, tromboflebită superficială şi insuficienţă venoasă cronică.

În mod similar, diagnosticul de EP nu poate fi confirmat sau exclus doar din motive clinice.105-107 Cu toate acestea, recunoaşterea semnelor şi simptomelor clinice asociate cu EP este valoroasă deoarece constatările clinice şi suspiciunea clinică reprezintă un prim pas esenţial în calea diagnosticului. Deşi o clasificare oarecum arbitrară, deoarece prezentarea simptomelor şi semnelor de embolie se suprapun frecvent, prezentarea PE poate fi clasificată în unul din trei sindroame clinice: (1) dispnee izolată; (2) durere pleuritică sau hemoptizie; şi (3) colaps circulator.108 Dintre pacienţii fără boală cardiopulmonară anterioară în studiul Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED), sindromul durerii pleuritice sau hemoptiziei a fost cel mai frecvent mod de prezentare, observat la aproximativ 60% dintre pacienţi; dispneea izolată a fost observată în aproximativ 25%, iar colapsul circulator în 10%.

Cel mai frecvent simptom de prezentare al emboliei acute este apariţia bruscă a dispneei.107-109 În diferite studii, dispneea a fost un simptom de prezentare la majoritatea pacienţilor. Cu toate acestea, trebuie subliniat faptul că, în studiul PIOPED109, dispneea nu a fost prezentă la 27% dintre pacienţi s-a dovedit în cele din urmă a avea embolie. Durerea toracică pleuritică a fost prezentă la 66% dintre pacienţi, în timp ce hemoptizia (15%) a fost mai puţin frecventă. Mai puţin de 50% dintre pacienţi au avut tuse (3,7%), umflare a picioarelor (28%) şi dureri de picioare (26%). De asemenea, este raportat un sentiment de moarte iminentă, în special în cazul emboliei masive. Angina pectorală poate rezulta şi din embolie masivă reprezentând, în această împrejurare, ischemie ventriculară dreptă. Sincopa poate fi, de asemenea, o plângere prezentă în ocluzia embolică majoră.

Cea mai frecventă constatare fizică este tahipneea (frecvenţa respiratorie >20/min). În studiul PIOPED109, totuşi, tahipneea nu a fost prezentă la aproximativ 30% dintre pacienţii cu embolie. Rezultatele clinice observate mai rar includ crestături (55%), tahicardie (30%) şi o componentă pulmonară crescută a celui de-al doilea zgomot cardiac (S2; 23%). Febra se poate dezvolta la câteva ore după eveniment şi atinge adesea, dar rareori depăşeşte 38,3° C. După cum sa menţionat anterior, se poate observa hemoptizie; de obicei este destul de modestă ca măsură, deşi poate persista câteva zile. Hemoptizia rapidă este rară şi nu este aproape niciodată constatarea iniţială. În cazul emboliei masive, pot exista dovezi de supraîncărcare sau eşec a ventriculului drept, cum ar fi o atingere ventriculară dreaptă de-a lungul marginii sternului stâng şi un sunet accentuat de închidere a valvei pulmonare. Dacă se dezvoltă insuficienţă ventriculară dreptă, poate exista o divizare îngustată sau fixă a unui S2, a unui S3 şi/sau a unui S4, vene de gât dilatate şi cianoză. Examinarea atentă a picioarelor poate scoate dovezi care sugerează tromboză venoasă. În studiul PIOPED109, tromboza venoasă aparentă clinic a fost găsită la doar 15% dintre pacienţi.

Evident, aceste simptome şi semne sunt nespecifice. În studiul PIOPED,108,109 niciunul dintre simptomele prezente nu a fost capabil să facă distincţia între pacienţii cu angiografie pozitivă şi negativă. De asemenea, în ceea ce priveşte semnele de prezentare, doar prezenţa crestăturilor, a unui S4 şi a unei componente pulmonare crescute a S2 ar putea face

diferența între cei cu angiograme pozitive și negative.108,109 În plus, la pacienții cu boală cardiopulmonară de bază, simptomele și semnele de prezentare pot fi frecvent ascunse de elementele de bază ale prezentării bolii de bază pentru recunoașterea bolii de bază este, de asemenea, importantă. a fost caracterizată în studiile compuse din pacienți simptomatici, deși se știe că multe EP nu produc simptome. În studiile prospective ale pacienților cu risc ridicat cu TVP proximală, PE poate fi documentată la 40% dintre pacienții care nu au prezentat simptome de PE61,105,110. Este probabil ca frecvența și severitatea simptomelor să fie influențate de amploarea ocluziei embolice și de starea cardiopulmonară anterioară a pacientului. Emboliile de dimensiuni mici sau moderate pot induce puține sau deloc simptome la o persoană normală. La pacienții cu boală cardiopulmonară preexistentă simptomele sunt mai frecvente și mai severe.111

Datorită prezentării nespecifice a PE, diagnosticul diferențial este variat și extins, în special la pacienții internați cu boală cardiacă sau pulmonară coexistentă. Considerațiile comune includ insuficiența cardiacă congestivă, exacerbarea bolii pulmonare cronice, atelectazia postoperatorie și pleurezia virală. PE care se prezintă cu febră, dispnee și anomalii radiografice toracice poate fi ușor confundată cu o pneumonie bacteriană. Prezența febrei și a leucocitozei (rareori > 15.000 celule/pL) sunt însoțiri rare, dar bine descrise ale TEV.112,113.

Aceste fraze de precauție cu privire la diagnosticul clinic nu sunt menite să sugereze că prezentarea clinică a trombozei venoase sau PE nu poate fi folosită ca bază pentru luarea unei decizii clinice. Cu toate acestea, ele sunt menite să reamintească faptul că prezentarea clinică a TEV și EP poate fi adesea atipică sau subtilă și ar trebui să servească doar pentru a genera o suspiciune a acestui diagnostic. Încrederea pe simptomele și semnele care sunt considerate „clasice” înainte de a lua decizia de a trece la testarea de confirmare poate duce la subdiagnostic și la mortalitate inutilă.

DIAGNOSTICUL TROMBOZEI VENOSE

Abordarea diagnostică adecvată a TEV trebuie să țină cont de faptul central că tromboza venoasă și EP sunt manifestări ale aceluiași proces patologic: tromboza venoasă reprezentând sursa PE și EP reprezentând o complicație a trombozei venoase.

VENOGRAFIE DE CONTRAST

În validarea oricărui test, trebuie să existe un „standard de aur”. În cazul trombozei venoase a membrelor inferioare, standardul este venografia cu contrast (Fig. 57-1). În contexte de investigație, este un standard de aur bun (după cum se indică mai târziu, totuși, acest lucru nu este adesea cazul în contexte clinice). Venograma este efectuată conform unui protocol specific descris de Rabinov și Paulin în 1972.114 Cel mai sigur criteriu pentru diagnosticul trombozei venoase este un defect constant de umplere intraluminală evident în două sau mai multe.

Figura 57-1 Venografie pentru TVP. Venograma cu contrast arată un defect mare de umplere (săgeți) din cauza trombului în venele femurale superficiale poplitee și distale. Astfel de trombi prezintă un risc embolic substanțial.

vederi. Alte criterii, cum ar fi nevizualizarea venelor profunde, prezența colateralelor venoase sau defecte de umplere neconstante sunt mai puțin sigure. În circumstanțe în care sunt utilizate protocolul adecvat și criteriile interpretative, venografia cu contrast are sensibilitate și specificitate ridicate. Cu toate acestea, studiul nu este lipsit de deficiențe. După cum recunosc cei care au văzut multe venograme, studiul nu este ușor de interpretat, mai ales la pacienții cu antecedente de tromboză venoasă. Canularea venoasă poate fi adesea dificilă, mai ales în prezența edemului; interpretarea expertului este esențială pentru un diagnostic precis; este necesară injectarea substanței de contrast cu riscurile alergice și nefrotoxice asociate; tromboza venoasă poate fi indusă de procedura în sine; iar costul, natura invazivă și disconfortul studiului fac studiile secvențiale nepractice.

Datorită acestor limitări, în practica clinică au fost introduse o serie de studii neinvazive care pot fi efectuate pe o bază secvențială. În prezent, ultrasonografia duplex este cea mai frecvent utilizată tehnică neinvazivă. Imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) și CT s-au dovedit capabile să detecteze trombi, dar utilizarea lor pe scară largă a fost limitată de costuri, acces limitat și, în cazul CT, nevoia de administrare de contrast.

ULTRASONOGRAFIE DUPLEX

De la sfârșitul anilor 1990, ultrasonografia duplex, care se referă la combinația de detecție Doppler a fluxului venos și imagistica în timp real în modul B, și-a asumat un rol central în diagnosticul neinvaziv al TVP simptomatică a extremităților inferioare.115 Pentru a diagnostica tromboza venoasă sunt utilizate o serie de criterii, dintre care cel mai fiabil este segmentul venos necompresiv (fig.2-7). Criteriile secundare, mai puțin fiabile includ prezența materialului ecogen în lumenul venos (eFig. 57-1), distensia venoasă și pierderea modificării fazice cu respirația, lipsa de răspuns la vena femurală comună (CFV) la manevra Valsalva, fluxul de culoare diminuat sau absent cu ecografie Doppler color (eFig. 5), compresia la fluxul de augmentare a CFV-2 (eFig. 5). viței. Cele două semne care arată o lipsă de creștere a fluxului, fie cu Valsalva, fie cu compresia gambei, pot indica obstrucția venelor între locul presiunii crescute și vena măsurată. Absența unei mase luminale ecogene nu poate fi considerată utilă în excluderea diagnosticului de tromboză venoasă deoarece trombul acut poate să nu demonstreze ecogenitate (eFig. 57-3).

Studii multiple de la sfârșitul anilor 1990 au demonstrat sensibilități și specificități care depășesc 95% la pacienții simptomatici cu tromboză venoasă proximală. Deși au fost sugerate examinări simplificate de compresie limitate la piciorul simptomatic sau la venele femurale și poplitee comune (mai degrabă decât întregul sistem venos al extremităților inferioare), timpul economisit cu astfel de abordări este limitat și un număr de venă femurală superficială izolată sau trombi limitați la gambe pot fi trecute cu vederea116-118. cu tromboză venoasă acută simptomatică.119 Deși depistarea trombilor asimptomatici, contralaterali are un impact redus asupra managementului imediat al pacientului, poate

avea consecinţe pe termen lung atunci când se suspectează recidiva. O abordare mai prudentă pare a fi o examinare completă care se extinde de la ligamentul inghinal până la vena popliteă şi examinarea extremităţii contralaterale dacă este detectat tromb la piciorul simptomatic.

Ultrasonografia duplex este mai puţin precisă în depistarea trombilor simptomatici limitati la gambe (sensibilitate = 70%) şi în trombi venosi proximali asimptomatici (sensibilitate = 50%), limitându-şi astfel utilitatea ca studiu de screening la populaţiile cu risc ridicat. săptămâna următoare, s-a dovedit eficient în detectarea extensiei proximale.121

IMAGINI DE REZONANȚA MAGNETICĂ

Tehnicile RMN pentru detectarea trombozei venoase includ rezonanţa magnetică cu eco spin, rezonanţa magnetică cu eco-rechemat în gradient şi venografia cu rezonanţă magnetică. Rapoartele preliminare sugerează că RMN este cel puţin la fel de sensibil şi specific ca ultrasonografia duplex.122,123 Un avantaj potenţial al RMN este că întreaga lungime a sistemului venos, inclusiv venele pelvine, poate fi evaluată. Dezavantajele asociate cu RMN includ costul şi accesul limitat, precum şi expertiza necesară pentru a efectua şi interpreta corect studiile.

TOMOGRAFIE COMPUTERIZATĂ

Rolul CT ca test de sine stătător pentru tromboza venoasă este limitat. Sensibilitatea şi specificitatea venografiei CT sunt comparabile cu cele ale ultrasonografiei, dar impun injecţia de contrast cu riscurile asociate şi expunerea la radiaţii. Avantajele potenţiale ale venografiei CT includ capacitatea de a vizualiza venele pelvine (eFig. 57-4) şi vena cavă (eFig. 57-5). O abordare diagnostică care combină venografia CT cu angiografia pulmonară CT (CTPA) poate avea un rol la pacienţii supuşi evaluării pentru PE (vezi mai târziu).124425

TESTELE HEMOSTASEOLOGICE

Dezvoltarea unui test de sânge rapid şi precis capabil să diagnosticheze TEV a avut un apel deosebit şi a făcut obiectul unui interes investigativ considerabil. Au fost investigaţi un număr de markeri serologici diferiţi, inclusiv D-dimer, monomer de fibrină, fragment de protrombină, complex trombină-antitrombină III, fibrinopeptidă B şi fibronectină. Dintre aceştia, D-dimerul, singur şi în combinaţie cu alte studii neinvazive, a fost supus celei mai riguroase evaluări clinice.126,127 Testarea D-dimerului s-a dovedit a fi foarte sensibilă, dar nu specifică; adică, niveluri crescute sunt prezente la aproape toţi pacienţii cu tromboembolism, dar şi într-o gamă largă de circumstanţe, inclusiv înaintarea în vârstă, sarcină, traumatisme, infecţii, perioada postoperatorie, stări inflamatorii şi malignitate. Prin urmare, rolul testării D-dimerului este limitat la unul de excludere a TEV. Au fost dezvoltate teste multiple cu sensibilităţi care variază de la 80% la aproape 100%.126-128 Testele foarte sensibile, cum ar fi testul imunosorbent legat de enzime, sunt capabile să excludă tromboembolismul, dar sunt asociate cu o frecvenţă atât de mare de rezultate fals pozitive încât utilitatea lor clinică este limitată.

Testele mai puţin sensibile (de exemplu, aglutinarea cu latex, aglutinarea celulelor roşii) nu au capacitatea de a exclude tromboembolismul în mod izolat, dar au fost utilizate cu succes în combinaţie fie cu o estimare a probabilităţii clinice, fie cu un studiu de diagnostic neinvaziv. Deşi pot avea o valoare substanţială în căile de diagnosticare, selecţia în creştere a testelor disponibile, variaţiile de sensibilitate şi specificitate legate de tipul de analiză, o serie de valori discriminate pentru pozitivitate şi lipsa de standardizare au limitat aplicarea generalizată a tehnicii din cauza incertitudinii dintre clinicieni cu privire la valoarea predictivă a testului particular pe care îl folosesc. Testarea D-dimerului a fost utilizată cu succes ca parte a unui număr de strategii de diagnosticare diferite, iar rezultatele negative ale testelor standardizate, foarte sensibile s-au dovedit capabile să excludă în siguranţă tromboza venoasă la pacienţii ambulatori care prezintă o probabilitate clinică scăzută sau intermediară a bolii.129,130.

REGULI CLINICE DE PREDICŢIE

Un progres major în abordarea diagnostică atât pentru tromboza venoasă, cât şi pentru PE a fost trecerea de la o abordare orientată pe tehnică la una care utilizează analiza bayesiană. În această strategie, probabilitatea pretest a bolii, calculată independent de rezultatul unui anumit test, fie prin mijloace empirice, fie printr-o regulă de predicţie standardizată, este evaluată în combinaţie cu raportul de probabilitate al unui test (derivat din sensibilitatea şi specificitatea testului respectiv) pentru a crea o probabilitate posttest a bolii. Această probabilitate posttest poate fi apoi utilizată ca bază pentru judecata clinică, fie excluzând boala cu un anumit nivel de probabilitate, confirmând boala cu un anumit nivel de probabilitate, fie susţinând necesitatea unor teste diagnostice suplimentare. Această abordare a diagnosticului s-a dovedit deosebit de utilă într-o eră a testării neinvazive în care rezultatele sunt adesea prezentate ca probabilităţi, mai degrabă decât ca răspunsuri discrete.

Au fost dezvoltate şi validate mai multe reguli de predicţie clinică pentru tromboza venoasă.131 Regula Wells, descrisă iniţial în 1995 şi revizuită ulterior pentru a include nouă caracteristici clinice, s-a dovedit capabilă să stratifice pacienţii cu suspiciune de tromboză venoasă în trei categorii de probabilitate – scăzută, moderată şi ridicată – în care incidenţa, incidenţa proximală a trombozei %, incidenţa proximală a trombozei % şi aprox. 75%, respectiv.132 Prin utilizarea acestei reguli de predicţie în combinaţie cu ultrasonografia extremităţilor inferioare, diagnosticul de tromboză venoasă poate fi exclus în siguranţă la pacienţii cu o probabilitate clinică scăzută de tromboză venoasă în combinaţie cu o ecografie negativă a extremităţilor inferioare şi confirmat la pacienţii cu o probabilitate clinică mare şi o ecografie pozitivă a extremităţilor inferioare. O astfel de abordare reduce dramatic nevoia de venografie cu contrast sau de studii cu ultrasunete ale membrelor inferioare în serie.

Regula de predicţie Wells a fost din nou revizuită pentru a include 10 caracteristici clinice capabile să stratifice pacienţii ambulatori în categorii „probabil din punct de vedere clinic” şi „improbabil din punct de vedere clinic” (Tabelul 57-2). Pentru pacienţii ambulatori care se încadrează în categoria improbabilă din punct de vedere clinic, TVP a fost exclusă în mod

sigur atunci când rezultatul unui test sensibil cu dimer D a fost negativ, limitând astfel necesitatea evaluării cu ultrasunete. construite şi validate în ambulatoriu ar trebui să fie privite critic înainte de a fi aplicate la o populaţie internată.

Tabelul 57-2 Model clinic Wells pentru prezicerea pretestului

Scorul	Probabilitatea Evaluării Clinice
<2 puncte	Improbabil
>2 puncte	Probabil

De la Wells PS, Anderson DR, Rodger M şi colab.: Evaluarea D-dimerului în diagnosticul suspectării trombozei venoase profunde. N Engl J Med 349:12271235, 2003.

DIAGNOSTICUL EMBOLISMEI PULMONARE

Există anumite paralele între abordările pentru diagnosticul TVP şi PE. Poate că cele mai importante paralele sunt că dovezile clinice izolate, deşi sunt capabile să ridice suspiciunea de boală, nu se pot baza pentru a confirma sau exclude diagnosticul şi că utilizarea regulilor de predicţie clinică în combinaţie cu testarea neinvazivă poate scădea substanţial nevoia de teste diagnostice invazive.

EVALUARE STANDARD DE LABORATOR

Studiile de rutină de laborator nu pot pune diagnosticul de PE. Deşi niciunul nu are puterea discriminatorie de a confirma diagnosticul de embolie, ele oferă informaţii adjuvante valoroase şi sprijin pentru intervenţiile terapeutice şi pot confirma prezenţa unui diagnostic alternativ.

Majoritatea pacienţilor cu EP au radiografii toracice anormale.134 Cu toate acestea, aceste anomalii sunt de obicei subtile, nespecifice şi, prin urmare, nediagnostice (Fig. 57-3). În studiul PIOPED109, cele mai frecvente anomalii radiografice au fost atelectazia şi opacităţile pulmonare. Există o oarecare confuzie cu privire la configuraţia diagnostică a anomaliilor radiografice datorate emboliei. Deşi de obicei lipesc o suprafaţă pleurală, opacităţile pot fi de orice formă, nu neapărat în formă de pană (eFig. 57-6). Deşi revărsările pleurale sunt observate la aproape jumătate dintre pacienţi, majoritatea revărsărilor sunt mici şi implică doar tocirea unghiului costofrenic.107 Constatări considerate cândva specifice pentru embolie, cum ar fi semnul Westermark (ariile focale de avascularitate, eFig. 57-7), cocoaşa Hampton (în formă pleurală), o, pe bază de pleurală şi fig. Semnul Fleischner (proeminenţa arterei pulmonare centrale, eFig. 57-9), nu s-au dovedit a avea valoare discriminatorie. La un pacient cu hipoxemie sau tulburări pulmonare, o radiografie toracică normală poate fi destul de utilă pentru a ridica indicele de suspiciune de embolie şi pentru a exclude opţiunile de diagnosticare confuze. Rolurile majore ale radiografiei toracice în cazul

suspectării de EP sunt, prin urmare, să excludă diagnosticele concurente şi, dacă se anticipează scanarea ventilaţiei-perfuzie (V/Q), să evalueze parenchimul pulmonar.

De asemenea, constatările electrocardiografice în PE, deşi comune, sunt diverse şi nespecifice.135 Cele mai frecvente anomalii includ tahicardia nespecifică, inversarea undei T şi anomaliile segmentului ST. Cu o ocluzie mai extinsă, electrocardiograma poate dezvălui constatările mai „clasice" ale tensiunii inimii drepte, inclusiv un model „S1Q3T3", un model de pseudoinfarct (Qr în V1), un bloc complet sau incomplet al fasciculului drept sau deviaţia axei drepte. boala.135

Analiza gazelor din sângele arterial este utilă, deşi nu este definitivă.137 Hipoxemia arterială poate fi prezentă şi cu cât obstrucţia este mai masivă, cu atât hipoxemia este probabil să fie mai severă. Cu toate acestea, multe alte afecţiuni provoacă şi hipoxemie, iar embolia adesea nu provoacă hipoxemie

sau chiar o lărgire a diferenţei Po2 alveolo-arterial. Hipocapnia este de obicei prezentă cu embolie; hipercapnia, dimpotrivă, este rară. Hipercapnia apare cu embolie doar la pacientii cu limitare ventilatorie antecedenta marcata sau cand o astfel de limitare a fost impusa deoarece pacientul este sub ventilatie mecanica controlata.

ECOCARDIOGRAFIE

Ecocardiografia poate juca un rol valoros în abordarea diagnostică a PE. În circumstanţe clinice adecvate, detectarea volumului inexplicabil al ventriculului drept (eFig. 57-10A) sau suprasolicitarea presiunii ar putea sugera posibilitatea apariţiei emboliei şi poate duce la teste de confirmare (eFig. 5 7-10B). A fost descris un model ecocardiografic distinct care implică akinezia peretelui ventricular drept mijlociu liber cu economisire apicală, cunoscut sub numele de semn McConnell (Video 5 7-1)138,139 Vizualizarea directă a embolilor camerei inimii drepte este mai puţin frecventă, dar posibilă (Video 57-2). Ecocardiografia transesofagiană efectuată corespunzător a demonstrat o specificitate excelentă pentru detectarea embolilor proximale care implică trunchiul pulmonar şi arterele pulmonare principale drepte şi stângi140. şoc inexplicabil şi dovezi ale presiunii venoase centrale crescute. Sensibilitatea globală a ecocardiografiei transtoracice în PE este de aproximativ 50%.141 Prin urmare, nu poate fi considerată o tehnică de diagnostic primară. Se poate lua în considerare utilizarea acestuia la acel subgrup de pacienţi cu suspectare de EP masivă care sunt prea bolnavi pentru transport sau care au o contraindicaţie absolută la administrarea unui agent de contrast.

SCANARE VENTILARE-PERFUZIE

În ciuda limitărilor semnificative, scanarea pulmonară V/Q poate fi un pas valoros în diagnosticul EP dacă se găseşte unul dintre cele două rezultate definitive (adică fie o scanare negativă, fie o scanare cu probabilitate ridicată).109,142

În primul rând, un studiu negativ exclude diagnosticul de EP cu acelaşi grad de certitudine ca o angiografie pulmonară negativă (Fig. 5 7-4) şi cu un grad de certitudine mai mare decât

cel obţinut printr-o scanare CT negativă.143 Această concluzie este ilustrată de rezultatele a două studii clinice prospective mari care compară scanarea perfuziei cu angiografia pulmonară, PIOPED (Statele Unite ale Americii) şi trispectiv109. Studiul studiului privind diagnosticul de embolie pulmonară acută (PISA-PED)144 (realizat în Europa). În ambele studii, scanarea de perfuzie pulmonară normală a fost o metodă foarte sensibilă pentru excluderea prezenţei PE. Valoarea unei scanări de perfuzie normală nu a fost diminuată nici măcar la un subgrup de pacienţi care au avut o probabilitate mare înainte de testare pentru PE109 sau care erau grav bolnavi.145

Semnificaţia unei scanări de perfuzie normală, aşa cum este raportată de studiile PIOPED şi PISA-PED, este în concordanţă cu toate studiile longitudinale publicate.146-148 O meta-analiză a studiilor de diagnosticare pentru PE a calculat incidenţa PE după o scanare de perfuzie normală la 0,3%.149 O serie de cazuri ulterioare de pacienţi consecutivi care au fost urmăriţi clinic pentru PE1888888 pacienţi pentru PE nu au fost testaţi cu perfuzie obiectivă. scanări.150 Aceste date susţin ghidurile clinice ale Societăţii Toracice Americane,151 Societăţii Toracice Britanice,152 Asociaţia Americană a Inimii153 şi Societăţii Europene de Cardiologie154, toate acestea recomandă ca o scanare de perfuzie normală să fie acceptată ca excluzând în mod fiabil PE, cu aceeaşi validitate ca şi angiografia pulmonară.

În al doilea rând, un studiu cu „probabilitate înaltă" (unul caracterizat prin defecte multiple, de dimensiuni segmentare, nepotrivite) este asociat cu embolie la aproximativ 87% dintre pacienţi, aşa cum se arată în studiul PIOPED109; atunci când este cuplată cu o probabilitate clinică mare de embolism, valoarea predictivă pozitivă a crescut la 96% (Fig. 57-5).

Limitările scanării V/Q sunt semnificative. De exemplu, datele PIOPED au furnizat câteva informaţii îngrijorătoare: (1) majoritatea covârşitoare a pacienţilor cu suspiciune de embolie nu au avut rezultate de scanare care să se încadreze într-o categorie cu probabilitate mare sau normală, singurele categorii care pot fi considerate definitive; (2) majoritatea pacienţilor cu embolie nu au avut o descoperire de scanare cu probabilitate mare; (3) majoritatea covârşitoare a pacienţilor fără

embolia nu a avut o scanare normală; şi (4) un procent substanţial şi semnificativ clinic de pacienţi cu rezultate de scanare interpretate ca probabilitate intermediară (33%) şi probabilitate scăzută (16%) au fost ulterior demonstrat că au dovezi angiografice de embolism.109 Este esenţial ca clinicienii să recunoască faptul că conceptul de scanare cu probabilitate scăzută (eFig. 5 7-11) este înşelător din cauza acestei frecvenţe potenţiale de EP la pacienţi109.

Pentru a îmbunătăţi specificitatea scanării perfuziei, criteriile interpretative tradiţionale, inclusiv criteriile PIOPED, se bazează pe numărul şi dimensiunea defectelor de perfuzie, precum şi pe rezultatele unei imagini de ventilaţie concomitentă. Baza intenţionată pentru a

face acest lucru este diferenţierea obstrucţiei vasculare primare (defecte „nepotrivite”) de tulburările parenchimatoase primare care au ca rezultat vasoconstricţie pulmonară compensatorie (defecte „potrivite”). Anchetatorii PISA-PED156 au utilizat o schemă interpretativă fundamental diferită, care se baza pe forma defectelor de perfuzie, indiferent de numărul sau dimensiunea acestora sau de asocierea lor cu constatările de ventilaţie. Rezultatele acestui studiu sugerează că embolia poate fi diagnosticată cu acurateţe şi nevoia de angiografie limitată de rezultatele perfuziei combinate cu o evaluare a probabilităţii clinice în absenţa imagisticii ventilaţiei. O analiză a unui subgrup de pacienţi din studiul PIOPED a ajuns la o concluzie similară.157

Abordarea diagnostică a PE la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică subiacentă (BPOC) rămâne deosebit de problematică deoarece prezentarea PE la această populaţie poate imita îndeaproape o exacerbare a bolii lor subiacente. Din păcate, valoarea scanării V/Q în această populaţie este chiar mai limitată decât cea în populaţia generală, deoarece o proporţie şi mai mare de scanări se încadrează într-o categorie nedeterminată.158 Cu toate acestea, printre cei mai mult de jumătate dintre pacienţii cu BPOC care au avut scanări cu probabilitate mare, normale sau aproape normală, atât valoarea predictivă pozitivă, cât şi valoarea predictivă negativă au fost echivalente cu cea din populaţia generală.

TOMOGRAFIE COMPUTERIZĂ ANGIOGRAFIE PULMONARĂ

CTPA a reprezentat un progres major în diagnosticul PE (vezi şi capitolul 18). Spre deosebire de scanarea V/Q, oferă

capacitatea de a vizualiza embolii direct, precum şi de a detecta anomalii parenchimatoase care pot susţine diagnosticul de embolism sau pot oferi o bază alternativă pentru plângerile pacientului (Fig. 57-6; Video 5 7-3). Sensibilitatea raportată a scanării CT toracice pentru embolie a variat de la 57% la 100%, cu o specificitate variind de la 78% la 100%.159 Factorii responsabili pentru această divergenţă largă se referă la extinderea proximală a obstrucţiei vasculare care poate fi detectată şi, parţial, la progresele tehnologiei CT care permit timpi de vizualizare mai rapid şi mai puţin dramatic de vizualizare periferică. artefact de mişcare decât cel oferit de scanerele din generaţia anterioară. Sensibilitatea şi specificitatea scanării CT pentru embolii care implică arterele pulmonare principale şi lobare depăşesc 95%. Afectarea vasculară limitată la vasele pulmonare segmentare sau subsegmentare este asociată cu o scădere atât a sensibilităţii, cât şi a specificităţii. Într-o serie, sensibilitatea scanării CT pentru arterele subsegmentare raportată de doi cititori a variat între 71% şi 84% chiar şi după excluderea scanărilor neevaluabile.160 Implicarea izolată a arterelor pulmonare subsegmentare nu este neobişnuită şi, în diferite serii, poate fi găsită la până la 30% dintre pacienţi161,162. arterele pulmonare principale sau lobare pot fi considerate diagnostice de embolie. În schimb, defectele care implică arterele segmentare şi subsegmentare pot fi considerate sugestive pentru embolism, dar ar trebui să fie susţinute de date obiective suplimentare. Absenţa defectelor de umplere detectabile reduce probabilitatea de embolism, dar pare incapabilă să excludă posibilitatea cu acelaşi grad de certitudine ca o scanare V/Q negativă. Importanţa tratării pacienţilor cu constatări CTPA care sugerează exclusiv embolii subsegmentare a fost pusă sub semnul întrebării recent, în

special la pacienţii cu rezervă cardiopulmonară bună şi fără TVP coexistentă sau factori de risc persistenti. Cu toate acestea, nici un studiu mare nu a demonstrat încă siguranţa reţinerii anticoagulantelor la această populaţie de pacienţi.163

Deşi scanarea CTPA a crescut numărul de cazuri de EP acută care sunt diagnosticate,164 are limitări inerente. Tehnica necesită perfuzie de substanţe de contrast iodate intravasculare, iar cele mai frecvente complicaţii grave ale testării apar din utilizarea lor. În timpul scanării CT, colorantul infuzat periferic umple lumenul arterelor pulmonare, sperăm în momentul exact în care este fotografiată toracele. Embolii sunt detectaţi ca defecte focale în umplerea arterei pulmonare. Când sunt efectuate şi interpretate cu expertiză, scanările CTPA sunt capabile să identifice embolii în arterele pulmonare segmentare sau mai mari (la fel ca şi scanarea V/Q165,166). Cu toate acestea, anumite zone, cum ar fi hila, sunt predispuse la fals pozitive. Citirea embolilor în aceste zone trebuie făcută cu grijă deosebită. Poate mai important, tomografiile au dificultăţi în imagistica embolii în arterele pulmonare subsegmentare. În populaţiile selectate, emboliile mai mici pot reprezenta până la 20% până la 30% din PEs161,167 şi reprezintă exact cazurile în care scanările V/Q sunt cele mai limitate.109

Studiul Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis-2 (PIOPED-2), finanţat de National Institutes of Health, a evidenţiat punctele forte şi limitările CTPA.125 Înainte de a înrola populaţia de studiu de 1090 de pacienţi, anchetatorii au exclus 1350 de pacienţi, deoarece nivelurile anormale ale creatininei reflectau un anumit grad de risc, care ar fi implicat un risc crescut de disfuncţie renală cu contrastul renal. Alţi 272 de pacienţi au fost excluşi din cauza antecedentelor de alergie la colorant de contrast. În timpul efectuării testului, 6% dintre scanări au fost excluse deoarece imaginile erau de proastă calitate. Chiar şi după ce scanările neconcludente au fost ignorate, sensibilitatea tomografelor toracice a fost de numai 83%, deşi este dificil să fii încrezător în standardul de aur utilizat pentru a compara cu CTPA.

Anchetatorii PIOPED-2 au exclus, de asemenea, alţi 976 de pacienţi din studiu, deoarece aveau antecedente de terapie anticoagulante pe termen lung. Acest lucru evidenţiază o altă slăbiciune a CTPA prin aceea că defectele de umplere luminală rămân mult timp după un eveniment embolic pulmonar acut, astfel încât testul nu poate diferenţia cu uşurinţă între TEV cronic şi acut. Acest lucru este relevant din punct de vedere clinic, deoarece rata recurenţei este de aproximativ 7% în timpul jumătate de an după o EP acută şi de aproximativ 3% pe an în următorii 5 ani.168

În cele din urmă, CTPA poate expune pacienţii la doze semnificative clinic de radiaţii.169,170 Protocoalele clinice actuale furnizează o doză de radiaţii la sânul feminin variind de la 4 la 6 cGy per scanare.170 Această doză este deosebit de îngrijorătoare, deoarece majoritatea evaluărilor CTPA sunt negative, chiar şi atunci când criteriile de scanare sunt respectate riguros, deoarece pacientii au o rată relativ ridicată de recurenţă.125,14 reimaginate în mod obişnuit după prima lor embolie. Femeile mai tinere, care au o incidenţă crescută cunoscută a EP, sunt în special expuse riscului de deteriorare a radiaţiilor la sân şi plămâni.

Dintr-o perspectivă clinică (bazată pe rezultate), scanarea CT şi scanarea V/Q au multe asemănări şi oricare poate fi utilizată pentru a exclude PE semnificativă clinic la pacienţii stabili în multe circumstanţe. Studiile de rezultat au demonstrat că suspendarea tratamentului anticoagulant la pacienţii cu o scanare CT negativă cuplată cu un studiu cu ultrasunete negativ al extremităţilor inferioare pare a fi o strategie sigură, cu excepția acelor pacienți care prezintă o probabilitate clinică mare de embolism. rezerva cardiopulmonară.173,174 Un studiu randomizat, controlat recent, care a comparat CT şi V/Q pentru gestionarea suspectului de EP a constatat că cele două studii sunt comparabile pentru excluderea EP semnificativă clinic.142 Mai exact, studiul nu a dezvăluit nicio diferenţă în rezultatul dintre pacienţii la care anticoagularea a fost întreruptă pe baza combinaţiei dintre un studiu CT negativ şi CT cu anticoagulant negativ, pe baza unei comparaţii cu pacienţii cu anticoagulant negativ. combinație între o scanare V/Q „fără probabilitate" și studii negative ale picioarelor sau pe o scanare V/Q negativă (fără a fi nevoie de studii ale picioarelor). Cu toate acestea, trebuie subliniat faptul că studiile de rezultat au fost efectuate pe pacienți relativ stabili. Cei cu instabilitate sau rezervă cardiopulmonară slabă pot necesita un grad mai mare de certitudine diagnostică pentru a exclude PE.174

VENTILAȚIE DE TOMOGRAFIE COMPUTERIZĂ CU UN SINGUR FOTOTON/

SCANĂRI DE PERFUZIE

Tomografia computerizată cu emisie de foton unic (SPECT) este o tehnică de medicină nucleară care construiește imagini tridimensionale din date scintigrafice, într-un mod similar în care CT construiește imagini tridimensionale din radiografiile transmise. Imaginile de ventilație și perfuzie SPECT (SPECT-V/Q) sunt un instrument promițător pentru diagnosticarea PE acută.175-177 Imaginile tomografice pot identifica defecte de perfuzie în zone ale plămânului care sunt greu de vizualizat cu scanări V/Q plane din cauza țesutului pulmonar interpus (de exemplu, segmentele bazilare mediale ale lobilor inferiori178). Ca rezultat, SPECT-V/Q are mult mai puține rezultate ale testelor nediagnostice decât V/Q plană, ceea ce înlătură una dintre limitările majore ale testării V/Q plane. De fapt, rezultate nediagnostice au fost raportate în doar 0,5% până la 3% din studiile SPECT-V/Q.179-181 Un alt avantaj al SPECT-V/Q este că furnizează doar aproximativ o pătrime din radiație către țesutul mamar decât ceea ce este tipic pentru scanările CTPA.182

Deşi lipsa unui standard de aur diagnostic limitează cunoştinţele noastre cu privire la adevărata sa acurateţe (un fenomen comun multor teste pentru PE), mai multe analize diferite susţin acurateţea SPECT-V/Q pentru PE. SPECT-V/Q a avut un grad înalt de acord cu rezultatele CTPA la pacienţii suspectaţi de a avea PE.180 În comparaţie cu diagnosticele consensuale de PE (care, desigur, au inclus rezultatele SPECT-V/Q în sine) SPECT-V/Q a avut sensibilităţi şi specificităţi pentru PE care au fost de obicei între 95% şi 100%, intervalul similar cu studiile CTPA180,1831818. scanări, rezultatele clinice ale pacienților cu SPECT-V/Q negativ, la care anticoagularea nu a fost administrată, au fost excelente.179,181,185 Aceste constatări sugerează că SPECT-V/Q este foarte sensibilă pentru PE importantă clinic în populațiile testate.

SPECT-V/Q este o tehnică promițătoare, dar nu a fost supusă unor teste extinse suficiente pentru a merita înlocuirea CTPA ca instrument de diagnostic primar pentru PE. Poate fi util în special pentru pacienții cu rezultate CTPA nediagnosticate sau la cei la care doza mai mică de radiații în piept ar fi deosebit de avantajoasă. Poate fi util și pentru urmărirea pacienților cu PE pentru a detecta și cuantifica defectele reziduale de perfuzie.

EVALUARE VENOSĂ EXTREMITATEA INFERIOR

Deoarece majoritatea EP provin din venele profunde ale extremităților inferioare, detectarea trombozei venei proximale a membrelor inferioare la un pacient suspectat de embolie, deși nu confirmă EP, este puternic sugestivă pentru acest diagnostic și are o implicație terapeutică echivalentă. Rezultatele ecografice pozitive fără simptome sau semne care se referă la extremitățile inferioare trebuie interpretate judicios, în special la pacienții cu probabilitate scăzută pretest de EP, deoarece chiar și un test foarte specific poate da rezultate fals pozitive în unele circumstanțe. doar aproximativ 10% până la 20% dintre pacienții cu suspiciune de EP și la 50% dintre pacienții cu EP dovedită.189 Prin urmare, o constatare ecografică negativă nu poate exclude diagnosticul. Venografia CT (vezi eFig. 57-4) ca adjuvant la scanarea CTPA toracică pare să fie capabilă să detecteze tromboza femoropopliteală cu aceeași acuratețe ca ultrasonografia duplex, în timp ce detectează și tromboza pelvină și abdominală. pacient.169.170.190

TESTARE D-DIMER

Utilitatea testării D-dimerului în căile de diagnosticare PE este limitată de aceleași deficiențe ca și cele întâlnite în căile de tromboză venoasă (adică, o specificitate scăzută, ceea ce o face cea mai utilă ca tehnică de excludere în ambulatoriu și o lipsă de standardizare). Cu toate acestea, studiile au demonstrat că un rezultat normal de dimer D poate exclude în siguranță embolia la pacienții cu o probabilitate clinică scăzută de apariție a bolii.191-193 Deși datele preliminare sugerează că un test extrem de sensibil este capabil să excludă embolismul la toate nivelurile de probabilitate clinică, aceste rezultate necesită confirmare.193.

ANGIOGRAFIA PULMONARĂ

Studiile revizuite până în prezent sunt capabile să excludă sau să confirme diagnosticul de embolie la majoritatea pacienților cu suspiciune de embolie. Angiografia trebuie luată în considerare la pacienții la care diagnosticul nu a fost confirmat sau exclus prin tehnici neinvazive și când este considerat nesigur să se întrerupă anticoagularea, când este prezentă instabilitate cardiopulmonară și când rezultatele testelor diagnostice sunt atât de în contradicție cu impresia clinică încât să justifice riscul procedurii. La fel ca venografia de contrast, totuși, angiografia pulmonară are o serie de limitări ca standard de aur. În primul rând, procedura este invazivă și nu lipsită de risc, mai ales la pacienții cu insuficiență ventriculară dreaptă acută. Cu toate acestea, experiența a demonstrat că percepția riscului asociat cu angiografia depășește riscul real.194,195 Angiografia pulmonară poate fi

efectuată în siguranţă dacă sunt respectate anumite măsuri de protecţie şi este implicat personal cu experienţă.

Chiar dacă riscul angiografiei ar trebui să fie nominal, procedura are alte limitări. Una este accesibilitatea: angiografia se face într-o unitate specială la care pacientul trebuie transportat. În unele instituţii, problemele logistice implicate sunt modeste; în altele, sunt substanţiale. Cealaltă limitare este interpretarea. Interpretarea angiogramelor pulmonare este puternic influenţată de trei factori: localizarea obstrucţiei tromboembolice, calitatea imaginilor şi experienţa interpreţilor. Doar două constatări angiografice sunt diagnostice de embolie acută: defectul de umplere şi tăierea bruscă a unui vas (Fig. 57-7). Adecvarea tehnică a angiografiei este esenţială pentru identificarea precisă a ambelor. Artefactele de curgere pot sugera în mod fals un defect de umplere. Este esenţial să se obţină o opacificare bună a vaselor şi ca defectele de umplere să fie identificate ca prezente pe o secvenţă de imagini.

Deşi îngrijorarea cu privire la risc nu ar trebui să descurajeze angiografia pulmonară, există limitări demne de remarcat în ceea ce priveşte performanţa şi valoarea acesteia. Totuşi, este un comentariu destul de ciudat

Figura 57-7 Angiografia pulmonară pentru embolie pulmonară. Angiografia pulmonară stângă arată defecte extinse de umplere în artera pulmonară stângă (săgeata) şi în lobul superior, lingula şi arterele lobului inferior, în concordanţă cu diagnosticul de embolie pulmonară.

pe gândirea medicală că puţini ar sfătui împotriva efectuării unei angiografii coronariene la un pacient cu tromboză coronariană sau ischemie din cauza riscului, totuşi problema riscului descurajează adesea angiografia pulmonară la un pacient la care este suspectată embolie. Având în vedere că rata de letalitate a emboliei nediagnosticate şi netratate o depăşeşte pe cea a infarctului miocardic, nu este clar de ce există această disparitate; nu ar trebui să existe, având în vedere competenţa egală în efectuarea şi interpretarea acestor două proceduri.

REGULI CLINICE DE PREDICŢIE

Dezvoltarea regulilor de predicţie clinică a ajutat abordarea diagnostică a PE, deoarece are abordarea diagnostică a trombozei venoase. Au fost evaluate şi publicate o serie de reguli standardizate de predicţie care variază mult în complexitatea lor. Regulile de predicţie simple, standardizate (Tabelul 5 7-3) implică informaţii care pot fi obţinute cu uşurinţă chiar şi într-un cadru ambulatoriu sau în departamentul de urgenţă.191,196 Regulile de predicţie complicate implică un număr crescut de variabile clinice şi necesită o interpretare de specialitate a datelor radiografice şi electrocardiografice. Atâta timp cât este efectuată în

mod deliberat şi independent de testele ulterioare, metoda „gestalt” pare să aibă o sensibilitate comparabilă la regulile de predicţie clinică.199

Deşi evaluările probabilităţilor, fie ele empirice sau standardizate, sunt incapabile să confirme sau să excludă prezenţa PE cu un grad de certitudine acceptabil clinic, ele s-au dovedit capabile să stratifice pacienţii în categorii de probabilitate. Prin combinarea acestei probabilităţi clinice derivate cu rezultatele unei tehnici de diagnostic neinvazive, acurateţea diagnosticului în ceea ce priveşte atât confirmarea, cât şi excluderea emboliei poate fi crescută bine.

Tabelul 57-3 Model clinic Wells pentru prezicerea probabilităţii pretest de embolie pulmonară

variabile atribuite

Semne şi simptome clinice ale venoasei profunde 3.0

tromboză

Un diagnostic alternativ este mai puţin probabil decât 3.0

embolie pulmonară

Ritmul cardiac >100 bătăi/min 1,5

Imobilizare sau intervenţie chirurgicală în ultimele 4 săptămâni 1.5

Tromboză venoasă profundă anterioară sau 1,5

embolie pulmonară

Hemoptizia 1.0

Malignitate (pe tratament, tratată în trecut 1.0

6 luni sau paliativ)

Scorul Probabilitatea Evaluării Clinice

<2 puncte Probabilitate scăzută

2-6 puncte Probabilitate intermediară

>6 puncte Probabilitate mare

De la Kearon C: Diagnostic de embolie pulmonară. CMAJ 168:183-194, 2003. dincolo de cea realizată prin utilizarea fie a probabilităţii clinice, fie a tehnicii de diagnostic neinvazive în sine. În plus, aplicarea adecvată a regulilor de predicţie clinică şi a testării cu D-dimer poate limita substanţial numărul de pacienţi care necesită imagistică toracică.200-202

În rezumat, o gamă aproape uluitoare de tehnici de diagnostic este disponibilă pentru pacienţii cu suspiciune de TEV. Ceea ce trebuie să înţeleagă şi să accepte clinicianul de lângă pat este că sunt posibile abordări multiple şi că o strategie de diagnosticare în etape, mai degrabă decât orice tehnică de diagnosticare unică, poate fi necesară pentru a confirma sau exclude diagnosticul (Fig. 57-8). Mai mult, clinicianul trebuie să înţeleagă că aceşti paşi sunt esenţiali şi pot salva vieţi. Renunţarea la anticoagularea la un pacient care a suferit un eveniment embolic expune acel pacient la risc de evenimente recurente, potenţial letale; instituirea terapiei anticoagulante empirice la un pacient care nu a suferit un eveniment embolic implică spitalizare şi terapie inutile, expune pacientul la risc de complicaţii hemoragice şi stabileşte o afecţiune „preexistentă" care poate afecta negativ costurile viitoare de îngrijire a sănătăţii. În cele din urmă, clinicianul trebuie să înţeleagă că utilizarea unei reguli de predicţie clinică derivată dintr-o populaţie ambulatorie ar putea avea o valoare predictivă foarte diferită atunci când este aplicată la o populaţie de pacienţi internaţi mai puţin sănătoasă.

Au fost investigate multe strategii de confirmare sau excludere a diagnosticului de PE. Deoarece punctul de iniţiere al căii de diagnosticare începe cu suspiciunea clinică, discuţiile care urmează se concentrează asupra acestei abordări. De asemenea, având în vedere variaţiile substanţiale în practică care există în prezent, sunt luate în considerare strategiile care încorporează scanarea V/Q sau CTPA ca tehnică de diagnostic obiectiv iniţial.

La pacienţii la care suspiciunea clinică de PE este considerată ridicată (probabilitate > 70%), o scanare CTPA pozitivă sau o scanare V/Q cu probabilitate ridicată sau un rezultat al scanării SPECT-V/Q ar fi considerat diagnostic de embolie cu o certitudine mai mare de 95%, în timp ce o scanare de perfuzie negativă (planară sau SPECT) ar exclude diagnosticul. La toţi ceilalţi pacienţi (scanare V/Q plană fără probabilitate ridicată sau scanare SPECT-V/Q sau scanare CTPA negativă), poate fi efectuată evaluarea extremităţilor inferioare. Un studiu pozitiv ar confirma diagnosticul. La pacienţii rămaşi sunt posibile mai multe strategii. Pot fi efectuate evaluări în serie ale membrelor inferioare. Deşi nu exclud embolia, rezultatele negative ar sugera că probabilitatea de recidivă este mică. Alternativ, ar putea fi efectuată angiografia pulmonară. Această ultimă abordare este aplicabilă în special pacienţilor instabili cu boală cardiopulmonară preexistentă, la care consecinţele recidivei ar putea fi catastrofale.

Când se ia în considerare evaluarea clinică, valoarea predictivă a CTPA variază substanţial, mai ales când există o discordanţă între evaluarea clinică şi constatarea CT. Atât valoarea predictivă pozitivă a CTPA la pacienţii cu probabilitate clinică scăzută, cât şi valoarea predictivă negativă la cei cu probabilitate clinică mare sunt în intervalul de 60%. La pacienţii cu o probabilitate clinică scăzută de apariţie a bolii, un test negativ, foarte sensibil de dimer D; un CTPA negativ; sau o scanare V/Q normală sunt capabile să excludă boala. La aceiaşi pacienţi, confirmarea bolii poate fi realizată cu o ecografie duplex a extremităţilor inferioare care arată TVP proximală sau prin angiografie pulmonară convenţională. O scanare V/Q cu probabilitate mare sau intermediară sau un CTPA pozitiv, mai ales atunci

când zonele implicate de embolie depăşesc nivelul segmentar, ar trebui să ridice întrebări cu privire la diagnostic şi să conducă la teste diagnostice suplimentare.

Există circumstanţe speciale care pot ghida abordarea diagnosticului. În cazul bolii parenchimatoase pulmonare severe, preexistente sau a căilor respiratorii, scanarea V/Q plană este de utilitate limitată, având în vedere probabilitatea mare ca rezultatul scanării să fie nediagnostic. Deşi valoarea predictivă pozitivă a unei scanări cu probabilitate mare şi valoarea predictivă negativă a unei scanări normale sau aproape normale la pacienţii cu boală pulmonară subiacentă sunt similare cu cea din populaţia generală, proporţia de pacienţi ale căror scanări se încadrează într-o categorie nediagnostică este crescută substanţial.158 În această circumstanţă, o abordare care utilizează scanarea toracică CTPA sau studiul de diagnostic SPECT-V/Q ar fi ca obiectiv iniţial adecvat. Utilizarea contrastului iodat necesar pentru scanarea CT a fost redusă de-a lungul anilor, dar prezintă totuşi un anumit risc de nefropatie indusă de radiocontrast pentru pacienţii cu insuficienţă renală preexistentă, mai ales atunci când este asociat cu diabet zaharat.203 La astfel de pacienţi, SPECT-V/Q poate fi testul diagnostic de elecţie. Dacă nu este disponibilă sau nu este diagnosticată, o strategie care utilizează ultrasonografia duplex şi scanarea V/Q ar părea prudentă, urmată de angiografie pulmonară convenţională selectivă în cazul în care tehnicile neinvazive nu oferă un diagnostic definitiv.

TEV este o cauză principală de mortalitate maternă204; cu toate acestea, având în vedere riscul potenţial de expunere la radiaţii a fătului,190 se justifică o abordare diagnostică care limitează această expunere. Prin urmare, ultrasonografia duplex este o abordare de diagnostic iniţială adecvată. Dacă ultrasonografia este negativă, evaluarea diagnostică trebuie să se desfăşoare aşa cum a fost descris anterior, pe baza probabilităţii evaluării clinice şi folosind scanarea V/Q sau SPECT-V/Q ca următoarea tehnică de diagnosticare. CTPA are o acurateţe comparabilă cu V/Q pentru PE asociată sarcinii, dar furnizează o doză mai mare de radiaţii materne (7,3 mSv pentru CTPA vs. 0,9 mSv pentru V/Q).205 Totuşi, unele date sugerează că expunerea la radiaţii fetale cu scanarea CT este comparabilă sau poate chiar mai mică decât cu scanarea V/Q.20 618.

PREVENIREA TROMBOEMBOLISMULUI VENOS

Una dintre cele mai izbitoare schimbări în domeniul TEV de la sfârşitul anilor 1980 a fost accentul pus pe prevenire. Acest accent este pe deplin adecvat şi, într-adevăr, ar trebui să fie piatra de temelie a managementului modern. Este clar că, dacă scopul este prevenirea EP, singura abordare eficientă este prevenirea TVP. Informaţiile de bază şi instrumentele necesare pentru dezvoltarea unei strategii profilactice sunt acum disponibile.

Pentru o astfel de strategie trebuie să existe trei elemente fundamentale: (1) trebuie identificată populaţia expusă riscului; (2) trebuie stabilită durata riscului tromboembolic crescut; şi (3) trebuie să fie disponibile opţiuni profilactice eficiente, cu risc scăzut. Au fost identificate populaţii cu risc de TVP şi, prin urmare, de EP şi un astfel de risc poate fi, de asemenea, cuantificat ca ridicat, moderat sau scăzut. În plus, sunt disponibile o varietate de abordări profilactice eficiente şi sigure. Trebuie subliniat faptul că tendinţa către externarea

mai devreme a fost însoţită de o incidenţă crescută a TEV post externare. Riscul tromboembolic nu se termină neapărat în momentul externării din spital sau al transferului la un nivel inferior de îngrijire.207 La pacienţii cu predispoziţie continuă la tromboză la momentul externării dintr-un cadru acut de spitalizare (de exemplu, cei care au suferit o intervenţie chirurgicală majoră ortopedică, abdominală sau pelviană), profilaxia trebuie continuată până la remedierea riscului de TEV208.

Obiectivul strategiei profilactice este de a identifica gradul de risc tromboembolic la pacientul individual şi de a potrivi intensitatea profilaxiei cu acel grad de risc. Deşi au fost investigate şi utilizate o varietate de abordări profilactice, patru abordări ale fazei acute a tratamentului s-au dovedit eficiente: heparină nefracţionată în doză mică, heparină cu greutate moleculară mică (HBPM), dispozitive de compresie pneumatică intermitentă şi warfarină.

HEPARINĂ NEFracţionată în doză mică

Heparina în doză mică a fost studiată pe scară largă ca modalitate profilactică. Heparina, administrată subcutanat într-o doză de 5000 de unităţi la fiecare 8 sau 12 ore, este începută de îndată ce riscul de TVP este evident şi este continuat până când riscul a scăzut. Acest regim s-a dovedit a fi eficient în reducerea incidenţei TVP, EP şi EP fatală la pacienţii cu risc scăzut până la moderat, cum ar fi cei supuşi unor proceduri chirurgicale care necesită anestezie generală timp de 30 de minute sau mai mult şi cu condiţii medicale care necesită repaus la pat timp de câteva zile. supuşi unei intervenţii chirurgicale la prostată şi pacienţii care suferă de leziuni traumatice majore.210 În plus, deşi riscul de sângerare al heparinei în doză mică este nominal la majoritatea pacienţilor, există grupuri de pacienţi la care administrarea de heparină este contraindicată (de exemplu, cei cu sângerare activă, diateză hemoragică şi intervenţii chirurgicale hemoragice sau oculare neurologice). Pacienţii care urmează să fie trataţi cu heparină profilactică trebuie să fie examinaţi cu un număr iniţial de trombocite, timp parţial de tromboplastină şi timp de protrombină. În timpul terapiei, totuşi, monitorizarea testelor de coagulare nu este utilă, deoarece astfel de teste nu reflectă siguranţa sau eficacitatea regimului. Monitorizarea numărului de trombocite cel puţin săptămânal pare a fi o opţiune prudentă.

HEPARINA CU GREUTATE MOLECULARĂ MICĂ

Preparatele cu HBPM reprezintă o altă opţiune profilactică. În studiile care au fost efectuate comparând eficacitatea profilactică a HBPM cu heparina nefracţionată în populaţiile chirurgicale şi medicale generale, HBPM nu s-a dovedit superioară heparinei nefracţionate, deşi poate exista o tendinţă spre scăderea complicaţiilor hemoragice asociate cu HBPM.211 Totuşi, aceasta poate reprezenta pur şi simplu un efect de doză. Preparatele cu HBPM par mai eficiente decât heparina nefracţionată ca agenţi profilactici în mai multe grupuri cu risc ridicat: pacienţi supuşi unei proteze de şold sau genunchi, pacienţi cu leziuni ale măduvei spinării, pacienţi cu accidente vasculare cerebrale ischemice şi pacienţi cu traumatisme multiplă.210,211 HBPM este curăţată renal, totuşi, de aceea trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă renală.

DISPOZITIVE DE COMPRESIE PNEUMATICE

O altă abordare profilactică eficientă şi evaluată pe larg la pacienţii cu risc scăzut până la moderat este utilizarea dispozitivelor mecanice de compresie a picioarelor.210,212 Aceste dispozitive periodic (de exemplu, o dată sau de două ori pe minut) comprimă piciorul cu o vezică gonflabilă cu aer. Sunt disponibile o varietate de dispozitive: sisteme de lungime a coapsei care asigură atât compresie pentru coapsă, cât şi pentru gambe, dispozitive de compresie pentru gambe, sisteme singlepulse şi sisteme de compresie secvenţială. O varietate de întrebări rămân fără răspuns despre dispozitivele pneumatice de compresie. De exemplu, nu se ştie dacă diferitele dispozitive de compresie diferă în ceea ce priveşte eficacitatea. De asemenea, nu se ştie dacă eficacitatea depinde de respectarea strictă (24/7) a acestei intervenţii în perioada de risc tromboembolic crescut.213,214 Cu toate acestea, acestea par să reducă incidenţa TEV cu aproximativ două treimi în majoritatea studiilor.215 Nu este clar dacă dispozitivele pneumatice de compresie sunt la fel de eficiente ca heparina nefracţionată la pacienţii de medicină generală, chirurgie, chirurgie, alternativă, dar utilă la pacienţii de medicină generală, chirurgie, chirurgie şi alternativă. la care sunt contraindicate metodele farmacologice de profilaxie. Utilizarea combinată a profilaxiei mecanice şi a metodelor farmacologice la unele populaţii de pacienţi cu risc ridicat pare să reducă TEV cu 50% până la 85% mai mult decât metodele farmacologice singure.212,215,216.

WARFARIN

Warfarina şi alte medicamente „protrombinopenice", începute ca heparina la debutul riscului înalt (de exemplu, preoperator), s-au dovedit, de asemenea, eficiente şi sigure.210 Din păcate, utilizarea agenţilor „protrombinopenici" nu a câştigat o mare favorizare ca abordare profilactică. Utilizarea warfarinei necesită o monitorizare atentă şi există o percepţie în rândul medicilor că riscul de sângerare asociat cu utilizarea sa este mai mare decât cel raportat în literatură. La pacienţii supuşi unei proteze de şold, warfarina s-a dovedit eficientă şi a atins acceptarea generală. Două regimuri sunt utilizate pe scară largă: doze mici (1 până la 2 mg) administrate zilnic cu câteva zile înainte de intervenţie chirurgicală, cu escaladarea dozei la intervalul terapeutic, sau iniţierea după intervenţie chirurgicală.217 Preparatele HBPM par superioare warfarinei, deşi cu risc de sângerare mai mare, la pacienţii supuşi unei proteze de genunchi sau şold, cu eficacitate legată, parţial, de timul de administrare, de asemenea, evident că a crescut parţial21. Riscul tromboembolic la pacienţii supuşi unei proteze de şold sau genunchi se poate prelungi timp de 4 până la 6 săptămâni după externarea din spital.219 O strategie de profilaxie extinsă poate fi adecvată.220

FONDAPARINUX

Fondaparinux, o pentazaharidă sintetică care inhibă selectiv factorul X activat (factor Xa), a fost demonstrat în mai multe studii că este eficient în prevenirea TEV la pacienţii supuşi unei intervenţii chirurgicale ortopedice la nivelul extremităţilor inferioare. Datorită dimensiunii sale mici, creşte exclusiv inactivarea Xa mediată de antitrombină. Fondaparinux

are o biodisponibilitate aproape completă şi are un timp de înjumătăţire mai mare decât HBPM.

INHIBITORI DIRECŢI AI FACTORULUI Xa ŞI

DE TROMBINA

Mai multe anticoagulante orale sintetice au devenit recent disponibile, inclusiv rivaroxaban (un inhibitor specific al factorului X activat), 223-226 dabigatran (un inhibitor direct al trombinei activ atât împotriva trombinei libere, cât şi a celor legate de cheag), 227-229 şi apixaban (de asemenea, un inhibitor specific al factorului X activat). comparativ cu enoxaparina HBPM la pacienţii supuşi unei intervenţii chirurgicale la şold sau la genunchi. Ele par să fie cel puţin neinferioare cu enoxaparina în această populaţie specifică de pacienţi ortopedici în ceea ce priveşte prevenirea TEV, cu o tendinţă mică, dar semnificativă, spre un risc de sângerare asociat mai scăzut. Cu toate acestea, există două consideraţii importante relevante pentru utilizarea lor. În primul rând, nu există antidoturi specifice dacă se dezvoltă o sângerare relevantă clinic. Aceasta este o limitare majoră a utilităţii acestor medicamente pentru profilaxia TEV, în special la pacienţii spitalizaţi, al căror risc de sângerare poate fi mai imprevizibil decât la pacienţii ortopedici. În al doilea rând, costul crescut al acestor agenţi mai noi în comparaţie cu heparina nefracţionată şi HBPM pentru un beneficiu minim incremental trebuie justificat înainte de a putea fi recomandaţi pentru utilizare pe scară largă.

Există o opţiune disponibilă pentru a preveni EP la pacienţii cu risc ridicat cărora nu li se poate asigura profilaxie farmacologică sau mecanică. Pacienţii cu traumatisme extinse se încadrează adesea în această categorie, în special cei cu fracturi pelvine sau ale membrelor inferioare şi sângerări interne sau intracraniene. În acest grup, plasarea profilactică a unui filtru de vena cavă inferioară la pacienţii selectaţi oferă protecţie împotriva emboliilor altfel neprevenite.232

Pe scurt, având în vedere opţiunile eficiente disponibile, majoritatea pacienţilor cu risc de tromboză venoasă pot fi protejaţi. Cu toate acestea, în ciuda acestei conştientizări, sondajele au demonstrat că profilaxia este subutilizată în populaţiile cu risc.233,234 Au fost propuse o serie de argumente diferite pentru a explica această lipsă de conformitate. Preocuparea exagerată pentru complicaţiile hemoragice asociate cu metodele farmacologice de profilaxie pare a fi un factor de descurajare. În plus, PE fatală este, în general, neobişnuită în experienţa fiecărui medic, diminuând astfel percepţia riscului. În cele din urmă, problema profilaxiei este adesea subordonată cerinţelor convingătoare ale diagnosticului şi terapiei de admitere ale pacientului. Indiferent de motiv, utilizarea profilaxiei trebuie să crească dacă se doreşte să aibă un impact substanţial asupra morbidităţii şi mortalităţii considerabile şi adesea inutile asociate cu PE. Profilaxia nu trebuie doar aplicată, ci şi aplicată într-o manieră proporţională cu riscul de tromboembolism al pacientului.

MANAGEMENTUL TROMBOEMBOLISMULUI VENOS

Abordările de bază ale managementului sunt definite în principal de ceea ce este cunoscut, așa cum este deja descris, despre patogeneza, patofiziologia și istoria naturală a trombozei venoase și a PE.

HEPARINĂ NEFRACȚIONATĂ ȘI HEPARINĂ CU GREUTATE MOLECULARĂ MICĂ

Heparina, atât nefracționată, cât și HBPM, rămâne pilonul terapiei pentru tromboza venoasă și pentru PE neasociată cu compromis hemodinamic.235 Cu o suspiciune puternică de embolie pe baza constatărilor clinice și a analizelor de laborator, terapia cu heparină trebuie instituită imediat, fără a aștepta confirmarea diagnosticului, cu excepția cazului în care anticoagularea expune pacientul la un risc semnificativ.

Datele sugerează că practicile medicilor în administrarea heparinei nefracționate duc adesea la niveluri de anticoagulare care scad sub cele recomandate în prezent în literatură.236 Pentru a depăși aceste probleme, au fost recomandate protocoale standardizate pentru administrarea și monitorizarea heparinei. Au fost publicate o serie de scheme de dozare intravenoasă a heparinei, toate care au demonstrat potențialul de a atinge un prag terapeutic mai rapid decât o abordare nestandardizată.237 Cel mai utilizat dintre acestea este un sistem bazat pe greutate care include un bolus intravenos de 80 unități/kg de heparină urmat de o perfuzie de 18 unități/kg/h238.

Indiferent de regimul utilizat, un timp de tromboplastină parțială activată (aPTT) se obține în general la 6 ore după doza în bolus, la 6 ore după fiecare ajustare a dozei prescrise și apoi zilnic pe durata terapiei. Deoarece menținerea aPTT într-un interval definit rigid nu pare să mărească eficacitatea sau siguranța medicamentului, ajustările frecvente ale dozei nu sunt necesare odată ce doza a fost stabilizată într-un interval terapeutic. Acest interval terapeutic al aPTT, care corespunde nivelurilor de heparină de 0,2 până la 0,4 unități/ml prin titrare cu sulfat de protamină sau 0,3 până la 0,7 unități/ml prin test anti-factor Xa, poate varia substanțial în funcție de sensibilitatea reactivului utilizat și între analizoarele de coagulare. validarea instituțională ar trebui efectuată pentru a defini o valoare aPTT terapeutică. De asemenea, ar trebui să se recunoască faptul că necesarul de heparină tind să scadă în cursul terapiei, rezultând o creștere a nivelului aPTT. Pentru pacienții cu rezistență la heparină (definită ca nevoie de >40.000 de unități/zi), monitorizarea heparinei cu un test anti-factor Xa pare sigură și eficientă și are ca rezultat o creștere mai mică a dozei de heparină decât monitorizarea cu aPTT.240.

În mod interesant, valorile supraterapeutice aPTT nu sunt asociate cu un risc crescut de complicații hemoragice importante din punct de vedere clinic.241 Nu există dovezi directe că doza absolută de heparină sau nivelul aPTT poate prezice probabilitatea de sângerare. În schimb, sângerarea în timpul terapiei cu heparină pare să fie legată de prezența unei boli concomitente, cum ar fi boala renală, antecedentele de consum intens de alcool, consumul de aspirină și procedurile chirurgicale anterioare sau boala ulcerului peptic. Astfel, aceste date încurajează utilizarea adecvată a dozelor de heparină. De fapt, eșecul de a trata pacienții precoce cu doze suficiente de heparină pare să aibă implicații pe termen lung și pe termen scurt pentru recurența tromboembolice. Este oarecum controversat, totuși, dacă

nivelul aPTT în sine, independent de doza de heparină, este asociat cu rate mai mari de recurenţă242 sau dacă este vorba strict de o dozare insuficientă în sine.243.

HBPM subcutanate sunt utilizate pe scară largă pentru tratamentul TEV datorită biodisponibilităţii lor ridicate şi timpului de înjumătăţire mai lung, ceea ce permite strategia de dozare o dată sau de două ori pe zi, cu ajustare în funcţie de greutate, dar fără a fi necesară ajustarea prin monitorizarea aPTT.235,244 Într-adevăr, aceeaşi strategie este potrivită şi pentru heparină subcutanată (nefracţionată) administrată şi în doze mari. O abordare care utilizează o doză fixă de heparină subcutanată nefracţionată, administrată ca doză iniţială de 333 U/kg, urmată de o doză de 250 U/kg la fiecare 12 ore, s-a dovedit a fi la fel de sigură şi eficientă ca HBPM la pacienţii care prezintă tromboză venoasă şi PE. Dozarea standardizată poate fi o problemă la pacienţii la extremele greutăţii corporale; deoarece medicamentul este eliminat renal, la pacienţii cu insuficienţă renală sunt necesare ajustări ale dozei şi monitorizare cu niveluri anti-factor Xa; efectul anticoagulant al medicamentului nu poate fi monitorizat cu uşurinţă; există populaţii (de exemplu, pacienţi cu risc crescut de sângerare) în care un timp de înjumătăţire mai mare al medicamentului nu este un efect de dorit; capacitatea sulfatului de protamină de a inversa efectul anticoagulant rămâne incertă; iar costurile medicamentelor sunt substanţial mai mari decât în cazul heparinei nefracţionate.

Studiile clinice au demonstrat că siguranţa şi eficacitatea preparatelor cu HBPM sunt comparabile cu cele ale heparinei nefracţionate la pacienţii cu tromboză venoasă.246 La pacienţii selectaţi, HBPM subcutanat cu doză fixă pare a fi mai sigură şi mai eficientă decât heparina nefracţionată cu doză ajustată intravenoasă. heparină nefracţionată, fie în doze ajustate247,248, fie în doze fixe.249 Studiile au demonstrat, de asemenea, că majoritatea pacienţilor cu tromboză venoasă acută pot fi trataţi în condiţii de siguranţă în ambulatoriu cu HBPM şi că terapia ambulatorie poate reduce cheltuielile medicale totale.250 Cu toate acestea, nu toţi pacienţii cu tromboză venoasă pot fi trataţi în ambulatoriu. Aproximativ 50% dintre pacienţi nu sunt eligibili pentru terapie ambulatorie din cauza unor factori precum riscul major de sângerare, probleme de complianţă, insuficienţă renală, boală comorbidă semnificativă, rezervă cardiopulmonară inadecvată şi inaccesibilitate pentru urmărire. În plus, embolia poate apărea în primele aspecte ale terapiei la pacienţii trataţi atât cu preparate nefracţionate, cât şi cu HBPM. Deşi această circumstanţă nu ar fi diminuată într-un cadru internat, potenţialele consecinţe ale recurenţei, în special la pacienţii cu boală cardiopulmonară preexistentă, ar putea fi detectate şi gestionate mai prompt în acest cadru.

Studiul Hestia a demonstrat fezabilitatea terapiei în ambulatoriu pentru pacienţii cu EP acută care sunt stabili hemoddinamic (fără necesitatea percepută de tromboliză sau embolectomie), cu risc scăzut de sângerare, nu hipoxemic, lipsiţi de disfuncţie hepatică sau renală severă, fără durere severă sau alte motive pentru internare în spital sau în timp ce sunt trataţi cu anticoagulante. gravidă.251,252 Aproximativ un sfert dintre pacientele care au îndeplinit aceste criterii au fost internate pentru scurt timp pentru evaluare şi externate în mai puţin de 24 de ore. Criteriile Hestia pentru terapia ambulatorie par a fi utile chiar şi

la pacienţii cu CTPA dovezi de mărire a dimensiunilor ventricularului drept, cu condiţia ca acestea să fie altfel hemodinamic stabile.253 Chiar şi la pacienţii care necesită management iniţial în spital, durata spitalizării poate fi redusă considerabil printr-o tranziţie rapidă la terapia ambulatorie pe măsură ce starea lor se stabilizează.

În ceea ce priveşte durata terapiei cu heparină/HBPM, studiile au arătat că utilizarea unui curs de terapie de 5 zile la pacienţii cu tromboză venoasă proximală este asociată cu o rată de recurenţă identică cu cea a unui curs de 10 zile.254 Aceasta presupune, desigur, că warfarina este începută devreme şi se află într-un interval terapeutic timp de 2 zile consecutive dificil de atins. Este probabil ca un curs scurt de terapie cu heparină să fie la fel de eficient la pacienţii cu PE necomplicată. Cu toate acestea, un curs mai lung de terapie este recomandabil la pacienţii cu EP majoră sau tromboză venoasă iliofemurală extinsă.

Complicaţiile majore ale heparinei nefracţionate şi ale HBPM sunt sângerarea şi dezvoltarea trombocitopeniei.255,256 Nu există factori predispozanţi pentru trombocitopenia asociată cu heparină, în afară de antecedentele unei expuneri anterioare şi se dezvoltă cu aceeaşi frecvenţă fie cu heparină (nefracţionată), fie cu heparină (nefracţionată) sau cu HBPM. o scădere precoce (1-5 zile), nemediată imun a numărului de trombocite (tip I), considerată a fi secundară unui efect aglutinant direct al heparinei asupra trombocitelor şi o trombocitopenie cu debut tardiv (>4 zile), mediată imun (tip II) care poate fi asociată cu tromboză venoasă şi arterială. Trombocitopenia mediată imun poate apărea şi într-o zi de la iniţierea terapiei la pacienţii care au fost expuşi la medicament în ultimele 100 de zile.258 Incidenţa trombozei cu trombocitopenie asociată cu heparină pare să fie scăzută, dar atunci când se întâmplă, este asociată cu morbiditate şi mortalitate considerabilă. Prin urmare, heparina trebuie retrasă imediat dacă se suspectează acest diagnostic. Dacă trombocitopenia de tip II asociată heparinei este confirmată fie printr-un test funcţional, fie printr-un test imunologic, retragerea heparinei în monoterapie poate fi asociată cu un rezultat advers.259 Există o serie de alternative terapeutice, inclusiv inhibitori direcţi ai trombinei (lepirudină sau argatroban), care nu reacţionează cu heparine, care nu au o rată scăzută de antiboide, sau care apar ca anti-aparoide in vivo. reactivitatea încrucişată cu heparina.260,261 Reactivitatea încrucişată între heparina nefracţionată şi HBPM este relativ comună, iar aceste medicamente trebuie evitate.262

FONDAPARINUX

Fondaparinux este eficient şi sigur pentru tratamentul iniţial al PE263 şi al TVP.264 Schema de dozare utilizată în aceste studii a fost simplă: 7,5 mg subcutanat o dată pe zi la pacienţii care cântăreau între 50 şi 100 kg (85% din cazuri). Doza a fost scăzută la 5 mg la pacienţii cu greutatea mai mică de 50 kg şi crescută la 10 mg la cei cu greutatea mai mare de 100 kg. Ca şi în cazul heparinei nefracţionate şi HBPM, tratamentul a fost continuat cel puţin 5 zile, timp în care s-a administrat warfarină. După 5 zile şi odată ce warfarina a fost terapeutică, tratamentul cu fondaparinux a fost întrerupt. Într-un studiu randomizat dublu-orb pentru tratamentul TVP acută a extremităţilor inferioare proximale264, acest regim a fost la fel de eficient în prevenirea TEV simptomatic recurent ca enoxaparina, 1 mg/kg greutate corporală de două ori pe zi. Un studiu clinic randomizat, deschis a comparat aceeaşi schemă

de tratament cu fondaparinux cu heparină nefracţionată intravenoasă (folosind ajustări standard ale dozei determinate de aPTT) pentru tratamentul emboliei pulmonare.263 Rezultatele celor două tratamente au părut identice: grupurile cu fondaparinux şi terapie standard nu au diferit semnificativ în ceea ce priveşte incidenţa generală a mortalităţii, recidivante sau VTE în ceea ce priveşte mortalitatea datorată PE. Este de remarcat faptul că fondaparinuxul se poate acumula la niveluri periculoase la pacienţii cu insuficienţă renală din cauza clearance-ului său renal aproape total.263-265.

INHIBITORI DIRECŢI AI FACTORULUI Xa ŞI

DE TROMBINA

Rivaroxaban este un inhibitor sintetic al Xa care poate fi utilizat în faza acută a tratamentului TEV. Diferă de agenţii parenterali (nefracţionaţi, HBPM şi fondaparinux) prin faptul că este un inhibitor direct. Din acest motiv, nu depinde de antitrombina organismului pentru a inactiva tromboza. O altă diferenţă importantă este că este bine absorbită atunci când este administrată pe cale orală. Rivaroxaban este sigur şi eficient pentru tratamentul fazei acute, precum şi faza de urmărire de 3 luni a tratamentului pentru PE266 şi pentru TVP.267 Cu toate acestea, faza acută a tratamentului TEV cu rivaroxaban durează 3 săptămâni, spre deosebire de faza acută mai scurtă utilizată cu agenţi parenterali.

anticoagularea există. Deşi protejează patul vascular pulmonar, plasarea filtrului nu inhibă extinderea trombilor venosi existenţi şi nici nu diminuează starea protrombotică sistemică. Trombii mici pot trece prin filtre patentate sau prin colaterale din jurul filtrelor obturate; în plus, trombul se poate extinde prin filtrul însuşi. Un studiu a demonstrat că plasarea unui filtru de venă cavă a fost capabilă să diminueze incidenţa PE precoce.271 Beneficiul a fost oarecum compensat de un risc crescut de TVP recurentă în decurs de 2 ani, deşi o urmărire de 8 ani nu a evidenţiat un risc crescut de recidivă sau sindrom posttrombotic.272 Dezvoltarea de filtre ireversibile nu va mai sugera că intervenţia iremediabilă nu va mai fi restabilită aleatoriu. studiile clinice nu au fost încă efectuate pentru a stabili siguranţa şi eficacitatea acestei strategii.273,274 Având în vedere aceste consideraţii, anticoagularea pe termen lung ar trebui utilizată după plasarea filtrului dacă nu există contraindicaţii sau de îndată ce orice risc de sângerare existent se rezolvă.

Biodisponibilitatea ridicată şi predictibilitatea farmacocinetică a rivaroxabanului oral o dată sau de două ori pe zi,268,269, precum şi siguranţa utilizării acestuia fără a fi necesară ajustarea valorilor INR, sunt avantajoase. Rivaroxaban este eliminat atât pe cale renală, cât şi pe cale hepatică, inclusiv prin metabolismul mediat de citocromul P450. În studiile enumerate mai devreme, pacienţii cu disfuncţie renală sau hepatică severă au fost excluşi.

Există, de asemenea, potenţiale interacţiuni medicamentoase cu agenţi care inhibă citocromul P450 3A4, cum ar fi compuşii azolici sau inhibitorii de protează HIV.

FILTRE DE VENA CAVA INFERIOR

Dovezile ştiinţifice care susţin utilizarea filtrelor de vena cavă inferioară (Fig. 57-9) sunt limitate.270,271. Indicaţiile stabilite pentru plasarea filtrului în terapia TEV includ (1) protecţia împotriva PE la pacienţii cu TEV acut la care anticoagularea convenţională este contraindicată (chirurgie recentă, accident vascular cerebral hemoragic asociat, hethrombo-penia vasculară asociată activă, hethrombo-penia cerebrală asociată). etc.); (2) protecţia împotriva PE la pacienţii cu TEV acut la care anticoagularea convenţională s-a dovedit ineficientă; şi (3) protecţia unui pat vascular pulmonar deja compromis de riscul tromboembolic suplimentar (EP masivă, hipertensiune pulmonară tromboembolica cronică). În sprijinul celei de-a treia indicaţii este revizuirea recentă a unei baze de date naţionale pentru pacienţi internaţi, care a dezvăluit că pacienţii instabili cu PE care au primit filtre de vena cavă inferioară (IVC) au avut rate de supravieţuire mai mari decât cei care nu le-au primit.4

Mortalitatea prin plasarea filtrului pare a fi destul de scăzută, indiferent de filtrul utilizat.270 Complicaţiile nefatale ale IVC includ (1) complicaţii legate de procesul de inserţie, (2) tromboză venoasă la locul de inserţie, (3) migrarea filtrului, (4) eroziunea filtrului prin peretele venei cave inferioare şi (5) obstrucţia venei cave inferioare. Majoritatea complicaţiilor importante din punct de vedere clinic par să implice tromboză venoasă la locul de inserţie şi obstrucţia venei cave inferioare.271

Plasarea filtrului nu trebuie considerată ca singura terapie pentru TEV, cu excepţia cazului în care o contraindicaţie absolută

EMBOLISME PULMONARĂ MASIVĂ

Mortalitatea semnificativă asociată cu PE masivă justifică o luare în considerare separată a abordării diagnostice şi terapeutice a acestei probleme.275 Definiţia PE masivă ar trebui să se bazeze mai degrabă pe consideraţii hemodinamice decât pe cele pur anatomice. Această impresie este susţinută de statisticile de mortalitate din studiile cu urokinaze şi altele.276-278 Deşi emboliile masive din punct de vedere anatomic au o probabilitate mai mare de a fi asociate cu compromis hemodinamic, nu toate emboliile masive din punct de vedere anatomic conduc la insuficienţă circulatorie. Indiferent de gradul de obstrucţie vasculară, pacienţii cu EP care prezintă şoc au o rată a mortalităţii, indiferent de tipul de intervenţie, care se apropie de 30%.

STRATIFICAREA DUPĂ RISCULUI DE EMBOLISIE PULMONARĂ MASIVĂ

Riscul de mortalitate şi morbiditate semnificativă din PE acută este influenţat în mod substanţial de condiţiile premorbide ale pacientului şi de prezentarea clinică.279 Un astfel de risc a fost evaluat în mod util prin sistemele de scoring clinic. Indicele de severitate a emboliei pulmonare (PESI), un sistem de punctare a riscului-stratificare derivat din

caracteristicile demografice ale pacienţilor (sex şi vârstă), analizează bolile coexistente (cancer, insuficienţă cardiacă şi boli pulmonare cronice) şi constatările fizice legate de starea cardiopulmonară (frecvenţa cardiacă, tensiunea arterială sistolică, frecvenţa respiratorie, temperatură, starea psihică, 1 şi 280). cinci clase distincte de risc, iar mortalitatea asociată fiecărei clase a fost remarcabil de consistentă în mai multe populaţii de validare. Mortalitatea a fost de obicei între 0% şi 1,6% pentru clasa I, 2% şi 3,5% pentru clasa II, 6,5% şi 7,7% pentru clasa III, 10,4% şi 12,2% pentru clasa IV şi 17,9% şi 24,5% pentru clasa V. O populaţie de validare mică, în care cei cinci bolnavi au fost excluşi din clasa de mortalitate aproximativ jumătate dintre cei mai bolnavi. O versiune simplificată a scorului PESI (incluzând doar vârsta, cancerul, boala cardiopulmonară cronică, frecvenţa cardiacă, tensiunea arterială sistolica şi nivelurile de saturaţie a oxihemoglobinei) pare să funcţioneze la fel de bine ca şi cea mai complicată.282 Indiferent de sistemul de punctare utilizat, este important să ne amintim că judecata clinică este primordială. Un pacient cu un scor PESI scăzut, care totuşi pare grav bolnav, trebuie monitorizat în funcţie de raţionamentul clinic, mai degrabă decât de scorul în sine.281

Ecocardiografia şi alte tehnici au fost investigate ca mijloace de stratificare a riscului la pacienţii cu embolie.283 Riscul de mortalitate pe termen scurt în PE este strâns legat de prezenţa hipotensiunii sistemice la momentul diagnosticului. Totuşi, hipotensiunea arterială sistemică reprezintă o manifestare tardivă şi potenţial fatală a disfuncţiei ventriculare drepte. Din acest motiv, ecocardiografia transtoracică283 şi markerii biochimici precum troponina serice284 sau nivelurile serice ale hormonului natriuretic cerebral285 au fost investigate ca mijloc de evaluare a funcţiei ventriculului drept la pacienţii cu embolie. Studiile clinice au sugerat că, deşi aceste tehnici sunt capabile în mod rezonabil să distingă pacienţii cu un prognostic bun de cei cu risc de deces şi alte evenimente adverse, le lipseşte puterea predictivă de a justifica luarea unei decizii clinice exclusiv pe baza unui singur test. un rezultat satisfăcător atunci când este tratat numai cu terapie convenţională, justifică beneficiul potenţial.289

Abordarea terapeutică a pacientului cu EP hemodi- namic masivă ar trebui să fie concepută pentru a contracara consecinţele fiziologice adverse ale obstrucţiei vasculare pulmonare, indiferent dacă acea obstrucţie este sau nu masivă din punct de vedere anatomic. Îngrijirea de bază a unui pacient în stare critică nu trebuie trecută cu vederea în timp ce sunt implementate consideraţii diagnostice şi terapeutice specifice. Trebuie administrat oxigen pentru a atenua vasoconstricţia pulmonară hipoxică, care ar putea contribui la hipertensiunea pulmonară. Intubaţia şi suportul ventilator mecanic ar putea fi necesare pentru a îmbunătăţi oxigenarea şi pentru a reduce cerinţele metabolice. Deşi s-a recomandat resuscitarea volumului, preîncărcarea excesivă poate dilata şi mai mult ventriculul drept şi poate creşte tensiunea peretelui ventricular drept, rezultând scăderea perfuziei coronariene şi ischemie ventriculului drept. Utilizarea judicioasă a suportului inotrop se poate dovedi utilă şi în creşterea tensiunii arteriale, păstrarea perfuziei arterei coronare drepte şi susţinerea funcţiei ventriculare drepte.290 Deşi există o tendinţă de a utiliza monitorizarea hemodinamică centrală la pacienţii cu hipotensiune critică, această intervenţie trebuie luată în considerare cu atenţie la pacientul cu EP masivă. O abordare

femurală prezintă riscul de dislocare a trombului ileofemural rezidual, iar flotarea cu balon prezintă riscul de dislocare a materialului embolic care ar putea fi prins în cavităţile atriale drepte sau ventriculare (vezi Video 57-2).

Deşi scopul central al terapiei în PE masivă ar trebui să fie ameliorarea obstrucţiei vasculare pulmonare, natura grav compromisă a patului vascular pulmonar face ca prevenirea recidivei să fie o consideraţie secundară importantă. Prin urmare, presupunând că expertiza necesară în plasarea filtrului este disponibilă şi că plasarea unui filtru nu va interfera cu managementul primar al pacientului, plasarea unui filtru ar trebui luată în considerare la toţi pacienţii cu embolie masivă hemodinamic.

TERAPIA TROMBOLITICĂ

Utilizarea agenţilor trombolitici în EP acută rămâne controversată.291,292 Deşi terapia trombolitică cu medicamente care activează plasminogenul pare să accelereze rata trombolizei, nu există dovezi convingătoare care să sugereze că aceasta scade mortalitatea, creşte gradul final de rezoluţie atunci când este măsurată la 7 zile, reduce rezultatul tromboembolic, scăderea incidenţei recidivei sau reapariţia simptomelor. hipertensiunea pulmonară tromboembolică.293-295 Singura problemă despre care poate exista puţine controverse este că utilizarea agenţilor trombolitici este asociată cu un risc substanţial crescut de sângerare, inclusiv hemoragie intracraniană. Hemoragia intracraniană s-a dezvoltat la 0,5% până la 2% dintre pacienţii trataţi cu agenţi trombolitici în studiile de evaluare a utilizării acestor agenţi atât în EP, cât şi în infarctul miocardic.294,296.

Pe baza acestor date şi presupunând că nu există nicio contraindicaţie pentru utilizarea sa, rolul terapiei trombolitice în PE ar trebui limitat la acele circumstanţe în care o rată accelerată a trombolizei poate fi considerată salvatoare (adică la pacienţii cu PE care prezintă compromis hemodinamic sau care dezvoltă compromis hemodinamic în timpul terapiei convenţionale cu heparină). La pacienţii cu embolie asociată cu trombi intracavitari atriului drept sau ventricular drept, tromboliticele pot fi o consideraţie rezonabilă, deşi ar trebui luată în considerare şi îndepărtarea directă, chirurgicală.297,298 În prezent, constatarea disfuncţiei ventriculare drepte la ecocardiografie în absenţa instabilităţii hemodinamice nu ar trebui să servească drept o justificare trombotică, aproximativ o treime, pentru terapie291. dintre pacienţii cu EP vor avea dovezi ecocardiografice ale disfuncţiei ventriculare drepte299 şi nu există dovezi suficiente care să justifice o schimbare a terapiei doar pe baza acestei constatări.288 Cu excepţia cazului în care un subgrup de pacienţi cu disfuncţie ventriculară dreaptă care sunt expuşi riscului de a avea un rezultat advers şi beneficiază de terapia trombolitică poate fi identificat un risc considerabil de astfel de pacienţi pentru experienţă30. complicatii hemoragice cu tromboliza. Acest lucru este valabil mai ales având în vedere progresele recente în strategiile de administrare a heparinei.

EMBOLECTOMIA PULMONARĂ

Rolul embolectomiei pulmonare în PE acută hemodinamic masiv rămâne, de asemenea, controversat.301-304 Pacienţii cu embolii anatomic masivi sau submasivi care sunt compromisi hemodinamic, care nu au avut un stop cardiac şi care nu au o contraindicaţie absolută la terapia trombolitică ar trebui trataţi iniţial cu terapie agresivă, incluzând terapie medicală agresivă, inclusiv terapie tromboparitică agresivă. Pacienţii la care ar putea fi luată în considerare embolectomia acută includ cei cu EP hemodinamic masiv, care au o contraindicaţie absolută la terapia anticoagulantă sau trombolitică, cei care au suferit un stop cardiorespirator (deşi mortalitatea asociată cu embolectomie la cei care au avut una este mult mai mare decât cei care nu au avut) şi cei la care utilizarea agresivă a terapiei medicale, inclusiv a terapiei trombolitice s-a dovedit30.

Conceptul de ameliorare a obstrucţiei vasculare pulmonare şi de scădere a postîncărcării ventriculului drept cu un dispozitiv percutan a fost atrăgător.306 Terapia dirijată cu cateter pentru PE acută poate fi realizată prin întrerupere mecanică şi aspiraţie, prin perfuzie de medicamente activatoare de plasminogen sau ambele. Studiile clinice necontrolate (în mare parte retrospective) sugerează că tromboliza dirijată de cateter poate implica un risc hemoragic mai mic decât administrarea sistemică de agenţi trombolitici. Cu toate acestea, nu există studii randomizate controlate care să indice când tromboliza dirijată de cateter ar avea ca rezultat rezultate mai bune decât alte forme de terapie.307

PROFILAXIA POSTEMBOLICĂ

După faza acută a tratamentului, recurenţa este redusă substanţial printr-o continuare a tratamentului anticoagulant timp de cel puţin 3 luni308.

Inhibitorii direcţi ai factorului Xa şi ai trombinei sunt alternative promiţătoare la warfarină pentru terapia ulterioară pentru tromboembolism. Rivaroxaban (descris mai devreme pentru faza acută a tratamentului TEV) s-a dovedit a fi sigur şi eficient pentru tratamentul de urmărire al PE266 şi TVP.267 Este bine absorbit pe cale orală şi nu necesită monitorizare terapeutică atentă sau valori INR, care sunt necesare pentru tratamentul cu warfarină.

Dabigatran, un inhibitor direct al trombinei, este o altă alternativă la warfarină pentru etapele ulterioare ale tratamentului pentru tromboembolismul venos. La fel ca rivaroxaban, este un inhibitor direct care nu se bazează pe antitrombina pacientului pentru activitatea sa. O altă asemănare este că se absoarbe bine pe cale orală; nu este însă recomandată pentru faza acută a tratamentului. Dabigatran a fost comparabil cu warfarina într-un studiu randomizat controlat pentru tratamentul de urmărire al tromboembolismului venos.310 După tratamentul acut cu heparină sau HBPM, pacienţii au fost randomizaţi să primească dabigatran, 150 mg oral de două ori pe zi, fără ajustarea dozei, sau warfarină, ajustată la un INR de 2, rezultatul recurent a fost similar cu cel al simptomelor 2 din grupa 3. TEV şi sângerare majoră. Aceste rezultate sugerează că dabigatranul este o alternativă acceptabilă la warfarină pentru tratamentul de 6 luni al TEV după terapia acută cu heparină sau HBPM. Are avantajul de a nu necesita ajustarea dozei ghidată de INR, ceea ce poate necesita muncă intensivă pentru clinicieni şi pacienţi. Dabigatranul este bine absorbit pe cale orală şi are un profil farmacocinetic la majoritatea pacienţilor care permite administrarea fie pentru

profilaxia, fie pentru tratamentul TEV fără ajustare la majoritatea pacienţilor. Simplitatea regimurilor de dozare sugerează că dabigatranul ar fi o opţiune atractivă pentru pacienţii cu funcţie renală şi hepatică normală. Cu toate acestea, studiile clinice au exclus de obicei pacienţii cu clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/minut şi cei cu creşteri severe ale enzimelor hepatice.

Durata anticoagulării în ambulatoriu pentru pacienţii cu EP rămâne un subiect de controversă.63,311-314 O mare parte din dificultatea de a face recomandări definitive cu privire la durata anticoagulării în ambulatoriu rezultă din populaţia diversă care este afectată de procesul bolii. Decizia de a continua sau de a întrerupe terapia trebuie luată în mod individual şi trebuie să ţină cont de factori precum natura evenimentului tromboembolic iniţial (spontan sau asociat cu o circumstanţă clinică definită), tipul de eveniment iniţial (tromboză venoasă sau EP), prezenţa unei predispoziţii în curs (fie clinice, fie ereditare) şi, eventual, determină persistenţa persistentă a trombozei persistente sau a ultrasunetei. Nivelurile de D-dimer în sânge.63,65,311-316

Pacienţii cu o predispoziţie iniţială clar definită, ai căror factori de risc tromboembolici iniţiali s-au rezolvat şi ale căror rezultate ale scanării V/Q şi ale testelor neinvazive ale membrelor inferioare s-au normalizat, pot fi trataţi probabil cu un curs de anticoagulare de 3 luni. Risc de 30% până la 50% de recidivă în următorii 10 ani.318,319 Cei cu defecte persistente mari de perfuzie pulmonară sau rezultate anormale ale testelor la nivelul extremităţilor inferioare pot avea probabil şi rate mai mari de recidivă.235,311,312 Deşi subiectul este controversat, acei pacienţi pot beneficia de o perioadă nedeterminată de apariţie a unei astfel de complicaţii anticoagulante, chiar dacă o astfel de strategie de anticoagulare este asociată cu o astfel de complicaţie. tions.320 Circumstanţele clinice în care perioadele nedeterminate de anticoagulare ar trebui luate în considerare destul de puternic includ un istoric de mai mult de un episod de tromboză venoasă idiopatică sau PE; prezenţa anumitor factori de risc ireversibili dobândiţi sau ereditari care predispun puternic la TEV (cancer activ, imobilizare, sindrom de anticorpi antifosfolipidici şi deficienţe ereditare de antitrombină III, proteină C sau proteină S321); prezenţa trombozei venoase reziduale extinse sau a sindromului posttrombotic; şi prezenţa unor defecte reziduale extinse de scanare V/Q sau CT sau hipertensiune pulmonară. Deşi prezenţa mutaţiei factorului V Leiden heterozigot sau a mutaţiei genei protrombinei individual nu pare să crească riscul absolut de recidivă în mod substanţial,18 prezenţa mutaţiei factorului V Leiden homozigot sau a mutaţiei factorului V Leiden heterozigot în combinaţie cu mutaţia genei protrombină pare să fie asociată cu un risc crescut de recurenţă.

Nu există un standard pentru repetarea testelor neinvazive fie ale plămânilor, fie ale venelor profunde ale extremităţilor inferioare la momentul anticipat al întreruperii anticoagulantei. Deşi implicaţiile de cost ar fi substanţiale, o astfel de abordare ar fi benefică în stabilirea unui nou studiu de referinţă care ar putea fi utilizat pentru comparaţie în cazul în care s-ar suspecta o recidivă tromboembolica şi în identificarea pacienţilor cu obstrucţie vasculară pulmonară suficient de mare pentru a-i expune riscului de dezvoltare a hipertensiunii pulmonare tromboembolice cronice.

În ceea ce privește „intensitatea” anticoagulantului postembolic, intervalul terapeutic recomandat pentru INR la majoritatea pacienților cu TEV este de 2 până la 3. Este controversat dacă pacienții cu sindrom antifosfolipidic ar trebui să fie o excepție de la această regulă, deoarece o analiză retrospectivă a sugerat că un INR de 3 până la 4 a fost considerat mai eficient în reducerea ratelor de recurență, totuși mai mici decât 322. studiile randomizate de tratament ale pacienților cu sindrom antifosfolipidic au arătat că ținta standard de INR de 2 până la 3 este la fel de eficientă ca și intervalul țintă mai mare.323,324 La pacienții cu un anticoagulant lupus, la care INR-ul inițial poate fi crescut, INR-ul poate să nu reflecte în mod fiabil nivelul anticoagulării. La acești pacienți, a fost recomandată utilizarea unor teste care sunt insensibile la anticoagulantul lupus, cum ar fi timpul de protrombinproconvertin sau testul factorului cromogen X.325.

Studiile care evaluează eficacitatea anticoagulării de intensitate scăzută (menținerea INR într-un interval de 1,5 până la 2) după o perioadă standard de 3 până la 6 luni de anticoagulare au demonstrat că o astfel de abordare este superioară placebo, dar mai puțin eficientă decât terapia standard, fără o reducere apreciabilă a complicațiilor hemoragice.326,327.

Aspirina este o altă alternativă pentru terapia prelungită a tromboembolismului venos neprovocat la pacienții care au finalizat cursul standard (acut și de urmărire de câteva luni) de anticoagulare. Cu toate acestea, eficacitatea sa în prevenirea recurenței a fost variabilă în studiile clinice și substanțial mai mică decât cea observată cu warfarina. Într-un studiu, aspirina a redus moderat (dar nu a eliminat) rata recurenței328, dar într-un studiu efectuat în mod similar, nu a redus semnificativ recurența.329 În ambele studii, totuși, aspirina nu a crescut în mod apreciabil riscul de sângerare. În plus, beneficiile aspirinei asupra altor cauze cardiovasculare de morbiditate și mortalitate (accident vascular cerebral, infarct miocardic etc.)329 o fac o opțiune atractivă pentru pacienții cu tromboembolism venos neprovocat care nu sunt candidați pentru forme mai eficiente de terapie anticoagulante extinsă.

REZOLUȚIA VERSUS PERSISTENȚA TROMBOEMBOLISMULUI

După o EP, materialul embolic din arterele pulmonare fie se rezolvă prin fibrinoliză, fie este remodelat în cicatrici organizate. Amploarea remodelării și severitatea obstrucției vasculare care rezultă variază de la un pacient la altul; în unele, perfuzia pulmonară este restabilită rapid,96 deși rezoluția în prima săptămână este de obicei incompletă. Remodelarea embolică continuă probabil într-un ritm mai lent în următoarele 1 până la 2 luni.330,331 Defectele reziduale persistă de obicei după această perioadă, sugerând că emboliile au fost remodelate în cicatrici vasculare permanente.69,90-95,332-334.

Deși mecanismul nu este bine înțeles, restabilirea perfuziei pulmonare este frecvent incompletă.335-346 Defectele persistente de perfuzie sunt asociate cu simptome respiratorii,339 hipoxemie,335,340,346 deficite de schimb de gaze,340,347,348 intoleranță la efort,349 și alte consecințe clinice grave,349,354,334,343,343,343,343,346,347,347. Defectele persistente de perfuzie sunt, de asemenea, asociate cu agravarea clasificării

dispneei New York Heart Association, creşterea presiunii arteriale pulmonare şi un risc semnificativ crescut de hipertensiune pulmonară tromboembolica cronică.98

HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ CRONICĂ TROMBOEMBOLICĂ

La un mic procent de pacienţi, estimat că reprezintă aproximativ 0,4% până la 3,8% din cei 450.000 de pacienţi care supravieţuiesc anual unui eveniment embolic pulmonar în Statele Unite, emboliile nu se rezolvă şi obstrucţia reziduală este suficientă pentru a provoca hipertensiune pulmonară persistentă.351-358.

Majoritatea pacienţilor care prezintă hipertensiune pulmonară tromboembolică cronică au fost diagnosticaţi anterior cu embolie pulmonară acută sau TVP, iar manifestările lor (de exemplu, sarcina embolică, stabilitatea clinică) par să nu se distingă de pacienţii care îşi rezolvă embolia acută. vârsta fragedă au fost asociate cu un risc crescut de hipertensiune pulmonară tromboembolica cronică.359 Alţi factori clinici asociaţi cu hipertensiunea pulmonară tromboembolica cronică sunt încordarea inimii drepte (de exemplu, presiunile sistolice ale arterei pulmonare > 50 mm Hg) în timpul PE acut,97,359 vârsta înaintată,359 splenectomie anterioară,360 pentru tratamentul ventriculos360,360. hidrocefalie,360,361 şi o varietate de afecţiuni inflamatorii cronice (de exemplu, osteomielita, boala inflamatorie intestinală).360,361 O serie de constatări de laborator au fost, de asemenea, asociate cu hipertensiunea pulmonară tromboembolica cronică, dintre care cea mai proeminentă este lupusul anticoagulant, care a fost raportat la aceşti pacienţi cu plasmă. nivelurile de factor VIII,364 lipoproteinele (a),365 şi chiar grupele sanguine non-O366 au o asociere statistică cu dezvoltarea hipertensiunii pulmonare tromboembolice cronice după o EP acută. Cu toate acestea, prevalenţa altor tendinţe trombofile, cum ar fi mutaţia factorului V Leiden, anti-trombină III, proteina C şi deficitul de proteină S, nu pare să fie mai mare la aceşti pacienţi decât cea întâlnită la populaţia normală.

În ciuda asociaţiilor epidemiologice, mecanismul care stă la baza dezvoltării hipertensiunii pulmonare tromboembolice cronice rămâne neclar.367 Un subgrup de pacienţi pare să aibă o rezistenţă intrinsecă la fibrinoliză.368 Rezistenţa este asociată cu anomalii ale fibrinogenului care îi modifică structura moleculară369,370. făcându-le mai rezistente la fibrinoliză şi poate stimulând remodelarea tromboembolii în cicatrici.

La aproximativ jumătate dintre pacienţi, tromboembolia pulmonară acută iniţială nu este recunoscută clinic.371 Diagnosticul de hipertensiune pulmonară tromboembolică nu se pune de obicei până când gradul de hipertensiune pulmonară este avansat. Ca urmare, evoluţia hemodinamică exactă a bolii nu a fost pe deplin stabilită.372 Amploarea obstrucţiei vasculare pulmonare pare a fi un determinant major al iniţierii bolii, cu implicarea a mai mult de 40% din patul vascular pulmonar prezent la majoritatea pacienţilor. Progresia hemodinamică la anumiţi pacienţi poate implica recurenţă tromboembolice sau tromboză in situ a arterei pulmonare. Totuşi, progresia hemodinamică la mulţi pacienţi pare să implice dezvoltarea unei arteriopatii pulmonare hipertensive, similară cu cea întâlnită în alte cauze de hipertensiune pulmonară secundară.373 Această presupunere este susţinută de mai multe linii de dovezi: o corelaţie slabă între amploarea obstrucţiei anatomice centrale şi

gradul de hipertensiune pulmonară; progresie hemodinamică documentată în absenţa evenimentelor embolice recurente sau a evidenţei trombozei arterei pulmonare in situ; şi histopatologie care demonstrează modificări arteriopatice în vasele de rezistenţă atât ale sistemului vascular pulmonar implicat, cât şi al celui neafectat.

Supravieţuirea fără intervenţie este slabă şi proporţională cu gradul de hipertensiune pulmonară la momentul diagnosticului. Într-un studiu, rata de supravieţuire la 5 ani a fost de 30% atunci când presiunea medie în artera pulmonară a depăşit 40 mm Hg şi 10% când a depăşit 50 mm Hg.374 Într-un alt studiu, o presiune medie în artera pulmonară peste 30 mm Hg părea să servească drept valoare de prag care prevesteşte un prognostic prost.375.

DIAGNOSTIC

Poate cel mai important aspect al tratarii acestui grup de pacienti este abordarea corecta a recunoasterii acestuia.376 Dispneea progresiva este o plangere comuna tuturor pacientilor cu hipertensiune pulmonara tromboembolica cronica. Mai târziu, în cursul bolii, se pot dezvolta dureri toracice la efort, aproape sincopă sau sincopă sau edem la nivelul extremităţilor inferioare.

Deşi un istoric de tromboembolism documentat poate să nu fie prezent, mulţi pacienţi pot furniza un istoric în concordanţă cu un eveniment embolic acut. Ei pot descrie un episod de „pleurezie", „încordare musculară" a membrelor inferioare sau „pneumonie" atipică prelungită sau pot descrie o spitalizare sau o procedură chirurgicală din care nu s-au recuperat complet. Faptul că un episod de TEV nu a fost diagnosticat sau a fost diagnosticat greşit nu este surprinzător, deoarece tromboza venoasă şi EP sunt adesea trecute cu vederea.377

Diagnosticul este de obicei întârziat, în special în absenţa unui istoric acut de TEV. Dispneea progresivă şi intoleranţa la efort sunt adesea atribuite bolii coronariene, cardiomiopatiei, bolii pulmonare interstiţiale, astmului, decondiţionării sau dispneei psihogene. Prin urmare, o anomalie a patului vascular pulmonar trebuie luată în considerare la orice pacient cu dispnee la care nu poate fi definită o etiologie definitivă. Mai târziu, în cursul bolii, pacientul poate prezenta dureri toracice la efort, presincopă sau sincopă din cauza prezenţei hipertensiunii pulmonare severe şi a incapacităţii unui ventricul drept compromis de a satisface cerinţele debitului cardiac.

Constatările examinării fizice pot fi subtile la începutul cursului bolii, contribuind astfel la această întârziere a diagnosticului. Înainte de dezvoltarea unei hipertrofii semnificative a ventriculului drept sau a insuficienţei ventriculare drepte evidente, anomaliile de examinare fizică pot fi limitate la o îngustare a S2 sau la o accentuare subtilă a componentei sale pulmonare. La sfârşitul cursului bolii, se pot dezvolta constatări evidente, cum ar fi o înălţime a ventriculului drept, distensie venoasă jugulară, pulsaţii venoase proeminente cu unde a şi v, divizarea fixă a S2, un S3 ventricular drept, suflu de regurgitare tricuspidiană sau insuficienţă pulmonară, hepatomegalie şi ascită. Edemul periferic, rezultat al obstrucţiei

cronice a fluxului venos al extremităţilor inferioare sau al insuficienţei ventriculare drepte, poate fi prezent.

O constatare fizică unică la anumiţi pacienţi cu boală tromboembolică cronică este prezenţa suflulor de flux peste câmpurile pulmonare.378 Aceste zgomote subtile, care par să provină din fluxul turbulent prin trombi parţial obstrucţionaţi sau recanalizaţi, sunt ascuţite şi de calitate suflantă, auzite peste câmpurile pulmonare mai degrabă decât pe precordiu, accentuate doar în perioadele de inspiraţie frecventă şi de reţinere a respiraţiei. Aceste zgomote nu au fost descrise în hipertensiunea pulmonară primară, cea mai comună posibilitate de diagnostic concurentă.

Intenţia evaluării diagnostice este de a stabili prezenţa şi gradul hipertensiunii pulmonare, de a defini etiologia acesteia şi, dacă este prezentă o boală tromboembolica majoră a vasului, de a determina dacă aceasta este accesibilă intervenţiei chirurgicale. Constatările testelor standard de laborator sunt nespecifice, în funcţie de punctul din istoria naturală a bolii în care sunt obţinute şi reflectă consecinţele hemodinamice şi ale schimbului de gaze ale obstrucţiei tromboembolice şi disfuncţiei cardiace însoţitoare.

Radiografia toracică, deşi adesea normală, poate demonstra constatări care sugerează diagnosticul.379 Pot fi prezente mărirea ambelor artere pulmonare principale sau asimetrie în dimensiunea arterelor pulmonare centrale (Fig. 5 7-10). Pot fi prezente zone de hipoperfuzie sau hiperperfuzie. De asemenea, pot exista dovezi ale bolii pleurale vechi, unilateral sau bilateral. Silueta cardiacă poate reflecta o mărire evidentă a atriului drept sau a ventriculului drept; mai des, hipertrofia şi mărirea ventriculului drept sunt sugerate doar pe imaginea laterală prin invadarea spaţiului retrosternal normal gol.

La începutul cursului bolii, rezultatele electrocardiografice pot fi normale. Mai târziu, în cursul cursului, electrocardiografia demonstrează dovezi de hipertrofie a ventriculului drept. Testarea funcţiei pulmonare, efectuată pentru a evalua dispneea pacientului, este adesea în limite normale. Majoritatea pacienţilor au o reducere a capacităţii de difuzare a monoxidului de carbon într-o singură respiraţie; cu toate acestea, o valoare normală nu exclude diagnosticul. Aproximativ 20% dintre pacienţi demonstrează un defect restrictiv uşor până la moderat, datorat parţial prezenţei cicatricilor parenchimatoase legate de infarct.380 Cu toate acestea, gradul defectului spirometric este aproape întotdeauna disproporţionat cu anomaliile de schimb de gaze ale pacientului, plângerile simptomatice şi gradul de hipertensiune pulmonară.

În ceea ce priveşte rezultatele schimbului de gaze, Po2 arterial poate fi în limite normale. Cu toate acestea, diferenţa Po2 alveolar-arterial este de obicei lărgită, iar majoritatea pacienţilor au o scădere a Po2 arterială în timpul efortului. Ventilaţia din spaţiul mort este adesea crescută în repaus şi se agravează odată cu exerciţiul. Ventilaţia pe minut este de obicei crescută ca urmare a acestei ventilaţii crescute în spaţiu mort.381

Ecocardiografia oferă în mod obişnuit dovezile obiective iniţiale că hipertensiunea pulmonară este prezentă. Odată stabilit diagnosticul de hipertensiune pulmonară, este

esenţială determinarea dacă aceasta provine din anomalii ale vaselor mici de rezistenţă sau din obstrucţia tromboembolă cronică centrală.

Scanarea pulmonară V/Q pare să ofere un mijloc excelent, neinvaziv, de a face distincţia între potenţial

hipertensiunea pulmonară tromboembolică a vasului major operabilă şi hipertensiunea pulmonară a vaselor mici.382,383 În boala tromboembolă cronică, sunt prezente cel puţin unul (şi, mai frecvent, mai multe) defecte V/Q segmentare sau mai mari nepotrivite. În hipertensiunea pulmonară primară, scanările de perfuzie sunt fie normale, fie prezintă un aspect „pestruit" caracterizat prin defecte subsegmentare. Alte tulburări care duc la hipertensiune pulmonară pot fi asociate cu defecte segmentare la scanarea perfuziei, incluzând boala veno-ocluzivă pulmonară, sarcomul arterei pulmonare, fibroza mediastinală şi vasculitele vasculare mari.384 Este important să recunoaştem că V/Q subestimează adesea amploarea reală a obstrucţiei vasculare pulmonare centrale (vezi efig.11 sau obstrucţie centrală). fluxul parţial în jurul lor, rezultat al tiparelor adesea complexe de recanalizare şi organizare care au loc în urma unui eveniment embolic, permit agentului radioizotopic să ajungă la periferia plămânului. În funcţie de distribuţia fluxului, aceste zone pot apărea normale sau ca „zone gri" relativ hipoperfuzate. Prin urmare, scanarea V/Q, deşi capabilă să sugereze prezenţa potenţială a obstrucţiei tromboembolice cronice, este incapabilă de a determina amploarea, localizarea sau extinderea proximală a bolii, informaţii critice pentru problema accesibilităţii chirurgicale.

Rolul scanării CT în evaluarea pacienţilor cu boală tromboembolică cronică este în evoluţie.386,387 Au fost descrise o varietate de anomalii CT (eFig. 5 7-12): material tromboembolic cronic situat în poziţie excentrică în cadrul arterelor pulmonare centrale, mărirea ventriculului drept, dilatarea fluxului arterelor pulmonare colaterale, arterele pulmonare colaterale dilatate, arterele pulmonare colaterale consecvente. infarctele anterioare şi atenuarea mozaic a parenchimului pulmonar.388 Cu toate acestea, absenţa acestor constatări nu exclude posibilitatea unei boli tromboembolice cronice accesibile chirurgical. Mai mult, prezenţa trombului central a fost descrisă în hipertensiunea pulmonară primară şi în alte afecţiuni pulmonare cronice.389 Scanarea CT este, de asemenea, incapabilă să furnizeze date hemodinamice esenţiale. CT este utilă în special în evaluarea arterelor pulmonare principale şi a obstrucţiei vasculare pulmonare unilaterale sau predominant unilaterale, aşa cum este determinată de scanarea V/Q.388 În aceste circumstanţe, probabilitatea altor posibilităţi de diagnostic, cum ar fi sarcomul arterei pulmonare (vezi Fig. 54-5, eFigurile 54-15, 54-15, 54-116, 554-117, 554-117 şi 554-117, vaculita). malignitate şi fibroza mediastinală (vezi eFigurile 3 7-1A-G şi 54-7, 54-21 şi 54-22) este crescută. CT are, de asemenea, un rol, alături de testarea fiziologică, în a ajuta la evaluarea stării parenchimului pulmonar la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă sau restrictivă coexistentă.

Cateterismul inimii drepte şi angiografia pulmonară sunt esenţiale pentru a desemna gradul de hipertensiune pulmonară, a exclude diagnosticele concurente şi a defini accesibilitatea chirurgicală a leziunilor trombotice obstructive. Dacă măsurătorile hemodinamice în repaus

demonstrează doar grade modeste de hipertensiune pulmonară, măsurătorile trebuie obținute după o scurtă perioadă de efort. La pacienții cu obstrucție tromboembolică cronică suficientă pentru a desființa mecanismele compensatorii normale, creșterile debitului cardiac legate de efort vor fi însoțite de o creștere aproape liniară a presiunii arterei pulmonare. Rezultatele angiografice în boala tromboembolica cronică seamănă puțin cu defectele intraluminale clar definite de diagnosticare a emboliei acute.390 Cinci modele angiografice distincte care se corelează cu

Figura 57-11 Angiografia pulmonară dreaptă la un pacient cu hipertensiune pulmonară tromboembolica cronică. Multe dintre descoperirile angiografice clasice asociate cu această boală sunt prezente, inclusiv defecte ale pungii (săgeata 1), neregularitatea intimală (săgeata 2), țesăturile arterelor pulmonare (săgeata 3) cu dilatare poststenotică și obstrucția completă (săgeata 4) la fluxul lobului mijlociu drept și mai multor artere segmentare din lobul inferior.

au fost descrise descoperirea materialului tromboembolic organizat în momentul tromboendarterectomiei (Fig. 5 7-11): (1) defecte ale pungii, (2) rețele sau benzi ale arterelor pulmonare, (3) neregularități intimale, (4) îngustarea bruscă a arterelor pulmonare majore și (5) obstrucția fluxului lobar sau segmentar al vaselor de sânge la originea lor segmentară completă a vasului pulmonar. în mod normal perfuzată de acele vase.

Deși angiografia pulmonară completează de obicei secvența diagnostică și confirmă accesibilitatea chirurgicală, studii adjuvante pot fi necesare pentru a exclude diagnosticele concurente. CT toracic poate fi utilă pentru a determina dacă un proces mediastinal (de exemplu, fibroza mediastinală, malignitate) este responsabil pentru constatările angiografice și, în cazuri selectate, în definirea extinderii și accesibilității trombilor obstructivi. Archaortografia poate fi utilă dacă se ia în considerare o arterită.391

Principalele afecțiuni din care trebuie să se distingă hipertensiunea pulmonară tromboembolică includ hipertensiunea pulmonară primară și alte forme de hipertensiune pulmonară secundară, cum ar fi fibroza mediastinală cu obstrucție arterială pulmonară sau venoasă, hipertensiunea pulmonară asociată cu defecte congenitale ale septului atrial sau ventricular, stenoze congenitale ale ramurilor arterei pulmonare, agenezele arterei pulmonare care obstrucționează artera și artera pulmonară centrală sau artera centrală sau pulmonară. Arterita Takayasu. Abordările diagnostice standard discutate anterior, de preferință efectuate la un centru cu experiență în managementul hipertensiunii pulmonare, sunt capabile să excludă majoritatea acestor diagnostice concurente.

TRATAMENT

Pentru pacientii care sufera de hipertensiune pulmonara tromboembolica cronica, decizia de a trece la tromboendarterectomie pulmonara se bazeaza atat pe factori obiectivi cat si subiectivi, care sunt atent definiti in cadrul evaluarii preoperatorii.392.

Tromboendarterectomia pulmonară este luată în considerare la pacienţii simptomatici cu insuficienţă hemodinamică sau ventilatorie în repaus sau în timpul efortului. Rezistenţa vasculară pulmonară medie la pacienţii supuşi unei intervenţii chirurgicale este de obicei de 800 până la 1000 dyne-sec-cm-5, cu un interval de 300 până la 2000 dyne-sec-cm-5.372. solicitările ventilatorii sunt invalidante, iar cei care locuiesc la altitudine. Tromboendarterectomia este, de asemenea, luată în considerare la pacienţii cu hemodinamică pulmonară normală sau aproape normală în repaus care dezvoltă niveluri semnificative de hipertensiune pulmonară în timpul efortului. Dacă intervenţia chirurgicală este amânată la pacienţii cu acest profil hemodinamic, se recomandă monitorizarea atentă pentru a detecta dacă hipertensiunea pulmonară progresează.

Localizarea şi întinderea obstrucţiei tromboembolice proximale este cel mai critic determinant al operabilităţii. Trombii de ocluzie trebuie să implice arterele segmentare principale, lobare sau proximale. Cele care provin mai distal nu sunt susceptibile de tromboendarterectomie cu tehnicile chirurgicale actuale. În ceea ce priveşte amploarea, constatările anatomice şi hemodinamice trebuie interpretate în mod concertat. Un rezultat hemodinamic postoperator acceptabil necesită ca afectarea hemodinamică preoperatorie să fie în concordanţă cu amploarea materialului tromboembolic accesibil chirurgical determinată prin angiografie. Această determinare este critică. Dacă componenta majoră a afectarii hemodinamice preoperatorii derivă din boala inaccesibilă chirurgical sau din rezistenţa conferită de o arteriopatie secundară, de vas mici, hipertensiunea pulmonară reziduală va fi prezentă postoperator. În funcţie de amploarea hipertensiunii pulmonare postoperatorii, acest rezultat poate fi asociat cu consecinţe adverse pe termen scurt şi lung.

Singura contraindicaţie absolută pentru tromboendarterectomie este prezenţa unei boli pulmonare subiacente severe, obstructive sau restrictive. Tromboendarterectomia la această populaţie poate îmbunătăţi profilul hemodinamic, dar poate avea un efect redus asupra insuficienţei ventilatorii. Vârsta înaintată, insuficienţa ventriculară dreaptă severă şi prezenţa bolii colaterale influenţează evaluarea riscului, dar nu reprezintă contraindicaţii absolute pentru procedură dacă ameliorarea anticipată a hipertensiunii pulmonare va îmbunătăţi atât calitatea, cât şi durata vieţii. Pacienţii cu vârsta de 16 ani şi până la 84 de ani, precum şi cei cu afecţiuni comorbide complexe, au fost supuşi cu succes procedurii.

Înainte de operaţie, trebuie luate în considerare câteva alte aspecte esenţiale. Este important ca pacientul să fie protejat împotriva recidivelor embolice, atât pe termen lung, cât şi în perioada perioperatorie cu risc ridicat. Prin urmare, un filtru de vena cavă inferioară trebuie plasat înainte de operaţie, cu excepţia cazului în care există o sursă evidentă de embolie în afara extremităţilor inferioare sau pelvisului. Pentru cei cu risc de boală coronariană, angiografia coronariană este efectuată în mod obişnuit înainte de intervenţia chirurgicală, de obicei în momentul cateterizării inimii drepte şi angiografiei

pulmonare. Grefa de bypass coronarian, dacă este necesar, poate fi efectuată în siguranţă în momentul tromboendarterectomiei.392

Sternotomia cu bypass cardiopulmonar şi perioade de stop circulator reprezintă procedura de elecţie.393 Această abordare permite accesul la ambele artere pulmonare şi asigură îndepărtarea mai completă a materialului obstructiv cronic.394 O abordare prin sternotomie asigură, de asemenea, expunerea adecvată pentru procedurile suplimentare care trebuie efectuate. Într-o analiză a 1190 de pacienţi supuşi tromboendarterectomiei, 90 de pacienţi (7,6%) au necesitat o astfel de procedură combinată, exclusiv închiderea solitară a unui foramen oval permeabil, care se efectuează în aproximativ 30% din procedurile de tromboendarterectomie.392 Utilizarea bypass-ului cardiopulmonar permite perioade de oprire circulatorie completă, care asigură o disecţie chirurgicală completă a segmentului lobar, care asigură o disecţie completă a segmentului lobar.

Tromboendarterectomia seamănă puţin cu embolectomia pulmonară acută. Neointima în boala tromboembolice cronică este înşelătoare şi adesea nu este uşor de recunoscut ca tromb cronic. Procedura este o adevărată endarterectomie care necesită disecţia atentă a materialului endotelial cronic din intima nativă pentru a restabili permeabilitatea arterială pulmonară. Echipa chirurgicală necesită o experienţă considerabilă pentru a identifica planul operator corect şi pentru a elimina prelungirile la nivel segmentar ale obstrucţiei mai proximale (Fig. 57-12). Nerespectarea acestui lucru duce la un rezultat hemodinamic inadecvat.

În timpul dezvoltării şi experienţei timpurii cu această procedură, mortalitatea a fost legată de multe cauze. În prezent, principalele cauze de deces au fost legate de

Figura 57-12 Probă obţinută în momentul tromboendarterectomiei pulmonare. În plus faţă de obstrucţia tromboembolă centrală, observaţi extensiile segmentare multiple. Eşecul îndepărtării adecvate a acestor extensii distale va duce la un rezultat hemodinamic inadecvat. (Din Marshall PS, Kerr KM, Auger WR: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Clin Chest Med 34:779-797, 2013. Fig. 5.)

edem pulmonar de reperfuzie şi la hipertensiune pulmonară postoperatorie reziduală şi insuficienţă ventriculară dreptă la pacienţii la care tromboendarterectomia pulmonară nu a reuşit să obţină o îmbunătăţire substanţială a hemodinamicii pulmonare.394.

Deşi hemodinamica pulmonară se poate îmbunătăţi imediat, evoluţia postoperatorie poate fi complexă. În plus faţă de complicaţiile comune altor forme de chirurgie cardiacă (de exemplu, aritmii, atelectazie, infecţie a plăgii, revărsate pericardice, delir), pacienţii supuşi tromboendarterectomiei pulmonare experimentează adesea două complicaţii unice capabile să afecteze semnificativ schimbul de gaze: edemul pulmonar de reperfuzie şi „furtul” arterei pulmonare.

Furtul arterei pulmonare (Fig. 57-13) reprezintă o redistribuire postoperatorie a fluxului sanguin arterial pulmonar departe de segmentele anterior bine perfuzate şi în segmentele nou endarterectomizate. Urmărirea pe termen lung a demonstrat că furtul vascular pulmonar se rezolvă la majoritatea pacienţilor.397 Edemul pulmonar de reperfuzie pare să reprezinte o formă de leziune pulmonară cu permeabilitate ridicată care se limitează la acele zone ale plămânului din care au fost îndepărtate obstrucţiile tromboembolice proximale (Fig. 5 7-14). Poate apărea până la 72 de ore după intervenţie chirurgicală şi este foarte variabilă ca severitate, variind de la o formă uşoară de edem care duce la hipoxemie postoperatorie până la o complicaţie acută, hemoragică şi fatală. Atunci când este asociat cu furtul arterei pulmonare, edemul pulmonar de reperfuzie poate reprezenta o provocare semnificativă în ceea ce priveşte schimbul gazos postoperator. Fluxul sanguin pulmonar este îndreptat către zone edematoase, necompliante ale plămânilor, care contribuie slab la schimbul de gaze. Managementul edemului de reperfuzie, ca şi în cazul altor forme de leziune pulmonară acută, este de susţinere.

Deşi cifrele exacte nu sunt disponibile, aproximativ 5000 până la 6000 de proceduri de tromboendarterectomie au fost efectuate în întreaga lume, 3000 dintre aceste cazuri fiind efectuate la Universitatea din California, San Diego. În serii raportate de pacienţi supuşi tromboendarterectomiei din 1999, ratele de mortalitate în spital au variat între 4,4% şi 21,4%.394,398-402 Într-o actualizare a experienţei Universităţii din California, San Diego, mortalitatea pentru ultimii 500 de pacienţi a fost de 2,2%.403 Factorii specifici care au afectat mortalitatea perioperatorie nu au fost complet definitori. Mai multe studii au sugerat că starea funcţională a IV-a a Asociaţiei Inimii de la New York, vârsta peste 70 de ani, severitatea rezistenţei vasculare pulmonare preoperatorii, prezenţa insuficienţei ventriculare drepte, manifestată prin presiuni mari atriale drepte, detaliile managementului postoperator şi, probabil, durata hipertensiunii pulmonare pot influenţa negativ rezultatul. De asemenea, este rezonabil să sugerăm că poate exista o relaţie puternică între volumul procedurilor efectuate şi rezultat, aşa cum a fost demonstrat cu alte proceduri chirurgicale cu risc ridicat.404 În cazul tromboendarterectomiei, aceasta poate fi legată de consistenţa evaluării pacientului, experienţa chirurgicală, furnizarea uniformă a îngrijirii postoperatorii şi prezenţa resurselor dedicate pentru tratarea complicaţiilor postoperatorii. În cazul în care acest lucru se dovedeşte a fi cazul, ar putea fi acordată o atenţie deosebită efectuării procedurii la un număr limitat de centre de referinţă.

Având în vedere ceea ce se ştie despre istoria naturală a bolii şi natura progresivă a pulmonară

Figura 57-14 Radiografia toracică arată edem pulmonar de reperfuzie postoperatorie. Doar lobii superiori, din care nu a fost disecat material tromboembolic, sunt cruţaţi.

hipertensiunea arterială asociată cu aceasta, aceste constatări sugerează că trimiterea timpurie este de preferat decât tardivă, cu excepţia cazului în care există posibilitatea unui eveniment embolic recent. În această circumstanţă, se recomandă o perioadă de 6 până la 8 săptămâni de terapie convenţională pentru a permite rezoluţia optimă a trombului. Dincolo de această perioadă, o îmbunătăţire suplimentară a nivelului de hipertensiune pulmonară nu poate fi obţinută numai cu terapia medicală.97

Printre supravieţuitorii tromboendarterectomiei, restabilirea permeabilităţii arterei pulmonare are ca rezultat o îmbunătăţire hemodinamică imediată şi dramatică (Fig. 57-15). În seria publicată, reducerea medie a rezistenţei vasculare pulmonare a fost de aproximativ 70% şi se poate obţine o rezistenţă vasculară pulmonară în intervalul de 200 până la 350 dine-sec-cm-5. Rezultatele hemodinamice şi simptomatice pe termen lung au fost la fel de dramatice. Mulţi pacienţi revin la activitatea normală, majoritatea revin la starea funcţională de clasa I şi, în esenţă, toţi s-au îmbunătăţit cu cel puţin un grad în clasificarea dizabilităţii cardiace.405-407 Anticoagularea este continuată pe tot parcursul vieţii pentru a preveni recidiva. Aproximativ 10% până la 15% dintre pacienţii supuşi tromboendarterectomiei vor avea niveluri reziduale de hipertensiune pulmonară după procedură care au fost asociate cu un rezultat negativ pe termen lung. O opţiune terapeutică pentru pacienţii care au suferit tromboendarterectomie cu un rezultat hemodinamic inadecvat şi pentru cei care nu sunt consideraţi candidaţi pentru tromboendarterectomie este transplantul pulmonar. Rezultatele preliminare sugerează că pacienţii care nu sunt consideraţi candidaţi pentru tromboendarterectomie şi cei cu hipertensiune pulmonară reziduală în urma procedurii pot beneficia de terapie medicală incluzând prostanoizi, antagonişti ai receptorilor de endotelină şi inhibitori ai fosfodiesterazei.408-411 Epoprostenolul a fost utilizat preoperator la pacienţii cu hipertensiune pulmonară hemodinamică cronică şi hipertrombodinamică cronică severă.

a demonstrat că îmbunătăţeşte profilul hemodinamic.412 Nu a fost stabilit dacă o astfel de abordare îmbunătăţeşte rezultatul sau scade incidenţa şi severitatea complicaţiilor postoperatorii.

Datele observaţionale limitate sugerează un rol potenţial pentru angioplastia cu balon pulmonar percutanat la pacienţii selectaţi cu hipertensiune pulmonară tromboembolica cronică inoperabilă.413-415 Angioplastia percutanată cu balon prezintă un risc semnificativ de leziuni de reperfuzie, embolism cerebral şi sistemic şi perforare a arterei pulmonare. Este necesar un studiu suplimentar înainte de a fi utilizat în afara centrelor specializate.

Informaţii suplimentare despre alte forme de embolie, inclusiv schistosomiaza, embolia aeriană şi grăsime, embolia lichidului amniotic şi embolia septică sunt disponibile online la ExpertConsult.

Puncte cheie

Embolia pulmonară din tromboză venoasă profundă este o cauză extrem de importantă şi încă subrecunoscută de morbiditate şi mortalitate.

Morbiditatea şi mortalitatea prin embolie pulmonară vor fi reduse doar prin utilizarea pe scară largă a măsurilor profilactice în populaţiile cu risc şi printr-o suspiciune clinică sporită şi conştientizarea prezentării adesea subtile şi nespecifice a bolii.

Utilizarea adecvată a anticoagulantelor scade riscul de tromboză ulterioară şi embolism recurent. Agenţii mai noi includ inhibitori direcţi ai factorului Xa şi ai trombinei.

Incertitudinile rămase care trebuie rezolvate includ stratificarea riscului la pacienţii cu embolie confirmată; alegerea dintre opţiunile de tratament pentru pacienţii cu embolie pulmonară instabilă; selectarea populaţiilor în care managementul ambulatoriu este fezabil; şi predicţia riscului de dezvoltare a hipertensiunii pulmonare tromboembolice cronice.

Boala tromboembolica cronica se poate dezvolta la pana la 4% dintre cei cu embolie pulmonara acuta. Recunoaşterea este importantă deoarece tromboendarterectomia chirurgicală poate îmbunătăţi hemodinamica şi calitatea vieţii. Opţiunile mai puţin invazive, cum ar fi angioplastia percutanată, pot avea un rol la pacienţii selectaţi din centrele specializate.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B şi colab: Rivaroxaban oral pentru tromboembolismul venos simptomatic. N Engl J Med 363(26):2499-2510, 2010.

Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al: Rivaroxaban oral pentru tratamentul emboliei pulmonare simptomatice. N Engl J Med 366(14):1287-1297, 2012.

Carrier M, Righini M, Djurabi RK şi colab.: VIDAS D-dimer în combinaţie cu probabilitatea clinică pre-test pentru a exclude embolia pulmonară. O revizuire sistematică a studiilor privind rezultatele managementului. Thromb Haemost 101(5):886-892, 2009.

Donze J, Le Gal G, Fine MJ, et al: Validarea prospectivă a indicelui de severitate a emboliei pulmonare. Un model de prognostic clinic pentru embolia pulmonară. Thromb Haemost 100(5):943-948, 2008.

Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N şi colab.: Dabigatran etexilat versus enoxaparină pentru prevenirea tromboembolismului venos după şold total

ALTE FORME DE EMBOLISME

Deoarece plămânii primesc tot fluxul de sânge returnat din sistemul venos, patul vascular pulmonar serveşte ca o „sită” pentru toate particulele care intră în sângele venos şi este primul pat vascular care este expus la orice substanţă toxică injectată intravenos. Ca urmare a poziţiei sale strategice, patul vascular pulmonar este, prin urmare, expus la o mare varietate de agenţi potenţial obstructivi şi vătămatori.

SHISTOSOMIAZĂ

Dintre astfel de agenţi, cel mai răspândit la nivel mondial, deşi nu în Statele Unite, este schistosomiaza.416 Această tulburare parazitară poate provoca hipertensiune pulmonară prin trei mecanisme: obstrucţie anatomică de către organismul însuşi, un răspuns vasculitic inflamator intens la componentele organismului şi dezvoltarea hipertensiunii portopulmonare. În zonele endemice, boala schistozomală este cea mai frecventă cauză a cor pulmonale. Date limitate sugerează că schistosomiaza cardiopulmonară este observată cel mai adesea în infecţia cu Schistosoma mansoni. Această formă de cor pulmonar este întotdeauna întâlnită cu o boală hepatică schistozomală concomitentă, deoarece ficatul este întotdeauna implicat, de obicei destul de extins, înaintea plămânului. Diagnosticul premortem al schistosomiazei cardiopulmonare depinde de serologie şi de detectarea ovulelor schistozomale în scaun sau urină, împreună cu evidenţa fibrozei hepatice şi a hipertensiunii pulmonare. Tratamentul cu praziquantel poate eradica infecţiile schistozomale cu toxicitate minimă. Cu toate acestea, este puţin probabil ca manifestările cardiopulmonare să fie reversibile odată ce se dezvoltă fibroza cronică (vezi capitolul 39).

EMBOLISIA AERIANĂ

O formă din ce în ce mai comună de embolie nontrombotică în Statele Unite este embolia gazoasă.417 Frecvenţa tot mai mare a problemei reflectă varietatea largă de proceduri chirurgicale şi medicale invazive disponibile acum (vezi eFig. 19-2), utilizarea pe scară largă a cateterelor venoase centrale rezidente, utilizarea ventilaţiei cu presiune pozitivă cu niveluri ridicate de frecvenţă pozitivă, finală şi expirativă a altor forme toracice şi expiratorii. traumatism.418 Simpla secţiune sau deconectarea accidentală a unui cateter intravenos cu orificiu mare (eFig. 5 7-13), în special în vena jugulară sau subclavie, poate duce la pătrunderea unor cantităţi substanţiale de aer. Bulele de aer intră în patul vascular pulmonar şi, de acolo, sunt distribuite difuz în tot corpul fie prin intermediul unui şunt intracardiac, fie, mai probabil, prin şunturi pulmonare microvasculare.

Consecinţele fiziologice ale emboliei aeriene pulmonare includ o creştere bruscă a presiunii în artera pulmonară. Se poate dezvolta edem pulmonar cu permeabilitate crescută (necardiogenă), complianţa pulmonară scade şi apare hipoxemie. Simptomele emboliei gazoase sunt variabile şi nespecifice şi pot include modificări ale senzoriale, dureri în piept, dispnee sau un sentiment de moarte iminentă. Acestea şi alte consecinţe par să se datoreze a două fenomene: aşezarea efectivă a bulelor în paturile capilare, care interferează cu alimentarea cu nutrienţi a organelor afectate; şi formarea agregatelor de trombocite-fibrină, creând microtrombi difuzi.419Trombocitopenia poate fi văzută ca o consecinţă a acestui ultim eveniment. Consecinţele cele mai grave rezultă din embolie aeriană cerebrală sau coronariană, severitatea consecinţelor depinzând de volumul de aer care are acces la circulaţia venoasă.417.

Cele mai bune abordări ale emboliei gazoase sunt prevenirea şi depistarea precoce. Tratamentul constă în măsuri menite să restabilească fluxul sanguin şi să promoveze reabsorbţia aerului intravascular. Măsurile concepute pentru a restabili fluxul includ poziţionarea pacientului (poziţia Trendelenburg cu partea stângă în jos), eliminarea aerului prin catetere venoase centrale sau aspiraţia directă cu ac şi masaj cardiac cu piept închis.

Măsurile concepute pentru a creşte absorbţia includ utilizarea oxigenului 100% şi instituirea terapiei cu oxigen hiperbaric cât mai devreme posibil.420,421 Folosind astfel de măsuri agresive, mortalitatea prin embolie aeriană a fost redusă dramatic.

EMBOLISME GRASIME

O altă formă destul de frecventă şi dramatică de embolie non-trombotică este embolia groasă.422 Un sindrom destul de caracteristic urmează pătrunderea grăsimii neutre în sistemul vascular, constând în apariţia dispneei, peteşii şi confuzie mentală. Există un timp de întârziere variabil de 24 până la 48 de ore la debutul sindromului în urma evenimentului instigator.

De departe, cel mai frecvent eveniment provocator este fractura traumatică a oaselor lungi care conţin măduvă; incidenţa emboliei adipoase creşte odată cu numărul fracturilor. Cu toate acestea, procedurile ortopedice şi traumatismele altor ţesuturi încărcate cu grăsime (de exemplu, ficatul gras) sunt urmate ocazional de acelaşi sindrom.

Motivele variabilităţii incidenţei sindromului după leziuni aparent comparabile nu sunt clare. Poate că variaţiile de incidenţă şi severitate sunt legate de cantitatea de grăsime eliberată. Consecinţele fiziopatologice par să decurgă din două evenimente: (1) obstrucţia vasculară efectivă de către particule neutre de grăsime şi (2) efectele nocive ale acizilor graşi liberi eliberaţi prin acţiunea lipazelor asupra grăsimii neutre.423 Cel din urmă efect este probabil cel mai important, determinând o vasculită difuză cu scurgere din patul vascular cerebral şi pulmonar424.

Diagnosticul sindromului de embolie grasă este unul clinic sugerat de apariţia dispneei, anomaliilor neurologice, peteşiilor şi febrei în contextul clinic adecvat (vezi eFig. 94-2).425 Peteşiile, distribuite în mod tipic pe cap, gât, torace anterior şi axile, sunt prezente doar în absenţa lor. împiedică luarea în considerare a bolii. Niciun test de laborator nu este diagnosticul sindromului.

Deşi au fost sugerate o varietate de tratamente (de exemplu, etanol intravenos, albumină, dextran, heparină), niciunul nu sa dovedit eficient. Există unele dovezi care sugerează că terapia cu corticosteroizi ar putea preveni apariţia sindromului de embolie grasă după un eveniment instigator, dar studiile controlate sunt rare şi subiectul rămâne controversat.427 Tratamentul de susţinere, inclusiv suportul ventilator mecanic, atunci când este necesar, este abordarea primară şi, cu îngrijire de susţinere meticuloasă, supravieţuirea este acum regula.

EMBOLISME DE LICHID AMNIOTIC (vezi capitolul 96)

O altă formă specială de embolie este embolia lichidului amniotic, o complicaţie rară, dar imprevizibilă şi catastrofală a sarcinii, care reprezintă a treia cauză principală de mortalitate maternă.428,429 Această tulburare poate apărea în timpul sau după naştere când lichidul amniotic are acces la canalele venoase uterine şi, de acolo, la circulaţia pulmonară şi generală. Naşterea poate fi fie spontană, fie prin operaţie cezariană; există

raportări de cazuri de embolie a lichidului amniotic în urma avortului terapeutic. În mod neașteptat și brusc, pacientul poate avea detresă respiratorie severă, cianoză, hipotensiune arterială și, adesea, colaps cardiovascular. Deși poate exista o obstrucție a patului vascular pulmonar, afectarea hemodinamică majoră pare să fie legată de disfuncția ventriculară stângă.430 Majoritatea cazurilor se dezvoltă în timpul travaliului (vezi Fig. 96-6), dar a fost raportată debutul întârziat al simptomelor cu până la 48 de ore după naștere.431 Inducerea travaliului, multiparitate, maternitate avansată, vârstă maternă anormală, naștere maternă anormală eclampsia, polihidramnios, lacerațiile cervicale, ruptura uterină, separarea prematură a placentei, moartea fătului și colorarea cu meconiu a lichidului amniotic sunt asociate cu risc crescut de embolie a lichidului amniotic.432,433.

Lichidul amniotic conține materiale sub formă de particule care pot provoca obstrucție vasculară pulmonară, dar mecanismul patogenetic major al sindromului rămâne incert. Lichidul amniotic are activitate tromboplastică care duce la depunere extinsă de fibrină în sistemul vascular pulmonar și, ocazional, în alte organe. Rezistența vasculară pulmonară poate crește, ducând la insuficiență și șoc ventricular drept.433

Ca o consecință a depunerii de fibrină, se dezvoltă o coagulopatie de consum severă, inclusiv hipofibrinogenemie marcată și trombocitopenie. După evenimentul acut, există adesea o stare fibrinolitică intensificată.426,434

Diagnosticul emboliei lichidului amniotic se bazează pe un tablou clinic compatibil, adesea îmbunătățit prin găsirea componentelor lichidului amniotic în circulația pulmonară. Prezența celulelor scuamoase în sângele arterial pulmonar, cândva considerată patognomonică, s-a dovedit a fi o constatare nespecifică.428

Deși au fost sugerate diferite forme de terapie (de exemplu, agenți antifibrinolitici precum acid aminocaproic, crioprecipitat, factor VIIA, vasodilatatoare pulmonare), cea mai bună abordare este cea de susținere.433 Chiar și în stabilirea unor măsuri agresive de susținere, totuși, mortalitatea maternă este în intervalul 60% până la 80%, cu mulți supraviețuitori cu disabilitate neurologică.

embolie septică

Embolia septică este o altă afecțiune specială care, din păcate, crește și în frecvență din cauza consumului pe scară largă de droguri injectabile și a utilizării în creștere a cateterelor intravenoase reziduale. Anterior, embolia septică a fost aproape exclusiv o complicație a tromboflebitei pelvine septice secundară atât avortului septic, cât și infecției uterine postpuerperale. Deși aceste afecțiuni conduc încă la embolii septice, consumul de droguri injectabile este acum de departe cea mai frecventă cauză.435 O cauză din ce în ce mai frecventă este iatrogenă: infecții secundare cateterelor permanente introduse într-o varietate de scopuri diagnostice sau terapeutice.436,437.

Microscopic, flebita septică constă din material purulent amestecat cu tromb de fibrină. Embolizarea poate duce la obstrucția vaselor pulmonare mici, dar consecința majoră este infecția pulmonară. În mod caracteristic, imagistica arată opacități nodulare pulmonare

distribuite periferic care suferă cavitaţie (eFig. 57-14A-G). Un număr tot mai mare de astfel de opacităţi se dezvoltă pe perioade de la ore până la câteva zile. Simptomele şi semnele includ un curs de temperatură septică, dispnee, tuse, durere pleuritică în piept şi hemoptizie. Tratamentul iniţial constă în medicamente antimicrobiene adecvate. Dacă se suspectează că un cateter permanent este sursa infecţiei, acesta trebuie îndepărtat. Dacă nu există un răspuns prompt la acest regim, trebuie luată în considerare izolarea chirurgicală a venei septice, dacă este prezentă. Rolul anticoagulării sistemice rămâne incert. Endocardita poate complica flebita septică sau o poate imita, în special la dependenţii de droguri.

ALTE EMBOLI

Datorită funcţiei sale de sită, plămânul poate fi, de asemenea, embolizat ocazional de o mare varietate de alte materiale.438 Celulele canceroase, desigur, adesea îşi găsesc drumul în vasele pulmonare şi aderă la acestea; ocazional, emboliile tumorale (amestecurile de tromb cu celule) se pot forma şi mima o embolizare blândă (vezi eFigurile 55-2 şi 55-3). Ţesutul trofoblastic poate scăpa din uter şi se poate depune în circulaţia pulmonară în timpul evacuării unei sarcini molare sau în timpul histerectomiei pentru o aluniţă invazivă. După un traumatism cranian, ţesut cerebral a fost găsit în plămâni; acelaşi lucru este valabil şi pentru celulele hepatice în urma unui traumatism abdominal şi pentru măduva osoasă după resuscitarea cardiopulmonară. În cazuri rare, emboliile iatrogenice pot apărea din terapia prin injecţie (de exemplu, tratamentul varicelor gastrice) sau chiar proceduri precum vertebroplastia (eFigurile 57-15 şi 57-16).

Trombii de arteră pulmonară, fie de la tromboembolism, fie de la tromboză in situ, se găsesc la 10% până la 20% dintre pacienţii cu sindrom toracic acut din criza de drepanocită (vezi capitolul 94).439 În timpul pacienţilor cu sindrom toracic acut, tromboza arterei pulmonare se poate prezenta fără constatări clinice care sugerează EP, astfel încât la alţi pacienţi ar avea un indice mare de EP pentru alţi pacienţi. suspiciune pentru această complicaţie. Pacienţii cu drepano pot dezvolta şi hipertensiune arterială pulmonară.440 Din păcate, ecocardiograma are o specificitate slabă pentru identificarea acestui subgrup de pacienţi.440

În sfârşit, în această eră a consumului de droguri injectabile, complicaţiile vasculitic-trombotice neinfecţioase sunt observate cu o frecvenţă din ce în ce mai mare. Purtătorii de medicamente sub formă de particule şi iritante (de exemplu, talc [vezi eFig. 71-16] şi celuloză [vezi eFig. 71-17]), şi ocazional, medicamentele în sine, pot provoca inflamaţie vasculară şi tromboză secundară.441 Mai frecvent, absorbţia talcului în interstiţiul pulmonar are ca rezultat emfizea şi fibroză avansată444.

eFIGURE GALERIE DE IMAGINI

eFigura 57-1 Imagine cu ultrasunete a TVP. Imaginea cu ultrasunete longitudinală arată material cu ecogenitate mixtă în vena popliteă, în concordanţă cu tromboza venoasă profundă acută. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 57-2 Ecografia Doppler color a extremităţii inferioare. A, Examinarea Doppler color normală a sistemului venos şi arterial al extremităţilor inferioare. B, Material ecogen reprezentând tromboză venoasă profundă (vârfurile de săgeată) este prezent cu vena femurală superficială, intrând în vena femurală comună; se poate observa trombus care umple anterior vena safenă la joncţiunea venelor femurale superficiale şi comune. Observaţi deplasarea fluxului Doppler color către periferia venei femurale superficiale trombozate. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 57-3 Tromboză venoasă profundă acută care se prezintă ca un material aproape complet anecoic care umple lumenul venos. Observaţi deplasarea periferică a semnalului Doppler color, marcând porţiunile laterale patentate rămase ale venei femurale comune. Unele trombi ecogeni se observă periferic atât anterior, cât şi posterior. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 57-4 Venografie cu contrast indirect. Imaginea axială cu contrast prin pelvis efectuată în cursul venografiei indirecte cu contrast arată un defect de umplere cu atenuare scăzută în vena iliacă externă dreaptă (săgeata), în concordanţă cu tromboză venoasă profundă. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 57-5 Venografie cu contrast indirect. Imaginea axială amplificată de contrast prin abdomenul inferior efectuată în cursul venografiei indirecte cu contrast arată un defect de umplere cu atenuare scăzută în vena cavă inferioară (săgeata), în concordanţă cu tromboză venoasă profundă. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 57-6 Embolie pulmonară acută. A, Radiografia frontală a toracelui la un pacient cu embolie pulmonară acută arată o opacitate rotunjită în plămânul periferic drept superior (săgeata) care reprezintă infarctul pulmonar. BD, Angiografia pulmonară CT toracică arată embolii pulmonari în arterele superioare şi interlobare drepte (puncte de săgeţi), precum şi opacitatea subpleurală, în formă de pană, reprezentând infarctul pulmonar (săgeţi). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 57-7 Semnul Westermark al emboliei pulmonare. Radiografia toracică frontală la un pacient cu embolie pulmonară acută evidenţiază hipertransparente a toracelui drept faţă de cel stâng, în concordanţă cu oligemie, reprezentând semnul Westermark. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 57-8 Embolie pulmonară acută. Radiografia toracică frontală la un şofer de autobuz în vârstă de 36 de ani, cu embolie pulmonară acută, evidenţiază opacităţi subpleurale bazale în formă de pană, bilaterale, extinse, reprezentând infarctul pulmonar. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 57-9 Semne Fleischner şi Westermark de embolie pulmonară. Radiografia toracică frontală la un pacient cu embolie pulmonară acută arată mărirea arterei pulmonare stângi, în concordanţă cu semnul Fleischner. De asemenea, remarcaţi hipertransparenta relativă a toracelui stâng comparativ cu cel drept, în concordanţă cu oligemia, reprezentând semnul Westermark. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 57-10 Mărirea ventriculului drept cu embolie pulmonară. A, Imaginea ecocardiografică cu patru camere arată mărirea atriului drept (AR) şi a ventriculului drept (RV). B, Angiografia pulmonară CT toracică arată embolii pulmonare bilaterale (săgeţi), indicând cauza măririi camerei inimii drepte. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 57-11 Boala tromboembolica cronica. AD, Scintigrafia de ventilaţie-perfuzie (A şi B, imagini de ventilaţie efectuate cu 133Xenon; C şi D, imagini de perfuzie efectuate cu albumină macroagregată 99Tc) arată o ventilaţie neomogenă bilateral, dar imaginile de perfuzie arată o distribuţie relativ uniformă a trasorului. Studiul este în concordanţă cu o probabilitate scăzută de embolism pulmonar. E şi F, Angiografia pulmonară CT toracică arată material excentric cu atenuare scăzută (săgeţi) în arterele pulmonare centrale, în concordanţă cu boala tromboembolice cronică. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 57-12 Boala tromboembolica cronica. Constatări angiografice pulmonare CT toracice ale bolii tromboembolice cronice. A, Lumen arterial recanalizat, prezentând material hipoatenuant periferic (săgeţi); B, material excentric cu atenuare scăzută de-a lungul peretelui vasului afectat (săgeată); C, ţesătură intravasculară (cap săgeată); D, Opacitatea pulmonară neomogenă reprezentând zone de oligemie (zonele de atenuare scăzută); E, Vasele colaterale ale arterei bronşice (vârfurile de săgeţi); F, Mărirea arterei pulmonare principale (MPA), în concordanţă cu hipertensiunea pulmonară; şi G, Mărirea

atriului drept (AR) şi a ventriculului drept (RV), în concordanţă cu hipertensiunea pulmonară. Observaţi îndreptarea septului interventricular, de asemenea în concordanţă cu presiunile crescute ale inimii drepte. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 57-13 Embolismul aerian al arterei pulmonare. Radiografia toracică A, frontală şi B, laterală, efectuată pentru durerea toracică cu debut acut, în urma manipulării unui cateter venos central, arată un nivel de gaz şi lichid (vărfuri de săgeată) în artera pulmonară principală. Această constatare s-a rezolvat fără sechele. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 57-14 Embolizare septică. A, Radiografia frontală a toracelui efectuată la un consumator de droguri intravenos, cu febră, evidenţiază opacităţi nodulare multiple, bilaterale, slab definite (săgeţi), dintre care una cavitară (vârf săgeată). B, Radiografia toracică frontală efectuată cu 2 ani mai devreme, spre comparaţie, pare normală. C, Radiografia toracică frontală efectuată la o zi după (A) arată progresia în dimensiune a opacităţilor nodulare (săgeţi). DG, CT toracic axial-enhanced confirmă prezenţa unor noduli multipli, bilaterali, distribuiti periferic (săgeţi), dintre care mulţi sunt cavitari (vârfurile de săgeţi). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 57-15 Embolii pulmonari cu metacrilat de metil în urma vertebroplastiei. Imaginea frontală oblică a toracelui prezintă material de vertebroplastie a coloanei vertebrale toracice (săgeţi) cu focare mici de embolii de metacrilat de metil în lobul superior drept (vârfuri de săgeată). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 57-16 Embolii pulmonari cu metacrilat de metil în urma vertebroplastiei. A, Radiografia toracică frontală arată material de vertebroplastie a coloanei vertebrale toracice (săgeţi) cu un mic focar curbiliniu de metacrilat de metil în artera pulmonară interlobară dreaptă (cap săgeată). B şi C, CT toracic axial neintensificat confirmă o atenuare mare în artera pulmonară interlobară dreaptă (săgeţi), reprezentând o embolie cu metacrilat de metil. Metacrilatul de metil este prezent şi în vena azygos (vârfurile de săgeată). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

înlocuire: un studiu randomizat, dublu-orb, de non-inferioritate. Lancet 370(9591):949-956, 2007.

Fedullo P, Kerr KM, Kim NH, et al: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 183(12):1605-1613, 2011.

Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ şi colab: Riscul de tromboembolism venos recurent la pacienţii cu trombofilie comună: o revizuire sistematică. Arch Intern Med 166(7):729-736, 2006.

Iorio A, Kearon C, Filippucci E, et al: Risc de recurenţă după un prim episod de tromboembolism venos simptomatic provocat de un factor de risc tranzitoriu: o revizuire sistematică. Arch Intern Med 170(19):1710-1716, 2010.

Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE şi colab.: rivaroxaban cu durată prelungită versus enoxaparină pe termen scurt pentru prevenirea tromboembolismului venos după artroplastia totală de şold: un studiu controlat dublu-orb, randomizat. Lancet 3 72(9632):31-39, 2008.

Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al: Terapia antitrombotică pentru boala TEV: terapia antitrombotică şi prevenirea trombozei, a 9-a ed.: Ghidurile de practică clinică bazate pe dovezi ale Colegiului American al Medicilor în Piept. Cufăr 141 (Suppl 2): e419S-e494S, 2012.

Kucher N, Boekstegers P, Muller OJ şi colab.: Studiu randomizat, controlat al trombolizei dirijate de cateter asistată cu ultrasunete pentru embolia pulmonară acută cu risc intermediar. Circulaţie 129(4):479-486, 2014.

Labots G, Vlasveld T, de Vreede MJ şi colab.: Criteriile Hestia pot selecta în siguranţă pacienţii cu embolie pulmonară pentru tratament ambulatoriu, indiferent de funcţia ventriculului drept. J Thromb Haemost 11(4):686-692, 2013.

Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al: Fibrinolysis for patients with intermediate-risc pulmonary embolism. N Engl J Med 370(15):1402-1411, 2014.

Montagnana M, Cervellin G, Franchini M, et al: Fiziopatologie, clinici şi diagnosticare a emboliei pulmonare non-trombotice. J Thromb Thrombolysis 31(4):436-444, 2011.

Morris TA: De ce embolia pulmonară acută devine hipertensiune pulmonară tromboembolica cronică: perspective clinice şi genetice. Curr Opin Pulm Med 19(5):422-429, 2013.

Righini M, Kamphuisen PW, Le Gal G: Niveluri de limitare a dimerului d-dimer ajustate în funcţie de vârstă şi răspuns la embolie pulmonară. JAMA 312(5):557-558, 2014.

Roach PJ, Bailey DL, Harris BE: Îmbunătăţirea scintigrafiei pulmonare cu tomografie computerizată cu emisie de un singur foton. Semin Nucl Med 38(6):441-449, 2008.

Sanchez O, Helley D, Couchon S, şi colab.: Defecte de perfuzie după embolie pulmonară: factori de risc şi semnificaţie clinică. J Thromb Haemost 8(6):1248-1255, 2010.

Schulman S, Kearon C, Kakkar AK şi colab: Dabigatran versus warfarină în tratamentul tromboembolismului venos acut. N Engl J Med 361(24):2342-2352, 2009.

Referinţe

White RH: Epidemiologia tromboembolismului venos. Circulaţie 107(23 Suppl 1):I4-I8, 2003.

Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN şi colab.: Tendinţe în incidenţa trombozei venoase profunde şi a emboliei pulmonare: un studiu de 25 de ani pe populaţie. Arch Intern Med 158:585-593, 1998.

Heit JA, Cohen AT, Anderson FA Jr, în numele VTEIAG: Numărul anual estimat de evenimente incidente şi recurente, non-fatale şi fatale de tromboembolism venos (TEV) în SUA. Rezumate ale reuniunii anuale ale Societăţii Americane de Hematologie 106(11):910, 2005.

Stein PD, Matta F, Keyes DC şi colab: Impactul filtrelor de venă cavă asupra ratei de letalitate a cazurilor în spital din embolie pulmonară. Am J Med 125(5):478-484, 2012.

Rubinstein I, Murray D, Hoffstein V: Embolii pulmonare fatale la pacienţii spitalizaţi. Un studiu de autopsie. Arch Intern Med 148:14251426, 1988.

Morgenthaler TI, Ryu JH: Caracteristicile clinice ale emboliei pulmonare fatale într-un spital de referinţă. Mayo Clin Proc 70:417-424, 1995.

Karwinski B, Svendsen E: Comparaţia diagnosticului clinic şi postmortem al emboliei pulmonare. J Clin Pathol 42:135-139, 1989.

Stein PD, Henry JW: Prevalenţa emboliei pulmonare acute în rândul pacienţilor dintr-un spital general şi la autopsie. Cufăr 108:978981, 1995.

Dalen JE, Alpert JS: Istoria naturală a emboliei pulmonare. Prog Cardiovasc Dis 17:259-270, 1975.

Douketis JD, Kearon C, Bates S, et al: Risc de embolism pulmonar fatal la pacientii cu tromboembolism venos tratat. JAMA 279:458-462, 1998.

Lilienfeld DE: Scăderea mortalităţii prin embolie pulmonară în Statele Unite, 1979-1996. Int J Epidemiol 29:465-469,

2000.

Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV: Mortalitatea prin embolie pulmonară în Statele Unite, 1979-1998: o analiză folosind date de mortalitate cu cauze multiple. Arch Intern Med 163:1711-1717, 2003.

Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics: Compressed Mortality File 1999-2010. Baza de date online CDC WONDER, lansată în ianuarie 2013. Datele sunt compilate din Compressed Mortality File 1999-2010 Series 20 No. 2P, 2013, 2013. Accesat la: <http://wonder.cdc.gov/cmf-icd10.html> pe 9 august: 04:2501.

Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S: Tendinţe temporale în embolia pulmonară în Statele Unite: dovezi de supradiagnostic. Arch Intern Med 171(9):831-837, 2011.

Rosamond W, Flegal K, Furie K şi colab.: Statistici pentru boli de inimă şi accident vascular cerebral - actualizare 2008: un raport al Comitetului de statistică al Asociaţiei Americane a Inimii şi al Subcomisietului pentru statistici privind accidentele vasculare cerebrale. Tiraj 117:e25-e146, 2008.

Macik BG, Ortel TL: Evaluarea clinică şi de laborator a stărilor de hipercoagulare. Clin Chest Med 16:375-387, 1995.

Crowther MA, Kelton JG: Stări trombofile congenitale asociate cu tromboza venoasă: o privire de ansamblu calitativă şi un sistem de clasificare propus. Ann Intern Med 138:128-134, 2003.

Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ şi colab: Riscul de tromboembolism venos recurent la pacienţii cu trombofilie comună: o revizuire sistematică. Arch Intern Med 166(7):729-736, 2006.

Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ: Trombofilie familială datorată unui mecanism nerecunoscut anterior caracterizat printr-un răspuns anticoagulant slab la proteina C activată: predicţia unui cofactor la proteina C activată. Proc Natl Acad Sci USA 90:1004-1008, 1993.

Ridker PM, Miletich JP, Hennekens CH, et al: Distribuţia etnică a factorului V Leiden la 4047 bărbaţi şi femei. Implicaţii pentru screeningul tromboembolismului venos. JAMA 277:1305-1307, 1997.

De Stefano V, Chiusolo P, Paciaroni K, et al: Epidemiology of factor V Leiden: clinical implications. Semin Thromb Hemost 24:367-379, 1998.

Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K şi colab: Mutaţia genei care codifică factorul V de coagulare şi riscul de infarct miocardic, accident vascular cerebral şi tromboză venoasă la bărbaţii aparent sănătoşi. N Engl J Med 332:912-917, 1995.

Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H, şi colab: Tromboza venoasă din cauza răspunsului anticoagulant slab la proteina C activată: Studiul de trombofilie din Leiden. Lancet 342:1503-1506, 1993.

Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, et al: Risc ridicat de tromboză la pacienţii homozigoţi pentru factorul V Leiden (rezistenţă la proteina C activată). Blood 85:1504-1508, 1995.

Walker ID: Trombofilia în sarcină. J Clin Pathol 53:573-580,

2000.

Marik PE, Plante LA: Boala tromboembolica venoasa si sarcina. N Engl J Med 359:2025-2033, 2008.

Vandenbroucke JP, Koster T, Briet E şi colab: Risc crescut de tromboză venoasă la utilizatorii de contraceptive orale care sunt purtători ai mutaţiei factor V Leiden. Lancet 344:1453-1457, 1994.

Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH şi colab.: O variaţie genetică comună în regiunea 3'-netradusă a genei protrombinei este asociată cu niveluri plasmatice crescute de protrombină şi o creştere a trombozei venoase. Blood 88:3698-3 703, 1996.

Hillarp A, Zoller B, Svensson PJ şi colab: Alela 20210 A a genei protrombinei este un factor de risc comun în rândul pacienţilor suedezi în ambulatoriu cu tromboză venoasă profundă verificată. Thromb Haemost 78:990-992, 1997.

Ray JG: Meta-analiza hiperhomocisteinemiei ca factor de risc pentru boala tromboembolica venoasa. Arch Intern Med 158:2101-2106, 1998.

Key NS, McGlennen RC: Hyperhomocyst(e)inemia and thrombophilia. Arch Pathol Lab Med 126:1367-1375, 2002.

Salomon O, Steinberg DM, Zivelin A şi colab.: Factori protrombotici unici şi combinaţi la pacienţii cu tromboembolism venos idiopatic: prevalenţa şi evaluarea riscului. Arterioscler Thromb Vasc Biol 19:511-518, 1999.

De Stefano V, Martinelli I, Mannucci PM şi colab: Riscul de tromboză venoasă profundă recurentă printre purtătorii heterozigoţi atât ai factorului V Leiden, cât şi a mutaţiei protrombinei G20210A. N Engl J Med 341:801-806, 1999.

Eichinger S, Pabinger I, Stumpflen A, et al: Riscul de tromboembolism venos recurent la pacienţii cu şi fără factor V Leiden. Thromb Haemost 77:624-628, 1997.

De Stefano V, Martinelli I, Mannucci PM şi colab: Riscul de tromboembolism venos recurent printre purtătorii heterozigoţi ai mutaţiei genei protrombină G20210A. Br J Haematol 113:630635, 2001.

Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR şi colab: Sarcina, perioada postpartum şi defecte protrombotice: riscul de tromboză venoasă în studiul MEGA. J Thromb Haemost 6(4):632-63 7, 2008.

Jacobsen AF, Dahm A, Bergrem A şi colab.: Riscul de tromboză venoasă în sarcină printre purtătorii factorului V Leiden şi polimorfismele genei protrombină G20210A. J Thromb Haemost 8(11):2443-2449, 2010.

Walker ID: Factorul V Leiden: toate femeile ar trebui să fie examinate înainte de a începe utilizarea pilulei contraceptive? Blood Rev 13:8-13, 1999.

Seligsohn U, Lubetsky A: Susceptibilitatea genetică la tromboză venoasă. N Engl J Med 344:1222-1231, 2001.

Spannagl M, Heinemann LA, Schramm W: Purtătorii de factor V Leiden care utilizează contraceptive orale prezintă un risc extrem de tromboembolism venos? Eur J Contracept Reprod Health Care 5:105-112, 2000.

Anderson F Jr, Spencer F: Factori de risc pentru tromboembolismul venos. Circulaţie 107(23 Suppl 1):I9-I16, 2003.

Cade JF: Risc ridicat de bolnavi critic pentru tromboembolism venos. Crit Care Med 10:448-450, 1982.

Belch JJ, Lowe GD, Ward AG şi colab: Prevenirea trombozei venoase profunde la pacienţii medicali prin heparină în doză mică. Scott Med J 26:115-117, 1981.

Hirsch DR, Ingenito EP, Goldhaber SZ: Prevalenţa trombozei venoase profunde în rândul pacienţilor aflaţi în terapie intensivă medicală. JAMA 274: 335-337, 1995.

Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, et al: Terapia de substituţie hormonală şi riscul de tromboembolism venos la femeile în postmenopauză: revizuire sistematică şi meta-analiză. BMJ336(7655):1227-1231, 2008.

Kayali F, Najjar R, Aswad F şi colab: Tromboembolism venos la pacienţii spitalizaţi cu sindrom nefrotic. Am J Med 121(3): 226-230, 2008.

Heit J: Factori de risc pentru tromboembolismul venos. Clin Chest Med 24:1-12, 2003.

Chandra D, Parisini E, Mozaffarian D: Meta-analiză: călătorie şi risc de tromboembolism venos. Ann Intern Med 151(3):180-190, 2009.

Saleh T, Matta F, Yaekoub AY, et al: Risc de tromboembolism venos cu boală inflamatorie intestinală. Clin Appl Thromb Hemost 17(3): 254-258, 2011.

Kearon C: Istoria naturală a tromboembolismului venos. Circulaţie 107(23 Suppl 1):I22-I30, 2003.

Prandoni P Cogo A, Bernardi E, et al: O abordare cu ultrasunete simplă pentru detectarea trombozei venoase proximale recurente. Circulation 88:1730-1735, 1993.

Sevitt S, Gallagher N: Tromboză venoasă şi embolie pulmonară. Un studiu clinico-patologic la pacienţi răniţi şi arşi. Br J Surg 48:475-489, 1961.

Stein PD, Matta F, Musani MH şi colab: Embolism pulmonar silenţios la pacienţii cu tromboză venoasă profundă: o revizuire sistematică. Am J Med 123(5):426-431, 2010.

Prandoni P Bernardi E: Tromboza venoasă profundă a extremităţii superioare. Curr Opin Pulm Med 5:222-226, 1999.

Baskin JL, Pui CH, Reiss U, et al: Managementul ocluziei şi trombozei asociate cu cateterele venoase centrale reziduale pe termen lung. Lancet 374:159-169, 2009.

Mai C, Hunt D: Tromboza venoasă profundă a extremităţilor superioare: o revizuire. Am J Med 124(5):402-407, 2011.

Moser KM, LeMoine JR: Riscul embolic este condiţionat de localizarea trombozei venoase profunde? Ann Intern Med 94:439-444, 1981.

Huisman MV Buller HR, ten Cate JW: Utilitatea pletismografiei de impedanţă în diagnosticul trombozei venoase profunde recurente. Arch Intern Med 148:681-683, 1988.

Masuda EM, Kistner RL, Musikasinthorn C şi colab: The controversy of managing calf venin thrombosis. J Vasc Surg 55(2):550-561, 2012.

Bundens WP, Bergan JJ, Halasz NA, et al: The superficial femural vena. O denumire greşită potenţial letală. JAMA 274(16):1296-1298,

1995.

Moser KM, Fedullo PF, LitteJohn JK şi colab.: Embolie pulmonară asimptomatică frecventă la pacienţii cu tromboză venoasă profundă. [vezi comentarii]. JAMA 2 71:223-225, 1994. [erarea publicată apare în JAMA 2 71:1908, 1994].

Huisman MV, Buller HR, ten Cate JW, et al: Prevalenţa ridicată neaşteptată a emboliei pulmonare silenţioase la pacienţii cu tromboză venoasă profundă. Cufăr 95:498-502, 1989.

Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, et al: O comparaţie de şase săptămâni cu şase luni de terapie anticoagulantă orală după un prim episod de tromboembolism venos. Durata grupului de studiu al studiului privind anticoagularea [vezi comentariile]. N Engl J Med 332:1661-1665,

1995.

Prandoni P, Lensing AW, Cogo A şi colab.: Cursul clinic pe termen lung al trombozei venoase profunde acute. Ann Intern Med 125:1-7,

1996.

Prandoni P, Lensing AW, Prins MH şi colab.: Tromboza venoasă reziduală ca factor predictiv al tromboembolismului venos recurent. Ann Intern Med 137:955-960, 2002.

Wood KE: Embolie pulmonară majoră: revizuirea unei abordări fiziopatologice a ora de aur a emboliei pulmonare semnificative hemodinamic. Chest 121:877-905, 2002.

Huet Y, Lemaire F, Brun-Buisson C, et al: Hypoxemia in acute pulmonary embolism. Chest 88:829-836, 1985.

D'Angelo E: Mecanica pulmonară şi schimbul de gaze în embolia pulmonară. Haematologica 82:371-374, 1997.

Prediletto R, Paoletti P, Fornai E şi colab.: Cursul natural al emboliei pulmonare tratate. Evaluare prin scintigrafie pulmonară de perfuzie, schimb de gaze şi radiografia toracică. Chest 97:554-561, 1990.

Severinghaus JW, Swenson EW, Finley TN şi colab.: Hipoventilaţia unilaterală produsă la câini prin ocluzia unei artere pulmonare. J Appl Physiol 16:53-60, 1961.

Manier G, Castaing Y, Guenard H: Determinanţi ai hipoxemiei în timpul fazei acute a emboliei pulmonare la om. Am Rev Respir Dis 132:332-338, 1985.

D'Alonzo GE, Bower JS, DeHart P, et al: Mecanismele schimbului anormal de gaze în embolia pulmonară masivă acută. Am Rev Respir Dis 128:170-172, 1983.

Chernick V, Hodson WA, Greenfield LJ: Efectul ligaturii cronice a arterei pulmonare asupra mecanicii pulmonare şi a surfactantului. J Appl Physiol 21:1315-1320, 1966.

Bjork L, McNeil BJ: Fluxul sanguin în arterele pulmonare şi bronşice în pneumonia experimentală acută şi embolia pulmonară. Acta RadiolDiagn (Stockh) 18:393-399, 1977.

Dalen JE, Haffajee CI, Alpert JS 3rd, et al: Pulmonary embolism, pulmonary hemorage and pulmonary infarct. N Engl J Med 296:1431-1435, 1977.

Ellis FH Jr, Grindlay JH, Edwards JE: Arterele bronşice. II. Rolul lor în embolie pulmonară şi infarct. Chirurgie 31:167-179, 1952.

Schraufnagel DE, Tsao MS, Yao YT şi colab: Factori asociaţi cu infarctul pulmonar. Un studiu de analiză discriminantă. Am J Clin Pathol 84:15-18, 1985.

Tsao MS, Schraufnagel D, Wang NS: Patogeneza infarctului pulmonar. Am J Med 72:599-606, 1982.

Jandik J, Endrys J, Rehulova E şi colab.: Arterele bronşice în infarctul pulmonar experimental: studiu angiografic şi morfometric. Cardiovasc Res 27:1076-1083, 1993.

Wood KE: Embolie pulmonară majoră: revizuirea unei abordări fiziopatologice a ora de aur a emboliei pulmonare semnificative hemodinamic. Chest 121:877-905, 2002.

Elliott CG: Fiziologia pulmonară în timpul emboliei pulmonare. Cufăr 101(4 Suppl):163S-171S, 1992.

McIntyre KM, Sasahara AA: Răspunsul hemodinamic la embolia pulmonară la pacienţii fără boală cardiopulmonară anterioară. Am J Cardiol 28:288-294, 1971.

McIntyre KM, Sasahara AA: Alterări hemodinamice legate de amploarea defectului de perfuzie a scanării pulmonare în embolia pulmonară. J Nucl Med 12:166-170, 1971.

McIntyre KM, Sasahara AA: Corelarea foto-scanării pulmonare şi angiografiei ca măsurători a severităţii implicării embolice pulmonare. J Nucl Med 12:732-738, 1971.

McIntyre KM, Sasahara AA: Răspunsuri hemodinamice şi ventriculare la embolia pulmonară. Prog Cardiovasc Dis 17:175-190,

1974.

Smulders YM: Fiziopatologia şi tratamentul instabilităţii hemodinamice în embolia pulmonară acută: rolul pivot al vasoconstricţiei pulmonare. Cardiovasc Res 48:23-33, 2000.

Tsang JY, Lamm WJ: Estimarea vasoconstricţiei mediate de endotelină în tromboembolismul pulmonar acut. Pulm Circ 2(1):67- 74, 2012.

Vlahakes GJ, Turley K, Hoffman JI: Fiziopatologia eşecului în hipertensiunea ventriculară dreaptă acută: corelaţii hemodinamice şi biochimice. Circulation 63(1):87-95, 1981.

Azarian R, Wartski M, Collignon MA şi colab: Scanări de perfuzie pulmonară şi hemodinamică în embolia pulmonară acută şi cronică. J Nucl Med 38:980-983, 1997.

Donnamaria V, Palla A, Petruzzelli S, et al: Urmărirea timpurie şi tardivă a emboliei pulmonare. Respiraţie 60:15-20, 1993.

Menendez R, Nauffal D, Cremades MJ: Factori de prognostic în restabilirea fluxului pulmonar după embolie pulmonară submasivă: o analiză de regresie multiplă. Eur Respir J 11:560-564, 1998.

Murphy ML, Bulloch RT: Factori care influenţează restabilirea fluxului sanguin în urma embolizării pulmonare determinate prin angiografie şi scanare. Circulation 38:1116-1126, 1968.

Palla A, Donnamaria V Petruzzelli S, et al: Urmărirea recuperării perfuziei pulmonare după embolism. J Nucl Med Allied Sci 30:23-28, 1986.

Walker RH, Goodwin J, Jackson JA: Rezolvarea emboliei pulmonare. Br Med J 4:135-139, 1970.

Wartski M, Collignon MA: Recuperarea incompletă a perfuziei pulmonare după 3 luni la pacienţii cu embolie pulmonară acută trataţi cu agenţi antitrombotici. ACESTE Grupul de studiu. Tinzaparin sau Heparin Standard: Evaluation in l'Embolie Pulmonaire Study. J Nucl Med 41:1043-1048, 2000.

James WS 3rd, Menn SJ, Moser KM: Rezoluţia rapidă a embolului pulmonar la om. West J Med 128:60-64, 1978.

Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, et al: Embolism pulmonar: urmărire pe un an cu ecocardiografie Doppler şi analiză de supravieţuire la cinci ani. Circulation 99:1325-1330, 1999.

Sanchez O, Helley D, Couchon S, şi colab.: Defecte de perfuzie după embolie pulmonară: factori de risc şi semnificaţie clinică. J Thromb Haemost 8(6):1248-1255, 2010.

Cranley JJ, Canos AJ, Sull WJ: Diagnosticul trombozei venoase profunde. Failibilitatea simptomelor şi semnelor clinice. Arch Surg 111:3436, 1976.

Haeger K: Probleme de tromboză venoasă profundă acută. I. Interpretarea semnelor şi simptomelor. Angiology 20:219-223, 1969.

Anand SS, Wells PS, Hunt D şi colab.: Are acest pacient tromboză venoasă profundă? JAMA 279:1094-1099, 1998.

Konstantinides S: Practică clinică. Embolie pulmonară acută. N Engl J Med 359:2804-2813, 2008.

Wells PS, Lensing AW, Davidson BL şi colab.: Precizia ultrasunetelor pentru diagnosticul trombozei venoase profunde la pacienţii asimptomatici după intervenţia chirurgicală ortopedică. O meta-analiză. Ann Intern Med 122:47-53, 1995.

Wells PS, Hirsh J, Anderson DR şi colab.: Un model clinic simplu pentru diagnosticul trombozei venoase profunde combinat cu pletismografie cu impedanţă: potenţialul de îmbunătăţire a procesului de diagnostic. J Intern Med 243:15-23, 1998.

Ryu JH, Olson EJ, Pellikka PA: Recunoaşterea clinică a emboliei pulmonare: problema cazurilor nerecunoscute şi asimptomatice. Mayo Clin Proc 73:873-879, 1998.

Goldhaber SZ, Hennekens CH, Evans DA şi colab: Factori asociaţi cu diagnosticul corect antemortem al emboliei pulmonare majore. Am J Med 73:822-826, 1982.

Stein PD, Terrin ML, Hales CA şi colab.: Descoperiri clinice, de laborator, radiografice şi electrocardiografice la pacienţii cu embolie pulmonară acută şi fără boală cardiacă sau pulmonară preexistentă. Cufăr 100:598-603, 1991.

Stein PD, Henry JW: Caracteristicile clinice ale pacienţilor cu embolie pulmonară acută stratificate în funcţie de sindroamele prezentate. Chest 112:974-979, 1997.

Valoarea scanării ventilaţiei/perfuziei în embolia pulmonară acută. Rezultatele investigaţiei prospective a diagnosticului de embolie pulmonară (PIOPED). Anchetatorii PIOPED [vezi comentarii]. JAMA 263:2753-2759, 1990.

Monreal M, Ruiz J, Olazabal A, et al: Tromboza venoasă profundă şi riscul de embolism pulmonar. Un studiu sistematic. Cufăr 102:677681, 1992.

Piazza G, Goldhaber SZ: Embolia pulmonară în insuficienţa cardiacă. Circulation 118:1598-1601, 2008.

Afzal A, Noor HA, Gill SA şi colab: Leucocytosis in acute pulmonary embolism. Chest 115:1329-1332, 1999.

Stein PD, Afzal A, Henry JW şi colab: Febră în embolia pulmonară acută. Cufăr 117:39-42, 2000.

Rabinov K, Paulin S: Diagnosticul Roentgen al trombozei venoase la picior. Arch Surg 104:134-144, 1972.

Fraser JD, Anderson DR: Tromboza venoasă profundă: progrese recente şi investigaţie optimă cu US. Radiologie 211:9-24, 1999.

Pezzullo JA, Perkins AB, Cronan JJ: Tromboză venoasă profundă simptomatică: diagnostic cu compresie limitată US. Radiologie 198:67-70,

1996.

Frederick MG, Hertzberg BS, Kliewer MA, et al: Examenul SUA pentru tromboza venoasă profundă a extremităţilor inferioare poate fi abreviat? Un studiu prospectiv pe 755 de examinări. Radiologie 199:45-47, 1996.

Badgett DK, Comerota MC, Khan MN şi colab.: Imagistica venoasă duplex: rol pentru o examinare cuprinzătoare a extremităţilor inferioare. Ann Vasc Surg 14:73-76, 2000.

Strothman G, Blebea J, Fowl RJ, et al: Scanarea duplex contralaterală pentru tromboza venoasă profundă nu este necesară la pacienţii cu simptome. J Vasc Surg 22:543-547, 1995.

Kearon C, Julian JA, Newman TE, et al: Diagnosticul noninvaziv al trombozei venoase profunde. McMaster Diagnostic Imaging Practice Guidelines Initiative [vezi comentariile]. Ann Intern Med 128:663-677, 1998.

Heijboer H, Buller HR, Lensing AW, şi colab: O comparaţie a ultrasonografiei de compresie în timp real cu pletismografie cu impedanţă pentru diagnosticul trombozei venoase profunde la pacienţii ambulatorii simptomatici. N Engl J Med 329:1365-1369, 1993.

Evans AJ, Sostman HD, Witty LA şi colab.: Detectarea trombozei venoase profunde: comparaţie prospectivă a imagistică RM şi sonografie. J Magn Reson Imaging 6:44-51, 1996.

Kanne JP, Lalani TA: Rolul tomografiei computerizate şi imagistică prin rezonanţă magnetică pentru tromboza venoasă profundă şi embolia pulmonară. Circulaţie 109(12 Suppl 1):I15-I21, 2004.

Loud PA, Katz DS, Bruce DA şi colab.: Tromboză venoasă profundă cu suspiciune de embolie pulmonară: detecţie cu venografie CT combinată şi angiografie pulmonară. Radiologie 219:498-502,

2001.

Stein PD, Fowler SE, Goodman LR şi colab.: Tomografia computerizată multidetector pentru embolia pulmonară acută. N Engl J Med 354:23172327, 2006.

Kelly J, Rudd A, Lewis RR, et al: Plasma D-dimers in the diagnostic of venous thromboembolism. Arch Intern Med 162:747-756,

2002.

Stein PD, Hull RD, Patel KC şi colab: D-Dimer pentru excluderea trombozei venoase acute şi a emboliei pulmonare: o revizuire sistematică. Ann Intern Med 140:589-602, 2004.

Adam SS, Key NS, Greenberg CS: Antigenul D-dimer: concepte actuale şi perspective viitoare. Blood 113:2878-2887, 2009.

Perrier A, Desmarais S, Miron MJ şi colab.: Diagnosticul non-invaziv al tromboembolismului venos în ambulatoriu [vezi comentariile]. Lancet 353:190-195, 1999.

Wells PS, Anderson DR, Rodger M şi colab: Evaluarea D-dimerului în diagnosticul suspectării trombozei venoase profunde. N Engl J Med 349:1227-1235, 2003.

Constans J, Boutinet C, Salmi LR şi colab: Comparaţie a patru scoruri de predicţie clinică pentru diagnosticul trombozei venoase profunde ale membrelor inferioare la pacienţii ambulatori. Am J Med 115:436-440, 2003.

Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al: Valoarea evaluării probabilităţii pretest de tromboză venoasă profundă în managementul clinic. Lancet 350:1795-1798, 1997.

Schutgens RE, Ackermark P, Haas FJ şi colab.: Combinaţia dintre o concentraţie normală de dimer D şi un scor de probabilitate clinică pretest neînalt este o strategie sigură pentru a exclude tromboza venoasă profundă. Circulation 107:593-597, 2003.

Worsley DF, Alavi A, Aronchick JM şi colab.: Constatări radiografice toracice la pacienţii cu embolie pulmonară acută: observaţii din studiul PIOPED. Radiology 189:133-136, 1993.

Stein PD, Dalen JE, McIntyre KM şi colab: The electrocardiogram in acute pulmonary embolism. Prog Cardiovasc Dis 17:247-257, 1975.

Kucher N, Walpoth N, Wustmann K şi colab.: QR în V1 - un semn ECG asociat cu tulpina ventriculului drept şi rezultatul clinic advers în embolia pulmonară. Eur Heart J 24:1113-1119, 2003.

Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW şi colab.: Analiza gazelor din sângele arterial în evaluarea suspiciunii de embolie pulmonară acută [vezi comentariile]. Chest 109:78-81, 1996.

McConnell MV, Solomon SD, Rayan ME şi colab.: Disfuncţia ventriculară dreaptă regională detectată prin ecocardiografie în embolia pulmonară acută. Am J Cardiol 78:469-473, 1996.

Nass N, McConnell MV, Goldhaber SZ şi colab: Recuperarea funcţiei ventriculare drepte regionale după tromboliza pentru embolie pulmonară. Am J Cardiol 83:804-806, A810, 1999.

Krivec B, Voga G, Zuran I, şi colab.: Diagnostic şi tratament al şocului datorat emboliei pulmonare masive: abordare cu ecocardiografie transesofagiană şi tromboliza intrapulmonară. Chest 112:1310-1316, 1997.

Miniati M, Monti S, Pratali L, et al: Value of transthoracic echocardiography in the diagnostic of pulmonary embolism: results of a prospective study in unselected patients. Am J Med 110:528-535,

2001.

Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA şi colab.: Angiografia pulmonară tomografică computerizată vs scanarea pulmonară prin ventilaţie-perfuzie la pacienţii cu suspiciune de embolie pulmonară: un studiu controlat randomizat. JAMA 298:2743-2 753, 2007.

Hayashino Y, Goto M, Noguchi Y şi colab.: Scanarea ventilaţiei-perfuzie şi CT elicoidal în embolia pulmonară suspectată: metaanaliza performanţei diagnosticului. Radiologie 234(3):740-748, 2005.

Miniati M, Pistolesi M, Marini C, et al: Value of perfusion pulmonar scan in the diagnostic of pulmonary embolism: results of the Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis (PISA-PED). Am J Respir Crit Care Med 154:1387-1393, 1996.

Henry JW, Stein PD, Gottschalk A, et al: Scanări pulmonare scintigrafice şi evaluare clinică la pacienţii în stare critică cu suspiciune de embolie pulmonară acută. Chest 109:462-466, 1996.

Kipper MS, Moser KM, Kortman KE şi colab.: Urmărirea pe termen lung a pacienţilor cu suspiciune de embolie pulmonară şi o scanare pulmonară normală. Scanări de perfuzie la suspecţii embolici. Chest 82:411-415, 1982.

Hull RD, Raskob GE, Coates G, et al: Validitatea clinică a unei scanări pulmonare de perfuzie normală la pacienţii cu suspiciune de embolie pulmonară. Cufăr 97:23-26, 1990.

van Beek EJ, Kuyer PM, Schenk BE şi colab.: O scanare pulmonară cu perfuzie normală la pacienţii cu embolie pulmonară suspectată clinic. Frecvenţa şi validitatea clinică. Chest 108:170-173, 1995.

van Beek EJ, Brouwers EM, Song B şi colab.: Scintigrafie pulmonară şi tomografie computerizată elicoidă pentru diagnosticul emboliei pulmonare: o meta-analiză. Clin Appl Thromb Hemost 7:87-92, 2001.

Goodman LR, Lipchik RJ, Kuzo RS şi colab.: Embolism pulmonar ulterioară: risc după o angiografie pulmonară CT helicoidă negativă - comparaţie prospectivă cu scintigrafia. Radiologie 215:535-542,

2000.

Tapson VF, Carroll BA, Davidson BL şi colab.: Abordarea diagnostică a tromboembolismului venos acut. Ghid de practică clinică. Societatea Americană Toracică. Am J Respir Crit Care Med 160:10431066, 1999.

Ghidurile Societăţii Toracice Britanice pentru gestionarea suspectării de embolie pulmonară acută. Thorax 58:470-483, 2003.

Hirsh J, Hoak J: Managementul trombozei venoase profunde şi embolismului pulmonar: o declaraţie pentru profesioniştii din domeniul sănătăţii de la Consiliul pentru tromboză (în consultare cu Consiliul pentru radiologie cardiovasculară), Asociaţia Americană a Inimii. Circulation 93:2212-2245, 1996.

Ghid pentru diagnosticul şi managementul emboliei pulmonare acute. Task Force on Pulmonary Embolism, Societatea Europeană de Cardiologie. Eur Heart J 21:1301-1336, 2000.

Hull RD, Raskob GE, Pineo GF şi colab.: Scanarea pulmonară cu probabilitate scăzută. Nevoia de schimbare a nomenclaturii. Arch Intern Med 155:18451851, 1995.

Miniati M, Pistolesi M, Marini C, et al: Value of perfusion pulmonar scan in the diagnostic of pulmonary embolism: results of the Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis (PISA-PED). Am J Respir Crit Care Med 154:1387-1393, 1996.

Stein PD, Terrin ML, Gottschalk A, şi colab.: Valoarea scanărilor de ventilaţie/perfuzie versus scanările de perfuzie numai în embolia pulmonară acută. Am J Cardiol 69:1239-1241, 1992.

Hartmann IJ, Hagen PJ, Melissant CF şi colab.: Diagnostic embolism pulmonar acut: efectul bolii pulmonare obstructive cronice asupra performanţei testării D-dimer, scintigrafie de ventilaţie/perfuzie, angiografie tomografică computerizată spirală şi angiografie convenţională. Grupul de studiu ANTELOPE. Progrese în noile tehnologii de evaluare a localizării emboliei pulmonare. Am J Respir Crit Care Med 162:2232-223 7, 2000.

Hiorns MP, Mayo JR: Tomografia computerizată în spirală pentru embolia pulmonară acută. Can Assoc Radiol J 53:258-268, 2002.

Ruiz Y, Caballero P Caniego JL, et al: Comparaţia prospectivă a CT elicoidal cu angiografia în embolia pulmonară: analiză globală şi selectivă a teritoriului vascular. Acord interobservator. Eur Radiol 13:823-829, 2003.

Oser RF, Zuckerman DA, Gutierrez FR, et al: Distribuţia anatomică a embolilor pulmonare la angiografia pulmonară: implicaţii pentru imagistica transversală [vezi comentariile]. Radiologie 199:31-35, 1996.

Stein PD, Henry JW: Prevalenţa emboliei pulmonare acute în arterele pulmonare centrale şi subsegmentare şi relaţia cu interpretarea probabilităţii scanărilor pulmonare de ventilaţie/perfuzie. Chest 111:1246-1248, 1997.

Stein PD, Goodman LR, Hull RD şi colab.: Diagnostic şi management al emboliei pulmonare subsegmentare izolate: revizuirea şi evaluarea opţiunilor. Clin Appl Thromb Hemost 18(1):20-26, 2012.

Regni MV: Embolie pulmonară şi tomografii computerizate spiralate. Curr Opin Pulm Med 15:430-438, 2009.

Goodman LR, Curtin JJ, Mewissen MW şi colab.: Detectarea emboliei pulmonare la pacienţii cu diagnostic clinic şi scintigrafic nerezolvat: CT elicoidal versus angiografie. AJR Am J Roentgenol 164:1369-1374, 1995.

Sostman HD, Layish DT, Tapson VF şi colab.: Comparaţie prospectivă a imagistică CT şi RM elicoidal în embolia pulmonară acută suspectată clinic. JMagn Reson Imaging 6:275-281, 1996.

de Monye W, van Strijen MJ, Huisman MV, et al: Suspected pulmonary embolism: prevalence and anatomic distribution in 487 consecutive patients. Advances in New Technologies Evaluating the Localization of Pulmonary Embolism Group (ANTELOPE) Group. Radiologie 215:184-188, 2000.

White RH, Zhou H, Murin S: Deces din cauza tromboembolismului recurent în rândul persoanelor mai tinere, mai sănătoase, internate pentru embolie pulmonară idiopatică. Thromb Haemost 99:683-690, 2008.

Brenner DJ, Hall EJ: Tomografia computerizată — o sursă în creştere de expunere la radiaţii. N Engl J Med 357:2277-2284, 2007.

Hurwitz LM, Yoshizumi TT, Reiman RE şi colab.: Doza de radiaţie la sânul feminin din protocoalele corporale 16-MDCT. AJR Am J Roentgenol 186:1718-1722, 2006.

Moores LK, Jackson WL Jr, Shorr AF, et al: Meta-analiză: rezultate la pacienţii cu suspiciune de embolie pulmonară gestionată cu angiografie pulmonară tomografică computerizată. Ann Intern Med 141:866-874, 2004.

van Strijen MJ, de Monye W, Schiereck J, şi colab: Tomografia computerizată elicoidă cu detector unic ca test de diagnostic primar în embolia pulmonară suspectată: un studiu de management clinic multicentric pe 510 pacienţi. Ann Intern Med 138:307-314, 2003.

Hull RD, Raskob GE, Ginsberg JS, et al: O strategie noninvazivă pentru tratamentul pacienţilor cu suspiciune de embolie pulmonară. Arch Intern Med 154:289-297, 1994.

Hull RD, Raskob GE, Pineo GF şi colab.: Scanarea pulmonară cu probabilitate scăzută. Nevoia de schimbare a nomenclaturii. Arch Intern Med 155:18451851, 1995.

Roach PJ, Bailey DL, Harris BE: Îmbunătăţirea scintigrafiei pulmonare cu tomografie computerizată cu emisie de un singur foton. Semin Nucl Med 38(6):441-449, 2008.

Harris B, Bailey D, Miles S, et al: Analiza obiectivă a scintigrafiei tomografice de ventilaţie-perfuzie în embolia pulmonară. Am J Respir Crit Care Med 175(11):1173-1180, 2007.

Stein PD, Freeman LM, Sostman HD, et al: SPECT in Acute Pulmonary Embolism. J Nucl Med 50(12):1999-2007, 2009.

Morrell NW, Roberts CM, Jones BE şi colab.: Anatomia scanării pulmonare radioizotopice. J Nucl Med 33(5):676-683, 1992.

Leblanc M, Leveillee F, Turcotte E: Evaluarea prospectivă a valorii predictive negative a V/Q SPECT folosind 99mTc-Technegas. Nucl Med Commun 28(8):667-672, 2007.

Bajc M, Olsson B, Palmer J şi colab.: Ventilaţie/Perfuzie SPECT pentru diagnosticarea emboliei pulmonare în practica clinică. J Intern Med 264(4):379-387, 2008.

Lemb M, Pohlabeln H: Tromboembolism pulmonar: un studiu retrospectiv privind examinarea a 991 de pacienţi prin SPECT ventilaţie/perfuzie folosind Technegas. Nuklearmedizin 40(6):179-186,

2001.

Roach PJ, Thomas P, Bajc M, et al: Merits of V/Q SPECT scintigraphy compared with CTPA in imaging of pulmonary embolism. J Nucl Med 49(1):167-168, replica autorului 168, 2008.

Gutte H, Mortensen J, Jensen CV şi colab.: Detectarea emboliei pulmonare cu SPECT combinat ventilaţie-perfuzie şi CT cu doză mică: comparaţie cap la cap cu angiografia CT cu multidetector. J Nucl Med 50(12):1987-1992, 2009.

Reinartz P, Wildberger JE, Schaefer W, et al: Imagistica tomografică în diagnosticul emboliei pulmonare: o comparaţie între scintigrafia pulmonară V/Q în tehnica SPECT şi CT spirală multislice. J Nucl Med 45(9):1501-1508, 2004.

Corbus HF, Seitz JP, Larson RK şi colab: Utilitatea diagnostică a SPET pulmonar în tromboembolismul pulmonar: un studiu de rezultat. Nucl Med Commun 18(10):897-906, 1997.

Turkstra F, Kuijer PM, van Beek EJ şi colab.: Utilitatea diagnostică a ultrasonografiei venelor picioarelor la pacienţii suspectaţi de a avea embolie pulmonară. Ann Intern Med 126:775-781, 1997.

Rosen MP, Sheiman RG, Weintraub J, et al: Sonografia de compresie la pacienţii cu scanări pulmonare nedeterminate sau cu probabilitate scăzută: lipsa de utilitate în absenţa ambelor simptome de tromboză venoasă profundă şi factori de risc tromboembolici. AJR Am J Roentgenol 166:285289, 1996.

Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR şi colab: Utilitatea imagistică cu ultrasunete a extremităţilor inferioare în abordarea diagnostică la pacienţii cu suspiciune de embolie pulmonară. J Intern Med 250:262264, 2001.

Perrier A: Diagnosticul emboliei pulmonare acute: o actualizare. Schweiz Med Wochenschr 130:264-271, 2000.

Hurwitz LM, Yoshizumi T, Reiman RE, et al: Doza de radiaţie la făt de la MDCT corporală în timpul gestaţiei timpurii. AJR Am J Roentgenol 186:871-876, 2006.

Wells PS, Anderson DR, Rodger M, şi colab.: Excluderea embolismului pulmonar la pat fără imagistică diagnostică: managementul pacienţilor cu suspiciune de embolie pulmonară care se prezintă la departamentul de urgenţă prin utilizarea unui model clinic simplu şi D-dimer. Ann Intern Med 135:98-107, 2001.

Kruip MJ, Slob MJ, Schijen JH şi colab.: Utilizarea unei reguli de decizie clinică în combinaţie cu concentraţia de D-dimer în diagnosticarea pacienţilor cu suspiciune de embolie pulmonară: un studiu de management prospectiv. Arch Intern Med 162:1631-1635,

2002.

Kruip MJ, Leclercq MG, van der Heul C şi colab.: Strategii de diagnosticare pentru excluderea embolismului pulmonar în studiile clinice de rezultat. O revizuire sistematică. Ann Intern Med 138:941-951, 2003.

Nilsson T, Carlsson A, Mare K: Angiografia pulmonară: o procedură sigură cu mijloace şi tehnică de contrast moderne. Eur Radiol 8:8689, 1998.

Zuckerman DA, Sterling KM, Oser RF: Siguranţa angiografiei pulmonare în anii 1990. J Vasc Interv Radiol 7:199-205, 1996.

Wicki J, Perneger TV, Junod AF şi colab.: Evaluarea probabilităţii clinice de embolie pulmonară în secţia de urgenţă: un scor simplu. Arch Intern Med 161:92-97, 2001.

Miniati M, Monti S, Bottai M: Un model clinic structurat pentru prezicerea probabilităţii de embolie pulmonară. Am J Med 114:173179, 2003.

Miniati M, Bottai M, Monti S, et al: Predicţie simplă şi precisă a probabilităţii clinice de embolie pulmonară. Am J Respir Crit Care Med 178:290-294, 2008.

Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PM şi colab.: Reguli de decizie clinică pentru excluderea embolismului pulmonar: o meta-analiză. Ann Intern Med 155(7):448-460, 2011.

Carrier M, Righini M, Djurabi RK şi colab.: VIDAS D-dimer în combinaţie cu probabilitatea clinică pre-test pentru a exclude embolia pulmonară. O revizuire sistematică a studiilor privind rezultatele managementului. Thromb Haemost 101(5):886-892, 2009.

Douma RA, Gibson NS, Gerdes VE, et al: Validitatea şi utilitatea clinică a regulii Wells simplificate pentru evaluarea probabilităţii clinice pentru excluderea emboliei pulmonare. Thromb Haemost 101(1):197-200, 2009.

Crichlow A, Cuker A, Mills AM: Utilizarea excesivă a angiografiei pulmonare cu tomografie computerizată în evaluarea pacienţilor cu suspiciune de embolie pulmonară în departamentul de urgenţă. Acad Emerg Med 19(11):1219-1226, 2012.

Asif A, Preston RA, Roth D: Nefropatie indusă de radiocontrast. Am J Ther 10:137-147, 2003.

Greer IA: Tromboza în sarcină: probleme materne şi fetale. Lancet 353:1258-1265, 1999.

Revel MP, Cohen S, Sanchez O, et al: Embolism pulmonar în timpul sarcinii: diagnostic cu scintigrafie pulmonară sau angiografie CT? Radiologie 258(2):590-598, 2011.

Winer-Muram HT, Boone JM, Brown HL, et al: Embolism pulmonar la pacientele gravide: doza de radiaţie fetală cu CT elicoidal. Radiologie 224:487-492, 2002.

Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, et al: Durata profilaxiei împotriva tromboembolismului venos cu enoxaparină după intervenţia chirurgicală pentru cancer. N Engl J Med 346:975-980, 2002.

Huo MH, Muntz J: Tromboprofilaxia extinsă cu heparine cu greutate moleculară mică după externarea din spital la pacienţii chirurgicali şi medicali cu risc ridicat: o revizuire. Clin Ther 31(6):1129-1141,

2009.

Prevenirea emboliei pulmonare postoperatorii fatale prin doze mici de heparină. Un studiu internaţional multicentric. Lancet 2:45-51,

1975.

Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, şi colab: Prevenirea tromboembolismului venos: Colegiul American al Medicilor în Piept Ghid de practică clinică bazate pe dovezi (ed. a 8-a). Cufăr 133(6 Suppl):381S- 453S, 2008.

Koch A, Ziegler S, Breitschwerdt H şi colab.: Heparină cu greutate moleculară mică şi heparină nefracţionată în profilaxia trombozei: meta-analiză bazată pe datele originale ale pacientului. Thromb Res 102(4): 295-309, 2001.

Lippi G, Favaloro EJ, Cervellin G: Prevenirea tromboembolismului venos: focus pe profilaxia mecanică. Semin Thromb Hemost 37(3):237-251, 2011.

Comerota AJ, Katz ML, White JV: De ce eşuează profilaxia cu compresie pneumatică externă pentru tromboza venoasă profundă? Am J Surg 164:265-268, 1992.

Proctor MC, Greenfield LJ, Wakefield TW, et al: O comparaţie clinică a dispozitivelor de compresie pneumatică: baza selecţiei. J Vasc Surg 34:459-463, 2001. [apare discuţia 463-454].

Roderick P Ferris G, Wilson K, şi colab: Către linii directoare bazate pe dovezi pentru prevenirea tromboembolismului venos: revizuiri sistematice ale metodelor mecanice, anticoagularea orală, dextran şi anestezia regională ca tromboprofilaxie. Health Technol Assess 9(49):iii-iv, ix-x, 1-78, 2005.

Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G şi colab: Comprimarea pneumatică intermitentă a picioarelor combinată şi profilaxia farmacologică pentru prevenirea tromboemboliei venoase la pacienţii cu risc ridicat. Eur J Vasc Endovasc Surg 37(3):364-365, 2009.

Francis CW, Marder VJ, Evarts CM, et al: Terapia cu warfarină în două etape. Prevenirea trombozei venoase postoperatorii fără sângerare excesivă. JAMA 249:3 74-3 78, 1983.

Hull RD, Pineo GF, Stein PD şi colab.: Momentul administrării iniţiale a profilaxiei cu heparină cu greutate moleculară mică împotriva trombozei venoase profunde la pacienţii după artroplastie electivă de şold: o revizuire sistematică. Arch Intern Med 161:1952-1960, 2001.

Planes A, Vochelle N, Darmon JY, et al: Riscul de tromboză venoasă profundă după externarea din spital la pacienţii care au suferit o proteză totală de şold: comparaţie randomizată dublu-orb a enoxaparină versus placebo. Lancet 348:224-228, 1996.

Hull RD, Pineo GF, Stein PD şi colab.: Profilaxia extinsă în afara spitalului cu heparină cu greutate moleculară mică împotriva trombozei venoase profunde la pacienţii după artroplastie electivă de şold: o revizuire sistematică. Ann Intern Med 135:858-869, 2001.

Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI şi colab.: Fondaparinux postoperator versus enoxaparină preoperatorie pentru prevenirea tromboembolismului venos în chirurgia electivă de înlocuire a şoldului: o comparaţie randomizată dublu-orb. Lancet 359:1715-1720, 2002.

Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI şi colab.: Fondaparinux postoperator versus enoxaparină postoperatorie pentru prevenirea tromboembolismului venos după intervenţia chirurgicală electivă de înlocuire a şoldului: un studiu randomizat dublu-orb. Lancet 359:1721-1726, 2002.

Eriksson BI, Kakkar AK, Turpie AG şi colab: Rivaroxaban oral pentru prevenirea tromboembolismului venos simptomatic după protecţia electivă de şold şi genunchi. J Bone Joint Surg Br 91(5):636-644, 2009.

Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al: Rivaroxaban versus enoxaparin pentru tromboprofilaxie după artroplastia totală a genunchiului. N Engl J Med 358(26):2776-2786, 2008.

Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE şi colab.: rivaroxaban cu durată prelungită versus enoxaparină pe termen scurt pentru prevenirea tromboembolismului venos după artroplastia totală de şold: un studiu controlat dublu-orb, randomizat. Lancet 3 72(9632):31-39, 2008.

Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ şi colab: Rivaroxaban versus enoxaparin pentru tromboprofilaxie după artroplastia de şold. N Engl J Med 358(26):2765-2775, 2008.

Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC şi colab: Inhibitor oral de trombină dabigatran etexilat vs regim de enoxaparină nord-americană pentru prevenirea tromboembolismului venos după intervenţia chirurgicală de artroplastie la genunchi. J Arthroplasty 24(1):1-9, 2009.

Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N şi colab.: Dabigatran etexilat versus enoxaparină pentru prevenirea tromboembolismului venos după protecţia totală a şoldului: un studiu randomizat, dublu-orb, non-inferior. Lancet 370(9591):949-956, 2007.

Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, şi colab: Dabigatran etexilat oral vs. enoxaparină subcutanată pentru prevenirea tromboembolismului venos după protecţia totală a genunchiului: studiul randomizat RE-MODEL. J Thromb Haemost 5(11):2178-2185, 2007.

Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al: Apixaban versus enoxaparin pentru tromboprofilaxie după înlocuirea genunchiului (ADVANCE-2): un studiu randomizat dublu-orb. Lancet 375(9717):807-815, 2010.

Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK şi colab.: Apixaban versus enoxaparin for thromboprofilaxis in medically in patients. N Engl J Med 365(23):2167-2177, 2011.

Girard TD, Philbrick JT, Fritz Angle J, et al: Filtre profilactice de vena cavă pentru pacienţii cu traumatisme: o revizuire sistematică a literaturii. Thromb Res 112:261-267, 2003.

Anderson FAJ, Wheeler HB, Goldberg RJ şi colab.: Practicile medicului în prevenirea tromboembolismului venos. Ann Intern Med 115:591-595, 1991.

Bratzler DW, Raskob GE, Murray CK şi colab: Subutilizarea profilaxiei tromboembolismului venos pentru pacienţii de chirurgie generală: practicile medicului în cadrul spitalului comunitar. Arch Intern Med 158:1909-1912, 1998.

Kearon C, Kahn SR, Agnelli G şi colab.: Terapia antitrombotică pentru boala tromboembolica venoasă: Ghidurile de practică clinică bazate pe dovezi ale Colegiului American al Medicilor în Piept (ediţia a 8-a). Cufăr 133(6 Suppl):454S-545S, 2008.

Wheeler AP Jaquiss RD, Newman JH: Practicile medicului în tratamentul emboliei pulmonare şi trombozei venoase profunde. Arch Intern Med 148:1321-1325, 1988.

Bernardi E, Piccioli A, Oliboni G şi colab.: Nomograme pentru administrarea heparinei nefracţionate în tratamentul iniţial al tromboembolismului acut - o privire de ansamblu. Thromb Haemost 84:22-26, 2000.

Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, et al: Nomograma de dozare a heparinei bazată pe greutate în comparaţie cu o nomogramă de „îngrijire standard". Un studiu randomizat controlat. Ann Intern Med 119:874-881, 1993.

Bates SM, Weitz JI, Johnston M, şi colab.: Utilizarea unui raport de timp de tromboplastină parţial activat fix pentru a stabili un interval terapeutic pentru heparina nefracţionată. Arch Intern Med 161:385-391, 2001.

Levine MN, Hirsh J, Gent M şi colab.: Un studiu randomizat care compară timpul de tromboplastină activată cu testul heparină la pacienţii cu tromboembolism venos acut care necesită doze zilnice mari de heparină. Arch Intern Med 154:49-56, 1994.

Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D şi colab.: Nivelul terapeutic optim al terapiei cu heparină la pacienţii cu tromboză venoasă. Arch Intern Med 152:1589-1595, 1992.

Hull RD, Raskob GE, Brant RF şi colab.: Importanţa tratamentului iniţial cu heparină asupra rezultatelor clinice pe termen lung ale terapiei antitrombotice. Tema emergentă a recurenţei întârziate. Arch Intern Med 157:2317-2321, 1997.

Anand S, Ginsberg JS, Kearon C şi colab.: Relaţia dintre răspunsul în timp de tromboplastină parţial activat şi recurenţa la pacienţii cu tromboză venoasă trataţi cu heparină intravenoasă continuă. Arch Intern Med 156:1677-1681, 1996.

Gould MK, Dembitzer AD, Sanders GD şi colab: Heparine cu greutate moleculară mică în comparaţie cu heparina nefracţionată pentru tratamentul trombozei venoase profunde acute. O analiză cost-eficacitate [vezi comentariile]. Ann Intern Med 130:789-799, 1999.

Kearon C, Ginsberg JS, Julian JA şi colab.: Comparaţie între heparină nefracţionată cu doză fixă ajustată în funcţie de greutate şi heparină cu greutate moleculară mică pentru tratamentul acut al tromboembolismului venos. JAMA 296:935-942, 2006.

Dolovich LR, Ginsberg JS, Dpiletos JD şi colab.: O meta-analiză care compară heparina cu greutate moleculară mică cu heparina nefracţionată în tratamentul tromboembolismului venos. Arch Intern Med 160:181-188, 2000.

Erkens PM, Prins MH: Heparine subcutanate cu greutate moleculară mică cu doză fixă versus heparină nefracţionată cu doză ajustată pentru tromboembolismul venos. Cochrane Database Syst Rev (9):CD001100,

2010.

Prandoni P, Carnovali M, Marchiori A: Heparină nefracţionată subcutanată cu doză ajustată vs heparină cu greutate moleculară mică cu doză fixă în tratamentul iniţial al tromboembolismului venos. Arch Intern Med 164(10):1077-1083, 2004.

Kearon C, Ginsberg JS, Julian JA şi colab.: Comparaţie între heparină nefracţionată cu doză fixă ajustată în funcţie de greutate şi heparină cu greutate moleculară mică pentru tratamentul acut al tromboembolismului venos. JAMA 296(8):935-942, 2006.

Segal JB, Bolger DT, Jenckes MW, et al: Terapia ambulatorie cu heparină cu greutate moleculară mică pentru tratamentul tromboembolismului venos: o revizuire a eficacităţii, siguranţei şi costurilor. Am J Med 115:298308, 2003.

Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, şi colab.: Tratamentul ambulatoriu la pacienţii cu embolie pulmonară acută: Studiul Hestia. J Thromb Haemost 9(8):1500-1507, 2011.

Zondag W, Hiddinga BI, Crobach MJ şi colab.: Criteriile Hestia pot discrimina pacienţii cu risc ridicat de cei cu risc scăzut cu embolie pulmonară. Eur Respir J 41(3):588-592, 2013.

Zondag W, Vingerhoets LM, Durian MF şi colab.: Criteriile Hestia pot selecta în siguranţă pacienţii cu embolie pulmonară pentru tratament ambulatoriu, indiferent de funcţia ventriculului drept. J Thromb Haemost 11(4):686-692, 2013.

Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D şi colab.: Heparină timp de 5 zile, comparativ cu 10 zile în tratamentul iniţial al trombozei venoase proximale. N Engl J Med 322:1260-1264, 1990.

Chong BH: trombocitopenie indusă de heparină. J Thromb Haemost 1:1471-1478, 2003.

Linkins LA, Dans AL, Moores LK, et al: Tratamentul şi prevenirea trombocitopeniei induse de heparină: terapia antitrombotică şi prevenirea trombozei, a 9-a ed.: Ghidurile de practică clinică bazate pe dovezi ale Colegiului American al Medicilor în piept. Cufăr 141(2 Suppl):e495S-530S, 2012.

Morris TA, Castrejon S, Devendra G şi colab.: Nicio diferenţă în riscul de trombocitopenie în timpul tratamentului emboliei pulmonare şi trombozei venoase profunde fie cu heparină cu greutate moleculară mică, fie cu heparină nefracţionată: o meta-analiză. Cufăr 132:1131-1139, 2007.

Warkentin TE, Kelton JG: Aspecte temporale ale trombocitopeniei induse de heparină. N Engl J Med 344:1286-1292, 2001.

Wallis DE, Workman DL, Lewis BE şi colab.: Eşecul încetării precoce a heparinei ca tratament pentru trombocitopenia indusă de heparină. Am J Med 106:629-635, 1999.

Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, et al: Tratamentul şi prevenirea trombocitopeniei induse de heparină: Ghidurile de practică clinică bazate pe dovezi ale Colegiului American al Medicilor în Piept (ed. a 8-a). Cufăr 133(6 Suppl):340S-380S, 2008.

Lewis BE, Wallis DE, Leya F şi colab.: Argatroban anticoagulation la pacienţii cu trombocitopenie indusă de heparină. Arch Intern Med 163:1849-1856, 2003.

Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J şi colab.: Trombocitopenia indusă de heparină la pacienţii trataţi cu heparină cu greutate moleculară mică sau heparină nefracţionată. N Engl J Med 332:1330-1335, 1995.

Buller HR, Davidson BL, Decousus H şi colab.: Fondaparinux subcutanat versus heparină nefracţionată intravenoasă în tratamentul iniţial al emboliei pulmonare. N Engl J Med 349(18): 1695-1702, 2003.

Buller HR, Davidson BL, Decousus H şi colab.: Fondaparinux sau enoxaparină pentru tratamentul iniţial al trombozei venoase profunde simptomatice: un studiu randomizat. Ann Intern Med 140(11):867-873, 2004.

FDA. Eticheta de prescriere pentru ARIXTRA, NDA nr. 021345. Aprobat 23.12.2009. 2009.

Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al: Rivaroxaban oral pentru tratamentul emboliei pulmonare simptomatice. N Engl J Med 366(14):1287-1297, 2012.

Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B şi colab: Rivaroxaban oral pentru tromboembolismul venos simptomatic. N Engl J Med 363(26):2499-2510, 2010.

Mueck W, Borris LC, Dahl OE şi colab.: Farmacocinetica populaţiei şi farmacodinamia rivaroxabanului o dată şi de două ori pe zi pentru prevenirea tromboembolismului venos la pacienţii supuşi unei proteze totale de şold. Thromb Haemost 100(3):453-461, 2008.

Mueck W, Eriksson BI, Bauer KA şi colab.: Farmacocinetica populaţiei şi farmacodinamia rivaroxaban - un inhibitor oral direct al factorului Xa - la pacienţii supuşi unei intervenţii chirurgicale ortopedice majore. Clin Pharmacokinet 47(3):203-216, 2008.

Streiff MB: Filtre vena cavale: o revizuire cuprinzătoare. Blood 95:3669-3677, 2000.

Decousus H, Leizorovicz A, Parent F şi colab: Un studiu clinic al filtrelor venei cave în prevenirea emboliei pulmonare la pacienţii cu tromboză venoasă profundă proximală. Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire prin Interruption Cave Study Group. N Engl J Med 338:409-415, 1998.

Decousus H: Urmărirea de opt ani a unui studiu randomizat care investighează filtrele de venă cavă în prevenirea PE la pacienţii care prezintă o TVP proximală: studiul PREPIC. J Tromb Haemost 1 (supliment): OC440,

2003.

Mismetti P, Rivron-Guillot K, Quenet S, et al: Un studiu prospectiv pe termen lung a 220 de pacienţi cu un filtru de vena cavă recuperabil pentru prevenirea secundară a tromboembolismului venos. Cufăr 131:223-229, 2007.

Kaufman JA, Kinney TB, Streiff MB, et al: Ghid pentru utilizarea filtrelor de vena cavă recuperabile şi convertibile: raport de la conferinţa de consens multidisciplinară a Societăţii de Radiologie Intervenţională. J Vasc Interv Radiol 17(3):449-459, 2006.

Tapson VF, Witty LA: Embolie pulmonară masivă. Strategii diagnostice şi terapeutice. Clin Chest Med 16:329-340, 1995.

Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al: Strategii de management şi determinanţi ai rezultatului în embolia pulmonară majoră acută: rezultatele unui registru multicentric J Am Coll Cardiol 30:1165-1171,

1997.

Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M: Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). Lancet 353:1386-1389, 1999.

Urokinase Pulmonary Embolism Trial: Rezultate de fază 1: un studiu cooperant. JAMA 214:2163-2172, 1970.

Stein PD, Matta F, Alrifai A: Rata letalităţii în embolia pulmonară în funcţie de vârstă şi stabilitate. Clin Appl Thromb Hemost 19(6):668-672, 2012.

Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA şi colab: Derivarea şi validarea unui model de prognostic pentru embolie pulmonară. Am J Respir Crit Care Med 172(8):1041-1046, 2005.

Donze J, Le Gal G, Fine MJ, et al: Validarea prospectivă a indicelui de severitate a emboliei pulmonare. Un model de prognostic clinic pentru embolia pulmonară. Thromb Haemost 100(5):943-948, 2008.

Jimenez D, Aujesky D, Moores L, şi colab: Simplificarea indicelui de severitate a emboliei pulmonare pentru prognostic la pacienţii cu embolie pulmonară simptomatică acută. Arch Intern Med 170(15):1383-1389, 2010.

Goldhaber SZ: Ecocardiografia în managementul emboliei pulmonare. Ann Intern Med 136:691-700, 2002.

Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al: Importanţa troponinelor cardiace I şi T în stratificarea riscului la pacienţii cu embolie pulmonară acută. Circulation 106:1263-1268, 2002.

ten Wolde M, Tulevski II, Mulder JW şi colab: Peptida natriuretică a creierului ca predictor al rezultatului advers la pacienţii cu embolie pulmonară. Circulaţie 107:2082-2084, 2003.

Jimenez D, Uresandi F, Otero R şi colab: Stratificarea riscului pe bază de troponină a pacienţilor cu embolie pulmonară acută nemasivă: revizuire sistematică şi metaanaliza. Cufăr 136(4):974-982, 2009.

Jimenez D, Aujesky D, Yusen RD: Stratificarea riscului la pacienţii normotensivi cu embolie pulmonară simptomatică acută. Br J Haematol 151(5):415-424, 2010.

Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, şi colab.: Valoarea prognostică a disfuncţiei ventriculare drepte la pacienţii cu embolie pulmonară stabilă hemodinamic: o revizuire sistematică. Eur Heart J 29(12):1569-1577, 2008.

Hamel E, Pacouret G, Vincentelli D şi colab.: Tromboliza sau terapia cu heparină în embolia pulmonară masivă cu dilatare ventriculară dreaptă: rezultate dintr-un registru monocentric de 128 de pacienţi. Cufăr 120:120125, 2001.

Layish DT, Tapson VF: Suport hemodinamic farmacologic în embolia pulmonară masivă. Chest 111:218-224, 1997.

Wood KE: Prezenţa şocului defineşte pragul de iniţiere a terapiei trombolitice la pacienţii cu embolie pulmonară. Intensive Care Med 28:1537-1546, 2002.

Konstantinides S: Cazul pentru tromboliza în embolia pulmonară majoră acută: beneficii hemodinamice şi nu numai. Intensive Care Med 28:1547-1551, 2002.

Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G şi colab.: Tromboliza în comparaţie cu heparina pentru tratamentul iniţial al emboliei pulmonare: o metaanaliză a studiilor controlate randomizate. Circulaţie 110:744749, 2004.

Dalen JE, Alpert JS, Hirsh J: Terapia trombolitică pentru embolia pulmonară: este eficientă? Este sigur? Cand este indicat? Arch Intern Med 157:2550-2556, 1997.

Konstantinides S, Geibel A, Heusel G şi colab: Heparin plus alteplază în comparaţie cu heparina singură la pacienţii cu embolie pulmonară submasivă. N Engl J Med 347:1143-1150, 2002.

Meneveau N, Ming LP, Seronde MF şi colab.: Rezultat în spital şi pe termen lung după embolie pulmonară submasivă şi masivă supusă terapiei trombolitice. Eur Heart J 24:1447-1454,

2003.

Rose PS, Punjabi NM, Pearse DB: Tratamentul tromboembolii inimii drepte. Cufăr 121:806-814, 2002.

Chartier L, Bera J, Delomez M, şi colab.: Trombi care plutesc liber în inima dreaptă: indici de diagnostic, management şi prognostic la 38 de pacienţi consecutivi. Circulation 99:2779-2783, 1999.

Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, şi colab: Rezultatul clinic pe termen scurt al pacienţilor cu embolie pulmonară acută, tensiune arterială normală şi disfuncţie ecocardiografică a ventriculului drept. Circulation 101:2817-2822, 2000.

Tenecteplază cu un singur bolus plus heparină în comparaţie cu heparină în monoterapie pentru pacienţii normotensivi cu embolie pulmonară acută care au dovezi de disfuncţie ventriculară dreaptă şi leziuni miocardice: raţiunea şi proiectarea studiului privind tromboliza emboliei pulmonare (PEITHO). Am Heart J 163(1):33-38 e31, 2012.

Doerge HC, Schoendube FA, Loeser H, şi colab.: Embolectomia pulmonară: revizuirea unei experienţe de 15 ani şi rolul în vârsta terapiei trombolitice. Eur J Cardiothorac Surg 10:952-957, 1996.

Gray HH, Morgan JM, Paneth M, et al: Embolectomia pulmonară pentru embolia pulmonară masivă acută: o analiză a 71 de cazuri. Br Heart J 60:196-200, 1988.

Gray HH, Miller GA, Paneth M: Embolectomia pulmonară: locul său în managementul emboliei pulmonare. Lancet 1:1441-1445, 1988.

Aklog L, Williams CS, Byrne JG şi colab.: Embolectomia pulmonară acută: o abordare contemporană. Circulaţie 105:1416-1419,

2002.

He C, Von Segesser LK, Kappetein PA, et al: Embolectomie pulmonară acută. Eur J Cardiothorac Surg 43(6):1087-1095, 2013.

Uflacker R: Terapie intervenţională pentru embolie pulmonară. J Vasc Interv Radiol 12:147-164, 2001.

Kuo WT, Gould MK, Louie JD şi colab.: Terapia dirijată de cateter pentru tratamentul embolismului pulmonar masiv: revizuire sistematică şi meta-analiză a tehnicilor moderne. J Vasc Interv Radiol 20(11): 1431-1440, 2009.

Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al; American College of Chest Physicians: Terapia antitrombotică pentru boala TEV: terapia antitrombotică şi prevenirea trombozei, a 9-a ed.: Ghidurile de practică clinică bazate pe dovezi ale Colegiului American al Medicilor în piept. Cufăr 141(2 Suppl):e419S-494S, 2012.

Lee AY, Levine MN, Baker RI şi colab.: Heparină cu greutate moleculară mică versus o cumarină pentru prevenirea tromboembolismului venos recurent la pacienţii cu cancer. N Engl J Med 349(2):146-153,

2003.

Schulman S, Kearon C, Kakkar AK şi colab: Dabigatran versus warfarină în tratamentul tromboembolismului venos acut. N Engl J Med 361(24):2342-2352, 2009.

Kearon C, Gent M, Hirsh J şi colab.: O comparaţie a trei luni de anticoagulare cu anticoagulare prelungită pentru un prim episod de tromboembolism venos idiopatic [vezi comentariile]. N Engl J Med 340:901-907, 1999.

Agnelli G, Prandoni P, Becattini C şi colab.: Terapie anticoagulantă orală extinsă după un prim episod de embolie pulmonară. Ann Intern Med 139:19-25, 2003.

Agnelli G, Prandoni P Santamaria MG, et al: Trei luni versus un an de terapie anticoagulantă orală pentru tromboza venoasă profundă idiopatică. Warfarina Durată optimă Anchetatori italieni de studii. N Engl J Med 345:165-169, 2001.

Pinede L, Ninet J, Duhaut P, şi colab: Comparaţie a 3 şi 6 luni de terapie anticoagulantă orală după un prim episod de tromboză venoasă profundă proximală sau embolie pulmonară şi comparaţie a 6 şi 12 săptămâni de terapie după tromboză venoasă profundă izolată de viţel. Circulation 103:2453-2460, 2001.

Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C şi colab: Nivelurile D-Dimer şi riscul de tromboembolism venos recurent. JAMA 290:1071-1074, 2003.

Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM şi colab.: Evaluarea riscului de recurenţă la pacienţii cu tromboză venoasă profundă neprovocată sau embolie pulmonară: modelul de predicţie Viena. Circulaţie 121(14):1630-1636, 2010.

Iorio A, Kearon C, Filippucci E, et al: Risc de recurenţă după un prim episod de tromboembolism venos simptomatic provocat de un factor de risc tranzitoriu: o revizuire sistematică. Arch Intern Med 170(19):1710-1716, 2010.

Schulman S, Lindmarker P, Holmstrom M, et al: sindrom post-trombotic, recurenţă şi deces la 10 ani după primul episod de tromboembolism venos tratat cu warfarină timp de 6 săptămâni sau 6 luni. J Thromb Haemost 4(4):734-742, 2006.

Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al: Riscul de tromboembolism venos recurent după întreruperea anticoagulării la pacienţii cu tromboză venoasă profundă proximală acută sau embolie pulmonară. Un studiu de cohortă prospectiv pe 1626 de pacienţi. Haematologica 92(2):199-205, 2007.

Kearon C: anticoagulare extinsă pentru tromboembolismul venos neprovocat: majoritatea pacienţilor trebuie trataţi. J Thromb Thrombolysis 31(3):295-300, 2011.

Pabinger I, Schneider B: Riscul trombotic în deficitul ereditar de antitrombină III, proteină C sau proteină S. Un studiu cooperativ, retrospectiv. Grupul de studiu Gesellschaft fur Thrombose- und Hamostaseforschung (GTH) privind inhibitorii naturali. Arterioscler Thromb Vasc Biol 16(6):742-748, 1996.

Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F şi colab.: Managementul trombozei în sindromul antifosfolipid-anticorp. N Engl J Med 332:993-997, 1995.

Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J şi colab.: O comparaţie a două intensităţi de warfarină pentru prevenirea trombozei recurente la pacienţii cu sindromul anticorpilor antifosfolipidici. N Engl J Med 349:1133-1138, 2003.

Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, et al: Un studiu clinic randomizat de warfarină de mare intensitate vs terapia antitrombotică convenţională pentru prevenirea trombozei recurente la pacienţii cu sindrom antifosfolipidic (WAPS). J Thromb Haemost 3(5):848-853, 2005.

Moll S, Ortel TL: Monitorizarea terapiei cu warfarină la pacienţii cu anticoagulante lupice. Ann Intern Med 127:177-185, 1997.

Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E şi colab.: Terapia cu warfarină pe termen lung, de intensitate scăzută pentru prevenirea tromboembolismului venos recurent. N Engl J Med 348:1425-1434, 2003.

Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ şi colab: Comparaţie a terapiei cu warfarină de intensitate scăzută cu terapia cu warfarină de intensitate convenţională pentru

prevenirea pe termen lung a tromboembolismului venos recurent. N Engl J Med 349:631-639, 2003.

Becattini C, Agnelli G, Schenone A şi colab: Aspirina pentru prevenirea recurenţei tromboembolismului venos. NEnglJ Med 366(21):1959- 1967, 2012.

Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K şi colab.: Aspirină în doză mică pentru prevenirea tromboembolismului venos recurent. N Engl J Med 367(21):1979-1987, 2012.

Dalen JE, Banas JS, Brooks HL, et al: Resolution rate of acute pulmonary embolism in man. N Engl J Med 280:1194-1199, 1969.

Tow DE, Wagner HN Jr: Recuperarea fluxului sanguin arterial pulmonar la pacienţii cu embolie pulmonară. N Engl J Med 276:10531059, 1967.

Studiul Urokinase Pulmonary Embolism: Un studiu naţional de cooperare. Circulaţie 47(2 Suppl):II1-II108, 1973.

Moser KM, Bloor CM: Leziuni vasculare pulmonare care apar la pacientii cu hipertensiune pulmonara tromboembolica cronica a vaselor majore. Cufăr 103(3):685-692, 1993.

White RH, Zhou H, Murin S: Deces din cauza tromboembolismului recurent în rândul persoanelor mai tinere, mai sănătoase, internate pentru embolie pulmonară idiopatică. Thromb Haemost 99(4):683-690, 2008.

Paraskos JA, Adelstein SJ, Smith RE şi colab.: Prognostic tardiv al emboliei pulmonare acute. N Engl J Med 289(2):55-58, 1973.

Hall RJ, Sutton GC, Kerr IH: Prognosticul pe termen lung al emboliei pulmonare masive acute tratate. Br Heart J 39(10):1128-1134, 1977.

Sutton GC, Hall RJ, Kerr IH: Cursul clinic şi prognosticul tardiv al tromboembolismului pulmonar subacut masiv, acut minor şi cronic tratat. Br Heart J 39(10):1135-1142, 1977.

De Soyza ND, Murphy ML: Hipertensiune pulmonară persistentă postembolice. Cufăr 62(6):665-668, 1972.

Phear D: Embolie pulmonară. Un studiu de prognostic tardiv. Lancet 2:832-835, 1960.

Prediletto R, Paoletti P, Fornai E şi colab.: Cursul natural al emboliei pulmonare tratate. Evaluare prin scintigrafie pulmonară de perfuzie, schimb de gaze şi radiografia toracică. Piept 97(3):554-561,

1990.

Murphy ML, Bulloch RT: Factori care influenţează restabilirea fluxului sanguin în urma embolizării pulmonare determinate prin angiografie şi scanare. Circulation 38(6):1116-1126, 1968.

Wartski M, Collignon MA: Recuperarea incompletă a perfuziei pulmonare după 3 luni la pacienţii cu embolie pulmonară acută trataţi cu agenţi antitrombotici. ACESTE Grupul de studiu. Tinzaparin sau Heparin Standard: evaluare în l'Embolie Pulmonaire Study. J Nucl Med 41(6):1043-1048, 2000.

Walker RH, Goodwin J, Jackson JA: Rezolvarea emboliei pulmonare. Br Med J 4(728):135-139, 1970.

Menendez R, Nauffal D, Cremades MJ: Factori de prognostic în restabilirea fluxului pulmonar după embolie pulmonară submasivă: o analiză de regresie multiplă. Eur Respir J 11(3):560-564, 1998.

Palla A, Pazzagli M, Manganelli D şi colab: Rezolvarea emboliei pulmonare: efectul terapiei şi vârsta presupusă a emboliei. Respiration 64(1):50-53, 1997.

Donnamaria V, Palla A, Petruzzelli S, et al: Urmărirea timpurie şi tardivă a emboliei pulmonare. Respiraţie 60(1):15-20, 1993.

Bass H, Banas JS Jr, Dalen JE: Studii ale funcţiei pulmonare. Ajutor pentru diagnosticarea emboliei pulmonare. Arch Intern Med 126(2):266-268, 1970.

Sharma GV, Burleson VA, Sasahara AA: Efectul terapiei trombolitice asupra volumului sanguin pulmonar-capilar la pacienţii cu embolie pulmonară. N Engl J Med 303(15):842-845, 1980.

Helmers RA, Zavala DC: Teste de efort în serie în embolia pulmonară. Chest 94(3):517-520, 1988.

Pengo V, Lensing AW, Prins MH şi colab.: Incidenţa hipertensiunii pulmonare tromboembolice cronice după embolie pulmonară. N Engl J Med 350(22):2257-2264, 2004.

Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM şi colab.: Hipertensiune pulmonară tromboembolica cronică. N Engl J Med 345:1465-1472, 2001.

Miniati M, Monti S, Bottai M, et al: Supravieţuirea şi restaurarea perfuziei pulmonare într-o urmărire pe termen lung a pacienţilor după embolie pulmonară acută. Medicine (Baltimore) 85(5):253-262, 2006.

Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, et al: Incidenţa hipertensiunii pulmonare tromboembolice cronice după un prim episod de embolie pulmonară. Cufăr 130(1):172-175, 2006.

Dentali F, Donadini M, Gianni M, et al: Incidenţa hipertensiunii pulmonare cronice la pacienţii cu embolie pulmonară anterioară. Thromb Res 124(3):256-258, 2009.

Klok FA, Zondag W, van Kralingen KW, şi colab: Rezultatele pacientului după embolie pulmonară acută. O analiză de supravieţuire combinată a diferitelor evenimente adverse. Am J Respir Crit Care Med 181(5):501-506, 2010.

Poli D, Grifoni E, Antonucci E, et al: Incidenţa tromboembolismului venos recurent şi a hipertensiunii pulmonare tromboembolice cronice la pacienţii după un prim episod de embolie pulmonară. J Thromb Thrombolysis 30(3):294-299, 2010.

Surie S, Gibson NS, Gerdes VE, et al: Căutarea activă a hipertensiunii pulmonare tromboembolice cronice nu apare indicată după embolie pulmonară acută. Thromb Res 125(5):e202-e205, 2010.

Fedullo PF, Rubin LJ, Kerr KM şi colab.: Istoria naturală a bolii tromboembolice acute şi cronice: căutarea verigii lipsă. Eur Respir J 15(3):435-43 7, 2000.

Pengo V, Lensing AW, Prins MH şi colab.: Incidenţa hipertensiunii pulmonare tromboembolice cronice după embolie pulmonară. N Engl J Med 350:2257-2264, 2004.

Lang I, Kerr K: Factori de risc pentru hipertensiunea pulmonară tromboembolica cronică. Proc Am Thorac Soc 3:568-570, 2006.

Bonderman D, Jakowitsch J, Adlbrecht C şi colab: Condiţii medicale care cresc riscul de hipertensiune pulmonară tromboembolica cronică. Thromb Haemost 93:512-516, 2005.

Auger WR, Permpikul P, Moser KM: Anticoagulant lupus, utilizarea heparinei și trombocitopenie la pacienții cu hipertensiune pulmonară tromboembolica cronică: un raport preliminar. Am J Med 99:392-396, 1995.

Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F și colab.: Factori de risc trombotici în hipertensiunea pulmonară. Eur Respir J 15:395-399, 2000.

Bonderman D, Turecek PL, Jakowitsch J, și colab.: Prevalența ridicată a factorului VIII de coagulare crescut în hipertensiunea pulmonară tromboembolica cronică. Thromb Haemost 90:372-376, 2003.

Ignatescu M, Kostner K, Zorn G, et al: Nivelurile plasmatice ale Lp(a) sunt crescute la pacientii cu hipertensiune pulmonara tromboembolica cronica. Thromb Haemost 80:231-232, 1998.

Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S și colab.: Factori de risc pentru hipertensiunea pulmonară tromboembolica cronică. Eur Respir J 33:325331, 2009.

Morris TA: De ce embolia pulmonară acută devine hipertensiune pulmonară tromboembolica cronică: perspective clinice și genetice. Curr Opin Pulm Med 19(5):422-429, 2013.

Morris TA, Marsh JJ, Chiles PG și colab: Fibrina derivată de la pacienții cu hipertensiune pulmonară tromboembolica cronică este rezistentă la liză. Am J Respir Crit Care Med 173(11):1270-1275, 2006.

Morris TA, Marsh JJ, Chiles PG și colab: Prevalența ridicată a disfibrinogenemiei în rândul pacienților cu hipertensiune pulmonară tromboembolică cronică. Blood 114(9):1929-1936, 2009.

Marsh JJ, Guan HS, Li S și colab.: Perspective structurale asupra dinamicii fibrinogenului folosind spectrometria de masă a schimbului de hidrogen/deuteriu amidă. Biochemistry 52(32):5491-5502, 2013.

3 71. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF: Hipertensiune pulmonară tromboembolica cronică a vaselor majore. Circulation 81:1735-1743, 1990.

Fedullo PF, Rubin LJ, Kerr KM și colab.: Istoria naturală a bolii tromboembolice acute și cronice: căutarea verigii lipsă. Eur Respir J 15:435-437, 2000.

Moser KM, Bloor CM: Leziuni vasculare pulmonare care apar la pacienții cu hipertensiune pulmonară tromboembolica cronică a vasului major [vezi comentariile]. Chest 103:685-692, 1993.

Riedel M, Stanek V, Widimsky J, et al: Urmărirea pe termen lung a pacienților cu tromboembolism pulmonar. Prognosticul tardiv și evoluția datelor hemodinamice și respiratorii. Chest 81:151-158, 1982.

Lewczuk J, Piszko P, Jagas J şi colab: Factori de prognostic la pacienţii trataţi medical cu embolie pulmonară cronică. Cufăr 119:818823, 2001.

3 76. Fedullo P Kerr KM, Kim NH, et al: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 183(12):1605-1613,

2011.

3 77. Meignan M, Rosso J, Gauthier H, et al: Scanările pulmonare sistematice relevă o frecvenţă ridicată a emboliei pulmonare silenţioase la pacienţii cu tromboză venoasă profundă proximală. Arch Intern Med 160:159-164, 2000.

3 78. Auger WR, Moser KM: Suflu de flux pulmonar: un semn fizic distinctiv găsit în boala tromboembolica pulmonară cronică. Clin Res 37:145A, 1989.

3 79. D'Alonzo GE, Bower JS, Dantzker DR: Diferenţierea pacienţilor cu hipertensiune pulmonară primară şi tromboembolica. Chest 85:457-461, 1984.

Morris TA, Auger WR, Ysrael MZ şi colab.: Cicatricele parenchimatoase sunt asociate cu defecte spirometrice restrictive la pacienţii cu hipertensiune pulmonară tromboembolica cronică. Cufăr 110:399403, 1996.

Kapitan KS, Buchbinder M, Wagner PD şi colab: Mecanisme de hipoxemie în hipertensiunea pulmonară tromboembolica cronică. Am Rev Respir Dis 139:1149-1154, 1989.

Fishman AJ, Moser KM, Fedullo P: Scanări pulmonare de perfuzie vs angiografia pulmonară în evaluarea suspectării hipertensiunii pulmonare primare. Chest 84:679-683, 1983.

Wilkens H, Lang I, Behr J, et al: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): recomandări actualizate ale Conferinţei de Consens de la Köln 2011. Int J Cardiol 154 (Suppl 1): S54-S60, 2011.

Bailey CL, Channick RN, Auger WR şi colab.: Scanări pulmonare cu perfuzie cu „probabilitate ridicată" în boala venoocluzivă pulmonară. Am J Respir Crit Care Med 162:1974-1978, 2000.

Ryan KL, Fedullo PF, Davis GB şi colab: Rezultatele scanării perfuziei subestimează severitatea compromisului angiografic şi hemodinamic în hipertensiunea pulmonară tromboembolica cronică. Cufă 93:11801185, 1988.

Giannouli E, Maycher B: Tehnici de imagistică în hipertensiunea pulmonară tromboembolica cronică. Curr Opin Pulm Med 19(5):562-574, 2013.

He J, Fang W, Lv B, et al: Diagnostic of chronic thromboembolic pulmonary hypertensive: comparison of ventilation/perfution scanning and multidetector computer tomography pulmonary angiography with pulmonary angiography. Nucl Med Commun 33(5):459-463, 2012.

King MA, Ysrael M, Bergin CJ: Hipertensiune pulmonară tromboembolica cronică: constatări CT. AJR Am J Roentgenol 170:955-960,

1998.

Moser KM, Fedullo PF, Finkbeiner WE, et al: Pacienţii cu hipertensiune pulmonară primară dezvoltă trombi centrale extinse? Circulation 91:741-745, 1995.

Auger WR, Fedullo PF, Moser KM şi colab.: Obstrucţie cronică a arterei pulmonare tromboembolice a vasului major: aspect la angiografie Radiology 182:393-398, 1992.

Kerr KM, Auger WR, Fedullo PF şi colab.: Arterita pulmonară a vaselor mari care mimează boala tromboembolă cronică. Am J Respir Crit Care Med 152:367-373, 1995.

Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM şi colab.: Hipertensiune pulmonară tromboembolica cronică. Semin Respir Crit Care Med 24:273-286, 2003.

Jenkins DP, Madani M, Mayer E şi colab.: Tratamentul chirurgical al hipertensiunii pulmonare tromboembolice cronice. Eur Respir J 41(3):735- 742, 2013.

Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, et al: Endarterectomia pulmonară: experienţă şi lecţii învăţate în 1500 de cazuri. Ann Thorac Surg 76:1457-1462, 2003. [discuţia apare 1462-1454].

Olman MA, Auger WR, Fedullo PF şi colab.: Furtul vascular pulmonar în hipertensiunea pulmonară tromboembolica cronică. Chest 98:1430-1434, 1990.

Levinson RM, Shure D, Moser KM: Edem pulmonar de reperfuzie după tromboendarterectomia arterei pulmonare. Am Rev Respir Dis 134:1241-1245, 1986.

Moser KM, Metersky ML, Auger WR şi colab: Resolution of vascular steal after pulmonary thromboendarterectomy. Cufăr 104:14411444, 1993.

Mares P, Gilbert TB, Tschernko EM şi colab.: Tromboendarterectomia arterei pulmonare: o comparaţie a două strategii diferite de tratament postoperator. Anesth Analg 90:267-273, 2000.

Rubens F, Wells P, Bencze S şi colab.: Tratamentul chirurgical al hipertensiunii pulmonare tromboembolice cronice. Can Respir J 7:49-57, 2000.

D'Armini AM, Cattadori B, Monterosso C şi colab.: Tromboendarterectomia pulmonară la pacienţii cu hipertensiune pulmonară tromboembolică cronică: caracteristici şi modificări hemodinamice. Eur J Cardiothorac Surg 18:696-701, 2000. [apare discuţia 701-692].

Tscholl D, Langer F, Wendler O, et al: Tromboendarterectomia pulmonară - factori de risc pentru supravieţuirea timpurie şi îmbunătăţirea hemodinamică. Eur J Cardiothorac Surg 19:771-776, 2001.

Hagl C, Khaladj N, Peters T şi colab.: Progrese tehnice ale tromboendarterectomiei pulmonare pentru hipertensiunea pulmonară tromboembolică cronică. Eur J Cardiothorac Surg 23:776-781, 2003. [apare discuţia 781].

Madani MM, Auger WR, Pretorius V, et al: Endarterectomia pulmonară: modificări recente în experienţa unei singure instituţii a mai mult de 2.700 de pacienţi. Ann Thorac Surg 94(1):97-103, discuţia 103, 2012. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.04.004.

Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV şi colab.: Volumul spitalului şi mortalitatea chirurgicală în Statele Unite. N Engl J Med 346:11281137, 2002.

Kramm T, Mayer E, Dahm M, et al: Rezultate pe termen lung după tromboendarterectomie pentru embolia pulmonară cronică. Eur J Cardiothorac Surg 15:579-583, 1999. [apare discuţia 583-584].

Archibald CJ, Auger WR, Fedullo PF şi colab.: Rezultatul pe termen lung după tromboendarterectomie pulmonară. Am J Respir Crit Care Med 160:523-528, 1999.

Zoia MC, D'Armini AM, Beccaria M, et al: Efectele pe termen mediu ale tromboendarterectomiei pulmonare asupra statusului funcţiei clinice şi cardiopulmonare. Thorax 57:608-612, 2002.

McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, et al: Utilizarea compasiune a prostaciclinei continue în managementul hipertensiunii pulmonare secundare: o serie de cazuri. Ann Intern Med 130:740-743,

1999.

Ono F, Nagaya N, Okumura H şi colab.: Efectul analogului de prostaciclină activ pe cale orală asupra supravieţuirii la pacienţii cu hipertensiune pulmonară tromboembolică cronică fără obstrucţie majoră a vasului. Cufăr 123:1583-1588, 2003.

Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ şi colab.: Utilizarea pe termen lung a sildenafilului în hipertensiunea pulmonară tromboembolica cronică inoperabilă. Cufăr 134:229-236, 2008.

Hughes RJ, Jais X, Bonderman D şi colab.: Eficacitatea bosentanului în hipertensiunea pulmonară tromboembolica cronică inoperabilă: un studiu de urmărire de 1 an. Eur Respir J 28:138-143, 2006.

Nagaya N, Sasaki N, Ando M şi colab.: Terapia cu prostaciclină înainte de tromboendarterectomia pulmonară la pacienţii cu hipertensiune pulmonară tromboembolică cronică. Cufăr 123:338-343, 2003.

Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M şi colab.: Angioplastie pulmonară cu balon rafinată pentru pacienţii inoperabili cu hipertensiune pulmonară tromboembolica cronică. Circ Cardiovasc Interv 5:748, 2012.

Kataoka M, Inami T, Hayashida K și colab.: Angioplastie pulmonară transluminală percutanată pentru tratamentul hipertensiunii pulmonare tromboembolice cronice. Circ Cardiovasc Interv 5:756, 2012.

Andreassen AK1, Ragnarsson A, Gude E și colab.: Angioplastia pulmonară cu balon la pacienţii cu hipertensiune pulmonară tromboembolică cronică inoperabilă. Heart 99(19):1415-1420, 2013.

Morris W, Knauer CM: Manifestările cardiopulmonare ale schistosomiazei. Semin Respir Infect 12:159-170, 1997.

Muth CM, Shank ES: Embolie gazoasă. N Engl J Med 342:476-482,

2000.

Mirski MA, Lele AV, Fitzsimmons L, et al: Diagnostic and treatment of vascular air embolism. Anesthesiology 106(1):164-177, 2007.

Butler BD, Hills BA: Plămânul ca filtru pentru microbule. J Appl Physiol 47:53 7-543, 1979.

Palmon SC, Moore LE, Lundberg J, et al: Venous air embolism: a review. J Clin Anesth 9:251-257, 1997.

Tibbles PM, Edelsberg JS: Terapia cu oxigen hiperbaric. N Engl J Med 334:1642-1648, 1996.

Johnson MJ, Lucas GL: Sindromul emboliei grase. Orthopedics 19:4148, 1996. [apare discuţia 48-49].

Gossling HR, Pellegrini VD Jr: Sindromul emboliei grase: o revizuire a fiziopatologiei și a bazei fiziologice a tratamentului. Clin Orthop Relat Res 165:68-82, 1982.

Bruecke P, Burke JF, Lam KW și colab.: Fiziopatologia emboliei adipoase pulmonare. J Thorac Cardiovasc Surg 61:949-955, 1971.

Richards RR: Sindromul emboliei grase. Can J Surg 40:334-339, 1997.

King MB, Harmon KR: Forme neobişnuite de embolie pulmonară. Clin Chest Med 15:561-580, 1994.

Bederman SS, Bhandari M, McKee MD, et al: Corticosteroizii reduc riscul de sindrom de embolism gras la pacientii cu fracturi ale oaselor lungi? O meta-analiză. Can J Surg 52(5):386-393, 2009.

Davies S: Embolul lichidului amniotic: o revizuire a literaturii. Can J Anaesth 48:88-98, 2001.

Conde-Agudelo A, Romero R: Embolia lichidului amniotic: o revizuire bazată pe dovezi. Am J Obstet Gynecol 201:445, el-13, 2009.

Clark SL: Noi concepte de embolie a lichidului amniotic: o revizuire. Obstet Gynecol Surv 45:360-368, 1990.

Clark SL: Embolie de lichid amniotic. Crit Care Clin 7:877-882,

1991.

Knight M, Tuffnell D, Brocklehurst P, et al: Incidența și factorii de risc pentru embolia lichidului amniotic. Obstet Gynecol 115(5):910-917, 2010.

Conde-Agudelo A, Romero R: Embolia lichidului amniotic: o revizuire bazată pe dovezi. Am J Obstet Gynecol 201(5):445, e1-e13, 2009.

Clark SL, Hankins GD, Dudley DA și colab.: Embolia lichidului amniotic: analiza registrului național. Am J Obstet Gynecol 172:11581167, 1995. [apare discuția 1167-1159].

Julander I: Septicemia stafilococică și endocardita la 80 de dependenți de droguri. Aspecte privind epidemiologie, constatări clinice și de laborator și prognostic. Scand J Infect Dis Suppl 41:49-55, 1983.

Clarke DE, Raffin TA: Complicații infecțioase ale cateterelor venoase centrale de lungă durată. Chest 97:966-972, 1990.

Raad I, Hanna H, Maki D: Infecții legate de cateterul intravascular: progrese în diagnostic, prevenire și management. Lancet Infect Dis 7(10):645-657, 2007.

Montagnana M, Cervellin G, Franchini M, et al: Fiziopatologie, clinici și diagnosticare a emboliei pulmonare non-trombotice. J Thromb Thrombolysis 31(4):436-444, 2011.

Mekontso Dessap A, Deux JF, Abidi N și colab.: Tromboza arterei pulmonare în timpul sindromului toracic acut în boala cu celule secera. Am J Respir Crit Care Med 184(9):1022-1029, 2011.

Părinte F, Bachir D, Inamo J și colab.: Un studiu hemodinamic al hipertensiunii pulmonare în boala cu celule secera. N Engl J Med 365(1):44-53, 2011.

Robertson CH Jr, Reynolds RC, Wilson JE 3rd: Hipertensiune pulmonară și granuloame cu corp străin la consumatorii de droguri intravenoase. Documentare prin cateterism cardiac și biopsie pulmonară. Am J Med 61:657-664, 1976.

Ward S, Heyneman LE, Reittner P et al: Talcoza asociată cu abuzul IV de medicamente orale: constatări CT. AJR Am J Roentgenol 174: 789-793, 2000.

Pare JP, Cote G, Fraser RS: Urmărirea pe termen lung a consumatorilor de droguri cu talcoză intravenoasă. Am Rev Respir Dis 139:233-241, 1989.

Marchiori E, Lourenco S, Gasparetto TD, et al: Pulmonary talcosis: imaging findings. Lung 188(2):165-171, 2010.

58 HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ

KELLY CHIN, MD, MSCS • RICHARD N. CHANNICK, MD

INTRODUCERE EPIDEMIOLOGIE PATOLOGIE

PATOGENEZĂ ŞI ETIOLOGIE ALTE CONDIŢII GRUPA 1 Boală veno-ocluzivă pulmonară Hipertensiune arterială pulmonară

Asociat cu alte condiţii

SIMPTOME

CONSTATĂRI FIZICE

DIAGNOSTIC

Ecocardiograma

Cateterismul cardiac

TRATAMENT ŞI PROGNOSTIC

Terapii de sprijin

INTRODUCERE

Hipertensiunea pulmonară se manifestă ca o formă idiopatică şi ca o complicaţie a altor afecţiuni circulatorii legate de creşterea rezistenţei vasculare pulmonare, creşteri ale fluxului sanguin arterial pulmonar şi/sau presiuni crescute de umplere a inimii stângi. Cinci categorii majore de hipertensiune pulmonară sunt recunoscute şi organizate în grupuri ale Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (OMS), pe baza asemănărilor în caracteristicile clinice şi constatările patofiziologice şi histologice (Tabelul 58-1). Una dintre aceste categorii, hipertensiunea pulmonară datorată bolilor pulmonare şi/sau hipoxemiei (grupul 3) este discutată în detaliu în capitolul 59 şi hipertensiunea pulmonară tromboembolica cronică (grupul 4) este discutată în detaliu în capitolul 57. Acest capitol se concentrează în special

pe hipertensiunea arterială pulmonară (HAP) și alte afecțiuni din grupul 1; este în primul rând acest grup pentru care există terapii specifice bolii.

Hipertensiunea pulmonară în general nu este neobișnuită; este diagnosticată la mai mult de 2% dintre toți pacienții externați din spitalele din SUA și până la 9% din ecocardiogramele efectuate într-un cadru comunitar.1,2 Majoritatea diagnosticelor de hipertensiune pulmonară se referă la boala cardiacă stângă sau boala pulmonară, doar o mică parte fiind reprezentată de HAP (grupul 1) și hipertensiunea pulmonară tromboembolica cronică (grupul4). HAP idiopatică, în special, este rară, cu o incidență estimată de aproximativ 1 caz la milion și o prevalență de 7 cazuri la milion.3,4 Deoarece medicamentele actuale pentru hipertensiune pulmonară specifice bolii sunt aprobate numai pentru HAP idiopatică și alte afecțiuni din grupul 1 al OMS, așa cum sunt enumerate în Tabelul 58-1, este esențial pentru medicii care tratează să aibă un diagnostic diferențial care este necesar pentru a înțelege pacienții cu un diagnostic diferențial. hipertensiune pulmonară suspectată.

EPIDEMIOLOGIE

Ceea ce se numește acum HAP idiopatică a fost descris pentru prima dată la autopsie de către Romberg în 1891. Pacienții cu hipertensiune pulmonară de cauză necunoscută au fost raportați rar în următorii 60 de ani, dar au început să fie recunoscuți mai frecvent după apariția cateterismului cardiac în anii 1940.,

HAP idiopatică a fost inițial descrisă ca o boală a femeilor tinere. Registrul National Institutes of Health, realizat între 1981 și 1988, a raportat o vârstă medie de 36 ± 15 ani, cu un raport femeie-bărbați de 1,7: 1, iar alte registre - inclusiv cel mai recent registru REVEAL - au raportat rapoarte și mai mari dintre pacienții de sex feminin și bărbați.4,10,11. mai frecvent, cu o vârstă medie de aproximativ 50 de ani raportată în registre atât din Statele Unite, cât și din Europa.10,11.

Pacienții cu vârsta peste 65 de ani cu HAP idiopatică sunt, de asemenea, recunoscuți cu o frecvență mai mare în epoca actuală decât în trecut.12,13 Deși cei mai mulți dintre acești pacienți au hipertensiune pulmonară secundară bolii cardiace stângi sau bolii pulmonare, HAP idiopatică este prezentă la această grupă de vârstă. Pacienții cu HAP idiopatică din intervalul de vârstă mai înaintat au un raport de gen mai echilibrat (femeie-bărbați 1,2: 1), anomalii mai mari în clasa funcțională inițială și distanță de mers pe jos de 6 minute (6MWD) și un prognostic mai prost, în ciuda faptului că au o rezistență vasculară pulmonară mai mică la diagnostic (medie 8,3 unități Wood vs. 12 pacienți tineri).

PATOLOGIE

Tabelul 58-1 Al cincilea simpozion mondial privind clasificarea diagnostică a hipertensiunii pulmonare (2013)

GRUPA 1: HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ PULMONARĂ (HAP)

HAP idiopatică HAP ereditară

BMPR2

ALK1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3

Gene necunoscute

Induse de medicamente şi toxine

Asociat cu:

Boli ale ţesutului conjunctiv

infecţie cu HIV

Hipertensiunea portală

Boală cardiacă congenitală

Schistosomiaza

GRUPA 1': BOALA VENO-OCLUZIVĂ PULMONARĂ (PVOD) ŞI/SAU HEMANGIOMATOZA CAPILARĂ PULMONARĂ (PCH)

GRUPA 1": HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ PERSISTENTĂ A NOULUI NĂSCUT

GRUPA 2: HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ DATORITĂ STÂNGEI

BOLI DE INIMA

Disfuncţie sistolică a ventriculului stâng

Disfuncţia diastolică a ventriculului stâng

Boala valvulară

Obstrucţia tractului de intrare/ieşire a inimii stângi congenitale/dobândite şi cardiomiopatii congenitale

GRUPA 3: HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ DATORITĂ BOLILOR PLAMÂNARE ŞI/SAU HIPOXIE

Boala pulmonară obstructivă cronică

Boala pulmonară interstiţială

Alte boli pulmonare cu model mixt restrictiv şi obstructiv

Respiraţie tulburată de somn

Tulburări de hipoventilaţie alveolară

Expunerea cronică la altitudine mare

Boli pulmonare de dezvoltare

GRUPA 4: HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ CRONICĂ TROMBOEMBOLICĂ (CTEPH)

GRUPUL 5: HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ CU MECANISME MULTIFACTORIAL NECLARE

Tulburări hematologice: anemie hemolitică cronică, tulburări mieloproliferative, splenectomie

Tulburări sistemice: sarcoidoză, histiocitoză pulmonară, limfangioleiomiomatoză

Tulburări metabolice: boala de stocare a glicogenului, boala Gaucher, tulburări tiroidiene

Altele: obstrucţie tumorală, mediastinită fibrozantă, insuficienţă renală cronică, HP segmentară

ALK1, kinaza asemănătoare receptorului activinei de tip 1; BMPR2, receptorul proteic morfogenetic osos tip 2; CAVI, caveolin-1; ENG, endoglin; HIV, virusul imunodeficienţei umane; HAP, hipertensiune arterială pulmonară.

De la Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al: Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 62:D34-D41, 2013.

frecventă în hipertensiunea pulmonară severă, indiferent de etiologia subiacentă, clasificarea modernă s-a mutat către o clasificare mai concentrată pe boală. Cu toate acestea, aceste şase mecanisme fiziopatologice rămân relevante pentru înţelegerea modernă a bolii.

Tot în 1958, Heath şi Edwards15 au documentat patologia bolii vasculare pulmonare hipertensive într-un studiu pe 67 de pacienţi cu boală cardiacă congenitală şi 2 pacienţi cu HAP idiopatică, concentrându-se pe arterele pulmonare musculare cu dimensiunea de 100 până la 1000 pm. Aceste investigaţii-

Figura 58-1 Arteriopatia pulmonară avansată tipică în hipertensiunea arterială pulmonară idiopatică. Observaţi modificările proliferative în toate cele trei straturi de vase, inclusiv hiperplazia intimală (I), hipertrofia medială (M) şi fibroza adventiţială (A).

Actorii au susţinut că progresia leziunilor la aceşti pacienţi a fost atât de stereotipată încât să permită împărţirea efectelor structurale ale hipertensiunii pulmonare în şase grade, după cum urmează: gradul 1, hipertrofia medială a arterelor pulmonare şi a arteriolelor fără modificări intimale; gradul 2, hipertrofie medială cu proliferare celulară intimală; gradul 3,

hipertrofie medială, proliferare intimală şi fibroză intimală; gradul 4, dilatare vasculară generalizată progresivă şi ocluzie prin fibroză intimală şi fibroelastoză; gradul 5, apariţia leziunilor de dilatare, inclusiv a ramurilor venoase ale arterelor pulmonare ocluzate, leziuni plexiforme, leziuni angiomatoide şi leziuni cavernoase; si gradul 6, arterita necrozanta.

Heath şi Edwards15 au grupat patologia HAP asociată cu boala cardiacă congenitală şi HAP idiopatică şi o serie mare de pacienţi cu această din urmă tulburare nu au fost disponibile până în 1970. În acel an, Wagenvoort şi Wagenvoort16 au descris morfologia vaselor pulmonare a 150 de persoane la care a fost diagnosticat HAP neexplicat. Cel mai mare subgrup (N = 110, 73%) a avut o histologie compatibilă cu ceea ce se numeşte acum HAP idiopatică, iar anomaliile patologice erau izbitor de similare cu cele descrise mai devreme de Heath şi Edwards15 şi Wood.14. Mai puţin marcate la copii, dar evidente la toţi adulţii studiaţi au fost proliferarea intimală şi fibroza intimală laminară care au dat aspect de piele de ceapă arterelor pulmonare, iar leziuni plexiforme au fost găsite la 70%.16 O arteră musculară arteriopatică tipică este prezentată în Figura 58-1.

Un model patologic în concordanţă cu tromboembolismul pulmonar cronic a fost observat şi la unii dintre pacienţii cu hipertensiune pulmonară inexplicabilă din această serie, prezent la 31 de pacienţi (21%). Jumătate s-a observat retrospectiv că au avut alte dovezi de tromboembolism cronic, cum ar fi tromboza venoasă profundă. Aceşti pacienţi prezentau o combinaţie de anomalii, inclusiv dovezi de trombi pulmonari recenti, trombi în proces de reorganizare şi fibroză organizată mai veche, care apare ca fibroză intimală, şi nu aveau leziuni ale pielii de ceapă, leziuni plexiforme şi alte leziuni de dilatare. În special, acest tipar tromboembolic cronic este rar observat la pacienţii diagnosticaţi ca HAP idiopatică în seriile moderne, probabil datorită screening-ului universal pentru boala tromboembolice cronică. disponibile.

Boala veno-ocluzivă pulmonară (PVOD) este o formă rară de HAP care are constatări hemodinamice practic identice şi, în multe cazuri, constatări clinice similare ca în HAP idiopatică. A fost observată în 3% dintre specimenele de patologie din serie de către Wagenvoort şi Wagenvoort şi continuă să fie dificil, în multe cazuri, de distins de HAP idiopatică folosind mijloace clinice. Trăsătura histologică caracteristică a PVOD este obstrucţia venelor şi venulelor pulmonare prin remodelarea laxă, fibroasă a intimei, care poate oclude total lumenul; în plus modificările arteriale sunt de obicei evidente.17-19

În ciuda constatărilor patologice distincte în HTAP idiopatică, un anumit grad de remodelare vasculară are loc cu esenţial toate formele de hipertensiune pulmonară20-22 şi chiar modificările arteriopatice severe nu sunt, de fapt, unice pentru HTAP idiopatică, fiind raportate în alte forme de HTAP (grupul 1)23,24 şi în cazul riscului de hipertensiune pulmonară cronică suplimentară embolica25. biopsie la pacienţii cu hipertensiune pulmonară, se obţine rar ţesut patologic înainte de transplant pulmonar sau deces. În mod similar, biopsia pulmonară în hipertensiunea pulmonară datorată bolii cardiace congenitale cu şunt de la stânga la dreapta nu mai este, de asemenea, frecventă.

PATOGENEZĂ ŞI ETIOLOGIE

O schimbare dramatică a avut loc în ultimii ani în gândirea noastră cu privire la patogeneza HAP idiopatică. „Paradigma" a trecut de la una de vasoconstricţie la una de creştere şi proliferare. Există mai multe linii de dovezi care sugerează că HAP idiopatică se dezvoltă ca urmare a proliferării anormale a celulelor musculare netede vasculare care afectează toate cele trei straturi ale peretelui vasului şi conduc la hiperplazie intimală, hipertrofie medială şi proliferare adventiţială. Ce iniţiază această creştere anormală nu este pe deplin cunoscut, dar există mai multe indicii. Conceptul de predispoziţie genetică spre creştere şi proliferare a apărut mai recent. Mutaţii în gena receptorului 2 al proteinei morfogenice osoase (BMPR2) au fost raportate la pacienţii cu forma familială de HAP idiopatică.26 Această genă contribuie la procesul apoptotic printr-o serie complexă de proteine mesager, ca parte a familiei de gene transformatoare de creştere-^.

În consecinţă, apare posibilitatea ca arteriopatia pulmonară să fie un eşec al apoptozei normale. Unii cercetători s-au referit chiar la HAP idiopatică drept „cancer al arterei pulmonare". Deşi aceasta este o ipoteză atractivă, povestea nu este atât de simplă. În primul rând, prezenţa unei mutaţii BMPR2 nu este întotdeauna asociată cu dezvoltarea HAP idiopatică. Este probabil să fie necesară o altă insultă genetică sau dobândită pentru a iniţia procesul arteriopatic. Au fost găsite defecte ale unui canal ionic de potasiu determinat de voltaj, canalul Kv1.5, în celulele musculare netede ale arterei pulmonare de la pacienţii cu HAP idiopatică.26 Un defect sau deficienţa acestui canal permite ca excesul de calciu să intre în celulă şi astfel favorizează atât contracţia, cât şi creşterea celulelor. Supraexprimarea transportorului serotoninei a fost descrisă la pacienţii cu HAP idiopatică.27 Acest defect genetic ar putea duce la o internalizare crescută a serotoninei şi la creşterea ulterioară a celulelor musculare netede. Interesul recent sa concentrat pe rolul apoptozei afectate asupra dezvoltării arteriopatiei proliferative în HAP idiopatică. Este clar că mutaţiile funcţionale observate în gena BMPR2 cu semnalizare anormală în aval rezultă în apoptoză afectată.28-30.

În plus faţă de potenţialele defecte genetice, au fost găsite mai multe anomalii în funcţia celulelor endoteliale, multe dintre acestea fiind probabil rezultatul unei leziuni vasculare. Baza terapiei aprobate în prezent este deficienţa eliberării de prostaciclină şi oxid nitric şi excesul de endotelină-1 şi expresia receptorului acestuia la pacienţii cu hipertensiune pulmonară.31-34 Unele dintre procesele celulare şi moleculare complexe care contribuie la HAP idiopatică sunt prezentate în Figura 58-2.

ALTE CONDIŢII GRUPA 1

BOALA VENO-OCLUZIVĂ PULMONARĂ

Boala veno-ocluzivă a fost asociată cu sindroame virale, expunerea la toxine şi chimioterapie, dar poate fi observată şi într-o formă idiopatică.19 Spre deosebire de HAP idiopatică, raportul bărbaţi-femei la adulţii cu PVOD este aproape de 1: 1. A fost observată şi o formă familială de boală veno-ocluzivă, incluzând un subgrup de pacienţi cu mutaţie BMPR2. HAP idiopatică poate fi dificilă. Constatările sugestive includ mai multă hipoxie, un Dlco mai scăzut la testarea funcţiei pulmonare şi linii proeminente de îngroşare a septului

interlobular (Kerley B) pe radiografiile toracice în absența altor semne de insuficiență cardiacă stângă (Fig. 58-3A). Tomografia computerizată (CT) poate evidenția îngroșarea septului interlobular (vezi Fig. 58-3B), revărsări pleurale și arterele pulmonare mărite. Scanarea pulmonară de perfuzie poate arăta defecte care sugerează tromboembolism, dar cu angiograme pulmonare neremarcabile.35 În plus, pacienții cu PVOD pot dezvolta edem pulmonar acut ca răspuns la agenții farmacologici care reduc rezistența vasculară pulmonară din amonte (PVR) și cresc debitul cardiac, cum ar fi prostaciclina. Acest fenomen este probabil cauzat de o creștere a volumului sanguin pulmonar în fața obstrucției vasculare din aval. O analiză recentă a cazurilor de PVOD a sugerat că lavajul bronhoalveolar (BAL) ar putea fi util, deoarece pacienții cu PVOD aproape întotdeauna au avut macrofage încărcate cu hemosiderin crescute în lichidul BAL.36

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ PULMONARĂ ASOCIATĂ CU ALTE CONDIȚII

S-a arătat că mai multe boli sistemice sau expuneri, din punct de vedere epidemiologic, sunt asociate cu HAP (vezi Tabelul 58-1). De exemplu, aproximativ 8% dintre pacienții cu

spectrul bolilor de sclerodermie, în special sclerodermia limitată (anterior CREST, sau calcinoza cutanată, fenomenul Raynaud, disfuncția esofagiană, sclerodactilia și telangiectazia) au fost raportate că au HAP (eFig. 58-1) confirmată de o frecvență mai mare a inimii drepte37 și chiar o oarecare incardiografie. serie.38 Afectarea vasculară pulmonară este asociată cu o supraviețuire mai proastă în sclerodermie.39 Alte boli ale țesutului conjunctiv asociate cu HAP, deși mai puțin frecvent, includ lupusul eritematos sistemic, boala mixtă a țesutului conjunctiv și artrita reumatoidă.40

Boala cardiacă congenitală este un „factor de risc” bine-cunoscut pentru dezvoltarea HAP. În 1958, Wood14 a inventat termenul „complexul lui Eisenmenger” pentru a descrie hipertensiunea pulmonară datorată PVR ridicat, cu șunturi inversate (adică, de la dreapta la stânga) printr-un defect septal ventricular mare. Ulterior, termenul a fost folosit pentru a descrie hipertensiunea pulmonară cu cianoză cuplată cu orice șunt circulator sistemic-pulmonar. Probabilitatea de a dezvolta hipertensiune pulmonară depinde de dimensiunea defectului. Cu toate acestea, pacienții cu defecte ale septului atrial chiar și mici pot dezvolta hipertensiune pulmonară. Acești pacienți pot, de fapt, să aibă HAP idiopatică, iar defectul septal atrial servește doar ca „declanșator” la un pacient susceptibil.

La pacienții cu defecte septului ventricular, s-a demonstrat că doar 3% dintre pacienții cu un defect de 1,5 cm sau mai mic dezvoltă sindromul Eisenmenger, în timp ce 50% dintre pacienții cu un defect mare dezvoltă hipertensiune pulmonară semnificativă, care apare și mai devreme decât în defectul septului atrial (eFig. 58-2), adesea asociată cu sindromul EisenmenH mai lung, asociată cu un sindrom EisenmenH mai lung41 natural. istoric și compensarea ventriculară dreaptă mai păstrată și, prin urmare, perioade mai lungi de stabilitate clinică. Defectul în sine poate oferi, de asemenea, un mecanism de protecție, oferind o cale pentru ca sângele să ajungă în ventriculul stâng subumplut. Cu toate acestea, insuficiența cardiacă dreaptă se dezvoltă în cele din urmă la mulți pacienți și, la fel ca în HAP

idiopatică, o presiune atrială dreaptă crescută şi un debit cardiac scăzut au un prognostic prost.42

Efectele medicamentelor şi toxinelor asupra circulaţiei pulmonare umane au fost demonstrate grafic în trecut. Între 1967 şi 1970, în Elveţia, Austria şi Germania, a fost observată o creştere de 20 de ori a hipertensiunii pulmonare după introducerea aminorexului, un

Figura 58-3 Boala veno-ocluzivă pulmonară. A, Radiografia frontală a toracelui arată mărirea arteriei pulmonare centrale, în concordanţă cu hipertensiunea pulmonară. Se remarcă o opacitate centrală crescută, cu un fundal de opacităţi liniare, dintre care unele sunt în concordanţă cu îngroşarea septului interlobular (numite şi linii Kerley B, vârfuri de săgeţi). B, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare arată zone neregulate de opacitate pulmonară neomogenă, cu unele zone de atenuare crescută în concordanţă cu opacitatea sticlei şlefuite, cel mai bine observate în bazele pulmonare mediale. Este prezentă o opacitate liniară periferică slabă şi o îngroşare a septului interlobular (săgeţi). Pacientul a fost în cele din urmă tratat cu transplant pulmonar bilateral. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

inhibitor al apetitului asemănător cu epinefrină şi amfetamina.43 Leziunile pulmonare produse de acest agent semănau cu arteriopatia pulmonară plexogenă din toate punctele de vedere. Hipertensiunea pulmonară a fost, de asemenea, asociată cu supresoarele poftei de mâncare fenfluramină (eFig. 58-3) şi dexfenfluramină.44 Într-un studiu prospectiv controlat de cazuri efectuat în Europa, riscul de a dezvolta hipertensiune pulmonară a fost crescut de 20 de ori la persoanele care au utilizat unul dintre aceste medicamente pentru perioade mai mari de 3 luni. Stimulantele au fost, de asemenea, suspectate că provoacă hipertensiune pulmonară, pe baza similitudinii mecanice cu anorexigenele şi rapoartele de caz, seria de cazuri şi un studiu caz-control unic.45,46 În acest din urmă studiu, a fost identificată o asociere deosebit de puternică între consumul de metamfetamină şi HAP, pacienţii cu HAP şi niciun alţi factori de risc identificabili care au utilizat de 10 ori mai mulţi factori de risc identificabili cu alţi pacienţi de control de 10 ori. forme de HAP.47 Alte medicamente suspectate de a provoca hipertensiune pulmonară includ agenţi chimioterapeutici, în principal în asociere cu PVOD,48 şi dasatinib, un inhibitor al tirozin kinazei a cărui utilizare în tratamentul leucemiei mieloide cronice a fost asociată cu dezvoltarea HAP.49

Hipertensiunea portală este o altă boală asociată cu HAP (eFig. 58-4) şi este discutată în continuare în capitolul 93. Mantz şi Craige50 au descris pentru prima dată prezentarea simultană a hipertensiunii portale şi pulmonare la un pacient cu tromboză venoasă portă, speculând, la fel ca şi alţii în anii următori,51 că embolii multiple provenind din anastomozele pulmonare sunt responsabile de hipertensiunea portacavală. Ipotezele

ulterioare au sugerat un mecanism bazat pe mediatori vasoactivi legat de şuntarea portosistemică, prin care substanţele vasoactive, în mod normal eliminate în ficat, ajung în vasculatura pulmonară, în timp ce o altă ipoteză s-a concentrat pe tulburări ale genelor legate de semnalizarea estrogenului. rezistenta vasculara. Incidenţa este estimată la 0,73% din toţi pacienţii cu hipertensiune portală, pe baza unui studiu mare de autopsie,53 şi rate de până la 4% până la 5% au fost raportate la pacienţii în stadiu terminal supuşi unui control pentru transplant hepatic.54,55.

În stadiul terminal al bolii hepatice, evaluarea hemodinamică este frecvent complicată de prezenţa unui debit cardiac ridicat legat de vasodilataţia splanhnică şi de prezenţa supraîncărcării de volum şi/sau a insuficienţei cardiace diastolice.55 Ca urmare, pacienţii cu hipertensiune portopulmonară tind să aibă debit cardiac mai mare şi RVP mai scăzute în comparaţie cu alţi pacienţi cu HAP din grupul 1 OMS, în ciuda riscului de mortalitate mai favorabil pentru hemodinamic în urma transplantului56. fi de aproximativ 50% la pacienţii cu hipertensiune pulmonară chiar uşoară până la moderată (definită ca un PVR > 3,1 unităţi de lemn din această serie), în special atunci când nu a fost diagnosticat până la momentul transplantului.57 Cunoaşterea cu privire la mortalitatea ridicată la pacienţii cu hipertensiune arterială portopulmonară supuşi unui transplant hepatic ortotopic a condus la dezvoltarea acestor strategii de screening şi transplant de tratament agresiv al pacienţilor; recomandările includ ecocardiografia la toţi pacienţii, cateterismul inimii drepte pentru pacienţii a căror presiune sistolica ventriculară dreaptă estimată depăşeşte 50 mm Hg, tratamentul vasodilatator la pacienţii a căror hipertensiune pulmonară se datorează HAP şi transplantul hepatic la aceşti pacienţi numai atunci când tratamentul are succes în scăderea HAP medie la mai puţin de aproximativ 35 mm Hg55,58.

Asocierea dintre virusul imunodeficienţei umane (HIV) şi HAP este binecunoscută. În mai multe studii, incidenţa hipertensiunii pulmonare la HIV a fost raportată până la 0,5%.59,60 Mecanismul hipertensiunii pulmonare asociate HIV nu este cunoscut, deşi teoriile includ eliberarea de citokine şi factori de creştere şi prezenţa herpesvirusului uman 8, un promotor al angiogenezei, aşa cum se observă în sarcomul Kaposi. Un raport a remarcat prezenţa herpesvirusului uman 8 în celulele din leziuni plexiforme la 10 din 16 pacienţi cu HAP idiopatică. Un istoric concomitent de consum ilicit de droguri intravenoase este observat în până la 42% din cazuri,64 iar la Centrul de hipertensiune pulmonară al autorilor, marea majoritate a pacienţilor cu HAP asociată HIV au un istoric de consum de metamfetamină, sugerând posibilitatea ca drogurile ilicite să contribuie substanţial la riscul de HAP la pacienţii cu HIV. Caracteristicile clinice şi hemodinamice ale hipertensiunii pulmonare asociate cu HIV sunt similare cu cele ale HAP idiopatică (eFig. 58-5), deşi mortalitatea crescută este asociată atât cu măsurile de severitate HIV (încărcare virală mare, număr scăzut de CD4), cât şi cu markeri tipici de prognostic al HAP, cum ar fi clasa funcţională mai proastă, indicele cardiac scăzut şi antecedentele de insuficienţă cardiacă dreaptă.65

SIMPTOME

Dispneea este simptomul cardinal al HAP idiopatică, descrisă de peste 95% dintre pacienţii din seria clinică majoră9, observată de obicei mai întâi la efort şi treptat cu activitate din ce în ce mai mică. Strâns legate de dispnee sunt senzaţiile de oboseală şi slăbiciune, raportate de majoritatea pacienţilor cu HAP idiopatică.9 Aceste senzaţii sunt de obicei experimentate înainte de invaliditatea generală care este prezentă cu boala avansată şi, probabil, reflectă afectarea oxigenării ţesuturilor rezultată din debitul cardiac inadecvat.

Durerea toracică substernală este, de asemenea, frecvent raportată la pacienţii cu HAP idiopatică,66 şi apare frecvent la efort, iradiază către umărul stâng sau axilă şi ameliorată prin repaus. Asemănările cu angina pectorală au condus la sugestia că durerea poate fi legată de insuficienţa coronariană în prezenţa unui lucru crescut al ventriculului drept şi a hipoxemiei. Cu toate acestea, durerea poate fi prezentă la pacienţii tineri fără boală coronariană, iar mecanismele alternative care au fost luate în considerare includ ischemia subendocardică legată de nepotrivirea cererii-perfuzie67, ischemia legată de compresia directă a arterei coronare principale stângi de către trunchiul pulmonar mărit68 şi durerea nonischemică cauzată direct de distensia arterei pulmonare, ale cărei căi aferente pătrund pe aceleaşi căi de la artera pulmonară. inima.69 Pe lângă durerea toracică, poate apărea răguşeală dacă artera pulmonară principală mărită comprimă nervul laringian recurent.

Sincopa, de obicei la efort, apare la unii pacienţi cu HAP idiopatică şi poate fi manifestarea ei iniţială. Sincopa este probabil cauzată de o scădere a fluxului sanguin cerebral care urmează unei creşteri a presiunii arteriale pulmonare şi o scădere a debitului cardiac şi este asociată cu un prognostic prost. Descoperirile tardive ale HAP includ edem periferic şi ascita legate de insuficienţa ventriculară dreaptă decompensată şi hemoptizie. Pentru acestea din urmă, embolizarea arterei bronşice este adesea reuşită, dar mortalitatea în urma unui episod iniţial de hemoptizie este mare.70

CONSTATĂRI FIZICE

Pacienţii cu HAP idiopatică precoce nu pot prezenta anomalii fizice evidente. Cu toate acestea, semnele de hipertensiune pulmonară şi insuficienţă ventriculară dreaptă ar trebui să fie evidente cu boala avansată. După cum a observat Wood14, mâinile şi picioarele unui pacient cu hipertensiune pulmonară severă sunt reci, pulsul periferic este diminuat, este probabil ca tensiunea arterială să fie scăzută şi presiunea pulsului este redusă. Semne de hipertensiune venoasă sistemică sunt adesea prezente, inclusiv o undă venoasă jugulară proeminentă, care este exagerată de compresia abdominală (reflux hepatojugular) şi transmisă la ficat într-un puls hepatic presistolic şi unde CV proeminente, care indică regurgitarea tricuspidiană. Palparea toracelui poate evidenţia o ridicare a ventriculului drept la marginea sternului stâng, care este susţinută pe toată durata contracţiei cardiace suprasolicitate, spre deosebire de impulsul parasternal nesusţinut resimţit în supraîncărcare de volum pură.

La auscultarea toracelui, al doilea zgomot cardiac este strâns divizat, iar a doua componentă (pulmonică) este accentuată. Sunetul de închidere valvulară ar trebui să crească în intensitate la inspiraţie şi poate deveni palpabil pe măsură ce presiunea arterei pulmonare

creşte. Se poate auzi şi un clic de ejecţie sistolic care reflectă distensia bruscă a peretelui ventricularului drept. Este frecvent un suflu de regurgitare tricuspidiană care se aude cel mai bine de-a lungul marginii sternului stâng şi care creşte în intensitate odată cu inspiraţia. Un suflu regurgitant pulmonar poate deveni evident după dilatarea arterei pulmonare principale şi a inelului valvular al acesteia. Vibraţia diastolică a valvei aortice (suflu Graham Steell) poate fi prezentă împreună cu al treilea şi al patrulea zgomot cardiac. În plus faţă de aceste constatări, pacienţii cu insuficienţă cardiacă pe partea dreaptă prezintă de obicei edem periferic şi distensie abdominală din cauza ascitei. Dacă regurgitarea tricuspidiană este prezentă, ficatul poate deveni pulsatil.

Cianoza este observată cu frecvenţă variabilă la pacienţii cu HAP idiopatică şi este probabil să fie un fenomen tardiv. Este cel mai marcat în timpul efortului, dar poate fi prezent şi în repaus. Vasoconstricţia periferică şi afectarea oxigenării sângelui arterial din cauza hipoxemiei venoase mixte care rezultă din scăderea debitului cardiac par a fi mecanismele cele mai comune. Pacienţii la care presiunea atrială dreaptă este egală sau depăşeşte presiunea atrială stângă pot dezvolta hipoxemie severă şi cianoză din cauza deschiderii foramenului oval cu şunturi ulterioare de la dreapta la stânga a sângelui. Pe lângă cianoză, pletora vasculară poate fi observată la pacienţii hipoxemici cu policitemie secundară. Clubbing-ul nu este o manifestare obişnuită a HAP idiopatică. Prezenţa clubbing-ului justifică o căutare atentă a altor cauze ale bolii vasculare pulmonare, cum ar fi bolile cardiace congenitale, bolile hepatice, PVOD sau fibroza pulmonară idiopatică.

DIAGNOSTIC

Este necesară o analiză amănunţită la toţi pacienţii la care este suspectată HAP (grupa OMS 1). A fost dezvoltat un algoritm de diagnostic, care include teste de bază — care ar trebui să fie efectuate la toţi pacienţii — şi teste opţionale care sunt efectuate atunci când este indicat (Fig. 58-4). O analiză la fel de amănunţită va fi necesară la mulţi pacienţi despre care se simte hipertensiune pulmonară legată de o afecţiune din grupul 2 sau 3 al OMS, dar o evaluare mai limitată poate fi adecvată la un subgrup de pacienţi cu boală avansată a inimii stângi sau a plămânilor, limită.

sau hipertensiune pulmonară uşoară bazată pe ecocardiogramă (presiune sistolică a ventriculului drept <50 mm Hg, fără disfuncţie a ventriculului drept) şi intenţionează să concentreze terapia asupra procesului bolii de bază (adică, fără terapii specifice PAH).

Istoricul iniţial ar trebui să includă o revizuire amănunţită a simptomelor, precum şi a oricăror potenţiali factori de risc pentru hipertensiune pulmonară, inclusiv boala ţesutului conjunctiv, bolile congenitale ale inimii, bolile hepatice, apneea obstructivă în somn, embolia pulmonară anterioară şi utilizarea anterioară de pilule sau stimulente. Trebuie revizuit istoricul familial, inclusiv orice membru al familiei cu hipertensiune pulmonară, embolie pulmonară sau telangiectazie hemoragică ereditară. La examinarea fizică, în plus faţă de potenţialele constatări fizice descrise, trebuie acordată o atenţie deosebită constatărilor care ar sugera un diagnostic de HAP non-idiopatic, cum ar fi crestături semnificative sau respiraţie şuierătoare la examenul pulmonar, modificări ale pielii care

sugerează o boală a țesutului conjunctiv, suflu în flux pulmonar (sugestive de boală tromboembolica cronică) sau semne de clubbing.

Radiografia toracică este utilă pentru a sugera prezența hipertensiunii pulmonare și pentru a furniza indicii ale afecțiunilor subiacente, cum ar fi boala pulmonară parenchimoasă. La pacienții cu HAP idiopatică, radiografia evidențiază în mod caracteristic mărirea arterei pulmonare principale, lățimea crescută a ramului descendent al arterei pulmonare drepte, oligemia periferică și o inimă mărită (Fig. 58-5 și eFig. 58-6). Scanarea CT axială poate confirma diametrul crescut al arterei pulmonare principale (vezi Fig. 58-5).

Electrocardiograma dezvăluie de obicei hipertrofia ventriculară dreaptă la pacienții cu HAP idiopatică avansată. Criteriile electrocardiografice pentru hipertrofia ventriculară dreptă includ o axă QRS în plan frontal mai mare sau egală cu 110 de grade, o undă R în derivația V1 mai mare de 5 mm, un raport R-S în V1 mai mare de 1 și un raport R-S în derivația V6 care este mai mică de 1. derivația II care este mai mare de 2,5 mm în amplitudine. Depresia segmentului ST și inversarea undei T pot fi observate în derivațiile toracice anterioare. Aceste anomalii pot să nu fie prezente dacă hipertensiunea pulmonară nu este pronunțată sau dacă pacienții sunt tineri.

Analiza sistemică a gazelor arteriale la pacienții cu HAP idiopatică evidențiază de obicei o presiune arterială scăzută a dioxidului de carbon (Pco2 arterial) și un pH normal, reflectând alcaloză respiratorie cronică. Presiunea sistemică a oxigenului arterial

(Po2 arterială) poate fi normală sau anormală, dar diferența de Po2 alveolar-arterial este de obicei crescută. Au fost propuse mai multe mecanisme pentru hipoxemia pacienților cu HAP idiopatică, inclusiv afectarea difuziei cauzată de reducerea numărului de vase pulmonare cuplată cu timpul scurt petrecut de eritrocite în traversarea circulației pulmonare; ventilație nepotrivire perfuzie din cauza modificărilor fluxului sanguin pulmonar; și afecțiuni concomitente, cum ar fi bronhospasmul, șuntarea intracardiacă de la dreapta la stânga printr-un foramen oval permeabil și o Po2 venoasă mixtă redusă rezultată dintr-un debit cardiac scăzut.71 Studiile de sânge sunt o altă parte importantă a evaluării de laborator. Hemoleucograma completă este deosebit de utilă în documentarea policitemiei, care este prezentă la pacienții hipoxemici cu HAP sau hipertensiune pulmonară legată de boala pulmonară.

Scanarea pulmonară prin ventilație-perfuzie a fost utilizată în primul rând pentru a diferenția HAP idiopatică de tromboembolismul pulmonar cronic. Worsley și asociații au studiat 75 de pacienți cu hipertensiune pulmonară de diferite tipuri și au descoperit că 24 din 25 (96%) pacienți cu hipertensiune pulmonară tromboembolica cronică au avut scanări cu probabilitate mare, în timp ce un pacient a avut o scanare cu probabilitate intermediară. o scanare cu mare probabilitate. Pe baza acestor studii și a altor studii, 73 de pacienți cu HAP altfel inexplicabilă care au o scanare V/Q cu probabilitate intermediară sau mare ar trebui să fie supuși unei evaluări suplimentare, inclusiv angiografie pulmonară. Scanarea CT nu este recomandată pentru evaluarea emboliei pulmonare cronice, deoarece sensibilitatea a fost mai mică decât scanarea V/Q în studiile cap la cap.74

Testele funcţiei pulmonare efectuate la pacienţii cu HAP idiopatică relevă de obicei debite expiratorii normale cu volume pulmonare normale sau uşor reduse. Defectul restrictiv modest a fost atribuit distensibilităţii diminuate a vaselor pulmonare.75 Dlco este adesea redus la un grad uşor sau moderat9 şi un Dlco scăzut disproporţionat faţă de volumele pulmonare a fost utilizat în algoritmii de screening pentru a identifica pacienţii cu sclerodermie care prezintă un risc crescut de a avea hipertensiune pulmonară.76

Testele de efort poate servi la demascarea anomaliilor fiziologice la pacienţii cu HAP idiopatică dacă aceste anomalii nu sunt prezente în repaus. În mod caracteristic, pacienţii cu HAP îşi ating frecvenţa cardiacă ţintă şi pragul anaerob la niveluri scăzute de efort, adesea însoţite de o reducere a Po2 arterială sau o creştere a diferenţei Po2 alveolar-arterial. Raportul dintre spaţiul mort şi volumul mare nu reuşeşte să scadă, aşa cum ar trebui la persoanele sănătoase, sau chiar creşte în timpul exerciţiului gradat. Testarea submaximală de efort măsurată de 6MWD este extrem de utilă ca marker de prognostic şi în urmărirea pacienţilor aflaţi în terapie; indivizii a căror distanţă de mers pe jos este mai mare de 380 până la 400 m au un prognostic mai bun.77 În plus, pacienţii cu o scădere a frecvenţei cardiace după testul de mers pe jos de cel puţin 16 bătăi/min au un prognostic mai bun decât cei cu o scădere mai mică, măsurată ca frecvenţă cardiacă la sfârşitul testului versus frecvenţa cardiacă după 1 minut de recuperare78. studii clinice de hipertensiune arterială.

ECOCARDIOGRAMA

Ecocardiograma este un test de diagnostic cheie în evaluarea HAP, oferind o evaluare a dimensiunii şi funcţiei ventriculului drept, o estimare a presiunii arteriale sistolice pulmonare şi în excluderea altor afecţiuni cardiace, cum ar fi boala valvei mitrale şi disfuncţia sistolica sau diastolică a ventriculului stâng. Ghidurile actuale recomandă utilizarea ecocardiografiei pentru a estima probabilitatea apariţiei hipertensiunii pulmonare, pe baza vitezei de vârf a jetului tricuspidian derivată din Doppler (jet TR) şi utilizarea ecuaţiei: presiunea sistolică a ventriculului drept = [(jet TR)2 X 4] + venoasă centrală estimată

Figura 58-6 Ecocardiograma în hipertensiunea pulmonară. În plus faţă de o presiune sistolică estimată crescută în artera pulmonară, ecocardiograma în hipertensiunea pulmonară poate prezenta o varietate de anomalii, inclusiv un atriu drept (AR) şi un ventricul drept (RV), aşa cum se vede în această imagine, deplasarea septului interventricular şi un revărsat pericardic. (Vezi şi Video 58-1.) LA, atriul stâng; LV, ventriculul stâng.

presiune. Mai exact, un jet TR de vârf mai mic de 2,8 m/sec este puţin probabil să reprezinte PAH, în timp ce o viteză mai mare de 3,4 m/sec este în concordanţă cu hipertensiunea pulmonară probabilă, iar valorile între 2,8 şi 3,4 m/sec, corespunzătoare presiunilor

sistolice estimate în ventricul drept de 37 până la 50 mm Hg, sunt considerate nedeterminate79.

Este important că acurateţea şi precizia acestei estimări în comparaţie cu măsurarea cateterismului inimii drepte a fost doar moderată în multe studii şi, în anumite circumstanţe, o decizie de a continua cu cateterizarea inimii drepte poate fi adecvată chiar şi cu o presiune sistolica normală estimată în artera pulmonară. De asemenea, este important să se caute alte constatări ecocardiografice care sugerează hipertensiune pulmonară. Constatările suspecte includ dilatarea camerelor inimii drepte, aplatizarea sistolică sau bombarea diastolică a septului interventricular (Fig. 58-6 şi Video 58-1) şi un timp scurt de accelerare a arterei pulmonare, deşi, în general, acestea tind să fie constatări ulterioare80. Măsurătorile ecocardiografice pot fi, de asemenea, utile în estimarea prognosticului şi urmărirea răspunsului la terapie. Important, aceasta nu include presiunea sistolica arteriala pulmonara estimata, care prin ea insasi nu are valoare de prognostic in HAP idiopatica. În schimb, trebuie căutate măsuri ecocardiografice care sugerează o disfuncţie a ventriculului drept, inclusiv dilatarea camerelor inimii drepte, scăderea funcţiei sistolice a ventriculului drept, insuficienţă tricuspidiană semnificativă, deplasare marcată a septului cu o cameră ventriculară stângă mică şi revărsat pericardic.81

CATETERIZARE CARDIACA

În evaluarea HAP idiopatică, cateterizarea inimii drepte este obligatorie pentru a documenta prezenţa şi severitatea hipertensiunii pulmonare, pentru a exclude cauzele cardiace şi pentru a determina dacă există vasoreactivitate pulmonară acută folosind agenţi farmacologici. Valorile hemodinamice, în special presiunea atrială dreaptă şi indicele cardiac, se corelează strâns cu supravieţuirea.82,83 Se înregistrează presiunile în camera cardiacă şi arterială pulmonară, iar presiunea capilară pulmonară (Ppw) este măsurată pentru a exclude boala la nivelul ventriculului stâng, atriului stâng sau venelor pulmonare mari. Se măsoară debitul cardiac şi se calculează rezistenţele vasculare pulmonare şi sistemice. Se obţin probe de gaze din sânge pentru a determina tensiunile şi conţinutul de oxigen în cele două circulaţii. Şunturile intracardiace de la stânga la dreapta pot fi excluse prin măsurătorile tensiunilor şi conţinutului de oxigen din sânge în diferitele camere cardiace şi prin tehnici indicatoare.

HAP — fără implicarea inimii pe partea stângă — este definită hemodinamic ca o presiune arterială pulmonară medie mai mare sau egală cu 25 mm Hg şi o Ppw mai mică de 16 mm Hg. Un PVR mai mare sau egal cu 3 unităţi Wood a fost inclus în unele definiţii, dar nu în alte definiţii, iar marea majoritate a pacienţilor cu HAP idiopatică vor îndeplini cu uşurinţă această limită la diagnostic, cu un PVR mediu la diagnostic de 12 unităţi Wood sau mai mare.10,84,85.

Măsurarea Ppw în hipertensiunea pulmonară merită o atenţie suplimentară, deoarece o citire mai mare de 15 mm Hg sugerează mai degrabă un diagnostic de boală de inimă stângă decât HAP. Ppw este obţinută prin blocarea tranzitorie a fluxului sanguin în artera pulmonară folosind un cateter umflat, cu vârful balonului. Ppw poate fi inexact din cauza

ocluziei incomplete, ducând la o măsurare tocită a presiunii arteriale pulmonare, mai degrabă decât o Ppw adevărată, sau deoarece vârful cateterului nu este situat central în artera pulmonară. Inspectarea locaţiei cateterului sub fluoroscopie şi asigurarea faptului că trasările de presiune rezultate sunt în concordanţă cu o formă de undă de presiune atrială stângă ajută la asigurarea unei citiri precise. În unele cazuri, o formă de undă mai bună poate fi obţinută prin dezumflarea parţială a balonului şi repoziţionarea acestuia. În plus, o poziţie de pană a cateterului poate fi confirmată prin aspirarea sângelui din lumenul distal şi documentarea saturaţiei mari de oxigen care indică sângele capilar pulmonar. Deoarece această măsurătoare este atât de critică pentru diagnostic, unele centre măsoară în mod obişnuit presiunile end-diastolice ale ventriculului stâng în timpul tuturor cateterizărilor diagnostice ale inimii drepte.

Testarea vasodilatatoare acută este adesea efectuată în timpul cateterismului iniţial. Acest studiu este efectuat folosind un agent cu acţiune scurtă, cum ar fi oxidul nitric inhalat, adenozina sau prostaciclina. Oxigenul şi nitraţii nu sunt agenţi de testare adecvaţi la pacienţii cu HAP idiopatică. Criteriile de definire a vasoresponsivităţii sunt discutate mai târziu, dar practic se efectuează testarea acută pentru a identifica pacienţii care vor beneficia de terapie vasodilatatoare pe termen lung.

TRATAMENT ŞI PROGNOSTIC

Formele idiopatice şi alte forme de HAP sunt acum boli tratabile. Beneficiile clare pe termen scurt şi lung sunt observate cu terapiile disponibile în prezent.86 Pentru a optimiza rezultatul unui pacient, o abordare medicală cuprinzătoare este esenţială. Odată ce procesul de diagnostic la un pacient cu hipertensiune pulmonară este complet şi pacientul este caracterizat ca având HAP (grupul OMS 1), terapia trebuie iniţiată. Dar apar multe întrebări cu privire la terapia HAP. Care sunt obiectivele şi rezultatele aşteptate ale tratamentului? Ce medicament ar trebui utilizat mai întâi? Când ar trebui adăugată o altă terapie? Ar trebui folosit mai mult de o terapie? În ce ordine? Când trebuie luat în considerare transplantul?

Terapia pentru HAP poate fi subdivizată în terapii „de susţinere” sau „convenţionale”, definite ca tratamente empirice sau recomandări pentru care nu există date prospective, randomizate, controlate şi terapii „specifice” sau „ţintite”, care au fost testate şi aprobate de autorităţile de reglementare pentru tratamentul HAP.

TERAPII DE SPRIJIN

Exerciţii fizice şi activitate fizică

Deşi datele sunt limitate, ghidurile de consens susţin beneficiile exerciţiilor fizice la pacienţii cu HAP. Cu toate acestea, pacienţii ar trebui să evite activităţile care duc la simptome nejustificate, cum ar fi dispnee severă, durere în piept, ameţeală sau sincopă. Două studii mici (N = 22 şi N = 30) au demonstrat că exerciţiile şi antrenamentele respiratorii pot fi sigure şi pot duce la îmbunătăţiri măsurabile ale parametrilor subiectivi şi obiectivi.87,88 În aceste studii, pacienţii care urmează cursuri de exerciţii aerobice supravegheate şi antrenament de rezistenţă de 12 până la 15 săptămâni s-au dovedit a avea

o îmbunătăţire semnificativă a consumului şi controlului consumului de 6MWD. Nu au fost identificate probleme de siguranţă semnificative şi nu au existat modificări semnificative în măsurătorile ecocardiografice ale funcţiei inimii drepte sau în nivelurile de peptide natriuretice ale creierului.

Evitarea altitudinii

Hipoxia hipobară determină vasoconstricţie pulmonară şi, astfel, poate agrava hipertensiunea pulmonară şi poate duce la agravarea simptomatică la pacienţii cu HAP. În general, se recomandă ca pacienţii care zboară cu avioane comerciale (presurizate la 1500 până la 2400 m) sau care călătoresc la o altitudine peste 5000 de picioare să fie evaluaţi pentru oxigen suplimentar89 (vezi capitolul 25). Nu este surprinzător că pacienţii cu HAP severă care locuiesc la altitudini mari se pot îmbunătăţi dacă se mută la nivelul mării.

Evitarea sarcinii

Sarcina este extrem de riscantă la pacientele cu HAP, cu o rată de mortalitate peripartum ridicată, mai ales după naştere.90 Deşi există raportări de cazuri de paciente gestionate cu epoprostenol şi care au avut sarcini şi naşteri de succes91,92, se recomandă insistent ca femeile aflate la vârsta fertilă să utilizeze metode adecvate de control al naşterii pentru a evita sarcina. În ceea ce priveşte metoda de control al naşterii de preferat, niciuna dintre metodele extrem de eficiente nu este absolut contraindicată în HAP, deşi procedurile chirurgicale (sterilizarea) pot prezenta un risc prea mare pentru mulţi pacienţi. În plus, unii experţi recomandă evitarea contraceptivelor hormonale care conţin estrogen, în special la pacienţii care nu sunt anticoagulaţi. Eficacitatea poate fi gândită în general în trei niveluri: (1) sterilizare, dispozitive intrauterine şi implanturi care conţin progestativ; (2) pilule contraceptive combinate şi numai cu progestativ, inel transvaginal care conţine estrogen şi progestative injectabile; şi (3) metode de barieră, cum ar fi prezervativul şi diafragma, ultimele opţiuni fiind considerate adecvate în HAP numai atunci când sunt utilizate în combinaţie cu o altă metodă.93

Anticoagulare

Există o justificare puternică pentru utilizarea anticoagulantelor în HAP. Multe dintre anomaliile celulelor endoteliale care predispun pacienţii la arteriopatie pulmonară cresc, de asemenea, tromboza. Prezenţa insuficienţei cardiace şi un cateter venos central permanent sunt factori de risc independenţi pentru evenimente tromboembolice, care sunt slab toleraţi de pacienţii cu o rezervă vasculară pulmonară deja marginală. În plus, leziunile trombotice microscopice în sistemul vascular pulmonar sunt bine documentate la pacienţii cu HAP.

Warfarina. Warfarina este anticoagulantul cel mai frecvent utilizat la pacienţii cu HAP. În registrele studiilor clinice de HAP, aproximativ 50% până la 85% dintre pacienţi sunt trataţi cu anticoagulante la intrarea în studiu.94 Cu toate acestea, anticoagularea prezintă riscuri (adică sângerare), precum şi necesitatea unei monitorizări frecvente. Pentru a justifica utilizarea warfarinei în HAP, nouă studii au examinat efectele warfarinei în HAP idiopatică. Toate au fost analize retrospective cu

unii pacienţi trataţi cu warfarină şi alţii netrataţi.95,96,96a Deşi s-a documentat o supravieţuire mai bună la pacienţii trataţi cu warfarină în comparaţie cu cei necoagulaţi în şase din nouă studii, inclusiv studiul lui Rich şi colegii115, aşa cum se arată în Figura 58-7, niciunul dintre ei nu a fost randomizat şi puţine dintre terapiile au fost efectuate în epoca modernă. Au existat două studii care au folosit warfarină efectuate în epoca modernă a terapiei HAP; unul a dus la o supravieţuire mai bună în HAP idiopatică, în timp ce celălalt a fost neconcludent.96,96a

În ciuda limitărilor serioase ale datelor existente, ghidurile publicate recomandă ca pacienţii cu HAP idiopatică să fie trataţi cu warfarină. Warfarina este clar indicată la pacienţii cu HAP din grupa 4 (boală tromboembolă cronică). Alt potential

Figura 58-7 Supravieţuirea la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară idiopatică bazată pe vasoreactivitate acută şi tratament cu blocante ale canalelor de calciu sau warfarină. La pacienţii care nu au fost vasoreactivi (două linii inferioare), warfarina a fost asociată cu un avantaj modest de supravieţuire. (Redesenat din Rich S, Kaufmann RN, Levy PS: Efectul dozelor mari de blocante ale canalelor de calciu asupra supravieţuirii în hipertensiunea pulmonară primară. N Engl J Med 327:76-81, 1992.)

situaţiile în care warfarina poate fi luată în considerare includ insuficienţa cardiacă avansată sau prezenţa cateterelor venoase centrale reziduale. În schimb, dacă există un risc crescut de sângerare (trombocitopenie, antecedente de hemoptizie sau sângerare gastrointestinală), se recomandă întreruperea anticoagulării.

Inhibitori ai factorului Xa. În ciuda limitărilor sale farmacologice şi a necesităţii de monitorizare frecventă a coagulării, warfarina, din 1954, nu a avut practic nicio concurenţă ca agent clinic de elecţie pentru anticoagularea pe termen lung. Cu toate acestea, recent, un nou grup de anticoagulante orale, cunoscute sub numele de inhibitori ai factorului Xa, a modificat imaginea actuală a anticoagulării. Majoritatea studiilor clinice au comparat eficacitatea şi siguranţa regimului standard de enoxaparină parenterală urmată de warfarină în comparaţie cu o doză fixă de inhibitor al factorului Xa pentru tratamentul fie al tromboembolismului venos acut, fie al fibrilaţiei atriale; rezultatele până în prezent indică faptul că warfarina pe termen lung are o eficacitate anticoagulantă egală ca unul dintre câţiva inhibitori ai factorului Xa.98 Mai mult, un studiu experimental al unui inhibitor al factorului Xa folosind un model de HAP la şobolan a arătat, de asemenea, rezultate benefice.99 Nu este încă disponibil un antidot eficient pentru sângerările grave legate de inhibitorii factorului Xa, dar hemoragia majoră este rare. Mai multe informaţii despre acest grup promiţător de compuşi sunt aşteptate cu nerăbdare.

Aspirina a fost, de asemenea, considerată potenţial benefică în HAP, pe baza dovezilor activării trombocitelor în HAP şi a rezultatelor îmbunătăţite la modelele animale de hipertensiune pulmonară.100 Cu toate acestea, utilizarea sa nu a condus la rezultate îmbunătăţite într-un studiu clinic randomizat controlat în HAP şi, prin urmare, nu este recomandată decât dacă este necesar pentru alte indicaţii.101

Oxigen suplimentar

Beneficiile oxigenului suplimentar la pacienţii cu HAP, spre deosebire de pacienţii cu hipertensiune pulmonară asociată cu boli pulmonare, cum ar fi boala pulmonară obstructivă cronică,102,103 nu sunt clare. De fapt, majoritatea pacienţilor cu HAP nu sunt hipoxemici în repaus. Hipoxemia uşoară, atunci când este prezentă, este probabil pe baza nivelurilor reduse de saturaţie a oxigenului venos mixt cauzate de debit cardiac scăzut cu o inegalitate uşoară de ventilaţie/perfuzie. Prezenţa unei hipoxemie mai profunde la un pacient cu HAP ar trebui să ridice suspiciunea de boală pulmonară parenchimatosă subiacentă, şunt sistemic până la pulmonar, PVOD, hemangiomatoză capilară pulmonară sau malformaţii arteriovenoase pulmonare, aşa cum se observă în hipertensiunea pulmonară datorată telangiectaziei hemoragice ereditare. De remarcat, un foramen oval permeabil, prezent la peste 20% din populaţie, poate contribui la hipoxemie în hipertensiunea pulmonară.

Deşi oxigenul este un vasodilatator pulmonar, nu există studii pe termen lung care să susţină eficacitatea acestuia. Cu toate acestea, consensul este că, dacă Po2 arterială este mai mică de 60 mm Hg sau saturaţia arterială sistemică de O2 este mai mică de 90% în repaus, este indicată oxigenul suplimentar. O excepţie de la această abordare este la pacienţii cu sindrom Eisenmenger, cu hipoxemie datorată şunturii de la dreapta la stânga; în acest grup, utilizarea oxigenului suplimentar poate avea un beneficiu neglijabil.104,105 De asemenea, nu există un acord general cu privire la faptul dacă desaturarea sistemică a O2 arterială numai prin exerciţiu justifică suplimentarea cu oxigen. În plus, „stigmatizarea" canulelor nazale pentru un pacient cu HAP limitează adesea complianţa în afara casei.

Diuretice

Diureticele au fost de mult timp pilonul terapiei pentru insuficienta cardiaca, inclusiv insuficienta ventriculara dreapta. Atât suprasolicitarea volumului total al corpului cât şi cea intravasculară sunt frecvente la pacienţii cu HAP. În studiile pivot ale medicamentelor pentru HAP, majoritatea pacienţilor au urmat terapie cu diuretice cronice.106,107.

Pe lângă faptul că provoacă edem periferic simptomatic şi congestie renală108 şi hepatică, supraîncărcarea de volum a ventriculului drept poate provoca compresia ventriculului stâng şi poate contribui la scăderea debitului cardiac şi a azotemiei prerenale. Astfel, este o observaţie comună că la pacienţii cu HAP decompensaţi, diureza agresivă duce la îmbunătăţiri clinice şi fiziologice. În ciuda beneficiilor diureticelor la pacienţii cu HAP, nu există studii controlate care să ghideze clinicianul în utilizarea acestor agenţi.

Un diuretic de ansă este frecvent utilizat mai întâi. Deşi furosemidul este adesea diureticul de ansă de elecţie, există unele dovezi că torsemidul ar putea fi mai eficient fără efecte secundare crescute.109 În plus, la pacienţii cu acumulare marcată de lichid extravascular şi absorbţie intestinală slabă, terapia diuretică intravenoasă este frecvent necesară. Medicamentele anti-aldosteron (de exemplu, spironolactona) sunt de obicei combinate cu diureticele de ansă la pacienţii cu HAP. Nu se cunoaşte dacă datele care sugerează un beneficiu al spironolactonei în materie de morbiditate şi mortalitate în insuficienţa cardiacă stângă pot fi extrapolate la insuficienţa cardiacă dreaptă.110

În unele cazuri, adăugarea unui diuretic tiazidic la regim este adecvată. Combinaţia de metolazonă şi furosemid a fost găsită de către autori ca fiind eficientă în provocarea unei diureze rapide. Cu toate acestea, hipokaliemie marcată poate fi observată cu acest regim. Deşi este posibil ca la unii pacienţi cu HAP, ventriculul drept să fie dependent de preîncărcare şi, prin urmare, supradiureza poate fi dăunătoare, aceasta nu a fost experienţa autorilor. Mai des, diureza agresivă (1 până la 3 litri de lichide negativ pe zi) duce la îmbunătăţirea funcţiei renale şi a tensiunii arteriale.

Antagonişti ai canalelor de calciu

În 1958, Paul Wood14 a definit pentru prima dată entitatea clinică a hipertensiunii pulmonare cu referire la „factorul vasoconstrictiv". Nu este surprinzător, deci, că a urmat o căutare a vasodilatatoarelor pulmonare ca terapii eficiente. Agenţii, inclusiv fentolamină, 111 tolazina, 112 captopril, 113 şi hidralazina 114, au fost evaluaţi în rapoarte necontrolate. Rezultatele, deşi variabile, nu au fost covârşitor de favorabile. Nu au fost efectuate studii sistematice ale acestor medicamente. Din multitudinea de agenţi antihipertensivi orali au apărut blocanţii canalelor de calciu. Aparent, această clasă de agenţi „avea sens" pentru tratarea hipertensiunii pulmonare. Blocanţii canalelor de calciu au profiluri acceptabile de efecte secundare şi sunt agenţi puternici vasodilatatori pulmonari şi sistemici. Rolul calciului citosolic intracelular în vasoconstricţia celulelor netede ale arterei pulmonare a fost bine stabilit. Astfel, blocarea afluxului de calciu în celule părea de dorit.

Într-o lucrare foarte citată, Rich şi asociaţii115 au descris supravieţuirea favorabilă la un subgrup de pacienţi cu HAP idiopaţi trataţi fie cu diltiazem, fie cu nifedipină. În acel studiu,

pacienţii care manifestau vasoreactivitate pulmonară acută cu blocante ale canalelor de calciu, definite ca o scădere acută a presiunii arteriale pulmonare medii şi a RVP de cel puţin 20%, au avut o supravieţuire la 5 ani de 94% (vezi Fig. 58-7). În schimb, pacienţii care nu au avut un răspuns acut au avut o supravieţuire la 5 ani de doar 55%. În plus, supravieţuirea observată pentru „răspunsurile acute" a fost semnificativ mai bună decât supravieţuirea prezisă folosind o ecuaţie bazată pe hemodinamică la momentul diagnosticului. Deşi nu este un studiu controlat cu placebo, aceste date au sugerat un beneficiu cu blocantele canalelor de calciu la unii pacienţi idiopatici cu HAP.

Studiul Rich şi al asociaţilor115, deşi seminal, a condus probabil la utilizarea excesivă a blocanţilor canalelor de calciu, nu numai pentru HAP idiopatică, ci şi pentru alte forme de

HAP. Blocanţii canalelor de calciu nu sunt vasodilatatoare pulmonare selective şi, în cadrul unui pat vascular pulmonar nedilatabil, efectele vasodilatatoare sistemice ale acestor agenţi pot duce la hipotensiune arterială simptomatică severă. În plus, blocanţii canalelor de calciu au potenţiale efecte inotrope negative. Astfel, la pacienţii cu vasoreactivitate pulmonară acută minimă sau deloc, efectele negative ale blocantelor canalelor de calciu pot deveni predominante, cu potenţial de consecinţe catastrofale.

Un studiu retrospectiv amplu realizat ulterior de Sitbon şi colegii69 a restrâns şi mai mult rolul blocanţilor canalelor de calciu la pacienţii cu HAP idiopatică. În acel studiu, 557 de pacienţi cu HAP idiopatică au fost testaţi pentru vasoreactivitate pulmonară acută folosind fie prostaciclină intravenoasă (de exemplu, epoprostenol), fie oxid nitric inhalat. Şaptezeci de pacienţi (aproximativ 13%) au avut un răspuns acut (o scădere cu cel puţin 20% a presiunii medii în artera pulmonară şi a RVP) şi au fost trataţi cu blocante ale canalelor de calciu. Cu toate acestea, doar jumătate dintre acei „răspuns acut" (aproximativ 7% din total) au avut „bine" pe termen lung cu blocantele canalelor de calciu, definiţi ca fiind în viaţă şi în clasa funcţională 1 sau 2 la o urmărire de 5 ani. Supravieţuitorii pe termen lung au avut o boală mai puţin severă, după cum a fost evaluat prin hemodinamică la momentul iniţial şi au atins o presiune medie mai scăzută în artera pulmonară cu provocarea vasodilatatoare acută decât cei care nu au reuşit cu blocantele canalelor de calciu pe termen lung (33 mm Hg vs. 46 mm Hg). Cu alte cuvinte, mai degrabă decât scăderea procentuală a presiunii medii în artera pulmonară în timpul unui test acut, presiunea medie absolută în artera pulmonară atinsă pare să fie mai bună în definirea pacienţilor care ar beneficia pe termen lung de blocante ale canalelor de calciu. Aceste date au fost codificate în ghiduri bazate pe dovezi,79,116 care definesc potenţialii candidaţi blocanţi ai canalelor de calciu ca pacienţi cu HAP idiopatice la care, în timpul unui test de vasoreactivitate pulmonară acută, presiunea medie în artera pulmonară scade cu cel puţin 10 mm Hg până la un nivel sub 40 mm Hg, fără scădere a debitului cardiac.

Metoda de efectuare a testării vasoreactivităţii pulmonare acute variază între centrele de hipertensiune pulmonară. Cel mai frecvent, unul dintre cele trei vasodilatatoare pulmonare cu acţiune scurtă este utilizat în laboratorul de cateterism cardiac (adică oxid nitric inhalat, adenozină intravenoasă sau epoprostenol intravenos). Utilizarea unui agent cu acţiune scurtă previne hipotensiunea sistemică refractară care ar putea rezulta atunci când unui pacient cu HAP cu vasoreactivitate pulmonară minimă i se administrează un vasodilatator sistemic. Un avantaj distinct al oxidului de azot inhalat este absenţa efectelor hemodinamice sistemice, proprietăţile foarte rapide „pornire-oprire" ale medicamentului (adică, timpul de înjumătăţire 20 de secunde) şi absenţa efectelor secundare. Cu oxid nitric inhalat, un test de vasoreactivitate pulmonară acută cu măsurători hemodinamice repetate poate fi realizat în mai puţin de 10 minute.

TERAPII ȚINTATE

Terapiile specifice pentru PAH sunt disponibile din 1995, când epoprostenolul intravenos a fost aprobat de Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente (FDA), pe baza primului studiu prospectiv controlat randomizat efectuat în PAH. De atunci, alte 11 terapii au fost

aprobate pentru HAP: treprostinil subcutanat, inhalator, intravenos şi oral; iloprost inhalat; antagoniştii receptorilor orali de endotelină bosentan, ambrisentan şi macitentan; inhibitorii fosfodiesterazei-5 sildenafil şi tadalafil; şi stimulatorul guanilat ciclază riociguat (Tabelul 58-2). Aceste terapii sunt menite să compenseze dezechilibrul mediatorilor derivaţi endoteliali observaţi în HAP: producţie excesivă de endotelină-1, producţie anormală de oxid nitric şi deficit de prostaciclină (Fig. 58-8).

Analogi ai prostaciclinei

Epoprostenol (Flolan/Veletri). Perfuziile intravenoase continue de prostaciclină (prostaglandina I2, epoprostenol) produc o îmbunătăţire susţinută a hemodinamicii şi toleranţei la efort şi supravieţuirea prelungită. În primul studiu prospectiv randomizat cu epoprostenol106, 81 de pacienţi cu simptome de clasa III sau IV de la New York Heart Association (NYHA), în ciuda tratamentului cu terapie convenţională, au fost randomizaţi fie la epoprostenol intravenos continuu plus terapie convenţională, fie la terapie convenţională în monoterapie timp de 12 săptămâni. La 12 săptămâni, 6MWD, obiectivul principal, sa îmbunătăţit în grupul cu epoprostenol intravenos continuu cu 32 m şi a scăzut cu 15 m în grupul cu terapie convenţională. Au existat, de asemenea, îmbunătăţiri semnificative în grupul de epoprostenol în hemodinamică, calitatea vieţii şi clasa funcţională NYHA. Opt pacienţi au murit în timpul studiului de 12 săptămâni, toţi din grupul de tratament convenţional. În special, acesta este singurul studiu randomizat controlat de HAP până în prezent care a arătat vreodată un efect semnificativ asupra supravieţuirii. Un studiu ulterior a constatat îmbunătăţiri semnificative ale 6MWD, ale clasei funcţionale şi ale capacităţii de efort la pacienţii cu HAP asociată cu sclerodermie.117

Studiile de urmărire pe termen lung au arătat beneficii susţinute, inclusiv o clasă funcţională îmbunătăţită şi o supravieţuire îmbunătăţită în comparaţie cu martorii istorici. Supravieţuirea la cinci ani mai mare de 60% a fost observată la pacienţii trataţi în două serii83,118, o îmbunătăţire faţă de supravieţuirea mediană în era „pre-epoprostenol" de mai puţin de 3 ani. În ciuda beneficiilor sale clare, utilizarea cronică a epoprostenolului este complexă şi necesită un cateter venos central permanent, o pompă de perfuzie continuă şi pregătirea zilnică a medicamentului. În plus, există numeroase efecte secundare, inclusiv claudicaţia maxilarului, dureri de picioare şi picioare, diaree, erupţii cutanate şi scădere în greutate ocazional cu ascită. Complexitatea dozării prostaciclinei şi a evaluării răspunsului la terapie obligă o echipă dedicată, prezentă de obicei doar în centrele mari de hipertensiune pulmonară.

Treprostinil de sodiu subcutanat şi intravenos (Remodulin). Treprostinilul de sodiu este o benzidină triciclică

analog al prostaciclinei care este stabil chimic la temperatura camerei şi are un timp de înjumătăţire de aproximativ 4 ore. Treprostinilul a fost aprobat iniţial pentru administrarea subcutanată continuă, pe baza unui studiu dublu-orb, randomizat, controlat, care a inclus 470 de pacienţi cu HAP idiopatică (58%), HAP asociată cu boala ţesutului conjunctiv sau

HAP asociată cu şunturi pulmonare sistemice congenitale. Îmbunătăţirea corectată cu placebo în 6MWD a fost de 16 m (P = 0,006). Scorurile dispneei Borg, măsurile de calitate a vieţii şi hemodinamica au fost, de asemenea, îmbunătăţite semnificativ în grupul tratat cu treprostinil, comparativ cu placebo.

Dozarea treprostinilului în acest studiu şi în toate celelalte studii sistemice cu prostaciclină a fost lăsată la latitudinea medicului curant, cu creşteri ale dozelor bazate pe răspunsul clinic şi efectele secundare. În special, îmbunătăţirea distanţei de mers pe jos în rândul pacienţilor trataţi cu treprostinil a variat în funcţie de quartila de dozare, cea mai mare îmbunătăţire fiind observată la pacienţii din cea mai mare cuartilă de dozare (>13,8 ng/kg/min). Durerea la locul de perfuzie a fost evenimentul advers major, resimţit de 200 (85%) de pacienţi din grupul cu treprostinil faţă de 62 (27%) din braţul placebo. Alte reacţii adverse frecvente, toate observate cu prostaciclinele sistemice ca o clasă, au inclus dureri de maxilar, dureri de cap şi diaree.

Treprostinilul intravenos a fost aprobat ulterior pe baza bioechivalenţei cu treprostinilul subcutanat, cu o utilizare prevăzută la pacienţii care nu tolerează perfuzia subcutanată. Treprostinilul intravenos s-a dovedit mai târziu că duce la îmbunătăţiri ale 6MWD faţă de placebo într-un mic studiu clinic randomizat controlat120 şi, de asemenea, a făcut obiectul mai multor rapoarte necontrolate.121,122 În cele din urmă, treprostinilul oral cu eliberare susţinută este de asemenea aprobat acum. Treprostinilul oral a condus la o îmbunătăţire semnificativă a 6MWD atunci când este administrat ca monoterapie într-un studiu de 12 săptămâni cu HAP (FREEDOM-M),123 dar nu a reuşit să conducă la îmbunătăţiri semnificative în studiile care înrolau pacienţi cu terapii de bază (FREEDOM-C şi C2).124,125 Efectele hemodinamice şi rezultatele pe termen lung nu au fost raportate pentru alte rezultate.

Dozarea prostaciclinei

Nu au existat studii care să compare în mod oficial strategiile de dozare a epoprostenolului şi treprostinilului în mod continuu şi doar studii foarte limitate de evaluare a dozelor acute.126

Cu toate acestea, există date observaţionale, în special pentru treprostinil,127 care sugerează că dozele mai mari sunt asociate cu rezultate îmbunătăţite. În acelaşi timp, alte studii sugerează că dozarea excesivă de epoprostenol poate duce la un debit cardiac anormal de mare şi la reacţii adverse mai severe.128 Prin urmare, dozarea individualizată şi monitorizarea hemodinamică periodică este recomandată pentru toţi pacienţii cu prostacicline parenterale.128

Epoprostenolul intravenos este iniţiat în mod obişnuit în spital la 1 până la 2 ng/kg/min şi crescut lent în câteva zile până la aproximativ 4 până la 6 ng/kg/min, cu scopul de a titra până la o doză eficientă cât mai repede posibil, evitând în acelaşi timp efectele secundare excesive ale durerii de cap, înroşirea feţei, greaţă şi altele. După o titrare iniţială a pacientului internat, pacienţii urmează o diagramă de dozare în ambulatoriu, continuând să

crească singuri la intervale de aproximativ 3 până la 7 zile până la atingerea dozei țintă. În studiile clinice, doza medie atinsă la 2 până la 3 luni (sfârşitul studiului) a fost de 8 până la 11 ng/kg/min.106.117.129 Pe termen lung, doze medii de 21 ng/kg/min la 1 an83 şi 35 ng/kg/min la aproximativ Yy ani118.

Treprostinilul subcutanat şi intravenos sunt iniţiate într-o manieră similară, dar de obicei este vizată o doză generală mai mare. Acest lucru se bazează pe constatarea că, într-un studiu de conversie, pacienţii care au trecut de la epoprostenol la treprostinil au avut nevoie de o doză de aproximativ două ori mai mare de treprostinil pentru a-şi controla simptomele.122 Studiile deschise pe termen lung ale treprostinilului subcutanat au sugerat, de asemenea, că obţinerea unei doze de treprostinil subcutanat mai mare de 40 ng este asociată independent cu supravieţuirea12/kg îmbunătăţită.

Iloprost inhalat (Ventavis) şi Treprostinil (Tyvaso). Iloprost, un analog stabil de prostaciclină, a fost aprobat de FDA ca o formulare inhalabilă în 2004, pe baza studiului Aerosolized Iloprost Randomized.130 Rezultatul primar a fost un punct final combinat: îmbunătăţirea cu cel puţin 10% în 6MWD, îmbunătăţirea a cel puţin o clasă funcţională NYHA şi supravieţuire. Acest punct final compozit a fost atins de 17% dintre pacienţii din grupul cu iloprost faţă de 5% din braţul placebo (raţia de şanse estimată de 4, P < 0,05). Obiectivele secundare pozitive au inclus îmbunătăţirea în comparaţie cu placebo în clasa funcţională, calitatea vieţii şi rezistenţa vasculară pulmonară preinhalare. Măsurile hemodinamice au fost, de asemenea, repetate după un tratament cu iloprost şi s-au observat o îmbunătăţire suplimentară a rezistenţei vasculare pulmonare în comparaţie cu valoarea iniţială a debitului cardiac şi a presiunii arteriale pulmonare. Iloprost inhalat este administrat prin nebulizator cu ultrasunete la o doză iniţială de 2,5 pg eliberată de şase până la nouă ori pe zi şi crescută la 5 pg de şase până la nouă ori pe zi dacă este bine tolerată. Evenimentele adverse observate în grupul cu iloprost în timpul studiului clinic au inclus sincopă, înroşirea feţei, durerea maxilarului şi creşterea tusei. Semnele vitale trebuie monitorizate în timpul iniţierii medicamentului; pacienţii cu hipotensiune arterială preexistentă (tensiune arterială sistemică mai mică de 85 mm Hg) nu trebuie să primească iloprost.

Treprostinilul inhalat a primit aprobarea FDA în 2009, pe baza studiului TRIUMPH-1, un studiu clinic randomizat controlat care a implicat 235 de pacienţi cu HAP.131 Pacienţii din braţul de tratament au prezentat o îmbunătăţire cu 20 m a 6MWD în comparaţie cu placebo (P < 0,05) şi au prezentat, de asemenea, îmbunătăţiri ale punctelor terminale secundare ale natri-n-terminale. peptidă (NT-BNP) şi calitatea vieţii, aşa cum este evaluată de chestionarul Minnesota Living with Heart Failure. Nu s-a observat nicio îmbunătăţire semnificativă în timp la agravarea clinică sau clasa funcţională. Spre deosebire de studiile anterioare, TRIUMPH-1 a înrolat numai pacienţi care au primit terapie de fond, necesitând ca toţi pacienţii să fie pe un antagonist al endotelinei-1 sau un inhibitor al fosfodiesterazei-1. Treprostinilul inhalat este administrat printr-un nebulizator cu ultrasunete, Tyvaso Inhalation System, la o doză iniţială de trei respiraţii de patru ori pe zi. Doza este crescută

cu trei respiraţii pe tratament la fiecare 1 până la 2 săptămâni, după cum este tolerat, până când se atinge o doză de nouă respiraţii de patru ori pe zi. Evenimentele adverse din studiul clinic au inclus tuse, dureri de cap şi înroşire.

Antagonişti ai receptorilor de endotelină

La om, se găsesc două subtipuri de receptori de endotelină (ET)-1, ET-A şi ET-B. Antagonismul unuia sau ambilor receptori s-a dovedit a fi o strategie eficientă de tratament pentru HAP idiopatică, cu două terapii aprobate de FDA, bosentan şi ambrisentan. Bosentan (Tracleer) este un antagonist oral nonpeptidic al receptorilor ET-A şi B. Bosentan a primit aprobarea FDA în 2001, pe baza a două studii clinice controlate randomizate care au arătat o îmbunătăţire semnificativă a 6MWD în rândul pacienţilor trataţi cu bosentan faţă de pacienţii trataţi cu placebo. studiile au inclus îmbunătăţirea atât a indicelui de dispnee Borg, cât şi a caracteristicilor clinice. În plus faţă de cele două studii de „înregistrare", bosentan a demonstrat beneficii şi în alte două studii clinice controlate randomizate: BREATHE-5, înrolarea pacienţilor cu boală cardiacă congenitală necorectată şi sindrom Eisenmenger şi EARLY (Endothelin Antagonist Trial in Mildly Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension), pacienţi randomizati controlaţi cu PAH controlat aleatoriu; rezultatele sunt prezentate în Tabelul 58-2.

Ambrisentan (Letairis) este un antagonist specific al receptorilor ET-A aprobat pentru HAP în doze de 5 sau 10 mg o dată pe zi. În urma unui studiu de fază 2 de dozare care a arătat efecte hemodinamice pulmonare favorabile,134 două studii randomizate, controlate cu ambrisentan (Ambrisentan în hipertensiune arterială pulmonară, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric, studii de eficacitate [ARIES] 1: 5 mg, 10 mg, 1:5 mg, 10 mg, placebo, 5 mg, IES) plasat. un total de 394 de pacienţi.134 Ambele studii au demonstrat beneficiile ambrisentanului asupra obiectivului primar al îmbunătăţirii corectate cu placebo în 6MWD. În ARIES-2, a existat o îmbunătăţire semnificativă a timpului până la agravarea clinică în grupul de tratament, comparativ cu placebo. A existat o tendinţă de îmbunătăţire în timp până la agravarea clinică în studiul ARIES-1, dar nu a fost semnificativă statistic (P = 0,3).

Macitentan este un antagonist neselectiv ET-A/ET-B cu o penetrare tisulară mai mare în comparaţie cu bosentan, care a fost evaluat în studiul clinic SERAPHIN. În SERAPHIN, pacienţii au fost randomizaţi 1 : 1 : 1 la placebo, macitentan 3 mg sau macitentan 10 mg, utilizând un nou obiectiv primar de morbiditate şi mortalitate. Au participat şapte sute patruzeci şi doi de pacienţi, iar 64% au primit o terapie de fond pentru HAP. În general, macitentanul 3 mg şi 10 mg au condus la o reducere a riscului pentru obiectivul principal de 30% şi, respectiv, 45%, comparativ cu placebo. Ambele doze de macitentan au condus, de asemenea, la reduceri semnificative ale timpului până la decesul sau spitalizarea cauzate de HTA şi la o îmbunătăţire semnificativă în comparaţie cu placebo în modificarea 6MWD la 6 luni.135

Sitaxsentan este un antagonist al endotelinei-1 despre care s-a demonstrat că are efecte benefice în HAP, dar a fost scos de pe piaţă după ce a fost asociat cu insuficienţa hepatică acută.

Terapia antagonistă a endotelinei-1

Antagoniştii endotelinei-1 ca clasă sunt consideraţi teratogene şi, prin urmare, femeile cu potenţial fertil necesită testare lunară de sarcină şi utilizarea a două forme sigure de control al naşterii în timpul terapiei. Creşteri ale aminotransferazelor hepatice mai mari de opt ori limita superioară a normalului au fost, de asemenea, observate cu terapia cu bosentan în timpul studiilor clinice controlate randomizate şi, în consecinţă, toţi pacienţii cărora li se administrează bosentan trebuie să fie supuşi testării lunare a funcţiei hepatice. Rata anomaliilor testelor funcţiei hepatice în timpul administrării de ambrisentan s-a dovedit a fi similară cu cea a populaţiei generale, iar testarea lunară nu mai este necesară. Administrarea medicamentului trebuie întreruptă la pacienţii care iau oricare dintre medicamente la care testele funcţiei hepatice devin anormale în timpul tratamentului, adică creşteri ale aspartat aminotransferazei sau alanin transaminazei mai mari de cinci ori valorile normale sau ale bilirubinei totale egale sau mai mari decât de două ori normale. În plus, pentru bosentan, creşterea aspartat aminotransferazei sau alanin transaminazei între trei şi cinci ori limita superioară a normalului necesită fie o reducere a dozei, fie întreruperea medicamentului. Nivelurile hemoglobinei trebuie, de asemenea, monitorizate periodic, deoarece a fost raportată anemie în timpul terapiei cu antagonişti ai endotelinei-1.

Antagoniştii endotelinei-1 sunt bine toleraţi de majoritatea pacienţilor, dar edem periferic semnificativ a fost observat în timpul studiilor clinice, în special la pacienţii mai în vârstă. Prin urmare, este indicată o monitorizare atentă a stării volumului în timpul iniţierii medicamentului şi al creşterii titrarii. De asemenea, a fost raportată congestie nazală, în principal cu ambrisentan. Există mai multe interacţiuni medicamentoase semnificative. Pentru bosentan, atât gliburida, cât şi ciclosporina sunt contraindicate, iar inhibitorii puternici ai citocromului P450 (rifampină, alţii) trebuie utilizaţi cu prudenţă. Pentru ambrisentan, singura interacţiune relevantă clinic care a fost identificată este o creştere a nivelurilor de ambrisentan cu ciclosporină; ca urmare, doza de ambrisentan ar trebui limitată la 5 mg zilnic atunci când este administrată cu ciclosporină (vezi prospectele pentru detalii suplimentare despre prevenirea sarcinii, interacţiunile medicamentoase şi monitorizarea de laborator).

Inhibitori de fosfodiesteraza de tip 5

Sildenafilul (Revatio) a fost evaluat în studiul SUPER-1 (Utilizarea sildenafilului în hipertensiunea arterială pulmonară), un studiu randomizat de 12 săptămâni, dublu-orb, controlat cu placebo, care compară placebo, 20 mg, 40 mg şi 80 mg de trei ori pe zi. Îmbunătăţirea distanţei pe jos a fost similară în cele trei doze. Cu toate acestea, îmbunătăţirea hemodinamică a fost mai mare cu doze mai mari, la fel ca şi procentul de pacienţi cu clasa funcţională îmbunătăţită (7% în grupul placebo, 28% în grupul cu 20 mg,

36% în grupul cu 40 mg şi 42% în grupul cu 80 mg). În ciuda acestor tendinţe, singura doză aprobată de FDA şi European Medicines Association este de 20 mg de trei ori pe zi.

Tadalafil. Tadalafilul (Adcirca) a fost aprobat în 2009 pe baza studiului PHIRST, un studiu de 16 săptămâni de 2,5 mg, 10 mg, 20 mg şi 40 mg tadalafil faţă de placebo.137 Tadalafilul 40 mg a condus la îmbunătăţirea capacităţii de efort, a calităţii vieţii, a hemodinamicii şi a înrăutăţirea timpului. O îmbunătăţire mai mică, dar semnificativă statistic, a distanţei de mers pe jos a fost observată şi pentru grupurile de 10 mg şi 20 mg, dar nu şi pentru grupul de 2,5 mg; 40 mg o dată pe zi este doza recomandată.

Terapia cu inhibitori de fosfodiesteraza-5

Sildenafilul şi tadalafilul sunt inhibitori selectivi ai fosfodiesterazei-5 specifice guanozin monofosfatului ciclic, o enzimă care promovează descompunerea guanozin monofosfatului ciclic. Atât sildenafilul, cât şi tadalafilul par a fi bine tolerate clinic şi nu au fost observate anomalii semnificative de laborator în timpul studiilor clinice pivot. Multe interacţiuni medicamentoase au fost descrise şi trebuie luate în considerare înainte de iniţiere: utilizarea cu nitraţi este contraindicată din cauza riscului de hipotensiune arterială excesivă, iar utilizarea cu inhibitori puternici ai citocromului P-450 trebuie evitată cu ambele medicamente (a se vedea prospectul pentru detalii).

Evenimentele adverse frecvente în timpul studiilor clinice au inclus cefalee, mialgii, înroşirea feţei, epistaxis şi dispepsie. Ambele medicamente pot fi iniţiate la doza aprobată (sildenafil 20 mg de trei ori pe zi sau tadalafil 40 mg pe zi), dar, la centrele autorilor, tadalafilul este iniţiat la o doză de 20 mg în prima săptămână în încercarea de a diminua durerile de cap şi alte reacţii adverse.

Au fost raportate tulburări de vedere şi auz cu utilizarea inhibitorilor de fosfodiesteraza-5. Se crede că modificări uşoare ale vederii, inclusiv modificări ale vederii în special ale culorilor, sunt legate de reactivitatea încrucişată cu şi inhibarea fosfodiesterazei-6 retiniene. Au fost raportate şi modificări mai severe ale vederii, inclusiv pierderea bruscă a vederii, precum şi pierderea auzului; ambele au un mecanism neclar.138 Pacienţii trebuie să solicite imediat asistenţă medicală în caz de pierdere bruscă a vederii la unul sau ambii ochi sau cu modificări bruşte ale auzului.

Activatori solubili de guanilil ciclază

Riociguat, un activator direct al guanilil ciclazei, creşte nivelurile de GMP ciclic prin stimularea sintezei acestuia.139 A fost studiat în două studii clinice controlate randomizate de fază 3, PATENT, un studiu în HAP, şi CHEST, un studiu la pacienţii cu boală tromboembolica cronică care este fie inoperabilă, fie persistentă în urma trombo-darterectomiei pulmonare. În ambele studii, riociguatul a condus la îmbunătăţirea punctului final primar, modificarea 6MWD faţă de placebo la 12 săptămâni (PATENT) sau 16 săptămâni (CHEST) şi la îmbunătăţirea unui număr de obiective secundare, inclusiv PVR, nivelul NT-BNP şi clasa funcţională OMS.140

TERAPIA COMBINATĂ

Există o justificare puternică pentru combinarea medicamentelor pentru a trata HAP idiopatică şi un număr tot mai mare de studii clinice arată beneficii cu această abordare (Tabelul 58-3). În practica curentă, aproximativ 52% dintre pacienţi primesc terapie combinată, pe baza datelor din registrul REVEAL.94

Studiul PACES (Pulmonary Arterial Hypertension Combination Study of Epoprostenol and Sildenafil) a evaluat sildenafilul versus placebo ca terapie suplimentară la 267 de pacienţi trataţi cu epoprostenol. Subiecţii au fost randomizaţi fie la 80 mg de sildenafil suplimentar de trei ori pe zi, fie la placebo timp de 16 săptămâni.141 Studiul a demonstrat o îmbunătăţire a 6MWD corectată cu placebo în grupul sildenafil-epoprostenol de 29 m. În plus, la grupul tratat cu sildenafil-epoprostenol, comparativ cu grupul placebo-epoprostenol, s-au observat îmbunătăţiri hemodinamice semnificative şi îmbunătăţiri în timp până la agravarea clinică. Deşi mortalitatea nu a fost un punct final prespecificat, au existat şapte decese în timpul studiului, toate fiind în grupul placebo-epoprostenol. Ulterior, au fost efectuate mai multe studii clinice controlate randomizate suplimentare care au implicat terapia combinată şi sunt fie în curs, fie au fost finalizate recent (vezi Tabelele 58-2 şi 58-3).

Poate nu este surprinzător, îmbunătăţirile incrementale ale 6MWD obţinute prin adăugarea unui agent în studiile de terapie combinată au fost mai mici decât cele raportate cu primul agent în studiile cu monoterapie. Această observaţie a ridicat semne de întrebare în unele cazuri dacă îmbunătăţirile foarte mici ale 6MWD sunt dovezi suficiente de beneficiu pentru medicamentele noi în HAP, în special în studiile în care nu se observă nicio îmbunătăţire în alte obiective secundare importante, cum ar fi înrăutăţirea clinică, clasa funcţională şi/sau calitatea vieţii. În plus, momentul optim al terapiei combinate este neclar. Mai multe studii în derulare investighează fezabilitatea şi eficacitatea terapiei combinate iniţiale.

TRANSPLANTUL PULMONAR

La pacienţii care eşuează terapia medicală maximă, transplantul pulmonar este opţiunea „ultime" (vezi capitolul 106). Potrivit Societăţii Internaţionale de Transplant de Inimă şi Plămân, recomandările actuale pentru luarea în considerare a transplantului în HAP includ clasa III sau IV NYHA persistentă pentru terapie medicală maximă, 6MWD scăzut sau în scădere, eşecul terapiei cu epoprostenol intravenos, insuficienţă cardiacă cu indice cardiac mai mic de 2 l/min/m2 şi presiune atrială dreaptă crescută (>145 mmODg, toţi pacienţii cu HPVG trebuie referiţi suplimentar pentru transplantul de 145 mm). evaluarea la momentul diagnosticului, dat fiind răspunsul său slab la terapie.

Actualul sistem de notare a alocării plămânilor a fost conceput pentru a îmbunătăţi probabilitatea generală de transplant şi pentru a reduce lista de aşteptare şi mortalitatea posttransplant în comparaţie cu sistemul anterior. Pacienţii sunt acum prioritizaţi pe baza unui scor de severitate generat de computer, mai degrabă decât pe perioada de timp în care au stat pe lista de aşteptare. În ansamblu, sistemul pare să-şi fi atins multe dintre

obiectivele sale, deoarece procentul de pacienţi transplantaţi în decurs de 1 an de la listare a crescut substanţial, iar mortalitatea pe lista de aşteptare a scăzut.

Cu toate acestea, acest lucru nu a fost cazul în PAH. Pacienţii cu HAP au scoruri mai mici de alocare pulmonară şi rate de transplant mai mici decât pacienţii cu alte boli pulmonare şi mortalitate mai mare pe lista de aşteptare.146 Au fost propuse modificări ale scorului de alocare pulmonară, inclusiv adăugarea de markeri de prognostic care au relevanţă în HAP, mai degrabă decât să se bazeze pe factori care nu sunt foarte prognostici în HAP, cum ar fi rezultatele testelor funcţiei pulmonare şi cerinţele de oxigen. Între timp, pot fi solicitate „excepţii" de la scorul de alocare pulmonară pentru pacienţii care se deteriorează la terapia optimă cu o presiune atrială dreaptă peste 15 mm Hg sau un indice cardiac sub 1,8 L/min/m2.

Supravieţuirea la un an după transplantul pulmonar pentru hipertensiune pulmonară este de aproximativ 70%, care este mai mică decât cea a altor grupuri din cauza ratelor mai mari de complicaţii imediate posttransplant. Pe termen lung, pacienţii cu HAP se descurcă la fel de bine sau mai bine decât pacienţii transplantaţi pentru alte boli pulmonare, cei care supravieţuiesc în primul an având o supravieţuire medie condiţionată de 10 ani.147

STRATEGIA TERAPEUTICĂ GENERALĂ

Cu multiple terapii medicale eficiente şi transplant pulmonar disponibil pentru tratamentul HTAP, cum decide cineva ce terapie să folosească, când să reevalueze, când să adăugaţi sau să schimbaţi terapia şi ce să adăugaţi sau să schimbaţi? Mai multe comitete de consens au încercat să evalueze dovezile pentru terapiile aprobate.79,148 Cele mai recente ghiduri sugerează luarea deciziilor de tratament bazate atât pe simptome, cât şi pe rezultatele testelor de prognostic care sunt cel mai predictiv pentru rezultatele în HAP.

Sunt luate în considerare terapii de susţinere, inclusiv warfarină, nevoia de diuretice şi oxigen. Pacienţii cu HAP idiopatică se recomandă un test de vasoreactivitate acută şi, dacă se observă un răspuns pozitiv, se recomandă tratamentul cu blocante ale canalelor de calciu. Pentru pacienţii cu HAP idiopatică fără vasoreactivitate acută şi pentru alte grupe de HAP în general, decizia iniţială a tratamentului se ia în funcţie de severitatea HAP. Pacienţii cu cel mai mare risc de deces sau de agravare clinică sunt trataţi cu o prostaciclină sistemică ca terapie iniţială, în timp ce pacienţilor cu risc mai scăzut li se poate oferi terapie cu un medicament oral sau, în unele cazuri, un medicament inhalat. Nu există un singur marker de prognostic care să fie suficient pentru a lua această decizie, dar o combinaţie de impresie clinică, clasa funcţională, 6MWD, rezultate de laborator, rezultatele cateterismului şi evaluarea funcţiei ventriculului drept prin imagistică poate fi utilizată pentru a evalua riscul (Tabelul 58-4).

Se recomandă, de asemenea, luarea în considerare a terapiei combinate pentru pacienţii care au un răspuns inadecvat la un singur agent, răspunsul fiind de obicei evaluat la 3 până la 6 luni. Adăugarea unui al doilea agent mai degrabă decât trecerea de la o clasă de

medicamente la alta este în general recomandată, având în vedere lipsa datelor din studiile clinice care investighează ultima abordare.

SUPRAVIEȚUIRE

Datele de supraviețuire pe termen lung apar în era tratamentului idiopatic al HAP. La pacienții tratați cu epoprostenol, două lucrări au demonstrat estimări de supraviețuire de aproximativ 60% la 3 ani.83,118 În aceste studii retrospective, supraviețuirea favorabilă a fost cel mai bine prezisă prin răspunsul la terapie (îmbunătățirea 6MWD, clasa funcțională și PVR). Datele observaționale privind supraviețuirea de-a lungul mai multor ani sunt disponibile și pentru alte terapii specifice și pentru HAP în general, pe baza studiilor de extensie din mai multe studii clinice și din studii de cohortă, cum ar fi registrul REVEAL. Pentru

de exemplu, la 169 de pacienți idiopatici cu HAP înrolați în cele două studii pivot cu bosentan, supraviețuirea estimată la 1 și 2 ani a fost de 96% și, respectiv, 89%, comparativ cu supraviețuirea prezisă de 69% și 57%107,149 (pe baza unei ecuații validate care calculează supraviețuirea prezisă de la valoarea inițială). În mod similar, timpii de supraviețuire pentru pacienții cu HAP idiopatică în REVEAL la orice terapie cu HAP au fost de 91%, 74% și 65% la 1, 3 și 5 ani.150

MULȚUMIRI

Autorii ar dori să-i mulțumească Dr. Lewis Rubin pentru contribuțiile sale la edițiile anterioare ale acestui capitol.

Puncte cheie

Hipertensiunea pulmonară a fost clasificată în cinci grupe ale Organizației Mondiale a Sănătății: (1) hipertensiune arterială pulmonară, (2) hipertensiune pulmonară cu boală cardiacă, (3) hipertensiune pulmonară cu boală pulmonară, (4) hipertensiune pulmonară cu tromboembolism pulmonar și (5) diverse.

Grupa 1 Hipertensiunea arterială pulmonară a fost clasificată în continuare ca (1) idiopatică, (2) ereditară, (3) legată de alte afecțiuni, (4) hipertensiune pulmonară primară a nou-născutului și (5) boală veno-ocluzivă pulmonară.

Hipertensiunea pulmonară ereditară a fost asociată cu mutații în BMPR2, ALK1 și alte gene, dar hipertensiunea pulmonară nu se dezvoltă la toți purtătorii, indicând că sunt necesare alte defecte sau insulte.

Baza pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare idiopatice provine din deficiențele sale cunoscute în eliberarea de prostaciclină și oxid nitric și excesul de endotelină-1.

Hipertensiunea pulmonară poate fi suspectată pe baza examenului fizic, radiologiei toracice, electrocardiografiei și ecocardiografiei, dar stabilirea cu certitudine a diagnosticului

necesită un cateterism cardiac pe partea dreaptă pentru a exclude insuficienţa cardiacă stângă, a determina severitatea şi a evalua răspunsul la vasodilatatoarele pulmonare.

■ Terapia ţintită cu prostacicline, inhibitori de fosfodiesterază şi antagonişti ai receptorilor de endotelină a adus îmbunătăţiri majore în viaţa pacienţilor cu hipertensiune arterială pulmonară şi, pe baza meta-analizei şi a studiilor observaţionale, a condus la îmbunătăţiri ale supravieţuirii.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Abenhaim L, Moride Y, Brenot F şi colab.: Medicamente pentru suprimarea poftei de mâncare şi riscul de hipertensiune pulmonară primară. Grupul internaţional de studiu al hipertensiunii pulmonare primare. N Engl J Med 335:609-616, 1996.

Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG şi colab.: Hipertensiune arterială pulmonară: caracteristici de bază din Registrul REVEAL. Cufăr 137:376-387, 2010.

Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, et al: Algoritm de tratament actualizat bazat pe dovezi în hipertensiunea arterială pulmonară. J Am Coll Cardiol 54:S78- S84, 2009.

Barst RJ, Rubin LJ, Long WA şi colab.: O comparaţie a epoprostenolului intravenos continuu (prostaciclină) cu terapia convenţională pentru hipertensiunea pulmonară primară. N Engl J Med 334:296-301, 1996.

D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al: Supravieţuirea la pacienţii cu hipertensiune pulmonară primară. Rezultate dintr-un registru naţional prospectiv. Ann Intern Med 115:343-349, 1991.

Forfia PR, Vachiery JL: Ecocardiografia în hipertensiunea arterială pulmonară. Am J Cardiol 110:16S-24S, 2012.

Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al: Ghid pentru diagnosticul şi tratamentul hipertensiunii pulmonare: grupul operativ pentru diagnosticul şi tratamentul hipertensiunii pulmonare al Societăţii Europene de Cardiologie (ESC) şi al Societăţii Europene de Respiraţie (ERS), aprobat de Societatea Internaţională de Transplant de Inimă şi Plămân (ISHLT). Eur Heart J 30:2493-2537, 2009.

Galie N, Manes A, Negro L şi colab: O meta-analiză a studiilor randomizate controlate în hipertensiunea arterială pulmonară. Eur Heart J 30:394-403, 2009.

Heath D, Edwards JE: Patologia bolii vasculare pulmonare hipertensive; o descriere a şase grade de modificări structurale în arterele pulmonare, cu referire specială la defectele congenitale ale septului cardiac. Circulation 18:533-547, 1958.

Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al: Hipertensiunea arterială pulmonară în Franţa: rezultate dintr-un registru naţional. Am J Respir Crit Care Med 173:1023-1030, 2006.

eFIGURE GALERIE DE IMAGINI

eFigura 58-1 Boala pulmonară sclerodermică asociată cu hipertensiune pulmonară. A, CT cu rezoluție înaltă a toracelui axial în decubit înclinat evidențiază reticulare subpleurală bilaterală și opacitate de sticlă șlefuită neasociată cu formarea în fagure (vârfuri de săgeată). B, CT toracic axial afișat în ferestrele țesuturilor moi arată mărirea arterei pulmonare principale (săgeată), în concordanță cu hipertensiunea pulmonară. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 58-2 Hipertensiune pulmonară cu sindrom Eisenmenger datorată unui defect septal atrial. Radiografiile toracice frontale (A) și laterale (B) arată o mărire masivă a arterelor pulmonare drepte și stângi (săgeți) și a arterei pulmonare principale (cap săgeată). C și D, CT toracic axial cu contrast arată o mărire masivă a arterei pulmonare principale (MPA). Ventriculul drept (VD) este mărit cu hipertrofie musculară (*= ventriculul stâng). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 58-3 Hipertensiunea pulmonară asociată cu utilizarea fenfluraminei. A, Radiografia toracică frontală arată artere pulmonare centrale mărite (cap săgeată, artera pulmonară principală). B, CT toracic axial prin bazele pulmonare afișate în ferestrele pulmonare arată arterele pulmonare periferice mărite (vârfurile de săgeată). Rezultatele imagistice sunt în concordanță cu hipertensiunea pulmonară, deși constatările nu sunt specifice pentru o anumită etiologie. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 58-4 Hipertensiunea portopulmonară: constatări imagistice. A, Radiografia toracică frontală arată arterele pulmonare centrale mărite (săgeți). B și C, CT toracic axial intensificat arată o arteră pulmonară principală mărită (*); rezultatele imagistice sunt în concordanță cu hipertensiunea pulmonară, deși constatările nu sunt specifice pentru etiologia subiacentă. D, CT axial intensificat prin abdomen arată un contur hepatic festonat (single vârfuri de săgeată), în concordanță cu ciroza. Este prezentă o venă paraombilicală

mărită („recanalizată”) (săgeţi duble) în concordanţă cu hipertensiunea portală. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 58-5 Hipertensiunea pulmonară la HIV: constatări imagistice. A, Radiografia toracică frontală arată o arteră pulmonară principală mărită (săgeată). B şi C, CT toracic axial intensificat arată o arteră pulmonară principală (*) şi ventricul drept (RV); rezultatele imagistice sunt în concordanţă cu hipertensiunea pulmonară, deşi constatările nu sunt specifice pentru etiologia subiacentă. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 58-6 Hipertensiune pulmonară idiopatică: constatări radiografice toracice. Radiografiile toracice frontale (A) şi laterale (B) arată o arteră pulmonară principală mărită (săgeată) şi mărirea arterelor pulmonare drepte (săgeţi duble) şi stângi (săgeţi simple). Arterele pulmonare periferice par destul de mici, în special având în vedere mărirea marcată a arterei pulmonare centrale. Rezultatele imagistice sunt în concordanţă cu hipertensiunea pulmonară, deşi constatările nu sunt specifice pentru etiologia de bază. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 58-7 Hipertensiune pulmonară idiopatică: rezultate radiografice toracice şi scintigrafie de ventilaţie-perfuzie. A, Radiografia frontală a toracelui arată o arteră pulmonară principală mărită (săgeată) şi mărirea arterelor pulmonare drepte (săgeţi duble) şi stângi (săgeată unică). Arterele pulmonare periferice par destul de mici, în special având în vedere mărirea marcată a arterei pulmonare centrale. Rezultatele imagistice sunt în concordanţă cu hipertensiunea pulmonară, deşi constatările nu sunt specifice pentru etiologia de bază. Scintigrafia de ventilaţie-perfuzie arată perfuzie (B) şi ventilaţie (C) destul de omogenă, în concordanţă cu un studiu cu probabilitate scăzută. Ulterior, pacientul a suferit un transplant pulmonar bilateral. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

McLaughlin VV, Shillington A, Rich S: Supravieţuirea în hipertensiunea pulmonară primară: impactul terapiei cu epoprostenol. Circulation 106:1477-1482, 2002.

Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, et al: Adăugarea de sildenafil la terapia pe termen lung cu epoprostenol intravenos la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară: un studiu randomizat. Ann Intern Med 149:521-530, 2008.

Sitbon O, Humbert M, Jais X şi colab: răspuns pe termen lung la blocanţii canalelor de calciu în hipertensiunea arterială pulmonară idiopatică. Circulation 111:3105-3111, 2005.

Stacher E, Graham BB, Hunt JM, et al: Modern age pathology of pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 186:261-272,

2012.

Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, et al: Scintigrafia de ventilaţie-perfuzie este mai sensibilă decât CTPA cu multidetector în detectarea bolii pulmonare tromboembolice cronice ca cauză tratabilă a hipertensiunii pulmonare. J Nucl Med 48:680-684, 2007.

Wood P: Hipertensiune pulmonară cu referire specială la factorul vasoconstrictiv. Br Heart J 20:557-570, 1958.

Referinţe

Link J, Glazer C, Torres F, Chin K: Clasificarea internaţională a modificărilor de codificare a bolilor duc la scăderi profunde ale mortalităţii raportate prin hipertensiune arterială pulmonară idiopatică şi spitalizări: implicaţii pentru studiile de baze de date. Cufă 139:497-504,

2011.

Strange G, Playford D, Stewart S şi colab.: Hipertensiune pulmonară: prevalenţă şi mortalitate în cohorta de ecocardiografie Armadale. Heart 98:1805-1811, 2012.

Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, et al: Schimbarea demografiei, epidemiologiei şi supravieţuirea hipertensiunii arteriale pulmonare incidente: rezultate din registrul hipertensiunii pulmonare din Regatul Unit şi Irlanda. Am J Respir Crit Care Med 186:790-796,

2012.

Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ şi colab.: Un studiu epidemiologic al hipertensiunii arteriale pulmonare. Eur Respir J 30:104-109,

2007.

Romberg E: Uber sklerose der Lungenarterien. Dtsch Arch Klin Med 48:197-215, 1891.

Goodale F Jr, Thomas WA: Boala arterială pulmonară primară; observaţii cu referire specială la îngroşarea medială a arterelor mici şi a arteriolelor. AMA Arch Pathol 58:568-575, 1954.

Wood P: Boală cardiacă congenitală; o trecere în revistă a aspectelor sale clinice în lumina experienţei acumulate prin intermediul tehnicilor moderne. I. Br Med J 2:639-645, 1950.

Dresdale DT, Schultz M, Michtom RJ: Hipertensiune pulmonară primară. I. Studiu clinic şi hemodinamic. Am J Med 11:686-705, 1951.

Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al: Primary pulmonary hypertension. Un studiu naţional prospectiv. Ann Intern Med 107:216-223, 1987.

Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al: Hipertensiunea arterială pulmonară în Franţa: rezultate dintr-un registru naţional. Am J Respir Crit Care Med 173:1023-1030, 2006.

Frost AE, Badesch DB, Barst RJ, et al: Imaginea în schimbare a pacienţilor cu hipertensiune arterială pulmonară în Statele Unite: cum diferă REVEAL de registrele istorice şi non-US contemporane. Cufăr 139:128-137, 2011.

Hoeper MM, Huscher D, Ghofrani HA, et al: Pacienţi vârstnici diagnosticaţi cu hipertensiune arterială pulmonară idiopatică: rezultate din registrul COMPERA. Int J Cardiol 168(2):871-880, 2013.

McArdle JR, Trow TK, Lerz K: Hipertensiunea pulmonară la adulţii în vârstă. Clin Chest Med 28:717-733, vi, 2007.

Wood P: Hipertensiune pulmonară cu referire specială la factorul vasoconstrictiv. Br Heart J 20:557-570, 1958.

Heath D, Edwards JE: Patologia bolii vasculare pulmonare hipertensive; o descriere a şase grade de modificări structurale în arterele pulmonare, cu referire specială la defectele congenitale ale septului cardiac. Circulation 18:533-547, 1958.

Wagenvoort CA, Wagenvoort N: Hipertensiune pulmonară primară: un studiu patologic al vaselor pulmonare în 156 de cazuri diagnosticate clinic. Circulation 42:1163-1184, 1970.

Stacher E, Graham BB, Hunt JM, et al: Modern age pathology of pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 186:261-272, 2012.

Wagenvoort CA, Wagenvoort N, Takahashi T: Boala venoocluzivă pulmonară: implicarea arterelor pulmonare şi trecerea în revistă a literaturii. Hum Pathol 16:1033-1041, 1985.

Huertas A, Girerd B, Dorfmuller P, şi colab: Boala veno-ocluzivă pulmonară: progrese în managementul şi tratamentele clinice. Expert Rev Respir Med 5:217-229, test 230-231, 2011.

Tandon HD, Kasturi J: Modificări vasculare pulmonare asociate cu stenoza mitrală izolată în India. Br Heart J 37:26-36, 1975.

Delgado JF, Conde E, Sanchez V şi colab: Remodelarea vasculară pulmonară în hipertensiunea pulmonară datorată insuficienţei cardiace cronice. Eur J Heart Fail 7:1011-1016, 2005.

Magee F, Wright JL, Wiggs BR şi colab: Structura şi funcţia vasculară pulmonară în boala pulmonară obstructivă cronică. Thorax 43:183-189, 1988.

Jamison BM, Michel RP: Distribuţie diferită a leziunilor plexiforme în hipertensiunea pulmonară primară şi secundară. Hum Pathol 26:987-993, 1995.

Krowka MJ, Edwards WD: Un spectru de patologie vasculară pulmonară în hipertensiunea portopulmonară. Liver Transpl 6:241242, 2000.

Moser KM, Bloor CM: Leziuni vasculare pulmonare care apar la pacientii cu hipertensiune pulmonara tromboembolica cronica a vaselor majore. Chest 103:685-692, 1993.

Deng Z, Morse JH, Slager SL şi colab.: Hipertensiunea pulmonară primară familială (gena PPH1) este cauzată de mutaţii ale genei receptorului II al proteinei morfogenetice osoase. Am J Hum Genet 67:737-744, 2000.

2 7. Yuan JX, Aldinger AM, Juhaszova M, şi colab.: Canale K+ disfuncţionale tensionate în celulele musculare netede ale arterei pulmonare ale pacienţilor cu hipertensiune pulmonară primară. Circulation 98: 1400-1406, 1998.

Perros F, Montani D, Dorfmuller P şi colab: Expresia şi funcţia factorului de creştere derivat din trombocite în hipertensiunea arterială pulmonară idiopatică. Am J Respir Crit Care Med 178:81-88, 2008.

Yang X, Long L, Southwood M şi colab.: Semnalizarea Smad disfuncţională contribuie la proliferarea anormală a celulelor musculare netede în hipertensiunea arterială pulmonară familială. Circ Res 96:1053-1063, 2005.

Morrell NW, Yang X, Upton PD, et al: Răspunsuri de creştere modificate ale celulelor musculare netede ale arterei pulmonare de la pacienţii cu hipertensiune pulmonară primară la factorul de creştere transformator-beta (1) şi proteinele morfogenetice osoase. Circulation 104:790-795, 2001.

Christman BW, McPherson CD, Newman JH şi colab.: Un dezechilibru între excreţia tromboxanului şi a metaboliţilor prostaciclinei în hipertensiunea pulmonară. N Engl J Med 327:70-75, 1992.

Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D şi colab: Exprimarea endotelinei-1 în plămânii pacienţilor cu hipertensiune pulmonară. N Engl J Med 328:1732-1739, 1993.

Giaid A, Saleh D: Expresia redusă a sintetazei de oxid nitric endotelial în plămânii pacienţilor cu hipertensiune pulmonară. N Engl J Med 333:214-221, 1995.

Humbert M, Montani D, Perros F şi colab: Disfuncţia celulelor endoteliale şi discuţia între endoteliu şi celulele musculare netede în hipertensiunea arterială pulmonară. Vascul Pharmacol 49:113-118,

2008.

Bailey CL, Channick RN, Auger WR şi colab.: Scanări pulmonare cu perfuzie cu „probabilitate ridicată” în boala venoocluzivă pulmonară. Am J Respir Crit Care Med 162:1974-1978, 2000.

Rabiller A, Jais X, Hamid A, et al: Occult alveolar hemorrhage in pulmonary veno-oclusive disease. Eur Respir J 27:108-113, 2006.

Hachulla E, Gressin V, Guillevin L şi colab: Detectarea precoce a hipertensiunii arteriale pulmonare în scleroza sistemică: un studiu multicentric prospectiv la nivel naţional francez. Artrita Rheum 52:3792-3800,

2005.

Chang B, Schachna L, White B şi colab: Istoria naturală a hipertensiunii pulmonare uşoare-moderate şi factorii de risc pentru hipertensiunea pulmonară severă în sclerodermie. J Rheumatol 33:269-274,

2006.

Komocsi A, Vorobcsuk A, Faludi R, et al: Impactul manifestărilor cardiopulmonare asupra mortalităţii SSc: o revizuire sistematică şi meta-analiză a studiilor observaţionale. Reumatologie 51:10271036, 2012.

Kahler CM, Colleselli D: Hipertensiunea arterială pulmonară (HAP) în bolile ţesutului conjunctiv. Reumatologie 45(Suppl 3):iii11-iii13, 2006.

Vongpatanasin W, Brickner ME, Hillis LD, Lange RA: Sindromul Eisenmenger la adulţi. Ann Intern Med 128:745-755, 1998.

Oya H, Nagaya N, Uematsu M şi colab.: Prognostic slab şi factori înrudiţi la adulţii cu sindrom Eisenmenger. Am Heart J 143:739744, 2002.

Follath F, Burkart F, Schweizer W: Hipertensiune pulmonară indusă de medicamente? Br Med J 1:265-266, 1971.

Abenhaim L, Moride Y, Brenot F şi colab.: Medicamente pentru suprimarea apetitului şi riscul de hipertensiune pulmonară primară. Grupul internaţional de studiu al hipertensiunii pulmonare primare. N Engl J Med 335:609-616, 1996.

Barst RJ, Abenhaim L: Hipertensiune arterială pulmonară fatală asociată cu expunerea la fenilpropanolamină. Inima 90:e42, 2004.

Yakel DL Jr, Eisenberg MJ: Hipertensiunea arterială pulmonară la consumatorii cronici de cocaină intravenoasă. Am Heart J 130:398-399, 1995.

Chin KM, Channick RN, Rubin LJ: Utilizarea de metamfetamină este asociată cu hipertensiunea arterială pulmonară idiopatică? Cufăr 130:1657-1663, 2006.

Price L, Bouillon K, Wort SJ, Humbert M: Hipertensiune arterială pulmonară indusă de medicamente şi toxine. În Humbert M, Souza R, Simon- neau G, editori: Pulmonary vascular disorders, S. Karger, 2012, pp 76-84.

Montani D, Bergot E, Gunther S şi colab: Hipertensiune arterială pulmonară la pacienţii trataţi cu dasatinib. Circulaţie 125:2128-2137, 2012.

Mantz FA Jr, Craige E: Tromboza axului portal cu şunt portacav spontan şi cor pulmonale rezultat. AMA Arch Pathol 52:9197, 1951.

Naeye RL: Hipertensiune pulmonară „primară" cu hipertensiune portală coexistentă. Un studiu retrospectiv pe şase cazuri. Circulation 22:376-384, 1960.

Roberts KE, Fallon MB, Krowka MJ şi colab: Factori de risc genetici pentru hipertensiunea portopulmonară la pacienţii cu boală hepatică avansată. Am J Respir Crit Care Med 179:835-842, 2009.

Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D, Benhamou JP: Hipertensiunea pulmonară care complică hipertensiunea portală: prevalenţa şi relaţia cu hemodinamica splanhnică. Gastroenterology 100:520528, 1991.

Herve P, Lebrec D, Brenot F, et al: Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. Eur Respir J 11:1153-1166, 1998.

Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, et al: Portopulmonary hypertension: results from a 10-year screening algoritm. Hepatology 44:1502-1510, 2006.

Kuo PC, Plotkin JS, Johnson LB şi colab.: Caracteristici clinice distinctive ale hipertensiunii portopulmonare. Chest 112:980-986, 1997.

Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY şi colab.: Hemodinamică pulmonară şi mortalitate cardiopulmonară perioperatorie la pacienţii cu hipertensiune portopulmonară supuşi transplantului hepatic. Liver Transpl 6:443-450, 2000.

Swanson KL, Wiesner RH, Nyberg SL şi colab.: Supravieţuirea în hipertensiunea portopulmonară: experienţa Clinicii Mayo clasificată pe subgrupuri de tratament. Am J Transplant 8:2445-2453, 2008.

Opravil M, Sereni D: Istoria naturală a hipertensiunii arteriale pulmonare asociate cu HIV: tendinţe în era HAART. SIDA 22(Suppl 3):S35-S40, 2008.

Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF şi colab: Prevalenţa hipertensiunii arteriale pulmonare asociată cu HIV în era actuală a terapiei antiretrovirale. Am J Respir Crit Care Med 177:108-113, 2008.

Cool CD, Rai PR, Yeager ME, şi colab: Exprimarea herpesvirusului uman 8 în hipertensiunea pulmonară primară. N Engl J Med 349:11131122, 2003.

Bendayan D, Sarid R, Cohen A, şi colab: Absence of human herpesvirus 8 DNA sequences in pulmonar biopsies from Israelian patients with pulmonary arterial hipertensiune. Respiraţie 75:155-157, 2008.

Bresser P, Cornelissen MI, van der Bij W, et al: Hipertensiunea arterială pulmonară idiopatică la pacienţii caucazieni olandezi nu este asociată cu infecţia cu virusul herpes uman-8. Respir Med 101:854-856,

2007.

Mesa RA, Edell ES, Dunn WF, Edwards WD: Infecţia cu virusul imunodeficienţei umane şi hipertensiunea pulmonară: două cazuri noi şi o revizuire a 86 de cazuri raportate. Mayo Clin Proc 73:3 7-45, 1998.

Degano B, Guillaume M, Savale L, et al: Hipertensiunea arterială pulmonară asociată cu HIV: factori de supravieţuire şi de prognostic în era terapeutică modernă. SIDA 24:67-75, 2010.

Viar WN, Harrison TR: Durerea toracică în asociere cu hipertensiunea pulmonară; asemănarea sa cu durerea bolii coronariene. Circulation 5:1-11, 1952.

Gold FL, Bache RJ: Fluxul sanguin transmural al ventriculului drept în timpul hipertensiunii arteriale pulmonare acute la câinele sedat. Dovezi pentru ischemie subendocardică în ciuda rezervei reziduale de vasodilatator. Circ Res 51:196-204, 1982.

Mesquita SM, Castro CR, Ikari NM şi colab.: Probabilitatea de compresie a arterei coronare principale stângi bazată pe diametrul trunchiului pulmonar la pacienţii cu hipertensiune pulmonară. Am J Med 116:369-374,

2004.

Sitbon O, Humbert M, Jais X şi colab: răspuns pe termen lung la blocanţii canalelor de calciu în hipertensiunea arterială pulmonară idiopatică. Circulation 111:3105-3111, 2005.

Cantu J, Wang D, Safdar Z: Implicaţii clinice ale hemoptiziei la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară. Int J Clin Pract Suppl 177:5-12, 2012.

Dantzker DR, Bower JS: Mecanismele anormalităţii schimbului de gaze la pacienţii cu boală vasculară pulmonară obliterativă cronică. J Clin Invest 64:1050-1055, 1979.

Worsley DF, Palevsky HI, Alavi A: Scanarea pulmonară prin ventilaţie-perfuzie în evaluarea hipertensiunii pulmonare. J Nucl Med 35:793-796, 1994.

D'Alonzo GE, Bower JS, Dantzker DR: Diferenţierea pacienţilor cu hipertensiune pulmonară primară şi tromboembolica. Chest 85:457-461, 1984.

Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, et al: Scintigrafia de ventilaţie-perfuzie este mai sensibilă decât CTPA cu multidetector în detectarea bolii pulmonare tromboembolice cronice ca cauză tratabilă a hipertensiunii pulmonare. J Nucl Med 48:680-684, 2007.

Scharf SM, Feldman NT, Graboys TB, Wellman JJ: Defect ventilator restrictiv la un pacient cu hipertensiune pulmonară primară. Am Rev Respir Dis 118:409-413, 1978.

Matucci-Cerinic M, Steen V, Nash P, Hachulla E: Complexitatea gestionării sclerozei sistemice: screening și diagnostic. Reumatologie 48(Suppl 3):iii8-iii13, 2009.

Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T și colab: Corelații clinice și semnificația prognostică a testului de mers pe șase minute la pacienții cu hipertensiune pulmonară primară. Comparație cu testul de efort cardiopulmonar. Am J Respir Crit Care Med 161:487-492, 2000.

Minai OA, Gudavalli R, Mummadi S, et al: Recuperarea ritmului cardiac prezice agravarea clinică la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară. Am J Respir Crit Care Med 185:400-408, 2012.

Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al: Ghid pentru diagnosticul și tratamentul hipertensiunii pulmonare: grupul operativ pentru diagnosticul și tratamentul hipertensiunii pulmonare al Societății Europene de Cardiologie (ESC) și al Societății Europene de Respirație (ERS), aprobat de Societatea Internațională de Transplant de Inimă și Plămân (ISHLT). Eur Heart J 30:2493-2537, 2009.

Lew W, Karliner JS: Evaluarea ecogramei valvei pulmonare la subiecții normali și la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară. Br Heart J 42:147-161, 1979.

Forfia PR, Vachiery JL: Ecocardiografia în hipertensiunea arterială pulmonară. Am J Cardiol 110:16S-24S, 2012.

D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al: Supraviețuirea la pacienții cu hipertensiune pulmonară primară. Rezultate dintr-un registru național prospectiv. Ann Intern Med 115:343-349, 1991.

Sitbon O, Humbert M, Nunes H și colab.: Infuzia de epoprostenol intravenos pe termen lung în hipertensiunea pulmonară primară: factori de prognostic și supraviețuire. J Am Coll Cardiol 40:780-788, 2002.

Jing ZC, Xu XQ, Han ZY și colab.: Studiu de registru și supraviețuire la pacienții chinezi cu hipertensiune arterială pulmonară idiopatică și familială. Cufăr 132:373-379, 2007.

Thenappan T, Shah SJ, Rich S și colab.: Supraviețuirea în hipertensiunea arterială pulmonară: o reevaluare a ecuației de stratificare a riscului NIH. Eur Respir J 35:1079-1087, 2010.

Galie N, Manes A, Negro L și colab: O meta-analiză a studiilor randomizate controlate în hipertensiunea arterială pulmonară. Eur Heart J 30:394-403, 2009.

Mereles D, Ehlken N, Kreuscher S, et al: Exerciţiile şi antrenamentul respirator îmbunătăţesc capacitatea de efort şi calitatea vieţii la pacienţii cu hipertensiune pulmonară cronică severă. Circulaţie 114:14821489, 2006.

Fox BD, Kassirer M, Weiss I, et al: Reabilitarea ambulatorie îmbunătăţeşte capacitatea de efort la pacienţii cu hipertensiune pulmonară. J Card Fail 17:196-200, 2011.

Roubinian N, Elliott CG, Barnett CF şi colab: Efectele călătoriilor cu aer comercial asupra pacienţilor cu hipertensiune pulmonară călătorii cu aer şi hipertensiune pulmonară. Cufă 142:885-892, 2012.

Nelson DM, Main E, Crafford W, Ahumada GG: Insuficienţă cardiacă peripartum datorată hipertensiunii pulmonare primare. Obstet Gynecol 62:58s-63s, 1983.

Bendayan D, Hod M, Oron G şi colab.: Rezultatul sarcinii la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară care primesc terapie cu prostaciclină. Obstet Gynecol 106:1206-1210, 2005.

Bedard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA: S-au înregistrat progrese în ceea ce priveşte rezultatele sarcinii în rândul femeilor cu hipertensiune arterială pulmonară? Eur Heart J 30:256-265, 2009.

Santiago-Munoz P: Opţiuni contraceptive pentru pacientul cu hipertensiune arterială pulmonară. Adv Pulm Hypertens 10(3):167-172,

2011.

Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG şi colab.: Hipertensiune arterială pulmonară: caracteristici de bază din Registrul REVEAL. Cufăr 137:376-387, 2010.

Johnson SR, Mehta S, Granton JT: Anticoagularea în hipertensiunea arterială pulmonară: o revizuire sistematică calitativă. Eur Respir J 28:999-1004, 2006.

Johnson SR, Granton JT, Tomlinson GA şi colab.: Warfarina în hipertensiunea arterială pulmonară idiopatică asociată sclerozei sistemice.

O abordare bayesiană pentru evaluarea tratamentului pentru boli mai puţin frecvente. J Rheumatol 39:276-285, 2012.

96a. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA şi colab.: Anticoagularea şi supravieţuirea în hipertensiunea arterială pulmonară: rezultate din Registrul comparativ, prospectiv al terapiilor noi iniţiate pentru hipertensiune pulmonară (COMPERA). Circulaţie 129:57-65, 2014.

McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al: ACCF/AHA 2009 document de consens de experţi privind hipertensiunea pulmonară: un raport al Colegiului American de Cardiologie Task Force on Expert Consensus Documents şi American Heart Association dezvoltat în

colaborare cu American College of Chest Physicians; Societatea Americană Toracică, Inc.; şi Asociaţia Hipertensiunii Pulmonare. J Am Coll Cardiol 53:1573-1619, 2009.

Adam SS, McDuffie JR, Ortel TL, Williams JW Jr: Eficacitatea comparativă a warfarinei şi a noilor anticoagulante orale pentru gestionarea fibrilaţiei atriale şi a tromboembolismului venos: o revizuire sistematică. Ann Intern Med 157:796-807, 2012.

Delbeck M, Nickel KF, Perzborn E şi colab.: Un rol pentru factorul de coagulare Xa în hipertensiunea arterială pulmonară experimentală. Cardiovasc Res 92:159-168, 2011.

Shen L, Shen J, Pu J, He B: Aspirina atenuează hipertensiunea arterială pulmonară la şobolani prin reducerea nivelurilor plasmatice de 5-hidroxitriptamină. Cell Biochem Biophys 61:23-31, 2011.

Kawut SM, Bagiella E, Lederer DJ şi colab.: Studiu clinic randomizat de aspirină şi simvastatină pentru hipertensiune arterială pulmonară: ASA-STAT. Circulation 123:2985-2993, 2011.

Oxigenoterapia la domiciliu pe termen lung în corul pulmonar hipoxic cronic care complică bronşita cronică şi emfizemul. Raportul Grupului de lucru al Consiliului de Cercetare Medicală. Lancet 1:681-686, 1981.

Terapia cu oxigen continuă sau nocturnă în boala pulmonară obstructivă cronică hipoxemică: un studiu clinic. Grupul de probă pentru terapie cu oxigen nocturn. Ann Intern Med 93:391-398, 1980.

Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T şi colab.: Oxigenoterapia nocturnă la pacienţii cu sindromul Eisenmenger. Am J Respir Crit Care Med 164:1682-1687, 2001.

Bush A, Busst C, Booth K şi colab.: Prostaciclina sporeşte efectul vasodilatator pulmonar selectiv al oxigenului la copiii cu boală cardiacă congenitală? Circulation 74:135-144, 1986.

Barst RJ, Rubin LJ, Long WA şi colab.: O comparaţie a epoprostenolului intravenos continuu (prostaciclină) cu terapia convenţională pentru hipertensiunea pulmonară primară. N Engl J Med 334:296-301, 1996.

Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ şi colab.: Terapia cu Bosentan pentru hipertensiunea arterială pulmonară. N Engl J Med 346:896-903, 2002.

Damman K, van Deursen VM, Navis G, et al: Creşterea presiunii venoase centrale este asociată cu afectarea funcţiei renale şi mortalitatea la un spectru larg de pacienţi cu boli cardiovasculare. J Am Coll Cardiol 53:582-588, 2009.

Murray MD, Deer MM, Ferguson JA şi colab.: Studiu randomizat deschis al torsemidului în comparaţie cu terapia cu furosemid pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Am J Med 111:513-520, 2001.

Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al: Efectul spironolactonei asupra morbidităţii şi mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă. Investigatorii studiului de evaluare randomizat Aldactone. N Engl J Med 341:709-717, 1999.

Din P. Ortiz C: Hipertensiune pulmonară primară şi fentolamină orală. Ann Intern Med 91:495-496, 1979.

Weir EK, Rubin LJ, Ayres SM şi colab.: Administrarea acută de vasodilatatoare în hipertensiunea pulmonară primară. Experienţă de la National Institutes of Health Registry privind hipertensiunea pulmonară primară. Am Rev Respir Dis 140:1623-1630, 1989.

Leier CV, Bambach D, Nelson S şi colab.: Captopril în hipertensiunea pulmonară primară. Circulation 67:155-161, 1983.

Rubin LJ, Peter RH: Terapia orală cu hidralazină pentru hipertensiunea pulmonară primară. N Engl J Med 302:69-73, 1980.

Rich S, Kaufmann E, Levy PS: Efectul dozelor mari de blocante ale canalelor de calciu asupra supravieţuirii în hipertensiunea pulmonară primară. N Engl J Med 327:76-81, 1992.

Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, et al: Algoritm de tratament actualizat bazat pe dovezi în hipertensiunea arterială pulmonară. J Am Coll Cardiol 54:S78-S84, 2009.

Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD şi colab.: Epoprostenol intravenos continuu pentru hipertensiunea pulmonară datorată spectrului de sclerodermie al bolii. Un studiu randomizat, controlat. Ann Intern Med 132:425-434, 2000.

McLaughlin VV, Shillington A, Rich S: Supravieţuirea în hipertensiunea pulmonară primară: impactul terapiei cu epoprostenol. Circulation 106:1477-1482, 2002.

Simonneau G, Barst RJ, Galie N şi colab.: Perfuzie subcutanată continuă de treprostinil, un analog de prostaciclină, la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară: un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo. Am J Respir Crit Care Med 165:800-804, 2002.

Hiremath J, Thanikachalam S, Parikh K şi colab.: Îmbunătăţirea exerciţiului şi modificările biomarkerilor plasmatici cu terapia intravenoasă cu treprostinil pentru hipertensiunea arterială pulmonară: un studiu controlat cu placebo. J Heart Lung Transplant 29:137-149, 2010.

Tapson VF, Gomberg-Maitland M, McLaughlin VV, et al: Siguranţa şi eficacitatea treprostinilului IV pentru hipertensiunea arterială pulmonară: un studiu prospectiv, multicentric, deschis, de 12 săptămâni. Cufăr 129:683688, 2006.

Gomberg-Maitland M, Tapson VF, Benza RL şi colab.: Tranziţia de la epoprostenol intravenos la treprostinil intravenos în hipertensiunea pulmonară. Am J Respir Crit Care Med 172:1586-1589, 2005.

Jing ZC, Parikh K, Pulido T şi colab.: Eficacitatea şi siguranţa monoterapiei orale cu treprostinil pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare: un studiu randomizat, controlat. Circulaţie 127:624-633,

2013.

Tapson VF, Jing ZC, Xu KF şi colab.: Treprostinil oral pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare la pacienţii care primesc terapie de fundal cu antagonist al receptorului de endotelină şi inhibitor al fosfodiesterazei de tip 5 (studiul FREEDOM-C2): un studiu controlat randomizat. Cufă 144:952-958, 2013.

Tapson VF, Torres F, Kermeen F şi colab.: Treprostinil oral pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare la pacienţii sub tratament de fundal cu antagonist al receptorului de endotelină şi/sau cu inhibitor al fosfodiesterazei de tip 5 (studiul FREEDOM-C): un studiu controlat randomizat. Cufăr 142:1383-1390, 2012.

McLaughlin VV, Gaine SP, Barst RJ şi colab.: Eficacitatea şi siguranţa treprostinilului: un analog de epoprostenol pentru hipertensiunea pulmonară primară. J Cardiovasc Pharmacol 41:293-299, 2003.

Benza RL, Gomberg-Maitland M, Naeije R şi colab.: Factori de prognostic asociaţi cu supravieţuirea crescută la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară trataţi cu treprostinil subcutanat în studii randomizate, controlate cu placebo. J Heart Lung Transplant 30:982-989, 2011.

Rich S, McLaughlin VV: Efectele terapiei cronice cu prostaciclină asupra debitului cardiac şi simptomelor în hipertensiunea pulmonară primară. J Am Coll Cardiol 34:1184-1187, 1999.

Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, et al: Tratamentul hipertensiunii pulmonare primare cu prostaciclină intravenoasă continuă (epoprostenol). Rezultatele unui studiu randomizat. Ann Intern Med 112: 485-491, 1990.

Olschewski H, Simonneau G, Galie N şi colab.: Iloprost inhalat pentru hipertensiune pulmonară severă. N Engl J Med 347:322-329, 2002.

McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ şi colab.: Adăugarea de treprostinil inhalat la terapia orală pentru hipertensiunea arterială pulmonară: un studiu clinic controlat randomizat. J Am Coll Cardiol 55:19151922, 2010.

Channick R, Badesch DB, Tapson VF şi colab.: Efectele bosentanului dual antagonist al receptorului de endotelină la pacienţii cu hipertensiune pulmonară: un studiu controlat cu placebo. J Heart Lung Transplant 20:262-263, 2001.

Channick RN, Simonneau G, Sitbon O şi colab.: Efectele bosentanului dublu antagonist al receptorului de endotelină la pacienţii cu hipertensiune pulmonară: un studiu randomizat controlat cu placebo. Lancet 358:1119-1123, 2001.

Galie N, Badesch D, Oudiz R, et al: Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 46:529-535, 2005.

Channick RN, Galie N, Ghofrani HA, et al: Macitentan reduce spitalizările legate de HAP: rezultate din studiul randomizat controlat SERAPHIN. ATS Journals 187:A3527, 2013.

Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al: Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 353:2148-2157,

2005.

Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al: Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. Circulaţie 119:2894-2903,

2009.

Cordell WH, Maturi RK, Costigan TM şi colab.: Efectele retiniene ale 6 luni de utilizare zilnică a tadalafilului sau sildenafilului. Arch Ophthalmol 127:367-373, 2009.

Lang M, Kojonazarov B, Tian X şi colab.: Stimulator solubil de guanilat ciclază riociguat ameliorează hipertensiunea pulmonară indusă de hipoxie şi SU5416 la şobolani. PLoS One 7:e43433, 2012.

Humbert M, şi colab.: Eficacitatea riociguatului la pacienţii pretrataţi versus pacienţii naivi cu hipertensiune arterială pulmonară (HAP) în studiul de fază III PATENT-1. Am J Respir Crit Care Med A3534,

10.1164/ajrccm-conference.2013.187.1_MeetingAbstracts .A3534.

Simonneau G, Rubin LJ, Galie N şi colab.: Adăugarea de sildenafil la terapia pe termen lung cu epoprostenol intravenos la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară: un studiu randomizat. Ann Intern Med 149:521530, 2008.

McLaughlin VV, Badesch DB, Delcroix M şi colab.: Puncte finale şi design de studiu clinic în hipertensiunea arterială pulmonară. J Am Coll Cardiol 54:S97-S107, 2009.

Peacock A, Keogh A, Humbert M: Puncte finale în hipertensiunea arterială pulmonară: rolul agravării clinice. Curr Opin Pulm Med 16(Suppl 1):S1-S9, 2010.

Mathai SC, Puhan MA, Lam D, Wise RA: Diferenţa minimă importantă în testul de mers de 6 minute pentru pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară. Am J Respir Crit Care Med 186:428-433,

2012.

Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al: Ghidurile internaţionale pentru selecţia candidaţilor la transplant pulmonar: actualizare 2006 - un raport de consens de la Consiliul Ştiinţific

Pulmonar al Societăţii Internaţionale pentru Transplantul Inimii şi Plămânilor. J Heart Lung Transplant 25:745-755, 2006.

Chen H, Shiboski SC, Golden JA şi colab.: Impactul scorului de alocare pulmonară asupra transplantului pulmonar pentru hipertensiunea arterială pulmonară. Am J Respir Crit Care Med 180:468-474, 2009.

Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, şi colab.: Registrul Societăţii Internaţionale pentru Transplantul de Inimă şi Plămân: al 29-lea raport de transplant pulmonar şi inimă-plămân pentru adulţi-2012. J Heart Lung Transplant 31:1073-1086, 2012.

McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al: document de consens ACCF/AHA 2009 privind hipertensiunea pulmonară: un raport al Colegiului American de Cardiologie Task Force on Expert Consensus Documents şi American Heart Association: dezvoltat în colaborare cu American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc. şi Pulmonary Association. Circulaţie 119:2250-2294, 2009.

McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB şi colab.: Supravieţuirea cu bosentan de primă linie la pacienţii cu hipertensiune pulmonară primară. Eur Respir J 25:244-249, 2005.

Benza RL, Miller DP, Barst RJ, et al: O evaluare a supravieţuirii pe termen lung de la momentul diagnosticului în hipertensiunea arterială pulmonară din Registrul REVEAL. Cufăr 142:448-456, 2012.

Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al: Ambrisentan pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare: rezultate ale ambrisentanului în hipertensiunea arterială pulmonară, studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric, de eficacitate (ARIES) 1 şi 2. Circulation 117:3010-300819.

Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al: Macitentan şi morbiditatea şi mortalitatea în hipertensiunea arterială pulmonară. N Engl J Med 369:809-818, 2013.

Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, et al: Riociguat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare. N Engl J Med 369:330340, 2013.

Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, şi colab: Combinaţie de bosentan cu epoprostenol în hipertensiunea arterială pulmonară: RESPIRAŢI-2. Eur Respir J 24:353-359, 2004.

McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A şi colab.: Studiu randomizat privind adăugarea de iloprost inhalat la bosentanul existent în hipertensiunea arterială pulmonară. Am J Respir Crit Care Med 174:1257-1263, 2006.

Hoeper MM, Leuchte H, Halank M şi colab: Combinarea iloprost inhalat cu bosentan la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară idiopatică. Eur Respir J 28:691-694, 2006.

Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al: Terapia cu Bosentan la pacienţii cu sindrom Eisenmenger: un studiu multicentric, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo. Circulaţie 114:48-54,

2006.

Galie N, Rubin L, Hoeper M, et al: Tratamentul pacienţilor cu hipertensiune arterială pulmonară uşor simptomatică cu bosentan (studiu EARLY): un studiu controlat, dublu-orb, randomizat. Lancet 371:2093-2100, 2008.

Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, et al: Selexipag: un agonist oral, selectiv al receptorilor de prostaciclină pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare. Eur Respir J 40:874-880, 2012.

HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ DATORITĂ BOLII PLAMÂNARE

CHRISTOPHER F. BARNETT, MD, MPH • TERESA DE MARCO, MD

INTRODUCERE

EPIDEMIOLOGIA HIPERTENSIUNII PULMONARE DATORITĂ A BOLILOR PLAMÂNARE

Prevalenţa

Boala pulmonară obstructivă cronică Fibroză pulmonară idiopatică

Alte boli pulmonare

MODIFICĂRI PATOLOGICE ŞI PATOGENEZĂ

Remodelarea vasculară pulmonară

Patogeneza

Peptide natriuretice de tip B

TRATAMENT

Tratamente utile la toţi pacienţii cu PH-LD

Tratamente care pot fi luate în considerare la pacienţi selectaţi

Tratamentul insuficienței RV decompensate

INTRODUCERE

Acest capitol se va concentra asupra hipertensiunii pulmonare (HP) care rezultă din bolile pulmonare cronice. Aceasta este o complicație clinică comună și semnificativă a bolii pulmonare și este o HP care diferă de celelalte tipuri atât prin cauzalitate, cât și ca abordare terapeutică. Actuala (2013) „Clasificarea clinică actualizată a hipertensiunii pulmonare" (Tabelul 59-1) servește la definirea terminologiei utilizate în acest capitol și în Capitolul 58.1 Aceste grupuri sunt clasificate în funcție de procesul patologic de bază care duce la HP. Rețineți că termenul de hipertensiune arterială pulmonară (HAP) se referă în mod specific la bolile din grupa 1, inclusiv la HAP idiopatică. PH este utilizat pentru PH în grupurile 2, 3, 4 și 5. PH datorată bolii pulmonare (PH-LD) este clasificată în grupa 3. Acesta este PH care va fi subiectul acestui capitol. Grupa 1 HP (HAP) este tratată în capitolul 58, iar grupa 4 (HTP tromboembolic cronic) este tratată în capitolul 57.

În edițiile anterioare, titlul acestui capitol era „Cor Pulmonale". Din punct de vedere istoric, nu a existat un consens cu privire la definiția termenului cor pulmonale.2,3 Astăzi, termenul cor pulmonale se referă în general la anomalii ale structurii și funcției inimii drepte care se dezvoltă în cadrul bolii pulmonare și/sau hipoxemiei, inclusiv boala pulmonară parenchimatoasă, afectarea ventilației sau hipoxemie la altitudine mare. Cor pulmonale se dezvoltă secundar hipertensiunii pulmonare, caracterizată prin creșteri ale rezistenței vasculare pulmonare (PVR) și ale presiunii arterei pulmonare (Ppa), care determină creșterea postsarcină a ventriculului drept și, la pacienții susceptibili, progresează în cele din urmă spre insuficiență ventriculară dreaptă.

Dezvoltarea HP și cor pulmonale ulterioară la pacienții cu boală pulmonară este importantă din punct de vedere clinic deoarece este frecventă și este asociată cu morbiditate și mortalitate crescute. Într-o serie mare bazată pe comunitate, PH-LD a fost a doua cea mai frecventă cauză de HP după boala cardiacă stângă4 (Fig. 59-1). Datele disponibile arată că aproape toate tipurile de boală pulmonară avansată pot fi complicate de HP și, în cele din urmă, pot evolua spre insuficiență cardiacă dreaptă. Cu toate acestea, pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) și fibroză pulmonară idiopatică (IPF) vor fi în centrul acestui capitol. La fel ca la toți pacienții cu HP, o evaluare diagnostică amănunțită și exhaustivă este critică pentru a determina cauza primară a HP și pentru a identifica condițiile concomitente care ar putea agrava HP și insuficiența cardiacă dreaptă. Diferitele grupe de HP afectează diferite zone ale circulației pulmonare (Fig. 59-2); cu toate acestea, chiar și cele care afectează arteriolele pulmonare au un proces patologic și un răspuns diferit la tratament. Distingerea între grupul 3 PH-LD și grupul 1 HAP este deosebit de importantă deoarece aceste boli sunt distincte patologic și clinic și răspund diferit la

tratament. Cel mai bun tratament al pacienţilor cu PH-LD şi cor pulmonale ulterior continuă să fie managementul optim al bolii pulmonare de bază, corectarea hipoxemiei şi luarea în considerare în timp util a transplantului pulmonar.

EPIDEMIOLOGIA HIPERTENSIUNII PULMONARE DATORITĂ A BOLILOR PLAMÂNARE

PREVALENTA

Prevalenţa HP în rândul pacienţilor cu boală pulmonară cunoscută a fost evaluată în numeroase studii. Studiile disponibile suferă de limitări semnificative, inclusiv definiţii inconsecvente ale HP şi utilizarea frecventă a ecocardiografiei, mai degrabă decât cateterizarea inimii drepte pentru a evalua hemodinamica. În plus, cohortele de pacienţi sunt adesea eterogene şi, în general, nu au fost efectuate evaluări cuprinzătoare pentru a exclude alte cauze importante şi comune de HP (de exemplu, HP tromboembolice cronică şi boala cardiacă stângă).

Tabelul 59-1 Grupa 3 PH aşa cum este prezentat în al cincilea

Clasificarea clinică a hipertensiunii pulmonare la Simpozionul Mondial (2013)*

GRUPA 1: HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ PULMONARĂ (HAP)

GRUPA 1': BOALA VENO-OCLUZIVĂ PULMONARĂ (PVOD)

ŞI/SAU HEMANGIOMATOZA CAPILARĂ PULMONARĂ (PCH)

GRUPA 1'' HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ PERSISTENTĂ A NOULUI NĂSCUT

GRUPA 2: HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ DATORITĂ BOLII INIMA STÂNGĂ

GRUPA 3: HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ DATORITĂ BOLILOR PLAMÂNARE ŞI/SAU HIPOXIE

BPOC

Boala pulmonară interstiţială

Alte boli pulmonare cu model mixt restrictiv şi obstructiv

Respiraţie tulburată de somn

Tulburări de hipoventilaţie alveolară

Expunerea cronică la altitudine mare

Boli pulmonare de dezvoltare

GRUPA 4: HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ CRONICĂ TROMBOEMBOLICĂ (CTEPH)

GRUPUL 5: HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ CU MECANISME MULTIFACTORIAL NECLARE
*Consultaţi Tabelul 58-1 pentru clasificarea completă.

Etiologia HP într-un studiu comunitar mare

Diverse

(grupul 5) pulmonar

hipertensiune arterială

Boli
pulmonare
(grupa 3)

Figura 59-1 Prevalenţa hipertensiunii pulmonare după cauză într-un studiu comunitar amplu. Reţineţi că boala cardiacă stângă este de departe cea mai frecventă cauză a hipertensiunii pulmonare, în timp ce boala pulmonară cronică este a doua cea mai frecventă cauză. (Date de la Strange G, Playford D, Stewart S, et al: Pulmonary hypertension: prevalence and mortality in the Armadale echocardiography cohort. Heart 98:1805-1811,2012.)

HAP (grupul 1)
PH-LD (grupul 3)
HPTEC (grupul 4)

BOALA PULMONARĂ OBSTRUCTIVA CRONICĂ

Boala pulmonară cel mai frecvent asociată cu HP este BPOC (PH-BPOC), care este de departe cea mai frecventă cauză a cor pulmonale, reprezentând mai mult de 80% din toate cazurile.5 Cu toate acestea, prevalenţa estimată a HP la pacienţii cu BPOC cunoscută variază dramatic – de la 2,7% la 90,8%6,7 – în funcţie de definiţia populaţiei şi de studiul HP.

Definiţia standard a PH în această populaţie, ca şi în alte populaţii, este o Ppa (Ppa) medie mai mare de 25 mm Hg, deşi unele studii au folosit valori limită diferite (de exemplu, 20 mm Hg). Etalonul de aur pentru această măsurătoare este cateterismul cardiac corect. O măsurătoare mai convenabilă, dar mai puţin precisă, este ecocardiografia care necesită un jet de regurgitare tricuspidiană pentru a măsura gradientul de presiune pe valvă şi, astfel, a estima presiunea sistolica a arterei pulmonare (PASP). Estimările ecocardiografice ale PASP sunt posibile numai la acei pacienţi cu un jet regurgitant tricuspidian măsurabil şi se ştie că supraestimează şi subestimează PASP adevărat.

Un studiu timpuriu al cateterizării inimii drepte la 175 de pacienţi cu BPOC severă a arătat că 35,4% dintre pacienţi aveau un Ppa mai mare sau egal cu 20 mm Hg şi 9,7% aveau un Ppa mai mare de 30 mm Hg.8 Într-un alt studiu, valorile hemodinamice invazive au fost

evaluate la 120 de pacienţi cu obstrucţie severă a fluxului de aer în timpul prezis de FEV1. înscrierea la National Emfisema Treatment Trial. În această cohortă, 90,8% dintre pacienţi au avut un Ppa mai mare de 20 mm Hg, dar doar 5% au avut un Ppa mai mare de 35 mm Hg. Important, presiunea capilară pulmonară (Ppw) a fost mai mare de 12 mm Hg la 61,4% dintre pacienţi şi mai mare de 20 mm Hg la 6,4% dintre pacienţi, sugerând că insuficienţa cardiacă stângă a contribuit important la HP în această populaţie. Regurgitarea tricuspidiană a fost adecvată pentru estimarea PASP la 105 pacienţi şi, dintre aceştia, 60% aveau un PASP mai mare sau egal cu 35 mm Hg şi au fost clasificaţi ca având PH.

Figura 59-3 Severitatea hipertensiunii pulmonare la pacienţii cu BPOC dintr-o cohortă mare franceză. Deşi creşterea presiunii arteriale pulmonare este frecventă la pacienţii cu BPOC, hipertensiunea pulmonară severă este neobişnuită. Pentru mulţi dintre pacienţii cu hipertensiune pulmonară severă din această cohortă, o altă problemă medicală, cum ar fi boala tromboembolă cronică sau boala cardiacă stângă, a fost considerată cauza principală a hipertensiunii pulmonare. (Din Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E: Pulmonary hypertension in COPD. Eur Respir J 32:1371-1385, 2008. Fig. 1; pe baza datelor de la Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al: Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease Crit Care Am J. Respir. 172:189-194, 2005. doi:10.1183/09031936.00015608 Reproducere cu permisiunea Societăţii Europene de Respiraţie.)

Într-un studiu bine conceput, 998 de pacienţi au fost supuşi cateterismului cardiac drept la un centru de referinţă din Franţa, ca parte a evaluării insuficienţei respiratorii cronice; HP severă, definită ca Ppa mai mare sau egală cu 40 mm Hg, a fost diagnosticată la 27 de pacienţi (2,7%) (Fig. 59-3). O altă cauză a HP a fost găsită la 16 pacienţi, rezultând un diagnostic final de HP secundară BPOC la doar 11 pacienţi (1,1%). În comparaţie cu alţi pacienţi din cohortă, pacienţii cu HP severă au avut valori mai scăzute de Dlco şi Pco2 şi Po2 arterial. Pacienţii cu HP severă au avut, de asemenea, indici cardiaci mai mici şi presiuni mai mari în atriul drept, ceea ce sugerează o funcţie redusă a ventriculului drept.

Aceste studii demonstrează că HP uşoară este comună în rândul pacienţilor stabili cu BPOC. Este important că anomalii hemodinamice mai severe au fost observate doar la un număr foarte mic de pacienţi şi, printre aceşti pacienţi, alte cauze ale HP au fost frecvente.

Examinarea cohortelor de pacienţi supuşi evaluării pentru transplant pulmonar este utilă deoarece includ o populaţie de pacienţi relativ omogenă cu date hemodinamice complete; cu toate acestea, ei reprezintă o cohortă cu boală pulmonară deosebit de avansată la care PH ar putea fi de aşteptat să fie mai frecventă şi mai severă.

Un studiu retrospectiv recent a folosit datele de cateterizare a inimii drepte din baza de date Organ Procurement and Transplantation Network pentru a studia HP la 4930 de pacienţi cu BPOC listaţi pentru transplant pulmonar.10 Prevalenţa HP uşoară şi moderată definită ca un

Ppa mai mare sau egal cu 25 mm Hg și mai mic de 35 mm Hg cu un Ppw mai mic de 13 sau 4% Hg. prevalența PH severă definită ca un Ppa mai mare sau egal cu 35 mm Hg cu o presiune în pană mai mică sau egală cu 15 mm Hg a fost de 4,0%. Un număr semnificativ de pacienți, 17,2%, au avut o PPa mai mare sau egală cu 25 mm Hg, dar și o Ppw mai mare de 15 mm Hg. În plus, Ppw a fost mai mare de 15 mm Hg la aproximativ 50% dintre pacienții cu Ppa mai mare sau egală cu 31 mm Hg, demonstrând că presiunile crescute de umplere a inimii stângi sunt frecvente la această populație și pot contribui semnificativ la HP. Rezultatele au fost similare într-un alt studiu pe 409 de pacienți cu BPOC supuși evaluării pentru transplant pulmonar în Danemarca.11 În acest studiu, 36% dintre pacienți aveau PH cu un Ppa mai mare sau egal cu 25 mm Hg, Ppw mai mic sau egal cu 15 mm Hg și 13% au avut un Ppa mai mare sau egal cu 25 mm Hg, dar și Hp mai mare de 25 mm Hg. Doar 6 (1,5%) pacienți au avut o PPa mai mare sau egală cu 40 mm Hg. La această populație, PH a fost asociată cu prezența unei hipoxemie mai severe și cu valori mai scăzute ale VEMS. Similar cu studiile discutate anterior, pacienții evaluați pentru transplant au frecvent creșteri ale PPA; cu toate acestea, există o prevalență scăzută a HP severă și o proporție semnificativă de pacienți au Ppw crescută, ceea ce sugerează o contribuție a insuficienței cardiace stângi.

Există date longitudinale limitate referitoare la PH-BPOC; totuși, progresia HP la acești pacienți pare a fi lentă.12 Printre pacienții cărora se găsește că au Ppa normal în repaus, modificările hemodinamicii pulmonare sunt frecvent minime în timp. De exemplu, într-un grup de 61 de pacienți fără HP inițială, toți având hipoxemie arterială, un al doilea cateterism al inimii drepte, aproape 8 ani mai târziu, a evidențiat o modificare medie a PPA de la 15,5 ± 2,4 la 19,6 ± 7,0 mm Hg13. 7,7 ± 6,0 până la 31,0 ± 9,3 mm Hg, după 5 ani.14 O creștere de 5 mm Hg sau mai mult a fost observată la aproximativ o treime dintre pacienți și a fost în mod clar legată de agravarea hipoxemiei.

La pacienții cu BPOC prezența HP este importantă din punct de vedere clinic deoarece este asociată cu o toleranță mai slabă la efort și supraviețuire în comparație cu pacienții cu BPOC fără HP. În studiul retrospectiv al bazei de date de prelevare de organe, distanța de mers pe jos de 6 minute (6MWD) a fost în medie cu 28 m mai mică la pacienții cu HP comparativ cu cei cu hemodinamică normală; în plus, Ppa a fost un predictor independent al unui 6MWD scăzut într-un model multivariat. În acest studiu, riscul ajustat de deces pe lista de transplant a fost semnificativ crescut la pacienții cu HP (raport de risc 1,27).10 Constatările au fost similare într-un studiu pe 362 de pacienți dintr-un singur centru supuși evaluării transplantului. În analiza multivariată, Ppa mai mare a fost asociată cu o 6MWD mai scurtă, inclusiv o reducere de 11 m pentru fiecare creștere cu 5 mm Hg a PPa.15 În cohorta daneză, PH nu a afectat 6MWD, dar a afectat rata de supraviețuire; rata de supraviețuire la 5 ani a fost de 3 7% la pacienții cu HP comparativ cu 63% la pacienții fără HP (P = 0,016). În această cohortă prezența HP nu a afectat rezultatele în urma transplantului pulmonar.11 Dintre cei 11 pacienți cu HP severă din cohorta franceză cu BPOC, dispneea de efort a fost semnificativ mai gravă și supraviețuirea a fost semnificativ mai scurtă în comparație cu pacienții fără HP severă. oxigenoterapie pe termen lung. Rata de supraviețuire ajustată la 5 ani a fost de 62% pentru pacienții cu o PPa inițială de 25 mm Hg sau mai puțin, în timp ce a

fost doar 36% la cei 40 de pacienţi rămaşi care au avut o PPa iniţială mai mare de 25 mm Hg. În această cohortă, Ppa iniţială a fost un indicator de prognostic mai bun decât VEMS!, gradul de hipoxemie sau nivelul hipercapniei.16 Rezultatele unui studiu pe 101 pacienţi cu HP şi BPOC la un centru de referinţă pentru HP au ajuns la concluzii similare. Supravieţuirea la 3 ani a fost de 33% la pacienţii cu Ppa mai mare sau egală cu 40 mm Hg, comparativ cu 55% la pacienţii cu Ppa de 25 până la 39 mm Hg. Într-o analiză multivariată, vârsta, Dlco, saturaţia venoasă mixtă de oxigen şi clasificarea funcţională a Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii au fost predictori independenţi ai supravieţuirii.17 Aceste constatări sugerează că chiar şi HP uşoară poate avea un impact negativ semnificativ asupra toleranţei şi supravieţuirii la efort şi că prezenţa HP poate fi un factor de prognostic mai important decât severitatea bolii pulmonare.

FIBROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ

Majoritatea datelor disponibile cu privire la HP asociat cu FPI (PH-IPF) provin de la pacienţi supuşi evaluării pentru transplant pulmonar. Într-un studiu pe 79 de pacienţi cu FPI trimişi pentru transplant pulmonar care au avut un cateterism cardiac drept, 32% (25 din 79) aveau PH documentat de un Ppa mai mare de 25 mm Hg.18 Într-o altă cohortă de 124 de pacienţi supuşi evaluării pentru transplant pulmonar la Clinica Cleveland, 44% (54 din 129 mm Hg) aveau o Ppa mai mare de 129 mm Hg sau egal cu 124 mm Hg. studiul pe 101 pacienţi japonezi cu FPI care au fost supuşi cateterismului cardiac drept a arătat rezultate similare cu o prevalenţă a Ppa mai mare de 25 mm Hg de 15% (15 din 101).20 Aceste studii arată o rată generală ridicată a PH-IPF la pacienţii cu FPI avansat.

Prezenţa PH-IPF este asociată cu agravarea simptomelor, insuficienţă funcţională şi creşterea morbidităţii şi mortalităţii.18,21-23 Într-un studiu retrospectiv pe 136 de pacienţi cu FPI, supravieţuirea mediană a celor cu PASP estimată mai mare de 50 mm Hg prin ecocardiografie a fost mai mică de 1 an (P = 0,0, 48,8 ani pentru pacienţii fără PH-IPF). 35 mm Hg) şi 4,1 ani pentru pacienţii cu PH uşoară (PASP 36 până la 50 mm Hg).22 Rata de supravieţuire la 1 an la 79 de pacienţi supuşi evaluării transplantului pulmonar a fost mai mică (72%) la acei pacienţi cu PH comparativ cu pacienţii cu IPF fără PH (94,5%; oxigen suplimentar, pentru a avea 6MWD mai scurt şi pentru a prezenta un nadir mai scăzut al saturaţiei arteriale de oxigen. Într-un studiu pe 78 de pacienţi cu PH-IPF, folosind o limită bazată pe o curbă de operare a receptorului, rata de supravieţuire la 5 ani a fost de 62% pentru grupul (n = 37) cu valori Ppa mai mici de 17 mm Hg, comparativ cu 17% pentru grupul (n = 24) cu valori Ppa mai mari de 17 mm Hg (P 0,01). Riscul relativ de deces a fost semnificativ mai mare la 2,2 pentru grupul cu PPA ridicat.19 Conform unei analize a 2972 de pacienţi cu IPF avansat listaţi pentru transplant pulmonar între 1995 şi 2004, cei cu HP aveau şanse de 1,6 ori mai mari de a muri după ce au fost listaţi pentru transplant, comparativ cu cei fără HP. sunt grave şi că chiar şi creşteri uşoare ale Ppa sunt asociate cu o mortalitate crescută.

Prezenţa HP pretransplant poate avea chiar un efect semnificativ asupra rezultatelor posttransplant. Într-o cohortă de 126 de pacienţi, cei care au dezvoltat disfuncţie primară a

grefei au avut valori ridicate de Ppa pretransplant, iar fiecare creştere cu 10 mm Hg a Ppa a fost asociată cu o creştere a şanselor de disfuncţie primară a grefei cu 1,64,24.

ALTE BOLI PLAMĂNI

Pacienţii cu sindrom de emfizem combinat şi fibroză pulmonară par să prezinte un risc deosebit de mare de a dezvolta HP, cu consecinţe grave. Prevalenţa HP la aceşti pacienţi a fost descrisă a fi între 30% şi 50%; acest grup a avut o supravieţuire semnificativ redusă.25,26 Într-o serie retrospectivă de 40 de pacienţi cu emfizem combinat şi fibroză pulmonară, Ppa crescută peste 40 mm Hg a fost prezentă la 48% dintre pacienţi.26a Pacienţii au prezentat simptome severe, 85% cu New York Heart Association clasa funcţională III sau IV şi o medie de 6MWD de 2444 mWD. Rezultatele la această populaţie au fost slabe. Pentru cei cu un PVR peste valoarea mediană, supravieţuirea la un an a fost de 48%, în timp ce, pentru cei cu un PVR sub mediană, supravieţuirea la un an a fost de 100%.

La pacienţii fără boală pulmonară parenchimatoasă, hipoxemia de la mare altitudine, apneea obstructivă în somn (OSA) şi sindromul de hipoventilaţie obezităţii sunt cauze independente importante ale HP, sau pot contribui semnificativ la HP din alte cauze. Datorită numărului mare de indivizi care trăiesc şi vizitează la altitudini mari, hipoxemia de mediu legată de altitudine poate fi una dintre cele mai frecvente cauze ale HP la nivel mondial.27,28 OSA pare a fi o cauză din ce în ce mai frecventă a HP. În studiile multiple ale pacienţilor cu SAOS, prevalenţa HP variază de la 20% la 40% cu o uşoară creştere a PPA (23-32 mm Hg). Interesant, acest PH poate fi reversibil; un studiu prospectiv bine conceput29 a arătat că tratamentul cu presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii peste 6 luni a redus Ppa la pacienţii cu SAOS.29 Sindromul de hipoventilaţie obezităţii, care este din ce în ce mai frecvent la nivel mondial, provoacă şi HP. Prevalenţa Ppa mai mare de 20 mm Hg în rândul a 29 de pacienţi cu sindrom de hipoventilaţie obezitate a fost de 59% într-o cohortă de pacienţi netrataţi.30 Într-un alt studiu pe 21 de pacienţi cu sindrom de hipoventilaţie obezitate trataţi cu ventilaţie neinvazivă cu presiune pozitivă, prevalenţa Ppa mai mare de 20 mm Hg a fost de numai 81% mai mare decât pacienţii cu PPH severă (14%). 35 mm Hg. În acest studiu, Ppa s-a corelat negativ cu utilizarea ventilaţiei neinvazive cu presiune pozitivă şi, prin regresie multivariată, prezenţa PH a fost un predictor independent al funcţionării fizice deficitare.31

Au fost publicate rapoarte de caz şi serii mici care descriu HP ca o complicaţie a unei varietăţi de alte boli pulmonare. Aceste afecţiuni nu vor fi discutate în mod specific aici, dar pot include sarcoidoza, histiocitoza cu celule Langerhans, limfangioleiomiomatoza, displazia bronhopulmonară a adultului şi fibroza chistică. Datele publicate limitate sugerează că dezvoltarea HP în toate aceste afecţiuni este asociată cu rezultate mai proaste.32-326

MODIFICĂRI PATOLOGICE

ŞI PATOGENEZĂ

Deşi mecanismele care stau la baza dezvoltării şi progresiei HP la pacienţii cu boală pulmonară sunt incomplet înţelese, ele par a fi multifactoriale şi variază în funcţie de boala

pulmonară de bază. Este probabil ca leziunea endotelială vasculară precoce să fie cauzată de factori precum hipoxemia şi inflamaţia care conduc la disfuncţia endotelială şi, ulterior, la dezvoltarea modificărilor structurale vasculare. Aceste anomalii conduc la o creştere a PVR şi o creştere ulterioară a PPa.

REMODELARE VASCULARĂ PULMONARĂ

Multe dintre elementele individuale ale remodelării vasculare pulmonare observate în PH-LD sunt similare cu cele observate în HAP. Caracteristica patologică de diferenţiere primară este aceea că pacienţii cu PH-LD nu prezintă, în general, leziunile plexiforme care sunt observate la pacienţii cu HAP.34 Mecanismele multiple contribuie cel mai probabil la dezvoltarea caracteristicilor patologice vasculare observate în PH-LD, care, odată stabilite, contribuie la creşterea ppA.35'35a.

Există o varietate de modificări vasculare patologice descrise în PH-LD care variază în funcţie de tipul de boală pulmonară şi se suprapun semnificativ cu modificările observate în HAP (Fig. 59-4). Cunoştinţele despre modificările patologice ale PH-LD provin din seriile de autopsie şi studiile plămânilor explantaţi la momentul transplantului. O trăsătură caracteristică adesea observată în PH-LD care este observată şi în HAP este extinderea muşchiului neted în arteriolele pulmonare mici sub 80 pm, unde nu se găseşte în plămânii sănătoşi. Aceasta se numeşte „muscularizare" şi se caracterizează prin celule musculare netede orientate circular între cele două straturi de lamina elastică.36 Muscularizarea poate rezulta din hipertrofia şi proliferarea muşchiului neted existent şi din dezvoltarea de noi celule musculare netede. O altă constatare comună în plămâni de la pacienţii cu PH-LD care se suprapune cu HAP este proliferarea straturilor intimale ale arteriolelor pulmonare. De asemenea, pot fi observate inflamaţii şi tromboze in situ.

Modificările patologice care sunt unice pentru PH-LD sunt cele care sunt asociate cu boala pulmonară de bază. La pacienţii cu PH-BPOC există distrugerea alveolelor şi distrugerea concomitentă a vascularizaţiei pulmonare asociate, ceea ce determină o reducere suplimentară a secţiunii transversale vasculare pulmonare, ducând la o creştere a PVR.37 O constatare unică la pacienţii cu PH-IPF este că modificările vasculare se observă atât în zonele cu fibroză pulmonară, cât şi în zonele pulmonare mai puţin normale şi cu modificări pulmonare severe, dar şi în zonele pulmonare mai puţin normale. într-o proporţie mai mică de vase. De asemenea, modificări patologice ocluzive ale venelor pulmonare au fost observate mult mai frecvent în PH-IPF decât în HAP. În cele din urmă, la pacienţii cu FPI, porţiuni mari ale patului vascular pulmonar pot fi distruse sau obliterate din cauza fibrozei parenchimatoase progresive, inflamaţiei, fibrozei perivasculare şi/sau angiopatiei trombotice.38-40.

Severitatea şi amploarea modificărilor structurale se corelează variabil cu gradul anomaliilor hemodinamice observate în PH-LD. Un studiu recent a comparat modificările structurale observate la arteriolele pulmonare de la pacienţii cu BPOC cu şi fără HP supuşi transplantului. Chiar şi fără HP, pacienţii cu BPOC au prezentat frecvent muscularizare şi îngroşare medială a arteriolelor pulmonare. Severitatea modificărilor patologice s-a

înrăutăţit pe măsură ce anomaliile hemodinamice s-au înrăutăţit.41 Într-un alt studiu al ţesuturilor de la pacienţii cu BPOC care au murit în timpul studiului National Institutes of Health Nocturnal Oxygen Therapy Trial, nu a existat nicio corelaţie între aspectul histologic al arteriolelor pulmonare şi severitatea HP sau modificarea PPA.

Mai multe studii sugerează că remodelarea vasculară la pacienţii cu BPOC uşoară fără hipoxemie concomitentă este o componentă a bolii în stadiu incipient, evidenţiată prin creşterea densităţii celulelor inflamatorii în adventice şi creşterea grosimii intimei arterelor pulmonare42,43. predomină modificările patologice ale sistemului vascular pulmonar, alte anomalii par să contribuie la dezvoltarea HP relevantă clinic.

PATOGENEZĂ

Patogenia PH-LD poate avea multiple mecanisme, inclusiv vasoconstricţie pulmonară hipoxică, neurohormoni vasoconstrictori şi inflamaţie.

Vasoconstricţie pulmonară hipoxică

Dintre toate mecanismele care conduc la HP în bolile pulmonare, cel mai puternic şi cel mai important este hipoxia alveolară.45 Vasoconstricţia pulmonară hipoxică este un răspuns fiziologic normal la hipoxia alveolară care a fost demonstrat pentru prima dată în plămânii izolaţi de pisică46 şi ulterior confirmat la voluntari umani sănătoşi.47 Acest efect este unic circulaţiei pulmonare. În timp ce hipoxia acută în circulaţia sistemică induce vasodilataţie, hipoxia acută în circulaţia pulmonară provoacă constricţie. Constricţia arteriolelor pulmonare precapilare deviază în mod eficient sângele din unităţile pulmonare slab ventilate pentru a păstra potrivirea optimă ventilaţie-perfuzie.48

Vasoconstricţia pulmonară hipoxică rezultă din inhibarea mediată de hipoxie a canalelor de potasiu dependente de tensiune din celulele musculare netede ale arterei pulmonare. Hipoxia inhibă fluxul spre exterior al potasiului prin aceste canale, ducând la depolarizarea membranei şi intrarea calciului, ceea ce determină contracţia celulelor musculare netede şi vasoconstricţie susţinută.48 Când este activat, acest mecanism are ca rezultat contracţia muşchilor netezi în câteva secunde de la expunerea la hipoxie. Contracţia muşchilor netezi este mărită de activitatea RhoA şi a kinazei asociate cu Rho. Hipoxia semnalează prin proteina G RhoA care stimulează kinaza asociată Rho pentru a creşte fosforilarea lanţului uşor de miozină a celulelor musculare netede şi pentru a creşte contracţia celulelor musculare netede, indiferent de nivelul de calciu intracelular.48

Chiar şi perioade scurte de hipoxie pot duce la anomalii hemodinamice persistente. La şase voluntari sănătoşi expuşi la 8 ore de hipoxie, a existat o creştere a PVR, care nu a revenit la normal după 2 ore de normoxie.49

Modificările structurale induse de hipoxie pe termen lung în arteriolele pulmonare au fost demonstrate într-un studiu hemodinamic invaziv pe 11 nativi de mare altitudine, care a arătat că hemodinamica nu s-a normalizat nici după 2 ani la altitudine joasă.50 Modificări structurale în vasculatura pulmonară similare cu cele observate la pacienţii cu BPOC şi IPF

expuşi la animale şi la om la hipoxie pulmonară. Într-o serie de autopsie de ţesuturi de la subiecţi andini născuţi şi care trăiesc la mare altitudine şi care au murit fără afecţiuni cardiace sau pulmonare, a fost observată hipertrofia medială a arterelor pulmonare.28

Gradul de creştere a PPa secundar vasoconstricţiei pulmonare hipoxice variază în funcţie de specie. Porcii, caii şi vacile răspund cu creşteri rapide ale PPA, în timp ce câinii, iacii şi lamele au un răspuns minim; Oamenii şi rozătoarele au un răspuns intermediar.51,52 În plus, răspunsul la oameni variază foarte mult între indivizi, de la absent la foarte intens, cu o creştere la un PPA de 40 mm Hg la 1% până la 2% dintre indivizii sănătoşi.52,53 O explicaţie pentru observaţia că unii pacienţi cu boală pulmonară dezvoltă HP, în timp ce alţii nu prezintă diferenţe de sensibilitate ventilatorie şi carbonică la hipoxie. dioxid sau în reactivitate vasculară pulmonară, sau ambele.54

Deşi hipoxia poate fi un factor care contribuie semnificativ la dezvoltarea PH în boala pulmonară cronică, hipoxia nu este singurul factor de generare a PH.55 Această concluzie este susţinută de constatarea că oxigenoterapia la pacienţii cu boală pulmonară are un efect inconsecvent şi nu normalizează PPa.56,57 În plus, hipoxia nu este necesară pentru a produce modificări vasculare; s-au observat modificări structurale vasculare pulmonare la pacienţii cu BPOC uşoară care nu prezintă hipoxemie, iar modificările structurale observate la nivelul vascularizaţiei pulmonare la pacienţii cu FPI sunt mai extinse decât pot fi explicate doar prin hipoxie.58

Dezvoltarea hipercapniei poate fi unul dintre motivele pentru care pacienţii cu boală pulmonară dezvoltă mai mult PH decât indivizii expuşi la hipoxie ambientală, cum ar fi cei care trăiesc la altitudini mari. La pacienţii cu PH-BPOC, hipoxia este adesea însoţită de hipoventilaţie şi hipercapnie, determinând acidoză, care agravează vasoconstricţia pulmonară hipoxică şi RVP. Acest lucru este în contrast cu locuitorii de la mare altitudine, cum ar fi andinii sănătoşi, care au hipoxie cronică, dar în general au hiperventilaţie cu hipocapnie rezultată. În ciuda prezenţei hipoxiei, locuitorii de la mare altitudine, în general, nu dezvoltă HP, sugerând că hipercapnia şi acidemia sunt elemente contributive importante.

Neurohormoni

Anomaliile neurohormonale şi creşterea activării sistemului nervos simpatic sunt observate la pacienţii cu PH-LD şi cor pulmonar şi contribuie la dezvoltarea anomaliilor hemodinamice. Nivelurile plasmatice de catecolamine cresc în general la pacienţii cu boală cardiacă dreaptă decompensată într-un mod comparabil cu cel observat la pacienţii cu insuficienţă cardiacă secundară tulburărilor miocardice primare. Este clar că activitatea simpatică crescută este prezentă cu decompensarea cor pulmonale, rezultând niveluri plasmatice ridicate de catecolamine circulante şi stimularea sistemelor renină-angiotensină-aldosteron. În măsurătorile efectuate de Anand şi asociaţii59, vasopresina a crescut de fapt la un nivel mai ridicat la pacienţii cu insuficienţă cardiacă din cauza PH-BPOC decât a fost observat la pacienţii comparabili cu insuficienţă cardiacă neasociată cu BPOC. Deoarece debitul cardiac este adesea normal sau poate chiar să fie crescut în cor

pulmonale decompensat, este probabil ca scăderea rezistenţei vasculare sistemice (SVR) rezultată atât din hipercapnie, cât şi din hipoxie, să conducă la o creştere reflexă a catecolaminelor circulante şi a altor hormoni neuronali. Stimularea simpatică centrală poate fi încurajată şi de efectul direct al creşterii Pco2 asupra sistemului nervos central.

Angiotensină. Angiotensina II este un vasoconstrictor puternic al patului vascular pulmonar. Vasculatura pulmonară pare a fi chiar mai sensibilă la efectele vasoconstrictoare ale angiotensinei II decât este patul vascular sistemic. Acest lucru este demn de remarcat deoarece nivelurile circulante crescute de angiotensină II şi aldosteron se găsesc la pacienţii cu cor pulmonar secundar BPOC care au hipoxie şi hipercapnie.60 Activarea sistemelor renină-angiotensină-aldosteron, împreună cu hipoxemia, este probabil un mecanism patofiziologic de bază responsabil de creşterea RVP care este observată la pacienţii cu decompensare pulmonară.

Angiotensina induce o creştere doză-răspuns a PVR la subiecţii normali.61 S-a demonstrat că inhibitorii angiotensinei II scad PVR şi sunt benefici la pacienţii cu cor pulmonale, în special la pacienţii cu FPI. De asemenea, s-a demonstrat că inhibitorii angiotensinei II îmbunătăţesc supravieţuirea la pacienţii cu insuficienţă cardiacă sistolică cauzată atât de boală coronariană, cât şi de cardiomiopatie dilatată idiopatică. Este încurajator de observat că inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei lisinopril a fost demonstrat experimental că atenuează răspunsul presor pulmonar la vasoconstricţia pulmonară hipoxică la voluntari umani sănătoşi. inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau antagonişti ai receptorilor angiotensinei II în tratamentul cor pulmonale.

Endotelina. Endotelina-1 (ET1) este o peptidă de 21 de aminoacizi secretată de celulele endoteliale vasculare ca răspuns la stimuli, inclusiv întindere pulsatilă, stres pur, neurohormoni, citokine, factori de creştere şi trombina. S-a demonstrat că secreţia ET1 este crescută de hipoxemie la om. Efectele ET1 sunt mediate atât de receptorii endotelinei A (ETA) cât şi de endotelinei B (ETB). ETA este localizată pe celulele musculare netede vasculare, iar ETB este exprimată pe celulele musculare netede vasculare, celulele endoteliale şi fibroblastele. Efectele ET1 includ vasoconstricţie, hiperplazie, hipertrofie, fibroză şi permeabilitate vasculară crescută. Activarea receptorilor ETB pe celulele endoteliale mediază eliberarea de prostaciclină (prostaglandina I2) şi oxid nitric (NO), care exercită efecte vasodilatatoare şi antiproliferative în timp ce inhibă producţia de ET1 de către celulele endoteliale. În plus, receptorii ETB endoteliali pulmonari sunt responsabili pentru clearance-ul pulmonar de până la 50% din ET1 circulant.64 Endotelina-1 este un vasoconstrictor şi mitogen puternic, iar NO este un vasodilatator pulmonar şi un inhibitor al fibrozei.

Producţia crescută de ET1 a fost descrisă la pacienţii cu HAP şi atât nivelurile crescute de ET1, cât şi expresia crescută a receptorilor s-au dovedit a fi prezente în leziunile plexiforme ale plămânului la pacienţii cu HAP. în plus, nivelurile urinare cresc în continuare în timpul exacerbărilor BPOC.70,71 În plus, nivelurile plasmatice ET1 s-au dovedit a fi crescute la subiecţii care prezintă o agravare a saturaţiei de oxigen în timpul efortului sau pe timp de

noapte.72,73 Într-un alt studiu, pacienţii cu PH-BPOC s-au arătat că au niveluri ET1 transpulmonare crescute. PH.75

Inflamaţie

S-a emis ipoteza că inflamaţia joacă un rol semnificativ în dezvoltarea modificărilor vasculare observate în PH-LD deoarece au fost observaţi markeri crescuti ai inflamaţiei şi mediatori inflamatori la pacienţii cu PH-LD. Cu toate acestea, rolul exact al inflamaţiei în PH-LD rămâne controversat.76 S-a observat un număr crescut de limfocite T CD8+ în pereţii vaselor pulmonare ale pacienţilor cu BPOC. În plus, prezenţa acestor celule a fost corelată cu mărirea stratului intimal.42 Descoperiri similare au fost observate în plămânii fumătorilor fără BPOC sau HP, sugerând că fumul de ţigară ar putea induce aceşti markeri inflamatori. Într-un alt studiu, s-au observat niveluri serice crescute de citokine inflamatorii, inclusiv proteina C reactivă şi factorul de necroză tumorală-a, la pacienţii cu BP-BPOC.77 La pacienţii cu PH-IPF, s-au observat niveluri crescute de mediatori inflamatori multipli, inclusiv tromboxan A2, factor de necroză tumorală a, factor de creştere a trombocitelor, factor de creştere fibroblastic şi factor de creştere fibroblastic transformat. factor.56,78,79 Studiile privind expresia genelor sugerează că mediatorii inflamatori sunt supraexprimaţi la pacienţii cu PH-IPF.80 Sunt necesare studii suplimentare pentru a determina natura cauzală a acestor modificări şi dacă inflamaţia antagonizantă ar putea avea valoare terapeutică.

VENTRICUL DREPT

Ventriculul drept (VD) sănătos este o structură cu pereţi subţiri, cu o formă complexă, care pare semilună când este privită în secţiune transversală şi triunghiulară când este văzută din lateral (Fig. 59-5). Fibrele musculare superficiale ale VD sunt dispuse circumferenţial, iar fibrele profunde sunt aranjate longitudinal de la vârf la bază, astfel încât VD se contractă prin trei mecanisme separate: (1) scurtarea de-a lungul axei lungi, trasarea

Figura 59-5 Aspectul ventriculului drept în hipertensiunea pulmonară. A, O secţiune transversală printr-o inimă normală ilustrează o cavitate ventriculară dreaptă în formă de semilună, un perete subţire liber ventricular drept (săgeţi) şi o cavitate ventriculară stângă rotundă (linie). B, Secţiune transversală a unei inimi de la un pacient care a avut hipertensiune pulmonară severă care arată dilatarea cavităţii ventriculare drepte, dând inimii o formă mai sferică decât inimii normale. Se observă, de asemenea, îngroşarea peretelui liber ventricular drept (săgeţi) şi aplatizarea septului interventricular (linia). (Scalarea mai jos în centimetri). VS, ventriculul stâng; RV, ventricul drept. (Cu amabilitatea Dr. Philip Ursell, Universitatea din California, San Francisco.)

de la bază până la vârf; (2) mişcarea spre interior a peretelui liber, care produce un efect de burduf cu VD strângând de peretele gros al ventriculului stâng (LV); şi (3) tracţiunea pe

peretele liber VD în punctul de atașare cu VS.81 Deoarece VD este în serie cu VS, debitul cardiac din ambele camere este egal. Cu toate acestea, RV este cuplat la arborele arterial pulmonar cu presiune scăzută și în mod normal, astfel încât activitatea accidentului vascular cerebral este semnificativ mai mică și RV funcționează ca o pompă de volum, spre deosebire de o pompă de presiune precum LV. În condiții fiziologice normale, VD-ul gestionează cu ușurință volumul crescut prin creșterea volumului accidentului RV. Reglarea contractilității VD în VD sănătos este similară cu VS și depinde de factori precum ritmul cardiac, mecanismul Frank-Starling (volumul de cursă crește pe măsură ce preîncărcarea crește) și aportul neuronal autonom.81-83.

Modelul de dezvoltare a anomaliilor structurale și funcționale ale VD este similar la pacienții cu PH-LD și HAP și este secundar postsarcinii crescute pe VD care rezultă din creșterea PVR (vezi Fig. 59-5). Modificările VD de la suprasolicitarea de presiune sunt distincte de modificările VD secundare supraîncărcării de volum, precum și de condiții precum regurgitarea tricuspidiană severă. Postîncărcarea VD crește, în general, lent la pacienții cu boală pulmonară cronică, pe măsură ce Ppa și PVR cresc, ceea ce duce la hipertrofia progresivă a VD, care minimizează stresul pe perete. VD se dilată în cele din urmă, astfel încât forma normală de semilună a VD este transformată progresiv într-o structură mai sferică, care este mai capabilă să genereze un lucru crescut al cursei (vezi Fig. 59-5). Dilatarea VD și subțierea peretelui duc la creșterea stresului peretelui VD care, împreună cu creșterea frecvenței cardiace, duce la creșterea suplimentară a consumului de oxigen miocardic, scăderea perfuziei miocardice și ischemie VD. Pe măsură ce VD se dilată, se poate dezvolta regurgitare tricuspidiană severă, compromițând și mai mult debitul cardiac al VD și umplerea VD. Dilatarea VD în cazul unui pericard intact compromite umplerea VD prin deplasarea septului interventricular spre VS și reducerea umplerii VD și a debitului cardiac. Când hipercapnia cronică cu acidoză este prezentă la pacienții cu hipoventilație alveolară, capacitatea VD de a-și crește activitatea pare a fi afectată semnificativ, iar presiunea diastolică a VD crește.

Pot exista modificări subtile înainte ca elevațiile în PPa să poată fi detectate. De exemplu, chiar înainte de dezvoltarea unor creșteri semnificative ale PPA, hipertrofia VD și remodelarea patologică au fost observate la pacienții cu boală pulmonară cronică. Acest lucru a fost studiat prin evaluarea ecocardiografică și hemodinamică invazivă a VD într-un grup de 98 de pacienți cu BPOC stabilă moderată până la severă și nicio boală cardiacă cunoscută.85 În comparație cu 34 de martori sănătoși, pacienții cu BPOC, dar fără HP aveau grosime crescută a peretelui VD, dimensiunea VD și dimensiunea tractului de ieșire, precum și anomalii funcționale ale performanței miocardice, accelerații izocardice ale VD. și tulpina RV. Într-un alt studiu al pacienților cu BPOC, complianța arterei pulmonare a fost redusă înainte ca PVR să fie semnificativ crescută, sugerând că scăderea complianței poate fi un marker precoce al compromisului hemodinamic. La pacienții cu boală pulmonară, este probabil ca distrugerea precoce a patului vascular pulmonar, deși nu este suficientă pentru a crește RVP, să reducă semnificativ complianța arterei pulmonare și să contribuie la creșterea precoce a postsarcinii VD și la hipertrofia VD ulterioară.86

Ischemia miocardică VD poate juca, de asemenea, un rol în insuficienţa VD. Perfuzia coronariană VD scade odată cu creşterea grosimii peretelui chiar dacă hipertrofia şi dilatarea VD produc o creştere semnificativă a consumului de oxigen miocardic al VD. Perfuzia coronariană VD scade, de asemenea, odată cu creşterea presiunii telediastolice, pe măsură ce rigiditatea VD creşte în timpul diastolei. Luaţi împreună, aceşti factori duc la un dezechilibru între cererea şi oferta de oxigen miocardic RV.

Această afectare a contractilităţii miocardice în prezenţa hipercapniei joacă probabil un rol semnificativ în producerea bolii cardiace pulmonare decompensate ca răspuns la creşterile acute ale Pco2 arteriale asociate cu exacerbările BPOC şi scăderile însoţitoare ale ventilaţiei alveolare. Dezvoltarea supraîncărcării volumului VD cu dilatare ventriculară are ca rezultat o scădere a fracţiei de ejecţie, deoarece volumul stroke tinde să fie menţinut aproape de intervalul normal în corpul pulmonar decompensat.87 Odată cu efortul, pacienţii cu BPOC îşi cresc semnificativ postsarcina VD, ceea ce determină creşteri suplimentare ale volumului telediastolic VD şi scăderea fracţiei de ejecţie. Este probabil ca această deteriorare a performanţei hemodinamice în timpul efortului să fie un factor major care limitează capacitatea unor astfel de pacienţi de a exercita în mod normal.

În prezenţa insuficienţei VD şi a presiunii venoase centrale crescute, pacientul se poate ridica în picioare fără scăderea volumului telediastolic al VD sau a volumului sistologic; în consecinţă, ritmul cardiac nu se modifică. Această lipsă de compensare a reflexului postural este atribuită eşecului oricărei strângeri gravitaţionale incrementale de sânge în sistemul venos, din cauza volumului plasmatic crescut, a presiunii tisulare crescute din edem cu scăderea dispensabilităţii venoase şi a tonusului venomotor crescut.88

VENTRICUL STÂNG

Deşi performanţa ejecţiei VS nu este afectată, studiile de cateterizare cardiacă au evidenţiat relaţii anormale presiunea finală diastolică a VS-volum.89 Studiile ecocardiografice au arătat, de asemenea, afectarea progresivă a funcţiei diastolice VS care se corelează cu severitatea PH. VS şi interdependenţa ventriculară exercitată de constrângerea pericardică.63,91 Ca rezultat, geometria diastolică a VS devine distorsionată,92 şi caracteristicile de umplere pot fi modificate astfel încât este necesară o presiune de umplere mai mare pentru a realiza aceeaşi întindere a fibrei telediastolice necesare pentru un anumit mecanism de lucru, în conformitate cu Frank-Starling. Cu insuficienţă severă a VD şi creşterea marcată a presiunii atriale drepte, presiunea venoasă coronariană creşte semnificativ; această creştere a presiunii venoase coronare poate duce la o creştere a dimensiunii peretelui VS limitând distensibilitatea VS. Acest mecanism care duce la reducerea preîncărcării VS pare să acţioneze independent de interacţiunea ventriculară diastolică cauzată de mărirea VD aşa cum s-a descris anterior.93

MECANICA PLAMÂNĂ

La indivizii sănătoşi, inspiraţia obişnuită determină o mică reducere de 3 până la 5 cm H20 a presiunii pleurale, care este adecvată pentru a genera un volum curent normal cu doar o

mică transmisie a presiunii intratoracice care afectează inima şi vascularizaţia pulmonară. Rigiditatea crescută a peretelui toracic sau a parenchimului pulmonar înseamnă că pacienţii cu obezitate sau boli pulmonare obstructive sau restrictive trebuie să genereze presiuni pleurale mai negative pentru a obţine un volum tidal adecvat. În plus, pacienţii cu BPOC au adesea hiperinflaţie pulmonară secundară obstrucţiei fluxului de aer, pierderea parenchimului pulmonar elastic sau hiperinflaţie dinamică. Aceste anomalii ale mecanicii pulmonare pot contribui semnificativ la caracteristicile fiziopatologice ale HP.

Hiperinflaţia pulmonară afectează funcţia VD prin modificări ale preîncărcării şi postîncărcării VD. Volumul pulmonar crescut în boli precum BPOC poate comprima pasiv vasele alveolare în mod direct, crescând PVR şi postsarcina VD,94 şi, în unele cazuri, plămânii hiperexpandaţi pot chiar comprima direct inima, cu efecte negative asupra performanţei cardiace. împiedică umplerea VS şi debitul cardiac. În acelaşi timp, scăderile presiunii intratoracice cresc postîncărcarea VS, care poate fi transmisă invers şi poate duce la creşteri tranzitorii ale Ppa.96 La pacienţii cu bronhospasm acut, studiile ecocardiografice au arătat dilatarea acută inspiratorie a VD şi reducerea simultană a dimensiunii cavităţii VS care se inversează în timpul expiraţiei, ducând la creşterea PVR şi la creşterea tensiunii PVR de la hiperinflarea peretelui VD. Important este că semnificaţia clinică a acestor efecte poate depinde în mare măsură de rezerva cardiovasculară a pacientului specific.94

PREZENTARE CLINICĂ

Există multe cauze ale HP, după cum este menţionat în Tabelul 59-1. Uneori, cauza de bază poate fi dificil de stabilit şi adesea cauza HP este multifactorială. Într-un studiu pe 998 de pacienţi cu BPOC supuşi cateterismului cardiac drept, s-a constatat că 27 aveau Ppa mai mare sau egală cu 40 mm Hg; după evaluarea completă, 16 (59%) s-au dovedit a avea o altă cauză de HP, incluzând administrarea de inhibitori ai poftei de mâncare, disfuncţie ventriculară stângă, HP tromboembolic cronică, boală vasculară de colagen, hipertensiune portală şi SAOS6. astfel încât semnificaţia HP şi tratamentul optim necesită o înţelegere completă şi precisă a cauzei sau cauzelor care stau la baza.

SIMPTOME SI SEMNE

Primul pas în evaluare este o anamneză cuprinzătoare şi un examen fizic pentru a identifica orice afecţiuni care ar putea cauza HP. În mod specific, pacienţii trebuie chestionaţi cu privire la utilizarea de supresoare a apetitului sau a altor substanţe toxice, antecedente de boală hepatică şi hipertensiune portală şi diagnosticul sau simptomele de lupus eritematos sistemic, sclerodermie sau alte boli vasculare de colagen, sau antecedente de tromboembolism venos. La pacienţii deja diagnosticaţi cu boală pulmonară, este important ca boala pulmonară să fie bine caracterizată şi să se fi efectuat şi să fie revizuite studii de diagnostic definitiv. Trebuie efectuate studii pentru excluderea hipoxemiei diurne cu exerciţii fizice şi hipoxemiei nocturne din AOS. Boala de inimă stângă este cea mai frecventă cauză a PH4 şi trebuie identificată dacă contribuie la PH. Deşi ecocardiografia este utilă pentru a detecta disfuncţia sistolică a VS şi anomaliile valvulare care pot cauza HP, insuficienţa cardiacă cu fracţiune de ejecţie conservată (numită anterior insuficienţă

cardiacă diastolică) poate fi omisă şi poate fi detectată numai în timpul evaluării hemodinamice invazive cuprinzătoare.7,10.

PH-LD uşoară reflectată în creşteri cronice mici ale presiunii VD provoacă, în general, constatări clinice, radiologice sau electrocardiografice minime, dacă există. Când se dezvoltă PH-LD moderată sau severă (Ppa > 40 mm Hg), simptomele sunt adesea similare cu cele asociate cu boala pulmonară de bază. Cel mai frecvent, acestea sunt dispneea la efort, tusea cronică producătoare de spută mucoidă, respiraţia şuierătoare şi ocazional cianoză. Pot fi prezente bătăi ale degetelor. Pe lângă dispneea de efort şi oboseala, unii pacienţi suferă de ameţeli sau sincope de efort, atribuite incapacităţii de a creşte debitul cardiac în timpul efortului în faţa unei creşteri marcate a PVR. În plus, aceşti pacienţi pot avea dureri în piept din cauza ischemiei VD sau întinderii arterei pulmonare principale.

Atunci când PPA în repaus este suficient de ridicată, pacienţii pot ajunge în cele din urmă la un punct în care VD nu poate satisface nevoia de lucru sporit de accident vascular cerebral fără o creştere semnificativă a presiunii de umplere a inimii drepte. Creşterea rezultată a presiunii venoase centrale este asociată cu dezvoltarea simptomelor de insuficienţă cardiacă pe partea dreaptă, cum ar fi edem periferic, disconfort în cadranul superior drept, nicturie şi oboseală uşoară.

La examinare, pacientul este adesea cianotic şi stă în picioare, cu tahipnee, cu utilizarea proeminentă a muşchilor accesorii ai respiraţiei şi braţele întinse ţinându-se de marginile saltelei. În BPOC, pulsus paradoxus poate fi prezent, pieptul este adesea hiperinflat şi, în caz contrar, se poate auzi o uşoară respiraţie şuierătoare. Tahicardia sinusală este adesea prezentă; cu toate acestea, aritmiile atriale şi ventriculare sunt, de asemenea, frecvente.98 Dovezile retenţiei de lichide pot include edem dependent şi ascită. Ficatul poate fi mărit şi sensibil la palpare şi poate fi pulsatil, reflectând prezenţa regurgitaţiei tricuspidiene severe. În mod similar, venele gâtului pot fi dilatate şi, când este prezentă regurgitarea tricuspidiană, prezintă o undă cv mare cu coborâre rapidă. Semnele de supraîncărcare de volum secundară disfuncţiei VD trebuie să fie distinse de retenţia renală de sare şi apă mediată simpatic fără disfuncţie VD, care se poate dezvolta şi la pacienţii cu boală pulmonară.99

La examinarea toracelui, poate exista o ridicare sistolică parasternală stângă, din cauza hiperactivităţii VD mărite, şi un zgomot simţit peste zona pulmonară când valva pulmonară se închide. Zgomotele cardiace sunt adesea greu de auzit dacă pacientul are BPOC subiacent. Componenta pulmonară a celui de-al doilea zgomot cardiac (S2) poate fi accentuată şi auzită mai devreme decât de obicei, astfel încât diviziunea normală poate fi abolită şi se poate auzi un singur S2 puternic. În mod normal, nu se aude la vârf, componenta pulmonară a S2 poate fi auzită clar. Un clic ascuţit de ejecţie sistolic poate fi auzit în al doilea şi al treilea spaţiu intercostal stâng de lângă stern. Este adesea urmată de un suflu sistolic de ejecţie moale, localizat, produs de ejecţia volumului vascular într-o arteră pulmonară dilatată. Un galop S3 care iese din partea dreaptă a inimii poate fi auzit în al patrulea şi al cincilea interspaţii imediat la stânga sternului sau chiar lângă procesul xifoid. Se poate auzi şi un galop presistolic S4, reflectând contracţia forţată crescută a atriului drept cu expulzarea sângelui

în VD hipertrofiat şi dilatat. Adesea este prezentă regurgitaţia tricuspidiană, iar acest lucru are ca rezultat un suflu pansistolic suflant proeminent cu variaţii respiratorii în aceeaşi locaţie. Când este prezentă HP proeminentă, se poate auzi un suflu diastolic de regurgitare valvulară pulmonară; acest murmur, cunoscut sub numele de murmur Graham Steell, este un decrescendo moale, suflant

Figura 59-6 Electrocardiograma de la un pacient cu hipertensiune pulmonară. Constatările includ un „p pulmonale" proeminent şi creşterea tensiunii undei R în derivaţiile precordiale anterioare sugerând anomalii atriului drept şi ventricularului drept.

suflu diastolic, de obicei bine localizat la al doilea şi al treilea spaţiu intercostal stâng de lângă stern.

ELECTROCARDIOGRAFIE

În mod caracteristic, unda P a electrocardiogramei are un model „p pulmonale" cu deviaţie pe axa dreaptă rezultând o creştere a amplitudinii sale în derivaţiile II, III şi aVF la mai mult de 2,5 mm (Fig. 59-6). Unda P poate fi, de asemenea, înaltă în derivaţiile precordiale drepte. Vectorul QRS din planul frontal se deplasează adesea spre dreapta în corul pulmonar, iar un complex QRS de joasă tensiune este frecvent dacă este prezentă hiperinflaţia pulmonară. Unde S proeminente sunt văzute în derivaţiile I, II şi III. De asemenea, se observă frecvent un model incomplet de blocuri de ramuri drepte. Când PH este moderată sau severă, electrocardiograma pot domina descoperirile mai clasice ale hipertrofiei VD, incluzând undele R înalte în V1 cu un raport R/S mai mare de 1 şi o undă S proeminentă în V5 şi V6 cu un raport R/S mai mic de 1. Prezenţa dovezilor electrocardiografice de cor pulmonale la pacienţii cu BPOC este un semn prognostic slab100.

RADIOGRAFIE PRACTICĂ

Pe lângă constatările radiografice ale bolii pulmonare de bază, radiografia toracică trebuie evaluată pentru caracteristicile insuficienţei cardiace drepte şi anomalii vasculare pulmonare. Poate exista mărirea arterei pulmonare principale, precum şi mărirea arterelor pulmonare descendente drepte şi stângi. Înclinarea bruscă a vaselor periferice poate avea ca rezultat artere pulmonare centrale disproporţionat de mari şi vase distale atenuate. O arteră pulmonară descendentă dreaptă cu un diametru mai mare de 16 mm sugerează PH.101 Mărirea VD poate fi observată pe proiecţia laterală a radiografiei toracice ca un spaţiu retrosternal redus. Dacă este prezentă hiperinflaţia plămânilor, diametrul total al siluetei cardiace poate să nu fie crescut, deşi inima poate avea un aspect globular.

Radiografia toracică trebuie evaluată cu atenţie pentru semne de insuficienţă cardiacă stângă. Efuziunile pleurale sunt rareori observate la pacienţii care prezintă PH-LD şi

insuficienţă cardiacă dreaptă, cu excepţia cazului în care sunt prezente şi disfuncţia şi insuficienţa ventriculară stângă coexistente. Descoperirile radiografice ale edemului pulmonar indică, de asemenea, insuficienţa cardiacă stângă ca o cauză probabilă a HP. În plus, un diagnostic de pulmonară

boala veno-ocluzivă trebuie luată în considerare la pacienţii cu HP şi revărsate pleurale.

ECOCARDIOGRAFIE

Ecocardiografia este disponibilă pe scară largă, ieftină, nu utilizează radiaţii şi poate fi efectuată în serie, ceea ce o face un instrument util pentru estimarea PPA şi evaluarea structurii şi funcţiei VD (Fig. 59-7, Videoclipurile 59-1A şi B şi 59-2A şi B). Ecocardiograma este adesea cel mai precoce test care sugerează un diagnostic de HP şi este importantă pentru a ajuta clinicianul în eliminarea diferitelor cauze nepulmonare ale HP, cum ar fi disfuncţia sistolica VS ischemică sau neischemică, boala valvulară aortică sau mitrală şi boala cardiacă congenitală cu şunt stânga-dreapta.

Ecocardiografia este adesea folosită pentru estimarea PASP, care poate fi determinată la 36% până la 86% dintre pacienţii cu PH-LD, profitând de prezenţa regurgitaţiei tricuspidiene şi folosind înregistrarea Doppler cu undă continuă pentru a obţine viteza jetului de regurgitare tricuspidiană. ecuaţie (gradient de presiune = 4v2), unde v este viteza jetului regurgitant tricuspidian; această valoare se adaugă apoi la presiunea atrială dreaptă — estimată după mărimea şi colapsitatea venei cave inferioare — pentru a obţine o estimare a presiunii sistolice VD, care în absenţa stenozei valvei pulmonare este egală cu PASP.103.

Estimările ecocardiografice ale PASP sunt supuse unor limitări importante, în special în rândul pacienţilor cu boală pulmonară parenchimoasă şi a pacienţilor obezi. Prezenţa hiperinflaţiei plămânilor afectează transmiterea ultrasunetelor şi poate avea ca rezultat o calitate suboptimă a imaginii, astfel încât nu poate fi măsurat un jet regurgitant tricuspidian adecvat; într-o serie mare de pacienţi cu boală pulmonară avansată, un PASP satisfăcător ar putea fi estimat la doar 44% dintre pacienţi.104 Sensibilitatea şi specificitatea ecocardiografiei Doppler pentru a prezice prezenţa PH variază de la 0,79 la 1,0 şi, respectiv, de la 0,6 la 0,98.102 Cu toate acestea, în comparaţie cu evaluarea PASP invazivă, doar evaluarea echocardiografică şi evaluarea moderată sunt corelate. adesea inexacte.104-106 Prin urmare, la pacienţii cu simptome sau semne clinice care sunt îngrijorătoare pentru HP, trebuie luată în considerare cateterizarea inimii drepte chiar dacă PASP estimat ecocardiografic este normal.

Informaţiile structurale şi funcţionale despre dimensiunea atriului drept şi a VD sunt probabil cea mai valoroasă informaţie care poate fi obţinută din ecocardiogramă.107 Presiunea atrială dreaptă poate fi apreciată prin evaluarea dimensiunii venei cave inferioare şi a modificărilor dimensiunii acesteia odată cu respiraţia. Aplatizarea sau deplasarea spre stânga a septului interventricular în timpul sistolei şi aplatizarea septului în timpul diastolei sugerează ambele supraîncărcare a volumului VD. Evaluarea funcţiei VD

prin ecocardiografie este o provocare, deoarece VD este adesea dificil de imagine şi calitatea imaginii poate fi inadecvată pentru a efectua măsurători obiective. Într-un studiu pe 32 de pacienţi cu boală pulmonară avansată, Schenk şi colegii108 au descoperit că, printre diverşi parametri ecocardiografici, modificarea ariei diastolice şi a ariei fracţionale ale VD din vedere apicală cu patru camere se corelează cel mai bine cu volumul VD şi respectiv cu fracţia de ejecţie derivate din imagistica prin rezonanţă magnetică (RMN).

Figura 59-8 CT toracic la un pacient cu boală pulmonară cronică care demonstrează mărirea arterei pulmonare principale. Mărirea arterei pulmonare principale sugerează diagnosticul de hipertensiune pulmonară. D = 36,4 mm, în timp ce diametrul mediu al arterei pulmonare principale la martorii sănătoşi este de 25,1 ± 2,8 mm.110a

Indicii Doppler derivaţi ai funcţiei VD, excursia planului inelar tricuspidian109 şi indicele de performanţă miocardică VD110 s-au dovedit a avea valoare prognostică la pacienţii cu HAP idiopatică şi sunt studiate în alte grupuri de HP.

TOMOGRAFIE COMPUTERIZATĂ

Tomografia computerizată toracică (CT) este adesea folosită pentru a vizualiza parenchimul pulmonar la pacienţii cu boli respiratorii. Folosind această modalitate imagistică, se poate măsura dimensiunea arterei pulmonare şi, la pacienţii cu HP moderată până la severă, se poate documenta mărirea arterei pulmonare principale sau un diametru crescut al arterei pulmonare (>29 mm) (Fig. 59-8). Această constatare poate avea semnificaţie prognostică şi, într-un studiu pe 3464 de pacienţi cu BPOC, un raport artera pulmonară-aortă mai mare de 1 a fost asociat cu viitoare exacerbări severe ale BPOC (odds ratio, 3,44; P < 0,001).111 Cu toate acestea, într-un studiu pe 65 de pacienţi cu IPF avansat, care nu au reuşit să diferenţieze diCTa artera pulmonară, aceia nu au reuşit să diferenţieze diCTa artera pulmonară. sau nu a avut PH diagnosticată prin cateterizarea inimii drepte.112 Alte constatări, cum ar fi dilatarea camerelor inimii din partea dreaptă la imagistica CT cu substanţă de contrast, sunt sugestive, dar nu diagnostice cor pulmonale la pacienţii cu anomalii pulmonare parenchimatoase severe.

IMAGINI DE REZONANȚA MAGNETICĂ

În prezent, RMN-ul este cea mai precisă metodă de evaluare a caracteristicilor VD, inclusiv volumul, masa şi funcţia sistolice a acestuia. În plus, RMN-ul cu contrast de fază are capacitatea de a calcula caracteristicile precise ale fluxului, inclusiv debitul cardiac, fracţia de regurgitare valvulară şi fracţiunile de şunt atât pe partea dreaptă, cât şi pe partea stângă. RMN-ul are avantaje semnificative faţă de ecocardiografie prin faptul că poate imaginea în orice plan de imagistică dorit, are un câmp vizual mare şi nu este limitat de ferestre acustice. Deşi costul ridicat, timpul relativ lung de achiziţie a imaginii şi lipsa disponibilităţii

pe scară largă limitează utilizarea acestuia în comparaţie cu ecocardiografia, RMN cardiac este din ce în ce mai utilizat ca metodă standard pentru evaluarea structurii şi funcţiei VD la pacienţii cu PH.113'114.

100

Figura 59-9 Urmări de la cateterismul inimii drepte la pacienţii cu hipertensiune pulmonară. A, Forme de undă care sunt obţinute pe măsură ce cateterul trece din atriul drept (AR) prin ventriculul drept (RV), artera pulmonară (AP) şi în poziţia capilară pulmonară la un pacient cu hipertensiune pulmonară. Constatările notabile includ presiunea arterială pulmonară semnificativ crescută şi presiunea normală a capilarului pulmonar (PPW). B, urmărirea PPW de la un alt pacient cu boală pulmonară cronică care demonstrează o variaţie respiratorie marcată a presiunii în pană. Creşterea bruscă a presiunii în unele cicluri respiratorii la sfârşitul expiraţiei reprezintă probabil o expirare forţată, care se observă uneori la pacienţii cu boală pulmonară. Este important să identificaţi şi să măsuraţi corect presiunea la sfârşitul expirării. Utilizarea presiunii medii în pană măsurată de computer este înşelătoare, deoarece presiunea medie în pană este calculată a fi normală, în timp ce presiunea efectivă în pană la sfârşitul expiraţiei este crescută, ceea ce sugerează un diagnostic de hipertensiune pulmonară de la o boală de inimă stângă.

CATETERIZAREA INIMA DREPTĂ

La pacienţii cu HP, cateterizarea inimii drepte este necesară pentru a confirma diagnosticul şi este testul standard de aur pentru măsurarea PPA. Pe lângă măsurarea Ppa, presiunea atrială dreaptă, debitul cardiac şi presiunile de umplere pe partea stângă, trebuie determinată presiunea în pană (Fig. 59-9). Folosind aceste date, pot fi calculate valorile pentru PVR, SVR şi raportul PVR-SVR. Prezenţa unui şunt sistemic-pulmonar congenital poate fi evaluată în timpul cateterizării inimii drepte prin efectuarea unei evaluări a saturaţiei de oxigen în camerele inimii din partea dreaptă. Dacă imagistica ecocardiografică nu este adecvată, evaluarea hemodinamică a valvelor inimii drepte poate fi efectuată şi în timpul cateterizării inimii drepte. Angiografia pulmonară poate fi efectuată dacă există o preocupare pentru PH tromboembolice cronică.115

Este important ca cateterizarea inimii drepte să fie efectuată în centre cu experienţă în evaluarea pacienţilor cu HP. Este necesară atenţia la aspectele tehnice ale procedurii pentru a se asigura că sunt obţinute date de bună calitate; este important ca traductorul să fie

corect nivelat şi pus la zero şi ca toate măsurătorile să fie făcute la sfârşitul expirării, când debitul de gaz este minim şi presiunea transtoracică este zero, pentru a evalua hemodinamica fără influenţă respiratorie.116 Efectuarea incorectă a evaluării hemodinamice poate duce la diagnosticarea incorectă a cauzei de bază a HP. forţat şi cresc presiunea lor intratoracică la sfârşitul expiraţiei. Deoarece anomaliile inimii pe partea stângă şi presiunea crescută de umplere sunt frecvente la pacienţii cu boală pulmonară118,119 şi pot fi tratate cu diuretice, este esenţial ca presiunea în pană să fie măsurată în mod corespunzător pentru a nu pierde o contribuţie a presiunilor de umplere crescute ale VS la PH. O probă de sânge prelevată din cateterul inimii drepte în poziţie de pană care arată o saturaţie de oxigen similară cu saturaţia arterială sistemică este utilă pentru a confirma o presiune în pană măsurată corect. Incertitudinea cu privire la validitatea presiunii măsurate în pană poate fi rezolvată prin măsurarea directă a presiunii end-diastolice din ventricul stâng. Evaluările debitului cardiac la pacienţii cu PH-LD trebuie făcute atât prin metodele Fick, cât şi prin termodiluţie.113 Provocarea cu vasodilatatoare nu trebuie efectuată în mod obişnuit în evaluarea pacienţilor cu PH-LD (vezi secţiunea „Tratament”).

Ghidurile din 2013 oferă recomandări pentru terminologia şi clasificarea pacienţilor cu boală pulmonară pe baza evaluării hemodinamice invazive.120 Aceste ghiduri recomandă în mod specific să nu se folosească termenul PH disproporţionat, care a fost folosit frecvent în trecut. Pacienţii sunt în schimb plasaţi în una din trei categorii posibile: (1) boală pulmonară fără PH (Ppa < 25 mm Hg), (2) boală pulmonară cu PH (Ppa > 25 mm Hg) şi (3) boală pulmonară cu PH severă (Ppa > 35 mm Hg sau Ppa > 25 mm Hg şi indice cardiac < 2,0 L/min/m2).

PEPTIDE NATRIURETICE DE TIP B

Măsurarea peptidelor natriuretice de tip B (BNP) poate fi utilă în evaluarea pacienţilor cu boală pulmonară şi posibilă HP dacă nu există alte motive pentru valorile crescute ale BNP. Într-un studiu, BNP plasmatic a fost măsurat la 176 de pacienţi consecutivi cu o varietate de boli pulmonare121; niveluri crescute de BNP au identificat PH (definită ca PASP > 35 mm Hg) cu o sensibilitate de 0,85 şi o specificitate de 0,88 şi mortalitate prezisă. Atât în analiza univariată, cât şi în cea multivariată, BNP s-a dovedit a fi un factor de risc pentru deces independent de afectarea funcţiei pulmonare sau hipoxemie.121

TRATAMENT

La marea majoritate a pacienţilor cu PH-LD, tratamentul optim al bolii pulmonare subiacente conform ghidurilor stabilite este de departe cea mai bună abordare pentru gestionarea PH. Comorbidităţile care agravează HP, cum ar fi boala de inimă stângă, boala valvulară, embolia pulmonară şi respiraţia tulburată în timpul somnului trebuie, de asemenea, căutate şi tratate agresiv. Deoarece HP prevesteşte un prognostic prost la pacienţii cu boală pulmonară, este imperativă trimiterea în timp util pentru evaluarea transplantului pulmonar. Deşi poate fi tentant să se trateze pacienţii care au PH-LD cu terapii dovedite utile în grupul 1 HAP, aceste tratamente nu s-au dovedit a fi utile, iar unele

au fost dăunătoare la pacienţii cu boli pulmonare. Ghidurile actualizate descurajează cu tărie utilizarea tratamentelor pentru HTAP la pacienţii cu PH-LD.120,122 Vă recomandăm consultarea la un centru de excelenţă cu experienţă în evaluarea şi managementul bolii PH-LD înainte de iniţierea terapiei specifice HTAP; dacă se justifică, pacienţii trebuie înscrişi în studii prospective de tratament.

TRATAMENTE UTILE ÎN TOATE

PACIENŢI CU PH-LD

La pacienţii cu PH-LD, tratamentul optim îndreptat către tulburarea pulmonară de bază specifică este obligatoriu şi este subiectul majorităţii acestui manual. Strategiile terapeutice generale pentru insuficienţa PH-LD şi RV sunt prezentate în Tabelul 59 -2.123 424

Modificări ale stilului de viaţă

În gestionarea PH-LD, modificările dietei şi ale stilului de viaţă sunt de o importanţă crucială. Renunţarea la fumat este cea mai importantă dintre toate intervenţiile preventive ale stilului de viaţă, mai ales având în vedere posibilul efect dăunător direct al fumului de ţigară asupra vascularizaţiei pulmonare.43 Alte măsuri de siguranţă constau în restricţia de sodiu, pierderea în greutate şi antrenamentul fizic pentru îmbunătăţirea performanţei funcţionale. Programele structurate de reabilitare şi antrenamentul de respiraţie s-au dovedit a fi utile.63,125 Pacienţii cu disfuncţie severă a PH sau VD, în special cei cu antecedente de sincopă, ar trebui să evite efortul excesiv, sarcina şi altitudinile mari (>1220 m [4000 picioare]).

Tabelul 59-2 Strategii terapeutice pentru pulmonar

Hipertensiune arterială datorată bolilor pulmonare

PENTRU TOŢI PACIENŢII

Tratamentul bolii pulmonare de bază

Modificarea stilului de viaţă

Renunţarea la fumat

Restricţie de sodiu

Pierdere în greutate

Antrenament cu exerciţii judicioase

Programe structurate de antrenament de reabilitare şi respiraţie

Evitarea efortului excesiv

Evitarea sarcinii

Evitarea altitudinilor mari

Oxigen suplimentar

Diuretice

Tratamentul tulburărilor de respiraţie în timpul somnului şi al tulburărilor de hipoventilaţie alveolară (CPAP, BiPAP, chirurgie)

Transplantul pulmonar

PENTRU PACIENȚI SELECTAȚI

Anticoagulare

Digoxină

Chirurgie de reducere a volumului pulmonar

Flebotomie

Suplimentarea cu fier

Terapii specifice PAH (utilizare descurajată, cu excepţia unor circumstanţe foarte selectate şi atunci când sunt gestionate de un centru de referinţă pentru hipertensiune pulmonară)

BPAP, presiune binivel pozitivă a căilor respiratorii; CPAP, presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii; HAP, hipertensiune arterială pulmonară.

Oxigen

Hipoxia alveolară poate avea o contribuţie majoră la geneza PH-LD, iar tratamentul agresiv cu oxigen suplimentar pentru corectarea hipoxiei este esenţial pentru tratamentul optim. Studiile controlate care evaluează administrarea de oxigen pe termen lung în BPOC au arătat o îmbunătăţire a supravieţuirii. Administrarea de oxigen poate avea efecte benefice asupra hemodinamicii,126,127 funcţia VD128 şi toleranţei la efort.

Efectele suplimentării cu oxigen în PH-LD au fost studiate în două studii majore randomizate. În primul rând, în evaluarea British Medical Research Council a oxigenului pe termen lung la domiciliu în cor pulmonale hipoxic cronic, administrarea de oxigen pe termen lung timp de cel puţin 15 ore/zi a scăzut mortalitatea şi a părut să prevină creşteri suplimentare ale PPA, în comparaţie cu administrarea lipsei de oxigen la pacienţii de control. în plus, oxigenul continuu a scăzut rata mortalităţii la 2 ani130 şi a scăzut RVP în comparaţie cu grupul care a primit doar terapie nocturnă. Aceste constatări au fost confirmate în două studii mai recente, ambele arătând stabilizarea PPA cu oxigenoterapie pe termen lung.131,132 Există şi alte efecte benefice ale terapiei cu oxigen, inclusiv ameliorarea vasoconstricţiei renale şi îmbunătăţirea livrării de oxigen către organe critice, cum ar fi inima şi creierul.133.

Pe baza rezultatelor acestor studii, este clar că pacienţii hipoxemici cu BPOC ar trebui să primească oxigenoterapie suplimentară. În plus, există dovezi că oxigenul îmbunătăţeşte clasa funcţională şi simptomele la pacienţii cu FPI, astfel încât la aceşti pacienţi menţinerea saturaţiei arteriale de oxigen la sau puţin peste 90% în repaus şi mai ales în activitate a fost recomandată.79 Trebuie reţinut, totuşi, că administrarea acută a concentraţiilor excesive de oxigen la un pacient poate avea efecte adverse asupra respiraţiei şi a hipoventilaţiei pacienţilor, în special cu evidenţa respiraţiei şi a hipoventilaţiei. hipercapnie. Pacienţii cărora li se administrează oxigen trebuie să fie observaţi îndeaproape atunci când sunt iniţial instruiţi cu privire la utilizarea acestei terapii pentru a se asigura că saturaţia arterială de oxigen creşte efectiv, dar nu prea mare: debitele de 1 până la 3 L/min sunt în general suficiente. Informaţii suplimentare despre utilizarea pe termen lung a oxigenului în reabilitarea pulmonară sunt furnizate în Capitolul 105.

Diuretice

Terapia diuretică pentru optimizarea stării de volum ameliorează dispneea, congestia hepatică şi edemul periferic. Decompresia VD cu diuretice poate, de asemenea, îmbunătăţi performanţa VD prin reducerea preîncărcării şi a tensiunii pe perete. Diureza judicioasă poate reduce presiunea intrapericardică şi poate atenua deplasarea septului interventricular către VS, rezultând o umplere crescută a VS şi îmbunătăţirea debitului cardiac sistemic.

Tratamentul respiraţiei tulburări de somn

Tulburările de respiraţie în timpul somnului sunt frecvente la pacienţii cu BPOC şi pot contribui la hipoxemie nocturnă şi hipercapnie, ducând la creşterea vasoconstricţiei pulmonare. După cum este descris în capitolul 88, presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii îşi exercită efectele benefice prin menţinerea permeabilităţii atât a căilor respiratorii superioare, cât şi a celor inferioare şi îmbunătăţirea schimbului de gaze. Pacienţii diagnosticaţi cu AOS trebuie trataţi cu presiune pozitivă continuă în căile respiratorii şi oxigen suplimentar, după caz; la pacienţii cu AOS, presiunea continuă pozitivă a căilor respiratorii este asociată cu îmbunătăţirea funcţiei şi supravieţuirea ventriculare şi cu nivelul redus al hematocritului.134-136 La pacienţii care au hipoxemie nocturnă fără semne de AOS, oxigenul suplimentar poate fi adecvat.

Transplantul pulmonar

Există un rol clar pentru transplantul pulmonar la pacienţii cu PH-LD.137 Deoarece dezvoltarea PH şi a insuficienţei cardiace drepte la pacienţii cu boală pulmonară prevesteşte un prognostic prost şi nu există terapii medicale eficiente, trimiterea în timp util pentru evaluarea transplantului pulmonar este esenţială. Se preferă trimiterea timpurie la un centru de transplant, astfel încât să poată fi determinată candidatura şi să poată fi identificate şi abordate barierele în calea transplantului. Recuperarea funcţiei VD şi un prognostic bun pe termen lung au fost demonstrate la pacienţii care au urmat atât un transplant de plămân, cât şi un dublu pentru PH.138439.

Există dovezi contradictorii cu privire la efectele hemodinamicii pretransplant asupra mortalității posttransplant la pacienții cu PH-LD. Un studiu retrospectiv pe 830 de pacienți tratați cu transplant pulmonar pentru FPI a constatat că mortalitatea la 90 de zile după transplant a crescut odată cu creșterea PPA pretransplant.140 Un alt studiu retrospectiv a arătat că, la pacienții cu BPOC supuși transplantului pulmonar, o PASP preoperatorie estimată ecografic de 45 mm Hg sau mai mare a fost asociată cu creșterea duratei de ședere a unității de terapie intensivă și reducerea ventilației14, dar nu a fost asociată cu o reducere a duratei de ședere a unității de terapie intensivă14 și cu o reducere a ventilației. Gradul de disfuncție a VD pretransplant este potențial mai important decât Ppa și poate fi luat în considerare de echipa de transplant atunci când se determină riscul și candidatul la transplant și abordarea chirurgicală optimă (plămân simplu sau dublu, cu pompă sau fără pompă).142 La pacienții cu disfuncție mai avansată a VD, utilizarea suportului mecanic, cum ar fi, în timpul perioadei de oxigenare extracorporeală, a fost utilizată în timpul transplantului de membrană extracorporeală și pentru a asigura oxigenarea dinamică. la pacienții cu insuficiență cardiacă dreaptă143,144 (vezi capitolul 103).

TRATAMENTE CARE POT FI LUAT ÎN VEDERE LA PACIENȚI SELECTATI

Anticoagulare

La pacienții cu HTAP de grup 1, anticoagularea orală este considerată standardul de îngrijire145 pe baza unui studiu retrospectiv și unul prospectiv care a arătat un beneficiu de mortalitate.146,147 La pacienții cu PH-LD, pe de altă parte, în prezent nu există date privind utilitatea tratamentului cu anticoagulare. Pacienții cu embolă pulmonară sau tromboză venoasă profundă la nivelul extremităților inferioare trebuie tratați conform ghidurilor actuale. Pacienții cu PH-LD care au, de asemenea, dovezi de boală tromboembolice cronică, trebuie tratați pe tot parcursul vieții cu warfarină pentru a atinge un raport internațional normalizat țintă de 2 la 3. La alți pacienți selectați cu PH-LD care prezintă un risc scăzut de

complicații ale tratamentului anticoagulant, warfarina poate fi luată în considerare cu recunoașterea faptului că nu există beneficii clare. Anticoagularea cu inhibitori direcți ai trombinei și antagoniști ai factorului Xa nu a fost studiată în tratamentul PH-LD, iar acești agenți în prezent nu au niciun rol în tratamentul PH-LD.

Digoxină

Într-un studiu mic al pacienților cu BPOC și cor pulmonale, digoxina a avut un efect favorabil asupra funcției VD fără modificări ale funcției pulmonare, capacității de efort sau simptome.148 Datele actuale nu susțin o recomandare pentru utilizarea de rutină a digoxinei la pacienții cu cor pulmonale din PH-LD. Digoxina poate fi mai bine tolerată decât agenții inotropi negativi, cum ar fi blocanții Ș sau blocanții canalelor de calciu pentru controlul ratei la pacienții cu PH-LD care dezvoltă aritmii precum fibrilația atrială. Trebuie subliniat faptul că pacienții cu BPOC sunt deosebit de sensibili la digoxină și este necesară o atenție deosebită la doza și echilibrul electrolitic pentru a preveni toxicitatea.

Chirurgie de reducere a volumului pulmonar

Efectele operaţiei de reducere a volumului pulmonar (LVRS) asupra hemodinamicii pulmonare rămân controversate. S-a demonstrat că LVRS îmbunătăţeşte simptomele şi calitatea vieţii la pacienţii cu emfizem şi poate îmbunătăţi hemodinamica pulmonară prin îmbunătăţirea oxigenării şi reducerea hiperinflaţiei; dimpotrivă, hemodinamica pulmonară poate fi agravată prin îndepărtarea sau modificarea vascularizaţiei pulmonare. Rezultatele studiilor retrospective au arătat efecte variabile ale LVRS asupra hemodinamicii; unii au arătat o îmbunătăţire a funcţiei VD149 şi o reducere a presiunii în pană,150 în timp ce alţii au găsit o creştere a PPA şi PVR151,152. cu excepţia unei mici reduceri a presiunii în pană în grupul LVRS. Pe baza acestor rezultate, LVRS nu este recomandat în prezent pentru tratamentul de rutină al PH-LD.

Flebotomie pentru policitemie

Dacă este prezentă policitemie severă, flebotomia poate fi utilă, deşi clinicienii sunt adesea reticenţi în a întreprinde acest tip de terapie astăzi. Se ştie că un hematocrit crescut peste 40% creşte vâscozitatea şi PVR (vezi Fig. 6-6). Flebotomia la pacienţii cu policitemie şi hipoxemie cronică poate îmbunătăţi, de asemenea, fracţia de ejecţie a VD, toleranţa la efort şi funcţia neuropsihologică.63 Pentru cei cu un hematocrit crescut, de exemplu peste 55%, flebotomia trebuie luată în considerare şi, dacă pacientul are beneficii, repetată după cum este necesar pentru a menţine un hematocrit mai scăzut.154-156.

Suplimentare cu fier

Experimentele efectuate pe animale şi pe celulele ţesuturilor umane au dezvăluit că familia factorilor de transcripţie inductibili de hipoxie sunt parte integrantă a reglării răspunsului vascular pulmonar la hipoxie.157 Factorul inductibil de hipoxie este reglat în primul rând de degradarea proteozomală dependentă de oxigen, un proces care este reglat în sus sau în jos pe baza disponibilităţii fierului. Un studiu la oameni a arătat că infuziile intravenoase de fier la voluntari sănătoşi plini de fier au tocit răspunsul vasoconstrictor pulmonar la hipoxie, în timp ce o reducere a fierului disponibil prin chelare la aceiaşi voluntari a îmbunătăţit răspunsul vasoconstrictor pulmonar la hipoxie.158

Într-un studiu de urmărire, Ppa a fost evaluată prin ecocardiografie la 22 de voluntari sănătoşi la nivelul mării.159 Subiecţii au fost apoi duşi la 4340 m timp de 3 zile şi trataţi fie cu fier intravenos, fie cu soluţie salină; evaluarea repetată a arătat o reducere a PASP la pacienţii trataţi cu fier în comparaţie cu martorii. Un alt studiu a evaluat efectele terapiei standard, flebotomia, urmată de perfuzie cu fier sau soluţie salină la 11 pacienţi cu raul de munte cronic.159 În urma flebotomiei, toţi pacienţii au dezvoltat deficit de fier cu o creştere a PASP de 9 mm Hg care nu s-a inversat acut cu tratamentul intravenos cu fier. Sunt necesare studii suplimentare randomizate; cu toate acestea, aceste studii sugerează că evaluarea şi corectarea deficitului de fier la pacienţii cu cor pulmonar pot fi benefice.

Terapii specifice PAH

Sunt disponibile acum mai multe terapii cu eficacitate dovedită în tratamentul HAP (vezi capitolul 58). Beneficiile hemodinamice acute în PH-LD au fost demonstrate cu unii dintre

aceşti agenţi160,161; cu toate acestea, niciuna dintre aceste terapii nu a avut beneficii pe termen lung la pacienţii cu PH-LD.161a Au fost observate, de asemenea, efecte adverse, inclusiv agravarea hipoxemiei prin inversarea potrivirii fiziologice ventilaţie-perfuzie şi reducerea tensiunii arteriale sistemice din cauza efectelor vasodilatatoare periferice. au dus la rezultate mai proaste în grupul experimental comparativ cu placebo.163,164

O trecere în revistă cuprinzătoare a studiilor privind tratamentul specific HAP la pacienţii cu PH-LD poate fi găsită în versiunea online a acestui capitol la ExpertConsult.

Orientările actuale descurajează utilizarea terapiei specifice HAP la pacienţii cu PH-LD din cauza lipsei de eficacitate şi a riscului de reacţii adverse.120,122 Aceşti agenţi ar putea fi luaţi în considerare la pacienţii foarte selecţionaţi, cum ar fi cei care au, de asemenea, dovezi de HTP concomitentă de grup 1 sau grup 4 tromboembolic cronic şi pentru a gestiona insuficienţa cardiacă dreaptă la pacienţii cu transplant pulmonar cu PH-LD. Dacă este luat în considerare tratamentul cu terapii specifice HAP, recomandăm consultarea la un centru de excelenţă PH înainte de a începe terapia şi, dacă este posibil, înscrierea într-un studiu clinic.

TRATAMENTUL DEFENSEI DECOMPENSATE RV

Managementul pacienţilor cu insuficienţă ventriculară decompensată de la cor pulmonale trebuie să se concentreze pe îmbunătăţirea tulburării pulmonare de bază.123 Evenimentul precipitant pentru decompensare la pacienţii cu corp pulmonar cronic stabilizat fie din BPOC, fie din boală pulmonară infiltrativă este adesea o infecţie respiratorie superioară asociată. Secreţiile crescute şi infecţia sunt susceptibile să încline balanţa spre hipoxemie arterială, hipercapnie şi acidemia, care agravează HP şi agravează contractilitatea ventriculară, ducând la decompensarea cardiacă.

Un motiv de îngrijorare majoră la pacienţii cu PH-LD este faptul că inversarea farmacologică a vasoconstricţiei pulmonare hipoxice cu vasodilatatoare poate creşte fluxul sanguin pulmonar către alveolele slab ventilate sau neventilate şi poate determina scăderea Po2 arterială în ciuda unei scăderi a Ppa. Nepotrivirea ventilaţie-perfuzie afectează şi eliminarea dioxidului de carbon; prin urmare, ventilaţia minute poate creşte pentru a compensa reţinerea dioxidului de carbon, deşi Po2 arterial poate încă scădea.165 O altă problemă practică care limitează utilizarea vasodilatatoarelor pulmonare este că de foarte multe ori acestea acţionează şi ca vasodilatatoare sistemice şi provoacă hipotensiune arterială semnificativă.

Blocante ale canalelor de calciu. Blocanţii canalelor de calciu nu sunt utili în tratamentul PH-LD. Într-un studiu pe 53 de pacienţi cu BPOC şi HP, tratamentul cu nifedipină a redus RVP la momentul iniţial cu 23% în repaus şi cu 35% în timpul efortului, dar beneficiile nu au mai fost observate după o medie de 13 luni de tratament.160 Un alt studiu a randomizat 20 de pacienţi cu BPOC şi HP uşoară fie la placebo, fie la nifedipină. Nu au existat îmbunătăţiri acute cu prima doză de nifedipină, iar 18 luni mai târziu debitul cardiac a fost uşor mai mare la pacienţii trataţi cu nifedipină, însoţită de o reducere nesemnificativă a Po2 arterială. Într-un

alt studiu al felodipinei la 13 pacienți, hemodinamica s-a îmbunătățit și schimbul de gaze a rămas stabil la 12 săptămâni comparativ cu valoarea inițială, dar toleranța la efort nu a fost îmbunătățită.166 Din cauza lipsei de beneficii pe termen lung și a potențialelor efecte secundare ale blocantelor canalelor de calciu (agravarea hipoxemiei, hipotensiunea sistemică și a edemului periferic, recomandăm tratarea edemelor periferice cu blocare a canalelor).

Antagoniști ai receptorilor de endotelină. Trei ERA sunt aprobate de Food and Drug Administration pentru tratamentul HAP. Bosentanul și macitentanul sunt receptori duali ETA și ETb, iar ambrisentanul este un antagonist selectiv al receptorilor ETA.167 Studiile ERA în bolile pulmonare au fost concepute pentru a evalua efectele blocării endotelinei asupra fibrozei pulmonare și nu au inclus în mod specific pacienții cu PH-LD.

BUILD 3 (Utilizarea bosentanului în bolile pulmonare interstițiale) a fost un studiu mare, randomizat, cu bosentan pentru a reduce rata de agravare a FPI sau deces. Rezultatele BUILD 3 nu au arătat nicio diferență semnificativă în punctul final primar al ratei de agravare a FPI sau deces la cei 407 pacienți tratați cu bosentan față de cei 209 din grupul placebo. Un alt studiu a evaluat efectele bosentanului asupra capacității de efort la pacienții cu BPOC severă sau foarte severă; la sfârșitul a 12 săptămâni, doar 16 din 20 de pacienți randomizați la bosentan au rămas în grupul de tratament, restul abandonând din cauza efectelor adverse.168 Nu a existat nicio diferență în capacitatea de efort în grupul tratat cu bosentan comparativ cu grupul placebo și, în plus, a existat o reducere semnificativă a oxigenării arteriale și a calității vieții la pacienții tratați cu bosentan.

În Artemis-IPF, cel mai mare studiu al antagoniștilor receptorilor ETA în tratamentul FPI, ambrisentanul a fost studiat la pacienții cu FPI cu fibroză pulmonară minimă.163 Studiul a fost încheiat devreme deoarece analiza intermediară a sugerat o probabilitate scăzută de a îndeplini obiectivul primar. Analiza datelor de la pacienții care au fost înrolați a arătat că cei din grupul cu ambrisentan au avut mai multe șanse decât subiecții de control să experimenteze progresia bolii (27,4% față de 17,2% în grupul placebo); acest punct final a fost determinat în principal de rate mai mari de spitalizare în grupul cu ambrisentan.

Efectul macitentanului asupra capacității vitale forțate a fost studiat la pacienții cu FPI în studiul MUSIC, în care 178 de subiecți au fost randomizați pentru a primi macitentan sau placebo. Evaluările hemodinamice nu au fost raportate în acest studiu. După 12 luni nu a existat nicio diferență în schimbare față de capacitatea vitală forțată de bază, dar a existat o tendință către o rată mai mare de agravare a FPI în grupul macitentan.164

În rezumat, la pacienții cu boală pulmonară nu au fost demonstrate beneficii ale tratamentului cu ERA, iar studiile Artemis-IPF și MUSIC arată că ERA pot fi dăunătoare pentru această populație. Din aceste constatări concluzionăm că ERA nu ar trebui să fie utilizate pentru a trata PH-LD, iar studiile ulterioare ale antagoniștilor receptorilor ETA la pacienții cu boală pulmonară par puțin probabile.

Prostaciclina şi analogii săi. Prostanoizii precum epoprostenolul sunt vasodilatatoare pulmonare puternice sintetizate în mod normal de endoteliul vascular pulmonar, iar prostanoizii exogeni au un rol central în tratamentul HAP.169 Studiile la animale şi la oameni au arătat că hipoxemia are ca rezultat deficienţa relativă de prostanoide170,171; cu toate acestea, studiile efectuate la pacienţi nu au descoperit că tratamentul cu prostanoizi ar fi benefic în PH-LD.

Epoprostenolul intravenos a fost studiat la un număr mic de pacienţi cu insuficienţă respiratorie secundară BPOC. Cei trataţi cu epoprostenol au prezentat reduceri semnificative ale Po2 arteriale, cel mai probabil din cauza vasodilataţiei pulmonare şi sistemice neselective, rezultând o agravare a relaţiei ventilaţie-perfuzie.172

Au fost efectuate studii asupra prostanoizilor inhalatori deoarece s-a considerat că ar putea provoca o vasodilataţie pulmonară neselectivă mai puţin, păstrând relaţiile ventilaţie-perfuzie şi minimizând hipoxemia. Efectele benefice folosind prostanoizi inhalatori au fost demonstrate în câteva studii timpurii. Într-un studiu mic, tratamentul cu iloprost aerosolizat a dus la o vasodilataţie pulmonară preferenţială şi o reducere semnificativă a PPA şi RVP.173 Un alt studiu a evaluat efectele unei doze unice de iloprost inhalat la 10 pacienţi cu PH-BPOC şi anomalii ale ventriculului drept; pacienţii au avut o îmbunătăţire semnificativă statistic de 49,8 m pe 6MWD fără o modificare semnificativă a Po2 arterială şi fără efecte hemodinamice adverse.174

Aceleaşi efecte benefice ale prostanoizilor inhalatori nu au fost observate într-un studiu mai recent randomizat dublu-orb încrucişat al iloprost inhalat la pacienţii cu BPOC cu cateterism cardiac drept confirmat prin PH.175 În acest studiu, placebo, 10 pg şi 20 pg de iloprost au fost studiate la 16 pacienţi de studiu separat. Nu a existat nicio diferenţă în 6MWD după nicio doză de iloprost în comparaţie cu placebo. O reducere semnificativă a So2 arterial a fost observată în repaus, iar o reducere nesemnificativă a fost observată la efort. Subgrupul de 3 participanţi cu anomalii ventriculare drepte şi PPA mai severă a avut o îmbunătăţire a toleranţei la efort. Pe baza acestor rezultate, prostanoizii inhalatori nu trebuie utilizaţi în mod obişnuit la aceşti pacienţi din cauza lipsei de beneficiu şi a riscului de agravare a hipoxemiei; cu toate acestea, este posibil ca prostanoizii inhalatori să fie benefice la unii pacienţi foarte selecţionaţi cu PH-LD. Mai departe

sunt necesare studii bine concepute cu populaţii de studiu selectate corespunzător pentru a clarifica rolul prostanoizilor inhalatori în această populaţie.

Oxid de azot. NO este produs de enzima NO sintetaza în celulele endoteliale şi activează guanilat ciclaza, crescând guanozin monofosfatul ciclic al celulelor musculare netede, care provoacă vasodilataţie pulmonară. prostanoizii, NO inhalat ar fi de aşteptat să provoace o dilatare mai puţină neselectivă a vascularizaţiei pulmonare şi o nepotrivire mai puţină ventilaţie-perfuzie. În plus, NO inhalat este inactivat înainte de a ajunge în circulaţia sistemică, astfel încât ar fi de aşteptat mai puţine efecte hemodinamice sistemice. Sunt disponibile doar date limitate, contradictorii cu privire la efectele NO asupra hipoxemiei în BPOC avansat; un studiu

mic a raportat o scădere180 şi altul nicio modificare181 a Po2 arterială după inhalarea NO. Cu toate acestea, deoarece tratamentul cu NO este dificil din punct de vedere tehnic, costisitor şi asociat cu o varietate de efecte adverse potenţiale, utilizarea clinică rămâne nepractică în acest moment.

Antagonişti ai fosfodiesterazei de tip 5. Sildenafilul şi tadalafilul sunt inhibitori selectivi ai fosfodiesterazei de tip 5 specifice guanozin monofosfatului ciclic şi provoacă relaxarea celulelor musculare netede arteriolare pulmonare şi vasodilataţie. În plus, sildenafilul are activitate antifibrotică care a fost testată la pacienţii cu boli pulmonare.

Efectele acute ale sildenafilului asupra hemodinamicii şi oxigenării au fost studiate în repaus şi cu exerciţii fizice la 20 de pacienţi cu BPOC şi HP uşoară după o doză unică de 20 mg sau 40 mg de sildenafil.161 A existat o reducere semnificativă de 21% a Ppa în repaus la 1 oră după sildenafil, care a fost însoţită de o scădere a schimbului de gaze arterial cu o scădere de 2% a 99%. O reducere similară a PPA a fost observată în timpul efortului, fără o schimbare semnificativă a oxigenării; studiile concomitente au arătat că agravarea hipoxemiei a fost legată de agravarea potrivirii ventilaţie-perfuzie după sildenafil.

Trei studii au încercat să abordeze efectele sildenafilului asupra toleranţei la efort la pacienţii cu BPOC. În primul, sildenafilul a fost administrat la 15 pacienţi cu BPOC timp de 3 luni; în comparaţie cu valoarea iniţială, nu a existat nicio diferenţă în volumul vascular cerebral măsurat prin RMN sau în toleranţa la efort măsurată prin testul de efort cardiopulmonar şi 6MWD.182 Efectele sildenafilului asupra capacităţii de efort au fost studiate la 10 pacienţi într-un studiu încrucişat randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo.183 Pacienţii cu HP au fost excluşi în mod specific din acest studiu. După 14 zile de tratament cu sildenafil, nu a existat nicio diferenţă în ceea ce priveşte capacitatea de efort, dar a existat o înrăutăţire a oxigenării şi a calităţii vieţii cu creşterea simptomelor şi evenimentelor adverse în grupul cu sildenafil. Un alt studiu a randomizat 63 de pacienţi cu BPOC şi HP moderată documentată prin ecocardiografie la tratament cu sildenafil timp de 3 luni în timpul reabilitării pulmonare; în acest studiu sildenafilul nu a avut nici un efect asupra capacităţii de efort sau a oxigenării.184

Efectele acute ale sildenafilului au fost evaluate şi la pacienţii cu boală pulmonară interstiţială. Şaisprezece pacienţi internaţi cu fibroză pulmonară au fost trataţi cu NO inhalat şi apoi randomizaţi pentru a primi epoprostenol intravenos deschis (doză medie 8 ng/kg/min) sau o singură doză de sildenafil oral 50 mg.162 Toţi cei trei agenţi au redus indicele PVR într-o măsură similară. Cu toate acestea, numai NO inhalat şi sildenafil au redus raportul PVR-SVR. Epoprostenolul intravenos a scăzut, de asemenea, presiunea arterială sistemică medie şi valorile Po2, din cauza nepotrivirii ventilaţie-perfuzie. Prin contrast, în timpul tratamentului cu NO inhalat şi sildenafil, a fost menţinută potrivirea ventilaţie-perfuzie. Prin urmare, printre pacienţii din acest studiu, sildenafilul a exercitat un efect vasodilatator selectiv al arterei pulmonare fără a agrava hipoxemia.

Efectele sildenafilului asupra toleranţei la efort la pacienţii cu PH-IPF au fost examinate în două studii. Într-un studiu mic deschis, 14 pacienţi cu IPF şi PH uşoară au primit sildenafil 20 până la 50 mg de trei ori pe zi timp de 12 săptămâni185. La sfârşitul studiului, dintre cei 11 pacienţi care au finalizat 6MWD, 9 au demonstrat o îmbunătăţire a mediei 6MWD de 49 m (interval de încredere 90%,5 până la 8417 m,5). Cel mai mare studiu al sildenafilului la pacienţii cu IPF până în prezent a fost STEP-IPF (Sildenafil Trial of Exercise Performance in Idiopathic Pulmonary Fibrosis).186 În acest studiu, pacienţii cu IPF au fost randomizaţi fie la sildenafil (n = 89) fie la placebo (n = 91) timp de 12 săptămâni de tratament fără nicio evaluare severă a prezenţei sau a severităţii PH. Punctul final primar de îmbunătăţire în 6MWD nu a fost îndeplinit; cu toate acestea, pacienţii care au luat sildenafil au avut dispnee îmbunătăţită, calitatea vieţii şi o deteriorare mai mică a oxigenării.

În general, rezultatele acestor studii sunt foarte variabile, dar sugerează că la anumiţi pacienţi cu boală pulmonară, sildenafilul ar putea conferi o îmbunătăţire hemodinamică şi simptomatică precoce, potenţial în detrimentul agravării potrivirii ventilaţie-perfuzie şi a agravării oxigenării şi fără beneficii clare pe termen lung. Sunt necesare studii suplimentare bine concepute pentru a determina dacă există un rol pentru aceşti agenţi în PH-LD.

Riociguat. Riociguat este un agonist solubil al guanilat-ciclazei aprobat de Food and Drug Administration în 2013 pentru tratamentul HAP care a fost studiat la pacienţii cu PH-LD. Într-un studiu deschis, riociguatul a fost studiat la 23 de pacienţi cu boală pulmonară interstiţială care aveau, de asemenea, PH cu un Ppa peste 30 mm Hg şi nu mai mult de o obstrucţie uşoară a fluxului de aer. La 12 săptămâni au existat îmbunătăţiri mici, dar semnificative statistic ale debitului cardiac, PVR şi RVS comparativ cu valoarea iniţială. Raportul PVR-SVR a rămas în mare parte neschimbat, iar PPA a fost crescut la unii pacienţi, ceea ce sugerează o creştere a fluxului sanguin care poate fi atribuită reducerii RVS. A existat, de asemenea, o înrăutăţire semnificativă statistic a oxigenării. Aceste constatări de lipsă de îmbunătăţire a hemodinamicii şi înrăutăţirea oxigenării sugerează că riociguatul nu trebuie luat în considerare la pacienţii cu PH-LD.

Îmbunătăţirea performanţei VD este cel mai bine realizată nu numai prin corectarea acidemiei, ci şi prin reducerea postîncărcării cu care se confruntă VD (adică, reducerea PPA). Corectarea hipoxemiei arteriale prin administrarea unei concentraţii crescute de oxigen scade Ppa la pacienţii cu vasoconstricţie pulmonară hipoxică. Îmbunătăţirea ventilaţiei alveolare cu intubaţie şi ventilaţie mecanică ajută la eliminarea hipercapniei acute şi a acidemia care deprimă contractilitatea miocardică.

În cazul decompensării acute severe a VD cu hipoperfuzie, perfuzia intravenoasă în doză mică de dopamină şi dobutamina (1 până la 2 mg/kg/min) poate îmbunătăţi debitul cardiac, tensiunea arterială şi perfuzia renală. Oxigenul şi dopamina s-au dovedit a fi vasodilatatoare renale echipotente în BPOC hipoxică. Infuzia de dopamină în doze mici (2 până la 5 mg/kg/min) poate creşte debitul cardiac, reduce RVP şi îmbunătăţi livrarea de oxigen.187 S-a demonstrat că perfuziile mai mari de dopamină (10 mg/kg/min) cresc fluxul şi

contracţia sângelui diafragmatic.188 Deşi sunt eficiente în insuficienţa VD decompensată acută, valoarea acestor agenţi este totuşi să fie pulmonată cronică.

Puncte cheie

Hipertensiunea pulmonară este prezentă la aproximativ 25% dintre pacienţii cu boală pulmonară avansată şi este asociată cu simptome semnificativ agravate şi afectare funcţională şi cu morbiditate şi mortalitate crescute.

Patogenia hipertensiunii pulmonare datorată bolii pulmonare implică combinaţii de vasoconstricţie pulmonară hipoxică şi remodelare vasculară pulmonară, care sunt legate de restricţia anatomică şi/sau obliterarea patului vascular pulmonar din distrucţia alveolară, fibroză, inflamaţie, tromboză şi efectele mediatorilor mitogeni specifici bolii pulmonare de bază.

Evaluarea diagnostică a pacienţilor cu hipertensiune pulmonară din cauza bolilor pulmonare ar trebui să includă o evaluare cuprinzătoare pentru a identifica orice alte afecţiuni medicale care pot creşte presiunea arterială pulmonară, inclusiv tulburările de respiraţie în somn şi hipertensiunea pulmonară tromboembolica cronică.

Abordarea optimă a gestionării pacienţilor cu hipertensiune pulmonară datorată bolii pulmonare şi cor pulmonale include tratamentul agresiv al bolii pulmonare de bază şi administrarea de oxigen suplimentar.

■ În prezent, nu există terapii aprobate de Food and Drug Administration din SUA pentru tratamentul hipertensiunii pulmonare datorate bolilor pulmonare, în afară de administrarea de oxigen; în consecinţă, trimiterea timpurie pentru evaluarea transplantului pulmonar este importantă şi, dacă este justificat un tratament specific pentru hipertensiunea pulmonară, se recomandă consultarea unui expert înainte de iniţierea terapiei.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Blanco I, Gimeno E, Munoz PA şi colab: Efectele hemodinamice şi de schimb de gaze ale sildenafilului la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică şi hipertensiune pulmonară. Am J Respir Crit Care Med 181:270-278, 2010.

De Marco T: Gestionarea insuficienţei ventriculare drepte în HAP: o abordare algoritmică. Adv Pulm Hypertens 4:16-26, 2005.

Giaid A, Yanagisawa M, Tuder RM şi colab.: Expresia endotelinei-1 în plămânii pacienţilor cu hipertensiune pulmonară. N Engl J Med 328:17321739, 1993.

Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ: Funcţia ventriculului drept în bolile cardiovasculare, Partea I: anatomie, fiziologie, îmbătrânire şi evaluare funcţională a ventriculului drept. Circulaţie 117:1436-1448,

2008.

Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA: Hipertensiunea pulmonară în BPOC: rezultate din registrul ASPIRE. Eur Respir J 41:1292-1301, 2013.

Kauppert CA, Dvorak I, Kollert F şi colab.: Hipertensiunea pulmonară în sindromul de hipoventilaţie obezitate. Respiry Med 107:2061-2070, 2013.

Grupul NOTT: Oxigenoterapia continuă sau nocturnă în boala pulmonară obstructivă cronică hipoxemică: un studiu clinic. Grupul de probă pentru terapie cu oxigen nocturn. Ann Intern Med 93:391-398, 1980.

Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al: Ghidurile internaţionale pentru selecţia candidaţilor la transplant pulmonar: actualizare 2006 - un raport de consens de la Consiliul Ştiinţific Pulmonar al Societăţii Internaţionale pentru Transplantul Inimii şi Plămânilor. J Heart Lung Transplant 25:745-755, 2006.

Ryu JH, Krowka MJ, Pellikks PA, et al: Hipertensiunea pulmonară la pacienţii cu boli pulmonare interstiţiale. Mayo Clin Proc 82:342-350, 2007.

Sajkov D, McEvoy RD: Apnee obstructivă în somn şi hipertensiune pulmonară. Prog CardiovascDis 51:363-370, 2009.

Seeger W, Adir Y, Barberă JA, et al: Pulmonary hypertension in chronic pulmonar diseases. J Am Coll Cardiol 62(25 Suppl):D109-D116, 2013.

Semenza GL: Factori inducibili de hipoxie în fiziologie şi medicină. Cell 148:399-408, 2012.

Vonk-Noordegraaf A, Souza R: Imagistica prin rezonanţă magnetică cardiacă: ce poate adăuga la cunoştinţele noastre despre ventriculul drept în hipertensiunea arterială pulmonară? Am J Cardiol 110(6 Suppl):S25-S31, 2012.

Referinţe

Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al: Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 62(25 Suppl): D34-D41, 2013.

Weitzenblum E: Cor pulmonar cronic. Inima 89(2):225-230,

2003.

MacNee W: Fiziopatologia cor pulmonale în boala pulmonară obstructivă cronică. Prima parte. Am J Respir Crit Care Med 150(3):833-852, 1994.

Strange G, Playford D, Stewart S și colab.: Hipertensiune pulmonară: prevalență și mortalitate în cohorta de ecocardiografie Armadale. Heart 98(24):1805-1811, 2012.

Vance JW: Managementul pacienților cu cor pulmonar-acut și cronic. Prog CardiovascDis 9(5):470-487, 1967.

Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N și colab.: Hipertensiune pulmonară severă și boală pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 172(2):189-194, 2005.

Scharf SM, Iqbal M, Keller C și colab.: Caracterizarea hemodinamică a pacienților cu emfizem sever. Am J Respir Crit Care Med 166(3):314-322, 2002.

Weitzenblum E, Hirth C, Ducolone A, et al: Valoarea prognostică a presiunii arterei pulmonare în boala pulmonară obstructivă cronică. Thorax 36(10):752-758, 1981.

Fayngersh V Drakopanagiotakis F, Dennis McCool F, Klinger JR: Hipertensiunea pulmonară într-o populație stabilă de BPOC bazată pe comunitate. Lung 189(5):377-382, 2011.

Cuttica MJ, Kalhan R, Shlobin OA, et al: Categorizarea și impactul hipertensiunii pulmonare la pacienții cu BPOC avansat. Respir Med 104(12):1877-1882, 2010.

Andersen KH, Iversen M, Kjaergaard J, și colab: Prevalența, predictorii și supraviețuirea în hipertensiunea pulmonară legate de boala pulmonară obstructivă cronică în stadiu terminal. J Heart Lung Transplant 31(4):373-380, 2012.

MacNee W: Fiziopatologia cor pulmonale în boala pulmonară obstructivă cronică. Prima parte. Am J Respir Crit Care Med 150(3): 833-852, 1994.

Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, et al: Cursul lung al presiunii arteriale pulmonare în boala pulmonară obstructivă cronică. Am Rev Respir Dis 130(6):993-998, 1984.

Weitzenblum E, Loiseau A, Hirth C și colab.: Curs de hemodinamică pulmonară la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică. Cufăr 75(6):656-662, 1979.

Sims MW, Margolis DJ, Localio AR și colab: Impactul presiunii arterei pulmonare asupra funcției de efort în BPOC severă. Cufăr 136(2):412- 419, 2009.

Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E și colab: Factori de prognostic la pacienții cu BPOC care primesc oxigenoterapie pe termen lung. Importanța presiunii arterelor pulmonare. Cufăr 107(5):1193-1198, 1995.

Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al: Hipertensiunea pulmonară în BPOC: rezultate din registrul ASPIRE. Eur Respir J 41(6):1292- 1301, 2013.

Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD și colab: Prevalența și rezultatele hipertensiunii arteriale pulmonare în fibroza pulmonară idiopatică avansată. Cufăr 129(3):746-752, 2006.

Hamada K, Nagai S, Tanaka S, et al: Semnificaţia presiunii arteriale pulmonare şi a capacităţii de difuzie a plămânului ca prognostic la pacienţii cu fibroză pulmonară idiopatică. Piept 131(3):650-656,

2007.

Kimura M, Taniguchi H, Kondoh Y, et al: Hipertensiunea pulmonară ca indicator de prognostic la evaluarea iniţială în fibroza pulmonară idiopatică. Respiraţie 85(6):456-463, 2013.

Ryu JH, Krowka MJ, Pallika PA, et al: Hipertensiunea pulmonară la pacienţii cu boli pulmonare interstiţiale. Mayo Clin Proc 82:342-350, 2007.

Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ şi colab.: Hipertensiune pulmonară la pacienţii cu fibroză pulmonară idiopatică. Cufăr 128(4):2393- 2399, 2005.

Shorr AF, Wainright J, Lettieri C, Helman D: Impactul hipertensiunii pulmonare asupra supravieţuirii la pacienţii cu fibroză pulmonară idiopatică listaţi pentru transplant pulmonar. Cufăr 132:428S, 2007.

Fang A, Studer S, Kawut SM şi colab.: Presiunea crescută a arterei pulmonare este un factor de risc pentru disfuncţia primară a grefei după transplantul pulmonar pentru fibroza pulmonară idiopatică. Cufăr 139(4):782-787, 2011.

Cottin V, Nunes H, Brillet PY şi colab: Fibroză pulmonară combinată şi emfizem: o entitate distinctă subrecunoscută. Eur Respir J 26(4):586-593, 2005.

Mejia M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, et al: Fibroză pulmonară idiopatică şi emfizem: supravieţuire scăzută asociată cu hipertensiune arterială pulmonară severă. Cufăr 136(1):10-15, 2009.

26a. Cottin V Le Pavec J, Prevot G, et al: Hipertensiune pulmonară la pacienţii cu sindrom combinat de fibroză pulmonară şi emfizem. Eur Respir J 35(1):105-111, 2010.

2 7. Xu XQ, Jing ZC: Hipertensiune pulmonară de mare altitudine. Eur Respir Rev 18(111):13-17, 2009.

Penaloza D, Arias-Stella J: Circulaţia cardiacă şi pulmonară la altitudini mari: munteni sănătoşi şi boală cronică de munte. Circulaţie 115(9):1132-1146, 2007.

Alchanatis M, Tourkohoriti G, Kakouros S, et al: Hipertensiunea pulmonară diurnă la pacienţii cu apnee obstructivă în somn. Respiraţie 68(6):566-572, 2001.

Kessler R, Chaouat A, Schinkewitch P şi colab.: Sindromul de hipoventilaţie obezitate revizuit: un studiu prospectiv de 34 de cazuri consecutive. Cufăr 120(2):369-376, 2001.

Kauppert CA, Dvorak I, Kollert F şi colab.: Hipertensiunea pulmonară în sindromul de obezitate-hipoventilaţie. Respir Med 107(12):2061- 2070, 2013.

Cottin V, Harari S, Humbert M, şi colab.: Hipertensiunea pulmonară în limfangioleiomiomatoza: caracteristici la 20 de pacienţi. Eur Respir J 40(3):630-640, 2012.

32a. Hayes D Jr, Tobias JD, Mansour HM, et al: Pulmonary Hypertension in Cystic Fibrosis with Advanced Lung Disease. Am J Respir Crit Care Med 190(8):898-905, 2014.

32b. Armstrong HF, Schulze PC, Bacchetta M, et al: Impactul hipertensiunii pulmonare asupra performanţei la efort la pacienţii cu boală pulmonară interstiţială supuşi evaluării pentru transplant pulmonar. Respirologie 19:675-682, 2014.

Diaz-Guzman E, Farver C, Parambil J, Culver DA: Hipertensiune pulmonară cauzată de sarcoidoză. Clin Chest Med 29(3):549-563,

2008.

Tuder RM, Abman SH, Braun T, et al: Dezvoltarea şi patologia hipertensiunii pulmonare. J Am Coll Cardiol 54(1 Suppl):S3-S9,

2009.

Stenmark KR, Fagan KA, Frid MG: Remodelarea vasculară pulmonară indusă de hipoxie: mecanisme celulare şi moleculare. Circ Res 99(7):675-691, 2006.

35a. Hoffmann J, Wilhelm J, Marsh LM şi colab: Diferenţe distincte în modelele de expresie a genelor în arterele pulmonare ale pacienţilor cu boală pulmonară obstructivă cronică şi fibroză pulmonară idiopatică cu hipertensiune pulmonară. Am J Respir Crit Care Med 190:98111, 2014.

Colombat M, Mal H, Groussard O, şi colab: Leziuni vasculare pulmonare în fibroza pulmonară idiopatică în stadiu terminal: studiu histopatologic asupra specimenelor de explant pulmonar şi corelaţii cu hemodinamica pulmonară. Hum Pathol 38(1):60-65, 2007.

Bove EKSR: Anatomia corului pulmonar cronic secundar bolii pulmonare intrinseci. Prog CardiovascDis 9:227-238, 1966.

Hopkins N, McLoughlin P: Baza structurală a hipertensiunii pulmonare în boala pulmonară cronică: remodelare, rarefacţie sau angiogeneză? J Anat 201(4):335-348, 2002.

Pietra GG, Capron F, Stewart S şi colab.: Evaluarea patologică a vasculopatiilor în hipertensiunea pulmonară. J Am Coll Cardiol 43(12 Suppl S):25S-32S, 2004.

Strange C, Highland KB: Hipertensiunea pulmonară în boala pulmonară interstiţială. Curr Opin Pulm Med 11(5):452-455, 2005.

Carlsen J, Hasseriis Andersen K, Boesgaard S şi colab.: Leziunile arteriale pulmonare în plămânii explantaţi după transplant se corelează cu severitatea hipertensiunii pulmonare în boala pulmonară obstructivă cronică. J Heart Lung Transplant 32(3):347-354, 2013.

Peinado VI, Barbera JA, Abate P şi colab: Reacţie inflamatorie în arterele musculare pulmonare ale pacienţilor cu boală pulmonară obstructivă cronică uşoară. Am J Respir Crit Care Med 159(5):1605-1611, 1999.

Santos S, Peinado VI, Ramirez J, et al: Caracterizarea remodelării vasculare pulmonare la fumători şi la pacienţii cu BPOC uşoară. Eur Respir J 19:632-638, 2002.

Hale KA, Ewing SL, Gosnell BA, Niewoehner DE: Boală pulmonară la fumătorii de ţigări pe termen lung, cu şi fără obstrucţie cronică a fluxului de aer. Am Rev Respir Dis 130:716-721, 1984.

Budev MM, Arroliga AC, Wiedemann HP, Matthay RA: Cor pulmonale: o privire de ansamblu. Semin Respir Crit Care Med 24(3):233-244, 2003.

von Euler US, Liljestrand G: Observaţii asupra tensiunii arteriale pulmonare la pisică. Acta Physiol Scand 12(4):301-320, 1946.

Motley HL, Cournand A: Influenţa perioadelor scurte de anoxie acută indusă asupra presiunii arterei pulmonare la om. Am J Physiol 150(2):315-320, 1947.

Weir EK, Lopez-Barneo J, Buckler KJ, Archer SL: Mecanisme acute de detectare a oxigenului. NEJM 353(19):2042-2055, 2005.

Dorrington KL, Clar C, Young JD şi colab.: Cursul de timp al răspunsului vascular pulmonar pulmonar la 8 ore de hipoxie izocapnică. Am J Physiol 273(3 Pt2):H1126-H1134, 1997.

Sime F, Penaloza D, Ruiz L: Bradicardie, debit cardiac crescut şi inversarea hipertensiunii pulmonare la nativii de altitudine care trăiesc la nivelul mării. Br Heart J 33(5):647-657, 1971.

Sommer N, Dietrich A, Schermuly RT şi colab: Reglarea vasoconstricţiei pulmonare hipoxice: mecanisme de bază. Eur Respir J 32(6):1639-1651, 2008.

Naeije R, Dedobbeleer C: Hipertensiunea pulmonară şi ventriculul drept în hipoxie. Exp Physiol 98(8):1247-1256, 2013.

Bartsch P, Gibbs JSR: Efectul altitudinii asupra inimii şi plămânilor. Circulaţie 116(19):2191-2202, 2007.

Grover RF: Hipertensiune pulmonară hipoxică cronică. În Fishman AP, editor: Circulaţia pulmonară: normală şi anormală. Mecanisme, management şi registrul naţional, Philadelphia, 1990, University of Pennsylvania Press.

Wrobel JP, Thompson BR, Williams TJ: Mecanismele hipertensiunii pulmonare în boala pulmonară obstructivă cronică: o revizuire fiziopatologică. J Heart Lung Transplant 31(6):557-564, 2012.

Presberg KW, Dincer HE: Fiziopatologia hipertensiunii pulmonare datorată bolii pulmonare. Curr Opin Pulm Med 9(2):131-138, 2003.

Ashutosh K, Mead G, Dunsky M: Efecte timpurii ale administrării de oxigen şi prognostic în boala pulmonară obstructivă cronică şi cor pulmonale. Am Rev Respir Dis 12 7(4):399-404, 1983.

Wright JL, Petty T, Thurlbeck WM: Analiza structurii arterelor pulmonare musculare la pacientii cu hipertensiune pulmonara si BPOC: National Institutes of Health Nocturnal Oxygen Therapy Trial. Lung 170(2):109-124, 1992.

Anand IS, Chandrashekhar Y, Ferrari R şi colab: Patogeneza stării congestive în boala pulmonară obstructivă cronică. Studii asupra apei corporale şi a sodiului, a funcţiei renale, a hemodinamicii şi a hormonilor plasmatici în timpul edemului şi după recuperare. Circulation 86(1):12-21, 1992.

MacNee W: Fiziopatologia cor pulmonale în boala pulmonară obstructivă cronică. Partea a doua. Am J Respir Crit Care Med 150(4):1158-1168, 1994.

Lipworth BJ, Dagg KD: Efectele vasoconstrictoare ale angiotensinei II asupra patului vascular pulmonar. Cufăr 105(5):1360-1364, 1994.

Cargill RI, Lipworth BJ: Lisinoprilul atenuează vasoconstricţia pulmonară hipoxică acută la om. Cufăr 109(2):424-429, 1996.

Missov ED, De Marco T: Cor pulmonale. Curr Treat Options Cardiovasc Med 2(2):149-158, 2000.

Dupuis J: Antagonişti ai receptorilor de endotelină în hipertensiunea pulmonară. Lancet 358(9288):1113-1114, 2001.

Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D şi colab.: Expresia endotelinei-1 în plămânii pacienţilor cu hipertensiune pulmonară. N Engl J Med 328(24):1732-1739, 1993.

Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, Langleben D: Creşterea endotelinei-1 plasmatice în hipertensiunea pulmonară: marker sau mediator al bolii? Ann Intern Med 114(6):464-469, 1991.

Morelli S, Ferri C, Polettini E şi colab: Nivelurile plasmatice de endotelină-1, hipertensiune pulmonară şi fibroză pulmonară la pacienţii cu scleroză sistemică. Am J Med 99(3):255-260, 1995.

Kaur S, Frishman WH, Singh I şi colab.: Endotelina ca ţintă terapeutică în tratamentul bolilor cardiovasculare. Heart Dis 3(3):176-188, 2001.

Galie N, Grigioni F, Bacchi-Reggiani L, et al: Relaţia endotelinei-1 cu supravieţuirea la pacienţii cu hipertensiune pulmonară primară. Eur J Clin Invest 26(Suppl 1):273, 1996.

Chalmers GW, Macleod KJ, Sriram S şi colab.: Endotelina-1 spută este crescută în fibroza chistică şi boala pulmonară obstructivă cronică. Eur Respir J 13(6):1288-1292, 1999.

Sofia M, Mormile M, Faraone S, et al: Creşterea excreţiei urinare de endotelină-1 la 24 de ore la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Respiration 61(5):263-268, 1994.

Faller M, Kessler R, Sapin R şi colab: Reglarea endotelinei-1 în repaus şi în timpul unui scurt exerciţiu la starea de echilibru la 21 de pacienţi cu BPOC. Pulm Pharmacol Ther 11(2-3):151-157, 1998.

Trakada G, Marangos M, Spiropoulos K: Mecanisme de creştere a endotelinei-1 la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică cu desaturare nocturnă a oxihemoglobinei. Respiraţie 68(2):134-139, 2001.

Celik G, Karabiyikoglu G: Endotelina-1 plasmatică locală şi periferică în hipertensiunea pulmonară secundară bolii pulmonare obstructive cronice. Respiration 65(4):289-294, 1998.

Uguccioni M, Pulsatelli L, Grigolo B, et al: Endothelin-1 in idiopathic pulmonary fibrosis. J Clin Pathol 48(4):330-334, 1995.

Hoeper MM, Welte T: Inflamaţie sistemică, BPOC şi hipertensiune pulmonară. Cufăr 131(2):634-635, 2007.

Joppa P, Petrasova D, Stancak B, Tkacova R: Inflamaţie sistemică la pacienţii cu BPOC şi hipertensiune pulmonară. Cufăr 130(2):326-333, 2006.

Nathan SDNP, Steen V şi colab.: Fibroză pulmonară idiopatică şi hipertensiune pulmonară: conectarea punctelor. Am J Respir Crit Care Med 175:875-880, 2007.

Behr J, Ryu JH: Hipertensiunea pulmonară în boala pulmonară interstiţială. Eur Respir J 31(6):1357-1367, 2008.

Gagermeier J, Dauber J, Yousem S şi colab.: Fenotipuri vasculare anormale la pacienţii cu fibroză pulmonară idiopatică şi hipertensiune pulmonară secundară. Cufăr 128(6 Suppl):601S, 2005.

Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ: Funcţia ventriculului drept în bolile cardiovasculare, Partea I: anatomie, fiziologie, îmbătrânire şi evaluare funcţională a ventriculului drept. Circulation 117(11):1436-1448, 2008.

Walker LA, Buttrick PM: Ventriculul drept: perspective biologice şi răspuns la boală: actualizat. Curr Cardiol Rev 9(1):73-81, 2013.

Rich S: Adaptarea şi inadaptarea ventriculului drept în hipertensiunea arterială pulmonară cronică. Cardiol Clin 30(2):257-269, 2012.

Burghuber OC, Bergmann H: Contractilitatea ventriculară dreaptă în boala pulmonară obstructivă cronică: un studiu combinat cu radionuclizi şi hemodinamic. Respiration 53(1):1-12, 1988.

Hilde JM, Skjorten I, Grotta OJ, et al: Disfuncţia şi remodelarea ventriculului drept în boala pulmonară obstructivă cronică fără hipertensiune pulmonară. J Am Coll Cardiol 62(12):1103-1111, 2013.

Rubin LJ: Cor pulmonale revizuit. J Am Coll Cardiol 62(12):1112-1113, 2013.

Matthay RA, Berger HJ, Davies RA, et al: Performanţa exerciţiului ventricular drept şi stâng în boala pulmonară obstructivă cronică: evaluarea radionuclizilor. Ann Intern Med 93(2):234-239, 1980.

Rapaport E, Wong M, Escobar EE, Martinez G: Efectul posturii verticale asupra volumelor ventriculare drepte la pacienţii cu şi fără insuficienţă cardiacă. Am Heart J 71(2):146-152, 1966.

Krayenbuehl HP, Turina J, Hess O: Funcţia ventriculară stângă în hipertensiunea pulmonară cronică. Am J Cardiol 41(7):1150-1158, 1978.

Tutar E, Kaya A, Gulec S, et al: Evaluare ecocardiografică a funcţiei diastolice ventriculare stângi în corul pulmonar cronic. Am J Cardiol 83(9):1414-1417, A1419, 1999.

Vizza CD, Lynch JP Ochoa LL, et al: Disfuncţia ventriculară dreaptă şi stângă la pacienţii cu boală pulmonară severă. Cufăr 113(3):576-583, 1998.

Schena M, Clini E, Errera D, Quadri A: Evaluarea Echo-Doppler a insuficienţei ventriculare stângi în corpul pulmonar cronic. Cufăr 109(6):1446-1451, 1996.

Watanabe J, Levine MJ, Bellotto F şi colab.: Efectele presiunii venoase coronare asupra distensibilitatii diastolice a ventriculului stâng. Circ Res 67(4): 923-932, 1990.

Pinsky MR: Probleme cardiovasculare în îngrijirea respiratorie. Chest 128(5 Suppl 2):592S-597S, 2005.

Butler J: Inima nu este întotdeauna pe mâini bune. Cufăr 97(2):453-460, 1990.

Sajkov D, McEvoy RD: Apnee obstructivă în somn şi hipertensiune pulmonară. Prog Cardiovasc Dis 51(5):363-370, 2009.

Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R şi colab.: Definiţii şi diagnosticul hipertensiunii pulmonare. J Am Coll Cardiol 62(25 Suppl):D42- D50, 2013.

Shih HT, Webb CR, Conway WA, et al: Frecvenţa şi semnificaţia aritmiilor cardiace în boala pulmonară obstructivă cronică. Cufăr 94(1):44-48, 1988.

Baudouin SV: Edemul şi corul pulmonar revizuite. Thorax 52(5):401-402, 1997.

Incalzi RA, Fuso L, De Rosa M şi colab.: Semne electrocardiografice ale corului pulmonar cronic: o constatare prognostică negativă în boala pulmonară obstructivă cronică. Circulation 99(12):1600-1605, 1999.

Matthay RA, Schwarz MI, Ellis JH Jr, şi colab.: Hipertensiunea arterială pulmonară în boala pulmonară obstructivă cronică: determinarea prin radiografia toracică. Invest Radiol 16(2):95-100, 1981.

McGoon M, Gutterman D, Steen V şi colab: Screening, detecţie precoce şi diagnosticare a hipertensiunii arteriale pulmonare: ghiduri de practică clinică bazate pe dovezi ale ACCP. piept 126(1 Suppl):14S-34S,

2004.

Barnett CF, Hsue PY, Machado RF: Hipertensiunea pulmonară: o complicaţie din ce în ce mai recunoscută a anemiilor hemolitice ereditare şi a infecţiei cu HIV. JAMA 299(3):324-331, 2008.

Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, et al: Evaluarea ecocardiografică a hipertensiunii pulmonare la pacienţii cu boală pulmonară avansată. Am J Respir Crit Care Med 167(5):735-740, 2003.

Nathan SD, Shlobin OA, Barnett SD şi colab: Presiunea sistolică a ventriculului drept prin ecocardiografie ca predictor al hipertensiunii pulmonare în fibroza pulmonară idiopatică. Respir Med 102(9):1305-1310, 2008.

Rich JD: Contrapunct: se poate baza pe estimările ecocardiografice Doppler ale presiunii sistolice ale arterei pulmonare pentru a stabili cu exactitate diagnosticul de hipertensiune pulmonară? Nr. Chest 143(6):1536-1539, 2013.

Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, şi colab.: Linii directoare pentru evaluarea ecocardiografică a inimii drepte la adulţi: un raport de la Societatea Americană de Ecocardiografie: aprobat de Asociaţia Europeană de Ecocardiografie, o ramură înregistrată a Societăţii Europene de Cardiologie şi Societatea Canadiană de Ecocardiografie. J Am Soc Echocardiogr 23(7):685-713, 2010.

Schenk P, Globits S, Koller J şi colab.: Precizia parametrilor ecocardiografici ai ventriculului drept la pacienţii cu diferite boli pulmonare în stadiu terminal înainte de transplantul pulmonar. J Heart Lung Transplant 19(2):145-154, 2000.

Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC şi colab.: Deplasarea inelului tricuspidian prezice supravieţuirea în hipertensiunea pulmonară. Am J Respir Crit Care Med 174(9):1034-1041, 2006.

Yeo TC, Dujardin KS, Tei C şi colab.: Valoarea unui indice Doppler-derivat care combină intervalele de timp sistolice şi diastolice în predicţia rezultatului în hipertensiunea pulmonară primară. Am J Cardiol 81(9):1157-1161, 1998.

110a. Truong A, Massaro JM, Rogers IS şi colab.: Valori de referinţă pentru dimensiunile normale ale arterei pulmonare prin tomografie computerizată cardiacă fără contrast: Studiul Framingham Heart. Circ Cardiovasc Imaging 5(1):147-154, 2012.

Wells JM, Washko GR, Han MK şi colab.: Mărirea arterială pulmonară şi exacerbările acute ale BPOC. NEJM 367(10):913-921,

2012.

Zisman DA, Karlamangla AS, Ross DJ, et al: Constatările CT toracice de înaltă rezoluţie nu prezic prezenţa hipertensiunii pulmonare în fibroza pulmonară idiopatică avansată. Cufăr 132(3):773-779, 2007.

Champion HC, Michelakis ED, Hassoun PM: Abordare cuprinzătoare invazivă şi neinvazivă a unităţii de circulaţie ventricul drept-pulmonar: stadiul tehnicii şi implicaţiile clinice şi de cercetare. Circulaţie 120(11):992-1007, 2009.

Vonk-Noordegraaf A, Souza R: Imagistica prin rezonanţă magnetică cardiacă: ce poate adăuga la cunoştinţele noastre despre ventriculul drept în hipertensiunea arterială pulmonară? Am J Cardiol 110(6, Suppl): S25-S31, 2012.

Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA şi colab.: Diagnostic şi evaluarea hipertensiunii arteriale pulmonare. J Am Coll Cardiol 54(1 Suppl):S55-S66, 2009.

Forfia PR, Vaidya A, Wiegers SE: Boala cardiacă pulmonară: interacţiunea inimă-plămân şi impactul acesteia asupra fenotipurilor pacienţilor. Pulm Circ 3(1):5-19, 2013.

Ryan JJ, Rich JD, Thiruvoipati T, et al: Practica curentă pentru determinarea presiunii capilare pulmonare predispune la erori grave în clasificarea pacienţilor cu hipertensiune pulmonară. Am Heart J 163(4):589-594, 2012.

Nathan SD, Shlobin OA, Ahmad S, et al: Hipertensiunea pulmonară şi testarea funcţiei pulmonare în fibroza pulmonară idiopatică. Cufăr 131(3):657-663, 2007.

Thabut G, Dauriat G, Stern JB şi colab: Hemodinamica pulmonară în candidaţii BPOC avansati pentru operaţia de reducere a volumului pulmonar sau transplantul pulmonar. Cufăr 127(5):1531-1536, 2005.

Seeger W, Adir Y, Barberă JA, et al: Pulmonary hypertension in chronic pulmonar diseases. J Am Coll Cardiol 62(25 Suppl):D109-D116,

2013.

Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME şi colab: Peptida natriuretică a creierului este un parametru de prognostic în boala pulmonară cronică. Am J Respir Crit Care Med 173(7):744-750, 2006.

Hoeper MM, Andreas S, Bastian A, et al: Hipertensiunea pulmonară datorată bolii pulmonare cronice: recomandări actualizate ale Conferinţei de consens de la Köln 2011. Int J Cardiol 154 (Suppl 1): S45-S53, 2011.

De Marco T, MD: Gestionarea insuficienţei ventriculare drepte în PAH: o abordare algoritmică. Adv Pulm Hypertens 4:16-26, 2005.

Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA: Funcţia ventriculară dreaptă în bolile cardiovasculare, partea II: fiziopatologia, importanţa clinică şi managementul insuficienţei ventriculare drepte. Circulaţie 117(13):1717-1731, 2008.

Saroea HG: Boală pulmonară obstructivă cronică. Obiectivele majore ale managementului. Postgrad Med 94(2):113-116, 121-112, 1993.

Burrows B, Kettel LJ, Niden AH şi colab.: Modele de disfuncţie cardiovasculară în boala pulmonară obstructivă cronică. N Engl J Med 286(17):912-918, 1972.

Timms RM, Khaja FU, Williams GW: Răspunsul hemodinamic la terapia cu oxigen în boala pulmonară obstructivă cronică. Ann Intern Med 102(1):29-36, 1985.

Olvey SK, Reduto LA, Stevens PM şi colab.: Evaluarea radionuclidelor de primă trecere a fracţiei de ejecţie a ventriculului drept şi stâng în boala pulmonară cronică. Efectul oxigenului asupra răspunsului la efort. Cufăr 78(1):4-9, 1980.

Stuart-Harris C, Flenley D, Bishop J: Terapia cu oxigen la domiciliu pe termen lung în corul pulmonar hipoxic cronic care complică bronşita cronică şi emfizemul. Raportul Grupului de lucru al Consiliului de Cercetare Medicală. Lancet 1(8222):681-686, 1981.

Grupul NOTT: Oxigenoterapia continuă sau nocturnă în boala pulmonară obstructivă cronică hipoxemică: un studiu clinic. Grupul de probă pentru terapie cu oxigen nocturn. Ann Intern Med 93(3):391-398, 1980.

Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M şi colab.: Oxigenoterapia pe termen lung poate inversa progresia hipertensiunii pulmonare la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Am Rev Respir Dis 131(4):493-498, 1985.

Zielinski J, Tobiasz M, Hawrylkiewicz I, şi colab: Efectele terapiei cu oxigen pe termen lung asupra hemodinamicii pulmonare la pacienţii cu BPOC: un studiu prospectiv de 6 ani Chest 113:65-70, 1998.

Reihman DH, Farber MO, Weinberger MH şi colab.: Efectul hipoxemiei asupra excreţiei de sodiu şi apă în boala pulmonară obstructivă cronică. Am J Med 78(1):87-94, 1985.

He J, Kryger MH, Zorick FJ, et al: Mortalitatea şi indicele de apnee în apneea obstructivă în somn. Experienţă la 385 de pacienţi de sex masculin. Cufăr 94(1):9-14, 1988.

Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C: Rezultat pe termen lung pentru pacienţii cu sindrom de apnee obstructivă în somn. Mortalitatea. Cufăr 94(6):1200-1204, 1988.

Krieger J, Sforza E, Barthelmebs M, et al: Scăderea peste noapte a hematocritului după tratamentul CPAP nazal la pacienţii cu OSA. Chest 97(3):729-730, 1990.

Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al: Ghidurile internaţionale pentru selecţia candidaţilor la transplant pulmonar: actualizare 2006 - un raport de consens de la Consiliul Ştiinţific Pulmonar al Societăţii Internaţionale pentru Transplantul Inimii şi Plămânilor. J Heart Lung Transplant 25(7):745-755, 2006.

Conte JV, Borja MJ, Patel CB, et al: Lung transplantation for primary and secondary pulmonary hypertension. Ann Thorac Surg 72(5): 1673-1680, 2001.

Bjortuft O, Simonsen S, Geiran O şi colab.: Hemodinamica pulmonară după transplantul cu un singur plămân pentru boala parenchimatoasă pulmonară în stadiu terminal. Eur Respir J 9(10):2007-2011, 1996.

Whelan TPM, Dunitz JM, Kelly RF şi colab.: Efectul presiunii arterei pulmonare preoperatorii asupra supravieţuirii timpurii după transplantul pulmonar

pentru fibroza pulmonară idiopatică. J Heart Lung Transplant 24(9): 1269-1274, 2005.

Wrobel J, Thompson B, Snell G, Williams T: Hipertensiunea pulmonară moderată-severă definită ecocardiografică preoperatorie prezice durata prelungită a ventilaţiei mecanice după transplantul pulmonar pentru pacienţii cu BPOC. Lung 190(6): 635-643, 2012.

Olland A, Falcoz PE, Canuet M, Massard G: Ar trebui să efectuăm transplant bilateral pulmonar sau inimă-plămân pentru pacienţii cu hipertensiune pulmonară? Interact Cardiovasc Thorac Surg 17(1):166-170, 2013.

Toyoda Y, Bhama JK, Shigemura N şi colab.: Eficacitatea oxigenării membranei extracorporale ca punte către transplantul pulmonar. J Thorac Cardiovasc Surg 145(4):1065-1071, 2013.

Hoeper MM: Transplantul pulmonar şi rolul pentru un nou sprijin extracorporeal în hipertensiunea pulmonară. În Humbert M, Siuza R, Simon- neau G, editori: Pulmonary vascular disorders, Ch 25, Basel, Elveţia, 2012, Karger.

Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, et al: Anticoagularea şi supravieţuirea în hipertensiunea arterială pulmonară: rezultate din registrul comparativ, prospectiv al terapiilor nou iniţiate pentru hipertensiunea pulmonară (COMPERA). Circulaţie 129(1):57-65, 2014.

Rich S, Kaufmann E, Levy PS: Efectul dozelor mari de blocante ale canalelor de calciu asupra supravieţuirii în hipertensiunea pulmonară primară. N Engl J Med 327(2):76-81, 1992.

Rich S, Seidlitz M, Dodin E şi colab.: Efectele pe termen scurt ale digoxinei la pacienţii cu disfuncţie ventriculară dreaptă din hipertensiune pulmonară. Cufăr 114(3):787-792, 1998.

Mathur PN, Powles ACP, Pugsley SO şi colab.: Efectul digoxinei asupra funcţiei ventriculare drepte în obstrucţia cronică severă a fluxului de aer într-un studiu clinic controlat. Ann Intern Med 95(3):283-288, 1981.

Sciurba FC, Rogers RM, Keenan RJ, et al: Îmbunătăţirea funcţiei pulmonare şi recul elastic după intervenţia chirurgicală de reducere a plămânilor pentru emfizemul difuz. NEJM 334(17):1095-1099, 1996.

Kubo K, Koizumi T, Fujimoto K şi colab: Efectele chirurgiei de reducere a volumului pulmonar asupra hemodinamicii pulmonare la efort în emfizemul sever. Cufăr 114(6):1575-1582, 1998.

Weg IL, Rossoff L, McKeon K şi colab: Dezvoltarea hipertensiunii pulmonare după intervenţia chirurgicală de reducere a volumului pulmonar. Am J Respir Crit Care Med 159(2):552-556, 1999.

Haniuda M, Kubo K, Fujimoto K şi colab: Efecte diferite ale chirurgiei de reducere a volumului pulmonar şi lobectomiei asupra circulaţiei pulmonare. Ann Surg 231(1):119-125, 2000.

Criner GJ, Scharf SM, Falk JA şi colab.: Efectul chirurgiei de reducere a volumului pulmonar asupra hemodinamicii pulmonare în repaus în emfizemul sever. Am J Respir Crit Care Med 176(3):253-260, 2007.

Borst MM, Leschke M, Konig U, Worth H: Hemodiluţia repetitivă în boala pulmonară obstructivă cronică şi hipertensiunea pulmonară: efecte asupra hemodinamicii pulmonare, schimbului de gaze şi capacităţii de efort. Respiration 66(3):225-232, 1999.

Shujaat A, Minkin R, Eden E: Hipertensiunea pulmonară şi corpul pulmonar cronic în BPOC. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2(3):273-282, 2007.

Mandel J, Taichman D: Boala vasculară pulmonară, Philadelphia, Pa., 2006, Saunders Elsevier.

Semenza Gregg L: Factori inducibili de hipoxie în fiziologie şi medicină. Cell 148(3):399-408, 2012.

Smith TG, Balanos GM, Croft OPP, et al: Creşterea presiunii arteriale pulmonare cauzată de hipoxie depinde de starea fierului. J Physiol 586(24):5999-6005, 2008.

Smith TG, Talbot NP, Privat C şi colab: Efectele suplimentării şi epuizării cu fier asupra hipertensiunii pulmonare hipoxice: două studii randomizate controlate. JAMA 302(13):1444-1450, 2009.

Gassner A, Sommer G, Fridrich L şi colab.: Terapie diferenţială cu antagonişti de calciu în hipertensiunea pulmonară secundară BPOC. Efectele hemodinamice ale nifedipinei, diltiazemului şi verapamilului. Chest 98(4):829-834, 1990.

Blanco I, Gimeno E, Munoz PA şi colab: Efectele hemodinamice şi de schimb de gaze ale sildenafilului la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică şi hipertensiune pulmonară. Am J Respir Crit Care Med 181(3):270-278, 2010.

161a. Nathan SD, King CS: Tratamentul hipertensiunii pulmonare în fibroza pulmonară idiopatică: deficit în eficacitate sau design de studiu? Drug DesDevel Ther 8:875-885, 2014.

Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F şi colab: Sildenafil pentru tratamentul fibrozei pulmonare şi hipertensiunii pulmonare: un studiu controlat randomizat. Lancet 360(9337):895-900, 2002.

Raghu G, Behr J, Brown KK şi colab.: Tratamentul fibrozei pulmonare idiopatice cu ambrisentan: un studiu paralel, randomizat. Ann Intern Med 158(9):641-649, 2013.

Raghu G, Million-Rousseau R, Morganti A, et al: Macitentan pentru tratamentul fibrozei pulmonare idiopatice: studiul randomizat controlat MUSIC. Eur Respir J 2013:2013.

Weinberger SE, Schwartzstein RM, Weiss JW: Hipercapnia. N Engl J Med 321(18):1223-1231, 1989.

Sajkov D, McEvoy RD, Cowie RJ şi colab: Felodipina îmbunătăţeşte hemodinamica pulmonară în boala pulmonară obstructivă cronică. Cufăr 103(5):1354-1361, 1993.

Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al: Ambrisentan pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare: rezultate ale ambrisentanului în hipertensiunea arterială pulmonară, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric, eficacitate (ARIES) studiul 1 şi 2. Circulation 117(23):3010,-200019.

Stolz D, Rasch H, Linka A şi colab: Un studiu randomizat, controlat al bosentanului în BPOC severă. Eur Respir J 32(3):619-628, 2008.

Friedman R, Mears JG, Barst RJ: Perfuzia continuă de prostaciclină normalizează markerii plasmatici ai leziunii celulelor endoteliale şi agregării trombocitelor în hipertensiunea pulmonară primară. Circulation 96(9):2782-2784, 1997.

Badesch DB, Orton EC, Zapp LM şi colab.: Scăderea producţiei de prostaglandine a peretelui arterial la viţeii neonatali cu hipertensiune pulmonară cronică severă. Am J Respir Cell Mol Biol 1(6):489-498, 1989.

Richalet JP, Hornych A, Rathat C şi colab.: Prostaglandine plasmatice, leucotriene şi tromboxan în hipoxia acută de mare altitudine. Respir Physiol 85(2):205-215, 1991.

Archer SL, Mike D, Crow J şi colab.: Un studiu controlat cu placebo al prostaciclinei în insuficienţa respiratorie acută în BPOC. Cufăr 109(3):750-755, 1996.

Olschewski H, Ardeschir Ghofrani H, Walmrath D şi colab.: Prostaciclină inhalată şi iloprost în hipertensiunea pulmonară severă secundară fibrozei pulmonare. Am J Respir Crit Care Med 160(2):600-607, 1999.

Dernaika TA, Beavin M, Kinasewitz GT: Iloprost îmbunătăţeşte schimbul de gaze şi toleranţa la efort la pacienţii cu hipertensiune pulmonară şi boală pulmonară obstructivă cronică. Respiraţie 79(5):377-382, 2010.

Boeck L, Tamm M, Grendelmeier P, Stolz D: Efectele acute ale iloprostului aerosolizat în hipertensiunea pulmonară legată de BPOC - un studiu randomizat controlat încrucişat. PLoS ONE 7(12):e52248, 2012.

Rimar S, Gillis CN: Vasodilataţia pulmonară selectivă prin oxid nitric inhalat se datorează inactivării hemoglobinei. Circulation 88(6):2884-2887, 1993.

Hart CM: Oxidul nitric în boala pulmonară adultă. Cufăr 115(5):1407- 1417, 1999.

Stamler JS, Singel DJ, Loscalzo J: Biochimia oxidului nitric şi a formelor sale activate cu redox. Science 258(5090):1898-1902, 1992.

Frostell CG, Blomqvist H, Hedenstierna G şi colab.: Oxidul nitric inhalat inversează selectiv vasoconstricţia pulmonară hipoxică umană fără a provoca vasodilataţie sistemică. Anesthesiology 78(3):427-435, 1993.

Barbera JA, Roger N, Roca J, şi colab.: Agravarea schimbului de gaze pulmonare cu inhalarea de oxid nitric în boala pulmonară obstructivă cronică. Lancet 347(8999):436-440, 1996.

Yoshida M, Taguchi O, Gabazza EC, et al: Inhalarea combinată de oxid nitric şi oxigen în boala pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 155(2):526-529, 1997.

Rietema H, Holverda S, Bogaard HJ, et al: Tratamentul cu sildenafil în BPOC nu afectează volumul stroke sau capacitatea de efort. Eur Respir J 31(4):759-764, 2008.

Lederer DJ, Bartels MN, Schluger NW şi colab: Sildenafil pentru boala pulmonară obstructivă cronică: un studiu randomizat încrucişat. COPD 9(3):268-275, 2012.

Blanco I, Santos S, Gea J, et al: Sildenafil pentru a îmbunătăţi rezultatele reabilitării respiratorii în BPOC: un studiu controlat. Eur Respir J 42(4):982-992, 2013.

Collard HR, Anstrom KJ, Schwarz MI, Zisman DA: Sildenafilul îmbunătăţeşte distanţa pe jos în fibroza pulmonară idiopatică. Cufăr 131(3):897- 899, 2007.

Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, et al: Un studiu controlat de sildenafil în fibroza pulmonară idiopatică avansată. NEJM 363(7):620-628,

2010.

Howes TQ, Deane CR, Levin GE şi colab.: Efectele oxigenului şi dopaminei asupra fluxului sanguin renal şi aortic în boala pulmonară obstructivă cronică cu hipoxemie şi hipercapnie. Am J Respir Crit Care Med 151(2 Pt 1):378-383, 1995.

Chan TY: Dopamină în doză mică în insuficienţa cardiacă dreaptă severă şi boala pulmonară obstructivă cronică. Ann Pharmacother 29(5): 493-496, 1995.

VASCULITA PULMONARĂ

KEVIN K. BROWN, MD • STEPHEN K. FRANKEL, MD • CARLYNE D. COOL, MD

Alte studii de laborator

Imagistica toracică

Alte studii imagistice

Bronhoscopie

Biopsie de diagnostic

TULBURĂRI CLINICE SPECIFICE

Granulomatoza cu poliangeita

Granulomatoza eozinofilă cu

Poliangeita

Poliangeita microscopică

TRATAMENT

Principii generale

Remisie-Inducţie

Monitorizarea Complicaţiilor

INTRODUCERE ŞI DEFINIŢII

Vasculita pulmonară este un termen general care cuprinde o mare varietate de entităţi individuale de boală, toate având o constatare unificatoare de inflamaţie şi distrugere a vaselor de sânge din plămân. Mai precis, aceste entităţi sunt caracterizate patologic prin prezenţa unei varietăţi de tipuri de infiltrare celulară în pereţii vaselor, având ca rezultat distrugerea vaselor şi, în final, necroza tisulară. Caracteristicile clinice ale unei anumite tulburări sunt determinate de locul, dimensiunea şi tipul vasului implicat, precum şi de cantităţile relative de inflamaţie, distrugere şi necroză tisulară a vaselor. Deşi simplu de definit, recunoaşterea, diagnosticul şi gestionarea vasculidelor pulmonare sunt printre cele mai solicitante provocări în medicină. Protean în prezentarea lor şi variabil în evoluţia lor clinică, semnele şi simptomele lor se suprapun pe deplin cu infecţia, reacţia adversă la medicamente, boala ţesutului conjunctiv şi malignitatea. Chiar şi la pacienţii cu o vasculită cunoscută, separarea bolii active de infecţia complicată, toxicitatea medicamentului sau o combinaţie a acestora, va provoca cel mai priceput medic. Amplificând problema, aceste boli sunt adesea mortale; chiar şi atunci când sunt trataţi corespunzător, supravieţuirea pe termen lung în rândul pacienţilor cu vasculită asociată cu anticorpi citoplasmatici antineutrofili (ANCA) pozitiv (ANCA) este considerabil mai mică decât în cazul populaţiei generale - supravieţuire 88% la 1 an şi 78% supravieţuire la 5 ani, sau un risc relativ de mortalitate de 2,6. complicaţii ţinând cont de unele concepte largi.

CLASIFICARE

Beneficiul clinic major al clasificării vasculitilor este de a oferi un cadru care să permită o apreciere a caracteristicilor prezente ale bolii. Cel mai actual sistem larg acceptat este nomenclatura revizuită a Conferinţei internaţionale de consens de la Chapel Hill din 2012,2 care se bazează mai degrabă pe prezentări clinicopatologice decât pe etiologie sau mecanismul bolii (Tabelul 60-1). Este important să reamintim că acest sistem de clasificare nu poate fi utilizat pentru a informa diagnosticul sau managementul. Diagnosticul vasculitei se bazează pe recunoaşterea de către clinicianul de lângă pat a tiparelor de boală alcătuite din caracteristici clinice, de laborator, imagistice şi patologice specifice. Nu există criterii stricte de clasificare sau ghiduri de diagnostic clinic. Rămâne la latitudinea clinicianului să stabilească dacă preponderenţa datelor susţine sau nu diagnosticul de vasculită pulmonară.

Cu toate acestea, există încă paradigme utile prin care să se organizeze abordarea diagnosticului. O schemă utilizată în mod obişnuit utilizează dimensiunea vasului (mari, mijlocii şi mici). Vasele mari sunt alcătuite din aortă, ramurile sale cele mai mari (de exemplu, vase carotide, cerebrale, iliace, subclaviere şi femurale) şi artera pulmonară principală. Vasele de dimensiuni medii sunt alcătuite din arterele viscerale principale (de exemplu, vase renale, hepatice, coronare şi mezenterice), în timp ce vasele mici sunt formate din arteriole, capilare şi venule. Poate exista o suprapunere, deoarece vasculitele de vase mici şi mari implică uneori artere de dimensiuni medii, dar vasculitele de vase mari şi medii, în general, nu implică vase mai mici decât arterele.

O a doua schemă de clasificare foloseşte ANCA. Identificarea acestor anticorpi în anii 1980 a revoluţionat gândirea cu privire la diagnostic şi patogeneză (vezi mai târziu). Vasculitidele care sunt cel mai frecvent întâlnite în practica medicinii pulmonare, vasculitele primare,

idiopatice ale vaselor mici, sunt, de asemenea, ANCA-pozitive şi descrise ca AAV. Acestea includ granulomatoza cu poliangeită (GPA) (cunoscută anterior ca granulomatoză Wegener), granulomatoza eozinofilă (cunoscută sub numele de poliangiită EG) sindrom) şi poliangeita microscopică (MPA). O a treia abordare a clasificării este uneori utilizată, definind vasculitide prin prezenţa sau absenţa inflamaţiei granulomatoase. Două dintre AAV - GPA şi EGPA - precum şi vasculitidele mari, arterita Takayasu şi arterita cu celule gigantice (GCA), sunt caracterizate prin prezenţa inflamaţiei granulomatoase.

Tabelul 60-1 Clasificarea vasculitei1.143.144

IDIOPATIC PRIMAR

Vas mic

Granulomatoza cu poliangeita (granulomatoza Wegener) Granulomatoza eozinofila cu poliangeita (vasculita Chug-Strauss)

Poliangeita microscopică

Glomerulonefrita pauci-imună idiopatică

capilarită idiopatică

Vas mediu

Poliarterita nodoasă

boala Kawasaki

Vas mare

Arterita Takayasu

Arterita cu celule gigantice

COMPLEX IMUN PRIMAR MEDIAT

Boala anti-membrană bazală glomerulară (sindromul Goodpasture)

Vasculita IgA (purpura Henoch-Schonlein)

Vasculita crioglobulinemică

Vasculita urticariană hipocomplementemică

VASCULITA SECUNDARA

Boala autoimună clasică

Lupus eritematos sistemic

Artrita reumatoidă

Sindromul anticorpilor antifosfolipidici

Infecţie

Paraneoplazice

induse de medicamente (de exemplu, propiltiouracil)

Boala inflamatorie intestinală

EPIDEMIOLOGIE

Adevărata incidenţă generală şi prevalenţă a vasculitei este dificil de evaluat, deoarece toate studiile epidemiologice disponibile conţin defecte semnificative care limitează aplicabilitatea lor. Datele disponibile nu sunt diverse din punct de vedere geografic sau etnic, iar definiţiile de caz şi metodologia de achiziţie variază de la studiu la studiu. Având în vedere aceste avertismente, GCA este cea mai frecvent recunoscută vasculită sistemică, cu o incidenţă anuală de 150 până la 350 la un milion de persoane cu vârsta peste 50 de ani. Persoanele de moştenire nordică par să prezinte un risc deosebit de ridicat, în special la vârsta înaintată. Vasculitele sistemice primare au o prevalenţă globală estimată între 90 şi 300 per milion în populaţiile europene. Dintre tulburările individuale, incidenţa anuală a GPA variază de la 4,9 la 10,5 la milion, a EGPA de la 0,5 la 4,2 la milion şi a MPA de la 2,7 la 11,6 la milion. Prevalenţa GPA variază de la 24 la 157 per milion, a EGPA de la 7 la 38 la milion şi a MPA de la 0 la 66 la milion. Dintre vasculitele secundare, cele mai bune date sunt pentru vasculita asociată poliartritei reumatoide (incidenţă de 12,5 la milion), deşi odată cu apariţia terapiei biologice, această rată pare să fi scăzut dramatic. În cele din urmă, incidenţa vasculitei asociate lupusului eritematos sistemic (LES) este de 3,6 la milion.3

ANATOMIE ŞI HISTOLOGIE VASCULARĂ NORMALĂ

Într-un grup de boli definite patologic de anomalii ale sistemului vascular, înţelegerea organizării normale şi a localizării aportului de sânge arterial şi venos în plămân este utilă în aprecierea caracteristicilor clinice ale acestora. Plămânul are o dublă alimentare cu sânge: circulaţia pulmonară şi cea bronşică. Arterele bronşice iau naştere din circulaţia sistemică (aorta şi arterele intercostale) şi formează un plex în peretele bronşic. Venele bronşice se asociază strâns cu arterele bronşice, deşi niciuna nu este frecvent afectată în vasculitele pulmonare (vezi capitolul 1).

În timpul embriogenezei, sistemul arterial pulmonar se formează în tandem cu mugurii bronşici ramificaţi şi este recunoscut la examenul histologic prin apropierea sa de bronhiile sau bronhiolele corespunzătoare (Fig. 60-1A; vezi şi Fig. 1-17). În plămânul normal, arterele şi căile respiratorii adiacente au dimensiuni similare cu bronhiile şi bronhiolele, astfel încât diferenţele marcate pot fi un indiciu al patologiei.4 Sistemul arterial este format din patru componente: artere elastice, artere musculare, arteriole şi capilare. Arterele elastice sunt mai mari de 0,5 până la 1 mm în diametru şi pot fi recunoscute macroscopic. Sunt compuse

dintr-un strat de căptușeală de celule endoteliale, un strat medial de mușchi netezi și au lamine elastice multiple bine dezvoltate. Arterele musculare au un diametru între 100 și 500 pm și sunt compuse dintr-o căptușeală de celule endoteliale, un mediu muscular neted legat de două lamine elastice (interioară și exterioară) și o adventiță colagenoasă. Stratul de mușchi netezi scade progresiv în grosime până când se ajunge la arteriole. Arteriolele sunt definite de un diametru mai mic de 100 pm și absența unei medii musculare; cu toate acestea, acestea pot deveni muscularizate într-o varietate de stări de boală. Arteriolele se conectează cu capilarele. Capilarele sunt caracterizate prin prezența unui singur strat de celule endoteliale și a unei membrane bazale subiacente. Ele fac parte din septurile alveolare și sunt cel mai frecvent vas afectat în vasculita pulmonară. Pe colorațiile de hematoxilină și eozină ale biopsiilor pulmonare chirurgicale, identificarea capilarelor este dificilă, deoarece un număr de celule - celule endoteliale, fibroblaste și celule inflamatorii mononucleare - toate sunt ocupanți normali ai septurilor alveolare.

Locația venelor pulmonare în plămânul matur este de obicei departe de bronhii și în septurile interlobulare, deoarece venele pulmonare embrionare formează ramuri care cresc în mezenchimul care înconjoară mugurii pulmonari. Deși venele pulmonare pot fi distinse de arterele pulmonare prin lamina lor elastică unică (vezi Fig. 60-1B și C), în plămânul bolnav, poate exista reduplicare a laminei elastice, provocând „arterializarea" venelor pulmonare, iar localizarea anatomică poate fi singurul indicator al tipului de vas.

HISTOPATOLOGIA VASCULITELOR

Deși diagnosticul vasculitei nu se bazează niciodată doar pe histopatologie, atât diagnosticul, cât și subclasificarea pot fi sugerate în funcție de dimensiunea și localizarea vaselor afectate (Fig. 60-2). Constatările comune tuturor vasculidelor pulmonare sunt infiltrarea celulelor inflamatorii (inflamația) a peretelui vasului cu distrugerea laminelor elastice (în cazul arterelor și venelor) și adesea, o necroză fibrinoidă însoțitoare. Celulele endoteliale de căptușeală pot prezenta anomalii, cu inflamație subendotelială (endotelialită), distrugere celulară și chiar pierdere de celule endoteliale. Tipul de inflamație poate varia foarte mult; Pot fi observate infiltrate neutrofile, eozinofile, limfoplasmocitare sau mixte. Inflamația granulomatoasă, constând din granuloame slab formate sau celule gigantice multinucleate și/sau histiocite epitelioide, este de o importanță deosebită deoarece un nivel de clasificare se bazează pe prezența sau absența acestuia (vezi mai devreme).

Termenul de capilarită este folosit pentru a descrie vasculita capilarelor; cu toate acestea, este adesea dificil de identificat capilarul pe petele de rutină hematoxilină și eozină, cu atât mai puțin perturbarea endotelială necesară pentru a pune diagnosticul. Prin urmare, identificarea neutrofilelor și a resturilor nucleare (dovezi de apoptoză) în pereții septali alveolari este utilizată ca semn indirect de capilarită.

Nu numai că dimensiunea și tipul vasului afectat oferă informații importante, dar modificările aduse parenchimului pulmonar asociat oferă indicii suplimentare. De exemplu, un infiltrat parenchimatos nodular este frecvent observat în GPA, cu microabcese, necroză,

pneumonie eozinofilă, pneumonie organizatoare și/sau hemoragie. Constatările patologice specifice asociate cu fiecare entitate sunt discutate mai detaliat mai târziu.

PATOGENEZĂ ȘI ETIOLOGIE

Majoritatea sindroamelor vasculitice se presupune că sunt mediate de mecanisme imunopatogene care apar ca răspuns la stimuli antigenici. De ce unii pacienți dezvoltă vasculită ca răspuns la un anumit stimul, în timp ce alții nu, este necunoscut. Etiologia este probabil multifactorială, incluzând predispoziția genetică, expunerile la mediu și răspunsurile imune individuale. Un studiu recent de asociere mare a genomului a găsit asocieri atât cu complexul de histocompatibilitate majoră, cât și cu complexul non-major de histocompatibilitate cu AAV, confirmând o contribuție genetică la dezvoltarea bolii.5 Au fost propuse trei mecanisme larg definite: formarea de autoanticorpi patogeni cu activarea neutrofilelor și leziuni endoteliale, depunerea complexului imun și răspunsul limfocitar patogen. Pentru fiecare dintre aceste mecanisme, o combinație între atacul imunologic direct și răspunsul peretelui endotelial și vascular pare responsabilă pentru constatările clinice și patologice ulterioare.6

Au fost descrise o mare varietate de autoanticorpi, inclusiv anticorpii anti-membrană bazală glomerulară (colagen tip IV) observați în boala anti-membrană bazală glomerulară, anticorpi anti-celule endoteliale, anticorpi antilaminină, anticorpi antifosfolipidici (de exemplu, anti-beta-2 glicoproteină I și anticardiolipină), printre altele și ANCA. Dintre acestea, mecanismul cel mai bine studiat este cel propus pentru AAV-uri, în special GPA. În timp ce sindromul clinic a fost descris în anii 1930,7,8,9 abia în 1982 au fost descriși autoanticorpi specifici, cunoscuți acum ca ANCA.10 În timp ce rolul ANCA în patogeneza bolii rămâne pe deplin elucidat, există in vitro, model animal și dovezi clinice convingătoare care susțin rolul cheie al patogenicității ANCA. Unele date clinice sugerează că, deși nu sunt suficiente pentru a provoca boala singură, prezența ANCA pare să fie necesară pentru dezvoltarea sau reapariția bolii sistemice. Aceste date includ (1) legătura dintre prezența acestor autoanticorpi, dezvoltarea complicațiilor vasculare sistemice și prognostic; (2) eficacitatea anticorpului monoclonal anti-CD20 rituximab la reducerea titrurilor ANCA și controlul activității bolii; și (3) constatarea că pacienții care devin ANCA negativi prezintă un risc scăzut de recidivă clinică.

Din punct de vedere mecanic, majoritatea ANCA semnificative clinic sunt direcționate împotriva componentelor microbicide utilizate de neutrofile în apărarea gazdei. S-a dovedit că acești anticorpi au efecte proinflamatorii semnificative cu activarea neutrofilelor, monocitelor și celulelor endoteliale.11 ANCA stimulează eliberarea de chemokine din neutrofile, monocite și celule endoteliale, îmbunătățește expresia moleculelor de adeziune celulară pe endoteliu și activează enzimele amorsate și proteoxilele neutrofile. radicali.12,13 Fiecare dintre acești pași poate contribui la afectarea vasculară și tisulară observată. Mai mult, un model animal a demonstrat capacitatea anticorpilor antimieloperoxidază (anti-MPO) de a induce vasculită necrozantă, întărind și mai mult legătura dintre formarea anticorpilor și dezvoltarea bolii.14,15.

Declanşatorul producţiei şi persistenţei ANCA este prost înţeles. A fost propus un rol al infecţiei/inflamaţiei active în patofiziologia bolii, deoarece există dovezi că infecţiile cronice sau concomitente pot duce la exacerbarea bolii sau la recidivă. a emis ipoteza că infecţiile pot da naştere ANCA prin mimetism molecular şi pot contribui la persistenţa lor prin stimularea celulelor T şi B de către superantigenele microbiene. De exemplu, s-a demonstrat că unii pacienţi cu AAV elaborează anticorpi împotriva proteinei membranare asociate lizozomului 2 (LAMP2) găsită în neutrofile. Proteina LAMP2 are o strânsă omologie cu proteina FimH a adezinei bacteriene exprimată în bacterii gram-negative, iar anticorpii împotriva LAMP2 şi FimH sunt capabili să producă glomerulonefrită la modelele animale.21

Alte mecanisme potenţiale pentru dezvoltarea vasculitei includ invazia directă a peretelui vasului de către organisme patogene (de exemplu, bacteriene, micobacteriene, spirochetale, rickettsiale, fungice, virale), conducând la un răspuns vasculitic acut, direct, precum şi la depunerea complexelor imune circulante în peretele vaselor de sânge. Această depunere de complexe imune poate duce la activarea complementului, producţia de anafilatoxină şi degranularea mastocitelor. Degranularea mastocitelor duce la eliberarea de substanţe vasoactive, iar anafilatoxinele pot acţiona ca agenţi chemotactici pentru neutrofile, eozinofile şi celulele inflamatorii mononucleare. Boala prototipică pentru acest mecanism este LES, în care complexele de antigene nucleare precum ADN-ul, imunoglobulinele şi proteinele complementului duc la leziuni vasculare.22,23 Alte vasculite mediate de complexul imun includ vasculita reumatoidă, purpura Henoch-Schonlein şi vasculita crioglobulinemică.

Se presupune că răspunsurile aberante ale limfocitelor contribuie atât la inflamaţia granulomatoasă observată în GPA şi EGPA (celule T), cât şi la producerea de ANCA (celule B). Celulele T activate pot fi găsite în sângele periferic al pacienţilor cu GPA, chiar şi atunci când boala este în remisie, iar markerii activării celulelor T par să se coreleze cu activitatea bolii. este o elaborare crescută a citokinelor Th1 la pacienţii cu GPA (factor de necroză tumorală-a, interleukina (IL)-1 şi IL-8), în timp ce există o creştere a interferon-y, IL-4, IL-5 şi IL-13 la pacienţii cu EGPA.28, 29.

DIAGNOSTIC INIŢIAL

SCENARII CLINICE SUGESTIVĂ

DE VASCULITE

Importanţa istoricului iniţial în evaluarea unui pacient cu suspiciune de vasculită nu poate fi subliniată prea mult. Simptomele care iniţial par fără legătură şi de o importanţă minoră ar putea trebui explorate mai pe deplin, deoarece atât vasculita, cât şi imitaţiile acesteia (de exemplu, boli ale ţesutului conjunctiv, infecţie, malignitate, toxicitate medicamentoasă) prezintă şi evoluează printr-o varietate de manifestări clinice confuze. În mod similar, o examinare fizică atentă poate dezvălui o boală altfel asimptomatică care sugerează prezenţa unei tulburări sistemice. Pentru a pune ordine în acest sens, identificarea unor scenarii clinice particulare poate sugera prezenţa unei vasculite sistemice.30

Leziuni distructive ale căilor respiratorii superioare

Sinuzita cronică refractară în care au fost excluse cauzele infecţioase, alergice şi anatomice primare şi/sau când sunt prezente leziuni distructive ale ţesuturilor moi sau osoase sau leziuni ulcerative cronice poate ridica suspiciunea unei vasculite subiacente.

Rezultatele imagistice toracice ale cavitarului sau

Boala nodulară

În timp ce o mare varietate de constatări nespecifice pot fi observate la imagistica toracică, prezenţa bolii nodulare sau cavitare ar trebui să ridice suspiciunea cuiva. În timp ce infecţia şi malignitatea sunt explicaţiile cele mai frecvente, în cadrul clinic corect ar trebui luată în considerare o vasculită, în special un AAV. Ilustrand acest punct, cariile se gasesc la 35% pana la 50% si noduli la 55% pana la 70% dintre pacientii cu GPA.31,32.

Hemoragia alveolară difuză (vezi capitolul 67)

Hemoragia alveolară difuză (DAH) se referă la prezenţa sângerării intra-alveolare difuze, în general din zona alveolară.

Figura 60-3 Capilarita care arată perturbarea septurilor alveolare prin infiltrate de neutrofile şi resturi nucleare. Marginile septale sunt vagi, indicând deteriorarea peretelui.

capilare şi mai rar din arteriolele precapilare şi venulele postcapilare. În timp ce pacienţii prezintă „clasic" hemoptizie, opacităţi alveolare difuze şi o scădere a hematocritului, DAH trebuie luat în considerare la toţi pacienţii cu boală inexplicabilă a spaţiului aerian. Hemoptizia poate fi dificil de identificat deoarece este adesea doar intermitentă şi nu este observată deloc la până la o treime dintre pacienţi. Opacităţile alveolare nu trebuie să fie difuze, iar o scădere a hematocritului poate fi dificil de documentat. Prin urmare, DAH trebuie luat în considerare la pacienţii cu opacităţi alveolare difuze altfel inexplicabile, în special atunci când aceste constatări complică simptomele unei boli ale ţesutului conjunctiv sau insuficienţă renală cu debut nou. În timp ce o creştere a capacităţii de difuziune cu peste 30% faţă de valoarea iniţială poate fi sugestivă, este rar să se obţină o capacitate de difuzie la un pacient grav bolnav.

DAH este diagnosticat prin lavaj bronhoalveolar. Cu bronhoscopul în poziţie de pană, alicote în serie (30 până la 60 ml în volum) de soluţie salină sterilă sunt instilate şi aspirate (pentru un volum total de 100 până la 300 ml). Dacă alicotele seriate de lichid relevă o revenire din ce în ce mai hemoragică sau, cel puţin, o revenire persistentă cu sânge, atunci se pune diagnosticul de DAH (vezi Fig. 67-3). Constatarea DAH nu este un diagnostic de vasculită. DAH poate fi cauzată de boli asociate cu descoperirea histopatologică a capilaritei (inclusiv

vasculitide primare idiopatice și secundare) (Fig. 60-3), precum și de boli cu afectare alveolară difuză și hemoragie blană (Tabelul 60-2). Când DAH este o complicație a unui AAV, capilarita este aproape întotdeauna găsită; cu toate acestea, hemoragia blanda poate fi singura constatare, mai ales daca tratamentul a fost initiat. Când DAH cu capilarită pulmonară patologică este singura manifestare clinică a unei vasculite, se folosește termenul de capilarită pulmonară pauci-imună idiopatică, iar acest sindrom este clasificat în familia vasculitelor idiopatice primare cu vase mici, indiferent de statutul ANCA.

Glomerulonefrita acută

Glomerulonefrita rapid progresivă (RPGN) este definită prin identificarea unui sediment urinar activ la analiza urinei, incluzând hematurie (în special cu celule roșii dismorfe), ghips de celule roșii și proteinurie (>500 mg/zi) în contextul unei creșteri a azotului ureic din sânge și a creatininei serice. Examenul microscopic al urinei trebuie să fie

Tabelul 60-2 Cauze ale hemoragiei alveolare difuze145.146

CU CAPILARITA HISTOPATOLOGICĂ

Vasculitide clasice

Vasculita idiopatică primară a vaselor mici
asociată ANCA-GPA, EGPA, MPA

capilarită pulmonară pauci-imună izolată

Complexul imun mediat

Boala anti-membrană bazală glomerulară (sindromul Goodpasture)

Vasculita IgA (purpura Henoch-Schonlein) Vasculita crioglobulinemica

Vasculita secundara

Boala autoimună clasică

Lupus eritematos sistemic

Altele (de exemplu, artrită reumatoidă, sclerodermie)

Sindromul anticorpilor antifosfolipidici primari Transplant de celule stem hematopoietice

Boală asociată medicamentelor (agenți chimioterapeutici, difenilhidantoină)

boala Behțet

FĂRĂ CAPILARITA (HEMORAGIE BLANDĂ)

Hemosidoroza pulmonară idiopatică

Coagulopatie

Stenoza mitrală

Leziune prin inhalare

Boli asociate medicamentelor (agenţi chimioterapeutici, penicilamină, anhidridă trimelitică, amiodarona, nitrofurantoină)

ANCA, anticorp citoplasmatic antineutrofil; EGPA, granulomatoză eozinofilă cu poliangeită; GPA, granulomatoză cu poliangeită; MPA, poliangeită microscopică.

efectuată pe o probă de urină proaspătă deoarece celulele roşii şi celulele roşii dismorfe degenerează în decurs de 30 până la 60 de minute într-o probă proaspăt evacuată. Odată ce RPGN este identificat, diagnosticul diferenţial include AAV, glomerulonefrita pauci-imună idiopatică (vasculită renală izolată a vaselor mici), LES, sindromul Goodpasture, glomerulonefrita post-infecţioasă, nefropatia IgA, purpura Henoch-Schonlein, crioglobulinei esenţiale şi eraglobulinei esenţiale. glomerulonefrita.33-36

Sindromul pulmonar-renal

Sindroamele pulmonare-renale sunt definite clasic ca prezenţa atât a DAH, cât şi a RPGN. Cu toate acestea, ori de câte ori o leziune distructivă a căilor respiratorii sau o descoperire imagistică a toracelui a nodulilor sau cavităţilor este observată împreună cu insuficienţa renală, vasculita trebuie de asemenea luată în considerare. Când se întâmplă acest lucru, diferenţa primară include AAV, sindromul Goodpasture şi LES.

Purpura palpabila

Prezenţa purpurei palpabile la examenul fizic implică un vas mic, vasculita cutanată.37 Cea mai frecventă explicaţie este o vasculită cutanată (de hipersensibilitate) secundară unei reacţii medicamentoase; cu toate acestea, ar trebui luate în considerare AAV, crioglobulinemia, bolile ţesutului conjunctiv, infecţiile şi malignitatea.

Mononevrita Multiplex

Definită prin dezvoltarea unor anomalii în două sau mai multe distribuţii nervoase periferice, mononevrita multiplex ar trebui să ridice o suspiciune specială.38,39 Pot fi observate şi o varietate de alte simptome ale sistemului nervos central sau periferic, inclusiv durere, amorţeală, parestezii, slăbiciune sau pierdere a funcţiei (de exemplu, căderea bruscă a piciorului sau piciorul).

Boala multisistem

Combinaţii neobişnuite de semne şi simptome care implică mai multe sisteme de organe, fie simultan, fie în timp, ar putea ridica posibilitatea unei vasculite. Acest lucru necesită un indice ridicat de suspiciune din partea clinicianului, deoarece elemente precum simptome constituţionale (de exemplu, febră de origine necunoscută), „erupţii” neobişnuite,

poliartrita migratorie sau „boala cronică a sinusurilor” pot fi relevante atunci când prezentarea clinică primară este dificultăţi de respiraţie, insuficienţă renală sau constatări anormale la imagistica toracică.

TESTARE SPECIFICA

Anticorpi citoplasmatici antineutrofili

ANCA au fost descrise pentru prima dată de Davies şi colegii de muncă10 la începutul anilor 1980 la pacienţii cu glomerulonefrită şi GPA şi au fost recunoscute printr-un model de colorare difuză imunofluorescentă a neutrofilelor fixate cu etanol. Aproape în acelaşi timp, a fost descris un model de colorare imunofluorescentă perinucleară a neutrofilelor fixate cu etanol la pacienţii cu MPA şi glomerulonefiriti pauci-imun. Fig. 60-4B) şi atipic (a-ANCA). c-ANCA sunt în primul rând, dar nu exclusiv, direcţionate împotriva proteinazei 3 (PR3, în granulele azurofile), în timp ce p-ANCA sunt direcţionate cel mai frecvent împotriva mieloperoxidazei (MPO, de asemenea, în granulele azurofile), dar cu un grup mult mai larg de potenţiale ţinte intracelulare. Testarea imunosorbantă specifică legată de enzime (ELISA) pentru PR3 şi MPO sunt disponibile comercial şi de utilitate clinică considerabilă. Aceşti anticorpi sunt strâns asociaţi cu vasculitele cu vase mici ale plămânilor, GPA, EGPA şi MPA. Aceste „vasculitide cu vase mici asociate ANCA” implică toate vasele mici şi au o serie de caracteristici clinice, inclusiv, atunci când sunt prezente, glomerulonefrita necrozantă pauci-imună, semilună şi focală. Cu toate acestea, deşi pozitivitatea ANCA este comună în aceste tulburări, nu este în niciun caz universală.

Figura 60-4 Modele de colorare imunofluorescente indirecte ale c-ANCA (A) şi p-ANCA (B).

Utilitatea de diagnosticare a testării ANCA depinde de sensibilitatea, specificitatea şi valoarea predictivă pozitivă a c-ANCA (sau anti-PR3) pentru GPA şi p-ANCA (sau anti-MPO) pentru MPA şi EGPA. Când se aplică fără discernământ, valoarea predictivă pozitivă a testării scade dramatic. Mandl şi asociaţii40 au demonstrat că, prin utilizarea ghidurilor clinice pentru a identifica pacienţii cu risc, valoarea predictivă pozitivă a testelor a crescut fără a reduce sensibilitatea. În timp ce testele ANCA singure sau testele ELISA PR3 şi MPO singure sunt folosite de multe centre ca test de screening iniţial, combinaţia dintre testarea ANCA IIF şi testarea ELISA maximizează sensibilitatea acestora.40-44.

Cu avertismentele menţionate mai devreme, c-ANCA este foarte sensibil (90% până la 95%) în GPA activ, sistemic, dar mai puţin (65% până la 85% sensibil) în boala limitată la un singur organ şi chiar mai puţin pentru GPA în remisie.45 Specificitatea este de aproximativ 90%. Într-un cadru clinic adecvat, cu o probabilitate foarte mare de apariţie a bolii, un c-ANCA/anti-PR3 pozitiv are o valoare predictivă pozitivă suficientă pentru a evita necesitatea unei biopsii.46 Pe de altă parte, p-ANCA şi anti-MPO, în general, nu au o sensibilitate suficientă şi pot oferi doar dovezi sugestive ale EGPA, MPA sau pauci-GN,

deoarece pot fi găsite şi în artropatia imună, RP, imună. Sindromul Goodpasture, hepatita autoimună, boala inflamatorie intestinală şi o mare varietate de alte circumstanţe clinice.43

O atenţie considerabilă a fost concentrată asupra utilităţii ANCA pentru a evalua activitatea bolii, în special rolul creşterii titrurilor ANCA în predicţia recăderii.48 Din păcate, nu pare să existe o relaţie clară între titrurile de anticorpi şi activitatea bolii. Într-un studiu intervenţional prospectiv în care nivelurile de PR3-ANCA au fost obţinute în mod obişnuit, scăderea titrurilor ANCA nu a prezis timpul până la remisie şi creşterea titrurilor nu a prezis recidiva. Titrurile în creştere au fost asociate cu o recădere la doar 40% dintre pacienţi pe o perioadă de 12 luni. Prin urmare, decizia de modificare a terapiei la pacienţii cu vasculită asociată ANCA trebuie să fie o decizie clinică bazată pe dovezi clinice ale activităţii bolii, independent de titrurile ANCA.45

Pe baza unor dovezi de înaltă calitate, au fost oferite recomandări ca testarea ANCA de către IIF să fie efectuată în contextul clinic adecvat pentru a detecta modelul de etichetare şi ca toate probele pozitive să fie testate pentru specificitatea anti-PR3 şi MPO.49 Un test pozitiv pentru c-ANCA ţintit către PR3 sau p-ANCA ţintit către MPO are o sensibilitate şi specificitate ridicate pentru diagnosticul de AAV. De asemenea, trebuie recunoscut faptul că absenţa unui test pozitiv nu exclude un diagnostic de vasculită. Într-adevăr, în timp ce conceptul de „ANCA-asociat" se aplică populaţiei de pacienţi în ansamblu şi are implicaţii pentru patogeneză, trebuie subliniat că un pacient individual poate fi foarte bine ANCA (sau PR3/MPO) negativ şi încă are ceea ce descriem ca AAV. Testarea ANCA trebuie efectuată în laboratoare acreditate care participă la programe externe de control al calităţii şi sunt supuse unei revizuiri regulate a conducerii laboratorului şi a personalului care efectuează testele.50

ALTE STUDII DE LABORATOR

Trebuie efectuate culturi de sânge şi alte organe potenţial afectate (când se obţine ţesut) pentru a exclude infecţia. Ar trebui să se obţină laboratoare de rutină (hemoleucograma completă cu diferenţială, chimie, teste ale funcţiei hepatice, azot ureic din sânge şi creatinină), deşi rezultatele sunt în general nespecifice. O viteză crescută de sedimentare a eritrocitelor şi o proteină C reactivă crescută nu sunt specifice, dar sunt constatări comune. Analiza urinei cu microscopie trebuie efectuată pe o probă proaspătă la toţi pacienţii, deoarece proteinuria şi hematuria microscopică sunt descoperiri timpurii frecvente în GPA şi MPA. Anticorpii anti-GBM trebuie obţinuţi la toţi pacienţii cu hemoragie pulmonară sau cu sindrom pulmonar-renal. Anticorpii antinucleari şi factorul reumatoid pot fi pozitivi, deşi titruri mari; în special cu prezenţa anticorpilor specifici bolii (de exemplu, dsDNA, SS-A/SS-B, anti-RNP, anti-Scl-70, anticorpi anti-centromeri, anti-JO-1) favorizează o boală a ţesutului conjunctiv. IgE şi eozinofilele circulante trebuie obţinute atunci când se ia în considerare EGPA.

Imagistica toracică

Rezultatele radiografiei toracice şi tomografiei computerizate (CT) sunt adesea anormale chiar şi în absenţa simptomelor, deoarece mai mult de 80% dintre pacienţii cu GPA şi EGPA prezintă unele anomalii radiografice. Rezultatele specifice sunt cel mai bine descrise în GPA şi includ opacităţile nodulare (eFig. 60-1) şi mase, în special cele care cavitează (eFig. 60-2), opacificarea difuză din sticlă şlefuită (eFig. 60-3) (mai ales când DAH este o posibilitate), consolidarea (eFigurile 60-4 şi 60-5), şi complicaţii ale căilor respiratorii (eFig. 60-4 şi 60-5). 60-6) şi ulceraţii (eFig. 60-7). Limfadenopatia (eFig. 60-8) nu este obişnuită şi este mai sugestivă de infecţie sau malignitate.51 Pacienţii cu EGPA demonstrează în mod obişnuit opacităţi sau consolidări de sticlă şlefuită, eterogene, precum şi semne de boală a căilor respiratorii.

ALTE STUDII IMAGINICE

CT a sinusurilor (vezi eFig. 60-7) demonstrează în mod similar anomalii la majoritatea (70% până la 90%) dintre pacienţii cu GPA şi EGPA şi poate ajuta la identificarea bolii distructive sau ulceratoare la pacienţii cu GPA. Electrocardiogramele şi ecocardiografia sunt utile în identificarea implicării cardiace. Inima este implicată doar la 5% până la 15% dintre pacienţii cu GPA, dar la 30% până la 50% dintre pacienţii cu EGPA şi poate duce la o mortalitate mare atribuibilă. De obicei, se efectuează screening-ul de rutină a pacienţilor cu AAV dovedit sau suspectat cu electrocardiogramă şi ecocardiografie. Studiile imagistice sau funcţionale suplimentare sunt determinate de scenariul clinic şi de semnele şi simptomele prezente la pacientul individual (de exemplu, CT abdominal, CT/RMN cerebral, studii de conducere nervoasă).

BRONHOSCOPIE

Bronhoscopia este utilizată în principal pentru a căuta malignitate, infecţie, leziuni ale căilor aeriene superioare stenotice sau ulcerative sau endobronşice, eozinofilie pulmonară şi hemoragie alveolară. Lavajul bronhoalveolar trebuie examinat în detaliu pentru semne de hemoragie alveolară, trimis pentru cultură (bacteriană, fungică şi micobacteriană), citologie şi un număr diferenţial de celule. Biopsiile transbronşice pot oferi informaţii importante care ajută la excluderea infecţiei sau a malignităţii; cu toate acestea, ele sunt rareori utile în stabilirea unui diagnostic pozitiv de vasculită. Când Hoffman şi colegii52 au efectuat 59 de biopsii transbronşice la 48 de pacienţi cu GPA, doar patru au oferit caracteristici diagnostice utile. Schnabel şi colegii53 au descoperit că biopsiile transbronşice au oferit sprijin pentru diagnosticul de GPA la doar 2 din 17 pacienţi, în timp ce examenul otolaringologic şi biopsia zonelor implicate clinic ale tractului respirator superior au oferit informaţii utile la 13 din 19 pacienţi cu GPA.

BIOPSIA DIAGNOSTIC

În timp ce un diagnostic sigur poate fi făcut ocazional fără ţesut, biopsia de ţesut de diagnostic rămâne necesară pentru un diagnostic definitiv. Biopsia pielii sau a căilor aeriene superioare este în general sigură şi aceste locuri sunt uşor accesibile, dar produc mai rar ţesut de diagnostic în comparaţie cu o biopsie cu ac a rinichiului sau o biopsie chirurgicală a

plămânului. Când Hoffman şi colegii52 au examinat 82 de biopsii pulmonare deschise la pacienţii cu vasculită a vaselor mici, caracteristicile diagnostice au fost găsite la 90%. Biopsia renală este adesea efectuată pentru a determina cauza unei glomerulonefrite acute. Caracteristicile specifice care indică vasculita precum inflamaţia granulomatoasă sau necroza vasculară sunt rar întâlnite; totuşi, prezenţa glomerulonefritei necrozante focale, segmentare, fără depozite imune (pauci-imune) sugerează puternic o vasculită sistemică.52'54'56.

Este important de apreciat că caracteristicile patologice ale vasculitei se suprapun adesea cu alte leziuni inflamatorii, cum ar fi granuloamele infecţioase necrozante. În plus, nu toate caracteristicile histopatologice ale vasculitei pot fi prezente din cauza momentului biopsiei şi/sau modificării histologiei secundare tratamentului anterior, în special corticosteroizi. Din acest motiv, este esenţial ca chirurgul, pneumologul şi patologul să aibă un plan coordonat înainte de biopsie. Diferenţa clinică va dicta specimenele adecvate de colectat, inclusiv ţesut proaspăt pentru cultură şi imunofluorescenţă (prezenţa modelelor de imunofluorescenţă caracteristice, cum ar fi depunerea de IgA în purpura Henoch-Schonlein, depunerea liniară de IgG în sindromul Goodpasture şi imunoglobulină neregulată şi depunerea de complement de formalină în LES), precum şi depunerea de formalină în diagnosticare.

TULBURĂRI CLINICE SPECIFICE

Ca tulburări sistemice, în esenţă toate vasculitele pot implica plămânul. Această implicare variază de la hemoragie alveolară difuză până la noduli cavitari, inflamaţii parenchimoase, boli pleurale, anevrisme vasculare şi fenomene trombotice şi tromboembolice. O contabilitate completă a fiecărei tulburări descrise şi a manifestărilor sale pulmonare depăşeşte scopul acestui capitol. Cu toate acestea, vasculitele idiopatice primare cu vase mici merită o atenţie specială.

GRANULOMATOZA CU POLIANGIITA

GPA este cea mai frecventă dintre vasculitele de vase mici asociate ANCA, apare la orice vârstă (în general între 40 şi 60 de ani) şi afectează în egală măsură sexele. Este recunoscut clinic prin capacitatea sa de a implica căile respiratorii superioare (de exemplu, sinuzită cronică şi/sau otită, ulceraţie şi/sau deformare structurală a căilor aeriene superioare, stenoză subglotică sau endobronşică), căile respiratorii inferioare (de exemplu, simptome toracice de tuse, durere toracică, dificultăţi de respiraţie, hemoptizie şi/sau anomalii ale rinichilor şi/sau anormalităţilor imagistice). glomerulonefrită) (Tabelul 60-3). Cu toate acestea, implicarea tuturor celor trei locaţii nu este nici necesară, nici comună la prezentare. De exemplu, chiar dacă 80% până la 90% dintre pacienţi dezvoltă în cele din urmă boală renală, doar 40% au afectare renală la momentul primei prezentări.57-59 Simptomele constituţionale, precum şi bolile de piele, ochi, musculo-scheletice, periferice şi ale sistemului nervos central sunt frecvente.36,57-59. (eFigurile 60-3 până la 60-5) şi boală nodulară (vezi eFig. 60-1) sau cavitară (vezi eFig. 60-2).31,32 Un c-ANCA pozitiv este observat în 90% până la 95% din boala sistemică activă, dar numai în 60% până la 65% din

boala pulmonară, dependentă de biopatologia este limitată. pe stadiul bolii şi dacă a existat anterior tratament imunomodulator. Este caracteristică implicarea unui vas mic şi mijlociu cu vasculită necrozantă cu inflamaţie granulomatoasă şi necroză parenchimatoasă, adesea cu aspect geografic (fig. 60-5A).63-67 Manifestările patologice pot fi împărţite în trăsături histologice majore şi minore. Cele trei caracteristici majore includ (1) necroza parenchimală pulmonară, fie sub formă de necroză geografică, fie sub formă de microabcese neutrofile; (2) vasculită (care implică, în general, artere mici până la mijlocii, dar care poate implica şi vene şi capilare) (vezi Fig. 60-5B şi C); şi (3) inflamaţie granulomatoasă (vezi Fig. 60-5D).

Deşi inflamaţia din GPA este de obicei descrisă ca granulomatoasă, este adesea amestecată şi include granuloame, celule gigantice, neutrofile, limfocite, celule plasmatice, histiocite şi eozinofile. Criteriile histologice minore includ pneumonia organizatorică (70% din cazuri), hemoragia alveolară difuză (10% din cazuri), eozinofilia şi granulomatoza bronhocentrică (1% din cazuri).63,68 Dacă biopsia este efectuată.

se efectuează precoce în cursul bolii, unele dintre constatările histologice clasice pot fi absente. Cu un tratament anterior, poate să nu existe infiltrate inflamatorii semnificative şi singurul indiciu (nespecific) poate fi cicatrizarea arterelor şi/sau a căilor respiratorii.69 Un aspect histologic distinctiv, dar mai puţin frecvent, este capilarita izolată (vezi Fig. 60-3).

Boala tratată corespunzător este asociată cu o rată de supravieţuire la 5 ani de 75%. Deşi se presupune în mod obişnuit că vasculita activă în sine reprezintă această mortalitate în exces, mortalitatea poate fi atribuită unei varietăţi de cauze, inclusiv infecţii, malignităţi, boli tromboembolice, boli cardiace, insuficienţă renală şi toxicitate medicamentoasă. Într-adevăr, principala cauză de deces în rândul pacienţilor cu AAV este mai degrabă infecţia decât activitatea necontrolată a bolii.70 Rezultatele slabe se corelează cu vârsta înaintată, lipsa de implicare a căilor aeriene superioare, insuficienţă renală mai severă, afectarea pulmonară (în special cu hemoragia alveolară), implicarea cardiacă şi pozitivitatea anti-PR3 la nivel înalt.

GRANULOMATOZA EOSINOFILICA CU

POLIANGIITA (vezi capitolul 68)

EGPA este o vasculită specifică a vaselor mici asociată ANCA, care este clinic distinctă de GPA şi MPA (vezi Tabelul 60-3), afectează adulţii de toate vârstele şi afectează ambele sexe în mod egal. Prezentarea sa se suprapune adesea cu bolile pulmonare eozinofile (pneumonie eozinofilă cronică, micoză bronhopulmonară alergică, reacţii medicamentoase, sindrom hipereozinofil, infecţie parazitară, astm/boală atopică) şi astm/atopie dificil de controlat. Sindromul are propria sa triadă de (1) astm, (2) hipereozinofilie şi (3) vasculită necrozantă care are o prezentare clasică în trei faze cu prezenţa iniţială a atopiei/rinitei/sinuzitei/astmului, urmată de o eozinofilie şi în final vasculită. Cu toate acestea, cele trei faze nu trebuie să se prezinte secvenţial, iar astmul poate chiar postdata vasculita. Astmul este în esenţă universal şi, în timp ce EGPA se poate prezenta cu orice grad

de severitate şi durată, astmul bronşic sever (care necesită steroizi) este frecvent la pacienţii cu astm bronşic cu 7 până la 10 ani înainte de diagnosticul de vasculită.

Imagistica toracică este anormală la mai mult de două treimi dintre pacienţi.72 Cel mai frecvent, opacităţile parenchimatoase în creştere şi scădere (atenuare şi consolidare din sticlă şlefuită) (eFig. 60-9) şi mai rar noduli sunt observate pe CT toracic. Efuziile pot fi observate la 10%. Spre deosebire de GPA şi MPA, hemoragia pulmonară şi glomerulonefrita sunt mult mai puţin frecvente în EGPA.72-76 Sunt recunoscute boli cardiace semnificative (anomalii de conducere, disfuncţie sistolică sau diastolică, tromb intracavitar, pericardită) sau gastrointestinale (perforaţie, ischemie, hemoragii şi hemoragii). ANCA este pozitivă într-un model IIF perinuclear (p-ANCA) în 30% până la 70% din cazuri, cu eozinofilie periferică (număr absolut de eozinofile > 1500 celule/yL) aproape universală la un moment dat în curs.

Recent, s-a identificat că pacienţii cu EGPA se segregă în două fenotipuri clinice distincte. Un subset este caracterizat printr-o incidenţă mai mare a implicării neurologice, renale, gastrointestinale şi cutanate care este mai frecvent ANCA sau MPO-pozitivă (adică, împărtăşeşte un grad înalt de caracteristici suprapuse cu GPA şi MPA). Celălalt subgrup de pacienţi împărtăşeşte caracteristici cu sindroamele hipereozinofile, şi anume manifestări cardiace, opacităţi pulmonare migratoare (pneumonie eozinofilă) şi un profil serologic ANCA-negativ/MPO-negativ76-78.

Din punct de vedere patologic, pacienţii cu EGPA demonstrează atât o vasculită necrozantă, cu vase mici, cât şi un infiltrat celular bogat în eozinofile.79,80 Constatările diagnostice la biopsia pulmonară includ pneumonie eozinofilă, vasculită necrozantă şi inflamaţie granulomatoasă (Fig. 60-6). Vasculita constă în infiltrarea peretelui arterelor, venoase sau capilare de către limfocite şi eozinofile. Granuloamele prezintă adesea zone centrale de necroză cu eozinofile necrotice abundente, înconjurate de histiocite palisate şi celule gigantice multinucleate. Constatările foarte sugestive pentru EGPA includ pneumonia eozinofilă şi vasculita necrozantă; descoperirile care sugerează EGPA includ pneumonia eozinofilă şi necroza parenchimoasă.80

Mortalitatea se datorează, în general, complicaţiilor cardiace (care constituie până la jumătate din decesele legate de EGPA), complicaţiilor gastrointestinale sau statusului astmatic şi insuficienţei respiratorii.72,73,81 În timp ce ratele mortalităţii de până la 40% au fost descrise în anii 1970, date mai recente sugerează că, atunci când sunt trataţi adecvat, pacienţii pot avea o durată de viaţă normală recentă.82 Strategia de management bazată pe centru a pacienţilor cu EGPA fără insuficienţă cardiacă a avut o rată de supravieţuire care nu este diferită de cea a unei populaţii generale egale.83 Ratele de supravieţuire generale la 5 ani au fost estimate la 68% până la 100%.71

La sfârşitul anilor 1990, o asociere între utilizarea inhibitorilor de leucotrienă şi EGPA a fost sugerată într-un număr de rapoarte de caz şi serii de cazuri84,85; aceasta a dus la

îngrijorarea că inhibitorii de leucotriene pot contribui la promovarea conversiei biologice a astmului bronşic/a bolii atopice severe la EGPA.86 Cu toate acestea, analizele datelor de supraveghere post-marketing şi un număr de cohorte de pacienţi de la mijlocul anilor 2000 au argumentat împotriva acestei relaţii, conducând la ipoteza că aceste cazuri în exces s-au datorat fie părtinirii raportării, fie demascarei EGPA precipitate de corticosteroizi99. 2010, o analiză a bazei de date de raportare a evenimentelor adverse a Administraţiei pentru Alimente şi Medicamente din SUA a constatat că doar 36% dintre cazurile de EGPA asociată cu leucotriene aveau dovezi clinice preexistente care sugerează posibil EGPA sau au avut o diminuare asociată a corticosteroizilor pacientului; prin urmare, majoritatea cazurilor de EGPA asociate cu antagoniştii leucotrienelor nu ar putea fi explicate altfel.90 Constatări similare au fost identificate în schema „cartonaşului galben" a Comitetului Regatului Unit pentru Siguranţa Medicamentului. Ca atare, pendulul a revenit spre favorizarea unei relaţii foarte mici, dar potenţial reală, între utilizarea antagoniştilor de leucotriene şi dezvoltarea EGPA.

POLIANGIITA MICROSCOPICĂ

Din punct de vedere clinic, MPA este o vasculită a vaselor mici asociată ANCA, care se anunţă în general de săptămâni până la luni sau mai mult de simptome constituţionale profunde (febră, astenie, oboseală, stare de rău, mialgii, artralgii) urmate de dezvoltarea bolii renale, în general RPGN (vezi Tabelul 60-3). Este mai frecventă la bărbaţi, cu o vârstă medie de debut în decada a şasea. Manifestările sale clinice se suprapun cu cele ale poliarteritei nodose, ceea ce explică deceniile de confuzie asupra relaţiei lor. Glomerulonefrita este în esenţă universală, în timp ce plămânii sunt implicaţi la o minoritate de pacienţi (10% până la 30%).91-93 Pentru pacienţii la care se dezvoltă boala pulmonară, hemoragia alveolară difuză/capilarita este cea mai frecventă manifestare (eFig. 60-10). Fibroza pulmonară este mai puţin frecventă, dar asociată cu o rată ridicată a mortalităţii.71 Pielea este implicată la mai mult de jumătate dintre pacienţi, cel mai frecvent cu purpură. Sistemul nervos periferic (cel mai frecvent cu mononevrita multiplex) este implicat mai frecvent decât sistemul nervos central, iar tractul gastro-intestinal devine implicat, cu sângerări şi ischemie, cu o oarecare frecvenţă.94 ANCA este pozitiv în model perinuclear în 50% până la 75% din cazuri.

Din punct de vedere patologic, se observă o vasculită necrozantă focală, segmentară şi un infiltrat inflamator mixt fără granulomate. Vasculita MPA afectează venule, capilare şi arteriole. Capilarita neutrofilă (vezi Fig. 60-3) este descoperirea histologică clasică în plămân, cu hemoragie alveolară pulmonară şi macrofage încărcate cu hemosiderin (Fig. 60-7A şi B). Pe măsură ce leziunile se vindecă, dopurile de pneumonie organizatoare pot umple spaţiile de aer, rezultând un model asemănător pneumoniei organizatoare. Spre deosebire de celelalte vasculitide cu vase mici, MPA nu are inflamaţie granulomatoasă. Rata generală de supravieţuire la 5 ani a fost estimată a varia de la 45% la 75%.71 Recăderile după terapia de inducţie cu succes sunt frecvente (25% până la 33%),91 dar sunt de obicei mai puţin severe şi răspund la terapie.

TRATAMENT

PRINCIPII GENERALE

Deoarece terapia pentru vasculitide implică imunosupresie agresivă cu agenţi citotoxici şi corticosteroizi, complicaţiile legate de tratament sunt frecvente şi pot fi severe. Având în vedere riscurile direct asociate terapiei, intensitatea imunosupresiei trebuie titrată în funcţie de severitatea bolii; prin urmare, intensitatea terapiei nu este determinată de diagnostic, ci mai degrabă de severitatea bolii. Scopul este de a obţine controlul bolii, minimizând în acelaşi timp riscul de evenimente adverse legate de tratament. Ca atare, au fost dezvoltate instrumente şi sisteme pentru a clasifica cu precizie severitatea bolii, aşa cum este documentat în Tabelul 60-4 şi referinţele însoţitoare. În plus, similar cu terapia cancerului, tratamentul este împărţit în două faze, o fază iniţială de „remisiune-inducere" pentru control

Figura 60-7 Poliangeita microscopică. A, Vedere cu putere redusă a hemoragiei alveolare difuze. Spaţiile de aer sunt umplute cu globule roşii şi septurile alveolare prezintă îngroşare inflamatorie concomitentă. B, Hemoragie alveolară care demonstrează aspectul pătat, omogen al globulelor roşii perturbate din spaţiile aeriene. În centru pot fi observate ocazional macrofage încărcate cu hemosiderin. C, Macrofage încărcate cu hemosiderină din spaţiile aeriene care indică hemoragie alveolară cronică.

Tabelul 60-4 Grupul european de studiu asupra vasculitei Severitatea bolii şi opţiunile de tratament de primă linie pentru terapia de inducţie

SAU

Metotrexat ± corticosteroizi orali în doză mică

Dacă pacientul a fost indus cu rituximab, atunci:
program fix rituximab ± corticosteroizi orali în doză mică

Din referinţele 99, 106, 107, 110, 111, 122, 124, 127, 132, 149 şi 162-168.

boală activă şi o fază de „întreţinere" pentru a menţine remisia bolii, reducând în acelaşi timp riscul asociat tratamentului. Indiferent de faza terapiei, este necesară atât monitorizarea specifică bolii, cât şi cea specifică medicamentului, concentrată pe identificarea precoce a activităţii bolii şi a evenimentelor adverse (de exemplu, infecţia şi toxicitatea medicamentului). Clinicienii ar trebui să fie familiarizaţi cu toxicităţile comune asociate cu fiecare medicament şi să aibă un protocol standard pentru monitorizarea potenţialelor efecte adverse legate de tratament atât în timpul terapiei de remisiune, cât şi a terapiei de întreţinere. A nu se uita, oxigenoterapie atunci când este necesar, tratamentul bolilor comorbide, vaccinări adecvate, profilaxia Pneumocystis jirovecii, terapie fizică şi ocupaţională, un regim regulat de exerciţii pentru menţinerea condiţionării, o nutriţie adecvată împreună cu atingerea şi menţinerea greutăţii corporale ideale, igiena adecvată a somnului, sănătatea oaselor şi sprijinul psihosocial asociate cu aceste boli, ar trebui oferite pentru a ajuta la minimizarea bolii.

După cum sa menţionat mai devreme, recomandările de tratament depind de o evaluare precisă a severităţii bolii. Grupul European de Studiu asupra Vasculitei (EUVAS) a conceput un sistem de clasificare util din punct de vedere clinic care clasifică boala activă în unul din cinci niveluri de severitate: (1) limitată, (2) precoce, generalizată, (3) activă, generalizată, (4) severă şi (5) refractară sau ca (6) în remisie. Criteriile clinice şi recomandările de tratament de primă linie apar în Tabelul 60-4. Alternativ, grupul francez de studiu asupra vasculitei a validat o alternativă, scorul cu cinci factori (FFS). Validată iniţial în EGPA şi MPA, FFS a fost acum validată în toate AAV 95. FFS este calculată prin adăugarea de +1 punct pentru prezenţa fiecăruia dintre următoarele: (1) insuficienţă renală, (2) boală gastrointestinală semnificativă clinic, (3) simptome cardiace, (4) absenţa căilor aeriene superioare (ureche, nas, sau vârste în vârstă, 65 şi 55 de ani). Ratele de mortalitate pe cinci ani pentru scoruri de 0, 1 şi 2 sau mai mult sunt de 9%, 21% şi, respectiv, 40%.95

Pentru a îmbunătăţi fiabilitatea interobservatori şi pentru a face ca activitatea bolii şi daunele vasculitice să obţină un punctaj mai obiectiv, fiabil şi reproductibil, au fost dezvoltate instrumente specifice. Scorul de activitate al vasculitei Birmingham (versiunea 3.0) este un inventar al semnelor, simptomelor şi constatărilor de laborator asociate în mod obişnuit cu AAV, care este utilizat în mod obişnuit în studiile clinice pentru a clasifica şi cuantifica activitatea bolii vasculitice.96 Instrumentul cuantifică istoricul, examinarea, revizuirea sistemelor şi laboratoarele de rutină obţinute de clinicianul care îngrijeşte pacientul cu vasculită. Indicele de deteriorare a vasculitei cuantifică în mod similar afectarea vasculitică.97 Ambele instrumente sunt bine validate şi utilizate în mod obişnuit în desfăşurarea studiilor clinice.

REMISIUNE-INDUCŢIE

Boală limitată

Boala limitată se referă la boala localizată a căilor aeriene superioare. Nu există simptome sistemice, funcţia organului final nu este ameninţată şi nu există afectare renală. Deşi există puţine date care să informeze deciziile de management în acest subgrup, opinia experţilor susţine că terapia poate fi adesea limitată la un singur agent, cum ar fi corticosteroizi, azatioprină sau metotrexat. În timp ce unii autori au recomandat doar trimetoprim/sulfametoxazol (T/S) pentru acest grup,98 nu este clar dacă T/S singur reprezintă o terapie eficientă şi, prin urmare, rămâne controversat (vezi mai târziu). Pentru o boală limitată mai agresivă, poate fi necesară terapia descrisă pentru boala generalizată precoce sau generalizată activă.

Boală generalizată precoce

Boala generalizată timpurie diferă de boala generalizată activă prin absenţa unei ameninţări imediate la adresa funcţiei specifice a unui organ. Totuşi, pacienţii cu boală generalizată precoce au simptome constituţionale şi implicare măsurabilă a organelor terminale. În timp ce recomandările de tratament au fost în mod tradiţional similare atât pentru boala generalizată precoce, cât şi pentru cea generalizată activă (ciclofosfamidă plus

corticosteroizi), cercetătorii au căutat abordări alternative pentru boala precoce, generalizată, emițând ipoteza că un regim de tratament mai puțin agresiv poate fi suficient pentru a induce remiterea bolii, scăzând în același timp potențialul de toxicitate medicamentoasă. În acest scop, a fost efectuat studiul METOTREXAT versus Ciclofosfamidă pentru „Boala sistemică precoce" (NORAM), sponsorizat de EUVAS. În această comparație directă între metotrexat și ciclofosfamidă, cercetătorii au descoperit că metotrexatul oral a fost la fel de eficient ca și ciclofosfamida orală în inducerea remisiunii bolii în boala generalizată precoce la 6 luni (84% față de 83%), deși cu un timp mai lung până la remisie (5,2 luni vs. mai puține efecte secundare, rata sa de recidivă a fost de asemenea mai mare (74% față de 42%). Într-adevăr, datele de urmărire pe termen lung din acest studiu au demonstrat că brațul ciclofosfamidă a fost superior metotrexat măsurat prin supraviețuirea cumulată fără recădere și nu au fost observate diferențe între grupurile de tratament în ceea ce privește evenimentele adverse majore.102 Astfel, în timp ce ambii agenți pot fi terapia de primă linie „acceptabilă" în boala timpurie, ciclofosfamida pare să ofere un control mai eficient al bolii.

Micofenolatul de mofetil și azatioprina au fost, de asemenea, propuse ca alternative posibile la ciclofosfamidă în inducerea remisiunii bolii la pacienții cu boală precoce, generalizată; cu toate acestea, datele sunt rare. Silva și colegii103 au publicat o serie mică de cazuri care evaluează micofenolatul de mofetil combinat cu corticosteroizi pentru inducerea remisiunii la pacienții cu MPA și boală renală ușoară-moderată, cu rezultate preliminare promițătoare (70% remisiune susținută la 18 luni). Grupul de studiu EUVAS este în proces de realizare a unui studiu prospectiv, randomizat, controlat de fază II/III, care compară eficacitatea micofenolatului cu ciclofosfamidei pentru inducerea remisiunii bolii. Sunt așteptate rezultatele testului.

Boală generalizată activă

Studiile timpurii ale lui Fauci58 despre ciclofosfamidă plus corticosteroizi au schimbat dramatic domeniul terapiei vasculitei, iar această combinație terapeutică a rămas terapia primară de primă linie pentru tratamentul bolii generalizate active. Combinația de ciclofosfamidă orală plus corticosteroizi orali în acest studiu inițial a produs o rată de remisie mai mare de 90%. Înainte de apariția acestui regim, prognosticul pentru pacienții cu AAV era uniform slab, cu rate de mortalitate pe 5 ani de până la 85%.

Pentru a reduce efectele secundare și toxicitatea asociate cu terapia de inducție cu ciclofosfamidă orală, păstrând în același timp rate mari de remisie a bolii, au fost efectuate o serie de studii clinice care analizează regimuri alternative. Ciclofosfamida intravenoasă pulsată a fost comparată cap la cap cu ciclofosfamida orală în studiul CYCLOPS sponsorizat de EUVAS (Daily Oral versus Pulse Cyclophosphamide for Renal Vasculitis.)104-106 În timp ce anchetatorii au descoperit că ciclofosfamida intravenoasă a fost la fel de eficientă ca și ciclofosfamida orală și că inducerea efectelor secundare ale bolii a fost asociată cu puține remiteri ale ciclofosfamidei orale. datele de urmărire pe termen lung au constatat că riscul de recidivă a fost semnificativ mai mare (29,5% vs. 20,8%).106,107 Pe de altă parte, nu au

fost găsite diferenţe semnificative între cele două grupuri în ceea ce priveşte supravieţuirea, funcţia renală sau evenimentele adverse.

Atât celulele ANCA, cât şi celulele B au fost implicate în patogeneza AAV şi, ca atare, anticorpul monoclonal anti-CD20 rituximab a fost propus ca terapie potenţială. După o serie de serii de cazuri promiţătoare, s-au efectuat două studii clinice controlate, randomizate, multicentrate, care au comparat rituximab cu ciclofosfamidă pentru inducerea remisiunii bolii.108,109 Studiul RAVE (Rituximab vs. Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis) a comparat rituximab oral cu zilnic. În acest studiu, sa demonstrat că rituximab nu este inferior ciclofosfamidei, măsurat prin punctul final primar al remisiunii bolii plus reducerea cu succes a corticosteroizilor la 6 luni.110 Analiza subgrupului a constatat că nu a existat nicio diferenţă de eficacitate pentru tratamentul hemoragiei alveolare şi că rituximabul poate fi superior pentru tratamentul bolii recidivante. Nu au fost observate diferenţe în rata evenimentelor adverse. Descoperiri similare au fost găsite în studiul RITUX-VAS (Rituximab vs. Cyclophosphamide in ANCA- Associated Renal Vasculitis) în care ratele de remisie susţinută, timpul median până la remisiune şi evenimentele adverse au fost similare între cele două grupuri de tratament.111 Ca atare, rituximab reprezintă acum şi terapia de primă linie pentru boala GPAA generalizată cu inducţie şi remisie MPA.

Boală severă

Boala severă este definită de o ameninţare imediată de insuficienţă de organ sau moarte. Astfel, pacienţii cu boală renală severă (creatinină > 5,7 mg/dL), DAH, cardiomiopatie/insuficienţă cardiacă sau alte boli care ameninţă organele ar fi clasificaţi ca având boală severă. Pe baza rezultatelor studiului MEPEX (Randomized Trial of Plasma Exchange or High Dosage Methylprednisolone as Adjuctive therapy for Severe Renal Vasculitis) într-o cohortă de pacienţi cu boală renală severă, adăugarea terapiei de schimb plasmatic la regimul standard de ciclofosfamidă plus corticosteroizi este recunoscută a fi superioară faţă de doze mari de disteroizi măsuraţi intravenos, fără supravieţuire. (69% faţă de 49%).112-118 Pe baza unei serii de 20 de pacienţi şi a unui număr de rapoarte de caz, această strategie pare să fie, de asemenea, eficientă pentru tratamentul DAH.117 Terapiile suplimentare descrise la nivelul raportului de caz pentru pacienţii cu DAH care nu răspund includ factorul VII uman activat pentru a controla pacienţii cu hemoragie refractară în curs de desfăşurare, insuficienţă respiratorie şi insuficienţă respiratorie extracorporală,120119 care a fost utilizat pentru tratarea insuficienţei respiratorii hipoxemice refractare la pacienţii cu hemoragie severă până când alte intervenţii au avut şansa de a funcţiona.121

Boala refractară

Pacienţii care nu au răspuns la doze mari de corticosteroizi, agenţi citotoxici şi schimb de plasmă sunt consideraţi a avea boală refractară. Nu există nicio terapie standard care s-a dovedit a funcţiona în acest grup de pacienţi şi trebuie luată în considerare utilizarea unor agenţi noi sau experimentali. Din fericire, progresele în tratamentul vasculitei au redus în mod constant numărul de pacienţi cu boală refractară. Au fost sugerate tratamente precum

imunoglobulina intravenoasă, deoxispergualina (un agent antitumoral şi imunosupresor) şi globulina antitimocitară122. Atunci când este fezabil, pacienţii cu boală refractară ar trebui îngrijiţi în centre cu expertiză specializată în managementul vasculitei.

Întreţinere

Terapia de întreţinere este concepută pentru a menţine controlul bolii, reducând în acelaşi timp riscul sau severitatea efectelor adverse legate de medicamente. În timpul acestei faze de tratament, pacienţii care sunt supuşi inducerii remisiunii cu ciclofosfamidă sunt, în general, transformaţi la terapia cu azatioprină sau metotrexat, adesea combinată cu corticosteroizi în doze mici. Pacienţii care suferă inducerea remisiunii cu rituximab sunt, în general, trataţi cu doze repetate de rituximab plus corticosteroizi în doză mică. Cu toate acestea, regimul optim de întreţinere pentru pacienţii care sunt induşi cu rituximab rămâne un domeniu activ de investigaţie. Ca şi în cazul tuturor agenţilor citotoxici, aceşti agenţi trebuie introduşi cu monitorizare specifică medicamentului pentru a identifica efectele adverse cât mai devreme posibil. Agenţii suplimentari care au fost utilizaţi la pacienţi selectaţi includ micofenolat de mofetil, leflunomidă şi ciclosporină.99,100,123-126.

Momentul tranziţiei de la agentul de inducţie la terapia de întreţinere a fost un subiect de dezbatere, o şcoală de gândire susţinând că pacienţii ar fi trebuit să definească cursuri de terapie pentru a „consolida" inducerea remisiunii, în timp ce o altă şcoală de gândire a susţinut că dovezile clinice ale activităţii bolii sau lipsa acesteia ar trebui să servească drept determinant principal al timpului de tranziţie la terapia de întreţinere. Rezultatele studiului CYCAZAREM (Ciclofosfamidă vs. Azatioprină pentru remisie în vasculită generalizată) au demonstrat că pacienţii cu vasculită generalizată activă pot trece de la ciclofosfamidă orală la azatioprină odată ce a fost atinsă o remisiune clinică (folosind criterii definite) (în general în decurs de 3 până la 6 luni). Pacienţii din grupul de tranziţie determinat clinic (devreme) nu au demonstrat nicio creştere a ratei de recădere, a scorurilor de activitate a bolii sau a modificării funcţiei renale.127

Ca şi în cazul terapiei de inducţie, au fost efectuate o serie de studii clinice în căutarea agenţilor farmacologici care ar putea oferi rezultate superioare în ceea ce priveşte menţinerea remisiunii şi/sau efectele adverse faţă de azatioprină. Metotrexatul săptămânal a fost comparat direct cu azatioprina orală zilnică într-un studiu mare, randomizat, controlat şi s-a dovedit a fi la fel de eficient pentru menţinerea remisiunii bolii; cu toate acestea, braţul cu metotrexat s-a dovedit a avea o rată semnificativ mai mare de evenimente adverse (19% faţă de 11%).128 În mod similar, micofenolatul de mofetil a fost comparat faţă în faţă cu azatioprina în studiul IMPROVE (International Mycophenolate Mofetil Protocol to Reduce Outbreaks of Vasculitides). În acest studiu, azatioprina s-a dovedit a fi superioară micofenolatului pentru menţinerea remisiunii bolii, fără diferenţe în rata evenimentelor adverse.129 Grupul german de studiu asupra vasculitei a raportat rezultate bune la pacienţii menţinuţi cu leflunomidă în studii clinice mici, comparabile cu cele raportate cu azatioprină, dar aceste rezultate nu au fost încă mai larg replicate terapia Thuza131. pentru menţinerea remisiunii bolii, cu metotrexat ca alternativă cea mai atractivă pentru pacienţii care nu pot tolera azatioprina.

Pentru pacienţii care urmează terapie de inducţie cu rituximab, deciziile de management cu privire la terapia de întreţinere sunt mai puţin bine informate de date. Primele momente studiate în studiile RAVE şi RITUXVAS fac dificilă extrapolarea rezultatelor acestor studii la managementul longitudinal. Opţiunile pentru terapia de întreţinere după inducerea cu rituximab au inclus corticosteroizi în monoterapie, corticosteroizi plus un agent citotoxic (similar terapiei la pacienţii induşi cu ciclofosfamidă) sau rituximab redozat la intervale regulate. Date recente de la Universitatea din Cambridge pledează pentru retratamentul cu rituximab cu interval fix, deoarece această strategie a dus la o rată de recădere semnificativ redusă (26% la 2 ani faţă de 86% la acei pacienţi urmăriţi cu management prospectiv) precum şi reducerea cerinţelor de corticosteroizi.132 Acesta este un domeniu în evoluţie rapidă şi se recomandă reevaluarea literaturii de luare a deciziilor pentru pacient.

Durata optimă a terapiei de întreţinere este, de asemenea, o sursă de incertitudine. În absenţa unor date convingătoare şi pe baza concluziilor extrase dintr-un număr de studii clinice mari care evaluează diferite regimuri de tratament, experţii au susţinut utilizarea a cel puţin 2 ani de terapie de întreţinere înainte de a se lua în considerare întreruperea tratamentului.133 REMAIN (Randomised Trial of Prolonged Remission-Maintenance Therapy) sponsorizat de EUVAS este conceput pentru a răspunde la această întrebare sistemică a vascularizaţiei cel puţin la această întrebare. 24 de luni de terapie de întreţinere cu 48 de luni de terapie. Înscrierea a fost finalizată în 2010, iar rezultatele sunt aşteptate în 2015.

Un alt punct de controversă a fost doza optimă şi durata componentei corticosteroizi a regimului de tratament. Deşi există un acord general că corticosteroizii „în doză mare" ar trebui introduşi la pacienţii cu boală activă, ca parte a terapiei lor de inducţie (de exemplu, 1 mg/kg/zi de prednison oral sau echivalent) şi că acesta ar trebui să fie „încet redus" (de exemplu, 3 luni) către o doză de întreţinere „scăzută" (de exemplu, 5 până la 10 mg/zi), nu există o doză orală validată sau validată. protocolul cu corticosteroizi. Dacă corticosteroizii ar trebui să fie reduse sau să rămână într-o doză mică pentru o perioadă prelungită de timp rămâne controversat, experţii cântărind de ambele părţi ale argumentului. Acestea fiind spuse, o meta-analiză a treisprezece studii clinice mari a sugerat că pacienţii menţinuţi cu o anumită doză (adică, „diferită de zero") de corticosteroizi au o rată mai mică de recidivă a bolii decât pacienţii care sunt înţărcaţi complet (14% faţă de 43%). Totuşi, acest lucru nu a fost replicat într-un studiu clinic prospectiv bine conceput şi chiar şi corticosteroizii în doze mici prezintă un risc de reacţii adverse.

În cele din urmă, utilizarea T/S18,134 poate avea un rol adjuvant în managementul AAV17, 135 Studiile au demonstrat o frecvenţă redusă a recăderii bolii la pacienţii care sunt menţinuţi pe T/S comparativ cu cei fără,134 cu lucrări suplimentare care sugerează că acest lucru este legat de transportul nazal al Staphylococcus aureus17,135. profilaxia la pacienţii menţinuţi pe ciclofosfamidă sau alte regimuri de imunosupresie agresive, cu excepţia unei alergii la sulfa sau alte contraindicaţii.

MONITORIZARE PENTRU COMPLICATII

Monitorizarea complicaţiilor este obligatorie pentru a minimiza morbiditatea şi mortalitatea atât a bolii, cât şi a acesteia

tratament. Când se observă o deteriorare clinică, trebuie luate în considerare infecţia, toxicitatea medicamentului, recidiva bolii, boala tromboembolice şi procesele bolii care nu au legătură cu vasculita de bază136 (Tabelul 60-5).

Infecţia este cauza principală de morbiditate şi mortalitate la pacienţii cu vasculită. Infecţiile pot prezenta caracteristici clinice atipice sau organisme atipice şi sunt adesea dificil de separat de activitatea bolii. Infecţia poate contribui, de asemenea, la declanşarea sau creşterea activităţii bolii, iar disfuncţia imună asociată cu activitatea bolii pare să pună pacienţii la un risc crescut de infecţie, astfel încât erupţiile şi infecţiile pot coincide. În cele din urmă, infecţia reprezintă 13% până la 48% din decesele pacienţilor cu vasculită.2,137,138 Combinarea glucocorticoizilor cu doze mari cu terapia citotoxică pune pacienţii la un risc deosebit de mare.

Din punct de vedere istoric, până la 50% dintre pacienţii cu o vasculită asociată ANCA au suferit cel puţin o recidivă în ciuda tratamentului activ. Recidivele sunt mai frecvente în rândul pacienţilor cu GPA (40% până la 65%) şi mai puţin frecvente în rândul pacienţilor cu EGPA (15% până la 25%).67,139 Caracteristicile deteriorării clinice în timpul unei recăderi pot fi similare cu cele ale prezentării iniţiale a pacientului sau pot exista simptome şi semne noi care apar în organele anterior neafectate. O recidivă necesită, în general, terapie de reinducţie. În timp ce recăderea bolii rămâne un diagnostic clinic, un studiu recent care aplică o abordare proteomică pentru identificarea remisiunii în GPA sugerează că markerii serici ar putea permite într-o zi o discriminare precisă între boala repaus şi cea activă.140

Toxicitatea medicamentului este, de asemenea, frecventă. La pacienţii cu GPA trataţi cu ciclofosfamidă, cistita este descrisă în până la 12%, sindromul mielodisplazic în 8% şi malignitatea solidă în 5%.141 În cele din urmă, clinicianul de la noptieră trebuie să fie familiarizat cu efectele adverse asociate cu terapiile desfăşurate şi să aibă un sistem în vigoare pentru monitorizarea citotoxicităţii/imunosupresivei ca fiind toxica/toxica precoce. posibil. Ghidurile de practică clinică bazate pe dovezi au fost elaborate de Colegiul American al Medicilor în Piept pentru a ajuta la informarea practicilor de monitorizare.142

Boala tromboembolica este o complicatie subrecunoscuta a vasculitei, in special in cadrul GPA. Pacienţii cu GPA au aceeaşi rată de boală tromboembolică venoasă ca şi pacienţii cu antecedente cunoscute de boală tromboembolică, 7 evenimente la 100 de persoane-ani. Ca atare, embolia pulmonară şi tromboza venoasă profundă trebuie de asemenea luate în considerare în diagnosticul diferenţial al unui pacient cu simptome noi toracice sau la nivelul extremităţilor inferioare. Rata bolii tromboembolice în MPA şi EGPA nu a fost încă definită.

Puncte cheie

Vasculita pulmonară descrie o varietate de tulburări caracterizate prin capacitatea lor de a provoca inflamaţie vasculară, distrugere şi necroză tisulară în plămân.

Prezentarea, caracteristicile clinice şi evaluarea se suprapun pe deplin cu boli mai frecvente, inclusiv infecţia şi toxicitatea medicamentului. Istoricul iniţial este critic pentru evaluarea unui pacient cu suspiciune de vasculită.

Un diagnostic sigur poate fi pus ocazional fără biopsie tisulară; totuşi, biopsia tisulară diagnostică rămâne necesară pentru un diagnostic definitiv.

Vasculitele asociate ANCA-granulomatoza cu poliangeita, granulomatoza eozinofilă cu poliangeita şi poliangeita microscopică - sunt vasculitele cel mai frecvent întâlnite în practica medicinii pulmonare.

Un număr de studii randomizate, controlate de înaltă calitate au îmbunătăţit dezvoltarea recomandărilor de tratament bazate pe dovezi, cu aşteptarea unui răspuns favorabil.

■ Terapia pentru vasculite presupune imunosupresie agresivă; în consecinţă, complicaţiile legate de tratament sunt frecvente şi pot fi severe. Complicaţiile frecvente care apar în cursul bolii includ infecţia, recidiva bolii, boala comorbidă şi tromboembolismul venos.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Allenbach Y, Seror R, Pagnoux C, et al: Frecvenţa ridicată a evenimentelor tromboembolice venoase în sindromul Churg-Strauss, granulomatoza Wegener şi poliangeita microscopică, dar nu poliarterita nodoasă: un studiu retrospectiv sistematic pe 1130 de pacienţi. Ann Rheum Dis 68:564-567,

2009.

De Groot K, Harper L, Jayne DRW şi colab.: Puls versus ciclofosfamidă orală zilnică pentru inducerea remisiunii în vasculita asociată cu anticorpi citoplasmatici antineutrofil: un studiu randomizat. Ann Intern Med 150:670-680, 2009.

De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA şi colab.: Studiu randomizat de ciclofosfamidă versus metotrexat pentru inducerea remisiunii în vasculita sistemică timpurie asociată cu anticorpi citoplasmatici antineutrofil. Arthritis Rheum 52:2461-2469, 2005.

Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM: Granulomatoza Wegener: experienţă clinică şi terapeutică prospectivă cu 85 de pacienţi timp de 21 de ani. Ann Intern Med 98:76-85, 1983.

Flossmann O, Berden A, de Groot K şi colab: Supravieţuirea pe termen lung a pacientului în vasculita asociată ANCA. Ann Rheum Dis 70:488-494, 2011.

Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY şi colab.: Granulomatoza Wegener: o analiză a 158 de pacienţi. Ann Intern Med 116:488-498, 1992.

Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K şi colab: Un studiu randomizat al terapiei de întreţinere pentru vasculită asociată cu autoanticorpi citoplasmatici antineutrofili. N Engl J Med 349:36-44, 2003.

Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T şi colab: Rituximab versus ciclofosfamidă în vasculita renală asociată ANCA. N Engl J Med 363:211-220,

2010.

Stone JH, Merkel PA, Spiera R şi colab: Rituximab versus ciclofosfamidă pentru vasculita asociată ANCA. N Engl J Med 363:221-232, 2010.

eFIGURE GALERIE DE IMAGINI

eFigura 60-1 Imagistica granulomatozei cu poliangite: noduli. A, Radiografia toracică frontală la un pacient cu granulomatoză cu poliangeită evidenţiază numeroşi noduli pulmonari bilaterali, de dimensiuni variabile. BE, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare confirmă prezenţa a numeroşi noduli fără cavitaţie. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 60-2 Imagistica granulomatozei cu poliangeită: carii. A, Radiografia toracică frontală la un pacient cu granulomatoză cu poliangeită evidenţiază cavităţi pulmonare bilaterale, de dimensiuni variabile. BE, CT axial toracic afişat în ferestrele pulmonare confirmă prezenţa a numeroase (săgeţi) cavităţi cu grosime variabilă a peretelui; unele conţin opacitate internă, dar fără niveluri de aer-fluid. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 60-3 Imagistica granulomatozei cu poliangeită: opacităţi pulmonare difuze datorate hemoragiei pulmonare. A, Radiografia frontală a toracelui la un pacient cu granulomatoză cu poliangeită evidenţiază opacitate şi consolidare multifocală, bilaterală, din sticlă şlefuită. BE, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare arată opacitatea multifocală din sticlă şlefuită asociată cu opacităţi liniare şi reticulare; localizarea peribronşică proeminentă a acestor

opacităţi este vizibilă în lobii superiori (panoul), cu numeroase bronhograme aeriene, de asemenea. Aceste constatări sunt în concordanţă cu hemoragia pulmonară, dar sunt nespecifice. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 60-4 Imagistica granulomatozei cu poliangeită: consolidare. A, Radiografia toracică frontală la un pacient cu granulomatoză cu poliangeită evidenţiază mai multe zone nodulare şi asemănătoare masei (puncte de săgeţi), precum şi focare de consolidare (săgeţi). BE, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare evidenţiază noduli şi mase (vârfuri de săgeţi), cu zone de opacitate crescută şi bronhograme aeriene (săgeţi) în concordanţă cu consolidarea. Unele dintre mase prezintă opacitate internă de sticlă şlefuită înconjurată de consolidare (vârfuri de săgeţi duble), reprezentând semnul „aureola inversă de sticlă şlefuită" (sau „atol"), reprezentând zone de infarct pulmonar în acest context clinic. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 60-5 Imagistica granulomatozei cu poliangeită: consolidare. AD, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare la un pacient cu granulomatoză cu poliangeită prezintă consolidare multifocală (săgeţi), asemănând oarecum cu o pneumonie organizatoare. Observaţi prezenţa bronhogramelor de aer în unele dintre opacităţi (vârfuri de săgeată). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 60-6 Imagistica granulomatozei cu poliangeită: stenoze traheobronşice. A şi B, CT toracic axial afişat în ferestre ale ţesuturilor moi la un pacient cu granulomatoză cu poliangeită evidenţiază îngroşarea nodulară, circumferenţială a traheei şi bronhiile principale bilaterale (vârfuri de săgeată). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 60-7 Imagistica granulomatozei cu poliangeită: ulceraţie a căilor respiratorii superioare. CT sinusal axial (A) şi coronal (B) la un pacient cu granulomatoză cu poliangeită arată opacificarea sinusurilor maxilare bilateral (*) şi a sinusului sfenoid (°). Septul nazal este complet erodat şi în esenţă absent (septul nazal ar trebui să fie în mod normal situat aproximativ între cele două vârfuri de săgeată). C, RMN axial cu contrast axial ponderat T1 cu saturaţie de grăsime arată ţesuturi inflamatorii extinse în nazofaringe (săgeată), precum

şi absenţa septului nazal (septul nazal ar trebui să fie în mod normal situat aproximativ între cele două vârfuri de săgeată). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 60-8 Imagistica granulomatozei cu poliangite: limfadenopatie. AD, CT toracic intensificat evidenţiază mărirea ganglionilor limfatici bilateral peribronşic (puncte de săgeţi) şi mediastinală (săgeţi) la un pacient cu granulomatoză cu poliangeită. Nodulii pulmonari sunt de asemenea vizibili (acelaşi pacient ca în eFig. 60-1). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 60-9 Imagistica granulomatozei eozinofile cu poliangeită. A, Radiografia frontală a toracelui arată o atenuare sporită multifocală neclară asociată cu un fundal de opacităţi liniare şi reticulare, care afectează în primul rând plămânul drept. BE, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare arată opacitatea multifocală din sticlă şlefuită asociată cu opacităţi liniare şi reticulare; aceste constatări sunt în concordanţă cu hemoragia pulmonară, dar sunt în cele din urmă nespecifice. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 60-10 Imagistica poliangeitei microscopice. A, Radiografia frontală a toracelui arată o atenuare sporită multifocală, bilaterală, neclară, asociată cu un fundal de opacităţi liniare şi reticulare, aceasta din urmă fiind observată cel mai bine în plămânul stâng. BE, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare arată opacitate multifocală de sticlă şlefuită, formând slab noduli centrilobulari (săgeată) slab definiţi în unele locaţii, asociaţi cu opacităţi liniare şi reticulare; aceste constatări sunt în concordanţă cu hemoragia pulmonară, dar sunt în cele din urmă nespecifice. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

Referinţe

Flossmann O, Berden A, de Groot K şi colab: Supravieţuirea pe termen lung a pacientului în vasculita asociată ANCA. Ann Rheum Dis 70(3):488-494,

2011.

Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, şi colab: 2012 revizuit internaţional Chapel Hill Consensus Nomenclatura vasculitide. Artrita Rheum 65(1):1-11, 2012.

Lane SE, Watts R, Scott DG: Epidemiologia vasculitei sistemice. Curr Rheumatol Rep 7(4):270-275, 2005.

Yaegashi H, Takahashi T: Dimensiunea căilor respiratorii în plămânii umani obişnuiţi. O morfometrie standardizată a secţiunilor pulmonare. Arch Pathol Lab Med [Research Support, Non-US Gov't] 118(10):969-974, 1994.

Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S şi colab.: subseturi genetic distincte în cadrul vasculitei asociate ANCA. N Engl J Med 367(3):214-223,

2012.

Khasnis A, Langford CA: Actualizare despre vasculită. J Allergy Clin Immunol 123(6):1226-1236, 2009.

Klinger H: Grenzformen der periarterita nodosa. Frankf Z Pathol 42:455-480, 1931.

Wegener F: Uber eine eigenartige rhinogene granulomatose mit besonderer beteiligung des arterien systems und der nieren. Beitre Pathol Anat Allg Pathol 102:36-68, 1939.

Wegener F: Uber eine generalisierte, septische of gefaberkrankun- gen. Verh Dtsch Patnol Ges 29:202-210, 1936.

Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB: Glomerulonefrita necrozantă segmentară cu anticorp antineutrofil: posibilă etiologie arbovirus? BMJ 285:606, 1982.

Kallenberg CG, Stegeman CA, Heeringa P: Autoantibodies vex the vasculature. Nat Med 14(10):1018-1019, 2008.

Cid MC: Noi evoluţii în patogeneza vasculitei sistemice. Curr Opin Rheumatol 8(1):1-11, 1996.

Ewert BH, Jennette JC, Falk RJ: Anticorpii anti-mieloperoxidază stimulează neutrofilele să deterioreze celulele endoteliale umane. Kidney Int 41(2):375-383, 1992.

Xiao H, Heeringa P, Hu P şi colab.: Autoanticorpii citoplasmatici antineutrofili specifici pentru mieloperoxidază provoacă glomerulonefrită şi vasculită la şoareci. J Clin Invest 110(7):955-963, 2002.

Xiao H, Heeringa P, Liu Z şi colab: Rolul neutrofilelor în inducerea glomerulonefritei de către anticorpii anti-mieloperoxidază. Am J Pathol 167(1):39-45, 2005.

Pinching AJ, Rees AJ, Pussell BA, şi colab.: Recidive în granulomatoza Wegener: rolul infecţiei. Br Med J 281(6244):836-838, 1980.

Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ şi colab.: Asociaţia transportului nazal cronic al Staphylococcus aureus şi rate mai mari de recidivă în granulomatoza Wegener. Ann Intern Med 120(1):12-17, 1994.

DeRemee RA, McDonald TJ, Weiland LH: Granulomatoza Wegener: observaţii asupra tratamentului cu agenţi antimicrobieni. Mayo Clin Proc 60(1):27-32, 1985.

Choi HK, Lamprecht P, Niles JL şi colab.: Endocardită bacteriană subacută cu anticorpi citoplasmatici antineutrofili citoplasmatici pozitivi şi anticorpi anti-proteinaza 3. Artrita Rheum 43(1):226-231,

2000.

Finnegan MJ, Hinchcliffe J, Russell-Jones D şi colab.: Vasculita care complică fibroza chistică. QJ Med 72(267):609-621, 1989.

Kain R, Exner M, Brandes R şi colab.: Mimicry molecular în glomerulonefrita necrotizantă focală pauci-immune. Nat Med 14(10):1088-1096, 2008.

Murin S, Wiedemann HP, Matthay RA: Manifestări pulmonare ale lupusului eritematos sistemic. Clin Chest Med 19(4):641-665, viii, 1998.

Churg A, Franklin W, Chan KL şi colab.: Hemoragia pulmonară şi depunerea complexului imun în plămân. Complicaţii la un pacient cu lupus eritematos sistemic. Arch Pathol Lab Med 104(7):388-391, 1980.

Berden AE, Kallenberg CG, Savage CO şi colab.: Imunitatea celulară în granulomatoza Wegener: caracterizarea limfocitelor T. Arthritis Rheum 60(6):1578-1587, 2009.

Abdulahad WH, Stegeman CA, Limburg PC, Kallenberg CG: Distribuţia distorsionată a limfocitelor Th17 la pacienţii cu granulomatoză Wegener în remisie. Arthritis Rheum 58(7):2196-2205, 2008.

Morgan MD, Day CJ, Piper KP şi colab.: Pacienţii cu granulomatoză Wegener demonstrează o deficienţă relativă şi o afectare funcţională a celulelor T-regulatoare. Imunologie 130(1):64-73, 2010.

Abdulahad WH, Stegeman CA, van der Geld YM, et al: Functional defect of circulating regulatory CD4+ T cells in patients with Wegener's granulomatosis in remission. Arthritis Rheum 56(6):2080-2091, 2007.

Csernok E, Trabandt A, Muller A, şi colab: Profile de citokine în granulomatoza Wegener: predominanţa tipului 1 (Th1) în inflamaţia granulomatoasă. Arthritis Rheum 42(4):742-750, 1999.

Hellmich B, Csernok E, WL brut: Citokine proinflamatorii şi autoimunitate în sindromul Churg-Strauss. Ann NY Acad Sci 1051:121-131, 2005.

Mandl LA, Solomon DH, Smith EL şi colab.: Utilizarea testării anticorpilor citoplasmatici antineutrofili pentru a diagnostica vasculita. Arch Intern Med 162:1509-1514, 2002.

Cordier JF, Valeyre D, Guillevin L, et al: Pulmonary Wegener's granulomatosis. Un studiu clinic şi imagistic pe 77 de cazuri. Cufăr 97:906912, 1990.

Reuter M, Schnabel A, Wesner F şi colab: Granulomatoza Wegener pulmonară: corelaţie între constatările CT de înaltă rezoluţie şi scorul clinic al activităţii bolii. Cufăr 114(2):500-506, 1998.

Bolton WK: glomerulonefrită rapid progresivă. Semin Nephrol 16(6):517-526, 1996.

Couser WG: Glomerulonefrita. Lancet 353:1509-1515, 1999.

Madaio MP, Harrington JT: Diagnosticul bolilor glomerulare: glomerulonefrita acută şi sindromul nefrotic. Arch Intern Med 161(1):25-34, 2001.

Frankel SK, Sullivan EJ, Brown KK: Vasculita: granulomatoza Wegener, sindromul Churg-Strauss, poliangeita microscopică, poliarterita nodosă şi arterita Takayasu. Crit Care Clinics 18:855-879,

2002.

Swerlick RA, Lawley TJ: Vasculita cutanată: relaţia sa cu boala sistemică. Med Clin North Am 73(5):1221-1235, 1989.

Moore PM, Calabrese LH: Manifestări neurologice ale vasculitidelor sistemice. Semin Neurol 14(4):300-306, 1994.

Guillevin L, Lhote F, Gherardi R: Poliarterita nodosă, poliangeita microscopică şi sindromul Churg-Strauss: aspecte clinice, manifestări neurologice şi tratament. Neurol Clin 15(4):865-886, 1997.

Mandl LA, Solomon DH, Smith EL şi colab.: Utilizarea testării anticorpilor citoplasmatici antineutrofili pentru a diagnostica vasculita: ghidurile de comandare a testelor pot îmbunătăţi acurateţea diagnosticului? Arch Intern Med 162(13): 1509-1514, 2002.

Russell KA, Wiegert E, Schroeder DR şi colab.: Detectarea anticorpilor citoplasmatici antineutrofili în condiţii reale de testare clinică. Clin Immunol 103(2):196-203, 2002.

Hagen EC, Daha MR, Hermans J şi colab.: Valoarea diagnostică a testelor standardizate pentru anticorpii citoplasmatici anti-neutrofili în vasculita sistemică idiopatică. Proiectul EC/BCR pentru Standardizarea Testelor ANCA. Kidney Int 53(3):743-753, 1998.

Choi HK, Liu S, Merkel PA şi colab.: Performanţa de diagnosticare a testelor de anticorpi citoplasmatici antineutrofili pentru vasculitide idiopatice: metaanaliza cu accent pe anticorpii mieloperoxidază. J Rheumatol 28(7):1584-1590, 2001.

Csernok E, Holle J, Hellmich B şi colab.: Evaluarea ELISA de captare pentru detectarea anticorpilor citoplasmatici antineutrofili direcţionaţi împotriva proteinazei 3 în granulomatoza Wegener: primele rezultate dintr-un studiu multicentric. Rheumatology (Oxford) 43(2):174-180, 2004. [Epub 2003 Oct 29].

Finkielman JD, Lee AS, Hummel AM şi colab: ANCA sunt detectabile la aproape toţi pacienţii cu granulomatoză Wegener severă activă. Am J Med 120(7):643 e9-643 e14, 2007.

Langford CA: Utilitatea diagnostică a c-ANCA în granulomatoza Wegener. Cleve Clin J Med 65(3):135-140, 1998.

Boomsma MM, Stegeman CA, van der Leij MJ, et al: Predicţia recăderilor în granulomatoza Wegener prin măsurarea nivelurilor de anticorpi citoplasmatici antineutrofil: un studiu prospectiv. Arthritis Rheum 43(9):2025-2033, 2000.

Girard T, Mahr A, Noel LH, et al: Anticorpii citoplasmatici antineutrofili sunt un marker predictiv al recidivei în granulomatoza Wegener? Un studiu prospectiv. Reumatologie (Oxford) 40(2):147-151,

2001.

Savige J, Gillis D, Benson E şi colab.: Declaraţie de consens internaţional privind testarea şi raportarea anticorpilor citoplasmatici antineutrofili (ANCA). Am J Clin Pathol 111(4):507-513, 1999.

Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al: Recomandări EULAR pentru managementul vasculitei primare a vaselor mici şi medii. Ann Rheum Dis 68(3):310-317, 2009.

Ananthakrishnan L, Sharma N, Kanne JP: Granulomatoza Wegener în piept: constatări CT de înaltă rezoluţie. AJR Am J Roentgenol 192(3):676-682, 2009.

Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY şi colab.: Granulomatoza Wegener: o analiză a 158 de pacienţi. Ann Intern Med 116(6):488-498,

1992.

Schnabel A, Holl-Ulrich K, Dalhoff K şi colab.: Eficacitatea biopsiei transbronşice în vaculitide pulmonare. Eur Respir J 10(12):2738-2743, 1997.

Jennette JC, Falk RJ: Patologia vasculitei care implică rinichi. Am J Kidney Dis 24(1):130-141, 1994.

Weiss MA, Crissman JD: Glomerulonefrita necrozantă segmentară: semnificaţie diagnostică, prognostică şi terapeutică. Am J Kidney Dis 6(4):199-211, 1985.

Hauer HA, Bajema IM, van Houwelingen HC şi colab.: Histologie renală în vasculita asociată ANCA: diferenţe între subgrupurile de diagnostic şi serologic. Kidney Int 61(1):80-89, 2002.

Anderson G, Coles ET, Crane M, şi colab.: Granulomatoza Wegener: o serie de 265 de cazuri britanice văzute între 1975 şi 1985. Un raport al unui sub-comitet al Comitetului de Cercetare al Societăţii Toracice Britanice. QJ Med 83:427-438, 1992.

Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM: Granulomatoza Wegener: experienţă clinică şi terapeutică prospectivă cu 85 de pacienţi timp de 21 de ani. Ann Intern Med 98(1):76-85, 1983.

Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY şi colab.: Granulomatoza Wegener: o analiză a 158 de pacienţi. Ann Intern Med 116(6):488-498, 1992.

Noille B, Specks U, Ludemann J şi colab.: Autoanticorpi anticitoplasmatici: valoarea lor imunodiagnostică în granulomatoza Wegener. Ann Intern Med 111:28-40, 1989.

Cohen-Tervaert JW, van der Woude FJ, Fauci AS şi colab.: Asociere între granulomatoza Wegener activă şi anticorpii anticitoplasmatici. Arch Intern Med 149:2461-2465, 1989.

Kerr GS, Fleisher TA, Hallahan CW şi colab: Valoarea prognostică limitată a modificărilor titrurilor de anticorpi citoplasmatici antineutrofil la pacienţii cu granulomatoză Wegener. Adv Exp Med Biol 336:411-414,

1993.

Travis WD, Hoffman GS, Leavitt RY şi colab.: Patologia chirurgicală a plămânului în granulomatoza Wegener. Am J Surg Pathol 15(4):315-333, 1991.

Lie JT: Criterii de clasificare histopatologică ilustrate pentru sindroamele vasculitice selectate. Arthritis Rheum 33(8):1074-1087, 1990.

Bligny D, Mahr A, Toumelin PL şi colab.: Predicţia mortalităţii în granulomatoza sistemică Wegener: o analiză de supravieţuire bazată pe 93 de pacienţi. Arthritis Rheum 51(1):83-91, 2004.

Neumann I, Kain R, Regele H şi colab.: predictori histologici şi clinici ai evoluţiei renale precoce şi târzie în vasculita asociată ANCA. Nephrol Dial Transplant 20(1):96-104, 2005. [Epub 2004 Nov 16].

Gayraud M, Guillevin L, le Toumelin P şi colab.: Urmărirea pe termen lung a poliarteritei nodoase, poliangeitei microscopice şi sindromului Churg-Strauss: analiza a patru studii prospective care au inclus 278 de pacienţi. Arthritis Rheum 44(3):666-675, 2001.

Yousem SA: Leziune bronhocentrică în granulomatoza Wegener: un raport de cinci cazuri. Hum Pathol 22(6):535-540, 1991.

Mark EJ, Flieder DB, Matsubara O: Granulomatoza Wegener tratată: constatări patologice distinctive în plămânul a 20 de pacienţi şi ceea ce ne spun despre istoria naturală a bolii. Hum Pathol 28:450-458, 1997.

Matteson EL, Gold KN, Bloch DA, Hunder GG: Supravieţuirea pe termen lung a pacienţilor cu granulomatoză Wegener din cohorta de criterii de granulomatoză Wegener al Colegiului American de Reumatologie. Am J Med 101:129-134, 1996.

Phillip R, Luqmani R: Mortalitatea în vasculita sistemică: o revizuire sistematică. Clin Exp Rheumatol 26(Suppl 51):S94-S104, 2008.

Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, et al: sindromul Churg-Strauss. Studiu clinic şi urmărire pe termen lung pe 96 de pacienţi. Medicine 78(1):26-37, 1999.

Guillevin L, Guittard T, Bletry O, şi colab.: Angiita necrozantă sistemică cu astm: cauze şi factori precipitanţi în 43 de cazuri. Lung 165(3):165-172, 1987.

Lanham J, Elkon K, Pusey C, Hughes G: Vasculita sistemică cu astm şi eozinofilie: o abordare clinică a sindromului Churg-Strauss. Medicine 63:65-81, 1984.

Guillevin L, Le Thi Huong D, Godeau P şi colab.: Constatări clinice şi prognostic al poliarteritei nodose şi al angiitei Churg-Strauss: un studiu pe 165 de pacienţi. Br J Rheumatol 2 7(4):258-264, 1988.

Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, et al: Granulomatoza eozinofilă cu poliangeită (Churg-Strauss): caracteristici clinice şi urmărire pe termen lung a celor 383 de pacienţi înscrişi în cohorta Grupului de studiu francez asupra vasculitei. Artrita Rheum 65(1):270-281,

2013.

Kallenberg CG: Sindromul Churg-Strauss: o singură entitate de boală? Arthritis Rheum 52(9):2589-2593, 2005.

Sable-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A şi colab.: Anticorpi antineutrofili citoplasmatici şi sindromul Churg-Strauss. Ann Intern Med 143(9):632-638, 2005.

Churg J, Strauss L: Granulomatoză alergică, angiită alergică şi periarterita nodoasă. Am J Pathol 2 7:277-301, 1951.

Katzenstein AL: Caracteristici de diagnostic şi diagnostic diferenţial al sindromului Churg-Strauss în plămân. O recenzie. Am J Clin Pathol 114(5):767-772, 2000.

Morgan JM, Raposo L, Gibson DG: Implicarea cardiacă în sindromul Churg-Strauss demonstrat prin electrocardiografie. Br Heart J 62:462466, 1989.

Keogh KA, Specks U: Sindromul Churg-Strauss: prezentare clinică, anticorpi citoplasmatici antineutrofili şi antagonişti ai receptorilor de leucotriene. Am J Med 115(4):284-290, 2003.

Moosig F, Bremer JP, Hellmich B şi colab: O strategie de management bazată pe un centru de vasculită duce la un rezultat îmbunătăţit în granulomatoza eozinofilă şi poliangeita (Churg-Strauss, EGPA): experienţe monocentrice la 150 de pacienţi. Ann Rheum Dis 2012.

Weschler ME, Garpestad E, Flier SR şi colab.: Infiltrate pulmonare, eozinofilie şi cardiomiopatie după retragerea corticosteroizilor la pacienţii cu astm care primesc zafirlukast. JAMA 279(6):455-457, 1998.

Weschler ME, Finn D, Gunawardena D, et al: Sindromul Churg-Strauss la pacienţii cărora li se administrează montelukast ca tratament pentru astm. Cufăr 117:708-713, 2000.

Weller PF, Plaut M, Taggart V, Trontell A: Relaţia dintre terapia astmului şi sindromul Churg-Strauss: raport rezumat al atelierului NIH. J Allergy Clin Immunol 108(2):175-183, 2001.

Jamaleddine G, Diab K, Tabbarah Z şi colab.: Antagonişti ai leucotrienelor şi sindromul Churg-Strauss. Semin Arthritis Rheum 31(4):218-227, 2002.

Coulter D: Supraveghere proactivă a siguranţei. Pharmacoepidemiol Drug Saf 9:273-280, 2000.

Lilly CM, Churg A, Lazarovici M şi colab.: Terapii pentru astm şi sindromul Churg-Strauss. J Allergy Clin Immunol 109(1):S1-S19, 2002.

Bibby S, Healy B, Steele R şi colab: Asociere între terapia cu antagonişti ai receptorilor de leucotriene şi sindromul Churg-Strauss: o analiză a bazei de date FDA AERS. Thorax 65(2):132-138, 2010.

Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R şi colab.: Poliangiita microscopică: constatări clinice şi de laborator la optzeci şi cinci de pacienţi. Arthritis Rheum 42(3):421-430, 1999.

Guillevin L, Lhote F: Tratamentul poliarteritei nodoase şi poliangeitei microscopice. Arthritis Rheum 41(12):2100-2105, 1998.

Akikusa B, Sato T, Ogawa M, şi colab: Capillarita alveolară necrotizantă în cazurile de autopsie de poliangiită microscopică. Incidenţa, histopatogeneza şi relaţia cu vasculita sistemică. Arch Pathol Lab Med 121(2):144-149, 1997.

Lhote F, Guillevin L: Poliarterita nodoasă, poliangeita microscopică şi sindromul Churg-Strauss. Semin în Respir and Crit Care Med 19(1):27-45, 1998.

Guillevin L, Pagnoux C, Seror R şi colab.: Scorul cu cinci factori revizuit: evaluarea prognosticului vasculidelor necrozante sistemice pe baza cohortei Grupului de studiu francez al vasculitei (FVSG). Medicine (Baltimore) 90(1):19-27, 2011.

Mukhtyar C, Lee R, Brown D şi colab: Modificarea şi validarea Scorului de activitate al vasculitei Birmingham (versiunea 3). Ann Rheum Dis 68(12):1827-1832, 2009.

Flossmann O, Bacon P, de Groot K şi colab: Dezvoltarea evaluării cuprinzătoare a bolii în vasculita sistemică. Postgrad Med J 84(989):143-152, 2008.

DeRemee RA: Granulomatoza Wegener. Ann Intern Med 117(7):619-620, răspunsul autorului 620-621, 1992.

Langford CA, Talar-Williams C, Sneller MC: Utilizarea metotrexatului şi a glucocorticoizilor în tratamentul granulomatozei Wegener. Rezultatul renal pe termen lung la pacienţii cu glomerulonefrită. Arthritis Rheum 43(8):1836-1840, 2000.

de Groot K, Muhler M, Reinhold-Keller E, et al: Induction of remission in Wegener's granulomatosis with low dose methotrexate. J Rheumatol 25(3):492-495, 1998.

Stone JH, Tun W, Hellman DB: Tratamentul granulomatozei Wegener care nu pune viaţa în pericol cu metotrexat şi prednison zilnic ca terapie iniţială de elecţie. J Rheumatol 26(5):1134-1139, 1999.

Faurschou M, Westman K, Rasmussen N, şi colab.: Raport scurt: rezultatul pe termen lung al unui studiu clinic randomizat care compară metotrexatul cu ciclofosfamidă pentru inducerea remisiunii în vasculita sistemică precoce asociată cu anticorpi citoplasmatici antineutrofil. Arthritis Rheum 64(10):3472-3477, 2012.

Silva F, Specks U, Kalra S, et al: Micofenolat de mofetil pentru inducerea şi menţinerea remisiunii în poliangeita microscopică cu afectare renală uşoară până la moderată - un studiu pilot prospectiv, deschis. Clin J Am Soc Nephrol 5(3):445-453, 2010.

Rihova Z, Jancova E, Merta M şi colab.: Ciclofosfamidă intravenoasă zilnică orală versus puls în terapia experienţei preliminare a vasculitei asociate ANCA cu un singur centru. Praga Med Rep 105(1):64-68, 2004.

de Groot K, Adu D, Savage CO: Valoarea ciclofosfamidei pulsului în vasculita asociată ANCA: meta-analiză şi revizuire critică. Nephrol Dial Transplant 16(10):2018-2027, 2001.

de Groot K, Harper L, Jayne DR şi colab.: Puls versus ciclofosfamidă orală zilnică pentru inducerea remisiunii în vasculita asociată cu anticorpi citoplasmatici antineutrofil: un studiu randomizat. Ann Intern Med 150(10):670-680, 2009.

Harper L, Morgan MD, Walsh M şi colab.: Puls versus ciclofosfamidă orală zilnică pentru inducerea remisiunii în vasculita asociată ANCA: urmărire pe termen lung. Ann Rheum Dis 71(6):955-960, 2012.

Seo P Specks U, Keogh KA: Eficacitatea rituximabului în granulomatoza Wegener limitată cu manifestări granulomatoase refractare. J Rheumatol 35(10):2017-2023, 2008.

Keogh KA, Ytterberg SR, Fervenza FC şi colab.: Rituximab pentru granulomatoza Wegener refractară: raportul unui studiu pilot prospectiv, deschis. Am J Respir Crit Care Med 173(2):180-187, 2006.

Stone JH, Merkel PA, Spiera R şi colab: Rituximab versus ciclofosfamidă pentru vasculita asociată ANCA. N Engl J Med 363(3):221-232, 2010.

Jones RB, Tervaert JW, Hauser T şi colab: Rituximab versus ciclofosfamidă în vasculita renală asociată ANCA. N Engl J Med 363(3):211-220, 2010.

Pusey CD, Rees AJ, Evans DJ şi colab: Schimbul de plasmă în glomerulonefrita necrozantă focală fără anticorpi anti-GBM. Kidney Int 40:757-763, 1991.

Guillevin L, Lhote F, Cohen P şi colab.: Corticosteroizi plus ciclofosfamidă pulsă şi schimburi de plasmă versus corticosteroizi plus ciclofosfamidă puls în monoterapie în tratamentul pacienţilor cu poliarterită nodoză şi sindrom Churg-Strauss cu factori care prevăd un prognostic slab. Un studiu prospectiv, randomizat, pe şaizeci şi doi de pacienţi. Arthritis Rheum 38(11):1638-1645, 1995.

Gaskin G, Pusey C: Plasmafereza în vasculita sistemică asociată cu anticorpi citoplasmatici antineutrofile. Ther Apher 5(3):176-181, 2001.

Frasca GM, Soverini ML, Falaschini A, şi colab: Tratamentul cu plasmă îmbunătăţeşte prognosticul glomerulonefritei semilunare asociate cu anticorpi citoplasmatici antineutrofil: un studiu caz-control la 26 de pacienţi dintr-un singur centru. Therap Apher Dial 7(6):540-546,

2003.

Bosch X, Font J, Mirapeix E şi colab.: Capillarita alveolară necrotizantă asociată cu autoanticorpii antimieloperoxidază. Am Rev Respir Dis 146(5 Pt 1):1326-1329, 1992.

Klemmer PJ, Chalermskulat W, Reif MS şi colab: Terapia cu plasmafereză pentru hemoragia alveolară difuză la pacienţii cu vasculită a vaselor mici. Am J Kidney Dis 42(6):1149-1153, 2003.

Cole E, Cattran D, Magil A şi colab: Un studiu prospectiv randomizat al schimbului de plasmă ca terapie aditivă în glomerulonefrita semilună idiopatică. Grupul de studiu canadian pentru afereză. Am J Kidney Dis 20(3):261-269, 1992.

Henke D, Falk RJ, Gabriel DA: Tratamentul de succes al hemoragiei alveolare difuze cu factor VII activat. Ann Intern Med 140(6):493-494, 2004.

Betensley AD, Yankaskas JR: Factorul viia pentru hemoragia alveolară în poliangeita microscopică. Am J Respir Crit Care Med 166(9):1291-1292, 2002.

Ahmed SH, Aziz T, Cochran J, Highland K: Utilizarea oxigenării membranei extracorporale la un pacient cu hemoragie alveolară difuză. Cufăr 126(1):305-309, 2004.

Schmitt WH, Hagen EC, Neumann I şi colab.: Tratamentul granulomatozei Wegeners refractare cu globulină antitimocitară (ATG): un studiu deschis la 15 pacienţi. Kidney Int 65(4):1440-1448, 2004.

Reinhold-Keller E, Fink CO, Herlyn K, et al: Rata ridicată de recidivă renală la 71 de pacienţi cu granulomatoză Wegener în remisiune de întreţinere cu metotrexat în doză mică. Arthritis Rheum 47(3):326-332, 2002.

Haubitz M, de Groot K: Toleranţa micofenolatului de mofetil la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal cu vasculită asociată ANCA. Clin Nephrol 57(6):421-424, 2002.

Nowack R, Gobel U, Klooker P, et al: Micofenolat de mofetil pentru terapia de întreţinere a granulomatozei Wegener şi a poliangeitei microscopice: un studiu pilot la 11 pacienţi cu afectare renală. J Am Soc Nephrol 10(9):1965-1971, 1999.

Metzler C, Fink C, Lamprecht P, şi colab: Menţinerea remisiunii cu leflunomidă în granulomatoza Wegener. Rheumatology (Oxford) 43(3):315-320, 2004.

Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K şi colab: Un studiu randomizat al terapiei de întreţinere pentru vasculită asociată cu autoanticorpi citoplasmatici antineutrofili. N Engl J Med 349(1):36-44, 2003.

Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA şi colab: Azatioprină sau întreţinere cu metotrexat pentru vasculita asociată ANCA. N Engl J Med 359(26):2790-2803, 2008.

Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A şi colab.: Micofenolat mofetil vs azatioprină pentru menţinerea remisiunii în vasculita asociată cu anticorpi citoplasmatici antineutrofil: un studiu controlat randomizat. JAMA 304(21):2381-2388, 2010.

Metzler C, Miehle N, Manger K şi colab: Rată crescută de recădere sub metotrexat oral versus leflunomidă pentru menţinerea remisiunii în granulomatoza Wegener. Rheumatology (Oxford) 46(7):1087-1091, 2007.

Metzler C, Fink C, Lamprecht P, şi colab: Menţinerea remisiunii cu leflunomidă în granulomatoza Wegener. Rheumatology (Oxford) 43(3):315-320, 2004.

Smith RM, Jones RB, Guerry MJ şi colab.: Rituximab pentru menţinerea remisiunii în vasculita recidivă asociată cu anticorpi citoplasmatici antineutrofile. Arthritis Rheum 64(11):3760-3769, 2012.

Molloy ES, Langford CA: Doza de metotrexat influenţează rata de recidivă la pacienţii cu granulomatoză Wegener? Nat Clin Pract Rheumatol 4(1):12-13, 2008.

Ohtake T, Kobayashi S, Honjou Y şi colab.: Granulomatoza generalizată Wegener care răspunde la monoterapie cu sulfametoxazol-trimetoprim. Intern Med 40(7):666-670, 2001.

Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CGM: Trimetoprim-sulfametoxazol pentru prevenirea recăderilor granulomatozei Wegener. N Engl J Med 335:16-20, 1996.

Allenbach Y, Seror R, Pagnoux C, et al: Frecvenţa ridicată a evenimentelor tromboembolice venoase în sindromul Churg-Strauss, granulomatoza Wegener şi poliangeita microscopică, dar nu poliarterita nodoasă: un studiu retrospectiv sistematic pe 1130 de pacienţi. Ann Rheum Dis 68(4):564-567, 2009.

Bourgarit A, Le Toumelin P, Pagnoux C şi colab.: Decese survenite în primul an după debutul tratamentului pentru poliarterita nodosă, poliangeita microscopică şi sindromul Churg-

Strauss: o analiză retrospectivă a cauzelor şi factorilor predictivi ai mortalităţii pe baza a 595 de pacienţi. Medicine (Baltimore) 84(5):323-330, 2005.

Gayraud M, Guillevin L, le Toumelin P şi colab.: Urmărirea pe termen lung a poliarteritei nodoase, poliangeitei microscopice şi sindromului Churg-Strauss: analiza a patru studii prospective care au inclus 278 de pacienţi. Arthritis Rheum 44(3):666-675, 2001.

Gordon M, Luqmani RA, Adu D şi colab: Recăderi la pacienţii cu vasculită sistemică. QJ Med 86(12):779-789, 1993.

Stone JH, Rajapakse VN, Hoffman GS şi colab.: O abordare proteomică serică pentru măsurarea stării de remisiune în granulomatoza Wegener. Arthritis Rheum 52(3):902-910, 2005.

Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, et al: O abordare interdisciplinară a îngrijirii pacienţilor cu granulomatoză Wegener. Arthritis Rheum 43(5):1021-1032, 2000.

Baughman RP, Meyer KC, Nathanson I, şi colab.: Monitorizarea medicamentelor imunosupresoare nesteroidiene la pacienţii cu boli pulmonare şi beneficiari de transplant pulmonar: ghiduri de practică clinică bazate pe dovezi ale Colegiului American al Medicilor în piept. Cufăr 142(5):e1S- e111S, 2012.

Jennette JC, Falk RJ: Vasculita vaselor mici. NEJM 337(21):1512-1523, 1997.

Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al: Nomenclatura vasculitide sistemice. Propunerea unei conferinţe internaţionale de consens. Arthritis Rheum 37(2):187-192, 1994.

Green RJ, Ruoss SJ, Kraft SA şi colab.: capilarită pulmonară şi hemoragie alveolară. Actualizare privind diagnosticarea şi managementul. Cufăr 110(5):1305-1316, 1997.

Fontenot AP, Schwarz MI, King TE Jr, editori: Hemoragie alveolară difuză, ed 4, 2003, Hamilton.

Romas E, Murphy BF, d'Apice AJ, et al: Granulomatoza Wegener: caracteristici clinice şi prognostic la 37 de pacienţi. Aust NZJ Med 23(2):168-175, 1993.

Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM: Granulomatoza Wegener: experienţă clinică şi terapeutică prospectivă cu 85 de pacienţi timp de 21 de ani. Ann Intern Med 98:76-85, 1983.

Frankel SK, Cosgrove GP, Brown KK: Vasculita pulmonară a vaselor mici. Chron Respir Dis 2(2):75-84, 2005.

Hoffman GS, Specks U: Anticorpi citoplasmatici antineutrofili. Arthritis Rheum 41(9):1521-1537, 1998.

Solans R, Bosch JA, Perez-Bocanegra C, et al: Sindromul Churg-Strauss: rezultat şi urmărire pe termen lung a 32 de pacienţi. Reumatologie 40(7):763-771, 2001.

Guillevin L, Guittard T, Bletry O, şi colab.: Angiita necrozantă sistemică cu astm: cauze şi factori precipitanţi în 43 de cazuri. Lung 165:165-172, 1987.

Guillevin L, Houng Du LT, Godeau P şi colab.: Constatări clinice şi prognostic ale poliarteritei nodose şi angiitei Churg-Strauss: un studiu pe 165 de pacienţi. Br J Rheumatol 27:258-264, 1988.

Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, et al: Microscopic polyangiitis. Arthritis Rheum 42(3):421-430, 1999.

Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, et al: Factori de prognostic în poliarterita nodosă şi sindromul Churg-Strauss. Un studiu prospectiv pe 342 de pacienţi. Medicine 75(1):17-28, 1996.

Savage CO, Winearls CG, Evans DJ, et al: Poliarterita microscopică: prezentare, patologie şi prognostic. QJ Med 56(220):467-483,

1985.

Adu D, Howie AJ, Scott DG şi colab.: Poliarterita şi rinichiul. QJ Med 62(239):221-237, 1987.

Serra A, Cameron JS, Turner DR şi colab: Vasculita care afectează rinichiul: prezentare, histopatologie şi rezultat pe termen lung. QJ Med 53(210):181-207, 1984.

D'Agati V, Chander P, Nash M, Mancilla-Jimenez R: Idiopathic microscopic polyarterita nodosa: ultrastructural observations on the renal vascular and glomerular lezions. Am J Kidney Dis 7(1):95-110,

1986.

Chumbley LC, Harrison EG Jr, DeRemee RA: Granulomatoză alergică şi angiită (sindromul Churg-Strauss). Raportarea şi analiza a 30 de cazuri. Mayo Clin Proc 52(8):477-484, 1977.

Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, et al: Prevalenţa şi semnificaţia clinică a anticorpilor citoplasmatici antineutrofili în sindromul Churg-Strauss. Arthritis Rheum 52(9):2926-2935, 2005.

Tesar V Rihova Z, Jancova E, şi colab: Strategii de tratament actuale în vasculita renală ANCA-pozitivă-lecţii din studiile europene randomizate. Nephrol Dial Transplant 18(Suppl 5):v2-v4, 2003.

Jayne D: Tratamentul bazat pe dovezi al vasculitei sistemice. Rheumatology (Oxford) 39(6):585-595, 2000.

Jayne D: Actualizare privind studiile Grupului European de Studiu asupra Vasculitei. Curr Opin Rheumatol 13:48-55, 2001.

Cohen Tervaert JW, Stegeman CA, Kallenberg CG: Terapii noi pentru vasculita asociată cu anticorpi citoplasmatici anti-neutrofile. Curr Opin Nephrol Hypertens 10(2):211-217, 2001.

Langford CA, Sneller MC: Terapii biologice în vasculitide. Curr Opin Rheumatol 15:3-10, 2003.

Kallenberg CGM, Tervaert JWC: Noi tratamente ale vasculitei asociate ANCA. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 17:125-129, 2000.

Bartolucci P, Ramanoelina J, Cohen P şi colab: Eficacitatea anticorpului anti-TNF-alfa infliximab împotriva vasculitilor sistemice refractare: un studiu pilot deschis pe 10 pacienţi. Reumatologie 41(10):1126-1132, 2002.

ANORMALITATI VASCULARE PULMONARE

CLAIRE L. SHOVLIN, dr. • JAMES E. JACKSON, MBBS

INTRODUCERE

ARTERIOVENOS PULMONAR

MALFORMATII

Etiologie

Fiziopatologia

Caracteristici clinice

Diagnostic

management

SISTEMICO-PULMONAR

COMUNICAŢII VASCULARE

Anatomie

Tratament

SECHESTRAREA PULMONARĂ

Clasificare

Patogeneza

Caracteristici clinice

Tratament

VARICELE PULMONARE

Diagnostic şi tratament

ANEURISME DE ARTEREA PULMONARĂ

Etiologie şi patogeneză

Diagnostic şi tratament

INTRODUCERE

Anomaliile vasculare pulmonare sunt observate într-o varietate de afecţiuni dobândite şi congenitale. Aceste defecte structurale includ comunicaţiile vasculare care fie sunt limitate la circulaţia pulmonară, cum este cazul malformaţiilor arteriovenoase pulmonare, fie unesc circulaţia sistemică cu cea pulmonară, ca în cazul sechestrului pulmonar. În acest capitol sunt luate în considerare şi dilataţiile anevrismale ale arterei pulmonare şi ale ramurilor acesteia. Deşi toate aceste afecţiuni sunt rare, diagnosticul şi tratamentul lor sunt importante, deoarece multe sunt asociate cu complicaţii care provoacă morbiditate sau mortalitate severă.

MALFORMATII ARTERIOVENOSE PULMONARE

Malformaţiile arteriovenoase pulmonare (PAVM) sunt structuri vasculare anormale care asigură o comunicare directă fără capilare între circulaţia arterială pulmonară şi cea venoasă pulmonară şi, prin urmare, un şunt de la dreapta la stânga (RL). PAVM-urile sunt estimate prin tomografie computerizată toracică (CT) pentru a afecta 38 la 100.000 de persoane (interval de încredere 95% [IC] = 18-76).1 Ele variază în mărime şi complexitate (Fig. 61-1, Fig. 61-2) şi includ, de asemenea, comunicaţii anormale în microvascularizaţia (telangiectasia). Adevăratele şunturi anatomice ale PAVM se disting de obicei de defectele de difuzie-perfuzie care apar la pacienţii cu dilataţii vasculare intrapulmonare secundare sindromului hepatopulmonar, care este descris pe deplin în capitolul 93.

Sângele arterial pulmonar care trece prin aceste şunturi RL ocoleşte alveolele şi astfel nu poate fi oxigenat, ducând adesea la hipoxemie. În plus, absenţa unui pat capilar filtrant permite particulelor să ajungă în circulaţia sistemică, unde se încadrează în alte paturi

capilare, inclusiv în circulaţia cerebrală, rezultând accidente cerebrovasculare embolice şi abcese cerebrale. Este esenţial pentru pneumolog să asimileze datele recente care demonstrează că, indiferent de dimensiunea PAVM, toţi pacienţii cu PAVM evidente la scanarea toracică sunt expuşi riscului de embolii paradoxale. Important, datele recente confirmă, de asemenea, că majoritatea pacienţilor cu PAVM semnificative clinic nu prezintă simptome respiratorii sau hipoxemie profundă. Incidenţa complicaţiilor majore, de obicei neurologice, se apropie de 50% (Tabelul 61-1), cu o incidenţă de aproape 13% a abcesului cerebral şi 27% a accidentului vascular cerebral embolic sau a atacului ischemic tranzitoriu înregistrat în toate seriile. Aceste complicaţii pot fi limitate, dacă afecţiunea de bază este recunoscută şi tratată, cu embolizare, tratamentul de elecţie pentru aproape toţi pacienţii. Analizele risc-beneficiu sunt aproape întotdeauna în favoarea tratamentului, deşi contraindicaţiile ar trebui luate în considerare.

ETIOLOGIE

PAVM-urile sunt cel mai frecvent atribuite afecţiunii vasculare ereditare telangiectaziei hemoragice ereditare (HHT sau sindromul Osler-Weber-Rendu).3 Această afecţiune vasculară este de obicei cauzată de mutaţii ale genei ENG care codifică endoglină (HHT tip 1), genei ACVRL1 care codifică gena ALKAD-41 (tipul HHT) sau ALKAD-21. (polipoză juvenilă/ HHT) - mai multe detalii despre genetica HHT sunt furnizate în secţiunea următoare. În absenţa HHT, PAVM-urile se pot dezvolta sporadic, ca urmare a tratamentelor chirurgicale pentru mai multe forme de boală cardiacă congenitală cianotică complexă4,5 sau după traumatisme.6 PAVM-urile sporadice sunt de obicei unice, iar PAVM-urile multiple ar trebui să ridice suspiciunea specială că există HHT subiacentă.3,7,8.

Telangiectazie hemoragică ereditară

HHT este o tulburare de dezvoltare vasculară moştenită ca trăsătură autosomal dominantă. Studii epidemiologice atente dezvăluie o incidenţă reală de 1 la 5000 până la 8000 în Franţa, Danemarca şi Japonia9-11: afecţiunea este supusă unei subraportari la bărbaţi, grupuri socio-economice inferioare şi zone geografice.12 Prevalenţe mai mari sunt descrise în comunităţi izolate. (HHT1), cu 85% dintre purtătorii mutaţiei ENG care demonstrează şunturi RL la ecocardiografia cu contrast.15

Caracteristici clinice şi diagnostic. Majoritatea persoanelor cu HHT au sângerări nazale, dar sunt adesea minim simptomatice. Telangiectaziile cresc odată cu vârsta: până la vârsta de 16 ani, 71% dintre indivizi vor fi dezvoltat vreun semn de HHT, crescând la mai mult de 90% până la vârsta de 40 de ani.3,16.

Pentru a permite un nivel ridicat de suspiciune clinică fără a duce la supradiagnostic, au fost elaborate criterii de diagnostic internaţionale de consens pe baza a patru constatări: (1) sângerări nazale recurente spontane, (2) telangiectazii mucocutanate, (3) implicare viscerală şi (4) o rudă de gradul I afectată (Tabelul 61-2, când sunt prezente trei criterii HHT definite; 17). cu două criterii, cel mai frecvent antecedente familiale şi sângerări nazale, „suspectat

Aproximativ

Criterii Frecvenţă (%) Comentariu

MAV, malformaţii arteriovenoase (pot apărea şi în locuri care nu sunt enumerate mai sus, cum ar fi pancreasul).

HHT" este diagnosticat. Cu un singur criteriu, de obicei sângerări nazale spontane, la un pacient fără antecedente familiale şi nici o rudă de gradul I a unui pacient cu HHT şi fără semne de boală, diagnosticul de HHT este „putin probabil". O problemă crucială pentru familii (şi practicieni medicali) este că niciun copil al unui pacient cu HHT nu poate fi informat că el sau ea nu are HHT, cu excepţia cazului în care copilul a avut un diagnostic molecular care demonstrează că el sau ea nu a moştenit mutaţia genei care provoacă HHT pentru acea familie.

Genetica si Patogeneza. HHT este o afecţiune eterogenă genetic. Au fost identificate trei gene asociate bolii. HHT1 este cauzată de mutaţii în ENG, care codifică endoglină,18 şi HHT tip 2 (HHT2) de mutaţii în ACVRL1, care codifică activin receptor-like kinaze (ALK-1).19 Mai rar, mutaţiile în SMAD4 provoacă HHT, de obicei în asociere cu polipoza juvenilă/HHT20. proteină morfogenetică (BMP) 9.21 Există cel puţin două gene suplimentare neidentificate care pot provoca HHT clasic, adică HHT3 pe cromozomul 5q între D5S2011 şi D5S2490 şi HHT4 pe cromozomul 7p între D7S2252 şi D7S510.22,23

O serie de dovezi indică faptul că mutaţiile HHT au ca rezultat o alele nefuncţionale şi o haploinsuficienţă, ceea ce duce la o lipsă de proteine suficiente pentru funcţionarea normală. Cele mai evidente mutaţii care nu vor genera o proteină includ ştergeri întregi de gene, mutaţii de codon de pornire şi mutaţii fără ARN mutant detectabil. În plus, majoritatea mutaţiilor raportate în baza de date cu mutaţii HHT duc la codoni de terminare prematură, indicând faptul că speciile de ARN mutante vor suferi dezintegrare mediată de nonsens.24 Deşi au existat sugestii că telangiectaziile/MAV se pot dezvolta în locurile în care a existat o „a doua lovitură" genetică, se crede că în majoritatea, dacă nu toate cazurile, HHT rezultă din haploinsă.

Corelaţii fenotip-genotip. MAV pulmonare sunt mai frecvente la pacienţii fie cu HHT1 (ENG) fie cu polipoză juvenilă/HHT (SMAD4) decât la HHT2 (mutaţii ACVRL1).25-29 O constatare caracteristică este că diferiţi membri ai aceleiaşi familii HHT prezintă modele diferite de boală. Date recente au identificat o genă modificatoare care face ca PAVM să fie mai probabil.30 Deşi a existat o sugestie iniţială că severitatea generală a bolii este mai mare în HHT1 decât HHT2,29 acest studiu a fost anterior recunoaşterii hipertensiunii pulmonare (vezi mai târziu) şi, într-o serie ulterioară, nu a existat nicio diferenţă în ceea ce priveşte mortalitatea la 90 de luni.25

Baza celulară. Genele mutante în HHT codifică proteine care mediază semnalizarea de către superfamilia factorului de creştere transformator-fi (TGF-P). Liganzii de superfamilie, cum ar fi TGF-P, activinele şi BMP-urile afectează creşterea şi diferenţierea celulară prin cascade de transducţie a semnalului de la complexele receptorilor transmembranari. Endoglina este un co-receptor relativ specific endotelial pentru complecşii receptori multipli din superfamilie TGF-P.31,32 ALK-1 reprezintă un receptor de tip I specific endotelial care aparţine structural şi mecanic ramului BMP a receptorilor de tip I.33 ALK-1 se poate asocia cu cel puţin doi receptori TPRI, BMPR de tip II4. TPRII se poate asocia cu doi receptori diferiţi TGF-P de tip I din celulele endoteliale (TPRI [cunoscut şi ca ALK-5] sau ALK-1), activând diferite căi Smad şi, aparent, ducând la răspunsuri opuse celulelor endoteliale în termeni de proliferare, migrare şi proangiogenic sau antiangiogenic, conceptul de expresie a genei hipoteliale. prin care mutaţiile HHT modifică receptorul TGF-P de tip I endotelial predominant, calea Smad şi în cele din urmă răspunsul celulei endoteliale35-38; şi modele care încorporează BMP9 şi BMP10, care sunt liganzi specifici ALK-1 care pot lega, de asemenea, endoglină.39-44 Probabilitatea ca BMP9 să fie ligandul care contribuie la patogenia HHT a crescut odată cu identificarea recentă a unui sindrom asemănător HHT cauzat de mutaţiile BMP9.21 Cum mutaţiile genei bolii conduc la patologia vasculară dificil de descoperit. Atenţia se concentrează acum pe răspunsurile vasculare aberante la stimulii angiogeni induşi de leziuni; în acest context, genele mutante din HHT par să ducă la incapacitatea unui vas de sânge de a se maturiza corespunzător.45-48

Şunturi cavipulmonare. La pacienţii non-HHT, PAVM se dezvoltă în mod obişnuit la cei care au suferit tratamente chirurgicale pentru mai multe forme de boală cardiacă congenitală cianotică complexă, care rezultă în anastomoze între vena cavă superioară (SVC) şi vena cavă inferioară (IVC) şi arterele pulmonare. Cu ajutorul angiografiei, PAVM-urile au fost detectate la 31% dintre pacienţii cărora li s-au efectuat anastomoze Glenn clasice, după o urmărire medie de 6,8 ani.4

Incidenţa MAVV creşte substanţial dacă sunt incluse MAV microscopice detectabile prin ecocardiografie cu contrast49; în plus, şuntarea arteriovenoasă microscopică se poate dezvolta în decurs de 2 ore de la procedură.50 Unii au sugerat că, în urma anastomozei cavopulmonare bidirecţionale superioare (procedura Kawashima, în care aproape tot sângele venos, cu excepţia fluxului sanguin venos hepatic este redirecţionat către arterele pulmonare), dezvoltarea şunturilor intrapulmonare funcţionale poate fi universală. Angiografia prin rezonanţă magnetică (RM) cu contrast se conturează ca o modalitate de evaluare utilă pentru aceşti pacienţi.51

Caracteristica etiologică cheie pare să fie calea urmată de fluxul venos hepatic, deoarece PAVM-urile se dezvoltă în plămâni care nu primesc retur venos hepatic sau nu primesc retur venos hepatic minim, şi regresează dacă fluxul sanguin venos hepatic către plămân este restabilit. 3,34 ng/mL P < 0,001) (în care numai SVC, nu IVC, sângele este direcţionat

către plămâni), dar nu după procedurile Fontan (n = 13) (în care atât SVC cât şi IVC sângele este direcţionat către plămâni). studiul.55

FIziopatologie

Baza anatomică

Sunt recunoscute atât PAVM macroscopice (vezi Fig. 61-1), cât şi microscopice sau difuze. În PAVM simple, un anevrismal

Figura 61-3 Histopatologia unei malformaţii arteriovenoase pulmonare care s-a rupt în timpul sarcinii. Observaţi locul de ruptură (săgeţi înguste) la marginea inferioară şi regiunea de proliferare fibroasă a intimalei endoteliale (săgeată groasă). (Shovlin CL, Sodhi V, McCarthy A, şi colab.: Estimări ale riscurilor materne ale sarcinii pentru femeile cu telangiectazie hemoragică ereditară: abordare sugerată pentru serviciile de obstetrică. Br J Obstet Gynaecol 115:1108-1115, 2008.)

sacul venos este alimentat de o singură arteră şi drenat de o singură vână. În PAVM-urile complexe, un grup de saci venoşi sunt alimentaţi de mai multe vase care decurg din ramurile arterei pulmonare segmentare sau subsegmentare adiacente şi care drenează în vene multiple.56-58 Ele pot fi discrete (ceea ce este mai frecvent) sau difuze când este implicat un singur segment59 sau fiecare segment al unuia sau mai multor lobi60. Sacii se caracterizează prin pereţi de diferite grade de grosime, chiar şi pe segmente relativ scurte, cu adventiţie dezorganizată. Se observă subţierea medială, dar sunt de asemenea proeminente zonele de îngroşare focală cu ţesut de elastină abundent şi o contribuţie variabilă a celulelor musculare netede (Fig. 61-3).44,61.

PAVM se dezvoltă ocazional în perioada prenatală sau perinatală şi sunt prezente în timpul copilăriei. Într-o serie de 44 de copii (vârsta medie 10,3 ani, intervalul de la 1 la 18 ani), 20 (45%) au avut PAVM detectate prin studii de screening.62 PAVM-urile cresc în dimensiune în timpul pubertăţii, la femeile în timpul sarcinii63 şi în prezenţa hipertensiunii venoase pulmonare secundare stenozei mitrale sau regresiei ventriculare stângi64. 65 iar în rare ocazii a fost descrisă regresia spontană permanentă.66

Atribute fiziologice în repaus

Shunt de la dreapta la stânga. PAVM-urile oferă un şunt RL anatomic, proporţia debitului cardiac folosind căile de şunt (fracţia de şunt) variind foarte mult, dar ajungând până la 60% în cazurile severe. În serii timpurii, fracţiile medii de şunt RL 67-71 au fost în general mai mari (23% până la 38%) decât au fost găsite în rapoartele ulterioare (8% până la 13%),72-74 în care diagnosticul mai devreme a avut loc datorită procedurilor de screening mai energice. Po2 arterial şi saturaţia arterială în oxigen (So2) sunt invers legate de mărimea fracţiunii de şunt RL.75,76

Contribuția nepotrivirii ventilație-perfuzie la hipoxemia arterială în PAVM este mică, cu excepția pacientului ocazional cu boală pulmonară coexistentă semnificativă.

Compensațiile pentru hipoxemie au, de obicei, un mare succes. Adaptările cronice includ eritrocitoza secundară care păstrează conținutul de oxigen arterial.77-79 Răspunsurile acute utilizează debitul cardiac crescut prin frecvența cardiacă (pentru scăderi acute ale conținutului de oxigen arterial, de exemplu, în picioare)78 și volumul vascular cerebral.

Hemodinamica pulmonară. Absența unei rețele microvasculare de vase capilare în PAVM înseamnă că rezistența vasculară pulmonară (PVR) a PAVM este mai mică decât cea a plămânului normal din jur. Efectul asupra PVR global depinde de proporția debitului cardiac care curge prin canalele de șunt. Într-un studiu pe opt pacienți cu PAVM cu fracțiuni mari de șunt RL (medie 31% ± 4% [eroare standard]), PVR medie a fost de 0,33 ± 0,08 mm Hg/L/min (normal 0,5 până la 1,3 mm Hg/L/min) și presiunea în artera pulmonară (Ppa) a fost de 14 mm Hg ± 1,6 mm Hg/l/min. respectiv.67 PVR a fost scăzută, în ciuda Ppa normală, deoarece fluxul sanguin pulmonar total a fost ridicat (8 ± 0,8 L/min [160% din predict]). În studiile ulterioare cu fracții medii de șunt RL mai mici (8,5% până la 11,5%), presiunile sistolice și diastolice pulmonare medii au fost în intervalul normal72,74,81, iar studiile recente s-au concentrat pe prezența ocazională a hipertensiunii pulmonare coexistente82-89 (vezi secțiunea despre hipertensiunea pulmonară legată de HHT).

Funcția pulmonară. Capacitatea vitală este în general normală.68-72 Nu există obstrucție a fluxului de aer decât dacă este prezentă o a doua patologie, cum ar fi astmul sau BPOC.68,77 În cazul șunturilor RL mari (>20%), capacitatea de difuzare a monoxidului de carbon (Dlco) este adesea redusă moderat (71% până la 78%),68,71, dar este mai mică, egală sau mai mică de pacienți. mai mare de 90% din prognozat (interval interquartil, 76% până la 100%).72 Pacienții cu cele mai mici valori Dlco au, în general, malformații vasculare extinse și mici.

Consecințele fiziologice ale posturii și exercițiului

Postură. PAVM-urile sunt mai frecvente în lobii inferiori decât în lobii superiori.8,68 Prin urmare, din motive gravitaționale, fracția de șunt tinde să crească atunci când pacienții se ridică în picioare; într-un studiu, șuntul RL a crescut de la 28,7% la 39% la opt pacienți în picioare.69 În consecință, saturația arterială de oxigen scade. La 257 de pacienți raportați recent, 75 (29%) au demonstrat ortodeoxie cu o scădere a saturației de oxigen de cel puțin 2% în picioare.78 Aceasta a fost însoțită de o tahicardie ortostatică, cu o creștere a pulsului ajustată în funcție de vârstă de 0,79 min-1 la 1% scădere a SO2 arterială (P < 78,001).

Exercita. În plămânul sănătos în timpul efortului, PVR scade la jumătate din valoarea sa în repaus, atribuită dilatației și recrutării vaselor în patul capilar pulmonar. Efectele exercițiului asupra hemodinamicii pulmonare la un pacient afectat de PAVM depind de modificarea rezistenței vasculare prin canalele de șunt în raport cu

modificarea rezistenţei canalelor normale. Într-un grup de opt pacienţi cu PAVM cu hipoxemie arterială severă la efort (saturaţie arterială de oxigen 74% ± 3%), a existat o creştere excesivă a fluxului sanguin pulmonar total (142% din estimat) în raport cu consumul de oxigen observat (V O2), rezultând, la rândul său, o livrare tisulară mai mare decât cea estimată la efort67.

Modificarea saturaţiei arteriale de oxigen de la repaus la efort depinde atât de modificarea fracţiei de şunt, cât şi de scăderea saturaţiei de oxigen venos mixt la efort. Pentru pacienţii cu PAVM, în general, scăderea saturaţiei arteriale în oxigen (repaus la efort) a fost în medie de 6% pentru şunturile medii mai mari de 30%, 67'70 3% pentru şunturile medii de 20% până la 25%, 68'70'72 şi 1% până la 2% pentru şunturile medii mai mici de 12%.

În general, eficienţa schimbului de gaze în ceea ce priveşte echivalentul ventilator (Ve/Vo2) este anormal de ridicată la efort; valorile observate sunt direct legate de şuntul RL de efort şi invers legate de saturaţia arterială de oxigen la efort.67'80

Capacitatea de muncă este bine păstrată la pacienţii cu PAVM, chiar şi atunci când saturaţia arterială de oxigen în timpul efortului este mai mică de 80%.72'80 Răspunsurile adaptive sunt pierdute în urma corectării hipoxemiei.77'80'90 Într-un studiu recent, în ciuda So2 arterial mai mare, pacienţii trataţi au obţinut rate de lucru similare şi consum de oxigen de vârf similar80. şi, în multe cazuri, în acelaşi punct pe diagrama puls de oxigen de vârf/rată de lucru.80

Hipertensiune pulmonară

Hipertensiunea pulmonară a fost recunoscută la un număr de pacienţi cu HHT.81-89 Cauzele hipertensiunii pulmonare în HHT sunt diverse, ca şi în populaţia normală. Două forme de hipertensiune pulmonară predomină în HHT: hipertensiunea pulmonară adevărată şi hipertensiunea pulmonară postcapilară observată în contextul insuficienţei cardiace cu debit mare secundară MAV hepatice, o formă potenţial reversibilă de hipertensiune pulmonară. Se observă, de asemenea, imagini mixte.81 Frecvenţa hipertensiunii pulmonare şi a MAV hepatice diferă în funcţie de genotipul HHT: hipertensiunea pulmonară şi MAV hepatice sunt mai frecvente în HHT tip 2 — datorită mutaţiilor ACVRL1 — decât în alte forme de HHT.86'88

Prevalenţa generală a hipertensiunii pulmonare în HHT este relativ scăzută. Studiile pe cateter pe un grup de 143 de pacienţi cu PAVM/HHT supuşi embolizării PAVM, au identificat valori pentru media Ppa de 13 (11 până la 16) mm Hg, în comparaţie cu valorile normale de 7 până la 19 mm Hg.81 În timp ce media PPA a depăşit 20 mm Hg la 9 din 143 de pacienţi, doar 9 din 143 de pacienţi prezentau hipertensiune arterială, numai din alte unităţi pulmonare 26 %) valori medii Ppa care depăşesc 35 mm Hg.89 Într-un studiu ecocardiografic pe 68 de pacienţi cu HHT (cu vârste cuprinse între 19 şi 84 [media 51] ani), valorile estimate ale PPA sistolice (40 până la 58 mm Hg) au fost peste limitele normale la 9 (20,5%).

CARACTERISTICI CLINICE

Simptome respiratorii

Dispneea. Dispneea este simptomul respirator cel mai frecvent raportat de pacienţii cu PAVM, dar acesta este prezent în mai puţin de 50% din toate cazurile (vezi Tabelul 61-1) şi poate să nu fie apreciat decât după ce afecţiunea a fost tratată. Într-o serie de 219 pacienţi consecutivi, dispneea simptomatică a fost, în general, prezentă numai atunci când saturaţiile arteriale de oxigen în repaus au fost mai mici de 80%.74'81 Trei studii ulterioare nu au arătat nicio relaţie între So2 arterial şi dispnee auto-raportată (N = 165, So2 arterial 78,5%-99% în timpul testării cardiopulmonare 77 = 99%); 21, So2 arterial 80%-96%);78 sau auto-raportat în timpul zborului (N = 99; So2 arterial 85%-99%).91 Niciunul dintre cei 75 de pacienţi consecutivi care au demonstrat ortodeoxie nu a raportat platypnee (dispnee în picioare).78

Hemoptizie. Vasele fragile din HHT ar trebui să fie mai predispuse la hemoragie decât vasele pulmonare normale, dar, în mod surprinzător, hemoptizia şi hemotoraxul sunt caracteristici relativ rare pentru PAVM (vezi Tabelul 61-1), cu două excepţii importante: (1) cu o aport de sânge arterial sistemic spontan sau postembolizat la sacii PAVM,572 şi (29) asociate cu pregnanţă (57'29)'9. modificări.61'63 Ambele afecţiuni plasează pacienţii la un risc mai mare de hemoragie de la PAVM, care poate fi masivă şi pune viaţa în pericol.

Dureri în piept. Durerea toracică pleuritică de etiologie incertă poate fi descrisă la până la 10% dintre pacienţii cu PAVM (vezi Tabelul 61-1). Asociaţiile PAVM sunt probabil să fie supraestimate, totuşi, în serii care nu corectează părtinirea de constatare a detectării accidentale a PAVM în urma scanărilor CT bazate pe protocol pentru suspiciunea de embolie pulmonară.

Accident vascular cerebral şi abces cerebral

PAVM prezintă un risc substanţial pentru pacienţi din cauza embolilor paradoxale care conduc la abces cerebral sau accident vascular cerebral ischemic93, aşa cum a fost raportat în mod repetat în proporţii mari de pacienţi din seriile istorice (vezi Tabelul 61-1). 7,8% până la 9%74'96, iar pentru accidentul vascular cerebral ischemic au fost de 11,3% (Fig. 61-4).74 Riscurile relative în comparaţie cu populaţiile de control au fost deosebit de mari la adulţii tineri.74

Studii mici care utilizează analize univariate au sugerat că complicaţiile neurologice au fost mai frecvente la pacienţii cu PAVM mai severe, definite fie de dimensiunea PAVM97, fie de caracteristicile difuze.59 Evenimentele embolice paradoxale sunt mai frecvente la pacienţii cu şunturi ecocardiografice de contrast de grad mai mare care sunt mai probabil asociate cu PAVM vizibile observate pe CTAM98. shunturi, există puţine dovezi că riscul de accident vascular cerebral este influenţat substanţial de creşterea suplimentară a dimensiunii şuntului74'76 sau de factorii de risc convenţionali de accident vascular cerebral (fumat, hipertensiune arterială, diabet zaharat, fibrilaţie atrială şi hipercolesterolemie).

Cel mai puternic factor de risc pentru accidentul vascular cerebral ischemic în prezenţa PAVM pare să fie deficitul de fier, riscul de accident vascular cerebral scăzând cu 0,96 pentru fiecare creştere cu 1 pmol a fierului seric.76 Agregarea trombocitară exuberantă la 5HT a fost propusă ca o legătură mecanicistă. Ppa74'76 şi, odată ajustată pentru PPa, marginal mai frecventă la pacienţii cu So2.76 arterial inferior

Pentru abcesul cerebral, au existat asocieri puternice cu genul masculin şi microorganismele dentare74; odată ajustată pentru sexul masculin, a existat şi o asociere între So2 arterial inferior şi abcesul cerebral.74

Alte evenimente neurologice

Un exces de migrenă a fost observat pentru prima dată la populaţiile cu HHT.99,100 Mai multe studii au demonstrat acum că riscul de migrenă la pacienţii cu HHT este aproximativ dublat dacă au PAVM101-106 şi există dovezi că migrenele se îmbunătăţesc după tratamentul cu PAVM.

Sarcina

Sarcina prezintă riscuri specifice pentru femeile cu PAVM,61,63,108-111 inclusiv pentru femeile care au fost tratate pentru PAVM.61 Într-un studiu de 484 de sarcini la femei cu HHT şi PAVM, 1% dintre sarcini (95% CI, 0,13% până la 1,9%) au fost cauzate de decese materne PAVM61. (1% din sarcini; 95% CI, 0,1% până la 1,9%),61 hemoragie cerebrală61 şi embolii pulmonare. La patru femei, severitatea PAVM asociate cu hemoragia care pune viaţa în pericol a putut fi evaluată: două aveau PAVM mici asociate cu saturaţii normale de oxigen arterial şi şunturi RL aproape normale; niciuna nu a avut dovezi de hipertensiune pulmonară.61 La femeile care au experimentat un eveniment care pune viaţa în pericol, conştientizarea anterioară a HHT sau a unui diagnostic de PAVM a fost asociată cu o supravieţuire îmbunătăţită (P = 0,04).61

DIAGNOSTIC

Cazurile clasice de PAVM cu şunturi RL mari sunt uşor de diagnosticat din cauza cianozei, bâtelor, bătăturii vasculare şi radiografiilor toracice caracteristice care prezintă mase lobulate şi artere de alimentare dilatate şi vene drenante. Totuşi, detectarea PAVM-urilor mai mici necesită adesea un grad ridicat de suspiciune clinică.

Imagistica

Aspectul clasic al unui PAVM la radiografia toracică, CT toracic şi angiografia pulmonară cu cateter constă dintr-un nodul de ţesut moale, rotunjit, circumscris de orice dimensiune, asociat cu vase mari de hrănire şi drenare (vezi Fig. 61-1, eFig. 61-1). PAVM-urile complexe sunt în general mai puţin bine definite, deşi elementele nodulare rotunjite asociate cu artere de alimentare proeminente şi vene de drenaj sunt de obicei evidente (eFig. 61-2). Leziunile difuze care implică segmente pulmonare întregi sunt văzute ca o zonă de opacitate crescută

generalizată, cu o proeminenţă marcată a marcajelor vasculare, dar fără noduli discreti. Înainte de 2007, exista o opinie larg răspândită că singurele PAVM cu semnificaţie clinică aveau dimensiuni ale arterelor de alimentare mai mari de 3 mm, iar obiectivele multor programe de screening reflectau acest lucru. Datele prezentate în această epocă au fost că radiografia toracică a fost anormală în 60% până la 90% din cazuri.68,72,112 Se anticipează că frecvenţa radiografiilor frontale standard pozitive va scădea şi mai mult pe măsură ce sunt căutate PAVM mai mici (eFig. 61-3), în conformitate cu recunoaşterea că acestea sunt o cauză importantă a complicaţiilor neurologice,974,76,974.

CT toracic, fără mediu de contrast intravenos, demonstrează de obicei anatomia PAVM-urilor şi a vaselor lor de alimentare56'57'113 (vezi eFigurile 61-1C, 61-2C-F, 61-3C şi 61-4C, D, G şi H; vezi şi eFig. 18-15)'; sarcina de radiaţii este mult redusă, iar rezoluţia îmbunătăţită prin utilizarea protocoalelor CT multislice mai noi, care limitează expunerea la raze X la o singură scanare scurtă a respiraţiei şi care permit reconstrucţii multiplanare elegante ale imaginilor (vezi eFig.18-15). Imagistica RM a fost mai puţin eficientă decât CT sau angiografia pulmonară în detectarea PAVM-urilor mici cu flux sanguin rapid.114 Cu toate acestea, metodologia se îmbunătăţeşte115 şi această modalitate are avantajul că nu oferă nicio expunere la radiaţii. Dar frecvenţa utilizării sale poate să nu crească, deoarece atenţia se concentrează pe identificarea PAVM-urilor mici evidente în CT, dar semnificative clinic (vezi şi Capitolul 18). Acolo unde există dificultăţi în interpretarea structurilor vasculare dilatate şi aparente, confirmarea şuntării RL poate fi utilă. O revizuire picturală recentă evidenţiază „mimările" anatomice ale PAVM.58

Măsurarea şunturilor de la dreapta la stânga

În mod clasic, şunturile RL au fost calculate prin măsurarea Po2 arterială la un pacient care respira oxigen 100% şi prin măsurarea distribuţiei albuminei macroagregate 99mTc la plămân şi rinichi. Măsurătorile şunturilor RL prin oricare dintre aceste metode pot confirma un diagnostic suspectat din motive clinice şi pot furniza date utile de urmărire, dar niciuna nu este acum utilizată în general pentru diagnosticarea sau urmărirea PAVM-urilor.

Ecocardiografie cu contrast. Metoda de ecocardiografie cu contrast (CE; sinonim „echo-bubble") demonstrează şunturile intrapulmonare prin urmărirea tranzitului circulator al microbulelor generate de materialul de ecocontrast injectat intravenos. Prin urmare, microbulele observate în inima stângă ar trebui să fie rezultatul unui şunt RL, fie cardiac (cel mai frecvent un foramen oval permeabil), fie pulmonar. De obicei, cu un şunt intrapulmonar, cum ar fi un PAVM, numărul de bule din inima stângă creşte după câteva secunde (Fig. 61-5 şi Video 61-1). Intrarea bulelor nu este afectată de ciclul cardiac sau de respiraţie şi, deşi este uşor influenţată de o manevră Valsalva, aceasta este într-un mod mai subtil la modificările observate cu un foramen oval permeabil.

CE detectează în mod constant mai multe şunturi intrapulmonare RL la pacienţii cu HHT decât orice altă modalitate de screening pentru PAVM.116-125 Pot rezulta rezultate fals negative, dar rapoartele timpurii care demonstrează sensibilitate ridicată fără încărcătură

de radiaţii au condus la recomandările ghidurilor actuale de utilizare a CE ca metodă de primă linie pentru screeningul PAVM.118.

Prezenţa unui şunt pozitiv prin ecocardiografie nu înseamnă că va fi găsită un PAVM macroscopic. Proporţii apreciabile din populaţia generală prezintă şunturi intrapulmonare; într-un studiu timpuriu, şunturile intrapulmonare au fost găsite la 5 din 19 subiecţi sănătoşi la care contrastul a fost injectat direct în artera pulmonară, ocolind astfel orice şunt intracardiac. rezultate fals-pozitive în care PAVM nu au fost identificate prin angiografia ulterioară, considerată a fi „standardul de aur" pentru detectarea PAVM.112,119,123 Pentru pacienţii cu mutaţii ale endoglinei, un studiu CE pozitiv a furnizat doar o valoare predictivă pozitivă pentru un PAVM tratabil de 36,3%.15

În mod liniştitor, în studiile de cercetare bazate pe HHT, nu au fost găsite PAVM tratabile la indivizii cu studii CE negative, deşi acestea au reprezentat în medie doar 39% dintre indivizii examinaţi.119-125 Într-un studiu al pacienţilor stratificaţi prin mutaţii HHT, 85% dintre cei cu mutaţii ale endoglinei şi 35% dintre cei cu mutaţii ACVRL15 pozitive au prezentat mutaţii ACVRL15.

Grupurile de specialişti au încorporat sisteme de clasificare pentru a examina dacă PAVM semnificative din punct de vedere clinic ar putea fi excluse de studiile CE pozitive cu grad scăzut (vezi Fig. 61-5). Gradele largi ale severităţii şuntului CE variază de la gradul 1 (găsit la cel puţin 7% până la 8% din populaţia generală15,120,121), până la gradele 3 şi 4, care sunt mai frecvent asociate cu PAVM vizibile observate pe CT (vezi Fig. 61-3) şi complicaţii neurologice. 530 (51%) au avut un şunt CE pozitiv, dar nu a existat un risc crescut de accident vascular cerebral la pacienţii cu şunturi de gradul 1 (<30 microbule pe cadru).98 Pentru pacienţii cu şunturi de gradul 2 (30 până la 100 microbule per cadru) sau grad 3 (>100 microbule per cadru), evenimentele de şunturi cerebrale sau abscese cerebrale 48 au fost 48. (P = 0,03) şi 10,4 (P = 0,002), respectiv.98 În general, odată cu creşterea gradului de anomalie pe CE, probabilitatea de a găsi un PAVM pe CT şi riscul de evenimente embolice creşte.

Screeningul Pacienţilor

Importanţa programelor de screening pentru HHT este evidenţiată de proporţiile mari de pacienţi cu HHT/PAVM care nu sunt diagnosticaţi în momentul accidentului vascular cerebral ischemic indus de PAVM sau al abcesului cerebral (într-o serie, 66,7% şi respectiv 64,3%).74

Modalităţile de screening diferă între centrele PAVM, în funcţie de expertiza instituţiei. Comun tuturor programelor sunt politicile de minimizare a sarcinii radiaţiilor într-o populaţie adesea tânără şi de a avea un ecran sensibil pentru a detecta toate PAVM semnificative clinic şi tratabile: alegerea studiului este de obicei CT toracic sau CE. Cu noile generaţii de scanere CT toracice multislice, diagnosticarea PAVM-urilor semnificative clinic poate fi făcută eficient şi rapid folosind o scanare cu o singură respiraţie. Multe unităţi PAVM specializate cu o experienţă extinsă în CE folosesc CE ca ecran de primă linie pentru

PAVM, rezervând expunerea la radiaţii a CT pentru pacienţii cu şunt CE pozitiv şi, în unele cazuri, cu şunt CE de o anumită severitate. În alte instituţii, CE nu este utilizat în mod obişnuit, deoarece majoritatea studiilor CE dau rezultate pozitive (a se vedea discuţia anterioară) şi din cauza incertitudinii cu privire la faptul dacă datele publicate oferă suficientă încredere pentru a reţine un CT, având în vedere variabilitatea şunturilor detectate de CE cu postură, manevre Valsalva şi studii repetate. angiografie la sedinte de embolizare terapeutica.

MANAGEMENT

O analiză recentă a bazei de date Cochrane a concluzionat că studiile de control randomizate de embolizare a PAVM nu au fost efectuate din considerente etice, dar că datele acumulate din studii observaţionale sugerează că embolizarea reduce morbiditatea.126

Embolizare

Embolizarea percutanată transcateter, care a fost introdusă în 19 78,127,128 este acum tratamentul de elecţie pentru marea majoritate a pacienţilor.57,66,113,129-140, Vasele sunt luate în considerare pentru embolizare atunci când sunt susceptibile de tratament, de obicei mai mari de 2 până la 3 mm în diametru. Tehnica embolizării la instituţia noastră a fost descrisă anterior.66 Procedura se efectuează cu profilaxie antibiotică administrată în doză unică cu 1 oră înainte de angiografie. Prin abord venos femural, sub anestezie locală, angiografia pulmonară este efectuată mai întâi utilizând un cateter tip coadă, care este apoi schimbat cu o teacă dreaptă lungă de 6 franceză şi o combinaţie de cateter 5-francez. Vasele de alimentare ale PAVM-urilor sunt cateterizate selectiv la rândul lor şi sunt obturate la joncţiunea dintre arteră şi sacul venos cu dopuri metalice detaşabile şi/sau bobine (eFigurile 61-4C-H şi 61-5).

Dopurile vasculare Amplatzer devin rapid agentul preferat pentru embolizarea PAVM.131-133 Acestea au o serie de avantaje importante faţă de bobine, inclusiv capacitatea de a oclude vasul de hrănire la un PAVM la gâtul sacului venos, capacitatea de a oclude arterele de alimentare cu diametru mare (măsurând până la 12 mm cu un singur dop de alimentare cu un număr de 12 mm). a PAVM-urilor poate fi embolizată într-o singură sesiune (reducerea expunerii la radiaţii) şi capacitatea de a se oclude pe o lungime mai scurtă a vasului, reducând astfel probabilitatea de ocluzie a vaselor care alimentează plămânul normal.107

Rezultat pe termen lung. Rezultatele anatomice pe termen lung ale embolizării transcateterului au fost evaluate de mai multe centre. După embolizare, şuntarea reziduală prin vasele de alimentare arteriale netratabile (<2 până la 3 mm diametru) este frecventă (vezi eFig. 61-4H). În plus, PAVM-urile tratate pot recanaliza şi/sau reperfuza.57,113,132-135,138 Factorii asociaţi cu reperfuzie includ un număr scăzut de spirale, spirale supradimensionate, plasarea proximală a spiralelor şi alterarea hemodinamicii pulmonare (dezvoltarea hipertensiunii pulmonare sau prezenţa unor MAV hepatice la pacienţii cu PAVM-13192). arterele de alimentare cu diametrul mai

mic de 3 mm au fost embolizate74, 70% aveau boală reziduală, o constatare susţinută de alte studii (eTabelul 61-1).104,129,130. S-a recomandat utilizarea tomografiei pentru o urmărire de 6 luni şi de la 1 la 3 ani,118, dar o serie de radiaţii pune sub semnul întrebării această povară113 recent documentată. 246 de pacienţi cu PAVM cu HHT, scanări CT au reprezentat 46% din doza medie efectivă cumulativă (CED).

Rezultatul fiziologic. Îmbunătăţirea substanţială a saturaţiei de oxigen este regula pentru pacienţii cu preembolizare

eTabel 61-1 Rezultate fiziologice pre- şi postembolizare din centrele care tratează un număr mare de pacienţi cu malformaţii arteriovenoase pulmonare

hipoxemie (vezi eTabel 61-1),71,77,81,129,138-140 cu un efect redus asupra altor măsurători ale funcţiei pulmonare.68,72,75 Resetarea mecanismelor compensatorii; scăderea hemoglobinei restabileşte conţinutul de oxigen arterial la nivelurile de dinainte de embolizare.77 Volumul şi debitul cardiac scad, de asemenea, după tratamentul PAVM90, iar consumul de oxigen la efort maxim este neschimbat.80

Rezultatul clinic. În mod deloc surprinzător, capacitatea de efort, care este adesea relativ nedeteriorată înainte de embolizare,81 se îmbunătăţeşte doar într-un subgrup de pacienţi.75 Boala cardiopulmonară concomitentă a fost un predictor de îmbunătăţire într-o serie de 98 de pacienţi trataţi.77 Mai multe studii au demonstrat acum eficacitatea clinică a embolizării în îmbunătăţirea riscului de accident vascular cerebral/abces142074 şi reducerea prevalenţei12074 a migrenei.

Riscuri de embolizare

În mâinile experţilor, embolizarea este eficientă şi complicaţiile sunt rare, chiar dacă procedura nu este lipsită de riscuri. Serii succesive evidenţiază o curbă de învăţare, iar seriile mai mici au rate mai mari de complicaţii. Cea mai frecventă complicaţie este pleurezia tranzitorie la până la 10% dintre pacienţi, în special cei cu PAVM periferice. Rate mai mari sunt observate la pacienţii cu PAVM difuze.59 Mecanismul pleureziei este necunoscut, dar pare să nu aibă legătură cu infarctul pulmonar.68,72 Angina este rară şi este atribuită embolilor tranzitorii cu bule de aer şi a fost redusă de progresele tehnice raportate în serii ulterioare. Există raportări ocazionale de complicaţii neurologice pe termen lung după embolizare datorate embolilor paradoxale.141

Expunerea la radiaţii. Date noi demonstrează că protocoalele utilizate în prezent pot avea ca rezultat niveluri de expunere la radiaţii care ar fi clasificate ca dăunătoare.137 Într-un studiu cu un singur centru pe 246 de pacienţi cu PAVM (vârsta medie de 53 de ani), CED medie pe o perioadă de 11 ani a fost de 51,7 mSv, iar CED a depăşit 100 mSv la 26% din procedurile de intervenţie (1%). CED.137

Dezvoltarea aportului arterial sistemic. Riscul de hemoptizie masivă din sacii PAVM care persistă după embolizare şi care dobândesc o aport sanguin colateral arterial sistemic a fost evidenţiat pentru prima dată într-o serie mică publicată în 1998.92 Având în vedere importanţa cunoscută a comunicaţiilor pulmonare-bronşice (vezi Comunicaţiile vasculare sistemice la pulmonare), este de aşteptat ca colateralele sistemice să se dezvolte care să furnizeze o suprafaţă arterială pulmonară a patului pulmonar. de embolizare. Aportul sistemic are o consecinţă numai dacă sacul PAVM fragil persistă. Niciunul dintre pacienţii din seria Brillet şi colaboratorii142 nu a prezentat hemoptizie, spre deosebire de majoritatea celor dintr-o serie mai mică.92 Pentru a reduce riscul de apariţie a aportului colateral arterial sistemic la orice sac persistent, practica standard este de a plasa dispozitivele de embolizare cât mai aproape de gâtul malformaţiei (vezi eFigurile 61-4C-131 şi este deosebit de dificilă la pacienţii). cu PAVM difuze, la care persistenţa sacului este inevitabilă. Instituţiile experte diferă în ceea ce priveşte gradul în care astfel de PAVM sunt embolizate. La instituţia noastră se efectuează o embolizare mai limitată şi în prezenţa simptomelor neurologice în curs sau a hemoptiziei, se are în vedere rezecţia chirurgicală. Alte abordări includ împachetarea densă a arterelor segmentare cele mai grav implicate.59

Dezvoltarea hipertensiunii pulmonare. Este de aşteptat ca embolizarea PAVM să crească PPa, deoarece PAVM-urile oferă căi cu rezistenţă scăzută pentru fluxul sanguin pulmonar. Sunt raportate cazuri individuale în care Ppa a crescut atât după embolizare, cât şi după rezecţia chirurgicală.71,81,143-147 Într-o serie de 35 de pacienţi, nu au existat dovezi ale unei modificări susţinute sau acute a Ppa la majoritatea pacienţilor şi, la jumătate, embolizarea a dus la o scădere a Ppa.81

Ar trebui efectuată embolizarea PAVM-urilor la pacienţii cu hipertensiune pulmonară preexistentă severă? Această întrebare a fost abordată în mod specific în lumina riscului mai scăzut de accident vascular cerebral74,147 şi a datelor care indică faptul că ocluzia cu balon de testare nu a prezis creşterea ulterioară a Ppa după embolizarea definitivă.81 Principalele indicaţii pentru embolizarea PAVM sunt reducerea riscului de accident vascular cerebral embolic paradoxal/abces cerebral şi, pentru persoanele cu hipoxemie şi toleranţă la efort, îmbunătăţirea toleranţei la efort. Autorii au concluzionat că, pentru pacienţii cu hipertensiune pulmonară severă preexistentă, riscurile embolizării PAVM depăşesc, în general, beneficiile potenţiale.81,147 Sa recunoscut că cele mai dificile judecăţi se referă la indivizii cu hipertensiune pulmonară severă şi hemoptizie majoră.81,147 În plus, acum este recunoscut că Ppa mai mare este unul dintre predictorii77 pentru îmbunătăţirea simptomatică post embolizare.

Opţiuni de nonembolizare

Există circumstanţe în care PAVM-urile nu pot fi tratate prin embolizare, motivul cel mai frecvent fiind că artera de alimentare este prea mică (<2 mm diametru).

Chirurgie. Chirurgia a rămas tratamentul de elecţie până în anii 1980, dar nu a fost niciodată soluția ideală pentru multiple PAVM ale HHT; mai recent, însă, chirurgia a fost o terapie adjuvantă utilă pentru cazuri selectate. Pot exista momente în care PAVM mici sunt unice sau suficient de localizate pentru rezecția toracoscopică când embolizarea nu este fezabilă. La instituţia noastră şi în alte părţi, 148 de tratamente chirurgicale elective sunt rezervate pacienților care demonstrează accidente vasculare cerebrale ischemice în curs sau atacuri ischemice tranzitorii în urma embolizării maxime. În situații de urgență, în special asociate cu hemoptizie masivă, lobectomia sau pneumonectomia pot fi adecvate.61,148,149.

Transplantul pulmonar a fost efectuat la câțiva pacienți cu hipoxemie severă secundară bolii difuze.150-152 Complicațiile pe termen lung ale PAVM netratate, totuși, sunt probabil în majoritatea cazurilor să fie mai mici decât morbiditatea şi mortalitatea asociate transplantului. Cei trei pacienți cu PAVM din clinica noastră (un bărbat, două femei) care au ales să nu continue transplantul – după discutarea riscurilor la două centre diferite de transplant – au rămas de atunci stabili pe parcursul a 20, 22 şi 25 de ani, iar o pacientă a avut trei sarcini de succes. Într-o serie retrospectivă de 36 de pacienți cu PAVM difuze pentru care au fost disponibile date de urmărire pentru o medie de 8,5 ani (interval, 0,12 până la 26 de ani), 24 din cei 27 de supraviețuitori lucrau sau studiau cu normă întreagă; unul dintre decese a fost asociat cu transplantul.59

Management medical

Probleme dentare. Pentru pacienții cu PAVM şi HHT, din cauza legăturii puternice dintre bacteriile orale şi abcesul cerebral, a fost recomandată profilaxia cu antibiotice înainte de procedurile dentare şi chirurgicale, pe baza paradigmei endocarditei. profilaxia nu mai este necesară pentru majoritatea pacienților cu boală cardiacă structurală cu risc de endocardită infecţioasă. Acest lucru a condus la confuzie în rândul stomatologilor şi medicilor care îngrijesc pacienții cu PAVM. Un articol recent care explorează de ce pacienții cu PAVM/HHT nu se încadrează în grupurile luate în considerare de ghiduri a oferit recomandări pentru reducerea riscului de bacteriemie dentară, inclusiv utilizarea profilaxiei cu antibiotice înaintea procedurilor dentare.159

Sarcina. Având în vedere riscurile de creştere şi ruptură a PAVM în timpul sarcinii, se recomandă ca pacientele să fie sfătuite să amâne sarcina până la evaluarea formală şi tratamentul PAVM. Sarcinile trebuie gestionate cu o strânsă legătură între obstetricieni, pneumologi şi radiologi intervenționali, folosind strategii adecvate de management obstetrica cu „risc ridicat".61 Pacienții şi medicii lor trebuie atenționați cu privire la posibilitatea de hemoptizie sau dispnee bruscă severă care necesită internare şi management urgent: embolizarea la al doilea, 160 şi a treia chestiune este dacă PAVM61. embolizarea ar trebui să fie oferită gravidelor asimptomatice diferă între ţări; la instituţia noastră nu se efectuează.61

Riscuri tromboembolice. Asociația Americană pentru AVC recomandă agenți antiplachetari pentru prevenirea secundară a accidentului vascular cerebral ischemic la pacienții cu PAVM.93 Terapia antiplachetă poate fi luată în considerare de la caz la caz pentru pacienți, chiar dacă există HHT subiacentă.161 Tromboemboliile venoase sunt frecvente, asociate cu tromboembolism venos convențional, cu factori de risc, precum și cu factori de risc profilactic, anticolaxiante și anticoaxiante, precum și cu anticolaxianți și cu anticoaxiante. poate fi necesar, chiar și atunci când HHT este prezentă.161

COMUNICAȚII VASCULARE SISTEMICE-PULMONARE

ANATOMIE

Comunicațiile dintre circulația sistemică și cea pulmonară fac parte din anatomia normală, prin aceea că ramurile terminale ale microcirculației bronșice comunică cu ramurile arterei pulmonare periferice (Fig. 61-6A). Aceste vase sunt importante din punct de vedere funcțional în prevenirea infarctului pulmonar în marea majoritate a cazurilor de boală embolică pulmonară. Prezența lor poate fi detectată în timpul scanărilor funcționale specializate, cum ar fi imagistica RM de perfuzie cu contrast îmbunătățit, rezolvată în timp, a regiunilor pulmonare în care vasoconstricția pulmonară hipoxică reduce aportul arterial pulmonar; umplerea tardivă ar putea reflecta componenta arterială sistemică.163 În prezența bolii inflamatorii intrapulmonare cronice, anastomozele bronhopulmonare normale se măresc considerabil (Fig. 61-6B), crescând presiunea de perfuzie la plămânul bolnav, crescând astfel probabilitatea de sângerare. Comunicațiile precapilare anormale se dezvoltă în multiple patologii respiratorii164 mai ales când boala pulmonară inflamatorie cronică este localizată periferic și aportul sistemic este recrutat transpleural prin aderențe inflamatorii dense între plămân și peretele toracic (eFig. 61-6 și Video 61-2). Comunicațiile directe între arterele sistemice și circulația pulmonară sunt observate și în alte câteva situații (vezi mai târziu), cum ar fi atunci când arterele sistemice comunică cu artera pulmonară sau ramura acesteia prin ligamentul pulmonar, care înconjoară hilul pulmonar. Sechestrarea intralobară (vezi Sechestrarea pulmonară) este o anomalie de dezvoltare în care o arteră sistemică înlocuiește o arteră pulmonară segmentară (vezi eFig. 18-18).

Comunicații sistemice-pulmonare pentru adulți (dobândite).

După cum s-a menționat, comunicările sistemic-pulmonare anormal de mari fac parte din răspunsul inflamator la prezența țesutului pulmonar inflamat cronic sau necrotic; cele mai frecvente cauze, conform lui Yoon și colegii,165 sunt tuberculoza pulmonară (de obicei cronică), aspergilomul (secundar sarcoidozei sau tuberculozei cronice) și bronșiectazia, inclusiv cea cauzată de fibroza chistică166 (vezi Fig. 61-6B). Îngroșarea pleurală de deasupra oferă acces transpleural pentru vasele sistemice care decurg din arterele intercostale (vezi eFig. 61-6), arterele mamare interne, tirocervicale, axilare și frenice

inferioare. Pentru o boală intrapulmonară mai proximală, în circulaţia bronşică apar hipertrofie vasculară şi formarea de noi vase.

Colaterale arterelor sistemice-pulmonare fetale şi perinatale

În timpul ramificării bronşice în fătul în curs de dezvoltare, mugurii divizori sunt furnizaţi de un plex capilar derivat din aorta primitivă; acest plex mai târziu regresează pe măsură ce plămânul în creştere avansează şi artera pulmonară în curs de dezvoltare preia controlul. Între a 40-a şi a 50-a zi de gestaţie, plămânii au o sursă dublă de alimentare cu sânge.166,167 Colateralele arterelor sistemice-pulmonare care decurg din partea proximală sau distală a arcului aortic persistă în gestaţia ulterioară şi au fost funcţionale la 88 din 133 (66%) sugari prematuri, scăzuţi la naştere şi cu greutate foarte mică la naştere; cu maturitate, până când, la vârsta de 1 an, doar 2 dintre cei 88 de sugari iniţiali mai aveau garanţii.168

Când sunt prezente postnatal, aceste vase, care oferă şunturi LR suplimentare, funcţionează efectiv ca un ductus arteriosus permeabil în miniatură, plasând nou-născutul la un risc mai mare de insuficienţă cardiacă, care s-a dezvoltat la 11% dintre sugari cu colaterale arterelor sistemice până la pulmonare într-o serie.168

Comunicaţii congenitale aberante sistemic-pulmonare

Pe lângă colateralele arterelor sistemice până la pulmonare fetale persistente, sunt recunoscute şi alte anomalii vasculare congenitale, dar rareori cauzează probleme. Artera sistemică este de obicei artera mamară internă sau o arteră coronară. Iskandrian şi colegii169 au raportat 12 pacienţi cu comunicaţii de la arterele coronare-pulmonare, în cea mai mare parte descoperiţi accidental în timpul angiografiei coronariene de rutină pentru durerea toracică. Colateralele arterelor sistemice-pulmonare congenitale cu flux mare sunt prezente în mod caracteristic în a doua sau a treia decadă de viaţă cu un suflu continuu similar cu cel al unui canal arterial permeabil. Hearne şi Burbank170 au analizat 11 cazuri raportate de comunicaţii între o arteră mamară internă şi arterele pulmonare; 8 cazuri au fost considerate a fi congenitale, 2 traumatice şi 1 neoplazic.

Anastomoze cavopulmonare

Colateralele arterelor sistemice-pulmonare sunt o caracteristică a circulaţiilor Glenn/Fontan construite chirurgical ca o corecţie paliativă a atreziei tricuspidiene sau a inimii funcţional univentriculare,171 operaţii care sunt, de asemenea, asociate cu dezvoltarea PAVM-urilor în plămânul lipsit de sânge venos hepatic (vezi şunturile cavopulmonare şi). Într-o serie retrospectivă realizată de McElhinney şi asociaţii172, 59% din 76 de pacienţi au avut colaterale arterelor sistemice până la pulmonare la cateterismul de urmărire la aproximativ 2,5 ani; prezenţa lor, totuşi, nu a fost asociată cu un rezultat mai slab.

TRATAMENT

Cerinţele de tratament depind de prezenţa simptomelor. Chiar şi colateralele arterelor sistemice-pulmonare derivate din arterele coronare, în general, nu „fură" fluxul de sânge din artera coronară.169 În timp ce cazurile anterioare din seria cuprinsă între 1947 şi 1979 au fost tratate cu ligatura vaselor şi rezecţia lobului, cazurile mai recente au fost lăsate netratate. Tratamentul este oferit acum în trei situaţii: (1) pentru hemoptizie, cea mai frecventă complicaţie a colateralelor arterelor sistemice-pulmonare dobândite, (2) pentru insuficienţa cardiacă, care afectează predominant nou-născuţii cu colaterale fetale persistente,170 şi (3) pentru hipertensiune pulmonară indusă de flux mare la pacienţii cu circulaţii Fontan.172.

Managementul hemoptiziei

Hemoptizia de la arterele colaterale sistemice până la pulmonare poate fi masivă şi necesită management de urgenţă. Bronhoscopia poate ajuta la localizarea sursei de sângerare,173 dar CT toracic efectuat în timpul fazei aortice de intensificare a contrastului este de obicei mai informativ; Angiografiile CT documentează cauza de bază a sângerării în majoritatea cazurilor şi demonstrează clar prezenţa sau absenţa arterelor bronşice hipertrofiate (vezi eFig. 19-3) sau arterelor sistemice nebronşice.174 În caz de urgenţă, angiografia are prioritate, cu scopul de a proceda rapid la embolizarea vasului hemoragic. În 1977, Remy şi asociaţii175 au raportat rezultatele lor de angiografie selectivă a arterei bronşice şi embolizare la 105 pacienţi cu hemoptizie.

Embolizarea arterei bronşice sau a vasului colateral se efectuează prin angiografie cu alcool polivinilic sub formă de particule; este o tehnică de radiologie intervenţională extrem de specializată (vezi eFig. 18-19).176,177 Complicaţiile sunt mai puţin frecvente, dar una dintre cele mai de temut este cea a unei mielite transversale, care poate apărea dacă o arteră spinală care decurge dintr-o arteră intercostală sau bronşică este embolizată din neatenţie. Utilizarea cateterelor coaxiale „superselective" (gabaritul 3 francez), cu plasarea periferică a vârfului într-o poziţie stabilă distal de ramurile arteriale normale şi fără reflux după injectare, a făcut procedura mult mai sigură.176-178 În 80% până la 90% din cazuri, controlul imediat al hemoptiziei se realizează, deşi în primele 201699 luni se realizează, iar în primele 201699. 50% au hemoptizie semnificativă la o urmărire mai lungă; embolizarea repetată este de obicei utilă la aceşti indivizi. În timp ce embolizarea arterei bronşice nu este curativă şi riscul de hemoptizie ulterioară este întotdeauna prezent, embolizarea poate fi repetată de mai multe ori.

Chirurgia este disfavorabilă ca tratament de primă linie pentru hemoptizia masivă din trei motive principale: (1) starea pacientului este adesea proastă, (2) boala este de obicei extinsă şi adesea bilaterală şi (3) îngroşarea pleurală este prezentă şi traversată de vase colaterale extinse care aderă adesea plămânul de peretele toracic. În 10 serii, mortalitatea medie perioperatorie pentru rezecţia aspergilomului pleuropulmonar a fost de 9% (interval de la 0 la 23%).180 Din ce în ce mai mult, intervenţia chirurgicală se limitează la cazurile cu risc scăzut în care hemoptizia recurentă este o problemă.

SECHESTRAREA PULMONARĂ

CLASIFICARE

Sechestrarea pulmonară, numită şi sechestrare bronhopulmonară, a fost descrisă pentru prima dată de Pryce181 în 1946 şi definită de el ca „o arteră anormală din aortă care furnizează o masă sau un chist bronhopulmonar care este disociată de arborele bronşic conectat în mod normal". Se face de obicei o distincţie între sechestrarile intralobare, care au o investiţie pleurală viscerală comună cu ţesutul pulmonar normal adiacent, şi sechestrarile extralobare mult mai puţin frecvente, care au propria căptuşeală pleurală care le separă de ţesutul pulmonar rămas. Ambele tipuri au o aport de sânge sistemic anormal, cel mai adesea din aorta toracică, dar, în aproximativ 20% din cazuri, artera provine din aorta abdominală; Originile atipice ale vaselor de hrănire, chiar şi din arterele coronare, sunt bine descrise. Drenajul venos în sechestrarile intralobare se face în general printr-o venă pulmonară, în timp ce, în varietatea extralobară, este adesea prin vena azygos, dar variaţiile sunt frecvente.182

PATOGENEZĂ

În timpul ramificării bronşice, care se finalizează la om la 16 săptămâni după concepţie, mugurii divizori sunt furnizaţi de un plex capilar derivat din aorta primitivă; acest plex mai târziu regresează. Oprirea creşterii la nivel local a arterei pulmonare în timpul diviziunii bronşice poate perturba maturarea şi integritatea traheobronşică, precum şi poate duce la persistenţa aportului de sânge din aortă. Mugurele pulmonar în curs de dezvoltare se află în imediata apropiere a intestinului anterior în curs de dezvoltare, din care este derivat, ceea ce explică incidenţa mare a anomaliilor din intestinul anterior asociate şi legătura cu malformaţia adenomatoidă chistică congenitală. În 1987, Clements şi Warner183 au dezvoltat o nomenclatură alternativă şi o clasificare anatomică care unifică aceste anomalii legate embriologic, multe dintre ele fiind acum diagnosticate in utero (eFig. 61-7) datorită utilizării extensive a studiilor imagistice prenatale.184

CARACTERISTICI CLINICE

Majoritatea pacienţilor cu sechestrare sunt simptomatici, iar diagnosticul este pus la 50% până la 60% înainte de vârsta de 20 de ani. Diagnosticul la adulţii peste 50 de ani este mai puţin frecvent, dar recent a fost raportată o serie de 17 pacienţi.185 Conform unei analize din 1979 a 540 de cazuri de către Savic şi colegii, 186 de pacienţi sunt asmptomatici.

În mod obişnuit, simptomele se dezvoltă în timpul sugarului sau copilăriei şi sunt caracterizate prin tuse cronică şi pneumonii recurente şi episoade de bronşită acută, care sunt legate de bronşiectazii progresive subiacente, cicatrici şi formare de chisturi în plămânul sechestrat slab comunicant. Hemoptizia este, de asemenea, frecventă. Radiografiile toracice arată în mod clasic o opacitate bazală, de obicei pe stânga (eFig. 61-8), dar poate fi implicată şi baza pulmonară dreaptă (eFig. 61-9); mai rar, sechestrarile pot implica mai multe unitati anatomice intrapulmonare superioare. Sechestrarile intralobare, atunci când sunt neinfectate, apar adesea ca leziuni lucente (eFig. 61-10). În schimb,

sechestrările extralobare sunt întâlnite cel mai frecvent în copilărie, apar solide la imagistica toracică (eFig. 61-11) şi se infectează rar.

Diagnosticul depinde de demonstrarea aprovizionării sanguine arteriale sistemice anormale care poate fi demonstrată în mod fiabil prin tehnici CT toracice multislice (Fig. 61-7, vezi eFigurile 61-8B-D, 61-9G-J, 61-10, 61-11 şi 61-12; Video 61-3; şi eFig. 18). Angiografia RM este, de asemenea, un mijloc valoros de diagnosticare a sechestrului (vezi eFig. 61-9G-J) şi are avantajul de a nu implica radiaţii ionizante,187 dar acest lucru poate fi compensat de timpi mai lungi de imagistică în comparaţie cu CT, în special la pacienţii pediatrici, la care este necesară sedarea182.

Figura 61-7 Sechestrarea pulmonară. Sechestrarea s-a prezentat ca o masă pulmonară la baza plămânului stâng la un bărbat asimptomatic de 55 de ani (descoperit pe o radiografie de angajare). A, Reformarea coronală din CT toracic cu substanţă de contrast demonstrează aportul arterial sistemic, care provine din aorta toracică inferioară (săgeata) şi furnizează o masă de ţesut moale în lobul inferior stâng. B, Imaginea axială pe o fereastră pulmonară demonstrează masa de ţesut moale cu hiperinflarea plămânului înconjurător (vârfurile de săgeată) din cauza perturbării căilor respiratorii normale către acest segment, ducând la captarea aerului.

TRATAMENT

Tratamentul recomandat pacienţilor cu sechestrare simptomatică este îndepărtarea chirurgicală a plămânului afectat, care necesită adesea o lobectomie, dar care poate fi efectuată uneori prin segmentectomie pentru a conserva porţiunea normală a plămânului la pacienţii cu sechestrare intralobară. Recent, a fost demonstrată fezabilitatea utilizării chirurgiei toracice video-asistate, dar rolul ei final în tratament este necunoscut.188 O condiţie prealabilă a intervenţiei operatorii este definirea minuţioasă a originii şi evoluţiei aberantei aportului sanguin arterial; Lee şi colegii de muncă182 consideră, de asemenea, că un avantaj chirurgical suplimentar constă în demonstrarea căilor de drenaj venos prin examinarea CT toracică. La pacienţii la care rezecţia nu poate fi efectuată din motive tehnice, se recomandă ligatura sau embolizarea arterei alimentatoare pentru prevenirea hemoptiziei; embolizarea poate fi efectuată şi preoperator pentru a ajuta la reducerea pierderilor de sânge.

VARICELE PULMONARE

Varicele pulmonare sunt mai puţin frecvente şi, în general, au importanţă doar prin faptul că imită alte anomalii vasculare pulmonare mai grave. Ele sunt împărţite în forme congenitale şi dobândite şi sunt de obicei uşor de diagnosticat pe CT cu substanţă de contrast.

DIAGNOSTIC ŞI TRATAMENT

O varice pulmonară congenitală reprezintă o venă colaterală intrapulmonară care ocoleşte un segment atretic al venei pulmonare normale.58,189 Acest segment atretic este cel mai frecvent al unei vene segmentare sau subsegmentare, cel mai frecvent în lobii superiori, iar vasul colateral intrapulmonar rezultat curge apoi prin plămân, uneori printr-o fisură pulmonară superioară sau inferioară (fig. 61-13). Aceasta nu este asociată cu hipertensiunea arterială pulmonară şi nu prezintă risc de ruptură.

Varicele pulmonare dobândite sunt descrise în asociere cu o boală mitrală severă de lungă durată cu hipertensiune venoasă pulmonară asociată. În mod obişnuit, pe partea dreaptă - se crede că se datorează jetului de sânge regurgitant îndreptat către această parte - au fost raportate ca fiind expuse riscului, nu numai pentru ruptură cu hemoragie care pune viaţa în pericol, ci şi pentru tromboza in situ şi tromboembolismul sistemic rezultat. S-a sugerat că există o slăbiciune congenitală în peretele venei pulmonare afectat, care permite dezvoltarea varicelor ca răspuns la hipertensiunea venoasă pulmonară la aceşti indivizi, pentru a explica faptul că acestea sunt rare, în timp ce boala valvei mitrale este relativ frecventă.

Un al doilea tip de varice pulmonară dobândită este observat la unii pacienţi la care tuberculoza pulmonară sau sarcoidoza anterioară a determinat stenoză sau ocluzii ale ramurilor venoase intrapulmonare şi s-au dezvoltat ulterior venele colaterale pentru a ocoli aceste zone. Aceste colaterale încrucişează de obicei fisuri şi sunt în general mai scurte şi mai puţin dezvoltate decât forma congenitală.58 Ele nu par să fie asociate cu un risc de ruptură şi hemoragie.

ANEURISME DE ARTEREA PULMONARĂ

Anevrismele arterei pulmonare (AAP) sunt anomalii vasculare rare. Din punct de vedere istoric, acestea au fost clasificate ca periferice (predominant tuberculoase) sau proximale (predominant sifilitice). Acum este recunoscut că AAP se poate dezvolta într-o gamă largă de setari clinice şi că distincţia dintre vasele mari şi medii până la mici nu este deloc absolută. AAP proximale tind să se dezvolte în principal din cauza defectelor moştenite ale peretelui vascular, pot fi idiopatice58 (eFig. 61-14) sau pot rezulta din traumatisme cauzate de hipertensiune pulmonară sau jeturi de sânge care impactează anumite locuri, cum ar fi imediat dincolo de stenoza valvei pulmonare (eFig. 61-15) sau opus unui canal arterios permeabil. Ele pot rezulta, de asemenea, din infecţia endovasculară focală sau vasculită, sau boala vasovasorum ca în sifilis. AAP periferice sunt atribuite mai de obicei infecţiei – fie în apropierea unei zone de plămân infectat (ca în anevrismele Rasmussen tuberculoase) fie datorită însămânţării endovasculare a focarelor infectate – sau vasculitei. În multe cazuri, sunt prezenţi mai mult de un factor etiologic şi nu este clar dacă un defect vascular intrinsec, un traumatism endovascular sau o infecţie este în primul rând responsabil pentru dezvoltarea anevrismului. Anevrismele multiple ar trebui să crească posibilitatea apariţiei bolii Behpet.

Anevrismele arterei pulmonare sunt structuri instabile: pe măsură ce raza anevrismului creşte, tensiunea peretelui devine mai mare la orice nivel dat de presiune intravasculară, crescând astfel forţa de dilatare prin relaţia Laplace. Deşi doar unele anevrisme se dilată continuu prin acest cerc vicios până când se rup, toate au potenţialul de a face acest lucru.

Principalele riscuri ale acestor structuri instabile sunt hemoragia pulmonară – care poate pune viaţa în pericol atunci când apar din orice loc – şi disecţia în cazul leziunilor proximale. În disecţia anevrismelor, sângele urmăreşte o ruptură intimă din peretele arterial. În anevrismele false (pseudoanevrisme), sângele sparge toate straturile peretelui, dar este reţinut de ţesuturile din jur sau prin coagulare. Dacă un anevrism se rupe şi nu este conţinut în acest mod, sângele poate pătrunde în bronhie împărţind teaca comună de ţesut conjunctiv bronhovascular, provocând hemoptizie şi uneori moartea prin exsanguinare.

ETIOLOGIE ŞI PATOGENEZĂ

În multe cazuri, sunt prezenti mai mult de un factor etiologic. Adesea nu este clar dacă un defect vascular intrinsec, un traumatism endovascular sau o infecţie este în primul rând responsabil pentru dezvoltarea anevrismului.

Infecţie

Pseudoanevrismele arterelor mici sunt, în general, de origine infecţioasă (micotică), adesea micobacteriene sau fungice. Din punct de vedere patologic, ţesutul de granulaţie înlocuieşte o mare parte a peretelui arterial. Tuberculoza şi sifilisul erau cele mai frecvente cauze. Anevrismele Rasmussen tuberculoase, descrise în mod clasic ca vascularizaţia anormală sinuoasă a pereţilor cavităţii tuberculoase, au fost observate în 4% din autopsii (45 din 1114) la pacienţii cu tuberculoză pulmonară cronică şi au cauzat decesul majorităţii pacienţilor la care erau prezenţi.190 Anevrismul Rasmussen rămâne important; în 1984, au fost raportate în aproximativ 5% din cazurile de hemoptizie masivă.191 În schimb, în era actuală a tratamentului aproape universal al sifilisului, doar 8 cazuri de AAP sifilitică proximală netratate au fost găsite în 109.571 de autopsii.192

Deşi contribuţia sifilisului în special a scăzut, infecţia rămâne o etiologie relativ comună, în special secundară tuberculozei sau abcesului pulmonar. Alte infecţii in situ ale peretelui arterial pulmonar rezultă din însămânţarea endovasculară din vegetaţiile valvei cardiace din partea dreaptă, de obicei la consumatorii cronici de droguri,193 sau, într-un caz, din endocardita Candida introdusă de un cateter Swan-Ganz.194.

Traumatisme vasculare

Anevrismele de artere mari au o varietate de cauze, dintre care cea mai frecventă este boala cardiacă congenitală, în special ductus arteriosus permeabil; cauze mai puţin frecvente sunt stenoza valvei pulmonare, defectul septal atrial sau ventricular şi tetralogia Fallot. Se crede că mecanismul este o traumă a peretelui arterei de la jeturile de sânge ejectate cu viteză mare. Sursele externe de traumatisme includ leziuni penetrante, cum ar fi rănile înjunghiate195 şi toracostomia cu tub.196. Ruperea peretelui arterial în timpul umflării cateterelor cu balon de arteră pulmonară a dus la un număr semnificativ de anevrisme false, în special la pacienţii cu hipertensiune pulmonară preexistentă sau trataţi cu anticoagulante, deşi aceasta rămâne o complicaţie rară dacă peretele vasului poate provoca pseudoeurizarea vaselor197. este lacerată de vârful cateterului şi sângerarea este limitată, temporar sau permanent, de ţesuturile din jur (eFig. 61-16). Alternativ, un anevrism

adevărat, cu sau fără ruptură, se poate dezvolta dacă balonul cateterului este supraumflat într-o ramură mică a arterei pulmonare. Kearney şi Shabot,198, într-o revizuire retrospectivă a 32.442 de pacienţi care au necesitat cateterism din 1975 până în 1991, au descoperit că ruptura arterei pulmonare din cauza supraumflarii balonului cateter a fost asociată cu hemoptizie la 10 pacienţi (incidenţă 0,03%). Factorii de risc au fost atât tehnici, legaţi de plasarea periferică şi supraumflarea balonului, cât şi fiziopatologici, dintre care cel mai important a fost vârsta peste 60 de ani, ceea ce reflectă fragilitatea mai mare a arterelor pulmonare la adulţii în vârstă.

Slăbiciunea peretelui arterial

Slăbiciunea peretelui vascular poate predispune la formarea anevrismului. Au fost raportate anevrisme de artere mari la pacienţii cu arterită cu celule gigantice199 şi anevrisme multiple în sindromul Behpet (vezi eFig. 67-2) sau sindromul Hughes-Stovin.200 Hipertensiunea pulmonară, atunci când este asociată cu boală ateromatoasă şi necroza chistică a mediei, poate duce la disecţia arterei pulmonare. În mod similar, necroza chistică şi anevrismele disecante sunt, de asemenea, cauzate de deficitul de fibrilină în sindromul Marfan.201

DIAGNOSTIC ŞI TRATAMENT

Anevrismele arterei pulmonare ies de obicei la lumină în timpul investigaţiei unei mase neobişnuite pe o radiografie toracică de rutină sau în timpul examinării pentru hemoptizie. Ecocardiografia (inclusiv ecocardiografia transesofagiană), scanarea CT şi imagistica RM înlocuiesc angiografia ca investigaţii de diagnostic de primă linie.202 În absenţa hemoptiziei, tratamentul trebuie direcţionat mai întâi către cauza de bază (de exemplu, infecţie, vasculită, hipertensiune pulmonară şi boli cardiace congenitale). Este posibil ca astfel de măsuri să nu fie posibile la pacienţii cu hemoptizie la care este necesar tratamentul de urgenţă al anevrismului. Atunci când anevrismul nu include trunchiul pulmonar sau arterele pulmonare principale, embolizarea este tratamentul de elecţie folosind bobine metalice sau baloane de silicon detaşabile. Embolizarea devine, de asemenea, alegerea preferată pentru anevrismele de artere mari.199 Când se demonstrează un pseudoanevrism de arteră pulmonară, de obicei în timpul arteriografiei bronşice selective care demonstrează un şunt sistemic de la artera-la-artera pulmonară şi opacificarea arterei pulmonare, este posibil ca atât embolizarea bronşică, cât şi cea pulmonară să fie necesară pentru a fi controlată.

Anevrismele proximale au fost reparate printr-o varietate de tehnici chirurgicale, inclusiv bandarea arterei pulmonare sau excizia anevrismului şi înlocuirea plasturelui protetic.204 Stenturile şi grefele inserate pe cale endovasculară sunt susceptibile să înlocuiască operaţia pe cord deschis în unele cazuri.205 Rezecţiile chirurgicale din acest grup au avut ca rezultat pierderi excesive de ţesut parchimic şi au avut ca rezultat o pierdere excesivă de ţesut. morbiditatea si mortalitatea. Transplantul pulmonar poate fi o opţiune la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară idiopatică (primară) de grup 1.206.

Puncte cheie

Majoritatea malformaţiilor arteriovenoase pulmonare se găsesc la indivizii cu telangiectazie hemoragică ereditară, care este moştenită ca trăsătură autosomal dominantă.

Şuntarea de la dreapta la stânga a sângelui prin malformaţii arteriovenoase pulmonare duce la hipoxemie şi embolii paradoxale care se pot prezenta sub formă de abces cerebral sau accident vascular cerebral ischemic.

Diagnosticul este facilitat de tehnicile CT şi ecocardiografia cu contrast.

Embolizarea malformaţiilor arterio-venoase pulmonare cu dopuri sau spirale vasculare scade şuntarea de la dreapta la stânga şi riscul de embolizare paradoxală. Malformaţiile vaselor mici sunt greu de închis.

Comunicaţiile sistemice la pulmonare pot fi asimptomatice, dar pot provoca insuficienţă cardiacă la nou-născuţi şi hemoptizie mai târziu în viaţă.

Sechestrările pulmonare sunt furnizate de o arteră sistemică anormală, de obicei din aortă, şi nu are o comunicare normală cu arborele traheobronşic. Simptomele, dacă se dezvoltă, pot începe la o vârstă fragedă şi se caracterizează prin tuse şi infecţii recurente. Tratamentul este îndepărtarea chirurgicală.

Anevrismele arterei pulmonare sunt anomalii vasculare rare de etiologie variată, a căror complicaţie majoră este hemoptizia. Diagnosticul se face de obicei prin imagistica CT şi RM. Tratamentul este îndreptat către cauza de bază (infecţie, vasculită, hipertensiune pulmonară sau boală cardiacă congenitală); hemoptizia se tratează cel mai bine prin embolizare.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Faughnan M, Palda V, Garcia-Tsao G, et al: Ghid internaţional pentru diagnosticul şi managementul telangiectaziei hemoragice ereditare. J Med Genet 48:73-87, 2011.

Gill SS, Roddie ME, Shovlin CL, Jackson JE: Malformaţii arteriovenoase pulmonare şi imitaţiile lor: o revizuire picturală. Clin Radiol 2014. în presă.

Hanneman K, Faughnan ME, Prabhudesai V: Doza cumulativă de radiaţii la pacienţii cu telangiectazie hemoragică ereditară şi malformaţii arteriovenoase pulmonare. Can Assoc Radiol J 65(2):135-140, 2014.

Howard L, Santhirapala V, Murphy K şi colab.: Testele de efort cardiopulmonar demonstrează menţinerea capacităţii de efort la pacienţii hipoxemici cu malformaţii arteriovenoase pulmonare. Cufăr 146(3): 709-718, 2014.

Hsu CC, Kwan GN, Thompson SA şi colab: Embolisation for pulmonary arteriovenous malformation. Cochrane Database Syst Rev (8):CD008017,

2012.

Lacombe P, Lacout A, Marcy PY şi colab.: Diagnosticul şi tratamentul malformaţiilor arteriovenoase pulmonare în telangiectazia hemoragică ereditară: o prezentare generală. Diagn Interv Imaging 94(9):835-848,

2013.

Livesey JA, Manning RA, Meek JH şi colab.: Nivelurile scăzute ale fierului seric sunt asociate cu niveluri plasmatice crescute ale factorului VIII de coagulare şi embolii pulmonari/tromboze venoase profunde în cohorte replicate de pacienţi cu telangiectazie hemoragică ereditară. Thorax 67:328-333, 2012.

Mal H, Rullon I, Mellot F şi colab.: Rezultate imediate şi pe termen lung ale embolizării arterei bronşice pentru hemoptizie care pune viaţa în pericol. Cufă 115: 996-1001, 1999.

Moussouttas M, Fayad P, Rosenblatt M şi colab.: Malformaţii arteriovenoase pulmonare: ischemie cerebrală şi manifestări neurologice. Neurology 55:959-964, 2000.

Nakayama M, Nawa T, Chonan T şi colab: Prevalenţa malformaţiilor arteriovenoase pulmonare, estimată prin screening-ul CT toracic cu doze mici. Intern Med 51:677-681, 2012.

Remy J, Lemaitre L, Lafitte JJ, et al: Hemoptizie masivă de origine arterială pulmonară: diagnostic şi tratament. Am J Roentgenol 143:963-969, 1984.

Remy-Jardin M, Bouaziz N, Dumont P şi colab: Arterele sistemice bronşice şi nonbronşice la angiografia CT cu mai multe detectoare: comparaţie cu angiografia convenţională. Radiologie 233:741-749, 2004.

Santhirapala V, Chamali B, McKernan H şi colab.: Ortodeoxia şi tahicardia ortostatică posturală la pacienţii cu malformaţii arteriovenoase pulmonare: o serie prospectivă de 8 ani. Thorax 2014. doi: 10.1136/ thoraxjnl-2014-205289. [Epub înainte de tipărire].

Santhirapala V, Williams LC, Tighe HC şi colab: Conţinutul de oxigen arterial este menţinut cu precizie prin răspunsuri eritrocitotice gradate în condiţii de niveluri ridicate/normale de fier seric şi prezice capacitatea de efort. Un studiu observaţional al pacienţilor hipoxemici cu malformaţii arteriovenoase pulmonare. PLoS ONE 9(3):e90777, 2014.

Sbano H, Mitchell AW, Ind PW, Jackson JE: Pseudoanevrisme ale arterei pulmonare periferice şi hemoptizie masivă. Am J Roentgenol 184:12531259, 2005.

Shovlin CL, Chamali B, Santhirapala V şi colab.: Accident vascular cerebral ischemic la pacienţii cu malformaţii arteriovenoase pulmonare şi telangiectazie hemoragică ereditară: asociaţii cu deficit de fier şi trombocite. PLoS ONE 9:e88812, 2014.

Shovlin CL, Jackson JE, Bamford KB şi colab.: determinanţii primari ai accidentului vascular cerebral ischemic şi abcesului cerebral nu au legătură cu severitatea malformaţiilor arteriovenoase pulmonare în HHT. Thorax 63:259-266, 2008.

Shovlin CL, Sodhi V, McCarthy A, et al: Estimări ale riscurilor materne ale sarcinii pentru femeile cu telangiectazie hemoragică ereditară: abordare sugerată pentru serviciile de obstetrică. Br J Obstet Gynaecol 115: 1108-1115, 2008.

van Gent MW, Post MC, Snijder RJ, et al: Prevalenţa reală a şuntului pulmonar de la dreapta la stânga în funcţie de genotip la pacienţii cu telangiectazie hemoragică ereditară: un studiu de ecocardiografie de contrast transtoracică. Cufăr 138:833-839, 2010.

Velthuis S, Buscarini E, van Gent MW, et al: Grade de şunt pulmonar dreapta-stânga pe ecocardiografie de contrast şi complicaţii cerebrale; o asociaţie izbitoare. Cufăr 144:542-548, 2013.

Vorselaars VM, Velthuis S, Mager JJ şi colab.: Efectele hemodinamice directe ale embolizării malformaţiei arteriovenoase pulmonare. Neth Heart J 22(7-8):328-333, 2014.

Woodward CS, Pyeritz RE, Chittams JL, Trerotola SO: Malformaţii arteriovenoase pulmonare tratate: modele de persistenţă şi succesul retratamentului asociat. Radiologie 269(3):919-926, 2013.

Yoon W, Kim YH, Kim JK şi colab.: Hemoptizie masivă: predicţia aportului arterial sistemic non-bronşic cu CT toracic. Radiologie 227:232238, 2003.

eFIGURE GALERIE DE IMAGINI

Figurile şi videoclipurile din galeria de imagini nu sunt ale autorilor capitolului, dar au fost alese separat de Editorul de Imagistica toracică în acest capitol şi în alte ca exemple suplimentare ale patologiei discutate.

eFigura 61-1 Malformaţie arteriovenoasă simplă (MAV): radiografia toracică şi aspectul CT toracic. Radiografiile toracice frontale (A) şi laterale (B) arată un nodul pulmonar solitar periferic lobulat (săgeţi), asociat cu o opacitate tubulară slabă (vârful săgeţii), care duce direct la nodul. C, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare arată că nodulul pulmonar solitar periferic (săgeata) este asociat în mod clar cu vase mărite (vârfurile de săgeată); această morfologie este diagnosticul MAV. Pe această imagine unică, nu este posibil să se distingă artera de alimentare şi vena de drenaj, dar urmărirea acestor vase pe imagini mai localizate cranial permite distingerea aportului arterial şi efluentului venos. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 61-2 Malformaţie arteriovenoasă complexă (MAV): radiografia toracică şi aspectul CT toracic. Radiografiile toracice frontale (A) şi laterale (B) arată mai multe opacităţi perihilare stângi de formă tubulară (săgeţi) reprezentând o combinaţie de artere de alimentare mărite şi vene drenante. CF, CT toracic axial afişat în ferestrele plămânilor arată o venă de drenaj mărită (un singur vârf de săgeată, C) şi două artere de hrănire mărite (săgeţi, D şi F), care alimentează nidusul AVM (văzut la vârful arterei de alimentare în F). Opacităţile lingulare din sticlă şlefuită şi structurile mici serpiginoase (văzute în F şi, respectiv, vârf de săgeată dublu, E) sunt în concordanţă cu fluxul sanguin pulmonar crescut şi AVM mici în această regiune. Câteva alte artere de hrănire au fost identificate mai inferior şi în lingula. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD; caz de Paul J. Conomos, MD, Arizona Pulmonary Specialists, Phoenix, AZ.)

eFigura 61-3 Malformaţie arteriovenoasă (MAV) relativ mică: radiografia toracică şi aspectul CT toracic. Radiografiile toracice frontale (A) şi laterale (B) arată un nodul pulmonar mic, periferic, circumscris (săgeţi). Observaţi structura serpiginoasă (vârfurile de săgeţi) strâns asociată cu nodulul; această morfologie sugerează AVM. C, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare arată că nodulul circumscris periferic al lobului inferior drept (săgeata) este asociat cu un vas (cap săgeată) care intră în nodul; această morfologie este caracteristică MAV. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 61-4 Tratamentul embolizării percutanate transcateter pentru malformaţia arteriovenoasă (MAV). Radiografiile toracice frontale (A) şi laterale (B) pretratament arată o masă de bază stângă circumscrisă (săgeată) reprezentând un MAV.; se vede slab o structură tubulară mărită (vârf de săgeată), reprezentând un vas de hrănire. C şi D, CT toracic axial intensificat arată nidusul AVM care se intensifică, precum şi artera de alimentare (vârfurile săgeţii) şi vena de drenaj (săgeata). E, Angiografia pulmonară cu cateter arată cateterizarea selectivă a arterei de alimentare (vârful săgeţii) şi opacificarea nidului vascular (săgeata); este vizibilă şi vena de drenaj (săgeţi duble). F, Angiografia pulmonară cu cateter după emboloterapie arată plasarea unei spirale metalice (cap săgeată) în artera de alimentare. G şi H, CT toracic axial îmbunătăţit afişat în ferestrele pulmonare în urma tratamentului de embolizare transcateter percutanat pentru MAV arată bobina din artera de alimentare (vârfurile de săgeată). Majoritatea nidusului AVM nu prezintă acum nicio îmbunătăţire (comparaţi cu C şi D), deşi este vizibilă o oarecare îmbunătăţire reziduală într-o porţiune a nidului (săgeata, H); acest şunt rezidual s-a datorat arterelor de hrănire foarte mici, netratate. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 61-5 Tratamentul embolizării percutanate transcateter pentru malformaţia arteriovenoasă (MAV). A şi B, Angiografia pulmonară cu cateter pretratament arată o MAV pulmonară dreaptă periferică (săgeţi). C şi D, în urma tratamentului, în artera pulmonară este prezentă o bobină (puncte de săgeată) care alimentează nidusul vascular şi fluxul nu mai este identificabil în nidusul MAV. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 61-6 Comunicarea vasculară sistemică-pulmonară. Radiografiile toracice frontale (A) şi laterale (B) arată o atenuare slabă crescută şi vase proeminente în plămânul medial drept inferior (săgeţi). CF, CT toracic axial afişat în ferestrele ţesuturilor moi arată vase proeminente într-o zonă de consolidare în lobul mijlociu drept inferior (vârfurile de săgeată); aceste vase derivate din arterele intercostale şi mamare interne. Mai sus, încurcătura vaselor din consolidarea lobului mijlociu drept poate fi urmărită până la un punct în care acestea intră în plămân şi se anastomoză cu o arteră pulmonară periferică (săgeata, F) (vezi Video 61-2 pentru studiul complet). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 61-7 Diagnosticul in utero de sechestrare extralobară. RMN-ul sagital arată o arteră mare, aberantă (săgeată) care provine din aorta toracică descendentă (puncte de săgeată). Acest vas a furnizat o masă solidă identificată la ecografia prenatală, dovedită la rezecţia efectuată după naştere pentru a reprezenta sechestrarea extralobară. Fătul este într-o poziţie „cu capul în jos”. A, anterior matern; B, creierul fetal; P, posterior matern. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 61-8 Sechestrarea intralobară a lobului inferior stâng: radiografia toracică şi aspectul CT toracic. A, Radiografia frontală a toracelui la un adult tânăr cu antecedente de pneumonii recurente ale plămânului stâng arată o opacitate omogenă a bazei stângi mediale asemănătoare masei (săgeţi). BD, CT toracic axial îmbunătăţit afişat în ferestrele ţesuturilor moi arată o masă de ţesut moale la baza stângă medială în contact cu pleura; este prezentă o venă mărită (vârfuri de săgeată) care drenează către circulaţia venoasă sistemică. Vena azygos (săgeata, B) este prezentă. Este vizibilă aportul arterial sistemic care decurge din aorta toracică descendentă (săgeţi duble). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD; caz de W. Richard Webb, MD, Departamentul de Radiologie, Universitatea din California, San Francisco.)

eFigura 61-9 Sechestrare intralobară: locație pe partea dreaptă. Radiografiile toracice frontale (A) și laterale (B) arată consolidarea bazală dreaptă posteromedială (săgeți) cu luciditate slabă (cap săgeată). CF, CT toracic axial afișat în ferestrele pulmonare arată modificarea chistică a bazei drepte posteromediale (puncte de săgeți) și consolidare (săgeți), tipice sechestrului intralobar. Acest CT toracic neintensificat nu a afișat în mod adecvat aportul arterial aberant la sechestrare. Recuperarea dublă inversiune axială (GI) neamplificată și angiografia RM proiectată cu intensitate maximă oblică (J) arată consolidarea bazală dreaptă posteromedială ca hiperintensă, reprezentând probabil o combinație de material inspisat și hemoragie. Aportul arterial aberant este ușor văzut ca o structură liniară hipointensă (puncte de săgeată) pe imaginile de recuperare cu dublă inversie (GI), dar este bine văzută pe imaginile angiografice RM coronale oblice (săgeți, J). Ulterior, leziunea a fost rezecata fara complicatii. A, aorta toracică distală. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 61-10 Sechestrare intralobară: aspect luminos. A și B, CT toracic axial afișat în ferestrele pulmonare arată o zonă focală de luciditate în lobul inferior drept posteromedial alimentat de o arteră mare, anormală (săgeți) care decurge din aorta toracică descendentă; aspectul este tipic unei sechestrari intralobare neinfectate. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 61-11 Sechestrarea extralobară a lobului inferior stâng: radiografia toracică și aspectul CT toracic. A, Radiografia toracică frontală la un nou-născut arată o masă de bază stângă (săgeată) asociată cu deplasarea contralaterală a inimii și a mediastinului. B și C, CT toracic axial intensificat confirmă o masă solidă la baza stângă (săgeți) și evidențiază o arteră anormală (vârfuri de săgeată) care decurge din aorta toracică descendentă care alimentează leziunea, stabilind diagnosticul de sechestrare extralobară. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 61-12 Sechestrare intralobară: aport arterial sistemic anormal. AD, CT toracic axial amplificat afișat în ferestrele țesuturilor moi arată o masă solidă posteromedială a lobului inferior stâng (săgeți) furnizată de o arteră anormală (vârfuri de săgeată) care decurge din aorta toracică descendentă; aspectul este tipic pentru sechestrare, de obicei intralobar când este întâlnit la un pacient adult (vezi Video 61-2 pentru studiul complet). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 61-13 Varice pulmonare congenitale: radiografie toracică, CT toracic şi aspect angiografic. A, Radiografia toracică frontală arată structuri tubulare proeminente (săgeţi) care ar putea reprezenta vascularizaţia care alimentează o malformaţie arteriovenoasă (MAV); observaţi asemănarea cu eFig. 61-2A. BJ, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare arată structuri serpiginoase bilaterale (vârfurile de săgeţi) în concordanţă cu vasele mărite. În această împrejurare, nu poate fi identificat nici un nid vascular, tipic unui MAV, iar vasele mărite nu au prezentat nicio legătură arterială; toate erau urmăribile până la atriul stâng. Angiografia pulmonară cu cateter injecţia în artera pulmonară stângă (KM) şi injecţia în artera pulmonară dreaptă (NP) arată artere pulmonare normale (săgeţi) în timpul fazei arteriale precoce a injecţiei; nu a putut fi identificată nicio arteră mărită care furnizează un nidus vascular. Faza venoasă a injecţiei (L, M, O şi P) arată opacificarea atriului stâng (LA) şi opacificarea ulterioară a varicelor pulmonare (vârfurile de săgeată) care conduc la atriul stâng. A, arcul aortic. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 61-14 Anevrism principal al arterei pulmonare: radiografie toracică şi CT toracic. Radiografiile toracice frontale (A) şi laterale (B) arată mărirea arterei pulmonare principale (săgeţi). CE, CT toracic axial intensificat confirmă mărirea arterei pulmonare principale (MPA), în concordanţă cu un anevrism, cu artere pulmonare drepte (R) şi stângi (L) de calibru normal. Anevrismul principal al arterei pulmonare a fost idiopatic; nici o etiologie specifică nu a putut fi identificată în ciuda unei investigaţii amănunţite. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 61-15 Anevrism de arteră pulmonară stângă datorat stenozei valvulare pulmonare: radiografia toracică şi CT toracic. Frontal (A) şi lateral

(B) Radiografiile toracice arată mărirea arterei pulmonare stângi (săgeţi). C, CT toracic axial intensificat confirmă mărirea arterei pulmonare stângi (L), în concordanţă cu un anevrism, cu artera pulmonară dreaptă (R) de calibru normal. MPA, artera pulmonară principală. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 61-16 Anevrism traumatic al arterei pulmonare stângi: radiografia toracică şi CT toracic. Radiografiile toracice frontale (A) şi laterale (B) arată o structură perihilară stângă mare, rotundă (săgeţi). Cardiomegalia este prezentă, iar pacientul avea o boală cardiacă

congenitală cunoscută care a necesitat o ședere recentă în secția de terapie intensivă, timp în care a fost plasat un cateter arterial pulmonar. C, CT toracic axial intensificat evidențiază o leziune mare intensificată similară cu alte structuri vasculare, reprezentând un anevrism al arterei pulmonare stângi; notează trombul periferic cu atenuare scăzută. Revizuirea radiografiilor toracice obținute în timp ce pacientul se afla în secția de terapie intensivă a arătat vârful cateterului din artera pulmonară stângă aproximativ în această locație. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

Referințe

Nakayama M, Nawa T, Chonan T și colab: Prevalența malformațiilor arteriovenoase pulmonare, estimată prin screening-ul CT toracic cu doze mici. Intern Med 51(1):677-681, 2012.

Shovlin CL, Letarte M: Telangiectazii hemoragice ereditare și malformații arteriovenoase pulmonare: probleme în managementul clinic și revizuirea mecanismelor patogene. Thorax 54(8):714-729, 1999.

Shovlin CL: Telangiectazie hemoragică ereditară: patogeneză, diagnostic și tratament. Blood Rev 24:203-219, 2010.

Kopf GS, Laks H, Stansel HC și colab.: Urmărirea de treizeci de ani a șunturilor vena cavă superioară-artera pulmonară (Glenn). J Thorac Cardiovasc Surg 100:662-671, 1990.

Srivastava D, Preminger T, Lock JE, et al: Hepatic venous blood and the development of pulmonar arteriovenous malformations in congenital heart disease. Circulation 92:1217-1222, 1995.

Manganas C, Iliopoulos J, Pang L, Grant PW: Malformație arteriovenoasă pulmonară traumatică care se prezintă cu hemoptizie masivă la 30 de ani după leziunea toracică penetrantă. Ann Thorac Surg 76:942-944,

2003.

Dines DE, Seward JB, Bernatz PE: Fistule arteriovenoase pulmonare. Mayo Clin Proc 58:176-181, 1983.

White RI Jr, Lynch-Nyhan A, Terry P, et al: Malformații arteriovenoase pulmonare: tehnici și rezultate pe termen lung ale emboloterapiei. Radiology 169:663-669, 1988.

Bideau A, Brunet G, Heyer E, et al: O concentrație anormală de cazuri de boală Rendu-Osler în valea Valserine din Jura franceză: un studiu geneologic și demografic. Ann Hum Biol 19:233247, 1992.

Kjeldsen AD, Vase P, Green A: telangiectazie hemoragică ereditară: un studiu populațional al prevalenței și mortalității la pacienții danezi. J Intern Med 245:31-39, 1999.

Dakeishi M, Shioya T, Wada Y şi colab.: Epidemiologia genetică a telangiectaziei hemoragice ereditare într-o comunitate locală din partea de nord a Japoniei. Hum Mut 19:140-148, 2002.

Donaldson JW, McKeever TM, Hall IP, et al: Prevalenţa în Regatul Unit a telangiectaziei hemoragice ereditare şi asocierea acesteia cu sexul, statutul socioeconomic şi regiunea de reşedinţă: un studiu bazat pe populaţie. Thorax 2013. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203720. [Epub înainte de tipărire].

Westermann CJ, Rosina AF, De Vries V, de Coteau PA: Prevalenţa şi manifestările telangiectaziei hemoragice ereditare în populaţia afro-caraibiană din Antilele Olandeze: un screening de familie. Am J Med Genet 116:324-328, 2003.

Cottin V, Plauchu H, Bayle JY şi colab.: Malformaţii arteriovenoase pulmonare la pacienţii cu telangiectazie hemoragică ereditară. Am J Respir Crit Care Med 169:994-1000, 2004.

van Gent MW, Post MC, Snijder RJ, et al: Prevalenţa reală a şuntului pulmonar de la dreapta la stânga în funcţie de genotip la pacienţii cu telangiectazie hemoragică ereditară: un studiu de ecocardiografie de contrast transtoracică. Cufăr 138(4):833-839, 2010.

Plauchu H, de Chadarevian JP, Bideau A, Robert JM: Profilul clinic legat de vârstă al telangiectaziei hemoragice ereditare într-o populaţie recrutată din punct de vedere epidemiologic. Am J Med Genet 32:291-297, 1989.

Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, et al: Criterii de diagnostic pentru telangiectazie hemoragică ereditară (sindrom Rendu-Osler-Weber). Am J Med Genet 91:66-67, 2000.

McAllister KA, Grogg KM, Johnson DW şi colab.: Endoglin, o proteină de legare a TGF-p a celulelor endoteliale, este gena pentru telangiectazia hemoragică ereditară de tip 1. Nat Genet 8:345-351, 1994.

Johnson DW, Berg JN, Baldwin MA, şi colab.: Mutations in the activin receptor-like kinaze 1 gene in hereditary hemorhagic telangiectasia tip 2. Nat Genet 13:189-195, 1996.

Gallione CJ, Repetto GM, Legius E şi colab.: Un sindrom combinat de polipoză juvenilă şi telangiectazie hemoragică ereditară este asociat cu mutaţii în MADH4 (SMAD4). Lancet 363:852859, 2004.

Wooderchak-Donahue WL, McDonald J, O'Fallon B, et al: mutaţiile BMP9 provoacă un sindrom de anomalie vasculară cu suprapunere fenotipică cu telangiectazie hemoragică ereditară. Am J Hum Genet 93(3):530-537, 2013.

Cole SG, Begbie ME, Wallace GMF, Shovlin CL: Un nou locus pentru telangiactasia hemoragică ereditară (HHT3) maps to cromozoom 5. J Med Genet 42:577-582, 2005.

Bayrak-Toydemir P, McDonald J, Akarsu N şi colab.: A fourth locus for hereditary hemoragic telangiectasia maps to cromozoom 7. Am J Med Genet 140:2155-2162, 2006.

Govani FS, Giess A, Mollet IG şi colab.: Secvenţierea direcţională a ARN de generaţie următoare şi examinarea mutaţiilor codonilor de terminare prematură în endoglină/telangiectazie hemoragică ereditară. Mol Syndromol 4(4):184-196, 2013.

Kjeldsen AD, Moller TR, Brusgaard K şi colab.: Simptome clinice în funcţie de genotip la pacienţii cu telangiectazie hemoragică ereditară. J Intern Med 258:349-355, 2005.

Bayrak-Toydemir P, McDonald J, Markewitz B şi colab.: Genotype phenotype corelation in hereditary hemorhagic telangiectasia. Am J Med Genet 140A:463-470, 2006.

2 7. Sabbă C, Pasculli G, Lenato GM, et al: Hereditary hemorrhagic telangiectasia: clinical features in ENG and ALK1 mutation carriers. J Thromb Haemost 5:1149-1157, 2007.

Lesca G, Olivieri C, Burnichon N şi colab.: Corelaţii genotip-fenotip în telangiectazie hemoragică ereditară: date din reţeaua HHT franco-italiană. Genet Med 9:14-22, 2007.

Berg J, Porteous M, Reinhardt D şi colab.: Telangiectazie hemoragică ereditară: un studiu bazat pe chestionar pentru a delimita diferitele fenotipuri cauzate de mutaţiile endoglinului şi ALK 1. J Med Genet 40:585-590, 2003.

Benzinou M, Clermont FF, Letteboer TG şi colab.: Strategiile pentru şoarece şi om identifică PTPN14 ca un modificator al angiogenezei şi telangiectaziei hemoragice ereditare. Nat Commun 3:616, 2012.

Abdalla S, Letarte M: Telangiectazie hemoragică ereditară: vederi actuale asupra geneticii şi mecanismelor bolii. J Med Genet 43:97-110, 2006.

Lebrin F, Mummery C: Remodelarea vasculară mediată de endoglină: mecanismele care stau la baza telangiectaziei hemoragice ereditare. Trends Cardiovasc Med 18:25-32, 2008.

Bertolino P, Deckers M, Lebrin F, ten Dijke P: Transformarea factorului de creştere-transducţia semnalului beta în angiogeneză şi tulburări vasculare. Cufăr 128:585S-590S, 2005.

Goumans MJ, Valdimarsdottir G, Itoh S şi colab.: Echilibrarea stării de activare a endoteliului prin doi receptori TGF-beta de tip I distincti. EMBO J 21:1743-1753, 2002.

Goumans MJ, Lebrin F, Valdimarsdottir G: Controlul comutatorului angiogenic: un echilibru între două căi distincte de semnalizare a receptorului TGF-b. Trends Cardiovasc Med 13:301-307, 2003.

Blanco FJ, Santibanez JF, Guerrro-Esteo M, et al: Interacţiuni şi interacţiuni funcţionale între endoglină şi ALK-1, două componente ale complexului factor de creştere transformator endotelial-receptor beta. J Cell Physiol 2005. [Epub înainte de tipărire].

Lebrin F, Goumans MJ, Jonker L şi colab: Endoglin promovează proliferarea celulelor endoteliale şi transducţia semnalului TGF-beta/ALK1. EMBO J 23:4018-4028, 2004.

Pece-Barbara N, Vear S, Kathirkamathamby K şi colab.: Celulele endoteliale nule endoglin proliferează mai repede şi răspund mai mult la factorul de creştere transformator beta1 cu receptori cu afinitate mai mare şi o cale Alk1 activată. J Biol Chem 280:27800-27808,

2005.

David L, Mallet C, Mazerbourg S şi colab.: Identificarea BMP9 şi BMP10 ca activatori funcţionali ai kinazei 1 asemănătoare receptorului activină orfană (ALK1) în celulele endoteliale. Blood 109:1953-1961, 2007.

Scharpfenecker M, van Dinther M, Liu Z şi colab.: BMP-9 semnalează prin ALK1 şi inhibă proliferarea celulelor endoteliale indusă de bFGF şi angiogeneza stimulată de VEGF. J Cell Sci 120:964-972, 2007.

Bailly S: HHT nu este o boală TGFbeta. Blood 111:478, 2008.

Park SO, Lee YJ, Seki T şi colab.: Rolul independent de ALK5 şi TGFBR2 al ALK1 în patogeneza telangiectaziei hemoragice ereditare de tip 2. Blood 111:633-642, 2008.

Upton P, Davies R, Trembath R, Morrell N: receptorii BMP şi activină de tip II echilibrează semnalele BMP9 mediate de kinaza-1 asemănătoare receptorului activinei în celulele endoteliale ale arterei pulmonare umane. J Biol Chem 284:15794-15804, 2009.

Bourdeau A, Dumont DJ, Letarte M: Un model murin de telangiectazie hemoragică ereditară. J Clin Invest 104:1343-1351, 1999.

Park S, Wankhede M, Lee Y, şi colab: Imagistica în timp real a malformaţiei arteriovenoase de novo într-un model de şoarece de telangiectazie hemoragică ereditară. J Clin Invest 119:3487-3496, 2009.

Belik J, Jerkic M, McIntyre B şi colab.: Decuplarea oxidului nitric sintazei dependentă de vârstă în arterele pulmonare ale şoarecilor heterozigoţi de endoglină. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 297:L1170-L1178, 2009.

Mahmoud M, Allinson K, Zhai Z, et al: Patogeneza malformaţiilor arteriovenoase în absenţa endoglinei. Circ Res 2010. Mar 11, [Epub înainte de tipărire].

Lebrin F, Srun S, Raymond K, et al: Talidomida stimulează maturarea vaselor şi reduce epistaxisul la persoanele cu telangiectazie hemoragică ereditară. Nat Med 16:420-428, 2010.

Larsson ES, Solymar L, Eriksson BO şi colab: Ecocardiografia cu contrast cu bule în detectarea malformaţiilor arteriovenoase pulmonare după operaţii Fontan modificate. Cardiol Young 11:505-511, 2001.

Ofoe VD, Pratap U, Slavik Z: Debut rapid al şunturii intravenoase după repararea chirurgicală a tetralagiei Fallot cu atrezie pulmonară. Cardiol Young 11:236-239, 2001.

Goo HW, Yang D, Park IS şi colab.: Angiografie prin rezonanţă magnetică tridimensională cu contrast cu rezoluţie în timp la pacienţii care au suferit o operaţie Fontan sau o conexiune cavopulmonară bidirecţională: experienţă iniţială. J Magn Reson Imaging 25: 727-736, 2007.

Agnoletti G, Borghi A, Annecchino FP, Crupi G: Regresia fistulelor venoase pulmonare în bolile cardiace congenitale după redirecţionarea fluxului venos hepatic către plămâni. Ann Thorac Surg 72:909-911,

2001.

AboulHosn J, Danon S, Levi D şi colab.: Regresia malformaţiilor arteriovenoase pulmonare după reconectarea transcateterului arterelor pulmonare la pacienţii cu Fontan unidirecţional. Congenit Heart Dis 2:179-184, 2007.

McElhinney DB, Kreutzer J, Lang P, et al: Încorporarea venelor hepatice în circulaţia cavopulmonară la pacienţii cu heterotaxie şi malformaţii arteriovenoase pulmonare după o procedură Kawashima. Ann Thorac Surg 80:1597-1603, 2005.

Field-Ridley A, Heljasvaara R, Pihlajaniemi T, et al: Endostatin, un inhibitor al angiogenezei, scade după anastamoza cavopulmonară superioară bidirecţională. Pediatr Cardiol 34(2):291-295, 2013.

Lacombe P, Lacout A, Marcy PY şi colab.: Diagnosticul şi tratamentul malformaţiilor arteriovenoase pulmonare în telangiectazia hemoragică ereditară: o prezentare generală. Diagn Interv Imaging 94(9):835-848, 2013.

Woodward CS, Pyeritz RE, Chittams JL, Trerotola SO: Malformaţii arteriovenoase pulmonare tratate: modele de persistenţă şi succesul retratamentului asociat. Radiologie 269(3):919-926, 2013.

Gill SS, Roddie ME, Shovlin CL, Jackson JE: Malformaţii arteriovenoase pulmonare şi imitaţiile lor: o revizuire picturală. Clin Radiol 2014. În Presă.

Pierucci P, Murphy J, Henderson KJ, et al: Noua definiţie şi istoria naturală a pacienţilor cu malformaţii arteriovenoase pulmonare difuze: experienţă de douăzeci şi şapte de ani. Cufăr 133:653-661, 2008.

Faughnan ME, Lui YW, Wirth JA, et al: Malformaţii arteriovenoase pulmonare difuze: caracteristici şi prognostic. Cufăr 117: 31-38, 2000.

Shovlin CL, Sodhi V McCarthy A, et al: Estimări ale riscurilor materne ale sarcinii pentru femeile cu telangiectazie hemoragică ereditară: abordare sugerată pentru serviciile de obstetrică. BJOG 115:11081115, 2008.

Giordano P, Lenato GM, Suppressa P, şi colab: Hereditary hemorrhagic telangiectasia: arteriovenous malformations in children. J Pediatr 163(1):179-186.e1-3, 2013.

Shovlin CL, Winstock AR, Peters AM şi colab: Complicaţii medicale ale sarcinii în telangiectazie hemoragică ereditară. QJ Med 88:879-887, 1995.

Chow LT, Chow WH, Ma KF: Malformaţie arteriovenoasă pulmonară: mărire progresivă cu înlocuirea întregului lob mijlociu drept la un pacient cu stenoză mitrală concomitentă. Med J. August 158:632-634, 1993.

Roked F, Jackson JE, Fuld J, et al: Tromboembolii pulmonare care modifică istoria naturală a malformaţiilor arteriovenoase pulmonare. Am J Respir Crit Care Med 183(6):828-829, 2011.

Vase P, Holm M, Arendrup H: Fistule arteriovenoase pulmonare în telangiectazie hemoragică ereditară. Acta Med Scand 218:105109, 1985.

Whyte MKB, Hughes JMB, Jackson JE, et al: Răspunsul cardiopulmonar la exerciţiu la pacienţii cu şunturi vasculare intrapulmonare. J Appl Physiol 75:321-328, 1993.

Dutton JAE, Jackson JE, Hughes JMB şi colab.: Malformaţii arteriovenoase pulmonare: rezultate ale tratamentului cu embolizare coil la 53 de pacienţi. AJR Am J Roentgenol 165:1119-1125, 1995.

Ueki T, Hughes JMB, Peters AM şi colab: Estimări de şunt de oxigen şi 99mTc-MAA la pacienţii cu malformaţii arteriovenoase pulmonare: efectele modificărilor posturii şi volumului pulmonar. Thorax 49:327-331, 1994.

Whyte MKB, Peters AM, Hughes JMB şi colab.: Cuantificarea şuntului dreapta la stânga în repaus şi în timpul efortului la pacienţii cu malformaţii arteriovenoase pulmonare. Thorax 47:790-796, 1992.

Pennington DW, Gold WM, Gordon RL şi colab.: Tratamentul malformaţiilor arteriovenoase pulmonare prin embolizare terapeutică. Am Rev Resp Dis 145:1047-1051, 1992.

Gupta P, Mordin C, Curtis J, şi colab.: Malformaţii arteriovenoase pulmonare: efectul embolizării asupra şuntului de la dreapta la stânga, hipoxemiei şi toleranţei la efort la 66 de pacienţi. AJR Am J Roentgenol 179:347355, 2002.

Mager JJ, Zanen P, Verzijlbergen F şi colab.: Cuantificarea şuntului de la dreapta la stânga cu macroagregate de albumină marcate cu 99mTc şi oxigen 100% la pacienţii cu telangiectazie hemoragică ereditară. Clin Sci (Londra) 102:127-134, 2002.

Shovlin CL, Jackson JE, Bamford KB şi colab.: determinanţii primari ai accidentului vascular cerebral ischemic şi abcesului cerebral nu au legătură cu severitatea malformaţiilor arteriovenoase pulmonare în HHT. Thorax 63:259266, 2008.

Chilvers ER, Peters AM, George P şi colab.: Cuantificarea şunturilor de la dreapta la stânga prin malformaţii arteriovenoase pulmonare folosind microsfere de albumină de 99Tcm. Clin Radiol 39:611-614, 1989.

Shovlin CL, Chamali B, Santhirapala V şi colab: Accident vascular cerebral ischemic la pacienţii cu malformaţii arteriovenoase pulmonare şi telangiectazie hemoragică ereditară: asocieri cu deficit de fier şi trombocite. PLoS ONE 9:e88812, 2014.

Santhirapala V, Williams LC, Tighe HC şi colab: Conţinutul de oxigen arterial este menţinut cu precizie prin răspunsuri eritrocitotice gradate în condiţii de niveluri ridicate/normale de fier seric şi prezice capacitatea de efort. Un studiu observaţional al pacienţilor hipoxemici cu malformaţii arteriovenoase pulmonare. PLoS ONE 9(3):e90777, 2014.

Santhirapala V, Chamali B, McKernan H şi colab.: Ortodeoxia şi tahicardia ortostatică posturală la pacienţii cu malformaţii arteriovenoase pulmonare: o serie prospectivă de 8 ani. Thorax 2014. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-205289. [Epub înainte de tipărire].

Pittman RN: Transport de oxigen. În Reglementarea oxigenării ţesuturilor, San Rafael, CA, 2011, Morgan & Claypool Life Sciences. Capitolul 4. Disponibil: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54103>.

*Howard L, Santhirapala V Murphy K, et al: Testele de efort cardiopulmonar demonstrează menţinerea capacităţii de efort la pacienţii hipoxemici cu malformaţii arteriovenoase pulmonare. Cufăr 146(3):709-718, 2014.

Shovlin CL, Tighe HC, Davies RJ, et al: Embolizarea malformaţiilor arteriovenoase pulmonare (PAVM): nici un efect consistent asupra presiunii arterei pulmonare. Eur Respir J 32:162-169, 2008.

Sapru RP, Hutchison DC, Hall JI: Hipertensiunea pulmonară la pacienţii cu fistule arteriovenoase pulmonare. Br Heart J 31:559, 1968.

Trembath RC, Thomson JR, Machado RD şi colab: Caracteristici clinice şi moleculare ale hipertensiunii pulmonare în telangiectazia hemoragică ereditară. N Engl J Med 345:325-334, 2001.

Olivieri C, Lanzarini L, Pagella F şi colab.: Screeningul ecocardiografic dezvăluie valori crescute ale presiunii sistolice a arterei pulmonare la 9 din 68 de pacienţi neselectaţi afectaţi de telangiectazie hemoragică ereditară. Genet Med 8:183-190, 2006.

Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, et al: Clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 43:5S-12S, 2004.

Harrison RE, Flanagan JA, Sankelo M şi colab.: Analiza moleculară şi funcţională identifică ALK-1 drept cauza predominantă a hipertensiunii pulmonare asociată telangiectaziei hemoragice ereditare. J Med Genet 40:865-871, 2003.

Smoot LB, Obler D, McElhinney DB şi colab: Caracteristicile clinice ale hipertensiunii arteriale pulmonare la tinerii cu o mutaţie ALK1 şi telangiectazie hemoragică ereditară. Arch Dis Child 94(7): 506-511, 2009.

Girerd B, Montani D, Coulet F şi colab: Rezultatele clinice ale hipertensiunii arteriale pulmonare la pacienţii care poartă o mutaţie ACVRL1 (ALK1). Am J Respir Crit Care Med 181(8):851-861, 2010.

Sopena B, Perez-Rodriguez MT, Portela D, et al: Prevalenţa ridicată a hipertensiunii pulmonare la pacienţii cu telangiectazie hemoragică ereditară. Eur J Intern Med 2012. doi: pii: S0953- 6205(12)00299-3. 10.1016/j.ejim.2012.11.012.

Vorselaars VM, Velthuis S, Mager JJ şi colab.: Efectele hemodinamice directe ale embolizării malformaţiei arteriovenoase pulmonare. Neth Heart J 22(7-8):328-333, 2014.

Mason CG, Shovlin CL: Complicaţiile legate de zbor sunt rare cu telangiectazie hemoragică ereditară/malformaţii arterio-venoase pulmonare, în ciuda saturatiei scăzute de oxigen şi a anemiei. Thorax 67(1):80-81, 2012.

Sagara K, Miyazono N, Inoue H şi colab.: Recanalizarea după emboloterapia cu spirală a malformaţiilor arteriovenoase pulmonare: studiu al rezultatului pe termen lung şi al mecanismului de recanalizare. AJR Am J Roentgenol 170:727-730, 1998.

Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al: Ghid pentru prevenirea accidentului vascular cerebral la pacienţii cu accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu: un ghid pentru profesioniştii din domeniul sănătăţii de la American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 42:227-276,

2011.

Stringer CJ, Stanley AL, Bates RC, Summers JE: Fistula arteriovenoasă pulmonară. Am J Surg 89:1054-1080, 1955.

Sluiter-Eringa H, Orie NGM, Sluiter HJ: Fistula arteriovenoasă pulmonară: diagnostic şi prognostic la pacienţii care nu se plâng. Am Rev Respir Dis 100:177-188, 1969.

Kjeldsen AD, Torring PM, Nissen H, Andersen PE: Abcese cerebrale printre pacienţii danezi cu telangiectazie hemoragică ereditară. Acta Neurol Scand 2013. doi: 10.1111/ane.12167.

Moussouttas M, Fayad P, Rosenblatt M şi colab.: Malformaţii arteriovenoase pulmonare: ischemie cerebrală şi manifestări neurologice. Neurology 55:959-964, 2000.

Velthuis S, Buscarini E, van Gent MW, et al: Grad of pulmonary right-to-left shunt on contrast echocardiography and cerebral complications; o asociaţie izbitoare. Chest 144:542-548, 2013. doi: 10.1378/chest.12-1599.

Hodgson CH, Burchell HB, Good CA, Clagettt OT: Teleangiectazie hemoragică ereditară şi fistulă arteriovenoasă pulmonară: studiul unei familii numeroase. N Engl J Med 261:625-636, 1959.

Steele JG, Nath PU, Burn J, Porteous ME: O asociere între aura migrenoasă şi telangiectazia hemoragică ereditară. Dureri de cap 33:145-148, 1993.

Post MC, Letteboer TG, Mager JJ, et al: Un șunt pulmonar de la dreapta la stânga la pacienții cu telangiectazie hemoragică ereditară este asociat cu o prevalență crescută a migrenei. Cufă 128: 2485-2489, 2005.

Post MC, Thijs V, Schonewille WJ, et al: Embolizarea malformațiilor arteriovenoase pulmonare și scăderea prevalenței migrenei. Neurologie 66:202-205, 2006.

Marziniak M, Jung A, Guralnik V și colab: O asociere a migrenei cu telangiectazie hemoragică ereditară independent de șunturile pulmonare de la dreapta la stânga. Cephalalgia 29(1):76-81, 2009.

Thenganatt J, Schneiderman J, Hyland RH și colab.: Migrenele legate de șuntul intrapulmonar de la dreapta la stânga. Dureri de cap 46:439-443,

2006.

Post MC, van Gent MW, Plokker HW, et al: Malformații arteriovenoase pulmonare asociate cu migrenă cu aură. Eur Respir J 34(4):882-887, 2009.

Elphick A, Shovlin CL: Relații între epistaxis, migrene și factori declanșatori în telangiectazia hemoragică ereditară. Laringoscop 124(7):1521-1528, 2014.

Shovlin CL, Wilmshurst P, Jackson JE: Malformații arteriovenoase pulmonare și alte aspecte pulmonare ale telangiectaziei hemoragice ereditare. Eur Respir Mon 54:218-245, 2011.

Swinburne AJ, Fedullo AJ, Gangemi R, Mijangos JA: telangiectazie ereditară și fistule arteriovenoase pulmonare multiple: deteriorare clinică în timpul sarcinii. Chest 89:459-460, 1986.

Gammon RB, Miksa AK, Keller FS: Boala Osler-Weber-Rendu și fistule arteriovenoase pulmonare: deteriorare și emboloterapia în timpul sarcinii. Chest 98:1522-1524, 1990.

Wain K, Swanson K, Watson W și colab.: Telangiectazie hemoragică ereditară și riscuri pentru rezultate adverse ale sarcinii. Am J Med Genet A 158A(8):2009-2014, 2012.

de Gussem EM, Lausman AY, Beder AJ și colab.: Rezultatele sarcinii la femeile cu telangiectazie hemoragică ereditară. Obstet Gynecol 123(3):514-520, 2014.

Kjeldsen AD, Oxhoj H, Andersen PE și colab.: Malformații arteriovenoase pulmonare: proceduri de screening și angiografie pulmonară la pacienții cu telangiectazie hemoragică ereditară. Cufăr 116: 432-439, 1999.

Remy J, Remy-Jardin M, Wattinne L, Deffontaines C: Malformații arteriovenoase pulmonare: evaluare cu CT a toracelui înainte și după tratament. Radiology 182:809-816, 1992.

Gutierrez FR, Glazer HS, Levitt RG, Moran JF: Imagistica RMN a fistulelor arteriovenoase pulmonare. J Comput Assisted Tomogr 8:750-752, 1984.

Schneider G, Uder M, Koehler M, et al: Angiografia MR pentru detectarea malformaţiilor arteriovenoase pulmonare la pacienţii cu telangiectazie hemoragică ereditară. AJR Am J Roentgenol 190:892901, 2008.

Parra J, Bueno J, Zarauza J, et al: Graded contrast echocardiography in pulmonary arteriovenous malformations. Eur Respir J 35:12791285, 2010.

Barzilai B, Wagoner AD, Spessert C şi colab.: Ecocardiografia de contrast bidimensională în detectarea şi urmărirea malformaţiilor arteriovenoase pulmonare congenitale. Am J Cardiol 68:1507-1510, 1991.

Faughnan M, Palda V, Garcia-Tsao G, et al: Ghid internaţional pentru diagnosticul şi managementul telangiectaziei hemoragice ereditare. J Med Genet 48:73-87, 2011.

Feinstein JA, Moore P, Rosenthal DN şi colab.: Comparaţia ecocardiografiei cu contrast versus cateterizarea cardiacă pentru detectarea malformaţiilor arteriovenoase pulmonare. Am J Cardiol 89:281-285,

2002.

Gazzaniga P, Buscarini E, Leandro G, şi colab.: Echocardiografia de contrast pentru screeningul malformaţiilor arteriovenoase pulmonare (PAVM): does any bubble matter? Eur J Echocardiogr 10:513-518, 2009.

Laurie SS, Elliott JE, Goodman RD, Lovering AT: Deschiderea indusă de catecolamine a anastomozelor arteriovenoase intrapulmonare la oameni sănătoşi în repaus. J Appl Physiol (1985) 113(8):1213-1222,

2012.

Zukotynski K, Chan RP, Chow CM şi colab.: Clasificarea ecocardiografiei cu contrast prezice malformaţiile arteriovenoase pulmonare pe CT. Cufă 132:18-23, 2007.

Nanthakumar K, Graham AT, Robinson TI, et al: Ecocardiografie de contrast pentru detectarea malformaţiilor arteriovenoase pulmonare. Am Heart J 141:243-246, 2001.

van Gent MW, Post MC, Snijder RJ, et al: Grading of pulmonary right-to-left shunt with transtoracic contrast echocardiography: does it predicte the indication for embolotherapy? Cufăr 135:12881292, 2009.

van Gent MW, Post MC, Luermans JG, et al: Screening pentru malformaţii arteriovenoase pulmonare folosind ecocardiografie de contrast transtoracică: un studiu prospectiv. Eur Respir J 33:85-91, 2009.

Hsu CC, Kwan GN, Thompson SA şi colab: Embolisation for pulmonary arteriovenous malformation. Cochrane Database Syst Rev (8): CD008017, 2012. Revizuire.

Porstmann W: Embolizarea terapeutică a fistulelor pulmonare arteriovenoase prin tehnica cateterului. În Kelop O, editor: Concepte actuale în radiologie pediatrică, Berlin, 1977, Springer, pp. 23-31.

Taylor BG, Cockerill EM, Manfredi F, Klatte EC: Embolizarea terapeutică a arterei pulmonare în fistula arteriovenoasă pulmonară. Am J Med 64:360-365, 1978.

Haitjema TJ, Overtoom TT, Westermann CJ, Lammers JW: Embolizarea malformaţiilor arteriovenoase pulmonare: rezultate şi urmărire la 32 de pacienţi. Thorax 50:719-723, 1995.

Andersen PE, Kjeldsen AD: Urmărire pe termen lung după embolizarea malformaţiilor arteriovenoase pulmonare cu baloane de silicon detaşabile. Cardiovasc Intervent Radiol 31:569-574, 2008.

Letourneau-Guillon L, Faughnan ME, Soulez G, et al: Embolizarea malformaţiilor arteriovenoase pulmonare cu dopuri vasculare amplatzer: siguranţă şi eficacitate pe termen mediu. J Vasc Interv Radiol 21(5):649-656, 2010.

Hart JL, Aldin Z, Braude P şi colab.: Embolizarea malformaţiilor arteriovenoase pulmonare folosind dopul vascular Amplatzer: tratamentul cu succes a 69 de pacienţi consecutivi. Eur Radiol 20(11): 2663-2670, 2010.

Tapping CR, Ettles DF, Robinson GJ: Urmărirea pe termen lung a tratamentului malformaţiilor arteriovenoase pulmonare cu dispozitive AMPLATZER Vascular Plug şi AMPLATZER Vascular Plug II. J Vasc Interv Radiol 22(12):1740-1746, 2011.

Remy-Jardin M, Dumont P, Brillet PY şi colab.: Malformaţii arteriovenoase pulmonare tratate cu emboloterapie: evaluarea CT helicoidă a eficacităţii pe termen lung după o urmărire de 2-21 de ani. Radiologie 239:576-585, 2006.

Kaufman SL, Strandberg JD, Barth KH şi colab.: Embolizare terapeutică cu baloane de silicon detaşabile: efecte pe termen lung la porci. Invest Radiol 14:157-161, 1978.

Milic A, Chan RP, Cohen JH, Faughnan ME: Reperfuzia malformaţiilor arteriovenoase pulmonare după emboloterapie. J Vasc Intervent Radiol 16:1675-1683, 2005.

Hanneman K, Faughnan ME, Prabhudesai V: Doza cumulativă de radiaţii la pacienţii cu telangiectazie hemoragică ereditară şi malformaţii arteriovenoase pulmonare. Can Assoc Radiol J 65(2): 135-140, 2014.

Lee D, White RI, Egglin T şi colab: Emboloterapia malformaţiei arteriovenoase pulmonare mari: rezultate pe termen lung. Ann Thorac Surg 64:930-940, 1997.

Chilvers ER, Whyte MKB, Jackson JE şi colab.: Efectul embolizării transcateterului percutanat asupra funcţiei pulmonare, şunt de la dreapta la stânga şi oxigenarea arterială la pacienţii cu malformaţii arteriovenoase pulmonare. Am Rev Respir Dis 142:420-425, 1990.

Terry P White RI, Barth K şi colab.: Malformaţii arteriovenoase pulmonare: observaţii fiziologice şi rezultate ale embolizării cu balon. N Engl J Med 308:1197-1200, 1983.

Mager HJ, Overtoom TT, Mauser HW, Westermann KJ: Infarct cerebral precoce după emboloterapia unei malformaţii arteriovenoase pulmonare. J Vasc Intervent Radiol 12:122-123, 2001.

Brillet PY, Dumont P, Bouaziz N, şi colab.: Malformaţie arteriovenoasă pulmonară tratată cu emboloterapie: aprovizionare colaterală sistemică la angiografia CT multidetector după o urmărire de 2-20 de ani. Radiologie 242:267-276, 2007.

Haitjema T, ten Berg JM, Overtoom TT, et al: Complicaţii neobişnuite după embolizarea unei malformaţii arteriovenoase pulmonare. Cufăr 109:1401-1404, 1996.

Terry PB, Barth KH, Kaufman SL, White RI Jr: Embolizarea cu balon pentru tratamentul fistulelor arteriovenoase pulmonare. N Engl J Med 302:1189-1190, 1980.

Andrivet P, Lofaso F, Carette MF şi colab.: Hemodinamică şi schimbul de gaz înainte şi după embolizarea în spirală a malformaţiilor arteriovenoase pulmonare. Eur Respir J 8:1228-1230, 1995.

Rodan BA, Goodwin JD, Chen JT, Ravin CE: Agravarea hipertensiunii pulmonare după rezecţia fistulei arteriovenoase. AJR Am J Roentgenol 13 7:864-867, 1981.

Shovlin CL, Gibbs JSR, Jackson JE: Managementul malformaţiilor arteriovenoase pulmonare la pacienţii hipertensivi pulmonari. O presiune pentru embolizare? Eur Respir Rev 18:4-6, 2008.

Rodan BA, Goodwin JD, Chen JT, Ravin CE: Tratamentul chirurgical al atacurilor ischemice tranzitorii recurente şi al hemoptiziei la un tânăr cu malformaţii arteriovenoase pulmonare multiple. J Thorac Cardiovasc Surg 130:1456-1458, 2005.

Ravasse P, Maragnes P, Petit T, Laloum D: Pneumonectomia totală ca procedură de salvare pentru malformaţia arteriovenoasă pulmonară la un nou-născut: raportul unui caz. J Pediatr Surg 38:254-255, 2003.

Reynaud-Gaubert M, Thomas P, Gaubert JY şi colab.: Malformaţii arteriovenoase pulmonare: transplantul pulmonar ca opţiune terapeutică. Eur Respir J 14:1425-1428, 1999.

Svetliza G, De la Canal A, Beveraggi E, et al: Lung transplantation in a patient with arteriovenous malformations. J Heart Lung Transplant 21:506-508, 2002.

Fukushima H, Mitsuhashi T, Oto T şi colab: Transplant pulmonar cu succes într-un caz cu malformaţii arteriovenoase pulmonare difuze şi telangiectazie hemoragică ereditară. Am J Transplant

doi: 10.1111/ajt.12499. [Epub înainte de tipărire].

Swanson DL, Dahl MV: Abcese embolice în telangiectazie hemoragică ereditară. J Am Acad Dermatol 24:580-583, 1991.

Mohler ER, Monahan B, Canty MD, Flockhart DA: Abcesul cerebral asociat cu procedura dentară în telangiectazia hemoragică ereditară. Lancet 338:508-509, 1991.

Chan P: Profilaxia antibiotică pentru pacienţii cu telangiectazie hemoragică ereditară. J Am Acad Dermatol 26:282-283, 1992.

Mathis S, Dupuis-Girod S, Plauchu H şi colab.: Abcese cerebrale în telangiectazie hemoragică ereditară: o evaluare clinică şi microbiologică. Clin Neurol Neurosurg 114(3):235-240, 2012. doi: 10.1016/j.clineuro.2011.10.036. [Epub 2011 Nov 16].

Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al: Prevenirea endocarditei infecţioase: linii directoare de la Asociaţia Americană a Inimii. Un ghid al Asociaţiei Americane de Inimă pentru Febră Reumatică, Endocardită şi Boli Kawasaki, Consiliul pentru Bolile Cardiovasculare la Tineri şi Consiliul pentru Cardiologie Clinică, Consiliul pentru Chirurgie Cardiovasculară şi Anestezie şi Grupul de Lucru Interdisciplinar pentru Cercetarea Calităţii Îngrijirii şi Rezultatelor. J Am Dent Assoc 138:739-745, 747-760, 2008.

Wray D, Ruiz F, Richey R şi colab.: Profilaxia împotriva endocarditei infecţioase pentru proceduri dentare - rezumatul ghidului NICE. Br Dent J 204:555-557, 2008.

Shovlin C, Bamford K, Wray D: Post NICE: profilaxie cu antibiotice înainte de procedurile dentare pentru pacienţii cu malformaţii arteriovenoase pulmonare (PAVM) şi telangiectazie hemoragică ereditară. Br Dent J 205:531-533, 2008.

Gershon A, Faughnan M, Chon K şi colab.: Emboloterapie transcateteră a malformaţiilor arteriovenoase pulmonare materne în timpul sarcinii. Cufăr 119:470-477, 2001.

Devlin HL, Hosman AE, Shovlin CL: agenţi antiplachetari şi anticoagulanţi în telangiectazia hemoragică ereditară. N Engl J Med 368(9):876-878, 2013.

Livesey JA, Manning RA, Meek JH şi colab.: Nivelurile scăzute ale fierului seric sunt asociate cu niveluri plasmatice crescute ale factorului VIII de coagulare şi embolii pulmonari/tromboze venoase profunde în cohorte replicate de pacienţi cu telangiectazie hemoragică ereditară. Thorax 67(4):328-333, 2012.

Eichinger M, Puderbach M, Kauczor HU, Risse F: Vizualizarea îmbunătăţită a perfuziei pulmonare regionale întârziate la pacienţii cu fibroză chistică (rezumat). Am J Respir Crit Care Med 177:456, 2008.

Turner-Warwick M: Anastomoze precapilare sistemico-pulmonare. Thorax 18:225-237, 1963.

Yoon W, Kim YH, Kim JK şi colab: Hemoptizia masivă: predicţia aportului arterial sistemic nonbronşic cu CT toracic. Radiologie 227:232-238, 2003.

Wells LJ, Boyden EA: Dezvoltarea segmentelor bronhopulmonare în embrionii umani din orizonturile XVII-XIX. Am J Anat 95:163-201, 1954.

Haworth SG, Macartney FJ: Creşterea şi dezvoltarea circulaţiei pulmonare în atrezia pulmonară cu defect septal ventricular şi artere colaterale aortopulmonare majore. Br Heart J 44:14-24, 1980.

Acherman RJ, Siassi B, Pratti-Madrid G, şi colab.: Colaterale sistemice la pulmonare la sugari cu greutate foarte mică la naştere: detectarea Doppler color a conexiunilor sistemice la pulmonare în timpul perioadei neonatale şi a copilăriei timpurii. Pediatrie 105:528-532, 2000.

Iskandrian AS, Kimbiris D, Bemis CE şi colab.: Fistulele arterei coronare la artera pulmonară. Am Heart J 96:605-609, 1978.

Hearne SF, Burbank MK: Fistule interne de la artera mamară la artera pulmonară: raport de caz şi revizuire a literaturii. Circulation 62:1131-1135, 1980.

Fontan F, Baudet E: Repararea chirurgicală a atreziei tricuspidiene. Thorax 26:240-248, 1971.

McElhinney DB, Reddy VM, Tworetzky W, et al: Incidenţa şi implicaţiile colateralelor sistemice la pulmonare după anastomoza cavopulmonară bidirecţională. Ann Thorac Surg 69:1222-1228, 2000.

Dweik RA, Stoller JK: Rolul bronhoscopiei în hemoptizia masivă. Clin Chest Med 20:89-105, 1999.

Remy-Jardin M, Bouaziz N, Dumont P şi colab: Arterele sistemice bronşice şi nonbronşice la angiografia CT cu mai multe detectoare: comparaţie cu angiografia convenţională. Radiologie 233:741-749,

2004.

Remy J, Arnaud A, Fardou H, et al: Tratamentul hemoptiziei prin embolizare a arterelor bronşice. Radiology 122:33-37, 1977.

Marshall TJ, Jackson JE: Intervenţia vasculară în torace: embolizarea arterei bronşice pentru hemoptizie. EurRadiol 7:1221-1227, 1997.

Saluja S, Henderson KJ, White RI Jr: Emboloterapia în circulaţiile bronşice şi pulmonare. Radiol Clin North Am 38:425-448, 2000.

White RI Jr: Emboloterapia arterei bronşice pentru controlul hemoptiziei acute: analiza rezultatului. Chest 115:912-915, 1999.

Mal H, Rullon I, Mellot F şi colab.: Rezultate imediate şi pe termen lung ale embolizării arterei bronşice pentru hemoptizie care pune viaţa în pericol. Cufăr 115:996-1001, 1999.

Regnard JF, Icard P, Nicolosi M, et al: Aspergiloma: o serie de 89 de cazuri chirurgicale. Ann Thorac Surg 69:898-903, 2000.

Pryce DM: Arteră accesorie inferioară cu sechestrare intralobulară a plămânului. J Pathol Bacteriol 58:457-467, 1946.

Lee EY, Siegel MJ, Sierra LM, Foglia RP: Evaluarea angioarhitecturii sechestrării pulmonare la pacienţii pediatrici folosind angiografia 3D MDCT. AJR Am J Roentgenol 183:183-188, 2004.

Clements BS, Warner JO: Sechestrare pulmonară şi malformaţii bronhopulmonare-vasculare congenitale aferente: nomenclatură şi clasificare bazată pe consideraţii anatomice şi embriologice. Thorax 42:401-408, 1987.

Liechty KW, Flake AW: Malformaţii vasculare pulmonare. Semin Pediatr Surg 17:9-16, 2008.

Peterson G, Martin U, Singhai A, Criner GJ: Sechestrarea intralobară la adulţii de vârstă mijlocie şi în vârstă: recunoaştere şi evaluare radiografică. J Thorac Cardiovasc Surg 126:2086-2090, 2003.

Savic B, Birtel FJ, Tholen W, et al: Lung sechestrare: raport de şapte cazuri şi revizuire a 540 de cazuri publicate. Thorax 34:96-101, 1979.

Tuite DJ, Francois C, Dill K şi colab.: Diagnostic şi caracterizare a sechestrării pulmonare folosind angiografia prin rezonanţă magnetică dinamică rezolvată în timp. Clin Radiol 6:913-917, 2008.

Kestenholz PB, Schneiter D, Hillinger S şi colab.: Tratamentul toracoscopic al sechestrului pulmonar. Eur J Cardiothorac Surg 29:815818, 2006.

Herlong JR, Jaggers JJ, Ungerleider RM: Proiect de nomenclatură şi bază de date pentru chirurgia cardiacă congenitală: anomalii venoase pulmonare. Ann Thorac Surg 69(4 Suppl):S56-S69, 2000.

Auerbach O: Patologia şi patogeneza anevrismelor arteriale pulmonare în cavităţile tuberculoase. Am Rev Tuberc 39:99-115, 1939.

Remy J, Lemaitre L, Lafitte JJ, et al: Hemoptizie masivă de origine arterială pulmonară: diagnostic şi tratament. AJR Am J Roentgenol 143:963-969, 1984.

Deterling R, Clagett O: Anevrism al arterei pulmonare: trecerea în revistă a literaturii şi raportarea unui caz. Am Heart J 34:471-499, 1947.

Benveniste O, Bruneel F, Bedos J, et al: Anevrism micotic al arterei pulmonare rupte: o complicaţie neobişnuită a endocarditei pe partea dreaptă. Scand J Infect Dis 30:626-629, 1998.

Roush K, Scala-Barnett DM, Donabedian H, Freimer EH: Ruptura unui anevrism micotic al arterei pulmonare asociat cu endocardita candidoză. Am J Med Genet 84:142-144, 1988.

Savage C, Zwischenberger JB, Ventura KC, Wittich GR: Hemoptizie secundară pseudoanevrismului pulmonar la 30 de ani după o rană împuşcată. Ann Thorac Surg 71:1021-1023, 2001.

Podbielski FJ, Wiesman IM, Yaghmai B şi colab.: Pseudoanevrism al arterei pulmonare după toracostomie cu tub. Ann Thorac Surg 64:14781480, 1997.

Ferretti GR, Thony F, Link KM şi colab.: Anevrism fals al arterei pulmonare indus de un cateter Swan-Ganz: prezentare clinică şi management radiologic. AJR Am J Roentgenol 167:941-945, 1996.

Kearney TJ, Shabot MM: Ruptură de arteră pulmonară asociată cu cateterul Swan-Ganz. Chest 108:1349-1352, 1995.

Dennison AR, Watkins RM, Gunning AJ: Anevrisme simultane ale arterei aortice şi pulmonare din cauza arteritei cu celule gigantice. Thorax 40:156-157, 1985.

Durieux P, Bletry O, Huchon G şi colab.: Anevrisme multiple ale arterei pulmonare în boala Behqet şi sindromul Hughes-Stovin. Am J Med 71:730-741, 1981.

Bartter T, Irwin RS, Nash G: Anevrisme ale arterei pulmonare. Chest 94:1065-1075, 1988.

Khalil A, Parrot A, Nedelcu C, et al: Severe hemoptisis of pulmonary arterial origin: signs and role of multidetector row CT angiography Chest 133:212-219, 2008.

Sbano H, Mitchell AW, Ind PW, Jackson JE: Pseudoanevrisme ale arterei pulmonare periferice şi hemoptizie masivă. AJR Am J Roentgenol 184:1253-1259, 2005.

Kuwaki K, Morishita K, Komatsu K, Abe T: Înlocuirea grefei pentru anevrism uriaş al arterei pulmonare principale. Ann Thorac Surg 70:1714-1716, 2000.

Hannan RL, Miyaji K, Burke RP, Zahn EM: Tratamentul cu grefă de stent endovascular al pseudoanevrismului arterei pulmonare. Ann Thorac Surg 71:727-729, 2001.

Wekerle T, Klepetko W, Taghavi S, Birsan T: Transplant pulmonar pentru hipertensiune pulmonară primară şi anevrism de arteră pulmonară gigantică. Ann Thorac Surg 65:825-827, 1998.

EDEM PULMONAR

MICHAEL A. MATTHAY, MD • JOHN F. MURRAY, MD

INTRODUCERE

Edemul pulmonar – definit ca apă extravasculară excesivă în plămâni – este o problemă clinică comună şi gravă. Edemul pulmonar poate pune viaţa în pericol, dar este disponibilă o terapie eficientă pentru a salva pacienţii de consecinţele dăunătoare ale echilibrului lichidului pulmonar perturbat, care de obicei pot fi identificate şi, în multe cazuri, corectate. Deoarece terapia raţională şi eficientă depinde de înţelegerea principiilor de bază ale transportului de lichide, substanţe dizolvate şi proteine normale şi anormale în plămâni, acest capitol începe cu o scurtă prezentare a factorilor majori care guvernează filtrarea fluidelor şi proteinelor în plămânii sănătoşi, înainte de a se concentra pe patofiziologia edemului pulmonar. În continuare, capitolul discută diagnosticul, tratamentul şi rezolvarea edemului pulmonar. Capitolele 6 şi 9 oferă, de asemenea, informaţii suplimentare despre reglarea echilibrului fluidelor în plămâni, iar capitolul 100 include detalii despre debutul şi gestionarea leziunii pulmonare acute şi sindromul de detresă respiratorie acută, aşa cum este definit în prezent şi discutat ulterior.

FIZIOPAtologia EDEMULUI PULMONAR

Edemul pulmonar apare atunci când lichidul este filtrat în plămâni mai repede decât poate fi îndepărtat din ei. Acumularea de lichid are consecinţe grave asupra funcţiei pulmonare, deoarece schimbul de gaze este foarte afectat în alveolele pline cu lichid. Structura pulmonară relevantă pentru forţele care guvernează mişcarea fluidelor şi proteinelor în plămânii sănătoşi şi plămânii cu edem pulmonar a făcut obiectul unor recenzii clasice şi mai recente.1-6.

Există întotdeauna un flux net de lichid şi proteine care trec din spaţiul vascular în interstiţiul din plămâni, în primul rând, deoarece forţele motrice predominante provoacă în mod normal filtrarea din fluxul sanguin şi, în al doilea rând, pentru că endoteliul microvascular este o barieră permeabilă care variază în ceea ce priveşte scurgerea sa. Fluxul limfatic pulmonar, care reprezintă fluxul de lichid care se scurge prin bariera microvasculară, este în mod normal mai mic de 0,01% din fluxul sanguin total pulmonar. Termenul de pat microvascular (sau barieră) este folosit în acest capitol pentru a se referi la locurile de schimb de lichide. Pe lângă reţeaua vastă de interconectare a capilarelor încorporate în pereţii alveolari, fluidul este schimbat prin capilarele din interstiţiu la joncţiunile peretelui alveolar (vasele de colţ) şi prin arterele şi venele interstiţiale mici.

Factorii esenţiali care guvernează schimbul de fluide în plămâni sunt exprimaţi în ecuaţia Starling pentru bariera microvasculară:

$$Jv = LpS [(Pc - Pi) - ad (nc - ni)]$$

unde Jv este rata netă de filtrare a fluidului (debitul de volum) prin bariera microvasculară; Lp este conductivitatea hidraulică („permeabilitatea") a barierei microvasculare la filtrarea fluidelor (o măsură a cât de uşor este ca apa să treacă bariera); S este aria suprafeţei

barierei; Pc este presiunea hidrostatică capilară (microvasculară) pulmonară; Pi este presiunea hidrostatică interstiţială („perimicrovasculară”); nc este presiunea coloid osmotică (sau oncotică) a plasmei capilare (microvasculare); ni este presiunea osmotică a lichidului interstiţial (perimicrovascular); şi ad este coeficientul mediu de reflexie osmotică al barierei (o măsură a cât de eficientă este bariera în împiedicarea trecerii substanţelor dizolvate dintr-o parte a barierei în cealaltă).

Presiunea hidrostatică microvasculară este principala forţă care provoacă filtrarea fluidelor în plămâni. Dacă sângele nu ar curge prin plămâni, forţele hidrostatice şi osmotice opuse de ambele părţi ale barierei microvasculare ar fi egale, suma lor ar fi zero şi nu ar exista filtrare. Acţiunea de pompare a inimii face ca sângele să circule prin plămâni şi generează presiunea hidrostatică microvasculară care stabileşte valorile de echilibru ale celorlalte presiuni de antrenare care determină filtrarea lichidului.5,7.

Conform ecuaţiei Starling, diferenţa dintre presiunile hidrostatice transmurale predominante (Pc - Pi) şi presiunile coloid osmotice (nc - ni) furnizează „forţa motrice” pentru filtrarea fluidelor. Cantitatea reală de filtrat care se formează la orice forţă motrice dată este determinată de integritatea barierei la filtrare, care se reflectă în coeficienţii de conductivitate (Lp) şi de reflexie (ad). Ecuaţia prezice dezvoltarea a două tipuri fundamental diferite de edem pulmonar: (1) creşterea presiunii

Tabelul 62-1 Factori de siguranţă care protejează plămânii împotriva acumulării de edem interstiţial şi alveolar

Sistemul limfatic pulmonar

Resorbţia în vasele de sânge

Drenaj în mediastin

Drenaj în spaţiul pleural

Permeabilitatea barierei epiteliale alveolare extrem de scăzută

Tensiune superficială alveolară scăzută (surfactant)

Transport activ de către celulele epiteliale alveolare şi distale ale căilor aeriene

edem pulmonar - când rezultatul net al forţelor motrice creşte, filtrarea fluidului este forţată peste barieră cu o rată care depăşeşte îndepărtarea prin drenaj limfatic şi (2) edem pulmonar cu permeabilitate crescută - când barierele normale la filtrarea fluidelor sunt deteriorate, de obicei printr-o formă de leziune, conductanţa lichidului şi a proteinelor în plămâni este lăsată să crească. Un al treilea tip de edem pulmonar este cauzat de afectarea drenajului limfatic al lichidului filtrat, dar acesta are o relevanţă clinică mai mică decât celelalte două tipuri. Drenajul limfatic al plămânilor oferă un mijloc vital pentru îndepărtarea lichidului filtrat şi a proteinelor din spaţiul interstiţial perimicrovascular, aşa cum se discută mai târziu5,7.

Deoarece bariera microvasculară sănătoasă este permeabilă, bariera alveolară trebuie să servească drept principală protecţie împotriva acumulării de edem pulmonar. Fluidele şi proteinele nu se deplasează în mod normal în alveole deoarece bariera epitelială alveolară are o permeabilitate scăzută chiar şi la moleculele mici (asemănătoare cu permeabilitatea membranei celulare); în plus, orice lichid care este filtrat este pompat continuu înapoi în interstiţiu de către celulele epiteliale alveolare2, drenat departe de pereţii alveolari prin interstiţiu şi îndepărtat de vasele limfatice şi de microcirculaţia pulmonară.

Cei mai mulţi factori (Tabelul 62-1) care protejează în mod normal plămânii împotriva edemului au fost numiţi factori de siguranţă. În condiţii normale, sistemul limfatic pompează lichidul filtrat şi proteinele din plămâni la fel de repede pe cât se formează, chiar şi atunci când filtrarea lichidului şi proteinelor din fluxul sanguin în interstiţiu este crescută. Creşterile de filtrare a fluidelor şi proteinelor de-a lungul barierei microvasculare pot fi, de asemenea, drenate de pereţii alveolari în jos pe gradientul de presiune predominant în ţesutul conjunctiv peribronhovascular lax sau pot fi resorbite direct în vasele de sânge.

Când forţele motrice obişnuite sunt deranjate de presiunea hidrostatică mai mare, creşterea filtrării apei peste bariera microvasculară este mult mai mare decât cea a fluxului de proteine, deoarece bariera microvasculară are o conductanţă proteică scăzută. Acest lucru are ca rezultat diluarea („wash-down”) a concentraţiei de proteine interstiţiale şi, prin urmare, o creştere a echilibrului presiunii osmotice a proteinelor opusă presiunii hidrostatice mai mari (deoarece concentraţia de proteine plasmatice rămâne ridicată). Mai mult, gelul interstiţial devine de asemenea hidratat şi volumul de excludere pentru proteine scade, fie din cauza umflăturii, fie din cauza modificării compoziţiei sale pe măsură ce hialuronanul este spălat din interstiţiu, reducând concentraţia de proteine prin extinderea volumului disponibil.

Figura 62-1 Radiografie frontală toracică la un bărbat de 55 de ani cu edem de presiune crescută din cauza insuficienţei cardiace. Inima este mărită şi sunt prezente opacităţi liniare perihilare bilaterale şi sticlă şlefuită. Această distribuţie este adesea denumită un model „fluture” şi este frecvent întâlnită cu supraîncărcare cronică de volum. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

Factorii de siguranţă ai presiunii osmotice proteice funcţionează numai atunci când bariera microvasculară este normală - ca în cazul edemului de presiune crescută. În schimb, dacă bariera endotelială este rănită şi integritatea ei funcţională este compromisă - ca în edemul cu permeabilitate crescută - conductanţa barierei creşte şi coeficientul de reflexie osmotică scade, făcând acest factor de siguranţă mult mai puţin eficient sau chiar complet ineficient. Conformitatea spaţiului interstiţial protejează şi plămânii împotriva edemului. Creşterile volumului interstiţial au ca rezultat doar creşteri mici ale presiunii interstiţiale până când volumul interstiţial este mare. Aceasta menţine presiunea hidrostatică de antrenare pe

bariera alveolară adecvat scăzută. Când presiunea interstițială din plămâni crește la mai mult decât presiunea pleurală, fluidul curge prin pleura viscerală în spațiul pleural, unde efectele sale asupra funcției pulmonare sunt relativ minore. Lichidul pleural este drenat de limfatice în pleural parietal și, chiar și atunci când lichidul pleural se acumulează, nu curge înapoi din spațiul pleural în plămâni. Lichidul care se acumulează în alveole este pompat prin transportul de ioni activ.2 Există mai multe mecanisme care pot regla în sus rata clearance-ului lichidului alveolar (vezi capitolul 9).

În rezumat, edemul pulmonar rezultă din creșteri fie ale presiunilor de antrenare (edem de presiune crescută), fie ale conductanței de barieră (edem de permeabilitate crescută) sau ambele combinate. Ceea ce distinge între cele două tipuri este permeabilitatea barieră, care este normală în edemul de presiune crescută, dar cu scurgeri în edemul cu permeabilitate crescută. Fluxul de lichid în plămâni este condus peste barieră în ambele tipuri de edem în funcție de presiunile predominante.

EDEM DE PRESIUNE CREȘTE

Edemul pulmonar cu presiune crescută (Fig. 62-1) este cauzat de o creștere a sumei nete a forțelor motrice pentru filtrarea lichidului în plămâni. Caracteristica esențială a acestui edem este că barierele în calea fluxului de lichid și proteine în plămâni sunt intacte funcțional. Edemul de presiune crescută este adesea numit edem pulmonar cardiogen, de înaltă presiune sau hidrostatic.

Fiziopatologia

Fluxul de lichid și proteine în plămâni crește atunci când suma presiunilor de conducere este crescută. Dacă viteza de acumulare a lichidului depășește rata la care poate fi îndepărtat, rezultă edem de presiune crescută. Deoarece barierele care limitează fluxul de lichid și proteine în plămâni sunt intacte, plămânii sunt protejați împotriva edemului de factorii de siguranță predominanți (normali). Deosebit de importantă este capacitatea de a proteja împotriva creșterii presiunii principale de antrenare, presiunea hidrostatică microvasculară pulmonară. Din cauza conductanței proteice scăzute a barierei microvasculare, fluxul de fluid crește mult mai mult decât fluxul de proteine atunci când presiunea hidrostatică microvasculară crește. Concentrația proteinei interstițiale este diluată atât de acest flux de fluid mai mare în raport cu fluxul de proteine, cât și de un volum de excludere redus pentru proteine, deoarece gelul interstițial este hidratat și se umflă. Concentrația mai scăzută a proteinei interstițiale, din cauza spălării proteinelor interstițiale, are ca rezultat o presiune osmotică mai mică a proteinelor perimicrovasculare și, prin urmare, o diferență mai mare de presiune osmotică a proteinelor peste barieră, care se opune oricărei creșteri a presiunii hidrostatice. La animalele experimentale, puțin mai puțin de 50% din creșterea presiunii hidrostatice este compensată de creșterea diferenței de presiune osmotică.7,8 Edemul de presiune crescut poate fi treptat în debut și progresie, deoarece orice creștere a presiunii hidrostatice microvasculare este atenuată de o creștere a diferenței de presiune osmotică a proteinelor peste bariera microvasculară, datorită scăderii presiunii osmotice interstițiale a proteinelor.

Consecinţele edemului de presiune crescută asupra mecanicii pulmonare şi a schimbului de gaze (Tabelul 62-2) depind de cât de mult se acumulează edem.9 Deshidratarea deliberată a subiecţilor sănătoşi creşte volumele pulmonare şi îmbunătăţeşte testele funcţiei ventilatorii.10 La începutul dezvoltării edemului pulmonar, creşterea presiunii hidrostatice duce la creşterea volumului sanguin intrapulmonar, deoarece

Tabelul 62-2 Efectele congestiei vasculare, edemului interstiţial şi inundaţiilor alveolare asupra funcţiei pulmonare şi mecanicii pulmonare

CONGESTIE VASCULARĂ

Capacitate de difuzie crescută

Creşterea PO2 arterială

Scăderea conformităţii

Bronhoconstricţie

EDEM INTERSTIŢIAL

Volum de închidere crescut

Scăderea debitului expirator maxim

Creşterea nepotrivirii ventilaţie-perfuzie

Scăderea PO2 arterială

INUNDAŢIA ALVEOLARĂ

Volum de închidere crescut (captarea aerului)

Creşterea rezistenţei vasculare

Scăderea volumului pulmonar (în special a capacităţilor vitale şi inspiratorii)

Scăderea conformităţii

Scăderea capacităţii de difuzie

Şuntarea de la dreapta la stânga a vaselor de sânge (schimbul de gaze grav compromis), inclusiv capilarele, sunt atât recrutate, cât şi dilatate, ceea ce face ca capacitatea de difuzie a plămânului (Dlco) să crească peste normal; în mod similar, presiunea arterială a oxigenului (PO2) poate creşte, deoarece unităţile ventilate sunt mai bine perfuzate atunci când presiunile vasculare cresc.11 Micile modificări reversibile ale rezistenţei fluxului de aer şi ale complianţei dinamice, neafectate de vagotomie, în plămânii congestionaţi par să se datoreze răspunsurilor reflexe de bronhoconstricţie, dar numai atunci când tonusul bronşic de bază este normal.12

Când este prezent edem interstiţial, volumul de închidere poate fi crescut şi debitele maxime de aer expirator pot fi scăzute. Iniţial, se credea că aceste modificări se datorează unei scăderi a calibrului căilor respiratorii mici cauzată de compresie prin creşterea volumului şi presiunii în spaţiile ţesutului conjunctiv peribronhovascular. Acest efect ar trebui să fie în căile respiratorii mai mari decât bronhiolele, deoarece bronhiolele şi căile respiratorii mai mici nu au învelişuri de ţesut conjunctiv lax1 şi diametrul lor este o funcţie de volumul pulmonar, nu de presiunea transpulmonară. Po2 arterial scade adesea ca urmare a nepotrivirii ventilaţie-perfuzie, dar schimbul de gaze nu este serios compromis până când alveolele sunt inundate.

Odată cu inundarea alveolară, volumele pulmonare sunt diminuate.10 Acest lucru este cel mai marcat în măsurătorile capacităţii vitale, cu capacitatea inspiratorie afectată mai mult decât capacitatea expirativă. Căile respiratorii se pot închide la presiuni de dilatare mai mari decât cele normale, ducând la captarea unor volume mai mari de gaz în plămâni.11 Complianţa pulmonară este redusă atunci când este prezent edem alveolar deoarece volumul pulmonar scade. Schimbul de gaze devine grav compromis atunci când alveolele inundate rămân perfuzate, provocând şunturi de la dreapta la stânga12 şi are loc o creştere a ventilaţiei irosite (ventilaţia unităţilor în care perfuzia este scăzută sau absentă).

Examinarea microscopică cu lumină şi electronică a ţesutului pulmonar uman şi animal în edem de presiune crescută arată edem alveolar şi hemoragie; compartimente interstiţiale îngroşate (în special manşete mari de lichid peribronhovascular) cu fibrile de colagen separate, dispersate; şi suprafaţa şi volumul capilar crescut.13 Pot fi observate mai multe vezicule intercelulare, dar în rest nu există modificări detectabile în ultrastructura endoteliului vascular, iar lăţimile golurilor la joncţiunile intracelulare nu sunt diferite de cele din plămânii normali. Edemul pulmonar de lungă durată (de exemplu, la pacienţii cu stenoză mitrală cronică) poate fi asociat cu îngroşarea membranei bazale şi cu creşterea distanţei dintre alveole şi capilare; în interstiţiu pot fi observate creşteri ale fibroblastelor, histiocitelor şi firelor voluminoase de fibre colagenoase. Câinii cu insuficienţă cardiacă congestivă cronică indusă de stimulare au dezvoltat o creştere semnificativă a pragului de formare a edemului cu presiune vasculară ridicată - o reducere cu aproximativ 50% a cantităţii de apă şi proteine eliminate prin bariera endotelială microvasculară pulmonară la presiuni vasculare pulmonare ridicate - în comparaţie cu animalele de control. Analiza morfometrică a barierei alveolo-capilare a arătat că grosimile endoteliale, interstiţiale şi epiteliale au fost toate crescute în comparaţie cu martorii, indicând faptul că remodelarea poate conferi o creştere a rezistenţei la dezvoltarea edemului alveolar indus de presiune înaltă. Celulele alveolare de tip II pot fi mai numeroase decât în plămânii normali, iar macrofagele alveolare proliferează.

Tabelul 62-3 Mecanisme de creştere a presiunii

Edem pulmonar

PRESIUNE HIDROSTATICĂ MICROVASCULARĂ ÎN PLAMĂ CREŞTE

Disfuncţie ventriculară stângă

Obstrucţia mecanică a fluxului atrial stâng

Supraîncărcare de volum

Hipertensiune venoasă pulmonară Supraperfuzie

Creşterea presiunii de ieşire limfatică

Scăderea presiunii hidrostatice perimicrovasculare

Obstrucţia căilor respiratorii inspiratorii

Creşterea tensiunii superficiale alveolare

organizate şi fibrotice, se pot calcifica şi chiar pot duce la formarea osului.15

Mecanisme

De departe, cea mai frecventă cauză a edemului de presiune crescută este presiunea hidrostatică microvasculară pulmonară crescută. Influenţa presiunilor de conducere ar fi mai mare decât de obicei dacă fie presiunea hidrostatică perimicrovasculară, fie diferenţa de presiune osmotică a proteinei de-a lungul barierei microvasculare ar fi scăzută. La bariera alveolară, o creştere a presiunii hidrostatice interstiţiale, o scădere a presiunii hidrostatice alveolare sau o scădere a diferenţei de presiune osmotică peste barieră ar putea duce la o sumă mai mare a presiunilor de antrenare. Posibilităţile sunt enumerate în Tabelul 62-3.

Creşterea presiunii hidrostatice microvasculare. Insuficienţa cardiacă congestivă este cea mai frecventă cauză a edemului de presiune crescută. De aceea, edemul de presiune crescută este adesea numit „cardiogen", chiar dacă inima nu este întotdeauna implicată în primul rând. Presiunile crescute în microvasculatura pulmonară se datorează, de obicei, insuficienţei cardiace pe partea stângă, presiunile crescute ale atriului stâng fiind transmise retrograd în circulaţia pulmonară. Cauzele frecvente sunt disfuncţia ventriculară stângă (de exemplu, cauzată de infarct miocardic acut, insuficienţă coronariană severă, tahiaritmii, bradiaritmii, cardiomiopatii, pericardită constrictivă, stenoză sau regurgitare aortică, insuficienţă mitrală, coarctaţie a aortei intraculare sau tendinoase, coarctaţie a aortei sau tendinţei). sept, hipertensiune arterială sistemică) sau obstrucţie mecanică a căii de ieşire a atriului stâng (de exemplu, stenoză mitrală, mixom atrial stâng). Presiunile microvasculare atriale stângi şi pulmonare pot fi, de asemenea, crescute prin supraîncărcare severă a volumului de lichid la un pacient cu o inimă normală sau bolnavă.

O cauză neobişnuită a creşterii presiunii hidrostatice microvasculare este hipertensiunea venoasă pulmonară în absenţa bolii ventriculare stângi sau atriale, care poate apărea dacă

venele pulmonare sunt contractate (de exemplu, de posibile sfinctere musculare), comprimate sau obstrucționate (de exemplu, din cauza bolii veno-ocluzive sau a fibrozei mediastinale). Hipertensiunea venoasă bronșică, în schimb, nu pare să crească în mod semnificativ filtrarea fluidelor în plămâni.16

Creşterile filtrării fluidelor pot fi, de asemenea, asociate cu creşteri ale presiunii vasculare proximale de locurile de filtrare din plămâni. De exemplu, hipertensiunea pulmonară, combinată cu funcţia ventriculară stângă deprimată, a fost implicată în patogeneza edemului pulmonar indus de cocaină. Dacă astfel de creşteri conduc la edem pulmonar depinde de ceea ce se întâmplă cu presiunea microvasculară. Dacă presiunile ridicate din partea dreaptă sunt cauzate de rezistenţa crescută proximală faţă de locul principal de filtrare în plămâni - aşa cum se găseşte în vasoconstricţia pulmonară hipoxică a vaselor arteriale mici17, hipertensiunea pulmonară primară şi stenoza arterei pulmonare sau valvulare - nu se dezvoltă edem pulmonar. În schimb, dacă patul vascular pulmonar este doar parţial constrâns sau obstrucţionat, sau dacă aria suprafeţei vasculare este mult redusă (de exemplu, prin rezecţie pulmonară), un flux mai mare în vasele perfuzate poate duce la creşterea edemului de presiune,18 deoarece presiunile microvasculare la locul de schimb de lichid sunt crescute în plămânul supraperfuzat. De exemplu, edemul pulmonar a dus la aproximativ 15% dintre pacienţi după pneumonectomie şi părea a fi exacerbat prin administrarea de plasmă proaspătă congelată19, în parte deoarece volumul intravascular este probabil crescut de astfel de transfuzii. Orice creştere a fluxului sanguin prin plămâni creşte presiunea microvasculară pulmonară la locurile de schimb de lichid chiar şi atunci când presiunea venoasă pulmonară rămâne constantă.

Mecanismul unei cauze neobişnuite de edem pulmonar, edem pulmonar de mare altitudine20, care este discutat şi în capitolul 77, poate fi, de asemenea, legat, parţial, de presiunile vasculare pulmonare crescute. După cum sa menţionat mai devreme, supraperfuzia unui pat vascular pulmonar restrâns, chiar şi în absenţa hipoxiei, provoacă edem de presiune crescută, nu edem de permeabilitate crescută.18 Acest lucru poate explica de ce unele cazuri de edem pulmonar la altitudine mare sunt clasificate corect ca edem pulmonar cu presiune crescută. Dovezile alpiniştilor studiaţi la altitudine mare sugerează că presiunile intravasculare mari provoacă leziuni fizice ale pereţilor vasculari (aşa-numita eşec de stres). La animalele experimentale, insuficienţa de stres a fost demonstrată după creşteri extreme, dar uneori tranzitorii, ale presiunii vasculare pulmonare.21 Astfel de defecţiuni structurale nu trebuie să apară în număr mare pentru a explica o creştere a edemului de permeabilitate, deoarece edemul s-ar forma uşor şi într-o cantitate determinată de presiunea vasculară crescută predominantă. arterele pulmonare cu pereți subțiri mai degrabă decât de la ruptura microvasculară23, ceea ce ar putea ajuta la explicarea de ce vasoconstricţia predominantă nu pare să ofere multă protecţie vaselor din aval, de ce nu există raportări de progresie treptată printr-un prodrom indolent de edem de presiune crescută înainte de a rezulta insuficienţă de stres şi de ce edemul pulmonar la altitudine mare este detectat mai degrabă în câmpul pulmonar central şi în bazele pulmonare mari în câmpul radiografic al plămânilor. periferie.

Au fost propuse mecanisme alternative pentru creşterea permeabilităţii în edemul pulmonar de mare altitudine. Cu toate acestea, răspunsurile inflamatorii în edemul pulmonar de mare altitudine pot fi o consecinţă mai degrabă decât o cauză a edemului.24 Reversibilitatea rapidă a edemului pulmonar de mare altitudine cu coborâre la altitudine mai joasă, terapia cu oxigen sau reducerea farmacologică a presiunii vasculare pulmonare nu este caracteristică edemului pulmonar cu permeabilitate crescută cu inflamaţie coexistentă.

Edemul pulmonar neurogen25 poate fi, de asemenea, legat parţial de presiunile vasculare pulmonare crescute (Fig. 62-2). Au fost raportate măsurători ale concentraţiei de proteine fluide ale edemului în raport cu concentraţia de proteine topplasmatice la 12 pacienţi cu edem pulmonar neurogen. Şapte dintre pacienţi au avut rapoarte tipice pentru edem pulmonar cu presiune crescută, iar ceilalţi cinci au avut rapoarte compatibile fie cu edem pulmonar cu permeabilitate crescută, fie cu prelevare tardivă în timpul fazei de rezoluţie a edemului pulmonar cu presiune crescută, deoarece concentraţia proteinelor lichidului edemului

Figura 62-2 Radiografie frontală toracică la un pacient cu hemoragie subarahnoidiană şi atât presiune intracraniană crescută, cât şi edem pulmonar neurogen. Consolidarea bilaterală multifocală şi opacitatea din sticlă şlefuită, oarecum predominantă în lobul superior, este prezentă. Volumul pacientului a fost normal şi nu a fost prezentă nicio dovadă clinică de infecţie. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

creşte pe măsură ce lichidul este reabsorbit din alveole cu un ritm mai rapid decât proteinele.

Scăderea presiunii hidrostatice perimicrovasculare. Suma presiunilor de antrenare ar creşte dacă presiunea hidrostatică perimicrovasculară ar fi mult diminuată, rezultând astfel o creştere a filtrării fluidelor şi proteinelor la bariera microvasculară din plămâni. Edemul pulmonar a fost descris în circumstanţe în care acest lucru s-ar putea întâmpla. Cel mai bun exemplu clinic poate fi edemul pulmonar post-obstructiv ca o consecinţă a obstrucţiei căilor aeriene superioare sau a eliberării acesteia, care poate fi cauzat, de exemplu, de laringospasm, obstrucţie a tubului endotraheal, aspiraţie de corp străin, epiglotita, crupă, astm acut sever, compresia căilor respiratorii prin tumori, strangulare sau agăţare. Presiunile intratoracice negative mari generate de încercările inspiratorii împotriva căilor respiratorii ocluse sunt transmise către interstiţiu, favorizând circulaţia fluidului în interstiţiu. Efectele mecanice asupra sistemului cardiovascular contribuie probabil la acest tip de edem. Presiunea intratoracică negativă mare determină creşteri ale preîncărcării şi postîncărcării cardiace şi ale fluxului sanguin pulmonar, toate acestea crescând presiunea microvasculară care împinge lichidul în interstiţiu. La trei pacienţi cu obstrucţie a căilor aeriene superioare şi edem pulmonar, toţi au avut o concentraţie

scăzută de proteine lichide de edem în raport cu concentraţia de proteine plasmatice (raporturi de 0,44, 0,31 şi 0,52), indicând edem pulmonar cu presiune crescută.26

Aspiraţia de aer sau lichid din spaţiul pleural cu reexpansiune ulterioară a plămânului colaps ar putea duce la o scădere a presiunii hidrostatice perimicrovasculare pe măsură ce plămânul se extinde pentru a umple toracele. Aşa-numitul edem pulmonar de reexpansiune a fost raportat atât la animalele de experienţă27, cât şi la pacienţi28 după reexpansiune pulmonară (Fig. 62-3), dar concentraţia mare de proteine lichide de edem măsurată la trei pacienţi29 a indicat că reexpansiunea poate duce la un edem de permeabilitate crescută mai degrabă decât la un edem de presiune crescută. Totuşi, un alt studiu al concentraţiei de proteine în lichidul de edem pulmonar de la pacienţii cu edem de reexpansiune indică faptul că predomină mecanismele hidrostatice.30 Ipoteza permeabilităţii crescute a fost susţinută în studiile la iepuri cu edem de reexpansiune experimental.31 Leziunea de reperfuzie este una dintre cauzele edemului pulmonar observat la plămânii transplantaţi şi pare a fi predominant un edem de permeabilitate crescută.32

Dacă tensiunea de suprafaţă alveolară ridicată ar fi transmisă la interstiţiu, presiunea hidrostatică perimicrovasculară ar fi, de asemenea, scăzută, crescând astfel filtrarea peste bariera microvasculară. Un astfel de efect a fost sugerat de descoperirile experimentale în plămânii de câine.33 Efectul tensiunii superficiale alveolare asupra echilibrului fluidului pulmonar este discutat mai târziu.

Scăderea diferenţelor de presiune osmotică a proteinelor transmurale. Suma presiunilor de antrenare ar fi crescută dacă diferenţa de presiune osmotică a proteinelor care se opune diferenţei de presiune hidrostatică de-a lungul barierei microvasculare ar fi scăzută, fie prin scăderea concentraţiei de proteine plasmatice, fie prin creşterea concentraţiei de proteine interstiţiale, rezultând o creştere a sumei presiunilor de antrenare pentru fluxul de lichid şi proteine în plămâni. Acest mecanism teoretic al edemului de presiune crescută a fost subiect de studiu la animalele de experiment, cu rezultate contradictorii.34 Când presiunea osmotică a proteinelor plasmatice este scăzută, capacitatea gradientului de presiune osmotică de a se extinde ca răspuns la presiunea hidrostatică crescută este diminuată, iar edemul se acumulează la presiuni de antrenare hidrostatice mai mici decât cele necesare pentru a produce edem când concentraţia de proteine este normală.

Funcţia de barieră alveolară. Dacă presiunea hidrostatică interstiţială a fost crescută sau dacă presiunea hidrostatică alveolară sau diferenţa de presiune osmotică de-a lungul barierei alveolare a fost scăzută, presiunea de antrenare pentru fluxul de lichid şi proteine de-a lungul barierei alveolare ar fi crescută, rezultând edem de presiune crescut. Presiunea hidrostatică interstiţială creşte pe măsură ce edemul interstiţial se acumulează în plămâni.4,35 Creşterea presiunii hidrostatice interstiţiale ar creşte suma presiunilor de antrenare peste bariera alveolară şi ar putea conduce la formarea edemului în epiteliul alveolar sau al căilor respiratorii.

O filtrare mai mare a presiunii peste bariera alveolară ar rezulta, de asemenea, dintr-o creştere a sumei presiunilor de antrenare dacă presiunea hidrostatică alveolară ar fi scăzută. Acest lucru este complicat de interrelaţia dintre presiunile hidrostatice alveolare şi interstiţiale.4,36 O scădere a presiunii hidrostatice alveolare, care creşte suma presiunilor de antrenare peste bariera alveolară, duce, de asemenea, la o scădere a presiunii hidrostatice interstiţiale, care scade suma presiunilor de antrenare peste bariera alveolară, dar creşte suma presiunii de antrenare peste bariera alveolară. Administrarea unui aerosol de detergent a dus la pierderea activităţii surfactantului, tensiune superficială alveolară mai mare, complianţă statică mai scăzută, atelectazie şi edem pulmonar; concentraţia scăzută de proteine în lichidul edemului alveolar şi limfa aferentă hilară stângă în raport cu concentraţia de proteine plasmatice a indicat că acesta a fost un tip de presiune crescută de edem pulmonar.37 Deoarece edemul de presiune crescută poate afecta activitatea de suprafaţă a extractelor de plămâni de câine şi a plămânilor izolaţi de iepure, este posibil ca modificările tensiunii superficiale alveolare să accelereze formarea edemului. Cu toate acestea, ideea că modificările tensiunii de suprafaţă alveolară în edem conduc la un cerc vicios autoperpetuat de formare a edemului nu este confirmată clinic.

Singurul tip de edem pulmonar clinic cauzat de diferenţele de presiune osmotică transmurală este aproape de înec.38 Apa de mare este de trei ori mai hiperosmotică (1000 mOsm) decât plasma, astfel încât volumul de lichid din spaţiile aerului după aspiraţia apei sărate creşte de trei ori pentru a ajunge la echilibrul osmotic, crescând astfel semnificativ volumul edemului alveolar deja prezent în edemul alveolar în sine. Echilibrul osmotic este atins în câteva minute, deoarece apa este atrasă din vasele de sânge învecinate în alveole prin presiunea osmotică.39 Funcţia barierei alveolare nu este compromisă în mod semnificativ (cu excepţia cazului în care pacientul aspiră conţinutul gastric sau apa de mare este contaminată sau bogată în particule), iar edemul alveolar este curăţat rapid (50% din excesul de lichid alveolar se epurează în 4 ore). Aproape înecul în apă dulce se desfăşoară în mod opus: echilibrul osmotic este atins rapid prin curgerea apei din alveole în interstiţiu şi fluxul sanguin. Fluxul rapid de apă şi hipotonitatea pot provoca hemodiluţie severă, cu hemoliză şi fibrinoliză, precum şi distorsiuni severe ale ultrastructurii pulmonare, inclusiv deteriorarea celulelor de tip I şi tip II, umflarea celulelor endoteliale, desprinderea membranei bazale şi distrugerea celulelor. Atât epiteliul alveolar, cât şi endoteliul microvascular pot fi astfel lezaţi de lichidul hipotonic, ceea ce duce la creşterea edemului pulmonar cu permeabilitate mai degrabă decât la un tip de barieră normal de edem pulmonar.

EDEM PERMEABILITĂŢI CREŞTE

Edemul pulmonar cu permeabilitate crescută (Fig. 62-4) este cauzat de o creştere a conductanţei lichidelor şi proteinelor peste barierele din plămâni. Caracteristica esenţială a acestui edem este că integritatea barierelor în calea fluxului de lichid şi proteine în interstiţiul pulmonar şi alveole este alterată de afectarea parenchimului pulmonar. Permeabilitate crescută

Figura 62-4 Radiografia toracică frontală la un pacient cu edem de permeabilitate crescută. Consolidarea bilaterală, mai proeminentă în stânga, este prezentă. Inima nu este mărită şi nu sunt prezente revărsări pleurale. Nu este evidentă nicio caracteristică tipică pentru supraîncărcarea volumului. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

Fiziopatologia

Dacă rata de acumulare de lichid şi proteine din leziunea barierei endoteliale şi epiteliale pulmonare depăşeşte rata la care poate fi îndepărtată, rezultă un edem de permeabilitate crescută. Deoarece barierele care limitează fluxul de lichid şi proteine în plămâni nu funcţionează normal atunci când plămânii sunt răniţi, plămânii nu sunt protejaţi împotriva edemului de factorii de siguranţă obişnuiţi. Deşi creşterile de filtrare a fluidelor şi proteinelor de-a lungul barierelor sunt îndepărtate de limfatice şi drenate departe de pereţii alveolari ca în cazul edemului de presiune crescută, mult mai multe lichide şi proteine sunt filtrate la orice sumă dată de presiuni de antrenare, deoarece barierele din calea fluxului lor sunt mult mai puţin restrictive decât în mod normal. Formarea de edem în plămânii răniţi devine extrem de sensibilă la presiunile de antrenare.22 Presiunile de antrenare sunt adesea crescute atunci când plămânii sunt răniţi din cauza efectelor vasoconstrictoare ale mediatorilor inflamatori, cum ar fi tromboxanii, care pot schimba locul principal de rezistenţă la venule postcapilare, crescând astfel presiunea hidrostatică la nivelul zonelor de schimb de fluide microvasculare,67 sau din cauza circulaţiei, precum şi asupra locurilor de efect al fluidului microvascular,67 sau asupra inimii. De exemplu, presiunea atrială stângă crescută, venoconstricţia pulmonară şi o creştere a debitului cardiac în sepsis pot creşte presiunea hidrostatică la locurile de schimb de lichid microvascular.41

Deoarece bariera endotelial-epitelială devine scursă, diferenţele de presiune osmotică a proteinelor protectoare se pierd peste ele, presiunea de antrenare nu se opune presiunii osmotice a proteinelor şi chiar şi presiunea hidrostatică normală are ca rezultat o extravazare semnificativă de lichid şi proteine în spaţiile interstiţiale şi alveolare. Capacitatea limfaticelor de a pompa excesul de filtrat este crescută atunci când plămânii sunt răniţi. Fluxul limfatic pulmonar maxim creşte mai mult atunci când peretele microvascular a fost rănit decât atunci când presiunea hidrostatică este crescută, dar chiar şi această capacitate crescută de pompare limfatică este taxată la presiuni de conducere scăzute. Dacă bariera epitelială este rănită, edemul se poate acumula uşor în alveole, deoarece cea mai mare parte a rezistenţei la fluxul de lichid şi proteine în alveole se află în bariera epitelială.42 Edemul de permeabilitate crescută este adesea rapid la debut şi progresie, deoarece barierele lezate oferă mult mai puţină rezistenţă la curgere şi deoarece presiunea hidrostatică este neoppusă prin creşterea presiunii de antrenare. Din punct de vedere clinic, pacienţii cu edem cu permeabilitate crescută au, de obicei, o presiune hidrostatică intravasculară scăzută, măsurată în mod obişnuit ca o presiune a capilarului pulmonar scăzut sau normal. În unele cazuri, aceasta reflectă presiunile intravasculare scăzute asociate cu procesul de boală de bază (de exemplu, sepsis).

Consecinţele edemului cu permeabilitate crescută asupra mecanicii pulmonare şi a schimbului de gaze depind de cât de mult se acumulează edem şi de cât de gravă este leziunea pulmonară cauzală.43 Ca şi în cazul edemului de presiune crescută, efectele majore asupra mecanicii pulmonare urmează inundaţiilor alveolare. În leziunile pulmonare experimentale, capacitatea reziduală funcţională scade ca urmare a inundaţiilor alveolare, iar această pierdere a unităţilor ventilate a explicat practic toată scăderea observată a complianţei pulmonare statice.44 Tomografia computerizată (CT) a oferit noi perspective asupra relaţiilor structurafuncţie în ALI uman. de permeabilitate vasculară, iar edemul se acumulează uniform în toate regiunile pulmonare cu o distribuţie negravitaţională. Creşterea greutăţii pulmonare din cauza edemului determină colapsul regiunilor pulmonare de-a lungul axei verticale prin transmiterea forţelor hidrostatice (atelectazie de compresie, cauzată de greutatea edemului). Astfel, volumul pulmonar se pierde în principal în plămânul dependent, unde greutatea suprapusă de sus este cea mai mare.

Măsurătorile mecanicii pulmonare la pacienţii ventilaţi mecanic cu leziuni pulmonare parenchimatoase difuze au arătat o scădere a complianţei pulmonare statice ca o consecinţă a pierderii plămânului ventilat. În plus, rezistenţa la fluxul de aer a fost crescută ca urmare a scăderii volumului pulmonar.43 Bronhospasmul se poate adăuga la creşterea rezistenţei la fluxul de aer şi poate fi inversat substanţial prin inhalarea bronhodilatatorului.46 Complianţa peretelui toracic a fost redusă, probabil din cauza modificărilor proprietăţilor mecanice intrinseci ale peretelui toracic prin distensie abdominală, edeme ale peretelui toracic şi anomalii ale peretelui toracic şi anomalii mecanice respiratorii43. răspunsurile la presiunea finală expiratorie pozitivă (PEEP) în timpul ventilaţiei mecanice au fost raportate la pacienţii cu edem sever de permeabilitate crescută provenit din boli pulmonare (pneumonie cu consolidare) sau din boală extrapulmonară (asociată cu edem pulmonar şi colaps alveolar).47

Deşi efectele forţelor de suprafaţă asupra complianţei pulmonare scăzute la pacienţii cu leziuni pulmonare difuze s-au considerat a fi mici, rezultatele experimentelor în plămânii izolaţi de iepure au indicat că edemul crescut de permeabilitate poate duce la modificări mecanice mai severe decât grade echivalente de edem de presiune crescută. Surfactantul este tromboplastic, iar coagularea poate agrava epuizarea surfactantului atunci când proteinele plasmatice intră în spaţiile de aer. Plămânul lezat poate elibera substanţe care interferează cu tensiunea superficială scăzută normală în alveole48, iar leucocitele polimorfonucleare (PMN) activate afectează funcţia surfactantului in vitro şi degradează apoproteinele majore ale surfactantului prin proteoliză şi mecanisme mediate de radicalii oxidanţi.49. leziunea este anormală în compoziţia chimică şi activitatea funcţională.50 Anomaliile pot fi cauzate şi de interacţiunile dintre surfactant şi proteinele edem, deoarece proteinele plasmatice (în special monomerii de fibrină, dar şi fibrinogenul şi albumina) interferează cu funcţia surfactantului. Fluidul proteic de edem a fost asociat cu inhibarea surfactantului în diverse modele experimentale.51 Rolul surfactantului în dezvoltarea şi tratamentul leziunii pulmonare difuze parenchimatoase şi rolul potenţial al terapiei cu surfactant sunt discutate mai detaliat mai târziu în acest capitol.

Schimbul de gaze este adesea grav compromis în edemul de permeabilitate crescută, datorită atât şuntării intrapulmonare a sângelui, cât şi inegalităţilor ventilaţie-perfuzie.52 Pacienţii cu leziuni pulmonare precoce au de obicei o creştere marcată a fracţiei de spaţiu mort pulmonar, ceea ce indică faptul că multe unităţi pulmonare ventilate nu sunt bine perfuzate, deşi şuntarea intrapulmonară poate, de asemenea, să contribuie la creşterea spaţiului53; această constatare explică de ce ventilaţia pe minut creşte până la de două ori normal (12-16 L/min) la debutul edemului sever de permeabilitate crescută. O fracţie de spaţiu mort pulmonar crescută a fost, de asemenea, raportată la pacienţii pediatrici cu leziuni pulmonare pe scară largă54, mecanism pentru care poate fi explicat parţial printr-o creştere a căilor procoagulante şi antifibrinolitice în afectarea parenchimului.

Anomaliile fiziologice asociate cu edemul cu permeabilitate crescută sunt dominate de inundarea alveolară precoce şi depind de severitatea şi durata leziunii, precum şi de cauza acesteia. Manifestările se pot rezolva sau se agravează, dar de obicei evoluează în trei modele patologice: exudativ, proliferativ şi fibrotic, de obicei în secvenţă. Cele mai timpurii modificări sunt marcate de edem şi hemoragie alveolar şi interstiţial larg răspândit. Leziunile canalelor alveolare pot fi deosebit de grave. Se pot observa membrane hialine, compuse din proteine plasmatice precipitate, fibrină şi resturi necrotice. Epiteliul alveolar poate fi afectat mai mult decât endoteliul vascular, chiar dacă leziunea de bază este transmisă prin sânge. Zonele locale larg răspândite de distrugere alveolară, în special celulele epiteliale alveolare de tip I, alternează cu alveole cu aspect normal. Epiteliul alveolar lezat este umflat, dezorganizat, discontinuu şi adesea ridicat de pe membranele bazale expuse, dar de obicei intacte, care sunt acoperite de membrane hialine. Celulele de tip II sunt aproape întotdeauna mai puţin grav deteriorate decât celulele de tip I, deoarece extensiile lor subţiri citoplasmatice scuamoase, la distanţă de nucleul care acoperă partea subţire a barierei alveolo-capilare, sunt frecvent afectate cel mai grav. Interstitiul este lărgit de edem (în special în manşetele peribronhovasculare) şi poate avea leucocite, trombocite, globule roşii, fibrină şi resturi (în special în apropierea pereţilor alveolari). Endoteliul microvascular este adesea relativ conservat, prezentând de obicei puţin altceva decât îngroşarea focală neregulată ca urmare a umflăturii citoplasmatice sau a vacuolelor şi a unui număr mai mare de leucocite luminale, deşi umflarea clară a celulelor endoteliale poate fi observată pe histologia ultrastructurală.

Faza exsudativă este urmată de o fază proliferativă, care începe în decurs de 5 până la 7 zile de la debutul leziunii.55 Contribuţiile relative ale insultei iniţiale, proceselor de reparare şi efectele terapiilor la aceasta şi fazele ulterioare nu sunt bine cunoscute, dar unele dintre anomaliile de după faza iniţială exsudativă au fost legate de efectele modurilor tradiţionale de ventilaţie 12 şi volumul mecanic. mL/kg greutatea corporală prezisă.56 În faza proliferativă, o parte din lichidul edemului a fost reabsorbit din spaţiile de aer. Fibrina poate fi proeminentă în alveole şi interstiţiu şi există infiltrare cu celule inflamatorii şi fibroblaste. Epiteliul alveolar este adesea cuboidal, format în mare parte din celule proliferative de tip II. Bariera aer-sânge poate fi îngroşată prin mărirea interstiţială şi epitelială. Patul vascular pulmonar poate fi parţial sau complet perturbat, iar modificările structurale pot reduce suprafaţa acestuia.

Poate urma o ultimă etapă, adesea la aproximativ 10 până la 14 zile după insulta inițială, în care predomină modificările fibrotice ale canalelor alveolare, alveolelor şi interstiţiului: alveolele pot fi obliterate, pereţii alveolari se pot coalesce şi unităţile pulmonare funcţionale pierdute. Mai rar, plămânii prezintă modificări buloase asemănătoare emfizemului.55 Rezultatele testelor funcţiei pulmonare în

Tabelul 62-4 Tulburări clinice asociate cu edemul de permeabilitate crescută

Infecţii

Aspiraţie

traume

Tulburări hemodinamice

Droguri, medicamente

Tulburări hematologice

Tulburări neurologice

Tulburări diverse

Supravieţuitorii de 5 ani ai edemului sever cu permeabilitate crescută revin de obicei la valori normale sau aproape normale, dar limitarea efortului fizic şi calitatea vieţii atât fizice, cât şi psihologice sunt susceptibile să rămână compromise57,58.

Mecanisme

Tipurile majore de afecţiuni clinice care au fost asociate cu edem de permeabilitate crescută sunt enumerate în Tabelul 62-4. Cele mai frecvente cauze sunt pneumonia, sepsisul, aspiraţia gastrică şi traumatismele majore. Plămânii sunt răniţi fie prin căile respiratorii, fie prin fluxul sanguin. Mecanismele exacte prin care leziunea pulmonară difuză duce la creşterea edemului de permeabilitate au făcut obiectul unor investigaţii intense la oameni, modele animale şi sisteme celulare.56 Studiile pe oameni au furnizat date descriptive despre evenimentele din spaţiile aeriene înainte şi după debutul leziunii pulmonare. Studiile care utilizează BAL la pacienţi înainte şi după debutul leziunii pulmonare difuze au arătat că există un răspuns inflamator acut major care începe înainte ca leziunea pulmonară să fie recunoscută clinic, atinge vârfuri în primele 1 până la 3 zile de implicare clinică şi apoi se rezolvă lent în următoarele 7 până la 14 zile la pacienţii care rămân intubaţi57,59. acumularea de citokine de răspuns acut şi inhibitori ai acestora, oxidanţi, proteinaze şi antiproteinaze, mediatori lipidici, factori de creştere şi precursori de colagen implicaţi în procesul de reparare.57,60-66 S-au depus eforturi ample pentru a găsi markeri biologici unici care prezic debutul sau rezultatul unei leziuni pulmonare parenchimatoase difuze, dar aceştia au avut succes limitat,68.

Ipotezele despre mecanismele leziunii pulmonare au fost testate pe modele animale și studii in vitro și mai multe recenzii au rezumat concluziile.56,69 Modelele animale existente nu reproduc complet toate aspectele diferite ale diferitelor leziuni la oameni, în parte pentru că leziunile umane evoluează de obicei pe o perioadă mai lungă de timp decât poate fi studiată în laborator. În plus, plămânii oamenilor sunt expuși nu numai la insulta inițială dăunătoare, ci și la terapiile care sunt utilizate pentru tratament, cum ar fi ventilația mecanică. Experimentele cu celule izolate au fost utile pentru a testa concepte specifice, dar complexitatea și redundanța sistemelor biologice intacte nu sunt reproduse în sistemele experimentale simplificate. Majoritatea lucrărilor experimentale limitează în mod intenționat un studiu la un singur agent cauzal; cu toate acestea, acest lucru transformă realitatea complexității clinice în simplitatea unei singure căi experimentale. Edemul permeabilității crescute la om este probabil cauzat de interacțiunile dintre un număr de căi diferite care acționează în paralel sau în serie.

Studiile efectuate pe organe izolate și animale mici în care variabilele hemodinamice nu sunt măsurate pot fi dificil de evaluat, deoarece indicii leziunii pulmonare, măsurați de obicei prin apariția markerilor în plămâni, lichid de lavaj sau perfuzat, nu sunt determinați doar de funcția de barieră a microvascularizației. De exemplu, atunci când endoteliul vascular este lezat, mișcarea lichidului și proteinelor din spațiul vascular în plămâni este extrem de sensibilă la presiunile hidrostatice de antrenare și la suprafața de filtrare,22 iar efectele intervențiilor experimentale pot fi cauzate de modificări ale acestor parametri și nu numai de modificări ale funcției barierei microvasculare. Efectele presiunilor de antrenare microvasculare și ale suprafeței pot fi dificil de evaluat chiar și la animalele mari, instrumentate. Datele din modelele experimentale pe animale sugerează că există cel puțin două categorii mari de mecanisme de edem cu permeabilitate crescută: cele care sunt directe (adică, care nu necesită mecanisme intermediare, cu leziunea fiind rezultatul direct al contactului dintre o substanță ofensătoare și țesutul pulmonar) și cele care sunt indirecte (adică, care necesită participarea unor mecanisme intermediare, cum ar fi apărarea gazdei). Aceste categorii se suprapun deoarece, odată ce plămânii sunt răniți, răspunsurile inflamatorii pot agrava mecanismul primar al leziunii. Au fost propuse trei ipoteze majore despre mecanismul edemului pulmonar cu permeabilitate crescută, care sunt interdependente. O revizuire recentă oferă informații specifice despre modelele animale de leziuni pulmonare experimentale și o Conferință de consens al Societății Toracice Americane a oferit recomandări suplimentare.69

DIAGNOSTIC

Diagnosticul edemului pulmonar moderat și, în special, sever avansat, în special atunci când este cauzat de insuficiență cardiacă, este de obicei destul de ușor. Dezvăluirea cauzei altor tipuri de edem pulmonar poate să nu fie atât de simplă, în special la pacienții cu edem cu permeabilitate crescută.

EVALUARE CLINICĂ

Definiții

Nou-veniţii interesaţi de istoria bolilor pulmonare catastrofale ar trebui să-şi amintească anecdotele clinice care au început să iasă la suprafaţă încă din anii 1950, 1960 şi 1970, care arată că, încetul cu încetul, supravieţuirea a ceea ce fusese cunoscut sub numele de „plămân de şoc", „plămân Danang" şi „sindrom de detresă respiratorie a adultului" a reprezentat o pereche tehnică-operaţională medicală. Anterior, practic toate astfel de victime grave rănite sau rănite au murit. (Numele de adult s-a schimbat în sindrom de detresă respiratorie acută, dar acronimul familiar ARDS a rămas.) Ulterior, numărul miracolelor de supravieţuire a crescut constant, dar mortalitatea a rămas ridicată.

Conceptual, ALI cuprind un continuum de leziuni pulmonare variind de la banal la sever sau letal. Timp de decenii şi prin acord general, termenul „ARDS" a definit victimele cele mai grav afectate ale sindromului. În 1988, a fost propusă o „definiţie extinsă" cu gradare numerică a SDRA70, iar 6 ani mai târziu s-a recunoscut că termenul ALI putea fi „aplicat unui spectru larg al acestui continuum de proces patologic astfel încât să-l recunoască şi să-l definească"71; în plus, termenul ARDS a continuat să reprezinte cel mai sever capăt al spectrului de daune ALI.

Pentru a satisface nevoile clinice şi epidemiologice, au fost utilizate pe scară largă trei definiţii diferite ale leziunii pulmonare, dar fiecare are deficienţele sale: Scorul Acute Lung Injury,70 definiţia Conferinţei de Consens American-European (AECC)71 şi o revizuire recentă a definiţiei AECC numită „Definiţia Berlinului a ARDS."72.

Scorul de leziune pulmonară (Tabelul 62-5) oferă o evaluare a severităţii leziunii pulmonare, ţinând cont de terapia de susţinere, cum ar fi ventilaţia mecanică cu PEEP şi suplimentarea cu oxigen.70 Acest scor este important deoarece nu toate leziunile pulmonare sunt de severitate egală şi modificări de severitate în timp. În acest sistem de notare, ARDS defineşte doar leziunile cele mai grave (cele care dau un scor >2,5); leziunile pulmonare mai uşoare, denumite uşoare până la moderate, pot avea un prognostic mai bun şi pot diferi de SDRA în alte aspecte importante. Acest sistem de notare a fost utilizat pe scară largă în cercetarea clinică şi studiile clinice.

Definiţia Conferinţei de Consens americano-european71 (Tabelul 62-6) are patru elemente: (1) momentul (debutul)

SCOR

SDRA, sindromul de detresă respiratorie acută; PaQ2/FlO2, raportul dintre tensiunea arterială a oxigenului şi concentraţia de oxigen inspirat; PEEP, presiune finală de expiraţie pozitivă.

De la Murray JF, Matthay MA, Luce JM şi colab.: O definiţie extinsă a sindromului de detresă respiratorie a adultului. Am Rev Respir Dis 138:720-723, 1988.

SINCRONIZARE

Acut

OXIGENARE (indiferent de NIVELUL PEEP)

PaO2/FIO2 < 300 = leziune pulmonară acută

PaO2/FIO2 < 200 = sindrom de detresă respiratorie acută

RADIOGRAFIE PRACTICĂ

Opacităţi bilaterale în vedere frontală

PRESIUNEA PUNEI ARTEREA PULMONARĂ

<18 mm Hg când este măsurat, sau

Nu există dovezi clinice de hipertensiune atrială stângă

trebuie să fie „acut"); (2) oxigenare (Pq2/Fiq2 arterială [concentraţie fracţională de oxigen în gazul inspirat] <300 mm Hg, indiferent de nivelul PEEP, pentru diagnosticul de ALI ce urmează a fi pus, şi Po2/Fio2 arterial < 200 mm Hg, indiferent de nivelul PEEP, pentru diagnosticul de SDRA care urmează să fie pus); (3) radiografie toracică (opacităţi bilaterale văzute în vedere frontală); şi (4) presiunea în pană a arterei pulmonare (<18 mm Hg când este măsurată sau nu există dovezi clinice de hipertensiune atrială stângă).

A treia explicaţie, Definiţia Berlinului72, pur şi simplu subîmparte SDRA în trei categorii de severitate: uşoară, moderată şi severă, pe baza raportului arterial Po2/Fio2 (Tabelul 62-7). Iniţial, aşa-numitele variabile auxiliare - severitatea constatărilor radiografice toracice, nivelul minim de PEEP, complianţa sistemului respirator şi volumul minute standardizat - au fost luate în considerare pentru includere, dar în cele din urmă au fost eliminate. De interes, termenul de „leziune pulmonară acută" a fost abandonat. Mortalitatea creşte succesiv pe măsură ce raportul arterial Pq2/Fiq2 se înrăutăţeşte în ARDS uşoară, moderată şi severă.

O altă metodă recentă de definire şi clasificare a severităţii leziunilor pulmonare semnificative clinic, mai întâi într-un singur centru73 şi apoi în alţi 2174, este ceea ce a fost numit Lung Injury Prediction Score, sau LIPS, al cărui scop este de a îmbunătăţi identificarea precoce a pacienţilor cu risc ridicat de dezvoltare a leziunilor pulmonare grave, precoce sau iminente. Atât factorii de risc (afecţiuni predispozitive, cum ar fi pneumonia, sepsisul sever, trauma şi aspiraţia) cât şi modificatorii de risc (de exemplu, abuzul de alcool, hipoalbuminemia şi utilizarea de oxigen suplimentar), au fost fiecare clasificaţi numeric pentru a produce o valoare combinată LIPS, care are o valoare predictivă negativă impresionant de mare (de la 0,96 la 0,914 până la 0,914) 0,23).75 Un studiu mai recent a arătat că afectarea alveolară difuză a fost observată la mai puţin de jumătate dintre

pacienţii cu criterii clinice pentru SDRA, dar a fost mai frecventă (69%) la cei cu SDRA care durează mai mult de 72 de ore.76

Definiţiile de lucru actuale au toate atribute utile, dar nu reuşesc să lege vreo caracteristică clinică particulară de vreo modificare specială a structurii sau funcţiei barierelor relevante din plămâni sau de gradul de edem pulmonar. Ceea ce defineşte continuumul ALI-ARDS într-un mod semnificativ este permeabilitatea alterată a barierei la proteine din plămâni, deteriorarea structurală a barierelor endoteliale microvasculare şi epiteliale alveolare pulmonare şi conţinutul de apă pulmonar în exces. În viitor, pe măsură ce studiile de cercetare progresează, este posibil ca aceste definiţii clinice să fie completate cu markeri biologici (vezi secţiunea următoare) şi descoperiri patologice (dacă sunt disponibile) pentru a ajuta la clasificarea ALI şi ARDS în entităţi de boală mai specifice.

Simptome şi semne

Manifestările clinice ale edemului pulmonar variază în funcţie de severitatea acestuia şi depind de patofiziologia subiacentă şi de măsura în care excesul de lichid edem s-a acumulat în plămâni. Simptomele caracteristice includ dispnee, tuse şi tahipnee. Wheezing-ul, atunci când este audibil, poate prezenta o problemă în diagnosticul diferenţial, dar pacienţii cu astm bronşic tipic nu prezintă în general alte simptome şi semne de insuficienţă cardiacă congestivă sau edem pulmonar.77 Odată ce alveolele au inundat, diagnosticul de edem pulmonar nu este subtil. Pacienţii cu edem alveolar au de obicei detresă respiratorie severă cu tahipnee şi tuse, care este adesea producătoare de lichid spumos şi uneori cu tentă de sânge. Se aud trosnituri şi rhonchi peste câmpurile pulmonare şi pot fi prezente şuierări. Pacientul poate fi cianotic dacă inundarea alveolară a compromis serios schimbul de gaze.

Dezvoltarea edemului pulmonar este adesea lentă şi progresivă în cazul edemului pulmonar cu presiune crescută, deoarece alveolele sunt protejate de factorii normali de siguranţă (vezi Tabelul 62-1). În schimb, în cazul edemului cu permeabilitate crescută, inundaţiile alveolare şi simptomele de detresă respiratorie apar adesea rapid. Edemul care se dezvoltă brusc (sau neaşteptat) se numeşte uneori „edem pulmonar rapid", care de obicei se referă la dezvoltarea rapidă a edemului de înaltă presiune, după ce factorii de siguranţă de protecţie au fost depăşiţi.

Deoarece edem pulmonar este întotdeauna un semn al unui proces patologic subiacent, cauza acestuia trebuie identificată, astfel încât terapia eficientă să poată fi direcţionată către problema de bază care produce fluid transvascular anormal şi flux de substanţe dizolvate în plămâni. Edemul de presiune crescută este cel mai adesea cauzat de insuficienţa cardiacă din disfuncţia sistolice cu afectarea contractilităţii miocardice şi astfel este de obicei însoţit de antecedente de boală cardiacă; manifestările includ semne şi simptome ale oricăreia dintre numeroasele cauze ale insuficienţei cardiace congestive cronice şi acute, cum ar fi insuficienţa coronariană, hipertensiunea arterială, boala valvulară cardiacă şi extinderea severă a volumului. Creşterea presiunii venoase jugulare, mărirea inimii, ritmurile de galop, suflule cardiace, aritmiile, ficatul mare sensibil şi edemul periferic sugerează aproape

întotdeauna o anomalie subiacentă a funcţiei cardiace. Cu toate acestea, edemul pulmonar poate fi singura manifestare a infarctului miocardic silenţios sau a disfuncţiei diastolice a ventriculului stâng.78

Anamneza şi examenul fizic pot fi, de asemenea, utile în diferenţierea între creşterea presiunii şi creşterea edemului pulmonar cu permeabilitate, deoarece majoritatea pacienţilor din această din urmă categorie nu prezintă de obicei semne sau simptome ale bolii cardiace subiacente. Cauza edemului cu permeabilitate crescută poate fi sugerată de un istoric de expunere (de exemplu, la gaze toxice sau la substanţe chimice, aproape înec, ingerarea de medicamente, traumă), cadrul clinic (de exemplu, sepsis, pneumonie, vărsături, convulsii, pancreatită) sau constatările fizice (de exemplu, traumatism toracic, fracturi osoase lungi, comă, şoc). Deoarece infecţiile, inclusiv sindromul sepsis, sunt principalele cauze ale edemului de permeabilitate crescută la pacienţi, trebuie făcută o căutare amănunţită pentru semnele şi simptomele infecţiei. Sursele pulmonare şi intraabdominale sunt cele mai frecvente locuri de afectare şi toţi pacienţii trebuie examinaţi cu atenţie, acordându-se o atenţie deosebită examinărilor abdominale, rectale şi pelvine.

Studii de diagnosticare

Studiile de laborator şi alte studii de diagnosticare sunt adesea utile, dar, în momentul în care multe dintre rezultate se dovedesc a fi anormale, diagnosticul este de obicei evident. Culturile adecvate pentru microorganisme şi ecranele toxicologice ale sângelui şi urinei sunt utile în identificarea cauzelor subiacente ale edemului de permeabilitate crescută. Examinarea sputei sau a aspiratului traheal, bronhoscopia cu periaj cu specimen protejat sau mini-BAL sunt toate utile în diagnosticarea pneumoniei la pacienţii ventilaţi, chiar şi la cei care sunt trataţi cu medicamente antimicrobiene. aparenţe şi pentru că este posibil să nu fie disponibile terapii specifice.

În cazul special al edemului pulmonar suspectat a fi cauzat de apă sărată aproape de înec, măsurarea nivelului de magneziu în plasmă poate ajuta la determinarea dacă un pacient a aspirat sau a înghiţit apă de mare, sau ambele. Hipermagnezemie severă a fost raportată după aspirarea apei de mare obişnuite şi, în special, a apei sărate foarte concentrate din Marea Moartă.84

Radiografii toracice

Radiografia toracică simplă este cel mai practic studiu de laborator disponibil pentru detectarea edemului pulmonar.85,86 Dezavantajele sunt că radiografiile toracice sunt insensibile la modificările mici ale apei pulmonare şi sunt doar semicantitative.1 O limitare suplimentară este că radiografiile toracice nu sunt utile în mod constant pentru a distinge edemul de presiune crescută de edemul cu permeabilitate crescută, care sunt dezavantajate.85 radiografiile sunt neinvazive, ieftine, uşor de repetat, uşor disponibile şi fără efecte secundare grave (în afară de o cantitate mică de radiaţii).

Înainte de inundarea alveolară, radiografiile toracice simple arată în mod obişnuit umbre vasculare dilatate (în special în câmpurile pulmonare superioare), mărirea şi pierderea

definiţiei structurilor hilare, dezvoltarea liniilor septale (liniile Kerley) (Fig. Ae 62-5; Video 62-1, pierderea definiţiei peribronşice şi peri-hilare) (Fig. ceaţă care indică prezenţa edemului pulmonar interstiţial. Umbrele acinare, adesea confluente şi care creează creşteri neregulate, neregulate, ale densităţii pulmonare care ascund marcajele vasculare, indică prezenţa edemului alveolar. Bronhogramele aeriene pot fi observate în edem sever. Deoarece semnele radiografice ale edemului interstiţial şi alveolar sunt determinate de volumele de gaz şi sânge şi de distribuţia lor în plămâni

Figura 62-5 Radiografie frontală toracică la un pacient cu edem pulmonar cu presiune crescută din insuficienţă cardiacă care arată edem alveolar şi consolidare bilaterală. Observaţi prezenţa bronhogramelor aeriene. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

Figura 62-6 Radiografie frontală a toracelui la o femeie de 56 de ani cu edem pulmonar cu presiune crescută din insuficienţă cardiacă cronică care arată îngroşarea septului interlobular. Opacităţile liniare subţiri se observă cel mai bine în toracele inferolateral, în special în partea dreaptă, reprezentând septele interlobulare îngroşate sau liniile Kerley B. Vedeţi scanarea CT toracică pentru acest pacient în Video 61-1. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

pe lângă prezenţa edemului, recunoaşterea şi cuantificarea edemului nu sunt precise, iar aspectul radiografic al edemului este puternic influenţat de volumul pulmonar în momentul realizării filmului. Scorul radiografiei toracice este o parte integrantă a Lung Injury Score şi a definiţiei Berlin revizuite, dar interpretarea radiografiilor toracice nu este bine standardizată şi au fost raportate variaţii semnificative între observatori.88 O abordare recentă pentru notarea radiografiei toracice şi contabilizarea atelectaziei a corelat bine cu greutatea plămânilor din plămâni care au fost studiate de la donatorii potenţiali de organe morţi89.

Studii de sânge arterial

Po2 arterial, Pco2 arterial şi pH sunt cei mai informaţi indicatori de laborator ai funcţiei pulmonare generale la pacienţii cu edem pulmonar. Studiile de sânge arterial nu sunt sensibile la edem precoce. Edemul pulmonar interstiţial nu afectează de obicei absorbţia de oxigen în plămâni dincolo de hipoxemie modestă cauzată de nepotrivirea ventilaţie-perfuzie. În schimb, inundaţiile alveolare compromit serios schimbul de gaze, ducând la şuntarea de la dreapta la stânga a sângelui din perfuzia continuă a alveolelor care nu pot fi

ventilate deoarece sunt pline de lichid sau prăbușite. În două studii efectuate pe grupuri de pacienţi cu edem cu permeabilitate crescută din cauza leziunilor pulmonare, oxigenarea pare să depindă mai mult de capacitatea vasoconstrictivă a circulaţiei pulmonare - datorită capacităţii de a reduce perfuzia zonelor afectate şi edematoase ale plămânilor - decât de cantitatea de edem prezent.90,91.

La pacienţii internaţi pentru edem pulmonar acut cardiogen, Pco2 arterial poate fi scăzut, mai ales în stadiile incipiente, când tahipneea are ca rezultat hiperventilaţia alveolară; Pco2 arterial poate fi, de asemenea, în intervalul normal sau crescut, acesta din urmă indicând hipoventilaţie alveolară, care poate fi cauzată de o boală pulmonară subiacentă, producţie metabolică crescută de dioxid de carbon (poate legată de creşterea efortului respirator), ventilaţie irosită crescută (ventilaţia alveolelor slab perfuzate) sau afectare mecanică cauzată de o creştere a mușchilor respiratori slabi în primele ore ale spaţiului respirator. după dezvoltarea edemului sever de permeabilitate crescută identifică pacienţii cu un risc mai mare de supraviețuire, în special dacă fracţia de spaţiu mort este mai mare de 0,60,53

Când edemul pulmonar este sever sau plămânii au fost răniți, mulţi pacienţi dezvoltă acidoză metabolică ca urmare a hipoxiei tisulare, a activităţii respiratorii crescute, a producţiei de lactat pulmonar intrinsec sau a tuturor acestora93. Încercările de corectare a acidozei cu administrarea parenterală de bicarbonat nu sunt de obicei necesare; mai degrabă, cauza de bază trebuie identificată şi tratată în mod corespunzător. Menţinerea unei tensiuni arteriale sistemice satisfăcătoare este crucială. Acidoza respiratorie cauzata de hipoventilatia alveolara poate fi tratata fie prin ventilatie neinvaziva, fie prin ventilatie mecanica invaziva cu intubatie endotraheala. Acidoza metabolică poate fi corectată parţial prin atenuarea hipoxemiei şi îmbunătăţirea funcţiei cardiace; ar trebui luată în considerare posibilitatea apariţiei unei boli subiacente susceptibile de intervenţie chirurgicală (de exemplu, ischemie intestinală sau infarct, perforarea unui viscus) sau pancreatită.

Măsurarea concentraţiei de proteine fluide a edemului pulmonar

Când este prezent edem pulmonar florid, măsurarea concentraţiilor de proteine atât în lichidul de edem colectat simultan (aspirat printr-un tub endotraheal) cât şi în plasmă oferă o metodă rapidă, neinvazivă pentru a distinge edemul de presiune crescută de edemul cu permeabilitate crescută.94 Deoarece bariera microvasculară este intactă funcţional în edemul de presiune crescută, proteinele plasmatice rămân în mare parte limitate la concentraţia de proteine intravasculară, iar concentraţia de proteine intravasculară este scăzută (concentraţia proteinelor intravasculare este scăzută, iar concentraţia de proteine intravasculară este scăzută). de fluid edem la concentraţia proteinelor plasmatice este în general <0,65). Spre deosebire de edem cu permeabilitate crescută, când bariera microvasculară este rănită, proteinele plasmatice se scurg în concentraţii mari în spaţiul vascular, ceea ce creşte concentraţia proteinei lichidului de edem mai mare în raport cu concentraţia proteinelor plasmatice (raportul dintre lichidul edemului şi concentraţia proteinelor plasmatice în general > 0,75). Valorile intermediare (între 0,65 şi 0,75) pot indica faptul că ambele tipuri de edem sunt prezente şi sugerează contribuţiile relative ale fiecăruia.

Măsurarea raportului dintre fluidul edem şi concentraţiile de proteine plasmatice s-a dovedit a fi o metodă simplă pentru separarea celor două tipuri patofiziologice diferite în numeroase serii raportate de pacienţi cu edem pulmonar. Există noi dovezi că raportul lichid de edem şi proteine plasmatice are valoare prognostică, precum şi valoare diagnostică.99 Asemenea măsurători trebuie corelate cu starea clinică a pacientului, deoarece o concentraţie crescută de proteine în lichidul de edem în timp ar putea însemna, de asemenea, că edemul de permeabilitate crescută a complicat ceea ce a fost edem de presiune crescută sau că plămânii au fost răniţi mai grav sau mai extins odată cu trecerea timpului.

Lichidul pentru edem poate fi colectat prin introducerea unui cateter standard de calibrul 14 până la 18 printr-un tub endotraheal şi avansarea acestuia într-o poziţie înclinată în spaţiile de aer distale (similar cu procedura de fixare a unui bronhoscop cu fibre optice). Se aplică o aspiraţie blândă pe măsură ce cateterul este retras lent şi lichidul este colectat într-o capcană mică. Pot fi necesare mai multe încercări; dacă nici un lichid nu poate fi aspirat, medicul trebuie să încerce să schimbe poziţia pacientului. Probele foarte contaminate cu secreţii ale căilor respiratorii, care au o concentraţie de proteine foarte scăzută, mai mică de 1 g/dL, cum ar fi mucusul, puroiul şi resturile, trebuie aruncate. Concentraţia de proteine în lichidul de edem şi plasmă poate fi măsurată de laboratorul clinic sau estimată rapid la patul de la scara de proteine a unui refractometru portabil.

BAL standard folosind bronhoscopie cu fibre optice sau miniBAL (cu un cateter de aspiraţie cu pană) au fost utilizate ca instrumente de cercetare şi diagnosticare care pot oferi, de asemenea, informaţii utile despre compoziţia biochimică celulară şi microbiană a spaţiului aerian,100 dar spălarea nu este utilă ca metodă de măsurare a concentraţiei de proteine alveolare, deoarece soluţia salină instilată diluează lichidul de aproximativ alveolar de 100 ori până la alveolare. metoda.67

MĂSURAREA APEI PULMONARE ŞI A FUNCŢIEI DE BARIERĂ

În teorie, măsurarea cantităţii de apă sau lichid de edem din plămâni ar putea fi utilă în detectarea edemului pulmonar precoce şi în evaluarea evoluţiei sale clinice şi a răspunsului la tratament; cu toate acestea, nu este disponibilă o tehnică optimă. Metodele utilizate sau aflate în investigaţie se concentrează fie pe măsurarea densităţii pulmonare, fie pe echilibrarea trasoarelor cu apă în plămâni.1,101 Interesul pentru astfel de măsurători presupune că cunoştinţele precise despre conţinutul de apă pulmonară ar fi utile în diagnostic şi ar fi benefice în tratamentul pacienţilor cu edem pulmonar. Lucrări recente

Funcţia de barieră

Distincţia clinică între edemul de presiune crescută şi edemul de permeabilitate crescută este dificilă,103,104 deoarece fluxul de lichid transvascular în plămâni poate fi anormal cu mult înainte ca conţinutul de apă pulmonară să crească foarte mult. În teorie, cele două tipuri de edem pot fi separate pe baza diferenţelor în funcţie de barieră. Detectarea fluxului crescut de lichid transvascular în plămâni şi măsurarea integrităţii barierei ar putea fi mai

utilă decât măsurarea conţinutului de apă pulmonară în edem. Există o metodă simplă şi practică pentru a evalua integritatea barierei (măsurători ale concentraţiei proteinelor fluide ale edemului, discutate mai devreme) şi au fost studiate mai multe metode pentru a detecta edem precoce şi modificări ale funcţiei barierei. Cu toate acestea, niciunul nu este în uz clinic de rutină.

Markeri biologici ai leziunilor pulmonare

Potenţialii markeri biologici ai edemului de permeabilitate crescută iminentă de la diferite tipuri de leziuni pulmonare au făcut obiectul multor studii şi revizuiri cuprinzătoare.67,105,106 În mod firesc, un interes considerabil s-a îndreptat în jurul găsirii unui simplu test de sânge, urină sau BAL care ar putea identifica pacienţii care sunt destinaţi să se dezvolte sau care sunt deja în stadiile incipiente ale edemului pulmonar, rezultatul cu permeabilitate crescută sau pacienţii care ar putea prezice edem pulmonar. Pentru a fi de uz clinic, un astfel de marker ar trebui să fie atât practic, cât şi ieftin de măsurat, precum şi sensibil şi specific pentru detectarea leziunilor pulmonare. S-a făcut o căutare extinsă pentru un marker biologic de încredere pentru detectarea leziunilor pulmonare precoce sau iminente, comparabil cu rolul clinic decisiv jucat de măsurătorile troponinei pentru diagnosticarea infarctului miocardic acut. Nirvana de diagnostic mult căutată pentru edemul cu permeabilitate crescută rămâne la distanţă.

Mai multe studii din studii clinice multicentrice au raportat valoarea predictivă independentă a unor markeri plasmatici pentru mortalitate şi alte rezultate clinice la pacienţii cu edem cu permeabilitate crescută din diverse leziuni pulmonare. Markerii biologici cu cea mai mare valoare predictivă sunt surfactant proteina D,107 interleukina-6 şi interleukina-8,108 antigenul factorului von Willebrand,109 receptorii solubili ai factorului de necroză tumorală-a I şi II,110 molecula de adeziune intercelulară-1111 proteina C şi inhibitorul de activare a plasminogenului-1,131 şi sfârşitul pentru avansarea glicemiei-1,1312. produse.114,115 Deoarece edemul cu permeabilitate crescută urmează o mare varietate de insulte care variază ca severitate şi pentru că multe anomalii detectate în edemul cu permeabilitate crescută se găsesc în alte boli severe de etiologie diversă care nu implică plămânii, pare puţin probabil să se găsească vreun singur marker care să identifice fără echivoc riscul sau prezenţa plămânului sever. Se acordă o atenţie sporită sensibilităţii şi specificităţii combinaţiilor de markeri. În sprijinul acestei abordări, un studiu recent a constatat că combinaţiile de trei biomarkeri plasmatici au avut o valoare prognostică mai bună semnificativă statistic pentru prezicerea morţii decât utilizarea doar a predictorilor clinici standard.68

În prezent, cel mai recent marker biologic interesant al edemului cu permeabilitate crescută, angiopoietină-2, un factor de creştere endotelial şi un regulator puternic al permeabilităţii vasculare, joacă un rol în mai multe afecţiuni clinice diferite, inclusiv afecţiuni maligne, insuficienţă hepatică, malarie, boli renale cronice, insuficienţă cardiacă şi sepsis. Interesul sporit pentru angiopoietină-2 a urmat observaţiei că nivelurile la pacienţii cu sepsis au fost „marcat crescute în prima oră de îngrijire clinică", corelate cu severitatea bolii, au crescut şi mai mult la pacienţii care au murit şi au fost predictori de şoc sau deces.

spectrul de pacienţi în stare critică; combinarea nivelurilor de angiopoietină-2 cu Scorul de predicţie a leziunilor pulmonare (descris anterior) a îmbunătăţit caracteristicile curbei de operare a receptorului rezultate în comparaţie cu fiecare curbă separat.75 În mod clar, sunt necesare studii suplimentare asupra unui număr mai mare de pacienţi şi a rezultatelor pentru a susţine aceste observaţii.

TRATAMENT

Tratamentul edemului pulmonar necesită adesea măsuri viguroase de salvare a vieţii, urmate de terapie specifică îndreptată către factorii care au dus la acumularea de apă în spaţiile extravasculare ale plămânilor. Terapia raţională necesită, de asemenea, un diagnostic precis şi o înţelegere a naturii stării bolii de bază şi a strategiilor care s-ar putea dovedi utile în limitarea acumulării ulterioare a edemului şi care favorizează eliminarea lichidului din plămâni.117,118.

TERAPIA DE URGENŢĂ

Pacienţii cu edem alveolar sunt adesea grav bolnavi şi necesită tratament imediat pentru insuficienţa respiratorie acută. Principiile de bază ale tratamentului insuficienţei respiratorii hipoxemice sunt discutate în capitolul 100. Cerinţele esenţiale pentru pacienţii cu edem pulmonar includ conservarea căilor respiratorii şi asigurarea unei ventilaţii alveolare satisfăcătoare şi oxigenare a sângelui arterial. Menţinerea tensiunii arteriale este indispensabilă. Mijloace fiabile de monitorizare şi susţinere a saturaţiei de oxigen şi a tensiunii arteriale în operaţiunile de salvare şi călătoriile cu ambulanţa sunt acum utilizate pe scară largă. Managementul ventilaţiei la pacienţii cu inundaţii alveolare floride şi anomalii severe ale schimbului de gaze, indiferent de cauză, necesită intubaţie endotraheală emergentă, concentraţii mari de oxigen inhalat şi PEEP. După stabilizare se introduc strategii obligatorii de protecţie pulmonară la pacienţii cu edem de permeabilitate crescută (vezi discuţia ulterioară); în contrast, o atenţie sporită este îndreptată către metodele ventilatorii neinvazive (discutate mai târziu) care grăbesc îmbunătăţirea detresei respiratorii şi a tulburărilor metabolice la pacienţii cu edem de presiune crescută, aproape întotdeauna din insuficienţă cardiacă congestivă, dar nu au niciun efect asupra mortalităţii pe termen scurt.

EDEM DE PRESIUNE CREŞTE

În edemul pulmonar cu presiune crescută, scopul comun al terapiei este reducerea transsudaţiei de lichid în plămâni. Deoarece rata de formare a edemului creşte exponenţial odată cu creşterea presiunii vasculare pulmonare7, controlul presiunii hidrostatice este crucial pentru terapia de succes. Terapia trebuie să fie clar orientată spre obiectiv, să răspundă la patofiziologia subiacentă şi reevaluată frecvent până când pacientul este stabil.

Principii generale

Recunoaşterea şi gestionarea acută a edemului pulmonar cu presiune crescută, exemplificată prin insuficienţa cardiacă congestivă, a făcut obiectul unor revizuiri

cuprinzătoare.5,6,8'119'120 Cu edem de presiune crescută, scopul terapiei este reducerea presiunii hidrostatice care provoacă formarea edemului în plămâni. Obiectivul major este de a realiza un echilibru net negativ de lichide fără a afecta negativ performanţa miocardică. Munca inimii trebuie redusă pe cât posibil prin restrângerea activităţii fizice şi prevenirea durerii şi a anxietăţii, care acţionează pentru a creşte munca cardiacă prin creşterea tonusului simpatic. Pe măsură ce inima eşuează, performanţa cardiacă este păstrată în mod reflex prin creşteri progresive ale volumelor vasculare care acţionează pentru a creşte volumul şi activitatea cardiacă (mecanismul Frank-Starling). Această creştere compensatorie a preîncărcării ventriculului stâng are ca rezultat hipertensiune venoasă pulmonară şi creşte presiunea de antrenare pentru filtrarea fluidelor din microcirculaţia pulmonară. Pe măsură ce insuficienţa cardiacă se agravează, debitul cardiac scade, presiunea venoasă pulmonară şi sistemică creşte, rezistenţa vasculară sistemică creşte, iar edemul, la plămâni şi la periferie, devine manifestarea majoră a funcţiei cardiace compromise.

La pacienţii cu edem de presiune crescută, o reducere a volumului vascular şi o creştere a debitului cardiac scad presiunea de antrenare pentru formarea edemului. Deoarece factorii normali de siguranţă care protejează plămânii de edem cauzat de presiuni mari de filtrare sunt intacţi, presiunea trebuie să fie scăzută doar spre normal. La presiuni ale panei capilare pulmonare mai mici de 20 mm Hg, filtrarea lichidului în plămâni, de obicei, nu ar trebui să fie suficientă pentru a provoca edem pulmonar. Pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă pot tolera presiuni mai mari - deoarece permeabilitatea barierei iniţiale este scăzută în plămâni şi capacitatea de îndepărtare limfatică este crescută - şi pot necesita astfel de presiuni pentru a menţine debitul cardiac. Terapia este îndreptată spre reducerea muncii pe care inima trebuie să o îndeplinească şi spre creşterea eficienţei inimii pentru munca pe care trebuie să o facă, inclusiv, la unii pacienţi cu edem pulmonar hidrostatic sever, utilizarea ventilaţiei mecanice cu presiune pozitivă. Rezolvarea edemului alveolar la aceşti pacienţi nu este doar o funcţie a scăderii presiunii vasculare pulmonare; alte mecanisme care măresc clearance-ul lichidului alveolar sunt importante.120

Majoritatea pacienţilor cu edem pulmonar acut cauzat de insuficienţă cardiacă prezintă disfuncţie sistolică din cauza contractilităţii slăbite, dar aproximativ 30% dintre pacienţi au disfuncţie diastolică. Contracţia cardiacă este normală, dar relaxarea este afectată. Deoarece ventriculul nu se relaxează în mod normal, presiunea finală diastolică este crescută, crescând astfel presiunea hidrostatică în microcirculaţia pulmonară. Disfuncţia diastolică acută care produce edem pulmonar este acum recunoscută ca o manifestare comună a ischemiei miocardice acute sau a hipertensiunii arteriale necontrolate. Alte cauze includ diabetul zaharat, stenoza aortică, cardiomiopatiile infiltrative, fibroelastoza endocardică, hipotermia, şocul septic, presiunile toracice crescute de la ventilaţia mecanică şi revărsatul pericardic. Condiţiile cauzale sau agravante trebuie corectate (de exemplu, revascularizarea pentru boala coronariană, controlul hipertensiunii arteriale sistemice). Scopul terapiei în disfuncţia diastolică acută este de a reduce presiunile de umplere crescute (prin utilizarea precaută a diureticelor şi nitraţilor) fără a reduce semnificativ debitul cardiac. Aceşti pacienţi sunt predispuşi să dezvolte hipotensiune arterială ca răspuns la diuretice şi nitraţi,

deoarece debitul cardiac adecvat depinde de presiunile de umplere crescute în inimă. Deoarece funcţia sistolică este normală, agenţii inotropi pozitivi nu ajută şi pot de fapt agrava ischemia.

În cazul edemului pulmonar acut cu presiune crescută, este deosebit de important să se identifice şi să se trateze cauzele corectabile ale insuficienţei cardiace. Infarctul miocardic acut, ischemia miocardică în curs de desfăşurare, aritmiile, leziunile valvulare, hipertensiune arterială sistemică, ruptură de sept ventricular, miocardită reumatică sau de altă natură inflamatorie, intoxicaţie cu digitalică, embolie pulmonară, infecţie, tireotoxicoză sau anemie severă pot fi cauzate eşecul inimii şi trebuie corectate. Pacienţii cardiaci care prezintă edem pulmonar pot să nu se plângă de durere toracică, dar cei mai mulţi dintre ei au o boală coronariană semnificativă, iar edem pulmonar poate fi singura manifestare a ischemiei miocardice silentioase.

Sulfat de morfină

Terapia suverană de urgenţă pentru edemul pulmonar acut cardiogen a fost multă vreme sulfatul de morfină, 5 până la 10 mg, sau echivalentul acestuia, administrat intravenos lent timp de câteva minute, având grijă să se evite hipotensiunea. Morfina este un medicament extrem de util în tratamentul insuficienţei cardiace, deoarece este un vasodilatator puternic, precum şi un sedativ al sistemului nervos central şi pentru că nu deprimă contractilitatea miocardică. Efectele sale vasodilatatoare pot reduce substanţial presiunea capilară pulmonară şi pot îmbunătăţi debitul cardiac deprimat. Activitatea inimii este diminuată de efectele vasodilatatoare, bradicardice şi sedative ale morfinei. Morfina administrată cu prudenţă de obicei nu provoacă insuficienţă respiratorie sau agravează retenţia de dioxid de carbon existentă asociată cu edem pulmonar acut, dar pacientul trebuie supravegheat îndeaproape dacă nu este intubat şi primeşte ventilaţie asistată. Hipotensiunea arterială în urma administrării morfinei indică faptul că a fost administrat prea mult medicament sau că volumul intravascular este mai mic decât se suspectează; administrarea promptă a naloxonei (Narcan) ar trebui să corecteze rapid tulburarea.

Scăderea întoarcerii venoase

Dacă îngrijirea medicală sofisticată nu este disponibilă imediat, două remedii vechi de vârstă pentru edem pulmonar cu presiune crescută pot salva viaţa. În primul rând, garourile rotative pot reduce volumul sanguin intratoracic şi, prin urmare, presiunea de perfuzie pulmonară, prin captarea sângelui în extremităţi, departe de circulaţia pulmonară. Garouurile, sau manşetele tensiunii arteriale umflate la mai puţin de presiunea sistolice, sunt aplicate la trei din cele patru extremităţi şi rotite la fiecare 15 minute. Scopul este de a scădea întoarcerea venoasă, nu de a opri tot fluxul de sânge către extremităţi. Trebuie avut grijă ca garourile să fie rotite şi că

întoarcerea venoasă de la orice extremitate nu este obstrucţionată mai mult de 45 de minute la un moment dat. Un studiu al pacienţilor cu disfuncţie ventriculară stângă în urma infarctului miocardic a arătat captarea de către garouri a unui volum de sânge considerabil

în periferie, dar efecte variabile şi uneori nefavorabile asupra funcţiei ventriculare stângi.121 În al doilea rând, îndepărtarea a 100 până la 500 ml de sânge sanguin prin flebotomie122 poate fi utilizată pentru a reduce volumul de sânge de la pacientul de la insuficienţa cardiacă acută în şoc pulmonar în cazurile de şoc acut. şi atunci când medicamentele şi îngrijirea de susţinere nu sunt disponibile imediat.

Strategii de ventilaţie

Majoritatea pacienţilor internaţi cu edem de presiune crescută suferă de insuficienţă cardiacă acută sau cronică şi necesită tratament cu oxigen pentru a asigura o oxigenare satisfăcătoare a sângelui arterial. În funcţie de severitatea predominantă a deficienţei de oxigen, pacienţii cu anomalii uşoare pot necesita doar oxigen suplimentar administrat printr-un cateter nazal sau o mască simplă; cei cu deficit moderat de oxigen pot fi ajutaţi cu metode neinvazive de administrare a oxigenului. În cele din urmă, anomaliile profunde ale schimbului de gaze necesită intubaţie endotraheală cu concentraţii mari de oxigen şi presiuni expiratorii finale ridicate.

Astăzi, după multe studii, ventilaţia neinvazivă – fie prin presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii, fie prin ventilaţie intermitentă neinvazivă cu presiune pozitivă – s-a dovedit benefică pentru tratamentul edemului pulmonar acut cardiogen; ambele metode provoacă o îmbunătăţire mai rapidă a detresei respiratorii şi a anomaliilor metabolice decât tratamentul standard cu oxigen.123 Cele două tipuri de ventilaţie neinvazivă sunt similare în beneficiile lor clinice, dar nu au niciun efect asupra mortalităţii pe termen scurt. indicat.125'126

Cateterismul inimii drepte

În 1970, dr. HJC Swan şi William Ganz127 au introdus cateterul de flotaţie cu balon în medicina clinică pentru măsurarea presiunii atriale drepte, a presiunii ventriculare drepte, a presiunii arterei pulmonare şi a presiunii capilare pulmonare şi pentru evaluarea debitului cardiac şi a valorilor saturaţiei de oxigen în camerele inimii drepte. Cateterele de arteră pulmonară sunt relativ uşor de utilizat, dar antrenamentul este esenţial. Desigur, rezidenţii şi colegii, precum şi medicii cu experienţă în cardiologie, îngrijiri critice, chirurgie şi anestezie, s-au alăturat grabei de a introduce cateterele Swan-Ganz şi de a afla despre beneficiile acestora.

Vestea bună este că aceiaşi tineri stagiari şi medici veterani dornici au învăţat într-adevăr o cantitate gigantică de fiziologie cardiovasculară şi respiratorie despre care majoritatea medicilor ştiau puţin sau nimic înainte de apariţia cateterismului arterei pulmonare.128 Pe măsură ce cunoştinţele despre hemodinamică au devenit treaba tuturor, noile modele conceptuale pentru managementul infarctului miocardic acut au produs noi date obţinute pe infarctul miocardic acut şi pe şoc cardiodinamic, şoc cardiac şi hemodinamic citit. perspective clinice şi recompense de cercetare. Abordări similare au explorat misterele sepsisului, şocului septic şi complicaţiilor postoperatorii şi cum să diferenţieze presiunea crescută de edemul cu permeabilitate crescută. Noile concepte hemodinamice au fost

îmbunătăţite prin utilizarea unor diuretice noi şi din ce în ce mai puternice şi a medicamentelor vasoactive şi inotrope.

Vestea proastă, desigur, a fost că bruiajul „la lebădă" a dus la suprasolicitare şi abuz considerabil al cateterismului arterial pulmonar.129-133 Competenţa tehnică şi know-how-ul profesional au avut uneori de suferit, iar potenţialii experţi nu au ştiut întotdeauna cum să interpreteze informaţiile. Dar vagonul Swan-Ganz a continuat să meargă mai departe şi nu a încetinit până în anii 1990, când autorităţile au început să se întrebe dacă utilizarea nerestricţionată a cateterelor de flotaţie cu balon la pacienţii cu infarct miocardic acut era sau nu justificată. Deşi rezultatele studiilor clinice timpurii nu au fost definitive, ele au ridicat îndoieli considerabile şi, în cele din urmă, s-a recunoscut că cateterizarea arterei pulmonare nu are loc în managementul de rutină al infarctului miocardic acut.134

Ulterior, certitudinea predominantă că monitorizarea presiunii capilare pulmonare şi a debitului cardiac, mai degrabă decât a presiunii venoase centrale, ar optimiza atât controlul statusului volumului, cât şi reglarea tratamentului vasopresor şi inotrop a fost contestată şi pusă la încercare. Un studiu clinic amplu, sponsorizat de NHLBI, pe 1000 de pacienţi, a concluzionat că „terapia ghidată [cateterismul arterei pulmonare] nu a îmbunătăţit supravieţuirea sau perfuzia organelor şi complicaţiile au fost mai mari decât terapia ghidată [cateterismul venos central]."135

Cele mai recente informaţii (2013) despre utilizarea cateterelor de flotaţie cu balon pentru pacienţii adulţi aflaţi în terapie intensivă provin din Registrul central Cochrane al studiilor controlate.136 Autorii au concluzionat „că utilizarea unui [cateter de arteră pulmonară] nu a modificat mortalitatea, [unitatea de terapie intensivă] generală sau spital [durata şederii pacienţilor adulţi], sau costul şederii la terapie intensivă". Ca de obicei, experienţa şi judecata clinică sunt esenţiale.

Trebuie spus şi subliniat – acum că vechile controverse au fost în mare măsură clarificate – că mai multe indicaţii incontestabile pentru cateterismul Swan-Ganz rămân necontestate şi rămân utilizate în mod obişnuit, în special în diagnosticul şi monitorizarea bolilor cardiovasculare. rolul cateterelor de flotaţie cu balon pentru pacienţii adulţi în stare critică.

Terapie farmacologică specifică

După ce tratamentul de urgenţă a fost instituit şi starea pacientului s-a stabilizat, trei opţiuni terapeutice majore - vasodilatatoare, diuretice şi agenţi inotropi - trebuie luate în considerare şi administrate atunci când este cazul. Scopul terapiei cu aceşti agenţi este de a reduce presiunea hidrostatică la locurile de filtrare din patul vascular pulmonar, menţinând în acelaşi timp livrarea sistemică adecvată a oxigenului. Alegerea terapiei este dictată de starea pacientului şi de cauza edemului pulmonar.

Vasodilatatoare. În funcţie de indicaţiile lor terapeutice specifice, vasodilatatoarele sunt utilizate pentru hipertensiune arterială, insuficienţă cardiacă congestivă şi angină. Sunt disponibile mai multe medicamente, de obicei în combinaţie şi, de obicei, ca parte a unui regim de tratament pe termen lung. Vasodilatatoarele sunt

agenţi farmacologici utili pentru tratamentul edemului pulmonar acut cu presiune crescută, deoarece efectele lor se produc rapid, de obicei în câteva minute. Prin dilatarea venelor, capacitatea vasculară este crescută şi sângele este redistribuit periferic, scăzând astfel presiunea de antrenare pentru filtrarea fluidelor în plămâni; prin dilatarea arterelor, rezistenţa vasculară sistemică (postîncărcare cardiacă) scade, debitul cardiac şi volumul stroke creşte, iar inima funcţionează mai eficient. În plus faţă de morfină, trei clase de vasodilatatoare pot fi utile în edemul pulmonar: venodilatatoare (de exemplu, nitraţi), dilatatoare arteriolare (de exemplu, fentolamină, hidralazină) şi dilatatoare mixte (de exemplu, nitroprusid).

Cele mai frecvente efecte secundare ale vasodilatatoarelor, cum ar fi ameţelile, în special când staţi în picioare, sunt legate de tensiunea arterială scăzută. Toleranţa la vasodilatatoare poate necesita revizuirea terapiei de lungă durată.

Diuretice. Pacienţii cu simptome de edem pulmonar, în special de creşterea presiunii vasculare, beneficiază de obicei de administrarea de agenţi diuretici, un mijloc standard de terapie iniţială.138 Aceste medicamente pot exercita un efect imediat modest prin creşterea capacităţii venoase şi scăderea perfuziei relative a alveolelor inundate (acţionând ca vasodilatatoare), dar principalul lor mecanism de acţiune este creşterea excreţiei de sodiu şi rinichi de către rinichi. determină o scădere a volumului şi presiunii ventriculului stâng şi, prin urmare, o reducere a presiunii atriale stângi şi a presiunii la locurile de filtrare din plămâni. Printre diureticele puternice de ansă administrate prin injecţie intravenoasă lentă, furosemidul este foarte eficient şi este considerat în general agentul de elecţie. Zeci de regimuri de dozare diferite de furosemid au fost şi sunt încă utilizate pentru a trata pacienţii simptomatici cu edem pulmonar din insuficienţă cardiacă congestivă acută. Un astfel de regim constă într-o doză de încărcare de 40 până la 80 mg urmată de o perfuzie continuă la 10 până la 20 mg/oră; dacă nu există răspuns într-o oră, doza de încărcare se repetă şi viteza de perfuzie se dublează. Doze echivalente de alte diuretice de ansă (bumetanid, torsemid sau acid etacrinic) au în esenţă aceleaşi efecte.

Decenii de experienţă clinică au documentat că administrarea intravenoasă de diuretice de ansă duce aproape întotdeauna la diureză promptă şi ameliorarea simptomatică. Cu toate acestea, lipsesc informaţii despre siguranţă şi eficacitate, iar utilizarea optimă a diureticelor în gestionarea insuficienţei cardiace necesită mult mai mult studiu şi îmbunătăţire.140

Dacă pacientul este hipotensiv sau în şoc sincer, diureticele sunt rareori benefice, deoarece perfuzia renală slabă limitează orice efecte pe care le-ar putea avea asupra funcţiei renale. În această împrejurare, ultrafiltrarea venovenoasă continuă poate reduce volumul intravascular chiar şi la pacienţii care necesită vasopresoare pentru susţinerea tensiunii arteriale.

Dacă pacientul are rinichi grav bolnavi, diureza poate să nu fie o opţiune. În această împrejurare, trebuie luată în considerare hemofiltrarea arteriovenoasă continuă cu sau fără

dializă în contracurent141 sau ultrafiltrarea venovenoasă142. Aceste tehnici reprezintă progrese considerabile față de hemodializa tradițională, care a fost adesea imposibilă la pacienții instabili hemodinamic (în special cei cu debit cardiac scăzut sau hipotensiune arterială), și dializa peritoneală, care a fost atât lentă, cât și slab tolerată. Hemofiltrarea poate fi instituită, menținută și gestionată cu succes de către asistenți și medici bine pregătiți de la secțiile de terapie intensivă și nu este complicată de hipotensiune arterială deoarece circuitele au volume mici și presiunile sunt scăzute. O cantitate considerabilă de lichid (<200 până la 300 ml/h) poate fi îndepărtată atunci când este necesar, cantitatea fiind titrată în funcție de starea cardiovasculară a pacientului.

Agenți inotropi. Pacienții cu șoc cardiogen și alte catastrofe cardiace care scad tensiunea arterială sistemică necesită adesea agenți inotropi ca măsură temporară de salvare a vieții. Într-o categorie terapeutică destul de diferită, pacienții cu insuficiență cardiacă sistolică și edem pulmonar cu contractilitate cardiacă afectată au fost la un moment dat să beneficieze de agenți inotropi prin creșterea debitului cardiac și scăderea presiunii de antrenare pentru filtrarea fluidelor în plămâni. Deși utilizarea agenților farmacologici pentru a îmbunătăți contractilitatea miocardică pare rațională, opinia actuală afirmă că „terapiile inotrope în populația [insuficiență cardiacă sistolica] nu au reușit în mod universal să se ridice la înălțimea așteptărilor lor."143 Tratamentul inotrop paliativ are indicațiile sale ocazionale, dar alte opțiuni, cum ar fi combinația cardioverter-defibrilator implantabil și defibrilatorul cardiac, pot oferi, de asemenea, beneficii144.

Când este prezent, edemul pulmonar cu presiune crescută este o trăsătură asociată importantă a contractilității miocardice afectate, sa dovedit dificil de tratat și are un prognostic prost; reglajul diagnostic individualizat poate îmbunătăți tranzitoriu rezultatul clinic, dar rezultatele rămân modeste în cel mai bun caz. Metodele mai vechi, totuși, sunt înlocuite de tehnici avansate de reperfuzie coronariană, suport mecanic cu pompe cu balon intra-aortic sau dispozitive de asistență ventriculară, utilizarea extinsă a oxigenatorilor cu membrană extracorporeală pentru insuficiența respiratorie severă și îmbunătățirea transplantului cardiac și/sau pulmonar.

EDEM PERMEABILITĂȚI CREȘTE

După cum sa subliniat deja, strategia de gestionare a pacienților cu edem pulmonar cu permeabilitate crescută cauzat de diferite tipuri de leziuni pulmonare severe diferă de cea pentru pacienții cu edem pulmonar cu presiune crescută în două aspecte esențiale: în primul rând, barierele endoteliale și epiteliale sunt deteriorate în edemul de permeabilitate, în timp ce sunt de obicei normale în edemul de presiune înaltă; iar în al doilea rând, atunci când barierele sunt deteriorate, edemul se dezvoltă chiar și la presiuni scăzute de conducere. Obiectivele terapiei (Tabelul 62-8) sunt de a trata cauza de bază a leziunii pulmonare acute, de a oferi sprijin în timp ce faza de reparare începe, de a utiliza o strategie de ventilație de protecție a plămânilor care nu va agrava leziunea pulmonară și de a reduce cât mai mult posibil presiunile de antrenare pentru circulația fluidului prin barierele lezate în plămâni.

Principii generale

Cauza leziunii pulmonare poate să nu fie întotdeauna aparentă, iar atunci când cauza nu este evidentă, ar trebui să se presupună că este infecţia: cea mai frecventă cauză de bază tratabilă a edemului cu permeabilitate crescută. Deşi pacientul este adesea grav bolnav, trebuie efectuate studii de diagnostic pentru a identifica o posibilă sursă de infecţie, astfel încât să se poată institui un drenaj adecvat şi o terapie antimicrobiană. Radiografiile toracice simple sunt rareori utile. Ecogramele abdominale şi scanările CT pot fi utile din punct de vedere diagnostic. Sepsis

Tabelul 62-8 Leziune pulmonară acută: principii importante de management

MINIMIZAŢI ACUMULAREA EDEMULUI

Asiguraţi cea mai mică presiune microvasculară pulmonară posibilă Reduceţi volumul vascular

GĂSIŢI ŞI TRATATE INFECŢIA

OFERITĂ TERAPIE DE SUPPORT

Administraţi oxigen

Utilizaţi ventilaţie de protecţie a plămânilor

Optimizaţi tensiunea arterială şi debitul cardiac

FĂ MAI MULT BINE DECIT RĂU

Evitaţi hipotensiunea arterială

Evitaţi supraîncărcarea volumului

Evitaţi toxicitatea oxigenului

Evitaţi infecţia

din infecţia intraabdominală este frecventă şi poate fi deosebit de dificil de identificat. Multe dintre aceste infecţii necesită drenaj chirurgical pentru ca terapia cu medicamente antimicrobiene să fie eficientă. Deoarece terapia specifică pentru creşterea permeabilităţii nu este de obicei disponibilă - cu excepţia cazului în care cauza este o infecţie tratabilă - terapia de susţinere este extrem de importantă. Preocupările iniţiale sunt de a sprijini ventilaţia şi circulaţia. Pacienţii cu edem cu permeabilitate crescută pot fi instabili hemodinamic, iar suportul ventilator poate fi complicat de hipotensiune arterială sau şoc franc; PEEP, care este de obicei necesar pentru o oxigenare adecvată, poate agrava problema prin împiedicarea întoarcerii venoase la inimă şi scăderea funcţiei cardiace.

Pacienţii cu presiuni ale capilarelor pulmonare scăzute (<10 mm Hg) sau presiune venoasă centrală (<4 mm Hg) şi hipotensiune arterială sistemică necesită resuscitare cu lichid

pentru a susţine tensiunea arterială şi perfuzia organului terminal. Dacă pacientul are o pierdere de sânge activă, în curs de desfăşurare sau concentraţia de hemoglobină este scăzută (<7 g/dL), celulele roşii din sânge sunt eficiente, nu numai pentru a extinde volumul intravascular şi a restabili tensiunea arterială, ci şi pentru a creşte capacitatea de transport a oxigenului a sângelui. Pacienţii care nu sângerează şi care au concentraţii normale de hemoglobină trebuie resuscitaţi cu soluţii cristaloide. Deoarece barierele care restricţionează mişcarea coloidului din spaţiul vascular în plămâni nu funcţionează normal în plămânii afectaţi, diferenţele de presiune osmotică a proteinelor care favorizează mişcarea fluidului în spaţiul vascular nu pot fi stabilite în plămâni; prin urmare, resuscitarea fluidă cu soluţii coloide nu prezintă niciun avantaj.

Pacienţii cu hipotensiune arterială care nu răspund la resuscitarea cu lichid sau care au o presiune normală (>10 mm Hg) sau crescută a capilarelor pulmonare au nevoie de vasopresoare sau agenţi inotropi pozitivi. Pentru pacienţii cu şoc septic, vasodilataţia generalizată care are ca rezultat o rezistenţă vasculară sistemică scăzută este anomalia hemodinamică majoră.145 Noradrenalina este cel mai frecvent utilizat vasopresor pentru susţinerea tensiunii arteriale, dar dopamina este, de asemenea, utilizată pe scară largă.

Sprijinul hemodinamic agresiv al pacienţilor în stare critică poate fi dăunător dacă complicaţiile terapiilor devin mai dăunătoare decât boala de bază în sine. Strategiile de creştere a eliberării sistemice de oxigen (de exemplu, cu inotropi, fluide intravasculare şi transfuzii de sânge) sau pentru a obţine valori supranormale pentru indicele cardiac sau valori normale pentru saturaţia venoasă mixtă de oxigen nu au îmbunătăţit mortalitatea atunci când au fost aplicate tuturor pacienţilor în stare critică, dar au îmbunătăţit rezultatul la pacienţii cu sepsis care au fost trataţi foarte devreme în cursul lor. şocul, aşa cum este definit prin lipsa necesităţii tratamentului vasopresor, o strategie de restricţionare a fluidelor pentru a reduce presiunile intravasculare a îmbunătăţit rezultatele clinice prin reducerea duratei ventilaţiei mecanice la pacienţii cu ALI; de remarcat, măsurătorile presiunii atât din cateterele venoase centrale, cât şi din artera pulmonară au oferit ghiduri la fel de utile pentru restricţia de lichide, dar cateterizarea arterei pulmonare a fost asociată cu complicaţii semnificativ crescute.148

Un studiu clinic multicentric, randomizat, controlat, privind cerinţele de transfuzie la pacienţii critici cu euvolemie după tratamentul iniţial, a comparat o strategie restrictivă de transfuzare de globule roşii dacă concentraţia de hemoglobină a scăzut la mai puţin de 7 g/dL faţă de o strategie mai liberală de menţinere a concentraţiei de hemoglobină mai mare de 10 g/dL. Restricţionarea cerinţelor de transfuzie pentru a menţine concentraţia de hemoglobină la 7 până la 9 g/dL a fost cel puţin la fel de eficientă şi a fost posibil superioară strategiei de a administra transfuzii pentru a menţine concentraţia de hemoglobină la 10 până la 12 g/dL; singura posibilă excepţie de la această politică includea pacienţii cu sindroame ischemice coronariene active, cum ar fi infarctul miocardic acut şi angina instabilă.149

Strategii de ventilaţie cu protecţie pulmonară

La animalele de experiment, ventilaţia cu volume mare de mare creşte presiunile de filtrare vasculară şi produce fracturi de stres ale endoteliului microvascular, epiteliului alveolar şi membranei bazale.150,151 Leziunea rezultată pare să se datoreze combinaţiei de mari excursii de maree la volume mari pulmonare cuplate cu presiuni crescute ale căilor respiratorii: aşa-numita volutraumă. Deoarece dovezile din studiile pe animale şi studiile clinice mici au oferit un argument experimental convingător, s-au efectuat 152.153 de investigaţii pentru a testa beneficiul potenţial al volumelor curente mai mici şi presiunii reduse a căilor respiratorii faţă de volumele standard (înalte) şi presiunile ridicate. Un studiu multicentric mare sponsorizat de NHLBI a fost oprit prematur după înrolarea a 861 de pacienţi cu ALI-ARDS bine definit. Studiul a comparat managementul ventilatorului „tradiţional" utilizând volume curente iniţiale de 12 ml/kg de greutate corporală ideală cu presiuni de platou de 50 cm/H2O sau mai puţin, cu volume curente mai mici de 6 ml/kg cu presiuni de platou ale căilor respiratorii limitate la 30 cm H2O sau mai puţin: „Mortalitatea a fost mai mică în grupul tratat cu volume curente mai mici decât în grupul tratat cu volume curente mai mici, comparativ cu 3% cu volume curente tratate. 39,8%, P = .007 — iar numărul de zile fără utilizarea ventilatorului în primele 28 de zile după randomizare a fost mai mare în acest grup — (media ± SD), 12 ± 11 vs. 10 ± 11; P = .007."154

Rezultatele acestui studiu seminal şi mai multe studii de urmărire au transformat managementul şi rezultatul pacienţilor cu ARDS,155-158 şi sunt aplicate cu succes la pacienţii critici fără ARDS.159,160 Protocolul de implementare a strategiei ventilatorii de protecţie pulmonară este detaliat în Tabelul 100-3 şi discutat în continuare în Capitolul 100.

În mod interesant, rezultatele unui studiu italian au arătat că o strategie de volum curent scăzut la pacienţii cu SDRA a atenuat răspunsurile inflamatorii atât în plămâni, cât şi în fluxul sanguin, măsurate printr-o reducere a concentraţiilor de neutrofile şi citokine în lichidul BAL şi o reducere a citokinelor din sângele circulant. în plus, leziunea epitelială alveolară este probabil redusă, având în vedere scăderea nivelurilor surfactantului de proteină D (un marker de celule epiteliale de tip II) şi a receptorului pentru produsul de glicaţie finală avansată (un marker de celule epiteliale de tip I) în plasma pacienţilor trataţi cu strategia ventilatorie de protecţie pulmonară.115,163.

În plus faţă de utilizarea strategiei ventilatorii de protecţie pulmonară, au fost propuse mai multe adjuvante la un număr mic de pacienţi pentru a suplimenta tratamentul pacienţilor în stare critică, incluzând poziţionarea în declin,164 schimbul extrapulmonar de gaze (oxigenare, îndepărtarea dioxidului de carbon sau ambele), ventilaţia lichidă, insuflaţia de gaze traheale, hipercapnia permisivă şi ventilaţia de înaltă frecvenţă. Discuţii suplimentare despre aceste modalităţi sunt furnizate în Capitolul 100.

Terapii farmacologice specifice

Mai mulţi agenţi terapeutici, care sunt enumeraţi în Tabelul 62-9, au fost studiaţi la pacienţii cu diferite forme de leziune pulmonară şi sepsis. Niciunul dintre aceşti agenţi nu a demonstrat niciun beneficiu asupra mortalităţii în studii clinice la scară largă, prospective, randomizate, controlate, inclusiv un studiu recent cu statine în SDRA.164a

Dacă terapiile antiinflamatorii mai noi vor fi sau nu utile la pacienţii cu edem cu permeabilitate crescută din barierele pulmonare deteriorate rămâne o întrebare importantă. Deşi reacţiile inflamatorii pot afecta ţesuturile, este important de reţinut că inflamaţia joacă un rol benefic important în eliminarea microorganismelor invadatoare. Deoarece căile inflamatorii sunt redundante, blocarea oricărui mediator inflamator (sau chiar mediatori multipli) poate avea un efect redus sau deloc asupra răspunsului inflamator global. Dacă mecanismele leziunii pulmonare diferă după diferite evenimente clinice, aplicarea terapiei îndreptate către un anumit mecanism nu ar fi adecvată până când majoritatea sau toate mecanismele de bază nu vor fi recunoscute şi tratate cu succes.

Tabelul 62-9 Agenţi terapeutici testaţi în creştere

Permeabilitate Edem pulmonar164a

Corticosteroizi

ibuprofen

Oxid de azot

Prostaglandina-E1 (PGE1)

Prostaglandine lipozomale E1 şi E2

Surfactant

Anticorpi antiendotoxină şi antifactor de necroză tumorală

Antagonist al receptorului factorului de activare a trombocitelor

Ketoconazol, antagonist al receptorului de interleukină-1

N-acetilcisteină

Carboxilat de oxotiazolidină

Pentoxifilina

Agonişti beta-adrenergici

Statine

Corticosteroizi. Dintre toţi agenţii farmacologici posibili utilizaţi pentru a trata leziunile pulmonare critice, corticosteroizii au cea mai lungă istorie. În ciuda raţionamentului aparent convingător pentru utilizarea lor în stabilirea edemului cu permeabilitate crescută din sepsis, patru studii prospective separate, randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, ale terapiei cu doze mari de metilprednisolon nu au demonstrat niciun beneficiu.165 Terapia cu corticosteroizi nu a prevenit dezvoltarea ALI bine caracterizată şi nici nu a scăzut incidenţa acestuia la pacienţii cu sindromul

sepsis; nici nu a grăbit inversarea ARDS, a scăzut mortalitatea sau a îmbunătăţit funcţia respiratorie. Mai mult, utilizarea corticosteroizilor a fost asociată atât cu o rată mai mare a mortalităţii pe 14 zile la pacienţii care au dezvoltat leziuni pulmonare critice, cât şi cu o frecvenţă crescută a infecţiilor asociate. Corticosteroizii au fost, de asemenea, ineficienţi în sindromul sepsis şi ar putea fi cauzat rău.166

O excepţie poate fi sindromul emboliei grase. Un studiu prospectiv, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, a tratamentului cu corticosteroizi la 64 de pacienţi cu fracturi osoase lungi a arătat că metilprednisolonul în doze mari a prevenit în mod eficient dezvoltarea sindromului de embolie grasă. Tratamentul cu corticosteroizi nu a fost utilizat în mod obişnuit şi, până acum, un studiu multicentric, randomizat, la scară largă, nu pare justificat.

Rezultatele în general dezamăgitoare ale studiilor cu corticosteroizi la pacienţii cu leziuni pulmonare precoce sau iminente nu au descurajat investigaţiile ulterioare; mai degrabă, studiile în curs indică faptul că corticosteroizii ar putea fi benefici la subgrupuri de pacienţi sau atunci când sunt administraţi la un anumit moment (de exemplu, în timpul fazei proliferative) sau pentru o perioadă mai susţinută.168 Rezultatele studiilor de terapie cu corticosteroizi la sfârşitul cursului ARDS (aşa-numita terapie de salvare) au fost încurajatoare, iar un mic (24 de pacienţi, pacienţi tribo, controlat aleatoriu, dublu-controlat, aleatoriu ARDS sever al cărui scor de leziune pulmonară nu s-a îmbunătăţit până în a şaptea zi de insuficienţă respiratorie a arătat o îmbunătăţire a scorurilor leziunii pulmonare şi a altor disfuncţii de organ, precum şi o reducere a mortalităţii la pacienţii trataţi. Mortalitatea spitalicească de 60 sau 180 de zile la pacienţii trataţi cu corticosteroizi comparativ cu placebo.170 În plus, au existat complicaţii neuromusculare importante la pacienţii trataţi cu metilprednisolon. Un studiu a sugerat beneficii potenţiale cu steroizi în leziuni pulmonare severe, deşi designul studiului a fost suboptim.171

Agenţi de blocare neuromusculară. Experienţa până în prezent a fost limitată şi studiile clinice randomizate neconcludente în ceea ce priveşte atât eficacitatea agenţilor de blocare neuromusculară în tratamentul SDRA, cât şi asocierea lor cu slăbiciunea musculară dobândită în secţia de terapie intensivă. În 2010, un studiu randomizat-controlat a arătat o îmbunătăţire a supravieţuirii ajustate de 90 de zile şi a timpului liber la ventilator la pacienţii cărora li s-a administrat cisatracurium în comparaţie cu placebo.172 O nouă revizuire sistematică şi meta-analiză, care a inclus trei studii, toate din acelaşi grup de cercetare francez, a reevaluat beneficiul potenţial al cisatracuriei intravenoase; perfuzia pe termen scurt a acestui agent de blocare neuromusculară a îmbunătăţit semnificativ rata mortalităţii şi a scăzut riscul de barotraumă, dar nu a avut niciun efect asupra duratei ventilaţiei mecanice în rândul supravieţuitorilor.173 Datele privind riscul de slăbiciune dobândită în unitatea de terapie intensivă au fost neconcludente. Sunt necesare studii suplimentare pentru a rezolva această problemă în aşteptare.

REZULTAT

Rezultatul pacienţilor cu edem pulmonar depinde de care dintre cele două mari categorii patofiziologice de formare a edemului este implicată. Până de curând, se ştia mult mai puţin despre rezolvarea edemului pulmonar decât despre formarea acestuia. Apa - şi orice proteine extravazate şi resturile celulare - trebuie îndepărtate din alveole şi din spaţiile interstiţiale pentru a readuce plămânii la starea lor curată şi sănătoasă. Lichidul de edem se curăţă din plămâni prin cinci căi: limfatice, căi respiratorii, vase de sânge, spaţiu pleural şi mediastin; în schimb, resturile celulare şi particulele trebuie îndepărtate din alveole prin absorbţia macrofagelor sau prin căile respiratorii.

RESOLUŢIA EDEMULUI PULMONAR

Progresele considerabile în înţelegerea noastră a clearance-ului lichidului şi soluţiei din alveole au făcut obiectul mai multor recenzii.2,174'175'175a Transportul activ de sodiu şi clor prin bariera epitelială alveolară în interstiţiu conduce la eliminarea lichidului edem din spaţiile aeriene (vezi capitolul 9). Epiteliul alveolar nevătămat are o capacitate remarcabilă de a curăţa rapid lichidul din spaţiile de aer: de exemplu, măsurătorile seriale ale concentraţiei de proteine din lichidul edemului în raport cu concentraţiile simultane de proteine plasmatice la un pacient cu apă sărată aproape de înec au arătat că 50% până la 60% din excesul de lichid alveolar din plămâni a fost îndepărtat în cursul a doar 4 ore de studii experimentale la iepure. ml/kg de apă de mare în plămâni a dus la o creştere cu 300% a volumului lichidului alveolar în mai puţin de 5 minute - datorită mişcării în principal a apei pure conduse de forţele osmotice din plasmă în instilatul hiperosmolar (881 ± 29 mOsm) - din care 80% a fost curăţat din alveole în 39.

Volumele echivalente de soluţie salină izo-osmotică (292 ± 6 mOsm) instilate în plămânii de iepure au fost curăţate la o rată similară. În niciuna dintre circumstanţe nu au existat dovezi de leziune a barierei epiteliale alveolare, care este mai rezistentă decât bariera endotelială la o gamă largă de leziuni, inclusiv ischemie, endotoxină şi bacterii alveolare şi intravenoase, acid oleic intravenos, aspiraţie de acid, aspiraţie de apă sărată, hiperoxie, şoc intratraheal, septic şi revoltemic sever, şoc septic şi hipovolemic. hipotermie. Chiar şi după leziuni alveolare uşoare până la moderate, capacitatea de a transporta sare şi apă este adesea păstrată. În cazul leziunilor severe, totuşi, atunci când bariera este întreruptă, capacitatea de a elimina edemul se pierde, iar endoteliul vascular devine bariera limitativă între sistemul vascular şi spaţiile aeriene. Din punct de vedere clinic, capacitatea de a elimina o parte a lichidului de edem alveolar - aşa cum este indicată de creşterea raportului concentraţiei lichidului de edem faţă de proteinele plasmatice în primele 4 până la 12 ore după dezvoltarea edemului cu permeabilitate crescută - este o constatare prognostică favorabilă asociată cu o mortalitate de numai 20%. În schimb, incapacitatea de a resorbi lichidul de edem alveolar precoce în cursul leziunilor pulmonare severe a fost asociată cu o mortalitate de aproape 80%.97 De interes, un studiu mai amplu şi mai recent a confirmat aceste rezultate.98 Astfel, capacitatea funcţională a barierei epiteliale alveolare în edemul acut cu permeabilitate crescută poate fi un util indice de prognostic şi indice de prognostic, pentru că serveşte mai mult ca indice de prognostic şi de extindere. leziune pulmonară.

Funcţia de barieră poate fi, de asemenea, manipulată în anumite setări. Activitatea Na+, K+-ATPazei pulmonare a fost crescută la şobolanii care se recuperează după edem pulmonar cu permeabilitate crescută indusă de tiouree.176 Mai mult decât atât, clearance-ul lichidului alveolar poate fi crescut de salmeterol în plămânul uman ex vivo nevătămat,177 iar studiile experimentale au arătat că clearance-ul lichidului alveolar poate fi crescut farmacologic (de ex., chiar prin prezenţa edemului crescut). inundarea alveolară.2 Aceste observaţii ridică potenţialul terapiei de a grăbi rezolvarea edemului alveolar, deşi o creştere a clearance-ului alveolar necesită o barieră epitelială alveolară intactă.

Deoarece eliminarea proteinelor din alveolele inundate este mult mai lentă (1% până la 2%/h) decât eliminarea lichidului fără proteine (10% până la 20%/h),178'179 proteina rămasă în urmă devine concentrată. Creşterea concentraţiei de proteine în alveole pe măsură ce lichidul fără proteine este resorbit nu încetineşte clearance-ul lichidului, deoarece proteina precipitată nu exercită presiune osmotică, iar concentraţia de macromolecule solubile este prea mică pentru a contracara diferenţele de concentraţie a ionilor rezultate din transportul transepitelial. Îndepărtarea lichidului de edem din alveolele inundate poate fi încetinită dacă lichidul se formează, ceea ce poate fi observat în special atunci când permeabilitatea vasculară pulmonară este crescută. Lichidul de edem se poate coagula deoarece, în urma extravazării plasmei în spaţiile de aer, sistemul de coagulare poate fi activat de surfactant sau procoagulante derivate din macrofage.

Lichidul curăţat din spaţiile alveolare în interstiţiul alveolar poate părăsi plămânii prin curgerea în capilarele limfatice sau prin deplasarea în jos a gradientului de presiune predominant în spaţiile laxe ale ţesutului conjunctiv peribronhovascular sau direct în spaţiul pleural. Cantităţi mari de lichid din spaţiile de aer pot fi curăţate parţial în manşetele peribronhovasculare prin epiteliul terminal al căilor aeriene ipotetice „permeabile", lăsând lichidul alveolar şi soluţia în urmă să fie curăţate mai lent prin epiteliul alveolar mai impermeabil.

Cea mai mare parte a apei interstiţiale din edemul pulmonar se află mai degrabă în spaţiile de ţesut conjunctiv lax peribronhovascular decât în pereţii alveolari. Deoarece capilarele limfatice sunt aranjate să dreneze doar interstiţiul peretelui alveolar, această cale de îndepărtare a edemului nu este disponibilă pentru majoritatea apei interstiţiale. Un studiu la capre a arătat că limfa pulmonară provine în principal din lichidul interstiţial al peretelui alveolar, iar contribuţia sistemului limfatic pulmonar la eliminarea edemului interstiţial din manşetele bronhoalveolare şi septurile interlobulare a fost mică. Contribuţia maximă posibilă a limfaticului pulmonar la clearance-ul lichidului edemului interstiţial a fost mai mică de 10%, iar pierderea de lichid prin evaporare a căilor respiratorii a fost de aproximativ două ori mai mare decât rata clearance-ului limfatic.182 Într-un studiu al plămânilor de oaie perfuzaţi in situ cu edem pulmonar experimental cu conţinut scăzut şi ridicat de proteine, în timpul recuperării din edemul pulmonar în lichidul pulmonar, concentraţia sa interstiţială a fost resorbită în proporţie inversă a edemului pulmonar. şi doar o foarte mică parte a edemului interstiţial a fost eliminată de limfaticii pulmonari în timpul recuperării de la oricare dintre tipurile de edem.183 Unele lichid din interstiţiul

peribronhovascular lax se pot scurge direct în fluxul sanguin prin traversarea pereţilor vaselor de sânge din plămâni.

Un studiu al plămânilor izolaţi de oaie deveniţi edematoşi prin creşterea presiunii vasculare a arătat că calea primară de eliminare a edemului a fost prin resorbţia vasculară; 60% din apa filtrată a fost curăţată în 3 ore, 42% prin reabsorbţie în fluxul sanguin şi 18% prin drenaj limfatic, pleural şi mediastinal.184 Edemul se poate scurge şi în spaţiul pleural. Revărsările pleurale sunt destul de frecvente în edemul pulmonar cu presiune crescută – întâlnit la aproximativ 25% până la 50% dintre pacienţi şi de obicei pe partea dreaptă când sunt unilaterale – dar sunt prezente şi în permeabilitate crescută – la aproximativ 35% dintre pacienţi.185-187 Formarea şi îndepărtarea revărsaturilor pleurale sunt discutate în detaliu în capitolul 30%295. poate părăsi plămânii prin spaţiul pleural.186,188 O porţiune semnificativă a edemului interstiţial urmează probabil gradientul de presiune predominant în plămâni pentru a se scurge în mediastin pentru a fi îndepărtat de limfaticele vecine.

Clearance-ul proteinelor alveolare pe termen scurt pare să se desfăşoare în primul rând prin difuzie paracelulară şi depinde de dimensiune.6 Majoritatea proteinelor sunt curăţate intacte, mai degrabă decât degradate în fragmente mai mici. Consensul general este că transcitoza (transportul prin vezicule) nu este un mecanism major pentru curăţarea cantităţilor mari de albumină sau alte proteine din spaţiul alveolar. Pe termen lung, mecanismele celulare, în principal fagocitoza şi catabolismul de către macrofage, reprezintă cea mai mare parte a curăţării proteinelor din spaţiul alveolar.56 Proteinele insolubile, precipitate sunt îndepărtate în acest fel. Macrofagele sunt, de asemenea, responsabile în cele din urmă pentru îndepărtarea PMN-urilor senescente şi moarte şi a altor resturi. Suprafaţa mică ciliată a spaţiilor de aer distale pare să indice că calea mucociliară ar putea reprezenta doar o mică parte din clearance-ul proteinelor alveolare, deşi proteinele ar putea ajunge la scara rulantă mucociliară de-a lungul curenţilor din stratul de lichid alveolar. Chiar şi aşa, îndepărtarea ar fi foarte lentă: jumătate de timp pentru eliminarea mucociliară a particulelor din spaţiul alveolar este mai mare de 4 săptămâni. Eliminarea completă a proteinei alveolare din edemul pulmonar pe orice cale este lentă.6

Se cunosc puţine despre mecanismele şi semnalele care reglează funcţia barierei endoteliale sau despre modul în care permeabilitatea endotelială crescută revine la normal189; pe de altă parte, mecanismele de rezoluţie a inflamaţiei pulmonare încep să fie înţelese.56

Edem de presiune crescută

Rezultatul edemului pulmonar cu presiune crescută este determinat de cauza subiacentă şi de tratamentul utilizat pentru a-l corecta. Deoarece marea majoritate a cazurilor de edem de presiune crescută sunt cauzate de boli de inimă, rezultatul este în mare măsură determinat de funcţia cardiacă subiacentă a pacientului. Pacienţii cu edem pulmonar necomplicat de infarct miocardic acut se descurcă destul de bine cu o rată anuală de mortalitate mai mică de 10%.190 Cu toate acestea, atunci când infarctul miocardic acut apare, prognosticul se înrăutăţeşte, deşi terapia de reperfuzie vasculară coronariană, folosind trombolitice şi angioplastie coronariană cu plasarea stentului, a îmbunătăţit

considerabil supraviețuirea. În mod obișnuit, pacienții care se recuperează după edem pulmonar cu presiune crescută cauzat de insuficiența cardiacă congestivă cronică necesită un tratament în ambulatoriu pe termen lung, menit să prevină episoadele recurente.191

Unii pacienți dezvoltă edem pulmonar cu presiune crescută din cauze noncardiace. Majoritatea cazurilor sunt iatrogenice, fiind legate de supraîncărcare excesivă, uneori inadvertentă, de volum sau de consumul de medicamente precum cocaina care afectează funcția cardiacă.192 Edemul pulmonar asociat cu boli cardiace congenitale sau dobândite este o problemă mai puțin frecventă, dar importantă în sarcină, dar edemul pulmonar fără boli de inimă este, poate, și mai frecvent. După cum sa discutat în capitolul 96, sarcina complicată de edem pulmonar este cauzată ocazional de tratament tocolitic193, supraîncărcare lichidă sau preeclampsie.

Edem de permeabilitate crescută

Rezultatul edemului pulmonar cu permeabilitate crescută atât din ARDS, cât și din formele de leziune pulmonară mai ușoară este determinat de cauza de bază și de amploarea leziunii pulmonare, de prezența comorbidităților și de strategia particulară de tratament utilizată. Ratele de mortalitate raportate variază de la 20% la 60%, în funcție de factorul etiologic specific, dar ratele anuale de mortalitate ARDS raportate de la o singură instituție în perioada 1983-1993 au arătat o scădere semnificativă la pacienții sub 60 de ani și la cei cu sindrom sepsis194. pacienții ventilați înrolați în rețeaua NHLBI ARDS au prezentat „îmbunătățire temporală clară a supraviețuirii"; în 1996-1997, mortalitatea a fost de 35% și a scăzut constant până la un nivel scăzut de 26% în 2004-2005.195 În plus, mortalitatea la 60 de zile a scăzut și mai mult la 22% la pacienții adulți în cele mai recente studii clinice din rețeaua ARDS, în ciuda severității crescute a bolii cauzate de definirea bolii NHLBI. Islanda, incidența SDRA aproape sa dublat între 1988 și 2010, în timp ce mortalitatea în spital a scăzut de la 50% în 1988-1992 la 33% în 2006-2010; dimpotrivă, supraviețuirea la 10 ani a pacienților cu SDRA a fost de numai 68% față de 90% în populația de referință.197

Pacienții cu sepsis au rate de mortalitate semnificativ mai mari decât pacienții cu alte tulburări clinice asociate cu dezvoltarea edemului de permeabilitate crescută.198 Mortalitatea, de asemenea, este mult mai mare la pacienții cu boală hepatică cronică199 sau cu antecedente de abuz cronic de alcool decât în alte afecțiuni predispozante. Pe lângă deteriorarea ficatului, ingestia cronică de etanol poate reduce conținutul de glutation al celulelor alveolare de tip II și poate afecta sinteza și secreția surfactantului.200 În general, mortalitatea din cauza SDRA crește odată cu vârsta, ceea ce este conform atât cu datele, cât și cu așteptările.201 Pacienții cu cauze neobișnuite de leziuni autolimitate, inclusiv embolism venos și alte traumatisme pulmonare, contuzii ale aerului și traumatisme pulmonare izolate. transfuziile, edem pulmonar postictal și edem pulmonar cu heroină (Fig. 62-7), iar cei cu grade mai ușoare de edem au o șansă mai mare de supraviețuire, iar edemul se elimină adesea rapid.

După cum sa subliniat, cel puțin în anii 1980, supraviețuirea datorită permeabilității crescute s-a îmbunătățit constant, dar

sechelele pe termen lung pun probleme tot mai mari. În deceniile trecute, pe baza unor studii de urmărire pe termen scurt, supraviețuitorii SDRA păreau să se descurce bine; mulți au avut rezultate normale ale radiografiei toracice, plângeri minime sau deloc de dispnee la efort, volume pulmonare normale și măsurători ale fluxului de aer și rezultate normale ale gazelor din sângele arterial în repaus și efort, inclusiv fracțiunea de șunt. Deși numărul de pacienți și durata urmăririi ar fi putut lăsa unele îndoieli cu privire la rezultatul final, a avut loc un paradox aparent. Mortalitatea din cauza SDRA a scăzut în mod clar în ultimele decenii, în timp ce supraviețuitorii pe termen lung par să fi suferit o înrăutățire a sănătății fizice, cognitive și mintale.

Revenirea post-ARDS a rezultatelor testelor funcției pulmonare la valori normale sau aproape normale poate, de fapt, să fi ascuns o deteriorare semnificativă a calității vieții legate de sănătate. Simptomele invalidante de la pierderea musculară, slăbiciune și oboseală au fost în concordanță cu distanțe reduse de mers pe jos de 6 minute, care s-au schimbat puțin în primele 12 luni la subiecții anterior cu funcționare înaltă, mai ales tineri. În plus, sechelele psihologice precum anxietatea, depresia și tulburarea de stres posttraumatic au persistat la 20% până la 40% dintre supraviețuitori.58 Rolurile jucate de tratamentul SDRA cu corticosteroizi și blocarea neuromusculară nu sunt clare, dar niciunul dintre agenții nu pare a fi un factor major.

Vindecarea implică un răspuns fibroproliferativ la un subgrup de supraviețuitori ARDS, care pare să înceapă devreme în cursul edemului de permeabilitate crescută,202-204 poate ca o consecință a leziunii pulmonare induse de ventilator înainte de era ventilației cu protecție pulmonară205 (Video 62-2). Nu se cunoaște cât de mult din această problemă se datorează bolii și cât de mult tratamentului, dar o reacție fibroproliferativă prefigurează un prognostic prost, fie mortalitate crescută, fie dependență prelungită de ventilație. De asemenea, ar putea fi posibilă accelerarea reconstituirii structurii alveolare în plămânii afectați; de exemplu, factorul de creștere a keratinocitelor (factor de creștere a fibroblastelor-7),206 a fost eficient în mai multe modele preclinice ale ALI207 și este acum testat într-un studiu de fază a 2-a. Mai multe informații despre reparare și vindecare ar trebui să deschidă noi posibilități pentru terapie, inclusiv o mai bună înțelegere a modului în care celulele progenitoare pulmonare pot juca un rol în repararea și regenerarea plămânilor.208'209

PREZENTARE GENERALĂ

Printre progresele semnificative de la sfârșitul anilor 1960 s-a numărat și dobândirea unor noi cunoștințe importante privind fiziologia transportului de fluide, substanțe dizolvate și proteine în plămânii sănătoși și bolnavi. Edemul pulmonar - acumularea anormală de lichid extravascular în plămân - este o stare patologică care apare atunci când lichidul este filtrat în plămâni mai repede decât poate fi îndepărtat. Multe cauze ale edemului pulmonar au fost grupate în două categorii patofiziologice principale: (1) edem de presiune crescută care rezultă dintr-o creștere a forțelor hidrostatice sau proteice osmotice (sau a ambelor) care acționează peste barierele care în mod normal limitează mișcarea lichidului și a substanțelor dizolvate în plămâni; (2) edem de permeabilitate crescută care rezultă din deteriorarea proprietăților normale de barieră ale endoteliului și/sau epiteliului pulmonar.

Deşi aceste două tipuri diferite de edem pulmonar împărtăşesc multe caracteristici, ele pot fi de obicei distinse clinic şi au cerinţe de tratament şi prognostice diferite; diferenţierea este posibilă prin evaluare clinică, radiologică şi fiziologică atentă, dar atât permeabilitate crescută, cât şi edem de presiune crescută coexistă adesea.

Edemul pulmonar cu presiune crescută are de obicei una dintre cele două origini cardiace, fie de la infarct miocardic acut nou debut, fie de la insuficienţă cardiacă netratată şi/sau refractară, cel mai frecvent cauzată de boala coronariană, dar sunt posibile multe alte surse. Tehnicile de revascularizare pentru manifestările acute şi cronice ale bolii coronariene au îmbunătăţit dramatic prognosticul şi rezultatul pe termen lung. Edemul pulmonar cardiogen acut devine rar şi ar trebui să devină şi mai rar. Cu toate acestea, în prezent se acordă mai multă atenţie complicaţiilor acute ale bolilor cardiovasculare decât cerinţelor sale terapeutice cronice. Cu toate acestea, terapia bolilor cronice de inimă are beneficii clinice uriaşe şi ar trebui făcut mult mai mult pentru a asigura un control satisfăcător al tensiunii arteriale, reglarea dislipidemiilor şi gestionarea anticoagulantelor, începând cu aspirina.

Au existat progrese majore în tratamentul edemului cu permeabilitate crescută, în mare parte datorită aplicării timpurii cu succes a strategiilor ventilatorii de protecţie pulmonară la pacienţii cu leziuni pulmonare clinice. Un volum curent scăzut (6 ml/kg greutate corporală ideală) cuplat cu o limită de presiune în platou (<30 cm H2O) este încă singura terapie dovedită că reduce mortalitatea la pacienţii cu ALI şi ARDS bine definite. Infuzia de scurtă durată a agenţilor de blocare neuromusculară arată promiţătoare în ARDS sever, dar sunt necesare studii suplimentare pentru confirmare. Noile perspective asupra patogenezei diferitelor cauze ale edemului pulmonar cu permeabilitate crescută sugerează că alte terapii se pot dovedi, de asemenea, a reduce mortalitatea în acest sindrom comun de insuficienţă respiratorie acută severă.

Puncte cheie

Cele două categorii principale de edem pulmonar sunt (1) edemul de presiune crescută de la o creştere a forţelor hidrostatice sau proteice osmotice (sau ambele) care acţionează peste barierele care în mod normal limitează mişcarea lichidului şi substanţelor dizolvate în plămâni şi (2) edemul de permeabilitate crescută din deteriorarea proprietăţilor normale de barieră ale endoteliului pulmonar şi/sau epiteliului pulmonar.

O evaluare a cauzei edemului pulmonar trebuie să includă o anamneză detaliată, un examen fizic amănunţit şi date de laborator selectate, inclusiv o radiografie toracică, electrocardiogramă, enzime cardiace şi, la unii pacienţi, culturi microbiologice, o ecocardiogramă şi, ocazional, cateterizarea arterei pulmonare.

Edemul pulmonar cu permeabilitate crescută poate fi complicat de prezenţa unor presiuni intravasculare pulmonare crescute, în special din cauza insuficienţei cardiace coexistente sau a supraîncărcării de volum.

Tratamentul edemului pulmonar cardiogen ar trebui să includă administrarea imediată de oxigen suplimentar, morfină (de obicei) şi măsuri farmacologice pentru a reduce preîncărcarea.

Diagnosticul edemului pulmonar cu permeabilitate crescută ar trebui să includă întotdeauna o căutare amănunţită a unei infecţii tratabile.

Pacienţii cu edem de permeabilitate crescută şi, din ce în ce mai mult, alte forme de insuficienţă ventilatorie, necesită intubaţie şi ventilaţie de protecţie pulmonară, folosind volum curent de 6 ml/kg şi presiune de platou mai mică de 30 cm H2O.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Alhazzani W, Alshahrani M, Jaesdhke R şi colab.: agenţi de blocare neuromusculară în sindromul de detresă respiratorie acută: o revizuire sistematică şi meta-analiză a studiilor controlate randomizate. Crit Care 17(2):R43, 2013.

Burnham EL, Janssen WJ, Riches DW, et al: Răspunsul fibroproliferativ în ARDS: mecanisme şi semnificaţie clinică. Eur Respir J 43(1):276- 285, 2014.

Chatterjee K: Cateterele Swan-Ganz: trecut, prezent şi viitor. Un punct de vedere. Circulaţie 119:147-152, 2009.

Gray A, Goodacre S, Newby DE şi colab.: Ventilaţia noninvazivă în edemul pulmonar cardiogenic acut. N Engl J Med 359:142-151, 2008.

Guerin C, Reignier J, Richard JC şi colab: Poziţionarea predispusă în sindromul de detresă respiratorie acută severă. N Engl J Med 368:2159-2168, 2013.

Hastings RH, Folkesson HG, Matthay MA: Mecanisme de clearance al proteinelor alveolare în plămânul intact. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 286:L679-L689, 2004.

Herridge MS, Tansey CM, Matte A, et al: Functional disability 5 years after acute respiratory destres syndrome. N Engl J Med 364:1293-1304, 2011.

Matthay MA, Folkesson HG, Clerici C: Transportul fluidului epitelial pulmonar şi rezoluţia edemului pulmonar. Physiol Rev 82:569-600, 2002.

Matthay MA, Ware L, Zimmerman GA: Sindromul de detresă respiratorie acută. J Clin Invest 122:2731-2740, 2012.

Staub NC: Edem pulmonar. Physiol Rev 54:678-811, 1974.

Ventilaţie cu volume curente mai mici în comparaţie cu volumele curente tradiţionale pentru leziunea pulmonară acută şi sindromul de detresă respiratorie acută. Reţeaua sindromului de detresă respiratorie acută. N Engl J Med 342:1301-1308, 2000.

Ware LB, Matthay MA: Clearance-ul lichidului alveolar este afectat la majoritatea pacienţilor cu leziuni pulmonare acute şi sindrom de detresă respiratorie acută. Am J Respir Crit Care Med 163:1376-1383, 2001.

Referinţe

Staub NC: Edem pulmonar. Physiol Rev 54:678-811, 1974.

Matthay MA, Folkesson HG, Clerici C: Transportul fluidului epitelial pulmonar şi rezoluţia edemului pulmonar. Physiol Rev 82:569-600, 2002.

Taylor AE: Filtrarea fluidului capilar. Forţele Starling şi fluxul limfatic. Circ Res 49:557-575, 1981.

Lai-Fook SJ: Factori mecanici în distribuţia lichidului pulmonar. Annu Rev Physiol 55:155-179, 1993.

Staub NC: Patogeneza edemului pulmonar. Prog Cardiovasc Dis 23:53-80, 1980.

Hastings RH, Folkesson HG, Matthay MA: Mecanisme de clearance al proteinelor alveolare în plămânul intact. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 286:L679-L689, 2004.

Erdmann AJ 3rd, Vaughan TR Jr, Brigham KL, şi colab: Efectul presiunii vasculare crescute asupra echilibrului fluidului pulmonar la oile neanesteziate. Circ Res 37:271-284, 1975.

Guyton AC, Lindsey AW: Efectul presiunii atriale stângi crescute şi concentraţia scăzută a proteinelor plasmatice asupra dezvoltării edemului pulmonar. Circ Res 7:649-657, 1959.

Lemen R, Jones JG, Graf PD şi colab: Modificări ale „volumului de închidere” ale edemului pulmonar indus de alloxan la câinii anesteziaţi. J Appl Physiol 39:235-241, 1975.

Noble WH, Kay JC, Obdrzalek J: Mecanica pulmonară în edemul pulmonar hipervolemic. J Appl Physiol 38:681-687, 1975.

Hughes JM, Rosenzweig DY: Factori care afectează volumul de gaz prins în plămânii perfuzaţi de câine. J Appl Physiol 29:332-339, 1970.

Bernard GR, Pou NA, Coggeshall JW, et al: Comparaţie a disfuncţiei pulmonare cauzate de edem pulmonar cardiogen şi noncardiogenic. Chest 108:798-803, 1995.

DeFouw DO, Berendsen PB: Modificări morfologice în plămânii izolaţi de câine perfuzaţi după edem hidrostatic acut. Circ Res 43:72-82,

1978.

Bachofen H, Bachofen M, Weibel ER: Aspecte ultrastructurale ale edemului pulmonar. J Thorac Imaging 3:1-7, 1988.

Felson B: Calcificări toracice. Dis Chest 56:330-343, 1969.

Charan NB, Turk GM, Hey DH: Efectul presiunii venoase bronşice crescute asupra fluxului limfatic pulmonar. J Appl Physiol 59:1249-1253, 1985.

Bland RD, Demling RH, Selinger SL şi colab.: Efectele hipoxiei alveolare asupra transportului de lichid pulmonar şi de proteine la oile neanesteziate. Circ Res 40:269-2 74, 1977.

Landolt CC, Matthay MA, Albertine KH, et al: Supraperfuzia, hipoxia şi presiunea crescută provoacă numai edem pulmonar hidrostatic la oile anesteziate. Circ Res 52:335-341, 1983.

van der Werff YD, van der Houwen HK, Heijmans PJ şi colab.: Edem pulmonar postpneumonectomie. O analiză retrospectivă a incidenţei şi a posibililor factori de risc. Chest 111:1278-1284, 1997.

Hultgren H: Edem pulmonar la altitudine mare. În Matthay MA, Ingbar D, editori: Edem pulmonar, New York, 1998, Marcel Dekker, pp 355-3 78.

West JB, Mathieu-Costello O: Structura, rezistenţa, eşecul şi remodelarea barierei pulmonare sânge-gaz. Annu Rev Physiol 61:543572, 1999.

Huchon GJ, Hopewell PC, Murray JF: Interacţiuni între permeabilitate şi presiunea hidrostatică în plămânii câinilor perfuzaţi. J Appl Physiol 50:905-911, 1981.

Jerome EH, Severinghaus JW: Edem pulmonar la altitudine mare. N Engl J Med 334:662-663, 1996.

Kleger GR, Bartsch P, Vock P şi colab: Dovezi împotriva unei creşteri a permeabilităţii capilare la subiecţii expuşi la altitudine mare. J Appl Physiol 81:1917-1923, 1996.

Maron MB, Pilati CF: Edem pulmonar neurogen. În Matthay MA, Ingbar D, editori: Edem pulmonar, New York, 1998, Marcel Dekker, pp 319-354.

Kallet RH, Daniel BM, Gropper M: Edem pulmonar acut în urma obstrucţiei căilor aeriene superioare: rapoarte de caz şi scurtă trecere în revistă. Respir Care 43:476-480, 1998.

Pavlin J, Cheney FW Jr: Edem pulmonar unilateral la iepuri după reextinderea plămânului colaps. J Appl Physiol 46:31-35, 1979.

Shaw TJ, Caterine JM: Edem pulmonar recurent de reexpansiune. Chest 86:784-786, 1984.

Suzuki S, Tanita T, Koike K, et al: Dovezi de răspuns inflamator acut în edemul pulmonar de reexpansiune. Piept 101:275-276,

1992.

Sue RD, Matthay MA, Ware LB: Mecanismele hidrostatice pot contribui la patogeneza edemului pulmonar de reexpansiune uman. Intensive Care Med 30:1921-1926, 2004.

Jackson RM, Veal CF, Alexander CB, et al: Re-expansiunea edem pulmonar. Un rol potenţial al radicalilor liberi în patogeneza sa. Am Rev Respir Dis 137:1165-1171, 1988.

Ware LB, Golden JA, Finkbeiner WE, et al: Capacitatea de transport al fluidului epitelial alveolar în leziunea pulmonară de reperfuzie după transplantul pulmonar. Am J Respir Crit Care Med 159:980-988, 1999.

Albert RK, Lakshminarayan S, Hildebrandt J, et al: Tensiunea de suprafaţă crescută favorizează formarea edemului pulmonar în plămânii câinilor anesteziaţi. J Clin Invest 63:1015-1018, 1979.

Dodek PM, Rice TW, Bonsignore MR şi colab: Efectele plasmaferezei şi ale hipoproteinemiei asupra conductanţei lichidului pulmonar la oile trează. Circ Res 58:269-280, 1986.

Bhattacharya J, Gropper MA, Staub NC: Gradientul de presiune al fluidului interstiţial măsurat prin micropunctură în plămânul excizat de câine. J Appl Physiol 56:271-277, 1984.

Lai-Fook SJ, Beck KC: Presiunea lichidului alveolar măsurată cu micropipete în plămânul izolat de câine. J Appl Physiol 53:737-743, 1982.

Bredenberg CE, Nieman GF, Paskanik AM şi colab.: Permeabilitatea membranei microvasculare în edemul pulmonar cu tensiune superficială ridicată. J Appl Physiol 60:253-259, 1986.

Cohen DS, Matthay MA, Cogan MG, et al: Edemul pulmonar asociat cu apă sărată aproape de înec: noi perspective. Am Rev Respir Dis 146:794-796, 1992.

Folkesson HG, Kheradmand F, Matthay MA: Efectul apei sărate asupra funcţiei de barieră epitelială alveolară. Am J Respir Crit Care Med 150:1555-1563, 1994.

Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL şi colab.: Detresă respiratorie acută la adulţi. Lancet 2:319-323, 1967.

Robbins I, Newman JH, Brigham KL: Edem pulmonar cu permeabilitate crescută de la sepsis/endotoxină. În Matthay MA, Ingbar D, editori: Edem pulmonar, New York, 1998, Marcel Dekker, pp 203-245.

Gorin AB, Stewart PA: Permeabilitatea diferenţială a barierelor endoteliale şi epiteliale la fluxul de albumină. J Appl Physiol 47:1315-1324,

1979.

Pelosi P, Cereda M, Foti G şi colab: Alterări ale mecanicii pulmonare şi ale peretelui toracic la pacienţii cu leziuni pulmonare acute: efectele presiunii pozitive la finalul expiraţiei. Am J Respir Crit Care Med 152:531-53 7, 1995.

Grossman RF, Jones JG, Murray JF: Efectele edemului pulmonar indus de acid oleic asupra mecanicii pulmonare. J Appl Physiol 48:1045-1051,

1980.

Pelosi P D'Andrea L, Vitale G, et al: Vertical gradient of regional pulmonar inflation in adult respiratory destres syndrome. Am J Respir Crit Care Med 149:8-13, 1994.

Wright PE, Carmichael LC, Bernard GR: Efectul bronhodilatatoarelor asupra mecanicii pulmonare în sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS). Chest 106:1517-1523, 1994.

Gattinoni L, Pelosi P Suter PM, et al: Sindromul de detresă respiratorie acută cauzat de boală pulmonară şi extrapulmonară. Sindroame diferite? Am J Respir Crit Care Med 158:3-11, 1998.

Tierney DF, Johnson RP: Tensiunea superficială modificată a extractelor pulmonare şi a mecanicii. J Appl Physiol 20:1253-1260, 1965.

Ryan SF, Ghassibi Y, Liau DF: Efectele leucocitelor polimorfonucleare activate asupra surfactantului pulmonar in vitro. Am J Respir Cell Mol Biol 4:33-41, 1991.

Gregory TJ, Longmore WJ, Moxley MA şi colab: Compoziţia chimică a surfactantului şi activitatea biofizică în sindromul de detresă respiratorie acută. J Clin Invest 88:1976-1981, 1991.

Kobayashi T, Nitta K, Ganzuka M şi colab.: Inactivarea surfactantului exogen prin lichid de edem pulmonar. Pediatr Res 29:353-356, 1991.

Dantzker DR, Brook CJ, Dehart P şi colab.: Distribuţii de ventilaţie-perfuzie în sindromul de detresă respiratorie a adultului. Am Rev Respir Dis 120:1039-1052, 1979.

Nuckton TJ, Alonso JA, Kallet RH şi colab: Fracţia de spaţiu mort pulmonar ca factor de risc pentru deces în sindromul de detresă respiratorie acută. NEngl J Med 346:1281-1286, 2002.

Coss-Bu JA, Walding DL, David YB şi colab.: Ventilaţia spaţiului mort la copiii critici bolnavi cu leziuni pulmonare. Cufă 123:2050-2056, 2003.

Bachofen M, Weibel ER: Alterări structurale ale parenchimului pulmonar în sindromul de detresă respiratorie a adultului. Clin Chest Med 3:35-56, 1982.

Matthay MA, Ware L, Zimmerman GA: Sindromul de detresă respiratorie acută. J Clin Invest 122:2731-2740, 2012.

Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM şi colab: Rezultate de un an la supravieţuitorii sindromului de detresă respiratorie acută. N Engl J Med 348:683-693, 2003.

Herridge MS, Tansey CM, Matte A, et al: Functional disability 5 years after acute respiratory destres syndrome. N Engl J Med 364:12931304, 2011.

Headley AS, Tolley E, Meduri GU: Infecţii şi răspunsul inflamator în sindromul de detresă respiratorie acută. Cufăr 111:13061321, 1997.

Donnelly SC, Strieter RM, Kunkel SL şi colab: Interleukin-8 şi dezvoltarea sindromului de detresă respiratorie la adulţi la grupurile de pacienţi cu risc. Lancet 341:643-647, 1993.

Park WY, Goodman RB, Steinberg KP şi colab.: Echilibrul citokinelor în plămânii pacienţilor cu sindrom de detresă respiratorie acută. Am J Respir Crit Care Med 164:1896-1903, 2001.

Pugin J, Ricou B, Steinberg KP şi colab: Activitatea proinflamatoare în fluidele de lavaj bronhoalveolare de la pacienţii cu SDRA, un rol proeminent pentru interleukina-1. Am J Respir Crit Care Med 153:1850-1856,

1996.

Ricou B, Nicod L, Lacraz S, et al: Matrix metalloproteinases and TIMP in acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 154:346-352, 1996.

Verghese GM, McCormick-Shannon K, Mason RJ, et al: factorul de creştere a hepatocitelor şi factorul de creştere a keratinocitelor în fluidul de edem pulmonar al pacienţilor cu leziune pulmonară acută. Semnificaţie biologică şi clinică. Am J Respir Crit Care Med 158:386-394, 1998.

Chesnutt AN, Matthay MA, Tibayan FA şi colab: Detectarea precoce a peptidei procolagen de tip III în leziunea pulmonară acută. Semnificaţie patogenetică şi prognostică. Am J Respir Crit Care Med 156:840-845,

1997.

Zhu S, Ware LB, Geiser T şi colab.: Niveluri crescute de nitraţi de nitraţi şi surfactant proteină A în lichidul de edem pulmonar al pacienţilor cu leziuni pulmonare acute. Am J Respir Crit Care Med 163:166-172, 2001.

Pittet JF, Mackersie RC, Martin TR şi colab: Markeri biologici ai leziunii pulmonare acute: semnificaţie prognostică şi patogenetică. Am J Respir Crit Care Med 155:1187-1205, 1997.

Ware LB, Koyama T, Billheimer DD şi colab: Valoarea prognostică şi patogenetică a combinării indicilor clinici şi biochimici la pacienţii cu leziuni pulmonare acute. Cufăr 137:288-296, 2010.

Matute-Bello G, Downey G, Moore BB şi colab.: Un raport oficial al atelierului American Thoracic Society: caracteristici şi măsurători ale leziunii pulmonare acute experimentale la animale. Am J Respir Cell Mol Biol 44:725-738, 2011.

Murray JF, Matthay MA, Luce JM şi colab: O definiţie extinsă a sindromului de detresă respiratorie a adultului. Am Rev Respir Dis 138:720723, 1988.

Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al: The American-European Consensus Conference on ARDS. Definiţii, mecanisme, rezultate relevante şi coordonarea studiilor clinice. Am J Respir Crit Care Med 149:818-824, 1994.

Grupul operativ pentru definiţii ARDS, Ranieri VM, Rubenfeld GD şi colab.: Sindromul de detresă respiratorie acută: definiţia Berlinului. JAMA 307:2526-2533, 2012.

Trillo-Alvarez C, Cartin-Ceba R, Kor DJ şi colab: Scorul de predicţie a leziunii pulmonare acute: derivare şi validare într-un eşantion bazat pe populaţie. Eur Respir J 37:604-609, 2011.

Gajic O, Dabbagh O, Park PK şi colab.: Identificarea timpurie a pacienţilor cu risc de leziune pulmonară acută. Evaluarea scorului de predicţie a leziunilor pulmonare într-un studiu de cohortă multicentric. Am J Crit Care Med 183:462-470, 2011.

Agrawal A, Matthay MA, Kangelaris KN, et al: Plasma angiopoietiin-2 prezice debutul leziunii pulmonare acute la pacienţii critici. Am J Respir Crit Care Med 187:736-742, 2013.

Thille AW, Esteban A, Fernandez-Segoviano P, et al: Comparaţie a definiţiei Berlinului pentru sindromul de detresă respiratorie acută cu autopsie. Am J Respir Crit Care Med 187:761-767, 2013.

Snashall PD, Chung KF: Obstrucţia căilor aeriene şi hiperreactivitatea bronşică în insuficienţa ventriculară stângă şi stenoza mitrală. Am Rev Respir Dis 144:945-956, 1991.

Graham SP Vetrovec GW: Comparaţie a constatărilor angiografice şi a variabilelor demografice la pacienţii cu boală coronariană care se prezintă cu edem pulmonar acut faţă de cei care se prezintă cu durere toracică. Am J Cardiol 68:1614-1618, 1991.

Meduri GU, Wunderink RG, Leeper KV, et al: Management of bacterial pneumonia in ventilated patients. Lavaj bronhoalveolar protejat ca instrument de diagnostic. Cufă 101:500-508, 1992.

Sutherland KR, Steinberg KP, Maunder RJ şi colab.: Infecţia pulmonară în timpul sindromului de detresă respiratorie acută. Am J Respir Crit Care Med 152:550-556, 1995.

Delclaux C, Roupie E, Blot F şi colab: Colonizarea şi infecţia tractului respirator inferior în timpul sindromului de detresă respiratorie acută severă: incidenţă şi diagnostic. Am J Respir Crit Care Med 156:1092-1098, 1997.

Chastre J, Trouillet JL, Vuagnat A, şi colab: Pneumonia nosocomială la pacienţii cu sindrom de detresă respiratorie acută. Am J Respir Crit Care Med 157:1165-1172, 1998.

Patel SR, Karmpaliotis D, Ayas NT, et al: Rolul biopsiei pulmonare deschise în ARDS. Cufăr 125:197-202, 2004.

Oren S, Rapoport J, Zlotuik M, et al: Hipermagnezemie extremă datorată ingerării apei de la Marea Moartă. Nephron 47:198-201, 1984.

Staub NC: Utilizarea clinică a măsurătorilor apei pulmonare. Raportul unui atelier. Cufăr 90:588-594, 1986.

Bombino M, Gattinoni L, Pesenti A şi colab.: Valoarea roentgenografiei toracice portabile în sindromul de detresă respiratorie a adultului. Comparaţie cu tomografia computerizată Chest 100:762-769, 1991.

Aberle DR, Wiener-Kronish JP, Webb WR şi colab.: Edemul pulmonar hidrostatic versus permeabilitate crescută: diagnostic pe baza criteriilor radiografice la pacienţii critici. Radiology 168:73-79, 1988.

Rubenfeld GD, Caldwell E, Granton J şi colab.: Variabilitatea interobservatorilor în aplicarea unei definiţii radiografice pentru SDRA. Cufăr 116:13471353, 1999.

Ware LB, Neyrinck A, O'Neal HR şi colab.: Comparaţie a punctajului radiografiei toracice cu greutatea plămânilor ca indice cantitativ al edemului pulmonar la donatorii de organe. Clin Transplant 26:665-671, 2012.

Brigham KL, Kariman K, Harris TR şi colab.: Corelaţia oxigenării cu permeabilitatea vasculară - suprafaţa, dar nu şi cu apa pulmonară la oameni cu insuficienţă respiratorie acută şi edem pulmonar. J Clin Invest 72:339-349, 1983.

Harris TR, Bernard GR, Brigham KL şi colab.: Proprietăţile transportului microvascular pulmonar măsurate prin metode de diluare cu indicatori multipli la pacienţii cu sindrom de detresă respiratorie la adulţi. O comparaţie între pacienţii care inversează insuficienţa respiratorie şi cei care nu reuşesc să inverseze. Am Rev Respir Dis 141:272-280, 1990.

Estenne M, Yernault JC: Mecanismul retenţiei de CO2 în edem pulmonar cardiac. Chest 86:936-938, 1984.

De Backer D, Creteur J, Zhang H şi colab: Producţia de lactat de către plămâni în leziunea pulmonară acută. Am J Respir Crit Care Med 156:10991104, 1997.

Albertine KH, Soulier MF, Wang Z şi colab.: Fas şi ligandul fas sunt reglaţi în sus în lichidul de edem pulmonar şi ţesutul pulmonar al pacienţilor cu leziuni pulmonare acute şi sindrom de detresă respiratorie acută. Am J Pathol 161:1783-1796, 2002.

Sprung CL, Rackow EC, Fein IA, et al: Spectrul edemului pulmonar: diferenţierea formelor cardiogenice, intermediare şi noncardiogenice ale edemului pulmonar. Am Rev Respir Dis 124:718-722,

1981.

Carlson RW, Schaeffer RC Jr, Michaels SG şi colab.: Fluid pentru edem pulmonar. Spectru de caracteristici la 37 de pacienţi. Circulation 60:11611169, 1979.

Matthay MA, Wiener-Kronish JP: Funcţia de barieră epitelială intactă este esenţială pentru rezolvarea edemului alveolar la om. Am Rev Respir Dis 142:1250-1257, 1990.

Ware LB, Matthay MA: Clearance-ul lichidului alveolar este afectat la majoritatea pacienţilor cu leziuni pulmonare acute şi sindrom de detresă respiratorie acută. Am J Respir Crit Care Med 163:1376-1383, 2001.

Ware LB, Fremont RD, Bastarache JA, şi colab.: Determinarea etiologiei edemului pulmonar prin raportul fluid-proteină din edem. Eur Respir J 35:331-337, 2010.

Steinberg KP, Mitchell DR, Maunder RJ, şi colab.: Siguranţa lavajului bronhoalveolar la pacienţii cu sindrom de detresă respiratorie la adulţi. Am Rev Respir Dis 148:556-561, 1993.

Staub NC: Hemodinamica edemului pulmonar. Bull Eur Physiopathol Respir 22:319-322, 1986.

Matthay MA: Măsurarea apei pulmonare extravasculare la pacienţii cu edem pulmonar. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 294:L1021-L1022, 2008.

Aberle DR, Wiener-Kronish JP, Webb WR şi colab.: Edem pulmonar hidrostatic versus permeabilitate crescută: diagnostic bazat pe

Sibbald WJ, Cunningham DR, Chin DN: Edem pulmonar non-cardiac sau cardiac? O abordare practică a diferenţierii clinice la pacienţii în stare critică. Chest 84:452-461, 1983.

Connelly KG, Repine JE: Markeri pentru prezicerea dezvoltării sindromului de detresă respiratorie acută. Annu Rev Med 48:429-445, 1997.

Levitt JE, Gould MK, Ware LB şi colab.: Revizuire analitică: valoarea patogenetică şi prognostică a markerilor biologici în leziunea pulmonară acută. J Intensive Care Med 24:151-167, 2009.

Cheng IW, Ware LB, Greene KE şi colab: Valoarea prognostică a proteinelor surfactante A şi D la pacienţii cu leziuni pulmonare acute. Crit Care Med 31:20-27, 2003.

Parsons PE, Eisner MD, Thompson BT şi colab.: Ventilaţie cu volum curent scăzut şi markeri de citokine plasmatice ai inflamaţiei la pacienţii cu leziuni pulmonare acute. Crit Care Med 33:1-6, discuţie 230-232,

2005.

Ware LB, Eisner MD, Thompson BT şi colab.: Semnificaţia factorului von Willebrand la pacienţii septici şi nonseptici cu leziuni pulmonare acute. Am J Respir Crit Care Med 170:766-772, 2004.

Parsons PE, Matthay MA, Ware LB, et al: National Heart LBIARD-SCTN. Nivelurile plasmatice crescute ale receptorilor solubili de TNF sunt asociate cu morbiditatea şi mortalitatea la pacienţii cu leziune pulmonară acută. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 288:L426-L431, 2005.

Calfee CS, Eisner MD, Parsons PE şi colab.: Moleculă de adeziune intercelulară solubilă-1 şi rezultate clinice la pacienţii cu leziuni pulmonare acute. Terapie intensivă Med 35:248-257, 2009.

Ware LB, Fang X, Matthay MA: Proteina C şi trombomodulină în leziunile pulmonare acute umane. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 285:L514-L521, 2003.

Prabhakaran P, Ware LB, White KE şi colab.: Nivelurile crescute de inhibitor-1 al activatorului de plasminogen în lichidul de edem pulmonar sunt asociate cu mortalitatea în leziunile pulmonare acute. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 285:L20-L28, 2003.

Uchida T, Shirasawa M, Ware LB şi colab: Receptor for advanced glycation end-products este un marker al leziunii celulare de tip I în leziunea pulmonară acută. Am J Respir Crit Care Med 173:1008-1015, 2006.

Calfee CS, Budev MM, Matthay MA, et al: Receptorul plasmatic pentru produsele finale de glicaţie avansată prezice durata şederii în UTI şi ventilaţia mecanică la pacienţii după transplantul pulmonar. J Heart Lung Transplant 26:675-680, 2007.

Ricciuto DR, dos Santos CC, Hawkes M şi colab.: Angiopoietină-1 şi angiopoietină-2 ca biomarkeri de prognostic informativ clinic ai morbidităţii şi mortalităţii în sepsis sever. Crit Care Med 39:702-710, 2011.

Staub NC: Edemul pulmonar: abordări fiziologice ale managementului. Chest 74:559-564, 1978.

Calfee CS, Matthay MA: Tratamente nonventilatory pentru leziuni pulmonare acute şi ARDS. Cufăr 131:913-920, 2007.

Gheorghaide M, Cody RJ, Francis GS şi colab.: Terapia medicală curentă pentru insuficienţa cardiacă avansată. Am Heart J 135:S231-S248, 1998.

Verghese GM, Ware LB, Matthay BA şi colab: Transportul fluidului epitelial alveolar şi rezoluţia edemului pulmonar hidrostatic sever clinic. J Appl Physiol 87:1301-1312, 1999.

Klein HO, Brodsky E, Ninio R şi colab: Efectul ocluziei venoase cu garouri asupra reunerii sângelui periferic şi a funcţiei ventriculare. Chest 103:521-527, 1993.

Eiser AR, Lieber JJ, Neff MS: Flebotomie pentru edem pulmonar la pacienţii dializaţi. Clin Nephrol 47:47-49, 1997.

Jasmer RM, Luce JM, Matthay MA: Ventilaţia neinvazivă cu presiune pozitivă pentru insuficienţa respiratorie acută: subutilizată sau supraevaluată? Chest 111:1672-1678, 1997.

Gray A, Goodacre S, Newby DE şi colab.: Ventilaţia noninvazivă în edemul pulmonar cardiogenic acut. N Engl J Med 359:142-151,

2008.

Antonelli M, Conti G, Rocco M şi colab.: O comparaţie a ventilaţiei neinvazive cu presiune pozitivă şi a ventilaţiei mecanice convenţionale la pacienţii cu insuficienţă respiratorie acută. N Engl J Med 339:429435, 1998.

Weng CL, Zhao YT, Liu QH, et al: Meta-analiză: ventilaţie noninvazivă în edem pulmonar cardiogen acut. Ann Intern Med 152:590-600, 2010.

Swan HJ, Ganz W, Forrester J şi colab.: Cateterizarea inimii la om cu utilizarea unui cateter direcţionat pe flux pentru monitorizarea cardiacă. NEng J Med 283:447, 1970.

Chatterjee K: Cateterele Swan-Ganz: trecut, prezent şi viitor. Un punct de vedere. Circulaţie 119:147-152, 2009.

Matthay MA, Chatterjee K: Cateterizarea la pat a arterei pulmonare: riscuri în comparaţie cu beneficii. Ann Intern Med 109:826834, 1988.

Connors AF Jr, Speroff T, Dawson NV şi colab.: Eficacitatea cateterizării inimii drepte în îngrijirea iniţială a pacienţilor în stare critică. SUPORT Anchetatorii. JAMA 276:889-897, 1996.

Connors AF Jr, Castele RJ, Farhat NZ, et al: Complications of right heart cateterization. Un studiu prospectiv de autopsie. Cufăr 88:567572, 1985.

Richard C, Warszawski J, Anguel N, şi colab: Utilizarea timpurie a cateterului arterei pulmonare şi rezultatele la pacienţii cu şoc şi sindrom de detresă respiratorie acută: un studiu controlat randomizat. JAMA 290:2713-2720, 2003.

O'Quin R, Marini JJ: Presiunea de ocluzie a arterei pulmonare: fiziologie clinică, măsurare şi interpretare. Am Rev Respir Dis 128:319-326, 1983.

Robin ED: Cultul cateterului Swan-Ganz. Folosirea excesivă şi abuzul de catetere de flux pulmonar. Ann Intern Med 103:445-449, 1985.

Reţeaua de studii clinice NHLBI Acute Respiratory Disease Syndrome (ARDS): Artera pulmonară versus cateter venos central pentru a ghida tratamentul leziunii pulmonare acute. N Engl J Med 354:2564-2575,

2006.

Rajaram SS, Desai NK, Kaira A şi colab.: Catetere de artere pulmonare pentru pacienţii adulţi aflaţi în terapie intensivă. Cochrane Database Syst Rev (2): CD003408, 2013.

Litton E, Morgan M: Monitorul PiCCO: o revizuire. Terapie intensivă Anaesth 40:393-409, 2012.

Brater DC: Terapie cu diuretice. N Engl J Med 339:387-395, 1998.

Faris RF, Flather M, Purcell H şi colab.: Diuretice pentru insuficienţa cardiacă. Cochrane Database Syst Rev (2):CD003838, 2012. doi: 10.1002/ 14651858, CD003838.pub3.

Felker GM, O'Connor CM, Braunwald E, et al: Diuretice de ansă în insuficienţa cardiacă decompensată acută: necesare? rău? un rău necesar? Circ Heart Fail 2:56-62, 2009.

Garzia F, Todor R, Scalea T: Continuous arteriovenous hemofiltration countercurrent dialysis (CAVH-D) in acute respiratory failure (ARDS). J Trauma 31:1277-1284, discuţie 84-85, 1991.

Susini G, Zucchetti M, Bortone F şi colab.: Ultrafiltrarea izolată în edemul pulmonar cardiogenic. Crit Care Med 18:14-17, 1990.

Goldhaber JI, Hamilton MA: Rolul agenţilor inotropi în tratamentul insuficienţei cardiace. Circulaţie 121:1655-1660, 2010.

Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB şi colab.: Stimularea biventriculară pentru blocul atrioventricular şi disfuncţia sistolice. N Engl J Med 368:1585-1593, 2013.

Wheeler AP, Bernard GR: Tratarea pacienţilor cu sepsis sever. N Engl J Med 340:207-214, 1999.

Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P şi colab: Un studiu de terapie hemodinamică orientată spre obiectiv la pacienţii critici. Grupul de colaborare SvO2. N Engl J Med 333:1025-1032, 1995.

Rivers E, Nguyen B, Havstad S, şi colab.: Terapia precoce orientată spre obiectiv în tratamentul sepsisului sever şi al şocului septic. N Engl J Med 345:1368-1377, 2001.

Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR şi colab: Comparaţia a două strategii de gestionare a fluidelor în leziunea pulmonară acută. N Engl J Med 354:2564-2575, 2006.

Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al: Un studiu clinic multicentric, randomizat, controlat al cerinţelor de transfuzie în îngrijirea critică. Cerinţe de transfuzie în investigatorii de îngrijire critică, Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med 340:409-417, 1999.

Webb HH, Tierney DF: Edem pulmonar experimental datorat ventilaţiei intermitente cu presiune pozitivă cu presiuni mari de umflare. Protecţie prin presiune finală de expiraţie pozitivă. Am Rev Respir Dis 110:556-565, 1974.

Parker JC, Townsley MI, Rippe B, et al: Creşterea permeabilităţii microvasculare în plămânii câinilor din cauza presiunii de vârf înalte a căilor respiratorii. J Appl Physiol 57:1809-1816, 1984.

Slutsky AS, Tremblay LN: Insuficienţă de organe multiple. Este ventilaţia mecanică un factor contributiv? Am J Respir Crit Care Med 157:1721-1725, 1998.

Marini JJ: Concepte în evoluţie în managementul ventilator al sindromului de detresă respiratorie acută. Clin Chest Med 17:555-575, 1996.

[Fără autori enumeraţi]: Ventilaţie cu volume curente mai mici în comparaţie cu volumele curente tradiţionale pentru leziuni pulmonare acute şi

Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al: National Heart, Lung, and Blood Institute Clinical Trials Network. Presiuni ale expiraţiei finale pozitive mai mari comparativ cu mai mici la pacienţii cu sindrom de detresă respiratorie acută. N Engl J Med 351:32 7-336, 2004.

Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB şi colab.: Reţeaua de studii clinice a Institutului naţional de inimă, plămâni şi sânge pentru sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS). N Engl J Med 354:167-184, 2006.

Thompson BT, Bernard GR: Studii ARDS Network (NHLBI): succese şi provocări în cercetarea clinică ARDS. Crit Care Clin 27:459-468, 2011.

Petrucci N, De Feo C: Strategia de ventilaţie protectoare pulmonară pentru sindromul de detresă respiratorie acută. Cochrane Database Syst Rev (2): CD003844, 2013.

Serpa Neto A, Cardoso SO, Manette JA şi colab: Asociere între utilizarea ventilaţiei de protecţie pulmonară cu volume curente mai mici şi rezultatele clinice în rândul pacienţilor fără sindrom de detresă respiratorie acută: o meta-analiză. JAMA 308:1651-1659, 2012.

Hill NS: Revizuire: mai degrabă un volum tidal mai mic decât cel mai mare beneficiază pacienţii ventilaţi fără ARDS. Ann Intern Med 158(6):JC4, 2013.

Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C şi colab.: Efectul ventilaţiei mecanice asupra mediatorilor inflamatori la pacienţii cu sindrom de detresă respiratorie acută: un studiu controlat randomizat. JAMA 282:54-61, 1999.

Puneet P, Moochhala S, Bhatia M: Chemokines în sindromul de detresă respiratorie acută. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 288:L3-L15, 2005.

Eisner MD, Parsons P, Matthay MA şi colab., Sindromul de detresă respiratorie acută N. Nivelurile de proteine surfactantului plasmatic şi rezultatele clinice la pacienţii cu leziuni pulmonare acute. Thorax 58:983-988, 2003.

Guerin C, Reignier J, Richard JC şi colab: Poziţionarea predispusă în sindromul de detresă respiratorie acută severă. N Engl J Med 368:2159-2168, 2013.

164a. National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network, Truwit JD, Bernard GR, et al: Rosuvastatin pentru sindromul de detresă respiratorie acută asociat cu sepsis. N Engl J Med 370(23):2191-2200, 2014.

Bernard GR, Luce JM, Sprung CL şi colab: Corticosteroizi cu doze mari la pacienţii cu sindromul de detresă respiratorie a adultului. N Engl J Med 317:1565-1570, 1987.

Slotman GJ, Fisher CJ Jr, Bone RC şi colab.: Efecte nocive ale succinatului de sodiu în doză mare de metilprednisolon asupra concentraţiilor serice ale indicatorilor funcţiei hepatice şi renale în sepsis sever şi şoc septic. Grupul de studiu pentru sepsis sever cu metilprednisolon. Crit Care Med 21:191-195, 1993.

Schonfeld SA, Ploysongsang Y, DiLisio R, et al: Fat embolism prophylaxis with corticosteroizi. Un studiu prospectiv la pacienţii cu risc ridicat. Ann Intern Med 99:438-443, 1983.

Hooper RG: SDRA: inflamaţie, infecţii şi corticosteroizi. Cufăr 100:889-890, 1991.

Meduri GU, Headley AS, Golden E şi colab.: Efectul terapiei prelungite cu metilprednisolon în sindromul de detresă respiratorie acută nerezolvată: un studiu controlat randomizat. JAMA 280:159-165, 1998.

Steinberg KP Hudson LD, Goodman RB şi colab.: Eficacitatea şi siguranţa corticosteroizilor pentru sindromul de detresă respiratorie acută persistentă. N Engl J Med 354:1671-1684, 2006.

Meduri GU, Golden E, Freire AX şi colab.: Perfuzia de metilprednisolon în ARDS sever precoce: rezultatele unui studiu controlat randomizat. Cufăr 131:954-963, 2007.

Papazian L, Forel JM, Gacouin A şi colab.: Blocanţi neuromusculari în sindromul de detresă respiratorie acută precoce. N Engl J Med 363:11071118, 2010.

Alhazzani W, Alshahrani M, Jaesdhke R şi colab.: agenţi de blocare neuromusculară în sindromul de detresă respiratorie acută: o revizuire sistematică şi meta-analiză a studiilor controlate randomizate. Crit Care 17(2):R43, 2013.

Matalon S, O'Brodovich H: Canalele de sodiu în celulele epiteliale alveolare: caracterizare moleculară, proprietăţi biofizice şi semnificaţie fiziologică. Annu Rev Physiol 61:627-661, 1999.

Saumon G, Basset G: transportul de electroliţi şi fluide prin epiteliul alveolar matur. J Appl Physiol 74:1-15, 1993.

175a. Matthay MA: Rezolvarea edemului pulmonar. Treizeci de ani de progres. Am J Respir Crit Care Med 189:1301-1308, 2014.

Zuege D, Suzuki S, Berthiaume Y: Creşterea activităţii sodiu-potasiu-ATPazei pulmonare în timpul recuperării de la edem pulmonar cu permeabilitate ridicată. Am J Physiol 2 71:L896-L909, 1996.

Sakuma T, Folkesson HG, Suzuki S şi colab.: Agonistul beta-adrenergic a stimulat clearance-ul fluidului alveolar în plămânii umani şi şobolani ex vivo. Am J Respir Crit Care Med 155:506-512, 1997.

Hastings RH, Grady M, Sakuma T şi colab: Clearance-ul proteinelor de diferite dimensiuni din spaţiul alveolar la oameni şi iepuri. J Appl Physiol 73:1310-1316, 1992.

Berthiaume Y, Albertine KH, Grady M, et al: Clearance-ul de proteine din spaţiile de aer şi plămânii oilor neanesteziate peste 144 de ore. J Appl Physiol 67:1887-1897, 1989.

Staub NC: Inundaţii alveolare şi degajare. Am Rev Respir Dis 127:S44-S51, 1983.

Conhaim RL: Nivelul căilor respiratorii la care lichidul pentru edem pătrunde în spaţiul aerian al plămânilor izolaţi de câine. J Appl Physiol 67:2234-2242, 1989.

Kambara K, Longworth KE, Serikov VB şi colab: Efectul edemului interstiţial asupra fluxului limfatic pulmonar la capre în absenţa filtrării. J Appl Physiol 72:1142-1148, 1992.

Fukue M, Serikov VB, Jerome EH: Recuperarea de la presiune crescută sau edem crescut de scurgere în plămânii perfuzaţi de oaie. J Appl Physiol 77:184-189, 1994.

Pearse DB, Wagner EM, Sylvester JT: Eliminarea edemului în plămânii izolaţi de oaie. J Appl Physiol 74:126-132, 1993.

Wiener-Kronish JP, Broaddus VC: Interrelaţia dintre lichidul interstiţial pleural şi pulmonar. Annu Rev Physiol 55:209-226, 1993.

Wiener-Kronish JP, Matthay MA: Revărsate pleurale asociate cu edem pulmonar hidrostatic şi cu permeabilitate crescută. Chest 93:852-858, 1988.

Wiener-Kronish JP, Matthay MA, Callen PW, et al: Relaţia dintre efuziunile pleurale şi hemodinamica pulmonară la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Am Rev Respir Dis 132:1253-1256, 1985.

Broaddus VC, Wiener-Kronish JP, Staub NC: Eliminarea edemului pulmonar în spaţiul pleural al oilor anesteziate încărcate cu volum. J Appl Physiol 68:2623-2630, 1990.

Lum H, Malik AB: Reglarea funcţiei barierei endoteliale vasculare. Am J Physiol 267:L223-L241, 1994.

Wiener RS, Moses HW, Richeson JF, et al: Spitalul şi supravieţuirea pe termen lung a pacienţilor cu edem pulmonar acut asociat cu boala coronariană. Am J Cardiol 60:33-35, 1987.

DiFederico EM, Harrison M, Matthay MA: Edem pulmonar la o femeie în urma unei intervenţii chirurgicale fetale. Chest 109:1114-1117, 1996.

Thomsen GE, Morris AH: Incidenţa sindromului de detresă respiratorie a adultului în statul Utah. Am J Respir Crit Care Med 152:965971, 1995.

Abbas OM, Nassar AH, Kani NA şi colab.: Edem pulmonar acut în timpul terapiei tocolitice cu nifedipină. Am J Obstet Gynecol 195(4):e3-e4, 2006. [Epub 2006 Jul 17].

Milberg JA, Davis DR, Steinberg KP şi colab.: Supravieţuirea îmbunătăţită a pacienţilor cu sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS): 1983

JAMA 2 73:306-309, 1995.

Erickson SE, Martin GS, Davis JL şi colab.: NIH NHLBI Network. Tendinţele recente ale mortalităţii prin traumatisme acute: 1995-2005. Crit Care Med 37:1574-1579, 2009.

Spragg RG, Bernard GR, Checkley W şi colab.: Dincolo de mortalitate: cercetări clinice viitoare în leziunea pulmonară acută. Am J Respir Crit Care Med 181:1121-1127, 2010.

Sigurdsson MI, Sigvaldason K, Gunnarsson TS şi colab: Sindromul de detresă respiratorie acută: schimbări la nivel naţional în incidenţă, tratament şi mortalitate peste 23 de ani. Acta Anesthesiol Scand 57:3 7-45, 2013.

Severansky JE, Martin GS, Shanholtz C şi colab.: Mortalitatea în sepsis versus leziunea pulmonară acută indusă de non-sepsis. Crit Care 13(5):R150,

2009.

Doyle RL, Szaflarski N, Modin GW şi colab: Identificarea pacienţilor cu leziune pulmonară acută. Predictorii mortalităţii. Am J Respir Crit Care Med 152:1818-1824, 1995.

Holguin F, Moss I, Brown LA, et al: Ingestia cronică de etanol afectează homeostazia şi funcţia glutationului celulelor alveolare de tip II şi predispune la leziuni pulmonare edematoase acute mediate de endotoxină la şobolani. J Clin Invest 101:761-768, 1998.

Villar J, Perez-Mendez L, Basaldua S, et al: Un model de tertile de risc pentru prezicerea mortalităţii la pacienţii cu sindrom de detresă respiratorie acută: vârsta, presiunea de platou şi P(aO2))/F(IO(2)) la debutul ARDS pot prezice mortalitatea. Respir Care 56:420-428, 2011.

Chapman HA, Li X, Alexander JP şi colab: Integrin alpha6beta4 identifică o populaţie de epiteliu pulmonar distal adult cu potenţial regenerativ la şoareci. J Clin Invest 121:2855-2862, 2011.

Pugin J, Verghese G, Widmer MC, et al: Spaţiul alveolar este locul reacţiilor inflamatorii şi profibrotice intense în faza incipientă a sindromului de detresă respiratorie acută. Crit Care Med 27:304-312, 1999.

Olman MA, White KE, Ware LB şi colab.: Fluidul de edem pulmonar de la pacienţii cu leziuni pulmonare precoce stimulează proliferarea fibroblastelor prin expresia IL-6 indusă de IL-1 beta. J Immunol 172:26682677, 2004.

Martin C, Papazian L, Payan MJ şi colab: Fibroza pulmonară se corelează cu rezultatul sindromului de detresă respiratorie a adultului. Un studiu la pacienţi ventilaţi mecanic. Cufăr 107:196-200, 1995.

Panos RJ, Bak PM, Simonet WS şi colab.: Instilarea intratraheală a factorului de creştere a keratinocitelor scade mortalitatea indusă de hiperoxie la şobolani. J Clin Invest 96:2026-2033, 1995.

Ware LB, Matthay MA: Factorii de creştere a keratinocitelor şi hepatocitelor în plămâni: roluri în dezvoltarea, inflamaţia şi repararea plămânilor. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 282:L924-L940, 2002.

Chapman HA: Tulburări ale remodelării matricei pulmonare. J Clin Invest 113:148-157, 2004.

Gotts JE, Matthay MA: Celulele stem mezenchimale şi nişa celulelor stem: un nou capitol. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 302:L1147-L1149, 2012.

SECŢIUNEA L

BOLI PLAMÂNARE INFILTRATIVE ŞI INTERSTIŢIALE

PNEUMONII INTERSTIŢIALE IDIOPATICE

JAY H. RYU, MD • MOISES SELMAN, MD • THOMAS V. COLBY, MD •

TALMADGE E. KING, JR., MD

INTRODUCERE

CLASIFICAREA CLINICĂ ŞI HISTOLOGICĂ A BOLII PULMONARE INTERSTIŢIALĂ

CLINICE, RADIOLOGICE ŞI

CARACTERISTICI FIZIOLOGICE ALE BOLILOR PULMONARE INTERSTITIALE

Istoria trecută

Gen

Simptome

Descoperiri fizice

Caracteristici radiologice

Evaluare funcţională

Constatări de laborator

Lavaj bronhoalveolar

Diagnosticul histologic

DIAGNOSTICUL SI MANAGEMENTUL

INTERSTIŢIAL IDIOPATIC

PNEUMONII

Fibroza pulmonară idiopatică

Fibroza pulmonară familială

Pneumonie interstiţială nespecifică

Bronşiolită respiratorie asociată

Boală pulmonară interstiţială/desquamativă

Pneumonie interstiţială

Pneumonie interstiţială acută

Pneumonie cu organizare criptogenă

Pneumonie interstiţială limfocitară idiopatică

Fibroelastoza pleuroparenchimatoasă idiopatică

INTRODUCERE

Termenul de boală pulmonară interstiţială (BPI), în general, implică manifestarea clinică a infiltraţiei inflamatorii-fibrotice a pereţilor alveolari (septi) având ca rezultat efecte profunde asupra endoteliului capilar şi a celulelor de căptuşeală epitelială alveolară (Fig. 63-1). În condiţii normale, un număr mic de macrofage interstiţiale, fibroblaste şi miofibroblaste rezidă în interstiţiu. Alte componente ale interstiţiului includ proteinele matricei ale plămânului, constând din macromolecule legate de colagen şi proteinele necolagene, cum ar fi fibronectina şi laminina.

În multe dintre ILD, fibroza interstiţială urmează leziuni ale unităţilor de schimb de gaze. Această leziune creşte permeabilitatea alveolară, permiţând conţinutului serului să intre în spaţiile alveolare, rezultând anomalii ale spaţiului aerian în plus faţă de modificările interstiţiale. Proliferarea fibroblastică şi depunerea excesivă de colagen, caracteristicile histologice ale ILD, fie rezultă direct din leziunea iniţială, din răspunsul celulelor inflamatorii care eliberează citokine proinflamatorii şi profibrotice, fie din procesele regenerative şi reparatorii care au loc la suprafeţele epiteliale şi endoteliale. Mai mult, proliferarea fibroblastică şi acumularea de colagen au loc şi în interiorul căilor respiratorii şi al luminii alveolare şi al pereţilor căilor respiratorii mici (conducte alveolare, bronhiole respiratorii şi bronhiole terminale).

ILD includ multe entităţi care lezează parenchimul pulmonar, producând boli cu caracteristici clinice, radiografice şi fiziologice similare. Unele se dezvoltă în cadrul altor afecţiuni, cum ar fi boala ţesutului conjunctiv; altele sunt idiopatice. Scopul principal al clinicianului este de a determina cauza sau boala de bază ori de câte ori este posibil şi, dacă nu, cel puţin un diagnostic care să permită prognosticul şi un plan de management.

CLASIFICAREA CLINICĂ ŞI HISTOLOGICĂ A BOLII PULMONARE INTERSTIŢIALĂ

Prevalenţa şi incidenţa exactă a ILD sunt necunoscute. Studiile sugerează o prevalenţă de 81/100.000 pentru bărbaţi, comparativ cu 67/100.000 pentru femei.1,2 În mod similar, incidenţa globală a ILD este puţin mai frecventă la bărbaţi (32/100.000/an) decât la femei (26/100.000/an) şi creşte odată cu vârsta. De exemplu, în rândul bărbaţilor şi femeilor cu vârsta de 75 de ani sau peste, prevalenţa fibrozei pulmonare idiopatice (IPF) a fost de 250/100.000 şi incidenţa a fost de 160/100.000/an.1

ILD-urile pot fi clasificate în funcţie de parametrii clinici, histopatologici sau radiologici. O clasificare clinică a ILD este prezentată în Tabelul 63-1.3 Deşi diagnosticul de ILD din cauza expunerii profesionale, a unui medicament sau a unei boli ale ţesutului conjunctiv poate fi evident, ILD primare şi idiopatice pot fi dificil de diagnosticat doar din motive clinice. Acest capitol prezintă o abordare pentru

Tabelul 63-1 Clasificarea clinică a bolilor pulmonare interstiţiale (ILD)

TULBURĂRI FIBROTICE IDIOPATICE

Pneumonită interstiţială acută (sindromul Hamman-Rich)

Fibroză pulmonară idiopatică/pneumonie interstiţială obişnuită

Fibroza pulmonară familială

Bronşiolită respiratorie/pneumonită interstiţială descuamativă

Pneumonie organizatoare criptogenă

Pneumonie interstiţială nespecifică

Pneumonie interstiţială limfocitară (sindrom Sjogren, boala ţesutului conjunctiv, SIDA, tiroidita Hashimoto)

Fibroză pulmonară autoimună (boală inflamatorie intestinală, ciroză biliară primară, purpură trombocitopenică idiopatică, anemie hemolitică autoimună)

ILD ASOCIATE DE BOLILE ŢESUTULUI CONECTIV

Sclerodermie

Polimiozita-dermatomiozita

Lupus eritematos sistemic

Artrita reumatoidă

Boala mixtă a ţesutului conjunctiv

Sindromul Sjogren primar

Spondilita anchilozantă

sindromul Behţet

ILD LEGATE DE TRATAMENT SAU INDUS DE MEDICAMENT

Antibiotice (nitrofurantoină, sulfasalazină, cefalosporine, minociclină, etambutol)

Antiaritmice (amiodarona, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, tocainidă, agenţi p-blocante)

Antiinflamatoare (aur, penicilamină, agenţi antiinflamatori nesteroidieni, leflunomidă, inhibitori de TNF-a)

Anticonvulsivante (fenitoină, fluoxetină, carbamazepină, antidepresive)

Agenţi chimioterapeutici (mitomicina C, bleomicina, agenţi alchilanţi, busulfan, ciclofosfamidă, clorambucil, melfalan, metotrexat, azatioprină, citozin arabinozid, BCNU [carmustină], CCNU [lomustine] procarbazină, nilutamidă, interferon-2-)

L-triptofan

Medicamente dopaminergice (bromocriptina)

Radiaţia

Toxicitatea oxigenului

Paraquat

Bacilul Calmette-Guerin

Narcotice

ILD-uri ereditare

boala Gaucher

boala Niemann-Pick

Sindromul Hermansky-Pudlak

Neurofibromatoza

ALTE CAUZE DE ILD

Aspiraţie

Pneumonie lipoidă exogenă

Carcinomatoza limfangitică

Adenocarcinom cu model lepidic sau tip mucinos (numit anterior carcinom bronhoalveolar)

Limfom pulmonar

ILD-uri primare (NECLASIFICATE).

Sarcoidoza

Histiocitoză cu celule Langerhans pulmonare (granulom eozinofil)

amiloidoza

Vasculita pulmonară

Limfangioleiomiomatoză (cu sau fără scleroză tuberoasă)

Sindromul de insuficienţă respiratorie acută

SIDA

Transplant de măduvă osoasă

Postinfecţie

Pneumonie eozinofilă

Proteinoza alveolara

Sindroame de hemoragie alveolară difuză

Boala veno-ocluzivă pulmonară

Microlitiaza alveolara

Calcificare metastatică

ILD-uri OCUPAȚIONALE ŞI DE MEDIU

Anorganic

Silicoza azbestoza

Pneumoconioză cu metal dur

Pneumoconioza lucrătorilor cărbunelui

Berilioza

Pneumoconioza de talc

Sideroza (sudor cu arc)

Stannoza (cositor)

Organică (pneumonită de hipersensibilitate)

Plămânul crescătorului de păsări

Plămânul fermierului

evaluarea acestor pacienţi cu accent pe pneumoniile interstiţiale idiopatice (PII). O metodă alternativă de clasificare histopatologică depinde de tiparul de leziune găsit la biopsia pulmonară. După cum se vede în Tabelul 63-2, entităţile clinice diferite pot avea ca rezultat aspect histologic similar.

Numărul de ILD este descurajant, dar ele sunt legate de multe caracteristici comune: prezentarea clinică, aspectul radiografic, anomalii fiziologice şi, în unele cazuri, constatări

histologice. Cu toate acestea, un diagnostic specific poate fi pus la mulţi pacienţi din rezultatele unui istoric atent şi al anumitor teste de laborator. Bronhoscopia cu lavaj bronhoalveolar (BAL) şi, adesea, biopsia transbronşică sunt utile în diagnosticul unor cauze de infiltraţie interstiţială. Biopsia toracoscopică sau pulmonară deschisă este necesară pentru un diagnostic definitiv al cazurilor rămase. Informaţii suplimentare despre mulţi dintre membrii specifici ai familiei bolilor interstiţiale din această secţiune se găsesc în capitolele 65 până la 68. Discuţii suplimentare despre alte cauze ale ILD se găsesc în altă parte în carte: pneumoconiozele din capitolul 73, pneumonita de hipersensibilitate în capitolul 64 şi boala pulmonară indusă de medicamente în capitolul 71.

CARACTERISTICI CLINICE, RADIOLOGICE ŞI FIZIOLOGICE ALE BOLILOR PLAMÂNARE INTERSTIȚIALE

Semnele distinctive ale unei ILD sunt dispneea progresivă şi tusea, o radiografie toracică anormală şi testele funcţiei pulmonare afectate.3 Cu toate acestea, 5% până la 10% dintre pacienţii simptomatici diagnosticaţi în cele din urmă ca având ILD au radiografii toracice normale în momentul prezentării. Există, de asemenea, pacienţi dispneici cu sau fără radiografii toracice anormale la care testele funcţionale pulmonare de rutină (debitele, volumele şi capacitatea de difuzie) sunt normale. Unii pacienţi cu ILD (de exemplu, sarcoidoză) la imagistica toracică pot să nu aibă simptome asociate sau anomalii ale funcţiei pulmonare. Testele de efort, care stresează sistemul cardiopulmonar şi măsoară schimbul de gaze, pot demasca anomalii în aceste situaţii. În plus, tomografia computerizată de înaltă rezoluţie (HRCT) şi BAL pot detecta anomalii în prezenţa radiografiilor normale şi a testelor fiziologice la pacienţii cu risc crescut de apariţie a ILD, cum ar fi cei cu boală a ţesutului conjunctiv, expunere la azbest sau pneumonită de hipersensibilitate şi cei care iau medicamente despre care se ştie că lezează plămânii.

ISTORIE TRECUTĂ

ILD care se dezvoltă la un pacient cu o boală a ţesutului conjunctiv stabilit este evidentă; cu toate acestea, există pacienţi la care boala pulmonară precede cu luni până la câţiva ani manifestările mai tipice ale bolii sistemice asociate.

Istoria ocupaţională şi de mediu

Istoria ocupaţională şi de mediu este de o importanţă evidentă. Ar trebui să fie minuţios şi detaliat, deoarece ocazional poate exista o perioadă lungă de latenţă între expunere şi apariţia deficienţei clinice şi a dizabilităţii. Expunerea poate fi de scurtă durată, dar de mare intensitate. Pneumonita de hipersensibilitate, care se poate manifesta fie ca pneumonită acută sau subacută recurentă, fie ca o formă insidioasă cu dispnee lent progresivă, trebuie exclusă (vezi capitolul 64). O listă tot mai mare de antigeni ocupaţionali şi de mediu poate provoca pneumonită granulomatoasă.

Istoricul drogurilor

O revizuire a medicamentelor utilizate în trecutul recent și îndepărtat este importantă. Mai puțin frecvent, boala pulmonară poate apărea la săptămâni până la ani după întreruperea medicamentului (vezi capitolul 71). Aspirația (adesea silențioasă) a conținutului gastric din cauza refluxului gastroesofagian (RGE) poate duce la dezvoltarea insidioasă a ILD4-6, la fel ca și utilizarea nocturnă a picăturilor uleioase pentru nas sau utilizarea uleiului mineral ca laxativ.7

Istoricul fumatului

Este importantă determinarea oricărui istoric de consum de tutun. Peste 90% dintre pacienții cu histiocitoză pulmonară cu celule Langerhans (PLCH) pulmonară sunt fumători în momentul diagnosticării; acest lucru este valabil și pentru bronșiolita respiratorie.8 Dintre pacienții cu sindrom Goodpasture care fumau, 100% au avut hemoragie alveolară difuză, în timp ce doar 20% dintr-un grup de nefumători au avut boală pulmonară în plus față de afectarea renală. Riscul de azbest la fumătorii expuși a fost de 13 ori mai mare decât în cazul unei cohorte de nefumători expuse la azbest. Majoritatea pacienților cu FPI au antecedente de abuz de tutun. În schimb, pneumonita de hipersensibilitate apare rar la fumătorul activ. De asemenea, incidența sarcoidozei este mai mică la fumători.

Istoricul familiei

Asocieri familiale (cu model autosomal dominant) au fost identificate în cazurile de FPI, sarcoidoză, scleroză tuberoasă și neurofibromatoză; Boala Niemann-Pick, boala Gaucher și sindromul Hermansky-Pudlak sunt moștenite în mod autosomal recesiv6-8 (vezi „Fibroza pulmonară familială" mai târziu).

GEN

Există ILD cu predilecție sexuală. Limfangioleio-miomatoza apare aproape exclusiv la femei. În plus, multe boli ale țesutului conjunctiv afectează mai frecvent femeile. Cauzele profesionale sunt mai probabile la bărbați. Cu toate acestea, transmiterea prafului anorganic, fie din haine, fie prin locuirea în vecinătatea unei unități de producție sau minieră, a dus la azbestoză și berilioză la femei, copii și bărbați care nu sunt angajați în industrie.

SIMPTOME

Dispneea progresivă este de obicei cel mai frecvent simptom, dar tusea poate fi proeminentă, în special la acei pacienți cu carcinomatoză limfangitică în care canalele limfatice bronșice sunt infiltrate.

Tusea este un simptom proeminent în ILD, în special cele care afectează căile respiratorii mici sau sunt bronhiolocentrice în localizare, cum ar fi sarcoidoza, bronșiolita respiratorie, pneumonia organizatorică, PLCH și pneumonita de hipersensibilitate. În unele ILD, cum ar fi FPI, tusea poate fi debilitantă.

Wheezingul, un simptom neobișnuit în ILD, a fost raportat cu carcinomatoză limfangitică, pneumonie eozinofilă cronică, bronșiolită respiratorie și pneumonită de hipersensibilitate.

Durerea toracică substernală, o plângere neobișnuită pentru majoritatea ILD, este frecventă în sarcoidoză. Durerea toracică de tip pleuritic poate însoți țesutul conjunctiv și ILD legate de medicamente. Apariția bruscă a durerii toracice din cauza unui pneumotorax poate fi manifestarea de prezentare sau poate complica PLCH preexistentă, limfangioleiomiomatoza, scleroza tuberoasă sau neurofibromatoza.

Hemoptizia este tipică pentru sindroamele hemoragice alveolare difuze, limfangioleiomiomatoza, boala venoocluzivă pulmonară și boala valvulară mitrală de lungă durată. Cu toate acestea, hemoragia alveolară poate fi prezentă fără hemoptizie. Hemoptizia la un pacient cu o ILD stabilită ridică posibilitatea unei malignități complicate.

Simptomele la pacienții cu ILD sunt prezente de la luni la ani și progresează în ritmuri diferite. Mai multe reacții interstițiale sunt acute (de la câteva zile la câteva săptămâni). Acestea sunt adesea confundate cu pneumoniile atipice, deoarece produc opacități radiografice difuze și pot fi asociate cu febră. Sunt incluse pneumonia interstițială acută (AIP; sindromul HammanRich), pneumonia acută eozinofilă, unele cazuri de pneumonie cu hipersensibilitate, ocazional ILD asociate medicamentelor, unele cazuri de pneumonie organizativă, sindroamele hemoragice alveolare difuze și pneumoniile imunologice acute observate cu boli ale țesutului conjunctiv.

CONSTATĂRI FIZICE

Cea mai tipică constatare fizică este crestăturile inspiratorii bibazilare. Crăpăturile sunt mai puțin probabile în bolile granulomatoase. Crestăturile inspiratorii bilaterale pot fi prezente și la un pacient simptomatic cu o radiografie toracică negativă. Punerea în club a degetelor, care în cele mai multe cazuri indică o boală fibrotică avansată, este o constatare frecventă la pacienții cu forme idiopatice sau familiale de fibroză pulmonară. Cu toate acestea, apariția clubului digital la un pacient cu un caz stabilit de ILD ar putea indica un carcinom bronhogen subiacent. Cu fibroza avansată care provoacă hipoxemie cronică, apar semne clinice de hipertensiune pulmonară și cor pulmonar. Atenția la potențialele constatări fizice extrapulmonare sau alte manifestări poate evidenția un diagnostic specific (Tabelul 63-3).

CARACTERISTICI RADIOLOGICE

Deși radiografia toracică standard nu este la fel de sensibilă pentru detectarea ILD precum scanarea HRCT, este punctul de plecare logic și modalitatea inițială de identificare și definire a bolii.

Radiografia toracică

Ziskind și colegii10 au clasificat bolile pulmonare difuze în funcție de modelul radiografiilor toracice - umplerea alveolară și în primul rând modelele interstițiale (reticulare sau nodulare). Deși tomografia computerizată (CT) a înlocuit radiografia toracică în evaluarea

bolilor pulmonare difuze parenchimatoase, este totuşi utilă recunoaşterea acestor modele radiografice.

Proteinoza alveolara (lichidul proteic)

Adenocarcinom cu model lepidic sau tip mucinos (numit anterior carcinom bronhoalveolar) (celule maligne)

Metastaze bronhioloalveolare (celule maligne din pancreas, sân)

Limfom pulmonar (limfocite maligne)

Pneumonie interstiţială limfocitară (celule limfoplasmocitare)

Sarcoid alveolar (alveolită limfocite-macrofag sau granulom confluent)

Pneumonie interstiţială descuamativă (macrofage)

Hemoragie alveolară difuză (globule roşii; macrofage umplute cu hemosiderin)

Pneumonie eozinofilă (eozinofile, macrofage, limfocite) Microlitiază alveolară (microliţi de calciu-fosfat)

Organizarea pneumoniei (corpii Masson)

Pneumonie lipoidă exogenă (macrofage pline de lipide)

Pneumonie acută de hipersensibilitate (celule limfoplasmocitare)

Model de umplere alveolară. Umplerea alveolară (Tabelul 63-4) este recunoscută printr-o opacitate omogenă care poate fi difuză sau neregulată şi se caracterizează prin noduli confluenţi cu margini exterioare prost definite, bronhograme aeriene şi obliterarea sau siluetarea structurilor normale cum ar fi diafragma, inima şi vasele de sânge intrapulmonare (Fig. O altă caracteristică observată ocazional la umplerea alveolară este alveolograma cu aer, care reprezintă zone mici de plămân neafectat într-o zonă de consolidare incompletă, manifestându-se pe radiografie toracică (Fig. 63-3) ca mici zone lucente în zonele cu opacitate pulmonară crescută datorită consolidării. Aşa-numitele „rozete acinare", denumite şi „noduli acinari" sau „noduli ai spaţiului aerian", pot fi observate atunci când este prezentă umplerea alveolară şi reprezintă noduli centrilobulari sau peribronşici, mai degrabă decât opacificarea efectivă a acinilor individuale. Câteva au asociată adenopatie hilară (de exemplu, sarcoidoză, limfom pulmonar). La pacienţii cu proteinoză alveolară, se observă conservarea parenchimului pulmonar imediat adiacent diafragmei. În pneumonia eozinofilă cronică, modelul a fost denumit negativ radiografic al edemului pulmonar deoarece opacităţile alveolare sunt cele mai proeminente la periferie. Un model alveolar similar a fost raportat şi la unii pacienţi cu pneumonie organizativă (Fig. 63-4).

Model interstiţial. Opacităţile interstiţiale radiografice devin evidente atunci când compartimentul interstiţial devine infiltrat şi lărgit de celule inflamatorii, colagen excesiv, inflamaţie granulomatoasă sau proliferarea muşchilor netezi. În alte cazuri, celulele maligne sau depozitele de amiloid extind acest compartiment. Aceste opacităţi apar ca noduli, opacităţi reticulare liniare sau a

Figura 63-2 Radiografia toracică frontală care ilustrează un model de umplere alveolară sau consolidarea spaţiului aerian. Această opacitate omogenă ascunde marginile vasculare, tinde să se extindă la suprafeţele pleurale şi este adesea asociată cu bronhograme aeriene (săgeată). Acest pacient a avut pneumonie pneumococică, dar un model radiografic de umplere alveolară poate fi observat la pacienţii cu mai multe boli pulmonare interstiţiale (vezi Tabelul 63-4). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

Figura 63-3 Vedere detaliată a radiografiei toracice care arată opacităţi alveolare cu noduli nedefiniti şi alveolograme ale aerului distal. Acest pacient a avut carcinom adenocarcinom (numit anterior bronhoalveolar), dar acest model poate fi observat în mai multe boli pulmonare interstiţiale (vezi Tabelul 63-4).

combinaţie de umbre liniare şi noduli (opacităţi „reticolonodulare").

Model nodular. Noduli de dimensiuni variabile caracterizează bolile pulmonare granulomatoase. Nodulii miliari însoţesc granuloamele infecţioase şi granuloamele neinfecţioase (de exemplu, sarcoidoza, PLCH şi pneumonita de hipersensibilitate) şi unele boli maligne (de exemplu, melanomul, hipernefromul şi limfomul) (Fig. 63-5). Cu toate acestea, sunt vizibile şi opacităţi liniare reprezentând posibil un infiltrat interstiţial celular subiacent.

Figura 63-4 Radiografie frontală toracică care arată consolidarea subpleurală a lobului superior la un pacient cu pneumonie eozinofilă cronică (săgeţi). Un model similar poate fi observat în organizarea pneumoniei. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

Figura 63-5 Radiografia toracică frontală care arată noduli „miliari" mici circumscrişi cu aspect interstiţial. Un nodul este prezent şi în lobul inferior drept. Acest pacient a avut melanom malign metastatic, dar acest model poate fi observat şi în sarcoidoză, histiocitoză pulmonară cu celule Langerhans şi pneumonită de hipersensibilitate.

Linear sau reticular. Modificări interstiţiale liniare sau reticulare sunt observate în majoritatea ILD (fig. 63-6). Este tipic pentru multe ILD (de exemplu, IPF, bolile ţesutului conjunctiv, azbestoza, tulburările induse de medicamente citotoxice) să aibă cea mai mare concentraţie de opacităţi reticulare în zonele inferioare ale plămânilor. Termenul radiografic de plămân în fagure se referă la un model reticular şi chistic care se corelează cu „fagurele" histologic. Aceste structuri chistice mici, care se văd cel mai bine în zonele pulmonare inferioare şi periferice, indică o modificare fibrotică avansată subiacentă (Fig. 63-7).

O critică la adresa clasificării alveolo-interstiţiale este că se găseşte adesea un model mixt. De exemplu, fibroza interstiţială poate fi în cele din urmă suprapusă unei boli

care a fost în primul rând alveolară, cum ar fi proteinoza alveolară, hemoragia alveolară difuză, pneumonia eozinofilă sau pneumonia organizatorică. Sarcoidoza, o boală caracterizată prin granulom interstiţial, poate avea aspect alveolar datorită fie coalescenţei granuloamelor cu compresia plămânului adiacent, fie unei alveolite limfocite-macrofage. Fibroza densă din orice boală pulmonară fibrotică poate comprima plămânul adiacent, producând umbre omogene. Apariţia opacităţilor alveolare în cursul unei ILD poate reprezenta o activitate reînnoită a bolii primare, infecţie suprapusă sau dezvoltarea adenocarcinomului.11,12.

Alte caracteristici radiografice. Mai multe modele distinctive pot însoţi modificările interstiţiale şi pot indica un diagnostic (Tabelul 63-5). Există un grup de boli interstiţiale, adesea granulomatoase, în care modificările radiografice sunt mai proeminente în zonele pulmonare superioare (Fig. 63-8). Unele boli interstiţiale sunt bronşiolocentrice, ducând fie la menţinerea, fie la extinderea volumului pulmonar. Dacă un ILD este suprapus emfizemului, volumele pulmonare sunt adesea păstrate. Majoritatea ILD au ca rezultat o reducere treptată a volumelor pulmonare. De fapt, pierderea de volum a lobului inferior şi bronşiectazia de tracţiune sunt tipice pentru stadiile avansate ale acestor boli.11,13 Liniile orizontale scurte la periferia plămânului (liniile Kerley B), reprezentând septuri interlobulare îngroşate, sunt observate după obstrucţia limfatică pulmonară (Fig. 63-9). Pneumotoraxul este adesea manifestarea de prezentare a PLCH sau a limfangioleiomiomatozei. Calcificarea pleurală diafragmatică la un pacient cu opacităţi interstiţiale indică expunerea la azbest. Îngroşarea pleurală şi revărsatul pleural pot complica cursul

ILD asociate ţesutului conjunctiv. Hipoxemia cronică are ca rezultat semne radiografice de hipertensiune pulmonară.

Tomografia computerizată

Evaluarea radiografică toracică convenţională pentru ILD poate rata până la 10% din cazuri.14 CT convenţional, obţinut folosind secţiuni de 8 până la 10 mm, oferă puţin mai mult pentru detectarea

Tabelul 63-5 Caracteristicile radiologice ale bolilor pulmonare interstiţiale

ILD radiografic-negativ. HRCT, obţinut cu o grosime a secţiunii mai mică de 2 mm, permite o mai bună vizualizare a detaliilor parenchimatoase fine şi, prin urmare, detectarea umplerii timpurii a spaţiului aerian sau a modificării interstiţiale (Fig. 63-10). În cazurile de suspiciune de ILD cu radiografie convenţională negativă, este important să se efectueze HRCT în poziţiile proas şi dorsal. Densitatea pulmonară dependentă poate masca modificarea interstiţială, iar îngorgerea vasculară a porţiunii dependente a plămânului imită îngroşarea septală la imagistica în decubit dorsal. Anomaliile care persistă la imagistica predispusă sunt indicative de boală.

La pacienţii cu radiografii toracice anormale, acurateţea diagnosticului creşte odată cu evaluarea HRCT. În cazurile de FPI se observă opacităţi reticulare periferice, fagure subpleural în zona inferioară şi bronşiectazie de tracţiune (Fig. 63-11).15,16 În bolile ţesutului conjunctiv, azbestoza,

Figura 63-8 Silicoză necomplicată. Radiografia toracică frontală evidenţiază noduli mici predominanţi în plămânul superior şi mediu. Reţineţi că unii dintre aceşti noduli sunt calcificaţi. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

şi unele ILD induse de medicamente, rezultatele la HRCT, ca şi la radiografia toracică, nu se pot distinge de cele ale IPF sau ale pneumoniei interstiţiale nespecifice (NSIP). În sclerodermie, o boală în care rata de prevalenţă a ILD se apropie de 100% în seria de autopsie, HRCT detectează boala la 45% până la 75% dintre pacienţi când radiografia convenţională este negativă17,18.

În sarcoidoză, pe lângă adenopatia hilară şi mediastinală, se pot observa noduli depusi de-a lungul fasciculelor bronhovasculare şi septelor interlobulare, umplerea spaţiului aerian din cauza alveolitei limfocite-macrofage şi densităţi liniare secundare cicatricii fibrotice (Fig. 63-12). La pacienţii cu pneumonită de hipersensibilitate sunt prezenţi noduli centrilobulari care umple spaţiul aerian şi opacităţi liniare fără adenopatie. HRCT poate fi normală la pacienţii simptomatici cu pneumonită de hipersensibilitate dovedită prin biopsie19. La pacienţii cu PLCH, combinaţia de noduli centrilobulari şi chisturi, cel mai proeminentă în lobii superiori şi ocazional însoţită de pneumotorax, este

Figura 63-9 Carcinomatoza limfangitică. Vedere detaliată a plămânului drept arată liniile Kerley B (săgeată) şi revărsatul pleural.

Figura 63-11 Fibroză pulmonară idiopatică avansată. Imaginea CT de înaltă rezoluţie arată modificări extinse în fagure.

Figura 63-12 Sarcoidoza. Imaginea CT de înaltă rezoluţie arată limfadenopatie hilară şi boală nodulară.

caracteristic (Fig. 63-13). În PLCH anterioară, coalescenţa nodulilor produce un model de umplere a spaţiului aerian.

În limfangioleiomiomatoză, HRCT este tipică, dezvăluind chisturi rotunjite, cu pereţi subţiri (fig. 63-14). Un pneumotorax sau revărsat pleural (chilos) poate însoţi această modificare. Constatări identice sunt prezente în limfangioleiomiomatoza asociată cu scleroza tuberoasă. Carcinomatoza limfangitică produce un aspect de lanţ de margele al septurilor interlobulare care se corelează cu liniile Kerley B observate cu radiografia convenţională. În bolile legate de azbest, plăcile pleurale necalcificate şi ILD precoce sunt adesea dificil de detectat, iar HRCT este mai sensibil decât radiografia toracică convenţională.

Figura 63-13 Histiocitoza cu celule Langerhans pulmonare. De înaltă rezoluţie

Imaginea CT arată noduli centrilobulari (săgeată) şi formarea chistului (vârfurile săgeţii). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

Figura 63-14 Limfangioleiomiomatoza. Imaginea CT de înaltă rezoluţie arată chisturi caracteristice cu pereţi subţiri în tot parenchimul.

EVALUARE FUNCȚIONALĂ

În ILD, există modificări caracteristice ale proprietăţilor mecanice ale plămânilor şi afectarea schimbului de gaze la interfaţa alveolar-capilară. Evaluarea funcţiei ventilatorii şi a proprietăţilor mecanice ale plămânilor, precum şi schimbul de gaze, în special în timpul efortului, sunt componente vitale ale evaluării iniţiale a pacienţilor cu suspiciune de ILD. În plus, măsurătorile în serie ale funcţiei permit medicului să determine progresia bolii şi efectele intervenţiei terapeutice.

Funcţia de ventilaţie

Testele funcţiei ventilatorii oferă un indice indirect al modificărilor impedanţei la respiraţie oferite de rezistenţa elastică la distensie a plămânilor şi de rezistenţa la frecare la fluxul de aer în arborele traheobronşic. Din punct de vedere clinic, modificările proprietăţilor mecanice ale sistemului respirator se reflectă şi în modelul de respiraţie pe care îl adoptă pacientul. Aceşti pacienţi au tendinţa de a respira rapid şi superficial, deoarece un volum mare mai mare ar necesita o creştere excesivă a muncii de respiraţie pentru a depăşi rezistenţa elastică mult crescută.

Rezistenta elastica

ILD este asociată cu o creştere a rezistenţei elastice (sau scăderea complianţei), iar acest lucru poate fi văzut într-un grafic al presiunii statice transpulmonare (adică, în punctele fără flux) la scăderi diferite ale volumului pulmonar de la capacitatea pulmonară totală (TLC) la volumul rezidual. La majoritatea pacienţilor cu ILD, graficul relaţiei volum-presiune a plămânilor este în mod caracteristic deplasat în jos şi spre dreapta, cu o pantă redusă (adică, complianţa este scăzută) şi un coeficient de recul elastic semnificativ crescut (presiunea maximă de recul elastic, TLC). În schimb, aşa cum se demonstrează în Figura 63-15, există o variaţie semnificativă a poziţiei curbei volum-presiune la pacienţii cu FPI şi sarcoidoză20, iar corelaţia dintre modificările proprietăţilor elastice (şi ale compartimentelor de volum pulmonar) şi gradul de fibroză prezent este slabă. Aceasta este, cel puţin parţial, o consecinţă a impactului fumatului, ceea ce pare să fie

Presiune transpulmonară

A (cm H2O)

diferă în cele două tulburări. La pacienţii cu FPI care fumează, curba volum-presiune este deplasată în sus şi la stânga, în timp ce la pacienţii cu sarcoidoză care fumează, este deplasată în jos şi la dreapta.20

Măsurătorile volumului pulmonar reflectă schimbările de poziţie ale curbei volum-presiune a plămânilor. Acest lucru se datorează faptului că modificările reculului elastic al plămânului sau al peretelui toracic perturbă echilibrul dintre forţele elastice ale plămânilor, care acţionează în sens expirator, şi cele ale peretelui toracic, care acţionează în sens inspirator. La pacienţii cu ILD, TLC, capacitatea reziduală funcţională şi volumul rezidual sunt în general reduse (Fig. 63-16). Un TLC (şi capacitatea vitală) mai mic decât cel aşteptat, în asociere cu o capacitate reziduală funcţională normală şi un volum rezidual mai mare decât cel aşteptat reflectă în general o tulburare mixtă restrictivă şi obstructivă. Totuşi, deoarece este necesar un efort maxim pentru a determina capacitatea inspiratorie şi volumul de rezervă expirator, o inspiraţie sau expiraţie mai mică decât maximă, fie din cauza muşchilor respiratori slabi, fie din cauza efortului redus, conduce la aceleaşi constatări. Consideraţii similare se aplică capacităţii vitale, care este adesea folosită ca indice al modificărilor rezistenţei elastice. În plus, după cum se poate observa în Figura 63-16, o capacitate vitală scăzută nu este specifică tulburărilor restrictive, deoarece este, de asemenea, mai mică decât era de aşteptat la pacienţii cu limitare a fluxului de aer (din cauza unui volum rezidual crescut).

Rezistenta la curgere

Măsurarea volumului pulmonar este importantă atunci când se evaluează rezistenţa la fluxul de aer. Acest lucru poate fi evaluat direct din relaţia dintre rata fluxului de aer şi componenta rezistivă a presiunii transpulmonare.

În practica clinică se pot utiliza diverse măsuri indirecte de rezistenţă la curgere: volumul expirator forţat în 1 secundă (FEV1); debitul expirator mediu între 25% şi 75% din capacitatea vitală forţată (FEF25%_75%); debitul expirator maxim (V max) la o anumită proporţie (cum ar fi 75%, 50% sau 25%) din capacitatea vitală forţată (FVC) (de la o curbă debit-volum); raportul VEMS/FVC; sau raportul FEV1-capacitate vitală. Se crede că debitele scăzute sau un raport FEV1/FVC scăzut (adică <70% din estimat) indică limitarea fluxului de aer expirator. Totuşi, ca şi rezistenţa căilor respiratorii, valorile Vmax depind de diametrul căilor respiratorii, care este influenţat de volumul pulmonar. Raportul VEMS/FVC va fi supraestimat, iar gradul de limitare a fluxului subestimat, la pacientul care nu expiră complet din cauza dispneei severe sau a slăbiciunii musculare, durerii sau efortului redus.

În general, nu se crede că rezistenţa la fluxul de aer este crescută în ILD. După cum se vede în Figura 63-17, V max este scăzută în ILD, nu din cauza creşterii rezistenţei la curgere, ci

mai degrabă din cauza volumelor scăzute ale plămânilor la care este măsurat debitul. De fapt, în ILD necomplicate, valorile Vmax sunt mai mari decât cele aşteptate la un anumit volum pulmonar, deoarece presiunea de recul elastic pulmonar, care este presiunea de antrenare a fluxului în căile respiratorii periferice, este crescută.19 Ca corolar, un V max mai mic decât se aştepta la un anumit volum pulmonar la un pacient care suferă de un

Figura 63-17 Curbele schematice flux-volum la o persoană sănătoasă (linie solidă) sunt comparate cu cele la pacienţii (linii punctate) cu o tulburare restrictivă (A) şi cu o tulburare obstructivă (B). Volumul pulmonar este redus în tulburarea restrictivă, iar debitele maxime expiratorii sunt scăzute deoarece se realizează la volume pulmonare scăzute. Debitele sunt mai mari decât cele aşteptate la volume pulmonare mici, deoarece presiunea de antrenare (recul elastic pulmonar) este crescută. ERV, volum rezidual expirator; IC, capacitate inspiratorie; RV, volum rezidual; V, curgere. (Redesenat din Cherniack RM: Testarea funcţiei pulmonare. Philadelphia, 1992, WB Saunders, p. 218.)

tulburarea indică o creştere a rezistenţei la curgere în căile respiratorii mai periferice. O creştere a rezistenţei căilor respiratorii periferice a fost raportată la pacienţii cu FPI, pneumonită de hipersensibilitate şi expunere la azbest.

Schimbul de gaze

Modificările schimbului de gaze sunt uşor de evaluat prin analiza presiunii arteriale a oxigenului (Po2) şi a presiunii dioxidului de carbon (Pco2) şi calculul diferenţei Po2 alveolo-arterial ((Aa)Po2), atât în repaus, cât şi în timpul efortului.

La pacienţii cu ILD, analiza sângelui arterial în repaus evidenţiază de obicei hipoxemie şi o creştere a (Aa)Po2, împreună cu hipocapnie. În plus, capacitatea de difuzare a monoxidului de carbon (Dlco) este redusă, în primul rând din cauza unei reduceri a suprafeţei alveolo-capilare disponibile pentru schimbul de gaze. Perturbarea schimbului de gaze însoţeşte, în general, anomalii ale funcţiei ventilatorii21, dar schimbul de gaze poate fi normal în repaus la un număr semnificativ de pacienţi. În mod similar, Dlco în repaus poate fi redus doar uşor la pacienţii care demonstrează o tulburare restrictivă uşoară sau un schimb de gaz normal în timpul repausului sau ambele.

Dlco este în general mai mare decât se aştepta în acele cazuri asociate cu hemoragie pulmonară recentă, deoarece celulele roşii din sânge din alveolele pulmonare preiau uşor

monoxidul de carbon. Măsurătorile secvenţiale ale Dlco în câteva minute pot ajuta la stabilirea diagnosticului de hemoragie alveolară.22 Când există sânge proaspăt în spaţiile alveolare, fiecare valoare succesivă a Dlco va fi mai mică pe măsură ce hemoglobina din alveole devine saturată cu monoxid de carbon.

Exercita

La majoritatea pacienţilor, schimbul gazos este perturbat în timpul efortului, chiar şi la cei cu schimb gazos normal în repaus. Evaluarea schimbului de gaze în timpul efortului asigură cea mai bună corelaţie cu severitatea bolii23 şi este probabil cea mai importantă determinare fiziologică la pacienţii cu ILD (vezi capitolul 26).

În general, pacienţii cu cea mai severă boală restrictivă au cea mai slabă toleranţă la efort. După cum se arată în Figura 63-18, ventilaţia creşte în general excesiv în timpul efortului şi se poate apropia de tavanul ventilatorului. În mod caracteristic, frecvenţa respiratorie creşte în mod necorespunzător odată cu creşterea sarcinilor de efort din cauza muncii crescute care ar fi necesară pentru a depăşi rezistenţa elastică a plămânilor dacă volumul curent ar creşte.

Ventilaţia excesivă este frecvent distribuită preferenţial în zonele pulmonare care au complianţă normală, dar perfuzie diminuată (adică, raport mare ventilaţie-perfuzie); ca urmare, spre deosebire de răspunsul normal, spaţiul mort calculat (Vd) şi raportul dintre spaţiul mort şi volumul curent (Vd/Vt) cresc în asociere cu respiraţia rapidă şi superficială. Creşterea debitului cardiac odată cu efortul şi tranzitul rapid al sângelui prin capilarele pulmonare împreună cu redistribuirea acestuia în plămâni duc la o mai mare maldistribuire a rapoartelor ventilaţie-perfuzie. Aceasta are ca rezultat o creştere a (Aa)Po2 şi o scădere a Po2 arterială (Fig. 63-19). Cu excepţia efortului intens, când tranzitul prin circulaţie este excepţional de rapid, este puţin probabil ca o capacitate redusă a oxigenului de a difuza printr-o membrană alveolo-capilară îngroşată să joace un rol semnificativ în hipoxemie.

Figura 63-18 Curbele schematice arată răspunsul ventilator (A) şi frecvenţa respiratorie (B) în timpul creşterii sarcinilor de lucru, exprimate ca procent din absorbţia maximă de oxigen (V O2) estimată la o persoană sănătoasă şi la un pacient cu fibroză pulmonară idiopatică. (Redesenat din Cherniack RM: Testarea funcţiei pulmonare. Philadelphia, 1992, WB Saunders, p. 248.)

CONSTATĂRI DE LABORATOR

Tabelul 63-6 rezumă rezultatele testelor de laborator care sugerează sau susţin diagnosticul unei ILD specifice.

LAVAJUL BRONHOALVEOLAR

BAL este o tehnică utilizată pentru prelevarea căilor respiratorii distale prin instilarea de soluţie salină sterilă printr-un bronhoscop cu fibre optice. După aspirare, conţinutul, despre care se crede că reprezintă mediul celular, imunologic şi biochimic al structurilor alveolare, poate fi analizat. Rezultatele BAL pentru evaluarea ILD au fost dificil de interpretat din cauza lipsei de tehnici standardizate atât pentru efectuarea procedurii, cât şi pentru analiza ulterioară a datelor.24-26 În plus, în unele dintre studiile anterioare, nu s-au obţinut date corelative între BAL şi biopsiile pulmonare. Adesea, tratamentul sau statutul de fumat al pacientului nu a fost luat în considerare. O publicaţie multicentrică a expus metodele de performanţă

a (Aa)Po2 * Po2 Pco2

Figura 63-19 Modificările PO2 arteriale (circ/es), diferenţa de PO2 alveolar-arterial ((A-aJPO,., pătrate') şi presiunea arterială a dioxidului de carbon (PCO2, triang/es') în timpul creşterii sarcinilor de lucru, exprimate ca procent de absorbţie maximă de oxigen (Vo2) estimată la o persoană sănătoasă şi un pacient cu fibroză pulmonară testată la altitudine la altitudine. 5280 feet (Redesenat din Cherniack RM: Pulmonary function testing. Philadelphia, 1992, WB Saunders, p. 249.)

şi analiza rezultatelor BAL.27 Acest studiu a implicat o cohortă mare de subiecţi normali de diferite vârste şi rasă, care au fost comparaţi cu pacienţi cu ILD documentate. Fumatul afectează rezultatele BAL atât la subiecţii normali, cât şi la pacienţi prin amplificarea populaţiilor de macrofage şi eozinofile.27

BAL este un instrument de investigare util în multe ILD. Analiza citologică a probelor BAL poate fi diagnostică pentru carcinomatoza limfangitică, adenocarcinom şi limfom pulmonar. Dacă nivelul eozinofilelor depăşeşte 40% (normal, <2%), pneumonia eozinofilă este de obicei cauza infiltraţiei pulmonare difuze. Eozinofilia BAL de un grad mai mic poate fi găsită cu unele boli ale ţesutului conjunctiv, FPI sau pneumonie organizatorică.

Descoperirea corpilor lipoproteinici cu acid Schiff-pozitiv periodic în BAL a fost iniţial considerată a fi diagnostic pentru proteinoza alveolară pulmonară, dar s-a dovedit a fi nespecifică. În cazurile de hemoragie alveolară difuză, celulele roşii din sânge şi macrofagele încărcate cu hemosiderin domină specimenul de lavaj. Probele secvenţiale de BAL arată o creştere a eritrocitelor şi a aspectului sângeros (vezi Fig. 67-3).

Limfocitoza BAL (>35% limfocite) predomină în unele boli. Sarcoidoza şi pneumonita de hipersensibilitate sunt cele mai frecvente. Altele includ pneumonia interstiţială limfocitară

(LIP), limfomul pulmonar, berilioza şi unele ILD induse de medicamente. Procente mai mici, dar crescute de limfocite (interval normal, 10%-15%) pot fi observate cu aceste entităţi în plus faţă de o serie de alte ILD, inclusiv FPI, pneumonie organizatorică, boli ale ţesutului conjunctiv şi unele pneumoconioze. de azbestoză. Din cauza gradientului vertical al corpurilor de azbest recuperate în plămânii pacienţilor cu azbest, dacă

lavajul este utilizat pentru a documenta expunerea anterioară la azbest, probele trebuie obţinute dintr-un segment bazal al unuia dintre lobii inferiori. Diagnosticul de beriliză este confirmat atunci când limfocitele lavate sunt supuse proliferării după expunerea la beriliu in vitro.

În BAL recuperat de la pacienţii cu PLCH, toate celulele inflamatorii sunt crescute chiar dacă procentele lor rămân neschimbate. Microscopia electronică demonstrează un număr crescut de celule Langerhans. Acest monocit, despre care se crede că este central în patogeneză, are un corp pentilaminar tipic (granulă Birbeck) în citoplasmă, aşa cum a evidenţiat microscopia electronică. Langerina şi CD1a sunt markeri de diagnostic specifici pentru celulele Langerhans.29 Celulele Langerhans au fost descrise în alte boli pulmonare fibrotice, dar nu în număr echivalent cu cel al PLCH.30

Alte aplicaţii ale BAL includ evaluarea stării bolii şi predicţia răspunsului terapeutic. De exemplu, atât în bolile ţesutului conjunctiv, cât şi în FPI, limfocitoza BAL este asociată cu o histologie celulară (spre deosebire de fibroză) şi un răspuns îmbunătăţit la tratament. În plus, rata de supravieţuire globală la aceşti pacienţi este crescută. În schimb, combinaţia de neutrofilie de lavaj şi eozinofilie fără limfocitoză prefigurează adesea o boală progresivă care nu răspunde. În sarcoidoză, o boală caracterizată prin creşterea numărului de limfocite T-helper (CD4+) din plămân, s-a sugerat că se poate aştepta o deteriorare clinică dacă nivelul limfocitelor BAL depăşeşte 28%; cu toate acestea, date mai recente indică faptul că nivelul limfocitelor BAL nu are nicio valoare în prezicerea rezultatului clinic în sarcoidoză.

Un alt rol al BAL este în evaluarea potenţialului ILD în populaţiile cu risc. De exemplu, la pacienţii cu sclerodermie şi artrită reumatoidă la care lipsesc dovezile clinice, radiologice şi fiziologice ale ILD, studiile BAL au evidenţiat creşteri ale populaţiilor de celule inflamatorii.

DIAGNOSTIC HISTOLOGIC

Pasul final în evaluarea unui pacient cu ILD este de a decide dacă ţesutul este necesar pentru diagnostic. După cum sa menţionat anterior, diagnosticul de ILD de ţesut conjunctiv, ocupaţional sau legat de droguri este adesea evident după ce a fost luată o anamneză atentă. În cazurile de ILD idiopatică şi primară (vezi Tabelul 63-1), diagnosticul poate să nu fie la fel de evident, deşi constatările clinice, de laborator şi radiologice sunt adesea sugestive. Mai mult, diagnosticul de FPI, o ILD frecvent întâlnită, în multe cazuri poate fi stabilit doar prin biopsie pulmonară.

Biopsie transbronşică

Din punct de vedere practic, biopsia transbronşică poate fi efectuată în timpul bronhoscopiei pentru BAL. Biopsia transbronşică este relativ sigură şi este adesea diagnosticată de sarcoidoză, malignitate difuză, proteinoză alveolară sau pneumonie eozinofilă. Alte entităţi sunt confirmate mai rar prin această procedură. O interpretare a biopsiei transbronşice, care descrie numai inflamaţia, fibroza sau ambele, nu este o dovadă pentru IPF sau orice altă entitate enumerată în Tabelul 63-1. În plus, chiar şi în cazurile confirmate clinic de ţesut conjunctiv sau ILD indusă de medicamente, pot evolua mai multe modele histologice diferite (vezi Tabelul 63-2), iar biopsia pulmonară chirurgicală este adesea efectuată pentru a prezice prognosticul şi răspunsul terapeutic, în special dacă BAL şi HRCT sunt neconcludente.

Biopsie pulmonară chirurgicală

Dacă biopsia transbronşică, datele clinice şi BAL sunt neconcludente şi pacientul nu prezintă un risc ridicat, trebuie efectuată o biopsie video toracoscopică sau pulmonară deschisă. În plus, există o corelaţie slabă între rezultatele biopsiilor transbronşice şi cele deschise pulmonare, cu excepţia cazului în care biopsia transbronşică oferă un diagnostic specific. Prin urmare, atunci când biopsia transbronşică este neconcludentă şi definitivă

DIAGNOSTICUL ŞI MANAGEMENTUL PNEUMONIILOR INTERSTIŢIALE IDIOPATICE

IIP reprezintă un grup eterogen de boli pulmonare parenchimatoase difuze, caracterizate prin modele variate de inflamaţie şi fibroză.32,33 Acest grup de boli pulmonare reprezintă un subset de ILD şi cuprinde şapte entităţi clinico-radiologic-patologice care sunt suficient de diferite una de cealaltă pentru a fi desemnate ca boli separate.32 evoluează.34,35 Ca grup, se pot distinge de alte forme de ILD prin metode clinice, inclusiv istoric, examen fizic, studii radiologice toracice şi de laborator şi patologie. Este esenţial ca medicii să fie conştienţi de faptul că modelul histologic care stau la baza acestor IIP poate fi întâlnit la subiecţii cu cauze cunoscute pentru boala pulmonară (de exemplu, boli ale ţesutului conjunctiv, fumat, medicamente). Astfel, pneumonia interstiţială obişnuită (UIP) poate fi observată nu numai la pacienţii cu FPI, ci şi la pacienţii cu poliartrită reumatoidă ca o formă de ILD asociată poliartritei reumatoide.33,36 În plus, modelele de pneumonie interstiţială sunt asociate cu diferite grade de specificitate în ceea ce priveşte etiologia. De exemplu, ILD asociată cu bronşiolita respiratorie (RB-ILD) la majoritatea pacienţilor este cauzată de fumat, în timp ce pneumonia organizativă poate fi asociată cu un spectru larg de cauze, inclusiv infecţii, aspiraţie, reacţii la medicamente, tulburări ale ţesutului conjunctiv, boala pulmonară eozinofilă şi multe altele.31,37-41 caracteristicile patologice ale IIP.

FIBROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ

IPF este cea mai comună formă de IIP şi reprezintă 25% până la 30% din ILD.2,42-44 IPF este o entitate clinică bine definită, cu

manifestări clinice, radiografice, fiziologice şi patologice caracteristice, dar este şi un diagnostic de excludere (adică, UIP de cauză necunoscută).16,45 Prevalenţa exactă a acestei afecţiuni este necunoscută. Într-un studiu recent folosind criterii înguste de găsire a

cazurilor, prevalenţa a variat de la 0,8 la 65/100.000 de indivizi; cifre comparabile pentru incidenţă au fost de la 0,4 la 27/100.000 de persoane.43 Extrapolând aceste rate la populaţia totală din SUA, prevalenţa a fost estimată la 14/100.000 (incidenţă, 7/100.000). Atât prevalenţa cât şi incidenţa FPI cresc semnificativ odată cu vârsta.43

Caracteristici clinice

FPI este o boală de vârstă mijlocie, întâlnită de obicei la pacienţii cu vârsta cuprinsă între 50 şi 70 de ani. Pacienţii cu fibroză pulmonară familială tind să se prezinte la o vârstă mai fragedă; în caz contrar, este destul de neobişnuit ca un pacient să se prezinte înainte de vârsta de 40,46-48 de ani. Pacientul tipic se prezintă cu debut insidios de dificultăţi respiratorii prin efort şi o tuse neproductivă. Simptomele constituţionale sunt mai puţin frecvente, dar ocazional sunt prezente scăderea în greutate, febra, oboseala, mialgiile sau artralgia. Deşi pacienţii pot prezenta doar o tuse neproductivă, toţi pacienţii prezintă dispnee la efort pe măsură ce boala progresează. Majoritatea pacienţilor au aceste simptome cu luni până la ani înainte de evaluarea definitivă, de obicei în jur de 12 până la 18 luni.

Examenul fizic este rareori normal. Majoritatea pacienţilor prezintă crestături fine inspiratorii tardive bibazilare (crestături velcro) la examinarea toracelui. Întâlnirea degetelor este observată la 40% până la 75% dintre pacienţi şi este o constatare târzie în cursul bolii. Examenul cardiac este de obicei normal, cu excepţia stadiilor mijlocii sau târzii ale bolii, când constatările de hipertensiune pulmonară (de exemplu, P2 crescută, lifting pe partea dreaptă, regurgitare tricuspidiană şi galop S3) şi cor pulmonale pot deveni evidente. În mod similar, cianoza este o manifestare tardivă care indică o boală avansată. Pneumotoraxul sau pneumomediastinul spontan este rar.

Studii de sânge şi serologice

La unii dintre aceşti pacienţi au fost identificate o viteză crescută de sedimentare a eritrocitelor, pozitivitatea titrului anticorpilor antinucleari de nivel scăzut (>40 şi <1:320) şi factor reumatoid crescut (>60 UI/mL) la unii dintre aceşti pacienţi.49 Nivelul hemoglobinei împreună cu leucocite şi numărul diferenţial sunt de obicei normale.

Studii imagistice toracice

Radiografia toracică. Constatarea tipică la pacienţii cu FPI sunt opacităţile reticulare periferice cu aspect de reţea de densităţi liniare sau curbilinie, cu predominanţă la bazele pulmonare (Fig. 63-20). Un model reticular grosier sau mai multe zone chistice sau fagure (de exemplu, model reticular grosier cu translucidenţe care măsoară 0,3 până la 1 cm în diametru) sunt constatări radiografice care se corelează cu boala avansată şi prognosticul nefavorabil (vezi Fig. 63-6 şi 63-7). Dovezile radiografice toracice ale volumului pulmonar redus sunt de obicei prezente, cu excepţia cazului în care există o boală obstructivă a căilor respiratorii asociate, aşa cum se poate observa la fumători.

Anomaliile pleurale sunt mai puțin frecvente în FPI; prezența lor ar trebui să sugereze un alt diagnostic, cum ar fi boala vasculară de colagen (în special poliartrita reumatoidă sau lupusul eritematos sistemic), boala valvei mitrale, insuficiența cardiacă congestivă, azbestoza, infecția, boala pulmonară indusă de medicamente sau carcinomatoza limfangitică (vezi Tabelul 63-5).

Scanare tomografie computerizată. CT joacă un rol major în evaluarea bolilor parenchimatoase pulmonare, în special ipf.16,50,51 HRCT este utilă în diferențierea FPI de alte ILD, în determinarea amplorii și severității activității bolii și, cel mai important, în detectarea bolii, în special la pacienții cu modificări normale sau minime la radiografia toracică. Constatările HRCT în IPF includ o distribuție periferică (subpleurală) marcată a opacităților interstițiale. Afectarea este neregulată, cu zone de reticulare amestecate cu zone de țesut normal, adesea asociate cu spații chistice de 2 până la 4 mm în diametru (vezi Fig. 63-11). Boala precoce apare ca opacități reticulare subpleurale, predominant periferice (eFig. 63-1) și grade minore de modificare în fagure. În boala mai avansată, un model reticular mai difuz în zonele inferioare ale plămânilor cu sept interlobulari îngroșați și linii intralobulare progresează spre bronșiectazie de tracțiune și fibroză subpleurală (eFig. 63-2).50,51 Natura predominant bazală a acestor anomalii este adesea ușor de apreciat cu imagistica coronară (eFig. 63-3).

Una dintre descoperirile cheie care indică diagnosticul de FPI este prezența chisturilor de tip fagure într-o distribuție subpleurală bazilară (eFig. 63-4). Modificările în fagure apar pe scanarea HRCT ca spații chistice de dimensiuni variabile care împărtășesc pereții și se stivuiesc frecvent unul pe altul în mai multe straturi.50,51 Opacitățile din sticlă șlefuită sunt frecvente, dar de severitate ușoară și, în mod caracteristic, mult mai puțin extinse decât modelul reticular. Distorsiunea arhitecturală, care reflectă fibroza pulmonară, este adesea proeminentă.

Fibroza pulmonară combinată a lobului inferior și emfizemul lobului superior au fost descrise recent ca un nou sindrom definit de CT (eFig. 63-5, Video 63-1) (Fig. 63-21).52,53 Fumatul pare să fie factorul de risc predominant pentru această tulburare. Pacienții cu această entitate sunt în primul rând bărbați cu o vârstă medie de 65 de ani, care au volume pulmonar relativ conservate, dar reduceri marcate ale Dlco la testarea funcției pulmonare. Date limitate sugerează că acești pacienți cu FPI și emfizem coexistent au mai multe șanse să necesite oxigenoterapie pe termen lung, să dezvolte hipertensiune pulmonară și să aibă un rezultat mai rău decât cei fără emfizem.52,53.

Corelația HRCT cu datele fiziologice în ILD. Identificarea unei relații între testarea funcției pulmonare și rezultatele HRCT rămâne incompletă. FVC, Dlco, Po2 arterială măsurată la efort maxim și desaturarea oxigenului în timpul efortului sunt parametrii fiziologici care se corelează cel mai bine cu extinderea globală a bolii pe HRCT.21,54 Într-un studiu, Dlco a fost caracteristica fiziologică cea mai puternic corelată cu constatările HRCT.41 Scanarea HRCT în serie a arătat că modificările totale ale bolii au fost similare în timp. în Dlco și FVC.55

Capacitatea scanării HRCT de a diagnostica ILD. HRCT joacă un rol important, dar nu a înlocuit biopsia pulmonară în diagnosticul şi evaluarea majorităţii ILD. În cazul FPI, bolile ţesutului conjunctiv (în special sclerodermia) şi azbestoza pot provoca un aspect similar HRCT (cu excepţia

pentru prezenţa benzilor parenchimatoase de fibroză şi a plăcilor pleurale observate la pacienţii cu azbestoză).56 Pacienţii cu pneumonită cronică de hipersensibilitate pot avea opacitate reticulară similară sau fagure de miere, dar adesea însoţite de un model mozaic, noduli centrilobulari şi lipsită de predominanţa bibazilară observată în IPF (eFig.5763-6).

Studiile care evaluează capacitatea scanării HRCT de a diagnostica cu acurateţe FPI au descoperit că HRCT creşte semnificativ nivelul de încredere în diagnostic. În general, sensibilitatea pentru un diagnostic încrezător este scăzută (=48%), dar specificitatea este mare (=95%).59-63 Precizia unui diagnostic încrezător de FPI făcut pe HRCT de către un observator instruit pare să fie de aproximativ 90%.57,64-66 Observatorii mai puţin experimentaţi sunt substanţial mai puţin precisi decât observatorii cu experienţă. un prognostic prost.67 Dintre cei cu un diagnostic histopatologic de UIP, cei cu honeycombing bazilar au o supravieţuire mai proastă decât cei fără honeycombing.68,69 Într-o analiză multivariată a unui studiu multicentric amplu, s-a constatat că gradul de reticulare şi honeycombing pe HRCT este un predictor important al mortalităţii IPF55 la pacienţii cu IPF.

Alte tehnici de imagistică

Scanare cu galiu. Scanarea pulmonară cu galiu radioactiv (67Ga) este un test neinvaziv pentru stadializare

„alveolită" întâlnită în ILD, în special sarcoidoză.70-72 Cu toate acestea, scanarea pulmonară cu 67Ga nu este recomandată în evaluarea de rutină a FPI, deoarece inflamaţia nu este o caracteristică proeminentă, scanarea este dificil de interpretat, constatările nu sunt specifice şi o scanare negativă nu exclude boala.

Scanare pulmonară prin ventilaţie-perfuzie. Scanarea pulmonară prin ventilaţie perfuzie nu este recomandată ca parte de rutină a evaluării. În majoritatea bolilor parenchimatoase, scanarea ventilaţiei-perfuzie relevă o reducere neomogenă a fluxului sanguin, ventilaţiei sau ambelor.72 Există două tipuri de anomalii de perfuzie în FPI: neomogenităţi nesegmentare, probabil datorate unei pierderi localizate a patului capilar, cel mai adesea în lobii inferiori; şi creşterea perfuziei zonelor pulmonare superioare, rezultată din hipertensiunea pulmonară, care induce o deplasare ascendentă a gradientului de perfuzie capilară. Scanările de ventilaţie dezvăluie adesea zone nesegmentare, nesegmentate, de ventilaţie scăzută, reflectând regiuni de obstrucţie a căilor respiratorii sau distrugere alveolară. Se observă de obicei zone neregulate de potrivire ventilaţie-perfuzie ridicată şi scăzută, cu câteva zone de potrivire ventilaţie-perfuzie bine întreţinută. Aceste constatări de nepotrivire a ventilaţiei şi fluxului sanguin ajută la explicarea hipoxemiei şi a raportului Vd/Vt ridicat găsit la mulţi dintre aceşti pacienţi în repaus.

Imagistica prin rezonanţă magnetică pentru diferenţierea inflamaţiei şi fibrozei. Imagistica prin rezonanţă magnetică (IRM) are mai multe avantaje faţă de CT, inclusiv lipsa radiaţiilor ionizante şi capacitatea de a identifica caracteristicile ţesuturilor la nivel nuclear, care ar putea permite noi evaluări ale funcţiei pulmonare şi microstructurii.73 Zece pacienţi cu FPI şi 16 cu NSIP au fost examinaţi prin compararea RMN 3-T al plămânului cu constatările morfologice ale zonelor fibro-inflamatice, bio-inflamatorii, 74. zonele predominante au arătat un model de îmbunătăţire timpurie în studiile dinamice şi o intensitate ridicată a semnalului pe imaginile cu ecou turbo spin-spin de sânge negru cu triplă inversie ponderate T2 în comparaţie cu zonele fibrotice. Aceste rezultate indică faptul că analiza calitativă a RMN-urilor poate fi utilă pentru diferenţierea leziunilor predominante de inflamaţie şi fibroză.

Imagistica fibrogenezei prin tomografie cu emisie de pozitroni. Rolul presupus al imagistică fiziologică folosind tomografia cu emisie de pozitroni (PET) 18F-2-fluoro-2-deoxi-D-glucoză (FDG) în FPI a fost explorat la puţini pacienţi fără rezultate clare.75,76 În general, plămânii pacienţilor cu FPI par să prezinte o absorbţie crescută a FDG pe PET (eFig 7). Unele studii au sugerat că cis-4-18F-fluoro-L:-prolina [18F-prolina] poate fi un marker de încredere pentru formarea fibrozei. Acest radioligand a fost testat la pacienţi cu IPF.55,77 achiziţia PET a fost efectuată la 1, 2 şi 3 ore după injectarea de 18F-prolină. În mod surprinzător, absorbţia scăzută a 18F-prolinei a fost găsită în plămânii tuturor pacienţilor cu FPI. Cea mai mare absorbţie a fost observată la 2 ore după injectare, cu o scădere la 3 ore după injectare. Autorii speculează că această absorbţie scăzută se poate datora naturii lente a fibrogenezei sau dozei relativ scăzute de prolină care poate fi utilizată. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a afla dacă imagistica prin PET are un rol în diagnosticul sau prognosticul ILD.

Teste ale funcţiei pulmonare

Volumele pulmonare (TLC, capacitatea reziduală funcţională şi volumul rezidual) sunt reduse în IPF. La început, volumele pulmonare pot fi normale, în special la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) suprapusă. Volumele pulmonare sunt mai mari la fumătorii cu FPI comparativ cu cei care nu au fumat niciodată.20 După cum sa menţionat anterior, un grup de fumători dezvoltă o FPI combinată şi emfizem şi prezintă volume pulmonare aproape normale, chiar şi în stadiu avansat52,53. Din cauza reculului elastic static crescut întâlnit la aceşti pacienţi, debitele (la orice volum pulmonar dat) sunt adesea crescute (vezi Figurile 63-15A şi 63-17).

Pacienţii cu FPI sunt tahipneici, cu respiraţii rapide şi superficiale, probabil din cauza efortului respirator crescut. Această frecvenţă respiratorie rapidă rezultă probabil din reflexele mecanice alterate, cauzate de sarcina elastică crescută, mecanisme vagale sau ambele, deoarece nu a fost identificată nicio bază chimică definită pentru hiperventilaţie (vezi Fig. 63-18).

Dlco este redus, adesea înainte de pierderea volumului pulmonar. Scăderea Dlco rezultă atât dintr-o contracţie a volumului capilar pulmonar cât şi din prezenţa unor anomalii de ventilaţie-perfuzie. Gazele sanguine arteriale de repaus sunt de obicei anormale, dezvăluind hipoxemie şi alcaloză respiratorie. Cauza majoră a hipoxemiei în repaus este nepotrivirea ventilaţie-perfuzie; nu se datorează nici difuziei de oxigen afectate, aşa cum se bănuia iniţial, nici şunturilor anatomice. Odată cu exerciţiul, (Aa)PO2 se lărgeşte, iar Po2 arterială şi saturaţia de oxigen scad. În timpul exerciţiului maxim, 20% până la 30% din lărgirea (Aa)Po2 indusă de efort poate fi cauzată de o anumită afectare a difuziei oxigenului. Important este că anomaliile identificate în repaus nu prezic cu exactitate amploarea anomaliilor observate la efort (vezi Fig. 63-19). În plus, s-a demonstrat că schimbul de gaze în timpul efortului este un parametru sensibil pentru urmărirea cursului clinic.

La pacienţii cu FPI, a fost raportată o corelaţie foarte semnificativă între testul distanţei de mers pe jos de 6 minute (6MWD) şi Dlco, precum şi VO2max; 6MWD este un predictor puternic al mortalităţii.78 Testul 6MWD este dificil de efectuat la pacienţii cu boală pulmonară avansată, totuşi, iar variabilitatea este frecventă.

Testul Climbing Oximetry în 15 paşi a fost găsit util pentru estimarea rezervei ventilatorii la pacienţii cu BPOC şi pentru prezicerea complicaţiilor postoperatorii ale rezecţiei pulmonare. Într-un studiu recent, sa arătat că desaturarea măsurată prin testul de oximetrie în 15 paşi la pacienţii cu FPI este comparabilă cu desaturarea măsurată prin testul de efort cardiopulmonar şi testul 6MWD, sugerând că poate fi un instrument de încredere pentru monitorizarea progresiei IPF şi pentru evaluarea nevoii de suplimentare cu oxigen.79 Testul 6MWD în această setare.80

În timpul efortului, pacienţii cu FPI îşi măresc ventilaţia minute în primul rând prin creşterea frecvenţei respiratorii (vezi Fig. 63-18). Această metodă de creştere diferă de cea la subiecţii normali, la care ventilaţia creşte în timpul exerciţiilor uşoare prin creşterea volumului curent (Vt) mai degrabă decât a frecvenţei respiratorii. Astfel, pacienţii cu FPI au ventilaţie minut crescută în timpul efortului, care este în parte legată de creşterea Vd. În plus, raportul Vd/Vt este crescut în repaus şi se menţine sau scade doar uşor la efort. Ocazional, raportul Vd/Vt creşte în ILD care au o componentă vasculară pulmonară proeminentă, cum ar fi sclerodermia sau PLCH.

Hemodinamica pulmonară

Dovezile recente sugerează că hipertensiunea pulmonară cauzată de FPI (PH-IPF) este relativ frecventă şi poate contribui substanţial la starea funcţională, calitatea vieţii, morbiditate şi mortalitate.81-85 (vezi capitolul 59.) Prevalenţa HP care complică cursul pacienţilor cu FPI a fost raportată la 32% şi 85% dintre pacienţi, fiind mai frecventă pentru detectarea bolii. ecocardiografie transtoracică (Doppler). Din păcate, ecocardiografia poate fi inexactă în estimarea presiunii arteriale sistolice pulmonare la pacienţii cu ILD.86 Cateterizarea inimii drepte este „standardul de aur" pentru evaluarea hemodinamică a circulaţiei pulmonare şi diagnosticul HP, dar este o tehnică invazivă. Cateterizarea inimii drepte poate fi totuşi necesară pentru a documenta severitatea HP şi potenţiala disfuncţie a

ventriculului drept. Anomalii în schimbul de gaze şi capacitatea de efort par să aibă o asociere semnificativă cu PH-IPF. Astfel, desaturarea exagerată a oxigenului la efort, reducerea exagerată a Dlco şi necesarul suplimentar de oxigen ar trebui să ridice suspiciunea (şi poate fi un surogat util pentru) prezenţa PH subiacentă.83,85 Concentraţiile de peptide natriuretice cerebrale au prezis de la moderat până la sever PH cu 100% sensibilitate pulmonară şi o cohortă mare de 100% la pacienţii cu o sensibilitate pulmonară mică şi o cohortă mare de 100% fibroza.87 Acest studiu necesită validare ulterioară.

Constatările vasculare patologice în FPI constau în modificări ale arterelor, arteriolelor şi venulelor, precum şi în distrugerea patului capilar.88 Îngroşarea adventială în jurul vaselor pulmonare reflectă o creştere a ţesutului conjunctiv. Celulele musculare netede hipertrofiază şi proliferează, iar colagenul şi elastina se acumulează în mediile arterelor pulmonare musculare mici. Arteriolele pulmonare distale devin muscularizate (vezi Fig. 59-4E,F). În plus, poate exista hiperplazie intimă extinsă, fibroză şi reduplicare a laminei elastice interioare în arterele pulmonare musculare mici în FPI. Depunerea crescută a hemosiderinei şi densitatea capilară a septului alveolar au fost asociate cu o presiune sistolică mai mare a ventriculului drept (aşa cum este evaluată prin ecocardiografie transtoracică) şi pot reprezenta corelaţii histologice ale hipertensiunii pulmonare în FPI.89

Oxigenul suplimentar este cea mai evidentă alegere pentru prevenirea sau tratamentul HP; cu toate acestea, nu există date care să susţină efectele favorabile ale oxigenului asupra supravieţuirii în PH-IPF. Agenţii vasodilatatori sunt în prezent în studiu, dar trebuie să recunoaştem că scăderea vasoconstricţiei fiziologice în unităţile pulmonare cu ventilaţie-perfuzie scăzută poate agrava şuntul şi hipoxemia în ipf.84,85,90.

Antagoniştii receptorilor endotelinei-1 (ET-1) au fost utili la pacienţii cu alte tipuri de hipertensiune pulmonară, mai ales în HAP primară sau HAP asociată cu boala ţesutului conjunctiv. Studiile clinice în PH-IPF sunt în desfăşurare (Tabelul 63-9). Analogii de prostaciclină (prostaglandină I2 [PGI2]) utilizaţi prin inhalare ar putea menţine (sau chiar îmbunătăţi) potrivirea ventilaţie-perfuzie şi ar putea avea un efect benefic asupra PH. Într-un studiu, iloprost inhalat a scăzut presiunea medie în artera pulmonară fără modificări ale fluxului de şunt,91 sugerând utilitatea vasodilataţiei pulmonare selective la pacienţii cu PH-IPF. Sildenafilul, un inhibitor al fosfodiesterazei-5, promovează vasodilataţia şi scade proliferarea muşchilor netezi şi remodelarea vasculară. Într-un studiu deschis al tratamentului cu sildenafil timp de 3 luni într-o cohortă mică de pacienţi cu PH-IPF, s-a observat o îmbunătăţire modestă, dar semnificativă a 6MWD.92 Într-un studiu clinic randomizat ulterior, terapia cu sildenafil nu a arătat un beneficiu pentru rezultatul primar (creştere a 6MWD de 20%, dar nu a fost o îmbunătăţire arterială mică, dar nu sa îmbunătăţit încă semnificativ sau mai mult). capacitatea de difuzie, dispneea şi calitatea vieţii.93 Mai multe alte studii clinice randomizate sunt în desfăşurare în prezent (vezi Tabelul 63-9) pentru a afla dacă vreo terapie va fi utilă în PH-IPF (vezi Capitolul 59).

Anomalii în timpul somnului

Mulţi pacienţi cu FPI, în special cei cu saturaţie arterială scăzută în oxigen în timpul zilei sau cu antecedente de sforăit în timpul somnului, dezvoltă tulburări de somn caracterizate prin mişcarea oculară rapidă redusă a somnului, mai uşor şi mai fragmentat.

CTGF, factor de creştere a ţesutului conjunctiv; ET-1, endotelin-1; ET-A, receptorul A de endotelină; IFN-y, interferon-y IFN-a, interferon-a; IL-13, interleukină-13; NAC, N-acetilcisteină; NCI, Institutul Naţional al Cancerului; NHLBI, Institutul Naţional pentru Inimă, Plămân şi Sânge; HAP, hipertensiune arterială pulmonară; TGF-p, factor de creştere transformator-p; UCLA, Universitatea din California, Los Angeles.

somn şi hipoxemie în timpul somnului cu mişcarea rapidă a ochilor.94,95 Hipoxemia severă poate fi observată în absenţa apneei obstructive de somn sau a modificărilor tiparului de respiraţie. Tahipneea persistă în timpul somnului. Identificarea şi corectarea tulburărilor de somn poate reduce morbiditatea şi poate îmbunătăţi calitatea vieţii şi supravieţuirea pacientului. Într-un studiu, apneea obstructivă în somn a fost confirmată la două treimi dintre pacienţii cu FPI cu plângeri care sugerează apnee în somn.96 Un indice de masă corporală crescut şi o afectare semnificativă a testării funcţiei pulmonare pot fi predictori ai apneei obstructive în somn la această populaţie.96

Histopatologie

Aspectul grosier al plămânilor în IPF relevă o suprafaţă pleurală nodulară distinctă, uneori asemănătoare cu ciroza hepatică, datorită contracţiei septurilor fibrotice. Modelul histopatologic în IPF este UIP. UIP se caracterizează printr-un model destul de distins chiar şi la o mărire de putere mică datorită distribuţiei sale caracteristice eterogene, predominant subpleurală şi paraseptală (Fig. 63-22). Acest aspect eterogen izbitor este caracterizat prin prezenţa unor zone mici de ţesut pulmonar normal sau aproape normal rezidual, intercalate printre extensiv.

parenchim cicatrizat, care poate prezenta formarea microscopică în fagure caracterizată prin spaţii de aer lărgite căptuşite de epiteliu bronşiolar, adesea umplute cu mucină şi un număr variabil de celule inflamatorii cu zone lipite de proliferare activă a fibroblastelor şi miofibroblastelor (Fig. 63-23, 63-24, şi aceste zone discrete). proliferarea fibroblastică a fost denumită focare fibroblastice şi sunt esenţiale pentru diagnosticul histopatologic al UIP36 (vezi Fig. 63-24). Focarele fibroblastice sunt compuse din mici colecţii în formă de cupolă de fibroblaste şi miofibroblaste în formă de fus în stroma mixoidă, acoperite de celule de căptuşeală alveolară hiperplazice. În general, inflamaţia interstiţială este minimă în UIP; dacă inflamaţia este prezentă în cantităţi semnificative, diagnosticul de UIP în IPF ar trebui reconsiderat şi alte cauze ale unui model UIP, cum ar fi HP cronică şi boala vasculară de colagen ar trebui reconsiderate. Cu toate acestea, inflamaţia cronică, agregatele limfoide cu centrii germinali şi chiar inflamaţia acută pot fi proeminente în jurul zonelor de tip fagure, probabil legate de clearance-ul slab din zonele plămânilor cicatrici.36

Carcinomul bronhogen (toate tipurile histologice) a fost identificat cu o frecvenţă crescută în FPI avansat (eFig. 63-8).97-99 S-a postulat că carcinomul apare din epiteliul bronhiolar metaplazic care se dezvoltă la aceşti pacienţi, dar mecanismele patogenice sunt neclare. Interesant este că o serie de cazuri raportate au fost raportate la pacienţi cu FPI familială.

Factori etiologici şi mecanisme patogene

Factorii incitanţi în dezvoltarea IPF sunt necunoscuţi. O ipoteză larg răspândită este că această tulburare se dezvoltă la indivizi susceptibili în urma unor stimuli necunoscuţi. Agenţii de incitare iniţiază o cascadă necontrolată de evenimente care evoluează către procesul fibrotic. Fumatul prezintă cea mai semnificativă asociere cu FPI, în special pentru persoanele care au fost vreodată fumători, cu odds ratios (OR) variind de la 1,6 la 9.4.100 Aceeaşi asociere a fost găsită în fibroza pulmonară familială. Într-un studiu caz-control bazat pe familie al fibrozei pulmonare familiale, Steele şi colegii47 au identificat 111 familii, cu 309 persoane afectate şi 360 persoane neafectate. Ajustând în funcţie de vârstă şi sex, fumatul a fost puternic asociat cu fibroza pulmonară (OR, 3,6; interval de încredere [IC] 95%, 1,3-9,8). Unele expuneri profesionale şi de mediu – în principal la praful de lemn şi metal – au arătat, de asemenea, o asociere crescută cu IPF.47 Prezenţa virusului Epstein-Barr găsit la unii pacienţi a condus la speculaţii că infecţia virală cronică ar putea juca un rol în etiologia IPF,101 dar acest virus a fost găsit şi în alte boli pulmonare fibrotice, precum şi în multe controale. O incidenţă mai mare a refluxului gastroesofagian (RGE) a fost găsită la pacienţii cu FPI.102 RGE este frecventă, totuşi, la populaţia normală, precum şi la pacienţii cu alte boli pulmonare avansate, inclusiv fibroza chistică, BPOC şi fibroza asociată cu sclerodermia.103.

Rolul factorilor genetici ai gazdei şi interacţiunile lor cu factorii de mediu care conduc la IPF este necunoscut. Au fost examinate numeroase polimorfisme ale genelor şi doar câteva dintre ele au demonstrat o asociere confirmată (de obicei slabă). Mai mult, asocierile presupuse nu au fost în general coroborate în cohorte independente. În mod interesant, două studii recente efectuate în cohorte independente sugerează că un polimorfism comun în regiunea promotoare a genei mucinei MUC5B a căilor respiratorii poate fi asociat cu fibroza pulmonară familială şi fibroza pulmonară idiopatică, deşi legătura cu patogeneza bolii este necunoscută.104-106 S-a sugerat că acest polimorfism în MUC5B. polimorfismul promotorului este asociat cu ILD în populaţia generală şi nu pare să fie influenţat de fumatul.108

Un progres important în înţelegerea ILD a fost recunoaşterea faptului că UIP pare a fi o entitate fiziopatologică distinctă caracterizată prin inflamaţie minimă şi fibroproliferare cronică datorită vindecării anormale a rănilor parenchimatoase. „Microleziunile" multiple afectează şi activează celulele epiteliale alveolare, care la rândul lor provoacă un micromediu profibrotic.111 Celulele epiteliale alveolare secretă factori de creştere şi induc migrarea şi proliferarea fibroblastelor şi diferenţierea în miofibroblaste. Agregatele de fibroblaste subepiteliale-miofibroblaste (focare fibroblastice) şi celule epiteliale alveolare produc matrice-metaloproteinaze 2 şi 9 care pot creşte perturbarea membranei bazale şi pot permite migrarea fibroblast-miofibroblastului în spaţiile alveolare. În plus, celulele

epiteliale alveolare induc un mediu antifibrinolitic în spațiile alveolare, sporind formarea cheagurilor de rană. Dovezile actuale sugerează că calea extrinsecă dependentă de factor de ţesut este mecanismul predominant prin care cascada de coagulare este activată local în plămânii pacienţilor cu fibroză pulmonară.112 Atât miofibroblastele intra-alveolare, cât şi cele interstiţiale secretă proteine din matricea extracelulară, în principal colagen. Un dezechilibru între colagenazele interstiţiale şi inhibitorii tisulari ai metaloproteinazelor provoacă depunerea progresivă a matricei extracelulare.113 Semnalele responsabile de apoptoza miofibroblastică par să fie absente sau întârziate în UIP, crescând supravieţuirea celulelor.114 Aceste miofibroblaste produc angiotensinogen şi peroxid de hidrogen care au fost implicate în continuare în moartea celulelor epileliale. reepitelializarea.115,116 Deşi mecanismele moleculare care duc la fibroză pulmonară în stadiu terminal în IIP sunt puţin înţelese, datele susţin această ipoteză de „vindecare anormală a rănilor" în UIP.45,111,117. Cel puţin parţial, comunicarea anormală între celulele epiteliale alveolare şi recapitularea miofibroblastologică poate fi provocată de reepitelizarea anormală. programe.118-120

Una dintre observaţiile interesante cu privire la IPF este că boala este în mod clar asociată cu îmbătrânirea; apare de obicei la indivizii cu vârsta peste 50 de ani, atingând un vârf la subiecţii cu vârsta cuprinsă între 60 şi 65 de ani. În acest context, două studii recente au arătat că mutaţiile în genele care codifică componentele telomerazei sunt implicate în fibroza pulmonară familială. de asemenea, a determinat că pacienţii cu IPF aveau telomeri scurti în celulele epiteliale alveolare, sugerând că aceste celule ar putea fi principalul vinovat pulmonar al acestui proces patologic.123 Telomerii joacă un rol central în soarta şi îmbătrânirea celulelor prin ajustarea răspunsului celular la stres şi stimularea creşterii pe baza diviziunilor celulare anterioare şi a leziunilor ADN; scurtarea lor a fost asociată cu îmbătrânirea şi mai multe boli.125,126

Diagnostic

Cea mai definitivă metodă de stabilire a diagnosticului este biopsia pulmonară chirurgicală, dar prezenţa caracteristicilor tipice ale unui model UIP pe HRCT poate evita necesitatea biopsiei.32,59,127 Biopsia toracoscopică sau pulmonară deschisă este indicată deoarece oferă un diagnostic precis; exclude procesele neoplazice şi infecţioase care imită ocazional boala interstiţială cronică progresivă; poate identifica, de asemenea, un proces mai tratabil decât s-a suspectat iniţial (de exemplu, pneumonită cronică de hipersensibilitate); şi oferă o evaluare mai bună a activităţii bolii.16,31,32,128 Studiile au abordat acurateţea diagnosticului combinat clinic şi radiografic al FPI.59,61 În ambele studii, clinicienii au fost orbiţi la rezultatele biopsiilor pulmonare chirurgicale, care au fost utilizate ca standard de aur pentru diagnostic. Valoarea predictivă pozitivă a unui diagnostic clinic încrezător al FPI a fost de 87% şi, respectiv, 96% în rândul medicilor pneumologi şi, respectiv, radiologilor cu expertiză specifică în ILD.129 Diagnosticul clinic al FPI a avut o sensibilitate de 62% şi o specificitate de 97% comparativ cu diagnosticul radiologic, care a avut o sensibilitate de 70% şi o specificitate de recunoaştere a CT de 70% şi o specificitate de recunoaştere a HR 90%. s-a sugerat că — în cadrul clinic adecvat şi cu un radiolog expert în diagnosticul FPI — valoarea predictivă a HRCT pentru diagnosticul FPI este bună, chiar şi la pacienţii cu posibil

model UIP pe HRCT (adică, îndeplinirea criteriilor ATS/ERS pentru FPI, dar cu 5% sau mai puţin honeycombing pe HRCT).130

În mod colectiv, aceste studii susţin că, atunci când diagnosticele clinice şi radiografice sunt consistente, FPI poate fi diagnosticată cu încredere. Ei demonstrează, totuşi, că această consistenţă este prezentă doar la aproximativ jumătate dintre pacienţii cu UIP confirmată prin biopsie. În plus, experţii în domeniu au efectuat aceste studii şi nu este clar cum ar varia rezultatul cu medicii din comunitate mai puţin familiarizaţi cu aceste procese. În acest context, s-au raportat dezacorduri semnificative cu privire la diagnosticul IIP între medicii din comunităţi, comparativ cu cei din centrele academice.131 Important, medicii comunitari au fost mai predispuşi să pună un diagnostic de FPI, ceea ce are implicaţii importante, deoarece pacienţii individuali cu alte ILD (de exemplu, hipersensibilitate, NSIP) sau bolile de colagen sunt mai probabil asociate la pneumonita vasculară, NSIP sau colagen. tratament imunosupresor, în timp ce pacienţii cu FPI trebuie îndrumaţi, ori de câte ori este posibil, pentru participarea la studii clinice terapeutice sau pentru evaluarea transplantului pulmonar. În plus, acest studiu confirmă, de asemenea, că o abordare de echipă multidisciplinară între clinicieni, radiologi şi patologi îmbunătăţeşte acordul dintre observatori şi sporeşte specificitatea diagnosticului.131

Stadializarea activităţii bolii şi

Prezicerea rezultatului

Supravieţuirea pe termen lung în FPI este clar săracă, cu doar o supravieţuire de 20% până la 30% la 5 ani după momentul diagnosticului.16,32,45,132-134 Cu toate acestea, rata de progresie este variabilă. Încercările de a prezice cine va răspunde la tratament au fost în mare măsură dezamăgitoare, în primul rând pentru că boala este necruţător progresivă cu toate terapiile utilizate până acum.

Caracteristici clinice. Pacienţii mai tineri tind să aibă mai puţină fibroză decât pacienţii mai în vârstă, iar pacienţii mai tineri şi femeile supravieţuiesc mai mult decât pacienţii mai în vârstă şi bărbaţii. Într-un studiu recent, sa constatat că procentul de înrăutăţire lunară a saturaţiei de oxigen este mare la bărbaţi, sugerând diferenţe în progresia bolii în funcţie de sex.135 Fumatul curent (adică, la momentul prezentării) a fost asociat cu o supravieţuire îmbunătăţită la pacienţii cu FPI, în timp ce fumatul intens (adică, număr mai mare de pachete-ani) a fost asociat cu o afecţiune prognostică a fibrozei pulmonare23. emfizemul şi varianta accelerată a FPI care prezintă cea mai proastă supravieţuire pare să fie mai frecvente la fumători.52,53,136 Scorul de dispnee cronică a Consiliului de Cercetare Medicală (MRC) estimat la momentul diagnosticului este predictiv de supravieţuire şi poate ajuta medicii în evaluarea prognosticului noilor cazuri de FPI.137.

Studii de ser. Prezenţa markerilor imunologici, inclusiv autoanticorpi, viteze de sedimentare crescute, complexe imune circulante şi imunoglobuline serice crescute, nu s-a demonstrat că se corelează cu istoria naturală generală a IPF.

Proteina surfactantului seric (SP)-A și SP-D au valoare de prognostic pentru mortalitatea la pacienții cu FPI.138 Un studiu recent a arătat că, după controlul pentru predictorii clinici cunoscuți ai mortalității, un nivel seric crescut de SP-A este un predictor puternic și independent al mortalității precoce în rândul pacienților cu FPI. Un model de predicție care conține SP-A și SP-D a fost substanțial superior unui model cu predictori clinici singuri.139 De asemenea, concentrațiile serice de CCL18 par să aibă o valoare predictivă în IPF cu o mortalitate mai mare observată la pacienții cu concentrații peste 150 ng/mL.140

Radiografia toracică și tomografie computerizată de înaltă rezoluție. Un model general de evoluție este observat cu radiografia toracică în serie. Modificările timpurii includ opacități neclare cu reducere a volumelor pulmonare care progresează la un model reticular și în cele din urmă se termină în zone mai grosiere, chistice ale plămânului tip fagure (eFig. 63-9). Din păcate, radiografia toracică nu este un monitor util al gradului și extinderii leziunilor. De fapt, singura anomalie radiografică care se corelează cu modelul histologic este formarea în fagure (eFig. 63-10). În plus, radiografia toracică poate demonstra că nu există modificări în ciuda deteriorării fiziologice evidente clinic. O altă problemă majoră cu utilizarea radiografiei toracice pentru a urmări evoluția bolii sau pentru a estima stadiul bolii este că există o variabilitate considerabilă între observatori în interpretarea acestor studii.

Scanarea HRCT în IPF poate fi utilă în stadializarea activității bolii. Constatarea unei extinderi mai mari a opacităților din sticlă șlefuită și a unei extinderi mai mici a opacităților reticulare pe HRCT inițial identifică acei pacienți cu boală precoce (vezi eFig. 63-1) care au cel mai mare șansă de a supraviețui mai mult și de a răspunde (dacă tranzitoriu) la corticosteroizi.141 Pacienții cu aspect tipic de HRCT de UIP experimentează cea mai mare mortalitate.

Sa demonstrat prin analiza de regresie logistică univariată că o extindere mai mare a fibrozei prin HRCT a prezis o mortalitate mai mare pe termen scurt în timpul urmăririi.142 Analiza de regresie logistică multivariată a arătat că singurul cel mai bun predictor al mortalității în timpul urmăririi a fost extinderea vizuală a fibrozei pe imaginile CT și că a existat puțină putere predictivă suplimentară de câștigat din mai multe cantitative142.

măsuri.142

Teste fiziologice pulmonare. Reducerile capacității vitale se corelează cu gradul de fibroză prezent și arată o relație cu tulburările histologice generale.143,144 O reducere semnificativă a capacității vitale (<50% din cea prognozată) este asociată cu hipertensiunea pulmonară și cu o supraviețuire redusă la 2 ani. Pacienții cu valori normale ale Dlco nu prezintă de obicei anomalii semnificative ale schimbului de gaze, în timp ce pacienții cu Dlco sub 70% din cea estimată au frecvent astfel de modificări în repaus sau în timpul efortului. Supraviețuirea este mai lungă la pacienții cu un Dlco mai normal (>45% din valoarea prezisă). O reducere marcată a Dlco și

hipoxemia în repaus sunt asociate cu hipertensiunea pulmonară şi scăderea supravieţuirii.

Pacienţii cu boală avansată şi fibroză severă au anomalii mai mari ale (Aa)Po2 în comparaţie cu cei cu boală precoce şi arhitectură pulmonară păstrată. În comparaţie cu alţi indici ai funcţiei pulmonare, modificările schimbului de gaze în timpul efortului se corelează cel mai bine cu constatările histopatologice. Măsurătorile în serie ale schimbului de gaze în timpul efortului par să fie, de asemenea, cei mai buni predictori de supravieţuire. S-a demonstrat că capacitatea de predicţie a modificărilor seriale ale fiziologiei variază atunci când pacienţii sunt stratificaţi prin prezenţa/absenţa desaturaţiei în timpul unui test de mers iniţial de 66 de minute; pentru pacienţii cu saturaţie iniţială mai mică de 88%, cel mai puternic predictor observat al mortalităţii a fost modificarea în serie a Dlco şi, pentru pacienţii cu saturaţie mai mare de 88% în timpul testului de mers iniţial, scăderile în serie ale FVC şi creşterea zonei de desaturare au prezis semnificativ mortalitatea ulterioară. Severitatea anomaliilor iniţiale ale FVC, Dlco, Po2 arterial şi

Lavaj bronhoalveolar. S-a sugerat că constituenţii celulari BAL reflectă starea răspunsului inflamator pulmonar. Din păcate, multe studii nu au reuşit să demonstreze o distincţie clară între boli pe baza tipului de celule predominant prezent în specimenele de lavaj. FPI se caracterizează printr-o creştere de câteva ori a numărului total de celule inflamatorii recuperate din tractul respirator, cu o creştere a procentului de neutrofile şi eozinofile.16,26. Studiile care evaluează asocierea constituenţilor celulari fluidi din BAL şi mortalitatea au dat rezultate contradictorii cu privire la valoarea prognostică a BAL şi au fost limitate de dimensiunea şi durata studiului de urmărire14.

Turner-Warwick şi Haslam148 au descoperit că pacienţii care nu s-au îmbunătăţit au avut un număr crescut de neutrofile şi eozinofile pe tot parcursul cursului. Descoperirile mai recente tind să confirme aceste constatări, sugerând că un procent ridicat de neutrofile în BAL poate fi un predictor independent al mortalităţii precoce în rândul persoanelor cu FPI.149 Impactul a fost cel mai important în primul an de urmărire şi a fost atenuat cu timpul.

Într-un studiu, s-a constatat că SP-A este redusă în IPF, iar scăderea concentraţiei sale în raport cu fosfolipidele totale (un marker al surfactantului care se normalizează la suprafaţa prelevată prin spălare şi recuperare) prezic un rezultat clinic advers şi o supravieţuire mai slabă.138

Histopatologie. Până de curând, nicio caracteristică histologică specifică, în afară de fibroza terminală şi formarea în fagure de miere, nu s-a dovedit a corela cu supravieţuirea în UIP.23,109. S-a propus că cea mai precoce şi cea mai caracteristică manifestare a leziunii pulmonare în curs de desfăşurare în UIP este dezvoltarea de multiple focare fibroblastice.36,150. biopsiile pulmonare chirurgicale de la pacienţii cu FPI sunt neclare, iar mai multe studii au dat rezultate contradictorii.151-155 Efectul dimensiunii eşantionului, prejudecăţile prelevarii de ţesut şi diferitele tehnici

de evaluare a numărului de focare pot explica aceste rezultate. În general, cuantificarea detaliată a focarelor de fibroblaste pe biopsiile pulmonare chirurgicale poate să nu fie un predictor consistent al supraviețuirii pacientului în această boală.

Modele de predicție. Mai mulți investigatori au încercat să identifice parametrii care prezic cel mai bine evoluția clinică și prognosticul ipf.78,145,146,156,157 Modificările individuale ale scorului dispneei, TLC, FVC, PO2 arterială, saturația de oxigen sau (Aa)PO2 peste 6 și 12 luni pot fi utile ca monitorizare a eficacității terapeutice individuale a pacienților. Modelele de predicție bazate pe combinarea mai multor măsurători clinice, radiologice sau fiziologice de bază au fost derivate de la grupuri mari de pacienți cu FPI selectați cu atenție și par să funcționeze bine ca predictori ai rezultatului.23,157 Folosind analiza ierarhică multivariabilă a variabilelor clinice, radiologice și fiziologice extinse, King și asociații23 au dezvoltat un model care permite clinicienilor să facă estimări mai precise despre IPF. Acest model a inclus parametrii de vârstă, antecedente de fumat, clubbing, gradul de profuzie a opacităților interstițiale, prezența sau absența hipertensiunii pulmonare pe radiografie toracică, procentul de TLC prezis și Po2 arterial la sfârșitul exercițiului maxim. Deși scorul clinic, radiologic și fiziologic este un predictor precis al supraviețuirii în FPI, necesită atât analiză radiografică detaliată, cât și măsurători fiziologice ale efortului, niciuna dintre acestea nu este ușor disponibilă pentru mulți medici. Acest lucru poate limita utilitatea sa ca un predictor al supraviețuirii pentru cei din practica generală.

Wells și colegii157 au identificat un indice fiziologic compozit care reflectă îndeaproape extinderea morfologică a fibrozei pulmonare, ținând cont în același timp de gradul de emfizem (o constatare prezentă frecvent la fumătorii cu FPI). Indicele fiziologic compozit a corelat puternic cu extinderea bolii pe CT și mortalitate și a fost mai precis decât orice test individual al funcției pulmonare.157 Cu toate acestea, valoarea sa în practica clinică pare limitată.

Recent, Ley și colegii158 au propus un sistem de stadializare prognostic multidimensional pentru IPF folosind doar variabile clinice și fiziologice măsurate în mod obișnuit (vârsta, sexul, FVC și Dlco). Un sistem de stadializare simplu de utilizat, precum acesta, poate ajuta la informarea prognosticului și poate ghida deciziile de management, cum ar fi cele referitoare la momentul potrivit pentru transplantul pulmonar.

Rezultatul și cauzele morții. Se așteaptă o deteriorare clinică la pacienții cu FPI. Majoritatea pacienților se confruntă cu episoade de agravare a dificultății respiratorii, scădere a toleranței la efort sau alte scăderi ale stării funcționale în cursul bolii.143 Progresia bolii poate fi dificil de diferențiat de complicațiile asociate bolii și efectele adverse ale terapiei.159 Ratele de deces sunt mai mari la bărbați, mai mari odată cu creșterea în vârstă și cele mai ridicate în timpul iernii, chiar și atunci când problemele respiratorii frecvente sunt excluse14. evenimente și sunt adesea asociate cu moartea.143,160,161

Într-un studiu pe 42 de pacienţi consecutivi care au murit cu FPI pe o perioadă de 9 ani, autopsiile au arătat că FPI în sine a fost cauza imediată de deces la jumătate dintre pacienţi, fie dintr-o exacerbare acută (vezi „Acute Exacerbations of Idiopathic Pulmonary Fibrosis" mai târziu), fie din progresia treptată a bolii. Bolile cardiovasculare, inclusiv aritmia, infarctul miocardic şi corpul pulmonar sever, s-au dovedit a fi cauza decesului la 20% dintre subiecţi. Dovezi de hipertensiune pulmonară au fost prezente la autopsie la 45% dintre pacienţi şi a fost cauza imediată de deces la doi dintre ei. Embolia pulmonară pare să fie relativ frecventă la primitorii de transplant pulmonar cu FPI, deşi prevalenţa sa este necunoscută.163 Important, s-a demonstrat că pacienţii cu FPI au o prevalenţă mai mare a bolii coronariene.164 De asemenea, pacienţii cu FPI stabilă din punct de vedere clinic prezintă nu numai disfuncţie diastolică şi sistolică a ventriculului drept, ci şi umplerea ventriculului stâng, în timp ce funcţia ventriculului stâng este afectată. păstrat.165

Abordare terapeutică

FPI este o tulburare progresivă şi fatală fără remisiune spontană şi nicio terapie până în prezent nu s-a dovedit a fi eficientă.16,45,166 Deşi istoria naturală a FPI nu a fost definită în mod corespunzător, datele de până acum sugerează că supravieţuirea mediană după diagnostic, cu sau fără tratament, este de 2 până la 3 ani.16,133,134,141,166. eficacitatea poate fi evaluată.

Corticosteroizi. Deşi corticosteroizii singuri au fost pilonul principal pentru tratamentul FPI timp de mulţi ani, nu a existat niciodată niciun studiu randomizat, controlat cu placebo care să susţină utilizarea acestora.167,168 Utilizarea terapiilor antiinflamatorii în această boală sa bazat pe conceptul că un infiltrat inflamator cronic a dus la depunerea progresivă a matricei extracelulare. Cu toate acestea, răspunsul la tratamentul cu corticosteroizi în FPI a fost aproape uniform slab.169 În plus, pot apărea complicaţii semnificative din terapia cu corticosteroizi, care afectează calitatea vieţii. În prezent, nu există nicio indicaţie pentru utilizarea corticosteroizilor în monoterapie în tratamentul FPI.

Agenţi imunomodulatori şi antifibrotici. Din cauza reacţiei slabe a IPF la corticosteroizi, au fost încercaţi agenţi imunomodulatori (azatioprină sau ciclofosfamidă singure sau în combinaţie cu corticosteroizi).170-173.

Au fost efectuate mai multe studii clinice randomizate şi controlate adecvate cu un număr suficient de pacienţi cu FPI folosind medicamente „antifibrotice" presupuse, dar niciunul nu a arătat până acum îmbunătăţiri semnificative ale rezultatului. Terapia combinată cu prednison, azatioprină şi N-acetilcisteină (NAC) a fost sugerată ca o alegere rezonabilă pentru pacienţii cu boală uşoară până la moderată.174 Cu toate acestea, un studiu recent a arătat că terapia combinată (prednison, azatioprină şi NAC) este asociată cu o rată crescută de deces şi spitalizări în comparaţie cu cei trei pacienţi cu insuficienţă moderată până la moderată. în funcţia pulmonară, terapia combinată a fost comparată cu NAC în monoterapie şi cu placebo. Înscrierea în grupul de terapie combinată a fost oprită atunci când o analiză intermediară a evidenţiat o rată crescută de deces şi spitalizare în comparaţie cu placebo.

Aceste rezultate argumentează împotriva utilizării unei astfel de terapii combinate la pacienții cu FPI. Comparația dintre NAC în monoterapie față de placebo este în curs de desfășurare.

Azatioprina. Azatioprina este un analog de purină care pare să acționeze prin substituirea purinelor în sinteza ADN și prin inhibarea adenin deaminazei, care afectează funcțiile limfocitelor. Deși studii mai vechi au sugerat că azatioprina și prednisonul în doză mică ar putea fi utile în tratamentul pacienților cu FPI,171 acest medicament singur sau combinat cu corticosteroizi nu este indicat în prezent pentru această tulburare.

N-acetilcisteină. Într-un studiu multicentric dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, s-a constatat că NAC, un precursor molecular al glutationului antioxidant natural, adăugat la prednison și azatioprină la o doză de 600 mg de trei ori pe zi, păstrează capacitatea vitală și Dlco mai bine decât prednisonul și azatioprina numai cu prednison și azatioprină. studiul. Un studiu controlat cu placebo al NAC administrat singur pe cale orală la o populație cu FPI nu sprijină utilizarea acestuia pentru conservarea FVC la pacienții cu FPI cu anomalii fiziologice ușoare până la moderate.176

Ciclofosfamidă. Ciclofosfamida a fost utilizată anterior ca medicament de linia a doua la pacienții care fie nu au reușit, fie nu au putut tolera tratamentul cu corticosteroizi. Ciclofosfamida este un agent alchilant al grupului de mușstar cu azot care este absorbit pe cale orală și activat în ficat la mai mulți compuși citotoxici. Modul său de acțiune este epuizarea limfocitelor, suprimând astfel funcția limfocitelor. Doza recomandată este de 2 mg/kg/zi administrată oral ca doză unică, de obicei cu prednison oral la 0,25 mg/kg/zi. Puține date sunt disponibile cu privire la durata terapiei. Cu toate acestea, un studiu retrospectiv amplu pe pacienți bine definiți, potriviți cu FPI, a sugerat că tratamentul cu terapie combinată cu corticosteroizi și ciclofosfamidă nu îmbunătățește supraviețuirea în comparație cu pacienții netratați.170

În plus, terapia cu ciclofosfamidă are și efecte secundare severe, inclusiv leucopenie, trombocitopenie, hematurie secundară cistitei hemoragice), simptome gastrointestinale (inclusiv anorexie, greață și vărsături), suprimarea măduvei osoase, azoospermie și amenoree, infecție și dezvoltarea unei boli hematologice maligne.

Alți agenți. O serie de alți agenți imunosupresori sau antifibrotici presupusi au fost raportați în cazuri individuale sau în grupuri mici de pacienți cu FPI, fără succes. Studiile in vitro sugerează mai multe mecanisme prin care colchicina poate întrerupe procesele de sinteza și depunerea colagenului; poate avea si efecte antiinflamatorii. Pe baza acestor mecanisme de acțiune, colchicina a fost folosită ca un potențial agent terapeutic în IPF, dar nu există date care să afirme eficacitatea colchicinei în IPF.177-179 Penicilamina inhibă sinteza colagenului prin interferarea cu reticularea colagenului și este un supresor al funcției celulelor T. Studiile limitate nu au arătat

eficacitate în IPF.179 Captopril inhibă enzima de conversie a angiotensinei şi abrogă complet apoptoza indusă de Fas în celulele epiteliale alveolare umane. De asemenea, sa demonstrat că inhibă proliferarea fibroblastelor in vitro şi reduce răspunsul pulmonar fibrotic in vivo. Un studiu retrospectiv nu a reuşit să demonstreze un efect benefic al inhibitorilor ECA asupra supravieţuirii pacienţilor cu IPF.180

Recent, eficacitatea terapiei cu talidomidă în suprimarea tusei la pacienţii cu FPI a fost evaluată într-un studiu de 24 de săptămâni, randomizat, dublu-orb, încrucişat cu două perioade de 98 de participanţi. Terapia cu talidomidă a fost asociată cu îmbunătăţirea tusei şi a calităţii vieţii la pacienţii cu FPI. Este planificat un studiu mai amplu pentru a confirma efectele benefice observate în acest studiu.

Noi abordări terapeutice. Pe baza noilor cunoştinţe despre mecanismele patogene implicate în FPI şi pe rezultatele slabe obţinute cu medicamentele imunosupresoare, la pacienţii cu FPI au fost încercaţi agenţi imunomodulatori sau antifibrotici mai noi.

PIRFENIDONE. Pirfenidona (5-metil-1-fenil-2-[1H]-piridona) este un nou agent antifibrotic şi antiinflamator care inhibă progresia fibrozei la modelele animale. Mai multe studii clinice au arătat promiţătoare în stabilizarea funcţiei pulmonare şi reducerea numărului de pacienţi care au prezentat exacerbarea acută a bolii lor.181,182 Un studiu clinic randomizat din Japonia a observat o diferenţă în supravieţuirea fără progresie în favoarea grupului cu doze mari de pirfenidonă comparativ cu placebo. şi, respectiv, 344 de pacienţi cu FPI.184 Într-unul dintre aceste studii, pirfenidona a atins punctul final primar de modificare absolută faţă de valoarea iniţială a FVC estimată procentual. Al doilea studiu nu a îndeplinit acelaşi punct final primar. Un studiu recent de fază 3 randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care evaluează pirfenidona la pacienţii cu FPI, a observat o progresie redusă a bolii, reflectată de un volum pulmonar mai bun, o toleranţă îmbunătăţită la efort şi o supravieţuire mai bună fără progresie.185 Pirfenidona a fost aprobată pentru tratamentul FPI în Statele Unite, Europa şi Japonia.

Nintedanib. Nintedanib (BIBF-1120) este un inhibitor al tirozin kinazei care vizează receptorul factorului de creştere derivat din trombocite, receptorii factorului de creştere endotelial vascular şi receptorii factorului de creştere fibroblastic.186 Un studiu de fază 2, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, a fost de 12 luni, cu 432 de pacienţi recent finalizaţi cu IPF şi a inclus patru grupe diferite de IPF. BIBF-1120.187 Obiectivul principal a fost rata anuală de scădere a FVC. O tendinţă spre o reducere a declinului funcţiei pulmonare cu mai puţine exacerbări acute şi păstrarea calităţii vieţii a fost asociată cu regimul cu cea mai mare doză (150 mg de două ori pe zi) de BIBF-1120. În două studii recente de fază III, multinaţionale, randomizate, controlate cu placebo, cu grupuri paralele (INPULSIS-1 şi INPULSIS-2), nintedanib a încetinit progresia bolii prin reducerea semnificativă a ratei de scădere a FVC.188 Nintedanib a fost aprobat pentru tratamentul FPI în Statele Unite.

interferon-y. Un studiu amplu controlat cu interferon (IFN) y-1b nu a observat nicio diferenţă în punctul final primar (supravieţuirea fără progresie) sau în majoritatea

obiectivelor secundare.189 La pacienţii definiţi ca având boală mai uşoară (FVC > 55%; definit post hoc), a fost sugerat un beneficiu potenţial de supravieţuire. lipsa de eficacitate. Mortalitatea globală a fost de 14,5% în grupul tratat cu IFN-y-1b şi 12,7% în grupul placebo.

Antagonişti ai receptorilor de endotelină. ET-1 contribuie la fenotipul fibrotic al fibroblastelor şi este un mediator în aval al răspunsurilor profibrotice la transformarea factorului de creştere-fi (TGF-P).192 Într-un model de şobolan, s-a descoperit că ET-1 este implicat în patogeneza fibrozei pulmonare şi că blocarea receptorilor săi reduce fibroza. tratamentul HAP idiopatică. Într-un studiu amplu, randomizat, multinaţional, dublu-orb, controlat cu placebo la pacienţii cu FPI, bosentanul nu a arătat o îmbunătăţire faţă de placebo în ceea ce priveşte 6MWD (punct final primar), dar pacienţii trataţi cu acest medicament au prezentat o tendinţă de a întârzia timpul până la deces sau progresia bolii, un punct final secundar predefinit. O constatare surprinzătoare şi inexplicabilă a fost că acest efect de tratament a fost semnificativ în subgrupul de pacienţi care au suferit o biopsie pulmonară chirurgicală pentru confirmarea diagnosticului. Într-un studiu ulterior prospectiv, dublu-orb, controlat cu placebo, 616 pacienţi cu FPI confirmaţi prin biopsie pulmonară chirurgicală şi fără HRCT au fost randomizaţi 2:1 (bosentan la placebo). Nu au existat efecte ale tratamentului asupra calităţii vieţii legate de sănătate sau asupra dispneei.

Etanercept. Introducerea agenţilor biologici direcţionaţi împotriva factorului de necroză tumorală-a (TNF-a) a reprezentat o cale nouă şi incitantă pentru tratamentul unei varietăţi de boli. Niveluri crescute ale acestei citokine au fost detectate în fibroza pulmonară experimentală şi, de asemenea, la pacienţii cu IPF. Efectul etanerceptului, un receptor de TNF uman solubil recombinant care se leagă de TNF şi neutralizează activitatea acestuia in vitro, a fost explorat la pacienţii cu IPF.195 Şaizeci şi cinci de pacienţi (etanercept, n = 34; placebo, n = 31) au finalizat cele 48 de săptămâni de tratament. Nu au fost observate diferenţe semnificative statistic între grupurile de tratament în cele trei obiective principale: modificări ale FVC%, Dlco% şi (Aa)PO2 (în repaus) la 48 de săptămâni. Cu toate acestea, acest lucru se poate datora în parte numărului modest de subiecţi incluşi în studiu. În analiza post-hoc, utilizând rata de progresie a bolii prin deces sau reducerea absolută a FVC (L), a fost observată o tendinţă de favorizare a etanerceptului.

Imatinib. Imatinib este un inhibitor competitiv al tirozin-kinazei dezvoltat la sfârşitul anilor 1990, care inhibă BCR-Abl tirozin kinaza, produsul de fuziune activ constitutiv în leucemia mielogenă cronică.196 De asemenea, inhibă tirozin kinaza pentru factorul de creştere derivat din trombocite, c-Kit şi factorul de celule stem. Imatinib este utilizat în tratamentul leucemiei mieloide cronice cu cromozom Philadelphia pozitiv, al tumorilor stromale gastrointestinale cu c-kit-pozitiv şi al altor tulburări proliferative. De asemenea, s-a demonstrat că imatinib este capabil să blocheze calea TGF-P şi să prevină fibroza pulmonară mediată de bleomicină într-un model

animal.197 Un studiu clinic multicentric care a comparat imatinib cu placebo pe o perioadă de 96 de săptămâni la 119 pacienţi a fost finalizat cu obiectivul primar definit ca timp până la progresie (cu o linie de progresie definită ca o scădere a FVC de la 10% sau o scădere a valorii de bază). la moarte. Nu a existat niciun efect al terapiei cu imatinib asupra modificării FVC sau supravieţuirii.198

Anticoagulante. Se crede că activitatea coagulantă excesivă joacă un rol în orchestrarea răspunsurilor fibrotice la leziunile tisulare.199 În 2005, Kubo şi colegii au raportat că terapia anticoagulantă a fost asociată cu o supravieţuire mai bună într-un studiu prospectiv non-orb pe 56 de pacienţi cu FPI repartizaţi doar cu prednisolon sau prednisolon plus o reducere substanţială a mortalităţii în terapie anticoagulantă. exacerbări acute ale FPI. Un studiu ulterior randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo nu a demonstrat beneficiul terapiei anticoagulante la pacienţii cu FPI progresivă.200 Studiul a fost încheiat când o analiză intermediară a arătat o creştere a mortalităţii la cei randomizaţi la warfarină şi o probabilitate scăzută de beneficiu. Studiile clinice în curs sunt rezumate în Tabelul 63-9.

Tratamentul refluxului gastroesofagian. Există echilibru cu privire la cât de agresiv să urmărească diagnosticul de reflux gastroesofagian şi cât de agresiv să se trateze refluxul gastroesofagian la pacienţii cu FPI. Cu toate acestea, tot mai multe dovezi sugerează că există un beneficiu clinic pentru tratamentul refluxului gastroesofagian cu inhibitori ai pompei de protoni (IPP) sau blocant al receptorilor histaminici-2 (H2), în ciuda îngrijorărilor cu privire la riscurile tratamentului medical cu IPP (de exemplu, risc crescut de fractură comunitară sau de şold). la momentul iniţial, au avut o scădere mai mică a FVC decât cei care nu au urmat tratament antiacid, mai puţine dovezi de fibroză radiologică şi un timp de supravieţuire mai lung.6 Nu se ştie dacă alte măsuri utilizate în gestionarea refluxului gastroesofagian, cum ar fi modificări ale stilului de viaţă (de exemplu, mese mici, evitarea anumitor alimente şi alcool), alte intervenţii farmaceutice (de exemplu, crearea de fonduri prokinetice, bariere chirurgicale) sau cation), au un rol în tratamentul pacienţilor cu IPF 202,203

Transplantul pulmonar (vezi capitolul 106)

De la sfârşitul anilor 1980, transplantul pulmonar a fost utilizat pentru gestionarea unei game largi de tulburări pulmonare severe cu boală progresivă care nu răspunde la tratamentul farmacologic, cu dovezi care susţin calitatea vieţii şi beneficiile de supravieţuire pentru primitorii de transplant pulmonar. Societatea Americană de Torac a publicat ghiduri pentru selectarea pacienţilor cu FPI care ar trebui consideraţi potenţiali candidaţi la transplant.204

Din păcate, având în vedere deficitul de donatori şi îmbătrânirea şi complicaţiile bolii pacienţilor cu FPI, transplantul este indicat numai la pacienţii atent selecţionaţi. Trimiterea timpurie pentru luarea în considerare a transplantului este foarte de dorit. Permite un proces ordonat de evaluare, gestionarea domeniilor de îngrijorare şi educarea pacientului înainte de listarea activă.204 Transplantul ar trebui luat în considerare pentru pacienţii

care au semne sau simptome de boală progresivă (inclusiv desaturarea oxigenului în repaus sau în timpul exercițiilor fizice) cu eșec în îmbunătățirea sau menținerea funcției pulmonare în timp ce sunt tratați farmacologic.204

Conform Registrului Internațional al Societății Internaționale pentru Transplant de Inimă și Plămân/Rețeaua Unită de Partajare a Organelor (ISHLT/UNOS) din 2012, ratele de supraviețuire la 1 an și 5 ani după transplantul pulmonar pentru IPF au fost de 84% și, respectiv, 48%. diagnostice non-IPF (n = 3 8 7).207 Estimările de supraviețuire după transplant pentru IPF au fost de 95%, 73%, 56% și 44% la 30 de zile și la 1, 3 și 5 ani, ușor, dar semnificativ mai proaste decât pentru pacienții non-IPF potriviți. Supraviețuirea pentru transplantul dublu versus un singur plămân pentru pacienții cu FPI a fost de 81% față de 67% la 1 an și 55% față de 34% la 5 ani. Aceste constatări sugerează că supraviețuirea după transplantul pulmonar pentru FPI este mai proastă decât pentru alte indicații și că supraviețuirea poate fi îmbunătățită prin transplantul dublu de plămâni.207 Cu toate acestea, un studiu ulterior folosind datele UNOS nu a arătat nicio diferență între pacienții cărora li s-a efectuat un transplant de plămâni simple și dublu atunci când a fost ajustat pentru diferențele inițiale.208

Este necesară o revizuire regulată a pacienților pe lista de așteptare pentru a detecta complicațiile care pot afecta adecvarea pentru transplant. Din păcate, mulți pacienți cu IPF mor în așteptare. În acest context, scorul de alocare pulmonară a fost restructurat în 2005 și înlocuit cu un algoritm bazat pe probabilitatea de supraviețuire pe lista de așteptare și după transplant. Scopul a fost reducerea numărului de pacienți care decedează pe lista de așteptare. Un studiu recent arată că diagnosticele primitorului s-au schimbat, cu o creștere a IPF și o scădere a emfizemului și a fibrozei chistice.209

Reabilitare

Douăsprezece săptămâni de programe combinate de reabilitare la domiciliu și la domiciliu (antrenamentul mușchilor respiratori și mersul cu bicicleta până la limitele toleranței pacientului) s-a dovedit că îmbunătățește calitatea vieții și senzația de dispnee la pacienții cu ILD.210 Sa demonstrat, de asemenea, că reabilitarea pulmonară îmbunătățește 6MWD și oboseala. stare funcțională.212

Exacerbări acute ale fibrozei pulmonare idiopatice

Unii pacienți cu FPI pot prezenta o deteriorare rapidă a stării respiratorii după o perioadă de relativă stabilitate.143,213,214 Această agravare acută poate fi legată de infecția virală sau bacteriană, aspirație sau eveniment tromboembolic. Totuși, un număr tot mai mare de dovezi indică faptul că multe dintre aceste episoade acute, semnificative din punct de vedere clinic, sunt de etiologie necunoscută; acestea au fost denumite exacerbări acute ale FPI.213 Incidența generală a exacerbărilor acute în populația cu FPI rămâne necunoscută, dar s-a sugerat că variază de la 5% la 10%.213,215 O analiză a cauzei decesului în brațul placebo a unui studiu clinic randomizat amplu a arătat totuși că aproape jumătate din decesele lor au fost declanșate după o perioadă acută de decompensare4. săptămâni sau

mai puțin, sugerând că exacerbările acute pot fi mai frecvente decât se crede în mod obișnuit.161 Un studiu recent a sugerat că incidența de 1 și 3 ani a exacerbărilor acute în FPI este de 14% și, respectiv, 216.

Nu există un consens stabilit cu privire la diagnosticul de exacerbare acută a FPI. Majoritatea definițiilor includ o combinație a următoarelor date (peste < 4 săptămâni): (1) agravarea severă a dispneei; (2) agravarea hipoxemiei (adică o scădere a Po2 arterială > 10 mm Hg); (3) noi opacități radiografice, de obicei opacități bilaterale din sticlă șlefuită și consolidare suprapusă modelului IPF reticular/fagure (eFig. 63-11); și (4) absența unei explicații alternative, cum ar fi infecția, insuficiența cardiacă stângă sau embolia pulmonară.216-219 S-a sugerat că modelul noilor opacități din sticlă șlefuită poate diferi la pacienții cu exacerbare acută și că aceste diferențe ar putea avea implicații de prognostic. fagure de miere, unii demonstrează un model multifocal sau difuz (vezi Fig. 63-11) în zonele anterior neimplicate. Astfel de cazuri par să aibă un prognostic mai rău decât pacienții cu afectare doar periferică.221 Biopsiile sau autopsiile majorității acestor pacienți arată leziuni alveolare difuze (DAD) suprapuse UIP subiacentă. Ocazional, pot fi observate și alte modele de leziune pulmonară acută, cum ar fi pneumonia organizată și focare fibroblastice extinse.217,218,222 Profilele celulare pe BAL arată de obicei o creștere a neutrofilelor sau atât a neutrofilelor, cât și a limfocitelor.

Etiologia și patogeneza exacerbărilor acute rămân necunoscute. Integritatea celulelor epiteliale dezordonate, inflamația acută, citokinele excesive și metaloproteinazele matricei și un mediu alveolar antifibrinolitic sunt toate probabil implicate. Au fost raportate niveluri crescute de interleukină-8 (IL-8) și a-defensină la unii pacienți, ceea ce sugerează importanța neutrofilelor.213 Au fost raportate și niveluri exagerate de proteină serică ST2, un receptor orfan cu ligand natural necunoscut.223 Este important, ST2 este exprimat de preferință pe ajutorul celulelor T de tip 2 care exprimă predominant ILh2 (celulele T-4 polarizate). IL-5, sau IL-10 in vitro și ex vivo, indicând un rol pentru limfocitele activate (predominant Th2).224 Mai recent, anticorpii la anexina-1 au fost detectați în ser și BAL de la jumătate dintre pacienții cu exacerbare acută a FPI, susținând ipoteza că acest eveniment patologic epitelial pulmonar poate fi important22.

Odată ce infecțiile și alte cauze de agravare au fost excluse, tratamentul a constat în general în imunosupresie sporită cu doze de puls de metilprednisolon (0,5 până la 1 g/zi). Unele studii au raportat, de asemenea, utilizarea imunosupresiei suplimentare cu ciclofosfamidă sau ciclosporină, dar nu a fost demonstrată nicio dovadă convingătoare a beneficiului. Din păcate, nu există date din studiile controlate care au dovedit eficacitatea vreunui tratament pentru această afecțiune.226

FIBROZA PULMONARĂ FAMILIARĂ

Manifestările clinice, radiografice, fiziologice și morfologice ale FPI familială nu se pot distinge de forma sporadică a bolii.47,48,227 Poate exista o ușoară predominanță masculină, iar femeile tind să aibă un prognostic mai favorabil.47,48,228,229 Se estimează că cazurile familiale reprezintă 20,48,228,229 cazurile familiale cu prevalență totală de 20

I25% din pacienţii. de 1,34 cazuri/106 populaţie în Regatul Unit.229 În Finlanda, s-a estimat că prevalenţa FPI familială a fost de 5,9/milion populaţie.230 Forma familială a explicat 3,3% până la 3,7% din toate cazurile finlandeze de FPI diagnosticate conform ghidurilor internaţionale revizuite ale Societăţii Toracice Americane/Societatea Europeană de Respiraţie. A fost observată gruparea geografică a pacienţilor cu FPI familială, sugerând un „efect fondator recent", eşantionarea genetică non-aleatorie atunci când o populaţie provine dintr-un număr mic de indivizi.

Baza genetică a fibrozei pulmonare familiale este neclară şi probabil implică mai multe gene. Thomas şi asociaţii228 au arătat că mutaţiile în gena SP-C (SFTPC) sunt asociate cu DIP şi NSIP familial şi pot provoca leziuni celulare de tip II. Autorii au emis ipoteza că prezenţa a două diagnostice patologice diferite la rudele afectate care împărtăşesc această mutaţie indică faptul că, în acest gen, aceste boli pot reprezenta manifestări pleiotrope ale aceleiaşi patogeneze centrale.228 Mai multe mutaţii heterozigote în SFTPC au fost raportate în asociere cu copiii care suferă de ILD (DIP sau NSIP), inclusiv cazuri familiale şi sporadice de deficienţă234. SP-C a fost descrisă la o familie mică care suferă de o formă prost definită de pneumonită interstiţială, în ciuda faptului că nu există variaţii de secvenţă în SFTPC.235 Luate împreună, aceste constatări susţin un model în care pro-SP-C sau SP-C pliate greşit pot provoca leziuni ale celulelor alveolare de tip II care duc la ILD235. la scurtarea anormală a telomerilor, sunt defectul genetic cauzal în aproximativ 15% din familiile de fibroză pulmonară. În familiile finlandeze, ELMOD2, o genă necaracterizată din punct de vedere funcţional, a fost identificată ca o nouă genă de susceptibilitate candidată.236

Steele şi colegii47 au evaluat 111 familii cu două sau mai multe cazuri de PII în rândul membrilor familiei de gradul I, având 309 persoane afectate şi 360 persoane neafectate. Vârsta înaintată, sexul masculin şi faptul că a fumat vreodată ţigări au fost asociate cu dezvoltarea IIP. Dovezile de agregare a bolii au fost foarte semnificative în rândul perechilor de fraţi, iar 20 de pedigree au demonstrat transmitere verticală, în concordanţă cu moştenirea autosomal dominantă.47

PNEUMONIE INTERSTIŢIALĂ NESPECIFICĂ

NSIP a apărut ca o clasificare histopatologică rezervată biopsiilor pulmonare chirurgicale care nu demonstrează un model clar identificabil, în special UIP, OP, LIP şi DAD printre IIP. Mai mult, mulţi pacienţi diagnosticaţi cu NSIP idiopatică îndeplinesc definiţia de caz a bolii nediferenţiate ale ţesutului conjunctiv, sugerând că NSIP idiopatică ar putea fi de fapt o boală autoimună. boala clinic evidenta a tesutului conjunctiv. În acest grup special de pacienţi, prezentarea clinică iniţială poate fi în esenţă indistinguită de cea a mai multor IIP (în special NSIP şi mai rar UIP).241

Caracteristici clinice

Prezentarea este destul de asemănătoare cu cea a altor forme de pneumonii interstiţiale idiopatice (vezi Tabelele 63-7 şi 63-8). Majoritatea pacienţilor sunt adulţi de vârstă mijlocie cu debut subacut al simptomelor cu aproximativ 8 luni înainte de diagnostic.133,237,238

Spre deosebire de FPI, două treimi dintre pacienţi sunt femei şi, spre deosebire de pacienţii cu FPI, 70% nu sunt niciodată fumători.238 Tusea şi dispneea sunt principalele manifestări clinice. Anomaliile serologice (anticorpi antinucleari şi factor reumatoid) sunt frecvente. Constatările BAL nu fac discriminări între UIP şi NSIP şi nu au valoare de prognostic.242

Studii imagistice toracice

Radiografia toracică. La pacienţii cu NSIP precoce, radiografia toracică poate fi normală. În boala avansată, opacităţile reticulare bilaterale sau neclare (eFig. 63-12) sunt anomalia cea mai proeminentă. Lobii pulmonari inferiori sunt implicaţi mai frecvent, dar un gradient apical-bazal evident, aşa cum se observă în UIP, este de obicei absent.237,238.

Scanare tomografie computerizată. Într-o revizuire recentă a 61 de cazuri de NSIP idiopatică confirmată, anomaliile parenchimatoase au implicat predominant plămânii inferiori în dimensiunea craniocaudală. Cele mai frecvente caracteristici ale HRCT au fost un model reticular, bronşiectazie de tracţiune şi pierdere de volum lobar.238 Atenuarea din sticlă şlefuită a fost prezentă în

aproape jumătate din cazuri (Fig. 63-26). Alte constatări în NSIP avansat includ chisturile subpleurale (eFig. 63-13). Comparativ cu cele ale UIP, aceste chisturi sunt mai mici şi limitate ca întindere.243 Diagnosticul diferenţial major CT pentru NSIP este UIP. Favorizează diagnosticul de NSIP următoarele constatări: implicarea omogenă a plămânilor fără un gradient apical-bazal evident, opacităţi extinse de sticlă şlefuită, un model reticular mai fin şi micronoduli. Important este că în timpul urmăririi, opacităţile din sticlă şlefuită la pacienţii cu NSIP, de obicei, nu evoluează spre zone de tip fagure. Dimpotrivă, progresia opacităţilor din sticlă şlefuită la alveole este comună în UIP şi indică fibroză ireversibilă.244

Teste ale funcţiei pulmonare

Testarea funcţiei pulmonare arată de obicei un defect ventilator restrictiv şi anomalii ale schimbului de gaze.

Caracteristici patologice

Modelul histopatologic al NSIP este caracterizat de implicarea pulmonară omogenă temporal şi spaţial. Această omogenitate este o caracteristică cheie în diferenţierea modelului NSIP de modelul UIP. Se caracterizează prin grade diferite de inflamaţie şi fibroză, unele cazuri având un model inflamator/celular în primul rând cronic (NSIP celular), dar majoritatea cazurilor relevând un model mixt celular-fibrotic (NSIP fibrotic)237,238 (Fig. 63-27 şi 63-28). NSIP celular prezintă infiltrate septale alveolare uniforme ale limfocitelor şi celulelor plasmatice. Neutrofilele, eozinofilele şi histiocitele nu sunt vizibile. Deşi NSIP poate avea fibroză semnificativă, de obicei pare uniformă temporal; focarele fibroblastice şi fagurele, dacă sunt prezente, sunt rare. NSIP fibrotic poate fi dificil de distins de UIP şi există o variabilitate semnificativă între observatori în rândul histopatologilor experţi.134

Diagnostic diferenţial

Din punct de vedere clinic, cel mai frecvent diagnostic confundat cu NSIP fibrotică este ipf.34,133,237,238 Este esenţial ca patologul să nu folosească termeni precum „UIP” sau „NSIP” decât dacă sunt îndeplinite criteriile definite, deoarece un anumit grad de fibroză şi inflamaţie este frecvent în multe ILD şi eroarea de prelevare poate fi

Figura 63-28 Fotomicrografia pneumoniei interstiţiale nespecifice cu un model mixt celular-fibrotic. Pereţii alveolari sunt îngroşaţi de colagen dens şi de câteva limfocite şi plasmocite. Focarele fibroblastice care se găsesc în mod obişnuit în tiparul obişnuit de pneumonie interstiţială nu sunt prezente în această leziune.

o problemă, mai ales în biopsiile chirurgicale mici/inadecvate. Este important că majoritatea biopsiilor care prezintă un model NSIP sunt observate la pacienţii care pot avea alte afecţiuni: o boală a ţesutului conjunctiv prost definit sau evaluat inadecvat, ILD indusă de medicamente, pneumonită cronică de hipersensibilitate, rezolvarea leziunii pulmonare acute (pneumonie sau sindromul de detresă respiratorie acută) sau organizarea pneumoniei chirurgicale.32,5-24 biopsia ar trebui să determine clinicianul să revizuiască datele clinice, căutând cu atenţie aceste condiţii.

Deşi s-a sugerat că NSIP poate reprezenta UIP precoce şi, deşi există o oarecare suprapunere histologică şi dificultăţi pentru patologi în cazuri individuale, această posibilitate este puţin probabilă din mai multe motive. NSIP pare să se dezvolte predominant la femeile nefumătoare, în timp ce UIP se dezvoltă la bărbaţii fumători.238 UIP precoce (precum şi UIP avansat) nu are inflamaţie semnificativă, ci mai degrabă are focare de fibroblaste împrăştiate. În cele din urmă, modelul mozaic care este atât de caracteristic pentru UIP nu este văzut în NSIP şi, prin urmare, ar trebui să postulăm că în timpul progresiei, unele zone ale NSIP au revenit la normal, în timp ce altele au evoluat în fibroză pentru a deveni UIP.36

Cursul clinic şi rezultatul

Mai multe studii retrospective indică rata de supravieţuire a pacienţilor cu NSIP idiopatică este semnificativ mai mare decât a celor cu UIP133'134'237'238'250 Această diferenţă persistă chiar şi după ajustarea pentru vârstă, sex, istoricul de fumat şi variabilele fiziologice. Acei pacienţi cu un model pur celular la biopsie demonstrează cea mai lungă supravieţuire, indicând faptul că prognosticul depinde în primul rând de extinderea fibrozei.150'238 La acei pacienţi care prezintă un model NSIP într-un lob şi un model UIP în altul, supravieţuirea este similară cu cei cu UIP. În NSIP, corticosteroizii combinaţi cu azatioprină pot fi mai eficienţi decât corticosteroizii singuri.

BOALA PLAMÂNĂ INTERSTIȚIALĂ ASOCIATĂ DE BRONȘIOITA RESPIRATORIE/PNEUMONIE INTERSTIȚIALĂ DESCAMATIVĂ

Boala pulmonară interstițială asociată bronșiolitei respiratorii (RB-ILD) și DIP sunt afecțiuni legate și, în unele cazuri, inseparabile, deoarece majoritatea cazurilor par să reprezinte stadii diferite ale aceluiași proces.251-253 Aceste boli reprezintă un sindrom clinic distinct întâlnit la fumătorii intensi actuali. Termenul de boală pulmonară interstițială asociată cu bronșiolita respiratorie este mai exact din punct de vedere anatomic, deoarece transmite implicații patogene importante în comparație cu termenul mai vechi „pneumonie interstițială descuamativă". Ambele (în primul rând RB-ILD) reprezintă 15% până la 20% dintre pacienții biopsiați cu PII (vezi tabelele 63-7 și 63-8).254,255 Important, bronșiolita respiratorie este un marker histologic precis al fumatului și poate fi găsit la mulți ani după fumatul și nivelurile macrofazante ale fumatului. prezența fibrozei peribronșice se corelează cu istoricul de fumat la pachet.256 Mai mult, sa raportat recent că cei cu expunere semnificativă la fumatul pasiv pe viață, în special în ultimele 12 luni, au creșteri semnificative ale opacităților din sticlă șlefuită pe HRCT, sugerând o bronșiolită/DIP respiratorie precoce sau subclinică.257. în PLCH, (2) poate fi suficient de severă pentru a provoca apariția opacităților de sticlă șlefuită pe HRCT și (3) se corelează cu expunerea cumulativă la țigări fumate.258 Deși fumatul este considerat cauza principală a RB-ILD/DIP, anomaliile genetice ale funcției surfactantului, în special mutațiile în genele care codifică SP-LD, țin cont de creșterea numărului ABCAB3, SPLD, DIP.259,260 În plus, DIP poate fi observat în diverse expuneri profesionale sau la droguri38,39,255.38'255'261

Caracteristici clinice

RB-ILD și DIP afectează în primul rând fumătorii de țigări între a treia și a șasea decada de viață.38,39,255 Există o preponderență masculină, bărbații fiind afectați de aproape două ori mai des decât femeile. Pacienții cu RB-ILD sau DIP prezintă de obicei dispnee de efort insidioasă și tuse neproductivă persistentă. Mai rar, pacienții cu DIP se confruntă cu oboseală și scădere în greutate. Crepitațiile grosiere, bibazilare ale finalului inspiratoriu sunt constatări frecvente la examenul fizic, în timp ce bătăile cu degetele sunt mai puțin frecvente.

Figura 63-29 Pneumonie interstițială descuamativă. CT axial de înaltă rezoluție evidențiază opacitate neregulată, multifocală, asociată cu zone de îngroșare a septului interlobular și îngroșare interstițială intralobulară. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

Studii imagistice toracice

Radiografia toracică. Radiografia toracică este insensibilă pentru detectarea RB-ILD și este adesea normală. Uneori se pot observa îngroșarea peretelui bronșic sau

opacităţi reticulare (eFig. 63-14). Radiografiile toracice ale DIP (eFig. 63-15) sunt nespecifice şi de obicei evidenţiază opacităţi bilaterale de sticlă şlefuită. Predomină afectarea câmpului pulmonar mediu şi inferior cu volume pulmonare normale.38'39'255 Bronhogramele aeriene pot fi găsite atunci când acest proces înconjoară căile respiratorii. Modelul de fagure este rar.

Scanare tomografie computerizată. Caracteristicile cheie ale HRCT ale RB-ILD includ îngroşarea peretelui bronşic central proximal faţă de bronhiile segmentare, îngroşarea peretelui bronşic periferic distal faţă de bronhiile segmentare, nodulii centrilobulari (eFig. 63-16) şi zone cu opacitate de sticlă şlefuită253'262'263 (Fig. 63-29). Opacificările din sticlă şlefuită pot fi difuze sau neregulate, fără predominanţă bazală sau periferică.253'263'264 Anormalitatea predominantă în DIP (eFig. 63-17) este atenuarea bilaterală, moderat simetrică, periferică şi predominant bazală. Chisturi minuscule cu pereţi subţiri (eFig. 63-18) sunt observate în opacităţile sticlei şlefuite în 30% până la 60% din cazuri.265-267 Rareori se găseşte un model de tip fagure.38'263'265'267.

Există ocazional suprapunere în apariţii între RB-ILD şi DIP, deşi atenuarea din sticlă şlefuită a DIP este de obicei mai extinsă, iar nodulii sunt rari sau absenţi.268

Lavaj bronhoalveolar

Lichidul BAL la pacienţii cu RB-ILD/DIP se caracterizează prin creşteri uşoare până la moderate ale numărului total de celule, eozinofilie moderată până la marcată (o caracteristică care, în absenţa biopsiei, ar putea ridica în considerare pneumonia eozinofilă cronică) şi neutrofilie moderată.265,268.

Teste ale funcţiei pulmonare

Testarea funcţiei pulmonare poate fi normală, dar arată de obicei o restricţie uşoară până la moderată, capacitate de difuzie normală sau uşor redusă şi hipoxemie uşoară.38'39'268 Un model mixt obstructiv-restrictiv este frecvent, deşi poate exista o creştere izolată a volumului rezidual.

Caracteristici patologice

Caracteristica cardinală a RB-ILD este acumularea de macrofage alveolare în bronhiole, inclusiv bronhiolele terminale şi respiratorii, extinzându-se variabil în canalele alveolare şi alveole. câmpuri care arată doar modificări de tip RB-ILD şi altele tipice pentru DIP. Această observaţie histologică susţine asocierea strânsă dintre RB-ILD şi DIP. Macrofagele se caracterizează prin citoplasmă eozinofilă sticloasă, de obicei cu pigmentare maronie şi fin granulată (reprezentând constituenţii fumului de ţigară).32,254,268,269 Există adesea un infiltrat de celule inflamatorii cronice în pereţii bronşiolari şi alveolari din jur. Modificările sunt neregulate la mărire mică şi au o distribuţie distinct bronhiolocentrică, fără implicarea difuză asociată şi pneumonia interstiţială necesară pentru diagnosticul de DIP (fig. 63-30).254

Bedrossian şi colegii270 au inventat termenul de reacţie asemănătoare DIP pentru a identifica acumularea proeminentă de macrofage intra-alveolare în jurul leziunilor pulmonare care ocupă spaţiu. Această reacţie asemănătoare DIP poate fi observată într-o serie de alte procese, inclusiv histiocitoză pulmonară cu celule Langerhans, reacţii la medicamente (de exemplu, amiodarona), hemoragie alveolară cronică, pneumonie eozinofilă, pneumoconioze (de exemplu, talcoză, boala metalelor dure, azbestoză), pneumonii obstructive şi pneumonii obstructive18,27, în aceste cazuri de pneumonie lipoidă. cu toate acestea, reacţia asemănătoare DIP este de obicei focală, fără implicarea uniformă a parenchimului pulmonar observată în cazurile reale de RB-ILD/DIP.

După cum sa menţionat, semnul histologic al DIP este umplerea uniformă a spaţiilor alveolare de către grupuri coezive de numeroase macrofage alveolare pigmentate, inclusiv celule multinucleate ocazionale, eozinofile şi limfocite. Hiperplazia limfoidă peribronhiolară este observată în majoritatea cazurilor (Fig. 63-31).254,271.

Majoritatea cazurilor de DIP arată o diferenţă în gradul de modificare patologică de la un lobul la altul într-un anumit specimen de biopsie. De obicei, se observă un anumit grad de distrugere arhitecturală. Akira şi colegii267 au subliniat prezenţa canalelor alveolare dilatate şi a bronhiolelor şi/sau a chisturilor pulmonare, care corespundeau spaţiilor chistice pe HRCT265.

Cursul clinic şi rezultatul

Deoarece nu a existat un studiu longitudinal pe un grup mare de subiecţi, cursul clinic şi prognosticul pacienţilor cu RB-ILD sunt necunoscute. Majoritatea studiilor sugerează un răspuns favorabil la renunţarea la fumat şi la utilizarea corticosteroizilor, cu îmbunătăţirea documentată a funcţiei pulmonare şi a radiografiilor toracice269; au fost raportate puţine decese secundare bolii pulmonare progresive.39

Pacienţii cu stadiul DIP al acestui proces au, de asemenea, un prognostic bun. Carrington şi asociaţii261 au raportat o mortalitate de 28% după o supravieţuire medie de 12 ani. Alte studii au arătat rezultate similare, dar este necesar un studiu suplimentar asupra unui număr mai mare de subiecţi.38,263,267,269 Într-un alt studiu, ameliorarea simptomatică (adică îmbunătăţirea tusei, dispneei sau ambele) cu tratamentul cu prednison a fost observată la 24% dintre pacienţii cu DIP şi 55% dintre pacienţii cu RB-ILD, ca o ameliorare obiectivă a tratamentului pulmonar cu dovada obiectivă38. măsurători ale funcţiei sau opacităţi parenchimatoase observate pe radiografia toracică sau scanările CT, a fost observată la 33% dintre pacienţii cu DIP şi 64% dintre pacienţii cu RB-ILD.38 Din păcate, aceste răspunsuri pozitive au avut tendinţa de a fi tranzitorii la jumătate dintre pacienţii cu reducerea progresivă şi întreruperea tratamentului cu prednison. Pacienţii pot regresa înapoi la starea iniţială chiar şi în absenţa fumatului.38

Cu toate acestea, deoarece fumatul joacă un rol major în patogeneză, renunţarea la fumat este întotdeauna indicată la aceşti pacienţi. Într-un studiu recent, atât simptomele clinice,

cât şi Dlco s-au îmbunătăţit semnificativ după renunţarea la fumat, la fel ca opacităţile din sticlă şlefuită şi nodulii centrilobulari observaţi la examenul HRCT iniţial.272 Corticosteroizi

Pneumonie interstiţială acută

AIP este o formă rară, fulminantă de leziune pulmonară, care se prezintă în mod acut (de la zile la săptămâni de la debutul simptomelor), de obicei la un individ anterior sănătos.273-275 AIP reprezintă probabil un subgrup de cazuri de sindrom de detresă respiratorie acută idiopatică şi este ceea ce Hamman şi Rich276 au descris şi au numit „fibroză interstiţială acută difuză şi fibroză7863".

Caracteristici clinice

Majoritatea pacienţilor au peste 40 de ani (vârsta medie, 50 de ani; intervalul, 7 până la 83 de ani).273,274 Bărbaţii şi femeile sunt afectaţi în mod egal, iar fumatul nu pare să crească riscul de dezvoltare a AIP. O boală prodromală, care durează de obicei cu 7 până la 14 zile înainte de prezentare, este frecventă. Semnele şi simptomele clinice includ febră, tuse şi dificultăţi de respiraţie. Studiile de rutină de laborator sunt nespecifice şi, în general, nu sunt utile.

Studii imagistice toracice

Radiografia toracică. Opacificarea difuză, bilaterală, a spaţiului aerian este observată pe radiografia toracică (eFig. 63-19).277-279.

Scanare tomografie computerizată. Caracteristicile tipice ale HRCT ale AIP sunt zone bilaterale, multifocale sau difuze de opacitate şi consolidare din sticlă şlefuită, de obicei fără revărsat pleural (eFig. 63-20).50,51,60,277 Poate fi observată o distribuţie predominant subpleurală. Aceste constatări radiografice sunt similare cu cele observate în sindromul de detresă respiratorie acută; totuşi, pacienţii cu AIP sunt mai susceptibili de a avea o distribuţie simetrică, bilaterală, cu o predominanţă a lobului inferior.280 În faza incipientă a AIP, opacităţile de sticlă şlefuită şi zonele mai puţin extinse de consolidare sunt modelul CT dominant, reflectând prezenţa edemului septal alveolar şi a membranelor hialine. bronşiectazii, opacităţi reticulare şi distorsiuni arhitecturale.281 În această fază pot fi prezente şi consolidări rezultate din fibroza intra-alveolară. Fagure uşoară, care implică de obicei mai puţin de 10% din plămân, poate fi observată pe CT.277

Teste ale funcţiei pulmonare

Majoritatea pacienţilor au hipoxemie moderată până la severă şi dezvoltă insuficienţă respiratorie.273-275

Caracteristici patologice

O biopsie pulmonară chirurgicală este necesară pentru a confirma diagnosticul de AIP.32,254,273 Modelul histopatologic observat în AIP este DAD, care poate fi clasificat într-

o fază exsudativă precoce, o fază de organizare şi o fază cronică, în funcţie de momentul biopsiei în raport cu leziunea pulmonară. DAD se dezvoltă după o leziune acută a membranelor bazale capilare alveolare.273,275 DAD este frecvent şi de asemenea observat la pacienţii imunodeprimaţi care au primit medicamente citotoxice sau care au dezvoltat pneumonii infecţioase difuze, precum şi într-o serie de alte situaţii.282-284.

Figura 63-32 Fotomicrografia pneumoniei interstiţiale acute arată leziuni alveolare difuze. Observaţi membranele hialine (săgeţi) din spaţiile alveolare şi edem şi infiltrarea celulelor inflamatorii a peretelui alveolar. (Mărire originală x10.)

După leziunea endotelial-epitelială, există o scurgere a proteinelor serice şi a celulelor roşii din sânge în spaţiile alveolare. Epiteliul alveolar devine necrotic şi este desprins, iar interstiţiul devine edematos. Membranele hialine, recunoscute ca resturi eozinofile şi constând din celule epiteliale necrotice, proteine şi fibrină, se formează în spaţiile alveolare (Fig. 63-32). În stadiul reparator sau organizator al DAD, există proliferarea şi hiperplazia celulelor epiteliale alveolare de tip II, prezentând adesea mărirea nucleară şi nucleoli proeminenţi. Proliferarea extensivă a fibroblastelor este o constatare dominantă în faza de organizare; fibroblastele proliferante şi miofibroblastele într-o matrice bazofilă mixoidă pot fi observate în septurile alveolare sau în alveole (semănând cu pneumonia organizatoare).254 Trombi de fibrină sunt adesea prezenţi. În unele cazuri, aceste modificări patologice se pot rezolva, dar în altele, poate din cauza leziunii parenchimatoase prelungite sau repetate, rezultă fibroză ireversibilă şi plămâni de tip fagure.

Cursul clinic şi rezultatul

Tratamentul este în mare măsură de susţinere şi constă în ventilaţie mecanică şi suplimentare cu oxigen.273,274,279,282 Corticosteroizii par a fi eficienţi în faza incipientă a bolii. Conform celor mai multe studii, mortalitatea din cauza AIP pare a fi ridicată (>50%), majoritatea pacienţilor decedând în decurs de 3 luni de la prezentare.273-275,279 Majoritatea supravieţuitorilor AIP au prezentat recidive şi ILD cronice, progresive.279 Cu toate acestea, o mortalitate spitalicească mai scăzută (12,5%), fără nicio dovadă de boală recurentă sau progresivă285 a fost, de asemenea, descrisă.

PNEUMONIA ORGANIZATORĂ CRIPTOGENĂ

Pneumonia organizatorică (OP) poate fi criptogenă (adică, COP) sau poate rezulta din diferite forme de leziuni pulmonare (de exemplu, postinfecţioasă, legată de medicamente, asociată cu boala ţesutului conjunctiv, posttransplant, pneumonită de hipersensibilitate, radiaţii sau aspiraţie de particule). COP este un sindrom clinico-patologic specific caracterizat printr-o boală „asemănătoare pneumoniei", cu proliferarea excesivă a ţesutului de granulaţie în interiorul spaţiilor alveolare asociată cu inflamaţie cronică în alveolele înconjurătoare.32,33,40 Procesul patologic poate implica şi căile respiratorii mici (bronşiolită

obliterantă cu organizare de tabelă)63-7. 63-8). Nu există diferenţe majore în ceea ce priveşte caracteristicile clinice ale COP şi OP secundar. Diagnosticul de COP este rezervat OP izolat la pacienţii fără o boală asociată identificabilă. Termenul BOOP idiopatic a inclus în mod istoric COP, dar nu mai este recomandat pentru această afecţiune idiopatică.32

Caracteristici clinice

Incidenţa COP este similară atât la bărbaţi, cât şi la femei.287 Vârsta medie la prezentare este de aproximativ 50 până la 55 de ani (interval, 21 până la 80 de ani). Pacienţii cu COP sunt adesea specifici cu privire la momentul debutului bolii lor. Acest lucru se datorează faptului că debutul bolii este recent (de obicei < 2 luni) şi este adesea dramatic, cu dezvoltarea unei boli asemănătoare gripei caracterizată prin tuse, dispnee ușoară, febră, stare de rău, oboseală şi scădere în greutate. Examenul fizic dezvăluie de obicei trosnituri focale rare, dar poate fi aproape normal. Bâtul cu degetele este rar.

Studiile de rutină de laborator sunt nespecifice. O leucocitoză fără creştere a eozinofilelor este observată la aproximativ jumătate dintre pacienţi. Viteza iniţială de sedimentare a eritrocitelor este frecvent crescută la pacienţii cu COP.

Studii imagistice toracice

Radiografia toracică. Manifestările radiografice sunt distinctive, incluzând, de obicei, consolidări neregulate unilaterale sau bilaterale care seamănă cu opacităţile pneumonice în prezenţa volumelor pulmonare normale (eFig. 63-21).50,289 O distribuţie periferică a opacităţilor, similară cu cea considerată a fi „practic patognomonică" pentru pneumonia cronică eozinofilă, este în mod obişnuit semonia eozinofilă cronică, C2902. Opacităţile interstiţiale neregulate liniare sau nodulare sunt rareori prezente ca singura manifestare radiografică (eFig. 63-22).292 Faguretul este rară şi este văzută doar ca o manifestare tardivă la puţinii pacienţi cu boală progresivă. Alte anomalii radiografice, cum ar fi revărsatul pleural, îngroşarea pleurală, hiperinflaţia şi cavităţile, sunt mai puţin frecvente.

Scanare tomografie computerizată. Scanările CT ale plămânului relevă consolidarea neregulată a spaţiului aerian, mici opacităţi nodulare şi îngroşarea şi dilatarea peretelui bronşic, cel mai frecvent la periferia plămânului şi adesea în zonele inferioare ale plămânilor Ae55,289,290,292 (Fig. 63-33, Video 63-2). Frecvent, rezultatele CT sunt mult mai extinse decât se aşteaptă prin revizuirea radiografiei toracice. Aceste opacităţi tind să migreze şi să scadă în dimensiune, chiar şi fără tratament (eFig. 63-23). Constatarea CT a consolidării este asociată cu rezoluţia parţială sau completă, în timp ce opacităţile reticulare sunt asociate cu o boală persistentă sau progresivă (eFig. 63-24).293 Uneori, COP prezintă constatări unice, cum ar fi semnul halo inversat (eFig. 63-25), care este definit ca opacitate centrală a sticlă-sticlă înconjurată de un inel de aer mai dens şi de consolidare a spaţiului semilunar. Acest semn este observat la aproximativ 20% dintre pacienţii cu COP.294 Prezenţa ganglionilor măriţi este mai puţin frecventă în COP decât în celelalte IIP.295

OP focală a fost descrisă ca o formă discretă de COP şi se prezintă ca o leziune focală izolată la imagistica toracică.296-298 Mulţi dintre aceşti pacienţi sunt asimptomatici,

Figura 63-33 Pneumonie organizatoare criptogenă. CT axial evidenţiază zone de consolidare periferică (săgeţi) şi peribronşică (vârfurile săgeţilor). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

iar leziunea este descoperită prin radiografie toracică sau CT. Poate fi suspectat a fi un presupus cancer pulmonar, deoarece majoritatea pacienţilor au un istoric de fumat şi sunt de vârstă mijlocie sau mai în vârstă.298

Teste ale funcţiei pulmonare

Funcţia pulmonară este de obicei afectată, defectul restrictiv fiind cel mai frecvent, deşi un defect obstructiv (raport VEMS/FVC < 70%) se găseşte la aproape o cincime dintre subiecţii cu COP, mai ales la fumătorii actuali sau foştii.287,299 Anomaliile schimbului de gaze sunt extrem de frecvente, cu hipoxemie arterială în repaus şi efort. Dlco este redus (<80% din estimat) la trei sferturi dintre pacienţi.

Lavaj bronhoalveolar

O creştere a limfocitelor (20% până la 40%), neutrofilelor (10%) şi eozinofilelor (5%), cu un nivel de limfocite mai mare decât cel al eozinofilelor, este modelul cel mai frecvent la numărul diferenţial de celule.287 Limfocitele BAL sunt activate şi raportul CD4/CD8 este de obicei scăzut. De asemenea, poate fi observată o creştere a celulelor plasmatice şi/sau a mastocitelor.

Caracteristici patologice

Diagnosticul de COP depinde atât de contextul clinic, cât şi de descoperirea caracteristicilor patologice caracteristice. Mugurii fibroblastici intraluminali, numiţi şi corpi Masson, observaţi în bronhiolele respiratorii, canalele alveolare şi alveolele sunt caracteristica cea mai proeminentă.32.250.300 Alte caracteristici patologice includ celulele spumoase în spaţiile alveolare, hiperplazia proeminentă a celulelor de tip II, infiltratele interstiţiale şi exudatele fibrinose.

OP este recunoscută prin apariţia în căile respiratorii mici a colecţiilor intraluminale de fibroblaste şi miofibroblaste proliferante într-o matrice bogată în mucopolizaharide. Este cel mai proeminent în canalele alveolare, dar se extinde distal până la lumina alveolară şi proximal până la bronhiole (Fig. 63-34). Aceşti corpi Masson se pot extinde, de asemenea, de la o alveolă la alta prin porii interalveolari, dând un „model fluture” caracteristic.287 OP poate prezenta, de asemenea, un infiltrat limfoplasmocitar interstiţial şi hiperplazie a celulelor epiteliale de tip II. Procesul de organizare, care se poate extinde în bronhiole,

produce o bronșiolită obliterantă polipoidă intraluminală (Fig. 63-35). OP reprezintă un răspuns reparator comun la vătămarea observată în a

Figura 63-34 Fotomicrografia indică organizarea pneumoniei. Țesutul conjunctiv imatur și fibroblastele proliferante care apar albastru/verde (colorare pentacrom) (numite și corpi Masson) sunt prezente în canalele alveolare și spațiile alveolare și există un infiltrat interstițial format din celule mononucleare. (Mărire originală x40.)

Figura 63-35 Fotomicrografia pneumoniei organizatoare. Există un polip inflamator tipic care se extinde în lumenul unei bronhiole terminale (săgeți). (Mărire originală x40.)

varietate de ILD, pneumonii infecțioase și multe alte procese. Dacă vătămarea nu răspunde la tratament, poate rezulta progresia către fibroză ireversibilă și un plămân în fagure.

Cursul clinic și rezultatul

Terapia cu corticosteroizi are ca rezultat o recuperare completă clinică, radiologică (eFig. 63-26) și fiziologică la două treimi dintre pacienți.287 O treime demonstrează boală recurentă sau persistentă. OP secundară (de exemplu, OP asociată cu boli ale țesutului conjunctiv), este mai puțin probabil să răspundă la corticosteroizi. În general, îmbunătățirea clinică este rapidă, în câteva zile sau câteva săptămâni. Ocazional, recuperarea este destul de dramatică. Pacienții pot recidivă atunci când corticosteroizii sunt retrageți, de obicei în decurs de 1 până la 3 luni. Majoritatea pacienților recidivați se vor îmbunătăți atunci când sunt tratați cu corticosteroizi.301 S-a sugerat că COP poate răspunde și la terapia cu macrolide, dar studiile sunt puține.302 Câțiva pacienți se pot ameliora spontan în decurs de 3 până la 6 luni. această boală, dar cei predispuși să dezvolte o evoluție rapidă

Tabelul 63-10 Boli asociate cu pneumonita interstițială limfocitară

BOALA AUTOIMUNA

sindromul Sjogren

Ciroza biliară primară

Miastenia gravis

Tiroidita Hashimoto

Anemia pernicioasă

Anemia hemolitică autoimună

Lupus eritematos sistemic

BOALA CU DISPROTEINEMIE

Hipogamaglobulinemie

Gammopatie policlonală

INFECȚII

Virusul imunodeficienței umane

Virusul Epstein-Barr

HTLV-1

Pneumonie cu legionella

Tuberculoză

DIVERSE

Sprue celiacă

Difenilhidantoină

Transplant alogenic de celule stem hematopoietice

Deficit de proteină C surfactant

HTLV-1, virusul limfotrofic al celulelor T umane de tip 1.

Adaptat după Cosgrove GP, Fessler MB, Schwarz MI: Lymphoplasmacytic infiltrations of the pulmonar. În Schwarz MI, King TE Jr, editori: Interstitial pulmonar diseases, ed 4. Hamilton, Ontario, Canada, 2003, BC Decker, p. 827.

forma fatală de OP au un curs clinic similar cu AIP.305 La astfel de pacienți, diagnosticul este de obicei întârziat sau omis.

Majoritatea cazurilor de OP focală sunt criptogenice, nu reapar după rezecția chirurgicală și nu necesită terapie cu corticosteroizi.298,306,307.

LIMFOCITIC IDIOPATIC

Pneumonie interstițială

LIP este un model patologic neobișnuit, caracterizat prin prezența unor foițe monotone de infiltrare limfocitară în interstițiul pulmonar308-310. boli vasculare de colagen (în special sindromul Sjogren); disproteinemie; reacții la medicamente; pneumonită de hipersensibilitate; sindroame de imunodeficiență (de exemplu, HIV, imunodeficiență variabilă combinată); și transplantul de celule stem hematopoietice. Modelul LIP este mult mai frecvent ca o boală secundară în asociere cu tulburări sistemice și majoritatea rapoartelor anterioare despre LIP au inclus astfel de cazuri (Tabelul 63-10).311-314.

Caracteristici clinice

Pacienții prezintă cel mai frecvent dispnee progresivă și tuse, deși pot avea, de asemenea, scădere în greutate, dureri pleuritice, artralgii și febră.308-310 Crestăturile bibasilare sunt prezente la auscultația toracică la majoritatea pacienților. Clubbing-ul digital este de obicei absent și cianoza este o constatare fizică rară. Pot fi prezente constatări extrapulmonare legate de procesul bolii de bază.

Studii imagistice toracice

Radiografia toracică. Radiografia toracică este nespecifică, opacitățile reticulare (eFig. 63-2 7) fiind cea mai frecventă anomalie. Un model mixt alveolar-interstițial apare pe măsură ce boala progresează din cauza coalescenței opacităților. Chisturile, fagurele și hipertensiunea pulmonară sunt, de asemenea, manifestări tardive.315 Revărsările pleurale sunt rare și sugerează un limfom complicat.

Scanare tomografie computerizată. Principalele anomalii parenchimatoase la scanarea CT inițială au constat în atenuarea sticlă (eFig. 63-28), îngroșarea septurilor interlobulare, noduli centrilobulari (eFig. 63-29), chisturi perivasculare cu pereți subțiri și consolidarea spațiului aerian (vezi eFig. 63-28-3 (Fig. 63-28-3 (Fig. 63-29)). Spre deosebire de modificările chistice pulmonare subpleurale, inferioare ale UIP, chisturile LIP se află de obicei în parenchimul pulmonar în zonele medii ale plămânilor și, probabil, rezultă din captarea aerului din cauza infiltrației celulare peribronhiolare.313-315 Chisturile pot fi observate la până la 80% dintre pacienți și măsoară de obicei mai puțin de 3 cm la număr. La CT de urmărire, majoritatea pacienților se îmbunătățesc, deși câțiva prezintă o extindere crescută a bolii (eFig. 63-30). Cu excepția chisturilor, opacitățile parenchimatoase sunt reversibile.314 La câțiva pacienți se dezvoltă chisturi noi; acestea se dezvoltă în principal în zonele cu noduli centrilobulari pe CT inițial. Fagure de miere a fost observată la CT de urmărire la mai mulți pacienți în zone de consolidare anterioară a spațiului aerian pe CT inițial.314

Teste ale funcției pulmonare

Un defect restrictiv care include scăderea FVC, creșterea FEV1/FVC și reducerea TLC este frecvent observată și este adesea asociată cu o reducere a Dlco și a hipoxemiei arteriale.308-310.

Lavaj bronhoalveolar

O limfocitoză izbitoare a celulelor T este observată pe BAL.309

Caracteristici patologice

Biopsia pulmonară chirurgicală este în general necesară pentru diagnostic. Infiltraţia limfocitară este de obicei extinsă şi severă, implicând septurile alveolare şi interstiţiul peribronhiolar şi perivascular32,33,308 (Fig. 63-37). Foliculii limfoizi reactivi sunt adesea prezenţi şi distribuiţi de-a lungul regiunilor peribronhiolare. Limfocitele sunt politipice (se pot găsi atât celule B, cât şi T), diferenţiandu-le de infiltratele limfocitare monotipice caracteristice limfomului pulmonar. Numărul de plasmocite şi macrofage este de asemenea crescut în aceste infiltrate.

LIP se distinge de DIP şi NSIP prin densitatea marcată a infiltratului limfoid la primul, deşi nu există criterii precise.32,33,308 Alte caracteristici includ acumularea interstiţială de macrofage, granuloame necazeizante, depozite de amiloid perivascular şi centri limfoizi germinali.

Cursul clinic şi rezultatul

Cursul clinic al LIP idiopatică este necunoscut. În cazurile în care LIP este asociată cu o altă boală, boala de bază determină în mare măsură rezultatul. În multe raportări de cazuri, ameliorarea marcată sau rezoluţia completă a urmat terapiei cu corticosteroizi.309-311 Cu toate acestea, pacienţii pot progresa la fibroză pulmonară, cor pulmonar şi deces în ciuda terapiei. Infecţia este o complicaţie frecventă, în special la cei cu o disproteinemie asociată.309-312 Progresia către limfom pulmonar sau sistemic pare a fi rară şi este probabil ca, la acest grup de pacienţi, limfomul malign să fi fost prezent încă de la început.310,312,316,317.

FIBROELASTOZA PLEUROPARENCHIMALA IDIOPATICA

Fibroelastoza pleuroparenchimală idiopatică este o altă formă rară de IIP şi se caracterizează printr-un proces fibrotic care implică pleura şi parenchimul subiacent cu o distribuţie predominant a lobului superior.318-320 Pacienţii cu fibroelastoză pleeuroparenchimatoasă idiopatică prezintă dispnee de efort cu sau fără tuse. Un istoric de infecţii repetate ale tractului respirator inferior poate fi declanşat la unii dintre aceşti pacienţi.320

Caracteristicile CT constau în îngroşarea pleeuroparenchimală bilaterală neregulată rezultată din procesul fibrotic şi este mai proeminentă în zonele superioare şi mijlocii (eFig. 63-31).318,320,321 Caracteristicile histopatologice includ fibroza intra-alveolară cu elastoză septală.318-320.

Majoritatea pacienţilor cu fibroelastoză pleuroparenchimală idiopatică prezintă progresia bolii. Într-un raport al lui Reddy şi colegii,320, 5 din 10 pacienţi au murit în decurs de 2 ani

de la diagnostic. Tratamentul cu prednison chiar şi cu terapie imunosupresoare suplimentară nu pare să aibă un efect benefic.

Puncte cheie

Bolile pulmonare interstiţiale includ boli inflamatorii şi fibrotice care perturbă în cele din urmă interfaţa alveolar-capilară, ducând la hipoxemie.

Bolile pulmonare interstiţiale apar în multe situaţii clinice diverse, inclusiv boala ţesutului conjunctiv; expuneri profesionale, de mediu şi de droguri; şi tulburări pulmonare primare.

La unii pacienţi, corelarea contextului clinic (anamneza şi examenul detaliat împreună cu rezultatele de laborator relevante) şi caracteristicile radiologice pot stabili diagnosticul probabil.

În cele din urmă, examinarea histopatologică a ţesutului pulmonar (mai des prin biopsie pulmonară chirurgicală decât biopsie bronhoscopică) poate fi necesară pentru a confirma un diagnostic specific în boala pulmonară interstiţială.

Pneumoniile interstiţiale idiopatice sunt un subgrup de boli pulmonare interstiţiale cu etiologie necunoscută şi sunt asociate cu caracteristici radiologice variabile, răspuns la terapie şi curs clinic.

Fibroza pulmonară idiopatică este cea mai frecventă dintre bolile pulmonare interstiţiale şi este progresivă, ireversibilă şi de obicei fatală, o parte din aceste decese atribuite fenomenului de „exacerbare acută".

Administraţia Federală a Medicamentelor din SUA a aprobat pirfenidonă şi nintedanib pentru tratamentul fibrozei pulmonare idiopatice.

Pneumonia interstiţială nespecifică (NSIP) este caracterizată prin infiltrate celulare difuze, omogene temporal şi geografic (NSIP celular) sau fibroză (NSIP fibrotică). NSIP este adesea asociat cu boli vasculare de colagen, boli induse de medicamente şi pneumonită de hipersensibilitate, printre altele. În general, pacienţii cu NSIP (în special NSIP celular) se descurcă mai bine decât cei cu fibroză pulmonară idiopatică.

■ Boala pulmonară interstiţială asociată bronşiolitei respiratorii şi pneumonia interstiţială descuamativă sunt legate de fumat la majoritatea pacienţilor.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Societatea Americană Toracică/Societatea Europeană de Respiraţie Clasificarea Internaţională Multidisciplinară de Consens a Pneumoniilor Interstiţiale Idiopatice: Această declaraţie comună a Societăţii Americane de Torac (ATS) şi a Societăţii Europene de Respiraţie (ERS) a fost adoptată de consiliul de administraţie al ATS, iunie 2001 şi de Comitetul executiv ERS, iunie 2001. 2002.

O declarație oficială a Societății Toracice Americane/Societatea Europeană de Respirație: Actualizare a clasificării internaționale multidisciplinare a pneumoniilor interstițiale idiopatice. Am J Respir Crit Care Med 188:733-748, 2013.

Collard HR, Moore BB, Flaherty KR și colab.: Exacerbații acute ale fibrozei pulmonare idiopatice. Am J Respir Crit Care Med 176:636-643, 2007.

Cordier JF: Pneumonie organizatoare criptogenă. [vezi comentariul]. Eur Respir J 28:422-446, 2006.

Jones KD, Urisman A: Abordarea histopatologică a biopsiei pulmonare chirurgicale în boala pulmonară interstițială. Clin Chest Med 33:2 7-40, 2012.

King TE Jr, Pardo A, Selman M: Fibroza pulmonară idiopatică. Lancet 378:1949-1961, 2011.

Larsen BT, Colby TV: Actualizare pentru patologi despre pneumoniile interstițiale idiopatice. Arch Pathol Lab Med 136:1234-1241, 2012.

Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, et al: Un ghid oficial de practică clinică a Societății Toracice Americane: utilitatea clinică a analizei celulare lavaj bronhoalveolar în boala pulmonară interstițială. Am J Respir Crit Care Med 185:1004-1014, 2012.

Mukhopadhyay S, Parambil JG: Pneumonie interstițială acută (AIP): relație cu sindromul Hamman-Rich, afectarea alveolară difuză (DAD) și sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS). Semin Respir Crit Care Med 33:476-485, 2012.

Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al: O declarație oficială ATS/ERS/JRS/ALAT: fibroza pulmonară idiopatică: linii directoare bazate pe dovezi pentru diagnostic și management. Am J Respir Crit Care Med 183:788-824,

2011.

Silva CIS, Muller NL: Pneumonii interstițiale idiopatice. J Thorac Imaging 24:260-273, 2009.

Tian X, Yi ES, Ryu JH: Pneumonie interstițială limfocitară și alte tulburări limfoide benigne. Semin Respir Crit Care Med 33(5):450-461,

2012.

Travis WD, Hunninghake G, King TE Jr, și colab: Pneumonie interstițială nespecifică idiopatică: raport al unui proiect al Societății Toracice Americane. Am J Respir Crit Care Med 177:1338-1347, 2008.

Vassallo R, Ryu JH: Boli pulmonare interstițiale legate de fumat. Clin Chest Med 33:165-178, 2012.

eFIGURE GALERIE DE IMAGINI

eFigura 63-1 CT a pneumoniei interstiţiale uzuale „precoce”/fibroză pulmonară idiopatică. CT toracic axial prin bazele pulmonare evidenţiază reticulare subpleurală şi distorsiuni arhitecturale cu zone de bronşiectazie de tracţiune, dar nu se vizualizează o formare discretă de fagure. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 63-3 Valoarea CT coronală pentru demonstrarea distribuţiei bazale a constatărilor pulmonare în pneumonia interstiţială/fibroza pulmonară idiopatică. CT toracic coronal evidenţiază reticulaţie subpleurală şi formare bazală predominantă. Această imagine unică surprinde natura predominantă bazală a constatărilor CT de înaltă rezoluţie (HRCT) la pacienţii cu fibroză pulmonară idiopatică. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 63-2 CT a FPI avansat. CT toracic axial prin bazele pulmonare evidenţiază formarea extensivă bazală şi subpleurală. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 63-4 Fagure de miere pe HRCT în pneumonia interstiţială obişnuită/fibroza pulmonară idiopatică. CT toracic axial predispus prin bazele pulmonare arată modificarea chistică subpleurală extinsă, în concordanţă cu plămânul de tip fagure. Observaţi cum

pereţii chistului sunt vizibili, sunt uşor îngroşaţi (măsurând 1 până la 2 mm) şi împart pereţii unul cu celălalt. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 63-5 CT a fibrozei pulmonare combinate şi emfizemului. CT toracic axial prin plămânii superiori (A) şi bazele plămânilor (B) arată emfizem centrilobular (singure vârf) şi paraseptal (puncte de săgeată duble), cu reticulare predominantă bazală, distorsiune arhitecturală şi honeycombing (săgeată), acesta din urmă compatibil cu pneumonia pulmonară/ idiopatică fibroasă interstiţială. (Consultaţi videoclipul 63-1 pentru un alt exemplu de la un alt pacient.) (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 63-6 CT a pneumonitei cronice de hipersensibilitate. CT toracic axial efectuat prin plămânii medii (A) şi inferiori (B) şi bazele extreme (C) arată o relativă economisire bazală a anomaliilor pulmonare în comparaţie cu niveluri mai multe imagistice craniene, tipice pneumonitei de hipersensibilitate; această relativă economisire bazală este o caracteristică utilă pentru diferenţierea pneumoniei cu hipersensibilitate de fibroza pulmonară idiopatică. Alte caracteristici ale pneumonitei de hipersensibilitate sunt, de asemenea, evidente, inclusiv opacitatea sticlei şlefuite (un singur vârf de săgeată) şi zone de captare a aerului lobular (vârf de săgeată dublu), acestea din urmă compatibile cu obstrucţia mică a căilor respiratorii. Este prezentă distorsiunea arhitecturală, în concordanţă cu prezenţa fibrozei la acest pacient cu pneumonită cronică de hipersensibilitate. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 63-7 PET-CT a fibrozei pulmonare idiopatice. CT toracic axial (A) evidenţiază reticulaţie bazală, subpleurală, bronşiectazie de tracţiune şi urme de fagure reprezentând fibroza pulmonară idiopatică. Imaginea fuzionată din PET-CT (B) arată o utilizare crescută a trasorului în zonele de boală pulmonară fibrotică. Captarea trasorului anterior reprezintă activitatea cardiacă. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 63-8 CT şi PET-CT în fibroza pulmonară idiopatică cu carcinom pulmonar coincident. CT toracic axial (A) evidenţiază bronşiectazie bazală, subpleurală şi de tracţiune reprezentând fibroză pulmonară idiopatică. Este prezent un nodul subpleural (săgeata, A), reprezentând carcinomul pulmonar. Imaginea fuzionată din PET-CT (B) arată o utilizare crescută a trasorului în nodul (săgeata, B), precum şi o absorbţie slabă a trasorului în zonele de boală pulmonară fibrotică. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 63-9 Progresia fibrozei pe radiografia toracică în fibroza pulmonară idiopatică. Radiografii toracice în serie efectuate în 2004 (A), 2008

(B) şi 2012 (C) arată dezvoltarea progresivă a anomaliilor liniare şi reticulare predominând în plămânii medii şi inferiori, în concordanţă cu modificări fibrotice progresive la un pacient cu fibroză pulmonară idiopatică. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 63-10 Fagure de miere pe radiografia toracică în fibroza pulmonară idiopatică. Radiografiile toracice frontale (A) şi laterale (B) arată reticulare predominantă periferică şi opacităţi liniare în concordanţă cu modificări fibrotice la un pacient cu fibroză pulmonară idiopatică. Observaţi aspectul chistic cel mai bine observat în plămânii posteriori şi inferiori pe radiografia toracică laterală (B); aceste spaţii chistice reprezintă fagure de miere. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 63-11 Radiografia toracică şi CT a pneumoniei interstiţiale accelerate în fibroza pulmonară idiopatică. Radiografiile toracice frontale (A) şi laterale (B) arată anomalii reticulare multifocale bilaterale, cu modificări chistice cele mai evidente în bazele pulmonare posterioare şi inferioare pe radiografia laterală (B), în concordanţă cu modificări fibrotice la un pacient cu fibroză pulmonară idiopatică. În plus faţă de aceste constatări, sunt evidente zone mai răspândite de atenuare crescută, precum şi un aspect nodular generalizat. Imaginile CT toracice axiale în plămânii superiori (C), mijlocii (D) şi inferiori (E), precum şi bazele pulmonare extreme (F), arată modificări fibrotice predominante periferice în concordanţă cu fibroza pulmonară idiopatică. Cu toate acestea, zone extinse de opacitate de sticlă sunt evidente, în special în plămânii medii stângi (D) şi inferiori (E) şi sunt în concordanţă cu un model de leziune pulmonară acută şi nu cu fibroză. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 63-15 Radiografia toracică a pneumoniei interstiţiale descuamative. Radiografia toracică frontală arată anomalii multifocale, bilaterale, distribuite periferic liniare şi reticulare asociate cu consolidarea periferică a plămânului mediu stâng. Aspectul este nespecific. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 63-19 Radiografia toracică în pneumonia interstiţială acută. Radiografia toracică frontală arată consolidare extinsă, multifocală, bilaterală. Aspectul imagistic este nespecific şi poate fi cauzat de numeroase afecţiuni. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 63-20 CT a pneumoniei interstiţiale acute. Imaginile CT toracice axiale efectuate prin lobii superior (A), mediu (B şi C) şi inferior (D) arată zone extinse, bilaterale multifocale de îngroşare bronhovasculară, opacitate din sticlă şlefuită, reticulare şi zone de consolidare în formă de bandă (săgeată). Aspectul imagistic este nespecific şi poate fi cauzat de numeroase afecţiuni. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 63-21 Radiografia toracică a pneumoniei cu organizare criptogenă. Radiografia toracică frontală arată zone de consolidare multifocale, bilaterale, distribuite periferic (săgeţi). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 63-22 Aspectul reticular la radiografia toracică în pneumonia organizatorică criptogenă. Radiografia toracică frontală obţinută la prezentarea (A), 2 ani mai târziu după terapia cu corticosteroizi (B) şi 4 ani după prezentare şi după retragerea terapiei cu corticosteroizi (C), arată reticulare periferică şi îngroşare interstiţială la prezentarea (A) care regresează după terapia cu corticosteroizi (B). După întreruperea terapiei cu corticosteroizi, când pacientul a prezentat din nou simptome, reticulaţia şi îngroşarea interstiţială a recidivat. Vezi CT al aceluiaşi pacient în eFigura 63-24. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 63-23 CT a opacităţilor migratoare în pneumonia organizatoare criptogenă. CT toracic axial efectuat la prezentare (A), la 6 luni după prezentare (B), la 1 an după prezentare (C) şi după tratament cu corticosteroizi (D). Imaginea din prezentarea (A) realizată prin mijlocul plămânului arată o consolidare extinsă a plămânului stâng şi o consolidare uşoară a plămânului drept. La şase luni după prezentare (B), anomaliile plămânului stâng au regresat şi este prezentă o nouă opacitate a plămânului drept; observaţi modul în care opacităţile au migrat periferic în comparaţie cu (A). Imaginea realizată la 1 an după prezentare (C) arată că consolidarea plămânului drept a migrat într-o poziţie clar subpleurală. Imaginea realizată în urma terapiei cu corticosteroizi (D) arată rezoluţia completă a opacităţii pulmonare. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 63-24 Aspectul reticular pe CT în pneumonia organizatoare criptogenă. CT toracic axial efectuat prin mijlocul plămânului, obţinut la prezentare (A), 2 ani mai târziu după terapie cu corticosteroizi (B), şi 4 ani după prezentare şi după retragerea terapiei cu corticosteroizi (C), arată reticulare periferică şi îngroşare interstiţială la prezentarea (A) care regresează după terapia cu corticosteroizi (B). După întreruperea terapiei cu corticosteroizi, când pacientul a prezentat din nou simptome, reticulaţia şi îngroşarea interstiţială a recidivat. Vezi radiografie toracică a aceluiaşi pacient în eFigura 63-22. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 63-25 CT a semnului „aureola de sticlă şlefuită inversă" („atol") în pneumonia organizatorică. CT toracic axial efectuat prin mijlocul plămânului evidenţiază opacităţi bilaterale caracterizate prin consolidare periferică cu atenuare internă uşoară crescută, aceasta din urmă reprezentând opacitate de sticlă şlefuită. Una dintre opacităţi prezintă un inel complet de consolidare periferică (săgeţi), în timp ce alte opacităţi prezintă un inel parţial sau un aspect curbiliniu. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 63-26 CT a pneumoniei organizate după terapia cu corticosteroizi. CT toracic axial efectuat prin plămânii superiori (A), mijlocii (B) şi inferiori (C) la prezentare arată opacităţi reticulare bilaterale neregulate cu focare de consolidare în formă de bandă (săgeţi, A şi B) şi nodulare (săgeată, C), reprezentând focare de pneumonie organizatoare. Observaţi semnul din lobul inferior stâng „aureola de sticlă şlefuită inversă" („atol") (vârfurile de săgeată) (C). CT toracic axial efectuat prin plămânii superiori (D), mijlocii (E) şi inferiori (F) după terapia cu corticosteroizi arată rezoluţia focarelor de consolidare. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 63-27 Radiografia toracică a pneumoniei interstiţiale limfocitare. Radiografia toracică frontală arată anomalii liniare şi reticulare perihilare şi infrahilare bilaterale cu conservarea relativă a volumelor pulmonare. Aceste constatări sunt cel mai bine apreciate în imaginea de detaliu a lobului inferior drept. Aspectul imagistic este nespecific şi poate rezulta din numeroase etiologii. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 63-28 CT care arată opacitatea şi consolidarea din sticlă şlefuită în pneumonia interstiţială limfocitară. CT toracic axial efectuat prin lobii superiori evidenţiază zone neregulate, multifocale, bilaterale de opacitate şi consolidare din sticlă şlefuită (săgeţi). Aspectul imagistic este nespecific şi poate rezulta din numeroase etiologii, inclusiv infecţie, pneumonită de hipersensibilitate şi hemoragie, printre alte posibilităţi. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 63-30 CT care arată progresia chisturilor în pneumonia interstiţială limfocitară. CT toracic axial efectuat prin mijlocul plămânilor (A) arată numeroase chisturi, de dimensiuni variabile, cu pereţi subţiri. CT toracic axial efectuat la puţin mai puţin de 2 ani mai târziu (B) arată progresia mărimii şi numărului chistului. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 63-29 CT care arată noduli centrilobulari cu opacitate de sticlă şlefuită în pneumonia interstiţială limfocitară. CT toracic axial efectuat prin lobii inferiori evidenţiază îngroşare bronhovasculară bilaterală neregulată, precum şi noduli centrilobulari mici, cu opacitate de sticlă şlefuită (vârfuri de săgeată). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 63-31 CT a fibroelastozei pleuroparenchimatoase idiopatice. CT toracic axial efectuat prin lobii superiori (A şi B) şi plămânii medii (C) arată zone de consolidare bilaterale, subpleurale (săgeţi), asociate cu modificarea chistică şi bronşiolectazie. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

Referinţe

Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE: Epidemiologia bolilor pulmonare interstiţiale. Am J Respir Crit Care Med 150:967-972, 1994.

Demedts M, Wells AU, Anto JM şi colab: Boli pulmonare interstiţiale: o privire de ansamblu epidemiologică. Eur Respir J Supplement 32:s2-s16, 2001.

Schwartz M, King TE Jr: Interstitial pulmonar disease, ed 5, Shelton, CT, 2011, People's Medical Clearing House.

Raghu G: Rolul refluxului gastroesofagian în fibroza pulmonară idiopatică. Am J Med 115(Suppl 3A):S60-S64, 2003.

Barnes TW, Vassallo R, Tazelaar HD, et al: Diffuse bronchiolar disease due to chronic occulte aspiration. Mayo Clin Proc 81:172-176, 2006.

Lee JS, Ryu JH, Elicker BM, et al: Terapia de reflux gastroesofagian este asociată cu o supraviețuire mai lungă la pacienții cu fibroză pulmonară idiopatică. Am J Respir Crit Care Med 184:1390-1394, 2011.

Betancourt SL, Martinez-Jimenez S, Rossi SE și colab.: Pneumonia lipoidală: spectrul manifestărilor clinice și radiologice. AJR 194: 103-109, 2010.

Vassallo R, Ryu JH: Boli pulmonare interstițiale legate de fumat. Clin Chest Med 33:165-178, 2012.

Donaghy M, Rees AJ: Fumatul de țigară și hemoragia pulmonară în glomerulonefrita cauzată de autoanticorpi la membrana bazală glomerulară. Lancet 2:1390-1393, 1983.

Ziskind MM, Weill H, Buechner HA, Brown M: Recunoașterea modelelor radiologice distinctive în boala pulmonară difuză. Arch Intern Med 114:108-112, 1964.

Muller NL, Miller RR: Tomografia computerizată a bolii pulmonare infiltrative difuze cronice. Partea 1. Am Rev Respir Dis 142:1206-1215, 1990.

Muller NL, Miller RR: Tomografia computerizată a bolii pulmonare infiltrative difuze cronice. Partea 2. Am Rev Respir Dis 142:1440-1448, 1990.

Desai SR, Wells AU, Rubens MB și colab.: bronșiectazie de tracțiune în alveolita fibrozoasă criptogenă: caracteristici tomografice computerizate asociate și semnificație fiziologică. Eur Radiol 13:1801-1808,

2003.

Epler GR, McLoud TC, Gaensler EA și colab.: Radiografia toracică normală în boala pulmonară infiltrativă difuză cronică. N Engl J Med 298:934-939, 1978.

Hunninghake GW, Lynch DA, Galvin JR, et al: Constatările radiologice sunt puternic asociate cu un diagnostic patologic de pneumonie interstițială obișnuită. Cufăr 124:1215-1223, 2003.

Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al: O declarație oficială ATS/ERS/JRS/ALAT: fibroza pulmonară idiopatică: linii directoare bazate pe dovezi pentru diagnostic și management. Am J Respir Crit Care Med 183:788824, 2011.

Schurawitzki H, Stiglbauer R, Graninger W și colab.: Boala pulmonară interstițială în scleroza sistemică progresivă: CT de înaltă rezoluție versus radiografie. Radiology 176:755-759, 1990.

Harrison NK, Glanville AR, Strickland B şi colab.: Implicarea pulmonară în scleroza sistemică: detectarea modificărilor precoce prin scanare CT subţire, lavaj bronhoalveolar şi clearance-ul 99mTc-DTPA. Respir Med 83:403-414, 1989.

Lynch DA, Rose CS, Way D, King TE Jr: Pneumonită de hipersensibilitate: sensibilitatea CT de înaltă rezoluţie într-un studiu bazat pe populaţie. AJR Am J Roentgenol 159:469-472, 1992.

Hanley ME, King TE Jr, Schwarz MI, et al: Impactul fumatului asupra proprietăţilor mecanice ale plămânilor în fibroza pulmonară idiopatică şi sarcoidoza. Am Rev Respir Dis 144:1102-1106, 1991.

Xaubet A, Agusti C, Luburich P et al: Teste funcţionale pulmonare şi scanare CT în managementul fibrozei pulmonare idiopatice. Am J Respir Crit Care Med 158:431-436, 1998.

Greening AP, Hughes JM: Estimări în serie ale capacităţii de difuzare a monoxidului de carbon în hemoragia intrapulmonară. Clin Sci 60:507512, 1981.

King TE Jr, Tooze JA, Schwarz MI şi colab.: Predicţia supravieţuirii în fibroza pulmonară idiopatică: sistem de scor şi model de supravieţuire. Am J Respir Crit Care Med 164:1171-1181, 2001.

Rottoli P, Bargagli E: Lavajul bronhoalveolar este învechit în diagnosticul bolii pulmonare interstiţiale? Curr Opin Pulm Med 9:418-425,

2003.

Wells AU: Utilitatea clinică a lavajului bronhoalveolar în boala pulmonară parenchimatoasă difuză. Euro Respir Rev 19:237-241, 2010.

Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, et al: Un ghid oficial de practică clinică a Societăţii Toracice Americane: utilitatea clinică a analizei celulare lavaj bronhoalveolar în boala pulmonară interstiţială. Am J Respir Crit Care Med 185:1004-1014, 2012.

Comitetul de conducere al grupului de cooperare BAL: constituenţi de lavaj bronhoalveolar la indivizi sănătoşi, fibroză pulmonară idiopatică şi grupuri de comparaţie selectate. Am Rev Respir Dis 141:S169-S202, 1990.

Ohshimo S, Bonella F, Cui A şi colab.: Semnificaţia lavajului bronhoalveolar pentru diagnosticul fibrozei pulmonare idiopatice. Am J Respir Crit Care Med 179:1043-1047, 2009.

Sholl LM, Hornick JL, Pinkus JL şi colab: Analiza imunohistochimică a langerinei în histiocitoza celulelor langerhans şi bolile inflamatorii şi infecţioase pulmonare. Am J Surg Pathol 31:947-952,

2007.

Kawanami O, Basset F, Ferrans VJ şi colab.: Celulele pulmonare Langerhans la pacienţii cu tulburări pulmonare fibrotice. Lab Invest 44:227-233, 1981.

Bensard DD, McIntyre RC Jr, Waring BJ, Simon JS: Comparaţia dintre biopsia pulmonară video toracoscopică cu biopsia pulmonară deschisă în diagnosticul bolii pulmonare interstiţiale. Chest 103:765-770, 1993.

American Thoracic S, European Respiratory S: American Thoracic Society/European Respiratory Society Clasificarea internaţională multidisciplinară de consens a pneumoniilor interstiţiale idiopatice. Această declaraţie comună a Societăţii Americane de Torac (ATS) şi a Societăţii Europene de Respiraţie (ERS) a fost adoptată de consiliul de administraţie al ATS, iunie 2001 şi de Comitetul executiv ERS, iunie 2001. [Erratum apare în Am J Respir Crit Care Med 2002;166(3):426]. Am J Respir Crit Care Med 165:277-304,

2002.

Larsen BT, Colby TV: Actualizare pentru patologi despre pneumoniile interstiţiale idiopatice. Arch Pathol Lab Med 136:1234-1241, 2012.

Katzenstein AL, Myers JL: Pneumonia interstiţială nespecifică şi celelalte pneumonii interstiţiale idiopatice: criterii de clasificare şi diagnostic. Am J Surg Pathol 24:1-3, 2000.

Collard HR, King TE Jr: Demistificarea pneumoniei interstiţiale idiopatice. Arch Intern Med 163:17-29, 2003.

Katzenstein A-LA, Mukhopadhyay S, Myers JL: Diagnosticul pneumoniei interstiţiale obişnuite şi distincţia de alte boli pulmonare interstiţiale fibrozante. Hum Pathol 39:1275-1294, 2008.

Myers JL, Veal CF Jr, Shin MS, Katzenstein AL: Bronşiolita respiratorie care provoacă boală pulmonară interstiţială. Un studiu clinicopatologic pe şase cazuri. Am Rev Respir Dis 135:880-884, 1987.

Ryu JH, Myers JL, Capizzi SA şi colab.: Pneumonie interstiţială descuamativă şi boală pulmonară interstiţială asociată cu bronşiolita respiratorie. Cufăr 127:178-184, 2005.

Portnoy J, Veraldi KL, Schwarz MI, et al: Respiratory bronchiolitisinterstitial pulmonar disease: long-term outcome. Cufăr 131:664-671, 2007.

Cordier JF: Organizarea pneumoniei. Thorax 55:318-328, 2000.

Ryu JH, Myers JL, Swensen SJ: Tulburări bronhiolare. Am J Respir Crit Care Med 168:1277-1292, 2003.

Thomeer MJ, Costabe U, Rizzato G, et al: Comparaţia registrelor de boli pulmonare interstiţiale în trei ţări europene. Eur Respir J Supplement 32:s114-s118, 2001.

Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, et al: Incidenţa şi prevalenţa fibrozei pulmonare idiopatice. Am J Respir Crit Care Med 174:810816, 2006.

Ryu JH, Daniels CE, Hartman TE, Yi ES: Diagnosticul bolilor pulmonare interstiţiale. Mayo Clin Proc 82:976-986, 2007.

King TE Jr, Pardo A, Selman M: Fibroza pulmonară idiopatică. Lancet 378:1949-1961, 2011.

Nadrous HF, Myers JL, Decker PA, Ryu JH: Fibroza pulmonară idiopatică la pacienţii cu vârsta sub 50 de ani. Mayo Clin Proc 80:3 7-40,

2005.

Steele MP, Speer MC, Loyd JE, et al: Caracteristicile clinice şi patologice ale pneumoniei interstiţiale familiale. [vezi comentariul]. Am J Respir Crit Care Med 172:1146-1152, 2005.

Lee HL, Ryu JH, Wittmer MH şi colab: Fibroza pulmonară idiopatică familială: caracteristici clinice şi rezultat. Cufăr 12 7:2034-2041, 2005.

Lee JS, Kim EJ, Lynch KL şi colab: Prevalenţa şi semnificaţia clinică a autoanticorpilor circulanţi în fibroza pulmonară idiopatică. Respir Med 107:249-255, 2013.

Lynch DA, Travis WD, Muller NL şi colab.: Pneumonii interstiţiale idiopatice: caracteristici CT. Radiologie 236:10-21, 2005.

Gotway MB, Freemer MM, King TE Jr: Provocări în fibroza pulmonară. 1: utilizarea scanării CT de înaltă rezoluţie a plămânilor pentru

Cottin V, Nunes H, Brillet PY şi colab: Fibroză pulmonară combinată şi emfizem: o entitate distinctă subrecunoscută. Eur Respir J 26:586593, 2005.

Jankowich MD, Rounds SIS: sindromul combinat de fibroză pulmonară şi emfizem: o revizuire. Cufă 141:222-231, 2012.

Wells AU, Rubens MB, du Bois RM, Hansell DM: Insuficienţă funcţională în alveolita fibrozată: relaţie cu boala reversibilă pe tomografia computerizată în secţiune subţire. Eur Respir J 10:280-285, 1997.

Lynch DA, David Godwin J, Safrin S şi colab.: Tomografia computerizată de înaltă rezoluţie în fibroza pulmonară idiopatică: diagnostic şi prognostic. Am J Respir Crit Care Med 172:488-493, 2005.

Sirajuddin A, Kanne JP: Boala pulmonară profesională. J Thorac Imaging 24:310-320, 2009.

Lynch DA, Newell JD, Logan PM şi colab.: Poate CT să distingă pneumonita de hipersensibilitate de fibroza pulmonară idiopatică? AJR Am J Roentgenol 165:807-811, 1995.

Silva CIS, Muller NL, Lynch DA, et al: Pneumonita cronică de hipersensibilitate: diferenţierea de fibroza pulmonară idiopatică şi pneumonia interstiţială nespecifică prin utilizarea CT cu secţiune subţire. Radiologie 246:288-297, 2008.

Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, et al: Utilitatea unei biopsii pulmonare pentru diagnosticul de fibroză pulmonară idiopatică. [vezi comentariul]. Am J Respir Crit Care Med 164:193-196, 2001.

Johkoh T, Muller NL, Cartier Y, et al: Pneumonii interstiţiale idiopatice: acurateţea diagnosticului CT cu secţiune subţire la 129 de pacienţi. [vezi comentariul]. Radiology 211:555-560, 1999.

Raghu G, Mageto YN, Lockhart D şi colab.: Precizia diagnosticului clinic al fibrozei pulmonare idiopatice cu debut nou şi a altor boli pulmonare interstiţiale: un studiu prospectiv. Piept 116:1168-1174,

1999.

Swensen SJ, Aughenbaugh GL, Myers JL: Boala pulmonară difuză: acurateţea diagnosticului CT la pacienţii supuşi unei biopsii chirurgicale a plămânului. Radiology 205:229-234, 1997.

Aziz ZA, Wells AU, Hansell DM şi colab.: Diagnosticul HRCT al bolii pulmonare parenchimatoase difuze: variaţie inter-observator. Thorax 59:506511, 2004.

Grenier P, Valeyre D, Cluzel P şi colab.: Boala pulmonară interstiţială difuză cronică: valoarea diagnostică a radiografiei toracice şi CT de înaltă rezoluţie. Radiology 179:123-132, 1991.

Mathieson JR, Mayo JR, Staples CA, Muller NL: Boală pulmonară infiltrativă difuză cronică: comparaţie a acurateţei diagnosticului CT şi radiografia toracică. Radiology 171:111-116, 1989.

Tung KT, Wells AU, Rubens MB şi colab.: Precizia aspectului tipic tomografic computerizat al alveolitei fibrozante. Thorax 48:334-338, 1993.

Flaherty KR, Thwaite EL, Kazerooni EA şi colab.: Diagnosticul radiologic versus histologic în UIP şi NSIP: implicaţii de supravieţuire. Thorax 58:143-148, 2003.

Flaherty KR, Toews GB, Travis WD şi colab.: Semnificaţia clinică a clasificării histologice a pneumoniei interstiţiale idiopatice. Eur Respir J 19:275-283, 2002.

Flaherty KR, Thwaite EL, Kazerooni EA şi colab.: Diagnosticul radiologic versus histologic în UIP şi NSIP: implicaţii de supravieţuire. Thorax 58:143-148, 2003.

Bisson G, Lamoureux G, Begin R: Scanare pulmonară cantitativă cu galiu 67 pentru a evalua activitatea inflamatorie în pneumoconioze. Semin Nucl Med 17:72-80, 1987.

Ramsay SC, Yeates MG, Burke WM şi colab: Scanarea cantitativă cu galiu pulmonar în boala pulmonară interstiţială. Eur J Nucl Med 19:8085, 1992.

Baughman RP, Fernandez M: Imagistica cu radionuclizi în boala pulmonară interstiţială. Curr Opin Pulm Med 2:376-379, 1996.

van Beek EJR, Hoffman EA: Imagistica funcţională: CT şi RMN. Clin Chest Med 29:195-216, vii, 2008.

Yi CA, Lee KS, Han J, şi colab: 3-T RMN pentru diferenţierea leziunilor predominante de inflamaţie şi fibroză ale pneumoniei interstiţiale obişnuite şi nespecifice: studiu de comparaţie cu corelaţia patologică. AJR Am J Roentgenol 190:878-885, 2008.

Meissner HH, Soo Hoo GW, Khonsary SA şi colab.: Fibroză pulmonară idiopatică: evaluare cu tomografie cu emisie de pozitroni. Respiraţie 73:197-202, 2006.

Kwee TC, Torigian DA, Alavi A: Aplicaţii non-oncologice ale tomografiei cu emisie de pozitroni pentru evaluarea toracelui. J Thorac Imaging 28:25-39, 2013.

Lavalaye J, Grutters JC, van de Garde EMW, et al: Imaging of fibrogenesis in patients with idiopatic pulmonary fibrosis with cis-4-[(18)F]-Fluoro-L:-proline PET. Mol Imaging Biol 11:123-127,

2009.

Lama VN, Flaherty KR, Toews GB şi colab: Valoarea prognostică a desaturaţiei în timpul unui test de mers de 6 minute în pneumonia interstiţială idiopatică. Am J Respir Crit Care Med 168:1084-1090, 2003.

Rusanov V Shitrit D, Fox B şi colab: Utilizarea testului de oximetrie pentru efort de urcare în 15 trepte la pacienţii cu fibroză pulmonară idiopatică. Respir Med 102:1080-1088, 2008.

Shitrit D, Rusanov V, Peled N şi colab.: Testul de oximetrie în 15 paşi: un instrument de încredere pentru a identifica candidaţii pentru transplantul pulmonar în rândul pacienţilor cu fibroză pulmonară idiopatică. J Heart Lung Transplant 28:328-333, 2009.

Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ şi colab.: Hipertensiune pulmonară la pacienţii cu fibroză pulmonară idiopatică. [vezi comentariul]. Cufăr 128:2393-2399, 2005.

Shorr AF, Wainright JL, Cors CS şi colab.: Hipertensiune pulmonară la pacienţii cu fibroză pulmonară care aşteaptă transplant pulmonar. Eur Respir J 30:715-721, 2007.

Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD şi colab: Prevalenţa şi rezultatele hipertensiunii arteriale pulmonare în fibroza pulmonară idiopatică avansată. Cufăr 129:746-752, 2006.

Behr J, Ryu JH: Hipertensiunea pulmonară în boala pulmonară interstiţială. Eur Respir J 31:1357-1367, 2008.

Nathan SD, Noble PW, Tuder RM: Fibroză pulmonară idiopatică şi hipertensiune pulmonară: conectarea punctelor. [vezi comentariul]. Am J Respir Crit Care Med 175:875-880, 2007.

Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, et al: Evaluarea ecocardiografică a hipertensiunii pulmonare la pacienţii cu boală pulmonară avansată. Am J Respir Crit Care Med 167:735-740, 2003.

Leuchte HH, Neurohr C, Baumgartner R şi colab.: Peptida natriuretică a creierului şi capacitatea de exerciţiu în fibroza pulmonară şi hipertensiune pulmonară. [vezi comentariul]. Am J Respir Crit Care Med 170:360-365,

2004.

Patel NM, Lederer DJ, Borczuk AC, Kawut SM: Hipertensiunea pulmonară în fibroza pulmonară idiopatică. Cufăr 132:998-1006, 2007.

Kim KH, Maldonado F, Ryu JH, et al: Depunerea de fier şi creşterea densităţii capilare septale alveolare în ţesutul pulmonar nefibrotic sunt asociate cu hipertensiunea pulmonară în fibroza pulmonară idiopatică. Respir Res 11:37, 2010.

Hoeper MM, Andreas S, Bastian A, et al: Hipertensiunea pulmonară datorată bolii pulmonare cronice: Recomandări actualizate ale Conferinţei de Consens de la Köln 2011. Int J Cardiol 154 (Suppl 1): S45-S53, 2011.

Olschewski H, Ghofrani HA, Walmrath D şi colab.: Prostaciclină inhalată şi iloprost în hipertensiunea pulmonară severă secundară fibrozei pulmonare. Am J Respir Crit Care Med 160:600-607, 1999.

Collard HR, Anstrom KJ, Schwarz MI, Zisman DA: Sildenafilul îmbunătăţeşte distanţa pe jos în fibroza pulmonară idiopatică. [vezi comentariul]. Cufăr 131:897-899, 2007.

Cercetarea clinică a fibrozei pulmonare idiopatice N, Zisman DA, Schwarz M şi colab.: Un studiu controlat al sildenafilului în fibroza pulmonară idiopatică avansată. N Engl J Med 363:620-628, 2010.

Agarwal S, Richardson B, Krishnan V, et al: Boala pulmonară interstiţială şi somn: ce se ştie? Sleep Med 10:947-951, 2009.

Mermigkis C, Stagaki E, Tryfon S şi colab.: Cât de frecventă este respiraţia tulburată de somn la pacienţii cu fibroză pulmonară idiopatică? Sleep Breath 14:387-390, 2010.

Mermigkis C, Chapman J, Golish J şi colab.: Tulburări de respiraţie legate de somn la pacienţii cu fibroză pulmonară idiopatică. Lung 185:173178, 2007.

Aubry MC, Myers JL, Douglas WW şi colab.: Carcinom pulmonar primar la pacienţii cu fibroză pulmonară idiopatică. Mayo Clin Proc 77:763-770, 2002.

Daniels CE, Jett JR: Boala pulmonară interstițială predispune la cancerul pulmonar? Curr Opin Pulm Med 11:431-43 7, 2005.

Le Jeune I, Gribbin J, West J, et al: Incidența cancerului la pacienții cu fibroză pulmonară idiopatică și sarcoidoză în Marea Britanie. Respir Med 101:2534-2540, 2007.

Taskar V, Coultas D: Expuneri și boală pulmonară idiopatică. Semin Respir Crit Care Med 29:670-679, 2008.

Stewart JP, Egan JJ, Ross AJ și colab.: Detectarea ADN-ului virusului Epstein-Barr în țesutul pulmonar de la pacienții cu fibroză pulmonară idiopatică. Am J Respir Crit Care Med 159:1336-1341, 1999.

Raghu G, Freudenberger TD, Yang S și colab.: Prevalența ridicată a refluxului gastro-esofagian acid anormal în fibroza pulmonară idiopatică. Eur Respir J 27:136-142, 2006.

D'Ovidio F, Singer LG, Hadjiliadis D și colab.: Prevalența refluxului gastroesofagian la candidații la boala pulmonară în stadiu terminal pentru transplantul pulmonar. Ann Thorac Surg 80:1254-1260, 2005.

Seibold MA, Wise AL, Speer MC și colab.: Un polimorfism comun al promotorului MUC5B și fibroză pulmonară. N Engl J Med 364:15031512, 2011.

Zhang Y, Noth I, Garcia JGN, Kaminski N: O variantă în promotorul MUC5B și fibroza pulmonară idiopatică. N Engl J Med 364: 1576-1577, 2011.

Borie R, Crestani B, Dieude P, et al: Varianta MUC5B este asociată cu fibroza pulmonară idiopatică, dar nu cu boala pulmonară interstițială sclerozăsistemică în populația caucaziană europeană. PLoS ONE 8:e70621, 2013.

Peljto AL, Zhang Y, Fingerlin TE și colab: Asociere între polimorfismul promotorului MUC5B și supraviețuirea la pacienții cu fibroză pulmonară idiopatică. JAMA 309:2232-2239, 2013.

Hunninghake GM, Hatabu H, Okajima Y și colab.: polimorfismul promotorului MUC5B și anomalii pulmonare interstițiale. N Engl J Med 368:2192-2200, 2013.

Selman M, King TE, Pardo A, et al: Fibroza pulmonară idiopatică: ipoteze predominante și în evoluție despre patogeneza și implicațiile sale pentru terapie. Ann Intern Med 134:136-151, 2001.

Gauldie J: Pro: mecanismele inflamatorii sunt o componentă minoră a patogenezei fibrozei pulmonare idiopatice. Am J Respir Crit Care Med 165:1205-1206, 2002.

Selman M, Pardo A: Rolul celulelor epiteliale în fibroza pulmonară idiopatică: de la ținte inocente la ucigași în serie. Proc Am Thorac Soc 3:364-372, 2006.

Chambers RC: Mecanisme de semnalizare procoagulante în inflamaţia pulmonară şi fibroză: noi oportunităţi de intervenţie farmacologică? Br J Pharmacol 153 (Suppl 1): S367-S378, 2008.

Pardo A, Selman M: Metaloproteazele matriceale în remodelarea aberantă a ţesutului fibrotic. Proc Am Thorac Soc 3:383-388, 2006.

Thannickal VJ, Horowitz JC: Evoluţia conceptelor de apoptoză în fibroza pulmonară idiopatică. Proc Am Thorac Soc 3:350-356, 2006.

Wang R, Ramos C, Joshi I, şi colab: Inductori derivaţi de miofibroblast pulmonar uman ai apoptozei epiteliale alveolare identificaţi ca peptide de angiotensină. Am J Physiol 277:L1158-L1164, 1999.

Waghray M, Cui Z, Horowitz JC şi colab.: Peroxidul de hidrogen este un semnal paracrin difuzibil pentru inducerea morţii celulelor epiteliale de către miofibroblastele activate. FASEB J 19:854-856, 2005.

White ES, Lazar MH, Thannickal VJ: Mecanisme patogenetice în pneumonia interstiţială uzuală/fibroza pulmonară idiopatică. J Pathol 201:343-354, 2003.

Selman M, Pardo A, Kaminski N: Fibroza pulmonară idiopatică: recapitularea aberantă a programelor de dezvoltare? PLoS Med/ Public Libr Sci 5:e62, 2008.

Fernandez IE, Eickelberg O: Noi mecanisme celulare şi moleculare ale leziunii pulmonare şi fibrozei în fibroza pulmonară idiopatică. Lancet 380:680-688, 2012.

Konigshoff M, Balsara N, Pfaff EM şi colab.: Semnalizarea funcţională Wnt este crescută în fibroza pulmonară idiopatică. PLoS ONE 3:e2142,

2008.

Armanios MY, Chen JJL, Cogan JD şi colab.: Mutaţii telomerazei în familiile cu fibroză pulmonară idiopatică. N Engl J Med 356:13171326, 2007.

Tsakiri KD, Cronkhite JT, Kuan PJ şi colab: Fibroză pulmonară cu debut la adulţi cauzată de mutaţii în telomerază. Proc Natl Acad Sci USA 104:7552-7557, 2007.

Alder JK, Chen JJL, Lancaster L şi colab.: Telomerii scurti sunt un factor de risc pentru fibroza pulmonară idiopatică. Proc Natl Acad Sci USA 105:13051-13056, 2008.

Cronkhite JT, Xing C, Raghu G şi colab: Scurtarea telomerilor în fibroza pulmonară familială şi sporadică. Am J Respir Crit Care Med 178:729737, 2008.

Armanios M, Blackburn EH: Sindroamele telomere. Nat Rev Genet 13:693-704, 2012.

Garcia CK: Fibroza pulmonară idiopatică: actualizare asupra descoperirilor genetice. Proc Am Thorac Soc 8:158-162, 2011.

Flaherty KR, King TE Jr, Raghu G, et al: Pneumonie interstițială idiopatică: care este efectul unei abordări multidisciplinare a diagnosticului? [vezi comentariul]. Am J Respir Crit Care Med 170:904-910,

2004.

Trahan S, Hanak V, Ryu JH, Myers JL: Rolul biopsiei pulmonare chirurgicale în separarea pneumoniei cronice de hipersensibilitate de pneumonia interstițială obișnuită/fibroza pulmonară idiopatică: analiza a 31 de biopsii de la 15 pacienți. Cufăr 134:126-132, 2008.

Hunninghake G, Zimmerman MB, Schwartz DA și colab.: Utilitatea biopsiei pulmonare pentru diagnosticul fibrozei pulmonare idiopatice. Am J Respir Crit Care Med 164:193-196, 2001.

Raghu G, Lynch D, Godwin JD și colab.: Diagnostic al fibrozei pulmonare idiopatice cu CT de înaltă rezoluție la pacienții cu dovezi radiologice reduse sau deloc ale fagurelor: analiza secundară a unui studiu randomizat, controlat. Lancet Respir Med 2:277-284, 2014.

Flaherty KR, Andrei AC, King TE Jr, et al: Pneumonie interstițială idiopatică: medicii din comunitate și din mediul academic sunt de acord cu diagnosticul? [vezi comentariul]. Am J Respir Crit Care Med 175:10541060, 2007.

Noble PW: Fibroza pulmonară idiopatică: istorie naturală și prognostic. Clin Chest Med 27:S11-S16, v, 2006.

Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK și colab.: Semnificația prognostică a subgrupurilor histopatologice în fibroza pulmonară idiopatică. Am J Respir Crit Care Med 157:199-203, 1998.

Nicholson AG, Colby TV, du Bois RM și colab.: Semnificația prognostică a modelului histologic al pneumoniei interstițiale la pacienții care se prezintă cu entitatea clinică de alveolită fibrozantă criptogenă. Am J Respir Crit Care Med 162:2213-2217, 2000.

Han MK, Murray S, Fell CD și colab: Diferențele de sex în progresia fiziologică a fibrozei pulmonare idiopatice. Eur Respir J 31:11831188, 2008.

Selman M, Carrillo G, Estrada A și colab: Varianta accelerată a fibrozei pulmonare idiopatice: comportament clinic și model de expresie a genelor. PLoS ONE 2:e482, 2007.

Manali ED, Stathopoulos GT, Kollintza A, et al: Scorul dispneei cronice al Consiliului de Cercetare Medicală prezice supraviețuirea pacienților cu fibroză pulmonară idiopatică. Respir Med 102:586592, 2008.

McCormack FX, King TE Jr, Bucher BL, et al: Surfactant protein A predicts survival in idiopathic pulmonary fibrosis. [Erratum appears in Am J Respir Crit Care Med 1995;152(4 Pt 1):1425; Notă: McCormack FX [corectat la McCormack FX]]. Am J Respir Crit Care Med 152:751-759, 1995.

Kinder BW, Brown KK, McCormack FX şi colab: Proteina-A surfactantului seric este un predictor puternic al mortalităţii precoce în fibroza pulmonară idiopatică. Cufăr 135:1557-1563, 2009.

Prasse A, Probst C, Bargagli E, et al: concentraţia serică de ligand CC-chemokine 18 prezice rezultatul în fibroza pulmonară idiopatică. Am J Respir Crit Care Med 179:717-723, 2009.

Gay SE, Kazerooni EA, Toews GB şi colab: Fibroza pulmonară idiopatică: predicţia răspunsului la terapie şi supravieţuire. Am J Respir Crit Care Med 157:1063-1072, 1998.

Cel mai bun AC, Meng J, Lynch AM şi colab: Fibroza pulmonară idiopatică: teste fiziologice, indici cantitativi CT şi scoruri vizuale CT ca predictori ai mortalităţii. Radiologie 246:935-940, 2008.

Ley B, Collard HR, King TE Jr: Cursul clinic şi predicţia supravieţuirii în fibroza pulmonară idiopatică. Am J Respir Crit Care Med 183:431-440, 2011.

Martinez FJ, Flaherty K: Testarea funcţiei pulmonare în pneumoniile interstiţiale idiopatice. Proc Am Thorac Soc 3:315-321, 2006.

Flaherty KR, Andrei AC, Murray S, et al: Fibroza pulmonară idiopatică: valoarea prognostică a modificărilor fiziologiei şi testul de mers pe şase minute. Am J Respir Crit Care Med 174:803-809, 2006.

Collard HR, King TE Jr, Bartelson BB şi colab: Modificările variabilelor clinice şi fiziologice prezic supravieţuirea în fibroza pulmonară idiopatică. Am J Respir Crit Care Med 168:538-542, 2003.

Watters LC, Schwarz MI, Cherniack RM şi colab: Idiopathic pulmonary fibrosis. Pretratamentul lavaj bronhoalveolar al constituenţilor celulari şi relaţiile acestora cu histopatologia pulmonară şi răspunsul clinic la terapie. Am Rev Respir Dis 135:696-704, 1987.

Turner-Warwick M, Haslam PL: Valoarea lavajelor bronhoalveolare în serie în evaluarea progresului clinic al pacienţilor cu alveolită fibrozoasă criptogenă. Am Rev Respir Dis 135:26-34, 1987.

Kinder BW, Brown KK, Schwarz MI şi colab.: Neutrofilia BAL de bază prezice mortalitatea precoce în fibroza pulmonară idiopatică. Cufăr 133:226-232, 2008.

Katzenstein AL, Myers JL: Fibroza pulmonară idiopatică: relevanţa clinică a clasificării patologice. [vezi comentariul]. Am J Respir Crit Care Med 157:1301-1315, 1998.

Nicholson AG, Fulford LG, Colby TV şi colab: Relaţia dintre caracteristicile histologice individuale şi progresia bolii în fibroza pulmonară idiopatică. Am J Respir Crit Care Med 166:173-177, 2002.

Flaherty KR, Colby TV Travis WD, et al: Focare fibroblastice în pneumonia interstițială obișnuită: boala vasculară idiopatică versus colagen. Am J Respir Crit Care Med 167:1410-1415, 2003.

Enomoto N, Suda T, Kato M şi colab: Analiza cantitativă a focarelor fibroblastice în pneumonia interstiţială uzuală. Cufă 130:22-29, 2006.

Hanak V Ryu JH, de Carvalho E, şi colab: Profuzia de focare de fibroblast la pacienţii cu fibroză pulmonară idiopatică nu prezice rezultatul. Respir Med 102:852-856, 2008.

King TE Jr, Schwarz MI, Brown K, et al: Fibroza pulmonară idiopatică: relația dintre caracteristicile histopatologice şi mortalitate, [vezi comentariul]. Am J Respir Crit Care Med 164:1025-1032, 2001.

Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, et al: Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. [vezi comentariul]. Am J Respir Crit Care Med 168:531-537,

2003.

Wells AU, Desai SR, Rubens MB şi colab.: Fibroza pulmonară idiopatică: un indice fiziologic compus derivat din extinderea bolii observată prin tomografie computerizată. Am J Respir Crit Care Med 167:962-969, 2003.

Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E şi colab.: Un index multidimensional şi un sistem de stadializare pentru fibroza pulmonară idiopatică. Ann Intern Med 156:684-691, 2012.

Panos RJ, Mortenson RL, Niccoli SA, King TE Jr: Deteriorarea clinică la pacienţii cu fibroză pulmonară idiopatică: cauze şi evaluare. Am J Med 88:396-404, 1990.

Fernandez Perez ER, Daniels CE, Schroeder DR şi colab: Incidenţa, prevalenţa şi cursul clinic al fibrozei pulmonare idiopatice: un studiu bazat pe populație. Cufăr 137:129-137, 2010.

Martinez FJ, Safrin S, Weycker D, et al: The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. [vezi comentariul][summar for patients in Ann Intern Med 2005;142(12 Pt 1):I23]. Ann Intern Med 142:963-967, 2005.

Daniels CE, Yi ES, Ryu JH: Constatări autopsie la 42 de pacienţi consecutivi cu fibroză pulmonară idiopatică. Eur Respir J 32:170174, 2008.

Nathan SD, Barnett SD, Urban BA şi colab: Embolism pulmonar la beneficiarii de transplant de fibroză pulmonară idiopatică. Cufăr 123:17581763, 2003.

Kizer JR, Zisman DA, Blumenthal NP et al: Asocierea dintre fibroza pulmonară şi boala arterei coronare. Arch Intern Med 164:551-556, 2004.

Papadopoulos CE, Pitsiou G, Karamitsos TD, et al: Left ventricular diastolic dysfunction in idiopathic pulmonary fibrosis: a tissue Doppler echocardiographic [corected] study. [Erratum apare în Eur Respir J 2008;32(2):534]. Eur Respir J 31:701-706, 2008.

Richeldi L: Evaluarea efectului tratamentului din studii multiple în fibroza pulmonară idiopatică. Euro Respir Rev 21:147-151, 2012.

Mapel DW, Samet JM, Coultas DB: Corticosteroizi şi tratamentul fibrozei pulmonare idiopatice. Trecut, prezent şi viitor. Cufăr 110:1058-1067, 1996.

Richeldi L, Davies HR, Ferrara G, Franco F: Corticosteroizi pentru fibroza pulmonară idiopatică. Cochrane Database Syst Rev CD002880, 2003.

Collard HR, King TE Jr: Tratamentul fibrozei pulmonare idiopatice: creşterea şi scăderea corticosteroizilor. Am J Med 110:326-328,

2001.

Collard HR, Ryu JH, Douglas WW şi colab: Terapia combinată cu corticosteroizi şi ciclofosfamidă nu modifică supravieţuirea în fibroza pulmonară idiopatică. Cufăr 125:2169-2174, 2004.

Raghu G, Depaso WJ, Cain K şi colab.: Azatioprină combinată cu prednison în tratamentul fibrozei pulmonare idiopatice: un studiu clinic prospectiv dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo. Am Rev Respir Dis 144:291-296, 1991.

Johnson MA, Kwan S, Snell NJ şi colab.: Studiu controlat randomizat care compară prednisolonul singur cu ciclofosfamidă şi prednisolonul în doză mică în combinaţie în alveolita fibrozantă criptogenă. Thorax 44:280-288, 1989.

Zisman DA, Lynch JP 3rd, Toews GB, şi colab.: Ciclofosfamidă în tratamentul fibrozei pulmonare idiopatice: un studiu prospectiv la pacienţii care nu au răspuns la corticosteroizi. Piept 117:16191626, 2000.

Demedts M, Behr J, Buhl R şi colab.: acetilcisteină în doză mare în fibroza pulmonară idiopatică. N Engl J Med 353:2229-2242, 2005.

Reţeaua de cercetare clinică pentru fibroză pulmonară idiopatică, Raghu G, Anstrom KJ şi colab: Prednison, azatioprină şi N-acetilcisteină pentru fibroza pulmonară. New Engl J Med 366:1968-1977, 2012.

Martinez FJ, de Andrade JA, Anstrom KJ, et al: Randomized Trial of N-acetilcysteine in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. N Engl J Med 370(22):2093-2101, 2014.

Douglas WW, Ryu JH, Schroeder DR: Fibroza pulmonară idiopatică: impactul oxigenului şi colchicinei, prednisonului sau fără terapie asupra supravieţuirii. Am J Respir Crit Care Med 161:1172-1178, 2000.

Douglas WW, Ryu JH, Swensen SJ şi colab.: Colchicină versus prednison în tratamentul fibrozei pulmonare idiopatice. Un studiu prospectiv randomizat. Membri ai Grupului de studiu pulmonar. Am J Respir Crit Care Med 158:220-225, 1998.

Selman M, Carrillo G, Salas J şi colab.: Colchicină, D-penicilamină şi prednison în tratamentul fibrozei pulmonare idiopatice: un studiu clinic controlat. Chest 114:507-512, 1998.

Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ şi colab.: Impactul hipertensiunii pulmonare asupra supravieţuirii la pacienţii cu fibroză pulmonară idiopatică. Cufăr 128: S616-S617, 2005.

Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, Mageto Y: Tratamentul fibrozei pulmonare idiopatice cu un nou agent antifibrotic, pirfenidonă: rezultatele unui studiu prospectiv, deschis de fază II. Am J Respir Crit Care Med 159:1061-1069, 1999.

Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E şi colab.: Studiu dublu-orb, controlat cu placebo, al pirfenidonei la pacienţii cu fibroză pulmonară idiopatică. [vezi comentariul]. Am J Respir Crit Care Med 171:1040-1047, 2005.

Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y şi colab: Pirfenidone în fibroza pulmonară idiopatică. Eur Respir J 35:821-829, 2010.

Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al: Pirfenidone la pacienţii cu fibroză pulmonară idiopatică (CAPACITATE): două studii randomizate. Lancet 377:1760-1769, 2011.

King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S şi colab.: Un studiu de fază 3 al pirfenidonei la pacienţii cu fibroză pulmonară idiopatică. N Engl J Med 370:2083-2092, 2014.

Hilberg F, Roth GJ, Krssak M şi colab.: BIBF 1120: triplu inhibitor al angiokinazei cu blocare susţinută a receptorilor şi eficacitate antitumorală bună. Cancer Res 68:4774-4782, 2008.

Richeldi L, Costabel U, Selman M şi colab.: Eficacitatea unui inhibitor al tirozin kinazei în fibroza pulmonară idiopatică. N Engl J Med 365:10791087, 2011.

Richeldi L, du Bois RM, Raghu G şi colab.: Eficacitatea şi siguranţa nintedanib la pacienţii cu fibroză pulmonară idiopatică: rezultatele a două studii randomizate, de fază III, controlate cu placebo, de 52 de săptămâni (INPULSIS™). N Engl J Med 370:2071-2082, 2014.

Raghu G, Brown KK, Bradford WZ şi colab.: Un studiu controlat cu placebo al interferonului gamma-1b la pacienţii cu fibroză pulmonară idiopatică. N Engl J Med 350:125-133, 2004.

King TE Jr, Safrin S, Starko KM şi colab.: Analize ale punctelor finale de eficacitate într-un studiu controlat de interferon-gamma1b pentru fibroza pulmonară idiopatică. Cufăr 127:171-177, 2005.

King TE Jr, Albera C, Bradford WZ, et al: Efectul interferonului gamma-1b asupra supravieţuirii la pacienţii cu fibroză pulmonară idiopatică (INSPIRE): un studiu multicentric, randomizat, controlat cu placebo. Lancet 374:222-228, 2009.

Shi-wen X, Kennedy L, Renzoni EA şi colab.: Endotelina este un mediator în aval al răspunsurilor profibrotice la transformarea factorului de creştere beta în fibroblastele pulmonare umane. Artrita Rheum 56:41894194, 2007.

Park SH, Saleh D, Giaid A, Michel RP: Creşterea endotelinei-1 în fibroza pulmonară indusă de bleomicină şi efectul unui antagonist al receptorului de endotelină. Am J Respir Crit Care Med 156:600-608, 1997.

King TE Jr, Brown KK, Raghu G şi colab.: BUILD-3: un studiu randomizat, controlat al bosentanului în fibroza pulmonară idiopatică. Am J Respir Crit Care Med 184:92-99, 2011.

Raghu G, Brown KK, Costabel U, et al: Tratamentul fibrozei pulmonare idiopatice cu etanercept: un studiu explorator, controlat cu placebo. Am J Respir Crit Care Med 178:948-955, 2008.

Savage DG, Antman KH: Imatinib mesilat - o nouă terapie orală ţintită. N Engl J Med 346:683-693, 2002.

Daniels CE, Wilkes MC, Edens M şi colab: mesilatul de imatinib inhibă activitatea profibrogenă a TGF-beta şi previne fibroza pulmonară mediată de bleomicina. J Clin Invest 114:1308-1316, 2004.

Daniels CE, Lasky JA, Limper AH şi colab.: Tratamentul cu imatinib pentru fibroza pulmonară idiopatică: rezultate ale studiului randomizat controlat cu placebo. Am J Respir Crit Care Med 181:604-610, 2010.

Chambers RC, Scotton CJ: Proteinazele în cascadă de coagulare în leziuni pulmonare şi fibroză. Proc Am Thorac Soc 9:96-101, 2012.

199a. Kubo H, Nakayama K, Yanai M, et al: Terapia anticoagulantă pentru fibroza pulmonară idiopatică. Cufăr 128:1475-1482, 2005.

Noth I, Anstrom KJ, Calvert SB şi colab.: Un studiu randomizat controlat cu placebo al warfarinei în fibroza pulmonară idiopatică. Am J Respir Crit Care Med 186:88-95, 2012.

Lee JS, Collard HR, Anstrom KJ şi colab: Tratamentul anti-acid şi progresia bolii în fibroza pulmonară idiopatică: o analiză a datelor din trei studii controlate randomizate. Lancet Respir Med 1:369-376, 2013.

Allaix ME, Fisichella PM, Noth I şi colab: Fibroză pulmonară idiopatică şi reflux gastroesofagian. Implicaţii pentru tratament. J Gastroint Surg 18:100-104, discuţie 104-105, 2014.

Lee JS, Collard HR, Raghu G, et al: microaspiraţia cronică cauzează fibroză pulmonară idiopatică? Am J Med 123:304-311,

2010.

Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al: Ghidurile internaţionale pentru selecţia candidaţilor la transplant pulmonar: actualizare 2006 - un raport de consens de la Consiliul Ştiinţific Pulmonar al Societăţii Internaţionale pentru Transplantul Inimii şi Plămânilor. J Heart Lung Transplant 25:745-755, 2006.

Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, şi colab.: Registrul Societăţii Internaţionale pentru Transplantul de Inimă şi Plămân: al 29-lea raport de transplant pulmonar şi inimă-plămân pentru adulţi-2012. J Heart Lung Transplant 31:1073-1086, 2012.

Kotloff RM, Thabut G: Transplant pulmonar. Am J Respir Crit Care Med 184:159-171, 2011.

Mason DP, Brizzio ME, Alster JM şi colab: Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. Ann Thorac Surg 84:1121-1128, 2007.

Thabut G, Christie JD, Ravaud P, şi colab: Supravieţuirea după transplantul bilateral versus un singur plămân pentru fibroza pulmonară idiopatică. Ann Intern Med 151:767-774, 2009.

Kozower BD, Meyers BF, Smith MA şi colab.: Impactul scorului de alocare a plămânilor asupra rezultatelor transplantului pe termen scurt: un studiu multicentric. J Thorac Cardiovasc Surg 135:166-171, 2008.

Jastrzebski D, Gumola A, Gawlik R, Kozielski J: Dispneea şi calitatea vieţii la pacienţii cu fibroză pulmonară după şase săptămâni de reabilitare respiratorie. J Physiol Pharmacol 57(Suppl 4):139-148,

2006.

Swigris JJ, Fairclough DL, Morrison M şi colab.: Beneficiile reabilitării pulmonare în fibroza pulmonară idiopatică. Respir Care 56:783789, 2011.

Ferreira A, Garvey C, Connors GL, et al: Reabilitarea pulmonară în boala pulmonară interstiţială: beneficii şi predictori ai răspunsului. Cufăr 135:442-447, 2009.

Collard HR, Moore BB, Flaherty KR şi colab.: Exacerbaţii acute ale fibrozei pulmonare idiopatice. Am J Respir Crit Care Med 176:636643, 2007.

Kondoh Y, Taniguchi H, Kawabata Y şi colab.: Exacerbarea acută în fibroza pulmonară idiopatică. Analiza constatărilor clinice şi patologice în trei cazuri. Cufăr 103:1808-1812, 1993.

Hyzy R, Huang S, Myers J şi colab.: Exacerbarea acută a fibrozei pulmonare idiopatice. Cufăr 132:1652-1658, 2007.

Song JW, Hong SB, Lim CM, et al: Exacerbarea acută a fibrozei pulmonare idiopatice: incidenţă, factori de risc şi rezultat. Eur Respir J 37:356-363, 2011.

Silva CIS, Muller NL, Fujimoto K, et al: Exacerbarea acută a pneumoniei interstiţiale cronice: tomografie computerizată de înaltă rezoluţie şi constatări patologice. J Thorac Imaging 22:221-229, 2007.

Churg A, Muller NL, Silva CIS, Wright JL: Exacerbarea acută (leziune pulmonară acută de cauză necunoscută) în UIP şi alte forme de pneumonii interstiţiale fibrotice. Am J Surg Pathol 31:2 77-284, 2007.

Kim DS, Park JH, Park BK şi colab: Exacerbarea acută a fibrozei pulmonare idiopatice: frecvenţă şi caracteristici clinice. Eur Respir J 27:143-150, 2006.

Akira M, Hamada H, Sakatani M, et al: Constatări CT în timpul fazei de deteriorare accelerată la pacienţii cu fibroză pulmonară idiopatică. AJR 168:79-83, 1997.

Akira M, Kozuka T, Yamamoto S, Sakatani M: Constatări ale tomografiei computerizate în exacerbarea acută a fibrozei pulmonare idiopatice. Am J Respir Crit Care Med 178:372-378, 2008.

Parambil JG, Myers JL, Ryu JH: Caracteristici histopatologice şi rezultatul pacienţilor cu exacerbare acută a fibrozei pulmonare idiopatice supuşi biopsiei pulmonare chirurgicale. Piept 128:33103315, 2005.

Tajima S, Oshikawa K, Tominaga SI, Sugiyama Y: Creşterea proteinei ST2 solubile în ser la exacerbarea acută a fibrozei pulmonare idiopatice. Cufăr 124:1206-1214, 2003.

Lohning M, Stroehmann A, Coyle AJ şi colab.: T1/ST2 este exprimat de preferinţă pe celule Th2 murine, independent de interleukina 4, interleukina 5 şi interleukina 10 şi important pentru funcţia efector Th2. Proc Natl Acad Sci USA 95:6930-6935, 1998.

Kurosu K, Takiguchi Y, Okada O şi colab.: Identificarea anexinei 1 ca autoantigen nou în exacerbarea acută a fibrozei pulmonare idiopatice. J Immunol 181:756-767, 2008.

Papiris SA, Manali ED, Kolilekas L şi colab.: Steroizi în exacerbarea acută a fibrozei pulmonare idiopatice: apărători sau ucigaşi? Am J Respir Crit Care Med 185:587-588, 2012.

Allam JS, Limper AH: Fibroza pulmonară idiopatică: este o boală familială? Curr Opin Pulm Med 12:312-317, 2006.

Thomas AQ, Lane K, Phillips J 3rd, şi colab.: Heterozigositate pentru o mutaţie a genei proteinei C surfactantului asociată cu pneumonită interstiţială obişnuită şi pneumonită interstiţială nespecifică celulară într-un singur rude. Am J Respir Crit Care Med 165:1322-1328, 2002.

Marshall RP, Puddicombe A, Cookson WO, Laurent GJ: Alveolita fibrozantă criptogenică familială adultă în Regatul Unit. Thorax 55:143-146, 2000.

Hodgson U, Laitinen T, Tukiainen P: Prevalenţa la nivel naţional a fibrozei pulmonare idiopatice sporadice şi familiale: dovezi ale efectului fondator în rândul familiilor multiplex din Finlanda. Thorax 57:338-342,

2002.

Buchino JJ, Keenan WJ, Algren JT, Bove KE: Pneumonita interstiţială descuamativă familială care apare la sugari. Am J Med Genet Suppl 3:285-291, 1987.

Wright JA, Pennington JE: Pneumonită interstiţială limfoidă familială. J Pediat 111:638, 1987.

Nogee LM, Dunbar AE 3rd, Wert S şi colab.: Mutaţii în gena proteinei C surfactantului asociate cu boala pulmonară interstiţială. Cufăr 121:S20-S21, 2002.

Nogee LM, Dunbar AE 3rd, Wert SE şi colab.: O mutaţie a genei proteinei C surfactantului asociată cu boala pulmonară interstiţială familială. N Engl J Med 344:573-579, 2001.

Whitsett JA: Baza genetică a bolii pulmonare interstiţiale familiale: plierea greşită sau funcţia proteinei C surfactantului? Am J Respir Crit Care Med 165:1201-1202, 2002.

Hodgson U, Pulkkinen V, Dixon M şi colab: ELMOD2 este o genă candidată pentru fibroza pulmonară idiopatică familială. Am J Hum Genet 79:149154, 2006.

Katzenstein AL, Fiorelli RF: Pneumonie/fibroză interstiţială nespecifică. Caracteristici histologice şi semnificaţie clinică. Am J Surg Pathol 18:136-147, 1994.

Travis WD, Hunninghake G, King TE Jr, şi colab: Pneumonie interstiţială nespecifică idiopatică: raport al unui proiect al Societăţii Toracice Americane. Am J Respir Crit Care Med 177:1338-1347, 2008.

Kinder BW, Collard HR, Koth L şi colab.: Pneumonie interstiţială nespecifică idiopatică: manifestarea pulmonară a bolii nediferenţiate ale ţesutului conjunctiv? Am J Respir Crit Care Med 176:691-697, 2007.

Romagnoli M, Nannini C, Piciucchi S, et al: Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: an interstitial pulmonar disease associated with autoimmune disorders? Eur Respir J 38:384-391, 2011.

Tzelepis GE, Toya SP, Moutsopoulos HM: Boli oculte ale ţesutului conjunctiv care mimează pneumoniile interstiţiale idiopatice. Eur Respir J 31:11-20, 2008.

Veeraraghavan S, Latsi PI, Wells AU şi colab.: Constatări BAL în pneumonia interstiţială nespecifică idiopatică şi pneumonia interstiţială uzuală. Eur Respir J 22:239-244, 2003.

Johkoh T, Muller NL, Colby TV şi colab.: Pneumonie interstiţială nespecifică: corelaţie între constatările CT cu secţiune subţire şi subgrupurile patologice la 55 de pacienţi. Radiologie 225:199-204, 2002.

Misumi S, Lynch DA: Fibroză pulmonară idiopatică/pneumonie interstiţială obişnuită: diagnostic imagistic, spectru de anomalii şi progresie temporală. Proc Am Thorac Soc 3:307-314, 2006.

Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, et al: Polymyositis- dermatomiositis-associated interstitial pulmonar disease. Am J Respir Crit Care Med 164:1182-1185, 2001.

Kim DS, Yoo B, Lee JS şi colab.: Modelul histopatologic major al fibrozei pulmonare în sclerodermie este pneumonia interstiţială nespecifică. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 19:121-127, 2002.

Lantuejoul S, Brambilla E, Brambilla C, Devouassoux G: pneumonie interstiţială nespecifică fibrotică indusă de statine. Eur Respir J 19:577-580, 2002.

Vourlekis JS, Schwarz MI, Cool CD şi colab: Pneumonita interstiţială nespecifică ca singura expresie histologică a pneumonitei de hipersensibilitate. Am J Med 112:490-493, 2002.

Arakawa H, Yamada H, Kurihara Y şi colab.: Pneumonie interstiţială nespecifică asociată cu polimiozită şi dermatomiozită: constatări seriale CT de înaltă rezoluţie şi corelaţie funcţională. Cufă 123: 1096-1103, 2003.

Leslie KO: Perspectivă istorică: o abordare patologică a clasificării pneumoniilor interstiţiale idiopatice. Cufăr 128: S513- S519, 2005.

Ryu JH, Colby TV, Hartman TE, Vassallo R: Bolile pulmonare interstiţiale legate de fumat: o revizuire concisă. Eur Respir J 17:122-132, 2001.

Nagai S, Hoshino Y, Hayashi M, Ito I: Boli pulmonare interstiţiale legate de fumat. Curr Opin Pulm Med 6:415-419, 2000.

Heyneman LE, Ward S, Lynch DA şi colab.: Bronşiolită respiratorie, boală pulmonară interstiţială asociată cu bronşiolită respiratorie şi pneumonie interstiţială descuamativă: entităţi diferite sau parte din spectrul aceluiaşi proces de boală? AJR 173:1617-1622, 1999.

Visscher DW, Myers JL: Spectrul histologic al pneumoniilor interstiţiale idiopatice. Proc Am Thorac Soc 3:322-329, 2006.

Craig PJ, Wells AU, Doffman S, şi colab: Pneumonie interstiţială descuamativă, bronşiolită respiratorie şi relaţia lor cu fumatul. Histopathology 45:275-282, 2004.

Fraig M, Shreesha U, Savici D, Katzenstein AL: Bronşiolita respiratorie: un studiu clinicopatologic la fumătorii actuali, foşti fumători şi nefumători niciodată. Am J Surg Pathol 26:647-653, 2002.

Vierikko T, Jarvenpaa R, Uitti J, et al: Efectele expunerii la fumul pasiv asupra constatărilor HRCT în rândul lucrătorilor expuşi la azbest. Respir Med 102:658-664, 2008.

Vassallo R, Jensen EA, Colby TV şi colab: Suprapunerea dintre bronşiolita respiratorie şi pneumonia interstiţială descuamativă în histiocitoza celulelor Langerhans pulmonare: CT de înaltă rezoluţie, corelaţii histologice şi funcţionale. Cufăr 124:1199-1205, 2003.

Doan ML, Guillerman RP, Dishop MK şi colab: Caracteristici clinice, radiologice şi patologice ale mutaţiilor ABCA3 la copii. Thorax 63:366-373, 2008.

Deutsch GH, Young LR, Deterding RR, et al: Boala pulmonară difuză la copiii mici: aplicarea unei scheme de clasificare noi. Am J Respir Crit Care Med 176:1120-1128, 2007.

Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE şi colab.: Istoria naturală şi cursul tratat al pneumoniei interstiţiale obişnuite şi descuamative. N Engl J Med 298:801-809, 1978.

Park JS, Brown KK, Tuder RM şi colab.: Boală pulmonară interstiţială asociată cu bronşiolită respiratorie: caracteristici radiologice cu corelaţie clinică şi patologică. J Comput Assist Tomogr 26:13-20, 2002.

Hartman TE, Primack SL, Swensen SJ şi colab.: Pneumonie interstiţială descuamativă: constatări CT în secţiune subţire la 22 de pacienţi. Radiology 187:787-790, 1993.

Holt RM, Schmidt RA, Godwin JD, Raghu G: CT de înaltă rezoluţie în boala pulmonară interstiţială asociată cu bronşiolita respiratorie. J Comput Assist Tomogr 17:46-50, 1993.

Kawabata Y, Takemura T, Hebisawa A, et al: Pneumonia interstiţială descuamativă poate progresa la fibroză pulmonară, aşa cum este caracterizată radiologic. Respirologie 17:1214-1221, 2012.

Koyama M, Johkoh T, Honda O, şi colab: Boala pulmonară chistică cronică: acurateţea diagnosticului CT de înaltă rezoluţie la 92 de pacienţi. AJR Am J Roentgenol 180:827-835, 2003.

Akira M, Yamamoto S, Hara H şi colab.: Evaluare serială computerizată tomografică în pneumonia interstiţială descuamativă. Thorax 52:333337, 1997.

Wells AU, Nicholson AG, Hansell DM: Provocări în fibroza pulmonară. 4: boli pulmonare interstiţiale difuze induse de fumat. Thorax 62:904-910, 2007.

Yousem SA, Colby TV, Gaensler EA: Boala pulmonară interstiţială asociată cu bronşiolita respiratorie şi relaţia sa cu pneumonia interstiţială descuamativă. Mayo Clin Proc 64:1373-1380, 1989.

Bedrossian CW, Kuhn C 3rd, Luna MA şi colab: Reacţie asemănătoare pneumoniei interstiţiale descuamative care însoţesc leziunile pulmonare. Chest 72:166-169, 1977.

2 71. Tazelaar HD, Wright JL, Churg A: Desquamative interstitial pneumonia. Histopatologie 58:509-516, 2011.

2 72. Nakanishi M, Demura Y, Mizuno S, şi colab: Modificări în constatările HRCT la pacienţii cu boală pulmonară interstiţială asociată cu bronşiolită respiratorie după renunţarea la fumat. Eur Respir J 29:453-461, 2007.

2 73. Mukhopadhyay S, Parambil JG: Pneumonie interstiţială acută (AIP): relaţie cu sindromul Hamman-Rich, afectarea alveolară difuză (DAD) şi sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS). Semin Respir Crit Care Med 33:476-485, 2012.

Vourlekis JS: Pneumonie interstiţială acută. Clin Chest Med 25:739747, 2004.

Olson J, Colby TV, Elliott CG: Sindromul Hamman-Rich revizuit. Mayo Clin Proc 65:1538-1548, 1990.

Hamman L, Rich A: Fibroza pulmonară interstiţială difuză acută a plămânilor. Bull Johns Hopkins Hosp 74:177-212, 1944.

Johkoh T, Muller NL, Taniguchi H, et al: Pneumonie interstiţială acută: constatări CT în secţiune subţire la 36 de pacienţi. Radiologie 211:859863, 1999.

Primack SL, Hartman TE, Ikezoe J, şi colab: Pneumonie interstiţială acută: constatări radiografice şi CT la nouă pacienţi. Radiology 188:817-820, 1993.

Vourlekis JS, Brown KK, Cool CD şi colab: Pneumonită interstiţială acută. Serii de cazuri şi trecerea în revistă a literaturii. Medicină 79:369-378,

2000.

Bonaccorsi A, Cancellieri A, Chilosi M, et al: Acute interstitial pneumonia: report of a series. Eur Respir J 21:187-191, 2003.

Ichikado K, Johkoh T, Ikezoe J, şi colab: Pneumonie interstiţială acută: constatări CT de înaltă rezoluţie corelate cu patologia. AJR Am J Roentgenol 168:333-338, 1997.

Parambil JG, Myers JL, Aubry MC, Ryu JH: Cauzele şi prognoza leziunii alveolare difuze diagnosticate la biopsia pulmonară chirurgicală. Cufă 132:50-57, 2007.

Donati SY, Papazian L: Rolul biopsiei pulmonare deschise în sindromul de detresă respiratorie acută. Curr Opin Crit Care 14:75-79, 2008.

Beasley MB: Abordarea patologului asupra leziunilor pulmonare acute. Arch Pathol Lab Med 134:719-72 7, 2010.

Quefatieh A, Stone CH, DiGiovine B şi colab.: Mortalitatea spitalicească scăzută la pacienţii cu pneumonie interstiţială acută. Piept 124:554-559,

2003.

Drakopanagiotakis F, Paschalaki K, Abu-Hijleh M şi colab.: Pneumonie criptogenă şi organizatoare secundară: prezentare clinică, constatări radiografice, răspuns la tratament şi prognostic. Cufă 139:893900, 2011.

Cordier JF: Pneumonie organizatoare criptogenă.[vezi comentariul]. Eur Respir J 28:422-446, 2006.

Davison AG, Heard BE, McAllister WA, Turner-Warwick ME: Pneumonită organizativă criptogenă. QJ Med 52:382-394, 1983.

Dixon S, Benamore R: Pneumoniile interstiţiale idiopatice: înţelegerea caracteristicilor radiologice cheie. Clin Radiol 65:823-831, 2010.

Muller NL, Guerry-Force ML, Staples CA şi colab.: Diagnosticul diferenţial al bronşiolitei obliterante cu pneumonie organizatoare şi pneumonie interstiţială obişnuită: constatări clinice, funcţionale şi radiologice. Radiology 162:151-156, 1987.

Bartter T, Irwin RS, Nash G şi colab.: bronşiolita obliterantă idiopatică organizând pneumonie cu infiltrate periferice pe radiografia toracică. Arch Intern Med 149:273-279, 1989.

Oikonomou A, Hansell DM: Organizarea pneumoniei: multele feţe morfologice. Eur Radiol 12:1486-1496, 2002.

Lee JS, Lynch DA, Sharma S şi colab.: Organizarea pneumoniei: implicaţia prognostică a caracteristicilor tomografiei computerizate de înaltă rezoluţie. J Comput Assist Tomogr 2 7:260-265, 2003.

Kim SJ, Lee KS, Ryu YH, et al: Semnul halo inversat pe CT de înaltă rezoluţie a pneumoniei cu organizare criptogenă: implicaţii de diagnostic. AJR 180:1251-1254, 2003.

Souza CA, Muller NL, Lee KS şi colab.: Pneumonii interstiţiale idiopatice: prevalenţa măririi ganglionilor limfatici mediastinali la 206 pacienţi. AJR 186:995-999, 2006.

Kohno N, Ikezoe J, Johkoh T, et al: Focal organizing pneumonia: CT aspect. Radiology 189:119-123, 1993.

Lohr RH, Boland BJ, Douglas WW, et al: Organizing pneumonia. Caracteristicile şi prognoza variantelor criptogenice, secundare şi focale. Arch Intern Med 157:1323-1329, 1997.

Maldonado F, Daniels CE, Hoffman EA şi colab.: Pneumonie cu organizare focală pe biopsia pulmonară chirurgicală: cauze, caracteristici clinicoradiologice şi rezultate. Cufăr 132:1579-1583, 2007.

King TE Jr, Mortenson RL: Pneumonită organizatorică criptogenă. Experienţa nord-americană. Cufăr 102:S8-S13, 1992.

Colby TV: Bronşiolită. Consideraţii patologice. Am J Clin Pathol 109:101-109, 1998.

Lazor R, Vandevenne A, Pelletier A, et al: Cryptogenic organizing pneumonia. Caracteristicile recăderilor la o serie de 48 de pacienţi. Grupul de studii şi cercetări pe les Maladles „Orphelines”

Pulmonare (GERM”O”P). Am J Respir Crit Care Med 162:571-577, 2000.

Stover DE, Mangino D: Macrolide: o alternativă de tratament pentru bronşiolita obliterantă care organizează pneumonia? Piept 128:3611-3617,

2005.

Barroso E, Hernandez L, Gil J şi colab.: Pneumonie cu organizare idiopatică: o boală recidivă. 19 ani de experienţă într-un cadru spitalicesc. Respiraţie 74:624-631, 2007.

Spiteri MA, Klenerman P, Sheppard MN şi colab: Pneumonie cu organizare criptogenică sezonieră cu colestază biochimică: o nouă entitate clinică. Lancet 340:281-284, 1992.

Cohen AJ, King TE Jr, Downey GP: bronşiolită obliterantă rapid progresivă cu pneumonie organizatoare. Am J Respir Crit Care Med 149:1670-1675, 1994.

Melloni G, Cremona G, Bandiera A, et al: Localized organizing pneumonia: report of 21 cases. Ann Thorac Surg 83:1946-1951, 2007.

Zheng Z, Pan Y, Song C şi colab.: Pneumonia cu organizare focală care mimează cancerul pulmonar: punctul de vedere al chirurgului. Am Surg 78:133-137, 2012.

Tian X, Yi ES, Ryu JH: Pneumonie interstiţială limfocitară şi alte tulburări limfoide benigne. Semin Respir Crit Care Med 33:450-461, 2012.

Cha SI, Fessler MB, Cool CD şi colab: Pneumonie interstiţială limfoidă: caracteristici clinice, asocieri şi prognostic. Eur Respir J 28:364369, 2006.

Swigris JJ, Berry GJ, Raffin TA, Kuschner WG: Pneumonie interstiţială limfoidă: o revizuire narativă. Cufăr 122:2150-2164, 2002.

Strimlan CV, Rosenow EC 3rd, Weiland LH, Brown LR: Pneumonită interstiţială limfocitară. Revizuirea a 13 cazuri. Ann Intern Med 88:616-621, 1978.

Koss MN, Hochholzer L, Langloss JM şi colab: Pneumonie interstiţială limfoidă: constatări clinicopatologice şi imunopatologice în 18 cazuri. Pathology 19:178-185, 1987.

Johkoh T, Muller NL, Pickford HA, et al: Pneumonie interstiţială limfocitară: constatări CT în secţiune subţire la 22 de pacienţi. Radiology 212:567-572, 1999.

Johkoh T, Ichikado K, Akira M şi colab.: Pneumonie interstiţială limfocitară: constatări CT de urmărire la 14 pacienţi. J Thorac Imaging 15:162-167, 2000.

Ichikawa Y, Kinoshita M, Koga T şi colab: Lung cyst formation in lymphocytic interstitial pneumonia: CT features. J Comput Assist Tomogr 18:745-748, 1994.

Kradin RL, Young RH, Kradin LA, Mark EJ: Limfomul imunoblastic care apare în hiperplazia limfoidă cronică a interstiţiului pulmonar. Cancer 50:1339-1343, 1982.

Banerjee D, Ahmad D: Limfom malign care complică pneumonia interstiţială limfocitară: un neoplasm monoclonal cu celule B care apare într-o tulburare limfoproliferativă policlonală. Hum Pathol 13:780782, 1982.

Frankel SK, Cool CD, Lynch DA, Brown KK: Fibroelastoza pleuroparenchimală idiopatică: descrierea unei noi entităţi clinicopatologice. Cufă 126:2007-2013, 2004.

Becker CD, Gil J, Padilla ML: Fibroelastoza pleuroparenchimală idiopatică: o entitate nerecunoscută sau diagnosticată greşit? Mod Pathol 21:784787, 2008.

Reddy TL, Tominaga M, Hansell DM şi colab: Fibroelastoza pleuroparenchimală: un spectru de fenotipuri histopatologice şi imagistice. Eur Respir J 40:377-385, 2012.

Piciucchi S, Tomassetti S, Casoni G, et al: CT de înaltă rezoluţie şi constatări histologice în fibroelastoza pleuroparenchimală idiopatică: caracteristici şi diagnostic diferenţial. Respir Res 12:111, 2011.

PNEUMONITA DE HIPERSENSIBILITATE

KAREN C. PATTERSON, MD • CECILE S. ROSE, MD, MPH

INTRODUCERE

Pneumonita de hipersensibilitate (HP), cunoscută şi sub denumirea de alveolită alergică extrinsecă, constituie un spectru de boli pulmonare granulomatoase, interstiţiale, bronşiolare şi de umplere alveolară care rezultă din inhalarea repetată şi sensibilizarea la o mare varietate de aerosoli organici şi antigene chimice cu greutate moleculară mică. Recunoaşterea din ce în ce mai mare a ubicuităţii expunerilor la antigen de mediu şi instrumentele de diagnostic îmbunătăţite au condus la identificarea cazurilor şi a focarelor de HP într-o mare varietate de medii profesionale şi de mediu. Boala este un proces condus de limfocite care se manifestă într-o serie de fenotipuri clinice.

HP rămâne o provocare de diagnostic din cauza spectrului de constatări clinice şi a lipsei unui standard de aur simplu pentru diagnostic. Diagnosticul depinde de un indice clinic puternic de suspiciune, de un istoric de expunere atent şi de integrarea rezultatelor imagistice şi histopatologice. Prin ele însele, aceste constatări sunt nespecifice şi pot imita o varietate de alte boli ale pieptului. HP este de obicei tratabilă dacă expunerea este

recunoscută şi antigenul este evitat în mod eficient. Boala nerecunoscută sau netratată poate duce la reactivitate permanentă a căilor respiratorii, emfizem şi fibroză interstiţială.

ETIOLOGIE

Lista agenţilor specifici care provoacă HP este extinsă şi continuă să fie descrise noi circumstanţe de expunere şi entităţi de boală. Denumirile distinctive şi adesea pline de culoare pentru HP pot fi organizate mai simplu în trei categorii majore de antigeni cauzali: agenţi microbieni, proteine animale şi substanţe chimice cu greutate moleculară mică (Tabelul 64-1). Există, de asemenea, un număr tot mai mare de agenţi farmacologici despre care s-a demonstrat că provoacă reacţii de hipersensibilitate în plămâni, dar mecanismele şi natura acestor reacţii medicamentoase sunt distincte de cele ale HP clasice şi sunt acoperite în altă parte sub subiectul bolilor pulmonare induse de medicamente (vezi capitolul 71).

AGENŢI MICROBIENI

Organismele microbiene, inclusiv bacteriile şi ciupercile, sunt comune în mediile interioare. Mediile calde, umede oferă adesea circumstanţe ideale pentru amplificarea şi proliferarea antigenelor microbiene care, dacă sunt aerosolizate şi inhalate, pot provoca boli pulmonare la o gazdă susceptibilă şi sensibilizată anterior.

Bacteriile s-au adaptat la o mare varietate de habitate ecologice şi se segregă în diferite condiţii fizice şi chimice în medii interioare şi exterioare. Actinomicetele termofile din fân sunt asociate cauzal cu exemplul prototip de HP, boala pulmonară a fermierului (FLD), descrisă pentru prima dată în 1932. Aceste bacterii sunt omniprezente în mediul înconjurător şi se dezvoltă la temperaturi de 50 ° C până la 55 ° C şi în condiţii umede. Ele secretă enzime care facilitează degradarea materiei vegetale, dar care pot provoca şi reacţii imunologice pulmonare atunci când sunt inhalate. Pe lângă fân, bacteriile termofile pot fi găsite în trestia de zahăr (bagassosis) şi compostul de ciuperci (plămânul muncitorului ciuperci) şi pot contamina sistemele de ventilaţie şi umidificare (plămân umidificator) unde temperaturile pot ajunge la 60° C şi este prezentă apă stagnantă. Bacteriile din interior care se dezvoltă la temperaturi mai scăzute pot cauza HP, iar cazurile raportate au fost asociate cu Bacillus spp. în praful de lemn contaminat, Klebsiella spp. în umidificatoare şi Epicoccum spp. asociat cu umiditatea de la un duş de la subsol. Micobacteriile netuberculoase sunt o cauză din ce în ce mai recunoscută a HP, în principal din cauza expunerii la locul de muncă şi recreaţional la aerosoli de cada cu hidromasaj, dar şi din expunerea la contaminanţi de micobacterii netuberculoase din capete de duş1.

Expunerea la antigene fungice este implicată în unele cazuri HP.6 Componentele ciupercilor capabile să devină în aer includ sporii, fragmentele miceliene, metaboliţii şi substraturile parţial degradate şi toxine. Printre locurile interioare pentru creşterea mucegaiului se numără containerele de gunoi, depozitarea alimentelor

Tabelul 64-1 Categorii etiologice de pneumonită de hipersensibilitate, cu exemple

AGENŢI MICROBIENI

Bacteriile

Exemple: Termofile, Bacillus subtilis, Klebsiella, Epicoccum nigrum, micobacterii netuberculoase

ciuperci

Exemple: Aspergillus, Penicillium, Cladosporium, Trichosporon, Alternaria, Aureobasidium, specii de Cephalosporium, Absidia corymbifera, Eurotium amstelodami, Wallemia sebi

PROTEINE ANIMALE

Exemple: proteine de păsări, făină de peşte, urină de şobolan, coajă de moluşte, gărgăriţă de grâu, larve de viermi de mătase

SENSIBILIZATORI CHIMICI

Exemple: izocianaţi, anhidride acide, piretru, reactiv Pauli (sulfat de diazobenzen de sodiu)

zone, tapet, tapiţerie, zone cu umiditate crescută, cum ar fi perdele de duş, muluri de ferestre, aparate de aer condiţionat pentru ferestre, subsoluri umede şi emisii de la vaporizatoarele cu ceaţă rece. Multe specii de ciuperci au fost asociate cauzal cu HP.7 Aspergillus spp. au fost asociate cu HP la producătorii de bere de sos de soia; crescători de păsări; fermierii; muncitori pentru compost, gater, ciuperci, sere, tutun, moara de trestie, cereale si berărie; şi la cei expuşi la iarba de spart contaminată folosită în producţia de frânghii, pânze, sandale, rogojini, coşuri şi pastă de hârtie. În mod similar, Penicillium spp. poate provoca HP la lucrătorii din plută, lucrătorii brânzei, procesatorii de turbă, lucrătorii de laborator, fermierii, sortatorii de ceapă şi cartofi, producătorii de cârnaţi şi tăietorii de copaci.8 Alternaria, Cladosporium, Aureobasidium, Paecilomyces, Fusarium şi multe alte specii de ciuperci au fost asociate cu HP la lucrătorii de la gatere, la tăietorii de lemn de esenţă tare, la tăietorii de lemn de esenţă tare şi la altele. mânuitorii de lemn şi plante.9,10 Există mai multe cazuri de instrumente muzicale (plămânul de trombon şi saxofon) contaminate cu specii fungice care au cauzat HP la utilizatorii lor.11,12 A fost descris un caz de contaminare HP în copilărie de la Aureobasidium a culturii hidroponice interioare, cu îmbunătăţiri marcate odată cu eliminarea formei de HP de vară, cea mai răspândită HP, de tip HP. prin contaminarea sezonieră cu mucegai (în principal Trichosporon asahii, fost Trichosporon cutaneum serotip II) în casă, adesea de la podelele din lemn mucegai.14,15 Expunerea la ciuperci domestice asociată cu lemnul degradat şi pereţii umezi în locuinţele din centrul oraşului este cea mai frecventă cauză a HP în Australia. amestecuri şi acea boală nu este întotdeauna atribuită unei singure expuneri bine definite.

PROTEINE ANIMALE

Particulele dintr-o varietate de surse animale pot provoca HP atunci când sunt inhalate. Expunerea la antigenele proteice ale păsărilor, descrisă pentru prima dată în 1960, este cea mai importantă clinic şi bine recunoscută şi este denumită „plămânul crescătorului de păsări" sau „plămânul crescătorului de păsări". Antigenele aviare sunt proteine complexe cu

greutate moleculară mare şi mică, care se găsesc în penele, excrementele şi serul curcanilor, găinilor, gâştelor, raţelor, papagalilor, papagalilor, porumbeilor, porumbeilor, păsărilor iubite, canarilor şi chiar păsărilor native şi sunt foarte imunogenici (imunoglobuline) şi în special imunoglobuline. IgG, sunt eliberate din penele păsărilor, creând un praf fin numit „floare". Păsările zburătoare, cum ar fi porumbeii şi perusii, produc cea mai mare cantitate de înflorire şi sunt păsările cel mai adesea asociate cu HP.18 Plămânul columbofilului poate fi cauzat şi de IgG secretate de mucina intestinală a porumbeilor.19,20 Cele mai mari expuneri la antigenele aviare respirabile sunt asociate cu curăţarea crescătorii, cuştile şi coopurile de păsări. Expunerile indirecte şi aparent banale la antigen au fost, de asemenea, asociate cu HP aviară. Pilotele din pene de gâscă, cuverturile şi pernele din puf, pene folosite pentru fabricarea nalucilor de pescuit şi cele conţinute în coroane decorative au fost toate asociate cu HP.21 Aceste descoperiri sugerează că antigenele aviare sunt inductori extrem de puternici ai bolilor imunologice pulmonare şi o căutare atentă a prezenţei lor trebuie inclusă în anamneza pacienţilor cu suspectare de HP. Aceşti antigeni pot fi, de asemenea, foarte rezistenţi la degradare, iar asemănarea antigenică între diferitele specii de păsări impune o îndepărtare completă a tuturor produselor de păsări şi pene pentru un pacient cu plămâni de crescător de păsări.

Există câteva alte expuneri ale animalelor asociate mai puţin frecvent cu HP. Manipulatorii de animale, inclusiv lucrătorii de laborator şi veterinari, pot dezvolta HP în urma expunerii la proteinele inhalate din ser şi excremente de la şobolani şi gerbili. Inhalarea prafului de cereale infestat cu gărgăriţa de grâu Sitophilus granarius poate provoca o formă de HP cunoscută sub numele de „plămânul morarului". Seriicultorii implicaţi în producţia de mătase pot dezvolta HP din expunerea la secreţii larvare şi particule de cocon.25 Lucrătorii din producţie expuşi la praful de coajă de moluşte în timpul tăierii şi lustruirii pentru a face nasturi pot dezvolta HP.26

SENSIBILIZATORI CHIMICI

HP de la expunerea prin inhalare la substanţe chimice cu greutate moleculară mică este probabil mai puţin frecventă decât din celelalte cauze. Izocianaţii sunt utilizaţi pentru producţia pe scară largă de polimeri poliuretanici pentru spume flexibile şi rigide, ca elastomeri, adezivi şi acoperiri de suprafaţă şi în vopsele din două părţi şi devin din ce în ce mai recunoscuţi ca o cauză a HP.27,28 Anhidridele acide utilizate în materiale plastice, vopsele şi răşini epoxidice au fost asociate cu cazuri rare de raportare HP-29. expunerea la piretru de pesticide; din reactivul lui Pauli (sulfat de diazobenzen de sodiu) utilizat în cromatografie; din sulfat de cupru din amestec Bordeaux folosit la stropirea podgoriilor; şi din enzima fitază utilizată ca aditiv pentru hrana bovinelor.30 Alte expuneri chimice raportate că provoacă HP includ formaldehida, ftalatul de dimetil şi stirenul, acesta din urmă utilizat în fabricarea bărcilor.31,32.

SETĂRI DE EXPUNERE ŞI FACTORI DE RISC

Deşi simptomele acute ale HP sunt adesea atribuite expunerii intense şi intermitente la antigen, în timp ce simptomele mai subtile şi insidioase sunt considerate a fi rezultatul unei

expuneri mai scăzute şi mai prelungite, lipsa datelor privind expunerea la mediu oferă puţine informaţii asupra relaţiilor doză-răspuns. Perspectiva asupra relaţiilor expunere-răspuns este şi mai complicată de faptul că perioada de latenţă dintre expunerea la un antigen de mediu şi debutul simptomelor HP poate varia de la câteva săptămâni la ani.

Factori de risc de mediu – inclusiv dimensiunea particulelor şi solubilitatea; tipul şi concentraţia antigenului; durata expunerii, frecvenţa şi intermitenţa; utilizarea protecţiei respiratorii; şi variabilitatea practicilor de lucru – poate influenţa prevalenţa bolii, latenţa şi severitatea. FLD este cel mai frecvent la sfârşitul iernii, când fânul depozitat este folosit pentru hrănirea vitelor şi în regiunile cu precipitaţii abundente şi condiţii de iarnă aspre, unde furajele sunt probabil să devină umede şi, prin urmare, un substrat ideal pentru proliferarea microbiană. O variaţie sezonieră a nivelurilor de anticorpi specifici a fost descrisă la pacienţii cu boala crescător de porumbei, cu un vârf în producţia de anticorpi la sfârşitul verii, când cele mai mari expuneri au fost asociate cu sezonul sportiv.33 Există o mare variabilitate geografică în spectrul contaminanţilor de mucegai interior, unde mediile umede sau umede favorizează creşterea.34 Astfel, cele mai comune forme de HP prezintă variaţii sezoniere şi geografice.

EPIDEMIOLOGIE

Prevalenţa la nivel mondial a HP este necunoscută. Incidenţa, prevalenţa şi ratele de atac raportate ale bolii variază foarte mult şi depind de populaţiile studiate, natura şi intensitatea expunerii la antigen, definiţia cazului aleasă şi factorii variabili ai gazdei. În Europa, HP constituie 4% până la 13% din toate bolile pulmonare interstiţiale.35 Studiile epidemiologice ale muncitorilor din agricultură şi crescătorilor de păsări sugerează că HP este destul de comună în unele situaţii profesionale cu risc ridicat. Sondajele prin chestionar ale comunităţilor agricole au constatat rate de prevalenţă cuprinse între 2,3% şi 20%. Sistemele de raportare la nivel de ţară care colectează date despre HP confirmată clinic la fermierii finlandezi au arătat o rată medie anuală de incidenţă de 44 la 100.000; un studiu suedez a arătat o rată de 23 la 100.000.36 Prevalenţa raportată a bolii crescătorilor de porumbei variază între 1 şi 100 la 1000 de crescători.37 Ratele HP aviare în Regatul Unit au fost în medie de 0,9 cazuri la 100.000 ani-pers. HP la lucrătorii expuşi la antigene chimice. HP indus de izocianaţi a fost identificat la 8 (4,8%) din 167 de lucrători angajaţi într-o fabrică de PAL din lemn.39 Din cazurile în care a fost identificat un agent cauzal, 17% s-au datorat diferiţilor agenţi chimici, izocianaţii fiind cel mai frecvent raportaţi.40

HP se poate prezenta la sugari şi copii, deşi incidenţa şi prevalenţa sunt necunoscute. Proteinele aviare sunt cel mai frecvent antigen asociat cu HP în populaţia pediatrică. Într-un studiu pe 86 de cazuri pediatrice de HP, 70 au fost cauzate de păsări.41 HP ar trebui luată în considerare în diagnosticul diferenţial al copiilor cu boli respiratorii febrile recurente şi al celor cu boală pulmonară interstiţială inexplicabilă.42 Părinţii ar trebui să fie chestionaţi cu atenţie cu privire la potenţialele expuneri la antigen în casă, şcoală şi locuri de agrement, cum ar fi centrele de recreere interioare.

PREZENTARE CLINICĂ

HP este un sindrom marcat de inflamaţie pulmonară ca răspuns la un antigen inhalat la o gazdă sensibilizată. Cu toate acestea, natura răspunsului imun şi manifestările clinice asociate variază din cauza diferenţelor în intensitatea expunerii la antigen, a cronicităţii expunerii la antigen şi a factorilor individuali ai gazdei. Din punct de vedere istoric, au fost recunoscute trei fenotipuri clinice distincte: HP acută, subacută şi cronică. HP acută se referă la dezvoltarea insuficienţei sau insuficienţei respiratorii în câteva ore după expunerea intensă la un antigen la care pacientul a fost sensibilizat anterior. În schimb, pacienţii cu HP subacută au o prezentare mai insidioasă, în care simptomele se dezvoltă pe parcursul săptămânilor până la luni şi pentru care concentraţia de antigen este probabil mai mică decât HP acută. Deşi simptomele pulmonare pot fi destul de limitative, insuficienţa respiratorie nu este o caracteristică tipică a HP subacută. Din punct de vedere istoric, HP cronică a descris activitatea bolii care durează peste câteva luni. În utilizarea sa actuală, HP cronică se referă la constatările de fibroză pulmonară. Pentru claritate şi precizie, ne referim la acest fenotip clinic ca HP fibrotică cronică. Se crede că se datorează expunerii prelungite la niveluri scăzute de antigen, iar pacienţii cu acest fenotip prezintă un debut şi mai insidios al simptomelor. Semnele de inflamaţie activă pe rezultatele imagistice sau histologice sunt variabile în HP fibrotică cronică.

Există limitări ale acestor descriptori ai fenotipurilor clinice. Boala subacută poate persista şi evolua către un proces cronic, cu sau fără fibroză. În plus, poate exista suprapunere. La examenul imagistic şi histopatologic coexistă frecvent modificări fibrotice subacute şi cronice. Recurenţa expunerilor de nivel înalt care conduc la evenimente HP acute poate fi suprapusă pe un fundal de HP fibrotică subacută sau cronică. Deşi recunoaştem aceste limitări, discutăm despre caracteristicile HP pe baza acestor fenotipuri, deoarece funcţionează rezonabil de bine pentru a surprinde procese imunopatologice distincte şi corelaţiile lor clinice.

IMUNOPATOGENEZĂ

Patogenia HP este complexă şi pentru toate cele trei fenotipuri clinice implică (1) expunerea repetată la antigen, (2) sensibilizarea imunologică a gazdei la antigen şi (3) afectarea plămânului mediată de imun. Chiar şi cu aceste caracteristici comune, fiecare fenotip are caracteristici distinctive. Acestea sunt abordate mai târziu, recunoscând că caracteristicile imunopatologice au fost cel mai bine definite pentru boala subacută.

Profilul celular al lavajului bronhoalveolar (BAL) al HP acută demonstrează o alveolită acută robustă în care un aflux de neutrofile, care atinge vârful la 48 de ore după expunere, este urmat de o creştere a limfocitelor CD4+.43 Deşi acumularea precoce a neutrofilelor este asociată cu apariţia simptomelor sistemice şi a anomaliilor pulmonare, există date limitate asupra patologiei şi activităţii neutrofilelor. caracteristicile HP acute. Creşterea ulterioară a limfocitelor se observă între 48 şi 72 de ore şi se datorează atât redistribuirii celulare din sângele periferic la plămâni, cât şi proliferării limfocitelor la nivel local. Acumularea şi expansiunea limfocitelor CD8+ pot întârzia cele ale limfocitelor CD4+, iar raportul celulelor CD4+/CD8+, deşi adesea scăzut în HP subacută, este mai puţin previzibil în cazul bolilor acute. eliberate din limfocite şi celulele prezentatoare de antigen contribuie la mediul

proinflamator şi perpetuează răspunsul inflamator. Acest răspuns continuă până când antigenul este curăţat sau până când mecanismele intrinseci reduc răspunsul imun. Deşi un rol patogen pentru depunerea complexului imun (o reacţie de hipersensibilitate de tip III) a fost luat în considerare pentru HP acută, acesta rămâne de stabilit.23

În HP subacută, angajarea robustă a răspunsurilor imune adaptative se reflectă într-o limfocitoză BAL pronunţată, compusă din celule CD4+ şi CD8+. Inflamaţia prin hipersensibilitate de tip IV mediată de celule, tipul întârziat de hipersensibilitate care implică celulele T CD4+ care stimulează celulele CD8+ pentru a distruge ţinte, este centrală pentru patogeneză.47 Acumularea limfocitelor interstiţiale şi peribronhiolare şi formarea granulomului sunt constatări predominante. Raportul dintre celulele CD4+/CD8+ este adesea scăzut, deşi nu întotdeauna.48 Nu este clar dacă acest lucru se datorează expansiunii preferenţiale sau supravieţuirii limfocitelor CD8+ în HP.45 În mod similar, contribuţia unui efect citotoxic al limfocitelor CD8+ la modificările patofiziologice ale HP rămâne slab definită în limfocitele de tip CD8+ a polarizate49,150. fenotip T helper (Th1). Citokinele secretate de limfocitele şi macrofagele Th1, inclusiv interferonul-y, factorul de necroză tumorală-a şi interleukina-18, promovează formarea granulomului.51

Patogenia HP fibrotică cronică este incomplet înţeleasă. Expunerea la antigen la nivel scăzut, care duce la boli subclinice, poate permite dezvoltarea fibrozei oculte la pacienţii care nu sunt alertaţi de simptome pentru a-şi modifica expunerea. Cu toate acestea, nu se ştie în ce măsură fibroza în HP se dezvoltă ca o sechelă a HP subacută nerezolvată sau dacă este un subtip categoric discret în care răspunsul imun este mai puţin inflamator şi mai profibrotic de la început. În ambele cazuri, profilurile celulare oferă o perspectivă asupra posibilelor mecanisme ale bolii; în HP cronică, funcţia celulelor T efectoare este pierdută, se observă o schimbare către un profil de limfocite Th2 profibrotic şi se observă adesea un raport CD4+/CD8+ mai mare.52 Polarizarea limfocitelor CD4+ la un fenotip Th2 poate fi importantă pentru răspunsul fibrotic. Într-un model animal de HP, şoarecii programaţi genetic pentru o activitate sporită Th2 au avut mai multe şanse de a dezvolta fibroză pulmonară.5 Într-un studiu efectuat pe pacienţii cu HP, cei cu boală fibrotică au avut un procent mai mare de limfocite cu proprietăţi Th2 în comparaţie cu pacienţii cu boală subacută. Sunt necesare mai multe lucrări pentru a înţelege atât evenimentele inflamatorii timpurii ale HP cronică, cât şi rolul polarizării limfocitelor şi al activităţii macrofagelor în dezvoltarea fibrozei. Aceşti pacienţi au adesea o prezentare clinică insidioasă, prezentând fibroză bine stabilită. În astfel de cazuri, evenimentele imune timpurii care au avut loc şi care au promovat potenţial fibrogeneza nu pot fi stabilite retrospectiv.

FACTORI GAZDE

În urma expunerii la antigen, mai mulţi oameni dezvoltă anticorpi precipitanţi decât dezvoltă HP simptomatică. Susceptibilitatea sau protecţia faţă de HP poate fi explicată parţial prin polimorfisme genetice.53 Polimorfismele din complexul major de histocompatibilitate şi din factorul de necroză tumorală-a sunt asociate cu dezvoltarea HP.54-56 În cadrul complexului major de histocompatibilitate, polimorfismele genelor antigenului leucocitar uman şi ale transportatorilor asociaţi cu procesarea antigenului au

fost asociate cu riscul crescut de gena 1 (TAP1). HP.54,55,57-59 Mai multe polimorfisme au fost, de asemenea, asociate cu scăderea riscului de îmbolnăvire. Supraexprimarea GATA3, un regulator al diferenţierii Th2, atenuează boala, probabil, prin corectarea răspunsului imun Th1.60 Variantele din inhibitorul tisular al metaloproteinazei-3 par, de asemenea, a fi protectoare.61,62.

Factorii gazdă negenetici sunt, de asemenea, determinanţi importanţi ai bolii. HP se dezvoltă mai frecvent la nefumători decât la fumători. În comparaţie cu foştii şi care nu fumau niciodată, columbofilii care fumau au avut niveluri mai scăzute de anticorpi seric IgG şi IgA la proteinele porumbeilor; acest lucru sugerează că factorii asociaţi cu fumatul deprimă atât răspunsurile dependente de celulele T, cât şi cele independente de celulele T la antigenele inhalate.63 Într-un model experimental HP, expunerea la nicotină a fost asociată cu reduceri ale răspunsurilor celulare, numărului de limfocite şi celule totale în BAL şi inflamaţie a ţesutului pulmonar. celulele dendritice, promovând probabil o eliminare mai eficientă a antigenelor din căile respiratorii terminale.65,66.

Pe lângă factorii de risc pentru dezvoltarea bolii, variaţiile răspunsurilor imune datorate caracteristicilor pacientului sunt, de asemenea, determinanţi importanţi ai fenotipului clinic al HP. Deşi HP este mai frecventă la nefumători, prognosticul este mai prost la cei cu HP care fumează. Într-un studiu, fumătorii cu FLD au avut o recurenţă mai frecventă a bolii, au avut un procent mai mic de capacitate vitală prezisă şi au avut o supravieţuire mai slabă la 10 ani în comparaţie cu nefumătorii cu FLD.67 Fumătorii sunt mai susceptibili de a avea simptome insidioase decât acute, ceea ce poate întârzia recunoaşterea clinică. Pe lângă statutul de fumat, vârsta poate juca un rol în fenotipul bolii, unde răspunsurile imune se modifică odată cu vârsta. Într-un studiu al caracteristicilor clinice ale pacienţilor cu HP neacută, cei care au dezvoltat fibroză au fost semnificativ mai în vârstă decât cei care nu au dezvoltat fibroză.68

HISTOPATOLOGIE

Caracteristicile histopatologice ale HP acute sunt slab înţelese, deoarece biopsiile în acest context nu sunt în general efectuate. Când sunt disponibile, rezultatele biopsiilor arată infiltrate interstiţiale limfocitare şi o alveolită neutrofilă şi limfocitară. Pot fi observate şi focare de infiltrate eozinofile. Granuloamele, care durează câteva zile până la săptămâni pentru a se dezvolta, nu sunt evidente în HP acută cu debut nou.

Constatările histopatologice ale HP subacută au fost mai bine caracterizate decât cele ale HP acute. Triada histologică clasică include (1) bronşiolita celulară, (2) infiltrate de celule mononucleare interstiţiale şi (3) împrăştiate, mici,

granuloame necrozante (Fig. 64-1).69 O bronşiolită celulară în care limfocitele şi plasmocitele se infiltrează în bronhiolele respiratorii este un semn distinctiv al HP subacută. Infiltratul limfocitar interstiţial este cel mai proeminent în zonele peribronhiolare, deşi distribuţia sa poate fi mai uniformă şi astfel similară cu pneumonia interstiţială nespecifică (NSIP); în astfel de cazuri, granuloamele coexistente sunt o trăsătură distinctivă utilă.70 Granuloamele din HP sunt adesea distincte de cele ale sarcoidozei, deşi caracteristicile

granulomului singure nu ar trebui folosite pentru a distinge aceste două boli. Cu excepţia plămânului din cada cu hidromasaj, în care granuloamele pot fi bine formate, granuloamele HP tind să fie mai mici, mai puţin numeroase şi mai slab organizate decât granuloamele sarcoide.71 Deoarece se hialinizează rar, granuloamele HP se rezolvă adesea după eliminarea şi evitarea antigenului. În timp ce bronşiolita constrictivă este o constatare mai puţin frecventă, zonele focale ale pneumoniei organizatoare au fost observate în HP subacută.72

Forma fibrotică cronică a HP este caracterizată prin fibroză interstiţială centrată pe căile respiratorii şi celule gigantice, adesea cu inflamaţie granulomatoasă minimă sau absentă (vezi Fig. 64-1B).72 Se poate observa fibroza de legătură între zonele peribronhiolare şi perilobulare. Pneumonia organizatorică, NSIP celulară, NSIP fibrotică şi pneumonia interstiţială obişnuită cu focare de tip fagure şi fibroblaste sunt modele bine descrise observate variabil în HP fibrotică cronică.72-74 Caracteristicile histopatologice coexistente care susţin un diagnostic de HP faţă de alte entităţi clinice includ prezenţa granuloamelor, fibrozei gigantice, bronşitei sau bronşitei cronice. Când caracteristicile histopatologice rămân echivoce, trebuie luate în considerare date clinice suplimentare în confirmarea diagnosticului.70,73-75.

Au fost raportate exacerbări acute în HP fibrotică cronică. Constatările histopatologice din biopsiile pulmonare obţinute în timpul unor astfel de exacerbări relevă leziuni alveolare difuze, asemănătoare constatărilor în exacerbările acute ale fibrozei pulmonare idiopatice.76 Nu este clar cât de des astfel de evenimente de exacerbare în HP se datorează reexpunerii la antigen sau unei complicaţii a procesului fibrotic de bază.

CARACTERISTICI CLINICE

SEMNE ŞI SIMPTOME

HP acută începe de obicei la câteva ore după expunerea la antigen, cu apariţia bruscă a simptomelor respiratorii şi constituţionale asemănătoare gripei, inclusiv tuse, dispnee, constricţie în piept, febră, frisoane, stare de rău şi mialgii. Simptomele pot fi însoţite de constatări fizice de febră, tahipnee, tahicardie şi crestături inspiratorii la examenul pulmonar. Poate fi prezentă o leucocitoză din sângele periferic cu neutrofilie şi limfopenie. Eozinofilia este neobişnuită. Dacă expunerea la antigen încetează, simptomele HP acută încep de obicei să se rezolve în câteva zile. HP subacută are o prezentare mai insidioasă, în care sunt frecvente dispneea progresivă la efort şi scăderea toleranţei la activitate. Tusea este variabilă

prezent. Deşi pot exista febre de grad scăzut şi scădere în greutate, simptomele sistemice nu sunt la fel de proeminente sau la fel de prevalente în HP subacută ca şi în HP acută.77 La examinarea plămânilor, crestăturile inspiratorii sunt frecvente, iar scârţâiturile sunt prezente în mod variabil. Alternativ, rezultatele examenului pulmonar pot fi complet normale.77 Pacienţii cu HP fibrotică cronică prezintă adesea dispnee progresivă lent la efort şi o tuse neproductivă; ei pot raporta în mod neobişnuit respiraţie şuierătoare, producere

de spută sau senzaţie de apăsare în piept.77,78 Pierderea în greutate, dacă este prezentă, este adesea uşoară, iar pacienţii pot raporta oboseală şi scăderea rezistenţei. Similar cu HP subacută, febra şi alte simptome sistemice nu sunt la fel de proeminente în HP fibrotică cronică ca şi în HP acută. Examenul poate evidenţia hipoxemie, în repaus sau la efort, iar crestăturile bazilare sunt frecvente. Cianoza şi insuficienţa cardiacă pe partea dreaptă pot fi observate în boala fibrotică severă. Clubbing-ul digital, atunci când este prezent, este asociat cu un prognostic mai prost.79

FUNCŢIA PLAMÂNĂ

Testele complete ale funcţiei pulmonare (PFT), inclusiv volumele pulmonare, spirometria şi capacitatea de difuzare a monoxidului de carbon, ar trebui obţinute la toţi pacienţii cu suspectare de HP care sunt suficient de stabili clinic pentru testare. Deşi rezultatele PFT pot fi normale, cel mai adesea sunt detectate anomalii, deşi niciuna nu este specifică pentru HP. O reducere a capacităţii de difuzie este comună în toate fenotipurile HP şi poate fi cea mai sensibilă alterare a funcţiei pulmonare. Anomaliile funcţiei pulmonare în HP sunt în mod clasic restrictive.76,80 Alternativ, pot fi observate obstrucţii sau deficite mixte. Răspunsul la bronhodilatatoare este variabil, iar HP trebuie luată în considerare în diagnosticul diferenţial al nefumătorilor care prezintă obstrucţie fixă sau reversibilă. Obstrucţia în HP poate fi mai frecventă la cei cu fibroză, unde fibroza periaeriană poate contribui la afectarea fluxului de aer.80 Se poate observa hiperreactivitate bronşică nespecifică la provocarea cu metacolină.81 O scădere indusă de efort a saturaţiei arteriale de oxigen este un semn precoce al deteriorării funcţionale la pacienţii cu boală uşoară. La pacienţii cu afectare semnificativă a căilor respiratorii sau a parenchimatoasei, anomaliile schimbului de gaze pot fi semnificative la efort sau pot fi evidente în repaus. După o evaluare iniţială, PFT-urile în serie ar trebui urmate pentru a evalua răspunsul la terapie şi pentru a ghida deciziile de tratament până la recuperarea sau stabilitatea funcţiei pulmonare. În HP acută, funcţia pulmonară se normalizează de obicei după recuperarea după evenimentul acut. În HP subacută, funcţia pulmonară se poate normaliza dacă nu au rezultat leziuni permanente. Cu toate acestea, în HP fibrotică cronică, funcţia pulmonară poate fi afectată permanent şi grav.

IMAGINARE

În HP acută, imagistica toracică dezvăluie în mod obişnuit opacităţi difuze de sticlă şlefuită, deşi poate fi observat şi un model micronodular fin (Fig. 64-2).82,83 Opacităţile din sticlă şlefuită reflectă alveolita subiacentă; deşi pot fi observate în orice stadiu al HP, opacităţile din sticlă şlefuită sunt descoperirea predominantă în HP acută.84 Paralel cu răspunsul clinic, anomaliile radiografice în HP acută se rezolvă în câteva zile până la săptămâni dacă se evită expunerea ulterioară (eFig. 64-1).

În HP subacută, manifestările imagistice includ opacităţi de sticlă şlefuită, noduli centrilobulari (eFig. 64-2A şi B) şi atenuarea mozaicului.85,86 Aceste constatări sunt cel mai bine apreciate la tomografie computerizată (CT) imagistică (vezi eFig. 64-2C şi D).87,88 Ocazional, nodulii centrilobulari pot fi mici şi circumscrişi. denumite „micronoduli” (eFig. 64-3), deşi semnificaţia diagnostică şi prognostică a acestei denumiri este neclară. Similar

cu HP acută, opacităţile din sticlă şlefuită reflectă o alveolită subiacentă. Bronşiolita celulară însoţitoare se manifestă ca noduli centrilobulari (vezi eFigurile 64-2B, C şi 64-3C-E; Video 64-1A) şi „capcană cu aer" (vezi Video 64-1B). Mozaicismul datorat captării aerului este frecvent în HP, în care zonele hiperlucide sunt rezultatul vasoconstricţiei hipoxemice şi al scăderii fluxului sanguin arterial în regiunile hipoventilate78,87 (Fig. 64-3). Captarea aerului este cel mai bine evaluată prin compararea imaginilor CT inspiratorii (vezi Video 64-1A) şi expiratorii (vezi Video 64-1B), unde vederile expiratorii accentuează zonele hiperlucide.89 Chisturile pulmonare, similare cu cele descrise în pneumonia interstiţială limfoidă, au fost raportate în HP (vezi eFig. 64-1B - Hilar sau media).

Figura 64-3 Pneumonită de hipersensibilitate. Opacităţile bilaterale, difuze, cu perfuzie de mozaic reflectă alveolita şi respectiv bronşiolita.

Figura 64-4 Pneumonită cronică de hipersensibilitate fibrotică. Zonele de opacitate din sticlă şlefuită amestecate cu câteva zone mici de plămân cu aspect normal sunt asociate cu reticulare extinsă, bronşiectazie de tracţiune şi distorsiuni arhitecturale.

limfadenopatia este rar observată la radiografia toracică. În contrast, limfadenopatia mediastinală uşoară, care implică de obicei doar câţiva ganglioni, este observată în mod variabil la imagistica CT în orice subtip de HP.

În HP fibrotică cronică, deşi sunt adesea prezente şi constatările radiografice de HP subacută, predomină modificările fibrotice. Radiografia toracică evidenţiază adesea pierderi de volum, distorsiuni arhitecturale şi linii fibrotice (eFig. 64-4A). Constatările CT includ pierderea de volum, bronşiectazii de tracţiune, opacităţi fibrotice reticulare sau liniare şi formarea în fagure (Fig. 64-4; vezi eFig. 64-4B-D). Pneumonia interstiţială obişnuită şi NSIP fibrotică sunt modele radiografice bine recunoscute de HP fibrotică cronică, iar imagistica CT singură este adesea nesigură în diferenţierea HP fibrotică cronică de alte boli pulmonare interstiţiale fibrotice, cu un diagnostic precis la doar 50% dintre pacienţi dintr-o serie. 64-4).92,93 În special, în FLD fibrotică cronică, emfizemul care nu are legătură cu fumatul este o constatare radiografică mai frecventă decât fibroza.94,95.

LAVAJUL BRONHOALVEOLAR SI ALTE TESTE DE LABORATOR

În mod obişnuit, HP acută şi subacută se caracterizează printr-o creştere marcată a numărului de globule albe BAL şi o limfocitoză BAL (30% până la 70%), adesea cu o predominanţă limfocitelor CD8+; acest lucru este mai puţin adevărat în HP fibrotică.

Numărul absolut de macrofage este similar cu cel de la martori, deşi procentul acestora este redus din cauza procentului ridicat de limfocite. În ciuda acestor constatări tipice, profilul celular BAL poate varia considerabil, în funcţie de stadiul bolii şi de timpul de la ultima expunere la antigen. Se pare că există o corelaţie mică între constatările BAL şi alte anomalii clinice, inclusiv modificări radiografice, funcţia pulmonară şi prezenţa anticorpilor precipitatori.

Creşteri uşoare serice ale ratei de sedimentare a eritrocitelor, nivelului de proteină C reactivă şi imunoglobulinelor izotipurilor IgG, IgM sau IgA sunt constatări variabile. Factorul reumatoid poate fi crescut.71 Cu toate acestea, anticorpii antinucleari şi alţi autoanticorpi sunt rar detectaţi şi, dacă sunt găsiţi, sugerează o boală de bază a ţesutului conjunctiv.

DIAGNOSTICUL PNEUMONITEI DE HIPERSENSIBILITATE

Au fost propuse un număr de criterii de diagnosticare pentru HP, dar nu există nici un test sau abordare standard de aur.76 Un set de criterii citat pe scară largă include aceste constatări: (1) simptome compatibile cu HP, (2) dovezi ale expunerii la un antigen adecvat fie prin istoric, fie prin rezultatele testării anticorpilor, (3) periodicitatea simptomelor care se corelează cu expunerea recurentă la antigen, (4) identificarea imagistică, limfoza şi HPL (4) compatibilă cu HPAL, limfociza şi 5. (6) caracteristici histopatologice compatibile cu HP. Un diagnostic de HP se face prin prezenţa a cel puţin patru dintre acestea, pe lângă constatările de crestături la examinarea plămânilor, o reducere a capacităţii de difuziune şi/sau hipoxemie şi atunci când alte boli au fost în mod corespunzător excluse.96 Deşi utilizate pe scară largă, aceste criterii nu au fost validate. Un model de predicţie clinică ulterior a constatat că următoarele caracteristici sunt foarte predictive pentru HP activă: (1) expunerea la un antigen HP potenţial, (2) testarea anticorpilor pozitivi la antigenul ofensator, (3) simptome episodice, (4) debutul simptomelor în câteva ore de la expunerea la antigen, (5) trosnituri la examinarea plămânilor şi (6) scădere în greutate. într-o cohortă de urmărire de pacienţi cu HP. Pacienţii cu HP fibrotică cronică nu au fost incluşi, iar aplicabilitatea acestui model de predicţie la pacienţii cu acest fenotip este necunoscută. Mai recent, un algoritm publicat a subliniat importanţa modificărilor CT tipice HP, a limfocitozei pe BAL şi a anticorpilor pozitivi în stabilirea expunerii la antigen pentru a diagnostica HP fără o biopsie chirurgicală pulmonară.4 Diferitele seturi propuse de criterii, modele şi algoritmi au în comun un accent pe constelaţia clinică,

ISTORIC EXPUNERII

Un istoric amănunţit şi detaliat rămâne piatra de temelie a diagnosticului HP (Tabelul 64-4). O relaţie temporală între simptome şi activităţi particulare poate fi identificată în unele cazuri de HP acută şi subacută şi este deosebit de sugestivă pentru diagnostic, deşi o astfel de relaţie nu este adesea evidentă clinic. Episoadele recurente de simptome respiratorii şi sistemice altfel inexplicabile ar trebui să determine luarea în considerare a HP şi o căutare atentă a expunerilor relevante. În unele cazuri, expunerea poate fi suficient de frecventă sau susţinută încât fluctuaţiile discrete ale stării clinice asociate cu expunerea să nu fie evidente.

Expunerea la antigen care poate provoca HP poate avea loc în aproape orice mediu interior în circumstanţe adecvate, iar un simplu titlu de post nu poate fi folosit pentru a exclude un risc potenţial. Istoricul muncii trebuie să includă o cronologie a ocupaţiilor actuale şi anterioare, cu o descriere

GGO, opacitate din sticlă şlefuită; HP, pneumonită de hipersensibilitate; NSIP, pneumonie interstiţială nespecifică; UIP, pneumonie interstiţială obişnuită.

ISTORIC OCUPAȚIONAL

Cronologia ocupaţiilor actuale şi anterioare (cu o atenţie majoră acordată activităţilor de angajare din ultimii câţiva ani)

Descrierea proceselor de muncă şi a practicilor specifice de muncă (inclusiv modificări recente ale proceselor sau practicilor de producţie)

Lista de substanţe chimice specifice, praf şi alte expuneri la aerosoli (de exemplu, praf de cereale; manipularea animalelor; prelucrarea alimentelor şi a plantelor; turnuri de răcire, fântâni şi alte pulverizări de apă; fluide pentru prelucrarea metalelor) Revizuirea fişelor cu date de securitate (SDS sau MSDS) pentru a identifica sensibilizatorii chimici cunoscuţi

Revizuirea evaluărilor de igiena industrială sau a testelor de mediu la locul de muncă

Îmbunătăţirea simptomelor în afara locului de muncă sau agravarea cu expuneri specifice la locul de muncă

Prezenţa simptomelor respiratorii sau constituţionale persistente la colegii expuşi

Utilizarea protecţiei respiratorii la locul de muncă

ISTORIA MEDIULUI SI REZIDENTIAL

Animale de companie şi alte animale domestice (în special păsări)

Hobby-uri şi activităţi recreative (în special cele care implică substanţe chimice, pene sau blană, materiale vegetale şi praf organic)

Prezenţa umidificatoarelor, dezumidificatoarelor, răcitoarelor cu evaporare, uscătoarelor de rufe ventilate în interior şi a altor surse de umiditate

Utilizarea căzilor cu hidromasaj sau a saunelor

Scurgeri sau inundaţii în interior

Daune cauzate de apă la covoare sau mobilier

Creştere vizibilă de ciuperci sau rapoarte de mirosuri de mucegai sau mucegai

Perne, cuverturi sau lenjerie de pat din pene

Simptome similare la alţi membri ai familiei sau ocupanţi ai casei

MSDS, Fişă cu date de securitate a materialelor; SDS, Fişă cu date de securitate.

a proceselor de muncă specifice şi a expunerilor. Istoricul mediului ar trebui să exploreze expunerea la proteinele animale, în special la păsări sau pene; hobby-uri, cum ar fi grădinărit şi îngrijirea gazonului, care pot implica expunerea la substanţe chimice sensibilizante, cum ar fi piretru; activităţi recreative, de exemplu, utilizarea căzilor cu hidromasaj, piscine interioare sau saune din care pot fi generaţi bioaerosoli microbieni; utilizarea de umidificatoare, vaporizatoare cu ceaţă rece şi aparate de aer condiţionat umidificate, care pot fi surse de bioaerosoli microbieni; indicatori de umiditate, cum ar fi scurgeri, inundaţii sau daune anterioare ale apei la covoare şi mobilier; şi contaminare vizibilă cu mucegai sau mucegai în spaţiile ocupate, uneori cu mirosuri de mucegai sau mucegai.

Deşi un istoric de expunere sugestiv este inclus în majoritatea criteriilor de diagnostic publicate, în multe cazuri nu este identificat un antigen cauzal. Acest lucru poate fi rezultatul unui istoric profesional şi de mediu inadecvat sau din cauza expunerii la un nou antigen cauzal. În HP fibrotică, expunerea la antigen poate să nu mai fie în curs de desfăşurare şi, chiar şi în cazul istoricului complet de expunere, până la 30% din cazuri nu au o expunere cauzală identificabilă.98

TESTARE DE ANTICORPI

În general, testele de precipitare şi alte anticorpi nu sunt nici sensibile, nici specifice pentru HP.99 Când sunt pozitive, testele de anticorpi pot fi utile în confirmarea diagnosticului în plămânul crescătorului de păsări şi în alte circumstanţe în care a fost identificat antigenul presupus. Într-un studiu din Franţa, în care un panou de antigen care conţine agenţi microbieni locali obişnuiţi a fost testat la pacienţii cu HP şi în comparaţie cu fermierii de control sănătoşi, sensibilitatea şi specificitatea au fost destul de bune.7 Cu toate acestea, testarea anticorpilor nu este recomandată ca instrument de screening deoarece, în populaţiile expuse, rezultatele testelor pozitive au o specificitate slabă pentru boală. puternic asociat cu boala. Într-o serie mare de pacienţi cu HP la crescătorii de păsări, unde 92% aveau anticorpi IgG serici pozitivi, 87% dintre controalele care au fost expuşi în mod similar la păsări, dar nu au dezvoltat HP, au avut şi precipitine pozitive. rezultate fals-negative, iar precipitinele negative nu trebuie utilizate pentru a exclude diagnosticul. Rezultatele fals negative se pot datora antigenelor prost standardizate, controalelor necorespunzătoare de calitate, tehnicilor imunologice insensibile, alegerii greşite a

antigenului sau serurilor insuficient concentrate. În plus față de acești parametri de testare, precipitinele serice pot dispărea în timp după încetarea expunerii sau pot fi nedetectabile la pacienţii cu expunere la antigen la nivel scăzut.101 În cazurile de expunere microbiană complexă la bioaerosoli, boala poate să nu fie o reacţie la un singur organism, ci o reacţie cumulativă la un număr de antigene din aer, care poate să nu fie reflectată în panourile antigenice disponibile de laborator. Prin urmare, în ciuda progreselor în detectarea anticorpilor serici, provocările în utilizarea și interpretarea lor persistă.102 În plus, testele cutanate pentru reacțiile de hipersensibilitate de tip imediat și întârziat nu sunt utile în diagnosticarea HP.100,103,104.

LAVAJUL BRONHOALVEOLAR

BAL este un instrument în general sigur și sensibil pentru a confirma prezența alveolitei la pacienţii cu HP. La pacienţii nefumători cu dovezi radiografice ale unui proces activ de boală inflamatorie, lipsa limfocitozei BAL pledează împotriva HP. Chiar și în HP predominant fibrotică, numărul de limfocite relativ și absolut este încă adesea crescut, deși mai puţin decât în boala acută și subacută.68,105 Deși limfocitoza BAL este o constatare sensibilă în HP, nu este specifică. Similar cu formarea de anticorpi precipitanți, persoanele expuse la antigene HP pot dezvolta o alveolită limfocitară, dar nu prezintă simptome sau alte anomalii clinice. În plus, limfocitoza poate persista ani de zile după îndepărtarea aparentă de la expunerea la antigen și în ciuda îmbunătăţirii altor parametri clinici, limitându-i utilitatea ca instrument pentru a urmări evoluția și progresia bolii sau pentru a evalua caracterul adecvat al evitării antigenului.106

BIOPSIE PLAMANA

Când raportul risc-beneficiu este rezonabil, obținerea a 8 până la 10 probe de biopsie transbronșică poate fi o abordare prudentă pentru creșterea randamentului diagnosticului la pacienţii supuși bronhoscopiei pentru evaluarea HP inițială. Pot fi observate inflamații limfocitare interstiţiale și granuloame; totuși, aprecierea prototipului inflamației centrate pe căile respiratorii în HP subacută necesită de obicei o biopsie pulmonară chirurgicală.107 Deși producțiile de biopsii transbronșice sunt imprevizibile, atunci când sunt pozitive, acestea pot economisi o biopsie pulmonară chirurgicală mai invazivă. Biopsia pulmonară chirurgicală este indicată la pacienţii fără criterii clinice suficiente pentru un diagnostic definitiv sau pentru a exclude alte boli care necesită un tratament diferit.108 Biopsia pulmonară chirurgicală este, de asemenea, adesea utilă pentru a diferenția HP fibrotică de alte boli pulmonare interstiţiale fibrotice. descoperirile histologice care sunt foarte sugestive pentru HP, potențialul de suprapunere în apariția HP și a altor boli pulmonare interstiţiale face adesea ca modificările patologice fără corelație clinică insuficiente pentru diagnostic.109a Coloraţiile și culturile speciale sunt importante pentru a distinge HP de afecțiunile granulomatoase infecțioase, inclusiv bolile fungice și micobacteriene. HP diferă de obicei de sarcoidoză prin descoperirea infiltratelor inflamatorii la locurile interstiţiale îndepărtate de granuloame și în caracteristicile morfologice și distribuția granuloamelor. Infiltratele interstiţiale în sarcoidoză, dacă sunt prezente, sunt observate în vecinătatea granuloamelor, care sunt bine formate și perilimfatice.

PROVOCARE LA INHALARE

Utilizarea provocării prin inhalare de laborator în diagnosticul HP este limitată de lipsa antigenelor şi tehnicilor standardizate. Inhalarea unui antigen aerosol suspectat a fi cauzator este cea mai utilă atunci când simptomele acute şi anomaliile clinice fac parte din prezentarea bolii şi este probabil să apară în câteva ore după expunere. Provocarea prin inhalare poate fi, de asemenea, utilă în evaluarea noilor agenţi potenţiali HP, deşi nu este disponibilă pe scară largă sau practică standard în majoritatea centrelor clinice. Interpretarea rezultatelor este adesea dificilă, iar provocarea inhalării de rutină nu este recomandată la majoritatea pacienţilor cu HP suspectată.

ISTORIE NATURALĂ ŞI PROGNOSTICĂ

În HP acută, simptomele de febră, frisoane şi tuse dispar de obicei în câteva zile după încetarea expunerii. Starea de rău, oboseala şi dispneea pot persista câteva săptămâni. Există de obicei o îmbunătăţire rapidă a capacităţii vitale pulmonare şi a capacităţii de difuzare a monoxidului de carbon în primele câteva săptămâni după un atac acut, dar anomaliile uşoare ale funcţiei pulmonare persistă adesea timp de câteva luni.110 În general, se aşteaptă recuperarea după HP acută, iar evitarea expunerii la antigen este asociată cu un rezultat favorabil pe termen lung. Unii pacienţi, după recuperarea din HP acută, rămân fără insuficienţă pulmonară în ciuda expunerii recurente la antigen.111 În schimb, boala poate progresa în ciuda eliminării de la expunere.112 Deşi mai puţin frecvente, simptomele continue şi/sau boala pulmonară progresivă au fost raportate după atacuri acute recurente sau chiar după un singur atac sever.112.

Formele fibrotice subacute şi cronice ale HP, cu simptome insidioase şi anomalii clinice mai subtile, progresive, sunt adesea recunoscute mai târziu în cursul bolii şi, în consecinţă, au un prognostic mai prost decât boala acută. HP poate duce la astm, emfizem şi fibroză interstiţială (eFig. 64-5). Într-un studiu efectuat de fermieri finlandezi care îndeplinesc criterii stricte de diagnostic pentru FLD, sa constatat că riscul de astm bronşic care necesită medicaţie creşte în primii 3 ani după diagnosticul de FLD, cu rate semnificativ mai mari de prevalenţă a astmului în populaţia cu FLD la 5 ani de urmărire comparativ cu populaţia de referinţă.113 Emfizemul este, de asemenea, asociat cu FLD. Într-un studiu caz-control pe 88 de fermieri cu FLD, emfizemul a fost găsit la 23% (la 18% dintre pacienţii nefumători şi 44% dintre pacienţii cu FLD fumători).114 Atacurile recurente de FLD au fost asociate cu riscul de a dezvolta emfizem. Într-un alt studiu al fermierilor cu FLD, 50% au avut boală reziduală, iar obstrucţia de la emfizem a fost cea mai frecventă constatare clinică.115 În timp ce emfizemul este mai frecvent în FLD cronică, fibroza interstiţială este un rezultat mai frecvent în plămânul cronic al crescătorilor de păsări. În comparaţie cu pacienţii cu FLD, pacienţii cu HP de la antigene aviare par să aibă un risc mai mare de a dezvolta boală pulmonară fibrotică şi rate de supravieţuire pe termen lung asociate mai scăzute.

Nu există niciun marker funcţional sau biochimic care să prezică rezoluţia sau progresia HP. Limfocitoza BAL poate persista ani de zile după îndepărtarea de la expunere şi în ciuda recuperării clinice. Vârsta la diagnostic, durata expunerii la antigen după apariţia

simptomelor şi totalul de ani de expunere înainte de diagnostic au avut valoare predictivă în probabilitatea recuperării din boala pulmonară a crescătorului de porumbei.116 Pacienţii cu boală fibrotică au un prognostic general semnificativ mai rău în comparaţie cu cei cu HP nefibrotică. pneumonia interstiţială obişnuită şi constatările NSIP fibrotice sunt asociate cu o supravieţuire mai proastă pe termen lung în comparaţie cu NSIP celular şi alte modele histopatologice fibrotice.118 Leziunile alveolare difuze pot complica cursul HP. Similar cu fibroza pulmonară idiopatică, aceste evenimente în HP sunt adesea etichetate drept „exacerbare" a bolii şi sunt asociate cu un prognostic prost.119

Un studiu de 23 de ani pe populaţie, întreprins pentru a investiga mortalitatea HP a arătat că ratele generale de deces ajustate în funcţie de vârstă au crescut între 1980 şi 2002.120 Autorii sugerează că acest lucru se poate datora scăderii concomitente a ratelor de fumat în Statele Unite şi recunoaşterii mai bune a bolii prin utilizarea toracoscopică a ratei de deces pulmonar cu creşterea riscului de deces cu biopsie pulmonară120. 0,01 per milion în grupul de 15 până la 24 de ani, comparativ cu 0,80 per milion în grupul de pacienţi de 65 de ani şi mai în vârstă cu HP.

TRATAMENT

Expunerea continuă la antigen poate duce la boală progresivă şi leziuni pulmonare potenţial ireversibile. Astfel, diagnosticul precoce şi evitarea expunerii sunt pilonii de bază ale tratamentului. Este important că incapacitatea de a identifica un antigen ofensator s-a dovedit a fi asociată în mod independent cu supravieţuirea scurtată.123 În unele cazuri, evitarea antigenului nu duce la rezolvarea bolii, iar cazurile de HP cronică mai avansată pot progresa în ciuda expunerii.

încetare. Terapia farmacologică este un adjuvant important în unele cazuri.

EVITAREA ANTIGENULUI

Investigarea la faţa locului a mediului de muncă sau acasă implicat de către un igienist industrial cu experienţă poate fi utilă în cazurile în care istoricul expunerii este incert, în special atunci când boala este progresivă. Inspecţia unei locuinţe suspecte necesită abilităţi în evaluarea surselor de pătrundere a umidităţii şi contaminare microbiană, inclusiv familiaritatea cu sistemele de tratare a aerului. Recomandările pentru îndepărtarea mobilierului contaminat împreună cu alte strategii de remediere nu au fost evaluate sistematic pentru eficacitate, deşi astfel de eforturi sunt implementate frecvent.34 Pacienţii afectaţi se întreabă adesea despre necesitatea prelevării de mucegai. Cu toate acestea, prelevarea cantitativă de bioaerosoli pentru antigenele microbiene din interior este consumatoare de timp şi costisitoare şi necesită un igienist industrial cu experienţă şi un laborator analitic. Chiar şi atunci când sunt efectuate corect, rezultatele sunt adesea dificil de interpretat. Rezultatele negative nu trebuie folosite pentru a infirma boala sau expunerea.

În cazul umidificatorului de acasă şi al plămânului de cada cu hidromasaj, îndepărtarea sursei contaminate este de obicei simplă în eliminarea expunerii continue. Cu toate acestea,

în boala crescătorului de păsări, îndepărtarea păsărilor nu este suficientă şi este esenţial un efort mai cuprinzător pentru a elimina pene şi excremente reziduale. Antigenele aviare pot fi găsite în casele fără păsări dacă excrementele de păsări sălbatice sunt depuse puternic în afara casei şi urmărite pe pantofi. Evitarea expunerii prin eliminarea antigenului ofensator din mediu poate fi dificilă în anumite circumstanţe. În cinci case monitorizate în serie după îndepărtarea păsărilor, nivelurile de antigen măsurate prin testul imunoabsorbant legat de enzime de inhibiţie au scăzut doar treptat, în ciuda măsurilor de control al mediului, inclusiv eliminarea păsării şi curăţarea covorului, cu niveluri ridicate de antigen încă detectabile la 18 luni într-o singură casă.24

Când eliminarea antigenului nu este fezabilă sau agentul etiologic nu este identificat, evitarea expunerii poate fi realizată prin îndepărtarea individului afectat din mediul probabil care conţine antigen. Această abordare poate fi simplă şi adecvată pentru recuperare. Cu toate acestea, consecinţele sociale şi perturbarea economică asupra individului afectat pot împiedica abstinenţa strictă de la expunere. Atunci când evitarea expunerii la antigen este probabil să fie inadecvată, monitorizarea regulată a funcţiei pulmonare, a imagisticii toracice şi a simptomelor este esenţială pentru a evalua răspunsul la tratament şi pentru a direcţiona eforturile de a atenua expunerea continuă la antigen.

Eliminarea unui antigen cauzal din mediul pacientului este primul pas nu numai în tratament, ci şi în prevenirea bolilor de hipersensibilitate la alţii care pot fi expuşi. De exemplu, boala scoarţei de arţar şi bagassosis sunt acum destul de rare în Statele Unite, după schimbări în manipularea materialului organic, ceea ce duce la reducerea oportunităţii de creştere microbiană. Îndepărtarea zonelor deteriorate şi colonizate, dezinfecţia şi eliminarea condiţiilor care duc la contaminarea sezonieră cu mucegai au fost eficiente în prevenirea reapariţiei HP de vară în Japonia.124 Focarele de HP cauzate de contaminarea microbiană a sistemelor de ventilaţie au fost controlate prin modificarea şi înlocuirea extinsă a sistemelor şi a zonelor de lucru corespunzătoare.125

TERAPIA FARMACOLOGICĂ

Pentru atacurile acute de HP, corticosteroizi sistemici sunt adesea prescrişi, deşi lipsesc studiile clinice controlate. În cazurile în care anomaliile funcţiei pulmonare sunt minore, starea clinică este stabilă, iar recuperarea spontană este probabilă cu îndepărtarea de la expunere, corticosteroizii sunt probabil inutili. Având în vedere puţine studii de tratament şi efectele secundare cunoscute ale corticosteroizilor sistemici, raţionamentul clinic şi urmărirea medicală atentă trebuie să ghideze managementul individual al pacientului. Nu s-a demonstrat că utilizarea corticosteroizilor în HP acută modifică rezultatele pe termen lung. Cu toate acestea, prednisonul este adesea administrat în cazuri mai severe, de obicei începând cu 60 mg/zi, plus oxigen suplimentar pentru hipoxemie şi alte măsuri de susţinere adecvate. Prednisonul se continuă de obicei timp de 4 până la 6 săptămâni până când există o îmbunătăţire semnificativă a simptomelor şi funcţionale. Dacă există o îmbunătăţire obiectivă, ar trebui să urmeze o reducere treptată la dozele minime de susţinere; în caz contrar, corticosteroizii ar trebui să fie reduse şi întrerupte.

Pentru HP fibrotică subacută şi cronică, efectul corticosteroizilor asupra evoluţiei bolii a fost studiat limitat. Într-un studiu al crescătorilor de porumbei cu HP, nu au existat diferenţe semnificative de rezultat clinic între pacienţii care au fost trataţi cu corticosteroizi şi cei care nu au fost trataţi; timpul mediu pentru ameliorarea sau normalizarea funcţiei pulmonare după tratament şi îndepărtarea de la expunere a fost de 3,4 luni.116 La pacienţii cu HP subacută, 3 până la 6 luni de prednison zilnic, care se reduce treptat, poate fi adecvată pentru remiterea bolii. Cu toate acestea, la cei cu HP inflamatorie progresivă sau persistentă, poate fi necesar un tratament susţinut cu corticosteroizi. La un pacient care se prezintă cu ceea ce pare a fi HP fibrotică cronică în stadiu terminal, poate merita un proces scurt (2 până la 3 luni) de prednison cu PFT pretratament şi post-tratament pentru a evalua o componentă a bolii tratabile. Deşi empiric, corticosteroizii inhalatori şi Ş-agoniştii pot fi de ajutor la pacienţii cu HP manifestată prin simptome de constrângere toracică şi tuse şi cu limitarea fluxului de aer la testarea funcţiei pulmonare. Imunosupresoare nesteroidiene, cum ar fi micofenolatul de mofetil şi azatioprina, au fost utilizate la pacienţii cu HP refractară, dar eficacitatea nu a fost evaluată în studiile clinice, iar rapoartele privind răspunsul clinic lipsesc.126 Terapia antimicobacteriană nu este în general necesară la pacienţii cu plămâni cu hidromasaj. Transplantul pulmonar poate fi o ultimă soluţie la pacienţii cu HP fibrotică avansată.

PREVENIRE

Recunoaşterea unui caz index de HP este adesea un eveniment de sănătate santinelă, indicând necesitatea unor investigaţii şi intervenţii suplimentare în mediul în care alţii pot fi expuşi riscului şi unde pot fi identificate oportunităţi de prevenire. De exemplu, eforturile de reducere a riscului pentru HP legat de fluidele de prelucrare a metalelor au inclus incinta de prelucrare

Contaminarea microbiană interioară este adesea legată de probleme cu controlul umidităţii şi, într-o măsură mai mică, a temperaturii. Controlul sursei şi diluarea ar trebui utilizate atunci când este cazul pentru a reduce contaminanţii din interior. Controlul sursei include prevenirea scurgerilor şi inundaţiilor; eliminarea surselor de apă stagnantă; eliminarea umidificatoarelor cu aerosoli, căzilor cu hidromasaj şi vaporizatoarelor; şi menţinerea umidităţii relative interioare sub 70%. Abordările optime pentru dezinfecţie şi întreţinere pentru a preveni plămânul căzii cu hidromasaj rămân necunoscute. Dacă se folosesc umidificatoare, curăţarea frecventă şi schimbarea apei reduc la minimum riscul de creştere microbiană. Diluarea contaminanţilor poate fi realizată prin creşterea cantităţii de aer exterior dintr-o clădire, iar la sistemul de ventilaţie pot fi adăugate filtre de înaltă eficienţă pentru a ajuta la îmbunătăţirea calităţii aerului recirculat. Practicile de lucru recomandate pentru a reduce prevalenţa FLD includ uscarea eficientă a fânului şi a cerealelor înainte de depozitare, utilizarea sistemelor de alimentare mecanică şi o mai bună ventilaţie a clădirilor fermei. Educaţia lucrătorilor potenţial expuşi în utilizarea practicilor de lucru pentru a minimiza inhalarea antigenului şi în recunoaşterea timpurie a simptomelor poate fi utilă.128

În câteva studii, eficacitatea diferitelor tipuri de aparate respiratorii a fost evaluată în prevenirea sensibilizării la antigen şi a progresiei bolii la indivizii sensibilizaţi.129 La crescătorii de păsări cu HP, nivelurile de anticorpi seric au scăzut cu 65% în 14 luni la cei care poartă aparate respiratorii, în comparaţie cu nicio scădere a nivelurilor de anticorpi la cei fără respirator; nu s-au raportat date privind modificările simptomelor sau ale funcţiei pulmonare în cele două grupuri.129 Într-un alt studiu, utilizarea măştilor respiratorii de înaltă eficienţă a dus la scoruri de reactivitate aproape normale, inclusiv un compus de indici clinici, serologici şi ai funcţiei pulmonare, la reprovocarea antigenului.130 Respectarea la utilizarea pe termen lung a măştilor este adesea slabă, deoarece majoritatea comunicării şi interferenţelor respiratorii sunt neplăcute. Respiratoarele pentru praf oferă o protecţie substanţială, dar, în unele cazuri, incompletă, împotriva prafului organic şi nu sunt recomandate ca măsuri preventive la persoanele sensibilizate.

Puncte cheie

■ Pneumonita de hipersensibilitate (HP) este un sindrom complex cauzat de o reacţie imunologică la o varietate de antigeni inhalatori, iar constatările clinice, severitatea bolii şi istoricul natural sunt eterogene.

Persoanele cu HP uşoară sau subacută scapă adesea de depistarea precoce sau sunt diagnosticate greşit ca suferă de boli virale sau astm.

Doar o mică parte dintre indivizii expuşi dezvoltă HP semnificativ clinic; chiar mai puţini dezvoltă HP fibrotică cronică.

Factorii genetici şi ale gazdei, cum ar fi starea de fumat, joacă un rol în determinarea riscului unei persoane de îmbolnăvire.

Un indice ridicat de suspiciune pentru diagnosticul HP la pacienţii cu o prezentare clinică compatibilă ar trebui să determine un istoric de expunere cuprinzător concentrat pe antigenele microbiene, de păsări şi cu greutate moleculară mică.

Nu există un test standard de aur pentru HP; istoricul expunerii, evaluarea clinică şi constatările radiografice şi fiziologice ajută la stabilirea diagnosticului.

Deşi prognosticul pentru recuperare poate fi excelent cu recunoaşterea precoce a bolii şi îndepărtarea expunerii, pacienţii cu manifestări fibrotice cronice sau emfizematoase ale HP au adesea un prognostic prost.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Bourke SJ, Dalphin JC, Boyd G şi colab.: Pneumonită de hipersensibilitate: concepte actuale. Eur Respir J Suppl 32:81s-92s, 2001.

Churg A, Sin DD, Everett D şi colab.: Modele patologice şi supravieţuire în pneumonita cronică de hipersensibilitate. Am J Surg Pathol 33:1765-1770,

2009.

Girard M, Cormier Y: Pneumonită de hipersensibilitate. Curr Opin Allergy Clin Immunol 10:99-103, 2010.

McSharry C, Anderson K, Bourke SJ, et al: Taie respiraţia - imunologia alveolitei alergice. Clin Exp Immunol 128:3-9, 2002.

Morell F, Roger A, Reyes L şi colab.: Plămânul crescătorului de păsări: o serie de 86 de pacienţi. Medicine (Baltimore) 87:110-130, 2008.

Ohtani Y, Ochi J, Mitaka K şi colab.: Pneumonita cronică de hipersensibilitate de vară, diagnosticată iniţial greşit ca pneumonie interstiţială idiopatică. Intern Med 47:857-862, 2008.

Reboux G, Reiman M, Roussel S, et al: Impactul practicilor agricole asupra microbiologiei fânului, silozului şi făinii în fermele finlandeze şi franceze. Ann AgricEnviron Med 13:267-273, 2006.

Selman M, Pardo A, King TE Jr: Pneumonita de hipersensibilitate: perspective în diagnostic şi patobiologie Amn J Respir Crit Care Med 186:314-324, 2012.

Silva CI, Churg A, Muller NL: Pneumonita de hipersensibilitate: spectrul de CT de înaltă rezoluţie şi constatări patologice. AJR Am J Roentgenol 188:334-344, 2007.

Silva CI, Muller NL, Lynch DA, et al: Pneumonita cronică de hipersensibilitate: diferenţierea de fibroza pulmonară idiopatică şi pneumonia interstiţială nespecifică prin utilizarea CT cu secţiune subţire. Radiologie 246:288-297, 2008.

Galeria de imagini eFIGURE

eFigura 64-1 Rezolvarea pneumonitei de hipersensibilitate după îndepărtarea antigenului ofensator. A, Radiografie frontală toracică la un pacient cu dificultăţi de respiraţie şi biopsie bronhoscopică şi dovezi CT toracice de pneumonită de hipersensibilitate (HP). Radiografia toracică frontală evidenţiază zone bilaterale de atenuare crescută uşor nodulară şi opacitate de sticlă şlefuită. Un umidificator a fost agentul etiologic suspectat şi a fost îndepărtat, iar pacientul a fost tratat cu terapie cu corticosteroizi. B, Radiografia toracică frontală efectuată după o ameliorare clinică dramatică a pacientului, la 1 lună după radiografie în A, arată rezoluţia zonelor slab definite de opacitate sticlă şlefuită; radiografia toracică pare acum normală. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 64-2 Pneumonită subacută de hipersensibilitate (HP): opacităţi centrilobulare la radiografia toracică şi CT. A, Radiografia toracică frontală la un pacient cu multe păsări evidenţiază opacităţi nodulare numeroase, foarte mici, slab definite. Opacităţile pulmonare sunt cel mai bine văzute în imaginea de detaliu din mijlocul plămânului drept (B). C şi D, Imaginile CT axiale prin plămânii superioare (C) şi inferioare (D) arată noduli centrilobulari difuzi, mici, cu opacitate de sticlă şlefuită (puncte de săgeţi). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 64-3 Pneumonită subacută de hipersensibilitate (HP): micronoduli la CT. A, Radiografie frontală toracică care demonstrează boală interstiţială difuză. Modificările interstiţiale sunt evidenţiate în imaginea de detaliu a plămânului mijlociu drept (B). C şi D, Imaginile CT axiale prin plămânii superiori (C) şi mijlocii (D) arată opacităţi neregulate, bilaterale din sticlă şlefuită, asociate cu noduli mici şi solizi (vârfurile de săgeată). E, imaginea mărită din D a lobului superior drept posterior arată micronodulii (vârful săgeţii) în avantaj. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 64-4 Pneumonită fibrotică cronică de hipersensibilitate (HP): constatări imagistice. A, Radiografia toracică frontală arată opacităţi liniare şi reticulare multifocale, bilaterale, predominante pulmonare medii, în concordanţă cu boala fibrotică pulmonară. Rezultatele imagistice nu sunt specifice, dar absenţa unei distribuţii bazale şi subpleurale clare pledează împotriva unei pneumonii interstiţiale idiopatice ca cauză. BD, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare evidenţiază opacitate pulmonară neomogenă, multifocală, bilaterală, cu zone de atenuare scăzută (vârfurile de săgeţi) reprezentând perfuzie mozaică, cu o configuraţie lobulară vizibilă (vârfurile de săgeţi, D). Sunt prezente zone neregulate de opacitate de sticlă şlefuită, în unele zone cu formare de micronoduli (ovale, C). Se observă, de asemenea, zone de parenchim pulmonar oarecum normal. Combinaţia de parenchim pulmonar normal, zone de perfuzie mozaic şi opacitate din sticlă şlefuită cu caracteristici asociate bolii pulmonare fibrotice este tipică HP cronică fibrotică. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 64-5 Progresia pneumoniei de hipersensibilitate (HP) în timp de la alveolită la boala pulmonară fibrotică. A, Imaginea HRCT axială arată o opacitate pulmonară neomogenă bilaterală minimă, cu câteva zone de atenuare scăzută lobulară (vârfuri de săgeată), care poate sugera un mic proces obstructiv al căilor respiratorii, dar constatările sunt subtile. B, Imaginea HRCT axială efectuată la 2 ani după A arată o opacitate pulmonară neomogenă mai aparentă cu zone mai clar vizibile de atenuare scăzută lobulară (vârfuri de săgeată); se dezvoltă şi opacitatea de sticlă slab şlefuită. C, HRCT axial efectuat la 4 ani după A arată o opacitate extinsă a sticlei şlefuite şi reticulare asociate cu zone de atenuare scăzută lobulară (vârfuri de săgeată).

Referinţe

Aksamit TR: Plămânul cu hidromasaj: infecţie, inflamaţie sau ambele? Semin Respir Infect 18(1):33-39, 2003.

Gupta A, Rosenman KD: Pneumonită de hipersensibilitate datorată fluidelor de prelucrare a metalelor: sporadică sau sub raportată? Am J Ind Med 49(6):423-433, 2006.

Wilson RW, Steingrube VA, Bottger EC, et al: Mycobacterium immu- nogenum sp. nov., o specie nouă înrudită cu Mycobacterium abscess şi asociată cu boli clinice, pseudo-focare şi fluide contaminate de prelucrare a metalelor: un studiu de cooperare internaţională asupra taxonomiei micobacteriene. Int J Syst Evol Microbiol 51 (Pt 5): 1751-1764, 2001.

Shelton BG, Flanders WD, Morris GK: Mycobacterium sp. ca posibilă cauză a pneumoniei de hipersensibilitate la lucrătorii de maşini. Emerg Infect Dis 5(2):2 70-2 73, 1999.

Rose CS, Martyny JW, Newman LS şi colab: „Plămân salvamar": pneumonită granulomatoasă endemică într-o piscină interioară. Am J Public Health 88(12):1795-1800, 1998.

Selman M, Lacasse Y, Pardo A şi colab.: Pneumonită de hipersensibilitate cauzată de ciuperci. Proc Am Thorac Soc 7(3):229-236, 2010.

Reboux G, Piarroux R, Mauny F, et al: Rolul mucegaiurilor în boala pulmonară a fermierilor din estul Franţei. Am J Respir Crit Care Med 163(7):1534-1539, 2001.

Merget R, Sander I, Rozynek P, şi colab: Pneumonită de hipersensibilitate ocupaţională datorată mucegaiurilor într-un sortator de ceapă şi cartofi. Am J Ind Med 51(2):117-119, 2008.

Veillette M, Cormier Y, Israel-Assayaq E, et al: Pneumonita de hipersensibilitate într-o fabrică de prelucrare a lemnului de esenţă tare legată de expunerea grea la mucegai. J Occup Environ Hyg 3(6):301-307, 2006.

Colin G, Lelong J, Tillie-Leblond I, et al: [Pneumonita de hipersensibilitate la un lucrător de cicoare. Articol în franceză]. Rev Mal Respir 24(9):1139- 1142, 2007.

Metersky ML, Bean SB, Meyer JD şi colab.: Plămânul jucătorului de trombon: o nouă cauză probabilă a pneumoniei de hipersensibilitate. Cufăr 138(3): 754-756, 2010.

Metzger F, Haccuria A, Reboux G şi colab.: Pneumonită de hipersensibilitate datorată mucegaiului la un saxofon. Cufăr 138(3):724-726,

2010.

Engelhart S, Rietschel E, Exner M, şi colab: Pneumonita de hipersensibilitate în copilărie asociată cu contaminarea fungică a hidroponiei de interior. Int J Hyg Environ Health 212(1):18-20, 2009.

Ando M, Suga M, Nishiura Y şi colab.: Pneumonită de hipersensibilitate de tip vară. Intern Med 34(8):707-712, 1995.

Ohtani Y, Ochi J, Mitaka K şi colab.: Pneumonita cronică de hipersensibilitate de vară, diagnosticată iniţial greşit ca pneumonie interstiţială idiopatică. Intern Med 47(9):857-862, 2008.

Bryant DH, Rogers P: Alveolita alergică datorată ciupercilor de putrezire a lemnului. Allergy Proc 12(2):89-94, 1991.

Funke M, Fellrath JM: Pneumonita de hipersensibilitate secundară păsărilor de dragoste: o nouă cauză a bolii crescătorilor de păsări. Eur Respir J 32(2):517-521, 2008.

Longbottom JL: Boala crescătorilor de porumbei: studii imunoelectroforetice cantitative ale antigenului de floarea porumbeilor. Clin Exp Allergy 19(6):619-624, 1989.

Baldwin CI, Calvert JE, Todd A, şi colab.: răspunsurile subclasei IgG la mucina intestinală a porumbeilor în plămânul columbofililor. Eur J Med Res 5(3):128, 2000.

Baldwin CI, Allen A, Bourke S, et al: Oligozaharide de mucină şi plămâni columbofili. Adv Exp Med Biol 564:101-102, 2005.

Koschel D, Wittstruck H, Renck T şi colab.: Prezentarea trăsăturilor plămânului cu pene. Int Arch Allergy Immunol 152(3):264-270, 2010.

McSharry C, Dye GM, Ismail T şi colab.: Cuantificarea anticorpilor serici în pneumonita de hipersensibilitate a crescătorilor de păsări. BMC Pulm Med 6:16,

2006.

Bourke SJ, Dalphin JC, Boyd G şi colab.: Pneumonită de hipersensibilitate: concepte actuale. Eur Respir J Suppl 32:81s-92s, 2001.

Craig TJ, Hershey J, Engler RJ şi colab.: Persistenţa antigenului de pasăre în mediul acasă după îndepărtarea păsării. Ann Allergy 69(6):510-512, 1992.

Nakazawa T, Umegae Y: Boala pulmonară a sericultorului: pneumonită de hipersensibilitate legată de producţia de mătase. Thorax 45:233-234, 1990.

Orriols R, Manresa JM, Aliaga JL, et al: Mollusk shell hypersensibility pneumonitis. Ann Intern Med 113:80-81, 1990.

Bieler G, Thorn D, Huynh CK şi colab.: Alveolită alergică extrinsecă acută care pune viaţa în pericol într-un controler de vopsea. Occup Med (Londra) 61:440442, 2011.

Schreiber J, Knolle J, Sennekamp J şi colab.: Pneumonită subacută de hipersensibilitate ocupaţională datorată expunerii la nivel scăzut la diizocianaţi într-o secretară. Eur Respir J 32(3):807-811, 2008.

Piirila P, Keskinen H, Anttila S şi colab.: Alveolită alergică în urma expunerii la vopsea pulbere epoxi-poliester care conţine cantităţi mici (<1%) de anhidride acide. Eur Respir J 10:948-951, 1997.

van Heemst RC, Sander I, Rooyackers J, et al: Pneumonita de hipersensibilitate cauzată de expunerea profesională la fitază. Eur Respir J 33:1507-1509, 2009.

Baccioglu A, Kalpaklioglu AF: O formă neobişnuită de boală pulmonară indusă de formaldehidă. Allergol Immunopathol (Madr) 35:110-112,

2007.

Volkman KK, Merrick JG, Zacharisen MC: Plămânul producătorului de iahturi: un caz de pneumonită de hipersensibilitate în fabricarea de iahturi. WMJ 105(7):47-50, 2006.

McSharry C, Lynch PP, Banham SW şi colab.: Variaţia sezonieră a nivelurilor de anticorpi printre columbofilii. Clin Allergy 13(4):293-299, 1983.

Jacobs RL, Andrews CP, Coalson J: Boala pulmonară interstiţială indusă de antigen organic: diagnostic şi management. Ann Allergy Asthma Immunol 88:30-41, 2002.

Thomeer M, Demedts M, Vandeurzen K: Înregistrarea bolilor pulmonare interstiţiale de către 20 de centre de medicină respiratorie din Flandra. Acta Clin Belg 56(3):163-172, 2001.

Terho EO, Heinonen OP, Lammi S şi colab.: Incidenţa plămânului fermierului confirmat clinic în Finlanda şi relaţia sa cu factorii meteorologici. Eur J Respir Dis Suppl 152:47-56, 1987.

Demedts M, Wells AU, Anto JM şi colab: Boli pulmonare interstiţiale: o privire de ansamblu epidemiologică. Eur Respir J Suppl 32:2s-16s, 2001.

Solaymani-Dodaran M, West J, Smith C şi colab.: Alveolita alergică extrinsecă: incidenţa şi mortalitatea în populaţia generală. QJM 100:233-237, 2007.

Vandenplas O, Malo JL, Dugas M şi colab.: Reacţie asemănătoare pneumoniei de hipersensibilitate în rândul lucrătorilor expuşi la difenilmetan [corecţie la pifenilmetan] diizocianat (MDI). Am Rev Respir Dis 147:338-346, 1993.

McDonald JC, Chen Y, Zekveld C şi colab.: Incidenţa după ocupaţie şi industrie a bolilor respiratorii acute legate de muncă în Marea Britanie, 1992

Occup Environ Med 62:836-842, 2005.

Fan LL: Pneumonită de hipersensibilitate la copii. Curr Opin Pediatr 14(3):323-326, 2002.

Griese M, Haug M, Hartl D şi colab.: Pneumonita de hipersensibilitate: lecţii pentru diagnosticarea şi tratamentul unei entităţi rare la copii. Orphanet J Rare Dis 8:121, 2013.

Schuyler M, Gott K, Cherne A: Mediatori ai pneumonitei de hipersensibilitate. J Lab Clin Med 136:29-38, 2000.

McSharry C, Anderson K, Bourke SJ, et al: Taie respiraţia - imunologia alveolitei alergice. Clin Exp Immunol 128:3-9, 2002.

Schepers K, Toebes M, Sotthewes G şi colab.: Cinetică diferenţială a răspunsurilor celulelor T CD4+ şi CD8+ specifice antigenului în regresia sarcoamelor induse de retrovirus. J Immunol 169:3191-3199, 2002.

Calhoun WJ: Metabolismul reactiv al speciilor de oxigen îmbunătăţit al celulelor spaţiului aerian în pneumonita de hipersensibilitate. J Lab Clin Med 117:443452, 1991.

Prince JE, Kheradmand F, Corry DB: 16. Boala pulmonară imunologică. J Allergy Clin Immunol 111(2 Suppl):S613-S623, 2003.

Girard M, Cormier Y: Pneumonită de hipersensibilitate. Curr Opin Allergy Clin Immunol 10:99-103, 2010.

Schuyler M, Gott K, Edwards B: Pneumonită experimentală de hipersensibilitate: cerinţe celulare. Clin Exp Immunol 105(1):169-175, 1996.

Schuyler M, Gott K, Edwards B şi colab.: Pneumonită cu hipersensibilitate experimentală: efectul epuizării celulelor Thy1.2+ şi CD8+. Am J Respir Crit Care Med 151:1834-1842, 1995.

Chen B, Tong Z, Nakamura S şi colab.: Producţia de IL-12, IL-18 şi TNF-alfa de către macrofagele alveolare în pneumonita cu hipersensibilitate. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 21:199-203, 2004.

Barrera L, Mendoza F, Zuniga J, et al: Functional diversity of T-cell subpopulations in subacute and chronic hypersensibility pneumonitis. Am J Respir Crit Care Med 177:44-55, 2008.

Schuyler M: Polimorfismele sunt răspunsul în pneumonita de hipersensibilitate? Am J Respir Crit Care Med 163:1513-1514, 2001.

Aquino-Galvez A, Camarena A, Montano M şi colab.: Polimorfismele genelor transportor asociat cu procesarea antigenului (TAP) 1 la pacienţii cu pneumonită de hipersensibilitate. Exp Mol Pathol 84:173177, 2008.

Camarena A, Juarez A, Mejia M, et al: Complex major de histocompatibilitate şi polimorfisme alfa-factorului de necroză tumorală în boala crescătorului de porumbei. Am J Respir Crit Care Med 163:1528-1533, 2001.

Schaaf BM, Seitzer U, Pravica V şi colab.: Polimorfismul genei promotorului factorului de necroză tumorală-alfa-308 şi creşterea bioactivităţii serice a factorului de necroză tumorală la pacienţii cu plămâni ai fermierilor. Am J Respir Crit Care Med 163:379-382, 2001.

Muers MF, Faux JA, Ting A şi colab.: antigene HLA-A, B, C şi HLA-DR în alveolita alergică extrinsecă (boala pulmonară a crescătorului de budgerigar). Clin Allergy 12:47-53, 1982.

Rittner C, Sennekamp J, Mollenhauer E, şi colab.: Pigeon Breeder's pulmonar: association with HLA-DR 3. Tissue Antigens 21:374-379, 1983.

Selman M, Teran L, Mendoza A, et al: Creşterea HLA-DR7 în plămânul crescătorului de porumbei într-o populaţie mexicană. Clin Immunol Immunopathol 44:63-70, 1987.

Matsuno Y, Ishii Y, Yoh K, et al: Supraexprimarea GATA-3 protejează împotriva dezvoltării pneumonitei de hipersensibilitate. Am J Respir Crit Care Med 176(10):1015-1025, 2007.

Hill MR, Briggs L, Montano MM şi colab.: Variantele promotoare în inhibitorul de ţesut al metaloproteinazei-3 (TIMP-3) protejează împotriva susceptibilităţii în boala crescătorilor de porumbei. Thorax 59(7):586-590, 2004.

Janssen R, Kruit A, Grutters JC şi colab.: Polimorfisme ale genei promotorului TIMP-3 în BFL. Thorax 60(11):974, 2005.

Baldwin CI, Todd A, Bourke S şi colab.: Plămânul columbofililor: efectele fumatului asupra răspunsurilor anticorpilor serici şi salivari la antigenele porumbeilor. Clin Exp Immunol 113:166-172, 1998.

Blanchet MR, Israel-Assayag E, Cormier Y: Efectul inhibitor al nicotinei asupra pneumonitei experimentale de hipersensibilitate in vivo şi in vitro. Am J Respir Crit Care Med 169:903-909, 2004.

Robbins CS, Dawe DE, Goncharova SI, et al: Fumul de ţigară scade celulele dendritice pulmonare şi are un impact asupra răspunsului imun antiviral. Am J Respir Cell Mol Biol 30:202-211, 2004.

Sopori M: Efectele fumului de ţigară asupra sistemului imunitar. Nat Rev Immunol 2:3 72-3 77, 2002.

Ohtsuka Y, Munakata M, Tanimura K, et al: Fumatul promovează boala pulmonară insidioasă şi cronică a fermierului şi deteriorează rezultatul clinic. Intern Med 34:966-971, 1995.

Vourlekis JS, Schwarz MI, Cherniack RM şi colab: Efectul fibrozei pulmonare asupra supravieţuirii la pacienţii cu pneumonită de hipersensibilitate. Am J Med 116:662-668, 2004.

Cheung OY, Muhm JR, Helmers RA şi colab.: Patologia chirurgicală a pneumoniei interstiţiale granulomatoase. Ann Diagn Pathol 7(2):127-138, 2003.

Vourlekis JS, Schwarz MI, Cool CD şi colab: Pneumonita interstiţială nespecifică ca singura expresie histologică a pneumonitei de hipersensibilitate. Am J Med 112:490-493, 2002.

Hanak V, Kalra S, Aksamit TR şi colab.: Plămânul cadă cu hidromasaj: caracteristici de prezentare şi curs clinic la 21 de pacienţi. Respir Med 100:610-615, 2006.

Takemura T, Akashi T, Ohtani Y, et al: Pathology of hypersensibility pneumonitis. Curr Opin Pulm Med 14:440-454, 2008.

Ohtani Y, Saiki S, Kitaichi M, et al: Chronic bird fancier's pulmonar: histopathological and clinical corelation. O aplicare a clasificării consensuale ATS/ERS din 2002 a pneumoniilor interstiţiale idiopatice. Thorax 60:665-671, 2005.

Churg A, Muller NL, Flint J şi colab.: Pneumonită cronică de hipersensibilitate. Am J Surg Pathol 30:201-208, 2006.

Hayakawa H, Shirai M, Sato A şi colab: Caracteristicile clinicopatologice ale pneumonitei cronice de hipersensibilitate. Respirology 7(4):359-364,

2002.

Selman M, Pardo A, King TE Jr: Pneumonita de hipersensibilitate: perspective în diagnostic şi patobiologie. Am J Respir Crit Care Med 186:314-324, 2012.

Morell F, Roger A, Reyes L şi colab.: Plămânul crescătorului de păsări: o serie de 86 de pacienţi. Medicine (Baltimore) 87(2):110-130, 2008.

Hanak V, Golbin JM, Ryu JH: Cauze şi caracteristici de prezentare la 85 de pacienţi consecutivi cu pneumonită de hipersensibilitate. Mayo Clin Proc 82(7):812-816, 2007.

Sansores R, Salas J, Chapela R, et al: Clubbing in hypersensibility pneumonitis. Prevalenţa sa şi posibilul rol prognostic. Arch Intern Med 150(9):1849-1851, 1990.

Richerson HB, Bernstein IL, Fink JN şi colab.: Ghid pentru evaluarea clinică a pneumonitei de hipersensibilitate. Raportul subcomisiei pentru pneumonita de hipersensibilitate. J Allergy Clin Immunol 84(5 Pt 2):839-844, 1989.

Freedman PM, Ault B: Hiperreactivitate bronşică la metacolină în boala pulmonară a fermierilor. J Allergy Clin Immunol 67:59-63, 1981.

Akira M, Kita N, Higashihara T şi colab.: Pneumonită cu hipersensibilitate de tip vară: comparaţie a CT de înaltă rezoluţie şi a constatărilor radiografice simple. AJR Am J Roentgenol 158:1223-1228, 1992.

Jaakkola J, Partanen K, Terho EO şi colab.: Evaluarea radiografică a alveolitei alergice extrinseci. O comparaţie între o clasificare OIM modificată şi o metodă descriptivă. Acta Radiol 32:461-466, 1991.

Silva CI, Churg A, Muller NL: Pneumonita de hipersensibilitate: spectrul de CT de înaltă rezoluţie şi constatări patologice. AJR Am J Roentgenol 188(2):334-344, 2007.

Glazer CS, Rose CS, Lynch DA: Manifestări clinice şi radiologice ale pneumoniei de hipersensibilitate. J Thorac Imaging 17:261-272,

2002.

Raoof S, Naidich DP: Imagistica bolilor pulmonare difuze neobişnuite. Curr Opin Pulm Med 10:383-389, 2004.

Buschman DL, Gamsu G, Waldron JA Jr, et al: Pneumonita cronică de hipersensibilitate: utilizarea CT în diagnostic. AJR Am J Roentgenol 159: 957-960, 1992.

Hansell DM, Wells AU, Padley SP şi colab.: Pneumonita de hipersensibilitate: corelaţia modelelor individuale CT cu anomalii funcţionale. Radiology 199:123-128, 1996.

Ng CS, Desai SR, Rubens MB şi colab: Cuantificare vizuală şi variaţie observatoare a semnelor bolii căilor respiratorii mici la CT inspirator şi expirator. J Thorac Imaging 14:2 79-285, 1999.

Franquet T, Hansell DM, Senbanjo T, et al: Lung chysts in subacute hypersensibility pneumonitis. J Comput Assist Tomogr 27:475-478,

2003.

Silva CI, Muller NL, Lynch DA, et al: Pneumonita cronică de hipersensibilitate: diferenţierea de fibroza pulmonară idiopatică şi pneumonia interstiţială nespecifică prin utilizarea CT cu secţiune subţire. Radiologie 246:288-297, 2008.

Hanak V, Golbin JM, Hartman TE şi colab: Constatările CT de înaltă rezoluţie ale fibrozei parenchimatoase se corelează cu prognosticul în pneumonita de hipersensibilitate. Cufăr 134:133-138, 2008.

Sahin H, Brown KK, Curran-Everett D, şi colab: Pneumonită cronică de hipersensibilitate: comparaţia caracteristicilor CT cu dovezi patologice de fibroză şi supravieţuire. Radiologie 244:591-598, 2007.

Cormier Y, Brown M, Worthy S, et al: Caracteristici tomografice computerizate de înaltă rezoluție în plămânul fermierului acut și în urmărirea acestuia. Eur Respir J 16:56-60, 2000.

Malinen AP, Erkinjuntti-Pekkanen RA, Partanen PL și colab.: Sechelele pe termen lung ale bolii pulmonare a fermierului în HRCT: un studiu de urmărire pe 14 ani de 88 de pacienți și 83 de fermieri de control potriviți. Eur Radiol 13:2212-2221, 2003.

Schuyler M, Cormier Y: Diagnosticul pneumoniei de hipersensibilitate. Chest 111:534-536, 1997.

Lacasse Y, Selman M, Costabel U, et al: Diagnosticul clinic al pneumoniei de hipersensibilitate. Am J Respir Crit Care Med 168:952-958,

2003.

Ohshimo S, Bonella F, Guzman J și colab.: Pneumonită de hipersensibilitate. Immunol Allergy Clin North Am 32(4):537-556, 2012.

Fenoglio CM, Reboux G, Sudre B și colab: Valoarea diagnostică a precipitinelor serice la antigenele mucegaiului în pneumonita activă de hipersensibilitate. Eur Respir J 29:706-712, 2007.

Patel AM, Ryu JH, Reed CE: Pneumonita de hipersensibilitate: concepte actuale și întrebări viitoare. J Allergy Clin Immunol 108:661-670, 2001.

Ohtani Y, Saiki S, Sumi Y și colab.: Caracteristici clinice ale plămânului cronic al păsărilor recurente și insidioase. Ann Allergy Asthma Immunol 90:604-610, 2003.

Aberer W, Woltsche M, Woltsche-Kahr I și colab: anticorpi IgG tipici pentru alveolita alergică extrinsecă - o evaluare a calității inter-laboratoare. Eur J Med Res 6:498-504, 2001.

Morell F, Codina R, Rodrigo MJ: Pozitivitatea crescută a testului cutanat și stabilitatea alergenică a extractelor de coji de soia glicerinate. Clin Exp Allergy 29:388-393, 1999.

Morell F, Roger A, Cruz MJ: Utilitatea testelor cutanate specifice în diagnosticul pneumoniei de hipersensibilitate. J Allergy Clin Immunol 110(6):939, 2002.

Ohshimo S, Bonella F, Cui A și colab.: Semnificația lavajului bronhoalveolar pentru diagnosticul fibrozei pulmonare idiopatice. Am J Respir Crit Care Med 179:1043-1047, 2009.

Cormier Y, Belanger J, Laviolette M: Semnificația prognostică a limfocitozei bronhoalveolare în plămânul fermierului. Am Rev Respir Dis 135(3):692-695, 1987.

Lacasse Y, Fraser RS, Fournier M, și colab: Precizia diagnostică a biopsiei transbronșice în boala pulmonară acută a fermierului. Piept 112:14591465, 1997.

Myers JL: Pneumonia de hipersensibilitate: rolul biopsiei pulmonare în diagnostic şi management. Mod Pathol 25 (Supliment 1): S58-S67,

2012.

Trahan S, Hanak V, Ryu JH şi colab: Rolul biopsiei pulmonare chirurgicale în separarea pneumoniei cronice de hipersensibilitate de pneumonia interstiţială obişnuită/fibroza pulmonară idiopatică: analiza a 31 de biopsii de la 15 pacienţi. Cufăr 134(1):126-132, 2008.

109a. Grunes D, Beasley MB: Pneumonita de hipersensibilitate: o revizuire şi o actualizare a constatărilor histologice. J Clin Pathol 66:888-895, 2013.

Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Terho EO: Efectul tratamentului cu corticosteroizi asupra recuperării funcţiei pulmonare în plămânul fermierului. Am Rev Respir Dis 145(1):3-5, 1992.

Cormier Y, Belanger J: Rezultatul fiziologic pe termen lung după plămânul acut al fermierului. Cufăr 87(6):796-800, 1985.

Moran JV, Greenberger PA, Patterson R: Evaluarea pe termen lung a pneumoniei de hipersensibilitate: urmărirea unui studiu de caz şi revizuirea literaturii. Allergy Asthma Proc 23(4):265-270, 2002.

Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Terho EO: Astmul la pacienţii cu plămân de fermier în timpul unei urmăriri de cinci ani. Scand J Work Environ Health 23(2):149-151, 1997.

Erkinjuntti-Pekkanen R, Rytkonen H, Kokkarinen JI şi colab: Risc pe termen lung de emfizem la pacienţii cu plămâni fermierului şi fermierii de control potriviţi. Am J Respir Crit Care Med 158(2):662-665, 1998.

Lalancette M, Carrier G, Laviolette M şi colab.: Farmer's pulmonar. Rezultatul pe termen lung şi lipsa valorii predictive a factorilor de fibrozare a lavajului bronhoalveolar. Am Rev Respir Dis 148(1):216-221, 1993.

de Gracia J, Morell F, Bofill JM şi colab.: Timpul de expunere ca factor de prognostic în pneumonita de hipersensibilitate aviară. Respir Med 83(2):139-143, 1989.

Mooney JJ, Elicker BM, Urbania TH, et al: Scorul de fibroză radiografică prezice supravieţuirea în pneumonita de hipersensibilitate. Cufăr 144:586592, 2013.

Churg A, Sin DD, Everett D şi colab.: Modele patologice şi supravieţuire în pneumonita cronică de hipersensibilitate. Am J Surg Pathol 33(12): 1765-1770, 2009.

Miyazaki Y, Tateishi T, Akashi T şi colab.: Predictorii clinici şi aspectul histologic al exacerbărilor acute în pneumonita cronică de hipersensibilitate. Cufăr 134:1265-1270, 2008.

Hoppin JA, Umbach DM, Kullman GJ, et al: Pesticidele şi alţi factori agricoli asociaţi cu plămânul fermierului auto-raportat printre rezidenţii fermei în Studiul de sănătate agricolă. Occup Environ Med 64(5):334-341, 2007.

Bang KM, Weissman DN, Pinheiro GA, et al: Douăzeci şi trei de ani de supraveghere a mortalităţii pneumoniei cu hipersensibilitate în Statele Unite. Am J Ind Med 49(12):997-1004, 2006.

Tasaka S, Kanazawa M, Kawai C şi colab.: Daune alveolare difuze fatale de la plămânul crescătorilor de păsări. Respiration 64(4):307-309, 1997.

Fernandez Perez ER, Swigris JJ, Forssen AV et al: Identificarea unui antigen incitator este asociată cu o supravieţuire îmbunătăţită la pacienţii cu pneumonită cronică de hipersensibilitate. Cufăr 144(5):1644-1651,

2013.

Yoshida K, Ando M, Sakata T, et al: Prevenirea pneumoniei de hipersensibilitate de vară: efectul eliminării Trichosporon cutaneum din casele pacienţilor. Arch Environ Health 44(5):317-322, 1989.

Woodard ED, Friedlander B, Lesher RJ şi colab.: Focar de pneumonită de hipersensibilitate într-un cadru industrial. JAMA 259:1965-1969, 1988.

Losa Garcia JE, Mateos Rodriguez F, Jimenez Lopez A şi colab.: Efectul ciclosporinei A asupra producţiei de citokine inflamatorii de către macrofagele alveolare umane. Respir Med 92(5):722-728, 1998.

Bracker A, Storey E, Yang C şi colab.: Un focar de pneumonită de hipersensibilitate la o fabrică de prelucrare a metalelor: o evaluare longitudinală a eficacităţii intervenţiei. Appl Occup Environ Hyg 18(2):96-108, 2003.

Reboux G, Reiman M, Roussel S, et al: Impactul practicilor agricole asupra microbiologiei fânului, silozului şi făinii în fermele finlandeze şi franceze. Ann AgricEnviron Med 13(2):267-273, 2006.

Anderson K, Walker A, Boyd G: Efectul pe termen lung al unui respirator cu presiune pozitivă asupra răspunsului specific al anticorpilor la crescătorii de porumbei. Clin Exp Allergy 19(1):45-49, 1989.

Hendrick DJ, Marshall R, Faux JA şi colab.: Valoarea protectoare a respiratoarelor de praf în alveolita alergică extrinsecă: evaluare clinică folosind teste de provocare prin inhalare. Thorax 36:917-921, 1981.

BOLI ŢESUTULUI CONECTIV

TAMERA J. CORTE, MBBS • ROLAND M. DU BOIS, MD • ATHOL U. WELLS, MBChB, MD

INTRODUCERE

SCLEROZA SISTEMICA (SCLERODERMA)

Epidemiologie şi factori de risc

Tulburări asemănătoare sclerodermiei induse chimic

Manifestări pulmonare

Boala vasculară pulmonară în scleroza sistemică

Alte complicaţii pulmonare

ARTRITĂ REUMATOIDĂ

Epidemiologie şi factori de risc

Manifestări pulmonare

Teste ale funcţiei pulmonare

Caracteristici radiologice

Tratamentul complicaţiilor pulmonare

LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC

Epidemiologie şi factori de risc

Manifestări pulmonare

SINDROMUL SJOGREN

Epidemiologie şi factori de risc

Manifestări pulmonare

POLIMIOZITA SI DERMATOMIOZITA

Epidemiologie şi factori de risc

Manifestări pulmonare

BOALA ȚESUTULUI CONECTIV MIXTE CONECTIV NEDIFERENȚAT

BOALA ȚESUTULUI

POLICONDRITĂ RECIDENTĂ

SINDROMUL BEHȚET

SPONDILITA ANCHILOZANTA SINDROMUL MARFAN

INTRODUCERE

Plămânul poate fi implicat în toate bolile ţesutului conjunctiv (CTD). Implicarea este adesea subclinică, dar adevărata ei amploare poate fi mascată de limitarea efortului datorită caracteristicilor musculo-scheletice ale CTD. Modelele de implicare pulmonară variază considerabil în cadrul fiecărui CTD. Diagnosticul diferenţial se face şi mai larg prin includerea reacţiilor pulmonare induse de medicament (Tabelul 65-1) şi a infecţiilor oportuniste secundare terapiei pentru boala pulmonară (Tabelul 65-2), care pot prezenta caracteristici care nu se pot distinge de boala pulmonară difuză.

Nu este surprinzător faptul că plămânul este implicat frecvent în CTD, deoarece acestea sunt sindroame sistemice, dar este dezamăgitor faptul că se ştie puţin despre incidenţa reală şi prevalenţa bolilor pulmonare din cauza lipsei de serii bine controlate, prospective şi neselectate. Imprecizia nomenclaturii a încurcat şi problema. În acest context, obiectivele acestui capitol sunt de a evidenţia modalităţile în care plămânul poate fi implicat în cele mai frecvente CTD şi de a indica, atunci când este cazul, cel mai obişnuit tipar de boală pulmonară pentru fiecare CTD, cu accent pe abordările diagnosticului şi managementului eficient.

Boala pulmonară interstiţială (BPI) a fost evaluată mult mai detaliat în scleroza sistemică decât în alte CTD, probabil pentru că pacienţii cu scleroză sistemică tind să fie trataţi la

centrele de referinţă. Datele de tratament controlat în ILD sunt în mare măsură limitate la pacienţii cu scleroză sistemică. Prin urmare, prezentarea clinică, evaluarea prognostică şi managementul ILD, acoperite în secţiunea scleroză sistemică, pot fi aplicate pe scară largă celorlalte CTD şi nu sunt discutate în detaliu în altă parte în capitol.

SCLEROZA SISTEMICA (SCLERODERMA)

Criteriile preliminare de clasificare a sclerozei sistemice (SSc) cer ca unul major sau două sau mai multe din trei criterii minore să fie prezente (Tabelul 65-3).1 Modificările cutanate pot afecta întreaga extremitate sau faţa, gâtul şi trunchiul (torace şi abdomen). Sclerodermia este clasificată în mod tradiţional în funcţie de amploarea bolii de piele. Boala limitată poate implica faţa, dar trunchiul şi membrele proximale de coate şi genunchi sunt cruţate. Boala difuză poate implica orice parte a corpului.

EPIDEMIOLOGIE ŞI FACTORI DE RISC

Incidenţa SSc este de aproximativ 2 până la 20/100.000/an, cu o incidenţă maximă în deceniile a patra până la a şasea. Prevalenţa este de 30 până la 120/100.000, cu o preponderenţă feminină de 3: 1 până la 8: 1.2 Ratele mortalităţii au fost remarcabil de consistente de-a lungul anilor, variind de la 0,9 până la 1,5/milion pentru bărbaţi şi 2,1 până la 3,8/milion pentru femei în Statele Unite. Boala este prezentă în întreaga lume.

Deşi sclerodermia se adună în familii cu alte boli autoimune, există puţine rapoarte de rude de gradul I care au SSc. Importanţa geneticii pentru SSc este ilustrată de un studiu al indienilor Choctaw care locuiesc în sud-estul Oklahoma. Prevalenţa SSc la Choctawi cu sânge complet este de aproximativ 1: 200, ceea ce este semnificativ mai mare decât se găseşte la Choctawi fără sânge complet (1: 3000) şi izbitor mai mare decât prevalenţa globală a SSc la alţi nativi americani din Oklahoma (1: 10.000).

Implicarea genetică în boală a fost determinată de identificarea anomaliilor cromozomiale şi de

studii ale genelor majore ale complexului de histocompatibilitate. Deşi multe dintre primele studii au fost serologice, mai recent, a fost folosită tehnologia reacţiei în lanţ a polimerazei. Cu această ultimă abordare, a fost recunoscută o asociere între boala pulmonară difuză şi antigenele leucocitare umane (HLA)—HLA-DR3, HLA-DR52a, HLA-DRB1*11 şi HLA-DPB1*1301.4,5.

SCLERODERMIA INDUSĂ CHIMIC

CA TULBURĂRILE

Se ştie că o varietate de agenţi induc boli asemănătoare SSc, adesea cu afectare pulmonară, inclusiv D-penicilamină, triptofan, bleomicina, pentazocină şi (în special la bărbaţi) agenţii industriali clorură de vinil, benzen, toluen,

Tabelul 65-3 Scleroza sistemică (sclerodermie)

CRITERII DE DIAGNOSTIC*

Major

Îngroşarea pielii mâinilor

Minor

Sclerodactilie (adică modificări ale criteriului major, dar limitate la degete)

Cicatrici digitale sau pierderea de substanţă de la nivelul degetului: zone deprimate la vârful degetelor sau pierderea ţesutului digital ca urmare a ischemiei

Fibroza pulmonară bibasilară

MANIFESTĂRI PLAMANE

Fibroza pulmonară interstiţială

Organizarea pneumoniei

Boala vasculară pulmonară izolată

Pneumonie de aspiraţie (secundară dismotilităţii esofagiene) Restricţie a peretelui toracic

* Criteriile majore sau > 2 minore necesare pentru diagnostic.

şi tricloroetilenă.6 Expunerea la siliciu creşte şansele SSc, iar silicoza creşte şi mai mult rata.7 Sindromul uleiului toxic, recunoscut pentru prima dată la Madrid în 1981, rezultă din ingestia unui ulei de gătit adulterat care conţine ulei de rapiţă denaturat cu anilină.8 Aceasta provoacă un sindrom sclerodermic cu implicare pulmonară. Asocierea cu implanturile mamare din silicon este nedovedită.

MANIFESTĂRI PULMONARE

Se cunosc mai multe despre complicaţiile pulmonare asociate cu SSc decât cu orice alt CTD. Afectarea pulmonară a apărut ca cauza majoră a excesului de morbiditate şi mortalitate în SSc.9 Modelele de boală pulmonară cu care se poate prezenta SSc sunt variabile şi sunt prezentate în Tabelul 65-3.

Fibroza pulmonară interstiţială

Patogeneza. Există mai multe aspecte distincte, dar legate, ale patogenezei.

PREDISPOZIŢIE. Există dovezi bune că indivizii sunt predispuşi genetic să dezvolte SSc şi există markeri emergenti care definesc riscurile pentru boala pulmonară difuză. Asociaţiile complexe majore de histocompatibilitate de clasa II cresc riscul de fibroză pulmonară interstiţială în SSc. Riscul relativ este crescut dacă este prezent

anticorpul anti-ADN topoizomerază (Scl-70). Studii recente au arătat că există o asociere între Scl-70 şi o alela a genei complexului major de histocompatibilitate DPB1.

Susceptibilitatea genetică duce probabil la răni şi un răspuns imun. S-a demonstrat că există răspunsuri foarte limitate ale celulelor T la epitopii ADN-topoizomerazei 1, atât la indivizii sănătoşi, cât şi la cei cu SSc. Astfel, la indivizii cu clone de celule T care răspund la Scl-70, autoanticorpul poate fi responsabil pentru stimularea răspunsului imun. În plămân, există o acumulare de limfocite CD45 Ro „de tip memorie" şi foliculi limfoizi secundari cu centre germinale adevărate în probele de biopsie pulmonară.10 În plus, celulele T prezente în plămân exprimă citokine atât ale T helper 1 (Th1) cât şi ale T helper 2 (Th2) sunt, de asemenea, relevante pentru subgrupul genetic de susceptibilitate pe mediile noninflamatorii. baza unor studii recente de asociere la nivelul genomului.12,13

AMPLIFICAREA INFLAMAŢIEI. O mare varietate de citokine identificate în lichidul de lavaj bronhoalveolar (BAL) contribuie în mod clar la cascada de inflamaţie a plămânilor.14 Cele mai izbitoare dintre acestea sunt interleukina-8 (chemoatractant şi activator neutrofil), factorul de necroză tumorală-a (TNF-a; o citokină timpurie implicată în multe procese atrofiologice macro-patologice) chimiotaxie) şi RANTES (reglată prin activarea celulelor T normale exprimate şi secretate; important în recrutarea şi activarea celulelor T şi a eozinofilelor). Este clar, prin urmare, că evenimentele din aval ale iniţierii au ca rezultat eliberarea unui număr de citokine proinflamatorii care sunt responsabile pentru recrutarea şi activarea ulterioară a celulelor inflamatorii la locurile bolii.

FACTORI FIBROGENETICI. Semnul distinctiv al SSc atât în plămâni, cât şi în piele este acumularea de celule şi proteine din matricea ţesutului conjunctiv.15,16 Au fost studiaţi mulţi factori în acest sens şi au fost identificaţi o mare varietate de factori de creştere. Poate cel mai frapant dintre acestea este factorul de creştere a ţesutului conjunctiv, care pare să depindă de factorul de creştere transformator-P (TGF-P) pentru reglare în sus şi are un efect puternic asupra producţiei de colagen, aşa cum evidenţiază studiile de retracţie a gelului de colagen. fibroză extinsă.20 Endotelina (ET)1 şi proteinele din cascadă de coagulare sunt, de asemenea, prezente în cantităţi mari în lichidul BAL.15,21 Fibroblastele de la pacienţii cu boală pulmonară prezintă o biosinteză dezregulată a colagenului de tip I şi o reglare negativă a ARN mesager. Echilibrul receptorilor ET (A şi B) este modificat în plămânii pacienţilor cu sclerodermie, cu o scădere consistentă a ETA şi o creştere a receptorilor ETB.16,22 ET1 poate contribui la tranziţia epitelial-mezenchimală a celulelor epiteliale căilor respiratorii, rezultând fibroză.23.

DAUNE EPITELIALE. Deşi este un eveniment patogen cheie în ILD idiopatică, afectarea epitelială a fost relativ subliniată în modelele de boală de fibroză pulmonară în CTD. Eliminarea anormal de rapidă a unui trasor epitelial (DTPA, vezi mai târziu) şi nivelurile serice crescute de KL6, markeri specifici ai leziunii epiteliale alveolare, se corelează cu severitatea afectării pulmonare şi sunt predictive pentru progresia bolii

pulmonare în SSc. duce la leziuni pulmonare şi fibroză, cu dovezi de leziuni epiteliale în studiile micrografice electronice, proliferare atenuată a pneumocitelor de tip II şi persistenţă a populaţiei de miofibroblaste după leziune.26,27 Microaspiraţia cronică, care se crede că se întâmplă la mulţi pacienţi cu SSc,28 este un declanşator plauzibil al leziunii epiteliale recurente.

O serie de evenimente paralele duc la dezvoltarea leziunilor pulmonare şi fibroză ulterioară. Este simplist să ţintim oricare dintre aceştia ca fiind factorul important, dar nu pare să existe nicio îndoială că citokinele cheie din cascadă includ TNF-a (deoarece apare la începutul bolii şi s-a demonstrat pe modelele animale a fi un factor esenţial în fibroza pulmonară)29 şi receptorul TGF-P (care reglează expresia genei de colagen şi este important în factorul de creştere a eliberării ţesutului conjunctiv). Alte citokine importante pot include factorul de creştere al hepatocitelor şi factorul de creştere asemănător insulinei-II.30,31 Echilibrul citokinelor Th1 la Th2 este, de asemenea, esenţial deoarece, atunci când schimbarea este în favoarea citokinelor Th2, cum ar fi în fibroza pulmonară idiopatică, prognosticul este mai rău şi există un influx mult mai mare în comparaţie cu pacienţii cu eozinofile, SS, în plămâni, SS. Raportul Th1/Th2 este echilibrat şi există un influx mai mic de eozinofile pe unitate de afectare pulmonară.11

Caracteristici clinice

Prevalenţa bolii pulmonare în SSc depinde de metoda utilizată pentru depistare. Simptomele sau semnele bolii pulmonare sunt frecvente. Dispneea este prezentă la aproximativ 55% dintre pacienţi (interval, 21% până la 80%).32 Tusea, un simptom mai puţin frecvent raportat, tinde să fie uscată şi neproductivă. Hemoptizia este rară, dar poate complica carcinomul sau telangiectazia bronşică.33 Se aud trosnituri fine la bazele plămânilor şi au un caracter „Velcro". Frecarea pleurală nu se aude aproape niciodată. Durerea toracică pleuritică este mai puţin frecventă. Pneumotoraxul este şi mai puţin frecvent. Cluburile digitale sunt extrem de rare. Hipertensiunea pulmonară secundară cu caracteristici clinice adecvate de deformare a ventriculului drept, presiune venoasă jugulară crescută şi edem de gleznă pot fi observate în stadiile terminale ale bolii.

Plămânul este implicat mai frecvent la pacienţii cu SSc cutanat difuz, mai degrabă decât limitat, dar amploarea implicării pielii nu se corelează cu modificările funcţiei pulmonare. Pacienţii sunt adesea lipsiţi de simptome, chiar şi cu afectare moderată a funcţiei pulmonare, dar în alte cazuri, dispneea de efort este prezentă atunci când ILD este banală sau absentă, din cauza limitării vasculare pulmonare, a implicării cardiace, a problemelor musculo-scheletice, a debilitatii generale, a pierderii fitnessului sau a unei combinaţii variabile a acestor factori. Rareori, sclerodermia peretelui toracic poate determina restricţie extratoracică.

Boala pulmonară poate fi prima manifestare a SSc. În acest cadru, o istorie a fenomenului Raynaud este adesea utilă. În plus, examinarea atentă a capilarelor din paturile unghiale relevă caracteristica tipică asociată cu sclerodermia: bucle anormale asociate cu „caderea"

capilară (Fig. 65-1A). Prezența autoanticorpilor, în special a anticorpilor antinucleari, este utilă pentru a sugera o etiologie CTD (Tabelul 65-4).

Imagistica

Anomaliile radiografice toracice sunt prezente la 25% până la 67% dintre pacienți, iar funcția pulmonară este afectată până la 90%, deși un subgrup mare de pacienți are doar o reducere minoră a capacității de transfer sau de difuzare a gazelor (Dlco). Radiografia toracică arată de obicei un model reticular în bazele pulmonare și periferie la începutul bolii. Există o pierdere evidentă a volumului cu umbrire reticulară mai extinsă în boala mai avansată. În această situație, poate fi prezent un fagure (Fig. 65-1B).

Tomografia computerizată (CT) a revoluționat interpretarea modelului și extinderii bolii. Boala este localizată la periferia pulmonară, apărând mai devreme la baze și posterior (Fig. 65-1C și D, eFig. 65-1, 65-2 și 65-3). Pe măsură ce boala devine mai avansată, ea progresează superior, central și anterior. Dilatarea esofagiană este obișnuită, ceea ce poate fi de ajutor în diagnostic dacă boala pulmonară este prima manifestare a bolii sistemice (Fig. 65-1C și D).34 Modelul poate fi „sticlă șlefuită" (reflectând fie o fibroză intralobulară fină, fie o histopatologie mai celulară) sau un model „reticular" deschis fibrotic, constând adesea în interacțiuni liniare, asociate cu anomalii de interacțiune. bronșiectazie.35 Schimbarea fagurelor este prezentă în până la o treime din cazuri, dar este de obicei limitată ca întindere.36

Extensia CT se corelează moderat bine cu variabilele funcției pulmonare, în special cu măsurile DLCO.36a În absența hipertensiunii pulmonare manifeste, indivizii cu SSc sunt mai puțin hipoxemici decât cei cu fibroză pulmonară idiopatică, odată ce amploarea bolii pe CT a fost luată în considerare, diferență care a fost atribuită unei absențe relative a noilor vase pulmonare (formarea vaselor pulmonare anormale în SSc37). vs. reticular) este asociat cu tipul de celulă inflamatorie găsită în BAL. Boala reticulară mai extinsă (consecventă cu mai multă fibroză) este asociată cu un număr mare de neutrofile, iar acest aflux pare să fie asociat în primul rând cu o boală pulmonară mai extinsă.38

Scanările cu galiu nu oferă valoare adăugată. Clearance-ul acidului dietilentriaminopentaacetic (DTPA) marcat cu tehnețiu-99m a fost utilizat în unele centre medicale pentru a identifica boala precoce și pentru a prezice prognosticul.39 O eliminare mai rapidă a

acest trasor din spațiile de aer în circulație indică o pierdere a integrității celulelor epiteliale. O rată de clearance persistentă rapidă conferă un risc crescut de deteriorare ulterioară a funcției pulmonare, iar o rată de clearance persistent normală prezice stabilitatea funcției pulmonare.

Teste ale funcției pulmonare

Fibroza pulmonară interstițială a SSc este caracterizată printr-un defect ventilator restrictiv, care are ca rezultat o complianță pulmonară redusă, capacitatea vitală și capacitatea pulmonară totală. Volumul rezidual scade. DLco este redus și poate fi singura

anomalie în boala timpurie. Analiza gazelor din sânge evidenţiază de obicei o presiune arterială normală sau redusă a oxigenului (Po2), reflectând vasoconstricţia regională în plămânul bolnav, cu o presiune arterială normală sau scăzută a dioxidului de carbon (Pco2). În absenţa hipertensiunii pulmonare, hipoxemia este rareori marcată până târziu în procesul bolii.

Au existat o serie de studii cu privire la rata declinului funcţiei pulmonare în SSc.40,41 Într-un studiu pe 38 de pacienţi cu SSc, pierderea medie a capacităţii vitale a fost de 100 ml pe an (20 până la 30 ml/an fiind rata normală de declin).41 Un al doilea studiu a arătat că pierderea capacităţii vitale a fost mai mare la pacienţii cu forţă vitală activă30 cu o capacitate vitală mai scăzută. (FVC) în decurs de 3 ani de la debutul bolii prezice declinul funcţiei pulmonare.42 Ratele de declin sunt adesea mai mari în primii câţiva ani de la debutul SSc, subliniind importanţa identificării precoce a bolii pulmonare.

Testarea funcţiei pulmonare la efort măreşte nepotrivirea ventilaţiei perfuzie şi, de asemenea, creşte anomaliile de difuzie, ducând la hipoxemie şi lărgirea diferenţei de oxigen alveo-arterial. Ventilaţia pe minut creşte, în general, ca o consecinţă a frecvenţei respiratorii crescute, mai degrabă decât a volumului curent. Ventilaţia spaţiului mort poate creşte odată cu exerciţiul, cu o creştere a raportului spaţiului mort şi volumul mare. Pentru un anumit grad de afectare pulmonară definit de CT, anomaliile la schimbul de gaze la efort sunt mai severe la pacienţii cu fibroză pulmonară idiopatică decât la cei cu fibroză pulmonară interstiţială în asociere cu SSc.37

Lavaj bronhoalveolar

BAL poate identifica alveolita în SSc înainte de apariţia simptomelor pulmonare.43 O alveolită neutrofilă a fost descrisă de unii autori pentru a prezice o boală mai progresivă.40,44,45 Totuşi, s-a demonstrat că o creştere a neutrofilelor reflectă o creştere a extinderii bolii pe CT, în special a modelului reticular; astfel, această creştere este probabil un marker al bolii mai extinse, mai degrabă decât un indice independent al bolii progresive.38,46,47.

Biopsie

Biopsia pulmonară chirurgicală nu este practic necesară în diagnosticul bolii interstiţiale legate de SSc, cu excepţia cazului în care constatările clinice şi CT sunt atipice pentru ILD în SSc şi se suspectează un diagnostic alternativ. Biopsia transbronşică nu oferă informaţii suplimentare utile. Din punct de vedere patologic, modelul cel mai răspândit este pneumonia interstiţială nespecifică, cu îngroşarea pereţilor alveolari cu celule inflamatorii (celule mononucleare, granulocite şi plasmocite); celule ale matricei ţesutului conjunctiv; şi proteine combinate cu inflamaţie intra-alveolară (predominant de către macrofage), proliferarea pneumocitelor de tip II şi obliterarea vasculară. Distribuţia este subpleurală şi bazală şi este maximă în segmentele posterioare, cu constatările macroscopice ale suprafeţei pulmonare luând un aspect fin nodular, „cirotic” în stadiile incipiente şi formarea în fagure cu boala mai avansată.45 Acest model diferă de pneumonia interstiţială obişnuită

prin prezentarea unui model omogen de patologie (eFig. 4). Mult mai rar, se observă modelul obişnuit de pneumonie interstiţială a histopatologiei. Unul dintre semnele distinctive ale pneumoniei interstiţiale obişnuite este un aspect eterogen, cu alveole normale văzute în aceeaşi secţiune cu zonele de remodelare alveolară extinsă (zone de proliferare fibroblastică şi fibroză densă).48 Esenţial, rezultatul nu diferă material. În boala idiopatică, modelul obişnuit de leziune a pneumoniei interstiţiale este asociat cu un rezultat mai rău în comparaţie cu modelul de pneumonie interstiţială nespecifică. informatii de prognostic pentru a justifica procedura in SSc.

Microscopia electronică arată leziuni precoce ale celulelor endoteliale şi epiteliale, chiar şi fără anomalii la microscopia cu lumină. Studiile de autopsie arată boala pulmonară difuză în până la 80% din cazuri şi boala vasculară pulmonară în până la 30% (eFig. 65-4C). La unii pacienţi cu o evoluţie mai accelerată a bolii, examenul histopatologic a evidenţiat un model difuz de afectare alveolară.50

Investigatii serologice

Deşi SSc este definită în mod tradiţional pe baza extinderii bolii de piele, aşa cum s-a subliniat anterior, modelul autoanticorpilor pare a fi un determinant mult mai puternic al implicării organelor interne asociate.51,52 Anticorpii antinucleari se găsesc la 90% până la 100% dintre pacienţii cu SSc (aproximativ 30% dintre anticorpii normali au o anticorpi antinucleari:04). Trei autoanticorpi majori includ anti-centromer, observat la 57% dintre pacienţii cu boală cutanată limitată; anti-topoizomeraza (Scl-70), observată la 40% dintre pacienţii cu boală difuză; şi PM-Scl, observate într-o mică parte a cazurilor în asociere cu sindromul de suprapunere a polimiozitei. Este rar să existe atât anticorpi Scl-70, cât şi anti-centromer. Boala pulmonară difuză este rară în prezenţa anticorpilor anti-centromer, iar un rol protector pentru acest autoanticorp a fost argumentat, dar nu a fost fundamentat. Fibroza pulmonară interstiţială este puternic asociată cu anticorpul Scl-70 şi cu sclerodermia difuză. Boala cutanată limitată se asociază cu boala vasculară şi cu anticorpul anti-centromer. Ambele forme de boală pulmonară pot evolua spre hipertensiune pulmonară. Alte studii cu autoanticorpi au arătat asocieri cu implicarea organelor, inclusiv un model nucleolar asociat cu boală pulmonară difuză şi hipertensiune pulmonară53; anticorpul împotriva B23, o fosfoproteină nucleolară, asociată cu hipertensiunea pulmonară şi prezenţa anticorpului anti-fibrilarină; şi anticorpi anti-Th/To asociaţi cu hipertensiunea pulmonară şi boala pulmonară difuză.

Prognoză

Deşi ratele brute de mortalitate sunt de 3,9%/an pentru bărbaţi şi 2,6%/an pentru femei, boala pulmonară rămâne cea mai frecventă cauză de deces la pacienţii cu SSc.54 Într-o serie, boala pulmonară a reprezentat 21% din toate decesele.55 Există, de asemenea, un risc crescut de cancer pulmonar în SSc. Odată cu utilizarea pe scară largă a tomografiei computerizate de înaltă rezoluţie (HRCT), ILD uşoară sau banală (vezi eFigs. 65-1, 65-3A) este detectată la mulţi pacienţi cu SSc, lăsând clinicianului cu decizii dificile dacă să introducă terapia sau să observe cu atenţie fără intervenţie imediată. Această dilemă se

confruntă cel mai frecvent în SSc, dar este tot mai întâlnită şi în alte CTD. În ILD în mod evident severă, decizia de a trata este simplă. Cu toate acestea, majoritatea pacienţilor cu SSc au o afectare pulmonară mai uşoară şi un mijloc de încredere de discriminare între ILD stabilă şi progresivă ar fi util în management. Pe baza seriilor clinice şi a experienţei acumulate, evaluarea prognostică ar trebui să se concentreze pe trei considerente principale.

Decizia de a trata pacienţii cu SSc este cel mai puternic influenţată de amploarea bolii la prezentare, după cum este apreciată de testele funcţiei pulmonare (în special FVC şi Dlco) şi de amploarea bolii pe CT. Un sistem simplu de stadializare care utilizează extensia CT (peste şi sub 20%) şi FVC la prezentare (peste şi sub 70%), sistemul de stadializare al Asociaţiei Raynaud şi Sclerodermiei din Regatul Unit (UKRSA), este extrem de discriminatoriu atât pentru progresie cât şi pentru deces (Fig. 65-2). cele găsite pentru a identifica probabilitatea unui efect de tratament în primul studiu controlat al ciclofosfamidei orale în SSc.58

Selecţia pacienţilor care au nevoie de tratament este influenţată şi de durata bolii sistemice. Cel mai mare risc de progresie a ILD este în primii 4 ani de SSc. Scăderile precoce ale FVC sunt puternic predictive pentru ILD severă ulterioară,59 care se dezvoltă cel mai adesea în primii 4 ani.60 Mai simplu, în SSc şi alte CTD, dezvoltarea precoce a ILD uşoară până la moderată este un marker al progresiei probabile rapide a bolii, care ar trebui să reducă pragul de iniţiere a terapiei.

În cele din urmă, dovezile progresiei recente ale bolii reprezintă o justificare importantă pentru tratament. Trebuie recunoscut faptul că valoarea prognostică pe termen lung a progresiei bolii observate nu a fost cuantificată în SSc sau, într-adevăr, în alte CTD. Cu toate acestea, scăderea funcţiei pulmonare

variabilele, în special FVC, au fost în mod constant predictive ale mortalităţii pe termen lung în alte forme de fibroză pulmonară şi aceste observaţii pot fi extrapolate în mod rezonabil la CTD.

Deşi nu a fost conceput niciun algoritm de tratament general al ILD care să integreze durata bolii sistemice, dovezile progresiei recente şi severitatea bolii, luarea în considerare a tuturor celor trei factori oferă o bază pentru deciziile raţionale de tratament. Mai recent, atenţia s-a concentrat pe rafinarea selecţiei pacienţilor cu SSc adecvaţi cu fibroză pulmonară pentru a participa la studiile controlate de tratament. Pentru ca efectele tratamentului să fie demonstrate, este necesară înrolarea pacienţilor cu boală progresivă: sistemul de stadializare UKRSA a fost recent aprobat în acest scop de un grup de experţi.61 Datele biomarkerilor ar putea fi utilizate, în principiu, atât în prognosticul clinic, cât şi pentru selectarea pacienţilor pentru implicarea în studiu, dar în prezent, în ciuda datelor preliminare promiţătoare, niciun biomarker nu este în prezent potrivit pentru utilizarea de rutină.

Tratament

Au fost explorate o mare varietate de tratamente pentru fibroza pulmonară interstiţială în SSc.62,63 Cele mai multe dintre acestea includ imunosupresia. O serie de rapoarte necontrolate au sugerat un avantaj al tratamentului cu ciclofosfamidă, împreună cu prednisolon, pentru a îmbunătăţi funcţia pulmonară şi prognosticul.64,65 Studiul Scleroderma Lung a demonstrat un beneficiu mic, dar semnificativ al ciclofosfamidei orale în comparaţie cu placebo pentru FVC, scorurile pielii şi scorurile calităţii vieţii şi dispneea în lunile cel mai frecvent utilizate la regimul de fosfamidă. este de 2 mg/kg/zi pe cale orală până la maximum 150 mg cu doze moderat mici de prednisolon la 10 mg/zi sau 20 mg o dată la două zile. Este necesară o examinare atentă cu hemoleucogramă completă, teste ale funcţiei hepatice şi teste de urină pentru dovezi de cistita hemoragică.

Ciclofosfamida intravenoasă poate avea un profil de siguranţă mai bun.66 Studiile asupra ciclofosfamidei intravenoase (750 până la 1000 mg/m2) administrată la intervale de 2 până la 4 săptămâni timp de 6 până la 12 luni au avut tendinţa de a fi semnificative, după cum se apreciază prin CT şi datele funcţiei pulmonare67,68. un studiu mai mic controlat cu placebo de ciclofosfamidă intravenoasă68 a determinat Liga Europeană Împotriva Reumatismului să afirme că „având în vedere rezultatele a două RCT de înaltă calitate şi în ciuda toxicităţii sale cunoscute, ciclofosfamida ar trebui luată în considerare pentru tratamentul SSc-ILD.”69 Cu toate acestea, nu poate fi subliniată prea mult la pacienţii cu SSc-sec şi selecţia prea atentă şi la fel de atentă în cazul altor pacienţi cu SSc. sau este necesară boala pulmonară progresivă, având în vedere toxicitatea asociată terapiei imunosupresoare intense.

În studiile controlate58,68, efectele tratamentului au constat în mare parte în prevenirea sau reducerea progresiei bolii pulmonare, după cum se apreciază după tendinţele în serie a funcţiei pulmonare, cel mai mare beneficiu fiind observat la pacienţii cu boală fibrotică extinsă58, susţinând principiul important de intervenţie în boala fibrotică pulmonară ireversibilă, cu scopul principal de a obţine stabilizarea bolii, spre deosebire de regresia bolii. Cu toate acestea, în Studiul Scleroderma Lung, după încetarea tratamentului activ, beneficiile terapeutice au fost tranzitorii.70 Abordările de tratament pe termen mai lung nu au fost evaluate în studii controlate. În SSc şi în alte CTD, agenţi imunosupresori orali care sunt mai puţin toxici decât ciclofosfamida au fost utilizaţi pe scară largă, inclusiv azatioprină, metotrexat şi micofenolat de mofetil, pe baza experienţei clinice acumulate şi a unor mici serii de cazuri retrospective. mofetilul a fost bine tolerat şi a fost asociat, în medie, cu stabilizarea fibrozei pulmonare pe un număr de ani.74

Datele controlate ale tratamentului în SSc (şi în alte CTD) s-au limitat la strategiile imunomodulatoare. Agenţii antifibrotici noi cu efecte documentate ale tratamentului în fibroza pulmonară idiopatică (de exemplu, terapia cu antioxidanţi,75 pirfenidonă76) nu au fost evaluaţi în CTD. Un studiu controlat placebo cu bosentan în fibroza pulmonară SSc a fost definitiv negativ.77 Un studiu cu interferon-a a arătat o deteriorare mai mare a funcţiei pulmonare la 1 an decât cu placebo.78 În cazul transplantului de măduvă osoasă în SSc progresivă severă, în unele cazuri se observă îmbunătăţiri semnificative ale variabilelor funcţiei pulmonare79,80. SSc-ILD81,82 şi, mai convingător, în polimiozită-dermatomiozită83, mai ales atunci când este administrată ca terapie de salvare la pacienţii

cu CTD cu boală progresivă severă, în ciuda terapiei cu doze mari de corticosteroizi şi imunosupresoare.84,84a Cu toate acestea, utilizarea rituximabului în bolile pulmonare în SSc şi alte CTD este în prezent.

Problema profilaxiei Pneumocystis nu este rezolvată. Unele centre medicale folosesc cotrimoxazol de trei ori pe săptămână dacă sunt administraţi agenţi imunosupresori.

S-a observat că terapia cu steroizi este asociată cu criza renală sclerodermică, atât cu terapie cu doze moderate până la mari (>15 mg/zi prednison sau echivalent)85, cât şi, mai recent, cu doze de prednisolon mai mici de 10 mg pe zi.86 Totuşi, confuzia după severitate nu poate fi exclusă, deşi pacienţii cu boli renale mai agresive sunt mai susceptibili de a primi corticosteroizi sistemic. crizele sunt, fără îndoială, legate de terapia cu corticosteroizi în doze mari.87 Astfel, terapia cu steroizi în doze mici rămâne justificată ca un adjuvant de nepreţuit în tratamentul bolilor pulmonare, deşi funcţia renală ar trebui monitorizată.

Boala pulmonară în stadiu terminal a fost tratată cu transplant unic cu condiţia să nu existe dovezi ale activităţii bolii în alte organe şi nicio disfuncţie esofagiană majoră. Cu o selecţie atentă a pacienţilor, rezultatul transplantului poate diferi puţin de cel al persoanelor cu boală pulmonară difuză idiopatică, deşi ar trebui să se înţeleagă că contraindicaţiile percepute pentru transplantul pulmonar din cauza activităţii bolii sistemice variază mult între unităţile de transplant. În boala terminală, trebuie să se acorde atenţie terapiei cu oxigen, tratamentului insuficienţei cardiace care apare şi planificarea infecţiilor şi a îngrijirilor avansate, specialiştii în îngrijiri paliative având adesea o contribuţie nepreţuită.

BOALA VASCULARĂ PULMONARĂ

IN SCLEROZA SISTEMICA

Spre deosebire de celelalte CTD, implicarea vasculară în SSc este cauzată de fibroza concentrică a arteriolelor mici care înlocuieşte intima şi mediul normal, dar leziunile plexiforme şi necroza fibrinoidă a hipertensiunii pulmonare primare nu sunt observate. Boala vasculară izolată apare în principal în forma limitată de SSc. Caracteristicile asociate sunt cele ale sindromului CREST (calcinoză, fenomen Raynaud, dismotilitate esofagiană, sclerodactilie şi telangiectazii) cu telangiectazii proeminente, boala esofagiană, capilare anormale ale pliului unghial (capilare dilatate şi pierderea anselor de anticorpi capilare pozitive). Radiografia toracică, scanarea CT şi BAL sunt toate normale. Studiile funcţiei pulmonare arată o scădere izolată sau disproporţionată a Dlco, cuantificată printr-o scădere a Dlco ajustată pentru volumul alveolar (Dlco /VA sau Kco) sau o creştere a raportului FVC/Dlco. Deşi ecocardiografia anuală de rutină a fost susţinută la toţi pacienţii cu SSc, datele recente sugerează că variabilele de transfer de gaz de mai sus pot fi utilizate în mod rezonabil pentru a selecta pacienţii pentru ecocardiografie.88 Când afectarea patului vascular pulmonar este extinsă (transferul de gaz < 50% din prognoză), riscul de hipertensiune pulmonară creşte.

S-a demonstrat că ecocardiografia Doppler se corelează cu măsurătorile presiunii arterei pulmonare efectuate la cateterizarea inimii drepte. Caracteristicile calitative găsite pe

ecocardiografie pot sugera, de asemenea, hipertensiune pulmonară chiar şi în absenţa unui jet de insuficienţă tricuspidiană care împiedică măsurarea gradientului prin valva tricuspidiană şi, prin urmare, o estimare a presiunii arterei pulmonare. Aceste caracteristici calitative includ dilatarea ventriculului drept şi hipertrofia ventriculului drept. În general, ecocardiografia este moderat sensibilă pentru diagnosticul de hipertensiune arterială pulmonară (HAP; 47% până la 88%).92,93 Cu toate acestea, ecocardiografia este mai puţin precisă la niveluri limită şi uşoare ale hipertensiunii pulmonare. Ecocardiografia de stres (de efort) poate fi capabilă să identifice HAP preclinice.94,95 NT-proBNP, eliberat din ventriculii cardiaci ca răspuns la întindere, este crescut în SSc şi invers legat de transferul de gaz. Nivelurile crescute de NT-proBNP pot prezice dezvoltarea hipertensiunii pulmonare în SSc.96,97 O clasă funcţională mai proastă şi Dlco afectată prezic rezultate mai proaste în HAP asociată sclerodermiei.97a

Deşi există o serie de opţiuni terapeutice în curs de dezvoltare, tratamentul optim al bolii vasculare pulmonare (vezi capitolul 58) în SSc nu a fost încă definit. Antagoniştii canalelor de calciu au fost utilizaţi în istorie, dar doza necesară pentru a reduce limitarea vasculară pulmonară determină adesea scăderi inacceptabile ale presiunilor din partea stângă şi edem periferic. Analogii prostaciclinei provoacă vasodilataţie pulmonară şi sistemică puternică şi inhibă agregarea trombocitelor. S-a demonstrat că analogii de prostaciclină intravenos şi subcutanaţi conduc la îmbunătăţirea rezistenţei vasculare pulmonare, a presiunii pulmonare şi a distanţelor de mers pe jos de 6 minute pe termen acut şi mai lung.98-100 Regimurile de dozare exacte trebuie totuşi validate. Iloprost inhalat poate, de asemenea, să îmbunătăţească capacitatea de efort şi hemodinamica cardiopulmonară.101 S-a demonstrat că antagoniştii receptorilor ET1 orali îmbunătăţesc capacitatea de efort şi hemodinamica la pacienţii cu HAP şi CTD (inclusiv SSc).102-104 Sildenafilul, un inhibitor al fosfodiesterazei-5, duce la o îmbunătăţire a capacităţii de efort şi a pacienţilor cu HAP (inclusiv la pacienţii cu HAP). SSc).105,106 Echilibrul corect al acestor terapii, inclusiv terapia combinată, nu a fost încă determinat în studii controlate. De asemenea, trebuie subliniat faptul că terapia ţintită pentru HAP nu ar trebui niciodată introdusă fără efectuarea prealabilă a unui studiu cu cateter cardiac drept, deoarece edem pulmonar rapid fatal poate rezulta din disfuncţia ventriculară stângă ocultă din cauza implicării de SSc sau a unei boli cardiace neînrudite. Terapiile emergente, cum ar fi antagonistul factorului de creştere derivat din trombocite imatinib, sunt promiţătoare în studiile pe animale.107

ALTE COMPLICAŢII PULMONARE

Pneumonia clasică de aspiraţie este mai puţin frecventă, în special având în vedere prevalenţa disfuncţiei esofagiene în SSc. Nu este încă clar dacă microaspiraţia de la reflux poate servi în unele cazuri ca un cofactor important care duce la progresia bolii pulmonare şi, prin urmare, este recomandabil tratamentul activ al refluxului simptomatic. Boala pleurală este mai puţin frecventă. Rareori, întinderea pielii peste peretele toracic produce o restricţie extrinsecă a ventilaţiei. Ocazional, prima manifestare a bolii parenchimatoase pulmonare este pneumonia organizatorică. Acest lucru răspunde bine la terapia cu corticosteroizi, la fel ca şi organizarea pneumoniei în alte contexte.

ARTRITĂ REUMATOIDĂ

Criteriile revizuite ale Asociaţiei Americane de Reumatism pentru clasificarea artritei reumatoide (AR) necesită ca cel puţin patru dintre criteriile enumerate în Tabelul 65-5 să fie îndeplinite pentru cel puţin 6 săptămâni.108

EPIDEMIOLOGIE ŞI FACTORI DE RISC

Incidenţa raportată a RA variază de la 0,2 la 3/1000 persoană-ani (<0,5/1000 persoană-ani în majoritatea anchetelor), cu o incidenţă în creştere odată cu creşterea vârstei până în a şaptea decadă. La albii adulţi, prevalenţa RA variază de la 0,5% la 2%, cu un raport bărbaţi-femei între 1:2 şi 1:4. În funcţie de severitatea bolii (judecata de scalele de dizabilitate şi de necesitatea terapiei cu corticosteroizi pe termen lung), rata de mortalitate a PR în funcţie de vârstă este de până la două ori mai mare decât în populaţia generală a complicaţiilor cardio-spiratorii. tions.109,110 Prevalenţa RA este similară în întreaga lume. Dovezi în sprijinul unei predispoziţii genetice

Tabelul 65-5 Artrita reumatoidă

CRITERII DE DIAGNOSTIC*

Rigiditate matinală (care durează cel puţin 1 oră)

Artrita (umflarea ţesuturilor moi sau lichid) a 3 sau mai multe articulaţii (PIP, MCP, încheietura mâinii, cot, genunchi, gleznă, articulaţii MTP)

Artrita articulaţiilor mâinii (umflarea a cel puţin 1 încheietură, MCP sau PIP)

Artrita simetrică (adică, artrită simultană a aceloraşi articulaţii pe ambele părţi ale corpului)

Noduli reumatoizi

Pozitivitatea factorului reumatoid seric (la un nivel astfel încât < 5% din controalele normale sunt pozitive)

Modificări radiografice ale mâinii sau încheieturii mâinii tipice poliartritei reumatoide

MANIFESTĂRI PLAMANE

Fibroza pulmonară interstiţială

Organizarea pneumoniei

Bronşiolita obliterantă

Bronşiolita foliculară

Bronşiectazie

Vasculita

Noduli

Boala pleurală

Pneumonie interstiţială limfocitară

Indus de medicamente *Cel puţin 4 criterii pentru minim 6 săptămâni.

MCP, metacarpofalangian; MTP, metatarsofalangian; PIP, interfalangian proximal.

include gruparea familială şi gemeni şi asocieri între RA şi alele HLA-DRB1.111 Factorii hormonali pot juca un rol, judecând după preponderenţa feminină a RA şi o incidenţă redusă în timpul sarcinii. Agenţii infecţioşi şi factorii socioeconomici nu s-au dovedit a fi importanţi din punct de vedere etiologic.

MANIFESTĂRI PULMONARE

Manifestările pleuropulmonare sunt multiple şi sunt enumerate în Tabelul 65-5 şi prezentate în Fig. 65-3.

Fibroza pulmonară interstiţială

Fibroza pulmonară interstiţială a PR are o predominanţă masculină (raport bărbat-femei, 3: 1).112 Titruri mari de factor reumatoid113 şi prezenţa nodulilor reumatoizi114,115 sunt asociate cu o prevalenţă crescută a fibrozei pulmonare în PR. Fumatul este un factor de risc pentru dezvoltarea fibrozei pulmonare manifeste în RA113,116 şi a fost, de asemenea, asociat cu boala subclinica.117,118 În prezenţa genelor de susceptibilitate HLA-DR, fumatul este puternic asociat cu dezvoltarea RA anti-citrulină pozitivă.

La începutul bolii, un infiltrat interstiţial limfocitar este adesea anomalia predominantă120, iar foliculii peribronhiolari proeminenţi, care conţin agregate de limfocite cu centri germinali, sunt adesea observaţi.121 În boala de lungă durată, predomină fibroza, deseori ducând la modificări chistice sau formarea în fagure de miere. Este dificil de estimat prevalenţa exactă a subcategoriilor de fibroză pulmonară interstiţială deoarece, în seria istorică, descrierile histologice ale „fibrozei interstiţiale” nu au fost detaliate. Atât pneumonia interstiţială nespecifică, cât şi pneumonia interstiţială obişnuită sunt prezente în proporţii semnificative de pacienţi

cu fibroză interstiţială122,123 (eFig. 65-5A). Pneumonia interstiţială obişnuită este asociată cu un rezultat mai bun în CTD decât într-un cadru idiopatic.48,124,125 Cu toate acestea, în PR, pneumonia interstiţială obişnuită este asociată cu un rezultat mai rău decât pneumonia interstiţială nespecifică.

Totuşi, chiar şi ţinând cont de acest fapt, rezultatul la pacienţii cu PR cu pneumonită interstiţială obişnuită din seria de mai sus a fost oarecum mai bun decât rezultatul în fibroza pulmonară idiopatică, în concordanţă cu tendinţele observate în seria histologică a lui

Park.125 Totuși, este, de asemenea, clar că un subgrup de pacienți cu PR cu pneumonie interstițială obișnuită au o evoluție progresivă, mai ales atunci când fibroza pulmonară este similară cu aspectul pneumoniei pulmonare similare cu HRCT. în fibroza pulmonară idiopatică clasică (vezi Fig. 65-3A și 18-23), cu modificare predominant bazală subpleurală în fagure și atenuare mică sau deloc din sticlă șlefuită.129

În general, biopsiile pulmonare chirurgicale nu sunt efectuate pentru indicații de prognostic în CTD. În fibroza pulmonară în PR, nu este clar că cunoașterea modelului histologic se adaugă util la evaluarea HRCT în evaluarea prognostică, deși biopsiile chirurgicale sunt efectuate în unele centre. Fibroza pulmonară minoră este frecventă în PR; într-o serie de biopsie pulmonară deschisă efectuată în secolul anterior la voluntari cu PR (unii fără dovezi clinice de ILD), fibroza pulmonară a fost observată la 60% dintre pacienți.130

Reduceri ale DLco se găsesc la 40% dintre pacienții neselectați cu PR.131 Cu toate acestea, fibroza pulmonară evidentă radiologic se găsește doar la 1% până la 5% dintre pacienții cu RA (pe baza a trei serii mari de radiografie toracică).114,117,132 În cea mai mare serie prospectivă raportată până în prezent, 150 de pacienți consecutivi au fost testați pentru apariția bolilor pulmonare interstițiale1193. fibroza, care era adesea subtilă; 43% dintre cei cu anomalii interstițiale au avut și bulle emfizematoase. Radiografia toracică a identificat anomalii în doar 14% din întreaga cohortă, dar anomalii fiziologice au fost observate în 82% (transfer de gaz) și 14% (modelul restrictiv al defectului ventilator).133 Severitatea bolii, după cum este apreciată de CT, reflectă în general afectarea funcțională.134-136.

Cel mai frecvent simptom este dispneea de efort, deși aceasta poate fi mascată de o pierdere generală a mobilității din cauza bolii sistemice. Tabloul clinic este de obicei identic cu cel al fibrozei pulmonare idiopatice, cu crestături bilaterale predominant bazale și tahipnee, cianoză și insuficiență cardiacă dreaptă în boala avansată. Bâtul cu degetele, care este ocazional izbitor, este mai răspândit decât în alte CTD. Boala progresivă severă care necesită spitalizare poate fi asociată cu cor pulmonale și insuficiență respiratorie și are un prognostic prost, cu o rată de supraviețuire la 5 ani mai mică de 50%.53 Un subgrup de pacienți prezintă o boală mai indolentă care progresează puțin în timpul urmăririi prelungite. Un predictor puternic al declinului clinic este un transfer de gaz mai mic de 55% din estimat la prezentare.137

Organizarea pneumoniei

Pneumonia organizatoare se caracterizează prin dopuri de țesut de granulație în spațiile de aer distale și inclusiv bronhiolele terminale, asociate cu infiltrarea limfocitară în pereții bronșiolari bine conservați și interstițiul pulmonar din jur. Pneumonia organizatorică are un profil foarte diferit de entitatea bronșiolitei obliterante (întâlnită și în PR), cu o prezentare clinică de pneumonie (spre deosebire de obstrucția fluxului aerian), consolidare multifocală pe radiografie toracică și CT (vezi Figura 65-3B), un defect funcțional restrictiv și o șansă mult mai mare de apariție a bronșio-sensibilității la corticosensibilitate bună decât a steroizilor. rezultatul în 15 din primele 17 cazuri raportate).138 Pneumonia organizatorică este mai frecventă în PR decât în alte CTD (cu excepția miopatiei inflamatorii

şi a bolii mixte ale ţesutului conjunctiv). Într-o serie de 40 de pacienţi cu RA supuşi biopsiei pulmonare deschise, pneumonia organizativă (6 cazuri) a avut o prevalenţă similară cu cea a fibrozei interstiţiale (5 cazuri),139 deşi pneumonia organizatorică ar fi putut fi suprareprezentată din cauza unei prezentări acute (şi, prin urmare, a nevoii percepute de a ajunge la un diagnostic histologic definitiv). Prognosticul bun observat în general în pneumonia organizativă a fost evidenţiat în literatura medicală, dar o minoritate de pacienţi cu PR cu pneumonie organizatorică progresează spre insuficienţă respiratorie şi deces în ciuda tratamentului.

Bronşiolită obliterantă

Bronşiolita obliterantă (BO) în PR a fost descrisă acum în numeroase rapoarte de caz şi serii mici. BO (sinonim cu bronşiolita obliterativă şi bronşiolita constrictivă) se caracterizează histologic prin distrugerea peretelui bronhiolar de către ţesutul de granulaţie, ştergerea lumenului şi eventual înlocuirea bronhiolei cu ţesut fibros. Există dovezi circumstanţiale care sugerează că, în unele cazuri, BO poate fi precedată de un exudat inflamator; inflamaţia bronşiolară proeminentă poate fi întâlnită la pacienţii cu cel mai scurt curs simptomatic.140 Expresia antigenelor HLA B40 şi DR1 este crescută în BO asociat cu RA (dar nu şi în BO izolat).141

În descrierile timpurii, semnul distinctiv al BO a fost un curs rapid progresiv, adesea fatal; cu toate acestea, deoarece gradul de conştientizare al clinicianului asupra bolii era atunci scăzut, pacienţii cu boală avansată şi progresivă au fost, fără îndoială, suprareprezentaţi. Există o mare eterogenitate în viteza de progresie, unii pacienţi având boală indolentă142; utilizarea CT la pacienţii cu PR cu suspiciune de complicaţii pulmonare a identificat acum un subgrup cu bronşiolită ocultă (vezi Fig. 65-3C), adesea amestecată cu ILD. Prevalenţa BO nesuspectată la pacienţii neselectaţi cu RA rămâne incertă, obstrucţia inexplicabilă a fluxului de aer identificat într-o minoritate semnificativă (inclusiv mulţi nefumători) într-un studiu143, dar nicio creştere a prevalenţei anomaliilor funcţiei pulmonare sugestive pentru boala izolată a căilor respiratorii mici în două serii controlate ulterioare.144445.

Au fost raportate două asocieri majore cu dezvoltarea BO în PR. Este probabil ca sindromul Sjogren secundar să fie un factor predispozant important, fiind asociat cu BO la cinci din şase pacienţi cu PR dintr-o serie142; spectrul de anomalii histologice în aceste cazuri, variind de la infiltrarea limfocitară peribronhiolară până la distrugerea mică a căilor respiratorii, a fost analog cu modificările observate la nivelul glandei parotide în sindromul Sjogren. Deoarece prezenţa sau absenţa sindromului Sjogren nu este documentată în multe rapoarte de caz de BO în PR, importanţa etiologică a sindromului Sjogren în acest context rămâne incertă.

Mai controversată este asocierea raportată între BO şi utilizarea penicilaminei, raportată pentru prima dată la sfârşitul anilor 1970.146 După un număr de raportări de caz şi serii mici, o prevalenţă semnificativ mai mare a BO a fost identificată la pacienţii cu PR care au luat penicilamină (3 din 133) decât la alţi pacienţi cu PR (0 din 469) într-o cohortă mare, într-o cohortă mare şi este posibil ca ambii pacienţi de dezvoltare a penicilaminei să fie 140.

RA mai agresivă şi sunt legate din acest motiv; cu toate acestea, BO s-a dezvoltat la mai puţin de 1 an după ce a fost începută penicilamina în 19 din primele 20 de cazuri140 şi, prin urmare, este puţin probabil ca asocierea să fie complet falsă. Deoarece BO a fost raportat la mulţi pacienţi cu PR care nu iau penicilamină, este probabil ca o predispoziţie de bază la BO în RA să fie demascată de penicilamină (care perturbă legătura colagenului şi astfel interferează cu repararea ţesuturilor). O relaţie între BO şi terapia cu aur a fost sugerată, dar nu este susţinută de experienţa clinică recentă.

Bronşiolită foliculară

Bronsiolita foliculară (FB) se caracterizează prin compresia externă a bronhiolelor de către foliculi limfoizi hiperplazici, cu infiltrare limfocitară variabilă a peretelui bronhiolar (eFig. 65-5B). FB este asociat mai frecvent cu RA decât cu alte CTD147 şi este adesea găsit accidental la biopsia pulmonară la pacienţii cu RA cu fibroză pulmonară interstiţială. Nu a fost identificat niciun mecanism cauzal şi nu este clar dacă FB predispune la dezvoltarea ulterioară a BO. Când este găsit izolat, FB simulează ILD, cu opacităţi reticulare sau nodulare pe radiografia toracică şi un model de afectare funcţională care poate fi restrictivă sau obstructivă. FB izolat semnificativ clinic este rară în PR, dar recunoaşterea sa este importantă deoarece un răspuns la terapia cu corticosteroizi, deşi nu este regula, este mult mai probabil decât în BO; în şase din primele nouă cazuri raportate, boala s-a stabilizat sau a regresat cu tratament.138 Într-un studiu CT al pacienţilor cu FB dovedit histopatologic, cele mai proeminente trăsături au fost nodulii centrilobulari (vezi Fig. 65-3D şi E) şi peribronşii împreună cu creşteri de sticlă slefuită neregulată a atenuării într-o distribuţie bronhocentrică.148.

Bronşiectazie

Prevalenţa bronşiectaziei este mai mare în PR decât în alte CTD. O analiză a literaturii de specialitate a identificat 289 de pacienţi cu bronşiectazie asociată cu RA raportate din 1928; totuşi, deoarece simptomele respiratorii au precedat manifestările sistemice ale RA în 90%, este probabil ca asocierea întâmplătoare să reprezinte o proporţie mare a cazurilor raportate timpurii.149 Deşi asociată cu RA de lungă durată într-un studiu,150 la evaluarea prospectivă a 50 de pacienţi cu RA, bronşiectazia a fost prezentă la 30% din scanările CT (vezi Fig. 65-151 şi nu este asociată mai mult cu bronhiectasia în RA). boală sistemică agresivă şi este adesea silenţioasă din punct de vedere clinic, cu producţie mică sau deloc de spută şi un curs mai puţin progresiv şi invalidant decât la pacienţii cu bronşiectazie idiopatică.

Vasculita pulmonară

Este surprinzător faptul că vasculita pulmonară este raportată doar rar în PR, având în vedere prevalenţa relativ mare a vasculitei sistemice în boală. Hipertensiunea pulmonară rezultată din boala vasculară pulmonară (spre deosebire de fibroza pulmonară extinsă) este mai puţin frecventă, deşi la autopsie au fost găsite cazuri ocazionale de vasculită pulmonară.147 În mod similar, hemoragia alveolară difuză este o complicaţie rară a PR.

Noduli reumatoizi pulmonari

Nodulii reumatoizi pulmonari pot fi unici sau multipli, se găsesc pe radiografia toracică la mai puţin de 1% dintre pacienţii cu PR115 şi sunt de obicei asociaţi cu noduli reumatoizi în altă parte a corpului.152 Ocazional, nodulii reumatoizi pulmonari preced dezvoltarea bolii sistemice. Nodulii sunt circumscrişi, cu material necrotic central conţinut de celulele epitelioide palisante şi înconjuraţi de fibroză şi infiltraţie limfocitară (eFig. 65-5C). Cavitaţia nodulală provoacă ocazional hemoptizie, iar pneumotoraxul poate rezulta din ruperea nodulilor subpleurali. S-a raportat infiltrarea difuză de către noduli mici care duce la insuficienţă respiratorie.153 Cu toate acestea, nodulii prezintă, în general, anomalii asimptomatice la imagistică (vezi Fig. 65-3H-J) şi pot varia în dimensiune în funcţie de activitatea reumatoidă subiacentă; astfel, atunci când sunt solitare, creşterea lor, după cum este judecată de radiografia toracică, poate simula malignitatea. Sindromul Caplan constă în asocierea unor noduli unici sau multipli cu pneumoconioza lucrătorilor cărbunelui, care este adesea banală, în concordanţă cu sugestia că formarea nodulilor rezultă dintr-o reacţie de hipersensibilitate la praful de cărbune inhalat, probabil amplificată de hiperactivitate imunologică.

Boala pleurală

Boala pleurală este observată la autopsie la aproximativ 50% dintre pacienţi,115 şi 20% prezintă un istoric de durere toracică pleuritică154 (eFig. 65-5D). Cu toate acestea, revărsările pleurale se găsesc la mai puţin de 5%,113,114 de obicei la bărbaţi152 şi sunt frecvent asimptomatice, fiind adesea identificate pe radiografia toracică de rutină. Într-o minoritate, durerea pleuritică şi febra sunt proeminente şi este necesară excluderea empiemului (care poate fi mai răspândit în PR). Ocazional, efuziunile se pot dezvolta acut în asociere cu pericardită sau exacerbări ale artritei; mai tipic, anomaliile radiografice sunt cronice, rămânând adesea neschimbate ani de zile. Lichidul este un exudat, cu un nivel scăzut de glucoză (se corelează slab cu glucoza serică),155 un pH scăzut şi, de obicei, o limfocitoză predominantă (deşi ocazional se constată o neutrofilie). Nivelurile factorului reumatoid din lichidul pleural tind să reflecte nivelurile serice şi au o valoare diagnostică independentă mică.

Alte complicaţii pulmonare

Alte complicaţii pulmonare ale PR sunt rare. Pneumonia interstiţială limfocitară este o constatare ocazională la biopsia pulmonară139 şi răspunde variabil la terapia cu corticosteroizi. S-a raportat fibroza apicală care mimează boala pulmonară a spondilitei anchilozante.156 Cavitaţia apicală extinsă în absenţa nodulilor sau a altor cauze de boală fibrocavitară (inclusiv tuberculoza) a fost descrisă într-o mână de cazuri şi poate urma un curs fulminant.157 Amiloidoza pulmonară a fost raportată ocazional. Incidenţa hipertensiunii pulmonare secundare creşte cu timpul de la diagnostic.158 Infecţia căilor respiratorii inferioare este crescută ca frecvenţă în PR; bronhopneumonia este un eveniment terminal comun, reprezentând 15% până la 20% din decesele la pacienţii cu PR.159,160 O creştere a cancerului pulmonar a fost raportată la pacienţii cu RA.161

Boala pulmonară indusă de medicamente

Boala pulmonară indusă de medicamente este o problemă specială în RA din cauza utilizării pe scară largă a metotrexatului în practica clinică de rutină, iar boala pulmonară a fost raportată la 3% până la 18% dintre pacienţii cu PR trataţi cu metotrexat.162,163 Pneumonita cu metotrexat poate pune viaţa în pericol. Se prezintă cu tuse, dispnee, febră, crestături larg răspândite şi opacităţi pulmonare la radiografia toracică şi CT (vezi eFig. 71-4), care pot fi focale sau difuze.164 Deşi prezentarea este uneori explozivă, mai des, debutul este subacut (cu simptomele evoluând cu până la 2 luni înainte de diagnostic)164. 50% din cazuri sunt diagnosticate în decurs de 4 luni de la iniţierea terapiei cu metotrexat. Deoarece caracteristicile clinice şi radiografice sunt nespecifice, boala pulmonară indusă de metotrexat trebuie întotdeauna suspectată la pacientul tratat care prezintă boală pulmonară progresivă. Din păcate, constatările histologice sunt nespecifice, deşi găsirea unei infiltraţii limfocitare proeminente creşte probabilitatea apariţiei pneumonitei cu metotrexat.165 Există dovezi contradictorii cu privire la faptul dacă boala pulmonară preexistentă predispune la leziuni pulmonare cauzate de metotrexat, dar dovezile publicate nu sugerează că afectarea funcţională este o precauţie specială atunci când utilizarea sa pulmonară este o contraindicaţie absolută. grav compromis, iar pacienţii cu toxicitate anterioară cu metotrexat ar trebui

Toxicitatea pulmonară în PR a fost documentată şi cu sulfasalazină, terapia cu aur şi penicilamină (discutate mai devreme; vezi capitolul 71). Opacităţi pulmonare (datorite pneumoniei organizatoare) asociate cu sulfasalazina prezentă cel mai frecvent în lobii superiori; acest efect secundar este rar în PR, cu doar câteva cazuri raportate (majoritatea cazurilor au fost raportate în colita ulceroasă).167 Boala pulmonară indusă de aur ia forma unor opacităţi alveolare adiacente fasciculelor bronhovasculare, cel mai bine demonstrate prin CT de înaltă rezoluţie şi adesea asociate cu febră sau erupţii cutanate, cu factor reumatoid relativ scăzut, cu factor de reumatoză B, majoritatea pacienţilor cu limfoză B168. cu sulfasalazină sau toxicitate cu aur, boala pulmonară regresează în mare măsură cu retragerea agentului şi terapia cu corticosteroizi.

Au existat o serie de raportări de ILD rapid progresivă asociată cu terapiile anti-TNF-a, inclusiv etanercept şi infliximab, deşi există opinii divergente cu privire la faptul dacă aceste rapoarte sunt cu adevărat indicative ale toxicităţii medicamentului sau reflectă utilizarea selectivă a acestor terapii în RA mai agresivă. Gama de toxicitate raportată variază de la infecţie (cu accent deosebit pe reactivarea tuberculozei), fără îndoială o asociere adevărată, la boală interstiţială şi vasculită.169,170 Leflunomida a fost, de asemenea, asociată cu noduli reumatoizi pulmonari şi boli interstiţiale.171472.

Exacerbări acute ale bolii pulmonare interstiţiale

Exacerbările acute ale ILD, reprezentând dezvoltarea unei leziuni alveolare difuze, sunt mai puţin frecvente în CTD decât în fibroza pulmonară idiopatică. În ambele situaţii, caracteristicile de prezentare includ agravarea dispneei în 2 până la 4 săptămâni, noi opacităţi de sticlă şlefuită pe HRCT (eFig. 65-6) şi absenţa infecţiei sau a altor cauze evidente de declin.173 Exacerbările acute sunt mai frecvente în RA decât în alte CTD (vezi eFig. 65-17), cu o mortalitate precoce declanşată de acutitate ridicată. exacerbările nu au

fost identificate în PR şi în prezent nu există nicio terapie dovedită, deşi de obicei se administrează corticosteroizi în doze mari.

TESTE DE FUNCŢIE PULMONARĂ

Modelele de afectare funcţională în PR au fost variabile în populaţiile neselectate, obstrucţia predominantă a fluxului de aer fiind o constatare frecventă într-o cohortă143, dar reduceri ale Dlco atribuite fibrozei interstiţiale oculte în cel puţin 40%.131 Incoerenţe în datele publicate pot fi atribuite efectelor confuze ale bolii pulmonare asociate şi variaţiilor severe ale tipului de fumat. Obstrucţia fluxului de aer poate rezulta din bronşiectazie sau BO. Fibroza pulmonară interstiţială, pneumonia organizatoare şi pneumonia interstiţială limfocitară dau naştere unor defecte restrictive.

CARACTERISTICI RADIOLOGICE

În seria radiografică toracică a pacienţilor cu RA neselectaţi, apariţiile indicative de ILD se găsesc în 1% până la 5% din cazuri.113,114,132,135. În fibroza pulmonară interstiţială, apariţiile nu se disting de fibroza pulmonară idiopatică într-o minoritate de cazuri, cu boala interstiţială bazală simetrică limitată şi boală difuză limitată în boala reştiială extinsă coarse. În majoritatea cazurilor, apariţiile CT sunt intermediare între cele ale fibrozei pulmonare idiopatice (vezi Fig. 65-3A) şi pneumoniei interstiţiale nespecifice sau sugerează ultimul model.177 Opacitatea de sticlă şlefuită, constând într-o creştere neregulată sau difuză a densităţii pulmonare, este probabil să denote apariţia inflamatorie sau fibroză pulmonară histologică fină, sub formă de fibroză histologică fină. Nodulii reumatoizi (vezi Fig. 65-3H-J) sunt de obicei discreti din punct de vedere radiologic si mici, dar sunt adesea multipli si pot ajunge pana la 7 cm in diametru; în sindromul Caplan, nodulii apar în culturi, adesea cresc rapid şi pot cavita. Alte constatări radiografice toracice în PR includ consolidarea focală (în organizarea pneumoniei [vezi Fig. 65-3B], pneumonia infecţioasă şi boala pulmonară indusă de metotrexat); zonele focale de hiperinflaţie (în BO [vezi Fig. 65-3C]); şi îngroşarea sau revărsatul pleural.

Caracteristica CT cardinală a pneumoniei organizatoare este consolidarea neregulată a spaţiului aerian bilateral (adesea cu atenuare asociată din sticlă şlefuită), care este adesea predominant subpleurală178, dar poate avea o distribuţie bronhovasculară (vezi Fig. 65-3B).179 Nodulii mici (<1 cm în diametru) sunt frecventi în pneumonia organizatoare; revărsările pleurale mici şi fibroza limitată (care rezultă probabil din inflamaţia prelungită netratată) sunt constatări ocazionale.

În bronşiolită, structurile bronşiolare sunt ocazional vizualizate direct pe CT ca centrilobulare (vezi Fig. 65-3D şi E), opacităţi micronodulare şi structuri ramificate periferice, denotă îngroşarea marcată a peretelui bronşiolar; acest aspect poate fi cel mai frecvent în FB.180 În BO, zonele cu densitate pulmonară redusă într-o distribuţie neregulată („perfuzie mozaic," vezi Fig. 65-3C) sunt asociate cu o reducere a calibrului vaselor pulmonare în zonele de atenuare scăzută, indicativ al vasoconstricţiei hipoxice regionale în

zonele cu bronşiolită severă. Bronşiectazia şi îngroşarea peretelui bronşic pe CT sunt frecvente în bronşiolita constrictivă.

TRATAMENTUL COMPLICAŢILOR PULMONARE

Tratamentul ILD a constat de obicei în terapie cu corticosteroizi, cu sau fără agenţi imunosupresori. Cu toate acestea, atunci când aspectul CT este similar cu cel al fibrozei pulmonare idiopatice, imunomodularea şi, în special, terapia cu corticosteroizi în doze mari, ar trebui să fie utilizate cu prudenţă, datorită documentaţiei recente privind toxicitatea majoră a acestei abordări în fibroza pulmonară idiopatică. afectare alveolară difuză. Datorită numărului mic, regimurile au rămas anecdotice. Pneumonia organizatorică şi pneumonia cu metotrexat răspund adesea bine la tratament. Regresia bolii este foarte variabilă în FB şi pneumonia interstiţială limfocitară şi practic nu se observă niciodată în BO. Funcţia pulmonară se poate îmbunătăţi ca răspuns la tratamentul în fibroza pulmonară interstiţială, dar un obiectiv mai realist

Tabelul 65-6 Lupus eritematos sistemic

CRITERII DE DIAGNOSTIC*

Erupţie cutanată malară

Erupţie cutanată discoidă

Erupţie cutanată cu fotosensibilitate

Ulceraţii bucale sau nazofaringiene

Artrita neerozivă care implică > 2 articulaţii periferice

Serozită (pleurită sau pericardită)

Tulburări renale (proteinurie persistentă sau gips celulari)

Tulburări neurologice (crize inexplicabile sau psihoze)

Tulburări hematologice (anemie hemolitică, leucopenie, limfopenie sau trombocitopenie)

Tulburare imunologică (celulă LE pozitivă, anticorp anti-ADN, anticorp anti-Sm, serologie fals pozitivă pentru sifilis)

Anticorpi antinucleari crescuti

MANIFESTĂRI PLAMANE

Pneumonită acută lupică

Fibroza pulmonară interstiţială

Vasculita pulmonară

Hemoragie alveolară difuză

Hipertensiune pulmonară

Sindromul pulmonar de micsorare

Sindromul anticorpilor antifosfolipidici

Organizarea pneumoniei

Boala pleurală * Sunt necesare minimum 4 criterii.

LE, lupus eritematos.

în cele mai multe cazuri este de a preveni progresia ulterioară a bolii, mai ales atunci când boala pulmonară este extinsă.

LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC

Lupusul eritematos sistemic (LES) este o afecţiune inflamatorie multisistemică, cu etiologie necunoscută, cu manifestări clinice şi de laborator proteice şi cu evoluţie şi prognostic variabile. Criteriile revizuite din 1982 ale Colegiului American de Reumatologie pentru diagnosticul LES cer ca cel puţin patru dintre criteriile enumerate în tabelul 65-6 să fie îndeplinite (deşi LES este uneori diagnosticat cu mai puţin de patru criterii).182

EPIDEMIOLOGIE ŞI FACTORI DE RISC

SLE apare în întreaga lume; prevalenţa raportată variază de la 12 până la 50/100.000 populaţie, iar incidenţa variază de la 1,8 până la 7,6/100.000 populaţie/an.183 Există un exces feminin de şase până la zece ori, iar boala este de trei ori mai frecventă la afro-americani decât la albi. Rata de supravieţuire la 5 ani depăşeşte 90%, dar rata mortalităţii este de trei ori mai mare decât în populaţia generală. Sprijinul pentru o contribuţie genetică la boală include o prevalenţă ridicată la gemenii monozigoţi, gruparea familială şi asocieri între LES şi HLA-DR2, HLA-DR3 şi alela nulă C4A.184 Niciun factor infecţios sau alt factor de mediu nu s-a dovedit a juca un rol etiologic major.

MANIFESTĂRI PULMONARE

Manifestările pleuropulmonare ale LES sunt enumerate în Tabelul 65-6.

Boala pulmonară difuză

Boala pulmonară difuză la biopsia pulmonară sau la autopsie a fost raportată la 4%, 33% şi 70% dintre pacienţii cu LES.185-187 Aceste inconsecvenţe izbitoare reflectă, fără îndoială, variaţii majore ale criteriilor de diagnostic histologic. În seria cu cea mai mare prevalenţă, îngroşarea interstiţială trivială a fost clasificată drept „fibroză pulmonară", dar probabil a reprezentat reziduul minor de infecţie sau complicaţii inflamatorii ale LES. Doar 3% dintre pacienţii cu LES au dovezi clinice de boală pulmonară difuză la debutul bolii sistemice şi o

boală asemănătoare fibrozei pulmonare interstiţiale (eFig. 65-7) se dezvoltă în timpul urmăririi în mai puţin de 5%.188 Factorii de risc pentru fibroza pulmonară în LES includ creşterea în vârstă, pneumonită şi anticorpi anti-RNP.189

Pneumonie interstiţială. Prezentarea clinică (dispnee, tuse, crestături predominant bazale, un defect restrictiv al funcţiei pulmonare sau reducerea izolată a Dlco, opacităţi bazale la radiografia toracică) este similară cu fibroza pulmonară idiopatică. Caracteristicile care nu sunt tipice fibrozei pulmonare idiopatice includ durerea pleuritică asociată variabil, o raritate a pacienţilor cu fibroză pulmonară extinsă morfologic sau severă funcţional şi prezenţa frecventă a foliculilor limfoizi peribronhiolari măriţi la biopsia pulmonară (deşi alte constatări histologice sunt similare cu pneumonia interstiţială obişnuită). Regresia parţială a bolii cu corticosteroizi în 9 din 14 cazuri dintr-o serie190 sugerează că un studiu empiric al terapiei este de obicei justificat.

Pneumonită acută lupică. Deşi se observă la mai puţin de 2% dintre pacienţii cu LES, pneumonita acută lupusă este adesea în pericol, cu o rată a mortalităţii de peste 50% (odată ce insuficienţa respiratorie a survenit) în ciuda tratamentului.191 Caracteristica histologică predominantă a leziunii alveolare difuze este nespecifică şi s-a susţinut că pneumonia lupusă acută este doar o infecţie sau o manifestare bine documentată în pneumonita de aspiraţie185. răspunsurile izbitoare la corticosteroizi şi agenţi imunosupresori după eşecul antibioticului sugerează cu tărie că tulburarea este o entitate adevărată, deşi rară.

Pneumonita lupusă acută nu trebuie confundată cu pneumonia organizativă, discutată în altă parte în acest capitol şi raportată doar la o mână de pacienţi adulţi cu LES sau cu pneumonie interstiţială limfocitară, descrisă la un număr mic de pacienţi cu LES.

Restricţie extrapulmonară

Restricţia extrapulmonară, care duce la dispnee de efort, un defect funcţional restrictiv şi scăderea marcată a Dlco, este o complicaţie bine-cunoscută a LES. „Sindromul pulmonar de micşorare" a fost descris pentru prima dată la pacienţii cu restricţie severă şi o reducere marcată a volumului pulmonar la radiografia toracică şi este, în general, atribuit slăbiciunii diafragmatice (Fig. 65-4).192 Cu toate acestea, utilizarea presiunilor de miros pentru a evalua rezistenţa diafragmatică poate fi confundată de obstrucţia pulmonară concomitentă sau de obstrucţia fluxului de aer; într-un studiu, cu utilizarea metodelor alternative de evaluare a funcţiei diafragmatice, defectul restrictiv caracteristic a fost atribuit unei „restricţii nespecificate în expansiunea peretelui toracic".

asocierea cu corticosteroizi sau terapia imunosupresoare.194 Tulburarea este aproape întotdeauna autolimitată, deşi uneori este severă.

Hemoragia alveolară difuză (vezi capitolul 67)

Deşi observată mai frecvent în LES decât în alte CTD, hemoragia alveolară difuză este rară în LES. Prezentarea tipică a dispneei acute şi a opacităţilor pulmonare extinse la imagistică (eFig. 65-8, vezi eFig. 67-4) poate mima pneumonita lupică acută, mai ales în absenţa hemoptiziei.195 Hemoragia alveolară difuză pune adesea viaţa în pericol, cu o rată a mortalităţii de aproximativ 50% cu pneumonia acută; cu toate acestea, deoarece cele două boli sunt ambele tratate empiric cu corticosteroizi şi terapie imunosupresoare, diagnosticul diferenţial important este infecţia oportunistă. Pacienţii cu LES au defecte subiacente la majoritatea braţelor sistemului imunitar şi prezintă un risc suplimentar de infecţie fulminantă cu utilizarea corticosteroizilor sau a agenţilor imunosupresori.196 În acest context, un diagnostic greşit al pneumoniei lupice acute sau al hemoragiei alveolare difuze poate duce la o creştere potenţial dezastruoasă a imunosupresiei. Astfel, performanţa BAL de a exclude infecţia oportunistă poate fi crucială la pacienţii cu LES cu opacităţi pulmonare extinse inexplicabile. Răspunsurile la tratament atât în pneumonita acută lupică, cât şi în hemoragia alveolară difuză au fost observate cu imunoglobuline intravenoase, plasmafereză şi rituximab.197-199.

Hipertensiune pulmonară

Hipertensiunea pulmonară a fost odată considerată rară în LES, dar acum este raportată cu o frecvenţă tot mai mare200 şi are o rată de supravieţuire la 2 ani de mai puţin de 50% în boala severă. Anomalii care indică hipertensiunea pulmonară subclinică sunt găsite pe ecocardiografie la 10% dintre pacienţii cu LES, de obicei în asociere cu fenomenul Raynaud,201 şi, prin urmare, este probabil ca, în multe cazuri, hipertensiunea pulmonară să rezulte din vasoconstricţie mai degrabă decât din vasculita pulmonară (care este rar identificată în LES); la pacienţii autopsiaţi cu hipertensiune pulmonară, vasculita evidentă este rară (vezi şi capitolul 58).

Mecanismele alternative importante pentru hipertensiunea pulmonară includ vasculita şi tromboembolismul.202 Tromboembolismul are o prevalenţă ridicată în LES, în special la pacienţii cu anticorpi antifosfolipidici (care reacţionează încrucişat cu factorii de coagulare).203,204 Într-un studiu din 1993 pe 842 de pacienţi cu LES, imunoglobulinele anti-M imunoglobuline au fost mai frecvente decât imunoglobulinele M. anticorpi (24% vs. 13%), dar ambele au fost asociate cu o prevalenţă de 30% a trombozei (spre deosebire de 10% la alţi pacienţi cu LES).205 Pacienţii cu sindrom de anticorpi antifosfolipidici au, de asemenea, o incidenţă mai mare a funcţiei pulmonare afectate decât martorii normali. pentru pacienţii cu boală vasculară pulmonară a LES. Corticosteroizii sau agenţii imunosupresori pot fi o terapie eficientă pentru hipertensiunea pulmonară asociată cu LES.202 Într-o serie mică de pacienţi cărora li sa administrat epoprostenol cronic, măsurătorile hipertensiunii pulmonare, rezistenţei vasculare pulmonare şi capacităţii de efort s-au îmbunătăţit.207.

Boala pleurală

Boala pleurală este cea mai frecventă manifestare pulmonară a LES. Dovezile clinice sau radiografice de implicare pleurală sunt observate la 20% dintre pacienţi la debutul bolii

sistemice şi la cel puţin 50% la un moment dat208 (cu anomalii pleurale la autopsie în 50% până la 100%). Boala pleurală este adesea asimptomatică, dar durerea pleuritică poate fi recurentă sau intratabilă. Lichidul pleural este de obicei serosanguineos (dar ocazional hemoragic) şi exudativ, cu o neutrofilie la pacienţii cu pleurezie dar o limfocitoză predominantă în efuziunile cronice.208 Aspectul histologic nespecific al pleuritei fibrinoase nu este util diagnostic. Identificarea celulelor lupusului eritematos a disfavorizat în mare măsură deoarece dificultăţile tehnice reduc foarte mult sensibilitatea testului în confirmarea faptului că un revărsat pleural se datorează LES.209 Măsurarea titrurilor de anticorpi antinucleari din lichidul pleural poate fi mai utilă din punct de vedere diagnostic atunci când etiologia bolii pleurale este în dubiu210 (vezi, de asemenea, capitolul 79).

SINDROMUL SJOGREN

Sindromul Sjogren este o afecţiune autoimună caracterizată prin infiltrarea limfocitară a glandelor mucoase lacrimale, salivare, conjunctivale şi faringiene, cu afectare variabilă a ţesutului extraglandular. Caracteristicile clinice cardinale ale keratoconjunctivitei sicca (ochi uscaţi) şi xerostomiei (gurii uscate) pot exista izolat (sindromul Sjogren primar, observat de obicei la femeile peste 40 de ani), dar sunt mai des asociate cu CTD, cum ar fi RA, SSc sau LES (sindromul Sjogren secundar). Simptomele Sicca sunt totuşi frecvente în bolile pulmonare şi trebuie evaluate cu atenţie.211 Criteriile de diagnostic variabile sunt utilizate la nivel internaţional; într-un algoritm de diagnostic propus, simptomele de sicca sunt obligatorii, cu dovezi de susţinere care includ semne oculare (testul pozitiv Schirmer pentru reducerea formării lacrimilor, scorul de trandafir bengal > 3 pentru colorarea conjunctivei şi corneei deteriorate), apariţii histologice tipice la biopsia glandei salivare, anticorpi împotriva Ro (SS-A) sau La (SS-B) sau flux salivare redus.

EPIDEMIOLOGIE ŞI FACTORI DE RISC

Prevalenţa raportată a sindromului Sjogren primar variază de la 0,5% la 3,0%. Etiologia bolii este necunoscută. Unele dovezi sugerează o predispoziţie genetică, inclusiv gruparea familială şi o asociere cu HLA-Dw2 şi HLA-Dw3, dar nu au fost identificaţi factori declanşatori de mediu.

MANIFESTĂRI PULMONARE

Afectarea pulmonară este frecventă în sindromul Sjogren. În serii incipiente, sindroamele Sjogren primare şi secundare au fost combinate; este probabil ca multe dintre anomaliile pulmonare observate în sindromul Sjogren secundar să fi fost atribuite CTD subiacent. Evaluarea atentă a pacienţilor cu sindrom Sjogren primar a arătat că tusea şi dispneea sunt frecvente213, cu dovezi obiective de anomalii pulmonare în aproximativ o pătrime din cazuri.214 Afectarea plămânilor constă de obicei în infiltrare limfocitară similară cu cea observată în glandele salivare şi care are ca rezultat boala traheobronşică limitată sau ILD, dacă este mai mult implicată de ţesut sau ILD. răspândită. Cu toate acestea, studiile asupra populaţiei privind implicarea respiratorie în sindromul Sjogren au fost îngreunate de variaţiile criteriilor de diagnostic, de eşecul de a discrimina între sindromul Sjogren primar

şi secundar şi de eşecul de a controla caracteristicile confuze, cum ar fi tratamentul medicamentos şi fumatul. Manifestările pulmonare includ boala pulmonară difuză şi boala traheobronşică.

Într-un studiu CT pe 35 de pacienţi, cele mai frecvente constatări au fost boala căilor respiratorii mari şi/sau mici (n = 19) şi boala pulmonară difuză (n = 12, inclusiv 7 la care caracteristicile sugerau pneumonie interstiţială limfocitară). Modelele anomaliilor fiziologice au fost în concordanţă cu modelul CT predominant.215

Boala pulmonară difuză

Deşi adesea asimptomatică, boala pulmonară difuză în sindromul Sjogren se poate prezenta cu tuse, dispnee, crestături la auscultaţie, opacităţi reticulare sau nodulare la radiografia toracică şi un model restrictiv de afectare funcţională. Afectarea interstiţială poate fi clasificată ca fibroză pulmonară, pneumonie interstiţială limfocitară sau limfom (eFig. 65-9). Fibroza pulmonară a fost raportată la până la 10% dintre pacienţii cu sindrom Sjogren primar216 şi cel mai frecvent ia forma unei pneumonii interstiţiale nespecifice fibrotice (eFig. 65-9A).217 Deşi o prezentare tipică fibrozei pulmonare interstiţiale extinse sau progresive este rară, iar boala interstiţială în sindromul Sjogren este adesea considerată clinică nesemnificativă. pacienţii cu sindrom Sjogren primar care se plâng de dispnee (=10%) au o prevalenţă ridicată a anomaliilor histologice (fibroză sau infiltraţie limfocitară) la biopsia transbronşică.216 Un studiu de urmărire de 10 ani pe 30 de pacienţi a arătat că majoritatea pacienţilor nu dezvoltă boală pulmonară, deşi transferul total de gaze la nivelul şapte cazuri a scăzut semnificativ21 în şapte cazuri. sindromul Sjogren primar şi boala pulmonară difuză, diagnosticate între 1976 şi 2005, a existat o preponderenţă feminină izbitoare (91%) şi o creştere de două ori a mortalităţii, comparativ cu pacienţii fără afectare pulmonară. Boala pulmonară difuză a avut tendinţa de a se dezvolta la începutul evoluţiei bolii, cu o incidenţă cumulată de 10% la 1 an de la diagnosticarea bolii sistemice.219

Infiltraţia interstiţială limfocitară poate lua forma pneumoniei interstiţiale limfocitare, pseudolimfom (infiltraţie limfocitară pulmonară extinsă cu formare de foliculi limfoizi, eFig. 65-9E) sau limfom pulmonar (eFig. 65-9F şi G). Pneumonia interstiţială limfocitară, considerată istoric a fi cea mai frecventă boală pulmonară difuză în sindromul Sjogren,220 este caracterizată printr-un infiltrat limfocitar difuz, cu sau fără histiocite şi celule gigantice multinucleate, cel mai proeminent în jurul bronhiolelor. Regresia bolii cu corticosteroizi, izolat sau în combinaţie cu imunosupresoare, este foarte variabilă. Există rapoarte anecdotice recente cu privire la răspunsurile la rituximab. Pseudolimfomul, caracterizat prin infiltraţie pulmonară, poate regresa spontan şi adesea răspunde bine la terapia cu corticosteroizi; totuşi, unii pacienţi progresează la limfom pulmonar. Prevalenţa limfomului este crescută de 40 până la 50 de ori în sindromul Sjogren221; limfomul pulmonar are o prezentare clinică şi radiografică foarte variabilă, cu spectrul bolii variind de la afectarea interstiţială difuză până la mase discrete (adesea perihilare) (eFig. 65-9F şi G).

Pneumonia organizatorică a fost raportată în sindromul Sjogren (eFig. 65-9D), dar este mai puţin frecventă decât în PR sau polimiozită. Un răspuns la terapia cu corticosteroizi este obişnuit, dar nu invariabil.

Boala traheobronşică

Boala traheobronşică poate lua forma pierderii secreţiei mucoase în trahee (xerotrahee), bronşită cronică sau boală a căilor respiratorii mici. Xerotraheea se dezvoltă la până la 25% dintre pacienţii cu sindrom Sjogren primar şi constă în atrofia mucoasei traheobronşice în asociere cu un infiltrat limfoplasmocitar, manifestându-se clinic sub formă de tuse uscată necruţătoare şi inflamaţie endobronşică la bronhoscopie222.

Tabelul 65-7 Polimiozită cu dermatomiozită

CRITERII DE DIAGNOSTIC

Slăbiciune musculară proximală simetrică

Probă de biopsie musculară care prezintă miozită

Creşterea enzimelor serice ale muşchilor scheletici Model electromiografic caracteristic al miozitei Erupţie cutanată tipică a dermatomiozitei

MANIFESTĂRI PLAMANE

Fibroza pulmonară interstiţială

Pneumonită acută (cu afectare difuză alveolară) Pneumonie organizatorică

Pneumonie de aspiraţie

Vasculită pulmonară şi hemoragie alveolară Slăbiciune musculară respiratorie

pentru o prevalenţă crescută a hiperreactivităţii bronşice, raportată la 40% până la 60% dintre pacienţii cu sindrom Sjogren primar şi secundar.223

Bronsiolita subclinica poate fi frecventa in sindromul Sjogren. În ILD din sindromul Sjogren, infiltrarea limfocitară este mai proeminentă în jurul bronhiolelor mici, rezultând o limfocitoză BAL224; astfel, este probabil ca cazurile ocazionale de bronşiolită limfocitară izolată, prezentând un tablou clinic de BPOC, să reprezinte o formă mai limitată de infiltrare limfocitară. Evaluarea fluxului de aer la volume pulmonare mici la pacienţii neselectaţi cu sindrom Sjogren primar şi secundar a demonstrat o prevalenţă ridicată a disfuncţiei căilor respiratorii mici213; penetrarea aerosolilor de la căile respiratorii centrale la periferia plămânilor este redusă, indicând o mică obstrucţie a căilor respiratorii.225 Aceste anomalii, indicând fie BO sau obturarea mucoasei, pot contribui la o prevalenţă crescută a bronhopneumoniei, dar nu evoluează în BO severă (care nu este în general o caracteristică a sindromului Sjogren, cu excepţia cazurilor ocazionale cu RA asociată). FB a fost raportat la o mână de pacienţi cu sindrom Sjogren primar, dar poate fi observat mai frecvent în

sindromul Sjogren secundar; într-un număr de cazuri raportate de FB asociate cu RA, prezența sindromului Sjogren nu este exclusă în mod explicit. FB și infiltrația limfocitară bronșială difuză pot face parte din același spectru de boală, dar relația dintre cele două tulburări este incertă.

POLIMIOZITA SI DERMATOMIOZITA

Criteriile definitorii pentru polimiozită (PM) și dermatomiozită (DM) sunt enumerate în Tabelul 65-7. Pentru PM, se pune un diagnostic cert dacă sunt prezente primele patru caracteristici, se pune un diagnostic probabil dacă sunt prezente oricare trei dintre primele patru caracteristici și se pune un diagnostic posibil dacă sunt prezente două dintre primele patru caracteristici. Pentru DZ, trebuie să fie prezentă erupția cutanată tipică, plus oricare trei dintre primele patru pentru un diagnostic cert, două dintre primele patru pentru un diagnostic probabil și una dintre primele patru pentru un posibil diagnostic (criteriile Bohan și Peter).226

Problemele cutanate ale DZ includ prezența erupțiilor cutanate solzoase care afectează suprafețele extensoare ale articulațiilor degetelor (tuberculi sau papule Gottron) (Fig. 65-5A) și

Figura 65-5 Modificări ale pielii observate în dermatomiozită. A, papule Gottron. Pe suprafețele extensoare ale articulațiilor se observă o erupție cutanată discretă. B, Erupție cutanată cu heliotrop. Denumită după o floare asemănătoare liliacului cu petale violet, această erupție cutanată violet și edem asociat implică în special pleoapele. (Adaptat după Laccarino L, Ghirardello A, Bettio S, et al: The clinical features, diagnostic and classification of dermatomiositis. JAutoimmun 48-49:122-127, 2014, Fig. 1.)

edemul caracteristic și erupția cutanată violacee sau purpurie, heliotropă, care implică și înconjoară pleoapele (vezi Fig. 65-5B). Slăbiciunea musculară proximală tinde să fie insidioasă, progresivă și nedureroasă, afectând capul, gâtul și brâurile membrelor și, în cele din urmă, implică mușchii limbii și faringelui și mușchii respiratori. Complicațiile pulmonare apar la aproximativ 45% dintre pacienți și reprezintă cea mai frecventă cauză de deces.

EPIDEMIOLOGIE ȘI FACTORI DE RISC

Miopatiile inflamatorii sunt relativ rare, afectând 2 până la 10/100.000 de populație, cu o predominanță de la femeie la bărbați de 2,5: 1 și cu o distribuție bimodală pe vârstă care atinge vârful în copilărie și în deceniile a patra până la a cincea. DM pare să aibă o expresie mai mare a HLA-B8/DR3, HLA-B14 și HLA-B40, în timp ce PM se asociază cu HLA-B8/DR3 și la afro-americani cu HLA-B7 și HLA-DRw6.227 Există multiple manifestări ale bolii

pulmonare, așa cum sunt enumerate în Tabelul 65-7. Prezența bolii pulmonare difuze a fost asociată cu două haplotipuri HLA: HLA-DRB1*1302-DQA1* 0102-DQB1*0604 și HLA-DRB1*0405-DQA1*03-DQB1* 0 401,228 În serii combinate, prevalența bolii pulmonare difuze poate fi de până la 64%. Boala se poate prezenta și cu simptome pulmonare și, într-o serie, acesta a fost cazul la 21 din 70 de pacienți.229

prevalența bolilor pulmonare variază de la o serie la alta și adesea simptomele respiratorii sunt mascate de oboseala musculară. Cu toate acestea, complicațiile pulmonare ale bolii pot fi o cauză frecventă de deces.

MANIFESTĂRI PULMONARE

Boala pulmonară difuză

Boala pulmonară difuză este cea mai frecventă problemă întâlnită în contextul DZ cu PM și se poate dezvolta la până la 32% dintre pacienți.230 Prevalența bolii pulmonare difuze poate fi mai puțin frecventă la pacienții cu DZ amiotrofic, un subgrup mic de pacienți cu erupție cutanată de DZ, dar nu cu afectare musculară și este de trei până la cinci ori mai frecventă la femei decât la bărbați, cel mai frecvent decada la cinci. Istoria naturală și cursul tratat al bolii pulmonare difuze o imită adesea pe cea a pneumoniei interstițiale nespecifice fibrotice idiopatice și, în multe cazuri, o componentă majoră a pneumoniei organizatoare, amestecată cu anomalii fibrotice, este o caracteristică precoce proeminentă, atât din punct de vedere histologic, cât și pe HRCT231-233 (Fig. 65-6). Cu toate acestea, într-o minoritate distinctă de cazuri cu leziuni alveolare difuze supravenătoare (eFig. 65-10), debutul este subacut, rapid progresiv și adesea rezistent la tratament.234 Caracteristicile histopatologice asociate cu aceste forme de prezentare includ pneumonie interstițială nespecifică și pneumonie interstițială obișnuită la pacienții cu un model de fibroză pulmonară difuză, leziuni pulmonare difuze și fibroză alicută organizată. pneumonie.235-237 Într-o serie mare de 70 de pacienți, Douglas și colegii229 au raportat că 82% dintre pacienții cărora li s-a făcut biopsie prezentau modelul histopatologic al pneumoniei interstițiale nespecifice. Un raport a descris o prezentare acută a capilaritei pulmonare cu hemoragie alveolară în asociere cu PM.238

Caracteristici clinice. Caracteristicile clinice ale bolii pulmonare difuze în PM cu DM depind de natura procesului pulmonar. Dispneea și tusea neproductivă sunt cele mai frecvente simptome de prezentare. Respirația la efort fără respirație șuierătoare este frecventă și, dacă miopatia este severă, ortopneea poate fi izbitoare. Se poate dezvolta hemoptizie dacă există capilarită. Boala pleurală este mai puțin frecventă. Afectarea pulmonară se poate dezvolta înainte de boala sistemică sau în orice moment în cursul bolii. Nu există o corelație între severitatea afectării parenchimului pulmonar și manifestările sistemice musculo-scheletice. Rareori, pacienții prezintă insuficiență respiratorie acută sau progresează rapid la insuficiență respiratorie acută.

Imagistica. Boala pulmonară difuză cronică este asociată cu opacităţi reticulare periferice, în special la nivelul bazelor pulmonare, ca şi în cazul fibrozei pulmonare interstiţiale. Pneumonita acută poate duce la opacificarea sticlei şlefuite pe radiografia toracică şi hemoragie alveolară cu zone de consolidare.

CT de înaltă rezoluţie este mai sensibil şi mai specific decât radiografia toracică, evidenţiind distribuţiile diferitelor procese. Constatările CT includ septuri interlobulare îngroşate, opacităţi liniare, opacificare cu sticlă şlefuită (vezi eFig. 65-10) şi consolidare neregulată. O combinaţie de consolidare cu un model reticular periferic este foarte caracteristică.239 Bronşiectaziile de tracţiune şi fagurele sunt mai puţin frecvente. Consolidarea poate evolua într-un model reticular.240 DM şi PM sunt fenomene paraneoplazice bine recunoscute, aşa că uneori este dificil de determinat care afecţiune a prezentat prima.241 Screening-ul pentru carcinom ocult este recomandat cu mamografie, CT abdominal, ultrasonografie pelvină şi markeri tumorali.

Funcţia pulmonară. Testele funcţiei pulmonare arată un defect ventilator restrictiv cu transfer redus de gaze. În hemoragie recentă sau miopatie marcată, poate exista o conservare disproporţionată a Dlco. Cu toate acestea, trebuie amintit că hemoragia acută se poate prezenta în contextul unei boli cronice anterioare, astfel încât Dlco poate fi normal sau subnormal, dar crescut de la un nivel care era anterior mai scăzut. Reducerea severă a Dlco este asociată cu o mortalitate crescută.

Lavaj bronhoalveolar. Limfocitoza BAL şi neutrofilia au fost descrise în boala pulmonară difuză asociată cu DM/PM. Semnificaţia BAL este dezbătută, dar se pare că neutrofilia la BAL este asociată cu deteriorarea clinică.242

Teste de laborator. Mai multe studii au raportat nicio asociere între nivelul creatinkinazei şi bolile respiratorii. De fapt, prezenţa unei creatin kinaze scăzute a fost asociată cu o boală pulmonară difuză mai rapid progresivă.243,244. Studiile autoanticorpilor au evidenţiat asocierea dintre prezenţa anticorpilor la aminoacil-trans/er ARN (ARNt) sintetaze, miopatii inflamatorii şi boala pulmonară difuză.243 Aceşti anticorpi ajută la definirea sindromului pulmonar difuz al cotazei. boală şi artrită. Cel mai frecvent autoanticorp este Jo-1 (o sintetază antihistidil citoplasmatică a ARNt), găsit la 20% până la 30% dintre pacienţii cu miopatie inflamatorie şi care se corelează puternic cu prezenţa bolii pulmonare difuze. Anticorpii Jo-1 sunt prezenţi în 50% până la 100% din cazurile de miopatie inflamatorie şi boli pulmonare difuze, în contrast cu mai puţin de 5% dintre pacienţii fără boală pulmonară difuză. Au fost descrişi o varietate de noi autoanticorpi cu afinitate pentru alte molecule de ARNt sintetază: PL-12, PL-7, EJ, OJ şi Ku.245

Alte manifestări pulmonare

Slăbiciunea musculară poate duce la pneumonie de aspiraţie la până la 20% dintre pacienţi şi este de obicei asociată cu disfagie. Slăbiciunea muşchilor respiratori şi insuficienţa respiratorie hipercapnică se dezvoltă la până la 25% dintre pacienţi, deşi insuficienţa

respiratorie severă care necesită suport ventilator este mai puţin frecventă. S-a raportat paralizie diafragmatică bilaterală.

Tratamentul complicaţiilor pulmonare

Boala pulmonară difuză este o complicaţie gravă a DM/PM şi este asociată cu o mortalitate crescută.246 Evoluţia clinică şi prognosticul bolii pulmonare difuze asociate DM/PM sunt eterogene şi depind de modelul histologic al bolii. Decizia de a trata şi alegerea terapiei, prin urmare, trebuie să fie individualizate. Corticosteroizii sunt terapia iniţială preferată. Prednisolonul oral (0,75 până la 1 mg/kg/zi) este obişnuit, dar corticosteroizii intravenos sunt necesari în cazul bolii mai severe sau cu progresie rapidă. Terapia imunosupresoare poate fi utilizată la pacienţii care sunt rezistenţi la steroizi sau care prezintă efecte adverse de la corticosteroizi. Există unele raportări de eficacitate a ciclofosfamidei,247,248 ciclosporinei A,249 şi azatioprină.250,251 În cazurile refractare, ar trebui luate în considerare metotrexatul şi imunoglobulina intravenoasă. Micofenolatul s-a dovedit a fi sigur şi eficient în tratamentul bolii sistemice, dar nu au fost încă efectuate studii controlate în boala pulmonară asociată cu DM/PM. După cum sa discutat mai devreme, în studiile pilot, rituximabul este un tratament promiţător pentru sindromul anti-sintetază,252 inclusiv pentru pacienţii cu boală care pune viaţa în pericol, refractară la alte terapii imunomodulatoare.253

BOALA MIXTA A TESUTULUI CONECTIV

Boala mixtă a ţesutului conjunctiv (MCTD) este definită prin prezenţa caracteristicilor LES, SSc şi PM (se poate observa şi sindromul Sjogren) în asociere cu titruri mari (>1 : 1600) de autoanticorp direcţionat împotriva antigenului nuclear extractibil U1-RNP. caracteristici clinice ale edemului mâinii, sinovitei, fenomenului Raynaud, acrosclerozei şi miozitei. Cel puţin trei dintre aceste caracteristici clinice sunt necesare în plus faţă de descoperirea autoanticorpilor. O a patra caracteristică clinică este necesară dacă primele trei sunt fenomenul Raynaud, edem şi acroscleroza. Diferenţa dintre MCTD şi sindromul de suprapunere poate fi semantică, dar primul se prezintă adesea mai acut şi cu o specificitate mai mare pentru U1-RNP. MCTD se poate diferenţia în boli reumatologice specifice. Această diferenţiere poate fi determinată genetic.256

Sunt raportate şi alte sindroame de suprapunere în care caracteristicile clinice ale mai multor CTD sunt prezente la acelaşi pacient. Deşi boala tisulară MCTD rămâne cea mai clar definibilă, alte sindroame de suprapunere sunt observate atât cu cât şi fără asociere tipică cu autoanticorpi. Dintre primele, caracteristicile clinice suprapuse găsite în asociere cu U2-RNP şi U3-RNP şi bolile asociate ARNt sintetazei (vezi mai devreme) pot fi considerate a fi parte a unui sindrom de suprapunere. Anticorpii la PM-Scl, KU şi U2-RNP sunt asociaţi cu suprapuneri ale SSc şi PM.255

Prevalenţa MCTD este neclară, dar este estimată la 1 din 10.000, cu o preponderenţă feminină de 9: 1, prezentându-se cel mai frecvent în decada a patra. Complicaţiile pleuropulmonare sunt observate la 20% până la 85% dintre pacienţi, dar boala pulmonară

difuză (cel mai frecvent un model CT de pneumonie interstițială nespecifică) este cea mai frecventă complicație pulmonară.257 Într-un studiu CT pe 41 de pacienți, anomaliile majore au fost opacitățile din sticlă șlefuită în toți, micronodulii subpleurali în 40 de opacități liniare23 și non-septale. 41.258 Revărsatul pleural se dezvoltă la pacienții cu alte caracteristici clinice ale LES și sunt de obicei mici, sunt exudative și adesea dispar spontan. Se poate dezvolta și hipertensiunea pulmonară.259 Slăbiciunea mușchilor respiratori, hemoragia alveolară difuză și boala căilor respiratorii mici sunt complicații mai puțin frecvente.

Supraviețuirea este dificil de cuantificat din cauza eterogenității bolii. Cursul individual al bolii tinde să fie similar cu cel al CTD cel mai aproape asemănător la acel pacient. Supraviețuirea este mai bună dacă boala pulmonară difuză este asociată cu pozitivitatea U1-RNP decât cu niciun U1-RNP. Tratamentul depinde de natura bolii pulmonare și este identic cu abordările utilizate pentru celelalte CTD. Efuziunile pleurale sunt adesea sensibile la corticosteroizi. O combinație de prednisolon în doză mică și un imunosupresor (cum ar fi ciclofosfamidă sau azatioprină) este în general utilizată pentru a trata fibroza interstițială, cu o abordare similară cu cea pentru SSc.

BOALA ȚESUTULUI CONECTIV NEDIFERENȚAT

Până la 25% dintre pacienții cu caracteristici autoimune nu îndeplinesc criteriile Colegiului American de Reumatologie pentru un anumit CTD și o mare parte nu progresează niciodată la un CTD „diferențiat". ILD poate complica bolile nediferențiate ale țesutului conjunctiv260, cu puține informații despre prognosticul sau tratamentul ILD în acest context. Cu toate acestea, atenția sa concentrat recent asupra acestui subgrup de pacienți261, deoarece CTD este în cele din urmă diagnosticat la aproximativ 15% dintre pacienții care prezintă pneumonie interstițială idiopatică262,263 și la 30% dintre pacienții cu NSIP idiopatică.264

Opinia conform căreia toți pacienții cu NSIP idiopatică au CTD nediferențiat s-a bazat pe constatările dintr-o cohortă mică de pacienți, în care au fost utilizate criterii de diagnostic ample pentru CTD nediferențiat, inclusiv caracteristici foarte nespecifice, cum ar fi pierderea în greutate, reflux gastroesofagian și o rată mare de sedimentare a eritrocitelor. în serie, criteriile pentru UCTD nediferențiată au fost îndeplinite la doar 31% dintre pacienții cu NSIP idiopatică și la 13% dintre pacienții cu IPF.266 Prezența CTD nediferențiată nu a avut niciun efect asupra rezultatului în această serie și în alte raportări de pneumonie interstițială idiopatică, prezența anticorpilor antinucleari în combinație cu semn sau simptom26 de CTD autospecifice267 și prezența unui simptom nespecific de CTD267. fără semnificație prognostică. Cu toate acestea, rămâne posibil ca o definiție mai exactă a entității „pneumonită interstițială cu caracteristici autoimune", în curs de dezvoltare de către un grup de experți, să aibă implicații viitoare de management.

POLICONDRITĂ RECIDENTĂ

Policondrita recidivantă este o boală rară caracterizată prin inflamație cartilaginoasă progresivă recurentă. Inflamația episodică și dureroasă are ca rezultat în cele din urmă

degenerarea pe scară largă a structurilor cartilaginoase. Diagnosticul policondritei recidivante necesită prezența a trei sau mai multe dintre următoarele caracteristici clinice269: condrită auriculară bilaterală; poliartrita inflamatorie neerozivă, seronegativă; condrită nazală; inflamație oculară; afectarea tractului respirator (fie căile respiratorii superioare, fie inferioare); cohlear cu sau fără anomalie vestibulară; și specimen de biopsie pozitiv. Prezența anticorpilor anti-artilaj poate fi de ajutor în diagnostic.

Afecțiunea afectează în mod egal bărbații și femeile și are o incidență maximă între 40 și 60 de ani. Este considerată un proces autoimun și s-au găsit autoanticorpi direcționați împotriva cartilajului și a colagenului de tip II. A fost raportată o asociere slabă cu HLA-DR4.270 Diagnosticul este în principal clinic, dar poate fi confirmat la biopsia cartilajului afectat, inclusiv a inelelor traheale.

Policondrita recidivantă este de obicei multifocală, afectând cartilajul urechii (85% până la 94%), nasul (54% până la 57%) (Fig. 65-7A și B), căile respiratorii superioare (31% până la 48%) și coaste. În plus, pacienții suferă frecvent de inflamație oculară, artropatie neerozivă (52%) și disfuncție vestibulocohleară.269,271 Policondrita recidivă poate fi asociată cu o gamă largă de alte afecțiuni, în special CTD și vasculită. Aproximativ 30% dintre pacienți au un CTD preexistent.

Afectarea căilor respiratorii reprezintă probabil aproximativ 10% din decesele în această afecțiune. Până la 25% din cazuri prezintă afectare focală sau generalizată a tractului respirator. Laringele și traheea superioară sunt cele mai frecvente zone focale implicate, dar căile respiratorii mari sau mici pot fi, de asemenea, afectate. Afectarea laringotraheală este un determinant prognostic prost. Distrugerea și obstrucția glotei, traheei și bronhiilor pot duce la stricturi ale căilor respiratorii, colaps și infecție distală.272 Boala parenchimului pulmonar este rară, cu excepția vasculitei pulmonare.

Locul de afectare cartilaginoasă determină prezentarea clinică. Implicarea căilor respiratorii superioare se prezintă de obicei cu respirație șuierătoare și răguşeală. Testarea funcției pulmonare arată scăderea debitului maxim inspirator (căi respiratorii mari, extratoracice) și expirator (căi respiratorii mai mici, intratoracice), sugerând colapsul căilor respiratorii. Presiunile statice de recul sunt păstrate. Radiografia toracică poate evidenția calcificarea ectopică a cartilajului căilor respiratorii sau îngustarea mare a căilor respiratorii (vezi Fig. 65-7C), dar este adesea insensibilă. Cu toate acestea, scanarea CT de înaltă rezoluție arată îngroșarea inelului traheal, atenuarea peretelui căilor respiratorii și calcificarea (Fig. 65-8A, vezi Fig. 18-32). Scanarea CT postspiratorie, folosind fie scanarea la finalizarea unei manevre de capacitate vitală forțată (vezi Fig. 65-8B), fie scanarea cinematografică în timpul unei astfel de manevre, arată o colapsitate traheobronșică extinsă și poate ajuta la localizarea bolii mari ale căilor respiratorii.273 Bronhoscopia poate evidenția inflamație endobronșică sau excluderea obstrucției mecanice a stenozei. Biopsia endobronșică poate fi diagnostică, dar este insensibilă.

Cu toate acestea, laringoscopia și bronhoscopia sunt asociate cu riscul de compromis acut al căilor respiratorii.272

Tratamentul depinde de severitatea bolii. Cazurile uşoare pot fi controlate cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, dar recăderile supărătoare pot necesita terapie pe termen scurt cu doze mari de corticosteroizi. În afectarea acută a căilor respiratorii se utilizează doze mari de corticosteroid intravenos. Într-o analiză largă a 159 de cazuri raportate, trei sferturi dintre pacienţi au necesitat terapie cronică cu corticosteroizi, care în acea serie a scăzut frecvenţa, durata şi severitatea crizelor, dar nu a prevenit progresia bolii.274 Leziunile rezistente la steroizi au fost tratate cu agenţi imunosupresori precum ciclofosfamida. În ciuda îmbunătăţirii pe termen scurt cu terapia cu steroizi şi imunosupresoare, recidivele şi progresia bolii sunt frecvente. Mai recent, au fost raportate o serie de răspunsuri la agenţi biologici, inclusiv antagonişti TNF-a, terapia anti-IL-6 şi rituximab, cu eficacitate sau eficacitate parţială în mai mult de jumătate din cazuri. Ocazional, traheostomia şi stentarea sunt indicate, dar alt tratament chirurgical este dificil din cauza naturii difuze a implicării şi a riscului de recidivă.277 Într-un studiu, utilizarea de stenturi multiple, auto-expandibile (vezi Fig. 65-8C) prin bronhoscopie cu fibre optice la cinci pacienţi care necesită ventilaţie mecanică a dus la o îmbunătăţire a ventilaţiei mecanice până la patru pacienţi fără ventilaţie mecanică20. luni.278 Stenturile de silicon auto-expandibile mai noi au fost utilizate cu efect variabil în cazurile paliative.279 Stenturile intraluminale pot fi complicate de hemoragie, eroziune traheală, ulceraţie sau obstrucţie a căilor respiratorii, totuşi. Supravieţuirea a fost raportată la 94% la 8 ani.280

SINDROMUL BEHCET

Sindromul Behpet se găseşte predominant în ţările care se învecinează cu Marea Mediterană. Estimări de prevalenţă

Tabelul 65-8 Sindromul Behţet

CRITERII DE DIAGNOSTIC

Major (obligatoriu)

Ulceraţie aftoasă recurentă de cel puţin 3 ori într-o perioadă de 12 luni

Minor (2 din 4)

Ulceraţii genitale recurente

Boala oculară

Leziuni ale pielii (eritem nodos, ulcere ale pielii)

Test de patergie pozitivă (o papulă sau pustulă eritematoasă de 2 mm la locul înţepăturii la 48 de ore după aplicarea unui ac hipodermic steril de calibrul 20 până la 22 care a pătruns oblic pielea antecubitală avasculară la o adâncime de 5 mm)

se apropie de 80 până la 370/100.000 de locuitori în Turcia. Bărbaţii şi femeile sunt afectaţi în mod egal, iar vârsta de debut este de obicei în a doua sau a treia decadă. Există o asociere

între alela HLA-B51 şi, mai controversat, pacienţii afectaţi mai sever; riscul relativ al purtătorilor HLA-B51 este de aproximativ 13: 1 în Turcia. Herpes simplex de tip 1 şi streptococii au fost sugeraţi ca agenţi cauzali.281 Diagnosticul necesită dezvoltarea ulceraţiei bucale recurente de cel puţin trei ori într-o perioadă de 12 luni şi prezenţa a două dintre cele patru caracteristici minore enumerate în Tabelul 65 - 8.282 Ulceraţia mucocutanată este semnul clinic clinic, cu ulceraţie orală şi genitală aproape în totalitate la pacienţii seftal. Alte caracteristici cutanate includ eritemul nodos, o erupţie cutanată acneiformă şi leziunile papulare ale vasculitei cutanate. Uveita este cauza majoră a morbidităţii, dar vasculita sistemică poate afecta toate sistemele.

Afectarea pulmonară este observată la 1% până la 7% şi tinde să afecteze mai sever bărbaţii mai tineri HLA-B51-pozitivi (<25 ani). Manifestările pulmonare majore sunt vasculita pulmonară,283 anevrismele arterei pulmonare, trombozele arteriale şi venoase, infarctul pulmonar, pneumonia organizatorică şi pleurezia.284 Simptomele includ dispnee, durere toracică şi hemoptizie recurentă care poate fi masivă şi fatală.285.

Caracteristica histologică cardinală este vasculita care afectează vasele arteriale şi venoase de toate dimensiunile. Anevrismele arteriale pulmonare sunt înconjurate de infiltrate inflamatorii şi au intimă îngroşată şi degenerarea laminei elastice cu tromboză. Sindromul Behqet poate fi însoţit de tromboze arteriale şi venoase, infarcte pulmonare şi, ocazional, revărsat pleural.286 Anomaliile radiografice sunt nespecifice, dar pot include caracteristici de boală a căilor respiratorii mici, hemoragie pulmonară, ocluzie vasculară sau leziuni de masă reprezentând anevrism(e) arterial(vezi prognosticul este variabil). Cursul bolii este remitent recidivant. Anevrismul arterei pulmonare are cel mai prost prognostic, cu o supravieţuire la 2 ani de 70%.

Tratamentul este complex şi depinde de prezentare. Steroizii şi agenţii imunosupresori sunt utilizaţi pentru controlul vasculitei, în special în cazurile de anevrism de arteră pulmonară, în care se observă uneori o eventuală regresie. Ciclosporina A şi FK506 au avut succes la unii pacienţi.284 Anticoagulantele pot fi necesare pentru controlul trombozei, dar trebuie utilizate numai dacă imunosupresia este insuficientă deoarece există un risc semnificativ de hemoragie. Cu toate acestea, lipsesc date controlate şi experienţa acumulată se referă în principal la tratamentul bolilor sistemice, inclusiv a ulceraţiei orogenitale, şi trebuie aplicată cu prudenţă la bolile pulmonare. Recunoscând această avertizare, schimbarea majoră recentă a tratamentului a fost utilizarea tot mai mare a terapiei anti-TNF, care s-a dovedit a fi eficientă pentru ulceraţiile orale şi leziunile cutanate într-un studiu controlat randomizat289 şi aprobată pentru boli oculare, boli neurologice şi boli gastrointestinale printr-o lucrare de poziţie, bazată pe o revizuire definitivă a datelor de tratament necontrolat pentru embolizarea pulmonară şi arterială pulmonară290. s-a raportat că rezecţia chirurgicală a avut succes, dar tratamentul chirurgical al anevrismelor poate duce la anevrisme la locul anastomozei.291

SPONDILITA ANCHILOZANTĂ

Spondilita anchilozantă (SA) este o spondiloartrită seronegativă care se dezvoltă la 0,05% până la 1,5% din populația generală și este asociată cu antigenul major de histocompatibilitate HLA-B2 7.292 Prevalența SA este mai mare la bărbații albi, cu un raport bărbați-femei de 10:1. Sediul cardinal al bolii este coloana vertebrală. Pe măsură ce boala progresează, inflamația duce la fibroză și osificare, cu anchiloză a articulațiilor vertebrale. Artrita articulației periferice este observată la aproximativ o treime dintre pacienți, iar caracteristicile extraarticulare includ insuficiență aortică, uveită, boală pulmonară și restricție extrapulmonară.

Boala pulmonară, în principal fibroza zonei superioare, poate fi prezentă în până la 30% din seriile de cazuri, dar boala fibrobuloasă este mai puțin frecventă (vezi Figurile 98-16 și 98-18). Într-o serie de 2080 de pacienți cu SA, acest model a fost observat doar la 1% până la 2% dintre pacienți.293 ILD limitată, boala căilor respiratorii mici, bronșiectazii și emfizemul paraseptal sunt frecvent prezente chiar și atunci când aspectul radiografic toracic este normal. îngroșarea peretelui bronșic (29%), anomalii pleuropulmonare (29%) și îngroșarea liniară a septului (29%).297 Afectarea pulmonară, adesea subclinică, este o manifestare precoce a SA.298 O alveolită limfocitară subclinică poate fi evidentă cu BAL.299 Histologic, anomalii de fibroză pulmonară variabilă și infiltrații limfatice variabile. schimbare buloasă. La radiografia toracică, opacitățile reticulare difuze din zonele superioare sunt de obicei simetrice și sunt rareori extinse, cu excepția pacienților cu boală spinală severă300 sau cu antecedente lungi de SA.293 Cu toate acestea, fibroza apicală poate preceda ocazional dezvoltarea bolii extrapulmonare. Nu există un tratament dovedit pentru a preveni dezvoltarea fibrozei apicale; rezistența la terapia cu corticosteroizi este regula.

Cavitățile se pot dezvolta în țesutul apical fibrotic distorsionat și sunt uneori colonizate de micobacterii sau ciuperci, în special de Aspergillus fumigatus (vezi Fig. 98-18), care sunt izolate la până la 60% dintre pacienții cu AS cu cavitație apicală. rezecția unui micetom este un tratament de ultimă instanță datorită prevalenței ridicate a fistulei bronhopleurale postoperatorii sau a empiemului. Fibroza apicală avansată este adesea asociată cu îngroșarea pleurală apicală, dar boala pleurală este rareori observată în apropierea parenchimului pulmonar normal în altă parte a toracelui. Există o prevalență crescută (<10%) a pneumotoraxului la pacienții cu SA cu fibroză apicală293, probabil din cauza degenerescenței buloase subpleurale în evoluția bolii.

Restricția extrapulmonară datorată imobilizării peretelui toracic (anchiloza costovertebrală) este o complicație ocazională a SA. Restricția extrapulmonară este adesea asimptomatică și asociată cu afectarea surprinzător de mică a funcției pulmonare, poate pentru că diafragma este capabilă să aducă o contribuție majoră în prezența unui volum mare de repaus. Volumele pulmonare pot fi ușor reduse, dar transferul de gaz este aproape întotdeauna păstrat în absența bolii parenchimatoase.302

SINDROMUL MARFAN

Sindromul Marfan (SM) este o afecțiune autosomal dominantă cu penetranță variabilă care afectează aproximativ 5/100.000 de populație. SM se caracterizează prin anomalii ale

țesutului conjunctiv fibros cu colagen abundent de tip I (în unele cazuri datorită mutațiilor cromozomului 15), în special la nivelul scheletului (membre lungi, arahnodactilie, pectus excavatum, cifoscolioză), ochi (subluxație a cristalinului) și sistemul cardiovascular (regurgitație aortică sau mitrală aortică). Speranța de viață redusă a SM este în mare măsură atribuită complicațiilor cardiace; nu există un tratament eficient pentru a inversa boala sau a încetini progresia.

Complicațiile respiratorii pot fi împărțite în anomalii pulmonare și extrapulmonare. Zece la sută până la 15% dintre pacienții cu SM au afectare pulmonară. Cea mai frecventă complicație pulmonară este pneumotoraxul (deseori recurent și bilateral). Prevalența ridicată a pneumotoraxului în SM de 5% până la 10%303 (>100 de ori mai mare decât în populația generală) poate fi atribuită rupturii bulelor subpleurale. Formarea de bule localizată cu predilecție pentru apexul pulmonar304 este o constatare ocazională izbitoare la pacienții tineri. Emfizemul este prezent pe radiografia toracică la majoritatea pacienților cu SM cu pneumotorace.303,305 Aspectele histologice pulmonare în SM sunt slab caracterizate, dar într-o serie mică de pacienți cu istoric de fumat absent sau minim, un model de emfizem acinar distal a fost evident în toate cazurile. copilărie.307 Fibroza apicală subiacentă a fost raportată într-o mână de cazuri. Alte manifestări parenchimatoase mai puțin frecvente includ malformații congenitale ale lobilor medii (care pot fi absente sau rudimentare) și o prevalență crescută a bronhopneumoniei.303.

Implicarea cuștii toracice este prezentă la mai mult de 50% dintre pacienții cu SM. Pectus excavatum izolat în SM este rareori asociat cu afectarea semnificativă a funcției pulmonare. Cu toate acestea, ocazional, cifoscolioza este asociată cu cor pulmonale fatal.308 Este probabil ca desaturarea nocturnă să amplifice hipoxemia datorată cifoscoliozei. Colapsabilitatea crescută a căilor aeriene superioare în timpul somnului este frecventă în SM, explicând o asociere între SM și apneea obstructivă în somn.309

Puncte cheie

În bolile țesutului conjunctiv, plămânul poate fi implicat de o mare varietate de modele de patologie, de la trahee la parenchim la pleura.

Uneori, manifestările pulmonare pot precede caracteristicile sistemice ale bolilor țesutului conjunctiv.

Adesea, există combinații de modele care cresc probabilitatea ca boala țesutului conjunctiv să fie problema de bază. Unele modele de boli pulmonare sunt mai frecvente într-o boală a țesutului conjunctiv decât în celelalte. Entitățile patologice specifice care sunt observate în aceste boli nu urmează, în general, același curs ca și omologii lor idiopati.

Medicamentele obișnuite utilizate în tratamentul bolilor țesutului conjunctiv pot duce la complicații pulmonare majore.

Creșterea recunoașterii manifestărilor pulmonare ale acestor tulburări proteice are ca rezultat rezultate mai bune.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Arida A, Fragiadaki K, Giavri E şi colab.: agenţi anti-TNF pentru boala Behgets: analiza datelor publicate pe 369 de pacienţi. Semin Arthritis Rheum 41:61-70, 2011.

Coghlan JG, Denton CP, Grunig E şi colab.: Detectarea bazată pe dovezi a hipertensiunii arteriale pulmonare în scleroza sistemică: studiul DETECT. Ann Rheum Dis 2013. [Epub înainte de tipărire].

Fischer A, du Bois R: Boala pulmonară interstiţială în tulburările ţesutului conjunctiv. Lancet 380:689-698, 2012.

Fischer A, West SG, Swigris JJ, şi colab: Boala pulmonară interstiţială asociată cu boala ţesutului conjunctiv: un apel pentru clarificare. Cufăr 138:251-256, 2010.

Kemta Lepka F, Kraus VB, Chevalier X: Biologice în policondrita recidivă: o revizuire a literaturii. Semin Arthritis Rheum 41:712-719, 2012.

Khanna D, Brown KK, Clements PJ şi colab.: Boală pulmonară interstiţială asociată sclerozei sistemice - recomandări propuse pentru viitoarele studii clinice randomizate. Clin Exp Rheumatol 28:S55-S62, 2010.

Ludwicka-Bradley A, Silver RM, Bogatkevich GS: Coagularea şi autoimunitatea în boala pulmonară interstiţială a sclerodermiei. Semin Arthritis Rheum 41:212-222, 2011.

Manjunatha YC, Seith A, Kandpal H şi colab.: Artrita reumatoidă: spectrul constatărilor tomografice computerizate în bolile pulmonare. Curr Probl Diagn Radiol 39:235-246, 2010.

Tansey D, Wells AU, Colby TV şi colab: Variaţii ale modelelor histologice ale pneumoniei interstiţiale între tulburările ţesutului conjunctiv şi relaţia lor cu prognosticul. Histopathology 44:585-596, 2004.

Wells AU, Margaritopoulos GA, Antoniou KM, et al: Interstitial pulmonar disease in systemic sclerosis. Semin Respir Crit Care Med 35(2):213-231, 2014.

Galeria de imagini eFIGURE

eFigura 65-1 CT de înaltă rezoluţie (HRCT) a bolii pulmonare uşoare de scleroză sistemică. A şi B, Imagistica HRCT predispusă axial la un pacient cu sclerodermie arată o reticulare uşoară, slabă. C şi D, Imagistica axială predispusă la un pacient cu sclerodermie arată o

reticulare slabă, cu o opacitate subpleurală mai proeminentă a sticlei şlefuite. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 65-2 CT de înaltă rezoluţie (HRCT) a bolii pulmonare cu scleroză sistemică moderată. Imagistica HRCT axială supină arată o opacitate bazală moderată, subpleurală, asociată cu reticulare. Modelul este identic cu pneumonia interstiţială nespecifică idiopatică. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 65-3 CT de înaltă rezoluţie (HRCT) a bolii pulmonare cu scleroză sistemică progresivă. A, Imaginea HRCT predispusă axial arată o opacitate slabă subpleurală bazală din sticlă şlefuită. B, Imaginea HRCT predispusă axial la 1 an după A arată agravarea opacităţii bazale, subpleurale din sticlă şlefuită şi a reticularii. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 65-4 Scleroza sistemică progresivă (PSS). A, Fibroza interstiţială a PSS este de obicei paucicelulară şi difuză, cu păstrarea arhitecturii pulmonare subiacente. B, Când fibroza este mai avansată, distincţia de pneumonia interstiţială obişnuită (a fibrozei pulmonare idiopatice) poate fi dificilă din motive morfologice. C, Modificările hipertensive pulmonare pot fi prezente şi merită o atenţie atentă deoarece aceasta este o cauză majoră de mortalitate la pacienţii cu sclerodermie cu boală pulmonară. (Din Leslie KO, Wick MR: Practical pulmonary pathology: a diagnostic approach: a volume in the pattern recognition series, ed 2. Philadelphia, 2011, Elsevier, Figurile 7-39 şi 7-40.)

eFigura 65-5 Boala pulmonară cu artrită reumatoidă (AR). A, Fibroza interstiţială variabilă este tipică şi adesea seamănă cu forma fibrotică a pneumoniei interstiţiale nespecifice. B, Majoritatea agregărilor limfoide din PR sunt prezente în jurul căilor respiratorii terminale („bronşiolita foliculară" când centrii germinali limfoizi sunt proeminenti), dar foliculii limfoizi pot fi prezenţi şi în pleură. C, Nodulii reumatoizi tipici pot apărea în plămânul PR şi trebuie să fie distinşi de leziunile observate cu infecţie cu poliangiita cronică şi în prezenţa graniulomatozei D. pleurita ar trebui să ridice întotdeauna posibilitatea de RA în diagnosticul diferenţial (Din Leslie KO, Wick MR: Practical pulmonary pathology: a diagnostic approach: a volume in the pattern recognition series, ed 2. Philadelphia, 2011, Elsevier, Figurile 7-38 şi 7-35.)

eFigura 65-6 CT de înaltă rezoluţie (HRCT) a pneumoniei interstiţiale accelerate la un pacient cu artrită reumatoidă. A, Radiografia toracică frontală arată reticulare bazală şi opacităţi liniare în concordanţă cu boala pulmonară interstiţială în cadrul poliartritei reumatoide. B, Imaginea HRCT axială în decubit dorsal prezintă reticulare bazală, opacitate subpleurală neregulată din sticlă şlefuită şi bronşiectazie de tracţiune. C, Radiografia frontală a toracelui efectuată la câţiva ani după A şi B, când pacientul a dezvoltat dificultăţi respiratorii severe, arată diminuarea volumelor pulmonare cu dezvoltarea unor opacităţi bilaterale extinse. D, Imaginea HRCT axială supină focalizată pe baza stângă arată progresia anomaliilor pulmonare bazale observate anterior; descoperiri similare au fost acum prezente şi în plămânii medii şi superiori (E). Biopsia pulmonară chirurgicală a arătat leziuni alveolare difuze. Pneumomediastinul a fost de natură postoperatorie. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 65-7 CT de înaltă rezoluţie (HRCT) a fibrozei interstiţiale difuze în lupusul eritematos sistemic. AD, Imaginile HRCT în decubit axial arată zone multifocale, bilaterale, neregulate de opacităţi reticulare şi liniare, inclusiv îngroşarea septului interlobular (vârf de săgeată dublu), asociată cu opacitatea din sticlă şlefuită (puncte de săgeată) şi o uşoară distorsiune arhitecturală. Este evidentă bronşiectazie uşoară de tracţiune (săgeată). Rezultatele sunt nespecifice, dar biopsia pulmonară chirurgicală a arătat caracteristici sugestive pentru o tulburare a ţesutului conjunctiv (foliculi limfoizi peribronhiolari măriţi). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 65-8 CT de înaltă rezoluţie (HRCT) a hemoragiei alveolare difuze în lupusul eritematos sistemic. A şi B, Imaginile HRCT în decubit axial arată opacitate multifocală bilaterală de sticlă şlefuită, cu un aspect nodular oarecum centrilobular în lobii superiori (A). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 65-9 Spectrul anomaliilor pulmonare legate de Sjogren. A şi B, Imaginile CT axiale de înaltă rezoluţie (HRCT) în decubit supin arată reticulare bazală, opacitate uşoară a sticlei şlefuite şi bronşiectazie de tracţiune în lobii inferiori subpleurali, în concordanţă cu un model nespecific de pneumonie interstiţială. C, Imaginea HRCT cu predispoziţie axială arată

reticulare bazală grosieră, modificare chistică subpleurală şi bronşiectazie de tracţiune, în concordanţă cu un model obişnuit de pneumonie interstiţială. D, Imaginea HRCT axială în decubit dorsal arată o consolidare periferică (săgeţi) în concordanţă cu un model organizator de pneumonie. E, Imaginea HRCT axială supină prezintă câţiva noduli de opacitate din sticlă şlefuită (săgeţi) prost definiţi, reprezentând pneumonia interstiţială limfocitară. Acest aspect este nespecific şi poate fi observat cu alte tulburări limfoproliferative care pot fi întâlnite la pacienţii Sjogren, inclusiv bronşiolita foliculară, hiperplazia limfoidă nodulară şi chiar limfomul MALT. F şi G, imaginea HRCT axială supină arată noduli pulmonari multipli, bilaterali, prost definiţi, găsiţi a reprezenta limfom MALT. Observaţi bronhogramele de aer asociate cu unul dintre noduli (vârful săgeţii), indicând natura bronhiolocentrică a procesului. H şi I, Imaginile HRCT axiale în decubit dorsal prezintă multiple chisturi cu pereţi subţiri şi noduli mici (săgeată), dintre care unul arată un mic focar de calcificare (vârful săgeţii) pe imaginile afişate în ferestrele ţesuturilor moi (J). KN, Imaginile HRCT axiale în decubit dorsal la un pacient cu sindrom Sjogren arată chisturi multiple, bilaterale, cu pereţi subţiri, cu parenchim pulmonar normal. (Cu amabilitatea Michael Gotwav, MD.)

eFigura 65-10 Lezarea alveolară difuză suprapusă anomaliilor interstiţiale pulmonare la un pacient cu polimiozită-dermatomiozită. Imaginea CT de înaltă rezoluţie predispusă axial arată reticulare subpleurală neregulată şi zone de consolidare, în concordanţă cu un amestec de pneumonie interstiţială nespecifică şi tipare organizatoare de leziuni ale pneumoniei. Zonele neregulate de opacitate din sticlă şlefuită, separate spaţial de procesul subpleural, reprezintă zone de afectare difuză alveolară. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

Referinţe

Criterii preliminare pentru clasificarea sclerozei sistemice (sclerodermie). Subcomitetul pentru criteriile sclerodermiei al Comitetului pentru criterii de diagnostic şi terapeutice al Asociaţiei Americane de Reumatism. Arthritis Rheum 23:581-590, 1980.

Silman A, Black CM, Welsh KI: Epidemiologie, demografie, genetică. În Clements PJ, Furst DE, editori: Systemic sclerosis, Baltimore, 1996, Williams & Wilkins, pp 23-50.

Arnett FC, Howard RF, Tan F şi colab: Prevalenţa crescută a sclerozei sistemice într-un trib de nativi americani din Oklahoma. Asociere cu un haplotip HLA amerindian. Artrita Rheum 39:1362-1370,

1996.

Gilchrist FC, Bunn C, Foley PJ şi colab: Asocieri HLA de clasa II cu autoanticorpi în sclerodermie: un rol foarte semnificativ pentru HLA-DP. Genes Immunol 2:76-81, 2001.

Fonseca C, Lindahl GE, Ponticos M şi colab: Un polimorfism în regiunea promotorului CTGF asociat cu scleroza sistemică. N Engl J Med 357:1210-1220, 2007.

Silver RM: Sclerodermie şi pseudosclerodermie: Expunere la mediu. În Clements PJ, Furst DE, editori: Systemic sclerosis, Baltimore, 1996, Williams & Wilkins, pp 81-98.

Rodnan GP, Benedek TG, Medsger TA Jr, şi colab: Asocierea sclerozei sistemice progresive (sclerodermie) cu pneumoconioza minerilor de cărbune şi alte forme de silicoză. Ann Intern Med 66:323334, 1967.

Tabuenca JM: Sindrom toxic-alergic cauzat de ingestia de ulei de rapiţă denaturat cu anilină. Lancet 2:567-568, 1981.

Steen VD, Medsger TA: Modificări în cauzele de deces în scleroza sistemică, 1972-2002. Ann Rheum Dis 66:940-944, 2007.

Petrek M, Pantelidis P, Southcott AM şi colab: Sursa şi rolul RANTES în boala pulmonară interstiţială. Eur Respir J 10:1207-1216,

1997.

Majumdar S, Li D, Ansari T şi colab.: Profiluri diferite de citokine în alveolita fibrozante criptogenă şi alveolita fibrozată asociată cu scleroza sistemică: un studiu cantitativ al biopsiilor pulmonare deschise. Eur Respir J 14:251-257, 1999.

Bossini-Castillo L, Simeon CP, Beretta L şi colab.: Un studiu multicentric confirmă asocierea genei CD226 cu fibroza pulmonară legată de scleroza sistemică. Arthritis Res Ther 14:R85, 2012.

Gorlova O, Martin JE, Rueda B, et al: Identificarea de noi markeri genetici asociaţi cu fenotipurile clinice ale sclerozei sistemice printr-o strategie de asociere la nivelul genomului. PLoS Genet 7: e1002178, 2011.

Bolster MB, Ludwicka A, Sutherland SE, et al: Concentraţiile de citokine în lichidul de lavaj bronhoalveolar al pacienţilor cu sclerodermie sistemică. Arthritis Rheum 40:743-751, 1997.

Cambrey AD, Harrison NK, Dawes KE şi colab.: Nivelurile crescute de endotelină-1 în lichidul de lavaj bronhoalveolar de la pacienţii cu sclerodermie sistemică contribuie la activitatea mitogenă a fibroblastelor in vitro. Am J Respir Cell Mol Biol 11:439-445, 1994.

Shi-Wen X, Denton CP McWhirter A, şi colab: Fibroblastele pulmonare de sclerodermie prezintă o biosinteză de colagen de tip I crescută şi dereglată. Arthritis Rheum 40:123 7-1244, 1997.

Gauldie J, Jordana M, Cox G: Citokine şi fibroză pulmonară. Thorax 48:931-935, 1993.

Sime PJ, Xing Z, Graham FL şi colab.: transferul de gene mediat de adenovector al factorului de creştere transformator activ-beta1 induce fibroză severă prelungită în plămânul şobolanului. J Clin Invest 100:768-776, 1997.

Corrin B, Butcher D, McAnulty BJ, şi colab: Localizarea imunohistochimică a factorului de creştere transformator-beta 1 în plămânii pacienţilor cu scleroză sistemică, alveolită fibrozantă criptogenă şi alte tulburări pulmonare. Histopathology 24:145-150, 1994.

Hoyles RK, Khan K, Shiwen X şi colab.: Perturbarea specifică fibroblastelor a semnalizării factorului de creştere transformator beta oferă o perspectivă asupra mecanismelor potenţiale patogenice ale fibrozei pulmonare asociate cu sclerodermie: răspuns exagerat la leziuni epiteliale alveolare într-un model nou de şoarece. Arthritis Rheum 58:1175-1188, 2008.

Gray AJ, Bishop JE, Reeves JT, et al: Fibrina (ogenul) parţial degradată stimulează proliferarea fibroblastelor in vitro. Am J Respir Cell Mol Biol 12:684-690, 1995.

Abraham DJ, Vancheeswaran R, Dashwood MR şi colab: Niveluri crescute de endotelină-1 şi expresie diferenţială a receptorilor de tip A şi B endotelinei în boala pulmonară fibrotică asociată sclerodermiei. Am J Pathol 151:831-841, 1997.

Jain R, Shaul PW, Borok Z, et al: Endothelin-1 induce tranziţia epitelial-mezenchimală alveolară prin producţia de TGF-beta1 mediată de receptorul endotelinei de tip A. Am J Respir Cell Mol Biol 37:38-47, 2007.

Hant FN, Ludwicka-Bradley A, Wang HJ şi colab.: Grupul de Cercetare Scleroderma Lung Study Surfactant proteina D şi KL-6 ca biomarkeri serici ai bolii pulmonare interstiţiale la pacienţii cu sclerodermie. J Rheumatol 36:773-780, 2009.

Goh NS, Desai SR, Anagnostopoulos C şi colab: Creşterea permeabilităţii epiteliale în fibroza pulmonară în relaţie cu progresia bolii. Eur Respir J 38:184-190, 2011.

Denton CP, Lindahl GE, Khan K şi colab.: Activarea mecanismelor profibrotice cheie în fibroblastele transgenice care exprimă receptorul TGF-beta de tip II cu deficit de kinază. J Biol Chem 280:16053-16065, 2005.

Denton CP, Zheng B, Evans LA şi colab.: Expresia specifică fibroblastului a unui receptor beta factor de creştere transformator de tip II cu deficit de kinază duce la activarea paradoxală a căilor de semnalizare TGFbeta cu fibroză la şoarecii transgenici. J Biol Chem 278:25109-25119, 2003.

Christmann RB, Wells AU, Capelozzi VL şi colab.: Refluxul gastroesofagian incită boala pulmonară interstiţială în scleroza sistemică: dovezi clinice, radiologice, histopatologice şi de tratament. Semin Arthritis Rheum 40:241-249, 2010.

Piguet PF, Collart MA, Grau GE şi colab.: Cerinţa factorului de necroză tumorală pentru dezvoltarea fibrozei pulmonare induse de silice. Nature 344:245-247, 1990.

Bogatkevich GS, Ludwicka-Bradley A, Highland KB şi colab.: Afectarea efectului antifibrotic al factorului de creştere a hepatocitelor în fibroblastele pulmonare de la afro-americani: posibil rol în scleroza sistemică. Arthritis Rheum 56:2432-2442, 2007.

Hsu E, Feghali-Bostwick CA: factorul II de creştere asemănător insulinei este crescut în fibroza pulmonară asociată sclerozei sistemice şi contribuie la procesul fibrotic prin căile dependente de kinaza N-terminală Jun şi fosfatidilinozitol-3 kinazei. Am J Pathol 172:1580-1590, 2008.

Alton E, Turner-Warwick M: Implicarea plămânilor în sclerodermie. În Jayson MIV Blac CM, editori: Systemic sclerosis: scleroderma, Londra, 1988, John Wiley, pp 181-205.

Kim JH, Follett JV, Rice JR şi colab.: Telangiectazii endobronşice şi hemoptizie în sclerodermie. Am J Med 84:173-174, 1988.

Vonk MC, van Die CE, Snoeren MM, et al: Dilataţia esofagiană la scanarea tomografiei computerizate de înaltă rezoluţie a plămânilor ca semn de sclerodermie. Ann Rheum Dis 67:1317-1321, 2008.

Launay D, Remy-Jardin M, Michon-Pasturel U, et al: tomografie computerizată de înaltă rezoluţie în alveolita fibrozată asociată cu scleroza sistemică. J Rheumatol 33:1789-1801, 2006.

Goldin JG, Lynch DA, Strollo DC şi colab: Rezultatele scanării CT de înaltă rezoluţie la pacienţii cu boală pulmonară interstiţială asociată cu sclerodermie simptomatică. Cufăr 134:358-367, 2008.

36a. Walsh SL, Sverzellati N, Devaraj A, şi colab.: Boala pulmonară fibrotică legată de boala ţesutului conjunctiv: indici de tomografie computerizată de înaltă rezoluţie şi indici de funcţie pulmonară ca determinanţi prognostici. Thorax 69(3):216-222, 2014.

Wells AU, Hansell DM, Rubens MB şi colab: Deteriorarea funcţională în alveolita fibrozantă criptogenică şi alveolita fibrozante asociate cu scleroza sistemică: o comparaţie. Am J Respir Crit Care Med 155:1657-1664, 1997.

Wells AU, Hansell DM, Haslam PL şi colab.: Celulitate lavaj bronhoalveolar: alveolita fibrozante criptogenică singuratică în comparaţie cu alveolita fibrozată a sclerozei sistemice. Am J Respir Crit Care Med 157:1474-1482, 1998.

Wells AU, Hansell DM, Harrison NK, et al: Clearance-ul 99mTc-DTPA inhalat prezice cursul clinic al alveolitei fibrozante. Eur Respir J 6:797-802, 1993.

Silver RM, Miller KS, Kinsella MB şi colab: Evaluarea şi managementul bolii pulmonare sclerodermice folosind lavaj bronhoalveolar. Am J Med 88:470-476, 1990.

Schneider PD, Wise RA, Hochberg MC şi colab: Funcţia pulmonară în serie în scleroza sistemică. Am J Med 73:385-394, 1982.

Plastiras SC, Karadimitrakis SP, Ziakas PD şi colab.: Scleroderma pulmonar: iniţial forţat capacitatea vitală ca predictor al declinului funcţiei pulmonare. Arthritis Rheum 55:598-602, 2006.

Wallaert B, Dugas M, Dansin E şi colab.: Alveolita subclinica în tulburările sistemice imunologice. Tranziţie între sănătate şi boală? Eur Respir J 3:1206-1216, 1990.

Witt C, Borges AC, John M, et al: Implicarea pulmonară în scleroza sistemică cutanată difuză: granulocitoza lichidului bronheoalveolar

prezice progresia alveolitei fibrozante. Ann Rheum Dis 58:635640, 1999.

Bouros D, Wells AU, Nicholson AG şi colab: Subseturi histopatologice ale alveolitei fibrozante la pacienţii cu scleroză sistemică şi relaţia lor cu rezultatul. Am J Respir Crit Care Med 165:1581-1586,

2002.

Goh NS, Veeraraghavan S, Desai SR şi colab: Profilurile celulare de lavaj bronhoalveolar la pacienţii cu boală pulmonară interstiţială asociată sclerozei sistemice nu sunt predictive pentru progresia bolii. Artrita Rheum 56:2005-2012, 2007.

Strange C, Bolster MB, Roth MD şi colab.: Lavaj bronhoalveolar şi răspuns la ciclofosfamidă în boala pulmonară interstiţială sclerodermică. Am J Respir Crit Care Med 177:91-98, 2008.

Flaherty KR, Colby TV, Travis WD şi colab.: Focare fibroblastice în pneumonia interstiţială obişnuită: boala vasculară idiopatică versus colagen. Am J Respir Crit Care Med 167(10):1410-1415, 2003.

48a. Strand MJ, Sprunger D, Cosgrove GP şi colab: Funcţia pulmonară şi supravieţuirea în pneumonia interstiţială uzuală idiopatică versus secundară. Chest 2014 Apr 3. doi: 10.1378/chest.13-2388. [Epub înainte de tipărire].

Fischer A, Swigris JJ, Groshong SD şi colab: Boală pulmonară interstiţială semnificativă clinic în sclerodermia limitată: histopatologie, caracteristici clinice şi supravieţuire. Cufă 134:601-605, 2008.

Muir TE, Tazelaar HD, Colby TV şi colab: Organizarea leziunilor alveolare difuze asociate cu scleroza sistemică progresivă. Mayo Clin Proc 72:639-642, 1997.

Hesselstrand R, Scheja A, Shen GQ, et al: Asocierea anticorpilor antinucleari cu implicarea organelor şi supravieţuirea în scleroza sistemică. Rheumatology (Oxford) 42:534-540, 2003.

Mitri GM, Lucas M, Fertig N şi colab.: O comparaţie între pacienţii cu scleroză sistemică cu anticorpi anti-Th/ To- şi anticentromer pozitivi cu implicare cutanată limitată. Artrita Rheum 48:203-209,

2003.

Assassi S, Del Junco D, Sutter K şi colab: Factori clinici şi genetici predictivi ai mortalităţii în scleroza sistemică precoce. Arthritis Rheum 61:1403-1411, 2009.

Bryan C, Howard Y, Brennan P şi colab.: Supravieţuirea după debutul sclerodermiei: rezultate dintr-un studiu de cohortă de început retrospectiv al populaţiei de pacienţi din Regatul Unit. Br J Rheumatol 35:1122-1126, 1996.

Altman RD, Medsger TA Jr, Bloch DA, et al: Predictorii de supravieţuire în scleroza sistemică (sclerodermie). Arthritis Rheum 34:403-413, 1991.

Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, şi colab.: Boala pulmonară interstiţială în scleroza sistemică: un sistem de stadializare simplu. Am J Respir Crit Care Med 177:1248-1254, 2008.

Moore OA, et al: Extensia bolii pe plămânul cu tomografie computerizată de înaltă rezoluţie este un predictor al declinului şi al mortalităţii în boala pulmonară interstiţială legată de scleroza sistemică. Reumatologie (Oxford) 52:155-160, 2013.

Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ şi colab.: Ciclofosfamidă versus placebo în boala pulmonară sclerodermică. N Engl J Med 354:2655-2666, 2006.

Steen VD, Conte C, Owens GR şi colab: Boala pulmonară restrictivă severă în scleroza sistemică. Arthritis Rheum 37:1283-1289, 1994.

Steen V, Medsger TA Jr: Implicarea severă a organelor în scleroza sistemică cu sclerodermie difuză. Arthritis Rheum 43:2437-2444, 2000.

Khanna D, Brown KK, Clements PJ şi colab.: Boală pulmonară interstiţială asociată cu scleroza sistemică - recomandări propuse pentru viitoarele studii clinice randomizate. Clin Exp Rheumatol 28:S55-S62, 2010.

Lynch JP 3rd, McCune WJ: Farmacoterapia imunosupresoare şi citotoxică pentru tulburări pulmonare. Am J Respir Crit Care Med 155:395-420, 1997.

Dheda K, Lalloo UG, Cassim B şi colab: Experienţa cu azatioprina în scleroza sistemică asociată cu boala pulmonară interstiţială. Clin Rheumatol 23:306-309, 2004.

Steen VD, Lanz JK Jr, Conte C şi colab.: Terapia pentru boala pulmonară interstiţială severă în scleroza sistemică. Un studiu retrospectiv. Arthritis Rheum 37:1290-1296, 1994.

White B, Moore WC, Wigley FM şi colab.: Ciclofosfamida este asociată cu funcţia pulmonară şi beneficiul de supravieţuire la pacienţii cu sclerodermie şi alveolită. Ann Intern Med 132:947-954, 2000.

Guillevin L, Cordier JF, Lhote F şi colab.: Un studiu prospectiv, multicentric, randomizat care compară steroizi şi ciclofosfamidă puls versus steroizi şi ciclofosfamidă orală în tratamentul granulomatozei Wegener generalizate. Artrita Rheum 40:21872198, 1997.

Latsi PI, Wells AU: Evaluarea şi managementul alveolitei şi bolii pulmonare interstiţiale în sclerodermie. Curr Opin Rheumatol 15:748-755, 2003.

Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J şi colab.: Un studiu multicentric, prospectiv, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu corticosteroizi şi ciclofosfamidă intravenoasă, urmat de azatioprină orală pentru tratamentul fibrozei pulmonare în sclerodermie. Arthritis Rheum 54:3962-3970, 2006.

Kowal-Bielecka O, Landewe R, Avouac J, et al: Recomandări EULAR pentru tratamentul sclerozei sistemice: un raport de la EULAR Scleroderma Trials and Research Group (EUSTAR). Ann Rheum Dis 68:620-628, 2009.

Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ şi colab: Efectele tratamentului de 1 an cu ciclofosfamidă asupra rezultatelor la 2 ani în boala pulmonară sclerodermică. Am J Respir Crit Care Med 176:1026-1034, 2007.

Plastiras SC, Vlachoyiannopoulos PG, Tzelepis GE: Micofenolat de mofetil pentru boala pulmonară interstiţială în sclerodermie. Reumatologie (Oxford) 45:1572, 2006.

Gerbino AJ, Goss CH, Molitor JA: Efectul micofenolatului de mofetil asupra funcţiei pulmonare în boala pulmonară interstiţială asociată sclerodermiei. Cufă 133:455-460, 2008.

Zamora AC, Wolters PJ, Collard HR şi colab.: Utilizarea micofenolatului de mofetil pentru a trata boala pulmonară interstiţială asociată sclerodermiei. Respir Med 102:150-155, 2008.

Fischer A, Brown KK, du Bois RM şi colab: Micofenolatul de mofetil îmbunătăţeşte funcţia pulmonară în boala pulmonară interstiţială asociată cu boala ţesutului conjunctiv. J Rheumatol 40:640-646, 2013.

Demedts M, Behr J, Buhl R şi colab.: Doză mare de acetilcisteină în fibroza pulmonară idiopatică. N Engl J Med 353:2229-2242, 2005.

Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al: Pirfenidone la pacienţii cu fibroză pulmonară idiopatică (CAPACITATE): două studii randomizate. Lancet 377:1760-1769, 2011.

Seibold JR, Denton CP, Furst DE şi colab.: Studiu randomizat, prospectiv, controlat cu placebo al bosentanului în boala pulmonară interstiţială secundară sclerozei sistemice. Artrita Rheum 62:2101-2108, 2010.

Black CM, Silman AJ, Herrick AI, et al: Interferon-alfa nu îmbunătăţeşte rezultatul la un an la pacienţii cu sclerodermie cutanată difuză: rezultatele unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Arthritis Rheum 42:299-305, 1999.

Burt RK, Shah SJ, Dill K şi colab.: Transplantul autolog de celule stem hemopoietice non-mieloablative în comparaţie cu ciclofosfamidă puls o dată pe lună pentru scleroza sistemică (ASSIST): un studiu de fază 2, deschis, randomizat. Lancet 378:498-506, 2011.

Nash RA, McSweeney PA, Crofford LJ şi colab.: Terapie imunosupresoare cu doze mari şi transplant de celule hematopoietice autologe pentru scleroza sistemică severă: urmărirea pe termen lung a studiului pilot multicentric din SUA. Blood 110:1388-1396, 2007.

Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC şi colab.: Experienţa cu rituximab în sclerodermie: rezultate dintr-un studiu de 1 an, dovedirea principiului. Reumatologie 49:271-280, 2010.

Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC şi colab: Efectul tratamentului pe termen lung cu rituximab asupra funcţiei pulmonare şi a fibrozei pielii la pacienţii cu scleroză sistemică difuză. Clin Exp Rheumatol 30:S17-S22, 2012.

Sem M, Molberg O, Lund MB şi colab: Tratamentul cu rituximab al sindromului antisintetazei: o serie de cazuri retrospective. Reumatologie 48:968-971, 2009.

Keir GJ, Maher TM, Hansell DM şi colab.: Boala pulmonară interstiţială severă în boala ţesutului conjunctiv: rituximab ca terapie de salvare. Eur Respir J 40:641-648, 2012.

84a. Keir GJ, Maher TM, Ming D şi colab.: Rituximab în boala pulmonară interstiţială severă, refractară la tratament. Respirology 19(3):353-359, 2014.

Steen VD, Medsger TA Jr: Studiu caz-control al corticosteroizilor şi al altor medicamente care fie precipită, fie protejează de dezvoltarea crizei renale de sclerodermie. Arthritis Rheum 41:1613-1619, 1998.

DeMarco PJ, Weisman MH, Seibold JR şi colab.: Predictorii şi rezultatele crizei renale sclerodermii: D-penicilamină cu doză mare versus doză mică în studiul precoce pentru scleroza sistemică difuză. Arthritis Rheum 46:2983-2989, 2002.

Montanelli G, Beretta L, Santaniello A şi colab.: Efectul blocanţilor canalelor de calciu dihidropiridină şi al glucocorticoizilor asupra prevenirii şi dezvoltării crizei renale sclerodermice într-o serie de cazuri italiene. Clin Exp Rheumatol 31(2 Suppl 76):135-139, 2013.

Coghlan JG, Denton CP, Grunig E şi colab.: Detectarea bazată pe dovezi a hipertensiunii arteriale pulmonare în scleroza sistemică: studiul DETECT. Ann Rheum Dis 2013. [Epub înainte de tipărire].

Black CM, du Bois RM: Implicarea organelor: pulmonară. În Clements PJ, Furst DE, editori: Systemic sclerosis, Baltimore, 1996, Williams & Wilkins, pp 299-331.

Johnson SR, Swinton JR, Granton JT: Factori de prognostic pentru supravieţuirea în hipertensiunea arterială pulmonară asociată sclerodermiei. J Rheumatol 35:1584-1590, 2008.

McLaughlin V, Humbert M, Coghlan G şi colab: Hipertensiunea arterială pulmonară: cea mai devastatoare complicaţie vasculară a sclerozei sistemice. Reumatologie (Oxford) 48 (Suppl 3):iii25-iii31, 2009.

Mukerjee D, St. George D, Knight C şi colab: Ecocardiografia şi funcţia pulmonară ca teste de screening pentru hipertensiunea arterială pulmonară în scleroza sistemică. Reumatologie (Oxford) 43:461-466,

2004.

Hsu VM, Moreyra AE, Wilson AC şi colab.: Evaluarea hipertensiunii arteriale pulmonare la pacienţii cu sclerodermă sistemică: compararea testelor neinvazive cu rezultatele cateterizării inimii drepte. J Rheumatol 35:458-465, 2008.

Pignone A, Mori F, Pieri F şi colab: Ecocardiografia Doppler de efort identifică hipertensiunea pulmonară asimptomatică preclinica în scleroza sistemică. Ann NY Acad Sci 1108:291-304, 2007.

Steen V, Chou M, Shanmugam V şi colab: Hipertensiune arterială pulmonară indusă de efort la pacienţii cu sclerodermă sistemică. Cufăr 134:146-151, 2008.

Allanore Y, Borderie D, Avouac J, şi colab.: Niveluri ridicate de peptide natriuretice N-terminale pro-creier şi capacitate scăzută de difuzare a monoxidului de carbon ca predictori independenţi ai apariţiei hipertensiunii arteriale pulmonare pre-capilare la pacienţii cu sclerodermă sistemică. Artrita Rheum 58:284-291, 2008.

Choi HJ, Shin YK, Lee HJ şi colab.: Semnificaţia clinică a peptidei natriuretice pro-creier N-terminal seric la pacienţii cu sclerodermă sistemică. Clin Rheumatol 2 7:43 7-442, 2008.

97a. Chung L, Domsic RT, Lingala B şi colab.: Supravieţuirea şi predictorii mortalităţii în hipertensiunea arterială pulmonară asociată cu scleroza sistemică: rezultatele evaluării hipertensiunii pulmonare şi recunoaşterea rezultatelor în registrul sclerodermiei. Arthritis Care Res (Hoboken) 66(3):489-495, 2014.

Menon N, McAlpine L, Peacock AJ şi colab: Efectele acute ale prostaciclinei asupra hemodinamicii pulmonare la pacienţii cu hipertensiune pulmonară secundară sclerozei sistemice. Arthritis Rheum 41:466-469, 1998.

Badesch DB, McLaughlin VV, Delcroix M şi colab.: Terapia cu prostanoidă pentru hipertensiunea arterială pulmonară. J Am Coll Cardiol 43(12 Suppl S):S56-S61, 2004.

Oudiz RJ, Schilz RJ, Barst RJ, et al: Treprostinil, un analog de prostaciclină, în hipertensiunea arterială pulmonară asociată cu boala ţesutului conjunctiv. Cufăr 126:420-427, 2004.

Olschewski H, Simonneau G, Galie N şi colab.: Iloprost inhalat pentru hipertensiune pulmonară severă. N Engl J Med 347:322-329, 2002.

Kuhn KP, Byrne DW, Arbogast PG şi colab.: Rezultat la 91 de pacienţi consecutivi cu hipertensiune arterială pulmonară care au primit epoprostenol. Am J Respir Crit Care Med 167:580-586, 2003.

Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ şi colab.: Terapia cu Bosentan pentru hipertensiunea arterială pulmonară. N Engl J Med 346:896-903, 2002.

Denton CP, Pope JE, Peter HH, et al: Efectele pe termen lung ale bosentanului asupra calităţii vieţii, supravieţuirii, siguranţei şi tolerabilităţii în hipertensiunea arterială pulmonară legată de bolile ţesutului conjunctiv. Ann Rheum Dis 67:1222-1228, 2008.

Hayakawa I, Shirasaki F, Hirano T şi colab.: Tratament de succes cu sildenafil la pacienţii cu scleroză sistemică cu hipertensiune arterială pulmonară izolată: două rapoarte de caz. Rheumatol Int 26:270-2 73,2006.

Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al: Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 353:2148-2157,

2005.

Schermuly RT, Dony E, Ghofrani HA, et al: Reversal of experimental pulmonary hypertension by PDGF inhibition. J Clin Invest 115:28112821, 2005.

Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al: The American Rhumatism Association 1987 a revizuit criteriile pentru clasificarea artritei reumatoide. Arthritis Rheum 31:315-324, 1988.

Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, et al: Supravieţuirea în artrita reumatoidă: o analiză bazată pe populaţie a tendinţelor de peste 40 de ani. Arthritis Rheum 48:54-58, 2003.

Sihvonen S, Korpela M, Laippala P, et al: Rata de deces şi cauzele de deces la pacienţii cu artrită reumatoidă: un studiu bazat pe populaţie. Scand J Rheumatol 33:221-22 7, 2004.

Nepom GT: susceptibilitate la artrita reumatoidă, direcţionată pe complexul major de histocompatibilitate. Adv Immunol 68:315-332, 1998.

Gladman DD, Anhorn KA: HLA şi manifestările bolii în artrita reumatoidă - o experienţă canadiană. J Rheumatol 13:274-276, 1986.

Hyland RH, Gordon DA, Broder I, et al: Un studiu sistematic controlat al anomaliilor pulmonare în artrita reumatoidă. J Rheumatol 10:395-405, 1983.

Jurik AG, Davidsen D, Graudal H: Prevalenţa implicării pulmonare în artrita reumatoidă şi relaţia acesteia cu unele caracteristici ale pacienţilor. Un studiu radiologic şi clinic. Scand J Rheumatol 11:217-224, 1982.

Shannon TM, Gale ME: Manifestări noncardiace ale artritei reumatoide în torace. J Thorac Imaging 7:19-29, 1992.

Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, et al: Un nou model pentru o etiologie a artritei reumatoide: fumatul poate declanşa reacţii imune restrictive HLA-DR (epitop comun) la autoantigenele modificate prin citrulinare. Arthritis Rheum 54:38-46, 2006.

116a. Deane KD, Nicolls MR: Dezvoltarea de biomarkeri mai buni pentru boala pulmonară interstițială asociată cu boala țesutului conjunctiv: autoanticorpi hsp90 citrulinați în artrita reumatoidă. Arthritis Rheum 65(4):864-868, 2013.

116b. Giles JT, Danoff SK, Sokolove J și colab.: Asocierea specificității fine și extinderea repertoriului de anticorpi peptidici anticitrulinați cu boala pulmonară interstițială asociată cu artrita reumatoidă. Ann Rheum Dis 73(8):1487-1494, 2014.

116c. Zhu J, Zhou Y, Chen X, Li J: O meta-analiză a riscului crescut de boală pulmonară legată de artrita reumatoidă ca urmare a pozitivității anticorpilor proteici anticitrulinați seric. J Rheumatol 41(7):1282-1289, 2014.

Gilligan DM, O'Connor CM, Ward K și colab.: Lavaj bronhoalveolar la pacienții cu boală pulmonară reumatoidă ușoară și severă. Thorax 45:591-596, 1990.

Gochuico BR, Avila NA, Chow CK, et al: Progressive preclinic interstitial pulmonar disease in rheumatoid artrita. Arch Intern Med 168:159-166, 2008.

Deane KD, Norris JM, Holers VM: Artrita reumatoidă preclinica: identificare, evaluare și direcții viitoare pentru investigare. Rheum Dis Clin North Am 36:213-241, 2010.

Scadding JG: Plămânii în artrita reumatoidă. Proc R Soc Med 62:227-238, 1969.

DeHoratius RJ, Abruzzo JL, Williams RC Jr: Studii imunofluorescente și imunologice ale plămânului reumatoid. Arch Intern Med 129:441446, 1972.

Yoshinouchi T, Ohtsuki Y, Fujita J și colab.: Model nespecific de pneumonie interstițială ca implicare pulmonară a artritei reumatoide. Rheumatol Int 26:121-125, 2005.

Lee HK, Kim DS, Yoo B și colab: Modelul histopatologic și caracteristicile clinice ale bolii pulmonare interstițiale asociate cu artrita reumatoidă. Cufă 127:2019-2027, 2005.

Rajasekaran A, Shovlin D, Saravanan V și colab.: Boala pulmonară interstițială la pacienții cu artrită reumatoidă: comparație cu alveolita fibrozantă criptogenă de peste 5 ani. J Rheumatol 33:1250-1263,

2006.

Park JH, Kim DS, Park IN și colab.: Prognosticul pneumoniei interstițiale fibrotice: subtipuri legate de boala vasculară idiopatică versus colagen. Am J Respir Crit Care Med 175:705-711, 2007.

Tsuchiya Y, Takayanagi N, Sugiura H, et al: Bolile pulmonare direct asociate cu artrita reumatoidă și relația lor cu rezultatul. Eur Respir J 37:1411-1417, 2011.

Nakamura Y, Suda T, Kaida Y și colab: Boala pulmonară reumatoidă: analiza prognostică a 54 de cazuri dovedite prin biopsie. Respir Med 106:11641169, 2012.

Song JW, Do KH, Kim MY şi colab: Diferenţele patologice şi radiologice între pneumonia interstiţială obişnuită legată de boala vasculară idiopatică şi de colagen. Cufă 136:23-30, 2009.

Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F şi colab: Pneumonia interstiţială obişnuită în boala pulmonară interstiţială asociată cu artrita reumatoidă. Eur Respir J 35:1322-1328, 2010.

Cervantes-Perez P, Toro-Perez AH, Rodriguez-Jurado P: Implicarea pulmonară în artrita reumatoidă. JAMA 243:1715-1719, 1980.

Roschmann RA, Rothenberg RJ: Fibroza pulmonară în artrita reumatoidă: o revizuire a caracteristicilor clinice şi a terapiei. Semin Arthritis Rheum 16:174-185, 1987.

Walker WC, Wright V: Leziuni pulmonare şi artrită reumatoidă. Medicine (Baltimore) 47:501-520, 1968.

Dawson JK, Fewins HE, Desmond J şi colab.: Alveolita fibrozante la pacienţii cu artrită reumatoidă, evaluată prin tomografie computerizată de înaltă rezoluţie, radiografie toracică şi teste ale funcţiei pulmonare. Thorax 56:622-627, 2001.

Biederer J, Schnabel A, Muhle C şi colab.: Corelaţie între constatările HRCT, testele funcţiei pulmonare şi citologia lavajului bronhoalveolar în boala pulmonară interstiţială asociată cu artrita reumatoidă. Eur Radiol 14:272-280, 2004.

Zrour SH, Touzi M, Bejia I, et al: Corelaţii între tomografia computerizată de înaltă rezoluţie a pieptului şi funcţia clinică la pacienţii cu artrită reumatoidă. Studiu prospectiv pe 75 de pacienţi. Joint Bone Spine 72:41-47, 2005.

Wells AU, Hansell DM, Rubens MB şi colab.: Alveolita fibrozată în scleroza sistemică: indici ai funcţiei pulmonare în raport cu extinderea bolii pe tomografia computerizată. Artrita Rheum 40:1229-1236,

1997.

Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, şi colab.: Predictorii de progresie a alveolitei fibrozante diagnosticate HRCT la pacienţii cu artrită reumatoidă. Ann Rheum Dis 61:517-521, 2002.

Wells AU, du Bois RM: Bronşiolita în asociere cu tulburări ale ţesutului conjunctiv. Clin Chest Med 14:655-666, 1993.

Yousem SA, Colby TV, Carrington CB: Biopsie pulmonară în artrita reumatoidă. Am Rev Respir Dis 131:770-777, 1985.

Wolfe F, Schurle DR, Lin JJ şi colab: Boala căilor respiratorii superioare şi inferioare la pacienţii trataţi cu penicilamină cu artrită reumatoidă. J Rheumatol 10:406-410, 1983.

Sweatman MC, Markwick JR, Charles PJ şi colab.: Antigene de histocompatibilitate în bronşiolita obliterativă la adulţi cu sau fără artrită reumatoidă. Dis Markers 4:19-26, 1986.

Begin R, Masse S, Cantin A şi colab: Boala căilor respiratorii la un subgrup de pacienţi reumatoizi nefumători. Caracterizarea bolii şi dovezi pentru o patogeneză autoimună. Am J Med 72:743750, 1982.

Geddes DM, Webley M, Emerson PA: Obstrucţia căilor respiratorii în artrita reumatoidă. Ann Rheum Dis 38:222-225, 1979.

Andonopoulos AP, Constantopoulos SH, Drosos AA, et al: Funcţia pulmonară a pacienţilor nefumători cu artrită reumatoidă în prezenţa şi absenţa sindromului Sjogren secundar, un studiu controlat. Respiration 53:251-258, 1988.

Sassoon CS, McAlpine SW, Tashkin DP şi colab.: Funcţia căilor respiratorii mici la nefumătorii cu artrită reumatoidă. Artrita Rheum 27:12181226, 1984.

Geddes DM, Corrin B, Brewerton DA şi colab.: obliterarea progresivă a căilor respiratorii la adulţi şi asocierea acesteia cu boala reumatoidă. QJ Med 46:427-444, 1977.

Yousem SA, Colby TV, Carrington CB: Bronşită/bronşiolită foliculară. Hum Pathol 16:700-706, 1985.

Howling SJ, Hansell DM, Wells AU şi colab.: Bronşiolita foliculară: CT cu secţiune subţire şi constatări histologice. Radiology 212:637-642, 1999.

Despaux J, Polio JC, Toussirot E, et al: Artrita reumatoidă şi bronşiectazie. Un studiu retrospectiv pe paisprezece cazuri. Rev Rhum Engl Ed 63:801-808, 1996.

Shadick NA, Fanta CH, Weinblatt ME, et al: Bronchiectasis. O caracteristică tardivă a artritei reumatoide severe. Medicine (Baltimore) 73:161170, 1994.

Perez T, Remy-Jardin M, Cortet B: Implicarea căilor respiratorii în artrita reumatoidă: constatări clinice, funcţionale şi HRCT. Am J Respir Crit Care Med 157:1658-1665, 1998.

Kelly CA: Artrita reumatoidă: boala pulmonară reumatoidă clasică. Baillieres Clin Rheumatol 7:1-16, 1993.

Fellbaum C, Domej W, Popper H: Artrita reumatoidă cu leziuni pulmonare extinse. Thorax 44:70-71, 1989.

Walker WC, Wright V: Pleurită reumatoidă. Ann Rheum Dis 26:467-474, 1967.

Dodson WH, Hollingsworth JW: Revărsat pleural în artrita reumatoidă. Transportul afectat al glucozei. New Engl J Med 2 75:13371342, 1966.

Strohl KP, Feldman NT, Ingram RH Jr: Boală fibrobuloasă apicală cu artrită reumatoidă. Chest 75:739-741, 1979.

Yue CC, Park CH, Kushner I: Leziuni fibrocavitare apicale ale plămânului în artrita reumatoidă. Raportarea a două cazuri şi trecerea în revistă a literaturii de specialitate. Am J Med 81:741-746, 1986.

Udayakumar N, Venkatesan S, Rajendiran C: Hipertensiunea pulmonară în artrita reumatoidă - relaţie cu durata bolii. Int J Cardiol 127:410-412, 2008.

Mutru O, Koota K, Isomaki H: Cauze of death in autopsied RA patients. Scand J Rheumatol 5:239-240, 1976.

Koota K, Isomaki H: Mutru O: Rata mortalităţii şi cauzele decesului la pacienţii cu RA pe o perioadă de cinci ani. Scand J Rheumatol 6:241-244, 1977.

Khurana R, Wolf R, Berney S, şi colab: Riscul de dezvoltare a cancerului pulmonar este crescut la pacienţii cu artrită reumatoidă: un studiu mare de caz şi control la veteranii din SUA. J Rheumatol 35:1704-1708, 2008.

Alarcon GS, Kremer JM, Macaluso M şi colab: Factori de risc pentru leziuni pulmonare induse de metotrexat la pacienţii cu artrită reumatoidă. Un studiu multicentric, caz-control. Grupul de studiu Metotrexat-Plămân. Ann Intern Med 127:356-364, 1997.

St. Clair EW, Rice JR, Snyderman R: Pneumonita care complică terapia cu metotrexat cu doze mici în artrita reumatoidă. Arch Intern Med 145:2035-2038, 1985.

Kremer JM, Alarcon GS, Weinblatt ME şi colab.: Caracteristici clinice, de laborator, radiografice şi histopatologice ale leziunii pulmonare asociate cu metotrexat la pacienţii cu artrită reumatoidă: un studiu multicentric cu revizuire a literaturii. Arthritis Rheum 40:1829-1837, 1997.

Salaffi F, Manganelli P Carotti M, et al: pneumonita indusă de metotrexat la pacienţii cu artrită reumatoidă şi artrită psoriazică: raportul a cinci cazuri şi trecerea în revistă a literaturii de specialitate. Clin Rheumatol 16:296-304, 1997.

Cannon GW: toxicitate pulmonară cu metotrexat. Rheum Dis Clin North Am 23:917-937, 1997.

Camus P, Piard F, Ashcroft T şi colab.: Plămânul în boala inflamatorie intestinală. Medicine (Baltimore) 72:151-183, 1993.

Tomioka R, King TE Jr: Boala pulmonară indusă de aur: caracteristici clinice, rezultat şi diferenţiere de boala pulmonară reumatoidă. Am J Respir Crit Care Med 155:1011-1020, 1997.

Mutlu GM, Mutlu EA, Bellmeyer A şi colab.: Evenimente adverse pulmonare ale terapiei cu anticorpi alfa anti-factor de necroză tumorală. Am J Med 119:639-646, 2006.

Askling J, Dixon W: Siguranţa terapiei cu factor de necroză antitumorală în artrita reumatoidă. Curr Opin Rheumatol 20:138-144, 2008.

Balakrishnan C, Dasgupta B: Evenimente adverse pulmonare cu leflunomidă - mit sau realitate? Reumatologie (Oxford) 46:372,

[răspunsul autorului 3 73].

Ju JH, Kim SI, Lee JH şi colab: Risc de boală pulmonară interstiţială asociată cu tratamentul cu leflunomidă la pacienţii coreeni cu artrită reumatoidă. Arthritis Rheum 56:2094-2096, 2007.

Collard HR, Moore BB, Flaherty KR şi colab.: Exacerbaţii acute ale fibrozei pulmonare idiopatice. Am J Respir Crit Care Med 176:636643, 2007.

Park IN, Kim DS, Shim TS şi colab.: Exacerbarea acută a pneumoniei interstiţiale, altele decât fibroza pulmonară idiopatică. Cufă 132:214-220, 2007.

Suda T, Kaida Y, Nakamura Y şi colab: Exacerbarea acută a pneumoniei interstiţiale asociate cu boli vasculare de colagen. Respir Med 103:846-853, 2009.

Tachikawa R, Tomii K, Ueda H şi colab.: Caracteristici clinice şi rezultatul exacerbarii acute a pneumoniei interstiţiale: bolile vasculare de colagen versus idiopatice. Respiraţia 83:20-2 7, 2012.

Kim EJ, Collard HR, King TE Jr: Boala pulmonară interstiţială asociată cu artrita reumatoidă: relevanţa modelului histopatologic şi radiografic. Cufăr 136:1397-1405, 2009.

Alasaly K, Muller N, Ostrow DN, et al: Cryptogenic organizing pneumonia. Un raport de 25 de cazuri şi o trecere în revistă a literaturii. Medicine (Baltimore) 74:201-211, 1995.

Lee KS, Kullnig P, Hartman TE şi colab.: Pneumonie cu organizare criptogenă: constatări CT la 43 de pacienţi. AJR Am J Roentgenol 162:543546, 1994.

Wells AU: Imagistica tomografică computerizată a tulburărilor bronhiolare. Curr Opin Pulm Med 4:85-92, 1998.

Reţeaua de cercetare clinică pentru fibroză pulmonară idiopatică, Raghu G, Anstrom KJ şi colab: Prednisolon, azatioprină şi N-acetilcisteină pentru fibroza pulmonară. N Engl J Med 366:77-2012, 1968.

Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al: Criteriile revizuite din 1982 pentru clasificarea lupusului eritematos sistemic. Arthritis Rheum 25:1271-1277, 1982.

Gladman D, Urowitz MB: Lupus eritrmatos sistemic: caracteristici clinice. În Klippel JH, Diepee PA, editori: Rheumatology, Londra,

Mosby, pp 7.1.1-7.1-18.

Reinersten JL, Klippel JH, Johnson AH şi colab.: Studii de familie ale aloantigenelor limfocitelor B în lupusul eritematos sistemic. J Rheumatol 9:253-262, 1982.

Haupt HM, Moore GW, Hutchins GM: Plămânul în lupusul eritematos sistemic. Analiza modificărilor patologice la 120 de pacienţi. Am J Med 71:791-798, 1981.

Miller LR, Greenberg SD, McLarty JW: Lupus pulmonar. Cufăr 88:265269, 1985.

Gross M, Esterly JR, Earle RH: Alterări pulmonare în lupusul eritematos sistemic. Am Rev Respir Dis 105:572-577, 1972.

Eisenberg H, Dubois EL, Sherwin RP: Balchum OJ: Boala pulmonară interstiţială difuză în lupusul eritematos sistemic. Ann Intern Med 79:37-45, 1973.

Bertoli AM, Vila LM, Apte M şi colab.: Lupus eritematos sistemic într-o cohortă multietnică din SUA LUMINA XLVIII: factori predictivi ai afectarii pulmonare. Lupus 16:410-417, 2007.

Weinrib L, Sharma OP, Quismorio FP Jr: Un studiu pe termen lung al bolii pulmonare interstiţiale în lupusul eritematos sistemic. Semin Arthritis Rheum 20:48-56, 1990.

Orens JB, Martinez FJ, Lynch JP 3rd: Manifestări pleuropulmonare ale lupusului eritematos sistemic. Rheum Dis Clin North Am 20:159-193, 1994.

Gibson CJ, Edmonds JP, Hughes GR: Funcţia diafragmei şi implicarea plămânilor în lupusul eritematos sistemic. Am J Med 63:926932, 1977.

Laroche CM, Mulvey DA, Hawkins PN şi colab: Forţa diafragmei în sindromul pulmonar mic al lupusului eritematos sistemic. QJ Med 71:429-439, 1989.

Oud KT, Bresser P, ten Berge RJ, şi colab: Sindromul pulmonar mic în lupusul eritematos sistemic: îmbunătăţirea cu terapia cu corticosteroizi. Lupus 14:959-963, 2005.

Badsha H, Teh CL, Kong KO şi colab: Hemoragia pulmonară în lupusul eritematos sistemic. Semin Arthritis Rheum 33:414-421, 2004.

Nived O, Sturfelt G, Wollheim F: Lupus eritematos sistemic şi infecţie: un studiu controlat şi prospectiv, inclusiv un grup epidemiologic. QJ Med 55:271-287, 1985.

Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al: Morbiditatea şi mortalitatea în lupusul eritematos sistemic pe o perioadă de 5 ani. Un studiu prospectiv multicentric pe 1.000 de pacienţi. Grupul de lucru european pentru lupusul eritematos sistemic. Medicine (Baltimore) 78:167-175,

1999.

Colby TV: Patologia pulmonară la pacienţii cu boli autoimune sistemice. Clin Chest Med 19:587-612, 1998.

Todd DJ, Costenbader KH: Dispneea la o tânără cu lupus eritematos sistemic activ. Lupus 18:777-784, 2009.

Asherson RA, Hackett D, Gharavi AE şi colab: Hipertensiunea pulmonară în lupusul eritematos sistemic: un raport de trei cazuri. J Rheumatol 13:416-420, 1986.

Simonson JS, Schiller NB, Petri M, et al: Hipertensiunea pulmonară în lupusul eritematos sistemic. J Rheumatol 16:918-925, 1989.

Papa J: O actualizare a hipertensiunii pulmonare în lupusul eritematos sistemic – trebuie să știm despre asta? Lupus 17:274-277,

2008.

Alarcon-Segovia D, Deleze M, Oria CV, et al: Anticorpii antifosfolipidi şi sindromul antifosfolipid în lupusul eritematos sistemic. O analiză prospectivă a 500 de pacienţi consecutivi. Medicine (Baltimore) 68:353-365, 1989.

Paran D, Fireman E, Elkayam O: Boala pulmonară în lupusul eritematos sistemic şi sindromul antifosfolpid. Autoim- mun Rev 3:70-75, 2004.

Cervera R, Khamashta MA, Font J şi colab.: Lupus eritematos sistemic: modele clinice şi imunologice de exprimare a bolii într-o cohortă de 1.000 de pacienţi. Grupul de lucru european pentru lupusul eritematos sistemic. Medicine (Baltimore) 72:113-124, 1993.

Paran D, Fireman E, Levartovsky D şi colab: Disfuncţie pulmonară la pacienţii cu lupus eritematos sistemic şi sindrom antifosfolipidic. Scand J Rheumatol 36:285-290, 2007.

Robbins IM, Gaine SP, Schilz R şi colab.: Epoprostenol pentru tratamentul hipertensiunii pulmonare la pacienţii cu lupus eritematos sistemic. Cufăr 117:14-18, 2000.

Good JT Jr, King TE, Antony VB, et al: Lupus pleuritis. Caracteristicile clinice şi caracteristicile lichidului pleural, cu referire specială la anticorpii antinucleari din lichidul pleural. Chest 84:714-718, 1983.

Naylor B: Aspecte citologice ale fluidelor pleurale, peritoneale şi pericardice de la pacienţii cu lupus eritematos sistemic. Cytopathology 3:1-8, 1992.

Leechawengwong M, Berger HW, Sukumaran M: Semnificaţia diagnostică a anticorpilor antinucleari în efuziunea pleurală. Mt Sinai J Med 46:137-139, 1979.

Kurumagawa T, Kobayashi H, Motoyoshi K: Implicarea potenţială a sindromului Sjogren subclinic în diferite boli pulmonare. Respirology 10:86-91, 2005.

Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, et al: Criterii preliminare pentru clasificarea sindromului Sjogren. Rezultatele unei viitoare acțiuni concertate susținute de Comunitatea Europeană. Arthritis Rheum 36:340-347, 1993.

Papathanasiou MP, Constantopoulos SH, Tsampoulas C, et al: Reevaluarea anomaliilor respiratorii în sindromul Sjogren primar şi secundar. Un studiu controlat. Chest 90:370-374, 1986.

Gardiner P: Sindromul Sjogren primar. Baillieres Clin Rheumatol 7:59-77, 1993.

Taouli B, Brauner MW, Mourey I şi colab: Constatări CT toracice în secţiune subţire ale sindromului Sjogren primar: corelaţie cu funcţia pulmonară. Eur Radiol 12:1504-1511, 2002.

Gardiner P, Ward C, Allison A şi colab.: Anomalii pleuropulmonare în sindromul Sjogren primar. J Rheumatol 20:831-837, 1993.

Ito I, Nagai S, Kitaichi M, et al: Manifestări pulmonare ale sindromului Sjogren primar: un studiu clinic, radiologic şi patologic. Am J Respir Crit Care Med 171:632-638, 2005.

Davidson BK, Kelly CA, Griffiths ID: Urmărirea pe zece ani a funcţiei pulmonare la pacienţii cu sindrom Sjogren primar. Ann Rheum Dis 59:709-712, 2000.

Nannini C, Jebakumar AJ, Crowson CS şi colab: Sindromul Sjogren primar 1976-2005 şi boala pulmonară interstiţială asociată: un studiu populaţional al incidenţei şi mortalităţii. BMJ Open 25:e003569, 2013.

Strimlan CV Rosenow EC 3rd, Divertie MB, et al: Pulmonary manifestations of Sjogren's syndrome. Chest 70:354-361, 1976.

Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM şi colab: Risc crescut de limfom în sindromul sicca. Ann Intern Med 89:888-892, 1978.

Constantopoulos SH, Drosos AA, Maddison PJ şi colab.: Xerotrahea şi boala pulmonară interstiţială în sindromul Sjogren primar. Respiration 46:310-314, 1984.

La Corte R, Bajocchi G, Potena A şi colab: Hiperreactivitate bronşică la pacienţii cu scleroză sistemică: influenţa sindromului Sjogren asociat. Ann Rheum Dis 54:636-639, 1995.

Dalavanga YA, Constantopoulos SH, Galanopoulou V et al: Alveolita se corelează cu implicarea pulmonară clinică în sindromul Sjogren primar. Cufăr 99:1394-1397, 1991.

Fairfax AJ, Haslam PL, Pavia D şi colab.: Tulburări pulmonare asociate cu sindromul Sjogren. QJ Med 50:279-295, 1981.

Bohan A, Peter J: Polimiozita şi dermatomiozita (a doua din două părţi). N Engl J Med 292:403-407, 1975.

Oddis CV, Medsger TA Jr: Miopatii inflamatorii. Baillieres Clin Rheumatol 9:497-514, 1995.

Horiki T, Ichikawa Y, Moriuchi J şi colab.: Haplotipuri HLA clasa II asociate cu leziuni interstiţiale pulmonare de polimiozită/dermatomiozită la pacienţii japonezi. Tissue Antigens 59:25-30, 2002.

Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, et al: Polymyositis- dermatomiositis-associated interstitial pulmonar disease. Am J Respir Crit Care Med 164:1182-1185, 2001.

Schnabel A, Reuter M, Biederer J, et al: Boala pulmonară interstițială în polimiozită și dermatomiozită: curs clinic și răspuns la tratament. Semin Arthritis Rheum 32:273-284, 2003.

Mino M, Noma S, Taguchi Y, et al: Implicarea pulmonară în polimiozită și dermatomiozită: evaluare secvențială cu CT. AJR Am J Roentgenol 169:83-87, 1997.

Tansey D, Wells AU, Colby TV și colab: Variații ale modelelor histologice ale pneumoniei interstițiale între tulburările țesutului conjunctiv și relația lor cu prognosticul. Histopathology 44:585-596, 2004.

Cottin V, Thivolet-Bejui F, Reynaud Gaubert M, et al: Interstitial pulmonar disease in amiopathic dermatomiozitis, dermatomiositis and polymyositis. Eur Respir J 22:245-250, 2003.

Won Huh J, Soon Kim D, Keun Lee C, și colab.: Două tipuri clinice distincte de boală pulmonară interstițială asociată cu polimiozită - dermatomiozită. Respir Med 101:1761-1769, 2007.

Nobutoh T, Kohda M, Doi Y și colab.: Un caz de autopsie de dermatomiozită cu leziuni alveolare difuze rapid progresive. J Dermatol 25:32-36, 1998.

Fata F, Rathore R, Schiff C, et al: Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia as the first manifestation of polymyozitis. South Med J 90:227-230, 1997.

Shinohara T, Hidaka T, Matsuki Y, et al: Boală pulmonară interstițială rapid progresivă asociată cu dermatomiozită care răspunde la terapia intravenoasă cu puls ciclofosfamidă. Intern Med 36:519523, 1997.

Schwarz MI, Sutarik JM, Nick JA și colab.: capilarită pulmonară și hemoragie alveolară difuză. O manifestare primară a polimiozitei. Am J Respir Crit Care Med 151:2037-2040, 1995.

Hayashi S, Tanaka M, Kobayashi H și colab: Caracterizarea tomografiei computerizate de înaltă rezoluție a bolilor pulmonare interstițiale în polimiozită/dermatomiozită. J Rheumatol 35:260-269, 2008.

Akira M, Hara H, Sakatani M: Boala pulmonară interstițială în asociere cu polimiozită-dermatomiozită: evaluarea CT de urmărire pe termen lung la șapte pacienți. Radiology 210:333-338, 1999.

Chow WH, Gridley G, Mellemkjaer L și colab.: Riscul de cancer după polimiozită și dermatomiozită: un studiu de cohortă la nivel național în Danemarca. Cancer Causes Control 6:9-13, 1995.

Komocsi A, Kumanovics G, Zibotics H, et al: Alveolita poate persista în timpul tratamentului care controlează suficient inflamaţia musculară în miozită. Rheumatol Int 20:113-118, 2001.

Targoff IN: Imunitatea umorală în polimiozită/dermatomiozită. J Invest Dermatol 100:116S-123S, 1993.

Kuroda T, Morikawa H, Satou T şi colab.: Un caz de dermatomiozită complicată cu pneumomediastin tratat cu succes cu ciclosporină A. Clin Rheumatol 22:45-48, 2003.

Cavazzana I, Ceribelli A, Quinzanini M şi colab: Prevalenţa şi asociaţiile clinice ale anticorpilor anti-Ku în bolile autoimune sistemice. Lupus 17:727-732, 2008.

Cottin V, Thivolet-Bejui F, Reynaud-Gaubert M, et al: Interstitial pulmonar disease in amiopathic dermatomiozitis, dermatomiositis and polymyositis. Eur Respir J 22:245-250, 2003.

Marie I, Dominique S, Remy-Jardin M, et al: [Interstitial pulmonar diseases in polymyositis and dermatomiositis] (franceză). Rev Med Interne 22:1083-1096, 2001.

Yamasaki Y, Yamada H, Yamasaki M, et al: Terapia intravenoasă cu ciclofosfamidă pentru pneumonia interstiţială progresivă la pacienţii cu polimiozită/dermatomiozită. Reumatologie (Oxford) 46:124130, 2007.

Miyake S, Ohtani Y, Sawada M, et al: Utilitatea ciclosporinei A în pneumonia interstiţială rapid progresivă în dermatomiozită. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 19:128-133, 2002.

Bunch TW: Prednison şi azatioprină pentru polimiozită: urmărire pe termen lung. Arthritis Rheum 24:45-48, 1981.

Rowen AJ, Reichel J: Dermatomiozita cu afectare pulmonară, tratată cu succes cu azatioprină. Respiraţia 44:143-146,

1983.

Sem M, Molberg O, Lund MB şi colab: Tratamentul cu rituximab al sindromului antisintetazei: o serie de cazuri retrospective. Reumatologie 48:968-971, 2009.

Keir GJ, Maher TM, Hansell DM şi colab.: Boala pulmonară interstiţială severă în boala ţesutului conjunctiv: rituximab ca terapie de salvare. Eur Respir J 40:641-648, 2012.

Amigues JM, Cantagrel A, Abbal M, et al: Studiu comparativ al 4 seturi de criterii de diagnostic pentru boala mixtă a ţesutului conjunctiv la pacienţii cu anticorpi anti-RNP. Grupul de Autoimunitate al Spitalelor din Toulouse. J Rheumatol 23:2055-2062, 1996.

Maddison PJ: Sindroame de suprapunere şi boală mixtă a ţesutului conjunctiv. Curr Opin Rheumatol 3:995-1000, 1991.

Gendi NS, Welsh KI, Van Venrooij WF şi colab: tipul HLA ca predictor al diferenţierii bolii mixte a ţesutului conjunctiv. Urmărire clinică şi imunogenetică de zece ani a 46 de pacienţi. Arthritis Rheum 38:259-266, 1995.

Prakash UB: Complicaţii respiratorii în boala mixtă a ţesutului conjunctiv. Clin Chest Med 19:733-746, ix, 1998.

Kozuka T, Johkoh T, Honda O, et al: Implicarea pulmonară în boala mixtă a ţesutului conjunctiv: constatări CT de înaltă rezoluţie la 41 de pacienţi. J Thorac Imaging 16:94-98, 2001.

Fagan KA, Badesch DB: Hipertensiunea pulmonară asociată cu boala ţesutului conjunctiv. Prog CardiovascDis 45:225-234, 2002.

Kinder BW, Collard HR, Koth L şi colab.: Pneumonie interstiţială nespecifică idiopatică: manifestarea pulmonară a bolii nediferenţiate ale ţesutului conjunctiv? Am J Respir Crit Care Med 176:691-697, 2007.

Fischer A, West SG, Swigris JJ şi colab.: Boala pulmonară interstiţială asociată cu boala ţesutului conjunctiv: un apel pentru clarificare. Cufăr 138:251-256, 2010.

Strange C, Highland KB: Boală pulmonară interstiţială la pacientul care are boală de ţesut conjunctiv (recenzie). Clin Chest Med 25:549-559, 2004.

Mittoo S, Gelber AC, Christopher-Stine L, şi colab.: Determinarea bolii vasculare de colagen la pacienţii care se prezintă cu boală pulmonară interstiţială. Respir Med 103:1152-1158, 2009.

Romagnoli M, Nannini C, Piciucchi S, et al: Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: an interstitial pulmonar disease associated with autoimmune disorders? Eur Respir J 38:384-391, 2011.

Mosca M, Neri R, Bombardieri S: Boli nediferenţiate ale ţesutului conjunctiv (UCTD): o revizuire a literaturii şi o propunere pentru criterii preliminare de clasificare. Clin Exp Rheumatol 17:15-20, 1999.

Corte TJ, Copley SJ, Desai SR, et al: Semnificaţia caracteristicilor bolii ţesutului conjunctiv în pneumonia interstiţială idiopatică. Eur Respir J 39:661-668, 2012.

Fischer A, Pfalzgraf FJ, Feghali-Bostwick CA, şi colab.: Anti th/to pozitivitate într-o cohortă de pacienţi cu fibroză pulmonară idiopatică. J Rheumatol 33:1600-1605, 2006.

Vij R, Noth I, Strek ME: Boală pulmonară interstiţială cu caracteristici autoimune: o entitate distinctă. Cufăr 140:1292-1299, 2011.

Zeuner M, Straub RH, Rauh G şi colab.: Policondrită recidivă: analiză clinică şi imunogenetică a 62 de pacienţi. J Rheumatol 24:96101, 1997.

Lang B, Rothenfusser A, Lanchbury JS, et al: Susceptibilitatea la policondrita recidivanta este asociată cu HLA-DR4. Arthritis Rheum 36:660-664, 1993.

2 71. Lee-Chiong TL Jr: Manifestări pulmonare ale spondilitei anchilozante şi policondritei recidivante. Clin Chest Med 19:747-757, ix,

1998.

2 72. Eng J, Sabanathan S: Complicaţii ale căilor respiratorii în policondrita recidivante. Ann Thorac Surg 51:686-692, 1991.

2 73. Lee KS, Ernst A, Trentham DE şi colab.: Policondrită recidivă: prevalenţa anomaliilor căilor respiratorii CT expiratorii. Radiologie 240:565573, 2006.

2 74. McAdam LP, O'Hanlan MA, Bluestone R, et al: Policondrită recidivă: studiu prospectiv pe 23 de pacienţi şi o revizuire a literaturii. Medicine (Baltimore) 55:193-215, 1976.

2 75. Moulis G, Sailler L, Pugnet G, et al: Biologics in recidivante polichondrita: o serie de cazuri. Clin Exp Rheumatol 31:937-939, 2013.

2 76. Kemta Lepka F, Kraus VB, Chevalier X: Biologics in recidivante policondrita: o revizuire a literaturii. Semin Arthritis Rheum 41:712-719, 2012.

2 77. Shah R, Sabanathan S, Mearns AJ, et al: Stenturi traheobronşice auto-expandibile în managementul problemelor majore ale căilor respiratorii. J Cardiovasc Surg (Torino) 36:343-348, 1995.

Sarodia BD, Dasgupta A, Mehta AC: Managementul manifestărilor căilor respiratorii ale policondritei recidivante: rapoarte de caz şi revizuire a literaturii. Chest 116:1669-1675, 1999.

Gildea TR, Murthy SC, Sahoo D şi colab.: Performanţa unui stent de silicon autoexpandabil în ameliorarea condiţiilor benigne ale căilor respiratorii. Cufăr 130:1419-1423, 2006.

Trentham DE, Le CH: Policondrită recidivă. Ann Intern Med 129:114-122, 1998.

Yazici H, Yurdakul S, Hamuryudan V: sindromul Behqet. În Klippel JH, Diepee PA, editori: Rheumatology, ed 2, Londra, 1998, Mosby, pp 7.26.1-7.26.6.

Criterii de diagnosticare a bolii Behqet. Grupul internaţional de studiu pentru boala Behqet. Lancet 335:1078-1080, 1990.

Uzun O, Akpolat T, Erkan L: Vasculita pulmonară în boala Behqet: o analiză cumulativă. Cufăr 12 7:2243-2253, 2005.

Erkan F, Gul A, Tasali E: Manifestări pulmonare ale bolii Behqet. Thorax 56:572-578, 2001.

Raz I, Okon E, Chajek-Shaul T: Manifestări pulmonare în sindromul Behqet. Chest 95:585-589, 1989.

Tunaci A, Berkmen YM, Gokmen E: Implicarea toracică în boala Behget: caracteristici patologice, clinice şi imagistice. AJR Am J Roentgenol 164:51-56, 1995.

Ahn JM, Im JG, Ryoo JW şi colab: Manifestări toracice ale sindromului Behget: constatări radiografice şi CT la nouă pacienţi. Radiology 194:199-203, 1995.

Ozer C, Duce MN, Ulubas B şi colab: Constatări HRCT inspiratorii şi expiratorii în boala Behget şi corelarea cu testele funcţiei pulmonare. Eur J Radiol 56:43-47, 2005.

Melikoglu M, Fresko I, Mat C şi colab.: Studiu pe termen scurt al Etanercept în boala Behcet: un studiu dublu-orb controlat cu placebo. J Rheumatol 32:98-105, 2005.

Arida A, Fragiadaki K, Giavri E şi colab.: Agenţi anti-TNF pentru boala Behcets: analiza datelor publicate pe 369 de pacienţi. Semin Arthrits Rheum 41:61-70, 2011.

Tuzun H, Besirli K, Sayin A, et al: Management of anevrysms in Behget's syndrome: an analysis of 24 patients. Chirurgie 121:150156, 1997.

Schlosstein L, Terasaki PI, Bluestone R şi colab.: Asociere ridicată a unui antigen HL-A, W2 7, cu spondilita anchilozantă. N Engl J Med 288:704-706, 1973.

Rosenow E, Strimlan CV, Muhm JR şi colab: Manifestări pleuropulmonare ale spondilitei anchilozante. Mayo Clin Proc 52:641-649, 1977.

Casserly IP, Fenlon HM, Breatnach E şi colab.: Constatări pulmonare pe tomografia computerizată de înaltă rezoluţie în spondilita anchilozantă idiopatică - corelaţie cu constatările clinice, testarea funcţiei pulmonare şi radiografia simplă. Br J Rheumatol 36:677-682, 1997.

Kiris A, Ozgocmen S, Kocakoc E şi colab: Constatări pulmonare pe CT de înaltă rezoluţie în spondilita anchilozantă precoce. Eur J Radiol 47:71-76, 2003.

Souza AS Jr, Muller NL, Marchiori E, şi colab.: Anomalii pulmonare în spondilita anchilozantă: descoperiri CT inspiratorii şi expiratorii de înaltă rezoluţie la 17 pacienţi. J Thorac Imaging 19:259-263, 2004.

Turetschek K, Ebner W, Fleischmann D şi colab.: Implicarea pulmonară precoce în spondilita anchilozantă: evaluare cu CT cu secţiune subţire. Clin Radiol 55:632-636, 2000.

Baser S, Cubukcu S, Ozkurt S, et al: Implicarea pulmonară începe în stadiu incipient de spondilită anchilozantă. Scand J Rheumatol 35:325327, 2006.

Jeandel P, Bonnet D, Chouc PY, et al: [Demonstration of sub-clinical pulmonary alveolitis in spondylarthropathies] (franceză). Rev Rhum Ed Fr 61:301-309, 1994.

Chakera TM, Howarth FH, Kendall MJ şi colab.: Radiografia toracică în spondilita anchilozantă. Clin Radiol 26:455-459, 1975.

Davies D: Spondilita anchilozantă şi fibroză pulmonară. QJ Med 41:395417, 1972.

Hunninghake GW, Fauci AS: Implicarea pulmonară în bolile vasculare de colagen. Am Rev Respir Dis 119:471-503, 1979.

Wood JR, Bellamy D, Child AH şi colab: Boala pulmonară la pacienţii cu sindromul Marfan. Thorax 39:780-784, 1984.

Turner JA, Stanley NN: Plămân fragil în sindromul Marfan. Thorax 31:771-775, 1976.

Hall JR, Pyeritz RE, Dudgeon DL şi colab: Pneumotorax în sindromul Marfan: prevalenţă şi terapie. Ann Thorac Surg 37:500-504,

1984.

Dyhdalo K, Farver C: Modificări histologice pulmonare în sindromul Marfan: o serie de cazuri şi o revizuire a literaturii. Am J Clin Pathol 136:857863, 2011.

Dominguez R, Weisgrau RA, Santamaria M: Hiperinflaţia pulmonară şi emfizemul la sugarii cu sindromul Marfan. Pediatr Radiol 17:365-369, 1987.

Wanderman KL, Goldstein MS, Faber J: Cor pulmonale secundar la cifoscolioză severă în sindromul Marfan (scrisoare). Cufăr 67:250251, 1975.

Cistulli PA, Sullivan CE: Apneea în somn în sindromul Marfan. Colapsabilitate crescută a căilor aeriene superioare în timpul somnului. Chest 108:631-635, 1995.

SARCOIDOZA

MARC A. JUDSON, MD • ADAM S. MORGENTHAU, MD • ROBERT P. BAUGHMAN, MD

INTRODUCERE

EPIDEMIOLOGIE

ETIOLOGIE

Antigeni potenţiali

Aspecte genetice

Sarcoidoza ca rezultat al imunităţii

Epuizarea sistemului

ABORDAREA DIAGNOSTICĂ

Colectarea datelor clinice

Dovezi ale implicării extrapulmonare Constatări radiografice

Markeri serici pentru boală

Examinarea ţesuturilor

CONSTATĂRI PATOLOGICE

ALTE MULTIORGAN IDIOPATIC

BOLI GRANULOMATOARE

EVALUAREA PULMONARĂ

BOALA

Funcţia pulmonară

Imagistica pulmonară

Calitatea vieţii legată de sănătate

SARCOIDOZA EXTRAPULMONARĂ

Ochi

Piele

Sistemul nervos

inima

Urechi, nas şi gât

Glanda parotidă

Ficat şi Splina

Articulaţii

Ganglionii limfatici periferici

Glandele endocrine

Sânge

TRATAMENTUL SARCOIDOZEI

Medicamente antiinflamatorii

Managementul bolilor extrapulmonare

Terapia antifibrotică

Îngrijire de sprijin

Managementul complicaţiilor sarcoidozei

INTRODUCERE

Sarcoidoza a fost definită ca o afecţiune granulomatoasă multisistemică de cauză necunoscută.1 Sarcoidoza afectează plămânul în peste 90% din cazuri, dar poate afecta orice parte a corpului. Pentru mulţi pacienţi, boala este autolimitată şi se rezolvă în 2 până la 5 ani.2 Cu toate acestea, o formă cronică a bolii poate duce la morbiditate semnificativă şi o anumită mortalitate.3,4 Glucocorticoizii sunt de obicei eficienţi pentru tratarea bolii; cu toate acestea, deoarece poate fi necesar un tratament pe termen lung, sunt adesea utilizaţi agenţi care economisesc steroizi.5

EPIDEMIOLOGIE

Sarcoidoza este o boală la nivel mondial, dar este mai frecventă în unele părţi ale lumii şi în anumite grupuri etnice. Figura 66-1 rezumă ratele raportate de sarcoidoză în întreaga lume.6 În Statele Unite, boala pare să fie mai frecventă în partea de sud-est a ţării.

Sarcoidoza este rară înainte de vârsta adultă.7 Sarcoidoza pediatrică este de obicei diagnosticată la pacienţii cu vârsta mai mare de 10 ani, cu un vârf în grupa de vârstă de 13 până la 15 ani.8 Când apare în copilărie, există un fenotip clinic diferit, cu preponderent ochi (uveită), piele şi afectarea articulaţiilor, deşi studiile clinice sunt frecvent identificate atunci când aspectul pulmonar este implicat în plămâni. sarcoidoza juvenilă se aseamănă cu cea a bolii de tip adult.10,11 Ca şi la adulţi, cea mai frecventă constatare în sarcoidoza copilăriei este o radiografie toracică cu constatări anormale (>90% la debut, cu stadiul I la două treimi dintre subiecţi).12 Deşi anterior simţită a fi o boală mai ales a adulţilor tineri, a fost diagnosticată la adulţi mai în vârstă. În Statele Unite, jumătate dintre pacienţi au vârsta mai mare de 40.13 Se pare că există două vârfuri de vârstă de debut, 20 până la 29 de ani şi 60 până la 65 de ani.

ETIOLOGIE

Deşi sarcoidoza a fost descrisă pentru prima dată ca o entitate clinică distinctă în urmă cu mai bine de 140 de ani, cauza ei rămâne necunoscută. Este raţional să ne aşteptăm ca imunopatogeneza sarcoidozei să fie similară cu cea a altor boli granulomatoase. Adică, un anumit antigen este întâlnit şi fagocitat de către o celulă prezentatoare de antigen. Celula prezentatoare de antigen procesează apoi antigenul şi îl prezintă, printr-o moleculă de antigen leucocitar uman (HLA) clasa II, unui set restrictiv de receptori de celule T de pe un limfocit T, de obicei din clasa CD4+. Proliferarea celulelor T şi diferenţierea care duce la dezvoltarea granulomului de sarcoidoză. În acest proces sunt eliberate o multitudine de citokine şi chemokine, dar importanţa relativă a majorităţii dintre ele este neclară.

ANTIGENE POTENŢIALE

Deoarece multe infecţii induc un răspuns granulomatos, agenţii patogeni infecţioşi au fost implicaţi ca cauze potenţiale ale sarcoidozei. Cu toate acestea, deoarece sarcoidoza răspunde la terapia imunosupresoare, este puţin probabil ca sarcoidoza să reprezinte o infecţie invazivă; este totuşi posibil ca un răspuns al gazdei la un antigen infecţios, chiar dacă organismul infectant este mort, să poată induce un răspuns granulomatos. De exemplu, propionibacteriile, inclusiv Propionibacterium acnes, bacteria comună a acneei, au fost, de asemenea, implicate ca o cauză a sarcoidozei. ADN-ul propionibacterian a fost detectat în ganglionii limfatici granulomatoşi

Prevalenţa sarcoidozei la 100.000 de locuitori

Figura 66-1 Prevalenţa sarcoidozei în întreaga lume. (Adaptat de la Denning DW, Pleuvry A, Cole DC: Global burden of chronic pulmonary aspergillosis complicating sarcoidosis. Eur Respir J 41:621-626, 2013. doi: 10.1183/09031936.002226911, publicat înainte de tipărirea europeană cu permisiunea 201276911. Societatea.)

a pacienţilor japonezi cu sarcoidoză.18 Aceste constatări nu au fost totuşi coroborate în studii ulterioare în afara Japoniei.19

Micobacteriile au fost implicate ca o cauză potenţială a sarcoidozei. Peste două duzini de studii au evaluat prezenţa ADN-ului şi ARN-ului micobacterian în ţesuturile de sarcoidoză.20 O meta-analiză a sugerat că 26% dintre ţesuturile de sarcoidoză au dovezi de ADN micobacterian care este de 9 până la 19 ori mai mare decât în ţesuturile de control nonsarcoidoză. cu tuberculoză într-o zonă în care tuberculoza este endemică (China) a constatat că copiile ADN-ului micobacteriilor identificate în ţesutul de la pacienţii cu sarcoidoză au fost la niveluri similare cu cele ale ţesuturilor de control şi de 1000 de ori mai puţin decât în ţesuturile pacienţilor infectaţi cu Mycobacterium tuberculosis.22 Prin urmare, nu este clar că ADN-ul micobacterian la pacienţii cu sarcoidoză este în mod constant mai mare.

Catalaza-peroxidaza proteică micobacteriană a fost identificată în ţesutul de sarcoidoză umană şi s-a dovedit că induce un răspuns de anticorpi imunoglobulină G la 12 din 25 de pacienţi cu sarcoidoză în comparaţie cu martorii negativi ai derivaţilor proteici purificaţi. lavaj bronhoalveolar (BAL) al pacientilor cu sarcoidoza.20,24,25.

Expunerile de mediu şi profesionale pot fi, de asemenea, asociate cu sarcoidoză.26,27 Expunerea la produse din lemn combustibil poate fi asociată cu sarcoidoză, deoarece incidenţa şi prevalenţa sarcoidozei la pompieri o depăşeşte cu mult pe cea a tehnicienilor medicali de urgenţă care călătoresc la aceleaşi incendii. Procesul pulmonar granulomatos asemănător sarcoidoză a fost găsit la pompierii şi primii respondenţi implicaţi în dezastrul World Trade Center care au fost expuşi la cantităţi mari de resturi pe o perioadă prelungită.30-32 Nu este clar, totuşi, dacă pacienţii expuşi la resturile World Trade Center prezintă aceleaşi caracteristici clinice ca şi pacienţii cu sarcoidoză care nu este legată de World Trade Center.

O incidenţă crescută a sarcoidozei a fost găsită la indivizii expuşi la metale, în special, titan,33 prelucrarea metalelor, prelucrarea metalelor33 şi toner pentru fotocopiator (care conţine silicaţi, fier şi cupru).34 Analiza probelor de biopsie pulmonară de la pacienţii cu sarcoidoză pulmonară a evidenţiat diferite metale, inclusiv silicaţi, aluminiu, şi mai multe ocupaţii asociate cu sarcoidoza35. şi expuneri, inclusiv frizerii,36 lucrătorii din domeniul sănătăţii,37 angajarea în agricultură,27 utilizarea insecticidelor la locul de muncă,27 medii de lucru cu mucegai sau mucegai,27 expunere la praf organic organic, educatori şi lucrători ai furnizorilor de materiale de construcţii, feronerie şi materiale de grădinărit.26 Multe dintre aceste expuneri pot cauza, prin ele însele, granuloame. Multe dintre cazurile de sarcoidoză asociate cu expunerea mediului la material respirabil sunt de sarcoidoză pulmonară izolată.38 Nu este clar dacă acestea sunt cu adevărat cazuri de sarcoidoză sau de afecţiuni „de tip sarcoid" (de exemplu, pneumonită de hipersensibilitate).

ASPECTE GENETICE

Există dovezi convingătoare că sarcoidoza este rezultatul declanşatorilor de mediu care acţionează asupra unei gazde susceptibile imunogenetic.39 Importanţa geneticii în dezvoltarea sarcoidozei este susţinută în continuare de dovezile grupării familiale a bolii.40-42.

Deoarece moleculele HLA clasa II şi receptorii celulelor T par integranţi ai imunopatogeniei sarcoidozei,17 diferite polimorfisme ale acestor molecule au fost examinate pentru asocierea lor cu sarcoidoza. Într-adevăr, unele polimorfisme HLA s-au dovedit a fi asociate cu sarcoidoza.43 Cele mai multe dintre aceste asocieri apar în grupuri etnice specifice şi nu au fost universale.44 În plus, unele polimorfisme HLA par să protejeze împotriva sarcoidozei,44 în timp ce altele sunt asociate cu anumite fenotipuri clinice.45-48 Prezenţa HLA-DRB1* a fost asociată puternic cu sarcoidoza suedeză. Fenotipul sindromului Lofgren şi, de asemenea, cu rezoluţia bolii.49,50 Astfel, prezenţa sau absenţa HLA-DRB1*03 ar putea oferi informaţii de prognostic clinic în viitorul apropiat.

Deşi nu au fost studiate la fel de amplu ca moleculele HLA, aranjamentele specifice ale receptorilor celulelor T au fost, de asemenea, asociate cu sarcoidoza. S-a identificat o utilizare restrânsă a segmentelor de gene variabile ale receptorului celulelor T a şi lanţului P pe celulele T din plămânii pacienţilor cu sarcoidoză.51 S-a demonstrat, de asemenea, că genele de clasa II non-HLA sunt asociate cu sarcoidoza. Polimorfismele HLA de clasa I au fost asociate cu susceptibilitatea la sarcoidoză.51 Într-un studiu al familiilor germane, gena imuno-reglatoare butirofilin-like 2 (BTNL2) a explicat 23% din riscul de sarcoidoză la acea populaţie.52 Alte abordări la nivelul genomului au implicat regiuni asociate cu sarcoidoza într-o populaţie de cromozom şi cromozom american55 într-o populaţie afro-americană53. o populaţie germană.54 Testele la nivel de gene au fost utilizate pentru a identifica alte potenţiale asocieri.55 Analizele bioinformatice ale expresiei genelor globale („analiza căii") au identificat o reţea dominantă reglementată de traductorul de semnal şi activatorul transcripţiei-1 ca fiind cea mai semnificativ asociată cu sarcoidoza într-un studiu al plămânilor şi ganglionilor limfatici56 şi au identificat gene asociate cu celulele T-helper tip 1 şi tipul T-helper17 activator al transcripţiei-3 şi interleukina-21 în ţesutul pielii de sarcoidoză.57

SARCOIDOZA CA REZULTAT EPUISĂRII SISTEMULUI IMUN

Chen şi colegii58 au demonstrat o expresie intensă şi o distribuţie largă a amiloidului A seric în granulomul de sarcoidoză, care a depăşit-o pe cea găsită în toate celelalte boli granulomatoase examinate. Amiloidul A seric pare să fi provenit din macrofage şi celule gigantice din granulomul sarcoid. Aceşti autori au postulat că amiloidul A seric s-ar putea lega de proteinele matricei şi, prin urmare, să consolideze un agregat proteic slab solubil pentru a forma un nidus pentru formarea granulomului. Amiloidul A seric poate perturba clearance-ul unui antigen din granulom care permite persistenţa acestuia. Prin urmare, sarcoidoza se poate referi nu numai la anumite expuneri sau antigene, ci şi la eşecul clearance-ului antigenului eficient. Inflamaţia granulomatoasă din sarcoidoză poate rezulta dintr-un răspuns imunogen prelungit la un antigen persistent care duce la „epuizarea sistemului imunitar".59

Încep să apară dovezi pentru un potenţial rol al epuizării sistemului imunitar de la stimularea cronică ca mecanism integral în formarea granulomului sarcoid. S-a constatat că celulele T ucigaşe naturale invariante sunt epuizate în sarcoidoză, iar acest lucru este postulat a fi rezultatul epuizării funcţionale.59 S-a constatat că celulele T reglatoare (Treg) sunt crescute în BAL a mai multor boli granulomatoase,60,61 inclusiv sarcoidoza. celulele pot induce anergie şi pot calma răspunsul imun. Cu toate acestea, date recente sugerează că există un răspuns anergic în celulele T CD4 în sarcoidoză care nu este inversat prin epuizarea celulelor Treg.63 Aceasta sugerează că epuizarea celulelor T CD4 poate fi un eveniment primar în sarcoidoză.

ABORDAREA DIAGNOSTICĂ

Dovezile histologice ale inflamaţiei granulomatoase sunt inadecvate pentru diagnosticul de sarcoidoză, deoarece cauzele alternative ale inflamaţiei granulomatoase trebuie excluse. În

plus, cu rare excepţii (vezi mai târziu), constatările clinice fără confirmarea histologică a inflamaţiei granulomatoase sunt inadecvate pentru a asigura diagnosticul de sarcoidoză.

Figura 66-2 subliniază abordarea diagnosticului de sarcoidoză. Acest proces implică de obicei o revizuire a informaţiilor clinice, examinarea histologică a ţesutului pentru prezenţa inflamaţiei granulomatoase şi excluderea cauzelor cunoscute ale inflamaţiei granulomatoase.64

COLECTAREA DATELOR CLINICE

Nu se poate fi niciodată sigur de diagnosticul de sarcoidoză. Similar altor boli, sarcoidoza poate fi considerată diagnosticul probabil dacă datele clinice depăşesc un anumit „prag", astfel încât diagnosticul să fie plauzibil. Tabelul 66-1 prezintă constatările clinice care sunt adesea folosite pentru a evalua probabilitatea diagnosticului de sarcoidoză. Pentru majoritatea pacienţilor, informaţiile clinice sugerează diagnosticul, dar o biopsie tisulară este de obicei indicată pentru a creşte probabilitatea de sarcoidoză.

Pacienţii cu sarcoidoză pot prezenta fără simptome. Acest lucru este mai frecvent la pacienţii albi decât cei negri.65 Prin urmare, sarcoidoza ar trebui luată în considerare la pacienţii asimptomatici cu adenopatie hilară, adenopatie mediastinală şi/sau opacităţi parenchimatoase difuze la imagistica pulmonară.65-67 Trebuie făcută o anchetă cu privire la antecedentele familiale de sarcoidoză, deoarece rata prevalenţei sarcoidozei este mult mai mare la pacienţii cu sarcoidoză generală relativă4 în prima populaţie cu sarcoidoză. Sarcoidoza este mai frecventă la nefumători decât la fumători în majoritatea studiilor.27,68,69.

În plus, pacienţii ar trebui să fie chestionaţi cu privire la potenţialele expuneri care pot provoca boli care pot imita sarcoidoza. Mai exact, trebuie obţinut un istoric de tuberculoză activă, infecţie latentă cu tuberculoză şi expunere la tuberculoză. Posibilitatea expunerii la beriliu ar trebui explorată, deoarece boala cronică de beriliu poate imita sarcoidoza radiografic70 şi histologic.71,72 Boala cronică de beriliu a fost diagnosticată greşit ca sarcoidoză în până la 40% din cazuri.73 Deoarece majoritatea pacienţilor nu sunt conştienţi de expunerile potenţiale la beriliu, este important să se întrebe despre expunerea la industria aerospaţială sau nucleară plauzibilă. arme, electronice, bijuterii, articole sportive, ceramică şi dentare.74 În plus, expunerea minimă la beriliu poate duce la boli semnificative.75,76 Pneumonita de hipersensibilitate, care poate imita sarcoidoza, este o boală pulmonară granulomatoasă rezultată din expunerea la numeroşi agenţi (vezi capitolul 64).

DOVEZI DE IMPLICARE EXTRAPULMONARĂ

La prezentare, 95% dintre pacienţii cu sarcoidoză au dovezi clinice de afectare pulmonară, iar mai mult de 40% au dovezi de implicare a pielii, ficatului, ganglionilor limfatici periferici sau ochiului.13 Prin urmare, evaluarea pentru implicarea acestor organe trebuie efectuată la orice pacient evaluat pentru o posibilă sarcoidoză.

CONSTATĂRI RADIOGRAFICE

Adenopatia hilară bilaterală la radiografia toracică sugerează diagnosticul de sarcoidoză, mai ales dacă pacientul nu are

Foarte tipic
i
I Diagnosticul clinic I
; (fără biopsie);

Exclus

I Sarcoidoza I

■ foarte probabil ■

Figura 66-2 Algoritm de diagnostic pentru sarcoidoză. Figura subliniază abordarea diagnostică pentru sarcoidoză, luând în considerare informaţiile clinice şi demonstrarea biopsiei tisulare a inflamaţiei granulomatoase, precum şi excluderea cauzelor cunoscute ale inflamaţiei granulomatoase (a se vedea textul pentru detalii). (Adaptat după Judson MA: The diagnostic of sarcoidosis. Clin Chest Med 29:415-427, 2008.)

Tabelul 66-1 Date clinice şi imagistice toracice care susţin sau slăbesc probabilitatea de sarcoidoză

2x LSN, de două ori limita superioară a normalului; BHA, adenopatie hilară bilaterală.

Adaptat după Judson MA: Diagnosticul de sarcoidoză. Clin Chest Med 29:415-427, 2008.

febră, transpiraţii nocturne sau scădere în greutate.66,67 Radiografia toracică demonstrează adesea mărirea concomitentă a ganglionilor limfatici paratraheali drepti77 (Fig. 66-3). Scadding78 a definit patru modele ale rezultatelor radiografiei toracice: stadiul 1, cu adenopatie singură (vezi Fig. 66-3); stadiul 2, adenopatie şi opacităţi parenchimatoase (Fig. 66-4); stadiul 3, opacităţi singure (Fig. 66-5); iar stadiul 4, fibroza (Fig. 66-6).

Rezultatele tomografiei computerizate de înaltă rezoluţie (HRCT) pot fi mai specifice pentru diagnosticul de sarcoidoză decât cele găsite pe radiografia toracică (vezi Figurile 66-3 până la 66-6). Constatările tipice ale HRCT care sugerează sarcoidoza includ noduli şi opacităţi parenchimatoase care reprezintă conglomeraţii ale acestor noduli care au o distribuţie perilimfatică de-a lungul fasciculelor bronhovasculare, precum şi în localizările subpleurale.79-81.

MARKERI SERICI PENTRU BOLI

Enzima de conversie a angiotensinei (ECA) este produsă în celula epitelioidă a granulomului sarcoid şi ACE seric

(SACE) pot reflecta sarcina totală a granuloamelor de sarcoidoză în organism.82 Deşi SACE a fost sugerat ca un test de diagnostic pentru sarcoidoză,83 nivelurile crescute ale SACE sunt inadecvat sensibile sau specifice pentru a diagnostica sau exclude boala. Într-o revizuire a 14 studii care au cuprins 4195 de pacienţi privind acurateţea diagnosticului SACE pentru sarcoidoză, sensibilitatea a fost de 77% (interval, 41% până la 100%) şi specificitatea a fost de 93% (interval, 83% până la 99%).84 Probabilitatea de sarcoidoză creşte cu niveluri SACE mai mari de două ori mai mari decât limitele SACE de două ori mai mari decât limitele SACE5 de două ori mai mari decât SACE. normale sunt rareori observate în alte boli şi nu sunt observate în cancer sau limfom.83,86 Polimorfismele genei ACE influenţează, de asemenea, nivelul SACE şi probabil modifică acurateţea diagnostică a

măsurătorilor SACE la pacienţi individuali.87 În plus, niciunul dintre aceste polimorfisme nu s-a dovedit a fi asociat cu incidenţa crescută sau agravarea bolii.88 al polimorfismului genei ACE este dependent de populaţie, iar acest lucru explică diferenţa rasială raportată în relaţia dintre nivelurile SACE şi polimorfism.

Alţi markeri serici au fost studiaţi în sarcoidoză. Acestea includ chitotriosidaza serică, care s-a dovedit a fi crescută la o cohortă mică de pacienţi italieni cu sarcoidoză. Nivelurile serice mai ridicate pot fi asociate cu a

prognostic mai rău.89,90 Receptorul solubil pentru interleukina-2 este un marker al activării celulelor T şi s-a dovedit a fi crescut la pacienţii cu sarcoidoză.90,91 În studiile mici a fost o măsură eficientă a activităţii bolii.79,91 Valoarea acestor biomarkeri în ceea ce priveşte diagnosticul şi prognosticul trebuie verificată prin studii multinaţionale mai mari.

EXAMENUL ŢESUTULUI

Cu excepţia cazurilor rare în care constatările clinice sunt foarte specifice pentru sarcoidoză, diagnosticul necesită o biopsie tisulară (vezi Fig. 66-2). Abordarea noastră cu privire la selecţia unui loc de biopsie este rezumată în Figura 66-7. Este în interesul pacientului ca biopsia să fie minim invazivă şi asociată cu cea mai mică morbiditate. Din aceste motive, locurile de biopsie superficiale sunt preferate în comparaţie cu organele viscerale.92 Chiar şi la pacienţii suspectaţi a avea sarcoidoză pe baza unei boli evidente toracice sau abdominale, trebuie efectuată o examinare amănunţită a pielii, a conjunctivalei, a glandei lacrimale şi a ganglionilor limfatici periferici. Pacientul trebuie chestionat cu privire la prezenţa cicatricilor sau a tatuajelor (vezi Fig. 66-14D), deoarece nodulii cutanaţi de sarcoidoză au predilecţie să se formeze în aceste zone.

Când nu există dovezi clinice că un loc superficial este implicat cu sarcoidoză, se încearcă de obicei o biopsie într-un organ în care este suspectată implicarea sarcoidozei. Acesta este foarte adesea plămânul, deoarece plămânul este implicat la mai mult de 90% dintre pacienţii cu sarcoidoză la începutul cursului bolii.13,93 Bronhoscopia este procedura cel mai frecvent utilizată pentru a obţine ţesut din plămân. Tehnicile mai invazive precum mediastinoscopia sunt rezervate cazurilor în care bronhoscopia nu a fost diagnosticată. Biopsia toracoscopică videoasistată este rareori necesară pentru a confirma diagnosticul de sarcoidoză.

Bronhoscopie

Bronhoscopul permite mai multe probe diferite, inclusiv biopsia transbronşică (TBB), biopsia endobronşică şi aspiraţia cu ac transbronşică (TBNA). Randamentul TBB pentru diagnosticul sarcoidozei pulmonare variază de la 60% la 97% în funcţie de numărul de probe de biopsie prelevate şi de prezenţa bolii parenchimatoase la studiile imagistice toracice.94-96 Rezultatele biopsiei endobronşice pot fi pozitive la până la 60% dintre pacienţii cu sarcoidoză pulmonară, cu rezultate biopsii mai frecvente pozitive la indivizi98. căile respiratorii cu aspect anormal, dar pot oferi diagnosticul chiar şi din căile respiratorii

cu aspect normal.97 În plus, biopsia endobronşică poate fi efectuată cu TBB şi creşte randamentul pentru sarcoidoză peste cel folosind TBB singur.

TBNA a fost evaluat pe larg ca abordare de diagnostic pentru sarcoidoza pulmonară în ultimul deceniu. Randamentul diagnosticului este în intervalul de 80%.99 Utilizarea ultrasonografiei endobronşice s-a dovedit a fi superioară TBNA orb în două studii randomizate.100,101 Randamentul pentru TBNA este mult mai mare la pacienţii cu adenopatie pe radiografie toracică (stadiul 1 sau 2), în timp ce randamentul pentru cei cu un model toracic este mai mare pentru cei cu un model toracic. radiografie.101,102 Utilizarea examenului citopatologic la faţa locului permite revizuirea rapidă a specimenului de TBNA şi, dacă TBNA este diagnostic, bronhoscopistul poate să nu fie nevoie să treacă la TBB.103

Lavaj bronhoalveolar

Examinarea celulelor inflamatorii din lichidul BAL este uneori folosită ca test complementar pentru diagnosticul sarcoidozei pulmonare.104 Precizia diagnosticului a procentului de limfocite şi a raportului CD4/CD8.

au fost evaluate subpopulaţiile de limfocite din BAL. În general, limfocitoza BAL (>15% limfocite) are o sensibilitate de 90% pentru diagnosticul de sarcoidoză,104-106, deşi specificitatea este mai mică. Trebuie excluse alte afecţiuni care conduc la o limfocitoză BAL, inclusiv infecţii precum tuberculoza şi infecţiile fungice, limfomul şi pneumonita de hipersensibilitate. ori la 50% până la 60% dintre pacienţii cu sarcoidoză pulmonară. Cu toate acestea, specificitatea criteriului raportului BAL CD4/CD8 s-a apropiat de 95% în unele106-108, dar nu în toate109 studii. Unii au susţinut că criteriul BAL CD4/CD8 este diagnosticul de sarcoidoză atunci când există constatări imagistice toracice concomitente compatibile cu sarcoidoza104; cu toate acestea, aceste criterii nu au fost testate oficial. Ca şi alte studii, BAL oferă dovezi de susţinere pentru diagnosticul de sarcoidoză. În plus, probele BAL pot fi testate împreună cu spălările bronşice pentru dovezi ale infecţiei fungice sau micobacteriene.110

Biopsie de ţesut extrapulmonar

Granuloamele pot fi detectate histologic în orice organ care este implicat cu sarcoidoză.92 Biopsia ţesutului neural şi a inimii sunt deosebit de problematice din cauza morbidităţii potenţiale asociate cu aceste proceduri. Deoarece pacienţii cu neurosarcoidoză vor avea sarcoidoză extraneurală aproape 90% din timp111, majoritatea pacienţilor au boală extraneurală de la care se poate obţine o probă de biopsie. Deşi biopsia endomiocardică este un test destul de specific pentru sarcoidoza cardiacă în cadrul clinic adecvat, sensibilitatea sa este foarte scăzută.112 Din acest motiv, biopsia endomiocardică este rareori efectuată pentru diagnosticul de sarcoidoză.

; Scanarea corpului pentru a identifica locul biopsiei; ; (de exemplu, galiu-67, PET);

: contra :

I „biopsie oarbă” a unui organ pe care n-am bănuit că este implicat (de exemplu, ■

; glandă lacrimală, conjunctivă, ;

mușchi)

CONTRA :

■ „Diagnostic indirect” (de exemplu, ochi ■

; examen compatibil cu sarcoidoza) ;

Figura 66-7 Abordarea diagnostică pentru selectarea unui loc de biopsie pentru confirmarea patologică a inflamației granulomatoase compatibile cu sarcoidoza. Această abordare subliniază (1) selectarea unui loc de biopsie relativ neinvaziv atunci când este posibil; (2) biopsia unui loc suspectat a fi implicat clinic, cu excepția cazului în care biopsia ar fi foarte invazivă; (3) luarea în considerare a abordărilor alternative atunci când nu este demonstrată nicio implicare evidentă a organelor sau singurele organe cu implicare potențială ar necesita biopsii foarte invazive.

Tabelul 66-2 Prezentări clinice care pot fi presupuse a fi sarcoidoză fără confirmare tisulară Date suplimentare furnizate nu sugerează un diagnostic alternativ

Lupus pernios

Sindromul Lofgren49

Adenopatie hilară bilaterală pe radiografie toracică

Leziuni cutanate de eritem nodos

Inflamaţie periarticulară sau artrită a gleznelor cu sau fără eritem nodos

Sindromul Heerfordt113 (parotită, uveită, paralizie facială şi febră)

uveita

Parotita

Febră (deseori)

Adenopatie hilară bilaterală pe radiografie toracică fără simptome

Semnul panda pozitiv (captarea glandei parotide şi lacrimale) şi semnul lambda (captarea ganglionului limfatic hilar bilateral şi paratraheal drept) la scanarea cu galiu-67116

Adaptat după Judson MA: Diagnosticul de sarcoidoză. Clin Chest Med 29:415-427, 2008.

Adesea, studiile imagistice sunt folosite ca teste surogat pentru diagnosticul neurosarcoidozei şi sarcoidozei cardiace. Astfel de studii trebuie interpretate cu prudenţă deoarece specificitatea lor depinde de dovezile clinice asociate pentru sarcoidoză, care aproape întotdeauna ar trebui să includă confirmarea biopsiei anterioare a inflamaţiei granulomatoase de cauză necunoscută într-un alt organ (vezi mai târziu). De asemenea, specificitatea studiilor imagistice pentru neurosarcoidoză şi sarcoidoză cardiacă este necunoscută.

Fenotipuri clinice care sugerează sarcoidoză

În unele cazuri, prezentarea clinică a sarcoidozei este atât de specifică încât diagnosticul poate fi pus fără efectuarea unei biopsii tisulare de confirmare. Aceste prezentări sunt enumerate în Tabelul 66-2.64 La pacienţii cu aceste prezentări, se poate lua în considerare efectuarea unei bronhoscopii pentru a exclude alte cauze posibile, inclusiv infecţia. La pacienţii la care bronhoscopia nu este diagnostică, prezenţa factorilor din Tabelul 66-2 poate ajuta la sporirea încrederii în diagnosticul de sarcoidoză. Lupus pernio (vezi Fig. 66-14A) este o leziune a pielii indurate, ridicată, care se găseşte în mod caracteristic pe urechi, obraji şi nas (vezi mai târziu); este considerată foarte specifică pentru sarcoidoză. Sindromul Lofgren a inclus iniţial numai pacienţi cu eritem nodos al picioarelor sau antebraţelor (Fig. 66-8). Cu toate acestea, inflamaţia periarticulară sau artrita gleznelor cu sau fără eritem nodos a fost adăugată la definiţia extinsă a sindromului Lofgren.49 Febra

uveoparotidă, cunoscută şi sub denumirea de sindrom Heerfordt, este neobişnuită, dar specifică pentru diagnosticul de sarcoidoză.113

Figura 66-9 Tomografia cu emisie de pozitroni (PET) care demonstrează atât captarea ganglionilor parenchimatos pulmonar, cât şi mediastinal. De asemenea, sunt demonstrate mai mulţi ganglioni limfatici extrapulmonari şi alte zone cu activitate crescută.

Alte abordări diagnostice

În unele ocazii, diagnosticul de sarcoidoză este suspectat din motive clinice, deşi nu poate fi găsit niciun organ specific pentru biopsie. Aceasta ar include pacienţii care prezintă o boală a ochiului, creierului sau inimii care este în concordanţă cu sarcoidoza, dar care nu oferă un loc sigur pentru biopsie. Nu există o abordare stabilită pentru această situaţie. Imagistica totală a corpului, cum ar fi tomografia cu emisie de pozitroni cu 18F-fluorodeoxiglucoză (PET)114,115 sau scanarea cu galiu-67116 a fost propusă în astfel de cazuri pentru a identifica un organ pentru biopsie (Fig. 66-9), deşi nu a fost întreprinsă o analiză riguroasă a acestei abordări. O altă abordare sugerată în această situaţie este de a biopsia organele care sunt afectate în mod obişnuit, chiar şi în absenţa simptomelor sau a altor constatări clinice care sugerează implicarea sarcoidoză a acelui organ. Biopsiile conjunctivale au fost efectuate în această situaţie, iar randamentul a variat de la 27% până la 55% la pacienţii fără simptome oculare.117-119 Microscopia confocală in vivo a conjunctivei poate detecta celulele gigantice multinucleate fără a fi nevoie de biopsie, o abordare neinvazivă care a fost susţinută pentru confirmarea pacienţilor cu granulopatie inflamatorie sarcinoasă120. demonstrează granuloame la 24% până la 78% dintre pacienţii cu sarcoidoză, chiar şi atunci când nu prezintă simptome atribuibile ficatului şi au rezultate normale ale testelor serice ale funcţiei hepatice.121,122 Cu toate acestea, granuloamele hepatice nu sunt specifice pentru sarcoidoză, astfel încât dovezile clinice ale sarcoidozei extrahepatice trebuie să fie prezente pentru ca diagnosticul să fie sigur ca muschi gastro-intestinal şi coleg. biopsia a evidenţiat granuloame la 22 de pacienţi consecutivi fără simptome musculare care prezentau adenopatie hilară bilaterală la radiografia toracică. Cu toate acestea, majoritatea acestor pacienţi aveau dovezi clinice puternice de sarcoidoză; în plus, această procedură este destul de invazivă.

Un alt test de luat în considerare atunci când sarcoidoza este suspectată din motive clinice, deşi nu este identificat niciun organ specific pentru biopsie, este testul Kveim-Siltzbach. Acest test este disponibil numai în centre selectate şi poate fi indicat atunci când studiile imagistice toracice sunt normale (de exemplu, în cazuri de uveită de origine necunoscută, hipercalciurie, boală granulomatoasă hepatică, suspiciune de neurosarcoidoză sau eritem nodos recidivant). nodul se dezvoltă la locul de inoculare în 4 până la 6 săptămâni, este biopsiat. O biopsie care demonstrează inflamaţia granulomatoasă necazeizantă este foarte

specifică pentru diagnosticul de sarcoidoză.126 Testul Kveim-Siltzbach are o rată fals-negativă de 20% până la 40%. Sensibilitatea şi specificitatea testului variază în funcţie de splina care este utilizată pentru prepararea reactivului Kveim-Siltzbach şi de durata bolii. Transmiterea agenţilor infecţioşi este posibilă dacă antigenul este slab pregătit sau controlat.1

CONSTATĂRI PATOLOGICE

Inflamaţia granulomatoasă este necesară pentru a stabili un diagnostic de sarcoidoză în majoritatea cazurilor; cu toate acestea, descoperirea granuloamelor nu este suficientă pentru diagnosticul de sarcoidoză (Fig. 66-10).1,64 Trebuie efectuată un examen histologic meticulos cu colorarea corespunzătoare a tuturor probelor de biopsie pentru a căuta cauzele cunoscute ale inflamaţiei granulomatoase, cum ar fi micobacteriile, ciupercile, paraziţii şi materialele străine (de exemplu, talc).

Deşi nu există caracteristici histologice specifice care să fie diagnostice pentru granuloamele sarcoide, există anumite caracteristici care sugerează acest diagnostic. Granulomul sarcoid constă de obicei dintr-o colecţie compactă (organizată) de fagocite mononucleare (macrofage şi celule epitelioide).127 De obicei nu există necroză în interiorul granulomului sarcoid; totuşi, uneori, există o cantitate mică până la moderată de necroză. De obicei, celulele gigantice fuzionează în granulomul sarcoid pentru a forma celule gigantice multinucleate. Aceste granuloame sunt de obicei înconjurate de limfocite la periferie. O varietate de incluziuni pot fi prezente în granulomul sarcoid, incluzând corpuri de asteroizi, corpi Schaumann, cristale birefringente şi corpi Hamazaki-Wesenberg; totuşi, aceste incluziuni nu sunt nici specifice, nici diagnostice pentru sarcoidoză (Fig. 66-11).127 În special, cristalele bire-fringente din granulomul sarcoid pot duce la un diagnostic greşit al granulomatozei de talc.72 Trebuie avut grijă să se asigure că caracteristicile morfologice şi dimensiunea cristalului sunt compatibile cu diagnosticul de talc granulomatoz injectat intravenos.

Sarcoidoza a fost definită ca o afecţiune granulomatoasă multisistem de cauză necunoscută.1 Faptul că boala este „multisistem" implică faptul că ar trebui să existe dovezi ale inflamaţiei granulomatoase în cel puţin două organe pentru ca diagnosticul de sarcoidoză să fie sigur. Cu toate acestea, biopsia unui al doilea organ nu este efectuată în mod obişnuit. De remarcat, există unele condiţii care par a fi distincte

Figura 66-10 Sarcoidoza. A, Leziunea patologică caracteristică a sarcoidozei pulmonare este granulomul necrozant (imunitar). B, Granulom în cadrul fibrozei sclerotice. C, Granuloame distribuite de-a lungul căilor limfatice în pleură, în septurile intralobulare şi de-a lungul fasciculelor bronhovasculare. Această imagine este diagnostică de sarcoidoză, dar berilioza ar trebui să fie întotdeauna inclusă ca posibilitate de diagnostic. D, Granuloamele perivasculare încorporate în scleroză sunt frecvent întâlnite. În ciuda acestui potenţial de creştere vasocentrică,

hipertensiunea pulmonară este o complicaţie neobişnuită a sarcoidozei. (Adaptat după Leslie KO, Wick MR: Practical pulmonary pathology: a diagnostic approach, ed 2, Philadelphia, 2011, Elsevier, Figurile 7-75 şi 7-78.)

Figura 66-11 Sarcoidoza. Celulele gigantice multinucleate sunt în mod caracteristic prezente, adesea însoţite de o varietate de incluziuni citoplasmatice distincte (dar nu specifice). A, corp de asteroizi. B, corp Schaumann. C, corpi Schaumann (concoidale). D, corp Schaumann în lumină polarizată. (Adaptat după Leslie KO, Wick MR: Practical pulmonary pathology: a diagnostic approach, ed 2, Philadelphia, 2011, Elsevier, Fig. 7-79.)

ALTE BOLI GRANULOMATOARE MULTIOPATE IDIOPATE

Există şi alte sindroame granulomatoase multiorganice care ar trebui luate în considerare în diagnosticul diferenţial al sarcoidozei. Acestea includ infecţii, cum ar fi tuberculoza.

Sindromul Blau constă în irită granulomatoasă, artrită şi erupţie cutanată.131,132 Boala este o tulburare genetică133 şi are un model autosomal dominant de moştenire cu penetranţă variabilă.131,132 Spre deosebire de sarcoidoză, majoritatea cazurilor sunt prezentate înainte de vârsta de 12 ani. Sindromul Blau este considerat o entitate separată de sarcoidoza copilăriei pe baza lipsei de implicare viscerală (de exemplu, pulmonară), a modului de moştenire şi a absenţei reactivităţii testului cutanat Kveim-Siltzbach.131,134 De asemenea, gena Blau nu a fost găsită la pacienţii cu sarcoidoză.135.

Sindromul leziunilor granulomatoase de semnificaţie necunoscută (GLUS) constă în inflamaţia granulomatoasă la nivelul ficatului, splinei, măduvei osoase şi ganglionilor limfatici, un curs benign şi o tendinţă de recidivă. Se crede că sindromul GLUS este diferit de sarcoidoză deoarece (1) nu se găsesc niveluri crescute de SACE, (2) nu se găseşte hipercalcemie, (3) rezultatele testului Kveim-Siltzbach sunt negative şi (4) imunotiparea limfocitelor T din granuloamele sindromului GLUS este diferită de cea din granuloamele de sarcoidoză.

Granulomatoza sarcoidă necrozantă este o vasculită granulomatoasă sistemică.138,139 Din cauza implicării vasculare, necroza este o caracteristică proeminentă, spre deosebire de majoritatea cazurilor de sarcoidoză. Deşi plămânul este frecvent implicat, afectarea extrapulmonară este de asemenea frecventă.140 Se dezbate dacă granulomatoza sarcoidă necrotizantă este o entitate clinică distinctă sau o formă de sarcoidoză sistemică.140-142.

EVALUAREA BOLII PULMONARE

Evaluarea bolii pulmonare la pacienţii cu sarcoidoză se bazează pe trei determinanţi majori: funcţia pulmonară, imagistica toracică şi simptome. Au fost dezvoltate mai multe instrumente în toate aceste trei domenii. Medicul pneumolog foloseşte testarea funcţiei

pulmonare şi imagistica toracică ca metodă de măsurare a implicării plămânilor. Cu toate acestea, preocupările majore ale pacienţilor sunt felul în care se simt şi modul în care boala pulmonară le afectează calitatea vieţii. Dispneea şi tusea sunt principalele motive pentru tratamentul sarcoidozei pulmonare.

FUNCŢIA PULMONARĂ

O proporţie semnificativă de pacienţi cu sarcoidoză vor avea rezultate de spirometrie şi volume pulmonare normale în momentul diagnosticului.13,93 De-a lungul timpului, unii dintre aceşti pacienţi vor dezvolta un model restrictiv, cu reducerea volumelor pulmonare.3,143 Cu toate acestea, o proporţie semnificativă de pacienţi cu sarcoidoză au boală pulmonară obstructivă.144 Capacitatea de difuzare a monoxidului de carbon (Dlco) este adesea o măsură mai precoce a bolii pulmonare interstiţiale5 şi mai sensibilă4. o reducere a capacităţii de efort.145,146 O Dlco redusă disproporţionat (comparativ cu volumele pulmonare) poate fi, de asemenea, un indicator al hipertensiunii pulmonare asociate sarcoidozei.147,148.

Testarea clinică de efort pulmonar poate fi utilă în evaluarea dispneei la pacienţii cu sarcoidoză.145 Pacienţii cu rezultate normale ale testelor funcţiei pulmonare pot avea încă anomalii la testele de efort.149 Totuşi, testarea la efort nu este bine standardizată şi relativ greoaie de efectuat. Testul distanţei de mers pe jos de 6 minute (6MWD) a fost utilizat pe scară largă pentru a evalua capacitatea de efort.150 În sarcoidoză, s-a descoperit că o reducere a 6MWD se corelează cu reducerea capacităţii vitale forţate (FVC), oboseală şi măsurile de calitate a vieţii. pe lângă funcţia cardiopulmonară influenţează testul 6MWD, inclusiv forţa musculară, bolile articulare şi simptomele neurologice.150,153.

Imagistica pulmonară

Radiografie toracică

Constatările radiografiei toracice de rutină au fost clasificate în mai multe etape, propuse iniţial de Scadding (vezi mai devreme).78 Stadiile radiografice toracice Scadding se corelează cu prognosticul. Cei cu stadiul 1 (vezi Fig. 66-3) au o şansă mai mare de 80% să rezolve adenopatia hilară la 2 până la 5 ani după prezentare, în timp ce cei cu stadiul 3 au mai puţin de 30% şanse de a se rezolva la o radiografie toracică normală. Modificările fibrotice (etapa 4) nu se rezolvă. Limitarea stadializării radiografice toracice este că nu caracterizează manifestările extrapulmonare ale sarcoidozei. În plus, există o variabilitate semnificativă în clasificarea stadiilor radiografice chiar şi în rândul radiologilor cu experienţă.154

O alternativă la monitorizarea radiografiei toracice prin stadializare Scadding este compararea în serie a radiografiilor toracice în timp. Aceasta este ceea ce se face de obicei în practica clinică. S-a demonstrat că modificarea radiografiei toracice are o reproductibilitate bună şi se corelează cu modificări ale funcţiei pulmonare.155,156 Într-un studiu, coeficientul kappa pentru citirea comparativă a fost mult mai bun decât pentru sistemul de scor Scadding.154.

O altă metodă de notare a radiografiei toracice dezvoltată de Muers şi colegii de muncă157 este similară cu un sistem de notare utilizat pentru pneumoconioză. S-a demonstrat că porţiunea din acest scor care a evaluat reticularea a fost capabilă să detecteze modificări după terapia cu corticosteroizi158 şi după tratamentul cu infliximab.159 Sistemul de notare a fost reproductibil cu un coeficient kappa bun.154 Totuşi, scorul este obositor şi nu pare practic pentru practica clinică de rutină.

Scanarea tomografiei computerizate toracice

După cum sa menţionat mai devreme, tomografia computerizată toracică (CT), inclusiv HRCT, s-a dovedit utilă în diagnosticul sarcoidozei (vezi Figurile 66-3 până la 66-6).160 Un sistem de scor pentru CT

Figura 66-12 Aspergilom în sarcoid. CT de înaltă rezoluţie care demonstrează fibroza lobului superior cu prezenţa unui aspergilom în lobul superior drept (săgeată).

au fost descrise scanări în sarcoidoză79 şi au fost sugerate pentru a evalua severitatea bolii.161 Cu toate acestea, nu este clar ce caracteristici ale scanării CT sunt importante pentru managementul bolii. Unele caracteristici ale scanării HRCT se corelează cu afectarea fiziologică în sarcoidoză; de exemplu, fagure este asociat cu o Dlco redusă şi o diferenţă crescută de Po2 alveolo-arterial,162,163 şi îngroşarea peribronşică poate duce la obstrucţia căilor respiratorii şi captarea aerului.164,165 HRCT este, de asemenea, utilă în definirea extinderii bronşiectaziei şi a prezenţei complicaţiilor, cum ar fi fig.121666.

Scanarea cu radionuclizi

Scanarea cu radionuclizi a fost folosită ca ajutor în diagnosticarea sarcoidozei şi evaluarea implicării organelor.115 Studiile timpurii s-au concentrat pe scanarea cu galiu ca metodă de identificare a inflamaţiei.167,168 Prezenţa bolii extrapulmonare a fost adesea utilă în identificarea zonelor potenţiale de biopsie. În plus, captarea în glandele parotide şi lacrimale („semnul panda") şi/sau zonele hilare paratraheale şi bilaterale drepte („semnul lambda") au susţinut foarte mult diagnosticul de sarcoidoză.116 Scanarea cu octreotidă a fost, de asemenea, utilizată ca marker al inflamaţiei pulmonare în sarcoidoză.169.

Detectarea absorbţiei de glucoză radioactivă prin scanare PET a fost aplicată pe scară largă în afecţiunile maligne, inclusiv cancerul pulmonar şi limfomul. Activitatea de scanare PET poate fi, de asemenea, destul de îmbunătăţită în sarcoidoză, demonstrând activitate difuză în plămâni, ganglionii limfatici mediastinali şi alte părţi ale corpului (vezi Fig. 66-9).114,115 Scanarea PET s-a dovedit utilă în identificarea zonelor potenţiale pentru biopsie la cei suspectaţi de sarcoidoză. poate sugera că boala va recidivă atunci când terapia este retrasă.170,171 Pacienţii cu absorbţie crescută a PET în parenchimul pulmonar s-a dovedit a avea boală activă în virtutea modificărilor funcţiei lor pulmonare. cei fără activitate

parenchimală PET crescută nu au avut nicio modificare în FVC şi Dlco fără terapie, indicând o boală inactivă.172 Într-un studiu care a comparat PET cu scanările cu galiu, scanarea PET s-a dovedit a fi mai sensibilă şi mai reproductibilă.173 Deoarece scanarea PET este disponibilă mai pe scară largă şi poate fi efectuată într-o zi, mai degrabă decât în cele 2 zile necesare pentru scanarea cu galiu, cu condiţia ca scanarea PET să nu fie preferate problemele cu scanarea cu galiu. rambursare. Imagistica inimii pentru detectarea sarcoidozei cardiace poate fi efectuată fie prin scanare PET, fie prin scanare prin rezonanţă magnetică (RMN)174; RMN-ul cardiac pare a fi mai sensibil şi mai specific.175 Cu toate acestea, RMN-ul cardiac necesită o expertiză specială pentru a interpreta şi este de obicei contraindicat odată ce a fost plasat un defibrilator sau un stimulator cardiac.

CALITATEA VIEI LEGATE DE SĂNĂTATE

Sarcoidoza a fost asociată cu afectarea calităţii vieţii legate de sănătate (HRQOL)176-178, iar tratamentul sarcoidozei a fost asociat cu modificări ale HRQOL.178 Cu toate acestea, rezultatele studiilor au fost discordante. Corticosteroizii au demonstrat o îmbunătăţire179, nicio modificare180 sau s-au înrăutăţit177 în forma scurtă 36, un instrument general al calităţii vieţii. Chestionarul respirator Saint George, care a fost dezvoltat iniţial ca o măsură a HRQOL în boala pulmonară obstructivă cronică,181 a fost, de asemenea, utilizat pentru mai multe boli pulmonare interstiţiale, inclusiv fibroza pulmonară idiopatică şi sarcoidoza. terapie.184,185 În plus, au fost dezvoltate două instrumente de calitate a vieţii specifice sarcoidozei: Chestionarul de sănătate pentru sarcoidoză186 şi Chestionarul King's Sarcoidoza.176

Oboseala este o plângere frecventă la pacienţii cu sarcoidoză.187,188 A fost raportată de mai mult de jumătate dintre pacienţii cu sarcoidoză atât în Europa, cât şi în Statele Unite.189 Deşi oboseala este raportată de pacienţii cu sarcoidoză atât pulmonară, cât şi extrapulmonară, este mai frecventă la cei din urmă.190 Oboseala poate persista mult timp după ce alte dovezi ale bolii nu au regresat. boala187.190.191; totuşi, Scala de evaluare a oboselii este un chestionar de oboseală specific sarcoidozei.192 Chestionarul pare să aibă o corelaţie bună cu chestionarele de oboseală generală în unele191,193 dar nu în toate194 studii. S-a constatat că Scala de evaluare a oboselii se îmbunătăţeşte la pacienţii cu sarcoidoză trataţi cu infliximab.195

Depresia este o problemă frecventă subdiagnosticată la pacienţii cu sarcoidoză.196,197 Prevalenţa depresiei a variat între 25% şi 60% dintre subiecţi şi poate contribui la o calitate mai slabă a vieţii.196,198 În consecinţă, o trimitere pentru o evaluare şi consiliere psihiatrică sau psihologică ar trebui luată în considerare pentru mulţi pacienţi cu sarcoidoză.

Hipertensiunea pulmonară asociată cu sarcoidoză (SAPH) se poate dezvolta dintr-o varietate de mecanisme, inclusiv disfuncţia diastolică a ventriculului stâng, vasculita arterială pulmonară, boala veno-ocluzivă pulmonară, fibroza pulmonară şi hipoxia. simptome, cel

Tabelul 66-3 Implicarea organelor în sarcoidoză

Implicarea organelor la mai mult de 2700 de pacienţi consultaţi la două clinici mari. Criteriile standardizate de diagnostic au fost aceleaşi în fiecare clinică şi a fost înregistrată doar implicarea certă sau probabilă.

Date Charleston de la Judson MA, Boan AD, Lackland DT: Cursul clinic al sarcoidozei: prezentare, diagnostic şi tratament într-o cohortă mare de alb şi negru din Statele Unite. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 29:119-127, 2012. Datele Cincinnati sunt nepublicate.

prevalenţa hipertensiunii pulmonare a fost raportată a fi de 50% sau mai mare.148,202-204 Hipertensiunea pulmonară precapilară este cea mai frecventă cauză a SAPH, dar disfuncţia diastolică ventriculară stângă este prezentă într-o proporţie semnificativă de cazuri.201,204 Supravieţuirea pacienţilor cu SAPH precapilar este semnificativ mai proastă decât pentru cei cu disfuncţie diastolică24.

SARCOIDOZA EXTRAPULMONARĂ

Sarcoidoza este o boală multiorganică. Afectarea pulmonară a fost raportată în peste 90% din cazuri în majoritatea seriilor mari.13,93,205 Cu toate acestea, alte câteva organe sunt frecvent afectate de boală. Tabelul 66-3 enumeră implicarea organelor detectată de două clinici mari din Statele Unite, cu un total de peste 2700 de pacienţi.205 Ambele grupuri au folosit aceleaşi criterii standardizate pentru implicarea organelor şi au enumerat numai acele organe cu boală certă sau probabilă.206 Pacienţii pot avea implicarea organelor nedetectată. De exemplu, biopsiile hepatice efectuate la pacienţii fără boală hepatică simptomatică pot demonstra în continuare inflamaţie granulomatoasă în până la jumătate din cazuri.121,207.

OCHI

Ochii sunt implicaţi la aproximativ o treime din pacienţi din Statele Unite şi Europa. Boala oculară este mai frecventă la afro-americani şi la femei.13,205 În Japonia până la 80% dintre pacienţii cu sarcoidoză au o boală oculară.208 Tabelul 66-4 enumeră unele dintre cele mai frecvente manifestări oculare ale sarcoidozei.209 Se recomandă ca toţi pacienţii cu sarcoidoză să fie supuşi unui examen ocular de către un specialist în momentul evaluării iniţiale a sarcoidozei şi cea mai frecventă manifestare a sarcoidozei este cea mai frecventă. timpurile pot fi silenţioase clinic. Uveita anterioară se prezintă de obicei acut, cu durere, fotofobie, lacrimare şi roşeaţă, dar poate avea o evoluţie mai cronică. Uveita posterioară este de obicei treptată şi este mai probabil să afecteze vederea. Nodulii conjunctivali sunt o altă prezentare comună, deşi de obicei asimptomatică. De fapt, diagnosticul de sarcoidoză poate fi uneori pus cu biopsie conjunctivală, chiar şi la pacienţii fără simptome oculare. Pacienţii cu oculare

Tabelul 66-4 Tipuri de implicare a ochilor în sarcoidoză

Uveită: anterioară, intermediară, posterioară

Neuropatie optică

Boala anexală şi orbitală

Glandele lacrimale: mărire de volum, sindrom sicca, dacriocistită

Masa orbitală

Implicarea sclerală

Glaucom

Cataracta

Adaptat după Baughman RP, Lower EE, Kaufman AH: Sarcoidoza oculară. Semin Respir Crit Care Med 31:452-462, 2010.

Figura 66-13 Sarcoidoza cutanată. Braţul pacientului cu sarcoidoză cutanată cronică care demonstrează leziuni maculopapulare.

sarcoidoza poate dezvolta complicaţii din afectarea ochilor, cum ar fi sindromul sicca, glaucomul şi cataracta. Cataracta şi glaucomul pot fi, de asemenea, o complicaţie a tratamentului cu corticosteroizi fie local, fie sistemic. Deşi mai puţin frecventă, mărirea glandei lacrimale este o constatare caracteristică. Vigilenţa pentru implicarea oculară este extrem de importantă, deoarece aproximativ 10% dintre pacienţii cu uveită asociată sarcoidelor dezvoltă orbire la cel puţin un ochi.

PIELE

Afectarea cutanată este întâlnită şi la aproximativ o treime dintre pacienţii cu sarcoidoză.210 Manifestările cutanate includ leziuni maculopapulare, papule, hiperpigmentare şi hipopigmentare (Fig. 66-13).211 Lupusul pernio este o leziune facială indurata care este specifică pentru sarcoidoză (Fig. 612-14 este mai frecventă la pacienţii de origine africană). Este de obicei cronic213 şi poate fi rezistent la terapia obişnuită.214 Eritemul nodos, aşa cum s-a menţionat mai devreme, este adesea, dar nu întotdeauna, asociat cu un prognostic bun.49 În special, pacienţii de descendenţă africană cu eritem nodos vor avea adesea o boală cronică.215 Alte afectări cutanate pot apărea ca pete, plăci, zone violaceotice, zone localizate, afecţiuni violaceotice. noduli subcutanaţi, ulcere şi pustule.

SISTEMUL NERVOS

Neurosarcoidoza se dezvoltă la mai puțin de 10% dintre pacienți. Boala neurologică poate implica măduva spinării sau doar nervii cranieni.216-218 Cea mai sensibilă metodă de detectare

boala este RMN cu gadoliniu, deoarece leziunile neurologice se vor intensifica adesea.218,219 Analiza lichidului cefalorahidian poate fi utilă, deoarece poate demonstra o limfocitoză și un nivel crescut de proteine.219 Un nivel crescut de ECA în lichidul cefalorahidian a fost raportat a fi specific pentru neurosarcoidoză, dar a fost raportată o sensibilitate de până la 50%, mai ales la cei care suferă de neurosarcoidoză.220 neurosarcoidoza,221 trebuie luată în considerare scleroza multiplă.222 Pacienții cu sarcoidoză pot dezvolta nevrită optică, cu sau fără uveită.223 Este important să distingem acești pacienți de scleroza multiplă, deoarece pacienții cu neurosarcoidoză se vor ameliora adesea cu tratament, inclusiv cu tratamente cu factor de necroză tumorală (TNF), cum ar fi infliximа222223.

INIMA

Sarcoidoza poate determina in mod direct o cardiomiopatie infiltrativa cu doua manifestari majore: aritmii si fractie de ejectie redusa. Detectarea sarcoidozei cardiace poate fi dificilă.225 Prezența simptomelor cardiace, inclusiv palpitații și sincope, este un screening sensibil, dar nu specific pentru sarcoidoză. Ecocardiografia și monitorizarea cardiacă de 24 până la 48 de ore sunt teste suplimentare utile pentru screening.174 Tabelul 66-5 rezumă prevalența, sensibilitatea și specificitatea pentru sarcoidoza cardiacă a testelor de screening singure sau în combinație.174 În prezent, imagistica cu RMN și/sau scanare PET este considerată a fi cea mai specifică, în special pentru diagnosticul de sarcoidoză cardiacă25. aritmiile, rămân o cauză potențială de deces în sarcoidoza cardiacă.226 Cu toate acestea, defibrilatoarele implantabile au redus semnificativ mortalitatea cauzată de această manifestare.227,228 Prin urmare, pacienții cu potențială sarcoidoză cardiacă ar trebui să fie examinați pentru ven-

Tabelul 66-5 Screening pentru sarcoidoza cardiacă: Valoarea diagnostică și prognostică a testării în ambulatoriu

Anomalii activate

Un studiu pe 62 de pacienți consecutivi cu sarcoidoză evaluați pentru sarcoidoză cardiacă cu simptome (palpitații, presincopă sau sincopă) și o serie de teste. Pe baza studiilor de scanare RMN cardiacă și PET, 24 de pacienți au fost diagnosticați cu sarcoid cardiac; sunt prezentate sensibilitatea și specificitatea diferitelor variabile de screening individual sau în combinație.

ECG, electrocardiogramă; RMN, imagistica prin rezonanță magnetică.

Adaptat de la Mehta D, Lubitz SA, Frankel Z și colab: Implicarea cardiacă la pacienții cu sarcoidoză: valoarea diagnostică și prognostică a testării ambulatorie. Cufăr 133:1426-1435, 2008.

aritmii triculare şi evaluate de un specialist pentru necesitatea implantării defibrilatorului.228a

URECHI, NAS ŞI GÂT

Glandele salivare pot fi implicate în sarcoidoză, ducând la xerostomie severă, otită medie, simptome vestibulare sau pierderea auzului. Implicarea sinusurilor nazale şi paranazale prezintă simptome nespecifice, inclusiv congestie nazală, picurare postnazală şi presiune sinusală, dureri de cap şi infecţii. Lupus pernio, deformări nazale, cum ar fi deformarea nasului şei, şi anomalii ale mucoasei nazale, cum ar fi friabilitatea cu cruste, sângerări şi noduli submucoşi pot însoţi aceste simptome. Rareori, nodulii submucoşi se pot eroda prin palatul dur sau moale, rezultând ulceraţii bucale sau tracturi fistuloase. Alte complicaţii rare ale bolii nazale şi sinusurilor includ epifora (lacrimarea cronică din cauza obstrucţiei ieşirii tractului lacrimal intranazal), anosmia (pierderea simţului olfactiv din cauza implicării directe a epiteliului olfactiv sau obstrucţia despicăturii olfactive) şi leziuni în masă cu invazie intraorbitală sau intracraniană. Diagnosticul definitiv se bazează pe dovezile biopsiei ale inflamaţiei granulomatoase şi excluderea altor infecţii şi cauze inflamatorii (de exemplu, infecţie fungică sau micobacteriană, rinosclerom sau vasculită). Există o serie de strategii de management pentru sarcoidoza sinonazală, în funcţie de severitatea şi localizarea bolii.

GLANDA PAROTIDĂ

Mărirea parotidiană este o caracteristică clasică, dar rară a bolii. Sindromul Heerfordt sau febra uveoparotidiană se caracterizează prin mărirea parotidiană cu febră, paralizie facială şi uveită anterioară.

FICAT ŞI SPLINĂ

Afectarea ficatului este frecventă în sarcoidoză.229 Modelul obişnuit observat în rezultatele chimiei serice este un nivel crescut al fosfatazei alcaline şi, uneori, niveluri crescute ale transaminazelor.121,207 Imagistica hepatică cu tomografie computerizată cu contrast poate sprijini diagnosticul. Biopsia hepatică va detecta, de obicei, boala granulomatoasă, chiar şi la pacienţii fără simptome sau anomalii ale chimiei sângelui.121,207,230. Afectarea splenică este, de asemenea, rareori simptomatică, dar este frecventă, aşa cum au determinat studiile biopsiilor prin aspiraţie cu ac fin. Rareori, splenomegalia poate fi masivă şi poate provoca trombocitopenie sau alte citopenii.

ARTICULAŢIILE

Artralgiile sunt frecvente la pacientii cu sindrom Lofgren; alte forme de sarcoidoză demonstrează mai rar implicare articulară. Artralgiile sunt observate de 25% până la 39% dintre pacienţi, dar artrita deformatoare este rară. Între 3% şi 13% dintre pacienţi prezintă afectare osoasă, deşi utilizarea în creştere a RMN poate creşte estimările viitoare ale

frecvenţei sarcoidozei osoase. În mod clasic, dacă oasele sunt implicate, radiografiile simple sau RMN vor demonstra chisturi osoase în falange, deşi practic orice os poate fi afectat.

Afectarea musculară simptomatică, caracterizată prin noduli, miozită acută sau miopatie cronică, este rară; cu toate acestea, în sarcoidoza sistemică fără manifestări clinice de boală musculară, 20% până la 75% din cazuri au granuloame la biopsia musculară.

GANCIOLI LIMFICI PERIFERICI

Limfadenopatia hilară şi mediastinală este frecventă (până la 90% dintre pacienţi). Cu toate acestea, limfadenopatia periferică nu este la fel de frecventă (5% până la 30%). Nodulii sunt de obicei nesensibili, mobili şi localizaţi în regiunile cervicale, axilare, epitrohleare şi inghinale.

GLANDELE ENDOCRINE

Hipercalcemia sau hipercalciuria au fost raportate la până la 30% dintre pacienţii cu sarcoidoză.231,232 Mecanismul cel mai frecvent este de la niveluri excesive de 1,25-dihidroxivitamina D din cauza activităţii autonome 1-a-hidroxilazei.233,234 Nivelurile de 1,25-dihidroxivitamina D pot fi crescute în ciuda nivelului scăzut de 25-hidroxivitamina D. D.231 Există şi alte cauze de hipercalcemie în sarcoidoză, inclusiv hiperparatiroidismul.231 Hipercalcemia la pacienţii cu sarcoidoză poate fi asociată cu insuficienţă renală, care se poate inversa cu tratamentul hipercalcemiei.235.

SÂNGE

Anomalii hematologice sunt observate la până la 40% dintre pacienţi (de exemplu, anemie, leucopenie, limfopenie sau o combinaţie a acestora). Implicarea măduvei osoase sau mărirea splinei cu distrugere trombocitară pot cauza rareori trombocitopenie.

TRATAMENTUL SARCOIDOZEI

Majoritatea pacienţilor cu sarcoidoză prezintă dovezi de remisie a bolii în decurs de 3 ani de la diagnosticare, cu puţine sau deloc consecinţe pe termen lung. Cu toate acestea, până la o treime dintre pacienţi au boală persistentă, care provoacă afectare semnificativă a organelor. Puţini pacienţi mor din cauza sarcoidozei (<5%), decesul fiind de obicei rezultatul unei afectări cardiace sau neurologice sau al insuficienţei respiratorii din cauza fibrozei pulmonare.

Tratamentul sarcoidozei necesită luarea în considerare a inflamaţiei asociate sarcoidozei, a complicaţiilor bolii şi a complicaţiilor terapiei. Tabelul 66-6 enumeră aceste aspecte ale bolii şi potenţialele tratamente, atunci când au fost raportate, cu nivelul de dovezi care să susţină utilizarea lor în sarcoidoză.236,237.

MEDICAMENTE ANTIINFLAMATOARE

Deoarece pacienţii cu sarcoidoză sunt frecvent asimptomatici şi mulţi vor avea o rezoluţie spontană a sarcoidozei în decurs de 6 luni de la diagnostic,158 nu toţi pacienţii necesită terapie iniţială.158,238,239 Decizia obişnuită de a trata pacienţii se bazează pe simptome şi, în ceea ce priveşte sarcoidoza pulmonară, atunci când există o scădere concomitentă a funcţiei pulmonare.238.

Corticosteroizii rămân cel mai utilizat, bine documentat şi cel mai eficient tratament pentru sarcoidoză.5,240,241 Doza iniţială raportată de corticosteroizi variază foarte mult. McKinzie şi colegii săi au descoperit că, la unii pacienţi, a existat o îmbunătăţire semnificativă a FVC în mai puţin de o lună, cu o doză medie zilnică de prednison de 20 mg.242 Odată ce pacientul a avut o îmbunătăţire, doza de medicament este de obicei redusă pentru a minimiza toxicitatea, dar pentru a menţine beneficiul inducerii iniţiale a răspunsului. În unele cazuri, pacienţii pot recidivă atunci când tratamentul este redus, necesitând o creştere a dozei.243 Pacienţi

*NOTĂ: Schema de notare clasifică recomandările ca fiind puternice (gradul 1) sau slabe (gradul 2), în funcţie de echilibrul dintre beneficii, riscuri, sarcini şi, eventual, costuri, şi gradul de încredere în estimările beneficiilor, riscurilor şi sarcinilor. Sistemul clasifică calitatea dovezilor ca înaltă (gradul A), moderată (gradul B) sau scăzută (gradul C) în funcţie de factori care includ designul studiului, consistenţa rezultatelor şi caracterul direct al dovezilor.237

poate, de asemenea, recidiva după retragerea medicamentului, astfel încât se recomandă de obicei o retragere lentă pe parcursul lunilor.244 Chiar şi acei pacienţi trataţi cu glucocorticoizi timp de 2 sau mai mulţi ani au cel puţin 50% şanse de recidivă atunci când medicamentul este retras.245,246.

Pacienţii care nu răspund la echivalentul prednison 40 mg pe zi sunt consideraţi refractari la tratamentul standard şi pot fi luaţi în considerare pentru terapie alternativă. Cu toate acestea, astfel de pacienţi sunt relativ rari.

Pentru pacienţii care au început tratamentul, un procent semnificativ va necesita tratament pe termen lung peste 2 ani.158,238,239,244,247 Agenţii care economisesc corticosteroizi şi agenţi alternativi sunt adesea luaţi în considerare la aceşti pacienţi, deoarece toxicităţile cumulative semnificative ale corticosteroizilor sunt frecvente. Pentru mulţi dintre agenţii imunosupresori nesteroidieni, există recomandări bazate pe dovezi pentru monitorizarea pacienţilor în timp ce sunt trataţi pentru boală pulmonară.248

Agenţii antimalarice, clorochina şi hidroxiclorochina, au fost raportaţi a fi eficienţi în tratarea anumitor aspecte ale bolii extrapulmonare,249,250, cum ar fi boala cutanată şi sinonazală.249,251 Ei s-au dovedit, de asemenea, utili în tratarea hipercalcemiei252 şi pot fi mai eficienţi în tratarea sarcoidozei decât alţi agenţi antiinflamatorii majori asociati cu oboseala18. întâlnit cu agenţi antimalarici a fost oculară. Hidroxiclorochina pare să aibă o rată mai mică de toxicitate oculară. Cu toate acestea, screening-ul de rutină este încă

recomandat.253-255 Pentru majoritatea pacienţilor, 400 mg pe zi de hidroxiclorochină pare a fi sigur. În cele mai recente recomandări, doza trebuie modificată doar pentru cei de statură mică.255

Metotrexatul este un agent citotoxic care economiseşte steroizi utilizat în mod obişnuit pentru sarcoidoză.240,256 S-a dovedit că metotrexatul este eficient în bolile remitente şi persistente. De asemenea, sa dovedit a fi eficient în bolile oculare,209,257 cutanate,258-260 sinusale,261,262 şi neurologice.263,264 O toxicitate potenţială majoră a metotrexatului şi a altor medicamente citotoxice este supresia măduvei osoase. Efectul este dependent de doză. Există recomandări bazate pe dovezi şi opinii ale experţilor pentru monitorizarea pacienţilor în timpul tratamentului cu metotrexat.248,265.

Azatioprina este un alt agent citotoxic utilizat frecvent în sarcoidoza cronică. Date limitate sugerează că este la fel de eficient ca metotrexatul, dar are ca rezultat o toxicitate mai mare.266 S-a demonstrat că este eficient în bolile pulmonare267 şi extrapulmonare.261,268,269 Un raport recent de morbiditate şi mortalitate crescută pentru pacienţii cu fibroză pulmonară idiopatică care primesc azatioprină sugerează că doza completă a medicamentului trebuie utilizată cu prudenţă la pacienţii cu fibroză27.

Leflunomida este un antimetabolit asemănător cu acţiunea metotrexatului, dezvoltat iniţial pentru tratarea artritei reumatoide.271 S-a raportat că este eficient în tratarea sarcoidozei fie singur, fie în combinaţie cu metotrexat.272,273 În comparaţie cu metotrexatul, leflunomida are o rată de toxicitate mai mică, deşi testul funcţiei gastrointestinale are o rată de toxicitate similară. anomalii.271 Leflunomida poate produce toxicitate pulmonară, dar cu o rată mai mică decât cu metotrexat.274,275 Leflunomida poate provoca şi o neuropatie periferică, care se rezolvă de obicei odată cu întreruperea medicamentului.276,277.

Analogii micofenolaţilor au fost folosiţi din ce în ce mai mult pentru a trata bolile inflamatorii pulmonare.278,279 S-a raportat că sunt la fel de eficienţi ca un agent care economiseşte steroizi pentru cei cu boală persistentă, în special neurosarcoidoză.280,281 În timp ce tratamentul cu micofenolat are mai puţină toxicitate medulară şi hepatotoxicitate, este încă asociat cu complicaţii gastrointestinale şi infecţioase28.

Infliximab este un anticorp monoclonal himeric îndreptat împotriva TNF. A fost raportat pentru prima dată a fi eficient în tratarea sarcoidozei refractare în 2001.283.284 Medicamentul a fost utilizat pe scară largă pentru diferite forme de boală refractară, inclusiv boli pulmonare, de piele, oculare şi neurologice.285-289 Două studii dublu-orb controlate cu placebo au arătat un beneficiu al infliximab-ului1, atunci când este utilizat în plus faţă de terapia de întreţinere81. eficient pentru unii pacienţi cu boală extrapulmonară.290 Într-un studiu retrospectiv amplu al pacienţilor cu lupus pernio, infliximab a fost superior tuturor celorlalte opţiuni de tratament.214 De asemenea, sa dovedit a fi util în tratarea neurosarcoidozei refractare.281,291 Infliximab nu este un remediu pentru sarcoidoză. Efectele adverse ale medicamentului pot fi considerabile şi a fost raportată o rată mare de recidivă atunci când medicamentul este retras în decurs de un an de tratament.292

Toxicitatea infliximabului include o reacţie alergică la anticorpul himeric, care se poate manifesta ca o reacţie acută, incluzând anafilaxie, vasculită sau o reacţie subacută, asemănătoare lupusului.293 În plus, alături de ceilalţi anticorpi anti-TNF, infliximab a fost, de asemenea, asociat cu un risc ridicat de reactivare a receptorului tuberculos, cu riscul mai mic de reactivare a TNF294. antagonist etanercept.294,295 Aderarea la liniile directoare pentru screening şi tratarea tuberculozei latente poate reduce semnificativ acest risc de reactivare.296 Testarea tuberculozei latente cu teste cutanate poate să nu fie adecvată în sarcoidoză, deoarece anergia este o problemă frecventă.297 Un test de eliberare a interferonului pare a fi mai fiabil pentru screeningul laergic sau imun pentru tuberculoză. pacienţi.298 Tratamentele anti-TNF pot fi contraindicate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă avansată din cauza unei rate aparente crescute a mortalităţii la astfel de pacienţi trataţi cu infliximab.299 Cu toate acestea, infliximab a fost utilizat cu succes în tratarea cardiomiopatiei datorate sarcoidozei.56,300,301 În cele din urmă, poate exista un risc crescut de utilizare a agenţilor anti-TNF pentru malignitate. În poliartrita reumatoidă, o metaanaliză a constatat o creştere numai a cancerelor de piele non-melanom.302 Cu toate acestea, un alt studiu a sugerat un risc potenţial crescut de limfom, deşi riscul relativ nu a fost semnificativ diferit de cel pentru control.303 Astfel, riscul de dezvoltare a cancerului la pacienţii cu sarcoidoză trataţi cu terapie anti-TNF este necunoscut şi ar trebui să rămâi prudent în cazul utilizării acestui medicament.

Adalimumab, un anticorp anti-TNF total umanizat, a fost raportat a fi eficient în tratarea unor cazuri de sarcoidoză.289,304-306 În comparaţie cu infliximab, pare să aibă o rată de răspuns mai scăzută şi durează mai mult pentru a demonstra eficacitatea.288 Acest lucru se poate datora dozelor relativ mai mici de medicament utilizate iniţial. Când este utilizat la o doză mai mare de inducţie şi întreţinere, de exemplu, adalimumab s-a dovedit a fi mai eficient în tratarea bolii Crohn.307 Această doză mai mare de anticorp anti-TNF poate fi necesară pentru a obţine răspunsul clinic în sarcoidoză, dar rămâne neclar cât de des trebuie utilizate aceste doze crescute. anticorp monoclonal anti-TNF.

Etanercept este un antagonist al receptorului TNF şi s-a raportat că este eficient în unele cazuri de sarcoidoză refractară.309 Cu toate acestea, medicamentul nu s-a dovedit a fi eficient într-un studiu deschis al sarcoidozei pulmonare310 sau într-un studiu controlat randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo al sarcoidozei oculare.311.

Interesant este că pacienţii trataţi cu terapie anti-TNF pot dezvolta o boală granulomatoasă care nu se poate distinge de sarcoidoză.312,313 Mecanismul acestei reacţii este necunoscut, dar mecanismele posibile includ producerea de rebound TNF sau alterarea funcţiei celulelor Treg.314 După cum sa menţionat mai devreme, anomaliile celulelor Treg au fost descrise mai multe antiinflamatorii noi. terapii fiind evaluate în sarcoidoză.5

MANAGEMENTUL BOLII EXTRAPULMONARE

În general, tratamentul bolilor extrapulmonare este similar cu tratamentul bolilor pulmonare. Cu toate acestea, există câteva consideraţii speciale. Pentru bolile oculare, terapia locală cu steroizi topici, injecţii perioculare cu steroizi şi implanturi de steroizi poate

fi suficientă pentru a controla boala.209 Cu toate acestea, utilizarea corticosteroizilor poate provoca formarea de cataracte sau glaucom. Prin urmare, utilizarea unui agent citotoxic, cum ar fi metotrexatul, este considerată de dorit la începutul tratamentului sarcoidozei oculare cronice.257,289 Pentru sarcoidoza cutanată, pacienţii pot răspunde adesea la hidroxiclorochină sau la terapia cu steroizi locale.251,315 Cu toate acestea, lupus pernio răspunde semnificativ mai des la corticoidoza1 sau citotoxicoterapie. Boala neurologică necesită adesea un tratament mai intens, fie cu doze mai mari de corticosteroizi şi/sau tratamente citotoxice.263 Tratamentul anti-TNF poate fi deosebit de util în tratamentul neurosarcoidozei refractare.281,317.

TERAPIA ANTIFIBROTICĂ

Pacienţii cu fibroză pulmonară semnificativă din sarcoidoză au o mortalitate crescută.163 Până în prezent, există o înţelegere limitată a mecanismelor patofiziologice care stau la baza fibrozei, o lipsă de terapii potenţiale pentru fibroza pulmonară în general şi nicio terapie specifică raportată a fi eficientă pentru componenta fibrotică a sarcoidozei.318.

ÎNGRIJIRI DE SPRIJIN

Îngrijirea de susţinere este un pilon al terapiei, în special pentru pacienţii cu dispnee severă, hipoxemie şi hipertensiune pulmonară (vezi mai târziu).319 Terapia de susţinere, aşa cum este obişnuită în alte boli pulmonare fibrotice, include facilitarea clearance-ului mucociliar şi tratamentul infecţiilor asociate cu bronşiectazie, oxigen suplimentar şi reabilitare pulmonară atunci când este cazul.

MANAGEMENTUL COMPLICAŢILOR

A SARCOIDOZEI

Hipertensiune pulmonară

Pentru hipertensiunea pulmonară asociată cu sarcoidoză precapilară (SAPH), au fost studiaţi mai mulţi agenţi de hipertensiune pulmonară. Tabelul 66-7 enumeră unele dintre studiile concepute special pentru a determina eficacitatea tratamentului. Acestea includ prostanoizii, inclusiv prostaciclina intravenoasă321,322 şi iloprost inhalat.184 Utilizarea pe termen lung a epoprostenolului intravenos a fost asociată cu o îmbunătăţire clinică prelungită în unele cazuri.321 Antagoniştii receptorilor de endotelină au fost, de asemenea, raportaţi a fi siguri în tratarea SAPH. îmbunătăţirea semnificativă a hemodinamicii pulmonare pentru pacienţii cu SAPH trataţi cu bosentan, dar nu pentru cei trataţi cu placebo.325 S-a demonstrat, de asemenea, că sildenafilul îmbunătăţeşte hemodinamica la pacienţii cu SAPH.326

Pentru mai multe dintre studiile citate în Tabelul 66-7, răspunsul la tratamentul pentru SAPH a fost în hemodinamica pulmonară şi/sau calitatea vieţii.184,185,326 În parte, aceasta a fost din cauza

studiile au examinat pacienţii doar după o perioadă relativ scurtă, de obicei 4 luni. Într-un studiu care a evaluat pacienţii cu SAPH după o terapie mai prelungită, nu a existat doar o îmbunătăţire a hemodinamicii, ci şi o îmbunătăţire a 6MWD.323 Cu toate acestea, acea îmbunătăţire a 6MWD a fost observată numai la cei cu boală restrictivă uşoară până la moderată şi a fost neobişnuită la acei pacienţi cu o FVC mai mică de 50% din valoarea prezisă.

Oboseală

După cum sa menţionat mai devreme, oboseala este o manifestare comună a sarcoidozei.187 Oboseala poate fi asociată cu mai mulţi factori, inclusiv diabetul, depresia şi apneea în somn.32 7,328 Apneea în somn este o problemă frecventă la pacienţii cu sarcoidoză, în special la acei pacienţi care au fost trataţi cu glucocorticoizi.328-330 Cu toate acestea, chiar şi după tratamentul apneei de somn poate persista.

Oboseala poate fi grav debilitantă, dar nu pune viaţa în pericol. Ca urmare, beneficiile asociate cu tratamentul oboselii trebuie întotdeauna cântărite în raport cu riscurile asociate cu efectele secundare. Neurostimulatorii precum metilfenidatul au fost raportaţi a fi eficienţi în tratarea oboselii asociate sarcoidozei.331 Într-un studiu încrucişat dublu-orb, controlat cu placebo, cu dexmetilfenidat, oboseala asociată sarcoidozei a fost cu 30% mai mică în timpul tratamentului activ decât în timpul tratamentului placebo. poate duce la insomnie. Medicamentul armodafinil este un medicament asemănător neurostimulantului care, într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, reduce oboseala semnificativ mai mult decât placebo.193

Există o relaţie între neuropatia cu fibre mici şi oboseală.332 Mai mulţi agenţi au fost utilizaţi cu succes diferit în neuropatia cu fibre mici asociată cu sarcoidoză. Agenţii neuropatici sunt adesea medicamentele iniţiale de elecţie. Aceşti agenţi, totuşi, au o eficacitate limitată. În cazurile refractare ar trebui luaţi în considerare agenţii anti-TNF. Tratamentul intravenos cu gammaglobuline a fost raportat a fi eficient într-o serie mică retrospectivă.333 Alte tratamente sunt în prezent studiate.334

Aspergilom

Infecţiile fungice, în special aspergilomul, sunt o complicaţie gravă a sarcoidozei fibrotice avansate şi sunt de obicei asociate cu terapia imunosupresoare.6,163,335-337 Aspergiloamele pot duce la hemoptizie fatală. Riscurile şi beneficiile terapiei medicale şi chirurgicale variază în funcţie de manifestările bolii şi de starea pulmonară a pacientului. Prin urmare, abordarea terapiei trebuie să fie individualizată. La pacienţii cu funcţie pulmonară bună, rezecţia chirurgicală poate fi oferită pentru a preveni sau trata hemoptizia care poate pune viaţa în pericol şi este de obicei curativă. Tratamentul medical al aspergiloamelor include terapia cu azoli.6,338,339 Dovezile privind eficacitatea terapiei antifungice pe termen lung pentru aspergiloza pulmonară cavitară cronică se bazează pe serii mici de cazuri şi studii necomparative deschise. la bolnavii de sarcoidoză.341

Sănătatea oaselor

Deoarece pacienţii cu sarcoidoză au adesea niveluri ridicate de vitamina 1,25-dihidroxivitamina D, de obicei nu există niciun motiv pentru suplimentarea vitaminei D.342 Cu toate acestea, bifosfonaţii pot îmbunătăţi osteopenia sau osteoporoza la pacienţii cu sarcoidoză.343

Transplantul pulmonar

Transplantul pulmonar a fost efectuat cu succes la pacienţii cu sarcoidoză.344 Pacienţii pot dezvolta granuloame în plămânul transplantat,345 dar acest lucru nu modifică în general rezultatul clinic al primitorilor de transplant, deoarece imunodepresia posttransplant este adesea un tratament adecvat pentru sarcoidoză. fi unul dintre evenimentele care conduc la decompensarea acută.347

Puncte cheie

Sarcoidoza se caracterizează printr-un răspuns granulomatos sporit la un antigen necunoscut.

Deşi mulţi pacienţi cu sarcoidoză rezolvă boala în decurs de 2 ani, o proporţie semnificativă are boală cronică - aproximativ un sfert din toţi pacienţii necesită încă terapie sistemică la mai mult de 2 ani de la diagnostic.

Polimorfismele genetice s-au dovedit a fi asociate cu rezultatul clinic în unele cazuri.

Diagnosticul de sarcoidoză se bazează pe recunoaşterea unui model clinic în concordanţă cu boala, excluderea altor afecţiuni care pot provoca inflamaţie granulomatoasă şi, în cele mai multe cazuri, o biopsie care demonstrează granuloame.

Identificarea bolii extrapulmonare este importantă nu numai pentru a identifica alte cauze potenţiale de morbiditate în sarcoidoză, ci şi pentru a ajuta la consolidarea încrederii în diagnostic.

Oboseala, disconfortul toracic şi depresia sunt afecţiuni care duc la o calitate slabă a vieţii pacienţilor cu sarcoidoză cronică.

Tratamentul sistemic al sarcoidozei, de obicei iniţial cu glucocorticoizi, este indicat atunci când pacientul prezintă simptome. Agenţii care economisesc steroizi sunt cei mai utili pentru pacienţii cu boală cronică sau cei care se confruntă cu toxicitate cu glucocorticoizi.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Baughman RP, Culver DA, Judson MA: O revizuire concisă a sarcoidozei pulmonare. Am J Respir Crit Care Med 183:573-581, 2011.

Baughman RP, Nagai S, Balter M şi colab: Definirea stării de rezultat clinic (COS) în sarcoidoză: rezultate ale grupului operativ WASOG. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 28:56-64, 2011.

Baughman RP, Nunes H, Sweiss NJ, Lower EE: Terapia medicală stabilită şi experimentală a sarcoidozei pulmonare. Eur Respir J 41:14241438, 2013.

Brownell I, Ramirez-Valle F, Sanchez M, Prystowsky S: Dovezi pentru micobacterii în sarcoidoză. Am J Respir Cell Mol Biol 45:899-905, 2011.

de Kleijn WP, Drent M, De Vries J: Natura oboselii moderează simptomele depresive şi anxietatea în sarcoidoză. Br J Health Psychol 18:439-452, 2013.

Grunewald J: Revizuire: rolul geneticii în susceptibilitatea şi rezultatul sarcoidozei. Semin Respir Crit Care Med 31:380-389, 2010.

Hawtin KE, Roddie ME, Mauri FA şi colab.: Sarcoidoza pulmonară: „Marele Pretendint. Clin Radiol 65:642-650, 2010.

Iannuzzi MC, Fontana JR: Sarcoidoza: prezentare clinică, imunopatogeneză şi terapie. JAMA 305:391-399, 2011.

Keijsers RG, Verzijlbergen EJ, van den Bosch JM, et al: 18F-FDG PET ca predictor al funcţiei pulmonare în sarcoidoză. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 28:123-129, 2011.

Koth LL, Solberg OD, Peng JC şi colab: Transcriptomul de sânge pentru sarcoidoza reflectă inflamaţia pulmonară şi se suprapune cu tuberculoza. Am J Respir Crit Care Med 184:1153-1163, 2011.

Nardi A, Brillet PY, Letoumelin P şi colab.: Sarcoidoza în stadiul IV: comparaţie a supravieţuirii cu populaţia generală şi cauzele decesului. Eur Respir J 38:1368-1373, 2011.

Stagaki E, Mountford WK, Lackland DT, Judson MA: Tratamentul lupusului pernios: rezultatele a 116 cursuri de tratament la 54 de pacienţi. Cufăr 135:468-476, 2009.

von Bartheld MB, Dekkers OM, Szlubowski A şi colab.: Endosonography vs conventional bronhoscopy for the diagnostic of sarcoidosis: the GRANULOMA randomized clinical trial. JAMA 309:2457-2464, 2013.

Referinţe

Declaraţie despre sarcoidoză: Declaraţie comună a Societăţii Americane Toracice (ATS), a Societăţii Europene de Respiraţie (ERS) şi a Asociaţiei Mondiale de Sarcoidoză şi Alte

Afecţiuni Granulomatoase (WASOG) adoptată de Consiliul de Administraţie al ATS şi de Comitetul Executiv ERS, februarie 1999. Am J Respir Crit Care Med 160:736-736-736.

Prasse A, Katic C, Germann M, et al: Fenotiparea sarcoidozei dintr-o perspectivă pulmonară. Am J Respir Crit Care Med 177(3):330- 336, 2008.

Baughman RP Winget DB, Bowen EH, Lower EE: Predicţia insuficienţei respiratorii la pacienţii cu sarcoidoză. Sarcoidosis 14:154-158, 1997.

Swigris JJ, Olson AL, Huie TJ, et al: Sarcoidosis-related mortality in the United States from 1988 to 2007. Am J Respir Crit Care Med 183(11):1524-1530, 2011.

Baughman RP, Nunes H, Sweiss NJ, Lower EE: Terapia medicală stabilită şi experimentală a sarcoidozei pulmonare. Eur Respir J 41:1424-1438, 2013.

Denning DW, Pleuvry A, Cole DC: Povara globală a aspergilozei pulmonare cronice care complică sarcoidoza. Eur Respir J 41(3):621- 626, 2013.

Hosoda Y, Yamaguchi M, Hiraga Y: Epidemiologia globală a sarcoidozei. Ce poveste ne spun prevalenţa şi incidenţa? Clin Chest Med 18:681-694, 1997.

Baculard A, Blanc N, Boule M, et al: Sarcoidoza pulmonară la copii: un studiu de urmărire. Eur Respir J 17:628-635, 2001.

Pattishall EN, Strope GL, Spinola SM, Denny FW: Sarcoidoza copilăriei. J Pediatr 108:169-177, 1986.

Fretzayas A, Moustaki M, Vougiouka O: Spectrul clinic derutant şi cursul sarcoidozei juvenile. World J Pediatr 7:103-110,

2011.

Shetty AK, Gedalia A: Sarcoidoza copilăriei: o tulburare rară, dar fascinantă. Pediatr Rheumatol Online J 6:16, 2008.

Milman N, Hoffmann AL: Sarcoidoza copilăriei: urmărire pe termen lung. Eur Respir J 31:592-598, 2008.

Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA şi colab.: Caracteristicile clinice ale pacienţilor într-un studiu caz-control al sarcoidozei. Am J Respir Crit Care Med 164:1885-1889, 2001.

Hillerdal G, Nou E, Osterman K, Schmekel B: Sarcoidoza: epidemiologie şi prognostic. Un studiu european de 15 ani. Am Rev Respir Dis 130:29-32, 1984.

Rybicki BA, Major M, Popovich Jr, şi colab: Diferenţele rasiale în incidenţa sarcoidozei: un studiu de cinci ani într-o organizaţie de întreţinere a sănătăţii. Am J Epidemiol 145:234-241, 1997.

Baughman RP, Culver DA, Judson MA: O revizuire concisă a sarcoidozei pulmonare. Am J Respir Crit Care Med 183:573-581,

2011.

Moller DR, Chen ES: Bazele genetice ale sarcoidozei remitente: triumful complexului trimolecular? Am J Respir Cell Mol Biol 27(4):391-395, 2002.

Yamada T, Eishi Y, Ikeda S şi colab.: Localizarea in situ a ADN-ului Propionibacterium acnes în ganglionii limfatici de la pacienţii cu sarcoidoză prin amplificarea semnalului cu depunere de reporter catalizat. J Pathol 198(4):541-547, 2002.

Oswald-Richter KA, Beachboard DC, Seeley EH şi colab.: Analiză dual pentru micobacterii şi propionibacteria în sarcoidoza BAL. J Clin Immunol 32(5):1129-1140, 2012.

Chen ES, Wahlstrom J, Song Z şi colab.: răspunsurile celulelor T la profil de catalază-peroxidază micobacteriană un antigen patogen în sarcoidoza sistemică. J Immunol 181(12):8784-8796, 2008.

Gupta D, Agarwal R, Aggarwal AN, Jindal SK: Dovezi moleculare pentru rolul micobacteriilor în sarcoidoză: o meta-analiză. Eur Respir J 30(3):508-516, 2007.

Zhou Y, LI HP, Zheng H şi colab.: Diferenţierea sarcoidozei de tuberculoză folosind testul PCR în timp real pentru detectarea şi cuantificarea Mycobacterium tuberculosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 25:93-99, 2008.

Song Z, Marzilli L, Greenlee BM şi colab.: Catalaza-peroxidaza micobacteriană este un antigen tisular şi ţintă a răspunsului imun adaptativ în sarcoidoza sistemică. J Exp Med 201(5):755-767, 2005.

Drake WP, Dhason MS, Nadaf M şi colab: Recunoaşterea celulară a peptidelor ESAT-6 şi KatG de Mycobacterium tuberculosis în sarcoidoza sistemică. Infect Immun 75(1):527-530, 2007.

Oswald-Richter KA, Culver DA, Hawkins C şi colab.: Răspunsurile celulare la antigenele micobacteriene sunt prezente în lichidul de lavaj bronhoalveolar utilizat în diagnosticul sarcoidozei. Infect Immun 77(9):3 7403748, 2009.

Barnard J, Rose C, Newman L, şi colab: Clasificări de locuri de muncă şi industrie asociate cu sarcoidoza într-un studiu etiologic caz-control al sarcoidozei (ACCESS). J Occup Environ Med 47(3):226-234, 2005.

Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, et al: Un studiu etiologic de caz de control al sarcoidozei: factori de risc de mediu şi ocupaţional. Am J Respir Crit Care Med 170(12):1324-1330, 2004.

Prezant DJ, Dhala A, Goldstein A şi colab: Incidenţa, prevalenţa şi severitatea sarcoidozei la pompierii din New York. Cufăr 116(5):1183-1193, 1999.

Kajdasz DK, Lackland DT, Mohr LC, Judson MA: O evaluare actuală a expunerilor legate de mediul rural ca potenţiali factori de risc pentru sarcoidoză. Ann Epidemiol 11(2):111-117, 2001.

Izbicki G, Chavko R, Banauch GI şi colab.: Boală pulmonară granulomatoasă „sarcoidlike" din World Trade Center din lucrătorii de salvare ai Departamentului de Pompieri din New York. Cufăr 131(5):1414-1423, 2007.

Jordan HT, Stellman SD, Prezant D, et al: Sarcoidoza diagnosticată după 11 septembrie 2001, printre adulţii expuşi la dezastrul World Trade Center. J Occup Environ Med 53(9):966-974, 2011.

Crowley LE, Herbert R, Moline JM şi colab.: Boala pulmonară granulomatoasă „de tip sarcoid" la respondenţii la dezastre de la World Trade Center. Am J Ind Med 54:175-184, 2011.

Kucera GP, Rybicki BA, Kirkey KL şi colab: Factori de risc ocupaţional pentru sarcoidoză la fraţii afro-americani. Cufăr 123(5):1527-1535, 2003.

Rybicki BA, Amend KL, Maliarik MJ, Iannuzzi MC: Expunerea la fotocopiator şi riscul de sarcoidoză la fraţii afro-americani. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 21(1):49-55, 2004.

Drent M, Bomans PH, Van Suylen RJ şi colab: Asociaţia expunerii la fibre minerale artificiale şi a granuloamelor sarcoidlike. Respir Med 94(8):815-820, 2000.

Gowdy JM, Wagstaff MJ: Infiltrarea pulmonară datorată tesaurozei cu aerosoli. Un sondaj de coafuri. Arch Environ Health 25(2):101-108, 1972.

Bresnitz EA, Stolley PD, Israel HL, Soper K: Posibili factori de risc pentru sarcoidoză. Un studiu caz-control. Ann NY Acad Sci 465:632-642, 1986.

Kreider ME, Christie JD, Thompson B şi colab: Relaţia expunerilor de mediu cu fenotipul clinic al sarcoidozei. Cufăr 128(1):207-215, 2005.

McGrath DS, Goh N, Foley PJ, du Bois RM: Sarcoidoza gene şi microbi - sol sau seminţe. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 18:149164, 2001.

McGrath DS, Daniil Z, Foley P şi colab.: Epidemiologia sarcoidozei familiale în Marea Britanie. Thorax 55 (septembrie): 751-754, 2000.

Rybicki BA, Iannuzzi MC, Frederick MM, et al: agregarea familială a sarcoidozei: un studiu etiologic caz-control al sarcoidozei (ACCESS). Am J Respir Crit Care Med 164:2085-2091, 2001.

Schurmann M, Reichel P, Muller-Myhsok B şi colab: Polimorfisme ale genei enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) şi apariţia familială a sarcoidozei. J Intern Med 249(1):77-83, 2001.

Martinetti M, Dugoujon JM, Tinelli C şi colab.: Interacţiunea HLA-Gm/kappam în sarcoidoză. Sugestii pentru o structură genetică complexă. Eur Respir J 16(1):74-80, 2000.

Martinetti M, Luisetti M, Cuccia M: HLA şi sarcoidoza: noi perspective patogenetice. Sarcoidoza Vasc Diffuse Lung Dis 19(2):83-95,

2002.

Martinetti M, Tinelli C, Kolek V, et al: „Harta sarcoidozei": un studiu comun al constatărilor clinice şi imunogenetice în două ţări europene. Am J Respir Crit Care Med 152:557-564, 1995.

Foley PJ, McGrath DS, Petrek M şi colab.: reziduurile HLA-DRB1 de poziţie 11 sunt un marker de protecţie comun pentru sarcoidoză. Am J Respir Cell Mol Biol 25:272-277, 2001.

Rossman MD, Thompson B, Frederick M, et al: HLA-DRB1*1101: un factor de risc semnificativ pentru sarcoidoză la albi şi negri. Am J Hum Genet 73(4):720-735, 2003.

Rybicki BA, Maliarik MJ, Poisson LM şi colab: Regiunea genică majoră a complexului de histocompatibilitate şi susceptibilitatea la sarcoidoză la afro-americani. Am J Respir Crit Care Med 167(3):444-449, 2003.

Grunewald J, Eklund A: Sindromul Lofgren: antigenul leucocitar uman influenţează puternic evoluţia bolii. Am J Respir Crit Care Med 179(4):307-312, 2009.

Grunewald J, Brynedal B, Darlington P şi colab: Distribuţii diferite de alele HLA-DRB1 în subgrupuri clinice distincte de pacienţi cu sarcoidoză. Respir Res 11:25, 2010.

Grunewald J: Revizuire: rolul geneticii în susceptibilitatea şi rezultatul sarcoidozei. Semin Respir Crit Care Med 31(4):380-389, 2010.

Valentonyte R, Hampe J, Huse K şi colab: Sarcoidoza este asociată cu o mutaţie trunchiată a locului de îmbinare în BTNL2. Nat Genet 37(4):357-364, 2005.

lannuzzi MC, Iyengar SK, Gray-McGuire C şi colab.: Căutare la nivel de genom pentru genele de susceptibilitate la sarcoidoză la afro-americani. Genes Immun 6(6):509-518, 2005.

Hofmann S, Franke A, Fischer A, et al: Studiul de asociere la nivelul genomului identifică ANXA11 ca un nou locus de susceptibilitate pentru sarcoidoză. Nat Genet 40(9):1103-1106, 2008.

Hofmann S, Fischer A, Nothnagel M şi colab.: Analiza de asociere la nivelul genomului dezvăluie 12q13.3-q14.1 ca un nou locus de risc pentru sarcoidoză. Eur Respir J 41(4):881-900, 2013.

Crouser ED, Lozanski G, Fox CC şi colab.: Fenotipul sarcoidozei limfopenice CD4+ este foarte sensibil la terapia anti-factor de necroză tumorală-{alfa}. Cufăr 137(6):1432-1435, 2010.

Judson MA, Marchell RM, Mascelli M, et al: Profilul molecular şi analiza expresiei genelor în sarcoidoza cutanată: rolul interleukinei-12, interleukinei-23 şi căii T-helper 17. J Am Acad Dermatol 66(6):901-910, 910, 2012.

Chen ES, Song Z, Willett MH, et al: Serum amiloid A reglează inflamaţia granulomatoasă în sarcoidoză prin receptorul Toll-like-2. Am J Respir Crit Care Med 181(4):360-373, 2010.

Snyder-Capppione JE, Nixon DF, Chi JC şi colab.: Epuizarea celulelor T (iNKT) invariant killer natural în sarcoidoză. Eur J Immunol 43(8):2194-2205, 2013.

Mroz RM, Korniluk M, Stasiak-Barmuta A şi colab: Niveluri crescute de celule Treg în lichidul de lavaj bronhoalveolar şi spută indusă la pacienţii cu sarcoidoză pulmonară activă. Eur J Med Res 14(Suppl 4):165-169, 2009.

Prasse A, Zissel G, Lutzen N şi colab: Peptida intestinală vasoactivă inhalată exercită efecte imunoregulatoare în sarcoidoză. Am J Respir Crit Care Med 182(4):540-548, 2010.

Miyara M, Amoura Z, Parizot C, et al: The immune paradox of sarcoidosis and regulatory T cells. J Exp Med 203(2):359-3 70, 2006.

Oswald-Richter KA, Richmond BW, Braun NA şi colab: Inversarea disfuncţiei globale a subgrupului CD4+ este asociată cu rezoluţia clinică spontană a sarcoidozei pulmonare. J Immunol 190(11):5446-5453, 2013.

Judson MA: Diagnosticul de sarcoidoză. Clin Chest Med 29(3):415-427, 2008.

Sartwell PE, Edwards LB: Epidemiologia sarcoidozei în Marina SUA. Am J Epidemiol 99:250-257, 1974.

Reich JM, Brouns MC, O'Connor EA, Edwards MJ: Mediastinoscopia la pacienţii cu sarcoidoză prezumtivă în stadiul I: o analiză risc/beneficiu, cost/beneficiu. Cufăr 113(1):147-153, 1998.

Winterbauer RH, Belic N, Moores KD: O interpretare clinică a adenopatiei hilare bilaterale. Ann Intern Med 78:65-71, 1973.

Valeyre D, Soler P, Clerici C, et al: Fumatul şi sarcoidoza pulmonară: efectul fumatului de ţigară asupra prevalenţei, manifestărilor clinice, alveolitei şi evoluţiei bolii. Thorax 43:516-524, 1988.

Gupta D, Singh AD, Agarwal R, et al: Este fumatul de tutun protector pentru sarcoidoză? Un studiu caz-control din nordul Indiei. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 27(1):19-26, 2010.

Harris KM, McConnochie K, Adams H: Apariţiile tomografice computerizate în berillioza cronică. Clin Radiol 47(1):26-31, 1993.

Newman LS, Kreiss K, King TE Jr, şi colab: Alterări patologice şi imunologice în stadiile incipiente ale bolii beriliului. Reexaminarea definiţiei bolii şi a istoriei naturale. Am Rev Respir Dis 139(6): 1479-1486, 1989.

Mukhopadhyay S, Gal AA: Boala pulmonară granulomatoasă: o abordare a diagnosticului diferenţial. Arch Pathol Lab Med 134(5):667-690,

2010.

Muller-Quernheim J, Gaede KI, Fireman E, Zissel G: Diagnostice de boală cronică de beriliu în cadrul cohortelor de pacienţi cu sarcoidoză. Eur Respir J 27(6):1190-1195, 2006.

Kreiss K, Day GA, Schuler CR: Beriliu: un pericol industrial modern. Annu Rev Public Health 28:259-277, 2007.

Newman LS, Kreiss K: Boala beriliului non-profesională mascată ca sarcoidoză: identificarea prin răspunsul proliferativ al limfocitelor din sânge la beriliu. Am Rev Respir Dis 145(5):1212-1214, 1992.

Taylor TP, Ding M, Ehler DS, et al: Beriliu în mediu: o revizuire. J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng 38(2):439-469, 2003.

Freiman DB, Miller WT: Sarcoidoza: o boală multisistem. Am Fam Physician 15(1):78-82, 1977.

Scadding JG: Prognosticul sarcoidozei intratoracice în Anglia. Br Med J 4:1165-1172, 1961.

Oberstein A, von Zitzewitz H, Schweden F, Muller-Quernheim J: Evaluare non-invazivă a activităţii inflamatorii în sarcoidoză cu tomografie computerizată de înaltă rezoluţie. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 14(1):65-72, 1997.

Nishino M, Lee KS, Itoh H, Hatabu H: Spectrul sarcoidozei pulmonare: variaţii ale constatărilor CT de înaltă rezoluţie şi indicii pentru diagnosticul specific. Eur J Radiol 73(1):66-73, 2010.

Criado E, Sanchez M, Ramirez J, et al: Sarcoidoza pulmonară: manifestări tipice şi atipice la CT de înaltă rezoluţie cu corelaţie patologică. Radiographics 30(6):1567-1586, 2010.

Sheffield EA: Patologia sarcoidozei. Clin Chest Med 18(4):741-754, 1997.

Lieberman J, Nosal A, Schlessner A, Sastre-Foken A: Enzima de conversie a angiotensinei serice pentru diagnosticul şi evaluarea terapeutică a sarcoidozei. Am Rev Respir Dis 120(2):329-335, 1979.

Bunting PS, Szalai JP, Katic M: Aspecte diagnostice ale enzimei de conversie a angiotensinei în sarcoidoza pulmonară. Clin Biochem 20(3): 213-219, 1987.

De Smet D, Martens GA, Berghe BV, et al: Utilizarea ratelor de probabilitate îmbunătățește interpretarea testelor de laborator pentru sarcoidoza pulmonară. Am J Clin Pathol 134(6):939-947, 2010.

Silverstein E, Schussler GC, Friedland J: Creşterea enzimei de conversie a angiotensinei serice în hipertiroidism. Am J Med 75(2):233-236,

1983.

Takemoto Y, Sakatani M, Takami S, et al: Asocierea între polimorfismul genei receptorului angiotensinei II şi activitatea enzimei de conversie a angiotensinei serice (SACE) la pacienţii cu sarcoidoză. Thorax 53(6):459-462, 1998.

McGrath DS, Foley PJ, Petrek M şi colab.: Polimorfismul I/D al genei ACE şi severitatea bolii pulmonare cu sarcoidoză. Am J Respir Crit Care Med 164(2):197-201, 2001.

Bargagli E, Bennett D, Maggiorelli C şi colab.: Chitotriosidaza umană: un biomarker sensibil al sarcoidozei. J Clin Immunol 33(1):264-270, 2013.

Bargagli E, Bianchi N, Margollicci M şi colab: Chitotriosidaze şi solubil IL-2 receptor: comparaţie a doi markeri ai severităţii sarcoidozei. Scand J Clin Lab Invest 68(6):479-483, 2008.

Grutters JC, Fellrath JM, Mulder L şi colab.: Măsurarea receptorului interleukin-2 solubil în ser la pacienţii cu sarcoidoză: o evaluare clinică. Cufăr 124(1):186-195, 2003.

Teirstein AS, Judson MA, Baughman RP şi colab.: Spectrul site-urilor de biopsie pentru diagnosticul de sarcoidoză. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 22(2):139-146, 2005.

Loddenkemper R, Kloppenborg A, Schoenfeld N şi colab.: Descoperiri clinice la 715 de pacienţi cu sarcoidoză pulmonară recent detectată, rezultate ale unui studiu cooperant în fosta Germanie de Vest şi Elveţia. Grupul de studiu WATL. Wissenschaftliche Arbeitsgemein- schaft fur die Therapie von Lungenkrankheitan. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 15(2):178-182, 1998.

Poe RH, Israel RH, Utell MJ, Hall WJ: Probabilitatea unui rezultat pozitiv al biopsiei pulmonare transbronşice în sarcoidoză. Arch Intern Med 139(Jul):761-763, 1979.

Koerner SK, Sakowitz AJ, Appelman RI, et al: Transbronchinal pulmonar biopsie for the diagnostic of sarcoidosis. N Engl J Med 293(6):268-270, 1975.

Gilman MJ, Wang KP: Biopsie pulmonară transbronşică în sarcoidoză. O abordare pentru a determina numărul optim de biopsii. Am Rev Respir Dis 122(5):721-724, 1980.

Shorr AF, Torrington KG, Hnatiuk OW: Biopsie endobronşică pentru sarcoidoză: un studiu prospectiv. Cufăr 120(1):109-114, 2001.

Kieszko R, Krawczyk P, Michnar M, şi colab: Randamentul biopsiei endobronşice în sarcoidoza pulmonară: conexiune între afectarea spirometrică şi subpopulaţiile de limfocite în lichidul de lavaj bronhoalveolar. Respiraţie 71(1):72-76, 2004.

Agarwal R, Srinivasan A, Aggarwal AN, Gupta D: Eficacitatea şi siguranţa sondei convexe EBUS-TBNA în sarcoidoză: o revizuire sistematică şi meta-analiză. Respir Med 106(6):883-892, 2012.

Tremblay A, Stather DR, Maceachern P, et al: Un studiu controlat randomizat de aspiraţie transbronşică cu ac transbronşică ghidată de ultrasonografie standard vs endobronşică la pacienţii cu suspiciune de sarcoidoză. Cufăr 136(2):340-346, 2009.

von Bartheld MB, Dekkers OM, Szlubowski A şi colab.: Endosonography vs conventional bronhoscopy for the diagnostic of sarcoidosis: the GRANULOMA randomized clinical trial. JAMA 309(23):2457- 2464, 2013.

Trisolini R, Agli LL, Cancellieri A, et al: The value of flexible transbronchial ac aspiration in the diagnostic of stage I sarcoidosis. Cufăr 124(6):2126-2130, 2003.

Garwood S, Judson MA, Silvestri G, et al: Endobronchial ultrasound for the diagnostic of pulmonary sarcoidosis. Cufăr 132(4):1298- 1304, 2007.

Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, et al: Un ghid oficial de practică clinică a Societăţii Toracice Americane: utilitatea clinică a analizei celulare lavaj bronhoalveolar în boala pulmonară interstiţială. Am J Respir Crit Care Med 185(9):1004-1014, 2012.

Drent M, van Nierop MA, Gerritsen FA, et al: Un program de calculator care utilizează rezultatele analizei BALF ca instrument de diagnostic în bolile pulmonare interstiţiale. Am J Respir Crit Care Med 153(2):736-741, 1996.

Welker L, Jorres RA, Costabel U, Magnussen H: Valoarea predictivă a diferenţelor celulare BAL în diagnosticul bolilor pulmonare interstiţiale. Eur Respir J 24(6):1000-1006, 2004.

Drent M, Wagenaar SS, Mulder PH şi colab.: Profilurile fluidelor de lavaj bronhoalveolar în sarcoidoză, tuberculoză şi boala non-Hodgkin şi Hodgkin. O evaluare a diferenţelor. Cufăr 105(2):514-519, 1994.

Winterbauer RH, Lammert J, Selland M şi colab.: Populaţiile de celule de lavaj bronhoalveolar în diagnosticul sarcoidozei. Cufăr 104(2):352-361, 1993.

Kantrow SP Meyer KC, Kidd P, Raghu G: Raportul CD4/CD8 în lichidul BAL este foarte variabil în sarcoidoză. Eur Respir J 10(12):2 7162721, 1997.

Baughman RP, Dohn MN, Loudon RG, Frame PT: Bronhoscopie cu lavaj bronhoalveolar în tuberculoză şi infecţii fungice. Cufăr 99(1):92-97, 1991.

Stern BJ, Krumholz A, Johns C şi colab.: Sarcoidoza şi manifestările sale neurologice. Arch Neurol 42:909-917, 1985.

Uemura A, Morimoto S, Hiramitsu S, et al: Rata de diagnostic histologic a sarcoidozei cardiace: evaluarea biopsiilor endomiocardice. Am Heart J 138(2 Pt 1):299-302, 1999.

James DG, Sharma OP: Sarcoidoza glandei parotide. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 17(1):2 7-32, 2000.

Teirstein AS, Machac J, Almeida O şi colab.: Rezultatele a 188 de scanări tomografice cu emisie de pozitroni cu fluorodeoxiglucoză pentru întregul corp la 137 de pacienţi cu sarcoidoză. Cufăr 132(6):1949-1953, 2007.

Keijsers RG, van den Heuvel DA, Grutters JC: Imaging the inflammatory activity of sarcoidosis. Eur Respir J 41(3):743-751, 2013.

Sulavik SB, Spencer RP, Palestro CJ şi colab.: Specificitatea şi sensibilitatea imaginilor radiografice toracice distinctive și/sau 67Ga în diagnosticul neinvaziv al sarcoidozei. Cufăr 103:403-409, 1993.

Chung YM, Lin YC, Liu YT şi colab.: Uveită cu sarcoidoză dovedită prin biopsie în chineză - un studiu pe 60 de pacienţi într-o clinică de uveită pe o perioadă de 20 de ani. J Chin Med Assoc 70(11):492-496, 2007.

Leavitt JA, Campbell RJ: Cost-eficacitate în diagnosticul de sarcoidoză: biopsia conjunctivală. Eye (Londra) 12 (Pt 6):959-962, 1998.

Spaide RF, Ward DL: Biopsia conjunctivală în diagnosticul de sarcoidoză. Br J Ophthalmol 74(8):469-471, 1990.

Wertheim MS, Mathers WD, Lim L şi colab.: Detectarea non-invazivă a celulelor gigant multinucleate în conjunctiva pacienţilor cu sarcoidoză prin microscopie confocală in vivo. Ocul Immunol Inflamm 14(4):203-206, 2006.

Baughman RP, Koehler A, Bejarano PA şi colab: Rolul testelor funcţiei hepatice în detectarea leziunilor hepatice induse de metotrexat în sarcoidoză. Arch Intern Med 163(5):615-620, 2003.

Hercules H, Bethlem NM: Valoarea biopsiei hepatice în sarcoidoză. Arch Path Lab Med 108:831-834, 1984.

Teirstein AS, Judson MA, Baughman RP şi colab.: Spectrul site-urilor de biopsie pentru diagnosticul de sarcoidoză. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 22(2):139-146, 2005.

Andonopoulos AP, Papadimitriou C, Melachrinou M, et al: Biopsie musculară gastrocnemian asimptomatică: un test extrem de sensibil şi specific în confirmarea patologică a sarcoidozei care se prezintă cu adenopatie hilară. Clin Exp Rheumatol 19(5):569-572, 2001.

Siltzbach LE, Ehrlich JC, Nickerson OO: Reacţia Kviem în sarcoidoză. Am J Med 16:790-803, 1954.

Siltzbach LE: An international Kveim test study Acta Med Scand Suppl 425:178-190, 1964.

Rosen Y: Patologia sarcoidozei. Semin Respir Crit Care Med 28(1):36-52, 2007.

Knox TA, Kaplan MM, Gelfand JA, Wolff SM: Tratamentul cu metotrexat al hepatitei granulomatoase idiopatice. Ann Intern Med 122(8):592-595, 1995.

Israel HL, Goldstein RA: Granulomatoza hepatică şi sarcoidoza. Ann Intern Med 79(5):669-678, 1973.

Merrill PT, Kim J, Cox TA şi colab.: Uveita în sud-estul Statelor Unite. Curr Eye Res 16(9):865-874, 1997.

Manouvrier-Hanu S, Puech B, Piette F şi colab: Sindromul Blau al artritei granulomatoase, irită şi erupţii cutanate: o nouă familie şi o revizuire a literaturii. Am J Med Genet 76(3):217-221, 1998.

Sfriso P, Caso F, Tognon S, et al: sindromul Blau, aspecte clinice şi genetice. Autoimmun Rev 12(1):44-51, 2012.

Kurokawa T, Kikuchi T, Ohta K şi colab: Manifestări oculare în sindromul Blau asociat cu o mutaţie CARD15/Nod2. Oftalmologie 110(10):2040-2044, 2003.

Raphael SA, Blau EB, Zhang WH, Hsu SH: Analiza unei rude mari cu sindrom Blau pentru HLA, autoimunitate şi sarcoidoză. Am J Dis Child 147(8):842-848, 1993.

Rybicki BA, Maliarik MJ, Bock CH şi colab: Gena sindromului Blau nu este un factor de risc major pentru sarcoidoză. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 16:203-208, 1999.

Brinker H: Leziuni granulomatoase de semnificaţie necunoscută în biopsii ganglionii limfatici şi alte ţesuturi: sindromul GLUS. Sarcoidoza 8:28-30, 1990.

Telenti A, Hermans PE: Granulomatoza idiopatică manifestată ca febră de origine necunoscută. Mayo Clin Proc 64:44-50, 1989.

Dykhuizen RS, Smith CC, Kennedy MM şi colab.: Granulomatoza sarcoidă necrotizantă cu implicare extrapulmonară. Eur Respir J 10(1):245-247, 1997.

Churg A, Carrington CB, Gupta R: Granulomatoza sarcoidă necrozantă. Cufăr 76(4):406-413, 1979.

Quaden C, Tillie-Leblond I, Delobbe A, et al: Granulomatoza sarcoidă necrotizantă: evaluări clinice, funcţionale, endoscopice şi radiografice. Eur Respir J 26(5):778-785, 2005.

Lazzarini LC, de Fatima do Amparo Teixeira M, Rodriques R, et al: Granulomatoza sarcoidă necrotizantă într-o familie de pacienţi cu sarcoidoză întăreşte asocierea dintre ambele entităţi. Respiraţie 76(3):356-360, 2008.

Popper HH, Klemen H, Colby TV, Churg A: Granulomatoza sarcoidă necrozantă — este diferită de sarcoidoza nodulară? Pneumologie 57(5):268-271, 2003.

Judson MA, Baughman RP, Thompson BW şi colab.: Prognoza de doi ani de sarcoidoză: experienţa ACCESS. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 20(3):204-211, 2003.

Sharma OP, Johnson R: Obstrucţia căilor respiratorii în sarcoidoză. Un studiu pe 123 de pacienţi americani de culoare nefumători cu sarcoidoză. Chest 94(2):343-346, 1988.

Marcellis RG, Lenssen AF, de Vries GJ, et al: Există o valoare adăugată a testării de efort cardiopulmonar la pacienţii cu sarcoidoză? Lung 191(1):43-52, 2013.

Karetzky M, McDonough M: Exerciţiu şi funcţie pulmonară de repaus în sarcoidoză. Sarcoidoza Vasc Diffuse Lung Dis 13(1):43-49,

1996.

Rapti A, Kouranos V, Gialafos E şi colab.: Presiune sistolica arterială pulmonară crescută la pacienţii cu sarcoidoză: prevalenţă şi factori de risc. Lung 191(1):61-67, 2013.

Sulica R, Teirstein AS, Kakarla S şi colab.: Caracteristici clinice, radiografice şi funcţionale distincte ale pacienţilor cu hipertensiune pulmonară legată de sarcoidoză. Cufăr 128(3):1483-1489, 2005.

Delobbe A, Perrault H, Maitre J şi colab.: Răspunsul la efort afectat la pacienţii sarcoizi cu funcţie pulmonară normală. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 19(2):148-153, 2002.

Declaraţie ATS: linii directoare pentru testul de mers pe jos de şase minute. Am J Respir Crit Care Med 166(1):111-117, 2002.

Baughman RP Sparkman BK, Lower EE: Test de mers pe şase minute şi evaluarea stării de sănătate în sarcoidoză. Cufăr 132(1):207-213, 2007.

Bourbonnais JM, Samavati L: Predictorii clinici ai hipertensiunii pulmonare în sarcoidoză. Eur Respir J 32(2):296-302, 2008.

Baughman RP, Lower EE: Test de mers pe şase minute în gestionarea şi monitorizarea pacienţilor cu sarcoidoză. Curr Opin Pulm Med 13(5):439-444, 2007.

Baughman RP, Shipley R, Desai S, et al: Modificări în radiografia toracică a pacienţilor cu sarcoidoză în timpul unui studiu clinic cu infliximab

Judson MA, Gilbert GE, Rodgers JK, et al: Utilitatea radiografiei toracice în diagnosticarea exacerbărilor sarcoidozei pulmonare. Respirology 13(1):97-102, 2008.

Zappala CJ, Desai SR, Copley SJ, et al: Optimal scoring of serial change on chest radiography in sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 28(2):130-138, 2011.

Muers MF, Middleton WG, Gibson GJ şi colab.: O metodă simplă de scoring radiografic pentru monitorizarea sarcoidozei pulmonare: relaţii între scorurile radiografice, gradul dispneei şi funcţia respiratorie în Studiul Societăţii Toracice Britanice privind tratamentul pe termen lung cu corticosteroizi. Sarcoidoza Vasc Diffuse Lung Dis 14(1):46-56,

1997.

Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, et al: British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment. Thorax 51(3):238-247, 1996.

Baughman RP, Drent M, Kavuru M, et al: Terapia cu infliximab la pacienţii cu sarcoidoză cronică şi implicare pulmonară. Am J Respir Crit Care Med 174(7):795-802, 2006.

Vagal AS, Shipley R, Meyer CA: Manifestări radiologice ale sarcoidozei. Clin Dermatol 25(3):312-325, 2007.

Drent M, de Vries J, Lenters M, et al: Sarcoidoza: evaluarea severităţii bolii folosind HRCT. Eur Radiol 13(11):2462-2471,

2003.

Abehsera M, Valeyre D, Grenier P şi colab.: Sarcoidoza cu fibroză pulmonară: modele CT şi corelaţie cu funcţia pulmonară. AJR Am J Roentgenol 174(6):1751-1757, 2000.

Nardi A, Brillet PY, Letoumelin P et al: Sarcoidoza în stadiul IV: comparaţie a supravieţuirii cu populaţia generală şi cauzele decesului. Eur Respir J 38(6):1368-1373, 2011.

Naccache JM, Lavole A, Nunes H, et al: Imagistica tomografică computerizată de înaltă rezoluţie a căilor respiratorii la pacienţii cu sarcoidoză cu obstrucţie a fluxului de aer. J Comput Assist Tomogr 32(6):905-912, 2008.

Hansell DM, Milne DG, Wilsher ML, Wells AU: Sarcoidoza pulmonară: asociaţii morfologice ale obstrucţiei fluxului de aer la CT cu secţiune subţire. Radiology 209(3):697-704, 1998.

Hennebicque AS, Nunes H, Brillet PY şi colab: Constatări CT în sarcoidoza toracică severă. Eur Radiol 15(1):23-30, 2005.

Keogh BA, Hunninghake GW, Line BR, Crystal RG: Alveolita sarcoidozei pulmonare: evaluarea istoriei naturale şi modificările dependente de alveolită în funcţia pulmonară. Am Rev Respir Dis 128:256265, 1983.

Baughman RP, Fernandez M, Bosken CH şi colab.: Comparaţie între scanarea cu galiu-67, lavaj bronhoalveolar şi nivelurile serice ale enzimei de conversie a angiotensinei în sarcoidoza pulmonară. Prezicerea răspunsului la terapie. Am Rev Respir Dis 129:676-681,

1984.

Vanhagen PM, Krenning EP, Reubi JC şi colab: Scintigrafie cu analog de somatostatina în bolile granulomatoase. Eur J Nucl Med 21:497502, 1996.

Mostard RL, Verschakelen JA, van Kroonenburgh MJ, et al: Severity of pulmonary implication and (18)F-FDG PET activity in sarcoidosis. Respir Med 12:10, 2012.

Vorselaars AD, Verwoerd A, Van Moorsel CH, et al: Predicţia recăderii după întreruperea terapiei cu infliximab în sarcoidoza severă. Eur Respir J 43(2):602-609, 2014.

Keijsers RG, Verzijlbergen EJ, van den Bosch JM, et al: 18F-FDG PET ca predictor al funcţiei pulmonare în sarcoidoză. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 28(2):123-129, 2011.

Keijsers RG, Grutters JC, Thomeer M şi colab.: Imagistica activităţii inflamatorii a sarcoidozei: sensibilitatea şi acordul inter-observator al imagistică (67) Ga şi (18) PET F-FDG. QJ Nucl Med Mol Imaging 55(1):66-71, 2011.

Mehta D, Lubitz SA, Frankel Z, et al: Implicarea cardiacă la pacienţii cu sarcoidoză: valoarea diagnostică şi prognostică a testării în ambulatoriu. Cufăr 133(6):1426-1435, 2008.

Ohira H, Tsujino I, Ishimaru S şi colab.: Imagistica miocardică cu tomografie cu emisie de pozitroni 18F-fluoro-2-deoxiglucoză şi imagistica prin rezonanţă magnetică în sarcoidoză. Eur J Nucl Med Mol Imaging 35(5):933-941, 2008.

Patel AS, Siegert RJ, Creamer D, et al: Dezvoltarea şi validarea Chestionarului Kings Sarcoidosis pentru evaluarea stării de sănătate. Thorax 68(1):57-65, 2013.

Cox CE, Donohue JF, Brown CD şi colab: calitatea vieţii legate de sănătate a persoanelor cu sarcoidoză. Cufăr 125(3):997-1004, 2004.

de Vries J, Lower EE, Drent M: Calitatea vieţii în sarcoidoză: evaluare şi management. Semin Respir Crit Care Med 31(4):485-493, 2010.

Baughman RP, Iannuzzi MC, Lower EE şi colab.: Utilizarea fluticazonei în sarcoidoza pulmonară simptomatică acută. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 19(3):198-204, 2002.

Rossman MD, Newman LS, Baughman RP şi colab.: Un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo de infliximab la pacienţii cu sarcoidoză pulmonară activă. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 23:201-208, 2006.

Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P: O măsură auto-completă a stării de sănătate pentru limitarea cronică a fluxului de aer. Chestionarul respirator al Sf. Gheorghe. Am Rev Respir Dis 145(6):1321- 1327, 1992.

Swigris JJ, Wamboldt FS, Behr J, et al: The 6 minute walk in idiopathic pulmonary fibrosis: longitudinal changes and minimum important difference. Thorax 65(2):173-177, 2010.

Chang JA, Curtis JR, Patrick DL, Raghu G: Evaluarea calităţii vieţii legate de sănătate la pacienţii cu boală pulmonară interstiţială. Cufăr 116(5):1175-1182, 1999.

Baughman RP, Judson MA, Lower EE şi colab.: Iloprost inhalat pentru hipertensiune pulmonară asociată cu sarcoidoză. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 26:110-120, 2009.

Judson MA, Highland KB, Kwon S şi colab.: Ambrisentan pentru hipertensiune pulmonară asociată cu sarcoidoză. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 28(2):139-145, 2011.

Cox CE, Donohue JF, Brown CD şi colab.: Chestionarul de sănătate a sarcoidozei. O nouă măsură a calităţii vieţii legate de sănătate. Am J Resp Crit Care Med 168:323-329, 2003.

de Kleijn WP, de Vries J, Lower EE, şi colab: Oboseală în sarcoidoză: o revizuire sistematică. Curr Opin Pulm Med 15(5):499-506, 2009.

Korenromp IH, Heijnen CJ, Vogels OJ şi colab: Caracterizarea oboselii cronice la pacienţii cu sarcoidoză în remisiune clinică. Cufăr 140(2):441-447, 2011.

de Kleijn WP, Elfferich MD, de Vries J şi colab.: Oboseală în sarcoidoză: pacienţi americani versus olandezi. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 26(2):92-97, 2009.

Gvozdenovic BS, Mihailovic-Vucinic V, Ilic-Dudvarski A, şi colab: Diferenţe în severitatea simptomelor şi afectarea stării de sănătate între pacienţii cu sarcoidoză pulmonară şi pulmonară plus extrapulmonară. Respir Med 102(11):1636-1642, 2008.

Lower EE, Harman S, Baughman RP: Studiu dublu-orb, randomizat cu clorhidrat de dexmetilfenidat pentru tratamentul oboselii asociate cu sarcoidoza. Cufăr 133(5):1189-1195, 2008.

de Vries J, Michielsen H, van Heck GL, Drent M: Măsurarea oboselii în sarcoidoză: Scala de evaluare a oboselii (FAS). Br J Health Psychol 9 (Pt 3):279-291, 2004.

Lower EE, Malhotra A, Surdulescu V, Baughman RP: Armodafinil for sarcoidosis-associated fatigue: a double-orb, placebo-controlled, crossover trial. J Pain Symptom Manage 45(2):159-169, 2013.

Kalkanis A, Yucel RM, Judson MA: Consistenţa internă a instrumentelor de oboseală PRO în sarcoidoză: superioritatea PFI faţă de FAS. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 30:60-64, 2013.

Elfferich MD, Nelemans PJ, Ponds RW, et al: Eşecul cognitiv de zi cu zi în sarcoidoză: prevalenţa şi efectul tratamentului anti-TNF-alfa. Respiraţia 80:212-219, 2010.

Chang B, Steimel J, Moller DR, et al: Depression in sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 163:329-334, 2001.

Hinz A, Brahler E, Mode R şi colab: Anxiety and depression in sarcoidosis: influenţa vârstei, sexului, organelor afectate, bolilor concomitente şi dispnee. Sarcoidoza Vasc Diffuse Lung Dis 29:139-146,

2012.

Goracci A, Fagiolini A, Martinucci M, et al: Quality of life, anxiety and depression in sarcoidosis. Gen Hosp Psychiatry 30:441-445, 2008.

Nunes H, Humbert M, Capron F şi colab: Hipertensiunea pulmonară asociată cu sarcoidoza: mecanisme, hemodinamică şi prognostic. Thorax 61(1):68-74, 2006.

Handa T, Nagai S, Miki S, et al: Incidenţa hipertensiunii pulmonare şi relevanţa sa clinică la pacienţii cu sarcoidoză. Cufăr 129(5):1246-1252, 2006.

Pabst S, Hammerstingl C, Grau N, et al: Hipertensiunea arterială pulmonară la pacienţii cu sarcoidoză: experienţa unui singur centru Pulsar. Adv Exp Med Biol 755:299-305, 2013.

Rizzato G, Pezzano A, Sala G şi colab: Insuficienţă cardiacă dreaptă în sarcoidoză: studiu hemodinamic şi ecocardiografic. Eur J Respir Dis 64(2):121-128, 1983.

Shorr AF, Helman DL, Davies DB, Nathan SD: Hipertensiunea pulmonară în sarcoidoza avansată: epidemiologie şi caracteristici clinice. Eur Respir J 25(5):783-788, 2005.

Baughman RP, Engel PJ, Taylor L, Lower EE: Supravieţuirea în hipertensiunea pulmonară asociată cu sarcoidoză: importanţa evaluării hemodinamice. Cufăr 138:1078-1085, 2010.

Judson MA, Boan AD, Lackland DT: Cursul clinic al sarcoidozei: prezentare, diagnostic şi tratament într-o cohortă mare de alb şi negru din Statele Unite. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 29(2):119-127, 2012.

Judson MA, Baughman RP, Teirstein AS, et al; Grupul de cercetare ACCESS: Definirea implicării organelor în sarcoidoză: instrumentul propus ACCESS. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 16:75-86, 1999.

Cremers J, Drent M, Driessen A şi colab.: Anomalii ale testului ficatului în sarcoidoză. Eur J Gastroenterol Hepatol 24(1):17-24, 2012.

Ohara K, Okubo A, Sasaki H, Kamata K: Manifestări intraoculare ale sarcoidozei sistemice. Jpn J Ophthalmol 36:452-457, 1992.

Baughman RP, Lower EE, Kaufman AH: Sarcoidoza oculară. Semin Respir Crit Care Med 31(4):452-462, 2010.

Marchell RM, Judson MA: Leziuni cronice cutanate de sarcoidoză. Clin Dermatol 25(3):295-302, 2007.

Mana J, Marcoval J, Graells J şi colab: Implicarea cutanată în sarcoidoză. Relaţia cu boala sistemică. Arch Dermatol 133(7):882-888, 1997.

Spiteri MA, Matthey F, Gordon T şi colab.: Lupus pernio: un studiu clinico-radiologic de treizeci şi cinci de cazuri. Br J Dermatol 112(3):315-322, 1985.

Baughman RP, Judson MA, Teirstein A, et al: Sarcoidoza facială cronică, inclusiv lupus pernio: descriere clinică şi sisteme de scor propus. Am J Clin Dermatol 9(3):155-161, 2008.

Stagaki E, Mountford WK, Lackland DT, Judson MA: Tratamentul lupusului pernios: rezultatele a 116 cursuri de tratament la 54 de pacienţi. Cufăr 135(2):468-476, 2009.

Mana J, Marcoval J: Eritem nodos. Clin Dermatol 25(3):288-294, 2007.

Lower EE, Baughman RP: Utilizarea prelungită a metotrexatului pentru sarcoidoză. Arch Intern Med 155:846-851, 1995.

Cohen-Aubart F, Galanaud D, Grabli D şi colab.: Sarcoidoza măduvei spinării: profil clinic şi de laborator şi rezultatul a 31 de pacienţi într-un studiu caz-control. Medicine (Baltimore) 89(2):133-140, 2010.

Pawate S, Moses H, Sriram S: Prezentări şi rezultate ale neurosarcoidozei: un studiu pe 54 de cazuri. QJM 102:449-460, 2009.

EE inferioară, Weiss KL: Neurosarcoidoză. Clin Chest Med 29(3):475- 492, 2008.

Tahmoush AJ, Amir MS, Connor WW şi colab: Activitatea CSF-ACE în neurosarcoidoza probabilă a SNC. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 19(3):191-197, 2002.

Nozaki K, Scott TF, Sohn M, Judson MA: Neurosarcoidoză izolată: serii de cazuri în 2 centre de sarcoidoză. Neurolog 18(6):373-377,

2012.

Scott TF, Yandora K, Kunschner LJ, Schramke C: Imitarea neurosarcoidozei sclerozei multiple: caracteristici clinice, de laborator şi imagistice. Neurologist 16(6):386-389, 2010.

Baughman RP, Weiss KL, Golnik KC: Sarcoidoza neuro-oftalmică. Ochi şi creier 4:13-25, 2012.

Braswell RA, Kline LB: Manifestări neuro-oftalmologice ale sarcoidozei. Int Ophthalmol Clin 47(4):67-77, ix, 2007.

Hamzeh NY, Wamboldt FS, Weinberger HD: Managementul sarcoidozei cardiace în Statele Unite: un studiu Delphi. Cufăr 141:154-162,

2011.

Zipse MM, Sauer WH: Manifestări electrofiziologice ale sarcoidozei cardiace. Curr Opin Pulm Med 19(5):485-492, 2013.

Kron J, Sauer W, Schuller J şi colab.: Eficacitatea şi siguranţa defibrilatoarelor cardiace implantabile pentru tratamentul aritmiilor ventriculare la pacienţii cu sarcoidoză cardiacă. Europace 15(3):347-354, 2013.

Schuller JL, Zipse M, Crawford T şi colab: Terapia cu defibrilator cardioverter implantabil la pacienţii cu sarcoidoză cardiacă. J Cardiovasc Electrophysiol 23(9):925-929, 2012.

228a. Birnie DH, Sauer WH, Bogun F şi colab.: Declaraţie de consens al experţilor HRS privind diagnosticul şi managementul aritmiilor asociate cu sarcoidoza cardiacă. Ritmul inimii 11(7):1305-1323, 2014.

Kahi CJ, Saxena R, Temkit M, et al: Hepatobiliary disease in sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 23(2):117-123, 2006.

Bilir M, Mert A, Ozaras R şi colab: Sarcoidoza hepatică: caracteristici clinicopatologice la treizeci şi şapte de pacienţi. J Clin Gastroenterol 31(4):337-338, 2000.

Baughman RP, Janovcik J, Ray M şi colab: Metabolismul calciului şi vitaminei D în sarcoidoză. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 30(2):113-120, 2013.

Rizzato G, Fraioli P, Montemurro L: Nefrolitiaza ca o caracteristică de prezentare a sarcoidozei cronice. Thorax 50(5):555-559, 1995.

Hamada K, Nagai S, Tsutsumi T, Izumi T: Concentraţia de calciu ionizat şi 1,25-dihidroxivitamina D în serul pacienţilor cu sarcoidoză. Eur Respir J 11(5):1015-1020, 1998.

Mason RS, Frankel T, Chan YL şi colab.: Conversia vitaminei D prin omogenat de ganglion limfatic sarcoid. Ann Intern Med 100:59-61, 1984.

Mahevas M, Lescure FX, Boffa JJ şi colab.: Sarcoidoza renală: prezentare şi rezultat clinic, de laborator şi histologic la 47 de pacienţi. Medicine (Baltimore) 88(2):98-106, 2009.

Baughman RP, Nunes H: Terapia pentru sarcoidoză: recomandări bazate pe dovezi. Expert Rev Clin Immunol 8(1):95-103, 2012.

Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH şi colab.: Clasificarea puterii recomandărilor şi a calităţii dovezilor în ghidurile clinice: raport de la un grup de lucru al Colegiului American al Medicilor Piept. Cufăr 129(1):174-181, 2006.

Baughman RP, Judson MA, Teirstein AS, et al: Prezentarea caracteristicilor ca predictori ai duratei tratamentului pentru sarcoidoză. QJM 99(5):307-315, 2006.

Hunninghake GW, Gilbert S, Pueringer R şi colab.: Rezultatul tratamentului pentru sarcoidoză. Am J Respir Crit Care Med 149(4 Pt 1): 893-898, 1994.

Schutt AC, Bullington WM, Judson MA: Farmacoterapia pentru sarcoidoza pulmonară: un studiu de consens Delphi. Respir Med 104(5):717-723, 2010.

Paramothayan S, Jones PW: Terapia cu corticosteroizi în sarcoidoza pulmonară: o revizuire sistematică. JAMA 287:1301-1307, 2002.

McKinzie BP, Bullington WM, Mazur JE, Judson MA: Eficacitatea terapiei cu corticosteroizi cu doze mici de scurtă durată pentru exacerbările acute ale sarcoidozei pulmonare. Am J Med Sci 339(1):1-4, 2010.

Judson MA: O abordare a tratamentului sarcoidozei pulmonare cu corticosteroizi: cele şase faze ale tratamentului. Cufăr 115(4):1158-1165, 1999.

Johns CJ, Michele TM: Managementul clinic al sarcoidozei: o experienţă de 50 de ani la spitalul Johns Hopkins. Medicine 78:65111, 1999.

Baughman RP, Judson MA, Teirstein A, et al: Prezentarea caracteristicilor ca predictori ai duratei tratamentului în sarcoidoză. QJM 99:307-315, 2006.

Gottlieb JE, Israel HL, Steiner RM, et al: Outcome in sarcoidosis. Relaţia dintre recădere şi terapia cu corticosteroizi. Cufăr 111(3):623-631, 1997.

Rizzato G, Montemurro L, Colombo P: Urmărirea tardivă a pacienţilor cu sarcoizi cronici trataţi anterior cu corticosteroizi. Sarcoidosis 15:52-58, 1998.

Baughman RP, Meyer KC, Nathanson I, şi colab.: Monitorizarea medicamentelor imunosupresoare nesteroidiene la pacienţii cu boli pulmonare şi beneficiari de transplant pulmonar: ghiduri de practică clinică bazate pe dovezi ale Colegiului American al Medicilor în piept. Cufăr 142(5):e1S- e111S, 2012.

Siltzbach LE, Teirstein AS: Terapia cu clorochină la 43 de pacienţi cu sarcoidoză intratoracică şi cutanată. Acta Med Scand 425:302S- 308S, 1964.

Baltzan M, Mehta S, Kirkham TH, Cosio MG: Studiu randomizat de terapie prelungită cu clorochină în sarcoidoza pulmonară avansată. Am J Respir Crit Care Med 160(1):192-197, 1999.

Baughman RP, Lower EE: Terapia bazată pe dovezi pentru sarcoidoza cutanată. Clin Dermatol 25(3):334-340, 2007.

Adams JS, Diz MM, Sharma OP: Reducerea eficientă a 1,25-dihidroxivitaminei D serice şi a concentraţiei de calciu în hipercalcemia asociată cu sarcoidoză cu terapie cu clorochină de scurtă durată. Ann Intern Med 111(5):43 7-438, 1989.

Elder M, Rahman AM, McLay J: Pierderea timpurie a câmpului vizual paracentral la pacienţii care iau hidroxiclorochină. Arch Ophthalmol 124(12):1729-1733, 2006.

Yam JC, Kwok AK: Toxicitatea oculară a hidroxiclorochinei. Hong Kong Med J 12(4):294-304, 2006.

Marmor MF, Kellner U, Lai TY, et al: Recomandări revizuite privind screening-ul pentru retinopatia cu clorochină şi hidroxiclorochină. Oftalmologie 118(2):415-422, 2011.

Baughman RP, Winget DB, Lower EE: Metotrexatul economiseşte steroizi în sarcoidoza acută: rezultatele unui studiu dublu orb, randomizat. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 17:60-66, 2000.

Dev S, McCallum RM, Jaffe GJ: Metotrexat pentru panuveita asociată sarcoidelor. Ophthalmology 106:111-118, 1999.

Webster GF, Razsi LK, Sanchez M, Shupack JL: Terapie săptămânală cu metotrexat cu doze mici pentru sarcoidoza cutanată. J Am Acad Dermatol 24:451-454, 1991.

Mosam A, Morar N: Sarcoidoza cutanată recalcitrantă: o abordare secvenţială bazată pe dovezi. J Dermatolog Treat 15(6):353-359,

2004.

Henderson CA, Ilchyshyn A, Curry AR: Sarcoidoza laringiană şi cutanată tratată cu metotrexat. JR Soc Med 87:632-633, 1994.

Braun JJ, Gentine A, Pauli G: Sarcoidoza sinonazală: revizuire şi raportare a cincisprezece cazuri. Laryngoscope 114(11):1960-1963, 2004.

Zeitlin JF, Tami TA, Baughman R, Winget D: Manifestări nazale şi sinusale ale sarcoidozei. Am J Rhinol 14(3):157-161, 2000.

Lower EE, Broderick JP Brott TG, Baughman RP: Diagnosticul şi managementul sarcoidozei neurologice. Arch Intern Med 157:18641868, 1997.

Maust HA, Foroozan R, Sergott RC şi colab: Utilizarea metotrexatului în neuropatia optică asociată cu sarcoizi. Oftalmologie 110(3):559-563, 2003.

Cremers JP, Drent M, Bast A şi colab.: Asociaţia Mondială Multinaţională de Sarcoidoză şi Alte Tulburări Granulomatoase bazate pe dovezi pentru utilizarea metotrexatului în sarcoidoză: integrarea cercetării sistematice în literatură şi a opiniilor experţilor sarcoidologi din întreaga lume. Curr Opin Pulm Med 19:545-561, 2013.

Vorselaars AD, Wuyts WA, Vorselaars VM şi colab.: Metotrexat versus azatioprină în terapia de linie a doua a sarcoidozei. Cufăr 144(3):805-812, 2013.

Muller-Quernheim J, Kienast K, Held M şi colab.: Tratamentul sarcoidozei cronice cu un regim de azatioprină/prednisolon. Eur Respir J 14:1117-1122, 1999.

Agrawal Y, Godin DA, Belafsky PC: Agenţi citotoxici în tratamentul sarcoidozei laringiene: un raport de caz şi o revizuire a literaturii. J Voice 20(3):481-484, 2006.

Kennedy PT, Zakaria N, Modawi SB şi colab: Istoria naturală a sarcoidozei hepatice şi răspunsul său la tratament. Eur J Gastroenterol Hepatol 18(7):721-726, 2006.

Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, şi colab: Prednison, azatioprină şi N-acetilcisteină pentru fibroza pulmonară. N Engl J Med 366(21):1968-1977, 2012.

71. Osiri M, Shea B, Robinson V şi colab: Leflunomide pentru tratamentul artritei reumatoide: o revizuire sistematică şi metaanaliză. J Rheumatol 30(6):1182-1190, 2003.

2 72. Sahoo DH, Bandyopadhyay D, Xu M, et al: Eficacitatea şi siguranţa leflunomidei pentru sarcoidoza pulmonară şi extrapulmonară. Eur Respir J 38:1145-1150, 2011.

2 73. Baughman RP, Lower EE: Leflunomide pentru sarcoidoza cronică. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 21:43-48, 2004.

274. Savage RL, Highton J, Boyd IW, Chapman P: Pneumonită asociată cu leflunomidă: un profil al rapoartelor din Noua Zeelandă şi Australia. Intern Med J 36(3):162-169, 2006.

2 75. Sawada T, Inokuma S, Sato T, et al: Leflunomide-induced interstitial pulmonar disease: prevalence and risk factors in japonezii cu artrita reumatoida. Reumatologie (Oxford) 48:1069-1072, 2009.

276. Kho LK, Kermode AG: Neuropatie periferică indusă de leflunomidă. J Clin Neurosci 14:179-181, 2007.

2 77. Metzler C, Arlt AC, Gross WL, Brandt J: Neuropatia periferică la pacienţii cu boli reumatice sistemice trataţi cu leflunomidă. Ann Rheum Dis 64:1798-1800, 2005.

Swigris JJ, Olson AL, Fischer A şi colab.: Micofenolatul de mofetil este sigur, bine tolerat şi păstrează funcţia pulmonară la pacienţii cu boală pulmonară interstiţială legată de boala ţesutului conjunctiv. Piept 130:30-36,

2006.

Zamora AC, Wolters PJ, Collard HR şi colab.: Utilizarea micofenolatului de mofetil pentru a trata boala pulmonară interstiţială asociată sclerodermiei. Respir Med 102:150-155, 2008.

Brill AK, Ott SR, Geiser T: Efectul şi siguranţa micofenolatului de mofetil în sarcoidoza pulmonară cronică: un studiu retrospectiv. Respiraţie 86(5):376-383, 2013.

Moravan M, Segal BM: Tratamentul sarcoidozei SNC cu infliximab şi micofenolat mofetil. Neurology 72(4):337-340, 2009.

Wang K, Zhang H, Li Y, et al: Siguranţa micofenolatului de mofetil versus azatioprină în transplantul renal: o revizuire sistematică. Transplant Proc 36(7):2068-2070, 2004.

Baughman RP, Lower EE: Infliximab pentru sarcoidoza refractară. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 18:70-74, 2001.

Yee AMF, Pochapin MB: Tratamentul sarcoidozei complicate cu infliximab anti-necroza tumorală-terapie alfa. Ann Intern Med 135:27-31, 2001.

Doty JD, Mazur JE, Judson MA: Tratamentul sarcoidozei cu infliximab. Cufăr 127(3):1064-1071, 2005.

Sweiss NJ, Welsch MJ, Curran JJ, Ellman MH: Inhibarea factorului de necroză tumorală ca tratament nou pentru sarcoidoza refractară. Arthritis Rheum 53(5):788-791, 2005.

Saleh S, Ghodsian S, Yakimova V şi colab.: Eficacitatea infliximabului în tratarea pacienţilor selectaţi cu sarcoidoză. Respir Med 100:20532059, 2006.

Baughman RP: Inhibarea factorului de necroză tumorală în tratarea sarcoidozei: experienţa americană. Rev Port Pneumol 13:S47-S50, 2007.

Baughman RP, Lower EE, Ingledue R, Kaufman AH: Managementul sarcoidozei oculare. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 29:26-33, 2012.

Judson MA, Baughman RP, Costabel U şi colab.: Eficacitatea infliximabului în sarcoidoza extrapulmonară: rezultate dintr-un studiu randomizat. Eur Respir J 31(6):1189-1196, 2008.

Sollberger M, Fluri F, Baumann T şi colab: Tratamentul de succes al neurosarcoidozei refractare la steroizi cu infliximab. J Neurol 251(6):760-761, 2004.

Panselinas E, Rodgers JK, Judson MA: Rezultate clinice în sarcoidoză după încetarea tratamentului cu infliximab. Respirology 14(4):522-528, 2009.

Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Munoz S şi colab.: Boli autoimune induse de terapii vizate de TNF: analiza a 233 de cazuri. Medicine (Baltimore) 86(4):242-251, 2007.

Keane J, Gershon S, Wise RP şi colab: Tuberculoza asociată cu infliximab, un agent de neutralizare alfa-factorului de necroză tumorală. N Engl J Med 345:1098-1104, 2001.

Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD şi colab.: Riscul specific medicamentului de tuberculoză la pacienţii cu artrită reumatoidă trataţi cu terapie anti-TNF: rezultate de la British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). Ann Rheum Dis 69:522, 2010.

Gomez-Reino JJ, Carmona L, Angel DM: Riscul de tuberculoză la pacienţii trataţi cu antagonişti ai factorului de necroză tumorală din cauza prevenirii incomplete a reactivării infecţiei latente. Arthritis Rheum 57(5):756-761, 2007.

Gupta D, Kumar S, Aggarwal AN şi colab.: Analiza de eliberare a interferonului gamma (QuantiFERON-TB Gold In Tube) la pacienţii cu sarcoidoză dintr-o populaţie cu prevalenţă ridicată a infecţiei cu tuberculoză. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 28(2):95-101, 2011.

Matulis G, Juni P, Villiger PM, Gadola SD: Detectarea tuberculozei latente la pacienţii imunodeprimaţi cu boli autoimune: efectuarea unui test IFN-gamma specific antigenului Mycobacteriun tuberculosis. Ann Rheum Dis 67:84-90, 2008.

Chung ES, Packer M, Lo KH şi colab.: Studiu pilot randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, al infliximabului, un anticorp monoclonal himeric împotriva factorului de necroză

tumorală alfa, la pacienţii cu insuficienţă cardiacă moderată până la severă: rezultate ale studiului privind terapia anti-TNF împotriva insuficienţei cardiace congestive (ATTACH). Circulation 107(25): 3133-3140, 2003.

Barnabe C, McMeekin J, Howarth A, Martin L: Tratamentul de succes al sarcoidozei cardiace cu infliximab. J Rheumatol 35(8):1686-1687, 2008.

Uthman I, Touma Z, Khoury M: Sarcoidoza cardiacă care răspunde la monoterapia cu infliximab. Clin Rheumatol 26(11):2001-2003,

2007.

Wiens A, Venson R, Correr CJ şi colab: Meta-analiză a eficacităţii şi siguranţei adalimumabului, etanerceptului şi infliximabului pentru tratamentul artritei reumatoide. Pharmacotherapy 30(4):339-353, 2010.

Wong AK, Kerkoutian S, Said J, şi colab: Riscul de limfom la pacienţii care primesc terapie cu factor de necroză antitumorală: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate publicate. Clin Rheumatol 31:631-636,

2012.

Erckens RJ, Mostard RL, Wijnen PA şi colab.: Adalimumab cu succes la pacienţii cu sarcoidoză cu uveită cronică neinfecţioasă refractară. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 250:713-720, 2012.

Kamphuis LS, Lam-Tse WK, Dik WA şi colab.: Eficacitatea adalimumabului la pacienţii cronic activi şi simptomatici cu sarcoidoză. Am J Respir Crit Care Med 184(10):1214-1216, 2011.

Milman N, Graudal N, Loft A şi colab.: Efectul inhibitorului de TNFalfa adalimumab la pacienţii cu sarcoidoză recalcitrantă: o perspectivă

Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, et al: Adalimumab pentru tratamentul de întreţinere al bolii Crohn: rezultatele studiului CLASSIC II. Gut 56(9):1232-1239, 2007.

Baughman RP, Lower EE, Drent M: Inhibitorii factorului de necroză tumorală (TNF) în sarcoidoză: cine, ce şi cum să-i folosească. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 25:76-89, 2008.

Khanna D, Liebling MR, Louie JS: Etanercept ameliorează artrita sarcoidoză şi boala de piele. J Rheumatol 30(8):1864-1867, 2003.

Utz JP, Limper AH, Kalra S şi colab.: Etanercept pentru tratamentul sarcoidozei pulmonare progresive în stadiul II şi III. Cufăr 124(1):177- 185, 2003.

Baughman RP, Lower EE, Bradley DA, et al: Etanercept pentru sarcoidoza oculară refractară: rezultatele unui studiu randomizat dublu-orb. Cufăr 128(2):1062-1067, 2005.

Daien CI, Monnier A, Claudepierre P et al: Granulomatoza de tip sarcoid la pacienţii trataţi cu blocanţi ai factorului de necroză tumorală: 10 cazuri. Reumatologie (Oxford) 48(8):883-886, 2009.

Verschueren K, Van EE, Verschueren P şi colab: Dezvoltarea sarcoidozei la pacienţii cu artrită reumatoidă trataţi cu etanercept. Clin Rheumatol 26:1969-1971, 2007.

Sweiss NJ, Baughman RP: Inhibarea factorului de necroză tumorală în tratamentul sarcoidozei refractare: uciderea dragonului? J Rheumatol 34:2129-2131, 2007.

Doherty CB, Rosen T: Terapie bazată pe dovezi pentru sarcoidoza cutanată. Drugs 68(10):1361-1383, 2008.

Stagaki E, Mountford WK, Lackland DT, Judson MA: Tratamentul lupusului pernios: rezultatele a 116 cursuri de tratament la 54 de pacienţi. Cufăr 135(2):468-476, 2009.

Sodhi M, Pearson K, White ES, Culver DA: Terapia cu Infliximab salvează insuficienţa ciclofosfamidei în sarcoidoza severă a sistemului nervos central. Respir Med 103(2):268-273, 2009.

Spagnolo P, Del GC, Luppi F şi colab.: Agenţi nesteroidieni pentru fibroza pulmonară idiopatică. Cochrane Database Syst Rev (9):CD003134, 2010.

Teirstein AT, Morgenthau AS: Fibroza pulmonară „în stadiu terminal" în sarcoidoză. Mt Sinai J Med 76:30-36, 2009.

Swigris JJ, Fairclough DL, Morrison M şi colab.: Efecte benefice ale reabilitării pulmonare în fibroza pulmonară idiopatică. Respir Care 56(6):783-789, 2011.

Fisher KA, Serlin DM, Wilson KC şi colab.: Hipertensiune pulmonară asociată cu sarcoidoză: rezultatul tratamentului pe termen lung cu epoprostenol. Cufăr 130(5):1481-1488, 2006.

Preston IR, Klinger JR, Landzberg MJ şi colab: Vasoresponsiveness of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. Cufăr 120(3):866- 872, 2001.

Baughman RP, Culver DA, Cordova FC şi colab.: Bosentan pentru hipertensiune pulmonară asociată cu sarcoidoză: un studiu randomizat dublu-orb controlat cu placebo. Cufăr 145(4):810-817, 2014.

Baughman RP, Engel PJ, Meyer CA şi colab.: Hipertensiunea pulmonară în sarcoidoză. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 23:108-116, 2006.

Baughman RP, Culver DA, Cordova FC şi colab.: Bosentan pentru hipertensiune arterială pulmonară asociată cu sarcoidoză (BoSAPAH): un studiu dublu orb, controlat cu placebo. Am J Resp Crit Care Med 185:A3639, 2012.

Milman N, Burton CM, Iversen M, et al: Pulmonary hypertension in end-stage pulmonary sarcoidosis: therapeutic effect of sildenafil? J Heart Lung Transplant 27(3):329-334, 2008.

de Kleijn WP, Drent M, Vermunt JK, et al: Tipuri de oboseală la pacienţii cu sarcoidoză. J Psychosom Res 71(6):416-422, 2011.

Patterson KC, Huang F, Oldham JM şi colab: Somnolenţă excesivă în timpul zilei şi apnee obstructivă în somn la pacienţii cu sarcoidoză. Cufăr 143(6):1562-1568, 2013.

Turner GA, Lower EE, Corser BC şi colab: Apneea în somn în sarcoidoză. Sarcoidosis 14:61-64, 1997.

Drent M, Verbraecken J, van der GC, Wouters E: Oboseala asociată cu apnee obstructivă în somn la un pacient cu sarcoidoză. Respiraţie 67(3):337-340, 2000.

Wagner MT, Marion SD, Judson MA: Efectele oboselii şi ale tratamentului cu metilfenidat asupra atenţiei susţinute în sarcoidoză. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 22(3):235, 2005.

Hoitsma E, De VJ, Drent M: Lista de screening a neuropatiei cu fibre mici: construcţie şi validare încrucişată în sarcoidoză. Respir Med 105(1):95-100, 2011.

Parambil JG, Tavee JO, Zhou L şi colab.: Eficacitatea imunoglobulinei intravenoase pentru neuropatia cu fibre mici asociată cu sarcoidoza. Respir Med 105(1):101-105, 2011.

Heij L, Niesters M, Swartjes M, et al: Siguranţa şi eficacitatea ARA290 la pacienţii cu sarcoidoză cu simptome de neuropatie cu fibre mici: un studiu pilot randomizat, dublu orb. Mol Med 10:2012.

Pena TA, Soubani AO, Samavati L: Boala pulmonară Aspergillus la pacienţii cu sarcoidoză: o serie de cazuri şi o revizuire a literaturii. Lung 189(2):167-172, 2011.

Baughman RP, Lower EE: Infecţiile fungice ca complicaţie a terapiei pentru sarcoidoză. QJM 98:451-456, 2005.

Judson MA: Aspergiloza bronhopulmonară alergică după terapia cu infliximab pentru sarcoidoză: un mecanism potenţial legat de echilibrul citokinelor T-helper. Cufăr 135(5):1358-1359, 2009.

Dannaoui E, Garcia-Hermoso D, Naccache JM şi colab.: Utilizarea voriconazolului la un pacient cu aspergilom cauzat de o tulpină de Aspergillus fumigatus rezistentă la itraconazol. J Med Microbiol 55(Pt 10):1457-1459, 2006.

Stevens DA, Kan VL, Judson MA şi colab: Ghid de practică pentru bolile cauzate de Aspergillus. Societatea de Boli Infecţioase din America. Clin Infect Dis 30(4):696-709, 2000.

Campbell JH, Winter JH, Richardson MD şi colab.: Tratamentul aspergilomului pulmonar cu itraconazol. Thorax 46(11):839-841, 1991.

Kravitz JN, Berry MW, Schabel SI, Judson MA: O serie modernă de instilare intracavitară percutanată a amfotericinei B pentru tratamentul hemoptiziei severe din aspergilom pulmonar. Cufăr 143(5):1414-1421, 2013.

Kavathia D, Buckley JD, Rao D şi colab.: Nivelurile crescute de 1, 25-dihidroxivitamina D sunt asociate cu tratamentul prelungit în sarcoidoză. Respir Med 104(4):564-570, 2010.

Gonnelli S, Rottoli P, Cepollaro C şi colab.: Prevenirea osteoporozei induse de corticosteroizi cu alendronat la pacienţii cu sarcoizi. Calcif Tissue Int 61(5):382-385, 1997.

Judson MA: Transplant pulmonar pentru sarcoidoza pulmonară. E Respir J 11(Mar):738-744, 1998.

Milman N, Andersen CB, Burton CM, Iversen M: Granuloamele sarcoide recurente într-un plămân transplantat derivă din celulele imune ale primitorului. Eur Respir J 26(3):549-552, 2005.

Nunley DR, Hattler B, Keenan RJ şi colab.: Transplantul pulmonar pentru sarcoidoza pulmonară în stadiu terminal. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 16(Mar):93-100, 1999.

Panselinas E, Judson MA: Exacerbări pulmonare acute ale sarcoidozei. Cufăr 142(4):827-836, 2012.

Barnett CF, Bonura EJ, Nathan SD şi colab.: Tratamentul hipertensiunii pulmonare asociate cu sarcoidoză: o experienţă în două centre. Cufăr 135:1455-1461, 2009.

HEMORAGIA ALVEOLARĂ ŞI BOLI INFILTRATIVE RARE

HAROLD R. COLLARD, MD • TALMADGE E. KING, JR., MD • MARVIN I. SCHWARZ, MD

INTRODUCERE

HEMORAGIA ALVEOLARĂ DIFUZĂ

Definiţie

Prezentare clinică

Schema de clasificare

Abordarea diagnosticului

Cauze specifice

TULBURĂRI INFILTRATIVE RARE ALE PLAMANULUI

Neurofibromatoza

Sindromul Hermansky-Pudlak

Diskeratoza congenita

Boala Gaucher

Boala Niemann-Pick

Microlitiaza alveolara pulmonara

INTRODUCERE

Acest capitol discută hemoragia alveolară difuză (DAH) şi include alte tulburări infiltrative rare ale plămânului. DAH este o afecţiune gravă caracterizată prin hemoragie intra-alveolară larg răspândită, care provine din microcirculaţia pulmonară (arteriole, capilare şi venule). DAH poate fi observat în multe boli diferite, adesea ca manifestare de prezentare.

A doua secţiune a capitolului discută câteva tulburări infiltrative rare ale plămânului, inclusiv neurofibromatoza, sindromul Hermansky-Pudlak, diskeratoza congenită, boala Gaucher, boala Niemann-Pick şi microlitiaza alveolară pulmonară.

HEMORAGIA ALVEOLARĂ DIFUZĂ

Spre deosebire de formele mai frecvente de hemoragie pulmonară care rezultă din leziuni focale (de exemplu, pneumonie necrozantă, bronşită, bronşiectazie, malignitate, infarct pulmonar, malformaţie arteriovenoasă), DAH afectează majoritatea suprafeţei capilare alveolare. DAH este o urgenţă medicală care duce adesea la insuficienţă respiratorie acută şi deces. Pneumologii trebuie să fie pregătiţi să identifice DAH cu promptitudine, să diagnosticheze boala de bază care o cauzează şi să instituie terapia medicală adecvată.

DEFINIŢIE

DAH este definită din motive clinice: opacităţi pulmonare difuze cu diferite grade de insuficienţă respiratorie, o scădere a nivelului de hemoglobină şi revenire progresivă a sângelui (sau cu creşterea numărului de globule roşii) la lavaj bronhoalveolar secvenţial (BAL). Procesul patologic se caracterizează prin acumularea intra-alveolară de eritrocite (Fig. 67-1). Pot exista dovezi ale cronicităţii cu acumularea de macrofage intra-alveolare care conţin hemosiderină, eritrofagocitoză şi colecţii de hemosiderine interstiţiale libere,1-3 constatări care ajută la distingerea DAH de sângerarea acută asociată biopsiei. Alte caracteristici histologice ale DAH includ hiperplazia celulelor epiteliale alveolare de tip II, organizarea intra-alveolară (pneumonie de organizare), infiltrarea celulelor mononucleare a interstiţiului alveolar şi trombi mici în capilarele şi venulele alveolare.1-5.

Pacienţii cu DAH pot prezenta inflamaţie neutrofilă a interstiţiului alveolar, cunoscută sub numele de capilarită pulmonară sau alveolară (Fig. 67-2).6 Capilarita este asociată frecvent cu edem endotelial, leziuni şi necroză fibrinoidă localizată. leucocitoclază şi apar fragmentate şi picnotice. Fragmentarea acestor celule duce la acumularea de praf nuclear în parenchimul pulmonar. Capilarita este o vasculită a unui vas mic a plămânului şi este esenţială pentru patogeneza multor cazuri de DAH. Această leziune a vaselor mici şi necroză duce la pierderea integrităţii membranei bazale alveolare epitelial-endotelială comună, ducând la extravazarea globulelor roşii în lumina alveolară. DAH poate rezulta, de asemenea, din toate cauzele leziunii alveolare difuze (DAD) (adică, medicament citotoxic, alogenic [transplant de măduvă osoasă]) şi poate rezulta şi din leziuni blande (neinflamatorii) (adică, stenoza mitrală).

PREZENTARE CLINICĂ

Istoric şi examen fizic

Prezentarea clinică a DAH include hemoptizie, opacităţi alveolare pe radiografia toracică şi anemie.7 Cu toate acestea, există cazuri care prezintă doar una sau două dintre aceste caracteristici; absenţa caracteristicilor clasice nu exclude DAH. În până la 33% din cazuri, hemoptizia este iniţial absentă. Alte simptome sunt nespecifice (de exemplu, dispnee, tuse, dureri în piept, febră), deşi în unele cazuri pot fi prezente simptome specifice bolii (de exemplu, sinuzită, erupţie cutanată, artrită). În general, simptomele sunt de obicei de scurtă durată, prezente de la câteva zile la câteva săptămâni şi pot fi recurente. Examenul pulmonar este nespecific, cu crestături inspiratorii comune, dar nu universale. Pot exista, de asemenea, descoperiri fizice care sugerează o boală sistemică.

Radiologie si Evaluare de Laborator

Evaluarea de laborator evidenţiază de obicei anemie şi leucocitoză. Nivelurile serice ale creatininei pot fi crescute. BAL dezvăluie o întoarcere sângeroasă care, cu fiecare alicotă returnată din aceeaşi locaţie, devine progresiv mai sângeroasă

(Fig. 67-3). BAL arată un număr crescut de celule roşii din sânge chiar şi la pacienţii care nu prezintă hemoptizie. La examinarea sedimentului, există o predominanţă a celulelor roşii din sânge şi a macrofagelor care conţin hemosiderina.

Radiografia toracică din DAH arată diferite grade de opacităţi alveolare difuze (Fig. 67-4; vezi eFigurile 60-3A, 60-9A, 60-10A şi Fig. 91-4A).8 Imagistica tomografie computerizată de înaltă rezoluţie (HRCT) este mai sensibilă pentru radiografia bilaterală şi anormalităţilor de consolidare a sticlă-ului general sau anormalităţilor de la sol şi general. ocazional noduli centrilobulari. Cu toate acestea, este important să recunoaştem că aspectul HRCT al hemoragiei pulmonare este variabil şi nu specific pentru o anumită cauză (Fig. 67-5; vezi

eFigurile 60-3B-E, 60-9B-E, 60-10B-E şi Fig. 91-4B-D). În cazul bolii recurente şi cronice, poate apărea reticulaţia, oferind dovezi de fibroză interstiţială. Îngroşarea septului interlobular (liniile Kerley B) (eFig. 67-1) poate fi prezentă ocazional în cazuri de stenoză mitrală şi boală veno-ocluzivă pulmonară. Există raportări despre o boală pulmonară obstructivă care se dezvoltă după episoade recurente de DAH secundare capilaritei alveolare.

Fiziologie

Dacă se măsoară, există restricţii şi anomalii ale schimbului de gaze, în special în cazurile cronice. În DAH acută, este adesea prezentă o creştere a capacităţii de difuzare a monoxidului de carbon (Dlco), atribuită legăturii crescute a monoxidului de carbon de hemoglobina intra-alveolară. hemoragie, iar pacienţii necesită adesea suport ventilator.

SCHEMA DE CLASIFICARE

Nu există o schemă de clasificare consensuală pentru DAH, deşi toate abordările clinice, histopatologice şi etiologice au fost sugerate.7,11 O abordare este prezentată aici.

Figura 67-4 Hemoragie alveolară difuză (DAH). Radiografiile toracice arată opacităţi alveolare difuze la un pacient cu poliangeită microscopică (A) şi la un pacient cu granulomatoză cu poliangeită (granulomatoză Wegener) (B).

(Tabelul 67-1). Diferitele cauze ale DAH sunt diverse; poate contribui orice sursă de leziune a microcirculaţiei alveolare. Se crede că patogenia DAH din cauza capilaritei se datorează unuia dintre următoarele scenarii: (1) efectele directe ale autoanticorpilor asupra endoteliului capilar alveolar, ca în granulomatoza cu poliangeită (GPA; granulomatoza Wegener) sau poliangeita microscopică (MPA),

efectele anticorpilor direcţionaţi împotriva membranei bazale alveolare (de exemplu, sindromul Goodpasture sau boala anticorpilor anti-membrană bazală glomerulară [ABMA]),

leziune mediată de complexul imun (de exemplu, lupus eritematos sistemic [LES], purpură Henoch-Schonlein) sau (4) leziune alveolară directă.12

Cele mai frecvente cauze ale DAH sunt vasculitide sistemice, în special GPA (Fig. 67-6). Sunt implicate şi alte vasculite, inclusiv MPA şi capilarita pulmonară izolată. O analiză a 34 de cazuri de DAH a constatat că vasculita a reprezentat aproximativ jumătate din cazuri, urmată de sindromul Goodpasture (13%), hemosideroza pulmonară idiopatică (IPH; 13%) şi boala ţesutului conjunctiv (13%).1

ABORDAREA DIAGNOSTICĂ

Există doi paşi pentru diagnosticarea DAH: identificarea DAH şi identificarea cauzei sale de bază. Ambele sunt esenţiale pentru evaluarea în timp util a acestei afecţiuni care pune viaţa în pericol.

Diagnosticul hemoragiei alveolare difuze

Consideraţiile de diagnostic pentru pacienţii care prezintă DAH sunt largi. O anamneză aprofundată şi o examinare fizică care să caute dovezi ale potenţialelor afecţiuni asociate (de exemplu, boala ţesutului conjunctiv, simptome/semne de vasculită sistemică, medicamente anticoagulante) sunt esenţiale, iar studiile iniţiale ar trebui să includă o scanare HRCT a toracelui, hemoleucograma completă şi examinarea sedimentului urinar. Dacă DAH este posibil, bronhoscopia cu fibre optice trebuie efectuată imediat.

Bronhoscopia cu BAL este esenţială pentru identificarea exactă a DAH. Probele BAL secvenţiale trebuie obţinute şi trimise pentru număr de celule şi diferenţial, cu o creştere a numărului de celule roşii din sânge considerată în concordanţă cu diagnosticul. Scorul cantitativ al concentraţiei hemosiderinei în macrofagele alveolare, obţinut prin examenul citologic BAL, are o sensibilitate şi pentru diagnosticul de DAH.

Diagnosticul cauzei de bază

Odată ce DAH este identificat, trebuie determinată cauza de bază. Tabelul 67-2 rezumă caracteristicile clinice şi de laborator diferenţiate ale unora dintre cele mai frecvente cauze ale DAH. În unele cazuri, cauza este clară (de exemplu, antecedente de LES, expunerea la medicamente). În altele, este necesară o evaluare detaliată de laborator. Prezenţa proteinuriei şi a unui sediment urinar anormal (eritrocite şi celule roşii din sânge) sugerează o glomerulonefrită subiacentă în concordanţă cu diagnosticul de vasculită sistemică, sindrom Goodpasture, unele boli ale ţesutului conjunctiv sau mai rar infecţie. [c-ANCA]) sau mieloperoxidază (ANCA perinuclear [p-ANCA]).14 Creşterea nivelului de c-ANCA se observă în GPA, în timp ce creşterea p-ANCA este observată la MPA, glomerulonefrita pauci-imună, granulomatoza eozinofilă cu poliangiită (Churg-Straurita), uneori sindromul pulmonar izolat şi caprită. Cu toate acestea, poate exista crossover.15

Diagnosticul sindromului Goodpasture se stabileşte prin prezenţa ABMA seric. DAH din cauza LES este însoţită de niveluri reduse ale complementului seric, precum şi de prezenţa anticorpilor antinucleari şi nativi anti-ADN în ser. Purpura Henoch-Schonlein se caracterizează prin formarea de complexe imune imunoglobuline A (IgA) prezente în circulaţie şi, de asemenea, legate de ţesut.16

Rolul biopsiei pulmonare chirurgicale şi biopsiei renale

Pentru diagnosticul DAH, BAL este în general suficient. Pentru identificarea cauzei de bază a DAH, constatările clinice şi serologice sunt de obicei suficiente1; biopsia pulmonară chirurgicală poate fi utilă, dar este adesea nespecifică. Cu toate acestea,

biopsia pulmonară chirurgicală ar trebui luată în considerare pentru DAH izolat fără o cauză evidentă.

Când constatările serologice sunt echivoce şi vasculita sau sindromul Goodpasture sunt luate în considerare, biopsia renală poate fi adecvată deoarece aceste afecţiuni sunt mai uşor confirmate prin biopsie renală, chiar şi în absenţa unei implicări renale evidentă clinic.17 Mai mult, biopsia renală poate oferi informaţii utile cu privire la activitatea şi cronicitatea afectării renale care pot ajuta la ghidarea terapiei.

Abordare terapeutică

Cel mai important prim pas în management este identificarea cauzei de bază şi începerea unui tratament specific atunci când este disponibil, de exemplu, prin oprirea medicamentelor sau expunerilor suspectate, tratarea infecţiei şi inversarea anticoagulării în exces. Pacienţii cu hemoptizie severă necesită terapie generală de susţinere care se bazează pe gradul de sângerare.

Glucocorticoizii sistemici, cu terapie imunosupresoare suplimentară, reprezintă pilonul terapiei pentru sindromul DAH asociat cu vasculita sistemică, boala ţesutului conjunctiv, boala ABMA (sindromul Goodpasture) şi capilarita pulmonară izolată. Abordarea obişnuită este să începeţi pulsul intravenos de metilprednisolon (500 până la 1000 mg în doze divizate zilnic) timp de până la 5 zile, urmat de reducerea treptată şi apoi de menţinere pe un preparat oral. Decizia de a adăuga terapie imunosupresoare (ciclofosfamidă sau azatioprină) depinde de severitatea bolii, de răspunsul la glucocorticoizi şi de boala de bază. Practica noastră urmează să înceapă

Schimbul de plasmă este utilizat în tratamentul DAD asociat cu boala ABMA sau ocazional pentru sindroame de vasculită refractară sau DAH asociat cu o boală a ţesutului conjunctiv.18 Un rol pentru imunoglobulina intravenoasă sau rituximab la pacienţii cu DAD rămâne de definit. Factorul VII activat recombinant (rFVIIa) a fost utilizat cu succes variabil.18a-18c

CAUZE SPECIFICE

Vasculita (vezi capitolul 60)

Granulomatoza cu poliangeita (granulomatoza Wegener). GPA este o vasculită sistemică care implică de obicei tractul respirator superior şi inferior şi rinichii. Alte organe (de exemplu, ochii, pielea) pot fi implicate. DAH secundar capilaritei pulmonare poate fie să complice un caz stabilit de GPA, fie să reprezinte manifestarea iniţială a bolii. Capilarita pulmonară poate fi singura constatare histologică a parenchimului pulmonar sau poate fi observată în combinaţie cu caracteristicile patologice mai tipice ale GPA. Biopsiile

pulmonare chirurgicale de la 87 de pacienţi cu GPA au evidenţiat capilarită la 31%, dar numai la 3 a fost o constatare izolată.5 Într-o altă serie, capilarita a fost prezentă la 17% din 35 de pacienţi, dar niciodată ca o constatare izolată. în 7 cazuri.20 Caracteristicile histologice tipice ale GPA sunt inflamaţia granulomatoasă, vasculita vaselor mici şi medii şi necroza geografică parenchimatoase. Când DAH este prezent singur (vezi eFig. 60-3), fără caracteristicile histologice caracteristice, sinuzită (vezi eFig. 60-7) sau leziuni pulmonare nodulare/cavitare (vezi eFig. 60-1, 60-2, 60-4 şi 60-5), diferenţierea de MPA este dificilă.

Diagnosticul specific depinde de modelul ANCA, c-ANCA sugerând diagnosticul de GPA. Caracteristicile histologice şi clinice caracteristice ale GPA pot apărea la luni până la ani după prezentarea iniţială a DAH şi a capilaritei.21 Celulele endoteliale circulante sunt prezente în GPA şi MPA. Prezenţa celulelor endoteliale circulante poate servi ca un nou marker al vasculitei active ANCA pozitive.22

Hemoragia alveolară este adesea subclinică şi recurentă în GPA (precum şi în MPA), sugerată de prezenţa macrofagelor încărcate cu hemosiderin pe BAL. Acest model de DAH frecvent recurent este mai tipic pentru vasculitele şi LES asociate ANCA decât pentru bolile nevasculitice, cum ar fi artrita reumatoidă.23

Au fost descrise peste 40 de cazuri de GPA cu numai DAH şi capilarită pulmonară. Mortalitatea precoce este de 37% şi se datorează cel mai adesea insuficienţei respiratorii sau renale acute.5,19-21,24,25 Boala renală sub formă de glomerulonefrită necrozantă segmentară focală (Fig. 67-7), o vasculită leucocitoclastică cutanată şi artrita însoţesc adesea DAH. Tratamentul cu corticosteroizi în doze mari şi ciclofosfamidă a fost terapia iniţială recomandată, care, pentru DAH de GPA, în funcţie de severitatea bolii, se administrează de obicei intravenos. Rolul plasmaferezei este încă neclar, dar este adesea iniţiat dacă este prezentă insuficienţa renală. Azatioprina poate fi înlocuită cu ciclofosfamidă după remisiune.26 Recidivele DAH şi alte manifestări ale bolii cu

Figura 67-7 Granulomatoza cu poliangeita. Constatările histopatologice ale unui specimen de biopsie renală demonstrează glomerulonefrita necrozantă segmentară focală. Leziunea focală reprezintă o zonă de necroză fibrinoidă (săgeţi). (mărire originală x40).

este de aşteptat reducerea redusă a medicamentului. Activitatea bolii poate fi monitorizată prin ratele de sedimentare a eritrocitelor, nivelurile ANCA, determinări seriale de Dlco şi examinări microscopice de urină. Rolul rituximabului specific pentru tratamentul DAH care complică vasculitide nu a fost studiat, dar este egal cu orice altă terapie în menţinerea remisiunii.27 După cum sa menţionat anterior, diferenţierea GPA cu DAH de MPA este uneori dificilă, deoarece prezentarea clinică, trăsăturile histologice pulmonare şi constatările serologice pot fi identice la tratament şi au tendinţa de recurenţă la tratament27. Diferenţierea poate fi stabilită numai după dezvoltarea bolii căilor aeriene superioare mai tipice şi a caracteristicilor patologice ale GPA.

Poliangeita microscopică. MPA a fost considerată varianta vaselor mici a poliarteritei nodoze. Când este prezentă, este o cauză frecventă de capilarită pulmonară şi DAH (vezi eFig. 60-10).4,6,21,28-31 MPA se distinge de poliarterita nodoasă prin absenţa afectării vaselor de sânge de dimensiuni medii, absenţa astmului şi a hipertensiunii arteriale sistemice şi a relativă cruţare a viscerelor abdominale. DAH a fost doar rar documentat cu poliarterita nodoasă.32

Cea mai consistentă caracteristică patologică a MPA este o glomerulonefrită necrozantă segmentară focală, leziunea renală comună tuturor vasculitilor sistemice. Plămânii sunt implicaţi de capilarită în 20% până la 30% din cazuri.31 Hemoragia alveolară tinde să fie severă şi adesea pune viaţa în pericol. Alte manifestări includ febră, scădere în greutate, vasculită cutanată, mialgii, artralgii, diaree şi sângerare gastrointestinală din vasculita mucoasei, care este adesea vizibilă prin examinare directă, neuropatie periferică şi, în câteva cazuri, sinuzită. se constată factorul reumatoid seric şi nivelurile de anticorpi antinucleari. Deşi complexele imune circulante sunt prezente în 45% din cazuri, localizarea tisulară a acestor complexe este greu de detectat (pauci-imună). Anticorpii anti-ADN şi hipocomplementemia, constatări sugestive pentru LES, sunt absente. Un ser pozitiv p-ANCA susţine puternic diagnosticul. Anticorpii la antigenele hepatitei B şi C sunt prezenţi în 33% din cazuri.35

Tratamentul constă în corticosteroizi orali sau intravenosi combinaţi cu ciclofosfamidă sau azatioprină.26 Tratamentul adjuvant cu plasmafereză este recomandat de unii autori, dar eficacitatea suplimentară a acestuia este dificil de determinat.31 Rezultatul cu iniţierea timpurie a terapiei pentru MPA este în general bun, cu o rată de supravieţuire de 65% la 5 ani. Cu toate acestea, prezenţa DAH contribuie la o rată a mortalităţii precoce de 25%.4,6,21,28-31 Există o tendinţă de recidivă cu reducerea treptată a medicamentelor. Factor Vila a fost utilizat cu succes cu efecte dramatice în cazurile de hemoragie alveolară necontrolată.36

A fost descrisă trecerea la fibroză pulmonară şi insuficienţă ventilatorie restrictivă după DAH recurentă10, iar boala pulmonară fibrotică a fost raportată ca manifestare de prezentare a MPA.37 Au existat trei cazuri de disfuncţie persistentă, severă, ireversibilă a căilor respiratorii după episoade recurente de DAH care au complicat MPA. Capilarita pulmonară izolată este o vasculită a unui vas mic limitată la plămâni şi fără implicare sistemică concomitentă.39 Există două forme: una cu pozitivitate serică p-ANCA şi cealaltă fără nici un test serologic pozitiv39,40. Într-o serie, acest din urmă tip a fost cauza cea mai frecventă de capilarită pulmonară şi studiile cu DAH pulmonare negative39. (pauci-imună). Deşi insuficienţa respiratorie care necesită suport ventilator a fost frecventă, răspunsul la corticosteroizi şi ciclofosfamidă a fost bun şi doar unul din opt pacienţi a murit. Recidivele au apărut la două subiecte. Pe parcursul unei perioade de urmărire de 4 ani, nu au apărut dovezi clinice sau serologice pentru o vasculită sistemică sau o boală a ţesutului conjunctiv.

Formele izolate de capilarită pulmonară care provoacă DAH trebuie distinse de IPH, care nu este asociată cu capilarita pulmonară, precum şi formele pulmonare limitate ale sindromului Goodpasture, prezentarea iniţială a unei boli vasculare de colagen, sindromul

de anticorpi antifosfolipidici primari şi stenoza mitrală. Toţi pacienţii care prezintă DAH inexplicabil ar trebui să facă o ecocardiogramă şi să fie supuşi biopsiei pulmonare chirurgicale.

Crioglobulinemie mixtă. Crioglobulinemia mixtă este o vasculită sistemică care este recunoscută prin prezenţa purpurei, artritei, hepatitei şi glomerulonefritei. Se crede că este o boală indusă de complexul imun, majoritatea cazurilor fiind legate de infecţia virală cu hepatita C (şi mai puţin frecvent hepatita B). Vasculita cutanată care apare ca purpură crescută este semnul distinctiv al acestei boli. Histologic, există o infiltraţie polimorfonucleară perivasculară cu extravazare tisulară şi fragmentare la nivelul dermului (vasculită leucocitoclastică). Boala renală este o glomerulonefrită proliferativă cu imunofluorescenţă granulară pozitivă. Boala pulmonară interstiţială constând în inflamaţia şi fibroza pereţilor alveolari este cea mai frecventă manifestare pulmonară.41 Există două cazuri publicate de DAH cu capilarită pulmonară care a complicat crioglobulinemia mixtă.42,43 rFVIIa nu a reuşit să controleze DAH la un pacient cu vasculită crioglobulinemică.18a.

Sindromul Behţet. Sindromul Behqet este o boală cronică recidivantă caracterizată prin ulceraţii orale şi genitale, iridociclită, tromboflebită şi o boală multisistemică constând dintr-o vasculită cutanată, artrită şi meningoencefalită.43 Complexele imune au fost identificate în serul cazurilor active şi în alte organe44, precum şi în alte organe44.

Toracele este implicat în 5% până la 10% din cazurile de sindrom Behqet. Boala pulmonară este de obicei o vasculită a unui vas mic care afectează capilarele, venulele şi arteriolele. Boala renală este o vasculită necrozantă segmentară focală, aşa cum se observă în alte vasculite sistemice. Complexele imune compuse din IgG şi complement au fost identificate în vasele pulmonare mici în mai multe cazuri.44,45 Pe lângă hemoragia alveolară, implicarea vaselor mai mari poate duce la anevrisme ale arterelor pulmonare (eFig. 67-2) şi bronşice, acestea din urmă potenţial erodând în bronhii, mase pulmonare şi moarte, provocând alte hemorrha647. cauza potenţială a hemoragiei pulmonare în sindromul Behqet este ocluzia arterială pulmonară cu infarct.45 O revizuire a 28 de cazuri de afectare pulmonară în sindromul Behqet a subliniat câteva puncte: plângerile pulmonare constând în tuse, hemoptizie, dureri toracice şi febră au fost mai frecvente la bărbaţi decât la femei; 39% dintre pacienţi au murit din cauza hemoragiei pulmonare, de obicei în decurs de 6 ani de la primul episod de hemoptizie.48 Alte studii au confirmat gravitatea acestei complicaţii indiferent de cauza ei.46,47 Tratamentul constă în corticosteroizi şi terapie imunosupresoare.49 Tratamentul cu factor de necroză antitumorală a arătat rezultate dramatice în raporturile de caz.

Purpura Henoch-Schonlein. Purpura Henoch-Schonlein, în primul rând o boală a copiilor, poate fi observată şi la adulţi.51 Adulţii prezintă de obicei purpură palpabilă (vasculită leucocitoclastică) şi glomerulonefrită.16 În mod obişnuit, sunt implicate articulaţiile şi tractul gastrointestinal. Afectarea pulmonară este neobişnuită. În câteva serii mari, boala pulmonară, cu excepţia opacităţilor radiografice toracice

tranzitorii, nu a fost menţionată.16 Au fost documentate cazuri de DAH cu capilarită pulmonară la pacienţii cu purpură Henoch-Schonlein.52,53 Într-una, complexele imune IgA au fost prezente în septele alveolare.52 Se postulează că aceste complexe IgA, serului şi kiimune sunt prezente în serul IgA şi a acestora. pacienţii, sunt responsabili de afectarea tisulară care are ca rezultat sindromul clinic.54 Corticosteroizii au fost utilizaţi în ambele cazuri şi sunt în general recomandaţi.

Glomerulonefrita pauci-imună. Glomerulonefrita pauci-imună este unul dintre cele trei tipuri de vasculite renale izolate (celelalte două fiind glomerulonefrita mediată de complexul imun şi sindromul Goodpasture). Glomerulonefrita pauci-imună nu are niciun produs de imunoreacţie, cu excepţia acumulării minime de fibrină. Este similară din punct de vedere histologic şi imunologic cu glomerulonefrita MPA şi GPA şi este considerată a reprezenta o formă de vasculită cu limitare renală.21 Până la 50% dintre pacienţii afectaţi dezvoltă capilarită pulmonară şi DAH, iar un număr mai mic dezvoltă o vasculită sistemică completă, care nu se poate distinge de MPA. Un alt indiciu că glomerulonefrita pauci-imună reprezintă o formă limitată de vasculită este prezenţa p-ANCA seric la aceşti pacienţi. Deoarece manifestările clinice sunt adesea limitate la plămân şi rinichi, aceasta poate fi confundată cu sindromul Goodpasture.21,54 Glomerulonefrita pauci-imună se distinge prin absenţa anticorpilor circulanţi asupra membranei bazale în ser şi prin constatările negative ale studiilor de imunofluorescenţă renală. Se recomandă tratamentul cu doze mari de corticosteroizi plus terapie imunosupresoare fie cu ciclofosfamidă, fie cu azatioprină.

Imunologic

Sindromul Goodpasture. Este discutabil dacă cazul raportat de Goodpasture în 19 1 955 descrie sindromul care îi poartă numele. El a descris un tânăr de 18 ani care a murit la 6 săptămâni după o infecţie gripală şi s-a descoperit că avea DAH, pleurită, glomerulonefrită, infarcte splenice şi vasculită a intestinului subţire. În 1965, un anticorp anti-membrană bazală glomerulară (ABMA) – identificat acum ca un anticorp împotriva domeniului NC1 al lanţului a3 de colagen de tip IV – a fost identificat în rinichii şi plămânii unor pacienţi cu DAH şi glomerulonefrită. anticorpul apare în ser, este legat de membranele bazale ale rinichilor şi/sau plămânilor într-o manieră liniară prin imunohistochimie sau ambele.21

Cel puţin 90% dintre pacienţii cu sindrom Goodpasture au ABMA circulant.58 Nivelul ABMA nu este în general considerat un indice precis al activităţii bolii, deşi niveluri mai mari au fost asociate cu o boală renală mai severă. În 60% până la 80% din cazuri, boala pulmonară şi renală apar simultan; în 5% până la 10%, doar plămânul este afectat; iar în rest, boala renală există de la sine59,60. Este clar că ABMA este patogenetică; cu toate acestea, stimulul pentru producerea acestuia rămâne necunoscut. Debutul clinic al sindromului Goodpasture a fost temporar legat de infecţia cu gripa A2, precum şi de alte infecţii respiratorii, expunerea la hidrocarburi şi consumul de tutun. este adesea severă şi progresivă.64,65 Este interesant de observat că, în unele modele experimentale, introducerea ABMA produce

boală renală, dar nu pulmonară; pentru ca anticorpul să se depună în plămân, este necesară o leziune suplimentară care creşte permeabilitatea alveolo-capilară.66,67.

Bărbaţii sunt mai frecvent afectaţi (60% până la 80% dintre pacienţi), iar concentraţia cazurilor este cea mai mare între 20 şi 30 de ani.68,69 În cazurile mai în vârstă, distribuţia pe sexe este egală şi boala tinde să se limiteze la rinichi.62 Interesant, DAH este mai frecventă la pacienţii care fumează.62 conducând la DAH.61 Într-un studiu, 100% dintre fumătorii cu sindrom Goodpasture au dezvoltat atât DAH, cât şi glomerulonefrită, în timp ce doar 20% dintre nefumători au dezvoltat DAH.62 Reluarea fumatului de către pacienţii aflaţi în remisie poate duce la episoade recurente de DAH. Expunerea la hidrocarburi volatile (de exemplu, produse petroliere, terebentină, toluen şi pesticide) este asociată cu iniţierea, precum şi cu exacerbări, DAH.59,60,70,71.

Simptomele se referă cel mai adesea la plămâni şi constau în hemoptizie, tuse şi dispnee. Oboseala cauzată de anemie feriprivă şi insuficienţă renală poate predomina. Hematuria microscopică, proteinuria şi creşterea nivelului creatininei serice sunt adesea prezente, dar hematuria macroscopică cu hipertensiune arterială este neobişnuită. Capacitatea de difuzie poate fi crescută în perioadele de sângerare activă şi este considerată a fi un monitor util al DAH nou sau recurent.72 O creştere cu 30% peste valoarea iniţială sugerează foarte mult o hemoragie intra-alveolară, iar această creştere poate preceda simptomele pulmonare sau modificările radiografice. Radiografia toracică evidenţiază adesea anomalii ale spaţiului aerian (eFig. 67-3A şi B). Scanarea HRCT (vezi eFig. 67-3C) arată de obicei opacităţi din sticlă şlefuită şi

Figura 67-8 Sindromul Goodpasture (boala ABMA). Studiul de imunofluorescenţă demonstrează colorarea liniară a imunoglobulinei G în pereţii alveolari la un pacient cu sindrom Goodpasture (boala ABMA) (mărire originală x10).

consolidare şi este mai sensibil la DAH decât radiografia toracică.73

Capilarita pulmonară este prezentă în unele cazuri de sindrom Goodpasture, dar aspectul histologic obişnuit este hemoragia pulmonară blândă.71 Necroza peretelui alveolar, care se observă în cazul vasculitei sistemice, nu este o caracteristică a sindromului Goodpasture. Rezultatele histologice renale sunt o glomerulonefrită necrozantă segmentară focală cu formare în semilună. Distincţia majoră dintre sindromul Goodpasture şi celelalte glomerulonefritide rapid progresive este prezenţa unei depuneri lineare neîntrerupte de imunoglobuline şi complement de-a lungul membranei bazale glomerulare (Fig. 67-8). Descoperiri identice sunt prezente pe membranele bazale alveolare.74 Chiar şi atunci când DAH domină tabloul clinic (adică, nu există nicio dovadă de boală renală), biopsia renală va dezvălui totuşi coloraţia liniară tipică.75

La minoritatea pacienţilor fără afectare renală evidentă clinic, DAH răspunde la corticosteroizi orali sau intravenosi. Glomerulonefrita, dacă este prezentă, pare rezistentă la monoterapia cu corticosteroizi. Combinaţia de plasmafereză (3 până la 6 L pe zi, timp de 2 săptămâni), corticosteroizi şi medicamente citotoxice este eficientă, în special la pacienţii care nu au oligoanurie şi nu necesită dializă.76-80 Combinaţia de ciclofosfamidă sau azatioprină cu corticosteroizi duce la o scădere dramatică a ABMA circulantă, iar subiecţii dependenţi de oliguriză au răspuns la un moment dat. dializa ar putea fi întreruptă.80,81 Pacienţii anurici nu răspund bine la această terapie combinată, iar dializa şi transplantul renal sunt adesea necesare.81 Rapoarte de caz de tratament cu succes al sindromului Goodpasture refractar, care pune viaţa în pericol, cu micofenolat mofetil şi anticorp monoclonal anti-CD20 nu au mai fost raportate82. sindrom.

De-a lungul timpului, rata de supravieţuire în sindromul Goodpasture s-a îmbunătăţit de la 80% mortalitate la 6 luni (jumătate decedând din cauza DAH şi restul din cauza insuficienţei renale) la aproximativ 50% la 2 ani.69 Cu abordarea de tratament agresiv descrisă anterior, se estimează că

Rata de supravieţuire la 5 ani depăşeşte 80% şi mai puţin de 30% dintre pacienţi necesită dializă pe termen lung. DAH este cauza obişnuită de deces, fiind adesea precipitată de o infecţie concomitentă.60 A existat remisie spontană în cazurile fără evidenţă clinică de boală renală, deşi acest lucru nu este obişnuit.84 Cele mai utile informaţii de prognostic provin de la rinichi. Clinic, insuficienta renala oligurica sau anurica reduce rata de supravietuire la 50% la 6 luni. Din punct de vedere histopatologic, mai puţin de 30% implicarea glomerulilor la biopsie prezice un răspuns terapeutic semnificativ şi o supravieţuire îmbunătăţită. Când 70% sau mai mult din glomeruli au format semilunare în combinaţie cu insuficienţa renală, insuficienţa renală este progresivă şi adesea nu răspunde la terapie, necesitând în cele din urmă dializă.81

Boala ţesutului conjunctiv. Dintre bolile ţesutului conjunctiv, DAH este observată cel mai frecvent în LES (eFig. 67-4).21,85-87 Este neobişnuit ca DAH să fie manifestarea iniţială a LES, spre deosebire de pneumonita lupică acută, care este adesea manifestarea iniţială.88,89 Majoritatea pacienţilor cu DAH au nefrită lupică activă sau producătoare de nefrită lupică activă.86 anomalii severe ale schimbului de gaze şi care necesită ventilaţie mecanică. Nivelurile reduse ale complementului şi titrurile serice crescute de anticorpi antinucleari seric confirmă diagnosticul.

DAH trebuie diferenţiat de alte cauze de hemoptizie în LES, în special pneumonita acută cu lupus. Pneumonita lupică acută se prezintă cu febră, tuse şi dispnee. În 50% din cazuri, aceasta este manifestarea iniţială a LES89. Este o afecţiune inflamatorie, caracterizată histologic prin pneumonie organizatorică, DAD, pneumonie interstiţială nespecifică celulară şi, ocazional, hemoragie intra-alveolară. Deşi hemoptizia poate însoţi pneumonita lupică acută, nu sunt de aşteptat reduceri semnificative ale nivelului de hemoglobină. Spre deosebire de DAH, efuziunile pleurale şi pericardice sunt frecvente în pneumonita acută cu lupus. Alte consideraţii de diagnostic la pacientul cu suspiciune de HAD includ pneumoniile

infecţioase şi infarctul pulmonar asociate cu tromboză venoasă profundă cu sau fără un anticoagulant lupus circulant.90,91.

Examenul histopatologic al DAH la pacienţii cu LES evidenţiază, în general, capilarită, dar au fost descrise hemoragie pulmonară blândă şi DAD.89,92 Depozitele granulare de IgG şi complement (C3) se găsesc frecvent în interstiţiul alveolar şi în pereţii vaselor sanguine intra-alveolare (Fig. 67-945, 67-945 şi depunerea complexului imunitar alveolar). nu se suprapun neapărat. Într-o serie de patru pacienţi cu LES şi HAD masiv asociat cu capilarită pulmonară, doar doi complexe imunitare au demonstrat prin tehnici microscopice luminoase şi electronice.95

Tratamentul DAH cauzat de LES include corticosteroizi intravenosi în doze mari, precum şi azatioprină sau ciclofosfamidă. rFVIIa administrat pe cale locală intrapulmonară poate fi o opţiune de tratament eficientă pentru DAH la pacienţii cu LES.186 Plasmafereza a fost combinată cu chimioterapie în unele cazuri, dar utilitatea sa este necunoscută.86 Acoperirea antibiotică cu spectru larg este recomandată din cauza unor dovezi că infecţia poate declanşa hemoragia.86 DAH% este asociată cu o rată a mortalităţii recurente în SLE00% supravieţuitori.88,92-96 Moartea este cauzată de hemoragie masivă, infecţie concomitentă sau boli renale sau ale sistemului nervos central.

Figura 67-9 Lupus eritematos sistemic. Studiul de imunofluorescenţă demonstrează depunerea granulară a imunoglobulinei G în pereţii alveolari ai unui pacient cu lupus eritematos sistemic şi hemoragie alveolară difuză (mărire originală x40).

Rareori, DAH şi glomerulonefrita se dezvoltă la pacienţii cu artrită reumatoidă97, sclerodermie98 sau boală mixtă a ţesutului conjunctiv. DAH izolat cu capilarită a fost descris, de asemenea, în polimiozită, artrita reumatoidă şi boala mixtă a ţesutului conjunctiv99,100. În polimiozită, DAH a fost manifestarea de prezentare, iar în artrita reumatoidă şi boala mixtă a ţesutului conjunctiv, DAH şi capilarita au urmat diagnosticul primar până la absenţa sistemului de 10 ani (299). vasculita în aceste cazuri, inclusiv glomerulonefrita, a fost neaşteptată.

Glomerulonefrita crescentică legată de complexul imun. Glomerulonefrita semilună legată de complexul imun este rar însoţită de capilarită şi DAH.1,101 Deşi rinichii prezintă depozite imune granulare, complexele imune nu se găsesc în ţesutul pulmonar.

Respingerea acută de alografă pulmonară. Capilarita pulmonară şi DAH au fost raportate după transplantul pulmonar pentru o varietate de boli de bază.102 Suspiciunea de rejecţie vasculară acută se poate dezvolta la săptămâni până la luni după transplant şi poate fi singura manifestare histopatologică a respingerii alografei. Aceasta reprezintă o complicaţie imunologică gravă care ameninţă

supraviețuirea. În plus față de terapia antiinflamatoare standard cu corticosteroizi şi agenţi citotoxici, plasmafereza poate fi eficientă.

Tulburări de coagulare

Tulburările de coagulare asociate cu DAH includ coagularea intravasculară diseminată,103 purpura trombocitopenică idiopatică,104 purpura trombocitopenică trombotică,105 deficienţa de vitamina K dobândită,106 şi sindromul de anticorpi antifosfolipidici.107 Unic printre tulburările de anticorpi primari de coagulare asociate cu DAH este adesea asociată cu DAH. cu capilarită (eFig. 67-5).108

Toate medicamentele anticoagulante au fost asociate cu DAH, inclusiv warfarina (Coumadin) şi derivaţii săi,109-111 trombolitice,112,113 agenţi care vizează glicoproteina trombocitară IIb/IIIa,114-116 şi clopidogrel.117.

DAH este frecventă la pacienţii cu leucemie acută care au suferit chimioterapie de inducţie şi sunt trombocitopenici (eFig. 67-6).119-121 Deşi trombocitopenia contribuie cu siguranţă la DAH, aceşti pacienţi au, de asemenea, dovezi de DAD datorită chimioterapiei, toxicităţii oxigenului şi infecţiei care probabil joacă un rol central.

Hemosideroza pulmonară idiopatică

IPH este predominant o boală a copiilor, dar adulţii reprezintă aproximativ 20% din cazuri.120,121 Este un diagnostic de excludere,122,123 şi eforturile de a exclude alte cauze ale HAH sunt esenţiale. În rândul adulţilor, bărbaţii sunt mai des afectaţi şi există raportări de cazuri familiale.124 Unele cazuri au fost descrise în cadrul bolii celiace, iar nivelurile serice de IgA sunt crescute în 50% din cazuri.125,126 Patogenia IPH nu este înţeleasă. Unele cazuri pot fi secundare expunerilor din mediu, cum ar fi Stachybotrys atra, o ciupercă toxigenă care a fost potenţial legată de mai multe cazuri de hemoragie alveolară altfel idiopatică.127

Hemoptizia recurentă din cauza DAH este regula, variind de la sputa intermitentă cu striaţii de sânge până la hemoragie care pune viaţa în pericol. Sunt raportate, de asemenea, febră, tuse, dureri în piept substernal şi oboseală secundară anemiei cu deficit de fier. În cazuri pediatrice selectate se constată limfadenopatie şi hepatosplenomegalie. Boala renală este absentă. În boala cronică recurentă, apar dispnee progresivă, bătăi cu degetele, trosnet inspiratorii şi fibroză pulmonară. Testarea funcţiei pulmonare relevă un defect ventilator restrictiv cu o creştere a DlCo în perioadele de sângerare activă. Imagistica toracică evidenţiază opacitate difuză din sticlă şlefuită (eFigurile 67-7 şi 67-8) şi noduli centrilobulari prost definiţi, aspectul tipic al hemoragiei pulmonare de orice cauză.128 Măsurătorile anticorpilor serici relevă absenţa cauzelor alternative.

În cazurile adulte, ţesutul pulmonar este necesar pentru a exclude entitatea de capilarită pulmonară izolată. Examenul histologic al plămânului în IPH relevă o hemoragie alveolară blândă cu acumulare de hemosiderina.123,129 Există hiperplazie a celulelor epiteliale alveolare de tip II cu dilatare capilară şi tortuozitate. Conţinutul de fier al plămânului este

crescut şi depunerea de hemosiderin în interstiţiu este considerată a fi baza proliferării colagenului şi fibrozei parenchimatoase. Complexele imune pulmonare sunt absente, diferenţiind IPH de sindromul Goodpasture pulmonar izolat. Studiile microscopice electronice indică degenerarea celulelor epiteliale alveolare de tip I cu expunerea şi rupturi în membrana bazală şi discontinuitate a structurii capilare alveolare.127,128 Deşi nespecifice, aceste constatări indică o formă de DAD.

Au fost raportate beneficii clinice şi recuperarea din hemoragia acută după terapia cu corticosteroizi, dar beneficiul pe termen lung este puţin probabil.123,130 Azatioprina a avut succes în mai multe cazuri.129,131,132. Aproximativ 25% dintre pacienţi nu suferă de boală după episodul iniţial. Alte 25% nu suferă de boală activă, dar au dispnee şi anemie persistente, iar un alt sfert au boală activă persistentă care duce la fibroză şi boli pulmonare restrictive severe. Restul au boală care nu răspunde, cu hemoragie continuă şi deces din cauza insuficienţei respiratorii. La cei cu boală persistentă, supravieţuirea medie este de 3 până la 5 ani.123.130 Adulţii au un prognostic mai bun decât copiii. Transplantul pulmonar este controversat în această boală deoarece s-a raportat că IPH a recidivat după transplantul pulmonar bilateral.133

Alte cauze ale hemoragiei alveolare difuze

Droguri/Toxine. Există multe medicamente despre care s-a raportat că provoacă DAH.133a Anticoagulantele au fost discutate anterior. Majoritatea DAH din cauza medicamentelor sau a toxinelor este asociată cu DAD. Acest lucru a fost raportat cu abciximab, amiodarona, azatioprină, carbamazepină, ciclosporină, ara-C, dextran, docetaxel, fludarabină, hidralazină, metotrexat, substanţe de contrast radiografic, acid retinoic, sirolimus, factor de necroză tumorală-a şi valproat.134

Câteva medicamente au fost asociate cu DAH şi capilarită, inclusiv tretinoină, propiltiouracil, fenitoină şi mitomicina.135-139 DAH datorită acestor medicamente poate fi asociat şi cu glomerulonefrita semilună şi niveluri crescute de ANCA.

Penicilamina poate duce la DAH şi o glomerulonefrită mediată de complexul imun. Capilarele glomerulare prezintă un model imunofluorescent granular (spre deosebire de un liniar) pentru IgG şi C3.140-142 Cazurile au apărut după 20 de ani de tratament. Unii autori l-au numit sindrom Goodpasture indus de medicamente, dar modelul depunerii de imunoglobuline în rinichi diferenţiază această entitate. Poate fi necesar tratament cu terapie imunosupresoare şi chiar plasmafereză.143

Anhidrida trimelitică este utilizată pentru fabricarea vopselelor, rășinilor epoxidice şi materialelor plastice. DAH a fost raportat după inhalarea de fum sau pulbere uscată, în general în timpul pulverizării acestui produs pe suprafeţe încălzite.144-146 Anticorpii la anhidrida trimelitică în ser şi o perioadă de latentă de 1 până la 3 luni susţin ambele o bază imunologică pentru acest sindrom. Deteriorarea fiziologică pe termen lung este neobișnuită dacă se evită expunerea ulterioară.

Leziuni alveolare difuze. DAD este caracteristica histopatologică de bază a leziunii pulmonare acute şi are o varietate de cauze (Tabelul 67-3). În DAD, interstiţiul pulmonar devine edematos, iar celulele de căptuşeală epitelială alveolară de tip I sunt desprinse. Există inflamaţie neutrofilă şi proliferare fibroblastică. Membrane hialine (cateri eozinofile de celule necrotice, proteine şi fibrină) se dezvoltă în apropierea pereţilor alveolari lezaţi. În cazuri severe, celulele roşii din sânge pot pătrunde în spaţiul alveolar ca urmare a leziunii interfeţei alveolo-capilar, rezultând DAH. Inflamaţia neutrofilă în DAH asociat DAD nu este la fel de intensă ca în capilarita pulmonară.

Stenoza mitrală. Stenoza mitrală poate fi silenţioasă clinic şi, în timp, poate duce la hipertensiune venoasă pulmonară substanţială. În unele cazuri, aceasta poate duce la dezvoltarea DAH.147 Prezentarea poate fi dramatică, cu hemoptizie masivă care rezultă din ruptura varicozităţilor bronşice îngorgate care se dezvoltă ca urmare a hipertensiunii atriale stângi de lungă durată. DAH mai puţin severă poate fi recurentă şi este adesea diagnosticată greşit, ducând la cronicizare

SINDROMUL DE INSUFICIENȚĂ RESPIRATORIE ACUTĂ

Sepsis

Pneumonie (de exemplu, bacteriană, virală, Pneumocystis jirovecii) Traumă

Aspiraţie

Transfuzie masivă

Medicamente (de exemplu, agenţi citotoxici/chimioterapici, antibiotice)

BOALA ȚESUTULUI CONECTIV

BOALA PLAMÂNĂ DIFUZĂ

Pneumonie interstiţială acută

Exacerbarea acută a fibrozei pulmonare idiopatice

RADIOTERAPIE

INHALARE TOXICĂ

Fum

Ozon

Aburi de metale grele

fibroza interstitiala. Constatările radiografice constau în anomalii centrale din sticlă şlefuită şi, în cazuri cronice, anomalii reticulare (eFig. 67-9).148 Repararea sau înlocuirea valvei mitrale stenotice previne recidiva.

Boala veno-ocluzivă pulmonară. Boala venoocluzivă pulmonară (PVOD) este o cauză rară a hipertensiunii pulmonare datorată obliterării fibroase a venelor şi venulelor pulmonare mici. PVOD afectează în mod egal bărbaţii şi femeile şi implică toate grupele de vârstă, cel mai frecvent copii şi adulţi tineri.149-151 Pacienţii cu PVOD prezintă dispnee, sincopă şi, atunci când sunt severe, manifestări fizice care sugerează cor pulmonale. Deoarece PVOD este o cauză postcapilară a hipertensiunii pulmonare, pot fi observate dispnee paroxistică nocturnă, ortopnee şi DAH.

Cateterismul inimii drepte nu poate distinge cu uşurinţă PVOD de hipertensiunea pulmonară precapilară, deoarece presiunea capilară pulmonară este în general normală. Imagistica arată semne de hipertensiune pulmonară; în unele cazuri, pot fi observate opacităţi interstiţiale cu îngroşare a septului (vezi Fig. 58-3) care sugerează congestie, precum şi o anomalie a geamului şlefuit din hemoragia alveolară. Efuziunile pleurale sunt frecvente.

Studiile funcţiei pulmonare relevă o Dlco redusă cu păstrarea volumelor pulmonare, o imagine fiziologică similară cu cea găsită în alte cauze de hipertensiune pulmonară. Diagnosticul definitiv se realizează prin biopsie pulmonară, care demonstrează obliterarea intimă fibroasă a venelor şi venulelor pulmonare mici, trombi acute sau recanalizaţi şi hemosideroză (fig. 67-10).

Majoritatea cazurilor de PVOD sunt idiopatice, dar au fost raportate după chimioterapie (de exemplu, carmustină, mitomicină, bleomicina) pentru boală malignă, transplant de măduvă osoasă şi asociată cu boala ţesutului conjunctiv.152-159. sugerând un potenţial rol etiologic.160

Utilizarea vasodilatatoarelor pulmonare în tratamentul PVOD este complicată şi potenţial dăunătoare. Au fost înregistrate îmbunătăţiri modeste cu nifedipină şi epoprostenol

Figura 67-10 Constatări histopatologice ale bolii veno-ocluzive pulmonare. O pată de ţesut elastic (elastic van Gieson) arată scleroză intimală marcată cu îngustare venoasă. Aceste cazuri pot prezenta inflamaţie cronică interstiţială uşoară şi acumulare în spaţiul aerian de macrofage umplute cu hemosiderin (hemosideroză). (Cu amabilitatea Dr. Kirk Jones, Universitatea din California, San Francisco.)

au fost raportate, dar au existat şi cazuri în care aceşti agenţi au precipitat edem pulmonar masiv şi deces.161,162 Orice încercare de terapie vasodilatatoare trebuie efectuată în timpul cateterismului cardiac drept într-un cadru spitalicesc adecvat. Câţiva pacienţi au

avut răspunsuri clinice la prednison şi azatioprină.163,164 Anticoagularea pentru PVOD a fost recomandată pe baza rolului potenţial al trombozei în patogenia PVOD şi a datelor limitate care sugerează eficacitatea la pacienţii cu hipertensiune pulmonară primară. Anticoagulantele trebuie, în general, evitate la pacienţii care au avut DAH.

Hemangiomatoza capilară pulmonară. Hemangiomatoza capilară pulmonară este o cauză rară a hipertensiunii pulmonare, care poate fi asociată cu DAH severă şi recurentă.165-167 Se întâlneşte în funcţie de vârstă şi sex. Pacienţii prezintă în mod universal dispnee, adesea cu dovezi de insuficienţă cardiacă dreaptă. Hemoptizia se dezvoltă în aproximativ o treime din cazuri în cursul bolii.165 Rezultatele imagistice sunt nespecifice, radiografiile toracice prezentând adesea opacităţi reticulare predominante difuze sau bibazilare nespecifice (eFig. 67-10A) şi nodulare, cu îngroşarea septului interlobular mai puţin frecventă decât cea observată la PVOD. Tomografia computerizată toracică (CT) poate evidenţia noduli de opacitate din sticlă şlefuită, multifocale sau difuze, prost definiţi (eFig. 67-11; vezi eFig. 67-10B) şi semne de hipertensiune arterială pulmonară. Rezultatele testelor funcţiei pulmonare sunt mixte, cu modificări atât obstructive cât şi restrictive descrise.165 Ca şi în cazul PVOD, cateterizarea inimii drepte dezvăluie în general o presiune normală a capilarului pulmonar.

Hemangiomatoza capilară pulmonară este caracterizată printr-o proliferare a capilarelor pulmonare, care infiltrează structurile interstiţiale, bronşice şi vasculare ale plămânului (Fig. 67-11).166 Mecanismul exact al hipertensiunii pulmonare şi al DAH este neclar, dar ruptura mecanică a vaselor hemangiomatoase în cadrul ocluziei arteriale şi venoase este probabil responsabilă de ocluzie pulmonară/venoasă. Tratamentul hemangiomatozei capilare pulmonare cu vasodilatatoare pulmonare este în general

Figura 67-11 Constatări histopatologice ale hemangiomatozei capilare pulmonare. Există o proliferare capilară în peretele acestei vene pulmonare mari (mărire originală x100).

contraindicat deoarece au fost raportate ca rezultat agravarea edemului pulmonar şi decesul.168,169 În câteva rapoarte, tratamentul cu interferon-alfa-2a recombinant poate să fi condus la stabilizare sau ameliorare.165,170 Supravieţuirea medie după diagnostic este de obicei de 3 ani, deşi a fost raportat un tratament de succes cu transplant pulmonar.165

Limfangioleiomiomatoza şi scleroza tuberculoasă. Limfangioleiomiomatoza şi scleroza tuberoasă au o patobiologie comună care implică proliferarea muşchiului neted în structurile pulmonare interstiţiale, limfatice, bronşice şi vasculare (vezi capitolul 69 pentru o discuţie completă despre aceste boli). Această sângerare alveolară este adesea focală; DAH este neobişnuit. Specimenele patologice ale

plămânului în limfangioleiomiomatoză şi scleroza tuberoasă demonstrează de obicei zone focale de hemoragie şi depunere de hemosiderin.

TULBURĂRI INFILTRATIVE RARE

A PLAMÂNULUI

NEUROFIBROMATOZA

Există două forme distincte clinic şi genetic de neurofibromatoză numite „neurofibromatoză 1" şi „neurofibromatoză 2". Boala pulmonară este în general asociată cu neurofibromatoza 1, cunoscută şi sub denumirea de boala von Recklinghausen.174 Neurofibromatoza 1 este o boală autosomal dominantă cauzată de mutaţii ale genei NF1 la 17q11 şi se caracterizează clinic prin apariţia de pete cafe au lait cutanate, neurofibrodule subcutanate şi nodul de iris Lisch. Manifestările toracice ale neurofibromatozei sunt enumerate în Tabelul 67-4. Boala pulmonară interstiţială apare la 10% până la 20% dintre pacienţii afectaţi, cu dispneea apărând între decadele a treia şi a şasea.175-179 Boala interstiţială a zonei inferioare este regula, cu boala buloasă apărând în cele din urmă în zonele superioare. fibrotic

Tabelul 67-4 Manifestările toracice ale neurofibromatozei

PARENCHIMALA PLAMÂNĂ

Boala pulmonară interstiţială

Tumora neuronală metastatică

MEDIASTINAL

Meningocel

Neurofibromul nervului vagal

PERETE TORAC

Neurofibroame subcutanate

Crestătura coastelor (inferioară) de la neurofibromul intercostal

Cifoscolioza

Neurofibrom apical (sindromul Pancoast)

proces în plămâni implică nu numai interstiţiul, ci şi căile respiratorii mici. Examenul histopatologic evidenţiază pneumonie interstiţială celulară şi fibrotică.175 Carcinomul cicatricial a fost raportat ca o complicaţie a neurofibromatozei.178

SINDROMUL HERMANSKY-PUDLAK

Sindromul Hermansky-Pudlak este o tulburare autosomal recesivă caracterizată prin albinism oculocutanat şi sângerare, întâlnită predominant la locuitorii din Puerto Rico şi sudul Olandei.181-183 Defectul biochimic este necunoscut, deşi au fost identificate gene presupus responsabile şi au fost raportate mai multe mutaţii.184 La pacienţii cu această boală ceroidiană este acumulată. lipofuscină) în sistemul reticuloendotelial. Acest lucru are ca rezultat albinism parţial tirozinnegativ şi un defect calitativ al trombocitelor. În plus, se dezvoltă colita granulomatoasă şi fibroza pulmonară progresivă.

Boala pulmonară interstiţială este mai frecventă la femei şi se dezvoltă în deceniile a doua până la a patra.182 Progresează lent şi nu răspunde la tratament. Spirometria şi măsurarea volumelor pulmonare relevă o boală pulmonară restrictivă. Radiografia toracică evidenţiază opacităţi reticulare care progresează în timp în fagure radiografic. Aspectul histologic este unul de fibroză interstiţială extinsă cu umplere a spaţiilor alveolare cu macrofage ce conţin ceroid. Aceste macrofage sunt identificate în BAL şi prin colorarea ulterioară cu tehnica de reducere a argintului Fontana-Masson. Nu a fost raportat un tratament medical eficient al bolii pulmonare interstiţiale.185

DISKERATOZA CONGENITA

Diskeratoza congenită (DKC) este o afecţiune moştenită rară, constând în general în caracteristici mucocutanate, inclusiv distrofia unghiilor, pigmentarea pielii şi leucoplachie orală.186,187 Mutaţiile genelor care codifică telomeraza şi menţinerea telomerilor au fost identificate la aproape 50% dintre pacienţii cu această boală. Majoritatea pacienţilor cu DKC sunt bărbaţi, ceea ce sugerează un model de moştenire legat de X.188 Lungimea telomerilor este importantă pentru controlul diviziunii celulare, iar scurtarea telomerilor (fie din cauza îmbătrânirii, fie a anomaliilor moştenite) duce în cele din urmă la senescenţa celulară. În

Fibroza pulmonară a fost descrisă la pacienţii cu DKC.189 Aceasta a fost descrisă iniţial la pacienţii care au urmat transplant de măduvă şi poate fi rezultatul unei susceptibilitati crescute la toxicitatea pulmonară legată de chimioterapie.190 De atunci, au fost raportate cazuri suplimentare de fibroză pulmonară la pacienţii cu DKC.191 Există puţine informaţii despre aspectul histopatologic al acestor cazuri. Aproximativ 11% dintre decesele dintr-o cohortă s-au datorat complicaţiilor pulmonare, cu încă 11% din decese din cauza complicaţiilor pulmonare ale transplantului de măduvă osoasă.191

BOALA GAUHER

Boala Gaucher rezultă dintr-o deficienţă a enzimei glucocerebrozidaze, o componentă centrală a catabolismului gangliozidelor. Forma infantilă a bolii Gaucher, o afecţiune ereditară care este cea mai frecventă la evreii ashkenazi, este în mod uniform fatală din cauza implicării sistemului nervos central. Cu toate acestea, forma adultă (boala de tip 1) este relativ benignă şi este asociată cu o bună supravieţuire pe termen lung. Această afecţiune se prezintă cu hepato-splenomegalie, anemie, trombocitopenie, eroziuni ale oaselor lungi şi o creştere a nivelului seric de fosfatază acidă. Este o boală autosomal recesivă, semnul distinctiv patologic fiind celula Gaucher. Celula Gaucher este o celulă

reticuloendotelială cu o citoplasmă spumoasă datorită acumulării de glucocerebrozide. Aceasta duce la o depunere excesivă de glucocerebrozide în sistemul reticuloendotelial, măduva osoasă, sistemul nervos central şi, ocazional, plămânul.

Boala pulmonară se dezvoltă doar într-o mică minoritate de cazuri la adulţi.192-194 Boala parenchimoasă, care constă din noduli mici vizibili radiografic, apare în primele 3 decenii de viaţă. Examenul patologic evidenţiază mase conglomerate de macrofage umplute cu glucocerebrozide în spaţiile alveolare şi care se infiltrează în interstiţiu. În mod remarcabil, nu există nicio inflamaţie sau fibroză acută sau cronică. Pe lângă boala pulmonară interstiţială, pacienţii afectaţi sunt susceptibili la infecţii pulmonare. A fost raportat un singur caz de hipertensiune pulmonară cauzată de obstrucţia difuză a vaselor mici de către aceste celule.195 Deşi înlocuirea enzimatică (glucocerebrozidaza) are promisiune terapeutică pentru multe dintre manifestările bolii Gaucher, boala pulmonară interstiţială pare să nu răspundă.196

BOALA NIEMANN-PICK

Boala Niemann-Pick rezultă dintr-o deficienţă de sfingomielinază care determină acumularea de sfingomielină în celulele sistemului reticuloendotelial şi nervos central.197 Ca şi în boala Gaucher, există o formă infantilă a bolii Niemann-Pick care este rapid fatală. Forma adultă (boala de tip B), care apare în deceniile a doua şi a treia, este relativ benignă, prezentând cu hepatosplenomegalie, defecte hemostatice, disfuncţie trombocitară şi, ocazional, ataxie cerebeloasă. Boala pulmonară interstiţială, care apare ca opacităţi nodulare difuze la imagistică (eFig. 67-12), este de obicei asimptomatică, deşi este un defect ventilator restrictiv uşor şi capacitatea de difuzie redusă.

Figura 67-12 Constatări histopatologice ale microlitiaza alveolară pulmonară. Spaţiile alveolare sunt umplute cu microliţi lamelaţi, rotunjiţi. (Cu amabilitatea Dr. Kirk Jones, Universitatea din California, San Francisco.)

au fost raportate.198,199 Ca şi în boala Gaucher, la biopsia pulmonară se găsesc colecţii de macrofage alveolare spumoase. Gipsurile bronşice pot fi observate ca o caracteristică a bolii Niemann-Pick, iar extracţia gipsurilor bronşice şi lavajul întregului plămân poate facilita îmbunătăţirea clinică şi radiologică la astfel de pacienţi.200

MICROLITIAZĂ ALVEOLARĂ PULMONARĂ

Microlitiaza alveolară pulmonară este o boală rară idiopatică în care concreţiunile compuse din calciu şi fosfor se adună în spaţiile alveolare (Fig. 67-12).201,202 În mai mult de 50% din cazuri se constată o asociere familială.203 O tulburare sistemică a metabolismului calciului nu a fost identificată, iar nivelul fosfatului seric nu a fost identificat. Majoritatea

autorilor cred că mecanismul responsabil este o eroare înnăscută a metabolismului calciului care se limitează la plămâni şi duce la precipitarea sărurilor.

Majoritatea cazurilor de microlitiază alveolară pulmonară sunt diagnosticate în deceniile a treia până la a cincea. Dintre cazurile familiale, femeile sunt afectate mai des decât bărbaţii, dar există o distribuţie egală între cazurile sporadice.203,204 Tusea şi dispneea sunt cele mai frecvente simptome de prezentare. Au fost raportate microliţi expectorati.201 În boala mai avansată pot fi prezente trosnituri inspiratorii, bătăi ale degetelor şi semne de cor pulmonale.

Radiografia toracică este caracteristică şi prezintă opacităţi calcifice bilaterale difuze cu predilecţie pentru zona pulmonară inferioară (eFig. 67-13A). Această opacitate este alveolară, producând bronhograme aeriene şi obliterarea radiografică a marginilor inimii, a vaselor pulmonare şi a suprafeţelor diafragmatice.205 CT toracic (vezi eFig. 67-13B-I; Video 67-1) demonstrează adesea larg răspândit intra-alveolar, deşi pot fi noduli calcifiaţi inferioare precoce, cu o boală inferioară precoce. vizibil (Fig. 67-13).206,207 Funcţia pulmonară rămâne normală sau doar uşor afectată pentru o perioadă prelungită după depistarea bolii.208 În timp, pereţii alveolari devin fibrozaţi şi se dezvoltă un defect ventilator restrictiv cu Dlco redus. Scintigrafia osoasă cu technețiu-99m sau biopsia pulmonară transbronşică poate oferi confirmarea diagnosticului.209,210 Tratamentul este de susținere. S-a încercat spălarea întregului plămân fără beneficii.211

Figura 67-13 Microlitiaza alveolară pulmonară. Radiografie toracică care arată depunerea intraalveolară larg răspândită a microliţilor care conţin calciu, cu predominanţa lobului inferior.

Puncte cheie

Hemoragia alveolară difuză (DAH) este o urgenţă medicală care duce adesea la insuficienţă respiratorie acută şi deces.

Prezentarea clinică clasică a DAH include hemoptizie, opacităţi alveolare pe radiografie toracică şi anemie.

Multe dintre tulburările care provoacă DAH par a fi mediate imunologic, fie prin lezarea membranei bazale capilare de către autoanticorp specific, fie prin depunerea de complexe imune.

Bronhoscopia cu lavaj bronhoalveolar în serie este esenţială pentru identificarea exactă a DAH.

Multe cazuri de DAH demonstrează inflamaţia neutrofilă a interstiţiului alveolar cunoscută sub numele de capilarită.

Prezența proteinuriei și a unui sediment urinar anormal (globule roșii și gipsuri de globule roșii) sugerează o glomerulonefrită subiacentă în concordanță cu diagnosticul de vasculită sistemică sau sindrom Goodpasture (boala anticorpilor membranei bazale antiglomerulare).

Diagnosticul precis este esențial deoarece tratamentul agresiv cu corticosteroizi, agenți citotoxici, rituximab și plasmafereză (singur sau în combinație) este adesea util.

Lista completă de referințe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Castellana G, Lamorgese V: Microlitiaza alveolară pulmonară. Cazuri mondiale și revizuire a literaturii. Respiration 70:549-555, 2003.

de Prost N, Parrot A, Cuquemelle E, et al: Diffuse alveolar hemorrhage in immunocompetent patients: etiologies and prognosis revisited. Respir Med 106:1021-1032, 2012.

Frankle S, Schwarz MI: Vasculita pulmonară, revizuire clinică concisă. Am J Resp Crit Care Med 186:216-224, 2012.

Gulhan B, Ozcelik U, Gurakan F și colab: Diferite caracteristici ale implicării pulmonare în boala Niemann-Pick și boala Gaucher. Respir Med 106:1278-1285, 2012.

Krause ML, Cartin-Ceba R, Specks U, Peikert T: Actualizare privind hemoragia alveolară difuză și vasculita pulmonară. Immunol Allergy Clin North Am 32:587-600, 2012.

Lara A, Schwarz MI: Hemoragie alveolară difuză. Cufă 13 7:1164-1171,

2010.

McCabe C, Jones Q, Nikolopoulou A, et al: Sindroame pulmonare-renale: o actualizare pentru medicii respiratori. Respir Med 105:1413-1421,

2011.

Travis WD, Colby TV, Lombard C, Carpenter H: Un studiu clinicopatologic a 34 de cazuri de hemoragie pulmonară difuză cu confirmare prin biopsie pulmonară. Am J Surg Pathol 14:1112-1125, 1990.

Zamora AC, Collard HR, Wolters PJ și colab: Boala pulmonară asociată cu neurofibromatoză: o serie de cazuri și o revizuire a literaturii. Eur Respir J 29:210214, 2007.

eFIGURE GALERIE DE IMAGINI

eFigura 67-1 Hemoragie alveolară difuză cu îngroşare lină a septului interlobular. Imaginea CT toracică axială afişată în ferestrele plămânilor arată opacitatea multifocală din sticlă şlefuită şi consolidarea asociată cu opacităţi liniare netede (vârfuri de săgeată), reprezentând îngroşarea septului interlobular. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 67-2 Boala Behţet: radiografie toracică şi manifestări CT toracice. Radiografiile toracice frontale (A) şi laterale (B) arată mărirea hilară stângă asociată cu o masă a lobului inferior stâng (săgeată) reprezentând un anevrism al arterei pulmonare, precum şi zone neregulate de opacitate din sticlă şlefuită cel mai bine observate în lobul inferior drept (vârful săgeţii), reflectând hemoragia pulmonară. CF, CT toracic axial îmbunătăţit afişat în ferestrele ţesuturilor moi (C şi D) şi plămânilor (E şi F) arată un anevrism de arteră pulmonară din lobul inferior stâng (săgeată). Tromboza este observată în porţiunea caudală a unui anevrism al arterei pulmonare drepte (vârf de săgeată dublu, C). Opacitatea din sticlă şlefuită (single vârfuri de săgeată, E şi F) reprezintă hemoragia care înconjoară anevrismele arterei pulmonare. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 67-3 Hemoragia alveolară difuză în sindromul Goodpasture (boala ABMA): radiografia toracică şi rezultatele CT toracice. A şi B, Radiografiile toracice frontale la doi pacienţi diferiţi cu sindrom Goodpasture arată opacitate multifocală bilaterală, neclară, reprezentând hemoragia pulmonară. Aceste constatări sunt puţin mai dense şi mai proeminente în zona perihilară la al doilea pacient (B). C, CT toracic axial afişat în fereastra pulmonară (acelaşi pacient ca şi în A) arată noduli centrilobulari cu opacitate de sticlă şlefuită multifocali, slab definiţi (vârfuri de săgeată), reflectând hemoragia pulmonară recurentă. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 67-4 Hemoragia alveolară difuză în lupusul eritematos sistemic: constatări CT toracice. A şi B, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare arată opacitatea sticlă şlefuită multifocală, slab definită şi consolidare lingulară, reflectând hemoragia pulmonară. Constatările nu sunt specifice pentru cauza hemoragiei, deoarece hemoragia alveolară difuză din orice cauză se poate manifesta în acest mod. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 67-5 Hemoragia alveolară difuză în sindromul de anticorpi antifosfolipidici: constatări CT toracice. AD, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare arată opacitate

multifocală, prost definită, asociată cu o îngroşare uşoară, netedă a septului interlobular, care reflectă hemoragia pulmonară multifocală. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 67-8 Sindromul de hemosideroză pulmonară idiopatică: radiografia toracică şi constatările CT toracice. A, Radiografie frontală a toracelui arată opacitatea din sticlă şlefuită multifocală, bilaterală, dreapta-mai mare decât stânga, care reflectă hemoragia pulmonară. B, CT toracic axial afişat în fereastra pulmonară arată opacitate multifocală bilaterală din sticlă şlefuită, asociată cu îngroşarea netedă a septului interlobular, tipică hemoragiei alveolare, corelată cu rezultatele radiografice toracice. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 67-9 Hemoragie alveolară difuză la un pacient cu stenoză mitrală. A, Radiografia toracică frontală arată consolidare bilaterală extinsă şi infiltrare peribronhovasculară la un pacient cu cardiomegalie şi sternotomie. BE, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare arată zone multifocale de opacitate din sticlă şlefuită, în unele zone centrilobulare (puncte de săgeată) şi în altele mai lobulare (săgeţi). Sunt prezente şi zone de consolidare şi revărsate pleurale. Aspectul este foarte sugestiv pentru, deşi nu specific pentru, hemoragia pulmonară. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 67-10 Hemangiomatoza capilară pulmonară: radiografia toracică şi rezultatele CT toracice. Radiografia toracică frontală (A) şi CT toracic axial afişate în ferestrele pulmonare (BE) arată opacitate multifocală, bilaterală din sticlă şlefuită, în unele zone cu aspect centrilobular (vârfurile de săgeţi). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 67-11 Hemangiomatoza capilară pulmonară: constatări CT toracice. AD, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare arată noduli centrilobulari multifocali bilaterali cu opacitate din sticlă şlefuită (vârfurile de săgeată). Opacitatea sticlei şlefuite apare mai confluentă în baze (D). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 67-12 Boala Niemann-Pick: radiografie toracică şi CT toracic. A, Radiografie frontală a toracelui la un pacient de 34 de ani cu boală Niemann-Pick tip B evidenţiază o reticulare fină, simetrică, predominantă bazală. Volumul pulmonar este normal şi nu este evidentă

nicio boală pleurală. BE, CT toracic axial afișat în ferestrele pulmonare arată o îngroșare netedă a septului interlobular (puncte de săgeată), devenind deosebit de pronunțată la baze bilateral. (Cu amabilitatea Dr. Eric A. Jensen, Clinica Mayo, Arizona.)

eFigura 67-13 Microlitiaza alveolară pulmonară: radiografie toracică și CT toracic. A, Radiografia toracică frontală arată consolidarea bazală hiperatenuantă, bilaterală, extinsă, asociată cu o opacitate liniară extinsă care iradiază din hilă. Este prezentă o cavitate apicală dreaptă (o constatare care nu are legătură cu microlitiaza alveolară pulmonară). BD, CT toracic axial afișat în ferestrele pulmonare (B) și osoase (C și D) arată consolidarea bazală calcifiată. Este prezentă o îngroșare extinsă a septului interlobular, în unele zone hiperatenuantă. EG, CT toracic axial de înaltă rezoluție afișat în ferestrele pulmonare arată îngroșarea extinsă a septului interlobular (săgeți), care este, de asemenea, văzută în avantaj pe imaginile reformatate coronale (H și I). (Din Panse PM, Jensen EA, Gruden JF, Gotway MB: Consolidarea parenchimatosului pulmonar la CT toracică: indicii pentru un diagnostic specific. Clin Pulm Med 21[2]:104-106, 2014.)

Referințe

Travis WD, Colby TV, Lombard C, Carpenter H: Un studiu clinicopatologic a 34 de cazuri de hemoragie pulmonară difuză cu confirmare prin biopsie pulmonară. Am J Surg Pathol 14:1112-1125, 1990.

Lara A, Schwarz MI: Hemoragie alveolară difuză. Cufă 137:11641171, 2010.

Frankle S, Schwarz MI: Vasculita pulmonară, revizuire clinică concisă. Am J Resp Crit Care Med 186:216-224, 2012.

Mark E, Ramirez J: capilarită pulmonară și hemoragie la pacienții cu vasculită sistemică. Arch Pathol Lab Med 109:413-418, 1985.

Travis WD, Hoffman GS, Leavitt RY și colab.: Patologia chirurgicală a plămânului în granulomatoza Wegener. Revizuirea a 87 de biopsii pulmonare deschise de la 67 de pacienți. Am J Surg Pathol 15:315-333, 1991.

Spencer H: Leziuni pulmonare în poliarterita nodoasă. Br J Tuberc Dis Chest 51:123-130, 1957.

Collard HR, Schwarz MI: Hemoragie alveolară difuză. Clin Chest Med 25:583-592, vii, 2004.

Cortese G, Nicali R, Placido R, et al: Radiological aspects of diffuse alveolar hemorrhage. Radiol Med (Torino) 113:16-28, 2008.

Greening AP, Hughes JM: Estimări în serie ale capacităţii de difuzare a monoxidului de carbon în hemoragia intrapulmonară. Clin Sci (Londra) 60:507-512, 1981.

Nada AK, Torres VE, Ryu JH şi colab.: Fibroza pulmonară ca manifestare clinică neobişnuită a unei vasculite pulmonare-renale la pacienţii vârstnici. Mayo Clin Proc 65:847-856, 1990.

Bosch X, Lopez-Soto A, Mirapeix E şi colab.: capilarita alveolară asociată cu autoanticorpi citoplasmatici antineutrofil la pacienţii care se prezintă cu hemoragie pulmonară. Arch Pathol Lab Med 118:517-522,

1994.

Schwarz MI, Brown KK: Vasculita pulmonară a vaselor mici. Thorax 55:502-510, 2000.

Kahn F, Jones J, Anglia D: Diagnosticul hemoragiei pulmonare la gazda imunocompromisă. Am Rev Respir Dis 136:155-160, 1987.

13a. Thangaraj Y, Ather I, Chataut H, et al: Hemoragia alveolară difuză ca prezentare a glomerulonefritei acute poststreptococice. Am J Med 127(9):e15-e17, 2014.

Schmitt WH, van der Woude FJ: Aplicaţii clinice ale testării anticorpilor citoplasmatici antineutrofili. Curr Opin Rheumatol 16:9-17, 2004.

Goeken JA: Anticorp citoplasmatic antineutrofil - un marker serologic util pentru vasculită. J Clin Immunol 11:161-174, 1991.

Roth DA, Wilz DR, Theil GB: Sindromul Schonlein-Henoch la adulţi. QJ Med 55:145-152, 1985.

Colby TV, Fukuoka J, Ewaskow SP şi colab.: Abordarea patologică a hemoragiei pulmonare. Ann Diagn Pathol 5:309-319, 2001.

Klemmer PJ, Chalermskulat W, Reif MS şi colab: Terapia cu plasmafereză pentru hemoragia alveolară difuză la pacienţii cu vasculită a vaselor mici. Am J Kidney Dis 42:1149-1153, 2003.

18a. Khoulani D, Rao B, Khanshour A şi colab.: Eşecul factorului VII activat recombinant în tratamentul hemoragiei alveolare difuze din cauza vasculitei crioglobulinemice. Case Rep Hematol 283086, 2014. doi: 10.1155/2014/283086. [Epub 2014 10 iulie].

18b. Alabed IB: Tratamentul hemoragiei alveolare difuze la pacientul cu lupus eritematos sistemic cu administrare pulmonară locală de factor VIIa (rFVIIa): raport de caz. Medicine (Baltimore) 93(14):e72, 2014.

18c. Elinoff JM, Bagci U, Moriyama B şi colab.: Factorul uman VIIa recombinant pentru hemoragia alveolară după transplantul de celule stem alogene. Biol Blood Marrow Transplant 20(7):969-978, 2014.

Mark EJ, Matsubara O, Tan-Liu NS, Fienberg R: Biopsia pulmonară în diagnosticul precoce al granulomatozei (patergice) Wegener: un studiu bazat pe 35 de biopsii pulmonare deschise. Hum Pathol 19:10651071, 1988.

Yoshikawa Y, Watanabe T: Leziuni pulmonare în granulomatoza Wegener: un studiu clinicopatologic a 22 de cazuri de autopsie. Hum Pathol 17:401-410, 1986.

Leatherman JW, Davies SF, Hoidal JR: Sindroame de hemoragie alveolară: hemoragie pulmonară microvasculară difuză în tulburările imune şi idiopatice. Medicine (Baltimore) 63:343-361, 1984.

Woywodt A, Streiber F, de Groot K şi colab: Celulele endoteliale circulante ca markeri pentru vasculita vaselor mici asociate ANCA. Lancet 361:206-210, 2003.

Schnabel A, Reuter M, Csernok E, et al: Sângerarea alveolară subclinica în vasculitide pulmonare: corelaţie cu indicii de activitate a bolii. Eur Respir J 14:118-124, 1999.

Lenclud C, De Vuyst P, Dupont E şi colab.: Granulomatoza Wegener care se prezintă ca insuficienţă respiratorie acută cu anticorpi anti-neutrofil-citoplasmă. Chest 96:345-347, 1989.

Travis WD, Carpenter HA, Lie JT: Hemoragie pulmonară difuză. O manifestare neobişnuită a granulomatozei Wegener. Am J Surg Pathol 11:702-708, 1987.

Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K şi colab: Un studiu randomizat al terapiei de întreţinere pentru vasculită asociată cu autoanticorpi citoplasmatici antineutrofili. N Engl J Med 349:36-44, 2003.

Specks U, Merkel PA, Philip S, et al: Eficacitatea regimurilor de inducere a remisiunii pentru vasculita asociată ANCA. N Engl J Med 369:417427, 2013.

Imoto EM, Lombard CM, Sachs DP: capilarită pulmonară şi hemoragie. Un indiciu pentru diagnosticul de vasculită sistemică necrozantă. Chest 96:927-928, 1989.

Thomashow BM, Felton CP, Navarro C: Hemoragie intrapulmonară difuză, insuficienţă renală şi vasculită sistemică. Un raport de caz şi o revizuire a literaturii. Am J Med 68:299-304, 1980.

Zashin S, Fattor R, Fortin D: Poliarterita microscopică: o etiologie uitată a hemoptiziei şi a glomerulonefritei rapid progresive. Ann Rheum Dis 49:53-56, 1990.

Savage CO, Winearls CG, Evans DJ, et al: Poliarterita microscopică: prezentare, patologie şi prognostic. QJ Med 56:467-483, 1985.

Guo X, Gopalan R, Ugbarugba S, et al: poliarterita nodosă legată de hepatita B complicată de hemoragie pulmonară. Cufăr 119:16081610, 2001.

Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R şi colab.: Poliangiita microscopică: constatări clinice şi de laborator la optzeci şi cinci de pacienţi. Arthritis Rheum 42:421-430, 1999.

Lauque D, Cadranel J, Lazor R şi colab.: Poliangiită microscopică cu hemoragie alveolară. Un studiu a 29 de cazuri şi o revizuire a literaturii. Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies „Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P). Medicine (Baltimore) 79:222-233, 2000.

Bocanegra TS, Espinoza LR, Vasey FB, Germain BF: Hemoragia pulmonară în vasculita necrozantă sistemică asociată cu hepatita B. Chest 80:102-103, 1981.

Betensley AD, Yankaskas JR: Factorul VIIa pentru hemoragia alveolară în poliangeita microscopică. Am J Respir Crit Care Med 166:1291-1292,

2002.

Eschun GM, Mink SN, Sharma S: Fibroza interstiţială pulmonară ca manifestare de prezentare în poliangeita microscopică cu anticorpi citoplasmatici antineutrofili perinucleare. Cufăr 123:297-301, 2003.

Schwarz MI, Mortenson RL, Colby TV şi colab.: capilarită pulmonară. Asocierea cu limitarea progresivă ireversibilă a fluxului de aer şi hiperinflaţia. Am Rev Respir Dis 148:507-511, 1993.

Jennings CA, King TE Jr, Tuder R şi colab.: Hemoragie alveolară difuză cu capilarită pulmonară izolată, pauciimună subiacentă. Am J Respir Crit Care Med 155:1101-1109, 1997.

Bosch X, Josep F, Mirapeix E şi colab.: Capillarita alveolară necrozantă asociată cu autoanticorpii antimieloperoxidază. Am Rev Respir Dis 146:1326-1329, 1992.

Bombardieri S, Paoletti P, DiMunno O, et al: Lung involvement in essential mixed cryoglobulinemia. Am J Med 66:748-756, 1979.

Gomez-Tello V Onoro-Canaveral JJ, de la Casa Monje RM, et al: Diffuse recidivant alveolar hemorrhage in a patient with hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. Intensive Care Med 25:319322, 1999.

Ball JA, Young KR Jr: Manifestări pulmonare ale sindromului Goodpasture. Boala membranei bazale antiglomerulare şi tulburări asociate. Clin Chest Med 19:777-791, ix, 1998.

Chajek T, Fainaru M: Boala Behcet. Raportarea a 41 de cazuri şi o trecere în revistă a literaturii. Medicine (Baltimore) 54:179-196, 1975.

Gamble CN, Wiesner KB, Shapiro RF, Boyer WJ: Patogeneza complexului imun al glomerulonefritei şi vasculitei pulmonare în boala Behqet. Am J Med 6:1031-1039, 1979.

Raz I, Okon E, Chajek-Shaul T: Manifestări pulmonare în sindromul Behqet. Chest 95:585-589, 1989.

Stricker H, Malinverni R: Anevrisme multiple, mari ale arterelor pulmonare în boala Behqet. Remisie clinică şi rezoluţie radiologică după terapia cu corticosteroizi. Arch Intern Med 149:925-927, 1989.

Efthimiou J, Johnston C, Spiro SG, Turner-Warwick M: Boala pulmonară în sindromul Behqet. QJ Med 58(227):259-280, 1986.

Yazici H, Pazarli H, Barnes CG şi colab: Un studiu controlat de azatioprină în sindromul Behqet. N Engl J Med 322:281-285, 1990.

Sfikakis PP: Boala Behqet: o nouă ţintă pentru tratamentul cu factor de necroză antitumorală. Ann Rheum Dis 61(Suppl 2):ii51-ii53, 2002.

Pillebout E, Thervet E, Hill G şi colab: Purpura Henoch-Schonlein la adulţi: rezultat şi factori de prognostic. J Am Soc Nephrol 13:12711278, 2002.

Kathuria S, Cheifec G: Sindromul Henoch-Schonlein pulmonar fatal. Chest 82:654-656, 1982.

Nadrous HF, Yu AC, Specks U, Ryu JH: Implicarea pulmonară în purpura Henoch-Schonlein. Mayo Clin Proc 79:1151-1157, 2004.

Kauffmann RH, Herrmann WA, Meyer CJ şi colab: Circulating IgA- immune complexs in Henoch-Schonlein purpura. Un studiu longitudinal al relaţiei lor cu activitatea bolii şi depunerea vasculară de IgA. Am J Med 69:859-866, 1980.

Goodpasture E: Semnificaţia anumitor leziuni pulmonare în relaţie cu etiologia gripei. Am J Med Sci 158:863-870, 1919.

Butkowski RJ, Langeveld JP Wieslander J, şi colab.: Localizarea epitopului Goodpasture într-un lanţ nou de colagen al membranei bazale. J Biol Chem 262:7874-7877, 1987.

Hellmark T, Burkhardt H, Wieslander J: boala Goodpasture. Caracterizarea unui singur epitop conformaţional ca ţintă a autoanticorpilor patogeni. J Biol Chem 274:25862-25868, 1999.

Simpson IJ, Doak PB, Williams LC şi colab.: Schimbul de plasmă în sindromul Goodpasture. Am J Nephrol 2:301-311, 1982.

Kelly PT, Haponik EF: Sindromul Goodpasture: progrese moleculare şi clinice. Medicine (Baltimore) 73:171-185, 1994.

McPhaul JJ Jr, Mullins JD: Glomerulonefrită mediată de anticorpi la membrana bazală glomerulară. Caracteristici imunologice, clinice şi histopatologice. J Clin Invest 57:351-361, 1976.

Jones JG, Minty BD, Lawler P et al: Creşterea permeabilităţii epiteliale alveolare la fumătorii de ţigări. Lancet 1:66-68, 1980.

Donaghy M, Rees AJ: Fumatul de ţigară şi hemoragia pulmonară în glomerulonefrita cauzată de autoanticorpi la membrana bazală glomerulară. Lancet 2:1390-1393, 1983.

Wilson CB, Smith RC: Sindromul Goodpasture asociat cu infecţia cu virusul gripal A2. Ann Intern Med 76:91-94, 1972.

Perl SI, Pussell BA, Charlesworth JA, et al: boala Goodpasture (anti-GBM) şi HLA-DRw2. N Engl J Med 305:463-464, 1981.

Rees AJ, Peters DK, Compston DA, Batchelor JR: Asociere puternică între HLA-DRw2 şi sindromul Goodpasture mediat de anticorpi. Lancet 1:966-968, 1978.

Nakamura A, Yuasa T, Ujike A şi colab.: Şoarecii cu deficit de receptori Fcgamma IIB dezvoltă sindromul Goodpasture după imunizarea cu colagen de tip IV: un nou model murin pentru boala autoimună a membranei bazale glomerulare. J Exp Med 191:899-906, 2000.

Reynolds J, Moss J, Duda MA şi colab.: Evoluţia nefritei semilună şi a hemoragiei alveolare după inducerea autoimunităţii la membrana bazală glomerulară într-un model experimental al bolii Goodpasture. J Pathol 200:118-129, 2003.

Savage CO, Pusey CD, Bowman C, et al: Antiglomerular basement membrane antibody mediated disease in the British Isles, 19801984. Br Med Journal (Clin Res Ed) 292:301-304, 1986.

Teague CA, Doak PB, Simpson IJ şi colab.: Sindromul Goodpasture: o analiză a 29 de cazuri. Kidney Int 13:492-504, 1978.

Keogh AM, Ibels LS, Allen DH şi colab.: Exacerbarea sindromului Goodpasture după expunerea accidentală la vapori de hidrocarburi. Br Med J (Clin Res Ed) 288:188, 1984.

Lombard CM, Colby TV Elliott CG: Patologia chirurgicală a plămânului în sindromul Goodpasture asociat cu anticorpii anti-membrană bazală. Hum Pathol 20:445-451, 1989.

Ewan PW, Jones HA, Rhodes CG, Hughes JM: Detectarea hemoragiei intrapulmonare cu absorbţia de monoxid de carbon. Aplicaţie în sindromul Goodpasture. N Engl J Med 295:1391-1396, 1976.

Primack SL, Miller RR, Muller NL: Hemoragie pulmonară difuză: caracteristici clinice, patologice şi imagistice. AJR Am J Roentgenol 164:295-300, 1995.

Abboud RT, Chase WH, Ballon HS şi colab.: Sindromul Goodpasture: diagnostic prin biopsie pulmonară transbronşică. Ann Intern Med 89:635638, 1978.

Zimmerman SW, Varanasi UR, Hoff B: Sindromul Goodpasture cu funcţie renală normală. Am J Med 66:163-171, 1979.

Fort J, Espinel E, Rodriquez JA, et al: Recuperarea parţială a funcţiei renale la un pacient oligoanuric afectat cu sindrom Goodpasture după tratament cu steroizi, imunosupresoare şi plasmafereză. Clin Nephrol 22:211-212, 1984.

Keller F, Offermann G, Schultze G şi colab: Schimbul de plasmă membranară în sindromul Goodpasture. Am J Med Sci 287:32-36, 1984.

Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD: Rezultatul pe termen lung al bolii cu anticorpi anti-membrană bazală glomerulară tratată cu schimb de plasmă şi imunosupresie. Ann Intern Med 134: 1033-1042, 2001.

Bygren P, Freiburghaus C, Lindholm T şi colab.: sindromul Goodpasture tratat cu imunoadsorbția proteinei A stafilococice. Lancet 2:1295-1296, 1985.

Johnson JP, Moore Jr, Austin HA 3rd, şi colab: Terapia bolii cu anticorpi anti-membrană bazală glomerulară: analiza semnificației prognostice a factorilor clinici, patologici şi de tratament. Medicine (Baltimore) 64:219-22 7, 1985.

Hind CR, Paraskevakou H, Lockwood CM şi colab.: Prognosticul după imunosupresia pacienţilor cu nefrită semilună care necesită dializă. Lancet 1:263-265, 1983.

Arzoo K, Sadeghi S, Liebman HA: Tratamentul tulburărilor autoimune mediate de anticorpi refractari cu un anticorp monoclonal anti-CD20 (rituximab). Ann Rheum Dis 61:922-924,

2002.

Garcia-Canton C, Toledo A, Palomar R şi colab.: Sindromul Goodpasture tratat cu micofenolat de mofetil. Nephrol Dial Transplant 15:920-922, 2000.

McCormick JR, Kass J, Skewes M: Sindromul Goodpasture. Compr Ther 13:25-32, 1987.

Hughson MD, He Z, Henegar J, McMurray R: Hemoragia alveolară şi microangiopatia renală în lupusul eritematos sistemic. Arch Pathol Lab Med 125:475-483, 2001.

Zamora MR, Warner ML, Tuder R, Schwarz MI: Hemoragie alveolară difuză şi lupus eritematos sistemic. Prezentare clinică, histologie, supravieţuire şi rezultat. Medicine (Baltimore) 76:192202, 1997.

Santos-Ocampo AS, Mandell BF, Fessler BJ: Hemoragia alveolară în lupusul eritematos sistemic: prezentare şi management. Cufăr 118:1083-1090, 2000.

Eagen JW, Memoli VA, Roberts JL şi colab.: Hemoragia pulmonară în lupusul eritematos sistemic. Medicine (Baltimore) 57:545-560, 1978.

Matthay RA, Schwarz MI, Petty TL şi colab.: Principalele manifestări pulmonare ale lupusului eritematos sistemic: revizuirea a douăsprezece cazuri de pneumonită acută cu lupus. Medicine (Baltimore) 54:397-409, 1975.

Howe HS, Boey ML, Fong KY, Feng PH: hemoragie pulmonară, infarct pulmonar și anticoagulant lupus. Ann Rheum Dis 47:869-872, 1988.

Alarcon-Segovia D, Deleze M, Oria CV et al: Anticorpii antifosfolipidici și sindromul antifosfolipid în lupusul eritematos sistemic. O analiză prospectivă a 500 de pacienți consecutivi. Medicine (Baltimore) 68:353-365, 1989.

Gertner E: Hemoragia alveolară difuză în sindromul antifosfolipidic: spectrul bolii și tratament. J Rheumatol 26:805807, 1999.

Rodriguez-Iturbe B, Garcia R, Rubio L, Serano H: Constatări imunohistologice în plămâni în lupusul eritematos sistemic. Arch Pathol Lab Med 101:342-344, 1977.

Desnoyers MR, Bernstein S, Cooper AG, Kopelman RI: Hemoragia pulmonară în lupusul eritematos fără dovezi ale unei cauze imunologice. Arch Intern Med 144:1398-1400, 1984.

Myers JL, Katzenstein AA: Microangeita în hemoragia pulmonară indusă de lupus. Am J Clin Pathol 85:552-556, 1986.

Chang MY, Fang JT, Chen YC, Huang CC: Hemoragia alveolară difuză în lupusul eritematos sistemic: un studiu retrospectiv cu un singur centru în Taiwan. Ren Fail 24:791-802, 2002.

Smith BS: Hemosideroza pulmonară idiopatică și artrita reumatoidă. Br Med J 1:1403-1404, 1966.

Bar J, Ehrenfeld M, Rozenman J, și colab: Sindromul pulmonar-renal în scleroza sistemică. Semin Arthritis Rheum 30:403-410, 2001.

Schwarz MI, Sutarik JM, Nick JA și colab.: capilarită pulmonară și hemoragie alveolară difuză. O manifestare primară a polimiozitei. Am J Respir Crit Care Med 151:2037-2040, 1995.

Schwarz MI, Zamora MR, Hodges TN și colab.: capilarită pulmonară izolată și hemoragie alveolară difuză în artrita reumatoidă și boala mixtă a țesutului conjunctiv. Chest 113:1609-1615, 1998.

Beirne GJ, Kopp WL, Zimmerman SW: Sindromul Goodpasture. Disocierea de anticorpi la membrana bazală glomerulară. Arch Intern Med 132:261-263, 1973.

Badesch DB, Zamora M, Fullerton D și colab.: capilarita pulmonară: o posibilă formă histologică de respingere acută a alografei pulmonare. J Heart Lung Transplant 17:415-422, 1998.

Robboy SJ, Minna JD, Colman RW, et al: Sindromul hemoragiei pulmonare ca manifestare a coagulării intravasculare diseminate: analiza a zece cazuri. Chest 63:718-721, 1973.

Buchanan GR, Moore GC: Hemosidoroza pulmonară și trombocitopenia imună. Manifestări inițiale ale bolii colagen-vasculare. JAMA 246:861-864, 1981.

Martinez AJ, Maltby JD, Hurst DJ: Purpura trombotică trombocitopenică văzută ca hemoragie pulmonară. Arch Intern Med 143: 1818-1820, 1983.

Drent M, Wessels S, Jacobs JA, Thijssen H: Asocierea hemoragiei alveolare difuze cu deficienţa de vitamina K dobândită. Respiraţie 67:697, 2000.

Wiedermann FJ, Mayr A, Schobersberger W, şi colab: Insuficienţă respiratorie acută asociată cu sindromul antifosfolipid catastrofic. J Intern Med 247:723-730, 2000.

Espinosa G, Cervera R, Font J, Asherson RA: Plămânul în sindromul antifosfolipid. Ann Rheum Dis 61:195-198, 2002.

Barnett VT, Bergmann F, Humphrey H, Chediak J: Hemoragie alveolară difuză secundară ingestiei de superwarfarină. Cufăr 102:13011302, 1992.

Finley TN, Aronow A, Cosentino AM, Golde DW: Hemoragia pulmonară oculta la pacienţii anticoagulaţi. Am Rev Respir Dis 112:2329, 1975.

Erdogan D, Kocaman O, Oflaz H, Goren T: Hemoragia alveolară asociată cu terapia cu warfarină: raport de caz şi revizuire a literaturii. Int J Cardiovasc Imaging 20:155-159, 2004.

Awadh N, Ronco JJ, Bernstein V şi colab: Hemoragie pulmonară spontană după terapia trombolitică pentru infarctul miocardic acut. Chest 106:1622-1624, 1994.

Gopalakrishnan D, Tioran T, Emanuel C, Clark VL: Hemoragia pulmonară difuză care complică terapia trombolitică pentru infarctul miocardic acut. Clin Cardiol 20:298-300, 1997.

Choi RK, Lee NH, Lim DS şi colab.: Hemoragie pulmonară după intervenţie coronariană percutanată cu terapie cu abciximab. Mayo Clin Proc 77:1340-1343, 2002.

Khanlou H, Eiger G, Yazdanfar S: Abciximab şi hemoragie alveolară. N Engl J Med 339:1861-1863, 1998.

Yilmaz MB, Akin Y, Biyikoglu SF şi colab.: Hemoragie alveolară difuză după administrarea de tirofiban la un pacient cu sindrom coronarian acut: o complicaţie fatală. Int J Cardiol 93:81-82, 2004.

Kim Y, Lim J, Lim J, et al: Hemoragia alveolară pulmonară după utilizarea clopidogrelului pentru infarctul miocardic cu supradenivelare a ST. Circul coreean J 43:497-499, 2013.

Wijnen PA, Verschakelen JA, Bast A, et al: Hemoragie alveolară difuză la utilizatorii de cumarină: un declanşator fibrozant al pneumoniei interstiţiale? Lung 191:53-59, 2013.

Raanani P, Segal E, Levi I, et al: Hemoragie alveolară difuză la pacienţii cu leucemie promielocitară acută trataţi cu ATRA - o manifestare a bolii de bază sau a tratamentului. Leuk Limfom 37:605610, 2000.

Golde DW, Drew WL, Klein HZ, et al: Occult pulmonary hemorrhage in leucemie. Br Med J 2:166-168, 1975.

Smith LJ, Katzenstein AL: Patogenia hemoragiei pulmonare masive în leucemia acută. Arch Intern Med 142:2149-2152,

1982.

Silverman ES, Mark EJ: Înregistrările de caz ale Spitalului General din Massachusetts. Exerciții clinicopatologice săptămânale. Cazul 36-2002. Un bărbat de 32 de ani cu hemoptizie de aproape trei decenii. N Engl J Med 347:1693-1701, 2002.

Cohen S: Hemosidoroză pulmonară idiopatică. Am J Med Sci 317:67-74, 1999.

Beckerman RC, Taussig LM, Pinnas JL: Hemosideroza pulmonară idiopatică familială. Am J Dis Child 133:609-611, 1979.

Valassi-Adam H, Rouska A, Karpouzas J, Matsaniotis N: IgA crescută în hemosideroza pulmonară idiopatică. Arch Dis Child 50:320322, 1975.

Wright PH, Menzies IS, Pounder RE, Keeling PW: Hemosideroza pulmonară idiopatică şi boala celiacă la adulţi. QJ Med 50:95-102,

1981.

Elidemir O, Colasurdo GN, Rossmann SN, Fan LL: Izolarea stachybotrys din plămânul unui copil cu hemosideroză pulmonară. Pediatrie 104:964-966, 1999.

Seely JM, Effmann EL, Muller NL: CT de înaltă rezoluţie a bolii pulmonare pediatrice: constatări imagistice. AJR Am J Roentgenol 168:12691275, 1997.

Yeager H Jr, Powell D, Weinberg RM şi colab.: Hemosideroza pulmonară idiopatică: studii ultrastructurale şi răspunsuri la azatioprină. Arch Intern Med 136:1145-1149, 1976.

Kjellman B, Elinder G, Garwicz S, Svan H: Hemosideroza pulmonară idiopatică la copiii suedezi. Acta Paediatr Scand 73:584588, 1984.

Airaghi L, Ciceri L, Giannini S, et al: Idiopathic pulmonary hemosiderosis in an adult. Răspuns favorabil la azatioprină. Monaldi Arch Chest Dis 56:211-213, 2001.

Byrd RB, Gracey DR: Tratamentul imunosupresor al hemosiderozei pulmonare idiopatice. JAMA 226:458-459, 1973.

Calabrese F, Giacometti C, Rea F şi colab: Recurenţa hemosiderozei pulmonare idiopatice la un pacient adult tânăr după transplantul unic pulmonar bilateral. Transplantation 74:1643-1645, 2002.

133a. Gabrilovich MI, Buxton DE, Lykins DM şi colab.: Hemoragie alveolară difuză secundară administrării de apixaban. Cufăr 146(3):e115- e116, 2014.

Camus P: Boală pulmonară infiltrativă indusă de medicamente. În Schwarz MI, King TE Jr, editori: Interstitial pulmonar diseases, ed 4, Hamilton, Ontario, Canada, 2003, BC Decker, pp 485-534.

Dhillon SS, Singh D, Doe N şi colab.: Hemoragie alveolară difuză şi capilarită pulmonară datorată propiltiouracilului. Piept 116:14851488, 1999.

Nicolls MR, Terada LS, Tuder RM şi colab: Hemoragie alveolară difuză cu capilarită pulmonară subiacentă în sindromul acidului retinoic. Am J Respir Crit Care Med 158:1302-1305, 1998.

Polman AJ, van der Werf TS, Tiebosch AT, Zijlstra JG: Toxicitatea fenitoinei cu debut precoce care mimează un sindrom renopulmonar. Eur Respir J 11:501-503, 1998.

Srivastava A, Gottlieb D, Bradstock KF: Hemoragia alveolară difuză asociată cu microangiopatie după transplantul alogen de măduvă osoasă. Transplant de măduvă osoasă 15:863-867,

1995.

Pirot AL, Goldsmith D, Pascasio J, Beck SE: capilarită pulmonară cu hemoragie datorată terapiei cu propiltiouracil la un copil. Pediatr Pulmonol 39:88-92, 2005.

Sternlieb I, Bennet B, Scheinberg IH: sindromul Goodpasture indus de D-Penicillamine în boala Wilson. Ann Intern Med 82:673676, 1975.

Gavaghan TE, McNaught PJ, Ralston M, Hayes JM: „Sindromul Goodpasture" indus de penicilamină: tratamentul cu succes al unui caz fulminant. Aust NZJ Med 11:261-265, 1981.

Louie S, Gamble CN, Cross CE: Hemoragie pulmonară asociată penicilaminei. J Rheumatol 13:963-966, 1986.

Matloff DS, Kaplan MM: Sindromul de tip Goodpasture indus de D-Penicillamine în ciroza biliară primară - tratament de succes cu plasmafereză şi imunosupresoare. Gastroenterology 78:1046-1049, 1980.

Ahmad D, Morgan WK, Patterson R şi colab.: Hemoragie pulmonară şi anemie hemolitică datorată anhidridei trimelitice. Lancet 2:328330, 1979.

Herbert FA, Orford R: Hemoragie pulmonară şi edem datorate inhalării răşinilor care conţin anhidridă trimelitică. Cufăr 76:546551, 1979.

Zeiss CR, Wolkonsky P Chacon R, şi colab: Sindroame la lucrătorii expuşi la anhidridă trimelitică. Un studiu clinic şi imunologic longitudinal. Ann Intern Med 98:8-12, 1983.

Spence TH, Connors JC: Sindromul hemoragiei alveolare difuze datorat regurgitării valvei mitrale „silenţioase". South Med J 93:65-67, 2000.

Woolley K, Stark P: Manifestări parenchimatoase pulmonare ale bolii valvei mitrale. Radiographics 19:965-972, 1999.

Wagenvoort CA, Wagenvoort N, Takahashi T: Boala venoocluzivă pulmonară: implicarea arterelor pulmonare şi trecerea în revistă a literaturii. Hum Pathol 16:1033-1041, 1985.

Pietra GG, Edwards WD, Kay JM şi colab.: Histopathology of primary pulmonary hypertension. Un studiu calitativ şi cantitativ al

Palevsky HI, Pietra GG, Fishman AP: Boala veno-ocluzivă pulmonară şi răspunsul său la agenţii vasodilatatori. Am Rev Respir Dis 142:426-429, 1990.

Lombard CM, Churg A, Winokur S: Boala veno-ocluzivă pulmonară în urma terapiei pentru neoplasmele maligne. Cufăr 92:871876, 1987.

Troussard X, Bernaudin JF, Cordonnier C şi colab.: Boala venoocluzivă pulmonară după transplantul de măduvă osoasă. Thorax 39:956-957, 1984.

Hamada K, Teramoto S, Narita N şi colab.: Boala veno-ocluzivă pulmonară în granulomatoza celulelor pulmonare Langerhans. Eur Respir J 15:421-423, 2000.

Hussein A, Trowitzsch E, Brockmann M: Boală veno-ocluzivă pulmonară, anticorp antifosfolipidic şi hipertensiune pulmonară la un adolescent. Klin Padiatr 211:92-95, 1999.

Johnson SR, Patsios D, Hwang DM, Granton J: Boală venoocluzivă pulmonară şi hipertensiune pulmonară asociată sclerodermiei. J Rheumatol 33:2347-2350, 2006.

Kishida Y, Kanai Y, Kuramochi S, Hosoda Y: Boală venoocluzivă pulmonară la un pacient cu lupus eritematos sistemic. J Rheumatol 20:2161-2162, 1993.

Saito A, Takizawa H, Ito K şi colab: Un caz de boală veno-ocluzivă pulmonară asociată cu scleroza sistemică. Respirologie 8:383-385,

2003.

Zhang L, Visscher D, Rihal C, Aubry MC: Boala veno-ocluzivă pulmonară ca cauză primară a hipertensiunii pulmonare la un pacient cu boală mixtă a ţesutului conjunctiv. Rheumatol Int 2 7:1163-1165, 2007.

Runo JR, Vnencak-Jones CL, Prince M şi colab.: Boală venoocluzivă pulmonară cauzată de o mutaţie moştenită a receptorului II al proteinei morfogenetice osoase. Am J Respir Crit Care Med 167:889-894,

2003.

Okumura H, Nagaya N, Kyotani S şi colab.: Efectele prostaciclinei IV continue la un pacient cu boală veno-ocluzivă pulmonară. Cufăr 122:1096-1098, 2002.

Palmer SM, Robinson LJ, Wang A şi colab.: Edem pulmonar masiv şi moarte după perfuzia de prostaciclină la un pacient cu boală veno-ocluzivă pulmonară. Chest 113:237-240, 1998.

Hackman RC, Madtes DK, Petersen FB, Clark JG: Boala venoocluzivă pulmonară după transplantul de măduvă osoasă. Transplantation 47:989-992, 1989.

Sanderson JE, Spiro SG, Hendry AT, Turner-Warwick M: Un caz de boală veno-ocluzivă pulmonară care răspunde la tratamentul cu azatioprină. Thorax 32:140-148, 1977.

Almagro P Julia J, Sanjaume M, et al: Hemangiomatoza capilară pulmonară asociată cu hipertensiune pulmonară primară: raportul a 2 cazuri noi şi trecerea în revistă a 35 de cazuri din literatură. Medicină 81:417-424, 2002.

Faber CN, Yousem SA, Dauber JH, et al: Pulmonary capilar hemangiomatosis. Un raport de trei cazuri şi o trecere în revistă a literaturii. Am Rev Respir Dis 140:808-813, 1989.

Langleben D, Heneghan JM, Batten AP şi colab: Hemangiomatoza capilară pulmonară familială care duce la hipertensiune pulmonară primară. Ann Intern Med 109:106-109, 1988.

Gugnani MK, Pierson C, Vanderheide R, Girgis RE: Edemul pulmonar care complică terapia cu prostaciclină în hipertensiunea pulmonară asociată cu sclerodermia: un caz de hemangiomatoză capilară pulmonară. Arthritis Rheum 43:699-703, 2000.

Humbert M, Maitre S, Capron F, şi colab: Pulmonary edema complicating continuous intravenous prostacyclin in pulmonary capilar hemangiomatosis. Am J Respir Crit Care Med 157:1681-1685, 1998.

White CW, Sondheimer HM, Crouch EC şi colab.: Tratamentul hemangiomatozei pulmonare cu interferon alfa-2a recombinant. N Engl J Med 320:1197-1200, 1989.

Taylor JR, Ryu J, Colby TV, Raffin TA: Limfangioleiomiomatoza. Curs clinic la 32 de pacienţi. N Engl J Med 323:1254-1260, 1990.

Urban T, Lazor R, Lacronique J, et al: Pulmonary limfangioleio- miomatosis. Un studiu pe 69 de pacienţi. Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies „Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P). Medicine 78:321-337, 1999.

Johnson S: Boli rare. 1. Limfangioleiomiomatoza: caracteristici clinice, management şi mecanisme de bază. Thorax 54:254-264, 1999.

Riccardi V: neurofibromatoza Von Recklinghausen. N Engl J Med 305:1617-1627, 1981.

Massaro D, Katz S: Alveolita fibrozată: apariţia ei, caracteristicile radiografice şi patologice în neurofibromatoza lui von Recklinghausen. Am Rev Respir Dis 93:934-942, 1966.

Massaro D, Katz S, Matthews MJ, Higgins G: Neurofibromatoza lui Von Recklinghausen asociată cu boala pulmonară chistică. Am J Med 38:233-240, 1965.

Patchefsky AS, Atkinson WG, Hoch WS şi colab: Fibroza pulmonară interstiţială şi boala von Recklinghausen. Un studiu ultrastructural şi imunofluorescent. Chest 64:459-464, 1973.

De Scheerder I, Elinck W, Van Renterghem D şi colab.: Pneumonie interstiţială descuamativă şi cancer de cicatrice pulmonară care complică neurofibromatoza generalizată. Eur J Respir Dis 65:623-626, 1984.

Unger PD, Geller GA, Anderson PJ: Leziuni pulmonare la un pacient cu neurofibromatoză. Arch Pathol Lab Med 108:654-657, 1984.

Zamora AC, Collard HR, Wolters PJ şi colab.: Boală pulmonară asociată cu neurofibromatoză: o serie de cazuri şi o revizuire a literaturii. Eur Respir J 29:210-214, 2007.

Hermansky F, Pudlak P: Albinism asociat cu diateze hemoragice şi celule reticulare pigmentate neobişnuite în măduva osoasă. Raportul a două cazuri de studii histochimice. Blood 14:162-169, 1959.

White DA, Smith GJ, Cooper JA Jr, şi colab: Sindromul Hermansky-Pudlak şi boală pulmonară interstiţială: raportul unui caz cu constatări de spălare. Am Rev Respir Dis 130:138-141, 1984.

DePinho RA, Kaplan KL: Sindromul Hermansky-Pudlak. Raportul a trei cazuri şi revizuirea consideraţiilor de fiziopatologie şi management. Medicină 64:192-202, 1985.

Anderson PD, Huizing M, Claassen DA şi colab.: Sindromul Hermansky-Pudlak tip 4 (HPS-4): caracteristici clinice şi moleculare. Hum Genet 113:10-17, 2003.

O'Brien K, Troendle J, Gochuico BR şi colab: Pirfenidone pentru tratamentul fibrozei pulmonare a sindromului Hermansky-Pudlak. Mol Genet Metab 103:128-134, 2011.

Armanios M, Chen JL, Chang YP şi colab: Haploinsuficienţa transcriptazei inverse a telomerazei duce la anticiparea în diskeratoza congenită autosomal dominantă. Proc Natl Acad Sci USA 102: 15960-15964, 2005.

Garcia CK, Wright WE, Shay JW: Bolile umane ale disfuncţiei telomerazei: perspective asupra îmbătrânirii ţesuturilor. Nucleic Acids Res 35:74067416, 2007.

Dokal I: Diskeratoza congenita in toate formele sale. Br J Haematol 110:768-779, 2000.

Giri N, Lee R, Faro A şi colab: Lung transplantation for pulmonary fibrosis in dyskeratosis congenita: case report and systematic literature review. BMC Blood Disord 11:3, 2011.

Yabe M, Yabe H, Hattori K şi colab.: Boală pulmonară interstiţială fatală la un pacient cu diskeratoză congenită după transplant alogen de măduvă osoasă. Transplant de măduvă osoasă 19:389-392, 1997.

Knight S, Vulliamy T, Copplestone A şi colab.: Registrul Diskeratozei Congenitale (DC): identificarea noilor caracteristici ale DC. Br J Haematol 103:990-996, 1998.

Schneider EL, Epstein CJ, Kaback MJ, Brandes D: Implicarea pulmonară severă în boala Gaucher adulţilor: raportul a trei cazuri şi trecerea în revistă a literaturii. Am J Med 63:475-480, 1977.

Terry RD, Sperry WM, Brodoff B: Lipoidoza adultă asemănătoare cu boala Neimann-Pick. Am J Pathol 30:263-286, 1954.

Miller A, Brown LK, Pastores GM, Desnick RJ: Implicarea pulmonară în boala Gaucher de tip 1: constatări funcţionale şi de efort la pacienţii cu şi fără boală pulmonară interstiţială clinică. Clin Genet 63:368-376, 2003.

Roberts WC, Fredrickson DS: Boala Gaucher a plămânilor care provoacă hipertensiune pulmonară severă cu pericardită acută recurentă asociată. Circulation 35:783-789, 1967.

Altarescu G, Hill S, Wiggs E, et al: Eficacitatea terapiei de substitutie enzimatica la pacientii cu boala Gaucher neuronopatica cronica. J Pediatr 138:539-547, 2001.

Lynn R, Terry RD: Histochimia lipidelor şi microscopia electronică în boala Niemann-Pick la adulţi. Am J Med 37:987-994, 1964.

Lever AM, Ryder JB: Cor pulmonar la un adult secundar bolii Niemann-Pick. Thorax 38:873-874, 1983.

Long RG, Lake BD, Pettit JE şi colab.: Boala Niemann-Pick pentru adulţi: relaţia sa cu sindromul histiocitului albastru de mare. Am J Med 62:627-635, 1977.

Gulhan B, Ozcelik U, Gurakan F şi colab: Diferite caracteristici ale implicării pulmonare în boala Niemann-Pick şi boala Gaucher. Respir Med 106:1278-1285, 2012.

Prakash UB, Barham SS, Rosenow EC şi colab: Microlitiaza alveolară pulmonară. O revizuire care include studii ultrastructurale şi ale funcţiei pulmonare. Mayo Clin Proc 58:290-300, 1983.

Castellana G, Lamorgese V: Microlitiaza alveolară pulmonară. Cazuri mondiale şi revizuire a literaturii. Respiration 70:549-555, 2003.

Sosman MC, Dodd GD, Jones WD, Pillmore GU: Apariţia familială a microlitiazei alveolare pulmonare. AJR Am J Roentgenol 77:947-1012, 1957.

Sears MR, Chang AR, Taylor AJ: Microlitiaza alveolară pulmonară. Thorax 26:704-711, 1971.

Balikian JP, Fuleihan FJ, Nucho CN: Microlitiaza alveolară pulmonară. Raportarea a cinci cazuri cu referire specială la manifestările roentgen. AJR Am J Roentgenol 103:509-518, 1968.

Cluzel P, Grenier P Bernadac P, et al: Microlitiaza alveolară pulmonară: constatări CT. J Comput Assist Tomogr 15:938-942, 1991.

Korn MA, Schurawitzki H, Klepetko W, Burghuber OC: Microlitiaza alveolară pulmonară: constatări la CT de înaltă rezoluţie. AJR Am J Roentgenol 158:981-982, 1992.

Miro JM, Moreno A, Coca A, et al: Microlitiaza alveolară pulmonară cu un model radiologic neobişnuit. Br J Dis Chest 76:91-96,

1982.

Brown ML, Swee RG, Olson RJ, Bender CE: Captarea pulmonară a difosfonatului de 99mTc în microlitiaza alveolară. AJR Am J Roentgenol 131:703-704, 1978.

Cale WF, Petsonk EL, Boyd CB: Biopsia transbronşică a microlitiazei alveolare pulmonare. Arch Intern Med 143:358-359,

1983.

Palombini BC, da Silva Porto N, Wallau CU, Camargo JJ: Bronchopulmonary lavage in alveolar microlithiaza. Chest 80:242-243, 1981.

BOLI EOSINOFILE PULMONARE

dr. VINCENT COTTIN • dr. JEAN-FRANţOIS CORDIER

INTRODUCERE

BIOLOGIE EOSINOFILĂ

CARACTERISTICI GENERALE ALE PNEUMONIELOR EOSINOFILE

Perspectivă istorică

Prezentare clinică

Patologie

Diagnostic

BOALA PLAMÂNĂ EOSINOFILĂ DE CAUZA NEDETERMINATĂ

Pneumonie cronică eozinofilă idiopatică

Pneumonie acută eozinofilă idiopatică

Granulomatoza eozinofilă cu

Poliangeita

Sindromul hipereozinofil

Bronsiolita obliterativă hipereozinofilă idiopatică

BOALA PLAMÂNĂ EOSINOFILĂ DE CAUZA DETERMINATA

Pneumoniile eozinofile de origine parazitară

Pneumonii eozinofile de alte cauze infecţioase

Aspergiloza bronhopulmonară alergică şi sindroamele asociate

MEDICAMENT-, AGENT TOXIC- ŞI

PNEUMONII EOSINOFILE INDUSATE DE RADIAȚII

Droguri

Radioterapia

BOLI PLAMĂNI DIVERSE CU EOSINOFILIE ASOCIATĂ

Organizarea pneumoniei

Astm şi bronşită eozinofilă Pneumonii interstiţiale idiopatice Histiocitoză cu celule Langerhans

Transplantul pulmonar

Alte boli pulmonare cu ocazional

Eozinofilie

INTRODUCERE

Bolile pulmonare eozinofile sunt un grup de afecțiuni (Tabelul 68-1) caracterizate prin prezența și rolul patogenetic presupus al eozinofilelor în procesele bolii. Sunt reprezentate în principal de pneumoniile eozinofile, care se definesc printr-o infiltrare proeminentă a parenchimului pulmonar de către eozinofile. Celelalte boli pulmonare eozinofile implică în principal căile respiratorii, ca în micozele bronhopulmonare alergice și bronșiolitele

obliterative hipereozinofile. Astmul, în care eozinofilul joacă un rol important, nu este discutat în acest capitol.

BIOLOGIE EOSINOFILĂ

Rolul eozinofilului în funcţia homeostaziei, fiziologie şi fiziopatologie a devenit mai bine apreciat în ultimii ani.1-3 Eozinofilele sunt leucocite multifuncţionale implicate în imunitatea înnăscută şi adaptativă, incluzând numeroase reacţii inflamatorii la helminţi paraziţi, infecţii bacteriene şi virale; cu toate acestea, rezultatele studiilor de infecţie in vivo au dat rezultate contradictorii.4

Eozinofilul 1-3,5 se maturizează în măduva osoasă sub acţiunea citokinelor şi în special a interleukinei (IL)-5 (implicate în diferenţierea precursorilor eozinofililor), IL-3 şi factorul de stimulare a coloniilor granulocite-macrofage (GM-CSF) şi activarea factorilor de transcripţie inclusiv Adbl-GATA-1. Eozinofilul circulă apoi în sânge timp de aproximativ 1 zi înainte de a fi atras în ţesuturi prin procese complexe, inclusiv adeziune şi atracţie, diapedeză şi chemotaxie, unde suferă apoptoză, cu excepţia cazului în care sunt prezenţi factori de supravieţuire.

S-au făcut progrese majore în înţelegerea căilor moleculare şi intracelulare care reglează diferenţierea, amorsarea, activarea, degranularea şi secreţia de mediator eozinofile (cu în special rolul proteinelor membranare asociate veziculelor în reglarea fuziunii granulelor la eozinofile).5 Eozinofilul conţine două tipuri de granule intracitoplasmatice. Granulele mai mari, caracterizate printr-o matrice cristaloidă densă în electroni, conţin proteinele cationice caracteristice, care au toxicitate directă pentru inimă, creier şi epiteliul bronşic. Granulele amorfe mai mici conţin arilsulfatază şi fosfatază acidă. Activarea eozinofilului are ca rezultat degranularea cu eliberarea extracelulară a proteinelor specifice eozinofilelor, inclusiv proteina bazică majoră (MBP), proteina cationică eozinofilă, neurotoxina derivată din eozinofile şi proteina enzimatică eozinofil peroxidaza (EPO). Descoperirea de vacuole în citoplasma eozinofilului şi dovezi ultrastructurale ale pierderii densităţii electronilor din miezul central al granulelor (inversarea sau dispariţia densităţii miezului) caracterizează morfologic procesul de degranulare. Eozinofilele eliberează, de asemenea, citokine proinflamatorii, mediatori derivaţi de acid arahidonic, enzime, specii reactive de oxigen şi metaloproteaze de matrice. Ele exprimă o varietate de proteine de suprafaţă, inclusiv molecule de adeziune, molecule de semnalizare apoptotică, chemokine, receptori de complement, receptori de factor chemotactic, receptori de citokine şi receptori de imunoglobuline. Eliberarea de substanţe toxice în sine contribuie la patofiziologia tulburărilor eozinofile.

Multe proprietăţi biologice ale eozinofilului sunt direcţionate de limfocitele T helper (Th), dar eozinofilul interacţionează în multe procese alergice sau inflamatorii cu alte celule, inclusiv mastocite şi bazofile, celule endoteliale, macrofage, trombocite şi fibroblaste. Eozinofilele sunt capabile să regleze funcţia mastocitelor şi eliberarea de histamină. Eozinofilele activate exprimă complexul major de histocompatibilitate II proteina

antigenului leucocitar uman (HLA)-DR şi posedă capacitatea de a participa la numeroase funcţii imune, inclusiv prezentarea antigenului şi secreţia unui

Tabelul 68-1 Clasificarea bolilor pulmonare eozinofile

BOALA PLAMÂNĂ EOSINOFILĂ DE CAUZA NEDETERMINATĂ

Pneumonii eozinofile idiopatice

Pneumonie eozinofilă cronică idiopatică (ICEP)

Pneumonie acută eozinofilă idiopatică (IAEP)

Granulomatoza eozinofilă cu poliangeită (sindromul Chug-Strauss)

Sindromul hipereozinofil (HES)

Bronsiolita obliterativă hipereozinofilă idiopatică

BOALA PLAMÂNĂ EOSINOFILĂ DE CAUZA DETERMINATA

Pneumonii eozinofile de origine parazitară

Eozinofilie tropicală

Pneumonie cu Ascaris

Pneumonia eozinofilă în sindromul larvei migrans

Infecţia cu Strongyloides stercoralis

Pneumoniile eozinofile în alte infecţii parazitare

Pneumonii eozinofile de alte cauze infecţioase

Aspergiloza bronhopulmonară alergică şi sindroamele asociate Aspergiloza bronhopulmonară alergică

Alte sindroame alergice bronhopulmonare asociate cu ciuperci sau drojdii

Granulomatoza bronhocentrică

Pneumonii eozinofile induse de medicamente, agenţi toxici şi radiaţii Medicamente (pneumonie eozinofilă tipică, ocazională sau excepţională) Agenţi toxici (sindromul uleiului toxic, L-triptofan)

Pneumonie eozinofilă indusă de radioterapie la sân

BOLI PLAMANI DIVERSE CU POSIBIL

EOSINOFILIE ASOCIATĂ

Organizarea pneumoniei

Astm şi bronşită eozinofilă

Pneumonii interstiţiale idiopatice

Histiocitoza celulelor Langerhans

Transplantul pulmonar

serie de citokine capabile să promoveze proliferarea celulelor T efectoare. În plus, eozinofilele sunt implicate în reglarea echilibrului Th1/Th2, prin sinteza IL-4, promovarea secreţiei IL-4, IL-5 şi IL-13 de către celulele T CD4+, precum şi sinteza indoleamin-2,3-dioxigenazei (promovând indirect apoptoza Th1). Identificarea proprietăţilor imune şi multifuncţionale ale eozinofilelor a schimbat viziunea asupra eozinofilelor, de la o celulă efectoră terminală în bolile alergice ale căilor respiratorii la paradigma actuală a eozinofilelor implicate în stadiile iniţiale de dezvoltare a bolii. contribuie la patofiziologia bolilor pulmonare eozinofile.7-9

Recrutarea eozinofilului în plămân implică în cea mai mare parte IL-5 şi subfamilia eotaxinelor de chemokine (ea însăşi reglementată de citokina IL-13 derivată din celulele Th2). Eliberarea proteinelor granulare toxice şi a mediatorilor lipidici de către eozinofile poate contribui la deteriorarea şi disfuncţia ţesuturilor. Deşi leziunile histopatologice legate de eliberarea proteinelor granulare toxice şi a mediatorilor lipidici în pneumoniile eozinofile sunt în mare parte reversibile cu tratament, leziunile tisulare şi remodelarea cu fibroză (parţial prin eliberarea factorului de creştere transformator-Ş de către eozinofile) asociate cu infiltrarea eozinofilelor pot avea loc, în special în mucoasa bronşică, ca inalergică (AB-broncho-pulmonar) şi alergică. granulomatoza eozinofilă cu poliangeită (sindromul Chug-Strauss) (EGPA [CSS]). Corticosteroizii sunt cei mai eficienţi agenţi pentru reducerea dramatică a eozinofiliei în sânge şi ţesuturi prin scurtarea timpului de înjumătăţire al citokinelor, cum ar fi eotaxinele şi inhibarea supravieţuirii dependente de citokine a eozinofilelor.

Obstacole majore în cercetarea eozinofilelor sunt incapacitatea eozinofilelor murine de a se degranula fie in vivo, fie in vitro, în contrast cu eozinofilele umane care îşi eliberează diferenţial proteinele granulate după contactul cu diferiţi stimuli şi limitele modelelor animale în imitarea bolii pulmonare eozinofile umane. Disponibilitatea anticorpilor umanizaţi anti-IL-5, care scad nivelurile de eozinofile în sânge şi în plămâni la oameni, precum şi ale şoarecilor modificaţi genetic, cum ar fi cei cu deficit de IL-5 sau eozinofile, a contribuit la o mai bună înţelegere a rolului patogen al eozinofilelor.10 Progresele recente în domeniul eozinofilelor au vizat potenţialul biologiei de proiectare a medicamentelor şi a potenţialului de proiectare a agenţilor eozinofili. Moleculele specifice eozinofilelor şi care sunt în centrul cercetării active la pacienţii cu boli hipereozinofile.11 Cele mai promiţătoare ţinte investigate în prezent includ IL-5 şi IL-5R, proteina de legare CD2, imunoglobulina E (IgE) şi receptorul IL-4/IL-13, cu câţiva agenţi deja evaluaţi sau utilizaţi clinic în mod obişnuit.

CARACTERISTICI GENERALE ALE PNEUMONIELOR EOSINOFILE

PERSPECTIVA ISTORICĂ

În 1952, Reeder şi Goodrich12 au publicat o serie de cazuri care descriu „infiltrarea cu eozinofilie" pulmonară, inclusiv pneumonia eozinofilă cronică idiopatică probabilă (ICEP) şi EGPA. Crofton şi colegii13 au publicat în acelaşi an o serie de 16 cazuri de „eozinofilie pulmonară" cu o analiză a 450 de cazuri din literatură şi au propus următoarea clasificare:

Eozinofilie pulmonară simplă (sindrom Loffler), definită prin simptome uşoare şi opacităţi tranzitorii.

Eozinofilie pulmonară prelungită caracterizată prin umbre radiografice care persistă mai mult de 1 lună.

Eozinofilie tropicală.

Eozinofilie pulmonară cu astm (o categorie destul de eterogenă).

Poliarterita nodoasă.

Autorii au menţionat „un continuum de la anomaliile simple şi tranzitorii ale sindromului Loffler la manifestările severe şi adesea fatale ale poliarteritei nodoze". Churg şi Strauss au raportat în 195114 sindromul eponim de „granulomatoză alergică, angiită alergică şi periarterita nodosă", iar Carrington şi colegii15 au descris în 1969 sindromul ICEP. McCarthy şi Pepys16 au raportat ulterior 27 de cazuri de „eozinofilie pulmonară criptogenă", dintre care 2 au dezvoltat vasculită sistemică.

PREZENTARE CLINICĂ

Pneumonia eozinofilă este o pneumonie în care eozinofilele sunt celulele inflamatorii cele mai proeminente la examenul histopatologic. Alte celule inflamatorii,

în special limfocitele şi neutrofilele, sunt adesea asociate, dar predomină clar eozinofilele. În practica clinică, pneumoniile eozinofile pot fi împărţite în două categorii etiologice principale: (1) cele în care se găseşte o cauză certă sau (2) cele de origine nedeterminată, adică idiopatice (pneumonia eozinofilă fiind fie singură, fie inclusă într-o tulburare sistemică precum EGPA).

O cauză certă trebuie investigată cu atenţie la orice pacient cu pneumonie eozinofilă deoarece are consecinţe practice (de exemplu, oprirea unui medicament responsabil de pneumonia eozinofilă iatrogenă sau tratarea unei infecţii parazitare). Atunci când nu se identifică nicio cauză, pneumoniile eozinofile pot fi de obicei incluse în sindroamele bine caracterizate şi individualizate.

Pneumoniile eozinofile se pot manifesta prin diferite sindroame clinicoradiologice, şi anume sindromul Loffler, pneumonia eozinofilă cronică sau pneumonia acută eozinofilă, care diferă în mare parte una de alta prin tiparul de debut al bolii. Manifestările extrapulmonare care

însoţesc pneumonia eozinofilă sunt semnul distinctiv al EGPA şi, într-o măsură mai mică, sindroame hipereozinofile (HES), reacţii la medicamente sau infecţii, în special infecţii parazitare. Marea majoritate a cazurilor de pneumonie eozinofilă răspund dramatic la tratamentul cu corticosteroizi şi se vindecă fără sechele semnificative.

PATOLOGIE

Studiile histopatologice ale pneumoniei eozinofile au fost efectuate în principal la pacienţii cu ICEP,15'17'18, care a fost diagnosticat iniţial prin biopsie pulmonară deschisă. Caracteristicile patologice descrise în ICEP pot fi considerate ca un numitor comun al tuturor categoriilor de pneumonii eozinofile, indiferent de originea acestora. Ocazional, studiile patologice în pneumoniile eozinofile de cauză cunoscută au arătat în continuare unele caracteristici specifice, cum ar fi o posibilă distribuţie distinctă a leziunilor (de exemplu, distribuţia bronhocentrică în ABPA) sau prezenţa agenţilor cauzali, cum ar fi paraziţii sau hifele fungice.

În ICEP, spaţiile alveolare sunt umplute cu eozinofile (Fig. 68-1). Macrofagele sunt de asemenea prezente cu unele celule gigantice multinucleate împrăştiate în infiltrat; acestea pot conţine granule eozinofile sau cristale Charcot-Leyden.15 Un infiltrat celular inflamator interstiţial asociat este prezent invariabil, constând din eozinofile, limfocite, plasmocite şi histiocite. Un exudat proteic şi fibrinos însoţeşte infiltratul eozinofil celular. Pot fi observate unele microabcese eozinofile (focale de eozinofile intra-alveolare necrotice înconjurate de macrofage sau celule epitelioide cu aranjament palisat). Studiile morfologice (în special microscopice electronice) şi imunohistochimice au arătat degranularea eozinofilelor în locul pneumoniei eozinofile.19 Arhitectura globală a plămânului rămâne intactă, fără necroză sau fibroză.

Organizarea exsudatului inflamator alveolar este o constatare destul de comună,15 sugerând o posibilă suprapunere între ICEP şi organizarea pneumoniei. Cu toate acestea, organizarea intraluminală în spaţiile de aer distale este doar rară şi niciodată proeminentă în ICEP. În ICEP pot fi prezente dopuri de mucus care obstrucţionează căile respiratorii mici.15 O vasculită uşoară nenecrozantă care implică atât arterele mici, cât şi venulele este frecventă, cu manşetă perivasculară şi câteva celule infiltrand mediile arteriale (Fig. 68-2).

Distribuţia pneumoniei eozinofile este în general difuză. Cu toate acestea, poate fi mai focalizată în unele cazuri, iar leziunile pot avea o distribuţie angiocentrică sau bronhiolocentrică în unele grupuri etiologice de pneumonie eozinofilă. Ganglionii limfatici hilari asociaţi cu ICEP conţin multe eozinofile, iar hiperplazia limfoidă este prezentă.15

În pneumonia eozinofilă acută idiopatică (IAEP), modelul patologic include infiltrate eozinofile intra-alveolare şi interstiţiale, leziuni alveolare difuze, exsudate fibrinose intra-alveolare, pneumonie organizatoare şi vasculită necrozantă (Fig. 68-3).20

DIAGNOSTIC

În practica clinică, diagnosticul de pneumonie eozinofilă este suspectat la pacienţii care se prezintă cu boli respiratorii.

simptome (dispnee, tuse sau respiraţie şuierătoare); opacităţi pulmonare la imagistica toracică; şi demonstrarea eozinofiliei în sângele periferic sau, de preferinţă, în plămân. Foarte important, eozinofilia din sânge este definită printr-un număr de sânge eozinofile mai mare de 0,5 x 109/L (500/pL) şi hipereozinofilia printr-o hemoragie de eozinofil mai mare de 1,5 x 109/L (1500/pL) la două examinări la cel puţin 1 lună unul de celălalt şi/sau hipereozinofilie tisulară.

Deşi examinarea patologică a plămânului a fost „standardul de aur" pentru a defini pneumonia eozinofilă, biopsia pulmonară chirurgicală este aproape abandonată şi biopsia pulmonară toracoscopică video-asistată este rareori necesară. Biopsia pulmonară transbronşică poate prezenta trăsături caracteristice pneumoniei eozinofile, dar dimensiunea mică a specimenului de obicei nu permite evidenţa morfologică a unui posibil proces etiologic.

BAL a devenit un surogat neinvaziv larg acceptat al biopsiei pulmonare pentru diagnosticul la un pacient cu caracteristici de tomografie computerizată de înaltă rezoluţie (HRCT) de pneumonie eozinofilă, deşi niciun studiu nu a stabilit cu siguranţă o corelaţie între creşterea eozinofilelor la numărul de celule diferenţiate şi descoperirea pneumoniei eozinofile la patologia pulmonară. La subiecţii normali, eozinofilia BAL este mai mică de 1% din celule la număr diferenţial.22 În schimb, eozinofilia BAL mai mare de 40% se găseşte în principal la pacienţii cu pneumonie eozinofilă cronică, în timp ce eozinofilia BAL între 3% şi 40% (şi mai ales între 3% şi 9%) poate fi întâlnită în diverse boli pulmonare, cum ar fi fibroza pulmonară asociată cu diverse afecţiuni interstitiice. tulburări ale ţesutului conjunctiv, pneumonite de hipersensibilitate, sarcoidoză, pneumonie prin radiaţii, astm, pneumoconioze şi infecţii.23

Un prag conservator de 40% din eozinofilele din BAL a fost adoptat pentru diagnosticul de ICEP în studiile clinice24,25 şi un limit de 25% a fost propus pentru diagnosticul de IAEP.26 Pentru practica clinică, recomandarea noastră este ca un diagnostic de eozinofilă să fie susţinut de celulele eozinofilice predominante (celulele eozinofile) populaţia (cu excepţia macrofagelor) şi (2) reprezintă mai mult de 25% şi, de preferinţă, mai mult de 40% din numărul de celule diferenţiale din BAL.

Deşi BAL este de obicei o procedură sigură, poate să nu fie întotdeauna obligatorie în cazurile tipice atât cu opacităţi pulmonare radiografice, cât şi cu eozinofilie din sângele periferic, deşi pot fi luate în considerare diagnostice alternative (cum ar fi pneumonia bacteriană sau parazită sau opacităţile pulmonare legate de boala Hodgkin). Cu toate acestea, diagnosticarea pneumoniei eozinofile la singura constatare a eozinofiliei sanguine şi a opacităţilor pulmonare necesită o eozinofilie semnificativ crescută (>1 x 109/L şi de preferinţă 1,5 x 109/L; >1000 şi preferabil 1500/pL) împreună cu caracteristicile clinicoradiologice tipice, deoarece descoperirea sângelui nu se dovedeşte a eozinofiliei. opacităţilor pulmonare corespund pneumoniei eozinofile. De exemplu, BAL poate fi

ocazionat omis pentru diagnosticul sindromului Loffler (așa cum se observă în ascariază), cu tuse și respirație șuierătoare destul de ușoare și nespecifice, opacități pulmonare tranzitorii la radiografia toracică și eozinofilie sinceră din sânge. În schimb, eozinofilia din sângele periferic poate lipsi la pacienții care au primit deja corticosteroizi sistemici și este adesea absentă la prezentarea în IAEP. Cu toate acestea, BAL este recomandat pentru a confirma diagnosticul de pneumonie eozinofilă în majoritatea cazurilor.

Odată pus diagnosticul de pneumonie eozinofilă, este necesară o evaluare amănunțită pentru a investiga posibilele cauze, cum ar fi infecția parazitară sau expunerea la medicamente sau toxice, și pentru a clasifica cazul într-una dintre posibilele entități clinice (vezi Tabelul 68-1).

BOALA PLAMÂNĂ EOSINOFILĂ DE CAUZA NEDETERMINATĂ

ICEP se caracterizează printr-o apariție progresivă a simptomelor în câteva săptămâni, cu tuse, creșterea dispneei, stare generală de rău și scădere în greutate, în timp ce IAEP se prezintă ca o pneumonie acută (similară leziunii pulmonare acute sau sindromului de detresă respiratorie acută [ARDS]) cu insuficiență respiratorie frecventă care necesită ventilație mecanică. Ambele afecțiuni sunt idiopatice.

IDIOPATIC CRONIC EOSINOFILIC

PNEUMONIE

Pneumonia eozinofilă cronică idiopatică (ICEP) a fost descrisă pentru prima dată în detaliu de Carrington și colegii săi15, într-o serie de nouă pacienți, și confirmată și detaliată în continuare de mai multe serii18,25,27-29 și de numeroase rapoarte de caz.

Caracteristici clinice

ICEP apare predominant la femei (cu un raport de 2:1 femeie-bărbați).18,25 Deși ICEP se poate dezvolta la tineri,30,31 doar 6% dintre pacienți sunt mai tineri de 20 de ani.18,31a Incidenta ICEP atinge vârfurile în deceniul al patrulea,18 cu o vârstă medie de 425 ani, pacienții cu ICEP major sunt diagnosticați de 425 ani. nefumătorii,18,25,28 sugerând că fumatul ar putea fi protector. O antecedente de atopie se găsește la aproximativ jumătate dintre pacienți, cu rinită alergică la 12%18 până la 24%25, alergie la medicamente la aproximativ 10%18,25 polipi nazali la 5%18 până la 13%,25 urticarie la 10%,25 și eczemă la 5%25.

Astmul bronșic anterior este prezent la până la două treimi dintre pacienți.17,18,24,25,28,29 Astmul se poate dezvolta concomitent cu diagnosticul de ICEP la 15% dintre pacienți sau se poate dezvolta după ICEP la 13%.24 Prezentarea ICEP este similară la pacienții astmatici și neastmatici, cu excepția grupului tematic superior Ig2. pacienții sunt într-un program de desensibilizare, dar nu există nicio dovadă că desensibilizarea poate contribui la dezvoltarea ICEP. Astmul se înrăutățește adesea după

dezvoltarea ICEP şi necesită tratament pe termen lung cu corticosteroizi pe cale orală chiar şi în absenţa recidivei pneumoniei eozinofile.24

Debutul ICEP este progresiv, cu un interval mediu între apariţia simptomelor şi diagnosticul de 4 luni într-o serie.25 Cele mai frecvente simptome respiratorii sunt tusea, dispneea şi durerea toracică.18,25 Dispneea nu este de obicei severă iniţial, deşi necesitatea ventilaţiei mecanice după câteva luni de progresia bolii a fost raportată ocazional32, dar a fost raportată ocazional până la 32 hemopsis. 10% din cazuri.18,25 La examinarea fizică se constată respiraţii şuierătoare la o treime dintre pacienţi18 şi trosnituri la 38%.25 Simptomele căilor respiratorii superioare de rinite sau sinuzite cronice sunt prezente la aproximativ 20% dintre pacienţi.25

Simptomele şi semnele sistemice sunt adesea proeminente, cu febră, scădere în greutate (>10 kg în aproximativ 10%). Astenia, starea de rău, oboseala, anorexia, slăbiciunea şi transpiraţiile nocturne sunt de asemenea frecvente.

Imagistica

Caracteristicile imagistice ale ICEP sunt caracteristice, deşi se pot suprapune cu cele găsite în pneumonia organizatorică criptogenă (vezi capitolul 63). Opacităţile periferice la radiografia toracică sunt prezente în aproape toate cazurile15,18,25,33-36 şi sunt migratoare într-un sfert din cazuri.25 Ele constau de obicei în opacităţi alveolare cu margini nedefinite, cu o densitate variind de la sticlă şlefuită la consolidare (Fig. 68-4, eFig. 68-1). Modelul clasic de „negativ fotografic sau inversare a umbrelor observate de obicei în edemul pulmonar”35, foarte evocator pentru ICEP,35 este observat doar la o pătrime dintre pacienţi.18

Caracteristicile imagistice caracteristice ale ICEP sunt mai bine descrise la HRCT (Fig. 68-5). În timp ce opacităţile sunt bilaterale în cel puţin 50% din cazuri la radiografia toracică18,28, proporţia opacităţilor bilaterale poate creşte până la 9 7,5% la HRCT.25 Opacităţile caracteristice predomină în lobii superiori18,25,33 şi sunt periferice, în general coexistând opacităţi de sticlă şlefuită şi HRCT de consolidare (opacităţi video). 68-1).25,34,37,38 Distribuţia în zona mediană a opaci- legăturilor Ae şi nodulilor centrilobulari sunt prezente în mai puţin de 20% din cazuri.38 Se poate observa consolidarea cu atelectazie segmentare sau lobare.34 Îngroşarea liniei septale este frecventă (vezi Video 68-1).37 Pe scăderea mărimii corticosteroizilor şi a corticosteroizilor arată rapid o suprafaţă de sticlă. (eFig. 68-2), cu posibilă schimbare de la consolidare la opacităţi de sticlă şlefuită sau opacităţi neomogene, iar mai târziu la opacităţi striate sau sub formă de bandă paralele cu

Figura 68-4 Pneumonie eozinofilă cronică idiopatică. Radiografia toracică a unui pacient cu pneumonie eozinofilă cronică idiopatică evidenţiază opacităţi alveolare bilaterale predominând în lobii superiori.

Figura 68-5 Pneumonie eozinofilă cronică idiopatică. Scanarea CT axială toracică a unui pacient cu pneumonie eozinofilă cronică idiopatică arată opacităţi alveolare periferice simetrice bilaterale.

peretele toracic.34 Leziunile cavitare sunt extrem de rare şi ar trebui să conducă la reconsiderarea diagnosticului. Spre deosebire de pneumonia organizatorică, semnul de halo sau atol invers (adică opacitatea centrală din sticlă şlefuită înconjurat de o consolidare mai densă într-un cerc sau inel semilună) este rar. Comparativ cu IAEP, în care revărsate pleurale sunt observate în majoritate (vezi mai târziu), revărsate pleurale mici sunt prezente în doar 10% din cazurile de ICEP la HRCT şi mărirea ganglionilor mediastinali în 17%.25%.

Studii de laborator

Eozinofilia din sângele periferic de peste 6% a fost prezentă în 88% din 111 cazuri într-o revizuire a literaturii,18 cu un procent mediu de eozinofile din sânge la număr diferenţial de 26%. Valoarea medie a eozinofiliei din sânge a fost de 5,5 X 109/L (5500/ph) în seria noastră, eozinofilele reprezentând o medie de 32% din numărul total de leucocite din sânge.25 Deoarece eozinofilia din sângele periferic este adesea un criteriu de diagnostic al ICEP, proporţia de pacienţi cu ICEP şi posibil normalitate pe număr de sânge este necunoscută.

Viteza de sedimentare a eritrocitelor este crescută, iar nivelul proteinei C-reactive este crescut.18,25,28 Nivelul total al IgE sanguină este crescut în aproximativ jumătate din cazuri şi mai mare de 1000 UI/mL în 15% (normal < 100 UI/ml).25 Complexele imune circulante au fost raportate la ICEP la aproximativ o treime dintre pacienţi nucleari25 pot fi ocazional prezenţi anticorpi25. Nivelul neurotoxinei derivate din eozinofile urinare indicând degranularea activă a eozinofilelor este semnificativ crescut.39

Lavaj bronhoalveolar

BAL a înlocuit biopsia pulmonară pentru diagnosticul de ICEP. Eozinofilia alveolară este o trăsătură caracteristică şi constantă în ICEP,25,40, cu o medie de 58% la numărul de celule diferenţiale.25 Eozinofilia alveolară poate fi asociată cu un procent crescut de neutrofile, mastocite şi limfocite.25 BAL eozinofile poate scădea, de asemenea, în timpul tratamentului cu corticosteroizi de câteva zile. fi prezent.13,29

Eozinofilele BAL ale pacienţilor cu ICEP prezintă caracteristici de activare, cum ar fi eliberarea proteinelor eozinofile, care sunt preluate de macrofage.42 Proteina cationică eozinofilă43 şi neurotoxina derivată din eozinofile43 sunt crescute în lichidul BAL la pacienţii cu ICEP. Expresia HLA-DR la un pacient cu ICEP a fost prezentă pe 86% dintre eozinofilele alveolare, spre deosebire de 7% dintre eozinofilele din sânge, sugerând

compartimentarea activării eozinofile în plămân.44 Limfocitele BAL sunt caracterizate printr-o acumulare de celule T CD4+ care exprimă antigene de suprafaţă de activare a celulelor CD45RARO+, CD62L-),45 şi poate prezenta rearanjarea clonală a repertoriului receptorului celulelor T.8,46 Recrutarea eozinofilelor în plămân implică diferite chemokine, care contribuie la suprimarea apoptozei eozinofilelor indusă de Fas.47.

Diagnostic diferenţial

Deşi ICEP nu este o boală sistemică, manifestările extrapulmonare izolate şi moderat severe, incluzând artralgii, anomalii de repolarizare (ST-T) la electrocardiogramă, pericardită, alterarea testelor biologice hepatice, leziuni eozinofile la biopsie hepatică, mononevrita multiplex, diaree, noduli cutanaţi, valetititisofili, complex eimunofil la piele, au fost raportate ocazional.15,25,48 Astfel de manifestări sugerează o suprapunere între ICEP şi EGPA. Pneumonia eozinofilă similară cu ICEP poate fi o caracteristică de prezentare a EGPA49,50 cu pacienţii care primesc adesea tratament cu corticosteroizi, care poate preveni dezvoltarea vasculitei sistemice evidente. Într-o serie de ICEP cu frecvenţă deosebit de mare a semnelor extrapulmonare (30%), dintre care unele destul de evocatoare pentru EGPA, niciunul dintre pacienţii trataţi cu corticosteroizi nu a dezvoltat EGPA sau HES caracteristic la urmărire48.

Teste ale funcţiei pulmonare

Testele funcţiei pulmonare în ICEP arată un defect ventilator obstructiv la aproximativ jumătate dintre pacienţi18,25 şi un defect ventilator restrictiv în jumătate din cazuri.25 Hipoxemia definită printr-o presiune arterială a oxigenului (Po2) arterială de 75 mm Hg sau mai mică a fost prezentă la 64% dintre pacienţi dintr-o serie25; Factorul de transfer de CO (capacitatea de difuzare Dlco) a fost mai mic de 80% din estimat în 52%, iar coeficientul de transfer (Dlco per unitate de volum alveolar) a fost mai mic de 80% din prognozat în doar 27%. O diferenţă crescută de oxigen alveolo-arterial a fost raportată în 90% din cazuri.18 Testele funcţiei pulmonare afectate se normalizează sub tratament la majoritatea pacienţilor.18 Cu toate acestea, un defect ventilator obstructiv se poate dezvolta în timp la unii pacienţi, în special la cei cu o eozinofilie BAL semnificativ crescută la evaluarea iniţială.51

Tratament şi prognostic

Cursul natural al ICEP netratat nu este bine cunoscut deoarece majoritatea pacienţilor primesc corticosteroizi cu un răspuns dramatic.18 ICEP se poate rezolva spontan,18,25 şi decesul direct rezultat din ICEP este extrem de rară. Simptomele se ameliorează în decurs de 1 sau 2 săptămâni de tratament cu corticosteroizi şi chiar în 48 de ore în aproximativ 80%25 din cazuri. Opacităţile pulmonare la radiografia toracică se clarifică rapid (eFig. 68-3). Acestea au dispărut în decurs de 1 săptămână la 69% dintre pacienţii din seria noastră de pacienţi trataţi cu o doză iniţială medie de 1 mg/kg/zi şi aproape toţi pacienţii trataţi cu corticosteroizi au avut o radiografie toracică normală la ultima vizită de urmărire.25

Doza optimă de corticosteroizi nu este stabilită, dar dozele uzuale variază între 20 şi 60 mg/zi. Recomandarea noastră actuală este să începem cu 0,5 mg/kg/zi de prednison, cu o scădere lentă pe 6 până la 12 luni, pe baza evaluării clinice şi a numărului de celule eozinofile din sânge. Majoritatea pacienţilor necesită tratament prelungit (adică > 6 luni) din cauza recăderii în timp ce scad sub o doză zilnică de 10 până la 15 mg/zi de prednison sau după întreruperea tratamentului cu corticosteroizi. Într-o serie, 58% din cazuri au recidivat după întreruperea corticosteroizilor şi 21% în timp ce corticosteroizii au fost reduse treptat.18 În seria noastră, jumătate dintre pacienţi au recidivat după ce corticosteroizii au fost înţărcaţi (cu o întârziere medie de 72 de săptămâni) sau au fost diminuaţi (doza medie de corticosteroizi în recădere era în acelaşi timp215 mg/zi). zone ale plămânilor sau în diferite zone25 răspund bine la reluarea tratamentului cu corticosteroizi; o doză de 20 mg/zi de prednison este de obicei suficientă pentru a trata recăderile.

Seria clinică în care este disponibilă urmărirea arată clar că majoritatea pacienţilor au nevoie de tratament cu corticosteroizi foarte prelungit: în seria noastră cu o medie de urmărire de 6,2 ani, doar 31% au fost înţărcaţi la ultima vizită de control25. Simptomele respiratorii pot fi datorate astmului sau recăderii ICEP. Recidivele ICEP sunt mai puţin frecvente la pacienţii cu astm bronşic, posibil pentru că aceştia primesc adesea corticosteroizi inhalatori după oprirea corticosteroizilor orali.24,25 Corticosteroizii inhalatori ar putea astfel ajuta la reducerea dozei de întreţinere de corticosteroizi orali, deşi nu sunt suficiente atunci când sunt administraţi în monoterapie.52 Utilizarea pe termen lung a steroizilor poate duce la osteoporoză. Omalizumab, un anticorp monoclonal umanizat recombinant împotriva IgE, a fost sugerat în rapoartele de caz pentru a preveni reapariţia ICEP şi pentru a economisi corticosteroizii orali53,54; totuşi, trebuie să se facă prudenţă, având în vedere rapoarte recente de EGPA asociată cu omalizumab.55,56 Mepolizumab, un anticorp monoclonal împotriva IL-5, nu a fost încă evaluat la pacienţii cu ICEP.

PNEUMONIE EOSINOFILĂ ACUTĂ IDIOPATICĂ

Pneumonia eozinofilă acută idiopatică (IAEP) diferă de ICEP prin debutul ei acut, severitatea hipoxemiei, lipsa obişnuită a eozinofilelor sanguine crescute la prezentare, contrastând cu alveolita eozinofilă deschisă la BAL (număr diferenţial BAL cu > 25% eozinofile sau predominanţa clinică a eozinofilelor deschise şi a recăderii pulmonare după absenţa eozinofilelor pulmonare). recuperare.20,26,29,57-60 Deoarece febra şi opacităţile bilaterale pe radiografia toracică sunt prezente la toţi pacienţii, IAEP este adesea diagnosticată greşit ca pneumonie infecţioasă şi, prin urmare, frecvenţa acesteia poate fi subestimată. Absenţa hipersensibilităţii la medicamente, dovezile istorice sau de laborator ale infecţiei şi alte cauze cunoscute ale bolii pulmonare eozinofile acute sunt criterii suplimentare de diagnostic.26 Criteriile de diagnostic actuale ale IAEP sunt enumerate în Tabelul 68-2.61.

Caracteristici clinice

Vârsta medie la prezentare este de aproximativ 30 de ani26,60, dar IAEP se poate dezvolta la pacienţii de 20 de ani sau mai tineri30 şi la pacienţii mai în vârstă.60 Spre deosebire de

ICEP, este observată aproape exclusiv la bărbaţi62 şi majoritatea pacienţilor nu au antecedente de astm bronşic.29

Tabelul 68-2 Criterii de diagnostic pentru pneumonia acută eozinofilă idiopatică

Debut acut al manifestărilor respiratorii febrile (<1 lună înainte de consultare)

Opacităţi difuze bilaterale pe radiografia toracică

Hipoxemie, cu PaO2 pe aerul camerei <60 mm Hg şi/sau PaO2/FIO2 < 300 mm Hg şi/sau saturaţie cu oxigen în aerul camerei <90%

Eozinofilie pulmonară, cu > 25% eozinofile pe numărul diferenţial de celule BAL (sau pneumonie eozinofilă la biopsia pulmonară)

Absenţa infecţiei sau a altor cauze cunoscute de boală pulmonară eozinofilă (în special expunerea la un medicament susceptibil de a induce eozinofilie pulmonară)

Adaptat după Allen JN, Pacht ER, Gadek JE, Davis WB: Pneumonia acută eozinofilică ca cauză reversibilă a insuficienţei respiratorii noninfectioase.

N Engl J Med 321:569-574, 1989; şi Cottin V, Cordier JF: Pneumonii eozinofile. Alergie 60:841-857, 2005.

Important este că majoritatea pacienţilor par să fi fost expuşi la praf sau fum de ţigară în câteva zile înainte de debutul bolii. Unii pacienţi au avut activităţi deosebite în aer liber, cum ar fi explorarea peşterilor, replantarea plantelor, mutarea grămezilor de lemne, curăţarea afumărilor, curse de motocross în condiţii de praf, lucrări de renovare interioară, curăţarea rezervorului de benzină şi explozia unei bombe lacrimogene.26,60 Un caz a fost raportat şi la un pompier din New York expus la praful World Trade Center.63

Un rol cauzal al fumului de ţigară pare stabilit deoarece IAEP s-a dezvoltat la scurt timp după iniţierea fumatului (mai ales atunci când se începe cu cantităţi mari) la numeroşi pacienţi64-69, iar provocarea cu fumatul a fost pozitivă la unii dintre aceştia64-67,69 dar toleranţa se poate dezvolta la pacienţii care reiau fumatul. modificările obiceiurilor de fumat (de exemplu, începerea fumatului, reluarea sau creşterea numărului de ţigări fumate zilnic), în special în decurs de 1 lună (întârziere mediană, 2 săptămâni) par să joace un rol major în apariţia AEP „idiopatică".62,69. sau contribuie la dezvoltarea IAEP la indivizii predispuşi intrinsec să dezvolte reacţii eozinofile la agenţii cauzali nespecifici inhalaţi. Au fost raportate niveluri crescute de P(1^3)-D-glucan (o componentă majoră a peretelui celular al majorităţii ciupercilor şi, de asemenea, una dintre componentele fumului de ţigară) în lichidul BAL al pacienţilor cu IAEP.68

IAEP se dezvoltă acut la indivizi anterior sănătoşi, cu simptome la prezentare constând în tuse, dispnee, febră şi dureri în piept. De asemenea, se poate dezvolta subacut în decurs de câteva săptămâni20, fără nicio diferenţă clinică între pacienţii văzuţi într-un interval de timp mai mic de 7 zile sau 7 până la 31 de zile de la primele simptome până la diagnosticul

de IAEP.60 Mai mult de jumătate dintre pacienţi prezintă insuficienţă respiratorie acută.62 Au fost raportate plângeri abdominale şi, de asemenea, mialgii.26 La examenul fizic, la examenul fizic sau la tacardia sunt prezente tacardie, tacardie, adesea, şuierătoare la auscultare.

Imagistica

Radiografia toracică evidenţiază opacităţi bilaterale, cu opacităţi mixte alveolare sau interstiţiale (eFig 68-4A-B, G).26,58-60 Spre deosebire de ICEP, revărsatul pleural bilateral şi liniile Kerley B sunt frecvente.26 Radiografia toracică revine la normal în 3 săptămâni (vezi eFig. 68-54L), ultima fuziune pleurală fiind ultima fuziune. anormalitatea să dispară.26

La imagistica CT toracică, opacităţile din sticlă şlefuită şi consolidarea spaţiului aerian sunt cele mai frecvente modele de leziuni parenchimatoase, cu noduli prost definiţi şi îngroşarea septului interlobular observate la majoritatea pacienţilor; revărsatul pleural este prezent la cel puţin două treimi dintre pacienţi şi este de obicei bilateral (vezi eFig. 68-4C-F, HK).26'36'58'60'72 Considerăm că revărsatul pleural bilateral şi îngroşarea septului interlobular sunt foarte caracteristice IAEP la un pacient cu pneumonie eozinofilă; în plus, ar trebui să ridice suspiciunea de IAEP la un pacient considerat a avea pneumonie infecţioasă.

Studii de laborator

Spre deosebire de ICEP, numărul de celule albe din sânge la prezentare arată de obicei un număr crescut de leucocite cu predominanţa neutrofilelor, cu eozinofile doar rareori mai mari de 0,3 X 109/L (300/yL), dar numărul de eozinofile creşte adesea la valori ridicate mai târziu în cursul bolii, sugerând o constatare retrospectivă a EP60'29. Eozinofilia este prezentă şi în lichidul pleural26'65'73 şi sputa.29

Nivelul IgE poate fi crescut la unii pacienţi,73'74 şi nivelurile serice de IgG şi în special IgG2 şi IgG4 pot fi reduse în timpul fazei active a bolii în comparaţie cu martorii74, deşi cu valoare diagnostică limitată. Nivelurile serice de timus şi chemokine reglate de activare (TARC/CCL17), KL6 sau oxid nitric expirat sunt adesea crescute în IAEP, spre deosebire de alte cauze de leziune pulmonară acută sau pneumonie infecţioasă; aceşti biomarkeri nu sunt totuşi specifici pentru IAEP.75'76

Lavaj bronhoalveolar

Având în vedere lipsa obişnuită a eozinofiliei sanguine iniţiale, BAL este cheia diagnosticului de IAEP, prezentând un procent mediu de 37%26 până la 54%60 eozinofile pe numărul diferenţial de celule, cu culturi bacteriene sterile. Numărul de limfocite şi neutrofile poate fi crescut moderat. După recuperare, eozinofilia în BAL poate persista câteva săptămâni.77 Considerăm că constatarea unei eozinofilii mai mare de 25% la BAL poate evita necesitatea biopsiei pulmonare pentru diagnostic, cel puţin la pacienţii imunocompetenţi.

Teste ale funcţiei pulmonare

Hipoxemia poate fi severă şi refractară la respiraţia oxigenului 100%, sugerând şunturi de la dreapta la stânga la unii pacienţi.57'60 Majoritatea pacienţilor se încadrează în definiţia SDRA de severitate diferită (de exemplu, debutul acut al insuficienţei respiratorii neexplicată pe deplin prin insuficienţă cardiacă sau supraîncărcare cu lichide, cu excluderea obiectivă a edemului hidrostatic); opacităţi bilaterale (nu se explică în totalitate prin efuzii, colaps lobar/plămân sau noduli); şi o Po2/Fio2 arterială (concentraţie fracţională de oxigen inspirat) < 300 mm Hg cu presiune finală de expiraţie pozitivă sau presiune expiratorie pozitivă continuă mai mare sau egală cu 5 cm H2O.78 Ventilaţia mecanică, fie neinvazivă, fie cu intubaţie intratraheală, a fost necesară la majoritatea pacienţilor din seriile anterioare mai variate. decât raportat iniţial.62 Spre deosebire de SDRA, şocul este extrem de neobişnuit79'80 şi nu se observă insuficienţă de organ extrapulmonar. Fio2 poate fi scăzut în câteva ore de la tratamentul cu steroizi la mulţi pacienţi care au nevoie iniţial de oxigen.26

Atunci când sunt efectuate în cazuri mai puţin severe, testele funcţiei pulmonare au evidenţiat un defect ventilator restrictiv uşor, cu volum expirator forţat normal în raportul de 1 secundă la capacitatea vitală forţată (FEV1/FVC) şi factor de transfer redus (capacitate de difuzare).74 Gradientul de oxigen alveo-arterial este crescut.26 Testele funcţiei pulmonare efectuate după recuperare sunt posibile la majoritatea pacienţilor cu restricţie ventilatorie, cu unii normali la majoritatea pacienţilor cu restricţie ventilatorie. ei.26'81'82

Biopsie pulmonară

Biopsia pulmonară este rareori necesară când se efectuează BAL. Când este gata, prezintă leziuni alveolare difuze acute şi organizate împreună cu infiltrarea interstiţială alveolară şi bronşiolară de către eozinofile, eozinofile intra-alveolare şi edem interstiţial.20'26'79'83.

Tratament şi prognostic

Recuperarea fără tratament cu corticosteroizi a fost raportată60'75 şi, prin urmare, îmbunătăţirea concomitentă cu tratamentul cu corticosteroizi nu poate fi considerată un criteriu de diagnostic al IAEP. Cu toate acestea, atunci când se pune un diagnostic de IAEP, tratamentul cu corticosteroizi este de obicei început cu metilprednisolon iniţial intravenos şi ulterior schimbat cu terapie orală, care poate fi redusă treptat timp de 2 până la 4 săptămâni.26 Pacientul răspunde în general la corticosteroizi în decurs de 3 zile (vezi eFig. 68-4L)62 şi poate fi suplimentat rapid de la ventilaţia cu oxigen şi înţărcat. Radiografia toracică se normalizează în decurs de 1 săptămână la 85% dintre pacienţi, dar opacităţile pulmonare uşoare şi revărsatul pleural pot fi încă prezente pe tomografia computerizată toracică (CT) la 2 săptămâni.62 Un studiu recent pe 137 de pacienţi a sugerat că o durată de tratament de 2 săptămâni poate fi suficientă, cu o doză zilnică iniţială de 30 mg de mprelonisonă intravenoasă la fiecare 6 ore la pacienţii cu insuficienţă respiratorie).62 Recuperarea este rapidă, fără sechele clinice sau imagistice semnificative şi fără recidivă după întreruperea tratamentului cu corticosteroizi, spre deosebire de ICEP unde recidiva este frecventă.

Deşi IAEP se prezintă adesea clinic ca o leziune pulmonară acută sau SDRA, prognosticul său este mult mai bun. Cheia diagnosticului este găsirea eozinofiliei pe BAL, deoarece eozinofilia din sânge este de obicei absentă iniţial. O căutare atentă a cauzei AEP este obligatorie, iar agenţii infecţioşi trebuie căutaţi în lichidul BAL prin culturi şi colorare adecvată.84-86 AEP indusă de medicament trebuie, de asemenea, exclusă cu atenţie. Identificarea expunerilor cauzate de tutun sau de mediu este cheia pentru prevenirea recidivelor rare care, în majoritatea cazurilor, se datorează reluării fumatului după renunţarea la fumat.

GRANULOMATOZA EOSINOFILĂ

CU POLIANGIITA

Istorie şi nomenclatură

Primul caz de încredere de granulomatoză eozinofilă cu poliangeită (EGPA) a fost raportat de Lamb87 în 1914. Churg şi Strauss14 au descris în 1951 sindromul eponim, în principal din cazurile autopsie. Ei au descris trăsături patologice caracteristice constând în leziuni extravasculare granulomatoase, precum şi modificări vasculare necrozante, inflamatorii şi granulomatoase, cu un exudat inflamator bogat în eozinofile. Cel mai frecvent loc de inflamaţie a fost inima. În aproximativ jumătate din cazuri s-a constatat un proces pneumonic, cu un exudat eozinofilric amestecat cu celule gigantice în stadiul acut.

La Conferinţa de Consens de la Chapel Hill din 1992 privind Nomenclatura Vasculitei Sistemice88, CSS a fost inclusă în grupul vasculitelor mici. În 2012, nomenclatura vasculitidelor sistemice a fost revizuită la Conferinţa Consensuală Internaţională Chapel Hill.89 Eponimul CSS a fost înlocuit cu terminologia de granulomatoză eozinofilă cu poliangeită pentru a realiza simetria nomenclaturii cu poliangeita microscopică şi cu granulomatoza cu poliangiita pulmonară, care sunt poliangiita pulmonară, care sunt vasculite asociate cu anticorpi (ANCA), împreună cu vasculite asociate cu un singur organ, ANCA.

EGPA este definită ca o inflamaţie granulomatoasă bogată în eozinofile şi necrozantă care implică adesea tractul respirator şi o vasculită necrozantă care afectează predominant vasele mici până la mijlocii, asociată cu astm şi eozinofilie. Este recunoscut faptul că boala poate fi limitată la un număr limitat de organe, în special la nivelul tractului respirator superior sau inferior.89 Această terminologie ne reaminteşte că EGPA este într-adevăr o vasculită; totuşi, nu toţi pacienţii cu EGPA au criterii solide de vasculită sistemică documentată sau prezenţa ANCA.90 ANCA-urile sunt prezente în aproximativ 40% din cazuri. ANCA sunt mai frecvente atunci când glomerulonefrita este prezentă, iar majoritatea pacienţilor cu glomerulonefrită necrozantă documentată au ANCA.91 Prin urmare, terminologia şi clasificarea actuală revizuită ar putea necesita o rafinare suplimentară.

Patologie

Deoarece diagnosticul este pus acum mai devreme în cursul bolii, biopsia pulmonară este rareori necesară, iar pacienţii pot primi corticosteroizi înainte ca vasculita evidentă să se

dezvolte. Leziunile patologice ale EGPA observate în prezent92,93 cuprind doar rar toate trăsăturile caracteristice pe o singură biopsie dintr-un organ. Când sunt prezente caracteristici tipice, se observă atât vasculită (necrozantă sau nu, implicând în principal arterele pulmonare de dimensiuni medii), cât şi infiltraţie eozinofilă granulomatoasă (Fig. 68-6A-B). Granulomul extravascular constă din histiocite palisante şi celule gigantice (vezi Fig. 68-6C). Se poate dezvolta hemoragie pulmonară difuză cu capilarită (vezi Fig. 68-6D). Când este prezentă, pneumonia eozinofilă din EGPA este similară cu ICEP. Faza precoce (prevasculitică) a EGPA este caracterizată prin infiltrarea eozinofilă a ţesuturilor fără vasculită (eozinofilele perivasculare sunt frecvent întâlnite).

Caracteristici clinice

Caracteristicile clinice ale EGPA au fost bine definite.94-99 Este o boală sistemică rară, care se prezintă în special la adulţii mai mici de 6598.100; a fost raportat ocazional la copii şi adolescenţi.100a Nu există predominanţă sexuală. Vârsta medie de debut a vasculitei variază de la 38 la 49 de ani.98.101

Astmul, în general sever şi devenind rapid dependent de corticosteroizi, se prezintă la o vârstă medie de aproximativ 35,98, de obicei, precede debutul vasculitei cu 3 ani şi până la 9 ani.94,98,101,102. Intervalul dintre astm bronşic şi debutul vasculitei poate fi mult mai lung în cazuri rare,102 sau severitatea tipică a acestora. creşte progresiv până când vasculita se dezvoltă, dar se poate atenua când vasculita înfloreşte şi creşte în continuare odată ce vasculita se retrage.98,102.

Rinita cronică este prezentă în aproximativ trei sferturi din cazurile de EGPA98,103,104 şi este adesea însoţită de sinuzită şi/sau polipoză recidivante, cu infiltrare eozinofilă observată pe histopatologie.105 Sinuzita paranazală a fost raportată la 61% dintre pacienţi. mai puţin severă decât în granulomatoza cu poliangeită, cu perforaţie septală nazală sau deformarea nasului şei fiind neobişnuită.

Astenia, pierderea în greutate, febra, artralgiile şi mialgiile (toate acestea sunt neobişnuite în astmul simplu) anunţă adesea dezvoltarea manifestărilor extrapulmonare ale vasculitei.

Leziunile cardiace, care pot fi severe şi pot duce la insuficienţă cardiacă sau moarte subită,94,98,99,101402406, rezultă în special din miocardita eozinofilă şi mult mai puţin frecvent din arterita coronariană.107,108 Afectarea cardiacă este adesea insidioasă şi asimptomatică şi, prin urmare, poate fi recunoscută numai atunci când insuficienţa cardiomiopatiei ventriculare stângi este dezvoltată. Insuficienţa cardiacă poate necesita transplant de inimă,108a, dar vasculita eozinofilă poate recidiva în inima transplantată. Cu toate acestea, afectarea miocardică şi arterita coronariană se pot îmbunătăţi semnificativ cu tratamentul cu corticosteroizi, necesitând astfel o evaluare cardiacă strictă la orice pacient cu suspiciune de EGPA, inclusiv electrocardiograma, ecocardiografie, nivelul seric al troponinei şi imagistica prin rezonanţă magnetică (RMN) a inimii. RMN cardiac poate demonstra frecvent o amplificare tardivă a miocardului110-112; cu toate acestea, rămâne dificil de diferenţiat leziunile ireversibile reprezentând cicatrici de inflamaţia activă care

necesită imunosupresie intensă; combinaţia RMN cardiacă cu tomografia cu emisie de pozitroni poate fi utilă, dar merită un studiu suplimentar.113

Pericardita cu revărsat limitat la ecocardiografie este frecventă; tamponarea este rară. Spre deosebire de HES idiopatic, implicarea endomiocardică nu este o caracteristică comună. Pacienţii cu EGPA prezintă un risc mai mare de evenimente tromboembolice venoase.114

Afectarea neurologică periferică constă în principal în mononeurită multiplex, prezentă la 77% dintre pacienţi94, sau polineuropatie asimetrică, cu debut brusc de slăbiciune dureroasă, focală sau multifocală sau pierdere senzorială, în general la nivelul extremităţilor inferioare. Paralizia nervilor cranieni şi afectarea sistemului nervos central sunt rare. Afectarea tractului digestiv este prezentă în 31% din cazuri94 şi se manifestă de obicei sub formă de dureri abdominale izolate, dar pot fi prezente vasculite intestinale sau biliare. Alte manifestări digestive includ diareea; colita ulcerativa; ulceraţii gastroduodenale; perforaţii (esofagiene, gastrice, intestinale); hemoragie digestivă; si colecistita. Leziunile cutanate, care apar la aproximativ jumătate dintre pacienţi,94 constau în principal în purpură palpabilă a extremităţilor, noduli subcutanaţi (în special ai scalpului şi extremităţilor), erupţii cutanate eritematoase şi urticarie. Afectarea renală apare în 26% din cazuri şi este de obicei uşoară94, spre deosebire de celelalte vasculite asociate ANCA.

Imagistica

Opacităţile pulmonare corespunzătoare pneumoniei eozinofile reprezintă cele mai tipice anomalii la radiografiile toracice şi au fost raportate în serii mari cu o frecvenţă de 3 7%69 până la 72% (vezi eFig. 60-9A).98,115 Opacităţile pulmonare sunt de obicei observate la prezentare, dar radiografia toracică rămâne normală pe parcursul anumitor pacienţi. Opacităţile pulmonare constau de obicei din opacităţi prost definite, uneori migratoare, tranzitorii şi de densitate variabilă.98,102,116-118 Spre deosebire de granulomatoza cu poliangeită (GPA), leziunile cavitare pulmonare sunt extrem de neobişnuite. Pot fi observate efuziune pleurală (de obicei uşoară) şi paralizie a nervului frenic.

Opacităţile pulmonare pe CT toracic cu secţiune subţire constau în principal din zone de atenuare din sticlă şlefuită (vezi eFig. 60-9B-E) sau consolidare a spaţiului aerian, cu predominanţă periferică sau distribuţie aleatorie (Fig. 68-7); nodulii centrilobulari sunt mai frecventi decat la pacientii cu ICEP38; constatări mai puţin frecvente includ îngroşarea sau dilatarea peretelui bronşic, îngroşarea septului interlobular (vezi eFig. 60-9B-E),

Figura 68-8 Granulomatoza eozinofilă cu poliangeită. CT toracic axial al unui pacient cu granulomatoză eozinofilă cu poliangeită, cu consolidare pulmonară şi opacităţi din sticlă şlefuită corespunzătoare pneumoniei eozinofile. În plus, din cauza cardiomiopatiei sunt prezente efuziuni pericardice şi pleurale bilaterale.

limfadenopatie hilară sau mediastinală, revărsat pleural sau revărsat pericardic36,117-119 (Fig. 68-8). Când este prezent, revărsatul pleural ar trebui să-l determine să ia în considerare atât exudatul eozinofil inflamator, cât şi transudatul cu cardiomiopatie ca o cauză posibilă. Deoarece aceste anomalii sunt nespecifice, un diagnostic corect de EGPA a fost pus pe CT la doar 44% din 111 pacienţi cu boli pulmonare eozinofile.36

Studii de laborator

Eozinofilia din sângele periferic este o caracteristică majoră a EGPA care de obicei este paralelă cu activitatea vasculitei. Eozinofilele din sânge sunt în general între 5 şi 20 X 109/L (5000 până la 20.000/pL), dar pot atinge valori mai mari.94,98,102 Eozinofilia sanguină dispare adesea dramatic după iniţierea tratamentului cu corticosteroizi (care poate determina astfel absenţa tratamentului cu corticosteroizi înainte de începerea testozinofiliei sanguine). Eozinofilia, uneori mai mare de 60%, se găseşte pe numărul de celule diferenţiale BAL120 şi în lichidul pleural când este prezent.121

ANCA-urile raportate la aproximativ 40% dintre pacienţi sunt în principal anticorpi citoplasmatici antineutrofili perinucleari (p-ANCA) cu specificitate mieloperoxidază (mult mai rar anticorpi citoplasmatici citoplasmatici antineutrofili [c-ANCA] cu specificitate proteinază 3). Viteza de sedimentare a eritrocitelor şi nivelul proteinei C reactive sunt crescute, iar anemia este frecventă. Au fost raportate niveluri ridicate de neurotoxină derivată din eozinofile urinare, iar acestea ar putea reprezenta un indice de activitate al bolii.125 Nivelurile serice de IgG4, CCL17/TARC, CCL26/Eotaxin-3 sunt crescute în boala activă, dar acestea nu au fost validate ca biomarkeri.126-129.

Patogeneza

Fiziopatologia EGPA nu este stabilită. EGPA poate fi considerat un proces autoimun care implică celule T, celule endoteliale şi eozinofile. Studii recente au identificat posibile defecte ale limfocitelor CD4+, CD25+ sau CD4+ CD25-T de reglare (producătoare de IL-10 şi IL-2) în EGPA (în comparaţie cu ICEP), care ar putea influenţa progresia şi prognosticul bolii.130 o ipoteză de stimulare antigenică persistentă, au fost găsite în limfocitele din sângele periferic prin citometrie în flux combinată cu analiza rearanjare a genei receptorului antigen al celulelor T (TCR)-y. EGPA.133,134 Ipoteza căilor de apoptoză defecte la eozinofile nu a fost confirmată.135.

Deşi un istoric familial de atopie şi rinită alergică este adesea prezent, dovezi de alergie (demonstrarea IgE specifice cu istoricul clinic corespunzător) este prezentă la mai puţin de o treime dintre pacienţi; atunci când este prezentă, alergia în EGPA constă în principal din alergii perene, în special la Dermatophagoides, cu alergii sezoniere mai puţin frecvente decât la pacienţii astmatici fără EGPA.136 O predispoziţie genetică de a dezvolta EGPA a fost demonstrată la pacienţii purtători de complexul histopatologic major alela DRB4137 şi poate în anumite familii.

Alţi factori declanşatori posibili includ Aspergillus, candidoza bronhopulmonară alergică, Ascaris, expunerea la păsări sau cocaina fumată. Vasculita eozinofilă indusă de

medicamente cu afectare pulmonară a fost raportată în trecut cu sulfonamide utilizate împreună cu antiser, iar mai târziu cu diflunisal139, macrolide140 şi difenilhidantoină141. EGPA a fost raportată şi la pacienţii astmatici trataţi cu omalizumab, un anticorp anti-IgE145142.

Posibila responsabilitate a antagoniştilor receptorilor de leucotrienă (montelukast, zafirlukast, pranlukast) în dezvoltarea EGPA a generat multe dezbateri.101,146-150 Deşi asocierea dintre antagoniştii receptorilor de leucotrienă şi EGPA este acum stabilită, există dovezi contradictorii dacă este rezultatul unei asocieri cauzale, indicative sau cauzale de confuzie5961 genuine4. Nu este stabilit dacă asocierea este o coincidenţă, dacă unele cazuri de foc EGPA mocnit din cauza reducerii corticosteroizilor orali sau inhalatori şi/sau adăugarea de antagonişti ai receptorilor de leucotriene sau dacă aceste medicamente exercită într-adevăr un rol asupra patogenezei vasculitei. A fost propusă o posibilă legătură mecanicistă.151 Cu toate acestea, EGPA poate urma tratamentul cu montelukast în absenţa unei boli preexistente, poate recidiva la reprovocarea cu antagonişti ai receptorilor leucotriene şi poate remite la întreruperea acestui tratament fără modificarea corticosteroizilor şi/sau a terapiei imunosupresoare147,149. respinsă.152 Considerăm deci că antagoniştii receptorilor de leucotriene trebuie evitaţi la orice pacient cu astm bronşic cu eozinofilie şi/sau manifestări extrapulmonare compatibile cu EGPA mocnit.

Diagnostic

Diagnosticul de EGPA poate fi dificil deoarece clinicianul din zilele noastre se confruntă mai des cu pacienţi care prezintă semne precoce şi uşoare corespunzătoare aşa-numitelor formes frustes ale EGPA, care sunt mai mult sau mai puţin suprimate prin tratamentul cu corticosteroizi pentru astm şi care pot fi ulterior demascate, mai ales când tratamentul este redus sau întrerupt.

Evoluţia EGPA urmează de obicei trei etape: astm şi rinită; eozinofilie tisulară (cum ar fi o boală pulmonară asemănătoare ICEP); si extrapulmonare

Febra purpurei

Caracteristici histopatologice predominante Vasculită dovedită prin biopsie
Pneumonie eozinofilă

ANCA, anticorp citoplasmatic antineutrofil; MPO, mieloperoxidază; p-ANCA, anticorp citoplasmatic antineutrofil perinuclear.

Adaptat din Sable-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A şi colab.: Anticorpi antineutrofili citoplasmatici şi sindromul Churg-Strauss. Ann Intern Med 143:632—638, 2005; şi Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, şi colab: Prevalenţa şi semnificaţia clinică a anticorpilor citoplasmatici antineutrofili în sindromul Churg-Strauss. Arthritis Rheum 52:2926-2935, 2005.

boală eozinofilă cu vasculită. Dificultăţile de diagnostic depind astfel în mare măsură de stadiul bolii la care este văzut pacientul. Deşi boala sistemică este necesară pentru a lua în considerare un diagnostic de EGPA, este extrem de important ca diagnosticul să fie stabilit înainte ca afectarea severă a organelor (în special cardiacă) să fie prezentă.

În prezent, nu există criterii de diagnostic stabilite pentru EGPA. Lanham şi asociaţii98 au propus trei criterii de diagnostic, inclusiv (1) astm bronşic, (2) eozinofilie care depăşeşte 1,5 X 109/L (1500/yL) şi (3) vasculită sistemică a două sau mai multe organe extrapulmonare. Conform criteriilor de clasificare (care nu sunt însă criterii de diagnostic) ale Colegiului American de Reumatologie153, o sensibilitate de 85% şi o specificitate de 99,7% se obţin dacă patru sau mai multe dintre următoarele şase criterii sunt prezente la un pacient cu vasculită sistemică dovedită: astm; eozinofilie mai mare de 10% din numărul diferenţial al celulelor sanguine; mononevrita (inclusiv multiplex) sau polineuropatie; opacităţi fluctuante pe radiografia toracică; anomalii bilaterale ale sinusului maxilar; sau prezenţa eozinofilelor extravasculare pe o biopsie incluzând un vas. Cu toate acestea, aceste criterii de diagnostic şi clasificare au fost propuse înainte ca ANCA să fie disponibile. În viitor, prezenţa ANCA va fi probabil considerată un criteriu de diagnostic major atunci când este prezent şi au fost propuse criterii de diagnostic provizorii.90 Un diagnostic patologic de EGPA este de dorit, dar nu obligatoriu, la pacienţii cu caracteristici clinice caracteristice şi eozinofilie marcată. Pielea, nervii şi muşchii sunt cele mai frecvente locuri unde poate fi obţinut un diagnostic patologic de vasculită.94 Biopsia leziunilor cutanate este procedura cea mai comună şi simplă pentru a obţine dovezi patologice de vasculită. Biopsia pulmonară se face rar. Biopsiile transbronşice nu evidenţiază, de obicei, vasculită sau granulomate.

Diagnostic diferenţial

Graniţele care separă EGPA de celelalte vasculite asociate ANCA şi de celelalte sindroame eozinofile sunt uneori dificil de stabilit. Este posibilă o suprapunere între EGPA negativ ANCA şi boala eozinofilă sistemică neclasificată. A fost descrisă o variantă eozinofilă a granulomatozei cu poliangeită.155 Au fost descrise concomitent EGPA şi opacităţi pulmonare şi arterită temporală (cu sau fără celule gigantice, fie eozinofile sau nu).156 Distingerea între EGPA uşoară şi ICEP cu simptome extratoracice minore poate fi, de asemenea, dificilă, în special în absenţa caracteristicilor poliiitei tipice. Unele vasculite uşoare (necrozante) sunt frecvente la examinarea patologică a plămânului la pacienţii cu ICEP.15 ICEP poate progresa în continuare la EGPA.49 În plus, au fost raportate unele cazuri de EGPA „limitat”,157 inclusiv cele care implică numai plămânul sau inima. Formele fruste ale EGPA constau adesea în cazuri în care boala a fost controlată într-o măsură mai mare sau mai mică de corticosteroizi administraţi pentru astm. Alte cazuri sunt greu de clasificat ca EGPA sau HES idiopatic. Analiza clinică atentă, prezenţa ANCA, constatarea unei vasculite şi granuloame la biopsie şi analiza biologică moleculară (în cazurile de HES idiopatică) ajută la stabilirea diagnosticului final.

Interesant este că studiile recente au demonstrat că statutul ANCA poate caracteriza două fenotipuri clinice distincte în EGPA123,124,158,158a (Tabelul 68-3). Prin urmare, pacienţii cu ANCA, reprezentând aproximativ 40% dintre pacienţi, prezintă un fenotip de boală vasculitic cu o frecvenţă crescută a leziunilor glomerulare extracapilare, neuropatie periferică, purpură şi vasculită dovedită prin biopsie. În schimb, pacienţii cu EGPA fără ANCA au un fenotip tisular de boală cu afectare cardiacă şi pulmonară mai frecventă (şi febră). Acesta din urmă ar putea reprezenta o variantă a HES cu manifestări sistemice.123,159 Fenotipul vasculitic al EGPA este mai frecvent la pacienţii care poartă complexul histopatologic major alela DRB4137. corelat cu expresia crescută a IL-10). Astfel, predispoziţia genetică poate afecta fenotipul EGPA.

Tratament şi prognostic

Corticosteroizii reprezintă pilonul de bază al tratamentului EGPA şi sunt suficienţi într-un număr mare de cazuri.98,160,161 Pulsurile iniţiale de metilprednisolon, timp de 1 până la 3 zile, sunt utile în cazurile cele mai severe, apoi se începe tratamentul oral, de obicei cu 1 mg/kg/zi de prednison. Tratamentul se prelungeşte câteva luni cu reducerea progresivă a dozelor. Recidivele sunt frecvente, iar astmul persistă adesea (sau reapare dacă a dispărut în timpul tratamentului cu doze mari de corticosteroizi). Distingerea recidivei sau persistenţei aşa-numitului astm bronşic dificil de recidiva sau persistenţa EGPA necesită o evaluare precisă, luând în considerare nivelurile eozinofilelor din sânge (în general < 1 X 109 dar < 1000/yL în astmul fără recidivă EGPA) şi ocazional noi manifestări sistematice.

Terapia cu ciclofosfamidă trebuie adăugată la corticosteroizi la pacienţii cu manifestări care ar putea duce la mortalitate sau morbiditate severă.162 Un studiu retrospectiv160,163 al pacienţilor fie cu poliarterită nodosă, fie cu EGPA a identificat patru factori asociaţi cu o mortalitate mai mare: vârsta mai mare de 65 de ani, simptome cardiace (pe baza parametrilor clinici uşor detectabili), insuficienţă gastrointestinală, insuficienţă renală, insuficienţă renală şi Simptomele nasului şi gâtului au fost asociate cu un risc mai scăzut de deces.163 Cardiomiopatia este principalul predictor al mortalităţii în analiza multivariabilă,158 în special în cazurile de insuficienţă cardiacă.164 Vârsta înaintată la diagnosticare este asociată şi cu un prognostic nefavorabil.158,165 Riscul de recidivă a vasculitei este mai mare la pacienţii cu esinofilită mai scăzută la pacienţii cu X-158 de bază. 109/L (>3000/pL).165

Combinaţia de imunosupresoare cu corticosteroizi a îmbunătăţit controlul bolii, în ciuda infecţiilor asociate (care ar putea fi reduse prin utilizarea bolusului în loc de administrarea orală de ciclofosfamidă).166,167 Mortalitatea a fost asociată cu severitatea bolii, iar tratamentul cu agenţi citotoxici nu a prevenit recidivele.168 Deşi durata optimă a terapiei cu fosfamidă a fost mai bună, deşi durata optimă a terapiei cu fosfamidă a fost mai bună. pentru a controla boala decât un regim cu 6 pulsuri la pacienţii cu EGPA şi cel puţin un factor de prognostic prost la debut.169 Tratamentul cu corticosteroizi singur pentru pacienţii cu EGPA fără factori de prognostic prost la debut este eficient, aproximativ jumătate dintre pacienţi obţinând remisiune completă fără recidivă. justificată la pacienţii cu factori de prognostic slab la debut şi în special insuficienţă cardiacă.113,165 Terapia de

întreținere cu azatioprină orală sau metotrexat intramuscular în plus față de corticosteroizi poate fi utilă la pacienții care recidivează atunci când iau mai puțin de 20 mg/zi sau mai mult prednison.

Interferon-a subcutanat a fost utilizat cu succes în principal la pacienții cu EGPA cu boală severă.171 Imunoglobulinele intravenoase cu doze mari, ciclosporină A și rituximab172-175 au fost utilizate cu succes în rapoartele de caz sau serii scurte. Omalizumab anti-IgE a fost utilizat cu succes la pacienții cu EGPA pentru a trata astmul persistent176,177; cu toate acestea, nu controlează boala sistemică și este justificată o monitorizare clinică atentă. Mepolizumab are un efect de economisire a glucocorticoizilor, reduce exacerbările și îmbunătățește controlul astmului la pacienții cu astm eozinofil care necesită terapie zilnică cu glucocorticoizi orali.177a,177b Mepolizumab este în curs de evaluare ca potențial terapie în EGPA.178479.

Prognosticul EGPA s-a îmbunătățit considerabil de-a lungul timpului158, cu aproape 80% dintre pacienți în viață la 5 ani160 și 9 7% în viață la 5 ani într-o serie recentă de EGPA fără factori de prognostic prost.180 Cele mai multe decese în timpul primului an de tratament se datorează implicării cardiace.181 Într-o serie, EGPA nu a arătat mai degrabă o mortalitate crescută1. pacienții continuă să ia corticosteroizi orali pe termen lung, efectele secundare legate de tratament provoacă morbiditate semnificativă.180 În plus, obstrucția fluxului aerian din cauza astmului bronșic necontrolat este prezentă în ciuda corticosteroizilor la mulți pacienți în timpul urmăririi și se poate dezvolta o obstrucție persistentă a fluxului de aer.

SINDROMUL HIPEREOSINOFIL

Definiția sindromului hipereozinofil „idiopatic" (HES) propusă de Chusid și colegii de muncă184 în 1975 a inclus (1) o eozinofilie persistentă mai mare de 1,5 X 109/L (1500/pL) pentru mai mult de 6 luni sau moartea înainte de 6 luni asociată cu semnele și simptomele bolii hipereozinofile; (2) lipsa dovezilor pentru cauze parazitare, alergice sau alte cauze cunoscute ale eozinofiliei; și (3) semne și simptome prezumtive de implicare a organelor, inclusiv hepatosplenomegalie, suflu cardiac organic, insuficiență cardiacă congestivă, anomalii difuze sau focale ale sistemului nervos central, fibroză pulmonară, febră, scădere în greutate sau anemie. Cele 14 cazuri pe care le-au raportat184 au inclus 2 pacienți cu „hipereozinofilie benignă prelungită", 3 cu leucemie eozinofilă și 1 cu posibil EGPA. Cazurile publicate mai târziu de HES idiopatică s-au dovedit, de asemenea, eterogene, deși pacienții cu boală cronică tipică au avut unele complicații comune, în special implicarea cardiacă. Diagnosticul de HES este acum luat în considerare la pacienții cu hipereozinofilie sanguină (>1,5 X 109/L [1500/pL]) de cel puțin două ori în absența altor etiologii pentru eozinofilie.

Patogeneza

Spre deosebire de hipereozinofilia obișnuită, care este de obicei un proces nonclonal reactiv (ca și în tulburările parazitare), mai multe studii au demonstrat că HES poate rezulta dintr-o proliferare clonală a limfocitelor producătoare de chemokine eozinofilopoietice („varianta

limfocitară" a HES) sau din proliferarea clonală a liniei eozinofilelor HES, de asemenea, denumită varianta clonală a celulei eozinofilelor HES. leucemie eozinofilă).185-190 Termenul idiopatic ar trebui probabil abandonat în clasificarea HES191 şi poate fi adecvat doar pentru proporţia cazurilor care nu pot fi în prezent clasificate în nici una dintre categorii. În astfel de cazuri cu adevărat idiopatice, instrumentele de diagnostic inovatoare, cum ar fi evaluarea cantitativă a transcriptului WTl în sângele periferic, pot ajuta la diferenţierea HES de alte cauze de eozinofilie de cauză determinată.192

„Varianta limfocitară" a HES, care poate reprezenta aproximativ 30% dintre pacienţii cu HES, rezultă din producţia de chemokine (în special IL-5) (care promovează acumularea de eozinofile) de către limfocitele Th2 clonale (după cum se demonstrează prin rearanjarea clonală a TCR) purtând un fenotip imunologic aberant (CD3+cum ar fi CD4+). Fenotiparea limfocitelor pentru a detecta un subgrup de celule T fenotipic aberante prin citometrie în flux şi analiza rearanjare a genelor TCR în căutarea clonalităţii celulelor T ar trebui efectuate pe sângele periferic (şi măduva osoasă). Observarea exprimării crescute a IL-5 din celulele T cultivate poate demonstra, de asemenea, că eozinofilia observată este cauzată de o populaţie extinsă de celule T.193 Nivelurile serice de IgE sunt crescute ca urmare a producţiei de IL-4 şi IL-13 de către limfocitele Th2. de la clinici de dermatologie şi avea papule sau plăci urticariene infiltrate de limfocite şi eozinofile (şi în unele dintre ele, un

„Varianta mieloproliferativă" a HES (sau leucemie eozinofilă cronică), reprezentând 20% până la 30% din cazuri, este cauzată de o proteină de fuziune tirozin kinază activată constitutiv creată prin fuziunea FIP1L1-PDGFRA ca o consecinţă a unei deleţii cromozomiale interstiţiale nedetectabile a regiunii 42 nedetectabile a cromozomului a 42. analiza cariotipului.198,199 Hepatomegalie, splenomegalie, ulceraţii ale mucoasei, manifestări cardiace severe rezistente la tratamentul cu corticosteroizi, anemie, trombocitemie, creşterea vitaminei B12 serice, fosfatazei alcaline leucocitare şi triptazei serice şi leucocitare circulantă, în care manifestările precursoare ale cutanei sunt frecvente şi sugerează diagnosticul frecvent. O mastocitoză pronunţată (lipsă de mutaţii KIT) este frecventă. Diagnosticul este confirmat prin analiza de rearanjare cromozomială şi studiul transcripţiei genei de fuziune FIP1L1-PDGFRA (sau analiza reacţiei în lanţ a polimerazei imbricate), care ar trebui efectuată sistematic la pacienţii cu HES. Prezenţa rearanjamentului FIP1L1-PDGFRA este suficientă pentru diagnosticarea HES mieloproliferativă. Prezenţa deleţiei cauzale poate fi demonstrată, de asemenea, folosind sonde FISH la gena CHIC2 cuprinsă în secvenţa şters.193 Proteina de fuziune transformă celulele hematopoietice şi este inhibată de imatinib, un inhibitor al tirozin kinazei utilizat iniţial pentru a trata leucemia mielogenă cronică, alte boli cronice mieloprosoliferate şi gastro-intestinale. tirozin kinaze activate constitutiv aberante). Imatinib sa dovedit eficient timp de câteva luni în tratarea HES la pacienţii refractari la corticosteroizi, hidroxiuree şi/sau interferon-a. Un pacient a recidivat din cauza unei mutaţii în PDGFRA care conferă rezistenţă la imatinib (demonstrând astfel că proteina de fuziune FIP1L1-PDGFR-a este ţinta imatinibului). În mod interesant, supraexprimarea IL-5 este necesară la şoareci pentru a induce o afecţiune similară cu HES, sugerând că mecanisme suplimentare pot coopera cu gena de fuziune FIP1L1-PDGFRA în etiologia bolii.200

Caracteristici clinice

Afectarea pulmonară la pacienţii cu eozinofilie de origine clonală nu a fost studiată pe larg şi mai ales nu a fost examinată în cazurile clasificate după cele două variante discutate anterior. Cu toate acestea, afectarea plămânilor sau pleurale, deşi mai puţin frecventă, a fost menţionată în unele cazuri194,195,201 la pacienţii cu proliferare limfoidă clonală. Următoarele date, derivate din studii mai vechi, inclusiv cazuri cu cele două variante menţionate anterior de HES, pot necesita, prin urmare, reevaluare în viitor, iar prevalenţa implicării pulmonare ar putea fi mult mai mică decât sa considerat anterior.

HES este mai frecventă la bărbaţi decât la femei (9:1) şi apare între 20 şi 50 de ani.202 Debutul este în general insidios, cu eozinofilie descoperită întâmplător la 12% dintre pacienţi.203 Numărul mediu de eozinofile la prezentare a fost de 20,1 X 109/L (21.004/l, cu o valoare medie de 4/pL cea mai mare). 109/L (44.000/gL) într-o serie.204 Valori extrem de ridicate ale eozinofiliei, peste 100 X 109/L (100.000/pL), sunt întâlnite la unii pacienţi.184

Principalele simptome de prezentare sunt slăbiciune şi oboseală (26%), tuse (24%) şi dispnee (16%).203 Un sfert dintre pacienţi pot avea simptome astmatice.205 Crizele severe de tuse au fost prezente în 40% din cazuri dintr-o serie204 fără altă menţiune de boală bronhopulmonară. Într-o altă serie206, tusea a fost, de asemenea, caracteristica predominantă, cu bronhospasm şi opacităţi pulmonare la 11/40 de pacienţi fiecare. Afectarea cardiovasculară, prezentă la 58% dintre pacienţi202, este o cauză majoră de morbiditate şi mortalitate. Îngroşarea fibrotică a endocardului de către ţesutul conjunctiv bogat în colagen (fibroza endomiocardică) este caracteristică bolii cardiace în HES,203,207 care diferă de implicarea cardiacă observată în EGPA.107 Fibroza endomiocardică este precedată de un stadiu iniţial necrotic acut, urmat de un proces trombotic cuprind manifestările (Card.526). dispnee, insuficienţă cardiacă congestivă, insuficienţă mitrală şi cardiomegalie.203,206 Ecocardiografia demonstrează caracteristicile clasice ale HES constând în tromb mural, obliterarea apicală ventriculară şi implicarea foiţei mitrale posterioare.208 Celelalte manifestări ale HES202 includ manifestări neurologice (tromboi şi perifuncţii neurologice ale sistemului nervos central) manifestări cutanate (papule şi noduli pruriginosi eritematoşi, urticarie şi angioedem).202,209

Imagistica

Afectarea pulmonară este prezentă la aproximativ 40% dintre pacienţi184,203 şi include revărsat pleural, embolii pulmonare şi opacităţi interstiţiale. Constatările CT toracice la cinci pacienţi au constat din noduli mici cu sau fără un halo de atenuare din sticlă şlefuită şi zone focale de atenuare din sticlă şlefuită în principal la periferia pulmonară.210 Într-o altă serie, manifestările radiologice pulmonare au variat, dar cel mai frecvent au constat în opacităţi şi consolidare neregulate din sticla şlefuită. edem rezultat din afectarea cardiacă mai degrabă decât din implicarea plămânilor eozinofili autentic.

Studii de laborator

Doar o eozinofilie uşoară la BAL, care contrastează cu niveluri ridicate de eozinofilie în sânge, a fost raportată la pacienţii cu HES211,212, ceea ce sugerează că eozinofilia poate fi compartimentată la unii pacienţi cu HES. Nivelurile serice ale triptazei mastocite pot fi crescute, iar mastocitele displazice pot fi găsite în măduva osoasă, unii pacienţi îndeplinesc criterii minore pentru mastocitoză sistemică.213

Tratament şi prognostic

Imatinib a devenit terapia de primă linie la pacienţii cu varianta mieloproliferativă a HES, în special (dar nu exclusiv) când este prezentă proteina de fuziune FIP1L1-PDGFRA. în timp ce în alţii imatinib în doză mică este necesară pentru a menţine remisiunea pe termen lung.215 Corticosteroizii pot fi utilizaţi, în special în „varianta limfocitară" a HES (cu răspuns la doar aproximativ jumătate dintre pacienţi).206,216 Anticorpul anti-IL-5 mepolizumab s-a dovedit recent a fi benefic ca agent de economisire a corticosteroizilor pentru pacienţii cu HES1FR1-PDF, care economiseşte corticosteroizii în gena FIP-ES1FR1. şi necesită 20 până la 60 mg/zi de prednison pentru a menţine o stare clinică stabilă şi un număr de eozinofile din sânge mai mic de 1 X 109/L (<1000/yL).217-219 Alte tratamente includ agenţi chimioterapeutici (hidroxiuree, vincristină, etopozidă); ciclosporină a202,204,216; şi interferon-a fie ca monoterapie220-223, fie în asociere cu hidroxiuree, în special în varianta mieloproliferativă.224,225.

În timp ce supravieţuirea la 3 ani a fost de numai 12% în prima serie publicată184, prognosticul s-a îmbunătăţit semnificativ în serii ulterioare, cu aproximativ 70% supravieţuire la 10 ani203, 8 0% supravieţuire la 5 ani şi 42% la 10 şi, respectiv, 15 ani. cu o boală până în prezent aproape netratabilă.

IDIOPATIC HIPEREOSINOFIL

BRONHIOLITA OBLITERATIVA

O entitate distinctă inventată de bronşiolită obliterativă hipereozinofilă a fost identificată recent154 şi este definită de următoarele criterii de lucru provizorii: (1) număr de celule eozinofile din sânge mai mare de 1 X 109/L (>1000/yL) şi/sau număr de eozinofile de lavaj bronhoalveolar mai mare de 25%; (2) obstrucţie persistentă a fluxului de aer în ciuda doze mari de bronhodilatatoare şi corticosteroizi inhalatori; şi (3) bronşiolită eozinofilă la biopsia pulmonară şi/sau semne directe de bronşiolită (noduli centrilobulari şi opacităţi ramificate) pe CT toracic (fig. 68-9).154 Înainte de această descriere, au fost raportate cazuri izolate de bronşiolită eozinofilă dovedite prin biopsie.226,227. medie de 2,7 X 109/L (2 700/yL), iar procentul diferenţial mediu de eozinofile la BAL a fost de 63% în seria noastră. Obstrucţia fluxului de aer este adesea severă, dar reversibilă cu corticoterapie orală în toate cazurile. iar manifestările funcţionale reapar adesea atunci când prednisonul oral este redus la mai puţin de 10 până la 15 mg/

Figura 68-9 Bronsiolita hipereozinofilă idiopatică. Scanarea CT toracică axială a unui pacient cu bronşiolită hipereozinofilă idiopatică arată îngroşarea peretelui bronşic, arbore în muguri periferic şi model de ramificare şi bronşiectazie centrală cu impact mucoid.

zi. Se presupune că bronşiolita obliterativă hipereozinofilă nerecunoscută şi/sau mocnitoare ar putea fi o cauză a obstrucţiei ireversibile a fluxului de aer în bolile respiratorii cronice eozinofile. Pe lângă prezentarea idiopatică, o afecţiune similară a bronşiolitei obliterative hipereozinofile poate fi întâlnită la pacienţii cu astm bronşic, ABPA sau EGPA sau poate fi indusă de medicamente, în special de minociclină.154

BOALA PLAMÂNĂ EOSINOFILĂ

DE CAUZA DETERMINATA

PNEUMONII EOSINOFILE

DE ORIGINE PARAZITĂ

Pneumoniile eozinofile legate de infestarea cu paraziţi reprezintă probabil cea mai frecventă cauză a pneumoniei eozinofile din lume. Pneumonia eozinofilă parazită apare în principal la oameni în urma infecţiei cu helminţi (viermi multicelulari mari) şi în special nematozi (viermi rotunzi; vezi eFig. 39-1). Paraziţii pot fi găsiţi sau nu la examinarea patologică a plămânului atunci când sunt efectuate (vezi şi capitolul 39).

Eozinofilie tropicală

Caracteristici clinice. Eozinofilia tropicală228 este un sindrom caracterizat prin bronşită spasmodică severă, leucocitoză şi eozinofilie sanguină crescută. Manifestările clinice se prezintă cu precădere în decada a doua şi a treia de viaţă, cu predominanţă masculină. Ea a fost raportată mai ales la indieni şi ocazional la pacienţi originari din India sau Asia şi care trăiesc în America de Nord sau în Europa.229,230 Eozinofilia pulmonară tropicală este una dintre cele mai frecvente cauze de tuse în zonele tropicale cu filarioză endemică.231 Pacienţii dezvoltă o tuse uscată, hacking exacerbată noaptea (în special între 1 şi 5 dimineaţă) şi adesea asociată cu 1 şi 5 am. Febra asociată, pierderea în greutate şi anorexia sunt frecvente. Eozinofilele şi uneori cristale Charcot-Leyden sunt prezente în spută. Radiografia toracică poate evidenţia opacităţi bilaterale neregulate şi noduli mici (vezi eFig. 39-2A şi B, Fig. 39-2A şi B).

Patogeneza. Eozinofilia tropicală cauzată de nematozii filariali Wuchereria bancrofti şi Brugia malayi este endemică în zonele tropicale şi subtropicale ale regiunilor de coastă din Asia, Pacificul de sud şi vest şi Africa (mai puţin frecvent în America de Sud şi Centrală). Viermii adulţi rezidă în vasele limfatice, ceea ce duce la obstrucţie limfatică cu elefantiaza ulterioară. Oamenii sunt infectaţi de larvele infecţioase depuse în piele de ţânţari, care se dezvoltă în viermi maturi în decurs de 6 până la 12

luni. Larvele din primul stadiu sau microfilariile eliberate din uterul femelei fecunde circulă în fluxul sanguin de unde sunt ingerate de ţânţari.

Pacienţii cu eozinofilie pulmonară tropicală nu prezintă de obicei caracteristici clinice ale filariozei limfatice. Microfilariile nu se găsesc de obicei în sânge sau plămâni. Microfilariile circulante sunt prinse în vascularizaţia pulmonară unde îşi eliberează conţinutul antigenic, declanşând în continuare reacţia pulmonară inflamatorie. Caracteristicile clinice ale eozinofiliei pulmonare tropicale rezultă în mare parte dintr-un răspuns imun al gazdei la paraziţi.232

Deşi eozinofilia sanguină este ridicată în stadiul incipient (<2 săptămâni) al bolii pulmonare, nu se găseşte nicio infiltraţie eozinofilă proeminentă în plămân. Pneumonia eozinofilă este observată mai târziu (1 până la 3 luni), cu formarea de abcese eozinofile şi leziuni granulomatoase caracterizate prin prezenţa celulelor gigantice cu corp străin, fibroblaste şi celule epitelioide; infiltrarea eozinofilă proeminentă este prezentă la periferia granulomului. Cazurile rămase netratate timp de 5 ani sau mai mult prezintă în cele din urmă fibroză pulmonară cu infiltrare histiocitară.

Studii de laborator. Eozinofilia sanguină este proeminentă, cu mai mult de 2 X 109/L (>2000/pL) în toate cazurile şi până la 60 X 109/L (>60.000/^1) în unele cazuri.233 Nivelurile de IgE sunt crescute. Anticorpii IgG antifilarian sunt crescuti, ca la toti pacientii cu filarioza. BAL prezintă alveolită intensă cu un procent mediu de 54% de eozinofile cu degranulare marcată.234 Niveluri ridicate de neurotoxină derivată din eozinofile sunt prezente în BAL.235 La pacienţii trataţi cu dietilcarbamazină, eozinofilele BAL scad în decurs de 2 săptămâni; eozinofilele din sânge scad de asemenea rapid la tratament.234

Opacităţile bazilare neregulate persistente sunt prezente la aproximativ două treimi dintre pacienţi după 1 an. Un „model reticulonodular" pe CT toracic este prezent la majoritatea pacienţilor, cu alte caracteristici constând în bronşiectazie, captarea aerului şi limfadenopatie mediastinală.

Testele funcţiei pulmonare arată un defect ventilator restrictiv, cu un defect ventilator obstructiv reversibil şi hipoxemie la aproximativ un sfert dintre pacienţi.236,237.

Deoarece microfilariile nu sunt detectabile în sânge, diagnosticul se pune la pacienţii cu rezidenţă timp de câteva luni într-o zonă endemică prin combinarea caracteristicilor clinice, epidemiologice şi de laborator, inclusiv eozinofilie din sânge care persistă săptămâni întregi, cu un număr absolut de eozinofile în sânge mai mare de 3 X 109/L (3000/pL,000g/l010g) (4200 lU/mL; normal <100 UI/mL) şi IgG antifilarian crescut semnificativ. Diagnosticul este susţinut în continuare de îmbunătăţirea clinică în săptămânile următoare tratamentului. Criteriile de diagnostic ale eozinofiliei pulmonare tropicale includ tusea agravată noaptea; rezidenţa într-o zonă endemică filariană; număr de eozinofile mai mare de 3300/pL; şi răspunsul clinic şi hematologic la dietilcarbamazină.238

Tratament. Dietilcarbamazina este singurul medicament eficient pentru eozinofilia pulmonară tropicală; corticosteroizii în plus faţă de dietilcarbamazină pot fi benefice.

Pneumonie Ascaris

Opacităţile pulmonare cu eozinofilie (sindromul Loffler) se pot dezvolta în timpul migrării larvelor parazitului prin plămân.

Ascaris lumbricoides este cel mai frecvent helmint care infectează oamenii, în special copiii, în zonele tropicale şi subtropicale. Femelele mature în intestinul uman eliberează un număr mare de ouă expulzate cu scaune, care pot supravieţui câteva luni sau ani. Boala se transmite prin alimente sau apă contaminate cu fecale umane. Larvele infecţioase formate în ouă se dezvoltă în intestinul subţire, pătrund prin peretele intestinal şi migrează prin circulaţia venoasă către plămâni, unde ies în alveole. Apoi migrează prin bronhii şi trahee, sunt înghiţiţi şi se maturizează în viermi adulţi în intestinul subţire.

Manifestările pulmonare se dezvoltă în timpul migrării larvelor către plămâni. De obicei, simptomele pulmonare sunt uşoare, cu tuse şi respiraţie şuierătoare, opacităţi pulmonare tranzitorii (vezi eFig. 39-1) şi eozinofilie sanguină. Febra tranzitorie este prezenta la majoritatea pacientilor, cu posibila eruptie pruriginoasa in momentul aparitiei simptomelor respiratorii. Eozinofilia sanguină poate fi de până la 22 X 109/L (22.000/pL).239 Simptomele se rezolvă spontan în câteva zile, în timp ce eozinofilia sanguină poate rămâne crescută timp de câteva săptămâni. Diagnosticul poate fi pus prin găsirea de larve în spută sau aspirate gastrice, dar se face mai de obicei prin descoperirea întârziată a viermelui sau a ovulelor în scaun în decurs de 3 luni de la manifestările pulmonare.

Ascariaza intestinală se tratează cu mebendazol oral, 100 mg de două ori pe zi timp de 3 zile, sau albendazol, 400 mg

Pneumonia eozinofilă în sindromul Larvei Migrans

Larva viscerală migrans241 este o infecţie zoonotică cauzată la om de Toxocara canis, un parazit care infectează mulţi câini şi alţi canini. Toxocaroza se găseşte în toate zonele temperate şi tropicale ale lumii. Ouăle eliberate de viermii femele trec prin fecalele câinilor infectaţi şi, prin urmare, solul locurilor de joacă publice din zonele urbane este adesea contaminat cu ouă de Toxocara. Copiii care se joacă în zone contaminate se pot infecta, mai ales când practică geofagia. Ouăle ingerate eclozează în intestin, migrează prin circulaţia portală şi invadează ficatul, plămânii şi alte organe. Cu toate acestea, la om, dezvoltarea parazitului este blocată în stadiul larvar.

Larva migrans viscerală se prezintă predominant la copii, dintre care majoritatea rămân asimptomatici şi nediagnosticaţi. Când sunt simptomatici, pacienţii prezintă febră, manifestări pulmonare, convulsii şi oboseală. Manifestările pulmonare în aproximativ 80% din cazuri constau în tuse, respiraţie şuierătoare şi dispnee; opacităţile pulmonare la radiografia toracică sunt prezente la aproximativ jumătate dintre pacienţii cu simptome

pulmonare.241 Afectarea pulmonară severă, care este observată în aproximativ 15% până la 20% din cazuri, poate beneficia de corticosteroizi.242

Deşi mai puţin frecventă la adulţi, toxocaroza poate fi severă243,244 şi necesită ventilaţie mecanică. Pacienţii prezintă febră, dispnee şi opacităţi pulmonare la radiografia toracică. La auscultatia pulmonara sunt prezente respiratii suieratoare sau trosnite. Eozinofilia sanguină poate fi prezentă iniţial sau se poate dezvolta doar în următoarele zile. Eozinofilele sunt crescute în numărul de celule diferenţiale BAL.

Diagnosticul de toxocaroză este dificil deoarece un serodiagnostic pozitiv poate fi cauzat de anticorpi reziduali care nu au nicio semnificaţie diagnostică. Anticorpii IgM pot fi găsiţi pe tot parcursul helmintiazelor şi nu sunt diagnosticaţi de infecţie recentă.245

Larva migrans viscerală necesită de obicei doar tratament simptomatic, utilizarea antihelminticelor fiind controversată. Corticosteroizii par benefici in cazurile cu afectare pulmonara severa.

Infecţia cu Strongyloides stercoralis

Strongyloides stercoralis este un nematod intestinal care poate provoca autoinfecţie severă la pacienţii imunocompromişi. Este larg răspândit în tropice şi subtropice. Infecţia umană se dobândeşte prin piele prin contactul cu solul plajelor sau cu noroi. Apoi, larvele trec prin circulaţie către plămâni, unde se sparg în alveole, urcă în trahee, sunt înghiţite şi locuiesc în intestinul subţire unde se maturizează. Femelele depun ouă care eclozează în larve care trec cu fecale. Eozinofilia este de obicei prezentă la pacienţii recent infectaţi, dar este adesea absentă în boala diseminată.246 Infecţia cu S. stercoralis poate persista ani de zile şi poate da naştere ulterior la strongiloidiază diseminată severă, care poate afecta toate organele (sindrom de hiperinfecţie), în special cu imunosupresie din orice cauză.

Sindromul Loffler se dezvoltă atunci când larvele migrează prin plămâni după o infecţie acută (vezi eFig. 68-6A). Eozinofilia din sângele periferic, în asociere cu pneumonie, bronhospasm sau bronşită şi dureri abdominale sau diaree, sugerează strongiloidiaza la pacienţii care locuiesc sau au călătorit în zone endemice.

Aproximativ 20% dintre pacienţii internaţi cu strongiloidioză au boală pulmonară cronică coexistentă.247 Pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) sau astm care primesc corticosteroizi şi pacienţii imunocompromişi sunt expuşi riscului de sindrom de hiperinfecţie. Eozinofilia poate fi prezentă sau nu. Tusea, respiraţia şuierătoare şi dispneea sunt asociate cu opacităţi neregulate bilaterale. Larvele rabditiforme pot fi recuperate prin BAL sau spălare bronşică248,249 sau în spută.250

Diagnosticul strongiloidiazei depinde de demonstrarea larvelor în fecale sau în spută şi lichid BAL (vezi Fig. 39-1B-C). Testele de imunodiagnostic prin metode ELISA pot fi utile pentru diagnostic şi screening. Din cauza riscului de sindrom de hiperinfecţie care persistă ani de zile, toţi pacienţii infectaţi sunt trataţi atunci când sunt diagnosticaţi (ivermectină 200 pg pe zi timp de 2 zile şi repetat 2 săptămâni mai târziu).

Pneumoniile eozinofile în alte infecţii parazitare

Anchilostoma câinelui Ancylostoma brasiliense care provoacă helmintiază cutanată (erupţie târâtoare) poate produce eozinofilie pulmonară simplă în 50% din cazuri. Manifestările pulmonare se dezvoltă după a şaptea zi de erupţie cutanată. Anchilostoma umană Ancylostoma duodenale şi Necator americanus sunt alte cauze posibile ale sindromului Loffler.

În schistosomiaza acută incipientă (datorită infecţiei fie cu Schistosoma haematobium, fie cu S. mansoni), pacienţii pot dezvolta noduli pulmonari tranzitori, multipli, mici la radiografia toracică (se observă cel mai bine la tomograful toracic) şi eozinofilie251 (vezi eFig. 68-6B). În schistosomiaza cronică, embolizarea ovulelor în arterele mici din plămâni are ca rezultat formarea granulomului, ocluzia şi remodelarea arterelor pulmonare şi hipertensiunea pulmonară suplimentară mediată de hipertensiunea portopulmonară.252,253 Granulomul cuprinde limfocite, eozinofile şi celule gigantice. Se poate dezvolta o pneumonită eozinofilă post-tratament (numită şi deplasare pulmonară, pneumonie nocivă şi pneumonită reacţionară asemănătoare Loffler).254 Poate rezulta din eliberarea de antigen parazitar în urma tratamentului.

Parazitul filarial al câinelui Dirofilaria immitis (fluke pulmonar) se poate dezvolta ocazional în viermi adulţi în plămânii umani după inocularea larvelor infecţioase de către ţânţari (eFig. 68-6C). Se poate manifesta prin opacităţi pulmonare eozinofile la studiile imagistice toracice (vezi Fig. 39-3).

Alţi paraziţi care cauzează manifestări pulmonare rare cu eozinofilie includ Paragonimus westermani (vezi Fig. 39-4 şi eFig. 39-3), Trichomonas tenax, Capillaria aerophila şi Clonorchis sinensis (vezi eFig. 68-6D).

PNEUMONII EOSINOFILE DIN ALTE CAUZE INFECTIOASE

Infecţia pulmonară cu eozinofilie a fost raportată cu ciupercile Coccidioides immitis (vezi eFigurile 37-5 până la 3 7-12), Bipolaris australiensis, Aspergillus niger şi Bipolaris spicifera. Eozinofilia BAL a fost raportată în pneumonita cu Pneumocystis jirovecii la pacienţii cu sindrom de imunodeficienţă dobândită (vezi eFigurile 90-11 până la 90-20). Infecţia pulmonară bacteriană sau virală (de exemplu, tuberculoză, bruceloză, virus respirator sincițial, infecţie gripală) poate fi ocazional o cauză a pneumoniei eozinofile.

ASPERGILOZA BRONHOPULMONARĂ ALERGICĂ ŞI SINDROMAME ASOCIATE

Aspergiloza bronhopulmonară alergică

ABPA254a se deosebește de celelalte manifestări pulmonare datorate ciupercii Aspergillus, cum ar fi aspergiloza pulmonară invazivă care se dezvoltă la pacienții imunocompromiși, aspergilomul care se dezvoltă în cavitățile pulmonare preexistente sau astmul asociat cu Aspergillus fumigatus.255 Cu toate acestea, ABPA poate fi asociată cu aspergiloza cronică caracterizată prin necrotizarea256 prin necrotizare cronică. eozinofilie şi manifestări

bronhopulmonare cu bronşiectazii secundare unei reacţii alergice şi imune complexe la prezenţa Aspergillus care colonizează căile respiratorii la gazde susceptibile care nu sunt capabile să cureţe epiteliul respirator de sporii fungici inhalaţi. ABPA se dezvoltă la 1% până la 2% dintre adulţii cu astm bronşic prezenţi anterior de câţiva ani (cu o prevalenţă de 1% până la 2%) şi, de asemenea, până la 7% până la 10%257.258 dintre pacienţii în serii mari de fibroză chistică. ABPA poate fi asociat cu sinuzita alergică cu Aspergillus,259,260, care a fost considerată un echivalent sinusal al ABPA260-265 şi are ca rezultat un sindrom numit aspergiloză alergică sinobronşică. Recent, au fost raportate cazuri de ABPA la pacienţii cu BPOC266,267; totuşi, această asociere pare să fie extrem de rară, în ciuda clearance-ului mucociliar afectat în BPOC.

Patogeneza. ABPA rezultă dintr-o reacţie imună şi inflamatorie în bronhii şi parenchimul înconjurător, ca răspuns la antigenele din Aspergillus care cresc în dopurile mucoase din căile respiratorii ale astmaticilor. Răspunsul imunologic al gazdei include, dar nu se limitează la, atât hipersensibilitatea de tip I mediată de anticorpi IgE, cât şi hipersensibilitatea de tip III cu participarea anticorpilor IgG şi IgA şi a unui răspuns imun mediat de celulele T Th2 CD4+ însoţit de expresia susţinută a IL-17. şi parenchim pulmonar adiacent.269.270

ABPA poate avea o dimensiune de mediu (şi mai ales ocupaţională), aşa cum sugerează un studiu asupra lucrătorilor din locaţiile care conţin bagas din fabricile de trestie de zahăr, unde ABPA a fost diagnosticată la 7% dintre lucrătorii care aveau probleme respiratorii cronice.271

În mod interesant, a fost raportată o prevalenţă crescută a mutaţiilor genei regulatoare de conductanţă transmembranară a fibrozei chistice heterozigotice (CFTR) la pacienţii cu fibroză non-chistică cu ABPA sau micoză alergică sinobronşică,272,273 sugerând că mutaţiile genei CFTR ar putea fi implicate în dezvoltarea acestor afecţiuni fără fibroză chistică evidentă. Susceptibilitatea genetică de a dezvolta ABPA a fost sugerată şi prin asocierea cu un polimorfism în cadrul genei lanţului a receptorului IL-4274 şi asocierea cu subtipurile HLA-DR.275 Infecţia cu micobacterii netuberculoase poate fi observată cu o frecvenţă crescută la pacienţii cu ABPA.276 ABPA a fost raportată după terapia cu infliximab pentru sarcoidoză27.

Criterii de diagnostic. Criteriile de diagnostic clasice includ astm, antecedente de opacităţi pulmonare, bronşiectazie proximală, IgE serice crescute şi hipersensibilitate imunologică la A. fumigatus, cum ar fi reacţia imediată la testul prick pentru antigenul Aspergillus, precipitarea anticorpilor împotriva A. fumigatus şi creşterea IgE specifică împotriva A. fumigatus. includ expectoraţia dopurilor mucoase, prezenţa Aspergillus în spută şi reactivitatea tardivă a pielii la antigenul Aspergillus.278 La pacienţii cu ABPA, bronşiectazia proximală tipică poate fi absentă; astfel de cazuri sunt desemnate seropozitive ABPA.280 Recent au fost propuse criterii revizuite pentru a lua în considerare unele dintre componentele care pot fi mai importante decât altele (Tabelul 68-4).281 Un indice ridicat de suspiciune ar

trebui menţinut la pacienţii cu astm bronşic deosebit de sever şi totuşi cei cu IgE specifice Aspergillus fumigatus negativ este puţin probabil să aibă ABPA.281

Aproximativ 40 de componente antigenice se pot lega cu anticorpii IgE, dintre care 22 de alergeni recombinanţi Aspergillus (numiţi Asp f1 la Asp f22) sunt identificaţi.280 Anticorpii specifici pentru Asp f4 şi Asp f6 recombinanţi pot fi cei mai folositori în scopuri de diagnostic.282

Au fost distinse cinci stadii ale ABPA: acut, remisie, exacerbări recurente, astm bronşic dependent de corticosteroizi şi stadiu terminal fibrotic. Cu toate acestea, un nou sistem de stadializare propus merită evaluat.281 Opacităţile pulmonare sau eozinofilia din sângele periferic pot fi prezente numai în timpul fazei acute sau exacerbărilor recurente ale bolii.

Imagistica. Deteriorarea bronhiilor mari este o caracteristică majoră a ABPA, cu dopuri mucoase care conţin Aspergillus obstruind căile respiratorii cu atelectazie ulterioară şi lezarea peretelui bronşic. Bronşiectazia proximală (în jumătatea medială a plămânului de la hil până la peretele toracic) predomină în lobii superiori şi este bine vizualizată pe CT toracic.283-286 Cu toate acestea, bronşiectazia proximală (vezi Fig. 48-10) este lipsită de sensibilitate şi specificitate şi reprezintă, în plus, o complicaţie de diagnosticare a bolii mucoide înalt şi nu precoce. atenuarea, atenuarea mozaicului, nodulii centrilobulari şi opacităţile arborelui în muguri sunt, de asemenea, observate frecvent (vezi Figurile 48-3 şi 48-11). La pacienţii astmatici, prezenţa bronşiectaziei care afectează trei sau mai mulţi lobi, noduli centrilobulari şi impactul mucoid la scanarea CT este foarte sugestivă pentru ABPA (fig. 68-10)287; din cauza prezentării sale imagistice caracteristice, diagnosticul corect de ABPA a fost pus pe scanare CT în 84% din cazurile de ABPA la o serie de pacienţi cu boli pulmonare eozinofile.36 Modelul imagistic CT poate fi clasificat ca ABPA serologic (fără bronşiectazie), ABPA cu bronşiectazie, ABPA cu atenuare mare a mucusului, cu mucus fibropulmonar,28 şi ABPA în serie de mucus fibropulmonar,28. ABPA serologic, bronşiectazia centrală nu s-a dezvoltat în timpul urmăririi288, ceea ce sugerează că poate corespunde mai degrabă unei variante decât unui stadiu incipient al bolii. Deşi intervenţia chirurgicală este rareori justificată, pneumonia eozinofilă poate fi găsită în specimenele de rezecţie de la pacienţi cu astm bronşic şi ABPA cu consolidare pulmonară cronică.283,289.

Etapa iniţială a ABPA este caracterizată în imagistică fie prin opacităţi trecătoare datorate pneumoniei eozinofile, fie prin obturarea mucusului cu atelectazie segmentară, lobară sau chiar pulmonară. Febra este prezentă. Eozinofilia din sânge este în general mai mare de 1 X 109/L (>1000/pL). Sputa şi dopurile expectorate conţin eozinofile şi cristale Charcot-Leyden. Nivelurile serice de TARC sunt crescute şi pot fi folosite ca marker pentru identificarea şi monitorizarea ABPA.290,291 Impactul bronşic mucoid este caracterizat de obicei printr-o leziune în formă de V cu vârful îndreptat către hil şi atelectazie.292 Diagnosticul este rareori pus în stadiul acut incipient.

Tratament. Deciziile de management în ABPA se bazează în general pe dovezi de nivel scăzut. Pe lângă tratamentul convenţional al astmului bronşic sever (adică, corticosteroizi inhalatori în doze mari şi bronhodilatatoare cu acţiune prelungită),

tratamentul ABPA se bazează în principal pe corticosteroizi în timpul exacerbărilor, corticosteroizii pe termen lung menţinându-se doar la pacienţii cu atacuri simptomatice frecvente sau cu semne de afectare pulmonară progresivă. Tratamentul episoadelor de consolidare pulmonară poate preveni progresia ABPA către stadiul terminal fibrotic.293 Corticosteroizii inhalatori pot reduce nevoia de corticosteroizi orali pe termen lung. Itraconazolul oral este un adjuvant util al corticosteroizilor, permiţând reducerea dozelor de corticosteroizi.294,295 Un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo de 16 săptămâni a indicat că pacienţii cu ABPA dependent de corticosteroizi beneficiază în general de tratamentul concomitent cu itraconazol; Îmbunătăţirile au inclus criteriile imunologice şi fiziologice şi doza de corticosteroizi, dar nu a existat un efect semnificativ asupra opacităţilor pulmonare.296 Un alt studiu randomizat cu itraconazol a demonstrat că subiecţii cărora li sa administrat itraconazol au avut o scădere a eozinofilelor din spută, a nivelurilor de proteine cationice ale eozinofilelor din spută, a nivelurilor de proteine cationice ale eozinofilelor din spută, a nivelului de proteină cationică a eozinofilelor din spută, a nivelurilor de proteine cationice ale eozinofilelor din spută, a nivelurilor de proteine cationice ale eozinofilelor din spută, a nivelurilor de proteine cationice ale eozinofilelor din a avut mai puţine exacerbări decât pacienţii cărora li sa administrat placebo.297 Studiile necontrolate sugerează în continuare că itraconazolul este potenţial util la pacienţii cu ABPA cu fibroză chistică.298,299 Pe baza acestor date, utilizarea itraconazolului poate fi eficientă la aproximativ 60% dintre pacienţii cu ABPA cu astm299 şi nu este recomandată terapia standard de itraconazol. cu toate acestea, tratamentul este continuat în general timp de minim 4 până la 6 luni. Itraconazolul interacţionează cu multe medicamente şi poate induce în continuare insuficienţă suprarenală301,302; Prednisonul oral şi beclometazona sau ciclesonida inhalabile ar trebui să fie preferate metilprednisolonului şi budesonidei sau fluticazonei orale pentru a reduce interacţiunile.299 Măsurarea nivelului seric total de IgE poate fi utilă pentru monitorizarea terapiei. Îmbunătăţirea clinică şi radiologică împreună cu o scădere cu 25% sau mai mare a nivelului seric total de IgE semnifică un răspuns satisfăcător la terapie.281

Tratamentul cu un anticorp recombinant anti-IgE omalizumab poate fi util în unele cazuri303-305 şi în serii scurte,306,307, cu posibil mai puține episoade de exacerbare şi reducerea dozei de steroizi. Cu toate acestea, doza adecvată este necunoscută în cazul ABPA cu niveluri de IgE care depășesc 1000 UI/ml. Pulsurile de corticosteroizi intravenosi au fost, de asemenea, folosite pentru a trata exacerbările. Agenții mai noi voriconazol și posaconazol au fost utilizați cu succes în ABPA doar în cazuri izolate, în special în fibroza chistică, dar fără beneficii dovedite în comparație cu itraconazol.308-310 A fost raportată o îmbunătățire susținută după administrarea de amfotericină B lipozomală nebulizată la pacienții cu ABPA care a fost dificil de controlat folosind regimul standard de tratament31.

Alte sindroame bronhopulmonare alergice asociate cu ciuperci sau drojdii

Un sindrom similar al bolii alergice bronhopulmonare poate fi produs de alte ciuperci sau drojdii.313,313a Frecvenţa acestei afecţiuni este mult mai mică decât cea a ABPA. Diagnosticul este dificil din cauza necesităţii documentării pentru sensibilizarea la ciupercile specifice.

Granulomatoza bronhocentrică

Granulomatoza bronhocentrică314 a fost descrisă ca un proces inflamator şi distructiv care începe în interiorul pereţilor bronşiolari şi se extinde în continuare în parenchimul înconjurător cu o distribuţie peribronhiolară a leziunilor.315 Procesul inflamator granulomatos distruge atât mucoasa, cât şi pereţii bronhiolelor, iar zonele necrotice din jurul bronhiolelor sunt adesea rezultate din zonele necrotice distruse. histiocite palisante. Hifele fungice împrăştiate pot fi demonstrate de coloraţia de argint Grocott la unii pacienţi. Un infiltrat inflamator dens este, în majoritatea cazurilor, prezent în ţesutul peribronşic. La pacienţii astmatici cu granulomatoză bronhocentrică, eozinofilele compun cea mai mare parte a infiltratului. Alte modificări posibile includ inflamaţia vasculară şi impactarea mucoidă.315,316

Aproximativ jumătate dintre pacienţii cu granulomatoză bronhocentrică la examenul patologic pulmonar sunt astmatici care prezintă în continuare febră şi tuse. O eozinofilie din sângele periferic este frecventă, în general mai mare de 1 X 109/L (>1000/yL).315,316 Caracteristicile radiografice constau în mase (eFig. 68-7), opacităţi alveolare sau consolidare pneumonică, sau opacităţi reticulonodulare, care predomină în lobii superiori317, majoritatea pacienţilor18 superiori. aceşti pacienţi îndeplinesc criteriile pentru ABPA, iar cei trataţi cu corticosteroizi au un prognostic excelent, deşi recidivele sunt frecvente.315 Eozinofilia nu este de obicei vizibilă atunci când granulomatoza bronhocentrică se dezvoltă la pacienţii fără astm (o cauză infecţioasă se găseşte în unele cazuri).

MEDICAMENT-, AGENT TOXIC-,

ŞI PNEUMONII EOSINOFILE INDUSATE DE RADIAŢII

DROGURI

S-a raportat că peste 80 de medicamente cauzează opacităţi pulmonare eozinofile şi în special pneumonie eozinofilă acută (Tabelul 68-5). Cu toate acestea, cauzalitatea nu a fost stabilită în multe rapoarte de caz şi, prin urmare, numărul

Date de pe www.pneumotox.com.

de medicamente care pot fi considerate în mod fiabil ca o cauză comună a pneumoniei eozinofile induse de medicamente este mult mai mică. Medicamentele care provoacă pneumonia eozinofilă sunt în principal antiinflamatoare nesteroidiene şi antibiotice. Baza de date online www.pneumotox.com este o referinţă de încredere în evaluarea cazurilor

suspecte, oferind o listă a medicamentelor cauzale pentru care a fost publicată boala pulmonară eozinofilă.

Boala pulmonară eozinofilă indusă de medicamente se poate prezenta în trei situaţii clinice principale: (1) pacienţii care iau un medicament timp de câteva luni (sau ani) pentru tratamentul bolilor cronice care dezvoltă progresiv dispnee în creştere cu tuse şi febră uşoară; (2) pacienţi asimptomatici care au o boală pulmonară interstiţială prin radiografie toracică de rutină; (3) pacienţii care prezintă pneumonie acută eozinofilă necesitând uneori ventilaţie mecanică. Pot fi prezente manifestări iatrogenice extrapulmonare asociate, în special erupţii cutanate, febră sau greaţă. Cazurile severe se pot prezenta ca reacţie la medicament cu eozinofilie şi simptome sistemice (DRESS).319,320.

Toate medicamentele luate în săptămânile sau lunile premergătoare sindromului clinic trebuie înregistrate cu atenţie la orice pacient care prezintă pneumonie eozinofilă, inclusiv droguri ilicite (cocaină, heroină), a căror aport este adesea refuzat de pacient.

Eozinofilia pulmonară simplă numită şi sindromul Loffler (cu opacităţi pulmonare tranzitorii), pneumonia eozinofilă cronică şi pneumonia eozinofilă acută au fost toate raportate ca sindroame induse de medicamente. De asemenea, a fost raportată vasculită eozinofilă sistemică care implică plămânul (şi astfel foarte asemănătoare cu EGPA).141,321.

Regresia bolii pulmonare eozinofile după oprirea medicamentului este cel mai bun indiciu pentru o reacţie iatrogenă. Cu toate acestea, acest lucru poate dura mult timp şi, prin urmare, în multe cazuri raportate, corticosteroizii au fost administraţi concomitent cu retragerea medicamentului, astfel încât responsabilitatea medicamentului nu poate fi stabilită cu siguranţă. Singura dovadă absolută a responsabilităţii medicamentului ar fi obţinută prin reintroducerea acestuia cu recidiva ulterioară a pneumoniei, dar acest lucru poate fi periculos şi, prin urmare, lipsit de etică dacă este făcut doar în scopuri ştiinţifice. Reintroducerea atentă a unui medicament presupus a fi cauza pneumoniei eozinofile poate fi luată în considerare cu o monitorizare atentă numai atunci când nu este disponibil un tratament alternativ pentru o boală gravă.

Prezentarea pneumoniei induse de medicamente eozinofile este în general nespecifică. Deşi, în majoritatea cazurilor, pacienţii prezintă manifestări pulmonare compatibile cu ICEP (cu excepţia posibilelor revărsări pleurale asociate şi a manifestărilor extrapulmonare inclusiv erupţii cutanate), alţi pacienţi prezintă caracteristici caracteristice IAEP. Prin urmare, în orice caz de pneumonie eozinofilă „idiopatică”, o cauză iatrogenă trebuie luată în considerare în mod sistematic.

Sindromul eozinofilie-mialgie, care s-a dezvoltat în 1989 în Statele Unite, a fost legat de aportul de preparate contaminate de L-triptofan. S-a manifestat cu dispnee şi tuse frecvente, mialgii, oboseală, erupţii cutanate, parestezii, umflături şi slăbiciune musculară, cu boală pulmonară interstiţială sau opacităţi pe CT toracic în 13% din cazuri,322 şi eozinofilie din sângele periferic. Rezultatul a fost favorabil, mai ales la pacienţii cărora li s-a administrat

corticosteroizi.322-324 Un nou caz a fost raportat recent după ce a fost autorizată din nou vânzarea de L-triptofan.325.

Ingestia de ulei de gătit denaturat a fost cauza sindromului uleiului toxic, care a afectat aproximativ 20.000 de persoane în Spania în 1981.326 Această tulburare asemănătoare sclerodermiei a fost caracterizată printr-un model interstiţial-alveolar pe imagistica toracică şi eozinofilie în primele 4 luni.

RADIOTERAPIE

Pneumonia cronică eozinofilă se poate dezvolta după radioterapie pentru cancerul de sân.327,328 A fost observată la femeile cu antecedente de astm sau alergie, la un timp median de 3,5 luni şi până la 10 luni după terminarea radioterapiei pentru cancerul de sân (un caz a fost raportat la şase ani după terminarea radioterapiei).329 imagistica fiind unilaterală (care implică plămânul iradiat) sau bilaterală şi posibil migratoare. Toţi pacienţii au avut o eozinofilie sanguină de 1,0 X 109/L (1000/pL) sau mai mare şi/sau o eozinofilie mai mare de 40% din numărul de celule diferenţiale BAL. Pacienţii s-au îmbunătăţit rapid cu corticosteroizi orali fără sechele, dar unii pacienţi au recidivat după întreruperea tratamentului. Acest sindrom este similar cu sindromul de pneumonie organizatoare iniţiată prin radioterapie la sân,330 cu pneumonia eozinofilă care se dezvoltă preferenţial la pacienţii cu astm sau atopie. Pneumonia eozinofilă se poate dezvolta, de asemenea, la radioterapie, de preferinţă la pacienţii cu un răspuns preexistent al limfocitelor orientate spre Th2,327,331,332 împreună cu factori suplimentari încă neidentificaţi.

BOLI PLAMĂNI DIVERSE CU EOSINOFILIE ASOCIATĂ

Eozinofilia în sânge şi/sau în BAL a fost raportată în unele afecţiuni pulmonare în care pneumonia eozinofilă nu este o constatare majoră.

ORGANIZAREA PNEUMONIEI

Pneumonia organizatorică este definită de prezenţa mugurilor formaţi din celule inflamatorii, fibroblaste şi ţesut conjunctiv în lumenul spaţiilor de aer distale. Poate fi secundar diverselor cauze (cum ar fi infecţia sau reacţiile induse de medicamente) sau poate fi criptogen. Caracteristicile clinice şi imagistice tipice (opacităţi alveolare neregulate) ale pneumoniei organizatoare pot imita îndeaproape ICEP.333 Mai mult, pot fi întâlnite suprapunerea patologică a pneumoniei organizatoare şi ICEP, cu focare de pneumonie organizatoare în ICEP şi eozinofile în pneumonia organizatoare. În unele cazuri, pneumonia organizatoare poate reprezenta evoluţia unei CEP netratate.333 Eozinofilia în BAL poate fi prezentă în pneumonia organizatoare criptogenă, dar este de obicei mai mică de 20% la numărul diferenţial de celule.

ASTM ŞI BRONŞITA EOSINOFILĂ

Infiltrarea căilor respiratorii de către eozinofile este frecventă în pneumoniile eozinofile, dar poate fi şi un fenomen izolat. Se consideră că eozinofilul joacă un rol major în patogenia

astmului bronşic.334 Inflamaţia eozinofilă a căilor respiratorii prezente în submucoasa şi epiteliul pacienţilor cu astm bronşic este corelată cu severitatea astmului bronşic.335 BAL a arătat niveluri uşoare crescute de eozinofile (de obicei <5%), cu creşterea numărului de celule tezofilice diferenţiale. probe alveolare mai puţin decât în probele bronşice.336 Interesant, deşi infiltrarea eozinofilă a bronhiilor este frecventă în pneumoniile eozinofile, astmul nu este o caracteristică constantă în astfel de tulburări. Fenotipul eozinofil al astmului bronşic a fost recent în centrul atenţiei, deoarece inflamaţia substanţială eozinofilă a căilor respiratorii (adesea cu o creştere mică sau deloc a numărului de eozinofile din sângele periferic) este un marker al bolii sensibile la steroizi, este asociată cu un risc ridicat de exacerbare şi poate fi vizată de inhibitori specifici, inclusiv de anticorpii anti-monopolibali umani şi anti-metopolitani umani. zumab şi un anticorp monoclonal la receptorul IL-5 (IL5RA) benralizumab.337 În plus, unii pacienţi prezintă astm şi hipereozinofilie sanguină importantă (adică >1 şi mai ales >1,5 X 10-9/L (1500/pL) sau eozinofilie alveolară (>25%, în special afecţiunea „hipereofilică tentativă" >40%). astm."338,339 Astmul hipereozinofil este în general sever, necesită frecvent doze mari de corticosteroizi inhalatori sau chiar orali şi poate evolua către EGPA, ABPA sau ICEP.

Bronşita eozinofilă (fără astm) cu un procent mare de eozinofile (aproximativ 40%) în spută este o cauză de tuse cronică sensibilă la tratamentul cu corticosteroizi,340 cu funcţie pulmonară normală şi absenţa hiperreactivităţii bronşice.341,342 Nu este însoţită de eozinofilă. Valorile observate ale eozinofilelor din spută sunt adesea mult mai mari în bronşita eozinofilă decât în astm.342 Gena de fuziune FIP1L1-PDGFRA a fost raportată la un pacient cu bronşită eozinofilă.343 Tratamentul se bazează pe corticosteroizi inhalatori.340,344 receptor pentru eotaxină şi alte chemokine, poate fi benefic.345 Bronşita eozinofilă este diferită de astmul bronşic, deşi în cazuri rare poate evolua în timp spre obstrucţia ireversibilă a fluxului de aer fără astm sau spre astm bronşic real.346,347.

PNEUMONII INTERSTIŢIALE IDIOPATICE

Niveluri uşor crescute de eozinofile pot fi găsite în numărul de celule diferenţiale BAL în pneumoniile interstiţiale idiopatice (fibroză pulmonară idiopatică, pneumonie interstiţială nespecifică, pneumonie de organizare criptogenă, pneumonie interstiţială descuamativă). Creşterea eozinofilelor BAL este asociată cu un rezultat slab.348-350 Pneumonia eozinofilă focală a fost raportată în cazurile de pneumonie interstiţială obişnuită,351 iar constatările focale ale eozinofilelor sunt o caracteristică minoră a pneumoniei interstiţiale nespecifice.352

HISTIOCITOZA CELULUI LANGERHANS

Histiocitoza celulelor Langerhans pulmonare (denumită şi granulom eozinofil sau histiocitoză pulmonară X) rezultă din proliferarea celulelor Langerhans. Leziunile patologice pulmonare constând din noduli care presupun adesea o formă stelata bronhiolocentrică sunt compuse din celule Langerhans cu un număr variabil de eozinofile, plasmocite şi limfocite. Eozinofilele prezente de obicei în stadiul activ iniţial al bolii contribuie la „granulomul eozinofil". Numeroase în aproximativ 25% din cazuri, sunt de

obicei situate la periferia leziunilor. Eozinofilele sunt rare sau absente în stadiul cronic al bolii.

TRANSPLANTUL PULMONAR

Alveolita eozinofilă la primitorii de transplant de plămâni poate indica un rejet acut (eozinofilia tisulară este implicată în respingerea după transplantul renal, cardiac, hepatic şi pancreatic). Eozinofilia BAL de 2% sau mai mare este asociată cu un rezultat slab în transplantul pulmonar.353 Cu toate acestea, eozinofilia pulmonară la primitorii de transplant pulmonar poate rezulta şi din agenţi infecţioşi cum ar fi Aspergillus, Pseudomonas sau coxsackievirus.354.

ALTE BOLI PLAMĂNI CU EOSINOFILIE OCAZIALA

Eozinofilia sanguină şi eozinofilia tisulară pot fi prezente în sarcoidoză, dar sunt de obicei uşoare.355 Eozinofilia pulmonară s-a dezvoltat la doi pacienţi după transplant pentru sarcoidoză, sindromul bronşiolită obliterantă dezvoltându-se după rezoluţia eozinofiliei pulmonare.356 La un pacient cu pneumonie eozinofilă a fost raportată şi producătoare de cancer IL-GM5-CSF.

Puncte cheie

Boala pulmonară eozinofilă se poate manifesta clinic cu severitate variabilă, variind de la opacităţi cronice sau tranzitorii cu simptome uşoare până la pneumonia eozinofilă acută severă asemănătoare cu leziuni pulmonare acute sau sindrom de detresă respiratorie acută şi care necesită ventilaţie mecanică.

Eozinofilia sanguină mai mare de 1 X 109 eozinofile/L (şi de preferinţă >1,5 X 109/L sau 1500/pL) este de ajutor considerabil pentru a sugera diagnosticul. Cu toate acestea, eozinofilia sanguină poate fi absentă (ca în faza incipientă a pneumoniei eozinofile acute idiopatice sau când pacienţii iau deja corticosteroizi).

La lavajul bronhoalveolar, eozinofilia ridicată (>25%, şi preferabil >40%) poate fi considerată diagnostic de pneumonie eozinofilă într-un cadru compatibil.

Ancheta cu privire la consumul de medicamente trebuie să fie meticuloasă (www.pneumotox.com) şi orice medicament suspectat trebuie retras.

Luarea în considerare a cauzelor parazitare trebuie să ţină cont de istoricul călătoriei sau de reşedinţă şi de epidemiologia paraziţilor.

Atunci când sunt prezente, manifestările extratoracice ridică suspiciunea unei boli eozinofile sistemice, cum ar fi granulomatoza eozinofilă cu poliangeită (sindromul Chug-Strauss) (EGPA) sau sindromul hipereozinofil (HES), în timp ce obstrucţia fluxului aerian poate fi întâlnită în astmul hipereozinofil, astmul hipereozinofil, alergic ebrongiculo-pullosofilic, alergic asperzinofilo-imonopatologic pneumonie, EGPA sau în sindromul recent identificat de bronşiolită obliterativă hipereozinofilă.

Corticosteroizii rămân piatra de temelie a tratamentului simptomatic pentru tulburările eozinofile, cu un răspuns în general dramatic, dar recăderile sunt frecvente la reducerea dozelor sau după întreruperea tratamentului. Ciclofosfamida este necesară la pacienţii cu EGPA şi factori de prognostic slab.

Imatinib s-a dovedit eficient în tratamentul variantei mieloproliferative a HES.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, et al: Aspergiloza bronhopulmonară alergică: revizuirea literaturii şi propunerea de noi criterii de diagnostic şi clasificare. Clin Exp Allergy 43:850-873, 2013.

Allen JN, Pacht ER, Gadek JE, Davis WB: Pneumonia acută eozinofilă ca cauză reversibilă a insuficienţei respiratorii neinfecţioase. N Engl J Med 321:569-574, 1989.

Carrington CB, Addington WW, Goff AM şi colab: Chronic eozinophilic pneumonia. N Engl J Med 280:787-798, 1969.

Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, et al: Granulomatoza eozinofilă cu poliangeită (Churg-Strauss): caracteristici clinice şi urmărire pe termen lung a celor 383 de pacienţi înscrişi în cohorta Grupului de studiu francez asupra vasculitei. Artrita Rheum 65:270-281, 2013.

Cordier JF, Cottin V Khouatra C, et al: Hypereozinophilic obliterative bronchiolitis: a distinct, unrecognized syndrome. Eur Respir J 41:11261134, 2013.

Dennert RM, van Paassen P, Schalla S şi colab.: Implicarea cardiacă în sindromul Churg-Strauss. Artrita Rheum 62:627-634, 2010.

Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR: Vasculita sistemică cu astm şi eozinofilie: o abordare clinică a sindromului Churg-Strauss. Medicine (Baltimore) 63:65-81, 1984.

Legrand F, Renneville A, Macintyre E şi colab: Spectrul de leucemie eozinofilă cronică asociată cu FIP1L1-PDGFRA: noi perspective bazate pe un sondaj de 44 de cazuri. Medicină (Baltimore) Epub 2013; 26 august (înainte de tipărire).

Marchand E, Reynaud-Gaubert M, Lauque D, et al: Idiopathic chronic eozinophilic pneumonia. Un studiu clinic şi de urmărire a 62 de cazuri. Grupul de studii şi cercetări asupra bolilor „Orphelines" Pulmonaires (GERM „O"P). Medicine (Baltimore) 77:299-312, 1998.

Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, et al: Sindromul hipereozinofil: o analiză multicentrică, retrospectivă a caracteristicilor clinice şi a răspunsului la terapie. J Allergy Clin Immunol 124:1319-1325 e3, 2009.

Philit F, Etienne-Mastroianni B, Parrot A şi colab: Idiopathic acute eozinophilic pneumonia: a study of 22 patients. Grupul de studii şi cercetări asupra bolilor „Orphelines" Pulmonaires (GERM „O"P). Am J Respir Crit Care Med 166:1235-1239, 2002.

Rhee CK, Min KH, Yim NY şi colab.: Caracteristicile clinice şi tratamentul cu corticosteroizi al pneumoniei eozinofilice acute. Eur Respir J 41:402-409, 2013.

Roufosse FE, Kahn JE, Gleich GJ şi colab.: Siguranţa pe termen lung a mepolizumab pentru tratamentul sindroamelor hipereozinofile. J Allergy Clin Immunol 131:461-467, e1-5, 2013.

Shorr AF, Scoville SL, Cersovsky SB şi colab.: Pneumonie eozinofilă acută în rândul personalului militar american desfăşurat în sau în apropierea Irakului. JAMA 292:29973005, 2004.

eFIGURE GALERIE DE IMAGINI

eFigura 68-1 Pneumonie eozinofilă cronică idiopatică: constatări radiografice toracice. Radiografia toracică frontală la un pacient cu pneumonie cronică eozinofilă arată consolidare periferică predominantă în lobul superior bilateral şi îngroşare bronhovasculară (vezi Video 68-1 pentru CT toracic pentru acest pacient). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 68-2 Pneumonie eozinofilă cronică idiopatică: înlăturare în urma terapiei cu corticosteroizi la CT toracic. A şi B, CT toracic axial la un pacient cu pneumonie eozinofilă cronică, afişat în ferestrele pulmonare, prezintă zone neregulate, bilaterale, de opacitate subpleurală din sticlă şlefuită (săgeţi) şi consolidare (vârful săgeţii). C şi D, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare după terapia cu corticosteroizi arată rezoluţia zonelor de opacitate şi consolidare a sticlei şlefuite. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 68-3 Pneumonie eozinofilă cronică idiopatică: eliminarea în urma terapiei cu corticosteroizi la radiografia toracică. A, Radiografia toracică frontală la un pacient cu pneumonie eozinofilă cronică arată aspectul tipic de consolidare a lobului superior, bilateral, subpleural (săgeţi). B, Radiografia frontală a toracelui în urma terapiei cu corticosteroizi arată eliminarea consolidării. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 68-4 Pneumonie acută eozinofilă idiopatică: radiografie toracică şi CT toracic cu evoluţie. A, Radiografie frontală a toracelui la o femeie de 31 de ani anterior sănătoasă, imunocompetentă, nefumătoare, efectuată în prima zi de spitalizare, evidenţiază opacităţi bilaterale, simetrice, predominante pulmonare medii şi inferioare, cu volume pulmonar păstrat, lăţime mediastinală normală şi lipsă de efuziuni pleurale clare. Pacientul s-a plâns iniţial de tuse şi a fost tratat cu antibiotice cu spectru larg, dar s-a agravat, dezvoltând dificultăţi de respiraţie şi febră. B, Radiografia toracică frontală efectuată în a doua zi de spitalizare evidenţiază progresia opacităţilor pulmonare bilaterale. CF, CT toracic axial, afişat în ferestrele pulmonare în a treia zi de spital, arată consolidarea simetrică, bilaterală, difuză a spaţiului aerian şi opacitatea sticlei şlefuite, cu un fundal de îngroşare netedă a septului interlobular (vârfuri de săgeată). Se văd mici revărsări pleurale bilaterale simetrice (*). G, Radiografia toracică frontală din a treia zi de spital arată progresia continuă în consolidarea bilaterală şi acum extinsă a spaţiului aerian. HK, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare după ce pacientul a suferit o desaturare profundă a oxigenului, necesitând transfer în secţia de terapie intensivă şi intubaţie, arată progresia în opacitatea bilaterală din sticlă şlefuită şi consolidarea cu uşoară mărire a revărsaturilor pleurale. L, Radiografia toracică frontală efectuată la 6 zile de la spitalizare, în urma administrării de corticosteroizi iniţiate după bronhoscopie cu BAL a evidenţiat o eozinofilie abundentă, arată clarificarea marcată a opacităţilor bilaterale ale spaţiului aerian. Pacienta rămâne intubată, dar starea ei respiratorie a continuat să se îmbunătăţească rapid şi a fost ulterior extubată şi apoi externată la domiciliu 5 zile mai târziu. (Imagini prin amabilitatea Paul Conomos, MD, Arizona Pulmonary Specialists, Phoenix. Din Gotway MB, Conomos PJ: Rapidly progressive pulmonary opacities on thoracic imaging studies. Clin Pulmon Med 15:300-303, 2008, Fig. 5).

eFigura 68-5 Implicarea cardiacă în sindromul hipereozinofil: constatări IRM cardiace care arată aspectul caracteristic „în trei straturi” al fibrozei endomiocardice. A, Imaginea de perfuzie pe axa scurtă, de primă trecere, prezintă un tromb extins cu semnal scăzut, fără intensificare (puncte de săgeţi) în ventriculul stâng, adiacent cavităţii ventriculare stângi intensificate, intern la muşchiul ventricular stâng (*). B, Imaginea de recuperare cu triplă inversiune pe ax scurt (o secvenţă fluidă şi sensibilă la inflamaţie) arată un semnal difuz difuz care implică endomiocardul sever îngroşat (vârfuri de săgeţi duble), intern la musculatura ventriculară stângă cu semnal intermediar, cu aspect normal (*). C şi D, Imagini de intensificare cu gadoliniu tardiv cu ecou cu gradient rapid, pe axa scurtă, pregătite pentru inversare-recuperare (obţinute la 10 minute după administrarea intravenoasă de gadoliniu), la baza inimii, arată trombul hipointens (single vârfuri de săgeată) asociat cu intensificarea extinsă a amplificarii fibroase inflamate (şi eventual marcate fibroentice)

(săgeți duble), interpus între trombul cu semnal scăzut (săgeți simple) și mușchiul ventricular stâng cu aspect normal (*). RA, atriul drept; RV, ventriculul drept. (Imagini prin amabilitatea lui Philip A. Araoz, MD, Departamentul de Radiologie, Clinica Mayo, Rochester MN.)

eFigura 68-6 Paraziți în plămân. A, Larva filariformă a Strongyloides stercoralis (săgeată) care pătrunde în spațiul alveolar cu inflamație asociată. B, Ouă de schistozom în parenchim pulmonar (săgeți). C, Nodul dirofilar, cu resturi de viermi (săgeți) în vas trombozat organizator. D, Paragonimus westermani cu ouă refractile gălbui (săgeți) în exsudatele bogate în eozinofile. (Modificat din Leslie KO, Wick MR: Practical pulmonary pathology: a diagnostic approach: a volume in the pattern recognition series, ed. 2. Philadelphia, 2011, Elsevier, Figurile 6-115, 116, 118A și 119.)

eFigura 68-7 Granulomatoza bronhocentrică: radiografie toracică și CT toracic. A, Radiografia toracică frontală efectuată la o femeie nefumătoare de 20 de ani, cu durere pleuritică toracică, evidențiază noduli și mase pulmonare bilaterale, din lobul superior (săgeți). B, CT toracic axial afișat în ferestrele pulmonare arată leziunile la radiografia toracică oarecum prost definite, cu halouri slabe de opacitate din sticlă șlefuită (săgeți). Biopsia percutanată a leziunii dominante a lobului superior stâng a evidențiat doar inflamație granulomatoasă necrozantă, fără dovezi de malignitate. Ulterior, a fost efectuată biopsie pulmonară chirurgicală și a evidențiat granulomatoză bronhocentrică. Simptomele și leziunile pacientului s-au rezolvat în urma terapiei cu corticosteroizi și nu a suferit recidive pe parcursul a 5 ani de urmărire. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

Referințe

Marone G, editor: Eozinofile umane. Aspecte biologice și clinice, vol. 76, Basel, Elveția, 2000, S. Karger, p 250.

Rothenberg ME: Eozinofilie. N Engl J Med 338:1592-1600, 1998.

Hogan SP, Rosenberg HF, Moqbel R și colab.: Eozinofile: Proprietăți biologice și rol în sănătate și boală. În Kay AB, Kaplan A, Bousquet J, Holt P, editori: Alergie și boli alergice, ed 2, Oxford, 2008, Blackwell Publishing, pp 258-294.

Jacobsen EA, Taranova AG, Lee NA, Lee JJ: Eozinofile: celule efectoare singular distructive sau furnizori de imunoreglare? J Allergy Clin Immunol 119:1313-1320, 2007.

Blanchard C, Rothenberg ME: Biologia eozinofilelor. Adv Immunol 101:81-121, 2009.

Walsh ER, August A: Eozinofilele şi boala alergică a căilor respiratorii: există mai mult la poveste. Trends Immunol 31:39-44, 2010.

Helbig G, Wieczorkiewicz A, Dziaczkowska-Suszek J, et al: anomaliile celulelor T sunt prezente la frecvenţe înalte la pacienţii cu sindrom hipereozinofil. Haematologica 94:1236-1241, 2009.

Freymond N, Kahn JE, Legrand F şi colab: Expansiunea clonală a celulelor T la pacienţii cu boală pulmonară eozinofilă. Alergie 66:1506-1508,

2011.

Horai Y, Miyamura T, Takahama S şi colab.: Sindromul Churg-Strauss asociat cu niveluri crescute de interleukin-5 seric şi rearanjarea genei receptorului celulelor T-Cbeta. Mod Rheumatol 21:76-78,

2011.

Renninger ML, Seymour RE, Whiteley LO şi colab: Anti-IL5 scade numărul de eozinofile, dar nu şi severitatea dermatitei la şoarecii cu deficit de Sharpin. Exp Dermatol 19(3):252-258, 2010.

Wechsler ME, Fulkerson PC, Bochner BS şi colab.: Terapii noi orientate pentru tulburările eozinofile. J Allergy Clin Immunol 130:563-571,

2012.

Reeder WH, Goodrich BE: Infiltraţie pulmonară cu eozinofilie (sindromul PIE). Ann Intern Med 36:1217-1240, 1952.

Crofton JW, Livingstone JL, Oswald NC, Roberts AT: Eozinofilie pulmonară. Thorax 7:1-35, 1952.

Churg J, Strauss L: Granulomatoză alergică, angiită alergică şi periarterita nodoasă. Am J Pathol 2 7:277-301, 1951.

Carrington C, Addington W, Goff A şi colab: Chronic eozinophilic pneumonia. N Engl J Med 280:787-798, 1969.

McCarthy DS, Pepys J: Eozinofilii pulmonare criptogenice. Clin Allergy 3:339-351, 1973.

Liebow AA, Carrington CB: Pneumoniile eozinofile. Medicine (Baltimore) 48:251-285, 1969.

Jederlinic PJ, Sicilian L, Gaensler EA: Pneumonie eozinofilică cronică. Un raport de 19 cazuri şi o trecere în revistă a literaturii de specialitate. Medicine (Baltimore) 67:154-162, 1988.

Olopade CO, Crotty TB, Douglas WW şi colab.: Pneumonie eozinofilă cronică şi bronşiolită obliterantă idiopatică care organizează pneumonia: compararea numărului de eozinofile şi

degranularea prin colorare prin imunofluorescenţă pentru proteina de bază majoră derivată din eozinofile. Mayo Clin Proc 70:137-142, 1995.

Tazelaar HD, Linz LJ, Colby TV şi colab: Pneumonie eozinofilică acută: constatări histopatologice la nouă pacienţi. Am J Respir Crit Care Med 155:296-302, 1997.

Valent P, Klion AD, Horny HP şi colab: Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eozinophilic disorders and related syndromes. J Allergy Clin Immunol 2012.

Comitetul de conducere al grupului de cooperare BAL: constituenţi de lavaj bronhoalveolar la indivizi sănătoşi, fibroză pulmonară idiopatică şi grupuri de comparaţie selectate. Am Rev Respir Dis 141: S169-S202, 1990.

Velay B, Pagini J, Cordier JF, Brune J: Hypereosinophilie du lavage broncho-alveolaire. Valeur diagnostic şi corelaţii cu eozinofilie sanguină. Rev Mal Respir 4:257-260, 1987.

Marchand E, Etienne-Mastroianni B, Chanez P, et al: Pneumonie eozinofilă cronică idiopatică şi astm: cum se influenţează reciproc? Eur Respir J 22:8-13, 2003.

Marchand E, Reynaud-Gaubert M, Lauque D, et al: Idiopathic chronic eozinophilic pneumonia. Un studiu clinic şi de urmărire a 62 de cazuri. Medicine (Baltimore) 77:299-312, 1998.

Pope-Harman AL, Davis WB, Allen ED şi colab.: Pneumonie acută eozinofilică. Un rezumat a 15 cazuri şi o trecere în revistă a literaturii. Medicine (Baltimore) 75:334-342, 1996.

Pearson DJ, Rosenow EC: Pneumonie cronică eozinofilă (boala Carrington). Un studiu de urmărire. Mayo Clin Proc 53:73-78, 1978.

Naughton M, Fahy J, FitzGerald MX: Pneumonie eozinofilică cronică. O urmărire pe termen lung a 12 pacienţi. Cufăr 103:162-165, 1993.

Hayakawa H, Sato A, Toyoshima M şi colab.: Un studiu clinic al pneumoniei eozinofilice idiopatice. Chest 105:1462-1466, 1994.

Wubbel C, Fulmer D, Sherman J: Pneumonie eozinofilă cronică: raport de caz şi anchetă naţională. Cufăr 123:1763-1766, 2003.

Nathan N, Guillemot N, Aubertin G şi colab: Pneumonie eozinofilă cronică la un copil de 13 ani. Eur J Pediatr 167:1203-1207, 2008.

31a. Giovannini-Chami L, Hadchouel A, Nathan N şi colab.: Pneumonia eozinofilă idiopatică la copii: experienţa franceză. Orphanet J Rare Dis 9:28, 2014.

Libby DM, Murphy TF, Edwards A şi colab.: Pneumonie eozinofilă cronică: o cauză neobişnuită a insuficienţei respiratorii acute. Am Rev Respir Dis 122:497-500, 1980.

Mayo J, Muller N, Road J, et al: Chronic eozinophilic pneumonia. Constatări CT în şase cazuri. AJR Am J Roentgenol 153:727-730, 1989.

Ebara H, Ikezoe J, Johkoh T şi colab.: Pneumonie eozinofilă cronică: evoluţia radiogramelor toracice şi a caracteristicilor CT. J Comput Assist Tomogr 18:737-744, 1994.

Gaensler EA, Carrington CB: Opacităţi periferice în pneumonia eozinofilă cronică: negativul fotografic al edemului pulmonar. AJR Am J Roentgenol 128:1-13, 1977.

Johkoh T, Muller NL, Akira M şi colab.: Boli pulmonare eozinofile: acurateţea diagnosticului CT cu secţiune subţire la 111 pacienţi. Radiologie 216:773-780, 2000.

Arakawa H, Kurihara Y, Niimi H şi colab: Bronşiolită obliterantă cu pneumonie organizatoare versus pneumonie eozinofilă cronică: constatări CT de înaltă rezoluţie la 81 de pacienţi. AJR Am J Roentgenol 176:1053-1058, 2001.

Furuiye M, Yoshimura N, Kobayashi A şi colab.: Sindromul Churg-Strauss versus pneumonia cronică eozinofilă pe descoperiri tomografice computerizate de înaltă rezoluţie. J Comput Assist Tomogr 34:19-22, 2010.

Cottin V Deviller P, Tardy F, Cordier JF: Neurotoxină/proteina X derivată din eozinofile urinare: o metodă simplă pentru evaluarea degranulării eozinofilelor in vivo. J Allergy Clin Immunol 101:116-123,

1998.

Pesci A, Bertorelli G, Manganelli P, et al: Bronchoalveolar lavage in chronic eozinophilic pneumonia. Analiza a şase cazuri în comparaţie cu alte boli pulmonare interstiţiale. Respiration 54 (Suppl 1):16-22, 1988.

Takahashi H, Arakawa Y, Oki K şi colab.: Analiza celulelor de lavaj bronhoalveolare în pneumonia eozinofilă cronică înainte şi în timpul terapiei cu corticosteroizi. Int Arch Allergy Immunol 108(Suppl 1):2-5,

1995.

Janin A, Torpier G, Courtin P şi colab: Segregarea proteinelor eozinofile în compartimentele macrofagelor alveolare în pneumonia eozinofilică cronică. Thorax 48:57-62, 1993.

Jorens PG, Van Overveld FJ, Van Meerbeeck JP şi colab: Dovezi pentru o degranulare marcată a eozinofilelor într-un caz de pneumonie eozinofilă. Respir Med 90:505-509, 1996.

Beninati W, Derdak S, Dixon PF, et al: Pulmonary eozinophils express HLA-DR in chronic eozinophilic pneumonia. J Allergy Clin Immunol 92:442-449, 1993.

Mukae H, Kadota JI, Kohno S, et al: Creşterea celulelor T activate în lichidul BAL la pacienţii japonezi cu bronşiolită obliterantă care organizează pneumonie şi pneumonie eozinofilă cronică. Chest 108:123-128, 1995.

Shimizudani N, Murata H, Kojo S şi colab.: Analiza expresiei genei receptorului de celule T V (beta) şi clonalitate în limfocitele lichidului bronhoalveolar de la un pacient cu pneumonită eozinofilă cronică. Lung 179:31-41, 2001.

Saita N, Yamanaka T, Kohrogi H şi colab: Răspunsul apoptotic al eozinofilelor în pneumonia eozinofilică cronică. Eur Respir J 17:190-194, 2001.

Weynants P Riou R, Vergnon JM, et al: Pneumopathies chroniques idiopathiques ă eosinophiles. Etude de 16 cas. Rev Mal Respir 2:6368, 1985.

Steinfeld S, Golstein M, De Vuyst P: Pneumonia cronică eozinofilă (CEP) ca o caracteristică de prezentare a sindromului Churg-Strauss (CSS). Eur Respir J 7:2098, 1994.

Hueto-Perez-de-Heredia JJ, Dominguez-del-Valle FJ, Garcia E şi colab: Chronic eozinophilic pneumonia as a presenting feature of Churg-Strauss syndrome. Eur Respir J 7:1006-1008, 1994.

Durieu J, Wallaert B, Tonnel AB: Urmărirea pe termen lung a funcţiei pulmonare în pneumonia eozinofilică cronică. Eur Respir J 10:286291, 1997.

Minakuchi M, Niimi A, Matsumoto H, et al: Chronic eozinophilic pneumonia: treatment with inhaled corticosteroizi. Respiration 70:362-366, 2003.

Kaya H, Gumuş S, Ugar E, et al: Omalizumab as a steroid-sparing agent in chronic eozinophilic pneumonia. Cufăr 142:513-516,

2012.

Domingo C, Pomares X: Poate omalizumab să fie eficient în pneumonia eozinofilă cronică? Cufă 143:274, 2013.

Cazzola M, Mura M, et al: Pneumonie eozinofilă la un pacient astmatic tratat cu terapie cu omalizumab: forme-fruste ale sindromului Churg-Strauss? Alergie 64:1389-1390, 2009.

Wechsler ME, Wong DA, Miller MK, Lawrence-Miyasaki L: Sindromul Churg-Strauss la pacienţii trataţi cu omalizumab. Cufă 136:507-518, 2009.

Allen JN, Pacht ER, Gadek JE, Davis WB: Pneumonia acută eozinofilă ca cauză reversibilă a insuficienţei respiratorii neinfecţioase. N Engl J Med 321:569-574, 1989.

Cheon JE, Lee KS, Jung GS şi colab.: Pneumonie eozinofilă acută: constatări radiografice şi CT la şase pacienţi. AJR Am J Roentgenol 167:1195-1199, 1996.

King MA, Pope-Harman AL, Allen JN şi colab.: Pneumonie eozinofilică acută: caracteristici radiologice şi clinice. Radiologie 203:715-719,

1997.

Philit F, Etienne-Mastroianni B, Parrot A şi colab: Idiopathic acute eozinophilic pneumonia: a study of 22 patients. Am J Respir Crit Care Med 166:1235-1239, 2002.

Cottin V, Cordier JF: Pneumonii eozinofile. Alergie 60:841-857, 2005.

Rhee CK, Min KH, Yim NY şi colab.: Caracteristicile clinice şi tratamentul cu corticosteroizi al pneumoniei eozinofilice acute. Eur Respir J 41:402-409, 2013.

Rom WN, Weiden M, Garcia R şi colab: Pneumonie eozinofilă acută la un pompier din New York expus la praful World Trade Center. Am J Respir Crit Care Med 166:797-800, 2002.

Nakajima M, Manabe T, Niki Y, Matsushima T: Pneumonie eozinofilică acută indusă de fum de ţigară. Radiologie 207:829-831,

1998.

Shintani H, Fujimura M, Yasui M şi colab: Pneumonie acută eozinofilică cauzată de fumatul de ţigară. Intern Med 39:66-68, 2000.

Shintani H, Fujimura M, Ishiura Y, Noto M: Un caz de pneumonie eozinofilă acută indusă de fumatul de ţigară, care arată toleranţă. Cufăr 117:2 77-2 79, 2000.

Nakajima M, Manabe T, Niki Y şi colab.: Un caz de pneumonie eozinofilă acută indusă de fumatul de ţigară, care arată toleranţă. Cufăr 118:1517-1518, 2000.

Kawayama T, Fujiki R, Honda J şi colab: Concentraţie mare de (1->3)-beta-D-glucan în lichidul BAL la pacienţii cu pneumonie eozinofilă acută. Cufăr 123:1302-1307, 2003.

Uchiyama H, Suda T, Nakamura Y, et al: Modificările în obiceiurile de fumat sunt asociate cu pneumonia eozinofilă acută. Cufăr 133:1174-1180, 2008.

Al-Saieg N, Moammar O, Kartan R: Fumatul de trabucuri aromate induce pneumonie acută eozinofilă. Cufăr 131:1234-1237, 2007.

Komiya K, Teramoto S, Kawashima M, et al: Un caz de pneumonie eozinofilă acută în urma fumatului pasiv pe termen scurt: o dovadă a nivelului foarte ridicat de cotinină urinară. AllergolInt 59:421-423, 2010.

Daimon T, Johkoh T, Sumikawa H, et al: Pneumonie eozinofilică acută: constatări CT în secţiune subţire la 29 de pacienţi. Eur J Radiol 65:462467, 2008.

Ogawa H, Fujimura M, Matsuda T şi colab: Transient wheeze. Bronhobronşiolita eozinofilă în pneumonia acută eozinofilă. Cufăr 104:493-496, 1993.

Matsuno O, Takenaka R, Hiroshige S, şi colab: Niveluri reduse de IgG găsite în timpul pneumoniei eozinofile acute, care se normalizează în timpul recuperării de la boală. Respir Med 102:899-903, 2008.

Miyazaki E, Nureki S, Ono E şi colab.: Chemokine/CCL17 regulate de timus şi activare circulantă este un biomarker util pentru discriminarea pneumoniei eozinofile acute de alte cauze de leziune pulmonară acută. Cufăr 131:1726-1734, 2007.

Lee JE, Rhee CK, Lim JH, et al: Fracţia de oxid nitric expirat la pacienţii cu pneumonie eozinofilă acută. Piept 141:12671272, 2012.

Taniguchi H, Kadota J, Fujii T şi colab: Activarea limfocitelor şi nivelurile crescute de interleukin-5 în lichidul de lavaj bronhoalveolar în pneumonia acută eozinofilă. Eur Respir J 13:217-220, 1999.

Thompson BT, Moss M: O nouă definiţie pentru sindromul de detresă respiratorie acută. Semin Respir Crit Care Med 34:441-447, 2013.

Kawayama T, Fujiki R, Morimitsu Y şi colab.: Pneumonie eozinofilă acută idiopatică fatală cu leziune pulmonară acută. Respirology 7:373375, 2002.

Buddharaju VL, Saraceno JL, Rosen JM şi colab.: Pneumonie acută eozinofilică asociată cu şoc. Crit Care Med 2 7:2014-2016,

1999.

Buchheit J, Eid N, Rodgers G şi colab.: Pneumonie eozinofilă acută cu insuficienţă respiratorie: un nou sindrom? Am Rev Respir Dis 145:716-718, 1992.

Chiappini J, Arbib F, Heyraud JD, et al: Pneumopathie eosinophilique subaigue idiopathique devolution favorable sans corticotherapie. Rev Mal Respir 12:25-28, 1995.

Mochimaru H, Kawamoto M, Fukuda Y, Kudoh S: diferenţe clinicopatologice între pneumonia eozinofilă acută şi cronică. Respirology 10:76-85, 2005.

Matsuno O, Ueno T, Takenaka R şi colab.: Pneumonie eozinofilică acută cauzată de Candida albicans. Respir Med 101:1609-1612, 2007.

Swartz J, Stoller JK: Pneumonie acută eozinofilă care complică pneumonia Coccidioides immitis: raport de caz şi revizuire a literaturii. Respiraţia 77:102-106, 2009.

Jeon EJ, Kim KH, Min KH: Pneumonie eozinofilă acută asociată cu gripa A din 2009 (H1N1). Thorax 65:268-270, 2010.

Miel AR: Periarterita nodoasă. O analiză clinică şi patologică a bolii. Cu un raport de două cazuri. Arch Intern Med 14:481-516, 1914.

Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al: Nomenclatura vasculitide sistemice. Propunerea unei conferinţe internaţionale de consens. Arthritis Rheum 37:187-192, 1994.

Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al: 2012 revizuit International Chapel Hill Consensus Conference nomenclatura vasculitide. Artrita Rheum 65:1-11, 2013.

Cordier JF, Cottin V, Guillevin L, et al: L5. Granulomatoza eozinofilă cu poliangeită (Churg-Strauss). Presse Med 42:507-510,

2013.

Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, et al: Implicarea renală în sindromul Churg-Strauss. Am J Kidney Dis 47:770-779, 2006.

Katzenstein AL: Caracteristici de diagnostic şi diagnostic diferenţial al sindromului Churg-Strauss în plămân. O recenzie. Am J Clin Pathol 114:767-772, 2000.

Churg A: Progrese recente în diagnosticul sindromului Churg-Strauss. Mod Pathol 14:1284-1293, 2001.

Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, et al: sindromul Churg-Strauss. Studiu clinic şi urmărire pe termen lung pe 96 de pacienţi. Medicine (Baltimore) 78:26-3 7, 1999.

Della Rossa A, Baldini C, Tavoni A, et al: Sindromul Churg-Strauss: caracteristici clinice şi serologice ale 19 pacienţi dintr-un singur centru italian. Rheumatology (Oxford) 41:1286-1294, 2002.

Solans R, Bosch JA, Perez-Bocanegra C, et al: Sindromul Churg-Strauss: rezultat şi urmărire pe termen lung a 32 de pacienţi. Rheumatology (Oxford) 40:763-771, 2001.

Churg A, Brallas M, Cronin SR, Churg J: Formes frustes of Churg-Strauss syndrome. Chest 108:320-323, 1995.

Lanham JG, Elkon K, Pusey C, Hughes G: Vasculita sistemică cu astm şi eozinofilie: o abordare clinică a sindromului Churg-Strauss. Medicine (Baltimore) 63:65-81, 1984.

Reid AJ, Harrison BD, Watts RA şi colab: Sindromul Churg-Strauss într-un spital districtual. QJ Med 91:219-229, 1998.

Mouthon L, le Toumelin P, Andre MH, et al: Poliarterita nodosă şi angiita Churg-Strauss: caracteristici şi rezultat la 38 de pacienţi peste 65 de ani. Medicine (Baltimore) 81:2 7-40, 2002.

100a. Harmanci K, Anil H, Kocak A şi colab: Granulomatoza eozinofilă familială cu poliangiită la o mamă şi o fiică. BMJ Case Rep 2014, 2014 Nov 3. doi: 10.1136/bcr-2014-206934. pii: bcr2014206934.

Keogh KA, Specks U: Sindromul Churg-Strauss: prezentare clinică, anticorpi citoplasmatici antineutrofili şi antagonişti ai receptorilor de leucotriene. Am J Med 115:284-290, 2003.

Chumbley LC, Harrison EG, De Remee RA: Granulomatoză alergică şi angiită (sindromul Churg-Strauss). Raportarea şi analiza a 30 de cazuri. Mayo Clin Proc 52:477-484, 1977.

Olsen KD, Neel HB 3rd, De Remee RA, Weiland LH: Manifestări nazale ale granulomatozei alergice şi angiitei (sindromul Chug-Strauss). Otolaryngol Head Neck Surg 88:85-89, 1995.

Srouji I, Lund V, Andrews P, Edwards C: Simptome rinologice şi calitatea vieţii la pacienţii cu vasculită cu sindrom Churg-Strauss. Am J Rhinol 22:406-409, 2008.

Bacciu A, Buzio C, Giordano D, et al: Polipoza nazală în sindromul Churg-Strauss. Laringoscop 118:325-329, 2008.

Courand PY, Croisille P, Khouatra C, et al: sindromul Churg-Strauss care se prezintă cu miocardită acută şi şoc cardiogen. Heart Lung Circ 21:178-181, 2012.

Ginsberg F, Parrillo JE: Miocardită eozinofilă. Heart Fail Clin 1:419-429, 2005.

Kajihara H, Tachiyama Y, Hirose T, şi colab.: Periarterita coronariană eozinofilă (angină vasospastică şi moarte subită), un nou tip de arterită coronariană: raportul a şapte cazuri de autopsie şi o revizuire a literaturii. Arhiva Virchows 462:239-248, 2013.

108a. Groh M, Masciocco G, Kirchner E şi colab.: Transplantul cardiac la pacienţii cu granulomatoză eozinofilă cu poliangeită (sindromul Chug-Strauss). J Heart Lung Transplant 33(8):842-850, 2014.

Baccouche H, Yilmaz A, Alscher D şi colab.: Imagini în medicina cardiovasculară. Evaluarea rezonanţei magnetice şi monitorizarea terapiei a implicării cardiace în sindromul Churg-Strauss. Circulation 117:1745-1749, 2008.

Marmursztejn J, Vignaux O, Cohen P et al: Impactul imagistică prin rezonanţă magnetică cardiacă pentru evaluarea sindromului Churg-Strauss: un studiu transversal la 20 de pacienţi. Clin Exp Rheumatol 2 7:S70- S76, 2009.

Neumann T, Manger B, Schmid M, et al: Implicarea cardiacă în sindromul Churg-Strauss: impactul endomiocarditei. Medicine (Baltimore) 88:236-243, 2009.

Dennert RM, van Paassen P, Schalla S şi colab.: Implicarea cardiacă în sindromul Churg-Strauss. Artrita Rheum 62:627-634, 2010.

Moosig F, Richardt G, Gross WL: O atracţie fatală: eozinofilele şi inima. Reumatologie (Oxford) 52:587-589, 2013.

Allenbach Y, Seror R, Pagnoux C, et al: Frecvenţa ridicată a evenimentelor tromboembolice venoase în sindromul Churg-Strauss, granulomatoza Wegener şi poliangeita microscopică, dar nu poliarterita nodoasă: un studiu retrospectiv sistematic pe 1130 de pacienţi. Ann Rheum Dis 68:564-567, 2009. Epub 2008; 17 noiembrie.

Chung MP, Yi CA, Lee HY, et al: Imaging of pulmonary vasculitis. Radiologie 255:322-341, 2010.

Degesys GE, Mintzer RA, Vrla RF: Granulomatoza alergică: sindromul Churg-Strauss. AJR Am J Roentgenol 135:1281-1282, 1980.

Choi YH, Im JG, Han BK şi colab: Manifestarea toracică a sindromului Churg-Strauss: constatări radiologice şi clinice. Cufăr 117:117124, 2000.

Kim YK, Lee KS, Chung MP şi colab: Implicarea pulmonară în sindromul Churg-Strauss: o analiză a constatărilor CT, clinice şi patologice. Eur Radiol 17:3157-3165, 2007.

Worthy SA, Muller NL, Hansell DM, Flower CDR: Sindromul Churg-Strauss: spectrul constatărilor CT pulmonare la 17 pacienţi. AJR Am J Roentgenol 170:297-300, 1998.

Wallaert B, Gosset P, Prin L şi colab.: Lavaj bronhoalveolar în granulomatoza alergică şi angiită. Eur Respir J 6:413-417, 1993.

Erzurum SC, Underwood GA, Hamilos DL, Waldron JA: Efuziune pleurală în sindromul Churg-Strauss. Chest 95:1357-1359, 1989.

Sable-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A şi colab.: Anticorpi antineutrofili citoplasmatici şi sindromul Churg-Strauss. Ann Intern Med 143:632-638, 2005.

Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, et al: Prevalenţa şi semnificaţia clinică a anticorpilor citoplasmatici antineutrofili în sindromul Churg-Strauss. Arthritis Rheum 52:2926-2935, 2005.

Healy B, Bibby S, Steele R şi colab: Autoanticorpi citoplasmatici antineutrofili şi autoanticorpi mieloperoxidază în expresia clinică a sindromului Churg-Strauss. J Allergy Clin Immunol 131:571-576, e571-576, 2013.

Cottin V, Tardy F, Gindre D şi colab: Neurotoxină derivată din eozinofile urinare în sindromul Churg-Strauss. J Allergy Clin Immunol 96:261264, 1995.

Dallos T, Heiland GR, Strehl J, et al: CCL17/thymus şi chemokine legate de activare în sindromul Churg-Strauss. Arthritis Rheum 62:3496-3503, 2010.

Zwerina J, Bach C, Martorana D şi colab: Eotaxin-3 în sindromul Churg-Strauss: un studiu clinic şi imunogenetic. Reumatologie (Oxford) 50:1823-1827, 2011.

Khoury P, Zagallo P, Talar-Williams C şi colab: Biomarkerii serici sunt similari în sindromul Churg-Strauss şi sindromul hipereozinofil. Alergie 67:1149-1156, 2012.

Vaglio A, Strehl JD, Manger B şi colab: răspunsul imun IgG4 în sindromul Churg-Strauss. Ann Rheum Dis 71:390-393, 2012.

Tsurikisawa N, Saito H, Tsuburai T şi colab: Diferenţele în celulele T de reglementare între sindromul Churg-Strauss şi pneumonia eozinofilă cronică cu astm. J Allergy Clin Immunol 122:610-616, 2008.

Guida G, Vallario A, Stella S şi colab.: Populaţii extinse clonale CD8+ TCR-Vbeta cu fenotipul memoriei efectoare în sindromul Churg-Strauss. Clin Immunol 128:94-102, 2008.

Boita M, Rolla G, Mallone R şi colab: Exprimarea NKG2D şi CD107 în limfocitele de memorie efectoare CD8(+) în sindromul Churg-Strauss. Clin Exp Rheumatol 30:S57-S61, 2012.

132a. Boita M, Guida G, Circosta P, şi colab: Caracterizarea moleculară şi funcţională a celulelor T CD8+ TCR BV expandate clonal în granulomatoza eozinofilă cu poliangiită (EGPA). Clin Immunol 152(1-2):152-163, 2014.

Mouthon L, Khaled M, Cohen P, şi colab: Inhalarea antigenului ca factor declanşator în vasculita sistemică a vaselor mici. Patru cazuri. Ann Med Interne (Paris) 152:152-156, 2001.

Guillevin L, Guittard T, Bletry O, et al: angiita necrozantă sistemică cu astm: cauze şi factori precipitanţi în 43 de cazuri. Lung 165:165-172, 1987.

Jakiela B, Szczeklik W, Sokolowska B şi colab: calea intrinsecă a apoptozei în eozinofilele din sângele periferic ale sindromului Churg-Strauss. Reumatologie (Oxford) 48:1202-1207, 2009.

Bottero P, Bonini M, Vecchio F şi colab: The common allergens in the Churg-Strauss syndrome. Alergie 62:1288-1294, 2007.

Vaglio A, Martorana D, Maggiore U, et al: HLA-DRB4 ca factor de risc genetic pentru sindromul Churg-Strauss. Artrita Rheum 56:31593166, 2007.

Tsurikisawa N, Morita S, Tsuburai T şi colab: Familial Churg-Strauss syndrome in two sisters. Cufăr 131:592-594, 2007.

Rich MW, Thomas RA: Un caz de pneumonie eozinofilă şi vasculită induse de diflunisal. Chest 111:1767-1769, 1997.

Hubner C, Dietz A, Stremmel W şi colab.: Sindromul Churg-Strauss indus de macrolide la un pacient cu atopie. Lancet 350:563, 1997.

Yermakov VM, Hitti IF, Sutton AL: Vasculită necrozantă asociată cu difenilhidantoină: două cazuri fatale. Hum Pathol 13:182-184, 1983.

Ruppert AM, Averous G, Stanciu D şi colab.: Dezvoltarea sindromului Churg-Strauss cu astm controlat în timpul tratamentului cu omalizumab. J Allergy Clin Immunol 121:253-254, 2008.

Winchester DE, Jacob A, Murphy T: Omalizumab pentru astm. N Engl J Med 355:1281-1282, 2006.

Puechal X, Rivereau P, Vinchon F: Sindromul Churg-Strauss asociat cu omalizumab. Eur J Intern Med 19:364-366, 2008.

Bargagli E, Madioni C, Olivieri C şi colab.: Vasculita Churg-Strauss la un pacient tratat cu omalizumab. J Asthma 45:115-116, 2008.

Lilly CM, Churg A, Lazarovici M şi colab.: Terapii pentru astm şi sindromul Churg-Strauss. J Allergy Clin Immunol 109:S1-S19, 2002.

Nathani N, Little MA, Kunst H şi colab.: Sindromul Churg-Strauss şi utilizarea antagoniştilor de leucotriene: o perspectivă respiratorie. Thorax 63:883-888, 2008.

Hauser T, Mahr A, Metzler C şi colab.: Montelukastul antagonist al receptorilor de leucotriene şi riscul sindromului Churg-Strauss: un studiu de încrucişare a cazurilor. Thorax 63:677-682, 2008. Epub 2008; 14 februarie.

Beasley R, Bibby S, Weatherall M: Terapia cu antagonişti ai receptorilor de leucotriene şi sindromul Churg-Strauss: spectator vinovat sau nevinovat? Thorax 63:847-849, 2008.

Harrold LR, Patterson MK, Andrade SE, et al: Consumul de droguri pentru astm şi dezvoltarea sindromului Churg-Strauss (CSS). Pharmacoepidemiol Drug Saf 16:620-626, 2007.

Jiang Y, Borrelli LA, Kanaoka Y, şi colab: Receptorii CysLT2 interacţionează cu receptorii CysLT1 şi răspunsurile mitogenice dependente de cisteinil leucotriene ale mastocitelor. Blood 110:3263-3270, 2007.

Bibby S, Healy B, Steele R şi colab: Asociere între terapia cu antagonişti ai receptorilor de leucotriene şi sindromul Churg-Strauss: o analiză a bazei de date FDA AERS. Thorax 65:132-138, 2010.

Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al: The American College of Rheumatology 1990 criterii pentru clasificarea sindromului Churg-Strauss (granulomatoză alergică şi angiită). Arthritis Rheum 33:1094-1100, 1990.

Cordier JF, Cottin V, Khouatra C, şi colab: Hypereozinophilic obliterative bronchiolitis: a distinct, unrecognized syndrome. Eur Respir J 41: 1126-1134, 2013.

Yousem SA, Lombard CM: Varianta eozinofilă a granulomatozei Wegener. Hum Pathol 19:682-688, 1988.

Vidal E, Liozon F, Rogues AM şi colab: Arterita temporală concomitentă şi sindromul Churg-Strauss. J Rheumatol 19:1312-1314, 1992.

Lie JT: Forme limitate ale sindromului Churg-Strauss. Pathol Ann 28:199-220, 1993.

Comarmond C, Pagnoux C şi colab.: Granulomatoza eozinofilă cu poliangeită (Churg-Strauss): caracteristici clinice şi urmărire pe termen lung a celor 383 de pacienţi înscrişi în cohorta Grupului de studiu francez asupra vasculitei. Artrita Rheum 65:270-281, 2013.

158a. Sokolowska BM, Szczeklik WK, Wludarczyk AA şi colab.: Fenotipuri ANCA pozitive şi ANCA negative ale granulomatozei eozinofile cu poliangiită (EGPA): rezultat şi urmărire pe termen lung a 50 de pacienţi dintr-un singur centru polonez. Clin Exp Rheumatol 32(3 Suppl 82):S41-S47, 2014.

Kallenberg CGM: Sindromul Churg-Strauss: o singură entitate de boală? Arthritis Rheum 52:2589-2593, 2005.

Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, et al: Factori de prognostic în poliarterita nodosă şi sindromul Churg-Strauss. Un studiu prospectiv pe 342 de pacienţi. Medicine (Baltimore) 75:17-28, 1996.

Abu-Shakra M, Smythe H, Lewtas J, et al: Rezultatul poliarteritei nodose şi sindromul Churg-Strauss. Artrita Rheum 37:17981803, 1994.

Langford CA: Tratamentul poliarteritei nodose, poliangeitei microscopice şi sindromului Churg-Strauss: unde suntem? Arthritis Rheum 44:508-512, 2001.

Guillevin L, Pagnoux C, et al: Scorul Five-Factor revizuit: evaluarea prognosticului vasculitilor necrozante sistemice pe baza cohortei Grupului de studiu francez al vasculitei (FVSG). Medicine (Baltimore) 90:19-27, 2011.

Moosig F, Bremer JP, Hellmich B şi colab: O strategie de management bazată pe un centru de vasculită duce la un rezultat îmbunătăţit în granulomatoza eozinofilă şi poliangeita (Churg-Strauss, EGPA): experienţe monocentrice la 150 de pacienţi. Ann Rheum Dis 72:1011-1017,

2013.

Samson M, Puechal X, Devilliers H şi colab.: Rezultatele pe termen lung ale 118 pacienţi cu granulomatoză eozinofilă cu poliangeită (sindromul Chug-Strauss) înrolaţi în două studii prospective. J Autoimmun 43:60-69, 2013.

Chow CC, Mac-Moune Lai F: Granulomatoză alergică şi angiită (sindromul Chug-Strauss): răspuns la ciclofosfamidă intravenoasă „puls". Ann Rheum Dis 48:605-608, 1989.

Guillevin L, Lhote F, Jarrousse B, Fain O: Tratamentul poliarteritei nodose şi sindromul Churg-Strauss. O meta-analiză a 3 studii prospective controlate care au inclus 182 de pacienţi de peste 12 ani. Ann Med Interne (Paris) 143:405-416, 1992.

Gayraud M, Guillevin L, le Toumelin P, şi colab.: Urmărirea pe termen lung a poliarteritei nodoase, poliangeitei microscopice şi sindromului Churg-Strauss: analiza a patru studii prospective care au inclus 278 de pacienţi. Arthritis Rheum 44:666-675, 2001.

Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, et al: Sindromul Churg-Strauss cu factori de prognostic prost: un studiu prospectiv multicentric care compară glucocorticoizii şi şase sau douăsprezece pulsuri de ciclofosfamidă la patruzeci şi opt de pacienţi. Arthritis Rheum 57:686-693, 2007.

Cohen P, Pagnoux C, Mahr A şi colab: Tratamentul sindromului Churg-Strauss (CSS) fără factor de prognostic slab la momentul iniţial cu corticosteroizi (CS) în monoterapie. Rezultatele preliminare ale unui studiu prospectiv multicentric. Artrita Rheum 48:S209, 2003.

Tatsis E, Schnabel A, Gross WL: Tratamentul cu interferon-alfa a patru pacienţi cu sindrom Churg-Strauss. Ann Intern Med 129:370-374, 1998.

Roccatello D, Baldovino S, Alpa M şi colab.: Efectele anticorpului monoclonal anti-CD20 ca tratament de salvare pentru vasculita sistemică idiopatică asociată ANCA cu sau fără implicare renală evidentă. Clin Exp Rheumatol 26:S67-S71, 2008.

Pepper RJ, Fabre MA, Pavesio C şi colab.: Rituximab este eficient în tratamentul sindromului Churg-Strauss refractar şi este asociat cu producţia redusă de interleukină-5 a celulelor T. Rheumatology (Oxford) 47:1104-1105, 2008.

Kaushik VV, Reddy HV, Bucknall RC: Utilizarea cu succes a rituximab la un pacient cu sindrom Churg-Strauss recalcitrant. Ann Rheum Dis 65:116-117, 2006.

Koukoulaki M, Smith KG, Jayne DR: Rituximab în sindromul Churg-Strauss. Ann Rheum Dis 65:557-559, 2006.

Pabst S, Tiyerili V, Grohe C: Răspuns aparent la terapia anti-IgE la doi pacienţi cu „forme fruste" refractară a sindromului Churg-Strauss. Thorax 63:747-748, 2008.

Giavina-Bianchi P, Giavina-Bianchi M, Agondi R, Kalil J: Trei luni de administrare de anti-IgE la un pacient cu sindrom Churg-Strauss. J Allergy Clin Immunol 119:1279-1280, 2007.

177a. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ şi colab.: Efectul de economisire a glucocorticoizilor pe cale orală al mepolizumabului în astmul eozinofil. N Engl J Med 371(13):1189-1197, 2014.

177b. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID şi colab: Tratamentul cu Mepolizumab la pacienţii cu astm eozinofil sever. NEnglJ Med 371(13):1198- 1207, 2014.

Kim S, Marigowda G, Oren E, et al: Mepolizumab ca opţiune de tratament care economiseşte steroizi la pacienţii cu sindrom Churg-Strauss. J Allergy Clin Immunol 125:1336-1343, 2010.

Moosig F, Gross WL, Herrmann K, et al: Targeting interleukin-5 in refractory and recidiving Churg-Strauss syndrome. Ann Intern Med 155:341-343, 2011.

Ribi C, Cohen P, Pagnoux C şi colab.: Tratamentul sindromului Churg-Strauss fără factori de prognostic prost: un studiu multicentric, prospectiv, randomizat, deschis pe şaptezeci şi doi de pacienţi. Arthritis Rheum 58:586-594, 2008.

Bourgarit A, le Toumelin P Pagnoux C, et al: Decese care au avut loc în primul an după debutul tratamentului pentru poliarterita nodosă, poliangeita microscopică şi sindromul

Churg-Strauss: o analiză retrospectivă a cauzelor şi factorilor predictivi ai mortalităţii pe baza a 595 de pacienţi. Medicine (Baltimore) 84:323-330, 2005.

Cottin V, Khouatra C, Dubost R şi colab: Obstrucţie persistentă a fluxului de aer în astmul pacienţilor cu sindrom Churg-Strauss şi urmărire pe termen lung. Alergie 64:589-595, 2009.

Szczeklik W, Sokolowska BM, Zuk J şi colab.: Cursul astmului în sindromul Churg-Strauss. J Asthma 48:183-187, 2011.

Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolff SM: Sindromul hipereozinofil: analiza a paisprezece cazuri cu trecerea în revistă a literaturii. Medicine (Baltimore) 54:1-27, 1975.

Bain BJ: leucemiile eozinofile şi sindromul hipereozinofil idiopatic. Br J Haematol 95:2-9, 1996.

Brito-Babapulle F: Tulburări eozinofile clonale şi sindromul hipereozinofil. Blood Rev 11:129-145, 1997.

Oliver JW, Deol I, Morgan DL, Tonk VS: Leucemie eozinofilă cronică şi sindroame hipereozinofile. Propunere de clasificare, revizuire a literaturii şi raportare a unui caz cu o anomalie cromozomială unică. Cancer Genet Cytogenet 107:111-117, 1998.

Schoffski P, Ganser A, Pascheberg U, et al: Răspuns hematologic şi citogenetic complet la interferonul alfa-2a al unei tulburări mieloproliferative cu eozinofilie asociată cu o aberaţie unică t(4;7). Ann Hematol 79:95-98, 2000.

Chang HW, Leong KH, Koh DR, Lee SH: Clonalitatea eozinofilelor izolate în sindromul hipereozinofil. Blood 93:1651-1657, 1999.

Bigoni R, Cuneo A, Roberti MG, et al: Caracterizarea citogenetică şi moleculară citogenetică a 6 cazuri noi de sindrom hipereosinofilic idiopatic. Haematologica 85:486-491, 2000.

Roufosse F, Cogan E, Goldman M: Sindromul hipereozinofil revizuit. Annu Rev Med 54:169-184, 2003.

Cilloni D, Messa F, Martinelli G şi colab.: cantitatea de transcriere WT1 discriminează eozinofilia secundară sau reactivă de sindromul hiperreozinofil idiopatic sau leucemia eozinofilică cronică. Leucemia 21:1442-1450, 2007.

Montgomery ND, Dunphy CH, Mooberry M şi colab.: Complexităţile diagnostice ale eozinofiliei. Arhivele de patologie şi medicină de laborator 137:259-269, 2013.

Simon HU, Plotz SG, Dummer R, Blaser K: Clone anormale de celule T care produc interleukina-5 în eozinofilia idiopatică. N Engl J Med 341:1112-1120, 1999.

Roufosse F, Schandene L, Sibille C şi colab.: limfocite clonale Th2 la pacienţii cu sindromul hipereozinofil idiopatic. Br J Haematol 109:540-548, 2000.

Kakinuma T, Nakamura K, Wakugawa M şi colab.: Timus şi chemokine reglate de activare în dermatita atopică: timusul seric şi nivelul de chemokine reglat de activare este strâns legat de activitatea bolii. J Allergy Clin Immunol 107:535-541, 2001.

Cogan E, Schandene L, Crusiaux A şi colab: Proliferarea clonală a celulelor T helper de tip 2 la un om cu sindrom hipereozinofil. N Engl J Med 330:535-538, 1994.

Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J şi colab.: O tirozin kinază creată prin fuziunea genelor PDGFRA şi FIP1L1 ca ţintă terapeutică a imatinibului în sindromul hipereozinofil idiopatic. N Engl J Med 348:1201-1214, 2003.

Griffin JH, Leung J, Bruner RJ şi colab: Descoperirea unei kinaze de fuziune în celulele EOL-1 şi sindromul hipereozinofil idiopatic. Proc Natl Acad Sci USA 100:7830-7835, 2003.

Yamada Y, Rothenberg ME, Lee AW şi colab.: Gena de fuziune FIP1L1-PDGFRA cooperează cu IL-5 pentru a induce sindromul hipereozinofil murin (HES)/boală asemănătoare leucemiei eozinofilice cronice (CEL). Blood 107:4071-4079, 2006.

Hirshberg B, Kramer MR, Lotem M şi colab.: Pneumonie eozinofilă cronică asociată cu limfom cutanat cu celule T. Am J Hematol 60:143-147, 1999.

Weller PF, Bubley GJ: Sindromul hipereozinofil idiopatic. Blood 83:2759-2779, 1994.

Fauci AS, Harley JB, Roberts WC şi colab.: Sindromul hipereozinofilic idiopatic: consideraţii clinice, fiziopatologice şi terapeutice. Ann Intern Med 97:78-92, 1982.

Spry CJ, Davies J, Tai PC şi colab: Caracteristicile clinice ale cincisprezece pacienţi cu sindrom hipereozinofil. QJ Med 205:1-22, 1983.

Dulohery MM, Patel RR, et al: Implicarea plămânilor în sindroamele hipereozinofile. Respir Med 105:114-121, 2011.

Lefebvre C, Bletry O, Degoulet P, et al: Facteurs pronostiques du syndrome hypereosinophillique. Etude de 40 de observaţii. Ann Med Interne (Paris) 140:253-257, 1989.

Roberts WC, Ferrans VJ: Anatomia patologică a cardiomiopatiilor. Tipuri idiopatice dilatate şi hipertrofice, tipuri infiltrative şi boală endomiocardică cu şi fără eozinofilie. Hum Pathol 6:287-342, 1975.

Ommen SR, Seward JB, Tajik AJ: Caracteristicile clinice şi ecocardiografice ale sindroamelor hipereozinofile. Am J Cardiol 86:110-113,

2001.

Kazmierowski JA, Chusid MJ, Parrillo JE, et al: Manifestări dermatologice ale sindromului hipereozinofil. Arch Dermatol 114:531-535, 1978.

Kang EY, Shim JJ, Kim JS, Kim KI: Implicarea pulmonară a sindromului hipereozinofil idiopatic: constatări CT la cinci pacienţi. J Comput Assist Tomogr 21:612-615, 1997.

Cordier JF, Faure M, Hermier C, Brune J: Efuzii pleurale într-un sindrom de suprapunere al sindromului hipereozinofil idiopatic şi eritem elevatum diutinum. Eur Respir J 3:115-118, 1990.

Dussopt C, Schandene L, Perrin-Fayolle M, Pacheco Y: Augmentation du taux d'interleukine 5 serique au cours d'un syndrome hypereozinophilique. Presse Med 26:166, 1997.

Klion AD, Noel P, Akin C şi colab.: Nivelurile crescute ale triptazei serice identifică un subgrup de pacienţi cu o variantă mieloproliferativă a sindromului hipereozinofil idiopatic asociat cu fibroză tisulară, prognostic slab şi reacţie la imatinib. Blood 101:4660-4666,

2003.

Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, et al: Sindromul hipereozinofil: o analiză multicentrică, retrospectivă a caracteristicilor clinice şi a răspunsului la terapie. J Allergy Clin Immunol 124:1319-1325, e1313, 2009.

Legrand F, Renneville A, Macintyre E şi colab: Spectrul de leucemie eozinofilă cronică asociată cu FIP1L1-PDGFRA: noi perspective bazate pe un sondaj de 44 de cazuri. Medicine (Baltimore), 2013 (epub înainte de tipărire).

Parrillo JE, Borer JS, Henry WL şi colab.: Manifestările cardiovasculare ale sindromului hipereozinofil. Studiu prospectiv pe 26 de pacienţi, cu trecerea în revistă a literaturii de specialitate. Am J Med 67:572-582, 1979.

Rothenberg ME, Klion AD, Roufosse FE şi colab.: Tratamentul pacienţilor cu sindrom hipereozinofil cu mepolizumab. N Engl J Med 358:1215-1228, 2008.

Roufosse F, de Lavareille A, şi colab: Mepolizumab ca agent care economiseşte corticosteroizi în sindromul hipereozinofil al variantei limfocitare. J Allergy Clin Immunol 126:828-835, e823, 2010.

Roufosse FE, Kahn JE, Gleich GH şi colab.: Siguranţa pe termen lung a mepolizumabului pentru tratamentul sindroamelor hipereozinofile. J Allergy Clin Immunol 131:461-467, e461-465, 2013.

Butterfield JH, Gleich GJ: Interferon-un tratament pentru şase pacienţi cu sindrom hipereozinofil idiopatic. Ann Intern Med 121:648-653, 1994.

Butterfield JH, Gleich GJ: Răspunsul a şase pacienţi cu sindrom hipereozinofil idiopatic la interferon alfa. J Allergy Clin Immunol 94:1318-1326, 1994.

Ceretelli S, Capochiani E, Petrini M: Interferon-a în sindromul hipereozinofil idiopatic: consideraţie a cinci cazuri. Ann Hematol 77:161-164, 1998.

Yoon TY, Ahn GB, Chang SH: Remisiunea completă a sindromului hipereozinofil după terapia cu interferon-alfa: raportul unui caz şi revizuirea literaturii. J Dermatol 2 7:110-115, 2000.

Coutant G, Bletry O, Prin L, et al: Traitement des syndromes hyper- eozinophiliques ă expression myeloproliferative par l'association hydroxyuree-interferon alpha. O propunere de 7 observaţii. Ann Med Interne (Paris) 144:243-250, 1993.

Demiroglu H, Dundar S: Combinaţie de interferon-alfa şi hidroxiuree în tratamentul sindromului hipereozinofil idiopatic. Br J Haematol 97:928-930, 1997.

Takayanagi N, Kanazawa M, Kawabata Y, Colby TV: Bronşiolită cronică cu boală pulmonară eozinofilă asociată (bronşiolită eozinofilă). Respiraţie 68:319-322, 2001.

Fukushima Y, Kamiya K, Tatewaki M, et al: Un pacient cu astm bronşic la care bronşita eozinofilă şi bronşiolita s-au dezvoltat în timpul tratamentului. Allergol Int 59:87-91, 2010.

227a. Wang LH, Tsai YS, Yan JJ, Wang JY: inversarea funcţiei pulmonare care se deteriorează rapid în bronşiolita eozinofilă prin terapie cu steroizi puls şi anti-IgE. J Formos Med Assoc 113(5):326-332, 2014.

Weingarten RJ: Eozinofilie tropicală. Lancet 1:103-105, 1943.

Bartoloni A, Dini F, Farese A, et al: Tropical pulmonary eozinophilia. Raportarea unui caz. Ann Med Interne (Paris) 148:321-322, 1997.

Jiva TM, Israel RH, Poe RH: Eozinofilia pulmonară tropicală mascată ca astm bronşic acut. Respiraţia 63:55-58,

1996.

Malavige GN: Tuse cronică. ... şi eozinofilie pulmonară tropicală. BMJ 326:1036-1037, 2003.

Ong RK, Doyle RL: Eozinofilie pulmonară tropicală. Chest 113:1673-1679, 1998.

Rohatgi PK, Smirniotopoulos TT: Eozinofilie tropicală. Semin Respir Med 12:98-106, 1991.

Pinkston P, Vijayan VK, Nutman TB şi colab: Eozinofilie pulmonară tropicală acută. Caracterizarea inflamaţiei tractului respirator inferior şi răspunsul acesteia la terapie. J Clin Invest 80:216-225, 1987.

O'Bryan L, Pinkston P, Kumaraswami V şi colab: Degranularea eozinofilelor localizate mediază boala în eozinofilia pulmonară tropicală. Infect Immun 71:1337-1342, 2003.

Udwadia FE: Eozinofilie tropicală - o corelaţie a studiilor clinice, histopatologice şi ale funcţiei pulmonare. Dis Chest 52:531-538, 1967.

Poh SC: Cursul funcţiei pulmonare în eozinofilia pulmonară tropicală tratată. Thorax 29:710-712, 1974.

Cooray JH, Ismail MM: Reexaminarea criteriilor de diagnostic ale eozinofiliei pulmonare tropicale. Respir Med 93:655-659, 1999.

Gelpi AP Mustafa A: Pneumonie Ascaris. Am J Med 44:377-389, 1968.

Khuroo MS: Ascariasis. Gastroenterol Clin North Am 25:553-577, 1996.

Schantz PM, Glickman LT: Concepte actuale în parazitologie. Larva migrans viscerală toxocarală. N Engl J Med 298:436-439, 1978.

Beshear JR, Hendley JO: Implicarea pulmonară severă în larva migrans viscerală. Am J Dis Child 125:599-600, 1973.

Roig J, Romeu J, Riera C şi colab.: Pneumonie acută eozinofilă datorată toxocariază cu rezultate lavaj bronhoalveolar. Cufăr 102:294296, 1992.

Bartelink AK, Kortbeek LM, Huidekoper HJ şi colab.: Insuficienţă respiratorie acută datorată infecţiei cu toxocara. Lancet 342:1234, 1993.

Fillaux J, Magnaval JF: Diagnosticul de laborator al toxocariozei umane. Vet Parasitol 193:327-336, 2013.

Igra-Siegman Y, Kapila R, Sen P, et al: Sindromul de hiperinfecţie cu Strongyloides stercoralis. Rev Infect Dis 3:397-407, 1981.

Davidson RA: Infecţie datorată Strongyloides stercoralis la pacienţii cu boală pulmonară. South Med J 85:28-31, 1992.

Jamil SA, Hilton E: Sindromul de hiperinfecţie strongyloides. NY State J Med 92:67-68, 1992.

Williams J, Nunley D, Dralle W, Berk S: Diagnosticul strongilodiazei pulmonare prin lavaj bronhoalveolar. Chest 94:643-644, 1988.

Harris RA, Musher DM, Fainstein V, et al: strongiloidiaza diseminată. Diagnosticul pus prin examenul sputei. JAMA 244:65-66, 1980.

Schwartz E, Rozenman J, Perelman M: Manifestări pulmonare ale infecţiei precoce cu schistozomi în rândul călătorilor nonimuni. Am J Med 109:718-722, 2000.

de Cleva R, Herman P, Pugliese V, et al: Prevalenţa hipertensiunii pulmonare la pacienţii cu schistosomiaza mansonic hepatosplenic—studiu prospectiv. Hepatogastroenterology 50: 2028-2030, 2003.

Graham BB, Chabon J, Bandeira A şi colab.: Antigenele de ou Schistosoma intrapulmonare semnificative nu sunt prezente în hipertensiunea pulmonară asociată cu schistosomiază. Pulm Circ 1:456-461, 2011.

Davidson BL, El-Kassimi F, Uz-Zaman A, Pillai K: „Deplasarea pulmonară" în schistosomiaza tratată. Lavaj bronhoalveolar dovezi de pneumonie eozinofilă. Chest 89:455-457, 1986.

254a. Shah A, Panjabi C: Aspergiloza alergică a tractului respirator. Eur Respir Rev 23(131):8-29, 2014.

Agarwal R, Khan A: ABPA sau AFAA: aceasta este întrebarea. Am J Respir Crit Care Med 183:1281, replica autorului 1281-1282, 2011.

Jensen SG, Nielsen TL: Aspergiloza bronhopulmonară cronică necrozantă şi alergică la un pacient astmatic - o provocare terapeutică. Clin Respir J 2:245-246, 2008.

Geller DE, Kaplowitz H, Light MJ, Colin AA: Aspergiloza bronhopulmonară alergică în fibroza chistică: prevalenţa raportată, distribuţia regională şi caracteristicile pacientului. Chest 116:639-646, 1999.

Mastella G, Rainisio M, Harms HK şi colab.: Aspergiloza bronhopulmonară alergică în fibroza chistică. Un studiu epidemiologic european. Eur Respir J 16:464-471, 2000.

Shah A, Khan ZU, Chaturvedi S, et al: Sinuzita alergică concomitentă cu Aspergillus şi aspergiloza bronhopulmonară alergică asociată cu apariţia familială a aspergilozei bronhopulmonare alergice. Ann Allergy 64:507-512, 1990.

Shah A, Bhagat R, Panchal N, et al: Aspergiloza bronhopulmonară alergică cu sindromul lobului mijlociu şi sinuzita alergică cu Aspergillus. Eur Respir J 6:917-918, 1993.

Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, et al: Diagnosticul şi incidenţa sinuzitei fungice alergice. Mayo Clin Proc 74:877-884, 1999.

Torres C, Ro JY, el Naggar AK, et al: Sinuzita fungică alergică: un studiu clinicopatologic a 16 cazuri. Hum Pathol 27:793-799, 1996.

Schubert MS, Goetz DW: Evaluarea şi tratamentul sinuzitei fungice alergice. I. Demografie şi diagnostic. J Allergy Clin Immunol 102:387-394, 1998.

Venarske DL, deShazo RD: Micoza alergică sinobronşică: sindromul SAM. Chest 121:1670-1676, 2002.

Leonard CT, Berry GJ, Ruoss SJ: Relaţii naz-pulmonare în sinuzita fungică alergică şi aspergiloza bronhopulmonară alergică. Clin Rev Allergy Immunol 21:5-15, 2001.

Agarwal R, Srinivas R şi colab.: Aspergiloza bronhopulmonară alergică care complică boala pulmonară obstructivă cronică. Mycoses 51:83-85, 2008.

Mir E, Shah A: Aspergiloza bronhopulmonară alergică la un pacient cu boală pulmonară obstructivă cronică. Prim Care Respir J 21:111, 2012.

Murdock BJ, Falkowski NR, Schreiner AB şi colab.: Interleukin-17 determină eozinofilia pulmonară după expunerea repetată la conidii de Aspergillus fumigatus. Infect Immun 80:1424-1436, 2012.

Kauffman HF, Tomee JF, van der Werf TS, et al: Review of fungus-induced asthmatic reactions. Am J Respir Crit Care Med 151:21092116, 1995.

Patterson R, Grammer LC: Imunopatogeneza aspergilozei bronhopulmonare alergice. În Patterson R, Greenberger PA, Roberts ML, editori: Aspergiloza bronhopulmonară alergică, Providence, RI, 1995, OceanSide, pp 35-38.

2 71. Mehta SK, Sandhu RS: Semnificaţia imunologică a Aspergillus fumigatus în fabricile de trestie de zahăr. Arch Environ Health 38:41-46, 1983.

2 72. Marchand E, Verellen-Dumoulin C, Mairesse M, et al: Frequency of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations and 5T alele in patients with alergic bronhopulmonary aspergilosis. Cufăr 119:762-767, 2001.

2 73. Agarwal R, Khan A, Aggarwal AN, Gupta D: Legătura dintre mutaţiile CFTR şi ABPA: o revizuire sistematică şi meta-analiză. Mycoses 55:357-365, 2012.

274. Knutsen AP, Kariuki B, Consolino JD, Warrier MR: polimorfisme ale receptorului de lanţ alfa IL-4 (IL-4Ralpha) în aspergiloza bronhopulmonară alergică. Clin Mol Allergy 4:3, 2006.

2 75. Chauhan B, Santiago L, Kirschmann DA, et al: Asocierea alelelor HLA-DR şi activarea celulelor T cu aspergiloza bronhopulmonară alergică. J Immunol 159:4072-4076, 1997.

276. Mussaffi H, Rivlin J, Shalit I, et al: Mycobacteria nontuberculoase în fibroza chistică asociată cu aspergiloza bronhopulmonară alergică şi terapia cu steroizi. Eur Respir J 25:324-328, 2005.

2 77. Judson MA: Aspergiloza bronhopulmonară alergică după terapia cu infliximab pentru sarcoidoză: un mecanism potenţial legat de echilibrul citokinelor T-helper. Cufăr 135:1358-1359, 2009.

Rosenberg M, Patterson R, Mintzer R şi colab.: Criterii clinice şi imunologice pentru diagnosticul aspergilozei bronhopulmonare alergice. Ann Intern Med 86:405-414, 1977.

Patterson R, Greenberger PA, Roberts M: Diagnosticul aspergilozei bronhopulmonare alergice. În Patterson R, Greenberger PA, Roberts ML, editori: Aspergiloza bronhopulmonară alergică, Providence, RI, 1995, OceanSide, pp 1-3.

Greenberger PA: Aspergiloză bronhopulmonară alergică. J Allergy Clin Immunol 110:685-692, 2002.

Agarwal R, Chakrabarti A, et al: Aspergiloza bronhopulmonară alergică: revizuirea literaturii şi propunerea de noi criterii de diagnostic şi clasificare. Clin Exp Allergy 43:850-873, 2013.

Crameri R, Weichel M, Fluckiger S, et al: Alergiile fungice: o problemă încă nerezolvată. Chem Immunol Allergy 91:121-133, 2006.

Bosken C, Myers J, Greenberger P Katzenstein AL: Caracteristici patologice ale aspergilozei bronhopulmonare alergice. Am J Surg Pathol 12:216-222, 1988.

Panchal N, Bhagat R, Pant C, Shah A: Aspergiloza bronhopulmonară alergică: spectrul aparițiilor tomografiei computerizate. Respir Med 91:213-219, 1997.

Angus RM, Davies ML, Cowan MD și colab.: Scanarea tomografică computerizată a plămânului la pacienții cu aspergiloză bronhopulmonară alergică și la pacienții astmatici cu un test cutanat pozitiv la Aspergillusfumigatus. Thorax 49:586-589, 1994.

Mitchell TA, Hamilos DL, et al: Distribuţia şi severitatea bronşiectaziei în aspergiloza bronhopulmonară alergică (ABPA). J Asthma 37:65-72, 2000.

Ward S, Heyneman L, Lee MJ și colab.: Precizia CT în diagnosticul aspergilozei bronhopulmonare alergice la pacienții astmatici. AJR Am J Roentgenol 173:937-942, 1999.

Agarwal R, Garg M și colab.: Aspergiloza bronhopulmonară alergică serologică (ABPA-S): rezultate pe termen lung. Respir Med 106:942947, 2012.

McCarthy DS, Simon G, Hargreave FE: Aspectele radiologice în aspergiloza bronho-pulmonară alergică. Clin Radiol 21:366375, 1970.

Latzin P, Hartl D, Regamey N și colab.: Comparaţie a markerilor serici pentru aspergiloza bronhopulmonară alergică în fibroza chistică. Eur Respir J 31:36-42, 2008.

Hartl D, Latzin P Zissel G și colab.: Chemokinele indică aspergiloza bronhopulmonară alergică la pacienții cu fibroză chistică. Am J Respir Crit Care Med 173:1370-1376, 2006.

Mintzer RA, Rogers LF, Kruglik GD și colab.: Spectrul constatărilor radiologice în ABPA. Radiologie 127:301-307, 1978.

Patterson R, Greenberger PA, Lee TM și colab: Evaluarea prelungită a pacienților cu stadiu de astm bronşic dependent de corticosteroizi a aspergilozei bronhopulmonare alergice. J Allergy Clin Immunol 80:663668, 1987.

Salez F, Brichet A, Desurmont S și colab.: Efectele terapiei cu itraconazol în aspergiloza bronhopulmonară alergică. Cufăr 116:1665-1668,

1999.

Wark P: Patogenia aspergilozei bronhopulmonare alergice şi o revizuire bazată pe dovezi a azolilor în tratament. Respir Med 98:915-923, 2004.

Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY și colab.: Un studiu randomizat al itraconazolului în aspergiloza bronhopulmonară alergică. N Engl J Med 342:756-762, 2000.

Wark PA, Hensley MJ, Saltos N şi colab.: Efectul antiinflamator al itraconazolului în aspergiloza bronhopulmonară alergică stabilă: un studiu controlat randomizat. J Allergy Clin Immunol 111:952-957, 2003.

Elphick HE, Southern KW: Terapii antifungice pentru aspergiloza bronhopulmonară alergică la persoanele cu fibroză chistică. Cochrane Database Syst Rev (6):CD002204, 2012.

Moss RB: Opţiuni de tratament în astmul fungic sever şi aspergiloza bronhopulmonară alergică. Eur Respir J 43(5):1487, 1500.

Wark PA, Gibson PG, Wilson AJ: Azoli pentru aspergiloza bronhopulmonară alergică asociată cu astm. Cochrane Database Syst Rev CD001108, 2004.

Parmar JS, Howell T, Kelly J, Bilton D: Suprimarea suprarenală profundă secundară tratamentului cu steroizi inhalatori în doze mici şi itraconazol în aspergiloza bronhopulmonară alergică în fibroza chistică. Thorax 57:749-750, 2002.

Skov M, Main KM, Sillesen IB şi colab: Insuficienţa suprarenală iatrogenă ca efect secundar al tratamentului combinat cu itraconazol şi budesonid. Eur Respir J 20:127-133, 2002.

van der Ent CK, Hoekstra H, Rijkers GT: Tratamentul cu succes al aspergilozei bronhopulmonare alergice cu anticorp anti-IgE recombinant. Thorax 62:2 76-2 77, 2007.

Zirbes JM, Milla CE: Efectul de economisire a steroizilor al omalizumab pentru aspergiloza bronhopulmonară alergică şi fibroza chistică. Pediatr Pulmonol 43:607-610, 2008.

Kanu A, Patel K: Tratamentul aspergilozei bronhopulmonare alergice (ABPA) în FC cu anticorpi anti-IgE (omalizumab). Pediatr Pulmonol 43:1249-1251, 2008.

Perez-de-Llano LA, Vennera MC, Parra A şi colab.: Efectele omalizumab în boala căilor respiratorii asociată cu Aspergillus. Thorax 66:539540, 2011.

Tillie-Leblond I, Germaud P, Leroyer C şi colab.: Aspergiloza bronhopulmonară alergică şi omalizumab. Alergie 66:1254-1256, 2011.

Mulliez P, Croxo C, Roy-Saint GF, Darras A: Aspergillose bronchopulmonaire allergique traitee par voriconazole. Rev Mal Respir 23:9394, 2006.

Erwin GE, Fitzgerald JE: Raport de caz: aspergiloză bronhopulmonară alergică şi sinuzită fungică alergică tratate cu succes cu voriconazol. J Asthma 44:891-895, 2007.

Chishimba L, Niven RM, Cooley J, Denning DW: Voriconazolul şi posaconazolul îmbunătăţesc severitatea astmului în aspergiloza bronhopulmonară alergică şi astmul sever cu sensibilizare fungică. J Asthma 49:423-433, 2012.

Hayes D Jr, Murphy BS, Lynch JE, Feola DJ: Amfotericina aerosolizată pentru tratamentul aspergilozei bronhopulmonare alergice. Pediatr Pulmonol 45:1145-1148, 2010.

Godet C, Meurice JC, Roblot F şi colab.: Eficacitatea amfotericinei B lipozomale nebulizate în tratamentul de atac şi de întreţinere al ABPA. Eur Respir J 39:1261-1263, 2012.

Chowdhary A, Agarwal K, Kathuria S şi colab.: Micoza bronhopulmonară alergică datorată altor ciuperci decât Aspergillus: o privire de ansamblu globală. Crit Rev Microbiol 40:30-48, 2014.

313a. Chowdhary A, Agarwal K, Kathuria S şi colab.: Micoza bronhopulmonară alergică datorată altor ciuperci decât Aspergillus: o privire de ansamblu globală. Crit Rev Microbiol 40(1):30-48, 2014.

Liebow AA: Angiită pulmonară şi granulomatoză. Am Rev Respir Dis 108:1-18, 1973.

Katzenstein AL, Askin FB, editori: Patologia chirurgicală Katzenstein şi Askin a bolii pulmonare non-neoplazice, ed 3, Philadelphia, 1997, WB Saunders.

Katzenstein AL, Liebow AA, Friedmann PJ: Granulomatoza bronhocentrică, impactarea mucoidă şi reacţia de hipersensibilitate la ciuperci. Am Rev Respir Dis 111:497-537, 1975.

Robinson RG, Wehnut WD, Tsou E şi colab.: Granulomatoza bronhocentric. Manifestări radigenografice. Am Rev Respir Dis 125:751-756, 1982.

Ward S, Heyneman LE, Flint JD şi colab.: Granulomatoza bronhocentrică: constatări tomografice computerizate la cinci pacienţi. Clin Radiol 55:296-300, 2000.

Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA: Sindromul DRESS: Partea I. Perspective clinice. J Am Acad Dermatol 68(5):693.e1-e14; test 706-708, 2013.

Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA: Sindromul DRESS: Partea II. Management şi terapie. J Am Acad Dermatol 68(709):e701-e709; test 718-720, 2013.

AR bogat: Rolul hipersensibilităţii în periarterita nodoasă, aşa cum este indicat de şapte cazuri care se dezvoltă în timpul bolii serului şi a terapiei cu sulfonamide. Bull Johns Hopkins Hosp 71:123-141, 1942.

Hertzman PA, Clauw DJ, Kaufman LD, et al: Sindromul eozinofiliamyalgiei: starea a 205 de pacienţi şi rezultatele tratamentului la 2 ani de la debut. Ann Intern Med 122:851-855, 1995.

Strumpf IJ, Drucker RD, Anders KH, et al: Boală pulmonară eozinofilă acută asociată cu ingestia de produse care conţin L-triptofan. Cufăr 99:8-13, 1991.

Tazelaar HD, Myers JL, Drage CW şi colab.: Boală pulmonară asociată cu sindromul de mialgie eozinofilă indus de L-triptofan. Caracteristici clinice şi patologice. Cufăr 97:1032-1036, 1990.

Allen JA, Peterson A, Sufit R şi colab.: Sindromul eozinofiliamyalgiei post-epidemic asociat cu L-triptofan. Arthritis Rheum 63:3633-3639, 2011.

Alonso-Ruiz A, Calabozo M, Perez-Ruiz F, Mancebo L: Sindromul uleiului toxic. O urmărire pe termen lung a unei cohorte de 332 de pacienţi. Medicine (Baltimore) 72:285-295, 1993.

Cottin V, Frognier R, Monnot H şi colab: Pneumonie eozinofilă cronică după radioterapie pentru cancerul de sân. Eur Respir J 23:9-13,

2004.

Solomon J, Schwarz M: Pneumonie eozinofilă indusă de medicamente, toxine şi radioterapie. Semin Respir Crit Care Med 27:192-197, 2006.

Chaaban S, Salloum V: Pneumonie cronică eozinofilă la o pacientă cu cancer de sân post radioterapie: un raport de caz. Respir Care 59(5):e81-e83, 2014. doi: 10.4187/respcare.02458. Epub 2013 11 septembrie.

Crestani B, Valeyre D, Roden S, et al: Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome primed by radiation therapy to the san. Am J Respir Crit Care Med 158:1929-1935, 1998.

Miranowski AC, Ditto AM: O femeie de 59 de ani cu febră, tuse şi eozinofilie. Ann Allergy Asthma Immunol 96:483-488, 2006.

Cottin V, Cordier JF: Pneumonie eozinofilă la o pacientă cu cancer de sân: idiopatică sau nu? Ann Allergy Asthma Immunol 97:557-558, 2006.

Cordier JF: Pneumonie organizatoare criptogenă. Eur Respir J 28:422446, 2006.

Bousquet J, Chanez P, Vignola AM şi colab: Inflamaţia eozinofilelor în astm. Am J Respir Crit Care Med 150:S33-S38, 1994.

Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY şi colab.: Inflamaţia eozinofilă în astm. N Engl J Med 323:1033-1039, 1990.

Van Vyve T, Chanez P, Lacoste JY şi colab.: Comparaţie între probele bronşice şi alveolare de lichid de lavaj bronhoalveolar în astm. Chest 102:356-361, 1992.

ID Pavord: Fenotipurile eozinofile ale bolii căilor respiratorii. Ann Am Thorac Soc 10(Suppl):S143-S149, 2013.

Cordier JF: Astm hipereozinofilic. Rev Fr Allergol Immunol Clin 44:92-95, 2004.

Cordier JF, Freymond N, Cottin V: Asthme hypereosinophillique [Hypereozinophilic Asthm]. Rev Prat 61:325-326, 2011.

Gibson PG, Fujimura M, Niimi A: Bronşita eozinofilă: manifestări clinice şi implicaţii pentru tratament. Thorax 57:178-182,

2002.

Gibson PG, Dolovich J, Denburg J şi colab.: Tuse cronică: bronşită eozinofilă fără astm. Lancet 1:1346-1348, 1989.

Niimi A, Amitani R, Suzuki K şi colab.: Inflamaţia eozinofilă în astmul variantă de tuse. Eur Respir J 11:1064-1069, 1998.

Chung KF, Hew M, Score J şi colab: Tuse şi hipereozinofilie datorită genei de fuziune FIP1L1-PDGFRA cu activitate tirozin kinazei. Eur Respir J 27:230-232, 2006.

Brightling CE: Tuse cronică din cauza bronşitei eozinofile neastmatice: ghiduri de practică clinică bazate pe dovezi ale ACCP. Cufăr 129:116S-121S, 2006.

Neighbor H, Boulet LP, Lemiere C şi colab.: Siguranţa şi eficacitatea unui antagonist CCR3 oral la pacienţii cu astm bronşic şi bronşită eozinofilă: un studiu clinic randomizat, controlat cu placebo. Clin Exp Allergy 44(4):508-516, 2014.

Park SW, Lee YM, Jang AS, et al: Dezvoltarea obstrucţiei cronice a căilor respiratorii la pacienţii cu bronşită eozinofilă. Un studiu prospectiv de urmărire. Cufăr 125:1998-2004, 2004.

Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ, Pavord ID: Dezvoltarea obstrucţiei ireversibile a fluxului de aer la un pacient cu bronşită eozinofilă fără astm. Eur Respir J 14:1228-1230, 1999.

Turner-Warwick ME, Haslam PL: Valoarea lavajelor bronhoalveolare în serie în evaluarea progresului clinic al pacienţilor cu alveolită fibrozoasă criptogenă. Am Rev Respir Dis 135:26-34, 1987.

Haslam PL, Turton CWG, Lukoszek A şi colab.: Numărul de celule fluide de lavaj bronhoalveolar în alveolita fibrozoasă criptogenă şi relaţia lor cu terapia. Thorax 35:328-339, 1980.

Rudd RM, Haslam PL, Turner-Warwick M: Alveolita fibrozante criptogenă: relaţii dintre fiziologia pulmonară şi lavajul bronhoalveolar cu răspunsul la tratament şi prognostic. Am Rev Respir Dis 124:1-8, 1981.

Yousem SA: Zone asemănătoare pneumoniei eozinofile în pneumonia interstiţială uzuală idiopatică. Mod Pathol 13:1280-1284, 2000.

Travis WD, Matsui K, Moss J, Ferrans VJ: Pneumonie interstiţială nespecifică idiopatică: semnificaţia prognostică a modelelor celulare şi fibrozante. Comparaţie de supravieţuire cu pneumonia interstiţială obişnuită şi penumonia interstiţială descuamativă. Am J Surg Pathol 24:1933, 2000.

Verleden SE, Ruttens D, Vandermeulen E şi colab.: Eozinofilia lavaj bronhoalveolar crescut se corelează cu un rezultat slab după transplantul pulmonar. Transplant 97:83-89, 2014.

Yousem SA: Eozinofilia grefa în transplantul pulmonar. Hum Pathol 23:1172-1177, 1992.

Renston JP, Goldman ES, Hsu RM, Tomashefski JF Jr: Eozinofilia din sângele periferic în asociere cu sarcoidoza. Mayo Clin Proc 75:586590, 2000.

Gerhardt SG, Tuder RM, Girgis RE şi colab.: Eozinofilie pulmonară în urma transplantului pulmonar pentru sarcoidoză la doi pacienţi. Cufăr 123:629-632, 2003.

Horie S, Okubo Y, Suzuki J, Isobe M: Un bărbat slăbit cu pneumonie eozinofilă. Lancet 348:166, 1996.

LIMFANGIOLEIOMIOMATOZA

FRANCIS X. McCORMACK, MD • YOSHIKAZU INOUE, MD, PhD

INTRODUCERE

EPIDEMIOLOGIE

BAZA GENETICĂ ŞI MOLECULARĂ A COMPLEXULUI DE SCLEROZA TUBEROZĂ ŞI A LMFANGIOLEIOMIOMATOZEI

Moştenire

Patogenia moleculară

Dovezile genetice sugerează că limfangioleiomiomatoza este un neoplasm metastatic

Rolul limfangiogenezei şi răspândirii limfatice în diseminarea limfangioleiomiomatozei

Rolul estrogenului

Mecanisme de remodelare a matricei în limfangioleiomiomatoză

CARACTERISTICI CLINICE

EXAMENUL FIZIC

STUDII IMAGINICE

PATOLOGIE DE TESTARE A FUNCŢIEI PULMONARE

DIAGNOSTIC

Diagnosticul clinic

Diagnostic diferenţial

Biopsie pulmonară

ÎNCERCĂRI ŞI TRATAMENT

Sirolimus

Recomandări generale—Tratament şi management

Recomandări generale—Depistarea sarcinii

Călătorii cu avionul

Boala pleurală

Transplantul pulmonar

angiomiolipomi

PROGRESIE ŞI PROGNOSTICĂ

VIITOARE PROCEDE CLINICE ÎN LMFANGIOLEIOMIOMATOZA

INTRODUCERE

Limfangioleiomiomatoza (LAM) este o boală neoplazică rară caracterizată printr-o asociere genetică cu sindromul neurocutanat, complexul de scleroză tuberoasă (TSC), predominanța marcată a sexului feminin, distrugerea chistică a plămânului și insuficiența respiratorie progresivă. Simptomele și semnele includ dispnee la efort, pneumotorax recurent, tumori abdominale inclusiv angiomiolipoame renale (AML) și limfangiomioame și acumulare de lichid chilos în piept și abdomen.1,2

LAM a fost raportat pentru prima dată la un pacient cu TSC care s-a prezentat cu pneumotorax spontan bilateral în 19183 și la un pacient fără TSC în 1937.4 În anii 1950 până la sfârşitul anilor 1960, au existat rapoarte de caz solitari sau serii mici de cazuri care au favorizat o nomenclatură patologică variată şi confuză în literatură. Cornog şi Enterline5, de exemplu, au descris şase cazuri de „limfangioleiomiom" în 1966 şi au trecut în revistă 14 cazuri anterioare din literatura de specialitate cu patologii similare, care au fost denumite „limfangiom", „limfangiomiom", „limfangiopericitom", „leiomiomatoză", „limfangiomatoză" şi „hiperformationoracimatoză" şi „malăformangiomatoză". De la sfârşitul anilor 1970, studiile de caz mai ample au definit mai bine istoria naturală, clasificarea patologică şi prezentarea clinică a LAM.6-14 Mai mult, în ultimele 2 decenii, interacţiunile sinergice dintre investigatorii pulmonari, geneticienii sclerozei tuberoase, biologii Drosophila şi grupurile de advocacy a pacienților au condus la progrese remarcabile în înțelegerea

celulară şi în înţelegerea moleculară a pacienţilor. LAM,15 precum şi dezvoltarea unei terapii ţintite.

EPIDEMIOLOGIE

LAM este observată atât în cadrul complexului de scleroză tuberoasă (TSC-LAM) cât şi într-o formă sporadică la pacienţii care nu prezintă mutaţii ale liniei germinale ale genelor TSC sau sindromul clinic al TSC (LAM sporadic sau S-LAM) (Tabelul 69-1). tuberculi corticali, astrocitoame cu celule gigantice şi noduli subependimali din sistemul nervos central; angiofibroame, plasturi de şagreen şi macule de frunze de frasin ale pielii; şi AML şi chisturi de rinichi.16 Modificările chistice pulmonare observate la pacienţii cu TSC sunt de obicei presupuse a fi datorate LAM, dar, deoarece plămânul nu este biopsiat de rutină în această populaţie, sunt posibile şi alte etiologii. Au existat o serie de raportări de cazuri de LAM dovedit prin biopsie la femeile cu TSC, precum şi la câţiva la bărbaţi cu TSC.17-19 În studii transversale din centrele de referinţă terţiare, TSC-LAM a fost raportat la aproximativ 10% dintre bărbaţi şi 30% dintre femeile cu TSC20-22; deşi un studiu recent de screening a sugerat că dezvoltarea în funcţie de vârstă a schimbării chistice la femeile cu TSC are ca rezultat o prevalenţă estimată a LAM de până la 80% până la vârsta de 40.23 TSC-LAM simptomatic este aproape în întregime limitată la femei. În S-LAM, dimpotrivă, leziunile pielii şi ale creierului sunt absente, iar manifestările care însoţesc modificările chistice pulmonare includ numai LMA renale şi extrarenale şi infiltrarea muşchilor netezi şi obstrucţia sistemului limfatic. O prezentare clinică în concordanţă cu S-LAM, incluzând documentaţia biopsiei şi analiza mutaţiei TSC a liniei germinale negative, a fost raportată la un singur bărbat fără dovezi clinice de TSC.24

Nu au fost efectuate analize epidemiologice atente ale distribuţiei etnice şi rasiale a LAM. Deşi prejudecăţile introduse de raritatea bolii, prezentarea proteică şi raportarea disproporţionată a pacienţilor cu LAM în serii mari din Statele Unite, Europa şi Asia9-12,14 ar putea sugera o predilecţie a bolii pentru albi şi asiatici, este probabil ca toate rasele să fie afectate şi că ţările şi populaţiile cu cel mai mare acces la îngrijire medicală sunt prezente în studii superioare.

Harknett şi colegii săi25 au stabilit că LAM a fost diagnosticat la 3,4 până la 7,8 femei per milion în şapte.

SNC, sistemul nervos central; CT, tomografie computerizată; LAM, limfangioleiomiomatoză; MMPH, hiperplazie a pneumocitelor micronodulare multifocale; S-LAM, limfangioleiomiomatoză sporadică; TSC, complex de scleroză tuberoasă.

diferite ţări.25 Autorii nu au stratificat pacienţii după prezenţa sau absenţa TSC, dar este probabil ca atât populaţiile S-LAM, cât şi TSC-LAM să fi fost incluse în estimare. Extrapolarea acestui interval de prevalenţă la cele 3,4 miliarde de femei de pe pământ are ca rezultat o populaţie globală estimată a LAM care variază de la 11.600 la 26.500 de pacienţi diagnosticaţi.

LAM se prezintă adesea într-o manieră proteică şi este probabil ca boala să fie de câteva ori mai frecventă decât sugerează aceste cifre. Având în vedere că prevalenţa TSC la naştere vii este estimată la 1/10.000 până la 1/12.500 de persoane şi că TSC afectează ambele sexe în mod egal26, prevalenţa estimată a TSC la nivel mondial este de aproximativ 1,1 milioane până la 1,5 milioane de oameni (presupunând că o populaţie mondială de 7 miliarde de persoane), dintre care aproximativ jumătate sunt femei. Dacă se estimează că modificările pulmonare chistice în concordanţă cu LAM sunt găsite la o treime dintre femeile cu TSC,20-22 prevalenţa globală a TSC-LAM este de aproximativ 150.000 până la 200.000 de femei, sau mai mult de 60 de cazuri de TSC-LAM la un milion de femei din populaţia generală.

Deşi screening-ul populaţiilor cu TSC identifică un subgrup de pacienţi cu LAM care prezintă o gamă de modificări chistice în plămâni de la foarte uşoară la severă, gradul de profuzie chistică este adesea uşor sau moderat23, iar manifestările pulmonare par să atingă semnificaţie clinică doar la aproximativ 5% până la 10% dintre pacienţii cu TSC-LAM27. pacienţii cu TSC-LAM reprezentau doar aproximativ 14,7% dintre cei 230 de pacienţi care s-au înscris în Registrul LAM al Institutului Naţional de Inimă, Plămân şi Sânge (NHLBI)28 şi 9,5% dintre pacienţii care sunt enumeraţi în baza de date a Fundaţiei LAM (Sally Lamb, comunicare personală, Fundaţia LAM, Cincinnati). Deşi se prevede că TSC-LAM este de 10 ori mai frecventă decât S-LAM, majoritatea pacienţilor cu LAM (85% până la 90%) care solicită asistenţă medicală cu specialişti pulmonari adulţi au S-LAM. Această observaţie este în concordanţă cu ideea că TSC-LAM identificată prin screening este adesea o boală mai uşoară decât S-LAM, care de obicei atinge atenţia prin dispnee progresivă sau pneumotorax/chilotorax. Este, de asemenea, posibil ca alte comorbidităţi TSC să umbrească manifestările pulmonare ale TSC-LAM şi să împiedice pacienţii afectaţi de TSC să caute îngrijire medicală pentru boala lor pulmonară.

BAZA GENETICĂ ŞI MOLECULARĂ A COMPLEXULUI DE SCLEROZA TUBEROZĂ ŞI A LMFANGIOLEIOMIOMATOZEI

MOŞTENIRE

Aproximativ două treimi din cazurile noi de TSC provin din mutaţii de novo, care au loc în timpul embriogenezei. TSC familial, care rezultă din moştenirea mutaţiilor liniei germinale, reprezintă o treime din cazurile noi.29 Au existat mai multe rapoarte de TSC-LAM familial20,30, dar transmiterea S-LAM mamă-fiică nu a fost niciodată raportată.

PATOGENEZA MOLECULARĂ

Înţelegerea noastră a bazei genetice şi moleculare a TSC şi LAM a crescut substanţial de la sfârşitul anilor 1990. Cele mai semnificative descoperiri au inclus faptul că LAM este un proces neoplazic şi metastatic, că LAM este cauzată de mutaţii ale genelor TSC,31 şi că dereglarea căii de semnalizare Akt joacă un rol central în creşterea, motilitatea şi supravieţuirea celulelor LAM.32,33.

Proteinele supresoare de tumori controlează creşterea celulară

Clinicienii au recunoscut de mult timp că boala pulmonară chistică la femeile cu TSC nu se poate distinge din punct de vedere patologic de cea a femeilor cu S-LAM.5,34 Cu toate acestea, demonstrația că S-LAM și TSC-LAM sunt legate genetic a fost raportată doar relativ recent.35 Perioada de întârziere din înțelegerea noastră s-ar putea datora, parțial, unei boli nefamiliare comune cu o boală nefamiliară comună. Există mai multe precedente pentru acest fenomen în rândul clasei de boli cunoscute sub numele de sindroame supresoare tumorale (inclusiv neurofibromatoză și sindromul von Hippel-Lindau), din care TSC este membru.

Proteinele supresoare de tumori reglează creșterea și diferențierea ordonată a celulelor prin detectarea mediului înconjurător, transmiterea semnalelor către nucleu și afectând direct transcripția, translația, supraviețuirea sau diviziunea celulară.

În paradigma clasică „două lovituri”36, o copie mutantă a unei gene supresoare tumorale este moștenită de la un părinte și o tumoră sau leziune displazică se dezvoltă atunci când a doua copie parentală „bună” a genei supresoare tumorale este inactivată printr-o mutație somatică aleatorie. Această primă lovitură (moștenită), adesea o mutație punctuală sau o mică inserție sau ștergere, are ca rezultat heterozigozitate pentru alelă (adică, o copie bună și o copie mutantă). Al doilea eveniment mutațional este de obicei o ștergere mare, care are ca rezultat pierderea unui segment cromozomial și pierderea heterozigozității (LOH) (două copii mutante). O tehnică de reacție în lanț a polimerazei (PCR) poate fi utilizată pentru a detecta LOH pentru alela cauzată de deleție. Când ambele copii ale unei gene supresoare tumorale conțin mutații critice, proteina produsă de genă devine defectuoasă sau deficitară, funcția proteinei se pierde, iar creșterea celulelor, supraviețuirea și funcția sintetică devin dereglate.

Proteinele complexului de scleroză tuberoasă reglează semnalizarea prin calea Akt

TSC este cauzată de mutații inactivate în oricare dintre cei doi loci TSC cunoscuți, TSC1 pe cromozomul 9q3 437 sau TSC2 pe cromozomul 16p13.38 Proteinele codificate de TSC1 și TSC2 sunt hamartina și, respectiv, tuberina (Fig. 69-1).

Mai multe informații despre semnalizarea căii Akt sunt disponibile online la ExpertConsult.

Mutațiile genetice care au ca rezultat absența sau disfuncția tuberinei sau hamartinei, cum se observă la pacienții cu scleroză tuberoasă și LAM, provoacă în cele din urmă activarea constitutivă (fosforilarea) a S6 și eIF4E, două proteine care sunt strâns implicate în reglarea translației proteinelor, precum și Rho kinaza, care reglează mișcarea intracelulară și traficul celular. Rezultatul final este stimularea inadecvată a sintezei proteinelor, a motilității celulare și a creșterii celulare.33 Mai mulți efectori mTOR și mTOR însuși s-au dovedit a fi foarte fosforilați în tumorile de șobolani,46 șoareci,47 și oameni48 cu mutații în genele TSC. Sirolimus, un produs microbian care inhibă activitatea mTOR, stinge colorarea cu fosfoS6 și provoacă apoptoză pe scară largă în tumorile renale de șobolan.46

Mutațiile complexe ale sclerozei tuberoase sunt găsite în leziunile pulmonare și renale ale pacienților cu limfangioleiomiomatoză sporadică

Pacienţii cu scleroză tuberculoasă au mutaţii ale liniei germinale ale genelor TSC, dar pacienţii cu S-LAM nu.49 Smolarek şi colegii50 au implicat mai întâi genele TSC în patogeneza S-LAM, constatând că LOH pentru TSC2 era prezent în LMA renale şi ganglionii limfatici ai pacienţilor cu S-LAM. Dovada că pierderea funcţiei tuberinei a fost responsabilă pentru boala pulmonară în LAM a fost oferită de Carsillo şi colegii săi, care au demonstrat prezenţa missense şi proteine.

Hamartin nu are omologii informative cu alte proteine din baza de date a Centrului Naţional pentru Informaţii Biotehnologice, în timp ce tuberina are un domeniu cu omologie a proteinei activatoare de GTPază (GAP).39

Până de curând, se ştia puţin despre funcţia proteinelor TSC, în afară de faptul că modulează creşterea celulelor. În 1999, s-a raportat că fenotipul mărit al celulei oculare a muştei mutante de fructe, Gigas, a fost rezultatul inactivării genetice a omologului de muscă pentru tuberina.40 Pierderea tuberinei are ca rezultat un defect în controlul ciclului celular, ceea ce face ca celulele să repete faza S fără a intra în faza M. Mai multe laboratoare au raportat ulterior că tuberina şi hamartina reglează semnalizarea prin calea PI3K/PKB(Akt)/S6K, care controlează dimensiunea şi proliferarea celulară.41-43

Înţelegerea noastră a funcţiei şi poziţionării proteinelor TSC în calea Akt/S6K a fost un proces în evoluţie rapidă, iar datele disponibile până în prezent sunt modelate în Figura 69-1. Tuberina şi hamartina se asociază într-un complex care funcţionează ca un regulator principal pentru kinaza, mTOR sau ţinta mamiferelor a rapamicinei (sirolimus), printr-o proteină G intermediară numită Rheb.44,45 Complexul tuberin/hamartin intact acţionează ca un GAP pentru Rheb, menţinând proteina într-o stare inactivată, nefosforilată (RDP). Fosforilarea tuberinei de către Akt inactivează activitatea GAP a complexului tuberină/hamartin, creşte abundenţa Rheb-GTP, determină asocierea mTOR cu raptor (şi mLST8 şi PRAS40, neprezentate) pentru a forma complexul mTORC1 şi are ca rezultat fosforilarea şi activarea kinazelor din aval mTOR, factorul de iniţiere a proteinei S6K, 4E şi S6K, 4E. Asocierea mTOR cu raptor (şi mSINl şi mLST8, neprezentate) pentru a forma mTORC2 are ca rezultat activarea ROCK şi rho kinazei, rearanjamentul citoscheletic şi mişcarea celulelor.

trunchierea mutaţiilor TSC2 asociate cu LOH în ţesutul pulmonar şi renal anormal al pacienţilor cu S-LAM.35 Probele prelevate din regiunile normale ale plămânilor şi rinichilor la aceşti pacienţi nu au prezentat mutaţii TSC.49 Aceste constatări au fost ulterior confirmate la 21 de pacienţi de către Sato şi asociaţii51. Un singur pacient cu mutaţii S-LAM a fost descris data.35,51,52 Aceste date indică faptul că mutaţiile somatice fie ale alelelor TSC2, fie ale TSC1 după concepţie cauzează S-LAM şi au ca rezultat defecte sau deficienţă în

tuberină sau hamartină. Mutaţiile TSC1 şi TSC2 au fost ambele descrise în TSC-LAM, deşi mutaţiile TSC2 sunt mai frecvente.20,53.

DOVENDILE GENETICE SUGEREAZA CĂ LMFANGIOLEIOMIOMATOZA ESTE UN NEOPLASM METASTATIC

Cornog şi Enterline5 au fost primii care au sugerat că, în ciuda aspectului lor benign, celulele care alcătuiesc leziunea LAM reprezintă o proliferare clonală, neoplazică, a celulelor musculare netede. Demonstrarea leziunilor LOH în plămâni, rinichi şi ganglioni limfatici la pacienţii cu LAM a indicat că suspiciunile lui Cornog şi Enterline cu privire la neoplazie şi clonalitate erau corecte.50 Carsillo şi colegii35 au demonstrat în continuare că mutaţiile prezente în celulele tumorii renale şi leziunile pulmonare ale unui individ dat au fost identice cu S-LAM, sugerând că ele apar identice cu S-LAM.

A fost propus un model pentru LAM în care plămânul este infiltrat ca o consecinţă a metastazei benigne ale celulelor LAM dintr-o sursă îndepărtată şi, încă neidentificată, cum ar fi măduva osoasă, sistemul limfatic54, uterul55 sau AMLs.56 Rapoartele de recurenţă a LAM în plămânul donatorului sunt, de asemenea, în concordanţă cu acest transplant pulmonar metastatic la pacienţii cu LAM. teorie57-60; în două cazuri, s-a dovedit că sursa metastazelor pulmonare provine de la primitor prin tehnici genetice şi moleculare.60,61 Aceste date au contrazis rapoartele anterioare conform cărora leziunile recurente au fost derivate din celule donatoare57,58, dar retrospectiv, studiile iniţiale au fost limitate de rezoluţia spaţială care poate fi obţinută cu tehnicile imunohistochimice utilizate pentru marcajul celular de colocalize. Celulele care conţin LOH pentru genele TSC au fost izolate din sângele pacienţilor cu LAM62, în concordanţă cu diseminarea prin circulaţia sistemică.

Alte boli rare care rezultă din metastaze ale celulelor musculare netede benigne la femei includ leiomiomatoza peritoneală diseminată63, leiomiomatoza intravenoasă64 şi leiomiomatoza metastazante benigne.65 Teoria metastatică a LAM sugerează posibile abordări noi pentru tratament bazate pe îndepărtarea preventivă a sursei, odată ce identitatea acesteia este cunoscută.

ROLUL LINFANGIOGENEZEI ŞI RĂSPÂNDIREA LIMFATICĂ ÎN DISSEMINAREA LMFANGIOLEIOMIOMATOZEI

Aproximativ 30% dintre pacienţii cu LAM au limfadenopatie axială abdominală sau toracică.66 În unele cazuri, LAM este limitată la retroperitoneu, abdomen sau pelvis şi este asociată cu parenchim pulmonar normal sau doar cu foarte puţine chisturi pulmonare, în concordanţă cu răspândirea regională dintr-o sursă subdiafragmatică. Valensi68 în 1973. Mai târziu, Itami şi colegii69 au demonstrat că clusterele îşi au originea în sistemul limfatic dilatat şi erau compuse din celule fusiforme alfa musculare netede actin-pozitive învăluite de un singur strat de celule endoteliale. Ei au sugerat că grupurile de celule LAM ar putea fi utilizate pentru diagnostic pentru a evita necesitatea biopsiei la pacienţii cu manifestări chile ale LAM. Datele din Japonia oferă dovezi suplimentare că o sursă probabilă şi un mecanism de răspândire a LAM ar putea fi prin circulaţia limfatică.54,70,71 Într-o serie

mică de autopsie, Kumasaka şi colegii54,72 au descris prezenţa grupurilor de celule LAM învăluite de celule endoteliale limfatice înmugurite de pe pereţii vaselor limfatice şi ai canalelor limfatice lumene şi ai canalelor limfatice lumenice.

Inducerea limfangiogenezei pare să joace un rol important în acest proces, bazat pe expresia abundentă a markerilor endoteliali limfatici, cum ar fi podoplanina (D2-40), LYVE-1, receptorul 3 al factorului de creştere endotelial vascular (VeGF) (VEGFR-3), VEGF-C şi VEGF-C şi VEGF-D de trei ori au raportat laboratoarele Several de 3 ori mai mari decât VF-D. de opt ori în serul pacienţilor cu LAM, o descoperire care este utilă pentru a distinge LAM de alte boli pulmonare chistice şi pentru a prezice răspunsul la terapie. ascită şi chilotorax.54,72,73,80,81 Grupurile de celule LAM intră în circulaţia venoasă la inserţia ductului toracic în joncţiunea venelor jugulare interne şi subclaviei stângi şi se diseminează în tot patul capilar pulmonar. Grupurile de celule LAM afectate în vascularizaţia pulmonară proliferează şi invadează, poate printr-un mecanism nou numit „metastază independentă de invazie."82,83.

ROLUL ESTROGENULUI

Medicamentele care conţin estrogeni au fost implicate în agravarea LAM. Estrogenul poate juca un rol în migrarea celulelor LAM, infiltrarea, proliferarea sau secreţia de proteaze distructive.33,84 Estrogenul reglează transcripţia multor gene şi există unele dovezi că estrogenul poate modula semnalizarea prin calea Akt.84,85 Activarea mediată de estrogen a căii ERK promovează activarea genelor asociate cu răspunsul FRA1 lateli, care este asociat cu FRA1. tranziţia mezenchimală.86 Activarea Akt, la rândul său, sporeşte eficienţa translaţiei FRA1 prin fosforilarea factorului de translaţie eucariotic dependent de S6K1, 4b. S-a demonstrat că estrogenul promovează metastazele pulmonare şi supravieţuirea sporită a celulelor cu deficit de TSC2 la şoareci.87 În mod colectiv, aceste date sugerează că ţintirea căii E2-ERK în combinaţie cu calea mTORC1 poate fi o strategie eficientă de terapie combinată pentru LAM.

MECANISME DE REMODELARE MATRICE ÎN LMFANGIOLEIOMIOMATOZA

Distrugerea chistică a parenchimului pulmonar determină scăderea progresivă a funcţiei pulmonare la pacienţii cu LAM şi se crede că proteazele joacă un rol major în acest proces.

Mai multe informaţii despre remodelarea matricei semnalizarea căii Akt sunt disponibile online.

CARACTERISTICI CLINICE

LAM se prezintă de obicei în timpul anilor reproductivi, cu o vârstă medie la debutul simptomelor la începutul până la mijlocul anilor 3Qs.8,9.i4.ioo Deşi au fost raportate noi diagnostice de LAM la pacienţi de la 12 ani,101,102 cazuri documentate de boală înainte de menarhe sunt rare. O serie de rapoarte din literatura de specialitate descriu femei la care diagnosticul a fost pus după menopauză şi în decada a noua de viaţă.8,9,14,100,103-106

LAM nu pare să fie legat de fumat, deoarece majoritatea pacienţilor din seria de cazuri mai mare erau nefumători.9,12,14.

Deoarece LAM este rar şi simptomele sunt adesea nespecifice, diagnosticul este adesea întârziat, cu un interval mediu între apariţia simptomelor şi diagnostic de 5 până la 6 ani.8,11,14,107 Diagnosticele iniţiale incorecte din aceste serii au inclus de obicei astm bronşic, emfizem, bronşită cronică, boală pulmonară obstructivă cronică, sarcoidoza pulmonară şi pancoidolă difuză (asia pulmonară), pneumonii interstiţiale idiopatice inclusiv fibroza pulmonară idiopatică.

La pacienţii raportaţi de Urban şi asociaţii14, dispneea de efort şi pneumotoraxul spontan au fost simptomele iniţiale la 49%, respectiv 46% dintre pacienţi. Pe parcursul bolii s-a dezvoltat dispneea la 87% dintre pacienţi, iar pneumotoraxul s-a dezvoltat la 68% dintre pacienţi. Primul pneumotorax precede diagnosticul de LAM la 82% dintre pacienţi; de fapt, majoritatea pacienţilor au două pneumotorace înainte de a fi pus diagnosticul.108,109 La pacienţii cu LAM care au un pneumotorax, probabilitatea unei recidive ipsilaterale sau contralaterale este mai mare de 70%.7,11,14,109 Pneumotoraxul rezultă cel mai probabil din ruptura de vescica subpleurală, dar dacă evenimentul de degradare a matricei este declanşat progresiv sau de degradare a matricei conectiv sau progresiv. obstrucţia fluxului de aer şi supradistensia spaţiilor de aer distale sau ambele sunt neclare.

Alte semne şi simptome ale LAM, care pot fi prezente la debutul sau se pot dezvolta în cursul bolii, includ oboseală, tuse, hemoptizie (rareori masivă), durere în piept şi simptome legate de refluxul lichidului chilos în pleural (33% dintre pacienţi) şi locaţii extrapleurale, cum ar fi peritoneul (peritoneul (pericaridium) sau pericaridiumul chilos (pericaridium) (chiloptizie) şi tractul genito-urinar (chilurie şi metroree chilosă). Comunicarea fistuloasă în intestin poate duce la enteropatie cu pierdere de proteine. Congestia parenchimatoasă pulmonară chilosă a fost descrisă recent la pacienţii cu LAM şi ar trebui luată în considerare în diferenţa de agravare subacută a oxigenării sau dificultăţi de respiraţie.110 Este probabil ca complicaţiile chiloase ale LAM să rezulte din obstrucţia canalelor limfatice din cauza infiltrării de către celulele musculare netede.

AML, hamartoame neobişnuite, compuse din grăsime, muşchi netezi şi vase de sânge anormale, pot apărea în aproape orice locaţie din torace şi abdomen, dar sunt cele mai frecvente în rinichi (eFig. 69-1). Aproximativ 29% până la 33% dintre pacienţii cu S-LAM au AML renale, comparativ cu aproximativ 88% până la 93% dintre pacienţii cu TSC sau TSC-LAM.20,28 AML-urile sunt mai frecvent unilaterale şi solitare la pacienţii cu S-LAM şi mai frecvent bilaterale şi multiple la pacienţii cu TSC-LAM (vezi AML-1 vasele deseori tortuoase). şi anevrismale şi sunt compuse din celule cu genotip normal şi celule cu mutaţii TSC.111 Hemoragia spontană în LMA poate produce dureri severe de flanc sau abdominale, hipotensiune acută şi/sau anemie, ocazional în asociere cu colapsul circulator. Chisturile renale sunt observate ocazional la pacientii cu LAM; în TSC-LAM, boala polichistică de rinichi se poate dezvolta din cauza unei deleţii adiacente a genei PKD1 care este imediat adiacentă TSC2 pe cromozomul 16.112

Limfangiomioamele sunt mase asemănătoare tumorilor caracterizate prin mușchi neted (celule LAM) și proliferarea endotelială a vaselor limfatice și a ganglionilor limfatici în mediastin, retroperitoneu și plămân. Nu neobișnuit, LAM se prezintă sub formă de mase retroperitoneale, incluzând limfangiomioame chistice (eFig. 69-2) sau ganglioni limfatici cu centri hipodensi, care imită limfoamele necrozante, cancerele ovariene sau renale sau alte afecțiuni maligne.113,114.

Au existat raportări de cazuri de exacerbare a LAM asociată cu utilizarea pilulelor anticoncepționale115 sau în timpul sarcinii.116-120 Într-un grup de 69 de paciente cu LAM sporadic, simptomele pulmonare au început în timpul sarcinii la 9 din 46 de paciente (20%) cu antecedente de sarcină înainte sau în momentul diagnosticării. observat la două (14%) paciente în timpul sarcinii.121 Efectul sarcinii sau al consumului de estrogen exogen asupra LAM nu a fost studiat sistematic.

EXAMENUL FIZIC

Examenul fizic în LAM este adesea nespecific. Auscultarea pulmonară este de obicei neinformativă, dar poate evidenția rhonhi sau șuierătoare la unii pacienți. Clubbing-ul nu este o caracteristică a LAM, în ciuda faptului că este raportat la 3% și 5% dintre pacienți din două serii de cazuri mai mari.9,11 Examenul fizic poate evidenția, de asemenea, dovezi de revărsat pleural, ascită sau pneumotorax, dacă este prezent. Ar trebui efectuate examinări dermatologice, oculare și dentare atente pentru evidențierea TSC, inclusiv angiofibroame faciale, fibroame subunguale, leziuni cutanate displazice palpabile numite plasturi de șagreen, macule hipomelanotice, inclusiv cele cu configurații de frunze de frasin sau confetti, hamartoame retiniene și pitting dentare.16

STUDII IMAGINICE

Radiografia toracică la pacienți poate apărea relativ normală (eFig. 69-3), chiar și mai târziu în boală sau poate sugera doar hiperinflație. Pe măsură ce boala progresează, radiografia toracică demonstrează adesea opacități reticulonodulare difuze, bilaterale și simetrice (eFig. 69-4), chisturi (eFig. 69-5), bule sau un aspect „fagure" sau oarecum „pseudofibrotic" (eFig. 69-6). poate fi, de asemenea, evident (Fig.

Spectrul de metaloproteinaze care sunt exprimate aberant în LAM nu a fost pe deplin caracterizat, dar metaloproteinaza matriceală (MMP)-2 este cea mai abundentă dintre cele studiate până în prezent. Supraexprimarea MMP-1, MMP-9, MT1-MMP și MMP-14 a fost, de asemenea, raportată,88 și nivelurile serice de MMP-9 sunt crescute la pacienții cu LAM.89 MMP-1, MMP-2 și MMP-9 sunt capabile să degradeze elastina, în concordanță cu pierderea și degradarea fibrelor elastice, observate că răspunsul Z și factorii asociați a crescut în LAM88. conduce la activarea MMP90-93 și la reglarea în jos a inhibitorului tisular al metaloproteinazei (TIMP-3) în celulele LAM,90 conducând la un dezechilibru al proteazelor și inhibitorilor de protează. Expresia abundentă a catepsinei K a fost raportată în LAM, sugerând un posibil rol patogen al acestei proteine în distrugerea țesuturilor.94

Factorul de creştere a fibroblastelor de bază (bFGF) este un factor mitogen puternic pentru celulele musculare netede, miofibroblaste şi fibroblaste. De asemenea, s-a raportat că leziunile LAM conţin mastocite triptaze pozitive abundente, care exprimă bFGF şi receptorii Bek (FGFR-2) şi Flg (FGFR-1), precum şi chimaze, renina, enzima de conversie a angiotensinei şi receptorii angiotensinei de tip I şi de tip II. patogeneza proliferării celulelor musculare netede. Receptorul IGF-I, IGF-II, IGF-I, proteina de legare a IGF (IGFBP)-1, IGFBP-2, IGFBP-4, IGFBP-5 şi IGFBP-6 sunt exprimate în ţesutul pulmonar al pacienţilor cu LAM.97 Carelli şi colegii98 au arătat că TSC2-/- exprimă proteina supravieţuitoare a supravieţuirii celulelor AML netede. expus la IGF-1. Factorul de creştere transformator-Ş 1, o citokină profibrotică, este îmbogăţită în zonele foarte celulare ale leziunii LAM.99

69-2). Conservarea volumelor pulmonare în prezenţa marcajelor interstiţiale crescute este un semn radiografic al LAM care ajută la diferenţierea acestuia de majoritatea celorlalte boli pulmonare interstiţiale (vezi eFigurile 69-3A, 69-4, 69-5A şi 69-6A), în care expansiunea septului alveolar şi interstiţial are tendinţa de a creşte proprietăţile de recuperare elastică ale plămânilor.

Tomografia toracică computerizată de înaltă rezoluţie (HRCT) este mult mai sensibilă decât radiografia toracică în detectarea bolii parenchimatoase chistice şi este aproape întotdeauna anormală la momentul diagnosticului, chiar şi atunci când radiografia toracică şi evaluările funcţiei pulmonare sunt normale9,11,14,122. mm în diametru (vezi Fig. 69-2; vezi eFigurile 69-1C, 69-2C, 69-3B prin D, 69-5B, 69-6B şi 69-7B).11,14 Numărul de chisturi variază în LAM de la câteva (vezi eFig. 7B) până la înlocuirea ţesutului pulmonar aproape complet (eFig. 69-7B). 69-5B). Profuzia de chisturi tinde să fie mai uşoară la pacienţii cu TSC-LAM decât S-LAM, probabil explicată în parte prin determinarea pacienţilor cu TSC-LAM mai devreme în procesul de boală prin screening.123

Morfologia chisturilor este utilă în diferenţierea LAM de alte boli pulmonare chistice (Fig. 69-3). În emfizem, spaţiile aeriene dilatate au adesea o structură internă, cum ar fi septele sau un „punct centrilobular" în concordanţă cu un vas, caracteristici practic niciodată văzute în LAM. În plus, în emfizem, marginile spaţiilor lucente sunt greu de desluşit, în timp ce în LAM, pereţii chistului sunt subţiri, dar uşor perceptibili. Chisturile de histiocitoză cu celule Langerhans (vezi eFig. 54-3 7) au pereţi groşi, iar spaţiile cistice sunt de formă bizară. Chisturile Birt-Hogg-Dube (BHD) tind să predomine în lobii inferiori, în timp ce chisturile LAM sunt distribuite difuz. Chisturile pneumoniei interstiţiale limfocitare pot să semene îndeaproape cu cele ale LAM, dar sunt adesea mai mari, mai variate ca mărime şi delimitate de vase excentrice. Radiologii experţi orbi pot identifica corect LAM într-un grup de scanări CT constând dintr-o varietate de alte boli pulmonare chistice aproximativ 72% din timp.124 Revărsările pleurale sunt observate pe CT la 12% dintre pacienţii cu S-LAM şi 6% dintre pacienţii cu TSC-LAM. Alte caracteristici CT includ densităţile liniare (29%), limfadenopatia hilară sau mediastinală (9%), pneumotoraxul, limfangiomiomat (vezi eFig. 69-2) şi dilatarea ductului toracic.11,14 Opacităţile din sticlă şlefuită (12%) sugerează prezenţa edemului interstiţial datorat congestiei limfatice9-4.

La pacienţii cu TSC, densităţile nodulare pe HRCT pot reprezenta hiperplazia pneumocitelor micronodulare multifocale (MMPH) formată din grupuri de pneumocite hiperplazice de tip II23,125,126 (Fig. 69-5; vezi eFig. 56-2). MMPH poate fi prezent la bărbaţi sau femei cu TSC în prezenţa sau absenţa LAM, dar nu şi la pacienţii cu S-LAM.127 MMPH nu este asociat în mod obişnuit cu consecinţe fiziologice sau prognostice, dar a fost raportat un caz de insuficienţă respiratorie datorată MMPH.128.

Chu şi asociaţii11 au raportat că scanările de ventilaţie-perfuzie au fost anormale la 34 din 35 de femei cu LAM. Cea mai frecventă anomalie a fost eterogenitatea difuză nespecifică, de obicei potrivită grosier. Aceşti autori au descris, de asemenea, un „model neobişnuit," de „pătarire" pe imaginile de perfuzie la 74% dintre pacienţi, constând din „colecţii mici, adesea periferice de radioizotopi".

Leziunile LAM şi AML nu prezintă în mod obişnuit o absorbţie crescută de 18F-fluorodeoxiglucoză la scanarea PET.129,130 Alte neoplasme (sau surse de inflamaţie) ar trebui, prin urmare, să fie luate în considerare în cazurile LAM cunoscute sau suspectate în care rezultatele FDG-PET sunt pozitive.120.

Anomaliile imagistice abdominale, cum ar fi LMA renală (vezi eFig. 69-1A şi B) şi structurile limfatice mărite, sunt, de asemenea, frecvente în LAM (fig. 69-6 şi 69-7). Densitatea grăsimii într-o masă renală este patognomonică a LMA (vezi eFig. 69-1A şi B). AML-urile sunt mai răspândite şi mai frecvent bilaterale şi mari la pacienţii cu TSC-LAM decât la pacienţii cu S-LAM, iar dimensiunea AML se corelează cu prevalenţa chisturilor pulmonare la pacienţii cu TSC.20 Avila şi asociaţii123 au raportat rezultatele imagistică CT la 256 de pacienţi cu S-LAM şi 67 de pacienţi cu TSC-LAM care au fost trimişi la Institutul Naţional de Sănătate. LMA renale au fost prezente la 32% dintre pacienţii cu S-LAM şi 93% dintre pacienţii cu TSC-LAM. AML hepatice (vezi eFig. 69-1A) au fost prezente la 2% dintre pacienţii cu S-LAM şi 33% din

O

B

D

E

Figura 69-3 LAM imită boala pulmonară chistică. A, Emfizem centrilobular - remarcaţi lipsa unui perete chist adevărat şi prezenţa arterei centrilobulare (vârful săgeţii) cu regiunea chistică. B, histiocitoză pulmonară cu celule Langerhans - observaţi chisturile „de formă bizare" (vârfurile de săgeată) şi numeroşi noduli. C, Sindromul Birt-Hogg-Dube - se observă predominanţa chisturilor în lobul inferior. Pneumotoraxul spontan (*) este prezent bilateral. D, Pneumonie interstiţială limfocitară - chisturile din această tulburare pot simula îndeaproape LAM, în special atunci când nu coexistă alte constatări parenchimatoase infiltrative. E, LAM, prezentat pentru comparaţie. De remarcat aspectul relativ uniform, cu pereţi subţiri, al chisturilor cu parenchim pulmonar intermediar cu aspect normal. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

pacienţii cu TSC-LAM. Ascita a fost mai puţin frecventă, observată la mai puţin de 10% dintre pacienţii cu LAM. Limfangiomioamele abdominale (vezi eFig. 69-2B), care conţin adesea atât componente chistice, cât şi solide, au fost observate la 29% dintre pacienţii cu S-LAM şi 9% dintre pacienţii cu TSC-LAM.

Anomaliile sistemului nervos central, cum ar fi tuberculii corticali sau subependimalari şi astrocitoamele, sunt frecvente la pacienţii cu TSC, inclusiv cei cu TSC-LAM, dar nu sunt întâlnite la femeile cu S-LAM. Moss şi asociaţii131 au raportat că femeile cu S-LAM şi TSC-LAM pot avea o incidenţă crescută a meningiomului, dar semnificaţia acestei constatări a fost contestată.132

TESTARE A FUNCŢIEI PULMONARE

Testarea funcţiei pulmonare la pacienţii cu LAM poate fi normală sau poate evidenţia modele obstructive, restrictive sau mixte, fiziologia obstructivă fiind cea mai frecventă anomalie. Datele privind funcţia pulmonară controlată de calitate au fost colectate prospectiv de Registrul NHLBI28, un studiu de 5 ani pe pacienţi cu LAM în centre din jurul Statelor Unite. Spirometria a evidenţiat modificări obstructive la aproximativ 57% dintre pacienţi şi rezultate normale la 34%.28 Restricţie, definită ca o capacitate pulmonară totală mai mică decât limita inferioară a

Figura 69-5 Prezentarea radiografică şi histopatologică a hiperplaziei pneumocitelor micronodulare multifocale (MMPH). A, Cufăr de înaltă rezoluţie

CT a unui pacient cu MMPH evidenţiază noduli miliari în ambii plămâni. B, Viziunea cu putere redusă a biopsiei pulmonare de la un pacient cu MMPH relevă proliferarea nodulară difuză a celulelor alveolare de tip II.

Figura 69-6 Angiomiolipom. Scanări CT abdominale axiale (A şi B) şi angiografie (C) ale unui angiomiolipom renal la o femeie de 16 ani cu probleme sporadice.

LAM. Observaţi tumora (săgeata) din rinichiul drept. (A şi B, cu amabilitatea Dr. Shoji Samma, Spitalul Nara Prefectural Nara, Japonia.)

normal, a fost observat la 11%. Hiperinflaţia a fost neobişnuită, prezentă în aproximativ 6%. Volumul rezidual mediu a fost de 125% din estimat atunci când a fost măsurat prin pletismografie, dar a fost doar 103% din estimat determinat cu metode de diluare a gazului, ceea ce sugerează o captare semnificativă a aerului în spaţiile aeriene necomunicante. Aproximativ 25% dintre pacienţii cu fiziologie obstructivă pot demonstra receptivitate la bronhodilatator.12 Defectul fiziologic obstructiv în LAM este atribuit în primul rând obstrucţiei fluxului de aer şi, într-o măsură mai mică, unei creşteri modeste a complianţei pulmonare.133

Cea mai frecventă constatare la testarea funcţiei pulmonare iniţiale în diferite serii de cazuri a fost transferul anormal de gaz, aşa cum este evaluat prin capacitatea de difuzare a monoxidului de carbon (Dlco), descrisă la 82% până la 9,7% dintre pacienţi. considerate a fi cele mai timpurii manifestări fiziologice ale LAM.

Crausman şi colegii134 au studiat mecanismul limitării efortului la 16 pacienţi cu LAM. Ei au ajuns la concluzia că performanţa slabă la exerciţiu s-a datorat în primul rând obstrucţiei fluxului de aer şi ventilaţiei crescute în spaţiul mort cauzate de boli vasculare pulmonare sau modificări chistice extinse. Testarea de efort cardiopulmonar într-o cohortă mult mai mare de pacienţi cu LAM a evidenţiat un consum maxim de oxigen redus (VO2max) şi un prag anaerob la 217 pacienţi. La majoritatea pacienţilor, s-a considerat că exerciţiile fizice sunt ventilaţia limitată, din cauza obstrucţiei fluxului de aer şi a ventilaţiei crescute în spaţiul mort.

Progresia bolii este de obicei însoţită de un defect ventilator obstructiv progresiv şi scăderea VEMS! este parametrul cel mai frecvent utilizat pentru monitorizarea progresiei bolii. Deşi hipertensiunea pulmonară în repaus pare a fi neobişnuită în LAM, presiunea arterială pulmonară creşte adesea cu niveluri scăzute de efort, în parte legată de hipoxemie.136 Zafar şi colegii137 au raportat o creştere a şunturilor intraparenchimatoase la pacienţii dispneici cu LAM, care poate contribui la hipoxemie în repaus şi efort.

Taveira-DaSilva şi colegii de muncă12 au corelat testarea funcţiei pulmonare cu histologia pulmonară la 74 de pacienţi. Ei au raportat că un răspuns pozitiv bronhodilatator a fost asociat cu un model predominant solid de leziuni pulmonare ca

Figura 69-7 CT abdominal al limfangiomioamelor chistice (săgeţi) şi limfadenopatiei retroperitoneale la un pacient cu LAM.

opus unui model chistic. Ei au descoperit, de asemenea, că Dlco s-a corelat cu scorul histologiei pulmonare, o cuantificare a gradului de implicare cu leziuni chistice şi celule LAM. FEV1 şi Dlco au fost cei mai buni predictori ai V O2max.

PATOLOGIE

În general, plămânii LAM sunt măriţi şi difuz chistici, cu spaţii de aer dilatate de câţiva centimetri în diametru7,138 (Fig. 69-8). Examinarea microscopică a plămânului dezvăluie focare de infiltrare a celulelor musculare netede în parenchimul pulmonar, căile respiratorii, limfaticele şi vasele de sânge asociate cu zone de modificare chistică cu pereţi subţiri. Leziunile LAM conţin adesea o abundenţă de canale limfatice, formând o reţea anastomozantă de spaţii sub formă de fante căptuşite de celule endoteliale. Celulele LAM în general extind spaţiile interstiţiale fără a încălca planurile tisulare, dar s-a observat că invadează căile respiratorii, artera pulmonară, diafragma, aorta şi grăsimea retroperitoneală, pentru a distruge cartilajul bronşic şi pereţii arteriolari şi pentru a oclude lumenul arteriolelor pulmonare.7

Există două morfologii celulare majore în leziunea LAM: celule mici în formă de fus şi celule epitelioide cuboidale.139 Celulele LAM se colorează pozitiv pentru actina musculară netedă, vimentină, desmină şi, adesea, receptorii de estrogen şi progesteron (Fig. 69-9). Celulele cuboidale din leziunile LAM reacţionează, de asemenea, cu un anticorp monoclonal numit HMB-45, dezvoltat împotriva proteinei premelanozomale gp100, o enzimă din calea melanogenezei.139 Acest marker imunohistochimic este foarte util pentru diagnostic, deoarece alte leziuni predominante de muşchi netezi din plămâni nu reacţionează cu anticorpul celulelor în formă de LAM.140. frecvent proliferarea celulelor antigen nuclear pozitiv decât celulele cuboidale, în concordanţă cu a

fenotip proliferativ.139 În comparaţie cu celulele musculare netede normale în formă de trabuc, celulele LAM în formă de fus conţin citoplasmă mai puţin abundentă şi sunt mai puţin eozinofile. Receptorii de estrogen şi progesteron sunt, de asemenea, prezenţi în leziunile LAM,141,142,142a, dar nu şi în ţesutul pulmonar normal adiacent.143 Leziunile LAM exprimă markeri limfatici LYVE-1, PROX1, podoplanină şi VEGFR-3.143a Celulele asemănătoare muşchilor netezi ale AML-urilor sunt similare cu reactivitatea celulară şi imuno-chimică LAM şi imuno-morfologică. cu anticorpi direcţionaţi împotriva actinei, desminului, vimentinei şi HMB-45, precum şi a receptorilor de estrogen şi progesteron.144,145 Spre deosebire de spaţiile de aer dilatate din emfizem, spaţiile cistice găsite în LAM pot fi parţial căptuşite cu celule hiperplazice de tip II.146.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul de LAM urmează de obicei scanarea CT a toracelui, adesea declanşată de una din cele patru prezentări: dispnee cronică la efort, pneumotorace nou debut sau recurent, revărsat chilos sau chisturi accidentale găsite pe scanările toracelui, inimii sau abdomenului făcute din alte motive. Atunci când se bazează pe dispnee, diagnosticele precum bolile pulmonare obstructive (de exemplu, astmul sau bronşita cronică) sunt adesea puse în mod eronat mai întâi, ducând la întârzieri în diagnosticarea LAM de până la câţiva ani. Timpul până la diagnostic este de obicei mai scurt după pneumotorax sau revărsat chilos, dar majoritatea pacienţilor au mai mult de un pneumotorax înainte de a fi pus diagnosticul. HRCT al plămânului împreună cu un chilotorace documentat prin toracenteză sau CT dovezile de mase renale care conţin grăsime în concordanţă cu LMA stabileşte diagnosticul cu un grad ridicat de certitudine. Există însă rare excepţii, deoarece limfoamele se pot

prezenta cu modificări chistice pulmonare şi chilotorax, iar sindromul Birt-Hogg-Dube (BHD) (vezi Fig. 69-3) se poate prezenta cu modificări chistice pulmonare şi LMA, deşi rar.148. La pacienţii fumători cu sau fără TSC, trebuie luate în considerare cu seriozitate diagnosticele de emfizem pulmonar şi histiocitoză cu celule Langerhans149 (vezi Fig. 69-3; vezi eFig. 54-37). Trebuie obţinute serologii pentru anticorpii sindromului Sjogren A (SS-A) şi B (SS-B) pentru a investiga bronşiolita foliculară şi pneumonita interstiţială limfocitară; alfa1 antitripsina ar trebui măsurată pentru a exclude emfizemul cauzat de deficienţa de antitripsină.150 VEGF-D seric este crescut de trei ori până la opt ori la pacienţii cu LAM,71 dar nu la pacienţii cu emfizem pulmonar, histiocitoză cu celule Langerhans, limfangiomatoză sau BHD şi este util în diferenţierea nivelului VEGF DAM74. cel puţin 800 pg/mL la un pacient cu modificare chistică tipică la HRCT stabileşte diagnosticul de LAM cu o sensibilitate şi specificitate de 60%, respectiv 100%.76

Pentru a ajuta la diagnosticarea LAM, se poate obţine o CT dedicată a abdomenului pentru a detecta AML, limfangiomioame, mase uterine şi ascita chilosă. LMA renale pot fi identificate radiografic pe baza prezenţei grăsimii (vezi eFigurile 69-1A şi B); biopsia poate fi necesară pentru a exclude carcinomul cu celule renale în cazurile rare în care mase renale apar solide şi nu conţin grăsime.

DIAGNOSTICUL CLINIC

În contextul clinic adecvat, un diagnostic clinic încrezător al LAM poate fi stabilit pe baza radiografică

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Diagnosticele diferenţiale primare la pacienţii cu antecedente de fumat includ histiocitoza cu celule Langerhans şi emfizemul pulmonar. Morfologia chisturilor poate fi de ajutor în diferenţierea acestor tulburări de LAM; în emfizem (vezi Fig. 69-3), chisturile sunt lipsite de pereţi distincti şi, în histiocitoza cu celule Langerhans (vezi Fig. 69-3; vezi eFig. 54-37), chisturile sunt cu pereţi mai groşi, predomină zona pulmonară medie şi superioară şi de formă mai neregulată. histiocitoza (vezi eFig. 54-38), dar poate fi observată şi în TSC-LAM, unde de obicei reprezintă MMPH.127 Alte boli pulmonare chistice care pot imita LAM şi care ar trebui luate în considerare includ sindromul Sjogren,151 boala Castleman, bronşiolita foliculară şi limfocitara interstiţială, pneumonia fig. pneumonie (vezi eFigurile 90-14 şi 90-15), papilomatoză respiratorie recurentă (vezi eFigurile 54-29 până la 54-32), sindrom de hiper IgE, pneumonită de hipersensibilitate (eFig. 69-8),152 amiloidoză (vezi eFig. 54-35), limfom uşor şi depoziţie 3,15 displazie bronhopulmonară/barotraumatism.150,154 Reţineţi că câteva chisturi împrăştiate cu pereţi subţiri pot fi întâlnite în mod normal în studiile HRCT, în special la indivizi mai în

vârstă.155 Recent, chisturile difuze cu pereţi subţiri observate pe HRCT au fost descrise la un număr mic de pacienţi cu diverşi diferiţi cai respiratorii obstructive, inclusiv cai respiratorii mici. leziunile pulmonare chistice pot fi, de asemenea, asociate cu neoplasme metastatice genito-urinar (eFig. 69-9), inclusiv sarcomul cu celule stromale endometriale,157 leiomiosarcoame şi angiosarcoame de grad scăzut (eFig. 69-10), tumoră fibrohistiocitară chistică şi leiomiom benign metastazant chistic (eFig. 69-11).65

Sindromul BHD158 poate fi dificil de distins de LAM. BHD este un sindrom supresor tumoral rar asociat cu pneumotorax spontan, leziuni cutanate, chisturi pulmonare blande, periferice şi subpleurale lipsite de infiltrare a muşchilor netezi (vezi Fig. 69-3; Fig. 69-10) şi neoplasme renale moştenite. Mutaţiile genei foliculinei (FLCN) cauzează defecte sau deficienţă a unei proteine cu funcţie necunoscută numită foliculină şi duc la sindroame BHD ale tumorilor renale, chisturi pulmonare şi leziuni cutanate sau pneumotorax spontan familial.

Bolile chiloase care implică toracele, inclusiv limfangiomatoza, limfangiectazia şi displazia limfatică,161-164 pot fi, de asemenea, confundate cu LAM, deşi nu produc de obicei modificări chistice în plămâni.

BIOPSIE PLAMANA

Diagnosticul de LAM este stabilit cel mai definitiv prin biopsie pulmonară. Coloraţia HMB-45 este foarte specifică pentru LAM şi poate fi utilizată pentru a diferenţia LAM de alte cauze ale proliferării muşchilor netezi în plămân, inclusiv fibroza pulmonară idiopatică, leiomiom benign metastazant şi leiomiosarcom. Diagnosticul bronhoscopic, folosind biopsii transbronşice cu coloraţie imunohistochimică corespunzătoare şi interpretare expertă, reprezintă o alternativă viabilă la biopsia chirurgicală în unele cazuri.165 Serii mici recente sugerează că randamentul biopsiei transbronşice poate depăşi 60% şi, deşi numărul de pacienţi studiat în aceste cohorte exclude concluziile definitive privind siguranţa166-1. din China, biopsia transbronşică a fost utilizată pentru a pune diagnosticul la 49 din 97 de pacienţi cu confirmare patologică.169 Biopsia pulmonară toracoscopică video asistată rămâne „standardul de aur" pentru diagnosticarea LAM, deşi, cu aplicarea corectă a ghidurilor de diagnostic, testarea VEGF-D, imagistica abdominală şi transbronşia ar trebui să necesite o biopsie chirurgicală mai puţin de 201% din pacienţii transbronşici. abordare. Este prezentat un algoritm propus pentru abordarea diagnostică a unui pacient cu suspiciune de LAM (Fig. 69-11). Claritatea cu privire la diagnosticul LAM facilitează discuţiile cu privire la planificarea vieţii, sarcina, controlul naşterii, managementul pneumotoraxului şi candidatura pentru studii şi este din ce în ce mai importantă în era terapiilor eficiente, dar predispuse la efecte secundare.

ÎNCERCĂRI ŞI TRATAMENT

Restricţia remarcabilă de gen în LAM, deşi inexplicabilă, a oferit raţiunea strategiilor empirice antiestrogenice care au dominat abordarea LAM în ultimele decenii. Rezultatele au fost în general dezamăgitoare şi, deoarece nu s-au efectuat niciodată studii adecvate cu

terapii hormonale, nu au rămas terapii dovedite pentru LAM bazate pe antagonismul acţiunii estrogenului. Nu s-a demonstrat că ooforectomia bilaterală încetineşte rata declinului funcţiei pulmonare în LAM.8,9,14 Entuziasmul pentru utilizarea progesteronului, care a devenit standardul de îngrijire în urma unui singur rezultat pozitiv publicat într-un raport de caz în 1987100, a scăzut, de asemenea, peste

Figura 69-11 Algoritm de diagnostic propus pentru LAM. LAM ar trebui luată în considerare în diferenţa de boală pulmonară multichistică cu pereţi subţiri. La un pacient cu modificări tipice CT, un diagnostic clinic sigur de LAM poate fi pus dacă sunt prezente scleroză tuberoasă, chilotorax, un limfangiomiom sau un angiomiolipom. Pentru pacienţii fără aceste caracteristici, un nivel seric de VEGF-D mai mare de 800 pg/mL este, de asemenea, diagnostic pentru LAM. Dacă VEGF-D este negativ, biopsia transbronşică, examenul citologic al lichidului pleural sau biopsia cu ac subţire a maselor abdominale sau toracice pot fi utile pentru obţinerea unui diagnostic patologic fără intervenţie chirurgicală. Biopsia toracoscopică asistată video poate fi utilizată dacă abordările menţionate mai sus nu sunt informative şi vor distinge LAM de alte imitaţii, inclusiv emfizemul, histiocitoza celulelor Langerhans şi pneumonita interstiţială limfocitară/bronşiolita foliculară. AML, angiomiolipom; TBB, biopsie transbronşică; TSC, complex de scleroză tuberoasă; VATS, chirurgie toracoscopică video-asistată; VEGF-D, factor de creştere a endoteliului vascular D.

timp. Într-un studiu retrospectiv pe 275 de pacienţi, Taveira-DaSilva şi asociaţii107 au descoperit că tratamentul cu progesteron nu a reuşit să încetinească scăderea VEMS. De fapt, în acel studiu, terapia cu progesteron intramuscular sau oral a fost asociată cu o rată accelerată de scădere a DLco în comparaţie cu cea la pacienţii netrataţi. Într-un alt studiu, rata de scădere a VEMS şi Dlco nu a fost diferită la pacienţii trataţi cu triptorelină, agonistul hormonului de eliberare a gonadotropinei, timp de 3 ani, decât într-o cohortă bine caracterizată de controale istorice. Prin urmare, agonistul nu este recomandat în mod obişnuit, cu excepţia, poate, la pacienţii care suferă de dificultăţi recidivante, ciclice de respiraţie, disconfort toracic sau pneumotorace în timpul menstruaţiei. Nu există niciun rol dovedit pentru corticosteroizi, agenţi citotoxici imunomodulatori sau iradiere ovariană în tratamentul LAM.

SIROLIMUS

S-a demonstrat că sirolimus reduce la tăcere fosforilarea S6 şi induce apoptoza, necroza şi regresia chistadenoamelor renale la şobolanii mutanţi TSC şi a tumorilor hepatice ale şoarecilor heterozigoţi nuli TSC.174,175 Goncharova şi colegii176 au raportat fosforilarea abundentă S6 şi proliferarea celulelor LAM nereglate ale celulelor pulmonare LAM nereglate. recoltate la transplantul pulmonar. Ei au demonstrat în continuare că sirolimus a

blocat hiperfosforilarea S6 în celulele LAM cultivate şi a restabilit creşterea ordonată a celulelor.

Descoperirea importanţei căii mTOR în LAM şi studiile preclinice pe modelele animale TSC au constituit baza pentru studiile de fază I/II cu sirolimus la pacienţii cu scleroză tuberoasă şi LAM (Cincinnati Angiomyolipoma Sirolimus Trial [CAST]; NCT00457964). S-LAM, 12 cu TSC-LAM şi 7 cu TSC singur, au fost trataţi timp de 1 an cu sirolimus şi au fost urmaţi cu studii imagistice prin rezonanţă magnetică în serie ale rinichilor, scanări CT toracice şi teste ale funcţiei pulmonare. Din cei 20 de pacienţi încă înrolaţi la 1 an, volumul AML sa redus cu o medie de 47%; dintre cei 11 pacienţi cu LAM încă înrolaţi la 1 an, VEMS şi capacitatea vitală forţată (FVC) au crescut cu 118 ml şi, respectiv, 390 ml. Volumul rezidual a scăzut cu 440 ml, iar volumul chistului procentual, o măsurătoare a fracţiei de parenchim pulmonar ocupat de chisturi, a avut tendinţa de a scădea în timpul terapiei.178 Parametrii care nu s-au schimbat au inclus capacitatea pulmonară totală, distanţa de mers pe jos de 6 minute şi Dlco. Au existat o serie de evenimente adverse în timp ce pacienţii luau agentul de studiu, inclusiv ulcere bucale, creşteri ale colesterolului şi spitalizări pentru pneumonie, diaree, celulită, pielonefrită, palpitaţii şi mucozită.

În al doilea an al studiului, pacienţii au fost observaţi în absenţa agentului de studiu la intervale de 6 luni. La 2 ani, volumul mediu AML a crescut din nou la 86% din valoarea iniţială, deşi la 25% dintre pacienţi, dimensiunea AML a rămas sub 70% din valoarea iniţială; VEMS şi FVC au scăzut la rate care sunt în general în concordanţă cu cele ale pacienţilor netrataţi cu LAM179, dar au rămas cu 62 ml şi, respectiv, 364 ml peste valoarea iniţială; Volumul rezidual a rămas cu 333 ml sub valoarea iniţială, ceea ce indică o reducere durabilă a captării gazelor. Rezultate similare au fost observate în studiile ulterioare.180,181

Pe baza răspunsului neaşteptat al funcţiei pulmonare la cei 11 pacienţi cu LAM şi a unei rate mai mari decât cele aşteptate de evenimente adverse, a fost conceput un studiu pivot pentru a determina riscurile şi beneficiile sirolimus la pacienţii cu LAM. Studiul Multicenter International LAM Efficacy of Sirolimus (MILES) a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu sirolimus la 89 de femei cu LAM şi funcţie pulmonară anormală (FEV1 < 70% prezis).182 Pe parcursul perioadei de tratament de 1 an, funcţia pulmonară (FEV1) s-a stabilizat pe sirolimus, în timp ce a scăzut cu aproximativ 11% în grupul cu 11%. Sirolimus a îmbunătăţit, de asemenea, unele măsuri ale calităţii plămânilor şi ale performanţei funcţionale. În anul de observaţie în afara terapiei, scăderea funcţiei pulmonare a reluat în grupul tratat cu sirolimus şi a fost paralelă cu cea din grupul placebo. La momentul iniţial, VEGF-D seric a fost crescut de peste cinci ori (faţă de voluntarii sănătoşi73) în ambele grupuri. VEGF-D a rămas stabil în grupul placebo, dar, în grupul sirolimus, VEGF-D a scăzut cu mai mult de 50%. Când sirolimus a fost retras, VEGF-D a crescut din nou spre valoarea iniţială.75 Scăderile induse de sirolimus ale VEGF-D sunt intrigante în lumina fenotipului limfangiogenic puternic observat în LAM şi îmbunătăţirea marcată a revărsaturilor chiloase şi a volumului limfangiomului observat la pacienţii cu LAM cu evenimente adverse cu tratamente frecvente183. au fost mai răspândite în grupul sirolimus. Cu toate acestea, nu a

existat o creştere a riscului de infecţie, iar frecvenţa evenimentelor adverse grave a fost echilibrată între grupuri.

În mod colectiv, datele sugerează că terapia cu sirolimus stabilizează funcţia pulmonară şi îmbunătăţeşte unele măsuri ale calităţii vieţii la pacienţii cu LAM. Faptul că declinul se reia atunci când medicamentul este retras indică faptul că terapia este supresoare şi nu are ca rezultat o remisiune durabilă. O explicaţie pentru efectele benefice, dar tranzitorii asupra funcţiei pulmonare şi a volumului tumorii observate în studiile CAST, MILES şi alte studii este că medicamentul poate micşora celulele, atenua infiltrarea celulelor tumorale sau inhiba proliferarea în organe, dar nu induce apoptoza celulelor LAM. Este posibil ca inhibitorii mTOR să fie administraţi în mod continuu pentru a menţine homeostazia celulară şi pentru a evita regenerarea AML şi declinul funcţiei pulmonare; într-adevăr, există dovezi timpurii ale beneficiului susţinut al terapiei pe termen lung.184

RECOMANDĂRI GENERALE — TRATAMENT

SI MANAGEMENT

Studiul MILES susţine utilizarea a aproximativ 2 mg/zi de sirolimus la pacienţii cu LAM cu un VEMS estimat de mai puţin de 70%. Doza mai mică de sirolimus (aproximativ 1 mg/zi), utilizată frecvent în Japonia (în primul rând din motive financiare), pare să fie şi ea eficientă.184a Un singur studiu deschis sugerează că pacienţii cu scădere rapidă a funcţiei pulmonare, care sunt trimişi pentru transplant, pot beneficia, de asemenea,185. limfangiomioame. Deşi sirolimus a fost utilizat cu succes pentru a trata LAM recurentă după transplantul pulmonar186, utilizarea de rutină a sirolimus ca imunosupresie de primă linie nu este recomandată. Utilizarea în perioadele imediate postoperatorii este asociată cu deshiscenţa anastomotică bronşică.186a VEGF-D seric ridicat este asociat cu markerii de bază ai severităţii bolii, inclusiv nevoia de oxigen, răspunsul la bronhodilatator şi reducerile FVC şi Dlco şi prezice progresia bolii şi răspunsul la tratament fiind egal cu VFG-D. tratament la un pacient luat în considerare pentru terapia cu sirolimus. Administrarea precoce a suprimarii pe termen lung, cu doze mici, cu sirolimus este o strategie atrăgătoare pentru a preveni progresia LAM, dar sunt necesare studii pentru a determina siguranţa şi eficacitatea acestei abordări.

Alte consideraţii terapeutice

Medicamentele care conţin estrogeni pot avea efecte adverse115 şi sunt contraindicate. Agenţii care antagonizează efectele estrogenului nu s-au dovedit a fi eficienţi. Ar trebui luată în considerare o încercare a bronhodilatatoarelor la pacienţii cu LAM, deoarece până la 17% până la 25% dintre pacienţii cu LAM au obstrucţie a fluxului de aer sensibil la bronhodilatator.11,28 Oxigenul trebuie administrat pentru a menţine saturaţii de oxihemoglobină mai mari de 90% cu odihnă, efort şi somn. Densitometria osoasă trebuie luată în considerare la toţi pacienţii care sunt imobilizaţi şi/sau sub terapii antiestrogenice şi trebuie instituită o terapie adecvată pentru pacienţii cu osteoporoză. O atenţie adecvată trebuie acordată sănătăţii cardiovasculare în urma menopauzei naturale sau induse.

Reabilitarea pulmonară pare să fie deosebit de plină de satisfacţii la această populaţie tânără, motivată, cu boală pulmonară obstructivă, dar nu au fost efectuate studii pentru a evalua efectul acestei intervenţii asupra toleranţei la efort, condiţionării şi calităţii vieţii.

RECOMANDĂRI GENERALE—PROIECTARE

LAM sporadic

Pneumotoraxul spontan primar, cea mai frecventă cauză de pneumotorax la adulţii tineri, apare în principal la fumători. Hagaman şi colegii187 au estimat că 5% dintre femeile nefumătoare de 24 până la 52 de ani care prezintă un pneumotorax santinelă au LAM şi susţin că screeningul HRCT la femeile din această categorie demografică este rentabil, în măsura în care facilitează pleurodeza precoce care previne recidivele.187 Recomandăm screening-ul în această populaţie.

LAM asociat sclerozei tuberoase

Screeningul HRCT al femeilor cu TSC identifică modificări chistice la aproximativ 20% dintre subiecţii mai tineri de 30 de ani şi 80% dintre subiecţii cu vârsta mai mare de 40 de ani.23 The Tuberous Sclerosis Alliance (TSA)188,189 şi European Respiratory Society (ERS)147 recomandă un screening la pacienţii fără simptome pulmonare 18CT, după vârsta 18CT. repetarea testului CT toracic la vârsta de 30 de ani, în timp ce TSA recomandă repetarea screening-ului la fiecare 5 până la 10 ani. Odată ce chisturile sunt detectate, ritmul progresiei TSC-LAM ar trebui determinat prin testarea HRCT la fiecare 2 până la 3 ani, însoţită de testarea funcţiei pulmonare anuale şi testul de mers pe 6 minute, cel puţin până când tendinţele sunt stabilite. din 48 (12,5%) pacienţi cu TSC-LAM din studiul Cudzilo au cedat în cele din urmă din cauza bolii lor pulmonare.23 Deşi modificările chistice sunt găsite la aproximativ 10% dintre bărbaţii adulţi cu TSC,190,191 LAM simptomatic la bărbaţi este foarte rar,18 şi screening-ul nu este recomandat.

Problemele de diagnostic şi management care ar trebui abordate la pacienţii cu LAM sunt prezentate în Tabelul 69-2.

SARCINA

Pacientele trebuie informate că sarcina s-a raportat că duce la exacerbări ale LAM în unele cazuri.116-120 Cu toate acestea, riscul asociat sarcinii în LAM nu a fost studiat riguros şi deciziile cu privire la recomandarea sarcinii trebuie luate la nivel individual.

Tabelul 69-2 Intervenţii, studii şi imunizări recomandate la pacienţii cu LAM

INTERVENŢII/RECOMANDĂRI

Nu mai fumaţi

Opriţi toate medicamentele care conţin estrogen

Consiliere in ceea ce priveste sarcina si calatoria cu avionul

Informați pacientul despre simptomele/tratamentul pneumotoraxului, chilotoraxului

Luați în considerare terapia bronhodilatatoare

Luați în considerare terapia cu oxigen

Trimiteți angiomiolipomi mari (>4 cm în diametru) pentru o posibilă embolizare

Consultați pentru evaluarea transplantului pentru VEMS, < 30%, dispnee invalidantă sau hipoxie profundă

STUDII

CT de înaltă rezoluție a toracelui

Testarea funcției pulmonare (la fiecare 6 până la 12 luni)

Nivelurile serice ale nivelului de alfa,-antitripsină, SS-A, SS-B, VEGF-D

CT abdominal, RMN sau ecografie pentru angiomiolipom (la fiecare 6 până la 12 luni)

Excludeți TSC cu tomografia capului sau RMN, examene dermatologice și oftalmologice

Oximetrie de odihnă, nocturnă, de efort; Test de mers de 6 minute

Densitometria osoasă

Luați în considerare biopsia transbronșică

INDICAȚII PENTRU BIOPSIA PULMONARĂ

Schimbare pulmonară chistică fără caracteristici coroborate ale TSC cunoscute sau angiomiolipomate. La fumători, biopsia pulmonară poate fi necesară pentru a distinge LAM de emfizem și histiocitoza celulelor Langerhans.

IMUNIZARI

vaccin antigripal și pneumovax

CT, tomografie computerizată; FEV,, volumul expirator forțat în 1 secundă; LAM, limfangioleiomiomatoză; RMN, imagistica prin rezonanță magnetică; SS-A, anticorpul A al sindromului Sjogren; SS-B, anticorp B pentru sindromul Sjogren; TSC, complex de scleroză tuberoasă; VEGF-D, factor de creștere a endoteliului vascular D.

Femeile la care LAM este diagnosticat în timpul sarcinii au rate ridicate de pneumotorax, avort spontan și naștere prematură.121 Într-un sondaj de 318 de pacienți care au indicat în formularele de administrare ale Fundației LAM că au avut cel puțin o sarcină, 163 de paciente au răspuns la un al doilea sondaj concentrat pe colapsul pulmonar. sarcina de cel putin 10% (38 din 318). La o treime dintre paciente, pneumotoraxul din timpul sarcinii a condus la diagnosticul de LAM. Pneumotoracele au fost aproape de două ori mai frecvente

pe dreapta decât pe stânga, iar patru femei s-au prezentat cu pneumotorax spontan bilateral. Cele mai multe pneumotorace au avut loc în al doilea şi al treilea trimestru. Acest studiu şi altele14,108 sugerează că sarcina este asociată cu complicaţii pleurale la pacienţii cu LAM. Din păcate, întrebarea mai presantă dacă sarcina accelerează scăderea funcţiei pulmonare în LAM nu poate fi niciodată abordată pe deplin, deoarece atât de puţine femei cu un diagnostic de LAM cunoscut aleg să rămână însărcinate, iar pacienţii la care LAM este diagnosticat în timpul sarcinii au rareori teste ale funcţiei pulmonare disponibile.

CĂLĂTORII AERIENE

Dacă pacienţii cu LAM prezintă un risc crescut de pneumotorax în timpul călătoriilor cu avionul este controversat. Pollock-BarZiv şi colegii192 au descoperit că 35% dintre pacienţii cu LAM au fost sfătuiţi de către medicul lor să evite călătoriile cu aerul din cauza riscului teoretic de ruptură a chistului pulmonar asociat cu modificările presiunii atmosferice în timpul zborului. Într-un sondaj efectuat pe 276 de pacienţi care au răspuns la un chestionar al Fundaţiei LAM, au existat opt cazuri de pneumotorax documentate radiografic asociate cu 454 de zboruri. În cinci cazuri, totuşi, simptomele care erau în concordanţă cu pneumotoraxul ar fi putut fi prezente înainte de îmbarcare. Alte simptome şi semne, inclusiv anxietate (22%), durere în piept (12%), dificultăţi de respiraţie (14%), cianoză (2%) şi hemoptizie (0,4%), au fost observate în 10% până la 20% din zboruri. Concluzia studiului a fost că, deşi au existat evenimente adverse în timpul zborului la pacienţii cu LAM, călătoriile cu avionul sunt bine tolerate de majoritatea pacienţilor cu LAM. Un studiu recent pe 281 de pacienţi cu LAM cărora li s-au efectuat o radiografie toracică de rutină după ce au călătorit la National Institutes of Health a identificat şapte cu pneumotorax acut. Nu a existat nicio diferenţă în incidenţa pneumotoraxului la pacienţii care au călătorit pe sol faţă de aer. Concluzia a fost că pneumotoraxul cu transportul aerian a fost legat de incidenţa mare a pneumotoraxului în boală, mai degrabă decât de călătoria cu avionul în sine.193 În consilierea pacienţilor cu LAM despre călătoriile cu avionul, este rezonabil să se ia în considerare mai mulţi factori, inclusiv antecedentele de pneumotorace frecvente sau recente şi amploarea generală a insuficienţei cardiopulmonare. Pacienţii cu rezervă cardiopulmonară slabă pot tolera slab chiar şi pneumotoracele mici. Este prudent ca pacienţii cu LAM să solicite o evaluare medicală, inclusiv o radiografie toracică, înainte de a se îmbarca într-un avion, dacă este prezentă durere toracică pleuritică sau dificultăţi de respiraţie inexplicabile. Hipoxemia în timpul zborului prezintă riscuri independente. Pacienţii trebuie să se consulte cu medicii lor cu privire la recomandările pentru utilizarea oxigenului la bord. În majoritatea cazurilor, totuşi, călătoriile cu avionul la pacienţii cu LAM nu trebuie restricţionate.

BOALA PLURALA

Pneumotoracele la pacienţii cu LAM au tendinţa de a recidiva, mai ales după un tratament conservator, cum ar fi observarea, aspiraţia sau toracostomia simplă cu tub. Peste 65% dintre pacienţii cu LAM dezvoltă pneumotorax în cursul bolii, în medie 3,5 pneumotorax per pacient afectat de-a lungul vieţii.109 Riscul de pneumotorax pare să se coreleze cu dimensiunea chisturilor.194 Grupul de consens pleural al Fundaţiei LAM a pledat pentru

utilizarea unei proceduri de pneumotorax mai mare decât cu o procedură de pneumotorax mai mare, în cazul în care se administrează prima procedură de pneumotorax. 70% şansă de recidivă.109 Scleroza chimică, abraziunea mecanică, dozarea cu talc şi pleurectomia au fost eficiente la pacienţii cu LAM. Cu toate acestea, din motive care nu sunt bine explicate, ratele de eşec după pleurodeză sunt surprinzător de mari, mai mari decât în orice altă boală pulmonară cronică.

Chilul nu provoacă, în general, inflamaţie pleurală sau fibroză, iar revărsările chiloase mici şi stabile necesită rareori intervenţie odată ce diagnosticul de LAM este pus. Scurtarea respiraţiei poate impune drenajul, totuşi, în unele cazuri în mod repetat. Simfiza pleurală poate fi necesară pentru a preveni deficienţele nutriţionale şi limfocitare care pot rezulta din atingeri repetate sau drenaj persistent. Pleurodeza chimică este, în general, o terapie eficientă pentru chilotorax, la fel ca abraziunea mecanică şi debitul de talc.195

TRANSPLANTUL PULMONAR

Urban şi asociaţii14 au raportat rezultatul transplantului la 13 pacienţi (asociat cu transplant renal la 1). Intervalul mediu dintre momentul debutului LAM şi transplant a fost de 7,8 ± 5,2 ani (interval, 2,1 până la 16,8 ani). VEMS mediu înainte de transplant a fost de 0,57 ± 0,15 L. Boehler şi colegii196 au efectuat un studiu retrospectiv pe 34 de pacienţi cu LAM care au suferit transplant pulmonar. Supravieţuirea actuarială după 2 ani a fost de 58%, ceea ce este similar cu alte categorii de boli pulmonare. Incidenţa sângerărilor perioperatorii pare să fie mai mare, în special la pacienţii cu aderenţe pleurale extinse legate de proceduri pleurale anterioare, la fel ca şi complicaţiile pneumotoraxului şi chilotoraxului postoperator. United Network of Organ Sharing a înregistrat 126 de transplanturi pentru LAM din 1989 până în 2007, inclusiv 77 de transplanturi cu două plămâni şi 49 de transplanturi cu un singur plămân. Ratele de supravieţuire la 1, 3 şi 5 ani pentru transplanturile cu un singur plămân au fost de 87%, 73% şi 61%; iar pentru transplanturile cu două plămâni au fost de 92%, 83% şi, respectiv, 77%. Aceste rate de supravieţuire sunt egale sau mai bune decât cele pentru alte grupuri de boli transplantate în acelaşi interval de timp. Au existat patru raportări de cazuri de recurenţă a LAM la alografa donatorului.58-60,197 Recidivele nu au părut să contribuie la deces la niciunul dintre aceşti pacienţi şi, în prezent, riscul de recidivă nu trebuie luat în considerare în evaluarea candidaturii pacienţilor pentru transplant. Mai mult de jumătate dintre pacienţii cu LAM care au suferit transplant pulmonar au avut antecedente de proceduri de fuziune pleurală unilaterală sau bilaterală şi, deşi riscul de sângerare postoperatorie este crescut, mortalitatea operatorie şi supravieţuirea pe termen lung nu par a fi afectate negativ.109496.

Ca şi în cazul altor boli pulmonare obstructive, trimiterea pentru transplant pulmonar trebuie luată în considerare atunci când VEMS scade la mai puţin de 30% din valoarea prezisă. Unii pacienţi care nu îndeplinesc acest criteriu se pot califica pe baza altor factori care afectează profund calitatea vieţii, cum ar fi dispneea invalidantă sau problemele de menţinere a saturaţiei de oxigen în ciuda nivelurilor ridicate de oxigen suplimentar. Deşi problema transplantului unic versus dublu pulmonar nu a fost studiată în mod direct în

LAM, transplantul dublu pulmonar produce rezultate funcţionale mai bune în alte tipuri de boală pulmonară obstructivă.198 Cu toate acestea, transplantul dublu pulmonar nu este întotdeauna fezabil din cauza disponibilităţii limitate a organelor şi a urgenţei procedurii la unii pacienţi.

ANGIOMIOLIPOAME

LMA renale pot necesita embolizare sau cauterizare pentru controlul sângerării, o complicaţie despre care se crede că este mai frecventă atunci când diametrul tumorii depăşeşte 4 cm.199 Alţii susţin că amploarea modificării anevrismului determină riscul de sângerare. Imagistica abdominală în serie ar trebui efectuată pentru a evalua dimensiunea AML la intervale de 6 până la 12 luni, cel puţin până când tendinţele de creştere sunt clare. Rezecţiile parţiale care economisesc nefronii pot fi luate în considerare pentru tumorile foarte mari.200 Nefrectomia este uneori necesară pentru tumorile cu extensie intravasculară sau din alte motive, dar este rareori abordarea de elecţie pentru AML care pot fi gestionate prin mijloace mai puţin invazive. Everolimus a fost recent aprobat de Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente pentru tratamentul LMA.201

PROGRESIE ŞI PROGNOSTICĂ

Obstrucţia progresivă a fluxului de aer se dezvoltă de obicei la pacienţii cu LAM. Într-o cohortă de pacienţi din Regatul Unit, la 10 ani de la debutul simptomelor, 55% din 77 de pacienţi aveau respiraţie fără suflare când mergeau pe un teren plat şi 10% se aflau în locuinţă.202 Rata medie anuală de scădere a VEMS şi Dlco la 275 de pacienţi studiaţi într-un singur laborator la NHLBI a fost de 75 ± 0,60 mL/min ± 0,60 mL/min. Hg, respectiv.179 În alte serii din Europa, rata de scădere a VEMS a fost considerabil mai mare, estimată la aproximativ 100 până la 120 mL/an.14,203,204 În studiul MILES, pacienţii din grupul placebo au pierdut 134 mL/an. Au existat unele dovezi în aceste studii că rata de declin a funcţiei pulmonare se corelează cu Dlco iniţial, cu starea de menopauză şi cu tratamentul cu progesteron. Într-adevăr, în cohorta placebo din studiul MILES, rata de scădere la pacienţii în premenopauză a fost de cinci ori mai mare decât rata la pacienţii în postmenopauză (200 ml/an faţă de 40 ml/an, respectiv).182 La pacienţii cu boală uşoară, dezvoltarea pneumotoraxului pare să se coreleze cu o rată mai rapidă a răspunsului pozitiv la FEV1194 a declinului AEV1194. a fost asociat cu un VEMS mai scăzut, sa dovedit a fi un predictor al ratei mai rapide de scădere a VEMS în timp.12 VEGF-D iniţial ridicat se corelează, de asemenea, cu progresia bolii şi cu răspunsul la tratament.75

Estimările de supravieţuire variază foarte mult, par să fie dependente de modul de prezentare sau de constatare şi, în general, au avut o tendinţă ascendentă în ultimele decenii, probabil datorită recunoaşterii mai devreme prin utilizarea mai răspândită a scanării CT. Datele din seriile de cazuri mari, timpurii, indică faptul că 38% până la 78% dintre pacienţi sunt în viaţă la 8,5 ani de la debutul bolii.8,9 Urban şi asociaţii14 au raportat o probabilitate de supravieţuire de 91% la 8,5 ani, 79% la 10 ani şi 71% la 15 ani. Pentru pacienţii japonezi care s-au prezentat cu pneumotorax ca eveniment santinelă, Hayashida şi colegii13 au raportat că probabilităţile de supravieţuire la 5, 10 şi 15 ani au fost de 95%,

89% şi 89%, în timp ce pentru cei care s-au prezentat cu dispnee, ratele de supravieţuire au fost de numai 85%, 67% şi 47%. Matsui şi colegii205 au descoperit că rata de supravieţuire actuarială, bazată pe timpul de la biopsia pulmonară până la deces sau transplant, a fost de 85% şi 71% după 5 şi, respectiv, 10 ani. Aceşti anchetatori au dezvoltat, de asemenea, un sistem de notare a histologiei pulmonare bazat pe analize semicantitative ale infiltraţiei celulelor musculare netede şi ale modificării chistice, care s-au corelat cu supravieţuirea. Alţi indicatori negativi de prognostic care au fost raportaţi includ o scădere a VEMS/FVC, creşterea capacităţii pulmonare totale şi o histologie predominant chistică, mai degrabă decât hiperplazia musculară netedă. înregistrată la Fundaţia LAM, supravieţuirea mediană a fost de 29 de ani.206

VIITOARE PROCEDE CLINICE ÎN LMFANGIOLEIOMIOMATOZA

Progresul în înţelegerea bazei genetice şi moleculare a LAM a sugerat un număr de terapii potenţiale candidate dincolo de inhibitorii mTOR alosterici, care pot fi adecvate pentru testarea bazată pe un singur agent sau combinat în studiile clinice (Fig. 69-12). Aceştia includ inhibitori ai căii kinazei PI3K, inhibitori ai kinazei mTOR, inhibitori Rheb şi Rho (de exemplu, inhibitori ai farnesiltransferazei şi statine), antagonişti de estrogeni (de exemplu, agonişti ai hormonilor de eliberare a gonadotropinei), modificatori selectivi ai răspunsului estrogenic, reductori selectivi ai receptorului de estrogeni (de exemplu, inhibitori de Faslodex, prolactin), inhibitori de prolactinază (de exemplu), inhibitori de prolactinază, de exemplu. inhibitori de tirozin kinază (de exemplu, mesilat de imatinib, nintedanib), inhibitori de metaloproteinază (de exemplu, doxiciclină, marimastat, batimastat), inhibitori de angiogeneză (de exemplu, bevacizumab) şi inhibitori de limfangiogeneză (de exemplu, anticorp anti-VEGF-D, anticorp VEGFR3, pazopanib). Multe dintre aceste medicamente au fost aprobate de US Food and Drug Administration sau sunt în curs de dezvoltare pentru alte indicaţii.

Puncte cheie

Limfangioleiomiomatoza (LAM) este o boală pulmonară chistică progresivă care este izbitor mai răspândită la femei şi care se prezintă cel mai frecvent cu dispnee la efort şi/sau pneumotorax şi mai rar cu chilotorax, hemoptizie sau mase abdominale sau chisturi pulmonare descoperite accidental.

LAM este un neoplasm metastazant, care provine dintr-o sursă necunoscută, asociat cu infiltrarea plămânului cu celule musculare netede cu aspect benign şi distrugerea parenchimatosului chistic.

Diagnosticul de LAM poate fi stabilit pe baze clinice, folosind ghiduri de consens şi biomarkerul de diagnostic, VEGF-D seric, dar poate necesita biopsie transbronşică, evaluare citologică a lichidului chilos, aspiraţii cu ace subţiri din leziuni abdominale sau, mai rar, confirmarea chirurgicală a ţesutului.

LAM este asociat cu mutaţii din scleroza tuberoasă care activează mTOR şi promovează creşterea şi limfangiogeneza, indiferent dacă mutaţiile sunt în linia germinativă în boala

genetică ereditară scleroza tuberoasă sau sunt cauzate de mutaţii somatice (negerminale) în forma sporadică a bolii.

Sirolimus este un tratament eficient pentru LAM care ar trebui luat în considerare la pacienţii cu funcţie pulmonară anormală, scădere rapidă a VEMS! sau DLco, recurenţă după transplant pulmonar sau complicaţii chiloase.

Cursul clinic al LAM este foarte variabil, dar este în general lent progresiv, cu o supravieţuire la 10 ani de aproximativ 80% până la 90% şi o supravieţuire mediană după debutul simptomelor care se apropie de 30 de ani.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Harknett EC, Chang WY, Byrnes S, et al: Utilizarea variabilităţii în datele naţionale şi regionale pentru a estima prevalenţa limfangioleiomiomatozei. QJ Med 104:971-979, 2011.

Hayashi T, Kumasaka T, Mitani K şi colab: Prevalenţa implicării uterine şi anexe în limfangioleiomiomatoza pulmonară: un studiu clinicopatologic pe 10 pacienţi. Am J Surg Pathol 35:1776-1785, 2011.

Henske EP, McCormack FX: Limfangioleiomiomatoza — un lup în haine de oaie. J Clin Invest 122:3807-3816, 2012.

Johnson SR, Cordier JF, Lazor R şi colab.: Ghidurile societăţii respiratorii europene pentru diagnosticul şi managementul limfangioleiomiomatozei. Eur Respir J 35:14-26, 2010.

Kumasaka T, Seyama K, Mitani K, et al: Limfangiogeneza în limfangioleiomiomatoza: implicaţia sa în progresia limfangioleiomiomatozei. Am J Surg Pathol 28:1007-1016, 2004.

Kumasaka T, Seyama K, Mitani K şi colab: eliminarea mediată de limfangiogeneză a grupurilor de celule LAM ca mecanism de diseminare în limfangioleiomiomatoză. Am J Surg Pathol 29:1356-1366, 2005.

McCormack FX, Inoue Y, Moss J şi colab.: Eficacitatea şi siguranţa sirolimusului în limfangioleiomiomatoză. N Engl J Med 364:1595-1606, 2011.

Ryu JH, Moss J, Beck GJ şi colab.: Registrul limfangioleiomiomatozei NHLBI: caracteristicile a 230 de pacienţi la înscriere. Am J Respir Crit Care Med 173:105-111, 2006.

Seyama K, Kumasaka T, Souma S, et al: factorul de creştere a endoteliului vascular D este crescut în serul pacienţilor cu limfangioleiomiomatoză. Limfat Res Biol 4:143-152, 2006.

Taveira-DaSilva AM, Hathaway O, Stylianou M, et al: Modificări ale funcţiei pulmonare şi revărsate chilos la pacienţii cu limfangioleiomiomatoză trataţi cu sirolimus. Ann Intern Med 154:797-805, 2011.

Young LR, Lee HS, Inoue Y şi colab.: Concentraţia serică de VEGF-D ca biomarker al severităţii limfangioleiomiomatozei şi al răspunsului la tratament: o analiză prospectivă a studiului internaţional multicentric privind limfangioleiomiomatoza sirolimus (MILES). Lancet Resp Med 1:445452, 2013.

Young LR, Vandyke R, Gulleman PM, et al: factorul de creştere a endoteliului vascular seric-D distinge prospectiv limfangioleiomiomatoza de alte boli. Cufăr 138:674-681, 2010.

eFIGURE GALERIE DE IMAGINI

eFigura 69-1 Angiomiolipoame în LAM. A şi B, CT toracic axial cu contrast prin abdomenul superior arată mărirea renală bilaterală (rinichiul stâng conturat cu negru în B). Sunt prezente numeroase zone de densitate de grăsime (vârfuri de săgeţi, A şi B) reprezentând angiomiolipomi. Angiomiolipoamele hepatice (săgeata, A) sunt de asemenea evidente. C, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare arată numeroase chisturi bilaterale, cu aspect uniform, cu pereţi subţiri, cu plămâni intermediari cu aspect relativ normal, ceea ce este tipic pentru LAM. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 69-2 Limfangiomioame în LAM. CT toracic axial prin toraceul superior (A) şi CT toracic axial prin pelvis (B) prezintă structuri circumscrise, slab septate, cu atenuare scăzută (săgeţi) reprezentând limfangiomioame. C, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare evidenţiază numeroase chisturi bilaterale, cu aspect uniform, cu pereţi subţiri, cu plămâni intermediari cu aspect relativ normal, tipice LAM. (Cu amabilitatea Diego Ruiz, MD, Clinica Medicală Palo Alto.)

eFigura 69-3 Aspect radiografic toracic relativ neremarcabil în LAM. A, Radiografia toracică frontală la un pacient cu LAM arată relativ puţine anomalii, fără rezultate care să sugereze în mod specific diagnosticul de LAM. Sunt prezente opacităţi liniare şi reticulare perihilare drepte uşoare nespecifice. B până la D, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare arată chisturi bilaterale, cu aspect uniform, cu pereţi subţiri, cu un plămân intermediar cu aspect relativ normal, tipic pentru LAM. Prezenţa comparativ mai puţine şi mai mici chisturi la acest pacient contribuie probabil la natura subestimată a aspectului pe radiografie toracică (comparaţi cu eFigurile 69-4, 69-5A şi 69-6A). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 69-4 LAM — aspect liniar/reticular pe radiografia toracică. Radiografia toracică frontală la un pacient cu LAM evidenţiază opacităţi liniare şi reticulare difuze, bilaterale, simetrice, sugerând o tulburare de infiltrare a interstiţiului pulmonar. Apariţia bolii pulmonare interstiţiale pe radiografia toracică la pacienţii cu LAM poate rezulta din suprapunerea pereţilor chisturilor caracteristice acestei tulburări, pe lângă expansiunea reală a spaţiului interstiţial rezultată din dilatarea limfatică şi proliferarea nodulară difuză a celulelor de tip II. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 69-5 LAM—aspect tipic imagistic. A, Radiografia toracică frontală la un pacient cu LAM arată volume pulmonare crescute asociate cu opacităţi liniare şi reticulare bilaterale, puţin văzute ca reprezentând pereţii chisturilor tipice LAM. B, CT toracic axial evidenţiază numeroase chisturi bilaterale, cu aspect uniform, cu pereți subțiri, cu plămâni intermediari cu aspect relativ normal, tipice LAM. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 69-6 Aspectul „fagure de miere” sau „pseudofibrotic” al LAM la imagistica. A, Radiografia frontală a toracelui evidenţiază opacităţi bilaterale liniare şi reticulare, asemănătoare oarecum cu boala pulmonară interstiţială/fibrotică, în special la nivelul bazelor. Volumele mari ale plămânilor, totuşi, pledează puternic împotriva unei pneumonii interstiţiale fibrotice. B, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare evidenţiază numeroase chisturi bilaterale, cu aspect uniform, cu pereți subțiri, cu plămâni intermediari cu aspect relativ normal, tipice LAM. Numeroşii pereți suprapuneri de chist contribuie la aspectul „interstiţial” pe radiografie. Această apariţie în baze poate să semene superficial cu boala pulmonară fibrotică. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 69-7 Pneumotorax spontan în LAM. A, Radiografia toracică frontală arată un pneumotorax bazal predominant pe partea dreaptă (săgeți). B, CT toracic axial afișat în ferestrele pulmonare arată pneumotoraxul (*); sunt prezente chisturi din lobul inferior stâng cu pereți subțiri (vârf de săgeată), tipice LAM. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 69-8 Tulburări pulmonare chistice cu pereţi subţiri care simulează LAM: boala pulmonară chistică difuză în pneumonita de hipersensibilitate. A şi B, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare arată zone neregulate de opacitate din sticlă şlefuită asociate cu numeroase chisturi cu pereţi subţiri la un pacient cu pneumonită de hipersensibilitate dovedită. (Imagini prin amabilitatea lui Alejandro Gomez- Gomez, Spitalul Central Dr. Ignacio Morones Prieto, Facultatea de Medicina, San Luis Potosi, SLP, Mexic).

eFigura 69-9 Tulburări pulmonare chistice cu pereţi subţiri care simulează LAM: boală metastatică chistică. AC, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare la diagnostic, arată numeroşi, de dimensiuni variabile, noduli pulmonari solidi bilaterali (vârfuri de săgeată), reprezentând boala metastatică pulmonară din carcinomul testicular. DF, CT toracic axial în urma terapiei pentru carcinomul testicular metastatic arată că mulţi dintre nodulii solizi au evoluat în chisturi cu pereţi subţiri (vârfuri de săgeată). În timp ce apariţia la urmărire (DF) poate simula cauze mai frecvente ale bolii pulmonare chistice difuze, cum ar fi LAM şi pneumonia interstiţială limfocitară, contextul clinic (în special genul în această circumstanţă particulară) şi evoluţia în serie din boala pulmonară nodulară oferă cu uşurinţă diferenţierea de tulburările pulmonare chistice tipice. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 69-10 Tulburări pulmonare chistice cu pereţi subţiri care simulează LAM: boală metastatică chistică. A şi B, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare la un pacient cu angiosarcom metastatic arată mai multe chisturi cu pereţi subţiri, care în cele din urmă s-au dovedit a reflecta angiosarcomul metastatic. (Imagini prin amabilitatea Diego Ruiz, MD, Clinica Medicală Palo Alto.)

eFigura 69-11 Tulburări pulmonare chistice cu pereţi subţiri care simulează LAM: leiomiom metastazant benign chistic. AC, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare arată mai multe chisturi bilaterale cu pereţi subţiri (vârfurile de săgeată) şi noduli solizi, circumscrişi (săgeţi). Chisturile au evoluat din noduli solizi la examinări în serie. Biopsia a arătat leiomiom benign metastazant. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

Referințe

Sullivan EJ: Limfangioleiomiomatoza: o revizuire. Piept 114:16891703, 1998.

McCormack FX: Limfangioleiomiomatoza: o actualizare clinică. Cufă 133:507-516, 2008.

Lautenbacher R: Dysembriomes metotipiques des reins, carcinose submiliere aigue puomon avec amphyseme generalize et double pneumotorax. Ann Med Interne (Paris) 5:435-450, 1918.

von Stossel E: Uber muskulare Cirrhose der Lunge (Ciroza musculară a plămânului). Beitr Klin Tuberk 90:432-442, 1937.

Cornog JL Jr, Enterline HT: Limfangiomiomul, o leziune benignă a limfaticelor chilifere, sinonimă cu limfangiopericitomul. Cancer 19:1909-1930, 1966.

Silverstein EF, Ellis K, Wolff M şi colab.: Limfangiomiomatoza pulmonară. AJR Am J Roentgenol 120:832-850, 1974.

Corrin B, Leibow AA, Friedman PJ: Limfangiomiomatoza pulmonară: o revizuire. Am J Pathol 79:348-382, 1975.

Taylor JR, Ryu J, Colby TV şi colab: Limfangioleiomiomatoza. Curs clinic la 32 de pacienţi. N Engl J Med 323:1254-1260, 1990.

Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H şi colab.: Limfangioleiomiomatoza pulmonară: un raport de 46 de pacienţi, inclusiv un studiu clinicopatologic al factorilor de prognostic. Am J Respir Crit Care Med 151:527-533,

1995.

Oh YM, Mo EK, Jang SH şi colab.: Limfangioleiomiomatoza pulmonară în Coreea. Thorax 54:618-621, 1999.

Chu SC, Horiba K, Usuki J şi colab.: Evaluare cuprinzătoare a 35 de pacienţi cu limfangioleiomiomatoză. Piept 115:1041-1052,

1999.

Taveira-DaSilva AM, Hedin C, Stylianou MP şi colab: Obstrucţia reversibilă a fluxului de aer, proliferarea celulelor musculare netede anormale şi afectarea schimbului de gaze ca predictori ai rezultatului în limfangioleiomiomatoza. Am J Respir Crit Care Med 164:1072-1076,

2001.

Hayashida M, Seyama K, Inoue Y, et al: Epidemiologia limfangioleiomiomatozei în Japonia: un studiu transversal la nivel naţional al caracteristicilor de prezentare şi al factorilor de prognostic. Respirology 12:523-530, 2007.

Urban T, Lazor R, Lacronique J şi colab.: Limfangioleiomiomatoza pulmonară. Un studiu pe 69 de pacienţi. Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies „Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P). Medicine (Baltimore) 78:321-33 7, 1999.

Juvet SC, McCormack FX, Kwiatkowski DJ şi colab: Patogeneza moleculară a limfangioleiomiomatozei: lecţii învăţate de la orfani. Am J Respir Cell Mol Biol 36:398-408, 2007.

Gomez M, Sampson J, Whittemore V, editori: The tuberous sclerosis complex, ed 3, Oxford, England, 1999, Oxford University Press.

Dwyer JM, Hickie JB, Garvan J: Scleroza tuberculoasă pulmonară. Raportul a trei pacienţi şi o trecere în revistă a literaturii de specialitate. QJ Med 40:115-125, 1971.

Aubry MC, Myers JL, Ryu JH şi colab.: Limfangioleio-miomatoza pulmonară la un bărbat. Am J Respir Crit Care Med 162:749-752,

2000.

Kim NR, Chung MP, Park CK şi colab.: Limfangioleiomiomatoza pulmonară şi angiomiolipoame hepatice multiple la bărbat. Pathol Int 53:231-235, 2003.

Franz DN, Brody A, Meyer C şi colab.: Analiza mutaţională şi radiografică a bolii pulmonare în concordanţă cu limfangioleiomiomatoza şi hiperplazia pneumocitelor micronodulare la femeile cu scleroză tuberoasă. Am J Respir Crit Care Med 164:661-668, 2001.

Costello LC, Hartman TE, Ryu JH: Frecvenţa înaltă a limfangioleiomiomatozei pulmonare la femeile cu complex de scleroză tuberoasă. Mayo Clin Proc 75:591-594, 2000.

Moss J, Avila NA, Barnes PM, et al: Prevalenţa şi caracteristicile clinice ale limfangioleiomiomatozei (LAM) la pacienţii cu complex de scleroză tuberoasă. Am J Respir Crit Care Med 164:669-671,

2001.

Cudzilo CJ, Szczesniak RD, Brody AS şi colab.: Screeningul limfangioleiomiomatozei la femeile cu scleroză tuberoasă. Cufăr 2013.

Schiavina M, Di Scioscio V, Contini P, et al: Pulmonary limfangioleiomyomatosis într-un om cariotipic normal fără complex de scleroză tuberoasă. Am J Respir Crit Care Med 176:96-98,

2007.

Harknett EC, Chang WY, Byrnes S, et al: Utilizarea variabilităţii în datele naţionale şi regionale pentru a estima prevalenţa limfangioleiomiomatozei. QJ Med 104:971-979, 2011.

Sampson JR, Scahill SJ, Stephenson JB şi colab: Aspecte genetice ale sclerozei tuberoase în vestul Scoţiei. J Med Genet 26:28-31, 1989.

Krueger DA, Franz DN: Managementul actual al complexului de scleroză tuberoasă. Pediatr Drugs 10:299-313, 2008.

Ryu JH, Moss J, Beck GJ şi colab.: Registrul limfangioleiomiomatozei NHLBI: caracteristicile a 230 de pacienţi la înscriere. Am J Respir Crit Care Med 173:105-111, 2006.

Dabora SL, Jozwiak S, Franz DN, et al: Analiza mutaţională într-o cohortă de 224 de pacienţi cu scleroză tuberoasă indică o severitate crescută a TSC2, în comparaţie cu TSC1, boala în mai multe organe. Am J Hum Genet 68:64-80, 2001.

Slingerland JM, Grossman RF, Chamberlain D şi colab.: Manifestări pulmonare ale sclerozei tuberoase la rudele de gradul I. Thorax 44:212-214, 1989.

Astrinidis A, Henske EP: Complexul de scleroză tuberculoasă: leagă căile de creştere şi semnalizare energetică cu boala umană. Oncogene 24:7475-7481, 2005.

Kwiatkowski DJ: Rhebbing up mTOR: noi perspective asupra TSC1 şi TSC2 şi patogeneza sclerozei tuberoase. Cancer Biol Ther 2:471-476, 2003.

Astrinidis A, Cash TP, Hunter DS şi colab.: Tuberin, produsul genei supresoare de tumoră a complexului 2 al sclerozei tuberoase, reglează activarea Rho, adeziunea şi migrarea celulelor. Oncogene 21:8470-8476,

2002.

Stovin PG, Lum LC, Flower CD şi colab.: Plămânii în limfangiomiomatoză şi în scleroza tuberoasă. Thorax 30:497-509, 1975.

Carsillo T, Astrinidis A, Henske EP: Mutaţiile în gena complexului de scleroză tuberoasă TSC2 sunt o cauză a limfangioleiomiomatozei pulmonare sporadice. Proc Natl Acad Sci USA 97:60856090, 2000.

Knudson AG: Două lovituri genetice (mai mult sau mai puţin) pentru cancer. Nat Rev Cancer 1:157-162, 2001.

7. van Slegtenhorst M, de Hoogt R, Hermans C şi colab.: Identificarea genei de scleroză tuberoasă TSC1 pe cromozomul 9q34. Science 277:805-808, 1997.

European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium: Identificarea şi caracterizarea genei de scleroză tuberoasă pe cromozomul 16. Cell 75:1305-1315, 1993.

Wienecke R, Konig A, DeClue JE: Identificarea tuberinei, produsul pentru scleroza tuberoasă-2. Tuberina posedă activitate specifică Rap1GAP. J Biol Chem 270:16409-16414, 1995.

Ito N, Rubin GM: Gigas, un omolog al Drosophila al genei sclerozei tuberoase produs-2, reglează ciclul celular. Cell 96:529-539, 1999.

Potter CJ, Huang H, Xu T: Drosophila TSC1 funcţionează cu TSC2 pentru a antagoniza semnalizarea insulinei în reglarea creşterii celulelor, proliferării celulelor şi mărimii organelor. Cell 105:357-368, 2001.

Tapon N, Ito N, Dickson BJ şi colab.: Omologul genei complexului de scleroză tuberculoasă Drosophila limitează creşterea şi proliferarea celulelor. Cell 105:345-355, 2001.

Gao X, Pan D: supresorii tumorali TSC1 şi TSC2 antagonizează semnalizarea insulinei în creşterea celulelor. Genes Dev 15:1383-1392, 2001.

Stocker H, Radimerski T, Schindelholz B şi colab.: Rheb este un regulator esenţial al S6K în controlul creşterii celulare la Drosophila. Nat Cell Biol 5:559-565, 2003.

Ekblom P, Ekblom M, Fecker L şi colab: Rolul nidogenului mezenchimal pentru morfogeneza epitelială in vitro. Dezvoltare 120:2003-2014,

1994.

Kenerson HL, Aicher LD, True LD şi colab: ţinta activată a căii rapamicinei la mamifere în patogeneza tumorilor renale complexe de scleroză tuberoasă. Cancer Res 62:5645-5650, 2002.

Kwiatkowski DJ, Zhang H, Bandura JL şi colab.: Un model de şoarece al TSC1 dezvăluie letalitatea dependentă de sex din hemangioame hepatice şi reglarea în sus a activităţii kinazei p70S6 în celulele nule TSC1. Hum Mol Genet 11:525-534, 2002.

El-Hashemite N, Zhang H, Henske EP şi colab.: Mutaţie în TSC2 şi activarea ţintei mamiferelor a căii de semnalizare a rapamicinei în angiomiolipoma renal. Lancet 361:1348-1349, 2003.

Astrinidis A, Khare L, Carsillo T, et al: Analiza mutaţională a genei sclerozei tuberoase TSC2 la pacienţii cu limfangioleiomiomatoză pulmonară. J Med Genet 3 7:55-57, 2000.

Smolarek TA, Wessner LL, McCormack FX şi colab: Dovezi că limfangiomiomatoza este cauzată de mutaţii TSC2: pierderea heterozigozităţii cromozomului 16p13 în angiomiolipomi şi ganglioni limfatici de la femeile cu limfangiomiomatoză. Am J Hum Genet 62:810815, 1998.

Sato T, Seyama K, Fujii H şi colab.: Analiza mutaţiilor genelor TSC1 şi TSC2 la pacienţii japonezi cu limfangioleiomiomatoză pulmonară. J Hum Genet 47:20-28, 2002.

Yu J, Astrinidis A, Henske EP: Pierderea heterozigozităţii cromozomului 16 în scleroza tuberoasă şi limfangiomiomatoza sporadică. Am J Respir Crit Care Med 164:1537-1540, 2001.

Jones AC, Shyamsundar MM, Thomas MW şi colab: Analiza cuprinzătoare a mutaţiilor TSC1 şi TSC2 şi corelaţiile fenotipice în 150 de familii cu scleroză tuberoasă. Am J Hum Genet 64:13051315, 1999.

Kumasaka T, Seyama K, Mitani K şi colab: eliminarea mediată de limfangiogeneză a grupurilor de celule LAM ca mecanism de diseminare în limfangioleiomiomatoză. Am J Surg Pathol 29: 1356-1366, 2005.

Kuramoto M, Kato M, Inoue Y: [limfangiomiomatoză pulmonară cu scleroză tuberoasă şi mioză stromală endolimfatică a uterului] (japonez). Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi 34:322-326,

1996.

Henske EP: Metastaza celulelor tumorale benigne în complexul de scleroză tuberoasă. Genes Chromosomes Cancer 38:376-381, 2003.

Bittmann I, Doza TB, Muller C şi colab.: Limfangioleiomiomatoza: recurenţă după transplanturi pulmonare unice. Hum Pathol 26:14201423, 1997.

Nine JS, Yousem SA, Paradis IL, et al: Limfangioleiomiomatoza: recurenţă după transplant pulmonar. J Heart Lung Transplant 13:714-719, 1994.

O'Brien JD, Lium JH, Parosa JF, et al: Limfangioleiomiomatoza recurenţă în alografă după transplantul pulmonar unic. Am J Respir Crit Care 151:2033-2036, 1995.

Bittmann I, Rolf B, Amann G şi colab.: Recurenţa limfangioleio-miomatozei după un singur transplant pulmonar: noi perspective asupra patogenezei. Hum Pathol 34:95-98, 2003.

Duffy K, Al-Saleem T, Karbowniczek M şi colab.: Analiza mutaţională a genei von Hippel Lindau în carcinoamele renale cu celule clare de la pacienţii cu complex de scleroză tuberoasă. Mod Pathol 15:205-210, 2002.

Crooks DM, Pacheco-Rodriguez G, DeCastro RM şi colab.: Analiza moleculară şi genetică a celulelor neoplazice diseminate în limfangioleiomiomatoza. Proc Natl Acad Sci USA 101:17462-17467,

2004.

Buckshee K, Verma A, Karak AK: Leiomyomatosis peritonealis disseminata. Int J Gynaecol Obstet 61:191-192, 1998.

Dal Cin P, Quade BJ, Neskey DM, et al: Leiomiomatoza intravenoasă este caracterizată printr-o der(14)t(12;14)(q15;q24). Genes Chromosomes Cancer 36:205-206, 2003.

Shin MS, Fulmer JD, Ho KJ: Manifestări tomografice computerizate neobişnuite ale leiomioamelor metastazante benigne ca leziuni nodulare cavitare sau boală pulmonară interstiţială. Clin Imaging 20:45-49, 1996.

Avila NA, Dwyer AJ, Rabel A, et al: Sporadic lymphangioleiomyoma- tosis and tuberous sclerosis complex with lymphangioleiomyomatosis: comparison of CT features. Radiologie 242:277-285, 2007.

Kebria M, Black D, Borelli C şi colab: Primary retroperitoneal limfangioleiomyomatosis in a postmenopaal woman: a case report and review of literature. Int J Gynecol Cancer 17:528-532, 2007.

Valensi QJ: Limfangiomiomul pulmonar, o formă probabilă a sclerozei tuberoase. Un raport de caz şi un studiu al literaturii de specialitate. Am Rev Respir Dis 108:1411-1415, 1973.

Itami M, Teshima S, Asakuma Y şi colab.: Limfangiomiomatoza pulmonară diagnosticată prin citologie de efuziune. Un raport de caz. Acta Cytol 41:522-528, 1997.

Berner A, Franzen S, Heilo A: Citologia prin aspiraţie cu ac fin ca abordare diagnostică a limfangioleiomiomatozei. Un raport de caz. Acta Cytol 41:877-879, 1997.

Kamitani T, Yabuuchi H, Soeda H, şi colab.: A case of lymphangioleio- myomatosis affecting the supraclavicular lymph nodes. J Comput Assist Tomogr 30:279-282, 2006.

Kumasaka T, Seyama K, Mitani K şi colab: Limfangiogeneza în limfangioleiomiomatoza: implicaţia sa în progresia limfangioleiomiomatozei. Am J Surg Pathol 28:1007-1016, 2004.

Seyama K, Kumasaka T, Souma S, et al: factorul de creştere a endoteliului vascular D este crescut în serul pacienţilor cu limfangioleiomiomatoză. Limfat Res Biol 4:143-152, 2006.

Young LR, Inoue Y, McCormack FX: Potenţialul de diagnostic al VEGF-D seric pentru limfangioleiomiomatoza. N Engl J Med 358:199-200,

2008.

Young LR, Lee HS, Inoue Y, şi colab: Concentraţia D ca biomarker al severităţii limfangioleiomiomatozei şi al răspunsului la tratament: o analiză prospectivă a studiului internaţional multicentric privind eficacitatea limfangioleiomiomatozei sirolimus (MILES). Lancet Resp Med 1:445-452, 2013.

Young LR, Vandyke R, Gulleman PM, et al: factorul de creştere a endoteliului vascular seric-d distinge prospectiv limfangioleiomiomatoza de alte boli. Cufăr 138:674-681, 2010.

Xu KF, Zhang P, Tian X şi colab: Rolul factorului de creştere a endoteliului vascular-D în diagnosticul limfangioleiomiomatozei (LAM). Respir Med 107:263-268, 2013.

Radzikowska E, Jagus P, Skoczylas A şi colab: Rolul factorului de creştere a endoteliului vascular seric d în discriminarea pacienţilor cu boli pulmonare polichistice. Pol Arch Med Wewn 123:533-538, 2013.

Glasgow CG, Avila NA, Lin JP şi colab.: Nivelurile serice ale factorului de creştere a endoteliului vascular la pacienţii cu limfangioleiomiomatoză reflectă implicarea limfatică. Cufăr 135:1293-1300, 2009.

Seyama K, Kumasaka T, Kurihara M, et al: Limfangioleiomiomatoza: o boală care implică sistemul limfatic. Limfat Res Biol 8:21-31, 2010.

Mitani K, Kumasaka T, Takemura H şi colab.: Caracterizarea citologică, imunocitochimică şi ultrastructurală a grupurilor de celule limfangioleio-miomatozei în revărsările chilos ale pacienţilor cu limfangioleiomiomatoză. Acta Cytol 53:402-409, 2009.

Sugino T, Yamaguchi T, Ogura G şi colab: Există dovezi morfologice pentru o cale de metastază independentă de invazie în mai multe cancere umane. BMC Med 2:9, 2004.

Sugino T, Kusakabe T, Hoshi N şi colab.: O cale independentă de invazie a metastazelor transmise prin sânge: un nou model de tumoră mamară murină. Am J Pathol 160:1973-1980, 2002.

Razandi M, Pedram A, Park ST şi colab: Evenimente proximale în semnalizarea de către receptorii de estrogen din membrană plasmatică. J Biol Chem 278:2701-2712,

2003.

Pedram A, Razandi M, Aitkenhead M, et al: Integration of the non-genomic and genomic actions of estrogen. Semnalizarea inițiată de membrană prin steroizi către transcripție și biologia celulară. J Biol Chem 277:50768-50775, 2002.

Gu X, Yu JJ, Ilter D şi colab: Integrarea semnalizării mtor şi estrogen-erk2 în patogeneza limfangioleiomiomatozei. Proc Natl Acad Sci USA 110:14960-14965, 2013.

Yu JJ, Robb VA, Morrison TA şi colab: Estrogenul promovează supraviețuirea și metastaza pulmonară a celulelor tuberine-nule. Proc Natl Acad Sci USA 106:2635-2640, 2009.

Fukuda Y, Ishizaki M, Kudoh S şi colab.: Localizarea metaloproteinazelor matriceale-1, -2 şi -9 şi inhibitor tisular al metaloproteinazei-2 în bolile pulmonare interstiţiale. Lab Invest 78:687698, 1998.

Odajima N, Betsuyaku T, Nasuhara Y şi colab: Matrix metaloproteinases in blood from patients with LAM. Respir Med 103:124-129,

2009.

Zhe X, Yang Y, Jakkaraju S şi colab.: Tissue inhibitor of metaloproteinase-3 downregulation in limfangioleiomyomatosis: potenţiala consecinţă a expresiei anormale a factorului de răspuns seric. Am J Respir Cell Mol Biol 28:504-511, 2003.

Hayashi T, Fleming MV Stetler-Stevenson WG, şi colab: Studiu imunohistochimic al metaloproteinazelor matriceale (MMP) şi inhibitorilor lor tisulare (TLMP) în limfangioleiomiomatoza pulmonară. Hum Pathol 28:1071-1078, 1997.

Matsui K, Takeda K, Yu ZX şi colab.: Rol pentru activarea metaloproteinazelor matriceale în patogeneza limfangioleio-miomatozei pulmonare. Arch Pathol Lab Med 124:267-275, 2000.

Zhe X, Yang Y, Schuger L: sistem de plasminogen dezechilibrat în limfangioleiomiomatoză: rolul potenţial al factorului de răspuns seric. Am J Respir Cell Mol Biol 32:28-34, 2005.

Chilosi M, Pea M, Martignoni G, et al: Cathepsin-k expression in pulmonary lymphangioleiomyomatosis. Mod Pathol 22:161-166, 2009.

Inoue Y, King TE, Barker E şi colab.: Factorul de creştere a fibroblastelor de bază şi receptorii săi în fibroza pulmonară idiopatică şi limfangioleiomiomatoza. Am J Respir Crit Care Med 166:765-773, 2002.

Valencia JC, Pacheco-Rodriguez G, Carmona AK, et al: Tissue specific renin-angiotensin system in pulmonary lymphangioleiomyomatosis. Am J Respir Cell Mol Biol 35:40-47, 2006.

Valencia JC, Matsui K, Bondy C şi colab: Distribuţia şi expresia ARNm a sistemului factorului de creştere asemănător insulinei în limfangioleiomiomatoza pulmonară. J Invest Med 49:421-433, 2001.

Carelli S, Lesma E, Paratore S şi colab.: Expresia de supravieţuire în celulele complexe de scleroză tuberoasă. Mol Med 13:166-177, 2007.

Evans SE, Colby TV, Ryu JH şi colab.: Transformarea factorului de creştere beta 1 şi expresia fibronectinei asociată matricei extracelulare în limfangioleiomiomatoza pulmonară. Cufăr 125:1063-1070, 2004.

Sieker HO, McCarty KS Jr: Limfangiomiomatoza: o boală respiratorie cu o terapie endocrinologică. Trans Am Clin Climatol Assoc 99:57-67, 1987.

Awai K, Fujikawa K, Sato T şi colab: Limfangiomiomatoza pulmonară. Radiat Med 8:132-135, 1990.

Hancock E, Tomkins S, Sampson J, et al: Limfangioleiomiomatoza şi scleroza tuberoasă. Respir Med 96:7-13, 2002.

Joliat G, Stalder H, Kapanci Y: Limfangiomiomatoza: o entitate clinico- anatomică. Cancer 31:455-461, 1973.

Sinclair W, Wright JL, Churg A: Limfangioleiomiomatoza care se prezintă la o femeie în postmenopauză. Thorax 40:475-476, 1985.

Baldi S, Papotti M, Valente ML şi colab.: Limfangioleiomiomatoza pulmonară la femeile în postmenopauză: raportul a două cazuri şi trecerea în revistă a literaturii. Eur Respir J 7:1013-1016, 1994.

Zanella A, Toppan P, Nitti D şi colab.: Limfangioleiomiomatoza pulmonară: raport de caz la femeile în postmenopauză tratate cu pleurodeză şi progesteron (acetat de medroxiprogesteron). Tumori 82:96-98, 1996.

Taveira-DaSilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ şi colab.: Declinul funcţiei pulmonare la pacienţii cu limfangioleiomiomatoză trataţi cu sau fără progesteron. Cufăr 126:1867-1874, 2004.

Johnson SR, Tattersfield AE: Experienţa clinică a limfangioleiomiomatozei în Marea Britanie. Thorax 55:1052-1057, 2000.

Almoosa KF, Ryu JH, Mendez J şi colab.: Managementul pneumotoraxului în limfangioleiomiomatoza: efecte asupra recurenţei şi complicaţiilor transplantului pulmonar. Cufăr 129:1274-1281, 2006.

Moua T, Olson EJ, St Jean HC şi colab.: Rezolvarea congestiei pulmonare chiloase şi a insuficienţei respiratorii în limfangioleiomiomatoza cu terapia sirolimus. Am J Respir Crit Care Med 186:389-390,

2012.

Karbowniczek M, Yu J, Henske EP: Angiomiolipoamele renale de la pacienţii cu limfangiomiomatoză sporadică conţin atât structuri vasculare neoplazice, cât şi neoplazice. Am J Pathol 162:491-500, 2003.

Brook-Carter PT, Peral B, Ward CJ şi colab.: ştergerea genelor TSC2 şi PKD1 asociate cu boala renală polichistică infantilă severă - un sindrom genetic contigu. Nat Genet 8:328-332, 1994.

Matsui K, Tatsuguchi A, Valencia J şi colab.: Limfangioleiomiomatoza extrapulmonară (LAM): caracteristici clinicopatologice în 22 de cazuri. Hum Pathol 31:1242-1248, 2000.

Avila NA, Kelly JA, Chu SC şi colab: Limfangioleiomiomatoza: CT abdominopelvin şi constatări US. Radiologie 216:147-153, 2000.

Shen A, Iseman MD, Waldron JA, et al: Exacerbarea limfangioleiomiomatozei pulmonare de către estrogeni exogeni. Cufăr 91:782785, 1987.

Hughes E, Hodder RV: Limfangiomiomatoza pulmonară care complică sarcina. Un raport de caz. J Reprod Med 32:553-557, 1987.

Yockey CC, Riepe RE, Ryan K: Limfangioleiomiomatoza pulmonară complicată de sarcină. Kans Med 87:277-278, 293, 1986.

Sleiman C, Mal H, Jebrak G şi colab.: Limfangiomiomatoza pulmonară tratată prin transplant unic pulmonar. Am Rev Respir Dis 145:964-966, 1992.

Kerr LA, Blute ML, Ryu JH şi colab.: Angiomiolipom renal în asociere cu limfangioleiomiomatoza pulmonară: forme fruste de scleroză tuberoasă? Urology 41:440-444, 1993.

Johnson SR, Tattersfield AE: Sarcina în limfangioleiomiomatoza. Am J Respir Crit Care Med 157:A807, 1998.

Cohen MM, Freyer AM, Johnson SR: Experienţele de sarcină în rândul femeilor cu limfangioleiomiomatoză. Respir Med 103:766-772, 2009.

Muller NL, Chiles C, Kullnig P: Limfangiomiomatoza pulmonară: corelaţia CT cu constatările radiografice şi funcţionale. Radiology 175:335-339, 1990.

Avila NA, Bechtle J, Dwyer AJ, et al: Lymphangioleiomyomatosis: CT of diurnal variation of lymphangioleiomyomas. Radiologie 221:415421, 2001.

Koyama M, Johkoh T, Honda O, şi colab: Boala pulmonară chistică cronică: acurateţea diagnosticului CT de înaltă rezoluţie la 92 de pacienţi. AJR Am J Roentgenol 180:827-835, 2003.

Popper HH, Juettner-Smolle FM, Pongratz MG: Hiperplazia micronodulară a pneumocitelor de tip II - o nouă leziune pulmonară asociată cu scleroza tuberoasă. Histopathology 18:347-354, 1991.

Lantuejoul S, Ferretti G, Negoescu A, et al: Multifocal alveolar hyperplasia associated with lymphangioleiomyomatosis in tuberous sclerosis. Histopathology 30:570-575, 1997.

Muir TE, Leslie KO, Popper H, et al: Micronodular pneumocyte hyperplazia. Am J Surg Pathol 22:465-472, 1998.

Cancellieri A, Poletti V, Corrin B: Insuficienţă respiratorie datorată hiperplaziei pneumocitelor micronodulare de tip II. Histopatologie 41:263-265,

2002.

Jiang X, Kenerson H, Aicher L, et al: Complexul de scleroză tuberoasă reglează traficul de transportatori de glucoză şi absorbţia de glucoză. Am J Pathol 172:1748-1756, 2008.

Young LR, Franz DN, Nagarkatte P şi colab.: Utilitatea [18F]2-fluor-2-deoxiglucoză-PET în limfangioleiomiomatoza asociată sclerozei sporadice şi tuberoase. Cufăr 136:926-933, 2009.

Moss J, DeCastro R, Patronas NJ şi colab.: Meningioame în limfangioleiomiomatoza. J Am Med Assoc 286:1879-1881, 2001.

Franz DN: Meningioame la femeile cu limfangioleiomiomatoză. J Am Med Assoc 287:1397-1398, 2002.

Burger CD, Hyatt RE, Staats BA: Mecanica pulmonară în limfangioleiomiomatoza. Am Rev Respir Dis 143:1030-1033, 1991.

Crausman RS, Jennings CA, Mortenson RL, şi colab.: Limfangioleiomiomatoza: patofiziologia capacităţii diminuate de efort. Am J Respir Crit Care Med 153:1368-1376, 1996.

Taveira-DaSilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, et al: Maximal oxygen uptake and severity of disease in limfangioleiomiomatoza. Am J Respir Crit Care Med 168:1427-1431, 2003.

Taveira-DaSilva AM, Hathaway OM, Sachdev V şi colab.: Presiunea arterei pulmonare în limfangioleiomiomatoza: un studiu ecocardiografic. Cufăr 132:1573-1578, 2007.

Zafar MA, McCormack FX, Rahman S şi colab.: şunturi vasculare pulmonare la pacienţii cu limfangioleiomiomatoză intoleranţi la efort. Am J Respir Crit Care Med 188:1167-1170, 2013.

Carrington CB, Cugell DW, Gaensler EA, et al: Limfangioleiomiomatoza. Corelaţii fiziologic-patologic-radiologice. Am Rev Respir Dis 116:977-995, 1977.

Matsumoto Y, Horiba K, Usuki J şi colab.: Markeri ai proliferării celulare şi expresiei antigenului melanozomal în limfangioleiomiomatoza. Am J Respir Cell Mol Biol 21:32 7-336, 1999.

Hoon V, Thung SN, Kaneko M şi colab.: reactivitatea HMB-45 în angiomiolipoma renală şi limfangioleiomiomatoza. Arch Pathol Lab Med 118:732-734, 1994.

McCarty KS Jr, Mossler JA, McLelland R şi colab.: Limfangiomiomatoza pulmonară sensibilă la progesteron. N Engl J Med 303:14611465, 1980.

Colley MH, Geppert E, Franklin WA: Detectarea imunohistochimică a receptorilor steroizi într-un caz de limfangioleiomiomatoză pulmonară. Am J Surg Pathol 13:803-807, 1989.

142a. Gao L, Yue MM, Davis J, et al: În limfangioleiomiomatoza pulmonară, expresia receptorului de progesteron este frecvent mai mare decât cea a receptorului de estrogen. Virchows Arch 464(4):495-503, 2014.

Berger U, Khaghani A, Pomerance A şi colab: Limfangioleiomiomatoza pulmonară şi receptorii steroizi. Un studiu imunocitochimic. Am J Clin Pathol 93:609-614, 1990.

143a. Davis JM, Hyjek E, Husain AN şi colab: Diferenţierea endotelială limfatică în celulele limfangioleiomiomatozei pulmonare. J Histochem Cytochem 61(8):580-590, 2013.

Logginidou H, Ao X, Russo I şi colab: Imunoreactivitate frecventă a receptorilor de estrogen şi progesteron în angiomiolipomi renali de la femei cu limfangioleiomiomatoză pulmonară. Cufă 117:2530, 2000.

Henske EP, Ao X, Short MP şi colab.: Imunoreactivitate frecventă a receptorului de progesteron în angiomiolipoame renale asociate cu scleroza tuberoasă. Mod Pathol 11:665-668, 1998.

Matsui K, Reimenschneider W, Hilbert SL şi colab.: Hiperplazia pneumocitelor de tip II în limfangioleiomiomatoza pulmonară. Arch Pathol Lab Med 124:1642-1648, 2000.

Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, et al: Ghidurile societăţii respiratorii europene pentru diagnosticul şi managementul limfangioleiomiomatozei. Eur Respir J 35:14-26, 2010.

Tobino K, Seyama K: Sindromul Birt-Hogg-Dube cu angiomiolipom renal. Intern Med 51:12 79-1280, 2012.

Vassallo R, Ryu JH, Schroeder DR şi colab.: Rezultatele clinice ale histiocitozei pulmonare cu celule Langerhans la adulţi. N Engl J Med 346:484490, 2002.

Seaman DM, Meyer CA, Gilman MD şi colab.: Boală pulmonară chistică difuză la CT de înaltă rezoluţie. AJR Am J Roentgenol 196:1305-1311, 2011.

Jeong YJ, Lee KS, Chung MP şi colab: Amiloidoza şi boala limfoproliferativă în sindromul Sjogren: constatări ale tomografiei computerizate cu secţiune subţire şi comparaţii histopatologice. J Comput Assist Tomogr 28:776-781, 2004.

Silva CI, Churg A, Muller NL: Pneumonita de hipersensibilitate: spectrul de CT de înaltă rezoluţie şi constatări patologice. AJR Am J Roentgenol 188:334-344, 2007.

Colombat M, Stern M, Groussard O, et al: Pulmonary cystic disorder related to light chain deposition disease. Am J Respir Crit Care Med 173:777-780, 2006.

Cordier JR Johnson SR: Boli pulmonare chistice multiple. Eur Respir Mon 54:46-83, 2011.

Hansell DM: Scanarea CT cu secţiune subţire a plămânilor: hinterlandul normalului. Radiologie 256:695-711, 2010.

Rowan C, Hansell DM, Renzoni E şi colab.: Boală pulmonară chistică difuză de cauză inexplicabilă cu boală coexistentă a căilor respiratorii mici: o posibilă relaţie cauzală? Am J Surg Pathol 36:228-234, 2012.

Aubry MC, Myers JL, Colby TV şi colab: Sarcomul stromal endometrial metastatic la plămân: o analiză detaliată a 16 pacienţi. Am J Surg Pathol 26:440-449, 2002.

Nickerson ML, Warren MB, Toro JR şi colab.: Mutaţiile unei gene noi duc la tumori renale, defecte ale peretelui pulmonar şi tumori benigne ale foliculului de păr la pacienţii cu sindromul Birt-Hogg-Dube. Cancer Cell 2:157-164, 2002.

Painter JN, Tapanainen H, Somer M, și colab.: O ștergere de 4 pb în gena Birt-Hogg-Dube (FLCN) provoacă pneumotorax spontan moștenit dominant. Am J Hum Genet 76:522-527, 2005.

Chiu HT, Garcia CK: Pneumotorax spontan familial. Curr Opin Pulm Med 12:268-272, 2006.

Faul JL, Berry GJ, Colby TV și colab: limfangioame toracice, limfangiectazie, limfangiomatoză și sindrom de displazie limfatică. Am J Respir Crit Care Med 161:1037-1046, 2000.

Tazelaar HD, Kerr D, Yousem SA și colab.: Limfangiomatoza pulmonară difuză. Hum Pathol 24:1313-1322, 1993.

Swensen SJ, Hartman TE, Mayo JR, et al: Limfangiomatoza pulmonară difuză: constatări CT. J Comput Assist Tomogr 19:348-352,

1995.

Swank DW, Hepper NG, Folkert KE și colab.: Limfangiomatoza intratoracică mimând limfangioleiomiomatoza la o femeie tânără. Mayo Clin Proc 64:1264-1268, 1989.

Guinee DG Jr, Feuerstein I, Koss MN, et al: Pulmonary limfangioleiomyomatosis. Diagnosticul pe baza rezultatelor biopsiei transbronșice și a studiilor imunohistochimice și corelarea cu rezultatele tomografiei computerizate de înaltă rezoluție. Arch Pathol Lab Med 118:846-849, 1994.

Meraj R, Wikenheiser-Brokamp KA, Young LR, et al: Utilitatea biopsiei transbronșice în diagnosticul limfangioleiomiomatozei. Front Med 6:395-405, 2012.

Meraj R, Wikenheiser-Brokamp KA, Young LR, et al: Limfangioleiomiomatoza: noi concepte în patogeneză, diagnostic și tratament. Semin Respir Crit Care Med 33:486-497, 2012.

Harari S, Torre O, Cassandro R și colab.: Diagnosticul bronhoscopic al histiocitozei celulelor Langerhans și limfangioleiomiomatozei. Respir Med 106:1286-1292, 2012.

Ye L, Jin M, Bai C: Analiza clinică a pacienților cu limfangioleiomiomatoză pulmonară (PLAM) în China continentală. Respir Med 104:1521-1526, 2010.

Harari S, Cassandro R, Chiodini J și colab.: Efectul unui analog de hormon de eliberare a gonadotropinei asupra funcției pulmonare în limfangioleiomiomatoza. Cufăr 133:448-454, 2008.

de la Fuente J, Paramo C, Roman F și colab.: Limfangioleiomiomatoza: tratament nereușit cu analogi de hormoni de eliberare a hormonului luteinizant. Eur J Med 2:377-378, 1993.

Rossi GA, Balbi B, Oddera S, et al: Răspuns la tratamentul cu un analog al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant la un pacient cu limfangioleiomiomatoză pulmonară. Am Rev Respir Dis 143:174-176, 1991.

Schiavina M, Contini P, Fabiani A, et al: Efficacy of hormonal manipulation in lymphangioleiomyomatosis. O experienţă de 20 de ani la 36 de pacienţi. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 24:39-50, 2007.

El-Hashemite N, Walker V Zhang H, şi colab.: Pierderea TSC1 sau TSC2 induce producţia de factor de creştere endotelial vascular prin ţinta rapamicinei la mamifere. Cancer Res 63:5173-5177, 2003.

Kenerson H, Dundon TA, Yeung RS: Efectele rapamicinei în modelul de şobolan Eker al complexului de scleroză tuberoasă. Pediatr Res 57:67-75,

2005.

Goncharova EA, Goncharov DA, Eszterhas A şi colab.: Tuberina reglează activarea kinazei p70 S6 şi fosforilarea proteinei ribozomale S6. Un rol al genei supresoare tumorale TSC2 în limfangioleiomiomatoza pulmonară (LAM). J Biol Chem 277:3095830967, 2002.

Bissler JJ, McCormack FX, Young LR şi colab: Sirolimus pentru angiomio-lipom în complexul de scleroză tuberoasă sau limfangioleiomiomatoză. N Engl J Med 358:140-151, 2008.

Schmithorst VJ, Altes TA, Young LR şi colab.: algoritm automat pentru cuantificarea dimensiunii modificării chistice pe CT toracic volumetric: rezultate iniţiale în limfangioleiomiomatoză. AJR Am J Roentgenol 192:1037-1044, 2009.

Taveira-DaSilva AM, Steagall WK, Moss J: Limfangioleiomiomatoza. Cancer Control 13:276-285, 2006.

Davies DM, de Vries PJ, Johnson SR şi colab.: Terapia cu Sirolimus pentru angiomiolipom în scleroza tuberoasă şi limfangioleiomiomatoza sporadică: un studiu de fază 2. Clin Cancer Res 17:4071-4081, 2011.

Dabora SL, Franz DN, Ashwal S şi colab.: Studiu multicentric de fază 2 cu sirolimus pentru scleroza tuberoasă: angiomiolipomii renali şi alte tumori regresează şi nivelurile VEGF-D scad. PLoS ONE 6:e23379, 2011.

McCormack FX, Inoue Y, Moss J şi colab.: Eficacitatea şi siguranţa sirolimusului în limfangioleiomiomatoză. N Engl J Med 364:1595-1606, 2011.

Ando K, Kurihara M, Kataoka H şi colab.: Eficacitatea şi siguranţa sirolimusului cu doze mici pentru tratamentul limfangioleiomiomatozei. Respir Investig 51:175-183, 2013.

Taveira-DaSilva AM, Hathaway O, Stylianou M, et al: Modificări ale funcţiei pulmonare şi revărsate chilos la pacienţii cu limfangioleiomiomatoză trataţi cu sirolimus. Ann Intern Med 154:797805, W-292-293, 2011.

184a. Ando K, Kurihara M, Kataoka H şi colab.: Eficacitatea şi siguranţa sirolimusului cu doze mici pentru tratamentul limfangioleiomiomatozei. Respir Investig 51(3):175-183, 2013.

Neurohr C, Hoffmann AL, Huppmann P, et al: Sirolimusul este o opţiune terapeutică pentru pacienţii cu limfangioleiomiomatoză pulmonară progresivă? Respir Res 12:66, 2011.

Morton JM, McLean C, Booth SS şi colab.: Regresia limfangioleiomiomatozei pulmonare (PLAM) asociată angiomiolipomului retroperitoneal post-transplant pulmonar cu tratament cu rapamicină. J Heart Lung Transplant 27:462-465, 2008.

186a. Groetzner J, Kur F, Spelsberg F şi colab: Complicaţii ale anastomozei căilor respiratorii în transplantul pulmonar de novo cu imunosupresie pe bază de sirolimus. J Heart Lung Transplant 23(5):632-638, 2004.

Hagaman JT, Schauer DP, McCormack FX şi colab.: Screeningul pentru limfangioleiomiomatoza prin tomografie computerizată de înaltă rezoluţie la femeile tinere, nefumătoare, care se prezintă cu pneumotorax spontan este rentabil. Am J Respir Crit Care Med 181:13761382, 2010.

Northrup H, Krueger DA, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus G: Actualizarea criteriilor de diagnosticare a complexului de scleroză tuberoasă: recomandări ale Conferinţei internaţionale de consens privind complexul de scleroză tuberoasă din 2012. Pediatr Neurol 49:243-254, 2013.

Krueger DA, Northrup H, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus G: Supravegherea şi managementul complexului de scleroză tuberculoasă: recomandări ale Conferinţei internaţionale de consens privind complexul de scleroză tuberculoasă din 2012. Pediatr Neurol 49:255-265,

2013.

Muzykewicz DA, Sharma A, Muse V şi colab: mutaţii TSC1 şi TSC2 la pacienţii cu limfangioleiomiomatoză şi complex de scleroză tuberoasă. J Med Genet 46:465-468, 2009.

Adriaensen ME, Schaefer-Prokop CM, Duyndam DA, şi colab: Dovezi radiologice ale limfangioleiomiomatozei la pacienţii de sex feminin şi masculin cu complex de scleroză tuberoasă. Clin Radiol 66:625-628, 2011.

Pollock-BarZiv S, Cohen MM, Downey GP şi colab.: Călătoria cu avionul la femeile cu limfangioleiomiomatoză. Thorax 62:176-180, 2007.

Taveira-DaSilva AM, Burstein D, Hathaway OM şi colab: Pneumotorax după călătoria cu aer în limfangioleiomiomatoză, fibroză pulmonară idiopatică şi sarcoidoză. Cufăr 136:655-656, 2009.

Steagall WK, Glasgow CG, Hathaway OM şi colab.: determinanţi genetici şi morfologici ai pneumotoraxului în limfangioleiomiomatoză. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 293:L800-L808, 2007.

Ryu JH, Doerr CH, Fisher SD şi colab.: Chilotorax în limfangioleiomiomatoza. Cufăr 123:623-62 7, 2003.

Boehler A, Speich R, Russi EW şi colab: Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis. N Engl J Med 335:1275-1280, 1996.

Karbowniczek M, Astrinidis A, Balsara BR, et al: Limfangiomiomatoza recurentă după transplant: analizele genetice relevă un mecanism metastatic. Am J Respir Crit Care Med 167:976-982,

2003.

Bando K, Paradis IL, Keenan RJ şi colab: Comparaţie a rezultatelor după transplantul pulmonar unic şi bilateral pentru boala pulmonară obstructivă. J Heart Lung Transplant 14:692-698, 1995.

De Luca S, Terrone C, Rossetti SR: Management of renal angiomyolipoma: a report of 53 cases. BJUInt 83:215-218, 1999.

Bissler JJ, Kingswood JC: Angiomiolipomata renală. Kidney Int 66:924-934, 2004.

Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E şi colab.: Everolimus pentru angio-miolipom asociat cu complex de scleroză tuberoasă sau limfangioleiomiomatoză sporadică (exist-2): un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Lancet 381:817-824, 2013.

Johnson SR, Whale CI, Hubbard RB şi colab: Supravieţuirea şi progresia bolii la pacienţii din Marea Britanie cu limfangioleiomiomatoză. Thorax 59:800-803, 2004.

Lazor R, Valeyre D, Lacronique J şi colab.: KCO iniţial scăzut prezice scăderea rapidă a VEMS în limfangioleiomiomatoza pulmonară. Respir Med 98:536-541, 2004.

Johnson SR, Tattersfield AE: Declinul funcţiei pulmonare în limfangioleiomiomatoza: relaţie cu menopauză şi tratamentul cu progesteron. Am J Respir Crit Care Med 160:628-633, 1999.

Matsui K, Beasley MB, Nelson WK şi colab: Semnificaţia prognostică a scorului histologic al limfangioleiomiomatozei pulmonare. Am J Surg Pathol 25:479-484, 2001.

Oprescu N, McCormack FX, Byrnes S, et al: Predictorii clinici ai mortalităţii şi cauzei decesului în limfangioleiomiomatoza: un registru bazat pe populaţie. Lung 191:35-42, 2013.

ALVEOLAR PULMONAR

SINDROMUL DE PROTEINOZA

BRUCE C. TRAPNELL, MD • MAURIZIO LUISETTI, MD

INTRODUCERE

PATOGENEZĂ

Proteinoza alveolară pulmonară (PAP) este un sindrom rar caracterizat prin acumulare anormală de surfactant alveolar şi insuficienţă respiratorie hipoxemică. Apare într-un grup heterogen de boli distincte mecanic, împărţite în mod util în tulburări ale producţiei de surfactant sau clearance-ul surfactantului.1-3 Tulburările de producţie includ tulburări de disfuncţie metabolică a surfactantului pulmonar (PSMD) cauzate de mutaţii ale genelor care codifică proteinele surfactantului sau ale genelor care codifică proteinele implicate în producerea surfactantului. Tulburările în clearance-ul pot fi împărţite în continuare în PAP primară cauzate de întreruperea semnalizării factorului de stimulare a coloniilor de granulocite/macrofage (GM-CSF) şi PAP secundară cauzată de o altă boală sau afecţiune care perturbă clearance-ul surfactantului alveolar al macrofagelor.

Progresele recente, inclusiv rapoartele mai multor cohorte mari4-7, ne-au îmbunătăţit considerabil înţelegerea patogenezei PAP, epidemiologiei, subtipurilor clinice, prognosticului şi istoriei naturale şi au condus la noi metode de diagnosticare, evaluare şi tratare a pacienţilor. homeostazia, integritatea structurală alveolară, apărarea gazdei, inflamaţia pulmonară şi sistemică şi autoimunitatea. În plus, studiile care au implicat şoareci cu deficit de GM-CSF au identificat noi abordări de tratament pentru boli comune, cum ar fi astmul şi artrita reumatoidă. Acest capitol trece în revistă patogeneza, clasificarea, epidemiologia, prezentarea şi terapia PAP.

COMPOZIŢIA SURFACTANTULUI ŞI

HOMEOSTAZA

Surfactantul este un amestec complex de 90% fosfolipide şi 10% proteine surfactant care funcţionează la interfaţa aer-lichid-perete alveolar pentru a reduce tensiunea superficială, prevenind astfel colapsul alveolar. Este produs în celulele epiteliale alveolare de tip II, secretat în spaţiul alveolar şi curăţat fie prin reciclare, fie prin catabolism de către celulele de tip II, fie prin absorbţie şi catabolism de către macrofagele alveolare. Compoziţia, producţia şi homeostazia surfactantului sunt revizuite în Capitolul 8. Studiile la animale şi la

oameni în care patogeneza PAP a fost elucidată au identificat GM-CSF ca un regulator critic al homeostaziei surfactantului (Fig. 70-1).

FACTORUL DE STIMULARE A COLONIILOR DE GRANULOCIT/MACROFAG

GM-CSF este o citokină de 23 kD care semnalează prin intermediul receptorilor de suprafaţă celulară, cuprinzând un lanţ de legare GM-CSF, cu afinitate scăzută (CDw116) şi un lanţ P nelegator, care converteşte afinitatea (CD131).9,10. (JAK2),11 o tirozin kinază implicată în semnalizarea citokinelor. Legarea ligandului determină formarea multimerilor aPJAK2 şi activarea JAK2, ducând la fosforilarea lanţurilor a12 şi P, activarea altor kinaze11 şi iniţierea semnalizării prin căi multiple11,13 inclusiv traductorul de semnal de activare şi transcripţie-5 (STAT5).14.

Sânge

MODELE MURINE DE HOMEOSTAZE DE SURFACTANT DEZORDAT

Şoarecii cu deficit de GM-CSF (Csf2KO) au oferit primul indiciu asupra patogenezei PAP. Deşi nici producţia de surfactant de către celulele de tip II, nici absorbţia acestuia de către macrofagele alveolare nu a fost modificată15,16, clearance-ul surfactantului de către macrofagele alveolare a fost afectată. aderenţa celulară; expresia receptorilor Fc, a receptorilor de manoză şi a altor receptori; fagocitoză; distrugerea bacteriilor; şi semnalizarea receptorului-4 de tip Toll.20 GM-CSF a fost identificat ca un regulator critic al diferenţierii terminale a macrofagelor alveolare la şoareci.

Şoarecii cu deficienţă în lanţ al receptorului GM-CSF (Csf2rbKO) dezvoltă PAP care nu se poate distinge de cel al şoarecilor cu deficienţă de GM-CSF.21 Deoarece transplantul de măduvă osoasă de tip sălbatic a corectat PAP la aceşti şoareci, celulele mieloide şi nu celulele epiteliale rezidente ale plămânilor au fost identificate ca situs celular al patogenezei biomarkerului seecului P22. GM-CSF) a sugerat mijloacele care au condus la identificarea PAP ereditară cauzată de mutaţiile CSF2RA şi CSF2RB la copii.23-25 Important, şoarecii Csf2rbK0 şi copiii cu mutaţii CSF2RA sau CSF2RB dezvoltă o boală pulmonară identică din toate punctele de vedere, inclusiv patologia pulmonară (arhitectură cu surfactant-served alveole, preserved); citopatologie (macrofage colorate cu O roşu ulei, resturi de celule); biomarkeri de macrofage alveolare (ARN mesager redus [ARNm] pentru PU.1, receptor-y activat de proliferator de peroxizomi [PPAR-y], ABCG1); şi biomarkeri BAL (proteine/lipide de surfactant crescute, turbiditate, citokine [GM-CSF, M-CSF, MCP-1]) şi curs clinic (acumulare progresivă de surfactant). Studiile la aceşti şoareci au identificat transplantul de macrofage pulmonare (PMT) ca o nouă abordare terapeutică pentru PAP ereditară.26

Şoarecii cu deficit de ABCG1, o proteină transmembranară care mediază efluxul de colesterol celular, acumulează colesterol în macrofagele alveolare şi în celulele de tip II şi dezvoltă lipidoză pulmonară, ceea ce indică faptul că ABCG1 poate fi important în homeostazia surfactantului. şoareci cu deficit de receptor şi pacienţi cu PAP ereditar (date nepublicate). Întreruperea condiţionată a PPAR-y (un regulator transcripţional cunoscut al

ABCG1) în special în macrofagele alveolare perturbă, de asemenea, clearance-ul surfactantului.29

Împreună, studiile murine sugerează că patogeneza PAP primară, atât autoimună, cât şi ereditară, poate implica întreruperea unei căi incluzând GM-CSF, PU.1, PPAR-y şi ABCG1, care este critică pentru eliminarea surfactantului de către macrofagele alveolare.

În PAP secundar, mai multe modele au făcut lumină asupra patogenezei. De exemplu, reducerea numărului de macrofage alveolare prin epuizarea chimică creşte dimensiunea rezervorului de surfactant30, iar inhalarea de silice respirabilă duce la proteinoză alveolară.31

În plus faţă de aceste modele de clearance-ul surfactantului, modelele murine de producţie anormală de surfactant numite tulburări PSMD dezvoltă boli pulmonare recapitulând cu fidelitate bolile umane respective. Ele sunt distincte clinic, histologic şi biochimic de PAP la şoarecii cu deficit de GM-CSF şi au îmbunătăţit înţelegerea homeostaziei surfactantului. De exemplu, şoarecii cu deficit de SP-B dezvoltă insuficienţă respiratorie la naştere. Studiile la aceşti şoareci au arătat că SP-B este esenţial în procesarea post-translaţională a SP-C, organizarea fosfolipidelor surfactante în corpurile lamelare, formarea mielinei tubulare în alveole, generarea de filme de surfactant capabile să reducă tensiunea superficială şi funcţia pulmonară în perioada postnatală timpurie.32-34. ABCA3 ca critică pentru formarea corpului lamelar şi biogeneza surfactantului pulmonar.36

S-a demonstrat că alte modele murine dezvoltă PAP şi oferă informaţii despre homeostazia surfactantului, inclusiv modele murine de imunodeficienţă combinată severă37, supraexprimarea pulmonară a interleukinei (IL)-438 sau IL-13,39 şi deficit de SP-D.40

ROLUL AUTOANTICORPILOR GM-CSF ÎN PAP

În 1999, grupul lui Nakata a identificat pentru prima dată autoanticorpi neutralizanţi GM-CSF în lichidul BAL şi serul pacienţilor idiopatici, acum numiţi autoimuni, PAP.41,42 Mai multe studii ulterioare au confirmat că nivelurile ridicate de autoanticorpi GM-CSF sunt asociate cu PAP idiopatică, dar nu şi cu boli secundare pulmonare, PAP sau alte boli pulmonare individuale (PAP, PS, fig. 70-2).1-3,43,44 Într-un studiu, concentraţia de autoanticorpi GM-CSF la 158 de pacienţi cu PAP idiopatică a fost de 113 ± 7 pg/mL,1,43, în timp ce nivelurile au fost mai mici de 1 pg/mL la pacienţii cu PAP secundară, tulburări PSMD sau alte boli pulmonare, compuse predominant din autoanti-GGM, autoanticorpi IGM. subclasele IgG1 şi IgG2; sunt foarte specifice pentru GM-CSF; au o afinitate mare de legare (20 ± 7,5 pM); şi sunt capabile să neutralizeze GM-CSF la niveluri de până la multe mii de ori mai mari decât

Autoimun Secundar Pulmonar Alţi PAP sănătoşi PAP Surfactant pulmonar persoane fizice

boli metabolice tulburări

Figura 70-2 Anticorpii serici la GM-CSF sunt crescuti în proteinoza alveolară pulmonară autoimună (PAP). Nivelurile serice de autoanticorpi GM-CSF la indivizii cu PAP autoimună (n = 223), PAP secundară (n = 33), disfuncţie metabolică a surfactantului pulmonar (n = 5), alte boli pulmonare (n = 24) şi la martori sănătoşi (n = 13). Limita de detecţie a testului a fost de 0,5 gg/mL de ser. (Unele dintre aceste date au fost raportate în Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R şi colab.: Characteristics of a large cohort of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis patients in Japan. Am J Respir Crit Care Med 177:752-762, 2008.)

concentraţiile fiziologice de GM-CSF in vivo.41,43,45 În ciuda acestor observaţii importante, autoanticorpii GM-CSF au fost raportaţi cu o frecvenţă scăzută la persoanele sănătoase şi la pacienţii cu boli autoimune fără evidenţă de PAP; în plus, GM-CSF cuprinde activitatea anti-citokină dominantă în imunoglobulina farmaceutică preparată de la indivizi sănătoşi.46,47 Într-un studiu mai recent care utilizează metode multiple de detectare, autoanticorpii GM-CSF au fost demonstrati la toţi cei 72 de indivizi sănătoşi, fără o expunere anterioară la nivel mediu de GM-CSF administrat în mod exogen (interval mic = GM-CSF). 1,04 [0,63 până la 1,7] yg/mL ser).45 O altă observaţie confuză a fost că la pacienţii cu PAP, autoanticorpii serici GM-CSF nu s-au corelat cu severitatea bolii.44

Pentru a demonstra că autoanticorpii GM-CSF au fost critici pentru patogeneza PAP idiopatică şi nu un epifenomen înrudit, dar neimportant, autoanticorpii GM-CSF de la aceşti pacienţi au fost izolaţi în formă pură (adică, o singură bandă pe geluri SDS) şi folosiţi pentru a imuniza primate non-umane sănătoase. Rezultatele au demonstrat fără echivoc că autoanticorpii GM-CSF au reprodus caracteristicile moleculare şi celulare cardinale ale PAP, inclusiv alveole umplute cu surfactant cu arhitectură de perete conservată, macrofage alveolare spumoase, biomarkeri de macrofage alveolare (ARNm redus de PU.1, PPAR-y şi ABCG1) şi biomarkeri de evaluare BAL, SP-48increa şi turbidă (Evaluare SP-48increa). de autoanticorpi GM-CSF izolaţi de la primatele imunizate sau direct de la pacienţi au o bioactivitate similară.48 Împreună cu studiile clinice la oameni, aceste date au furnizat dovezi puternice că autoanticorpii GM-CSF au fost de fapt factorul patogen în PAP idiopatică, care este acum recunoscută ca PAP autoimună. la aceşti pacienţi, la şoareci cu deficienţă de GM-CSF şi la neutrofile umane normale incubate cu autoanticorpi GM-CSF purificaţi in vitro.50 Utilizând testul indicelui de stimulare CD11b (vezi mai târziu), semnalarea GM-CSF la primatele imunizate s-a dovedit a scădea invers cu concentraţia de autoanticorpi GM-CSF la valori definite sub 5 L şi, astfel, concentraţia de autoanticorpi GM-CSF a fost zero la valori definite sub 5 L şi mcg mai mare. concentraţia de prag necesară pentru a bloca semnalizarea GM-CSF.49 Într-un studiu translaţional folosind acest test, o relaţie şi un prag similare au fost observate la oameni.43 Astfel, observaţii aparent

discrepante (adică rolul critic al autoanticorpilor GM-CSF în patogenia PAP şi lipsa corelaţiei dintre concentraţia lor şi severitatea bolii au fost reconciliate prin nivelul critic al hipotezei). Autoanticorpii GM-CSF au fost necesari pentru a reduce bioactivitatea GM-CSF suficient pentru a afecta clearance-ul surfactantului.47

Autoanticorpii GM-CSF sunt policlonali şi direcţionaţi către epitopi din întreaga moleculă GM-CSF.43 Evaluarea a 19 autoanticorpi monoclonali de la 6 pacienţi a demonstrat că folosesc mai multe gene de imunoglobuline V şi au vizat cel puţin patru epitopi care nu se suprapun pe GM-CSF, sugerând că GM-CSF nu conduce epitogenul auto-anticorpilor B şi nu conduce la un epitogen auto-anti-CSF. reacţie încrucişată cu GM-CSF.51

Observaţiile conform cărora stimularea GM-CSF a funcţiilor neutrofilelor este afectată la şoarecii autoimun PAP şi cu deficit de GM-CSF oferă o explicaţie suplimentară pentru riscul crescut de infecţie în PAP cauzat de întreruperea semnalizării GM-CSF. În plus, corelaţia inversă dintre nivelurile de autoanticorpi GM-CSF şi funcţia neutrofilelor (fagocitoză) la persoanele sănătoase sugerează un rol fiziologic potenţial pentru aceşti autoanticorpi, cum ar fi eliminarea GM-CSF liber, care poate funcţiona ca o citokină proinflamatoare. Sprijinind acest concept, folosind metode capabile să detecteze GM-CSF, indiferent dacă se leagă de autoanticorpi GM-CSF sau nu, concentraţiile serice de GM-CSF la persoanele sănătoase (3048 ± 484 pg/mL ser, n = 11) sunt mult mai mari decât cele raportate anterior, iar peste 99% se leagă de GM-CSF atât la autoanticorpii GM-CSF45, cât şi la pacienţii cu PAP sănătăţi.

FACTORI GENETICI

O serie de rapoarte au stabilit acum PAP ereditară ca o boală genetică nou descrisă, cauzată de mutaţii genetice în CSF2RA sau CSF2RB, care codifică receptorul GM-CSF a sau, respectiv, lanţurile P (Fig. 70-3).23-25,52,53. În unele cazuri, genele au fost clonate, defectele reproduse în detaliu anormalităţi şi rezultate studiate2, semnalul utilizat în detaliu5, rezultatele studiate2. pentru a dezvolta mai multe teste de diagnostic noi bazate pe biomarkeri (vezi mai târziu). Un test deosebit de util, GM-CSF seric, a fost utilizat pentru a identifica un număr de pacienţi cu PAP ereditară datorită mutaţiilor în receptorii GM-CSF şi este capabil să identifice pacienţii cu defecte în oricare dintre lanţurile receptorului. mutaţia genei receptorului, fratele mai mare a avut o boală minimă, în timp ce fratele mai mic a avut o boală mai extinsă, ceea ce sugerează că un alt factor, în afară de pierderea semnalizării GM-CSF, este important în determinarea severităţii bolii în PAP ereditară.24 Au fost identificaţi mai mulţi factori genetici asociaţi cu boala hematologică şi PAP secundară, inclusiv mutaţii în gena care codifică receptorul, precum şi factorul de transcripţie GATA, ca şi factorul de transcripţie GATA în gena GATAMCSF.

Mutaţiile în trei gene care codifică proteinele surfactantului, SFTPB, SFTPC şi ABCA3, perturbă producţia şi funcţia surfactantului şi provoacă boli respiratorii la nou-născuţi,

copii și persoane în vârstă.55-58 Vezi capitolul 8 pentru informații suplimentare despre surfactantul pulmonar. SP-B și SP-C sunt peptide hidrofobe care se află în stratul fosfolipidic de surfactant, care funcționează pentru a reduce tensiunea de suprafață la interfața aer/lichid alveolară,34 în timp ce ABCA3 transportă probabil lipide, inclusiv fosfatidilcolină, colesterol, sfingomielină și fosfatidilglicerină, în complexul de suprafață alveolară de tip II, în complexul celular lamelar II. este asamblat, procesat și depozitat.

SFTPB este o genă mică (9,7 kb) care codifică o proteină hidrofobă cu 79 de aminoacizi. Sugarii homozigoți pentru mutații recesive cu pierdere a funcției în SFTPB dezvoltă insuficiență respiratorie și mor la scurt timp după naștere.59,60 În schimb, indivizii heterozigoți pentru alelele cu deficiență SP-B au funcție pulmonară normală.61 Mai mult de 30 de mutații au fost identificate până în prezent la mai puțin de 100 de sugari cu deficiență SP-B și o mutație de inserție a treia a treia. prin înlocuirea unei singure nucleotide cu trei nucleotide la codonul 121 (denumit 121ins2). Dintre sugarii cu deficit de SP-B, aproximativ 60% sunt homozigoți pentru mutația 121ins2, 25% sunt heterozigoți pentru aceasta și o altă alele care modifică funcția și 15% au alte mutații. Deficiența SP-B este asociată cu procesarea și secreția aberante a unei peptide SP-C imature, care poate contribui la insuficiența respiratorie asociată cu deficiența ereditară de SP-B.63

SFTPC este o genă mică (3 kb) care codifică o proteină hidrofobă de 35 de aminoacizi. Mutațiile cunoscute în SFTPC sunt exprimate într-un mod dominant și sunt asociate cu boala pulmonară interstițială la nou-născuți, copii și adulți.58,64-67 Douăzeci și cinci la sută dintre indivizii cu boală pulmonară asociată SP-C au o mutație punctiformă în SFTPC care determină înlocuirea treoninei cu izoleucina la codonul 73 (analiza Immunohistoistochimică a țesutului pulmonar I73). Mutația I73T a demonstrat modele normale de colorare pentru pro-SP-B, SP-B și pro-SP-C. Deși sugarii cu această mutație pot prezenta sindrom de detresă respiratorie, majoritatea copiilor cu mutația devin simptomatici cu boală pulmonară interstițială dincolo de perioada nou-născutului.65,68

ABCA3 este o genă mare (80 kb) care codifică o proteină de 1704 aminoacizi. Mutațiile autozomale recesive ale ABCA3 pot duce la deficiență letală de surfactant la nou-născuți69,70 și insuficiență respiratorie cronică la copiii mai mari.71 Mutațiile care modifică funcția în ABCA3 au ca rezultat surfactant care este deficitar în fosfatidilcolină și are funcția scăzută, sugerând că ABCA3 are un rol important de surfactant în fosfolipii pulmonare. mutația punctului greșit în ABCA3 care determină înlocuirea unei valine cu acid glutamic la codonul 292 (E292V) este asociată cu boala pulmonară interstițială cronică la copiii mai mari care sunt heterozigoți pentru aceasta și o mutație diferită care modifică funcția pe cealaltă alele ABCA3.71

NKX2.1 este esențial pentru exprimarea SP-B, SP-C și ABCA3. Haploinsuficiența genei care codifică factorul de transcripție NKX2.1 (cunoscut și ca factor de transcripție tiroidian 1 sau TTF1) determină la nou-născuți un fenotip complex care include, deși variabil, hipotiroidismul, anomaliile cerebrale și bolile pulmonare acute și cronice.73,74.

Deşi bolile pulmonare asociate cu mutaţii în SP-B, SP-C, ABCA3 şi NKX2.1 perturbă homeostazia surfactantului, provoacă grade variate de acumulare de surfactant (adică PAP) şi sunt adesea citate ca forme ereditare de PAP în literatura medicală, ele se disting de tulburările de clearance-ul surfactantului prin funcţia lor anormală surfactantă, anormală a surfactantului.

Tabelul 70-1 Tulburări sistemice de bază raportate în asociere cu proteinoza alveolară pulmonară

Categoria de boală/	Referinţa bolii de bază
TULBURĂRI HEMATOLOGICE	76
Leucemie limfocitară acută	78
Leucemie mieloidă acută	79
Anemia aplastică	145
Leucemia limfocitară cronică	146
Leucemia mieloidă cronică	147
Sindroame mielodisplazice	77
Mielom multiplu	148
Limfom	75
Macroglobulinemie Waldenstrom	149
MALIGNE NEHEMATOLOGICE	
Adenocarcinom	150
Glioblastom	150
Melanom	151
IMUNODEFICIENTA SI SINDROME INFLAMATORII CRONICE	
Sindromul imunodeficienţei dobândite	152
Amiloidoza	153
Agamaglobulinemie	154
Sindromul Fanconi	145
Dermatomiozita juvenilă	155

Intoleranţă la proteine lizinurice 80

Acidoza tubulară renală 156

Boala de imunodeficienţă combinată severă 157

INFECȚII CRONICE

Citomegalovirus 158

Mycobacterium tuberculosis 159

Nocardie 160

Pneumocystis jirovecii (fost carinii) 161

anomalii (deranjament parenchimatos grosier şi boală interstiţială) şi evoluţia clinică. În consecinţă, termenul de tulburări de disfuncţie metabolică a surfactantului pulmonar (PSMD) a fost propus pentru acest grup de tulburări genetice.

ASOCIAȚII DE BOLI

PAP a fost raportată în asociere cu diferite afecţiuni medicale despre care se crede că cauzează tulburarea, ducând la utilizarea termenului PAP secundar.1,2 Tulburările sistemice asociate cu PAP secundar includ boli maligne şi alte boli hematologice, malignităţi nonhematologice, sindroame de deficienţă imună, sindroame inflamatorii cronice şi infecţii cronice (Tabelul 70-1). În trecut, leucemia mielogenă cronică şi sindromul mielodisplazic au fost cele mai frecvent raportate tulburări hematologice asociate cu PAP.2,75-77 Într-un studiu cu o singură instituţie, PAP a fost raportată la 5,3% dintre pacienţii cu afecţiuni hematologice maligne şi la 8,8% dintre cei care au fost neutropenici. PAP s-a dezvoltat şi, în majoritatea, PAP s-a recuperat spontan după grefarea măduvei osoase. Într-un altul, PAP s-a dezvoltat în timpul unei perioade de neutropenie care s-a rezolvat după tratamentul cu factor de stimulare a coloniilor de granulocite.78 Într-un al treilea raport, PAP s-a dezvoltat la trei pacienţi cu leucemie mieloidă acută cu anomalii ale receptorului GM-CSF, inclusiv niveluri reduse ale lanţului P (trei din trei) şi un lanţ nedetectabil (doi din trei)79 la pacienţii cu PAP10% a fost găsit în mod aproximativ. intoleranţa, un moştenit ultra-rar

tulburare cauzată de transportul defectuos al aminoacizilor cationici.80,81 PAP secundar a fost raportată în asociere cu diverse forme de imunodeficienţă, inclusiv limfoplazia timică,82 deficit de imunoglobulină A,83 transplant de organe solide,84 şi sindromul imunodeficienţei dobândite.85.

Deşi mecanismul (mecanismele) responsabil(e) pentru PAP secundară sunt puţin studiate, două teme comune au apărut atunci când sunt luate în considerare în contextul rolului critic al macrofagelor alveolare în homeostazia surfactantului. Condiţiile care reduc fie numărul,

fie funcţiile macrofagelor alveolare ar fi de aşteptat să reducă capacitatea macrofagelor alveolare rezidente de a curăţa surfactantul de pe suprafaţa plămânilor.

FACTORI DE MEDIU

PAP a fost asociată cu expunerea prin inhalare la agenţi de mediu, inclusiv fumul de ţigară, o mare varietate de praf, fum şi gaze organice şi anorganice (Tabelul 70-2). Studiile epidemiologice (vezi mai târziu) documentează că PAP este mai frecventă la fumători. Cinci dintre cei 27 de pacienţi iniţiali raportaţi de Rosen şi colegii86 au fost expuşi la praf de lemn. Majoritatea rapoartelor care implică alte expuneri de mediu sunt cazuri unice sau mici serii retrospective şi, în general, nu au stabilit o relaţie cauzală între expunerea şi dezvoltarea PAP. Un raport timpuriu pe 138 de pacienţi cu PAP a constatat că jumătate au avut o expunere semnificativă la praf şi fum, dintre care cea mai frecventă expunere a fost la silice inhalată, observată la 10 persoane.87 Odată cu apariţia echipamentului de protecţie ocupaţională la locul de muncă, această formă de „silicoproteinoză acută”88,89 este rară. Alte rapoarte de caz documentează asocierea PAP cu expunerea la praf de aluminiu90, fibre de celuloză, praf de ciment, dioxid de titan,91,92 oxid de indiu-staniu93 şi dioxid de azot. Legătura dintre silice şi PAP este susţinută de studii la şobolani care demonstrează că inhalarea particulelor de silice perturbă homeostazia surfactantului, ducând la creşterea acumulării de surfactant. patogeneza PAP.

MECANISME DE DETERMINARE A

HOMEOSTAZA SURFACTANTELOR

La şoareci, o serie de observaţii au stabilit GM-CSF ca un regulator critic al homeostaziei surfactantului pulmonar, inclusiv următoarele: (1) homeostazia surfactantului necesită prezenţa GM-CSF în plămân, iar PAP se dezvoltă în absenţa fie a GM-CSF pulmonar sau a receptorului său; (2) acumularea de surfactant la şoarecii cu deficit de GM-CSF este cauzată de scăderea catabolismului de către macrofagele alveolare şi nu de creşterea producţiei; (3) GM-CSF pulmonar este necesar pentru exprimarea normală a factorului de transcripţie PU.1 în macrofagele alveolare şi expresia forţată (adică, mediată de retroviral) a PU.1 restabileşte catabolismul surfactantului în macrofagele alveolare de la şoarecii knockout GM-CSF; şi

Homeostazia surfactantului poate fi restabilită la şoarecii cu deficit de receptori GM-CSF prin transplantul de măduvă osoasă de la un şoarece de tip sălbatic.

PAP primară (autoimună şi ereditară)

La om, studiile care elucidează patogeneza PAP autoimună şi ereditară arată că GM-CSF este, de asemenea, critic pentru homeostazia surfactantului la om. Datele de susţinere includ (1) autoanticorpii GM-CSF (a) sunt prezenţi la niveluri ridicate numai în PAP autoimună, (b) pot fi izolaţi în formă pură, (c) cauzează PAP după injectarea la primate sănătoase şi (d) păstrează activitatea biologică după injectare48,49; (2) Autoanticorpii GM-CSF neutralizează cantităţi mult mai mari de GM-CSF decât este prezent fiziologic43; (3) la pacienţii cu PAP, expresia PU.1 este redusă la macrofagele alveolare şi crescută prin terapia

GM-CSF95; (4) întreruperea semnalizării GM-CSF de către mutaţiile CSF2RA sau CSF2RB determină histopatologia bolii pulmonare care nu se poate distinge de cea a şoarecilor knockout GM-CSF şi PAP autoimună la om23-25,52,53; (5) expresia redusă a receptorului GM-CSF Ş pe leucocite este asociată cu PAP la copii şi cu dezvoltarea PAP la pacienţii cu leucemie79; şi (6) tulburările care reduc tranzitoriu numărul şi/sau funcţiile macrofagelor alveolare sunt legate temporal de dezvoltarea şi rezoluţia PAP secundară la om.78

Dovezile disponibile sugerează că GM-CSF reglează funcţiile celulelor mieloide în mod similar la oameni şi la şoareci. Şoarecii knockout GM-CSF şi pacienţii cu PAP autoimuni au similitudini remarcabile în (1) aspectul histopatologic pulmonar al plămânului; (2) aspectul citologic şi ultrastructural al macrofagelor alveolare; (3) creşterea anumitor citokine (proteina chemotactică monocitară-1, factor de stimulare a coloniilor de macrofage); (4) modelul de afectare diferenţială a diferitelor funcţii neutrofile; şi

incidenţa crescută a infecţiilor secundare pulmonare şi extratoracice.

Mecanismul patogen în PAP primară este (1) întreruperea semnalizării GM-CSF către macrofagele alveolare, fie prin absenţa GM-CSF (observată la şoareci, dar nu încă la om); (2) întreruperea semnalizării GM-CSF prin mutaţii în proteinele receptorului GM-CSF (la şoareci şi oameni) sau (3) întreruperea GM-CSF printr-un atac autoimun care neutralizează GM-CSF, eliminând bioactivitatea GM-CSF şi stimularea celulelor mieloide in vivo (la om şi la primate non-umane). GM-CSF, prin PU.1, reglează catabolismul surfactantului în macrofagele alveolare (la şoareci şi, eventual, la oameni). Acumularea de surfactant în PAP se datorează clearance-ului redus de către macrofagele alveolare, dar mecanismul precis este necunoscut. Deoarece surfactantul pulmonar este internalizat în macrofage prin endocitoză şi catabolizat în fagolizozomi, este posibil ca întreruperea semnalizării GM-CSF să blocheze translocarea surfactantului endocitozat la lizozomi. Un astfel de mecanism a fost demonstrat pentru adenovirusul internalizat de macrofage de la şoareci cu deficit de GM-CSF, în care PU.1 redirecţionează endozomii care conţin adenovirus către lizozomi pentru distrugere. Alternativ, deficienţa de GM-CSF poate duce la o deficienţă de enzimă cheie. Potenţial susţinând această posibilitate sunt date legate de receptorul-y activat de proliferarea peroxizomului (PPAR-y), un factor de transcripţie activat de ligand care reglează genele implicate în metabolismul lipidic şi alte căi.96 ARN-ul mesager PPAR-y şi proteinele sunt exprimate în macrofagele alveolare la indivizi sănătoşi, scăderea la pacienţii cu PAP şi crescută prin terapia cu lipide PAP-CSF95. receptorul scavenger reglat de PPAR-y, este reglat într-un model similar. Cu toate acestea, deficienţa PPAR-y a fost observată în mai multe alte tulburări, inclusiv sarcoidoză, sindromul de detresă respiratorie acută şi astm, unde au existat raportări de anomalii ale surfactantului.

PAP secundar

Mecanismele implicate în PAP secundar, deşi mai puţin susţinute de date experimentale, implică probabil un număr redus sau funcţii ale macrofagelor alveolare. Acest lucru ar scădea capacitatea de eliminare a surfactantului a macrofagelor alveolare rezidente şi este susţinut de date care demonstrează o relaţie temporală între debutul şi rezoluţia PAP cu

suprimarea şi restaurarea celulelor mieloide în tulburările hematologice. Alte mecanisme secundare ale PAP - de exemplu, din cauza inhalării de fum şi praf toxice - sunt mai puţin clare. Probabil, acestea ar implica o reducere a capacităţii macrofagelor alveolare de a curăţa surfactantul. Cu toate acestea, deoarece supraexprimarea anumitor citokine (IL-4, IL-13) sau scăderea expresiei unor proteine surfactant (SP-D) măreşte şi producţia de surfactant la şoareci, alte mecanisme potenţiale par posibile.

Disfuncţia metabolică a surfactantului pulmonar

Mecanismele PSMD implică mutaţii în genele căii sintetice ale surfactantului, inclusiv SFTPB, SFTPC, ABCA3, NKX2.1 şi probabil altele şi au ca rezultat producerea de surfactant anormal din punct de vedere biochimic şi funcţional. Aceste tulburări au o histopatologie pulmonară şi o evoluţie clinică care este semnificativ diferită de PAP cauzată de întreruperea semnalizării GM-CSF. În plus, patofiziologia apare mai degrabă din deficienţa de surfactant decât din excesul de surfactant ca în PAP. Astfel, poate fi adecvat să se considere aceste tulburări ca fiind distincte de PAP şi nu fac parte dintr-un spectru de PAP.

NOMENCLATURĂ ŞI CLASIFICARE

Deoarece PAP a fost descrisă pentru prima dată ca o boală pulmonară „de umplere a alveolelor cu un material proteic PAS pozitiv, bogat în lipide”86, a devenit recunoscut ca un sindrom cauzat de boli distincte1 şi este raportată în literatura medicală folosind numeroşi termeni, rezultând o nomenclatură redundantă, inconsecventă şi confuză. Termenii s-au bazat pe caracteristicile biochimice ale materialului acumulat (de exemplu, proteinoză alveolară, fosfolipidoză); patogeneză (de exemplu, silicoproteinoză, idiopatică); categoria de boală (de exemplu, primară vs. secundară); şi momentul apariţiei simptomelor (de exemplu, congenital, dobândit) şi sunt redundante (de exemplu, PAP idiopatică, PAP dobândită, lipoproteinoză alveolară pulmonară, fosfolipoproteinoză, lipoproteinoză alveolară, proteinoză alveolară, fosfolipidoză alveolară şi lipoproteinoză alveolară). Confuzia apare din utilizarea aceluiaşi termen pentru diferite boli. De exemplu, termenul PAP congenital a fost folosit pentru boala cauzată de mutaţiile în SFTPB, care este uniform fatală la naştere şi cauzată de deficitul de surfactant, precum şi pentru boala cauzată de deficitul de receptor GM-CSF care se prezintă la copii, este cauzată de acumularea de surfactant şi poate fi tratată cu succes.

Discuţia de mai sus subliniază necesitatea unei clasificări şi a unei nomenclaturi care să faciliteze comunicarea clară despre tulburările homeostaziei necesare pregătirii clinice, managementului bolii şi cercetării. Pe baza discuţiilor iniţiale ale unui grup de lucru global reunit de Consorţiul pentru boli pulmonare rare, este propusă o schemă clasificată simplificată (Tabelul 70-3).

Tulburările homeostaziei surfactantului sunt separate în tulburări de clearance redus (PAP) sau producţie anormală (PSMD). PAP este subdivizată în continuare în categorii primare şi secundare, în funcţie de faptul că se datorează unei perturbări primare a semnalizării GM-

CSF sau, respectiv, secundar unei alte boli. PAP primară este compusă din mai multe mecanisme specifice bolii: o boală autoimună

Tabelul 70-3 Clasificarea Bolilor Asociate cu

Perturbarea homeostaziei surfactantului

CATEGORIA CLINICA/BOALA

PAP primar

Autoimunitate GM-CSF

Mutaţii CSF2RA

Mutaţii CSF2RB

Mutaţii GM-CSF (şoareci)

PAP secundar

Boala hematologica

Malignitate nonhematologică

Sindroame imunodeficiente

Sindroame inflamatorii cronice

Infecţii cronice

Tulburări de disfuncţie metabolică a surfactantului pulmonar

Mutaţii SFTPB

Mutaţii SFTPC

Mutaţii ABCA3 sau NKX2.1

GM-CSF, factor de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage; PAP, proteinoză alveolară pulmonară. cauzate de autoanticorpi GM-CSF (PAP autoimună) sau de o boală genetică cauzată de mutaţii în CSF2RA sau CSFR2B. O a treia boală, cauzată de deficienţa de GM-CSF, există la şoareci şi este prezisă, dar nu este încă observată la om. PAP secundar apare în asociere cu mai multe categorii de boli, inclusiv tulburări hematologice, malignitate, sindroame de imunodeficienţă, tulburări inflamatorii cronice şi infecţii cronice (vezi Tabelul 70-1), precum şi în asociere cu anumite expuneri prin inhalare, în special silice (aparatoare de nisip) (vezi Tabelul 70-2). Tulburările PSMD sunt cele care decurg din mutaţiile genelor ale căii de sinteză a surfactanţilor, inclusiv SFTPB, SFTPC, ABCA3, NKX2.1 şi probabil altele care nu au fost încă identificate.56 Aceste tulburări sunt incluse într-o nouă clasificare a bolii pulmonare interstiţiale la copiii mici.98

Mulţimea de termeni folosiţi pentru a raporta sindromul PAP nu sunt recomandate pentru utilizare în continuare şi ar trebui înlocuite cu termenul de proteinoză alveolară pulmonară. Termenii care se referă la prezentarea clinică (adică, PAP dobândită, PAP congenitală) nu trebuie folosiţi atunci când boala de bază este cunoscută. De exemplu, „deficitul de SP-B" este mult mai informativ decât „PAP congenital" şi mai consecvent cu patogeneza sa ca o tulburare a deficienţei de surfactant (PSMD), mai degrabă decât acumularea excesivă de surfactant (PAP). Când cauza este necunoscută, termenul PAP neclasificat este preferat faţă de „PAP idiopatică", deoarece acesta din urmă este în prezent înţeles ca fiind tulburarea cauzată de niveluri ridicate de autoanticorpi GM-CSF.

EPIDEMIOLOGIE

Tulburările homeostaziei surfactantului se găsesc în distribuţie mondială, dar sunt rare. De la descrierea iniţială a PAP, mai mult de 1000 de cazuri de PAP2,4,23,86,99 primară sau secundară şi substanţial mai puţine cazuri de PSMD55-58'64'65'69'71,100-102 au fost raportate în literatura medicală (Tabelul 70-4). O meta-analiză cuprinzătoare a 410 cazuri separate de PAP reprezentând toate subtipurile clinice a constatat că pacienţii erau mai predispuşi să fie bărbaţi (raportul bărbaţi-femei = 2,65:1,0) şi că bărbaţii predominau printre fumători (raportul bărbaţi-femei = 2,78:1,0), dar nu printre nefumători (raportul bărbaţi-femei = 1.0.29: 1.0. proporţia de bărbaţi dintre pacienţii cu PAP poate fi explicată prin frecvenţa mai mare a consumului de tutun. De asemenea, acest studiu a constatat că vârsta medie la diagnosticare este de 39 de ani (39 la bărbaţi şi 35 la femei).

PAP autoimună a fost studiată în mai multe moduri pentru a-şi stabili epidemiologia. Un studiu naţional de amploare, multicentric, bazat pe registru, a PAP a fost efectuat recent în Japonia şi a identificat 223 de pacienţi cu PAP autoimună.4 Acest studiu a raportat o predominanţă masculină (raport bărbaţi-femei = 2,1:1,0) şi a constatat că bărbaţii predominau printre fumători (raportul bărbaţi-femei = 9,3:1,0), dar nu (raportul bărbaţi-la-femei = 9,3:1,0) 0.6:1.0).4 Vârsta mediană la momentul diagnosticului era de 53 de ani (52 la bărbaţi şi 55 la femei). Prevalenţa a fost similară în nouă regiuni geografice care nu se suprapun, cuprinzând întreaga Japonie, iar rata cazurilor a corelat strâns cu dimensiunea populaţiei regionale. Acest rezultat sugerează absenţa unui efect al climei sau geografiei asupra prevalenţei. Mai departe

susţinând acest lucru, PAP autoimună este văzută într-o distribuţie mondială. Un screening intensiv în prefectura Niigata din Japonia (populaţie 2,41 milioane) a estimat incidenţa şi prevalenţa PAP autoimună la 0,49 ± 0,13 şi, respectiv, 6,2 per milion.4 Acest registru a constatat că, dintre cazurile necongenitale de PAP, 89,9% din cazuri au fost autoimune. Într-o meta-analiză a 1045 de pacienţi PAP în principal adulţi din cinci serii recente7, vârsta medie la diagnostic a fost similară în 4 din 5 serii (cuprinzând între 39 şi 43 de ani) şi puţin mai în vârstă în seria japoneză (vârsta medie de 51 de ani). În toate seriile, masculii au prevalat femelelor, cu un raport variind de la 1,3:1 la 2,6:1. Intervalul dintre apariţia simptomelor şi diagnostic a fost similar (variind de la 7 la 11 luni). Important este că între 21% şi 43% dintre pacienţii cu PAP au fost niciodată fumători, ceea ce indică faptul că PAP nu este pur şi simplu o boală legată de fumat.

PAP ereditară este cauzată de diferite mutaţii genetice ale genelor CSF2RA sau CSF2RB (vezi Fig. 70-3) şi se prezintă de obicei la copiii cu vârste cuprinse între 1,5 şi 11 ani, deşi s-a observat că se prezintă la adulţii cu vârsta cuprinsă între 29 şi 35 de ani.23-25,52,53.

PAP secundară reprezintă nu mai mult de 10% din toate cazurile de PAP la adulţi2,4 şi se dezvoltă ca o consecinţă a unei boli de bază (vezi Tabelul 70-1) sau a expunerii mediului (vezi Tabelul 70-2). Astfel, prevalenţa PAP secundară este estimată la aproximativ 0,34 la 100.000 de indivizi în populaţia generală. Din punct de vedere istoric, malignitatea hematologică a fost cea mai frecventă cauză a PAP secundară, reprezentând până la 5,3% din cazuri.76 Cu toate acestea, într-un studiu recent, sindromul mielodisplazic a reprezentat 65% din cazuri.103 PAP secundară apare ca o funcţie a tulburării clinice de bază şi, în unele cazuri, se poate rezolva cu un tratament insuficient de succes a tulburării.

Tulburările PSMD se dezvoltă la indivizi cu mutaţii ale genelor implicate în sinteza surfactantului: SFTPB, SFTPC, ABCA3 şi NKX2.1, aşa cum sa discutat mai devreme. Incidenţa deficitului de SP-B este estimată la aproximativ 1 la 1,5 milioane de naşteri. Printre sugarii cu sindrom de detresă respiratorie de etiologie necunoscută, mutaţiile apar mai frecvent în ABCA3 decât în SFTPB.56 Prevalenţa mutaţiilor comune asociate bolii în genele SFTPB (121ins2), SFTPC (I73T) şi ABCA3 (E292V) sunt

*Date pentru un grup contemporan compus din 220 de pacienţi.

De la Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R şi colab.: Caracteristicile unei cohorte mari de pacienţi cu proteinoză alveolară pulmonară autoimune în Japonia. Am J Respir Crit Care Med 177:752-762, 2008.

nu bine stabilit. Cu toate acestea, un studiu recent în cohorte etnice diverse din Missouri, Norvegia, Coreea de Sud şi Africa de Sud (n = 420) a constatat că frecvenţele bazate pe populaţie ale acestor mutaţii sunt rare (<0,4%). În plus, E292V a fost prezent la 3,8% dintre nou-născuţii cu sindrom de detresă respiratorie, ceea ce sugerează că prezintă un risc genetic crescut pentru acest sindrom.55

PREZENTARE CLINICĂ

PAP autoimună se prezintă ca dispnee progresivă cu debut insidios, cu excepţia cazului în care este prezentă şi o infecţie secundară, caz în care pot fi prezente şi febră, tuse şi, rar, hemoptizie. Frecvenţa diferitelor simptome a fost evaluată recent într-o cohortă mare contemporană din Japonia (Tabelul 70-5). Această prezentare nespecifică poate duce la luni sau ani de diagnosticare greşită ca „astm" sau „bronşită cronică". Simptomele sunt adesea mai uşoare decât se aştepta din rezultatele radiografice, ceea ce ar trebui să ridice suspiciunea de PAP. Examenul fizic este nespecific şi este frecvent normal în ciuda unei radiografii toracice extrem de anormale, dar poate include crestături bazilare. Cianoza este observată în cazurile severe; hemoptizia şi febra sunt rare. Clubbing-ul nu este o

caracteristică a PAP autoimună sau a PAP ereditară. În cohorta registrului naţional japonez PAP, 31% dintre pacienţii cu manifestări radiologice marcate au fost asimptomatici.4

PAP ereditară cauzată de mutaţii în genele receptorului GM-CSF (CSF2RA sau B) se prezintă ca PAP autoimună insidioasă, progresivă, asemănătoare dispneei, de obicei la copii.23,24,52,53 Astfel, în timp ce această boală este nou descrisă, rară şi neapărat mai puţin bine studiată, ea pare similară cu PAP autoimună a copiilor, cu excepţia faptului că este boala autoimună a adulţilor.

PAP secundară apare de obicei la un individ cu o tulburare sistemică de bază, cum ar fi o malignitate/boală hematologică.75,76,78,99,104,105 Poate fi văzută în contextul neutropeniei sau disfuncţiei celulelor mieloide legate de tulburarea de bază şi se poate rezolva cu tratamentul cu succes a tulburării de bază.

Tulburările PSMD se pot prezenta ca un spectru de boli pulmonare variind de la sindromul de detresă respiratorie la nou-născuţi şi sugari până la boala pulmonară interstiţială la copii, adolescenţi şi adulţi, în funcţie de natura exactă a mutaţiilor genetice subiacente. Deficienţa SP-B se prezintă de obicei ca detresă respiratorie imediat după naştere.59,68,106 Mutaţiile ABCA3 pot duce la sindromul de detresă respiratorie fatală la nou-născuţi şi boală pulmonară interstiţială la sugari, copii şi adolescenţi.

EVALUARE SI DIAGNOSTIC DIFERENTIAL

ASPECT RADIOGRAFIC

Radiografia toracică în PAP autoimună şi PAP secundară de origine hematologică evidenţiază, de obicei, consolidarea spaţiului aerian negru sau difuz sau opacitatea sticlă şlefuită (eFig. 70-1) similară ca aspect cu cea a edemului pulmonar, dar fără alte semne radiografice de insuficienţă cardiacă stângă. anomalii asimetrice sau focale (eFig. 70-3), dar consolidarea densă cu bronhograme aeriene este mai puţin frecventă. Limfadenopatia, cardiomegalia şi efuziunile nu sunt caracteristici ale PAP. Radiografia toracică în PAP ereditară este similară, dar poate fi normală la începutul cursului clinic sau în cazuri uşoare.23 Valoarea diagnostică a radiografiei toracice este limitată de lipsa ei de specificitate.

Tomografia computerizată toracică (CT) convenţională demonstrează zone bilaterale de consolidare cu margini slab definite (Fig. 70-4).109,110 CT toracic de înaltă rezoluţie (eFig. 70-4) este superioară atât CT convenţională, cât şi radiografia toracică în evaluarea modelului şi distribuţiei anomaliilor şi poate demonstra că leziunile radiografice sunt normale chiar şi atunci când radiografia este normală. Distribuţia bolii este variabilă şi poate reflecta eterogenitatea bolii subiacente care cauzează PAP. Mai multe caracteristici sunt de remarcat. Zonele de opacificare a sticlei şlefuite (GGO) au adesea margini drepte şi angulate bine definite, dându-le un aspect „geografic”. Margina ascuţită reflectă de obicei limitele lobulare sau lobare. Un model de linii fine suprapuse care formează forme poligonale de 3 până la 10 mm poate fi văzut în majoritatea cazurilor. Suprapunerea acestor

două modele dă un aspect care a fost descris drept „pavaj nebun”, care este caracteristic, dar nu diagnostic.

Figura 70-4 CT a diferitelor forme de PAP. CT a toracelui care ilustrează diferenţele în aspectul radiografic al plămânilor în PAP autoimună (A), disfuncţia ereditară a receptorului GM-CSF (un lanţ) (B) şi PAP secundară la un copil cu intoleranţă la proteină lizinurică (C). Observaţi juxtapunerea lobulilor secundari extrem de anormali (săgeţi deschise), adiacente lobulilor secundari cu aspect mai normal (săgeţi solide). Acesta este denumit model „geografic” şi este comun în PAP autoimună. Se observă, de asemenea, în PAP ereditară din cauza disfuncţiei receptorului GM-CSF. Opacităţile care sunt mai omogene şi mai puţin geografice sunt mai frecvente în PAP secundar (C).

de PAP (eFig. 70-5).111 În mod remarcabil, pavajul nebun poate fi observat şi în pneumonia de hipersensibilitate, pneumonia cu Pneumocystis jirovecii, adenocarcinomul minim invaziv/adenocarcinomul lepidic invaziv (fost bronhioloalveolar), edemul limfangitic/carcinomul pulmonar, carcinomul pulmonar carcinoacut şi pneumonie lipoidă (eFig. 70-6). Un studiu a raportat că un aspect geografic cu pavaj nebun este mai frecvent observat la PAP autoimun decât secundar.112

Rezultatele radiografiei toracice şi CT toracic de înaltă rezoluţie se corelează cu un defect ventilator restrictiv, capacitate redusă de difuzare şi hipoxemie.110 Măsurătorile CT cantitative ale opacităţilor din sticlă şlefuită, greutatea pulmonară şi volumul de gaz pot fi utile în urmărirea pacienţilor cu PAP.113.

TESTARE A FUNCŢIEI PULMONARE

Rezultatele testării funcţiei pulmonare pot fi normale sau, în boală mai avansată, pot arăta un defect ventilator restrictiv cu afectare uşoară a capacităţii vitale forţate şi a capacităţii pulmonare totale şi o reducere disproporţionată, severă a capacităţii de difuzare a monoxidului de carbon.2,4. şi absenţa hipercarbiei. Fracţia de şunt este crescută în comparaţie cu pacienţii cu alte boli pulmonare difuze.114 Testarea pe jos de şase minute dezvăluie de obicei desaturarea precoce.

BRONHOSCOPIE, LAVAGE BRONHOALVEOLAR ŞI BIOPSIE TRANSBRONŞICĂ

Examenul bronhoscopic al căilor respiratorii nu este remarcabil în PAP. Spre deosebire de aceasta, probele de lavaj bronhoalveolar (BAL) dezvăluie, de obicei, constatări caracteristice brute, citopatologice şi biochimice foarte sugestive sau diagnostice pentru PAP. În PAP autoimună, ereditară şi secundară, dar nu în PSMD, lichidul BAL are un aspect „laptos” sau „ceros” şi se formează sedimente în picioare (Fig. 70-5). Examenul citologic al specimenelor colorate periodic cu acid Schiff-Papanicolaou dezvăluie că lichidul BAL şi sedimentul

conţine material granular, acelular, lipoproteinat, 115 celule şi globule de grăsime. În mod surprinzător, preparatele cu citospin dezvăluie macrofage alveolare îngorgate cu picături de lipide intracitoplasmatice care conferă un aspect spumant prin microscopie cu lumină (Fig. 70-6). Examinarea microscopică electronică a sedimentului relevă prezenţa mielinei tubulare, a corpurilor lamelare şi a structurilor membranare fuzionate caracteristice surfactantului pulmonar. Diferenţa de celule BAL în PAP autoimună poate fi normală sau poate evidenţia prezenţa limfocitelor pulmonare crescute compuse din un număr crescut de celule CD4+ şi CD8+.116 Culturile de spălări bronhoscopice şi BAL sunt importante pentru a exclude infecţia.

Analiza biochimică a lichidului BAL relevă cantităţi crescute de fosfolipide şi proteine, similare ca compoziţie cu cea a surfactantului de la indivizi sănătoşi.117 Proteinele surfactantului sunt crescute variabil în lichidul BAL din PAP.

BIOPSIE CHIRURGICALĂ PLAMANĂ

Din cauza acurateţei diagnosticului BAL, biopsia pulmonară nu este în general necesară pentru a pune diagnosticul de PAP, dar poate fi indicată atunci când diagnosticul este îndoielnic sau este suspectată PAP secundară. Macroscopic, suprafaţa tăiată a probelor de biopsie pulmonară în PAP autoimună şi ereditară dezvăluie un model geografic de regiuni galben-cenuşii de 2 până la 3 cm de consolidare fermă care emană material gras (eFig. 70-7). Microscopic, alveolele şi căile respiratorii terminale sunt umplute cu un material fin eozinofil care se colorează puternic pentru proteinele surfactant (vezi Fig. 70-6). Peretele alveolar şi arhitectura interstiţială sunt relativ bine conservate, dar se pot observa infiltraţii limfocite şi ocazional fibroză. Vasculatura pare normală. Microscopia electronică, care este rareori necesară, evidenţiază structuri tensioactive caracteristice, laminate concentric (incluziuni ale corpului lamelar) în materialul granular şi în macrofagele alveolare.118 Important, deşi o biopsie pulmonară poate stabili prezenţa sindromului PAP, nu poate identifica boala responsabilă (de exemplu, PAP autoimună sau ereditară), care are implicaţii noi şi, respectiv, F70-6, Fig. terapii.

specificitatea unui test recent îmbunătăţit s-a dovedit a fi de 100%.125 În plus, a fost dezvoltat un standard internaţional de referinţă pentru autoanticorpi monoclonali GM-CSF (MCRS) pentru a ajuta la standardizarea rezultatelor testelor de la puţinele laboratoare care efectuează în prezent testul. Atunci când autoanticorpii GM-CSF sunt la niveluri apropiate de pragul de diagnostic, măsurarea semnalizării GM-CSF în sângele integral este utilă şi poate fi făcută prin măsurarea capacităţii GM-CSF exogene de a lega receptorii GM-CSF de pe leucocite şi de a stimula o creştere a suprafeţei celulare CD11b (testul CD11b)50 sau stimularea STAT5055 (sau stimularea indicelui de creştere a fosforiei). Testul STAT5-indice de fosforilare).126 Ambele teste dau rezultate similare (o creştere mare a persoanelor sănătoase şi nicio modificare a PAP autoimună), dar cea din urmă este mai robustă şi mai fiabilă. Măsurarea concentraţiei serice de GM-CSF prin ELISA este un test de screening util pentru a identifica pacienţii cu PAP ereditară la care semnalizarea GM-CSF este perturbată nu de autoanticorpi GM-CSF, ci de disfuncţia receptorului GM-CSF.

ABORDAREA DIAGNOSTICULUI

Diagnosticul în timp util al PAP necesită un grad ridicat de suspiciune clinică, iar PAP trebuie suspectată la pacienţii cu dispnee cu debut insidios şi rezultate tipice CT toracice. La adulţii anterior sănătoşi cu aceste constatări, un test de autoanticorpi GM-CSF seric anormal este de obicei suficient pentru a stabili diagnosticul de PAP autoimună.125 Un test de semnalizare GM-CSF anormal, fie indicele de fosforilare STAT5 (STAT5-PI), fie testul indicelui de stimulare CD11b (CD11b-SI), confirmă diagnosticul. Testarea funcţiei pulmonare poate fi utilă dacă boala este moderată sau severă, dar este normală (cu excepţia Dlco) la mulţi pacienţi.3 Deşi citologia BAL sau o biopsie pulmonară chirurgicală sau transbronşică poate stabili prezenţa sindromului PAP, nimeni nu poate identifica boala de bază. excludeţi tulburările care au caracteristici radiologice, citologice sau patologice similare cu PAP.

La pacienţii mai tineri la care se suspectează PAP, prezentarea poate fi de ajutor. Deficitul de SP-B se prezintă ca insuficienţă respiratorie la naştere. Disfuncţia ABCA3 se poate prezenta în mod similar sau ca boală pulmonară interstiţială la sugari, copii şi adolescenţi. Disfuncţia SP-C se prezintă ca boală pulmonară interstiţială la copii şi adulţi. Deşi PAP autoimună se prezintă de obicei la adulţi, a fost observată la copii de până la 3 ani şi poate fi diagnosticată cu uşurinţă prin test de sânge, fără a fi necesară o biopsie pulmonară. PAP ereditar apare adesea la copiii cu vârste cuprinse între 1,5 şi 11 ani, dar se poate prezenta până la vârsta de 35 de ani. În PAP ereditar, testul seric de autoanticorpi GM-CSF este normal, iar testele de semnalizare GM-CSF, STAT5-PI (CD11b-SI) şi testele serice GM-CSF sunt anormale şi ar trebui să fie anormale pentru pacienţii tineri. utilizate pentru a minimiza utilizarea unor proceduri mai invazive.

Evaluarea diagnostică a persoanelor cu tulburări ale homeostaziei surfactanţilor, inclusiv tulburări PAP şi PSMD, constă în evaluări clinice de rutină, evaluări ale biomarkerilor şi teste genetice capabile să distingă între PAP autoimună, PAP secundară, PAP ereditară cauzată de disfuncţia receptorului şi tulburările PSMD (Fig. 70-7).

ISTORIA NATURALĂ

Nu au fost raportate studii longitudinale privind evoluţia clinică a PAP. Cu toate acestea, au fost raportate recent evaluări transversale ale cohortelor de PAP în Japonia, China, Germania şi Italia (vezi tabelul 70-4).4-7 În meta-analiză cuprinzătoare a lui Seymour şi Presneill a PAP, ratele de supravieţuire actuarială pentru 343 de pacienţi cu PAP dobândită au fost de 78% ± 8% la 2 ani, ± 8% la 2 ani, ± 8% şi 85%, 9% la 10 ani.2 Mai mult de 80% dintre decesele atribuibile PAP pe o perioadă de 5 ani au avut loc în primele 12 luni de la diagnostic. Acest studiu a raportat că, dintre cele 69 de decese, decesul a fost cauzat de insuficienţă respiratorie din PAP la 47 de pacienţi (72%), infecţie necontrolată în 13 (20%) şi cauze neînrudite în 5 cazuri (8%). Într-un studiu de cohortă transversal contemporan pe 223 de pacienţi cu PAP autoimună în Japonia, nu au existat decese pe parcursul perioadei de 5 ani a studiului.4 PAP autoimună urmează unul dintre cele trei modele: deteriorare progresivă, boală stabilă sau rezoluţie spontană.2 PAP secundar poate avea un prognostic

mult mai rău decât un studiu individual autoimun cu PAP premortem autoimun: PAP40: a raportat o supraviețuire medie de mai puțin de 20 de luni de la diagnostic.103

INFECȚII SECUNDARE

Mai multe rapoarte documentează creşterea infecţiilor în PAP de către agenţi patogeni microbieni, de la organisme dobândite în comunitate şi în spital până la Nocardia spp. (eFig. 70-8) sau organisme oportuniste.2 Şoarecii cu deficit de GM-CSF au, de asemenea, o mortalitate crescută prin infecţie şi o susceptibilitate crescută la o mare varietate de agenţi patogeni microbieni, inclusiv bacterii, ciuperci şi micobacterii (eFig. 70-9). În plus, celulele mieloide de la ambii pacienţi cu PAP autoimună şi şoareci cu deficit de GM-CSF au defecte în funcţiile imune înnăscute, inclusiv fagocitoza, generarea de specii reactive de oxigen, semnalizarea inflamatorie şi uciderea bacteriilor. în locaţii extratorace, în concordanţă cu un defect imunitar sistemic cauzat de întreruperea semnalizării GM-CSF.

FIBROZA PULMONARĂ

Fibroza pulmonară a fost raportată în asociere cu PAP şi a fost reprodusă în modele animale de expunere la silice inhalată.31'118 În plus, expunerea la oxigen sau lavajul repetat al plămânilor (WLL) a fost sugerată ca contribuind potenţial la fibroză. Cu toate acestea, deşi nu a fost studiată în mod adecvat, „boala pulmonară în stadiu terminal" sau cicatricile ireversibile ale plămânilor sunt rareori asociate cu PAP.

REZOLUȚIE SPONTANĂ

Îmbunătățirea spontană a PAP (eFig. 70-10) a fost observată în raportul inițial al lui Rosen.86 În serii de cazuri ulterioare, rezoluția spontană a fost descrisă la 5% până la 8% dintre pacienți (vezi Tabelul 70-4).4-7

TRATAMENT

Pentru PAP au fost propuse diverse strategii terapeutice. WLL a apărut devreme şi a servit ca terapie standard timp de aproape 5 decenii, deşi cu unele rafinamente. Au fost dezvoltate recent abordări terapeutice noi bazate pe recunoaşterea rolului critic al GM-CSF în homeostazia surfactantului şi a autoanticorpilor neutralizanți GM-CSF în patogenia PAP. Aceste abordări noi includ creşterea GM-CSF, plasmafereza şi terapia cu limfocite anti-B. Fiecare este discutat pe scurt, după cum urmează.

AUTOIMUN PAP

Spălătura pulmonară întreg

Dezvoltat iniţial de Ramirez la începutul anilor 1960, WLL este o procedură efectuată sub anestezie generală în care volume mari (de obicei, 20 până la 30 L, dar până la 50 L) de soluţie salină sunt infuzate secvenţial în fiecare plămân pentru a „spăla" lipidele şi proteinele surfactante acumulate, în timp ce celălalt plămân este ventilat mecanic. (deşi niciuna în mod sistematic), inclusiv utilizarea percuţiei mecanice toracice, poziţionarea în

decubit, variaţia volumului de infuzat şi utilizarea unei camere hiperbare. În ciuda îmbunătăţirilor, WLL nu a fost standardizat în ceea ce priveşte metoda (adică volumul infuzat, utilizarea percuţiei mecanice, punctul final al unei proceduri individuale de spălare); indicaţii pentru utilizarea acestuia; metode de evaluare a eficacităţii tratamentului; sau calendarul procedurilor repetate. Punctul final utilizat clinic pentru terminarea spălării pulmonare în sala de operaţie este o curăţare a aspectului efluentului de spălare. Niciun studiu nu a evaluat sistematic procedura, utilizarea acesteia în practica clinică sau eficacitatea sau durabilitatea răspunsurilor clinice. Cu toate acestea, printre practicieni, se crede pe scară largă că îmbunătăţeşte simptomele, constatările radiografice şi schimbul de gaze la pacienţii cu PAP.132'133.

Deşi WLL este sigură la marea majoritate a indivizilor, complicaţiile includ hipoxemie, pneumonie, sepsis, sindrom de detresă respiratorie acută, hidrotorax, pneumotorax şi pneumomediastin (eFig. 70-11). Procedura nu trebuie efectuată la un pacient cu o infecţie microbiană pulmonară activă, deoarece aceasta poate duce la sepsis şi şoc. Lavajul bronhoscopic segmentar sau lobar a fost propus ca o alternativă sigură la pacienţii la care WLL sub anestezie generală este considerată riscantă din cauza hipoxemiei severe.134 Alte alternative includ performanţa într-o cameră hiperbară135 şi utilizarea bypass-ului cardiopulmonar complet.136.

O analiză cuprinzătoare a literaturii a identificat 231 de indivizi pentru care erau disponibile date suficiente WLL şi a raportat că spălarea a fost asociată cu o supravieţuire globală crescută la 5 ani (94 ± 2% cu lavaj [n = 146] faţă de 85 ± 5% fără spălare [n = 85]; P = 0,04). procedură în termen de 5 ani de la diagnosticare. Dintre 55 de persoane supuse procedurii, durata mediană a beneficiului a fost de 15 luni şi doar 20% dintre pacienţi au rămas fără recidivă la 3 ani. Dintre 41 de pacienţi cu date adecvate disponibile, Po2 arterială sa îmbunătăţit cu 20,1 mm Hg după WLL (Tabelul 70-6). Îmbunătăţirea altor parametri de testare a funcţiei pulmonare a fost mai puţin impresionantă. Mai mult de 95% dintre pacienţi răspund la WLL; cu toate acestea, o mică parte a pacienţilor nu a răspuns în ciuda spălării agresive. Îmbunătăţirea rezultă din îndepărtarea fizică a surfactantului acumulat şi poate fi evidentă în câteva ore de la terminarea terapiei.

În practică, indicaţiile pentru terapia WLL includ dispneea, intoleranţa la efort şi dorinţa de a reduce necesarul de oxigenoterapie suplimentară. Indicaţiile rezonabile pentru efectuarea procedurii pot include dispneea activităţilor din viaţa de zi cu zi, Po2 arterială mai mică.

*Valoarea este pentru compararea datelor perechi postlavaj cu prelavaj pentru pacienţi individuali pentru fiecare parametru numai pentru acei pacienţi cu date disponibile folosind un test t cu două eşantioane.

(Aa)PO2, diferenţa alveolo-arterială în tensiunea oxigenului; CI, interval de încredere; Dlco, capacitatea de difuzare a monoxidului de carbon; FEV,, volumul expirator forţat în 1 secundă; PAP, proteinoză alveolară pulmonară; VC, capacitate vitală.

De la Seymour JF, Presneill JJ: Proteinoza alveolară pulmonară: progres în primii 44 de ani. Am J Respir Crit Care Med 166:215-235, 2002.

Factor de stimulare a coloniilor de granulocite/macrofage

Terapia cu PAP cu GM-CSF sa dovedit pentru prima dată a fi eficientă la un singur pacient în 1995.137 Un studiu de urmărire la 14 pacienţi cu PAP autoimuni cărora li s-a administrat GM-CSF prin injecţie subcutanată în doze crescânde (5 până la 20 yg/kg/zi) pe o perioadă de 3 luni a raportat o rată globală de răspuns de 43%1 la pacienţii autoimuni PAP38. administrarea de GM-CSF prin administrare subcutanată în doze crescătoare (5 până la 18 yg/kg/zi) timp de 6 până la 12 luni a raportat o rată globală de răspuns de 48%, definită printr-o îmbunătăţire cu 10 mm Hg sau mai mare a Po2 arterială din aerul camerei.139 Mai multe studii de caz au raportat constatări similare. În total, rezultatele indică faptul că (1) terapia subcutanată cu GM-CSF a PAP autoimună poate duce la o îmbunătăţire obiectivă la aproximativ 50% dintre pacienţi, (2) răspunsul terapeutic este variabil în rândul pacienţilor, (3) răspunsul terapeutic depinde de doza şi durata tratamentului şi (4) există un întârziere de aproximativ 8 săptămâni înainte ca răspunsul să fie tratat. Aceste studii nu au demonstrat o schimbare consistentă a nivelului de autoanticorpi GM-CSF.

Terapia aerosolizată cu GM-CSF a PAP autoimună a fost testată în studii mici, utilizând doze zilnice inhalate de GM-CSF, variind de la 125 la 500 yg per pacient pe zi.140 Într-un studiu mai amplu pe 50 de pacienţi autoimuni PAP, 35 de pacienţi cu boală neîncetată/progresivă au primit iniţial o doză de GM-CSF aerosolizată la o doză mai mare de GM-CSF cu aerosol. zilele 1 până la 8 din 14, x6 cicluri) urmată de o „întreţinere" mai mică (125 yg în zilele 1 până la 4 din 14, x6 cicluri).141 În acest studiu, care a exclus pacienţii care s-au îmbunătăţit spontan în timpul unei perioade iniţiale de observare şi, prin urmare, a evaluat doar pacienţii cu boală neîncetată/progresivă, rata globală de răspuns a fost de 62%. Rezultatele au sugerat că livrarea GM-CSF prin aerosoli a indus o rată de răspuns clinic mai mare decât pe cale subcutanată. În plus, în timp ce ambele căi păreau a fi sigure, reacţii locale şi alte probleme minore au fost observate la 85% dintre pacienţii cărora li s-a administrat GM-CSF subcutanat, în timp ce nu au fost observate efecte secundare legate de tratament cu GM-CSF inhalat. Într-un alt studiu retrospectiv pe 12 indivizi, administrarea de până la 500 yg bid la două săptămâni prin aerosoli a dus la o remisiune completă la doi pacienţi şi o rată globală de răspuns de 92%.141a În prezent, studiile de toxicologie non-umană ale terapiei inhalatorii cu GM-CSF sunt în desfăşurare pentru a ajuta la definirea siguranţei acestei abordări terapeutice promiţătoare pentru PAP autoimună.

Rituximab şi alte abordări

Alte strategii terapeutice care vizează reducerea nivelului de autoanticorpi GM-CSF, inclusiv plasmafereza şi epuizarea limfocitelor B, au fost încercate la câţiva pacienţi. Un studiu care evaluează un singur ciclu de terapie cu rituximab la 10 pacienţi a dat rezultate promiţătoare,142 dar sunt necesare studii suplimentare înainte de a se putea trage concluzii utile cu privire la utilitatea potenţială a acestei strategii atractive teoretic.

Transplantul pulmonar a fost efectuat cu succes la un pacient de 41 de ani cu PAP (probabil PAP autoimună), dar boala a recidivat 3 ani mai târziu.143

PAP EREDITARĂ

WLL este terapia standard pentru PAP ereditară cauzată de mutaţiile CSF2RA sau CSF2RB.23,24 Transplantul de măduvă osoasă a fost încercat fără succes la un copil.53 Recent, corecţia genică şi transplantul de macrofage pulmonare au arătat rezultate promiţătoare într-un model de şoarece de PAP ereditar.26

SECUNDARE PAP

PAP secundară, în unele cazuri cauzată de tulburări hematologice, se poate rezolva odată cu rezolvarea tulburării de bază. PAP secundar nerezolvant poate fi tratat eficient cu WLL. Cu toate acestea, acest lucru nu a fost bine studiat.

TULBURĂRI DE DISFUNCŢIE METABOLĂ A SURFACTANTULUI PULMONAR

Terapia acestor tulburări depinde de boală şi de prezentare; îngrijirea este în general de susţinere şi include evaluarea nevoii de oxigen suplimentar şi suport nutriţional. La copiii foarte mici, WLL este extrem de provocatoare şi de eficacitate incertă şi este necesară o abordare tehnică adaptată a managementului căilor respiratorii în timpul spălării.144 Nou-născuţii pot prezenta o îmbunătăţire tranzitorie cu administrarea de surfactant exogen. Transplantul pulmonar poate fi luat în considerare în cazurile de deficit de SP-B şi în boala severă şi progresivă de la mutaţiile ABCA3.

LACUUNE ÎN CUNOAŞTERE ŞI DIRECŢII VIITOARE

ETIOLOGIE

PAP autoimună, cea mai frecventă boală PAP, are o patogeneză bine explicată, chiar dacă etiologia ei rămâne obscură. Deşi s-a stabilit că GM-CSF, prin PU.1, este critic pentru homeostazia surfactantului la om şi că autoanticorpii GM-CSF mediază patogeneza PAP autoimună, mecanismul precis prin care pierderea semnalizării GM-CSF reduce clearance-ul surfactantului de către macrofagele alveolare este necunoscut. Imunopatologia PAP autoimună, deşi prezintă un interes deosebit, este în mare măsură neexplorată.

În schimb, PAP secundară este mai puţin studiată în ceea ce priveşte patogeneza, dar în unele cazuri etiologia (adică pierderea macrofagelor alveolare în tulburările hematologice şi după chimioterapie) pare clară.

PAP ereditară are, de asemenea, o etiologie clară (adică, mutaţii genetice în CSFR2A sau CSF2RB). Cu toate acestea, patogeneza dincolo de pierderea semnalizării GM-CSF este neclară.

Tulburările PSMD au o etiologie clară şi continuă să ofere informaţii importante cu privire la producţia şi procesarea surfactantului.

GHIDURI DE PRACTICĂ CLINICĂ

Sunt necesare ghiduri de practică clinică standardizate pentru proteinoza alveolară pulmonară. WLL a fost utilizat de aproape 5 decenii, dar nici un studiu nu a evaluat prospectiv indicaţiile, momentul sau metodele de monitorizare a rezultatelor procedurii. Nici procedura în sine nu a fost standardizată în ceea ce priveşte volumul de infuzat, utilizarea percuţiei mecanice, oxigenul hiperbaric, poziţia sau repoziţionarea pacientului în timpul procedurii sau metode obiective pentru terminarea procedurii.

NOI ABORDARI TERAPEUTICE

Rezultatele studiilor clinice sugerează că GM-CSF inhalat la pacienţii cu PAP autoimună este sigur şi eficient. Cu toate acestea, rezultatele existente nu au definit doza optimă, momentul sau durata administrării, ceea ce ar putea îmbunătăţi rata de răspuns actuală. Nici mecanismul care stă la baza efectului terapeutic nu a fost determinat. Este surprinzător de ce administrarea de GM-CSF la aceşti pacienţi nu duce la nicio creştere a nivelurilor de autoanticorpi GM-CSF, dar acesta pare să fie cazul. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a evalua alte terapii, inclusiv plasmafereza, terapia cu limfocite anti-B şi terapiile combinate. Exemplele celor din urmă includ combinarea WLL cu GM-CSF aerosolizat pentru a îmbunătăţi beneficiul lavajului şi combinarea plasmaferezei şi a terapiei cu limfocite anti-B pentru a epuiza autoanticorpii GM-CSF.

Puncte cheie

Proteinoza alveolară pulmonară (PAP) constituie un grup de boli eterogene şi se caracterizează prin acumularea de surfactant în alveole, fie datorită clearance-ului afectat de surfactant de către macrofagele alveolare, fie producţiei anormale de surfactant.

Patogenia moleculară este acum cunoscută în cele mai multe cazuri: mecanismele includ (1) întreruperea semnalizării GM-CSF de către autoanticorpi GM-CSF (PAP autoimună, = 85% din cazuri) sau mutaţii ale receptorului GM-CSF (PAP ereditară, = 5% din cazuri), (2) perturbarea macrofagelor alveolare, numerele de macrofage alveolare, (sau funcţii PAP separate, = 5% din cazuri) perturbări ale cantităţii sau funcţiei de surfactant prin mutaţii care au ca rezultat producţia anormală de surfactant (tulburări de disfuncţie metabolică a surfactantului pulmonar, = 5% din cazuri).

PAP se poate prezenta la bărbaţi, femei şi copii de toate mediile etnice şi în toate locaţiile geografice şi are o prevalenţă globală estimată de 7 până la 10 per milion în populaţia generală din SUA şi la nivel global.

Pacientul cu PAP prezintă de obicei dispnee progresivă cu debut insidios, cu sau fără tuse, dar, dacă este prezentă şi infecţia, poate avea şi febră, diaforeză sau hemoptizie.

Istoria naturală depinde de boala responsabilă. În PAP autoimună, evoluţia clinică variază şi include insuficienţă respiratorie şi deces într-o mică parte, boală lent progresivă/stabilă la majoritatea şi ameliorare spontană la 6% până la 8% dintre pacienţi.

Rezultatele CT toracice caracteristice (dar nediagnostice) şi rezultatele lavajului bronhoalveolar sunt utilizate pentru a diagnostica sindromul PAP, dar nu pot identifica boala care îl provoacă. Cu toate acestea, noi teste de sânge (inclusiv nivelul de autoanticorpi GM-CSF, teste de semnalizare GM-CSF [de exemplu, STAT5-PI] şi GM-CSF seric) disponibile în prezent ca teste de cercetare clinică pot identifica boala care provoacă PAP în mai mult de 95% din cazuri.

■ Lavajul pulmonar întreg este terapia standard actuală pentru PAP autoimună, PAP ereditară şi unele (mielodisplazie), dar nu toate (induse de silice) forme de PAP secundară, dar nu este utilă în tulburările de disfuncţie metabolică a surfactantului pulmonar. GM-CSF, în special prin inhalare, şi rituximabul sunt abordări terapeutice experimentale promiţătoare aflate în studiu activ.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Bonella F, Bauer PC, Griese M, et al: Proteinoza alveolară pulmonară: noi perspective dintr-o cohortă cu un singur centru de 70 de pacienţi. Respir Med 105:1908-1916, 2011.

Campo I, Mariani F, Rodi G şi colab.: Evaluarea şi managementul proteinozei alveolare pulmonare într-un centru de referinţă. Orph J Rare Dis 8:40, 2013.

Carey B, Trapnell BC: Baza moleculară a proteinozei alveolare pulmonare. Clin Immunol 135:223-235, 2010.

Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R şi colab.: Caracteristicile unei cohorte mari de pacienţi cu proteinoză alveolară pulmonară autoimună în Japonia. Am J Respir Crit Care Med 177:752-762, 2008.

Kitamura T, Tanaka N, Watanabe J şi colab.: Proteinoza alveolară pulmonară idiopatică ca boală autoimună cu anticorp neutralizant împotriva factorului de stimulare a coloniilor de granulocite/macrofage. J Exp Med 190:875-880, 1999.

Sakagami T, Beck D, Uchida K şi colab.: Autoanticorpii GM-CSF derivaţi de la pacient reproduc proteinoza alveolară pulmonară la primate non-umane. Am J Resp Crit Care Med 182:49-61, 2010.

Seymour JF, Doyle IR, Nakata K şi colab.: Relaţia dintre concentraţia de anticorpi anti-GM-CSF, nivelurile de proteină A şi B de surfactant şi LDH seric cu parametrii pulmonari şi răspunsul la terapia GM-CSF la pacienţii cu proteinoză alveolară idiopatică. Thorax 58:252-257, 2003.

Seymour JF, Presneill JJ: Proteinoza alveolară pulmonară: progres în primii 44 de ani. Am J Respir Crit Care Med 166:215-235, 2002.

Seymour JF, Presneill JJ, Schoch OD şi colab.: Eficacitatea terapeutică a factorului de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage la pacienţii cu proteinoză alveolară dobândită idiopatică. Am J Respir Crit Care Med 163:524-531, 2001.

Shibata Y, Berclaz PY, Chroneos ZC, et al: GM-CSF reglează diferenţierea macrofagelor alveolare şi imunitatea înnăscută în plămân prin PU.1. Immunity 15:557-567, 2001.

Suzuki T, Sakagami T, Young LR şi colab: Proteinoza alveolară pulmonară ereditară: patogeneză, prezentare, diagnostic şi terapie. Am J Resp Crit Care Med 182:1292-1304, 2010.

Tazawa R, Trapnell BC, Inoue Y şi colab.: Factor de stimulare a coloniilor de granulocite/macrofage inhalat ca terapie pentru proteinoza alveolară pulmonară. Am J Resp Crit Care Med 181:1345-1354, 2010a.

Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K: Proteinoza alveolară pulmonară. N Engl J Med 349:2527-2539, 2003.

Uchida K, Nakata K, Suzuki T şi colab: Autoanticorpi cu factor de stimulare a coloniilor de macrofage/granulocite şi funcţii imune a celulelor mieloide la subiecţii sănătoşi. Blood 113:2547-2556, 2009.

Uchida K, Nakata K, Trapnell BC şi colab.: Autoanticorpii de mare afinitate elimină în mod specific activitatea factorului de stimulare a coloniilor granulocite-macrofage în plămânii pacienţilor cu proteinoză alveolară pulmonară idiopatică. Blood 103:1089-1098, 2004.

Xu Z, Jing J, Wang H şi colab: Proteinoza alveolară pulmonară în China: o revizuire sistematică a 241 de cazuri. Respirology 14:761-766, 2009.

eFIGURE GALERIE DE IMAGINI

eFigura 70-1 Proteinoza alveolară pulmonară (PAP): constatări radiografice toracice tipice. Radiografia toracică frontală arată opacitate bilaterală din sticlă şlefuită asociată cu un model liniar şi reticular subiacent proeminent. Reţineţi dimensiunea normală a inimii şi lăţimea mediastinală, ambele argumentând împotriva edemului pulmonar cu presiune crescută. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 70-2 PAP: constatări radiografice toracice tipice. Radiografia toracică frontală arată opacităţi multifocale, bilaterale, slab definite, cu aspect oarecum liniar, sugerând un proces pulmonar interstiţial difuz. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 70-3 PAP: constatări radiografice toracice oarecum atipice. Radiografia toracică frontală evidenţiază opacităţi liniare bilaterale multifocale şi îngroşare peribronhovasculară, cu mai multă opacitate focală în baza plămânului drept. CT de înaltă rezoluţie a acestui pacient este prezentată în eFigura 70-5. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 70-4 PAP: „de rutină" versus constatări CT toracice de înaltă rezoluţie. A şi B, CT toracic axial reconstruit la grosimea secţiunii de 5 mm afişată în ferestrele pulmonare arată opacitate multifocală bilaterală din sticlă şlefuită asociată cu îngroşarea septului interlobular. C şi D, CT toracic axial de înaltă rezoluţie efectuat la 24 de ore după A şi B arată îngroşarea netedă a septului interlobular, asociată cu opacităţi intralobulare fine, în avantaj. Combinaţia dintre opacitatea sticlei şlefuite şi îngroşarea netedă a septului interlobular este în concordanţă cu aspectul de „pavaj nebun". (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 70-5 PAP: rezultate CT toracice de înaltă rezoluţie. AD, CT axial de înaltă rezoluţie afişat în ferestrele pulmonare arată zone neregulate, multifocale, bilaterale de opacitate din sticlă şlefuită, asociate cu îngroşarea netedă a septului interlobular (săgeată în C) asociată cu linii intralobulare fine, cu o demarcaţie ascuţită, geografică, adesea non-anatomică, între plămâni normale şi anormale, în concordanţă cu aspectul „pogon nebun". vârf de săgeată, C), reprezentând lobulul pulmonar secundar conturat de septele interlobulare neted îngroşate. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 70-6 „Crazy-paving" imită la CT toracic. A, Adenocarcinom mucinos invaziv cu creştere lepidică (denumit anterior carcinom bronhioloalveolar mucinos multicentric); B, pneumonie lipoidă; C, hemoragie pulmonară; D, pneumonie acută fibrinoasă şi organizatoare; E, edem noncardiogen; F, pneumonie acută eozinofilă; G, edem pulmonar cu presiune crescută. Într-o oarecare măsură, toate aceste cazuri arată o combinaţie de opacitate de sticlă şlefuită cu îngroşarea netedă a septului interlobular, în concordanţă cu „pavaj nebun", deşi, aşa cum este adesea cazul, alte condiţii decât proteinoza alveolară pulmonară care produc un model de pavaj nebun la CT toracic au un aspect calitativ distinct. 70-10 (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 70-7 PAP: constatări patologice grosolane. Sunt prezente zone focale multifocale de consolidare fermă gălbuie (săgeți), reprezentând un exudat de material gras. Aceste constatări sunt asociate cu septuri interlobulare îngroșate neted (vârfuri de săgeată).

eFigura 70-8 PAP: complicaţii infecţioase. AD, CT axial de înaltă rezoluţie afişat în ferestrele pulmonare arată aspectul clasic de „pavaj nebun” al proteinozei alveolare pulmonare. E, RMN-ul creierului axial cu contrast cu intensificare arată o leziune periferică în unghiul cerebelopontin drept (săgeţi), reprezentând un abces cerebral cu asteroizi Nocardia. (Courway, Michael Gourtesy.)

eFigura 70-9 PAP: complicaţii infecţioase. AD, CT toracic axial afişat în ferestrele plămânilor arată aspectul clasic „nebunesc” al proteinozei alveolare pulmonare, cu numeroşi noduli mici suprapusi (vârfuri de săgeată), cei din urmă reflectând infecţia micobacteriană netuberculoasă diseminată. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 70-10 Ameliorare spontană la un pacient cu proteinoză alveolară pulmonară. A şi B, CT axial de înaltă rezoluţie obţinut la momentul diagnosticului iniţial arată aspectul tipic de „pavaj nebun”. C şi D, CT axial toracic obţinut la 1 an după A şi B arată o reducere spontană a opacităţii multifocale din sticlă şlefuită; pacientul nu a suferit nicio terapie specifică pentru proteinoza alveolară pulmonară. (Courtesy, MD Michael Got)

eFigura 70-11 PAP: complicaţie de lavaj pulmonar întreg. A, Radiografie frontală a toracelui, obţinută înainte de spălarea întregului plămân, evidenţiază opacitate şi consolidare bilaterală multifocală, neregulată, asociată cu anomalii liniare şi reticulare, în concordanţă cu proteinoza alveolară pulmonară. B, Radiografia frontală a toracelui obţinută în urma procedurii de spălare a plămânilor întregi arată dezvoltarea pneumomediastinului (săgeţi). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

Referinţe

Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K: Proteinoza alveolară pulmonară. N Engl J Med 349:2527-2539, 2003.

Seymour JF, Presneill JJ: Proteinoza alveolară pulmonară: progres în primii 44 de ani. Am J Respir Crit Care Med 166:215-235, 2002.

Carey B, Trapnell BC: Baza moleculară a proteinozei alveolare pulmonare. Clin Immunol 135:223-235, 2010.

Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R şi colab.: Caracteristicile unei cohorte mari de pacienţi cu proteinoză alveolară pulmonară autoimună în Japonia. Am J Respir Crit Care Med 177:752-762, 2008.

Xu Z, Jing J, Wang H şi colab: Proteinoza alveolară pulmonară în China: o revizuire sistematică a 241 de cazuri. Respirology 14:761-766, 2009.

Bonella F, Bauer PC, Griese M, et al: Proteinoza alveolară pulmonară: noi perspective dintr-o cohortă cu un singur centru de 70 de pacienţi. Respir Med 105:1908-1916, 2011.

Campo I, Mariani F, Rodi G şi colab.: Evaluarea şi managementul proteinozei alveolare pulmonare într-un centru de referinţă. Orphanet J Rare Dis 8:40, 2013.

Borie R, Danel C, Debray MP, et al: Pulmonary alveolar proteinosis. Eur Respir Rev 20:98-107, 2011.

Gearing DP, King JA, Gough NM şi colab.: Clonarea expresiei unui receptor pentru factorul de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage umane. EMBO J 8:3667-3676, 1989.

Hayashida K, Kitamura T, Gorman DM şi colab.: Clonarea moleculară a unei a doua subunităţi a receptorului pentru factorul de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage umane (GM-CSF): reconstituirea unui receptor GM-CSF cu afinitate ridicată. Proc Natl Acad Sci USA 87:9655-9659, 1990.

D'Andrea RJ, Gonda TJ: Un model pentru asamblarea şi activarea receptorilor GM-CSF, IL-3 şi IL-5: informaţii despre mutanţii activaţi ai subunităţii beta comune. Exp Hematol 28:231-243, 2000.

Matsuguchi T, Zhao Y, Lilly MB şi colab.: Domeniul citoplasmatic al subunităţii alfa receptorului factorului de stimulare a coloniilor granulocite-macrofage (GM-CSF) este esenţial atât pentru creşterea mediată de GM-CSF, cât şi pentru diferenţiere. J Biol Chem 272:17450-17459, 1997.

Watanabe S, Itoh T, Arai K: Rolurile kinazelor JAK în transducţia semnalului receptorului uman GM-CSF. J Allergy Clin Immunol 98:S183-S191, 1996.

Lehtonen A, Matikainen S, Miettinen M şi colab.: activarea STAT5 indusă de factorul de stimulare a coloniilor de granulocitemacrofage (GM-CSF) şi expresia genei ţintă în timpul diferenţierii monocite/macrofage umane. JLeukoc Biol 71:511-519, 2002.

Dranoff G, Crawford AD, Sadelain M, et al: Implicarea factorului de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage în homeostazia pulmonară. Science 264:713-716, 1994.

Ikegami M, Ueda T, Hull W şi colab: Metabolismul surfactantului la şoarecii transgenici după ablaţia factorului de stimulare a coloniilor de macrofage de granulocite. Am J Physiol 270:L650-L658, 1996.

Yoshida M, Ikegami M, Reed JA şi colab.: GM-CSF reglează catabolismul proteinei A şi lipidelor surfactantului de către macrofagele alveolare. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 280:L3 79-L386, 2001.

Huffman JA, Hull WM, Dranoff G şi colab: Expresia celulelor epiteliale pulmonare a GM-CSF corectează proteinoza alveolară la şoarecii cu deficienţă de GM-CSF. J Clin Invest 97:649-655, 1996.

Reed JA, Ikegami M, Cianciolo ER şi colab.: GM-CSF aerosolizat ameliorează proteinoza alveolară pulmonară la şoarecii cu deficit de GM-CSF. Am J Physiol 276:L556-L563, 1999.

Shibata Y, Berclaz PY, Chroneos ZC, et al: GM-CSF reglează diferenţierea macrofagelor alveolare şi imunitatea înnăscută în plămân prin PU.1. Immunity 15:557-567, 2001.

Robb L, Drinkwater CC, Metcalf D şi colab.: Anomalii hematopoietice şi pulmonare la şoareci cu o mutaţie nulă a subunităţii beta comune a receptorilor pentru factorul de stimulare a coloniilor granulocite-macrofage şi interleukinele 3 şi 5. Proc Natl Acad Sci USA 92:9565-19595.

Nishinakamura R, Wiler R, Dirksen U, şi colab.: Proteinoza alveolară pulmonară în factorul de stimulare a coloniilor de macrofage granulocite/şoarecii cu deficit de receptor 3/5 beta c de interleukine este inversată prin transplant de măduvă osoasă. J Exp Med 183:2657-2662, 1996.

Suzuki T, Sakagami T, Rubin BK şi colab: proteinoza alveolară pulmonară familială cauzată de mutaţii în CSF2RA. J Exp Med 205:2 7032710, 2008.

Suzuki T, Sakagami T, Young LR şi colab: Proteinoza alveolară pulmonară ereditară: patogeneză, prezentare, diagnostic şi terapie. Am J Respir Crit Care Med 182:1292-1304, 2010.

Suzuki T, Maranda B, Sakagami T şi colab: Proteinoza alveolară pulmonară ereditară cauzată de mutaţii CSF2RB. Eur Respir J 37:201204, 2011a.

Suzuki T, Chalk C, Black D şi colab.: Terapia de transplant de macrofage pulmonar a proteinozei alveolare pulmonare ereditare: evaluarea preclinică pe termen lung a farmacocineticii, farmacodinamicii, eficienţei, siguranţei şi durabilităţii. Am J Respir Crit Care Med 187:A3799, 2013.

2 7. Baldan A, Tarr P Vales CS, et al.: Deletion of the transmembrane transporter ABCG1 results in progresive pulmonary lipidosis. J Biol Chem 281:29401-29410, 2006.

Thomassen MJ, Barna BP, Malur AG şi colab.: ABCG1 este deficitar în macrofagele alveolare ale şoarecilor knockout GM-CSF şi pacienţilor cu proteinoză alveolară pulmonară. J Lipid Res 48:2762-2768,

2007.

Baker AD, Malur A, Barna BP şi colab: Deficienţa vizată de PPAR-y în macrofagele alveolare perturbă catabolismul surfactantului. J Lipid Res 51:1325-1331, 2010a.

Forbes A, Pickell M, Foroughian M şi colab.: Depleţia macrofagelor alveolare este asociată cu mărimi crescute ale piscinei de surfactant la şobolanii adulţi. J Appl Physiol 103:637-645, 2007.

Heppleston AG, Wright NA, Stewart JA: Lipoproteinoza alveolară experimentală după inhalarea de silice. J Pathol 101:293-307,

1970.

Clark JC, Weaver TE, Iwamoto HS şi colab: Scăderea complianţei pulmonare şi captarea aerului la şoarecii heterozigoţi cu deficit de SP-B. Am J Respir Cell Mol Biol 16:46-52, 1997.

Lin S, Na CL, Akinbi HT şi colab.: şoarecii surfactant proteina B (SP-B) -/- sunt salvaţi prin restabilirea expresiei SP-B în celulele alveolare de tip II, dar nu şi celulele Clara. J Biol Chem 2 74:19168-19174, 1999.

Whitsett JA, Weaver TE: Proteinele tensioactive hidrofobe în funcţia pulmonară şi boli. N Engl J Med 347:2141-2148, 2002.

Hammel M, Michel G, Hoefer C şi colab.: Inactivarea ţintită a genei Abca3 murine duce la insuficienţă respiratorie la nou-născuţii cu corpuri lamelare defecte. Biochem Biophys Res Commun 359:947951, 2007.

Ban N, Matsumura Y, Sakai H, et al: ABCA3 ca transportor de lipide în biogeneza surfactantului pulmonar. J Biol Chem 282:9628-9634, 2007.

Jennings VM, Dillehay DL, Webb SK şi colab.: Proteinoza alveolară pulmonară la şoareci SCID. Am J Respir Cell Mol Biol 13:297-306, 1995.

Ikegami M, Whitsett JA, Chroneos ZC şi colab.: IL-4 creşte surfactantul şi reglează metabolismul in vivo. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 278:L75-L80, 2000.

Homer RJ, Zheng T, Chupp G şi colab.: Hipertrofia celulelor pulmonare de tip II şi lipoproteinoza pulmonară sunt caracteristici ale expunerii cronice la IL-13. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 283:L52-L59, 2002.

Korfhagen TR, Sheftelyevich V, Burhans MS şi colab: Surfactant protein-D reglează homeostazia fosfolipidelor surfactantului in vivo. J Biol Chem 273:28438-28443, 1998.

Kitamura T, Tanaka N, Watanabe J şi colab.: Proteinoza alveolară pulmonară idiopatică ca boală autoimună cu anticorp neutralizant împotriva factorului de stimulare a coloniilor de granulocite/macrofage. J Exp Med 190:875-880, 1999.

Tanaka N, Watanabe J, Kitamura T şi colab.: Plămânii pacienţilor cu proteinoză alveolară pulmonară idiopatică exprimă un factor care neutralizează factorul de stimulare a coloniilor granulocite-macrofage. FEBS Lett 442:246-250, 1999.

Uchida K, Nakata K, Trapnell BC şi colab.: Autoanticorpii de mare afinitate elimină în mod specific activitatea factorului de stimulare a coloniilor granulocite-macrofage în plămânii pacienţilor cu proteinoză alveolară pulmonară idiopatică. Blood 103:1089-1098, 2004.

Seymour JF, Doyle IR, Nakata K şi colab.: Relaţia dintre concentraţia de anticorpi anti-GM-CSF, nivelurile de proteină A şi B de surfactant şi LDH seric cu parametrii pulmonari şi răspunsul la terapia GM-CSF la pacienţii cu proteinoză alveolară idiopatică. Thorax 58:252-257, 2003.

Uchida K, Nakata K, Suzuki T şi colab: Autoanticorpi cu factor de stimulare a coloniilor de granulocite/macrofage şi celule mieloide la indivizi sănătoşi. Blood 113:2547-2556, 2009.

Meager A, Wadhwa M, Bird C şi colab.: Anticorpi neutralizanţi care apar spontan împotriva factorului de stimulare a coloniilor granulocite-macrofage la pacienţii cu boală autoimună. Immunology 97:526-532, 1999.

Bendtzen K, Svenson M, Hansen MB şi colab: autoanticorpi GM-CSF în proteinoza alveolară pulmonară. N Engl J Med 356:2001-2002, 2007.

Sakagami T, Uchida K, Suzuki T şi colab.: Autoanticorpii umani GM-CSF provoacă proteinoză alveolară pulmonară. N Engl J Med 361:26792681, 2009.

Sakagami T, Beck D, Uchida K şi colab.: Autoanticorpii factorului de stimulare a coloniilor de granulocite / macrofage derivate de la pacient reproduc proteinoza alveolară pulmonară la primatele nunumane. Am J Respir Crit Care Med 182:49-61, 2010.

Uchida K, Beck DC, Yamamoto T şi colab: autoanticorpi GM-CSF şi disfuncţie neutrofilă în proteinoza alveolară pulmonară. N Engl J Med 356:567-579, 2007.

Wang Y, Thomson CA, Allan LL şi colab.: Caracterizarea autoanticorpilor monoclonali umani patogeni împotriva GM-CSF. PNAS 110:7832-7837, 2013.

Tanaka T, Motoi N, Tsuchihashi Y şi colab.: proteinoză alveolară pulmonară ereditară la adulţi, cauzată de o deleţie cu o singură bază în CSF2RB. J Med Genet 48:205-209, 2011.

Martinez-Moczygemba M, Doan ML, Elidemir O şi colab.: Proteinoza alveolară pulmonară cauzată de ştergerea genei GM-CSFRalfa în regiunea pseudoautosomală a cromozomului X 1. J Exp Med 205:2711-2716, 2008.

Carey BC, Suzuki T, Uchida K şi colab.: Un algoritm pentru diagnosticarea proteinozei alveolare pulmonare familiale (PAP). Am J Respir Crit Care Med 179:A3679, 2009.

54a. Spinner MA, Sanchez LA, Hsu AP şi colab: Deficienţa GATA2: o tulburare proteică a hematopoiezei, limfatice şi imunitate. Blood 123(6):809-821, 2014.

Garmany TH, Wambach JA, Heins HB şi colab: Prevalenţa populaţiei şi a bolii a mutaţiilor comune asociate cu deficienţa de surfactant. Pediatr Res 63:645-649, 2008.

Somaschini M, Nogee LM, Sassi I, et al: Unexplained neonatal respiratory destrese datorate congenital surfactant deficiency. J Pediatr 150:649-653, 2007.

Nogee LM: Genetica bolii pulmonare interstiţiale pediatrice. Curr Opin Pediatr 18:287-292, 2006.

Nogee LM: Modificări ale expresiei SP-B şi SP-C în boala pulmonară neonatală. Annu Rev Physiol 66:601-623, 2004.

Nogee LM, de Mello DE, Dehner LP şi colab.: Raport scurt: deficienţa proteinei B surfactant pulmonar în proteinoza alveolară congenitală. N Engl J Med 328:406-410, 1993.

Ballard PL, Nogee LM, Beers MF şi colab: Deficienţă parţială a proteinei surfactantului B la un copil cu boală pulmonară cronică. Pediatrie 96:10461052, 1995.

Yusen RD, Cohen AH, Hamvas A: Funcţia pulmonară normală la subiecţii heterozigoţi pentru deficitul de proteină B surfactant. Am J Respir Crit Care Med 159:411-414, 1999.

Whitsett JA, Wert SE, Trapnell BC: Tulburări genetice care influenţează formarea şi funcţia plămânilor la naştere. Hum Mol Genet 13(Spec2):R207-R215, 2004.

Vorbroker DK, Profitt SA, Nogee LM şi colab.: Procesarea aberantă a proteinei C surfactantului în deficienţa ereditară de SP-B. Am J Physiol 268:L647-L656, 1995.

Nogee LM, Dunbar AE 3rd, Wert SE şi colab.: O mutaţie a genei proteinei C surfactantului asociată cu boala pulmonară interstiţială familială. N Engl J Med 344:573-579, 2001.

Cameron HS, Somaschini M, Carrera P şi colab: O mutaţie comună în gena proteinei C surfactantului asociată cu boala pulmonară. J Pediatr 146:3 70-3 75, 2005.

Hamvas A, Nogee LM, White FV şi colab: Boală pulmonară progresivă şi disfuncţie a surfactantului cu o deleţie a genei proteinei C surfactantului. Am J Respir Cell Mol Biol 30:771-776, 2004.

Nogee LM: Expresia anormală a proteinei C surfactantului şi a bolii pulmonare. Am J Respir Cell Mol Biol 26:641-644, 2002.

Hamvas A: Deficienţă moştenită de proteină-B surfactant şi boală asociată cu surfactant-C: caracteristici clinice şi evaluare. Semin Perinatol 30:316-326, 2006.

Shulenin S, Nogee LM, Annilo T şi colab.: Mutaţii ale genei ABCA3 la nou-născuţii cu deficit de surfactant fatal. N Engl J Med 350:12961303, 2004.

Brasch F, Schimanski S, Muhlfeld C şi colab.: Alterarea sistemului surfactant pulmonar la sugarii la termen cu deficienţă ereditară ABCA3. Am J Respir Crit Care Med 174:571-580, 2006.

Bullard JE, Wert SE, Whitsett JA, et al: mutaţii ABCA3 asociate cu boala pulmonară interstiţială pediatrică. Am J Respir Crit Care Med 172:1026-1031, 2005.

Garmany TH, Moxley MA, White FV şi colab: Compoziţia şi funcţia surfactantului la pacienţii cu mutaţii ABCA3. Pediatr Res 59:801805, 2006.

Devriendt K, Vanhole C, Matthijs G şi colab.: ştergerea genei factorului de transcripţie tiroidian-1 la un copil cu disfuncţie tiroidiană neonatală şi insuficienţă respiratorie. N Engl J Med 338(18):1317-1318, 1998.

Iwatani N, Mabe H, Devriendt K şi colab.: ştergerea genei NKX2.1 care codifică factorul de transcripţie tiroidian-1 la doi fraţi cu hipotiroidism şi insuficienţă respiratorie. J Pediatr 137(2):2 72-276, 2000.

Carnovale R, Zornoza J, Goldman AM şi colab: Proteinoza alveolară pulmonară: asocierea sa cu malignitatea hematologică şi limfomul. Radiologie 122:303-306, 1977.

Cordonnier C, Fleury-Feith J, Escudier E, et al: proteinoza alveolară secundară este o cauză reversibilă a insuficienţei respiratorii la pacienţii cu leucemie. Am J Respir Crit Care Med 149:788-794, 1994.

Shoji N, Ito Y, Kimura Y şi colab: Proteinoza alveolară pulmonară ca complicaţie terminală în sindroamele mielodisplazice: un raport de patru cazuri detectate la autopsie. Leuk Res 26:591-595, 2002.

Pamuk GE, Turgut B, Vural O şi colab: Proteinoza alveolară pulmonară la un pacient cu regresie acută a leucemiei limfoide după terapia G-CSF. Leuk Lymphoma 44:871-874, 2003.

Dirksen U, Hattenhorst U, Schneider P şi colab: Expresia defectuoasă a lanţului beta comun al factorului de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage/interleukin-3/interleukin-5 receptor la copiii cu leucemie mieloidă acută asociată cu insuficienţă respiratorie. Blood 92: 1097-1103, 1998.

Sebastio G, Sperandeo MP, Andria G: Intoleranţa la proteină lisinurică: revizuirea conceptelor privind o boală multisistem. Am J Med Genet Partea C 157:54-62, 2011.

Ceruti M, Rodi G, Stella GM şi colab.: Lavaj pulmonar cu succes în proteinoza alveolară pulmonară secundară intoleranţei la proteine lizinurice: un raport de caz. Orphanet J Rare Dis 2:14, 2007.

Haworth JC, Hoogstraten J, Taylor H: Alymphoplasia timică. Arch Dis Child 42:40-54, 1967.

Webster JR Jr, Battifora H, Furey C şi colab.: Proteinoza alveolară pulmonară la doi fraţi cu imunoglobulină A scăzută. Am J Med 69:786-789, 1980.

Yousem SA, Burke CM, Billingham ME: Alterări pulmonare patologice în transplantul inimă-plămân uman pe termen lung. Hum Pathol 16:911-923, 1985.

Israel RH, Magnussen CR: Pacienţii cu SIDA sunt expuşi riscului de proteinoză alveolară pulmonară? Chest 96:641-642, 1989.

Rosen SG, Castleman B, Liebow AA: Proteinoza alveolară pulmonară. N Engl J Med 258:1123-1142, 1958.

Davidson JM, Macleod WM: Proteinoza alveolară pulmonară. Br J Dis Chest 63:13-28, 1969.

Xipell JM, Ham KN, Price CG şi colab: Silicoproteinosis acută. Thorax 32:104-111, 1977.

Ziskind M, Jones RN, Weill H: Silicoza. Am Rev Respir Dis 113:643665, 1976.

Miller RR, Churg AM, Hutcheon M şi colab: Proteinoza alveolară pulmonară şi expunerea la praf de aluminiu. Am Rev Respir Dis 130:312315, 1984.

Humble S, Allan Tucker J, Boudreaux C şi colab.: Particule de titan identificate prin microanaliza cu raze X cu dispersie de energie în plămânii unui pictor la autopsie. Ultrastruct Pathol 27:127-129, 2003.

Keller CA, Frost A, Cagle PT şi colab: Proteinoza alveolară pulmonară la un pictor cu concentraţii pulmonare crescute de titan. Chest 108:277-280, 1995.

Cummings KJ, Donat WE, Ettensohn DB şi colab: Proteinoza alveolară pulmonară la lucrătorii la o unitate de procesare a indiului. Am J Respir Crit Care Med 181:458-464, 2010.

Heppleston AG, Fletcher K, Wyatt I: Modificări în compoziţia lipidelor pulmonare şi „cifra de afaceri" a lecitinei dipalmitoil în lipoproteinoza alveolară experimentală indusă de cuarţ inhalat. Br J Exp Pathol 55:384-395, 1974.

Bonfield TL, Farver CF, Barna BP şi colab.: receptorul gamma activat de proliferator de peroxizomi este deficitar în macrofagele alveolare de la pacienţii cu proteinoză alveolară. Am J Respir Cell Mol Biol 29:677682, 2003.

Ricote M, Huang JT, Welch JS şi colab.: Receptorul activat prin proliferarea peroxizomilor (PPARgamma) ca regulator al funcţiei monocitelor/ macrofagelor. JLeukoc Biol 66:733-739, 1999.

Culver DA, Barna BP, Raychaudhuri B şi colab.: Activitatea receptorului gamma activat de proliferator de peroxizomi este deficitară în alveolare

Deutsch GH, Young LR, Deterding RR, et al: Boala pulmonară difuză la copiii mici: aplicarea unei scheme de clasificare noi. Am J Respir Crit Care Med 176:1120-1128, 2007.

Asamoto H, Kitaichi M, Nishimura K şi colab: [Primary pulmonary alveolar proteinosis—clinical observation of 68 patients in Japan]. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi 33:835-845, 1995.

Cole FS, Hamvas A, Rubinstein P şi colab: Estimări bazate pe populaţie ale deficienţei proteinei B surfactantului. Pediatrie 105:538-541, 2000.

Nogee LM, Dunbar AE 3rd, Wert S şi colab.: Mutaţii în gena proteinei C surfactantului asociate cu boala pulmonară interstiţială. Cufăr 121:20S-21S, 2002.

Doan ML, Guillerman RP Dishop MK, et al: Caracteristicile clinice, radiologice şi patologice ale mutaţiilor ABCA3 la copii. Thorax 63:366-373, 2008.

Ishii H, Tazawa R, Kaneko C şi colab: Caracteristici clinice ale proteinozei alveolare pulmonare secundare: cazuri pre-mortem în Japonia. Eur Respir J 37:465-468, 2011.

Hildebrand FL Jr, Rosenow EC 3rd, Habermann TM, et al: Pulmonary complications of leukemia. Chest 98:1233-1239, 1990.

Ohnishi T, Yamada G, Shijubo N şi colab: Proteinoza alveolară pulmonară secundară asociată cu sindromul mielodisplazic. Intern Med 42:187-190, 2003.

Nogee LM, Garnier G, Dietz HC şi colab.: O mutaţie a genei proteinei B surfactantului responsabilă de boala respiratorie neonatală fatală la mai multe rude. J Clin Invest 93:1860-1863, 1994.

Young LR, Nogee LM, Barnett B şi colab.: Pneumonie interstiţială obişnuită la un adolescent cu mutaţii ABCA3. Cufăr 134:192-195,

2008.

Wang BM, Stern EJ, Schmidt RA şi colab.: Diagnosticarea proteinozei alveolare pulmonare: o revizuire şi o actualizare. Chest 111:460-466, 1997.

Holbert JM, Costello P, Li W şi colab: Caracteristicile CT ale proteinozei alveolare pulmonare. AJR Am J Roentgenol 176:1287-1294, 2001.

Lee KN, Levin DL, Webb WR şi colab: Proteinoza alveolară pulmonară: CT de înaltă rezoluţie, radiografie toracică şi corelaţii funcţionale. Chest 111:989-995, 1997.

Johkoh T, Itoh H, Muller NL şi colab.: Aspect de pavaj nebun la CT cu secţiune subţire: spectrul bolii şi constatările patologice. Radiologie 211:155-160, 1999.

Ishii H, Trapnell BC, Tazawa R şi colab.: Studiu comparativ al constatărilor CT de înaltă rezoluţie între proteinoza alveolară pulmonară autoimună şi secundară. Cufăr 136:1348-1355, 2009.

Robinson TE, Trapnell BC, Goris ML şi colab.: Analiza cantitativă a răspunsului longitudinal la GM-CSF aerosolizat la 2 adolescenţi cu proteinoză alveolară pulmonară autoimună. Cufă 136:13481365, 2009.

Martin RJ, Rogers RM, Myers NM: Proteinoza alveolară pulmonară: fracţiunea de şunt şi concentraţia de dehidrogenază a acidului lactic ca ajutor pentru diagnostic. Am Rev Respir Dis 117:1059-1062, 1978.

Maygarden SJ, lacocca MV, Funkhouser WK şi colab.: Proteinoza alveolară pulmonară: un spectru de constatări citologice, histochimice şi ultrastructurale în lichidul de lavaj bronhoalveolar. Diagn Cytopathol 24:389-395, 2001.

Milleron BJ, Costabel U, Teschler H şi colab.: Date despre celulele de spălare bronhoalveolară în proteinoza alveolară. Am Rev Respir Dis 144:1330-1332, 1991.

Doyle IR, Davidson KG, Barr HA şi colab.: Cantitatea şi structura proteinelor surfactant variază între pacienţii cu proteinoză alveolară. Am J Respir Crit Care Med 157:658-664, 1998.

Clague HW, Wallace AC, Morgan WK: Fibroza interstiţială pulmonară asociată cu proteinoza alveolară. Thorax 38:865-866, 1983.

Honda Y, Kuroki Y, Matsuura E, et al: Pulmonary surfactant protein D in ser and bronhoalveolar lavage fluides. Am J Respir Crit Care Med 152:1860-1866, 1995.

Kuroki Y, Takahashi H, Chiba H şi colab.: Surfactant proteins A and D: disease markers. Biochim Biophys Acta 1408:334-345, 1998.

Brasch F, Birzele J, Ochs M, şi colab: Surfactant proteins in pulmonary alveolar proteinosis in adults. Eur Respir J 24:426-435, 2004.

Bonella F, Ohshimo S, Miaotian C, et al: 6 este un predictor al rezultatului în proteinoza alveolară pulmonară. Orphanet J Rare Dis 8:53, 2013.

Presneill JJ, Nakata K, Inoue Y şi colab.: Proteinoza alveolară pulmonară. Clin Chest Med 25:593-613, viii, 2004.

Kitamura T, Uchida K, Tanaka N şi colab.: Diagnosticul serologic al proteinozei alveolare pulmonare idiopatice. Am J Respir Crit Care Med 162:658-662, 2000.

124a. Uchida K, Nakata K, Carey B şi colab.: Testarea autoanticorpilor GM-CSF seric standardizat pentru diagnosticul clinic de rutină al proteinozei alveolare pulmonare autoimune. J Immunol Methods 402(1-2):57-70, 2014.

Carey B, Uchida K, Nakata K şi colab.: O evaluare internaţională multicentrică a testelor de sânge pentru diagnosticarea proteinozei alveolare pulmonare autoimune. Am J Respir Crit Care Med 183:A1624, 2012.

Sakagami T, Suzuki T, Carey B şi colab.: Un nou test pentru a măsura semnalizarea GM-CSF în probele de sânge clinice. Am J Respir Crit Care Med 181:A2984, 2010b.

Carey B, Heald C, Chalk C şi colab.: Utilizarea serului GM-CSF pentru diagnosticul pacienţilor cu proteinoză alveolară pulmonară ereditară. Am J Respir Crit Care Med 187:A850, 2013.

Seymour JF, Lieschke GJ, Grail D şi colab.: Şoarecii care nu au factor de stimulare a coloniilor de granulocite (CSF) şi LCR granulocite-macrofag au capacitatea de reproducere afectată, granulopoieza neonatală perturbată, boli pulmonare, amiloidoză şi supravieţuire pe termen lung redusă. Blood 90:3037-3049, 1997.

Ben-Abraham R, Greenfeld A, Rozenman J şi colab.: Proteinoza alveolară pulmonară: îngrijirea perioperatorie pas cu pas a procedurii de spălare a întregului plămân. Heart Lung 31:43-49, 2002.

Wasserman K, Blank N, Fletcher G: Lavaj pulmonar (spălare alveolară) în proteinoza alveolară. Am J Med 44:611-617, 1968.

Beccaria M, Luisetti M, Rodi G şi colab: Beneficiu durabil pe termen lung după spălarea întregului plămân în proteinoza alveolară pulmonară. Eur Respir J 23:526-531, 2004.

Selecky PA, Wasserman K, Benfield JR şi colab.: Efectul clinic şi fiziologic al spălării întregului plămân în proteinoza alveolară pulmonară: o experienţă de zece ani. Ann Thorac Surg 24:451-461, 1977.

Rogers RM, Levin DC, Gray BA şi colab: Efectele fiziologice ale spălării bronhopulmonare în proteinoza alveolară. Am Rev Respir Dis 118:255-264, 1978.

Cheng SL, Chang HT, Lau HP şi colab: Proteinoza alveolară pulmonară: tratament prin lavaj lobar bronhofiberscopic. Cufăr 122:14801485, 2002.

van der Kleij AJ, Peper JA, Biervliet JD, şi colab.: Spălătura pulmonară întreg în condiţii hiperbare: 2. Monitorizarea oxigenării ţesuturilor. Adv Exp Med Biol 317:121-124, 1992.

Cohen ES, Elpern E, Silver MR: Proteinoza alveolară pulmonară care provoacă insuficienţă respiratorie hipoxemică severă, tratată cu lavaj secvenţial întreg pulmonar utilizând oxigenarea venovenoasă a membranei extracorporale: raport de caz şi revizuire. Cufăr 120:1024-1026, 2001.

Seymour JF, Dunn AR, Vincent JM şi colab.: Eficacitatea factorului de stimulare a coloniilor de granulocitemacrofage în proteinoza alveolară dobândită. N Engl J Med 335:1924-1925, 1996.

Seymour JF, Presneill JJ, Schoch OD şi colab.: Eficacitatea terapeutică a factorului de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage la pacienţii cu proteinoză alveolară dobândită idiopatică. Am J Respir Crit Care Med 163:524-531, 2001.

Venkateshiah SB, Yan TD, Bonfield TL şi colab.: Un studiu deschis al terapiei cu factori de stimulare a coloniilor de macrofage granulocite pentru proteinoza alveolară pulmonară simptomatică moderată. Cufă 130:227237, 2006.

Tazawa R, Hamano E, Arai T şi colab: factor de stimulare a coloniilor granulocite-macrofage şi imunitatea pulmonară în proteinoza alveolară pulmonară. Am J Respir Crit Care Med 171:1142-1149, 2005.

Tazawa R, Trapnell BC, Inoue Y şi colab.: Factor de stimulare a coloniilor de granulocite/ macrofage inhalat ca terapie pentru proteinoza alveolară pulmonară. Am J Respir Crit Care Med 181:1345-1354, 2010.

141a. Wylam ME, Ten R, Prakash UBS şi colab.: Factor de stimulare a coloniilor de macrofage de granulocite aerosol pentru proteinoza alveolară pulmonară. Eur Respir J 27(3):585-593, 2006.

Kavuru MS, Malur A, Marshall I şi colab: Un studiu deschis al terapiei cu rituximab în proteinoza alveolară pulmonară. Eur Respir J 38:1361-1367, 2011.

Parker LA, Novotny DB: Proteinoză alveolară recurentă după transplantul dublu pulmonar. Chest 111:1457-1458, 1997.

McKenzie B, Wood RE, Bailey A: Managementul căilor respiratorii pentru lavaj pulmonar unilateral la copii. Anesthesiology 70:550-553, 1989.

Eldar M, Shoenfeld Y, Zaizov R şi colab.: Proteinoza alveolară pulmonară asociată cu anemia Fanconi. Respiration 38:177-179, 1979.

Breslow A, Snow P Rosenberg MH: Proteinoza alveolară pulmonară şi leucemia limfatică cronică. Med Ann Dist Columbia 34:209212, 1965.

Green D, Dighe P, Ali NO, et al: Pulmonary alveolar proteinosis complicating chronic myelogenous leukemia. Cancer 46:1763-1766, 1980.

Tammaa M, Nasser W, Zaman M şi colab.: Insuficienţă respiratorie la un bărbat de 83 de ani cu mielom multiplu: proteinoză alveolară pulmonară. Tenn Med 102:3 7-39, 2009.

Loire R, Meunier P Lenglet JP et al: [Boala Waldenstrom cu proteinoză alveolară pulmonară terminală]. Lyon Med 226:319-323,

1971.

Su KC, Lay SL, Perng RP şi colab: Cancerul pulmonar se poate dezvolta ulterior sau coincident cu proteinoza alveolară pulmonară. Lung Cancer 58:144-148, 2007.

Schiller V Aberle DR, Aberle AM: Proteinoza alveolară pulmonară: apariţie cu melanom metastatic la plămân. Chest 95:466-467, 1989.

Ruben FL, Talamo TS: Proteinoza alveolară pulmonară secundară care apare la doi pacienţi cu sindrom de deficienţă imună dobândită. Am J Med 80:1187-1190, 1986.

Ganguli PC, Lynne-Davies P, Sproule BJ: proteinoză alveolară pulmonară, bronşiectazie şi amiloidoză secundară: raport de caz. Can Med Assoc J 106:569 passim, 1972.

Patiroglu T, Akyildiz B, Patiroglu TE, et al: proteinoza alveolară pulmonară recurentă secundară agammaglobulinemiei. Pediatr Pulmonol 43:710-713, 2008.

Samuels MP, Warner JO: Lipoproteinoza alveolară pulmonară care complică dermatomiozita juvenilă. Thorax 43:939-940, 1988.

Garcia Rio F, Alvarez-Sala R, Caballero P, şi colab: şase cazuri de proteinoză alveolară pulmonară: prezentarea unor asociaţii neobişnuite. Monaldi Arch Chest Dis 50:12-15, 1995.

Pessach I, Walter J, Notarangelo LD: Progrese recente în imunodeficienţe primare: identificarea defectelor genetice noi şi a fenotipurilor neprevăzute. Pediatr Res 65:3R-12R, 2009.

Ranchod M, Bissell M: Proteinoza alveolară pulmonară şi infecţia cu citomegalovirus. Arch Pathol Lab Med 103:139-142, 1979.

Witty LA, Tapson VF, Piantadosi CA: Izolarea micobacteriilor la pacienţii cu proteinoză alveolară pulmonară. Medicine (Baltimore) 73:103-109, 1994.

Oerlemans WG, Jansen EN, Prevo RL: Eijsvogel MM: nocardioza cerebeloasă primară şi proteinoza alveolară. Acta Neurol Scand 97:138141, 1998.

Tran Van Nhieu J, Vojtek AM, Bernaudin JF şi colab.: Proteinoza alveolară pulmonară asociată cu Pneumocystis carinii: identificare ultrastructurală în lavaj bronhoalveolar la pacienţii cu SIDA şi imunocompromişi non-SIDA. Cufăr 98:801-805, 1990.

McCunney RJ, Godefroi R: Proteinoza alveolară pulmonară şi praful de ciment: un raport de caz. J Occup Med 31:233-23 7, 1989.

Wuhrmann F, Mark GJ, Wick A, et al: [Proteinoza pulmonară alveolară şi aspergiloza cu reticuloză reactivă în urma lucrărilor de însilozare: o contribuţie la riscurile pentru sănătate în munca agricolă]. Schweiz Med Wochenschr 95:1738-1744, 1965.

Dawkins SA, Gerhard H, Nevin M: Proteinoza alveolară pulmonară: o posibilă consecinţă a expunerii la NO2. J Occup Med 33:638-641, 1991.

BOLI PULMONARE INDUSĂ DE MEDICAMENTE

MEGAN M. DULOHERY, MD • FABIEN MALDONADO, MD • ANDREW H. LIMPER, MD

INTRODUCERE

Reacţiile adverse la medicamente au făcut obiectul unei examinări intense încă de la începutul anilor 1990 şi au fost recunoscute ca o prioritate de top în materie de siguranţă de către organizaţiile de îmbunătăţire a calităţii asistenţei medicale din Statele Unite. iar evenimentele adverse prevenibile pot răni 1,5 milioane de oameni şi pot costa miliarde de dolari anual. Până la 2% până la 5% dintre pacienţii spitalizaţi pot avea reacţii adverse la medicamente care nu pot fi prevenite.3 Clasificarea reacţiilor la medicamente include reacţii alergice sau de hipersensibilitate, supradozaj, intoleranţă, reacţie idiosincratică, reacţii adverse şi efecte secundare.

Ştim relativ puţine despre proprietăţile farmacocinetice ale medicamentelor la pacienţi individuali. Multe leziuni legate de droguri nu sunt reproductibile la animale şi, prin urmare, nu pot fi studiate în profunzime. Mai mult, dacă un medicament administrat în intervalul de doze terapeutice ar provoca o reacţie adversă la majoritatea pacienţilor care l-au primit, medicamentul nu ar fi utilizabil. Într-adevăr, doar un mic procent din populaţie dezvoltă toxicităţi pulmonare la medicamente de altfel de succes. Cu toate acestea, bolile pulmonare induse de medicamente reprezintă o problemă semnificativă şi sunt probabil subrecunoscute. Se estimează că mai puţin de 5% din toate bolile pulmonare induse de medicamente adverse şi, în general, mai puţin de 1% dintre evenimentele grave şi neaşteptate sunt raportate oficial la US Food and Drug Administration (FDA).1 Numărul de medicamente asociate cu toxicitatea pulmonară este în creştere constantă.4 Până în 2009, au fost identificate peste 350 de medicamente care cauzează reacţii adverse. Aceste rapoarte sunt de natură şi calitate variată, variind de la toxicităţi clare stabilite în serii mari până la rapoarte de cazuri izolate. Unele dintre aceste medicamente sunt enumerate în Tabelul 71-1. Pentru a minimiza mortalitatea şi morbiditatea semnificativă, este datoria clinicianului să aibă în vedere cel puţin medicamentele mai frecvente care pot induce boli pulmonare.5-8

Sunt recunoscute patru mecanisme de afectare a plămânilor cu medicamente: (1) leziuni oxidante, cum ar fi în timpul ingestiei cronice de nitrofurantoină; (2) efecte citotoxice directe (iar aceste efecte pot fi agravate de leziuni oxidante); (3) depunerea de fosfolipide în interiorul celulelor, cum ar fi cele produse de medicamente amfofile cationice cum ar fi amiodarona; şi (4) leziuni mediate imun prin lupus eritematos sistemic (LES) indus de medicamente.6,9-13 Deşi au fost întreprinse investigaţii extinse pentru a căuta alte forme de leziuni mediate de sistemul imunitar, doar LES indus de medicamente a fost dovedit.

AGENŢI CHIMIOTERAPEUTICI

Agenţii chimioterapeutici sunt utilizaţi pe scară largă în bolile maligne solide şi hematologice, dar sunt, de asemenea, din ce în ce mai folosiţi pentru proprietăţile lor imunosupresoare în gestionarea diferitelor tulburări inflamatorii. Din cauza severităţii bolilor în care sunt utilizaţi, riscurile mai mari pentru potenţiale reacţii adverse pulmonare sunt de obicei tolerate şi, ca atare, complicaţiile pulmonare ale chimioterapiei sunt frecvente în acest cadru clinic. Este, totuşi, o provocare diagnostică pentru clinician care trebuie să determine responsabilitatea agentului chimioterapeutic, de obicei pe baza unui diagnostic de excludere, şi să decidă

Tabelul 71-1 Clasificarea bolilor pulmonare induse de medicamente şi asociate în funcţie de tipul de medicament

CHIMIOTERAPEUTIC

Citotoxic

Azatioprina

Bleomicina

Busulfan

Clorambucil

Ciclofosfamidă

Etoposid

Interleukina-2

Melphalan

Mitomicina C*

Nitrozouree

Procarbazină

Vinblastină

Zinostatină

Necitotoxice

Bleomicina*

Citozin arabinozid* Gemcitabină*

Metotrexat*

Procarbazină*

ANTIBIOTIC

Amfotericina B*

Nitrofurantoina

Acut*

Cronic

Sulfasalazina

ANTIINFLAMATOR

Acid acetilsalicilic*

Aur

interferoni

Antagonişti ai leucotrienelor Metotrexat

Agenţi antiinflamatori nesteroidieni

Penicilamina*

ANALGEZIC

Placidyl*

Propoxifen*

salicilati*

Prezentă de obicei ca insuficienţă respiratorie acută sau subacută.

dacă să o întrerupă sau nu, cu riscul de a-şi priva pacientul de o terapie potenţial salvatoare.

Pacienţii oncologici sunt predispuşi la o serie de complicaţii pulmonare, indiferent de regimul lor de chimioterapie, inclusiv infecţii oportuniste, prezentări atipice ale infecţiilor pulmonare comune, leziuni pulmonare induse de radiaţii, edem pulmonar cardiogen sau noncardiogen şi, desigur, implicare pulmonară metastatică. Diferitele prezentări ale bolii pulmonare induse de medicamente trebuie diferenţiate rapid de aceste alte etiologii ale căror manifestări clinice, inclusiv febră şi anomalii radiografice difuze, pot fi extrem de asemănătoare cu reacţiile pulmonare induse de chimioterapie. Întrucât regimurile combinate sunt în general regula, poate deveni dificil să incriminaţi un agent faţă de celălalt. Reacţiile pulmonare asociate chimioterapiei au devenit o problemă majoră, în special în

legătură cu regimurile terapeutice care conţin bleomicină, metotrexat, ciclofosfamidă şi o serie de agenţi mai noi (Tabelul 71-2).

Criteriile consecvente pentru boala pulmonară indusă de medicamente nu au fost stabilite oficial. În general, este prezentă incertitudinea că o anumită complicaţie respiratorie este legată de un anumit medicament. Confirmarea cu reprovocare trebuie evitată deoarece adesea nu este nici practică, nici în general etică. Prin urmare, diagnosticul de leziuni pulmonare citotoxice se bazează pe un istoric adecvat de expunere la medicamente, pe dovezi histologice ale leziunii pulmonare şi pe excluderea altor cauze ale leziunii pulmonare. Nu există un singur test de diagnostic sau biopsie tisulară care să confirme definitiv diagnosticul de boală pulmonară asociată chimioterapiei. Astfel, se justifică o evaluare atentă şi amănunţită pentru a elimina posibilităţile altor afecţiuni care produc aceste efecte, în special infecţia. Se estimează că 10% până la 20% dintre pacienţii supuşi unui anumit tip de chimioterapie vor dezvolta simptome respiratorii direct legate de tratamentul lor.8,14 Astfel, clinicianul ar trebui să menţină un indice ridicat de suspiciune şi să verifice cu atenţie alte cauze concurente ale leziunii pulmonare care pot afecta aceşti pacienţi imunocompromişi.

Prezentarea clinică a multor efecte ale medicamentelor chimioterapice este destul de similară, cu excepţia faptului că unele se prezintă mai acut, în timp ce altele tind să fie mai insidioase în debut. În general, tusea neproductivă, dispneea şi, adesea, febra încep la câteva săptămâni până la ani de la prima administrare a agentului. Ocazional, simptomele se pot prezenta acut, ca în cazul reacţiilor de hipersensibilitate sau al reacţiilor la perfuzie. Simptomele se pot manifesta, de asemenea, la ani după întreruperea medicamentului, poate reactivate prin radioterapie, un proces numit „rechemare a radiaţiilor". Febra este frecventă la majoritatea leziunilor pulmonare induse de medicamente chimioterapeutice, dar este posibil să nu fie prezentă în mod constant, iar frisoanele sunt de obicei absente. Scăderea în greutate poate fi prezentă. Radiografia toracică în cazurile de boală pulmonară indusă de chimioterapie poate fi neremarcabilă timp de zile sau săptămâni înainte de a arăta modificări tipice ale unui model infiltrativ interstiţial difuz. Alternativ, poate exista un amestec alveolar-interstitial difuz

Figura 71-1 Model citotoxic al bolii pulmonare induse de medicament. O radiografie toracică de aproape care arată un model interstiţial alveolar care este caracteristic, dar nu diagnostic, pentru boala pulmonară citotoxică.

model, care poate fi ocazional util în recunoaşterea efectelor precoce ale medicamentului (Fig. 71-1). Auscultarea plămânilor va dezvălui frecvent trosnituri, care sunt, de asemenea, nespecifice. În unele cazuri, revărsările pleurale pot fi prezente în timpul reacţiilor adverse la medicamente, dar nu în mod constant.

Studiile funcţiei pulmonare sunt anormale la aproape toţi pacienţii cu boală pulmonară indusă de medicamente citotoxice în comparaţie cu testele pre-tratament. Capacitatea de difuzare a monoxidului de carbon (Dlco) poate scădea înainte de a fi detectate volume reduse. În plus, această scădere a Dlco poate preceda apariţia simptomelor şi modificărilor radiografice cu zile sau săptămâni.14 În mai multe investigaţii prospective, capacitatea de difuzie a fost utilizată pentru a detecta debutul precoce al reacţiilor pulmonare, moment în care agenţii sunt întrerupţi pentru a minimiza progresia către boala clinică evidentă. cu toate acestea, rezultatele sunt adesea variabile. În general, cea mai mare utilitate a BAL este excluderea infecţiei.

AGENȚI DERIVAȚI DIN ANTIBIOTICE

Bleomicina

Bleomicina este un agent chimioterapeutic antibiotic care a fost izolat în 1966 din Streptomyces verticillus. Toxicitatea sa pulmonară a fost recunoscută devreme şi de atunci a fost unul dintre principalii factori care limitează utilizarea sa în cadrul clinic. Incidenţa toxicităţii pulmonare a bleomicinei variază între 0% şi 46%; Testarea funcţiei pulmonare şi radiografiile toracice arată că 20% dintre pacienţii trataţi cu bleomicina dezvoltă boală pulmonară evidentă şi până la 3% mor din cauza consecinţelor pulmonare ale terapiei cu bleomicina.14,16.

Mecanismele prin care bleomicina îşi exercită efectele antineoplazice sunt diverse. Efectul citotoxic direct, prevenirea neoangiogenezei de către tumoră, stimularea producţiei de diferite citokine şi generarea de radicali liberi prin formarea unui complex între fier feros şi oxigen sunt probabil cele mai importante.17-20 Acest din urmă efect poate explica creşterea toxicităţii bleomicinei cu fracţii mari de oxigen inspirat. Aceasta este adesea o problemă în timpul anesteziei şi în perioada de recuperare postoperatorie.21,22 Această sensibilitate la oxigen suplimentar poate persista luni şi, poate, ani după întreruperea medicamentului. Poate una dintre cele mai consistente caracteristici ale bolii pulmonare induse de bleomicina este conceptul de toxicitate cumulativă. Incidenţa toxicităţii pulmonare este semnificativ mai mare la cei care au primit o doză cumulată mai mare de 450 de unităţi, cu o rată de deces de 10% la cei care au primit o doză totală mai mare de 550 de unităţi de bleomicină. Cu toate acestea, doze de până la 50 de unităţi pot fi ocazional suficiente, mai ales atunci când sunt prezenţi alţi factori sinergici. Vitezele rapide de livrare pe cale intravenoasă pot juca, de asemenea, un rol şi au fost recomandate rate mai lente de perfuzie, precum şi injecţii intramusculare.

Bleomicina este metabolizată în principal de rinichi. Prin urmare, insuficienţa renală predispune la metabolizarea afectată a medicamentului şi la creşterea toxicităţii. De asemenea, este inactivat de o enzimă, bleomicina hidrolază, prezentă în majoritatea ţesuturilor, cu excepţia plămânilor şi a pielii. Lipsa unei enzime detoxifiante în piele poate explica modificările pielii asemănătoare sclerodermiei observate ocazional cu bleomicina. Radioterapia este ea însăşi o cauză comună a complicaţiilor pulmonare şi, de asemenea, se crede că promovează generarea de radicali liberi, toxici atât pentru celulele tumorale, cât şi

pentru țesuturile din jur. Utilizarea concomitentă a bleomicinei și radioterapie poate fi sinergică. Tratamentul cu bleomicina poate reactiva boala pulmonară anterioară indusă de radiații, un proces numit rechemare a radiațiilor, așa cum am menționat mai devreme ca exemplu de reacție întârziată la medicament. Toxicitatea pulmonară este crescută și la pacienții cu vârsta peste 70 de ani și la cei cu boală pulmonară preexistentă. Există dovezi bune că pacienții pediatrici pot prezenta, de asemenea, un risc crescut, 70% dintre copiii tratați cu bleomicina pentru rabdomiosarcom dezvoltând toxicitate pulmonară într-un studiu.23 Capacitatea afectată sau imatură de a procesa radicalii liberi și funcția renală inadecvată pot explica aceste diferențe. În cele din urmă, toxicitatea bleomicinei poate fi crescută sinergic de câțiva alți agenți chimioterapeutici.

Deși de valoare incertă, determinarea pretratamentului Dlco și monitorizarea frecventă a acestuia au fost sugerate în încercarea de a prezice deteriorarea clinică ulterioară. O scădere progresivă a Dlco ar trebui să determine întreruperea administrării ulterioare a bleomicinei.24 Capacitatea vitală și fluxul sanguin capilar pulmonar pot fi predictori mai buni ai toxicității pulmonare.25 În plus, sensibilitatea sporită a scanării tomografiei computerizate (CT) poate fi, de asemenea, utilă în stabilirea unui diagnostic precoce al pneumoniei cu bleomicina. Într-o serie de 100 de pacienți cărora li s-a administrat bleomicină, tomografii toracice

Figura 71-2 Boală pulmonară indusă de bleomicina. O scanare CT toracică a pneumoniei cu bleomicină care arată un model nodular (săgeți). Caracteristicile histologice ale acestei forme de leziuni pulmonare induse de bleomicina sunt tipice pentru pneumonia organizatorică.

au fost anormale în 38%, în timp ce radiografiile toracice au fost anormale în doar 15%.26 Studiile imagistice în serie nu sunt recomandate în absența simptomelor specifice.

Au fost descrise și alte forme de boală pulmonară indusă de bleomicină, deși mai puțin frecvent. Reacțiile de hipersensibilitate (eFig. 71-1) sunt posibile cu o asociere de febră și sânge periferic sau eozinofilie BAL.14,15 Întreruperea tratamentului cu bleomicina și inițierea corticosteroizilor determină de obicei inversarea rapidă a acestei variante de hipersensibilitate a pneumoniei cu bleomicina.

O prezentare suplimentară rară, dar importantă din punct de vedere clinic, a pneumonitei cu bleomicină este cea a leziunilor pulmonare nodulare care mimează metastazele tumorale (Fig. 71-2).27 Aceste reacții la bleomicină au fost descrise în cazul limfomului sau seminomului, necesitând biopsie chirurgicală pentru a diferenția leziunile pulmonare recidivante asociate cu bleomicina de leziunea pulmonară recurentă primară asociată cu bleomicina. Deși toxicitatea pulmonară a bleomicinei poate reflecta leziuni alveolare difuze (eFig. 71-2A), aceste leziuni nodulare de la bleomicină prezintă adesea modelul histologic

de organizare a pneumoniei (vezi eFig. 71-2B).6 Au fost, de asemenea, descrise pneumotorax şi pneumomediastin.

În cazurile suspectate de toxicitate pulmonară a bleomicinei, întreruperea medicamentului este justificată. Se recomandă adesea administrarea de corticosteroizi. S-ar părea prudent să se acorde o atenţie deosebită pentru a evita fracţiile mari de oxigen inspirat şi radioterapia concomitentă şi pentru a monitoriza cu atenţie funcţia rinichilor pe durata tratamentului. Un studiu a demonstrat că, dacă pacientul supravieţuieşte leziunii acute de la bleomicină, rezultatele pulmonare s-ar putea îmbunătăţi substanţial în timp (vezi eFig. 71-1).28 Cu toate acestea, dacă este prezentă o fibroză semnificativă, procesul poate progresa insidios în ciuda administrării de corticosteroizi. Pneumonita histologică cu bleomicină în stadiu terminal poate apărea similar cu modelul obişnuit al pneumoniei interstiţiale.

Mitomicina C

Mitomicina C este un alt agent chimioterapeutic antibiotic asociat cu toxicitatea pulmonară, care are caracteristici similare cu cele induse de bleomicina. A fost folosit în tratamentul tumorilor vezicii urinare, cancerului pulmonar, cancerului anal, carcinomului mamar metastatic, tumorilor hepatice metastatice şi afecţiunilor maligne esofagiene. O serie a estimat incidenţa pneumonitei induse de mitomicină la aproximativ 8%, cu două serii suplimentare sugerând că incidenţa a variat de la 12% până la 39%.29,30 Similar cu toxicitatea pulmonară indusă de bleomicină, doza cumulată apare asociată cu incidenţa manifestărilor pulmonare într-o manieră liniară, spre deosebire de dozele pulmonare mai mici decât în cazul fibrozei pulmonare230. Din nou, o proporţie mare de oxigen inspirat şi radioterapie pot exacerba acest fenomen. Administrarea concomitentă a altor agenţi chimioterapeutici, cum ar fi bleomicina, doxorubicina sau ciclofosfamida poate creşte toxicitatea pulmonară.

Simptomatologia, anomaliile imagistice şi constatările histologice ale pneumonitei induse de mitomicină sunt similare cu cele ale altor toxicităţi ale medicamentelor alchilante. Cu toate acestea, s-a sugerat că Dlco poate să nu cadă înainte de apariţia simptomelor clinice, făcându-l un predictor nesigur al bolii pulmonare manifeste.30 În plus, un răspuns favorabil la terapia cu corticosteroizi a fost, de asemenea, destul de dramatic la mulţi dintre aceşti pacienţi, posibil mai mare decât în alte forme de leziune pulmonară asociată chimioterapiei.

În plus faţă de pneumonita indusă de mitomicină, există raportări ale unei reacţii neobişnuite la mitomicina C constând în anemie hemolitică microangiopatică cu edem pulmonar necardiogen asociat şi insuficienţă renală, în special atunci când este asociată cu 5-fluorouracil.31 Aceasta poate fi asociată cu hipertensiune pulmonară. Majoritatea acestor pacienţi au dezvoltat reacţii adverse între 6 şi 12 luni după începerea chimioterapiei cu mitomicina C. Până la jumătate dintre aceşti pacienţi evoluează în sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS), cu o mortalitate de până la 95% în unele serii. Mortalitatea la pacienţii cu sindrom hemolitic uremic asociat mitomicinei C care nu dezvoltă sindrom de detresă respiratorie acută este încă în intervalul de 50%. În unele cazuri, această reacţie neobişnuită la medicament pare să fie precipitată de transfuzii de sânge. Modificările

microangiopatice sunt prezente în plămâni şi rinichi cu hiperplazie intimală a arteriolelor, împreună cu atipii nucleare proeminente ale celulelor capilare şi trombi capilare de fibrină. Tratamentul este în esenţă de susţinere, cu iniţierea schimbului de plasmă cu sau fără dializă şi corticosteroizi atunci când se consideră necesar.

Boala veno-ocluzivă pulmonară (PVOD) a fost, de asemenea, raportată rar la pacienţii cărora li s-a administrat mitomicina C. Într-un raport de caz, PVOD a fost confirmată la autopsie.32

Alţi agenţi chimioterapeutici antibiotici

O varietate de alţi agenţi chimioterapici antibiotici au fost asociaţi cu complicaţii respiratorii, deşi natura regimurilor chimioterapeutice combinate face dificilă atribuirea responsabilităţii unui medicament în loc de altuia. Doxorubicina este un agent antraciclină notoriu pentru că provoacă cardiotoxicitate cumulativă cu posibil edem pulmonar cardiogen. Au fost descrise, de asemenea, cazuri rare de pneumonii interstiţiale, de obicei în combinaţie cu alte medicamente, de obicei cu mitomicina C. Pneumonia organizativă a fost rar raportată. Reacţii la perfuzie cu dispnee pot fi observate la 5% până la 10% dintre pacienţii trataţi cu doxorubicină lipozomală pegilată. Epirubicina este un compus similar cu mai puţine efecte secundare. Complicaţiile pulmonare sunt rare, dar pot fi observate în asociere cu alţi agenţi chimioterapeutici. Mitoxantrona este un inhibitor de antracendionă al topoizomerazei II utilizat în tratamentul sclerozei multiple, leucemiei limfoide acute, leucemiei mieloide acute, cancerului de sân, cancerului hepatic, limfomului non-Hodgkin şi cancerului de prostată. Au fost descrise cazuri rare de pneumonii interstiţiale subacute. De asemenea, actinomicina D a fost asociată cu reactivarea pneumoniei radioactive anterioare.23

AGENŢI ALCHILANŢI

Busulfan

Busulfan a fost utilizat pentru tratamentul tulburărilor mieloproliferative cronice. A fost descoperit în 1961 şi s-a dovedit a fi responsabil pentru o toxicitate pulmonară semnificativă la scurt timp după. Durata medie de la iniţierea terapiei până la apariţia simptomelor respiratorii este de aproximativ 3,5 ani, variind între 8 luni şi până la 10 ani. Cu toate acestea, toxicitatea pulmonară prin busulfan se poate dezvolta imediat după 6 săptămâni de la iniţierea terapiei. Incidenţa toxicităţii pulmonare cu busulfan este estimată la 6%, cu un interval raportat de 2,5% până la 43%.33 Rata mortalităţii este extrem de mare, în intervalul de 80%.23 Nu a fost identificat nicio terapie eficientă, iar întreruperea medicamentului cu sau fără iniţierea terapiei cu corticosteroizi, deşi recomandată, este de valoare neclară. Nu au fost identificaţi factori agravanţi evidenti, cu excepţia, poate, administrarea concomitentă a altor agenţi chimioterapeutici sau radioterapie. Vârsta şi doza cumulativă nu par să joace niciun rol important.

Dispneea, febra şi tusea încep într-un mod mai insidios cu busulfan decât cu multe alte toxicităţi pulmonare de chimioterapie. S-a raportat că astfel de simptome au început chiar la câteva luni după întreruperea tratamentului cu busulfan. Radiografia toracică în toxicitatea

busulfanului evidenţiază un proces combinat alveolar şi interstiţial într-un grad mai mare decât în alte reacţii de chimioterapie. Acest lucru se datorează probabil unui grad ridicat de descuamare a celulelor epiteliale lezate în spaţiile alveolare. Aceste resturi alveolare pot fi atât de extinse încât să sugereze proteinoză alveolară pulmonară la unii pacienţi cărora li se administrează busulfan. Această formă de proteinoză alveolară este mai refractară la lavajul terapeutic decât este proteinoza alveolară pulmonară idiopatică. Toxicitatea pulmonară indusă de busulfan este caracterizată prin prezenţa unei leziuni pulmonare acute cu pneumocite de tip II atipice asociate cu nuclei pleomorfi marcat măriţi şi nucleoli proeminenţi (eFig. 71-3).

Ciclofosfamidă

Ciclofosfamida este inclusă pe scară largă în chimioterapia combinată pentru bolile hematologice maligne şi tumorile solide. De asemenea, este utilizat în tratamentul poliangeitei granulomatoase. Incidenţa toxicităţii pulmonare este estimată la aproximativ 1%, deşi dovezile acumulate sugerează că poate fi mult mai frecventă. O serie de cazuri de la un centru terţiar mare de trimitere a identificat doar şase pacienţi mai în vârstă de 20 de ani la care ciclofosfamida a fost singurul factor care a contribuit la leziunea pulmonară.34 Caracteristicile clinice ale toxicităţii pulmonare asociate ciclofosfamidei includ febră, dispnee, tuse, anomalii ale schimbului de gaze, opacităţi parenchimatoase şi îngroşare pleurală. Au fost descrise două modele de toxicitate pulmonară indusă de ciclofosfamidă. În primul rând, poate exista o pneumonită cu debut precoce în primele 1 până la 6 luni după instituirea terapiei. Această formă răspunde în general la retragerea ciclofosfamidei. În schimb, poate exista şi o pneumonită cu debut tardiv care se poate dezvolta după luni sau chiar ani de terapie şi poate duce la fibroză pulmonară progresivă şi îngroşare pleurală bilaterală. Această varietate cu debut tardiv are, din păcate, un răspuns minim la întreruperea ciclofosfamidei sau la terapia cu corticosteroizi.34 Doza de ciclofosfamidă şi dezvoltarea bolii pulmonare nu sunt în mod clar legate. Oxigenul suplimentar şi radioterapia pot creşte probabilitatea manifestărilor pulmonare. De asemenea, administrarea concomitentă a altor agenţi, cum ar fi bleomicina, şi poate carmustina, în pregătire înainte de transplantul de măduvă osoasă pare să accentueze fenomenul. Au existat, de asemenea, raportări rare de reprovocare cu ciclofosfamidă fără reapariţia ulterioară a toxicităţii pulmonare. Din motive evidente, acest lucru nu este, în general, recomandat.

Clorambucil

Acest agent a fost prescris în primul rând pentru tulburările limfocitare cronice. Prezentarea clinică, anomaliile radiografice toracice şi caracteristicile histologice ale pneumonitei asociate cu clorambucil sunt remarcabil de similare cu cele descrise în alte toxicităţi pulmonare induse de agent alchilant8. Dozele cumulate de peste 2 g par să crească riscul semnificativ. Prezentarea este de obicei insidioasă, având loc la 6 luni până la un an sau mai mult după începerea terapiei. Supravegherea funcţiei pulmonare, în special a Dlco, poate fi benefică pentru a anticipa pacienţii care se vor deteriora şi vor necesita

întreruperea medicamentului. Sunt disponibile puţine date cu privire la eficacitatea terapiei cu corticosteroizi în toxicitatea pulmonară legată de clorambucil.

Melphalan

Melphalan a fost inclus în tratamentul mielomului multiplu. Au existat relativ puţine cazuri bine documentate de toxicitate pulmonară asociată cu melfalan.35 Cursul leziunii pulmonare asociate cu melfalan variază de la acut la mai subacut în tempo. Pacienţii prezintă un debut insidios până la brusc de dispnee, tuse şi frecvent febră. Nu există indicii speciale pentru a prezice pacienţii care vor dezvolta efecte secundare. Incidenţa efectelor secundare pulmonare de la melfalan trebuie să fie în general scăzută, având în vedere faptul că acest agent a fost utilizat pe scară largă în tratamentul pe termen lung al mielomului.

Ifosfamidă

Ifosfamida este legată structural de ciclofosfamidă şi a fost utilizată în tratamentul unei varietăţi de tumori solide, inclusiv cancerul pulmonar, testicular şi mamar. Raportări de cazuri de pneumonii interstiţiale subacute pot fi găsite în literatură, deşi responsabilitatea ifosfamidei rămâne neclară, deoarece a fost utilizată în asociere cu alţi agenţi chimioterapeutici precum docetaxelul. A fost raportat un caz de pneumonită acută fatală, în principal datorată ifosfamidei. A fost, de asemenea, un caz de methemoglobinemie

descris, probabil secundar interacţiunii dintre

tioifosfamidă, un metabolit al ifosfamidei şi glutationului şi stresul oxidativ rezultat.36

Alţi agenţi de alchilare

Procarbazina este utilizată în principal în tratamentul limfomului Hodgkin şi al glioblastomului multiform. Au fost raportate cazuri rare de pneumonii interstiţiale, uneori caracterizate prin eozinofilie semnificativă care sugerează o reacţie de hipersensibilitate. Progresia către fibroză răspândită şi ireversibilă pare rară.37

Oxaliplatina a fost asociată cu dizestezia laringiană şi s-a considerat a fi responsabilă pentru dezvoltarea leziunilor alveolare difuze, adesea în asociere cu

fluorouracil. Mai tipic, pot exista reacţii anafilactice severe în timpul perfuziei medicamentului în aproximativ 1,3% din cazuri. Rareori a fost raportată şi pneumonia eozinofilă.38'39

Temozolomida este un agent alchilant de a doua generaţie considerat acum standard de îngrijire ca terapie adjuvantă pentru glioblastom în asociere cu radioterapie. De asemenea, este utilizat în tratamentul melanomului metastatic. Au fost descrise puţine efecte secundare respiratorii, în principal faringită, sinuzită, tuse, infecţii ale tractului respirator superior şi dispnee. Pneumonita a fost găsită la până la 4,8% dintre pacienţi în studiile de fază II. A fost descris un caz de pneumonie organizatorică care s-a rezolvat după întreruperea tratamentului.40

Clorozotocina, un agent alchilant utilizat în tratamentul tumorilor neuroendocrine, a fost asociată cu mai multe cazuri de pneumonită uşoară. Toate cazurile s-au rezolvat cu întreruperea medicamentului şi administrarea de corticosteroizi.41

ANTIMETABOLIŢI

Metotrexat

Metotrexatul este prezent în multe regimuri combinate pentru afecţiuni maligne şi este, de asemenea, utilizat pe scară largă pentru afecţiuni nemaligne, inclusiv psoriazis şi artrita reumatoidă. Interferează cu metabolismul acidului folic, prin urmare, vizează în mod specific celulele care se replic şi conduc la o varietate de efecte adverse bine descrise, inclusiv suprimarea măduvei osoase, mucozită, alopecie şi manifestări gastrointestinale. Se crede că toxicitatea pulmonară se dezvoltă la aproximativ 10% din toţi pacienţii trataţi, dar, din fericire, este rareori fatală. Dispneea, tusea neproductivă şi febra încep de obicei la câteva zile până la câteva săptămâni după iniţierea terapiei. Cu toate acestea, în cazuri rare, simptomele pot fi observate la câteva luni sau ani de la debutul terapiei.42

Pneumonita asociată cu metotrexat (eFig. 71-4) este aproape întotdeauna reversibilă cu sau fără adaos de corticosteroizi. Eozinofilia este observată în cel puţin jumătate din cazuri şi, prin urmare, se crede că boala reprezintă o reacţie de hipersensibilitate.14 Caracteristica intrigantă a acestei reacţii este că medicamentul poate fi reinstituit după rezolvarea pneumoniei cu metotrexat, fără a declanşa neapărat o recurenţă ulterioară a simptomelor sau constatărilor.43 La aproximativ o treime dintre pacienţi, sunt identificate granuloame pulmonare slabe, care este neobişnuit. alte forme de boală pulmonară asociată chimioterapiei (eFig. 71-5).6 Limfadenopatia hilară este ocazional prezentă, iar aceasta ar putea imita manifestările sarcoidozei. Nu există atipie celulară, aşa cum se observă în multe alte toxicităţi ale medicamentelor citotoxice.

Radiografia toracică tinde să dezvăluie o opacitate omogenă în toate câmpurile pulmonare. Adenopatia hilară sau revărsat pleural este observată la cel puţin 10% până la 15% dintre pacienţii cu toxicitate pulmonară cu metotrexat. Spre deosebire de majoritatea celorlalte toxicităţi pulmonare induse de chimioterapie, investigaţiile prospective ale pacienţilor cărora li s-a administrat metotrexat nu au demonstrat o scădere a Dlco care ar putea precede toxicitatea subclinică. În plus, toxicitatea pulmonară ca răspuns la metotrexat nu pare să fie legată de doză. Au existat câteva raportări de reacţii fatale fie de la metotrexat intratecal, fie de la ingestia orală după injecţii intratecale anterioare. Trebuie menţionate alte două manifestări importante asociate cu metotrexat. Trebuie excluse infecţiile oportuniste legate de deficienţa celulelor T, în special pneumonia cu Pneumocystis, care a fost raportată la un număr de pacienţi cărora li s-a administrat metotrexat, fie singur, fie în combinaţie cu corticosteroizi.44 Limfoamele deosebite legate de virusul Epstein-Barr care se rezolvă de obicei după întreruperea tratamentului au fost raportate direct şi induse de supraveghere imună. metotrexat (aşa cum se observă în tulburările limfoproliferative posttransplant). Prezentarea clinică, radiografia toracică şi alte caracteristici clinice pot fi destul de asemănătoare cu plămânul cu metotrexat.44

azatioprină şi 6-mercaptopurină

Au fost raportate peste două duzini de cazuri de pneumonită asociată cu azatioprină. Cu toate acestea, incidenţa globală netă trebuie să fie scăzută, având în vedere utilizarea pe scară largă a acestui agent pentru afecţiuni neoplazice şi non-neoplazice.35 Cu toate acestea, posibilitatea unei pneumonite cu azatioprină trebuie luată în considerare la orice individ care primeşte acest agent. Azatioprina este metabolizată la 6-mercaptopurină şi au existat câteva rapoarte care detaliază pneumonita interstiţială citotoxică în asociere cu acest metabolit.5 Cu toate acestea, majoritatea acestor pacienţi au primit şi alţi agenţi care ar putea fi implicaţi în leziunea pulmonară descrisă.

Citozină arabinozidă

Citozina arabinozidă (ara-C) este un agent citotoxic utilizat pentru a induce remisiunea în leucemia acută şi alte afecţiuni hematologice maligne înainte de transplantul de măduvă osoasă. Regimurile intensive de tratament cu ara-C au fost asociate cu edem pulmonar noncardic rapid fatal (Fig. 71-3).5 Examenul histologic al ţesutului pulmonar în timpul toxicităţii pulmonare ara-C relevă acumularea substanţială de material proteic intra-alveolar fără atipia celulară şi infiltrarea mononucleară descrise cu alte medicamente citotoxice. În două serii mari, 13% până la 28% dintre pacienţii cu toxicitate au dezvoltat detresă respiratorie în timpul administrării medicamentului şi aproape jumătate au dezvoltat simptome într-o lună de la finalizarea administrării medicamentului. Mecanismul care stă la baza acestei reacţii este necunoscut, iar mortalitatea asociată este mare. Tratamentul pentru toxicitatea pulmonară ara-C este în mare măsură de susţinere, cu ventilaţie mecanică, management atent al stării fluidelor şi supraveghere pentru complicaţiile infecţioase suprapuse.

Figura 71-3 Boală pulmonară indusă de citozină arabinozidă. O radiografie toracică a unei femei de 44 de ani care arată edem pulmonar acut noncardic care a rezultat din boala pulmonară indusă de citozină arabinozidă. Examenul histologic demonstrează de obicei un material proteic intra-alveolar intens care formează membrane hialine, dar puţină altă reacţie.

Gemcitabină

Gemcitabina este un analog de pirimidină, cu structură şi activităţi similare ara-C. Este foarte activ împotriva cancerului pulmonar fără celule mici, precum şi a cancerului de sân, pancreatic şi ovarian. Este de obicei bine tolerat, cea mai răspândită toxicitate fiind supresia măduvei osoase, precum şi greaţă, erupţii cutanate, creşterea transaminazelor şi edem în unele cazuri. Probabil că incidenţa a fost subestimată. Dispneea a fost raportată la 10% dintre pacienţii trataţi, cu dispnee severă raportată până la 5%.45-47 Edemul pulmonar necardiogen se crede că se dezvoltă la 0,1% până la 7% dintre toţi pacienţii trataţi.48 Există

trei modele majore de implicare respiratorie în toxicitatea pulmonară legată de gemcitabină. Primul model este o dispnee nespecifică, autolimitată, raportată în câteva ore până la zile de tratament. Un al doilea model, relativ neobişnuit, este cel al unei reacţii acute de hipersensibilitate cu bronhospasm. Un al treilea model de afectare respiratorie severă este ocazional observat. Aceasta este o reacţie idiosincratică severă cu dispnee profundă şi opacităţi pulmonare care pot evolua spre insuficienţă respiratorie care pune viaţa în pericol în câteva ore de la perfuzie (Fig. 71-4). Majoritatea cazurilor de toxicitate pulmonară legată de gemcitabină se rezolvă odată cu întreruperea acestui medicament. În cazurile de simptome severe, întreruperea medicamentului împreună cu instituirea corticosteroizilor, gestionarea atentă a lichidelor şi terapia diuretică pot fi justificate.45 Au fost, de asemenea, descrise cazuri de hemoragie alveolară difuză, boli veno-ocluzive pulmonare şi microangiopatie trombotică.

Fludarabină

Fludarabina, un alt analog nucleozidic, este utilizat pe scară largă în tratamentul tulburărilor limfoproliferative cronice. Incidenţa toxicităţii pulmonare asociată cu fludarabină a fost estimată la aproximativ 8,6% la o serie de 105 pacienţi.49-51 Persoanele afectate experimentează

Figura 71-4 Boală pulmonară indusă de gemcitabină. O imagine CT toracică a unui individ cu boală pulmonară indusă de gemcitabină. Modelul este o infiltraţie mixtă alveolară şi interstiţială.

dispneea de la 3 zile după prima rundă de chimioterapie, deşi a fost raportată, de asemenea, debutul mai târziu al simptomelor pulmonare. Radiografia toracică evidenţiază opacităţi interstiţiale sau mixte alveolo-interstiţiale. Au fost descrise şi opacităţi nodulare. Aşa cum este adesea cazul agenţilor chimioterapeutici, trebuie acordată o atenţie deosebită posibilităţii de infecţii oportuniste. Majoritatea pacienţilor răspund la întreruperea medicamentului şi primesc beneficii simptomatice şi obiective de la terapia suplimentară cu corticosteroizi.

Piritrexim

Piritrexim este un inhibitor oral al dihidrofolat reductazei utilizat în tratamentul infecţiilor parazitare, psoriazisului şi carcinomului cu celule tranziţionale. Este strâns legat de metotrexat, iar toxicitatea pulmonară a fost observată la până la 14% dintre pacienţi.52

Nitrozouree

Compuşii nitrozureei au un rol în tratamentul gliomelor şi a altor tumori ale sistemului nervos central, precum şi în protocoalele de condiţionare premergătoare transplantului autologe de celule stem de măduvă osoasă. Toxicitatea pulmonară legată de nitrozouree

este bine recunoscută şi reprezintă unul dintre cele mai frecvente efecte secundare ale acestor agenţi.53 În special, biscloretil nitrozoureea (BCNU, carmustină) a fost descrisă ca induce atât leziuni pulmonare cu debut acut (vezi eFig. 91-13) cât şi cu debut întârziat pentru fibroza pulmonară, cu o predilecţie superioară a toxicităţii pulmonare53. cu administrarea de BCNU variază de la 1,5% la 20% şi este legat de doză, cu o incidenţă de până la 50% a bolilor pulmonare la cei care primesc o doză totală mai mare de 1500 mg/m2. Cu toate acestea, au existat şi rapoarte de efecte pulmonare cu doze mult mai mici. Durata terapiei înainte de debutul toxicităţii pulmonare pentru varianta acută a leziunii pulmonare cu nitrozuree a variat în general între 6 luni şi 3 ani. Se pare că există un efect sinergic cu ciclofosfamidă, radioterapie şi, eventual, alţi agenţi chimioterapeutici. Rezultatul poate fi imprevizibil şi uneori fatal. Au existat mai puţine raportări de cazuri de toxicitate pulmonară cu metil-cloroetil ciclohexil nitrozuree (metil-CCNU) şi cloroetil ciclohexil nitrozuree (CCNU). Aparent, febra este mai rar asociată cu această formă

O complicaţie pe termen lung a toxicităţii BCNU este fibroza lobului superior care poate apărea la mulţi ani după terminarea chimioterapiei. O'Driscoll şi colegii55 au urmărit 17 pacienţi timp de până la 17 ani, iar 12 dintre cei 17 (71%) au dezvoltat fibroză întârziată a lobului superior. Fibroza este insidioasă la debut şi, odată descoperită, pare a fi insolubil de progresivă. Terapia cu corticosteroizi nu sa dovedit a fi eficientă în fibroza întârziată a lobului superior BCNU. O altă complicaţie neobişnuită raportată care este aproape exclusiv asociată cu compuşii nitrozureei este pneumotoraxul.56 Aceasta poate fi legată de modificările fibrobuloase ale lobului superior prezente la pacienţii cu toxicitate pulmonară BCNU.

Au fost raportate, de asemenea, cazuri de fibroză pulmonară cu alţi agenţi nitrozouree, inclusiv lomustina (CCNU), semustina (metil-CCNU), fotemustina (CENU) şi clorozotocina (DCNU). Pneumotoracele au fost rareori descrise cu aceşti agenţi.

PODOFILOTOXINE

Etoposid şi Teniposid

Etoposida (VP-16), un inhibitor al topoizomerazei II, a fost utilizat pe scară largă în chimioterapie combinată pentru carcinomul pulmonar cu celule mici şi cu celule mici. În ciuda utilizării sale extinse, au fost raportate doar câteva cazuri de toxicitate pulmonară asociată cu etoposide.57 Toxicitatea poate deveni evidentă la scurt timp după prima rundă de chimioterapie, deşi majoritatea cazurilor asociate apar după un tratament prelungit. Examinarea ţesuturilor evidenţiază caracteristici ale edemului alveolar, leziuni alveolare difuze şi pneumocite de tip II atipice. Terapia constă în retragerea agentului şi administrarea de corticosteroizi, care asigură o îmbunătăţire variabilă. În plus, etoposida poate creşte nivelurile intracelulare de metotrexat şi astfel, combinaţia de metotrexat şi etoposidă poate creşte sinergic probabilitatea reacţiilor adverse.

Teniposidul, un alt agent de podofilotoxină, este, de asemenea, asociat cu reacţii de hipersensibilitate în 3,6% până la 6,5% din cazuri. Această toxicitate se poate prezenta cu dispnee, bronhospasm şi hipertensiune arterială.52

Paclitaxel

Paclitaxelul este un agent chimioterapeutic foarte puternic utilizat în tratamentul carcinoamelor pulmonare, mamare şi ovariene. Cazuri bine documentate de toxicitate pulmonară indusă de paclitaxel pot fi găsite în literatură, dar frecvenţa este neclară. Pacienţii se pot plânge de simptome respiratorii, inclusiv tuse, dispnee, respiraţie şuierătoare şi apăsare în piept în câteva minute de la administrarea medicamentului, sugerând o reacţie de hipersensibilitate de tip I. Anticorpii imunoglobulinei E împotriva paclitaxelului în sine sau, probabil, vehiculul său, Cremophor EL, sunt consideraţi a fi responsabili.58 Această reacţie poate fi observată la până la 30% dintre pacienţi, iar premedicaţia cu corticosteroizi este uneori luată în considerare. În studiile radiografice toracice au fost raportate opacităţi reticulare şi nodulare.59 Au fost descrise şi cazuri de opacităţi pulmonare tranzitorii şi suspiciune de pneumonită interstiţială (eFig. 71-6). Adevărata incidenţă a toxicităţii pulmonare direct legată de paclitaxel nu este bine înţeleasă. Un studiu prospectiv al funcţiei pulmonare la 33 de pacienţi cărora li s-a administrat paclitaxel cu carboplatină (un agent cu toxicitate pulmonară mică) în situaţia de malignitate nontoracică a evidenţiat o scădere izolată a Dlco fără alte dovezi clinice sau radiografice de toxicitate pulmonară. respectiv.61,62 Atribuirea directă a toxicităţii paclitaxelului este confundată de neoplasmul toracic subiacent, precum şi de alţi agenţi citotoxici utilizaţi la aceşti pacienţi.61 Cu toate acestea, clinicienii ar trebui să fie conştienţi de potenţialul paclitaxelului de afectare a funcţiei pulmonare.

Docetaxel

Docetaxelul (Taxotere) este un alt compus taxan care are activitate în tratamentul cancerului de sân şi al plămânilor fără celule mici. S-a observat ocazional toxicitate pulmonară bazată pe o reacţie de hipersensibilitate.63 Aceşti pacienţi au răspuns rapid la terapia cu corticosteroizi. O serie mică de cazuri a sugerat că combinaţia de docetaxel şi gemcitabină are o tendinţă deosebită de a induce toxicitate pulmonară severă.64 Unii pacienţi pot dezvolta sindrom de scurgere capilară cu edem periferic, edem pulmonar necardiogen şi/sau revărsat pleural.65,66 Severitatea retenţiei de lichide poate fi redusă prin tratament profilactic cu corticosteroide67.

VINBLASTINA

Vinblastina, un alcaloid al plantei vinca, este unul dintre cei mai vechi agenţi chimioterapeutici încă în uz. Vinblastina continuă să fie inclusă într-o mare varietate de regimuri chimioterapeutice pentru boli maligne hematologice şi solide. În mod tradiţional, se credea că vinblastina are o toxicitate pulmonară mică sau deloc. Cu toate acestea, rapoartele au asociat vinblastina cu complicaţii pulmonare atunci când este combinată cu

alţi agenţi, în special cu mitomicina C. Această combinaţie a fost complicată de bronhospasm, pneumonită interstiţială şi edem pulmonar noncardic.68,69.

ACID RETINOIC TOT-TRANS

Acidul all-trans retinoic (ATRA) a fost folosit în leucemia promielocitică acută, în care promovează diferenţierea precursorilor mieloizi şi stimulează maturarea celulelor leucemice, promovând astfel remisiunea. De asemenea, sa raportat că reduce coagularea intravasculară diseminată şi complicaţiile hemoragice în timpul leucemiei promielocitare. Principala complicaţie care limitează utilizarea acestuia este dezvoltarea sindromului de diferenţiere (numit anterior sindrom de acid retinoic) la până la 25% dintre pacienţii trataţi. Acest sindrom constă din edem difuz, revărsări pleuropericardice şi edem pulmonar necardiogen care poate evolua într-un sindrom generalizat de scurgere capilară (eFigurile 71-7 şi 71-8). Hipotensiunea arterială şi insuficienţa renală acută sunt frecvent prezente. Toxicitatea se poate manifesta brusc între zilele 2 şi 21 de tratament. Patogenia sa rămâne evazivă, dar se crede că rezultă dintr-o eliberare masivă de citokine din celulele mieloide nou mature şi adeziunea granulocitelor la endoteliul pulmonar. Într-adevăr, numărul mare de leucocite a fost asociat cu o incidenţă crescută a sindromului în unele studii, dar nu în toate. În plus, au fost descrise şi complicaţii hemoragice multiple. Într-un studiu, 9 din 35 de pacienţi cu leucemie promielocitară cărora li s-a administrat ATRA au dezvoltat detresă respiratorie.70 Terapia cu corticosteroizi intravenos părea să fie benefică pentru aceşti pacienţi. Pe baza acestor observaţii, un studiu suplimentar a sugerat că incidenţa complicaţiilor pulmonare asociate ATRA poate fi redusă la aproximativ 10% prin utilizarea tratamentului preventiv cu corticosteroizi orali.

Mortalitatea asociată cu toxicitatea pulmonară indusă de ATRA este estimată la aproximativ 9%. Examinările tisulare ale plămânilor afectaţi de ATRA au evidenţiat infiltraţie interstiţială cu celule mieloide în curs de maturizare. Cu toate acestea, spectrul general al sindromului pulmonar asociat ATRA continuă să evolueze şi include prezenţa celulelor mieloide şi a blastelor în lichidul BAL, opacităţi pulmonare nodulare, leucostază pulmonară, edem pulmonar noncardiogen, SDRA, sindrom Sweet şi hemoragie alveolară difuză.71

IRINOTECAN SI TOPOTECAN

Irinotecanul, o camptotecină semisintetică, a fost utilizat pentru cancerul colorectal avansat fie singur, fie în combinaţie cu 5-fluorouracil, precum şi în unele studii privind cancerul pulmonar. Studiile timpurii cu irinotecan în Japonia au documentat o incidenţă de 1,8% a pneumoniei.72-74 În aceste studii, caracteristicile clinice au inclus dispnee, febră şi opacităţi pulmonare reticulonodulare. S-au recomandat corticosteroizi empirici, dar unii pacienţi au evoluat spre insuficienţă respiratorie fatală. În studiile ulterioare din SUA, tusea şi dispneea au fost descrise la aproximativ 20% dintre pacienţii trataţi.75 Cu toate acestea, mulţi dintre aceşti pacienţi aveau tumori maligne intratoracice. Incidenţa raportată a toxicităţii pulmonare grave legate de irinotecan a fost mult mai mică în aceste studii ulterioare (=0,4%).75 Radioterapia şi boala pulmonară preexistentă pot creşte riscul. Cu toate acestea, cazuri de pneumonită interstiţială gravă asociată cu irinotecan au fost

raportate în Statele Unite. Pacienţii cu boală pulmonară preexistentă pot prezenta un risc crescut.

Topotecanul este un agent similar şi s-a raportat rar că induce toxicitate pulmonară, inclusiv cazuri de leziuni alveolare difuze şi bronşiolită constrictivă.

TERAPIE ŢINTĂ

Anticorpi monoclonali

Pe măsură ce înţelegerea noastră a patogenezei proceselor maligne continuă să crească, identificarea antigenelor tumorale ţintă specifice a condus la dezvoltarea unor instrumente imunoterapeutice specifice, inclusiv anticorpi monoclonali. Mai multe molecule noi au apărut ca agenţi adjuvanti potenţial benefici într-o varietate de procese neoplazice.

Bevacizumab. Bevacizumab (Avastin) este un anticorp monoclonal care vizează factorul de creştere a endoteliului vascular şi este conceput pentru a inhiba neoangiogeneza tumorală. A fost utilizat împreună cu agenţi chimioterapeutici convenţionali în tratamentul colonului metastatic, cancerului cu celule renale, cancerului de sân, sarcomului, cancerului ovarian, glioblastomului şi cancerelor pulmonare non-squamose cu celule mici. Este asociat cu complicaţii hemoragice, inclusiv hemoragie pulmonară fatală despre care se crede că rezultă din necroza tumorală extinsă. Aceste complicaţii au fost observate predominant la pacienţii cu cancer pulmonar cu celule scuamoase. Deşi poate părea contraintuitiv, se crede că bevacizumab creşte de două ori incidenţa bolii tromboembolice. Aceasta poate fi secundară leziunii vasculare cu expunerea secundară a endoteliului subiacent cu activarea secundară a cascadei de coagulare. De asemenea, au fost descrise cazuri de microangiopatie trombotică cu hipertensiune arterială şi insuficienţă renală acută. Au fost descrise şi cazuri de insuficienţă cardiacă congestivă, mai ales în asociere cu agenţi antracicline, ridicând întrebări cu privire la această asociere raportată.76 Fistule traheoesofagiene şi bronhoesofagiene au fost descrise la pacienţii trataţi cu bevacizumab pentru cancer pulmonar.77-79

Cetuximab şi Panitumumab. Cetuximab şi panitumumab sunt doi anticorpi monoclonali direcţionaţi împotriva receptorului factorului de creştere epidermic (EGFR) care sunt din ce în ce mai utilizaţi în tratamentul unui număr de neoplasme. Ambele au fost asociate cu toxicitate pulmonară rară. Boala pulmonară interstiţială a fost raportată la 0,4% dintre pacienţii cu cetuximab şi pot exista reacţii la perfuzie cu bronhospasm şi răguşeală în 23% din cazuri. Cu panitumumab, pot exista reacţii similare la perfuzie, care pot fi severe în 1% din cazuri. Panitumumab a fost acum asociat cu un număr tot mai mare de boli pulmonare interstiţiale şi de cazuri de fibroză pulmonară. Boala pulmonară interstiţială s-a dovedit a fi fatală în unele cazuri, aşa că dacă toxicitatea devine evidentă, panitumumab trebuie oprit şi trebuie luaţi în considerare steroizii.80,81

Trastuzumab şi Ado-Trastuzumab Emtansine. Trastuzumab leagă selectiv proteina receptorului 2 al factorului de creştere epidermică umană (HER-2) şi este un tratament adjuvant al cancerului de sân HER-2-pozitiv metastatic. Aşa cum sa observat în cazul altor anticorpi monoclonali, reacţiile la perfuzie pot apărea în 15% din cazuri şi sunt potenţial asociate cu angioedem, febră şi bronhospasm. Reacţiile la trastuzumab se pot prezenta şi ca o pneumonie interstiţială acută sau subacută în aproximativ 0,5% din cazuri, cu o rată a mortalităţii estimată la 0,1%.82 Un număr tot mai mare de cazuri sugerează că pneumonia interstiţială este probabil o toxicitate rară, dar reală a trastuzumabului. Ado-trastuzumab este un conjugat anticorp-medicament care conţine trastuzumab şi un inhibitor de microtubuli citotoxic. De asemenea, este utilizat în cancerul de sân şi a fost asociat cu pneumonita acută. Incidenţa este scăzută, de la 0,8% până la 1,2%, dar poate pune viaţa în pericol, aşa că dacă se dezvoltă pneumonită, administrarea de ado-trastuzumab trebuie întreruptă.83

Rituximab. Rituximab este un anticorp monoclonal himeric anti-CD20 aprobat în 1997 pentru tratamentul limfomului non-Hodgkin. Indicaţiile sale din ce în ce mai mari au condus la o creştere exponenţială a utilizării sale într-o varietate de afecţiuni diverse, de la boli inflamatorii autoimune până la tulburări limfoproliferative posttransplant. Cel mai frecvent efect secundar al rituximabului este o perfuzie

reacţie la peste 50% dintre pacienţi. Simptomele includ febră, frisoane, dispnee, hipotensiune arterială, rinită, urticarie, prurit şi o senzaţie de umflare a gâtului şi a limbii. Încetinirea sau oprirea perfuziei de rituximab poate ajuta la rezolvarea simptomelor. Corticosteroizii sunt ocazional necesari. Alte complicaţii pulmonare ale rituximabului apar în general destul de rare. O revizuire a literaturii din 2007 a identificat doar 16 cazuri de boală pulmonară interstiţială presupusă a fi secundară utilizării de rituximab. Modele specifice de leziune pulmonară au fost, de asemenea, descrise în specimenele patologice, inclusiv hemoragia alveolară difuză şi pneumonia interstiţială descuamativă, dar experienţa este adesea limitată la cazuri izolate.84

Inhibitori de tirozin kinaza

Gefitinib. Gefitinib (Iressa) este un inhibitor selectiv al tirozin kinazei EGFR, utilizat la pacienţii cu cancer pulmonar avansat fără celule mici şi mutaţii care activează EGFR. Pneumonia interstiţială acută a fost asociată cu acest medicament, iar incidenţa globală a bolii pulmonare interstiţiale asociate cu gefitinib poate fi în intervalul de 1%, cu o rată a mortalităţii care se apropie de 30%.85,86 Cea mai frecventă prezentare este dispneea acută cu sau fără tuse sau febră.85 Debutul median al simptomelor a fost de 24 zile la pacienţii americani şi la pacienţii japonezi84. Opacităţile din sticlă şlefuită şi consolidarea spaţiului aerian multifocal au fost raportate la CT.87 Examenul ţesuturilor demonstrează leziuni alveolare difuze, inflamaţie interstiţială cu sau fără fibroză şi pneumonie organizatoare.86,88-90. Prin urmare, clinicianul trebuie să rămână conştient de această complicaţie

pulmonară a terapiei cu gefitinib şi să întrerupă tratamentul dacă apar simptome şi anomalii radiografice. Beneficiul corticosteroizilor este neclar.

Erlotinib. Erlotinib (Tarceva), un alt antagonist EGFR, este utilizat pe scară largă în Statele Unite pentru tratamentul adenocarcinoamelor pulmonare avansate cu mutaţii EGFR. Erlotinibul a fost, de asemenea, rareori asociat cu toxicitatea pulmonară, inclusiv cu decese.91-93 Pacienţii cărora li s-a efectuat biopsie pulmonară au prezentat pneumonie organizată sau leziuni alveolare difuze.93 Prezentarea este similară cu cele mai multe leziuni pulmonare induse de medicamente cu dispnee, tuse şi febră de grad scăzut. Timpul mediu până la toxicitate este de 47 de zile.91 Tratamentul este de susţinere cu eliminarea medicamentului. Beneficiul corticosteroizilor este neclar.

Imatinib. Imatinib (Gleevec) este un inhibitor al tirozin kinazelor Bcr-Abl, KIT şi receptorului factorului de creştere derivat din trombocite (PDGFR). Este utilizat în tratamentul leucemiei mieloide cronice şi al tumorilor stromale gastro-intestinale.94 Retenţia de lichide care provoacă edem periferic, periorbital şi pulmonar este o complicaţie frecventă.95-97 Au fost raportate cazuri de infiltraţie pulmonară cu eozinofilie sau pneumonie interstiţială acută94,98-101. se dezvoltă la un timp median de 49 de zile.102 Studiile radiografice au arătat opacităţi de sticlă şlefuită, consolidare sau opacităţi nodulare. Descoperirile BAL demonstrează limfocite, macrofage spumoase şi, în unele cazuri, eozinofilia. şi, în multe cazuri, corticosteroizi. Reprovocarea medicamentului nu provoacă întotdeauna reapariţia leziunii pulmonare, aşa că medicii trebuie să ia în considerare cu atenţie agenţii alternativi şi riscul şi beneficiul reprovocarii.103,105.

Dasatinib. Dasatinib este un inhibitor al tirozin kinazei Bcr-Abl care este utilizat pentru a trata leucemia mieloidă cronică cu cromozom pozitiv Philadelphia. Dasatinib este asociat cu revărsate pleurale, hipertensiune pulmonară şi anomalii ale parenchimului pulmonar. Efuziunile pleurale au fost raportate la 10% până la 35% dintre pacienţii trataţi.106-110 Efuziunile sunt în mare parte limfocitare şi exsudative. Boala pulmonară concomitentă şi doza zilnică iniţială mai mare au fost factori de risc pentru dezvoltarea revărsaturilor pleurale.108 Tratamentul revărsaturilor pleurale este neclar, dar a inclus glucocorticoizi, diuretice, toracenteză şi întreruperea administrării dasatinib.106,108,111,112. luni de terapie.113-117 Simptomele de prezentare au inclus tahipnee, dispnee de efort, oboseală şi edem periferic.113-117 Tratamentul cu Dasatinib trebuie întrerupt dacă se dezvoltă hipertensiune pulmonară şi nu ar trebui să existe o reprovocare a medicamentului.113-117 Pneumonita dasatinib este o altă complicaţie rară. Într-un studiu efectuat pe pacienţi trataţi cu dasatinib, 40 (23%) pacienţi au dezvoltat o anomalie pulmonară.118 Modificările pulmonare s-au remediat sau s-au remediat parţial la toţi cei 9 pacienţi cu anomalii parenchimatoase.118 Întreruperea dasatinibului a dus la rezoluţia la 5 pacienţi, iar glucocorticoizii au fost utilizaţi la 1 pacient cu rezoluţie completă cu Rechabllen118. anomalii parenchimatoase.118

Bosutinib. Bosutinib este un alt inhibitor al tirozin kinazei care vizează Bcr-Abl şi este utilizat pentru a trata LMC cu cromozom pozitiv Philadelphia. La fel ca dasatinibul, revărsatul pleural este cea mai frecventă toxicitate pulmonară.119

Sunitinib şi Sorafenib. Sunitinib şi sorafenib sunt inhibitori ai tirozin kinazei cu molecule mici care blochează domeniul intracelular al receptorului factorului de creştere endotelial vascular (VEGF). Sunitinib este utilizat pentru a inhiba angiogeneza în tratamentul tumorilor stromale gastrointestinale şi al cancerului de celule renale. S-a raportat că sunitinib provoacă dispnee şi tuse.120 Embolia pulmonară a fost, de asemenea, raportată rar. Sorafenib este utilizat pentru a inhiba angiogeneza în carcinomul cu celule renale şi carcinomul hepatocelular nerezecabil. Toxicitatea pulmonară a fost raportată în timpul utilizării sorafenibului cu opacităţi pulmonare difuze, dispnee, tuse şi febră.121 Deşi o toxicitate rară, a fost fatală la unii pacienţi, aşa că medicamentul trebuie oprit imediat dacă se suspectează toxicitate pulmonară.121

Agenţi imunomodulatori

interferoni. Interferonii au fost utilizaţi într-o mare varietate de afecţiuni maligne, infecţioase şi inflamatorii. Interferon-alfa şi interferon-beta au fost folosiţi în tratamentul leucemiei cu celule păroase, mielomului, celulelor T

Administrarea de interferoni a fost asociată cu o varietate de reacţii pulmonare. De exemplu, interferonalfa a fost legată de exacerbarea severă a bronhospasmului la pacienţii cu astm preexistent.122 În plus, a fost descrisă o reacţie granulomatoasă care nu poate fi distinsă de sarcoidoză (eFig. 71-9) în legătură cu terapia cu interferon123. Granuloamele noncaseating au fost documentate în plămâni, ganglionii limfatici, ficat şi pielea pacienţilor afectaţi.

De asemenea, a fost raportată boală pulmonară interstiţială asociată interferonului.124 Se observă dispnee şi tuse şi opacităţi bilaterale sunt prezente la radiografia toracică. Un răspuns limfocitar predominant CD8 este găsit în lichidul BAL şi un model interstiţial celular este prezent în histologie. În unele cazuri, terapia cu interferon a fost, de asemenea, asociată cu un tipar organizator de pneumonie.125 Majoritatea pacienţilor afectaţi răspund la întreruperea interferonului şi la administrarea de corticosteroizi. Recent, interferon-gamma a fost utilizat în fibroza pulmonară idiopatică. A fost raportată o serie în care patru pacienţi cu fibroză pulmonară idiopatică avansată au dezvoltat insuficienţă respiratorie hipoxemică acută în timpul tratamentului cu interferongamma.126 Acesta nu a răspuns la corticosteroizi şi a fost fatal în trei cazuri. Interferon-gamma este, de asemenea, asociat cu o incidenţă ridicată a pneumoniei severă cu radiaţii atunci când este utilizat în terapia multimodală pentru carcinomul pulmonar cu celule non-mici.

Analogi ai rapamicinei. Sirolimus a fost dezvoltat iniţial ca un agent antifungic izolat din Streptomyces hygroscopicus. Este un inhibitor antibiotic macrolidic al ţintei de mamifere a rapamicinei (mTOR) cu proprietăţi antiproliferative şi imunosupresoare

utilizate în esență pentru a preveni respingerea în transplantul de organe solide și ca agent de acoperire în stenturile cu eluție de medicamente. În prezent este în curs de investigare pentru tratamentul limfangioleiomiomatozei.127 Mai multe modele de toxicitate medicamentoasă au fost descrise cu sirolimus, inclusiv debutul subacut al pneumonitei interstițiale (eFig. 71-10) (care se rezolvă de obicei după întreruperea terapiei), un model de leziuni ale pneumoniei organizatoare și hemor difuzor alveo-havegeo. De asemenea, au fost raportate cazuri rare de proteinoză alveolară și granulomatoză. În mod obișnuit, aceste complicații pulmonare sunt reversibile după întreruperea terapiei, dar ocazional reprezintă o provocare diagnostică dificilă la o populație imunodeprimată predispusă la o varietate de infecții oportuniste.128

Everolimus este un inhibitor similar al căii mTOR care a fost utilizat ca agent imunosupresor în transplantul de organe solide și în tratamentul cancerului de celule renale și al tumorilor neuroendocrine. Au fost descrise mai multe tipuri de toxicitate pulmonară, inclusiv pneumonia organizatorică și debutul subacut al pneumoniei interstițiale.129 Pneumonita interstițială a fost raportată cu diferite severități. Într-un raport de boală pulmonară interstițială în timpul tratamentului cu everolimus, patru pacienți au suferit BAL, care a demonstrat limfocitoză; doi pacienți au prezentat, de asemenea, un număr crescut de eozinofile.130 Biopsiile transbronșice de la trei dintre pacienți au demonstrat inflamație limfocitară interstițială și îngroșare a septului.130 Tratamentul poate implica observarea în cazurile ușoare, dar poate necesita întreruperea medicamentului și inițierea glucocorticoizilor în cazurile severe.131,132 Beneficiul folosirii neglucocorticoizilor este.

Temsirolimus este activ împotriva unei varietăți de tumori solide, inclusiv carcinomul cu celule endometriale, cancerul de sân și tumorile neuroendocrine. Este aprobat de FDA pentru tratamentul carcinomului renal avansat. Într-o revizuire retrospectivă a 22 de pacienți tratați cu temsirolimus, opt pacienți (36%) au dezvoltat complicații pulmonare. Jumătate dintre acești pacienți au fost simptomatici. Pe studiile radiografice, au fost identificate două modele diferite de implicare constând în opacități de sticlă șlefuită sau consolidare alveolară. Pneumonita a recidivat în unele cazuri cu reprovocare.133 Se recomandă întreruperea medicamentului.134,135.

AGENȚI ANTIMICROBIENI

NITROFURANTOINĂ

Reacție acută

Pneumonita cu nitrofurantoină poate fi una dintre cele mai frecvente boli pulmonare induse de medicamente.136-138 Reacțiile pulmonare acute sunt probabil subestimate. Incidența a fost estimată a fi de la 1 la 550 la 1 la 5400 de indivizi.138 Mecanismul reacției acute la nitrofurantoină este necunoscut.

Reacția tipică începe la câteva ore până la câteva zile după inițierea terapiei. Se pare că este mult mai frecvent la femei, poate din cauza utilizării crescute a acestui medicament la femei. Febra este prezentă în majoritatea cazurilor, dispneea este aproape întotdeauna prezentă,

iar tusea este prezentă în aproximativ două treimi din cazuri. Alte constatări incidentale includ leucocitoza şi eozinofilia într-o treime şi o creştere a vitezei de sedimentare în aproape jumătate din cazuri. Imagistica arată fie un proces alveolar, fie un proces interstiţial sau ambele. Reacţia poate fi unilaterală sau asimetrică şi este în general cea mai proeminentă la baze. Revărsatul pleural a fost găsit la o treime dintre pacienţi, cel mai frecvent unilateral. Bronhospasmul a fost raportat într-un număr de cazuri, dar incidenţa acestuia este necunoscută; se poate întâmpla în absenţa bolii parenchimatoase pulmonare sau pleurale.138

Tratamentul constă în întreruperea tratamentului şi acordarea de îngrijiri de susţinere. Nu se ştie dacă corticosteroizii accelerează rezoluţia şi probabil că nu există nicio indicaţie pentru utilizarea lor. Nu există nici un rol pentru reprovocare pentru a confirma diagnosticul. SLE indus de nitrofurantoină cu boală pleuropulmonară şi anticorp antinuclear pozitiv a fost, de asemenea, raportat.

Reacţie cronică

Nu există o suprapunere clinică între reacţia pulmonară acută şi cronică la nitrofurantoină. Reacţiile cronice sunt mult mai puţin frecvente decât reacţiile pulmonare acute. În reacţiile cronice, febra şi eozinofilia sunt mult mai puţin frecvente.137-139 Debutul dispneei şi tusei este de obicei insidios, începând după 6 luni până la mulţi ani de utilizare continuă sau intermitentă a nitrofurantoinei. Aceste reacţii sunt mai frecvente la femei.

Imagistica toracică arată un proces interstiţial difuz.138,139 Nu există bronhospasm asociat sau boală obstructivă a căilor respiratorii. Testarea funcţiei pulmonare demonstrează un model restrictiv. BAL prezintă de obicei o reacţie limfocitară. Analiza histologică a ţesutului pulmonar arată celule inflamatorii şi fibroză. Din punct de vedere clinic, radiologic şi histologic, această afecţiune imită adesea alte forme de boală pulmonară interstiţială, inclusiv pneumonia interstiţială obişnuită sau modelele de pneumonie interstiţială nespecifică (eFig. 71-11).

Literatura de specialitate variază în ceea ce priveşte utilitatea corticosteroizilor. Experienţa noastră este că acestea sunt aproape întotdeauna necesare pentru o rezoluţie semnificativă. Altele implică faptul că opacităţile se rezolvă spontan la întreruperea medicamentului.139 Politica noastră este de a observa pacientul timp de 2 până la 4 luni după întreruperea tratamentului cu nitrofurantoină şi apoi repetarea studiilor imagistice şi ale funcţiei pulmonare. Dacă nu există nicio ameliorare se face o probă cu corticosteroizi.140

SULFASALAZINA

Sulfasalazina este un medicament antimicrobian care a fost utilizat de mulţi ani pentru tratamentul bolii inflamatorii intestinale.141 Se pare că există două tipuri separate de reacţii pulmonare adverse: unul este o opacitate pulmonară cu eozinofilie, iar celălalt un tipar de pneumonie organizatoare a leziunii pulmonare. După 1 până la 8 luni de terapie continuă, pacienţii au debutul de tuse, dispnee şi, în aproximativ jumătate din cazuri, febră. Radiografia toracică arată un model variabil de opacităţi pulmonare, variind de la

opacităţile alveolare a lobului superior până la un proces interstiţial difuz. Mai mult de jumătate dintre pacienţi au o eozinofilie sanguină semnificativă. Rezolvarea este observată în decurs de 1 săptămână până la 6 luni după întreruperea medicamentului şi, dacă este necesar, adăugarea de corticosteroizi. Sulfasalazina este metabolizată în acid 5-aminosalicilic şi sulfapiridină, ambele fiind implicate în pneumonita eozinofilă. În cazurile de afecţiuni pulmonare suspectate asociate cu sulfasalazină, este important să reţineţi că boala inflamatorie intestinală a fost asociată cu o varietate de anomalii pulmonare independente de utilizarea sulfasalazinei. Boala inflamatorie intestinală a fost legată în mod independent de inflamaţia căilor respiratorii, boala pulmonară interstiţială, inclusiv un model de pneumonie organizatoare de leziuni pulmonare, noduli pulmonari necrotici neutrofili şi serozită. Cele mai multe dintre aceste tulburări răspund la terapia cu corticosteroizi.

DIVERSE ANTIMICROBIENE

Există multe rapoarte împrăştiate despre reacţii neobişnuite la diferite medicamente antimicrobiene. Având în vedere utilizarea pe scară largă a acestor agenţi, incidenţa este extrem de mică. Multe dintre aceste reacţii par a fi opacităţi pulmonare cu eozinofilie (eFig. 71-12). Antibioticele polimixine şi aminoglicozide sunt cunoscute că produc slăbiciune a muşchilor respiratori atunci când ating un nivel excesiv în sânge.142 Antibioticele pot atinge niveluri toxice în sânge la pacienţii cărora li se administrează aceste medicamente prin instilare directă în spaţiul peritoneal sau pleural, la persoanele cu insuficienţă renală sau la pacienţii care le primesc împreună cu un agent muscular mai general în momentul de faţă. Aceste efecte sunt reversibile cu fizostigmină. Administrarea combinată a amfotericinei B cu granulocite poate predispune unii pacienţi la deteriorarea tranzitorie a funcţiei pulmonare.143

DROGURI ILICITE

EROINA

Deşi nitrofurantoina pare a fi medicamentul prescris cu cele mai frecvente efecte pulmonare adverse raportate, edemul pulmonar cu heroină poate fi cea mai frecventă boală pulmonară indusă de medicamente la nivel mondial. Spitalele din toate marile oraşe ale Statelor Unite primesc sute de pacienţi cu edem pulmonar cu heroină. Heroina este diacetilmorfina şi, datorită solubilităţii sale crescute în lipide, traversează bariera hemato-encefalică mult mai uşor decât morfina. Există mai multe mecanisme postulate ale edemului pulmonar noncardic indus de heroină. Acestea includ un efect toxic direct asupra membranei alveolo-capilare, conducând la o permeabilitate crescută şi extravazare de lichid în spaţiile alveolare; un răspuns neurogen la leziuni ale sistemului nervos central; o reacţie alergică sau de hipersensibilitate; şi un efect hipoxic acut asupra membranei alveolo-capilare în asociere cu creşterea secundară a permeabilităţii.

Heroina poate provoca edem pulmonar la prima utilizare intravenoasă a medicamentului. Se crede că efectele heroinei sunt legate de doză. Cu toate acestea, doza exactă este aproape

întotdeauna necunoscută. Până la 40% dintre dependenţii internaţi pentru supradozaj acut de droguri au edem pulmonar acut cu hipoxemie severă şi hipercapnie. Edemul pulmonar noncardic nu se distinge la început de alte forme de SDRA. Presiunea capilarului pulmonar este de obicei în intervalul normal. De obicei, simptomele de dispnee şi somnolenţă încep în câteva minute de la „împingerea" intravenoasă, dar au fost publicate rapoarte de debut întârziat cu câteva ore şi chiar câteva zile. Pacientul hipoventilază, devenind hipoxemic şi hipercapnic. Elevii sunt mici. Auscultarea plămânilor dezvăluie trosnituri. Imagistica (vezi Fig. 62-4) arată de obicei modificări ale edemului pulmonar noncardic. Acidoza poate fi metabolică şi respiratorie.

Până la jumătate dintre aceşti pacienţi vomită şi aspiră, ceea ce poate complica interpretarea radiografiei toracice şi poate duce ulterior la infecţie bacteriană secundară. Infecţia trebuie suspectată dacă opacităţile pulmonare nu dispar în 24 până la 48 de ore de la tratament. Alte anomalii pulmonare includ embolii septici din tromboflebita infectată sau endocardita tricuspidiană. Tratamentul constă în ventilaţie asistată folosind presiunea finală de expirare pozitivă, oxigen şi naloxonă intravenoasă pentru a inversa depresia respiratorie. Acesta este de obicei un tratament suficient pentru edemul pulmonar noncardic, care se va inversa cu timpul. Corticosteroizii nu sunt necesari. Deoarece până la jumătate dintre aceşti pacienţi au aspirat şi au infecţii bacteriene, este indicată utilizarea adecvată a medicamentelor antimicrobiene.

Au fost raportate bronşiectazii şi bronşită necrozantă la consumatorii cronici de heroină. Acestea pot fi mai multe sechele ale aspiraţiei gastrice recurente decât efectele

heroină, cu sau fără edem pulmonar. Funcţia pulmonară este anormală la pacienţii cu edem pulmonar. Chiar şi după eliminarea radiografică a edemului şi revenirea la normal a volumelor pulmonare, poate persista o reducere a Dlco. La cei care abuzează cronic de heroină şi alte droguri ilicite intravenoase, anomaliile funcţiei pulmonare sunt mai probabil legate de granulomatoza de talc (vezi mai târziu) decât de sechelele unei singure leziuni acute.

METADONA

Sechele pulmonare similare cu cele asociate cu heroina au fost raportate cu metadona şi probabil au mecanisme similare. Tratamentul este acelaşi ca şi pentru sechelele induse de heroină. Edemul pulmonar noncardic a fost raportat în cazuri de supradozaj de metadonă atât oral, cât şi intravenos.

METILFENIDAT

Metilfenidatul poate avea reacţii adverse mai grave decât heroina sau cocaina.144,145 Metilfenidatul poate fi abuzat fie intravenos, fie oral. Într-o serie de abuz de metilfenidat, toţi cei 22 de pacienţi au avut dureri toracice şi şuierătoare, iar majoritatea au avut teste funcţionale pulmonare anormale şi hemoptizie.144 Într-o altă serie, emfizemul panlobular sever (eFig. 71-13) a fost găsit la 7 pacienţi la autopsie145.

COCAINĂ

Consumul de cocaină rămâne o problemă majoră în întreaga lume şi sunt din ce în ce mai multe rapoarte privind efectele pulmonare adverse atât din utilizarea medicamentului pe cale intravenoasă, cât şi prin inhalare. Acestea sunt peste efectele cardiace cunoscute ale cocainei, care produce insuficienţă ventriculară stângă cu congestie pulmonară şi edem. Principalele efecte ale cocainei sunt infecţia şi aspiraţia, edem pulmonar noncardic (eFig. 71-14), embolizarea cu particule, talcoza, afectarea alveolară difuză, hemoragia alveolară difuză (eFig. 71-15), infiltraţia eozinofilă intra-alveolară, masa pulmonară cu sau fără cavitaţie pulmonară şi un model de organizare pulmonară în cavitaţie. 71-3).146.147

GRANULOMATOZA TALC

Talcul (silicat de magneziu) şi alţi agenţi, cum ar fi celuloza, sunt utilizaţi ca umpluturi în multe medicamente destinate utilizării orale. Dependenţii care abuzează de medicamente orale, cum ar fi

Tabelul 71-3 Efectele principale ale cocainei

Infecţie şi aspiraţie care duc la edem pulmonar noncardic Embolizare cu particule

Talcoza

Leziuni alveolare difuze

Hemoragia alveolară

Infiltraţie eozinofilă intra-alveolară

Masă pulmonară cu sau fără cavitaţie

Organizarea pneumoniei meperidina, metadona, metilfenidatul, amfetaminele şi tripelenamina zdrobesc adesea comprimatele, le amestecă cu diverse soluţii şi le injectează intravenos. Aceasta are ca rezultat debutul insidios al fibrozei interstiţiale granulomatoase, ocluziei arteriale pulmonare granulomatoase sau ambele.146-148 În serii mari de autopsii consecutive efectuate pe dependenţi, în funcţie de tipul de dependenţă, incidenţa granulomatozei cu talc variază de la 15% la 80%.

Dispneea este simptomul major, cu tuse la unii pacienti; în stadiile mai avansate ale hipertensiunii pulmonare, pot exista sincope induse de efort, insuficienţă cardiacă dreaptă şi chiar moarte subită. Radiografia toracică poate fi normală la până la jumătate dintre pacienţii cu granulomatoză de talc dovedită. Studiile funcţiei pulmonare arată în mod caracteristic o capacitate scăzută de difuzie înainte ca orice alte anomalii să fie evidente. Imagistica la pacienţii cu granulomatoză injectabilă poate evidenţia densităţi micronodulare difuze cu dimensiuni variabile între 1 şi 3 mm (eFig. 71-16), care pot imita microlitiaza alveolară sau pneumonita de hipersensibilitate. Opacităţile pulmonare rezultate în urma

injectării talcozei pot prezenta hiperatenuare la CT toracic (eFig. 71-17). Terapia cu corticosteroizi oferă puţine îmbunătăţiri consistente.

Histologic, ţesutul pulmonar demonstrează modificări granulomatoase, cu celule gigantice multinucleate, celule inflamatorii mononucleare, limfocite şi fibroză. Talcul este detectat prin prezenţa unor cristale puternic birefringente (folosind lumină polarizată) în interiorul granuloamelor (eFig. 71-18). Lichidul BAL prezintă o limfocitoză crescută şi uneori conţine talc intracelular şi liber.

MEDICAMENTE CARDIOVASCULARE

ANGIOTENSINĂ-CONVERTIE

INHIBITORI DE ENZIME

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) sunt utilizaţi pe scară largă pentru controlul hipertensiunii arteriale şi în gestionarea insuficienţei cardiace congestive. La scurt timp după introducerea lor, aceşti agenţi au fost asociaţi cu tuse neproductivă şi mai rar cu edem angioneurotic. Tusea uscată se dezvoltă la 5% până la 20% dintre pacienţii trataţi cu inhibitori ECA, fiind raportată cu captopril, enalapril, lisinopril şi, practic, cu toţi ceilalţi inhibitori ECA. Mecanismul tusei induse de inhibitori ai ECA implică probabil acumularea de kinine şi substanţă P, care sunt degradate de ECA şi alte endopeptidaze. Tusea este raportată în general în primele săptămâni după începerea terapiei, dar poate să nu fie apreciată timp de câteva luni. Tusea indusă de ACE este de obicei benignă, dar poate fi destul de enervantă şi determină întreruperea acestor agenţi la jumătate dintre pacienţii afectaţi. Exacerbarea bronhospasmului a fost asociată cu inhibitorii ECA doar în rare ocazii. Din fericire, majoritatea pacienţilor pot fi trecuţi la alte clase de medicamente. Reprovocarea cu un alt antagonist ECA nu este recomandată, deoarece tusea va reveni de obicei. Tusea scade în general în 4 zile de la întreruperea tratamentului, oferind confirmarea diagnosticului. De remarcat, antagoniştii selectivi ai receptorilor de angiotensină au o incidenţă mult mai mică a tusei uscate în comparaţie cu inhibitorii ECA şi pot reprezenta o opţiune terapeutică pentru mulţi pacienţi.

Inhibitorii ECA provoacă angioedem mult mai rar; această afecţiune este raportată la 0,1% până la 0,2% dintre pacienţii cărora li se administrează inhibitori ai ECA. Această complicaţie apare de obicei în câteva ore până la cel mult 1 săptămână după iniţierea terapiei şi poate pune viaţa în pericol. Această reacţie poate fi mediată de bradikinine, dar poate implica, de asemenea, autoanticorpi şi activarea sistemului complement. Tratamentul este de susţinere şi constă în protecţia căilor respiratorii. Deşi sunt utilizate frecvent, adrenalina, antihistaminicele şi administrarea de corticosteroizi au o valoare neclară. Inhibitorul ECA trebuie întrerupt şi utilizarea ulterioară trebuie evitată la aceşti pacienţi.

AMIODARONE

Amiodarona are beneficii semnificative pentru disritmiile ventriculare şi supraventriculare la pacienţii care nu răspund la majoritatea celorlalţi agenţi antiaritmici. Acest medicament

este asociat cu o serie de reacţii adverse, care includ microdepozite corneene (la aproape 100% dintre pacienţi); neuropatie periferică; disfuncţie hepatică; disfuncţie tiroidiană, inclusiv hipotiroidism şi hipertiroidism; şi pigmentarea albăstruie a pielii. Cu toate acestea, cel mai grav efect secundar este o pneumonită interstiţială, care se dezvoltă la până la 6% dintre pacienţi şi poate fi fatală.

Mecanismul toxicităţii amiodaronei este necunoscut, dar toxicitatea este legată de doză şi are caracteristici histologice distincte. Descoperirile histologice includ în general macrofage alveolare spumoase şi pneumocite de tip II care conţin incluziuni lamelare. Incidenţa toxicităţii pulmonare de la amiodarona variază foarte mult, dar probabil este în medie de 4% până la 6% dintre acei pacienţi trataţi cu medicament.11,149 Majoritatea sunt bărbaţi, dar acest lucru poate fi legat de utilizarea crescută la bărbaţi. Simptomele constau în dispnee insidioasă, tuse neproductivă şi ocazional o febră de grad scăzut, fără frisoane, urmate de constatări radiografice toracice subtile, care iniţial pot fi asimetrice sau chiar limitate la lobii superiori. Dacă medicamentul este continuat, procesul poate implica difuz plămânii cu un proces interstiţial sau alveolar. Revărsatul pleural este mai puţin frecvent. Durerea toracică pleuritică există la aproximativ 10% dintre pacienţi. Pot fi auzite trosnituri, dar este dificil de sigur dacă acestea se datorează edemului pulmonar, deoarece insuficienţa cardiacă congestivă este frecventă la aceşti pacienţi. La aproximativ 20% dintre pacienţii cu pneumonită amiodaronică, prezentarea va fi acută, mimând pneumonia (eFig. 71-19).

În studiile de laborator, există un număr de leucocite normal până la uşor crescut, în general nu există eozinofilie şi o viteză de sedimentare crescută, cu reactivitate mică sau deloc la anticorpii antinucleari. Studiile funcţiei pulmonare dezvăluie o scădere a capacităţii pulmonare totale şi a Dlco, precum şi hipoxemie. Poate exista o predispoziţie crescută la pneumonită cu amiodarona dacă funcţia pulmonară sau rezultatele imagistice sunt anormale înainte de începerea administrării medicamentului.

Majoritatea pacienţilor care dezvoltă pneumonită cu amiodarona iau medicamentul de cel puţin o lună, iar unii de câţiva ani. Majoritatea primesc cel puţin 400 mg/zi. Cu toate acestea, au existat o serie de raportări de pneumonită cu amiodarona la pacienţii care au luat doar 200 mg/zi. Există, de asemenea, rapoarte de pacienţi care au primit 200 mg/zi timp de luni sau chiar ani şi nu au dezvoltat pneumonită cu amiodarona până când doza este mărită pentru un control mai bun al aritmiei. În general, efectele secundare sistemice ale amiodaronei, cum ar fi neuropatia periferică şi disfuncţia hepatică, se corelează cu nivelurile serice, dar nu este neapărat cazul cu toxicitatea pulmonară. Poate că turnover-ul mai mare al fosfolipidelor din plămân explică şansa mai mare de toxicitate pulmonară de la amiodarona. Diagnosticul pneumoniei amiodaronei este unul de excludere.

În mod normal, se crede că pneumonita cu amiodarona este în primul rând un proces interstiţial sau alveolar (sau ambele), uneori mimând pneumonita eozinofilă cu opacităţi periferice (eFig. 71-20), dar există o serie de raportări de leziuni confluente şi alte modele (eFig. 71-21). Multe dintre aceste leziuni reprezintă un model organizator de leziuni ale pneumoniei (vezi eFig. 71-23D).150,151 Imagistica CT toracică poate defini în continuare

aceste procese deoarece amiodarona, fiind un compus iodat, este radioopac şi, la o scanare CT, leziunile pneumoniei amiodaronei sunt mai dense decât peretele moale din jur (fig. 71). 71-22). Această ultimă constatare poate ajuta la susţinerea diagnosticului.

Tratamentul constă în retragerea medicamentului şi duce la o varietate de răspunsuri. Unii pacienţi care nu au fost trataţi cu corticosteroizi au murit de fibroză pulmonară şi insuficienţă respiratorie. Alţii au murit în ciuda faptului că au fost trataţi cu corticosteroizi. Majoritatea răspund la întreruperea medicamentului şi adăugarea de corticosteroizi (vezi eFigurile 71-19 şi 71-21), care sunt de obicei necesari pentru o perioadă de cel puţin 2 şi poate 6 luni sau mai mult. Există multe cazuri de pacienţi care au continuat tratamentul cu amiodarona deoarece era singurul medicament care le controla aritmia şi cărora, în acelaşi timp, li s-au administrat corticosteroizi pentru a suprima reacţia pneumonică.152

Iniţial, s-a crezut că confirmarea ţesuturilor era necesară pentru a stabili un diagnostic, deşi oprirea medicamentului şi adăugarea de corticosteroizi poate oferi un diagnostic prezumtiv dacă procesul se îndepărtează. BAL produce rezultate variabile.11 Prezenţa macrofagelor spumoase în lichidul de spălare sau la biopsie nu face decât să confirme expunerea la medicament; prezenţa lor singură

Figura 71-5 Boală pulmonară indusă de amiodarona. O tomografie toracică care arată mase pulmonare confluente (săgeţi) din pneumonita cu amiodarona. Reţineţi că masele sunt considerabil mai dense decât ţesutul moale din jur în peretele toracic în această scanare CT obţinută fără contrast.

Tabelul 71-4 Medicamente sau tratament asociat cu inducerea pneumonitei organizatoare

nu indică neapărat toxicitatea amiodaronei. Absenţa lor exclude însă diagnosticul. Deşi nu este utilizată frecvent în ultimii ani, o scanare pozitivă cu 67Ga poate fi foarte sugestivă pentru o pneumonită inflamatorie, mai degrabă decât pentru insuficienţă cardiacă congestivă. Dacă diagnosticul nu a fost stabilit, clinicianul trebuie să decidă dacă să procedeze cu o biopsie pulmonară deschisă pentru a exclude alte procese ale bolii sau să ia în considerare reducerea dozei sau întreruperea medicamentului sau adăugarea de corticosteroizi sau ambele. O biopsie pulmonară evidenţiază de obicei macrofagele spumoase şi celulele epiteliale, precum şi o infiltraţie variabilă a celulelor inflamatorii (eFig. 71-23). Modelele histopatologice ale leziunii pulmonare induse de amiodarona variază, cel mai frecvent model de leziune fiind pneumonia interstiţială celulară (vezi eFig. 71-23). Cu toate acestea, unii pacienţi pot prezenta un model organizator de leziuni ale pneumoniei (Tabelul 71-4, vezi eFig. 71-23D). Reducerea vitezei de sedimentare după întreruperea tratamentului sau reducerea dozei de amiodarona poate fi de valoare suplimentară în stabilirea diagnosticului.

Există rapoarte că pacienţii trataţi cu amiodaronă pot dezvolta un SDRA postoperator, o leziune care începe la 18 până la 72 de ore după operaţie. Ca urmare, câţiva dintre aceşti pacienţi au murit.153,154 Într-un studiu populaţional recent, amiodarona a fost responsabilă pentru aproximativ 2,7% din cazurile de leziune pulmonară acută.154 S-a postulat că fracţiunea mare de oxigen inspirat administrat în timpul operaţiei şi în perioada postoperatorie contribuie la această complicaţie.

PROTAMINĂ

Sulfatul de protamină este utilizat pentru a inversa efectele anticoagulante ale heparinei în urma procedurilor chirurgicale cardiovasculare. Hipotensiunea arterială sistemică nu este neobişnuită după administrarea acestui medicament. Cu toate acestea, au existat o serie de cazuri de edem pulmonar necardiogen în câteva minute până la 1 sau 2 ore după administrarea medicamentului.155 Este frecvent asociat cu o reacţie anafilactică şi bronhospasm, o creştere a presiunii arterelor pulmonare cu presiune normală în pană şi hipotensiune arterială. La cel puţin jumătate dintre pacienţi există un istoric de utilizare anterioară a protaminei, fie într-o situaţie similară, fie ca insulină de zinc protamină. Testarea pielii poate confirma sensibilizarea. Terapia este de susţinere, incluzând reintubarea dacă pacientul a fost extubat, ventilaţie asistată cu concentraţii mari de oxigen inspirat, administrarea de corticosteroizi în doze mari şi tratamentul hipotensiunii arteriale cu un agonist adrenergic. La pacienţii al căror test cutanat este pozitiv la protamină sau care au antecedente de reacţie la protamină, hexadimetrina intravenoasă poate fi utilizată pentru a inversa efectele heparinei.

p-ANTAGONIŞTI ADRENERGICI

Antagoniştii P-adrenergici sunt printre cele mai frecvent prescrise medicamente. Receptorii P-adrenergici pot fi împărţiţi în receptori p1 excitatori, localizaţi în inimă, şi receptori P2 inhibitori, localizaţi în bronhii. Blocanţii P-adrenergici sau P-blocantele sunt antagonişti competitivi.

Propranololul a fost primul antagonist P-adrenergic introdus. S-a recunoscut rapid că a avut efecte adverse asupra persoanelor cu boală pulmonară obstructivă cunoscută. Studiile au demonstrat, de asemenea, că propranololul a crescut rezistenţa căilor respiratorii la persoanele normale şi la pacienţii astmatici asimptomatici.156 Astfel, acest agent trebuie evitat la toţi pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cunoscută, chiar şi la cei care sunt asimptomatici. Următorii antagonişti P-adrenergici, prezentaţi în ordinea descrescătoare a potenţialului de bronhoprovocare, sunt disponibili pentru utilizare clinică în Statele Unite: propranolol, timolol, nadolol, metoprolol, atenolol şi labetalol.157

Două caracteristici ale antagoniştilor P-adrenergici prezic potenţialul lor pentru bronhoprovocare: cardioselectivitatea lor şi activitatea lor simpatomimetică intrinsecă. În general, cardioselectivitatea este cea mai importantă dintre cele două în evitarea bronhoconstricţiei; dacă medicamentul este cardioselectiv, are un efect redus asupra receptorilor P inhibitori localizaţi în pereţii bronşici. Propranololul, timololul şi nadololul

nu au în esenţă cardioselectivitate şi, prin urmare, au un potenţial de bronhoprovocare mai mare. Metoprololul are o anumită cardioselectivitate, iar atenololul are o cardioselectivitate considerabilă, făcând atenololul unul dintre medicamentele de elecţie la o persoană cu boală obstructivă a căilor respiratorii care are nevoie de un antagonist P-adrenergic. Celălalt mecanism important în evitarea bronhoconstricţiei cu antagonişti P-adrenergici este activitatea simpatomimetică intrinsecă; pindololul are o activitate simpatomimetică intrinsecă puternică, ceea ce reprezintă potenţialul său de bronhoprovocare mai scăzut. Ca o excepţie de la regulă, labetalolul este unic prin faptul că are cel mai scăzut potenţial de bronhoprovocare, în ciuda faptului că nu are cardioselectivitate sau activitate simpatomimetică intrinsecă. Are efecte combinate de antagonist a şi P. Astfel, se presupune că potenţialul său de antagonist a-adrenergic îl determină să fie bronhoprotector.

Astfel, dintre cele şapte medicamente enumerate, atenololul şi apoi metoprololul şi probabil labetalolul sunt cele trei care pot fi utilizate cu relativă siguranţă la persoanele cu boală pulmonară obstructivă, dacă este absolut necesar. Cu toate acestea, acestea trebuie administrate întotdeauna împreună cu un agent P2-adrenergic aerosolizat. Blocanţii canalelor de calciu pot fi o alternativă bună la medicamentele P-blocante, dacă sunt indicate, deoarece pot avea şi unele capacităţi bronhodilatatoare.

Aceleaşi constatări au fost descrise la pacienţii astmatici cărora li se administrează picături oftalmice de timolol pentru glaucom. Există multe raportări de cazuri privind efectele adverse ale timololului ocular topic, inclusiv un număr de cazuri fatale de stare astmatică.158 Timololul aplicat local este absorbit prin conjunctivă şi ocoleşte ficatul, rezultând o concentraţie serice mai mare decât atunci când este administrat oral. Un nou antagonist ocular P-adrenergic, betaxololul, s-a dovedit a fi mai sigur la pacienţii cu boala cunoscută a căilor respiratorii. Există rapoarte dispersate de pneumonită interstiţială asociată cu P-blocante.159 Propafenona este un agent antiaritmic suplimentar de stabilizare a membranei, care este similar structural cu propranolol şi are potenţialul de a agrava bronhospasmul.160

TOCAINIDE ŞI FLECAINIDE

Tocainida este utilizată în tratamentul aritmiilor ventriculare refractare. Există peste 100 de cazuri cunoscute de pneumonită interstiţială acută care încep la 3 săptămâni până la câteva luni după iniţierea terapiei.161 Răspunsul la întreruperea medicamentului este bun; corticosteroizii pot fi necesari in unele cazuri. Flecainida, un alt agent antiaritmic, a fost raportată a fi asociată cu SDRA şi cu o pneumonită limfocitară interstiţială.35,162.

AGENŢI ANTIINFLAMATORII

ASPIRINĂ

Agenţii antiinflamatori sunt printre cele mai frecvent utilizate medicamente, iar multe au efecte secundare pulmonare. Aspirina este cel mai des utilizat medicament din lume. În Statele Unite, există peste 200 de medicamente brevetate care conţin aspirină. Se estimează că până la 5% dintre astmatici sunt sensibili la aspirină; ingestia poate determina agravarea

fatală a bronhospasmului.163 Cauza exactă a astmului bronşic sensibil la aspirină este necunoscută. O teorie este că, prin inhibarea ciclooxigenazei, aspirina şi compuşii similari împiedică generarea de produse ciclooxigenaze, cum ar fi prostaglandinele. Dacă anumiţi indivizi depind de activitatea bronhodilatatoare a prostaglandinelor, cum ar fi prostaglandina E2, inhibarea lor ar putea provoca bronhospasm. Triada aspirina-astm este formata din astm, rinita si polipoza nazala. Aproape întotdeauna există şi alte reacţii adverse asociate, cum ar fi erupţii cutanate şi simptome gastrointestinale. Aceste reacţii adverse nu sunt legate de doză, deoarece se pot dezvolta cu doze foarte mici. Salicilaţii pot induce edem pulmonar noncardic în cazuri de supradozaj când nivelul seric de salicilat este mai mare de 40 mg/dL.

ALTE NESTEROIDALE

MEDICAMENTE ANTIINFLAMATOARE

Majoritatea agenţilor antiinflamatori nesteroidieni pot produce aceleaşi efecte secundare ca şi aspirina, inclusiv agravarea astmului bronşic, edem pulmonar noncardic, LES indus de medicamente şi opacităţi pulmonare cu eozinofilie. Naproxenul poate fi asociat mai frecvent cu o opacitate şi eozinofilie decât ceilalţi agenţi.164 Câţiva agenţi pot provoca hipervolemie şi, la rândul lor, edem pulmonar prin mecanismul creşterii retenţiei de sodiu prin rinichi.

Penicilamina

Penicilamina este utilizată pentru a trata boala Wilson, artrita reumatoidă şi cistinuria şi a fost asociată cu toxicitatea pulmonară. Există trei complicaţii pulmonare posibile cu utilizarea penicilaminei fără suprapunere aparentă: LES indus de penicilamină, bronşiolită obliterantă şi sindromul Goodpasture. LES indus de penicilamină poate induce pneumonită, alveolită şi uneori revărsat pleural. Bronsiolita obliterantă asociată cu penicilaminei este probabil subestimată ca incidenţă şi severitate. Corticosteroizii au puţine beneficii în tratarea acestei afecţiuni, care de obicei se prezintă într-o stare avansată. Au existat, de asemenea, mai multe raportări de cazuri de sindrom Goodpasture asociat penicilaminei cu hemoragie alveolară difuză.165 Dacă este recunoscută suficient de devreme, terapia adecvată cu hemodializă, plasmafereză şi imunosupresie poate preveni un rezultat grav.

Leflunomidă

Câţiva agenţi noi s-au dovedit în ultimii ani a fi eficienţi în tratamentul stărilor inflamatorii cu un profil de siguranţă îmbunătăţit considerabil în comparaţie cu regimurile anterioare utilizate. Leflunomida a primit aprobarea FDA în 1998 şi este utilizată în prezent pentru a trata artrita reumatoidă şi artrita psoriazică. Este un inhibitor al sintezei de pirimidină, care exercită în principal un efect imunomodulator, deşi s-a constatat că exercită şi efecte antiinflamatorii semnificative. Principalul efect advers descris este toxicitatea hepatică şi poate acţiona sinergic cu metotrexatul. Au fost observate mai multe modele de leziuni pulmonare cu leflunomidă, constând în principal în reacţii de hipersensibilitate. Într-un studiu de supraveghere după punerea pe piaţă, a fost identificată o toxicitate pulmonară semnificativă la 61 din 5053 de pacienţi, cu 24 de decese legate direct de complicaţiile

pulmonare. Boala pulmonară preexistentă şi, într-o măsură mai mică, doza de încărcare, antecedentele de fumat şi greutatea corporală scăzută au fost identificate ca factori de risc independenţi. Un studiu caz-control a arătat, de asemenea, o incidenţă mai mare a toxicităţii pulmonare la cei cu boală pulmonară anterioară, dar a sugerat că acest lucru se datorează faptului că pacienţii cu risc mai mare erau mai susceptibili de a primi leflunomidă.166 Pneumoniile de hipersensibilitate adevărate au fost, de asemenea, raportate în serii de cazuri, aşa cum sunt definite prin opacităţi interstiţiale asociate cu granuloame prost definite.167 Au fost raportate şi opacităţi nespecifice cu sau fără eozinofilie. Hemoragia alveolară difuză şi proteinoza alveolară pulmonară sunt rar întâlnite. S-a demonstrat că terapia de eliminare a colestiraminei tratează pneumonita indusă de leflunomidă; Colestiramina orală leagă medicamentul şi metaboliţii săi, îi elimină din organism şi le scurtează foarte mult timpul de înjumătăţire, altfel lung.168

AGENŢI BIOLOGICI

Aceşti agenţi au revoluţionat cu adevărat gestionarea unui număr de afecţiuni inflamatorii cronice, cum ar fi artrita reumatoidă, boala inflamatorie intestinală şi psoriazisul. Medicamentele antitumoral necrosis factor-a (TNF-a), cum ar fi infliximab (un anticorp monoclonal himeric care vizează TNF-a), etanercept (un receptor TNF-a solubil) sau adalimumab (anticorp monoclonal recombinant care vizează TNF-a) au fost utilizate cu diverse succese în aceste condiţii, interferând direct cu primele etape inflamatorii în cascadă. Nu în mod neaşteptat, infecţiile sunt o complicaţie majoră a acestor tratamente - tuberculoza, în special, se poate reactiva cu uşurinţă într-un context de imunitate afectată a celulelor T. Testele cutanate pentru tuberculoză sau testele de eliberare a interferonului gamma pentru Mycobacterium tuberculosis sunt obligatorii înainte de iniţierea tratamentului. Manifestările extrapulmonare par relativ frecvente (40 din 70 de pacienţi într-un raport iniţial), majoritatea cazurilor fiind raportate în zone cu o incidenţă scăzută a tuberculozei, poate pentru că aceste medicamente tind să fie utilizate în ţările mai dezvoltate. Interesant, altele

infecţiile oportuniste, inclusiv infecţiile fungice pulmonare, deşi descrise, sunt mai puţin îngrijorătoare cu aceşti agenţi. Au fost descrise mai multe modele de leziuni pulmonare cu infliximab, inclusiv reacţii de hipersensibilitate acută cu sau fără eozinofilie, pneumonie interstiţială nespecifică, pneumonie interstiţială obişnuită de novo (UIP) sau exacerbarea UIP şi vasculită asociate poliartritei reumatoide.169 Alte două medicamente anti-TNFdalimab 71-24) şi etanercept, au fost, de asemenea, descrise în asociere cu fibroza pulmonară, dar aceste asocieri sunt relativ slabe şi se bazează în principal pe rapoarte de cazuri izolate.170,171 Etanerceptul a fost, de asemenea, asociat cu inflamaţia granulomatoasă pulmonară.172.

ANTAGONISTI LEUCOTRIENI

Agenţii antiastmatici puternici, zafirlukast, montelukast şi pranlukast, au fost asociaţi cu granulomatoza eozinofilă cu poliangeită (sindromul Chug-Strauss).173-175 Au fost descrise un număr de cazuri cu pacienţi care prezintă opacităţi pulmonare, cardiomiopatie şi

eozinofilie în timpul tratamentului cu zafirlukas. O trecere în revistă sistematică a cazurilor raportate în literatură a identificat 62 de cazuri de granulomatoză eozinofilă cu poliangeită după inițierea antagoniștilor leucotrienelor.175 Deşi unele dintre cazuri ar fi putut avea granulomatoză eozinofilă preexistentă cu poliangeită, multe au demonstrat o relaţie temporală cu antagonistul leucotrienei adăugat la antagonistul leucotrienei. regimul de tratament astmatic, corticosteroizii sunt frecvent diminuaţi, ceea ce sugerează că unele dintre efectele adăugării de antagonişti ai leucotrienelor sunt de fapt efecte ale diminuării corticosteroizilor. Cu toate acestea, un număr mic dintre aceşti pacienţi nu primeau corticosteroizi oral sau inhalat în momentul în care a fost adăugat medicamentul. Granulomatoza eozinofilă cu poliangeită s-a dezvoltat la 6 până la 18 luni după inițierea antagonistului de leucotrienă. Remiterea semnelor și simptomelor a fost observată cu îndepărtarea antagonistului de leucotrienă cu sau fără escaladarea tratamentului. În prezent, nu se știe dacă aceste medicamente declanșează cu adevărat aceste reacţii sau dacă demasc o tulburare eozinofilă infiltrativă preexistentă.175 În oricare dintre cazuri, reacţia pulmonară răspunde la întreruperea antagonistului de leucotrienă și la reinstituirea corticosteroizilor.

CORTICOSEROIZII

Corticosteroizii administraţi în doze imunosupresoare sunt bine cunoscuţi pentru că predispun la dezvoltarea infecţiilor oportuniste. Un efect advers cel mai neobișnuit al corticosteroizilor este lipomatoza mediastinală, depunerea de grăsime mediastinală, care produce o lărgire a mediastinului care imită limfadenopatia sau alte neoplasme (Fig. 71-6). Din punct de vedere clinic, acești pacienți au un aspect cushingoid, cu facies rotunjit și o „cocoașă de bivol". Același tip de grăsime care se depune în cocoașa de bivol se poate depune în mediastin. Radiografia toracică nu arată nodulitatea de obicei așteptată cu adenopatie. CT toracic poate pune de obicei acest diagnostic prin stabilirea densității grăsimilor în întreaga masă mediastinală (vezi Fig. 71-6). Lipomatoza mediastinală nu necesită reducerea corticosteroizilor deoarece grăsimea nu compromite structurile vitale.

LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC INDUS DE MEDICAMENTE

Din cele peste 50 de medicamente asociate cu LES, doar 5 induc în mod regulat anticorpi antinucleari la pacienţii care le iau: hidralazină, procainamidă, izoniazidă, fenitoină şi penicilamină şi doar un mic procent dintre pacienţii trataţi cu aceste medicamente dezvoltă sindrom clinic asemănător lupusului. Se crede că pacienţii care dezvoltă anticorpi antinucleari la aceste medicamente sunt acetilatori lenţi, cu o rată mai lentă de metabolizare a medicamentului ofensator. Simptomele încep aproape întotdeauna insidios după ce pacientul a luat medicamentul de mai multe luni sau chiar ani. Semnele şi simptomele sistemice de poliartralgie, mialgie, febră, pleurezie şi leziuni cutanate sunt frecvente. Cu toate acestea, boala renală este mai puţin frecventă, posibil pentru că complementul nu este la fel de des implicat în forma de LES indusă de medicamente în comparaţie cu tipul spontan.

Testul anticorpilor antinucleari este pozitiv la toţi pacienţii cu LES indus de medicament. Cu toate acestea, testul pentru ADN antinativ (anti-dublu catenar) este negativ. Nivelul complementului poate fi sau nu anormal. Un test Coombs este pozitiv la aproximativ o treime dintre pacienţi. O viteză crescută de sedimentare a eritrocitelor şi hipergammaglobulinemia sunt constatări nespecifice frecvente.

Rezultatele radiografice toracice ale formei de boală induse de medicament nu se pot distinge de LES cu debut spontan şi includ revărsări pleurale la o treime dintre pacienţi, opacităţi bazilare, pneumonită cu atelectazie şi cardiomegalie aparentă din revărsat pericardic. Glicemia din lichidul pleural este normală sau cel puţin se corelează cu nivelurile de glucoză din sânge.

Simptomele se rezolvă de obicei odată ce medicamentul este întrerupt. Cu toate acestea, ocazional este necesar să se adauge corticosteroizi pentru o rezolvare mai rapidă a simptomelor invalidante. Dacă medicamentul ofensator nu poate fi întrerupt din motive clinice, trebuie utilizată cea mai mică doză, împreună cu adăugarea de corticosteroizi.

INHALANTE

ULEI

Uleiul aspirat poate produce o varietate de boli pulmonare, variind de la un nodul solitar asimptomatic până la o boală difuză cu insuficienţă respiratorie severă.176,177 Cel mai frecvent, totuşi, boala se prezintă la un individ asimptomatic cu constatarea accidentală a unei radiografii toracice anormale care imită un proces mai grav, cum ar fi carcinomul bronhogen. Deoarece pacienţii consideră rareori picăturile uleioase din nas, lubrifianţii uleiosi pentru ochi şi uleiul mineral ca medicamente, rareori îşi spun voluntar că iau medicamente care conţin ulei.

Există trei tipuri de ulei: uleiuri minerale, uleiuri neutre şi grăsimi animale. Uleiurile minerale sunt cele mai frecvent aspirate. Picăturile de ulei sunt preluate de macrofage care în cele din urmă mor şi eliberează uleiul, care la rândul său inhibă activitatea ciliară. Astfel uleiul nu este expectorat şi ciclul se repetă. În cele din urmă, uleiul incită o reacţie fibrotică sau granulomatoasă. Uleiurile neutre sau vegetale (de exemplu, uleiul de măsline sau de ricin) nu provoacă o reacţie locală şi pot fi îndepărtate prin expectoraţie. Grăsimile animale (de exemplu, laptele, untul) sunt hidrolizate rapid, acizii graşi eliberaţi producând necroză tisulară şi fibroză ulterioară. Diagnosticul poate fi stabilit prin demonstrarea uleiului în ţesutul pulmonar. CT şi imagistica prin rezonanţă magnetică au fost folosite în diagnosticarea opacităţilor induse de lipoizi.176 Semnul „angiogramei CT", definit prin capacitatea de a distinge vascularizaţia pulmonară într-o zonă de consolidare, s-a considerat odată a fi destul de specific pentru pneumonita lipoidală, dar poate fi văzut într-o varietate de afecţiuni care nu au legătură. Tratamentul implică întreruperea medicamentelor care conţin ulei. Odată cu întreruperea tratamentului, progresia este puţin probabilă.

OXIGEN

Expunerea la concentraţii mari de oxigen poate contribui la sau agrava SDRA. Există două teorii cu privire la mecanismul bolii pulmonare induse de oxigen. Primul este că o fracţiune mare de oxigen inspirat induce formarea şi eliberarea de radicali oxidanţi liberi. Aceste molecule de scurtă durată deteriorează ADN-ul, distrug membranele lipidice şi inactivează enzimele intracelulare.178 Cealaltă teorie este că hiperoxia produce o leziune directă a celulelor endoteliale şi a celulelor epiteliale de tip I, ceea ce are ca rezultat scurgerea alveolo-capilară.179

Studiile efectuate pe voluntari care respiră oxigen 100% timp de 6 până la 48 de ore au produs efecte variabile, dar unii au dezvoltat o traheobronşită, cu simptome de arsură substernală, constricţie în piept şi tuse neproductivă. De asemenea, a produs o reducere a capacităţii vitale şi a Dlco. Dezvoltarea toleranţei la hiperoxie pare să fie legată de capacitatea individului de a creşte producţia de antioxidanţi, mecanism care poate fi determinat genetic.

Sechelele toxicităţii oxigenului sunt separabile în două faze, faza acută sau exudativă şi faza proliferativă subacută; cu toate acestea, există o suprapunere considerabilă între cele două faze, faza proliferativă începând după a patra până la a şaptea zi. Faza exudativă începe în decurs de 48 până la 72 de ore, în funcţie de fracţia de oxigen inspirat, şi se asociază cu edem perivascular, interstiţial şi alveolar cu atelectazie, precum şi cu hemoragie alveolară. Această fază pare a fi reversibilă.

Faza proliferativă se caracterizează prin resorbţia progresivă a exsudatelor şi hiperplazia celulelor de tip II. Aceasta este urmată de depunerea de colagen şi elastină în interstiţiu şi depunerea membranei hialine. Aceasta este de obicei o fază ireversibilă. Din punct de vedere clinic, hipoxemia şi evoluţia diminuată a complianţei, necesitând o fracţiune mai mare de oxigen inspirat şi ventilaţie asistată, agravând şi mai mult problema. Imagistica arată un model alveolar-interstiţial într-o distribuţie neregulată, cu dovezi de pierdere moderată de volum din atelectazie neregulată.

Nu există o modalitate clinică de a diagnostica toxicitatea oxigenului. O probă de biopsie pulmonară poate prezenta modificări în concordanţă cu toxicitatea oxigenului, dar valoarea principală a biopsiei este de a exclude alte cauze ale leziunii pulmonare. Menţinerea Po2 arterială mai mică de 80 mm Hg sau a fracţiei inspirate de oxigen sub 0,40 până la 0,50 minimizează probabilitatea de toxicitate a oxigenului. Barotrauma şi leziunile induse de ventilator pot însoţi şi nu pot fi distinse de toxicitatea oxigenului.

MEDICAMENTE/AGENŢI DIVERSE

CONTRAST RADIOGRAFIC

LEUKOSTAZA INDUSĂ MEDIU

Simptomele şi semnele produse de agregarea granulocitară indusă de complement asociate cu medii de contrast radiografic sunt frecvent atribuite unei reacţii alergice şi pot provoca edem pulmonar noncardic. Anafilaxia ca cauză poate fi eliminată prin absenţa urticariei sau

a altor erupţii cutanate şi prin absenţa edemului laringian semnificativ sau a bronhospasmului. Examenul histologic al plămânilor demonstrează obstrucţia agregatelor de granulocite

Din punct de vedere clinic, apariţia simptomelor de dispnee şi hipoxemie începe în câteva minute până la o oră de la injectarea mediului de contrast radiografic. Nu există neapărat un istoric al unei reacţii alergice la iod. Tratamentul este de susţinere şi include un studiu cu doze mari de corticosteroizi, deşi acest lucru poate fi ineficient.

Activarea complementului şi, la rândul său, generarea de C5a stimulează granulocitele să se agregă şi să adere la endoteliu, eliberând proteaze şi compuşi de oxigen toxici. Acestea, la rândul lor, produc leziuni endoteliale şi scurgeri capilare. Un studiu a constatat niveluri ridicate de histamină în plasmă postmortem, despre care se credea că reprezintă activarea mastocitelor.182

EDEM PULMONAR INDUS DE TOCOLITIC

Tocoliticele sunt agenţi care au fost utilizaţi pe scară largă în tratamentul travaliului prematur. Cele mai frecvent utilizate medicamente sunt terbutalina, albuterolul, ritodrina şi alte medicamente P-mimetice. Există multe rapoarte despre aceşti agenţi care induc edem pulmonar la femeile altfel sănătoase. Incidenţa variază de la 0,5% la 5%. Factorii predispozanţi includ utilizarea corticosteroizilor, gestaţia gemelară, supraîncărcarea lichidelor (în special cu soluţie salină) şi anemia. Medicamentele P-mimetice stimulează de obicei receptorii P2-adrenergici, cresc frecvenţa pulsului matern şi debitul cardiac şi produc vasodilataţie periferică. Hemodiluţia poate fi detectată printr-o scădere a hemoglobinei, hematocritului şi albuminei. Tensiunea arterială poate scădea ca urmare a vasodilataţiei periferice.

Un scenariu clinic tipic este următorul. În ciuda agentului tocolitic, travaliul continuă; agentul tocolitic este apoi oprit şi se adaugă corticosteroizi pentru a accelera maturarea plămânului fetal. Odată cu întreruperea tocoliticului, vasele vasodilatate revin la tonusul normal. În timpul naşterii, contracţiile uterine duc la autotransfuzie. Tonusul venos crescut şi volumul sanguin crescut pot duce apoi la edem pulmonar, de obicei în perioada postpartum.

Există rapoarte contradictorii cu privire la presiunea în pană variind de la normal la ridicat. Într-un studiu, pacienţii cu o presiune în pană crescută au avut funcţie ventriculară stângă normală prin ecocardiografie. În acest moment, este incert dacă edemul pulmonar este cu adevărat de origine cardiacă sau noncardiacă.

Tratamentul este oxigenul şi diureza. În anumite cazuri, s-a luat în considerare reluarea agentului tocolitic pentru a recrea vasodilataţia periferică anterioară. Corticosteroizii agravează situaţia prin efectul lor mineralocorticoid, care favorizează retenţia de lichide. Diagnosticul diferenţial include aspiraţia conţinutului gastric, insuficienţa cardiacă stângă, embolia lichidului amniotic şi supratransfuzia.

HIDROCLOROTIAZIDA

Mai mult de 40 de cazuri raportate de debut acut al opacităţilor pulmonare difuze sunt asociate cu hidroclorotiazidă.180 Poate începe cu prima doză sau zile mai târziu; 90% din cazuri au fost raportate la femei care iau medicamentul intermitent mai degrabă decât zilnic, probabil pentru retenţia de lichide. Simptomele constau în apariţia destul de rapidă a dispneei care dispare la 48 până la 72 de ore după întreruperea medicamentului. Poate fi prezentă o febră de grad scăzut. Eozinofilia şi anticorpii antinucleari nu sunt prezenţi. Radiografia toracică evidenţiază opacităţi alveolo-interstiţiale bilaterale difuze. În puţinele cazuri studiate, presiunea capilară pulmonară în pană a fost normală.

METIZERGID, BROMOCRIPTINA,

SI CABERGOLINE

Methysergide, bromocriptina şi cabergolina sunt similare din punct de vedere structural şi produc reacţii pleuropulmonare similare. Methysergide este acum rar utilizat pentru a trata durerile de cap vasculare, deoarece există medicamente alternative mai bune. Bromocriptina şi cabergolina sunt utilizate pentru tratamentul bolii Parkinson. Boala pleuropulmonară produsă de ambii aceşti agenţi are un debut insidios. Caracteristica predominantă este îngroşarea şi revărsatul pleural, care este reversibilă prin întreruperea medicamentului. Efuziunile sunt rareori mari, nu sunt asociate frecvent cu durere pleuritică şi pot prezenta limfocitoză.181

DEXTRAN

Hyskon este un dextran cu greutate moleculară mică care este capabil să producă un edem pulmonar noncardic.182 Este utilizat în principal în chirurgia histeroscopică, cel mai adesea pentru îmbunătăţirea fertilităţii, în timpul căreia cavitatea endometrială este dilatată cu aproximativ 500 ml de dextran cu greutate moleculară mică. Incidenţa edemului pulmonar noncardic creşte semnificativ dacă se utilizează mai mult de 500 ml, suprafeţele endometriale sunt excesiv de iritate sau procedura durează mai mult de 45 de minute. Pe lângă edemul pulmonar noncardic, se poate dezvolta şi coagulopatia.

AGENŢI AMFETAMINERGICI

În anii 1960, cazurile în exces de hipertensiune pulmonară au fost asociate cu puternicul anorexigen aminorex fumarat. Mai recent, hipertensiunea pulmonară a fost asociată cu dexfenfluramină, fenfluramină şi fenteramină.183 Boala cardiacă valvulară a fost, de asemenea, asociată cu aceşti agenţi.184 Deşi aceşti agenţi au fost scoşi de pe piaţă în 2004, trebuie luată o anamneză atentă a medicamentelor pentru a exclude această posibilitate la pacienţii care prezintă dispnee, simptome cardiovasculare tipice, în ciuda întreruperii simptomelor medicamentoase tipice, sau a simptomelor cardiace persistente. Un studiu retrospectiv pe 340 de pacienţi cu hipertensiune pulmonară a identificat un istoric de consum de stimulente la 29% dintre aceştia, incluzând metamfetamina, amfetamină şi

cocainã, subliniind importanţa căutării acestei părţi a anamnezei care nu poate fi uşor oferită de către pacienţi.

SCLEROTERAPIA VARICEALA ESOFAGIA

Scleroterapia varicelor esofagiene cu morruat de sodiu, tetradecil sulfat de sodiu sau oleat de etanolamină poate duce la mai multe anomalii. De obicei, aproximativ 1 ml dintr-una dintre aceste substanţe este injectat în sau în jurul varicelor şi se fac până la 15 până la 20 de injecţii în timpul unei singure proceduri. Radiografiile toracice efectuate la scurt timp după procedură au fost anormale în 85% din cazuri la Clinica Mayo, dar acest lucru a avut rareori semnificaţie clinică.185 Revărsatul pleural a fost observat la aproximativ 25% dintre pacienţi, lărgirea mediastinală la 33%, atelectazie la 12% şi opacităţi pulmonare la 9%. Febra, durerea în piept şi dificultatea de a înghiţi au fost frecvente după procedură, dar rareori au fost grave.

În literatură, revărsatul pleural a fost descris la până la 50% dintre pacienţi; cei mai mulţi dintre aceşti pacienţi erau asimptomatici.185 Efuziunile erau mai frecvente când se injecta un volum mare de lichid şi se măreşte volumul per situs. Complicaţiile grave precum mediastinita sau ruptura esofagiană deschisă sunt rare, dar trebuie suspectate dacă febra persistă mai mult de 24 de ore, revărsatul pleural este mare sau durerea toracică persistă. SDRA apare la mai puţin de 1% dintre pacienţii supuşi scleroterapiei.

FENITOINĂ

A existat multă confuzie în literatură cu privire la faptul dacă fenitoina produce sau nu boală pulmonară parenchimatoasă şi adenopatie mediastinală. Rapoartele afirmative au fost urmate de un studiu mai detaliat al pacientului care infirmă posibilitatea apariţiei bolii parenchimatoase pulmonare.186,187 Singurele două boli pulmonare induse de fenitoină sunt LES indus de medicamente şi câteva cazuri rare de pneumonită de hipersensibilitate care arată o predominanţă a limfocitelor găsite în lichidul BAL sau în ţesutul biopsiat. Faptul că fenitoina este unul dintre cele mai frecvent utilizate medicamente pe perioade extrem de lungi de timp şi că nu a demonstrat o relaţie evidentă pentru inducerea unei boli pulmonare semnificative face puţin probabil să existe o relaţie adevărată de orice consecinţă.

DANTROLENE

Dantrolenul este un relaxant al muşchilor scheletici cu acţiune prelungită utilizat în tratarea pacienţilor cu tulburări neurologice spastice.188 Au existat mai multe cazuri de revărsat pleural cronic sau pericardită, sau ambele, asociate cu acest medicament. Eozinofilia din sângele periferic a fost observată la unii pacienţi care luau dantrolen.

Puncte cheie

Frecvenţa toxicităţii pulmonare induse de medicament poate fi subestimată deoarece diagnosticul este unul de excludere în marea majoritate a cazurilor. Medicii trebuie să

menţină un indice ridicat de suspiciune că boala pulmonară inexplicabilă poate fi cauzată de medicamente.

Majoritatea asociaţiilor se bazează pe rapoarte anecdotice şi dovezi circumstanţiale.

Mecanismele potenţiale ale leziunii pulmonare includ (1) leziunea oxidativă, (2) efectul citotoxic direct, (3) acumularea de fosfolipide şi (4) leziunea mediată imun.

Toxicitatea pulmonară indusă de chimioterapie ar trebui să fie întotdeauna luată în considerare în diagnosticul diferenţial al opacităţilor pulmonare difuze, deoarece au fost descrise practic toate manifestările histopatologice.

Chiar şi în situaţiile în care toxicitatea cumulativă este o problemă, screening-ul prin imagistică în serie sau studii fiziologice este rareori de ajutor.

Majoritatea reacţiilor pulmonare induse de medicament sunt reversibile dacă medicamentul este oprit. Dacă este necesar, măsuri suplimentare, cum ar fi utilizarea judicioasă a corticosteroizilor, pot fi utile.

Reprovocarea pacientului cu medicamentul suspectat este adesea periculoasă şi, în general, nu este indicată.

Dacă există întrebarea dacă un medicament poate fi sau nu cauza unei anumite anomalii pulmonare, o opţiune este să apelaţi directorul medical al producătorului de medicamente, listat în Physicians' Desk Reference. În plus, un site web util poate fi accesat la http://www.pneumotox.com.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Camus P, Martin WJ 2nd, Rosenow EC 3rd: Toxicitate pulmonară amiodaronei. Clin Chest Med 25(1):65-75, 2004.

Dimopoulou I, Bamias A, Lyberopoulos P şi colab.: Toxicitate pulmonară de la noi agenţi antineoplazici. Ann Oncol 17:372-379, 2006.

Limper AH: Boală pulmonară indusă de chimioterapie. Clin Chest Med 25(1):53-64, 2004.

Mendez JL, Nadrous HF, Hartman TE şi colab.: Boală pulmonară cronică indusă de nitrofurantoină. Mayo Clin Proc 80:1298-1302, 2005.

Vahid B, Marik PE: Complicaţiile pulmonare ale noilor agenţi antineoplazici pentru tumorile solide. Cufăr 133(2):528-538, 2008.

eFIGURE GALERIE DE IMAGINI

eFigura 71-1 Leziune pulmonară indusă de bleomicina; reacţie de hipersensibilitate. Imaginile scintigrafice anterioare (A) şi posterioare (B) 68Gallium planare la un pacient cu limfom Hodgkin tratat cu bleomicină arată o absorbţie crescută în plămâni (săgeţi) într-o distribuţie simetrică, bilaterală. CF, CT toracic axial obţinut în acelaşi timp cu studiul nuclear (A şi B) arată puţine dovezi ale unei anomalii infiltrative pe imaginile inspiratorii (C şi D). La imagistica expiratorie, sunt evidente zonele de atenuare pulmonară scăzută (E şi F, vârfuri de săgeţi), reprezentând captarea aerului şi sugerând un mic proces obstructiv al căilor respiratorii. Acest model sugerează bronşiolită obliterantă, dar poate fi observat rar cu reacţii de hipersensibilitate. G şi H, CT toracic axial obţinut la 2 săptămâni după (CF) arată dezvoltarea intervalului a zonelor multifocale bilaterale de opacitate şi reticulare din sticlă şlefuită; acest model este în concordanţă cu un model de leziune pulmonară acută, deşi prezenţa obstrucţiei mici a căilor respiratorii, aşa cum se arată pe CT iniţial (CF), sugerează o tulburare combinată infiltrativă şi obstructivă, care este tipică unei reacţii de hipersensibilitate. Evaluarea pentru infecţie şi hemoragie pulmonară nu a fost revelată. I şi J, CT toracic axial după retragerea bleomicinei, obţinut la 4 luni după (CF), arată eliminarea opacităţii pulmonare infiltrative cu cicatrici pulmonare anterioare minime rămase. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 71-2 Modele histopatologice ale leziunii pulmonare induse de bleomicina. A, Leziuni alveolare difuze din toxicitatea bleomicinei. B, Celulele reactive de tip II şi pneumonia organizatoare (op) sunt frecvent întâlnite. (De la Cheung Y, Graziano P, Leslie KO: Acute pulmonar injury. În Leslie KO, Wick MR, editori: Practical pulmonary pathology: a diagnostic approach: a volume in the pattern recognition series, ed 2. Philadelphia, 2011, Elsevier, pp 117-137, Fig. 5-28).

eFigura 71-3 Leziuni alveolare difuze din toxicitatea busulfanului. A, Busulfanul poate produce leziuni difuze caracterizate prin prezenţa celulelor de tip II în mod proeminent atipice. În acest caz, se observă organizarea interstiţială proeminentă cu proliferare fibroblastică edematoasă (fp), iar membranele hialine sunt evidente. B, Celulele reactive de tip II pot apărea alarmant de atipice (săgeată). (Din Cheung Y, Graziano P, Leslie KO: Acute pulmonar injury. În Leslie KO, Wick MR, editori: Practical pulmonary pathology: a diagnostic approach: a volume in the pattern recognition series, ed 2. Philadelphia, 2011, Elsevier, pp 117-137, Fig. 5-29).

eFigura 71-4 Leziune pulmonară indusă de metotrexat; model nespecific de pneumonie interstiţială. AD, CT toracic axial la un pacient care primeşte metotrexat evidenţiază anomalii liniare şi reticulare predominante bazale şi periferice bilaterale asociate cu distorsiuni arhitecturale şi bronşiolectazie uşoare de tracţiune; modelul seamănă cu pneumonia interstiţială fibrotică nespecifică. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 71-5 Lezarea alveolară difuză (DAD) de la toxicitatea metotrexat. A, Metotrexatul produce granuloame mici, slab formate în manifestările subacute şi cronice ale toxicităţii pulmonare. B, Agregările precoce ale macrofagelor pot fi observate asemănătoare granuloamelor slab formate în cazurile în care DAD este manifestarea leziunii, dar acestea nu sunt necesare pentru diagnostic (săgeată). (Din Cheung Y, Graziano P, Leslie KO: Acute pulmonar injury. În Leslie KO, Wick MR, editori: Practical pulmonary pathology: a diagnostic approach: a volume in the pattern recognition series, ed 2. Philadelphia, 2011, Elsevier, pp 117-137, Fig. 5-31).

eFigura 71-6 Leziune pulmonară indusă de paclitaxel. A şi B, CT toracic axial la un pacient cu carcinom pulmonar fără celule mici la debutul terapiei cu paclitaxel. C şi D, CT toracic axial efectuat la 2 săptămâni după iniţierea terapiei cu paclitaxel arată dezvoltarea pe intervale a opacităţii multifocale din sticlă şlefuită asociată cu reticulare. Nu s-au găsit dovezi de infecţie sau hemoragie pulmonară. Aspectul CT este în concordanţă cu un model de leziune pulmonară acută. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 71-7 Sindromul acidului all-trans retinoic (ATRA) la un pacient tratat pentru leucemie promielocitară acută: constatări radiografice toracice. A, Radiografie frontală a toracelui efectuată la scurt timp după iniţierea terapiei, când pacientul a dezvoltat insuficienţă renală şi edem periferic, arată opacităţi bilaterale multifocale în concordanţă cu o leziune pulmonară acută sau modelul „scurgere capilară”. B, Radiografia frontală a toracelui după întreruperea terapiei şi a tratamentului cu corticosteroizi arată rezoluţia constatărilor. Michael Goway, MD.

eFigura 71-8 Sindromul acidului all-trans retinoic (ATRA) la un pacient tratat pentru leucemie promielocitară acută: constatări CT toracice. AD, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare arată zone multifocale, bilaterale, de opacitate nodulară din sticlă şlefuită, asemănătoare cu hemoragia pulmonară, deşi nu a fost găsită nicio hemoragie la bronhoscopie. Modelul este nespecific, dar este în concordanţă cu leziunea pulmonară acută. Anomaliile s-au rezolvat după încetarea terapiei cu acid retinoic all-trans şi a tratamentului cu corticosteroizi şi nicio infecţie nu a fost găsită vreodată. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 71-9 Reacţie de tip sarcoid indusă de interferon. AE, CT toracic axial la un pacient cu carcinom renal tratat cu interferon-alfa evidenţiază noduli (săgeţi) multifocali, bilaterali, neregulaţi, distribuiţi de-a lungul fasciculelor bronhovasculare şi a suprafeţelor fisurale, tipice apariţiei sarcoidozei. Nu a fost găsită etiologie infecţioasă, iar constatările s-au agravat la evaluarea repetată. FJ, CT toracic axial efectuat după întreruperea terapiei cu interferon-alfa arată rezoluţia nodulilor mici. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 71-10 Pneumonită interstiţială indusă de sirolimus la un pacient cu transplant pulmonar. AD, CT toracic axial evidenţiază zone slab definite, uşor nodulare, de opacitate din sticlă şlefuită (puncte de săgeată) în plămânii medii şi superiori bilateral. O evaluare extinsă nu a evidenţiat nicio dovadă de infecţie sau hemoragie, iar anomaliile s-au rezolvat după întreruperea terapiei cu sirolimus. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 71-11 Pneumonită interstiţială indusă de nitrofurantoină. CT toracic axial la un pacient care urmează terapie cu nitrofurantoină arată opacitate şi reticulaţie bilaterală, neregulată, subpleurală şlefuită (săgeţi) în concordanţă cu un model nespecific de leziune pulmonară pneumonie interstiţială. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 71-12 Model de leziune pulmonară pneumonie eozinofilă indusă de antibiotice. A, Radiografia toracică frontală la un pacient care primeşte daptomicină arată consolidarea pulmonară periferică bilaterală. BG, CT toracic axial efectuat la scurt timp după radiografia

toracică prezentată în (A) evidenţiază zone multifocale, bilaterale, vizibil distribuite periferic, de opacitate, consolidare şi reticulare din sticlă şlefuită (vârfuri de săgeată). Bronhoscopia a demonstrat eozinofilie pulmonară, fără hemoragie şi nu s-au găsit dovezi de infecţie. H, Radiografia toracică frontală efectuată după întreruperea administrării daptomicinei arată rezoluţia completă a anomaliilor pulmonare. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 71-13 Emfizem panlobular la un pacient care abuzează de metilfenidat. A, Radiografia frontală a toracelui la o femeie de 40 de ani cu insuficienţă respiratorie, despre care se ştie că abuzează intravenos de metilfenidat, arată volume pulmonare enorme. Observaţi aplatizarea diafragmatică. B, CT toracic axial prin bazele pulmonare arată atenuare difuză scăzută şi simplificare a arhitecturii pulmonare, în concordanţă cu emfiem panlobular. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 71-15 Hemoragie pulmonară după inhalarea cocainei. A, CT toracic axial efectuat la un pacient care se plânge de dificultăţi de respiraţie şi tuse în urma inhalării fisurii arată o opacitate neregulată din sticlă şlefuită a lobului drept inferior, cu îngroşare a septului interlobular, în concordanţă cu hemoragie; acesta din urmă a fost confirmat la bronhoscopie. B, Repetaţi CT toracic axial la 3 săptămâni după (A) arată curăţarea hemoragiei pulmonare a lobului inferior drept. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 71-16 Granulomatoză de celuloză injectată la un pacient care injectează comprimate de Vicodin intravenos. AD, CT toracic axial la un consumator de droguri injectabile evidenţiază numeroşi noduli bilaterali de opacitate din sticlă şlefuită, distribuiti difuz; aspectul seamănă mult cu pneumonita subacută de hipersensibilitate. Biopsia pulmonară chirurgicală a arătat o reacţie cu celule gigantice perivasculare cu corp străin cu granuloame şi cristale de refracţie polarizabile în concordanţă cu celuloza. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 71-17 Injectare talcoză. CT toracic axial afişat în ferestrele ţesuturilor moi efectuate pe un consumator de droguri intravenos arată opacităţi bilaterale asemănătoare masei în concordanţă cu granulomatoza de talc injectată. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 71-18 Reacţie cu particule de corp străin indusă de abuzul de droguri intravenos. A, aspect normal la microscopie cu lumină. B, lumină polarizată. O reacţie granulomatoasă interstiţială perivasculară de tip corp străin este asociată cu modificări vasculare proeminente, aşa cum se vede aici. (Din Leslie KO, Wick MR: Practical pulmonary pathology: a diagnostic approach: a volume in the pattern recognition series, ed 2. Philadelphia, 2011, Elsevier, pp 117-137, Fig. 7-73.)

eFigura 71-19 Toxicitate pulmonară acută a amiodaronei. A, Radiografie frontală a toracelui efectuată la un pacient cu tahicardie supraventriculară încărcată recent cu amiodaronă arată opacitatea plămânului inferior drept, considerată a reflecta pneumonia. Pacientul a fost tratat prezumtiv pentru pneumonie cu antibiotice cu spectru larg. B, Radiografia toracică frontală efectuată la câteva zile după (A) arată o uşoară îmbunătăţire a opacităţii plămânului inferior drept, dar este prezentă o nouă opacitate a lobului superior drept. C, Radiografia toracică frontală de urmărire arată progresia anomaliilor pulmonare drepte, în ciuda unui volum intravascular normal şi a terapiei cu spectru larg de antibiotice. DG, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare arată opacităţi multifocale bilaterale din sticlă şlefuită, asociate cu reticulare fină şi consolidare subpleurală a lobului inferior drept, dar nicio caracteristică care să sugereze fibroză. Constatările sunt în concordanţă cu o alveolită sau o hemoragie, dar sunt nespecifice. H, Radiografia toracică frontală de urmărire arată agravarea continuă a opacităţilor pulmonare bilaterale. I, Radiografia toracică frontală efectuată la câteva zile după întreruperea tratamentului cu amiodarona arată o îmbunătăţire semnificativă a opacităţilor pulmonare bilaterale. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 71-20 Toxicitate pulmonară amiodaronei: model nespecific de pneumonie interstiţială. A şi B, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare efectuat pentru un pacient care primeşte terapie cronică cu amiodarona arată îngroşare interstiţială intralobulară fină subpleurală bilaterală şi opacitate sticlă şlefuită; aspectul seamănă cu un model nespecific de leziune pulmonară pneumonie interstiţială. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 71-21 Toxicitate pulmonară amiodaronei: tipar de pneumonie cu organizare nodulară. A şi B, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare efectuat pentru un pacient care primeşte terapie cronică cu amiodarona arată noduli pulmonari drept (săgeţi) asociaţi cu bronhograme aeriene; un nodul prezintă opacitate de sticlă şlefuită înconjurat de

consolidare (B, vârf de săgeată), în concordanţă cu semnul „aureola de sticlă slefuită inversă" sau semnul „atol", care sugerează organizarea pneumoniei. C şi D, CT toracic axial efectuat după întreruperea terapiei cu amiodarona şi implementarea tratamentului cu corticosteroizi arată rezoluţia aproape completă a nodulilor. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 71-22 Expunerea la amiodaronă: consolidare pulmonară cu atenuare mare. A, CT toracic axial efectuat la un pacient care ia amiodaronă pentru o aritmie atrială arată o atenuare mare a consolidarii lobului inferior drept (*), în concordanţă cu expunerea la amiodaronă. B, CT toracic axial prin abdomenul superior arată o atenuare crescută a parenchimului hepatic (L) în raport cu splina (S), de asemenea în concordanţă cu expunerea la amiodarona. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 71-23 Toxicitatea amiodaronei. A, Mărirea prin scanare a leziunii alveolare difuze induse de amiodarona. B, Macrofagele fin vacuolate din celulele de tip II sunt clar evidente (săgeată). C, Cea mai frecventă modificare patologică observată în toxicitatea amiodaronei este o pneumonie interstiţială celulară asociată cu macrofage intra-alveolare proeminente a căror citoplasmă prezintă o vacuolare fină. D, La unii pacienţi cu toxicitate la amiodaronă, se dezvoltă un tipar de pneumonie organizatoare, rezultând un efect de masă asupra studiilor imagistice toracice. (Din Leslie KO, Wick MR: Practical pulmonary pathology: a diagnostic approach: a volume in the pattern recognition series, ed 2. Philadelphia, 2011, Elsevier, pp 117-137, Figurile 5-32, 7-64, 7-66A.)

eFigura 71-24 Leziune pulmonară indusă de adalimumab. AC, CT toracic axial la un pacient cu poliartrită reumatoidă care urmează tratament cu adalimumab arată opacitate multifocală bilaterală din sticlă şlefuită cu reticulare, în concordanţă cu un model de leziune pulmonară acută. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

Referinţe

Nebeker JR, Barach P, Samore MH: Clarificarea evenimentelor adverse ale medicamentelor: ghidul unui clinician pentru terminologie, documentare şi raportare. Ann Intern Med 140:795-801, 2004.

Kohn L, Corrigan J, Donaldson M: A greşi este uman: construirea unui sistem de sănătate mai sigur, Washington, DC, 1999, National Academy Press.

Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS şi colab: Supravegherea computerizată a evenimentelor adverse ale medicamentelor la pacienţii din spital. JAMA 266:2847-2851, 1991.

Rosenow EC: Spectrul bolii pulmonare induse de medicamente. Ann Intern Med 77:977-991, 1972.

Cooper JA, White DA, Matthay RA: Boală pulmonară indusă de medicamente. Partea 2: medicamente necitotoxice. Am Rev Respir Dis 133:488505, 1986.

Myers J: Patologia bolii pulmonare induse de medicamente. În Katzenstein A, Askin F, editori: Patologia chirurgicală a bolii pulmonare non-neoplazice, Philadelphia, 1990, WB Saunders, pp 97-127.

Limper AH, Rosenow EC: Boală pulmonară interstiţială indusă de medicamente. Curr Opin Pulm Med 2:396-404, 1996.

Rosenow EC, Limper AH: Boală pulmonară indusă de medicamente. Semin Respir Infect 10:86-95, 1995.

Beinert T, Binder D, Stuschke M şi colab: Leziunea pulmonară indusă de oxidant în terapia anticancer. Eur J Med Res 4:43-53, 1999.

Israel-Biet D, Labrune S, Huchon GJ: Boala pulmonară indusă de medicamente: recenzie din 1990. Eur Respir J 4:465-478, 1991.

Martin WJ, Rosenow EC: Toxicitate pulmonară a amiodaronei. Recunoaştere şi patogeneză (Partea 2). Chest 93:1242-1248, 1988.

Schoen RT, Trentham DE: Lupusul indus de medicamente: o boală adjuvantă? Am J Med 71:5-8, 1981.

Wesselius LJ: Complicaţiile pulmonare ale terapiei cancerului. Compr Ther 18:17-20, 1992.

Limper A: Boală pulmonară indusă de medicamente: noi evoluţii. În Braunwald E, editor: Principiile Harrison de medicină internă online, ed 15, New York, 2000, MacGraw-Hill Health Professions Division.

Jules-Elysee K, White DA: toxicitate pulmonară indusă de bleomicina. Clin Chest Med 11:1-20, 1990.

Simpson AB, Paul J, Graham J şi colab.: Toxicitate pulmonară fatală a bleomicinei în vestul Scoţiei 1991-95: o revizuire a pacienţilor cu tumori cu celule germinale. Br J Cancer 78:1061-1066, 1998.

Chandler DB: Posibile mecanisme ale fibrozei induse de bleomicina. Clin Chest Med 11:21-30, 1990.

Aesif SW, Anathy V, Havermans M şi colab.: Analiza in situ a glutationilării proteinei S în ţesutul pulmonar folosind derivatizarea cisteinei catalizate de glutaredoxin-1. Am J Pathol 175:36-45, 2009.

Ghio AJ: Perturbarea homeostaziei fierului şi boli pulmonare. Biochim Biophys Acta 1790:731-739, 2009.

Iyer SS, Ramirez AM, Ritzenthaler JD şi colab.: Oxidarea stării redox extracelulare de cisteină/cistină în fibroza pulmonară indusă de bleomicina. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 296:L3 7-L45, 2009.

Goldiner PL, Carlon GC, Cvitkovic E, et al: Factori care influenţează morbiditatea şi mortalitatea postoperatorie la pacienţii trataţi cu bleomicina. Br Med J 1:1664-1667, 1978.

Ingrassia TS, Ryu JH, Trastek VF şi colab: Oxygen-exacerbated bleomicin pulmonary toxicity. Mayo Clin Proc 66:173-178, 1991.

Abid SH, Malhotra V, Perry MC: Leziuni pulmonare induse de radiaţii şi induse de chimioterapie. Curr Opin Oncol 13:242248, 2001.

Wolkowicz J, Sturgeon J, Rawji M şi colab.: anomalii ale funcţiei pulmonare induse de bleomicina. Cufăr 101:97-101, 1992.

Sleijfer S, van der Mark TW, Schraffordt Koops H, et al: Scăderea funcţiei pulmonare în timpul chimioterapiei combinate care conţine bleomicina pentru cancerul testicular: nu numai un efect de bleomicina. Br J Cancer 71:120-123, 1995.

Bellamy EA, Husband JE, Blaquiere RM şi colab.: Leziuni pulmonare legate de bleomicina: dovezi CT. Radiology 156:155-158, 1985.

Santrach PJ, Askin FB, Wells RJ şi colab.: Forma nodulară a leziunii pulmonare asociate cu bleomicina la pacienţii cu sarcom osteogenic. Cancer 64:806-811, 1989.

Van Barneveld PW, Sleijfer DT, van der Mark TW şi colab: Cursul natural al pneumonitei induse de bleomicina. Un studiu de urmărire. Am Rev Respir Dis 135:48-51, 1987.

Linette DC, McGee KH, McFarland JA: Toxicitate pulmonară indusă de mitomicină: raport de caz şi revizuire a literaturii. Ann Pharmacother 26:481-484, 1992.

Verweij J, van Zanten T, Souren T, et al: Studiu prospectiv asupra relaţiei de doză a pneumonitei interstiţiale induse de mitomicina C. Cancer 60:756-761, 1987.

Sheldon R, Slaughter D: Un sindrom de anemie hemolitică microangiopatică, insuficienţă renală şi edem pulmonar la pacienţii trataţi cu chimioterapie cu adenocarcinom. Cancer 58:1428-1436, 1986.

Gagnadoux F, Capron F, Lebeau B: Boala veno-ocluzivă pulmonară după chimioterapie neoadjuvantă cu mitomicină şi intervenţie chirurgicală pentru carcinomul pulmonar. Lung Cancer 36:213-215, 2002.

Fernandez HF, Tran HT, Albrecht F, şi colab.: Evaluarea siguranţei şi farmacocineticii administrării busulfanului intravenos într-un program de două ori pe zi sau zilnic la pacienţii cu boală malignă hematologică avansată supuşi transplantului de celule stem. Biol Blood Marrow Transplant 8:486-492, 2002.

Malik SW, Myers JL, DeRemee RA şi colab.: Toxicitate pulmonară asociată cu utilizarea ciclofosfamidei. Două modele distincte. Am J Respir Crit Care Med 154:1851-1856, 1996.

Akoun G, White J: Tulburări respiratorii induse de tratament. În Dukes M, editor: Drug-induced disorders, Amsterdam, 1989, Elsevier, pp 1-3 77.

Hadjiliadis D, Govert JA: Methemoglobinemia după perfuzia de chimioterapie cu ifosfamidă: primul raport al unei reacţii adverse potenţial grave legate de ifosfamidă. Cufăr 118:1208-1210, 2000.

Mahmood T, Mudad R: Toxicitate pulmonară secundară procarbazinei. Am J Clin Oncol 25:187-188, 2002.

Dimopoulou I, Bamias A, Lyberopoulos P şi colab.: Toxicitate pulmonară de la noi agenţi antineoplazici. Ann Oncol 17:372-379, 2006.

Wilcox BE, Ryu JH, Kalra S: Exacerbarea bolii pulmonare interstiţiale preexistente după terapia cu oxaliplatină: un raport de trei cazuri. Respir Med 102:273-279, 2008.

Maldonado F, Limper AH, Lim KG şi colab.: Pneumonită organizativă asociată cu Temozolomide. Mayo Clin Proc 82:771-773, 2007.

Ahlgren JD, Smith FP, Kerwin DM şi colab: Boala pulmonară ca complicaţie a chimioterapiei cu clorozotocină. Cancer Treat Rep 65:223-229, 1981.

Înregistrările de caz ale Spitalului General din Massachusetts: Exerciţii clinico-patologice săptămânale. Cazul 3 7-1990. Un bărbat de 28 de ani cu dispnee în creştere, tuse uscată şi febră după chimioterapie pentru limfom. N Engl J Med 323:737-747, 1990.

Imokawa S, Colby TV, Leslie KO şi colab: Pneumonita cu metotrexat: revizuirea literaturii şi constatările histopatologice la nouă pacienţi. Eur Respir J 15:373-381, 2000.

Hilliquin P, Renoux M, Perrot S şi colab: Apariţia complicaţiilor pulmonare în timpul terapiei cu metotrexat în artrita reumatoidă. Br J Rheumatol 35:441-445, 1996.

Gupta N, Ahmed I, Steinberg H şi colab.: Toxicitate pulmonară indusă de gemcitabină: raport de caz şi revizuire a literaturii. Am J Clin Oncol 25:96-100, 2002.

Nelson R, Tarasoff P: Dispneea cu gemcitabină este frecvent întâlnită, adesea legată de boală, tranzitorie şi rar severă. Eur J Cancer 31:197-198, 1995.

Rosado MF, Kett DH, Schein RM şi colab: Toxicitate pulmonară severă la un pacient tratat cu gemcitabină. Am J Clin Oncol 25:31-33, 2002.

Sauer-Heilborn A, Kath R, Schneider CP şi colab: Toxicitate non-hematologică severă după tratamentul cu gemcitabină. J Cancer Res Clin Oncol 125:637-640, 1999.

Casper J, Knauf W, Blau I şi colab: Treosulfan/fludarabină: un nou regim de condiţionare în transplantul alogen. Ann Hematol 83 (Suppl 1): S70-S71, 2004.

Helman DL, Byrd JC, Ales NC şi colab: Toxicitate pulmonară legată de fludarabină: o entitate clinică distinctă în sindroamele limfoproliferative cronice. Chest 122:785-790, 2002.

Nusair S, Breuer R, Shapira MY, et al: Incidenţa scăzută a complicaţiilor pulmonare în urma transplantului de celule stem nonmieloablative. Eur Respir J 23:440-445, 2004.

Vahid B, Marik PE: Complicaţiile pulmonare ale noilor agenţi antineoplazici pentru tumorile solide. Cufăr 133:528-538, 2008.

Massin F, Coudert B, Foucher P, et al: Nitrosourea-induced pulmonar diseases]. Rev Mal Respir 9:575-582, 1992.

Weinstein AS, Diener-West M, Nelson DF şi colab.: Toxicitatea pulmonară a carmustinei la pacienţii trataţi pentru gliom malign. Cancer Treat Rep 70:943-946, 1986.

O'Driscoll BR, Hasleton PS, Taylor PM şi colab: Fibroză pulmonară activă până la 17 ani după chimioterapie cu carmustină (BCNU) în copilărie. N Engl J Med 323:378-382, 1990.

Durant JR, Norgard MJ, Murad TM şi colab.: Toxicitate pulmonară asociată cu biscloroetilnitrozureea (BCNU). Ann Intern Med 90:191-194, 1979.

Gurjal A, An T, Valdivieso M, Kalemkerian GP: toxicitate pulmonară indusă de etoposide. Lung Cancer 26:109-112, 1999.

Shannon V, Price K: Complicaţiile pulmonare ale terapiei cancerului. Anesthesiol Clin North Am 16:563-586, 1998.

Ramanathan RK, Reddy VV, Holbert JM şi colab.: Infiltrate pulmonare după administrarea de paclitaxel. Chest 110:289-292, 1996.

Dimopoulou I, Galani H, Dafni U, et al: Un studiu prospectiv al funcţiei pulmonare la pacienţii trataţi cu paclitaxel şi carboplatin. Cancer 94:452-458, 2002.

Robert F, Childs HA, Spencer SA şi colab.: Studiu de fază I/IIa al paclitaxelului şi cisplatinului concomitent cu radioterapie în cancerul pulmonar fără celule mici avansat local: analiza morbidităţii pulmonare precoce şi târzie. Semin Radiat Oncol 9:136-147, 1999.

Robert F, Spencer SA, Childs HA, şi colab.: Terapie de chimioradiere concomitentă cu cisplatină şi paclitaxel pentru cancerul pulmonar fără celule mici avansat local: urmărirea pe termen lung a unui studiu de fază I. Lung Cancer 37:189-199, 2002.

Etienne B, Perol M, Nesme P et al: [Pneumopatie interstiţială difuză acută după docetaxel (Taxotere). Apropo de 2 cazuri]. Rev Mal Respir 15:199-203, 1998.

Dunsford ML, Mead GM, Bateman AC şi colab: Toxicitate pulmonară severă la pacienţii trataţi cu o combinaţie de docetaxel şi gemcitabină pentru carcinomul cu celule tranziţionale metastatic. Ann Oncol 10:943-947, 1999.

Amathieu R, Tual L, Fessenmeyer C, et al: [Sindrome de scurgere capilară pulmonară acută indusă de docetaxel mimând edem cardiogen]. Ann Fr Anesth Reanim 26:180-181, 2007.

Briasoulis E, Froudarakis M, Milionis HJ şi colab.: Edem pulmonar noncardiogen indus de chimioterapie, asociat cu gemcitabină plus docetaxel, cu suport de factor stimulator de colonii de granulocite. Respiraţie 67:680-683, 2000.

Burris HA: Utilizarea optimă a docetaxelului (Taxotere): maximizarea potenţialului acestuia. Anticancer Drugs 7 (Suppl 2):25-28, 1996.

Hoelzer KL, Harrison BR, Luedke SW şi colab.: Toxicitate pulmonară asociată cu vinblastină la pacienţii care primesc terapie combinată cu mitomicină şi cisplatină. Drug Intell Clin Pharm 20:287-289, 1986.

Rao SX, Ramaswamy G, Levin M şi colab.: Insuficienţă respiratorie acută fatală după terapia cu vinblastină-mitomicină în carcinomul pulmonar. Arch Intern Med 145:1905-1907, 1985.

Frankel SR, Eardley A, Lauwers G şi colab: „Sindromul acidului retinoic" în leucemia promielocitară acută. Ann Intern Med 117:292296, 1992.

Nicolls MR, Terada LS, Tuder RM şi colab: Hemoragie alveolară difuză cu capilarită pulmonară subiacentă în sindromul acidului retinoic. Am J Respir Crit Care Med 158:1302-1305, 1998.

Fukuoka M, Niitani H, Suzuki A şi colab.: Un studiu de fază II al CPT-11, un nou derivat al camptotecinei, pentru cancerul pulmonar netratat anterior cu celule nemici. J Clin Oncol 10:16-20, 1992.

Masuda N, Fukuoka M, Kusunoki Y, et al: CPT-11: un nou derivat al camptotecinei pentru tratamentul cancerului pulmonar cu celule mici refractar sau recidivat. J Clin Oncol 10:1225-1229, 1992.

Yamada M, Kudoh S, Fukuda H şi colab.: Studiu de creştere a dozei de irinotecan săptămânal şi carboplatin zilnic cu radioterapie toracică concomitentă pentru cancerul pulmonar fără celule mici în stadiul III nerezecabil. Br J Cancer 87:258-263, 2002.

Madarnas Y, Webster P, Shorter AM şi colab.: Toxicitate pulmonară asociată cu irinotecan. Anticancer Drugs 11:709-713, 2000.

Herbst RS, Sandler AB: Cancer pulmonar fără celule mici şi terapie antiangiogenică: la ce se poate aştepta de la bevacizumab? Oncolog 9 (Suppl 1):19-26, 2004.

Spigel DR, Hainsworth JD, Yardley DA, şi colab.: Formarea fistulei traheoesofagiene la pacienţii cu cancer pulmonar trataţi cu chimioradiere şi bevacizumab. J Clin Oncol 28:43-48, 2010.

Gore E, Currey A, Choong N: Fistula traheoesofagiană asociată cu bevacizumab la 21 de luni după terminarea terapiei cu radiaţii. J Thorac Oncol 4:1590-1591, 2009.

Schreiber J, Waldburg N: Fistula bronhoesofagiană şi hemoptizia fatală după chimioterapie fără radiaţii care conţine bevacizumab în cancerul pulmonar. J Clin Oncol 30:e324, 2012.

Yamada T, Moriwaki T, Matsuda K şi colab: Boala pulmonară interstiţială indusă de panitumumab într-un caz de cancer colorectal metastatic. Onkologie 36:209-212, 2013.

Yamamoto K, Kato T, Shindo J, et al: [Un caz de pneumonie interstiţială indusă de irinotecan sau panitumumab, tratat cu succes prin terapia cu puls steroizi]. Gan către Kagaku Ryoho 39:305-309, 2012.

Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al: Trastuzumab plus chimioterapie adjuvantă pentru cancerul de sân HER2-pozitiv operabil. N Engl J Med 353:1673-1684, 2005.

FDA a aprobat informaţii de prescriere pentru trastuzumab emtansine, 2013. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125427lbl.pdf.

Wagner SA, Mehta AC, Laber DA: Boală pulmonară interstiţială indusă de rituximab. Am J Hematol 82:916-919, 2007.

Cohen MH, Williams GA, Sridhara R şi colab.: Rezumatul aprobării medicamentului FDA: comprimate de gefitinib (ZD1839) (Iressa). Oncolog 8:303-306, 2003.

Ieki R, Saitoh E, Shibuya M: Leziunea pulmonară acută ca o posibilă reacţie adversă la medicament legată de gefitinib. Eur Respir J 22:179-181, 2003.

Endo M, Johkoh T, Kimura K şi colab: Imagistica bolii pulmonare interstiţiale legate de gefitinib: analiză multi-instituţională de către Grupul de Oncologie Toracică a Japoniei de Vest. Lung Cancer 52:135-140, 2006.

Cleverley JR, Screaton NJ, Hiorns MP şi colab: Boală pulmonară indusă de medicamente: CT de înaltă rezoluţie şi constatări histologice. Clin Radiol 57:292-299, 2002.

Ando M, Okamoto I, Yamamoto N, et al: Factori predictivi pentru boala pulmonară interstiţială, răspunsul antitumoral şi supravieţuirea la pacienţii cu cancer pulmonar fără celule mici trataţi cu gefitinib. J Clin Oncol 24:2549-2556, 2006.

Inoue A, Saijo Y, Maemondo M, et al: Severe acute interstitial pneumonia and gefitinib. Lancet 361:137-139, 2003.

Liu V, White DA, Zakowski MF şi colab: Toxicitate pulmonară asociată cu erlotinib. Cufăr 132:1042-1044, 2007.

Makris D, Scherpereel A, Copin MC şi colab: Boală pulmonară interstiţială fatală asociată cu terapia orală cu erlotinib pentru cancerul pulmonar. BMC Cancer 7:150, 2007.

Yoneda KY, Shelton DK, Beckett LA, şi colab: Revizuire independentă a bolii pulmonare interstiţiale asociate cu decesul în TRIBUTE (paclitaxel şi carboplatin cu sau fără erlotinib concomitent) în cancerul pulmonar cu celule non-mici avansate. J Thorac Oncol 2:537-543, 2007.

Rosado MF, Donna E, Ahn YS: Probleme provocatoare în malignitatea avansată: cazul 3. Pneumonită interstiţială indusă de mesilat de imatinib. J Clin Oncol 21:3171-3173, 2003.

Goldsby R, Pulsipher M, Adams R şi colab.: Revărsări pleurale neaşteptate la 3 pacienţi pediatrici trataţi cu STI-571. J Pediatr Hematol Oncol 24:694-695, 2002.

Ishii Y, Shoji N, Kimura Y şi colab.: Revărsare pleurală proeminentă, posibil din cauza mesilatului de imatinib în leucemia limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pentru adulţi. Intern Med 45:339-340, 2006.

Breccia M, D'Elia GM, D'Andrea M, et al: Revărsat pleural-pericardic ca complicaţie neobişnuită la pacienţii cu LMC trataţi cu Imatinib. Eur J Haematol 74:89-90, 2005.

Yokoyama T, Miyazawa K, Kurakawa E şi colab.: Pneumonie interstiţială indusă de mesilat de imatinib: studiul patologic demonstrează distrugerea alveolară şi fibroza cu infiltrare eozinofilă. Leucemia 18:645-646, 2004.

Lin JT, Yeh KT, Fang HY şi colab.: Pneumonită interstiţială fulminantă, dar reversibilă asociată cu mesilat de imatinib. Leuk Limfom 47:1693-1695, 2006.

Ma CX, Hobday TJ, Jett JR: Pneumonită interstiţială indusă de mesilat de imatinib. Mayo Clin Proc 78:1578-1579, 2003.

Bergeron A, Bergot E, Vilela G şi colab: Pneumonită de hipersensibilitate asociată cu mesilatul de imatinib. J Clin Oncol 20:4271-4272, 2002.

Rajda J, Phatak PD: Pneumonită interstiţială reversibilă indusă de medicamente după terapia cu mesilat de imatinib. Am JHematol 79:80-81, 2005.

Ohnishi K, Sakai F, Kudoh S, et al: Douăzeci şi şapte de cazuri de boală pulmonară interstiţială indusă de medicamente asociate cu mesilatul de imatinib. Leucemia 20:1162-1164, 2006.

Wagner U, Staats P, Moll R şi colab: proteinoza alveolară pulmonară asociată cu imatinib. Am J Med 115:674, 2003.

Izumiyama N, Noguchi K, Takahashi H şi colab: Reintroducerea cu succes a mesilat imatinib după pneumonită la doi pacienţi cu tumoră stromală gastrointestinală (GIST). Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi 47:918-923, 2009.

Brixey AG, Light RW: Revărsate pleurale datorate dasatinibului. Curr Opin Pulm Med 16:351-356, 2010.

Goldblatt M, Huggins JT, Doelken P şi colab: Revărsate pleurale induse de Dasatinib: o tulburare a reţelei limfatice? Am J Med Sci 338:414417, 2009.

Latagliata R, Breccia M, Fava C şi colab: Incidenţa, factorii de risc şi managementul efuziunilor pleurale în timpul tratamentului cu dasatinib la pacienţii vârstnici neselectaţi cu leucemie mielogenă cronică. Hematol Oncol 31(2):103-109, 2013.

Masiello D, Gorospe G, Yang AS: Apariţia şi gestionarea retenţiei de lichide asociate cu terapia TKI în LMC, cu accent pe dasatinib. J Hematol Oncol 2:46, 2009.

Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A şi colab: Dasatinib versus imatinib în leucemia mieloidă cronică în fază cronică nou diagnosticată. N Engl J Med 362:2260-2270, 2010.

Quintas-Cardama A, Kantarjian H, O'Brien S, şi colab: Revărsat pleural la pacienţii cu leucemie mielogenă cronică trataţi cu dasatinib după eşecul imatinib. J Clin Oncol 25:3908-3914, 2007.

Kathula SK: Dasatinib în leucemia mielogenă cronică. N Engl J Med 355:1062, răspunsul autorului 1063-1064, 2006.

Orlandi EM, Rocca B, Pazzano AS şi colab.: Hipertensiunea arterială pulmonară reversibilă probabil legată de tratamentul pe termen lung cu dasatinib în doză mică pentru leucemia mieloidă cronică. Leuk Res 36:e4-e6, 2012.

Dumitrescu D, Seck C, ten Freyhaus H, et al: Hipertensiunea arterială pulmonară complet reversibilă asociată cu tratamentul cu dasatinib pentru leucemia mieloidă cronică. Eur Respir J 38:218-220,

2011.

Mattei D, Feola M, Orzan F şi colab: Hipertensiune arterială pulmonară reversibilă indusă de dasatinib şi insuficienţă ventriculului drept la un pacient cu LMC alogrefat anterior. Transplant de măduvă osoasă 43:967-968, 2009.

Rasheed W, Flaim B, Seymour JF: Hipertensiune pulmonară severă reversibilă secundară dasatinib la un pacient cu leucemie mieloidă cronică. Leuk Res 33:861-864, 2009.

Montani D, Bergot E, Gunther S şi colab: Hipertensiune arterială pulmonară la pacienţii trataţi cu dasatinib. Circulaţie 125:2128-2137,

2012.

Bergeron A, Rea D, Levy V şi colab: Anomalii pulmonare după tratamentul cu dasatinib pentru leucemia mieloidă cronică: o serie de cazuri. Am J Respir Crit Care Med 176:814-818, 2007.

Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM şi colab.: Bosutinib este activ în leucemia mieloidă cronică în fază cronică după eşecul tratamentului cu imatinib şi dasatinib şi/sau cu nilotinib. Blood 119:3403-3412, 2012.

Goodman VL, Rock EP, Dagher R şi colab.: Rezumat de aprobare: sunitinib pentru tratamentul tumorilor stromale gastrointestinale refractare sau intolerante la imatinib şi carcinomului renal avansat. Clin Cancer Res 13:1367-1373, 2007.

Horiuchi-Yamamoto Y, Gemma A, Taniguchi H şi colab.: Leziuni pulmonare induse de medicamente asociate cu sorafenib: analiza supravegherii post-marketing pentru toţi pacienţii în Japonia. Int J Clin Oncol 2012.

Bini EJ, Weinshel EH: Exacerbarea severă a astmului: un nou efect secundar al interferonului-alfa la pacienţii cu astm şi hepatită cronică C. Mayo Clin Proc 74:367-370, 1999.

Rubinowitz AN, Naidich DP, Alinsonorin C: sarcoidoza indusă de interferon. J Comput Assist Tomogr 27:279-283, 2003.

Kumar KS, Russo MW, Borczuk AC şi colab.: Toxicitate pulmonară semnificativă asociată cu terapia cu interferon şi ribavirină pentru hepatita C. Am J Gastroenterol 97:2432-2440, 2002.

Patel M, Ezzat W, Pauw KL şi colab: Bronşiolitis obliterans organizing pneumonia la un pacient cu leucemie mielogenă cronică care se dezvoltă după iniţierea interferonului şi citozinei arabinozide. Eur J Haematol 67:318-321, 2001.

Honore I, Nunes H, Groussard O, şi colab: Insuficienţă respiratorie acută după terapia cu interferon-gamma a fibrozei pulmonare în stadiu terminal. Am J Respir Crit Care Med 167:953-957, 2003.

McCormack FX, Inoue Y, Moss J şi colab.: Eficacitatea şi siguranţa sirolimusului în limfangioleiomiomatoză. N Engl J Med 364:1595-1606, 2011.

Pham PT, Pham PC, Danovitch GM şi colab.: toxicitate pulmonară asociată Sirolimus. Transplant 77:1215-1220, 2004.

Rothenburger M, Teerling E, Bruch C şi colab.: Imunosupresie fără inhibitori de calcineurin folosind everolimus (Certican) la primitorii de transplant cardiac de întreţinere: urmărire de 6 luni. J Heart Lung Transplant 26:250-257, 2007.

Mizuno R, Asano K, Mikami S şi colab.: Modele de boală pulmonară interstiţială în timpul tratamentului cu everolimus la pacienţii cu carcinom cu celule renale metastatic. Jpn J Clin Oncol 42:442-446, 2012.

White DA, Camus P, Endo M şi colab: Pneumonită neinfecţioasă după terapia cu everolimus pentru carcinomul cu celule renale avansat. Am J Respir Crit Care Med 182:396-403, 2010.

Porta C, Osanto S, Ravaud A, şi colab: Managementul evenimentelor adverse asociate cu utilizarea everolimus la pacienţii cu carcinom cu celule renale avansat. Eur J Cancer 47:1287-1298, 2011.

Hudes G, Carducci M, Tomczak P şi colab.: Temsirolimus, interferon alfa sau ambele pentru carcinomul cu celule renale avansat. N Engl J Med 356:22712281, 2007.

Duran I, Siu LL, Oza AM, et al: Caracterizarea toxicităţii pulmonare a inhibitorului ciclului celular temsirolimus. Eur J Cancer 42:1875-1880,

2006.

Arbetter KR, Prakash UB, Tazelaar HD şi colab.: Pneumonita indusă de radiaţii în plămânul „neiradiat". Mayo Clin Proc 74:2 7-36, 1999.

Holmberg L, Boman G, Bottiger LE, et al: Reacţii adverse la nitrofurantoină. Analiza a 921 de rapoarte. Am J Med 69:733-738, 1980.

Holmberg L, Boman G: Reacţii pulmonare la nitrofurantoină. 447 de cazuri raportate Comitetului suedez pentru reacţii adverse la medicamente 1966-1976. Eur J Respir Dis 62:180-189, 1981.

Prakash U: Reacţie pulmonară la nitrofurantoină. Seminars in Respiratory Disease 2:71-75, 1980.

Robinson BW: fibroză pulmonară interstiţială indusă de nitrofurantoină. Prezentare şi rezultat. Med J. August 1:72-76, 1983.

Mendez JL, Nadrous HF, Hartman TE şi colab.: Boală pulmonară cronică indusă de nitrofurantoină. Mayo Clin Proc 80:1298-1302, 2005.

Camus P, Piard F, Ashcroft T şi colab.: Plămânul în boala inflamatorie intestinală. Medicine (Baltimore) 72:151-183, 1993.

Warner WA, Sanders E: Blocaj neuromuscular asociat cu terapia cu gentamicina. JAMA 215:1153-1154, 1971.

Levine SJ, Walsh TJ, Martinez A şi colab.: Toxicitate cardiopulmonară după infuzia de amfotericină B lipozomală. Ann Intern Med 114:664666, 1991.

Parran TV, Jasinski DR: Abuz de metilfenidat intravenos. Prototip pentru abuzul de medicamente prescrise. Arch Intern Med 151:781-783, 1991.

Schmidt RA, Glenny RW, Godwin JD şi colab.: Emfizemul panlobular la tinerii abuzatori de Ritalin intravenos. Am Rev Respir Dis 143:649656, 1991.

Forrester JM, Steele AW, Waldron JA, şi colab: Crack plămân: un sindrom pulmonar acut cu un spectru de constatări clinice şi histopatologice. Am Rev Respir Dis 142:462-467, 1990.

McCarroll KA, Roszler MH: Tulburări pulmonare datorate abuzului de droguri. J Thorac Imaging 6:30-35, 1991.

O'Donnell AE, Pappas LS: Complicaţiile pulmonare ale abuzului de droguri intravenos. Experienţă la un spital din centrul oraşului. Chest 94:251-253, 1988.

Dusman RE, Stanton MS, Miles WM şi colab: Caracteristici clinice ale toxicităţii pulmonare induse de amiodarona. Circulation 82:51-59, 1990.

Camus P, Lombard JN, Perrichon M, et al: Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia la pacienţii care iau acebutolol sau amiodarona. Thorax 44:711-715, 1989.

Piccione W, Faber LP, Rosenberg MS: Masa pulmonară indusă de amiodarona. Ann Thorac Surg 47:918-919, 1989.

Zaher C, Hamer A, Peter T şi colab.: Terapie cu steroizi cu doze mici pentru profilaxia infiltratelor pulmonare induse de amiodarona. N Engl J Med 308:779, 1983.

Greenspon AJ, Kidwell GA, Hurley W, et al: Sindromul de detresă respiratorie postoperatorie a adulţilor legat de amiodarona. Circulation 84:III407-III415, 1991.

Dhokarh R, Li G, Schmickl CN şi colab: Leziunea pulmonară acută asociată cu medicamente: un studiu de cohortă bazat pe populaţie. Cufăr 142:845-850, 2012.

Just-Viera JO, Fischer CR, Gago O şi colab.: Reacţie acută la protamina. Importanta sa pentru chirurgi. Am Surg 50:52-60, 1984.

Chester EH, Schwartz HJ, Fleming GM: Efectul advers al propranololului asupra funcţiei căilor respiratorii în boala pulmonară obstructivă cronică neastmatică. Chest 79:540-544, 1981.

Reynolds R, Burford J, George R: Utilizarea în siguranţă a beta-blocantelor la pacienţii cu astm şi BPOC. Respiratory Disease 2:95-113, 1982.

Everitt DE, Avorn J: Efectele sistemice ale medicamentelor utilizate pentru tratarea glaucomului. Ann Intern Med 112:120-125, 1990.

Gauthier-Rahman S, Akoun GM, Milleron BJ şi colab.: Inhibarea migraţiei leucocitelor în pneumonita indusă de propranolol. Dovezi pentru un mecanism imunologic mediat de celule. Chest 97:238-241, 1990.

Ganau G, Lenzi T: Propafenona intravenoasă pentru conversia fibrilaţiei atriale cu debut recent în departamentele de urgenţă: un studiu multicentric randomizat controlat cu placebo. Grupul de studiu al investigatorilor FAPS. J Emerg Med 16:383-387, 1998.

Feinberg L, Travis WD, Ferrans V şi colab: Fibroza pulmonară asociată cu tocainidă: raportul unui caz cu revizuire a literaturii. Am Rev Respir Dis 141:505-508, 1990.

Akoun GM, Cadranel JL, Israel-Biet D şi colab: Pneumonită asociată cu flecainide. Lancet 33 7:49, 1991.

Ameisen JC, Capron A: Astm sensibil la aspirină. Clin Exp Allergy 20:127-129, 1990.

Londino AV Wolf GL, Calabro JJ şi colab.: Naproxen şi pneumonită. JAMA 252:1853, 1984.

Peces R, Riera JR, Arboleya LR şi colab.: sindromul Goodpasture la un pacient care primeşte penicilamină şi carbimazol. Nephron 45:316320, 1987.

Suissa S, Hudson M, Ernst P: Utilizarea leflunomidei şi riscul de boală pulmonară interstiţială în artrita reumatoidă. Arthritis Rheum 54:1435-1439, 2006.

Martin N, Innes JA, Lambert CM şi colab.: Pneumonită de hipersensibilitate asociată cu terapia cu leflunomidă J Rheumatol 34:1934-1937,

2007.

Wong SP, Chu CM, Kan CH şi colab.: Tratamentul de succes al pneumonitei acute induse de leflunomidă cu terapia de eliminare a colestiraminei. J Clin Rheumatol 15:389-392, 2009.

Ostor AJ, Chilvers ER, Somerville MF şi colab: Complicaţiile pulmonare ale terapiei cu infliximab la pacienţii cu artrită reumatoidă. JRheumatol 33:622-628, 2006.

Peno-Green L, Lluberas G, Kingsley T şi colab: Leziunea pulmonară legată de terapia cu etanercept. Cufăr 122:1858-1860, 2002.

Huggett MT, Armstrong R: Fibroza pulmonară asociată cu adalimumab. Rheumatology (Oxford) 45:1312-1313, 2006.

Ognenovski VM, Ojo TC, Fox DA: Inflamaţia granulomatoasă pulmonară asociată cu etanercept la pacienţii cu artrită reumatoidă. J Rheumatol 35:2279-2282, 2008.

Knoell DL, Lucas J, Allen JN: Sindromul Churg-Strauss asociat cu zafirlukast. Chest 114:332-334, 1998.

Wechsler ME, Garpestad E, Flier SR şi colab.: Infiltrate pulmonare, eozinofilie şi cardiomiopatie după retragerea corticosteroizilor la pacienţii cu astm care primesc zafirlukast. JAMA 279:455-457, 1998.

Nathani N, Little MA, Kunst H şi colab.: Sindromul Churg-Strauss şi utilizarea antagoniştilor de leucotriene: o perspectivă respiratorie. Thorax 63:883-888, 2008.

Laurent F, Philippe JC, Vergier B şi colab: Pneumonie lipoidală exogenă: HRCT, MR şi constatări patologice. Eur Radiol 9:1190-1196, 1999.

Lipinski JK, Weisbrod GL, Sanders DE: Pneumonite lipoide exogene. J Can Assoc Radiol 31:92-98, 1980.

Frank L, Massaro D: Toxicitatea oxigenului. Am J Med 69:117-126, 1980.

Davis WB, Rennard SI, Bitterman PB, et al: Pulmonary oxygen toxicity. Modificări reversibile timpurii în structurile alveolare umane induse de hiperoxie. N Engl J Med 309:878-883, 1983.

Biron P, Dessureault J, Napke E: Pneumonită interstiţială alergică acută indusă de hidroclorotiazidă. CMAJ 145:28-34, 1991.

Kinnunen E, Viljanen A: Implicarea pleuropulmonară în timpul tratamentului cu bromocriptină. Chest 94:1034-1036, 1988.

McLucas B: Complicaţiile Hyskon în chirurgia histeroscopică. Obstet Gynecol Surv 46:196-200, 1991.

Mark EJ, Patalas ED, Chang HT şi colab: Hipertensiunea pulmonară fatală asociată cu utilizarea pe termen scurt a fenfluraminei şi fenterminei. N Engl J Med 33 7:602-606, 1997.

Connolly HM, Crary JL, McGoon MD şi colab: Boala cardiacă valvulară asociată cu fenfluramină-fenterminā. N Engl J Med 337:581588, 1997.

Edling JE, Bacon BR: Complicaţiile pleuropulmonare ale scleroterapiei variceale endoscopice. Chest 99:1252-1257, 1991.

Chamberlain DW, Hyland RH, Ross DJ: Pneumonie interstiţială limfocitară indusă de difenilhidantoină. Chest 90:458-460, 1986.

Michael JR, Rudin ML: Boală pulmonară acută cauzată de fenitoină. Ann Intern Med 95:452-454, 1981.

Miller DH, Haas LF: Pneumonită, revărsat pleural şi pericardită în urma tratamentului cu dantrolen. J Neurol Neurosurg Psychiatry 47:553-55416, 1984.

SECŢIUNEA M

PERICOLE DE MEDIU ŞI OCUPAȚIONAL

ASTMUL LA MUNCĂ

CATHERINE LEMIERE, MD, MSc • OLIVIER VANDENPLAS, MD, PhD

INTRODUCERE

Astmul legat de muncă (WRA) este o problemă majoră de sănătate publică datorită prevalenței sale ridicate și poverii societale. WRA este un termen larg care indică faptul că astmul este agravat la locul de muncă.1 WRA cuprinde astmul ocupațional (OA), care este astmul cauzat de un agent specific la locul de muncă și astmul bronșic exacerbat la locul de muncă (WEA), care corespunde astmului bronșic exacerbat de stimuli nespecifici la locul de muncă, dar nu cauzat de acesta (Fig. 12).

Au fost propuse mai multe definiții ale OA. Cea mai recentă a fost publicată în cea mai recentă declarație de consens al Colegiului American al Medicilor în Piept privind WRA3: „Astmul ocupațional se referă la astmul de novo sau la recurența astmului bronșic anterior inactiv (adică, astm bronșic în copilărie sau în trecut îndepărtat, care a fost în remisie) indusă fie de sensibilizarea la o anumită substanță (de exemplu, proteine moleculare (de ex., proteine inhalate) 10 kd] sau o substanță chimică [agent cu greutate moleculară mică (LMW)]), la locul de muncă, care se numește OA indusă de sensibilizant, sau prin expunerea la un iritant inhalat la locul de muncă, care se numește OA indusă de iritant."

OA indusă de sensibilizant a fost, de asemenea, definită ca „astm cu o perioadă de latență", sugerând prezența unui mecanism imunologic subiacent responsabil pentru o perioadă de latență de la începutul expunerii profesionale până la apariția simptomelor de astm.4

Astmul bronșic (profesional) indus de iritant (IIA), numit și „OA fără perioadă de latență" sau „OA nonimunologică",5 cuprinde un spectru larg de fenotipuri de astm legate de mecanismele iritante, spre deosebire de OA cauzată de mecanisme imunologice. Debutul rapid al astmului bronșic în câteva ore după o singură expunere la niveluri ridicate de substanțe iritante (de exemplu, IIA cu debut acut sau sindromul de disfuncție reactivă a căilor respiratorii (RADS)6 este cel mai bine tipizat fenotip al IIA, în timp ce pentru alte fenotipuri clinice (de exemplu, „sindromul reactiv al căilor respiratorii cu doză mică, disfuncția disfuncțională a căilor respiratorii reactive", „IA" sau sindromul disfuncțional al căilor respiratorii „IIA cu latență")7-13,13a relația cauzală cu expunerile la iritante la locul de muncă rămâne incertă.

WEA a primit o atenție tot mai mare în ultimul deceniu. Cea mai recentă definiție a WEA a fost propusă de către American Thoracic Society Task Force pe WEA2 și constă din patru criterii:

Există astm preexistent sau concomitent. Debutul astmului bronşic poate fi precedat de angajarea actuală sau s-a întâmplat mai întâi în timpul la locul de muncă de interes, dar nu a fost cauzat de expuneri specifice la locul de muncă respectiv.

O frecvenţă crescută a simptomelor de astm, utilizarea medicamentelor sau utilizarea asistenţei medicale este asociată temporar cu munca. Rezultatele testelor medicale pot documenta anomalii mai frecvente.

Există expuneri la locul de muncă sau condiţii care pot exacerba astmul.

Astmul profesional (astmul cauzat de o expunere specifică, identificată la locul de muncă) este puţin probabil.

În ciuda acestor definiţii clare, diferenţierea acelor condiţii este adesea dificilă în practica clinică. Un diagnostic precis este crucial, deoarece diagnosticul acestei afecţiuni poate duce la o schimbare a carierei şi/sau la o anumită compensaţie financiară. Acest capitol trece în revistă epidemiologia, fiziopatologia, diagnosticul, managementul, prevenirea şi impactul socioeconomic al OA, IIA şi WEA indusă de sensibilizant.

Figura 72-1 Clasificarea astmului legat de muncă în subseturi în funcţie de cauza şi momentul astmului bronşic.

ASTMB PROFESIONAL INDUS DE SENSIBILIZANT

ASPECTE EPIDEMIOLOGICE

Estimările frecvenţei OA au fost derivate din diverse surse, inclusiv studii transversale şi longitudinale ale forţei de muncă cu risc ridicat, registre ale bolilor profesionale, programe de notificare voluntară şi anchete populaţionale. O analiză comună a datelor publicate până în 2007 a indicat că 17,6% din totalul astmului bronşic la adulţi este atribuit expunerilor la locul de muncă.14

Sondajele transversale ale forţei de muncă expuse la agenţi de sensibilizare au raportat rate de prevalenţă foarte variabile ale OA, dar aceste estimări sunt în mare măsură afectate de criteriile utilizate pentru a identifica boala şi prejudecăţile de selecţie. Studiile prospective de cohortă au raportat rate de incidenţă variind de la 1,8 până la 4,1 cazuri de OA la 100 de persoane-an în rândul lucrătorilor expuşi la animale de laborator, făină de grâu16 şi mănuşi de latex. o ţară la alta poate rezulta din diferenţele geografice în activităţile industriale, precum şi din eterogenitatea criteriilor de diagnostic şi a procedurilor de colectare a datelor.

European Community Respiratory Health Survey II a furnizat estimări mai mari de 250 până la 478 de cazuri incidente de astm atribuibil la muncă la un milion de persoane pe

an.25,26 Aceste date sugerează că boala rămâne în mare parte nerecunoscută, deşi anchetele populaţiei sunt afectate de lipsa confirmării OA prin teste obiective.

AGENŢI CAUZALI

Un număr mare de substanţe (>400) utilizate la locul de muncă pot provoca OA mediată imunologic.27 Ele sunt de obicei clasificate în agenţi HMW şi LMW (Tabelul 72-1). Agenţii HMW sunt (glico)proteine de origine vegetală şi animală. Agenţii LMW includ substanţe chimice, metale şi praf de lemn. Caracteristicile intrinseci ale agenţilor ocupaţionali care determină potenţialul lor de sensibilizare rămân în mare parte incerte. Cu toate acestea, agenţii LMW care cauzează OA sunt de obicei compuşi electrofili foarte reactivi care sunt capabili să se combine cu funcţionalităţile hidroxil, amino şi tiol pe proteinele căilor respiratorii. Modelele cantitative de relaţie structură-activitate au identificat un număr de grupe reactive care sunt asociate cu un risc ridicat de sensibilizare respiratorie (de exemplu, izocianat [N = C = O], carbonil [C = O] şi amină [NH2]), în special atunci când două sau mai multe grupe sunt prezente în aceeaşi moleculă.28

De fapt, o mână de agenţi (adică făină, diizocianaţi, latex, săruri persulfat, aldehide, animale, praf de lemn, metale, enzime) reprezintă de obicei majoritatea (50% până la 90%) cazurilor raportate de OA24,29. OA este observată la brutari şi patiseri, alţi procesatori de alimente, vopsitori cu spray, coafor, lucrători în lemn, lucrători din domeniul sănătăţii, curăţeni, fermieri, tehnicieni de laborator şi sudori.

FIziopatologie

Fiziopatologia OA indusă de sensibilizant implică adesea un mecanism dependent de imunoglobulina E (IgE). Acest mecanism este întâlnit în principal cu agenţii HMW. Deşi IgE specifică a fost întâlnită şi în OA datorită agenţilor LMW (de exemplu, săruri de platină, anhidridă trimelitică, alte anhidride acide), producţia de anticorpi IgE specifici sau reglarea în sus a receptorilor IgE nu a fost identificată în majoritatea cazurilor de OA indusă de agenţii LMW.30

Imunologic, mediat de IgE

Fiziopatologia OA indusă de agenţii dependenţi de IgE este similară cu astmul alergic fără legătură cu activitatea. Agenţii HMW acţionează ca antigeni completi şi induc producerea de anticorpi IgE specifici, în timp ce agenţii ocupaţionali LMW care sunt susceptibili de a induce anticorpi IgE specifici fac acest lucru acţionând ca haptene şi legându-se cu proteine pentru a forma antigene funcţionale. Rolul IgE specifice este încă controversat în astmul indus de izocianaţi.31 Prezenţa IgE specifice la izocianaţi pare un bun predictor al OA indusă de izocianaţi (specificitate 89% până la 100%),3 în timp ce IgG specifică pare să fie asociată în mare parte cu expunerea la izocianaţi. dezbatere.31

Imunologic, non-IgE mediat

Este posibil ca reacţiile mediate de celule să joace un rol important în OA datorită agenţilor LMW. Deşi răspunsul imun predominant la alergenii respiratori chimici poate fi de tipul T helper (Th2) de tip 2, alte celule pot juca roluri importante de sprijin sau de reglare. Celulele T CD4- şi CD8-pozitive şi diferite citokine, cum ar fi interleukina (IL)-1, IL-4, IL-5, IL-6 şi IL-15 au fost găsite în biopsii,33 lavaj bronhoalveolar (BAL) şi sputa pacienţilor cu astm indus de izocianaţi sunt, de asemenea, probabil implicate, aşa cum sunt induse de neutrofili.32 o creştere a mieloperoxidazei şi IL-8 după expunerea la toluen diizocianat (TDI).34 O producţie mixtă de citokine Th1/Th2 a fost observată la subiecţii cu astm bronşic indus de cedru roşu.35 În plus, un test de provocare specifică prin inhalare (SIC) a indus un răspuns mixt Th2/Th1 în care producatorii principali de celule CDN36 au interferon-ammag.

Există dovezi că izocianaţii pot stimula răspunsurile imune înnăscute ale omului prin reglarea în sus a receptorilor de recunoaştere a modelului imunitar ai monocitelor şi creşterea chemokinelor care reglează traficul de monocite/macrofage (factor inhibitor al migraţiei macrofagelor [MIF], proteina chemoatractantă a monocitelor-1 [MCP-1], stimularea antigenică mai repetitivă ca antigenică). celulele mononucleare din sângele periferic au indus sinteza factorului de necroză tumorală (TNF)-a şi MCP-1,38, dar nu IL-4 sau IL-5.30

FACTORI DE RISC

OA rezultă din interacţiunea complexă dintre factorii de susceptibilitate de mediu şi individuali (Tabelul 72-2).29

Factori de mediu

Intensitatea expunerii la agenţi de sensibilizare este în prezent cel mai bine identificat şi cel mai important factor de risc de mediu pentru dezvoltarea OA. Există dovezi puternice care susţin o relaţie doză-răspuns între nivelul de expunere la agenţi HMW şi dezvoltarea sensibilizării mediate de IgE şi OA. O astfel de relaţie doză-răspuns a fost, de asemenea, documentată pentru unii agenţi LMW, cum ar fi sărurile de platină, anhidridele acide şi izocianaţi. De remarcat, relaţiile expunere-răspuns pot fi afectate de factorii de susceptibilitate individuali şi de momentul expunerii. De exemplu, rolul markerilor de susceptibilitate genetică, cum ar fi anumite alele HLA clasa II, poate deveni mai evident la niveluri scăzute de expunere la agenţi ocupaţionali.39 Incidenţa simptomelor WRA este constant mai mare în primii 1 până la 4 ani de expunere la agenţi HMW, iar gradienţii expunere-răspuns sunt mai clar documentaţi în această perioadă timpurie de expunere.15

O serie de studii indică faptul că fumatul poate creşte riscul de sensibilizare mediată de IgE la unii agenţi HMW şi LMW, dar dovezile care susţin o asociere între fumat şi dezvoltarea OA clinică sunt încă slabe. Rolul altor cofactori de mediu, cum ar fi căile non-respiratorii de expunere şi expunerea concomitentă la endotoxine şi poluanţi la locul de muncă, rămâne în mare parte incert.

Factori legaţi de gazdă

Atopia a fost demonstrată în mod constant ca un factor de risc important al gazdei pentru dezvoltarea sensibilizării la IgE şi a OA, dar numai pentru agenţii HMW. Sensibilizarea pre-expunere la alergenii comuni care sunt legaţi structural de alergenii de la locul de muncă, cum ar fi expunerea la animalele de companie la lucrătorii animalelor de laborator, ar putea fi un factor de risc mai puternic pentru OA decât atopia.

Studiile prospective de cohortă au sugerat că prezenţa hiperreactivităţii bronşice nespecifice40,41 şi a rinitei41,42 înainte de a intra în expunerea la agenţi ocupaţionali HMW este un factor de risc independent pentru IgE ulterioară.

sensibilizare la aceşti alergeni. Pe de altă parte, există dovezi puternice că dezvoltarea rinitei profesionale în timpul expunerii este asociată cu un risc crescut de dezvoltare a OA.43,44 Cu toate acestea, proporţia subiecţilor cu rinită profesională care vor dezvolta OA rămâne necunoscută. Printre lucrătorii expuşi la animale de laborator, valoarea predictivă a simptomelor nazale legate de muncă privind dezvoltarea ulterioară a probabilei OA a fost de numai 11,4% pe o perioadă de urmărire de 30 până la 42 de luni.

Anumite molecule HLA de clasa II (adică, HLA-DR, HLA-DQ şi alele HLA-DP), care sunt implicate în prezentarea antigenelor procesate la limfocitele T, s-a dovedit a conferi fie susceptibilitate, fie protecţie împotriva OA datorită diferiţilor alergeni ocupaţionali LMW şi HMW. genele lanţului alfa, IL13 şi CD14 [C159T]) ar putea juca un rol în dezvoltarea OA. Genele implicate în protecţia împotriva stresului oxidativ, cum ar fi glutation-S-transferaza (GST) şi N-acetiltransferaza (NAT), au fost asociate cu un risc crescut de OA indusă de izocianaţi (de exemplu, genotipul nul GSTM1 şi fenotipuri lente N-acetilator) sau un efect protector (adică, GSTP1*Val/Val). În general, informaţiile disponibile în prezent indică faptul că markerii genetici au o valoare predictivă scăzută în identificarea lucrătorilor susceptibili. În plus, există dovezi convingătoare că o mare varietate de factori de mediu pot interacţiona cu determinanţii genetici pentru a afecta susceptibilitatea bolii.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul de OA este dificil de stabilit. O abordare cuprinzătoare şi integrată care să includă evaluarea istoricului profesional, a simptomelor clinice şi a caracteristicilor funcţionale şi inflamatorii la momentul iniţial şi ca răspuns la expunerea la agenţii ocupaţionali trebuie întreprinsă pentru a realiza un diagnostic precis. Această abordare este rezumată în Figura 72-2. Fiecare etapă a investigaţiei are limitări substanţiale care pot fi atenuate prin combinarea mai multor teste.46 Valabilitatea diferitelor teste de diagnostic şi limitările şi avantajele lor practice sunt rezumate în Tabelul 72-3.

OA ar trebui să fie suspectată la fiecare adult cu astm nou debut. Deşi simptomele respiratorii (de exemplu respiraţie şuierătoare, dispnee, senzaţie de apăsare în piept, tuse şi producţie de spută) sunt similare cu cele întâlnite în non-WRA (NWRA), în OA, aspectul şi severitatea lor sunt de obicei modulate de expunerea la locul de muncă. Simptomele pot începe la începutul schimbului de muncă sau spre sfârşitul acestuia sau chiar după programul de lucru cu remisie sau ameliorare în weekend şi vacanţe. Rinita este asociată cu

simptome respiratorii în majoritatea cazurilor de OA şi adesea precede simptomele respiratorii, în special cu expunerea la agenţi HMW. Deşi un istoric clinic şi profesional aprofundat trebuie înregistrat cu atenţie, diagnosticul de OA nu poate fi pus doar pe baza unui istoric compatibil, care are o valoare predictivă pozitivă scăzută47.

Un istoric profesional bun trebuie să detalieze nu numai angajarea actuală şi expunerea, ci şi angajările şi expunerile anterioare. Istoricul muncii (angajări curente şi anterioare), simptomele (natura şi relaţia temporală cu munca), precum şi potenţialii factori de risc, trebuie înregistrate.48 Substanţele la care lucrătorul este potenţial expus la locul de muncă pot fi verificate cu o listă cuprinzătoare de agenţi recunoscuţi ca fiind cauzatori de OA, iar angajarea persoanei poate fi căutată pe lista ocupaţiilor cu risc (MSD) şi pot fi solicitate de la locul de muncă. de ajutor în clarificarea prezenţei unui sensibilizator la locul de muncă. Dacă conţinutul de

agentul cauzal este mai mic de 1%, este posibil să nu fie listat în MSD. Dacă sunt disponibile, ar trebui revizuite şi dosarul de sănătate a muncii şi dosarul de igienă industrială de la companie. O listă a agenţilor responsabili pentru OA poate fi găsită la: http://www.asthme.csst.qc.ca/document/Info_Gen/AgenProf/Bernstein/BernsteinAng.htm .

O listă a ocupaţiilor în care se întâlneşte expunerea la aceşti agenţi poate fi găsită la: http://www.asthme.csst.qc.ca/document/Info_Med/ IdCauses/Bernstein/Occupational Asthma-Agents by occupation.pdf.

Odată ce anamneza a fost obţinută, diagnosticul de astm trebuie confirmat prin documentarea limitării reversibile a fluxului de aer şi/sau a hiperreactivităţii căilor respiratorii. Cu toate acestea, lipsa hiperreactivităţii căilor respiratorii nu exclude diagnosticul de OA la subiecţii care au fost îndepărtaţi de la expunere. Testarea imunologică este utilă pentru a demonstra o sensibilizare a lucrătorului la agentul suspectat. Deşi valoarea predictivă negativă a acestor teste este mare în cazul HMW, acestea sunt limitate de lipsa de reactivi standardizaţi disponibili comercial pentru testele cutanate şi in vitro. Testele cutanate sunt rareori utile atunci când sunt suspectaţi agenţi LMW.

Relativitatea astmului la locul de muncă ar trebui evaluată prin măsurători în serie ale fluxului expirator maxim (PEF) şi/sau hiperreactivitate bronşică nespecifică la locul de muncă şi în afara serviciului şi/sau provocări specifice de inhalare în laborator sau la locul de muncă.

Evaluarea răspunsului căilor respiratorii este un pas important în investigarea OA. Poate confirma nu numai diagnosticul de astm, ci şi îmbunătăţirea răspunsului căilor respiratorii după o perioadă de plecare de la muncă, ceea ce poate susţine diagnosticul de OA. Cu toate acestea, studii suplimentare care evaluează valorile predictive pozitive şi negative ale măsurilor în serie ale hiperreactivităţii bronşice nespecifice la locul de muncă şi în afara ei pentru diagnosticarea OA sunt necesare pentru a cunoaşte performanţa diagnostică a acestui test. Cu toate acestea, reacţia normală a căilor respiratorii după o perioadă la locul

de muncă, moment în care lucrătorii îşi experimentează simptomele respiratorii, face ca diagnosticul de OA şi astm să fie improbabil. În acest caz trebuie investigat un diagnostic alternativ.3

După cum s-a spus, o măsurare în serie a PEF la locul de muncă şi în afara serviciului s-a dovedit a fi utilă în confirmarea OA.48 Perioada minimă de monitorizare a PEF ar trebui să fie de 2 săptămâni la locul de muncă cu o expunere semnificativă la agentul cauzal suspectat şi o perioadă similară departe de muncă, cu excepţia cazului în care sunt înregistrate modificări semnificative mai devreme la locul de muncă. Tratamentul astmului trebuie menţinut constant pe toată perioada de monitorizare. Cu toate acestea, în mod similar cu astmul obişnuit, respectarea monitorizării PEF s-a dovedit a fi slabă şi rezultatele pot fi falsificate dacă nu se utilizează un contor electronic PEF.49

Testele SIC constau în expunerea subiecţilor la agentul ocupaţional suspectat în laborator şi/sau la locul de muncă.50'50a Aceste teste sunt considerate teste de referinţă, dar sunt consumatoare de timp şi necesită facilităţi specializate disponibile doar în câteva centre. Testele de provocare specifică sunt utile atunci când (1) diagnosticul de OA rămâne în dubiu după monitorizarea în serie a PEF sau a răspunsului căilor respiratorii; (2) un pacient are în mod clar OA, dar agentul cauzal trebuie identificat; (3) un agent nou este suspectat de a cauza OA; şi (4) pacientul nu poate fi returnat la locul de muncă incriminat. Un răspuns fals-negativ poate fi obţinut dacă este utilizat un agent greşit sau dacă expunerea

condiţiile nu sunt comparabile cu cele de la locul de muncă. SIC s-a dovedit a fi sigure şi induc rareori reacţii astmatice severe care necesită administrarea de steroizi sistemici.50b

Măsurile neinvazive ale inflamaţiei căilor respiratorii sunt din ce în ce mai utilizate în timpul investigaţiei OA. Există dovezi că OA este asociată cu o creştere a procentului de eozinofile din spută în timpul perioadelor de lucru şi o scădere după îndepărtarea de la expunere.51,52 În setările în care acest instrument este disponibil, acesta poate completa investigaţia actuală a OA. Deşi măsurarea fracţiei de oxid nitric expirat (FeNO) este mai uşor de obţinut decât numărul de celule din spută, dovezile actuale nu arată un beneficiu clar al utilizării FeNO în investigarea OA.53 Interpretarea unei creşteri a FeNO este mai dificilă decât numărul de celule diferenţiale din spută din cauza lipsei de specificitate, precum şi a potenţialului factori de confuzie care pot influenţa rezultatele. Cu toate acestea, dovezile recente arată o specificitate ridicată a acestui test la subiecţii expuşi la agenţi HMW.54 Dacă monitorizarea FeNO ar trebui utilizată în unele fenotipuri de OA rămâne de stabilit.54 Efectuarea unui diagnostic precis al OA este crucială datorită consecinţelor sociale şi financiare semnificative asociate cu acest diagnostic.

REZULTATELE ŞI GESTIONAREA ASTMULUI INDUS DE SENSIBILIZANT

Conform recenziilor sistematice recente ale datelor existente, evitarea completă a expunerii la agentul cauzal rămâne tratamentul optim al OA imunologică.55,56 Deşi o reducere a expunerii la agent poate fi considerată o opţiune alternativă, dovezile disponibile limitate indică faptul că această opţiune este mai puţin benefică decât încetarea completă a

expunerii, deoarece este asociată cu o probabilitate mai mică de ameliorare şi de agravare a astmului57.

Imunoterapia a fost testată numai la lucrătorii cu alergie şi/sau OA la agenţi HMW pentru care a fost demonstrată o reacţie dependentă de IgE. Imunoterapia a fost testată în principal la lucrătorii din domeniul sănătăţii alergici la latex.58 Deşi imunoterapia poate reduce simptomele cutanate şi respiratorii la lucrătorii din domeniul sănătăţii alergici la latex, acest tratament poate induce reacţii sistemice la un număr mare de subiecţi trataţi.59 Studii mici sau necontrolate au raportat o ameliorare a simptomelor alergice şi respiratorii după imunoterapie1, medicamente selecţionate60 de laborator. animal,62 şi lemn63). Cu toate acestea, rămâne de stabilit dacă imunoterapia poate modifica cursul OA pe termen lung. Trebuie efectuate studii suplimentare înainte ca imunoterapia să poată fi recomandată pentru tratamentul OA la agenţii HMW.

Câteva rapoarte de caz au sugerat că tratamentul cu omalizumab anti-IgE ar putea îmbunătăţi controlul astmului la subiecţii cu OA indusă de făină, care rămân expuşi la mediul de lucru cauzal, deşi sunt necesare investigaţii prospective suplimentare la subiecţii care aleg să continue expunerea.3

Medicii trebuie să ştie că OA nu este întotdeauna reversibilă după încetarea expunerii la agentul sensibilizant. Simptomele astmului şi hipersensibilitatea căilor respiratorii (AHR) persistă la aproximativ 70% dintre pacienţii cu OA la câţiva ani după îndepărtarea din mediul ofensator.64 Pe lângă intervenţiile de mediu, tratamentul farmacologic al OA ar trebui să urmeze ghidurile de practică clinică pentru astm.65

Prevenţia primară are ca scop prevenirea dezvoltării sensibilizării imunologice la agenţii la locul de muncă şi la OA ulterioară.3,66 Strategiile de prevenire primară ar trebui să se concentreze pe controlul expunerilor la locul de muncă deoarece există dovezi puternice care susţin o relaţie doză-răspuns între nivelul de expunere la agenţii sensibilizanţi şi dezvoltarea OA. Controlul expunerii poate fi realizat printr-un panou de măsuri care includ eliminarea agenţilor cu potenţial de sensibilizare cunoscut ori de câte ori este fezabil: (1) modificarea materialelor sensibilizante (de exemplu, încapsularea enzimelor detergente); (2) înlocuirea agenţilor puternic sensibilizanţi cu materiale cu potenţial astmagenic mai scăzut (de exemplu, oligomeri nevolatili ai diizocianaţilor, mănuşi de latex cu un conţinut mai scăzut de pulbere şi alergeni proteici); (3) modificări tehnice la locul de muncă (de exemplu, ventilaţie prin evacuare, închiderea proceselor industriale); (4) informarea şi educarea lucrătorilor şi angajatorilor cu privire la practicile de lucru sigure; şi (5) utilizarea echipamentului individual de protecţie pentru sarcini specifice.67,68 O altă abordare este identificarea persoanelor susceptibile în momentul examinării preangajare şi excluderea acestora de la angajare sau de la locurile de muncă cu risc ridicat. Această strategie este ineficientă şi nediscriminatorie, deoarece markerii identificaţi în prezent ai susceptibilităţii individuale (vezi Tabelul 72-2) oferă doar o valoare predictivă pozitivă scăzută pentru dezvoltarea OA, mai ales atunci când aceşti markeri, cum ar fi atopia, sunt foarte răspândiţi în populaţia generală. creşte riscurile de sensibilizare legată de muncă la agenţii HMW.69

Prevenirea secundară a OA indusă de sensibilizant implică detectarea procesului bolii într-un stadiu incipient (de preferinţă preclinic) pentru a modifica procesul bolii prin intervenţii adecvate pentru eliminarea expunerii. Motivul care stă la baza prevenţiei secundare este constatarea consecventă că rezultatul OA este mai bun cu un diagnostic precoce şi cu o boală mai uşoară la momentul eliminării de la expunere.64,70 Creşterea conştientizării bolii în rândul lucrătorilor şi profesioniştilor din domeniul sănătăţii este un pas cheie pentru a îmbunătăţi recunoaşterea OA, deoarece afecţiunea rămâne încă subdiagnosticată şi investigată necorespunzător. astm bronşic sever şi un rezultat mai favorabil.72

Câteva studii observaţionale şi date istorice indică faptul că prevenirea este eficientă în reducerea incidenţei OA şi a rinitei profesionale cauzate de latexul de cauciuc natural la lucrătorii din domeniul sănătăţii,73 enzime din industria detergenţilor,74 făină,75 animale de laborator76 şi izocianaţi.72 Cu toate acestea, datele disponibile nu disting efectul relativ al diverselor componente ale diverselor componente ale strategiilor de prevenire, educaţie şi control medical implementate, deoarece sunt de obicei implementate de programe de prevenire, educaţie şi control multicomponente. supraveghere.

IMPACTUL SOCIOECONOMIC

Studiile din întreaga lume au arătat că OA este asociată cu consecinţe financiare substanţiale pentru lucrătorii afectaţi şi pentru societate în ansamblu.77,78 Există tot mai multe dovezi că WRA este asociată cu astm bronşic mai sever79,80 şi cu o utilizare mai mare a resurselor de îngrijire a sănătăţii81 în comparaţie cu astmul care nu are legătură cu munca. În plus, OA generează costuri indirecte mai mari decât astmul non-profesional, deoarece prima afecţiune necesită de cele mai multe ori schimbări de loc de muncă pentru a evita sau a reduce expunerea la agentul cauzal. un rezultat socioeconomic mai slab este asociat cu necesitatea unei evitări complete a expunerii la agentul sensibilizant, un nivel mai scăzut de educaţie, o vârstă mai înaintată şi lipsa unor programe eficiente de recalificare profesională.83

Deoarece hiperreactivitatea bronşică specifică faţă de agenţii ocupaţionali nu dispare aproape niciodată complet, lucrătorii cu OA ar trebui consideraţi invalidaţi definitiv şi complet pentru locurile de muncă care implică expunerea la agentul sensibilizant care le-a cauzat OA.84 Aceştia trebuie să fie informaţi în detaliu despre posibilităţile de compensare, iar cazurile stabilite trebuie raportate autorităţilor de sănătate publică corespunzătoare, conform reglementărilor naţionale. Evaluarea afectării fiziologice trebuie să ţină cont de trăsăturile caracteristice ale astmului şi ar trebui să se bazeze pe nivelul obstrucţiei căilor respiratorii, gradul de hiperreactivitate bronşică nespecifică şi intensitatea medicaţiei necesare pentru controlul astmului.3

ASTMB INDUS DE IRITANT

ASPECTE EPIDEMIOLOGICE

Programele de supraveghere desfăşurate în diferite ţări au indicat că RADS şi IIA reprezintă 5% până la 18% din toate cazurile raportate de WRA.85 Cu toate acestea, puţine anchete pe

populaţie au abordat impactul incidentelor de inhalare acută asupra poverii globale a astmului bronşic. Partea longitudinală a Anchetei privind sănătatea respiratorie a Comunităţii Europene a constatat că incidentele raportate de inhalare acută au fost asociate cu un risc mai mare de astm nou debut.26 Mai multe studii transversale au arătat că persoanele astmatice raportează mai des antecedentele unei singure expuneri de nivel înalt la produse de curăţare iritante decât martorii sănătoşi86-88. după dezastrul World Trade Center a arătat un risc crescut de astm nou debut în perioada de urmărire de 5 până la 6 ani, în special în primele luni după expunere.89

Studiile longitudinale bazate pe forţa de muncă au documentat un risc crescut de astm în rândul lucrătorilor cu expuneri repetate la niveluri ridicate de clor, ozon şi dioxid de sulf în producţia de metale şi lucrătorii fabricilor de celuloză. Puţine studii epidemiologice au susţinut rolul expunerii repetate şi/sau cronice la niveluri mai scăzute de compuşi iritanţi la locul de muncă în dezvoltarea astmului bronşic, cu excepţia lucrătorilor expuşi la agenţi de curăţare.93 În aceste populaţii, utilizarea frecventă a înălbitorului cu clor şi a amoniacului a fost asociată cu un risc crescut de astm bronşic.86,94. astm bronşic variind de la RADS, când subiecţii sunt expuşi la concentraţii mari de agenţi iritanţi, până la „sindrom de disfuncţie a căilor respiratorii reactive la doze mici", „IIA nu atât de bruscă" sau „IIA cu latenţă" atunci când subiecţii sunt expuşi la iritanti la concentraţii mai mici. Cu toate acestea, astmul indus de iritanţi „de nivel scăzut" nu poate fi diagnosticat în mod fiabil la fiecare lucrător.

Tabelul 72-4 Exemple de expuneri care cauzează astm bronşic indus de iritant

FIziopatologie

Mai mulţi factori pot influenţa răspunsurile pulmonare la iritanţi, cum ar fi intensitatea expunerii, proprietăţile fizice (de exemplu, presiunea vaporilor, solubilitatea) şi reactivitatea chimică.95 Deşi mulţi iritanţi sunt mirositoare şi înţepătoare, este de remarcat faptul că mirosul nu este legat de toxicitate. Efectul biologic rezultat va depinde de depunerea iritantului în căile aeriene superioare şi/sau inferioare. Iritanţii solubili în apă şi particulele cu un diametru aerodinamic mai mare de 5 pm sunt depuse predominant în tractul respirator superior şi căile respiratorii proximale. Agenţii insolubili în apă şi particulele de la 0,5 până la 5 pm pot ajunge la căile respiratorii distale şi alveolele, adesea fără a provoca o iritaţie senzorială prea mare (vezi capitolele 11 şi 75).

Dezvoltarea IIA acută a fost asociată cu o mare varietate de expuneri la nivel înalt la vapori iritanţi, gaze, spray-uri sau chiar praf (Tabelul 72-4).96 De obicei, expunerea este cauzată de scurgeri de compuşi volatili, degajări accidentale de iritanţi sub presiune, incendiu accidental cu eliberare de amestecuri complexe de produse de degradare termică sau reducerea vitezei de ventilaţie în spaţiul confinat59. natura şi concentraţiile de iritanţi

inhalaţi generaţi în timpul incidentelor de expunere la locul de muncă sunt cel mai adesea indisponibili.

Iritanţii inhalaţi provoacă leziuni ale celulelor epiteliale şi răspuns inflamator persistent şi remodelare a căilor respiratorii, deşi mecanismele fiziopatologice precise care conduc la astm bronşic persistent rămân în mare parte speculative.95 Probele de biopsie bronşică obţinute după o expunere la nivel înalt la iritanţi au evidenţiat descuamare epitelială marcată, modificări inflamatorii cu predominanţa depunerii limfotice şi colagenelor respiratorii, remodelare inflamatorie a căilor respiratorii. 97,98 Modificări similare au fost descrise în modelele animale.99-101 Două studii au furnizat informaţii cu privire la rezultatul pe termen lung al inflamaţiei şi remodelării căilor respiratorii la o serie mare de subiecţi cu IIA acut.98,102 Ambii au prezentat un profil inflamator similar cu cel descris în OA indusă de sensibilizator după îndepărtarea de la expunere la unii pacienţi sau cu creşterea neutrofilelor la unii pacienţi cu ezinofile sau neutrofile. Cu toate acestea, la pacienţii cu IIA, fibroza subepitelială a fost mai proeminentă decât la cei cu astm indus de sensibilizant. În total, în IIA, modificările patologice observate în timpul fazei acute sunt în concordanţă cu o leziune toxică acută, în timp ce faza pe termen lung este similară cu OA indusă de sensibilizant.

FACTORI DE RISC

Factorii de mediu şi gazdă care determină iniţierea şi persistenţa IIA rămân în mare parte necunoscuţi. O relaţie între nivelul de expunere evaluat calitativ de către igieniştii industriali şi prevalenţa hiperreactivităţii bronşice nespecifice a fost documentată la subiecţii care au fost expuşi la o scurgere de acid acetic. persistenţa hiperresponsivităţii bronşice nespecifice decât a fost numărul de incidente.104 Dezvoltarea IIA nu părea a fi asociată cu fumatul şi atopie.103,104 În rândul lucrătorilor de salvare şi curăţenie din World Trade Center, principalii factori de risc pentru dezvoltarea unei boli respiratorii au fost prezenţa la faţa locului în primele 48 de ore şi durata expunerii de salvare şi curăţenie a fost a10espo5 sau predispusă la curăţare. un factor de risc aditiv, în timp ce atopia a fost identificată ca un factor de risc pentru boala căilor respiratorii superioare, dar nu şi inferioară.

Tabelul 72-5 Criterii de diagnosticare pentru reactiv

Sindromul de disfuncţie a căilor respiratorii (adică astmul indus de iritaţii cu debut acut)

Absenţa simptomatologiei astmului bronşic preexistent sau antecedente de astm bronşic în remisie

Debutul simptomelor de astm după o singură expunere sau accident specific prin inhalare

Expunerea la vapori, gaz, fum sau fum iritant în concentraţie mare

Debutul simptomelor de astm bronşic în câteva minute până la ore şi la mai puţin de 24 de ore după expunere

Prezența limitării fluxului de aer cu un răspuns bronhodilatator semnificativ sau hiperreactivitate bronșică nespecifică la histamina/metacolină

Excluderea altor tulburări pulmonare care pot explica simptomele sau pot simula astmul

Adaptat după Brooks SM, Weiss MA, Bernstein IL: Reactive Airways dysfunction syndrome (RADS). Sindrom de astm persistent după expuneri la nivel ridicat de iritant. Cufăr 88(3):376—384, 1985; Brooks SM, Bernstein IL: Tulburări ale căilor respiratorii induse de iritant. Immunol Allergy Clin North Am. Nov31(4):747-768, 2011; Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R, et al: Diagnostic şi management of work-related asthm: American College of Chest Physicians Consensus Statement. Cufăr 134(3 Suppl):1S-41S, 2008.

DIAGNOSTIC

RADS (adică IIA acută) se caracterizează prin apariția simptomelor de astm bronșic în 24 de ore după o singură expunere, cel mai adesea accidentală, la un nivel înalt la o mare varietate de substanțe iritante la subiecții fără astm preexistent. Brooks și colegii au propus criterii clinice și funcționale stricte pentru diagnosticul acestei afecțiuni (Tabelul 72-5).3,6 Prezența astmului ar trebui dovedită prin spirometrie care demonstrează limitarea fluxului de aer cu un răspuns bronhodilatator semnificativ sau hiperreactivitate bronșică nespecifică la metacolină sau histamină. Condițiile cu manifestări clinice similare, cum ar fi disfuncția corzilor vocale indusă de iritanți, trebuie luate în considerare cu atenție.3 Rolul cauzal al expunerii la locul de muncă poate fi documentat cu un nivel rezonabil de încredere prin asocierea temporală puternică dintre un accident de inhalare și apariția rapidă a simptomelor de astm. Astfel de cazuri ar trebui considerate IIA „definitive". Cu toate acestea, tragedia World Trade Center a adus noi perspective, sugerând că astmul bronșic se poate dezvolta insidios în câteva luni după o expunere masivă la un amestec complex de praf alcalin și produse de ardere. sau rapoarte la unitățile de prim ajutor sau la serviciile de sănătate a muncii. Acești subiecți ar trebui considerați ca având IIA „probabil".

Există unele caracteristici clinice care disting clar IIA acută de OA indusă de sensibilizant. Spre deosebire de OA indusă de sensibilizant, IIA acută nu necesită o perioadă de latență de expunere înainte de apariția astmului, dar poate fi prezentă o perioadă de latență aparentă în IIA care se dezvoltă după mai multe expuneri de nivel înalt. Subiecții cu IIA nu dezvoltă simptome WRA după reexpunerea la concentrații scăzute ale iritantului care a inițiat simptomele, deoarece nu sunt „sensibilizați" la agentul ofensator. Cu toate acestea, subiecții cu IIA acut pot prezenta simptome WRA deoarece hiperreactivitatea lor bronșică nespecifică îi face mai susceptibili la stimuli iritanți la locul de muncă. Dezvoltarea hipersensibilității bronșice specifice a fost documentată după o singură expunere intensă la unele substanțe chimice LMW.108 În schimb, sensibilizatorii cunoscuți pot induce IIA atunci când sunt inhalați la concentrații mari.109,110 În astfel de cazuri, provocările specifice de inhalare cu agentul suspectat pot fi utile pentru a distinge IIA de sensibilizatorul indus de O.

În rapoartele clinice care au descris apariția astmului bronșic după expunerea repetată, adesea zilnică, la niveluri „moderate" de iritanți respiratori la locul de muncă, dovezile care

susţin relaţia de muncă a astmului bronşic au fost slabe şi s-au bazat pe următoarele constatări: (1) antecedente de astm bronşic la adulţi (sau chiar reactivarea unui astm bronşic anterior liniştit9); (2) antecedente de expunere repetată la iritanti; şi (3) absenţa unui sensibilizator identificat în mediul de lucru al subiectului. Distingerea IIA atribuită expunerilor repetate, la nivel moderat, de astmul bronşic accidental, care nu este legat de muncă, este evazivă din punct de vedere clinic. Posibilitatea „IIA cu debut cronic/întârziat" poate fi dedusă doar din studii epidemiologice care documentează un risc crescut de astm bronşic la adulţi în anumite ocupaţii care sunt asociate cu expuneri frecvente „moderate/excesive" la compuşi iritanţi.

REZULTAT ŞI TRATAMENT

Puţinele date disponibile privind rezultatul IIA indică faptul că este destul de similar cu ceea ce a fost descris la subiecţii cu OA indusă de sensibilizant după evitarea expunerii la agentul cauzal. Hiperresponsivitatea bronşică nespecifică se poate îmbunătăţi pe parcursul mai multor ani după un accident de inhalare simptomatic acut.104,111 Pe termen lung, totuşi, aproximativ trei sferturi dintre subiecţii cu IIA acută prezintă hiperreactivitate bronşică nespecifică persistentă şi necesită tratament cu corticosteroizi inhalatori.112

Există date limitate privind gestionarea IIA şi sunt legate în principal de raportările de cazuri de IIA acută.113 Există unele dovezi că subiecţii cu IIA beneficiază rapid de tratamentul cu corticosteroizi orali şi/sau inhalatori, deşi doza şi durata tratamentului rămân necunoscute. Spre deosebire de lucrătorii cu OA indusă de sensibilizant, cei cu IIA acută pot fi capabili să continue în locurile de muncă obişnuite cu un management adecvat al astmului, deşi ulterior pot experimenta o agravare a simptomelor de astm bronşic la expunerea la iritanti la locul de muncă, ceea ce le poate reduce substanţial capacitatea de a lucra în medii poluate sau cu praf. Managementul IIA poate fi complicat şi mai mult de tulburările asociate, cum ar fi rinita cronică, intoleranţa percepută la mai multe substanţe chimice şi sindromul de stres post-traumatic, care poate rezulta dintr-o expunere accidentală la substanţe iritante la locul de muncă.89,112,114.

PREVENIRE

Prevenirea IIA ar trebui să vizeze în primul rând eliminarea riscului de expunere la nivel înalt care poate provoca astm. Astfel de strategii ar trebui să fie îndreptate către controlul expunerii la niveluri sigure prin măsuri de igienă ocupaţională, cum ar fi izolarea şi ventilaţia adecvată. Monitorizarea continuă a concentraţiilor aeropurtate de potenţiali iritanti respiratori şi sistemele de alarmă pentru a detecta expunerile de vârf pot fi adecvate în unele setări. O componentă importantă a prevenirii este implementarea programelor educaţionale ale lucrătorilor privind manipularea în siguranţă a substanţelor chimice, utilizarea eficientă a echipamentului individual de protecţie şi măsurile de luat în caz de accident la locul de muncă.

ASTMB EXACERBAT LA MUNCA

ASPECTE EPIDEMIOLOGICE

Prevalenţa WEA raportată în literatură variază în funcţie de definiţie şi de tipul de cadre (clinic vs. epidemiologic) în care a fost evaluat WEA. Douăsprezece studii au furnizat estimări generale ale prevalenţei WEA. Aceste studii au fost efectuate în populaţia generală sau în instituţii generale de îngrijire a sănătăţii în şapte ţări. Definiţia astmului bronşic nu a fost consecventă şi a inclus astmul diagnosticat de medic aşa cum este determinat din autoraporturi sau fişe medicale, sau diagnosticul bazat pe o măsurare obiectivă a funcţiei pulmonare.115,116 Unele dintre studii au raportat prevalenţa ca procent din toţi adulţii cu astm bronşic, iar altele ca procent din toţi adulţii care lucrează cu astm bronşic. Prevalenţa WEA din aceste 12 studii a variat între 13% şi 58%, cu o mediană de 21,5%. În studiul în care WEA a fost diagnosticată în funcţie de modificările PEF între perioadele la şi în afara serviciului, prevalenţa WEA a fost de 14% la lucrătorii astmatici.117 Cea mai recentă revizuire sistematică a literaturii estimează că 21,5% din cazurile de astm bronşic sunt exacerbate de condiţiile la locul de muncă. Se poate estima că WEA reprezintă aproximativ 20% din populaţia adultă cu astm bronşic, care constituie o proporţie substanţială din întreaga populaţie astmatică.

FIziopatologie

Fiziopatologia WEA este probabil să fie dependentă în mare măsură de tipul de declanşatori care induc exacerbările astmului. Nu există niciun motiv să credem că fiziopatologia WEA este diferită de fiziopatologia exacerbărilor astmului observate în NWRA atunci când declanşatorii sunt alergeni obişnuiţi. Când declanşatorii constau din agenţi iritanţi, este probabil ca patofiziologia să semene cu cea observată în IIA. O leziune a epiteliului căilor respiratorii este probabil să joace un rol esenţial, iar intensitatea leziunii stratului epitelial poate fi corelată cu afectarea funcţiei respiratorii, aşa cum sa demonstrat la pompierii din New York care au intervenit la 9/11.118 În modelele murine de expunere la clor, stresul oxidativ joacă un rol esenţial în administrarea epiteliului şi poate atenua administrarea epiteliului. daune.119 După cum se arată în modelele animale de expunere la clor, amploarea daunelor este probabil să depindă de doza de agent iritant inhalat.

EXPUNERI LA MUNCĂ ASOCIATE CU ASTM EXACERBAT LA MUNCĂ

Identificarea expunerilor asociate cu WEA a fost raportată fie în studii care au înregistrat agenţii la care subiecţii cu WEA au fost expuşi în medii clinice, programe de supraveghere sau programe de compensare a lucrătorilor, fie prin utilizarea unei abordări bazate pe riscuri, testând asocierile dintre expunerile profesionale şi WEA, controlând în acelaşi timp potenţialele factori de confuzie. Studiile de evaluare a cazurilor individuale de WEA au fost efectuate în principal în America de Nord120-128 sau Europa.129 Agenţii cel mai frecvent descrişi au fost substanţele chimice, praful, fumul, vopselele şi produsele de curăţare. Deşi sunt întâlniţi mai puţin frecvent decât aceşti agenţi, factorii fizici precum exerciţiul fizic,128 temperatura120 sau stresul emoţional121 au fost, de asemenea, raportaţi a fi asociaţi cu WEA.

DIAGNOSTICUL ASTMULUI EXACERBAT DE MUNCA

WEA trebuie suspectată la toţi pacienţii al căror astm bronşic este greu de controlat, la pacienţii care se plâng de o agravare a simptomelor lor sau la cei care necesită o creştere a medicaţiei pentru astm la locul de muncă.3

Înainte de a stabili un diagnostic de WEA, diagnosticul de astm trebuie confirmat prin măsuri obiective. Majoritatea ghidurilor pentru astm recomandă efectuarea spirometriei, atât prebronhodilatatoare cât şi postbronhodilatatoare pentru a arăta o reversibilitate a VEMS de 12% cu o creştere absolută de cel puţin 200 mL.130 În absenţa unei limitări reversibile a fluxului de aer, măsurarea hiperreactivităţii căilor respiratorii poate confirma diagnosticul de astm bronşic. Lipsa confirmării obiective a diagnosticului de astm poate duce la diagnosticare greşită în 30% din cazuri.131 În plus, simptomele respiratorii nespecifice sunt frecvente şi pot imita astmul la lucrătorii expuşi la un mediu praf sau iritant.132

Diagnosticul de WEA se bazează pe demonstrarea (1) a unei relaţii între exacerbările astmului şi expunerile profesionale sau (2) controlul slab al astmului în timpul perioadelor de muncă, împreună cu (3) determinarea că OA este puţin probabilă. Exacerbările astmului bronşic sau pierderea controlului astmului bronşic pot fi documentate printr-o modificare a frecvenţei şi severităţii simptomelor astmului bronşic sau prin necesitatea unei creşteri a medicamentelor pentru astm bronşic. Exacerbările astmului pot fi documentate şi prin necesitatea vizitelor de urgenţă sau a spitalizărilor sau prin modificări ale funcţiei respiratorii la locul de muncă. Monitorizarea serială a PEF poate arăta o variabilitate crescută în timpul perioadelor la locul de muncă în comparaţie cu perioadele în afara serviciului.133 Identificarea factorilor care declanşează simptomele astmului este importantă nu numai pentru a confirma diagnosticul de WEA, ci şi pentru a reduce sau înlătura condiţiile adverse de mediu la locul de muncă. Identificarea declanşatorilor multipli este obişnuită, deoarece lucrătorii sunt expuşi frecvent la mai mulţi agenţi concomitent.

Deşi există date limitate privind gestionarea WEA, organizaţiile profesionale au sfătuit reducerea la minimum a expunerilor la locul de muncă şi optimizarea managementului medical standard pentru astm (de exemplu, tratament farmacologic, evitarea simptomelor declanşatoare). Există dovezi limitate că lucrătorii cu OA pot avea o îmbunătăţire mai mare a funcţiei pulmonare şi a controlului astmului decât subiecţii cu WEA atunci când sunt îndepărtaţi de la expunere.135-137.

DIFERENŢIAREA ASTMULUI EXACERBAT DE LA MUNCA DE ASTMUL AFECTAT DE MUNCĂ SAU DE ASTMBUL PROFESIONAL

Câteva studii au comparat lucrătorii cu WEA cu adulţii cu NWRA. Caracteristicile clinice ale lucrătorilor cu WEA nu au fost foarte diferite de adulţii cu NWRA. Unele studii au raportat că lucrătorii cu WEA au avut tendinţa de a fi mai în vârstă135,138, în timp ce alţii au constatat o proporţie crescută de fumători la subiecţii cu WEA.81 Nu au fost identificaţi clar factori de risc specifici pentru WEA.

Lucrătorii cu WEA sunt adesea dificil de diferenţiat de subiecţii astmatici cu OA, mai ales în cazurile care raportează o nouă apariţie a astmului bronşic la locul de muncă actual. Studiile care au comparat subiecţi cu WEA şi OA raportează constatări discrepante care pot fi explicate de diferitele populaţii studiate (populaţie generală vs. clinici terţiare). Pe baza cazurilor din SUA care au îndeplinit definiţiile de cazuri de supraveghere stabilite de Sistemul de notificare a evenimentelor Sentinel pentru riscuri profesionale (SENSOR), Goe şi colegii săi139 au descoperit că subiecţii cu WEA aveau mai multe şanse să fie femei, tineri, nealbi şi nefumători. Aceste constatări nu au fost confirmate în studiile în care cazurile de WEA proveneau de la o clinică de trimitere şi s-au definit printr-o agravare a simptomelor de astm la locul de muncă şi un SIC negativ la agentul(i) suspectat(i).52,140.

Lemiere şi colegii137 au descoperit că, după ajustarea pentru vârstă, controlul astmului şi VEMS, diagnosticul de WEA a fost asociat cu prescripţii mai frecvente de corticosteroizi inhalatori, un fenotip neozinofil şi o tendinţă către o proporţie mai mare de fumători decât diagnosticul de OA.

Momentul de apariţie a astmului bronşic în raport cu începerea angajării la locul de muncă nu diferenţiază neapărat WEA de OA; de exemplu, Larbanois şi colegii140 au definit WEA prin prezenţa simptomelor WRA şi a unui SIC negativ şi au arătat că doar 7% dintre cei 71 de subiecţi WEA au avut astm înainte de angajare. De asemenea, debutul astmului înainte de angajarea la locul de muncă de interes nu exclude diagnosticul de OA. Lucrătorii cu astm diagnosticat anterior pot deveni sensibilizaţi la un agent nou la locul lor de muncă şi pot dezvolta OA. O creştere a simptomelor sau a severităţii astmului este de obicei observată în acest moment.

Atât în WEA, cât şi în OA, există o agravare a simptomelor de astm la locul de muncă, cu o îmbunătăţire atunci când sunt îndepărtate de la expunere. Monitorizarea serială a PEF poate arăta o variabilitate mai mare în timpul perioadelor la locul de muncă în comparaţie cu perioadele în afara serviciului în ambele tipuri de cazuri, iar variabilitatea PEF este mai mare la subiecţii cu OA decât cu WEA.133 Cu toate acestea, în practica clinică, diferenţa în magnitudinea variabilităţii PEF nu permite diferenţierea WEA de OA.

Testarea SIC poate fi efectuată pentru a diagnostica OA, cu un rezultat pozitiv considerat indicativ pentru OA. Deşi pot exista teste fals-negative, un SIC negativ favorizează diagnosticul de WEA. În mai multe studii clinice, definiţia OA şi WEA s-a bazat pe pozitivitatea sau, respectiv, negativitatea SIC.52 Cu toate acestea, acele teste nu sunt disponibile în majoritatea situaţiilor.

Un fenotip eozinofil este mai frecvent întâlnit la subiecţii cu OA comparativ cu WEA. Lucrătorii cu OA prezintă de obicei o creştere a inflamaţiei eozinofile atunci când sunt expuşi la agenţii la care sunt sensibilizaţi. În schimb, lucrătorii cu WEA nu au avut o creştere a inflamaţiei eozinofile la locul de muncă, în comparaţie cu perioadele departe de muncă sau în timpul expunerii la agenţii suspectaţi în laborator.52

Tabelul 72-6 rezumă diferenţele demografice, clinice, funcţionale şi inflamatorii dintre subiecţii cu WEA şi subiecţii cu NWRA sau OA.

IMPACTUL SOCIOECONOMIC AL ASTMULUI EXACERBAT LA MUNCĂ

WRA are un impact major asupra lucrătorilor şi asupra societăţii în ansamblu. Lucrătorii au tendinţa de a prezenta simptome de astm bronşic care interferează cu productivitatea muncii lor şi provoacă absenteism. Deşi nu există date actuale privind absenteismul la subiecţii cu WEA la locul de muncă, costul legat de participarea redusă a forţei de muncă, restricţiile în sarcinile de serviciu, pierderea zilelor de lucru („absenteism") sau scăderea eficienţei la locul de muncă („presenteism") este probabil să fie substanţial. Prezenteismul este termenul folosit pentru a descrie angajaţii care sunt prezenţi fizic la locurile de muncă, dar care au o productivitate scăzută din cauza bolii sau a altor bariere în calea performanţei. Lucrătorii neproductivi care sunt prezenţi la locul de muncă par să reprezinte costuri chiar mai mari decât cei care sunt absenţi.141 Pe lângă scăderea productivităţii muncii, lucrătorii trebuie să caute îngrijiri medicale, să meargă la departamentul de urgenţă sau să fie internaţi în spital.

Dacă se examinează toate WRA, datele din 2001 şi 2002 de la Breton şi colegii142 au arătat că subiecţii care au raportat că suferă de WRA în Statele Unite au avut de 4,8 ori mai multe şanse de a raporta o exacerbare a astmului bronşic, de 4,8 ori mai multe şanse să viziteze cel puţin o dată serviciul de urgenţă şi de 2,5 ori mai multe şanse de a avea o exacerbare anterioară la medic. luni în comparaţie cu persoanele cu NWRA. Lemiere şi colegii81 au confirmat acele date care arată că 341 de subiecţi cu WRA urmăriţi într-o clinică terţiară canadiană au avut mai multe vizite la clinica pentru astm bronşic (4,1 vs. 1,2 $P < 0,05$) şi spitalizări pentru astm bronşic (0,04 vs. 0,008 $P < 0,05$) în timpul anului anterior, subiectul cu diagnosticul NW381. Într-un studiu recent de cohortă de subiecţi cu WRA urmăriţi în două clinici terţiare din Quebec, Lemiere şi colegii săi au arătat că costurile legate de îngrijirea sănătăţii au fost similare între WEA şi OA, dar de 10 ori mai mari decât costurile legate de NWRA în anul anterior evaluării acelor subiecţi în clinicile terţiare.137

Deşi costul OA a scăzut semnificativ după ce a fost pus diagnosticul şi pacienţii au fost îndepărtaţi de la expunere, costul WEA în urma diagnosticului nu a scăzut semnificativ. În puţinele studii în care a fost evaluată întreruperile de muncă a subiecţilor cu WEA, s-a raportat că este similară cu OA.136,140 Există o rată ridicată a şomajului la lucrătorii cu WEA (30% până la 50%),140,143 care este echivalentă cu subiecţii cu OA. Schimbările de locuri de muncă sunt frecvente la subiecţii afectaţi de WEA. Reducerea veniturilor pare să fie similară în WEA şi OA.140 În general, WEA exercită un impact socioeconomic mare asupra lucrătorilor şi societăţii prin utilizarea unei cantităţi mari de resurse de îngrijire a sănătăţii şi inducerea unei perturbări substanţiale a muncii.

Puncte cheie

Mediul la locul de muncă poate duce la dezvoltarea diferitelor tipuri de astm bronşic (WRA), inclusiv astmul profesional (adică astmul cauzat de muncă prin mecanisme imunologice

[induse de sensibilizare] sau nonimunologic [induse de iritant]) şi astmul exacerbat de muncă (adică astmul preexistent sau coincidente exacerbat de stimuli nespecifici la locul de muncă).

WRA reprezintă o problemă semnificativă de sănătate publică datorită prevalenţei ridicate, a consecinţelor pe termen lung asupra sănătăţii respiratorii şi a consecinţelor socioeconomice pentru lucrătorii şi societatea afectaţi.

Pentru subiecţii cu astm profesional indus de sensibilizant, tratamentul recomandat este evitarea completă a agentului cauzal, deşi rata de recuperare este scăzută, mai ales când diagnosticul este întârziat.

Diagnosticul astmului profesional indus de sensibilizant trebuie stabilit cu cel mai înalt nivel de acurateţe prin efectuarea unei investigaţii cuprinzătoare pentru a evita îndepărtarea nejustificată de la expunere.

Spre deosebire de cei cu astm profesional indus de sensibilizant, subiecţii cu astm profesional indus de iritant nu dezvoltă simptome de astm legate de muncă după reexpunerea la concentraţii scăzute de iritant care a iniţiat simptomele.

Astmul indus de iritant se caracterizează prin debut precoce după expunere; cu toate acestea, astmul indus de iritant se poate dezvolta, de asemenea, insidios timp de câteva luni după o expunere masivă la un amestec complex de praf alcalin şi produse de ardere, aşa cum s-a arătat în dezastrul World Trade Center.

Astmul exacerbat la locul de muncă (WEA) trebuie suspectat la toţi pacienţii al căror astm este dificil de controlat şi la pacienţii care se plâng de o agravare a simptomelor sau care necesită o creştere a medicaţiei pentru astm la locul de muncă.

Lucrătorii cu WEA sunt adesea dificil de diferenţiat de subiecţii astmatici cu astm bronşic profesional, mai ales în cazurile care raportează un nou debut de astm bronşic în timp ce se află la locul de muncă actual.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Baur X, Aasen TB, Burge PS, et al: ERS Task Force on the Management of Work-Related Asthm: the management of work-related asthm guidelines: a larger perspective. Eur Respir Rev 21(124):125-139, 2012.

Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, et al: ERS Task Force on the Management of Work-Related Asthm. Ghid pentru managementul astmului la locul de muncă. Eur Respir J 39(3):529-545, 2012.

Beach J, Russell K, Blitz S, et al: O revizuire sistematică a diagnosticului de astm ocupaţional. Cufăr 131:569-578, 2007.

Brooks SM, Bernstein IL: Tulburări ale căilor respiratorii induse de iritant. Immunol Allergy Clin North Am 31(4):747-768, 2011.

Henneberger PK, Redlich CA, Callahan DB, et al: O declaraţie oficială a Societăţii Toracice Americane: astm exacerbat de muncă. Am J Respir Crit Care Med 184(3):368-378, 2011.

Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R, et al: Diagnostic şi management of work-related asthm: American College of Chest Physicians declaraţie de consens. Cufăr 134(3 Suppl):1S-41S, 2008.

Vandenplas O, Dressel H, Nowak D, et al: Care este opţiunea optimă de management pentru astmul ocupaţional? Eur Respir Rev 21(124):97-104, 2012.

Referinţe

Malo JL, Vandenplas O: Definiţii şi clasificare a astmului legat de muncă. Immunol Allergy Clin North Am 31(4):645-662, 2011.

Henneberger PK, Redlich CA, Callahan DB, et al: O declaraţie oficială a Societăţii Toracice Americane: astm exacerbat de muncă. Am J Respir Crit Care Med 184(3):368-378, 2011.

Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R, et al: Diagnostic şi management of work-related asthm: American College Of Chest Physicians declaraţie de consens. Cufăr 134(3 Suppl):1S-41S, 2008.

Bernstein I, Bernstein D, Chan-Yeung M, et al: Definiţie şi clasificare a astmului la locul de muncă. În Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, et al, editori: Asthma in the workplace, ed 3, New York, 2006, Taylor & Francis, pp 1-8.

Malo JL, Vandenplas O: Definiţii şi clasificare a astmului legat de muncă. Immunol Allergy Clin North Am 31(4):645-662, 2011.

Brooks SM, Weiss MA, Bernstein IL: Sindromul de disfuncţie reactivă a căilor respiratorii (RADS). Sindrom de astm persistent după expuneri la nivel ridicat de iritant. Cufăr 88(3):376-384, 1985.

Tarlo SM, Broder I: Astmul profesional indus de iritant. Cufăr 96(2):297-300, 1989.

Kipen HM, Blume R, Hutt D: Experienţă de astm într-o clinică de medicină a muncii şi a mediului. Sindromul de disfuncţie a căilor respiratorii reactive la doze mici. J Occup Med 36(10):1133-1137, 1994.

Brooks SM, Hammad Y, Richards I, et al: Spectrul astmului indus de iritant: debut brusc şi nu atât de brusc şi rolul alergiei. Cufăr 113(1):42-49, 1998.

Quirce S, Gala G, Perez-Camo I, et al: Irritant-induced asthma: clinical and functional aspects. J Asthma 37(3):267-274, 2000.

Steiner M, Scaife A, Semple S şi colab.: Boala căilor respiratorii indusă de metabisulfit de sodiu în industria de pescuit şi de prelucrare a peştelui. Occup Med (Londra) 58(8):545-550, 2008.

Adewole F, Moore VC, Robertson AS şi colab.: Esapament diesel care provoacă astm iritant în doză mică cu latenţă? Occup Med (Londra) 59(6):424-427, 2009.

Burge PS, Moore VC, Robertson AS: Sensibilizarea şi astmul ocupaţional indus de iritant cu latenţă nu se pot distinge clinic. Occup Med (Londra) 62(2):129-133, 2012.

13 a. Vandenplas O, Wiszniewska M, Raulf M, et al: EAACI position paper: irritant induced asthma. Alergie 2014. doi:10.1111/ all.12448. [Epub înainte de tipărire].

Toren K, Blanc PD: Astmul cauzat de expunerile profesionale este obişnuit - o analiză sistematică a estimărilor fracţiei atribuibile populaţiei. BMC Pulm Med 9:7, 2009.

Cullinan P, Cook A, Gordon S, et al: Expunerea la alergeni, atopia şi fumatul ca factori determinanţi ai alergiei la şobolani într-o cohortă de angajaţi de laborator. Eur Respir J 13(5):1139-1143, 1999.

Cullinan P, Cook A, Nieuwenhuijsen MJ, et al: Expunerea la alergeni şi praf ca factori determinanţi ai simptomelor şi sensibilizării legate de muncă într-o cohortă de lucrători expuşi la făină; o analiză caz-control. Ann Occup Hyg 45(2):97-103, 2001.

Archambault S, Malo JL, Infante-Rivard C, şi colab.: Incidenţa sensibilizării, simptomele şi probabilitatea de rinoconjunctivită profesională şi astm la ucenicii care încep expunerea la latex. J Allergy Clin Immunol 107(5):921-923, 2001.

Karjalainen A, Kurppa K, Virtanen S, et al: Incidenţa astmului ocupaţional în funcţie de ocupaţie şi industrie în Finlanda. Am J Ind Med 37(5):451-458, 2000.

Ameille J, Pauli G, Calastreng-Crinquand A, et al: Incidenţa raportată a astmului ocupaţional în Franţa, 1996-99: programul ONAP. Occup Environ Med 60(2):136-141, 2003.

Reinisch F, Harrison RJ, Cussler S, şi colab.: Rapoarte ale medicului despre astm legat de muncă în California, 1993-1996. Am J Ind Med 39(1):72-83, 2001.

McDonald JC, Chen Y, Zekveld C, şi colab.: Incidenţa după ocupaţie şi industrie a bolilor respiratorii acute legate de muncă în Marea Britanie, 19922001. Occup Environ Med 62(12):836-842, 2005.

Piipari R, Keskinen H: Agenţi care cauzează astm profesional în Finlanda în 1986-2002: epiteliul de vacă ocolit de mucegaiurile din clădirile deteriorate de umiditate. Clin Exp Allergy 35(12):1632-1637,

2005.

Orriols R, Isidro I, Abu-Shams K, şi colab.: Boli respiratorii profesionale raportate în trei regiuni spaniole. Am J Ind Med 53(9):922-930, 2010.

Vandenplas O, Lantin AC, D'Alpaos V et al: Tendinţe temporale în astmul ocupaţional în Belgia. Respir Med 105(9):1364-1372, 2011.

Karjalainen A, Kurppa K, Martikainen R şi colab.: Munca este legată de o parte substanţială a incidenţei astmului la adulţi în populaţia finlandeză. Am J Respir Crit Care Med 164(4):565-568, 2001.

Kogevinas M, Zock JP, Jarvis D şi colab.: Expunerea la substanţe la locul de muncă şi astmul cu debut nou: un studiu internaţional prospectiv bazat pe populaţie (ECRHS-II). Lancet 3 70(9584):336-341,

2007.

2 7. Baur X, Bakehe P: Alergeni care cauzează astm ocupaţional: o evaluare bazată pe dovezi a literaturii. Int Arch Occup Environ Health 87(4):339-363, 2014.

Seed M, Agius R: Validarea suplimentară a predicţiei computerizate a pericolului de astm chimic. Occup Med (Londra) 60(2):115-120, 2010.

Vandenplas O: Astmul profesional: etiologii şi factori de risc. Allergy Asthma Immunol Res 3(3):157-167, 2011.

Maestrelli P, Boschetto P, Fabbri LM, et al: Mecanisme de astm ocupational. J Allergy Clin Immunol 123(3):531-542, test 543544, 2009.

Wisnewski AV, Jones M: Dezbatere pro/contra: este astmul ocupaţional indus de izocianaţi o boală mediată de imunoglobulină E? Clin Exp Allergy 40(8):1155-1162, 2010.

Fisseler-Eckhoff A, Bartsch H, Zinsky R şi colab.: Astmul indus de izocianaţi de mediu: aspecte morfologice şi patogenetice ale unei boli profesionale în creştere. Int J Environ Res Public Health 8(9):3672-3687, 2011.

Piirila PL, Meuronen A, Majuri ML, et al: Inflamaţie şi rezultat funcţional în astmul indus de diizocianaţi după încetarea expunerii. Alergie 63(5):583-591, 2008.

Lee YM, Kim HA, Park HS şi colab.: Expunerea la toluen diizocianat (TDI) induce producţia de IL-8 din celulele epiteliale bronşice: efectul citokinelor proinflamatorii. J Korean Med Sci 18(6):809-812,

2003.

Frew A, Chang J, Chan H şi colab.: răspunsurile limfocitelor T la conjugatul acid plicatic-albumină serică umană în astmul profesional cauzat de cedru roşu de vest. J Allergy Clin Immunol 101:841-847,

1998.

Mamessier E, Milhe F, Guillot C şi colab: Activarea celulelor T în astmul şi rinita profesională. Alergie 62:162-169, 2007.

Wisnewski AV, Liu Q, Liu J şi colab.: Răspunsuri imune înnăscute umane la conjugaţii de hexametilen diizocianat (HDI) şi HDI-albumină. Clin Exp Allergy 38(6):957-967, 2008.

Lummus Z, Alam R, Bernstein J, şi colab.: Antigenul diizocianat - producţia îmbunătăţită de proteină chemoatractantă monocitară-1, IL-8 şi factor de necroză tumorală - de către celulele monocucleare periferice ale lucrătorilor cu astm profesional. J Allergy Clin Immunol 102:265274, 1998.

Newman Taylor AJ, Cullinan P, Lympany PA şi colab: Interacţiunea fenotipului HLA şi intensitatea expunerii în sensibilizarea la sărurile complexe de platină. Am J Respir Crit Care Med 160(2):435-438, 1999.

Gautrin D, Infante-Rivard C, Ghezzo H, et al: Incidenţa şi determinanţii gazdei ai probabilităţii astmului ocupaţional la ucenicii expuşi la animale de laborator. Am J Respir Crit Care Med 163(4):899-904, 2001.

Gautrin D, Ghezzo H, Infante-Rivard C şi colab: Rezultate pe termen lung într-o cohortă prospectivă de ucenici expuşi la agenţi cu greutate moleculară mare. Am J Respir Crit Care Med 177(8):871-879, 2008.

Gautrin D, Ghezzo H, Infante-Rivard C şi colab.: Determinanţi ai gazdei pentru dezvoltarea alergiei la ucenicii expuşi la animale de laborator. Eur Respir J 19(1):96-103, 2002.

Gautrin D, Ghezzo H, Infante-Rivard C, et al: Istoria naturală a sensibilizării, simptome şi boli profesionale la ucenicii expuşi la animale de laborator. Eur Respir J 17(5):904-908, 2001.

Elliott L, Heederik D, Marshall S şi colab.: Progresia simptomelor auto-raportate în alergia la animalele de laborator. J Allergy Clin Immunol 116(1):127-132, 2005.

Bernstein DI: Genetica astmului ocupational. Curr Opin Allergy Clin Immunol 11(2):86-89, 2011.

Beach J, Russell K, Blitz S, et al: O revizuire sistematică a diagnosticului de astm ocupaţional. Cufăr 131:569-578, 2007.

Malo J, Ghezzo H, L'Archeveque J, et al: Istoria clinică este un mijloc satisfăcător de diagnosticare a astmului ocupaţional? Am Rev Respir Dis 143:528-532, 1991.

Bernstein D, Campo P Baur X: Evaluarea clinică şi managementul astmului ocupaţional. În Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, et al, editori: Asthma in the workplace, ed 3, New York, 2006, Taylor & Francis, pp 161-178.

Malo J, Trudeau C, Ghezzo H, et al: Subiecţii investigaţi pentru astm ocupaţional prin măsurători seriate PEF îşi falsifică rezultatele? J Allergy Clin Immunol 96:601-607, 1995.

Vandenplas O, Cartier A, Malo J: Teste de provocare ocupaţională. În Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, et al, editori: Asthma in the workplace, ed 3, New York, 2006, Taylor & Francis, pp 227-252.

50a. Vandenplas O, Suojalehto H, Aasen TB, et al: Specific inhalation challenge in the diagnostic of ocupational asthm: consensus statement. Eur Respir J 43(6):1573-1587, 2014.

50b. Vandenplas O, D'Alpaos V, Evrard G, şi colab: Incidenţa reacţiilor astmatice severe după expunerea provocată la agenţi ocupaţionali. Cufăr 143(5):1261-1268, 2013.

Lemiere C, Pizzichini M, Balkissoon R, et al: Diagnosing ocupational asthma: use of induced sputum. Eur Respir J 13:482-488,

1999.

Girard F, Chaboillez S, Cartier A, et al: O strategie eficientă pentru diagnosticarea astmului ocupaţional: utilizarea sputei induse. Am J Respir Crit Care Med 170(8):845-850, 2004.

Lemiere C, D'Alpaos V, Chaboillez S, et al: Investigation of ocupational asthma: sputum cell counts or exhaled nitric oxide? Cufăr 137(3):617-622, 2010.

Sastre J, Costa C, Potro MGD şi colab: Modificări ale oxidului nitric expirat după provocarea prin inhalare cu agenţi ocupaţionali. J Investig Aller- gol Clin Immunol 23(6):421-427, 2013.

de Groene GJ, Pal TM, Beach J, et al: Intervenţii la locul de muncă pentru tratamentul astmului ocupaţional. Cochrane Database Syst Rev (5):CD006308, 2011.

Vandenplas O, Dressel H, Nowak D, et al: Care este opţiunea optimă de management pentru astmul ocupaţional? Eur Respir Rev 21(124):97-104, 2012.

Beach J, Russell K, Blitz S, et al: O revizuire sistematică a diagnosticului de astm ocupaţional. Cufăr 131(2):569-578, 2007.

Sastre J, Quirce S: Imunoterapia: o opţiune în managementul astmului ocupaţional? Curr Opin Allergy Clin Immunol 6(2):96-100,

2006.

Sastre J, Fernandez-Nieto M, Rico P et al: Imunoterapie specifică cu un extract de latex standardizat la lucrătorii alergici: un studiu dublu-orb, controlat cu placebo. J Allergy Clin Immunol 111:985-994,

2003.

Armentia A, Martin-Santos J, Quintero A, et al: Bakers' asthma: prevalence and evaluation of immunotherapy with a wheat fain extract. Ann Allergy 65:265-272, 1990.

Jyo T, Kodomari Y, Kodomari N, şi colab.: Efectul terapeutic şi titrurile anticorpilor specifici IgE şi IgG la pacienţii cu alergie la squirt de mare (astm Hoya) sub o hiposensibilizare pe termen lung cu trei antigene squirt de mare. J Allergy Clin Immunol 83(2 Pt 1):386-393, 1989.

Hansen I, Hormann K, Klimek L: [Imunoterapie specifică în alergia inhalativă la epiteliul de şobolan]. Laryngorhinootologie 83(8):512-515,

2004.

Hinojosa M: Astm profesional datorat lemnului. În Sastre JQ Se, editor: Boala respiratorie alergică profesională, Madrid, 2003, Emisa, pp 335-351.

Rachiotis G, Savani R, Brant A, et al: Rezultatul astmului ocupaţional după încetarea expunerii: o revizuire sistematică. Thorax 62(2):147-152, 2007.

Vandenplas O, Dressel H, Jamart J, et al: Care este opţiunea optimă de management pentru astmul ocupaţional? 2012 Eur Respir Rev 21(124):97-104, 2012.

Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, et al: Ghid pentru managementul astmului legat de muncă. Eur Respir J 39(3):529-545, 2012.

Tarlo SM, Liss GM: Prevenirea astmului ocupaţional-implicaţii practice pentru medicii de muncă. Occup Med (Londra) 55(8): 588-594, 2005.

Heederik D, Henneberger PK, Redlich CA: Prevenţie primară: reducerea expunerii, expunerea pielii şi protecţie respiratorie. Eur Respir Rev. 21(124):112-124, 2012.

Moscato G, Pala G, Boillat MA, et al: document de poziţie EAACI: prevenirea alergiilor respiratorii legate de muncă în rândul pre-ucenicilor sau ucenicilor şi tinerilor lucrători. Alergie 66(9):1164-1173, 2011.

Maestrelli P, Schlunssen V, Mason P et al: Contribuţia factorilor gazdă şi expunerea la locul de muncă la rezultatul astmului profesional. Eur Respir Rev 21(124):88-96, 2012.

Wilken D, Baur X, Barbinova L, et al: Care sunt beneficiile screening-ului şi supravegherii medicale? Eur Respir Rev 21(124):105- 111, 2012.

Labrecque M, Malo JL, Alaoui KM şi colab.: Program de supraveghere medicală pentru expunerea la diizocianat. Occup Environ Med 68(4):302- 307, 2011.

Bousquet J, Flahault A, Vandenplas O, et al: Alergia la latex de cauciuc natural printre lucrătorii din domeniul sănătăţii: o revizuire sistematică a dovezilor. J Allergy Clin Immunol 118(2):447-454, 2006.

Nicholson PJ, Cullinan P, Taylor AJ şi colab.: Ghiduri bazate pe dovezi pentru prevenirea, identificarea şi gestionarea astmului ocupaţional. Occup Environ Med 62(5):290-299, 2005.

Meijster T, Tielemans E, Heederik D: Efectul unei intervenţii care vizează reducerea riscului de boli respiratorii alergice la brutari: modificarea prafului de făină şi a nivelurilor de alfa-amilază fungică. Occup Environ Med 66(8):543-549, 2009.

Gordon S, Preece R: Prevenirea alergiei la animalele de laborator. Occup Med (Londra) 53(6):3 71-3 77, 2003.

Leigh JP, Romano PS, Schenker MB, et al: Costs of ocupational COPD and asthma. Cufăr 121(1):264-272, 2002.

Ayres JG, Boyd R, Cowie H, et al: Costs of ocupational asthma in the UK. Thorax 66(2):128-133, 2011.

Le Moual N, Siroux V, Pin I, et al: Severitatea astmului şi expunerea la astmogenii ocupaţionali. Am J Respir Crit Care Med 172(4):440-445, 2005.

Henneberger PK, Mirabelli MC, Kogevinas M, et al: Contribuţia ocupaţională la exacerbarea severă a astmului. Eur Respir J 36(4):743-750, 2010.

Lemiere C, Forget A, Dufour MH, et al: Caracteristicile şi utilizarea resurselor medicale ale subiecţilor astmatici cu şi fără astm legat de muncă. J Allergy Clin Immunol 120(6):1354-1359, 2007.

Miedinger D, Malo JL, Ghezzo H, et al: Factori care influenţează durata expunerii cu simptome şi costurile astmului ocupaţional. Eur Respir J 36(4):728-734, 2010.

Vandenplas O: Impactul socioeconomic al astmului la locul de muncă. Expert Rev Pharmacoeconomics Outcome Res 8(4):395-400, 2008.

Chan-Yeung M: Evaluarea deficienţei/dizabilităţii la pacienţii cu astm bronşic profesional. Am Rev Respir Dis 135(4):950-951, 1987.

Gautrin D, Bernstein IL, Brooks SM şi colab: Sindromul de disfuncţie a căilor respiratorii reactive şi astmul indus de iritant. În Bernstein IL, Chan- Yeung M, Malo JL, et al, editori: Asthma in the workplace, ed 3, New York, 2006, Taylor & Francis, pp 581-629.

Medina-Ramon M, Zock JP Kogevinas M, et al: Astm bronşic, bronşită cronică şi expunerea la agenţi iritanţi în curăţarea domestică ocupaţională: un studiu de caz-control imbricat. OccupEnviron Med 62(9):598- 606, 2005.

Delclos GL, Gimeno D, Arif AA şi colab: Factori de risc ocupaţional şi astm în rândul profesioniştilor din domeniul sănătăţii. Am J Respir Crit Care Med 175(7):667-675, 2007.

Vizcaya D, Mirabelli MC, Anto JM, et al: Un studiu bazat pe forţa de muncă al expunerilor profesionale şi simptomelor de astm la lucrătorii de curăţenie. Occup Environ Med 68(12):914-919, 2011.

Brackbill RM, Hadler JL, DiGrande L şi colab.: Simptome de astm şi stres posttraumatic la 5 până la 6 ani după expunerea la atacul terorist de la World Trade Center. JAMA 302(5):502-516, 2009.

Gautrin D, Leroyer C, Infante-Rivard C şi colab: Evaluarea longitudinală a calibrului căilor respiratorii şi a capacităţii de răspuns la lucrătorii expuşi la clor. Am J Respir Crit Care Med 160(4):1232-1237, 1999.

Olin AC, Andersson E, Andersson M, et al: Prevalenţa astmului şi a oxidului de azot expirat sunt crescute la lucrătorii de înălbitor expuşi la ozon. Eur Respir J 23(1):87-92, 2004.

Andersson E, Knutsson A, Hagberg S, et al: Incidenţa astmului în rândul lucrătorilor expuşi la dioxid de sulf şi alte gaze iritante. Eur Respir J 27(4):720-725, 2006.

Zock JP Vizcaya D, Le Moual N: Actualizare despre astm şi produse de curăţare. Curr Opin Allergy Clin Immunol 10(2):114-120, 2010.

Mirabelli MC, Zock JP, Plana E şi colab.: Factori de risc profesional pentru astm în rândul asistentelor medicale şi al profesioniştilor din domeniul sănătăţii într-un studiu internaţional. Occup Environ Med 64(7):474-479, 2007.

Brooks SM, Bernstein IL: Tulburări ale căilor respiratorii induse de iritant. Immunol Allergy Clin North Am 31(4):747-768, vi, 2011.

Shakeri MS, Dick FD, Ayres JG: Ce agenţi cauzează sindromul de disfuncţie reactivă a căilor respiratorii (RADS)? O revizuire sistematică. Occup Med (Londra) 58(3):205-211, 2008.

Gautrin D, Boulet LP, Boutet M, et al: Este sindromul de disfuncţie reactivă a căilor respiratorii o variantă a astmului ocupaţional? J Allergy Clin Immunol 93(1 Pt 1):12-22, 1994.

Takeda N, Maghni K, Daigle S şi colab.: consecinţele patologice pe termen lung ale astmului acut indus de iritanţi. J Allergy Clin Immunol 124(5):975-981, e971, 2009.

Demnati R, Fraser R, Plaa G şi colab: Efectele histopatologice ale expunerii acute la clor gazos asupra plămânilor de şobolan Sprague-Dawley. J Environ Pathol Toxicol Oncol 14(1):15-19, 1995.

Demnati R, Fraser R, Ghezzo H şi colab.: Cursul de timp al modificărilor funcţionale şi patologice după o singură inhalare acută ridicată de clor la şobolani. Eur Respir J 11(4):922-928, 1998.

Martin JG, Campbell HR, lijima H şi colab.: Leziuni induse de clor ale căilor respiratorii la şoareci. Am J Respir Crit Care Med 168(5):568-574,

2003.

Malo JL, Chan-Yeung M: Agenţi care provoacă astm profesional. J Allergy Clin Immunol 123(3):545-550, 2009.

Kern DG: Apariţia sindromului de disfuncţie a căilor respiratorii reactive după o scurgere de acid acetic glacial. Am Rev Respir Dis 144(5):1058- 1064, 1991.

Bherer L, Cushman R, Courteau JP, et al.: Sondajul lucrătorilor în construcţii expuşi în mod repetat la clor pe o perioadă de trei până la şase luni într-o fabrică de celuloză: II. Urmărirea lucrătorilor afectaţi prin chestionar, spirometrie şi evaluarea răspunsului bronşic la 18 până la 24 de luni după încheierea expunerii. Occup Environ Med 51(4):225-228, 1994.

de la Hoz RE, Shohet MR, Chasan R, et al: Occupational toxicant inhalation injury: the World Trade Center (WTC) experience. Int Arch Occup Environ Health 81(4):479-485, 2008.

Prezant DJ, Weiden M, Banauch GI, et al: Tusea şi reacţia bronşică la pompierii de la World Trade Center. N Engl J Med 347(11):806-815, 2002.

Banauch GI, Alleyne D, Sanchez R, et al: Hiperreactivitate persistentă şi disfuncţie reactivă a căilor respiratorii la pompierii de la World Trade Center. Am J Respir Crit Care Med 168(1):54-62, 2003.

Moller DR, McKay RT, Bernstein IL, et al: Boala persistentă a căilor respiratorii cauzată de diizocianatul de toluen. Am Rev Respir Dis 134(1):175-176, 1986.

Lemiere C, Malo JL, Boulet LP şi colab: Sindromul de disfuncţie reactivă a căilor respiratorii indus de expunerea la un amestec care conţine izocianat: comportament funcţional şi histopatologic. Allergy 51(4):262-265, 1996.

Vandenplas O, Fievez P, Delwiche JP şi colab: Astm persistent după expunerea accidentală la formaldehidă. Alergie 59(1):115-116,

2004.

Malo JL, Cartier A, Boulet LP şi colab.: Hiperreactivitatea bronşică se poate îmbunătăţi în timp ce spirometria se ameliorează la doi până la trei ani după expunerea repetată la clor provocând simptome respiratorii. Am J Respir Crit Care Med 150(4):1142-1145, 1994.

Malo JL, L'Archeveque J, Castellanos L şi colab.: Rezultatele pe termen lung ale astmului acut indus de iritanţi. Am J Respir Crit Care Med 179(10):923-928, 2009.

Lemiere C, Malo JL, Boutet M: Sindromul de disfuncţie reactivă a căilor respiratorii datorat clorului: biopsii bronşice secvenţiale şi evaluare funcţională. Eur Respir J 10(1):241-244, 1997.

Leroyer C, Malo JL, Girard D şi colab.: Rinita cronică la lucrătorii cu risc de sindrom de disfuncţie reactivă a căilor respiratorii din cauza expunerii la clor. Occup Environ Med 56(5):334-338, 1999.

Blanc PD, Ellbjar S, Janson C şi colab.: Dizabilităţi de muncă legate de astm în Suedia. Impactul expunerilor la locul de muncă. Am J Respir Crit Care Med 160(6):2028-2033, 1999.

Caldeira RD, Bettiol H, Barbieri MA şi colab.: Prevalenţa şi factorii de risc pentru astmul legat de muncă la adulţii tineri. Occup Environ Med 63(10):694-699, 2006.

Bolen AR, Henneberger PK, Liang X şi colab.: Validarea exacerbarii astmului bronşic auto-raportate legate de muncă. Occup Environ Med 64(5):343-348, 2007.

Nolan A, Naveed B, Comfort AL şi colab: Biomarkerii inflamatori prezic obstrucţia fluxului de aer după expunerea la praful World Trade Center. Cufăr 142(2):412-418, 2012.

White CW, Martin JG: Inhalarea de gaz de clor: dovezi clinice umane de toxicitate şi experienţă pe modele animale. Proc Am Thorac Soc 7(4):257-263, 2010.

Mancuso CA, Rincon M, Charlson ME: Rezultate adverse ale muncii şi evenimente atribuite astmului. Am J Ind Med 44(3):236-245, 2003.

Tarlo SM, Leung K, Broder I, et al: Subiecţii astmatici simptomatic mai rău la locul de muncă: prevalenţă şi caracterizare în rândul unei populaţii clinice generale de astm. Cufăr 118(5):1309-1314, 2000.

Fletcher AM, London MA, Gelberg KH, et al: Caracteristicile pacienţilor cu astm legat de muncă observate în clinicile de sănătate ocupaţională din statul New York. J Occup Environ Med 48(11):1203-1211, 2006.

Gassert TH, Hu H, Kelsey KT şi colab.: Rezultatele pe termen lung în materie de sănătate şi angajare ale astmului ocupaţional şi determinanţii lor. J Occup Environ Med 40(5):481-491, 1998.

Wheeler S, Rosenstock L, Barnhart S: O serie de cazuri de 71 de pacienţi trimişi la o clinică de medicină a muncii şi a mediului pentru astm ocupaţional. West J Med 168(2):98-104, 1998.

Jajosky RA, Harrison R, Reinisch F, şi colab: Supravegherea astmului legat de muncă în state selectate din SUA folosind ghiduri de supraveghere pentru departamentele de sănătate de stat-California, Massachusetts, Michigan şi New Jersey, 1993-1995. MMWR CDC Surveill Summ 48(3):1-20, 1999.

Către T, Tarlo SM, McLimont S şi colab.: Fezabilitatea unui sistem provincial de raportare voluntară pentru astmul legat de muncă în Ontario. Canadian Respiratory Journal 18(5):275-277, 2011.

Tarlo SM, Liss G, Corey P et al: O populaţie de cerere de compensare a lucrătorilor pentru astm ocupaţional. Compararea subgrupurilor. Cufăr 107(3):634-641, 1995.

Anderson NJ, Reeb-Whitaker CK, Bonauto DK şi colab.: Astmul legat de muncă în statul Washington. J Asthma 48(8):773-782, 2011.

Vandenplas O, Van Brussel P, D'Alpaos V şi colab.: Rinita la subiecţii cu astm exacerbat la locul de muncă. Respir Med 104(4):497-503, 2010.

Lougheed MD, Lemiere C, Dell SD şi colab: Canadian Thoracic Society Asthma Management Continuum—2010 Consensus Summary pentru copii cu vârsta de şase ani şi peste şi adulţi. Can Respir J 17(1):15- 24, 2010.

Aaron SD, Vandemheen KL, Boulet LP şi colab.: Supradiagnosticul astmului la adulţii obezi şi nonobi. CMAJ 179(11):1121-1131,

2008.

Chiry S, Boulet LP, Lepage J, et al: Frecvenţa simptomelor respiratorii legate de muncă la lucrătorii fără astm. Am J Ind Med 52(6):447-454, 2009.

Chiry S, Cartier A, Malo J, et al: Comparaţie a variabilităţii de vârf a fluxului expirator între lucrătorii cu astm bronşic exacerbat la locul de muncă şi astm ocupaţional. Cufăr 132:483-488, 2007.

Henneberger PK, Redlich CA, Callahan DB, et al: O declaraţie oficială a Societăţii Toracice Americane: astm exacerbat de muncă. Am J Respir Crit Care Med 184(3):368-378, 2011.

Henneberger P, Hoffman C, Magid D şi colab.: Exacerbarea astmului legată de muncă. Int J Occup Environ Health 8:291-296, 2002.

Lemiere C, Pelissier S, Chaboillez S, şi colab: Rezultatul subiecţilor diagnosticaţi cu astm bronşic profesional şi astm agravat la locul de muncă după îndepărtarea de la expunere. J Occup Environ Med 48:656-659, 2006.

Lemiere C, Boulet LP, Chaboillez S, et al: Work-exacerbated asthma and ocupational asthma: do they really different? J Allergy Clin Immunol 131(3):704-710, e703, 2013.

Saarinen K, Karjalainen A, Martikainen R şi colab: Prevalenţa simptomelor agravate de la locul de muncă în astmul clinic stabilit. Eur Respir J 22:305-309, 2003.

Goe S, Henneberger P, Reilly M, et al: Un studiu descriptiv al astmului agravat de muncă. Occup Environ Med 61:512-517, 2004.

Larbanois A, Jamart J, Delwiche J, et al: Rezultatul socioeconomic al subiecţilor care se confruntă cu simptome de astm la locul de muncă. Eur Respir J 19:1107-1113, 2002.

Collins JJ, Baase CM, Sharda CE, et al: Evaluarea condiţiilor cronice de sănătate asupra performanţei la muncă, absenţei şi impactului economic total pentru angajatori. J Occup Environ Med 47(6):547-557,

2005.

Breton C, Zhang Z, Hunt P et al: Caracteristicile astmului legat de muncă: rezultate dintr-un sondaj bazat pe populaţie. Occup Environ Med 63:411-415, 2006.

Cannon J, Cullinan P, Newman Taylor A: Consecinţele astmului ocupaţional. BMJ 311(7005):602-603, 1995.

PNEUMOCONIOZE

ROBERT L. COWIE, MD • MARGARET R. BECKLAKE, MD, MBBCh

INTRODUCERE

Definiţii

Acumularea de praf în plămân şi

Reacţii tisulare Relaţii expunere-răspuns Imagistica toracică

Probleme clinice, funcţia pulmonară şi

Principiile managementului

Epidemiologie şi implicaţii pentru

Practica clinica

SILICOZĂ

Definiţie

Industrii şi ocupaţii încă la risc patologie

Patogeneza

Epidemiologie: tendinţe seculare şi lor

Implicaţii pentru clinicianul tuberculoză

Obstrucţia fluxului de aer şi cronică

Bronşită

Boli ale ţesutului conjunctiv, renale

Boala şi bolile cardiovasculare Cancerul pulmonar Caracteristici clinice

Caracteristici radiografice

Funcţia pulmonară

Diagnostic şi complicaţii

Management si Control

PNEUMOCONIOZA MUNCITORILOR DE CARBUNE

Definiţie şi ocupaţii cu risc

Patologie

Patogeneza

Epidemiologie şi istorie naturală

Pneumoconioza reumatoidă

Rolul silicei

Obstrucţia fluxului de aer şi cronică

Bronşită

Tuberculoza si Cancerul

Caracteristici clinice

Radiografia toracică

Funcţia pulmonară

Diagnostic, Complicaţii şi

management

FIBROZA PLAMANILOR LEGATA DE AZBEST (AZBESTOZA) SI PLEURA

Minerale de azbest

Azbestoza (fibroza parenchimului pulmonar)

Placi pleurale

Fibroză pleurală şi reacţii visceroparietale

Efuziuni pleurale benigne legate de azbest

Management, Prevenire şi Sănătate

Monitorizare

SILICAȚI MINERALE NONAZBESTOS ŞI BOLI PLAMĂNI

Pneumoconioza cu caolin

Talc Pneumoconioza

Mica Pneumoconioza

Fibre vitroase artificiale

BOALA PLAMĂRII BERILIULUI

Beriliu: utilizări, toxicitate umană şi

Expuneri

Patologia şi patogenia imună

Caracteristici clinice

Diagnostic şi management

BOALA METALELOR DURI

PNEUMOCONIOZA CARBURĂ DE SILICIO (CARBORUNDUM).

NOI PNEUMOCONIOZE

INTRODUCERE

DEFINIȚII

Enciclopedia Sănătăţii şi Securităţii Ocupaţionale a Organizaţiei Internaţionale a Muncii (ILO)1 defineşte pneumoconioza ca „acumularea de praf în plămâni şi reacţiile tisulare la prezenţa acestuia". Principala reacţie la praful mineral din plămâni este fibroza. Nu sunt incluse în definiţia pneumoconiozei afecţiuni precum astmul, boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) şi pneumonita de hipersensibilitate, care nu necesită acumularea de praf în plămâni.

ACUMULARE DE PRAF ÎN PLAMÂN

ŞI REACȚII ȚESUTURILOR

Depunerea de praf în plămâni depinde de mărimea şi proprietăţile geometrice şi aerodinamice ale particulelor. Clearance-ul particulelor este determinat de scara rulantă mucociliară şi de mecanismele celulare, în special de macrofage (vezi capitolul 12). Acumularea de praf în plămâni este determinată de depunerea şi clearance-ul. Răspunsul biologic depinde de cantitatea şi durata acumulării şi de natura prafului. Răspunsurile ţesuturilor la praful anorganic depind de dimensiunea particulelor şi de activitatea biologică a prafului, care, la rândul său, depinde de proprietăţile sale chimice şi fizice de suprafaţă.1 Unele praf, cum ar fi cărbunele, sunt relativ inerte şi se pot acumula în cantităţi considerabile cu un răspuns minim al ţesuturilor; altele, în special silice şi azbest, au efecte biologice puternice. Răspunsurile parenchimatoase includ fibroza nodulară (exemplul clasic este nodulul silicotic), fibroza difuză (exemplul clasic este azbestoza) şi formarea maculei cu emfizem focal (exemplul clasic este macula de praf de cărbune).2 Modelele fibrotice neregulate şi mixte au fost descrise ca o consecinţă a expunerilor mixte care implică alte prafuri minerale sau fibre de silice. severitatea reacţiei tisulare pare să fie legată de sarcina cumulativă a prafului pulmonar.

RELAŢII DE EXPUNERE-RĂSPUNS

În studiile epidemiologice, sarcina de praf din plămâni poate fi evaluată doar indirect. Cu toate acestea, la nivel individual, expunerea poate fi estimată mai direct din istoricul postului, din istoricul de inginerie al instalaţiei, inclusiv eficienţa controlului prafului şi din măsurătorile de mediu.

Demonstrarea relaţiilor expunere-răspuns are implicaţii pentru practica clinică. De exemplu, un diagnostic clinic de pneumoconioză este întărit foarte mult atunci când a existat o expunere la niveluri de praf cunoscute a fi asociate cu un risc crescut de boală. Deşi relaţiile expunere-răspuns descriu în general evenimentele dintr-o forţă de muncă, pot exista indivizi puternic expuşi care rămân neafectaţi şi indivizi uşor expuşi cu boală. Astfel, standardele de mediu, cum ar fi valorile limită stabilite de Conferinţa Americană a Guvernului şi Igieniştilor Industriali (ACGIH) sunt niveluri care, dacă sunt respectate de-a lungul vieţii profesionale a unui individ, este puţin probabil să fie asociate cu o boală. Cu toate acestea, eşantionarea prafului poate fi problematică şi chiar şi într-un loc de muncă în care concentraţiile medii de praf sunt sub valoarea limită de prag, aproape jumătate din probe depăşesc această valoare.4 Astfel, un clinician nu ar trebui să respingă diagnosticul de pneumoconioză doar pe motiv că expunerea a fost prea îndepărtată, prea scurtă sau într-un loc de muncă în care valoarea limită a fost menţinută. Subiectul în cauză poate fi neobişnuit de susceptibil, poate avea un profil de expunere neobişnuit sau poate reţine mai mult praf decât alţii expuşi în mod similar.

Imagistica toracică

Filmele standard ILO pentru interpretarea descriptivă a aspectului radiologic al bolii pulmonare parenchimatoase difuze5 au fost dezvoltate iniţial pentru studii epidemiologice ale bolilor pulmonare profesionale, dar pot fi utilizate şi pentru interpretare clinică. Orientările OIM din 2011 prevăd utilizarea imaginilor digitale şi este disponibil un set de

imagini digitale standard. Pe lângă îmbunătăţirea consecvenţei în citirea bolii parenchimului, care este notoriu supusă variabilităţii cititorului, ele permit clinicianului să stabilească un caz individual în contextul informaţiilor epidemiologice disponibile.5 Opacităţile mici din parenchim sunt clasificate după formă şi dimensiune: p, q sau r pentru opacităţile rotunjite (diametru, <1,5 mm, respectiv > 3 mm, 1 mm, 1 mm, 1 mm, 1 mm). t sau u pentru opacităţi neregulate (lăţime, <1,5 mm, 1,5 până la 3 mm sau, respectiv, >3 mm). Categoria de profuzie (sau concentraţia) este citită pe o scară de 12 puncte (0/-, 0/0, 0/1, până la 3/2, 3/3 şi 3/+) în comparaţie cu radiografiile standard. Opacităţile mari sunt clasificate în categoria A (pentru una sau mai multe astfel de opacităţi cu un diametru > 1 cm, dar care nu depăşeşte un diametru combinat de 5 cm), categoria B (una sau mai multe opacităţi > 5 cm în diametru şi a căror zonă combinată nu depăşeşte o zonă superioară) şi categoria C (>B). Se prevede gradul de îngroşare pleurală pentru lăţime (a < 5 mm, b > 5 mm dar < 10 mm şi c > 10 mm) şi întindere (1 = până la un sfert, 2 = un sfert până la jumătate şi 3 = peste jumătate din peretele lateral toracic). Gradul de calcificare pleurală este, de asemenea, gradat şi există prevederi pentru comentarii cu privire la alte caracteristici.

În Statele Unite, Institutul Naţional de Securitate şi Sănătate Ocupaţională (NIOSH) administrează Programul Naţional de Supraveghere a Sănătăţii Lucrătorilor de Cărbune, care oferă minerilor de cărbune oportunitatea unui examen medical periodic. Programul încorporează controlul calităţii în ceea ce priveşte tehnica radiografică şi procedurile de citire folosind clasificarea OIM şi formarea cititorilor. Aceasta implică seminarii de formare pentru medicii care se pot califica drept cititori „A" (adică, au participat la seminarii) sau cititori „B", care au promovat un examen cuprinzător pe baza a 120 de radiografii citite în clasificarea ILO.

Radiografiile toracice convenţionale sau imaginile digitale sunt piatra de temelie a supravegherii pneumoconiozei la locul de muncă. Tomografia computerizată (CT) şi tomografia computerizată de înaltă rezoluţie (HRCT) au revoluţionat evaluarea cazurilor clinice. CT şi HRCT sunt capabile să caracterizeze leziunile pulmonare şi pleurale, precum şi extinderea şi confluenţa acestora şi sunt considerabil mai sensibile decât radiografia toracică convenţională. Rolul imagisticii prin rezonanţă magnetică în diagnosticul pneumoconiozei este limitat, dar tehnica a fost folosită pentru a diferenţia între plăcile pleurale şi mezoteliom. iar în nodulii mediastinali la pacienţii cu pneumoconioză10 limitează utilitatea tehnicii. Radiografia toracică rămâne metoda acceptată pentru supraveghere şi evaluare datorită disponibilităţii sale largi, costului acceptabil şi dozei de radiaţii şi standardizării citirii sale.

PROBLEME CLINICE, FUNCŢIA PLAMÂNĂ ŞI PRINCIPII DE MANAGEMENT

Clinicianul se confruntă cu două sarcini principale atunci când evaluează un caz de suspiciune de pneumoconioză. În primul rând, clinicianul trebuie să evalueze natura procesului bolii, inclusiv sediul acestuia (căile respiratorii sau parenchimul pulmonar sau pleura) şi amploarea acestuia, precum şi să determine dacă acesta a scăzut performanţa individului, în special pentru locul de muncă actual (dovezi de afectare sau dizabilitate).

Evaluarea deficienței se bazează pe simptome și măsurători ale funcției pulmonare în repaus și în timpul efortului, acolo unde este indicat (vezi capitolele 25 și 26). Pneumoconioza poate fi asociată cu o funcție pulmonară aparent normală sau cu un model de disfuncție predominant obstructiv, restrictiv sau mixt. În cazul individual, interpretarea rezultatelor în termeni de profiluri ale funcției pulmonare se face de obicei prin utilizarea valorilor de referință sau prezise. Acestea pot fi, totuși, înșelătoare, având în vedere că cei care desfășoară ocupații cu praf au în medie volume inițiale de spirometrie și plămâni mai mari decât populația generală, pe care se bazează cele mai multe valori prezise.11 Astfel, nu este adecvat să se minimizeze semnificația funcțională a pneumoconiozei pe motivul funcției pulmonare aparent normale. Evaluarea dizabilității se face în contextul mai larg al faptului că subiectul este apt pentru locul său de muncă și, prin urmare, necesită cunoștințe de specialitate cu privire la conținutul postului.

În al doilea rând, clinicianul trebuie să determine dacă a existat o expunere la mediu sau profesională de durată, intensitate și caracter suficiente pentru a explica în totalitate sau parțial starea prezentă a pacientului. Pentru această sarcină, instrumentul cheie este istoricul ocupațional, care poate fi completat cu adăugarea cunoștințelor adesea extinse pe care lucrătorul le poate furniza cu privire la ocupațiile sale, materialele manipulate și procesele implicate. Deoarece pneumoconioza este o reacție la praful reținut, poate apărea și progresa după încetarea expunerii12; de aici, importanța unui istoric complet al expunerii, inclusiv locuri de muncă de vară studențești, serviciul militar și locuri de muncă pe termen scurt. În plus, în țările industrializate, între 25% și 60% dintre bărbați și până la 30% dintre femei raportează expunerea la praf sau fum la locul de muncă13, o mărturie suplimentară a faptului că antecedentele profesionale sunt la fel de esențiale ca istoricul de fumat în

practica medicinii respiratorii. Uneori, poate fi necesar să se stabilească expunerea profesională pe baza analizei materialului biologic (sputa, lavaj bronhoalveolar [BAL], specimen de biopsie transbronșică sau pulmonară deschisă) pentru praful presupus sau produsele sale de degradare. Acest lucru este valabil mai ales în cazurile în care expunerea este îndepărtată și istoricul expunerii incomplet sau nefiabil. Figura 73-1 prezintă exemple de cazuri în care praful presupus a fost demonstrat în specimenele patologice. Înregistrarea cazului descrisă în legenda pentru Figura 73-9 este un exemplu de utilizare a măsurătorilor de sarcină a prafului pulmonar în stabilirea atribuibilității.

Tuberculoza a fost o complicație frecventă a pneumoconiozei la începutul secolului al XX-lea. Deși acum este relativ rară în țările industrializate, tuberculoza rămâne o problemă importantă în țările în curs de industrializare și a crescut dramatic, în special în Africa de Sud, ca răspuns la epidemia de virusul imunodeficienței umane (HIV).14

Pneumoconioza nu regresează și poate apărea și progresa numai după încetarea expunerii la locul de muncă.12 În general, lucrătorul cu pneumoconioză nu ar trebui să mai fie expus profesional la praf.

Medicul are responsabilitatea legală de a raporta toate cazurile de pneumoconioză.12 Diagnosticul de pneumoconioză reflectă un eșec al controalelor de mediu la locul de muncă

care poate necesita intervenţia unei autorităţi competente. Există diferenţe în practica de notificare a bolii şi legislaţia de compensare între state şi între ţări, iar medicii ar trebui să fie conştienţi de procedurile adecvate în locaţia practicării lor.

EPIDEMIOLOGIE ŞI IMPLICAŢII PENTRU

PRACTICA CLINICA

Informaţiile despre distribuţia acestor boli în interiorul şi între forţele de muncă şi factorii care influenţează distribuţia oferă baza ştiinţifică pe care medicul o foloseşte pentru a ajunge la un diagnostic, a stabili un prognostic şi a planifica managementul. Astfel, cunoaşterea ratelor pneumoconiozei în industriile situate în zona locală ajută medicul în diagnostic. De asemenea, determinarea prognosticului depinde de informaţiile bazate pe forţa de muncă, de cunoaşterea factorilor care influenţează favorabil şi nefavorabil progresia bolii şi de efectul probabil al expunerii ulterioare chiar şi la niveluri scăzute.

În discuţia care urmează, diferitele tipuri de pneumoconioze sunt luate în considerare separat în ceea ce priveşte ocupaţiile cu risc, fiziopatologie şi epidemiologie, precum şi problemele clinice de diagnostic, prognostic şi management. Pe toate continentele şi în multe ţări, o proporţie substanţială de indivizi sunt expuşi la praf la locul de muncă şi, prin urmare, pot fi expuşi riscului de pneumoconioză.13

*Stoper, un miner care lucrează într-o săpătură în trepte făcută într-o filă treptă într-o mină.

+ Fettler, un muncitor care curăţă maşinile din moară şi şlefuieşte şi şlefuieşte imperfecţiunile din metalele turnate.

Listele de ocupaţii şi locuri de muncă cu risc nu sunt niciodată exhaustive (Tabelul 73-1), ci sunt un ghid pentru utilizare în practica generală de birou. Pentru cei care practică sănătatea muncii sau medicina muncii, trebuie făcută referire la unul dintre textele mai specializate care descriu ocupaţiile cu risc mai detaliat.

SILICOZĂ

DEFINIŢIE

Silicoza este o boală pulmonară fibrotică atribuită inhalării de silice cristalină de obicei sub formă de cuarţ şi, mai rar, sub formă de cristobalit şi tridimit.1,15,16 Siliciul amorf este relativ netoxic; silicaţii precum azbestul, mica şi talcul evocă un tip diferit de răspuns pulmonar şi sunt consideraţi separat.

INDUSTRIILE ŞI OCUPAŢII ÎNCĂ ÎN RISC

Silicoza este o boală străveche care continuă să fie o boală majoră la nivel mondial la bărbaţii şi femeile expuşi la praf de silice într-o varietate de ocupaţii.1,17 Tabelul 73-1 oferă câteva exemple comune de industrii în care lucrătorii sunt expuşi riscului de expunere la

silice. Construcţiile, forajele de suprafaţă şi subterane au fost toate subiectele documentelor de alertă de la NIOSH. Turnătoriile sunt, de asemenea, o sursă principală de praf de silice. Rapoarte mai recente au arătat un risc de silicoză pentru lucrătorii implicaţi în repararea, reabilitarea sau demolarea structurilor din beton18, inclusiv drumurile.19 Ocupaţiile mai puţin frecvente asociate cu silicoză includ muncitorii care produc denim stresat prin sablare, 20 cioplitori în piatră, 21 producători de blaturi de granit, 22 2211 tehnicieni dentari, 226 de bijuterii, 226 de bijuterii,223. cazurile de silicoză provin din industrii care utilizează tehnologii relativ noi care, dacă nu sunt însoţite de controale moderne, pot duce la expunerea la particule de praf mai fine decât în industriile şi locurile de muncă tradiţionale. Multe tipuri „noi" de pneumoconioză se dovedesc adesea a fi silicoză într-o industrie care nu se credea anterior a fi expusă riscului sau o pneumoconioză mixtă de praf în care siliciul este implicat cu alte pulberi.

Silicoza este adesea rezultatul expunerii în trecutul îndepărtat şi nu în locul de muncă actual. Riscurile pentru silicoză depind de nivelurile de expunere şi, deşi acest lucru poate fi controlat, există dovezi că nivelurile de praf pot fi monitorizate inadecvat şi că precizia prelevării poate fi slabă în multe locuri de muncă.24

Focare de silicoză şi deces din cauza bolii continuă să fie raportate la nivel mondial,12,21,24 chiar şi în ţările cu sisteme legislative dezvoltate şi programe de supraveghere a mediului, cum ar fi Statele Unite25, Canada26 Europa,27 şi Africa de Sud.28 Datele americane arată că rata de scădere a deceselor cauzate de silicoză a scăzut după 1995, cu o proporţie crescută a deceselor mai tineri de 45 ani. Aceste date indică „că supraexpunerile intense la silice cristalină respirabilă continuă să apară, în ciuda existenţei unor limite aplicabile din punct de vedere legal."17 În China, 23 de milioane de lucrători sunt expuşi la silice, în timp ce în Statele Unite, NIOSH a estimat că cel puţin 1,7 milioane de lucrători sunt expuşi la silice, dintre care între 1500 şi 2360 se vor dezvolta în fiecare an. Au fost raportate, de asemenea, cazuri de silicoză în urma expunerii generale a mediului29,30 şi la muncitorii agricoli.31,32.

PATOLOGIE

Au fost descrise trei tipuri clinicopatologice de silicoză: silicoză cronică, care de obicei urmează expunerea, măsurată în decenii mai degrabă decât în ani, la praful respirabil care conţine de obicei mai puţin de 30% cuarţ; silicoza accelerată, care urmează unei expuneri mai scurte şi mai grele; şi silicoză acută (silicoproteinoză), care urmează expunerii intense la praful fin cu conţinut ridicat de silice, cum ar fi cel întâlnit în industriile sablare, pentru perioade măsurate în luni şi nu în ani.2,15.

Silicoza cronică este cea mai frecventă formă a bolii. Semnul distinctiv al silicozei cronice este nodulul silicotic, una dintre puţinele leziuni specifice agentului din patologie (Fig. 73-2A şi B; eFig. 73-1). Nodulii silicotici se dezvoltă mai întâi în ganglionii limfatici hilari33 şi pot fi limitaţi în această zonă; ele pot deveni acoperite de calcifiere şi pot afecta sau eroda căile respiratorii. Procesul bolii implică apoi parenchimul pulmonar. Este de obicei bilaterală, implicând predominant zonele superioare.

În silicoza accelerată, modificările sunt similare cu cele observate în silicoza cronică. Cu toate acestea, nodulii se dezvoltă

mai devreme (după 3 până la 10 ani de expunere), pot fi mai larg distribuite în plămâni şi sunt mai celulare decât fibrotice.

Odată cu progresia bolii atât în silicoza cronică, cât şi în cea accelerată, nodulii pot deveni confluenţi, ducând la dezvoltarea fibrozei masive progresive (PMF) (vezi Fig. 73-2C), cunoscută şi sub denumirea de silicoză complicată. Aceste leziuni, care au cel puţin 1 cm în diametru (şi adesea mai mari), implică de obicei lobii superiori. Ele tind să oblitereze structura pulmonară şi pot cavita, ceea ce poate fi un indiciu al tuberculozei.2 Nodulii reumatoizi se pot dezvolta şi în cadrul silicozei şi pot fi observaţi la subiecţii cu poliartrită reumatoidă sau cu niveluri ridicate de factor reumatoid circulant.2 Pot exista noduli silicotici în fundal. Nodulii reumatoizi sunt mai rar asociaţi cu silice decât cu expunerea la praf de cărbune (vezi discuţia ulterioară).

Silicoza acută prezintă toate caracteristicile proteinozei alveolare pulmonare (vezi capitolul 70). Particulele de silice şi diverşi biomarkeri ai reacţiei tisulare pot fi identificate în materialul proteic din spaţiile alveolare şi în materialul de lavaj.

Plămânii indivizilor expuşi, indiferent dacă prezintă sau nu silicoză, pot demonstra, de asemenea, caracteristicile altor boli asociate cu expunerea profesională la praf, cum ar fi bronşita cronică şi emfizemul. Caracteristicile patologice sunt similare fie că sunt asociate cu expunerea profesională la praf şi vapori întâlniţi la locul de muncă sau cu expunerea la fumul de tutun. Mici anomalii ale căilor respiratorii, inclusiv fibroza şi pigmentarea bronhiolelor respiratorii (vezi Fig. 73-2D), sunt observate în asociere cu expunerile la o varietate de pulberi minerale, inclusiv cele responsabile de silicoză.34

Noduli silicotici se pot dezvolta, de asemenea, în ganglionii limfatici cervicali şi abdominali şi, ocazional, în ficat, splină şi măduva osoasă.12

PATOGENEZĂ

Patogenitatea prafului de silice depinde de proprietăţile fizice, mecanice şi chimice ale particulelor. O revizuire a acestui subiect rezumă procesele prin care siliciul produce inflamaţie şi fibrogeneza în plămân.35 Cu toate acestea, mecanismele celulare care iniţiază şi conduc procesul de inflamaţie şi fibroză nu sunt pe deplin înţelese. Există un acord că silicea proaspăt fracturată, cum ar fi cea generată în timpul sablarii, este mai toxică pentru macrofagele alveolare decât siliciul „îmbătrânit", probabil din cauza potenţialului său redox crescut. Alte minerale, în special componentele de argilă, pot adera la suprafeţele particulelor de silice, producând silice „acoperită", care este mai puţin toxică decât praful de silice neacoperit. Acest lucru poate explica răspunsul relativ nefibrogen la silice la minerii de cărbune şi hematită şi observaţia că incidenţa silicozei este scăzută prin expunerea concomitentă la alte prafuri. Particulele de silice mai mici de 5 pm ajung în tractul respirator inferior şi pot pătrunde în alveole. Intensitatea expunerii determină natura leziunii pulmonare.

Factorul de necroză tumorală-a (TNF-a) şi interleukina 1 (IL-1) joacă un rol important în iniţierea silicozei şi s-a demonstrat că inhibarea experimentală a acestor citokine previne silicoza. Factorii de creştere, inclusiv factorul de creştere transformator-fi (TGF-P), sunt importanţi în fibrogeneză (şi, de asemenea, au fost implicaţi în carcinogeneză) în asociere cu silice.36,37 O revizuire descrie răspunsul imun la

EPIDEMIOLOGIE: TENDINŢE LAICE ŞI IMPLICAŢIILE LOR PENTRU CLINIC

Pe parcursul secolului al XX-lea, silicoza s-a schimbat de la o boală rapid fatală la o tulburare indolentă şi invalidantă. Motivele includ controlul îmbunătăţit al mediului, scăderea ratelor de tuberculoză şi apariţia terapiei medicamentoase pentru tuberculoză. Cu toate acestea, există încă îngrijorarea bine întemeiată că această boală evitabilă va rămâne o cauză semnificativă de morbiditate12 şi mortalitate în secolul XXI.41,42 Prevalenţa silicozei este dificil de estimat, având în vedere numărul mare de industrii expuse riscului (vezi Tabelul 73-1), forţa de muncă tranzitorie din ţările industrializate şi industrializate, iar muncitorul a lăsat munca frecventă după boala (şi progresul muncii). În ciuda progreselor înregistrate, silicoza a fost raportată la lucrătorii dintr-o varietate de industrii la persoane care au început să lucreze după 1970 şi s-a estimat că cazurile raportate subreprezintă în mod substanţial numărul total de cazuri de silicoză.45 În calcularea riscului unui individ pentru silicoză, durata şi intensitatea expunerii sunt de interes primar, dar expunerea maximă nu ar trebui să fie niciodată înlăturată. atunci când acel diagnostic este sugerat de caracteristicile clinice şi radiologice, chiar şi atunci când expunerea pare să fi fost nesemnificativă sau într-o ocupaţie care nu este cunoscută ca fiind asociată cu silicoză.

TUBERCULOZĂ

Asocierea dintre silicoză şi tuberculoză a fost recunoscută de mult timp. Ratele de tuberculoză activă la subiecţii cu silicoză variază de la două până la treizeci de ori mai mult decât cei din aceeaşi forţă de muncă fără silicoză.47 Factorii care influenţează dezvoltarea tuberculozei la subiectul cu silicoză includ severitatea şi tipul bolii (riscul este considerabil mai mare la pacienţii cu silicoză acută şi accelerată)15, prevalenţa tuberculozei în populaţia de la care se trage, precum şi sănătatea, populaţia, HIV, sănătatea generală şi vârsta, status.47-49 Expunerea la silice, fără silicoză, poate, de asemenea, predispune indivizii la tuberculoză.47,48.

Tuberculoza se caracterizează prin granuloame epitelioide necrozante. Acestea nu se văd niciodată numai cu silicoză. Deşi Mycobacterium tuberculosis este organismul obişnuit, micobacteriile netuberculoase reprezintă o mare parte din boala micobacteriană în populaţiile în care boala micobacteriană non-tuberculoasă este frecventă.12,50 S-a demonstrat că fumatul creşte riscul de dezvoltare a tuberculozei la cei cu silicoză.

OBSTRUCŢIA CUI DE AER ŞI

BRONSITA CRONICA

BPOC şi bronşita cronică sunt manifestări comune ale expunerii profesionale pe termen lung la medii contaminate cu praf de silice şi se pot dezvolta la indivizii expuşi la silice, cu sau fără silicoză. mineri, pierderea suplimentară estimată a funcţiei pulmonare atribuită expunerii la praf de mină fără invocarea silicozei sau tuberculozei este o medie de 208 ml de capacitate vitală forţată pe o viaţă de muncă de 30 de ani (depăşind pierderea aşteptată de 400 până la 500 ml peste 30 de ani la bărbaţii normali cu vârsta).56 pentru afectarea creşterii pulmonare care a fost atribuită expunerii lor ridicate la silice cristalină respirabilă.57 Fumatul poate potenţa efectul prafului de silice asupra obstrucţiei fluxului de aer.54

BOLI ŢESUTULUI CONECTIV, RENALE

BOALA, SI BOALA CARDIOVASCULARĂ

Au fost raportate asocieri între expunerea la silice şi anumite boli ale ţesutului conjunctiv, inclusiv scleroza sistemică progresivă, lupusul eritematos sistemic şi, după cum sa menţionat anterior, artrita reumatoidă. silicoza59, dar poate fi asociată şi cu expunerea la praf de silice fără silicoză.12 Dovezile pentru o asociere între lupusul eritematos şi silicoză sunt cele mai puternice pentru silicoza acută sau accelerată, dar nu sunt concludente pentru silicoza cronică.12,59.

Boala renală a fost raportată la lucrătorii expuşi la silice. Unele studii au implicat o glomerulită de complex imun sau un efect toxic direct al silicei.12,59, 60 Silicoza a fost asociată cu pozitivitatea anticorpilor citoplasmatici antineutrofili (ANCA) şi posibil cu vasculită.58,61.

Boala cardiovasculară poate fi, de asemenea, asociată cu expunerea la silice. Un raport recent al unei cohorte de 74.040 de lucrători expuşi la silice a constatat o mortalitate crescută în comparaţie cu lucrătorii neexpuşi; boala cardiovasculară a fost cauza majoră de deces.62

CANCERUL PLAMONI

Asocierea dintre silicoză şi cancerul pulmonar a fost dificil de stabilit din cauza prevalenţei ridicate a fumatului la lucrătorii expuşi la siliciu şi din cauza expunerii frecvente concomitente la radon. cancer.12,59,62-65,65a

CARACTERISTICI CLINICE

Simptomele şi semnele silicozei cronice pot fi minime. Principalul simptom este lipsa de aer, dar, în silicoza cronică, în absenţa altor boli respiratorii, chiar şi acest simptom poate fi absent. Nu este neobişnuit ca un pacient cu silicoză cronică să prezinte fără simptome pentru evaluarea unei radiografii toracice anormale. Apariţia lipsei de aer poate marca dezvoltarea unei complicaţii precum PMF sau tuberculoza sau poate reflecta boala asociată a căilor respiratorii. Tusea şi producerea de spută sunt simptome comune şi se referă de obicei la bronşita cronică, dar pot reflecta dezvoltarea tuberculozei sau a cancerului

pulmonar. Durerea toracică nu este o caracteristică a silicozei şi nici simptomele sistemice precum febra şi scăderea în greutate, care ar trebui atribuite tuberculozei sau cancerului pulmonar până când se dovedeşte contrariul. Clubbing-ul nu este, de asemenea, o caracteristică a silicozei şi ar trebui să ridice îngrijorări cu privire la cancerul pulmonar.

În silicoza accelerată şi acută, scara de timp a evoluţiei simptomelor este mai degrabă în ani sau luni decât în decenii. În silicoza acută, dispneea poate deveni invalidantă în câteva luni, urmată de schimbul de gaze afectat şi insuficienţă respiratorie.

CARACTERISTICI RADIOGRAFICE

Silicoza necomplicată se caracterizează prin prezenţa unor mici opacităţi rotunjite pe radiografia toracică1,15, după cum este clasificată în clasificarea ILO (aşa cum a fost descris anterior).5 În general, există o corelaţie bună între expunerea la praf, cantitatea de praf din plămâni, patologia pulmonară şi radiografia toracică. radiografie.67

Nodulii silicotici sunt de obicei distribuiţi simetric şi tind să apară mai întâi în zonele superioare (Fig. 73-3), mai târziu, deşi nu invariabil, implicând alte zone (eFig. 73-2). Mărirea ganglionilor hilari poate precede dezvoltarea leziunilor parenchimatoase. Calcificarea cojii de ou, atunci când este prezentă, este puternic sugestivă, deşi nu patognomonică, a silicozei (Fig. 73-4; vezi şi Fig. 73-3, eFig. 73-3).

PMF se caracterizează prin coalescenţa unor opacităţi mici rotunjite pentru a forma leziuni mai mari (eFig. 73-4A); sunt clasificate pe scara OIM în funcţie de mărime şi întindere (categorii de la A la C). Evaluarea CT este superioară radiografiei toracice nu numai că evaluează prezenţa şi amploarea nodulării silicotice, ci şi evidenţiază conglomerarea precoce (eFig. 73-4-E; Videoclipurile 73-1 şi 73-2).68 Cu timpul, masa

leziunile tind să se contracte, de obicei către lobii superiori, lăsând zone hipertranslucide la marginile lor (eFigurile 73-5 şi 73-6) şi adesea la bazele pulmonare. În acest proces, mici opacităţi rotunjite, evidente anterior, pot dispărea, rezultând o imagine care trebuie distinsă de tuberculoză. Dezvoltarea rapidă a mai multor leziuni mari sugerează silicoză reumatoidă, dar noile leziuni, mai ales dacă sunt cavitate, ar trebui privite ca dovezi ale bolii micobacteriene. Silicoza acută se caracterizează radiologic prin modificări difuze care prezintă de obicei un spaţiu aerian şi un model interstiţial mai degrabă decât nodularitatea obişnuită.69

FUNCŢIA PLAMÂNĂ

Profilul funcţiei pulmonare este determinat de amploarea silicozei, precum şi de modificările asociate sau concomitente ale căilor respiratorii şi vasculare. În silicoza cronică, testele spirometrice (volumul expirator forţat într-o secundă [FEV1], VEMS/capacitate vitală forţată [FVC]) reflectă de obicei limitarea fluxului de aer.12 Reducerea capacităţii de difuzare a monoxidului de carbon (Dlco) este în general evidentă în silicoza cronică mai avansată şi probabil reflectă emfizemul asociat.70

În formele accelerate şi acute, modificările funcţionale sunt mai marcate şi progresia este mai rapidă. În silicoza acută, funcţia pulmonară prezintă un defect restrictiv şi afectarea schimbului de gaze, ceea ce duce la insuficienţă respiratorie.

DIAGNOSTIC ŞI COMPLICAŢII

Silicoza este diagnosticată pe baza unui istoric de expunere şi a modificărilor radiografice caracteristice.15 Problemele apar atunci când istoricul de expunere este îndepărtat, uitat sau ratat sau a avut loc în afara unei ocupaţii recunoscute. Ocazional, caracteristicile radiologice sunt neobişnuite; exemplele includ prezenţa limfadenopatiei hilare sau a opacităţilor pulmonare mari în absenţa unor noduli mici tipici. Detectarea silicei în materialul BAL poate sugera diagnosticul. Biopsia pulmonară poate fi necesară pentru a distinge fibroza masivă progresivă sau alte caracteristici atipice de cancerul pulmonar, tuberculoza şi alte diagnostice. Materialul de biopsie trebuie prezentat pentru microanaliza pentru praf, inclusiv silice.

Complicaţiile mai puţin frecvente includ cor pulmonale, pneumotoraxul spontan, bronholitiaza şi obstrucţia traheobronşică de la ganglionii hilari calcificaţi măriţi.15 Diagnosticul de tuberculoză activă la subiectul silicotic poate fi mai dificil decât la subiectul nesilicotic, dar, în general, o probă bună de spută sau spută nebulizată, trimisă de salină hipercobacteriană, furnizează cultura miocobacteriană indusă. diagnostic. Prezenţa tusei, hemoptiziei, scăderii în greutate, febrei sau a oricărei caracteristici radiologice noi (eFig. 73-7) trebuie urmărită cu cultura spută sau lichid BAL sau cu cultura şi examenul histologic al ţesutului. În multe cazuri, imagistica toracică, mai degrabă decât caracteristicile clinice, oferă prima indicaţie de tuberculoză în prezenţa silicozei (vezi eFig. 73-7, Video 73-3), dar trebuie remarcat că cei cu silicoză sunt, de asemenea, expuşi riscului de tuberculoză extrapulmonară.47

MANAGEMENT ŞI CONTROL

Odată stabilit, procesul fibrotic al silicozei cronice este considerat a fi ireversibil. Managementul cazului individual este astfel direcţionat spre prevenirea progresiei şi a dezvoltării bolii complicate. O schimbare a ocupaţiei într-un mediu fără praf care conţine siliciu trebuie recomandată. În general, boala va progresa chiar şi fără expunere suplimentară,43,44, dar rata de deteriorare poate fi redusă.

Intervenţiile pentru întreruperea procesului inflamator care duce la silicoză cronică, inclusiv inhalarea de aluminiu sau polivinilpiridin-N-oxid şi tetrandrină orală, nu s-au dovedit a fi de succes. În prezent, există interes în utilizarea lavajului pulmonar pentru a îndepărta silice din plămân, dar nu a fost demonstrat un impact favorabil asupra progresiei silicozei acute sau cronice. Tratamentul tuturor formelor de silicoză ar trebui să fie îndreptat spre controlul bolii micobacteriene. Acest lucru este valabil mai ales în cazul silicozei şi silicozei acute şi accelerate la lucrătorii cu infecţie HIV.15,49 Toţi subiecţii cu silicoză trebuie să aibă un test cutanat la tuberculină sau un test de eliberare a interferon-y

(IFN-y)71 şi, dacă sunt pozitivi în absenţa dovezilor de tuberculoză, li se oferă tratament pentru infecţia tuberculoasă latentă (vezi capitolul 35).

Interacţiunea dintre expunerea la silice şi fumat în dezvoltarea BPOC, tuberculoză51 şi cancerul pulmonar face importantă implementarea programelor de renunţare la fumat la locul de muncă.

Deoarece silicoza acută şi accelerată prezintă un prognostic atât de prost şi tind să apară la subiecţii mai tineri72, ar trebui luată în considerare transplantul pulmonar în astfel de cazuri (vezi capitolul 106).

Cel mai important aspect al managementului silicozei se referă la prevenirea acesteia. Pentru a realiza acest lucru, trebuie depus un efort susţinut pentru a creşte gradul de conştientizare a silicozei. Au fost raportate decese recente din cauza silicozei la subiecţii mai tineri din Statele Unite, după expunerea în sectoarele construcţiilor şi producţiei, fără niciuna din minerit.72 Decesele tinerilor care sablă denim20 sunt o reamintire a faptului că există adesea o lipsă de conştientizare a pericolelor silicei în afara ocupaţiilor tradiționale asociate cu silicoză.

PNEUMOCONIOZA MUNCITORILOR DE CARBUNE

DEFINIȚIE ŞI OCUPAȚII CU RISC

Pneumoconioza lucrătorilor din cărbune (CWP) este o entitate patologică distinctă rezultată din depunerea prafului de cărbune în plămâni.1,2,4 Reacţiile tisulare la depozitele de praf includ macula de cărbune şi nodul de cărbune (CWP simplu) şi PMF (CWP complicat)2 (Fig. 73-5).

Principala ocupaţie cu risc pentru CWP este mineritul cărbunelui, o industrie care în anii 1970 a angajat aproximativ 250.000 de oameni în Regatul Unit şi un număr comparabil în Europa de Vest.13 Aproximativ 175.000 de mineri de cărbune erau angajaţi în Statele Unite în 1986; de atunci, a existat o scădere constantă a numărului până la aproximativ 80.000 în 1999, dar, în 2011, numărul a crescut la 143,43 7,73. S-a estimat că în China există 6 milioane de mineri de cărbune. Cărbunele este extras şi în Europa de Est, India şi pe continentele africane, australiane şi sud-americane. Cu mecanizare, ieşire şi

potenţialul de expunere la praf a crescut. Foştii şi actualii lucrători ai cărbunelui vor continua probabil să fie văzuţi cu CWP. Minerii de cărbune de suprafaţă sunt, de asemenea, expuşi riscului de pneumoconioză, dar nu sunt întotdeauna incluşi în programele de supraveghere.74

Praful de mină de cărbune conţine o cantitate variabilă de cuarţ, în funcţie de natura rocii purtătoare de minereu, de dimensiunea stratului de cărbune şi de procesele utilizate pentru extragerea stratului (inclusiv de gradul de mecanizare). Minerii de cărbune pot dezvolta, de asemenea, noduli silicotici atunci când straturile de cărbune sunt în rocă tare. Silicoza este

mai frecventă în minele cu un grad sau rang înalt de cărbune (vezi mai târziu în „Patogenie") şi la lucrătorii, cum ar fi bolters de acoperiş care lucrează în afara straturilor de cărbune.

Alte ocupaţii cu risc de expunere la cărbune sau praf de carbon includ tăierea cărbunelui (care implică încărcarea şi depozitarea cărbunelui în magazine sau cale ale navelor), exploatarea şi măcinarea grafitului în fabrici de carbon, fabricarea electrozilor de carbon şi fabricarea şi utilizarea negrului de fum.

PATOLOGIE

Leziunea primară în CWP este macula de cărbune, care poate fi văzută (deşi nu palpată) la examenul macroscopic ca o leziune pigmentată mică (<4 mm), distribuită iniţial în lobii superiori, deşi lobii inferiori pot fi ulterior implicaţi2. bronhiole, cu fibre de reticulină şi o cantitate variabilă de colagen (vezi Fig. 73-5).2 Emfizemul focal, o formă de emfizem centriacinar, se formează în interiorul şi în jurul maculei de cărbune şi împreună formează leziunea caracteristică a CWP. fibre de colagen aranjate.2 Nodulii de cărbune, care rezultă din expunerea la praful de cărbune amestecat cu silice, sunt de obicei prezenţi în asociere cu maculele de cărbune.1 Leziunile silicotice clasice sunt observate la aproximativ 12% din minerii de cărbune din SUA2 şi se formează atunci când reziduul de praf pulmonar conţine 18% sau mai mult cuarţ. Alte caracteristici includ depozite de praf subpleural, mărirea ganglionilor hilari şi mediastinali şi, ocazional, tatuarea canalelor limfatice pleurale parietale de către praful de cărbune.

PMF (CWP complicat) este definită ca o leziune fibrotică pneumoconiotică cu diametrul de 1 cm sau mai mare. Aceste mase de ţesut negru cauciuc voluminoase, adesea neregulate, bine definite, puternic pigmentate apar de obicei pe un fundal de CWP simplu sever. PMF se dezvoltă de obicei în segmentul posterior al lobilor superiori sau segmentele apicale ale lobilor inferiori şi este de obicei bilateral (fig. 73-6 şi 73-7). Microscopic, leziunile conţin aceleaşi elemente ca şi nodulul de cărbune (vezi Fig. 73-5C). Ele pot afecta şi

obliterează căile respiratorii şi vasele şi traversează fisurile interlobare. Cavitaţia nu este neobişnuită, probabil ca o consecinţă a necrozei ischemice, având în vedere că obliterarea vasculară este frecventă în zonele PMF.

Pneumoconioza reumatoidă,2 dintre care o variantă este numită sindromul Caplan, este o formă de CWP asociată cu artrita reumatoidă sau cu o diateză reumatoidă. Se caracterizează prin noduli care sunt mai mari decât nodulii de cărbune şi au margini mai netede. Pigmentarea este dispusă în laminări concentrice şi, în raport cu leziunile PMF, conţin puţin praf. Aceste leziuni se pot cavita sau calcifica. Caracteristicile microscopice sunt similare cu cele descrise pentru leziunea silicotică reumatoidă (vezi discuţia anterioară în „Patologia" a „Silicozei"). Zonele active din noduli conţin macrofage încărcate cu praf, limfocite, leucocite polimorfonucleare şi celule plasmatice. Când activitatea încetează, acestea se pot prăbuşi sau se pot calcifica. Leziunile de pneumoconioză reumatoidă au fost descrise iniţial la minerii de cărbune din Ţara Galilor şi sunt raportate la minerii de cărbune belgieni, dar sunt mai puţin frecvente la minerii de cărbune din America de Nord.

Fibroza interstiţială difuză a fost raportată şi la minerii de cărbune; fibroza poate conţine pigment negru de carbon şi poate apărea similar cu modelul obişnuit al pneumoniei interstiţiale (UIP). Cu toate acestea, are un curs clinic relativ benign în comparaţie cu aceea a aceleiaşi afecţiuni în populaţia generală.2

PATOGENEZĂ

Riscul pentru CWP creşte odată cu intensitatea şi durata expunerii la praful de cărbune. Efectul cărbunelui asupra plămânului este legat şi de rangul său, o măsură a gradului de metamorfoză şi care se bazează pe conţinutul său de carbon. Antracitul este cel mai înalt (93% carbon), urmat de bituminos, subbituminos şi lignit, cu cel mai scăzut conţinut de carbon (60% până la 70%).2,4 În studiile epidemiologice, CWP este mai frecvent în minele de cărbune de rang înalt decât în cele de cărbune de rang scăzut. Acest lucru se poate referi la suprafaţa relativă mai mare a particulelor de praf de cărbune, radicalii liberi de suprafaţă mai mari şi prezenţa mai frecventă a silicei în cărbunele de rang înalt, mai degrabă decât cel de rang scăzut.2,4 Macula şi nodulul de praf de cărbune sunt atribuite acumulării de cantităţi mari de praf relativ inert în plămân. Pe măsură ce sarcina pulmonară a prafului creşte, macrofagele alveolare sunt activate şi sunt eliberate specii reactive de oxigen. Acestea declanşează, la rândul lor, eliberarea de citokine, inclusiv interleukine şi TNF, care pun în mişcare procesele de inflamaţie şi fibrogeneză care sunt responsabile de dezvoltarea pneumoconiozei şi, de asemenea, declanşează eliberarea de proteaze, care contribuie la emfizemul asociat. Fibroza, însă, este considerabil mai puţin intensă şi extinsă decât cea evocată de prafurile mai bioactive, precum silice şi azbest.

Deşi mecanismele patogenice exacte care stau la baza dezvoltării PMF rămân la îndoială, se crede că aceste leziuni se referă la cantitatea de praf de cărbune acumulată în plămân, proporţia de silice inhalată în praf şi bioactivitatea sa de suprafaţă, factorii imunologici şi genetici individuali şi dacă tuberculoza este prezentă.2,4,40 Dintre aceşti factori, povara totală a prafului pare să fie cea mai importantă. În plus, există diferenţe izbitoare în ratele de pneumoconioză simplă şi PMF între diferite cariere de cărbune, zone miniere şi ţări,2,4,40 sugerând că alte caracteristici ale particulelor de praf, inclusiv forma, dimensiunea, compoziţia, bioactivitatea şi durabilitatea lor în ţesutul pulmonar, contribuie, de asemenea, la riscul de a dezvolta CWP şi PMF.

EPIDEMIOLOGIE ŞI ISTORIE NATURALĂ

Studiile timpurii ale minerilor de cărbune au sugerat că ocupaţia minelor de cărbune şi chiar prezenţa CWP nu au fost asociate cu rate mai mari de mortalitate. Aceste studii probabil nu au luat în considerare efectul lucrătorului sănătos, iar studiile mai recente au arătat că expunerea la praful de cărbune este asociată cu o mortalitate crescută.78,79 În general, în Statele Unite, mortalitatea asociată cu CWP a scăzut cu 36% din 1982 până în 2000, comparativ cu 1968 până în 1981. din 2002.81

Deşi ratele de CWP au scăzut constant în Statele Unite şi Europa, noi cazuri continuă să fie detectate1,25,73,82, iar bolile asociate cu praful de cărbune au înregistrat o creştere din

1995, în pofida respectării aparente la standardul actual de praf. iar datele recente arată o creştere accentuată a descoperirii PMF la minerii de cărbune subterani din SUA.85a Factorii de risc pentru PMF includ prezenţa şi stadiul CWP, intensitatea expunerii la praf şi vârsta subiectului.86 Rolul silicei în dezvoltarea PMF este controversat, dar se crede în general a fi important.2,4,87. dezvoltarea PMF. Factorii de risc pentru progresia rapidă a CWP au inclus munca la suprafaţă în minele mai mici, vârsta mai tânără şi mineritul în estul Kentucky şi vestul Virginiei.82,88,89.

PNEUMOCONIOZA REUMATOIDA

Pneumoconioza reumatoidă (sindromul Caplan) a fost descrisă iniţial ca o variantă a PMF la lucrătorii cărbunelui, pe baza caracteristicilor sale radiologice distinctive. Artrita activă sau factorul reumatoid circulant au fost în mod obişnuit asociate cu pneumoconioza reumatoidă.1 În prezent, majoritatea dovezilor sugerează că prezenţa poliartritei reumatoide, o predispoziţie la boala reumatoidă sau ambele este un factor gazdă care modifică răspunsul unui individ la expunerea la praful de cărbune. În schimb, expunerea la praf nu pare a fi un factor de risc pentru artrita reumatoidă.1 CWP nu pare să aibă o asociere cu alte tulburări ale ţesutului conjunctiv.

ROLUL SILICEI

Deşi este recunoscut că siliciul nu joacă un rol principal în cauzarea CWP, minerii de cărbune, în special cei care extrag antracitul, pot dezvolta leziuni de silicoză. Când este prezentă, silicoza este de obicei asociată cu CWP.2 Deşi expunerea combinată la silice şi praful de cărbune poate produce mai puţină silicoză decât ar fi o expunere pură similară la silice, se crede totuşi că expunerea la silice contribuie la riscul de apariţie a PMF.4

OBSTRUCŢIA CUI DE AER ŞI

BRONSITA CRONICA

Asocierea dintre exploatarea cărbunelui şi boala pulmonară obstructivă a fost acum confirmată de mai multe studii longitudinale care arată că fluxul de aer poate fi limitat de la expunerea la praf de cărbune independent de CWP şi că efectul devine comparabil cu cel al fumatului la niveluri de expunere la care există un risc pentru CWP.4,55,90.

Hipersecreţia de mucus (bronşită cronică) este frecventă la lucrătorii cărbunelui, dar nu pare să joace un rol direct în dezvoltarea lor BPOC. Hipersecreţia de mucus se va rezolva în general după retragerea de la expunerea la praf, aşa cum se întâmplă după renunţarea la fumat. Hipersensibilitatea bronşică pare să predispună lucrătorii din cărbune să dezvolte BPOC.

TUBERCULOZA SI CANCERUL

Infecţia micobacteriană, fie prin M. tuberculosis (vezi eFig. 73-7), fie cu micobacteriile netuberculoase, nu s-a demonstrat a fi mai frecventă în asociere cu CWP în absenţa silicozei.91 Cele mai multe dovezi sugerează că ocupaţia de exploatare a cărbunelui nu este

asociată cu cancerul pulmonar; cu toate acestea, două studii recente au raportat o asociere între cancerul pulmonar şi exploatarea cărbunelui.91a,91b A fost documentat un risc crescut de cancer de stomac,2,4,92, dar acest lucru nu a fost evident într-un studiu de urmărire de 23 de ani a 8899 de mineri de cărbune.78

CARACTERISTICI CLINICE

CWP simplu este privit ca o stare de boală fără simptome sau semne fizice. Diagnosticul se bazează pe caracteristicile radiologice. Simptomele de tuse şi spută raportate de majoritatea minerilor de cărbune sunt susceptibile de a fi consecinţa bronşitei cronice induse de praf.55 Lipsa de aer la efort este de obicei cauzată de limitarea cronică a fluxului de aer asociat sau de dezvoltarea PMF.4 Insuficienţa respiratorie şi invaliditatea se dezvoltă pe măsură ce PMF progresează, deşi pacienţii cu PMF de categoria A pot prezenta leziuni diametru. Leziunile PMF care afectează căile respiratorii pot provoca sunete respiratorii anormale. Leziunile PMF mari sau bilaterale pot fi asociate cu hipoxemie şi insuficienţă cardiacă dreaptă. Prezenţa unor noi leziuni pulmonare cu poliartrită reumatoidă, noduli reumatoizi subcutanaţi sau factor reumatoid pozitiv creşte posibilitatea pneumoconiozei reumatoide. Leziunile pulmonare se pot dezvolta sau nu concomitent cu boli articulare.

RADIOGRAFIE PRACTICĂ

Semnul distinctiv al CWP simple pe radiografie toracică este prezenţa unor mici opacităţi rotunjite în parenchimul pulmonar (eFig. 73-8).1,5 (Vezi discuţia despre radiografiile toracice în „Introducerea" la acest capitol). CWP. Cantităţi mari de praf de cărbune în plămâni se găsesc în asociere cu noduli p mici, rotunjiţi. Când nodulii mai mari q şi r sunt vizibili radiologic, acest lucru reflectă de obicei prezenţa nodulilor de cărbune şi o proporţie mai mare de cuarţ în plămâni.93

Deoarece radiografia toracică s-a dovedit a fi insensibilă la prezenţa maculelor şi nodulilor93, în cazuri individuale, CT poate fi utilă. Opacităţile mici rotunjite sunt de obicei văzute mai întâi în zonele superioare şi implică celelalte zone într-o etapă ulterioară. Profuzia nodulilor este strâns legată de conţinutul de praf pulmonar la autopsie.93 Opacităţile mici neregulate apar, de asemenea, într-o abundenţă de până la 1/0, în asociere cu creşterea în vârstă şi fumatul şi, la lucrătorii cărbunelui, pot fi asociate cu fibroza şi emfizemul coexistente. Opacităţile mici rotunjite probabil nu regresează niciodată, dar prezenţa emfizemului pare să reducă citirea profuziei pe radiografia toracică. O anumită mărire a nodurilor hilare este obişnuită, dar calcificarea coajelor de ou este neobişnuită. Într-un raport recent, prezenţa unor mici umbre neregulate care indică prezenţa fibrozei interstiţiale a fost descrisă ca o caracteristică la cei cu expunere la praful de cărbune şi acelaşi raport contestă opinia convenţională conform căreia opacităţile nodulare din CWP sunt predominant în zonele pulmonare superioare.73

PMF este diagnosticat radiologic atunci când opacităţile parenchimatoase depăşesc 1 cm în diametru, punct de tăiere arbitrar în ceea ce este, evident, un proces continuu, aşa cum arată demonstraţia patologică a PMF fără caracteristici radiologice asociate.93 În schimb,

aproximativ o treime din cazurile diagnosticate ca PMF pe radiografie s-au dovedit, la autopsie, reprezentând alte tumori, no tuberculosdusrhe sau alte tumori, no tuberculosdurhe, etc. cicatrici.93 Leziunile PMF sunt mai frecvente în lobii superiori, sunt situate posterior şi sunt de obicei bine delimitate de plămânul adiacent. Pe măsură ce PMF devine mai avansată, leziunile sunt aproape întotdeauna bilaterale (vezi Figurile 73-6 şi 73-7). Ele pot lua forme bizare, pot cavita sau calcifica. Pe măsură ce leziunile se micşorează spre hil sau spre apex, în plămânul din jur pot fi observate leziuni buloase.

Leziunile observate pe radiografia toracică în pneumoconioza reumatoidă sunt similare cu cele ale PMF, dar sunt de obicei multiple şi localizate periferic. Leziunile, cu diametrul cuprins între 0,5 şi 5,0 cm, pot apărea în câteva săptămâni. Aceste leziuni apar în general în prezenţa unor grade mai mici de profuzie nodulară decât sunt uzuale pentru PMF. Ele pot cavita, pot conţine niveluri de lichide şi pot prezenta unele calcificări în jurul cavităţii. În unele cazuri, leziunile dispar, adesea complet, dar pot fi urmate la o dată ulterioară de o nouă recoltă de leziuni. Clasificarea ILO a radiografiilor oferă o notaţie specială pentru leziunile considerate a fi pneumoconioza reumatoidă.5

FUNCŢIA PLAMÂNĂ

Controversa cu privire la asocierea dintre CWP simplu şi funcţia pulmonară anormală a persistat în mare măsură deoarece praful de cărbune s-a dovedit că provoacă atât boala pulmonară obstructivă94, cât şi pneumoconioza. În general, este probabil adevărat că CWP simplu este o afecţiune cu efect puţin demonstrabil asupra funcţiei pulmonare. Parţial, acest lucru se poate datora efectului de selecţie a sănătăţii într-o muncă prăfuită.55 Opacităţile neregulate mici şi PMF s-au dovedit a fi asociate cu o funcţie pulmonară anormală.4,95 Deficitele funcţiei pulmonare în CWP complicat includ reducerea FVC şi VEMS, creşterea capacităţii pulmonare totale (TLC) şi a volumului rezidual şi scăderea Dlco (în special în prezenţa opacităţilor neregulate şi neregulate). Modificări similare au fost observate, de asemenea, la minerii de cărbune nefumători fără CWP.4 Hipertensiunea pulmonară se poate dezvolta proporţional cu reducerea patului vascular asociată cu PMF avansat.

DIAGNOSTIC, COMPLICATII,

SI MANAGEMENT

Un istoric de expunere profesională la cărbune şi o radiografie toracică sunt elementele fundamentale în diagnosticul CWP. O scanare CT a toracelui poate fi utilizată pentru a demonstra dovezile CWP atunci când caracteristicile de pe radiografie sunt neconcludente.

Nu există date care să sugereze că CWP în monoterapie prezintă un risc crescut de infecţie micobacteriană, fie tuberculoasă, fie netuberculoasă, dar tratamentul infecţiei tuberculoase latente ar trebui luat în considerare pentru lucrătorii cărbunelui despre care se crede că au avut o expunere semnificativă la praf de silice sau care au dovezi de silicoză. Alte complicaţii includ nodulii reumatoizi, care sunt asociaţi mai frecvent cu exploatarea cărbunelui decât cu expunerea la exploatarea aurului, şi sclerodermia, în care este adevărat opusul. Cele mai multe dovezi sugerează că ocupaţia de exploatare a cărbunelui nu este asociată cu un risc de

cancer pulmonar, dar unele date sugerează, iar unele date infirmă un risc crescut de cancer de stomac.

Principiile managementului sunt cele rezumate în „Introducerea" la acest capitol şi elaborate în secţiunea „Silicoză". Subiecţii cu boală radiologică de categoria 1 sau mai mare de profuzie ar trebui sfătuiţi să îşi schimbe ocupaţia cu una în care nu mai sunt expuşi la praf din cauza riscului de a dezvolta PMF. Gestionarea altor boli legate de praf, de fumat sau de praf şi fumat, cum ar fi bronşita cronică şi emfizemul, este mai puţin simplă. Consilierea pentru renunţarea la fumat ar trebui acordată pe principii generale. Deşi nu există date care să arate vreo interacţiune între fumat şi CWP, atât exploatarea cărbunelui, cât şi fumatul au capacitatea de a provoca BPOC.77

FIBROZA PLAMANILOR LEGATA DE AZBEST (AZBESTOZA) SI PLEURA

MINERALE DE AZBEST

Istorie şi utilizări

Azbestul este un mineral străvechi exploatat de oameni din timpuri preistorice datorită durabilităţii şi rezistenţei sale la căldură şi a naturii sale fibroase, care i-a permis să fie filat.1,96 Utilizarea comercială a azbestului a crescut odată cu mecanizarea; creşterea a fost exponenţială între cele două războaie mondiale. Producţia anuală a atins un vârf de peste 5 milioane de tone în 1976 şi s-a stabilizat la aproximativ 4 milioane de tone la începutul anilor 1980. Producţia a început să scadă în Europa şi America de Nord abia la sfârşitul anilor 1980, când efectele expunerii asupra sănătăţii au devenit un motiv de îngrijorare tot mai mare a publicului.1 În 2010, consumul mondial de azbest, în principal crisotil, a fost estimat la 2 milioane de tone. În schimb, producţia mondială anuală de silicaţi minerali fără azbest este de aproximativ 30 de milioane de tone. Utilizarea înlocuitorilor a crescut proporţional pe măsură ce utilizarea azbestului a fost restricţionată sau interzisă, deşi în 2012, doar 54 de ţări au interzis sau restricţionat sever utilizarea azbestului. Pe continentele africane, asiatice şi sud-americane, azbestul continuă să fie solicitat ca material ieftin şi durabil pentru utilizarea în reticulare a apei şi în proiecte de locuinţe pentru populaţiile care se urbanizează rapid, iar în multe ţări, consumul de azbest rămâne ridicat şi este în creştere.97

Cuvântul azbest (însemnând „stins" în greacă) este folosit în prezent ca termen colectiv pentru silicaţii minerali naturali din grupul serpentinei şi amfibolilor. În ciuda originilor şi proprietăţilor fizice şi chimice diferite, aceşti silicaţi au în comun un obicei fibros, adică se formează în mod natural în mănunchiuri din care fibrele pot fi uşor separate.

Ca bază pentru stabilirea standardului, Administraţia pentru Securitate şi Sănătate în Muncă (OSHA) defineşte o fibră ca o particulă cu o lungime mai mare de 5 pm cu un raport de aspect egal sau mai mare de 3: 1.

Tabelul 73-2 enumeră unii dintre silicaţii minerali găsiţi în ţesutul pulmonar uman şi oferă o indicaţie generală a utilizărilor lor comerciale. Din punct de vedere al efectelor asupra

sănătăţii, cele mai importante sunt fibrele de azbest şi fibrele minerale artificiale. Potenţa biologică (şi potenţialul de producere a bolii) depinde în general de doza administrată organului ţintă, dimensiunile fibrelor şi durabilitatea în ţesutul pulmonar. Rolul fiecăruia dintre aceşti parametri poate să nu fie acelaşi pentru toate fibrele şi toate entităţile bolii. Particulele nefibroase mai mari de 10 pm ajung rar în parenchimul pulmonar, în timp ce fibrele de până la 200 pm pot fi găsite în plămâni dacă diametrul lor este mai mic de 3 pm.2

Surse de expunere umană

Tabelul 73-2 oferă o listă a surselor mai frecvente de expunere umană la azbest.1 Discuţia care urmează se referă în principal la expunerea la fibrele de azbest; principiile, totuşi, se aplică în mod egal expunerii la alte fibre.

În ţările industrializate şi din ce în ce mai mult în ţările în curs de industrializare, expunerea umană este cel mai probabil să fie profesională şi se poate întâmpla în minerit, morărit, transport, fabricare şi aplicarea sau utilizarea fibrelor brute sau a produselor fabricate. În cel de-al Doilea Război Mondial, o sursă majoră de expunere a fost în industria construcţiilor navale, reparaţiilor sau reamenajării navale; în perioada de după al Doilea Război Mondial, sursele majore de expunere au fost în industria construcţiilor şi a transporturilor, deşi expunerile în construcţiile navale, reparaţii sau reamenajări au continuat să prezinte riscuri. Materialele care conţin azbest din clădirile de după cel de-al Doilea Război Mondial includ scânduri, panouri, suprafeţe, izolaţie, ţiglă şi acoperire a podelei, acoperişuri şi călăfătuire. Lucrătorii sunt astfel expuşi în operaţiuni de întreţinere sau demolare a instalaţiilor şi clădirilor în care au fost utilizate materiale care conţin azbest. Alte surse de expunere umană sunt în timpul îndepărtării stratului de azbest sau a izolaţiei de pe nave sau clădiri şi în timpul eliminării deşeurilor industriale, cum ar fi haldele instalaţiilor de azbest defuncte. În majoritatea ţărilor industrializate, aceste surse de expunere s-au diminuat ca răspuns la creşterea gradului de conştientizare a publicului şi a reglementărilor de control. Cu toate acestea, chiar în 2004, Departamentul Muncii din SUA a estimat că 1,3 milioane de lucrători au rămas expuşi la azbest la locul de muncă, în special în construcţii şi industria generală din Statele Unite98 şi, într-un raport mai recent, expunerea continuă la azbest este atribuită şi bunurilor locale şi importate, care conţin azbest. 1980 şi 1992 şi cei examinaţi între 1993 şi 2005 au constatat o creştere inexplicabilă a fibrelor de crocidolit în plămâni de la 819 subiecţi cu cancer pulmonar, mezoteliom malign şi azbestoză.100

Expunerea profesională indirectă, numită şi expunerea spectatorilor, descrie expunerea celor ale căror meserii le impun să lucreze în vecinătatea altora care lucrează direct cu azbest sau cu materiale care conţin azbest. Exemple sunt dulgherii şi sudorii care pot lucra în contact strâns cu izolatori şi laggeri care amestecă azbest la faţa locului, adesea în spaţii închise. Muncitorii au fost adesea expuşi indirect în industria de construcţii navale, reparaţii şi reamenajări şi în industria construcţiilor.

Expunerea casnică a avut loc în primul rând ca urmare a aducerii acasă a hainelor de lucru încărcate cu fibre. Expunerea domestică încă reprezintă o mică proporţie din cazurile de

boli legate de azbest, în principal pleurală, şi se raportează că a reprezentat până la 15% din mezoteliom malign într-un studiu din Regatul Unit.101 Având în vedere perioada lungă de incubaţie a acestei tumori (de la 20 la 40 de ani), expunerea domestică este probabil sursa cazurilor care se prezintă până în secolul II21.

Expunerea mediului şi rezidenţial are loc ca o consecinţă a locuirii în vecinătatea minelor, morilor sau fabricilor de azbest.102 Această sursă de expunere a fost adusă în mod dramatic la atenţia medicală în 1960, într-un raport al unui grup de 31 de cazuri de mezoteliom malign printre rezidenţi şi minerii de azbest crocidolit din Northwest Cape, New South Africa, deoarece au fost raportate cazuri din această zonă, Noua Africa de Sud şi până în 1991. expunerea ocupaţională şi a mediului a continuat până în anii 1970, cazurile erau de aşteptat să continue şi să crească până şi după 2010.104 Un studiu de cohortă care a comparat experienţa mortalităţii a peste 4500 de femei care trăiesc în vecinătatea minelor de crisotil din Quebec cu cea a 1,375 milioane de femei din 60 de zone de referinţă din provincie a găsit şapte decese în zona mesobezei şi a femeilor care trăiesc în mesobesos. populaţia de referinţă.102 Vermiculitul extras din Libby, Montana şi transportat prin ţară s-a dovedit a fi contaminat cu fibre de azbest. Locuitorii din Minneapolis care locuiseră în apropierea grămezilor de deşeuri de vermiculit Libby şi care nu lucraseră niciodată în industria vermiculitului s-au dovedit a avea o prevalenţă ridicată a bolilor pleurale legate de azbest, mai mare dacă au jucat vreodată sau au avut contact cu grămezile de deşeuri. Un studiu comunitar din Libby a constatat că anomaliile pleurale localizate au fost asociate cu funcţia pulmonară restrictivă.106 Expunerea mediului din surse neindustriale au fost documentate în rândul locuitorilor din zonele rurale din Europa de Est, unde solul este contaminat cu diferite fibre.107 În plus, au existat epidemii de boli pleurale legate de azbest, rezidenţi ai nemaligne şi maligne.

Sate turceşti ale căror case au fost construite în rocă de tuf erionit sau care au folosit erionit şi tremolit în stuc şi ipsos107 şi în Da-yao, sud-vestul Chinei, unde crocidolitul este prezent în sol.102,108 O preocupare majoră începând cu anii 1980 a fost riscul potenţial de expunere la ocupanţii publicului (inclusiv şcolile), în perioada post-război, clădirile comerciale sau rezidenţiale. materialele care conţin azbest au fost utilizate pe scară largă în construcţii. O analiză a sănătăţii mandatată de Congresul SUA a concluzionat că expunerea în clădiri a fost mai mică cu un ordin de mărime decât cea întâlnită la locul de muncă, cu excepţia custozilor şi a altor persoane responsabile de întreţinerea clădirilor.109 Raportul a furnizat, de asemenea, estimări ale riscului de cancer pe viaţă (vezi „Azbestoză, expunerea la azbest, cancer pulmonar şi mezoteliom" mai târziu).

Soarta fibrelor inhalate

Acumularea de fibre în plămân este rezultatul expunerii, depunerii, clearance-ului şi retenţiei, toate procesele care depind de dimensiunile fibrelor şi de nivelul, intensitatea şi profilul expunerii.110-112 Clearance-ul fibrelor din plămân este mai mare pentru fibrele scurte şi crizotilice decât pentru fibrele lungi şi amfibole.113 cu căi mai scurte şi acumulări mai mari de fibre mai lungi cu azbestoză decât în plămânii în care s-au dezvoltat doar leziuni ale căilor respiratorii.113 Fibrele egale sau mai mici de 3 pm sunt fagocitate de macrofagele activate şi apoi translocate în canalele limfatice. Fibrele mai lungi sunt incomplet fagocitate, adesea de mai multe macrofage, şi devin nucleul a ceea ce s-a numit iniţial corpuri de azbest datorită asocierii lor cu expunerea la azbest. Deşi s-a demonstrat că majoritatea fibrelor acoperite din plămânii umani conţin azbest (de obicei amfibol) atunci când sunt supuse analizei de difracţie radiografică2,96, s-a sugerat că termenul de corpuri feruginoase subliniază faptul că alte fibre minerale pot suferi acoperire în plămânii umani. (Pentru o discuţie despre translocarea fibrelor în spaţiul pleural, vezi capitolele 79 şi 82.)

În plămânii indivizilor expuşi, numărul de fibre neacoperite sau goale (vizibile numai la microscopie electronică) depăşeşte numărul de fibre acoperite (azbest sau corpuri feruginoase), vizibile la microscopie cu lumină, de 5 până la 10.000 de ori. a structurii sale distincte şi pentru că era uşor vizibilă la microscopul luminos. Prezenţa mai multor fibre acoperite a fost citată (şi contestată) ca un criteriu necesar pentru diagnosticul patologic al azbestozei chiar şi la un subiect cu un istoric de expunere adecvat.115 Corpii de azbest pot fi găsiţi în spută sau în lichidul BAL când nivelurile din ţesutul pulmonar sunt ridicate. Ele sunt, de asemenea, mai frecvent întâlnite atunci când expunerea a fost recentă şi la fibrele de amfibol, mai degrabă decât la fibrele de crisotil.2,116,117 Lichidul BAL poate prezenta, de asemenea, caracteristici celulare, biochimice şi mineralogice caracteristice la lucrătorii expuşi la azbest şi în special la cei cu azbest.118.

Expunere versus relaţii doză-răspuns

Studiile epidemiologice au demonstrat în mod constant relaţiile expunere-răspuns pentru fibroza pulmonară parenchimatosă legată de azbest.119 Există diferenţe în relaţiile expunere-răspuns între sectoarele industriale, care probabil reflectă dimensiunea fibrelor (fibre mai mici care provoacă mai multe boli pulmonare) şi natura fibrelor, reţinerea lor şi biopersistenţa lor în boala ţesuturilor pulmonare mai mult decât a bolii pulmonare. Pentru bolile pleurale legate de azbest, relaţiile expunere-răspuns pot fi, de asemenea, demonstrate de obicei, dar timpul de rezidenţă al prafului în plămâni este mai important decât expunerea cumulativă.111,114 Analiza mineralogică a arătat, de asemenea, că gradul de fibroză se corelează cu concentraţia fibrelor, atât la lucrătorii expuşi la crizotil, cât şi la amosit. Toxicitatea fibrelor minerale este determinată de proprietăţile lor fizice şi aerodinamice, care determină depunerea şi reţinerea. De asemenea, relevantă în fibrogeneză şi probabil în carcinogeneză este solubilitatea fibrelor (care determină supravieţuirea lor în ţesutul pulmonar), proprietăţile lor de suprafaţă şi sarcina electrică (care le poate afecta toxicitatea pentru membranele celulare şi formarea de radicali liberi) şi raportul de aspect lungime-lăţime (care poate afecta toxicitatea celulară).2,35.

AZBESTOZA (FIBROZA PARENCHIMALA PULMONARĂ)

Patologie şi patogeneză

Azbestoza tinde să fie proeminentă în lobii inferiori şi zonele subpleurale. Leziunile de azbestoză uşoară se găsesc în locuri împrăştiate şi constau, de obicei, din focare de fibroză peribronhiolară120 cu inflamaţie interstiţială cronică locală, acumulare de macrofage în spaţiile aeriene şi proliferarea pneumocitelor de tip II. Bronhiolele şi canalele alveolare de ordinul doi şi trei tind să fie implicate pe măsură ce boala progresează şi fibroza se extinde pentru a implica interstiţiul alveolar (Fig. 73-8A). Când boala este avansată, plămânii sunt mici, dungile de fibroză conturează septurile lobare şi interlobare, iar pleura viscerală este invariabil îngroşată. Fagurele poate fi proeminent subpleural şi în lobii inferiori. Spre deosebire de silicoză, ganglionii limfatici traheobronşici nu prezintă modificări caracteristice şi fibroza masivă progresivă este neobişnuită.115 Fibroza avansată legată de azbest se distinge de fibroza avansată datorată oricărei alte cauze numai prin prezenţa corpurilor de azbest sau a fibrelor de azbest neacoperite (Fig. 73-8B).2

În general, gradul fibrozei pulmonare se referă la încărcătura de fibre transportată de plămâni.2 Pe baza datelor animale şi umane35,121,122, se crede că azbestoza începe cu o alveolită care se poate rezolva dacă sarcina de fibre este scăzută şi fibrele sunt curăţate. Dacă încărcarea fibrelor este scăzută, dar reţinută, se poate dezvolta o leziune neprogresivă a căilor respiratorii distale, boala căilor respiratorii periferice indusă de praf mineral.35,113,120-122 Dacă încărcătura de praf reţinută este mare şi fagocitoza fibrelor de către macrofagele alveolare şi interstiţiale este incompletă, fibronectina este eliberată împreună cu alţi radicali proinflamatori liberi precum şi alţi agenţi proinflamatori liberi. Acestea interacţionează cu şi recrutează fibroblasti la locul leziunii, unde proliferează şi depun colagen. Dacă este susţinută, aceasta duce la leziuni ireversibile, pierderea spaţiilor alveolare şi dezvoltarea fibrozei pulmonare interstiţiale cronice, azbestoză.113

Epidemiologie şi istorie naturală

Azbestoza clinică devine din ce în ce mai puţin frecventă şi mai puţin severă, pe măsură ce nivelurile de expunere la locurile de muncă din întreaga lume îndeplinesc din ce în ce mai mult nivelurile de control recomandate în prezent.111,123 Cu toate acestea, în Statele Unite, deşi ratele de mortalitate pentru celelalte pneumoconioze (CWP şi silicoză) sunt în scădere, rata azbestozei a crescut, posibil, de până la 19092-11992 şi 11992-11992. nu se aşteaptă să scadă înainte de 2024.124 O tendinţă similară a fost evidentă în Australia125, în timp ce în Regatul Unit şi Canada, s-a raportat că ratele de certificare a decesului sau dizabilităţii cauzate de azbestoză sunt în scădere.126,127 Cu toate acestea, un raport recent din Regatul Unit arată că, în timp ce alte pneumoconioze deveneau mai puţin frecvente, incidenţa azbestului a continuat să scadă5 şi până în Regatul Unit20. uşor de atunci.128 Cu expunerea la nivel scăzut la azbest, intervalul dintre expunere şi boală creşte.111 Modelul de expunere determină şi natura bolii. În ocupaţiile în care expunerea este intermitentă, dar de intensitate mare, raportul anomaliilor radiologice pleurale-parenchimatoase poate depăşi 20, în timp ce în ocupaţiile în care lucrătorii sunt expuşi mai constant, raportul anomaliilor pleurale-parenchimatoase este mai aproape de 2: 1,111,129. anomalii radiologice, sugerând că timpul de rezidenţă al prafului în plămân este important în

patogeneza lor.111,129,130 Alţi factori determinanţi ai progresiei sunt nivelul şi durata expunerii, expunerea cumulativă şi tipul de fibre; azbestoza este mai frecventă după expunerea la amfiboli, crocidolit şi amosit sau amestecuri de amfibol şi crisotil decât la crisotil singur.111 Odată stabilită, azbestoza radiologică va progresa de obicei.129 Asbestoza radiologică poate apărea şi progresa mult timp după încetarea expunerii; într-un studiu efectuat de mineri şi morari de crisotil din Quebec, au fost înregistrate rate de apariţie şi progresie de 31% şi, respectiv, 9% pentru boala pleuroparenchimatoasă pe o perioadă medie de urmărire de 17 ani după expunere.111,129 Progresia în absenţa expunerii ulterioare se referă la expunerea cumulativă până la momentul părăsirii serviciului.111. a fibrozei pulmonare induse de azbest.111.131.132

Fumatul merită comentarii datorită rolului său ca factor de risc universal pentru bolile respiratorii, atât maligne, cât şi nemaligne. Există unele dovezi că gradele mai uşoare ale micilor opacităţi radiologice neregulate din clasificarea ILO pot fi cauzate de fumat. Studiile patologice nu arată dovezi ale unei asocieri între gradul de azbestoză şi fumat,133 deşi există dovezi care sugerează că fumatul sporeşte retenţia fibrelor în plămâni.2433

Caracteristici clinice

Azbestoza este asociată în mod caracteristic cu dispneea. Dispneea precede adesea alte dovezi de boală şi, prin urmare, poate fi subestimată de medic din cauza naturii sale subiective. Cu toate acestea, consistenţa relaţiei sale cu nivelurile de expunere111 sugerează că este legată de azbestoza parenchimatoasă timpurie. Tusea uscată persistentă este raportată frecvent, aproape la fel de frecvent ca şi dispneea în unele serii,114,134 şi a fost atribuită stimulării receptorilor pulmonari. Stratul toracic sau durerea, sau ambele, nu sunt neobişnuite şi pot fi cauzate de reacţii pleurale acute asociate cu azbest.

Crestăturile bazale, o trăsătură precoce şi distinctivă a azbestozei, sunt sunete fine, clare, persistente, adesea auzite mai întâi în regiunile axilare şi bazale şi apoi mai general pe măsură ce boala avansează.98 Alte sunete, inclusiv trosnituri grosiere şi rhonchi, reflectă boala căilor respiratorii care poate fi legată de fumatul de ţigară sau de praful din mediul profesional, dezvoltându-se ocazional în mediul ocupaţional135. la unele materii. Manifestările tardive includ insuficienţa respiratorie şi circulatorie, iar acestea, împreună cu cancerul, sunt cauze frecvente de deces.

Caracteristici radiografice

Radiografia toracică posteroanterioră rămâne un instrument cheie în diagnosticul clinic iniţial al azbestozei şi în supravegherea sănătăţii lucrătorilor expuşi. Clasificarea ILO5 foloseşte termenul „mici opacităţi neregulate” pentru a descrie umbrele liniare neregulate care se dezvoltă în parenchimul pulmonar şi ascund modelul normal de arborizare bronhovasculară observat în plămânii fără boală. Opacităţile parenchimatoase sunt de obicei observate mai întâi în zonele laterale inferioare (eFig. 73-9). Pe măsură ce abundenţa lor creşte, marginile inimii pot fi ascunse (eFig. 73-10). Micile opacităţi rotunjite sunt neobişnuite atunci când expunerea a fost în principal la fibre, dar este mai probabil să fie

observate la lucrătorii care au fost expuși și la silice (de exemplu, lucrătorii din azbociment).1,19

Modificările fibrotice precoce sunt mai bine vizualizate prin HRCT cu imagini suplimentare predispuse (eFig. 73-11),118 în special pentru modificările parenchimului subpleural care pot fi ascunse prin fibroza pleurală supraiacentă pe radiografie toracică (eFig. 73-12).136. mai târziu) sunt de asemenea frecvente, iar prezența plăcilor pleurale (mai ales dacă sunt bilaterale) (vezi eFig. 73-12) sau a îngroșării pleurale oferă dovezi suplimentare că boala parenchimatoasă este legată de azbest. Mărirea nodului hilar nu este o caracteristică a azbestozei, iar leziunile PMF, inclusiv pneumoconioza reumatoidă, sunt mai puțin frecvente decât la lucrătorii expuși la cărbune sau silice. Caracteristicile radiologice ale bolii bine dezvoltate prezintă rareori o problemă de diagnostic, în timp ce detectarea bolii mai puțin avansate poate necesita utilizarea de filme ILO și HRCT. Scanarea CT este utilă și în caracterizarea leziunilor pleuropulmonare localizate, inclusiv atelectaziei rotunjite (eFig. 73-13A-D, Video 73-4), care trebuie distinsă de cancerul pulmonar deoarece se prezintă de obicei ca o leziune solidă localizată (Fig. 73-9). HRCT poate identifica, de asemenea, boala pulmonară coexistentă, cum ar fi emfizemul, și poate distinge grăsimea subpleurală de îngroșarea pleurală și plăcile (eFig. 73-14).

Funcția pulmonară

Azbestoza stabilită este adesea, dar cu siguranță nu întotdeauna, asociată cu un profil restrictiv al funcției pulmonare; FVC redusă, capacitate pulmonară totală (TLC) și Dlco În studiile asupra populațiilor expuse, o proporție substanțială de subiecți (până la jumătate în unele serii)129 prezintă un profil de funcție mixtă sau obstructivă, în conformitate cu dezvoltarea paralelă a căilor respiratorii și efectele parenchimoase ale lucrului în ocupații cu praf contaminate cu pulberi minerale. fi cel mai util.96429437

Diagnostic și complicații

Criteriile de diagnostic depind de scopul pentru care este necesar un diagnostic. Diagnosticul clinic depinde de stabilirea prezenței, extinderii și naturii fibrozei pulmonare și dacă expunerea a fost de o durată și o intensitate suficiente pentru a expune individul la riscul de a dezvolta azbestoză. Cu cât sunt mai puține caracteristici, cu atât diagnosticul este mai puțin sigur; cu cât expunerea este mai trivială, cu atât este mai puțin probabil să fie cauzală. Când modificările radiologice sau ale funcției pulmonare sunt marginale, alte imagini, inclusiv CT sau HRCT, pot fi utile. În absența a ceea ce pare a fi un istoric de expunere adecvat, poate fi adecvat să se efectueze o biopsie a plămânului pentru a stabili natura bolii și prezența și povara azbestului în plămâni. Analiza sputei poate fi utilă pentru identificarea corpurilor de azbest ca un indiciu al încărcăturii de praf pulmonar, dar este mult mai puțin sensibilă decât BAL.98,118,138 Diagnosticul azbestozei în scopul atribuirii legale necesită o mai mare certitudine și utilizarea unor criterii care variază în funcție de sistemul juridic administrativ implicat. Majoritatea criteriilor publicate consideră histopatologia ca fiind cel mai bun mijloc de stabilire a diagnosticului.113 În absența acesteia, sunt propuse următoarele criterii: (1) un istoric de încredere de expunere la

azbest; (2) un timp de întârziere adecvat între expunere şi detectare; (3) dovezi de fibroză pulmonară pe radiografia toracică sau scanarea HRCT; (4) un model restrictiv al funcţiei pulmonare; (5) crestături inspiratorii fixe bilaterale; şi (6) bătaie de degete de la mâini sau de la picioare, sau ambele. Dintre acestea, istoricul expunerii şi dovezile radiografice sunt considerate esenţiale, iar celelalte confirmatoare.113

Persoana cu azbest are un risc crescut de cancer pulmonar139,140 şi, în virtutea expunerii la azbest, este, de asemenea, expusă la mezoteliom. Munca într-o ocupaţie cu praf expune, de asemenea, lucrătorul în pericol de a dezvolta BPOC.75 Tuberculoza şi pneumoconioza reumatoidă sunt complicaţii neobişnuite ale azbestozei.

Azbestoza, expunerea la azbest, cancerul pulmonar şi

Mezoteliom (vezi capitolele 52 şi 82)

În 1977, Agenţia Internaţională de Cercetare a Cancerului (IARC) a clasificat azbestul drept cancerigen uman, locurile ţintă fiind plămânul, laringele şi pleura.139 De la acea dată, s-au acumulat un corp considerabil de dovezi în sprijinul acestui punct de vedere că cancerul pulmonar este asociat cu expunerea la azbest cu sau fără azbest,141-143, deşi riscul de cancer la plămâni există încă. şi efectele independente şi comune ale fumatului, expunerii la azbest şi azbestului sunt discutate într-o lucrare recentă în care fumatul şi expunerea la azbest sunt descrise ca având un efect aditiv, în timp ce fumatul şi azbestul au un efect „supraaditiv" asupra riscului de a muri din cauza cancerului pulmonar. riscul se reduce la jumătate la 10 ani de la renunţarea la fumat şi se reduce la cel al unui nefumător după 30 de ani.144 Alţi factori care influenţează riscul de cancer pulmonar în forţele de muncă expuse includ industria (risc mai mare în industria textilă faţă de industria azbocimentului), tipul de fibre (risc mai mare atunci când expunerea este la amfibol, crocidolit, amosit, sau mixtofilolit sau amosit sau aminofilit doar atunci când acesta este doar toxofilit sau amistofilit). crizotil) şi dimensiunile fibrelor (fibrele mai lungi sunt mai cancerigene decât fibrele mai scurte).113,145

Introducerea controalelor expunerii la praf la locul de muncă a dus la o creştere a apariţiei cancerului, spre deosebire de azbestoza, ca cauză importantă de deces la persoanele expuse la azbest. Acest lucru se explică prin faptul că sarcina de azbest-praf este mult mai mică în cazurile de cancer pulmonar decât în cazurile de azbest. De exemplu, la minerii de crisotil din Quebec, concentraţiile de fibre la cei care mor de azbestoză faţă de cei care mor de cancer pulmonar faţă de cei neexpuşi au fost de 30 faţă de 13 faţă de 2 milioane de fibre de crisotil per gram de ţesut pulmonar uscat; pentru cei implicaţi în comerţul cu expunere la azbest din Pacificul de Nord-Vest, unde amositul a fost fibra dominantă, cifrele echivalente au fost 10,0 faţă de 1,0 faţă de 0,7 milioane de fibre per gram de ţesut pulmonar uscat.133 S-a demonstrat că toate tipurile de celule histologice de cancer pulmonar sunt asociate cu expunerea la azbest, care susţine în continuare rolul direct al azbestului, independent de azbest46.

De mare îngrijorare pentru public a fost riscul de cancer de la mersul la şcoală sau lucrul într-o clădire construită cu materiale care conţin azbest. Riscul pe viaţă de deces prematur prin cancer din cauza expunerii la şcoală de la 5 până la 18 ani a fost estimat la 6 la un milion expus şi, pentru lucrul într-o clădire de birouri cu materiale care conţin azbest, la 4 la un milion expus; aceste riscuri sunt comparate cu un risc de 2000 per milion timp de 20 de ani angajaţi într-un loc de muncă conform cu 0,1 fibre/mL, limita de expunere admisibilă actuală propusă de OSHA.109 Mezoteliom malign a fost raportat la profesorii de şcoală; studiile populaţiei nu au reuşit să arate o creştere a incidenţei mezoteliomului în raport cu utilizarea azbestului în clădiri.109

PLACHE PLURALE

Patologie şi patogeneză

Plăcile pleurale sunt leziuni distinctive, netede, albe, în relief, cu margini neregulate, întâlnite de obicei pe pleura parietală şi rar pe pleura viscerală (eFig. 73-15). Ele pot varia de la mici la extinse şi, de obicei, nu aderă la plămân. Locurile comune sunt zonele medii posterolaterale, unde pot urma conturul coastelor şi pe diafragmă. Ele se găsesc mai rar pe pleura adiacentă mediastinului şi pericardului şi, rar, în apici şi şanţuri costofrenice.114 Pe secţiune microscopică, plăcile pleurale constau din fibre de colagen avasculare, acelulare, laminate dispuse paralel cu suprafaţa sau în spirale, cu modificări hialine şi fibroblaste ocazionale. Calcificarea macroscopică este frecventă, iar calcificarea microscopică este extrem de frecventă, mai ales în leziunile parietale. Leziunile sunt de obicei acoperite de mezoteliu. Fibrele fine de azbest sunt observate la microscopia electronică.114 S-a demonstrat că plămânii pacienţilor din populaţia generală care au plăci conţin un exces de 50 până la 250 de ori de fibre lungi, subţiri, în principal, de amfibol. cancer pulmonar (vezi mai devreme).114 Se crede că plăcile pleurale se dezvoltă după mişcarea fibrelor în spaţiul pleural (vezi şi capitolul 82). Odată ce fibrele sunt în spaţiul pleural, macrofagele şi interacţiunile celulare pot determina localizarea fibrelor şi formarea plăcii. În absenţa macrofagelor, reacţia pleurală tinde să fie dezorganizată şi difuză.147 Localizarea parietală se poate datora faptului că pentru fibre, ca şi pentru macrofage, singura ieşire din spaţiul pleural este prin stomatele care comunică direct cu canalele limfatice pleurale parietale. Fibroza pleurală şi plăcile pleurale pot avea aceeaşi patogeneză.2

Caracteristici clinice

Plăcile pleurale, în absenţa bolii parenchimatoase, adesea nu provoacă semne şi simptome şi sunt de obicei detectate ca o constatare incidentală pe o radiografie toracică de rutină. Vizualizarea lor depinde de grosimea lor şi de orientarea fasciculului de raze X. Doar o proporţie modestă dintre cei observaţi la autopsie sunt detectate pe radiografiile toracice posteroanterior (vezi eFigurile 73-9, 73-10, 73-12A); vederile oblice cresc randamentul. Scanările CT şi HRCT pot identifica plăcile într-un stadiu mai devreme, mai puţin bine dezvoltat (eFig. 73-13B-E) şi pot diferenţia plăcile de tampoanele adipoase extrapleurale. În trecut, plăcile pleurale au fost etichetate drept „cărţi de vizită” pentru expunerea la azbest, ceea ce înseamnă că nu au avut niciun impact asupra funcţiei pulmonare în repaus sau

asupra efortului. De fapt, în studiile epidemiologice, volumele pulmonare (în principal capacitatea vitală şi FVC) ale celor cu plăci pleurale sunt în medie reduse modest, dar constant.106 Dlco este în general normal.114,129,137.

Epidemiologie

Plăcile pleurale continuă să fie cea mai frecventă şi adesea singura manifestare a expunerii la azbest,114,127,149, iar expunerea la azbest este cea mai frecventă cauză a plăcilor pleurale. Plăcile pleurale bilaterale sunt mai probabil asociate cu expunerea la azbest decât plăcile unilaterale, pentru care ar trebui luate în considerare alte cauze.98 Vârsta şi timpul de rezidenţă al prafului în plămâni sunt determinanţi ai acestor leziuni pleurale distincte114; fumatul este considerat a fi un factor determinant de către unii, dar nu în general.114 Expunerile domestice şi rezidenţiale au fost implicate în producerea de plăci pleurale (vezi mai devreme, discuţia despre expunerea umană în secţiunea „Minerale de azbest"), cu rate remarcabil de ridicate pentru calcificarea pleurală (<30%) fiind descrise în unele comunităţi rurale din estul Greciei, Cipru şi Marea Mediterană, Cipru şi Marea Mediterană. Turcia.107 Expunerea mediului (neprofesională) la vermiculitul contaminat cu azbest din Libby, Montana, a fost, de asemenea, raportată în cel puţin unul dintre numeroasele site-uri din SUA unde acest material a fost procesat.105 O preocupare mai mare pentru pacient şi pentru clinician este semnificaţia prognostică a plăcilor. Într-un studiu, acestea au fost asociate cu alveolită, aşa cum se reflectă în numărul de celule bronhoalveolare147 şi, implicit, cu o probabilitate crescută de a dezvolta boli parenchimatoase. Rezultatele unui studiu de mortalitate de cohortă suedez care a implicat 1596 de bărbaţi au fost interpretate ca arătând că plăcile pleurale de pe radiografiile toracice au indicat o expunere semnificativă la azbest, precum şi un risc crescut de mezoteliom şi, eventual, de cancer pulmonar. beneficiu.98.150

FIBROZA PLURALA SI

REACŢII VISCEROPARIETALE

Patologie

Ca şi plăcile pleurale, fibroza pleurală şi reacţiile pleurale visceroparietale pot fi localizate sau difuze şi pot varia în grosime de la o decolorare lăptoasă a suprafeţei plămânilor până la o coajă groasă, albă, care acoperă o mare parte din unul sau ambii plămâni. Fisurile interlobare sunt frecvent implicate. Boala pleurală viscerală poate fi severă chiar şi în prezenţa unei reacţii parenchimatoase minime.114,115 Ocazional, o reacţie pleurală localizată se poate plia pe ea însăşi şi suprafeţele aderă, captând plămânul subiacent şi conducând la o leziune pleuroparenchimatoasă sau pseudotumoră bine definită, numită şi atelectazie rotunjită, eFig.137-9. Corpurile şi fibrele de azbest se găsesc de obicei în pleura viscerală, parenchimul subiacent sau ambele,114 şi praful pulmonar reflectă de obicei expunerea profesională; cu toate acestea, numărul de fibre este considerabil mai mic decât cel observat în azbestoză.

Epidemiologie

Ca şi plăcile pleurale, fibroza pleurală şi reacţiile visceroparietale pot fi găsite în absenţa fibrozei parenchimatoase radiologice şi sunt în creştere în frecvenţă.114 Expunerile implicate (vezi Tabelul 73-2) sunt adesea scurte, grele, îndepărtate şi legate de amfiboli. Latenţa este de obicei lungă, de 34 de ani într-un raport recent151, reflectată în faptul că aceste reacţii se referă la timpul de la prima expunere (un proxy pentru timpul de rezidenţă al prafului în plămâni) şi nu la doza de expunere cumulativă.114 Fibroza pleurală a fost raportată în asociere cu expunerile la mediu din operaţiunile miniere (vezi discuţia anterioară la „Surse de operaţiuni umane şi agricole din Africa de Sud"). Bulgaria, Republica Cehă, Slovacia, Polonia, Grecia şi Turcia. Studiile epidemiologice sunt, de asemenea, consistente în a demonstra că prezenţa fibrozei pleurale este asociată cu reducerea funcţiei pulmonare, după ce a fost luată în considerare orice fibroză parenchimatoasă asociată.114,129,137.

Diagnostic

Fibroza pleurală este mai puţin specifică pentru expunerea la azbest decât plăcile pleurale, iar alte cauze trebuie luate în considerare în diagnosticul diferenţial. Diagnosticul de îngroşare pleurală legată de azbest se bazează de obicei iniţial pe radiografia toracică. Prezentarea clinică, ca şi cea a plăcilor pleurale, este adesea ca o anomalie incidentală detectată pe o radiografie toracică de rutină. După o investigaţie atentă, un istoric de expunere la distanţă, adesea destul de scurt, dar de obicei greu, poate fi obţinut de la subiect. Atelectazia rotunjită se poate prezenta ca o anomalie radiologică la un subiect asimptomatic, de obicei cu un istoric clar de expunere. În schimb, unii subiecţi prezintă dificultăţi de respiraţie114 sau dureri toracice, sau ambele, cu sau fără antecedente de episoade acute, atribuite revărsate pleurale benigne (vezi mai târziu). Fibroza pleurală restricţionează mişcarea plămânilor; în absenţa bolii parenchimatoase asociate, semnele clinice pot fi minime, chiar dacă afectarea funcţională este detectabilă. Insuficienţa poate fi modestă chiar şi în prezenţa unei boli pleurale severe.114,129,152 Într-un studiu, orice anomalie pleurală a fost asociată cu un deficit mediu de 0,22 L, respectiv 0,40 L pentru FEV1 şi, respectiv, FVC148, dar fibroza pleurală devine ocazional suficient de severă pentru a precipita insuficienţa respiratorie şi cardiacă şi pentru a necesita plectomia15314.

Caracteristicile radiologice şi CT ale fibrozei pleurale sunt discutate în „Placi pleurale". Având în vedere un istoric de expunere, obliterarea unghiului costofrenic este probabil să reprezinte reziduul revărsat pleural de azbest.114 În atelectazia rotunjită, tomografia computerizată este deosebit de utilă pentru a delimita relaţia dintre leziunea rotunjită şi alte modificări pleurale.136 Cu toate acestea, diagnosticul diferenţial al efuziunii pleurale rotunjite poate fi stabilit în unele cazuri de cancer pulmonar şi numai în cazuri de cancer pulmonar. chirurgie.

LEGATE DE AZBEST BENIGN

EFUZII PLEURALE

Efuziunile pleurale benigne legate de azbest pot apărea fără dovezi de implicare pleurală anterioară din expunerea la azbest sau pot marca o creştere a gradului sau severităţii unei reacţii pleurale deja prezente. Termenul „benign” nu implică o lipsă de semnificaţie clinică, ci mai degrabă că revărsatul nu este asociat cu mezoteliom.114 Efuziunile pleurale benigne legate de azbest apar de obicei în decurs de 15 ani de la prima expunere, adesea după ce expunerea a încetat,114 cu o medie de 38 de ani după prima expunere la azbest. fi cea mai frecventă manifestare a bolii pleurale de azbest la grupa respectivă de vârstă. Episoadele sunt de obicei tranzitorii şi pot fi silenţioase, dar pot fi asociate cu senzaţie de apăsare în piept şi, ocazional, dureri pleurale, febră şi dispnee.114 Revărsatul este de obicei mic, exsudativ şi pătat de sânge2 şi conţine leucocite. Corpii de azbest se găsesc rar în lichid, dar pot fi observaţi în parenchimul subiacent la biopsie.154 Viteza de sedimentare este adesea crescută.154 Diagnosticul se face prin excludere, iar criteriile sugerate includ (1) istoricul expunerii, (2) absenţa altor cauze şi (3) absenţa tumorii la o examinare citourologică de 3 ani. rareori concludentă, o biopsie toracoscopică este de obicei necesară pentru a exclude alte cauze; pentru a stabili prezenţa fibrelor în lichidul pleural (rar demonstrabil), pleura (uneori demonstrabil) sau parenchimul pulmonar subiacent (demonstrabil nu rar); şi pentru a exclude afecţiunile maligne, în special mezoteliom pleural malign. Constatările patologice obişnuite în revărsatul pleural benign legat de azbest sunt cele ale pleureziei fibroase cronice cu celularitate minimă.

Prognosticul revărsaturilor pleurale benigne legate de azbest este în general bun; cel mai clar în mod spontan, fie că este vorba de primul episod sau de o recidivă. Pot recidiva pe partea opusă. Deşi revărsatul pleural este o formă comună de prezentare a mezoteliomului, nu există dovezi că un revărsat benign semnalează o viitoare malignitate pleurală. Pare mai degrabă să reprezinte o etapă în evoluţia fibrozei pleurale asociate azbestului şi, de asemenea, prezintă un risc de dezvoltare a fibrozei parenchimatoase (azbestoză).111 Patogenia este necunoscută.2 S-au invocat atât efectele inflamatorii ale fibrelor din pleură, cât şi un efect citotoxic direct asupra stratului mezotelial de suprafaţă114.

MANAGEMENT, PREVENIRE ŞI MONITORIZAREA SĂNĂTĂŢII

Principiile care ghidează managementul clinic al tuturor afecţiunilor pulmonare şi pleurale legate de azbest nu diferă de cele care ghidează managementul atunci când nu există antecedente de expunere la azbest. Cu toate acestea, este important să se facă notificarea corespunzătoare a unui caz de boală legată de azbest. Notificarea, împreună cu orice procedură legată de compensare, depinde de jurisdicţia locală. Sfaturile de angajare ar trebui să fie ghidate de cunoaşterea impactului expunerii ulterioare asupra istoriei naturale a proceselor de boală114,115,129 şi de riscurile de dezvoltare a bolilor suplimentare legate de azbest. Este important de subliniat că, chiar şi în absenţa oricărei expuneri ulterioare, toate bolile nemaligne legate de azbest pot progresa din cauza încărcăturii de praf deja în plămâni.

Nu s-a demonstrat că măsurile active de tratament influenţează evoluţia azbestozei. Pacienţii cu azbestoză în stadiu terminal au fost destinatarii transplanturilor pulmonare şi inimă-plămân, dar pot apărea dificultăţi tehnice din cauza bolii pleurale asociate.

Pentru tulburările pleurale nemaligne legate de azbest, dovezile sunt destul de clare că cei cu fibroză pleurală sunt expuşi unui risc mai mare de fibroză parenchimatoasă în viitor.111 Prezenţa fibrozei pleurale sau a plăcilor pleurale este asociată cu un risc crescut de mezoteliom pleural malign şi cancer pulmonar.150 efectele expunerii la azbest asupra sănătăţii.155

Ca măsură de sănătate publică, pentru controlul acestuia a fost susţinută o interdicţie internaţională a azbestului.156 Cu toate acestea, problemele asociate cu o interdicţie internaţională, impusă de lumea industrializată, includ lipsa de alternative ieftine pentru azbest, deosebit de importantă în lumea în curs de industrializare, care reprezintă în prezent o mare parte din utilizarea azbestului, şi lipsa unor studii comparabile cu cele efectuate asupra siguranţei şi eficacităţii azbestului, care examinează siguranţa şi eficacitatea azbestului artificial. Fibrele.157 Încă există îngrijorare cu privire la potenţialele efecte asupra sănătăţii ale înlocuitorilor artificiali157,158 şi chiar dacă majoritatea datelor nu sugerează că cei expuşi profesional au un risc crescut de cancer pulmonar sau mezoteliom,159-161 studii recente raportează că expunerea la vată minerală162 şi la fibrele ceramice refractare au crescut riscul de apariţie a fibrelor ceramice62. muncitori.

Posibilul rol al fumatului în iniţierea şi progresia bolii fibrotice parenchimatoase şi rolul său stabilit în multiplicarea riscului de cancer pulmonar sunt indicaţii puternice pentru sfaturile de renunţare la fumat care trebuie acordate individului şi pentru instituirea unor programe de renunţare la fumat pentru lucrătorii de la locurile de muncă contaminate cu praf de azbest. Renunţarea la fumat ar trebui să beneficieze individul expus la azbest chiar mai mult decât persoana neexpusă din cauza interacţiunii acestor doi agenţi.163

Este de aşteptat ca riscul de mezoteliom să scadă cu timpul. Deşi în Europa şi Australia, s-a estimat că ratele vor scădea abia până în al doilea deceniu al secolului XXI164,165, un raport din 2003 al unui şantier naval britanic indică faptul că ratele au atins deja un vârf în 1991 şi au scăzut de atunci. căzut,167 şi în Ţările de Jos.168 Această îmbunătăţire este atribuită, cel puţin parţial, introducerii în anii 1970 a liniilor directoare privind siguranţa azbestului în ţările în cauză.

SILICAŢI MINERALE NONAZBESTOS ŞI BOLI PLAMĂNI

Expunerea la unii dintre silicaţii minerali fără azbest enumeraţi în Tabelul 73-2 a fost asociată cu boala pulmonară. Particulele de praf de silicat se găsesc în plămânii majorităţii locuitorilor urbani169 şi, în general, par să aibă activitate biologică scăzută.170 Boala se poate dezvolta după o expunere îndelungată şi puternică; iniţial, se caracterizează prin acumularea de macrofage încărcate cu praf în jurul bronhiolelor respiratorii şi, ulterior, prin depozite de fibre cu puţin colagen matur; boala pare să progreseze în raport cu sarcina de praf pulmonar.107,170,171 Silicaţii sunt utilizaţi pe scară largă ca materiale de umplere (caolin, talc şi clorit); izolaţie (mica, vermiculit); şi absorbanţii (attapulgit, sepiolit), printre alte utilizări.170 Mineralele argiloase, talcurile şi mica (numite şi filosilicaţi din cauza structurii lor în foi)170 constituie un grup important.

Producţia şi utilizarea mondială (estimată în 1991 la 5,3 milioane de tone numai pentru talc) o depăşesc considerabil pe cea a mineralelor de azbest, care a atins un vârf de 5 milioane de tone la sfârşitul anilor 1970. Înainte de un Atelier NATO din 1989, toxicitatea lor ca grup pentru oameni a fost puţin studiată170, deşi trei (talc, atapulgit şi sepiolit) au fost evaluate pentru riscul carcinogen pentru oameni de către IARC.170 Informaţiile din această secţiune sunt derivate din raportul acestui atelier170 şi din alte surse2,122,172, mai deseori formate din miez, mici şi particule feroase. corpuri. În general, silicaţii nefibroşi au efecte pulmonare asemănătoare cu cele provocate de cărbune, cu excepţia cazului în care conţin forme fibroase ale acestor minerale sau sunt contaminaţi cu fibre de azbest, caz în care efectele lor sunt mai apropiate de cele produse de azbest. Efectele biologice ale silicei (cuarţ) pot fi modulate de prezenţa silicaţilor.

PNEUMOCONIOZA DE CAOLIN

Leziunile pneumoconiozei cu caolin tind să fie celulare şi pline de praf.170 În forma sa simplă, această pneumoconioză nu este de obicei asociată cu modificări clinice sau ale funcţiei pulmonare, dar rareori, poate exista fibroză interstiţială sau PMF şi afectarea funcţiei pulmonare. mai puţin de 1% până la 26,3%, în timp ce pneumoconioza complicată şi modificările pleurale au fost neobişnuite.172 În general, prevalenţa a fost legată de nivelul şi durata expunerii la praf şi probabil de contaminarea cu alte materiale, inclusiv silice. Deşi cancerele pulmonare au fost menţionate în legătură cu expunerea la caolin7,173, nu au fost raportate studii de mortalitate pe cohorte.

PNEUMOCONIOZA TALC

Leziunile pneumoconiozei cu talc includ acumulări interstiţiale peribronşice şi perivasculare de macrofage pline de praf, leziuni nodulare prost definite în care pot fi observate cristale de talc birrefringente şi granuloame de corp străin.2,170 În general, boala evoluează lent şi PMF este rar; tuberculoza poate complica starea, dar poate reflecta expunerea concomitentă la silice. Se poate dezvolta şi fibroza interstiţială. O arterită granulomatoasă cauzată de embolie cu talc este descrisă la cei care folosesc o cale intravenoasă pentru comprimate de medicamente care conţin talc (eFig. 73-16). Modificările pleurale, inclusiv plăcile, sunt frecvente; ele sunt de obicei asociate cu expunerile miniere şi se pot datora contaminării prafului de mină cu fibre (tremolit sau antofilită).2170 Reacţiile la talc pot fi dificil de distins de cele cauzate de silice sau de azbest, care adesea contaminează sau chiar predomină în talcul de calitate industrială. ratele mai scăzute din unele studii în care expunerea a fost la talc pur şi rata mai mare la lucrătorii cu vechime îndelungată.172,174 În trei din şapte studii de cohortă privind mortalitatea la muncitori expuşi la talc, au fost înregistrate decese în exces din cauza bolilor respiratorii nemaligne, inclusiv pneumoconioza. În plus, un exces de mortalitate prin cancer respirator a fost găsit în cinci din cele şapte cohorte, dar aceste constatări trebuie interpretate cu prudenţă deoarece s-au bazat pe doar 13 sau mai puţine decese în fiecare cohortă. În patru dintre aceştia, ar fi putut fi implicată coexpunerea la alţi agenţi cancerigeni (fibre minerale, radon, silice).172 Au fost raportate mai multe cazuri de mezoteliom, dar toate în cohorte expuse la pulberi contaminate cu fibre.172.

PNEUMOCONIOZA MICA

Leziunile pneumoconiozei mici cuprind particule de praf înconjurate de reticulină, dar de obicei cu reacţie celulară relativ mică, deşi există raportări de cazuri de fibroză interstiţială156 în care au fost descrise şi granuloame.172 În trei studii asupra forţelor de muncă expuse la mica, prevalenţa pneumoconiozei radiologice a variat de la 1% până la 44% din forţa de muncă contaminată, mica fiind expusă17 până la 44%. au fost raportate studii de mortalitate, dar a existat un raport de caz de mezoteliom peritoneal la un muncitor expus la mica.172 Vermiculitul, de asemenea o mica, nu pare a fi toxic pentru plamanii animalelor. Cu toate acestea, în patru anchete ale lucrătorilor minier expuşi la vermiculit, prevalenţa pneumoconiozei radiologice a variat de la mai puţin de 1% la 18% şi a modificărilor pleurale de la 3% la 28%; într-o fabrică de procesare, ratele au fost mai mari şi au fost legate de expunerea cumulativă.170,172 Efuziunile pleurale şi îngroşarea pleurală au fost raportate în forţele de muncă expuse la mica, dar se crede că se referă la contaminarea vermiculitului cu amfiboli. Vermiculitul extras în Libby, Montana, s-a dovedit a fi contaminat cu azbest şi este asociat cu azbestoză, mezoteliom şi cancer pulmonar la foştii mineri, morari şi procesatori. Materialul a fost utilizat pe scară largă ca izolaţie în clădiri, ceea ce a stârnit îngrijorare pentru cei expuşi prin întreţinerea şi renovarea clădirilor.175 Un raport de caz de azbestoză fatală la 50 de ani după expunerea la vermiculit de la Libby într-o uzină de expansiune din California subliniază riscul expunerii chiar şi scurte, dar intense, la acest material. azbestoza, dintre care 68% erau tremolit. Plăcile pleurale au fost observate pe filmul toracic cu 10 ani înainte ca dovezile bolii pulmonare interstiţiale să devină evidente. Un raport recent evidenţiază efectele expunerii mediului la vermiculit Libby într-unul dintre multele locaţii din afara Montanei unde materialul a fost procesat.105

Autorii unei revizuiri din 1990172 au concluzionat că (1) există puţine dovezi că expunerea profesională la caolin pur, talc, mică sau vermiculit prezintă vreun risc important pentru sănătate; (2) expunerea îndelungată şi puternică la caolin şi mică poate duce la modificări radiografice de grad scăzut, dar pneumoconiozele importante din punct de vedere clinic ale forţelor de muncă expuse la aceşti filosilicaţi sunt probabil rezultatul contaminării cu silice sau fibre de azbest; (3) leziunile pleurale sunt frecvente la lucrătorii expuşi la talc, dar sunt probabil cauzate de contaminanţii cu fibre; şi (4) ratele crescute de cancer pulmonar sau mezoteliom înregistrate în mai multe forţe de muncă expuse rezultă probabil din expunerea la contaminanţii cu silice sau fibre ai minereului sau produselor măcinate.

FIBRE VITREOE ARTICOLE

Producţia de fibre vitroase artificiale (MMVF), inclusiv fibre de sticlă, vată minerală, fibre ceramice refractare şi fibre minerale precum grafitul de carbon, Kevlar-Aramid, carbura de siliciu şi oxidul de aluminiu a crescut considerabil de la restricţia sau interzicerea azbestului în mai multe ţări. Ca şi în cazul fibrelor de azbest, determinanţii toxicităţii MMVF sunt (1) dimensiunile acestora (risc cel mai mare cu fibre fine, lungi < 0,25 pm în diametru şi > 8 pm în lungime); (2) biopersistenţa acestora, care poate fi modificată în procesul de producţie în funcţie de utilizarea finală; şi (3) doza la organul ţintă. MMVF diferă de fibrele de azbest

prin faptul că sunt mai solubile, mai puțin durabile și mai puțin biopersistente de-a lungul unui gradient: sticlă > rocă > fibre ceramice.159 Nivelurile aeropurtate în fabricile care produc MMVF sunt de obicei mai mici de 1 fibră/mL și mai mici în majoritatea aplicațiilor, cu excepția aplicării izolației în spații închise, cu excepția fibrelor ceramice, cu excepția fibrelor aeropurtate. în general mare (1 mm) și astfel nerespirabil. În ciuda efectelor lor intens iritante asupra pielii și mucoaselor, nu există nicio dovadă fermă că aceste fibre produc fibroză pulmonară, leziuni pleurale sau boli respiratorii nespecifice la om. Fibrele ceramice refractare pot, totuși, să sporească efectele fumatului în producerea de boli ale căilor respiratorii. nu există o dovadă a unui risc crescut de mezoteliom pentru lucrătorii cu MMVF160, dar, după cum sa menționat mai devreme, un raport francez sugerează că vata minerală crește riscul de mezoteliom la lucrătorii expuși și la azbest.162

BOALA PLAMĂRII BERILIULUI

BERILIU: UTILIZĂRI, TOXICITATE UMANĂ ȘI EXPUNERI

Beriliul este un metal rar care are multe aplicații în industria modernă datorită greutății sale ușoare, rezistenței la tracțiune, punctului de topire ridicat (1500 ° C), proprietăților excelente de aliere (aliajele beriliu-cupru sunt cele mai utilizate), conductivitate termică și electrică bună, rezistență la coroziune și capacitatea de a reduce viteza fisiunii nucleare. Toxicitatea sa pentru oameni a fost recunoscută pentru prima dată în Europa în anii 1930. În Statele Unite, o epidemie de boală cronică de beriliu (CBD) a fost recunoscută ca urmare a expunerii în industria luminii fluorescente în anii 1940, ceea ce a dus la întreruperea utilizării acesteia în acea industrie și la instituirea controalelor inginerești în alte industrii care manipulează beriliu. neobișnuit. Berillioza cronică, o boală cu caracteristici similare cu cele ale sarcoidozei, continuă să fie raportată. Cazurile apar din expunerea la beriliu într-o mare varietate de industrii, inclusiv fabricarea de aliaje, ceramică, echipamente radiografice și tuburi vidate și în extracția și topirea beriliului. Au fost raportate cazuri de expunere la beriliu în laboratoarele dentare, dar nu există niciun risc pentru cei din cabinetele stomatologice și nici pentru cei care poartă coroane dentare sau alte produse completate. Numărul de indivizi potențial expuși în Statele Unite în 1987 a fost estimat între 30.000 și 800.000 în următoarele industrii: aerospațial, electronică, ceramică, metal, inclusiv rafinarea fierului vechi, nuclear (reactoare, arme), telecomunicații, scule și matrițe și sudare. unitatea de producție181 și la o soție care a spălat hainele soțului ei expus.182 Boala pulmonară granulomatoasă asemănătoare sarcoidozei la pompierii implicați în lucrări de salvare la World Trade Center este de origine incertă și ar putea sugera berilioză sau o altă cauză de mediu pentru boala pulmonară granulomatoasă.183

PATOLOGIE ȘI PATOGENEZĂ IMUNĂ

CBD este o afecțiune multisistem caracterizată prin granuloame necazeizante în întregul corp, deși manifestarea lor primară este în plămân.2,180 La examenul patologic, CBD se caracterizează prin prezența unei alveolite limfocitare (celule T helper/inductore), precum și a granuloamelor epitelioide necazeante care nu se pot distinge de cele ale saridozei și B.3. Există o cantitate variabilă de activitate fibroblastică care progresează la fibroză interstițială

pe măsură ce leziunile se maturizează. Leziunile granulomatoase pot fi găsite ocazional în alte locuri, inclusiv ganglionii limfatici toracici şi abdominali, splină, ficat, rinichi şi glandele suprarenale.

Beriliul intră în organism prin inhalare şi, ocazional, prin piele, unde acţionează ca un antigen specific (singur sau ca haptenă printr-o cale a receptorului IL-2), ducând la proliferarea limfocitelor CD4 specifice, eliberarea de limfokine şi formarea granulomului. baza genetică pentru susceptibilitatea la boala beriliu, legată de un marker al complexului major de histocompatibilitate (MHC) clasa II (antigen leucocitar uman [HLA]-DPŞ-1Glu69) statutul de purtător, care se adaugă la efectul procesului (expunere) factor de risc.184,185 Dovezile pentru hipersensibilitatea întârziată pot fi evaluate in vitro de către testul de proliferare a limfocitelor (BeLPT) pe limfocite din sânge sau BAL.186 Deşi se crede că aceste reacţii indică expunere şi sensibilizare, nu boală, într-o serie, şase din opt indivizi sensibilizaţi au prezentat granuloame la biopsia transbronşică.187

Beriliul este considerat a fi un cancerigen uman, mai ales în prezenţa bolii pulmonare cu beriliu; în 1993, IARC a clasificat beriliul drept cancerigen uman de clasa 1.188

CARACTERISTICI CLINICE

Boala acută de beriliu este neobişnuită, cu caracteristici clinice incluzând tuse, durere toracică, spută cu nuanţe de sânge, crestături şi boala neregulată a spaţiului aerian pe radiografia toracică. Tulburarea este asociată cu o expunere mare şi de obicei accidentală şi se poate prezenta cu un sindrom acut cu caracteristici ale sindromului de detresă respiratorie acută sau într-o formă subacută cu caracteristici de pneumonită.189 CBD poate urma o pneumonită acută de beriliu, dar mai de obicei se dezvoltă fără evenimente antecedente. Caracteristicile clinice ale CBD sunt similare cu cele ale sarcoidozei pulmonare, deşi manifestările extrapulmonare, inclusiv limfadenopatia hilară şi mediastinală şi splenomegalia sunt mai puţin frecvente.180,190 Este posibil să nu existe simptome asociate,186 dar simptomele includ adesea dispnee, tuse, durere în piept, pierdere în greutate, oboseală şi artralgii. Semnele fizice pot include trosnituri, dar semnele de boală pulmonară sunt adesea absente. Modificările radiografice pot precede dezvoltarea simptomelor. Constatarea obişnuită este opacităţile nodulare sau neregulate nedefinite (eFig. 73-18A şi B, Video 73-5); limfadenopatia hilară (vezi eFigurile 73-18C şi D) este observată în aproximativ 40% din cazuri, dar este de obicei uşoară.180 În stadiile ulterioare ale bolii, se observă o fibroză neregulată, cu hiperinflaţie sau distorsiune adiacentă şi formare extensivă de fagure de miere. În CBD, în boala avansată, funcţia pulmonară prezintă de obicei un defect restrictiv, dar, în boala uşoară sau moderată, poate prezenta caracteristici inclusiv obstrucţie sau o reducere izolată a Dlco.191 Cursul clinic al CBD este variabil. Unele cazuri rămân stabile, unele recidivă şi remit, iar unele progresează inexorabil.180

DIAGNOSTIC ŞI MANAGEMENT

Diagnosticul CBD se bazează pe expunerea documentată la beriliu, dovezi de boală pulmonară compatibilă cu diagnosticul şi un BeLPT pozitiv efectuat pe sânge sau lichid BAL.192 BeLPT a permis introducerea a trei categorii de tulburări asociate beriliului: sensibilizare la beriliu (sânge pozitiv sau BAL BeLPT dar biopsie negativă), boală subclinică sau biopsie clinică, dar nici biopsie clinică. caracteristicile radiologice ale bolii) şi berillioza cronică (BeLPT pozitiv şi biopsie cu caracteristici clinice şi radiologice ale bolii).192

Având în vedere timpul de latenţă potenţial mare pentru CBD şi în ciuda expunerilor în general mai scăzute din anii 1950 şi a frecvenţei sale în scădere, CBD ar trebui să rămână în diagnosticul diferenţial al sarcoidozei. Grupurile de sarcoidoză la locul de muncă ar trebui să alerteze clinicianul asupra posibilităţii ca acestea să reprezinte exemple de berilioză cronică. În acest context, trebuie luată în considerare gama largă de ocupaţii asociate cu potenţiala expunere la beriliu.

Cel mai important pas în managementul cazului este încetarea completă a expunerii ulterioare la beriliu, iar acest sfat ar trebui dat şi lucrătorilor expuşi cu un BeLPT pozitiv, chiar şi în absenţa semnelor clinice şi radiologice de boală, din cauza prevalenţei mari a granulomatelor pulmonare asociate cu această descoperire. rapoarte de vindecare permanentă.

BOALA METALELOR DURE

Boala metalelor dure, descrisă pentru prima dată în Germania în anii 1940, a fost acum raportată din multe ţări. Metalul dur este fabricat printr-un proces numit sinterizare, fuziunea unei pulberi împreună la temperatură ridicată. La fabricarea metalului dur, o pulbere de pulbere de carbură de tungsten (adesea cu carbură de tantal sau carbură de titan adăugată) şi 10% cobalt este presurizată şi încălzită la 1500° C.1 „Metalul dur" rezultat are duritate asemănătoare diamantului, rezistenţă extremă şi rezistenţă la căldură; Datorită acestor calităţi, produsele din metal dur au o largă aplicaţie în industrie ca vârfuri de găurit (de la găurire dentară la găurire tehnică şi lustruire cu diamant), scule de tăiere şi tunel, roţi de şlefuit, matriţe, motoare cu reacţie şi feromagneţi. Oamenii sunt expuşi în fabricarea produselor din metal dur şi în întreţinerea şi utilizarea acestora. Măcinarea pieselor sinterizate generează concentraţii mari de praf şi cobalt.

Bolile legate de muncă la lucrătorii din metale dure pot fi acute (rinită şi astm bronşic), subacute (pneumonită de hipersensibilitate) sau cronice (fibroză interstiţială difuză şi progresivă).193 Fibroza interstiţială este caracterizată prin celule gigant multinucleate neobişnuite cuprinzând celule alveolare de tip II şi macrofage, care uneori pot fi recuperate din fig. Boala pulmonară interstiţială care a fost descrisă cu expunerea atât la produse cu carbură de tungsten, cât şi la lustruitorii de diamante194 este considerată a fi o pneumonită de hipersensibilitate la cobalt, care reacţionează cu carburile metalice pentru a produce specii active de oxigen.195 Poate fi, de asemenea, implicată o asociere genetică cu unele alele HLA-DP.196 Acest lucru oferă doar o mică parte a bolii expuse plauzibile. Un studiu de cohortă din 1998 la nivelul întregii industrie, în 10 unităţi din Franţa, a documentat o mortalitate crescută prin cancer pulmonar asociată cu expunerea simultană la cobalt şi

carbură de tungsten. iar boala căilor respiratorii poate fi observată la acelaşi individ. Diagnosticul se bazează pe un istoric al expunerii, o prezentare clinică compatibilă şi caracteristici patologice şi mineralogice ale biopsiei.193,199 Atât carbura de tungsten, cât şi cobaltul au fost identificate acum în leziunile fibrotice centrilobulare asociate cu boala pulmonară cu metal dur.200 Diagnosticul prompt şi îndepărtarea de la expunere pot inversa boala acută, inclusiv astmul bronşic şi prevenirea dezvoltării bolii cronice. Au existat mai multe rapoarte de răspuns la retragerea de la expunere şi tratamentul cu corticosteroizi.2 Prevenirea necesită controlul expunerii; pentru monitorizarea expunerii forţei de muncă, măsurarea cobaltului urinar poate fi utilă.

PNEUMOCONIOZA CARBURĂ DE SILICIO (CARBORUNDUM).

Pneumoconioza cu carborundum este asociată cu expunerea în fabricarea carborundumului, o carbură de siliciu de duritate extremă folosită ca abraziv. La nivelurile actuale de expunere, aceasta este în general o afecţiune uşoară şi neprogresivă.201 Există totuşi unele dovezi că cei expuşi la acest material, care are o componentă de silice şi o componentă fibroasă, sunt expuşi riscului de pneumoconioză asociată cu disfuncţia pulmonară202,203 şi, posibil, de cancer pulmonar.204.

NOI PNEUMOCONIOZE

Boli pulmonare asociate cu expunerea la fluide de prelucrare a metalelor205; nailon, raion şi polipropilenă flocă206; indiu; aromă de floricele de porumb (diacetil)207; şi nanoparticulele au fost descrise. O revizuire recentă detaliază aceste boli şi boli pulmonare asociate cu expunerea la arderea şi prăbuşirea World Trade Centers din New York.208

Puncte cheie

Populaţia expusă la praf la locul de muncă este atât de mare încât un istoric profesional, inclusiv ocupaţiile la distanţă, ar trebui să facă parte din fiecare evaluare respiratorie.

Radiografia toracică şi antecedentele profesionale sunt pilonii pentru diagnosticul pneumoconiozei, deşi CT şi biopsia pulmonară pot fi necesare, în special pentru azbestoză.

Din cauza numeroaselor interacţiuni dintre fumat şi praf, este important să se implementeze programe de renunţare la fumat la locul de muncă.

Lucrătorii expuşi la praf sunt expuşi riscului de a dezvolta boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) şi bronşită cronică. În unele cazuri, aceştia sunt, de asemenea, expuşi riscului de fibroză şi cancer pulmonar.

Silicoza este un risc într-o gamă largă de industrii noi şi mai vechi, dar mai puţin clasice, cum ar fi reabilitarea betonului, sculptarea în piatră şi sablare a blugilor din denim.

Praful de silice este un factor de risc pentru tuberculoză şi alte boli pulmonare micobacteriene, cancer pulmonar, BPOC şi boli ale ţesutului conjunctiv.

Exploatarea cărbunelui este omniprezentă şi, odată cu mecanizarea, continuă să expună minerii subterani şi de suprafaţă la cantităţi mari de praf; rate ridicate ale pneumoconiozei lucrătorilor cărbunelui sunt observate în special în operaţiunile miniere mici.

Bolile legate de azbest vor fi observate timp de multe decenii din cauza perioadei lungi de latenta dintre expunere si boala si pentru ca azbestul este inca intalnit pe scara larga.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

General

Societatea Americană Toracică: Contribuţia ocupaţională la povara bolii căilor respiratorii. Am J Respir Crit Care Med 167(5):787-797, 2003.

Churg A, Green FHY: Patologia bolilor pulmonare profesionale, ed 2, Baltimore, 1998, Williams & Wilkins.

Hendrick DJ, Burge PS, Beckett WS, Churg A, editori: Occupational Disorders of the pulmonar, Londra, 2002, WB Saunders.

Biroul Internaţional al Muncii: Encyclopedia of ocupational health and safety, ed 4, Geneva, 1998, International Labor Office.

Tarlo SM, Cullinan P, Nemery B, editori: Boli pulmonare profesionale şi de mediu, Chichester, 2010, Wiley-Blackwell.

Sauler M, Gulati M: Cauze profesionale şi de mediu recent recunoscute ale căilor respiratorii terminale cronice şi ale bolii pulmonare parenchimatoase. Clin Chest Med 33(4):667-680, 2012.

Silice

Societatea Americană Toracică: Efecte adverse ale expunerii la siliciu cristalin. Am J Respir Crit Care Med 155:761-768, 1997.

Leung CC, Yu IT, Chen W: Silicoză. Lancet 3 79(9830):2018-2012, 2008. Ziskind M, Jones RN, Weill H: Silicosis. Am Rev Respir Dis 113:643-665, 1976.

Cărbune

Institutul Naţional pentru Securitate şi Sănătate Ocupaţională: Expunerea profesională la praful respirabil din mine de cărbune, Cincinnati, 1995, Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane din SUA, Servicii de Sănătate Publică, Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor, NIOSH.

Institutul Naţional pentru Securitate şi Sănătate Ocupaţională: Expunerea la praful din mine de cărbune şi rezultatele asociate sănătăţii: o revizuire a informaţiilor publicate din 1995,

Cincinnati, 2011, Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane din SUA, Servicii de Sănătate Publică, Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor, NIOSH. Publicaţia DHHS (NIOSH) Nr. 2011-2172.

Azbest

Societatea Americană Toracică: Diagnosticul şi managementul iniţial al bolilor nemaligne legate de azbest. Am J Respir Crit Care Med 170:691715, 2004.

Craighead JE, Abraham JL, Churg A, şi colab.: Patologia bolilor pulmonare şi pleurale asociate cu azbest: criterii de diagnostic şi schema de gradare propusă. Arch Pathol Lab Med 106:544-596, 1982.

Roggli VL, Gibbs AR, Attanoos R, et al: Patologia azbestozei - o actualizare a criteriilor de diagnostic: raportul comitetului de azbestoză al Colegiului American de Patologi şi al Societăţii de Patologie Pulmonară. Arch Pathol Lab Med 134(3):462-480, 2010.

eFIGURE GALERIE DE IMAGINI

eFigura 73-1 Silicoza. A, În acest specimen grosier, zonele circumscrise de fibroză nodulară sunt de culoare gri ardezie şi de consistenţă fermă (săgeţi). B, La mărire scăzută, nodulii silicotici sunt circumscrişi ascuţit şi dens colagenos (colorarea tricrom Masson). (Adaptat după Butnor KJ, Roggli VL: Pneumoconioses. În Leslie KO, Wick MR: Practical pulmonary pathology: a diagnostic approach: a volume in the pattern recognition series, ed 2. Philadelphia, 2011, Elsevier, pp 311-338, Fig. 9-1 şi 9-2).

eFigura 73-2 Silicoza. Radiografia toracică frontală la un pacient cu silicoză arată o distribuţie oarecum atipică a opacităţilor pulmonare mici, rotunde. La acest pacient, opacităţile sunt cel mai bine observate în plămânii medii şi inferioare, mai degrabă decât în locaţia pulmonară superioară şi posterioară întâlnită mai frecvent. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 73-3 Silicoza. Radiografie frontală a toracelui în detaliu la un pacient cu silicoză arată aspectul tipic al calcificărilor ganglionilor limfatici „coji de ou” (săgeată). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 73-4 Silicoză complicată: fibroză masivă progresivă. A, Radiografia toracică frontală arată mase de lob superior cu un fond de noduli mici şi opacităţi liniare şi reticulare. CT toracic axial în ferestrele ţesuturilor moi (B şi C) şi plămânilor (D şi E) arată masele lobului superior şi fundalul unor noduli mici, circumscrişi şi calcificările ganglionilor limfatici (vârfuri de săgeată). Videoclipurile asociate (Video 73-1, ferestre pentru ţesuturi moi şi Video 73-2, ferestre pulmonare) evidenţiază prezenţa calcificării în masele lobului superior, precum şi distribuţia lobului superior a opacităţilor pulmonare. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 73-5 Silicoza. Radiografia toracică frontală la un pacient cu silicoză şi fibroză masivă progresivă arată opacităţi bilaterale ale lobului superior cu zone de hipertransparente (între săgeţi) rămase în „urma” migrării opacităţilor spre hilă. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 73-6 Silicoză. CT toracic la un pacient cu silicoză şi fibroză masivă progresivă evidenţiază noduli mici în lobii superiori posteriori (vârfuri de săgeată) în concordanţă cu silicoză, precum şi opacităţi lobului superior reprezentând fibroză masivă progresivă. Observaţi zona de hiperlucidenţă şi mărirea neregulată a spaţiului aerian (săgeţile) rămase în „urma” migrării acestor opacităţi spre hilă. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 73-9 Asbestoza. Radiografia frontală a toracelui la un pacient cu expunere la azbest arată plăci pleurale calcificate bilaterale (săgeţi) şi opacităţi fine, subpleurale, bibazale liniare şi reticulare (vârfurile de săgeată) în concordanţă cu boala pulmonară fibrotică. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 73-7 Silicoza. A şi B, CT toracic la un pacient cu silicoză şi fibroză masivă progresivă (acelaşi pacient ca eFig. 73-5, la un moment ulterior) arată dezvoltarea cavitaţiei în marginea posterioară a opacităţii lobului superior drept (săgeţi) din cauza infecţiei micobacteriene suprapuse. Vezi Video 73-3. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 73-10 Asbestoza. Radiografia frontală a toracelui la un pacient cu expunere la azbest arată plăci pleurale calcificate bilaterale (săgeți) și obturarea marginii cardiace stângi (puncte de săgeți), reprezentând „semnul de margine a inimii umplute" în azbestoză. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 73-8 Pneumoconioza lucrătorilor în cărbune. Radiografia toracică frontală la un pacient cu pneumoconioză simplă a lucrătorilor cărbunelui evidenţiază noduli mici circumscrişi predominanţi în lobul superior. Nodulii sunt ceva mai mari decât se observă adesea în pneumoconioza lucrătorilor cărbunelui, în special în lobii superiori, crescând posibilitatea apariţiei silicozei suprapuse. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 73-12 Azbestoza. A, Radiografia frontală a toracelui la un pacient cu expunere la azbest arată plăci pleurale calcificate bilaterale (săgeți) și anomalii liniare şi reticulare bazale slabe (vârfuri de săgeată) sugerând o posibilă boală pulmonară fibrotică. Calcificarea pleurală grea limitează evaluarea. B, CT toracic axial prin bazele pulmonare evidențiază calcificări pleurale (săgeți mari') și opacități liniare și reticulare periferice (puncte de săgeată) cu bronșiectazii de tracțiune ușoare (săgeți mici), confirmând boala fibrotică pulmonară. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 73-13 Plăci pleurale induse de azbest şi atelectazie rotunjită. A, Radiografia toracică frontală la un pacient cu expunere la azbest arată o opacitate prost definită a lobului drept inferior (săgeți). BD, CT toracic axial prin bazele pulmonare arată plăci pleurale calcificate și necalcificate (puncte de săgeți negre) și confirmă masa subpleurală a lobului inferior drept (săgeți). Masa este în contact cu pleura anormală și este asociată cu o configurație spiralată a fasciculelor bronhovasculare (puncte de săgeți albe) care duce la masă, precum și pierderea de volum a lobului inferior drept - aceste caracteristici sunt în concordanță cu atelectazia rotunjită (vezi Video 73-4). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 73-14 Îngroşarea pleurală difuză legată de expunerea la azbest. AD, CT toracic axial predispus în ferestrele ţesuturilor moi (AC) şi plămânilor (D) arată o îngroşare pleurală adiacentă extinsă (vârfuri de săgeţi AC) care se extinde continuu de la toracele posteromedial de-a lungul toracelui lateral drept. Imaginea afişată în ferestrele pulmonare (D) arată alte constatări ale parenchimului pulmonar asociate cu expunerea la azbest, cum ar fi benzile parenchimatoase (săgeată) şi o linie subpleurală (săgeţi). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 73-15 Placă pleurală. Placa albicioasă a fost rezecata împreună cu ţesutul din jur şi este văzută pe faţă. Aspectul său brut a fost asemănat cu cel al picurăturii de ceară de lumânare. (Din Butnor KJ, Roggli VL: Pneumoconioses. În Leslie KO, Wick MR: Practical pulmonary pathology: a diagnostic approach: a volume in the pattern recognition series, ed 2. Philadelphia, 2011, Elsevier, pp 311-338, Fig. 9-31).

eFigura 73-17 Boala cronică de beriliu. A, Prezenţa a numeroase granuloame este caracteristică bolii cronice de beriliu (CBD) (săgeţi). B, Pe lângă inflamaţia granulomatoasă, există un infiltrat inflamator interstiţial cronic. (Din Butnor KJ, Roggli VL: Pneumoconioses. În Leslie KO, Wick MR: Practical pulmonary pathology: a diagnostic approach: a volume in the pattern recognition series, ed 2. Philadelphia, 2011, Elsevier, pp 311-338 [Fig. 9-91 şi 9-93].

eFigura 73-16 Granulomatoza de talc. CT toracic axial la un consumator de droguri injectabile arată numeroase mici opacităţi bazale centrilobulare (vârfuri de săgeată) găsite la biopsie pentru a reprezenta mici granuloame de talc. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 73-18 Boala cronică de beriliu. A şi B, CT toracic axial prezentat în ferestrele pulmonare arată noduli subpleurali (vârfurile de săgeţi) asociate cu îngroşarea bronhovasculară centrală şi distorsiunea arhitecturală. Aspectul seamănă cu sarcoidoza. C şi D, CT axial toracic prezentat în ferestrele ţesuturilor moi arată o mărire uşoară, simetrică, bilaterală a ganglionilor limfatici calcificaţi (săgeţi). Este prezent un ganglion limfatic retrobronşic stâng necalcificat, uşor mărit (vârf de săgeată, C). Aspectul este identic cu

sarcoidoza. Videoclipul 73-5 arată distribuţia lobului superior a anomaliilor parenchimatoase pulmonare în mod avantajos. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 73-19 Pneumoconioză cu metal dur. A, La mărire mică, interstiţiul apare lărgit, însoţit de umplere alveolară. B, Acest exemplu demonstrează pneumonia interstiţială cu pneumocite hiperplazice de tip II (săgeată) şi celule gigantice multinucleate (puncte de săgeată) în spaţiile alveolare. (Din Butnor KJ, Roggli VL: Pneumoconioses. În Leslie KO, Wick MR, editori: Practical pulmonary pathology: a diagnostic approach: a volume in the pattern recognition series, ed 2. Philadelphia, 2011, Elsevier, pp 311-338, Figurile 9-82 şi.) 9-83.)

eFigura 73-20 Boala pulmonară a metalelor dure. AC, CT toracic axial (A şi B, culcat, C, decubit dorsal) la un bărbat de 26 de ani, care era ascuţitor de ferăstrău, prezintă opacităţi liniare şi nodulare predominante în lobul superior (vârfurile de săgeată) asociate cu distorsiuni arhitecturale uşoare. Se notează benzile subpleurale bazale (săgeţi, C). Video CT toracic (Video 73-6) arată distribuţia lobului superior a anomaliilor parenchimatoase pulmonare în mod avantajos. Este prezentă modificarea chistică subpleurală extinsă. Pacientul era nefumător, iar nivelurile sale urinare de cobalt erau anormal de crescute. Biopsia pulmonară a arătat numeroase macrofage spumoase şi celule gigantice multinucleate. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

Referinţe

Biroul Internaţional al Muncii: Encyclopedia of ocupational health and safety, ed 4, Geneva, 1998, International Labor Office.

Churg A, Green FHY: Patologia bolilor pulmonare profesionale, ed 2, Baltimore, 1998, Williams & Wilkins.

Honma K, Abraham JL, Chiyotani K, et al: Criterii propuse pentru pneumoconioza cu praf mixt: definiţie, descrieri şi linii directoare pentru diagnosticul patologic şi corelarea clinică. Hum Pathol 35(12):1515-1523, 2004.

Institutul Naţional pentru Securitate şi Sănătate Ocupaţională: Expunerea profesională la praful respirabil din mine de cărbune, Cincinnati, OH, 1995, Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane din SUA, Servicii de Sănătate Publică, Centre pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor, NIOSH.

Biroul Internaţional al Muncii: Orientări pentru utilizarea clasificării internaţionale OIM a radiografiilor pneumoconiozelor, ediţie revizuită

Geneva, 2011, OIM.

Weber MA, Bock M, Plathow C şi colab: Boala pleurală legată de azbest: valoarea tehnicilor dedicate de imagistică prin rezonanţă magnetică. Invest Radiol 39(9):554-564, 2004.

Williams HT, Solis V, Dillard TA şi colab.: Malignitate în pneumoconioza caolinului găsită cu tomografia cu emisie de pozitroni F-18 FDG. Clin Nucl Med 33(1):4-7, 2008.

Chung SY, Lee JH, Kim TH şi colab.: Imagistica PET 18F-FDG a fibrozei masive progresive. Ann Nucl Med 24(1):21-27, 2010.

Reichert M, Bensadoun ES: Imagistica PET la pacienţii cu pneumoconioză a lucrătorilor de cărbune şi suspectare de malignitate. J Thorac Oncol. 4(5):649-651, 2009.

Saydam O, Gokce M, Kilicgun A, Tanriverdi O: Precizia tomografiei cu emisie de pozitroni în evaluarea nodului mediastinal la lucrătorii cărbunelui cu cancer pulmonar. Med Oncol 29(2):589-594, 2012.

Becklake MR, White N: Surse de variaţie în măsurătorile spirometrice. Identificarea semnalului şi tratarea zgomotului. Occup Med 8:241-264, 1993.

Societatea Americană Toracică: Efecte adverse ale expunerii la siliciu cristalin. Am J Respir Crit Care Med 155:761-768, 1997.

Becklake MR: Poluarea profesională. Cufăr 96(3 Suppl):372S- 378S, 1989.

Corbett EL, Churchyard GJ, Clayton TC, et al: Infecţia cu HIV şi silicoza: impactul a doi factori de risc puternici asupra incidenţei bolii micobacteriene la minerii din Africa de Sud. SIDA 14:2759-2768,

2000.

Ziskind M, Jones RN, Weill H: Silicoza. Am Rev Respir Dis 113:643665, 1976.

Leung CC, Yu IT, Chen W: Silicoză. Lancet 379(9830):2008-2018,

2012.

Centers for Disease Control: ani de viaţă potenţial pierduţi (YPLL) legaţi de silicoză înainte de vârsta de 65 de ani, SUA, 1968-2005. MMWR— Raport săptămânal privind morbiditatea şi mortalitatea 57(28):771-775, 2008.

Akbar-Khanzadeh F, Milz S, Ames A, şi colab.: Praf de silice cristalină şi particule respirabile în timpul şlefuirii betonului în interior - măcinare umedă şi măcinare ventilată în comparaţie cu măcinarea convenţională necontrolată. J Occup Environ Hyg 4(10):770-779, 2007.

Linch KD: Pericol de praf de beton respirabil-silicoză în industria construcţiilor. Appl Occup Environ Hug 17:209-221, 2002.

Akgun M, Mirici A, Ucar EY, et al: Silicosis in Turkish denim sandblasters. Occup Med (Londra) 56(8):554-558, 2006.

Antao VC, Pinheiro GA, Kavakama J, Terra-Filho M: Prevalenţa ridicată a silicozei printre sculptorii de piatră din Brazilia. Am J Ind Med 45(2):194-201, 2004.

Phillips ML, Johnson AC: Prevalenţa metodelor uscate în fabricarea blatului de granit în Oklahoma. J Occup Environ Hyg 9(7):437-442, 2012.

22a. Perez-Alonso A, Cordoba-Dona JA, Millares-Lorenzo JL şi colab.: Focar de silicoză la lucrătorii din conglomeratul spaniol de cuarţ. Int J Occup Environ Health 20(1):26-32, 2014.

22b. Kahraman H, Koksal N, Cinkara M şi colab.: Pneumoconioza la tehnicienii dentari: HRCT şi constatări ale funcţiei pulmonare. Occup Med (Londra) 64(6):442-447, 2014.

22c. Ergun D, Ergun R, Ozdemir C, et al: Pneumoconioza şi problemele respiratorii la tehnicienii de laborator dentar: analiza a 893 de tehnicieni dentari. Int J Occup Med Environ Health 27:785-796, 2014.

Murgia N, Muzi G, Dell'Omo M, et al: O veche ameninţare într-un cadru nou: prevalenţa ridicată a silicozei în rândul lucrătorilor de bijuterii. Am J Ind Med 50(8):577-583, 2007.

Valiante DJ, Rosenman KD: Mai apare silicoza? JAMA 262:3003-3007, 1989.

Institutul Naţional pentru Securitate şi Sănătate în Muncă: Raportul de supraveghere a bolilor pulmonare legate de muncă, 2007, Cincinnati, 2008, NIOSH. Publicaţia NIOSH Nr. 2003-111.

Finkelstein MM: Supravegherea silicozei în Ontario din 1979 până în 1992. Scan J Work Environ Health 21 (Suppl 2):55-57, 1995.

Cavariani F, Di Pietro A, Miceli M, et al: Incidenţa silicozei printre lucrătorii ceramici din centrul Italiei. Scan J Work Environ Health 21 (Suppl 2):58-62, 1995.

Murray J, Kielkowski D, Reid P: Tendinţele bolilor profesionale la minerii de aur negri din Africa de Sud. Un studiu bazat pe autopsie. Am J Respir Crit Care Med 153:706-710, 1996.

Norboo T, Angchuk PT, Yahya M şi colab.: Silicoza într-o populaţie de sat Himalaya: rolul prafului de mediu. Thorax 46:341-343,

1991.

Searl A, Nicholl A, Baxter PJ: Evaluarea expunerii insularilor la cenuşa de la vulcanul Soufriere Hills, Montserrat, Indiile de Vest Britanice. Occup Environ Med 59:523-531, 2002.

Archer JD, Cooper GS, Reist PC şi colab: Expunerea la silice cristalină respirabilă în muncitorii agricoli din estul Carolinei de Nord. AIHA J (Fairfax, Va) 63:750-755, 2002.

Schenker MB, Pinkerton KE, Mitchell D şi colab.: Pneumoconioza de la expunerea la praf agricol în rândul tinerilor muncitori agricoli din California. Environ Health Perspect 117(6):988-994, 2009.

Murray J, Webster I, Reid G, Kielkowski D: Relaţia dintre fibroza glandelor limfatice hilare şi dezvoltarea silicozei parenchimatoase. Br J Ind Med 48:267-269, 1991.

Churg A, Wright JL, Wiggs B, et al: Boala căilor respiratorii mici şi expunerea la praf mineral. Prevalenţă, structură şi funcţie. Am Rev Respir Dis 131:139-143, 1985.

Mossman BT, Churg A: Mecanisme în patogeneza azbestozei şi silicozei. Am J Respir Crit Care Med 157:1666-1680, 1998.

Vanhee D, Gosset P, Boitelle A, et al: Citokine şi reţeaua de citokine în silicoză şi pneumoconioza lucrătorilor din cărbune. Eur Respir J 8:834842, 1995.

Williams AO, Knapton AD, Saffiotti U: Factorii de creştere şi expresia genelor în fibrogeneza şi carcinogeneza induse de silice. Appl Occup Environ Hyg 10:1089-1098, 1995.

Huaux F: Noi dezvoltări în înţelegerea imunologiei în silicoză. Curr Opin Allergy Clin Immunol 7(2):168-173, 2007.

Corbett EL, Mozzato-Chamay N, Butterworth AE şi colab.: Polimorfismele în promotorul genei alfa-factorului de necroză tumorală pot predispune la silicoză severă la minerii negri din Africa de Sud. Am J Respir Crit Care Med 165(5):690-693, 2002.

Yucesoy B, Luster MI: Susceptibilitate genetică în pneumoconioză. Toxicol Lett 168(3):249-254, 2007.

Mazurek JM, Attfield MD: Mortalitatea prin silicoză în rândul adulţilor tineri din Statele Unite, 1968-2004. Am J Ind Med 51(8):568-578,

2008.

Tse LA, Yu IT, Leung CC şi colab.: Mortalitatea prin boli respiratorii non-maligne în rândul persoanelor cu silicoză din Hong Kong: analize de răspuns la expunere pentru expunerea la praful de silice. Occup Environ Med 64(2):87-92, 2007.

Ng TP, Chan SL, Lam KP: Progresia radiologică şi funcţia pulmonară în silicoză: un studiu de urmărire de zece ani. BMJ 295:164-168, 1987.

Trapido AS, Mqoqi NP, Williams BG şi colab.: Prevalenţa bolilor pulmonare profesionale într-un eşantion aleatoriu de foşti minieri, districtul Libode, provincia Eastern Cape, Africa de Sud. Am J Ind Med 34(4):305-313, 1998.

Rosenman KD, Reilly MJ, Henneberger PK: Estimarea numărului total de cazuri de silicoză nou-recunoscute în Statele Unite. Am J Ind Med 44(2):141-147, 2003.

Buchanan D, Miller BG, Soutar CA: Relaţii cantitative între expunerea la cuarţ respirabil şi riscul de silicoză. Occup Environ Med 60:159-164, 2003.

Cowie RL: Epidemiologia tuberculozei la mineri de aur cu silicoză. Am J Respir Crit Care Med 150:1460-1462, 1994.

Sherson D, Lander F: Morbiditatea tuberculozei pulmonare în rândul lucrătorilor de turnătorie silicotică şi nesilicotică din Danemarca. J Occup Med 32:110-113, 1990.

Churchyard GJ, Kleinschmidt I, Corbett EL, et al: Boala micobacteriană la minerii de aur din Africa de Sud în era infecţiei cu HIV. Int J Tuberc Lung Dis 3:791-798, 1999.

Sonnenberg P, Murray J, Glynn JR, et al: Factori de risc pentru boala pulmonară datorată culturii pozitive M. tuberculosis sau nontuberculous

Leung CC, Yew WW, Law WS şi colab: Fumatul şi tuberculoza printre pacienţii cu silicoză. Eur Respir J 29(4):745-750, 2007.

lossifova Y, Bailey R, Wood J, Kreiss K: silicoză concomitentă şi micoză pulmonară la moarte. Emerg Infect Dis 16(2):318-320,

2010.

Cowie RL, Mabena SK: Silicoza, limitarea cronică a fluxului de aer şi bronşita cronică la minerii de aur din Africa de Sud. Am Rev Respir Dis 143:80-84, 1991.

Hnizdo E, Vallyathan V: Boala pulmonară obstructivă cronică datorată expunerii profesionale la praful de silice: o revizuire a dovezilor epidemiologice şi patologice. Occup Environ Med 60:23 7-243, 2003.

Societatea Americană Toracică: Contribuţia ocupaţională la povara bolii căilor respiratorii. Am J Respir Crit Care Med 167(5):787-797, 2003.

Ehrlich RI, Myers JE, te Water Naude JM, et al: Pierderea funcţiei pulmonare în raport cu expunerea la praf de silice la minerii de aur din Africa de Sud. Occup Environ Med 68(2):96-101, 2011.

Green DA, McAlpine G, Semple S, et al: Expunerea la praf mineral la adulţii tineri indieni: un efect asupra creşterii pulmonare? Occup Environ Med 65(5):306-310, 2008.

Makol A, Reilly MJ, Rosenman KD: Prevalenţa bolii ţesutului conjunctiv în silicoză (1985-2006) - un raport de la sistemul de supraveghere al statului Michigan pentru silicoză. Am J Ind Med 54(4):255-262,

2011.

Calvert GM, Rice FL, Boiano JM şi colab.: Expunerea ocupaţională la silice şi riscul diferitelor boli: o analiză folosind certificate de deces din 27 de state ale Statelor Unite. Occup Environ Med 60:122-129, 2003.

Institutul Naţional pentru Securitate şi Sănătate Ocupaţională: Evaluarea pericolelor NIOSH: efectele asupra sănătăţii ale expunerii profesionale la silice cristalină respirabilă, Cincinnati, 2002, NIOSH. Publicaţia Nr. 2002-129.

Bartunkova J, Pelclova D, Fenclova Z, et al: Expunerea la silice şi riscul de vasculită asociată ANCA. Am J Ind Med 49(7):569-576, 2006.

Chen W, Liu Y, Wang H, et al: Expunerea pe termen lung la praful de silice şi riscul de mortalitate totală şi specifică cauzei la lucrătorii chinezi: un studiu de cohortă. PLoS Med 9(4):e1001206, 2012.

McDonald AD, McDonald JC, Rando RJ, et al: Studiu de mortalitate de cohortă a lucrătorilor din nisip industrial din America de Nord. I. Mortalitatea prin cancer pulmonar, silicoză şi alte cauze. Ann Occup Hyg 45:193-199,

2001.

Wong O: Epidemiologia siliciului, silicozei şi cancerului pulmonar: câteva descoperiri recente şi provocări viitoare. Ann Epidemiol 12:285-287,

2002.

Pelucchi C, Pira E, Piolatto G, et al: Expunerea ocupaţională la silice şi riscul de cancer pulmonar: o revizuire a studiilor epidemiologice 1996-2005. Ann Oncol 17(7):1039-1050, 2006.

65a. Steenland K, Ward E: Silice: un cancerigen pulmonar. CA Cancer J Clin 64(1):63-69, 2014.

Verma DK, Ritchie AC, Muir DC: Conţinutul de praf al plămânilor şi relaţiile sale cu patologia, radiologia şi expunerea profesională la minerii din Ontario. Am J Ind Med 51(7):524-531, 2008.

Hnizdo E, Murray J, Sluis-Cremer GK, Thomas RG: Corelaţia între diagnosticul radiologic şi patologic al silicozei: un studiu bazat pe populaţie de autopsie. Am J Ind Med 24:42 7-445, 1993.

Begin R, Ostiguy G, Fillion R, Colman N: Scanarea tomografiei computerizate în detectarea precoce a silicozei. Am Rev Respir Dis 144:697705, 1991.

Marchiori E, Ferreira A, Muller NL: Silicoproteinoza: CT de înaltă rezoluţie şi constatări histologice. J Thorac Imaging 16:127-129, 2001.

Cowie RL, Hay M, Thomas RG: Asociaţia de silicoză, disfuncţie pulmonară şi emfizem la mineri de aur. Thorax 48:746-749, 1993.

Leung CC, Yam WC, Yew WW, şi colab: Comparaţie între T-Spot.TB şi testul cutanat la tuberculină în rândul pacienţilor silicotici. Eur Respir J 31:266272, 2008.

Centers for Disease Control: Decese prin silicoză în rândul adulţilor tineri - Statele Unite, 1968-1994. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 47:331335, 1998.

Petsonk EL, Rose C, Cohen R: Boala pulmonară a prafului din mine de cărbune: noi lecţii dintr-o expunere veche. Am J Respir Crit Care Med 187:11781185, 2013.

Centrele pentru Controlul Bolilor: Pneumoconioza şi bolile pulmonare profesionale avansate printre minerii de cărbune de suprafaţă-16 state, 20102011. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 61:431-434, 2012.

Becklake MR: Limitarea cronică a fluxului de aer: relaţia sa cu munca în ocupaţii cu praf. Chest 88:608-617, 1985.

Coggon D, Newman Taylor A: Exploatarea cărbunelui şi boala pulmonară obstructivă cronică: o revizuire a dovezilor. Thorax 53:398-407,

1998.

Kuempel ED, Wheeler MW, Smith RJ şi colab: Contribuţii ale expunerii la praf şi ale fumatului de ţigară la severitatea emfizemului la minerii de cărbune din Statele Unite. Am J Respir Crit Care Med 180:257-264,

2009.

Attfield MD, Kuempel ED: Mortalitatea în rândul minerilor de cărbune subterani din SUA: o urmărire de 23 de ani. Am J Ind Med 51:231-245, 2008.

Miller BG, Maccalman L: Mortalitatea specifică cauzei la lucrătorii britanici ai cărbunelui şi expunerea la praf respirabil şi cuarţ. Occup Environ Med 67:2 70-2 76, 2010.

Centers for Disease Control: Schimbarea tiparelor de mortalitate prin pneumoconioză-Statele Unite, 1968-2000. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 53:627-632, 2004.

Centers for Disease Control: Anii potenţiali de viaţă ai lucrătorilor din cărbune, legaţi de pneumoconioza, pierduţi înainte de vârsta de 65 de ani — Statele Unite, 19682006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 58:1412-1416, 2009.

Antao VC, Petsonk EL, Sokolow LZ şi colab.: Pneumoconioza lucrătorilor din cărbune rapid progresiv în Statele Unite: gruparea geografică şi alţi factori. Occup Environ Med 62:670-674, 2005.

Vallyathan V, Landsittel DP, Petsonk EL, et al: Influenţa standardelor de praf asupra prevalenţei şi severităţii pneumoconiozei lucrătorilor de cărbune la autopsie în Statele Unite ale Americii. Arch Pathol Lab Med 135:1550-1556, 2011.

Suarthana E, Laney AS, Storey E şi colab.: Pneumoconioza lucrătorilor din cărbune în Statele Unite: diferenţe regionale la 40 de ani de la punerea în aplicare a Legii federale privind sănătatea şi siguranţa minelor de cărbune din 1969. Occup Environ Med 68:908-913, 2011.

Institutul Naţional pentru Securitate şi Sănătate Ocupaţională: Expunerea la praful din mine de cărbune şi rezultatele asociate sănătăţii: o revizuire a informaţiilor publicate din 1995, Cincinnati, OH, 2011, Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane din SUA, Servicii de Sănătate Publică, Centre pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor, NIOSH. Publicaţia DHHS (NIOSH) Nr. 2011-172.

85a. Blackley DJ, Halldin CN, Laney AS: Reapariţia unei boli respiratorii debilitante şi complet prevenibile în rândul minerilor de cărbune care lucrează. Am J Respir Crit Care Med 190(6):708-709, 2014.

Hurley JF, Alexander WP, Hazledine DJ şi colab: Expunerea la praful de cărbune respirabil şi incidenţa fibrozei masive progresive. Br J Ind Med 44:661-672, 1987.

Laney AS, Petsonk EL, Attfield MD: Pneumoconioza printre minerii de cărbune bituminos subteran din Statele Unite: este silicoza din ce în ce mai frecventă? Occup Environ Med 67(10):652-656,

2010.

Wade WA, Petsonk EL, Young B, Mogri I: Pneumoconioză profesională severă printre minerii de cărbune din Virginia de Vest: o sută treizeci şi opt de cazuri de fibroză masivă progresivă compensate între 2000 şi 2009. Piept 139(6):1458-1462, 2011.

Laney AS, Attfield MD: Pneumoconioza lucrătorilor din cărbune şi fibroza masivă progresivă sunt din ce în ce mai răspândite în rândul lucrătorilor din minele de cărbune subterane mici din Statele Unite. Occup Environ Med 67(6):428-431, 2010.

Rudd R: Litigiul bolilor respiratorii ale minerilor de cărbune. Thorax 53:337340, 1998.

Isidro Montes I, Rego Fernandez G, Reguero J, et al: Boala respiratorie într-o cohortă de 2.579 de mineri de cărbune urmărite pe o perioadă de 20 de ani. Cufăr 126(2):622-629, 2004.

91a. Graber JM, Stayner LT, Cohen RA, et al: Mortalitatea bolilor respiratorii printre minerii de cărbune din SUA; rezultate după 3 7 ani de urmărire. Occup Environ Med 71(1):30-39, 2014.

91b. Hung YP, Teng CJ, Liu CJ şi colab.: Riscul de cancer în rândul pacienţilor cu pneumoconioză a lucrătorilor cărbunelui din Taiwan: un studiu populaţional la nivel naţional. Int J Cancer 134(12):2910-2916, 2014.

Swaen GM, Meijers JM, Slangen JJ: Riscul de cancer gastric la minerii de cărbune pneumoconiotic şi efectul insuficienţei respiratorii. Occup Environ Med 52:606-610, 1995.

Vallyathan V, Brower PS, Green FH, Attfield MD: Corelaţia radiografică şi patologică a pneumoconiozei lucrătorilor din cărbune. Am J Respir Crit Care Med 154:741-748, 1996.

Carta P, Aru G, Barbieri MT, et al: Expunerea la praf, simptome respiratorii şi declinul longitudinal al funcţiei pulmonare la tinerii mineri de cărbune. Occup Environ Med 53:312-319, 1996.

Collins HP, Dick JA, Bennett JG şi colab.: Umbre mici cu formă neregulată pe radiografiile toracice, expunerea la praf şi funcţia pulmonară în pneumoconioza lucrătorilor de cărbuni. Br J Ind Med 45:43-55, 1988.

Becklake MR: Boli ale plămânilor şi pleurei legate de azbest: probleme clinice actuale. Am Rev Respir Dis 126:187-194, 1982.

Kazan-Allen L: Azbest şi mezoteliom: tendinţe la nivel mondial. Lung Cancer 49(Suppl 1):S3-S8, 2005.

Societatea Americană Toracică: Diagnosticul şi managementul iniţial al bolilor nemaligne legate de azbest. Am J Respir Crit Care Med 170:691-715, 2004.

Centers for Disease Control: ani de viaţă potenţial legaţi de azbestoză pierduţi înainte de vârsta de 65 de ani—Statele Unite, 1968-2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 57(49):1321-1325, 2008.

Roggli VL, Vollmer RT: Douăzeci şi cinci de ani de analiză a fibrelor: ce am învăţat? Hum Pathol 39(3):307-315, 2008.

McDonald JC, McDonald AD: Epidemiologia mezoteliomului. În Liddell D, Miller K, editori: Fibre minerale şi sănătate, Boca Raton, 1991, CRC Press.

Camus M, Siemiatycki J, Meek B: Expunerea nonprofesională la azbest crisotil şi riscul de cancer pulmonar. N Engl J Med 338:1565-1571, 1998.

Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P: Mezoteliom pleural difuz şi expunere la azbest în provincia North Western Cape. Br J Ind Med 17:260-271, 1960.

Kielkowski D, Nelson G, Rees D: Riscul de mezoteliom din expunerea la azbest crocidolit: o actualizare din 1995 a unui studiu de mortalitate din Africa de Sud. Occup Environ Med 57(8):563-567, 2000.

Alexander BH, Raleigh KK, Johnson J şi colab.: Dovezi radiografice ale expunerii non-profesionale la azbest din procesarea vermiculitului libby în Minneapolis Minnesota. Environ Health Perspect 120(1): 44-49, 2012.

Larson TC, Lewin M, Gottschall EB, et al: Asociaţii între constatările radiografice şi spirometrie într-o comunitate expusă la amfibol Libby. Occup Environ Med 69(5):361-366, 2012.

Bignon J, Peto J, Souracci R, şi colab.: Expunerea non-profesională la fibre minerale, Publicaţia ştiinţifică nr. 90, Lyon, Franţa, 1989, Agenţia Internaţională pentru Cercetare în Cancer.

Luo S, Liu X, Mu S, et al: Boli legate de azbest de la expunerea mediului la crocidolit în Da-yao, China. I. Analiza expunerii şi a datelor epidemiologice. Occup Environ Med 60(1):35-41, 2003.

Health Effects Institute: Cercetarea azbestului: azbest în clădiri publice şi comerciale, Cambridge, MA, 1991, Health Effects Institute, Asbestos Research.

Copes R, Thomas D, Becklake MR: Modele temporale de expunere şi anomalie pulmonară nemalignă la lucrătorii cu crisotil din Quebec. Arch Environ Health 40:80-87, 1985.

Becklake M: Azbestoză. În Liddell D, Miller K, editori: Mineral fibres and health, Boca Raton, 1991, CRC Press, pp 103-119.

Roggli VL, Gibbs AR, Attanoos R, et al: Patologia azbestozei - o actualizare a criteriilor de diagnostic: raportul comitetului de azbestoză al Colegiului American de Patologi şi al Societăţii de Patologie Pulmonară. Arch Pathol Lab Med 134:462-480, 2010.

Begin R, Samet JM, Shaikh RA: Asbestos. În Harber P, Schenker MB, Balmes JR, editori: Occupational and environment respiratory disease, St. Louis, 1995, Mosby, pp 293-329.

Ernst P Zejda J: Boala pleurală şi a căilor respiratorii asociată cu fibre minerale. În Liddell D, Miller K, editori: Mineral fibres and health, Boca Raton, 1991, CRC Press, pp 121-134.

Craighead JE, Abraham JL, Churg A, şi colab.: Patologia bolilor pulmonare şi pleurale asociate cu azbest: criterii de diagnostic şi schema de gradare propusă. Arch Pathol Lab Med 106:544-596, 1982.

Cazul BW, Sebastien P: Expunerile de mediu şi profesionale la azbest crisotil: un studiu microanalitic comparativ. Arch Environ Health 42:185-191, 1987.

Dumortier P, Coplu L, de Maertelaer V, şi colab.: Evaluarea expunerii la azbest de mediu în Turcia prin spălare bronhoalveolar. Am J Respir Crit Care Med 158:1815-1824, 1998.

De Vuyst P, Gevenois PA: Asbestoza. În Hendrick DJ, Burge PS, Beckett WS, Churg A, editori: Occupational disorders of the pulmonar, Londra, 2002, WB Saunders, pp. 143-162.

Becklake MR: Boală pulmonară profesională - trecut şi tendinţă viitoare folosind cazul azbestului ca exemplu. Clin Invest Med 6:305317, 1983.

Wright JL, Cagle P, Churg A şi colab.: Boli ale căilor respiratorii mici. Am Rev Respir Dis 146:240-262, 1992.

Green FH, Harley R, Vallyathan V şi colab.: Expunerea şi corelaţiile mineralogice ale fibrozei pulmonare la lucrătorii cu azbest crisotil. Occup Environ Med 54:549-559, 1997.

Harber P, Schenker MB, Balmes JR: Boala respiratorie profesională şi de mediu, St. Louis, 1995, Mosby.

Becklake MR: Bolile de praf mineral. Tuberc Lung Dis 73:13-20,

1992.

Antao VC, Pinheiro GA, Wassell JT: Mortalitatea prin azbestoză în SUA: fapte şi previziuni. Occup Environ Med 66(5):335-338, 2009.

Smith DR, Leggat PA: 24 de ani de supraveghere a mortalităţii prin pneumoconioză în Australia. J Occup Health 48:309-313, 2006.

Meredith SK, Taylor VM, McDonald JC: Occupational respiratory disease in the United Kingdom 1989: un raport către British Thoracic Society şi Society of Occupational Medicine de către grupul de proiect SWORD. Br J Ind Med 48:292-298, 1991.

Provencher S, Labreche FP, De Guire L: Sistem de supraveghere bazat pe medic pentru bolile respiratorii profesionale: experienţa PROPULSE, Quebec, Canada. Occup Environ Med 54:2 72-2 76, 1997.

Amar RK, Jick SS, Rosenberg D, et al: Incidenţa pneumoconiozelor în populaţia generală a Regatului Unit între 1997 şi 2008. Respiraţie 84(3):200-206, 2012.

Becklake MR: Azbest şi alte boli ale plămânilor şi pleurei legate de fibre. Distribuţia şi determinanţii în populaţiile expuse. Cufăr 100:248-254, 1991.

Becklake MR, Liddell FD, Manfreda J, McDonald JC: Modificări radiologice după retragerea de la expunerea la azbest. Br J Ind Med 36:23-28, 1979.

Franko A, Dolzan V Arneric N, Dodic-Fikfak M: Influenţa polimorfismelor genetice ale GSTP1 asupra dezvoltării azbestozei. J Occup Environ Med 50(1):7-12, 2008.

Horska A, Kazimirova A, Barancokova M, şi colab: Predispoziţie genetică şi efect asupra sănătăţii al expunerii ocupaţionale la azbest. Neuro Endocrinol Lett 2 7(Suppl 2):100-103, 2006.

Becklake MR, Case BW: Povara de fibre şi bolile pulmonare legate de azbest: determinanţi ai relaţiilor doză-răspuns. Am J Respir Crit Care Med 150:1488-1492, 1994.

Huuskonen MS: Caracteristicile clinice, mortalitatea şi supravieţuirea pacienţilor cu azbestoză. Scan J Work Environ Health 4:265-274, 1978.

Becklake MR: Expuneri profesionale: dovezi pentru o asociere cauzală cu boala pulmonară obstructivă cronică. Am Rev Respir Dis 140:S85-S91, 1989.

Gamsu G, Aberle DR, Lynch D: Tomografia computerizată în diagnosticul bolii toracice legate de azbest. J Thorac Imaging 4:61-67, 1989.

Miller A, Lilis R, Godbold J, şi colab: Relaţia funcţiei pulmonare cu fibroza interstiţială radiografică în 2.611 izolatori de azbest pe termen lung. O evaluare a scorului de profuzie al Biroului Internaţional al Muncii. Am Rev Respir Dis 145:263-2 70, 1992.

De Vuyst P, Dumortier P, Moulin E, et al: Diagnostic value of asbestos bodies in bronchoalveolar lavage fluid. Am Rev Respir Dis 136:12191224, 1987.

Agenţia Internaţională pentru Cercetare în Cancer (IARC): Monografii privind evaluarea riscului cancerigen al substanţelor chimice pentru om: azbest, vol. 14, Lyon, Franţa, 1977, IARC.

Hughes JM: Epidemiologia cancerului pulmonar în relaţie cu expunerea la azbest. În Liddell D, Miller K, editori: Mineralfibers and health, Boca Raton, 1991, CRC Press, pp 136-145.

Finkelstein MM: Azbestoza radiografică nu este o condiţie prealabilă pentru cancerul pulmonar asociat azbestului la lucrătorii din Ontario din azbociment. Am J Ind Med 32:341-348, 1997.

Nelson HH, Christiani DC, Wiencke JK şi colab.: mutaţia k-ras şi expunerea la azbest profesională în adenocarcinomul pulmonar: cancerul legat de azbest fără azbestoză. Cancer Res 59:45704573, 1999.

Egilman D, Reinert A: Cancerul pulmonar şi expunerea la azbest: azbestoza nu este necesară. Am J Ind Med 30:398-406, 1996.

Markowitz SB, Levin SM, Miller A, Morabia A: Azbest, azbestoză, fumat şi cancer pulmonar: noi descoperiri din cohorta de izolatori din America de Nord. Am J Respir Crit Care Med 188(1):90-96, 2013.

McDonald JC, McDonald AD: Crisotil, tremolit şi carcinogenitate. Ann Occup Hyg 41:699-705, 1997.

de Klerk NH, Musk AW, Eccles JL şi colab: Expunerea la crocidolit şi incidenţa diferitelor tipuri histologice de cancer pulmonar. Occup Environ Med 53(3):157-159, 1996.

Constantopoulos SH, Dalavanga YA, Sakellariou K şi colab.: Alveolită limfocitară şi calcificări pleurale în non-ocupaţional

Bourbeau J, Ernst P Chrome J, şi colab: Relaţia dintre insuficienţa respiratorie şi anomalia pleurală legată de azbest într-o forţă de muncă activă. Am Rev Respir Dis 142:837-842, 1990.

Meyer JD, Holt DL, Chen Y, et al: SWORD '99: supravegherea bolilor respiratorii profesionale şi legate de muncă în Marea Britanie. Occup Med (Londra) 51:204-208, 2001.

Hillerdal G: Plăci pleurale şi risc pentru carcinom bronşic şi mezoteliom. Un studiu prospectiv. Chest 105:144-150, 1994.

Jeebun V, Stenton SC: Prezentarea şi istoria naturală a îngroşării pleurale difuze induse de azbest. Occup Med (Londra) 62(4):266-268, 2012.

Kilburn KH, Warshaw R: Insuficienţă funcţională pulmonară asociată cu boala pleurală a azbestului. Îngroşare circumscrisă şi difuză. Chest 98:965-972, 1990.

Miller A, Teirstein AS, Selikoff IJ: Insuficienţă ventilatorie datorată pleureziei cu azbest. Am J Med 75:911-919, 1983.

Hillerdal G, Ozesmi M: Revărsat pleural benign de azbest: 73 de exsudate la 60 de pacienţi. Eur J Respir Dis 71:113-121, 1987.

Banks DE, Shi R, McLarty J, et al: Colegiul American al Medicilor Chest declaraţie de consens privind efectele asupra sănătăţii respiratorii ale azbestului. Rezultatele unui studiu Delphi. Cufăr 135(6):1619-1627, 2009.

LaDou J, Landrigan P, Bailar JC 3rd, et al: A call for an international ban on asbestos. Public Health Rev 29:241-246, 2001.

Siemiatycki J: Ar trebui profesioniştii din domeniul sănătăţii canadieni să susţină apelul pentru interzicerea azbestului la nivel mondial? CMAJ 164:495-497, 2001.

Camus M: O interdicţie a azbestului trebuie să se bazeze pe o evaluare comparativă a riscurilor. CMAJ 164:491-494, 2001.

Marsh GM, Buchanich JM, Youk AO: Studiu istoric de cohortă a lucrătorilor din producţia de fibre vitroase artificiale din SUA: VI. Ratele standardizate de mortalitate pentru cancerul sistemului respirator, ajustate pentru efectul de confuzie al fumatului. J Occup Environ Med 43:803-808, 2001.

Marsh GM, Gula MJ, Youk AO şi colab.: Studiu istoric de cohortă a lucrătorilor din producţia de fibre vitroase artificiale din SUA: II. Mortalitatea din mezoteliom. J Occup Environ Med 43:757-766, 2001.

Boffetta P, Andersen A, Hansen J, et al: Incidenţa cancerului în rândul lucrătorilor europeni de producţie de fibre vitroase artificiale. Scan J Work Environ Health 25:222-226, 1999.

Lacourt A, Gramond C, Audignon S, et al: Mezoteliom pleural şi co-expunere ocupaţională la azbest, vată minerală şi silice. Am J Respir Crit Care Med 187(9):977-982, 2013.

162 a. Lacourt A, Rinaldo M, Gramond C şi colab: Co-expunere la fibre ceramice refractare şi azbest şi risc de mezoteliom pleural. Eur Respir J 44(3):725-733, 2014.

Erren TC, Jacobsen M, Piekarski C: Sinergia dintre azbest şi fumat asupra riscurilor de cancer pulmonar. Epidemiologie 10:405-411, 1999.

Peto J, Decarli A, La Vecchia C şi colab.: Epidemia europeană de mezoteliom. Br J Cancer 79(3-4):666-672, 1999.

Leigh J, Driscoll T: Mezoteliom malign în Australia, 19452002. Int J Occup Environ Health 9(3):206-217, 2003.

Hilliard AK, Lovett JK, McGavin CR: Creşterea şi scăderea incidenţei mezoteliomului malign dintr-un şantier naval britanic, 1979

Occup Med (Londra) 53:209-212, 2003.

Hemminki K, Li X: Incidenţa mezoteliomului pare să se fi stabilizat în Suedia. Int J Cancer 103:145-146, 2003.

Segura O, Burdorf A, Looman C: Update of predictions of mortality from pleural mesoteliom in the Netherlands. Occup Environ Med 60:50-55, 2003.

Becklake MR: Bolile pulmonare şi ale altor organe legate de azbest: epidemiologia lor şi implicaţiile pentru practica clinică. Am Rev Respir Dis 114:187-227, 1976.

Bignon J: Efectele filosilicaţilor legate de sănătate, vol G-21, Berlin, 1990, Springer-Verlag.

Liddell D, Miller K: Fibre minerale şi sănătate, Boca Raton, 1991, CRC Press.

Cullinan P, McDonald JC: Boală respiratorie de la expunerea profesională la silicaţi minerali nefibroşi. În Bignon J, editor: The health-related effects of phyllosilicates, Berlin, 1990, Springer-Verlag, pp 161-178.

Szadkowska-Stanczyk I, Szymczak W: Studiu de caz-control imbricat al cancerului pulmonar în rândul lucrătorilor din celuloză şi hârtie în legătură cu expunerea la praf. Am J Ind Med 39(6):547-556, 2001.

Wegman DH, Peters JM, Boundy MG, Smith TJ: Evaluarea efectelor respiratorii la mineri şi morari expuşi la talc fără azbest şi silice. Br J Ind Med 39(3):233-238, 1982.

Sullivan PA: Vermiculit, boli respiratorii şi expunere la azbest în Libby, Montana: actualizare a unui studiu de mortalitate de cohortă. Environ Health Perspect 115(4):579-585, 2007.

Wright RS, Abraham JL, Harber P et al: Fatal asbestosis la 50 de ani după o scurtă expunere la intensitate ridicată într-o instalaţie de expansiune a vermiculitului. Am J Respir Crit Care Med 165(8):1145-1149, 2002.

De Vuyst P, Dumortier P, Swaen GM şi colab.: Efectele asupra sănătăţii respiratorii ale fibrelor vitroase (minerale) artificiale. Eur Respir J 8(12):2149-2173, 1995.

Trethowan WN, Burge PS, Rossiter CE şi colab.: Studiu asupra sănătăţii respiratorii a angajaţilor din şapte fabrici europene care produc fibre ceramice. Occup Environ Med 52:97-104, 1995.

Utell MJ, Lockey JE: Tulburări datorate fibrelor vitroase artificiale. În Hendrick DJ, Burge PS, Beckett WS, Churg A, editori: Occupational disorders of the pulmonar, Londra, 2002, WB Saunders, pp 191-199.

Kriebel D, Brain JD, Sprince NL, Kazemi H: Toxicitatea pulmonară a beriliului. Am Rev Respir Dis 137:464-473, 1988.

Maier LA, Martyny JW, Liang J, Rossman MD: Boala cronică recentă de beriliu la rezidenţii din jurul unei unităţi de beriliu. Am J Respir Crit Care Med 177(9):1012-1017, 2008.

Newman LS, Kreiss K: Boala beriliului non-profesională mascată ca sarcoidoză: identificarea prin răspunsul proliferativ al limfocitelor din sânge la beriliu. Am Rev Respir Dis 145:1212-1214, 1992.

Izbicki G, Chavko R, Banauch GI şi colab.: Boală pulmonară granulomatoasă „sarcoidlike" din World Trade Center din lucrătorii de salvare ai Departamentului de Pompieri din New York. Cufăr 131(5):1414-1423, 2007.

Christiani DC, Mehta AJ, Yu CL: Susceptibilitatea genetică la expunerile profesionale. Occup Environ Med 65(6):430-436, 2008.

Richeldi L, Kreiss K, Mroz MM şi colab: Interacţiunea factorilor genetici şi de expunere în prevalenţa berilliozei. Am J Ind Med 32:337340, 1997.

Kreiss K, Newman LS, Mroz MM, Campbell PA: Testul de sânge de screening identifică boala de beriliu subclinic. J Occup Med 31:603-608, 1989.

Kreiss K, Mroz MM, Newman LS, et al: Riscul de prelucrare a bolii beriliului şi sensibilizare cu expuneri mediane sub 2 micrograme/m3. Am J Ind Med 30:16-25, 1996.

Întâlnire a grupului de lucru IARC privind beriliu, cadmiu, mercur şi expuneri în industria de fabricare a sticlei. Scan J Work Environ Health 19:360-363, 1993.

Hardy HL: Boala beriliului: o perspectivă clinică. Environ Res 21:1-9, 1980.

Freiman DG, Hardy HL: Boala beriliului. Relaţia dintre patologia pulmonară şi evoluţia clinică şi prognosticul pe baza unui studiu de 130 de cazuri din registrul de cazuri de beriliu din SUA. Hum Pathol 1:25-44, 1970.

Cullen MR, Kominsky JR, Rossman MD şi colab.: Boala cronică de beriliu într-o rafinărie de metale preţioase. Dovezi clinice epidemiologice şi imunologice pentru riscul continuu din expunerea la un nivel scăzut de fum de beriliu. Am Rev Respir Dis 135:201-208, 1987.

Newman LS, Kreiss K, King TE Jr, şi colab: Alterări patologice şi imunologice în stadiile incipiente ale bolii beriliului. Reexaminarea definiţiei bolii şi a istoriei naturale. Am Rev Respir Dis 139:14791486, 1989.

Balmes JR: Efectele respiratorii ale expunerii la praf de metal dur. Occup Med 2(2):327-344, 1987.

Demedts M, Gheysens B, Nagels J, et al: Cobalt lung in diamond polishers. Am Rev Respir Dis 130(1):130-135, 1984.

Lison D, Lauwerys R, Demedts M, Nemery B: Cercetare experimentală în patogeneza bolii pulmonare de cobalt/metale dure. Eur Respir J 9:1024-1028, 1996.

Potolicchio I, Mosconi G, Forni A şi colab.: Susceptibilitatea la boala pulmonară cu metale dure este puternic asociată cu prezenţa glutamatului 69 în lanţul beta HLA-DP. Eur J Immunol 27:2741-2743, 1997.

Moulin JJ, Wild P, Romazini S, et al: Riscul de cancer pulmonar la lucrătorii din metale dure. Am J Epidemiol 148:241-248, 1998.

Auchincloss JH, Abraham JL, Gilbert R şi colab.: Pericol pentru sănătate al expunerii slab reglementate în timpul fabricării carburilor de tungsten cimentate şi a cobaltului. Br J Ind Med 49:832-836, 1992.

Della Torre F, Cassani M, Segale M şi colab.: Boli pulmonare cu urme metalice: un nou caz fatal de pneumoconioză cu metale dure. Respiration 57:248253, 1990.

Moriyama H, Kobayashi M, Takada T şi colab: Analiza bidimensională a elementelor şi a celulelor mononucleare în boala pulmonară a metalelor dure. Am J Respir Crit Care Med 176(1):70-77, 2007.

Durand P, Begin R, Samson L, şi colab.: Pneumoconioza cu carbură de siliciu: o evaluare radiografică. Am J Ind Med 20:3 7-47, 1991.

Begin R, Dufresne A, Cantin A, et al: Carborundum pneumoconiosis. Fibrele din mineral activează macrofagele pentru a produce factori de creştere a fibroblastelor şi pentru a susţine boala inflamatorie cronică. Chest 95:842-849, 1989.

Marcer G, Bernardi G, Bartolucci GB şi colab: Insuficienţă pulmonară la lucrătorii expuşi la carbură de siliciu. Br J Ind Med 49:489-493, 1992.

Masse S, Begin R, Cantin A: Patologia pneumoconiozei cu carbură de siliciu. Mod Pathol 1:104-108, 1988.

Kreiss K, Cox-Ganser J: Pneumonita de hipersensibilitate asociată fluidelor de prelucrare a metalelor: un rezumat al atelierului. Am J Ind Med 32:423-432, 1997.

Kern DG, Crausman RS, Durand KT şi colab.: Flock worker's pulmonar: chronic interstitial pulmonar disease in the nylon flocking industry. Ann Intern Med 129:261-272, 1998.

Kreiss K, Gomaa A, Kullman G şi colab.: bronşiolita clinică obliterantă la lucrătorii la o fabrică de floricele de porumb cu microunde. N Engl J Med 347:330338, 2002.

Sauler M, Gulati M: Cauze profesionale şi de mediu recent recunoscute ale căilor respiratorii terminale cronice şi ale bolii pulmonare parenchimatoase. Clin Chest Med 33:667-680, 2012.

POLUAREA AERULUI INTERIOR ŞI EXTERIOR

JOHN R. BALMES, MD • MARK D. EISNER, MD, MPH

INTRODUCERE

POLUANŢI AERULUI

Poluanţii – Ce sunt şi de ce contează

Proprietăţi generale, surse şi distribuţie a poluanţilor

MECANISME DE APĂRARE ÎMPOTRIVA EFECTELOR RESPIRATORIE LEGATE DE POLUAREA AERULUI

Depunerea şi clearance-ul particulelor

Gazele — Depunerea şi deteriorarea sunt funcţii de solubilitate

Stresul oxidativ

METODE DE STUDIARE A EFECTELOR SĂNĂTATE ALE POLUĂRII AERULUI

Studii epidemiologice

Cercetarea controlată a expunerii umane Cercetarea animalelor

Cercetare in vitro

Studii de poluare a aerului — Punând totul împreună

POLUAREA AERULUI INTERIOR

Surse de poluare interioară

Arderea interioară: sursă majoră de poluare a aerului din interior

Fumul pasiv şi boala pulmonară obstructivă

Expunerea la cuptorul cu gaz: cauza exacerbării astmului?

Expunerea la fum de lemn – Efecte asupra sănătăţii respiratorii

Efectele respiratorii ale utilizării încălzitorului cu kerosen

Alţi poluanţi de interior — Mediul interior „toxic".

POLUAREA AERULUI EXTERIOR - EFECTE RESPIRATORIE ADVERSE ALE POLUTANŢI SPECIFICI

Materie în suspensie

Dioxid de sulf

Dioxid de azot

Ozon

INTRODUCERE

Evenimente catastrofale de poluare a aerului în Valea Meuse din Belgia (1930), Donora, PA (1948) şi Londra (1952) au apărut atunci când stagnarea aerului a cauzat niveluri ridicate de poluanţi ambientali, în special dioxid de sulf şi particule. În fiecare caz, a existat o creştere semnificativă a simptomelor respiratorii şi a mortalităţii. Aceste „dezastre de ceaţă" au oferit dovezi incontestabile că poluarea aerului poate avea consecinţe letale imediate. De atunci, investigaţiile ştiinţifice au descoperit nenumărate efecte adverse asupra sănătăţii respiratorii ale poluării aerului, variind de la exacerbarea astmului bronşic până la mortalitatea respiratorie.

Sistemul respirator, deoarece este portalul de intrare pentru poluanţii atmosferici, suferă consecinţele majore ale poluării aerului. Acest capitol trece în revistă principalii poluanţi ai aerului, care sunt numiţi poluanţi criterii de către Agenţia pentru Protecţia Mediului din SUA (EPA) şi modul în care aceştia afectează căile respiratorii şi plămânii (Tabelul 74-1).

Sunt luate în considerare atât poluarea aerului din interior, cât şi cel exterior. Sunt revizuite condiţiile de sănătate respiratorie care sunt cel mai strâns legate de poluarea aerului.

POLUANŢI AERULUI

POLUANŢI — CE SUNT ŞI DE CE

EI CONTEZA

Poluarea aerului implică contaminarea atmosferei cu substanţe chimice, particule sau materiale biologice care provoacă morbiditate şi mortalitate umană, dăunează altor organisme vii, cum ar fi plantele, sau afectează negativ mediul natural, cum ar fi reducerea vizibilităţii. Poluanţii pot fi emişi din surse mobile (de exemplu, vehicule), surse staţionare (de exemplu, fabrici, centrale electrice, rafinării) şi din surse interioare (de exemplu, materiale de construcţie, sobe cu gaz, fumat pasiv, produse de curăţare).1-3

Poluanţii atmosferici toxici (toxici atmosferici) sunt un subset de poluanţi atmosferici care pot provoca cancer sau alte efecte grave asupra sănătăţii, cum ar fi malformaţii congenitale. Aceste substanţe, cum ar fi benzenul şi cadmiul, produc în principal efecte non-respiratorii, deşi pătrund în organism prin tractul respirator.

Principalele tipuri de poluanţi ai aerului care afectează sistemul respirator sunt particulele (PM), dioxidul de sulf (SO_2), dioxidul de azot (NO_2) şi ozonul (O_3) (Tabelul 74-2). Principalele surse ale acestor poluanţi sunt sursele mobile şi staţionare. Ozonul este un poluant secundar care provine din acţiunea luminii solare asupra oxizilor de azot şi hidrocarburilor prezente în evacuarea autovehiculelor. Este o componentă majoră a poluării fotochimice sau „smog". Efectele acestor poluanţi asupra sănătăţii respiratorii sunt luate în considerare mai târziu în capitol. Alţi doi poluanţi ai aerului, monoxidul de carbon (CO) şi plumbul, care intră şi prin tractul respirator, au în principal toxicitate nepulmonară şi nu sunt analizaţi mai departe în acest capitol.

Calitatea aerului din interior a căpătat o importanţă tot mai mare. Pe măsură ce nivelurile de poluare a aerului înconjurător exterior au scăzut în multe zone din Statele Unite, impactul relativ al poluării aerului din interior a crescut. Mai mult, rezidenţii nord-americani îşi petrec cea mai mare parte a timpului în interior, crescând expunerea la poluanţii din aerul din interior.4,5 În acelaşi timp, schimbările în construcţia caselor şi clădirilor de birouri au dus la rate mai mici de schimb ale aerului, crescând nivelurile de poluanţi emisi în interior.6 În ţările în curs de dezvoltare, poluarea aerului din interior datorată fumului biomasei de la gătit şi încălzire casnică este o sursă majoră de morbiditate şi mortalitate7.

PROPRIETĂŢI GENERALE, SURSE ŞI DISTRIBUŢIA POLUANŢILOR

PM, oxizii de sulf, NO_2 şi O_3 sunt cei mai întâlniţi poluanţi care provoacă efecte adverse asupra sănătăţii pulmonare.1-3

PM este un poluant important. În vestul Statelor Unite şi în multe alte zone ale lumii, poluarea cu particule nu este determinată de arderea combustibililor care conţin sulf. Poluarea aerului cu particule din atmosferă provine dintr-o varietate de surse, incluzând atât surse naturale (de exemplu, pulverizare de mare, praf suflat de vânt), cât şi surse sintetice (de exemplu, centrale electrice, autovehicule). În plus, particulele care intră în atmosferă pot fi primare (particule emise direct) sau secundare (particule formate prin reacţii chimice complicate, cum ar fi fazele de azot şi precursori de azot, cum ar fi atmosfera şi fazele de azot care au loc în atmosferă). oxizi). În America de Nord, particulele secundare cuprind cea mai mare parte a poluării cu particule fine.

Tabelul 74-1 Standardele naţionale primare de calitate a aerului în Statele Unite (criterii poluanţi)

*Acolo unde sunt enumerate două standarde, primul este standardul principal de calitate a aerului stabilit de Agenţia pentru Protecţia Mediului din SUA pentru a proteja sănătatea. Al doilea standard enumerat este aşa-numitul standard secundar, care este stabilit pentru a proteja bunăstarea.

Ppb, părţi pe miliard; ppm, părţi pe milion.

În studiile epidemiologice, cercetătorii au definit dimensiunea particulelor în termeni de diametru aerodinamic, deoarece majoritatea particulelor au forme neregulate cu diametre geometrice care nu pot fi măsurate cu uşurinţă. Diametrul aerodinamic este diametrul unei sfere perfecte de unitate de densitate (1 g/mL) care are aceleaşi proprietăţi aerodinamice (de exemplu, viteza de decantare) ca şi particulele în cauză. Particulele mai mari sunt filtrate în nas şi gât, dar particulele cu diametrul mai mic de 10 pm (adică PM10) pot fi depuse în tractul respirator.8,9 Particulele fine, care au un diametru mai mic de 2,5 pm (PM25), pătrund în alveole, iar particulele ultrafine (PM01) se pot răspândi prin alte organe.

Mărimea determină, de asemenea, cât de departe se deplasează şi persistă particulele în mediu. Particulele fine pot călători pe distanţe lungi şi pot rămâne în atmosferă zile sau săptămâni; Particulele „grosiere" (>2,5 până la 10 pm) călătoresc pe distanţe destul de scurte şi au timpi de înjumătăţire atmosferic de la minute la ore.10 Particulele ultrafine sunt generate de obicei din procesele de ardere şi au timpi de înjumătăţire atmosferic scurt. De exemplu, concentraţia de particule ultrafine emise de autovehicule pe un drum principal are o scădere rapidă odată cu distanţa faţă de şosea; concentraţia este înapoi la nivelul de fond la sau peste 300 m.10

Particulele fine (PM2 5) sunt compuse în principal din cantităţi variate de apă şi mai multe componente majore (sulfaţi, acizi, nitraţi, carbon elementar, carbon organic şi urme de metale) în funcţie de surse.11 Sunt emise direct în timpul arderii, dar sunt formate şi din gaze prin nucleare, condensare sau reacţii în fază lichidă. Particulele grosiere (PM10_2 5) sunt compuse în principal din componente crustale (rocă, sol), biologice (polen, spori) şi componente industriale; ele sunt formate în principal prin procese mecanice care produc particule mici din particule mai mari.

SO2 este produs prin arderea sulfului conţinut de combustibilii fosili precum cărbunele şi ţiţeiul. Sursele majore de poluare cu SO2 sunt centralele electrice, rafinăriile de petrol, topitorii şi fabricile de celuloză. În Statele Unite, nivelurile de SO2 sunt în general mai ridicate în nord-est şi vestul mijlociu, deoarece cărbunele care conţine sulf este utilizat în centralele electrice. Dioxidul de sulf însuşi este un gaz limpede, foarte solubil în apă, deci este absorbit eficient de suprafeţele mucoase ale căilor respiratorii superioare. O mică proporţie de SO2 inhalat ajunge în regiunile distale

ale plămânilor, dar persoanele susceptibile, cum ar fi cele cu astm bronşic, pot suferi în continuare efecte adverse asupra sănătăţii respiratorii.12,13 SO2 eliberat în atmosferă nu rămâne, totuşi, unic sub formă de gaz; mai degrabă, suferă reacţii chimice cu apa, urme de metale şi alţi poluanţi pentru a forma aerosoli cu particule. Natura particulelor generate de combustibili care conţin sulf variază geografic, dar acidul sulfuric şi diverşi sulfaţi metalici, acizi şi de amoniu sunt de obicei prezenţi. Amestecul de oxizi de sulf şi particule mici poate fi suflat la distanţe mari de la sursa sa, suferind o transformare continuă din faza gazoasă în faza de particule şi devenind în cele din urmă „ploaia acidă" capabilă să afecteze profund flora şi fauna.14

NO2 este generat rapid din oxizii de azot, care sunt produşi ori de câte ori există ardere, iar autovehiculele şi centralele electrice sunt sursele majore ale acestui poluant. Zonele cu cele mai mari concentraţii de NO2 tind să fie nucleele centrale ale oraşelor mari, unde există drumuri majore şi congestionare a traficului. Deoarece NO2 urmăreşte bine cu emisiile din trafic, este adesea considerat un marker al poluării aerului cauzat de trafic în studiile epidemiologice. NO2 reacţionează cu oxigenul pentru a genera O3 şi oxid nitric, dar aceasta este o reacţie bidirecţională, astfel încât nivelurile de O3 tind să fie mai scăzute în zonele în care este concentrat NO2. Astfel, nivelurile de O3 tind să fie mai scăzute în cartierele adiacente drumurilor principale.

O3 provine în primul rând din acţiunea luminii solare asupra emisiilor de la motoarele cu ardere internă ale autovehiculelor.15 Cele mai importante dintre aceste emisii sunt hidrocarburile nearse (aşa-numitele compuşi organici volatili sau COV) şi oxizii de azot. În atmosfera mai departe de sursele de trafic, iradierea cu ultraviolete a amestecului de COV şi NO2 are ca rezultat o serie complexă de reacţii chimice, producând O3, nitraţi de alchil, nitraţi de peroxiacil, alcooli, eteri, acizi, peroxiacizi şi alţi compuşi organici şi anorganici care există atât în faza gazoasă, cât şi în particulele de aerosol. „smog" găsit în zonele cu un număr mare de automobile şi lumină solară abundentă, cum ar fi bazinul Los Angeles.

Deoarece O3 şi NO2 sunt gazele prezente în cea mai mare concentraţie în smog şi provoacă în mod clar efecte toxice la animale şi la oameni, ei au fost poluanţii oxidanţi cel mai amplu studiaţi. Ambele gaze sunt relativ insolubile şi slab absorbite de căile aeriene superioare. Prin urmare, o proporţie mare din doza inhalată ajunge în porţiunea periferică a plămânilor şi poate provoca leziuni în orice loc de la căile aeriene superioare până la alveole.16,17.

Aerul urban exterior conţine o serie de agenţi cancerigeni pulmonari cunoscuţi, inclusiv hidrocarburi aromatice policiclice (PAH), compuşi n-nitrozoşi şi azbest. Concentraţiile

acestor agenţi cancerigeni în aerul ambiant sunt însă destul de scăzute. Evacuarea dieselului, în special, conţine particule cu HAP ca constituenţi. Studiile epidemiologice au furnizat dovezi consistente ale unui risc excesiv de cancer pulmonar la lucrătorii expuşi la evacuarea motorinei; este listat de Agenţia Internaţională pentru Cercetarea Cancerului ca fiind cancerigen uman cunoscut.18-21 Mai multe studii epidemiologice populaționale mari au legat, de asemenea, cancerul pulmonar de expunerea pe termen lung la poluarea cu PM, SO2 şi O3.22-26.

Deşi cea mai mare atenţie a fost acordată poluanţilor prezenţi în aerul exterior, acum este evident că concentraţiile ridicate de contaminanţi din aer sunt frecvente în interiorul caselor, clădirilor publice şi altor micromedii interioare.6,27 În ţările dezvoltate, există surse punctuale de poluare în interior, cum ar fi fumul de tutun pasiv şi utilizarea sobelor cu gaz, care cresc mult concentraţia de poluanţi în comparaţie cu aerul exterior. În ţările în curs de dezvoltare, combustibilii din biomasă sunt încă arse în interior în sobe slab eficiente pentru gătit şi încălzire. Fumul din biomasă este un amestec de gaze şi PM care este similar cu fumul de tutun, cu excepţia faptului că nu conţine nicotină. Atât poluarea interioară, cât şi cea exterioară trebuie luate în considerare atunci când se evaluează efectele totale ale poluării aerului asupra sănătăţii.

MECANISME DE APĂRARE ÎMPOTRIVA EFECTELOR RESPIRATORII LEGATE DE POLUAREA AERULUI

Sistemul respirator, care întâlneşte zilnic nenumărate particule şi gaze, a dezvoltat un sistem eficient de apărare pentru îndepărtarea impurităţilor din aerul inhalat. Diferitele mecanisme de apărare sunt interdependente şi funcţionează într-o manieră coordonată. O perturbare a oricărui mecanism de apărare, fie din cauza deficienţei congenitale, a bolii sau a efectului unui poluant inhalat în sine, poate duce la defectarea sistemului coordonat de apărare şi la dezvoltarea bolii.

DEPOZIREA ŞI LIMITAREA

PARTICULE (vezi capitolul 11)

Mărimea particulelor determină locul lor de depunere în tractul respirator.28 Particulele mari (diametru > 10 pm) sunt îndepărtate eficient în nas prin filtrare simplă prin intermediul cililor. Acele particule care nu sunt îndepărtate prin filtrare vor fi în mare măsură depuse printr-un proces numit impactare. Calea prin nas, gură şi căile respiratorii ramificate este sinuoasă. Deoarece particulele inhalate nu pot schimba cu uşurinţă direcţia pentru a urma schimbările bruşte ale căii de flux de aer, ele afectează mucoasa tractului respirator superior şi inferior. Bifurcaţiile căilor respiratorii sunt în special predispuse la impactarea particulelor. Mecanismele complementare de filtrare şi impactare sunt eficiente, aşa că puţine particule mai mari de 10 pm ajung în tractul respirator inferior.

Particulele mai mici sunt mai puţin afectate de filtrare şi impact; locurile de depunere a acestora sunt mai mult determinate de procesele de sedimentare şi difuzie.28 Sedimentarea este tendinţa particulelor de a cădea cu o viteză constantă sub influenţa gravitaţiei. Este

puternic influenţată de densitatea particulelor, diametrul particulelor şi vâscozitatea gazului din jur. Pe măsură ce aerul se deplasează mai adânc în plămân, debitul de aer scade şi particulele cad din fluxul de aer sub influenţa gravitaţiei. Sedimentarea este mecanismul predominant de depunere a particulelor de dimensiune intermediară (0,5 până la 3,0 pm) în bronhiile, bronhiolele şi alveolele mai mici.

Cele mai mici particule (<0,5 pm), totuşi, sunt depuse prin mecanismul de difuzie. Aceste particule au mişcare aleatorie (brownian) şi vor afecta mucoasa căilor respiratorii

Modelul de respiraţie poate influenţa depunerea particulelor. O frecvenţă respiratorie mai mare creşte viteza fluxului de aer, promovând impactul particulelor în căile respiratorii mai proximale. Dimpotrivă, volumul mare crescut are ca rezultat o penetrare mai profundă a particulelor pulmonare; când ritmul respirator este lent, există mai mult timp pentru difuzie şi sedimentare pentru a depune particule în căile respiratorii distale şi alveole.

După ce particulele sunt depuse în arborele traheobronşic, tusea şi clearance-ul mucociliar sunt cele mai importante mecanisme de apărare. Tusea este cea mai eficientă pentru curăţarea particulelor care sunt depuse în căile respiratorii mai mari, mai centrale. Este provocată de stimularea nervilor aferenţi care sunt prezenţi cel mai dens în mucoasa laringelui şi punctele de ramificare ale arborelui traheobrohial, în care particulele sunt cel mai probabil să se depună.29

„Scala rulantă mucociliară" este un sistem critic pentru curăţarea particulelor care sunt depuse în arborele traheobronşic; operează peste căile respiratorii de la traheea proximală până la bronhiolele terminale. Pătura de mucus este produsul secreţiei de către celulele caliciforme şi celulele seroase ale epiteliului şi de către celulele mucoase şi celulele seroase ale glandelor submucoase. Pătura de mucus este propulsată spre gură de bătaia coordonată a cililor celulelor epiteliale. Îndepărtarea eficientă a particulelor de către sistemul mucociliar necesită astfel secreţia de glicoproteine de către celule secretoare specializate, menţinerea lichefierii prin transportul de apă şi substanţă dizolvată de către celulele epiteliale ale căilor respiratorii şi funcţia coordonată a cililor căilor respiratorii. Afectarea oricăreia dintre aceste funcţii, fie prin boli congenitale sau dobândite care afectează secreţia de mucus sau apă (de exemplu, fibroza chistică, bronşita cronică) sau funcţia ciliară (de exemplu, sindromul cililor dismotili), duce la rezidenţa mai lungă a particulelor în căile respiratorii şi la o probabilitate mai mare de efecte adverse asupra sănătăţii.

Unele particule se vor depune în căile respiratorii distale şi alveole, dincolo de accesul scării rulante mucociliare. Mecanismul central de curăţare a acestor particule implică macrofagul alveolar, care fagocitează particulele care sunt depuse în părţile care schimbă gaze ale plămânului şi fie le digeră, fie migrează către bronhiola respiratorie şi urcă pe scara rulantă mucociliară. Un număr mai mic de macrofage încărcate cu particule migrează către ţesutul conjunctiv peribronşic sau perivascular, care este o metodă lentă de eliminare care durează multe săptămâni. Deoarece macrofagele sunt fagocitul primar pentru PM inhalat, conţinutul de carbon al macrofagelor a fost folosit ca biomarker al expunerii la poluarea cu particule în studiile epidemiologice.30

GAZE — DEPOZIȚIA ŞI DETERMINAREA SUNT FUNCȚII DE SOLUBILITATE

Pentru poluanții gazoși precum O3, NO2 și SO2, locul de depunere în tractul respirator este în mare măsură o funcție de solubilitatea în apă. Pentru gazele foarte solubile, nasul servește o funcție defensivă importantă deoarece aerul inhalat transnazal este trecut peste suprafața mare și neregulată a cornetelor. Promovarea fluxului turbulent prelungește contactul cu suprafața mucoasei, crescând adsorbția. În condiții de respirație liniștită, când majoritatea aerului este inspirat transnazal, concentrația de SO2 care ajunge în glotă este mai mică de 2% din concentrația inspirată la nivelul nasului.31 Cu cât debitul inspirator este mai rapid, cu atât proporția de SO2 eliminată este mai mică. În plus, gura este substanțial mai puțin eficientă în absorbția gazelor decât nasul, iar proporția de aer inhalat prin gură crește pe măsură ce crește cerințele de ventilație ale efortului. Prin urmare, doza de poluant solubil eliberat în căile respiratorii inferioare este crescută prin exercițiu din trei motive: debitul inspirator este mai mare, proporția inhalată prin gură este crescută și cantitatea totală inhalată în timp este mai mare. Importanța nivelului de ventilație, care depinde de nivelul de efort, și a distribuției oral-nazale a respirației a fost probabil cel mai bine demonstrată în studiile privind răspunsul bronhoconstrictor la SO2, în care răspunsurile sunt cele mai mari în timpul respirației orale și cele mai mici în timpul respirației nazale.

STRES OXIDATIV

Poluarea aerului, în special particulele și O3, poate crește sarcina oxidativă a plămânilor. Pentru a minimiza daunele oxidante asupra moleculelor biologice, plămânul uman are un sistem antioxidant integrat de antioxidanți solubili enzimatici și consumabili. Acest sistem include mai multe mecanisme de apărare antioxidantă care detoxifică produsele reactive sau le transformă în produse care sunt stinse de alți antioxidanți. Dacă sarcina oxidantă este suficient de mare, speciile reactive pot copleși sau inactiva sistemul antioxidant. Un dezechilibru între producția de specii reactive de oxigen (ROS) și specii reactive de azot și capacitatea antioxidantă duce la o stare de „stres oxidativ” care contribuie la patogeneza mai multor boli respiratorii.33-35.

Când există dezechilibru, speciile de oxigen în exces induc un răspuns celular la stres care activează o serie de cascade de semnalizare sensibile la redox. Acest răspuns inițial este mediat în mare parte prin factorul de transcripție factorul nuclear eritroid 2 factorul 2, care duce la activarea transcripțională a mai mult de 200 de enzime antioxidante și de detoxifiere, care sunt cunoscute în mod colectiv sub numele de răspuns de fază 2.36 Exemplele de enzime de fază 2 includ hemoxigenaza 1, glutationoxigenaza 1, glutationor chino-transferaza izo-PH-S-transferaza, glutationo-chino-transferază catalază, superoxid dismutază și glutation peroxidază. Dacă răspunsurile din faza 2 nu reușesc să prevină o creștere suplimentară a producției de ROS, componentele celulare majore, inclusiv lipidele membranare, proteinele, carbohidrații și ADN-ul, vor fi deteriorate și pot apărea inflamații și leziuni tisulare.

Efectele proinflamatorii induse de stresul oxidativ sunt mediate de protein kinaza activată de mitogen sensibilă la redox şi cascadele factorului nuclear-KB care sunt responsabile pentru expresia citokinelor, chemokinelor şi moleculelor de adeziune. leziunile oxidante induse de poluanţi includ inflamaţia căilor respiratorii care duce la exacerbarea clinică a astmului bronşic, susceptibilitatea crescută la infecţii, răspunsurile alergice sporite şi, dacă sunt repetitive sau cronice, remodelarea căilor respiratorii.

METODE DE STUDIARE A EFECTELOR SĂNĂTATE ALE POLUĂRII AERULUI

Pentru a dezvolta o politică publică solidă care să vizeze protejarea publicului de efectele nocive asupra sănătăţii ale poluanţilor, sunt necesare studii ştiinţifice atât pentru elucidarea efectelor asupra sănătăţii ale diverşilor poluanţi, cât şi pentru a defini nivelul prag la care riscul creşte substanţial. Baza ştiinţifică a politicii publice se bazează pe mai multe linii de dovezi: studii epidemiologice ale asocierii dintre poluarea aerului şi boli la populaţie, studii de expunere controlată a omului efectuate în laborator, studii ale efectelor poluanţilor asupra structurii şi funcţiei pulmonare la animale şi studii in vitro de toxicitate. Fiecare dintre aceste modele de studiu are avantaje şi dezavantaje şi niciunul singur nu poate oferi dovezi irefutabile ale efectelor nocive ale unui anumit poluant în condiţii naturaliste de expunere (Tabelul 74-3). Standardele de calitate a aerului se bazează, prin urmare, pe coerenţa dovezilor furnizate de cercetările epidemiologice, clinice, animale şi in vitro şi sunt stabilite pentru a oferi o marjă de siguranţă pentru a proteja subgrupurile susceptibile ale populaţiei generale.

STUDII EPIDEMIOLOGICE

Studiile epidemiologice au un rol major în evaluarea efectelor asupra sănătăţii legate de poluarea aerului, deoarece implică expuneri „în lumea reală" a subiecţilor umani. Punctele forte ale studiilor epidemiologice includ capacitatea de a evalua o gamă largă de efecte asupra sănătăţii şi eşantionarea reprezentativă a populaţiei mai mari. Aceste studii, totuşi, trebuie să abordeze problemele de confuzie şi alte surse de părtinire. Mai mult, studiile epidemiologice, deşi joacă un rol cheie în sprijinul intervenţiei de reglementare, nu oferă date mecaniciste; Sunt necesare date toxicologice umane, animale şi celulare pentru a înţelege căile mecaniciste.

Pentru fiecare efect presupus asupra sănătăţii legat de poluare, dovezile trebuie compilate din literatura publicată, sintetizate şi evaluate pentru probabilitatea unui efect cauzal. În mod obişnuit, liniile directoare pentru evaluarea dacă un anumit poluant (de exemplu, PM) cauzează o boală respiratorie specifică (de exemplu, boala pulmonară obstructivă cronică [BPOC]) sunt cele introduse de Sir Austin Bradford Hill39 şi utilizate de Surgeon General din SUA începând cu 1964. Acestea includ puterea asocierii, consistenţa asocierii, specificitatea asocierii, relaţia temporală şi gradul de expunere, gradul de plauzibilitate şi corespondentitatea biologică. Utilizarea acestei abordări pentru a evalua puterea dovezilor oferă o bază solidă pentru deciziile de reglementare.

Problema confuziei trebuie abordată în studiile epidemiologice ale efectelor asupra sănătăţii legate de poluarea aerului. Este adesea dificil să fii sigur că toţi factorii de confuzie (de exemplu, fumatul de ţigară, expunerile profesionale, statutul socioeconomic) au fost identificaţi şi controlaţi. Utilizarea studiilor zilnice de serie cronologică care corelează nivelurile medii zilnice de poluare a aerului (de exemplu, PM25) cu numărarea zilnică a unui rezultat al sănătăţii (de exemplu, decesele) este o metodă care asigură un control bun al confundatorilor care nu se modifică pe perioade de timp relativ scurte.40,41.

O altă dificultate a studiilor epidemiologice este că majoritatea mediilor în aer liber includ un amestec complex de poluanţi. Evaluarea efectelor poluanţilor individuali, unul câte unul, ar putea rata efectele amestecului. O problemă conexă este „multicoliniaritatea", care apare deoarece concentraţiile de poluanţi din aer sunt corelate între ele, ceea ce face dificilă analizarea efectelor individuale asupra sănătăţii ale fiecărui poluant. Încercările sofisticate de modelare statistică sunt folosite pentru a aborda aceste probleme potenţial confuze, dar rămân provocări pentru inferenţe valide.42,43,43a.

O altă provocare majoră pentru studiile epidemiologice privind poluarea aerului este evaluarea expunerii. Multe studii estimează expunerea individuală prin cartografierea casei fiecărui subiect individual (şi uneori a şcolilor sau a locurilor de muncă) în raport cu monitoare staţionare de poluare. Progresele recente au permis, de asemenea, investigatorilor să efectueze monitorizarea personală a expunerii la anumiţi poluanţi, dar cheltuielile şi alte consideraţii logistice pot face acest lucru imposibil.44 Alegerea metricului de expunere care este cel mai relevant pentru cauzalitatea bolii necesită o analiză atentă. Cu O3, de exemplu, media de 8 ore de la 10:00 la 18:00 poate fi cea mai potrivită deoarece standardul EPA de calitate a aerului foloseşte un timp mediu de 8 ore şi aceste ore reflectă impactul fotochimiei asupra precursorilor de O3 emişi de autovehicule în timpul navetei de dimineaţă. În schimb, expunerile de vârf mai scurte ar fi mai adecvate pentru evaluarea

CERCETAREA CONTROLULUI EXPUNEREA UMANĂ

Studiile experimentale expun subiecţii umani la poluanţi în condiţii atent controlate. Astfel de studii pot evalua riguros impactul unui singur poluant sau al unui amestec, cum ar fi evacuarea motorinei, asupra răspunsurilor acute, cum ar fi funcţia pulmonară sau inflamaţia căilor respiratorii. Pe lângă documentarea efectelor acute ale poluării asupra sănătăţii, studiile controlate ale expunerii umane pot evalua concentraţia minimă a unui poluant care provoacă reducerea funcţiei pulmonare sau alte răspunsuri acute. Aceste studii pot evalua, de asemenea, efectele poluanţilor asupra subgrupurilor susceptibile ale populaţiei, cum ar fi adulţii cu astm bronşic. Mai mult, măsurarea biomarkerilor de inflamaţie, stres oxidativ şi alte procese patofiziologice poate oferi perspective mecanice.

Un avantaj major al studiilor controlate de expunere umană este eliminarea (aproape) a confuziei şi a părtinirii, deoarece expunerile sunt induse experimental şi controlate cu atenţie. Deoarece aceste studii evaluează efectele acute, totuşi, ele nu pot fi extrapolate cu uşurinţă la efectele expunerii mai cronice sau recurente. Constatarea că o expunere scurtă la O3 cauzează scăderi acute ale funcţiei pulmonare, de exemplu, nu indică neapărat că

expunerea prelungită sau repetată va duce la dezvoltarea BPOC. Cu toate acestea, studiile controlate de expunere umană, atunci când sunt combinate cu studii epidemiologice şi toxicologice pe animale, pot furniza date importante pentru stabilirea efectului cauzal al poluării asupra rezultatului sănătăţii respiratorii.

CERCETARE PE ANIMALE

Studiile pe animale oferă cea mai eficientă modalitate de a investiga impactul poluării aerului asupra structurii plămânilor. În plus, studiile pe animale permit evaluarea efectelor unei game de concentraţii, astfel încât să poată fi construită o curbă doză-răspuns pentru rezultate, de la prima modificare măsurabilă a funcţiei sau structurii pulmonare până la moarte. Studiile pe animale oferă, de asemenea, o oportunitate unică de a diseca mecanismele patogenetice ale efectelor asupra sănătăţii legate de poluare.

Limitarea majoră a studiilor pe animale este variaţiile mari între specii ca răspuns la poluanţi. Ca atare, aplicabilitatea studiilor pe animale la oameni, în special pentru relaţiile doză-răspuns, poate să nu fie întotdeauna clară. Rozătoarele, de exemplu, pot tolera niveluri relativ ridicate de O3 fără a dezvolta leziuni structurale ale plămânilor, în timp ce maimuţele rhesus dezvoltă leziuni la niveluri apropiate de concentraţiile ambientale.45 În plus, bolile pulmonare obişnuite, cum ar fi astmul şi fibroza chistică, nu au fost reproduse pe deplin la animale, împiedicând studiul acestor subgrupuri sensibile la efectele de poluare.

CERCETARE IN VITRO

Expunerea culturilor celulare la anumiţi poluanţi ai aerului a ajutat la elucidarea mecanismelor de leziune pulmonară, inflamaţie şi alte efecte adverse asupra sănătăţii respiratorii. În mod specific, sistemele de cultură celulară au fost folosite pentru a studia impactul particulelor şi al altor poluanţi ai aerului asupra citokinelor inflamatorii, stresului oxidativ, leziunilor ADN şi citotoxicităţii.46-52 Culturile de celule epiteliale bronşice şi alveolare, monocite, celule dendritice şi alte linii celulare au fost utile pentru studierea mecanismelor de poluare a aerului52.

STUDII DE POLLUARE A AERULUI—PUNERE

TOŢI ÎMPREUNĂ

În concluzie, nu există un design sau o disciplină unică de studiu care să poată stabili efectele poluării aerului asupra sănătăţii şi să ofere baza pentru reglementare. Studiile epidemiologice sunt necesare deoarece evaluează impactul poluării aerului din lumea reală asupra rezultatelor sănătăţii respiratorii în rândul populaţiei generale. Limitările studiilor epidemiologice înseamnă, de obicei, că este necesară coerenţa constatărilor epidemiologice cu cele ale datelor experimentale din studiile controlate de expunere umană, animale şi in vitro pentru a oferi o pondere suficientă a dovezilor pentru a susţine politica de reglementare.

POLUAREA AERULUI INTERIOR

Calitatea aerului din interior a fost din ce în ce mai mult recunoscută ca un factor determinant important al sănătăţii umane. Pe măsură ce nivelurile de poluare a aerului înconjurător exterior au scăzut în întreaga lume dezvoltată şi pentru că locuitorii acestor ţări îşi petrec cea mai mare parte a timpului în interior, impactul relativ al poluării aerului din interior a crescut.5 Pentru a caracteriza expunerea personală la poluarea aerului, trebuie luată în considerare calitatea aerului din interior (Tabelul 74-4).

SURSE DE POLUARE INTERIOARĂ

Concentraţiile de poluanţi ai aerului din interior depind atât de sursele de emisie interioare cât şi exterioare (Fig. 74-1).6,27,53 Sursele de emisie exterioare determină concentraţiile de poluare exterioară, care, la rândul lor, afectează calitatea aerului din interior.54 Gradul de pătrundere a poluării exterioare în mediul interior depinde în mare măsură de rata de infiltrare a aerului de la exterior la interior.55. izolarea, amplasarea şi orientarea clădirii,

numărul de pereţi exteriori şi ferestre, terenul şi barierele înconjurătoare, viteza şi direcţia vântului, gradientul de temperatură interior-exterior şi tipul sistemului de ventilaţie (de exemplu, încălzire, ventilaţie, sistem de aer condiţionat) şi eficienţă.6,27,55.

Tiparele timp-activitate vor influenţa expunerea personală. Timpul relativ petrecut în interior faţă de exterior va afecta contribuţia poluanţilor din interior la expunerea personală totală. Timpul petrecut în anumite locaţii din locuinţă va afecta expunerea la anumiţi poluanţi, deoarece distribuţia concentraţiilor de poluanţi din interior va varia între diferite zone ale unei clădiri, în special pentru poluanţii generaţi în interior.55 În plus, nivelul de activitate va afecta rata metabolică şi rata de ventilaţie, care va influenţa, de asemenea, expunerea personală la poluanţii din interior.

ARDEREA INTERIOARĂ: SURSA MAJORĂ DE POLUARE A AERULUI INTERIOR

Sursa majoră de poluare interioară este de la ardere, în special expunerea la fumul pasiv (SHS), utilizarea sobelor cu gaz şi arderea lemnelor în sobe şi şeminee. Încălzitoarele cu kerosen sunt, de asemenea, o sursă importantă de poluare a aerului din interior. Tabelul 74-4 prezintă principalii poluanţi din interior care sunt eliberaţi din aceste surse şi sunt asociaţi cu efecte pulmonare adverse.

FUMUL SECUNDAR ŞI BOALA PLAMÂNĂ OBSTRUCTIVA

SHS este poate cel mai cunoscut şi mai studiat poluant de interior. Dovezi puternice îl implică ca o cauză a cancerului pulmonar, a bolii coronariene şi a scăderii duratei de viaţă.56-58 În plus faţă de aceste efecte adverse asupra sănătăţii, SHS conţine iritanti respiratori, cum ar fi SO2, amoniac, acroleină şi formaldehidă.5 SHS este un amestec complex care conţine mii de substanţe în fază gazoasă şi sub formă de particule. Casele în care este permis fumatul au niveluri de PM2 5 de până la 10 ori mai mari decât casele de

nefumători.59 Expunerea la locul de muncă poate fi chiar mai mare, în special în baruri şi cazinouri.

Fumatul pasiv a fost, de asemenea, asociat cu fenomene alergice, cum ar fi nivelurile crescute ale imunoglobulinei E serice.60 În consecinţă, SHS are potenţialul de a induce noi cazuri de astm prin mecanisme iritante sau sensibilizante. Rezultatele studiilor multiple oferă dovezi că expunerea la SHS este asociată cauzal cu astmul nou debut la copii.5,61,62.

Expunerea la SHS pare să fie, de asemenea, asociată cu astmul nou debut la vârsta adultă. Studiile transversale, de caz-control şi de cohortă au sugerat o legătură între expunerea la SHS şi astmul la adulţi.62-70 Expunerea la SHS la locul de muncă, în special, pare să fie legată de inducerea astmului la adulţi.69

Dincolo de inducerea astmului bronşic, expunerea SHS este o cauză probabilă de exacerbare a astmului atât la copii, cât şi la adulţi.5 Fumatul parental provoacă simptome crescute, funcţie pulmonară mai slabă şi alţi indicatori ai controlului înrăutăţit al astmului la copiii cu astm bronşic stabilit. Expunerea SHS asupra funcţiei pulmonare pare a fi mai mare în rândul adulţilor cu astm bronşic decât în populaţia generală.72,79.

Expunerea la SHS poate provoca, de asemenea, simptome respiratorii şi afectarea funcţiei pulmonare în rândul persoanelor neastmatice. Deoarece legile privind locurile de muncă fără fumat au fost implementate în mai multe locaţii diferite din întreaga lume, barmanii şi angajaţii restaurantelor au experimentat o reducere a simptomelor respiratorii şi o îmbunătăţire a funcţiei pulmonare.79.84.85

Dovezile emergente sugerează acum că expunerea la SHS poate fi, de asemenea, o cauză a BPOC independent de fumatul personal.85a Un studiu populaţional din Statele Unite a constatat că atât expunerea cumulativă la SHS la domiciliu, cât şi la locul de muncă a fost asociată cu un risc mai mare de BPOC, controlând potenţialele factori de confuzie. susţin o asociere între expunerea la SHS şi dezvoltarea BPOC.67,88-92 Printre pacienţii cu BPOC stabilită, expunerea la SHS poate creşte riscul de simptome respiratorii, stare precară de sănătate şi exacerbări ale bolii.93-95.

EXPUNEREA LA PLĂZĂ PE GAZ: CAUZĂ A

EXACERBARE ASTMATULUI?

Studiile epidemiologice transversale demonstrează un risc crescut de astm în copilărie în casele cu sobe cu gaz, care sunt o sursă majoră de NO2 în interior, în comparaţie cu casele cu sobe electrice,96,97, deşi un studiu recent de cohortă de naştere nu a făcut-o.98 La adulţii cu astm bronşic, un studiu prospectiv de grup a găsit o asociere între utilizarea sobei cu gaz şi risc crescut de activitate respiratorie restrictivă, simptome şi analize de urgenţă. a constatat un impact negativ al utilizării aragazului cu gaz asupra fluxului expirator maxim zilnic şi asupra simptomelor respiratorii.100 În schimb, un studiu longitudinal de cohortă din Regatul Unit nu a găsit niciun efect al expunerii la cuptorul cu gaz asupra persistenţei astmului la adulţi sau asupra simptomelor respiratorii în rândul astmaticilor101;

anchetatorii din cadrul sondajului asupra sănătăţii respiratorii ale Comunităţii Europene nu au găsit nicio legătură clară între aragazul cu gaz şi simptomele astmului.102 Mai mult, un studiu prospectiv de cohortă de adulţi cu astm bronşic nu a constatat niciun impact al expunerii la cuptorul cu gaz asupra rezultatelor astmului77,103 şi, într-un eşantion de populaţie de adulţi din SUA, nicio asociere între expunerea la cuptorul cu gaz şi afectarea funcţiei pulmonare nu a fost observată în totalitate, deoarece dovezile nu au fost observate în totalitate pentru a determina utilizarea gazului104. un factor exacerbant al astmului preexistent la adulţi. Printre copiii cu astm bronşic, totuşi, există dovezi mai puternice ale unui efect dăunător al expunerii la NO2 în interior şi al controlului mai slab al astmului.105,106.

EXPUNEREA LA FUM DE LEMN – RESPIRATORIE

EFECTE SĂNĂTATE

Fumul de lemn, care este produs de la utilizarea semineului casnic sau a sobei cu lemne, conţine iritanti respiratori puternici, cum ar fi formaldehida, acroleina, oxizii de azot şi SO2. Este, de asemenea, o sursă majoră de poluare a aerului cu particule.107 Expunerea la niveluri extrem de ridicate de fum de lemn a fost asociată cu probleme respiratorii. După o tură de lucru, pompierii forestieri experimentează o scădere acută a funcţiei pulmonare.108 În mod similar, incendiile de sălbăticie au fost asociate cu simptome respiratorii crescute şi utilizarea îngrijirii sănătăţii pentru probleme respiratorii.109 În ţările în curs de dezvoltare, fumul de lemne de la gătit şi încălzirea domestică în casele slab ventilate a fost asociat cu bronşită cronică şi BPOC la un astfel de nivel1110. setările sunt extrem de ridicate şi sunt probabil cauza majoră a BPOC la femeile din lumea în curs de dezvoltare, care tind să nu fumeze ţigări.110 Gătitul cu alţi combustibili din biomasă, cum ar fi reziduurile de recoltă sau bălegar, şi cu cărbune poate duce, de asemenea, la simptome respiratorii cronice şi obstrucţie a fluxului de aer.111 Gătitul cu lemne şi/sau cărbune a fost asociat cu riscul de BPOC.

Efectele asupra sănătăţii respiratorii ale expunerii la fumul de biomasă rezidenţială asupra astmului nu sunt la fel de clare. Studiile anterioare au raportat rezultate contradictorii.77.99.105.112-115 Cu toate acestea, o analiză din Studiul Internaţional al Astmului şi Alergiei la Copii, care a inclus peste 250.000 de copii din peste 31 de ţări, a găsit o asociere între utilizarea focului deschis pentru gătit şi prevalenţa simptomelor de astm bronşic şi astm bronşic raportat, de obicei, în ţările cu mult mai puţin dezvoltate116. niveluri decât în ţările în care o mare parte a populaţiei găteşte pe foc deschis, deci este mai puţin clar modul în care astfel de expuneri contribuie la povara astmului.

EFECTELE RESPIRATORII ALE KEROSENULUI

UTILIZAREA INCALZITORULUI

Încălzitoarele cu kerosen pot creşte substanţial nivelurile interioare de particule fine (PM25), aerosoli de sulfat (SO42-) şi aerosol acid (H+), precum şi CO.117 Kerosenul este similar cu motorina în compoziţia chimică. Dovezile existente, totuşi, nu sunt concludente

cu privire la faptul dacă utilizarea încălzitorului cu kerosen este o cauză a simptomelor respiratorii şi astmului bronşic în ţările dezvoltate.96,105,117-119 În ţările în curs de dezvoltare, unde kerosenul poate fi folosit şi pentru iluminat folosind lămpi cu fitil ineficient, acest combustibil a fost asociat cu risc crescut de infecţii respiratorii, în special tuberculoză.120,121.

ALȚI POLUANȚI DE INTERIOR — „TOXICI”

MEDIU INTERIOR

Pe lângă arderea în interior, există multe alte surse de poluanţi din interior. Materialele de construcţie, cum ar fi placajul sau plăcile de particule şi mocheta pot emite formaldehidă; mobilierul poate elibera formaldehidă şi compuşi organici volatili (COV); vopselele, compușii de curățare şi fotocopiatoarele pot elibera COV; iar radonul poate apărea din surse de sol.6,27 Curățarea cu înălbitor şi alţi compuşi poate elibera clor şi amoniac gazos, care sunt iritanti ale căilor respiratorii. Combinaţia de înălbitor şi amoniac sau alte surse de azot poate produce, de asemenea, cloramină, care poate induce simptome ale căilor respiratorii superioare şi inferioare.122 Dintre aceste substanţe, expunerea la radon a fost asociată cu cancerul pulmonar.123 Expunerea la clor, cloramină şi COV poate fi legată de simptome respiratorii, dintre care unele sugerează că astm bronşic, dar pot fi necesare dovezi suplimentare înainte de concluzii finale. trase.122.124.125

POLUAREA AERULUI EXTERIOR - EFECTE RESPIRATORIE ADVERSE ALE POLUTANȚI SPECIFICI

MATERIALE PARTICULATĂ

De la evenimentele catastrofale de poluare a aerului din Valea Meuse, Donora şi ceaţa Londrei, sute de studii epidemiologice au examinat impactul asupra sănătăţii al poluării aerului cu particule. Există dovezi puternice şi consistente că poluarea cu particule cauzează moarte prematură, care este în principal din cauze cardiovasculare şi respiratorii.22,26,126-130 Atât expunerea pe termen scurt, măsurată ca fluctuaţie zilnică a nivelurilor de particule poluante, cât şi expunerile cronice pe termen lung au fost legate de mortalitate. În special, studiul Harvard Six Cities şi studiul Societăţii Americane de Cancer au oferit informaţii cheie asupra impactului pe termen lung asupra sănătăţii al poluării aerului cu particule. Dovezile care leagă PM10 şi PM25 de mortalitate sunt solide, dar deosebit de puternice pentru PM25. Deşi poluarea cu particule este strâns corelată cu alţi poluanţi, cum ar fi SO2, PM are un efect puternic independent asupra mortalităţii.

PM creşte simptomele respiratorii. De exemplu, expunerea la PM a fost asociată cu simptome ale tractului respirator inferior în rândul copiilor, cum ar fi tuse, respiraţie şuierătoare sau dificultăţi de respiraţie.131-133 Copiii cu astm bronşic sunt deosebit de vulnerabili.134,135-138 Adulţii cu astm bronşic care sunt expuşi la niveluri mai mari de PM au un risc crescut de utilizare a asistenţei medicale pentru exacerbări,14013.

PM este, de asemenea, asociat cu o funcţie pulmonară mai slabă, atât la copii, cât şi la adulţi. Studiul privind sănătatea copiilor realizat în California de Sud, care a urmărit mii de copii de-a lungul multor ani, a constatat că poluarea cu particule fine a fost legată de o rată redusă de creştere a funcţiei pulmonare.141-143 Un alt studiu a folosit conţinutul de carbon al macrofagelor căilor respiratorii ca biomarker al expunerii individuale la PM derivate din combustibili fosili; a existat o asociere inversă dependentă de doză între conţinutul de carbon al macrofagelor căilor respiratorii şi funcţia pulmonară, inclusiv volumul expirator forţat în 1 secundă (FEV1), la copii.30 Deoarece a folosit un biomarker legat de căile respiratorii de expunere la particule, acest studiu oferă un sprijin cheie pentru legătura dintre expunerea la particule şi funcţia pulmonară afectată la copii. La adulţi, poluarea cu particule a fost, de asemenea, legată de o funcţie pulmonară mai slabă şi un risc crescut de BPOC, care poate reflecta creşterea scăzută a funcţiei pulmonare în copilărie sau declinul accelerat ulterior.94,141,144,145 În sprijinul unei legături între poluarea cu particule şi BPOC, alte studii au legat expunerea la particule ambientale şi un risc mai mare de spitalizare. BPOC.139,140,146-148

Important, o reducere a poluării aerului cu particule se traduce prin îmbunătăţirea funcţiei pulmonare şi o durată de viaţă mai lungă pentru populaţie. Un studiu elveţian (SAPALDIA) a examinat asocierea dintre modificarea de 11 ani a calităţii aerului şi scăderea funcţiei pulmonare la un eşantion mare de adulţi.149 O reducere a PM10 de 10 pg/m3 a fost asociată cu o rată scăzută de scădere anuală a VEMS. Pentru a aborda impactul scăderii nivelului de PM25 asupra mortalităţii, un alt studiu a examinat 211 judeţe metropolitane din Statele Unite, între aproximativ 1980 şi 2000.128 O scădere a PM25 de 10 pg/m3 a fost asociată cu o creştere medie a speranţei de viaţă de 0,61 ani, după luarea în considerare a factorilor socio-demografici şi ai fumatului. Pe parcursul celor 2 decenii de studiu, speranţa medie de viaţă a crescut cu 2,72 ani. Autorii au estimat că până la 15% din această îmbunătăţire a duratei de viaţă ar putea fi atribuită scăderii nivelurilor de poluare cu particule. În studiul Harvard Six Cities, scăderea nivelului de particule fine s-a dovedit, de asemenea, asociată cu o mortalitate redusă în Statele Unite.126

O altă componentă importantă a poluării cu particule este evacuarea motorinei. Evacuarea diesel de la camioanele grele şi maşinile cu motor diesel contribuie major la poluarea aerului cu particule în multe părţi ale lumii. Particulele de eşapament diesel au un miez central de carbon şi compuşi organici adsorbiţi, inclusiv hidrocarburi aromatice policiclice (PAH) şi alţi agenţi cancerigeni cunoscuţi. Expunerea profesională la evacuarea motorinei în rândul şoferilor de camioane, lucrătorilor feroviari şi minerilor a fost asociată cu un risc crescut de cancer pulmonar.18-21 Studiile toxicologice au confirmat proprietăţile cancerigene ale eşapamentului diesel.21

Expunerea la gazele de gaze diesel poate provoca deteriorarea acută a funcţiei pulmonare în rândul persoanelor cu astm bronşic. Un studiu randomizat încrucişat a atribuit aleatoriu subiecţilor adulţi cu astm bronşic uşor până la moderat să meargă pe Oxford Street din Londra la ora prânzului (cea mai aglomerată stradă comercială, în care sunt permise doar autobuzele şi taxiurile cu motor diesel) sau în Hyde Park.150 Nivelurile de particule fine şi

ultrafine au fost de aproximativ trei ori mai mari pe Oxford Street decât în Hyde Park. Scăderea maximă a VEMS a fost mult mai mare pentru subiecţii care mergeau pe Oxford Street decât în Hyde Park, iar biomarkerii de spută ai inflamaţiei neutrofile au fost, de asemenea, crescuţi după plimbările pe stradă. Alte studii indică faptul că gazele de evacuare diesel pot favoriza un răspuns imunitar Th2, conectând în continuare această formă de poluare cu particule cu boli alergice şi astm.

DIOXID DE SULF

Sursa majoră de oxizi de sulf din mediul ambiant este arderea combustibililor fosili care conţin sulf, cum ar fi cărbunele şi petrolul brut. SO2 este cel mai important dintre oxizii de sulf în fază gazoasă (SOx) atât în ceea ce priveşte chimia atmosferică, cât şi efectele asupra sănătăţii. De obicei, se consideră că oxizii de sulf includ trioxidul de sulf (SO3) şi acidul sulfuric în fază gazoasă (H2SO4), dar niciunul nu este prezent în atmosferă în concentraţii care să ducă la expuneri umane substanţiale, cu excepţia cazului în care există accidente industriale sau de transport. Dioxidul de sulf este reglementat de EPA ca poluant criteriu. O sursă recent recunoscută de expunere la SO2 care a fost asociată cu efecte acute asupra sănătăţii sunt emisiile vulcanice.154

Bronhoconstricţia este efectul acut primar al SO2 şi este probabil mediată de receptorii chimiosensibili din arborele traheobronşic. În special, persoanele cu astm bronşic sunt cele mai sensibile la efectele SO2, care pot rezulta din inflamaţia preexistentă a căilor respiratorii care duce la eliberarea sporită a mediatorilor, modificări ale sistemului nervos autonom şi răspuns exagerat al receptorilor chimiosensibili. expuneri la SO2 la concentraţii care sunt similare cu cele găsite în aerul înconjurător.157,158 În studiile publicate, 5% până la 30% dintre subiecţii astmatici relativ sănătoşi au prezentat scăderi moderate sau mai mari ale funcţiei pulmonare (creştere > 100% a rezistenţei specifice căilor respiratorii sau scădere > 15% a VEMS) cu expuneri la concentraţii standard de SO2 de 3000 ppb în timpul exerciţiului fizic 75 ppb într-un timp mediu de 1 oră).32.158 La concentraţii de 400 ppb sau mai mari, un procent mai mare (20% până la 60%) dintre indivizii astmatici care fac efort au prezentat bronhoconstricţie indusă de SO2. O relaţie clară concentraţie-răspuns a fost demonstrată în urma expunerilor la SO2 la concentraţii cuprinse între 200 şi 1000 ppb, atât în ceea ce priveşte creşterea severităţii efectului, cât şi proporţia de indivizi astmatici afectaţi. Persoanele fără astm bronşic nu suferă de obicei bronhoconstricţie la aceste niveluri.

Rezultatele mai multor studii epidemiologice arată asocieri între expunerile pe termen scurt (în general medii de 24 de ore) la SO2 ambiental şi morbiditatea respiratorie. Aceste studii au fost efectuate în zone în care concentraţia medie de SO2 mediu pe 24 de ore a variat de la 1 la 30 ppb, cu valori maxime variind de la 12 la 75 ppb. Mai multe studii în mai multe oraşe şi studii într-un singur oraş au găsit o asociere între concentraţiile medii de SO2 pe 24 de ore şi simptomele respiratorii la copii, în special la cei cu astm.

Asociaţiile observate între simptomele astmului şi modificările funcţiei pulmonare cu expunerile medii la SO2 pe 24 de ore în studiile epidemiologice se pot datora expunerilor de

vârf pe termen scurt similare expunerilor de 5 până la 10 minute care au produs bronhoconstricţie simptomatică în studiile controlate de expunere la om. Cu alte cuvinte, efectele SO2 asupra simptomelor respiratorii şi a funcţiei pulmonare observate în studiile experimentale la om folosind expuneri de vârf sunt coerente cu vizitele crescute la departamentul de urgenţă şi internările la spital observate în studiile epidemiologice. Pentru a proteja persoanele astmatice de episoadele acute de bronhoconstricţie, în 2010 EPA a adăugat un standard de calitate a aerului înconjurător de 1 oră pentru SO2 de 75 ppb.

Deoarece SO2 şi PM25 sunt ambele emise din arderea combustibililor care conţin sulf, cum ar fi cărbunele şi uleiul de încălzire, studiile epidemiologice ale SO2 trebuie să abordeze potenţialul de confuzie din acest şi alţi copoluanţi. În studiile care au evaluat modele multipoluante, efectul SO2 asupra rezultatelor sănătăţii respiratorii pare a fi robust şi independent de efectele copoluanţilor gazoşi, inclusiv NO2 şi O3, dar efectul SO2 nu este întotdeauna considerat independent de pm.165,168.

Mai multe studii au evaluat efectele scăderilor concentraţiilor de SO2 asupra simptomelor respiratorii din cauza reglementărilor privind calitatea aerului. În estul Germaniei, o scădere marcată a concentraţiilor de SO2 ambiental (90% în deceniul anilor 1990) a fost asociată cu o scădere a prevalenţei simptomelor respiratorii.169 În timpul perioadei de studiu, totuşi, concentraţiile altor poluanţi ai aerului ambiant au scăzut, inclusiv cea a PM, care a fost cu aproximativ 60% mai mică. Într-un studiu similar asupra efectului unei reglementări din 1990 care impune utilizarea combustibilului cu conţinut scăzut de sulf pentru generarea de energie şi vehiculele rutiere în Hong Kong, reduceri mari ale concentraţiilor ambientale de SO2 de până la 80% au fost asociate cu simptome respiratorii reduse; în acest studiu, reducerile PM ambiental au fost mai mici de 20%.170 Deşi simptomele respiratorii îmbunătăţite observate în ambele studii de intervenţie pot fi parţial atribuite scăderii concentraţiilor de poluanţi atmosferici, alţii decât SO2, rezultatele oferă totuşi sprijin pentru o relaţie cauzală între SO2 şi sănătatea respiratorie.

DIOXID DE AZOT

Termenul de oxizi de azot (NOx) include toate formele de compuşi de azot oxidat, inclusiv oxid de azot (NO), dioxid de azot (NO2) şi toţi ceilalţi compuşi care conţin azot oxidat formaţi din NO şi NO2. NOx este emis de sursele de ardere în principal sub formă de NO cu cantităţi mai mici de NO2. Autovehiculele şi utilităţile electrice sunt cele mai mari două surse de NOx din Statele Unite. NO este principala specie de NOx emisă de majoritatea surselor de ardere, dar este transformată rapid în NO2; astfel, NO2 este punctul central al majorităţii studiilor privind efectele asupra sănătăţii. NO2 este un alt criteriu de poluare reglementat de EPA pentru a proteja sănătatea publică. Este un gaz oxidant precum O3, dar mai puţin puternic. Deşi concentraţiile mari uneori găsite în silozuri sunt bine cunoscute că provoacă edem pulmonar acut şi uneori letal al „boala de umplere a silozurilor”171, nivelurile mult mai scăzute de NO2 din aerul exterior nu au fost legate definitiv de efectele adverse asupra sănătăţii în studiile epidemiologice până în ultimul deceniu. Când a devenit evident că concentraţiile de NO2 în interior depăşeau adesea concentraţiile exterioare, în special în casele echipate cu sobe cu gaz, interesul cercetării s-a concentrat pe posibilitatea

ca expunerea la NO2 în aerul din interior să crească frecvenţa infecţiilor respiratorii, în parte din cauza studiilor pe animale care arată că expunerea a crescut riscul de infecţie.172

Studiile de expunere controlată la om oferă dovezi pentru o reacţie crescută a căilor respiratorii la provocările nespecifice şi specifice la subiecţii astmatici după expunerea pe termen scurt la NO2. Rezultatele mai multor studii mai vechi au sugerat că expunerile pe termen scurt (30 până la 60 de minute) la NO2 la concentraţii cuprinse între 100 şi 300 ppb pot determina o reacţie crescută a căilor respiratorii la agenţi bronhoconstrictori nespecifici, cum ar fi metacolina şi histamina. şi răspunsuri inflamatorii după expuneri de până la 260 ppb NO2 timp de 30 de minute în timpul repausului.174,175

Dovezile unui număr de studii epidemiologice susţin o asociere între NO2 ambiental şi morbiditatea respiratorie, în special în rândul persoanelor cu astm bronşic. În special, un studiu care a evaluat efectul unei intervenţii care a redus expunerea în interior la NO2 de la încălzitoarele cu gaz a oferit dovezi de îmbunătăţire a simptomelor respiratorii la copiii astmatici.176 Studiile care utilizează monitoare comunitare ambientale pentru a atribui expunerile la NO2 au găsit, de asemenea, asocieri între NO2 ambiental şi simptomele respiratorii la copiii astmatici. Rezultatele modelelor multipoluante au arătat, în general, că asociaţiile NO2 au fost robuste după ajustarea pentru copoluanţi, inclusiv O3, PM şi CO.

Mai multe studii epidemiologice au arătat asocieri pozitive între concentraţiile de NO2 ambientale pe termen scurt şi vizitele la urgenţe şi internările la spital pentru cauze respiratorii, în special astmul.

În plus faţă de dovezile epidemiologice că expunerea pe termen scurt la NO2 ambiental poate provoca morbiditate respiratorie, expunerea pe termen lung la NO2 a fost asociată cu scăderea ratei de creştere a funcţiei pulmonare. Rezultatele studiului longitudinal privind sănătatea copiilor au indicat că scăderea creşterii funcţiei pulmonare a fost substanţială pentru băieţii şi fetele care trăiau în comunităţile din sudul Californiei, cu NO2 mediu anual relativ ridicat. Asocieri similare au fost găsite şi pentru PM, vapori de acid anorganic (mai ales azotic) şi apropierea de trafic (<500 m) în această cohortă; corelaţia ridicată între poluanţii din trafic face dificilă determinarea efectului independent al NO2 asupra creşterii funcţiei pulmonare.141,180.

De interes, rezultatele mai multor studii, inclusiv două din Studiul Sănătăţii Copiilor, sugerează că expunerea rezidenţială pe termen lung la NO2 este asociată cu un risc crescut de a dezvolta astm la copii.

Deoarece expunerile pe termen scurt la NO2 pot induce o mai mare capacitate de răspuns a căilor respiratorii în rândul subiecţilor astmatici în studiile experimentale la om şi sunt asociate cu rezultate respiratorii, în special astmul, în studiile epidemiologice, există dovezi coerente care susţin un timp mediu pe termen scurt pentru standardele de calitate a aerului pentru a controla acest poluant. Pentru a proteja persoanele cu astm bronşic de exacerbările acute, EPA a promulgat un nou standard de calitate a aerului înconjurător de 1 oră pentru NO2 de 100 ppb în 2010.

OZON

O3 este un gaz incolor, înţepător, relativ insolubil în apă, care, împreună cu alţi oxidanţi fotochimici şi particule fine, formează „smog". O3 troposferic, sau la nivelul solului, este un poluant al aerului din mediu şi este diferit de O3 stratosferic găsit la altitudini mai mari de 10 km (6,2 mile) deasupra suprafeţei pământului. O3 este generat de o serie de reacţii determinate de lumina soarelui care implică NOx şi COV din surse predominant mobile (de exemplu, autovehicule), dar uneori staţionare. Condiţiile meteorologice care tind să favorizeze generarea de O3 sunt de obicei prezente de la sfârşitul primăverii până la începutul toamnei. O3 atinge concentraţiile maxime de obicei la mijlocul după-amiezii, atât după ora de vârf a dimineţii, cât şi după câteva ore de lumină puternică a soarelui. Datorită reactivităţii sale chimice ridicate, O3 ambiental tinde să nu pătrundă bine în clădiri. Cu toate acestea, sursele interioare de O3 includ echipamente de birou cu motoare electrice sau lumină ultravioletă, cum ar fi aparatele de fotocopiere, şi dispozitive electrostatice, cum ar fi purificatoare de aer şi generatoare de ioni.

Deşi O3 a fost mult timp asociat cu smogul din sudul Californiei, multe alte zone din America de Nord se confruntă, de asemenea, cu concentraţii mari ale acestui poluant, în special Houston, Mexico City şi oraşele din estul Statelor Unite şi Canada în timpul lunilor de vară. În aceste zone, există multe zile în fiecare an în care standardul naţional de calitate a aerului ambiental actual EPA pentru O3 este depăşit.

Ozonul este un oxidant puternic şi este capabil să reacţioneze cu o varietate de molecule extracelulare şi intracelulare. Când ozonul reacţionează cu lipidele nesaturate, se generează radicali liberi şi produşi intermediari toxici care pot duce la deteriorarea celulară sau moartea celulelor.184 Citotoxicitatea directă este un mecanism major al leziunii tisulare induse de O3; afectarea secundară a răspunsului inflamator joacă, de asemenea, un rol.

Studiile dozimetrice indică faptul că o mare parte din O3 inhalat se depune în căile aeriene superioare şi proximale inferioare.185 Cu toate acestea, datorită insolubilităţii sale relative în apă, o fracţiune considerabilă va pătrunde în căile respiratorii distale şi alveolele. La nivel de ţesut, doza este cea mai mare în aceste locuri.186 Fluxul inspirator crescut, aşa cum s-ar observa la exerciţiu, poate copleşi „mecanismele de spălare" a căilor respiratorii superioare şi poate provoca depunere mai mare de O3 în plămânul distal.187

Majoritatea cercetărilor privind efectele asupra sănătăţii ale O3 s-au concentrat pe expunerea pe termen scurt. În studiile de expunere controlată la om, inhalarea de O3 de către subiecţii sănătoşi determină scăderi ale VEMS şi FVC care se corelează cu concentraţia, durata expunerii şi ventilaţia pe minute. Mecanismul scăderii capacităţii inspiratorii pare a fi inhibarea involuntară mediată neuronal a efortului inspirator care implică stimularea fibrelor C în plămâni.191 În mod oarecum surprinzător, subiecţii mai în vârstă şi cei care fumează ţigări demonstrează scăderi mai mici ale funcţiei pulmonare induse de O3 decât subiecţii mai tineri şi sănătoşi. ore. Scăderi semnificative statistic ale VEMS au fost demonstrate la subiecţii sănătoşi cu expuneri în timpul exerciţiilor fizice la concentraţii sub standardul actual de calitate a aerului din SUA.193

Simptomele respiratorii (de exemplu, disconfort toracic substernal, tuse, respiraţie şuierătoare, dispnee) sunt corelate cu aceste scăderi ale funcţiei pulmonare.190 Un alt efect advers al expunerii pe termen scurt la O3 este răspunsul crescut al căilor respiratorii la stimuli nespecifici, cum ar fi metacolina şi histamina. nu experimentează o scădere a VEMS.

Expunerea la ozon poate induce consecinţe respiratorii adverse printr-o varietate de mecanisme. Acestea includ modificări inflamatorii nazale, leziuni ale celulelor alveolare de tip I, leziuni ale celulelor epiteliale ale căilor respiratorii ciliate, infiltrarea mucoasei căilor respiratorii de către neutrofile şi creşterea numărului de neutrofile şi mediatori inflamatori ai lichidului de lavaj bronhoalveolar.194-196.

Inflamaţia căilor respiratorii a fost demonstrată după expunerea la concentraţii ambientale cu exerciţii fizice, inclusiv niveluri sub standardul actual de calitate a aerului din SUA.193,197.

Efectele expunerii cronice la O3 la oameni nu au fost definite în mod adecvat. S-a emis ipoteza că expunerea cronică ar duce la modificări structurale; cu toate acestea, până în prezent, majoritatea studiilor toxicologice care au implicat rozătoare nu au reuşit să demonstreze daune structurale după expunerea pe termen lung la concentraţii ambientale. Totuşi, studiile cu maimuţe Rhesus au arătat că expunerea la O3 a maimuţelor Rhesus neonatale a dus la dezvoltarea anormală a căilor respiratorii conducătoare, în special cu expunerea simultană la acarienii de praf de casă.

Mai multe studii epidemiologice arată că concentraţiile ridicate de O3 ambiental sunt asociate cu o rată crescută a crizelor de astm şi cu o creştere a numărului de internari la spital/vizite de urgenţă la spital pentru boli respiratorii.201,202. Plauzibilitatea biologică a acestor constatări este susţinută de rezultatele studiilor controlate ale expunerii umane care arată că O3 creşte, ca răspuns la expunerea nespecifică a căilor respiratorii, o reacţie specifică şi inflamatorie mai mare. subiecţii astmatici sensibilizaţi au răspunsuri bronhoconstrictoare îmbunătăţite la alergenul inhalat.203,204 În plus faţă de exacerbarea astmului preexistent, există unele dovezi că expunerea la O3 ar putea induce noi cazuri de astm bronşic; de exemplu, copiii care fac sporturi în aer liber în zonele poluate din bazinul Los Angeles au un risc crescut de astm de trei ori până la patru ori.205

Atât expunerile pe termen scurt, cât şi pe termen lung la O3 au fost asociate cu risc crescut de mortalitate; acest lucru a fost raportat atât în Europa, cât şi în Statele Unite.206-208 Deşi acest efect a fost raportat pentru prima dată pentru PM respirabile, atât O3 cât şi PM fine sunt capabile să genereze stres oxidativ şi inflamaţie locală adânc în plămân. Similar cu ceea ce s-a observat în studiile de mortalitate prin PM, se pare că persoanele în vârstă cu boli cardiace şi pulmonare preexistente reprezintă grupul cu cel mai mare risc de deces legat de O3. Dacă stresul oxidativ în exces este un pas critic într-o cale care duce la mortalitate timpurie la persoanele cu boli cardiace şi pulmonare, nu este surprinzător faptul că expunerea atât la O3 ambientală, cât şi la PM este asociată cu un risc crescut. De îngrijorare suplimentară, mai multe studii au sugerat că adulţii tineri care trăiesc în sudul Californiei au

crescut stresul oxidativ şi daune citogenetice în comparaţie cu cei care trăiesc în nordul Californiei, probabil legate de expunerea diferenţială la O3.209,210.

În rezumat, zeci de milioane de persoane din Statele Unite sunt expuse la niveluri de O3 peste standardul naţional de calitate a aerului ambiental actual al SUA. Această expunere este capabilă să inducă atât scăderi acute ale funcţiei pulmonare, cât şi simptome respiratorii. Deşi aceste efecte sunt tranzitorii, leziunile şi inflamaţiile acute ale tractului respirator pot fi, de asemenea, induse de expunerea pe termen scurt la concentraţiile ambientale de O3. Exacerbările astmului bronşic şi riscul crescut de deces al persoanelor în vârstă par a fi cele mai importante efecte asupra sănătăţii ale expunerii pe termen scurt. Consecinţele pe termen lung ale leziunii şi inflamaţiei acute induse de O3 nu sunt bine înţelese, dar există dovezi epidemiologice în concordanţă cu remodelarea căilor respiratorii.

Puncte cheie

Deşi pericolul poluării aerului pentru sănătatea umană a fost recunoscut de mai puţin de un secol, s-au făcut progrese mari în definirea surselor, proprietăţilor şi distribuţiei poluanţilor. Mai recent, a devenit clară importanţa poluării aerului din interior.

Studiile epidemiologice, luate împreună cu studiile controlate de expunere umană, studiile pe animale şi studiile in vitro, au evidenţiat multe dintre efectele grave ale poluării aerului asupra sănătăţii respiratorii şi cardiovasculare. Întrebări semnificative rămân, totuşi, cu privire la impactul mai multor poluanţi care acţionează împreună, efectul poluării asupra populaţiilor susceptibile şi nivelurile ambientale minime la care creşte riscul de efecte asupra sănătăţii. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a răspunde la aceste întrebări importante.

S-au făcut progrese mari în curăţarea aerului în Statele Unite şi în alte ţări dezvoltate, dar nivelurile de poluanţi din interior şi exterior rămân mai mari decât este de dorit pentru sănătatea umană. În ţările în curs de dezvoltare, o sursă majoră de poluare a aerului este fumul din biomasă de la încălzirea şi gătitul casnic, care poate fi principala cauză a bolii pulmonare obstructive în rândul femeilor.

Cercetările ulterioare care abordează întrebările importante rămase în poluarea aerului, în special întrebarea care sunt pragurile de siguranţă pentru poluanţii atmosferici de îngrijorare, inclusiv fumul din biomasă, vor informa eforturile viitoare de politică pentru protejarea sănătăţii publice.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA 3rd, et al: Poluarea aerului cu particule şi bolile cardiovasculare: o actualizare a declaraţiei ştiinţifice de la Asociaţia Americană a Inimii. Circulaţie 121:2331-2378, 2010.

Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D şi colab.: O declaraţie oficială de politică publică a Societăţii Toracice Americane: noi factori de risc şi povara globală a bolii pulmonare obstructive cronice. Am J Respir Crit Care Med 182:693-718, 2010.

Friedman MS, Powell KE, Hutwagner L: Impactul schimbărilor în comportamentul de transport şi navetă în timpul Jocurilor Olimpice de vară din 1996 de la Atlanta asupra calităţii aerului şi astmului copilăriei. JAMA 285:897905, 2001.

Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, et al: Efectul poluării aerului asupra dezvoltării pulmonare de la 10 la 18 ani. N Engl J Med 351:1057-1067,

2004.

Guarnieri M, Balmes JR: Poluarea aerului exterior şi astmul. Lancet 383(9928):1581-1592, 2014.

Johns DO, Linn WS: O revizuire a studiilor de expunere controlată la SO2 umană care contribuie la evaluarea ştiinţifică integrată a US EPA pentru oxizi de sulf. Inhal Toxicol 23:33-43, 2011.

McConnell R, Islam T, Shankardass K şi colab.: astm incident în copilărie şi poluarea aerului cauzată de trafic la domiciliu şi la şcoală. Environ Health Per-spect 118:1021-1026, 2010.

McCreanor J, Cullinan P, Nieuwenhuijsen MJ, et al: Efectele respiratorii ale expunerii la traficul cu motorină la persoanele cu astm. N Engl J Med 357:23482358, 2007.

Mortimer K, Gordon SB, Jindal SK şi colab: Poluarea aerului casnic este un factor de risc major care poate fi evitat pentru bolile cardiorespiratorii. Piept 142:13081315, 2012.

Oberg M, Jaakkola MS, Woodward A, şi colab: Povara mondială a bolii de la expunerea la fumatul pasiv: o analiză retrospectivă a datelor din 192 de ţări. Lancet 377(9760):139-146, 2011.

Silverman DT, Samanic CM, Lubin JH şi colab.: Studiul The Diesel Exhaust in Miners: un studiu de caz-control imbricat al cancerului pulmonar şi al eşapamentului diesel. J Natl Cancer Inst 104:855-868, 2012.

Referinţe

Societatea Americană Toracică: Ce reprezintă un efect negativ al poluării aerului asupra sănătăţii? Declaraţie oficială a Societăţii Toracice Americane. Am J Respir Crit Care Med 161(2 Pt 1):665-673, 2000.

Ghio AJ, Carraway MS, Madden MC: Compoziţia particulelor de poluare a aerului şi a stresului oxidativ în celule, ţesuturi şi sisteme vii. J Toxicol Environ Health B Crit Rev 15:1-21, 2012.

Efectele poluării aerului exterior asupra sănătăţii. Comitetul Adunării pentru Mediu şi Sănătate Ocupaţională a Societăţii Americane Toracice. Am J Respir Crit Care Med 153:3-50, 1996.

Leech JA, Nelson WC, Burnett RT, et al: It's about time: a comparison of Canadian and American time-activity patterns. J Expo Anal Environ Epidemiol 12:427-432, 2002.

California Environmental Protection Agency: Efectele asupra sănătăţii ale expunerii la fumul de tutun din mediu, Sacramento, CA, 1997, Office of Environmental Health Hazard Assessment.

Samet JM, Marbury MC, Spengler JD: Efecte asupra sănătăţii şi surse de poluare a aerului din interior. Partea I. Am Rev Respir Dis 136:1486-1508, 1987.

Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al: O evaluare comparativă a riscului de sarcină a bolii şi a prejudiciilor atribuibile la 67 de factori de risc şi grupuri de factori de risc în 21 de regiuni, 1990-2010: o analiză sistematică pentru Studiul Global Burden of Disease 2010. Lancet 380(980, 2010)

Brunekreef B, Forsberg B: Dovezi epidemiologice ale efectelor particulelor grosiere din aer asupra sănătăţii. Eur Respir J 26:309-318, 2005.

Wilson WE, Suh HH: Particule fine şi particule grosiere: relaţii de concentraţie relevante pentru studiile epidemiologice. J Air Waste Manag Assoc 47:1238-1249, 1997.

Zhu Y, Hinds WC, Kim S, Sioutas C: Concentraţia şi distribuţia dimensiunilor particulelor ultrafine în apropierea unei autostrăzi majore. J Air Waste Manag Assoc 52:1032-1042, 2002.

Almeida SM, Pio CA, Freitas MC, et al: Apropierea repartizării surselor PM25 şi PM25-10 prin analiza bilanţului de masă, analiza componentelor principale şi distribuţia mărimii particulelor. Sci Total Environ 368:663-674, 2006.

Laurent O, Pedrono G, Segala C şi colab.: Poluarea aerului, atacurile de astm şi deprivarea socioeconomică: un studiu de încrucişare de caz pe suprafeţe mici. Am J Epidemiol 168:58-65, 2008.

O'Connor GT, Neas L, Vaughn B, et al: Efectele acute asupra sănătăţii respiratorii ale poluării aerului asupra copiilor cu astm bronşic din oraşele interioare ale SUA. J Allergy Clin Immunol 121:1133-1139, 2008.

Gorham E, Martin FB, Litzau JT: Ploaia acidă: corelaţii ionice în estul Statelor Unite, 1980-1981. Science 225:407-409, 1984.

Finlayson-Pitts BJ, Pitts JN Jr: Poluarea aerului troposferic: ozon, substanţe toxice din aer, hidrocarburi aromatice policiclice şi particule. Science 276:1045-1052, 1997.

Miller FJ, Menzel DB, Coffin DL: Similaritate între om şi animalele de laborator în depunerea pulmonară regională a ozonului. Environ Res 17:84-101, 1978.

Bauer MA, Utell MJ, Morrow PE şi colab.: Inhalarea a 0,30 ppm de dioxid de azot potenţează bronhospasmul indus de efort la astmatici. Am Rev Respir Dis 134:1203-1208, 1986.

Garshick E, Laden F, Hart JE, et al: Cancerul pulmonar şi expunerea la carbon elementar la lucrătorii din industria de camioane. Environ Health Perspect 120:1301-1306, 2012.

Attfield MD, Schleiff PL, Lubin JH şi colab.: Studiul The Diesel Exhaust in Miners: un studiu de cohortă a mortalităţii cu accent pe cancerul pulmonar. J Natl Cancer Inst 104:869-883, 2012.

Silverman DT, Samanic CM, Lubin JH şi colab.: Studiul The Diesel Exhaust in Miners: un studiu de caz-control imbricat al cancerului pulmonar şi al eşapamentului diesel. J Natl Cancer Inst 104:855-868, 2012.

Gulland A: Evacuarea motorului diesel provoacă cancer pulmonar, spune OMS. BMJ 344:e4174, 2012.

Dockery DW, Pope CA 3rd, Xu X, et al: O asociere între poluarea aerului şi mortalitatea în şase oraşe din SUA. N Engl J Med 329:17531759, 1993.

Beeson WL, Abbey DE, Knutsen SF: Concentraţii pe termen lung de poluanţi ai aerului ambiental şi cancer pulmonar incident la adulţii din California: rezultate din studiul AHSMOG. Studiu de sănătate adventist asupra smogului. Environ Health Perspect 106:813-823, 1998.

Beelen R, Hoek G, van den Brandt PA, et al: Expunerea pe termen lung la poluarea aerului cauzată de trafic şi riscul de cancer pulmonar. Epidemiologie 19:702-710, 2008.

Beelen R, Hoek G, van den Brandt PA, et al: Efectele pe termen lung ale poluării aerului cauzate de trafic asupra mortalităţii într-o cohortă olandeză (studiu NLCS-AIR). Environ Health Perspect 116:196-202, 2008.

Eftim SE, Samet JM, Janes H, et al: particule fine şi mortalitate: o comparaţie a cohortelor Six Cities şi American Cancer Society cu o cohortă Medicare. Epidemiologie 19:209-216,

2008.

Samet JM, Marbury MC, Spengler JD: Efecte asupra sănătăţii şi surse de poluare a aerului din interior. Partea a II-a. Am Rev Respir Dis 137:221-242, 1988.

Lippmann M, Yeates DB, Albert RE: Depunerea, reţinerea şi eliminarea particulelor inhalate. Br J Ind Med 37:337-362, 1980.

Mazzone SB: O privire de ansamblu asupra receptorilor senzoriali care reglează tusea. Tuse 1:2, 2005.

Kulkarni N, Pierse N, Rushton L, Grigg J: Carbon în macrofagele căilor respiratorii şi funcţia pulmonară la copii. N Engl J Med 355:21-30,

2006.

Frank NR, Yoder RE, Brain JD, Yokoyama E: absorbţia SO2 (marcat 35S) de către nas şi gură în condiţii de concentraţie şi debit variate. Arch Environ Health 18:315-322, 1969.

Bethel RA, Erle DJ, Epstein J şi colab.: Efectul ratei de efort şi al căii de inhalare asupra bronhoconstricţiei induse de dioxid de sulf la subiecţii astmatici. Am Rev Respir Dis 128:592-596, 1983.

Li N, Xia T, Nel AE: Rolul stresului oxidativ în bolile pulmonare induse de particulele ambientale şi implicaţiile sale în toxicitatea nanoparticulelor proiectate. Free Radic Biol Med 44:1689-1699, 2008.

Liu L, Poon R, Chen L, et al: Efectele acute ale poluării aerului asupra funcţiei pulmonare, inflamaţiei căilor respiratorii şi stresului oxidativ la copiii astmatici. Environ Health Perspect 117:668-674, 2009.

Patel MM, Chillrud SN, Deepti KC, et al: Poluanţii atmosferici legaţi de trafic şi markerii expiraţi ai inflamaţiei căilor respiratorii şi a stresului oxidativ la adolescenţii din New York. Environ Res 121:71-78, 2013.

Cho HY, Reddy SP, Kleeberger SR: Nrf2 apără plămânul de stresul oxidativ. AntioxidRedox Signal 8:76-87, 2006.

Nel A, Xia T, Madler L, Li N: Potenţialul toxic al materialelor la nivel nano. Science 311:622-627, 2006.

Xia T, Korge P, Weiss JN şi colab.: Chinonele şi compuşii chimici aromatici din particulele induc disfuncţia mitocondrială: implicaţii pentru toxicitatea particulelor ultrafine. Environ Health Perspect 112:1347-1358, 2004.

Hill AB: Mediul şi boala: asociere sau cauzalitate? Proc R Soc Med 58:295-300, 1965.

Goldberg MS, Burnett RT, Brook JR: Contrapunct: studiile în serii de timp ale evenimentelor acute de sănătate şi condiţiilor de mediu nu sunt confundate de factorii de risc personali. Regul Toxicol Pharmacol 51:141-147, 2008. [discuţia apare în Regul Toxicol Pharmacol 51:148-150, 2008].

Bateson TF, Schwartz J: Prejudecăţi de selecţie şi confuzie în analizele de încrucişare a cazurilor ale datelor din seria temporală de mediu. Epidemiologie 12:654-661, 2001.

Clougherty JE, Wright RJ, Baxter LK, Levy JI: Modelarea de regresie a utilizării terenurilor a variabilităţii rezidenţiale intraurbane în mai mulţi poluanţi ai aerului legat de trafic. Environ Health 7:17, 2008.

Kim JY, Burnett RT, Neas L, şi colab: Revizuirea discuţiilor de grup: sesiunea a doua - interpretarea asociaţiilor observate între poluanţii multipli din aerul ambiant şi efectele asupra sănătăţii în analizele epidemiologice. J Expo Sci Environ Epidemiol 17(Suppl 2):S83-S89, 2007.

43a. Winquist A, Kirrane E, Klein M, et al: Efectele comune ale poluanţilor din aerul ambiant asupra vizitelor la departamentul de urgenţă pentru astm bronşic pediatric din Atlanta, 1998-2004. Epidemiologie 25(5):666-673, 2014.

Geyh AS, Xue J, Ozkaynak H, Spengler JD: Studiul de expunere cronică la ozon din California de Sud de la Harvard: evaluarea expunerii la ozon a copiilor de vârstă şcolară din două comunităţi din California de Sud. Environ Health Perspect 108:265-270, 2000.

Avdalovic MV, Tyler NK, Putney L, et al: Expunerea la ozon în timpul perioadei postnatale timpurii modifică momentul şi modelul creşterii şi dezvoltării alveolare la primatele non-umane. Anat Rec (Hoboken) 295:1707-1716, 2012.

Deng X, Zhang F, Rui W, et al: Stresul oxidativ indus de PM25 declanşează autofagia în celulele epiteliale pulmonare umane A549. Toxicol in vitro 27:1762-1770, 2013.

Totlandsdal AI, Refsnes M, Skomedal T şi colab.: Răspunsuri de citokine induse de particule în culturile de celule cardiace - efectul particulelor faţă de mediatorii solubili eliberaţi de celulele pulmonare expuse la particule. Toxicol Sci 106:233-241, 2008.

Deng X, Rui W, Zhang F, Ding W: PM2,5 induce mecanisme de apărare mediate de Nrf2 împotriva stresului oxidativ prin activarea căii de semnalizare PIK3 / AKT în celulele epiteliale alveolare pulmonare umane A549. Cell Biol Toxicol 29:143-157, 2013.

Manzo ND, LaGier AJ, Slade R şi colab.: Oxidul nitric şi superoxidul mediază efectele particulelor diesel la şoarecii trataţi cu citokine şi celulele epiteliale pulmonare murine - implicaţii pentru susceptibilitatea la poluarea aerului cauzată de trafic. Part Fiber Toxicol 9:43, 2012.

Oh SM, Kim HR, Park YJ şi colab.: Extrase organice de particule de poluare a aerului urban (PM2.5) induse de genotoxicitate şi stres oxidativ în celulele epiteliale bronşice pulmonare umane (celule BEAS-2B). Mutat Res 723:142-151, 2011.

Shaw CA, Robertson S, Miller MR şi colab.: Macrofagele expuse la particulele de evacuare diesel provoacă o activare marcată a celulelor endoteliale. Am J Respir Cell Mol Biol 44:840-851, 2011.

Wu W, Peden DB, McConnell R şi colab: Reglarea glutation-S-transferazei M1 a expresiei mediatoarelor proinflamatorii induse de particulele de evacuare diesel în celulele epiteliale bronşice umane normale. Part Fiber Toxicol 9:31, 2012.

52a. Hatch GE, Duncan KE, Diaz-Sanchez D şi colab.: Progrese în evaluarea riscurilor de poluare a aerului din expunerile in vitro: potrivirea dozei şi efectului de ozon în celulele căilor respiratorii umane. Toxicol Sci 141(1):198-205, 2014.

Consiliul Național de Cercetare: Comitetul pentru epidemiologia poluanților atmosferici: epidemiologie și poluare a aerului, Washington, DC, 1985, National Academy Press.

Spengler JD, Ferris BG Jr, Dockery DW: Nivelurile de dioxid de sulf și dioxid de azot în interiorul și în afara caselor și implicațiile asupra cercetării efectelor asupra sănătății. Environ Sci Technol 13:1276-1280, 1979.

National Research Council: Committee on indoor pollutants: indoor pollutants, Washington, DC, 1981, National Academy Press.

Liu R, Bohac DL, Gundel LA, et al: Evaluarea riscului de inițiere a astmului bronșic și decese prin cancer și boli de inimă în rândul clienților și serverelor din cauza expunerii la fumatul pasiv în restaurante și baruri. Tob Control 23(4):322-338, 2014.

Boffetta P: Fumatul involuntar și cancerul pulmonar. Scand J Work Environ Health 28(Suppl 2):30-40, 2002.

Centrul Național pentru Prevenirea Bolilor Cronice și Promovarea Sănătății: Oficiul pentru fumat și sănătate: consecințele asupra sănătății ale expunerii involuntare la fumul de tutun: un raport al chirurgului general, Atlanta, GA, 2006, Centers for Disease Control and Prevention, Coordinating Center for Health Promotion.

Osman LM, Douglas JG, Garden C și colab: Calitatea aerului din interior în casele pacienților cu boală pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 176:465-472, 2007.

Gerbase MW, Keidel D, Imboden M și colab.: Modificarea efectului atopiei și rinitei mediate de imunoglobulina E de către genotipurile glutation S-transferazei la fumătorii pasivi. Clin Exp Allergy 41:1579-1586, 2011.

Tinuoye O, Pell JP, Mackay DF: Meta-analiză a asocierii dintre expunerea la fumatul pasiv și astmul infantil diagnosticat de medic. Nicotine Tob Res 2013 Mar 28. [Epub înainte de tipărire].

Biroul de evaluare a pericolelor pentru sănătatea mediului: evaluarea efectelor asupra sănătății pentru fumul de tutun din mediu. Sacramento: California Environmental Protection Agency, 2005. Disponibil la: <ftp://ftp.arb .ca.gov/carbis/regact/ets2006/app3part%20b.pdf>. Accesat 24 februarie 2006.

Kronqvist M, Johansson E, Pershagen G și colab: Factori de risc asociați cu astm și rinoconjunctivită în rândul fermierilor suedezi. Allergy 54:1142-1149, 1999.

Hu FB, Persky V, Flay BR, Richardson J: Un studiu epidemiologic al prevalenței astmului și factorilor legați în rândul adulților tineri. J Asthma 34:67-76, 1997.

McDonnell WF, Abbey DE, Nishino N, Lebowitz MD: Concentraţia de ozon ambiental pe termen lung şi incidenţa astmului la adulţii nefumători: Studiul AHSMOG. Environ Res 80(2 Pt 1):110-121, 1999.

Dayal HH, Khuder S, Sharrar R: Trieff N: Fumatul pasiv în boala respiratorie obstructivă într-o populaţie urbană industrializată. Environ Res 65:161-171, 1994.

Leuenberger P, Schwartz J, Ackermann-Liebrich U, et al: Expunerea pasivă la fumat la adulţi şi simptome respiratorii cronice (Studiul SAPALDIA). Studiu elveţian privind poluarea aerului şi bolile pulmonare la adulţi, echipa SAPALDIA. Am J Respir Crit Care Med 150(5 Pt 1):1222-1228, 1994.

Ng TP, Hui KP, Tan WC: Simptome respiratorii şi efecte ale funcţiei pulmonare ale expunerii domestice la fumul de tutun şi gătitul cu gaz la femeile nefumătoare din Singapore. J Epidemiol Community Health 47:454-458, 1993.

Eisner MD: Fumul pasiv la locul de muncă. Curr Opin Allergy Clin Immunol 10:121-126, 2010.

Oberg M, Jaakkola MS, Woodward A, şi colab: Povara mondială a bolii de la expunerea la fumatul pasiv: o analiză retrospectivă a datelor din 192 de ţări. Lancet 377(9760):139-146, 2011.

Oh SS, Tcheurekdjian H, Roth LA, et al: Efectul fumatului pasiv asupra controlului astmului în rândul copiilor de culoare şi latino. J Allergy Clin Immunol 129:1478-1483, 2012.

Eisner MD: Expunerea mediului la fumul de tutun şi funcţia pulmonară în rândul adulţilor în NHANES III: impact asupra populaţiei generale şi a adulţilor cu astm bronşic actual. Environ Health Perspect 110:765-770, 2002.

Blanc PD, Ellbjar S, Janson C şi colab.: Dizabilităţi de muncă legate de astm în Suedia. Am J Respir Crit Care Med 160:2028-2033, 1999.

Mannino DM, Siegel M, Rose D şi colab.: Expunerea mediului la fumul de tutun la domiciliu şi la locul de muncă şi efectele asupra sănătăţii la adulţi: rezultate din Sondajul naţional de sănătate din 1991. Tob Control 6:296-305, 1997.

Sippel JM, Pedula KL, Vollmer WM, et al: Asociaţii ale fumatului cu îngrijirea spitalicească şi calitatea vieţii la pacienţii cu boală obstructivă a căilor respiratorii. Cufăr 115:691-696, 1999.

Eisner MD, Katz PP, Yelin EH şi colab: Măsurarea expunerii la fumul de tutun din mediu în rândul adulţilor cu astm. Environ Health Perspect 109:809-814, 2001.

Eisner MD, Yelin EH, Katz PP şi colab.: Expunerea la arderea în interior şi rezultatele astmului la adulţi: fum de tutun din mediu, sobe cu gaz şi fum de lemne. Thorax 57:973-978, 2002.

Eisner MD, Klein J, Hammond SK şi colab.: Expunerea directă la fumatul secundar şi rezultatele astmului asupra sănătăţii măsurate. Thorax 60:814821, 2005.

Menzies D, Nair A, Williamson PA şi colab: Simptome respiratorii, funcţie pulmonară şi markeri ai inflamaţiei în rândul lucrătorilor de bar înainte şi după interzicerea legislativă a fumatului în locuri publice. JAMA 296:1742-1748, 2006.

Jaakkola MS, Jaakkola JJ, Becklake MR, Ernst P: Efectul fumatului pasiv asupra dezvoltării simptomelor respiratorii la adulţii tineri: un studiu longitudinal de 8 ani. J Clin Epidemiol 49:581-586,

1996.

Jaakkola MS, Jaakkola JJ, Becklake MR, Ernst P: Fumatul pasiv şi evoluţia funcţiei pulmonare la adulţii tineri: un studiu longitudinal de 8 ani. J Clin Epidemiol 48:317-327, 1995.

Strachan DP, Butland BK, Anderson HR: Incidenţa şi prognosticul astmului bronşic şi al bolii şuierătoare din copilărie timpurie până la vârsta de 33 de ani într-o cohortă naţională britanică. Br Med J (Clin Res Ed) 312:1195-1199, 1996.

Eisner MD, Wang Y, Haight TJ, et al: Expunerea la fumatul pasiv, funcţia pulmonară şi mortalitatea cardiovasculară. Ann Epidemiol 17:364-373, 2007.

Eisner MD, Smith AK, Blanc PD: Sănătatea respiratorie a barmanilor după înfiinţarea de baruri şi taverne fără fum. JAMA 280:19091914, 1998.

Eisner MD: Interzicerea fumatului în locuri publice: este timpul să curăţaţi aerul. JAMA 296:1778-1779, 2006.

85a. Koeverden IV, Blanc PD, Bowler RP şi colab.: Fumul de tutun pasiv şi riscul BPOC la fumători: o analiză de cohortă a subgrupurilor de studiu al genei BPOC. COPD 2014. [Epub înainte de tipărire].

Eisner MD, Balmes J, Katz PP, et al: Expunerea pe viaţă la fumul de tutun din mediu şi riscul de boală pulmonară obstructivă cronică. Environ Health 4:7, 2005.

Yin P, Jiang CQ, Cheng KK şi colab: Expunerea pasivă la fumat şi riscul de BPOC în rândul adulţilor din China: Studiul de cohortă Guangzhou Biobank. Lancet 370:751-757, 2007.

Sezer H, Akkurt I, Guler N, et al: Un studiu caz-control privind efectul expunerii la diferite substanţe asupra dezvoltării BPOC. Ann Epidemiol 16:59-62, 2006.

Jayet PY, Schindler C, Schwartz J, şi colab: Expunerea pasivă la fumat în rândul adulţilor şi dinamica simptomelor respiratorii într-un studiu prospectiv de cohortă multicentric. Scand J Work Environ Health 31:465-473, 2005.

Jindal SK, Aggarwal AN, Chaudhry K şi colab.: Un studiu multicentric privind epidemiologia bolii pulmonare obstructive cronice şi a acesteia

Simoni M, Baldacci S, Puntoni R, et al: Simptome/boli respiratorii şi fumul de tutun din mediu (ETS) la femeile italiene care nu fumează niciodată. Respir Med 101:531-538, 2007.

Maziak W, Ward KD, Rastam S, şi colab.: Gradul de expunere la fumul de tutun din mediu (ETS) şi relaţia sa doză-răspuns cu sănătatea respiratorie în rândul adulţilor. Respir Res 6:13, 2005.

Eisner MD, Balmes J, Yelin EH şi colab.: Expunerea directă la fumatul pasiv măsurată şi rezultatele privind sănătatea BPOC. BMC Pulm Med 6:12, 2006.

Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D şi colab.: O declaraţie oficială de politică publică a Societăţii Toracice Americane: noi factori de risc şi povara globală a bolii pulmonare obstructive cronice. Am J Respir Crit Care Med 182:693-718, 2010.

Eisner MD, Jacob P 3rd, Benowitz NL, et al: Expunere pe termen lung la fumatul pasiv şi rezultatele sănătăţii în BPOC: impactul urinei 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanol. Nicotine Tob Res 11:945-953, 2009.

Maier WC, Arrighi HM, Morray B, et al: Factori de risc în interior pentru astm şi respiraţie şuierătoare în rândul şcolilor din Seattle. Environ Health Perspect 105:208-214, 1997.

Lanphear BP, Aligne CA, Auinger P, et al: Expunerea rezidenţială asociată cu astmul la copiii din SUA. Pediatrie 107:505-511,

2001.

Casas L, Tischer C, Tiesler C, et al; Grupul de studiu GINIplus şi LISAplus: Asocierea gătitului pe gaz cu sănătatea respiratorie a copiilor: rezultate din studiile de cohortă de naştere GINIplus şi LISAplus. Indoor Air 22:476-482, 2012.

Ostro BD, Lipsett MJ, Mann JK, et al: Poluarea aerului din interior şi astm: rezultate dintr-un studiu de grup. Am J Respir Crit Care Med 149:14001406, 1994.

Lebowitz MD, Collins L, Holberg CJ: Analize în serie de timp ale răspunsurilor respiratorii la fenomenele de mediu în interior şi exterior. Environ Res 43:332-341, 1987.

Moran SE, Strachan DP, Johnston ID, Anderson HR: Efectele expunerii la gătitul cu gaz în copilărie şi la vârsta adultă asupra simptomelor respiratorii, sensibilizării alergice şi funcţiei pulmonare la tinerii adulţi britanici. Clin Exp Allergy 29:1033-1041, 1999.

Jarvis D, Chinn S, Sterne J, et al: Asocierea simptomelor respiratorii şi a funcţiei pulmonare cu utilizarea gazului pentru gătit. Ancheta privind sănătatea respiratorie a Comunităţii Europene. Eur Respir J 11:651-658,

1998.

Blanc PD, Eisner MD, Katz PP şi colab.: Impactul mediului interior acasă asupra astmului şi rinitei adulţilor. J Occup Environ Med 47:362-372, 2005.

Eisner MD, Blanc PD: Utilizarea aragazului şi sănătatea respiratorie în rândul adulţilor cu astm bronşic în NHANES Ill. Occup Environ Med 60:759-764,

2003.

Belanger K, Holford TR, Gent JF şi colab: Nivelurile de dioxid de azot în gospodărie şi severitatea astmului pediatric. Epidemiologie 24:320-330, 2013.

Hansel NN, Breysse PN, McCormack MC şi colab.: Un studiu longitudinal al nivelurilor de dioxid de azot din interior şi al simptomelor respiratorii la copiii din interiorul oraşului cu astm. Environ Health Perspect 116:1428-1432, 2008.

Zhang J, Smith KR: Poluarea aerului casnic din cărbune şi combustibili din biomasă în China: măsurători, impacturi asupra sănătăţii şi intervenţii. Environ Health Perspect 115:848-855, 2007.

Gaughan DM, Cox-Ganser JM, Enright PL şi colab.: Efecte respiratorii superioare şi inferioare acute la pompierii sălbatici. J Occup Environ Med 50:1019-1028, 2008.

Delfino RJ, Brummel S, Wu J, şi colab: Relaţia dintre internarea în spitale respiratorii şi cardiovasculare la incendiile din sudul Californiei din 2003. Occup Environ Med 66:189-197, 2009.

Kurmi OP, Semple S, Simkhada P şi colab.: BPOC şi riscul de bronşită cronică de poluare a aerului din interior de la combustibil solid: o revizuire sistematică şi meta-analiză. Thorax 65:221-228, 2010.

Salvi S, Barnes PJ: Este expunerea la fumul din biomasă cel mai mare factor de risc pentru BPOC la nivel global? Cufăr 138:3-6, 2010.

111a. Gordon SB, Bruce NG, Grigg J şi colab.: Riscuri respiratorii cauzate de poluarea aerului casnic în ţările cu venituri mici şi medii. Lancet Respir Med 2(10):823-860, 2014.

Levesqu B, Allaire S, Gauvin D şi colab.: Aparate de ardere pe lemn şi calitatea aerului interior. Sci Total Environ 281:47-62, 2001.

Thorn J, Brisman J, Toren K: Astmul la adulţi este asociat cu mucegaiul auto-raportat sau expunerea la fumul de tutun din mediu în casă. Allergy 56:287-292, 2001.

Noonan CW, Ward TJ: Fumul de tutun din mediu, încălzirea sobei cu lemne şi riscul de simptome de astm. J Asthma 44:735-738, 2007.

Po JY, FitzGerald JM, Carlsten C: Boală respiratorie asociată cu expunerea la combustibil solid la biomasă la femeile şi copiii din mediul rural: revizuire sistematică şi meta-analiză. Thorax 66:232-239, 2011.

Wong WK, Brunekreef B, Ellwood P: Combustibili pentru gătit şi prevalenţa astmului: o analiză globală a fazei a treia a Studiului internaţional al astmului şi alergiilor în copilărie (ISAAC). Lancet Respir Med 1:386-394, 2013.

Leader BP, Naeher L, Jankun T, şi colab: Concentraţii de interior, exterior şi regionale de vară şi iarnă de PM10, PM2,5, SO42-, H+, NH/, NO3-, NH3 şi acid azotic în case cu şi fără încălzitoare cu kerosen. Environ Health Perspect 107:223-231, 1999.

Triche EW, Belanger K, Bracken MB şi colab: Surse de încălzire interioare şi simptome respiratorii la femeile nefumătoare. Epidemiologie 16:377-384, 2005.

Beckett WS, Gent JF, Naeher LP şi colab.: Variabilitatea maximă a debitului expirator nu este afectată de sursele de ardere la domiciliu într-un grup de femei nefumătoare. Arch Environ Occup Health 61:176-182, 2006.

Lam NL, Smith KR, Gauthier A, Bates MN: Kerosen: o revizuire a utilizărilor casnice şi pericolele acestora în ţările cu venituri mici şi medii. J Toxicol Environ Health B Crit Rev 15:396-432, 2012.

Pokhrel AK, Bates MN, Verma SC şi colab.: Tuberculoza şi utilizarea biomasei interioare şi a kerosenului în Nepal: un studiu caz-control. Environ Health Perspect 118:558-564, 2010.

Jacobs JH, Spaan S, van Rooy GB, et al: Expunerea la tricloramină şi simptome respiratorii la lucrătorii piscinelor interioare. Eur Respir J 29:690-698, 2007.

Kreuzer M, Heinrich J, Wolke G şi colab: Radon rezidenţial şi riscul de cancer pulmonar în Germania de Est. Epidemiologie 14:559-568, 2003.

Medina-Ramon M, Zock JP, Kogevinas M şi colab: Efecte respiratorii pe termen scurt ale expunerilor la curăţare la femeile de curăţenie domestice. Eur Respir J 27:1196-1203, 2006.

Billionnet C, Gay E, Kirchner S, et al: Evaluări cantitative ale poluării aerului interior şi sănătăţii respiratorii într-un eşantion bazat pe populaţie de locuinţe franceze. Environ Res 111:425-434, 2011.

Laden F, Schwartz J, Speizer FE, Dockery DW: Reducerea poluării atmosferice cu particule fine şi a mortalităţii: urmărire extinsă a studiului Harvard Six Cities. Am J Respir Crit Care Med 173:667-672, 2006.

Pope CA, Burnett RT, Thun MJ, et al: Cancer pulmonar, mortalitate cardiopulmonară şi expunere pe termen lung la poluarea aerului cu particule fine. JAMA 287:1132-1141, 2002.

Papa CA 3rd, Ezzati M, Dockery DW: Poluarea aerului cu particule fine şi speranţa de viaţă în Statele Unite. N Engl J Med 360:376-386,

2009.

Krewski D, Burnett RT, Goldberg MS şi colab.: Validarea studiului Harvard Six Cities al poluării şi mortalităţii aerului cu particule. N Engl J Med 350:198-199, 2004.

Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA 3rd, et al: Poluarea aerului cu particule şi bolile cardiovasculare: o actualizare a declaraţiei ştiinţifice de la Asociaţia Americană a Inimii. Circulaţie 121:2331-2378, 2010.

Schwartz J, Dockery DW, Neas LM, et al: Efectele acute ale poluării aerului de vară asupra raportării simptomelor respiratorii la copii. Am J Respir Crit Care Med 150(5 Pt 1):1234-1242, 1994.

Dockery DW, Speizer FE, Stram DO şi colab.: Efectele particulelor inhalabile asupra sănătăţii respiratorii a copiilor. Am Rev Respir Dis 139:587594, 1989.

Meng YY, Rull RP, Wilhelm M, et al: Poluarea aerului în aer liber şi astmul necontrolat în Valea San Joaquin, California. J Epidemiol Community Health 64:142-147, 2010.

Sarnat SE, Raysoni AU, Li WW, et al: Poluarea aerului şi răspunsul respirator acut într-un grup de copii astmatici de-a lungul graniţei SUA-Mexic. Environ Health Perspect 120:437-444, 2012.

Delfino RJ, Quintana PJ, Floro J, et al: Asociaţia FEV1 la copiii astmatici cu expunere personală şi micromediu la particulele din aer. Environ Health Perspect 112:932-941,

2004.

Yu O, Sheppard L, Lumley T, et al: Efectele poluării aerului ambiental asupra simptomelor de astm la copiii din zona Seattle înrolaţi în studiul CAMP. Environ Health Perspect 108:1209-1214, 2000.

Millstein J, Gilliland F, Berhane K, et al: Efectele poluanţilor din aerul ambiant asupra consumului de medicamente pentru astm şi a respiraţiei şuierătoare în rândul copiilor de şcoală de clasa a patra din 12 comunităţi din California de Sud înscrişi în Studiul de sănătate a copiilor. Arch Environ Health 59:505-514, 2004.

Islam T, Gauderman WJ, Berhane K, et al: Relaţia dintre poluarea aerului, funcţia pulmonară şi astm la adolescenţi. Thorax 62:957963, 2007.

Atkinson RW, Anderson HR, Sunyer J şi colab.: Efectele acute ale poluării cu particule a aerului asupra internărilor respiratorii: rezultate din proiectul APHEA 2. Poluarea aerului şi sănătatea: o abordare europeană. Am J Respir Crit Care Med 164(10 Pt 1):1860-1866, 2001.

Halonen JI, Lanki T, Yli-Tuomi T, et al: Poluarea aerului urban şi vizitele la spitalele de urgenţă pentru astm şi BPOC. Thorax 63:635641, 2008.

Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, et al: Efectul poluării aerului asupra dezvoltării pulmonare de la 10 la 18 ani. N Engl J Med 351:1057-1067, 2004.

Gauderman WJ, Gilliland GF, Vora H, et al: Asocierea între poluarea aerului şi creşterea funcţiei pulmonare la copiii din sudul Californiei: rezultate dintr-o a doua cohortă. Am J Respir Crit Care Med 166:76-84,

2002.

Gauderman WJ, McConnell R, Gilliland F, et al: Asocierea între poluarea aerului şi creşterea funcţiei pulmonare la copiii din sudul Californiei. Am J Respir Crit Care Med 162(4 Pt 1):1383-1390, 2000.

Ackermann-Liebrich U, Leuenberger P, Schwartz J, et al: Funcţia pulmonară şi expunerea pe termen lung la poluanţii atmosferici în Elveţia. Echipa Studiu privind poluarea aerului şi bolile pulmonare la adulţi (SAPALDIA). Am J Respir Crit Care Med 155:122-129, 1997.

Schikowski T, Sugiri D, Ranft U, et al: Expunerea pe termen lung la poluarea aerului şi locuinţa în apropierea drumurilor aglomerate sunt asociate cu BPOC la femei. Respir Res 6:152, 2005.

Chen Y, Yang Q, Krewski D, et al: Influenţa nivelului relativ scăzut de poluare a aerului cu particule asupra spitalizării pentru BPOC la persoanele în vârstă. Inhal Toxicol 16:21-25, 2004.

Zanobetti A, Schwartz J, Dockery DW: Particulele din aer sunt un factor de risc pentru internarea la spital pentru boli cardiace şi pulmonare. Environ Health Perspect 108:1071-1077, 2000.

Naess O, Nafstad P, Aamodt G, et al: Relaţia dintre concentraţia poluării aerului şi mortalitatea specifică cauzei: expuneri de patru ani la dioxid de azot şi poluanţi cu particule în 470 de cartiere din Oslo, Norvegia. Am J Epidemiol 165:435-443, 2007.

Downs SH, Schindler C, Liu LJ şi colab.: Expunere redusă la PM10 şi scăderea atenuată a funcţiei pulmonare legată de vârstă. N Engl J Med 357:2338-2347, 2007.

McCreanor J, Cullinan P, Nieuwenhuijsen MJ, et al: Efectele respiratorii ale expunerii la traficul cu motorină la persoanele cu astm. N Engl J Med 357:2348-2358, 2007.

Chang Y, Senechal S, de Nadai P, et al: Expunerea la gazele de evacuare diesel favorizează recrutarea celulelor TH2 la subiecţii nonatopici prin reglarea diferenţială a producţiei de chemokine. J Allergy Clin Immunol 118:354-360, 2006.

Gilmour MI: Influenţa poluanţilor atmosferici asupra sensibilizării alergice: paradoxul alergiilor crescute şi scăderea rezistenţei la infecţii. Toxicol Pathol 40:312-314, 2012.

Nadeau K, McDonald-Hyman C, Noth EM şi colab.: Poluarea aerului ambiental afectează funcţia de reglementare a celulelor T în astm. J Allergy Clin Immunol 126:845-852, 2010.

Longo BM, Yang W, Green JB şi colab.: Efecte acute asupra sănătăţii asociate cu expunerea la poluarea vulcanică a aerului (vog) de la creşterea activităţii la vulcanul Kilauea în 2008. J Toxicol Environ Health A 73:13701381, 2010.

Sheppard D, Wong WS, Uehara CF şi colab.: Prag mai scăzut şi reacţie bronhomotorie mai mare a subiecţilor astmatici la dioxidul de sulf. Am Rev Respir Dis 122:873-878, 1980.

Linn WS, Venet TG, Shamoo DA şi colab.: Efectele respiratorii ale dioxidului de sulf la astmaticii cu exerciţii intense: un studiu doză-răspuns. Am Rev Respir Dis 127:278-283, 1983.

Balmes JR, Fine JM, Sheppard D: Bronhoconstricţie simptomatică după inhalarea pe termen scurt a dioxidului de sulf. Am Rev Respir Dis 136:1117-1121, 1987.

Johns DO, Linn WS: O revizuire a studiilor de expunere controlată la SO2 umană care contribuie la evaluarea ştiinţifică integrată a US EPA pentru oxizi de sulf. Inhal Toxicol 23:33-43, 2011.

Mortimer KM, Neas LM, Dockery DW, şi colab.: Efectul poluării aerului asupra copiilor din interiorul oraşului cu astm. Eur Respir J 19:699-705, 2002.

Schildcrout JS, Sheppard L, Lumley T, et al: Poluarea aerului ambiant şi exacerbarea astmului la copii: o analiză în opt oraşe. Am J Epidemiol 164:505-517, 2006.

van der Zee S, Hoek G, Boezen HM, et al: Efectele acute ale poluării aerului urban asupra sănătăţii respiratorii a copiilor cu şi fără simptome respiratorii cronice. Occup Environ Med 56:802-812,

1999.

Boezen HM, van der Zee SC, Postma DS, et al: Efectele poluării aerului ambiental asupra simptomelor respiratorii superioare şi inferioare şi fluxului expirator maxim la copii. Lancet 353:874-878, 1999.

Wilson AM, Wake CP, Kelly T, Salloway JC: Poluarea aerului, vremea şi vizitele la camera de urgenţă respiratorie în două oraşe din nordul Noii Anglie: un studiu ecologic în serie de timp. Environ Res 97:312-321,

2005.

Atkinson RW, Anderson HR, Strachan DP şi colab: Asocieri pe termen scurt între poluarea aerului exterior şi vizitele la departamentele de urgenţă şi accidente din Londra pentru plângeri respiratorii. Eur Respir J 13:257-265, 1999.

Orazzo F, Nespoli L, Ito K, et al: Poluarea aerului, aeroalergenii şi vizitele la urgenţe pentru boli respiratorii acute şi tulburări gastroenterice în rândul copiilor mici din şase oraşe italiene. Environ Health Perspect 117:1780-1785, 2009.

Petroeschevsky A, Simpson RW, Thalib L, Rutherford S: Asociaţii între poluarea aerului exterior şi internarea la spital în Brisbane, Australia. Arch Environ Health 56:37-52, 2001.

Canova C, Torresan S, Simonato L, et al: Poluarea cu monoxid de carbon este asociată cu funcţia pulmonară scăzută la adulţii astmatici. Eur Respir J 35:266-272, 2010.

Ito K, Thurston GD, Silverman RA: Caracterizarea PM2.5, a poluanţilor gazoşi şi a interacţiunilor meteorologice în contextul modelelor de efecte asupra sănătăţii în serie de timp. J Expo Sci Environ Epidemiol 17(Suppl 2):S45-S60, 2007.

Heinrich J, Hoelscher B, Frye C şi colab: Îmbunătăţirea calităţii aerului în Germania reunificată şi scăderea simptomelor respiratorii. Epidemiologie 13:394-401, 2002.

Peters J, Hedley AJ, Wong CM, et al: Efectele unei intervenţii de poluare a aerului ambiental şi fumul de tutun din mediu asupra sănătăţii respiratorii a copiilor din Hong Kong. Int J Epidemiol 25:821-828, 1996.

Douglas WW, Hepper NG, Colby TV: Boala silo-filler. Mayo Clin Proc 64:291-304, 1989.

Samet JM, Lambert WE, Skipper BJ, et al: Un studiu al bolilor respiratorii la sugari şi expunerea la dioxid de azot. Arch Environ Health 47:57-63, 1992.

Folinsbee LJ: Expunerea la dioxid de azot creşte capacitatea de răspuns a căilor respiratorii? Toxicol Ind Health 8:273-283, 1992.

Jenkins HS, Devalia JL, Mister RL, et al: Efectul expunerii la ozon şi dioxid de azot asupra răspunsului căilor respiratorii a astmaticilor atopici la alergenul inhalat: efecte dependente de doză şi timp. Am J Respir Crit Care Med 160:33-39, 1999.

Barck C, Sandstrom T, Lundahl J, et al: Nivelul ambiental de NO2 măreşte răspunsul inflamator la alergenul inhalat la astmatici. Respir Med 96:907-917, 2002.

Pilotto LS, Nitschke M, Smith BJ şi colab.: Studiu controlat randomizat de înlocuire a încălzitorului cu gaz neconsumat asupra sănătăţii respiratorii a şcolarilor astmatici. Int J Epidemiol 33:208-214, 2004.

Peel JL, Tolbert PE, Klein M, et al: Poluarea aerului ambiental şi vizitele la departamentul de urgenţă respiratorie. Epidemiologie 16:164-174, 2005.

Tolbert PE, Klein M, Peel JL şi colab.: Probleme de modelare multipoluantă într-un studiu al calităţii aerului înconjurător şi vizite la departamentul de urgenţă din Atlanta. J Expo Sci Environ Epidemiol 17(Suppl 2):S29-S35, 2007.

Barnett AG, Williams GM, Schwartz J, et al: Poluarea aerului şi sănătatea respiratorie a copiilor: un studiu de caz încrucişat în Australia şi Noua Zeelandă. Am J Respir Crit Care Med 171:1272-1278, 2005.

Gauderman WJ, Vora H, McConnell R şi colab.: Efectul expunerii la trafic asupra dezvoltării plămânilor de la 10 la 18 ani: un studiu de cohortă. Lancet 369:571-577, 2007.

Jerrett M, Shankardass K, Berhane K şi colab: Poluarea aerului legată de trafic şi debutul astmului la copii: un studiu de cohortă prospectiv cu măsurarea expunerii individuale. Environ Health Perspect 116:1433-1438, 2008.

McConnell R, Islam T, Shankardass K şi colab.: astm incident în copilărie şi poluarea aerului cauzată de trafic la domiciliu şi la şcoală. Environ Health Perspect 118:1021-1026, 2010.

Nishimura KK, Galanter JM, Roth LA şi colab.: Poluarea aerului timpurie şi riscul de astm la copiii minoritari: studiile GALA II şi SAGE II. Am J Respir Crit Care Med 188(3):309-318, 2013.

Pryor WA, Squadrito GL, Friedman M: Un nou mecanism pentru toxicitatea ozonului. Toxicol Lett 82-83:287-293, 1995.

Hu SC, Ben-Jebria A, Ultman JS: Distribuţia longitudinală a absorbţiei de ozon în plămân: respiraţie liniştită la subiecţii sănătoşi. J Appl Physiol 73:1655-1661, 1992.

Chang L, Miller FJ, Ultman J, et al: Leziunile celulelor epiteliale alveolare prin expunerea subcronică la concentraţii scăzute de ozon se corelează cu expunerea cumulativă. Toxicol Appl Pharmacol 109:219-234, 1991.

Hu SC, Ben-Jebria A, Ultman JS: Distribuţia longitudinală a absorbţiei de ozon în plămân: efectele fluxului respirator. J Appl Physiol 77:574-583, 1994.

McDonnell WF, Horstman DH, Hazucha MJ şi colab.: Efecte pulmonare ale expunerii la ozon în timpul exerciţiului: caracteristici de răspuns la doză. J Appl Physiol 54:1345-1352, 1983.

McDonnell WF 3rd, Horstman DH, Abdul-Salaam S, House DE: Reproductibilitatea răspunsurilor individuale la expunerea la ozon. Am Rev Respir Dis 131:36-40, 1985.

McDonnell WF, Kehrl HR, Abdul-Salaam S, et al: Răspunsul respirator al oamenilor expuşi la niveluri scăzute de ozon timp de 6,6 ore. Arch Environ Health 46:145-150, 1991.

Hazucha MJ, Bates DV, Bromberg PA: Mecanismul de acţiune al ozonului asupra plămânului uman. J Appl Physiol 67:1535-1541, 1989.

Frampton MW, Morrow PE, Torres A, et al: Ozone responsiveness in fumători şi nefumători. Am J Respir Crit Care Med 155:116-121,

1997.

Kim CS, Alexis NE, Rappold AG şi colab.: Funcţia pulmonară şi răspunsurile inflamatorii la adulţii tineri sănătoşi expuşi la 0,06 ppm ozon timp de 6,6 ore. Am J Respir Crit Care Med 183:1215-1221, 2011.

Devlin RB, McDonnell WF, Mann R şi colab.: Expunerea oamenilor la nivelurile ambientale de ozon timp de 6,6 ore provoacă modificări celulare şi biochimice în plămâni. Am J Respir Cell Mol Biol 4:72-81, 1991.

Graham D, Henderson F, Casa D: Afluxul de neutrofile măsurat în spălăturile nazale ale oamenilor expuşi la ozon. Arch Environ Health 43:228-233, 1988.

Koren HS, Graham DE, Devlin RB: Expunerea oamenilor la un amestec organic volatil. III. Răspuns inflamator. Arch Environ Health 47:39-44, 1992.

Kinney PL, Nilsen DM, Lippmann M, et al: Biomarkeri ai inflamaţiei pulmonare la joggeri de agrement expuşi la ozon. Am J Respir Crit Care Med 154:1430-1435, 1996.

Fanucchi MV, Plopper CG, Evans MJ şi colab.: Expunerea ciclică la ozon modifică dezvoltarea distală a căilor respiratorii la sugarii maimuţe rhesus. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 291:L644-L650, 2006.

Tager IB, Balmes J, Lurmann F şi colab: Expunerea cronică la ozonul ambiental şi funcţia pulmonară la adulţii tineri. Epidemiologie 16:751-759,

2005.

Rojas-Martinez R, Perez-Padilla R, Olaiz-Fernandez G, et al: Creşterea funcţiei pulmonare la copiii cu expunere pe termen lung la poluanţii atmosferici din Mexico City. Am J Respir Crit Care Med 176:377-834, 2007.

Gent JF, Triche EW, Holford TR şi colab: Asociaţia de ozon cu nivel scăzut şi particule fine cu simptome respiratorii la copiii cu astm. JAMA 290:1859-1867, 2003.

Friedman MS, Powell KE, Hutwagner L: Impactul schimbărilor în comportamentul de transport şi navetă în timpul Jocurilor Olimpice de vară din 1996 de la Atlanta asupra calităţii aerului şi astmului copilăriei. JAMA 285:897-905, 2001.

Holz O, Mucke M, Paasch K, et al: expunerile repetate la ozon sporesc răspunsurile alergenilor bronşici la subiecţii cu rinită sau astm. Clin Exp Allergy 32:681-689, 2002.

Kehrl HR, Peden DB, Ball B şi colab: Creşterea reactivităţii specifice a căilor respiratorii a persoanelor cu astm alergic uşor după 7,6 ore de expunere la 0,16 ppm de ozon. J Allergy Clin Immunol 104:1198-1204, 1999.

McConnell R, Berhane K, Gilliland F şi colab: Asthma in exersing children exposed to ozon: a cohort study. Lancet 359:386-391, 2002.

Bell ML, McDermott A, Zeger SL, et al: Ozonul şi mortalitatea pe termen scurt în 95 de comunităţi urbane din SUA, 1987-2000. JAMA 292:23722378, 2004.

Gryparis A, Forsberg B, Katsouyanni K, et al: Efectele acute ale ozonului asupra mortalităţii din proiectul „Poluarea aerului şi sănătatea: o abordare europeană”. Am J Respir Crit Care Med 170:1080-1087, 2004.

Jerrett M, Burnett RT, Pope CA 3rd, et al: Expunere pe termen lung la ozon şi mortalitate. N Engl J Med 360:1085-1195, 2009.

Chen C, Arjomandi M, Balmes J, et al: Efectele expunerii cronice şi acute la ozon asupra peroxidării lipidelor şi a capacităţii antioxidante la adulţii tineri sănătoşi. Environ Health Perspect 115:1732-1737,

2007.

Chen C, Arjomandi M, Qin H şi colab: Leziuni citogenetice în epiteliile bucale şi limfocitele periferice ale tinerilor indivizi sănătoşi expuşi la ozon. Mutagenesis 21:131-137, 2006.

RĂSPUNSURI ACUTE LA

EXPUNERI TOXICE

PAUL D. BLANC, MD, MSPH

INTRODUCERE

PATOGENEZA LEZĂRII PULMONARE DIN TOXICANTE INHALAŢI

Modele de răspuns la inhalarea iritante

Alte modele de răspuns

PRINCIPII GENERALE DE MANAGEMENT

SECHELE CRONICE ŞI EFECTE REZIDUALE

EXPUNERI SPECIFICE

Clor, cloramine, acid clorhidric şi substanţe chimice înrudite

Oxizi de azot, ozon, dioxid de sulf şi aerosoli acizi

Agenţi militari şi de control al mulţimilor

Metale toxice

Febra fumului metalic, febra fumului polimeric, sindromul toxic al prafului organic şi alte febre prin inhalare

Spray cu aerosoli cu fluorocarbon Pneumonită

Pneumonita cu hidrocarburi şi „Foc

Plămânul lui Mâncător

Paraquat

Inhalarea fumului

Sindroame farmacologice

Alte expuneri la inhalare

Expuneri diverse

INTRODUCERE

Acest capitol se concentrează asupra efectelor acute asupra plămânilor după expunerea la substanţe toxice. Aşa cum este folosit în acest capitol, acută indică expuneri pe termen scurt (de la minute la ore), cu debutul iniţial al răspunsurilor pulmonare într-o perioadă de timp la fel de rapidă. În general, expunerile relevante la substanţe toxice sunt de mare intensitate, cu mult peste limitele de siguranţă recomandate pentru nivelurile de mediu la nivel de populaţie sau chiar limitele permise la locul de muncă. În acest capitol, organul ţintă discutat pentru substanţe toxice este plămânul. Important, organul ţintă nu echivalează cu calea de expunere. Pentru cele mai multe expuneri acute, inhalarea este calea de livrare care duce la leziuni pulmonare. Deoarece ingestia poate duce şi la leziuni pulmonare, paraquat şi hidrocarburi, în acest capitol sunt incluse exemple de toxine ingerate cu efecte severe asupra organelor ţintă acute asupra plămânilor. Cu toate acestea, în unele cazuri, inhalarea poate fi calea de livrare a toxicului şi totuşi organul ţintă principal nu este plămânul (de exemplu, inhalarea de solvent care provoacă deprimarea sistemului nervos central). Expunerile prin inhalare care conduc la boli non-pulmonare nu sunt abordate aici.

Mai mult, acest capitol nu abordează expunerile scurte care induc răspunsuri acute mediate de mecanisme anamnestice (adică, alergice sau alte mecanisme mediate imun). Aceste răspunsuri necesită expuneri anterioare care au dus deja la sensibilizare, cum ar fi pneumonita de hipersensibilitate (vezi capitolul 64) sau astmul profesional (vezi capitolul 72). Există, de asemenea, o serie de substanţe toxice care provoacă sindroame pulmonare neobişnuite după expunerea subacută (de la zile la luni), spre deosebire de expunerea acută. Unele dintre aceste sindroame au apărut în ultimii ani asociate cu noile tehnologii sau noi toxici, cum ar fi plămânul muncitorului de floricele de porumb cauzat de diacetil şi alte boli ale lucrătorilor din industria aromelor legate de această substanţă chimică,1,2 „plămânul muncitorilor de turmă" cauzat de fibre textile sintetice scurte,3,4 şi „Ardystil plămân", un colorant indus dincolo de această substanţă chimică. capitol, unele dintre aceste sindroame sunt discutate în altă parte.

PATOGENEZA LEZIONĂRII PULMONARE

DIN TOXICAȚI INHALAȚI

MODELE DE RĂSPUNS LA

INHALARE IRITANTĂ

Toxicitatea pulmonară acută rezultă dintr-o varietate de expuneri, dar, cu toate acestea, se manifestă printr-un repertoriu restrâns de leziuni (Tabelul 75-1). Substanţele toxice iritante pot fi întâlnite în diferite stări fizice relevante pentru proprietăţile lor de inhalare. Astfel de stări includ gaze, vapori (adică, forma gazoasă a unei substanţe lichide sau solide la temperaturi şi presiuni normale) şi vapori (adică, material solid, adesea metale, de dimensiuni mici ale particulelor suspendate într-un mediu gazos (majoritatea <1,0 pm şi multe <0,1 pm). Aerosolii cuprind un amestec de stări potenţiale (adică, particule fine de gaz lichid dispersat în picături medii). este un subset de aerosoli rezultat din arderea incompletă).

Aceste diferite clase de expuneri includ agenţi toxici eterogene care sunt capabili să provoace leziuni celulare extinse în tractul respirator superior şi inferior. Localizarea principală a leziunii tractului respirator şi apariţia simptomelor clinice depind parţial de solubilitatea gazului, vaporilor, fumului sau aerosolului implicat şi, în cazul vaporilor sau aerosolilor, de caracteristicile fizice ale particulelor sau picăturilor. Alţi factori care determină tiparul de vătămare în urma expunerii includ (1) cantitatea de substanţă toxică inhalată, (2) durata expunerii la inhalant, (3) concentraţia inhalantului în aerul ambiant, (4) alte proprietăţi fizice (cum ar fi pH-ul sau reactivitatea chimică) şi (5) o varietate de factori gazdă, cum ar fi vârsta, utilizarea protecţiei respiratorii şi boala comorbidă. Expunerea copleşitoare la orice inhalator iritant, totuşi, poate provoca leziuni extinse în tractul respirator.

Amoniacul7 şi dioxidul de sulf8 sunt exemple de substanţe foarte solubile în apă. Astfel de substanţe foarte solubile provoacă iritarea imediată a mucoasei conjunctivale şi a căilor aeriene superioare. În schimb, oxizii de azot,9

ozonul10 şi fosgenul11 au o solubilitate relativ scăzută în apă. Din acest motiv, expunerea la unul dintre aceşti agenţi poate să nu fie caracterizată de simptome imediate de iritare a membranei mucoase. Acest lucru poate duce la o expunere mai prelungită şi la întârzierea solicitării de asistenţă medicală. Atât expunerile la iritanti mai mult, cât şi mai puţin solubili pot duce la leziuni ale plămânilor distali, dar în cazul materialelor foarte solubile, un istoric de simptome severe ale căilor respiratorii superioare ar trebui să preceadă prezentarea leziunilor distale ale căilor aeriene şi alveolare.12

Iritanţii care ajung în tractul respirator inferior, fie din cauza caracteristicilor lor fizice inerente, fie din cauza expunerilor care copleşesc capacitatea de absorbţie a căilor aeriene superioare, pot afecta atât epiteliul pulmonar, cât şi endoteliul acestuia. Fiziopatologic, leziunea iritantă la acest nivel duce la un model nespecific de leziuni alveolare difuze similar cu cel observat dintr-o varietate de cauze diferite (vezi capitolul 15). Modificările patologice în cazurile fatale de leziune pulmonară iritantă includ zone focale şi confluente de edem cu lichid bogat în proteine în spaţiile alveolare, formarea membranei hialine şi denudarea epiteliului alveolar. În plus, membranele mucoase ale pereţilor bronşici şi bronşiolari pot fi distruse sau denudate. O anumită hemoragie pulmonară poate fi observată în leziunea pulmonară iritantă, dar de obicei nu este manifestarea clinico-patologică dominantă; hemoragia pulmonară proeminentă ar trebui să ridice suspiciunea altor sindroame mediate de toxice sau netoxice13 (vezi capitolul 67).

La nivel celular, leziunile tractului respirator poate fi mediată prin depunerea sau formarea unui acid, alcalin, radical liber sau a altor specii chimice reactive. Mecanismele celulare precise ale vătămării cauzate de inhalanţii iritanţi nu au fost pe deplin delimitate nici măcar pentru iritanti relativ obişnuiţi, cum ar fi clorul sau chiar agentul de război chimic fosgen, substanţe pentru care există o mare cantitate de date umane şi animale experimentale.14-17.

ALTE MODELE DE RĂSPUNS

Leziunea acută prin inhalare iritante este mecanismul fiziopatologic predominant, dar nu singurul, care stă la baza sindroamelor pulmonare toxice acute. Spre deosebire de distribuţia anatomică observată în mod obişnuit în leziunile inhalante solubile în apă, legate de substanţe chimice iritante, poate fi dificil să se delimiteze un model descendent, ierarhic de la căile respiratorii superioare la leziunile pulmonare inferioare în urma expunerii la un grup divers de alţi agenţi. Multe dintre aceste expuneri, ca şi în cazul iritantilor solubili în apă, duc, de asemenea, la leziuni pulmonare acute prin mecanisme nonimunologice (din punct de vedere clinic, sindromul de detresă respiratorie acută; din punct de vedere patologic, leziuni alveolare difuze), aşa cum se detaliază ulterior în acest capitol. Alte expuneri la substanţe toxice produc diverse alte sindroame de leziuni ale tractului respirator, cum ar fi pneumonita cu metale grele18, aspiraţia de hidrocarburi19 sau

leziunea pulmonară cu paraquat.20,21 Sindroamele febrei prin inhalare sunt o excepţie prin faptul că nu implică leziuni pulmonare evidente; fiziopatologia acestui grup de sindroame pulmonare acute autolimitate pare a fi mediată de citokine.22

PRINCIPII GENERALE DE MANAGEMENT

Simptomele şi semnele leziunii acute prin inhalare pot fi întârziate la debut. După îndepărtarea de la expunere în timp ce se protejează personalul de salvare, următoarele cele mai importante decizii de management includ protecţia căilor respiratorii (adică, intubarea preventivă poate fi necesară pentru a preveni obstrucţia precipitată a căilor respiratorii de la edem progresiv al căilor respiratorii) şi tratamentul hipoxemiei. Nazofaringele şi laringele pot manifesta leziuni cel mai devreme, deoarece sunt expuse la cele mai mari concentraţii de substanţe toxice solubile în apă inhalate. Căile aeriene superioare pot fi, de asemenea, un organ ţintă primar din cauza angioedemului în anumite ingerări de toxice.23 În câteva ore după expunere, se pot dezvolta edem progresiv al căilor respiratorii, producerea de spută mucopurulentă şi bronhoree. Bronhoconstricţia, edemul peribronşic şi desfacerea mucoasei bronşice pot produce atelectazie. În căile respiratorii distale şi alveolele, leziunea epitelială şi endotelială duce la edem indus de permeabilitate, care se poate manifesta de la edem interstiţial uşor până la leziuni alveolare difuze. Edemul pulmonar poate fi rapid în urma expunerii la substanţe toxice cu concentraţie mare sau poate fi întârziat cu până la 24 până la 48 de ore. Pneumotoraxul şi pneumomediastinul pot fi complicaţii acute ale leziunii tractului respirator datorate substanţelor toxice chimice.24-29 Leziunile alveolare difuze după leziunea pulmonară toxică acută severă trebuie gestionate în concordanţă cu managementul de bază al leziunii pulmonare acute din alte cauze. Aceasta se extinde la rolul strategiilor de ventilaţie protectoare.30 Leziuni concomitente ale căilor respiratorii cu

Nu a fost stabilit un rol benefic al corticosteroizilor sistemici în faza acută a leziunii acute a plămânilor iritanţi şi mediate chimic, nici prin studii controlate pe oameni, fie prin studii care utilizează modele experimentale animale. bronhodilatatoare, luând ca paradigmă leziunea acută prin inhalare de fum).33 În ciuda lipsei de dovezi controlate de eficacitate, continuă să apară rapoarte anecdotice despre beneficiile utilizării sistemice de corticosteroizi.28 Antibioticele profilactice nu s-au dovedit a fi eficiente în leziunea pulmonară toxică; antibioticele ar trebui rezervate acelor pacienţi cu dovezi clinice de infecţie, inclusiv pneumonie asociată ventilatorului.34,35 Până în prezent, datele convingătoare nu susţin utilizarea altor agenţi farmacologici, cum ar fi antioxidanţii, în tratamentul generic al leziunii pulmonare chimice toxice, deşi acesta este subiectul cercetărilor experimentale active.31,36.

Există anumite probleme de management specifice expunerii care apar ocazional. În cazul leziunilor pulmonare induse de paraquat, de exemplu, toxicitatea oxigenului este o preocupare deosebită din cauza mecanismului specific de acţiune al paraquat-ului (adică, concentraţiile mari de oxigen pot duce la leziuni pulmonare mai severe).20 De asemenea, în cazul paraquat, terapia imunosupresoare a fost de un interes deosebit şi a dat unele date promiţătoare, dar rămâne de confirmat în studiile aleatorii ale metalelor21. chelarea poate

avea un rol terapeutic, așa cum este abordat mai târziu în legătură cu expunerile specifice implicate. Febra prin inhalare este autolimitată, astfel încât principala problemă de management clinic este excluderea altor expuneri cu rezultate mai grave.22

SECHELE CRONICE ŞI EFECTE REZIDUALE

Printre persoanele care supraviețuiesc expunerii simptomatice la iritanti acute, pot exista efecte structurale și funcționale persistente. Consecințele pe termen lung asupra căilor aeriene superioare (nas, faringe și laringe) pot fi sechele ale expunerilor acute prin inhalare; Au fost raportate tulburări ale căilor respiratorii superioare, inclusiv rinită cronică (sindrom de disfuncție reactivă a căilor aeriene superioare [RUDS]), anosmie și disfuncție a corzilor vocale.37-40.

Studiile ulterioare ale populațiilor mai omogene evaluate după leziuni prin inhalare (doar o minoritate se confruntă cu leziuni severe) sugerează că obstrucția fluxului de aer și hiperreactivitatea nespecifică a căilor respiratorii sunt cele mai frecvente anomalii persistente ale căilor respiratorii conducătoare după leziunea iritantă. Chiar și așa, datele epidemiologice sugerează că doar o minoritate dintre cei expuși vor experimenta aceste rezultate.41-43 Termenul de sindrom de disfuncție reactivă a căilor respiratorii (RADS) a fost aplicat persistenței reactivității căilor respiratorii după expunerea acută la iritanți respiratori.44-47 Termenul mai general astm indus de iritant a fost, de asemenea, utilizat pentru a descrie această formă,49, într-o măsură48. astmul legat de muncă, este abordat în capitolul 72.

Leziunile cronice ale căilor respiratorii inferioare și parenchimul pulmonar sunt sechele neobișnuite ale expunerii acute prin inhalare. Evaluarea pe termen lung după recuperarea din sindromul de detresă respiratorie acută din cauze eterogene (predominant asociate cu sepsis) sugerează că deficitele reziduale ale volumelor pulmonare, fluxului de aer și schimbului de gaze pot persista mult timp după recuperare. se dezvoltă dar sunt complicații rare. Se știe de multă vreme că iritanții, în special oxidul de azot și expunerile asociate, cauzează BO.65 Cu toate acestea, chiar și cu dioxidul de azot, BO este un eveniment rar; de exemplu, doar 1 caz a fost găsit într-o serie de 20 de expuneri moderate până la severe.52 Patologic, BO indusă de iritant este de obicei caracterizată prin țesut de granulație intrabronșică (la care se aplică uneori termenul de bronșiolită proliferativă obliterantă), spre deosebire de BO constrictivă (obliterativă). Acesta din urmă pare a fi corelația patologică a plămânului muncitorului de floricele de porumb cauzată de diacetil2 și a fost raportată într-un caz de BO în urma expunerii la dezastrul World Trade Center66, într-o serie de cazuri de veterani militari din Irak și Afganistan (deși nu a fost implicată nicio expunere toxică)67 și în asociere cu o barcă de stiren-fibră de sticlă în construcții expuse, probabil, mai degrabă decât fibră de sticlă. sigur.68 În plus față de deficitele ventilatorii obstructive reziduale, deficitele restrictive pot rezulta și din leziuni severe prin inhalare iritantă.59,69 Există, de asemenea, unele indicii că o reducere izolată a volumului rezidual poate fi remarcată în urmărirea unor astfel de cazuri.70,71 În cele din urmă, plângerile respiratorii nespecifice după evenimentele acute de inhalare pot fi un proces somatic

ulterior complicat de stres psihic şi de manifestări post-somatice. comorbiditatea tulburării (PTSD).72-75

EXPUNERI SPECIFICE (Tabelul 75-2)

CLOR, CLORAMINE, ACID CLORIDRIC ŞI PRODUSE CHIMICE AFERENTE

Printre agenţii toxici care provoacă răspunsuri pulmonare, clorul este un inhalant iritant comun şi puternic, care reprezintă morbiditatea umană substanţială.15,76,77 Formele obişnuite de expunere includ scurgerile industriale,78,79 eliberări în mediu în primul rând în timpul transportului,80,81 purificarea apei,82 evenimente legate de piscine,83,85 produse de curăţare a gospodăriei şi chiar produse chimice nepotrivite. bombe86 sau utilizarea teroristă intenţionată.87 Sub formă de gaz acriş galben-verzui, emisiile industriale şi de mediu prezintă de obicei istorice clare de expunere. Deoarece gazul este mai greu decât aerul, se poate aştepta o contaminare mai mare în zonele joase (de aici, utilizarea sa în războiul de tranşee în Primul Război Mondial).88 Cu toate acestea, alte condiţii de mediu pot apărea. Exemplele includ un caz bine documentat al gazului care se ridică de-a lungul peretelui exterior încălzit al unei fabrici unde au fost expuşi muncitorii de pe acoperiş.78 Într-un alt caz, clorul a fost colectat iniţial într-un subsol, dar apoi a fost aspirat în sistemul de încălzire centrală al unui cămin.89

Istoricul expunerii la clor poate fi mai puţin simplu atunci când clorul este generat după generarea de novo din produse care conţin clor. Gaz de clor

poate fi generat din înălbitor lichid care conţine hipoclorit sau din înălbitor uscat sub formă de pulbere care conţine fosfat clorurat. Fie în înălbitorii lichidi, fie în pudră, clorul gazos este eliberat la contactul cu acizii din produsele de uz casnic obişnuite care conţin acid muriatic (adică, clorhidric), fosforic sau fluorhidric85 sau în medii industriale.43 În schimb, amestecarea produselor care conţin clor cu amoniac duce la eliberarea de cloramine şi [dicloramine] [NHCl2]) şi substanţe chimice înrudite, în special triclorura de azot (NCl3), substanţe chimice ale căror efecte iritante sunt atribuite reacţiilor pulmonare in situ care eliberează clor, acid hipocloros şi amoniac.85,90,91 În piscine, amestecarea accidentală a apei clorurate cu donatorii potenţiali de azot poate avea loc, de asemenea, efectul iritativ al triclorurii de azot, atribuite azotului în potenţiali donatori. în special.90,92 Cloraminele evoluate din amestecarea clorului şi amoniacului nu trebuie confundate cu Cloramină-T (sodiu-N-clor-p-toluen sulfonamidă), un dezinfectant care poate acţiona ca un sensibilizator chimic care duce la astm alergic şi alte răspunsuri anamnestice.93

Efectele iritante după inhalarea aerosolilor de hipoclorit în spaţii închise fără antecedente de combinare a produselor (nu este un scenariu neobişnuit atunci când curăţaţi băi) pot fi, de asemenea, asociate cu efecte iritante. În mod similar, în anumite operaţiuni industriale, aerosolii clorhidric (acid clorhidric în apă) sau acid hipocloros sunt, de asemenea, iritanţi respiratori. Expunerea la clor poate avea loc şi în procese industriale specifice care utilizează derivaţi anorganici de clor; demne de menţionat în special sunt dioxidul de clor (utilizat în prelucrarea hârtiei pentru celuloză),94 silanii clorurati (gaze utilizate în

microelectronică),95 halogenurile metalice reactive (de exemplu, clorurile de titan sau antimoniu)18 şi clorura de tionil (care se descompune pentru a produce acid clorhidric şi dioxid de sulf96).

Pentru clor şi substanţe chimice înrudite, răspunsul respirator acut corespunde dozei efective livrate plămânilor. Pentru clor, ca şi pentru gazele iritante în general, s-a presupus că răspunsul la doză este echivalent pentru orice produs încrucişat dat de concentraţie şi timp de expunere (legea Haber), deşi datele experimentale indică faptul că acest lucru

relaţia poate fi mai variabilă.97 Toţi aceşti compuşi par să împărtăşească o cale toxică comună finală. După cum sa menţionat în discuţia generală despre inhalarea acută a toxicului, solubilitatea în apă este un determinant important al dozei care ajunge la căile respiratorii inferioare. Pentru clor, dioxid de clor, cloramine şi triclorura de azot, solubilitatea lor mai mică favorizează o penetrare mai profundă cu o doză administrată mai eficientă în comparaţie cu o inhalare echivalentă a agenţilor cu o solubilitate mai mare, cum ar fi aerosolii acizi. Cu toate acestea, expunerea la oricare dintre aceşti compuşi este asociată cu un anumit grad de iritare imediată a membranei mucoase şi a căilor respiratorii superioare. De fapt, absenţa efectelor iritante acute nu este în concordanţă clinic cu clorul gazos sau expunerile asociate.

Inhalarea clorului poate manifesta oricare din spectrul complet de efecte iritante ale tractului respirator, de la răspunsuri minore ale mucoasei la răspunsuri ale căilor respiratorii superioare la leziuni alveolare difuze.78-88,98 Hiperreactivitatea persistentă a căilor respiratorii după expunerea la substanţe iritante a fost asociată în special cu gazul de clor şi produsele care conţin clor, deşi această asociere poate avea mai mult de a face cu orice frecvenţă a expunerii la clor, mai degrabă decât cu frecvenţa clorului. căile respiratorii.14,43,48,49 Studiile experimentale la om sunt inconsecvente în ceea ce priveşte dacă persoanele cu hiperreactivitate subiacentă a căilor respiratorii pot fi mai sensibile la clor.99,100.

Utilizarea bronhodilatatoarelor şi steroizilor inhalatori poate fi indicată atât pentru bronhospasmul acut, cât şi pentru bronhospasmul rezidual după inhalarea clorului, în concordanţă cu principiile generale de management abordate anterior. Deşi mai multe rapoarte de caz şi serii au prezentat beneficiile potenţiale ale inhalării de bicarbonat de sodiu nebulizat în tratamentul acut al inhalării de clor sau cloramină, eficacitatea acestei intervenţii nu a fost niciodată evaluată într-un studiu controlat.

OXIZI DE AZOT, OZON, DIOXID DE SULF ŞI AEROSOLI ACIZI

Aceşti inhalanţi sunt poluanţi majori ai aerului; efectele expunerii la nivel scăzut sunt discutate în detaliu în Capitolul 74. Când sunt inhalaţi în concentraţii mari, aceşti iritanţi provoacă leziuni pulmonare acute. Datorită solubilităţii mai scăzute şi, prin urmare, a incidenţei mai mici a simptomelor căilor respiratorii superioare, ozonul10 şi, chiar mai frecvent, dioxidul de azot, pot fi asociate cu o expunere mai lungă cu o predilecţie mai mare pentru leziuni pulmonare.

Expunerea de mare intensitate la oxizi de azot poate avea loc prin descompunerea materiei organice şi a altor surse. Exemple de scenarii de expunere includ leziuni pulmonare induse de dioxid de azot în rândul fermierilor (cunoscută şi sub denumirea de boala de umplere a silozurilor),52,104,105 utilizarea motoarelor cu ardere internă în spaţii închise (cu focare mari asociate cu echipamentele de refacere a suprafeţei cu gheaţă utilizate în patinoarele interioare),9,106-108, degradarea gazelor structurale4, de exemplu, degradarea toxică a gazelor termice4 (ex. produse prin detonarea explozivilor,56,109 eliberarea de gaz prin reacţii de descompunere a acidului azotic în aer sau în reacţie cu metale sau materiale organice,110-112 produse secundare de sudare, în special atunci când sunt folosite tehnici „protejate cu gaz" (sudarea manuală cu gaz inert sau sudarea inert cu wolfram),111 eliberarea istorică a gazului comprimat, dezoxidat şi de dioxid de azot111. de explozivi a fost una dintre cele mai importante surse de expunere la oxizi de azot.109 Oxidul de azot, un inhalant utilizat terapeutic, se descompune în dioxid de azot în prezenţa oxigenului şi, prin urmare, trebuie monitorizat cu dispozitive de livrare adecvate pentru a evita expunerea la dioxidul de azot potenţial toxic.115

Expunerea la ozon de mare intensitate este neobişnuită, dar se poate întâmpla în condiţii de sudare similare cu cele asociate cu oxizii de azot.113 Mai recent, ozonul în tratarea apei şi în albirea hârtiei de celuloză a apărut, de asemenea, ca o problemă de sănătate; în această din urmă industrie, există adesea o expunere concomitentă la dioxid de clor.116,117.

Sursele importante de expunere la dioxid de sulf la nivel înalt includ mineritul şi rafinarea minereului,8 fabricarea cimentului Portland,118 tratarea cu sulf a fructelor119 şi emisiile industriale.120 Din punct de vedere istoric, dioxidul de sulf a fost şi continuă să fie important în procesarea hârtiei de celuloză, unde degajările acute de gaze sunt suprapuse expunerii cronice de nivel inferior la sulf171,16,121. dioxidul era şi un agent frigorific obişnuit.122

În poluarea aerului înconjurător, acidul sulfuric este un aerosol acid de preocupare principală; în diferite ocupaţii, acidul sulfuric poate fi întâlnit şi la niveluri ridicate. Lucrătorii pot fi expuşi la acid sulfuric atât prin utilizarea directă, cât şi prin descompunerea unei substanţe chimice industriale extrem de toxice, sulfatul de dimetil123,124. O serie de alţi vapori şi aerosoli de acid anorganic şi organic sunt, de asemenea, cauze potenţiale importante ale leziunilor pulmonare acute, inclusiv acidul cromic,125 acetic,126 formic,127 şi acidul fluorhidric127,1291,1291. Inhalarea (acid fluorhidric), pe lângă efectele iritante nespecifice, poate induce hipocalcemie semnificativă clinic, despre care se crede că rezultă din formarea de fluorură de calciu insolubilă.130 Oamenii pot fi expuşi la acid fluorhidric în fabricarea atât a microelectronicilor, cât şi a îngrăşămintelor fosfatice, în uz casnic a agenţilor fluorhidric (amestecul de acid fluorhidric, care poate elimina acidul fluorhidric, atât cu acidul fluorhidric, cât şi pentru eliminarea ruginii). clor şi fluorură de hidrogen) şi în arderea incompletă (piroliza) polimerilor fluorurati.131 Expunerea la fluorură de hidrogen este o problemă cronică în industria de topire a aluminiului.132 Fluorura de hidrogen este de asemenea eliberată ca produs de descompunere al hexafluorurii de sulf, un produs chimic lichid izolator electric utilizat în echipamentele.

AGENȚI MILITARI ȘI DE CONTROLUL MULTILOR

Prezentare generală

Din păcate, expunerile la agenți de război chimic nu prezintă un simplu interes istoric.88,134,135 Nu numai că expunerile sporadice pot rezulta din contactul cu ordonanța aruncată,136 dar, mai important, expunerea poate fi răspândită prin utilizarea agenților de război chimic în acte de terorism sau în conflicte militare convenționale. Astfel de riscuri au ridicat spectrul că diagnosticul și gestionarea unor astfel de substanțe toxice vor deveni din nou relevante din punct de vedere clinic. Au existat o serie de revizuiri ale aspectelor generale ale acestei întrebări.137-139 Scopul acestei secțiuni este de a aborda agenți chimici individuali, inclusiv alți agenți militari și de control al mulțimilor care nu sunt substanțe chimice de război în sine, concentrându-se pe toxicitatea organelor țintă ale acestora. Agenții de război biologic cu relevanță pentru tractul respirator sunt tratați în altă parte (vezi capitolul 40).

Mușstar cu sulf

Dintre armele chimice majore din Primul Război Mondial, numai mușstarul cu sulf (așa-numitul „gaz mușstar", deși nu este un gaz adevărat în stare fizică) a fost folosit „militar" începând cu cel de-al Doilea Război Mondial. Clasificat ca vezicant din cauza formării de vezicule induse de contactul cu pielea, inhalarea gazului mușstar provoacă leziuni respiratorii severe. Pe baza experienței iraniene a veteranilor lor de război din Irak, supraviețuitorii de mușstar cu sulf pot prezenta traheobronșită reziduală, astm, bronșiectazie, bronhotraheomalacie, BO și fibroză. cu toate acestea, leziuni pulmonare acute legate de ocupație au fost raportate prin eliberare industrială.144

Fosgen

Un alt gaz toxic din Primul Război Mondial, fosgenul, este întâlnit în prezent ca un proces chimic al industriei chimice și ca produs de degradare termică sau fotoreactant ultraviolet al solvenților clorurati (de exemplu, clorură de metilen). inhalant cu penetrare profundă care prezintă un debut întârziat al simptomelor (12 până la 24 de ore după expunere).17,30,146,147,147a

Cloropicrina

Cloropicrina, un alt gaz din Primul Război Mondial, este un iritant cu prag scăzut, întâlnit în prezent în producția chimică și ca componentă a fumigantelor.148-150.

Neurotoxice

Armamentarul modern de război chimic este dominat de toxici sistemici dezvoltați din pesticide organofosfatice (despre care sunt discutate mai târziu în „Sindroame farmacologice"); agentul nervos „VX" este prototip.151,152 Aceste neurotoxine extrem de letale au efecte respiratorii importante, incluzând manifestări atât ale stimulării receptorilor muscarinici (bronhoree și bronhospasm), cât și blocare a depolarizării

receptorului nicotinici (paralizia mușchilor respiratori); tratamentul se bazează pe inversarea inhibiției enzimatice și contracararea efectelor acetilcolinesterului-153

ase exces.153

Cloroacetofenonă (Mace), alte gaze lacrimogene

Agenți și clorură de zinc

Agenții de control al mulțimii („gaze lacrimogene”), spre deosebire de gazele de război, sunt menționați să incapaciteze persoanele prin iritarea imediată a membranei mucoase.154 Agenții cei mai folosiți la nivel mondial sunt cloroacetofenona („buzdugană”) și ortoclorobenzamalonitril.155,156 În plus față de efectele lor asupra mucoasei, acești agenți au fost implicați și în efectele respiratorii inferioare și au fost implicate chiar și în efectele respiratorii inferioare. expuneri de mare intensitate (de exemplu, în clădiri închise).157-160 Spre deosebire de gazele lacrimogene, expunerea la emisiile de bombe fumigene (uneori denumite „fum alb”) poate provoca leziuni severe ale căilor respiratorii inferioare prin expunerea la un puternic iritant respirator, fumul de clorură de zinc, creat printr-o reacție pirotehnică între hexacloroxid de zinc, oxid de zinc și alții polițiști. expuși, adesea în timpul exercițiilor de antrenament prost concepute, sunt expuși riscului 27.161-166

METALELE TOXICE

Prezentare generală

Inhalarea anumitor fumuri de metal sau vapori de metal poate provoca o pneumonită acută.18 Expunerea periculoasă la fumurile de metal toxice apar, parțial, deoarece acești agenți nu sunt imediat iritanți, similar simptomelor întârziate după inhalarea de fosgen sau oxid de azot gazos. Pacienții prezintă de obicei detresă respiratorie la 12 până la 48 de ore după expunere. Într-adevăr, istoricul expunerii rămâne adesea ocult, dacă nu este urmărit agresiv. Pneumonita metalică din aceste materiale poate include și febra ca manifestare clinică a acestui sindrom toxic. Cu toate acestea, termenul de febră a fumului de metal nu ar trebui folosit în acest context.167 Mecanismul toxic generalizabil în pneumonita cu metale grele se presupune a fi inhibarea funcțiilor enzimatice și a altor funcții celulare critice.

Cadmiu, mercur și nichel

Cele trei metale cele mai importante din punct de vedere clinic în leziunile pulmonare sunt cadmiul, mercurul și nichelul (cel din urmă sub formă de nichel carbonil). Pentru cadmiu, expunerea are loc în mod obișnuit prin sudare, lipire (lipire la temperatură înaltă) sau metal tăiat cu flacără, sau lucrul cu metal topit în condiții de ventilație inadecvată.168-171 În sudare, lipire și tăiere cu flacără, sursa obișnuită de cadmiu este tija de sudură, mai degrabă, decât metalul de bază13. zone ale lumii în care bijuteriile sunt fabricate la nivel de industrie de cabană, utilizarea cadmiului în prelucrarea argintului poate prezenta un risc deosebit de expunere.172,173.

Niveluri ridicate de mercur metalic relativ volatil pot fi generate eficient din multe operaţiuni neînchise, în special prin procese de recuperare a metalelor încălzite (de exemplu, rafinarea la domiciliu a amalgamelor de mercur-aur sau chiar recuperarea mercurului din echipamentele electronice). Tratamentul de chelare nu s-a dovedit a fi eficient în pneumonita cu metale grele cauzată de mercur.

Nichel-carbonilul este un derivat organic de metal şi un toxic pulmonar puternic, cu expunere în timpul rafinării nichelului, în timpul proceselor de fabricaţie în care este utilizat ca catalizator sau intermediar sau în timpul operaţiunilor de reciclare sau recuperare a metalelor. Deşi au fost susţinuţi chelatori de metal specifici în leziunile pulmonare legate de nichel, dovezile în sprijinul acestui lucru în practica clinică (adică după ce boala este manifestă) sunt echivoce. Agentul ditiocarb (dietilditiocarbamat) a fost utilizat ca antidot chelator pentru pneumonita cu nichel carbonil, pe baza datelor susţinute la animale, deşi beneficiile sale sunt cele mai clare atunci când este administrat imediat după expunere (de exemplu, înainte de momentul în care boala clinică s-ar manifesta); disulfiram a fost sugerat ca un tratament alternativ potenţial, deşi datele experimentale care susţin această practică sunt, de asemenea, slabe.188

Alte Metale

Alte metale, inclusiv antimoniul, manganul şi beriliul, sunt uneori citate ca cauze ale leziunilor pulmonare acute în concordanţă cu pneumonita cu metale, dar există puţine rapoarte în ultimii 50 de ani care oferă documente despre astfel de tulburări.7 Un raport de caz recent a implicat inhalarea de praf de cupru cu leziuni pulmonare acute.189 Tetroxidul de osmiu este un iritant respirator puternic; din fericire, până în prezent, experienţa cu expunerea umană prin inhalare a fost limitată.190 Oxidul de ceriu este o altă expunere metalică de îngrijorare teoretică din cauza utilizării sale potenţiale ca aditiv pentru combustibil şi a capacităţii sale de a provoca leziuni acute prin inhalare în mod experimental.191

Alţi doi compuşi metalici sunt iritanti bronşici bine documentaţi la oameni. Vanadiul (de obicei ca oxid de metal), care este întâlnit în prelucrarea metalelor şi, în concentraţii mai mici, ca produs secundar al combustibilului fosili, provoacă bronşită acută.192 În rândul producătorilor de cazane, cenuşa de păcură bogată în vanadiu este suspectată a fi o expunere cheie legată de simptomele respiratorii acute. leziuni alveolare; deşi vanadiul era detectabil în reziduu, mecanismul toxic în acest caz a fost neclar.194 Într-un alt raport de caz, vanadiul (sub formă de pirofosfat de vanadil) a fost legat de pneumonită.195 Tributilstaniu (oxid de bis[tributiltin) este un compus organostanic, care este un compus organic cu una sau mai multe molecule de staniu. Tributilstaniu, care este folosit ca ignitor de mucegai şi mucegai, este, de asemenea, un iritant acut al căilor respiratorii.196

FEBBRA DE FUMI METALICI, FEBBRA DE FUMI DE POLIMERI, SINDROMUL TOXIC DE PRAF ORGANIC ŞI ALTE FEBRE DE INHALAŢIE

Există o serie de sindroame pulmonare febrile asemănătoare gripei care reflectă răspunsuri clinice similare la un grup divers de expuneri acute prin inhalare.22,197 Semnul lor distinctiv este frisoane, febră, stare de rău şi mialgie cu debut la 4 până la 8 ore după inhalarea intensă de vapori sau praf organic.22,167,197. opacităţile radiografice toracice sau hipoxemia sunt inconsistente cu această tulburare. Leucocitoza periferică însoţeşte de obicei sindromul; Lavajul bronhoalveolar prezintă un aflux marcat de neutrofile.199-201 Aceste sindroame sunt toate autolimitate, rezolvându-se clinic în decurs de 12 până la 48 de ore. Febra prin inhalare împărtăşeşte o trăsătură comună a tahifilaxiei, cu un răspuns tocit la inhalarea repetată zilnică (şi de aici şi numele „febra de luni dimineaţa" atât în rândul fondatorilor de alamă, cât şi al lucrătorilor fabricilor de bumbac).22,202,203.

Semnele sau simptomele pneumonitei ar trebui să sugereze diagnostice alternative, mai serioase, cum ar fi pneumonita cu cadmiu,169,170 pneumonita de hipersensibilitate (vezi capitolul 64), infecţia activă (în cazul aerosolilor din sursă de apă) sau inhalarea de subproduşi de combustie fluoropolimer mai toxici dependenti de temperatură (care includ hidrogenul fluorbuu, care includ mai mult fluoruribu, care sunt mai mult fluorură de hidrogen). toxic decât fosgenul).204,205,205a Pneumonita toxică datorată spray-urilor cu aerosoli care conţin fluorocarbon este un scenariu de expunere diferit de febra fumului polimeric de la expunerea la subprodușii de combustie fluoropolimeri sau de leziuni pulmonare acute şi sunt tratate separat (vezi mai târziu).

Febra fumului metalic este asociată cu inhalarea de oxid de zinc de la sudarea metalului galvanizat sau prelucrarea alamei.206 Există doar dovezi clinice limitate că alte metale (magneziu şi cupru) sunt capabile să provoace un răspuns similar167,207 şi datele experimentale scot în continuare magneziul ca o cauză potenţială a febrei fumului.208 boală legată de sudare, dar probabilitatea de co-expunere la cadmiu sau dioxid de azot face ca această asociere neobişnuită să fie discutabilă.209 În plus, datele experimentale controlate privind expunerea umană nu susţin acest lucru ca efect de inhalare a oxidului de zinc.

Febra fumului polimeric este asociată cu produşii de degradare termică a fluoropolimerilor (de exemplu, teflon şi materiale înrudite).198,210-212 Mecanismele patofiziologice care stau la baza sindroamelor febrei fumului de metal şi polimer nu au fost stabilite, dar cercetările sugerează că citokinele pulmonare pot juca un rol cheie.213-216.

Sindromul toxic al prafului organic (ODTS) este asociat cu inhalarea de materiale contaminate cu bacterii termofile şi spori fungici, inclusiv aşchii de lemn,217 paie,218 siloz,219 semințe,220 cereale şi făină,221 şi materii prime textile.203 Creşterea industrializării proceselor agricole, în special a tehnicilor de izolare a animalelor sau a utilizării hranei pentru animale concentrate (CA) o sursă suplimentară de expunere care duce la ODTS, deşi aceleaşi setări pot produce, de asemenea, gaze iritante, cum ar fi hidrogenul sulfurat şi amoniacul.222,223 ODTS a primit diverse denumiri, inclusiv micotoxicoza pulmonară,224 sindromul de descărcare a silozului,219 şi febra morii.225. saltele.203 Inhalarea aerosolilor din surse de apă contaminate produce un sindrom febril autolimitat similar cu ODTS. Unele dintre aceste focare sunt atribuite inhalării speciilor de Legionella fără infecţie reală (adică, fără dovezi clinice de pneumonie) şi sunt denumite „febră Pontiac".226-

228 Aerosolii contaminați care provoacă sindroame de febră prin inhalare pot proveni din saune sau căzi fierbinți,229,230 sisteme comerciale (industriale,232) de răcire și umidificare. fluide.233 Alături de aceste scenarii de expunere eterogene, au fost folosite o varietate de denumiri diferite pentru aceste sindroame, inclusiv febra umidificatorului,232 febra sump bay,234 și febra apei de baie.229 Ca și în cazul ODTS, multe dintre aceleași condiții profesionale și de mediu pot duce la sau pot fi concomitente cu cazuri de hipersensibilitate respiratorie, pneumonie respiratorie activă și aerosol mai specifică, infecție cu apă. Pe lângă natura sa autolimitată, o caracteristică cheie care diferențiază un focar de febră inhalatorie de alte sindroame este rata de atac relativ ridicată pe o perioadă de timp destul de scurtă. Ca și în cazul febrei fumului metalic și al fumului polimeric, se presupune că citokinele sunt mediatori cheie ai ODTS și ai aerosolilor pe bază de apă.

AEROSOL FLUOROCARBON

PNEUMONITA DE SPRAY

Leziunea pulmonară acută în urma expunerii prin inhalare la produse comerciale de aerosoli care conţin fluorocarbon este un sindrom emergent important raportat pentru prima dată la începutul anilor 1990.236 Acest sindrom este diferit atât de febra fumului de fluoropolimer, așa cum s-a discutat anterior, cât și de expunerea la produse secundare iritante de la descompunerea termică la temperatură mai ridicată a unor astfel de polimeri. O caracteristică cheie a pneumoniei cu aerosoli cu fluorocarbon este apariția simptomelor în câteva ore după utilizarea unui produs de pulverizare care conţine polimeri de fluorocarbon. Expunerea poate avea loc într-un cadru profesional (de exemplu, construcții) sau, în mod obișnuit, din utilizarea produselor fără prescripție medicală. Aceste expuneri pot fi relativ scurte, cu grade diferite de ventilație; important, expunerea nu trebuie să fie într-un spațiu închis. Victimele nu-și amintesc de obicei expunerea anterioară; nu există nimic în stare care să sugereze un mecanism de hipersensibilitate. Aplicarea mai multor tipuri de produse care conţin fluorocarbon au fost legate de focare; deși spray-urile de impermeabilizare pentru piele și țesături au dominat rapoartele, alte produse includ protector împotriva petelor de podea, spray antirugină, sigilant pentru chituri și ceară pentru schi. managementul se bazează pe îngrijirea de sprijin standard. Diferitele etichete descriptive pentru această afecțiune, cum ar fi „plămânul covorului de cal” și „plămânul celor care umblă dealurile”, pot ascunde modelul consecvent al sindromului.239,244.

PNEUMONITA DE HIDROCARBURI ȘI PLAMÂNUL „MÂNCĂTORULUI DE FOC”.

Pneumonita cu hidrocarburi poate urma ingestia orala de hidrocarburi si aspiratia asociata de hidrocarburi. În grupa de vârstă pediatrică cu risc ridicat, aspirația poate avea loc în timpul ingerării din recipiente care nu sunt inviolabile care implică în mod obișnuit băuturi spirtoase minerale, ulei mineral de sigiliu (comun în lustruirea mobilierului), ulei de lampă, kerosen (parafină), terebentină (ulei de pin), benzină și lichid de brichetă. operatori.248,249 Chiar dacă aceste substanțe au efecte toxice sistemice precum depresia sistemului nervos central, complicațiile care pun viața în pericol ale ingestiei sunt predominant rezultatul aspirației concomitente de hidrocarburi și al compromisului

pulmonar ulterior, făcând plămânul organul ţintă de îngrijorare în ingestia de hidrocarburi. Pneumatocelul este o complicaţie recunoscută a pneumoniei cu hidrocarburi.250 Spre deosebire de pneumonita cu hidrocarburi prin aspiraţie, toxicitatea inhalării vaporilor de hidrocarburi (solvent) se manifestă în principal fie în sistemul nervos central, fie în efectele cardiace. Leziunile majore ale organului ţintă pulmonar asociate cu expunerea acută la hidrocarburi prin inhalare sunt neobişnuite, dar au fost raportate.251 Este important că plămânul pare să fie şi organul ţintă pentru toxicitatea hidrocarburilor administrate intravenos, un scenariu suicidar neobişnuit, dar bine documentat.252.

„Plămânul devoratorului de foc" este o variantă importantă a pneumoniei cu hidrocarburi.253,254 Acest sindrom implică de obicei adolescenţi sau adulţi tineri expuşi printr-o accidentare în timpul spectacolelor de suflare cu flăcări folosind o varietate de materiale inflamabile diferite. Pe lângă kerosen şi benzină, substanţele toxice includ combustibilul pentru avioane şi, în Franţa, un distilat de petrol îmbogăţit cu hidrocarburi aromatice numit „kerdan". pneumonia a fost folosită pentru a se referi la sindromul pulmonar al devoratorului de foc, precum şi în alte aspiraţii acute, aceasta este o denumire greşită.258

Atât în pneumonita copilăriei cât şi la adulţi, hidrocarburile sunt aspirate în momentul ingerării iniţiale sau ulterior cu vărsături. Vâscozitatea scăzută a unei hidrocarburi ingerate este considerată un factor major care favorizează aspiraţia, probabil din motive mecanice.19,246 Deşi s-a teoretizat că toxicitatea hidrocarburilor poate implica întreruperea surfactantului, pneumonita chimică a sindromului pare a fi nespecifică.

PARAQUAT

Paraquatul este un erbicid utilizat pe scară largă şi o toxină puternică. Ingerarea, mai degrabă decât inhalarea, este calea tipică de expunere asociată cu toxicitatea umană. Au existat reacţii sistemice în urma expunerii pielii după expunerea directă la piele (de exemplu, înmuierea pielii cu paraquat) sau când integritatea pielii a fost încălcată (de exemplu, leziuni ale pielii preexistente sau arsuri). Riscul teoretic de a fuma materiale contaminate nu a fost niciodată stabilit.

Majoritatea deceselor cauzate de paraquat rezultă din intenţie suicidară.20,259,260. Ingestia de paraquat este o metodă relativ neobişnuită de sinucidere în Statele Unite, dar incidenţa sa este mai mare într-un număr de alte ţări, probabil legată de modelele de utilizare a culturilor şi de uşurinţa accesului.259,261 Deşi ingestia de paraquat duce la insuficienţa acută a necrozei intestinale şi a organelor ţintă multi-tractului pulmonar. cei care supravieţuiesc perioadei imediat postingestiei. Diquat, un erbicid dipiridil înrudit, nu provoacă leziuni pulmonare asociate cu paraquat, deşi otrăvirea poate duce la insuficienţă renală şi hemoragie cerebrală.262

Toxicitatea pulmonară a paraquat-ului, spre deosebire de efectele sale gastrointestinale, nu reflectă leziuni iritante caustice. Efectul pulmonar major al toxicităţii paraquatului este dezvoltarea edemului pulmonar, observat de obicei la 24 până la 48 de ore după ingestie.

Edemul pulmonar poate evolua către o afecţiune asemănătoare sindromului de detresă respiratorie acută, asociată cu constatări histopatologice similare cu cele ale leziunii alveolare difuze, care poate evolua către o fibroză pulmonară accelerată, indusă chimic. După stabilizare în urma efectelor toxice acute pe mai multe organe, progresia bolii este marcată prin agravarea rapidă a detresei respiratorii, hipoxemie şi un defect ventilator restrictiv, cu scăderea complianţei pulmonare şi a capacităţii de difuziune, care se termină cu decesul prin insuficienţă ventilatorie în câteva zile până la săptămâni.20,259 Supravieţuitorii pot demonstra o îmbunătăţire modestă şi lentă a funcţiei pulmonare.263

Mecanismul toxicităţii paraquatului este atribuit generării de radicali superoxid care pot fi parţial dependenţi de fier. În concordanţă cu un mecanism oxidant, oxigenul suplimentar şi terapia cu radiaţii pot agrava rezultatul; nu există antidoturi cunoscute pentru otrăvirea cu paraquat, iar eliminarea îmbunătăţită prin hemoperfuzie nu a demonstrat un beneficiu clar.20,259 Nivelurile plasmatice de paraquat pot fi determinate şi pot avea o utilitate în prezicerea rezultatului.264 Datele sugerează un posibil beneficiu terapeutic al imunodepresiei, dar acest lucru aşteaptă confirmarea prin studiile clinice controlate, care de obicei rezultă din eşec259. apare în decurs de 1 până la 2 săptămâni, dar poate fi observată până la 6 săptămâni după ingestie.

INHALARE DE FUM

Termenul generic de inhalare a fumului include expunerea potenţială la o gamă largă de substanţe din cauza chimiei complexe a descompunerii termice şi a pirolizei.34,265 Piroliza se referă la descompunerea termică a materialului organic fără implicarea oxigenului şi este o componentă comună a arderii clădirilor unde oxigenul este limitat. Piroliza produce o varietate de gaze şi un produs fizic, cum ar fi cărbunele. Deşi anoxia de la monoxid de carbon, cianura şi oxidanţi reprezintă o manifestare majoră a insultei toxice de la inhalarea acută de fum, acest efect nonpulmonar asupra organului ţintă nu este acoperit aici. Cu toate acestea, o serie de iritanţi chimici produşi ca produse secundare de piroliză au o toxicitate pulmonară potenţială semnificativă. Spre deosebire de vătămarea termică a tractului respirator, care este de obicei limitată la căile respiratorii superioare, edemul laringian reprezintă o problemă majoră de management medical potenţial,266,267 inhalarea fumului de la incendii poate afecta întregul tract respirator prin leziuni iritante.

În anumite cazuri, substanţele chimice iritante din incendii sunt eliberate ca substanţe preformate, dar, cel mai frecvent, toxinele se formează de novo. Aceşti iritanţi sunt produşi prin degradarea termică atât a polimerilor naturali, cât şi a celor sintetici. Produsele secundare predominante ale defalcării termice sunt determinate de natura polimerilor consumaţi, temperatura focului şi disponibilitatea oxigenului.268

În general, polimerii nu se descompun în precursorii lor de monomeri, deşi monomerii reziduali pot fi evoluaţi în anumite circumstanţe. De exemplu, când este arsă clorură de polivinil, clorura de hidrogen este eliberată mai degrabă decât monomerul, clorura de vinil. Mulţi dintre iritantii chimici specifici care pot fi eliberaţi ca subproduşi obişnuiţi de degradare termică sunt abordaţi în altă parte în acest capitol. Acestea includ următoarele:

acid clorhidric (acid clorhidric), acid fluorhidric (acid fluorhidric) și alți acizi; amoniac; fosgen; și oxizi de azot. „Fumul" de clorură de zinc al bombelor de fum (în contrast cu caracterul eterogen al „fumului natural") este, de asemenea, discutat separat.

Aldehidele merită o atenție specială. Ele sunt o cauză comună a leziunilor pulmonare iritante de mare intensitate cauzate de fumul de la incendii. Aceste substanțe chimice includ formaldehida, acetaldehida și acroleina. Cel mai sever iritant, acroleina (CH2 = CHCHO), este cel mai puțin familiar pentru majoritatea furnizorilor de servicii medicale. Acroleina, o substanță chimică foarte reactivă și toxic-cheie în leziunile prin inhalarea fumului, se formează ca un produs de piroliză important atât al polimerilor sintetici (de exemplu, acrilici) cât și al polimerilor naturali.269,270 Pe lângă formarea de novo ca produs secundar de ardere, acroleina este, de asemenea, fabricată și utilizată în mod intenționat ca pesticid; utilizarea sa ca erbicid acvatic pentru a facilita curgerea apei în canalele de irigare poate duce la expunerea umană prin inhalare cu efecte iritante.271

Considerațiile generale privind expunerea la iritant discutate anterior, inclusiv concentrația în aer și solubilitatea în apă, intră în joc în inhalarea fumului. Acești factori sunt complicați și mai mult de potențialele efecte interactive ale expunerilor multiple simultane, precum și de impactul modificator al cofactorilor fizici, cum ar fi particulele respirabile în aer (de exemplu, funingine) care pot servi ca purtători adsorbanți facilitând penetrarea profundă a plămânilor. În practică, sunt rareori disponibile date detaliate despre expunere care delimitează conținutul iritant al unei anumite expuneri la fum. Informațiile care pot ajuta la elucidarea condițiilor de expunere includ identitatea produselor implicate (de exemplu, polimeri sintetici specifici, dacă sunt cunoscuți), antecedente de inhalare într-un spațiu închis sau închis, dovezi de leziune termică și nivelurile de carboxihemoglobină și methemoglobină ca markeri ai severității inhalării pe baza altor expuneri concomitente (monoxid de carbon și oxidanți).

Pompierii (atât urbani, cât și sălbatici) și victimele expuse neocupațional ale inhalării de fum iritant s-au dovedit a fi grupuri importante în care să studieze sindroamele inhalatorii acute. Conflagrațiile la scară mare (de exemplu, incendiile urbane „de teren sălbatic"271a,271b) pot expune un număr substanțial de oameni la produse secundare iritante ale combustiei, la fel ca fumul poate deriva de la arderea intenționată a reziduurilor agricole. Studiile asupra unor astfel de populații după inhalarea fumului au demonstrat obstrucția acută și persistentă a fluxului de aer și hiperreactivitatea nespecifică a căilor respiratorii crescute.272-280 Bronșiectazia și BO au fost asociate ambele cu expunerea la subprodusele de ardere.55,57 Efectele respiratorii acute și potențialele sechele ale expunerii la pluma generate de distrugerea World Trade Center pot fi legate de alți factori cum ar fi World Trade Center. praf din beton, gips și fibre de sticlă, mai degrabă decât din particulele de fum standard.281

SINDROME FARMACOLOGICE

Anumite expuneri chimice naturale și sintetice afectează plămânul prin mecanisme specifice în concordanță cu acțiunile farmacologice cunoscute. Aceste substanțe chimice

sunt specifice locului pentru funcţiile celulare cheie care conduc la efecte respiratorii adverse. După cum sa menţionat anterior, cei mai puternici agenţi de război chimic acţionează prin inhibarea acetilcolinesterazei, cu impact profund asupra funcţiei respiratorii.151,152 Agenţii similari, deşi mai puţin potenţi, sunt utilizaţi pe scară largă ca substanţe chimice agricole. Atât pesticidele organofosfate, cât şi cele carbamate duc la compromisuri respiratorii ca efect toxic principal. De exemplu, într-o serie de cazuri, un număr considerabil de otrăviri de la aceste pesticide au dus la insuficienţă respiratorie, însoţită de o rată mare a letalităţii; în schimb, toţi pacienţii fără insuficienţă respiratorie concomitentă au supravieţuit.282

Capsaicina inhalată, de interes ca instrument de cercetare pentru studierea efectelor mediate de substanţa P, este asociată cu tusea în medii profesionale (de exemplu, în procesarea ardeiului iute).283 Când este utilizată ca „spray de apărare personală", a fost raportată iritaţia respiratorie, deşi problemele oculare sunt mai frecvente.284,2843 Brevetoxina este o toxină produsă de „dinoflagelate". Expunerea prin inhalare a mediului de la aerosolii din aer ai mareei roşii din cauza vântului şi acţiunii surfului provoacă tuse, strănut şi şuier.285-287 Pentru salvamari, efectele brevetoxinei asupra sănătăţii reprezintă o sursă de morbiditate respiratorie profesională, inclusiv pierderea muncii.288 Toxina pare să acţioneze prin stimularea canalelor de sodiu din plămân. Iritarea căilor respiratorii poate fi, de asemenea, o manifestare a inhalării toxinei Pfiesteria dinoflagelate (deşi potenţialele efecte neurotoxicologice au fost mai îngrijorătoare).289,290

ALTE EXPUNERE LA INHALANTE

Amoniac

Amoniacul anhidru este un gaz la temperatura camerei şi presiunea ambiantă, deşi amoniacul este mai frecvent întâlnit sub formă apoasă, ca şi în soluţiile de curăţare. Sursele potenţiale de expunere la gaz amoniac includ incidente în industria chimică şi în transporturi periculoase, sisteme comerciale de refrigerare şi agricultură (de exemplu, îngrăşământ).7,291-295 Amoniacul anhidru a fost, de asemenea, eliberat din operaţiunile ilicite ale laboratorului de metamfetamină, deşi astfel de expuneri sunt adesea în contextul conflagraţiilor cu conflagraţii concomitente cu alte arsuri termice proeminente şi alte arsuri termice proeminente. proprietăţi de avertizare iritante (cum ar fi ochi arşi). Este legată de leziuni pulmonare, în special în situaţii de expunere copleşitoare sau în care evadarea imediată nu a fost posibilă. Atât astmul bronşic, cât şi bronşiectazia au fost documentate după expunerea la amoniac.7,294 Expunerea acută la amoniac a fost, de asemenea, raportată că are efecte reziduale ale căilor aeriene superioare, inclusiv scăderea acuităţii olfactive.37 Moartea poate rezulta din edem laringian şi obstrucţie a căilor respiratorii, edem pulmonar acut sau complicaţii ale procesului pneumonic (de exemplu, suprainfectie bacteriană). A fost raportat un caz de transplant pulmonar în decurs de un an de la inhalarea amoniacului.298

Brom şi bromură de metil

Bromul este un halogen iritant. De obicei, este manipulat mai degrabă ca lichid decât ca gaz, dar se vaporizează uşor. Sursele de expunere la brom, altele decât emisiile de mediu, includ sinteza chimică şi purificarea apei.58,299-302 Bromul este un iritant mai puternic decât clorul şi de aproximativ 100 de ori mai iritant decât amoniacul.303 Bromura de metil este un fumigant industrial major cu un potenţial mult mai mare de expunere publică. Bromura de metil este, de asemenea, un iritant respirator puternic, dar sistemul nervos central poate reprezenta organul ţintă mai important în expunerile tipice.304,305.

Hidrogen sulfurat

Hidrogenul sulfurat este un produs secundar obişnuit al extracţiei şi rafinării petrolului, precum şi un pericol potenţial din defalcarea materialelor organice (de aici, numele său comun, „gaz de canalizare"); supraexpunerea poate rezulta din munca în spaţii închise, scufundarea în gropi de gunoi de grajd,306 sau apropierea de surse geotermale şi vulcanice.307 Hidrogenul sulfurat este un iritant respirator, dar este un asfixiant citotoxic şi mai puternic, afectând citocrom oxidaza şi respiraţia celulară. Prin urmare, în cazurile de expunere severă la hidrogen sulfurat, colapsul cardiovascular rapid şi moartea eclipsează adesea orice efect asupra organelor pulmonare, deşi un model de leziune pulmonară acută poate fi prezent la cei care supravieţuiesc suficient de mult pentru a primi îngrijiri intensive de susţinere; simptomele iritante ca caracteristică predominantă pot avea o relevanţă mai mare în expunerile de intensitate mai mică.306,308-311.

Izocianat de metil şi izotiocianat de metil

Utilizarea izocianatului de metil (MIC) este limitată la o aplicaţie industrială restrânsă în sinteza pesticidelor. Decesele în masă de la Bhopal, India, fac din MIC o toxină importantă din motive istorice. Toxicitatea MIC a fost rezultatul proprietăţilor sale iritante severe care duc la edem pulmonar.312-314 Nu a fost implicat niciun mecanism mediat de cianuri. Izotiocianatul de metil, un produs de degradare al fumigantului de sol metam sodiu, este un iritant chimic legat de MIC care a fost implicat şi într-un episod de expunere în masă, deşi mai puţin sever decât eliberarea MIC la Bhopal şi a fost, de asemenea, asociat cu simptome respiratorii după aplicarea în agricultură. diizocianatul (MDI) şi hexametilendiizocianatul (HDI), sunt iritanti pulmonari, dar sunt în primul rând îngrijorare din cauza sensibilizării lor induse (vezi capitolul 72).

EXPUNERI DIVERSE

O serie de alţi agenţi ocupaţionali şi de mediu au ca rezultat sindroame pulmonare acute. Exemple de astfel de expuneri includ dietilaminoetanol şi ciclohexilamină (ambele aditivi anticorozivi pentru cazan)317,318; amitrol şi glifosfat (ambele erbicide comune)319,320; azidă de sodiu (folosită într-o varietate de aplicaţii chimice, dar importantă ca un potenţial inhalator prin declanşarea airbag-ului auto)321; diazometan, care este exploziv, dar şi foarte toxic pentru plămâni, cu debut întârziat similar cu cel al dioxidului de azot322,323; diboran (un gaz iritant utilizat la fabricarea echipamentelor microelectronice)324.325; bariu (inhalarea poate provoca bronhospasm şi slăbiciune a muşchilor respiratori pe lângă

hipokaliemie care pune viaţa în pericol)326; şi seleniura de hidrogen (un gaz iritant utilizat în mai multe procese industriale, precum şi un potenţial produs secundar de prelucrare a metalelor).327,328 Un focar recent de leziuni pulmonare severe în Coreea a fost legat de tratarea apei din umidificatorul camerei cu două biocide: polihexametilenguanidină (PHMG) şi oligo(2-(2-ethoxy-ethoxy-ethoxyleth) clorura.329.329a

Fosfina este un fumigant agricol important cu toxicitate pulmonară şi sistemică, care este generat la faţa locului sub formă de gaz emis de umiditatea care vine în contact cu fosfura de aluminiu sau zinc în formă solidă (de exemplu, în depozitele de cereale sau vagoanele de transport feroviar de cereale, unde trecătorii pot fi expuşi). în producţia de microelectronice. Anhidrida acetică (folosită la fabricarea epoxidicelor şi a altor răşini) a fost, de asemenea, asociată cu leziuni pulmonare acute în urma inhalării acute.333 Un model de leziune distinct diferit este asociat cu o substanţă chimică epoxidice asociată, anhidrida trimelitică, care provoacă hemoragie pulmonară severă după expunerea subacută.13 şi induce tahipnee; oamenii pot fi expuşi prin surse geologice naturale şi sublimarea cu gheaţă carbonică într-un spaţiu închis.334-336 Inhalarea pudrei (talc) pentru copii poate provoca o pneumonită acută pediatrică în câteva ore de la expunere puternică; inhalarea sugarilor de pulberi nontalc a dus, de asemenea, la pneumonită.337-339 Parafenilendiamina este o vopsea folosită pentru colorarea părului şi poate fi, de asemenea, amestecată cu henna ca agent temporar de tatuaj; ingestia sa ca agent de auto-vătămare este comună în Asia şi Africa. În plus faţă de rabdomioliză şi leziuni renale, această substanţă chimică are o tendinţă deosebită de a provoca angioedem care duce la obstrucţia căilor respiratorii.23

Sursele naturale de expunere pot fi, de asemenea, asociate cu răspunsuri pulmonare acute şi subacute, deşi aceste sindroame sunt slab caracterizate. Din punct de vedere epidemiologic, creşterea mucegaiului Stachybotrys chartarum (atra) în structurile rezidenţiale afectate de apă a fost iniţial legată de un grup de cazuri de hemoragie pulmonară la sugari, deşi asocierea a fost ulterior retrasă într-o revizuire ulterioară de către Centrul SUA pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor.340,341. ODTS autolimitat, discutat anterior).342

Licoperdonoza este un sindrom pulmonar acut, potenţial sever, în urma inhalării intenţionate (uneori ca tratament medicinal natural) a sporilor de ciuperci puffball (Lycoperdon); pe lângă bolile umane, inhalarea fatală la câinii de companie este un sindrom veterinar bine caracterizat.343-345 Fiziopatologia sindromului nu este înţeleasă, dar rata sa mare de atac cu expunere puternică sugerează mai degrabă un mecanism toxic decât alergic sau infecţios.

Puncte cheie

Expunerile de scurtă durată prin inhalare la substanţe toxice au efecte importante asupra plămânului ca organ ţintă pentru deteriorare.

Toxicitatea pulmonară acută rezultă dintr-o varietate de expuneri, dar, cu toate acestea, se manifestă printr-un repertoriu restrâns de leziuni.

Deşi modificată de solubilitatea şi alte proprietăţi fizice ale agentului toxic, vătămarea depinde în mare măsură de intensitatea şi durata expunerii.

Leziunile extinse pot duce la edem pulmonar acut şi leziuni alveolare difuze.

Expunerile specifice de importanţă includ clorul, oxizii de azot, dioxidul de sulf, aerosoli acizi, fumuri de metale toxice şi produse secundare de piroliză.

În afară de leziuni pulmonare iritante sau toxice acute care conduc la leziuni ale căilor respiratorii şi leziuni alveolare difuze, alte modele de răspunsuri acute includ febra prin inhalare (care sunt autolimitate şi par a fi mediate de citokine) şi anumite efecte specifice ţintei, cum ar fi cele provocate de inhibarea colinesterazei.

Expunerea prin ingerarea unor substanţe (de exemplu, hidrocarburi şi paraquat) poate provoca o toxicitate acută importantă asupra organelor ţintă pulmonare.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Blanc P, Boushey HA: Plămânul în febra fumului metalic. Semin Respir Med 14:212-225, 1993.

Chalela JA, Burnett T: Terorismul chimic pentru intensivist. Mil Med 177:495-500, 2012.

Das R, Blanc PD: Expunerea la gaz clor şi plămânul. Toxicol Ind Health 9:439-455, 1993.

Emad A, Rezaian GR: Diversitatea efectelor inhalării de gaz muştar sulfurat asupra sistemului respirator la 10 ani după o singură expunere puternică: analiza a 197 de cazuri. Chest 112:734-738, 1997.

Gawarammana IB, Buckley NA: Managementul medical al ingestiei de paraquat. Br J Clin Pharmacol 72:745-757, 2011.

Hoy R: Sindroame laringiene legate de muncă. Curr Opin Allergy Clin Immunol 12:95-101, 2012.

May S, Romberger DJ, Poole JA: Efectele asupra sănătăţii respiratorii ale mediilor de creştere a animalelor mari. J Toxicol Environ Health B Crit Rev 15:524-541, 2012.

Nemery B: Toxicitatea metalelor şi tractul respirator. Eur Respir J 3:202-219,

1990.

Russel D, Blaine PG, Rice P: Managementul clinic al victimelor expuse la agenţii dăunători pulmonari: o revizuire critică. Emerg Med J 23:421-424, 2006.

Zhao YA, Shusterman D: Rinite profesionale şi alte afecţiuni ale căilor respiratorii superioare legate de muncă. Clin Chest Med 33:637-647, 2012.

Resurse utile pentru informaţii despre toxine specifice

Biblioteca Naţională de Medicină TOXNET (http://toxnet.nlm.nih.gov/) este o colecţie web de resurse care acoperă toxicologie, siguranţa chimică, sănătatea mediului şi domenii conexe.

Baza de date pentru produse de uz casnic (http://householdproducts.nlm.nih.gov/) este un ghid pentru consumatori care oferă informaţii despre efectele potenţiale asupra sănătăţii ale substanţelor chimice conţinute în peste 7000 de produse de uz casnic utilizate în interiorul şi în jurul casei.

Tox Town (http://toxtown.nlm.nih.gov) este un ghid interactiv pentru substanţele toxice frecvent întâlnite, sănătatea publică şi mediul înconjurător.

TOXMAP (http://toxmap.nlm.nih.gov) este un site de cartografiere interactivă care ajută utilizatorii să exploreze distribuţia geografică a anumitor emisii chimice, cantităţile lor relative şi tendinţele lor în timp.

Haz-Map (http://hazmap.nlm.nih.gov) este o bază de date privind sănătatea ocupaţională concepută pentru profesioniştii în sănătate şi securitate şi pentru consumatorii care caută informaţii despre efectele asupra sănătăţii ale expunerii la substanţe chimice şi biologice la locul de muncă.

WISER (Wireless Information System for Emergency Responders) (http://wiser.nlm.nih.gov) este un sistem conceput pentru a asista primii respondenţi în incidente cu materiale periculoase.

Referinţe

Kreiss K, Gomma A, Kullman G şi colab.: bronşiolita clinică obliterantă la lucrătorii la o fabrică de floricele de porumb cu microunde. N Engl J Med 347:330338, 2002.

Kreiss K: Cauze profesionale ale bronşiolitei constrictive. Curr Opin Allergy Clin Immunol 13:167-172, 2013.

Kern DG, Crausman RS, Durand KTH: Plămânul muncitorului de turmă: boala pulmonară interstiţială cronică în industria de flocare a nailonului. Ann Intern Med 129:261-272, 1998.

Kuschner W: Ce este exact plămânul muncitorului turmă? Piept 117:10-13,

2000.

Moya C, Anto JM, Newman Taylor AJ: Focar de pneumonie organizatorică în pulverizatoarele de imprimare textile. Lancet 344:498-502, 1994.

Camus P, Nemery B: O cauză nouă pentru bronşiolita obliterantă care organizează pneumonia: expunerea la aerosoli de vopsea în atelierele textile. Eur Respir J 11:259-262, 1998.

Leduc D, Gris G, Lheureux P et al: Leziuni respiratorii acute şi pe termen lung după inhalarea amoniacului. Thorax 47:755-757, 1992.

Rabonowitz S, Greyson ND, Weiser W, et al: Raport de caz: caracteristici clinice şi de laborator ale intoxicaţiei acute cu dioxid de sulf prin inhalare: urmărire pe doi ani. Am Rev Respir Dis 139:556-558, 1989.

Karlson-Stiber C, Hojer J, Sjoholm A, et al: Pneumonita cu dioxid de azot la jucătorii de hochei pe gheaţă. J Intern Med 239:451-456, 1996.

Menzel DB: Ozonul: o privire de ansamblu asupra toxicităţii sale la om şi animale. J Toxicol Environ Health 13:183-204, 1984.

Snyder RW, Mishel HS, Christensen GC: Toxicitate pulmonară în urma expunerii la clorură de metilen şi produsul său de ardere, fosgen. Chest 101:860-861, 1992.

Rabinowitz PM, Diegel MD: Leziune acută prin inhalare. Clin Chest Med 23:707-715, 2002.

Blanc PD, Golden JA: Tulburări neobişnuite ale plămânului legate de ocupaţie: rapoarte de caz şi o revizuire a literaturii. Occup Med 7:403-422, 1992.

Das R, Blanc PD: Expunerea la gaz clor şi plămânul. Toxicol Ind Health 9:439-455, 1993.

Squadrito GL, Postlethwait EM, Matalon S: Elucidarea mecanismelor de toxicitate a clorului: cinetica reacţiei, termodinamică şi implicaţii fiziologice. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 299:L289-L300, 2010.

Pauluhn J, Carson A, Costa DL şi colab.: Rezumatul atelierului: toxicitatea pulmonară indusă de fosgen revizuită: evaluarea markerilor precoce şi tardiv ai leziunii pulmonare de la modele animale, cu accent pe semnificaţia umană. Inhal Toxicol 19:789-810, 2007.

Grainge C, Rice P: Managementul leziunii pulmonare acute induse de fosgen. Clin Toxicol (Phila) 48:497-508, 2010.

Nemery B: Toxicitatea metalelor şi tractul respirator. Eur Respir J 3:202-219, 1990.

Truemper E, Reyes De La Rocha S, Atkinson SD: Caracteristici clinice, patofiziologia şi managementul ingestiei de hidrocarburi: raport de caz şi revizuire a literaturii. Pediatr Emerg Care 3:187193, 1987.

Dinis-Oliveira RJ, Duarte JA, Sanchez-Navarro A, et al: Intoxicaţii cu paraquat: mecanisme de toxicitate pulmonară, caracteristici clinice şi tratament. Crit Rev Toxicol 38:13-71, 2008.

Agarwal R, Srinivas R, Aggarwal AN, Gupta D: Terapia imunosupresoare în leziunile pulmonare din cauza intoxicaţiei cu paraquat: o meta-analiză. Singapore Med J 48:1000-1005, 2007.

Blanc PD: Febră prin inhalare. În Rom WN, Markowitz SB, editori: Environmental and ocupational medicine, ed 4, Philadelphia, 2007, Wolters Kluwer; Lippincott Williams & Wilkins, pp. 402-417.

Kumar A, Talari K, Dutta TK: Otrăvire cu vopsea de păr super vasomol. Toxicol Int 19:77-78, 2012.

Gapany-Gapanavicius M, Yellin A, Almog S, Tirosh M: Pneumomediastin. O complicaţie a expunerii la clor din amestecarea agenţilor de curăţare de uz casnic. JAMA 248:349-350, 1982.

Akdur O, Durukan P, Ikizceli I, et al: A rare complication of chlorine gas inhalation: pneumomediastinum. Emerg Med J 23:e59,

2006.

Lossos I, Abolnik I, Breuer R: Pneumomediastin: o complicaţie a expunerii la brom. Br J Ind Med 47:784, 1990.

Holmes PS: Pneumomediastin asociat cu inhalarea de fum alb. Mil Med 164:751-752, 1999.

Serinken M, Karcioglu O, Evyapan F, Sungurtekin H: Pneumotorax bilateral în urma unei leziuni pulmonare acute. Clin Toxicol 47:595-597,

2009.

Chian CF, Wu CP, Chen CW şi colab.: Sindromul de detresă respiratorie acută după inhalarea de clorură de zinc: supravieţuirea după suport extracorporeal şi tratament cu corticosteroizi. Am J Crit Care 19:86-90,

2010.

Parkhouse DA, Brown RF, Jugg BJ şi colab: Strategii de ventilaţie protectoare în gestionarea leziunii pulmonare acute induse de fosgen. Milit Med 172:295-300, 2007.

Russel D, Blaine PG, Rice P: Managementul clinic al victimelor expuse la agenţii dăunători pulmonari: o revizuire critică. Emerg Med J 23:421-424, 2006.

de Lange DW, Meulenbelt J: Au corticosteroizii un rol în prevenirea sau reducerea leziunilor pulmonare toxice acute cauzate de inhalarea agenţilor chimici? Clin Toxicol (Phila) 49:61-71, 2011.

Greenhalgh DG: Steroizi în tratamentul leziunilor prin inhalare de fum. J Burn Care Res 30:165-169, 2009.

Lee AS, Mellins RB: Leziuni pulmonare din inhalarea fumului. Pediatr Respir Rev 7:123-128, 2006.

Huzar TF, Cross JM: Pneumonia asociată ventilatorului la pacienţii cu arsuri: o cauză sau o consecinţă a bolii critice? Expert Rev Respir Med 5:663-673, 2011.

Buch T, Schafer E, Steinritz D, şi colab.: Canalele chemosensory TRP în tractul respirator: rol în leziunile pulmonare toxice şi potenţialul ca „puncte dulci" pentru terapii ţintite. Rev Physiol Biochem Pharmacol 165:3165, 2013.

Prudhomme JC, Shusterman DJ, Blanc PD: Deficit olfactiv persistent cu debut acut care rezultă din supraexpuneri multiple la vapori de amoniac la locul de muncă. J Am Board Fam Pract 11:66-69, 1998.

Perker JJ, Fennelly KP, Balkissoon R şi colab: Disfuncţia corzilor vocale asociată cu iritaţii. J Occup Environ Med 40:136-143, 1998.

Zhao YA, Shusterman D: Rinite profesionale şi alte afecţiuni ale căilor respiratorii superioare legate de muncă. Clin Chest Med 33:637647, 2012.

Hoy R: Sindroame laringiene legate de muncă. Curr Opin Allergy Clin Immunol 12:95-101, 2012.

Blanc PD, Galbo M, Hiatt P şi colab.: Morbiditatea în urma inhalării acute de iritant într-un studiu bazat pe populaţie. JAMA 266:664-669, 1991.

Blanc PD, Galbo M, Hiatt P, et al: Simptome, funcţia pulmonară şi sensibilitatea căilor respiratorii în urma inhalării iritante. Cufăr 103: 1699-1705, 1993.

Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor: Eliberarea de gaz de clor asociată cu bariera lingvistică a angajaţilor-Arkansas, 2011. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 61(48):981-985, 2012.

Brooks SM, Weiss MA, Bernstein IL: Sindromul de disfuncţie reactivă a căilor respiratorii (RADS). Chest 88:376-384, 1985.

Alberts WM, Do Pico GA: Sindromul de disfuncţie reactivă a căilor respiratorii. Chest 109:1618-1626, 1996.

Blanc PD: RADS — o entitate specială? Rolul expunerii iritante în astm. Proceedings of the first Jack Pepys Occupational Asthma Symposium. Am J Respir Crit Care Med 167:450-471, 2003.

Shakeri MS, Dick FD, Ayres JG: Ce agenţi cauzează sindromul de disfuncţie reactivă a căilor respiratorii (RADS)? O revizuire sistematică. Occup Med (Londra) 58:205-211, 2008.

Tarlo S, Broder I: Astmul profesional indus de iritant. Cufăr 96:297-300, 1989.

Mayer A, Pacheco K: RADS şi variantele sale: astmul cu un alt nume. Immunol Allergy Clin North Am 33:79-93, 2013.

Suchyta MR, Elliot CG, Jensen RL şi colab.: Predicţia prezenţei insuficienţei pulmonare la supravieţuitorii sindromului de detresă respiratorie adulţi. Respiration 60:103-106, 1993.

Yockey CC, Eden BM, Byrd RB: Accidentul cu rachete McConnell: spectrul clinic al expunerii la dioxid de azot. JAMA 244:1221-1223, 1980.

Zwemer FL, Pratt DS, May JJ: Boala de umplere a silosului în statul New York. Am Rev Respir Dis 146:650-653, 1992.

Lenci G, Wacker G, Schulz V et al: [Bronsiolita obliterantă după inhalarea dioxidului de azot (NO2): observaţii clinice, radiologice, histologice] (germană). Pneumonologie 44:32-36, 1990.

Konichezsky S, Schatter A, Ezri T şi colab.: Leziune pulmonară indusă de clorură de tionil şi bronşiolită obliterantă. Chest 104:971-973, 1993.

Janigan DT, Kiolp T, Michael R şi colab.: Bronşiolitis obliterans la un bărbat care şi-a folosit soba cu lemne pentru a arde materiale sintetice de construcţie. CMAJ 156:1171-1173, 1997.

Segev JS, Mason UG, Worthen S, şi colab: Bronchiolitis obliterans: report of three cases with detaliate fiziologic studies. Cufăr 83: 169-174, 1983.

Tasaka S, Kanazawa M, Mori M şi colab.: Cursul pe termen lung al bronşiectaziei şi bronşiolitei obliterante ca complicaţie tardivă a inhalării fumului. Respiration 62:40-42, 1995.

Kraut A, Lilis R: Pneumonită chimică datorată expunerii la compuşi de brom. Cufăr 94:208-210, 1988.

Emad A, Rezaian GR: Diversitatea efectelor inhalării de gaz muştar sulfurat asupra sistemului respirator la 10 ani după o singură expunere puternică: analiza a 197 de cazuri. Chest 112:734-738, 1997.

Kass I, Zamel N, Dobry CA şi colab: Bronşiectazie după arsurile cu amoniac ale tractului respirator. Cufăr 62:282-285, 1972.

Breton D, Jouvet P, de Blic J, et al: [Leziunea prin inhalare de fum: două cazuri pediatrice] (franceză). Arch Fr Pediatr 50:43-45, 1993.

Mahut B, Delacourt C, de Blic J, et al: Bronchiectazie la un copil după inhalarea acroleinei. Chest 104:1286-1287, 1993.

Cantera Maortua JM, Martin Moreno S, Subhi Afmad I, Torres Nieto MA: [Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. Secundar la inhalarea gazului de clor?] (spaniol). Rev Clin Esp 188:217218, 1991.

Sheu BF, Lee CC, Young YR şi colab.: bronşiolită obliterantă cu debut întârziat cu pneumonie organizatoare asociată cu inhalarea masivă de abur de acid acetic. Thorax 63:570, 2008.

Wagner JH: Bronşiolită obliterantă în urma inhalării de vapori acri. Am J Med Sci 154:511-522, 1917.

Mann JM, Sha KK, Kline G, et al: World Trade Center Dispneea: bronşiolită obliterantă cu îmbunătăţire funcţională: un raport de caz. Am J Ind Med 48:225-229, 2005.

King MS, Eisenberg R, Newman JH, et al: Bronşiolita constrictivă la soldaţii care se întorc din Irak şi Afganistan. N Engl J Med 365:222-230, 2011.

Cullinan P, McGavin CR, Kreiss K, et al: Bronşiolita obliterantă la lucrătorii din fibră de sticlă: o nouă boală profesională? Occup Environ Med 70:357-359, 2013.

Piirla PL, Nordman H, Korhonen OS, et al: O urmărire de treisprezece ani a efectului respirator al expunerii acute la dioxid de sulf. Scand J Work Environ Health 22:191-196, 1996.

Owens MW: Semnificaţia clinică a unei reduceri izolate a volumului rezidual. Am Rev Respir Dis 136:1377-1380, 1987.

Buick JB, Lowry RC, Magee TRA: Este o reducere a volumului rezidual o manifestare subclinica a intoxicaţiei cu hidrogen sulfurat? Am J Ind Med 3 7:296-299, 2000.

Bowler RM, Mergler D, Huel G şi colab.: Sechele psihologice, psihosociale şi psihofiziologice într-o comunitate afectată de un dezastru chimic feroviar. J Trauma Stress 7:601-624, 1994.

Kovalchick DF, Burgess JL, Kyes KB şi colab.: Efecte psihologice ale expunerilor la materiale periculoase. Psychosom Med 64:841-846, 2002.

Duncan MA, Drociuk D, Belflower-Thomas A, şi colab.: Evaluarea ulterioară a consecinţelor asupra sănătăţii după o eliberare de clor de la o deraiere a trenului - Graniteville, SC, 2005. J Med Toxicol 7:85-91,

2011.

Ginsberg JP, Holbrook JR, Chanda D şi colab.: Stresul posttraumatic şi tendinţa de a intra în panică în urma dezastrului cu gaz clor din Graniteville, Carolina de Sud. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 47:1441-1448, 2012.

White CW, Martin JG: Inhalarea de gaz de clor: dovezi clinice umane de toxicitate şi experienţă pe modele animale. Proc Am Thorac Soc 7:257-263, 2010.

Horton DK, Berkowitz Z, Kaye WE: Consecinţele asupra sănătăţii publice ale eliberărilor acute de clor, 1993-2000. J Occup Environ Health 44:906-913, 2002.

Schwartz DA, Smith DD, Lakshminarayan S: Sechelele pulmonare asociate cu inhalarea accidentală a clorului gazos. Chest 97:820-825, 1990.

Centers for Disease Control and Prevention: Expunerea la gaz clor la o instalaţie de reciclare a metalelor — California, 2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 60:951-954, 2011.

Jones RN, Hughes JM, Glindmeyer H, et al: Funcţia pulmonară după expunerea acută la clor. Am Rev Respir Dis 134:1190-1195, 1986.

Van Sickle D, Wenck MA, Belflower A, et al: Efecte acute după expunerea la clor gazos eliberat după o deraiere a trenului. Am J Emerg Med 27:1-7, 2009.

Fleta J, Calvo C, Zuniga J, et al: Intoxication of 76 children by clor gaz. Hum Toxicol 5:99-100, 1986.

Vohra R, Clark RF: Leziune prin inhalare legată de clor de la un dezinfectant de piscină la o fetiţă de 9 ani. Pediatr Emerg Care 22:254-257, 2006.

Babu RV, Cardenas V, Sharma G: Sindromul de detresă respiratorie acută de la inhalarea de clor în timpul unui accident de piscină: raport de caz şi revizuire a literaturii. J Intensive Care Med 23:275-280, 2008.

Centers for Disease Control: Toxicitatea clorului gazos din amestecul de înălbitor cu alte produse de curăţare - California. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 40:619-621, 627-629, 1991.

Centers for Disease Control and Prevention: Homemade bomb chemical events and resulting injuries-selected states, ianuarie 1996-martie 2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 52:662-664, 2003.

Barrett AM, Adams PJ: Consecinţe şi atenuare a atacului de camioane cu clor. Risk Anal 31:1243-1259, 2011.

Eckert WG: Decese în masă prin otrăvire cu gaze sau chimice. Am J Forensic Med Pathol 12:119-125, 1991.

Hasan FM, Geshan A, Fuleihan FJD: Rezolvarea disfuncţiei pulmonare în urma expunerii acute la clor. Arch Environ Health 38:76-80, 1983.

Bernard A, Carbonelle S, Michel O, et al: Hiperpermeabilitatea pulmonară şi prevalenţa astmului la şcolari: asocieri neaşteptate cu participarea la piscinele interioare cu clor. Occup Environ Med 60:385-394, 2003.

Pascuzzi TA: Victime în masă din inhalarea acută de cloramină gazoasă. Mil Med 163:102-104, 1998.

Jacobs JH, Spaan S, van Rooy GB, et al: Expunerea la tricloramină şi simptome respiratorii la lucrătorii piscinelor interioare. Eur Respir J 29:690-698, 2007.

D'Alo S, De Pasquale T, Incorvaia C, et al: Chloramine-induced anaphylaxis while shower: a case report. J Med Case Rep 6:324, 2012.

Salisbury DA, Enarson DA, Chan-Yeung M, et al: Rapoarte de prim ajutor privind gazarea acută a clorului în rândul lucrătorilor fabricilor de celuloză ca predictori ai consecinţelor asupra sănătăţii pulmonare. Am J Ind Med 20:71-81, 1991.

Promisloff RA, Phan A, Lenchner GS şi colab.: Sindromul de disfuncţie reactivă a căilor respiratorii la trei ofiţeri de poliţie în urma unei scurgeri de substanţe chimice pe marginea drumului. Chest 98:928-929, 1990.

Dunkel R, Wermke R, Felgenhauer N, şi colab.: Expunerea pe termen scurt la clor de tionil care provoacă obstrucţia întârziată a căilor respiratorii (rezumat). J Toxicol Clin Toxicol 3 7:417, 1999.

Hoyle GW, Chang W, Chen J şi colab.: Abateri de la legea lui Haber pentru mai multe măsuri de leziune pulmonară acută la şoarecii expuşi la clor. Toxicol Sci 118:696-703, 2010.

Shusterman D, Balmes J, Avila PC şi colab.: Inhalarea de clor produce congestie nazală în riniticile alergice fără degranularea mastocitelor. Eur Respir J 21:652-657, 2003.

D'Alessandro A, Kuschner W, Wong H, et al: răspunsuri exagerate la inhalarea de clor în rândul persoanelor cu hiperreactivitate nespecifică a căilor respiratorii. Chest 109:331-337, 1996.

Sastre J, Madero MF, Fernández-Nieto M, şi colab: Răspunsul căilor respiratorii la inhalarea de clor (înălbitor) printre lucrătorii de curăţenie cu şi fără hiperreactivitate bronşică. Am J Ind Med 54:293-299, 2011.

Cevik Y, Onay M, Akmaz I, Sezigen S: Victime în masă din inhalarea acută a clorului gazos. South Med J 102:1209-1213, 2009.

Aslan S, Kandiş H, Akgun M, et al: Efectul tratamentului cu NaHCO3 nebulizat asupra „RADS" datorată inhalării de clor gazos. Inhal Toxicol 18:895-900, 2006.

Ainslie G: Leziuni prin inhalare produse de fum şi dioxid de azot. Respir Med 87:169-174, 1993.

Douglas WW, Hepper NG, Colby TV: Boala silo-filler. Mayo Clin Proc 64:291-304, 1989.

Leavey JF, Dubin RL, Singh N, Kaminsky DA: Boala silo-filler, sindromul de detresă respiratorie acută şi oxizi de azot. Ann Intern Med 141:410-411, 2004.

Hedberg K, Hedberg CW, Iber C şi colab.: Un focar de boală respiratorie indusă de dioxid de azot în rândul jucătorilor de hochei pe gheaţă. JAMA 262:3014-3017, 1989.

Centers for Disease Control: Nitrogen dioxide and carbon monoxide intoxication in an indoor ice Arena — Wisconsin, 1992. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 41:383-385, 1992.

Kahan ES, Martin UJ, Spungen S şi colab.: Tuse cronică şi dispnee la jucătorii de hochei pe gheaţă după o expunere acută la produsele de combustie ale unui dispozitiv de suprafaţă defect de gheaţă. Lung 185:47-54, 2007.

Ellis FP: Pericolele gazelor toxice în navele de război, cu excepţia agenţilor de război chimic. În Cope VZ, editor: Istoria celui de-al doilea război mondial:

Hajela R, Janigan DT, Landrigan PL şi colab.: Edem pulmonar fatal datorat inhalării acidului azotic la trei lucrători ai fabricii de celuloză. Chest 97:487-489, 1990.

Shin JS, Lee SW, Kim NH şi colab.: Suport extracorporeal de succes după edem pulmonar potenţial fatal cauzat de inhalarea acidului azotic şi a fumului de acid fluorhidric. Resuscitare 75:184188, 2007.

Murphy CM, Akbarnia H, Rose SR: Edem pulmonar fatal după expunerea profesională acută la acid azotic. J Emerg Med 39:39-43,

2010.

Institutul Naţional pentru Securitate şi Sănătate în Muncă: Criterii pentru un standard recomandat: sudare, lipire şi tăiere termică. Publicaţia Nr. 88-110, Cincinnati, OH, 1988, Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane din SUA.

Tanaka N, Emoto T, Matsumoto T şi colab: Leziuni pulmonare prin inhalare datorate dioxidului de azot: constatări de tomografie computerizată de înaltă rezoluţie la 3 pacienţi. J Comput Assist Tomogr 31:808-811, 2007.

Quereshi MA, Shah NJ, Hemmen CW, et al: Expunerea asistentelor de terapie intensivă la oxid nitric şi dioxid de azot în timpul utilizării terapeutice a oxidului nitric inhalat la adulţii cu sindrom de detresă respiratorie acută. Am J Crit Care 11:147-153, 2002.

Toren K, Blanc PD: Istoria albirii celulozei şi hârtiei, cu accent special pe efectele sale asupra sănătăţii respiratorii. Lancet 349:13161318, 1997.

Henneberger PK, Olin AC, Andersson E şi colab.: Incidenţa simptomelor şi a bolilor respiratorii în rândul lucrătorilor fabricilor de celuloză cu expuneri de vârf la ozon şi alte gaze iritante. Piept 128:3028-3037,

2005.

Centre pentru Controlul Bolilor: Expunerea la dioxid de sulf în fabricile de ciment Portland. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 33:195-196, 1984.

Koksal N, Hasanoglu HC, Gokirmak M, et al: Sulfurarea caisei: o ocupaţie care induce un sindrom asemănător astmului în medii agricole. Am J Ind Med 43:447-453, 2003.

Centre pentru Controlul Bolilor: Expunere profesională acută la dioxid de sulf—Missouri. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 32:541-542, 1983.

Andersson E, Knutsson A, Hagberg S, et al: Incidenţa astmului în rândul lucrătorilor expunerea la dioxid de sulf şi alte gaze iritante. Eur Respir J 27:720-725, 2006.

Galea M: Inhalare fatală de dioxid de sulf. Can Med Assoc J 91:345347, 1964.

Ip M, Wong KL, Wong KF şi colab: Lung injury in dimethyl sulfate poisoning. J Occup Med 31:141-143, 1989.

Rippey JCR, Stallwood MI: Nouă cazuri de expunere accidentală la sulfat de dimetil—o armă chimică potenţială. Emerg Med J 22:878-879, 2005.

Institutul Naţional pentru Securitate şi Sănătate în Muncă: Criterii pentru un standard recomandat: acid cromic. Publicaţia nr. 73-11021, Cincinnati, OH, 1973, Departamentul de Sănătate, Educaţie şi Bunăstare al SUA.

Kern DG: Apariţia sindromului de disfuncţie a căilor respiratorii reactive după o scurgere de acid acetic glacial. Am Rev Respir Dis 144:1058-1064,

1991.

Yelon JA, Simpson RL, Gudjonsson O: Leziunea prin inhalare de acid formic: un raport de caz. J Burn Care Rehabil 17:241-242, 1996.

Wing J, Sanderson LM, Bender JD, et al: Efecte acute asupra sănătăţii într-o comunitate după o eliberare de acid fluorhidric. Arch Environ Health 46:155-160, 1991.

Franzblau A, Sahakian N: Astm după expunerea gospodăriei la acid fluorhidric. Am J Ind Med 44:321-324, 2003.

Upfal M, Doyle C: Managementul medical al expunerii la acid fluorhidric. J Occup Med 32:726-731, 1990.

Zanen AL, Rietveld AP: Traumă prin inhalare din cauza supraîncălzirii într-un cuptor cu microunde. Thorax 48:300-302, 1993.

Taiwo OA, Sircar KD, Slade MD, et al: Incidenţa astmului printre lucrătorii din aluminiu. J Occup Environ Med 48:275-282, 2006.

Kraut A, Lillis R: Efectele pulmonare ale expunerii acute la produşii de degradare ai hexafluorurii de sulf în timpul lucrărilor de reparare a cablurilor electrice. Br J Ind Med 47:829-832, 1990.

Institutul de Medicină, Pechura CM, Rall DP, editori: Veterani la risc: efectele asupra sănătăţii ale gazului muştar şi ale lewisitei, Washington, DC, 1993, National Academy Press.

Blanc PD: Moştenirea gazului de război (editorial). Am J Med 106:689-690, 1999.

Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor: Note de pe teren: expuneri la muniţii de muştar cu sulf aruncate - Statele Mid-Atlantic şi New England 2004-2012. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 62:315-316, 2013.

Chalela JA, Burnett T: Terorismul chimic pentru intensivist. Mil Med 177:495-500, 2012.

Anderson PD: Managementul situaţiilor de urgenţă a leziunilor provocate de arme chimice. JPharm Pract 25:61-68, 2012.

Rodgers GC Jr, Condurache CT: Antidoturi şi tratamente pentru agenţii de război chimic/terorism: o revizuire bazată pe dovezi. Clin Pharmacol Ther 88:318-327, 2010.

Tang FR, Loke WK: Muştar cu sulf şi boli respiratorii. Crit Rev Toxicol 42:688-702, 2012.

Bagheri MH, Hosseini SK, Mostafavi SH, Alalvi SA: CT de înaltă rezoluţie în modificări pulmonare cronice după expunerea la gaz muştar. Acta Radiol 44:241-245, 2003.

Ghanei M, Harandi AA: Consecinţele pe termen lung ale expunerii la muştar cu sulf: o revizuire. Inhal Toxicol 19:451-456, 2007.

Razavi SM, Salamati P, Harandi AA, Ghanei M: Prevenirea şi tratamentul consecinţelor respiratorii induse de muştarul de sulf la victimele iraniene. Int J Prev Med 4:383-389, 2013.

Wang GQ, Xia ZF: Leziuni tisulare prin fluid fierbinte care conţine muştar cu azot. Burns 33:923-926, 2007.

engleză JM: Un caz de otrăvire probabilă cu fosgen. Br Med J 1:38, 1964.

Borak J, Diller WF: Expunerea la fosgen: mecanisme de vătămare şi strategii de tratament. J Occup Environ Med 43:110-119, 2000.

Sciuto AM, Hurt HH: Tratamente terapeutice ale leziunilor pulmonare induse de fosgen. Inhal Toxicol 16:565-580, 2004.

147a. Vaish AK, Consul S, Agrawal A şi colab.: Expunere accidentală la gaz fosgen: o revizuire cu un studiu de fond a 10 cazuri. J Emerg Trauma Shock 6:2 71-2 75, 2013.

TeSlaa G, Kaiser M, Biederman L şi colab.: Toxicitatea cloropicrinei care implică expunerea la animale şi la om. Vet Hum Toxicol 28:323-324,

1986.

Gonmori K, Muto H, Yamamoto T şi colab: Un caz de intoxicare homicidă cu cloropicrin. Am J Forensic Med Pathol 8:135-138,

1987.

Centers for Disease Control and Prevention: Illness associated with drift of cloropicrin sol fumigant într-o zonă rezidențială-Kern County, California, 2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 53:740742, 2004.

Dunn MA, Sidell FR: Progrese în apărarea medicală împotriva agenţilor nervoşi. JAMA 262:649-652, 1989.

Danon YL, Shemer J, editori: Medicina de război chimic: aspecte şi perspective ale războiului din Golful Persic, Ierusalim, Israel, 1994, Gefen.

Nambiar MP, Gordon RK, Rezk PE şi colab.: Contramăsuri medicale împotriva toxicităţii respiratorii şi a leziunii pulmonare acute în urma expunerii prin inhalare la agentul nervos VX de război chimic. Toxicol Appl Pharmacol 219:142-150, 2007.

Reider MJ: Lacrimatori. Clin Toxicol Rev 9:1-4, 1987.

Jones GRN: CS şi rudele sale chimice. Nature 235:257-261, 1972.

Beswick FW: Agenţi chimici utilizaţi în controlul revoltelor şi în război. Hum Toxicol 2:247-256, 1983.

Spark S, Giammona ST: Efectul toxic al gazelor lacrimogene asupra unui copil după expunere prelungită. Am J Dis Child 123:245-246, 1972.

Hu H, Fine JM, Epstein P şi colab.: Gaz lacrimogen — agent de hărţuire sau armă chimică toxică? JAMA 262:660-663, 1989.

Roth VS, Franzblau A: RADS după expunerea la un agent de control al revoltelor: un raport de caz (scrisoare). J Occup Environ Med 38:863-865, 1996.

Hill AR, Silverberg NB, Mayorga D şi colab.: Pericole medicale ale gazului lacrimogen CS. Medicină 79:234-240, 2000.

Brown RFR, Marrs TC, Rice P şi colab.: Histopatologia plămânului de şobolan după expunerea la fum de oxid de zinc/hexacloretan sau instilarea de clorură de zinc urmată de tratament cu oxigen 70%. Environ Health Perspect 85:81-87, 1990.

Loh CH, Chang YW, Lious SH şi colab.: Raport de caz: inhalarea fumului de hexacloretan: o cauză rară a leziunilor hepatice severe. Environ Health Perspect 114:763-765, 2006.

Evans EH: Victime în urma expunerii la fumul de clorură de zinc. Lancet 2:368-369, 1945.

Schenker MR, Speizer FE, Taylor JO: Simptome acute ale căilor respiratorii superioare rezultate din expunerea la aerosoli de clorură de zinc. Environ Res 25:317-324, 1981.

Pettila V, Takkunen O, Tukiainen P: Inhalarea fumului de clorură de zinc: un caz rar de sindrom de detresă respiratorie acută severă. Intensive Care Med 26:215-217, 2000.

Huang KL, Chen CW, Chu SJ şi colab.: Inflamaţie sistemică cauzată de inhalarea de fum alb într-un exerciţiu de luptă. Cufăr 133:722-728, 2008.

Blanc P Boushey HA: Plămânul în febra fumului metalic. Semin Respir Med 14:212-225, 1993.

Anthony JS, Zamel N, Aberman A: Anomalii ale funcţiei pulmonare după expunere scurtă la vapori de metal toxic. J Can Med Assoc 119:586-588, 1978.

Barnhart S, Rosenstock L: Pneumonită chimică cu cadmiu. Chest 86:789-791, 1984.

Fuortes L, Leo A, Ellerbeck PG şi colab.: fatalitate respiratorie acută asociată cu expunerea la tablă şi fum de cadmiu. Clin Toxicol 29:279-283, 1991.

Panchal L, Vaideeswar P: Leziune pulmonară acută datorată inhalării de cadmiu - un raport de caz. Indian J Microbiol 49:265-266, 2006.

Sethi PK, Khandelwal D, Sethi N: Expunerea la cadmiu: pericolele pentru sănătate ale industriei de argint pentru căsuţe în ţările în curs de dezvoltare. J Med Toxicol 2:14-15, 2006.

Moitra S, Blanc PD, Sahu S: Efecte respiratorii adverse asociate cu expunerea la cadmiu în atelierele de bijuterii la scară mică din India. Thorax 68:565-570, 2013.

Levin M, Jacobs J, Polos PG: Otrăvirea acută cu mercur şi pneumonita mercurială de la purificarea minereului de aur. Chest 94:551-556, 1988.

Rowens B, Guerrero-Bentacourt D, Gottlieb CA şi colab: Insuficienţă respiratorie şi moarte după inhalarea acută a vaporilor de mercur. Cufăr 99:185-190, 1991.

Moromisato DY, Anas N, Goodman G: Otrăvirea prin inhalare cu mercur şi leziunea pulmonară acută la un copil: utilizarea ventilaţiei oscilatorii de înaltă frecvenţă. Chest 105:613-615, 1994.

Solis MT, Yuen E, Cortez PS, Goebel PJ: Familie otrăvită prin inhalarea vaporilor de mercur. Am J Emerg Med 18:599-602, 2000.

Glezos JD, Albrecht JE, Gair RD: Pneumonită după inhalarea vaporilor de mercur. Can Respir J 13:150-152, 2006.

Ho BSJ, Lin JL, Huang CC şi colab: Inhalarea vaporilor de mercur din roşu chinezesc (cinabru). J Toxicol Clin Toxicol 41:75-78, 2003.

Oz SG, Tozlu M, Yalcin SS, et al: Mercury vapor inhalation and intoxication of a family. Inhal Toxicol 24:652-658, 2012.

Mohan S, Tamilarasan A, Buhl A: Otrăvirea cu mercur prin inhalare mascată ca sindrom de şoc toxic. Anaesth Intensive Care 22:305-306, 1994.

Valeeva ET, Galimova RR, Karimova LK, Muldashova NA: [Cazuri de intoxicaţie acută cu nichel carbonil la marile întreprinderi petrochimice] (rusă). Med Tr Prom Ekol 11:17-19, 2009.

Kurta DL, Dean BS, Krenzelok EP: Otrăvire acută cu nichel carbonil. Am JEmerg Med 11:64-66, 1993.

Zicheng S: Otrăvire acută cu nichel carbonil: un raport de 179 de cazuri. Br J Ind Med 43:422-424, 1986.

Scott LK, Grier LR, Arnold TC, Conrad SA: Insuficienţă respiratorie de la expunerea prin inhalare la nichel carbonil tratată cu hemofiltrare continuă de volum mare şi disulfiram. Inhal Toxicol 14:1103-1109, 2002.

Vezi RC, Johan A, Teo CE, et al: Inhalational nichel carbonyl intoxicam in waste processing workers. Cufăr 128:424-429, 2005.

Phillips JI, Green FY, Davies JC, Murray J: Toxicitate pulmonară şi sistemică după expunerea la nanoparticule de nichel. Am J Ind Med 53:763-767, 2010.

Bradberry SM, Vale JA: Revizuire terapeutică: dietilditiocarbamatul şi disulfiramul au un rol în intoxicaţia acută cu nichel carbonil? Clin Toxicol 3 7:259-264, 1999.

Donoso A, Cruces P, Camacho J şi colab.: Sindromul de detresă respiratorie acută rezultat din inhalarea pulberei de cupru. Clin Toxicol (Phila) 45:714-716, 2007.

Makarovsky I, Markel G, Hoffman A şi colab.: Tetroxid de osmiu: un nou tip de armă. Isr Med Assoc J 9:750-752, 2007.

Srinivas A, Rao PJ, Selvam G şi colab: Toxicitatea acută prin inhalare a nanoparticulelor de oxid de ceriu la şobolani. Toxicol Lett 205:105-115,

2011.

Irsigler GB, Visser PJ, Spangenberg PAL: Astmul şi bronşita chimică la lucrătorii fabricilor de vanadiu. Am J Ind Med 35:366-374, 1999.

Woodin MA, Liu Y, Neuberg D şi colab.: Simptome respiratorii acute la lucrătorii expuşi la cenuşă de combustibil bogat în vanadiu. Am J Respir Crit Care Med 37:353-363, 2000.

Ghio AJ, Gilbey JG, Roggli VL şi colab.: Leziuni alveolare difuze după expunerea la cenuşă zburătoare de ulei. Am J Respir Crit Care Med 164:1514-1518,

2001.

Vandenplas O, Binard-van Cangh F, Gregoire J, et al: Febră şi alveolită neutrofilă cauzate de un catalizator pe bază de vanadiu. Occup Environ Health 59:785-787, 2002.

Wax PM, Dockstader L: Utilizarea tributyltin în vopselele de interior: un pericol continuu pentru sănătate. Clin Toxicol 33:239-241, 1995.

Rask-Andersen A, Pratt DS: Febra prin inhalare: un termen unificator propus pentru reacţiile febrile la inhalarea substanţelor nocive. Br J Ind Med 49:40, 1992.

Centre pentru Controlul Bolilor: Febră de fum polimeri asociată cu fumatul de ţigări şi utilizarea tetrafluoretilenei - Mississippi. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 36:515-516, 521-522, 1987.

Volgelmeier C, Konig G, Bencze K şi colab: Implicarea pulmonară în febra fumului de zinc. Chest 92:946-948, 1987.

Blanc P, Wong H, Bernstein MS şi colab.: Un model experimental de febră a fumului de metal. Ann Intern Med 114:930-936, 1991.

Lecours R, Laviolette M, Cormier Y: Lavaj bronhoalveolar în micotoxicoza pulmonară (sindromul toxic al prafului organic). Thorax 41:924-926, 1986.

Drinker P, Thomson RM, Finn JL: Febra fumului de metal: II. Rezistenţă dobândită prin inhalarea oxidului de zinc în două zile succesive. J Ind Hyg 9:98-105, 1927.

Neal PA, Schneiter R, Camanita BH: Raport asupra bolilor acute în rândul producătorilor de saltele din mediul rural care utilizează bumbac de calitate scăzută, pătat. JAMA 119:1074-1082, 1942.

Robbins JJ, Ware RL: Edem pulmonar de la fumul de teflon. N Engl J Med 271:360-361, 1964.

Evans EA: Edem pulmonar după inhalarea vaporilor din politetrafluoretilenă (PTFE). J Occup Med 15:599-601, 1973.

205a. Agenţia pentru Protecţia Mediului din SUA: Nivelurile ghidurilor de expunere acută (AEGL) pentru perfluorisobutylene (PFIB), http://www.epa.gov/oppt/aegl/pubs/perfluoroisobutylene_interim_sept_2 010.pdf. Accesat la 1 octombrie 2014.

Institutul Naţional pentru Securitate şi Sănătate Ocupaţională: Publicaţia de expunere ocupaţională la zinc nr. 76-104, Washington, DC, 1976, Departamentul de Sănătate, Educaţie şi Bunăstare al SUA.

Borak J, Cohen H, Hethman TA: Expunerea la cupru şi febra fumului metalic: lipsa de dovezi pentru o relaţie cauzală. Am Ind Hyg Assoc J 61:832-836, 2000.

Kuschner WG, Wong H, D'Alessandro A şi colab.: Răspunsuri pulmonare umane la inhalarea experimentală a particulelor fine şi ultrafine de oxid de magneziu. Environ Health Perspect 105: 1234-1237, 1997.

Bydash J, Kasmani R, Naraharisetty K: Daune alveolare difuze induse de fum de metal. J Thorac Imaging 25:W27-W29, 2010.

Cavagna G, Finulli M, Vigliani EC: [Studiu experimental asupra patogenezei febrei de fum de teflon] (italiană). Med Lav 52:251-261, 1961.

Lewis CE, Kerby GR: O epidemie de febră a fumului polimeric. JAMA 191:375-378, 1965.

Wegman D, Peters JM: Febra fumului polimeric şi fumatul de ţigări. Ann Intern Med 81:55-57, 1974.

Blanc PD, Boushey HA, Wong H şi colab.: Cytokines in metal fume fever. Am Rev Respir Dis 147:134-138, 1993.

Kuschner WG, D'Alessandro A, Wintermeyer SF şi colab.: răspunsuri pulmonare la fumul de oxid de zinc purificat. J Investig Med 43:371-378, 1995.

Kuschner WG, D'Allesandro A, Wong H, şi colab.: răspunsurile timpurii ale citokinelor pulmonare la inhalarea fumului de oxid de zinc. Environ Res 75:711, 1997.

Fine JM, Gordon T, Chen LC şi colab.: Caracterizarea toleranţei la oxidul de zinc inhalat la subiecţii naivi şi lucrătorii din tablă. J Occup Environ Med 42:1085-1091, 2000.

Centre pentru Controlul Bolilor: Boală respiratorie acută în urma expunerii profesionale la aşchii de lemn — Ohio. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 35:483-484, 489-490, 1986.

Brinton WT, Vastbinder EE, Greene JW şi colab.: Un focar de sindrom toxic de praf organic într-o fraternitate de colegiu. JAMA 258:1210-1212, 1987.

May JJ, Stallones L, Darrow D şi colab.: Toxicitatea prafului organic (micotoxicoza pulmonară) asociată cu descărcarea silozului. Thorax 41:919923, 1986.

Madsen AM, Tendal K, Schlunssen V, Heltberg I: Sindromul toxic al prafului organic la o plantă de semințe de iarbă cauzat de expunerea la concentrații mari de bioaerosoli. Ann Occup Hyg 56:776-788, 2012.

doPico GA, Flaherty D, Bhansali P, Chavaje N: Sindromul febrei cerealelor indus de inhalarea prafului de cereale din aer. J Allergy Clin Immunol 69:435-443, 1982.

Schenker MB, Christiani D, Cormier Y, et al: Riscuri pentru sănătatea respiratorie în agricultură. Am J Respir Crit Care Med 158:S1-S76, 1998.

May S, Romberger DJ, Poole JA: Efectele asupra sănătății respiratorii ale mediilor de creștere a animalelor mari. J Toxicol Environ Health B Crit Rev 15:524-541, 2012.

Emanuel DA, Wenzel FJ, Lawton BR: Micotoxicoza pulmonară. Cufăr 67:293-297, 1975.

Taylor G: Efecte sistemice acute ale agenţilor ocupaţionali inhalaţi. În Merchant JA, editor: Occupational respiratory diseases, Washington, DC, 1986, Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane din SUA, pp 607-625.

Glick TH, Gregg MB, Berman B, et al: Febra Pontiac: o epidemie de etiologie necunoscută într-un departament de sănătate: I. Aspecte clinice şi epidemiologice. Am J Epidemiol 107:149-160, 1978.

Goldberg DJ, Wrench JG, Collier PW, et al: Lochgoilhead fever: focar de legioneloză non-pneumonică datorată Legionella micdadei. Lancet 1:316-318, 1989.

Jones TF, Benson RF, Brown EW şi colab: Investigaţia epidemiologică a unui focar de febră Pontiac asociat restaurantului. Clin Infect Dis 37:1292-1296, 2003.

Muittari A, Kuusisto P, Sovijarvi A: O epidemie de febră a apei de baie: alveolita de endotoxină. Eur J Respir Dis 123(Suppl):108-116, 1982.

Atterholm I, Halberg T, Ganrot-Norlin K, Ringertz O: Febră acută inexplicabilă după o baie fierbinte. Lancet 1:684-686, 1997.

Anderson K, Watt AD, Sinclair D, et al: Climate, intermittent humidification, and humidifier fever. Br J Ind Med 46:671-674, 1989.

Mamolen M, Lewis DM, Blanchet MA, et al: Investigarea unui focar de „febră a umidificatorului" într-o imprimerie. Am J Ind Med 23:483490, 1993.

Simpson AT, Stear M, Groves JA, şi colab.: Expunerea ocupaţională la ceaţa fluidului de prelucrare a metalelor şi contaminanţii din fluidul de colector. Ann Occup Hyg 47:17-30, 2003.

Anderson K, McSharry CP, Clark C şi colab.: Sump bay fever: inhala- tional fever asociată cu un aerosol de apă contaminat biologic. Occup Environ Med 53:106-111, 1996.

Wintermeyer SF, Kuschner WG, Wong H şi colab.: Răspunsuri pulmonare după expunerea la mulci aşchiilor. J Occup Environ Med 39:308314, 1997.

Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor: Boală respiratorie acută severă legată de utilizarea spray-urilor pentru pantofi - Colorado, noiembrie 1993. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 42:885-887, 1993.

Laliberte M, Sanfacon G, Blais R: Toxicitate pulmonară acută legată de utilizarea unui protector de piele. Ann Emerg Med 25:841-844, 1995.

Carson MF, White CM: Pneumonită după inhalarea unui hidrofug disponibil comercial. Clin Toxicol 39:179-180, 2001.

Wallace GM, Brown PH: Plămânul covorului de cal: pneumonită toxică datorată inhalării de fluorocarbon. Occup Environ Med 62:414-416, 2005.

Lazro-Blanchet C, Rusca S, Vernez D şi colab.: Toxicitate pulmonară acută în urma expunerii profesionale la un protector de pete de podea în industria construcţiilor din Elveţia. Int Arch Occup Envrion Health 77:244-248, 2004.

Masaki Y, Suguyama K, Tanaka H şi colab.: Eficacitatea CT pentru stratificarea clinică a edemului pulmonar ocupaţional. Ind Health 45:78-84,

2007.

Daubert GP Spiller HA, Crouch BI şi colab.: Toxicitate pulmonară în urma expunerii la agent de etanşare a chitului. J Med Toxicol 5:125-129, 2009.

Bracco D, Favre JP: Leziuni pulmonare după expunerea la inhalare cu ceară la schi. Ann Emerg Med 32:616-619, 1998.

Cormican LJ, Rees PJ: Plămânul dealurilor. Respiraţia 73:836-839,

2006.

Klein BL, Simon JE: Intoxicaţii cu hidrocarburi. Pediatr Clin North Am 33:411-419, 1986.

Dice WH, Ward G, Kelly J şi colab.: Toxicitate pulmonară după ingestia gastrointestinală de kerosen. Ann Emerg Med 11:138-142, 1982.

Brook MP, McCarron MM, Mueller JA: Ingestie cu ulei de pin. Ann Emerg Med 18:391-395, 1989.

Shrivastava MS, Palkar AV, Karnik ND: Pneumonita cu hidrocarburi mascandu-se ca leziune pulmonară acută. BMJ Case Rep 2011. doi: 10.1136/bcr.03.2011.4017.

Chu HJ, Ngo CQ, Pham D şi colab.: Pneumonită prin aspiraţie cu hidrocarburi după sifonajul diesel: un studiu retrospectiv a 32 de cazuri în Vietnam (Rezumat). Am J Respir Crit Care Med 187:A6047, 2013.

Mallavarapu RK, Katner HP: Complicaţie pneumatocel pneumonită acută cu hidrocarburi. Clin Toxicol (Phila) 46:911, 2008.

Nirenberg DW, Horowitz MB, Harris KM şi colab.: Inhalarea spirtoase minerale asociată cu hemoliză, edem pulmonar şi fibrilaţie ventriculară. Arch Intern Med 151:1437-1440, 1991.

Fink K, Kuehnemund A, Schwab T şi colab.: Tentativa de sinucidere prin injectare intravenoasă de benzină: raport de caz. JEmerg Med 39:618-622,

2010.

Boots RJ, Weedon ZJ: Plămânul mâncătorului de foc. Terapie intensivă Anaesth 36:449-453, 2008.

Bucătărie JM, O'Brien DE, McLaughlin AM: Pericolele consumului de foc. Thorax 63:401, 439, 2008.

Aboudara M, Yun J: Un caz de pneumonie a devoratorului de foc la un soldat în serviciu. Medgenmed 8:67, 2006.

Gentina T, Tillie-Leblond I, Birolleau S, et al: Fire-eaters lung. Medicină 80:291-297, 2001.

Guandalini M, Steinke K: Mâncarea focului: pericolele aspiraţiei hidrocarburilor. Australas Radiol 51:567-569, 2007.

Trullâs Vila JC, Pizarro Serra S, Noque Xarau S, Soler Simon S: [Pneumonia lipoidală exogenă acută la „devoratorii de foc". Descrierea a două cazuri] (spaniola). Rev Clin Esp 207:240-242, 2007.

Gawarammana IB, Buckley NA: Managementul medical al ingestiei de paraquat. Br J Clin Pharmacol 72:745-757, 2011.

Smith JC: Otrăvirea cu paraquat prin absorbţia pielii: o revizuire. Hum Toxicol 7:15-19, 1988.

Im JQ, Lee KS, Han MC şi colab: Intoxicare cu paraquat: constatări la radiografia toracică şi CT la 42 de pacienţi. AJR Am J Roentgenol 157:697701, 1991.

Saeed SA, Wilks MF, Coupe M: Otrăvire acută cu diquat cu sângerare intracerebrală. Postgrad Med J 77:329-332, 2001.

Lin JL, Liu L, Leu ML: Recuperarea funcţiei respiratorii la supravieţuitorii intoxicaţiei cu paraquat. Arch Environ Health 50:432-439, 1995.

Gil HW, Kang MS, Yang JO şi colab: Asociere între nivelul plasmatic de paraquat şi rezultatul intoxicaţiei cu paraquat la 375 de pacienţi cu paraquat. Clin Toxicol (Phila) 46:515-518, 2008.

Toon MH, Maybauer MO, Greenwood JE, et al: Management of acute smoke inhalation injury. Crit Care Resusc 12:53-61, 2010.

Haponik EF, Meyers DA, Munster AM şi colab: Leziunea acută a căilor respiratorii superioare la pacienţii cu arsuri: modificări în serie ale curbelor de volum al fluxului şi nazofaringoscopie. Am Rev Respir Dis 135:360-366, 1987.

Kuo DC, Jerrard DA: Injurii asupra mediului: inhalarea de fum, scufundare, scufundări şi altitudine mare. Emerg Med Clin North Am 21:475-497, 2003.

Alarie Y: Toxicitatea fumului de foc. Crit Rev Toxicol 32:259-289, 2002.

Hale CA, Barkin PW, Jung W, şi colab: Fumul sintetic cu acroleină, dar nu cu HCI produce edem pulmonar. J Appl Physiol 64:11211133, 1988.

2 70. Bein K, Leikauf GD: Acrolein-a pulmonary hazard. Mol Nutr Food Res 55:1342-1360, 2011.

2 71. Centers for Disease Control and Prevention: Notes from the field: acute pesticide-related illness resulting of ocupational expunere la acrolein-Washington and California, 1993-2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 62:313-314, 2013.

2 71a. Adetona O, Simpson CD, Onstad G, et al: Expunerea pompierilor sălbatici la monoxid de carbon, particule fine şi levoglucosan. Ann Occup Hyg 57:979-991, 2013.

2 71b. Gaughan DM, Piacitelli CA, Chen BT şi colab.: Expunerile şi scăderea funcţiei pulmonare încrucişate la pompierii sălbatici. J Occup Environ Hyg 11:591-603, 2014.

2 72. Sheppard D, Distefano S, Morse L, et al: Acute effects of routine firefighting on pulmonar function. Am J Ind Med 9:333-340, 1986.

2 73. Stenton SC, Kelly CA, Waiters EH, şi colab.: Inducerea hiperresponsivităţii bronşice după leziunea prin inhalare de fum. Br J Dis Chest 82:436-438, 1988.

274. Chia KS, Jeyaratnam J, Chan TB, et al: Airway responsiveness of pompieri după expunerea la fum. Br J Ind Med 47:524-52 7, 1990.

2 75. Kinsella J, Carter R, Reid WH, et al: Creşterea reactivităţii căilor respiratorii după inhalarea fumului. Lancet 337:595-597, 1991.

276. Liu D, Tager IB, Balmes JR, et al: Efectul inhalării fumului asupra funcţiei pulmonare şi a reacţiei căilor respiratorii la pompierii sălbatici. Am Rev Respir Dis 146:1469-1473, 1992.

2 77. Shusterman D, Kaplan JZ: Canabarro C: Efectele imediate asupra sănătăţii ale unui incendiu urban. West J Med 158:133-138, 1993.

2 78. Long A, Tate RB, Neuman M, et al: Respiratory Symptome într-o populaţie susceptibilă datorită arderii reziduurilor agricole. Chest 113:351-357, 1998.

Centers for Disease Control and Prevention: Monitoring effects of health fires using the BioSense system—San Diego County, California, October 2007. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 57:741744, 2008.

McGee JK, Chen LC, Cohen MD şi colab.: Analiza chimică a particulelor fine World Trade Center pentru utilizare în evaluarea toxicologică. Environ Health Perspect 111:972-980, 2003.

Tsao TC-Y, Juang YC, Lan RS şi colab.: Insuficienţa respiratorie a otrăvirii acute cu organofosforaţi şi carbamat. Chest 98:631-636, 1990.

Blanc P, Liu D, Juarez C, Boushey HA: Tuse la muncitorii cu ardei iute. Cufăr 99:27-32, 1991.

Miller JJ, Skolnick J: Leziuni prin inhalare după expunerea la capsaicină. J Ky Med Assoc 104:103-105, 2006.

284a. Kearney T, Hiatt P, Birdsall E şi colab.: Severitatea leziunilor cu spray cu piper: experienţa de zece ani a unui sistem de control al otrăvirii. Prehosp Emerg Care 18:381-386, 2014.

Abraham WM, Bourdelais AJ, Sabater JR şi colab.: Răspunsurile căilor respiratorii la brevetoxinele aerosolizate într-un model animal de astm. Am J Respir Crit Care Med 171:26-34, 2005.

Fleming LE, Kirkpatrick B, Backer LC şi colab.: Toxine de maree roşie în aerosol (brevetoxine) şi astm. Cufăr 131:187-194, 2007.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Boală asociată cu marea roşie — Nassau County, Florida, 2007. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 57:717-720, 2008.

Nierenberg K, Kirner K, Hoagland P, et al: Modificări în obiceiurile de lucru ale salvamarii în raport cu marea roşie din Florida. Alge nocive 9:419-425, 2010.

Haselow DT, Brown E, Tracy JK şi colab.: Simptome gastrointestinale şi ale tractului respirator în urma unei scurte expuneri a mediului la aerosoli în timpul unei ucideri a peştilor legate de Pfiesteria. J Toxicol Environ Health A 63:553-564, 2001.

Morris JG Jr: Efecte asupra sănătăţii umane şi expunerea la Pflesteria: o sinteză a datelor clinice disponibile. Environ Health Perspect 109(Suppl): 787-790, 2001.

Montague TJ, Macneil AR: Inhalare în masă de amoniac. Cufăr 77:496498, 1980.

Flury KE, Dines DE, Rodarte JR, et al: Obstrucţia căilor respiratorii datorată inhalării de amoniac. Mayo Clin Proc 64:291-304, 1989.

De La Hoz RE, Schlueter DP Rom WN: Boală pulmonară cronică secundară leziunii prin inhalare de amoniac: un raport asupra a trei cazuri. Am J Ind Med 29:209-214, 1996.

Weisskopf MG, Drew JM, Hanrahan LP şi colab.: Eliberări periculoase de amoniac: consecinţe asupra sănătăţii publice şi factori de risc pentru evacuare şi rănire, Statele Unite, 1993-1998. J Occup Environ Med 45:197204, 2003.

White CE, Park MS, Renz EM şi colab: Tratamentul centrului de arsuri al pacienţilor cu leziuni severe de amoniac anhidru: rapoarte de caz şi revizuire a literaturii. J Burn Care Res 28:922-928, 2007.

Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor: Consecinţele asupra sănătăţii publice în rândul primilor răspunsuri la evenimentele de urgenţă asociate cu laboratoarele ilicite de metamfetamină - state selectate, 1996-1999. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 49:1021-1023, 2000.

Wells SM, Noonan C, Wells KM şi colab.: Efectele gazelor toxice: inhalarea metamfetaminei. J Burn Care Res 30:152-154, 2009.

Pirjavec A, Kovic I, Lulic I, Zupan Z: Leziuni masive de amoniac anhidru care duc la transplant pulmonar. J Trauma 67:E93-E97, 2009.

Morabia A, Selleger C, Landry JC şi colab.: Expunerea accidentală la brom într-o populaţie urbană: o evaluare epidemiologică acută. Int J Epidemiol 17:148-152, 1988.

Lossos IS, Abolnik I: Pneumomediastin: o complicaţie a expunerii la brom. Br J Ind Med 47:784, 1990.

Burns MJ, Linden CH: Un alt pericol pentru cada fierbinte: toxicitate secundară expunerii la brom şi acid bromhidric. Chest 111:816-819, 1997.

Inagaki N, Ishikawa M, Takeda M şi colab.: Caz cu expunerea la brom care duce la insuficienţă respiratorie. Chudoku Kenkyu 18:141-147,

2005.

Markovsky I, Markel G, Hoffman A: Brom—norul roşu se apropie. Isr Med Assoc J 9:677-679, 2007.

Hertzman J, Cullen MR: Intoxicarea cu bromură de metil la patru muncitori de câmp în timpul îndepărtării foilor de fumigaţie a solului. Am J Ind Med 17:321-326, 1990.

Centre pentru Controlul Bolilor: Eliberare neintenţionată de bromură de metil. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 38:880-882, 1990.

Centre pentru Controlul Bolilor: Decese profesionale în urma expunerii la hidrogen sulfurat – Nebraska. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 35:533-535, 1986.

Hansell AL, Horwell CJ, Oppenheimer C: Pericolele pentru sănătate ale vulcanilor şi zonelor geotermale. Occup Environ Med 63:149-156,

2006.

Jappinen P Vilkka V, Marttila O, et al: Expunerea la hidrogen sulfurat şi funcţia respiratorie. Br J Ind Med 47:824-828, 1990.

Doujaiji B, Al-Tawfiq JA: Expunerea la hidrogen sulfurat la un bărbat adult. Ann Saudi Med 30:76-80, 2010.

Sastre C, Baillif-Couniou V, Kintz P, et al: Fatal accidental hydrogen sulfurde poisoning: a domestic case. J Forensic Sci 58:S280-S284, 2013.

Nogue S, Pou R, Fernandez J, Sanz-Gallen P: Otrăvirea fatală cu hidrogen sulfurat în spaţii neconfinate. Occup Med (Londra) 61:212-214,

2011.

Mehta PS, Mehta AS, Mehta SJ şi colab.: Efectele tragediei Bhopal asupra sănătăţii: o revizuire a izocianatului de metil. JAMA 264:2781-2787, 1990.

Dhra VR, Kriebel D: Dezastrul Bhopal: nu este prea târziu pentru epidemiologie sonoră (editorial). Arch Environ Health 48:436-438, 1993.

Dhara VR, Dhara R, Acquilla SD, Cullinan P: Expunerea personală şi efectele pe termen lung asupra sănătăţii la supravieţuitorii dezastrului union carbide de la Bhopal. Environ Health Perspect 110:487-500, 2002.

Cone JE, Wugofski L, Balmes JR, et al: Efecte persistente asupra sănătăţii respiratorii după o deversare de pesticide metam sodiu. Cufă 106:500-508, 1994.

Bretaudeau Deguigne M, Lagarce L, et al: Intoxicarea cu metam sodiu: rolul specific al produselor de degradare — izotiocianatul de metil şi sulfura de carbon — în funcţie de expunere. Clin Toxicol (Phila) 49:416-422, 2011.

Centers for Disease Control: Expunerea la locul de muncă la substanţe chimice care inhibă coroziune de la un sistem de umidificare cu abur—Ohio,

MMWR Morb Mortal Wkly Rep 39:863-865, 1990.

Gadon ME, Melius JM, McDonald GJ şi colab.: Astm cu debut nou după expunerea la aditivul 2-dietilaminoetanol al sistemului de abur. J Occup Med 36:623-626, 1994.

Balkisson R, Murray D, Hoffstein V: Leziuni alveolare datorate inhalării erbicidului care conţine amitrol. Piept 101:1174-1175,

1992.

Pushnoy LA, Avnon LS, Carel RS: Pneumonită cu erbicid (Roundup). Chest 114:1769-1770, 1998.

Gross KB, Haidar AH, Basha MA şi colab.: Răspunsul pulmonar acut al astmaticilor la aerosoli şi gaze generate de declanşarea airbag-ului. Am J Respir Crit Care Med 150:408-414, 1994.

Ely TS: Pneumonie cu diazometan. J Occup Med 10:326, 1968.

Stain JP Nouvet G, Morere P: diazomethane[Intoxication prin intoxicaţie cu diazomethane] (franceză). Toxicol Eur Res 5:217-219, 1983.

Lowe HJ, Freeman G: Intoxicarea cu hidrură de bor (Boran) la om. Arch Ind Health 16:523-533, 1957.

Wald PH, Becker CE: Gaze toxice utilizate în industria micro-electronică. Occup Med 1:105-117, 1986.

Jacobs IA, Taddeo J, Kelly K şi colab.: Otrăvirea ca urmare a exploziei stifnatului de bariu. Am J Ind Med 41:285-288, 2002.

Schecter A, Shanske W, Stenzler A şi colab.: Inhalare acută de selenidă de hidrogen. Chest 77:554-555, 1980.

Banerjee BD, Dwivedi S, Singh S: Admiterea acută de otrăvire cu gaz selenidură de hidrogen într-unul dintre spitalele din Delhi, India: un raport de caz. Hum Exp Toxicol 16:276-278, 1997.

Lee JH, Kim YH, Kwon JH: Utilizarea greşită fatală a dezinfectanţilor pentru umidificatoare în Coreea: importanţa evaluării riscurilor de screening şi implicaţiile pentru gestionarea substanţelor chimice din produsele de consum. Environ Sci Technol 46:2498-2500, 2012.

329a. Hong SB, Kim HJ, Huh JW şi colab.: Un grup de leziuni pulmonare asociate cu utilizarea umidificatorului la domiciliu: descrierea clinică, radiologică şi patologică a unui nou sindrom. Thorax 69:694-702, 2014.

Shadnia S, Mehrpour O, Abdollahi M: Otrăvire neintenţionată cu fosfină eliberată din fosfura de aluminiu. Hum Exp Toxicol 27:87-89, 2008.

Proudfoot AT: Otrăvire cu aluminiu şi fosfură de zinc. Clin Toxicol 47:89-100, 2009.

Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor: Otrăvirea profesională cu gaz fosfină la spitalele veterinare de la câini care au ingerat fosfură de zinc - Michigan, Iowa şi Washington, 2006-2011. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 61:286-288, 2012.

Sinclair JS, McManus DT, Ohara MD, et al: Leziuni fatale prin inhalare în urma unui accident industrial care implică anhidridă acetică. Burns 20:469-470, 1994.

Centre pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor: Investigarea unei case cu niveluri extrem de ridicate de dioxid de carbon. Virginia de Vest, decembrie 2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 53:1181-1182, 2004.

Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor: Boală acută de la expunerea la gheaţă carbonică în timpul uraganului Ivan—Alabama, 2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 53:1182-1183, 2004.

Cantrell L, Young M: Cădere fatală într-o fumerolă vulcanică. Wilderness Environ Med 20:77-79, 2009.

Gould SR, Bernardo DE: Detresă respiratorie după inhalarea de talc. Br J Dis Chest 66:230-233, 1972.

Motomatsu K, Adachi H, Uno T: Două decese de copii după inhalarea pudrei pentru copii. Cufăr 75:448-450, 1979.

Silver P, Sagy M, Rubin L: Insuficienţă respiratorie de la aspiraţia amidonului de porumb: un pericol de schimbare a scutecului. Pediatr Emerg Care 12:108110, 1996.

Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor: Actualizare: hemoragie pulmonară/hemosideroză în rândul sugarilor - Cleveland, Ohio, 1993-1996. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 46:33-35, 1997.

Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor: Actualizare: hemoragie pulmonară/hemosideroză în rândul sugarilor - Cleveland, Ohio, 1993-1996. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 49:180-184, 2000.

Yoshida K, Masayki A, Araki S: Edem pulmonar acut într-un depozit de portocale mucegăite: un caz sever al sindromului toxic al prafului organic. Arch Environ Health 44:382-384, 1989.

Strand RD, Neuhasuer EBD, Sornberger CF: Lycoperdonosis. NEngl J Med 2 77:89-91, 1967.

Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor: Boală respiratorie asociată cu inhalarea sporilor de ciuperci—Wisconsin, 1994. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 43:525-526, 1994.

Alenghat T, Pillitteri CA, Bemis DA, et al: Lycoperdonosis in two dogs. J Vet Diagn Invest 22:1002-1005, 2010.

TRAUMATISME ŞI EXPLOSIUNI

D. DANTE YEH, MD • JARONE LEE, MD, MPH

TRAUMATISME TORACICE

Introducere

Indicaţii pentru toracotomia resuscitativă

Indicaţii pentru toracotomie urgentă

Indicaţii pentru leziunile cuştii toracice ale toracotomiei întârziate

Leziuni ale parenchimului pulmonar

Leziuni cu explozie cuaternare

Fizica undei de explozie Managementul leziunilor pulmonare de explozie Management iniţial şi diagnostic

Abordarea pacientului cu traumatism toracic

TRAUMATISME TORACICE

INTRODUCERE

Printre victimele traumatismului, traumatismul toracic este a doua cea mai frecventă cauză de deces în domeniu şi a treia cea mai frecventă cauză de deces la pacienţii care ajung la spital. În traumatismele civile, mecanismul cel mai frecvent este traumatismul contondent şi leziunile cele mai frecvent întâlnite (adică, hemotorax şi pneumotorax) sunt observate la 20% dintre pacienţi.1 Majoritatea necesită doar toracostomie cu tub pentru tratamentul definitiv; cu toate acestea, până la 15% dintre aceşti pacienţi vor necesita intervenţie operatorie1, fie imediată (resuscitativă), urgentă sau întârziată. Mortalitatea totală la pacienţii cu traumatism toracic este de aproximativ 10%, cu un scor scăzut al Scalei de Comă Glasgow exercitând cea mai puternică influenţă asupra mortalităţii.1 Predictorii suplimentari ai rezultatelor slabe includ creşterea vârstei, mecanismul leziunii contondente, creşterea numărului de coaste fracturate şi fracturile concomitente ale extremităţilor osoase lungi.1

INDICAŢII PENTRU TORACOTOMIE RESUSCITATIVĂ

Pacienţii care sosesc fără semne de viaţă pot beneficia de toracotomie de urgenţă (EDT) sau toracotomie „resuscitativă" în funcţie de timpul scurs de la pierderea semnelor vitale (<15 minute pentru traumatisme penetrante; <10 minute pentru traumatisme contondente).2,3 Scopul acestei proceduri este restabilirea circulaţiei spontane prin repararea rapidă a leziunii sau tamponadă intratorală a tamponului sau eliberare spontană a intratoracului sau a tamponului. aorta toracică descendentă pentru a devia perfuzia către creier şi inimă. Poate fi indicat şi masajul cardiac intern cu injectare de medicamente intracardiace. În cazurile de embolie aeriană bronhovenoasă, prindere a hilului pulmonar împiedică propagarea ulterioară. Deoarece toracotomia de resuscitare ar trebui să meargă întotdeauna în sala de operaţie pentru reparaţie definitivă, nu trebuie încercată fără un chirurg disponibil imediat. Rhee şi colegii au raportat că rata de supravieţuire globală după EDT este de 7,4%, cu o rată de supravieţuire de 15% în rândul tuturor pacienţilor cu leziuni penetrante şi de 35% în rândul pacienţilor cu leziuni cardiace penetrante.4 Dimpotrivă, ratele de supravieţuire sunt foarte scăzute (2%) după stop traumatic contondent.4

Este importantă efectuarea unei ecografii cardiace iniţiale, deoarece EDT poate fi considerată inutilă dacă asistolia este ritmul de prezentare şi tamponada pericardică este absentă.3 La pacienţii cu indicaţii adecvate, eforturile agresive sunt justificate, deoarece rezultatele funcţionale pe termen lung la supravieţuitori sunt excelente. Mai mult de

jumătate dintre supraviețuitori sunt externați acasă din spital și mai mult de 75% au cogniție normală, sunt ambulatori și nu au nicio dovadă de tulburare de stres posttraumatic.5 Cu toate acestea, EDT inadecvat nu are ca rezultat niciun beneficiu pentru supraviețuire, utilizarea irosită a resurselor și expunerea lucrătorilor din domeniul sănătății la leziuni prin înțepătură de ac și fragmente osoase.6

INDICAȚII PENTRU TORACOTOMIE URGENTĂ

Indicațiile obișnuite acceptate pentru toracotomie urgentă includ oricare dintre următoarele: debitul inițial de drenaj toracic de 1500 ml; ieșire mai mare de 1500 ml în primele 24 de ore după accidentare; mai mult de 200 ml de sânge pe oră timp de 3 ore consecutive; scurgere masivă de aer (prezentă în toate fazele respirației, asociată cu incapacitatea de a reexpandi plămânul sau afectarea ventilației secundară pierderii volumului curent); sau hipotensiune arterială.7 Rareori, un pacient are colaps cardiovascular brusc sau simptome neurologice noi, de obicei după ce pacientul este plasat pe ventilație cu presiune pozitivă, care sunt în concordanță cu embolie gazoasă și necesită toracotomie urgentă.

INDICAȚII PENTRU TORACOTOMIE ÎNTÂRZIATĂ

Toracotomia întârziată se efectuează la câteva zile după leziune la pacienții stabili, de obicei pentru reținerea hemotoraxului, plămânul blocat, scurgerea persistentă de aer sau fixarea coastelor (discutate mai târziu).

LEZIUNI CUVII TORACICE

Fracturi ale coastelor

Fracturile costale sunt observate la 10% dintre pacienții cu traumatisme spitalizați.8,9 Morbiditatea durerii la fractură costală este subapreciată; o treime dintre pacienți necesită spitalizare pentru controlul durerii, iar pneumonia se dezvoltă la o altă treime dintre acești pacienți10.

De la Pressley CM, Fry WR, Philp AS, Berry SD, Smith RS. Prezicerea rezultatului pacienților cu leziuni ale peretelui toracic. Am JSurg 204:910-914, 2012.

50% sensibil pentru detectarea fracturilor costale. Tomografia computerizată a toracelui (eFig. 76-1) este mult mai sensibilă și poate evalua și alte leziuni oculte.8 În general, coastele au tendința de a se fractura în punctul lor structural cel mai slab (unghiul posterior) sau direct în punctul de impact.11 Ele sunt rareori singura leziune, iar 50% dintre pacienții cu fracturi costale inferioare au alte fracturi semnificative. (a 9-a până la 12), ar trebui exclusă leziunea unui organ solid abdominal (splină sau ficat).

Pressley și colegii au dezvoltat un sistem de scor simplu bazat pe constatările clinice inițiale (vârsta, numărul de coaste fracturate, severitatea contuziei pulmonare [PC], fracturi costale

unilaterale vs. bilaterale), pentru a prezice probabilitatea de a necesita intubaţie mecanică sau internare la unitatea de terapie intensivă (ICU)12 (Tabelul 76-1). Autorii au descoperit că un pacient cu un scor de 7 sau 8 avea o probabilitate mare de deces, nevoie de internare la UTI şi nevoie de ventilaţie mecanică. În mod similar, un scor mai mare de 5 a prezis necesitatea unei spitalizări mai lungi şi a unei ventilaţii mecanice prelungite. Alte studii au constatat că un număr tot mai mare de fracturi de coastă se corelează cu creşterea duratei de şedere în UTI (LOS), LOS spitaliceşti şi mortalitate.13,14.

Tratamentul pentru marea majoritate a pacienţilor cu fracturi de coastă este îngrijire de susţinere, constând în controlul agresiv al durerii şi reabilitare pulmonară. Respiraţia profundă facilitează eliminarea secreţiilor pentru a reduce incidenţa pneumoniei. Opţiunile analgezice includ analgezice orale (inclusiv opioide), analgezice intravenoase intermitente, analgezie controlată de pacient, analgezie epidurală toracică (TEA), blocuri intrapleurale, blocuri intercostale şi blocuri paravertebrale toracice. gabapentină şi plasturi topici de lidocaină.16 Numeroase studii mici, uniccentrice, au raportat că controlul durerii cu TEA, în comparaţie cu opioidele intravenoase, are rezultate superioare măsurate prin mai puţină durere, îmbunătăţire a funcţiei pulmonare, mai puţine zile ventilator, mai puţine infecţii, mai puţine complicaţii pulmonare, mai scurtă ICU LOS şi, de asemenea, TEA mai scurtă pot atenua LOS17, mai scurt TEA. Răspunsul inflamator după leziune.22,25 În prezent, TEA este modalitatea analgezică preferată pentru durerea secundară contondentei.

Figura 76-1 Relaţia dintre numărul de fracturi costale şi mortalitate. Într-un studiu retrospectiv al pacienţilor internaţi în centre de traumatologie, mortalitatea a crescut odată cu creşterea numărului de fracturi de coaste, o măsură uşor cuantificabilă a severităţii traumei. La fiecare număr de fracturi de coastă, mortalitatea pentru cei mai în vârstă de 65 de ani a fost mai mare decât pentru cei mai tineri de 65 de ani. (Din Stawicki SPG, Michael D, Hoey, Brian A, et al: Rib fractures in the elderly: a marker of injury severity. J Am Geriatr Soc 52:805-8004, 22).

leziuni toracice.26 Cu toate acestea, TEA este subutilizată, studiile raportând utilizarea TEA în proporţie de mai puţin de 30% la pacienţii eligibili.27 Analgezia epidurală nu este, totuşi, fără riscuri, iar efectele secundare includ hipotensiune arterială, hematom epidural, retenţie urinară şi abces epidural.

Interesant este că o meta-analiză comună recentă nu a găsit niciun beneficiu al TEA pentru durata ventilaţiei mecanice, LOS ICU, LOS spital sau mortalitate.28 Pentru ca analgezia epidurală să fie benefică, selecţia adecvată a pacientului este esenţială. Deşi numărul absolut de coaste fracturate este predictiv pentru necesitatea TEA, este important să se examineze pacientul cu atenţie pentru a determina dacă durerea este suficient de severă

pentru a provoca jenă respiratorie. De fapt, o revizuire a raportat că analgezia epidurală a fost asociată cu complicaţii crescute şi LOS prelungit la pacienţii mai în vârstă.29

O altă opţiune analgezică subutilizată este blocul toracic paravertebral (TPVB) sau cateterismul paravertebral, care este uşor de învăţat, are o rată de succes mai mare de 90% şi are o incidenţă scăzută a efectelor secundare. cu toate acestea, este util şi atunci când există contraindicaţii pentru TEA, cum ar fi coagulopatia, fracturile coloanei vertebrale sau starea psihică alterată.

În plus faţă de controlul durerii, s-a demonstrat că o cale multidisciplinară oficializată care include terapie respiratorie agresivă şi suport nutriţional scade zilele ventilatorului, LOS, morbiditatea infecţioasă şi mortalitatea în rândul pacienţilor cu vârsta peste 45 de ani cu mai mult de patru coaste fracturate.33

Pacienţii mai în vârstă cu fracturi de coastă prezintă un risc deosebit de mare de complicaţii: 15% necesită intubaţie, iar pneumonia se dezvoltă până la 31%34-36 (Fig. 76-1). La pacienţii cu vârsta peste 45 de ani, morbiditatea creşte brusc atunci când sunt fracturate mai mult de patru coaste.37 Bulger şi colegii au raportat că pacienţii cu vârsta peste 65 de ani cu coaste fracturate au rate de morbiditate şi mortalitate duble în comparaţie cu

Neconsolidarea are ca rezultat un mic procent de fracturi de coaste şi se poate manifesta ca durere cronică şi disconfort.10 În mod obişnuit, urmărirea demonstrează că o proporţie semnificativă de pacienţi au dureri cronice persistente şi afectează atât viaţa profesională, cât şi viaţa personală.39 Într-un studiu, pacienţii cu fracturi de coastă au avut mai multe dizabilităţi la 30 de zile după accidentare decât pacienţii cu boală medicală cronică. Aceşti pacienţi cu leziuni la coaste au lipsit în medie de 70 de zile de muncă.40 La două luni după accidentare, mai mult de 75% dintre pacienţii cu fracturi de coastă au raportat o formă de dizabilitate.41 Interesant, cel mai important factor predictiv pentru invaliditatea pe termen lung după accidentarea coastei a fost intensitatea iniţială a durerii. Numărul total de fracturi costale şi leziuni pe ambele părţi nu a fost predictiv.41

Flail Chest. Un piept cu zgomot, cunoscut şi sub denumirea de piept „încărcat" sau „zdrobit", este cea mai gravă formă de leziuni toracice contondente (vezi capitolul 98). Mortalitatea asociată cu torace flail este de până la 40%.42 Radiografic, este definită ca trei sau mai multe coaste consecutive fracturate în cel puţin două locaţii. Din punct de vedere clinic, un torace cu zgomot se manifestă ca o incursiune paradoxală (mai degrabă decât o excursie) a „segmentului plutitor" al peretelui toracic în timpul inspiraţiei (Videoclipurile 76-1 şi 76-2). Datorită transferului de energie semnificativ necesar pentru a produce această rănire, pieptul flail este aproape universal însoţit de PC.

Managementul pieptului cu biţi a evoluat în ultima jumătate de secol. Anterior, se credea că mişcarea paradoxală a peretelui toracic a fost cauza insuficienţei respiratorii şi a hipoxiei. Acum, se înţelege că insuficienţa respiratorie se datorează leziunii parenchimatoase

pulmonare subiacente. Din punct de vedere istoric, eforturile s-au concentrat pe corectarea mişcării paradoxale prin stabilizare externă ("sandbagging"), iar mai târziu, „stabilizare pneumatică internă" (adică, ventilaţie cu presiune pozitivă).43,44 Prin urmare, la mijlocul secolului al XX-lea, metoda de tratament predominantă pentru toţi pacienţii cu piept flail era ventilaţia mecanică. Începând cu mijlocul anilor 1970, unii medici au descoperit că aceşti pacienţi ar putea fi gestionaţi în mod adecvat fără suport ventilator. În acest moment, s-a recunoscut că PC-ul de bază, mai degrabă decât instabilitatea peretelui toracic, a fost factorul determinant al rezultatului.45 În prezent, mai puţin de jumătate dintre pacienţii cu piept flail necesită ventilaţie mecanică.46 Schimbul anormal de gaze, nu mişcarea peretelui toracic, ar trebui să conducă decizia de a ventila mecanic un pacient cu piept flail.47

În gestionarea modernă a pieptului flail, controlul optim al durerii este primordial. În conformitate cu ghidurile de management al practicii Asociaţiei de Est pentru Chirurgia Traumatologiei, TEA este modalitatea preferată de tratament al durerii în tratamentul pieptului flail.48 Când un cateter epidural este contraindicat, poate fi luat în considerare TPVB. Dacă este prezent un compromis respirator uşor până la moderat, poate fi luat în considerare un studiu de ventilaţie neinvazivă în combinaţie cu TEA înainte de a trece la intubaţia endotraheală. Cu toate acestea, în absenţa jenei respiratorii, ventilaţia mecanică pentru a trata mişcarea paradoxală a peretelui toracic nu este recomandată.

Fixarea chirurgicală a segmentului de perete toracic „plutitor" a fost practicată de zeci de ani în Europa şi Asia, dar este subutilizată în Statele Unite, probabil din cauza unei combinaţii de nefamiliaritate relativă cu procedura în sine şi nefamiliarizarea cu dovezile care susţin procedura. Într-un sondaj efectuat de chirurgi traumatologi, chirurgi ortopedici şi chirurgi toracici, doar 26% au efectuat vreodată sau au asistat la procedură şi majoritatea nu cunoşteau studiile randomizate publicate care susţin utilizarea acesteia.49 Studiile europene şi asiatice raportează beneficii clinice, totuşi calitatea dovezilor este slabă şi constă în principal din studii observaţionale mici, de control, de trei studii, uniccentric, randomizate2. au fost publicate meta-analize care evaluează fixarea chirurgicală la pacienţii cu leziuni cu flail care susţin fixarea fracturii coastelor.43 Tanaka şi colegii au raportat că pacienţii care au suferit fixare internă a coastelor fracturate au beneficiat de o ventilaţie mecanică mai mică, o incidenţă mai mică a pneumoniei, mai scurtă ICU, îmbunătăţirea funcţiei pulmonare şi o scădere mai rapidă a nevoii de angajare în colaborare. ventilaţie, LSI mai scurtă în UTI şi incidenţă mai mică a pneumoniei la pacienţii randomizaţi pentru operaţie.54 Cel mai recent, Marasco şi asociaţii au demonstrat o scădere a LOS în UTI şi scăderea nevoii de traheostomie la pacienţii randomizaţi pentru repararea operativă a toracelui, fără nicio diferenţă în durata ventilaţiei mecanice invazive. cu TEA si kinetoterapie toracica. O analiză economică bazată pe incidenţa raportată a complicaţiilor şi a rezultatelor a concluzionat că, în ciuda costului suplimentar al intervenţiei chirurgicale, fixarea coastei pentru piept cu zgomot a rămas rentabilă în comparaţie cu managementul nonoperator.55

Sunt descrise numeroase tehnici pentru fixarea fracturii coastei, inclusiv utilizarea de sutură de sârmă, agrafe, plăci metalice sau absorbabile şi şuruburi.10 Un studiu caz-control

raportat de de Moya şi colegii a concluzionat că fixarea fracturii coastei a scăzut semnificativ nevoia de analgezie.

Terapiile de salvare, cum ar fi ventilaţia cu un singur plămân şi ventilaţia oscilativă de înaltă frecvenţă, pot fi luate în considerare atunci când ventilaţia mecanică tradiţională nu reuşeşte să îmbunătăţească oxigenarea. Cu toate acestea, nu există dovezi care să susţină utilizarea de rutină a acestor modalităţi de tratament.

Rezultatul pe termen lung al pieptului flail gestionat nonoperator este marcat de dizabilitate, cu 70% dintre pacienţi raportând dispnee şi mai mult de 50% raportând dureri cronice de perete toracic.48,57 Mai puţin de jumătate dintre pacienţi se pot întoarce la locul de muncă.58

Fracturi sternale. Cea mai frecventă cauză a fracturii sternului este accidentul auto (eFig. 76-2).59 Prezenţa fracturilor sternului a fost considerată în mod tradiţional un marker al severităţii leziunilor, mai ales în deceniile anterioare când utilizarea centurii de siguranţă nu era la fel de răspândită. Ca atare, unii pledează pentru internarea în spital şi monitorizarea atentă pentru a exclude alte leziuni grave, cum ar fi leziunile cardiace contondente. Alţii raportează că fractura sternului, ipso facto, nu este o cauză semnificativă de morbiditate sau mortalitate şi mulţi cred că morbiditatea este atribuită în principal altor persoane asociate.

leziuni.59-62 Odată cu creşterea utilizării centurii de siguranţă, incidenţa fracturilor sternale a crescut, în timp ce mortalitatea a scăzut.63,64

În evaluarea iniţială a unui pacient cu fractură de stern, este important să se excludă o leziune cardiacă contondente cu o electrocardiogramă cu 12 derivaţii şi nivelul de troponină seric. Aritmiile, modificările ST, blocul cardiac, semnele de ischemie şi valorile crescute ale troponinei sunt considerate teste de screening anormale şi trebuie urmate de o ecocardiogramă de confirmare; constatările normale la electrocardiogramă şi nivelul iniţial de troponină exclud în esenţă diagnosticul de leziune cardiacă contondente.65 Studiile de medicină nucleară nu sunt utile în diagnosticarea leziunii cardiace contondente. Ca şi în cazul fracturilor de coastă, controlul adecvat al durerii este esenţial în tratamentul fracturilor de stern. Fixarea fracturii sternului este rar indicată.

Fracturi de claviculă. Clavicula este un os în formă de S care acţionează ca un suport între umăr şi scheletul axial. Protejează vârful plămânului, plexul brahial şi vasele subclaviei. Fracturile de claviculă urmează impactul direct asupra extremităţii sau toracelui şi reprezintă 44% din toate fracturile la nivelul centurii scapulare.66

Fracturile treimii medii sunt cele mai frecvente, reprezentând 69% până la 81% din toate fracturile de claviculă.66 Diagnosticul fracturilor de claviculă necesită un anumit tip de

imagistică, de obicei radiografie, deşi multe sunt vizualizate doar pe CT. Vizualizări radiografice speciale pot fi comandate pentru a îmbunătăţi evaluarea fracturilor subtile, deplasării fracturilor sau luxaţiilor articulaţiei sternoclaviculare (eFigurile 76-3 şi 76-4). Aceste vederi includ vederi axilare, înclinare cefalică de 45 de grade sau vedere serendipity, care este o înclinare cefalică de 40 de grade.

Tratamentul este, în general, neoperator, cu o sling sau orteză în formă de opt şi 2 până la 6 săptămâni de imobilizare, precum şi evitarea ridicării greutăţilor şi a sporturilor de contact timp de 4 până la 6 luni. Tratamentul operator este indicat pentru toate fracturile deschise, cortul pielii care va avea ca rezultat o fractură deschisă şi orice compromis neurovascular. O meta-analiză Cochrane recentă a opt studii care au implicat 555 de pacienţi a examinat diferenţa dintre tratamentul conservator şi fixarea chirurgicală la pacienţii cu fracturi ale treimii medii a claviculei. Din păcate, din cauza eterogenităţii dintre studii şi a riscului general ridicat de părtinire, nu se pot face concluzii puternice, iar autorii au concluzionat că decizia de a opera trebuie luată de la caz la caz.67

LEZIUNI PARENCHIMUL PLAMANI

Contuzie pulmonară

PC este o leziune obişnuită, cu o incidenţă de 30% până la 75% la pacienţii care suferă de leziuni toracice contondente48 şi până la 17% din toate internarile pentru traumatisme. PC este cel mai frecvent după un mecanism contondent al leziunii, dar se poate manifesta şi în apropierea unui tract de rachetă prin parenchim pulmonar. La nivel microscopic, plămânul contuzat prezintă edem, hemoragie alveolară şi intra-parenchimatoasă şi atelectazie, care determină şunturi intrapulmonare, nepotrivire ventilaţie-perfuzie şi scăderea complianţei pulmonare. Aceasta se manifestă prin hipoxemie, hipercarbie şi creşterea efortului respirator. Efectele complete ale PC-ului pot să nu fie evidente imediat; cu toate acestea, PC semnificativ clinic devine evidentă în 24 de ore. Istoria naturală a PC-ului este disfuncţia progresivă în primele zile şi rezolvarea în decurs de o săptămână.68

PC-ul sever poate produce efecte sistemice. Studiile pe animale demonstrează că, după contuzia unilaterală, există o scurgere capilară în ambele părţi ipsilaterale şi contralaterale. Ambii plămâni dezvoltă edem crescut şi acumularea de celule inflamatorii.69 Citokinele inflamatorii sunt crescute atât local, cât şi sistemic şi există dovezi ale disfuncţiei imune globale.70-73 În plus, PC-ul stimulează sistemul imunitar pentru un răspuns exagerat la o a doua lovitură ulterioară, cum ar fi infecţia69,764-2 (Fig. Pacienţii traumatizaţi cu PC au o rată de pneumonie asociată ventilatorului de două ori mai mare decât cei fără PC.75 La 6 ani după leziune, mai mult de jumătate dintre pacienţii cu PC au dovezi de fibroză pulmonară la tomografie76, iar funcţia pulmonară pe termen lung poate fi compromisă.39

Deoarece nu toate PC-urile sunt semnificative clinic, mai mulţi autori au încercat să identifice factorii predictivi ai rezultatului. De Moya şi asociaţii au dezvoltat un sistem simplu de notare, combinând rezultatele iniţiale CT, Glasgow Coma Score şi numărul de coaste fracturate, pentru a prezice nevoia de

ventilatie mecanica. Interesant este că în acest studiu, mai puţin de o treime din toate PC-urile au fost evidente pe radiografia toracică iniţială (eFig. 76-5).77 Alţi autori au pus sub semnul întrebării semnificaţia PC „ocultă" (adică, apare doar pe CT, eFig. 76-6). Într-un studiu prospectiv pe 255 de pacienţi cu PC, Deunk şi colegii au raportat că pacienţii cu PC ocult nu s-au descurcat mai rău decât cei fără PC, în timp ce cei cu PC observaţi atât pe radiografia toracică, cât şi pe tomograful toracic au avut rezultate semnificativ mai proaste.78 Alţii au încercat să coreleze dimensiunea PC (ca procent din volumul total pulmonar) cu rezultatele. Studiile au demonstrat că pacienţii cu volum PC mai mare de 20% din volumul total pulmonar prezintă un risc crescut de a necesita ventilaţie mecanică, de a dezvolta pneumonie şi de a dezvolta sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS).79

În acest moment, nu există o intervenţie bine susţinută pentru tratarea PC, iar managementul constă în principal în îngrijire de susţinere şi evitarea leziunilor iatrogenice. Steroizii nu sunt recomandaţi şi antibioticele profilactice sunt puternic descurajate. Cu patru decenii în urmă, Trinkle şi colegii au recunoscut că administrarea de cristaloizi a crescut dimensiunea PC în timp ce diureza a scăzut dimensiunea PC.80 Terapiile farmacologice investigate includ arginină vasopresină şi dexmedetomidină.81 Un studiu recent pe animale a raportat că infuzia de dexmedetomidină într-un model PC a îmbunătăţit parametrii hemodinamici, a redus leziunile pulmonare, inflamatorii şi abrogatorii limitate a infiltraţiei pulmonare. edem.82 La pacienţii cu hipoxemie precoce, severă (Po_2/Fio_2 arterială <200), se poate încerca un test de ventilaţie neinvazivă pentru a scădea nevoia de intubare; cu toate acestea, dezvoltarea pneumotoraxului trebuie monitorizată cu atenţie.83,84 În studiile pe animale, s-a demonstrat că aplicarea presiunii pozitive la final de expirare scade dimensiunea PC. Studiile clinice mici au raportat că manevrele de recrutare au succes în îmbunătăţirea aerării (strategia „plămân deschis").85 La pacienţii cu PC, s-a raportat că utilizarea ventilaţiei cu eliberare a presiunii în căile respiratorii scade incidenţa pneumoniei asociate ventilatorului; totuşi, experienţa şi dovezile sunt limitate.75 Pentru PC severă, unilaterală, poate fi luată în considerare ventilaţia de izolare pulmonară.86 Utilizarea terapiilor de salvare, cum ar fi ventilaţia oscilativă de înaltă frecvenţă, administrarea de surfactant, poziţionarea în decubit şi oxigenarea membranei extracorporale pentru tratamentul PC este puţin studiată şi considerată experimentală în acest moment87-90.

În managementul PC, pacientul trebuie resuscitat pentru a menţine semnele de perfuzie tisulară adecvată. Odată ce acest lucru a fost realizat, totuşi, trebuie acordată o atenţie meticuloasă evitării administrării excesive de lichide, până la punctul de a folosi un cateter de arteră pulmonară, dacă este necesar, pentru a ajuta la ghidarea terapiei diuretice.48 Toaleta pulmonară agresivă şi analgezia adecvată sunt primordiale în prevenirea pneumoniei.

Laceraţia pulmonară

Laceraţia pulmonară reflectă ruperea parenchimului pulmonar care perturbă pereţii alveolari. Lacerațiile pulmonare rezultă din mai multe mecanisme, cum ar fi compresia şi decompresia alternativă a peretelui toracic sau dintr-o creştere bruscă şi rapidă a presiunii intratoracice cu o glotă închisă care duce la o presiune intra-alveolară ridicată care produce forfecarea ţesutului parenchimatos pulmonar. Alternativ, laceraţia pulmonară poate rezulta şi din puncţia directă a ţesutului pulmonar de către o coastă fracturată, o rachetă sau o rană înjunghiată sau din forfecarea ţesutului pulmonar fixat prin aderenţe pleurale formate anterior. Ţesutul pulmonar perturbat se umple cu sânge şi/sau aer şi se manifestă la imagistica toracică ca una sau mai multe cavităţi parenchimatoase pulmonare (eFig. 76-7), apărând ca niveluri gaz-fluid, frecvent cu consolidare pulmonară înconjurătoare şi opacitate din sticlă şlefuită legată de hemoragie şi atelectazie.

În timp ce doar o mică parte dintre pacienţii cu leziuni toracice necesită în cele din urmă toracotomie urgentă, dintre cei care urmează o intervenţie chirurgicală, aproximativ o treime poate necesita rezecţie pulmonară, de obicei pentru a îndepărta ţesutul pulmonar grav afectat, pentru a controla hemoragia sau pentru a îndepărta leziunile ireparabile ale bronhiei proximale. pneumonectomia extrem de morbidă. Pentru majoritatea leziunilor penetrante, tehnicile de economisire a plămânilor, cum ar fi sutura simplă sau „tractotomia” sunt suficiente91-93 (Fig. 76-3). Nu este surprinzător, există o

În timp ce majoritatea pacienţilor sănătoşi pot tolera o rezecţie sau lobectomie pene, pneumonectomia impune o povară fiziologică uriaşă şi pacienţii pot ceda insuficienţei ventriculare drepte. Folosind un model porcin, Cryer şi colegii săi au demonstrat că rezistenţa vasculară pulmonară creşte cu până la 500% în 4 ore după pneumonectomie.94 Complicaţiile postoperatorii la supravieţuitori sunt frecvente şi includ pneumonia, fistula bronchopleurală, empiem sau eroziunea în artera pulmonară.

Fistula bronchopleurală

Fistula bronhopleurală este o legătură directă între bronhie şi atmosferă prin intermediul spaţiului pleural şi toracostomiei tubulare. În timp ce majoritatea se vindecă spontan, o fistulă bronhopleurală persistentă poate afecta grav capacitatea de a ventila un pacient ca urmare a pierderii volumului curent prin fistulă. Se crede că aerul care curge prin fistulă împiedică vindecarea şi, prin urmare, terapiile medicale au ca scop reducerea fluxului de fistulă bronhopleurală.

Tratamentele nechirurgicale includ reducerea la minimum a presiunii căilor respiratorii (prin volume curente mai mici, presiune finală pozitivă şi timp inspirator), aplicarea presiunii intrapleurale pozitive prin tubul toracic, ventilaţie pulmonară contralaterală izolată, poziţionarea dependentă a părţii cu fistula bronhopleurală şi utilizarea ventilaţiei oscilatorii de înaltă frecvenţă95-97. segment (distal). Un balon este folosit pentru a oclude segmentele secvenţial până când se observă o reducere a scurgerii de aer. Odată identificată bronhia afectată, s-au aplicat agenţi precum nitrat de argint, agenţi pe bază de cianoacrilat, gelatină, fibrină şi chiar greutăţi de pescuit pentru a oclude segmentul bronşic şi a închide

fistula.98-102 Fistula bronchopleurală refractară la terapia medicală mai mult de 7 zile poate necesita intervenţie pleurodeză sau operativă.

Diverse

Pneumotorax. Pneumotoraxul, aerul din cavitatea pleurală, este prezent la 40% şi, respectiv, 20% dintre pacienţii cu traumatism toracic contondent şi penetrant (vezi capitolul 81).103 Consecinţa clinică a pneumotoraxului variază de la asimptomatică până la cea mai ameninţătoare manifestare, „tensiune" în care pneumotoraxul median progresiv duce la tracţiunea laterală a aerului. deplasare, compresie sau îndoire a venei cave superioare/venei cave inferioare şi o scădere bruscă a preîncărcării şi a debitului cardiac (Fig. 76-4). Din punct de vedere clinic, această formă de şoc „obstructiv" se manifestă ca hipotensiune arterială şi hipoxie şi trebuie tratată cu decompresie toracică imediată, fie cu toracostomie cu ac sau toracostomie cu tub. Recomandările actuale din programul Advanced Trauma Life Support104 sunt introducerea acului în linia media-claviculară la al doilea spaţiu intercostal; cu toate acestea, unii autori au pus sub semnul întrebării eficacitatea inserării acului în această locaţie şi recomandă în schimb inserarea acului pe linia axilară mediană la al cincilea spaţiu intercostal din cauza grosimii scăzute a peretelui toracic în această locaţie.

Figura 76-4 Pneumotorax de tensiune. Aerul liber din hemitoracele stâng este asociat cu o deplasare a mediastinului în piept drept, deprimarea hemidiafragmului şi lărgirea spaţiilor intercostale. Urmează hipotensiunea arterială din cauza afectarii întoarcerii venoase la inima dreaptă, atât prin presiunea intratoracică ridicată, cât şi poate prin compresia sau îndoirea mecanică a venei cave superioare. Este necesară o decompresie imediată.

a arterei mamare interne, a arterei subclaviei sau a arterei pulmonare.106,107 Alţii recomandă introducerea unui tub toracic de la început în locul unui ac din cauza ratelor frecvente de eşec asociate cu acesta din urmă.108.

Un pneumotorax deschis, sau o rană toracică „sugetă", este o formă specială de pneumotorax prin care un defect în peretele toracic permite intrarea aerului prin rană cu mişcare diafragmatică. Dacă dimensiunea plăgii se apropie de dimensiunea traheei, aceasta poate împiedica în mod semnificativ ventilaţia, deoarece aerul intră de preferinţă prin plagă.109 Înainte de repararea operativă, rana trebuie acoperită cu o valvă flutter ("Heimlich") sau un pansament ocluziv cu o parte deschisă pentru a permite ieşirea aerului.

Pentru pneumotoraxul mai puţin sever, decizia de drenare a cavităţii pleurale trebuie luată pe baza gradului de compromis respirator şi a potenţialului de mărire la un pneumotorax de tensiune. Gestionat fără toracostomie cu tub, se estimează că rata medie de absorbţie a

pneumotoraxului este de 1,25% pe zi.110 Semnificaţia clinică a pneumotoraxului depinde nu numai de dimensiunea absolută a pneumotoraxului, ci şi de starea pacientului înainte de leziune (de exemplu, prezenţa bolilor pulmonare obstructive cronice asociate) şi a altor leziuni pulmonare obstructive cronice. Inserarea tubului toracic nu este lipsită de riscuri, iar seria modernă raportează o incidenţă de 15% până la 20% a complicaţiilor asociate tubului, cu încă 15% care necesită mai multe tuburi toracice după plasarea suboptimă111,112 (Fig. 76-5). O complicaţie rară, dar potenţial fatală, după drenajul pneumotoraxului este edemul pulmonar de reexpansiune113 (Fig. 76-6). Antibioticele profilactice pe durata timpului de staţionare a tubului toracic nu sunt recomandate.114

Un pneumotorax „ocult" este definit ca un pneumotorax care poate fi vizualizat doar pe tomograful toracic; nu este

detectabilă la radiografie toracică şi nici nu este suspectată la examenul clinic (Fig. 76-7). Pneumotoraxul „ocult" este prezent la până la 12% dintre pacienţii răniţi grav115,116 şi, într-o eră a scanării CT liberale, cuprinde mai mult de 50% din toate pneumotoracele diagnosticate la pacienţii răniţi.117 Radiografiile toracice portabile în decubit dorsal s-au dovedit în mod constant a fi sensibile la doar 50% la pneumotorax. Ecografia s-a dovedit a fi mai sensibilă decât radiografia toracică pentru detectarea pneumotoraxului.118-127 Constatările subtile ale radiografiei toracice în decubit dorsal care sugerează pneumotorax includ semnul „sulcus profund" (Fig. 76-8).

Managementul pneumotoraxului „ocult" a evoluat în ultimele 3 decenii de la toracostomia cu tub obligatorie pentru toate pneumotoracele „oculte", progresând la drenaj selectiv doar pentru acei pacienţi supuşi ventilaţiei cu presiune pozitivă,128 la drenaj selectiv pentru toţi pacienţii. traume

Figura 76-6 Edemul pulmonar de reexpansiune. A, Un pneumotorax poate fi văzut în dreapta cu colaps pulmonar subtotal. B, Acelaşi pacient după extinderea plămânului după plasarea unui tub de toracostomie. Opacitatea lobului superior drept periferic este acum prezentă, în concordanţă cu dezvoltarea leziunii de reexpansiune şi a edemului în acea regiune a plămânului. (Din Malota M, Kowarik MC, Bechtold B, Kopp R: Edem pulmonar de reexpansiune în urma unui pneumotorax post-traumatic: raport de caz şi revizuire a literaturii. World J Emerg Surg 6:32, 2011.)

Figura 76-7 Pneumotorax ocult. A, Radiografie anterosuperioară a toracelui în decubit dorsal a victimei traumatismului contondent. Nu există pneumotorax evident. B, scanarea CT relevă un pneumotorax ocult mare pe partea stângă. (Din Ball

CG, Hameed SM, Evans D, et al: Occult pneumotorax in the mechanically ventilated trauma patient. Can J Surg 46:373-379, 2003.)

Figura 76-8 Semn de sulcus profund pe radiografia toracică. La acest pacient în decubit dorsal, un pneumotorax din stânga poate fi recunoscut după adâncimea şanţului diafragmatic din stânga în comparaţie cu dreapta (săgeţi). Există, de asemenea, strălucire deasupra hemidiafragmului stâng, reprezentând aerul anterior şi lateral faţă de hemidiafragmul stâng şi văzut ca o interfaţă aer-ţesut (puncte de săgeţi).

centre, Moore şi colegii au raportat că 21% au necesitat toracostomie imediată cu tub. Dintre pacienţii rămaşi, totuşi, doar 6% în general au eşuat observarea şi au necesitat toracostomie cu tub pentru mărirea pneumotoraxului, detresă respiratorie sau dezvoltarea hemotoraxului. În această serie, 14% dintre pacienţii cu ventilaţie cu presiune pozitivă au necesitat toracostomie cu tub. Foarte important, niciun pacient care nu a reuşit observarea nu a experimentat un eveniment advers rezultat din întârzierea drenajului toracic.129

După drenaj, managementul standard al tubului toracic implică radiografii toracice în serie pentru a documenta rezoluţia pneumotoraxului. Trebuie efectuată o examinare clinică la pat pentru a exclude o scurgere de aer în curs, care este de obicei secundară unei fistule alveolo-pleurale persistente.130 Scurgerile de aer pot fi clasificate în funcţie de severitatea crescândă: expiraţie forţată, expirativă, inspiratorie şi continuă. Marea majoritate a scurgerilor de aer posttraumatice la pacienţii stabili sunt expiratorii forţaţi (tuse) sau expiratorii şi aproape toate se rezolvă cu timp şi răbdare.130 În mod obişnuit, tubul toracic este plasat la 20 cm H2O de aspiraţie şi „avansat" la etanşarea cu apă înainte de îndepărtare. Se obişnuieşte să se obţină o radiografie toracică după trecerea la etanşarea cu apă şi după îndepărtarea tubului toracic pentru a monitoriza reapariţia pneumotoraxului. Pneumotoraxul recidivează după îndepărtarea tubului toracic în 11% până la 24% din cazuri; totuşi, dacă pneumotoraxul este mic şi stabil şi pacientul este asimptomatic, observaţia este frecvent cu succes.131,132 Este o practică obişnuită să se lase până la 24 de ore între modificările managementului tubului toracic, totuşi Schulman şi asociaţii au raportat că modificările pot fi făcute la intervale mai scurte, deoarece pneumotoraxul recurent semnificativ clinic a apărut în decurs de 3 ore.

Dovezile acumulate sugerează că cateterele mai mici de 14 până la 16 franceză „codă de porc" sunt la fel de eficiente ca şi tuburile toracice tradiţionale cu diametru mare (28-40-franceză), necesită mai puţină disecţie, pot fi plasate prin tehnica Seldinger şi pot fi mai puţin dureroase.134,135.

Hemotorax. Hemotoraxul este sânge în cavitatea pleurală care poate provoca o gamă largă de simptome, de la disconfort minor până la situaţii care pun viaţa în pericol (eFig. 76-8). În general, hemotoraxul evident pe radiografia toracică în decubit dorsal trebuie drenat imediat, deoarece acestea reprezintă de obicei volume de cel puţin 200 ml. Similar pneumotoraxului „ocult", există şi hemotorace „oculte", iar decizia de drenare a unui hemmotorax „ocult" ar trebui să ia în considerare cantitatea de sânge prezentă şi morbiditatea inserţiei tubului toracic.

Tratamentul iniţial al hemotoraxului este toracostomia cu tub. Pe baza volumului debitului iniţial, următorul pas poate fi fie toracotomia urgentă, fie observarea. Dacă sursa sângerării este parenchimul pulmonar, hemostaza se realizează de obicei prin extinderea completă a plămânului deoarece circulaţia pulmonară este un circuit de joasă presiune. Sângerarea din arterele intercostale sau mamare lacerate este probabil să persistă şi poate necesita toracotomie urgentă pentru hemostaza definitivă. Indicaţiile pentru toracotomie urgentă includ instabilitate hemodinamică, 1500 ml debit iniţial al tubului toracic, mai mult de 1500 ml pe o perioadă de 24 de ore sau mai mult de 200 ml/h drenaj de sânge timp de 3 ore consecutive. instabilitate.

Presupunând drenaj şi rezoluţie adecvată a hemotoraxului, se obişnuieşte să „înainte" tubul toracic până la sigilarea cu apă înainte de îndepărtare, similar cu gestionarea tubului toracic pentru un pneumotorax simplu (vezi mai devreme). Un factor suplimentar de luat în considerare este volumul zilnic de drenaj cu tubul toracic cu sânge. Deşi nu există linii directoare sau recomandări standardizate, majoritatea chirurgilor traumatologi avansează un tub toracic odată ce cantitatea zilnică scade la 100 ml şi 300 ml pe zi.

Evacuarea unui hemmotorax poate fi incompletă în până la 20% din cazuri şi poate fi frustrant de tratat.132,137,138 Netratat, un hemmotorax stagnant poate evolua către empiem sau fibrotorax („plămân prins"), două complicaţii morbide.139 Plasarea suplimentară a tubului toracic este de obicei ineficientă pentru evacuarea clotului.

Chirurgia toracică asistată video timpurie (VATS) (la mai puţin de 5 zile după leziune), în comparaţie cu operaţia întârziată sau cu tuburi toracice suplimentare, s-a raportat că scad LOS spitalicesc şi scad conversia la toracotomie deschisă.140,141 Conform ghidurilor Asociaţiei de Est pentru Chirurgia Traumatologică, există dovezi de nivel 1 că ar trebui reţinută şi tratată o a doua inserţie de torace cu VATS. tub. VATS trebuie luată în considerare în decurs de 3 până la 7 zile de la spitalizare, deoarece acest lucru reduce riscul de infecţie şi necesitatea toracotomiei (nivel 2 de dovezi). Se poate observa reţinerea hemotoraxului la mai puţin de 300 ml prin tomografia toracică.142 În prezent, intrapleural

Figura 76-9 Comparaţia dinamicii fluidelor între două dimensiuni diferite ale drenurilor pleurale. Drenajul mai mic (19-franceză, albastru) este la fel de eficient ca şi cel mai mare (28-franceză, maro) în lichidul de scurgere. (Din Niinami H, Tabata M,

Takeuchi Y, Umezu M: Evaluarea experimentală a capacității de drenaj a drenurilor toracice silastice mici. Asian Cardiovasc Thorac Ann 14:223-226, 2006.)

trombolitice sunt considerate tratament de linia a doua după VATS şi pot fi luate în considerare în hemotoracele subacute pentru a îmbunătăţi drenajul.143,144.

În ultimul deceniu, a existat o tendinţă de folosire a tuburilor toracice mai mici pentru evacuarea hemotoraxului.135 Când au comparat tubul toracic standard de 36 de franceză cu 40 de franceză cu tuburi de 28 de franceză la 32 de franceză, Inaba şi colegii au descoperit că volumul iniţial de drenaj şi timpul total de rezidenţă nu au existat diferenţe între tuburi şi nevoile de grup nu erau similare sau complicaţii. intervenţii suplimentare.145 Un studiu recent pe animale al dinamicii fluxului oferă şi mai multe dovezi care susţin faptul că dimensiunea mai mică a tubului este la fel de eficientă pentru evacuarea hemotoraxului. Niinami şi colegii au raportat că un canal de scurgere din silicon cu caneluri de 19 franceză este capabil să scurgă 11 L/oră146 (Fig. 76-9). În mod similar, Kulvatunyou şi colegii săi au raportat că un cateter „coadă de porc" 14-franceză pare să dreneze sângele la fel de eficient ca şi tuburile toracice tradiţionale de dimensiuni mai mari, cu o incidenţă similară a complicaţiilor.147

Chilotorax. Chilotoraxul traumatic este o entitate neobişnuită care rezultă din perturbarea ductului toracic. Chilotoraxul se prezintă ca un revărsat pleural lăptos la reluarea administrării orale iar diagnosticul se confirmă prin găsirea unor niveluri de trigliceride mai mari de 110 mg/dL cu sau fără predominarea limfocitelor.148 Tratamentul iniţial presupune reexpansiune pulmonară şi nutriţie parenterală, cu posibil adaos de octreotidă. Dacă aceste măsuri eşuează, se justifică embolizarea ductului toracic sau intervenţia operatorie.149 Cu toate acestea, durata optimă a managementului nonoperator este necunoscută.

Pneumatocel/Hematom intraparenchimatos. Denumit şi pseudochist pulmonar posttraumatic, un pneumatocel este o leziune cavitară atraumatică în interiorul parenchimului în urma unei laceraţii pulmonare (eFig. 76-9). Pacienţii asimptomatici pot fi trataţi în aşteptare şi majoritatea se rezolvă în câteva săptămâni. Pentru complicaţiile infecţioase, se pot încerca antibiotice şi drenajul cateter ghidat de CT. Rezecţia operatorie (VATS sau toracotomie) poate fi necesară dacă măsurile mai puţin invazive eşuează.

LEZIUNI TRAHEOBRONHICE

Leziunile traheobronşice apar într-unul din două moduri, în funcţie de localizare, dimensiune şi comunicare cu cavitatea pleurală: fie sunt imediat evidente, necesitând atenţie imediată (11%), fie sunt foarte subtile şi dificil de diagnosticat.150,151 Două treimi sunt nerecunoscute mai mult de 24 de ore şi, în 10%, nu există nicio dovadă de leziune sau leziune toracică. radiografii.150 În acest al doilea grup de pacienţi, nu există nicio morbiditate perceptibilă asociată cu repararea întârziată. Moartea nu se datorează, de

obicei, leziunii traheobronşice în sine, ci în schimb din leziunile fatale ale structurilor vasculare adiacente.152 Chiar şi cu o transecţie completă, ţesutul conjunctiv peritraheal robust poate atela fragmentele traheale, menţinând continuitatea căilor respiratorii. Forţa contondente poate răni arborele traheobronşic printr-unul dintre cele trei mecanisme: ruptura de la compresia traheală împotriva coloanei vertebrale rigide, ruptura de la presiunea crescută a căilor respiratorii din cauza comprimării toracelui cu o glotă închisă sau laceraţia de la forţele de forfecare.153

Majoritatea leziunilor traheobronşice au loc la 2,5 cm de carină, leziunile bronşice ale tulpinii principale cuprinzând majoritatea (86%).150,153 Clinic, pacientul poate prezenta dispnee (cel mai frecvent simptom), răguşeală, stridor, hemoptizie, crepitus sau detresă respiratorie. Din punct de vedere radiografic, semnul „plămân căzut", descris pentru prima dată de Oh şi asociaţii în 1969, este o descoperire foarte specifică pentru această leziune. Acest semn se manifestă atunci când pacientul are un pneumotorax. Când pneumotoraxul este prezent fără leziune traheobronşică, plămânul cade spre hil (deplasare centrală), în timp ce în cazul leziunii traheobronşice, plămânul secţionat se îndepărtează de hil (deplasare periferică) (Fig. 76-10). Scanarea CT poate demonstra discontinuitatea peretelui bronşic (eFig. 76-10 şi Video 76-3) sau emfizem mediastinal. O leziune traheală sau bronşică proximală trebuie suspectată cu pneumomediastin sau cu un pneumotorax refractar la drenajul toracic. Bronhoscopia este cea mai eficientă metodă de diagnostic.

Deşi tratamentul pentru leziunile traheobronşice mari sau care pun viaţa în pericol este repararea imediată, intubarea selectivă dincolo de leziune singură (sau chiar doar observarea) poate avea succes la pacienţii selectaţi cu atenţie cu leziuni de grosime mică sau parţială.7,154.

Complicaţiile întârziate ale leziunilor nerecunoscute includ fistula bronchopleurală, atelectazia, bronşiectazia şi pneumonia postobstructivă, precum şi sechele mai grave, cum ar fi mediastinita sau abcesul cervical.

LEZIUNI LA DIAFRAGME

Leziunea diafragmatică este o leziune rară, dar morbidă, prezentând în mai puţin de 1% din traumatismele contondente şi asociată cu o rată globală de mortalitate de 21%.155 Mai mult de 90% sunt observate după accidente de vehicule cu motor. Două treimi din leziunile diafragmei se dezvoltă pe partea stângă, probabil pentru că ficatul amortizează impactul pe partea dreaptă. Din cauza fortei semnificative

Examenul fizic este inexact pentru diagnosticul leziunilor diafragmatice. Pentru majoritatea victimelor leziunilor penetrante, nu există niciun semn unic pentru leziunile diafragmatice. Pentru pacienţii care urmează traumatisme contondente, dispneea şi durerea sunt frecvente, dar nespecifice. Radiografia toracică este diagnostică la mai puţin de jumătate dintre cei cu leziune a hemidiafragmului stâng (eFig. 76-11) şi doar la 17% dintre cei cu leziune.

Figura 76-10 Semnul „Plămân căzut". Radiografie toracică obţinută la 6 ore după prezentarea iniţială a dispneei acute la un băieţel de 8 ani. Se observă pneumotoraxul bilateral, mai proeminent în dreapta. Se observă pneumomediastin şi emfizem de ţesut moale. Se observă că plămânul drept este prăbuşit inferior hilului (semnul pulmonar căzut), de obicei un semn de ruptură completă a bronhiei principale. Pe dreapta a fost introdus un tub de toracostomie, dar rămâne un pneumotorax drept mare. (Din Savas R, Alper H: Fallen pulmonar sign: radiographic findings. Diagn Interv Radiol 14:120-121, 2008.)

la hemidiafragma dreaptă156 (Fig. 76-11). Scanarea CT are o sensibilitate foarte mare pentru ruptura diafragmatică contondită. Semnele imagistice ale leziunii includ: o sondă nazogastrică care se termină deasupra conturului diafragmatic, discontinuitatea hemidiafragmului, hernia viscerelor în torace (eFig. 76-12), îngroșarea diafragmatică (eFig. 76-13), „semnul cocoaşului", „semnul de bandă", semnul „bandă dependentă", fig. „semnul gulerului" (eFig. 76-15) şi „semnul atârnând".157,158

Toate leziunile diafragmatice acute trebuie reparate chirurgical. Istoria naturală a herniilor diafragmatice traumatice este puţin studiată, dar se presupune că tendinţa este de a se mări în timp, cu hernie progresivă a viscerelor abdominale în torace datorită presiunii intratoracice negative şi presiunii intraabdominale pozitive. Pentru plăgile toracoabdominale penetrante pe partea stângă, dacă nu există indicaţie imediată de explorare operatorie, se recomandă efectuarea unei laparoscopii diagnostice, deoarece 20% vor avea leziuni ale diafragmei.159,160.

LEZIUNEA PLAMÂNĂ EXPLOATĂ

INTRODUCERE

O frecvenţă din ce în ce mai mare a atacurilor teroriste cu bombă la nivel mondial a dus la un număr mare de răni civili prin explozie.161 Victimele exploziei necesită o analiză standard a traumei, aşa cum este recomandat de Advanced Trauma Life Support. În plus, astfel de victime pot prezenta şi un set de leziuni pulmonare unice pentru mecanismul de explozie.162

Victimele leziunilor provocate de explozie manifestă răni diferite în funcţie de tipul bombei, de locul detonării şi dacă ţintele erau militare sau civile. De obicei, victimele militare au răni diferite faţă de victimele civile. Personalul militar este tânăr şi sănătos şi, de obicei, are armătură care le protejează organele toracice şi abdominale, în timp ce victimele civile variază de la copii la adulţi în vârstă şi nu poartă protecţie corporală. Astfel, victimele civile prezintă mai multe leziuni toracice/plămâni şi abdominale decât victimele militare. Ca regulă generală, victimele rănilor provocate de explozie suferă multiple leziuni contondente şi penetrante, inclusiv amputaţii traumatice. Leziunile cauzate de detonaţii prin explozie sunt clasificate în următoarele categorii: (1) primare; (2) secundar; (3) terţiar; şi (4) cuaternar.162

răniri prin explozie primară

Leziunile primare prin explozie rezultă din efectele de suprapresiune ale undei de explozie (vezi mai târziu). De obicei, explozia răneşte organele care au interfeţe între diferite densităţi, cum ar fi aerul şi ţesuturile sau apa şi aerul. Exemplele includ barotraumatism pulmonar, rupturi ale membranei timpanice, contuzii/perforaţii gastro-intestinale şi amputaţii traumatice. Anterior, ruptura membranei timpanice a fost folosită ca un marker al severităţii bolii de la valul de explozie. Cu toate acestea, studii recente arată că ruptura membranei timpanice nu este un marker de încredere al severităţii, demonstrând sensibilitate şi specificitate slabe.163 În schimb, markerii leziunii grave prin blast includ următoarele: (1) arsuri >10% din suprafaţa totală a corpului; (2) fracturi de craniu/faciale; (3) leziuni penetrante ale capului/torsului.163

LEZIUNI SECUNDARE

Leziunile secundare prin explozie apar atunci când leziunile penetrante sunt cauzate de resturi zburătoare, cum ar fi fragmente de bombe de la dispozitivul exploziv şi fragmente de os şi dinţi de la bombardier şi victime. Există raportări de cazuri în care aceste fragmente biologice transmit hepatita B.164,165 Teoretic, transmiterea hepatitei C şi HIV este posibilă.

LEZIUNI DE EXPLOSIUNE TERŢIARE

Leziunile de explozie terţiare apar atunci când victimele sunt propulsate fizic pe suprafeţe dure de forţa undei de explozie. În această categorie se încadrează şi rănile prin strivire de la căderea resturilor.

LEZIUNI CUATERNARE

Leziunile provocate de explozii cuaternare cuprind toate celelalte efecte legate de explozie, cum ar fi arsuri, asfixie, intoxicaţii cu radiaţii, toxine, traume psihologice şi exacerbarea afecţiunilor medicale subiacente.

FIZICA UNDEI EXPLOATIVE

Exploziile apar atunci când o reacţie chimică transformă un solid sau lichid în gaz într-o perioadă foarte scurtă de timp, rezultând o eliberare masivă de energie. Explozia îşi eliberează cea mai mare parte a energiei ca „undă de explozie", un front de presiune pozitivă care se deplasează mai repede decât viteza sunetului.166 Ca urmare, victimele simt valul de explozie înainte de a auzi explozia. În aer liber, unda de explozie se comportă într-un mod previzibil pe baza fizicii mişcării undei.167

Detonaţiile în spaţii închise sau sub apă provoacă unde de explozie care sunt accentuate şi mai mortale.162,164 În aceste condiţii, undele de explozie sunt reflectate înapoi de la suprafeţe cu o densitate diferită, cum ar fi pereţii sau interfeţele aer-apă. Unda reflectată suprapune şi amplifică valul de explozie de ieşire, provocând o intensitate mai mare şi, prin urmare, undă de explozie mult mai mortală. În plus, unda de explozie se poate reflecta înapoi de la suprafeţe la un unghi mai mare de 40 de grade, mărind unda de intrare şi creând o nouă undă de explozie. Acest fenomen este cunoscut sub numele de „formaţie de

tulpină de mach".168 Studiile au arătat că exploziile detonate în colţuri pot duce la explozii de până la opt ori mai mortale decât exploziile în aer liber.164

Daunele aduse corpului uman rezultă atunci când unda de explozie transmite energie direct organismului. Această energie este transmisă inegal prin ţesuturile corpului şi, aşa cum este descris, se reflectă la întâmpinarea schimbărilor de densitate. Ca rezultat, majoritatea daunelor se produc la interfeţe cu densităţi diferite de ţesut. De exemplu, leziunile provocate de explozii pulmonare apar atunci când valul de explozie îşi schimbă rapid amplitudinea la intrarea şi ieşirea din multiplele structuri pline cu aer şi lichid din plămâni. Alte interfeţe aer/ţesut includ tractul gastrointestinal, membranele timpanice şi extremităţile, unde planuri de densitate foarte disparate, cum ar fi articulaţiile cu aer, ţesutul moale şi oasele, toate rezidă într-un spaţiu mic. Mecanismele care provoacă aceste leziuni pot fi clasificate fiziologic în categorii distincte: (1) forţe de spargere, (2) forţe de implozie şi (3) forţe de inerţie.162,167.

Forţele de descompunere

Forţele de descompunere rezultă atunci când unda de explozie deplasează şi fragmentează un ţesut într-un alt ţesut, de obicei ţesutul cu densitate mai mare în ţesutul cu densitate mai mică. De exemplu, forţele de despicare provoacă mişcarea forţată a sângelui din capilare în alveole, provocând hemoragie alveolară.

Forţele de implozie

Forţele de implozie apar atunci când marginea puternic comprimată a undei de explozie intră în victimă. Acest lucru are ca rezultat un gaz care se comprimă şi se reexpandează rapid provocând răni. De exemplu, forţele de implozie provoacă barotraumă prin comprimarea şi reexpandarea aerului din alveole. Mai mult, această schimbare rapidă a densităţii aerului poate provoca o embolie aeriană prin intrarea în sistemul circulator.

Forţele de inerţie

Forţele de inerţie apar atunci când unda de explozie face ca diferitele densităţi ale ţesuturilor să absoarbă cantităţi diferite de energie. Acest lucru duce la mişcarea diferitelor ţesuturi la viteze diferite. Forfecarea rezultată a planurilor tisulare provoacă leziuni masive, de obicei avulsii/amputaţii traumatice.

Leziunea pulmonară de explozie rezultă din combinarea tuturor forţelor descrise mai sus. După afectarea iniţială a arhitecturii alveolelor, apare hemoragia pulmonară. Hemoglobina liberă din alveole duce la formarea de radicali liberi, agravarea edemului şi un răspuns inflamator precoce.169,170 Această acumulare de leucocite şi eliberare de citokine inflamatorii duce la deteriorarea suplimentară a celulelor epiteliale în decurs de 12 până la 24 de ore, precum şi la deteriorarea celulelor endoteliale în decurs de 24 până la 56 ore. Această cascadă inflamatorie are ca rezultat un sindrom de leziune pulmonară caracteristic SDRA.

Examenul histologic al plămânului afectat de leziunea blastică evidenţiază edem perivascular, hemoragie alveolară extinsă în primele 12 ore şi apoi deteriorarea ulterioară a celulelor epiteliale şi detaşarea de membrana bazală.169,170.

MANAGEMENTUL LEZIONĂRII PLAMÂNARE BLAST

Managementul iniţial al pacienţilor cu leziuni pulmonare de blast ar trebui să urmeze protocoalele locale standard de traumă şi predarea Advanced Trauma Life Support. Supravieţuitorii undei de explozie cu leziune pulmonară primară au o rată a mortalităţii de 11% şi reprezintă un grup de pacienţi cu leziuni foarte severe.

Caracteristicile clinice includ dificultăţi de respiraţie, tuse, dureri în piept, hemoptizie, cianoză şi tahipnee. Hipoxemia este o constatare tipică, dar este posibil să nu se dezvolte decât după primele ore după prezentare. O serie de cazuri a constatat că doar 28% dintre pacienţi prezentau hipoxemie la prezentarea iniţială.170

Toţi pacienţii cu leziuni pulmonare suspectate ar trebui să primească o radiografie toracică cât mai curând posibil. Constatările radiografice ale leziunii prin explozie pot include nu numai aspectul clasic de „aripă de liliac" pe radiografia toracică, ci şi emfizemul subcutanat; pneumotorax; emfizem interstiţial pulmonar; pneumopericard; pneumomediastin; şi pneumoperitoneu.

Tratamentul general pentru pacienţii cu leziuni pulmonare primare este similar cu tratamentul pentru pacientul cu SDRA. Aceasta include limitarea administrării de lichid pentru a scădea şansa de edem pulmonar şi utilizarea ventilaţiei „protectoare pulmonare" cu volum curent scăzut cu hipercapnie permisivă pentru a minimiza presiunile de vârf şi de platou ale căilor respiratorii. Cu toate acestea, trebuie luată cu prudenţă atunci când se ia în considerare oxigenarea extracorporeală a membranei. Fiziopatologia de bază a plămânului blast implică hemoragia alveolară şi, ca urmare, există rapoarte că anticoagularea necesară pentru oxigenarea membranei extracorporale are ca rezultat o hemoragie pulmonară catastrofală.172

În cazul rar de embolie aeriană de la leziunea pulmonară de explozie, tratamentul urmăreşte prevenirea emboliei aeriene ulterioare. Pacientul este plasat în decubit lateral stâng, cu capul în jos şi picioarele sus, în încercarea de a limita embolia gazoasă la vârful ventriculului stâng. Presiunile maxime în timpul ventilaţiei cu presiune pozitivă trebuie reduse la minimum şi trebuie luată în considerare terapia hiperbară. Diagnosticul este unul clinic deoarece scanările CT, ecocardiografia şi observarea bulelor de aer retiniene la examenele funduscopice sunt nesigure.162

Pacienţii care supravieţuiesc leziunii pulmonare de explozie au de obicei rezultate pulmonare excelente pe termen lung. Un studiu a constatat că, la un an după accidentare, supravieţuitorii au avut examene pulmonare normale, cu complicaţii pulmonare minime.173

MANAGEMENTUL INIŢIAL ŞI ABORDAREA DIAGNOSTICĂ A TORACICULUI

PACIENTUL TRAUMATIC

Evaluarea fiecărui pacient cu traumatism începe cu „ABC-urile” cinstite de timp – căile respiratorii, respiraţia şi circulaţia. În cazul suspiciunii de pneumotorax tensional, decompresia pleurală trebuie să precedă intubarea. Un examen fizic complet ar trebui să urmeze ABC, cu o atenţie deosebită acordată prezenţei zgomotelor respiratorii scăzute, venelor gâtului dilatate, emfizemului subcutanat şi a pulsului la nivelul extremităţilor superioare sau a deficitelor neurologice.

Dacă există o îngrijorare pentru leziuni toracice şi pacientul are semne vitale stabile, examenul poate începe cu o radiografie toracică şi o ecografie toracică. Ecografia trebuie considerată ca o extensie a examenului fizic şi trebuie efectuată o examinare atentă a pericardului şi a cavităţilor toracice bilaterale pentru fiecare pacient. Pneumotoracele sau hemotoracele mari sau semnificative din punct de vedere clinic trebuie tratate imediat cu toracostomie cu tub înainte de a părăsi zona de traumatologie a departamentului de urgenţă. În funcţie de radiografia toracică şi de rezultatele ecografiei, poate fi necesară o scanare tomograf toracică sau o bronhoscopie pentru a delimita în continuare leziunea.

Puncte cheie

Majoritatea pacienţilor cu pneumotorax şi hemotorax pot fi trataţi în mod adecvat numai prin toracostomie cu tub.

Piatra de temelie a tratamentului pentru fracturile de coastă şi pieptul flail este controlul durerii.

Contuzia pulmonară este un factor major de morbiditate şi poate provoca disfuncţie imunitară sistemică.

Pneumotoraxul ocult poate fi gestionat în siguranţă cu observaţie, chiar şi la pacienţii cu ventilaţie cu presiune pozitivă.

Leziunea pulmonară explozită este o formă unică de leziune pulmonară, care este cel mai frecvent întâlnită la supravieţuitorii exploziilor în spaţiu închis.

Diagnosticul leziunii pulmonare de blast se bazează pe observaţii clinice şi este confirmat prin radiografie toracică simplă. Leziunea pulmonară este principala cauză a mortalităţii tardive prin explozie.

Managementul leziunii pulmonare blastice este predominant de susţinere şi aproximează îndeaproape tratamentul sindromului de detresă respiratorie acută.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Batchinsky AI, Weiss WB, Jordan BS şi colab.: Relaţii ventilaţie-perfuzie în urma contuziei pulmonare experimentale. J Appl Physiol 103:895-902, 2007.

Burlew CC, Moore EE, Moore FA, et al: Western Trauma Association Decizii critice în traumă: toracotomie resuscitativă. J Trauma Acute Care Surg 73:1357-1361, 2012.

Cryer HG, Mavroudis C, Yu J şi colab.: şoc, transfuzie şi pneumonectomie. Moartea se datorează insuficienţei cardiace drepte şi rezistenţei vasculare pulmonare crescute. Ann Surg 212:197-201, 1990.

DuBose J, Inaba K, Okoye O, et al: Dezvoltarea empiemului posttraumatic la pacienţii cu hemotorax reţinut: rezultatele unui studiu prospectiv, observaţional AAST. J Trauma Acute Care Surg 73:752-757, 2012.

Ha DV Johnson D: Ventilaţia oscilativă de înaltă frecvenţă în gestionarea unei fistule bronhoppleurale cu debit mare: raport de caz. Can J Anaesth 51:78-83, 2004.

Hernandez G, Fernandez R, Lopez-Reina P şi colab: Ventilaţia neinvazivă reduce intubaţia în hipoxemia legată de trauma toracică: un studiu clinic randomizat. Cufăr 137:74-80, 2010.

Inaba K, Branco BC, Eckstein M, et al: Poziţionarea optimă pentru toracostomia cu ac emergent: un studiu bazat pe cadavre. J Trauma 71:1099-1103, discuţia 1103, 2011.

Karmakar MK, Ho AM: Managementul durerii acute la pacienţii cu coaste fracturate multiple. J Trauma 54:615-625, 2003.

Karmy-Jones R, Jurkovich GJ, Shatz DV şi colab: Managementul leziunilor pulmonare traumatice: o revizuire multicentrică a Asociaţiei Traumatice de Vest. J Trauma 51:1049-1053, 2001.

Lavery GG, Lowry KG: Managementul leziunilor provocate de explozie şi şoc pulmonar. Curr Opin Anaesthesiol 17:151-157, 2004.

eFIGURE GALERIE DE IMAGINI

eFigura 76-1 Leziune traumatică toracică contondent: fractură de coastă. Scanarea CT toracică axială îmbunătăţită arată fracturi deplasate ale coastelor din partea dreaptă (săgeţi). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 76-2 Leziune traumatică toracică contondente: fractură manubrială. Scanarea CT toracică axială arată o linie de fractură (săgeată) prin manubriu, rezultată în urma unei coliziuni cu un autovehicul. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 76-3 Leziune traumatică toracică contondită: luxaţie sternoclaviculară. A, Radiografia toracică frontală a unui pacient căzut de la înălţime arată deplasarea subtilă a capului medical al claviculei drepte (săgeată); comparaţi cu capul clavicular stâng poziţionat

normal. B, CT toracic coronal, afişat în ferestrele osoase, arată luxarea superioară a capului medial al claviculei drepte (săgeată). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 76-4 Traumatism toracic contondent: luxaţie sternoclaviculară. Scanarea CT toracică axială la un pacient în urma unei coliziuni cu un autovehicul arată dislocarea posterioară a capului clavicular drept (săgeată). Observaţi capul clavicular stâng poziţionat normal (vârful săgeţii) şi spaţiul normal al articulaţiei sternoclaviculare (*). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 76-5 Traumatism toracic contondent: contuzie pulmonară la radiografie toracică. A, Radiografia toracică frontală efectuată la prezentarea la urgenţă la un pacient în urma unei coliziuni cu un autovehicul arată consolidarea omogenă a plămânului stâng periferic (săgeată), în concordanţă cu contuzia. B, Radiografia toracică frontală efectuată la 24 de ore după prezentare (A) arată o îmbunătăţire semnificativă a contuziei pulmonare stângi (săgeată). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 76-6 Leziune traumatică toracică contondent: contuzie pulmonară la tomografia toracică. Scanarea CT toracică axială efectuată la un pacient în urma unei leziuni traumatice toracice contondente arată o opacitate şi consolidare omogenă, nesegmentară, a lobului superior stâng periferic din sticlă şlefuită (vârfuri de săgeată), tipice contuziei pulmonare. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 76-7 Leziune traumatică toracică contondită: laceraţie pulmonară. A, Radiografia frontală a toracelui efectuată la un pacient în urma unei coliziuni cu un autovehicul arată consolidarea lobului inferior drept care conţine un nivel de aer-fluid (săgeţi). BD, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare arată numeroase zone de cavitaţie din lobul inferior drept (săgeţi) asociate cu consolidarea înconjurătoare, în concordanţă cu laceraţia pulmonară. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 76-8 Traumatism toracic contondent: hemotorax. Scanarea CT toracică axială arată un revărsat pleural stâng care conţine o zonă asemănătoare unei mase de mare atenuare (săgeţi), reprezentând cheagul de retragere în interiorul hemotoraxului. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 76-9 Traumatism toracic contondent: hematom cu dezvoltare pneumatocel. A, CT toracic axial efectuat la un pacient în urma unei leziuni traumatice toracice contondente arată o masă a lobului superior stâng (săgeţile) cu luciditate înconjurătoare, aceasta din urmă compatibilă cu cavitaţia. Materialul din cavitate este sânge, în concordanţă cu hematom. B, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare efectuat la 3 săptămâni după (A) arată evacuarea conţinutului cavităţii lobului superior stâng, dezvăluind un chist cu pereţi subţiri (săgeţi). Această leziune s-a închis spontan în luna următoare, în concordanţă cu un pneumatocel. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 76-10 Leziune traumatică toracică contondent: leziune traheobronşică. CT toracic coronal afişat în ferestrele plămânilor efectuat la un pacient în urma unei coliziuni cu un autovehicul de mare viteză arată emfizem subcutanat extins şi pneumomediastin, ambele semne distinctive ale leziunii căilor respiratorii. Bronhia principală stângă este fracturată (săgeţi), cu gaz colectându-se în jurul zonei de leziune a căilor respiratorii. Videoclipul asociat (Video 76-3) arată pneumomediastinul extins, emfizemul subcutanat şi pneumotoraxul apical stâng medial, precum şi leziunile parenchimmatoase pulmonare multifocale. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 76-11 Leziune traumatică toracică contondente: leziune diafragmatică la radiografia toracică. A, Radiografia toracică din faţă obţinută la un pacient după o coliziune cu un autovehicul arată o hernie intratoracică a stomacului (săgeţi). B, Radiografie frontală toracică obţinută în urma CT toracic, pentru care s-a administrat contrast oral, arată contrastul care umple stomacul intratoracic (săgeţi). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 76-12 Leziune traumatică toracică contondă: leziune diafragmatică care se prezintă ca hernie viscerală intratoracică. Scanarea CT toracică axială efectuată la un pacient în urma

unei leziuni traumatice contondente arată hernie intratoracică a splinei (S), precum și alte conținuturi din cadranul superior stâng, inclusiv colonul (săgeata), în concordanță cu o ruptură diafragmatică stângă foarte mare. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 76-13 Leziune traumatică toracică contondă: leziune diafragmatică care se prezintă ca îngroșare diafragmatică (semnul „crus gros"). Scanarea CT axială toracică efectuată la un pacient în urma unei leziuni traumatice contondente arată îngroșarea crusului diafragmatic drept (săgeți), datorită retractării acestei structuri în urma leziunii diafragmei drepte. Comparați grosimea diafragmei din dreapta cu crus-ul normal al diafragmei din stânga (cap săgeată). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 76-14 Leziune traumatică toracică contondă: leziunea diafragmatică prezentând semnul „viscerelor dependente". A, Aspect normal al joncțiunii toracoabdominale. Rețineți că conținutul abdominal este poziționat în porțiunea centrală a imaginii la acest nivel, cu conținutul toracic poziționat periferic. B, CT toracic axial efectuat la un pacient în urma unei leziuni traumatice contondente arată că viscerele abdominale (stomac și grăsimea cadranului superior stâng, săgeți) se sprijină pe peretele posterior toracic. În mod normal, așa cum se arată în (A), parenchimul pulmonar și pleura ocupă această locație. Poziționarea viscerelor abdominale pe peretele posterior toracic în apropierea joncțiunii toracoabdominale la CT toracic este denumită semnul „viscerelor dependente" și reprezintă hernia viscerală intratoracică, de obicei din cauza rupturii diafragmatice destul de mari. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 76-15 Leziune traumatică toracică contondă: leziunea diafragmatică prezentând semnul „gulerului". A, CT toracic axial amplificat arată constricția focală a stomacului (vârfuri de săgeată) pe măsură ce intră în torace printr-o mică ruptură hemidiafragmatică stângă (săgeți, hemidiafragm stâng). B, Imaginea CT reformatată coronal arată constricția focală a stomacului pe măsură ce trece prin defectul diafragmatic mic (vârfuri de săgeată) în mod avantajos; această constricție focală este denumită semnul „gulerului" (săgeată, hemidiafragma stângă). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

Marasco SF, Davies AR, Cooper J și colab.: Studiu controlat prospectiv randomizat de fixare operativă a coastelor în piept traumatic. J Am Coll Surg 216:924-932, 2013.

Mohta M, Verma P, Saxena AK şi colab: Comparaţie prospectivă, randomizată a perfuziei toracice epidurale şi paravertebrale toracice continue la pacienţii cu coaste cu fracturi multiple unilaterale - un studiu pilot. J Trauma 66:1096-1101, 2009.

Mowery NT, Gunter OL, Collier BR şi colab: Ghid de management al practicii pentru managementul hemotoraxului şi pneumotoraxului ocult. J Trauma 70:510-518, 2011.

Nirula R, Mayberry JC: Fixarea fracturii coastelor: controverse şi provocări tehnice. Am Surg 76:793-802, 2010.

Simon B, Ebert J, Bokhari F şi colab.: Managementul contuziei pulmonare şi al pieptului flail: un ghid de management al practicii Asociaţiei de Est pentru Chirurgia Traumei. J Trauma Acute Care Surg 73:S351-S361,

2012.

Simon BJ, Cushman J, Barraco R, et al: Ghid de gestionare a durerii pentru traumatisme toracice contondente. J Trauma 59:1256-1267, 2005.

Todd SRM, Michael M, Holcomb JB, şi colab: O cale clinică multidisciplinară scade morbiditatea şi mortalitatea infecţioasă asociată fracturilor costale la pacienţii cu traumatisme cu risc ridicat. Am J Surg 192:806-811, 2006.

Velmahos GC, Karaiskakis M, Salim A şi colab.: Electrocardiografia normală şi nivelurile serice de troponina I exclud prezenţa unei leziuni cardiace contondente semnificative clinic. J Trauma 54:45-50, discuţia 50-41, 2003.

Walkey AJ, Nair S, Papadopoulos S, et al: Utilizarea ventilaţiei cu eliberare a presiunii căilor respiratorii este asociată cu o incidenţă redusă a pneumoniei asociate ventilatorului la pacienţii cu contuzie pulmonară. J Trauma 70:E42-E47, 2011.

Yeh DD, Schecter WP: Leziuni primare prin explozie — o recenzie concisă actualizată. World J Surg 36:966-972, 2012.

Ziegler D, Agarwal N: Morbiditatea şi mortalitatea fracturilor de coaste. J Trauma 3 7:975-979, 1994.

Referinţe

Kulshrestha P, Munshi I, Wait R: Profilul traumei toracice într-un centru de traumă de nivel I. J Trauma 57(3):576-581, 2004.

Burlew CC, Moore EE, Moore FA şi colab: Western Trauma Association decizii critice în traumă: toracotomie resuscitativă. J Trauma Acute Care Surg 73(6):1357-1361, 2012.

Moore EE, Knudson MM, Burlew CC şi colab: Definirea limitelor toracotomiei de urgenţă cu resuscitare: o perspectivă contemporană a Asociaţiei Western Trauma. J Trauma 70(2):334-339,

2011.

Rhee PM, Acosta J, Bridgeman A, şi colab.: Supravieţuirea după toracotomia departamentului de urgenţă: revizuirea datelor publicate din ultimii 25 de ani. J Am Coll Surg 190(3):288-298, 2000.

Keller D, Kulp H, Maher Z şi colab.: Viaţa după moarte aproape: rezultatele pe termen lung ale supravieţuitorilor toracotomiei departamentului de urgenţă. J Trauma Acute Care Surg 74(5):1315-1320, 2013.

Passos EM, Engels PT, Doyle JD şi colab.: Costurile societale ale toracotomiei inadecvate ale departamentului de urgenţă. J Am Coll Surg 214(1):18-25,

2012.

Meredith JW, Hoth JJ: Trauma toracică: când şi cum să interveni. Surg Clin North Am 87:95-118, 2007.

Ziegler D, Agarwal N: Morbiditatea şi mortalitatea fracturilor de coaste. J Trauma 3 7:975-979, 1994.

Flagel BT, Luchette FA, Reed L şi colab.: O jumătate de duzină de coaste: punctul de pauză pentru mortalitate. Chirurgie 138:717-723, 2005.

Nirula R, Mayberry JC: Fixarea fracturii coastelor: controverse şi provocări tehnice. Am Surg 76:793-802, 2010.

Howell N, Ranasinghe A, Graham T: Managementul fracturilor costale şi sternale. Trauma 7:47-54, 2005.

Pressley CM, Fry WR, Philp AS şi colab.: Predicţia rezultatului pacienţilor cu leziuni ale peretelui toracic. Am J Surg 204:910-914, 2012.

Lee RB, Bass SM, Morris JA, et al: Trei sau mai multe fracturi de coastă ca indicator pentru transferul la un centru de traumă de nivel I: un studiu bazat pe populaţie. J Trauma 30:689-694, 1990.

Lee RB, Morris JA, Parker RS: Prezenţa a trei sau mai multe fracturi de coastă ca indicator al necesităţii de transfer interspital. J Trauma 29:795800, 1989.

Karmakar MK, Ho AM: Managementul durerii acute la pacienţii cu coaste fracturate multiple. J Trauma 54:615-625, 2003.

Zink KA, Mayberry JC, Peck EG, et al: Plasturii cu lidocaină reduc durerea la pacienţii cu traumatisme cu fracturi de coastă. Am Surg 77:438-442, 2011.

Wisner D: O analiză de regresie logistică în etape a factorilor care afectează morbiditatea şi mortalitatea după traumatisme toracice: efectul analgeziei epidurale. J Trauma 30:799-805, 1990.

Mackersie RC, Karagianes TG, Hoyt DB şi colab.: Evaluarea prospectivă a administrării epidurale şi intravenoase de fentanil pentru controlul durerii şi restabilirea funcţiei ventilatorii după fracturi multiple de coaste. J Trauma 31:443-451, 1991.

Mackersie RC, Shackford SR, Hoyt DB şi colab.: Analgezie epidurală continuă cu fentanil: îmbunătăţirea funcţiei ventilatorii cu utilizarea de rutină a tratamentului leziunii toracice contondente. J Trauma 27:1207-1212, 1987.

Ullman DA, Wimpy RE, Fortune JB şi colab.: Tratamentul pacienţilor cu fracturi multiple de coaste folosind perfuzie narcotică epidurală toracică continuă. Reg Anesth 14:43-47, 1989.

Wu CL, Jani ND, Perkins FM şi colab.: Analgezia epidurală toracică versus analgezia intravenoasă controlată de pacient pentru tratamentul durerii la fractura coastei după accidentul auto. J Trauma 47:564-567, 1999.

Moon MR, Luchette FA, Gibson SW şi colab.: Comparaţie prospectivă, randomizată a analgeziei opioide epidurale versus parenterale în traumatismele toracice. Ann Surg 229:684-692, 1999.

Shulman MS, Alan N, Bradley JW şi colab.: Durerea posttoracotomie şi funcţia pulmonară după morfina epidurală şi sistemică. Anesthesiology 61:569-575, 1984.

Bulger EM, Edwards T, Klotz P şi colab.: Analgezia epidurală îmbunătăţeşte rezultatul după fracturi multiple de coaste. Chirurgie 136:426-430, 2004.

Karmakar MKH, Anthony M: Managementul durerii acute la pacienţii cu coaste fracturate multiple. J Trauma 54:615-625, 2003.

Simon BJ, Cushman J, Barraco R, et al: Ghid de gestionare a durerii pentru traumatisme toracice contondente. J Trauma 59:1256-1267, 2005.

Bulger E, Arneson M, Mock C şi colab: Fracturi de coaste la vârstnici. J Trauma 48:1040-1047, 2000.

Carrier FM, Turgeon AF, Nicole PC şi colab: Efectul analgeziei epidurale la pacienţii cu fracturi costale traumatice: o revizuire sistematică şi meta-analiză a studiilor controlate randomizate. Can J Anaesth 56:230-242, 2009.

Kieninger AN, Bair HA, Bendick PJ, et al: Epidural versus controlul intravenos al durerii la pacienţii vârstnici cu fracturi de coastă. Am J Surg 189:327-330, 2005.

Lonnqvist P, Soni AK: Blocarea paravertebrală: rata de eşec şi complicaţii. Anestezia 50:813-815, 1995.

Mohta M, Verma P, Saxena AK şi colab: Comparaţie prospectivă, randomizată a perfuziei toracice epidurale şi paravertebrale toracice continue la pacienţii cu coaste cu fracturi multiple unilaterale - un studiu pilot. J Trauma 66:1096-1101, 2009.

Karmakar MK, Lester AH, Ho AM şi colab.: Infuzie toracică continuă paravertebrală de bupivacaină pentru gestionarea durerii la pacienţii cu coaste fracturate multiple. Cufăr 123:424-431, 2003.

Todd SRM, Michael M, Holcomb JB, şi colab: O cale clinică multidisciplinară scade morbiditatea şi mortalitatea infecţioasă asociată fracturilor costale la pacienţii cu traumatisme cu risc ridicat. Am J Surg 192:806-811,

2006.

Harrington DT, Phillips B, Machan J şi colab.: Factori asociaţi cu supravieţuirea în urma unui traumatism toracic contondent la pacienţii mai în vârstă: rezultate dintr-o mare cooperativă regională de traume. Arch Surg 145:432-437,

2010.

Bergeron E, Lavoie A, Clas D, et al: Pacienţii vârstnici cu traumatisme cu fracturi de coastă prezintă un risc mai mare de deces şi pneumonie. J Trauma Injury Infect Crit Care 54:478-485, 2003.

Stawicki SPG, Michael D, Hoey BA, şi colab: Fracturile coastelor la vârstnici: un marker al severităţii leziunii. J Am Geriatr Soc 52:805-808, 2004.

Holcomb JB, McMullin NR, Kozar RA, et al: Morbiditatea din fracturile coastelor creşte după vârsta de 45 de ani. J Am Coll Surg 196:549-555, 2003.

Bakhos C, O'Connor J, Kyriakides T, et al: Capacitatea vitală ca predictor al rezultatului la pacienţii vârstnici cu fracturi de coastă. J Trauma 61:131134, 2006.

Kishikawa M, Yoshioka T, Shimazu T, et al: Contuzia pulmonară cauzează disfuncţie respiratorie pe termen lung cu capacitatea reziduală funcţională scăzută. J Trauma 31:1203-1210, 1991.

Kerr-Valentic MA, Arthur M, Mullins RJ, şi colab.: Durere şi dizabilitate în fractură costală: putem face mai bine? J Trauma Injury Infect Crit Care 54:10581063, 2003.

Fabricant L, Ham B, Mullins R, et al: Durerea prelungită şi dizabilităţile sunt frecvente după fracturile coastelor. Am J Surg 205:511-516, 2013.

Sirmali M, Turut H, Topcu S, et al: A exhaustive analysis of traumatic rib fractures: morbidity, mortality and management. Eur J Cardiothorac Surg 24:133-138, 2003.

Slobogean GP, MacPherson CA, Sun T şi colab.: Fixare chirurgicală vs managementul nonoperator al pieptului flail: o meta-analiză. J Am Coll Surg 216:302-311, 2013.

Miller HA, Taylor GA, Harrison AW, et al: Management of flail piept. Can Med Assoc J 129:1104-1107, 1983.

Richardson JD, Adams L, Flint LM: Managementul selectiv al pieptului flail şi contuziei pulmonare. Ann Surg 196:481-487, 1982.

Marasco SF, Davies AR, Cooper J şi colab.: Studiu controlat prospectiv randomizat de fixare operativă a coastelor în piept traumatic. J Am Coll Surg 216:924-932, 2013.

Shackford SR, Smith DE, Zarins CK şi colab: The management of flail piept. O comparaţie între tratamentul ventilator şi nonventilator. Am J Surg 132:759-762, 1976.

Simon B, Ebert J, Bokhari F şi colab.: Managementul contuziei pulmonare şi al pieptului flail: un ghid de management al practicii Asociaţiei de Est pentru Chirurgia Traumei. J Trauma Acute Care Surg 73:S351-S361, 2012.

Mayberry JC, Ham LB, Schipper PH şi colab.: Opinie sondată despre chirurgii americani de traumă, ortopedie şi toracice despre repararea fracturilor costale şi sternale. J Trauma 66:875-879, 2009.

Balci AE, Eren S, Cakir O, et al: Open fixation in flail chest: review of 64 patients. Asian Cardiovasc Thorac Ann 12:11-15, 2004.

Ahmed Z, Mohyuddin Z: Managementul leziunii toracice flail: fixare internă versus intubarea şi ventilaţia endotraheală. J Thorac Cardiovasc Surg 110:1676-1680, 1995.

Voggenreiter G, Neudeck F, Aufmkolk M, şi colab.: Stabilizarea operativă a peretelui toracic în piept cu flail - rezultatele pacienţilor cu sau fără contuzie pulmonară. J Am Coll Surg 187:130-138, 1998.

Tanaka H, Yukioka T, Yamaguti Y, et al: Surgical stabilization of internal pneumatic stabilization? Un studiu prospectiv randomizat al managementului pacienţilor cu piept cu zgomot puternic. J Trauma 52:727-732,

2002.

Granetzny A, Abd El-Aal M, Emam E şi colab.: Tratamentul chirurgical versus conservator al pieptului cu flail. Evaluarea stării pulmonare. Interact Cardiovasc Thorac Surg 4:583-587, 2005.

Bhatnagar A, Mayberry J, Nirula R: Fixarea fracturii coastei pentru piept cu biţi: care este beneficiul? J Am Coll Surg 215:201-205, 2012.

de Moya M, Bramos T, Agarwal S, et al: Durerea ca indicaţie pentru fixarea coastelor: un studiu pilot bi-instituţional. J Trauma 71:1750-1754,

2011.

Beal SL, Oreskovich MR: Dizabilitate pe termen lung asociată cu leziuni ale pieptului. Am J Surg 150:324-326, 1985.

Landercasper J, Cogbill TH, Lindesmith LA: Dizabilitate pe termen lung după o leziune toracică. J Trauma 24:410-414, 1984.

Hills MW, Delprado AM, Deane SA: Fracturi sternale: leziuni asociate şi management. J Trauma 35:55-60, 1993.

Johnson I, Branfoot T: Fractură sternală - o revizuire modernă. Arch Emerg Med 10:24-28, 1993.

Roy-Shapira A, Levi I, Khoda J: Fracturi sternale: un steag roşu sau un hering roşu? J Trauma 37:59-61, 1994.

Recinos G, Inaba K, Dubose J, et al: Epidemiology of sternal fractures. Am Surg 75:401-404, 2009.

Budd JS: Efectul legislaţiei centurilor de siguranţă asupra incidenţei fracturilor sternale observate în departamentul de accidente. Br Med J 291:785, 1985.

Kessel B, Ashkenazi I, Moisseiev E, et al: Fractura sternului ar trebui să determine evaluarea întregii coloane vertebrale la pacienţii cu traumatisme. Eur J Trauma 31:57-60, 2005.

Velmahos GC, Karaiskakis M, Salim A şi colab.: Electrocardiografia normală şi nivelurile serice de troponina I exclud prezenţa unei leziuni cardiace contondente semnificative clinic. J Trauma 54:45-50, discuţia 50-41, 2003.

Postacchini F, Gumina S, De Santis P et al: Epidemiology of clavicle fractures. J Shoulder Elbow Surg 11:452-456, 2002.

Lenza M, Buchbinder R, Johnston RV şi colab.: intervenţii chirurgicale versus conservatoare pentru tratarea fracturilor treimii medii a claviculei. Cochrane Database Syst Rev (6):CD009363, 2013.

Cohn SM, Dubose JJ: Contuzia pulmonară: o actualizare asupra progreselor recente în managementul clinic. World J Surg 34:1959-1970,

2010.

Seitz DH, Perl M, Mangold S şi colab.: Contuzia pulmonară induce apoptoza celulelor epiteliale alveolare de tip 2: rolul macrofagelor alveolare şi al neutrofilelor. Shock 30:53 7-544, 2008.

Seitz DH, Perl M, Liener UC şi colab: Modificări inflamatorii într-un model nou de combinaţie de traumatism toracic contondent şi şoc hemoragic. J Trauma 70:189-196, 2011.

Perl M, Gebhard F, Bruckner UB şi colab: Contuzia pulmonară provoacă afectarea funcţiilor imune ale macrofagelor şi limfocitelor şi creşte mortalitatea asociată cu o provocare septică ulterioară. Crit Care Med 33:1351-1358, 2005.

Obertacke U, Neudeck F, Majetschak M şi colab: Reacţii locale şi sistemice după contuzia pulmonară: un studiu experimental la porc. Shock 10:7-12, 1998.

Hoth JJ, Stitzel JD, Gayzik FS şi colab.: Patogeneza contuziei pulmonare: un model de piept deschis la şobolan. J Trauma 61:32-44, discuţia 44-35, 2006.

Hoth JJ, Martin RS, Yoza BK şi colab: Contuzia pulmonară primeşte răspunsurile sistemice ale imunităţii înnăscute. J Trauma 67:14-21, 2009.

Walkey AJ, Nair S, Papadopoulos S, et al: Utilizarea ventilaţiei cu eliberare a presiunii căilor respiratorii este asociată cu o incidenţă redusă a pneumoniei asociate ventilatorului la pacienţii cu contuzie pulmonară. J Trauma 70:E42-E47, 2011.

Kishikawa M, Minami T, Shimazu T, et al: Lateralitatea volumului de aer în plămâni mult timp după traumatismul toracic. J Trauma 34:908-912, 1993.

de Moya MA, Manolakaki D, Chang Y şi colab.: contuzie pulmonară contonată: scanarea tomografiei computerizate la admitere prezice ventilaţia mecanică. J Trauma 71:1543-1547, 2011.

Deunk J, Poels TC, Brink M şi colab.: Rezultatul clinic al contuziei pulmonare oculte pe tomografia computerizată cu mai multe detectoare la pacienţii cu traumatisme contondente. J Trauma 68:387-394, 2010.

Strumwasser A, Chu E, Yeung L şi colab: Un scor nou al indicelui de volum CT se corelează cu rezultatele la pacienţii cu politraumatism cu contuzie pulmonară. J Surg Res 170:280-285, 2011.

Trinkle JK, Furman RW, Hinshaw MA şi colab.: Contuzie pulmonară. Patogenia şi efectul diferitelor măsuri de resuscitare. Ann Thorac Surg 16:568-573, 1973.

Feinstein AJ, Cohn SM, King DR şi colab: Vasopresina precoce îmbunătăţeşte supravieţuirea pe termen scurt după contuzia pulmonară. J Trauma 59:876882, 2005.

Wu X, Song X, Li N şi colab.: Efectele protectoare ale dexmedetomidinei asupra contuziei pulmonare induse de traumatisme toracice la şobolani. J Trauma Acute Care Surg 74:524-530, 2013.

Chiumello D, Coppola S, Froio S, et al: Ventilaţia noninvazivă în trauma toracică: revizuire sistematică şi meta-analiză. Terapie intensivă Med 39:1171-1180, 2013.

Hernandez G, Fernandez R, Lopez-Reina P şi colab: Ventilaţia neinvazivă reduce intubaţia în hipoxemia legată de trauma toracică: un studiu clinic randomizat. Cufăr 137:74-80, 2010.

Schreiter D, Reske A, Stichert B, et al: Recrutarea alveolară în combinaţie cu o presiune suficientă pozitivă la final de expirare creşte oxigenarea şi aerarea plămânilor la pacienţii cu traumatism toracic sever. Crit Care Med 32:968-975, 2004.

Cinnella G, Dambrosio M, Brienza N şi colab.: Ventilaţie pulmonară independentă la pacienţii cu contuzie pulmonară unilaterală. Monitorizare cu conformitate şi EtCO(2). Intensive Care Med 27:1860-1867, 2001.

Funk DJ, Lujan E, Moretti EW, et al: Un scurt raport: utilizarea ventilaţiei oscilatorii de înaltă frecvenţă pentru contuzia pulmonară severă. J Trauma 65:390-395, 2008.

Tsangaris I, Galiatsou E, Kostanti E şi colab.: Efectul surfactantului exogen la pacienţii cu contuzii pulmonare şi leziune pulmonară acută. Intensive Care Med 33:851-855, 2007.

Madershahian N, Wittwer T, Strauch J, şi colab: Aplicarea ECMO la pacienţii multitraumatologici cu SDRA ca terapie de salvare. J Card Surg 22:180-184, 2007.

Voggenreiter G, Neudeck F, Aufmkolk M şi colab.: Poziţionarea predispusă intermitentă în tratamentul leziunilor pulmonare posttraumatice severe şi moderate. Crit Care Med 27:2375-2382, 1999.

Karmy-Jones R, Jurkovich GJ, Shatz DV şi colab: Managementul leziunilor pulmonare traumatice: o revizuire multicentrică a Asociaţiei Traumatice de Vest. J Trauma 51:1049-1053, 2001.

Velmahos GC, Baker C, Demetriades D şi colab.: Chirurgie care economiseşte plămânul după traumă penetrantă folosind tractotomie, lobectomie parţială şi pneumonorafie. Arch Surg 134:186-189, 1999.

Wall MJ Jr, Hirshberg A, Mattox KL: Tractotomie pulmonară cu ligatură vasculară selectivă pentru leziuni penetrante ale plămânului. Am J Surg 168:665-669, 1994.

Cryer HG, Mavroudis C, Yu J şi colab.: şoc, transfuzie şi pneumonectomie. Moartea se datorează insuficienţei cardiace drepte şi rezistenţei vasculare pulmonare crescute. Ann Surg 212:197-201, 1990.

Ha DV, Johnson D: Ventilaţia oscilativă de înaltă frecvenţă în gestionarea unei fistule bronchopleurale cu debit mare: raport de caz. Can J Anaesth 51:78-83, 2004.

Downs JB, Chapman RL Jr: Tratamentul fistulei bronhopleurale în timpul ventilaţiei cu presiune pozitivă continuă. Cufăr 69:363-366, 1976.

Phillips YY, Lonigan RM, Joyner LR: O tehnică simplă pentru gestionarea unei fistule bronhopleurale menţinând în acelaşi timp ventilaţia cu presiune pozitivă. Crit Care Med 7:351-353, 1979.

Jones DP, David I: Ocluzia cu gelfoam a fistulelor bronchopleurale periferice. Ann Thorac Surg 42:334-335, 1986.

Roksvaag H, Skalleberg L, Nordberg C şi colab: Endoscopic closure of bronchial fistula. Thorax 38:696-697, 1983.

Regel G, Sturm JA, Neumann C şi colab.: Ocluzia fistulei bronhopleurale după leziune pulmonară - un nou tratament prin bronhoscopie. J Trauma 29:223-226, 1989.

Ratliff JL, Hill JD, Tucker H şi colab.: Controlul endobronşic al fistulelor bronchopleurale. Cufăr 71:98-99, 1977.

Lois M, Noppen M: Fistule bronchopleurale: o privire de ansamblu asupra problemei cu accent special pe managementul endoscopic. Cufăr 128:3955-3965, 2005.

Groskin SA: Subiecte selectate în traumatismele toracice. Semin Ultrasound CT MR 17:119-141, 1996.

Suport de viaţă în traumă avansată (ATLS[R]): ediţia a noua. J Trauma Acute Care Surg 74:1363-1366, 2013.

Inaba K, Branco BC, Eckstein M, et al: Poziţionarea optimă pentru toracostomia cu ac emergent: un studiu bazat pe cadavre. J Trauma 71:10991103, 2011.

Rawlins R, Brown KM, Carr CS şi colab: Hemoragie care pune viaţa în pericol după aspiraţia anterioară cu ac a pneumotoracelor. Un rol pentru aspiraţia laterală cu ac în decompresia de urgenţă a pneumotoraxului spontan. Emerg Med J 20:383-384, 2003.

Butler KL, Best IM, Weaver WL şi colab.: Leziunea arterei pulmonare şi tamponada cardiacă după decompresia cu ac a unui pneumotorax suspectat de tensiune. J Trauma 54:610-611, 2003.

Martin M, Satterly S, Inaba K, et al: Toracostomia cu ac oferă o decompresie adecvată şi eficientă a pneumotoraxului de tensiune? J Trauma Acute Care Surg 73:1410-1415, 2012.

Lenhart C: Pneumotorax deschis: un studiu experimental al patologiei funcţionale a rănilor suge în piept. Arch Surg 1:336-358, 1920.

Kircher LT Jr, Swartzel RL: Pneumotorax spontan şi tratamentul acestuia. J Am Med Assoc 155:24-29, 1954.

Kirkpatrick AW, Rizoli S, Ouellet JF, şi colab: Pneumotorace oculte în îngrijirea critică: un studiu prospectiv multicentric controlat randomizat de drenaj pleural pentru pacienţii cu traumatisme ventilaţi mecanic cu pneumotorace oculte. J Trauma Acute Care Surg 74:747-754,

2013.

Etoch SW, Bar-Natan MF, Miller FB şi colab: Tube Thoracostomy. Factori legati de complicatii. Arch Surg 130:521-526, 1995.

Hsu KF, Ou KW, Lee SC şi colab: Edemul pulmonar de reexpansiune după inserarea tubului toracic pentru pneumotorax. J Trauma Injury Infect Crit Care 70:761, 2011.

Maxwell RA, Campbell DJ, Fabian TC şi colab.: Utilizarea antibioticelor prezumtive după toracostomia tubului pentru hemopneumotoraxul traumatic în prevenirea empiemului şi pneumoniei - un studiu multicentric. J Trauma 57:742-749, 2004.

Brasel KJ, Stafford RE, Weigelt JA, et al: Tratamentul pneumotoracelor oculte din trauma contondente. J Trauma 46:987-990, 1999.

Ball CG, Hameed SM, Evans D şi colab.: Pneumotorax ocult la pacientul cu traumatism ventilat mecanic. Can J Surg 46:373-379,

2003.

Ouellet JF, Trottier V, Kmet L şi colab.: Procesul OPTICC: un studiu multi-instituţional al pneumotoracelor oculte în îngrijirea critică. Am J Surg 197:581-586, 2009.

Xirouchaki N, Magkanas E, Vaporidi K şi colab: Ecografia pulmonară la pacienţii în stare critică: comparaţie cu radiografia toracică la pat. Intensive Care Med 37:1488-1493, 2011.

Brook OR, Beck-Razi N, Abadi S şi colab.: Detectarea ecografică a pneumotoraxului de către rezidenţii de radiologie, ca parte a evaluării concentrate extinse cu sonografie pentru traumă. J Ultrasound Med 28:749755, 2009.

Galbois A, Ait-Oufella H, Baudel JL şi colab.: Ecografia pleurală în comparaţie cu detectarea radiografică toracică a rezoluţiei pneumotoraxului după drenaj. Cufăr 138:648-655, 2010.

Volpicelli G: Diagnosticul ecografic al pneumotoraxului. Terapie intensivă Med 37:224-232, 2011.

Soldati G, Testa A, Sher S, et al: Occult traumatic pneumotorax: diagnostic accuracy of pulmonar ultrasonography in the emergency service. Cufă 133:204-211, 2008.

Lichtenstein DA, Meziere G, Lascols N, et al: Ultrasound diagnostic of occult pneumotorax. Crit Care Med 33:1231-1238, 2005.

Lichtenstein D, Meziere G, Biderman P, et al: „Punctul pulmonar": un semn cu ultrasunete specific pneumotoraxului. Intensive Care Med 26:1434-1440, 2000.

Raja AS, Jacobus CH: Cât de precisă este ultrasonografia pentru excluderea pneumotoraxului? Ann Emerg Med 61:207-208, 2013.

Goodman TR, Traill ZC, Phillips AJ, et al: Ultrasound detection of pneumotorax. Clin Radiol 54:736-739, 1999.

Dulchavsky SA, Schwarz KL, Kirkpatrick AW, et al: Evaluarea prospectivă a ultrasunetelor toracice în detecţia pneumotoraxului. J Trauma 50:201-205, 2001.

Enderson BL, Abdalla R, Frame SB şi colab: Toracostomie tubulară pentru pneumotorax ocult: un studiu prospectiv randomizat al utilizării acestuia. J Trauma 35:726-730, 1993.

Moore FO, Goslar PW, Coimbra R şi colab.: Pneumotoraxul ocult traumatic contondent: observaţia este sigură? - rezultate ale unui studiu multicentric prospectiv AAST. J Trauma Injury Infect Crit Care 70:1019-1023,

2011.

Cerfolio RJ: Progrese în managementul tubului de toracostomie. Surg Clin North Am 82:833-848, 2002.

Pacanowski JP Waack ML, Daley BJ, et al: Este necesară radiografia de rutină după îndepărtarea toracostomiei cu tub închis? J Trauma 48:684-688, 2000.

Helling TS, Gyles NR 3rd, Eisenstein CL, et al: Complicaţii după leziuni contondente şi penetrante la 216 victime ale traumatismelor toracice care necesită toracostomie cu tub. J Trauma 29:1367-1370, 1989.

Schulman CI, Cohn SM, Blackbourne L, et al: Cât timp ar trebui să aşteptaţi pentru o radiografie toracică după ce aţi plasat un tub toracic pe sigiliu de apă? Un studiu prospectiv. J Trauma 59:92-95, 2005.

Kulvatunyou N, Vijayasekaran A, Hansen A şi colab.: Experienţă de doi ani de utilizare a cateterelor tip coadă pentru a trata pneumotoraxul traumatic: o tendinţă în schimbare. J Trauma 71:1104-1107, 2011.

Rivera L, O'Reilly EB, Sise MJ, et al: Toracostomia cu tub cateter mic: eficientă în gestionarea traumei toracice la pacienţii stabili. J Trauma 66:393-399, 2009.

Karmy-Jones R, Jurkovich GJ, Nathens AB, şi colab: Timingul toracotomiei urgente pentru hemoragie după traumă: un studiu multicentric. Arch Surg 136:513-518, 2001.

Villegas MHRA, Morales CH, Londono E: Factori de risc asociaţi cu dezvoltarea hemotoraxului reţinut post-traumatic. Eur J Trauma Emerg Surg 37:583-589, 2011.

MacLeod JU, Kim JT, Lewis F şi colab.: Epidemiologia hemotoraxului traumatic într-un centru de traumă de nivel I: caz pentru chirurgia toracoscopică asistată video timpurie. Eur J Trauma Emerg Surg 36:240-246, 2010.

DuBose J, Inaba K, Okoye O, et al: Dezvoltarea empiemului posttraumatic la pacienţii cu hemotorax reţinut: rezultatele unui studiu prospectiv, observaţional AAST. J Trauma Acute Care Surg 73:752-757, 2012.

Smith JW, Franklin GA, Harbrecht BG, et al: VATS pentru traumatisme toracice contondente: o tehnică de management subutilizată de chirurgii de îngrijire acută. J Trauma 71:102-107, 2011.

Meyer DM, Jessen ME, Wait MA şi colab.: Evacuarea timpurie a hemotoracelor reţinute traumatice folosind toracoscopie: un studiu prospectiv, randomizat. Ann Thorac Surg 64:1396-1400, 1997.

Dubose J, Inaba K, Demetriades D şi colab: Management of post-traumatic retained hemmotorax: a prospective, observational, multicentric AAST study. J Trauma 72:316-317, 2012.

Mowery NT, Gunter OL, Collier BR şi colab: Ghid de management al practicii pentru managementul hemotoraxului şi pneumotoraxului ocult. J Trauma 70:510-518, 2011.

Kimbrell BJ, Yamzon J, Petrone P et al: Tromboliza intrapleurală pentru managementul hemotoracelui traumatic nedrenat: un studiu observaţional prospectiv. J Trauma 62:1175-1179, 2007.

Inaba K, Lustenberger T, Recinos G, et al: Does size matter? O analiză prospectivă a dimensiunii tubului toracic francez de 28-32 faţă de 36-40 în traumatism. J Trauma Acute Care Surg 72:422-42 7, 2012.

Niinami H, Tabata M, Takeuchi Y, et al: Evaluarea experimentală a capacităţii de drenaj a drenurilor toracice silastice mici. Asian Cardiovasc Thorac Ann 14:223-226, 2006.

Kulvatunyou N, Joseph B, Friese RS, et al: 14 catetere franceze tip coadă plasate de chirurgi pentru a drena sângele pacienţilor cu traumatisme: este 14-Fr prea mic? J Trauma Acute Care Surg 73:1421-1425, 2012.

Nair SK, Petko M, Hayward MP: Etiologia şi managementul chilotoraxului la adulţi. Eur J Cardiothorac Surg 32:362-369,

2007.

Itkin M, Kucharczuk JC, Kwak A şi colab.: Embolizarea nonoperativă a canalului toracic pentru scurgere traumatică a canalului toracic: experienţă la 109 pacienţi. J Thorac Cardiovasc Surg 139:584-590, 2010.

Burke JF: Diagnosticul precoce al rupturii traumatice a bronhiei. JAMA 181:682-686, 1962.

Barmada H, Gibbons JR: Leziuni traheobronşice în traumatisme toracice contondente şi penetrante. Chest 106:74-78, 1994.

Stark P: Imagistica leziunilor traheobronşice. J Thorac Imaging 10:206-219, 1995.

Kiser AC, O'Brien SM, Detterbeck FC: Leziuni traheobronşice contondente: tratament şi rezultate. Ann Thorac Surg 71:2059-2065, 2001.

Gabor S, Renner H, Pinter H, et al: Indicaţii pentru intervenţia chirurgicală în rupturile traheobronşice. Eur J Cardiothorac Surg 20:399-404, 2001.

Zarour AM, El-Menyar A, Al-Thani H, et al: Prezentări şi rezultate la pacienţii cu leziuni diafragmatice traumatice: o experienţă de 15 ani. J Trauma Acute Care Surg 74:1392-1398,

2013.

Gelman R, Mirvis SE, Gens D: Ruptură diafragmatică datorată traumatismelor contondente: sensibilitatea radiografiilor toracice simple. AJR Am J Roentgenol 156:51-57, 1991.

Mejaddam AY, Avery LA, King DR: Interogarea diafragmei după un traumatism contondent. J Surg Radiol 2:397-407, 2011.

Bocchini G, Guida F, Sica G, et al: Leziuni diafragmatice după traumatisme contondente: sunt încă o provocare? Revizuirea constatărilor CT şi imagistica integrată. Emerg Radiol 19:225-235, 2012.

Powell BS, Magnotti LJ, Schroeppel TJ şi colab.: Laparoscopie de diagnostic pentru evaluarea leziunii diafragmatice oculte în urma traumatismelor toracoabdominale penetrante. Prejudiciu 39:530-534, 2008.

Murray JA, Demetriades D, Cornwell EE 3rd, et al: Traumatism toracoabdominal stâng penetrant: incidenţa şi prezentarea clinică a leziunilor diafragmei. J Trauma 43:624-626, 1997.

Champion HR, Holcomb JB, Young LA: Leziuni cauzate de explozii: fizică, biofizică, patologie şi cercetarea necesară. J Trauma 66:1468-1477, 2009.

Yeh DD, Schecter WP: Leziuni primare prin explozie — o recenzie concisă actualizată. World J Surg 36:966-972, 2012.

Sasser SM, Sattin RW, Hunt RC şi colab: Blast pulmonar injury. Prehosp Emerg Care 10:165-172, 2006.

Braverman I, Wexler D, Oren M: Un nou mod de infecţie cu hepatita B: fragmente osoase penetrante din cauza exploziei unui atentator sinucigaş. Isr Med Assoc J 4:528-529, 2002.

Eshkol Z, Katz K: Leziuni din materiale biologice ale atacatorilor sinucigaşi. Prejudiciu 36:271-274, 2005.

Lavery GG, Lowry KG: Managementul leziunilor provocate de explozie şi şoc pulmonar. Curr Opin Anaesthesiol 17:151-157, 2004.

Born CT: Blast trauma: a patra armă de distrugere în masă. Scand JSurg 94:279-285, 2005.

Cullis IG: Undele de explozie şi modul în care interacţionează cu structurile. JR Army Med Corps 147:16-26, 2001.

Smith JE: Leziuni pulmonare explozive. JR Nav Med Serv 97:99-105, 2011.

Smith JE: Epidemiologia leziunilor pulmonare de explozie în timpul conflictelor militare recente: o analiză retrospectivă a bazei de date a cazurilor prezentate la spitalele militare desfăşurate, 2003-2009. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 366:291-294, 2011.

Sorkine P Szold O, Kluger Y, şi colab: Ventilarea permisivă de hipercapnie la pacienţii cu leziuni pulmonare severe. J Trauma 45:35-38, 1998.

Pizov R, Oppenheim-Eden A, Matot I, et al: Leziune pulmonară în explozie de la o explozie într-un autobuz civil. Chest 115:165-172, 1999.

Hirshberg B, Oppenheim-Eden A, Pizov R şi colab.: Recuperarea după leziunea pulmonară de explozie: urmărire pe un an. Chest 116:1683-1688, 1999.

ALTITUDINE MARE

ANDREW M. LUKS, MD • ROBERT B. SCHOENE, MD • ERIK R. SWENSON, MD

INTRODUCERE

ADAPTARE LA ALTITUDINE MARE

Adaptare pulmonară Adaptare cardiovasculară Adaptare hematologică Adaptare tisulară

Adaptarea sistemului nervos central

Homeostazia fluidelor şi funcţia renală

MODIFICĂRI LA NIVELUL MĂRII COMUN

ACTIVITĂŢI LA ALTITUDINE MARE

Dormi

Exercita

NEADAPTARE

Probleme ale locuitorilor din Lowlands în Ascens to

Altitudine mare

Probleme ale rezidenţilor la altitudine mare

BOALA PREEXISTENTA SI ALTITUDINA MARE

Boli respiratorii

Medicamente pentru boli de altitudine şi

Boli medicale de bază

INTRODUCERE

Aproape 100 de milioane de oameni trăiesc la altitudini mai mari de 2500 m, în principal în Munţii Stâncoşi din America de Nord, Munţii Anzi din America de Sud, Ţările Etiopiene din Africa de Est şi Munţii Himalaya din Asia Centrală de Sud. Aceşti oameni şi-au dezvoltat capacitatea de a trăi şi de a se reproduce la altitudini de până la 5000 m, dar, în unele cazuri, dezvoltă probleme medicale cronice atribuibile reşedinţei lor la altitudine mare. În plus faţă de rezidenţii pe termen lung, mulţi locuitori se aventurează la mare altitudine pentru muncă şi recreere. Aceste expuneri mai acute prezintă, de asemenea, pericolele bolilor acute de altitudine sau exacerbărilor legate de altitudine ale bolilor preexistente. Odată cu conştientizarea din ce în ce mai mare a acestor riscuri, persoanele caută sfaturi cu privire la călătoriile în aceste regiuni. Prin urmare, este imperativ ca medicul de consiliere să fie capabil să ofere îndrumări cu privire la minimizarea riscurilor şi gestionarea problemelor.

Acest capitol trece în revistă procesele adaptative normale care au loc ca răspuns la altitudinea mare, în special modificările compensatorii în transportul oxigenului din aer către ţesuturi în cazul presiunii barometrice scăzute. Sunt discutate adaptarea acută şi cronică şi sunt exploraţi factorii care determină limitele adaptării şi performanţei la mare altitudine. De asemenea, sunt trecute în revistă consecinţele inadaptarii – bolile acute şi cronice de mare altitudine – şi sunt discutate strategiile de gestionare a acestor situaţii. În cele din urmă, este prezentată o abordare a călătorul cu probleme medicale subiacente care plănuieşte o excursie la mare altitudine.

ADAPTARE LA ALTITUDINE MARE

Presiunea parţială a oxigenului (Po2) scade pe măsură ce oxigenul se deplasează din aer către ţesuturi. Ventilaţia, potrivirea regională a ventilaţiei şi fluxului sanguin, difuzia oxigenului din aer în sânge, transportul în circulaţie, difuzia oxigenului din sânge în ţesut şi metabolismul în mitocondrii sunt toate verigile din acest lanţ de transport al oxigenului. Pe măsură ce altitudinea creşte, presiunea barometrică scade (Tabelul 77-1); ca urmare, Po2 la fiecare pas din acest lanţ este mai scăzut decât ar fi la nivelul mării. Procesele compensatorii au loc la fiecare pas din lanţ la rate diferite pentru a creşte Po2 şi a menţine o livrare adecvată de oxigen, facilitând astfel toleranţa mediului hipoxic.

Procesul de adaptare este de o importanţă vitală pentru supravieţuirea la mare altitudine. În timp ce o persoană care face o ascensiune bruscă de la nivelul mării până la vârful Muntelui Everest (8848 m) cu elicopterul, de exemplu, va deveni inconştientă în câteva minute şi va muri la scurt timp după aceea, un alpinist care foloseşte o rată de ascensiune adecvată lentă poate finaliza urcarea fără efecte evidente din cauza adaptării corpului la mediul hipoxic. Încă din a doua jumătate a secolului al XIX-lea, cercetătorii au investigat întregul spectru al acestor răspunsuri adaptive, creând o literatură vastă care a fost revizuită pe larg de Swenson şi Bartsch1 şi West şi colegii săi.2 Urmează un rezumat al caracteristicilor cheie ale răspunsurilor adaptive la altitudine mare.

ADAPTARE PULMONARĂ

Controlul ventilaţiei

Răspuns acut. La expunerea acută la hipoxie, ventilaţia alveolară creşte. Acest răspuns, răspunsul ventilator hipoxic (HVR), minimizează scăderea Po2 alveolară (Fig. 77-1). Indivizii variază în acest răspuns, care ulterior joacă un rol important în adaptare, inadaptare şi performanţă la altitudine mare. Creşteri mari ale ventilaţiei nu se observă în general până când Po2 arterială scade sub 60 mm Hg şi, la orice altitudine dată, ventilaţia continuă să crească peste săptămâni, într-un proces numit aclimatizare ventilatorie. La cote extreme, creşterea ventilaţiei minute poate fi dramatică, reprezentând un cost metabolic mare. Datele obţinute de la mai mulţi indivizi chiar sub vârful Muntelui Everest (la 8400 m, presiunea barometrică de aproximativ 272 mm Hg) au relevat o Pco2 arterială medie de 13 mm Hg. Ca rezultat, în ciuda unei Po2 inspirate de numai 47 mm Hg, Po2 arterială medie a fost menţinută la aproximativ 30 mm Hg.3

HVR este mediată de chemoreceptorii periferici din corpul carotidian. Descărcarea neuronală din întregul nervul sinusului carotidian este legată hiperbolic de scăderea Po2 arterială,4 iar ablaţia chirurgicală a aportului carotidian (de exemplu, endarterectomia carotidiană sau rezecţia bilaterală a corpului carotidian pentru dispnee intratabilă) duce la pierderea răspunsului ventilator la hipoxia acută.5

Ca răspuns la un stimul hipoxic relativ constant, ventilaţia creşte în timp (Fig. 77-2). Odată cu expunerea iniţială şi cu creşterea acută ulterioară a ventilaţiei minute, Pco2 arterial la chemosenzorii medular şi periferici scade şi deprimă răspunsul ventilator.6 Ulterior, peste zile, ventilaţia creşte şi continuă să crească luni de zile. Cu toate acestea, pH-ul sângelui dezvăluie că alcalemia hipocapnică persistă pe măsură ce ventilaţia creşte, sugerând că alte mecanisme dincolo de compensarea renală, care este finalizată în 3 până la 4 zile, trebuie să fie responsabile pentru această modificare. S-a propus ca o rela-

15

Zile la 4300 m

Figura 77-2 Aclimatizarea ventilaţiei în timpul unei şederi de 10 până la 11 zile la 4300 m. Ventilaţia continuă să crească pe măsură ce modificările acidobazice ale lichidului cefalorahidian sunt paralele cu modificările plasmatice. HCO-, bicarbonat; PaO2, tensiune arterială de oxigen; PCO2, tensiunea de dioxid de carbon; VE, volumul minut al ventilaţiei. (Din Forster HV, Dempsey JA, Chosy LW: Compensarea incompletă a LCR [H+] la om în timpul aclimatizării la altitudine mare [4300 m]. J Appl Physiol 38:1067-1072, 1975.)

acidoza activa in lichidul cefalorahidian (LCR) si la chemosenzorii medulari declanseaza ventilatia crescuta, dar LCR lombar ramane alcalin in timpul sejururilor la altitudine mare (3100 m) de pana la 3 saptamani, in timp ce in timpul deaclimatizării, hiperventilaţia persistă chiar şi atunci când Pco2 arterial şi sângele şi pH-ul LCR au revenit la valorile normale ale fluidului intracelular. modificări care ar putea explica creşterea ventilaţiei.9 Aceste rezultate sugerează că un alt mediator decât ionul de hidrogen susţine hiperventilaţia în timpul unei şederi la mare altitudine. Un posibil mediator poate fi semnalizarea eritropoietinei în creier prin intermediul receptorilor de eritropoietină.10 Un alt factor care ar promova hiperventilaţia progresivă este creşterea în timp a sensibilităţii corpului carotidian la hipoxie.11

Expunere hipoxică intermitentă. Creşterea susţinută a ventilaţiei se referă, în general, la expunerile care durează zile până la săptămâni. Expunerile intermitente mai scurte afectează, de asemenea, răspunsurile ventilatorii atât la oxigen, cât şi la dioxid de carbon.12 Studiile s-au concentrat pe „doza" şi frecvenţa stimulului hipoxic necesar pentru a induce un răspuns fiziologic. De exemplu, 8 ore de expunere la izocapnic şi poikilocapnic

(adică, hipoxie variabilă a Pco2) (Po2 final-tidal = 55 mm Hg) creşte chemosensibilitatea la dioxid de carbon în comparaţie cu martorii,13 în timp ce o expunere de 1 oră/zi la o altitudine simulată de 4500 m a fost asociată cu creşterea HVR, echivalenţi ventilatori (V e/V O2) şi hipoxie arterială postex.

Adaptarea cronică a ventilaţiei. Locuitorii pe termen lung de la mare altitudine au o ventilaţie mai scăzută şi o Pco2 arterială mai mare decât cei aclimatizaţi de jos, la aceeaşi înălţime şi au răspunsuri ventilatorii tocite la hipoxia acută.

Funcţia şi mecanica pulmonară

La ascensiune, funcţia pulmonară se modifică în mai multe moduri. Capacitatea vitală scade în primele 24 de ore şi rămâne deprimată la altitudine mare.16 Mecanismele propuse pentru o capacitate vitală mai scăzută includ creşterea volumului lichidului interstiţial, care

are ca rezultat îngustarea căilor respiratorii, captarea gazelor şi golirea întârziată a unor unităţi pulmonare,16 engorgerea vasculară pulmonară,17 scăderea forţei musculare respiratorii,18 şi reducerea ratei de expiraţie a fluxului pulmonar. creşte şi rezistenţa căilor respiratorii este redusă.20 Rezistenţa căilor respiratorii inferioare se datorează probabil scăderii densităţii aerului, care contracarează orice îngustare a căilor respiratorii din cauza hipoxiei şi hipocapniei.

În schimb, capacitatea vitală este crescută la rezidenţii la altitudine mare în comparaţie cu cea a rezidenţilor nenativi,21, amploarea creşterii depinde de durata şederii la mare altitudine. Cei născuţi şi crescuţi la mare altitudine dezvoltă capacităţi vitale mai mari decât cei care se mută la mare altitudine mai târziu în viaţă.22

Schimbul de gaze

Potrivirea ventilaţiei şi a perfuziei. Creşterea ventilaţiei în timpul hipoxiei acute este asociată cu creşterea debitului cardiac şi a perfuziei pulmonare. În plus, hipoxia alveolară declanşează vasoconstricţia pulmonară hipoxică (HPV), care creşte rezistenţa vasculară pulmonară. Aceste modificări determină redistribuirea fluxului sanguin în zonele plămânilor care sunt de obicei mai puţin bine perfuzate la nivelul mării şi pot, prin urmare, să îmbunătăţească potrivirea Va/Q şi să optimizeze schimbul de gaze.

Difuzie. Mai mulţi factori limitează difuzia oxigenului din alveole în sânge la altitudine mare. Scăderea presiunii barometrice scade Po2 alveolară, care, la rândul său, scade gradientul de presiune pentru difuzie, astfel încât, la altitudini de peste 2500 m, chiar şi timpul estimat de tranzit capilar pulmonar în repaus de 0,75 secunde poate să nu fie adecvat pentru echilibrarea capilară terminală a oxigenului; Limitarea difuziei este exacerbată în timpul efortului datorită timpului scurt de tranzit al sângelui prin capilarul pulmonar şi scăderii mai mari a Po2 venoasă mixtă. Deoarece Po2 arterial scăzut se află pe porţiunea abruptă a curbei de disociere oxigen-hemoglobină, o mică scădere a Po2 va duce la o scădere proporţional mai mare a conţinutului de oxigen capilar pulmonar decât la nivelul mării. West şi Wagner23 le-au modelat

ADAPTARE CARDIOVASCULARĂ

Răspunsul cardiac

Cu hipoxie acută şi scăderea conţinutului de oxigen arterial, debitul cardiac creşte în efortul de a menţine furnizarea de oxigen, astfel încât, pentru orice ritm de lucru dat, debitul cardiac este mai mare decât la nivelul mării. După aproximativ 1 săptămână, relaţia dintre debitul cardiac şi rata de lucru revine la cea observată la nivelul mării. Creşterea debitului cardiac este explicată în mare parte printr-o creştere a frecvenţei cardiace, mai degrabă decât o modificare a volumului stroke. De fapt, volumul accidentului vascular cerebral scade la expunerea iniţială la altitudine mare şi rămâne mai scăzut decât valorile nivelului mării, în ciuda aclimatizării. Volumul stroke mai mic nu se datorează funcţiei miocardice

deprimate, conform studiilor care relevă dovezi de conservare a contractilităţii cardiace în hipoxie26; în schimb, se datorează probabil preîncărcării reduse de la o reducere a volumului plasmatic. Tensiunea arterială sistemică creşte la străini la expunerea acută la altitudine mare, probabil din cauza activităţii simpatice crescute,27 dar scade în timp. De fapt, în doar 1 până la 2 ani după mutarea la altitudine mare, mulţi oameni au o presiune sistemică mai scăzută, probabil secundară efectului vasodilatator al hipoxiei asupra muşchiului neted arterial sistemic.

Răspuns hemodinamic

La mare altitudine, Po2 alveolară scăzută declanşează vasoconstricţie în vasculatura pulmonară, un răspuns cunoscut sub numele de vasoconstricţie pulmonară hipoxică sau HPV Presiunea arterei pulmonare creşte minim până când Po2 alveolară scade sub 70 mm Hg, moment în care apare o creştere mai accentuată (Fig. 77-4). Există totuşi o variabilitate interindividuală substanţială în acest răspuns.28

Pao2 (mm Hg)

Figura 77-4 Relaţia dintre tensiunea arterială a oxigenului (Pao2) cu ventilaţia minute (V e) şi presiunea arterială pulmonară (PA). Deşi există variabilitate între indivizi, atât răspunsul ventilator, cât şi cel vascular pulmonar nu cresc până când PO2 arterială scade sub 70 mm Hg. (De la Reeves JT, Wagner WW Jr, McMurtry F, et al.: Physiological effects of high altitude on the pulmonary circulation. În Robertshaw D, editor: International review of physiology: environment physiology III. Baltimore, 1979, University Park Press, pp 289-310.)

Expunerea cronică hipoxică are ca rezultat creşterea şi mai mare a rezistenţei vasculare pulmonare şi a hipertensiunii pulmonare datorită vasoconstricţiei pulmonare, hipervâscozităţii din policitemie şi remodelării vasculare extinse din cauza hipertrofiei muşchilor netezi şi proliferării colagenului. Cursul în timp precis al acestor modificări nu este clar. Într-o ascensiune simulată de 40 de zile a Muntelui Everest (Operaţiunea Everest II), Groves şi colegii de muncă29 au expus indivizii la o scădere progresivă a tensiunilor de oxigen inspirat şi au demonstrat o creştere a rezistenţei vasculare pulmonare de peste trei ori. Interesant, după cele 40 de zile, respiraţia 100% oxigen nu a readus rezistenţa vasculară pulmonară la nivelul de bază al mării. Acest rezultat sugerează că sistemul vascular se poate remodela în doar câteva săptămâni. În funcţie de severitatea modificărilor, în special de gradul de fibroză intimală, inversarea hipertensiunii pulmonare poate necesita luni sau ani la altitudine joasă.30

ADAPTARE HEMATOLOGICĂ

Răspunsul eritropoetic

Concentraţia hemoglobinei creşte în decurs de 1 până la 2 zile de la ascensiune şi continuă să crească timp de câteva săptămâni. Creşterea iniţială se datorează hemoconcentraţiei dintr-o diureză; modificările ulterioare se datorează producţiei crescute de globule roşii, rezultat al eliberării de eritropoietina mediată de hipoxie de către rinichi. Nivelurile eritropoietinei serice cresc în decurs de 24 până la 48 de ore de la ascensiune şi apoi scad în decurs de 3 săptămâni pe măsură ce progresează aclimatizarea.31 Atât volumul globulelor roşii, cât şi volumul total al sângelui cresc. Răspunsul eritropoietic încetează la coborâre, iar hematocritul revine la valorile nivelului mării în aproximativ 3 săptămâni.

Deşi hematocritul creşte în general odată cu altitudinea, există o variabilitate interindividuală în răspunsurile atât ale locuitorilor32, cât şi ale munţilor.33 Variabilitatea similară este observată între diferitele populaţii de munte, care poate fi determinată genetic34: nativii andini demonstrează eritropoieză mai mare decât montanii himalayeni sau etiopieni. cum ar fi nivelurile ridicate de cobalt în şi în jurul regiunilor miniere,36 sau o reglare în sus a răspunsului eritropoietic la percepţia renală a hipoxiei37 nu este clară.

În timp ce creşterea concentraţiei de hemoglobină poate creşte conţinutul de oxigen arterial, poate afecta, de asemenea, livrarea de oxigen, deoarece, pe măsură ce hematocritul se apropie de 60%, vâscozitatea creşte suficient pentru a afecta debitul cardiac şi a limita perfuzia microvasculară.

Afinitatea oxigen-hemoglobină

Transportul oxigenului de către sânge este influenţat şi de afinitatea hemoglobinei pentru oxigen, aşa cum este definită de forma şi poziţia curbei de disociere oxigen-hemoglobină. O caracteristică importantă a relaţiei oxigen-hemoglobină este modul în care curba de disociere se înclină pe măsură ce Po2 arterial scade sub 60 mm Hg. Ca urmare, odată cu ascensiunea la mare altitudine, Po2 arterial se încadrează într-un interval în care conţinutul de oxigen al hemoglobinei scade brusc cu doar mici scăderi ale Po2.

Pentru a atenua impactul potenţial mare asupra livrării de oxigen, au loc adaptări în relaţia oxigen-hemoglobină. De exemplu, cu expunerea iniţială la altitudine mare şi alcaloza respiratorie rezultată, curba de disociere se deplasează spre stânga. Această schimbare măreşte încărcarea cu oxigen în plămâni şi creşte conţinutul de oxigen arterial, dar vine în detrimentul unei posibile scăderi a descarcării de oxigen în ţesuturi. În timp, curba se deplasează înapoi la dreapta ca răspuns la concentraţiile crescute de 2,3-difosfoglicerat şi compensarea renală pentru alcaloza respiratorie şi îmbunătăţeşte descărcarea de oxigen în ţesuturi.

Coagulare

Nu s-a demonstrat că hemostaza se schimbă într-o manieră consecventă, cu rezultate contradictorii în ceea ce priveşte efectul altitudinii mari asupra numărului de trombocite, timpilor de sângerare şi markerilor de formare a trombinei şi fibrinei. această boală. Bartsch şi asociaţii,42, totuşi, au efectuat studii longitudinale atente în timp ce subiecţii dezvoltau HAPE şi au concluzionat că modificările trombocitelor şi ale coagulării nu au avut

niciun rol cauzal. Riscul tromboembolic la altitudine poate fi legat de coagulopatia care stau la baza,43 dar este nevoie de mai multă muncă pe această problemă.

ADAPTARE ȚESUTULUI

În etapa finală a furnizării de oxigen, oxigenul se deplasează din plasmă la locul de fosforilare oxidativă din mitocondrii. Presiunile de antrenare de 10 mm Hg pot fi necesare pentru deplasarea de la plasma capilară la citoplasmă, în timp ce presiuni de antrenare de numai 1 până la 2 mm Hg sunt necesare pentru difuzia de la citoplasmă la mitocondrii. La altitudini suficient de mari, Po2 capilară poate scădea la niveluri la care difuzia din plasmă în mitocondrii este afectată. Răspunsurile structurale şi biochimice (de exemplu, dimensiunea redusă a fibrelor musculare care reduce distanţa de difuzie de la sânge la mitocondrii, concentraţia crescută de mioglobină şi nivelurile sau activităţile crescute ale enzimelor implicate în metabolismul oxidativ) ajută la depăşirea acestei probleme. O mare parte din această adaptare structurală şi metabolică poate fi determinată de transcripţia genelor prin intermediul factorilor 1 şi 2 inductibili de hipoxie, despre care se ştie că reglează multe sute de gene implicate în toleranţa la hipoxie, cum ar fi eritropoietina, factorul de creştere a endoteliului vascular, oxidul nitric sintaza şi numeroase enzime în metabolismul intermediar44. caracteristici de legare şi transport a oxigenului asemănătoare mioglobinei, care pot fi supra-reglate în hipoxie şi joacă un rol în răspunsurile adaptive.45

ADAPTARE A SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Fluxul sanguin cerebral

La expunerea acută, hipoxia declanşează o creştere a fluxului sanguin cerebral care este, parţial, compensată de vasoconstricţia cerebrală mediată de hipocapnic; rezultatul net este o creştere modestă a fluxului sanguin cerebral46, care pare a fi distribuit în mod egal între substanţa albă şi cenuşie.47 Răspunsul cerebrovascular acut poate fi bifazic în natură, cu o scădere iniţială a fluxului sanguin cerebral din cauza hipocapniei acute urmată de o creştere ulterioară declanşată de hipoxemie arterială.48 După 4-5 zile, fluxul sanguin cerebral scade, dar este totuşi mai mare decât cea cerebrală. fluxul sanguin ajută la menţinerea livrării de oxigen atunci când conţinutul de oxigen arterial este cel mai scăzut până când alte mecanisme de adaptare îşi fac efectul şi cresc conţinutul de oxigen arterial.

Funcţia cerebrală

Pe măsură ce cineva urcă, abilităţile motorii, senzoriale şi cognitive complexe sunt afectate progresiv. Noi sarcini sunt învăţate cu dificultate la 3048 m, iar altitudinile simulate de 6100 m au ca rezultat o scădere a performanţelor senzoriale, perceptuale şi motorii. Memoria pe termen scurt este afectată la alpiniştii care urcă fără oxigen suplimentar până la 8500 m sau mai mult.49 Chiar şi scăderile acute şi modeste ale So2 arterial la 85% afectează concentrarea mentală şi coordonarea motrică fină; o scădere suplimentară la 75% duce la o judecată slabă, iritabilitate şi scăderea funcţiei musculare.

Este dificil de prezis ce indivizi vor experimenta disfuncţii neurologice la altitudine mare, dar datele combinate dintr-un studiu de teren pe Muntele Everest şi un studiu de cameră care simulează o ascensiune a Muntelui Everest (Operaţiunea Everest II), au demonstrat că persoanele cu un HVR mare şi un So2 arterial mai mare au avut disfuncţie neuropsihometrică mai pronunţată. vasoconstricţie cerebrală hipocapnică şi, în consecinţă, scăderea eliberării de oxigen cerebrală.

Un studiu recent în care imagistica prin rezonanţă magnetică a creierului (RMN) a fost efectuată pe alpinişti care au urcat pe vârfuri între 5895 şi 8848 m a demonstrat dovezi ale leziunilor subcorticale sugestive pentru infarcte mici.51 Studiul nu a corelat aceste constatări cu simptome sau semne de disfuncţie neurologică, dar studiile nu au inclus întrebarea dacă aceste leziuni de urmărire şi studiile nu au inclus dacă aceste rezultate ulterioare au fost rezolvate. dacă expunerea la mare altitudine provoacă leziuni cerebrale permanente şi dacă disfuncţia observată la mare altitudine persistă în timp. Dovezile existente sugerează că deteriorarea tranzitorie a învăţării, memoriei şi expresiei materialului verbal revine la valoarea iniţială în decurs de 1 an, dar că problemele de coordonare motrică fină pot persista pentru perioade mai lungi de timp.50,52.

Mecanisme adaptive celulare

Ca şi în cazul reglării citoglobinei în ţesuturile periferice, expresia intracerebrală a neuroglobinei, o altă proteină legată de hemoglobină şi mioglobină, este crescută în timpul stresului hipoxic şi poate juca un rol în limitarea disfuncţiei neuronale sau a leziunii.53

HOMEOSTAZA LICHIDĂ ŞI FUNCŢIA RENALĂ

La ascensiunea la altitudine mare, există diureză şi natriureză şi, ca şi în cazul HVR, aceste răspunsuri mediate de chemoreceptori periferici variază de aproape 10 ori între indivizi în primele 24 până la 48 de ore la altitudine54. clar, dar nu

par să rezulte din modificări ale reninei, angiotensinei, aldosteronului sau peptidei natriuretice atriale. În hipoxia acută, excreţia urinară de proteine creşte de două ori până la trei ori, iar în cazul bolilor de mare altitudine, excreţia urinară de proteine creşte în continuare.

timpii sau menţinerea stării de veghe.59 Agenţii receptori ai acidului gamma aminobutiric, inclusiv zolpidem şi zaleplon, pot, de asemenea, îmbunătăţi calitatea somnului şi arhitectura somnului, dar nu există dovezi că niciunul dintre agenţi ar scădea respiraţia periodică.62

MODIFICĂRI ÎN ACTIVITĂŢI COMUNE LA NIVEL MĂRII LA ALTITUDINE MARE

DORMI

Dificultatea de a dormi este o problemă comună la altitudine mare. În studiile care examinează profilaxia farmacologică pentru rău acut de munte (AMS), de exemplu, mai mult de 70% dintre persoanele care au primit placebo au raportat un somn de proastă calitate. străinii şi nativii se confruntă cu cea mai severă hipoxemie, deoarece scăderile abrupte şi tranzitorii ale saturaţiei de oxigen însoţesc adesea perioadele apneice.

Mecanismele care stau la baza respiraţiei periodice la altitudine mare au fost revizuite în altă parte.58 Consensul este că somnul elimină majoritatea influenţelor corticale asupra respiraţiei, lăsând hipoxemia prin chemoreceptorii carotidieni ca motor proeminent. Efectul modificărilor Pco2 induse de hipoxie asupra impulsului hipoxic poate crea oscilaţii ale ventilaţiei într-un sistem slab amortizat. La altitudini moderate (<3000 m), această respiraţie periodică se diminuează pe parcursul mai multor zile pe măsură ce se realizează aclimatizarea ventilatorie, dar la altitudini mai mari respiraţia periodică persistă pentru perioade lungi de timp.59

Respiraţia periodică în timpul somnului la altitudine mare poate fi eliminată prin respirarea oxigenului suplimentar (Fig. 77-5) şi poate fi redusă prin utilizarea stimulentelor respiratorii, cum ar fi acetazolamida. S-a demonstrat, de asemenea, că temazepamul reduce incidenţa respiraţiei periodice şi îmbunătăţeşte măsurile de calitate a somnului fără un efect negativ asupra reacţiei de a doua zi.

Figura 77-5 Respiraţie periodică în zonele joase la 5400 m în timpul somnului în timp ce respiră aer ambiental (jumătatea stângă a traselor) şi oxigen (jumătatea dreaptă a trasărilor). Panoul superior este volumul curent (VT, inspiraţia în jos), iar panoul inferior este saturaţia arterială în oxigen (SaO2, %). (Din Lahiri S, Maret K, Sherpa MG: Dependence of high-altitude sleep apnea on ventilatory sensitivity to hypoxie. Respir Physiol 52:281-301, 1983.)

EXERCITA

Exerciţiul la altitudine mare este diferit în multe privinţe importante de exerciţiul la nivelul mării.

Munca maximă

În cazul expunerilor hipoxice acute şi prelungite, consumul maxim de oxigen (VO2max) şi capacitatea de lucru sunt scăzute în raport cu valorile nivelului mării. Everest), V O2max este de aproximativ 23% din cel de la nivelul mării. Deoarece absorbţia maximă de oxigen este scăzută la altitudine, ventilaţia maximă pe minut şi ritmul cardiac la efort maxim sunt, de asemenea, reduse în comparaţie cu valorile lor la nivelul mării (Fig. 77-6).63

Ventilare

Din cauza scăderii densităţii aerului şi a cantităţii mai mici de oxigen, este necesară o ventilaţie mai mare pentru a obţine aceeaşi absorbţie de oxigen la altitudine mare. Ca

rezultat, răspunsul ventilator la exerciţiu este crescut la altitudine în comparaţie cu nivelul mării.63 De exemplu, cu o şedere la 6300 m, ventilaţia pentru o anumită rată metabolică (echivalentul ventilator, V e/V O2) este de aproape patru ori mai mare decât la nivelul mării. Creşterea este o funcţie atât de altitudinea atinsă

Po2 inspirat (mm Hg)

(valori maxime)

Figura 77-6 Ventilaţia maximă (VEmax), frecvenţa respiratorie şi ritmul cardiac faţă de PO2 inspirată. La o PO2 de 64 mm Hg (echivalent cu o altitudine de 6300 m), V Emax este crescută la maximum peste 200 L/min din cauza stimulării ventilaţiei din hipoxie, precum şi a unei densităţi scăzute a aerului inspirat, în timp ce la o PO2 de 43 mm Hg (echivalent cu o altitudine mai mare de 80 m), probabil că Vmax este mai mare de 80 m. ca urmare a unei cereri metabolice diminuate din ratele scăzute de muncă. Frecvenţa respiratorie continuă să crească. Frecvenţa cardiacă maximă scade odată cu creşterea altitudinii. (De la West JB, Boyer SJ, Graber DJ şi colab.: Exerciţiu maxim la altitudini extreme pe Muntele Everest. J Appl Physiol 55:688-702, 1983.)

şi puterea HVR-ului individului.65 Creşterea ventilaţiei are totuşi un preţ. La altitudini extreme, costul cu oxigen al respiraţiei în timpul efortului poate fi de până la 40% din rata metabolică totală şi poate duce la alocarea debitului cardiac către muşchii respiratori care altfel ar putea fi dedicati muşchilor de locomoţie. Dispneea extremă la efort poate afecta intensitatea şi durata exerciţiului; cu repaus, dispneea se rezolvă de obicei rapid.

Schimbul de gaze

Spre deosebire de la nivelul mării, unde saturaţia de oxigen arterială rămâne constantă odată cu creşterea sarcinilor de muncă la majoritatea indivizilor normali, ea scade odată cu creşterea sarcinilor de lucru în urma fie expunerilor de scurtă durată66 (Fig. 77-7) fie de lungă durată la mare altitudine63. 77-3). Nepotrivirea Va/Q poate contribui, de asemenea, la anomaliile observate în schimbul de gaze66; Răspunsul vascular pulmonar hipoxic neuniform poate duce la acumularea de lichid pulmonar interstiţial, care, la rândul său, creează heterogenitate V a/Q şi afectează schimbul de gaze.

Răspunsul cardiovascular

Pentru orice ritm de lucru submaxim, debitul cardiac şi ritmul cardiac sunt mai mari în timpul exerciţiului la altitudine, comparativ cu nivelul mării. Odată cu aclimatizarea, debitul cardiac la sarcini de lucru sub maxime revine la valorile de la nivelul mării, în timp ce ritmul cardiac rămâne ridicat. Cu toate acestea, capacitatea maximă de efort şi ritmul cardiac de vârf şi debitul cardiac la altitudine sunt reduse în raport cu valorile de la nivelul mării. Odată cu aclimatizarea, capacitatea maximă de exerciţiu nu este restabilită la nivelul mării

Viteza de lucru (kgm/min)

Figura 77-7 Saturaţia arterială de oxigen cu exerciţii la altitudine. Saturaţia arterială de oxigen (%) nu scade odată cu exerciţiul la nivelul mării, ci scade progresiv odată cu sarcinile de lucru mai mari la altitudini mai mari. Există o limitare a difuziei transferului de oxigen prin interfaţa alveolară-hemoglobină. (De la West JB, Boyer SJ, Graber DJ şi colab.: Exerciţiu maxim la altitudini extreme pe Muntele Everest. J Appl Physiol 55:688-702, 1983.)

valorile în timp şi debitul cardiac maxim, frecvenţa cardiacă şi volumul stroke rămân toate scăzute.26

Presiunile arterelor pulmonare ating niveluri ridicate în timpul exerciţiului la altitudini mari.29 Nu este clar dacă aceste presiuni mari limitează capacitatea de efort la altitudine. Pe de o parte, deoarece debitul cardiac este menţinut la niveluri adecvate pentru ratele de lucru atinse, creşterea rezistenţei vasculare pulmonare la cei sănătoşi care locuiesc la altitudine mare nu pare să limiteze exerciţiul. Cu toate acestea, într-un studiu de teren efectuat de persoane aclimatizate67, administrarea inhibitorului de fosfodiesteraza sildenafil înainte de un test de efort maxim la 5245 m a scăzut presiunea sistolică a arterei pulmonare şi a îmbunătăţit capacitatea maximă de efort comparativ cu placebo, dar alte studii nu au confirmat acest lucru68. nerezolvat dacă creşterea presiunii arterelor pulmonare contribuie la limitarea capacităţii de efort la mare altitudine.

Performanţă la exerciţiu la altitudine mare

Efectul altitudinii asupra performanţei la efort variază în funcţie de tipul de activitate şi de durata şederii la mare altitudine. Performanţa pentru evenimente de alergare cu o durată mai mică de 2 minute la mai puţin de 3000 m altitudine nu este afectată şi poate fi chiar uşor îmbunătăţită din cauza scăderii densităţii şi rezistenţei aerului. Performanţele în evenimentele de durată mai lungă sunt diminuate în mod previzibil şi pot fi restabilite doar parţial la capacitatea de la nivelul mării cu sejururi prelungite la mare altitudine. În cele din urmă, după cum sa menţionat mai devreme, consumul maxim de oxigen, ritmul cardiac de vârf şi ventilaţia pe minut de vârf sunt reduse la altitudine mare. Indiferent de durata şederii sau de intensitatea antrenamentului, aceste valori nu revin la valorile de la nivelul mării.

Antrenament la mare altitudine

Există un interes considerabil dacă trăirea şi antrenamentul la altitudine mare îmbunătăţesc performanţa la altitudini mai joase. În trecut, mulţi sportivi de elită de anduranţă s-au mutat şi s-au antrenat la altitudini moderate de 2000 până la 2500 m, dar efectele benefice asupra performanţei după revenirea la nivelul mării nu au fost în general realizate, deoarece atleţii nu puteau atinge aceleaşi viteze şi putere maximă în timpul antrenamentului la altitudine pe care trebuiau să le atingă în timpul curselor la nivelul mării. Mai recent, a fost ridicat interesul pentru utilizarea expunerii hipoxice intermitente ca mijloc alternativ de a aplica beneficiile aclimatizării la altitudine mare la performanţa la nivelul mării. De exemplu,

Beidleman şi colegii70 au descoperit că expunerea intermitentă la 4300 m altitudine timp de 3 săptămâni a îmbunătăţit viteza şi rezistenţa la bicicliştii antrenaţi. În studiul lor de referinţă, Levine şi colegii71 au studiat patru grupuri de sportivi bine potriviţi: (1) cei care au trăit jos şi s-au antrenat jos (1350 m), (2) cei care au trăit jos şi s-au antrenat sus (3000 m), (3) cei care au trăit sus şi s-au antrenat sus şi (4) cei care au trăit sus şi s-au antrenat jos. Grupul care a trăit sus şi s-a antrenat jos părea să fi câştigat beneficiul condiţionării hipoxice, fără a pierde intensitatea sesiunilor de antrenament. Acest avantaj s-a datorat probabil hemoglobinei modeste crescute de la expunerea la altitudine, deşi a existat o variabilitate individuală în răspunsul eritropoietic care s-a corelat cu îmbunătăţirea performanţei.72

Datorită accesului limitat la altitudine mare pentru mulţi sportivi, interesul recent s-a concentrat pe „aducerea muntelui sportivului”73 prin faptul că sportivul îşi petrece timpul în fiecare zi în corturi sărace de oxigen, care pot fi instalate acasă sau în centrul lor de antrenament. Întrebarea cheie care a apărut din această practică şi din studiile remarcate, totuşi, este aceasta: ce „doză” de expunere hipoxică şi ce nivel de capacitate atletică este necesar pentru a vedea un beneficiu în performanţa la nivelul mării? O analiză a studiilor pe această temă a concluzionat că atleţii trebuiau să locuiască la 2000-2500 m timp de cel puţin 4 săptămâni timp de cel puţin 22 de ore/zi pentru a obţine beneficii fiziologice din modelul de antrenament înalt live.

NEADAPTARE

Adaptările fiziologice descrise mai devreme oferă celor mai mulţi indivizi capacitatea de a tolera expunerea la altitudine mare. Indiferent de altitudinea finală atinsă, totuşi, indivizii care urcă prea repede la altitudini de peste 2500 m pot prezenta răspunsuri neadaptative şi pot dezvolta una dintre cele trei forme de boală acută de altitudine: AMS, HAPE şi edem cerebral la altitudine mare (HACE). Deoarece riscul unor astfel de boli scade pe măsură ce indivizii petrec mai mult timp la altitudine, rezidenţii pe termen lung nu sunt susceptibili la aceste probleme. Cu toate acestea, mai multe forme de boală cronică de altitudine, boala cronică de munte şi insuficienţa cardiacă dreaptă pot afecta aceste populaţii şi reprezintă preocupări importante de sănătate publică.

PROBLEME ALE ŢĂRENILOR DE JOS ÎN ASCENSARE LA ALTITUDINE MARE

Susceptibilitate la boala de altitudine

Incidenţa şi severitatea bolii acute de altitudine depind de mai mulţi factori, inclusiv rata de ascensiune, durata şederii şi susceptibilitatea individuală. O călătorie la şi de la mare altitudine în aceeaşi zi prezintă un risc mult mai mic decât o şedere peste noapte, deoarece hipoxia este accentuată în timpul somnului şi pentru că expunerea mai prelungită este asociată cu şederea peste noapte. Susceptibilitatea la boala de altitudine variază considerabil între indivizi, dar, pentru un singur individ, simptomele sunt adesea reproductibile având în vedere aceeaşi rată de ascensiune şi alte circumstanţe. În timp ce

bărbaţii şi femeile sunt la fel de susceptibili la AMS,75,76 adulţii mai tineri75 şi cei obezi76 pot fi puţin mai vulnerabili. Călătoriile recente la altitudine mare77 şi rezidenţa la altitudine moderată (>1900 m)78 au un efect protector. De remarcat, a fi într-o condiţie fizică bună nu exercită niciun efect protector.79 Există date insuficiente privind dacă bolile cronice preexistente cresc susceptibilitatea.

În prezent, nu există mijloace adecvate pentru a prezice cine se va îmbolnăvi la urcarea la altitudine mare. Variabile cum ar fi HVR80 şi saturaţia arterială în oxigen în timpul expunerii hipoxice81 au fost propuse ca predictori utili pentru dezvoltarea AMS, dar nu au fost validate în studii ulterioare, în timp ce markerii genetici specifici care prezic susceptibilitatea în mod fiabil nu au fost încă identificaţi.82 Richalet şi colegii83 au propus un model pentru a identifica pacienţii cu factori de risc pentru apariţia bolii severe la altitudine, dar acest instrument de predicţie a bolilor cardio-pulmonare la altitudine necesită utilizarea unui instrument de predicţie a bolilor cardiace severe. condiţii hipoxice pentru a identifica indivizii susceptibili şi, ca urmare, poate fi dificil de implementat pe o bază largă.

Indivizii susceptibili la HAPE s-au dovedit a avea HPV intens şi răspunsuri vasculare pulmonare exagerate la hipoxie în repaus şi efort normoxic28,64, dar această relaţie nu a fost validată în studii prospective. În cele din urmă, singurul instrument predictiv util rămâne experienţa anterioară a pacientului la altitudine mare, în special atunci când rata de ascensiune şi altitudinea şederii anterioare şi planificate sunt similare.

Boală acută de munte

AMS este cea mai comună formă de boală acută de altitudine, care afectează 22% până la 50% dintre călătorii la altitudini între 1850 şi 4240 m.75,76 Din cauza conştientizării creşterii riscurilor de îmbolnăvire la altitudine în rândul populaţiei generale, ratele de incidenţă au scăzut probabil în regiunile frecvent călătorite, dar incidenţa este raportată până la 70%, cu o creştere rapidă. în anumite regiuni precum Muntele Kilimanjaro.85

Prezentare clinică. AMS este marcată de prezenţa durerii de cap plus unul sau mai multe alte simptome, inclusiv lasitudine, insomnie, anorexie, greaţă, ameţeli şi, în cazuri severe, vărsături, deşi s-a dezvoltat recent dezbaterea dacă durerea de cap este necesară în scopuri de diagnostic. picioare), cu altitudinea la care simptomele încep variind semnificativ între indivizi. Deşi mulţi oameni se plâng de un sentiment de opresiune la nivelul pieptului, rareori există detresă respiratorie atunci când pacientul este în repaus.

Nu există rezultate caracteristice ale examenului fizic în AMS, deşi în unele rapoarte au fost documentate crestături la auscultaţie şi edem periferic.88,89 Nu se observă modificări consistente ale temperaturii corporale, unele studii raportând o creştere uşoară a temperaturii90, iar altele raportând o scădere de 1,7°C fără modificarea valorii ratei metabolice91. sănătos,92,93, dar AMS poate fi încă observat la cei cu ceea ce ar fi considerat oxigen normal la o anumită altitudine.

Simptomele şi semnele AMS sunt nespecifice şi alte cauze trebuie luate în considerare la diagnosticul diferenţial, inclusiv deshidratare, hipotermie, hiponatremie, epuizare, mahmureală de alcool, intoxicaţie cu monoxid de carbon şi infecţii respiratorii sau cerebrale. Diagnosticul se bazează exclusiv pe istoricul clinic şi nu există teste de laborator de confirmare. Pentru un diagnostic de AMS şi nu de HACE mai sever, pacientul trebuie să aibă examinări normale ale stării neurologice şi psihice.

Cursul natural al AMS netratat. Într-un studiu asupra soldaţilor indieni88 transportaţi cu aer la 3300 până la 5500 m, boala incapacitante a durat 2 până la 5 zile, dar recuperarea completă a durat adesea mai mult; 38% s-au recuperat complet în 3 zile, 40% au fost încă bolnavi după 1 săptămână, iar 13% au avut simptome după 1 lună. La turiştii care dormeau la o altitudine mai mică (2 700 m), simptomele au durat în medie 15 ore (interval: 6 până la 94 de ore).94 Majoritatea indivizilor tolerează sau tratează propriile simptome pe măsură ce boala se rezolvă în 1 până la 3 zile, dar unele persoane cu AMS caută ajutor medical sau sunt forţate să coboare. HACE sau HAPE se dezvoltă la un procent mic dintre cei cu AMS, mai ales când ascensiunea este continuată în ciuda bolii.

Fiziopatologia. Conceptele actuale de fiziopatologie subliniază etiologia cerebrală a AMS. În cazul bolilor severe, presiunea intracraniană crescută şi edem cerebral au fost observate la imagistica neurologică95 şi la biopsia cerebrală.88 Studiile RMN ale creierului95 au demonstrat umflarea substanţei albe şi nici una a substanţei cenuşii la pacienţii cu HACE, o constatare care sugerează că edemul este vasogen la origine şi limitat iniţial la substanţa albă. RMN-ul creierului arată, de asemenea, un volum uşor crescut al creierului şi o scădere a volumului LCR intracerebral la pacienţii cu AMS decât la cei fără simptome.96 Studiile ulterioare au evidenţiat date contradictorii, unele raportând nicio dovadă de modificări în concordanţă cu edem cerebral97, iar altele98 arătând dovezi de creşteri uşoare ale volumelor cerebrale şi dovezi de edem citotoxic la subiecţii cu AMS moderat până la moderat. S-a sugerat că dezvoltarea AMS poate depinde într-o oarecare măsură de capacitatea de a deplasa LCR din craniu, iar acei indivizi cu ventriculi mai mici şi spaţii LCR pot fi dezavantajaţi. Acest argument, denumit ipoteza „strânsă", ar putea explica susceptibilitatea crescută a persoanelor mai tinere, deoarece creşterea volumului de sulci asociată vârstei la persoanele în vârstă poate oferi mai mult spaţiu pentru a acomoda umflarea uşoară a creierului.99

Deşi dovezile sugerează că edemul cerebral joacă un rol în AMS severă, rămâne neclar dacă acest lucru cauzează forme mai uşoare ale bolii. Există un singur studiu al presiunii intracraniene la subiecţii cu AMS precoce şi nu a reuşit să demonstreze o creştere a presiunii LCR.99 Deoarece durerile de cap apar precoce în AMS într-un moment în care edemul şi creşterile semnificative ale presiunii intracraniene sunt puţin probabile, ar trebui luate în considerare explicaţii alternative. Explicaţia clasică conform căreia durerea de cap şi alte simptome ale AMS se datorează numai vasodilataţiei cerebrale pare puţin probabilă, deoarece severitatea simptomelor AMS nu s-a dovedit a fi corelată cu viteza fluxului sanguin al arterei cerebrale medii.100 Dovezi limitate că sumatriptanul, un agonist al receptorului

5-HT1, poate preveni AMS101 sau poate trata durerile de cap de înaltă altitudine sugerează că durerile de cap la altitudine mare au un rol neuropeptidic sau un răspuns neurovascular anormal. în fiziopatologia AMS. O altă explicaţie este că modificările induse de hipoxie în bariera hemato-encefalică modifică permeabilitatea la compuşii plasmatici cu potenţial neurotoxicitate sau iritaţie. În studiile pe animale şi culturi celulare, s-a demonstrat că hipoxia mediază permeabilitatea crescută a barierei hemato-encefalice la moleculele mari, dar acest lucru nu a fost observat la om.98 Mecanismul care stă la baza acestor modificări ale barierei hemato-encefalice este neclar, dar au fost propuşi factori precum speciile de radicali liberi de oxigen şi factorii de creştere a endoteliului vascular ca posibili contributori104103.

Constatările în AMS severă a posibilului edem cerebral, edem periferic şi proteinurie sugerează, de asemenea, că poate exista un defect în homeostazia apei şi sării şi o creştere a permeabilităţii capilare. Persoanele susceptibile la AMS au niveluri crescute de aldosteron şi hormon antidiuretic în comparaţie cu controlul, în timp ce persoanele care se aclimatizează bine prezintă diureză, pierdere netă de apă şi valori scăzute ale hormonului antidiuretic.105 Un studiu relativ recent a confirmat concluziile cu privire la hormonul antidiuretic, dar nu a găsit nicio diferenţă între nivelurile de aldosteron şi aceste modificări ale nivelului de control al AMS. nu poate fi atribuită unei creşteri generalizate a permeabilităţii capilare sistemice sau disfuncţiei celulelor endoteliale, prin aceea că subiecţii cu şi fără AMS nu demonstrează nicio diferenţă în evadarea transvasculară globală a proteinei marcate.107

Hipoventilaţia poate contribui, de asemenea, la dezvoltarea AMS. Acetazolamida şi teofilina, două medicamente cu proprietăţi de stimulare respiratorie, previn tulburarea61,108 şi o creştere rapidă a ventilaţiei la ascensiunea la altitudine a fost asociată cu o incidenţă mai scăzută a AMS.80 În acelaşi timp, totuşi, studiile prospective nu au demonstrat o corelaţie între un HVR mai scăzut măsurat înainte de ascensiune şi dezvoltarea AMS la altitudine mare190 şi colaboratorii au demonstrat. că hipoventilaţia relativă s-a dezvoltat la subiecţii cu AMS timpuriu în comparaţie cu subiecţii care se adaptau bine, sugerând că HVR-ul tocit a fost un răspuns la AMS mai degrabă decât o cauză.

Prevenirea. Măsurile farmacologice şi nefarmacologice adecvate pentru prevenirea sau ameliorarea AMS au fost descrise în ghidurile publicate recent.110 Deoarece ascensiunea prea rapidă la altitudine înaltă este principalul factor de risc pentru boala de altitudine, ascensiunea treptată, cu zile de odihnă pentru aclimatizare, este considerată cea mai bună modalitate de a preveni toate formele de boli de altitudine. Se recomandă ca peste 3000 m, indivizii să-şi mărească altitudinea de dormit cu cel mult 300 până la 500 m pe noapte şi să facă o zi de aclimatizare şi să doarmă la aceeaşi altitudine oa doua noapte la fiecare 3 până la 4 zile sau după orice creştere mare a cotei. Doar un singur studiu a încercat să studieze beneficiile ascensiunii lente într-o manieră randomizată, controlată111, iar aderarea strictă la recomandările publicate poate fi dificilă din cauza unei varietăţi de factori logistici. Călătorii ar trebui să evite efortul excesiv. Aceştia ar trebui să se abţină de la consumul intens de alcool sau de la utilizarea medicamentelor narcotice, în special înainte de culcare,

pentru a evita hipoventilaţia, care poate exacerba hipoxemia de mare altitudine. Aceste strategii nu au fost niciodată supuse unui studiu riguros, dar reprezintă măsuri de bun simţ în lumina schimbărilor fiziologice cunoscute la altitudine.

Mijloacele farmacologice pot fi, de asemenea, utilizate pentru a preveni AMS. Medicamentul cel mai frecvent utilizat în acest scop este acetazolamida.61,75 Principala sa acţiune este inhibarea anhidrazei carbonice renale, care provoacă o diureză bicarbonată şi o acidoză metabolică, care, la rândul lor, stimulează ventilaţia, creşte Po2 alveolar şi sporeşte descărcarea de oxigen în ţesuturi. De fapt, medicamentul accelerează aclimatizarea naturală prin accelerarea ritmului de adaptare ventilatorie cu câteva zile. Acţiunile acetazolamidei asupra anhidrazei carbonice în alte părţi ale corpului, cum ar fi chemoreceptorii periferici şi centrali, pot contribui, de asemenea, la rolul său preventiv.112

Dezbaterea persistă cu privire la doza adecvată de acetazolamidă,113 dar majoritatea resurselor publicate continuă să recomande a

AMS, raul acut de munte; FEV,, volumul expirator forţat în 1 secundă; GFR, rata de filtrare glomerulară; HACE, edem cerebral de mare altitudine; HAPE, edem pulmonar de mare altitudine

doză de 125 până la 250 mg de două ori pe zi96.110 (Tabelul 77-2). Acetazolamida este bine tolerată, cel mai frecvent efect secundar fiind parestezиile care implică mâinile, picioarele şi buzele. Pot apărea greaţă şi somnolenţă, iar băuturile carbogazoase pot avea un gust plat, probabil secundar inhibării hidratării dioxidului de carbon la nivelul gurii. Acetazolamida are o porţiune sulfonamidă şi împărtăşeşte precauţiile comune tuturor medicamentelor cu sulfa. Probabilitatea unei reacţii încrucişate este scăzută (aproximativ 7% până la 10%),114 dar rapoartele de caz descriu reacţii anafilactice fatale la persoanele cu alergie la sulfa documentată care au primit acetazolamidă.115

Pentru pacienţii care nu tolerează sau nu pot lua acetazolamida, dexametazona este o alternativă eficientă pentru profilaxia AMS.116 Studiile care compară dexametazona şi acetazolamidă au evidenţiat o eficacitate aproximativ egală a celor două medicamente în prevenirea AMS.117 Dexametazona nu accelerează procesul de aclimatizare şi poate fi asociată cu o întrerupere bruscă a simptomelor. Dozele sugerate sunt enumerate în Tabelul 77-2.

După cum sa menţionat mai devreme, teofilina poate preveni AMS, dar având în vedere fereastra terapeutică îngustă a medicamentului, nu ar trebui utilizată în acest scop. Au fost raportate rezultate contradictorii cu privire la efectele gingko biloba asupra prevenirii AMS,118,119 probabil ca urmare a standardelor de producţie variabile între

producători120 şi, ca urmare, suplimentul nu trebuie utilizat pentru profilaxia AMS. Atenţia recentă s-a concentrat, de asemenea, asupra rolului potenţial al ibuprofenului în prevenirea AMS,121 dar încă nu s-a dovedit superior acetazolamidei în acest scop şi nu face parte din recomandările standard în acest moment.110

În cele mai multe cazuri, profilaxia farmacologică nu este necesară, deoarece o ascensiune lentă este de obicei suficientă pentru a preveni AMS. Profilaxia farmacologică poate fi rezervată celor cu un risc crescut de îmbolnăvire de altitudine, cum ar fi persoanele cu sensibilitate cunoscută la AMS care se întorc la altitudini la care au fost bolnavi în trecut, persoanele care zboară către destinaţii de mare altitudine (de exemplu, La Paz, Bolivia) sau persoanele a căror activitate impune o ascensiune rapidă (de exemplu, echipele de salvare).110

Tratament. În general, coborârea duce la rezolvarea tuturor formelor de boală de altitudine. Cu toate acestea, pacienţii cu o boală uşoară pot să nu necesite coborâre şi adesea se recuperează rămânând la aceeaşi înălţime şi odihnindu-se pentru o perioadă de timp. În bolile mai severe, coborârea este indicată şi ar trebui să continue până când simptomele se remit. Câtă coborâre este necesară variază în funcţie de gravitatea cazului; bolile mai puţin severe se pot rezolva cu o coborâre de numai 300 m, în timp ce bolile mai severe pot necesita scăderi suplimentare de altitudine. Uneori, din cauza condiţiilor de teren, coborârea poate să nu fie fezabilă şi sunt necesare tratamente alternative. Pacienţii grav bolnavi pot fi plasaţi cu oxigen suplimentar dacă sunt disponibile rezervoare de gaz sau un concentrator de oxigen sau „altitudine joasă" poate fi adusă pacientului prin utilizarea unor camere hiperbarice portabile uşoare (Fig. 77-8). Aceste camere pot fi presurizate la 2 psi şi imită o coborâre de aproximativ 1500 m. Prin intermediul unei pompe cu picior, se menţine un debit suficient de gaz pentru a menţine concentraţia de dioxid de carbon scăzută şi concentraţia de oxigen aproape de 21%.122 Studiile demonstrează că camera este la fel de eficientă ca şi administrarea de oxigen suplimentar cu un Fio2 de 0,26 până la 0,3, deşi terapia este dificil de implementat la persoanele claustrofobe sau la cei care vărsă. Ca şi în cazul terapiei cu oxigen, ameliorarea simptomelor este, în general, imediată, dar sunt necesare perioade lungi de tratament în cazul unei boli severe şi pentru a asigura o îmbunătăţire susţinută la îndepărtarea din cameră.122

Figura 77-8 O cameră hiperbară portabilă utilizată pentru tratarea bolilor severe de altitudine când oxigenul suplimentar nu este disponibil sau coborârea nu este fezabilă. Individul bolnav este plasat în pungă, care este apoi închisă cu un fermoar sigilat cu aer. O pompă de picior este utilizată pentru a umfla punga şi a creşte presiunea barometrică în interiorul acesteia. Contactul vizual este menţinut prin ferestre de plastic din peretele pungii, în timp ce comunicarea verbală poate fi menţinută peste peretele pungii. Odată umflat la presiunea ţintă, sacul trebuie pompat în mod continuu pentru a menţine presiunea ţintă şi pentru a asigura o

ventilaţie adecvată. În funcţie de presiunea la care sacul este ridicat, este posibil să se simuleze o coborâre de 2000 până la 5000 de picioare (600 până la 1500 m) pentru persoana din interiorul sacului. (Drepturi de autor Andrew Luks, MD.)

Acetazolamida poate ameliora simptomele AMS şi poate îmbunătăţi oxigenarea arterială123, în timp ce aspirina88, ibuprofenul124 şi acetaminofenul124 s-a dovedit că tratează durerea de cap asociată cu AMS. Proclorperazina este utilă pentru tratarea greaţei şi vărsăturilor şi, spre deosebire de alte antiemetice, poate creşte de fapt, mai degrabă decât scădea ventilaţia.125 Chiar dacă nu este utilizată pentru profilaxia AMS, dexametazona ar trebui să facă parte din trusa medicală a călătorului de mare altitudine, în special în zonele îndepărtate ale munţilor, deoarece tratamentul rapid al pacientului cu simptome care evoluează rapid poate permite pacientului cu evoluţie rapidă. coborâre fără a fi nevoie de o evacuare costisitoare.

Edem cerebral la altitudine mare

HACE este o formă potenţial fatală de boală acută de altitudine, definită prin apariţia modificărilor de stare mentală şi/sau ataxie la o persoană cu AMS, sau prin prezenţa ambelor semne neurologice la o persoană fără AMS care a urcat recent la altitudine. De obicei se dezvoltă la altitudini mai mari decât AMS.

Pe lângă ataxie şi nivelul alterat de conştienţă, mulţi oameni dezvoltă o durere de cap invalidantă, greaţă şi vărsături persistente şi lasitate debilitantă. Persoanele afectate pot dezvolta, de asemenea, unul dintre numeroasele simptome şi semne neurologice, inclusiv edem papilar, modificări vizuale, paralizii ale nervilor cranieni, disfuncţii ale vezicii urinare, reflexe anormale, parestezii, pareze, afazie, clonus, halucinaţii, convulsii şi modificări comportamentale.

În timp ce au fost raportate rate de incidenţă de 0,53% până la 1,25%,88,126 incidenţa adevărată este dificil de evaluat deoarece limita progresiei de la AMS poate fi greu de definit, iar simptomele şi semnele pot fi similare cu cele ale hipoxiei cerebrale secundare hipoxemiei severe din edem pulmonar. Diagnosticul diferenţial include toate celelalte cauze ale encefalopatiei, cum ar fi intoxicaţia cu monoxid de carbon, criza hipertensivă, hipoxia cerebrală severă secundară HAPE, meningita, hipoglicemia, hipotermia moderată până la severă şi encefalopatia migrenoasă. Deoarece HACE este, în general, o problemă de disfuncţie neurologică globală marcată de debut gradual pe o perioadă de câteva ore, un debut brusc şi/sau prezenţa unor deficite neurologice focale, temperatură ridicată sau rigiditate a gâtului ar trebui să determine luarea în considerare a unor diagnostice alternative. Diagnosticul în domeniu se bazează pe istoricul clinic şi pe examenul clinic. Mersul de la călcâi până la deget de-a lungul unei linii drepte este un test eficient pentru prezenţa ataxiei (Video 77-2). Când sunt disponibile modalităţi avansate de diagnostic, RMN-ul dezvăluie un model reversibil de creştere a semnalului ponderat T2 în corpul calos şi, în special, în spleniu, care poate ajuta la diferenţierea HACE de alte afecţiuni.95

La persoanele care decedează din cauza HACE, rapoartele patologice relevă edem cerebral macroscopic.127 Constatările includ umflarea şi aplatizarea girului cerebral, compresia şanţurilor, hernia amigdalelor cerebeloase şi a unciului, mici hemoragii petechiale şi tromboze venoase şi sinusale. RMN-ul cerebral efectuat la pacienţii cu HACE nefatal dezvăluie, de asemenea, dovezi de depunere de hemosiderin, o constatare în concordanţă cu prezenţa microhemoragiilor.128

Tratamentul definitiv pentru HACE este coborârea, deşi recuperarea nu este la fel de rapidă ca în AMS şi HAPE, şi coborâri

mai mult de 1000 m poate fi necesar. Dacă coborârea nu este posibilă, oxigenul sau terapia hiperbară pot fi măsuri de temporizare salvatoare. În singurul studiu de terapie, simptomele şi semnele neurologice severe au răspuns la furosemid şi betametazonă, deşi medicamentele nu au fost studiate separat sau într-o manieră prospectivă.88 Dexametazona este acum utilizată de rutină în managementul HACE (vezi Tabelul 77-2). Manitolul şi glicerolul au fost sugerate pentru tratament, dar sunt dificil de utilizat în siguranţă pe teren din cauza lipsei de monitorizare adecvată a osmolalităţii serice şi a stării volumului şi ar trebui utilizate numai într-un spital sau într-o clinică.

Edem pulmonar la altitudine mare

HAPE este cea mai frecventă cauză de deces din cauza bolilor de înaltă altitudine. Anterior a fost diagnosticată greşit ca pneumonie, bronşită sau insuficienţă cardiacă congestivă până când rapoartele lui Hultgren şi colegii84 şi Houston129 au arătat că este o formă distinctă de edem pulmonar noncardiogen.

Prezentare clinică. HAPE se manifestă de obicei în 2 până la 4 zile de la ascensiunea la altitudini de peste 2400 m (8000 de picioare), cel mai frecvent începând în a doua noapte. În stadiile incipiente ale bolii, se dezvoltă scăderea performanţei la exerciţiu, iar persoanele au nevoie de un timp din ce în ce mai mare pentru a se recupera după efort. Persoanele se plâng, de asemenea, de oboseală, slăbiciune şi tuse uscată persistentă; pot fi prezente şi simptome de AMS. Pe măsură ce boala se agravează, persoanele devin scurte cu respiraţia cu efort minim. Dispneea în repaus, congestia toracică audibilă şi producerea de spută roz spumoasă sunt descoperiri târzii în boala severă. Chiar şi în absenţa HACE concomitentă, hipoxemia severă poate produce modificări mentale, ataxie şi niveluri alterate de conştienţă.

La examinarea fizică, pacientul pare adesea mai bine decât ne-am aştepta pe baza gazelor din sânge şi a rezultatelor radiografice. Poate exista o febră scăzută până la 38,5 ° C, precum şi tahicardie şi tahipnee. Se aud iniţial trosnituri în câmpurile mijlocii drepte ale plămânilor şi apoi mai difuz pe măsură ce boala se agravează. Se poate observa paloare generalizată şi cianoză din patul unghial. Radiografiile şi tomografia computerizată arată opacităţi alveolare neregulate, care pot fi limitate la o singură zonă (predominând iniţial câmpul pulmonar drept) sau generalizate, în funcţie de severitatea bolii (fig. 77-9). Gazele din sângele arterial dezvăluie hipoxemie severă. Într-un studiu la 4559 m, de exemplu, indivizii

cu HAPE au avut o medie arterială Po2 de 23 ± 3 mm Hg şi o saturaţie medie de 48 ± 8% faţă de 40 ± 5 mm Hg şi 78 ± 7% pentru martori sănătoşi.

Constatări patologice. Un total de 22 de autopsii au fost raportate la persoane care au murit de HAPE.88,131 Este caracteristic un exudat proteic bogat în celule roşii cu membrane hialine. Toate au avut unele zone de pneumonită cu acumulare de neutrofile, dar nicio dovadă de acumulare bacteriană. Venele pulmonare nu au fost dilatate. Cele mai multe rapoarte menţionează trombi capilare şi arteriolare, depozite de fibrină, hemoragie şi infarcte.

Probele de lavaj bronhoalveolar obţinute în primele 24 de ore de ascensiune la 4559 m au demonstrat o creştere a celulelor roşii din sânge şi a proteinelor, dar o absenţă a mediatorilor inflamatori şi a neutrofilelor132, în timp ce probele obţinute mai târziu în procesul bolii arată şi mai multe proteine, neutrofilie şi dovezi de inflamaţie marcate de astfel de mediatori inflamatori, precum B42 şi B22, precum şi mediatori inflamatori. ca interleukina-1, -6 şi -8 şi factorul de necroză tumorală-a.134

Mecanisme posibile. HAPE este o formă de edem pulmonar noncardiogen. Funcţia ventriculară stângă şi presiunea capilarului pulmonar rămân normale. Deşi mecanismele care stau la baza HAPE rămân incomplet înţelese, se pare că presiunile crescute în artera pulmonară joacă un rol central în acest proces, prin faptul că investigaţiile multiple au arătat că indivizii afectaţi au presiuni semnificativ crescute în artera pulmonară în comparaţie cu martorii sănătoşi.84,135.

Persoanele susceptibile la HAPE au HPV exagerat, ceea ce probabil explică presiunea crescută în artera pulmonară; mai multe studii demonstrează că indivizii susceptibili la HAPE au răspunsuri anormal de ridicate la presiunea arterei pulmonare în timpul respiraţiei hipoxice, în timpul exerciţiului normoxic şi hipoxic şi la ascensiunea la altitudine mare înainte de apariţia edemului.28,136. vasele. În cele din urmă, dovezile sugerează că creşterea tonusului simpatic139 şi modificările mediatorilor vasoactivi (endotelină [ET-1], oxid nitric [NO]) produşi de celulele endoteliale pulmonare140 pot duce, de asemenea, la HPV mai puternic.

Nivelurile de ET-1, un vasoconstrictor pulmonar puternic derivat din endoteliu, sunt crescute la indivizii susceptibili la HAPE140 şi se corelează cu o creştere a presiunii arterelor pulmonare, în timp ce nivelurile de NO, un vasodilatator universal, sunt mai scăzute la subiecţii susceptibili la HAPE141-144. subiecţii la mare altitudine şi, de asemenea, au oferit dovezi ale creşterii radicalilor liberi în circulaţia pulmonară în timpul HAPE, care ar putea contribui la dezvoltarea tulburării. Astfel, un dezechilibru inerent de vasoconstrictoare (ET-1) şi vasodilatatoare (NO) poate constitui un factor predispozant important la subiecţii susceptibili la HAPE, un dezechilibru care oferă posibile căi de intervenţie terapeutică.

Având în vedere importanţa centrală a presiunii arteriale pulmonare crescute în patogeneza HAPE, cum provoacă aceste presiuni crescute în artera pulmonară acumularea de lichid

atunci când pacienţii cu hipertensiune pulmonară severă la nivelul mării nu au de obicei edem pulmonar? Hultgren145 a sugerat că edemul rezultă dintr-o vasoconstricţie hipoxică neuniformă, ceea ce duce la supraperfuzie a microvasculaturii în zonele plămânului în care vasoconstricţia arteriolară nu a reuşit să protejeze vasele din aval. Perfuzia neuniformă este sugerată clinic de aspectul radiografic tipic neuniform (vezi Fig. 77-9) şi de studiile RMN la persoanele care respiră amestecuri de gaze hipoxice,146 care demonstrează o perfuzie regională eterogenă mai mare la subiecţii susceptibili la HAPE.

Scurgerea edemului de supraperfuzie se poate datora insuficienţei stresului capilar, în care forţele de forfecare mari provoacă stres biomecanic şi leziuni în arteriolele şi capilarele precapilare.147 Mecanismele prin care presiunile mari şi stresul de forfecare duc la o scurgere de tip permeabilitate mare pot implica un continuum de fenomene legate de presiune prin care celulele roşii din plasmă şi chiar se deplasează intravascular din spaţiul interstiţial şi chiar subvascular. în spaţiul alveolar. La niveluri mai scăzute de creştere a presiunii, întinderea pe colagen şi alte elemente de susţinere a matricei extracelulare pot induce modificări dinamice şi rapid reversibile ale permeabilităţii barierei,148 care, cu o durată mai mare şi o creştere suplimentară a presiunii, pot duce la ruptura capilară şi hemoragia alveolară, aşa cum se observă în cazurile severe de HAPE.

Deşi datele stabilesc în mare măsură o bază mecanică pentru HAPE, interesul pentru rolul inflamaţiei a apărut atunci când studiile de lavaj bronhoalveolar la pacienţii cu HAPE au demonstrat o celularitate crescută şi prezenţa mediatorilor chemotactici (leucotrienă B4) şi vasoactivi (tromboxan B2) în comparaţie cu martorii. Swenson şi colegii,132 în care lavajul bronhoalveolar a fost efectuat la indivizi sensibili la HAPE şi la controale normale în primele 24 de ore de la sosirea la 4559 m, mai devreme decât au fost obţinute probele de lavaj în celelalte studii. În această perioadă timpurie, deşi lichidul de spălare a demonstrat conţinut ridicat de proteine şi globule roşii, ale căror niveluri se corelau cu presiunile arterelor pulmonare măsurate prin ecocardiografie (Fig. 77-10), nu a existat nicio dovadă de expresie a citokinelor sau recrutare de neutrofile. Aceste constatări au consolidat noţiunea

Figura 77-10 Relaţia dintre presiunea arterei pulmonare (PA) măsurată prin ecocardiografie şi numărul de globule roşii şi concentraţia de albumină în lichidul de lavaj bronhoalveolar (BAL) al indivizilor normali şi susceptibili la HAPE la nivelul mării şi la 4559 m. Cercurile din stânga jos ale ambelor panouri arată valori normale pentru celulele roşii din sânge şi albumina la altitudine joasă (490 m). Pătratele indică indivizi sensibili la HAPE la 4559 m, care nu sufereau de HAPE la momentul bronhoscopiei; triunghiurile indică indivizi sensibili la HAPE la 4559 m care au fost consideraţi clinic a avea HAPE la momentul bronhoscopiei. Coeficienţii de corelaţie

sunt furnizaţi pentru curbele de cea mai bună potrivire ale datelor la altitudine mare. (Din Swenson ER, Maggiorini M, Mongovin S, et al: Patogenesis of high-altitude pulmonary edem: inflammation is not an etiologic factor. J Am Med Assoc 287:2228-2235, 2002.)

că HAPE începe ca urmare a presiunii intravasculare ridicate, nu datorită unui proces inflamator.

Deşi inflamaţia nu este factorul principal în majoritatea cazurilor, ea poate juca totuşi un rol în anumite situaţii. S-a demonstrat că infecţiile virale respiratorii predispun la HAPE la copii149 şi există rapoarte anecdotice despre infecţii virale care preced HAPE la adulţi. Acest lucru sugerează că infecţiile virale pot declanşa inflamaţie, ceea ce face endoteliul microvascular mai vulnerabil la presiuni crescute. Acest rol potenţial pentru infecţiile tractului respirator superior şi inflamaţia ulterioară poate explica cazurile de HAPE observate la altitudini surprinzător de joase (1500 până la 2400 m).150

Modificările în dinamica transportului fluidului în plămâni pot contribui, de asemenea, la HAPE. S-a demonstrat că hipoxia scade transportul transepitelial alveolar de sodiu151 şi clearance-ul lichidului alveolar152, despre care se ştie că sunt importante în echilibrul fluidului pulmonar normal. În studiile ulterioare la oameni care au examinat diferenţele de potenţial transepitelial de-a lungul mucoasei nazale ca model al funcţiei epiteliale alveolare, potenţialele nazale transepiteliale mai scăzute în normoxie au fost demonstrate la indivizii susceptibili la HAPE comparativ cu martorii nesusceptibili, ceea ce a fost atribuit scăderii transportului de sodiu de către diferenţa de canal subsecat de sodiu în studiul confirmat de canalul subsecat de sodiu153. potenţialul nazal între indivizii susceptibili la HAPE şi martorii în normoxie, dar nu au putut atribui aceste diferenţe modificărilor activităţii canalelor epiteliale de sodiu.154 Transportul transalveolar de sodiu poate fi crescut prin stimularea receptorului p2, iar un studiu de teren a raportat prevenirea cu succes a HAPE prin inhalarea salmeterolului, un medicament cu acţiune prelungită, care include răspunsul multiplu al acestui medicament, care include răspunsul ventilator multiplu. la hipoxie şi strângerea contactelor celulă la celulă, contribuţia îmbunătăţirii clearance-ului fluidului alveolar la rezultatul pozitiv al studiului rămâne incertă.155 În cele din urmă, ET-1 s-a dovedit că afectează clearance-ul fluidului alveolar cu 65% la un model de şobolan,156 oferind un alt mecanism potenţial prin care ar putea contribui la HAPE la om.

Allemann şi colegii157 au documentat o incidenţă crescută a foramenului oval permeabil la indivizii susceptibili la HAPE la altitudine joasă şi mare în comparaţie cu martorii sănătoşi şi au susţinut că prezenţa acestuia poate creşte riscul de HAPE. Cu toate acestea, nu este clar dacă foramenul oval permeabil cauzează de fapt HAPE sau este o sechela a creşterilor marcate anterioare ale presiunii arteriale pulmonare în timpul şederii la mare altitudine sau în timpul exerciţiilor normoxice observate la indivizii susceptibili la HAPE.158

În cele din urmă, s-a propus că HAPE este o formă de edem pulmonar neurogen, prin aceea că prezenţa celulelor roşii din sânge, spectrul proteinelor serice în lichidul de lavaj HAPE şi absenţa leziunilor arhitecturale sunt toate caracteristicile observate în această altă formă de

edem pulmonar necardiogen.159. edemul,160 în timp ce, după cum sa menţionat mai devreme, activitatea simpatică crescută poate juca un rol în HAPE139 şi s-a demonstrat că blocarea a-adrenergică scade presiunea arterei pulmonare în HAPE161. Deşi unii pacienţi cu HAPE au AMS sau HACE concomitent, aceasta este de obicei mult mai puţin severă decât modificările profunde ale sistemului nervos central (de exemplu, hemoragia subarahnoidiană) în majoritatea cazurilor de edem pulmonar neurogen.

Prevenirea. Măsurile preventive nonfarmacologice descrise anterior pentru AMS se aplică şi în cazul HAPE, o ascensiune lentă fiind cea mai importantă strategie. Deoarece edem pulmonar subclinic de nerecunoscut poate fi transformat în edem clinic prin exerciţiu, subiecţii ar trebui să evite suprasolicitarea înainte de aclimatizare, în special atunci când sunt obosiţi. Nifedipina, un blocant al canalelor de calciu care atenuează HPV, este eficientă în prevenirea HAPE la subiecţii cu antecedente de boală.162 Deoarece incidenţa HAPE este scăzută, nifedipina profilactică trebuie rezervată persoanelor susceptibile cunoscute. Un singur studiu a stabilit că salmeterolul inhalat în doze mari măreşte clearance-ul lichidului alveolar şi poate fi util pentru profilaxie153, deşi în studiu au fost utilizate doze foarte mari (de 2,5 ori mai mari decât cele utilizate în gestionarea astmului bronşic) şi pot fi asociate cu reacţii adverse care afectează toleranţa pacientului. Mai recent, Maggiorini şi colegii163 au demonstrat că tadalafilul, un inhibitor al fosfodiesterazei cu proprietăţi vasodilatatoare pulmonare, poate preveni, de asemenea, boala la indivizii susceptibili cunoscuţi. O constatare neaşteptată a acestui studiu a fost că dexametazona a fost, de asemenea, eficientă în acest sens. Studiile ulterioare au stabilit că dexametazona scade presiunea estimată în artera pulmonară după ascensiunea la 4559 m,164 dar deoarece mecanismul de acţiune rămâne neclar şi experienţa clinică cu dexametazona pentru profilaxia HAPE rămâne limitată, aceasta nu a devenit parte a protocoalelor standard de prevenire a HAPE.110.

Tratament. Tratamentul adecvat depinde de severitatea bolii şi de situaţia imediată. Pentru pacienţii aflaţi în locaţii îndepărtate, cu acces limitat la îngrijire, prima prioritate este coborârea la altitudine mai joasă. Nivelul de efort al pacientului trebuie limitat în timpul coborârii deoarece efortul poate creşte presiunea arterei pulmonare şi poate agrava edemul pulmonar. Dacă HAPE este diagnosticată precoce, recuperarea este rapidă, cu coborâri de numai 500 până la 1000 m, iar victima poate fi capabilă să remonteze cu prudenţă 2 sau 3 zile mai târziu. Dacă coborârea nu este fezabilă din cauza vremii sau a altor factori, oxigenul suplimentar sau o cameră hiperbară portabilă ar trebui să fie o prioritate urgentă.165 Dacă nicio opţiune nu este disponibilă, ventilaţia cu mască cu presiune pozitivă poate îmbunătăţi oxigenarea, deşi efectul asupra rezultatelor nu a fost stabilit.166.

Având în vedere marja redusă de eroare în setările de la distanţă, utilizarea unui vasodilatator pulmonar, cum ar fi nifedipina, este justificată, indiferent dacă este disponibil oxigen suplimentar. Datele care susţin această practică sunt însă limitate, iar recomandarea se bazează în mare parte pe o experienţă clinică vastă. Un singur studiu167 a demonstrat că

nifedipina poate fi utilizată pentru a gestiona HAPE în absența coborârii sau a oxigenului suplimentar, dar acest studiu a fost mic și nu avea un grup de control. Alte vasodilatatoare pulmonare, cum ar fi tadalafilul și sildenafilul, nu au fost studiate pentru tratamentul HAPE, dar rapoartele din literatura de specialitate arată că clinicienii le folosesc în acest scop, adesea în combinație cu terapia cu blocante ale canalelor de calciu. Astfel de avertismente nu au fost luate în considerare pe teren,169 unde aproape toate modalitățile farmacologice disponibile sunt adesea date atunci când majoritatea pacienților, cu excepția celor mai grav bolnavi, s-ar descurca bine doar cu odihnă și oxigen suplimentar.

În setările mai puțin îndepărtate, cum ar fi în stațiunile de schi, tratamentul cu repaus la pat și oxigen poate fi suficient și evacuarea la altitudini mai joase poate fi inutilă. La pacienții bine selectați cu boală ușoară și sprijin adecvat din partea familiei sau prietenilor pentru a le monitoriza cursul clinic, poate fi chiar fezabil să-i trimiți acasă sau la hotel cu oxigen suplimentar, mai degrabă decât evacuarea la spital.170 Rezolvarea completă a edemului poate necesita 24 până la 72 de ore de terapie cu oxigen la altitudinea de debut, în timp ce o mișcare mai rapidă a pacientului va îmbunătăți rezultatele. Pot fi adăugate vasodilatatoare pulmonare la pacienții care se agravează sau nu se ameliorează cu măsuri conservatoare. Nu există date care să compare nifedipina cu inhibitorii de fosfodiesterază, deși există mai multă experiență clinică cu nifedipina mai puțin costisitoare. O singură serie de cazuri a documentat utilizarea presiunii pozitive continue a căilor respiratorii pentru ameliorarea dispneei la pacienții cu HAPE,150, dar nu există date controlate care să sugereze că acest lucru îmbunătățește rezultatele. Deoarece în HAPE au fost descrise temperaturi de până la 38,5°C, o constatare a temperaturii ridicate nu ar trebui să determine administrarea de antibiotice decât dacă tabloul clinic este în concordanță cu pneumonia. Pacienții care nu se îmbunătățesc cu un regim adecvat trebuie investigați pentru alte cauze de hipoxemie și infiltrate pulmonare.

PROBLEME ALE REZIDENȚILOR DE ALTITUDINE MARE

Boală cronică de munte

Descrisă pentru prima dată la locuitorii andini de către Monge171 în 1928 și denumită adesea boala Monge, boala cronică de munte (CMS) este o formă descrisă în mod obișnuit de boală cronică de altitudine. Se observă la persoanele născute și care trăiesc la mare altitudine, precum și la locuitorii de câmpie care se mută la altitudini mari și rămân pentru perioade prelungite de timp, în general mai mult de 1 an. Eritrocitoza excesivă, definită ca un hematocrit peste 60% până la 70% sau cu mai mult de două abateri standard peste valoarea medie pentru rezidenții sănătoși la o altitudine mare dată, este o caracteristică esențială a acestui sindrom a cărui severitate poate fi gradată pe baza criteriilor stipulate într-un raport de consens recent.172

Există diferențe geografice și etnice în prevalența CMS. Se găsește rar la nativii platoului tibetan, dar este frecvent întâlnit în Anzi, în Munții Stâncoși din America de Nord și în alte regiuni muntoase în care locuitorii de câmpie s-au mutat, cum ar fi, de exemplu, chinezii Han, care au fost relocați în Tibet.173-175 Motivul acestor diferențe regionale este doar

speculativ, dar se crede că este adaptarea secundară mai mare a Tibetului. de existenţă pe platoul tibetan în comparaţie cu cea a andinilor. Deosebit de relevant poate fi faptul că tibetanii au mult mai puţin HPV şi eritrocitoză în comparaţie cu alte populaţii de mare altitudine. Aceştia pot fi potenţial markeri ai unei adaptări mai reuşite pe o perioadă mult mai lungă de timp.

Prezentare clinică. Simptomele CMS sunt similare cu cele întâlnite la persoanele care suferă de policitemie la altitudine joasă: dureri de cap, ameţeli, letargie, tulburări de memorie şi mentalitate şi somn slab. Investigaţiile ulterioare relevă cianoză, aspect pletoric şi hematocrit şi hemoglobină crescute. Diagnosticul poate fi stabilit numai prin eliminarea tuturor celorlalte cauze de policitemie. Într-adevăr, multă confuzie în literatura de specialitate cu privire la incidenţa şi alte aspecte ale CMS se poate datora validării inadecvate a diagnosticului. Monge171 şi Leon-Velarde şi colegii,176, de exemplu, au observat o frecvenţă ridicată a complicaţiilor bronşice la pacienţii cu CMS, în timp ce Kryger şi colegii173 au găsit dovezi de boală pulmonară la 50% dintre cei cu CMS din Leadville, Colorado. Într-adevăr, atunci când sunt privite ca un sindrom, este posibil ca multe cazuri să reprezinte o interacţiune între o boală pulmonară cronică subiacentă, altitudine mare şi, poate, toxicitatea metalelor grele.36

Fiziopatologia. Factorii de iniţiere probabili pentru CMS sunt o HVR tocită şi hipoventilaţia relativă. Hipoventilaţia creşte hipoxia alveolară şi hipoxemia arterială. Hipoxia alveolară, la rândul său, declanşează mai mult HPV şi o hipertensiune pulmonară mai mare, în timp ce hipoxemia arterială duce la creşterea secreţiei de eritropoietină şi la o producţie mai mare de celule roşii din sânge.

Cu toate acestea, relaţiile exacte de cauză şi efect dintre hipoventilaţie, policitemie şi CMS nu sunt complet clare. De exemplu, s-a demonstrat că policitemia reduce răspunsurile ventilatorii,180,181, în timp ce hipoxia însăşi poate contribui la depresia ventilatorie, aşa cum este evidenţiată de o creştere a ventilaţiei la unii nativi cu CMS atunci când li se administrează oxigen suplimentar. De asemenea, trebuie remarcat faptul că HPV nu poate fi doar o funcţie a hipoxiei alveolare crescute, deoarece s-a observat că pacienţii cu CMS au răspunsuri accentuate la presiunea arterei pulmonare la exerciţii fizice modeste în comparaţie cu indivizii sănătoşi care trăiesc la aceeaşi înălţime,182 un fenomen observat şi la pacienţii susceptibili la HAPE, aşa cum s-a menţionat mai devreme.

În timp ce policitemia excesivă a CMS se datorează probabil unei hipoxemiei mai mari, hematocritul real este adesea mai mare decât se aştepta pentru So2 arterial măsurat,183 sugerând că indivizii afectaţi pot avea răspunsuri eritropoetice exagerate la un anumit stimul hipoxic.177 Desaturarea nocturnă severă poate contribui, de asemenea, la dezvoltarea policitemiei, după cum a sugerat pacienţii în timpul somnului Rock. cu CMS decât la martorii sănătoşi.184 În cele din urmă, Jefferson şi colegii36 au descoperit că majoritatea subiecţilor cu CMS şi eritrocitoză excesivă dintr-o comunitate minieră andină aveau concentraţii serice detectabile de cobalt, un metal greu cunoscut că stimulează

producţia renală de eritropoietină. Acest lucru poate ajuta la explicarea incidenţei mai mari a CMS în regiunile de mare altitudine, unde mineritul este obişnuit.

Odată prezentă, policitemia poate contribui şi la problemele vasculare pulmonare observate mai devreme, deoarece creşterea vâscozităţii duce la creşterea rezistenţei vasculare pulmonare. Alături de tulburările în schimbul de gaze şi modificările vasculare pulmonare rezultate din HPV, debutul policitemiei reprezintă un punct de cotitură în CMS care duce în cele din urmă la deteriorarea clinică şi decesul acestor pacienţi.175,185.

Tratament. Cheia pentru tratarea CMS este reducerea masei celulelor roşii. Îmbunătăţirea oxigenării şi, prin urmare, reducerea stimulului hipoxic pentru producţia de globule roşii este cea mai fiziologică abordare pentru atingerea acestui obiectiv. Deşi mutarea la o altitudine mai mică este mijlocul definitiv pentru atingerea acestor obiective, această abordare nu este acceptabilă pentru mulţi pacienţi şi sunt adesea folosite alte tratamente. Flebotomia a fost folosită de mult timp, dar în ciuda practicii comune şi a îmbunătăţirii subiective prompte, beneficiile pe termen lung nu au fost bine documentate. Oxigenul cu debit scăzut în timpul somnului este probabil eficient, mai ales pentru cei cu desaturare marcată a somnului. Date mai vechi sugerează că, în virtutea capacităţii sale de a stimula ventilaţia şi de a creşte Po2 alveolar, medroxiprogesteronul poate fi eficient în scăderea hematocritului şi în tratarea CMS,186 în timp ce date mai recente indică acetazolamida este o intervenţie ieftină, sigură şi eficientă. flebotomie.188

Hipertensiune pulmonară de mare altitudine

O formă alternativă de boală legată de altitudine la rezidenţii pe termen lung a fost descrisă acum în zonele din afara Munţilor Anzi. Denumită hipertensiune pulmonară de mare altitudine, este marcată de hipertensiune pulmonară şi cor pulmonar fără policitemie. Conform unui grup recent de consens,172 hipertensiunea pulmonară de mare altitudine este prezentă dacă un rezident la altitudini de peste 2500 m are o presiune medie în artera pulmonară mai mare de 30 mm Hg sau o presiune sistolică în artera pulmonară mai mare de 50 mm Hg, hipertrofie ventriculară dreaptă, insuficienţă cardiacă dreaptă şi hipoxemie moderată fără eritemie excesivă (hemoglobină). şi mai puţin de 19 g/dL la femei). Există o suprapunere considerabilă între această boală şi boala subacută de munte, un sindrom de hipertensiune pulmonară şi insuficienţă cardiacă dreaptă, observat la ţăranii după săptămâni până la luni la altitudine mare, diferenţa majoră fiind timpul petrecut la mare altitudine de către individul afectat. Există, de asemenea, o dezbatere dacă aceasta reprezintă cu adevărat o entitate separată de CMS sau este pur şi simplu o variantă a aceleiaşi boli.178

Persoanele afectate prezintă dispnee, tuse, cianoză, edem periferic şi constatări ale examenului fizic în concordanţă cu insuficienţa cardiacă dreaptă. Deviaţia axei drepte, hipertrofia ventriculului drept şi P-pulmonale pot fi prezente pe electrocardiogramă, în timp ce imagistica toracică evidenţiază mărirea ventriculului drept şi atrial drept şi proeminenţa arterelor pulmonare.172 Hemodinamica pulmonară este similară cu cele

observate la pacienţii cu CMS. pot fi necesare opţiuni farmacologice. Din păcate, în afară de un mic studiu controlat cu placebo care a demonstrat că o cură de 3 luni de inhibitor de fosfodiesteraza sildenafil a scăzut presiunea arterei pulmonare cu o cantitate modestă (aproximativ 6 până la 7 mm Hg) şi a îmbunătăţit distanţa de mers pe jos de 6 minute, 190 de studii mai ample despre acest şi alţi vasodilatatori pulmonari lipsesc. Nu există protocoale formale de tratament în acest moment.

Edem pulmonar de reintrare

Unele persoane care trăiesc ani de zile la înălţimi mari şi care coboară la altitudini mai joase pot dezvolta HAPE la ascensiune. Fenomenul a fost observat cel mai des în Peru, unde, datorită uşurinţei călătoriei cu aerul, locuitorii de la mare altitudine se pot întoarce destul de rapid de la nivelul mării la altitudinea mare. De asemenea, au fost raportate cazuri în Leadville, Colorado, dar rapoartele lipsesc în mod evident din Nepal şi Tibet, posibil pentru că revenirea rapidă la altitudine mare este adesea mai puţin disponibilă. Autorii au sugerat că incidenţa HAPE la reascensiune poate fi mai mare decât în timpul ascensiunii iniţiale de către străini,191 dar lipsesc date despre incidenţa reală; copiii şi adolescenţii pot fi mai susceptibili decât adulţii.191 S-a postulat că muscularizarea crescută a arteriolelor pulmonare care se dezvoltă odată cu expunerea cronică la mare altitudine generează o presiune neobişnuit de mare în artera pulmonară la reacţie, provocând edem. În afară de un studiu realizat de Marticorena şi Hultgren,192 care a demonstrat că tratamentul numai cu repaus la pat poate fi suficient în cazuri uşoare până la moderate, nu s-au efectuat studii de tratament pentru HAPE de reintrare şi tulburarea ar trebui gestionată în acelaşi mod ca şi pentru HAPE la zonele joase neaclimatizate.

BOALA PREEXISTENTA SI ALTITUDINA MARE

Având în vedere prevalenţa multor boli comune, cum ar fi hipertensiunea arterială şi boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) în populaţia generală, este probabil ca mulţi călători la altitudine mare să aibă o afecţiune medicală de bază. Această situaţie ridică două întrebări importante: (1) Va predispune boala de bază aceşti indivizi la boli de înaltă altitudine? (2) Stresul adăugat de hipoxie la altitudine mare va înrăutăţi controlul problemelor lor de bază? Până în prezent, puţine studii au examinat ce se întâmplă cu persoanele cu boli respiratorii şi alte boli atunci când vizitează destinaţii de mare altitudine şi sunt disponibile şi mai puţine date despre cum să le trateze înainte şi după expunere. Câteva categorii majore de boli respiratorii sunt discutate în paragrafele următoare, în timp ce alte categorii majore de boli, inclusiv boli de inimă, 193 boli renale, 194 şi diabet 195, sunt analizate în altă parte.

BOLI RESPIRATORII

Expunerea la altitudine mare ridică câteva provocări pentru pacienţii cu boli pulmonare care au fost analizate pe larg în altă parte.196 Mai multe forme majore de boli pulmonare sunt luate în considerare pe scurt aici.

Boala pulmonară obstructivă cronică şi boala pulmonară interstiţială

Scăderea presiunii barometrice şi scăderea ulterioară a Po2 inspirată îi pun pe pacienţii cu BPOC severă şi boală pulmonară interstiţială la risc de desaturare arterială, în special la efort. Pacienţii cu BPOC moderată până la severă (FEV! < 1,5 L) şi boală pulmonară interstiţială ar trebui să fie supuşi unei evaluări înainte de călătorie a riscului de hipoxemie şi a nevoii de oxigen suplimentar, utilizând una dintre mai multe strategii posibile, inclusiv reguli de predicţie care iau în considerare gazele din sângele arterial197,198 şi testarea funcţiei pulmonare la nivelul mării, testele de efort cardiopulmonar prin simularea de expunere la hipoxie sau simularea de altitudine199. test.200 Pentru pacienţii la care valoarea prezisă a Po2 arterială scade sub 50 mm Hg — acelaşi prag utilizat pentru determinarea necesarului de oxigen suplimentar în zborul comercial cu aer — oxigenul la domiciliu trebuie prescris şi prescripţia completată la destinaţia pacientului (de exemplu, un oraş de staţiune de schi). O strategie alternativă la pacienţii cu boală mai puţin severă este să-şi monitorizeze pulsoximetria folosind un dispozitiv portabil portabil cu instrucţiuni de a avea o reţetă de oxigen prescrisă la domiciliu dacă saturaţia lor scade sub anumite praguri.201 Pacienţii cu BPOC ar trebui să călătorească cu medicamentele de control şi cu medicamente de salvare în cazul în care starea lor este exacerbată. Deoarece siguranţa pacienţilor cu BPOC sau boală pulmonară interstiţială care dorm la altitudine peste 3000 m este necunoscută, astfel de pacienţi ar trebui să doarmă la altitudini mai mici de 3000 m.

Astm

Modificările temperaturii, umidităţii şi densităţii aerului pot altera mecanica plămânilor şi obstrucţia fluxului de aer la pacienţii cu astm bronşic, dar datele de teren demonstrează că pacienţii astmatici uşori, bine controlaţi, au scăderea răspunsului bronşic la cote de până la 5000 m202 şi tolerează ascensiuni de până la 6410 m204, pacienţii trebuie să aibă simptome fără modificări semnificative. astmul sub control bun înainte de orice călătorie la altitudine mare şi ar trebui să călătorească atât cu medicamentele de control, cât şi cu un aport adecvat de inhalatoare de salvare şi prednison pentru utilizare în caz de exacerbare.

Boli vasculare pulmonare

La pacienţii cu hipertensiune pulmonară, tensiunile scăzute ale oxigenului alveolar provoacă HPV şi cresc presiunea în artera pulmonară, care la rândul său poate duce fie la insuficienţă cardiacă dreaptă acută, fie la HAPE. Niciun studiu sistematic nu a examinat această problemă, dar mai multe rapoarte de caz şi serii de cazuri au documentat HAPE la pacienţii cu hipertensiune pulmonară secundară cauzelor anatomice sau non-anatomice.205 Pacienţii cu hipertensiune pulmonară cunoscută sau suspectată trebuie supuşi ecocardiografiei pentru a măsura presiunile arterelor pulmonare. Călătoria la altitudine mare ar trebui evitată la pacienţii cu boală moderată până la severă, deşi pragul folosit pentru a interzice călătoria nu este clar. Dovezile disponibile sugerează că presiunile medii ale arterei pulmonare de aproximativ 40 mm Hg sunt suficiente pentru a creşte incidenţa HAPE, dar o gamă largă de presiuni au fost documentate în raportările de cazuri ale acestui fenomen la mare altitudine.205 Pacienţii cu boală mai puţin severă ar trebui să utilizeze nifedipină şi ar trebui încurajaţi să-şi monitorizeze pulsioximetria folosind fie un dispozitiv portabil la o clinică, fie la o vizită periodică la clinică. Pacienţii cu absenţa

congenitală a unei artere pulmonare ar trebui să evite, de asemenea, călătoriile la altitudine mare, deoarece aceşti indivizi sunt cunoscuţi a fi susceptibili la HAPE.206 Nu a fost stabilit dacă aceleaşi riscuri sunt prezente la pacienţii după pneumonectomie, dar cursul prudent este ca aceşti pacienţi să evite şi expunerea la altitudine mare.

Apneea în somn

Deşi scăderea presiunii barometrice şi a densităţii aerului la altitudine mare ar putea face să ne aşteptăm la o scădere a severităţii apneei obstructive în somn în acest mediu, studii recente de teren sugerează că apneea obstructivă în somn persistă după ascensiunea la 2950 m şi este însoţită de o creştere marcată a numărului de apnee centrale, precum şi de performanţă afectată la sarcini cardiace simulente, creşterea tensiunii arteriale şi a sarcinilor cardiace mai frecvente. aritmii.207 Având în vedere aceste probleme, ar fi prudent ca persoanele cu apnee obstructivă în somn moderată până la severă să călătorească la altitudine mare cu aparatul lor de presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii, presupunând că poate fi aranjat un acces sigur la sursele de energie. Dacă problemele logistice împiedică utilizarea presiunii pozitive continue a căilor respiratorii, acetazolamida (250 mg de două ori pe zi) poate scădea indicele de apnee-hipopnee, poate îmbunătăţi eficienţa somnului şi insomnia subiectivă şi poate reduce creşterea presiunii sistolice în timpul somnului la altitudini de până la 2590 m.208

Boala tromboembolica

Deşi multe rapoarte de caz documentează evenimente tromboembolice arteriale sau venoase la altitudine mare, o trecere în revistă a cazurilor relevă că majoritatea evenimentelor au fost raportate la persoanele cu coagulopatie subiacentă.196 Nu există în continuare nicio dovadă convingătoare că riscul de tromboembolism este crescut la indivizii normali la altitudine mare. Ca urmare, nu este nevoie de screening pentru trombofilie la persoanele asimptomatice înainte de călătoria la mare altitudine şi nicio indicaţie de a începe anticoagularea la cei care nu au luat anterior astfel de medicamente. Trebuie depuse eforturi pentru a menţine mobilitatea şi o bună hidratare pe tot parcursul călătoriei. Raportul internaţional normalizat se poate modifica odată cu călătoriile către şi de la altitudine209, iar pacienţii trataţi cu warfarină ar trebui să ia în considerare obţinerea unor valori internaţionale normalizate de urmărire la întoarcerea dintr-o şedere lungă sau periodic în timpul şederii prelungite la o nouă altitudine.

MEDICAMENTE DE ALTITUDINE ŞI BOLI MEDICALE SUBIACENTE

După cum sa menţionat mai devreme, acetazolamida, dexametazona, nifedipina şi inhibitorii fosfodiesterazei joacă un rol important în prevenirea şi tratamentul bolilor de înaltă altitudine. Eficacitatea şi siguranţa acestor medicamente au fost în mare măsură stabilite pe baza studiilor efectuate la indivizi sănătoşi fără boală medicală subiacentă. Cu toate acestea, având în vedere numărul tot mai mare de oameni care călătoresc la altitudine mare, este posibil ca mulţi dintre cei care folosesc aceste medicamente pentru gestionarea bolilor de altitudine să aibă probleme medicale subiacente sau să utilizeze alte

medicamente care provoacă interacţiuni adverse medicamentoase. Ghidurile practice pentru selectarea şi dozarea medicamentelor pentru boala de altitudine la astfel de populaţii de pacienţi sunt revizuite în altă parte210 şi sunt rezumate în Tabelul 77-2.

Puncte cheie

La fiecare pas al lanţului de transport al oxigenului, adaptări importante menţin livrarea oxigenului în condiţiile unui nivel mai scăzut de oxigen ambiental. Cu toate acestea, amploarea acestor schimbări variază între indivizi şi afectează toleranţa individuală a acestui mediu.

Diverse aspecte ale somnului, inclusiv modelele respiratorii, arhitectura somnului şi impresiile subiective ale calităţii somnului, sunt modificate şi contribuie la un somn slab la altitudine mare.

Capacitatea maximă de exerciţiu este redusă la altitudine mare şi nu îşi revine la valorile de bază ale nivelului mării chiar şi cu timp prelungit şi aclimatizare la altitudine mare.

O ascensiune prea rapidă la altitudine mare este motivul principal pentru care se dezvoltă boala acută de altitudine, iar o ascensiune treptată este cel mai bun mijloc nonfarmacologic de prevenire.

Răul acut de munte este cea mai frecventă formă de boală acută de altitudine şi este marcată de apariţia durerilor de cap plus unul sau mai multe alte simptome, inclusiv ameţeli, tulburări gastro-intestinale, oboseală şi somn slab la câteva ore după ascensiunea la altitudine mare.

Edemul cerebral de mare altitudine şi edemul pulmonar de mare altitudine sunt forme mai puţin frecvente de boală acută severă de altitudine în care mortalitatea este posibilă, dar care poate fi evitată cu recunoaşterea promptă şi iniţierea tratamentului.

Locuitorii pe termen lung de la înălţime nu sunt, în general, susceptibili la forme acute de boală la înălţime, dar sunt expuşi riscului pentru două forme de boală cronică de altitudine, şi anume boala cronică de munte şi hipertensiunea pulmonară la altitudine mare, pentru care forma optimă de tratament este mutarea la altitudine mai joasă.

■ Călătorii de mare altitudine cu probleme medicale de bază ar trebui să fie supuşi unei evaluări înainte de călătorie pentru a evalua dacă procesul de boală de bază poate fi mai rău la altitudine mare. Alegerea şi doza de medicamente profilactice pot necesita ajustare în funcţie de problemele medicale de bază ale pacientului.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Beall CM: Modele andine, tibetane şi etiopiene de adaptare la hipoxia de mare altitudine. Integr Comp Biol 46:18-24, 2006.

Hackett PH, Rennie D, Levine HD: Incidența, importanța și profilaxia raului acut de munte. Lancet 2:1149-1155, 1976.

Hultgren HN, Lopez CE, Lundberg E și colab.: Studii fiziologice ale edemului pulmonar la altitudine mare. Circulation 29:393-408, 1964.

Leon-Velarde F, Maggiorini M, Reeves JT, et al: Declarație de consens privind bolile cronice și subacute de mare altitudine. High Alt Med Biol 6:147-157, 2005.

Luks AM, McIntosh SE, Grissom CK și colab.: Ghid de consens al Wilderness Medical Society pentru prevenirea și tratamentul bolilor acute de altitudine. Wilderness Environ Med 21:146-155, 2010.

Maggiorini M, Brunner-La Rocca HP, Peth S și colab.: Atât tadalafilul, cât și dexametazona pot reduce incidența edemului pulmonar la altitudine mare: un studiu randomizat. Ann Intern Med 145:497-506, 2006.

Semenza GL: Factori inducibili de hipoxie în fiziologie și medicină. Cell 148:399-408, 2012.

Smith CA, Dempsey JA, Hornbein TF: Controlul respirației la altitudine mare. În Hornbein TF, Schoene RB, editori: Altitudine mare: o explorare a adaptării umane, New York, 2001, Marcel Dekker, Inc, pp. 139-174.

Swenson ER, Maggiorini M, Mongovin S, et al: Patogeneza edemului pulmonar de mare altitudine: inflamația nu este un factor etiologic. J Am Med Assoc 287:2228-2235, 2002.

West JB: Rata de aclimatizare ventilatorie la altitudine extremă. Respir Physiol 74:323-333, 1988.

Referințe

Swenson ER, Bartsch P: Altitudine mare: adaptarea umană la hipoxie, New York, 2013, Springer.

West JB, Schoene RB, Luks AM, et al: High altitude medicine and physiology, ed 5, Boca Raton, 2013, CRC Press: Taylor & Francis Group.

Grocott MP, Martin DS, Levett DZ și colab.: Gazele din sângele arterial și conținutul de oxigen la alpiniștii de pe Muntele Everest. N Engl J Med 360:140149, 2009.

Smith CA, Dempsey JA, Hornbein TF: Controlul respirației la altitudine mare. În Hornbein TF, Schoene RB, editori: Altitudine mare: o explorare a adaptării umane, New York, 2001, Marcel Dekker, pp 139-174.

Roeggla G, Roeggla M, Wagner A şi colab.: Răspunsul ventilator slab la hipoxia uşoară poate inhiba aclimatizarea la altitudine moderată la pacienţii vârstnici după intervenţia chirurgicală la carotidă. Br J Sports Med 29:110-112, 1995.

Daristotle L, Berssenbrugge AD, Engwall MJ şi colab.: Efectele hipocapniei carotidiene asupra ventilaţiei la capre. Respir Physiol 79:123-135, 1990.

West JB: Rata de aclimatizare ventilatorie la altitudine extremă. Respir Physiol 74:323-333, 1988.

Dempsey JA, Forster HV, Bisgard GE şi colab.: Rolul lichidului cefalorahidian [H+] în deaclimatizarea ventilatorie din hipoxia cronică. J Clin Invest 64:199-205, 1979.

Goldberg SV, Schoene RB, Haynor D şi colab.: pH-ul ţesutului cerebral şi aclimatizarea ventilatorie la altitudine mare. J Appl Physiol 72:58-63, 1992.

Soliz J, Gassmann M, Joseph V: Receptorul solubil pentru eritropoietina este prezent în creierul şoarecelui şi este necesar pentru aclimatizarea ventilatorie la hipoxie. J Physiol 583:329-336, 2007.

Schoene RB, Roach RC, Hackett PH şi colab.: Operaţiunea Everest II: adaptarea ventilaţiei în timpul decompresiei treptate la altitudine extremă. Med Sci Sports Exercice 22:804-810, 1990.

Neubauer JA: Revizuire invitată: răspunsuri fiziologice şi patofiziologice la hipoxia intermitentă. J Appl Physiol 90:1593-1599, 2001.

Fatemian M, Robbins PA: Răspunsuri Chemoreflex la CO2 înainte şi după o expunere de 8 ore la hipoxie la om. J Appl Physiol 90(4):1607-1614, 2001.

Katayama K, Sato Y, Morotome Y, et al: Hipoxia intermitentă creşte ventilaţia şi Sa(O2) în timpul exerciţiului hipoxic şi chemosensibilitatea hipoxică. J Appl Physiol 90:1431-1440, 2001.

Lahiri S, DeLaney RG, Brody JS, et al: Rolul relativ al factorilor de mediu şi genetici în adaptarea respiratorie la altitudine mare. Nature 261:133-135, 1976.

Jaeger JJ, Sylvester JT, Cymerman A, şi colab: Dovezi pentru creşterea volumului fluidului intratoracic la om la altitudine mare. J Appl Physiol 47:670-676, 1979.

Welsh CH, Wagner PD, Reeves JT, et al: Operation Everest. II: modificări spirometrice şi radiografice la oamenii aclimatizaţi la altitudini mari simulate. Am Rev Respir Dis 147:1239-1244, 1993.

Deboeck G, Moraine JJ, Naeije R: Forţa musculară respiratorie poate explica scăderea capacităţii vitale indusă de hipoxie. Med Sci Sports Exercice 37:754-758, 2005.

Swenson ER: Contra: majoritatea alpiniştilor nu dezvoltă edem pulmonar interstiţial subclinic. High Alt Med Biol 12:125-130, 2011.

Mansell A, Powles A, Sutton J: Modificări ale caracteristicilor PV pulmonare ale subiecţilor umani la o altitudine de 5.366 m. J Appl Physiol 49:79-83, 1980.

Brody JS, Lahiri S, Simpser M, et al: elasticitatea pulmonară şi dinamica căilor respiratorii la nativii peruani la altitudine mare. J Appl Physiol 42:245-251, 1977.

Frisancho AR: Adaptare funcţională la hipoxia de mare altitudine. Science 187:313-319, 1975.

West JB, Wagner PD: Schimbul de gaze prognozat pe vârful Muntelui Everest. Respir Physiol 42:1-16, 1980.

Dempsey JA, Reddan WG, Birnbaum ML şi colab: Efectele expunerii hipoxice acute prin expunere pe tot parcursul vieţii asupra schimbului de gaze pulmonare de efort. Respir Physiol 13:62-89, 1971.

Schoene RB, Roach RC, Lahiri S, et al: Capacitatea de difuzie crescută menţine saturaţiile arteriale în timpul exerciţiilor fizice la indienii Quechua din Altiplanul Chile. Am J Hum Biol 2:663-668, 1990.

Reeves JT, Groves BM, Sutton JR, et al: Operation Everest II: conservarea funcţiei cardiace la altitudine extremă. J Appl Physiol 63:531539, 1987.

Wolfel EE, Selland MA, Mazzeo RS, et al: Hipertensiunea sistemică la 4.300 m este legată de activitatea simpatoadrenală. J Appl Physiol 76:1643-1650, 1994.

Grunig E, Mereles D, Hildebrandt W, şi colab: Ecocardiografie Doppler de stres pentru identificarea susceptibilităţii la edem pulmonar de mare altitudine. J Am Coll Cardiol 35:980-987, 2000.

Groves BM, Reeves JT, Sutton JR şi colab.: Operaţiunea Everest II: rezistenţă pulmonară la altitudine ridicată, care nu răspunde la oxigen. J Appl Physiol 63:521-530, 1987.

Grover RF, Johnson RL Jr, McCullough RG şi colab: Hipertensiune pulmonară şi reactivitate vasculară pulmonară la beagles la altitudine mare. J Appl Physiol 65:2632-2640, 1988.

Knaupp W, Khilnani S, Sherwood J şi colab.: Răspunsul eritropoietinei la hipoxia normobară acută la om. J Appl Physiol 73:837-840, 1992.

Ge RL, Witkowski S, Zhang Y şi colab.: Determinanţi ai eliberării eritropoietinei ca răspuns la hipoxia hipobară pe termen scurt. J Appl Physiol 92:2361-2367, 2002.

Schmidt W, Spielvogel H, Eckardt KU şi colab.: Efectele hipoxiei cronice şi ale exerciţiului asupra eritropoietinei plasmatice la rezidenţii la altitudine mare. J Appl Physiol 74:1874-1878, 1993.

Beall CM, Cavalleri GL, Deng L şi colab.: Selecţia naturală pe EPAS1 (HIF2alpha) asociată cu concentraţia scăzută de hemoglobină la munţii tibetani. Proc Natl Acad Sci USA 107:11459-11464, 2010.

Beall CM, Decker MJ, Brittenham GM şi colab.: Un model etiopian de adaptare umană la hipoxia la altitudine mare. Proc Natl Acad Sci USA 99:17215-17218, 2002.

Jefferson JA, Escudero E, Hurtado ME, et al: Eritrocitoză excesivă, boală cronică de munte şi niveluri serice de cobalt. Lancet 359:407-408, 2002.

3 7. Hochachka PW, Rupert JL: Reglarea fină a senzorului de O2 „global" HIF-1 pentru hipoxie hipobară la nativii andini de mare altitudine. Bioessays 25:515-519, 2003.

Doughty HA, Beardmore C: Timp de sângerare la altitudine. JR Soc Med 87:317-319, 1994.

Bartsch P, Haeberli A, Hauser K şi colab: Fibrinogenolysis in the absency of fibrin form in sever hypobaric hypoxia. Aviat Space Environ Med 59:428-432, 1988.

Martin DS, Pate JS, Vercueil A, et al: Coagularea redusă la altitudine mare identificată prin tromboelastografia Thromb Haemost 107:1066-1071, 2012.

Singh I, Chohan IS, Mathew NT: Activitate fibrinolitică în edemul pulmonar de mare altitudine. Indian J Med Res 57:210-217, 1969.

Bartsch P, Straub PW, Haeberli A: Hipoxie hipobară. Lancet 357:955-956, 2001.

Schreijer AJ, Cannegieter SC, Meijers JC, et al: Activarea sistemului de coagulare în timpul călătoriei cu aer: un studiu încrucişat. Lancet 367:832838, 2006.

Semenza GL: Factori inducibili de hipoxie în fiziologie şi medicină. Cell 148:399-408, 2012.

Schmidt M, Gerlach F, Avivi A şi colab: Citoglobina este o proteină respiratorie din ţesutul conjunctiv şi neuroni, care este reglată în sus de hipoxie. J Biol Chem 2 79:8063-8069, 2004.

Severinghaus JW, Chiodi H, Eger EI 2nd, et al: Fluxul sanguin cerebral la om la altitudine mare. Rolul pH-ului lichidului cefalorahidian în normalizarea fluxului în hipocapnia cronică. Circ Res 19:274-282, 1966.

Dyer EA, Hopkins SR, Perthen JE, şi colab: Fluxul sanguin cerebral regional în timpul hipoxiei acute la persoanele susceptibile la boala acută de munte. Respir Physiol Neurobiol 160:267-276, 2008.

Steinback CD, Poulin MJ: Răspunsuri cardiovasculare şi cerebrovasculare la hipoxia acută izocapnică şi poikilocapnică la om. J Appl Physiol 104:482-489, 2008.

Regard M, Oelz O, Brugger P, şi colab.: Persistent cognitive impairment in climbers after repeated expunere la extremă altitudine. Neurology 39:210-213, 1989.

Hornbein TF, Townes BD, Schoene RB şi colab.: Costul pentru sistemul nervos central al urcării la altitudine extrem de mare. N Engl J Med 321:1714-1719, 1989.

Fayed N, Modrego PJ, Morales H: Dovezi ale leziunilor cerebrale după alpinism la mare altitudine prin imagistica prin rezonanţă magnetică. Am J Med 119(168):e161-e166, 2006.

Sharma VM, Malhotra MS: Variaţii etnice ale performanţei psihologice în condiţii de stres de altitudine. Aviat Space Environ Med 47:248251, 1976.

Greenberg DA, Jin K, Khan AA: Neuroglobin: un neuroprotectant endogen. Curr Opin Pharmacol 8:20-24, 2008.

Swenson ER: Funcţia renală şi homeostazia fluidelor. În Hornbein TF, Schoene RB, editori: Altitudine mare: o explorare a adaptării umane, New York, 2001, Marcel Dekker, pp 525-568.

Loeppky JA, Roach RC, Selland MA, et al: Alterările fluidelor corporale în timpul repausului la pat cu capul în jos la bărbaţi la altitudine moderată. Aviat Space Environ Med 64:265-274, 1993.

Ellsworth AJ, Larson EB, Strickland D: Un studiu randomizat de dexametazonă şi acetazolamidă pentru profilaxia bolii acute de munte. Am J Med 83:1024-1030, 1987.

Weil JV: Dormi la mare altitudine. High Alt Med Biol 5:180-189, 2004.

Lahiri S, Maret KH, Sherpa MG şi colab.: Somn şi respiraţie periodică la mare altitudine: nativii sherpa versus străini. În West JB, Lahiri S, editori: High altitude and man, Bethesda, MD, 1984, American Physiological Society, pp. 73-90.

Nickol AH, Leverment J, Richards P, et al: Temazepam la altitudine mare reduce respiraţia periodică fără a afecta performanţa de a doua zi: un studiu randomizat încrucişat dublu-orb. J Sleep Res 15:445-454, 2006.

Hackett PH, Roach RC, Harrison GL şi colab.: Stimulante respiratorii şi respiraţie periodică de somn la altitudine. Almitrină versus acetazolamidă. Am Rev Respir Dis 135:896-898, 1987.

Forwand SA, Landowne M, Follansbee JN şi colab.: Efectul acetazolamidei asupra bolii acute de munte. N Engl J Med 279:839-845, 1968.

Beaumont M, Batejat D, Pierard C şi colab.: Zaleplon şi zolpidem atenuează în mod obiectiv tulburările de somn la alpinişti la o altitudine de 3.613 metri. Sleep 30:1527-1533, 2007.

West JB, Boyer SJ, Graber DJ şi colab: Exerciţiu maxim la altitudini extreme pe Muntele Everest. J Appl Physiol 55:688-698, 1983.

Sutton JR, Reeves JT, Wagner PD şi colab.: Operaţiunea Everest II: transportul de oxigen în timpul exerciţiului la altitudine simulată extremă. J Appl Physiol 64:1309-1321, 1988.

Schoene RB, Lahiri S, Hackett PH şi colab.: Relaţia răspunsului ventilator hipoxic cu performanţa exerciţiului pe Muntele Everest. J Appl Physiol 56:1478-1483, 1984.

Gale GE, Torre-Bueno JR, Moon RE, et al: Inegalitatea ventilaţiei-perfuzie la oamenii normali în timpul exerciţiilor la nivelul mării şi la altitudine simulată. J Appl Physiol 58:978-988, 1985.

Ghofrani HA, Reichenberger F, Kohstall MG, et al: Sildenafilul a crescut capacitatea de exerciţiu în timpul hipoxiei la altitudini joase şi în tabăra de bază Muntele Everest: un studiu încrucişat randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Ann Intern Med 141:169-177, 2004.

Faoro V Lamotte M, Deboeck G şi colab: Efectele sildenafilului asupra capacităţii de efort la subiecţii normali hipoxici. High Alt Med Biol 8:155-163, 2007.

Olfert IM, Loeckinger A, Treml B, et al: Sildenafilul şi bosentanul îmbunătăţesc oxigenarea arterială în timpul exerciţiului hipoxic acut: un studiu de laborator controlat. Wilderness Environ Med 22:211-221, 2011.

Beidleman BA, Muza SR, Fulco CS, et al: Expunerile intermitente la altitudine îmbunătăţesc performanţa musculară la 4.300 m. J Appl Physiol 95:1824-1832, 2003.

Levine BD, Stray-Gundersen J: „Living high-training low": efectul aclimatizării la altitudine moderată cu antrenament la altitudine joasă asupra performanţei. J Appl Physiol 83:102-112, 1997.

Chapman RF, Stray-Gundersen J, Levine BD: Variaţie individuală ca răspuns la antrenamentul la altitudine. J Appl Physiol 85:1448-1456, 1998.

Levine BD, Stray-Gundersen J: Doză-răspuns al antrenamentului la altitudine: câtă altitudine este suficientă? Adv Exp Med Biol 588:233-247,

2006.

Siebenmann C, Robach P Jacobs RA, et al: „Live high-train low" folosind hipoxia normobară: un studiu dublu-orb, controlat cu placebo. J Appl Physiol 112:106-117, 2012.

Hackett PH, Rennie D, Levine HD: Incidenţa, importanţa şi profilaxia raului acut de munte. Lancet 2:1149-1155, 1976.

Honigman B, Theis MK, Koziol-McLain J, et al: Acute mountain sickness in a general tourist population at moderate altitudes. Ann Intern Med 118:587-592, 1993.

Schneider M, Bernasch D, Weymann J, şi colab.: Raul acut de munte: influenţa susceptibilităţii, preexpunere şi rata de ascensiune. Med Sci Sports Exercice 34:1886-1891, 2002.

Muza SR, Rock PB, Zupan MF şi colab: Reşedinţa la altitudine moderată îmbunătăţeşte răspunsul ventilator la altitudine mare. Aviat Space Environ Med 75:1042-1048, 2004.

Milledge JS, Beeley JM, Broome J, şi colab: Susceptibilitate acută la rău de munte, fitness şi răspuns ventilator hipoxic. Eur Respir J 4:1000-1003, 1991.

Moore LG, Harrison GL, McCullough RE şi colab.: Răspuns ventilator hipoxic acut scăzut şi depresie hipoxică în boala acută de altitudine. J Appl Physiol 60:1407-1412, 1986.

Roach RC, Greene ER, Schoene RB şi colab.: Saturaţia arterială de oxigen pentru predicţia bolii acute de munte. Aviat Space Environ Med 69:1182-1185, 1998.

MacInnis MJ, Koehle MS, Rupert JL: Dovezi pentru o bază genetică pentru boala de altitudine: actualizare 2010. High Alt Med Biol 11:349-368, 2010.

Richalet JP, Larmignat P, Poitrine E şi colab.: Factori de risc fiziologici pentru boala severă de mare altitudine: un studiu de cohortă prospectiv. Am J Respir Crit Care Med 185:192-198, 2012.

Hultgren HN, Lopez CE, Lundberg E şi colab.: Studii fiziologice ale edemului pulmonar la altitudine mare. Circulation 29:393-408, 1964.

Karinen H, Peltonen J, Tikkanen H: Prevalenţa bolilor acute de munte în rândul călătorilor finlandezi de pe Muntele Kilimanjaro, Tanzania: un studiu observaţional. High Alt Med Biol 9:301-306, 2008.

Roach R, Kayser B, Hackett P: Pro: cefaleea ar trebui să fie un simptom necesar pentru diagnosticul de rău acut de munte. High Alt Med Biol 12:21-22, discuţie 29, 2011.

West JB: Contra: cefaleea nu ar trebui să fie un simptom necesar pentru diagnosticul de rău acut de munte. High Alt Med Biol 12:23-25, discuţie 27, 2011.

Singh I, Khanna PK, Srivastava MC, et al: Acute mountain sickness. N Engl J Med 280:175-184, 1969.

Hackett PH, Rennie D: Rales, edem periferic, hemoragie retiniană şi rău acut de munte. Am J Med 67:214-218, 1979.

Maggiorini M, Bartsch P, Oelz O: Asociere între creşterea temperaturii corpului şi boala acută de munte: studiu transversal. Br Med J 315:403-404, 1997.

Loeppky JA, Icenogle MV, Maes D şi colab.: Temperatura corpului, răspunsurile autonome şi boală acută de munte. High Alt Med Biol 4:367-373, 2003.

Karinen HM, Peltonen JE, Kahonen M, et al: Predicţia bolii acute de munte prin monitorizarea saturaţiei arteriale de oxigen în timpul ascensiunii. High Alt Med Biol 11:325-332, 2010.

Koehle MS, Guenette JA, Warburton DE: Oximetria, variabilitatea frecvenţei cardiace şi diagnosticul bolii acute de munte uşoare până la moderate. Eur JEmerg Med 17:119-122, 2010.

Montgomery AB, Mills J, Luce JM: Incidența bolii acute de munte la altitudine intermediară. JAMA 261:732-734, 1989.

Hackett PH, Yarnell PR, Hill R și colab.: Edemul cerebral la altitudine mare evaluat cu imagistica prin rezonanță magnetică: corelație clinică și fiziopatologie. J Am Med Assoc 280:1920-1925, 1998.

Hackett PH, Roach RC: Boală de mare altitudine. N Engl J Med 345:107114, 2001.

Fischer R, Vollmar C, Thiere M și colab.: Nicio dovadă de edem cerebral în boala acută severă de munte. Cephalalgia 24:66-71, 2004.

Kallenberg K, Bailey DM, Christ S, et al: Dovezi imagistice prin rezonanță magnetică a edemului cerebral citotoxic în boala acută de munte. J Cereb Blood Flow Metab 27:1064-1071, 2007.

Roach RC, Hackett PH: Frontierele cercetării hipoxiei: boală acută de munte. J Exp Biol 204:3161-3170, 2001.

Baumgartner RW, Spyridopoulos I, Bartsch P, și colab: Boala acută de munte nu este legată de fluxul sanguin cerebral: un studiu cu camera de decompresie. J Appl Physiol 86:1578-1582, 1999.

Jafarian S, Gorouhi F, Salimi S, et al: Sumatriptan pentru prevenirea bolii acute de munte: studiu clinic randomizat. Ann Neurol

2007.

Bartsch P, Maggi S, Kleger GR și colab: Sumatriptan pentru durerea de cap la mare altitudine. Lancet 344:1445, 1994.

Bailey DM, Kleger GR, Holzgraefe M și colab.: Semnificația patofiziologică a stresului peroxidativ, a leziunilor neuronale și a permeabilității membranei în boala acută de munte. J Appl Physiol 96:1459-1463, 2004.

Tissot van Patot MC, Leadbetter G, Keyes LE și colab.: VEGF cu plasmă liberă mai mare și receptor-1 de VEGF solubil mai scăzut în boala acută de munte. J Appl Physiol 98:1626-1629, 2005.

Bartsch P, Shaw S, Franciolli M și colab: Peptida natriuretică atrială în boala acută de munte. J Appl Physiol 65:1929-1937, 1988.

Loeppky JA, Icenogle MV Maes D, și colab: Retenție precoce de lichide și boală acută severă de munte. J Appl Physiol 98:591-597, 2005.

Kleger GR, Bartsch P, Vock P și colab: Dovezi împotriva unei creșteri a permeabilității capilare la subiecții expuși la altitudine mare. J Appl Physiol 81:1917-1923, 1996.

Fischer R, Lang SM, Steiner U şi colab.: Teofilina îmbunătăţeşte boala acută de munte. Eur Respir J 15:123-127, 2000.

Bartsch P, Swenson ER, Paul A şi colab.: Răspuns ventilator hipoxic, ventilaţie, schimb de gaze şi echilibru fluid în boala acută de munte. High Alt Med Biol 3:361-376, 2002.

Luks AM, McIntosh SE, Grissom CK şi colab.: Ghid de consens al Wilderness Medical Society pentru prevenirea şi tratamentul bolilor acute de altitudine. Wilderness Environ Med 21:146-155, 2010.

Bloch KE, Turk AJ, Maggiorini M, et al: Efectul protocolului de ascensiune asupra bolii acute de munte şi succes la Muztagh Ata, 7546 m. High Alt Med Biol 10:25-32, 2009.

Swenson ER: Inhibitori de anhidrază carbonică şi ventilaţie: o interacţiune complexă de stimulare şi suprimare. Eur Respir J 12:1242-1247, 1998.

Kayser B, Dumont L, Lysakowski C şi colab: Reevaluarea acetazolamidei pentru prevenirea bolii acute de munte: o revizuire sistematică şi meta-analiză. High Alt Med Biol 13:82-92, 2012.

Strom BL, Schinnar R, Apter AJ, et al: Absence of cross-reactivity between sulfonamide antibiotics and sulfonamide nonantibiotics. N Engl J Med 349:1628-1635, 2003.

Tzanakis N, Metzidaki G, Thermos K şi colab: şoc anafilactic după un singur aport oral de acetazolamidă. Br J Ophthalmol 82:588, 1998.

Johnson TS, Rock PB, Fulco CS şi colab.: Prevenirea bolii acute de munte prin dexametazonă. N Engl J Med 310:683-686, 1984.

Ellsworth AJ, Meyer EF, Larson EB: Utilizarea de acetazolamidă sau dexametazonă faţă de placebo pentru a preveni boala acută de munte pe Muntele Rainier. West J Med 154:289-293, 1991.

Moraga FA, Flores A, Serra J şi colab.: Ginkgo biloba reduce boala acută de munte la oamenii care urcă la altitudine mare la Ollague (3696 m) în nordul Chile. Wilderness Environ Med 18:251-257, 2007.

Chow T, Browne V, Heileson HL şi colab.: Profilaxia Ginkgo biloba şi acetazolamidă pentru boala acută de munte: un studiu randomizat, controlat cu placebo. Arch Intern Med 165:296-301, 2005.

van Patot MC, Keyes LE, Leadbetter G 3rd, et al: Ginkgo biloba pentru prevenirea bolii acute de munte: funcţionează? High Alt Med Biol 10:33-43, 2009.

Lipman GS, Kanaan NC, Holck PS, et al: Ibuprofenul previne bolile de altitudine: un studiu controlat randomizat pentru prevenirea bolii de altitudine cu antiinflamatoare nesteroidiene. Ann Emerg Med 59:484490, 2012.

Taber RL: Protocoale de utilizare a camerelor hiperbare portabile pentru tratamentul tulburărilor de mare altitudine. J Wild Med 1:181-192,

1990.

Grissom CK, Roach RC, Sarnquist FH şi colab: Acetazolamidă în tratamentul bolii acute de munte: eficacitate clinică şi efect asupra schimbului de gaze. Ann Intern Med 116:461-465, 1992.

Harris NS, Wenzel RP, Thomas SH: Cefalee la mare altitudine: eficacitatea acetaminofenului vs. ibuprofen într-un studiu randomizat, controlat. JEmerg Med 24:383-387, 2003.

Olson LG, Hensley MJ, Saunders NA: Creşterea răspunsului ventilator la asfixie prin proclorperazină la om. J Appl Physiol 53:637-643, 1982.

Wu T, Ding S, Liu J, et al: Ataxia: un indicator precoce în edemul cerebral de mare altitudine. High Alt Med Biol 7:275-280, 2006.

Houston CS, Dickinson J: Forma cerebrală a bolii de mare altitudine. Lancet 2:758-761, 1975.

Kallenberg K, Dehnert C, Dorfler A şi colab.: Microhemoragii în edem cerebral nonfatal de mare altitudine. J Cereb Blood Flow Metab 28:1635-1642, 2008.

Houston CS: Edem pulmonar acut de mare altitudine. N Engl J Med 263:478-480, 1960.

Bartsch P, Waber U, Haeberli A şi colab: Formarea îmbunătăţită a fibrinei în edemul pulmonar de mare altitudine. J Appl Physiol 63:752-757, 1987.

Dickinson J, Heath D, Gosney J şi colab.: Decese legate de altitudine la şapte trekkers din Himalaya. Thorax 38:646-656, 1983.

Swenson ER, Maggiorini M, Mongovin S, et al: Patogeneza edemului pulmonar de mare altitudine: inflamaţia nu este un factor etiologic. J Am Med Assoc 287:2228-2235, 2002.

Schoene RB, Swenson ER, Pizzo CJ şi colab.: Plămânul la altitudine mare: lavaj bronhoalveolar în boala acută de munte şi edem pulmonar. J Appl Physiol 64:2605-2613, 1988.

Kubo K, Hanaoka M, Yamaguchi S, şi colab: Citokine în lichidul de lavaj bronhoalveolar la pacienţii cu edem pulmonar la altitudine mare la altitudine moderată în Japonia. Thorax 51:739-742, 1996.

Maggiorini M, Melot C, Pierre S, et al: Edemul pulmonar de mare altitudine este iniţial cauzat de o creştere a presiunii capilare. Circulaţie 103:2078-2083, 2001.

Hultgren HN, Grover RF, Hartley LH: Răspunsuri circulatorii anormale la altitudinea mare la subiecţii cu antecedente de edem pulmonar la altitudine mare. Circulation 44:759-770, 1971.

Hackett PH, Roach RC, Schoene RB şi colab.: Controlul anormal al ventilaţiei în edemul pulmonar la altitudine mare. J Appl Physiol 64:12681272, 1988.

Matsuzawa Y, Fujimoto K, Kobayashi T şi colab.: Unitatea ventilatorie hipoxică tocită la subiecţii susceptibili la edem pulmonar la altitudine mare. J Appl Physiol 66:1152-1157, 1989.

Duplain H, Vollenweider L, Delabays A şi colab.: Activare simpatică crescută în timpul hipoxiei pe termen scurt şi expunerii la altitudine mare la subiecţii susceptibili la edem pulmonar la altitudine mare. Circulation 99:1713-1718, 1999.

Sartori C, Vollenweider L, Loffler BM, et al: Exaggerated endothelin release in high-altitude pulmonary edema. Circulation 99:26652668, 1999.

Berger MM, Dehnert C, Bailey DM şi colab.: ET-1 plasma transpulmonară şi diferenţe de nitriţi în hipertensiunea pulmonară de mare altitudine. High Alt Med Biol 10:17-24, 2009.

Duplain H, Sartori C, Lepori M, şi colab: Oxidul nitric expirat în edemul pulmonar de mare altitudine: rol în reglarea tonusului vascular pulmonar şi dovezi pentru un rol împotriva inflamaţiei. Am J Respir Crit Care Med 162:221-224, 2000.

Berger MM, Hesse C, Dehnert C şi colab.: Hipoxia afectează funcţia endotelială sistemică la persoanele predispuse la edem pulmonar la altitudine mare. Am J Respir Crit Care Med 172:763-767, 2005.

Bailey DM, Dehnert C, Luks AM şi colab: Hipertensiunea pulmonară la altitudine mare este asociată cu o reducere mediată de radicali liberi a biodisponibilităţii oxidului nitric pulmonar J Physiol 588:4837-4847, 2010.

Hultgren HN: Edem pulmonar de mare altitudine. În Hegnauer A, editor: Probleme biomedicale ale altitudinilor terestre mari, Springfield, VA, 1967, Informaţii ştiinţifice şi tehnice federale, pp. 131-141.

Hopkins SR, Garg J, Bolar DS şi colab: eterogenitatea fluxului sanguin pulmonar în timpul hipoxiei şi edemului pulmonar la altitudine mare. Am J Respir Crit Care Med 171:83-87, 2005.

West JB, Mathieu-Costello O: Structura, rezistenţa, eşecul şi remodelarea barierei pulmonare sânge-gaz. Annu Rev Physiol 61:543572, 1999.

Parker JC, Ivey CL, Tucker JA: Gadoliniul previne creşterea permeabilităţii induse de presiunea ridicată a căilor respiratorii în plămânii izolaţi de şobolan. J Appl Physiol 84:1113-1118, 1998.

Durmowicz AG, Noordeweir E, Nicholas R, et al: Procesele inflamatorii pot predispune copiii la edem pulmonar la altitudine mare. J Pediatr 130:838-840, 1997.

Gabry AL, Ledoux X, Mozziconacci M, et al: Edem pulmonar la altitudine mare la altitudine moderată (<2400 m; 7870 picioare): o serie de 52 de pacienţi. Cufăr 123:49-53, 2003.

Wodopia R, Ko HS, Billian J, et al: Hipoxia scade proteinele implicate în transportul electroliţilor epiteliali în celulele A549 şi plămânul şobolanului. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2 79:L1110-L1119, 2000.

Vivona ML, Matthay M, Chabaud MB şi colab.: Hipoxia reduce transportul de sodiu şi fluid în epiteliul alveolar la şobolani: inversare prin tratament cu agonist beta-adrenergic. Am J Respir Cell Mol Biol 25:554-561, 2001.

Sartori C, Allemann Y, Duplain H, et al: Salmeterol pentru prevenirea edemului pulmonar la altitudine mare. N Engl J Med 346:16311636, 2002.

Mairbaurl H, Weymann J, Mohrlein A şi colab.: Diferenţa de potenţial al epiteliului nazal la altitudine mare (4.559 m): dovezi pentru secreţie. Am J Respir Crit Care Med 167:862-867, 2003.

Bartsch P, Mairbaurl H: Salmeterol pentru prevenirea edemului pulmonar de mare altitudine. N Engl J Med 347:1282-1285, 2002.

Berger MM, Rozendal CS, Schieber C şi colab.: Efectul endotelinei-1 asupra clearance-ului fluidului alveolar şi formării edemului pulmonar la şobolan. Anesth Analg 108:225-231, 2009.

Allemann Y, Hutter D, Lipp E, et al: Patent foramen ovale and high-altitude pulmonary edema. J Am Med Assoc 296:2954-2958, 2006.

Dehnert C, Bartsch P, Grunig E şi colab.: Edem pulmonar la altitudine mare şi foramen oval patent. J Am Med Assoc 297:1433, 2007.

Maron MB: Analiza concentraţiei proteinelor fluide ale căilor respiratorii în edemul pulmonar neurogen. J Appl Physiol 62:470-476, 1987.

Malik AB: Răspunsul vascular pulmonar la creşterea presiunii intracraniene: rolul mecanismelor simpatice. J Appl Physiol 42:335343, 1977.

Hackett PH, Roach RC, Hartig GS şi colab.: Efectul vasodilatatoarelor asupra hemodinamicii pulmonare în edemul pulmonar de mare altitudine: o comparaţie. Int J Sports Med 13(Suppl 1):S68-S71, 1992.

Bartsch P, Maggiorini M, Ritter M şi colab.: Prevenirea edemului pulmonar de mare altitudine prin nifedipină. N Engl J Med 325:1284-1289,

1991.

Maggiorini M, Brunner-La Rocca HP, Peth S şi colab.: Atât tadalafilul, cât şi dexametazona pot reduce incidenţa edemului pulmonar la altitudine mare: un studiu randomizat. Ann Intern Med 145:497-506, 2006.

Fischler M, Maggiorini M, Dorschner L, et al: Dexametazona, dar nu tadalafilul, îmbunătăţeşte capacitatea de efort la adulţii predispuşi la edem pulmonar la altitudine mare. Am J Respir Crit Care Med 180:346-352, 2009.

Hackett PH, Roach RC, Goldberg S şi colab.: O cameră hiperbară portabilă, din ţesătură, pentru tratamentul edemului pulmonar de mare altitudine (rezumat). În Sutton JR, Coates G, Remmers JE, editori: Hypoxia: the adaptations, Philadelphia, PA, 1990, BC Decker, p. 291.

Schoene RB, Roach RC, Hackett PH şi colab.: Edem pulmonar la mare altitudine şi exerciţii fizice la 4400 de metri pe Muntele McKinley. Efectul presiunii pozitive a căilor respiratorii expiratorii. Chest 87:330-333, 1985.

Oelz O, Maggiorini M, Ritter M şi colab.: Nifedipină pentru edem pulmonar de mare altitudine. Lancet 2:1241-1244, 1989.

Fagenholz PJ, Gutman JA, Murray AF şi colab.: Tratamentul edemului pulmonar de mare altitudine la 4240 m în Nepal. High Alt Med Biol 8:139-146, 2007.

Jones BE, Stokes S, McKenzie S şi colab.: Managementul edemului pulmonar de mare altitudine în Himalaya: o revizuire a 56 de cazuri care se prezintă la postul de asistenţă medicală Pheriche (4240 m). Wilderness Environ Med 24:32-36, 2013.

Hultgren HN, Honigman B, Theis MK şi colab.: Edem pulmonar la altitudine mare la o staţiune de schi. West J Med 164:222-22 7, 1996.

Monge MC: La enfermedad de los Andes: sindromes eritremicos. Ann Fac Med Univ San Marcos (Lima) 11:1-316, 1928.

Leon-Velarde F, Maggiorini M, Reeves JT, et al: Declaraţie de consens privind bolile cronice şi subacute de mare altitudine. High Alt Med Biol 6:147-157, 2005.

Kryger M, McCullough R, Doekel R, şi colab.: Policitemia excesivă de mare altitudine: rolul conducerii ventilatorii şi bolile pulmonare. Am Rev Respir Dis 118:659-666, 1978.

Xing G, Qualls C, Huicho L, et al: Adaptation and mal-adaptation to ambient hypoxia; Modele andine, etiopiene şi himalayene. PLoS ONE 3:e2342, 2008.

Beall CM: Modele andine, tibetane şi etiopiene de adaptare la hipoxia de mare altitudine. Integr Comp Biol 46:18-24, 2006.

Leon-Velarde F, Arregui A, Vargas M, et al: Chronic mountain sickness and chronic lower respiratory disorders tract. Cufăr 106:151155, 1994.

Winslow RM: Relaţia dintre eritropoieză şi ventilaţie la nativii de mare altitudine. În Lahiri S, Cherniack NS, Fitzerland RS, editori: Răspuns şi adaptare la hipoxie: organ la organele, New York, NY, 1991, Oxford University Press, pp 143-156.

Penaloza D, Arias-Stella J: Circulaţia cardiacă şi pulmonară la altitudini mari: munteni sănătoşi şi boală cronică de munte. Circulation 115:1132-1146, 2007.

Pratali L, Rimoldi SF, Rexhaj E, et al: Exerciţiul induce acumularea rapidă a apei pulmonare interstiţiale la pacienţii cu boală cronică de munte. Cufăr 141:953-958, 2012.

Hornbein TF, Roos A: Efectul policitemiei asupra respiraţiei. J Appl Physiol 12:86-90, 1958.

Villafuerte FC, Cardenas-Alayza R, Macarlupu JL şi colab.: Răspunsul ventilator la hipoxia acută la şoarecii transgenici care exprimă în exces eritropoietina: efectul aclimatării la hipoxia hipobară de 3 săptămâni. Respir Physiol Neurobiol 158:243-250, 2007.

Stuber T, Sartori C, Schwab M şi colab.: Hipertensiune pulmonară exagerată în timpul exerciţiilor uşoare în boala cronică de munte. Cufăr 137:388-392, 2010.

Monge CC: Aclimatizarea naturală la altitudini mari: condiţii clinice în viaţa la altitudini mari. Sci Publications Pan Am Health Org 140:46-52, 1966.

Weil JV, Kryger MH, Scoggin CH: Somn şi respiraţie la altitudine mare. În Guilleminault C, Dement WC, editori: Sleep apnea syndromes, New York, NY, 1978, Alan R. Liss, pp 119-136.

Leon-Velarde F, Villafuerte FC, Richalet JP: Boală cronică de munte şi inimă. Prog CardiovascDis 52:540-549, 2010.

Kryger M, McCullough RE, Collins D şi colab.: Tratamentul policitemiei excesive de mare altitudine cu medicamente stimulatoare respiratorii. Am Rev Respir Dis 117:455-464, 1978.

Richalet JP, Rivera M, Bouchet P şi colab.: Acetazolamidă: un tratament pentru boala cronică de munte. Am J Respir Crit Care Med 172:14271433, 2005.

Plata R, Cornejo A, Arratia C şi colab.: Terapia de inhibiţie a enzimei de conversie a angiotensinei în policitemia de altitudine: un studiu prospectiv randomizat. Lancet 359:663-666, 2002.

Anand IS, Malhotra RM, Chandrashekhar Y, şi colab.: Răul de munte subacut la adulţi - un sindrom de insuficienţă cardiacă congestivă la om la altitudine foarte mare. Lancet 335:561-565, 1990.

Aldashev AA, Kojonazarov BK, Amatov TA şi colab: Fosfodiesteraza tip 5 şi hipertensiune pulmonară de mare altitudine. Thorax 60:683687, 2005.

Hultgren HN, Marticorena EA: Edem pulmonar de mare altitudine. Observaţii epidemiologice în Peru. Cufăr 74:3 72-3 76, 1978.

Marticorena E, Hultgren HN: Evaluarea metodelor terapeutice în edemul pulmonar de mare altitudine. Am J Cardiol 43:307-312, 1979.

Bartsch P, Gibbs JS: Efectul altitudinii asupra inimii şi plămânilor. Circulaţie 116:2191-2202, 2007.

Luks AM, Johnson RJ, Swenson ER: Boală cronică de rinichi la mare altitudine. J Am Soc Nephrol 19:2262-2271, 2008.

Brubaker PL: Călătoriile de aventură şi diabetul de tip 1: efectele complicate ale altitudinii mari. Diabetes Care 28:2563-2572, 2005.

Luks AM, Swenson ER: Călătoriţi la mare altitudine cu boală pulmonară preexistentă. Eur Respir J 29:770-792, 2007.

Dillard TA, Berg BW, Rajagopal KR şi colab: Hipoxemie în timpul călătoriilor cu aerul la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Ann Intern Med 111:362-367, 1989.

Christensen CC, Ryg MS, Refvem OK şi colab.: Efectul hipoxiei hipobare asupra gazelor sanguine la pacienţii cu boală pulmonară restrictivă. Eur Respir J 20:300-305, 2002.

Christensen CC, Ryg M, Refvem OK, şi colab: Dezvoltarea hipoxemiei severe la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică la 2.438 m (8.000 ft) altitudine. Eur Respir J 15:635-639, 2000.

Dine CJ, Kreider ME: Test de simulare al altitudinii hipoxiei. Cufă 133:1002-1005, 2008.

Luks AM: Pacienţii cu boli pulmonare au nevoie de oxigen suplimentar la altitudine mare? High Alt Med Biol 10:321-327, 2009.

Cogo A, Basnyat B, Legnani D şi colab: Astm bronşic şi hiperreactivitate a căilor respiratorii la altitudine mare. Respiration 64:444-449, 1997.

Stokes S, Kalson N, Earl M şi colab: Astmul bronşic de pe Muntele Kilimanjaro nu este un dezavantaj. Thorax 63:936-937, 2008.

Huismans HK, Douma WR, Kerstjens HA şi colab: Astmul la pacienţii care urcă la altitudini mari şi extreme în regiunea Tibetan Everest. J Asthma 47:614-619, 2010.

Luks AM: Pacienţii cu hipertensiune pulmonară pot călători la altitudine mare? High Alt Med Biol 10:215-219, 2009.

Hackett PH, Creagh CE, Grover RF şi colab.: Edem pulmonar la altitudine mare la persoanele fără artera pulmonară dreaptă. N Engl J Med 302:1070-1073, 1980.

Nussbaumer-Ochsner Y, Schuepfer N, Ulrich S, et al: Exacerbarea apneei în somn prin evenimente centrale frecvente la pacienţii cu sindromul de apnee obstructivă în somn la altitudine: un studiu randomizat. Thorax 65:429-435, 2010.

Nussbaumer-Ochsner Y, Latshang TD, Ulrich S şi colab.: Pacienţii cu sindrom de apnee obstructivă în somn beneficiază de acetazolamidă în timpul unei şederi la altitudine: un studiu randomizat, controlat cu placebo, dublu-orb. Cufă 141:131-138, 2012.

Van Patot MC, Hill AE, Dingmann C, et al: Risc de coagulare afectată la pacienţii cu warfarină care urcă la altitudine (>2400 m). High Alt Med Biol 7:39-46, 2006.

Luks AM, Swenson ER: Consideraţii privind medicaţia şi doza în profilaxia şi tratamentul bolilor de mare altitudine. Cufă 133:744755, 2008.

MEDICINA DE SFUNDARE

Dr. ALFRED A. BOVE • Dr. TOM S. NEUMAN

INTRODUCERE

Presiune crescută

Imersie în apă

Expunerea termică

Nevoile energetice pentru scufundări

ECHIPAMENTE

Scuba în circuit deschis

Scuba cu circuit închis

Echipamente furnizate de suprafaţă

TULBURĂRILE LEGATE DE SFUNDARE: NOMENCLATURĂ

EFECTE DE PRESIUNE: LEGEA BOYLE

Relaţia dintre volumul gazului şi adâncimea barotraumatismului

EFECTELE GAZULUI INERT DIZOLUT: LEGEA LUI HENRY

Cinetica gazului inert

Supersaturarea cu gaz inert în ţesuturi Boala de decompresie

NARCOZA DE GAZ INERT

TOXICITATEA OXIGENULUI

CALIFICARI MEDICALE PENTRU SFUNDARE

Cerinţe de exerciţiu

Tulburări care provoacă inconştienţă bruscă

Tulburări pulmonare

Tulburări cardiace

ÎNEC

Fiziopatologia

Prezentare clinică

Tratament

Prognoză

INTRODUCERE

Scufundarea şi munca în aer comprimat au produs expunerea profesională la medii periculoase de peste 100 de ani. În ultimii 60 de ani, scufundările a devenit o recreere pentru milioane de indivizi din întreaga lume. Orice medic poate întâlni un scafandru de agrement pentru o boală legată de expunerea la scufundări sau pentru autorizarea medicală pentru scufundări. Ocazional, un medic se poate confrunta cu o urgenţă medicală acută legată de expunerea la scufundări, cum ar fi boala de decompresie, embolie arterială gazoasă sau înec. Acest capitol oferă o bază pentru iniţierea tratamentului, solicitarea de consultanţă sau continuarea educaţiei în acest domeniu interesant al medicinei de mediu.

PRESIUNE CREŞTĂ

Expunerea sub apă are ca rezultat creşterea presiunii direct proporţională cu adâncimea (Tabelul 78-1). Există, de asemenea, expunerea la presiune în camerele hiperbare, tunelurile şi chesoanele presurizate utilizate pentru construcţia subacvatică şi habitatele subacvatice. Pe măsură ce adâncimea creşte, scafandrul respiră gaz cu densitate crescută folosind echipament de respiraţie care furnizează oxigen şi permite eliminarea dioxidului de carbon. Creşterea adâncimii şi a presiunii conduc, de asemenea, la scăderea volumului de gaz şi la o cantitate crescută de gaz dizolvat în ţesuturile corpului. Termenii atmosferă (ATM) şi atmosferă absolută (ATA) se referă ambii la presiune; ATM, totuşi, poate fi folosit

ca termen relativ (33 de picioare de adâncime a apei este echivalent cu 1 ATM de apă), în timp ce ATA este întotdeauna folosit pentru presiune absolută (33 de picioare de adâncime de apă este echivalent cu 2 ATA). ATA este termenul folosit în acest capitol şi este întotdeauna folosit pentru ecuaţii, cum ar fi legea lui Boyle.

IMMERSIUNEA IN APA

Volumul sanguin intratoracic creşte odată cu scufundarea în apă.1 Creşterea presiunii hidrostatice în timpul imersiei împiedică acumularea sângelui în venele periferice, creşte presiunea transdiafragmatică şi măreşte întoarcerea venoasă.2,3 Mărimea creşterii volumului sanguin intratoracic în timpul scufundării cu capul deasupra apei a fost estimată la 700 mL şi creşte debitul central de sânge2 şi creşte debitul central. presiunea venoasa. Creşterea volumului sanguin intratoracic determină o diureză datorită eliberării hormonilor natriuretici şi suprimării hormonului antidiuretic.

EXPUNEREA TERMICĂ

Majoritatea scufundărilor se desfăşoară în apă mai rece decât temperatura pielii, iar scafandrul pierde căldură pe tot parcursul scufundării. Hipotermia apare rapid în absenţa îmbrăcămintei de protecţie chiar şi în apă relativ caldă (de exemplu, 22 ° până la 23 ° C). Stresul la rece evocă răspunsuri termogenice, reflectate de o creştere a consumului de oxigen (Vo2) la expunerea la apă rece pentru a genera căldură corporală suplimentară şi pentru a minimiza schimbarea temperaturii centrale. Scufundarea cu apă rece duce, de asemenea, la vasoconstricţie periferică; amploarea vasoconstricţiei depinde de temperatura centrală a corpului, care, la rândul său, este afectată de cantitatea de protecţie termică şi de temperatura apei. Pierderea de căldură este inhibată la scafandrii care fac muncă moderată în apă peste 30° C şi, în această situaţie, se poate dezvolta hipertermie.

NEVOI DE ENERGIE PENTRU SFUNDARE

Un scafandru sub apă (aparat de respirat subacvatic autonom) care înoată sub apă la o viteză de 1,0 nod (aproximativ 100 picioare/min sau 1,15 mile pe oră sau 1,85 km pe milă) consumă aproximativ 25 ml de oxigen pe kilogram pe minut (Fig. 78-1). noduri timp de câteva minute, dar ar deveni extrem de tahipneic pentru a compensa producţia de lactat. Pentru un scafandru cu un V o2 maxim de 40 ml/kg pe minut, viteza de înot durabilă, care lucrează la 50% din capacitatea maximă, ar fi de aproximativ

0,9 noduri sau 90 de picioare/min, în timp ce scafandru cu un V o2 maxim de 25 ml/kg pe minut ar putea susţine o viteză de înot de numai aproximativ 0,55 noduri sau 55 de picioare/min. Consideraţiile de siguranţă sugerează că scafandrul sportiv ar trebui să poată tolera o sarcină de lucru susţinută de aproximativ 20 ml/kg pe minut (50% din maxim).4,5 Scafandrii prost condiţionati pot prezenta dispnee severă chiar şi în condiţii uşor stresante, care depăşesc pragul lor anaerob.

aprovizionarea ar dura 105 minute la suprafaţă, dar doar 35 de minute la 66 de picioare de apă de mare. Scuba în circuit deschis este de obicei limitată la adâncimi de peste 200 de picioare din cauza aportului limitat de aer, a narcozei cu azot şi a toxicităţii oxigenului.

SCUBA REBEATHER CIRCUIT ÎNCHIS

Rebreather-ul autonom foloseşte un absorbant de dioxid de carbon pentru a îndepărta dioxidul de carbon expirat şi reumple doar oxigenul utilizat. Gazul inert este conservat prin reciclarea gazului expirat prin absorbantul de dioxid de carbon şi apoi adăugarea de oxigen înainte ca gazul să fie reinspirat (vezi Fig. 78-2). În apa din jur este eliberat puţin gaz, oxigenul poate fi transportat în volume adecvate pentru câteva ore de expunere, iar consumul de gaz este independent de adâncime. Deşi utilizarea scufund-ului cu circuit închis în trecut era limitată la scafandrii comerciali şi militari, astfel de sisteme devin acum populare printre scafandrii de agrement.

ECHIPAMENTE

SCUBA IN CIRCUIT DESCHIS

Cel mai des folosit echipament de respiraţie în scufundări este scuba cu circuit deschis. Acest echipament (Fig. 78-2) constă dintr-un cilindru metalic care conţine aer comprimat conectat la un regulator de presiune care scade presiunea la presiunea ambientală. Acest dispozitiv furnizează aer la presiune ambientală numai atunci când inhalarea este iniţiată şi permite un flux care se potriveşte cu volumul minute al scafandrului. Aerul expirat este eliberat direct în apa din jur. Un cilindru tipic de scuba poate furniza aproximativ 2100 L de aer la suprafaţă (1 ATA). Acest volum este redus direct proporţional cu presiunea ambientală. De exemplu, la o adâncime de 66 de picioare de apă de mare sau o presiune de 3 ATA, volumul efectiv de aer scade la 700 L. Cu o ventilaţie pe minut de 20 L/min, acest aer

ECHIPAMENT CU SUPRAFAŢĂ

Scufundările comerciale folosesc adesea această formă de echipament. Scafandrul respiră aer comprimat sau alte amestecuri de gaze pompate de la suprafaţă către cască. Casca de scufundări este ataşată la guler de un costum de scafandru, astfel încât aerul să curgă din cască în costum pentru a menţine un strat de aer pentru protecţie termică. Sistemele moderne conţin o mască de cerere încorporată în cască.

TULBURĂRILE LEGATE DE SFUNDARE: NOMENCLATURĂ

Golding şi colegii6 au descris tulburări legate de suprasaturarea gazelor inerte în ţesuturi, cu formarea ulterioară de bule ca boala de decompresie (DCS). Ei au descris o formă sistemică de DCS care implică sistemul nervos central, plămânii şi circulaţia („gravă”, tip II) şi o formă nesistemică (periferică) care implică pielea, oasele şi articulaţiile („minore”, tip I).

Embolia gazoasă arterială este denumită separat pe baza relației sale cu barotrauma pulmonară. Francis și Smith7 au sugerat termenul de boală de decompresie pentru aceste două tulburări, deoarece pot fi dificil de separat din punct de vedere clinic și necesită o terapie similară.

EFECTE DE PRESIUNE: LEGEA BOYLE

RELAȚIA VOLUMUL GAZULUI ȘI ADÂNCIUNEA

Legea lui Boyle spune că, dacă temperatura unei mase fixe a unui gaz ideal este menținută constantă, volumul și presiunea sunt invers legate. În consecință, atunci când presiunea este dublată, volumul este redus la jumătate din volumul inițial. Deoarece volumul gazului este proporțional cu presiunea absolută, modificarea volumului de la suprafață la 33 de picioare de apă de mare (de la 1 la 2 ATA) este mai mare decât modificarea de la 33 la 66 de picioare (de la 2 la 3 ATA).

BAROTRAUMA

Odată cu creșterea presiunii, volumul în plămâni, urechea medie, sinusurile paranazale și tractul gastro-intestinal sunt reduse. Deplasarea țesuturilor în volumul tot mai mic al acestor spații poate provoca leziuni tisulare și disfuncții ale organului implicat. Barotraumatismul poate afecta un sinus paranazal cu un orificiu oclus, un buzunar de aer rezidual rămas între obturația dentară și baza dintelui sau spațiul de aer din interiorul unei măști de scufundare.

Barotraumatism pulmonar și arterial

Embolie gazoasă

Gazul pe care un scafandru îl respiră este presurizat la presiunea ambientală, astfel încât gradienții de presiune de la sursa de respirație către căile respiratorii să nu fie modificați pe măsură ce scafandrul coboară. Behnke8 și Polak și Adams9 au descris barotrauma pulmonară la scafandrii ascendenți din cauza expirării inadecvate în timpul ascensiunii și supraexpansiunii plămânilor. Studiile ulterioare au oferit mai multe informații despre mecanismele și prevenirea barotraumatismului pulmonar.10 După ce au respirat aer comprimat, persoanele care urcă la suprafață de la adâncimi de până la 4 picioare pot experimenta barotraumă pulmonară.

Fiziopatologia. În condiții experimentale, presiunile transpulmonare (adică diferența dintre presiunile intratraheală și intrapleurală) de 95 până la 110 cm H2O sunt suficiente pentru a perturba parenchimul pulmonar și a forța gazul în interstițiu. țesuturile subcutanate ale gâtului. Gazul extra-alveolar poate trece în vasele de sânge rupte, poate ajunge în partea stângă a inimii și poate intra în circulația arterială sub formă de embolii gazoase. Diseminarea bulelor de gaz în circulația arterială provoacă leziuni altor sisteme de organe și mușchiului scheletic, ceea ce este evident prin creșterea nivelului creatinkinazei serice.11

Figura 78-3 Radiografie toracică de la un scafandru care a suferit o experienţă aproape de înec. Modelul de edem pulmonar difuz sugerează aspirarea apei.

Barotraumatismul pulmonar poate fi observat la scafandri care nu ar fi consideraţi expuşi riscului de suprapresiune pulmonară. Boala pulmonară ocultă poate contribui la barotraumă inexplicabilă şi la embolie aeriană cerebrală.12 Studiile epidemiologice nu au demonstrat o relaţie semnificativă între astm şi un risc crescut de barotraumă pulmonară.13

Manifestări clinice ale emboliei gazoase arteriale. Creierul este de obicei implicat. În câteva minute de la ieşire la suprafaţă, scafandru poate experimenta pierderea conştienţei, hemiplegie, stupoare şi confuzie. Convulsiile, vertijul, tulburările de vedere, modificările senzoriale, cefaleea şi colapsul circulator sunt frecvente. Majoritatea indivizilor îşi revin complet dacă sunt recomprimaţi prompt.14

Când îşi pierd cunoştinţa în apă, victimele emboliei arteriale gazoase se îneacă frecvent. Radiografiile toracice (Fig.78-3) pot arăta un model difuz de edem pulmonar. Aproximativ 5% dintre pacienţi dezvoltă imediat apnee, inconştienţă şi stop cardiac. Acest curs catastrofal rezultă din umplerea cu aer a inimii şi a vaselor mari. Mulţi dintre aceşti indivizi nu răspund la resuscitarea cardiopulmonară şi la măsurile avansate de susţinere a vieţii.15 Un raport de 31 de pacienţi cu embolie aeriană cerebrală din scufundare a inclus următoarele constatări: 25% au demonstrat pneumomediastin; 10%, emfizem subcutanat; 6%, pneumocard; 3%, pneumoperitoneu; iar 3%, pneumotorax. Cincizeci şi doi la sută au avut opacităţi pulmonare care indică înec asociat.16

Emfizemul mediastinal este în general asociat cu dureri substernale uşoare care pot fi exacerbate prin inspiraţie, tuse sau înghiţire. Dacă nu este masivă, această afecţiune nu este de obicei asociată cu compromis circulator. La examinarea fizică poate fi auscultat un zgomot sincron cu acţiunea cardiacă (semnul Hamman). Radiografia toracică confirmă diagnosticul. De obicei, nu este necesar niciun tratament.

Emfizemul subcutanat provoacă umflare şi crepitus la baza gâtului şi a fosei supraclaviculare, dureri în gât, răguşeală şi disfagie. Radiografiile pot fi utile în detectarea cazurilor subtile, dar tomografia computerizată (CT) este mai sensibilă şi poate fi utile pentru a confirma diagnosticul de barotraumă în cazurile îndoielnice. Gazul extra-alveolar care se rupe în spaţiul pleural va provoca un pneumotorax. Evaluarea de laborator poate arăta un nivel crescut al hematocritului şi creşterea mai multor niveluri de enzime serice.17 Tratamentul pentru embolia gazoasă arterială necesită recomprimarea într-o cameră hiperbară (vezi mai târziu).

Barotrauma urechii medii

Barotrauma urechii medii este cea mai frecventă tulburare legată de scufundări întâlnită la scafandri.18 Urechea medie suferă barotraumă atunci când trompa lui Eustachiu este blocată în timpul coborârii şi spaţiul urechii medii nu se poate echilibra cu creşterea presiunii ambientale. Membrana timpanică este deplasată spre interior şi se poate rupe. Urechea medie se poate umple cu sânge din membranele mucoase îngorgate. Infecţia şi pierderea auzului sunt complicaţii. Simptomele în timpul coborârii includ durerea în urechea afectată, care creşte odată cu adâncimea. Ameliorarea durerii fără egalizarea corespunzătoare a presiunii urechii medii indică de obicei că membrana timpanică s-a rupt. Apa rece care intră în urechea medie atunci când membrana timpanică se rupe poate provoca vertij din cauza stimulării vestibulare unilaterale. Complicaţiile tardive includ otita medie bacteriană, otita medie seroasă şi perforarea cronică a membranei timpanice.18 În cazuri rare de barotraumatism al urechii medii, nervul facial este lezat de presiunea crescută şi rezultă o paralizie facială temporară.19 O manevră Valsalva modificată este frecvent utilizată pentru a echilibra presiunea urechii medii. Deoarece barotrauma urechii medii provoacă edem şi hemoragie în urechea medie, egalizarea este de obicei imposibil de realizat până când vindecarea este completă. Prezenţa barotraumatismului urechii medii interzice de obicei scufundarea până când aceasta este rezolvată.

Vertij alternativ. Vertijul se poate dezvolta la ascensiune atunci când reducerea presiunii urechii medii nu este uniformă în ambele urechi. Dezechilibrul presiunii determină stimularea diferenţială a labirinturilor, rezultând ceea ce se numeşte vertij alternobaric. Senzaţia de vertij poate persista timp de 1 până la 2 ore după scufundare şi dispare treptat fără terapie. Simptomele sunt similare cu labirintita şi pot include greaţă, vărsături şi stare generalizată de rău. Unii subiecţi pot fi deosebit de sensibili la vertij alternobaric dacă au suferit leziuni sau infecţii anterioare ale labirinturilor. La persoanele susceptibile, utilizarea de doze moderate de antihistaminice sau decongestionante poate preveni simptomele. Tulburarea trebuie diferenţiată de DCS vestibular, care este de obicei asociat cu scufundări mai adânci şi prelungite.

Barotrauma urechii interne

Barotrauma urechii interne se poate dezvolta la coborâre la scafandrii care efectuează o manevră Valsalva forţată pentru a egaliza presiunea urechii medii. Când trompa lui Eustachie este blocată, presiunea urechii medii devine progresiv mai negativă în raport cu presiunea ambientală.18,20 Când se efectuează apoi o manevră Valsalva, presiunea intratoracică, presiunea venoasă centrală, presiunea lichidului spinal şi presiunea urechii interne cresc peste presiunea ambientală, crescând astfel gradientul dintre perilimfa urechii interne şi urechea medie. Fereastra rotundă sau ovală se poate rupe, iar perilimfa se poate scurge apoi de la urechea internă la urechea medie.

Simptomele includ vertij, greaţă, vărsături, tinitus şi pierderea auzului pe partea afectată. Severitatea poate varia, iar unii scafandri se plâng de pierderea auzului, tinitus sau vertij numai după scufundare.

Tratamentul variază de la terapia conservatoare până la repararea chirurgicală a ferestrei rotunde sau ovale. Vertijul şi greaţa pot fi tratate cu medicamente benzodiazepine. Tinitusul şi auzul redus pot deveni cronice, mai ales dacă nu se oferă tratament. Scafandrii care prezintă dovezi clinice de barotraumă a urechii interne cu ferestre rotunde şi ovale intacte pot avea o leziune prin presiune a organului Corti şi a sistemului vestibular.21

Urechea internă DCS poate fi observată în decurs de 2 ore de la suprafaţă şi poate include vertij şi pierderea auzului.22 Mecanismul este puţin înţeles, dar poate implica formarea de bule în urechea internă sau embolia bulelor sistemice. S-a raportat că scafandrii cu DCS din urechea internă au o prevalenţă mai mare a foramen oval patent (PFO), o afecţiune care creşte riscul de şunturi de la dreapta la stânga a bulelor de aer şi, prin urmare, de evenimente de decompresie; o astfel de asociere sugerează că DCS urechii interne poate rezulta şi din embolii aeriene.23,24 Terapia adecvată pentru DCS urechii interne este recompresia hiperbară.

Barotraumatism sinusal

Când un orificiu sinusal este obturat, presiunea din sinus devine negativă în raport cu presiunea ambientală, iar vasele de sânge ale mucoasei devin îngroşate şi în cele din urmă se rup. Durerea peste sinusul afectat în timpul coborârii şi epistaxisul la urcare sunt simptome obişnuite. Cefaleea după o scufundare poate indica barotraumă a sinusului sfenoid. Tratamentul include decongestionante şi manevre pentru drenarea sinusului afectat. Persistenţa sângelui în sinus poate duce la sinuzită bacteriană. Prevenirea se realizează prin evitarea scufundărilor cu congestie a nazofaringelui şi utilizarea prudentă a decongestionantelor. Dacă un orificiu sinusal maxilar este obturat, ramura maxilară a nervului trigemen poate fi comprimată în timpul ascensiunii şi poate duce la parestezii infraorbitale care se rezolvă de obicei în 2 până la 3 ore25.

Forme mai puţin frecvente de barotraumă

Barotraumatismul facial (strângerea măştii) are loc în zona de distribuţie a măştii de scufundare. După scufundare pot fi observate edeme faciale, echimoze şi hemoragii conjunctivale. Hematomul retro-orbital şi diplopia au fost descrise ca complicaţii.26,27 Tulburarea este autolimitată; nu este nevoie de tratament.

Barotraumatismul dentar care duce la dureri dentare severe rezultă atunci când pungile de aer sub obturaţii sau în zonele de carie devin comprimate la coborâre. O lucrare dentară atentă previne această tulburare.28

Barotraumatismul gastrointestinal apare atunci când aerul intră în stomac în timpul scufundării din cauza aparatului respirator defect sau prin înghiţirea aerului. La urcare, aerul în expansiune va dilata stomacul sau intestinul. Distensia gastrică poate bloca joncţiunea esofag-gastrică şi poate preveni eructarea. Distensia stomacului poate provoca ruptura stomacului şi pneumoperitoneul.29 Scafandrul are dureri abdominale, care cresc în timpul ascensiunii. Tratament

Tabelul 78-2 Caracteristicile gazelor inerte*

*Solubilitatea diferitelor gaze în lipide este legată de potenţialul lor narcotic. Heliul este cel mai puţin, iar argonul cel mai mult, gaz narcotic din listă.

Exprimat ca volum de gaz/volum de solut la 1 bar.

*Valori relativ la azot.

Adaptat după Bennett PB: Narcoză cu gaz inert şi HPNS. În Bove AA, editor: Bove and Davis' diving medicine, ed 4, Philadelphia, 2004, WB Saunders, pp. 225-240.

necesită repararea chirurgicală a viscusului rupt. Scafandrii cu intervenţii chirurgicale gastrice anterioare pot fi predispuşi la captarea aerului gastric.30

EFECTELE GAZULUI INERT DIZOLUT: LEGEA LUI HENRY

CINETICA GAZULUI INERT

Gazele se dizolvă în ţesuturi, grăsimi şi apă conform legii lui Henry: Q = c • P, unde c, un coeficient de solubilitate, şi P, presiunea parţială a gazului, determină cantitatea (Q) de gaz inert dizolvat. Creşterea presiunii ambientale creşte concentraţia de gaz dizolvat în ţesuturi. Presiunea parţială a gazului şi solubilitatea gazului în ţesutul specific (Tabelul 78-2) determină conţinutul de gaz dizolvat. Deşi legea lui Henry determină cantitatea de gaz din ţesut, este necesar un timp finit pentru ca echilibrul să fie atins. Factorii care afectează rata de intrare includ fluxul sanguin şi viteza de difuzie a gazelor în ţesut. Concentraţia gazului tisular urmează o curbă asimptotică în care concentraţia gazului tisular se apropie de concentraţia maximă pentru presiunea dată după ce a trecut timpul. Cinetici similare controlează eliminarea gazului inert din ţesuturi atunci când presiunea ambientală este redusă. Diferitele compartimente ale corpului au caracteristici diferite de schimb de gaze.31

Deoarece cele mai multe scufundări sunt de scurtă durată (de exemplu, minute până la ore) şi puţin adânci (adică, la adâncimi mai mici de 200 de picioare), doar câteva compartimente de ţesut ating echilibrul pe baza legii lui Henry. Scafandrii se pot întoarce la suprafaţă după aceste scufundări de scurtă durată urmând un program de ascensiune bazat pe adâncime şi timp.31 Când expunerea la scufundare este suficient de lungă, toate ţesuturile ating echilibrul la noua presiune ambientală şi sunt complet saturate cu gaz inert. Scafandrii pot petrece perioade prelungite (săptămâni) sub presiune, cu toate ţesuturile saturate la presiune crescută, fără modificări fiziologice grave.32

SUPERSATURAREA GAZULUI INERT ÎN ŢESUTURI

Când scafandrul urcă după ce a respirat gaz sub presiune, ţesuturile devin suprasaturate cu gaz. Când gradul de suprasaturare devine excesiv, gazul dizolvat va lăsa soluţie şi va forma

gaz liber. Studii recente sugerează că microparticulele de sânge pot acţiona ca un nidus pentru formarea de bule în sânge.33

BOALA DE DECOMPRESIUNE

Suprasaturarea în exces determină schimbarea fazei gazelor dizolvate în formă gazoasă.34 Expansiunea gazelor în sânge şi ţesuturi la ascensiune are ca rezultat deteriorarea şi disfuncţia ţesuturilor şi organelor şi embolie gazoasă venoasă a plămânilor. DCS este tulburarea cauzată de deteriorarea organelor şi ţesuturilor ca urmare a producţiei de gaz liber.

Bert35 a descris pentru prima dată patofiziologia DCS. Investigatorii ulterioare de la începutul secolului al XX-lea au concluzionat din autopsiile efectuate pe scafandri şi lucrători cu chesoane că DCS este cauzată de gazul liber din sânge şi ţesuturi.36 Pe baza volumului şi locaţiei gazului liber, ei au putut explica varietatea şi severitatea simptomelor. Paralizia a rezultat din gazul liber în măduva spinării, se credea că disfuncţia cerebrală rezultă din gazul liber din creier, iar dispneea a fost asociată cu gazul liber în circulaţia pulmonară. Durerea musculară şi articulară se poate datora gazelor libere din ligamente, fascie, periost, măduvă sau teci nervoase.

Hallenbeck şi colegii37 au descris efectele gazului liber în sânge şi ţesuturi care nu au fost cauzate de obstrucţie mecanică. Studiile ulterioare au identificat coagularea şi activarea trombocitelor, coagularea intravasculară, scurgerea de plasmă din spaţiul intravascular, hemoconcentrarea şi hipovolemia ca manifestări ale efectelor de suprafaţă ale bulelor.38 Emboliile gazoase venoase sunt prezente frecvent înainte de apariţia simptomelor manifeste de DCS. ţesuturile patului vascular sistemic şi pulmonar.41

Factori care afectează riscul de boală de decompresie

Utilizarea ultrasonografiei pentru detectarea bulelor intravasculare a oferit o perspectivă asupra prezenţei bulelor după scufundare.42 Mulţi scafandri demonstrează embolii gazoase venoase, dar nu manifestări DCS. A fost postulat conceptul de efect de prag sau doză-răspuns, în care este necesar un anumit volum de gaz liber pentru a produce tulburarea clinică şi cantităţi mai mici sunt asimptomatice.43 Bulele venoase la scafandrii şi aviatorii asimptomatici sunt asociate cu risc crescut de dezvoltare a DCS după scufundare sau expunere la altitudine.44,45 Exerciţiul şi temperatura în timpul decompresiei sunt considerate factori de risc pentru DCS. Scafandrii cu reţinere a respiraţiei pot dezvolta DCS din scufundări repetate frecvente.45a

Simptomele pot fi prevenite prin menţinerea gradului de suprasaturare sub un anumit nivel.46 Conceptul de raport critic al presiunii stă la baza majorităţii tabelelor de decompresie utilizate pentru prevenirea DCS. Corpul poate fi considerat ca un set de compartimente de ţesut cu rate diferite de absorbţie şi eliminare a gazelor.46 Deşi aceste ţesuturi nu reprezintă structuri anatomice discrete, ele oferă un mijloc convenabil pentru înţelegerea cineticii schimbului de gaz inert. În majoritatea programelor de decompresie, opririle în timpul ascensiunii sunt selectate pentru a evita suprasaturarea excesivă a

țesuturilor cu rate specifice de schimb de gaze (Fig. 78-4). Procedurile de decompresie sunt bine definite pentru aer şi alte amestecuri de

Figura 78-4 Concentraţiile teoretice de gaz de azot sunt exprimate în unităţi de presiune pentru o expunere de 75 psi (5,1 ATA) urmând profilul adâncime-timp indicat de linia grea. Sunt prezentate curbele pentru cinci compartimente teoretice de ţesut cu rate diferite de schimb de gaze. Concentraţiile de gaz cresc la diferite niveluri în diferitele compartimente ale ţesuturilor în timpul expunerii la presiune. Când presiunea este redusă, concentraţiile de gaz din diferitele compartimente ale ţesuturilor scad la viteze diferite. Opririle în timpul revenirii la linia de bază permit concentraţiei tisulare să scadă la un nivel sigur de suprasaturare înainte de a reduce presiunea în continuare. (Date de la Boycott AE, Damant GCC, Haldane J: The prevention of compressed air illness. J Hyg [Cambridge] 8:342-443, 1908.)

azot şi oxigen; heliu şi oxigen; azot, heliu şi oxigen (trimix); hidrogen şi oxigen; şi câteva gaze din pământuri rare, cum ar fi argonul şi neonul.

Patent Foramen Oval. Moon şi colegii47 au raportat 30 de pacienţi cu antecedente de DCS, care au fost studiaţi cu ecocardiografie pentru identificarea unui PFO. Şaizeci şi unu la sută din 18 pacienţi cu DCS grav au avut şunturi, în timp ce o prevalenţă de 25% a fost observată la voluntarii normali. Wilmshurst şi asociaţii48 au identificat un singur pacient cu embolie gazoasă paradoxală printr-un defect septal atrial şi au sugerat că defectul septal atrial a crescut simptomele DCS. Moon şi colegii de muncă49 au evaluat 90 de scafandri cu DCS anterioare, care au fost studiaţi folosind ecocardiografie pentru a detecta şunturile de la dreapta la stânga printr-un PFO. Cincizeci şi nouă din 90 au avut simptome grave de decompresie, în timp ce 31 au avut doar durere sau simptome uşoare.

În prezenţa unui PFO, embolia gazoasă cerebrală poate fi cauzată de bule venoase care tranzitează un PFO.50 Germonpre şi asociaţii51 au descoperit că scafandrii cu DCS cerebral au o incidenţă mare a PFO mare în comparaţie cu subiecţii de control. Billinger şi colegii52 au demonstrat o creştere a obiectelor cerebrale detectate de imagistica prin rezonanţă magnetică la scafandrii cu PFO. Honek şi colegii52a au demonstrat că un PFO mare ar putea creşte riscul de DCS la scafandrii cu expuneri care au dus la embolii gazoase venoase semnificative. Prezenţa unui PFO poate fi asociată cu o creştere de două ori până la patru ori a riscului de DCS.53 Prevalenţa ridicată a PFO în populaţie şi incidenţa foarte scăzută a DCS sugerează că un PFO poate juca doar un rol minor în patofiziologia DCS. Nu există în prezent necesitatea închiderii unui PFO ca măsură profilactică.54

Tabelul 78-3 Frecvenţa simptomelor bolii de decompresie (DCS) în 100 de cazuri

Adaptat după Navy Department: US Navy diving manual, Vol 5, Rev 6: Diving medicine and recompression chamber operations (NAVSEA 0910-LP-106-0957), Washington DC, 2011. http://www.supsalv.org/ 00c3_publications.asp.

Vârstă. Un studiu de 10 ani efectuat de US Air Force asupra expunerilor de zbor cuprinse între 1500 şi 30.000 de picioare arată o creştere de trei ori a susceptibilităţii la DCS la altitudine la aviatorii cu vârsta de 42 de ani şi mai mult, comparativ cu cei cu vârsta între 18 şi 21 de ani. Klingmann şi colegii57 au raportat o incidenţă crescută a DCS la scafandrii începători, comparativ cu scafandrii mai experimentaţi. Blatteau şi asociaţii58 au raportat că vârsta şi adâncimea expunerii la scufundare au crescut riscul de DCS.

Relaţia cu altitudinea. Expunerea la altitudini de peste 18.000 de picioare (0,5 ATA) poate duce la formarea de gaz liber în ţesuturi din cauza suprasaturaţiei gazelor inerte dizolvate la presiunea atmosferică.59 Scafandrii pot dezvolta gaz liber în ţesuturi atunci când merg la altitudine mai mare după scufundare, chiar dacă urmează protocoalele stabilite pentru ascensiunea de la adâncime la suprafaţă. Este obişnuit ca scafandrii să zboare cu aeronave comerciale (aproximativ 8000 de picioare altitudine echivalentă) la scurt timp după scufundare.

Manifestări clinice

În comparaţie cu scafandrii sportivi şi militari, scafandrii comerciali au cea mai mare incidenţă a DCS. DCS musculo-scheletal (tip I) este cea mai comună formă. Incidenţa DCS este de aproximativ 1 din 5000 de scufundări pentru scafandru sportiv. 60,61

DCS poate imita o varietate de alte tulburări (Tabelul 78-3). Gazul liber care pătrunde în sistemul venos va provoca diferite grade de obstrucţie vasculară pulmonară. Este descris un sindrom clasic („sufocaturi") manifestat prin durere toracică, dispnee şi tuse.62 DCS este adesea asociat cu gaz liber în sânge şi leziuni tisulare care activează un proces inflamator, cu afectare a endoteliului vascular, ocluzie microvasculară şi regiuni focale ale ischemiei tisulare. diafragma.64 Simptomele includ parestezii, slăbiciune musculară, paralizie a extremităţilor inferioare, incontinenţă intestinală sau vezică, retenţie urinară şi impotenţă sexuală.65 O ascensiune bruscă de la adâncime (explozie) poate provoca un sindrom DCS masiv cu simptome neurologice atât cerebrale, cât şi ale coloanei vertebrale, inconştienţă, edem, şoc pulmonar, rata mare de edem şi mortalitate pulmonară. Un simptom rar, dar important

Forma musculo-scheletică a DCS se manifestă prin durere la nivelul extremităţilor şi articulaţiilor.67,68 Simptomele durerii articulare locale sunt adesea confundate cu durerea din leziuni, iar diagnosticul de DCS poate fi omis. În unele populaţii, o incidenţă ridicată a osteonecrozei se găseşte la scafandrii care au experimentat DCS musculo-scheletice în trecutul îndepărtat sau care au experimentat expuneri profunde şi prelungite în munca cu caisson68, precum şi la instructorii de scufundări69 şi la lucrătorii din operaţiuni

comerciale de scufundări. O erupţie cutanată eritematoasă sau purpurică (cutis marmorata) poate fi, de asemenea, o manifestare a DCS. O metodă sistematică de diagnosticare a DCS este descrisă de Grover şi colegii.70

Testare de diagnosticare

Radiografia toracică poate fi utilizată pentru a diagnostica pneumotoraxul, pneumomediastinul asociat cu accidente de suprapresiune pulmonară şi anomaliile pulmonare asociate cu aspiraţia sau scurgerile capilare asociate cu sufocare. CT toracic sau abdominal poate fi utilizat pentru a diagnostica pneumotorax, pneumomediastin sau pneumoperitoneu. În majoritatea cazurilor nu este necesară amânarea tratamentului de recompresie pentru a obţine studii radiografice. Dacă se suspectează pneumotorax, o radiografie toracică poate fi utilă în luarea deciziei de a introduce un tub toracic. Testele neurologice şi psihologice pot fi utile pentru a determina răspunsul la tratament atunci când este prezentă leziunea cerebrală. Electronistagmografia şi audiografia pot fi utile pentru a distinge DCS urechii interne de barotrauma urechii interne. DCS urechii interne necesită recompresie, în timp ce barotrauma urechii interne este gestionată cu repaus la pat, evitarea efortului şi eventual intervenţie chirurgicală. Circumstanţele care cauzează cele două sindroame sunt distincte (vezi mai devreme) şi sunt utile în diagnosticul diferenţial. Leziunea sistemului nervos central poate fi diagnosticată prin imagistica prin rezonanţă magnetică şi corelată cu constatările clinice.71,72 Imaginile prin rezonanţă magnetică ale creierului la scafandri fără antecedente de tulburări legate de decompresie se dovedesc, de asemenea, a fi anormale în unele studii.73

Tratament

Manifestările clinice ale emboliei gazoase arteriale şi DCS se suprapun adesea. Tratamentul iniţial al DCS şi al emboliei gazoase arteriale ar trebui să fie întotdeauna o revenire la presiune prin recompresie într-o cameră hiperbară şi administrarea de oxigen la presiune ambientală crescută.74,75 Înlocuirea lichidelor şi agenţii antiplachetari sunt, de asemenea, o parte a tratamentului iniţial. Odată stabilizat cu presiune şi oxigen, pacientul trebuie decomprimat lent pentru a permite gazului inert să fie transportat din ţesuturi de către sistemul circulator şi apoi să fie expirat de plămâni. Cu un tratament precoce, DCS şi embolia gazoasă au, în general, un prognostic excelent pentru recuperare. Când tratamentul este întârziat sau când vătămarea este severă, pot exista leziuni permanente ale creierului sau măduvei spinării.

Terapia hiperbară. Tratamentul DCS şi al emboliei gazoase arteriale trebuie instituit cu recompresie cât mai curând posibil după leziune.75a Înainte de tratament, atunci când este posibil, trebuie să se obţină un istoric şi o evaluare fizică, inclusiv un examen neurologic şi o evaluare cognitivă. Terapia este asigurată într-o cameră hiperbară de către o echipă medicală instruită. Practica obişnuită este de a urma protocoalele standard pentru tratamentul sub presiune prezentate în Manualul de scufundare al marinei americane5, care implică o expunere la presiune echivalentă

cu o adâncime de 60 de picioare în apă de mare (60 fsw) folosind terapia cu oxigen intermitent.

Majoritatea practicienilor folosesc un protocol de tratament hiperbaric care durează aproximativ 6 ore (vezi Tabelul 6 din Manualul de scufundare al Marinei SUA5) pentru tratamentul DCS de tip I și II. Terapia de recompresie pentru cutis marmorata rezultat din DCS a fost recomandată de unii, dar majoritatea cazurilor se rezolvă spontan. Mâncărimea și eritemul pielii pot fi, de asemenea, observate în urma expunerilor cu camera hiperbară, dar aceste constatări ale pielii singure nu necesită terapie de recompresie.

Când un scafandru urcă de la adâncimi extreme cu o decompresie semnificativă ratată, practicantul poate alege să folosească tabele de recompresie care presurizează scafandru la o „adâncime de relief", să folosească amestecuri alternative de gaze (adică heliu și oxigen) sau să țină scafandru mai mult de 24 de ore la o singură adâncime pentru a stabiliza starea medicală de suprafață și suplimentare cu aer. scafandri, principalele gaze de tratare sunt oxigenul și aerul. Pentru adâncimi de tratare mai mari de 60 fsw, se poate utiliza, de asemenea, azot-oxigen îmbogățit (nitrox) sau heliu-oxigen (heliox).

Pot fi administrate tratamente repetate cu oxigen hiperbaric, deși punctele finale pentru terapia repetitivă nu sunt bine definite. Tratamentele pot fi administrate până când nu se constată nicio modificare a simptomelor sau pentru un număr fix de expuneri (de exemplu, cinci). Nu sunt disponibile studii controlate pentru a determina eficacitatea tratamentelor repetitive. Tratamentul emboliei gazoase arteriale urmează protocoale similare. Recomprimarea la 60 fsw și terapia cu oxigen au de obicei succes.76 Recomprimarea la 165 fsw echivalent în adâncime (6 ATA) este recomandată dacă simptomele persistă după recomprimarea la 60 fsw.5

Oxigen și lichide suplimentare. Administrarea precoce a oxigenului 100% la suprafață este considerată a fi benefică atât pentru tratarea DCS, cât și pentru embolia gazoasă arterială.77 Administrarea intravenoasă de lichid poate fi, de asemenea, un tratament inițial util. Leziunile sistemului nervos central pot fi exacerbate de hiperglicemie, iar soluțiile intravenoase care conțin glucoză trebuie administrate cu prudență. Măsurătorile hematocritului și ale greutății specifice urinei sunt utile pentru a ghida terapia de înlocuire a lichidelor.

Tratament de urgență

Deoarece scafandrii pot fi răniți în zone îndepărtate de îngrijirea medicală, măsurile de tratament ar trebui instituite în timpul tranzitului către o unitate cu cameră hiperbară. Tratamentul de urgență ar trebui să includă oxigen 100% prin mască, aspirină 325 până la 9,75 mg pe gură și lactat Ringer (sau soluție salină normală) intravenos. Un studiu asupra oxigenului, aspirinei, fluidelor intravenoase și hidrocortizonului 1 până la 2 g intravenos în timpul tranzitului către o cameră hiperbară a constatat că două treimi din cazuri au avut un rezultat favorabil78; cu toate acestea, rămâne nedovedit dacă tratamentul de urgență modifică rezultatul pe termen lung. Un răspuns favorabil la îngrijirea de urgență nu ar

trebui să prelungească transferul la cea mai apropiată unitate capabilă să ofere terapie de recompresie.

NARCOZA DE GAZ INERT

Narcoza cu gaz inert (narcoza cu azot) rezultă din respirarea aerului la adâncimi mai mari de 100 fsw.79 Simptomele includ pierderea controlului motric fin și a abilităților mentale de ordin înalt, răspuns inadecvat la stres emoțional, ostilitate și inconștiență. Simptomele cresc odată cu creșterea adâncimii sub 100 de picioare. La 300 până la 400 fsw, poate rezulta inconștiența din efectul anestezic al azotului la această presiune. Oboseala, munca grea și hipotermia pot spori efectul narcotic al azotului. Simptomele dispar imediat la urcarea la o adâncime mică. Adesea există amnezie pentru evenimente.79 Potențialul narcotic variază între gazele inerte (vezi Tabelul 78-2).

TOXICITATEA OXIGENULUI

Toxicitatea oxigenului la scafandri afectează în primul rând sistemul nervos central.80 Toxicitatea oxigenului pulmonar este rară în scufundări, dar poate fi un motiv de îngrijorare în tratamentele prelungite cu oxigen hiperbaric. Toxicitatea acută la nivelul creierului apare de obicei atunci când presiunea parțială a oxigenului depășește 1,4 ATA. Presiunile parțiale mai mari pot fi tolerate pentru perioade scurte. Scafandrul afectat poate prezenta halucinații auditive sau vizuale și, în mod obișnuit, suferă o criză grand mal. Când se află sub apă, o criză poate duce la înec. De exemplu, un amestec de oxigen de 32% va expune un scafandru la 1,4 ATA de presiune parțială a oxigenului la 111 fsw. Se știe că scafandrii dezvoltă convulsii atunci când folosesc acest gaz de respirație la adâncimi mai mari decât aceasta.

CALIFICARI MEDICALE

PENTRU SCUMBARDARE

Scafandrii militari au cerințele cele mai stricte, în timp ce scafandrii de agrement au cerințele cele mai relaxate. Scafandrii comerciali, lucrătorii în chesoane și tuneluri și lucrătorii în camere hiperbare au toți standarde unice. Tulburările care limitează funcția cardiovasculară sau pulmonară în timpul efortului, decondiționarea fizică, tulburările metabolice care limitează capacitatea de efort și anumite handicapuri fizice pot compromite siguranța scufundărilor.

CERINȚE DE EXERCIȚI

Volumul de muncă în scufundări variază în funcție de tipul de scufundări (vezi anterior). Un scafandru care înoată sub apă la o viteză de 1,0 nod consumă aproximativ 25 ml de oxigen pe kilogram pe minut.81 Considerațiile de siguranță sugerează că scafandrii ar trebui să tolereze o sarcină de lucru susținută de aproximativ 25 ml/kg/min pentru a asigura siguranța în condiții nefavorabile de scufundare. Scafandrii care nu ating acest nivel de fitness ar trebui să evite expunerile care pot necesita un nivel ridicat de efort fizic.

TULBURĂRI CE PROVOCĂ INCONŞTIENTĂ BRUDĂ

Tulburările convulsive sunt considerate a fi o contraindicaţie pentru scufundări, deoarece un scafandru care suferă o criză sub apă riscă să se înece şi poate compromite siguranţa celorlalţi care încearcă o salvare. Un candidat la scufundări cu antecedente de tulburări convulsive ar trebui să nu aibă convulsii fără medicamente anticonvulsivante timp de 4 ani înainte de a fi luat în considerare pentru scufundare.82 Diabetul zaharat insulino-dependent este considerat o contraindicaţie pentru scufundarea comercială şi militară din cauza riscului de hipoglicemie. Pregătirea specială a permis scufundări în siguranţă pentru scafandrii sportivi dependenţi de insulină.83

TULBURĂRI PULMONARE

Astmul a fost un subiect de controversă în scufundări din cauza posibilei captări de aer şi a supraumflarii pulmonare în timpul ascensiunii. Riscul crescut de barotraumă pulmonară nu a fost susţinut de observaţia clinică.84 Criteriile pentru scufundarea în siguranţă de către pacienţii cu antecedente de astm includ dovezi că fluxul midexpirator nu este redus după efort cu mai mult de 50%. O discuţie mai detaliată a problemelor legate de astm şi scufundări a fost publicată.85 Experienţa clinică şi operaţională sugerează că pacienţii cu antecedente de pneumotorax spontan sau cei cu bule sau chisturi pot fi expuşi riscului de pneumotorax tensional în timpul scufundării. Tratamentul necesită decomprimarea imediată a spaţiului pleural printr-un ac intercostal sau un tub toracic şi poate fi dificil în locurile îndepărtate de scufundare.

TULBURĂRI CARDIACE

Pacienţii cu boală coronariană pot dezvolta angină pectorală, infarct miocardic sau moarte subită în timpul scufundării. Cea mai mare incidenţă a deceselor cauzate de scufundări din cauza bolilor cardiovasculare la scafandri este în intervalul de vârstă de la 60 la 70 de ani.86 Din 33 de cazuri de moarte subită în timpul scufundărilor raportate de Divers Alert Network, 31 au fost atribuite bolilor coronariene, 1 a fost legat de un accident vascular cerebral şi 1 a fost legat de stenoza aortică.87 risc crescut de boală coronariană din cauza vârstei şi a bolilor cronice poate prezenta la antrenament.

Candidaţii la scufundare cu defecte septului atrial riscă o embolie paradoxală a bulelor de gaz care se formează în circulaţia venoasă în timpul decompresiei.75 Prezenţa unui defect septal atrial este considerată a fi o contraindicaţie pentru scufundare. Comparativ cu un defect septal atrial, un PFO pare să aibă un rol minor în DCS, iar închiderea profilactică nu este recomandată. Un defect septal ventricular nu pare să producă un risc de embolizare paradoxală a bulelor. Pacienţii cu şunt de la dreapta la stânga şi hipoxemie arterială vor avea în mod normal o capacitate de efort foarte limitată şi nu ar trebui să se scufunde. O tratare detaliată a acestui subiect poate fi găsită în altă parte.81

Aritmii induse de scufundare

Bradicardia reflexă din scufundări a fost descrisă de un număr de investigatori88 şi poate fi legată de răspunsul la imersarea facială şi răcire găsită la mamiferele care se scufundă89, precum şi la oameni. Ajustările autonome ale scufundărilor apneice la mamiferele marine par a fi un reflex de conservare a oxigenului, dar acest efect nu pare să fie semnificativ la oameni. Înecul a fost asociat cu sindromul QT lung moştenit de familie la înotători90 şi acelaşi risc este probabil să se aplice şi la scafandri.

ÎNEC

Înecarea este raportată ca principală cauză de deces în cele aproximativ 100 până la 150 de decese în scufundări din Statele Unite în fiecare an91,92; cu toate acestea, moartea subită cardiacă sau embolia gazoasă arterială poate fi factorul precipitant sau chiar cauza decesului în multe dintre aceste accidente.93,94 Din punct de vedere istoric, termenii de înec şi aproape de înec au fost folosiţi pentru a descrie victimele care fie au murit, fie au supravieţuit, respectiv. Este mai simplu şi de preferat să folosiţi termenul de înec pentru toţi indivizii care suferă de incidente de scufundare.95

Hiperventilaţia intenţionată înainte de scufundarea cu reţinerea respiraţiei este asociată cu episoade de înec. Hiperventilaţia reduce Pco2 arterial, astfel încât punctul de întrerupere a reţinerii respiraţiei este prelungit suficient pentru ca hipoxemia să se dezvolte înainte ca individul să fie forţat să respire. Hipoxemia, la rândul ei, face ca individul să-şi piardă cunoştinţa şi apoi să se înece.96 Aceasta este denumită „încărcare de apă mică". Se ştie că aritmiile atriale şi ventriculare apar în timpul experimentelor prelungite de ţinere a respiraţiei, dar dacă aceste aritmii joacă un rol important în incidentele de înec, necesită un studiu suplimentar.97

Hipotermia care duce la înec a fost raportată frecvent; cu toate acestea, în cazurile de deces în scufundări, acest lucru este neobişnuit din cauza utilizării aproape universale a protecţiei termice de către scafandri. Hipotermia reduce capacitatea unei persoane de a funcţiona până la atingerea punctului de inconştienţă sau neputinţă.98 În acel moment, pentru cineva de la suprafaţă, capul cade în apă, ducând la înec. Timpul maxim de reţinere a respiraţiei poate scădea dramatic în apă rece, compromiţând şi mai mult capacitatea de a supravieţui în apă agitată atunci când este scufundat intermitent. În circumstanţe rare, hipotermia poate avea un efect protector asupra victimei înecului (vezi mai târziu). Hipotermia este doar una dintre multele afecţiuni care pot precipita înecul provocând inconştienţă. În cazul incidentelor de scufundări, contaminarea aportului de aer al scafandrului cu monoxid de carbon produce o inconştienţă rapidă, iar convulsiile induse de oxigen (vezi mai devreme) au fost implicate ca cauza morţii la scafandri care folosesc aer îmbogăţit cu oxigen ca amestec de respiraţie.

FIziopatologie

Aproximativ 10% până la 15% dintre victimele înecului pot să nu aspire lichid în timpul imersiei.99 Pentru a ţine seama de lipsa aspiraţiei la aceşti indivizi, s-a emis ipoteza că laringospasmul reflex persistă până la încetarea activităţii ventilatorii reflexe. Cu toate

acestea, revizuirea studiilor timpurii „uscate” pe animale nu susţine ipoteza înecului uscat pentru cazurile fatale.100 Este mult mai probabil ca aceste cazuri să reprezinte de fapt decese aritmice. În aceste cazuri, dacă ventilaţia poate fi restabilită înainte de producerea unei leziuni secundare hipoxemiei, recuperarea este de obicei rapidă şi fără evenimente.

Spre deosebire de victima fără aspiraţie, individul care aspiră rămâne hipoxemic, chiar şi după ce a fost scos din mediul fluid şi după restabilirea ventilaţiei. Ca urmare, perioada de hipoxemie este mai lungă, iar afectarea secundară a altor sisteme de organe este mai probabilă.101,102 Hipoxemia continuă se datorează leziunii pulmonare directe din lichidul aspirat, care creează zone cu raport de perfuzie de ventilaţie scăzut. Cu aspiraţia cu apă sărată, se crede că lichidul hiperosmotic determină transudarea lichidului în alveole, iar aspiraţia resturilor (nisip, diatomee, alge etc.) determină un exsudat reactiv. Ca urmare, alveolele se umplu şi nu sunt ventilate. În aspiraţia cu apă dulce, se crede că surfactantul este spălat din plămâni, provocând zone de colaps alveolar focal, ducând la zone cu raport de perfuzie de ventilaţie scăzut şi hipoxemie. Aceste anomalii persistă până când leziunile pulmonare se rezolvă sau până când surfactantul poate fi regenerat.

Victimele înghit adesea cantităţi mari de lichid în timpul episodului de înec, astfel încât scăderea suplimentară a funcţiei ventilatorii poate rezulta din distensia gastrică. Vărsăturile şi aspiraţia conţinutului gastric pot complica şi mai mult episodul de înec. Hipoxemia şi scăderea ventilaţiei alveolare produc o serie de consecinţe. Pco2 arterială creşte rapid, iar pH-ul scade rapid. Acidoza metabolică poate fi severă deoarece victima se luptă adesea în timpul episodului de înec. În cele din urmă, poate exista colaps cardiovascular, ducând la stop cardiac. Dacă hipoxemia şi scăderea debitului cardiac persistă suficient de mult, pot apărea leziuni cerebrale anoxice.103,104 Deşi tulburările electrolitice nu sunt de obicei o problemă semnificativă în înec, excepţia de la această situaţie pare să fie victimele înecului în Marea Moartă, unde concentraţiile de electroliţi sunt mai mari decât cele din apa de mare normală. Agenţii patogeni şi tabloul clinic al pneumoniei asociate cu înecul au fost revizuite pe larg.104

Deoarece, la înec, stopul cardiac este secundar hipoxemiei, acesta poate fi întârziat cu o perioadă semnificativă de timp. Dacă apa în care este scufundată victima este suficient de rece, dacă raportul suprafaţă-masă al victimei este suficient de mare şi dacă victima înghite suficientă apă, temperatura centrală poate scădea semnificativ; la temperaturi scăzute ale nucleului, cerinţele de oxigen pot fi suficient de scăzute încât victimele să poată supravieţui ocazional chiar şi la scufundare prelungită.105

PREZENTARE CLINICĂ

Prezentarea clinică a victimelor înecului este foarte variabilă. Pacientul care este inconştient şi raportat că nu are semne vitale la locul accidentului poate fi stabil hemodinamic şi intact neurologic în departamentul de urgenţă, în timp ce victima considerată iniţial stabilă hemodinamic la locul accidentului s-ar putea deteriora semnificativ înainte de sosirea la spital.

Sistemul cardiovascular

Victimele unei înecări semnificative pot suferi stop cardiac şi pot răspunde la măsurile de resuscitare la faţa locului. Nu este sigur dacă aceasta reprezintă resuscitare cardiopulmonară prematură sau un răspuns la terapie. Cu toate acestea, nu este neobişnuit ca o victimă să fie adusă la departamentul de urgenţă care necesită încă resuscitare cardiopulmonară. Dacă pacientul „răspunde" la resuscitarea cardiopulmonară la locul salvării cu un ritm stabil sau dacă pacientul nu suferă niciodată un stop cardiac, se întâlnesc frecvent tahicardii supraventriculare. Dacă pacientul prezintă un ritm viabil, cel mai probabil va fi tahicardie supraventriculară secundară hipoxemiei şi acidozei.106 Pacienţii cu boală cardiacă subiacentă pot avea o

Adaptat după Modell JH, Davis JH, Giammona ST şi colab: Blood gaz and electrolyte changes in human near-inec victims. JAMA 203:337-343, 1968.

stop cardiac primar care poate imita un episod de înec.93 Spectrul şi frecvenţa defectelor canalelor cardiace în sindroamele de aritmie declanşate de înot pot fi mai mari decât se suspecta anterior.106,107 Diagnosticele patologice pot fi complicate şi mai mult de aspiraţia terminală secundară respiraţiei agonale după stop cardiac şi, prin urmare, analizele post-mortem pot fi înşelătoare88190.

Sistemul pulmonar

Pacienţii cu aspiraţie de apă pot prezenta puţine sau deloc tulburări respiratorii sau cu edem pulmonar sever din cauza leziunii pulmonare directe.110 Pacienţii care au aspirat orice cantitate semnificativă de apă vor avea probabil un gradient de oxigen alveolar-arterial lărgit şi orice de la hipoxemie uşoară până la severă. Pco2 arterială poate fi scăzută sau crescută în funcţie de ventilaţia alveolară (Tabelul 78-4). Radiografiile toracice pot evidenţia opacităţi neregulate, care sunt cele mai frecvente în periferie sau în regiunile bazale mediale, sau edem pulmonar clar (noncardic) (vezi Fig. 78-3). Evoluţia clinică nu poate fi prezisă cu certitudine prin imaginea radiografică a leziunii pulmonare. Victimele cu dificultăţi pulmonare clare pot prezenta anomalii radiografice minime, iar cele cu leziuni clinice minime pot avea imagini radiografice grav anormale.

O formă interesantă de edem pulmonar găsită la scafandri a fost descrisă de Wilmshurst şi colegii111 şi de Hampson şi Dunford.112 Aceasta se manifestă ca dispnee severă în timpul scufundării, asociată cu hipoxemie arterială, congestie pulmonară şi un sistem cardiovascular normal. Sindromul poate fi legat de edem pulmonar cu presiune negativă, fenomen bine descris în literatura de specialitate în anestezie113; cu toate acestea, există şi dovezi că există multiple efecte cardiovasculare care pot precipita acest sindrom.114,115.

Stare neurologică

Starea neurologică a pacienţilor poate fi, de asemenea, destul de variabilă. Leziunea neurologică permanentă severă este cea mai devastatoare consecinţă pe termen lung a victimei unui episod de înec.

TRATAMENT

Restabilirea funcţiei neurologice normale, deşi neobişnuită, a fost descrisă chiar şi după stop cardiac prelungit indus de înec.116 Deoarece stopul cardiac în acest cadru se datorează invariabil hipoxemiei şi acidozei, primul obiectiv trebuie să fie stabilirea unei căi respiratorii sigure şi furnizarea unei concentraţii de oxigen inspirat cât mai mare posibil. Până când rezultatele determinărilor de gaze din sângele arterial sunt disponibile, trebuie furnizat oxigen 100%. Intubaţia endotraheală este metoda preferată pentru stabilirea căilor respiratorii. Această abordare trebuie să ia în considerare posibilitatea unei leziuni concomitente instabile a gâtului dacă există un traumatism asociat117, precum şi riscul pentru aspirarea conţinutului gastric. Cu toate acestea, fără semne sau antecedente de traumă, riscul pentru o leziune instabilă a coloanei cervicale este scăzut.118

Pacienţii cu stop cardiac din cauza înecului pot prezenta o acidoză metabolică profundă. Dozele de bicarbonat necesare pentru a inversa o astfel de acidoză pot fi mult mai mari decât dozele recomandate pacienţilor care suferă de stop cardiac din cauza unei boli cardiace primare.119 Dacă se administrează bicarbonat, sunt necesare determinări ale gazelor din sângele arterial pentru a ghida dozarea. În acelaşi timp, trebuie introdusă o sondă nazogastrică pentru a decomprima stomacul şi trebuie obţinute valori ale temperaturii corpului pentru a exclude hipotermia. În prezenţa unei temperaturi corporale semnificativ scăzute, trebuie instituite măsuri de încălzire. Odată ce s-a obţinut o cale respiratorie adecvată şi s-a realizat activitatea cardiacă spontană, trebuie stabilită o Po2 arterială adecvată pentru a asigura o livrare adecvată de oxigen către ţesuturi. Pacienţii ocazional vor avea scăderi marcate ale tensiunii arteriale şi ale debitului cardiac. Terapia iniţială pentru hipotensiunea arterială din majoritatea cauzelor este o încercare de lichide, dar, pentru o victimă înecată cu edem pulmonar, acest lucru poate să nu fie adecvat. Ca urmare, acest grup de pacienţi poate necesita monitorizare hemodinamică invazivă. Cu cunoştinţele despre presiunea în pană a arterei pulmonare şi debitul cardiac, pot fi luate decizii mai raţionale cu privire la nevoia de fluide sau presori. Măsurarea izolată a presiunii venoase centrale nu este, în general, o metodă precisă de a evalua starea volumului intravascular în prezenţa edemului pulmonar noncardiac. În cazul edemului pulmonar prin scufundare la un scafandru, cauza hipoxemiei nu este aspiraţia de apă, iar terapia ar trebui să includă diuretice pentru a reduce congestia pulmonară.112

Presiunea pozitivă la final de expirare este extrem de eficientă în inversarea relaţiilor anormale ventilaţie-perfuzie care conduc la hipoxemie. De obicei, sunt necesare doar cantităţi modeste de presiune pentru a obţine o oxigenare adecvată. Presiunea pozitivă la final de expirare aparent nu modifică cursul leziunii pulmonare de bază, ci mai degrabă permite oxigenarea adecvată în timp ce plămânul se recuperează. De asemenea, permite ca această recuperare să aibă loc la un nivel de oxigen inspirat care nu este în sine toxic pentru plămân.120,121 De obicei, leziunea pulmonară se rezolvă într-o perioadă de 48 până la 72

de ore, iar suportul ventilator în majoritatea circumstanţelor este relativ scurt, cu excepţia cazului în care se dezvoltă infecţia. În consecinţă, la pacienţii care sunt capabili să o tolereze, presiunea nazală continuă sau binivel pozitivă a căilor respiratorii poate fi o metodă rezonabilă pentru suport ventilator pe termen scurt. În prezent, nu există date suficiente pentru a justifica utilizarea ventilaţiei cu raport invers în cazurile de înec.122 Poate fi prudent să se gestioneze unele victime înecului cu sisteme de livrare a oxigenului cu flux mare pentru perioade relativ scurte înainte de a recurge la metode mai invazive de asigurare a oxigenării adecvate. Optimizarea nivelurilor de oxigen şi dioxid de carbon (precum şi nivelul glucozei serice) este probabil importantă pentru a ajuta la gestionarea leziunilor neurologice concomitente.

Utilizarea antibioticelor la victima înecului care aspiră apa oceanului sau apa piscinei este, în general, necesară numai pentru acei indivizi care devin febrile, dezvoltă noi opacităţi pulmonare sau dezvoltă secreţii purulente.123 Antibioticele profilactice nu îmbunătăţesc mortalitatea şi nici nu scad morbiditatea.103 Deoarece majoritatea infecţiilor pulmonare la victima aproape de înecare par a fi dobândită în spital, organismul profilactic2 mai rezistent la antibiotice2 selectează victima la antibiotice1. aspiră apă puternic contaminată cu un organism cunoscut sau suspectat (ca în cazul aspiraţiei într-o cadă cu hidromasaj), utilizarea de antibiotice profilactice poate fi adecvată. O complicaţie rară a înecului este aspiraţia de nisip sau pietriş.125 Deşi probabil că bronhoscopia pentru gestionarea de rutină a victimei înecului nu este justificată, această procedură trebuie luată în considerare atunci când apar dificultăţi neaşteptate cu ventilaţia mecanică.

Utilizarea de rutină a adrenocorticosteroizilor pentru a trata leziunile pulmonare asociate cu aproape înec este nejustificată. Dovezile experimentale cu această formă de aspiraţie, precum şi altele, sugerează cu tărie că steroizii nu îmbunătăţesc rezultatul pe termen lung sau morbiditatea pe termen scurt. Orice victimă care are simptome respiratorii mai mult decât minime, o radiografie toracică anormală sau măsurători anormale ale gazelor din sângele arterial trebuie observată, deoarece afectarea pulmonară poate să nu se manifeste clinic timp de câteva ore după incident.130 Aproape toţi pacienţii care vor demonstra probleme semnificative de schimb de gaze vor face acest lucru la 4 până la 8 ore după incident; prin urmare, luarea în considerare a externarii din departamentul de urgenţă poate fi adecvată pentru persoanele care pot fi observate în acest mod.131 Într-adevăr, dovezile actuale sugerează că multe victime pot fi trimise în siguranţă acasă de salvamari după o salvare pe apă.104

PROGNOZĂ

Prognosticul pentru victima înecului depinde în principal de durata scufundarii, de durata perioadei anoxice şi de gradul de deteriorare secundară episodului anoxic. Pacienţii care ajung la spital intacţi din punct de vedere neurologic au un prognostic excelent şi ar trebui să supravieţuiască nedeterioraţi din punct de vedere neurologic. Un stop cardiac aparent (adică nedocumentat) nu sugerează în sine un rezultat slab; cu toate acestea, stopul cardiac care persistă în perioada primului ajutor iniţial şi transportul la spital este un semn de prognostic slab. Prezenţa respiraţiilor spontane la prezentarea la urgenţă în urma stopului

cardiac în teren este un semn de prognostic bun.132 Durata imersiei se corelează cu gradul de afectare secundară episodului anoxic şi deci cu rezultatul. Niciun test de prognostic nu s-a dovedit a fi o bază de încredere pentru deciziile de tratament, iar predicţiile privind rezultatul nu pot fi făcute în prezenţa hipotermiei severe.

Puncte cheie

Barotraumatismul urechii medii este cea mai răspândită leziune prin scufundare, în timp ce barotrauma pulmonară, deşi mai puţin frecventă, este cea mai severă formă de leziune barotraumatică din cauza riscului de embolism gazos arterial cerebral însoţitor.

Boala de decompresie apare atunci când gazul inert dizolvat în organism la presiune crescută formează gaz liber în sânge şi ţesuturi la decompresie.

Manifestările clinice ale bolii de decompresie acută includ tulburări ale creierului şi ale măduvei spinării, dureri musculo-scheletice, dureri în piept, dispnee şi erupţii cutanate observate până la 24 de ore după o expunere la presiune crescută.

Tratamentul bolii de decompresie şi al emboliei gazoase arteriale trebuie instituit cu recompresie într-o cameră hiperbară cât mai curând posibil după leziune.

Evaluarea aptitudinii pentru scufundări include luarea în considerare a tipului de scufundări (recreative, comerciale, militare) şi a unui număr de tulburări cronice care pot fi agravate de mediul de scufundare. Din cauza riscului crescut de embolie arterială gazoasă, prezenţa unui defect septal atrial este considerată a fi o contraindicaţie pentru scufundare.

Deşi înecarea fără aspiraţie este teoretic posibilă, majoritatea înecurilor sunt asociate cu aspirarea apei în plămâni şi o hipoxemie însoţitoare.

Obiectivele terapiei pentru o victimă înecată includ inversarea hipoxemiei cu ventilaţie cu presiune pozitivă şi oxigen, tratarea acidozei metabolice, gestionarea aritmiilor cardiace însoţitoare şi administrarea de antibiotice atunci când este indicat.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Ackerman MJ, Tester DJ, Porter CJ: Înotul, un declanşator aritmogen specific genei pentru sindromul QT lung moştenit. Mayo Clin Proc 74:10881094, 1999.

Bierens JJLM, editor: Manual despre înec: prevenire, salvare şi tratament, Berlin, 2006, Springer-Verlag.

Bove AA: Medicina de scufundare a lui Bove şi Davis, ed 4, Philadelphia, 2004, Elsevier.

Bove AA: Sistemul cardiovascular şi riscul de scufundare. Undersea Hyperb Med 38:261-269, 2011.

Hampson NB, Dunford RG: Edemul pulmonar al scafandrilor. Undersea Hyperb Med 24:29-33, 1997.

Lynch JH, Bove AA: Medicina de scufundare: o revizuire a dovezilor actuale. J Am Board Fam Med 22:399-407, 2009.

Departamentul Marinei: Manual de scufundări US Navy, Rev 6 (Publicaţia Nr. NAVSEA 0910-LP-106-0957), Washington, DC, 2008, Departamentul Marinei SUA.

Slade JB Jr, Hattori T, Ray CS şi colab.: Edem pulmonar asociat cu scufundări: rapoarte de caz şi revizuire. Cufăr 120:1686-1694, 2001.

Szpilman D, Bierens JJLM, Handley AJ, et al: Drowning. N Engl J Med 366:2102-2110, 2012.

Vann RD, Butler FK, Mitchell SJ, et al: Boala de decompresie. Lancet 377:153-164, 2011.

Referinţe

Hong SK, Cerretelli P, Cruz JC şi colab: Mecanica respiraţiei în timpul scufundării în apă. J Appl Physiol 27:537-538, 1969.

Arborelius M, Balldin UI, Lidja B şi colab: Modificări hemodinamice la om în timpul imersiei cu capul deasupra apei. Aerosp Med 43:592-598, 1972.

Craig AB Jr: Cauzele pierderii conştiinţei în timpul înotului subacvatic. J Appl Physiol 16:583-586, 1961.

Pendergast DR, Tedesco M, Nawrocki DM, et al: Energetics of underwater swimming with SCUBA. Med Sci Sports Exercice 28:573-580, 1996.

Navy Department: US Navy diving manual, Vol 5, Rev 6: Diving medicine and recompression chamber operations (NAVSEA 0910-LP-106-0957), Washington DC, 2011. http://www.supsalv.org/ 00c3_publications.asp.

Golding FC, Griffiths P Hempleman HV, et al: Boala de decompresie în timpul construcţiei tunelului Dartford. Br J Ind Med 17:167-180, 1960.

Francis TJR, Smith DH: Descrierea bolii de decompresie (al 42-lea atelier UHMS), Kensington, Md, 1991, Undersea and Hyperbaric Medical Society.

Behnke AR: Analiza accidentelor care au loc în timpul antrenamentului cu „plămânul" submarin. US Naval Med Bull 30:177-184, 1932.

Polak B, Adams H: Embolia aeriană traumatică în antrenamentul de evadare submarin. US Naval Med Bull 30:165-177, 1932.

Schaefer KE, Nulty WP, Carey C şi colab.: Mecanisme în dezvoltarea emfizemului interstiţial şi a emboliei aeriene la decompresie din adâncime. J Appl Physiol 13:15-29, 1958.

Smith R, Neuman T: Creşterea creatinkinazei serice la scafandrii cu embolie gazoasă arterială. N Engl J Med 330:19-24, 1994.

Tetzlaff K, Reuter M, Leplow B şi colab: Factori de risc pentru barotrauma pulmonară la scafandri. Chest 112:654-659, 1997.

Neuman TS, Clausen JL: Se recomandă prudenţă în definirea factorilor de risc pentru barotraumă. Chest 114:1791-1792, 1998.

Elliott DH, Harrison JAB, Barnard EEP: Caracteristicile clinice şi radiografice ale 88 de cazuri de barotraumă de decompresie. În Shilling CW, Beckett MW, editori: Proceedings of the sixth symposium on underwater physiology, Bethesda, Md, 1978, Federaţia Societăţilor Americane pentru Biologie Experimentală, pp 52 7-535.

Neuman TS, Jacoby I, Bove AA: Barotraumatism pulmonar fatal datorat obstrucţiei circulaţiei centrale cu aer. J Emerg Med 16:413417, 1998.

Harker CP, Neuman TS, Olson LK şi colab.: Descoperirile radiogenografice asociate cu embolismul aerian la scafandrii sportivi. J Emerg Med 11:443-449, 1993.

Smith RM, Van Hoesen KB, Neuman TS: Embolia gazoasă arterială şi hemoconcentrarea. JEmerg Med 12:147-153, 1994.

Hunter SE, Farmer JC: Probleme cu urechile şi sinusurile la scufundări. În Bove AA, editor: Bove and Davis' diving medicine, ed 4, Philadelphia, 2004, WB Saunders, pp 431-460.

Whelan TR: Paralizia nervului facial asociată cu barotraumă subacvatică. Postgrad Med J 66:465-466, 1990.

Freeman P Edmonds C: Barotraumatismul urechii interne. Arch Otolaryngol 95:556-563, 1972.

Sheridan MF, Hetherington HH, Hull JJ: Barotrauma urechii interne din scufundări. Ear Nose Throat J 181(184):186-187, 1999.

Klingmann C: Boală de decompresie a urechii interne la scufundări cu aer comprimat. Undersea Hyperb Med 39(1):589-594, 2012.

Klingmann C, Praetorius M, Baumann I, şi colab.: Barotrauma şi boala de decompresie a urechii interne: 46 de cazuri în timpul tratamentului şi urmăririi. Otol Neurotol 28:447-454, 2007.

Ignatescu M, Bryson P, Klingmann C: Susceptibilitatea structurii urechii interne la boala de decompresie legată de şunt. Aviat Space Environ Med 83(12):1145-1151, 2012.

Butler FK, Bove AA: Hipestezie infraorbitară după barotraumatismul sinusului maxilar. Undersea Hyperb Med 26:257-260, 1999.

Butler F: Hemoragie orbitală după barotraumă cu mască facială. Undersea Hyperb Med 28:31-34, 2001.

2 7. Latham E, van Hoesen K, Grover I: Diplopia datorată masca barotrauma. JEmerg Med 41:486-488, 2011.

Kieser J, Holborow D: Prevenirea şi gestionarea barotraumatismului oral. NZ Dent J 93:114-116, 1997.

Cramer FS, Heimbach RD: Ruptură de stomac ca urmare a barotraumei gastrointestinale la un scafandru SCUBA. J Trauma 22:238-240, 1982.

Hayden JD, Davies JB, Martin IG: Ruptura diafragmatică rezultată din barotraumă gastrointestinală la un scafandru. Br J Sports Med 32:75-76, 1998.

Vann RD: Mecanisme şi risc de boală de decompresie. În Bove AA, editor: Bove and Davis' diving medicine, ed 4, Philadelphia, 2004, WB Saunders, pp 12 7-164.

Bond G: Noi evoluţii în viaţa de înaltă presiune. Arch Environ Health 9:310-314, 1964.

Thom SR, Milovanova TN, Bogush M şi colab.: producţia de microparticule, activarea neutrofilelor şi bule intravasculare după scufundări în apă deschisă. J Appl Physiol 112:1268-1278, 2012.

Harvey EN, Barnes DK, McElroy WD şi colab.: Formarea bulelor la animale. I. Factori fizici. J Cell Comp Physiol 24:1-22, 1944.

Bert P: Barometric pressure: researches in experimental physiology, (Hitchcock MA, Hitchcock FA, trad), 1943, Columbus Book Co. Reprinted by Undersea Medical Society, Bethesda, Md, 1878.

Erdman S: Aeropatia bolii cu aer comprimat în rândul lucrătorilor din tunel. JAMA 49:1665-1670, 1907.

3 7. Hallenbeck JM, Bove AA, Moquin R şi colab.: Coagularea accelerată a sângelui integral şi a plasmei fără celule prin barbotare in vitro. Aerosp Med 44:712-714, 1973.

Bove AA, Hallenbeck JM: Modificări ale volumelor de sânge şi plasmă la câini în timpul bolii de decompresie. Aerosp Med 45:49-55, 1974.

Eftedal OS, Lydersen S, Brubakk AO: Relaţia dintre bulele de gaz venoase şi efectele adverse ale decompresiei după scufundări cu aer. Undersea Hyperb Med 34:99-105, 2007.

Bove AA: Baza terapiei medicamentoase în boala de decompresie. Undersea Biomed Res 9:91-112, 1982.

Levin LL, Stewart GJ, Lynch PR şi colab: Modificări ale peretelui vaselor de sânge şi ale vaselor de sânge induse de boala de decompresie la câini. J Appl Physiol 50:944-949, 1981.

Spencer MP: limitele de decompresie pentru aer comprimat determinate de bule de sânge detectate cu ultrasunete. J Appl Physiol 40:227-235, 1976.

Butler BD, Robinson R, Fife C şi colab.: Detectarea Doppler a bulelor de decompresie cu digitalizarea asistată de computer a semnalelor ultrasonice. Aviat Space Environ Med 62:997-1004, 1991.

Conkin J, Waligora JM, Foster PP şi colab.: Informaţiile despre embolii gazoase venoase îmbunătăţesc predicţia bolii de decompresie hipobară. Aviat Space Environ Med 69:8-16, 1998.

Kumar VK, Waligora JM: Billica RD: utilitatea microbulelor detectabile Doppler în diagnosticul şi tratamentul bolii de decompresie. Aviat Space Environ Med 68:151-158, 1997.

45a. Lemaitre F, Kohshi K, Tamaki H, et al: Doppler detection in ama divers of Japan. Wilderness Environ Med 25(3):258-262, 2014.

Boicot AE, Damant GCC, Haldane J: Prevenirea bolilor cu aer comprimat. JHyg (Cambridge) 8:342-443, 1908.

Moon RE, Camporesi EM, Kisslo JA: Patent foramen oval and decompression sickness la scafandri. Lancet 1:513-514, 1989.

Wilmshurst PT, Byrne JC, Webb-Peploe MM: Relaţia dintre şunturile intraatriale şi boala de decompresie la scafandri. Lancet 2:1302-1305, 1989.

Moon RE, Kisslo JA, Massey EW, et al: Patent foramen ovale (PFO) and decompression illness. Undersea Biomed Res 13(Suppl):15,

1991.

Wilmshurst PT, Treacher DF, Crowther A şi colab.: Efectele unui foramen oval patent asupra saturaţiei arteriale în timpul efortului şi asupra răspunsurilor cardiovasculare la respiraţia profundă, manevra Valsalva şi înclinarea pasivă: relaţie cu istoricul bolii de decompresie la scafandri. Br Heart J 71:229-231, 1994.

Germonpre P, Dendale P Unger P, et al: Patent foramen ovale and decompression sickness in sports diving. J Appl Physiol 84:16221626, 1998.

Billinger M, Zbinden R, Mordasini R, şi colab.: Închiderea patentă a foramenului oval la scafandrii de agrement: efect asupra bolii de decompresie şi a leziunilor cerebrale ischemice în timpul urmăririi pe termen lung. Heart 97:19321937, 2011.

52 a. Honek J, Sramek M, Sefc L, et al: Efectul închiderii foramenului oval pe bază de cateter asupra apariţiei bulelor arteriale la scafandrii. JACC Cardiovasc Interv 7(4):403-408, 2014.

Torti SR, Billinger M, Schwerzmann M, et al: Riscul de boală de decompresie la 230 de scafandri în raport cu prezenţa şi dimensiunea foramenului oval patent. Eur Heart J 25:1014-1020, 2004.

Moon RE, Bove AA: Ocluzia transcateterică a foramenului oval patentat: O prevenire a bolii de decompresie? Undersea Hyperb Med 31:271-274, 2004.

Sulaiman ZM, Pilmanis AA, O'Conner RB: Relaţia dintre vârstă şi susceptibilitatea la boala de decompresie de altitudine. Aviat Space Environ Med 68:695-698, 1997.

Carturan D, Boussuges A, Vanuxem P, et al: Rata de ascensiune, vârsta, absorbţia maximă de oxigen, adipozitatea şi bulele venoase circulante după scufundare. J Appl Physiol 93:1349-1356, 2002.

Klingmann C, Gonnermann A, Dreyhaupt J, şi colab: Boala de decompresie raportată într-un sondaj efectuat pe 429 de scafandri de agrement. Aviat Space Environ Med 79:123-128, 2008.

Blatteau JE, Gempp E, Simon O, şi colab: Factorii de prognostic ai bolii de decompresie a măduvei spinării în scufundări recreative: analiză retrospectivă şi multicentrică a 279 de cazuri. Neurocrit Care 15:120-127, 2011.

Ryles MT: Pilmanis AA: semnele şi simptomele iniţiale ale bolii de decompresie la altitudine. Aviat Space Environ Med 67:983-989, 1996.

Hart AJ, White SAS, Conboy PJ şi colab.: Accidentele de scufundări în apă deschisă în Leicester: experienţă de cinci ani. J Accid Emerg Med 16:198200, 1999.

Bove AA: Risc de boală de decompresie cu foramen oval permeabil. Undersea Hyperb Med 25:175-178, 1998.

Neuman TS, Spragg RG, Wagner PD şi colab.: Consecinţele cardiopulmonare ale bolii de decompresie. Respir Physiol 41:143-155, 1980.

Hallenbeck JM, Bove AA, Elliott DH: Mecanisme care stau la baza leziunilor măduvei spinării în boala de decompresie. Neurology 25:308-316, 1975.

Vann RD, Butler FK, Mitchell SJ, et al: Boala de decompresie. Lancet 377:153-164, 2011.

Hawes J, Massey EW: Leziuni neurologice de la scufundări. Neurol Clin 26:297-308, xii, 2008.

Farmer JC, Thomas WG, Youngblood DG şi colab: Boala de decompresie a urechii interne. Laryngoscope 86:1315-1326, 1976.

Gempp E, Blatteau JE, Simon O, şi colab: Boala de decompresie musculo-scheletică şi riscul de osteonecroză disbarică la scafandrii de agrement. Diving Hyperb Med 39:200-204, 2009.

McCallum RI, Walder DN: Leziuni osoase la lucrătorii cu aer comprimat. J Bone Joint Surg 48:207-235, 1966.

Cimsit M, Ilgezdi S, Cimsit C, et al: Osteonecroza disbarică la maeştri şi instructori de scufundări cu experienţă. Aviat Space Environ Med 78:1150-1154, 2007.

Grover I, Reed W, Neuman T: Criteriile SANDHOG şi validarea acesteia pentru diagnosticarea DCS care rezultă din scufundarea cu sărituri. Undersea Hyperb Med 34:199-210, 2007.

Hennedige T, Chow W, Ng YY şi colab.: RMN în boala de decompresie a măduvei spinării. J Med Imaging Radiat Oncol 56:282-288, 2012.

Gempp E, Blatteau JE, Stephant E şi colab.: Constatări RMN şi rezultat clinic la 45 de scafandri cu boală de decompresie a măduvei spinării. Aviat Space Environ Med 79:1112-1116, 2008.

Yoshiyama M, Asamoto S, Kobayashi N şi colab.: Boala de decompresie a măduvei spinării asociată cu scufundări: corelarea rezultatelor imagistice prin rezonanţă magnetică imediată şi întârziată cu severitatea deficienţei neurologice - un raport asupra a 3 cazuri. Surg Neurol 67:283287, 2007.

Moon RE: Tratamentul bolii de decompresie. În Bove AA, editor: Bove and Davis' diving medicine, ed 4, Philadelphia, 2004, WB Saunders, pp 195-224.

Bennett MH, Lehm JP, Mitchell SJ şi colab: Recompresie şi terapie adjuvantă pentru boala de decompresie. Cochrane Database Syst Rev (5):CD005277, 2012.

75a. Moon RE: Tratament cu oxigen hiperbaric pentru embolia aeriana sau gazoasa. Undersea Hyperb Med 41(2):159-166, 2014.

Bove AA, Clark JM, Simon AJ şi colab.: Terapia de succes a embolismului aerian cerebral cu oxigen hiperbaric la 2,8 ATA. Undersea Biomed Res 9:76-80, 1982.

Longphre JM, Denoble PJ, Moon RE şi colab.: Oxigen normobaric de prim ajutor pentru tratamentul leziunilor de scufundări recreaționale. Undersea Hyperb Med 34:43-49, 2007.

Saumarez RC, Bolt JF, Gregory RJ: Boala de decompresie neurologică tratată fără recompresie. Br Med J 1:151-152, 1973.

Bennett PB: Narcoză cu gaz inert şi HPNS. În Bove AA, editor: Bove and Davis' diving medicine, ed 4, Philadelphia, 2004, WB Saunders, pp. 225-240.

Clark JM, Thom SR: Toxicitatea oxigenului, dioxidului de carbon şi monoxidului de carbon. În Bove AA, editor: Bove and Davis' diving medicine, ed 4, Philadelphia, 2004, WB Saunders, pp 241-260.

Bove AA: Tulburări cardiovasculare și scufundări. În Bove AA, editor: Bove and Davis' diving medicine, ed 4, Philadelphia, 2004, WB Saunders, pp 485-506.

Massey EW, Greer HD: Consecințele neurologice ale scufundărilor. În Bove AA, editor: Bove and Davis' diving medicine, ed 4, Philadelphia, 2004, WB Saunders, pp 461-474.

Scott DH, Marks AD: Diabet și scufundări. În Bove AA, editor: Bove and Davis' diving medicine, Philadelphia, 2004, WB Saunders, pp 507-518.

Neuman TS, Bove AA, O'Connor RD, et al: Asthma and diving. Ann Allergy 73:344-350, 1994.

Elliott DE: Sunt astmaticii apți pentru scufundări?, Kensington, Md, 1996, Undersea and Hyperbaric Medical Society.

Denoble PJ, Caruso JL, Dear Gde L, et al: Common causes of opencircuit recreational diving diving. Undersea Hyperb Med 35(6):393-406, 2008.

Mebane GY, Low N, Dovenbarger J: O revizuire a autopsiilor la scafandrii de agrement: 1989-1992. Undersea Hyperb Med 20(Suppl): 70, 1993.

Irving L: Bradicardie la scafandri umani. J Appl Physiol 18:489-491, 1963.

Irving L, Solandt OM, Solandt DY, et al: Metabolismul respirator al focilor și adaptarea acestuia la scufundări. J Cell Comp Physiol 7:137151, 1935.

Ackerman MJ, Tester DJ, Porter CJ: Înotul, un declanșator aritmogen specific genei pentru sindromul QT lung moștenit. Mayo Clin Proc 74:1088-1094, 1999.

McAniff JJ: Statisticile deceselor subacvatice din Statele Unite, 1970-82, inclusiv o evaluare preliminară a deceselor din 1983 (Raportul nr. URI-SSR-84-17), Providence, 1984, Centrul Național de Date privind accidentele subacvatice, Universitatea Rhode Island.

Powers AT, Bass B, Stewart J, et al: O analiză de șase ani a deceselor în scufundări în comitatul San Diego. Undersea Biomed Res 19(Suppl):20,

1992.

Sadler C, Nelson C, Neuman T, et al: Dilema morții naturale în timpul scufundărilor. Acad Forensic Pathol 3:202-212, 2013.

van Beeck EF, Branche CM, Szpilman D, et al: O nouă definiție a înecului: către documentarea și prevenirea unei probleme globale de sănătate publică. Bull World Health Organ 83:853-856, 2005.

Idris AH, Berg RA, Bierens J, et al: ILCOR Advisory Statement. Orientări recomandate pentru raportarea uniformă a datelor de la înec: „Stilul Ulstein". Resuscitation 59:45-57, 2003.

Lindholm P, Lundgren C: Fiziologia și patofiziologia scufundărilor umane cu reținere a respirației. J Appl Physiol 106:284-292, 2009.

Hansel J, Solleder I, Gfroerer W, şi colab: Hipoxie şi aritmii cardiace la scafandrii cu reţinere a respiraţiei în timpul reţinerii respiraţiei imersate voluntare. Eur J Appl Physiol 105:673-678, 2009.

Wester TE, Cherry AD, Pollock NW şi colab.: Efectele răcirii capului şi corpului asupra hemodinamicii în timpul exerciţiului înclinat imersat la 1 ATA. J Appl Physiol 106:691-700, 2009.

Modell JH, Bellefleur M, Davis JH: Înecarea fără aspiraţie: este acesta un diagnostic adecvat? J Forensic Sci 44:1119-1123, 1999.

Gu MN, Xiao JF, Huang YR şi colab.: Studiul leziunii pulmonare directe prin apă de mare în modelele canine. Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao 23:201-205, 2003.

Giammona ST, Modell JH: Înecare prin imersie totală: efecte asupra surfactantului pulmonar al apei distilate, soluţiei saline izotonice şi apei de mare. Am J Dis Child 114:612-616, 1967.

Yagil Y, Stalnikowicz R, Michaeli J, şi colab.: Aproape de înecare în Marea Moartă: dezechilibre electrolitice şi implicaţii terapeutice. Arch Intern Med 145:50-53, 1985.

Seidel-Ode LR, Almog Y: Aproape de înecare în marea moartă: o analiză observaţională retrospectivă a 69 de pacienţi. Israeli Med Jour 5:856858, 2003.

Szpilman D: Clasificarea aproape a înecului şi a înecului: o propunere de stratificare a mortalităţii bazată pe analiza a 1.831 de cazuri. Chest 112:660-665, 1997.

Young RSK, Zaineraitis ED, Dooling EO: Rezultatul neurologic în înecarea cu apă rece. JAMA 244:1233-1235, 1980.

Choi G, Kopplin LJ, Tester DJ şi colab: Spectrul şi frecvenţa defectelor canalelor cardiace în sindroamele de aritmie declanşate de înot. Circulation 110:2119-2124, 2004.

Efremidis M, Loukas K, Pappas LK şi colab.: Moarte cardiacă subită avortată declanşată de înot la un pacient cu sindrom Andersen-Tawil. Int J Cardiol 112:e45-e47, 2006.

He F, Huang D, Liu L, et al: O nouă metodă bazată pe PCR-DGGE pentru identificarea ADNr-ului planctonului 16S pentru diagnosticul înecului. Forensic Sci Int 176:152-156, 2008.

Kakizaki E, Takahama K, Seo Y, et al: Bacteriile marine cuprind un posibil indicator al înecului în apa de mare. Forensic Sci Int 176:236247, 2008.

Fine NL, Myerson DA, Myerson PJ şi colab.: Aproape de înec care se prezintă ca sindromul de detresă respiratorie a adultului. Chest 65:347-349, 1974.

Wilmshurst PT, Nuri M, Crowther A şi colab.: Edemul pulmonar indus de frig la scafandri şi înotători şi dezvoltarea ulterioară a hipertensiunii arteriale. Lancet 1:62-65, 1989.

Hampson NB, Dunford RG: Edemul pulmonar al scafandrilor. Undersea Hyperb Med 24:29-33, 1997.

Deepika K, Kenaan CA, Barrocas AM şi colab.: Edem pulmonar cu presiune negativă după obstrucţia acută a căilor aeriene superioare. J Clin Anesth 9:403-408, 1997.

Preacher DF, Pecorella SRH, Freiberger JJ şi colab.: Efectele hiperoxiei asupra ventilaţiei şi hemodinamicii pulmonare în timpul exerciţiului prone imersat la 4,7 ATA: posibile implicaţii pentru edemul pulmonar prin imersie. J Appl Physiol 109:68-78, 2010.

Fraser JAV, Preacher DF, Freiberger JJ şi colab.: Factori de risc pentru edem pulmonar prin imersie: hiperoxia nu atenuează hipertensiunea pulmonară asociată cu exerciţiul predispus scufundat în apă rece la 4,7 ATA. J Appl Physiol 110:610-618, 2011.

Sekar TS, McDonnell KF, Namsirikul P şi colab.: Supravieţuirea după imersie prelungită în apă rece fără sechele neurologice. Arch Intern Med 140:775-779, 1980.

Hwang V, Shofer FS, Durbin DR şi colab: Prevalenţa leziunilor traumatice la înec şi aproape de înec la copii şi adolescenţi. Arch Pediatr Adolesc Med 175:50-53, 2003.

Watson RS, MD, MPH, Cummins P, MD, MPH, Quan L, MD şi colab.: Leziuni ale coloanei vertebrale cervicale în rândul victimelor submersiunii. Journal of Trauma 51:658-662, 2001.

Ghid pentru resuscitarea cardiopulmonară (CPR) şi îngrijire cardiacă de urgenţă (ECC). JAMA 268:2171-2302, 1992.

Rutledge RR, Flor RJ: Utilizarea ventilaţiei mecanice cu presiune expiratorie finală pozitivă în tratamentul aproape de înec. Anesthesiology 38:194-196, 1973.

Lapinsky SE, Mount DB, Mackey D şi colab.: Management of acute respiratory failure due to pulmonary edema with nazal positive pressure support. Chest 105:229-231, 1994.

Shanholtz C, Brower R: Ar trebui să fie utilizată ventilaţia cu raport invers în sindromul de detresă respiratorie a adultului? Am Rev Respir Dis 149: 1354-1358, 1994.

Hughes JA: Înecarea — o privire de ansamblu. J Am Coll Emerg Physicians 6:172, 1977.

Thalmann M, Trampitsch E, Haberfellner N, et al: Resuscitation in near drowning with extracorporeal membrane oxygenation. Ann Thorac Surg 72:607-608, 2001.

Dunagan DP, Cox JE, Chang MC şi colab.: Aspiraţia de nisip cu aproape înec: constatări radiografice şi bronhoscopice. Am J Respir Crit Care Med 156:292-295, 1997.

Calderwood HW, Modell JH, Ruiz BC: Ineficacitatea terapiei cu steroizi pentru tratamentul apei dulci în apropierea înecului. Anesthesiology 43:642-650, 1975.

Onarheim H, Vik V: Surfactant porcin (Curosurf) pentru insuficienţă respiratorie acută după aproape înec la vârsta de 12 ani. Acta Anesthesiol Scand 48:778-781, 2004.

Eich C, Brauer A, Timmermann A, et al: Rezultatul a 12 copii înecaţi cu încercare de resuscitare la bypass cardiopulmonar: o analiză a variabilelor bazată pe „Stilul Utstein pentru înec". Resuscitation 75:42-52, 2007.

Varon J, Marik PE: Recuperare neurologică completă după iniţierea întârziată a hipotermiei la o victimă a apei calde aproape de înec. Resuscitation 68:421-423, 2006.

Putman CE: Înecare: o altă plonjare. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 125:543-549, 1975.

Causey AL, Tilelli JA, Swanson ME: Predicţia de descărcare de gestiune în aproape-înec necomplicat. Am J Emerg Med 18:9-11, 2000.

Jacobsen WK, Mason LJ, Briggs BA, et al: Corelaţia respiraţiei spontane şi leziunile neurologice în apropierea înecului. Crit Care Med 11:487-489, 1983.

SECŢIUNEA N

TULBURĂRI ALE PLURII

EFUZIE PLURALA

V. COURTNEY BROADDUS, MD • RICHARD W. LIGHT, MD

INTRODUCERE

PLEURA: FORMA SI FUNCTIA EMBRIOLOGIE SI ANATOMIE

Aprovizionarea cu sânge

limfatice

Alimentare nervoasă

FIZIOLOGIA SPAŢIULUI PLEURAL

Lichid pleural normal şi proteine

Cifra de afaceri

Presiunea pleurală

FIZIOLOGIA PLURALEI

SPAŢIU

Efuziuni pleurale

Efectele efuziunilor pleurale asupra funcţiei pulmonare şi cardiace

ABORDAREA PACIENŢILOR CU

EFUZIE PLURALA

Diagnosticul diferenţial al efuziunii pleurale

Separarea exsudatelor de transudate Diferenţierea efuziunilor pleurale exudative Alte teste de diagnostic pentru lichidul pleural Teste radiografice utile la pacienţii cu

Suspiciune de boală pleurală

Teste invazive la pacientii cu

Efuzii pleurale exudative nediagnosticate

EFUZII PLEURALE TRANSUDATIVE

Insuficienţă cardiacă congestivă

Hidrotoraxul hepatic

Sindromul nefrotic

Dializa peritoneală

urinotorax

Mixedemul

Boala pericardică

Alte cauze ale efuziunilor pleurale transudative

EFUZII PLEURALE EXUDATIVE

Embolie pulmonară

Boli abdominale

Boli inflamatorii

Alte boli inflamatorii

Sarcoidoza

Expunerea la azbest

uremie

Sindromul post-leziune cardiacă

Chirurgie de bypass arterial post-coronar

Procedura Fontan

Reacţii la medicamente

Diverse

INTRODUCERE

Spaţiul pleural este delimitat de două membrane, pleura viscerală care acoperă plămânul şi pleura parietală care acoperă peretele toracic şi diafragma. În acest spaţiu, lichidul normal şi proteinele intră din circulaţia sistemică şi sunt îndepărtate de limfaticele pleurale parietale. Presiunea pleurală este subatmosferică şi asigură umflarea plămânului. Deoarece limitele mezoteliale sunt scurse, excesul de lichid se poate deplasa în acest spaţiu de presiune mai mică şi capacitate mare şi se poate acumula sub formă de revărsat pleural. Astfel, revărsările pleurale sunt frecvente şi de etiologii foarte diverse; efuziunile pot apărea din membranele pleurale din apropiere sau din organe toracice sau abdominale mai îndepărtate. În funcţie de concentraţiile de proteină şi lactat dehidrogenază (LDH) ale lichidului, aceste revărsări pot fi clasificate iniţial ca exsudate sau transudate. Revărsările pleurale exsudative îndeplinesc cel puţin unul dintre următoarele criterii, în timp ce revărsările transsudative nu îndeplinesc niciunul (criteriile Light): raportul proteinelor din lichidul pleural-proteine serice mai mare de 0,5, raportul LDH-LDH seric al lichidului pleural de peste 0,6 şi LDH al lichidului pleural mai mult de două treimi din limitele normale superioare ale serului. În acest capitol, discutăm atât fiziologia, cât şi patofiziologia mişcării lichidelor în spaţiul pleural.

Alte capitole acoperă anatomia membranelor pleurale (vezi capitolul 1) şi bolile pleurale legate de infecţiile pleurale (vezi capitolul 80) şi tumorile pleurale (vezi capitolul 82). În plus, pneumotoraxul, chilotoraxul, hemotoraxul şi fibrotoraxul sunt tratate în Capitolul 81.

Acest capitol introductiv acoperă revărsările în general, cu atenţie la transudatele şi acele revărsări exsudative care nu sunt cauzate de malignitate şi infecţie.

PLEURA: FORMA SI FUNCTIA

Cele două membrane pleurale se întâlnesc la rădăcina hilară a plămânului. La oaie, un animal cu o anatomie pleurală similară cu cea a omului, suprafaţa pleurei viscerale a unui plămân, inclusiv cea care invaginează în fisurile pulmonare, este similară cu cea a pleurei parietale a unui hemitorace, aproximativ 1000 cm2. membranele nu se ating între ele şi că spaţiul pleural este un spaţiu real, nu potenţial1 (vezi Fig. 1-30).

Este probabil ca funcţia principală a membranelor pleurale să fie de a permite mişcarea extinsă a plămânului în raport cu peretele toracic. Dacă plămânul ar adera direct de peretele toracic, expansiunea şi dezumflarea acestuia ar fi mai limitate. Învelit în învelişul său alunecos, plămânul, deşi este încă cuplat mecanic la peretele toracic, este capabil să se extindă pe o lăţime de mai multe spaţii intercostale. Cu toate acestea, în studiile clinice şi experimentale, simfiza pleurală nu a fost asociată cu anomalii mari ale funcţiei pulmonare.2,3 Cele mai frecvente constatări au fost o scădere a volumului plămânului afectat şi, într-un studiu, şi a plămânului opus.4 Dacă îngroşarea pleurală însoţeşte simfiza pleurală, mai multe anomalii ale funcţiei fibroase a plămânului obliterar pot rezulta din mai multe anomalii ale funcţiei pulmonare obliterale. singur.

Pleura viscerală poate oferi, de asemenea, suport mecanic plămânului: contribuind la forma plămânului, oferind o limită de expansiune şi contribuind la activitatea de deflaţie. Deoarece ţesutul conjunctiv submezotelial este continuu cu ţesutul conjunctiv al parenchimului pulmonar, pleura viscerală poate ajuta la distribuirea uniformă a forţelor produse de presiunile negative de inflaţie peste plămân. În acest fel, se poate evita supradistensia alveolelor la suprafaţa pleurală, diminuând şansa de rupere şi pneumotorax.

O funcţie recunoscută a spaţiului pleural este de a oferi o cale prin care edemul poate scăpa din plămân.5 După cum sa arătat în mai multe studii experimentale, fie asupra edemului pulmonar hidrostatic, fie cu permeabilitate crescută,6,7 spaţiul pleural poate funcţiona ca un factor suplimentar de siguranţă care protejează împotriva dezvoltării edemului alveolar. Formarea revărsaturilor transudative la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă reflectă aparent mişcarea edemului de la plămân într-un spaţiu în care efectele sale asupra funcţiei pulmonare sunt relativ mici.

EMBRIOLOGIA SI ANATOMIA celor trei spatii mezodermice. Pe măsură ce plămânul se dezvoltă, mugurii pulmonari se invaginează în pleura viscerală şi de acum înainte păstrează o acoperire pleurală.

Membranele pleurale sunt acoperiri netede, strălucitoare pentru plămânul în mişcare constantă. Acolo de fiecare membrană pleurală se află un singur strat celular de celule mezoteliale. Aceste celule pot varia în formă de la plat la cuboidal sau columnar, poate pe baza gradului de întindere a ţesutului submezotelial subiacent. Aceste celule, cele mai numeroase din spaţiul pleural, pot avea o varietate de funcţii importante pentru biologia

pleurală. Celulele mezoteliale pot secreta componentele macromoleculare ale matricei extracelulare si le pot organiza in matrice matura, fagocitoza particule, produc factori fibrinolitici si procoagulanti si secreta factori chemotactici neutrofili si monociti care pot fi importanti pentru recrutarea celulelor inflamatorii in spatiile pleurale. Celulele mezoteliale produc, de asemenea, citokine, cum ar fi factorul de creştere transformator-Ş, factorul de creştere epidermic şi factorul de creştere derivat din trombocite, citokine care sunt importante în inflamaţia pleurală şi fibroză.

Pe suprafaţa lor sunt microvilozităţi, care sunt distribuite neregulat pe suprafeţele pleurale. Deşi se presupune că există microviloli pentru a creşte suprafaţa activităţii metabolice, funcţia acestor caracteristici proeminente este necunoscută. Celulele mezoteliale produc hialuronan, dar nu mucină, exprimă microfilamente de keratină, se colorează negativ cu anticorpi specifici epiteliului (Ber-EP4, B72.3, Leu.M1 şi CEA) şi se colorează pozitiv pentru calretinină şi mezotelină - toate caracteristicile care sunt importante pentru identificarea histochimică şi imunohistochimică10 a pleurării celulare.

Celulele se află pe o membrană bazală subţire care se află deasupra unei regiuni variate de ţesut conjunctiv care conţine în principal colagen şi elastină. Deşi stratul de ţesut conjunctiv pleural parietal are o grosime constantă, stratul de ţesut conjunctiv visceral variază foarte mult. La un singur individ, pleura viscerală variază de la un strat mai subţire la nivelul regiunii craniene la un strat mai gros la nivelul regiunii caudale.12 Interesant, printre speciile de mamifere, în timp ce pleura parietală este constantă, pleura viscerală variază foarte mult (vezi Fig. 1-31). Analiza constituenţilor pleurei viscerale a arătat că există mai mult colagen faţă de elastină decât se găseşte în parenchimul pulmonar, o constatare în concordanţă cu rolul mecanic al pleurei.13 Acest strat de ţesut conjunctiv conţine vase de sânge şi limfatice şi se uneşte cu ţesutul conjunctiv al plămânului. S-a demonstrat că ţesutul submezotelial are rezistenţă mecanică şi conţine diverşi factori de creştere care pot susţine creşterea celulară, sugerând că mezoteliul ar putea funcţiona ca material reparator şi regenerator.14

Aprovizionarea cu SANG

Pleura parietala este irrigata de arterele intercostale15 (Fig. 79-1A). La om şi la alte mamifere mari, pleura viscerală este alimentată exclusiv de circulaţia bronşică, care se scurge în venele pulmonare12 (Fig. 79-1B). Calea de drenaj prin venele pulmonare poate să fi contribuit la confuzia anterioară cu privire la faptul dacă aportul de sânge pleural visceral a fost de la o circulaţie sistemică (bronşică) sau pulmonară. Ambele pleure la om au, prin urmare, o circulaţie sistemică, deşi pleurală viscerală bronşică

EF PP PS VP

Figura 79-1 Micrografie luminoasă care arată pleurele parietale şi viscerale ale oilor, un animal cu o anatomie pleurală similară cu cea a omului. Ambele membrane sunt acoperite de un singur strat de celule mezoteliale (M). A, Pleura parietală (PP) este stratul de ţesut conjunctiv lax dintre spaţiul pleural (PS) şi ţesutul conjunctiv dens al fasciei endotoracice (FE). În ţesutul conjunctiv lax se află microvasele de sânge (A) din arterele intercostale şi lacunele limfatice (L), care se deschid în spaţiul pleural prin stomatele. B, Pleura viscerală (VP) se află între spaţiul pleural (PS) şi alveole (ALV). Alimentarea cu sânge către pleura viscerală se face prin arterele bronşice (A), care se scurg în venele pulmonare. Pleura contine benzi dense de elastina si colagen. (Reprodus cu permisiunea de la Staub NC, Wiener-Kronish JP, Albertine KH: Transport through the pleura: physiology of normal liquid and solute exchange in the pleural space. În Chretien J, Bignon J, Hirsch A editori: The pleura in health and disease. New York, 1985, Marcel Dekker, pp 174, Marcel Dekker, Incy.)

circulaţia poate avea o presiune de perfuzie puţin mai mică decât circulaţia intercostală pleurală parietală din cauza drenajului său într-un sistem venos cu presiune mai mică.

LIMFATICĂ

Dacă se injectează particule de carbon în spaţiul pleural ca un marker vizibil al căilor de drenaj limfatic, se constată mai târziu că carbonul negru a fost preluat în limfatice pe partea parietală, nu pe partea viscerală (Fig. 79-2) (vezi Fig. 1-32C). Pleura viscerală are limfatice extinse, dar nu se conectează la spaţiul pleural12 (vezi Fig. 1-2 7). Demonstrat la iepuri, oi şi acum la om, limfaticele pleurale parietale se conectează la spaţiul pleural prin stome, găuri de 8 până la 10 pm în diametru, care sunt formate prin discontinuităţi în stratul mezotelial, unde mezoteliul se uneşte cu endoteliul limfatic subiacent (vezi Stoamele şi BIM). găzduieşte particule la fel de mari ca eritrocitele. În diverse studii experimentale, aceste limfatice s-au dovedit a fi calea majoră de ieşire a lichidului din spaţiul pleural.19 De la stome, lichidul se scurge la lacune, limfatice colectoare submezoteliale asemănătoare păianjenului, care apoi se scurg în limfaticele infracostale, la ganglionii parasternali şi periaortici, la sistemul venos şi toracic, la sistemul teic. Celulele limfoide au fost descrise care se află în agregate sub celule mezoteliale morfologic diferite, formând structuri ridicate numite focare Kampmeier care pot avea o funcţie imunitară, aşa cum se arată pentru spaţiul peritoneal.9

Figura 79-2 Fotografia macroscopică a lacunelor limfatice din pleura parietală peste un spaţiu intercostal. Carbonul coloidal a fost instilat în spaţiul pleural pentru a marca limfaticele de drenaj. Când se priveşte în jos la pleura, lacunele limfatice (L) apar ca cisterne largi. B, vas de sânge. (Mărire originală x39.) (Retipărit cu permisiunea lui Wiley-Liss, o divizie a lui Wiley and Sons, Inc., proprietarul drepturilor de autor. De la Albertine KH, Wiener-Kronish JP, Staub NC: The structure of the parietal pleura and its relation to pleural liquid dynamics in sheep. Anat Rec 208:4046,) .

ALIMENTAȚIE NERVIALE

Pleura parietală conține fibre nervoase senzitive, furnizate de nervii intercostali și frenici și s-a considerat de mult timp a fi locul principal al senzației de durere în pleura. Regiunile diafragmatice costale și periferice sunt inervate de nervii intercostali, iar durerea din aceste regiuni se referă la peretele toracic adiacent. Regiunea diafragmatică centrală este inervată de nervul frenic, iar durerea din această regiune se referă la umărul ipsilateral. S-a demonstrat mai recent că pleura viscerală are fibre nervoase senzoriale care pot participa la durere sau alte senzații precum dispneea.20 În plus, aderențele pleurale pot conține fibre dureroase și pot contribui la durerea posttoracotomie sau postpleurodeză.21

FIZIOLOGIA SPAȚIULUI PLEURAL

LICHID PLEURAL NORMAL ȘI

CIFRA DE AFACERI DE PROTEINE

În ultimii 10 până la 20 de ani, s-a dezvoltat un consens că lichidul pleural normal provine din vasele pleurale sistemice din ambele pleure, curge prin membranele pleurale scurge în spațiul pleural și iese din spațiul pleural prin limfaticele pleurale parietale22,23 (Fig. 79-3). În acest fel, spațiul pleural este analog cu alte spații interstițiale ale corpului. Există mai multe linii de dovezi pentru acest punct de vedere.

Presiunea intrapleurală este mai mică decât presiunea interstițială a oricăruia dintre țesuturile pleurale. Această diferență de presiune constituie un gradient pentru mișcarea lichidului în, dar nu în afara spațiului pleural.

Membranele pleurale prezintă scurgeri de lichide și proteine. Indiferent dacă este testată in vitro24,25 sau in situ,26,27 pleura oferă o rezistență redusă la mișcarea lichidelor sau proteinelor.

Celulele mezoteliale exprimă diferiți transportatori și acvaporine, dar acestea nu s-au dovedit a avea un rol în reabsorbția efuziunilor.28,29 Deși lichidul pleural normal a fost raportat a fi alcalin cu un bicarbonat mai mare decât plasma, nu există dovezi pentru participarea mezoteliului în generarea unui gradient de bicarbonat. Dacă într-adevăr stratul mezotelial este scurs, este dificil

Figura 79-3 Schemă care arată turnover-ul normal al lichidului pleural. Filtratul microvascular inițial din pleura parietală și viscerală este parțial reabsorbit (săgeți întrerupte). Lichidul interstițial cu conținut scăzut de proteine rămase curge prin straturile mezoteliale pleurale scurse în spațiul pleural. Lichidul pleural iese din spațiul pleural prin stomatele limfatice pleurale parietale. (Reprodus cu permisiunea de la Staub, NC, Wiener-Kronish JP, Albertine, KH: Transport through the pleura: Physiology of normal liquid and solute exchange in the pleural space. În Chretien J, Bignon J, Hirsch A, eds: The pleura in health and disease, New York, 1985, Marcel Dekker, p.

pentru a explica modul în care celulele mezoteliale ar putea menţine un astfel de gradient. (Diferenţa de bicarbonat ar putea fi explicată şi printr-o distribuţie pasivă a ionilor de-a lungul unei membrane semi-permeabile, un fenomen numit echilibru Donnan.)

Intrarea lichidului pleural este lentă şi compatibilă cu debitele interstiţiale cunoscute. Prin studiile neinvazive ale echilibrării albuminei marcate radioactiv, rata de intrare a lichidului pleural este de aproximativ 0,01 ml/kg pe oră la o oaie sau aproximativ 0,5 ml pe oră sau 12 ml pe zi la un om matur.

Concentraţia de proteine din lichidul pleural normal este scăzută la oi30 şi probabil la oameni, ceea ce implică cernerea proteinei printr-un gradient de presiune ridicată. Concentraţia proteică a lichidului pleural de oaie (10 g/L, 1 g/dL) şi raportul concentraţiei proteinei pleural-plasmatică (0,15) sunt similare cu cele ale filtratelor din vasele sistemice de înaltă presiune. Prin comparaţie, un filtrat din vasele pulmonare de joasă presiune are o concentraţie mai mare de proteine (45 g/L, 4,5 g/dL) şi un raport mai mare (raportul concentraţiei de proteine limfă-plasmă 0,69).32

Majoritatea lichidului iese din spaţiul pleural prin flux în vrac, nu prin difuzie sau transport activ. Acest lucru este evident deoarece concentraţia de proteine a revărsărilor pleurale rămâne constantă pe măsură ce revărsatul este absorbit, aşa cum este de aşteptat în cazul fluxului în vrac. Dacă lichidul ar fi absorbit prin difuzie sau transport activ, proteinele ar ieşi într-un ritm mai lent şi concentraţia de proteine ar creşte progresiv. În plus, eritrocitele instilate în spaţiul pleural sunt absorbite intacte şi aproape în aceeaşi proporţie cu lichidul şi proteinele.19 Acest lucru indică faptul că calea principală de ieşire este prin orificii suficient de mari pentru a găzdui eritrocitele de oaie (6 până la 8 pm diametru). Singura ieşire posibilă este prin stoamele pleurale parietale (10 până la 12 pm diametru) în limfaticele pleurale. De remarcat, aceste limfatice au o capacitate mare de absorbţie. Când revărsate artificiale au fost instilate în spaţiul pleural al oilor trează, rata de ieşire (0,28 ml/kg pe oră) a fost de aproape 30 de ori viteza de ieşire iniţială (0,01 ml/kg pe oră).19

PRESIUNEA PLEURALA

Presiunea pleurală la om este de aproximativ -5 cm H2O la mijlocul pieptului la capacitatea reziduală funcţională şi -30 cm H2O la capacitatea pulmonară totală.33 Dacă complianţa plămânului ar scădea, presiunile pleurale la aceleaşi volume pulmonare ar fi mai negative. Într-un studiu al pacienţilor supuşi toracentezei, cei cu presiuni pleurale mai negative au avut o îmbunătăţire mai mică a volumului pulmonar decât cei cu presiuni mai puţin negative, reflectând probabil prezenţa plămânului bolnav, necompliant34.

Deşi presiunea spaţiului pleural este subatmosferică, gazele nu se acumulează acolo. Suma tuturor presiunilor parţiale ale gazelor din sângele capilar este de aproximativ 700 mm Hg sau 60 mm Hg sub nivelul atmosferic (Ph2O = 47, Pco2 = 46, Pn2 = 570 şi Po2 = 40 mm Hg). Presiunea subatmosferică a gazelor dizolvate în sângele capilar ajută la menţinerea spaţiului pleural liber de gaze şi facilitează absorbţia oricărui gaz care intră în spaţiul pleural. De remarcat, pentru a creşte gradientul care favorizează absorbţia gazului, se poate

scădea presiunea parţială a azotului din sânge prin faptul că pacientul trebuie să respire concentraţii crescute de oxigen inspirat. Oxigenul înlocuieşte azotul alveolar, scăzând astfel presiunea parţială a azotului din sângele capilar; din cauza absorbţiei limitate a oxigenului din cauza platoului curbei de disociere oxigen-hemoglobină, totuşi, creşterea oxigenului inspirat nu se adaugă prea mult la presiunea parţială a oxigenului din sângele capilar.

FIZIOPAŢIA SPAŢIULUI PLEURAL

EFUZII PLEURALE

Pentru ca lichidul pleural să se acumuleze pentru a forma un revărsat, este posibil ca atât rata de intrare a lichidului să crească, cât şi rata de ieşire să scadă. Dacă doar rata de intrare ar crește, ar fi nevoie de o rată susţinută de peste 30 de ori normală pentru a depăși capacitatea de îndepărtare a limfaticului de rezervă; dacă rata de ieșire ar scădea, ar dura mai mult de o lună la rata normală de intrare de 12 ml pe zi pentru a produce un revărsat detectabil prin radiografie toracică.23 Astfel, în cadrul clinic, este cel mai probabil ca excesul de lichid pleural să se acumuleze din cauza modificărilor atât ale ratei de intrare, cât şi ale ratei de ieşire.

Intrarea crescută de lichid poate rezulta din filtrarea crescută prin capilarele sistemice sau pulmonare sau din intrarea unui alt lichid (de exemplu, chil, lichid cefalorahidian, urină, lichid intravenos dintr-un cateter deplasat). Scăderea ieşirii de lichid poate rezulta din interferenţa cu funcţia limfatică (de exemplu, obstrucţia stoamelor pleurale parietale, inhibarea contractilităţii limfatice, infiltrarea ganglionilor limfatici parasternali drenaţi sau creşterea presiunii venoase sistemice în care drenează limfa).23 Există puţine studii privind rata de eliminare a lichidului la om; cu toate acestea, scăderea clearance-ului limfatic a fost confirmată la pacienţii cu revărsări tuberculoase şi maligne35 şi

Pentru a determina originea efuziunilor, o distincţie clasică şi utilă este între transudate şi exsudate (vezi „Separarea exsudatelor de transudate” mai târziu).37 Transudatele se formează prin scurgerea lichidului printr-o barieră capilară intactă, datorită creşterii presiunii hidrostatice sau scăderii presiunii osmotice peste acea barieră. Transudatele indică în general că membranele pleurale nu sunt ele însele bolnave. Exudatele se formează în general din scurgerile de lichid şi proteine peste o barieră capilară alterată, cu permeabilitate crescută. Raportul de proteine, raportul LDH şi concentraţia absolută de LDH pleurală constituie criteriile lui Light.

Transudatele includ diverse lichide cu conţinut scăzut de proteine care provin din paturi capilare nelezate. Majoritatea transsudaţilor şi, de fapt, majoritatea tuturor efuziunilor, sunt cauzate de insuficienţă cardiacă congestivă. S-a demonstrat că aceste transudate se formează în principal din scurgerea edemului prin capilarele pulmonare normale în interstiţiul pulmonar; acest edem interstiţial se poate deplasa apoi spre spaţiul pleural şi prin pleura viscerală scursă în spaţiul pleural.6,38 Alte transudate, cele asociate cu sindromul nefrotic sau atelectazia, se pot forma din cauza presiunilor modificate (osmotice sau hidrostatice) peste capilarele pleurale. Unele transudate, de obicei mici, se pot dezvolta

în primul rând din cauza unei scăderi izolate a ratei de ieşire.39 Hidrotoraxul hepatic şi efuziunile din dializa peritoneală se dezvoltă atunci când lichidul curge din spaţiul peritoneal în spaţiul pleural cu presiune inferioară prin orificiile macroscopice ale diafragmului. În cele din urmă, alte fluide cu conţinut scăzut de proteine, cum ar fi urina sau lichidul cefalorahidian sau lichidele intravenoase, îşi pot găsi drumul către spaţiul pleural dacă cursul lor normal este perturbat.

Exudatele apar din paturile capilare lezate, fie în plămâni, fie în pleură, fie în ţesuturile adiacente. Majoritatea exsudatelor, cum ar fi cele asociate cu pneumonia sau embolia pulmonară (EP), se formează probabil ca urmare a inflamaţiei şi leziunilor pulmonare atunci când un edem pulmonar bogat în proteine se scurge în spaţiul pleural. O altă categorie mare de exsudate provine din leziuni pleurale cauzate de inflamaţie, infecţie sau malignitate. Exudatele se pot forma şi atunci când lichidul exudativ în mediastin (ruptură esofagiană sau chilotorax), retroperitoneu (pseudochist pancreatic) sau peritoneu (ascita cu peritonită bacteriană spontană sau sindrom Meig) își găsește drum în spațiul pleural cu presiune inferioară.

După cum sa menţionat, fie pentru transudate, fie pentru exsudate, obstrucţia limfatică poate contribui la acumularea efuziunii. Cu toate acestea, deoarece clearance-ul limfatic nu modifică concentraţia de proteine din lichidul pleural, concentraţia de proteine oferă informaţii despre formarea lichidului, nu despre îndepărtarea acestuia.23

EFECTELE EFUZIILOR PLURALE ASUPRA FUNCȚIILOR PULMONARE ŞI CARDIACĂ

În prezenţa unui lichid care ocupă spaţiu în spaţiul pleural, plămânul se retrage spre interior, peretele toracic se retrage spre exterior, iar diafragma este deprimată inferior şi uneori este inversată.40 Dacă plămânul şi peretele toracic au complianţe normale, scăderea volumului pulmonar reprezintă aproximativ o treime din volumul revărsat pleural, iar mărimea hemithorax este de două treimi. Ca rezultat, volumele pulmonare sunt reduse cu mai puţin decât volumul revărsat pleural. Dacă plămânul este altfel normal, nu există dovezi că un revărsat cauzează hipoxemie semnificativă, probabil pentru că ventilaţia şi perfuzia scad în mod similar. De fapt, într-un studiu, hipoxemia uşoară prezentă înainte de toracenteză s-a agravat semnificativ după toracenteză41, când perfuzia probabil a fost restabilită în timp ce ventilaţia a rămas inadecvată. Într-un alt studiu care a utilizat tehnici multiple de gaz inert pentru a cuantifica distribuţiile V/Q, revărsatul pleural a fost asociat cu un şunt mic de perfuzie intrapulmonară (6,9%) care nu s-a modificat semnificativ când a fost măsurat din nou la 30 de minute după toracenteză de aproximativ 700 mL (6,1%). nu există un consens cu privire la indicaţiile pentru toracenteză în acest cadru.44 Se pare, prin urmare, că efectele revărsatului pleural şi toracentezei asupra oxigenării sunt variabile şi pot depinde de funcţia pulmonară subiacentă.

Revărsările pleurale mari pot afecta funcţia cardiacă, cel mai probabil prin scăderea presiunilor de distensie asupra camerelor cardiace şi a umplerii cardiace. Într-un studiu pe 27 de pacienţi cu revărsate mari care ocupă mai mult de jumătate din hemitorace, au fost identificate constatări clinice şi ecocardiografice de tamponare cardiacă la majoritatea

pacienţilor. Aceste constatări, inclusiv creşterea presiunii venoase jugulare, paradoxul pulsului, colapsul diastolic al ventriculului drept sau paradoxul vitezei fluxului, s-au rezolvat la toţi pacienţii atunci când au fost studiate din nou la 24 de ore după toracenteză mai mare de 1 L.45 Revărsările pleurale mari, în special revărsările pe partea stângă, ar trebui considerate drept cauze potenţial reversibile de afuncţii nelaterale cardiace46. efuziunea (valoarea medie 1,5 L) s-a dovedit de asemenea că îmbunătăţeşte toleranţa la efort.47

Simptomele obişnuite ale pacienţilor cu efuzii sunt durerea pleuritică în piept, tusea şi dispneea. Se pare că cele trei simptome se datorează unor cauze diferite. Durerea toracică pleuritică derivă din inflamaţia pleurei parietale şi, eventual, a pleurei viscerale. Ocazional, acest simptom este însoţit de o frecare pleurală audibilă sau palpabilă, care reflectă mişcarea ţesuturilor pleurale anormale (Audio 16-11). Tusea poate fi indusă de distorsiunea plămânului, în acelaşi mod în care tusea urmează colapsului pulmonar de la un pneumotorax. Dispneea este cauzată cel mai probabil de ineficienţa mecanică a muşchilor respiratori care sunt întinşi prin deplasarea spre exterior a peretelui toracic şi deplasarea în jos a diafragmei.40 După îndepărtarea unor cantităţi mari de lichid pleural, dispneea este, în general, ameliorată rapid, deşi reducerea volumului pleural sau o ameliorare redusă a volumului pulmonar este asociată doar cu o mică creştere a volumului pleural sau a unei creşteri mici a volumului pulmonar. scădere, în Po2. Într-un studiu, nouă pacienţi au suferit îndepărtarea a peste 1800 ml de lichid pleural şi, în ciuda creşterii capacităţii vitale de numai 300 ml, toţi pacienţii au experimentat o ameliorare imediată a dispneei.48 Deşi capacitatea vitală s-a modificat puţin, pacienţii au putut genera o presiune pleurală mai negativă la acelaşi volum pulmonar după toracenteză decât înainte, indicând revenirea peretelui şi eficienţa muşchilor respiratori îmbunătăţită în urma unei îmbunătăţiri a diafragma într-o poziţie mai normală după toracenteză. O altă explicaţie înrudită este că dispneea se datorează inversării diafragmei cauzată de greutatea revărsatului pleural şi că dispneea este ameliorată rapid atunci când toracenteza permite restaurarea unui diafragm în formă de cupolă49. lichid pleural.

ABORDAREA PACIENŢILOR CU EFUZIE PLURALĂ

Constatările fizice ale unui revărsat pleural includ totuşi la percuţie, scăderea zgomotelor respiratorii, egofonie la nivelul superior al efuziunii şi scăderea fremitusului tactil. În cazul efuziunilor mari, semnele pot include o expansiune asimetrică a toracelui sau chiar bombarea spaţiilor intercostale. O revizuire sistematică a concluzionat că cele mai utile constatări fizice au fost matitatea la percuţie şi scăderea fremitusului tactil50 (vezi capitolul 16).

Posibilitatea unui revărsat pleural trebuie luată în considerare la orice pacient cu o radiografie toracică anormală. Opacitatea crescută la radiografia toracică este frecvent atribuită unui proces parenchimatos atunci când reprezintă de fapt lichidul pleural. Lichidul pleural liber gravitează spre partea cea mai dependentă a cavităţii toracice, care este şanţul costofrenic posterior atunci când pacientul este vertical. Prin urmare, dacă unghiul costofrenic posterior este tocit sau dacă partea posterioară a diafragmului nu este vizibilă pe radiografia toracică laterală, radiografiile toracice bilaterale în decubit (vezi Fig. 18-7 şi

18-9) sau o examinare cu ultrasunete (vezi eFig. 18-21) a spaţiului pleural trebuie obţinută pentru a stabili dacă lichidul pleural este liber. Dacă distanţa dintre interiorul cavităţii toracice şi exteriorul plămânului este mai mică de 10 mm, revărsatul pleural nu este probabil să fie semnificativ clinic şi, în orice caz, va fi dificil de obţinut prin toracenteză. Dacă distanţa este mai mare de 10 mm, trebuie făcut un efort pentru a determina cauza revărsatului pleural.

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL AL EFUZIILOR PLEURALE

Multe boli diferite pot avea un revărsat pleural însoţitor (Tabelul 79-1). Forţa cu care sunt urmărite diferite diagnostice ar trebui să depindă de probabilitatea ca persoana respectivă să aibă boala respectivă. Tabelul 79-2 prezintă estimări aproximative ale incidenţei anuale a celor mai frecvente cauze de efuziuni pleurale. Insuficienţa cardiacă congestivă şi ciroza sunt responsabile pentru aproape toate revărsările pleurale transudative. Pneumonia, boala pleurală malignă, PE şi bolile gastro-intestinale reprezintă cel puţin 90% din toate revărsările pleurale exsudative.

SEPARAREA EXUDATELOR

DIN TRANSUDATE

O toracenteză diagnostică ar trebui efectuată la aproape fiecare pacient cu lichid pleural liber care măsoară mai mult

Adaptat cu permisiunea de la Light RW: Pleural diseases, ed 6. Philadelphia, 2013, Lippincott Williams & Wilkins.

peste 10 mm pe radiografie de decubit, ecografie sau tomografie computerizată toracică (CT). Dacă pacientul are insuficienţă cardiacă congestivă evidentă, se poate lua în considerare amânarea toracentezei până la tratarea insuficienţei cardiace. Cu toate acestea, dacă pacientul este febril sau are dureri toracice pleuritice sau dacă revărsatul nu este de dimensiuni comparabile pe ambele părţi, toracenteza trebuie efectuată fără întârziere.

Toracenteza este o procedură sigură atunci când este efectuată de un operator experimentat. Datorită acului cu diametru mic necesar, acesta poate fi efectuat în siguranţă la pacienţii cu coagulopatii şi trombocitopenie51 şi la pacienţii cu ventilaţie mecanică pozitivă.52 Descrierile tehnicii subliniază poziţionarea corectă a pacientului, identificarea zonei de fremitus tactil scăzut, care este o constatare fizică sensibilă pentru nivelul de revărsat parital şi cutanat adecvat, precum şi pentru nivelul de revărsat cutanat local şi adecvat. Acul trebuie să treacă peste partea superioară a coastei pentru a evita fasciculul neurovascular care se deplasează în fiecare spaţiu intercostal. De remarcat, acest mănunchi se deplasează în mijlocul spaţiului intercostal de la coloană pentru aproximativ 5 până la 6

inci (13 cm) înainte de a lua poziţia sa mai sigură sub coasta superioară (eFig. 79-1; vezi şi eFig. 19-1E).52 Astfel, ar trebui evitată toracenteza medială pe linia media claviculară.

Complicaţiile toracocentezei includ pneumotoraxul şi hemotoraxul (vezi eFig. 19-1). Estimările fiecărei complicaţii din studiile prospective sunt scăzute (2% până la 6% pentru pneumotorax; 1% pentru hemotorax), doar jumătate din pneumotorax necesitând toracostomie toracică.53 Pneumotoraxul este adesea asociat cu evenimente procedurale, cum ar fi aspiraţia de aer, treceri multiple de ace şi dezvoltarea de noi simptome. Riscul de pneumotorax pare să fie mai mare la pacienţii cu radioterapie anterioară la nivelul toracelui, toracenteze multiple anterioare sau utilizarea sticlelor cu vid. Într-o toracenteză necomplicată, care este bine tolerată de către pacient, nu pare să existe nicio valoare pentru radiografia toracică de rutină postprocedura. În plus, radiografiile posttoracenteze de rutină arată rareori descoperiri noi.53 Toracenteza poate fi mai sigură atunci când este ghidată de ultrasunete, deşi, având în vedere siguranţa procedurii în cazurile necomplicate şi costul sau inaccesibilitatea ecografiei, ecografia poate fi selectată pentru procedurile cu risc mai mare. De exemplu, ar fi adecvat să se utilizeze ghidarea cu ultrasunete pentru toracenteză pe revărsate mici sau multiloculate, la pacienţii cu funcţie pulmonară deficitară sau cu boală pulmonară buloasă şi la pacienţii cu ventilaţie cu presiune pozitivă52,54 (vezi capitolul 20).

Prima întrebare la care ar trebui să se răspundă cu toracenteza diagnostică este dacă pacientul are un revărsat pleural trandativ sau exudativ (vezi „Revărsate pleurale" mai devreme). Identificarea transudaţilor sau exsudaţilor se face prin analiza nivelurilor de proteine şi lactat dehidrogenază (LDH) din lichidul pleural şi ser. Revărsările pleurale exsudative îndeplinesc cel puţin unul dintre următoarele criterii, în timp ce revărsările pleurale transsudative nu îndeplinesc niciunul37: (1) proteină din lichidul pleural/proteina serică mai mare de 0,50; (2) LDH lichid pleural/LDH seric mai mare de 0,60; şi (3) lichid pleural LDH mai mare de două treimi din limita superioară normală pentru ser. Dacă niciunul dintre aceste criterii nu este îndeplinit, pacientul are un revărsat pleural transudativ, iar suprafeţele pleurale pot fi ignorate în timp ce se tratează insuficienţa cardiacă congestivă, ciroza sau nefroza. În cazurile rare în care malignitatea a fost asociată cu un transudat, efectele extrapleurale ale tumorii sau alte cauze, cum ar fi insuficienţa cardiacă congestivă concomitentă, sunt cauza cea mai probabilă, evidenţiată de raritatea unei citologii pozitive în acele revărsate.23,55.

Aceste criterii pot identifica greşit un revărsat transudativ ca un revărsat exsudativ în până la 25% din cazuri. Dacă un pacient pare să aibă un revărsat transudativ din punct de vedere clinic, pot fi evaluate teste suplimentare pentru a verifica etiologia transudativă a acestuia. Dacă diferenţa dintre concentraţia proteică a serului şi pleural depăşeşte 3,1 g/dL sau dacă diferenţa dintre concentraţia de albumină a serului şi pleural depăşeşte 1,2 g/dL, pacientul are probabil o efuziune transudativă. transudat dintr-o cauză cardiacă.57

Cele mai multe studii dihotomizează revărsările pleurale în transudate sau exsudate pe baza unui singur punct de limită. O abordare alternativă recomandată de Heffner şi colaboratorii58 este utilizarea ratelor de probabilitate pentru a identifica dacă un lichid pleural este un transudat sau un exudat. Ideea din spatele acestei abordări este că cu cât

este mai mare o valoare (de exemplu, LDH din lichidul pleural), cu atât este mai probabil ca revărsatul să fie un exudat şi cu cât valoarea este mai mică, cu atât este mai puţin probabil ca exudatul să fie un exudat. Când aceste rapoarte de probabilitate sunt utilizate împreună cu probabilităţile pretest folosind teorema Bayes, probabilităţile posttest pot fi derivate. Dificultatea utilizării acestei abordări este că estimările probabilităţilor pretestare variază semnificativ de la medic la medic. Mai mult, majoritatea medicilor nu înţeleg matematica implicată. Cu toate acestea, această abordare subliniază că este important să se ia în considerare valoarea absolută a măsurătorilor. Măsurătorile foarte mari sau foarte scăzute indică aproape întotdeauna exsudatele şi respectiv transudatele, în timp ce valorile apropiate de nivelurile limită pot fi asociate fie cu transudate, fie cu exsudate şi pot fi considerate nedeterminate.

Când aveţi de-a face cu un pacient care are o probabilitate mare de a avea un revărsat pleural transudativ, cea mai rentabilă utilizare a laboratorului este să comandaţi numai niveluri de proteine şi LDH pe lichidul pleural şi să obţineţi alte teste de laborator numai dacă lichidul se dovedeşte a fi un exsudat. Într-un studiu, din 320 de probe de lichid pleural prezentate pentru analiză, 83 s-au dovedit a fi transudative.59 Pentru aceste 83 de efuziuni, au fost comandate 725 de teste de laborator suplimentare, crescând atât costul, cât şi incidenţa testelor fals pozitive (7/9). Dacă se suspectează iniţial că pacientul are un exsudat sau dacă lichidul se dovedeşte a fi un exsudat, probele pot fi trimise pentru citologie, amilază, glucoză, număr de celule şi diferenţial şi culturi.

DIFERENŢIAŢI EFUZII PLEURALE EXUDATIVE

Odată ce s-a stabilit că pacientul are un revărsat pleural exsudativ, trebuie să se încerce să se determine care dintre bolile enumerate în Tabelul 79-1 este responsabilă pentru revărsat, amintindu-ne că pneumonia, malignitatea şi EP reprezintă marea majoritate a tuturor revărsaturilor pleurale exsudative. La toţi pacienţii cu revărsat pleural exudativ nediagnosticat, trebuie notat aspectul lichidului şi nivelurile de proteine şi LDH din lichidul pleural (dacă nu sunt deja obţinute), nivelul de glucoză, numărul de celule diferenţiale şi studii microbiologice şi citologice ar trebui să fie obţinute. deaminaza (ADA), analiza lipidelor şi aşa mai departe, pot fi de valoare. Totuşi, cu siguranţă nu este rentabil să se obţină toate aceste teste în mod obişnuit la pacienţii cu revărsate pleurale exudative nediagnosticate.

Apariţia lichidului pleural

Aspectul grosier al lichidului pleural trebuie întotdeauna descris şi mirosul acestuia notat. Dacă lichidul pleural miroase putred, pacientul are o infecţie bacteriană (probabil anaerobă) a spaţiului pleural. Dacă lichidul miroase a urină, pacientul are probabil un urinotorax. Dacă lichidul pleural este sângeros, trebuie obţinut un hematocrit de lichid pleural. Dacă hematocritul lichidului pleural este mai mare de 50% decât cel al sângelui periferic, pacientul are hemotorax şi medicul ar trebui să ia în considerare cu tărie introducerea tuburilor toracice pentru a monitoriza rata sângerării. Dacă hematocritul lichidului pleural este mai mic de 1%, sângele din lichidul pleural nu are semnificaţie clinică.

Dacă hematocritul lichidului pleural este între 1% şi 50%, pacientul are cel mai probabil o boală pleurală malignă, un EP sau un revărsat pleural indus traumatic.61

Dacă lichidul pleural este tulbure, lăptos sau sângeros, lichidul trebuie centrifugat şi supernatantul examinat. Dacă lichidul pleural este tulbure atunci când este obţinut iniţial şi turbiditatea se elimină prin centrifugare, turbiditatea se datorează celulelor sau resturilor din lichidul pleural; dacă turbiditatea persistă după centrifugare, pacientul are probabil chilotorax (vezi Fig. 81-8, eFig. 81-8, Video 81-1) sau pseudochilotorax (eFig. 79-2A). Aceste două entităţi pot fi diferenţiate prin istoricul pacientului, examinarea sedimentului pentru cristale de colesterol (vezi eFig. 79-2B) şi analiza lipidelor supernatantului. În cazul chilotoraxului, procesul bolii este acut, suprafeţele pleurale nu sunt îngroşate, nu sunt prezente cristale de colesterol, iar nivelul trigliceridelor din lichidul pleural este de obicei peste 110 mg/dL (1,24 mmol/L). În cazul pseudochilotoraxului, procesul bolii este de obicei cronic, suprafeţele pleurale sunt de obicei îngroşate, pot exista cristale de colesterol şi nivelul trigliceridelor din lichidul pleural nu este de obicei crescut. (Pentru mai multe discuţii despre chilotorax şi pseudochilotorax, vezi capitolul 81.)

Proteine din lichidul pleural

Nivelul proteinei din lichidul pleural tinde să fie crescut într-un grad comparabil cu toate revărsatul pleural exsudativ şi, prin urmare, nu este util în general în diagnosticul diferenţial al unui revărsat pleural exudativ. Cu toate acestea, dacă nivelul de proteine este peste 5,0 g/dL, probabilitatea diagnosticului de pleurezie tuberculoasă este crescută. Dacă nivelul proteinei din lichidul pleural este foarte scăzut (<0,5 g/dL), pacientul are probabil un urinotorax, un revărsat secundar dializei peritoneale, o scurgere de lichid cefalorahidian în spaţiul pleural sau un revărsat secundar deplasării greşite a unei linii intravasculare centrale.

Lactat dehidrogenaza lichidului pleural

În timp ce proteina lichidă pleurală şi LDH provin din filtrarea din ser şi servesc astfel ca indicatori ai permeabilităţii vasculare, LDH, ca enzimă intracelulară, poate indica şi gradul de turnover celular în spaţiul pleural. Cu toate acestea, nivelul LDH din lichidul pleural este crescut într-un grad comparabil la pacienţii cu toate categoriile de revărsări pleurale exsudative şi, prin urmare, nu este de nicio utilitate în diagnosticul diferenţial al revărsaturilor pleurale exsudative. Cu toate acestea, concentraţia LDH în lichidul pleural trebuie măsurată de fiecare dată când se efectuează o toracenteză diagnostică, deoarece nivelul LDH din lichidul pleural reflectă gradul de inflamaţie în spaţiul pleural. Dacă concentraţia de LDH în lichidul pleural creşte odată cu toracenteza în serie, gradul de inflamaţie în spaţiul pleural se înrăutăţeşte şi medicul ar trebui să fie mai agresiv în urmărirea diagnosticului. Alternativ, dacă nivelul LDH din lichidul pleural scade odată cu toracenteza în serie, boala pleurală se rezolvă şi este indicată observarea pacientului.62 Când un revărsat îndeplineşte criteriile exudative pe baza LDH, dar nu a proteinei, revărsatul este de obicei malign sau parapneumonic.37

Glucoza lichidului pleural

O concentraţie scăzută de glucoză indică probabil coexistenţa a două anomalii: o pleura îngroşată, infiltrată, care duce la o difuzie afectată a glucozei în spaţiul pleural plus o activitate metabolică crescută care duce la creşterea utilizării glucozei în spaţiul pleural. Nivelul glucozei trebuie măsurat în toate revărsările pleurale exsudative nediagnosticate deoarece demonstrarea unui nivel redus de glucoză în lichidul pleural (<60 mg/dL, 3,3 mmol/L) restrânge posibilităţile de diagnostic la şapte: revărsat parapneumonic, revărsat malign, revărsat tuberculos, efuziune reumatozofilo-horax, efuziune reumatozofilo-horax, hematiofiloză sau parapneumonie. granulomatoză cu poliangeită (EGPA, Churg-Strauss).62 Dacă un pacient cu revărsat parapneumonic are un nivel al glucozei în lichidul pleural sub 40 mg/dL (2,2 mmol/L), trebuie luată în considerare toracostomia cu tub. Mulţi pacienţi cu revărsat pleural reumatoid au un nivel al glucozei în lichidul pleural sub 30 mg/dL (1,7 mmol/L).63 În schimb, majoritatea pacienţilor cu revărsat pleural secundar lupus eritematos sistemic (LES) vor avea o glicemie în lichidul pleural peste 80 mg/dL (pacienţii cu boală malignă şi malignă 464 mmol). nivelul glucozei din lichidul pleural au de obicei o citologie pozitivă a lichidului pleural. În plus, prognosticul lor este prost, cu o supravieţuire medie mai mică de 2 luni.65,66.

Numărul de celule albe din lichidul pleural şi diferenţial

Lichidul pleural care este supus pentru numărarea celulelor albe şi diferenţial trebuie trimis într-un tub cu un anticoagulant pentru a preveni aglomerarea celulelor.67 În spaţiul pleural normal, s-a raportat că numărul de celule este de 1700 celule/pL.68 În efuzii, numărul de celule are valoare diagnostică limitată. Un număr de globule albe din lichidul pleural de 1000/pL separă aproximativ revărsatul pleural transsudativ de cel exudativ, în timp ce un număr de leucocite din lichidul pleural de peste 10.000/pL este cel mai frecvent întâlnit în cazul empiemelor şi revărsaturilor parapneumonice, dar este observat şi în cazul pancreatitei, PE şi, ocazional, bolile colagenului şi tuberculozei1.

Numărul diferenţial de celule de pe lichidul pleural este mult mai util decât numărul de celule albe în sine. Spaţiul pleural normal conţine predominant macrofage (75%) urmate de limfocite (23%).68 O modificare a diferenţelor faţă de această distribuţie normală oferă un indiciu asupra procesului bolii de bază. Pentru numărul de celule diferenţiale din lichidul pleural, celulele trebuie împărţite în următoarele categorii: leucocite polimorfonucleare, eozinofile, limfocite mici, celule mezoteliale şi alte celule mononucleare. Efuziunile pleurale datorate unui proces acut de boală precum pneumonia, EP, pancreatita, abcesul intraabdominal sau tuberculoza precoce conţin predominant leucocite polimorfonucleare. Revărsările pleurale datorate unui proces de boală cronică conţin predominant celule mononucleare.

Eozinofilia lichidului pleural (10% sau mai multe eozinofile după număr diferenţial) se datorează cel mai frecvent aerului sau sângelui în spaţiul pleural. Interleukina-5 (IL-5) pare a fi un factor important, deoarece numărul şi procentul de eozinofile din spaţiul pleural sunt strâns corelate cu nivelurile de IL-5 lichid pleural. to- racenteza.70 Cu hemotorace

traumatic eozinofilia lichidului pleural nu apare decât în a doua săptămână. Eozinofilia pare să se datoreze producţiei de IL-5 de către celulele T CD4+ în spaţiul pleural71 şi a fost asociată cu un răspuns imun înnăscut de tip 2 în urma unui pneumotorax.72 Uneori, eozinofilia lichidului pleural asociat cu un hemotorax poate duce la eozinofilie în sângele periferic. eozinofile.74 În cazul pneumotoraxului, eozinofilia pleurală apare în decurs de 3 zile de la pneumotorax şi atinge un vârf după 6 zile.75

După excluderea aerului sau sângelui ca cauză subiacentă, etiologiile a 392 de cazuri de efuziuni pleurale eozinofile au fost raportate după cum urmează: idiopatic 40%, malignitate 17%, parapneumonic 13%, tuberculoză 6%, PE 4%, transudate 8%, iar alte 13% etzinofilologia nu este evidentă76. trebuie luate în considerare diagnosticele neobişnuite. Efuziunile pleurale benigne de azbest sunt frecvent eozinofile. Într-o serie, 15 din 29 de pacienţi (52%) cu revărsări pleurale benigne de azbest au prezentat eozinofilie în lichidul pleural. pH scăzut şi nivel ridicat de LDH.77 EGPA este singura altă boală care produce această constelaţie de descoperiri de lichid pleural.78

Celulele mezoteliale căptuşesc cavităţile pleurale. Este neobişnuit să se găsească celule mezoteliale în efuziunile datorate tuberculozei. Cu toate acestea, absenţa celulelor mezoteliale este, de asemenea, comună cu alte afecţiuni în care pleura devine acoperită cu fibrină, cum ar fi un revărsat parapneumonic complicat.

Efuziunile pleurale limfocitare conţin prin definiţie mai mult de 50% limfocite mici. Majoritatea revărsărilor pleurale limfocitare se datorează malignităţii sau tuberculozei. Nouăzeci din 96 de revărsări pleurale exsudative (94%) în două serii cu mai mult de 50% limfocite mici s-au datorat tuberculozei sau bolii maligne.61,79 Deoarece aceste două boli pot fi diagnosticate prin biopsie cu ac a pleurei, prezenţa limfocitozei lichidului pleural ar trebui să alerteze medicul pentru diagnosticarea nevoii de biopsie a pleurei. În general, separarea limfocitelor pleurale în limfocite T şi B nu a fost utilă diagnostic, deoarece majoritatea revărsărilor limfocitare conţin o predominanţă de celule T (CD4+), indiferent dacă diagnosticul este malignitate sau tuberculoză.80 O astfel de împărţire poate fi utilă diagnostic, totuşi, atunci când un diagnostic de leucemie limfocitară cronică este suspectată de leucemie limfocitară. Cu aceste boli limfocitele pleurale sunt de obicei de origine a celulelor B.81

Citologia lichidului pleural

Un eşantion de lichid pleural de la fiecare pacient cu un revărsat pleural exudativ nediagnosticat trebuie trimis pentru studii citopatologice. Primul studiu citologic în lichidul pleural este pozitiv pentru celulele maligne în până la 60% din efuziunile cauzate de malignitatea pleurală. Procentul de cazuri în care studiul citologic al lichidului pleural stabileşte diagnosticul de revărsat pleural malign variază de la 40% la 87%.61,82,83 Frecvenţa testelor citologice pozitive în lichidul pleural este dependentă de tipul tumorii. De exemplu, mai puţin de 25% dintre pacienţii cu boală Hodgkin au citologie pozitivă84, în timp ce majoritatea pacienţilor cu adenocarcinoame au citologie pozitivă.83 Procentul de diagnostice pozitive este mai mare dacă atât blocurile celulare, cât şi frotiurile sunt

pregătite prin protocoale standard şi examinate de un citolog cu experienţă85. celulele degenerate mai vechi sunt în mare parte îndepărtate de toracentezele anterioare. În timpul toracoscopiei, s-a constatat că lavajul pleural creşte randamentul diagnosticului, poate prin recoltarea mai multor celule proaspete pentru analiză.86 Procentul de diagnostice pozitive depinde în mod evident de priceperea şi experienţa citologului. Coloraţiile imunohistochimice ale celulelor maligne sunt utilizate pentru a confirma un diagnostic şi pentru a specifica tipul tumorii, cu mulţi markeri noi disponibili şi fiind utilizaţi în panouri pentru o eficacitate diagnostică optimă.11,85,87 Citologia poate furniza suficient ADN pentru a evalua analiza mutaţională pentru mutaţiile care activează receptorul factorului de creştere epidermal (EGFR) atunci când sunt utilizate tehnici extrem de sensibile, inclusiv secvenţierea de generaţia următoare8889.

Alte teste de diagnostic pentru malignitate

Citologia poate fi nediagnostică fie din cauza unei probleme de specificitate (de exemplu, celulele maligne nu pot fi diferenţiate de celulele mezoteliale reactive şi celulele benigne „atipice") sau din cauza unei probleme de sensibilitate (de exemplu, celulele maligne sunt rare). Mai multe teste sunt evaluate pentru capacitatea lor de a creşte specificitatea citologiei pentru diagnosticul de malignitate.90 Hibridizarea fluorescentă in situ (FISH) cu sonde specifice cromozomilor poate confirma un număr anormal de cromozomi specifici (aneuploidie), confirmând astfel că celulele anormale sunt într-adevăr maligne. reacţia în lanţ (PCR)92 şi modelele de expresie genetică pot ajuta la distingerea mezoteliomului şi adenocarcinomului.93 Mutaţiile EGFR pot prezice răspunsul la inhibitorii tirozin kinazei EGFR. Pe de altă parte, biomarkerii au fost în general dezamăgitori din cauza nespecificităţii. Cu toate acestea, pleurală

Cultură şi pete bacteriologice

Lichidul pleural de la pacienţii cu revărsate pleurale exudative nediagnosticate trebuie cultivat pentru bacterii (atât aerob, cât şi anaerob), micobacterii şi ciuperci. Ar trebui să se obţină şi coloraţia Gram. În cazul unui revărsat parapneumonic complicat probabil cu o colorație Gram inițială negativă, sedimentul lichidului pleural trebuie colorat deoarece bacteriile vor fi precipitate în sediment împreună cu globulele albe şi resturile. Randamentul culturii bacteriene poate fi crescut prin utilizarea culturilor din sticle de hemocultură în plus faţă de culturile standard; la 62 de pacienţi cu infecţie pleurală, inocularea adăugată a unui set de sticle de hemocultură aerobe şi anaerobe a crescut identificarea agenţilor patogeni de la 38% la 59%.96

Un adjuvant potenţial util este detectarea moleculară a antigenelor bacteriene sau ADN-ului. Acest lucru poate fi util în special la copiii pentru care randamentul din cultură este adesea slab, probabil din cauza antibioticelor administrate înainte de toracenteză.97 Astfel de teste moleculare pot fi rapide şi mai precise. Testele pe bază de antigen s-au dovedit promiţătoare în diagnosticarea empiemului cauzat de Streptococcus pneumoniae98,99 şi Streptococcus pyogenes.97 Amplificarea şi secvenţierea ARN-ului ribozomal bacterian 16S au identificat bacterii în empiem pleural, arătând într-un studiu pe adulţi că bacteriologia

infectiei pleurale este probabil diferită de acea utilizare a pneumoniei. PCR specifică speciei va deveni un test molecular mai standard pentru un grup de organisme; îmbunătăţeşte detecţia în comparaţie cu 16S PCR şi are potenţialul de a pune diagnostice specifice, deşi rezultatele falspozitive reprezintă o limitare potenţială.101

ALTE TESTE DE DIAGNOSTIC PENTRU LICHID PLEURAL

pH-ul lichidului pleural şi Pco2

pH-ul lichidului pleural poate fi redus la mai puţin de 7,20 în 10 afecţiuni diferite: (1) revărsat parapneumonic complicat, (2) ruptură esofagiană, (3) pleurită reumatoidă, (4) pleurită tuberculoasă, (5) boală pleurală malignă, (6) hemotorax, (7) paracidoză sistemică, (7) acidoză sistemică (8) pleurită sau (10) urinotorax.62 Scăderea pH-ului lichidului pleural pare să rezulte din acumularea de acid lactic şi dioxid de carbon în lichidul pleural.102 pH-ul lichidului pleural este cel mai util pentru a determina dacă tuburile toracice trebuie introduse la pacienţii cu efuziuni parapneumonice. revărsat pleural parapneumonic care va necesita drenaj.

Măsurarea de rutină a pH-ului lichidului pleural este recomandată numai la pacienţii cu efuziuni parapneumonice. În general, lichidele pleurale cu un pH scăzut au şi o glucoză scăzută102; astfel, glucoza din lichidul pleural poate fi utilizată ca alternativă la măsurarea pH-ului. Când pH-ul lichidului pleural este utilizat ca test de diagnostic, acesta trebuie măsurat cu aceeaşi atenţie ca şi pH-ul arterial. Lichidul trebuie colectat anaerob într-o seringă heparinizată şi plasat pe gheaţă. Dacă proba este lăsată deschisă la aer, se poate obţine o valoare a pH-ului fals ridicat din cauza pierderii rapide de dioxid de carbon. pH-ul trebuie măsurat cu un aparat de gaze din sânge; un pH-metru sau o hârtie indicatoare nu este suficient de precisă.104 pH-ul lichidului pleural, dar nu glucoza, poate fi modificat semnificativ de aerul rezidual sau lidocaina din seringă.105 Într-un studiu din 2012, 40% dintre pneumologi nu au apreciat că analiza gazelor din sânge a fost singura metodă precisă de măsurare a fluidului pleural40% din sângele lor de laborator, iar medicului lor credea în mod incorect de sângele de laborator. analiza gazelor.106 Glicemia din lichidul pleural poate fi un test de preferat atunci când acurateţea măsurătorilor pH-ului nu poate fi asigurată.

Amilaza lichidului pleural

Amilaza lichidului pleural este crescută la pacienţii cu revărsări pleurale secundare perforaţiei esofagiene, bolii pancreatice sau bolii maligne. Cu toate acestea, deoarece un procent atât de mic de efuziuni se datorează perforaţiei esofagiene sau bolii pancreatice, măsurarea de rutină a amilazei lichidului pleural nu este indicată.107 În cazul rupturii esofagiene, originea amilazei este glandele salivare.108 La modelele animale de ruptură esofagiană, concentraţia lichidului esofagian este crescută în intervalul de ore de pleur2. ruptura.109 În efuziunile datorate fistulelor pancreaticopleurale, concentraţia de amilază este extrem de mare (>4000 UI/mL), reflectând concentraţiile din secreţiile pancreatice.110 În aproximativ 10% din efuziunile maligne, nivelul amilazei din lichidul pleural este uşor

crescut. Sediul tumorii primare la astfel de pacienţi nu este de obicei pancreasul.111. Malignitatea poate fi diferenţiată de boala pancreatică cu izoenzime amilaze, deoarece amilaza cu revărsări maligne este în primul rând de tip salivar.112 Deoarece lipaza provine numai din pancreas, găsirea lipazei în pancreasul ar trebui să ajute la identificarea sursei pleurale a revărsaturilor.

Teste pentru bolile vasculare de colagen

Aproximativ 5% dintre pacienţii cu poliartrită reumatoidă113 şi 50% dintre pacienţii cu LES114 au un revărsat pleural cândva în cursul bolii lor. Uneori, efuziunile pot fi prima manifestare a bolii; prin urmare, aceste posibilităţi de diagnostic trebuie luate în considerare la pacienţii cu revărsat pleural exudativ nediagnosticat.

Măsurarea titrului de anticorpi antinucleari (ANA) este cel mai bun test de screening pentru pleurita lupică, deşi acum este evident că un lichid pleural pozitiv ANA nu este specific pentru diagnostic. Deşi toţi pacienţii cu pleurită lupică au un ANA lichid pleural pozitiv (>1 : 40), constatarea unui ANA pozitiv a fost găsită în între 11% şi 27% din toate celelalte efuziuni.115 Nici titrul de ANA, raportul dintre ANA pleural şi plasmatic, nici modelul de colorare nu s-a dovedit a creşte specificitatea fluidului pozitiv pentru pacienţii cu SLE116. fără LES poate fi asociat cu malignitate.116 La pacienţii cu LES, lipsa ANA în lichidul pleural poate avea o valoare predictivă negativă mare; la pacienţii cu LES şi un revărsat pleural de etiologie incertă, o lipsă de ANA (dsDNA, extractable nuclear antigens [ENA]) în lichidul pleural argumentează împotriva diagnosticului de pleurită lupică.117

Cand se suspecteaza un revarsat pleural reumatoid, tabloul clinic stabileste de obicei diagnosticul. Dacă există vreo întrebare, trebuie măsurat nivelul factorului reumatoid din lichidul pleural. Doar pacienţii cu pleurită reumatoidă au un titrul de factor reumatoid al lichidului pleural egal sau mai mare de 1 : 320 şi egal sau mai mare decât titrul seric.118

Adenozin deaminaza

ADA, un produs al limfocitelor activate, catalizează conversia adenozinei în inozină şi este important pentru funcţia imunitară normală. Nivelurile ADA din lichidul pleural sunt crescute la aproape toţi pacienţii cu pleurită tuberculoasă, dar nu şi cu alte afecţiuni chiar şi atunci când sunt asociate cu revărsate limfocitare.119 În ciuda preocupărilor anterioare cu privire la valorile falsenegative la pacienţii HIV pozitivi, ADA rămâne un marker sensibil pentru pleurezia tuberculoasă la pacienţii cu HIV.120 Nivelurile ADA pot fi crescute şi în alte afecţiuni neutrofile; într-un studiu, ADA peste limita (35 U/L) a fost observată în până la 40% din revărsările parapneumonice şi în jumătate din efuziunile datorate limfomului.121 Deoarece este un test extrem de sensibil, ADA poate fi un test util pentru a exclude diagnosticul de tuberculoză atunci când nivelul ADA este scăzut (<40 U/L).122.

Interferon Gamma

Interferonul gamma, o limfokină cu celule T, poate juca un rol critic în răspunsul clinic eficient la Mycobacterium tuberculosis. Interferonul gamma lichid pleural este crescut

aproape exclusiv în efuziunile tuberculoase.123 Interferonul gamma pare a fi la fel de util ca ADA; deoarece ADA este mai puţin costisitoare, ADA este în general preferată. În comparaţie cu ADA şi interferon gamma, testele de eliberare a interferonului gamma a lichidului pleural, totuşi, nu s-au dovedit a fi utile în diagnosticul sau excluderea tuberculozei pleurale active; aceste teste nu sunt recomandate în prezent pentru lichidul pleural.124-126

Tehnici moleculare pentru diagnosticul Mycobacteria tuberculosis

Patru tehnici moleculare sunt acum disponibile: PCR pentru a detecta secvenţe specifice de ADN micobacterian în probele clinice (lichid pleural sau biopsie), sonde de acid nucleic pentru a identifica organismul în cultură, polimorfismul cu lungimea fragmentului de restricţie pentru a compara tulpinile în studii epidemiologice şi studii de susceptibilitate bazate pe gene pentru a screening-ul pentru genele cunoscute asociate cu rezistenţa la medicamente.127

În teorie, testele PCR au un mare potenţial de a oferi un diagnostic rapid, foarte sensibil şi specific al infecţiei micobacteriene. În practică, amplificarea prin PCR a probelor clinice a fost limitată de o sensibilitate scăzută,128 care se poate datora degradării ADN-ului ţintă prin procesarea probei sau de inhibitori ai amplificării în fluidele clinice. Testele de amplificare PCR arată o specificitate ridicată şi astfel, atunci când sunt pozitive, pot ajuta la stabilirea diagnosticului; totuşi, din cauza sensibilităţii lor scăzute, ele nu sunt utile în excluderea bolii.129 Înainte de aplicarea pe scară largă a testelor PCR, consideraţiile vor include, de asemenea, costul şi incapacitatea actuală de a identifica rezistenţa la antibiotice a organismului. În viitor, tehnicile moleculare pentru diagnosticarea tuberculozei şi pentru alte microorganisme cu creştere lentă se vor dovedi probabil din ce în ce mai importante.

TESTE RADIOGRAFICE UTILE LA PACIENŢI

CU SUSPECT DE BOALA PLURALA

Posibilitatea unui revărsat pleural trebuie luată în considerare ori de câte ori este evaluat un pacient cu o radiografie toracică anormală. Doi factori principali influenţează distribuţia lichidului liber în spaţiul pleural. În primul rând, lichidul se adună în partea cea mai dependentă a cavităţii toracice, deoarece plămânul este mai puţin dens decât lichidul pleural. În al doilea rând, datorită reculului lor elastic, lobii plămânilor îşi menţin în general forma tradiţională în toate etapele colapsului.

Când pacientul este în poziţie verticală, lichidul se acumulează mai întâi între suprafaţa inferioară a lobului inferior şi diafragmă. Dacă există mai puţin de 75 ml de lichid, acesta poate ocupa doar această poziţie fără a se revărsa în sinusurile costofrenice. Când se acumulează mai mult lichid, acesta se revarsă în unghiul costofrenic posterior şi obliterează partea posterioară a diafragmei pe proiecţia laterală. Posibilitatea unui revărsat pleural trebuie suspectată ori de câte ori partea posterioară a unuia sau ambelor diafragme este ascunsă (vezi Fig. 18-9). Prezenţa unei cantităţi semnificative clinic de lichid pleural liber poate fi exclusă dacă ambele unghiuri costofrenice posterioare sunt clare. Efuziunile pleurale la radiografie pot fi omise în contextul consolidării lobului inferior şi, în cazul

pneumoniei, trebuie luată în considerare căutarea prezenţei revărsaturilor prin imagistică suplimentară.130

Când există cantităţi mai mari de lichid pleural, unghiul costofrenic lateral pe radiografie posteroanterior devine tocit. Collins şi asociaţii131 au demonstrat că cel puţin 175 ml de lichid pleural trebuiau injectaţi în spaţiul pleural al cadavrelor înainte ca unghiul costofrenic lateral să fie tocit. În unele dintre cazurile lor, mai mult de 500 ml de lichid pleural ar putea fi prezente fără a toci unghiul costofrenic lateral. Pe măsură ce se acumulează mai mult lichid, întregul contur al diafragmei de pe partea afectată se pierde, iar lichidul se extinde în sus în jurul pereţilor toracici anteriori, laterali şi posteriori, producând opacificarea bazei pulmonare şi forma tipică a meniscului lichidului.

Modificările tocmai discutate sunt mai degrabă sugestive decât diagnostice ale prezenţei lichidului pleural. Radiografiile decubitului lateral (vezi Fig. 18-7 şi 18-9) sau examinarea cu ultrasunete trebuie efectuate în majoritatea cazurilor când se suspectează lichid pleural liber. Daca intregul hemitorace este opacificat, radiografiile de decubit nu sunt de folos, deoarece in hemitorace nu exista un plaman cu aer. Baza utilizării vederii în decubit lateral este aceea că fluidul liber gravitează spre partea cea mai dependentă a spaţiului pleural. Când un pacient este plasat în poziţie decubit lateral, lichidul pleural liber de pe partea dependentă se acumulează între peretele toracic şi plămân (Fig. 79-4). La radiografiile decubitului expuse corespunzător se pot demonstra doar 5 ml de lichid pleural.132 Cantitatea de lichid pleural poate fi semicuantificată prin măsurarea distanţei dintre marginea interioară a peretelui toracic şi marginea exterioară a plămânului (vezi Fig. 79-4). După cum sa menţionat deja, atunci când această distanţă este mai mică de 10 mm, cantitatea de lichid pleural este mică şi, de obicei, nu se încearcă o toracenteză diagnostică.

Lichidul pleural poate deveni încapsulat prin aderenţe oriunde între pleura parietală şi viscerală sau

Figura 79-4 Radiografie toracică în decubit lateral stâng care demonstrează prezenţa lichidului pleural liber. Cantitatea de lichid pleural poate fi semicuantificată prin măsurarea distanţei dintre cele două săgeţi.

în fisurile interlobare. Lichidul pleural se loculează cel mai frecvent în asociere cu afecţiuni care provoacă inflamaţie pleurală intensă, cum ar fi un revărsat parapneumonic complicat sau pleurita tuberculoasă. Când locaţia este situată între plămân şi peretele toracic, există o imagine radiografică caracteristică. Loculaţia este în formă de „D”, cu baza D-ului pe peretele toracic şi convexitatea netedă proeminentă spre interior spre plămân (vezi Fig. 18-39). Absenţa bronhogramelor aeriene ajută la diferenţierea unui revărsat pleural loculat de un proces parenchimatos. Un diagnostic cert de revărsat pleural locul este cel mai bine stabilit prin ecografie sau CT.

Ultrasunete

O modalitate de a documenta şi localiza lichidul pleural locul este cu ultrasunete. În prezenţa lichidului pleural, ecourile proximale de la piele, muşchii intercostali şi pleura parietală sunt separate de ecourile distale care provin din pleura viscerală şi plămâni printr-un spaţiu central fără ecou. Avantajele ecografiei faţă de CT sunt uşurinţa şi rapiditatea cu care se poate efectua examinarea, lipsa radiaţiilor ionizante, costul relativ scăzut şi capacitatea de a oferi ghidare continuă pentru toracenteză sau biopsie pleurală.133

Sediul adecvat pentru o toracenteză poate fi identificat folosind ultrasunete.52 Dacă un pacient are un revărsat moderat sau mare, toracenteza poate fi efectuată fără ultrasunete, dar studiile mari au arătat o incidenţă mai scăzută a pneumotoraxului atunci când se utilizează ultrasunetele.134 Ecografia trebuie cu siguranţă utilizată dacă nu se obţine lichid la o încercare iniţială sau dacă revărsatul este mic. Când se utilizează ultrasunetele pentru identificarea locului pentru toracenteză, este important să se efectueze toracenteza în momentul examinării cu ultrasunete. Dacă pielea este marcată şi pacientul se întoarce în camera sa, toracenteza poate să nu reuşească, deoarece relaţia dintre piele şi lichidul pleural s-ar fi putut modifica. În plus, atunci când toracenteza este efectuată în momentul examinării cu ultrasunete, există un feedback imediat care este valoros pentru îmbunătăţirea abilităţilor ultrasonografului (vezi capitolul 20).

Tomografia computerizată

CT toracic este în prezent cea mai bună modalitate de vizualizare a spaţiului pleural.133 CT toracic are cea mai mare utilitate în a distinge anomaliile parenchimatoase şi pleurale.135 Cu protocoalele actuale care implică injectarea rapidă de substanţă de contrast intravenoasă, parenchimul pulmonar perfuzat neaerat se va intensifica, în timp ce lichidul pleural nu le va atenua prin exudare CT136. (Unităţile Hounsfield) nu s-a dovedit a fi util din punct de vedere clinic din cauza unei mari suprapuneri.137

CT toracic este destul de util pentru a distinge un abces pulmonar parenchimatos situat în apropierea peretelui toracic de un empiem cu un nivel de aer-fluid. Cele mai distinctive caracteristici sunt marginile anomaliei. În cazul empiemului, pereţii cavităţii sunt de grosime uniformă atât intern, cât şi extern (vezi eFigurile 80-2, 80-5), iar plămânul adiacent este de obicei comprimat. Unghiul de contact cu peretele toracic poate fi obtuz (vezi eFig. 33-7B). În plus, majoritatea empiemelor au formă lenticulară şi demonstrează semnul „pleurei despicate” (Fig. 79-5A vezi şi eFigs. 80-2, 80-5).138 În cazul abcesului pulmonar, pereţii cavităţii nu sunt de grosime uniformă, iar plămânul adiacent nu este comprimat (vezi eFigs. şi E). Unghiul de contact cu peretele toracic poate fi acut (Fig. 79-5B).

În boala pleurală difuză, CT toracic este utilă pentru a distinge cauzele maligne de cele benigne. Caracteristicile asociate cu malignitatea includ îngroşarea pleurală circumferenţială, nodulii pleurali (vezi eFig. 53-5), îngroşarea parietală mai mare de 1 cm şi afectarea pleurală mediastinală (vezi eFig. 53-4 şi Video 79-1).139 Distincţia dintre boala

metastatică de mezoteliom, deşi boala hilară poate fi o boală metastatică mai frecventă1, cu metastatică33.

Angiografia pulmonară CT (CTPA) a devenit un test imagistic de primă linie pentru evaluarea PE140 (vezi capitolele 18 şi capitolul 57). Evaluarea unui pacient cu revărsat pleural pentru PE poate începe cu o ecografie Doppler a extremităţilor inferioare. Dacă ecografia identifică un tromb, pacientul poate fi apoi tratat pentru boală tromboembolică. Dacă este negativ, pacientul poate avea totuşi un PE. În trecut, abordarea standard era de a trece la scanarea perfuziei cu ventilaţie pulmonară. Cu toate acestea, aceasta a fost în mare parte înlocuită de CTPA. CTPA este foarte sensibilă şi specifică pentru emboliile pulmonare din arterele pulmonare proximale, segmentare.140 Spre deosebire de scanarea pulmonară prin ventilaţie-perfuzie, CTPA poate stabili şi diagnostice alternative. Acolo unde CTPA nu este disponibil, scanarea pulmonară poate fi utilizată, poate după eforturile de a îmbunătăţi acurateţea prin retragerea cât mai mult lichid pleural posibil. O scanare de diagnostic (probabilitate normală sau mare) poate fi apoi utilizată fie pentru a exclude diagnosticul, fie pentru a iniţia anticoagularea. Dacă nu este diagnostic (de exemplu, de probabilitate scăzută sau intermediară), scanarea trebuie urmată de angiografie pulmonară.

Imagistica prin rezonanţă magnetică

În prezent, imagistica prin rezonanţă magnetică (RMN) a toracelui este mai puţin satisfăcătoare decât ecografia sau CT în identificarea prezenţei lichidului pleural.133 Este posibil ca prin tehnologia RM îmbunătăţită, caracteristicile lichidului pleural să poată fi determinate în mod neinvaziv. Mişcarea respiratorie şi cardiacă

este limitarea majoră în evaluarea tiparelor de intensitate specifice ale colecţiilor de fluide de diferite compoziţii. RMN-ul poate avea valoare actuală în delimitarea malignităţii în spaţiul pleural şi poate fi mai bun decât CT toracic pentru determinarea peretelui toracic sau a invaziei diafragmatice.

Tomografie cu emisie de pozitroni şi PET/CT

Tomografia cu emisie de pozitroni (PET) vizualizează ţesuturile care sunt active metabolic prin concentraţia lor de radioizotop 18F-fluorodeoxiglucoză. Deoarece majoritatea celulelor maligne au o rată metabolică mai mare decât celulele nemaligne, PET poate ajuta la diferenţierea leziunilor maligne de cele benigne, la stadiul pacienţilor cu malignitate şi la identificarea recidivei.133 Introdusă în 1998, PET/CT integrează informaţiile metabolice ale PET cu informaţiile anatomice detaliate ale CT. În comparaţie cu CT sau PET singur, PET/CT poate permite detectarea leziunilor suplimentare, le poate localiza mai precis, le caracterizează ca fiind cu mare probabilitate de a fi maligne şi poate discrimina malign de ţesutul normal din jur141 (vezi capitolul 82).

TESTE INVAZIVE LA PACIENŢI

CU EXUDATIV NEDIAGNOSTAT

EFUZII PLEURALE

La pacientul cu un revărsat pleural exsudativ nediagnosticat, pot fi luate în considerare mai multe teste invazive, inclusiv biopsia pleurei cu ac oarbă sau ghidată de imagine, bronhoscopia, toracoscopia sau chirurgia toracică asistată video şi biopsia deschisă a pleurei. Este important de reţinut că nu se stabileşte vreodată un diagnostic pentru aproximativ 20% din toate revărsările pleurale exsudative şi că multe se rezolvă spontan, fără a lăsa reziduuri.122,142 La pacienţii cu revărsate pleurale exudative nediagnosticate, trei factori ar trebui să influenţeze vigoarea cu care se urmăreşte diagnosticul prin teste invazive. În primul rând, simptomele şi cursul clinic al pacientului. Dacă simptomele sunt minime sau se ameliorează în timp, este indicată o abordare mai puţin agresivă. În al doilea rând, tendinţa nivelului LDH din lichidul pleural în timp. Dacă LDH lichidului pleural creşte cu toracenteze seriate, este indicată o abordare mai agresivă. În al treilea rând, atitudinea pacientului. Dacă pacientul este îngrijorat cu privire la cauza efuziunii pleurale, trebuie luată o abordare agresivă. În plus, atunci când un exudat nediagnosticat se rezolvă fără tratament, două diagnostice ar trebui să fie luate în considerare şi excluse: PE şi tuberculoza.

Biopsie cu ac a pleurei

Specimenele mici ale pleurei parietale pot fi obţinute prin biopsie cu ac, adesea numită biopsie cu ac oarbă sau închisă. Cele mai frecvent utilizate pentru această procedură sunt acul Cope şi acul Abrams.62 Deoarece biopsia cu ac a pleurei este utilă în principal pentru stabilirea diagnosticului de efuziuni pleurale maligne sau tuberculoase, această procedură trebuie luată în considerare atunci când se suspectează unul dintre aceste diagnostice.

În boala pleurală malignă, biopsia cu ac a pleurei va fi pozitivă la 40% până la 60% dintre pacienţi.142-144 În general, randamentul din citologia lichidului pleural tinde să fie mai mare, probabil pentru că prelevează celule dislocate din întreaga pleura, în timp ce biopsia cu ac poate preleva doar dintr-o zonă localizată. Într-o serie de 281 de pacienţi cu revărsări pleurale maligne, biopsia pleurală a fost pozitivă în 43%, în timp ce citologia lichidului pleural a fost pozitivă în 58%.142 La 7% biopsia pleurală a fost pozitivă, iar citologia lichidului pleural negativ.142 Într-un studiu mai recent pe 66 de pacienţi, deşi biopsia a fost mai mult pozitivă decât 9%, biopsia a fost pozitivă decât 9%. 48%), biopsia pleurală închisă a adăugat diagnostice la unii pacienţi cu citologia negativă.144 O abordare prudentă a pacientului cu suspiciune de revărsat pleural malign este de a obţine o biopsie pleurală numai dacă citologia obţinută în momentul toracentezei diagnostice iniţiale.

Biopsia cu ac a pleurei are o utilitate mai mare pentru diagnosticul de pleurită tuberculoasă decât de malignitate. Biopsia iniţială este pozitivă pentru granuloame la 50% până la 80% dintre pacienţi.146 Demonstrarea granuloamelor pe biopsia pleurală este practic diagnostic de pleurită tuberculoasă; necroza cazeoasă sau bacilii acido-rezistenţi nu trebuie demonstrate, deşi în cazuri rare, bolile fungice, sarcoidoza sau pleurita reumatoidă pot produce pleurită granulomatoasă. Când se suspectează pleurita tuberculoasă, o porţiune din specimenul de biopsie pleurală trebuie cultivată pentru micobacterii. Într-o serie de 21 de

pacienţi cu pleurită tuberculoasă, fie examenul microscopic, fie cultura biopsică a fost pozitiv la 20 din cei 21 de pacienţi (95%)147; într-o serie mai recentă de 113 pacienţi cu revărsat pleural tuberculos, sensibilitatea biopsiei pleurale închise (prin evidenţierea granuloamelor pe patologie sau cultură) a fost de 92%.148 Dacă biopsia iniţială este nediagnostică şi pacientul are pleurită tuberculoasă, o a doua biopsie va fi diagnostică în 10% până la 40% din timp,149146.

Cea mai mare valoare a biopsiei cu ac pentru un pacient cu tuberculoză este în obţinerea de material pentru cultura de M. tuberculosis pentru determinarea susceptibilităţii medicamentului. Adesea, prezentarea unui pacient cu o conversie recentă a derivatului proteic purificat şi un revărsat pleural exsudativ cu limfocitoză este clasică şi puţin probabil să se datoreze unui alt diagnostic decât pleurezia tuberculoasă. Diagnosticul poate fi susţinut în continuare de măsurători, acolo unde sunt disponibile, ale lichidului pleural ADA sau interferon gamma. În aceste cazuri, tratamentul pentru tuberculoză poate fi oferit cu încredere, fără confirmarea biopsiei cu ac. Cu toate acestea, atunci când pacientul ar fi fost expus la organisme rezistente la medicamente, biopsia cu ac va creşte probabilitatea de a obţine organisme pentru cultură şi este recomandată. Inducerea sputei poate fi utilă şi pentru cultivarea organismului, chiar şi atunci când se suspectează doar afectarea pleurală şi radiografia toracică nu arată nicio afectare pulmonară; în acest context, s-a demonstrat că inducerea sputei are un randament similar cu cultura biopsiei pleurale (52% vs. 62%).150 Toracoscopia medicală are un randament mai mare decât biopsia cu ac oarbă pentru obţinerea de material pleural pentru cultură. Când au fost comparate abordări diferite la aceiaşi 51 de pacienţi, toracoscopia a obţinut o cultură pozitivă de M. tuberculosis în 76%, în timp ce acul Abrams a obţinut o cultură în 48%.151 Dacă nevoia de obţinere a culturilor pozitive este mare, testele diagnostice mai invazive, inclusiv toracoscopia medicală pot fi preferate.

Cele două complicaţii majore ale biopsiei cu ac a pleurei sunt pneumotoraxul şi sângerarea. Pneumotoracele necesită un tub toracic în doar aproximativ 1% din biopsiile pleurale.142,152 Este probabil ca multe pneumotorace să se dezvolte din cauza scurgerii de aer prin acul de biopsie şi nu indică neapărat puncţia plămânului. Hemotoraxul poate rezulta din biopsia accidentală a unei artere sau vene intercostale. Într-o serie mai veche, un hemotorax fatal a fost o complicaţie în 2 din 227 de proceduri de biopsie.152 Acul de biopsie pleurală poate fi, de asemenea, introdus greşit în ficat, splină sau rinichi, ceea ce poate duce la hemoragie în aceste organe. Cu toate acestea, în general, complicaţiile hemoragice sunt rare.

Dacă nu se obţine un diagnostic în urma analizelor de laborator de rutină, inclusiv citologie şi o biopsie cu ac a pleurei, ce se poate spune despre pacient? Poe şi colegii152 au urmărit 143 de astfel de pacienţi timp de 12 până la 72 de luni, timp în care 29 de pacienţi au fost diagnosticaţi cu boală pleurală malignă şi un pacient cu pleurită tuberculoasă. În toate cele 29 de cazuri în care a fost diagnosticată în cele din urmă malignitatea, diagnosticul de neoplasm malign a fost sugerat de criterii clinice, cum ar fi pierderea în greutate, simptome constituţionale sau antecedente de cancer. Aceşti autori au concluzionat că majoritatea

pacienţilor cu revărsate pleurale exudative nediagnosticate la care tabloul clinic nu sugerează malignitate sunt cel mai bine gestionaţi prin observaţie. La cei cu simptome sugestive de malignitate, biopsia pleurală ghidată de imagini sau toracoscopia sunt probabil procedurile de elecţie.

Biopsie pleurală ghidată de imagine

La pacienţii cu anomalii pleurale în concordanţă cu malignitate, biopsiile cu ac tăietoare ghidate de CT pot înlocui biopsia pleurală închisă pentru diagnostic, în cazul în care este disponibilă tehnologia ghidată de imagine.153 Într-un studiu randomizat pe 50 de pacienţi cu revărsat pleural suspectat de malignitate cu citologie negativă, cei randomizaţi la biopsie ghidată de imagine au fost mai probabil sensibili la biopsie (87%). randomizat la biopsie pleurală oarbă (47%).145 În situaţiile în care revărsatul este mic şi există loculation sau îngroşare pleurală fără revărsat, biopsia pleurală ghidată de CT este o alegere excelentă. PET/CT poate creşte în continuare randamentul prin îmbunătăţirea interpretării şi selecţiei ţintelor biopsiei (vezi mai devreme).

Bronhoscopie

O altă procedură care ar trebui luată în considerare la pacientul cu revărsat pleural nediagnosticat este bronhoscopia (vezi capitolul 22). Dacă pacientul are o leziune parenchimatoasă sau hemoptizie asociată, bronhoscopia cu fibre optice va oferi un diagnostic în aproape 75%.154 Pe de altă parte, dacă pacientul nu prezintă nici o anomalie parenchimatoasă, nici hemoptizie, diagnosticul de revărsat pleural se stabileşte în mai puţin de 10% din timp155 la toţi pacienţii cu exudativ nediagnosticat. revărsate pleurale. Bronhoscopia trebuie efectuată apoi numai dacă tomografia computerizată demonstrează anomalii parenchimatoase sau obstructive ale căilor respiratorii sau dacă pacientul are hemoptizie. La momentul bronhoscopiei se acordă o atenţie deosebită acelor porţiuni ale plămânului în care s-au demonstrat anomaliile parenchimatoase.

Toracoscopie sau Chirurgie Toracică Video-Asistată

Toracoscopia este discutată pe deplin în Capitolul 24. Toracoscopia poate fi utilă diagnostic la pacienţii la care originea unui revărsat pleural rămâne neclară după analiza de rutină a lichidului şi biopsia cu ac a pleurei. În multe cazuri, în special pentru evaluarea malignităţii, toracoscopia poate înlocui biopsia cu ac din cauza unui randament mai mare de diagnostic şi a capacităţii suplimentare de a furniza o pleurodeză. Toracoscopia poate fi efectuată de pneumologi folosind anestezie locală şi sedare conştientă pentru vizualizarea directă a suprafeţelor pleurale, prelevarea de ţesut şi pleurodeză; toracoscopie efectuată de chirurgi toracici, denumită în general chirurgie toracică asistată video (VATS),

Ce pacienţi cu revărsate pleurale nediagnosticate ar trebui să fie supuşi toracoscopiei? Un diagnostic poate fi stabilit la mai mult de 90% dintre pacienţii cu malignitate inclusiv cei cu mezoteliom.156 Mai mult, talc poate fi insuflat în momentul procedurii şi aceasta va controla revărsatul la majoritatea pacienţilor. Cu toate acestea, există riscuri minore ale procedurii, necesitatea unei tuburi toracice după procedură şi un cost al procedurii care ar

trebui luat în considerare. Toracoscopia este deci recomandată pacientului cu revărsat pleural nediagnosticat după toracocenteză diagnostică şi biopsie cu ac a pleurei la care diagnosticul de malignitate este puternic suspectat şi la care se doreşte stabilirea acestui diagnostic.

Biopsie deschisă a pleurei

Toracotomia cu biopsie directă a pleurei oferă cea mai bună vizualizare a pleurei şi cele mai bune specimene de biopsie. În zilele noastre, toracoscopia mai puţin invazivă poate înlocui toracotomia în majoritatea cazurilor. Principala indicaţie pentru biopsia pleurală deschisă este boala pleurală progresivă nediagnosticată care nu poate fi abordată sau nu a putut fi diagnosticată prin toracoscopie. În trecut, de exemplu, diagnosticul de mezoteliom malign se făcea de obicei cu biopsie deschisă a pleurei, dar acum diagnosticul poate fi stabilit în majoritatea cazurilor cu toracoscopie.

Trebuie subliniat că biopsia pleurală deschisă nu oferă întotdeauna un diagnostic la pacienţii cu revărsat pleural. În perioada de 11 ani din 1962 până în 1972, 51 de pacienţi cu revărsat pleural la Clinica Mayo nu au avut nici un diagnostic după o biopsie pleurală deschisă.157 La 31 dintre aceşti pacienţi (61%), nu a existat nicio recidivă a revărsat pleural şi nicio cauză nu a devenit evidentă. Cu toate acestea, 13 dintre pacienţi s-au dovedit în cele din urmă a avea malignitate; 6 aveau limfom şi 4 aveau mezoteliom malign. Astfel, observarea pacienţilor cu revărsate pleurale nediagnosticate este adesea justificată, cu excepţia cazului în care există un motiv convingător pentru a urmări diagnosticul de malignitate. De la momentul acestui studiu, au existat multe îmbunătăţiri ale testelor de diagnosticare care pot creşte randamentul diagnostic al procedurilor invazive şi opţiunile de tratament disponibile.

EFUZII PLEURALE TRANSUDATIVE

Efuziunile pleurale transudative însoţesc frecvent multe tulburări clinice comune. Este de remarcat faptul că anomalia primară în majoritatea cazurilor de efuziuni pleurale transsudative are originea în alte organe decât pleura sau plămânii, în special inima, ficatul şi rinichii. Această asociere subliniază faptul că, deşi pacienţii îşi pot vizita medicul pentru afecţiuni respiratorii, aceste simptome pot fi cauzate de tulburări extrapulmonare.

INSUFICIENTIA CARDIACA CONGESTIVA

Insuficienţa cardiacă congestivă (ICC) este probabil cea mai frecventă cauză a efuziunii pleurale.62 Incidenţa efuziunii pleurale la pacienţii cu ICC este mare. Într-o serie de 60 de pacienţi cu o exacerbare a ICC stabilă, tomografiile toracice au demonstrat că 50 de pacienţi (83%) au avut un revărsat pleural pe partea dreaptă şi 46 de pacienţi (77%) au avut un revărsat pe partea stângă. Aproximativ o treime din revărsări au avut un volum care a depăşit 700 mL.158

Fiziopatologia

Lichidul pleural care se acumulează cu ICC este legat de clearance-ul lichidului interstiţial pulmonar printr-un mezoteliu scurs în spaţiul pleural.5 În studiile în care plămânii de oaie au fost izolaţi in situ, încărcarea de volum a condus la o transudaţie crescută prin plămân în spaţiul pleural. Volumul lichidului pleural a constituit aproximativ 25% din totalul edemului format în plămân.6 În situaţia clinică, pacienţii cu ICC sunt mult mai susceptibili de a avea un revărsat pleural dacă există edem pulmonar aparent radiologic.159.

Manifestări clinice

Pacienţii cu revărsat pleural care rezultă din ICC prezintă de obicei simptome şi semne de insuficienţă cardiacă, cum ar fi dispnee la efort, ortopnee, nicturie, edem periferic, vene de gât dilatate, trosnituri şi un galop cardiac. Radiografia toracică evidenţiază aproape întotdeauna cardiomegalie pe lângă revărsatul pleural.

Revărsările pleurale observate cu ICC tind să fie bilaterale, cu revărsări mai mari în dreapta (Fig. 79-6A). La imagistica CT, edemul interstiţial şi alveolar poate fi adesea detectat prin prezenţa septelor îngroşate şi a opacităţilor neregulate (Fig. 79-6B şi Video 79-2). Septurile îngroşate reprezintă edem interstiţial, aşa cum se observă în plămânii edematoşi îngheţaţi pentru a demonstra localizarea edemului; edemul interstiţial este continuu cu septurile interlobulare şi spaţiul subpleural, din care s-a arătat că edemul se deplasează prin pleura viscerală spre spaţiul pleural (Fig. 79-6C).6

Într-un studiu de autopsie pe 250 de pacienţi cu ICC şi revărsat pleural, 88% dintre pacienţi au avut revărsat pleural bilateral, cu volumul mediu de lichid pleural în spaţiul pleural drept (1084 ml) puţin mai mare decât volumul mediu de lichid în spaţiul pleural stâng (913 ml).160 46% au avut fie EP, fie pneumonie.160 Weiss şi Spodick161 au raportat că 73% din 51 de pacienţi cu ICC au avut revărsări bilaterale, 19% au avut revărsări unilaterale pe partea dreaptă şi 9% au avut revărsări unilaterale pe partea stângă. Într-un studiu pe 100 de pacienţi cu revărsate pleurale bilaterale, ICC a fost cel mai frecvent care contribuie la revărsate, dar adesea cauzele au fost multiple; de fapt, majoritatea efuziunilor au fost exsudative şi, dintre acestea, ICC a fost a doua cauză ca frecventă.162

Motivul pentru care revărsările sunt în general mai mari pe partea dreaptă poate sta în faptul că provin din plămânul mai mare din partea dreaptă.39 La oile supraîncărcate de volum, rata de scurgere a lichidului din plămânul drept a fost mai mare decât din stânga, probabil datorită volumului şi suprafeţei mai mari a plămânului drept. spaţii,19 sugerând că diferenţele de formare sunt cauza diferenţei de mărime.19,39

Deşi ICC este de departe cea mai frecventă cauză a efuziunilor pleurale bilaterale, ar trebui căutată o explicaţie alternativă dacă nu există cardiomegalie. Într-o serie de 78 de pacienţi cu revărsări bilaterale, dar cu o inimă de mărime normală, doar 4% din revărsări au fost cauzate de ICC.163

Diagnostic şi management

Diagnosticul este de obicei sugerat de tabloul clinic al ICC. Trebuie efectuată o toracenteză diagnostică dacă revărsatul pleural este unilateral, dacă revărsatul bilateral nu este comparabil ca mărime, dacă pacientul este febril, dacă pacientul are dureri toracice pleuritice sau dacă pacientul nu are cardiomegalie.62 Dacă nu este îndeplinită nici una dintre aceste condiţii, se poate trata ICC şi se poate observa; dacă revărsatul nu se rezolvă în câteva zile, trebuie efectuată o toracenteză diagnostică.

Lichidul pleural de la un pacient cu ICC este de obicei un transudat.37 Cu toate acestea, dacă pacientul a luat diuretice, proteinele din lichidul pleural şi proporţiile LDH pot fi crescute suficient pentru ca lichidul pleural să îndeplinească criteriile exudative ale lui Light. Un fenomen similar a fost descris în literatura de ascită.164 Raportul LDH poate creşte, de asemenea, dacă LDH intrapleural creşte din cauza leziunilor de la atingeri repetate şi dacă LDH seric scade atunci când diureza reduce congestia hepatică.164 În general, dacă proteina de efuziune şi valorile LDH îndeplinesc criteriile Light pentru o cantitate mică, este doar de natură transsudativă. lichidele pleurale pot fi stabilite la astfel de pacienţi dacă seric minus nivelul proteinei din lichidul pleural este mai mare de 3,1 g/dL sau seric minus nivelul albuminei din lichidul pleural este mai mare de 1,2 g/dL.56

Măsurarea hormonului natriuretic N-terminal pro-cereier al lichidului pleural (NT-proBNP) este utilă în această situaţie şi poate fi mai precisă, deşi mai costisitoare, decât gradienţii de proteine ser-pleurale pentru clasificarea corectă a efuziunilor de la CHF. fluidul NT-pro-BNP sa dovedit a fi util pentru diagnosticul revărsaturilor pleurale datorate ICC; studiile au folosit valori de prag diferite, dar, în această revizuire, autorii au propus un prag pentru diagnostic de 1500 ng/mL (nivelul mediu a fost > 6000 pg/mL).165

Pacienţii cu ICC şi revărsat pleural trebuie trataţi cu reducerea postîncărcării, diuretice şi inotropi după cum este necesar. Când insuficienţa cardiacă este gestionată cu succes, revărsatul pleural se rezolvă de obicei. Dacă pacientul este marcat dispneic la prima evaluare, trebuie luată în considerare o toracenteză terapeutică pentru ameliorarea dispneei. Rareori, în ciuda terapiei intensive a ICC, un pacient are revărsate mari persistente; dacă astfel de pacienţi sunt dispneici şi dacă dispneea lor este ameliorată printr-o toracenteză terapeutică, se poate lua în considerare controlul efuziunilor cu o pleurodeză folosind un agent sclerozant, cum ar fi doxiciclină sau suspensie de talc, sau introducerea unui cateter permanent.

HIDROTORAX HEPATIC

Incidenţa revărsaturilor pleurale cu ciroză este de aproximativ 6%.166,167 Incidenţa pare a fi mult mai mare dacă este prezentă ascita; totuşi, la unii pacienţi cu hidrotorax hepatic nu poate fi detectată nicio ascită, probabil pentru că tot lichidul ascitic se deplasează în spaţiul pleural datorită gradienţilor de presiune predominanţi şi a defectelor diafragmatice de rezistenţă scăzută.39,168.

Fiziopatologia

Mecanismul predominant care duce la un revărsat pleural la un pacient cu ciroză şi ascită pare să fie deplasarea lichidului ascitic din cavitatea peritoneală prin defecte ale diafragmului în spaţiul pleural.169 Scăderea presiunii osmotice plasmatice este doar un factor secundar.

Defectele diafragmatice au fost demonstrate în multe feluri. Lieberman şi colegii166 au introdus 500 până la 1000 ml de aer în cavitatea peritoneală a cinci pacienţi cu ciroză, ascită şi revărsat pleural şi au descoperit că un pneumotorax s-a dezvoltat la toţi pacienţii în decurs de 48 de ore. În plus, ei au reuşit să demonstreze bule de aer care vin printr-un defect diafragmatic altfel nedetectabil la toracoscopie la unul dintre pacienţii lor. La doi dintre pacienţii lor, defecte diafragmatice au fost demonstrate la examinarea post-mortem.166 Prin toracoscopie, au fost documentate diferite tipuri de defecte, cum ar fi bule sau

Manifestări clinice

Situaţia clinică la pacienţii cu revărsate pleurale din ciroză şi ascită este de obicei dominată de ciroză şi ascită. Uneori, totuşi, prezenţa unui revărsat pleural mare poate produce dispnee severă. Revarsatul pleural asociat cu ciroza si ascita este frecvent mare si poate ocupa intregul hemitorace. Revărsările mari se formează deoarece defectul diafragmatic permite fluidului să curgă din cavitatea peritoneală în cavitatea pleurală până când presiunea pleurală se apropie de presiunea peritoneală. Revărsările pleurale sunt de obicei pe partea dreaptă (80%), dar ocazional sunt pe partea stângă (17%) sau bilaterale (3%).169

Diagnostic şi tratament

Diagnosticul de hidrotorax hepatic este de obicei uşor de stabilit din tabloul clinic. Dacă există îndoieli, diagnosticul poate fi confirmat prin scanarea toracelui după ce coloidul de sulf 99mTc este injectat în cavitatea peritoneală.171 Trebuie efectuate atât o paracenteză, cât şi o toracenteză pentru a confirma că ascita şi lichidul pleural sunt ambele transudate. Xiol şi asociaţii172 au efectuat toracenteză la 60 de pacienţi cu ciroză şi ascită. Analiza lichidului pleural a dat un alt diagnostic decât hidrotoraxul hepatic la 18 (30%), incluzând 9 pleurite bacteriene spontane, 2 tuberculoze, 2 adenocarcinoame, 2 revărsări parapneumonice şi 3 exsudate nediagnosticate.172 Nivelul proteic cu hidrotoraxul hepatic este de obicei mai mare decât în lichidul pleural3, dar în lichidul pleural este de obicei mai mare decât în lichidul pleural. g/dL şi LDH este scăzut.166 Dacă numărul de celule polimorfonucleare este mai mare de 500 celule/pL, trebuie luat în considerare diagnosticul de pleurită bacteriană spontană în combinaţie cu peritonita bacteriană spontană.173

Managementul iniţial al efuziunii pleurale asociate cu ciroză şi ascită trebuie direcţionat către tratamentul ascitei. Introducerea tubului toracic trebuie evitată deoarece lichidul ascitic se va scurge şi prin tubul toracic, ceea ce poate duce la pierderi semnificative de lichide şi proteine şi chiar la colaps cardiovascular fatal.168 În schimb, pacientul trebuie să aibă o dietă săracă în sare şi să fie tratat cu diuretice, de obicei furosemid şi spironolactonă.

Dacă dieta şi diureticele nu pot controla revărsatul, tratamentul de elecţie este transplantul de ficat. totuşi, această afecţiune nu merită încă o prioritate mai mare pentru transplant.175 Următoarea cea mai bună abordare este probabil implantarea unui şunt sistemic intrahepatic-portal transjugular (TIPS). TIPS este de obicei eficient în gestionarea hidrotoraxului hepatic. Kinasewitz şi Keddissi168 au rezumat literatura de specialitate pe 115 pacienţi care au primit TIPS pentru hidrotorax hepatic refractar şi au raportat că procedura a controlat hidrotoraxul în 80%, dar 12% dintre pacienţi au dezvoltat encefalopatie. Într-un studiu al TIPS cu o urmărire lungă, 73 de pacienţi au fost supuşi TIPS cu 59% răspuns complet la 1 lună şi 21% răspuns parţial; cu toate acestea, encefalopatia hepatică s-a dezvoltat în 15%, iar mortalitatea la 30 de zile a fost de 19%. Supravieţuirea a fost asociată cu scorul pre-TIPS Model for End-Stage Liver Disease (MELD): cu un MELD mai mic de 15, supravieţuirea mediană a fost de 875 de zile, iar cu un MELD mai mare de 15, aceasta a fost de 180 de zile.176 Dacă nici TIPS, nici transplantul de ficat nu sunt fezabile, cel mai bun tratament alternativ este probabil defectele VATS şi clorograma. Cerfolio şi Bryant177 au efectuat această procedură pe 41 de pacienţi şi au raportat o rată de succes de 80%. Huang şi colegii178 au raportat succes la 10 pacienţi care au folosit un onlay pleural sau plasă pentru a repara defectele diafragmatice. Cu toate acestea, aşa cum s-a subliniat într-o analiză recentă a 77 de pacienţi, rezultatul pentru cei care nu pot suferi transplant hepatic sau TIPS este extrem de slab.178a.

Pleurită bacteriană spontană

Pleurita bacteriană spontană este, prin definiţie, infecţia unui hidrotorax hepatic preexistent în care a fost exclusă o infecţie parapneumonică. Denumit iniţial empiem bacterian spontan, preferăm termenul de pleurită pentru a sublinia asemănarea acestuia cu peritonita bacteriană spontană şi pentru a indica faptul că tratamentul său nu necesită toracostomie cu tub. Diagnosticul de pleurită bacteriană spontană se pune dacă cultura de lichid pleural este pozitivă, numărul de neutrofile din lichidul pleural este mai mare de 250 celule/pL şi a fost exclus un proces pneumonic; diagnosticul de pleurită bacteriană spontană cu cultură negativă se pune dacă culturile de lichid pleural sunt negative şi numărul de neutrofile din lichidul pleural este mai mare de 500 celule/pL.173 Într-o serie din Spania, 16 din 120 de pacienţi (13%) internaţi cu diagnostic de hidrotorax hepatic au avut pleurită bacteriană spontană; 10 din 24 de episoade (43%) de pleurită bacteriană spontană nu au fost asociate cu peritonita bacteriană.173 Tratamentul adecvat al pleuritei bacteriene spontane necesită antibiotice sistemice, dar toracostomia cu tub nu pare să fie necesară. Rămâne de văzut dacă pleurita bacteriană spontană este frecventă în Statele Unite.

SINDROMUL NEFROTICE

Există o incidenţă mare a efuziunii pleurale la pacienţii cu sindrom nefrotic. Într-un studiu pe 52 de pacienţi, 21% au avut revărsări pleurale.179 Mecanismul responsabil pentru revărsatul pleural transudativ asociat cu sindromul nefrotic este probabil combinaţia dintre scăderea presiunii osmotice plasmatice şi creşterea presiunii hidrostatice. Creşterea presiunii hidrostatice se datorează retenţiei de sare, care produce hipervolemie. Revărsările

pleurale la pacienţii cu sindrom nefrotic sunt de obicei bilaterale şi sunt frecvent în localizare infrapulmonară.179

La toţi pacienţii cu sindrom nefrotic trebuie efectuată o toracenteză diagnostică şi un revărsat pleural pentru a demonstra că lichidul pleural este un transudat. Cu toate acestea, posibilitatea de PE ar trebui să fie întotdeauna luată în considerare la pacienţii cu sindrom nefrotic şi revărsat pleural. Într-o serie de 36 de pacienţi cu sindrom nefrotic, 22% au prezentat embolii pulmonare.180 Dacă lichidul pleural este un exudat, trebuie efectuată o angiografie pulmonară CT.

Tratamentul revărsării pleurale asociate cu sindromul nefrotic trebuie să vizeze creşterea nivelului de proteine din ser prin scăderea pierderii de proteine în urină. Dacă acest lucru nu are succes, pleurodeza cu un agent sclerozant trebuie luată în considerare la pacienţii selectaţi care sunt simptomatici din revărsatul pleural.

DIALIZA PERITONEALA

Dializa peritoneală este uneori complicată de dezvoltarea unui hidrotorax acut. Într-o analiză a 3195 de pacienţi care au primit dializă peritoneală ambulatorie continuă în Japonia, 1,6% au dezvoltat un revărsat pleural ca urmare a mişcării dializatului din cavitatea peritoneală în cavitatea pleurală. cu mai mult de un an înainte de a se dezvolta revărsatul.181 Efuziunile sunt pe partea dreaptă în aproximativ 90%.181.182

Lichidul pleural la aceşti pacienţi se caracterizează printr-un nivel de glucoză intermediar între cel al dializatului şi al serului, un nivel proteic sub 10 g/L (1,0 g/dL) şi un nivel scăzut de LDH. Nivelul LDH este mai mare şi nivelul glucozei este mai scăzut în lichidul pleural decât în lichidul ascitic.182 Deşi comunicarea se închide spontan la unii pacienţi, de obicei este necesar un abord chirurgical dacă se doreşte continuarea dializa peritoneală ambulatorie continuă. Tratamentul de elecţie este probabil toracoscopia cu închiderea defectelor diafragmatice, urmată de pleurodeză. Tratamentele alternative sunt pleurodeza singura sau toracotomia cu repararea defectelor diafragmatice.

URINOTORAX

Obstrucţia tractului urinar care rezultă într-o colecţie de urină retroperitoneală (urinom) poate duce la un revărsat pleural.183 Mecanismul prin care se acumulează lichidul pleural este necunoscut, dar se crede că această colecţie de urină retroperitoneală se drenează de-a lungul gradienţilor de presiune în spaţiul pleural. Colecţia de lichid reprezintă de fapt urina, iar lichidul pleural miroase a urină. Pacienţii cu urinotorace au niveluri ale creatininei în lichidul pleural mai mari decât cele din ser, dar aproximativ 10% din alte revărsări îndeplinesc şi acest criteriu.183 Când obstrucţia tractului urinar este ameliorată, revărsatul pleural dispare rapid.183a.

MIXEDEM

Un revărsat pleural apare uneori ca o complicaţie a mixedemului. Majoritatea pacienţilor cu mixedem şi revărsat pleural au un revărsat pericardic concomitent. Într-o serie de 25 de pacienţi cu revărsări pericardice secundare mixedemului, 13 dintre pacienţi (52%) au avut revărsat pleural concomitent.184 Când revărsatul pleural se prezintă în acelaşi timp cu un revărsat pericardic, lichidul pleural este de obicei un transudat.184. transudat şi un exsudat. Deşi mecanismul de formare a efuziunii este necunoscut, o scădere a funcţiei limfatice din cauza nivelurilor tiroidiene scăzute poate contribui.23 Înlocuirea tiroidiană este tratamentul evident pentru revărsatul pleural asociat mixedemului.

BOALA PERICARDICA

Revărsatul pleural este frecvent observat la pacienţii cu boală pericardică (Video 79-3). Puţine dintre aceste efuzii au fost caracterizate, dar pot fi transudative sau exsudative. Într-o serie de 35 de pacienţi cu pericardită constrictivă, 60% dintre pacienţi prezentau revărsat pleural demonstrabil radiologic.185 Weiss şi Spodick186 au analizat 124 de pacienţi cu boală pericardică şi au constatat că 35 (28%) prezentau un revărsat pleural. Din cei 35 de pacienţi, 21 au avut doar un revărsat pleural pe partea stângă (eFig. 79-4), 2 au avut doar un revărsat pleural pe partea dreaptă, iar restul de 12 au fost bilaterali. Totuşi, într-o altă serie de 21 de pacienţi cu pericardită constrictivă şi revărsat pleural, revărsatul pleural a fost drept doar la 9 (43%) şi bilateral la restul de 12 (57%).185

Mecanismul responsabil pentru revărsatul pleural asociat cu boala pericardică nu este clar. În pericardita constrictivă, o explicaţie a efuziunilor este că presiunile capilare pulmonare şi sistemice sunt crescute secundar bolii pericardice, rezultând un revărsat pleural transudativ. Cu toate acestea, ar fi de aşteptat ca aceste efuzii să fie bilaterale. În boala inflamatorie pericardică, totuşi, revărsatul pleural tinde să fie pe partea stângă (vezi eFig. 79-4) şi, deşi caracteristicile lichidului nu au fost bine descrise, este probabil ca revărsatul să se formeze din extinderea inflamaţiei pericardice către pleura adiacentă186 sau posibil din mişcarea directă a lichidului în spaţiul pleural în spaţiul pericard.

ALTE CAUZE ALE EFUZIILOR PLURALE TRANSUDATIVE

Se poate dezvolta o fistulă pleurală subarahnoidiană, ducând la acumularea de lichid cefalorahidian (LCR) în spaţiul pleural. Lichidul pleural arată ca LCR cu niveluri scăzute de proteine şi LDH. Fistula pleurală subarahnoidiană poate urma şunturi ventriculo-pleurale şi cu leziuni penetrante, fracturi sau intervenţii chirurgicale ale coloanei toracice.62 Dacă există dubii cu privire la diagnostic, măsurarea lichidului pleural p2-transferină este utilă deoarece numai LCR conţine această moleculă.187 Fistula se închide rar fără intervenţii chirurgicale.

Obstrucţia venoasă centrală poate provoca revărsări transudative mari, persistente, probabil din cauza creşterii presiunii venoase care duce la creşterea formării de lichid şi la scăderea clearance-ului limfatic. Obstrucţia venoasă ca cauză a revărsaturilor transudative persistente trebuie luată în considerare în situaţiile cu instrumentare anterioară şi a fost

raportată din ocluzii ale venei hemiazygos, venei brahiocefalice şi venei cave superioare (eFig. 79-5). Reducerea obstrucţiei poate duce la rezolvarea efuziunii.188

Boala veno-ocluzivă pulmonară are frecvent revărsări pleurale mici.189 Caracteristicile lichidului pleural nu au fost descrise, dar este probabil un transudat deoarece revărsatul este probabil legat de lichidul interstiţial pulmonar crescut. Pacienţii cu insuficienţă dreaptă secundară hipertensiunii pulmonare au frecvent revărsări pleurale bilaterale mici.190

PE a fost raportat a fi asociat cu un revărsat pleural transudativ. Cu toate acestea, într-un studiu al constatărilor lichidului pleural la pacienţii cu EP, toate cele 60 de lichide pleurale au fost exsudate.74 Amiloidoza pleurală este asociată cu transudative.

revărsate, probabil din cauza unei combinaţii de insuficienţă cardiacă şi infiltraţie pleurală cu amiloid.191 Citokinele precum factorul de creştere endotelial vascular (VEGF) pot juca un rol deoarece, într-o serie, trei din patru pacienţi cu revărsări pleurale persistente datorate amiloidului sistemic primar s-au îmbunătăţit cu tratamentul cu un anticorp împotriva VEGF.,192.

EFUZII PLEURALE EXUDATIVE

Efuziunile pleurale exudative sunt probleme clinice frecvente. Aceste efuzii se pot dezvolta ca urmare a inflamaţiei, leziunilor sau malignităţii, care pot implica suprafeţele pleurale, plămânul adiacent sau ţesuturi mai îndepărtate, cum ar fi organele mediastinale sau abdominale. Discuţii suplimentare despre efuziunile datorate infecţiilor sunt prezentate în capitolul 80; tipuri speciale de efuziuni (chilotorax şi hemotorax) sunt discutate în capitolul 81; iar efuziunile secundare tumorilor pleurale sunt prezentate în capitolul 82.

EMBOLISIA PULMONARĂ

Diagnosticul cel mai frecvent trecut cu vederea în diagnosticul diferenţial al unui pacient cu un revărsat pleural nediagnosticat este PE. S-a estimat că cel puţin 500.000 de persoane dezvoltă tromboembolism venos anual în Statele Unite. Deoarece cel puţin 30% dintre pacienţii cu PE au un revărsat pleural asociat193, mai mult de 150.000 de revărsări pleurale secundare PE ar trebui diagnosticate anual. Prin urmare, ar trebui să vă aşteptaţi să vedeţi mai multe cazuri de revărsat pleural secundar PE decât carcinomului bronhogen. Cu toate acestea, în majoritatea seriilor mari, PE reprezintă mai puţin de 5% din revărsările pleurale. Diagnosticul şi tratamentul PE sunt discutate în capitolul 57.

Manifestări clinice

Pacienţii cu EP pot fi împărţiţi în trei categorii, în funcţie de simptomele prezentate: (1) durere pleuritică sau hemoptizie, (2) dispnee izolată şi (3) colaps circulator. În studiul Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED), 56% dintre pacienţii cu durere pleuritică sau hemoptizie au avut revărsat pleural şi 26% dintre cei cu dispnee izolată au avut revărsat pleural, dar niciunul dintre pacienţii cu colaps circulator nu a avut revărsat pleural193.

Aproximativ 50% dintre pacienţii cu revărsate paraembolice au opacităţi parenchimatoase observate pe radiografiile toracice.194 Opacităţile sunt de obicei în lobii inferiori, sunt pe bază pleurală şi sunt convexe spre hil. Efuziunile paraembolice sunt de obicei mici (Fig. 79-7); într-o serie, 48 din 56 de pacienţi (86%) au prezentat doar tocirea unghiului costofrenic şi niciun pacient nu a avut un revărsat care să ocupe mai mult de o treime dintr-un hemitorace.193 Revărsările pleurale pot fi unilaterale sau bilaterale. Într-un studiu pe 63 de pacienţi cu EP şi revărsat pleural, revărsările au fost bilaterale în 16 (25%).195 Interesant, în studiile care utilizează angiografia pulmonară CT (CTPA) la pacienţii suspectaţi de EP, acei pacienţi aflaţi că aveau EP nu aveau mai multe şanse de a avea revărsat pleural decât cei fără embolie (50% vs 585% vs. 56%197). Într-un alt studiu care a utilizat CTPA, cei care s-au dovedit a avea PE au avut mai multe şanse de a avea revărsate pleurale (29/60 sau 48%) decât cei fără PE (76/225 sau 34%); revărsările tindeau să fie mici şi puţine erau suficient de mari pentru a justifica toracenteza. De notat, revărsările la cei fără PE au fost, de asemenea, comune şi similare cu cele de la pacienţii cu PE.198 Pacienţii suspectaţi de a avea PE au probabil alte afecţiuni care îi predispun la revărsate pleurale, cum ar fi ICC sau pneumonie.

Analiza lichidului pleural are o valoare limitată în stabilirea diagnosticului de revărsat paraembolic deoarece nu există nimic caracteristic la lichid. Lichidul pleural este aproape întotdeauna un exudat.74 Numărul de globule roşii din lichidul pleural depăşeşte 100.000/pL în mai puţin de 20% şi este sub 10.000/pL în cel puţin 30%. Numărul de globule albe din lichidul pleural poate varia de la mai puţin de 100 până la mai mult de 50.000/pL. Numărul diferenţial de globule albe poate dezvălui predominant leucocite polimorfonucleare, eozinofile sau celule mononucleare.

Diagnostic

Diagnosticul de EP este discutat în Capitolul 5 7. Posibilitatea de EP trebuie luată în considerare la fiecare pacient cu revărsat pleural, chiar dacă pacientul are ICC evident. Într-o serie de autopsie de 290 de pacienţi cu ICC şi revărsat pleural, 60 (21%) au avut PE.160 Când se suspectează puternic un revărsat paraembolic, pacientul trebuie început să primească tratament cu heparină şi trebuie efectuat un test de diagnostic pentru PE înainte de a încerca toracenteză.189

La pacientul cu un revărsat pleural nediagnosticat pentru care se suspectează PE, CTPA pare a fi testul preferat deoarece oferă, de asemenea, informaţii despre parenchimul pulmonar, mediastinul şi suprafeţele pleurale, care pot oferi indicii cu privire la etiologia revărsatului pleural (vezi Ae Fig. 79-7)-4B şi 779-4B. Un alt motiv pentru a obţine CTPA mai degrabă decât o scanare de perfuzie la pacienţii cu revărsate pleurale suspectate de a avea PE este că prezenţa revărsării face scanarea pulmonară mai dificil de interpretat.

Tratament

Tratarea pacientului cu revărsat paraembolic este aceeaşi ca pentru orice pacient cu EP (vezi capitolul 57). Prezenţa lichidului pleural cu sânge nu este o contraindicaţie pentru

administrarea heparinei sau, dacă este indicată, a terapiei trombolitice.194 Revărsatul paraembolic ating de obicei dimensiunea maximă în primele 3 zile.199 Dacă revărsatul creşte în dimensiune după acest timp, pacientul are probabil embolii recidivante, o infecţie pleurală sau ar trebui să fie efectuată o hemotoraceză diagnostică. Dacă valoarea hematocritului în lichidul pleural este mai mare de 50% din hematocritul periferic, este prezent un hemotorax. În acest caz, anticoagularea trebuie întreruptă şi trebuie efectuată toracostomia cu tub.

BOLI ABDOMINALE

Multe boli abdominale pot provoca semne şi simptome pulmonare. Această secţiune descrie cele mai importante dintre aceste tulburări care provoacă revărsat pleural.

Perforaţia esofagiană

Diagnosticul de ruptură esofagiană trebuie întotdeauna luat în considerare în diagnosticul diferenţial al revărsaturilor pleurale exudative deoarece, dacă această afecţiune nu este tratată rapid, mortalitatea creşte, estimările actuale fiind cuprinse între 30% şi 60%. Aproximativ 60% dintre pacienţii cu perforaţie esofagiană au un revărsat pleural, în timp ce aproximativ 25% au un pneumotorax.200 Revărsatul pleural este de obicei pe partea stângă (fig. 79-8), dar poate fi pe partea dreaptă sau bilaterală.

Esofagul se perforează cel mai frecvent ca o complicaţie a esofagoscopiei şi este mai probabil atunci când se încearcă îndepărtarea unui corp străin sau dilatarea unei stricturi esofagiene.201 În general, incidenţa perforaţiei esofagiene la examenul esofagoscopic este de 0,15% până la 0,70%. ruptura. Frecvent, diagnosticul este omis la aceşti pacienţi din cauza severităţii bolii lor şi a multiplelor probleme coexistente.200 Perforaţia esofagiană poate rezulta şi din ecocardiografie transesofagiană, corpi străini, carcinom esofagian, intubaţie gastrică, traumatism toracic, intervenţie chirurgicală toracică sau sindromul de vomă. Într-o analiză a 120 de pacienţi consecutivi cu perforaţie esofagiană din toate cauzele, incidenţa revărsaturilor pleurale a fost de 52% şi a pneumotoraxului, de 11%.202

Figura 79-8 Efuziune datorată perforaţiei esofagiene. CT axial prin toraceul inferior la un pacient cu dureri toracice evidenţiază pneumomediastin (săgeţi mici) şi scurgeri de contrast oral solubil în apă din esofagul rupt (săgeţi mari) prin mediastin în spaţiul pleural stâng (săgeată). (Din Fadoo F, Ruiz DE, Dawn SK, et al: Helical CT esophagograpy for the evaluation of suspected esofageal perforation or rupture. AJR Am J Roentgenol 182:1177-1179, 2004.)

Manifestări clinice. Simptomele asociate perforaţiei esofagiene rezultă din mediastinita acută produsă de contaminarea mediastinului cu conţinutul orofaringian. Cea mai mare parte a morbidităţii din perforaţia esofagiană este cauzată de infecţia mediastinului şi a spaţiului pleural de către flora bacteriană orofaringiană.109 Un pacient cu perforaţie esofagiană este de obicei grav bolnav. La o

ruptură spontană, apare frecvent o senzaţie de ruptură sau de spargere în partea inferioară a toracelui sau a epigastrului. Durerea în piept este în mod caracteristic chinuitoare şi adesea nu este ameliorată de opiacee. Mai mult de 50% dintre pacienţi au cantităţi mici de hematemeză. Prezenţa emfizemului subcutanat în crestătura suprasternală sugerează diagnosticul. Totuşi, mai puţin de 10% dintre pacienţi prezintă emfizem subcutanat în primele 4 ore de la ruptură.203 Când esofagul este perforat în timpul esofagoscopiei, endoscopistul în general nu îşi dă seama; totuşi, pacienţii dezvoltă de obicei dureri toracice sau epigastrice persistente în câteva ore după procedură.

Diagnostic. Diagnosticul de ruptură esofagiană trebuie luat în considerare la toţi pacienţii acut bolnavi cu revărsat pleural exudativ. Cel mai bun test de screening pentru ruptura esofagiană pare să fie nivelul de amilază din lichidul pleural.203 Nivelul de amilază din lichidul pleural este crescut din cauza salivei, cu conţinutul său ridicat de amilază, care intră în spaţiul pleural.108 pH-ul lichidului pleural este de obicei scăzut sub 7,00 la pacienţii cu perforaţie esofagiană secundară, ca urmare a răspunsului inflamator pleural secundar la inflamaţia esofagiană intensă. rezultând din mediastinită şi nu regurgitarea sucului gastric în spaţiul pleural. Demonstrarea fie a celulelor epiteliale scuamoase, fie a particulelor de alimente în lichidul pleural este foarte sugestivă pentru diagnostic. Alte constatări care sugerează o ruptură esofagiană sunt o debit de tub toracic mai mare de 500 ml/zi şi flora polimicrobiană în lichidul pleural. Diagnosticul se stabileşte atunci când perforaţia esofagiană este confirmată prin studii de contrast ale esofagului (vezi Fig. 79-8).

Tratament. Tratamentul rupturii esofagiene poate varia de la stentarea neoperatorie până la repararea primară până la esofagectomie, în funcţie de boala de bază a esofagului şi de dimensiunea rupturii.202 Mediastinita prin perforarea esofagului şi alte cauze este discutată în detaliu în capitolul 84.

Boala pancreatică

Trei tipuri diferite de boală pancreatică nemalignă pot avea un revărsat pleural însoţitor: pancreatita acută, pancreatita cronică cu pseudochist şi ascita pancreatică.

Pancreatită acută. Într-un studiu pe 133 de pacienţi cu primul atac de pancreatită acută, 50% dintre pacienţi au avut un revărsat pleural la CT toracic.204 Revărsatul a fost bilateral la 51 (77%), unilateral pe partea stângă la 10 (15%) şi unilateral pe partea dreaptă în 5 (8%). Pacienţii cu pancreatită acută şi revărsat pleural au avut o boală mai severă şi o rată de mortalitate mai mare decât cei fără revărsat.204 Revărsatul pleural exudativ care însoţeşte pancreatita acută rezultă din inflamaţia diafragmatică şi transferul transdiafragmatic al lichidului exudativ care rezultă din inflamaţia pancreatică acută.

Tabloul clinic este de obicei dominat de simptome abdominale, inclusiv durere, greaţă şi vărsături. Cu toate acestea, uneori, simptomele respiratorii constând în dureri toracice

pleuritice şi dispnee pot domina tabloul clinic. Pe lângă revărsatul pleural de dimensiuni mici până la moderate, radiografia toracică poate evidenţia diafragma crescută şi opacităţi bazilare. Demonstrarea unui nivel crescut al amilazei în lichidul pleural este foarte sugestiv pentru diagnostic, dar diagnosticul de ruptură esofagiană trebuie exclus. Lichidul pleural este un exudat cu leucocite predominant polimorfonucleare şi un nivel normal de glucoză.

Efuziune pleurală pancreatică cronică. Pacienţii cu boală pancreatică cronică au uneori un revărsat pleural cronic mare. Când sistemul ductal pancreatic este perturbat, se poate forma un pseudochist în pancreas. Un tract sinusal se poate extinde de la pseudochist prin hiatul aortic sau esofagian în mediastin. Odată ce tractul sinusal ajunge la mediastin, procesul poate fi limitat pentru a forma un pseudochist mediastinal sau se poate rupe în unul sau ambele spaţii pleurale, rezultând un revărsat pleural cronic mare110 (Fig. 79-9).

Tabloul clinic al pacienţilor cu boală pancreatică cronică şi revărsat pleural este de obicei dominat de simptome toracice, cum ar fi dispneea, tusea şi durerea toracică. Majoritatea pacienţilor nu prezintă simptome abdominale deoarece fistula pancreaticopleurală decomprimă pseudochistul. Revărsatul pleural este de obicei masiv şi reapare rapid după toracenteză.110 Revărsatul este de obicei pe partea stângă, dar poate fi pe partea dreaptă sau bilaterală.

Cheia diagnosticului este un nivel semnificativ crescut al amilazei din lichidul pleural, în general mai mare de 1000 UI/mL, în timp ce nivelul seric al amilazei poate fi doar uşor crescut. Pacienţii cu boală pleurală pancreatică cronică se diferenţiază în general uşor de cei cu revărsat pleural malign, care pot avea, de asemenea, un nivel de amilază în lichidul pleural crescut, deoarece nivelul amilazei este mult mai mare cu pseudochistul. În cazuri rare în care diferenţierea nu este evidentă, diagnosticul poate fi pus prin măsurarea izoenzimelor amilazei deoarece amilaza

Figura 79-9 Efuziune datorată pseudochistului pancreatic. Imaginea CT axială prin toraceul inferior la un pacient cu pancreatită cronică evidenţiază revărsări pleurale bilaterale (E) şi o masă chistică în mediastin (săgeţi) reprezentând un pseudochist.

Pacienţilor cu efuziuni pleurale pancreatice cronice trebuie să li se administreze o probă de terapie conservatoare timp de 2 până la 3 săptămâni care constă în aspiraţie nazogastrică, absenţa administrării orale, suprimarea secreţiei pancreatice cu atropină şi toracenteze terapeutice repetate.110 Administrarea unei perfuzii continue de somatostatină poate scădea secretia conservatoare2 şi facilitarea închiderii fisurii20. tratamentul are succes în decurs de 4 săptămâni la aproximativ 40% dintre pacienţi. Dacă tratamentul conservator eşuează, trebuie efectuată o laparotomie. Anatomia sistemului ductal pancreatic trebuie evaluată înainte de intervenţie chirurgicală cu colangiopancreatografia retrogradă endoscopică sau în momentul operaţiei cu pancreatografia operativă. Dacă se găseşte un tract sinusal, acesta trebuie ligat sau excizat. Pancreasul trebuie rezecat parţial, drenat cu o

ansă Roux-en-Y sau ambele, în funcţie de constatările pancreatografice.110 O abordare alternativă este încercarea de drenaj percutanat al pseudochistului abdominal prin utilizarea ghidajului CT. Decorticarea pleurei poate fi necesară pentru unii pacienţi pentru a îndepărta coaja pleurală groasă creată de inflamaţia intensă cauzată de prezenţa enzimelor pancreatice.

Efuziune pleurală pancreatică. Unii pacienţi cu boală pancreatică dezvoltă ascită caracterizată prin niveluri ridicate de amilază şi proteine. Dacă astfel de pacienţi se întâmplă să aibă sau să dezvolte un defect în diafragma lor, ei dezvoltă un revărsat pleural mare ca urmare a fluxului de lichid din cavitatea peritoneală în cavitatea pleurală. Tratamentul pentru revărsatul pleural pancreatic este acelaşi ca şi pentru ascita pancreatică, cu excepţia faptului că se efectuează mai degrabă toracenteze în serie decât paracenteze în serie.

Abcese intra-abdominale

Efuziunile pleurale sunt frecvent observate cu abcese intraabdominale. Posibilitatea unui abces intraabdominal trebuie luată în considerare cu fermitate la orice pacient cu un revărsat pleural exudativ nediagnosticat, care conţine predominant leucocite polimorfonucleare, în special atunci când nu există opacităţi parenchimatoase pulmonare. Mecanismul responsabil de dezvoltarea revărsului pleural exsudativ este probabil iritaţia diafragmatică.

Abcesul subfrenic este abcesul intraabdominal cel mai frecvent asociat cu un revărsat pleural; revărsările pleurale se dezvoltă la aproximativ 80% dintre pacienţii cu abces subfrenic.206 Incidenţa aproximativă a revărsaturilor cu alte abcese intraabdominale este de 40% în abcesele pancreatice, 30% în abcesele splenice şi 20% în abcesele intrahepatice. În cazul abcesului pancreatic, lichidul pleural are un nivel ridicat de amilază.

Manifestări clinice. Abcesul subfrenic se dezvoltă cel mai frecvent ca o complicaţie postoperatorie la 1 până la 3 săptămâni după intervenţia chirurgicală intraabdominală.206 Splenectomia şi gastrectomia sunt în mod deosebit susceptibile de a fi complicate de abcesul subfrenic stâng. Nu există o intervenţie chirurgicală abdominală antecedentă la aproximativ 10% dintre pacienţii cu abces subfrenic.206 Abcesul poate rezulta din perforarea stomacului, duodenului, apendicelui, colonului sau a unui diverticul, sau din diverticulită, colecistită, pancreatită sau traumatism. Majoritatea pacienţilor au febră, leucocitoză şi dureri abdominale, dar, frecvent, nu există semne sau simptome de localizare.

Majoritatea pacienţilor cu abcese intrahepatice piogene au febră şi anorexie. Durerea abdominală este frecventă şi adesea nu este localizată în cadranul superior drept. La examenul fizic, se poate demonstra un ficat mărit, sensibil. Testele de laborator evidenţiază leucocitoză, anemie, niveluri crescute de fosfatază alcalină şi hiperbilirubinemie.207

Abcesul pancreatic urmează de obicei unui episod de pancreatită acută. Acest diagnostic trebuie suspectat dacă pacientul nu răspunde la terapia iniţială sau dacă se dezvoltă febră,

dureri abdominale şi leucocitoză în decurs de 3 săptămâni de la episodul de pancreatită acută. Abcesul splenic este mai puţin frecvent, de obicei observat la pacienţii cu infecţie sistemică. Endocardita bacteriană este cea mai frecventă infecţie de bază.

Lichidul pleural care se acumulează la pacienţii cu abcese intraabdominale este un exudat cu leucocite predominant polimorfonucleare. Numărul de globule albe din lichidul pleural poate depăşi 50.000/pL, dar pH-ul şi concentraţia de glucoză din lichidul pleural rămân de obicei peste 7,20 şi, respectiv, 60 mg/dL (3,33 mmol/L). Numai rar lichidul pleural se infectează.

Diagnostic şi tratament. Diagnosticul de abces intraabdominal se stabileşte cel mai bine cu o tomografie abdominală (eFig. 79-6 şi Video 79 - 5).208 Tratamentul adecvat pentru un pacient cu abces intraabdominal şi revărsat pleural este drenajul abcesului combinat cu antibiotice parenterale.

Chirurgie abdominală

Aproximativ 50% dintre pacienţii supuşi intervenţiei chirurgicale abdominale dezvoltă un revărsat pleural în primele zile după operaţie.209,210 Incidenţa revărsatului pleural postoperator este mai mare la pacienţii supuşi unei intervenţii chirurgicale abdominale superioare, la pacienţii cu atelectazie postoperatorie şi la pacienţii cu lichid abdominal liber la intervenţie chirurgicală.209 intervenţia chirurgicală este probabil legată fie de iritaţia diafragmatică, fie de mişcarea transdiafragmatică a lichidului intraabdominal. Un pacient postoperator cu o cantitate semnificativă de lichid pleural, în special atunci când este asociat cu febră, ar trebui să facă o toracenteză diagnostică pentru a exclude infecţia pleurală ca cauză a efuziunii. În plus, ar trebui luată în considerare posibilitatea PE. Dacă revărsatul se dezvoltă la mai mult de 72 de ore după operaţie, probabil că nu are legătură cu procedura chirurgicală în sine şi trebuie căutate explicaţii alternative, cum ar fi abcesul intraabdominal PE şi hipervolemia.

Transplant hepatic

Majoritatea pacienţilor care suferă un transplant hepatic ortotopic dezvoltă un revărsat pleural după intervenţie chirurgicală. Într-un studiu, 68% din 300 de pacienţi supuşi transplantului de ficat au dezvoltat un revărsat pleural, iar revărsatul a ocupat mai mult de 25% din hemitorace la 21 de pacienţi (7%).211 Revărsatul a fost unilateral pe partea dreaptă la 153 şi bilateral la 53. 10%.211 Istoria naturală a acestor revărsări este că ele cresc în mărime în primele 3 zile postoperatorii şi apoi se rezolvă treptat în decurs de câteva săptămâni până la câteva luni. Patogenia acestor revărsări este probabil legată de leziunea sau iritaţia hemidiafragmului drept cauzată de disecţia extensivă a cadranului superior drept. Aceste revărsări pleurale pot fi prevenite în mare măsură dacă se pulverizează un etanşant cu fibrină pe suprafaţa inferioară a diafragmei în jurul inserţiei ligamentelor hepatice în momentul transplantului.212

Efuziune pleurală bilioasă

Revărsările pleurale biliare se datorează unei fistule de la arborele biliar către spaţiul pleural.213 Fistula poate fi secundară unui traumatism, complicaţii supurative ale infecţiilor tractului biliar sau intervenţii chirurgicale, în special atunci când este prezentă obstrucţia biliară. Diagnosticul trebuie suspectat la orice pacient cu tract biliar obstrucţionat. Lichidul pleural pare de obicei bilios, dar, uneori, diagnosticul poate depinde de demonstrarea faptului că raportul dintre lichidul pleural şi bilirubina serică este mai mare de 1,0. Tratamentul adecvat constă în restabilirea drenajului biliar. Incidenţa empiemului cu revărsat pleural bilios este de aproximativ 50%. Majoritatea pacienţilor care au revărsat pleural bilios necesită decorticare şi reparare diafragmatică.62

BOLI INFLAMATORII

Pleurita reumatoidă

Pleura este ocazional implicată în cursul poliartritei reumatoide. Aproximativ 5% dintre pacienţii cu poliartrită reumatoidă au revărsat pleural, iar aproximativ 20% suferă de dureri toracice pleuritice.113,214 Pleurezia reumatoidă are o predominanţă masculină izbitoare, în ciuda prevalenţei mai mari a bolii reumatoide la femei; mai mult de 10% dintre bărbaţi, dar mai puţin de 2% dintre femei, cu boală reumatoidă au revărsat pleural.113,214.

Manifestări clinice. Aproape toţi pacienţii cu efuziuni pleurale reumatoide au vârsta mai mare de 35 de ani. Aproximativ 80% sunt bărbaţi şi aproximativ 80% au noduli subcutanaţi. Revărsatul pleural se dezvoltă de obicei numai după ce artrita a fost prezentă de câţiva ani113, dar, în cazuri rare, un pacient poate prezenta un revărsat pleural.

Pacienţii cu pleurită reumatoidă pot fi asimptomatici sau simptomatici cu durere toracică pleuritică, febră sau ambele,113,118 şi unii pacienţi prezintă dispnee secundară prezenţei lichidului pleural. La majoritatea pacienţilor, radiografia toracică evidenţiază un revărsat pleural de dimensiuni mici sau moderate. La aproximativ 25% dintre pacienţi, revărsatul este bilateral.113 În timp, revărsatul poate să alterneze de la o parte la alta sau să vină şi să plece pe aceeaşi parte. Alte manifestări intratoracice ale bolii reumatoide sunt prezente la până la o treime dintre pacienţi.113

Diagnostic. Diagnosticul este sugerat de tabloul clinic al poliartritei reumatoide şi de prezenţa unui revărsat pleural. Lichidul pleural cu pleurită reumatoidă este distinctiv, caracterizat printr-un nivel de glucoză mai mic de 30 mg/ dL (1,67 mmol/L), un nivel ridicat de LDH (> 2 ori limita superioară a normalului), un pH scăzut (<7,20) şi un titru ridicat al factorului reumatoid (>1 : 320 şi >1 titrul glucozei serice). nu este scăzută atunci când pacientul este văzut pentru prima dată, dar determinările seriate ale glucozei din lichidul pleural relevă niveluri progresiv mai scăzute ale glucozei din lichidul pleural. O altă caracteristică interesantă a revărsaturilor pleurale reumatoide este tendinţa lor de a conţine cristale de colesterol sau niveluri ridicate de colesterol.215 Un aspect citologic unic al

macrofagelor alungite, numite celule „coadă de cometă", este de asemenea considerat specific pentru diagnostic216 (eFig. 79-7).

Cu constatările caracteristice ale lichidului pleural, diagnosticul alternativ primar de exclus este efuziunea parapneumonică complicată. Incidența efuziunii parapneumonice complicate este mare la pacienții cu pleurită reumatoidă217, deci această diferențiere este importantă. Este deosebit de important să se examineze coloraţia Gram a lichidului pleural şi să se cultive lichidul atât aerob cât şi anaerob.

Prognostic şi tratament. Istoria naturală a pleuritei reumatoide variază. Majoritatea pacienților experimentează o rezoluție spontană în decurs de 3 luni, dar, la pacientul ocazional, revărsatul este persistent şi se poate dezvolta o îngroşare pleurală masivă. Niciun studiu nu a demonstrat că terapia antiinflamatoare are vreo influență asupra evoluției pleuritei reumatoide. Rezultatele după corticosteroizi intrapleurali au fost mixte.62 Decorticarea trebuie luată în considerare la pacienții cu pleura îngroşată care sunt simptomatici cu dispnee. Această procedură este deosebit de dificilă la pacienții cu pleurită reumatoidă deoarece nu este uşor să se dezvolte un plan de disecție între plămân şi coaja fibroasă.

Pleurita lupică

Aproximativ 40% dintre pacienții cu LES sau lupus indus de medicamente au un revărsat pleural în cursul bolii.114

Manifestări clinice. Majoritatea pacienților cu pleurită lupică prezintă artrită sau artralgii înainte de apariția unui revărsat pleural. Aproape toți pacienții cu pleurită lupică au dureri pleuritice în piept, iar majoritatea sunt şi febrile. Pleurita lupică se dezvoltă frecvent în asociere cu o exacerbare a bolii de bază. Revărsările pleurale secundare lupusului sunt de obicei mici şi bilaterale la aproximativ 50% dintre pacienți.218

Multe medicamente au fost incriminate pentru producerea lupusului eritematos indus de medicamente (vezi capitolul 71).62 Hidralazina, procainamida, izoniazida, fenitoina şi clorpromazina sunt cele mai frecvent asociate cu lupusul indus de medicamente, dar există mai mult de 70 de alte medicamente care ar putea induce lupus. Pentru cele mai recente informații despre posibilele reacții la medicamente, inclusiv reacțiile lupusului, o sursă excelentă online este www.pneumotox.com. Semnele, simptomele şi anomaliile radiografice prezente sunt similare, indiferent dacă pleurita este cauzată de lupus spontan sau indus de medicamente. Simptomele asociate cu lupusul indus de droguri se reduc în mod caracteristic în câteva zile de la întreruperea medicamentului ofensator.

Diagnostic. Posibilitatea pleuritei lupice trebuie luată în considerare la orice pacient cu un revărsat pleural exudativ de cauză necunoscută. Lichidul pleural poate conține o predominanță de celule polimorfonucleare sau mononucleare, în funcție de momentul toracentezei în raport cu dezvoltarea simptomelor.64 Deşi în trecut se credea că titrurile crescute de ANA în lichidul pleural erau diagnostice pentru

pleurita lupică, se pare că astfel de titruri crescute nu sunt nici specifice, nici sensibile pentru diagnosticul lupusului291. în primul rând pe tabloul clinic şi rezultatele serologice pentru lupus.

Tratament. Spre deosebire de pleurita reumatoidă, pleurita cu lupus sistemic răspunde la administrarea de corticosteroizi. Se recomandă ca pacienţii cu pleurită lupică să fie trataţi cu prednison oral, cu diminuare rapidă odată ce simptomele sunt controlate. Uneori, efuzia este mare, este simptomatică şi nu răspunde la terapia cu corticosteroizi. Într-o astfel de situaţie, ar trebui să se ia în considerare pleurodeza chimică. Bineînţeles, dacă pacientul are lupus indus de medicamente, medicamentul ofensator trebuie retras.

ALTE BOLI INFLAMATORIE

Revărsate pleurale se dezvoltă ocazional în cursul granulomatozei eozinofile cu poliangeită (Churg-Strauss), granulomatoză cu poliangeită (Wegener) şi sindrom Sjogren, care sunt descrise în detaliu în alte capitole. Boala pleurală observată cu aceste boli constituie o porţiune relativ minoră a tabloului clinic.

SARCOIDOZA

Prevalenţa efuziunii pleurale cu sarcoidoză (vezi capitolul 66) este de aproximativ 1%.220,221 Pacienţii cu revărsat pleural datorat sarcoidului prezintă de obicei sarcoidoză parenchimatosă extinsă şi, frecvent, sarcoidoză extratoracică.220 Simptomele afectării pleurale cu sarcoidoză variază; mulţi pacienţi nu prezintă simptome, deşi un număr egal prezintă dureri toracice pleuritice sau dispnee.

Revărsările pleurale cu sarcoidoză sunt de obicei mici şi sunt bilaterale în aproximativ o treime din cazuri. Lichidul pleural este aproape întotdeauna un exudat, iar diferenţialul său celular este caracterizat prin predominant limfocite mici.220,221 La pacientul cu sarcoidoză cunoscută, se poate atribui prezenţa revărsării pleurale sarcoidului numai atunci când sunt excluse alte cauze de exudare predominantă a limfocitelor, cum ar fi revărsatul pleural tuberculosis. Revărsatul pleural secundar sarcoidozei se poate rezolva spontan sau poate fi necesară terapia cu corticosteroizi pentru rezolvarea acesteia.

EXPUNEREA LA AZBEST

Un revărsat pleural, altfel inexplicabil, poate apărea la ani de la expunerea la azbest, care poate fi de scurtă durată sau intermitentă, şi în trecutul imediat sau îndepărtat. Epler şi colegii de muncă222 au trecut în revistă istoricul medical a 1135 de lucrători din azbest pe care i-au urmărit de câţiva ani şi au descoperit că 35 (3%) dintre lucrători au avut revărsări pleurale pentru care nu exista o altă explicaţie. Cu cât expunerea la azbest este mai mare, cu atât este mai probabil ca pacientul să dezvolte un revărsat pleural. Revărsatul pleural se dezvoltă uneori în decurs de 5 ani de la expunerea iniţială, dar, într-o serie mare, latenţa medie a fost de 30 de ani.223

Patogenia revărsării pleurale apărute după expunerea la azbest este necunoscută.10 Fibrele de azbest, atât lungi, cât şi scurte, se deplasează din plămân în spaţiul pleural şi se găsesc în pleura parietală, unde par a fi concentrate în locaţii specifice care se corelează cu drenajul limfatic. Prezenţa lor duce la o inflamaţie continuă de grad scăzut. Această inflamaţie cronică poate să scadă atât clearance-ul limfatic al spaţiului pleural, cât şi să crească permeabilitatea capilarelor din pleura parietală; efectele combinate ar putea duce la dezvoltarea unui revărsat pleural exudativ. De asemenea, a fost invocat un mecanism imunitar pentru a explica fluctuaţiile în timp ale gradului pleuritei.223

Manifestări clinice. Pacienţii cu revărsat pleural secundar expunerii la azbest au surprinzător de puţine simptome. În seria Epler şi colegii de muncă222, 66% nu au avut simptome. Radiografia toracică evidenţiază de obicei un revărsat de dimensiuni mici până la moderate, care este bilateral în aproximativ 10%. Lichidul pleural este un exudat, iar diferenţa de lichid pleural poate evidenţia fie leucocite predominant polimorfonucleare, fie celule mononucleare. În mod interesant, eozinofilia lichidului pleural a fost prezentă la 15 (52%) din cei 29 de pacienţi cu revărsări pleurale de azbest pentru care au fost raportate diferenţe de lichid pleural.70

Diagnostic. Diagnosticul efuziunii benigne de azbest este unul de excludere. Necesită următoarele criterii: antecedente de expunere directă sau indirectă la azbest; excluderea altor cauze, în special infecţia, EP şi malignitatea; şi urmărire de cel puţin 2 ani pentru a verifica dacă revărsatul este benign.223

Posibilitatea mezoteliomului trebuie luată în considerare şi exclusă cu atenţie, un proces care poate include examen toracoscopic şi biopsie (vezi Video 82-4).

Prognoză. Istoricul natural al pacientului cu revărsat pleural de azbest este unul de cronicizare, cu recidive frecvente şi uneori cu dezvoltarea unei fibroze extinse a pleurei parietale.222 În medie, revărsatul pleural persistă 3 luni dar în cele din urmă se limpezeşte şi nu lasă boală pleurală reziduală. Fibroza pleurală masivă se dezvoltă la aproximativ 20% dintre pacienţi, cu tocirea ipsilaterală a unghiului costofrenic în încă 20%.222 La aproximativ 10% dintre pacienţi se dezvoltă şi atelectazia rotunjită. Nu există un tratament cunoscut pentru revărsatul pleural de azbest. Informaţii suplimentare despre bolile pulmonare induse de azbest sunt furnizate în capitolul 73.

UREMIE

Uremia poate fi complicată de o pleurită fibrinoasă şi revărsat pleural.62 Patogenia revărsatului pleural asociat cu uremie este neclară. Este probabil oarecum analogă cu cea pentru pericardita uremică deoarece mai mult de jumătate dintre pacienţii cu pleurită uremică au şi pericardită uremică (eFig. 79-8). Incidenţa revărsaturilor pleurale cu uremie este de aproximativ 3%. O relaţie apropiată o face

nu par să existe între gradul de uremie şi dezvoltarea unui revărsat pleural. Incidenţa efuziunii pleurale la pacienţii care primesc hemodializă cronică este de aproximativ 50% la tomografia toracică. Etiologiile a 100 de efuziuni observate la pacienţii internaţi cu uremie în hemodializă într-un studiu au fost următoarele: insuficienţă cardiacă, 46; uremie, 16; parapneumonic, 15; atelectazie, 11; şi diverse, 12.224 Într-un alt studiu pe 76 de pacienţi cu revărsare pe hemodializă, uremia a fost considerată cauza în 24%, în timp ce revărsatul parapneumonic (24%) şi ICC (20%) au fost, de asemenea, frecvente.225

Revărsatul pleural observat cu uremie ocupă frecvent mai mult de 50% din hemitorax şi este bilateral la aproximativ 20% dintre pacienţi.226 Peste 50% dintre pacienţi sunt simptomatici din boala pleurală, cu febră (50%), dureri toracice (30%), tuse (35%) şi dispneea (20%) simptomele cele mai frecvente. Lichidul pleural este un exudat care este frecvent serosanguin sau sângeros. Numărul diferenţial de globule albe evidenţiază predominant limfocite.226 Probele de biopsie pleurală relevă invariabil pleurită fibrinoasă cronică.

Diagnosticul de pleurită uremică este unul de excludere la pacientul cu insuficienţă renală cronică. După începerea dializei, revărsatul dispare treptat în decurs de 4 până la 6 săptămâni la aproximativ 75% dintre pacienţi. La pacienţii rămaşi, efuzia persistă, progresează sau reapare. Un pacient ocazional dezvoltă o îngroşare pleurală marcată care poate necesita decorticare.

SINDROMUL POST-LEZIUNE CARDIACA

Sindromul post-leziune cardiacă (PCIS), cunoscut şi sub denumirea de post-pericardiectomie sau sindromul post-infarct miocardic (Dressler), este caracterizat prin combinaţii de pericardită, pleurită şi pneumonită care se dezvoltă după leziuni ale miocardului sau pericardului. 100,5° F, iritabilitate a pacientului, frecare pericardică şi un mic revărsat pericardic cu sau fără revărsat pleural în urma unui traumatism cardiac; un PCIS complicat a fost definit ca un PCIS necomplicat plus nevoia de readmisie în spital cu sau fără necesitatea de pericardiocenteză sau toracenteză.229 Imazio şi colegii230 au definit PCIS ca prezenţa a cel puţin două dintre următoarele: febră fără explicaţie alternativă, durere pleuritică în piept, frecare pericardică, frecare pericardică, frecare pericardică, perfuzie nouă sau agravare a perfuziei. revărsare. PCIS a fost descris după infarct miocardic (eFig. 79-9), chirurgie cardiacă, traumatism toracic contondent, puncţie percutanată a ventriculului stâng şi implantarea unui stimulator cardiac.227 Incidenţa PCIS este de aproximativ 1% după infarctul miocardic şi este oarecum mai mare după intervenţia chirurgicală cardiacă.

Manifestări clinice. Sindromul se dezvoltă de obicei la aproximativ 3 săptămâni după leziune, dar se poate întâmpla oricând între 3 zile şi 1 an. Cele două simptome cardinale sunt febra şi durerea în piept. Durerea toracică precede adesea apariţia febrei şi poate varia de la o zdrobire agonizantă la o durere surdă. Uneori, poate avea o componentă pleuritică. Majoritatea pacienţilor au o frecare pericardică. Opacităţile

pulmonare sunt prezente la aproximativ 50% dintre pacienţi, iar evaluarea de laborator evidenţiază leucocitoză cu o viteză crescută de sedimentare a eritrocitelor.

Un revărsat pleural apare la aproximativ două treimi dintre pacienţii cu PCIS.227 Revărsatul pleural este bilateral şi mic la majoritatea pacienţilor. Lichidul pleural este un exudat care este frecvent serosanguin sau sângeros. Diferenţialul de lichid pleural poate evidenţia fie predominant leucocite polimorfonucleare, fie celule mononucleare, în funcţie de acuitatea procesului.227.

Diagnostic. Diagnosticul de PCIS trebuie luat în considerare la orice pacient care dezvoltă un revărsat pleural după o leziune a inimii. Diagnosticul sindromului se stabileşte prin tabloul clinic şi prin excluderea ICC, EP şi pneumonie.

Tratament. PCIS răspunde de obicei la tratamentul cu agenţi antiinflamatori, cum ar fi aspirina, colchicina sau indometacina. Corticosteroizii pot fi necesari în cazuri mai severe.

CHIRURGIA DE BYPASS ARTERIA POSTCORONARĂ

Peste 600.000 de pacienţi sunt supuşi unei intervenţii chirurgicale CABG în Statele Unite în fiecare an. Deoarece aproximativ 10% dintre pacienţii care sunt supuşi unei intervenţii chirurgicale CABG vor dezvolta un revărsat pleural care ocupă mai mult de 25% din hemitoraxul lor în luna următoare231, intervenţia chirurgicală CABG este una dintre cele mai frecvente cauze de revărsat pleural în Statele Unite. Prevalenţa revărsaturilor pleurale mici este mare după intervenţia chirurgicală CABG. Într-un studiu, prevalenţa revărsaturilor pleurale la 47 de pacienţi detectate prin ultrasunete a fost de 89% la 7 zile, 77% la 14 zile şi 57% la 30 de zile.232 Într-un studiu pe 349 de pacienţi post-CABG, prevalenţa revărsaturilor pleurale pe radiografie toracică a fost de 62% postoperator 30 de zile; iar 40 dintre cei 349 de pacienţi (11%) au avut un revărsat care a ocupat mai mult de 25% din hemitorax.231 Revărsatul pleural după intervenţia chirurgicală CABG tind să fie lateral stâng sau bilateral şi, dacă este bilateral, revărsatul este de obicei mai mare pe stânga.231.

Simptomul principal al unui pacient cu un revărsat pleural mare post-CABG este dispneea.231 Prezenţa fie a durerii în piept, fie a febrei ar trebui să alerteze medicul cu privire la un diagnostic alternativ. Când se iau în considerare toţi pacienţii cu revărsări pleurale mari după intervenţia chirurgicală CABG, efuziunile pot fi împărţite în cele care sunt sângeroase şi cele care sunt seroase. Revărsările de sânge sunt probabil secundare sângerării în spaţiul pleural. Ele ating dimensiunea maximă în 30 de zile de la operaţie, sunt asociate frecvent cu lichid pleural sau eozinofilie periferică sau ambele, au un nivel ridicat de LDH în lichidul pleural233 şi răspund la una sau două toracenteze terapeutice.233 În schimb, cauza revărsaturilor pleurale seroase este necunoscută. Ele tind să atingă dimensiunea maximă la mai mult de 30 de zile după operaţie, au mai mult de 50% limfocite mici şi au un nivel relativ scăzut de LDH în lichidul pleural.233 Majoritatea acestor revărsări tardive pot fi gestionate şi cu una sau două toracenteze terapeutice,231 dar unele sunt refractare. Nu se ştie dacă agenţii antiinflamatori sau diureticele sunt benefice în

tratamentul acestor efuziuni. Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, pe 360 de pacienţi, a comparat eficacitatea colchicinei cu placebo în prevenirea efuziunilor postoperatorii.234 Aceşti investigatori au raportat că pacienţii

PROCEDURA FONTAN

Cu procedura Fontan, se creează o anastomoză între vena cavă superioară, atriul drept sau vena cavă inferioară şi artera pulmonară pentru a ocoli ventriculul drept, de obicei din cauza atreziei tricuspide sau a inimii univentriculare. Revărsatul pleural se dezvoltă la mulţi pacienţi după intervenţia chirurgicală şi contribuie semnificativ la morbiditatea postoperatorie. Efuziunile pleurale sunt mai probabile la pacienţii care au vase colaterale aortopulmonare semnificative înainte de operaţie; astfel, Spicer şi colegii235 au recomandat ca aceste vase să fie embolizate în timpul angiografiei preoperatorii. Cantitatea de drenaj pleural postoperator este redusă cu aproximativ 50% dacă circuitul Fontan este fenestrat pentru a permite şuntarea sângelui deoxigenat către circulaţia sistemică.236 După procedura Fontan, lichidul pleural este în general un exudat; unele sunt chilo- torace. Tratamentul de elecţie pentru aceste efuzii este de obicei inserarea unui şunt pleuroperitoneal. Tratamentele alternative sunt crearea unei fenestrari târzii pentru a crea un şunt de la dreapta la stânga sau pleurodeză chimică.

REACŢII LA MEDICAMENTE

Sindroamele asemănătoare lupusului apar odată cu administrarea multor medicamente diferite şi au fost discutate mai devreme în acest capitol şi în capitolul 71. Deşi există raportări de cazuri de boală pleurală asociată cu administrarea multor medicamente237, se ştie că următoarele medicamente induc boli pleurale.

Nitrofurantoina

Reacţiile pleuropulmonare rezultă ocazional din administrarea de nitrofurantoină. Astfel de reacţii pot avea o prezentare acută sau cronică.238 Prezentarea acută este observată în decurs de 1 lună de la iniţierea terapiei şi se manifestă prin dispnee, tuse neproductivă şi febră. Aproximativ 20% dintre pacienţi au opacităţi pulmonare şi un revărsat, iar aproximativ 3% au doar un revărsat. Majoritatea pacienţilor au atât eozinofilie periferică (>350/yL) cât şi limfopenie (<1000/yL).239 Sindromul cronic este observat atunci când pacientul ia nitrofurantoină timp de 2 luni până la 5 ani şi este mult mai puţin frecvent decât sindromul acut. Revărsatul pleural se dezvoltă la mai puţin de 10% dintre pacienţi şi este însoţit de obicei de opacităţi pulmonare.238

Diagnosticul de reacţie pleuropulmonară cu nitrofurantoină trebuie suspectat la toţi pacienţii cu revărsat pleural care iau nitrofurantoină. Dacă medicamentul este întrerupt, pacientul se ameliorează de obicei clinic în decurs de 1 până la 4 zile. Radiografia toracică devine normală în decurs de o săptămână cu sindromul acut, în timp ce timpul este mult mai lung pentru sindromul cronic.238

Dantrolene

Dantrolene de sodiu este un relaxant al mușchilor scheletici cu acțiune lungă, cu o structură chimică similară cu cea a nitrofurantoinei. Administrarea lui poate duce la dezvoltarea bolii pleurale sau pericardice.240 Revărsatul pleural este unilateral şi se dezvoltă la 2 luni până la 12 ani de la administrarea inițială de dantrolen. Pacienţii pot fi febrili şi pot avea dureri pleuritice în piept. Lichidul pleural este un exudat eozinofil cu un nivel normal de glucoză.240 Când se întrerupe administrarea de dantrolen, pacientul se ameliorează simptomatic în câteva zile, dar poate dura câteva luni pentru ca revărsatul pleural să se rezolve complet.

Methysergide

Administrarea de metisergidă poate duce la o boală pleuro-pulmonară similară cu cea observată la nitrofurantoina.241 Simptomele constând în durere toracică, dispnee şi febră se dezvoltă la 1 lună până la 3 ani după inițierea terapiei cu metisergidă. Radiografia toracică evidențiază în mod obişnuit revărsări pleurale loculate bilaterale şi îngroşare pleurală.241 Când se întrerupe administrarea de metisergidă, simptomele pacienţilor se ameliorează. Cu toate acestea, într-o serie de 13 pacienți, fibroza pleurală severă a persistat la cei doi pacienţi care au continuat să ia medicamentul pentru cea mai lungă perioadă (18 şi 36 de luni) după debutul pleureziei.241

Alcaloizi din ergot

Administrarea de medicamente alcaloide din ergot, cum ar fi bromocriptina, ergotamina, dihidroergotamina, nicergolina, pergolida şi dopergina în tratamentul pe termen lung al bolii Parkinson poate duce la modificări pleuropulmonare.237 În 1988, au fost raportaţi un total de 23 de pacienți. Toți pacienții erau bărbați, iar medicamentul a fost luat timp de 6 luni până la 4 ani înainte de apariția simptomelor. Două până la 5% dintre pacienții care primesc terapie pe termen lung cu alcaloizi din ergot dezvoltă boală pleuropulmonară. Incidența bolii pleurale este mai mare dacă pacientul a fost expus anterior la azbest.242 Radiografia toracică evidențiază îngroşarea pleurală unilaterală sau bilaterală sau revărsat la majoritatea pacienţilor. Analiza lichidului pleural relevă un exudat cu predominant limfocite şi frecvent eozinofile.243 Istoria naturală a bolii pleuropulmonare în timpul terapiei cu alcaloizi din ergot este neclară. Boala progresează numai la unii dintre pacienții care continuă să ia medicamentul.243

Procarbazină

Au existat două cazuri detaliate de reacții pleuropulmonare constând în frisoane, tuse, dispnee şi opacități pulmonare bilaterale cu revărsat pleural după tratamentul cu procarbazină, un medicament chimioterapeutic.62 În ambele cazuri, simptomele s-au dezvoltat în câteva ore după terapia cu procarbazină, au recidivat odată cu reprovocarea şi s-au rezolvat cu întreruperea tratamentului.

Amiodarona

Amiodarona este un antiaritmic care poate produce toxicitate pulmonară severă. Efuziunile pleurale sunt văzute ca o manifestare a toxicităţii amiodaronei, dar sunt mai puţin frecvente. Majoritatea cazurilor au afectare concomitentă a parenchimului, dar au fost raportate cazuri în care nu există.237 Lichidul pleural este un exudat şi poate avea predominant limfocite, macrofage sau leucocite polimorfonucleare.237

Interleukina-2

IL-2 recombinantă este uneori utilizată în tratamentul afecţiunilor maligne, în special melanomului sau carcinomului cu celule renale. Unul dintre efectele secundare primare ale administrării IL-2 este dezvoltarea opacităţilor pulmonare şi a revărsărilor pleurale care sunt probabil legate de un sindrom de scurgere capilară generalizată.62 Incidenţa revărsării pleurale după administrarea IL-2 este de aproximativ 50%.237 Caracteristicile lichidului pleural nu au fost descrise. După oprirea terapiei cu IL-2, efuziunile tind să dispară. Cu toate acestea, într-un studiu, 17% dintre pacienti au avut încă un revărsat pleural la 4 săptămâni după încetarea tratamentului.244

Dasatinib

Dasatinib este un inhibitor al inhibitorilor multipli de tirozin kinaza, utilizat în principal pentru tratarea adulţilor cu leucemie mieloidă cronică cu rezistenţă la terapia anterioară. Utilizarea dasatinibului este asociată cu o incidenţă ridicată a efuziunii pleurale. Qunitas-Cardama şi asociaţii245 au raportat că revărsatul s-a dezvoltat la 35% din 135 de pacienţi cărora li s-a administrat medicamentul, iar aproximativ jumătate din efuziuni au ocupat mai mult de 25% din hemitorace. Efuziunile au fost bilaterale la 80% dintre pacienţi. Efuziunile erau în mare parte exsudate. Efuziunile s-au rezolvat atunci când dasatinib a fost întrerupt sau când s-au administrat steroizi. Efuziunile sunt mai puţin frecvente atunci când dasatinib este administrat o dată şi nu de două ori pe zi. Interesant, revărsatul pleural a fost asociat cu un răspuns clinic mai bun la dasatinib.245a

DIVERSE

Transplantul pulmonar

Cu transplantul pulmonar, limfaticele care drenează în mod normal plămânul sunt tăiate. În consecinţă, lichidul care părăseşte în mod normal plămânul prin aceste limfatice se scurge prin spaţiul pleural. Complicaţiile pleurale precum hemotoraxul, empiemul şi scurgerea persistentă de aer contribuie substanţial la morbiditatea şi mortalitatea postoperatorie.2456 Incidenţa revărsaturilor pleurale la 3 luni după transplant este de aproximativ 30% până la 60%.246,247 Incidenţa revărsaturilor la 12 luni este mai mică decât 10% efuziunea247. exudat predominant limfocitelor cu evoluţie benignă.246 Cu toate acestea, pacienţii care dezvoltă complicaţii după transplantul pulmonar sunt susceptibili de a dezvolta revărsate pleurale. Într-un studiu, revărsările pleurale au fost observate cu 74% din 19 episoade de respingere acută, 88% din 8 cazuri de respingere cronică, 55% din 11 episoade de infecţie şi 75% din 4 cazuri de boală limfoproliferativă.248 (Mai multe detalii despre transplantul pulmonar sunt furnizate în capitolul 106).

Sindromul Meigs

Meigs şi Cass249 au descris iniţial un sindrom caracterizat prin ascită şi revărsat pleural în asociere cu tumori ovariene benigne solide. Ulterior, a devenit evident că un sindrom asemănător poate fi observat în cazul tumorilor ovariene chistice benigne, cu tumori benigne ale uterului (fibromioame) şi cu tumori maligne ovariene de grad scăzut fără semne de metastaze.62 Ascita pare să rezulte din secreţia unor cantităţi mari de lichid de către tumori. VEGF poate juca un rol important în patogeneza ascitei şi a lichidului pleural deoarece nivelurile de VEGF sunt ridicate atât în ascită, cât şi în lichidul pleural.250 Se crede că revărsatul pleural rezultă din trecerea lichidului ascitic prin defecte ale diafragmului în spaţiul pleural.

Pacienţii cu sindrom Meigs au de obicei o boală cronică caracterizată prin scădere în greutate, revărsat pleural, ascită şi o masă pelvină. Este important să ne dăm seama că nu toţi pacienţii cu această constelaţie de simptome au o malignitate diseminată. Aproximativ 70% dintre efuziuni sunt pe partea dreaptă, iar 20% sunt bilaterale. Lichidul pleural este de obicei un exudat cu un număr relativ scăzut de globule albe (<1000/pL) şi ocazional este sângerând. Nivelul de CA-125 în lichidul pleural poate fi crescut şi acest lucru nu trebuie luat ca un indiciu de malignitate.250

Diagnosticul sindromului Meigs trebuie luat în considerare la toate femeile care au o masă pelviană, ascită şi revărsat pleural. Dacă citologia lichidului pleural este negativă la astfel de pacienţi, trebuie efectuată o laparoscopie diagnostică sau o laparotomie exploratorie pentru a determina dacă există metastaze peritoneale. Diagnosticul este confirmat atunci când ascita şi lichidul pleural se rezolvă după îndepărtarea neoplasmului primar, de obicei în primele 2 săptămâni după intervenţie chirurgicală.

Endometrioza

Un pacient ocazional cu endometrioză severă prezintă ascită masivă. Într-o analiză, 10 din 27 de pacienţi (37%) au avut şi un revărsat pleural.251 Revărsările sunt de obicei pe partea dreaptă, dar pot fi bilaterale. Lichidul pleural este un exudat sângeros sau de culoare ciocolată. Nivelul seric al antigenului carcinoembrionar poate fi crescut, sugerând carcinom ovarian. Terapia hormonală, inclusiv agoniştii hormonali care eliberează gonadotropine, poate fi încercată, dar frecvent este ineficientă şi mulţi pacienţi necesită histerectomie abdominală totală plus salpingo-ooforectomie bilaterală.251

Sindromul de hiperstimulare ovariană

Acest sindrom este o complicaţie gravă a inducerii ovulaţiei. Tabloul clinic dramatic se caracterizează prin mărirea masivă a ovarelor cu chisturi multiple, hemoconcentrare şi acumularea de lichid în spaţiul trei.250 Sindromul în general poate fi complicat de insuficienţă renală, şoc hipovolemic, episoade tromboembolice, sindrom de detresă respiratorie acută şi deces. Deşi patofiziologia acestui sindrom este incomplet înţeleasă, este probabil ca permeabilitatea capilară crescută să se datoreze producţiei crescute de VEGF de

către celulele granuloasei ovariene ca răspuns la gonadotropina corionica umană exogenă.250

Pacienţii cu sindrom apar în decurs de 2 până la 3 săptămâni de la administrarea gonadotropinei corionice umane. Pacienţii prezintă de obicei dureri abdominale şi distensie, tuse neproductivă şi dispnee cauzată de ascită, revărsat pleural sau ambele. Revărsatul pleural este de obicei bilateral, iar lichidul pleural este un exudat cu predominant neutrofile şi un nivel de LDH relativ scăzut. Tratamentul cazurilor severe necesită refacerea volumului intravascular, corectarea anomaliilor electrolitice şi profilaxia tromboembolismului venos.250

Plămân prins

Efuziunile care sunt remarcabil de stabile în timp, reapar după toracenteză şi sunt rezistente la diagnostic se pot datora unui plămân prins subiacent (Fig. 79-10). În urma unui episod anterior de inflamaţie, se poate forma o coajă fibroasă peste pleura viscerală şi poate preveni

Figura 79-10 Efuziune cu plămâni prinşi. Radiografia toracică frontală (A) arată un revărsat pleural drept mare. La o radiografie ulterioară (B), revărsatul a fost parţial drenat, dezvăluind plămânul subiacent cu o oarecare îngroşare pleurală viscerală (săgeată). Plămânul nu a reuşit să se reexpandeze în ciuda presiunilor intrapleurale negative. Aerul intrapleural a intrat în spaţiul pleural din atmosferă de-a lungul căii de drenaj.

plămânul să nu se extindă complet, „prinzând" astfel plămânul subiacent. Presiunea pleurală negativă rezultată duce la dezvoltarea unui revărsat pleural cronic.252,253.

Pacienţii cu revărsat pleural cronic secundar unui plămân prins sunt adesea asimptomatici, dar pot prezenta simptome de dispnee. Simptomele inflamaţiei pleurale acute, cum ar fi durerea pleuritică în piept şi febra, sunt clar mai puţin frecvente, dar pacientul prezintă adesea un istoric al unor astfel de evenimente în trecut. O caracteristică a revărsării pleurale secundare plămânului prins este că cantitatea de lichid este destul de constantă de la un studiu la altul. Cu plămânul prins, lichidul pleural este adesea un exsudat limită; raportul dintre lichidul pleural şi proteina serică este de aproximativ 0,5, iar raportul dintre lichidul pleural LDH şi LDH seric este de aproximativ 0,6.

Diagnosticul de revărsat pleural secundar la blocarea plămânului trebuie suspectat la orice pacient cu un revărsat pleural cronic stabil, în special dacă pacientul are antecedente de uremie, radiaţii toracice sau intervenţii chirurgicale toracice anterioare.253 Pleura viscerală

îngroşată poate fi demonstrată dacă 200 până la 400 mL de timp sunt injectaţi în spaţiul pleural. La unele instituţii, manometria pleurală este utilizată de rutină în timpul unei toracenteze terapeutice; dacă presiunea pleurală scade rapid (mai mult de 14 până la 15 cm H2O pe litru de lichid pleural îndepărtat), aerul este lăsat să pătrundă în spaţiul pleural pentru a readuce presiunea pleurală la un interval mai normal (-5 cm H2O), astfel încât să se poată obţine o tomografie toracică cu contrast de aer pentru a evalua pleura viscerală.253

Terapia definitivă pentru plămânul blocat este toracotomia cu decorticare. Cu toate acestea, această intervenţie chirurgicală majoră este indicată numai la pacienţii care sunt simptomatici din plămânul prins. Dacă pacientul este asimptomatic sau minim simptomatic, pacientul poate fi observat dacă tabloul clinic, constatările lichidului pleural şi măsurătorile presiunii pleurale sunt toate compatibile cu diagnosticul de plămân prins.

Sindromul unghiilor galbene

Acest sindrom constă din triada unghiilor galbene deformate, limfedem şi revărsări pleurale. Cele trei entităţi pot deveni manifeste în momente foarte disparate şi, prin urmare, nu sunt toate prezente simultan la fiecare pacient. Anormalitatea de bază responsabilă pentru acest sindrom pare a fi hipoplazia vaselor limfatice254,255 sau o scădere a funcţiei limfatice.256 Debutul afecţiunii este după pubertate (vârsta medie de debut 53 într-un studiu257, 61 în altul258), poate fi dobândită257 şi se poate rezolva fără tratament.

De obicei, unghiile sunt de culoare galben deschis până la verzui şi sunt excesiv de curbate dintr-o parte în alta (eFig. 79-10). Ele sunt, de asemenea, îngroşate şi pot prezenta crestaturi transversale sau onicoliză (separarea unghiei de pat). Revărsările pleurale sunt bilaterale în aproximativ 50% din cazuri şi pot fi masive. Odată ce s-a dezvoltat un revărsat pleural cu acest sindrom, acesta tinde să persistă şi să reapară rapid după tora-centeză.254 Lichidul pleural este de obicei un exudat cu predominant limfocite.254 LDH din lichidul pleural tinde să fie relativ scăzut în raport cu nivelul proteinei din lichidul pleural.62

Diagnosticul se stabileşte de obicei prin prezenţa triadei revărsat pleural, limfedemul şi unghiile galbene. Diagnosticul poate fi dificil de stabilit dacă revărsatul pleural este prima manifestare a sindromului. Nu există un tratament specific pentru sindrom dar, dacă revărsatul este mare şi produce simptome, revărsatul poate fi tratat cu pleurodeză sau decorticaţie/pleurectomie.258a

Efuziuni pleurale din cauza cateterelor deplasate

Atât cateterismul jugular intern, cât şi cel al venei subclaviere pot fi complicate de plasarea greşită a vârfului cateterului în mediastin sau spaţiul pleural, ceea ce are ca rezultat un revărsat pleural unilateral (eFig. 79-11) sau bilateral. Lichidul pleural poate avea caracteristicile lichidului intravenos, sau poate fi sângeros din cauza lacerării vaselor de sânge.259 Dacă pacientul primeşte lipide printr-o linie centrală, lichidul poate arăta chilos.260 Diagnosticul unui cateter venos central greşit trebuie luat în considerare la toţi

pacienţii cu astfel de linii, care ar trebui să dezvolte rapid pacienţii prin efuzie pleurală şi diagnosticare.

În ultimii câţiva ani, dezvoltarea tuburilor de alimentare din poliuretan moi, flexibile, cu orificii mici, a făcut ca hrănirea nazogastrică şi nazoenterică să fie mai practică şi confortabilă pentru pacienţi. Cu toate acestea, plasarea greşită a acestor tuburi poate duce la complicaţii pleurale grave. Pneumotoraxul este cea mai frecventă complicaţie, dar infuzia de formulă enterală în spaţiul pleural sau dezvoltarea unui empiem sau ambele sunt, de asemenea, frecvente.261 Aceste tuburi mici flexibile sunt introduse cu un stilt în poziţie care permite avansarea mai uşoară a dispozitivului. Cu toate acestea, cu stilul în poziţie, tubulatura devine suficient de rigidă încât să poată perfora structurile relativ uşor. Riscul este mult mai mare dacă pacientul are un tub endotraheal în poziţie sau este obturat.261 Pentru a preveni aceste complicaţii, aceste tuburi trebuie introduse numai de persoane cu experienţă, iar tubul trebuie îndepărtat imediat dacă pacientul începe să tuseze. Tubul nu trebuie avansat dacă se simte rezistenţă şi, înainte de iniţierea hrănirii, trebuie confirmată radiografic poziţia vârfului tubului.262 Dacă soluţiile enterale pătrund în spaţiul pleural, trebuie efectuată toracostomie cu tub pentru îndepărtarea soluţiei. În plus, pacientul trebuie atent observat pentru dezvoltarea unui empiem.261

Puncte cheie

Intrarea lichidului normal în spaţiul pleural este în mod normal lentă, în concordanţă cu cea găsită în alte spaţii interstiţiale ale corpului. Ieşirea lichidului se face în principal prin limfaticele pleurale parietale, care au o capacitate mare de rezervă şi, în mod normal, pot găzdui creşteri ale formării lichidului fără dezvoltarea unui revărsat.

Revărsatul pleural se dezvoltă atunci când boala sau combinaţiile de boli duc la o creştere a pătrunderii de lichid în spaţiul pleural şi la o scădere a extragerii din spaţiul pleural; ambele modificări sunt probabil necesare pentru formarea unei efuzii.

Excesul de lichid în altă parte a corpului se poate deplasa şi intra în spaţiul pleural din cauza (1) presiunii pleurale subatmosferice (-5 până la -30 cm H2O), (2) stratului mezotelial scurs şi (3) capacităţii mari a spaţiului pleural.

Transudatele rezultă de obicei din modificări sistemice ale presiunii hidrostatice şi/sau osmotice care duc la colectarea unui lichid relativ scăzut de proteină şi lactat dehidrogenază (LDH), cu un raport proteină pleurală/serică <0,5 şi LDH pleural/seric <0,6 şi LDH mai puţin de două treimi din limita superioară a normalului (criteriile Light).

Transudatele cu o concentraţie foarte scăzută de proteine (<0,5 g/dL) provin din intrarea lichidului cefalorahidian, urinei, lichidului de dializă peritoneală sau lichidelor intravenoase în spaţiul pleural.

Exudatele rezultă dintr-o multitudine de boli inflamatorii, infecţioase sau maligne, conducând la o efuziune cu o concentraţie relativ mare de proteine şi/sau LDH.

Majoritatea transudaţilor provin din insuficienţa cardiacă congestivă. Atunci când cauza este neclară sau când raporturile proteine şi LDH nu sunt clar transudative, aşa cum se poate întâmpla după diureză, peptida natriuretică N-terminală procreierală a lichidului pleural este un marker sensibil şi specific pentru o etiologie cardiacă.

Majoritatea exsudatelor provin din pneumonie, tumori maligne sau embolie pulmonară.

Nu se stabileşte vreodată un diagnostic pentru aproximativ 20% din toate revărsările pleurale exsudative şi multe se rezolvă spontan, fără a lăsa reziduuri. Gradul în care un diagnostic este urmărit prin proceduri invazive va depinde de (1) simptomele şi evoluţia clinică a pacientului, (2) tendinţa nivelului LDH din lichidul pleural în timp şi (3) dorinţa pacientului pentru un diagnostic.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Broaddus VC, Wiener-Kronish JP, Berthiaume Y şi colab.: Eliminarea lichidului pleural şi a proteinelor de către limfatici la oile trează. J Appl Physiol 64:384390, 1988.

Broaddus VC, Wiener-Kronish JP, Staub NC: Eliminarea edemului pulmonar în spaţiul pleural al oilor anesteziate încărcate cu volum. J Appl Physiol 68:2623-2630, 1990.

Estenne M, Yernault JC, de Troyer A: Mecanismul de ameliorare a dispneei după toracocenteză la pacienţii cu revărsate pleurale mari. Am J Med 74:813-819, 1983.

Leckie WJH, Tothill P: Turnover-ul albuminei în efuziunile pleurale. Clin Sci 29:339-352, 1965.

Light RW: Pleural diseases, ed 6, Philadelphia, 2013, Lippincott, Williams & Wilkins.

Light RW, MacGregor MI, Luchsinger PC şi colab.: Efuzii pleurale: separarea diagnostică a transudaţilor şi exsudaţilor. Ann Intern Med 77(4):507-513, 1972.

Romero-Candeira S, Fernandez C, Martin C şi colab: Influenţa diureticelor asupra concentraţiei proteinelor şi a altor componente ale transudaţilor pleurali la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Am J Med 110:681-686, 2001.

Wiener-Kronish JP, Broaddus VC: Interrelaţia dintre lichidul interstiţial pleural şi pulmonar. Annu Rev Physiol 55:209-226, 1993.

eFIGURE GALERIE DE IMAGINI

eFigura 79-1 Anatomia arterială intercostală la CT toracic intensificat. A şi B, CT toracic sagital intensificat medial (A) arată prezenţa arterelor intercostale poziţionate în mijlocul

spaţiului intercostal (săgeţi, A), în comparaţie cu poziţia de-a lungul marginii inferioare a coastei mai lateral (vârfuri de săgeţi, B). C, Imaginea CT intensificată proiectată cu intensitate maximă coronală arată traseele arterelor intercostale, poziţionate în mijlocul spaţiului intercostal medial (puncte de săgeţi) şi de-a lungul marginii inferioare a coastei mai lateral (săgeţi). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 79-2 Lichidul pleural de la un pacient cu pseudochilotorax. A, Aspectul lăptos al lichidului pleural a persistat după centrifugare. B, Prezenţa cristalelor de colesterol la examenul microscopic al lichidului pleural a stabilit diagnosticul de pseudochilotorax. (Din Kalomenidis I, Lee YCG: Chilotorax, pseudochilotorax, LAM şi sindromul unghiilor galbene. În Laurent GJ, Shapiro SD, editori: Encyclopedia of respiratory medicine. Waltham, MA, 2006, Academic Press, Fig. 2, p. 392.)

eFigura 79-3 Diafragma poroasă la un pacient cu hidrotorax hepatic. După aspirarea lichidului pleural, se poate observa că diafragma curge lichid pe suprafaţă în multe locaţii (săgeţi), ca dovadă a porozităţii crescute. (Din Huang PM, Chang YL, Yan CY, Lee YC: The morphology of diaphragmatic defects in hepatic hydrothorax: toracoscopic finding. J Thorac Cardiovasc Surg 130:141-145, 2005. Fig. 3.)

eFigura 79-4 Pericardită acută cu revărsat pleural stâng. CT toracic axial intensificat evidenţiază un mic revărsat pericardic (°) cu o îngroşare lină a pericardului (puncte de săgeată). Este prezent un mic revărsat pleural stâng (*). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 79-5 Revărsate pleurale asociate cu obstrucţia venei cave superioare. AD, CT toracic axial intensificat la un pacient cu stenoză de venă cavă superioară după plasarea cateterului venos central arată lipsa de îmbunătăţire a venei cave superioare îngustate (săgeata, A). Stenoza venei cave superioare este supraazygos, ceea ce are ca rezultat o intensificare intensă a venei azygos (săgeţi, AD) datorită fluxului retrograd prin acest vas în porţiunea infraazygos a venei cave superioare (săgeata, B). Este prezentă mărirea marcată şi intensificarea intensă a venelor intercostale stângi (vârfuri de săgeţi duble, C). Sunt prezente revărsate pleurale bilaterale (*, AD). Edemul extins al grăsimii subcutanate bilateral este, de asemenea, vizibil, precum şi venele colaterale din peretele toracic stâng intens intensificate. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 79-6 Revărsat pleural rezultat în urma patologiei intraabdominale. A şi B, CT toracic axial intensificat arată un revărsat pleural stâng moderat (ef). C şi D, CT abdominal intensificat arată o structură hipoatenuantă mare care reflectă un hematom infectat subcapsular splenic (H, vârfuri de săgeată). Reţineţi că anomalia comprimă şi deformează splina (*). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 79-7 Celulă în formă de cometă în artrita reumatoidă. Examen citologic al lichidului pleural la o femeie de 33 de ani cu poliartrită reumatoidă (AR) şi revărsat pleural drept.

Colorarea Papanicolaou a arătat macrofage alungite, cu nuclei ovali şi cozi asemănătoare mormolocului. Când este văzută, această caracteristică, împreună cu un fundal amorf granular, a fost descrisă ca caracteristică pentru RA. (Din Brucato A, Tombini V, Guffanti C: Imagine clinică: celulele cometelor în artrita reumatoidă. Arthrit Rheumatol 54:243, 2006. Ilustraţia 1.)

eFigura 79-8 Revărsate pleurale şi pericardice uremice. A şi B, CT toracic axial neintensificat la un pacient cu insuficienţă renală arată un revărsat pericardic de dimensiuni moderate (*) şi un revărsat pleural drept loculat (ef). Efuziunile s-au îmbunătăţit în urma hemodializei. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 79-9 Sindromul post-leziune cardiacă: revărsări pleurale şi pericardice rezultate în urma infarctului miocardic recent. Infarctul miocardic a fost nerecunoscut şi pacientul s-a prezentat la RMN cu o plângere de 3 săptămâni de durere toracică. A şi B, secvenţele axiale de recuperare cu inversiune dublă (A) şi triplă (B) arată un revărsat pericardic moderat (*). Sunt prezente mici revărsări pleurale bilaterale (săgeţi duble). C, Axa scurtă segmentată, recuperarea inversă ponderată T1, secvenţa de intensificare tardivă cu gadoliniu arată o intensificare subendocardică (vârfurile de săgeată) care implică muşchiul ventricular stâng bazal şi al cavităţii mediane, în concordanţă cu infarctul miocardic. D, Angiografia coronariană cu cateter arată ocluzia arterei coronare circumflexe stângi (săgeată). VS, ventriculul stâng; RV, ventricul drept. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 79-10 Unghiile la un pacient cu sindromul unghiei galbene. Unghiile pot fi galbene sau verde pal şi sunt îngroşate, netede şi excesiv de curbate dintr-o parte în alta. Creşterea unghiei este lentă şi unghia se poate separa de patul unghial (onicoliză). Se crede că unghiile anormale şi formarea revărsaturilor pelurale rezultă dintr-un deficit de drenaj limfatic. (Din Habif TP: Clinical dermatology: a color guide to diagnostic and therapy, ed 5. Philadelphia, 2010, Mosby, Fig. 25-41.)

eFigura 79-11 Revărsat pleural masiv din cauza deplasării greşite a cateterului venos central. A, Radiografie frontală a toracelui după plasarea cateterului venos jugular intern

drept arată linia proiectată pe cursul aşteptat al venei jugulare interne drepte (săgeţi), deşi vârful cateterului ia un curs medial neobişnuit în jos (cap săgeată). B, Radiografia frontală a toracelui efectuată după ce a fost administrată nutriţia parenterală totală prin cateterul gâtului drept, arată dezvoltarea unui revărsat pleural drept masiv, dovedit a fi rezultatul instilării lichidului de nutriţie parenterală totală în spaţiul pleural drept din cauza deplasării greşite a cateterului venos central. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

Referinţe

Albertine KH, et al: Nu există dovezi pentru contactul celulelor mezoteliale în spaţiul pleural costal al oilor. JApplPhysiol 70(1):123-134, 1991.

Deschamps C, Rodarte JR: Efectele simfizei pleurale unilaterale asupra mecanicii sistemului respirator şi a schimbului de gaze la câinii anesteziaţi. Am Rev Resp Dis 137:1385-1389, 1988.

Ukale V, et al: Impactul pleurodezei în efuziunea malignă asupra funcţiei respiratorii. Respir Med 93(12):898-902, 1999.

Davidson FF, Glazier JB: Pleurita unilaterală şi funcţia pulmonară regională. Ann Intern Med 77:37-42, 1972.

Broaddus VC, Light RW: Care este originea transudatelor şi exsudatelor? Chest 102:658-659, 1992.

Broaddus VC, Wiener-Kronish JP, Staub NC: Eliminarea edemului pulmonar în spaţiul pleural al oilor anesteziate încărcate cu volum. J Appl Physiol 68(6):2623-2630, 1990.

Wiener-Kronish JP, et al: Relaţia dintre efuziunile pleurale şi edemul pulmonar cu permeabilitate crescută la oile anesteziate. J Clin Invest 82:1422-1429, 1988.

Grey SW, Skandalakis JE: Dezvoltarea pleurei. În Chretien J, Bignon J, Hirsch A, editori: The pleura in health and disease, vol. 30, New York, 1985, Marcel Dekker, Inc., pp 3-19.

Jantz MA, Antony VB: Fiziopatologia pleurei. Respiraţie 75:121-133, 2008.

Nishimura SL, Broaddus VC: Boală pleurală indusă de azbest. Clin Chest Med 19:311-329, 1998.

Ordonez NG: Care sunt cei mai buni markeri imunohistochimici actuali pentru diagnosticul mezoteliomului epitelioid. O recenzie şi actualizare. Hum Pathol 38(1):1-16, 2007.

Albertine KH, et al: Structura, alimentarea cu sânge şi vasele limfatice ale pleurei viscerale a oilor. Am J Anat 165:2 77-294, 1982.

Oldmixon EH, Hoppin FGJ: Comparaţie a cantităţilor de colagen şi elastină din pleura şi parenchimul plămânului câinelui. J Appl Physiol 56:1383-1388, 1956.

Hoganson DM, et al: Componentele matricei extracelulare conservate şi activitatea biologică păstrată în mezoteliul porcin decelularizat. Biomaterials 31(27):6934-6940, 2010.

Albertine KH, Wiener-Kronish JP, Staub NC: Structura pleurei parietale şi relaţia sa cu dinamica lichidului pleural la oaie. Anat Rec 208:401-409, 1984.

Wang NS: Stoamele preformate care conectează cavitatea pleurală şi limfaticele din pleura parietală. Am Rev Resp Dis 111:12-20, 1975.

Li J: Studiu ultrastructural asupra stomatelor pleurale la om. Funct Develop Morphol 3(4):277-280, 1993.

Li YY, Li JC: Ultrastructura şi studiul tridimensional al stomatelor limfatice din pleura costală a iepurelui. Micros Res Techn 62:240-246, 2003.

Broaddus VC, et al: Eliminarea lichidului pleural şi a proteinelor de către limfatici la oile trează. J Appl Physiol 64(1):384-390, 1988.

Pintelon I, et al: Receptorii senzoriali în pleura viscerală. Am J Respir Cell Mol Biol 36:541-551, 2007.

Montes JF, Garcia-Valero J, Ferrer J: Dovezi de inervaţie în aderenţe pleurale induse de talc. Cufăr 130(3):702-709, 2006.

Staub NC, Wiener-Kronish JP, Albertine KH: Transport prin pleura: fiziologia schimbului normal de lichide şi soluţi în spaţiul pleural. În Chretien J, Bignon J, Hirsch A, editori: The pleura in health and disease, vol. 30, New York, 1985, Marcel Dekker, Inc., pp 169-193.

Broaddus VC: Fiziologie: schimb de fluide şi substanţe dizolvate în stări fiziologice normale. În Light R, Lee Y, editori: Textbook of pleural diseases, Londra, 2008, Hodder Arnold Publishers, pp 43-48.

Payne DK, Kinasewitz GT, Gonzalez E: Permeabilitatea comparativă a pleurei viscerale şi parietale canine. J Appl Physiol 65(6):2558-2564,

1988.

Kim KJ, Critz AM, Crandall ED: Transportul de apă şi substanţe dizolvate prin pleura viscerală a oilor. Am Rev Resp Dis 120:883-892, 1979.

Negrini D, Townsley MI, Taylor AE: Conductivitatea hidraulică a pleurei parietale canine in vivo. J Appl Physiol 69:438-442, 1990.

Kinasewitz GT, et al: Permeabilitatea pleurei viscerale canine. J Appl Physiol 55:121-130, 1983.

Song Y, et al: Rolul canalelor de apă de aquaporină în dinamica fluidului pleural. Am J Physiol Cell Physiol 2 79(6):C1744-C1750, 2000.

Verkman AS: Rolul acvaporinelor în fiziologia lichidelor pulmonare. Respir Physiol Neurobiol 159(3):324-330, 2007.

Wiener-Kronish JP, et al: ratele de ieşire şi de intrare a proteinelor în lichidul pleural şi plasmă la oaie. J Appl Physiol 56(2):459-463, 1984.

Broaddus VC, Araya M: Dinamica lichidelor şi proteinelor folosind un nou cateter pleural minim invaziv la iepuri. J ApplPhysiol 72:851857, 1992.

Erdmann AJ, et al: Efectul presiunii vasculare crescute asupra echilibrului fluidului pulmonar la oile neanesteziate. Circ Res 37:271-284, 1975.

Murray JF: Plămânul normal, ed 2, Philadelphia, 1986, WB. Compania Saunders, p. 377.

Light RW, Stansbury DW, Brown SE: Relaţia dintre presiunile pleurale şi modificările funcţiei pulmonare după toracenteza terapeutică. Am Rev Respir Dis 133:658-661, 1986.

Leckie WJH, Tothill P: Turnover-ul albuminei în efuziunile pleurale. Clin Sci 29:339-352, 1965.

Runyon BA, Forker EL, Sopko JA: Cinetica fluidului pleural la un pacient cu limfedem primar, revărsări pleurale şi unghii galbene. Am Rev Respir Dis 119:821-825, 1979.

Light RW, et al: Efuzii pleurale: separarea diagnostică a transudaţilor şi exsudaţilor. Ann Intern Med 77:507-513, 1972.

Wiener-Kronish JP, Broaddus VC: Interrelaţia dintre lichidul interstiţial pleural şi pulmonar. Annu Rev Physiol 55:209-226, 1993.

Broaddus VC: Revărsate pleurale transudative. În Loddenkemper R, Antony VB, editori: Pleural diseases (monografia respiratorie europeană), Sheffield, Marea Britanie, 2002, European Respiratory Society Journals, Ltd., pp 157-176.

Wang JS, Tseng CH: Modificări ale mecanicii pulmonare şi ale schimbului de gaze după toracenteză la pacienţii cu inversarea unui hemidiafragm secundar revărsat pleural mare. Cufăr 107(6):1610- 1614, 1995.

Brandstetter RD, Cohen RP: Hipoxemie după toracenteză: o afecţiune previzibilă şi tratabilă. J Am Med Assoc 242:1060-1061,

1979.

Agusti AGN, et al: Nepotrivirea ventilaţiei-perfuzie la pacienţii cu revărsat pleural: efectele toracentezei. Am J Respir Crit Care Med 156:1205-1209, 1997.

Talmor M, et al: Efecte benefice ale drenajului cu tubul toracic al revărsării pleurale în insuficienţa respiratorie acută refractară la ventilaţia cu presiune finală expiratorie pozitivă. Chirurgie 123(2):137-143, 1998.

Goligher EC, Ferguson ND: Utilitatea revărsaturilor pleurale drenante la pacienţii ventilaţi mecanic. Curr Opin Pulm Med 18(4):359-365, 2012.

Traylor JJ, et al: Revărsate pleurale mari producând semne de tamponare cardiacă rezolvate prin toracenteză. Am J Cardiol 89:106-108,

2002.

Light RW: Fiziologie: modificări cu revărsat pleural şi pneumotorax. În Light R, Lee Y, editori: Textbook of pleural diseases, Londra, 2008, Hodder Arnold Publishers, pp 49-58.

Cartaxo AM, et al: Îmbunătăţiri ale testului de mers de 6 minute şi spirometriei după toracenteză pentru revărsate pleurale simptomatice. Cufăr 139(6):1424-1429, 2011.

Estenne M, Yernault JC, de Troyer A: Mecanismul de ameliorare a dispneei după toracocenteză la pacienţii cu revărsate pleurale mari. Am J Med 74:813-819, 1983.

Mulvey RB: Efectul lichidului pleural asupra diafragmei. Radiologie 84:1080-1086, 1965.

Wong CL, Holroyd-Leduc J, Straus SE: Are acest pacient un revarsat pleural? JAMA 301:309-317, 2009.

Puchalski JT, et al: Siguranţa toracentezei la pacienţii cu risc de sângerare necorectat. Ann Am Thorac Soc 10(4):336-341, 2013.

Colt H: Tehnici de drenaj. În Light RW, Lee YCG, editori: Textbook of pleural diseases, Londra, 2008, Hodder Arnold Publishers, pp 551-567.

Petersen WG, Zimmerman R: Utilitatea limitată a radiografiei toracice după toracenteză. Cufăr 117:1038-1042, 2000.

Maslove DM, et al: Diagnosticul şi managementul efuziunilor pleurale în UTI. J Intensive Care Med 28(1):24-36, 2013.

Ashchi M, et al: Transudative maligne pleurale efuzii: prevalenţă şi mecanisme. South Med J 91(1):23-26, 1998.

Romero-Candeira S, et al: Influenţa diureticelor asupra concentraţiei proteinelor şi a altor componente ale transudaţilor pleurali la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Am J Med 110:681-686, 2001.

Porcel J, Martinez-Alonso M, Cai G, et al: Biomarkers of heart failure in pleural fluid. Cufăr 136(3):671-677, 2009.

Heffner JE, Highland K, Brown LK: O derivaţie meta-analiză a rapoartelor de probabilitate continue pentru diagnosticarea exsudatelor de lichid pleural. Am J Respir Crit Care Med 15:1591-1599, 2003.

Peterman TA, Speicher CE: Evaluarea efuziunilor pleurale: o abordare în două etape. JAMA 252:1051-1053, 1984.

Light RW: revărsat pleural. N Engl J Med 346:1971-1977, 2002.

Light RW, Erozan YS, Ball WC: Celulele din lichidul pleural: valoarea lor în diagnosticul diferenţial. Arch Intern Med 132:854-860, 1973.

Light RW, editor: Boli pleurale, ed 6, Philadelphia, 2013, Lippincott, Williams & Wilkins.

Lillington GA, Carr DT, Mayne JG: Pleurezie reumatoidă cu efuziune. Arch Intern Med 128:764-768, 1971.

Bun JTJ, et al: Lupus pleuritis: caracteristici clinice şi caracteristici ale lichidului pleural, cu referire specială la anticorpii antinucleari din lichidul pleural. Chest 84:714-718, 1983.

Sahn SA, Good JTJ: pH-ul lichidului pleural în efuziuni maligne. Implicaţii diagnostice, prognostice şi terapeutice. Ann Intern Med 108:345-349, 1988.

Sanchez-Armengol A, Rodriguez-Panadero F: Supravieţuirea şi pleurodeza talcului în carcinomul pleural metastatic, revizuit. Raportarea a 125 de cazuri. Cufăr 104(5):1482-1485, 1993.

Conner BD, şi colab.: Variaţii ale numărului de leucocite din lichidul pleural şi numărătorilor diferenţiaţi cu diferite recipiente de probă şi diferite metode. Cufăr 123:1181-1187, 2003.

Noppen M, şi colab.: Volumul şi conţinutul celular al lichidului pleural normal la om examinat prin lavaj pleural. Am J Respir Crit Care Med 162:1023-1026, 2000.

Mohamed KH, et al: Nivelurile lichidului pleural de interleukină-5 şi eozinofile sunt strâns corelate. Cufăr 122:567-580, 2002.

Adelman M, et al: Utilitatea diagnostică a eozinofiliei lichidului pleural. Am J Med 77:915-920, 1984.

Schandene L, şi colab.: IL-5 în revărsat pleural eozinofil post-traumatic. Clin Exp Immunol 93:115-119, 1993.

Kwon BI, et al: Imunitatea înnăscută de tip 2 este asociată cu revărsat pleural eozinofil în pneumotoraxul spontan primar. Am J Respir Crit Care Med 188(5):577-585, 2013.

Maltais F, Laberge F, Cormier Y: Hipereozinofilie sanguină în cursul efuziunii pleurale posttraumatice. Chest 98:348-351, 1990.

Romero-Candeira S, şi colab: Caracteristicile biochimice şi citologice ale efuziunilor pleurale secundare embolismului pulmonar. Cufă 121: 465-469, 2002.

Smit HJ, et al: Analiza lichidului pleural în pneumotoraxul spontan idiopatic: corelaţia procentului de eozinofile cu durata aerului în spaţiul pleural. Respir Med 93:262-267, 1999.

Kalomenidis I, Light RW: Efuziuni pleurale eozinofile. Curr Opin Pulm Med 9:254-260, 2003.

Johnson RJ, Johnson JR: Paragonimiaza la refugiaţii indochinezi. Am Rev Respir Dis 128:534-538, 1983.

Erzurum SE, şi colab.: Efuziune pleurală în sindromul Churg-Strauss. Chest 95:1357-1359, 1989.

Yam LT: Semnificaţia diagnostică a limfocitelor în efuziunile pleurale. Ann Intern Med 66:972-982, 1967.

Elis A, et al: Semnificaţia diagnostică a limfocitozei policlonale în revărsările pleurale. NZ Med J 113(1104):56-58, 2000.

Katz RL, et al: O abordare morfologică, imunologică şi citometrică a clasificării limfomului non-Hodgkin în efuzii. Diagn Cytopathol 3(2):91-101, 1987.

Jarvi OH, et al: Acurateţea şi semnificaţia diagnosticului de cancer citologic al revărsaturilor pleurale. Acta Cytol 16:152-157, 1972.

Dekker A, Bupp PA: Citologia efuziunilor seroase. O investigaţie privind utilitatea blocurilor celulare faţă de frotiuri. Am J Clin Pathol 70:855-860, 1978.

Melamed MR: Prezentarea citologică a limfoamelor maligne şi a bolilor asociate în efuzii. Cancer 16:413-431, 1963.

Fetsch PA, Abati A: Imunocitochimia în citologia efuziunii: o revizuire contemporană. Cancer 93:293-308, 2001.

Mohamed KH, şi colab.: Lavaj pleural: o nouă abordare diagnostică pentru diagnosticarea efuziunii pleurale exudative. Lung 178(6):371-379, 2000.

Westfall DE, Fan X, Marchevsky AM: Orientări bazate pe dovezi pentru a optimiza selecţia panourilor de anticorpi în citopatologie: revărsări pleurale cu celule epitelioide maligne. Diagn Cytopathol 38(1):9-14, 2010.

Buttitta F, et al: Evaluarea eficientă a stării mutaţiei egfr în lavajul bronhoalveolar şi fluidele pleurale prin secvenţierea de generaţie următoare. Clin Cancer Res 19(3):691-698, 2013.

Allegrini S, et al: Analiza genei receptorului factorului de creştere epidermic cu un test molecular extrem de sensibil în specimene citologice de rutină de adenocarcinom pulmonar. Am J Clin Pathol 138(3):377-381,

2012.

Reis-Filho JS, Schmitt FC: Hibridizare in situ prin fluorescenţă, hibridizare genomică comparativă şi alte tehnici de biologie moleculară în analiza efuziunilor. Diagn Cytopathol 33(5):294-299,

2005.

Fiegl M, et al: Detectarea celulelor maligne prin hibridizare fluorescentă in situ (FISH) în efuziuni de la pacienţi cu carcinom. Hum Pathol 31(4):448-455, 2000.

Benlloch S, et al: Valoarea potenţială de diagnostic a profilului de metilare în lichidul pleural şi serul de la pacienţii cu cancer cu revărsat pleural. Cancer 107(8):1859-1865, 2006.

Holloway AJ, et al: Un test de diagnostic molecular pentru a distinge adenocarcinomul pulmonar de mezoteliom malign folosind celule colectate din revărsate pleurale. Clin Cancer Res 12(17):5129-5135,

2006.

Creaney J, Robinson BWS: Biomarkeri serici şi lichidului pleural pentru mezoteliom. Curr Opin Pulm Med 15(4):366-370, 2009.

Hooper CE, et al: Un studiu prospectiv care evaluează rolul mezotelinei în efuziunile pleurale nediagnosticate. Eur Respir J 41(1):18-24,

2013.

Menzies SM, şi colab.: Cultură în sticlă de sânge a fluidului pleural în infecţia pleurală. Thorax 66(8):658-662, 2011.

Zheng X, şi colab.: Detectarea rapidă a Streptococcus pyogenes în probe de lichid pleural de la pacienţii pediatrici cu empiem. J Clin Microbiol 50(8):2786-2787, 2012.

Martinon-Torres F, et al: Testul antigenului pleural în diagnosticul empiemului pneumococic pediatric. J Crit Care 2 7(3):321 e1-321 e4,

2012.

Porcel JM, et al: Contribuţia unui test de antigen pleural (Binax NOW) la diagnosticul pneumoniei pneumococice. Cufăr 131(5): 1442-1447, 2007.

Maskell N, et al: Bacteriologia infecţiei pleurale prin metode genetice şi standard şi semnificaţia mortalităţii sale. Am J Respir Crit Care Med 174(7):817-823, 2006.

Blaschke AJ, şi colab.: PCR specifică speciei îmbunătăţeşte detectarea agenţilor patogeni bacterieni în empiem parapneumonic în comparaţie cu PCR 16S şi cultură. Pediatr Infect Dis J 32(3):302-303, 2013.

Potts DE, et al: Acidoza revărsărilor pleurale cu glucoză scăzută. Am Rev Respir Dis 117:665-671, 1978.

Light RW, et al: Efuzii parapneumonice. Am J Med 69:507-512,

1980.

Cheng DS, şi colab.: Comparaţie a valorilor pH-ului lichidului pleural obţinute cu ajutorul aparatului de gaze din sânge, al pH-metrului şi al benzii indicatorului de pH. Chest 114(5):1368-1372, 1998.

Rahman NM, et al: Factori importanţi din punct de vedere clinic care influenţează măsurarea diagnostică a pH-ului lichidului pleural şi a glucozei. Am J Respir Crit Care Med 178(5):483-490, 2008.

Bowling M, et al: Percepţia versus realitate: măsurarea pH-ului fluidului pleural în Statele Unite. Respiraţie 83(4):316-322, 2012.

Branca P, et al: Măsurarea de rutină a amilazei din lichidul pleural nu este indicată. Arch Intern Med 161:228-232, 2001.

Sherr HP şi colab.: Originea amilazei lichidului pleural în ruptura esofagiană. Ann Intern Med 76:985-986, 1972.

Maulitz RM, et al: Consecinţele pleuropulmonare ale rupturii esofagiene: un model experimental. Am Rev Respir Dis 120:363367, 1979.

Rockey DC, Cello JP: Fistula pancreaticopleurală: raportul a 7 pacienţi şi trecerea în revistă a literaturii. Medicine 69(6):332-344, 1990.

Light RW, Ball WC: Glucoză şi amilază în revărsările pleurale. JAMA 225:257-260, 1973.

Kramer MR, et al: Amilază ridicată în revărsatul pleural legat de neoplasm. Ann Intern Med 110:567-569, 1989.

Walker WC, Wright V: Pleurită reumatoidă. Ann Rheum Dis 26:467-474, 1967.

Winslow WA, Ploss LN, Loitman B: Pleurita în lupusul eritematos sistemic: importanţa sa ca manifestare precoce în diagnostic. Ann Intern Med49:70-88, 1958.

Khare V, şi colab.: Anticorpi antinucleari în lichidul pleural. Chest 106:866-871, 1994.

Wang DY, et al: Comparaţia diferitelor metode de diagnostic pentru pleurita lupusă şi pericardită: un studiu prospectiv de trei ani. J Formos Med Assoc 99(5):375-380, 2000.

Porcel JM, et al: Testarea anticorpilor antinucleari în lichidul pleural pentru diagnosticul pleuritei lupice. Lupus 16:25-27, 2007.

Halla JT, Schrohenloher RE, Volanakis JE: Complexe imune şi alte caracteristici de laborator ale efuziunilor pleurale. Ann Intern Med 92:748-752, 1980.

Jimenez Castro D, şi colab.: Valoarea diagnostică a adenozin deaminazei în efuziunile pleurale limfocitare nontuberculoase. Eur Respir J 21(2): 220-224, 2003.

Baba K, et al: Activitatea adenozin deaminazei este un marker sensibil pentru diagnosticul de pleurită tuberculoasă la pacienţii cu un număr foarte scăzut de CD4. PLoS ONE 3(7):e2 788, 2008.

Porcel JM, Esquerda A, Bielsa S: Performanţa de diagnosticare a activităţii adenozin deaminazei în lichidul pleural: o experienţă uniccentrică cu peste 2100 de pacienţi consecutivi. Eur J Intern Med 21(5):419- 423, 2010.

Ferrer JS, şi colab: Evoluţia efuziunii pleurale idiopatice: un studiu prospectiv, de urmărire pe termen lung. Cufăr 109:1508-1513, 1996.

Villena V, et al: Nivelurile interferonului gamma în lichidul pleural pentru diagnosticul tuberculozei. Am J Med 115(5):365-370, 2003.

Hooper CE, Lee YC, Maskell NA: Teste de eliberare a interferon-gamma pentru diagnosticul efuziunilor pleurale TB: hype sau speranţă reală? Curr Opin Pulm Med 15(4):358-365, 2009.

Keng LT, et al: Evaluarea pleurală ADA, ADA2, IFN-gamma şi IGRA pentru diagnosticarea pleureziei tuberculoase. J Infect 67(4):294-302,

2013.

Zhou Q, şi colab.: Precizia diagnostică a testelor de eliberare a interferonului-gamma a celulelor T în pleurezia tuberculoasă: o meta-analiză. Respirology 16(3):473-480, 2011.

Su WJ: Progrese recente în diagnosticul molecular al tuberculozei. J Microbiol Immunol Infect 35(4):209-214, 2002.

Forbes BA: Evaluarea critică a abordărilor de amplificare a genelor în diagnosticul tuberculozei. Immunol Invest 26:105-116, 1997.

Pai M, et al: Teste de amplificare a acidului nucleic în diagnosticul pleuritei tuberculoase: o revizuire sistematică şi meta-analiză. BMC Infect Dis 4:6, 2004.

Brixey AG, et al: Eficacitatea radiografiilor toracice în detectarea efuziunilor parapneumonice. Respirology 16(6):1000-1004, 2011.

Collins JD şi colab.: Efuzii pleurale minime detectabile. Radiology 105:51-53, 1972.

Moskowitz H, şi colab.: Vizualizarea Roentgen a efuziunii pleurale minute. Radiologie 109:33-35, 1973.

Davies CL, Gleeson FV: Radiologie diagnostică. În Light RW, Lee GYC, editori: Textbook of pleural diseases, Londra, 2003, Hodder Arnold Publishers, pp 210-237.

Mercaldi CJ, Lanes SF: Îndrumarea cu ultrasunete scade complicaţiile şi îmbunătăţeşte costul îngrijirii în rândul pacienţilor supuşi toracentezei şi paracentezei. Cufăr 143(2):532-538, 2013.

McLoud TC, Flower CD: Imagistica pleurei: sonografie, CT şi imagistica RM. AJR Am J Roentgenol 156(6):1145-1153, 1991.

Bressler EL, şi colab.: îmbunătăţirea mediului de contrast în bolus pentru a distinge boala pulmonară pleurală de parenchimat: caracteristici CT. J Comput Assist Tomogr 11(3):436-440, 1987.

Abramowitz Y, et al: Revărsat pleural: caracterizare cu valori de atenuare CT şi aspect CT. AJR Am J Roentgenol 192(3):618-623, 2009.

Stark DD, et al: Diferenţierea abcesului pulmonar şi a empiemului: radiografie şi tomografie computerizată. Am J Roentgenol 141:163-167, 1983.

Leung AN, Muller NL, Miller RR: CT în diagnosticul diferenţial al bolii pleurale difuze. Am J Roentgenol 154(3):487-492, 1990.

Cronin P, Weg JG, Kazerooni EA: Rolul angiografiei cu tomografie computerizată multidetector pentru diagnosticul emboliei pulmonare. Semin Nucl Med 38:418-431, 2008.

De Wever W, şi colab.: PET/CT integrat în stadializarea cancerului pulmonar fără celule mici: aspecte tehnice şi integrare clinică. Eur Respir J 33:201-212, 2009.

Prakash UBS, Relman HM: Comparaţia dintre biopsia cu ac cu analiza citologică pentru evaluarea revărsat pleural: analiza a 414 cazuri. Mayo Clin Proc 60:158-164, 1985.

Bueno CE, et al: Analiza citologică şi bacteriologică a probelor de biopsie de lichid şi pleurală cu acul Cope. Arch Intern Med 150: 1190-1194, 1990.

Bhattacharya S, et al: Biopsia pleurală închisă este încă utilă în evaluarea efuziunii pleurale maligne. J Lab Physicians 4(1):35-38,

2012.

Maskell NA, Gleeson FV, Davies RJ: Biopsie pleurală standard versus biopsie cu ac tăietor ghidată de CT pentru diagnosticul bolii maligne în efuziunile pleurale: un studiu controlat randomizat. Lancet 361(9366):1326-1330, 2003.

Scerbo J, Keltz H, Stone DJ: Un studiu prospectiv al biopsiilor pleurale închise. JAMA 218:377-380, 1971.

Levine H, şi colab.: Diagnostic de pleurezie tuberculoasă prin cultura de specimene de biopsie pleurală. Arch Intern Med 126:269-271, 1970.

Pereyra MF, et al: Rolul biopsiei pleurale închise oarbe în gestionarea exsudatelor pleurale. Can Respir J 20(5):362-366, 2013.

Von Hoff DD, LiVolsi V: Fiabilitatea diagnostică a biopsiei cu ac a pleurei parietale. Am J Clin Pathol 64:200-203, 1975.

Conde MB, et al: Randamentul inducerii sputei în diagnosticul tuberculozei pleurale. Am J Respir Crit Care Med 167(5):723-725,

2003.

Diacon AH, et al: Instrumente de diagnostic în pleurezia tuberculoasă: un studiu comparativ direct. Eur Respir J 22:589-591, 2003.

Poe RH, et al: Sensibilitatea, specificitatea şi valorile predictive ale biopsiei pleurale închise. Arch Intern Med 144:325-328, 1984.

Rahman NM, Gleeson FV: Biopsie pleurală ghidată de imagini. Curr Opin Pulm Med 14:331-336, 2008.

Chang SC, Perng RP: Rolul bronhoscopiei cu fibre optice în evaluarea cauzelor efuziunilor pleurale. Arch Intern Med 149:855-857,

1989.

Feinsilver SH, Barrows AA, Braman SS: Bronhoscopie cu fibre optice şi revărsat pleural de origine necunoscută. Chest 90:516-519, 1986.

Casal RF, et al: Medical toracoscopy. Curr Opin Pulm Med 15:313320, 2009.

Ryan CJ, et al: Rezultatul pacienţilor cu revărsat pleural de cauză nedeterminată la toracotomie. Mayo Clin Proc 56:145-149, 1981.

Kataoka H, Takada S: Rolul ultrasonografiei toracice pentru evaluarea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă cronică decompensată. J Am Coll Cardiol 35(6):1638-1646, 2000.

Wiener-Kronish JP, et al: Relaţia dintre efuziunile pleurale şi hemodinamica pulmonară la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Am Rev Respir Dis 132:1253-1256, 1985.

Race GA, Scheifley CH, Edwards JE: Hidrotoraxul în insuficienţa cardiacă congestivă. Am J Med 22:83-89, 1957.

Weiss JM, Spodick DH: Lateralitatea efuziunilor pleurale în insuficienţa cardiacă congestivă cronică. Am J Cardiol 53:951, 1984.

Puchalski JT, şi colab: Etiologies of bilateral pleural efusions. Respir Med 107(2):284-291, 2013.

Rabin CB, Blackman NS: Revărsate pleurale bilaterale: semnificaţia sa în asociere cu o inimă de dimensiuni normale. J Mt Sinai Hosp NY 24:4563, 1957.

Broaddus VC: Diureză şi revărsări transudative — schimbarea regulilor jocului. Am J Med 110:732-735, 2002.

Janda S, Swiston J: Precizia diagnostică a lichidului pleural NT-pro-BNP pentru revărsate pleurale de origine cardiacă: o revizuire sistematică şi metaanaliză. BMC Pulm Med 10:58, 2010.

Lieberman FL, et al: Patogeneza şi tratamentul hidrotoraxului care complică ciroza cu ascită. Ann Intern Med 64:341-351, 1966.

Johnston RF, Loo RV: Studii pentru a determina sursa fluidului şi raportarea a treisprezece cazuri. Ann Intern Med 61:385-401, 1964.

Kinasewitz GT, Keddissi JI: Hidrotoraxul hepatic. Curr Opin Pulm Med 9:261-265, 2003.

Castellore J, Xiol X: Hidrotoraxul hepatic. În Light RW, Lee GYC, editori: Textbook of pleural diseases, Londra, 2008, Hodder Arnold Publishers, pp 455-463.

Huang P, şi colab.: Morfologia defectelor diafragmatice în hidrotoraxul hepatic: descoperire toracoscopică. J Thor Cardiovasc Surg 130(1): 141-145, 2005.

Bhattacharya A, et al: Scintigrafia radioizotopică în diagnosticul hidrotoraxului hepatic. J Gastroenterol Hepatol 16:317-321, 2001.

Xiol X, et al: Utilitatea şi complicaţiile toracentezei la pacienţii cirotici. Am J Med 111:67-69, 2001.

Xiol X, et al: empiem bacterian spontan la pacienţii cu ciroză: un studiu prospectiv. Hepatology 23:719-723, 1996.

Xiol X, et al: Transplant hepatic la pacienţii cu hidrotorax hepatic. Transpl Int 18(6):672-675, 2005.

Krowka MJ, Wiesner RH, Heimbach JK: Contraindicaţii pulmonare, indicaţii şi excepţii MELD pentru transplantul de ficat: o viziune contemporană şi aşteptare. J Hepatol 59(2):367-374,

2013.

Dhanasekaran R, et al: şunt portosistemic intrahepatic transjugular pentru hidrotoraxul hepatic refractar simptomatic la pacienţii cu ciroză. Am J Gastroenterol 105(3):635-641, 2010.

Cerfolio R, Bryant A: Eficacitatea chirurgiei toracoscopice video-asistate cu pleurodeza de talc pentru sindromul diafragmei poroase la pacientii cu hidrotorax hepatic refractar. Ann Thorac Surg 82(2):457-459, 2006.

Huang P, Kuo S, Lee J: Reparaţie diafragmatică toracoscopică pentru hidrotoraxul hepatic refractar: aplicarea lamboului pleural şi a reţelei de întărire numai. Thorac Cardiovasc Surg 54(1):47-50, 2006.

178a. Badillo R, Rockey DC: Hidrotoraxul hepatic: caracteristici clinice, management şi rezultate la 77 de pacienţi şi revizuire a literaturii. Medicine (Baltimore) 93(3):135-142, 2014.

Cavina G, Vichi G: Aspecte radiologice ale efuziunilor pleurale în nefropatia medicală la copii. Ann Radiol 31:163-202, 1958.

Llach F, Arieff AI, Massry SG: Tromboza venei renale şi sindromul nefrotic: un studiu prospectiv pe 36 de pacienţi adulţi. Ann Intern Med 83:8-14, 1975.

Nomoto Y, şi colab.: Hidrotoraxul acut în dializă peritoneală ambulatorie continuă: un studiu colaborativ din 161 de centre. Am J Nephrol 9:363-367, 1989.

Tang S, et al: Pleurodeza talc toracoscopică video-asistată este eficientă pentru menţinerea dializei peritoneale în hidrotoraxul acut care complică dializa peritoneală. Nephrol Dial Transplant 18:804-808, 2003.

Garcia-Pachon E, Romero S: Urinothorax: o nouă abordare. Curr Opin Pulm Med 12(4):259-263, 2006.

183a. Batura D, Haylock-Vize P Naji Y, et al: Management of iatrogenic urinothorax after ultrasound guided percutaneous nefrostomy. J Radiol Case Rep 8(1):34-40, 2014.

Marks PA, Roof BS: Revărsate pericardice asociate cu mixedem. Ann Intern Med 39:230-240, 1953.

Plum GE, Bruwer AJ, Clagett OT: Pericardită cronică constrictivă: constatări radiogenologice în 35 de cazuri dovedite chirurgical. Mayo Clin Proc 32:555-566, 1957.

Weiss JM, Spodick DH: Asocierea efuziunilor pleurale stângi cu boala pericardică. N Engl J Med 308:696-697, 1983.

Huggins J, Sahn S: Fistula duro-pleurală diagnosticată de beta2- transferină. Respiraţie 70(4):423-425, 2003.

Muthuswamy P, Alausa M, Reilly J: Efuzia care nu ar dispărea. N Engl J Med 345(10):756-759, 2001.

Porcel JM, Light RW: Efuzii din cauze vasculare. În Light RW, Lee YCG, editori: Textbook of pleural diseases, Londra, 2008, Hodder Arnold Publishers, pp 397-408.

Tang K, Robbins I, Light R: Incidenţa efuziunii pleurale la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară idiopatică şi familială. Cufă 136(3): 688-693, 2009.

Berk JL, şi colab.: Efuzii pleurale persistente în amiloidioza sistemică primară: etiologie şi prognostic. Chest 124:969-977, 2003.

Hoyer RJ, şi colab.: Tratamentul efuziunilor pleurale refractoare diuretice cu bevacizumab la patru pacienţi cu amiloidoză sistemică primară. Am J Hematology 82:409-413, 2007.

Stein PD, Henry JW: Caracteristicile clinice ale pacienţilor cu embolie pulmonară acută stratificate în funcţie de sindroamele prezentate. Chest 112:974-979, 1997.

Bynum LJ, Wilson JE: Caracteristici radiografice ale efuziunilor pleurale în embolia pulmonară. Am Rev Respir Dis 117:829-834, 1978.

Porcel J, et al: Analiza efuziunilor pleurale în embolia pulmonară acută: date radiologice şi lichidului pleural de la 230 de pacienţi. Respirology 12(2):234-239, 2007.

Coche EE, et al: Embolism pulmonar acut: constatări auxiliare la CT spirală. Radiology 207(3):753-758, 1998.

Shah AA, et al: Constatări parenchimatoase şi pleurale la pacienţii cu şi pacienţii fără embolie pulmonară acută detectate la CT spirală. Radiology 211(1):147-153, 1999.

Yap E, et al: Revărsat pleural la pacienţii cu embolie pulmonară. Respirology 13(6):832-836, 2008.

Bynum LJ, Wilson JE: Caracteristicile efuziunilor pleurale asociate cu embolie pulmonară. Arch Intern Med 136:159-162, 1976.

Michel L, Grillo HC, Malt RA: Managementul operativ şi nonoperator al perforaţiilor esofagiene. Ann Surg 194:57-63, 1981.

Bufkin BL, Miller JI, Mansour KA: Perforarea esofagiană: accent pe management. Ann Thorac Surg 61:1447-1451, 1996.

Lindenmann J, şi colab: Managementul perforaţiei esofagiene la 120 de pacienţi consecutivi: impactul clinic al unui algoritm de tratament structurat. J Gastrointest Surg 17(6):1036-1043, 2013.

Abbott OA, et al: Atraumatic aşa-numita ruptură „spontană" a esofagului. J Thorac Cardiovasc Surg 59:67-83, 1970.

Lankisch PG, Droge M, Becher R: Revărsate pleurale: un nou parametru de prognostic negativ pentru pancreatita acută. Am J Gastroenterology 89:1849-1851, 1994.

Pederzoli P et al: Tratamentul conservator al fistulelor pancreatice externe cu nutriţie parenterală în monoterapie sau în combinaţie cu perfuzie intravenoasă continuă de somatostatina, glucagon sau calcitonină. Surg Gynecol Obstet 163(5):428-432, 1986.

van der Sluis RF: Abces subfrenic. Surg Gynecol Obstet 158:427430, 1984.

Chu KM şi colab.: Abces hepatic piogenic. Arch Surg 131:148-153, 1996.

Haaga JR, Weinstein AJ: Aspiraţia percutanată şi drenajul abceselor ghidate de CT. Am J Roentgenol 135:1187-1194, 1980.

Light RW, George RB: Incidenţa şi semnificaţia efuziunii pleurale după intervenţia chirurgicală abdominală. Cufăr 69:621-626, 1976.

Nielsen PH, Jepsen SB, Olsen AD: revărsat pleural postoperator după intervenţia chirurgicală în abdomenul superior. Chest 96:1133-1135, 1989.

Golfieri R, et al: Complicaţiile pulmonare ale transplantului de ficat: aspectul radiologic şi evaluarea statistică a factorilor de risc în 300 de cazuri. Eur Radiol 10:1169-1183, 2000.

Uetsuji S, şi colab.: Prevenirea revărsării pleurale după hepatectomie folosind etanşant cu fibrină. Int Surg 79(2):135-137, 1994.

Bergeron E, et al: Pierderea calculilor biliari provoacă migraţie transdiafragmatică şi empiem toracic. Ann Thorac Surg 84(5):1760-1762, 2007.

Horler AR, Thompson M: Complicaţiile pleurale şi pulmonare ale artritei reumatoide. Ann Intern Med 51:1179-1203, 1959.

Ferguson GC: Revărsat pleural de colesterol în boala pulmonară reumatoidă. Thorax 21:577-582, 1966.

Chou CW, Chang SC: Pleurita ca manifestare de prezentare a artritei reumatoide: indicii de diagnostic în citologia lichidului pleural. Am J Med Sci 323:158-161, 2002.

Jones FL, Blodgett RC: Empiem în boala pleuropulmonară reumatoidă. Ann Intern Med 74:665-671, 1971.

Wang DY: Diagnosticul şi managementul pleuritei lupice. Ann Intern Med 49:70-88, 2002.

Wang DY, şi colab.: Titrul de anticorpi antinucleari în serie în lichidul pleural şi pericardic. Eur Respir J 15:1106-1110, 2000.

Soskel NT, Sharma OP: Implicarea pleurală în sarcoidoză. Curr Opin Pulm Med 6(5):455-468, 2000.

Huggins JT, et al: Efuzii pleurale într-o serie de 181 de pacienţi ambulatori cu sarcoidoză. Cufăr 129(6):1599-1604, 2006.

Epler GR, McCloud CT, Gaensler EA: Prevalenţa şi incidenţa efuziunii pleurale benigne de azbest: diagnostic şi cauză. JAMA 267:617-622, 1982.

Hillerdal G: Boală pleurală nemalignă legată de expunerea la azbest. Clinics Chest Med 6(1):141-152, 1985.

Jarratt MJ, Sahn SA: Revărsate pleurale la pacienţii internaţi care primesc hemodializă pe termen lung. Chest 108:470-474, 1995.

Rashid-Farokhi F, et al: Pleurita uremică la pacienţii cu hemodializă cronică. Hemodial Int 17(1):94-100, 2013.

Berger HW, şi colab: Revărsat pleural uremic: un studiu la 14 pacienţi cu dializă cronică. Ann Intern Med 82(3):362-364, 1975.

Light RW: revărsări pleurale în urma unei leziuni cardiace şi a unei intervenţii chirurgicale de bypass a arterei coronare. Semin Respir Crit Care Med 22:657-664, 2001.

Imazio M, Hoit BD: Sindroame post-leziune cardiacă. O cauză emergentă a bolilor pericardice. Int J Cardiol 168(2):648-652, 2013.

Mott AR, et al: Efectul metilprednisolonului profilactic pe termen scurt asupra incidenţei şi severităţii sindromului postpericardiotomie la copiii supuşi unei intervenţii chirurgicale cardiace cu bypass cardiopulmonar. J Am Coll Cardiol 3 7(6):1700-1706, 2001.

Imazio M, et al: Sindromul postpericardiotomie: o propunere de criterii de diagnostic. JCardiovascMed (Hagerstown) 14(5):351-353, 2013.

Light RW, et al: Prevalenţa şi cursul clinic al revărsaturilor pleurale la 30 de zile după intervenţia chirurgicală a arterei coronare şi cardiace. Am J Respir Crit Care Med 166:1563-1566, 2002.

Vargas FS, et al: Relaţia dintre revărsatul pleural şi implicarea pericardică după revascularizarea miocardică. Cufăr 105(6): 1748-1752, 1994.

Sadikot RT, şi colab: Caracteristicile fluidului pleural ale pacienţilor cu revărsat pleural simptomatic după intervenţia chirurgicală de bypass a arterei coronare. Arch Intern Med 160:2665-2668, 2000.

Imazio M, et al: Colchicina previne efuziunile pericardice şi pleurale postoperatorii precoce. Am Heart J 162(3):527-532 e1, 2011.

Spicer RL, et al: Vase colaterale aortopulmonare şi revărsări pleurale prelungite după proceduri Fontan modificate. Am Heart J 131:1164-1168, 1996.

Lemler MS, et al: Fenestrarea îmbunătăţeşte rezultatul clinic al procedurii fontan: un studiu prospectiv, randomizat. Circulation 105:207-212, 2002.

Kalomenidis IT: Efuzii cauzate de droguri. În Light RW, Lee YCG, editori: Textbook of pleural diseases, Londra, 2008, Hodder Arnold Publishers, pp 432-443.

Holmberg L, Boman G: Reacţii pulmonare la nitrofurantoină: 447 de cazuri raportate la comitetul suedez de reacţii adverse la medicamente, 1966-1976. Eur J Respir Dis 62:180-189, 1981.

Geller M, et al: Limfopenia în reacţiile pleuropulmonare acute de nitrofurantoin. J Allergy Clin Immunol 59:445-448, 1977.

Petusevsky ML, et al: Reacţie pleuropericardică la tratamentul cu dantrolen. JAMA 242:2772-2 774, 1979.

Kok-Jensen A, Lindeneg O: Pleurezia şi fibroza pleurei în timpul tratamentului cu metisergidă al hemicraniei. Scand J Respir Dis 51:218222, 1970.

Hillerdal G, et al: Boală pleurală în timpul tratamentului cu bromocriptină la pacienţii expuşi anterior la azbest. Eur Respir J 10:27112715, 1997.

McElvaney NG, et al: Boala pleuropulmonară în timpul tratamentului cu bromocriptină al bolii Parkinson. Arch Intern Med 148(10): 2231-2236, 1988.

Vogelzang PJ, et al: Anomalii radiografice toracice la destinatarii IL-2. Incidenţa şi corelarea cu parametrii clinici. Chest 101:746-752, 1992.

Quintas-Cardama A, şi colab: Revărsat pleural la pacienţii cu leucemie mielogenă cronică trataţi cu dasatinib după eşecul imatinib. J Clin Oncol 25:3908-3914, 2007.

245a. Paydas S: Dasatinib, limfocitoză granulară mare şi revărsat pleural: efect util sau advers? Crit Rev Oncol Hematol 89(2):242- 247, 2014.

245b. Arndt A, Boffa DJ: Complicaţii ale spaţiului pleural asociate cu transplantul pulmonar. Thorac Surg Clin 25(1):87-95, 2015.

Shitrit D, şi colab: Revărsat pleural postoperator târziu după transplant pulmonar: caracteristici şi implicaţii clinice. Eur J Cardiothorac Surg 23:494-496, 2003.

Ferrer JS, et al: Complicaţii pleurale acute şi cronice în transplantul pulmonar. J Heart Lung Transplant 22:1217-1225, 2003.

Medina LS, et al: Transplant pulmonar pediatric: corelaţie radiografic-histopatologică. Radiology 187(3):807-810, 1993.

Meigs JV, Cass JW: Fibrom al ovarului cu ascită şi hidrotorax. Am J Obstet Gynecol 33:249-267, 1937.

Light RW: Revărsări pleurale din cauza afecţiunilor obstetricale şi ginecologice. În Light RW, Lee YCG, editori: Textbook of pleural diseases, Londra, 2008, Hodder Arnold Publishers, pp 465-482.

Bhojawala J, şi colab.: Endometrioza care se prezintă ca efuziune pleurală sângeroasă şi ascită - raportul unui caz şi trecerea în revistă a literaturii. Arch Gynecol Obstet 264:39-41, 2000.

Light RW, et al: Observaţii asupra presiunilor pleurale, deoarece lichidul este retras în timpul toracentezei. Am Rev Respir Dis 121:799-804, 1980.

Huggins JT, et al: Caracteristici ale plămânului prins: analiza fluidului pleural, manometrie şi CT toracic cu contrast de aer. Cufă 131:206-213,

2007.

Beer DJ, Pereira WJ, Snider GL: Efuziune pleurală asociată cu limfedemul primar: o perspectivă asupra sindromului unghiei galbene. Am Rev Respir Dis 117:595-599, 1978.

Lewis M, şi colab.: Pleurectomia în managementul revărsat pleural masiv asociat cu limfedemul primar: demonstrarea limfaticului pleural anormal. Thorax 38:637-639, 1983.

Bull RH, Fenton DA, Mortimer PS: Funcţia limfatică în sindromul unghiei galbene. Br J Dermatol 134(2):307-312, 1996.

Hoque SR, Mansour S, Mortimer PS: Sindromul unghiilor galbene: nu este o tulburare genetică? Unsprezece cazuri noi şi o trecere în revistă a literaturii. Br J Dermatol 156(6):1230-1234, 2007.

Maldonado F, et al: Sindromul unghiilor galbene: analiza a 41 de pacienţi consecutivi. Cufăr 134(2):375-381, 2008.

258a. Valdes L, Huggins JT, Gude F şi colab: Caracteristicile pacienţilor cu sindromul unghiilor galbene şi revărsat pleural. Respirology 19(7):985-992, 2014.

Duntley P, et al: Eroziunea vasculară prin cateter venos central. Caracteristici clinice şi rezultat. Chest 101:1633-1638, 1992.

Wothuis A, et al: Chilotorax sau scurgere de nutriţie parenterală totală? Eur Respir J 12:1233-1235, 1998.

Roubenoff R, Ravich WJ: Pneumotorax datorat sondelor de alimentare nazogastrice: raportul a patru cazuri, trecerea în revistă a literaturii şi recomandări pentru prevenire. Arch Intern Med 149:184-188, 1989.

Miller KS, Tomlinson JR, Sahn SA: Complicaţiile pleuropulmonare ale alimentaţiei enterale cu tub. Chest 88:231-233, 1985.

INFECŢII PLURALE

NICK A. MASKELL, DM • RICHARD W. LIGHT, MD

INTRODUCERE

Din cele aproximativ 1 milion de cazuri de pneumonie spitalizate în fiecare an în Statele Unite, aproximativ 60.000 vor dezvolta empiem franc. Se estimează că alţi 25.000 de persoane vor dezvolta infecţie pleurală din alte motive, inclusiv traumatisme şi instrumentare iatrogenă.1,2 Costul spitalicesc estimat anual pentru tratarea acestor cazuri este de peste 500 milioane USD.1,2 Ratele de morbiditate şi mortalitate la pacienţii cu pneumonie şi revărsate pleurale asociate sunt mai mari decât la cei la pacienţii cu risc relativ crescut pentru pneumonie. De 3,4 ori mai mare.3 De asemenea, pare să existe o incidenţă în creştere a infecţiilor pleurale la nivel internaţional4-6, dar, în ciuda progreselor continue în managementul acestei afecţiuni, morbiditatea şi mortalitatea au rămas în esenţă statice în ultimul deceniu.

PERSPECTIVA ISTORICĂ

Infecţia spaţiului pleural este o boală străveche, cea mai timpurie descriere înregistrată în urmă cu mai bine de 5000 de ani7 şi prima descriere consistentă a manifestărilor şi tratamentului acesteia fiind atribuită părintelui medicinei moderne, Hipocrate. Drenajul toracic deschis a rămas tratamentul standard pentru infecţia pleurală până la pandemia de gripă din 1919; cu toate acestea, a existat o rată a mortalităţii de 70% asociată cu acest tratament. În 1918, Comisia Empyema a Armatei SUA a fost formată pentru a aborda problema. Ei au observat că câinii cu empiem au murit mai des dacă au fost trataţi cu drenaj deschis timpuriu, mai degrabă decât cu intervenţie întârziată, iar comisia a recomandat utilizarea tehnicilor de drenaj cu tub închis descrise de Hewitt şi Bulau. O lucrare de reper a lui Graham a descris succesele observate în această perioadă, mortalitatea pe termen scurt scăzând la 4%.10 Aceste principii de tratament, descrise cu aproape 100 de ani în urmă, rămân esenţial neschimbate până în prezent. Descoperirea penicilinei în anii 1940 a fost un progres major care a dus la o reducere suplimentară a mortalităţii. Tehnicile chirurgicale dincolo de drenajul deschis au fost dezvoltate la sfârşitul secolului al XIX-lea, cu toracoplastie descrisă de Estlander11 şi Schede12 şi cu decorticaţie descrisă de Fowler şi Beck.13 Cu toate acestea, doar recent, chirurgia toracică asistată video (VATS) a fost introdusă şi este din ce în ce mai folosită astăzi ca operaţie chirurgicală de elecţie pentru pacienţii lor.

INCIDENŢĂ

Au existat o serie de rapoarte recente din Statele Unite, Canada, Europa şi Asia, toate arătând o creştere dramatică a incidenţei infecţiilor pleurale. Acesta pare să fie cazul atât pentru copii, cât şi pentru adulţi şi, deşi majoritatea datelor sunt derivate din populaţiile lumii dezvoltate, acest model a fost replicat pe tot globul.4,6,14-16 Incidenţa infecţiei pleurale a început să crească la mijlocul până la sfârşitul anilor 1990. Acest lucru a fost surprins de Grijalva şi colegii săi,6 care au examinat recent tendinţele empiemului parapneumonic în Statele Unite pe o perioadă de 13 ani, demonstrând o dublare a ratelor de spitalizări pentru empiem între 1996 şi 2008, de la 3,04 la 5,98 la 100.000. Rezultate similare au fost demonstrate de un studiu canadian, care a confirmat, de asemenea,

disparitatea semnificativă a incidenţei empiemului între cei cu vârsta de 65 de ani şi peste (17 până la 20 la 100.000) şi cei de 19 ani sau mai tineri (2 până la 4 la 100.000 de ani).4

De asemenea, ratele mortalităţii cauzate de empiem par să fie în creştere. Un studiu privind populaţia din Utah a arătat o creştere de şase ori a mortalităţii din perioada 1950-1975 până în perioada 2000-2005.17 Într-o serie mare, pacienţii internaţi au o mortalitate de până la 18% pe termen scurt,18, cei aflaţi la terapie intensivă înregistrând o mortalitate de până la 41%, cu o vârstă medie a pacienţilor multicentri din Marea Britanie19. 59 s-au dovedit a avea o rată a mortalităţii la 1 an după tratamentul pentru empiem între 8% şi 20%.20

Explicaţia creşterii incidenţei empiemului nu este clară. Odată cu introducerea vaccinului pneumococic conjugat heptavalent în 2000, o reducere a empiemului pneumococic la copii de la serotipurile acoperite de vaccin ar fi putut duce la o creştere a cazurilor cauzate de serotipuri nonvaccinale.21 Acest lucru poate explica o creştere a infecţiei la adulţi cu aceste serotipuri. Acest lucru, însă, nu explică creşterea empiemului stafilococic observată în serie de Grijalva şi asociaţii.6

EPIDEMIOLOGIE

Infecţia pleurală este observată la pacienţii de toate vârstele, dar are o distribuţie bimodală, cu un vârf în copilărie şi o creştere suplimentară la adulţii în vârstă. Bărbaţii sunt afectaţi de două ori mai des decât femeile22, iar acest lucru este ilustrat în Figura 80-1, care arată distribuţia pe vârstă şi sex a cohortei mari de pacienţi adulţi din studiul Multicenter Intrapleural Sepsis Trial (MIST) 1.23 Infecţia pleurală este, de asemenea, mai frecventă la cei cu diabet zaharat, dependenţă de alcool sau dependenţă de droguri şi cei cu deficienţă de artă şi boli de artă. aspiraţia s-a dovedit de asemenea a fi factori de risc.18

Etiologia de bază a infecţiei pleurale este variată, majoritatea cazurilor fiind de origine comunitară. Deşi aceasta

Figura 80-1 Distribuţia pe vârstă şi sex a infecţiei pleurale la adulţi dintr-o cohortă mare din Regatul Unit. Boala este mai frecventă la bărbaţi, iar incidenţa maximă la adulţi este în intervalul de vârstă de 65 până la 74 de ani. (Date de la Maskell NA, Davies CW, Nunn AJ şi colab.: studiu controlat din Marea Britanie a streptokinazei intrapleurale pentru infecţia pleurală. N Engl J Med 352:865-874, 2005.)

adesea rezultă dintr-o pneumonie dobândită în comunitate, o proporţie considerabilă de cazuri nu arată nicio dovadă de consolidare pe tomografie computerizată (CT) şi se crede că au fost dobândite prin răspândire hematologică sau prin translocare directă din orofaringe. De exemplu, infecţiile pleurale şi alte complicaţii pleurale sunt frecvente după transplantul pulmonar.24a Alte cauze potenţiale includ răspândirea directă (transdiafragmatică) a sepsisului abdominal, traumatismele toracice contondente sau penetrante, perforaţia esofagiană sau ruptura unui abces pulmonar periferic în spaţiul pleural.23,25,26.

PATOGENEZĂ

Evoluţia unei infecţii pleurale poate fi împărţită în trei etape, care se pot suprapune între ele. Prima etapă exsudativă este caracterizată prin revărsarea rapidă a lichidului pleural steril în spaţiul pleural. O parte din acestea provin din spaţiile interstiţiale ale plămânului şi altele din pleura parietală din cauza permeabilităţii crescute. Lichidul pleural va avea un număr scăzut de leucocite şi un nivel de lactat dehidrogenază (LDH), împreună cu un nivel normal de glucoză şi pH.27,28 În acest stadiu, drenajul tubului toracic este rareori necesar, iar antibioticele ar trebui să fie suficiente.

Al doilea stadiu, fibropurulent, evoluează dacă bacteriile invadează revărsatul exsudativ steril. În această etapă are loc o acumulare de leucocite, bacterii şi resturi celulare împreună cu cantităţi crescute de lichid pleural. Fibrina este apoi depusă peste pleura viscerală şi parietală şi există o tendinţă în acest stadiu de formare a locurilor în lichidul pleural, ceea ce poate limita drenajul eficient al efuziunii cu un tub toracic. pH-ul lichidului pleural şi nivelul glucozei vor fi mai scăzute, iar nivelul LDH va creşte, adesea dramatic.

Etapa finală de organizare este caracterizată de creşterea agresivă a fibroblastelor pe suprafeţele pleurale pentru a forma o membrană inelastică numită „coaja pleurală". Aceasta este adesea extinsă şi reduce considerabil funcţionalitatea plămânilor. Lichidul pleural este adesea gros, constând din puroi şi resturi celulare.

Empiem primar apare în schimb prin translocare directă din orofaringe sau prin răspândire hematogenă. În această împrejurare, bacteriile invadează spaţiul pleural ca insultă iniţială care duce direct la stadiul fibropurulent.

PREZENTARE CLINICĂ

Deşi au existat cazuri extrem de neobişnuite47, prezentarea clasică a infecţiei pleurale prelungite este greu de separat de cea a pneumoniei, prin care pacienţii suferă de dispnee, tuse, febră, stare generală de rău şi, poate, dureri toracice pleuritice.29 De fapt, un număr semnificativ de pacienţi cu pneumonie vor continua să dezvolte o revărsare parapneumonică pentru a oferi simptome parapneumonice revărsate fără apariţia acesteia. În plus, nu există un discriminator simptomatic între pacienţii cu revărsate determinate a fi necomplicate sau complicate.

Un revărsat parapneumonic necomplicat este definit aici ca un revărsat cu un nivel de glucoză peste 40 mg/dL, pH peste 7,2 şi colorație Gram şi cultură negativă fără loculare la ultrasonografie. Un revărsat parapneumonic complicat este fie loculat la ultrasonografie, fie are un nivel de glucoză sub 40 mg/dL sau un pH sub 7,2. Ar trebui menţinut un indice ridicat de suspiciune pentru acei pacienţi care nu se ameliorează în câteva zile de la iniţierea terapiei cu antibiotice30 sau care prezintă febră persistentă sau semne de sepsis, cu investigaţii ulterioare urmând rapid.31 În cazul infecţiei de lungă durată, cursul pacienţilor cu infecţie pleurală poate imita cursul celor cu procese maligne, adesea cu scădere semnificativă în greutate, transpiraţie şi poftă de mâncare.

PRELEVARE DE LICHID PLEURAL

Semnele anormale, simptomele sau rezultatele testelor de sânge în contextul unei radiografii sugestive ar trebui să conducă la confirmarea prezenţei unei efuzii şi la prelevarea precoce a lichidului. Totuşi, într-o mică serie retrospectivă, Skouras şi colegii au sugerat că revărsările parapneumonice cu grosimea mai mică de 2 cm la tomografia toracică pot fi tratate cu antibiotice fără prelevare, deoarece este puţin probabil să se complice sau să necesite intervenţie.32 Astfel de pacienţi ar necesita în continuare monitorizare atentă şi terapie antibiotică adecvată.

BIOCHIMIE

În cazurile în care puroiul este descoperit la aspiraţia iniţială, nu este necesară nicio analiză biochimică suplimentară şi este necesară plasarea tubului toracic. Analiza microbiologică este totuşi importantă în aceste cazuri.

pH-ul lichidului pleural poate fi cel mai bun factor de discriminare pentru un proces pleural complicat în timpul investigaţiilor iniţiale, multe studii care demonstrează rezultate mai bune pentru pacient atunci când drenajul este instituit pe baza modificărilor biochimice timpurii legate de infecţie. În meta-analiză realizată de Heffner şi colegii33, caracteristica de funcţionare a receptorului pentru acurateţea diagnosticului pH-ului lichidului pleural a arătat că, dacă pH-ul era mai mic de 7,2, un tub toracic era probabil să fie necesar pentru a rezolva infecţia pleurală. Prin urmare, o analiză a pH-ului (sau analiza glucozei) trebuie efectuată în toate cazurile în care se ia în considerare diagnosticul de infecţie pleurală. pH-ul trebuie măsurat cu ajutorul unui aparat de gaz din sânge, deoarece benzile de pH şi pH-metrele nu sunt suficient de precise pentru a fi de valoare.34 Unele instituţii se bazează în schimb pe concentraţia de glucoză, considerând-o un test util şi mai puţin predispus la erori.

Prin urmare, orientările actuale consideră un pH de 7,2 ca diagnostic al complexităţii, ceea ce face din acesta „limită" definitivă sub care ar trebui să aibă loc drenajul. Trebuie remarcat faptul că valorile pH-ului fluidului pot fi modificate în mod apreciabil de variaţii minore ale tehnicilor de prelevare şi procesare, care pot avea, prin urmare, efecte semnificative asupra strategiei de management. Într-un studiu al pH-ului lichidului pleural, Rahman şi asociaţii au reprodus mai multe scenarii comune care ar putea rezulta în timpul testării. Chiar şi cantităţi mici de heparină reziduală sau anestezic local într-o seringă de probă ar putea scădea dramatic pH-ul; Aerul rezidual din seringă ar putea creşte pH-ul (dacă 1 ml de aer a fost în seringă cu 2 ml de lichid, pH-ul a crescut cu o medie de 0,08). Aceste erori au reprezentat o modificare semnificativă clinic la peste două treimi dintre pacienţi.35

După cum s-a menţionat mai devreme, atunci când măsurătorile pH-ului nu sunt uşor de obţinut, un nivel de glucoză poate fi util.33 Probele trebuie colectate într-un tub de glucoză din sânge şi trimise la laborator, cu o valoare mai mică de 2,2 mmol/L (40 mg/dL), indicând necesitatea drenării tubului toracic. efuziuni pleurale reumatoide şi revărsări pleurale

secundare rupturii esofagiene; prin urmare, valoarea lor pentru ghidarea drenajului tubului toracic ar trebui să fie limitată la stabilirea efuziunilor parapneumonice.

Măsurătorile LDH tind să fie ridicate în toate cazurile de efuziuni parapneumonice complicate şi empiem. LDH tinde să crească rapid pe măsură ce infecţia pleurală progresează prin etapele fibropurulente şi de organizare ale bolii. Când un pacient este tratat numai cu antibiotice, o creştere a LDH la toracenteză repetată poate indica faptul că o efuziune nu răspunde şi ar trebui luată în considerare drenajul tubului toracic.

MICROBIOLOGIE

Caracteristicile bacteriologice ale lichidului pleural cu cultură pozitivă s-au schimbat de la introducerea antibioticelor. În era preantibiotică, cei mai frecventi agenţi patogeni au fost Streptococcus pneumoniae sau Streptococcus haemolyticus.36 După această perioadă, între 1955 şi 1965, Staphylococcus aureus a fost cel mai frecvent organism cauzator, cu schimbarea majoră a frecvenţei şi tipului de organisme cauzatoare atribuită introducerii antibioticelor. De asemenea, par să existe diferenţe globale şi regionale în frecvenţele şi gama organismelor cauzale.

Într-un studiu al pacienţilor cu infecţie pleurală, 37 metode standard de cultură au fost combinate cu amplificarea acidului nucleic pentru a discerne organismele cauzale, atingând o rată globală de identificare de 74%. Tehnicile de clonare au fost aplicate şi la un număr mic de cazuri (3%), limitate de cost. Amplificarea acidului nucleic a identificat un organism în 38% din probele negative la cultură, cu acelaşi organism găsit atât prin cultură, cât şi prin amplificarea (sau clonarea) acidului nucleic în 35% din cazuri.

În această cohortă de infecţii pleurale în principal dobândite în comunitate (85%), grupul Streptococcus anginosus (fostul grup Streptococcus milleri) a fost specia predominantă de bacterii. Aceştia şi alţi aerobi gram-pozitivi au fost implicaţi în 65% din cazuri, confirmând diferenţele inerente în etiologia empiemului în comparaţie cu pneumonia. Alte organisme au inclus stafilococi (11%), aerobi gramnegativi precum Escherichia coli (9%) şi anaerobii (20%). Probele polimicrobiene au fost identificate în 20% din cazuri, dar acest lucru poate subestima incidenţa reală, aşa cum sugerează rezultatele utilizând clonarea în studiu şi faptul că anaerobii, care au fost identificaţi în până la trei sferturi din cazurile de infecţie pleurală dobândită în comunitate în alte serii, ar fi putut fi subreprezentaţi în această serie.38

Infecţiile pleurale dobândite în spital au reprezentat doar 15% din această cohortă, dar au fost destul de diferite de

infectii pleurale comunitare. Majoritatea cazurilor (58%) au fost atribuite organismelor gram-negative sau stafilococilor, peste 70% dintre acestea din urmă datorate S. aureus rezistent la meticilină.37 O predominanţă gram-negativă similară a fost găsită în rândul pacienţilor aflaţi în terapie intensivă19. Tabelul 80-1 rezumă frecvenţa a peste 2000 de cazuri de cultură pozitive raportate în literatura engleză între 1996 şi 2012.

Utilizarea sticlelor de hemocultură pentru cultivarea lichidului pleural poate creşte randamentul; Menzies şi colegii39 au furnizat prima dovadă comparativă, prospectivă, a randamentului crescut al diagnosticului microbiologic în infecţia pleurală, folosind sistemul de sticle de cultură a sângelui BACTEC (Becton, Dickinson Marea Britanie). Adăugarea lichidului pleural inoculat în flacon de hemocultură la pat la cultura standard de lichid pleural a crescut randamentul de diagnostic microbiologic cu 21% şi, într-o proporţie mică de cazuri (4%) în care cultura standard a fost pozitivă, utilizarea sticlelor de hemocultură a sugerat prezenţa unor organisme suplimentare care ar modifica gestionarea antibioticelor. Aceste constatări sunt susţinute în continuare de lipsa rezultatelor culturii fals pozitive din probele de control neinfectate. Culturile standard au fost pozitive în 29% din cazurile în care lichidul pleural cultivat în culturile din sticle de hemocultură a fost negativ, sugerând o potenţială preferinţă a organismului pentru anumite medii de creştere. Acest studiu demonstrează o creştere semnificativă a randamentului diagnosticului utilizând o tehnică disponibilă pe scară largă şi relativ ieftină, sugerând că inocularea lichidului pleural în sticlele de hemocultură ar trebui adăugată la cultura standard de lichid pleural în mod obişnuit.

SELECTIA SI DURATA ANTIBIOTICELOR

Selecţia empirică iniţială a antibioticului la prezentare ar trebui să se bazeze dacă infecţia pleurală este dobândită în comunitate sau în spital. Infecţia pleurală dobândită în spital are o gamă diferită de organisme cauzale şi o mortalitate considerabil mai mare (Fig. 80-2).

Deoarece bacteriile anaerobe sunt frecvent observate în acest cadru şi adesea nu reuşesc să crească în cultură, ar trebui să fie

Figura 80-2 Supravieţuirea după empiem pleural. Curbele de supravieţuire Kaplan-Meier comparând infecţia pleurală dobândită în comunitate şi dobândită în spital în cohorta Multicentric Intrapleural Sepsis Trial, arătând rate de mortalitate semnificativ mai mari la cei cu infecţie pleurală dobândită în spital. (Din Maskell NA, Batt S, Hedley EL, et al: The bacteriology of pleural infecti by genetic and standard methods and its mortality signification. Am J Respir Crit Care Med 174:817-823, 2006.)

acoperite empiric în toate cazurile de presupusă infecţie pleurală. Legătura cu microbiologii locali este de nepreţuit pentru a decide cea mai bună combinaţie de antibiotice de utilizat, deoarece modelele de rezistenţă variază semnificativ de la o regiune geografică la alta.

Nu există studii solide care să analizeze durata optimă a antibioticelor pentru infecţia pleurală. Din experienţa noastră, dacă un pacient este suficient de bolnav pentru a necesita spitalizare, atunci de obicei sunt indicate antibioticele intravenoase. Când este convertit la un echivalent oral, poate înainte de externare, este de obicei nevoie de încă 1 până la 3

săptămâni de antibiotice. Durata cursului antibiotic este guvernată de markerii inflamatori (proteina C reactivă [CRP]) şi de orice febră continuă, adesea uşoară, mai degrabă decât de aspectul radiologic, care adesea rămâne în urmă ameliorării clinice.

Rolul potenţial al antibioticelor intrapleurale nu este adesea luat în considerare şi lipsesc datele din studiile randomizate şi controlate. Deoarece majoritatea antibioticelor intravenoase pătrund în spaţiul pleural în concentraţii adecvate, nu există un rol curent pentru utilizarea antibioticelor intrapleurale în acest cadru. Cu toate acestea, trebuie remarcat faptul că aminoglicozidele nu pătrund bine în spaţiul pleural şi trebuie evitate.

NUTRIŢIE

Pacienţii cu infecţie pleurală, în special cei cu empiem care au avut o prezentare întârziată, suferă consecinţele catabolice prelungite ale infecţiei cronice. Un nivel scăzut de albumină s-a dovedit a fi un marker al rezultatului slab într-o serie mare publicată.40 Abordarea stării nutriţionale a pacientului la prezentare este adesea trecută cu vederea şi ar trebui să fie o prioritate timpurie alături de drenajul tubului şi prescrierea de antibiotice adecvate. Evaluarea nutriţională precoce ar trebui să fie considerată obligatorie.

STRATIFICAREA RISCURILOR PRECOCE

Un model de predicţie clinică fiabilă şi sensibilă a rezultatului slab în infecţia pleurală ar permite clinicienilor să trieze pacienţii în funcţie de risc şi să selecteze terapiile mai agresive şi mai costisitoare pentru pacienţii care altfel ar putea avea cele mai slabe rezultate. Până în prezent, nu există metode robuste validate pentru identificarea pacienţilor cu risc ridicat la prezentarea cu infecţie pleurală. Selecţia pentru intervenţie chirurgicală sa bazat anterior pe durata simptomelor, purulenţa lichidului pleural, dimensiunea colecţiei de lichid pleural infectat şi gradul de îngroşare pleurală parietală la imagistică. Într-un studiu de cohortă pe 85 de pacienţi secvenţiali, îngrijirea clinică s-a bazat pe ghiduri de tratament structurate pentru a evalua dacă predictorii de referinţă general acceptaţi au identificat în mod fiabil pacienţii cu risc ridicat. Doar purulenţa lichidului pleural a avut putere de predicţie pentru un rezultat slab, iar aceasta a fost insuficient de sensibilă şi specifică pentru a avea valoare clinică.41 Într-un al doilea studiu, această constatare a fost confirmată şi au fost identificaţi predictori ai îngroşării pleurale reziduale, deşi îngroşarea a fost mai puţin frecventă şi nu a fost asociată cu invaliditatea clinică.42

Deşi este probabil să existe interacţiuni complexe între factorii genetici şi de mediu care contribuie la dezvoltarea infecţiei pleurale21, acestea nu au fost încă determinate. Există totuşi anumiţi factori de risc pentru pacient, în special excesul cronic de alcool şi consumul de droguri intravenos, care probabil cresc riscul din cauza aspiraţiei conţinutului gastric. În plus faţă de aceştia, Chalmers şi colegii43 au descris alţi patru factori de risc independenţi care par să prezică dezvoltarea infecţiei pleurale: nivelul albuminei serice sub 30 g/L, CRP seric mai mare de 100 mg/L, număr de trombocite peste 400 X 109/L şi nivelul seric de sodiu sub 130 mmol/L. Acest studiu a remarcat că niciunul dintre scorurile de pneumonie sau sepsis utilizate în mod obişnuit nu a fost adecvat pentru a determina acest rezultat şi a

sugerat un scor bazat pe aceşti şase factori, deşi acest lucru necesită încă validare. Interesant, pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică s-au dovedit a avea un risc mai mic de a dezvolta infecţie pleurală, probabil datorită unui nivel de fond de inflamaţie generalizată care provoacă un răspuns atenuat la o provocare bacteriană pleurală.44

Pentru pacienţii cu infecţie pleurală confirmată, cei cu cel mai mare risc pentru un rezultat slab pot fi identificabili.45 Pentru pacienţii recrutaţi în studiul MIST1 din Marea Britanie, a fost dezvoltat un scor rezultat şi ulterior validat folosind o a doua cohortă din studiul MIST2. Dintre cele 32 de caracteristici de bază analizate, 5 factori de prezentare (vârsta, nivelul ureei serice, nivelul albuminei serice, purulenţa lichidului şi originea probabilă a infecţiei) ar putea prezice rezultatul eventual, cu pacienţii împărţiţi în grupuri cu risc scăzut, mediu sau ridicat. Pacienţii din grupul cu cel mai scăzut risc s-au dovedit a avea o mortalitate mai mică de 5% la 3 luni, în timp ce cei din grupul cel mai mare au o mortalitate apropiată de 50% în aceeaşi perioadă de timp. Principalul avantaj potenţial al acestui sistem de stratificare este acela de a permite medicilor să instituie fibrinolitice sau intervenţii chirurgicale mai devreme în prezentarea clinică, când probabil că au mai multe şanse de a avea succes.

TEHNICI DE IMAGINIE PENTRU INFECȚIA PLURALĂ

Testele radiologice sunt vitale în diagnosticul şi managementul iniţial al infecţiei pleurale. Radiografia toracică, CT şi ultrasonografia sunt toate instrumente utile în managementul pacienţilor cu infecţie pleurală.

RADIOLOGIE

Prezenţa febrei, a durerii pleuritice şi a efuziunii pleurale ar trebui să alerteze întotdeauna medicul cu privire la posibilitatea unei infecţii pleurale. Locaţia lichidului pleural poate avea ca rezultat o opacitate subpleurală în formă de D (Fig. 80-3 şi eFig. 80-1A) pe radiografia toracică, care ar putea fi interpretată greşit ca o masă pulmonară dacă nu se cunoaşte acest aspect comun. La pacienţii ventilaţi în decubit dorsal, lichidul liber poate urmări posterior şi poate provoca tulburări ale hemitoracelui pe radiografia toracică.

Ecografia toracică (vezi eFig. 80-1) este recomandată în toate cazurile de suspiciune de infecţie pleurală deoarece poate oferi informaţii importante şi permite plasarea precisă a tubului toracic în partea cea mai adecvată a colecţiei pleurale. De asemenea, sa demonstrat că utilizarea ultrasonografiei reduce leziunile iatrogenice.46 Ecografia este, de asemenea, mai precisă decât imagistica CT în detectarea loculaţiilor şi

Figura 80-3 Empiem pleural. Radiografie frontală toracică care arată opacitatea în formă de D, sugerând un proces extraparenchimatos, care se observă frecvent în cazurile de infecţie pleurală.

septaţii şi pot detecta prezenţa unor cantităţi mici de lichid pleural care nu sunt vizibile pe radiografia toracică.

CT toracic (vezi eFig. 80-1H-K), în special CT toracic cu contrast (eFig. 80-2), nu este necesar la toţi pacienţii cu infecţie pleurală şi ar trebui rezervat celor cu colecţii persistente în ciuda încercării de drenaj cu tub toracic, celor care pot avea o leziune obstructivă proximală suspectată şi celor la care se consideră intervenţie chirurgicală. Acesta va oferi informaţii detaliate despre localizarea fluidului (Video 80-1), va identifica poziţia tubului toracic şi va diferenţia între empiem şi abcesele pulmonare (vezi eFig. 33-7B-E) atunci când există incertitudine de diagnostic (Fig. 80-4 şi Tabelul 80-2).

Imagistica prin rezonanţă magnetică este de obicei rezervată acelor pacienţi care nu pot fi supuşi imagistică CT sau persoanelor cu risc crescut de iradiere. Este foarte bun la vizualizarea septaţiilor şi loculaţiilor din lichidul pleural (Fig. 80-5).

BRONHOSCOPIE

Practicienii trebuie să fie conştienţi de faptul că o leziune obstructivă proximală poate fi cauza unui empiem. Deşi mai puţin frecventă (mai puţin de 4% într-o serie mare), ar trebui luată în considerare la pacienţii cu o radiografie toracică simplă sugestivă, în special la cea în care mediastinul este deplasat spre partea laterală a efuziunii, sau la cei care nu răspund la un management simplu de primă linie. O bronhoscopie şi CT toracic ar fi investigaţiile de elecţie dacă se suspectează o obstrucţie bronşică. Bronhoscopia de rutină nu are rol la toţi pacienţii cu infecţie pleurală.

Când un empiem este descoperit distal de o bronhie obstrucţionată, cauza de bază este de obicei malignitatea. Odată obţinută confirmarea histologică, ameliorarea obstrucţiei cu radioterapie, rezecţie cu laser sau inserarea stentului ar putea permite empiemului să fie tratat eficient. Acolo unde acest lucru nu este posibil, antibioticele orale prelungite pot fi utile pentru a preveni sepsisul continuu.

DIMENSIUNEA TUBULUI

În ultimul deceniu, a existat o trecere de la catetere cu diametru mare la tuburi toracice cu diametru mic introduse prin tehnica Seldinger. Această schimbare în practică nu este atât rezultatul unor studii controlate ample, bine conduse, randomizate, ci mai mult de a face cu uşurinţa relativă a tehnicii şi beneficiile drenurilor mai mici, care provoacă pacientului mai puţină durere în timpul inserţiei şi în timpul in situ.47

Pentru cazurile de infecţie pleurală, recomandăm amplasarea iniţială a unui tub toracic cu diametru mic (12 franceză) sub ghidare ultrasonografică şi apoi gestionarea cu spălări regulate de soluţie salină pentru a ne asigura că nu devine obturată. Ghidurile recomandă instilarea a 30 ml ser fiziologic la fiecare 6 ore printr-un robinet cu trei căi. Dacă aceasta nu reuşeşte să dreneze eficient efuzia, ocazional poate fi necesar un dren cu orificiu mare. Este mai frecvent ca tuburile să fie înlocuite nu din cauza obstrucţiei, ci pentru că s-au dislocat sau au căzut ca urmare a nesigurării corecte a tubului toracic.

Deşi nu există date randomizate care să compară tuburile toracice cu diametru mare cu tuburi mici pentru infecţia pleurală, un studiu a analizat cei 405 de pacienţi care au participat la studiul MIST. Ca parte a studiului, au fost colectate date despre dimensiunea tubului toracic utilizat. Nu a fost găsită nicio diferenţă între tuburile cu diametru mic şi cel mare în ceea ce priveşte frecvenţa cu care pacienţii fie au murit, fie au necesitat o intervenţie chirurgicală toracică. Cu toate acestea, cei cu tuburi toracice mai mari au raportat mult mai multă durere atât la momentul inserţiei, cât şi în timp ce drenajul a rămas in situ.48

Într-un alt studiu pe 103 pacienţi cu infecţie pleurală, tuburile toracice cu diametru mic au oferit tratament definitiv în 78% din cazuri,49 similar cu ratele de succes ale altor două serii în care au fost utilizate tuburi toracice cu orificiu mare.50,51 Trebuie menţionat că, în acest studiu, radiologii au ghidat plasarea tubului, ceea ce aproape sigur a ajutat rezultatul. Având în vedere acest lucru, recomandăm ca tuburile toracice să fie plasate sub ghidare ultrasonografică în locul cel mai mare dintr-o parte dependentă a revărsului pleural.

TERAPIA FIBRINOLITICĂ

Utilizarea agenţilor fibrinolitici pentru a perturba septaţiile pleurale fibrinoase a fost descrisă pentru prima dată de Tillet şi Sherry în 194952, care au folosit fibrinolizină streptococică parţial purificată care conţinea atât streptokinază, cât şi streptodornază (o DNază) pentru a drena hemotoraceele postoperatorii infectate. A fost asociat cu efecte secundare imunologice şi nu a devenit o practică de rutină.

Streptokinaza este o enzimă proteolitică derivată dintr-o proteină bacteriană din grupa C Ş-streptococi hemolitici. Formează un complex cu plasminogenul care transformă apoi plasminogenul circulant suplimentar în plasmină. Plasmina lizează cheagul proaspăt de fibrină şi digeră protrombina şi fibrinogenul. Deoarece este derivat dintr-o sursă bacteriană, este antigenic, spre deosebire de urokinaza.

Într-o serie de 24 de pacienţi, Davies şi colegii de muncă53 au început să înlăture temerile cu privire la tromboliza intrapleurală, care sa dovedit a fi sigură şi, de asemenea, a condus la îmbunătăţiri ale rezultatelor clinice. Alte studii au avut tendinţa de a se concentra mai mult pe utilizarea urokinazei în efuziunile loculate, beneficiile fiind demonstrate în ceea ce priveşte reducerea eşecului tratamentului (judecat prin trimiterea chirurgicală sau deces), durata redusă a spitalizării şi rezultate chirurgicale mai bune.54-56 Cu toate acestea, aceste studii au fost adesea studii mici sau serii de cazuri, care le limitau capacitatea de a fi generalizate.

Studiul MIST1 din 200523 a recrutat 454 de pacienţi cu infecţie pleurală din Regatul Unit pentru a primi fie streptokinază intrapleurală, fie placebo. Criteriile de intrare au reflectat practica din lumea reală, cu o dependenţă puternică de diagnosticul medicului local, alegerea antibioticelor, utilizarea tubului toracic şi trimiterea chirurgicală. Studiul nu a reuşit să arate vreun beneficiu semnificativ din utilizarea streptokinazei fie în trimiterea chirurgicală, fie în deces. De asemenea, nu a existat nicio îmbunătăţire a duratei şederii sau

a vreunui semnal în nicio analiză de subgrup. Cu toate acestea, o revizuire Cochrane a constatat că fibrinoliticele intrapleurale au conferit beneficii atât în reducerea eşecului tratamentului, cât şi în reducerea nevoii de intervenţie chirurgicală în infecţia pleurală, dar nu a redus mortalitatea.57 Alegerea streptokinazei ca litic primar poate să fi contribuit la aceste rezultate, deoarece mecanismul său de acţiune se bazează pe utilizarea unei proporţii din complexul intrapleural5 pentru a fi transformat în plasmină activă58. Cu toate acestea, liniile directoare ale Societăţii Toracice Britanice din 2010 au sugerat că fibrinoliticele intrapleurale nu ar trebui utilizate în mod obişnuit, dar ar putea fi luate în considerare în cazuri selectate.59

După aceasta, în studiul MIST2 factorial orb, 2 pe 2, 20 210 de pacienţi cu infecţie pleurală au fost desemnaţi aleatoriu pentru a primi unul dintre cele patru tratamente de studiu timp de 3 zile: activator de plasminogen al ţesutului intrapleural (t-PA) şi DNază, t-PA şi placebo, DNază şi placebo sau placebo dublu. Rezultatul primar a fost modificarea opacităţii pleurale, măsurată ca procentul de hemitorace ocupat de efuziune la radiografia toracică în ziua 7, comparativ cu ziua 1. Modificarea medie (± SD) a opacităţii pleurale a fost semnificativ mai mare în grupul t-PA-DNază decât în grupul cu dublu placebo (-29,5% ± 29,5% ± 2,2% faţă de 19,6% diferenţă, -7,9%); modificarea observată numai cu t-PA şi numai cu DNază (-17,2% ± 24,3% şi respectiv -14,7% ± 16,4%) nu a fost semnificativ diferită de cea observată cu placebo. Frecvenţa sesizării chirurgicale la 3 luni a fost mai mică în grupul t-PA-DNază decât în grupul cu dublu placebo (2 din 48 de pacienţi [4%] faţă de 8 din 51 de pacienţi [16%]; cota de şanse pentru trimiterea chirurgicală, 0,17 şi a fost mai mare în grupul cu DNază (18 din 46 de pacienţi [39%, 39%] faţă de grupul placebo). Terapia combinată cu t-PA-DNază a fost asociată cu o reducere a spitalizării în comparaţie cu placebo dublu (diferenţă, -6,7 zile, şederea în spital cu oricare dintre agenţii nu a fost semnificativ diferită de cea cu placebo);

Autorii au concluzionat că terapia intrapleurală cu t-PA-DNază a îmbunătăţit drenajul lichidului la pacienţii cu infecţie pleurală şi a redus frecvenţa trimiterii chirurgicale şi durata spitalizării. Tratamentul cu DNază în monoterapie sau numai cu t-PA a fost ineficient; într-adevăr, monoterapia cu DNază a fost asociată cu o creştere a referinţelor chirurgicale cu un factor de 3. Reducerea colectării de lichid pleural infectat a fost aproximativ dublată odată cu utilizarea terapiei combinate (cu curăţarea de aproximativ 30% din volumul hemitoracelui ipsilateral şi aproximativ 60%

reducerea colectiei pleurale initiale). Acest tratament nu a fost asociat cu un exces de evenimente adverse. Într-un raport din opt centre, utilizarea tPA/DNazei a arătat, de asemenea, beneficii, deşi cu o oarecare durere şi sângerare, la cei care nu au răspuns la antibiotice şi drenajul toracostomiei.59a În rezumat, această abordare pare promiţătoare, deşi este nevoie de un studiu mai amplu pentru a confirma siguranţa şi a ghida medicii asupra grupurilor de pacienţi care sunt susceptibile de a obţine cele mai multe beneficii.

MONITORIZAREA RĂSPUNSULUI LA MANAGEMENTUL MEDICAL

Identificarea pacienţilor care nu răspund la managementul medical poate fi o sarcină dificilă. Îmbunătăţirile aspectului imagistic rămân adesea în urma îmbunătăţirii clinice şi, prin urmare, în opinia noastră, nu sunt un bun indicator al necesităţii unei intervenţii ulterioare. Cei mai buni markeri ai răspunsului la managementul medical includ o scădere a CRP (înjumătăţirea valorii şi, în mod ideal, sub 100 mg/L), stabilirea temperaturii în creştere şi semnele clinice asociate cu rezoluţia sepsisului. Dacă toţi aceşti markeri se îmbunătăţesc, atunci rareori devin necesare intervenţii suplimentare cu tuburi toracice suplimentare sau intervenţii chirurgicale.

Atunci când pacienţii arată ca şi cum ar fi evitat intervenţia chirurgicală pe marginea cea mai îngustă, se recomandă administrarea de antibiotice orale prelungite (pentru 4 până la 6 săptămâni) şi urmărirea atentă ca pacienţi ambulatori cu monitorizarea radiografiei toracice şi CRP.

OPŢIUNI CHIRURGICALE

Pacienţii sunt de obicei îndrumaţi pentru intervenţie chirurgicală după ce tratamentul medical iniţial a eşuat sau dacă s-au prezentat târziu cu empiem foarte organizat care demonstrează o îngroşare pleurală semnificativă şi loculare. Practica variază, unele centre având un prag extrem de scăzut pentru intervenţia chirurgicală precoce.60 Punctul în care se consideră că managementul medical „a eşuat" este neapărat prost definit, dar un indicator important ar fi semnele de sepsis în curs, în ciuda încercării de drenaj cu tub toracic şi a terapiei antibiotice adecvate. Un alt aspect important este riscul de jenă respiratorie pe termen lung fără îndepărtarea fibrinei şi a lichidului loculat.

Opţiunile chirurgicale moderne sunt variate şi pot fi adaptate fiecărui individ. VATS necesită de obicei anestezie generală şi ventilaţie unică pulmonară, dar poate fi efectuată sub anestezie locală la pacienţii consideraţi cu risc prea mare pentru anestezie generală (Fig. 80-6 şi Video 80-2). Deşi iniţial folosit pentru debridarea pleurală completă61, VATS poate fi acum utilizat pentru a efectua decorticarea în empiemul cronic avansat sau în special, deşi această ultimă situaţie poate reduce şansa de rezultat de succes.

Decorticarea deschisă pentru empiem a fost anterior un pilon principal al tratamentului, dar rolul său este probabil să devină din ce în ce mai marginalizat pe măsură ce intervenţia chirurgicală VATS devine obişnuită.63 Prin urmare, este utilizată acum atunci când abordările mai puţin invazive au eşuat. Decorticarea după toracotomie permite mobilizarea completă a plămânului, care este deosebit de utilă în cazurile de plămâni blocaţi.64 Un studiu din 1996 a descris o mortalitate de aproximativ 3% pentru această operaţie.65

Atunci când se gestionează pacienţii cu infecţie pleurală în stadiile acute, decorticarea trebuie luată în considerare numai pentru controlul infecţiei pleurale. Decorticarea nu trebuie efectuată doar pentru îndepărtarea pleurei îngroşate, deoarece o astfel de îngroşare se rezolvă de obicei spontan în următoarele 4 până la 6 luni.

Pentru pacienţii care au empiem recurent sau deosebit de complex, între coaste pot fi introduse mici dispozitive protetice pentru a menţine o cale de drenaj. Cea mai permanentă

modalitate de a obține acest efect este efectuarea unui drenaj cu fereastră deschisă. Aceasta presupune rezecția a două sau trei coaste pentru a crea o deschidere directă către cavitatea toracică, ceea ce oferă posibilitatea de a împacheta spațiul pleural.66 Avantajul acestui lambou deschis (lambou Eloesser, eFig. 80-3) este că creează o fistulă căptușită cu piele care asigură drenajul fără tuburi. În cazul în care metode precum acestea eșuează, poate deveni necesară o toracomioplastie, prin care se folosește un mușchi mare pentru a împacheta cavitatea toracică. Aceasta este de obicei rezervată pacienților cu fistule bronhopleurale (vezi eFig. 80-3B), plămâni blocați sau empiem postoperator64.

O abordare mai conservatoare, care poate fi aplicată la pacienții foarte selecționați care prezintă riscuri mari de intervenție chirurgicală, este inserarea unui cateter pleural permanent împreună cu terapia antibiotică orală de lungă durată.67 Din experiența noastră, această abordare poate fi ocazional extrem de utilă și cu siguranță ar justifica cercetări suplimentare.

REZUMAT

Incidența la nivel mondial a infecțiilor pleurale datorate bacteriilor este în creștere, cu un spectru în schimbare de organisme cauzale și etiologia de bază. Recunoașterea timpurie și instigarea unor terapii simple, cum ar fi antibioticele, suplimentele nutriționale și drenajul toracic rămâne piatra de temelie a unui bun management. Pentru pacienții cu drenaj incomplet, terapia fibrinolitică intrapleurală cu t-PA combinată cu DNază pare să ofere o alternativă bună la intervenția chirurgicală. Cu toate acestea, sunt necesare studii suplimentare în acest domeniu pentru a stabili locul său în algoritmul de tratament. Între timp, intervenția chirurgicală minim invazivă, cum ar fi VATS, este practicată mai pe scară largă, iar pacienților mai fragili li se oferă din ce în ce mai mult o intervenție chirurgicală definitivă, sub anestezie locală dacă este necesar.

PLEURITA TUBERCULOASA

În multe părți ale lumii, cea mai frecventă cauză a unui revărsat pleural exsudativ este tuberculoza (TB). Cu toate acestea, în Statele Unite, pleurita tuberculoasă este relativ neobișnuită, cu doar 7549 de cazuri raportate în cei 10 ani din 1993 până în 2003; numarul cazurilor de TB pleurala a constituit 3,6% din numarul total de cazuri de TB observate in aceasta perioada.68 In unele tari africane, incidenta implicarii pleurale in TB pare a fi mult mai mare deoarece procentul pacientilor cu TB care prezinta un revarsat pleural depaseste 30%.69 Efectul imunodeficientei umane asupra virusului tuberculozei (HIV) este inca incerta asupra virusului tuberculozei; în unele studii HIV pare să crească incidența, iar în altele nu.69 Unii autori sugerează că TB pleurală la cei cu HIV are o patogeneză diferită în comparație cu boala la cei fără HIV,70 dar confuzia se poate datora în parte stării de imunocompromis. Prevalența pleureziei tuberculoase este, de asemenea, mai mare la pacienții cu un număr de CD4 peste 200 celule/pL decât la cei cu un număr de CD4 sub 200 celule/pL71, în concordanță cu înțelegerea rolului hipersensibilității întârziate în dezvoltarea efuziunii.

Un revărsat pleural ca manifestare a TB a fost asemănat cu un şancru primar ca o manifestare a sifilisului. Ambele sunt autolimitate şi de mică îngrijorare imediată, dar ambele pot duce la boli grave mulţi ani mai târziu. Majoritatea cazurilor de revărsat pleural secundar TB se rezolvă spontan; totuşi, dacă pacienţii nu sunt trataţi cu terapie antituberculoasă, aceştia au o probabilitate de aproximativ 50% de a dezvolta TB activă în următorii 5 ani.77

PATOGENEZĂ

Un revărsat pleural tuberculos poate fi fie o consecinţă a unei infecţii primare dobândite cu 3 până la 6 luni înainte, fie poate reprezenta reactivarea TB. Un studiu epidemiologic molecular a confirmat că pleurezia tuberculoasă este de obicei o manifestare precoce a infecţiei TB.72 Hipersensibilitatea întârziată pare să joace un rol important în patogenia pleuritei tuberculoase. La animalele sensibilizate, injectarea intrapleurală a proteinei tuberculinei are ca rezultat apariţia rapidă a unui revărsat pleural exudativ.73 Când animalelor li se administrează ser antilimfocitar, dezvoltarea revărsării este suprimată. Observaţia că culturile de lichid pleural sunt negative la aproximativ 80% dintre pacienţii cu pleurită tuberculoasă susţine afirmaţia că hipersensibilitatea întârziată joacă, de asemenea, un rol important în dezvoltarea efuziunilor pleurale tuberculoase la om. Deşi se crede că hipersensibilitatea întârziată la proteina tuberculină este în principal responsabilă pentru pleurita tuberculoasă, aproximativ o treime dintre pacienţii cu pleurită tuberculoasă au un rezultat negativ al testului cutanat la tuberculină la prima evaluare. Se crede că testul cutanat negativ se datorează sechestrării limfocitelor reactive la derivaţi de proteine purificate circulante în spaţiul pleural sau a celulelor supresoare, fie monocite aderente, fie limfocite purtătoare de Fc, care se găsesc în sânge, dar nu în spaţiul pleural.73

MANIFESTĂRI CLINICE

Pleurita tuberculoasă se prezintă ca o boală acută în aproximativ două treimi din cazuri şi ca o boală cronică în restul de treimi. Boala acută este marcată de tuse şi durere toracică la aproximativ 75% dintre pacienţi şi mimează adesea o pneumonie bacteriană cu revărsat parapneumonic (eFig. 80-4). Forma cronică se caracterizează prin febră scăzută, slăbiciune şi scădere în greutate.

Efuziunile secundare pleuritei tuberculoase se pot prezenta într-un mod asemănător cu cele maligne, fiind aproape întotdeauna unilaterale şi de obicei de dimensiuni mici până la moderate, deşi pot fi mari (eFig. 80-5), până la ocuparea întregului hemitorace. Până la 86% dintre pacienţi vor avea boală parenchimatoasă coexistentă (eFig. 80-6; vezi eFigurile 80-4 şi 80-5). La astfel de pacienţi, revărsatul pleural este aproape întotdeauna pe partea opacităţii parenchimatoase şi indică invariabil o boală parenchimatoasă activă. Este probabil ca, chiar şi în cazurile în care nu există dovezi radiografice de implicare a parenchimului, revărsatul să fie asociat cu un focar subpleural de infecţie. Dovezi care susţin această afirmaţie sunt furnizate de un studiu în care randamentul inducerii sputei pentru Mycobacterium tuberculosis a fost la fel de mare la pacienţii fără semne radiografice

de implicare a parenchimului (55%) ca și la cei cu semne de boală parenchimatoasă (45%).74

LICHID PLEURAL

Lichidul pleural de la pacienții cu pleurită tuberculoasă este un exudat care conține, de obicei, predominant limfocite mici, deși, într-o serie din 2012, 17% din cazurile confirmate s-au dovedit a avea mai puțin de 50% limfocite în lichidul pleural.75 În aproximativ 11% din cazuri, lichidul va avea un model polimorfonuclear, cu predominanța polimorfonucleară în stadiul leuconuclear mai precoce. al bolii.76 Nivelul glucozei în lichidul pleural este de obicei similar cu cel al serului, dar poate fi și redus. Un nivel de proteină din lichidul pleural peste 5,0 g/dL sugerează pleurită tuberculoasă, probabil din cauza inflamației intense și scurgerii capilarelor pleurale.

DIAGNOSTIC

Posibilitatea pleuritei tuberculoase ar trebui luată în considerare la fiecare pacient cu un revărsat pleural exsudativ nediagnosticat, chiar dacă doar un mic procent din astfel de revărsări se datorează tuberculozei în Statele Unite.77 În ultimii 40 de ani, cel mai comun mod de a stabili diagnosticul de pleurită tuberculoasă a fost biopsia pleurei, iar acesta rămâne testul „standard de aur". Cu toate acestea, în ultimii ani, s-au dezvoltat teste de lichid pleural care pot fi utile în stabilirea sau excluderea diagnosticului de pleurită tuberculoasă.77 Cele care au găsit cea mai mare utilitate, în special în combinație, sunt (1) nivelul de adenozin deaminazei (ADA) în lichidul pleural, (2) nivelul interferon-y în lichidul pleural și (3) polimerază de reacție a ADN-ului bacterian mycobacterial. Tuturor pacienților ar trebui să li se efectueze cel puțin unul dintre aceste teste pe lichidul pleural. Inițial, a existat speranța că testele de eliberare a interferonului ar putea fi benefice pentru diagnostic atunci când sunt aplicate lichidului pleural78,79, dar acesta nu pare să fie cazul.80,81 Alți markeri care au fost investigați includ CRP82, ADA2,83 și factorul de necroză tumorală-a.84

Toți pacienții cu un revărsat pleural exudativ nediagnosticat ar trebui să fie supuși unor culturi micobacteriene ale lichidului lor pleural. S-a sugerat, de asemenea, că metodele de cultură îmbunătățite, cum ar fi testul de sensibilitate la medicamente de observare microscopică, pot avea un rol în diagnosticarea TB pleurală fără a fi nevoie de biopsie.85 O probă de spută indusă ar trebui, de asemenea, trimisă pentru frotiu și cultură, deoarece va fi pozitivă la aproximativ 50% dintre pacienți.74 Dacă cultura lichidului sau tratamentul standard pentru TB ar trebui inițiat pozitiv. Dacă cultura este negativă, dar unul dintre celelalte teste este pozitiv, pacientul trebuie tratat și pentru TBC, cu excepția cazului în care pacientul are o boală despre care se știe că este asociată cu un rezultat pozitiv sau dacă indicele de suspiciune este scăzut dintr-un alt motiv. În zonele cu o probabilitate mare de tuberculoză rezistentă, cineva poate fi mai înclinat să obțină țesut pleural pentru culturi prin biopsie cu ac a pleurei sau toracoscopie, dacă este disponibilă. Biopsiile toracoscopice rămân modalitatea ideală de obținere a țesuturilor, dar, dacă această resursă nu este disponibilă, biopsia pleurală oarbă tradițională rămâne o modalitate de diagnostic

importantă86, mai ales atunci când este utilizată în combinaţie cu ADA şi numărul de celule diferenţiate.87 Biopsia pleurală oarbă cu un ac Abrams poate fi de preferat altor forme de biopsie oarbă atunci când nu este utilizată investigaţiile cu ultrasunete, atunci când pacientul nu răspunde la investigaţii cu ultrasunete88. pentru cauze alternative sunt justificate.

TRATAMENT

Pacienţii cu pleurită tuberculoasă trebuie trataţi cu medicamente antituberculoase în aceleaşi scheme de tratament ca şi pacienţii cu TBC pulmonară. Cu tratament, pacienţii devin, în general, febrile în aproximativ 2 săptămâni, iar revărsatul pleural se rezolvă în 6 săptămâni. Ocazional, revărsatul pleural se înrăutăţeşte după iniţierea terapiei antituberculoase89 sau se dezvoltă un revărsat pleural în timp ce pacienţii sunt trataţi pentru TBC parenchimatos.90 În aceste situaţii trebuie luată în considerare posibilitatea unui diagnostic greşit, dar agravarea paradoxală poate fi observată cu un diagnostic corect şi corespunzătoare antituberculoase sunt medicamente antituberculoase, reziduuri fibroase şi reziduuri miliare89. an după începerea terapiei la aproximativ 50% dintre pacienţi. Unii autori au folosit fibrinolitice în timpul drenajului efuziunilor tuberculoase cu o bună îmbunătăţire pe termen lung a fibrozei reziduale.91 În ciuda acestui fapt, prezenţa fibrozei nu este neapărat legată de constatările iniţiale ale lichidului pleural şi poate avea o semnificaţie clinică limitată.

Rolul corticosteroizilor sistemici în tratamentul pleuritei tuberculoase rămâne controversat. Conform unei analize a literaturii de specialitate, au existat date insuficiente pentru a susţine recomandările bazate pe dovezi cu privire la utilizarea corticosteroizilor adjuvanti la persoanele cu pleurezie tuberculoasă.92 Utilizarea corticosteroizilor poate fi luată în considerare pentru cei care sunt simptomatici marcat, dar numai după instituirea unei terapii antituberculoase adecvate. Cu toate acestea, dovezile sugerează că utilizarea lor la pacienţii infectaţi cu HIV cu pleurită TB ar trebui evitată din cauza riscului crescut de sarcom Kaposi.93 Toracenteza terapeutică este indicată dacă pacientul are un revărsat pleural de dimensiuni moderate sau mai mare producând simptome. În caz contrar, drenajul complet al spaţiului pleural nu pare să aibă un efect semnificativ asupra rezultatului pe termen lung.94

ACTINOMICOZA

Peste 50% dintre pacienţii cu actinomicoză toracică au afectare pleurală95. Într-o serie de 15 pacienţi, 6 au prezentat revărsat pleural şi alţi 6 au avut o îngroşare pleurală marcată. Lichidul pleural cu actinomicoză poate fi fie puroi liber cu leucocite predominant polimorfonucleare, fie lichid seros cu predominant limfocite.

Diagnosticul de actinomicoză trebuie luat în considerare atunci când o leziune pulmonară cronică infiltrativă se extinde la lobii adiacenţi prin fisuri intralobare. Prezenţa abceselor peretelui toracic sau a tractului sinusal drenant sugerează diagnosticul, la fel ca şi modificările osoase constând în proliferarea periostală sau distrugerea osului (vezi eFig. 33-

23B). Diagnosticul definitiv se stabileşte cu demonstrarea Actinomyces israelii prin culturi anaerobe. Pacienţii cu actinomicoză pleurală trebuie trataţi cu doze mari de penicilină sau alt antimicrobian adecvat pentru perioade prelungite. Managementul revărsatului pleural este similar cu cel al pacienţilor cu orice altă pneumonie bacteriană.

NOCARDIOZA

Revărsatul pleural se dezvoltă la aproximativ 50% dintre pacienţii cu nocardioză pulmonară.95 Pacienţii cu revărsat pleural secundar nocardiozei au aproape întotdeauna o opacitate parenchimatoasă asociată (eFig. 80-7). Lichidul pleural poate varia de la lichid seros la puroi sincer, iar culturile de lichid pleural pot fi sau nu pozitive. Deoarece majoritatea pacienţilor care dezvoltă nocardioză sunt imunodeprimaţi96, acest diagnostic trebuie luat în considerare la pacientul imunodeprimat cu opacitate parenchimoasă şi revărsat pleural. Diagnosticul se stabileşte de obicei cu culturi aerobe, deşi reacţia în lanţ a polimerazei a fost utilizată cu succes în unele cazuri.97 Culturile trebuie observate timp de cel puţin 2 săptămâni deoarece Nocardia asteroides este un organism cu creştere lentă. Pacienţii cu nocardioză pleurală trebuie trataţi cu sulfonamide sau cu antimicrobiene alternative adecvate, iar revărsatul pleural trebuie tratat ca orice revărsat pleural care complică o pneumonie.

INFECŢII FUNGICE

Infecţiile fungice ale plămânilor sunt discutate în capitolele 37 şi 38. Această secţiune ia în considerare complicaţiile pleurale ale aspergilozei, blastomicozei, coccidioidomicozei, criptococozei şi histoplasmozei. În plus, a fost inclus Pneumocystis jirovecii.

ASPERGILOZA

Spaţiul pleural se infectează ocazional cu Aspergillus, de obicei Aspergillus fumigatus.93 Aspergiloza pleurală apare de obicei într-unul din cele două situaţii: la pacienţii care au fost trataţi în trecut cu terapie cu pneumotorax artificial pentru TBC şi, mai rar, la pacienţii care au urmat lobectomie sau pneumonectomie, caz în care este aproape întotdeauna o fistulabronectomie. Aspergiloza pleurală a fost descrisă la un individ sănătos.98a

Diagnosticul de aspergiloză pleurală trebuie suspectat la orice pacient cu antecedente de terapie cu pneumotorax artificial pentru TBC care prezintă semne şi simptome ale unei infecţii cronice, cum ar fi scădere în greutate, stare de rău, febră scăzută şi tuse cronică. Radiografia toracică evidenţiază grade tot mai mari de îngroşare pleurală şi, de obicei, un nivel aer-fluid în spaţiul pleural, indicând prezenţa unei fistule bronchopleurale.98 La unii pacienţi, bile fungice pot fi evidente fie în plămâni, fie în spaţiul pleural. Diagnosticul este confirmat de demonstrarea Aspergillus pe culturi fungice ale lichidului pleural. Pacienţii cu aspergiloză pleurală au aproape întotdeauna rezultate pozitive ale testelor de sânge cu precipitină pentru anticorpi împotriva Aspergillus.

Tratamentul optim pentru aspergiloza pleurală este probabil o combinaţie între îndepărtarea chirurgicală a pleurei implicate şi rezecţia lobului implicat sau a întregului

plămân ipsilateral şi terapia medicală concomitentă, care poate lua forma terapiei sistemice sau a tratamentului antifungic topic. Rezecţia pulmonară este de obicei necesară, deoarece infecţia tinde să invadeze şi să distrugă plămânul subiacent. Operaţia, dacă este cazul, trebuie efectuată cât mai devreme posibil pentru a evita distrugerea progresivă a plămânului. Unii pacienţi cu aspergiloză pleurală sunt prea debili pentru a fi supuşi unei proceduri chirurgicale majore. Astfel de pacienţi ar trebui să fie supuşi unui drenaj deschis (lambou Eloesser) cu inserarea zilnică de tifon impregnat cu amfotericină B.99

Tratamentul medical sistemic se administrează de obicei atât înainte, cât şi după operaţie. Un regim potenţial este o perioadă iniţială de terapie de 2 până la 4 săptămâni cu amfotericină B, urmată de administrarea pe termen lung a unui agent mai modern, cum ar fi un azol. Tratamentul trebuie să continue cel puţin 6 luni, deşi unii pacienţi pot necesita perioade mult mai lungi de tratament.100 Tratamentul antifungic pleural topic poate fi utilizat ca adjuvant la terapia sistemică.101

BLASTOMICOZA

Infecţia cu Blastomyces dermatitidis produce un revărsat pleural la aproximativ 10% dintre pacienţi şi încă 40% sau mai mult prezintă îngroşare pleurală.102 Pacienţii cu blastomicoză pleurală au semne şi simptome similare cu cele ale pleuritei tuberculoase. Lichidul pleural este de obicei un exudat cu limfocite predominant mici, deşi pot predomina leucocitele polimorfonucleare. Deoarece rezultatele biopsiei pleurale pot evidenţia granuloame necazeizante, trebuie luat în considerare diagnosticul de blastomicoză la pacienţii cu un tablou clinic compatibil cu pleurita tuberculoasă şi granuloamele la biopsia pleurală. Diagnosticul se stabileşte prin demonstrarea organismului în secreţii, lichid pleural sau secţiuni histologice. Pacienţii cu blastomicoză pleurală trebuie trataţi cu itraconazol sau amfotericină B.

COCCIDIOIDOMICOZA

Două tipuri de boli pleurale sunt observate în asociere cu coccidioidomicoza. Prima este asociată cu o infecţie benignă primară şi poate avea sau nu implicare concomitentă a parenchimului. Al doilea se dezvoltă atunci când o cavitate coccidioidală se rupe pentru a produce un hidropneumotorax.

Coccidioidomicoza primara

Incidenţa efuziunii pleurale la pacienţii internaţi cu coccidioidomicoză primară este de aproximativ 15%.103 Majoritatea pacienţilor sunt febrili şi au dureri toracice pleuritice. Revărsatul pleural este aproape întotdeauna unilateral şi poate ocupa mai mult de 50% din hemitorace.103 Există o opacitate parenchimatoasă coexistentă la aproximativ 50% dintre pacienţi. Lichidul pleural este un exudat care conţine predominant limfocite mici şi frecvent eozinofile.103 Uneori, lichidul pleural poate fi puroi.103 Culturile de lichid pleural sunt pozitive pentru Coccidioides immitis în aproximativ 20%, cu rezultate slabe şi din reacţia în lanţ a polimerazei.104 Culturile de eşantioane pleurale sunt însă aproape întotdeauna pozitive. Majoritatea pacienţilor cu coccidioidomicoză primară şi revărsat pleural nu

necesită terapie sistemică. Titrurile de fixare a complementului sunt de obicei ridicate la pacienţii cu revărsat pleural coccidioid, iar un titru mare singur nu trebuie utilizat ca indicaţie pentru tratament. Doar pacienţii cu simptome prelungite sau severe, dovezi de diseminare sau cei cu risc crescut de diseminare trebuie luaţi în considerare pentru tratamentul de primă linie cu un azol.

Ruptura cavitatii coccidioide

Hidropneumotoracele se dezvoltă la 1% până la 5% dintre pacienţii cu coccidioidomicoză cronică cavitar (vezi Fig. 37-6). Ruptura cavităţii în spaţiul pleural este de obicei semnalată de dezvoltarea unei boli acute cu semne sistemice de toxicitate. Aceşti pacienţi trebuie să fie supuşi imediat toracostomiei cu tub pentru a drena aerul şi lichidul din spaţiul pleural. Majoritatea pacienţilor necesită o toracotomie cu lobectomie parţială sau totală şi majoritatea necesită un anumit grad de decorticare.77

CRIPTOCOCOZA

Implicarea pleurală cu criptococoză pare să rezulte din extinderea unui nodul criptococic subpleural primar în spaţiul pleural. Aproximativ 50% dintre pacienţii cu criptococoză pleurală au boală diseminată, iar majoritatea au o anomalie parenchimatosă însoţitoare. Majoritatea pacienţilor care au revărsat pleural criptococic sunt imunosuprimaţi, iar mulţi dintre pacienţi au dobândit sindromul imunodeficienţei (SIDA).105 Lichidul pleural este un exudat, de obicei cu predominanţa limfocitelor mici.

Nu toţi pacienţii cu criptococoză pleurală necesită tratament cu terapie antifungică sistemică.77 Tratamentul trebuie iniţiat la pacienţii cu antigen criptococic în sânge sau lichid cefalorahidian; la pacienţii imunodeprimaţi, inclusiv cei cu SIDA; şi la cei cu revărsate în creştere, mai ales dacă numărul de celule pleurale şi concentraţiile de LDH sunt în creştere.77

HISTOPLASMOZA

Revărsatul pleural este rar în cazul histoplasmozei. Într-o analiză a 259 de pacienţi cu histoplasmoză pulmonară, doar unul a avut un revărsat pleural.106 Pacienţii cu revărsat pleural secundar histoplasmozei au de obicei o boală subacută caracterizată prin febră de grad scăzut şi dureri toracice pleuritice. Radiografia toracică evidenţiază de obicei o opacitate sau un nodul subpleural în plus faţă de revărsatul pleural.107 Lichidul pleural este de obicei un exudat predominant limfocitar, iar biopsia pleurală poate evidenţia granuloame necazeizante. De obicei, nu este necesar un tratament sistemic pentru un revărsat pleural secundar histoplasmozei, deoarece revărsatul se rezolvă în mod normal în mod spontan în decurs de câteva săptămâni. Terapia sistemică trebuie administrată dacă revărsatul persistă mai mult de 3 până la 4 săptămâni sau dacă pacientul este imunodeprimat.

PNEUMOCYSTIS JIROVECII

Efuziunile pleurale sunt rare la pacienţii cu pneumonie P jirovecii, dar au fost raportate. Nu există, totuşi, nicio dovadă care să susţină testarea de rutină a lichidului pleural pentru P jirovecii, cu excepţia celor sever imunocompromişi.108 Când există revărsate pleurale, acestea par a fi o prelungire a procesului pulmonar, iar pneumotoracele concomitente sunt frecvente (vezi eFig. 90-15). Lichidul pleural este un exudat cu un nivel relativ scăzut de proteine, dar cu un nivel LDH peste limita superioară normală pentru ser. Uneori, organismele pot fi vizualizate în lichidul pleural.

INFECŢII VIRALE

Infecţiile virale reprezintă un procent considerabil de revărsate pleurale exudative nediagnosticate. Cu toate acestea, diagnosticul este rar stabilit deoarece depinde de obicei de izolarea virusului sau de demonstrarea unei creşteri semnificative a titrurilor de anticorpi la virus. Aceste studii nu sunt obţinute în mod obişnuit pe pacienţii cu revărsate pleurale nediagnosticate.

PNEUMONIE ATIPICĂ PRIMARĂ

Incidenţa revărsărilor pleurale cu aşa-numita pneumonie atipică primară (de obicei cauzată de Mycoplasma sau virusuri) este de până la 20%.109 Efuziunile asociate cu pneumonia atipică sunt de obicei mici, sunt exudative şi conţin predominant neutrofile. Dacă există suficient lichid, aşa cum s-a descris mai devreme, trebuie efectuată toracenteză pentru a exclude un revărsat parapneumonic complicat.

ALTI VIRUSURI

Infecţia virală este probabil responsabilă pentru un procent mult mai mare de revărsat pleural fără opacităţi parenchimatoase decât este recunoscut în general. Într-o epidemie, 559 de soldaţi din Turcia au avut o boală febrilă acută caracterizată prin durere pleuritică în piept şi un revărsat pleural cu predominanţă de celule mononucleare, fără opacităţi parenchimatoase. Nu s-au demonstrat agenţi patogeni şi s-a presupus că această boală autolimitată se datorează unui virus, deşi nu au fost efectuate studii serologice.110

Aproape toţi pacienţii cu sindrom pulmonar hantavirus au revărsat pleural. Iniţial lichidul este un transudat, rezultat probabil din disfuncţia cardiacă, dar ulterior lichidul devine exudativ.111 Aproape toţi pacienţii cu cazuri severe de febră hemoragică dengue au şi revărsări pleurale. De asemenea, s-a raportat că revărsările pleurale au rezultat din infecţia cu hepatită, mononucleoză infecţioasă, virus respirator sincițial, virusuri gripale, rujeolă după administrarea vaccinului cu virus inactivat, citomegalovirus, virus herpes simplex şi virusul febrei Lassa. Efuziunile pleurale nu au fost o caracteristică majoră a infecţiei cu virusul Ebola.111a

SINDROMUL IMUNODEFICIENŢEI DOBÂNĂTATE

Revărsările pleurale sunt observate la pacienţii cu SIDA, dar sunt mai puţin frecvente decât opacităţile parenchimatoase. Într-o serie de 1225 de internari consecutive în spitale ale

pacienţilor cu SIDA din Jacksonville, Florida, incidenţa efuziunii pleurale a fost de 15%.112 Distribuţia bolilor responsabile de revărsările pleurale la pacienţii cu SIDA variază foarte mult. În serii din ţările industrializate care au inclus preponderent consumatori de droguri intravenoase, cea mai frecventă cauză este efuziunile parapneumonice; în serie cu predominant homosexuali, cea mai frecventă cauză este sarcomul Kaposi; în serie din Africa, cea mai frecventă cauză este TBC. Alte cauze ale efuziunilor pleurale la pacienţii cu SIDA includ limfomul primar de efuziune (vezi eFig. 90-37), P jirovecii, infecţiile oportuniste, insuficienţa renală şi insuficienţa cardiacă congestivă.

Un pacient cu SIDA şi efuziuni parapneumonice ar trebui gestionat ca orice pacient cu un revărsat parapneumonic, recunoscându-se că incidenţa revărsaturilor parapneumonice complicate este mai mare la pacienţii cu SIDA.113 Incidenţa revărsaturilor pleurale cu sarcomul Kaposi pulmonar este de aproximativ 50% (efig.8). Majoritatea pacienţilor cu revărsat pleural din cauza sarcomului Kaposi prezintă opacităţi parenchimatoase bilaterale (vezi eFig. 80-8B). Diagnosticul de afectare pleurală este dificil şi depinde adesea de demonstrarea sarcomului Kaposi pulmonar, fie prin examen bronhoscopic, CT de înaltă rezoluţie, fie toracoscopie. Lichidul pleural este un exudat care este de obicei serosanguin sau hemoragic. Examenele citologice ale lichidului pleural sunt invariabil negative cu sarcomul Kaposi pleural; Rezultatele biopsiei pleurale sunt de obicei negative, deoarece pleura parietala nu este implicata.

Pacienţii cu SIDA cu revărsat pleural exsudativ trebuie să aibă o toracenteză diagnostică care să includă culturi bacteriene, micobacteriene şi fungice şi măsurarea nivelului ADA din lichidul pleural. Dacă acest lucru nu stabileşte un diagnostic, trebuie luată în considerare efectuarea toracoscopiei, moment în care o pleurodeză poate fi luată în considerare la pacienţii simptomatici.

BOLI PARAZITARE

Infecţiile parazitare ale plămânilor sunt discutate în capitolul 39. Cele care pot implica şi pleura — amebiaza, echinococoza şi paragonimiaza — sunt, de asemenea, luate în considerare în această secţiune.

AMEBIAZA

Aproximativ 20% dintre pacienţii cu abces hepatic amibian vor dezvolta complicaţii pleuropulmonare.114 Revărsările pleurale apar prin două mecanisme diferite. În primul rând, un abces hepatic amibian poate irita diafragma şi poate produce un revărsat pleural simpatic într-o manieră analogă cu cea cauzată de un abces hepatic piogen. În al doilea rând, un revărsat pleural se dezvoltă atunci când un abces hepatic amibian se rupe în spaţiul pleural prin diafragmă (vezi eFig. 33-29).115

Revărsatul simpatic în abcesul hepatic amibian este mai frecvent decât ruptura unui abces prin diafragmă.115 Lichidul pleural nu a fost bine caracterizat. Diagnosticul poate fi stabilit prin difuzie de gel pozitivă, hemaglutinare indirectă sau teste imunosorbente legate de enzime, ale căror rezultate sunt pozitive la mai mult de 98% dintre pacienţii cu amibiază

extraintestinală invazivă.115 Pacienţii cu abces amibian şi revărsat pleural simpatic trebuie trataţi cu medicamente antiamibice.

Ruptura transdiafragmatică a unui abces hepatic amibian este de obicei semnalată de o exacerbare bruscă a durerii în cadranul superior drept şi poate fi însoţită de o senzaţie de lacrimare.114 La scurt timp după aceea, se dezvoltă detresă respiratorie progresivă, sepsis şi ocazional şoc. Revărsatul pleural este frecvent masiv, cu opacificare a întregului hemitorace şi deplasare a mediastinului pe partea controlaterală.114 Diagnosticul abcesului amibian cu ruptură transdiafragmatică este sugerat de descoperirea lichidului pleural de diagnostic de „pastă de hamsie" sau „sos de ciocolată". Pacienţii cu ruptură transdiafragmatică trebuie supuşi de urgenţă toracostomie cu tub. Pacienţii ar trebui, de asemenea, să fie trataţi cu aceleaşi medicamente antiamebiane recomandate pacienţilor cu revărsări simpatice amibiene, cum ar fi metronidazolul. Deşi puroiul din empiemul amibian este steril116, deoarece infecţia bacteriană a spaţiului pleural complică procesul la aproximativ o treime dintre pacienţi, culturile bacteriene ale lichidului pleural trebuie obţinute în mod obişnuit. Dacă este prezentă o infecţie bacteriană, trebuie iniţiată o terapie cu antibiotice adecvată.

ECINOCOCCOZA

Afectarea pleurală cu boala hidatică se poate dezvolta într-una din cele trei situaţii: (1) un chist hidatic pulmonar se poate rupe în spaţiul pleural, (2) un chist hidatic hepatic sau mai rar un chist splenic se poate rupe prin diafragmă în spaţiul pleural sau (3) un chist hidatic lent poate fi extins în spaţiul pleural17. un chist se rupe în spaţiul pleural, poate rezulta fie un empiem, fie un pneumotorax.117 Într-o serie de 474 de pacienţi cu boală hidatică pulmonară, 6% au prezentat îngroşare sau revărsat pleural.118

Când un chist hidatic se rupe în spaţiul pleural, pacientul dezvoltă simptome acute, cu durere toracică bruscă, dispnee şi şoc de la provocarea antigenică a organismului. Chistul se rupe frecvent şi în arborele traheobronşic, producând o fistulă bronchopleurală cu un hidropneumotorax care poate deveni secundar infectat.117.

Diagnosticul de echinococoză pleurală se stabileşte fie prin demonstrarea scolicelor echinococice cu cârlige în lichidul pleural sau în specimenul de biopsie pleurală, fie printr-o combinaţie de testare serologică şi radiologie. Leziunile chistice lobulate în spaţiul pleural pot fi observate la CT sau la imagistica prin rezonanţă magnetică.116 Eozinofilele sunt prezente frecvent în lichidul pleural, cu excepţia cazului în care acesta este infectat secundar. Pacienţii cu echinococoză pleurală trebuie supuşi imediat toracotomiei pentru îndepărtarea parazitului, excizia chistului iniţial şi închiderea fistulei bronhopleurale.117 Pacienţii cu chisturi hidatice trebuie trataţi cu terapie antiprotozoală dacă toate chisturile nu pot fi îndepărtate sau dacă un chist rupt. O abordare alternativă nechirurgicală este terapia PAIR (puncţie, aspiraţie, injecţie şi respiraţie), deşi aceasta poate provoca reacţii alergice.116

PARAGONIMIAZA

Boala pleurală este frecventă cu paragonimiaza. Într-o serie de 71 de pacienţi, 43 (61%) au avut boală pleurală, inclusiv 20 cu revărsări pleurale unilaterale, 6 cu revărsări pleurale bilaterale, 6 fiecare cu hidropneumotorax unilateral şi bilateral şi 5 cu îngroşare pleurală.119 Paragonimiaza poate fi întâlnită la nativii din Statele Unite care nu au părăsit niciodată Statele Unite.

Pacienţii cu paragonimiază pleurală prezintă o boală cronică. Există o opacitate parenchimoasă concomitentă la aproximativ 50% dintre pacienţi. Lichidul pleural la pacienţii cu paragonimiază pleurală este caracteristic. Este un exudat cu un nivel de glucoză mai mic de 10 mg/dL (0,56 mmol/L), un nivel de LDH de peste trei ori limita superioară a normalului pentru ser, un pH sub 7,10 şi un diferenţial care dezvăluie un procent ridicat de eozinofile. Paragonimiaza pleurală este una dintre cele două afecţiuni în care lichidul pleural se caracterizează printr-un pH scăzut, un nivel scăzut de glucoză şi multe eozinofile; celălalt este granulomatoza eozinofilă cu poliangeită (sindromul Chug-Strauss). De obicei, nu există ovule în lichidul pleural.

Diagnosticul paragonimiazei pleurale este puternic sugerat de constatările unice ale lichidului pleural, deşi în unele cazuri poate deveni necesară biopsia pulmonară. Diagnosticul se stabileşte definitiv prin demonstrarea ouălor operculate tipice în spută, scaun sau lichid pleural. Un titru de fixare a complementului peste 1 : 8 pentru Paragonimus westermani sugerează puternic diagnosticul.120 Tratamentul paragonimiazei este discutat în capitolul 37.

Puncte cheie

Incidenţa infecţiilor pleurale este în creştere la nivel global atât la adulţi, cât şi la copii, din motive neclare.

Culturile bacteriene standard sunt pozitive doar în aproximativ 60% din cazurile de infecţie pleurală. Sticlele de hemocultură pot fi combinate cu culturi standard pentru a creşte randamentul.

Infecţia pleurală dobândită în comunitate este cauzată de o gamă diferită de organisme decât infecţia pleurală dobândită în spital şi ar trebui tratată cu antibiotice empirice diferite la prezentare.

Pietrele de temelie ale managementului infecţiei pleurale rămân antibioticele intravenoase, drenajul adecvat al colecţiei pleurale şi nutriţia adecvată.

Un revărsat parapneumonic cu un pH mai mic de 7,20, un nivel de glucoză sub 40 mg/dL sau o colecţie pleurală semnificativ loculată necesită, în general, drenajul tubului toracic pentru a rezolva sepsisul pleural.

Tehnicile chirurgicale precum chirurgia toracică asistată video au devenit disponibile pe scară largă şi pot fi oferite majorităţii pacienţilor dacă abordările mai puţin invazive nu au succes.

S-a demonstrat că activatorul plasminogenului din ţesut intrapleural plus ADNază îmbunătăţeşte evidenţa radiografică toracică a empiemului şi scade durata de spitalizare. Rolul său trebuie evaluat în continuare înainte ca utilizarea sa de rutină să poată fi recomandată.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Diacon AH, Van de Wal BW, Wyser C şi colab.: Instrumente de diagnosticare în pleurezia tuberculoasă: un studiu comparativ direct. Eur Respir J 22:589-591, 2003.

Grijalva CG, Zhu Y, Nuorti JP, Griffin MR: Apariţia empiemului parapneumonic în SUA. Thorax 66:663-668, 2011.

Light R: Boli pleurale, ed 6, Baltimore, 2013, Lippincott Williams & Wilkins.

Rahman NM, Maskell NA, West A şi colab.: Utilizarea intrapleurală a activatorului de plasminogen tisular şi ADNază în infecţia pleurală. N Engl J Med 365:518-526, 2011.

Rahman NM, Mishra EK, Davies HE, et al: Factori importanţi clinic care influenţează măsurarea diagnostică a pH-ului şi glucozei lichidului pleural. Am J Respir Crit Care Med 178:483-490, 2008.

eFIGURE GALERIE DE IMAGINI

eFigura 80-1 Empiem: radiografie toracică, ultrasonografică şi aspect toracic CT. A, Radiografia toracică frontală evidenţiază o opacitate mare, omogenă, fără bronhograme aeriene, ocupând toracele drept. BG, Imaginile ultrasonografice axiale arată o colecţie eterogenă, dar predominant hipoecogenă (single vârfuri de săgeată) în spaţiul pleural drept. Este vizibilă diafragma dreaptă (puncte de săgeţi duble); colecţia complexă de fluide rezidă craniană faţă de diafragmă. Ficatul (L) este văzut caudal cu colectia complexă de fluide şi diafragma.). Toracenteza ghidată ecografic a produs 250 ml lichid galben, tulbure. Cantitatea minimă de lichid care putea fi extrasă s-a datorat prezenţei multiplelor loculaţii. HK, CT toracic axial neintensificat evidenţiază lichid pleural drept multiloculat asociat cu zone de îngroşare pleurală netedă (vârfuri de săgeată). Cultura lichidului pleural a crescut ulterior Streptococcus intermedius. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 80-2 Empiem: aspect îmbunătăţit CT toracic. AD, CT toracic cu contrast la patru pacienţi diferiţi cu empiem arată colecţii de lichid pleural loculate cu focare de îngroşare

pleurală netedă (vârfuri de săgeată). Două dintre cazuri (A şi C) prezintă niveluri gaz-fluid (săgeţi), ambele înainte de intervenţie, sugerând o fistulă bronhopleurală. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 80-4 Pneumonie tuberculoasă şi revărsat care se prezintă în mod similar pneumoniei bacteriene şi revărsării parapneumonice. A, Radiografia toracică frontală arată opacitate perihilară stângă nespecifică şi o bază dreaptă neclară cu atenuare crescută. Consolidarea lobului inferior stâng care ascunde diafragma este de asemenea prezentă. Rezultatele imagistice sunt foarte nespecifice. B, CT toracic intensificat evidenţiază consolidarea lingulară (săgeată) şi a lobului inferior stâng cu revărsate pleurale mici, simetrice, nespecifice (săgeţi). Deşi rezultatele CT toracice s-au dovedit în cele din urmă a fi datorate Mycobacterium tuberculosis, rezultatele imagistice nu sunt specifice pentru acel diagnostic. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 80-3 Lambou Eloesser: aspect CT toracic. AC, Imagini CT toracice axiale îmbunătăţite (A şi B) şi neintensificate (C) la trei pacienţi separati care au fost supuşi procedurii de lambou Eloesser, unul pentru empiem cronic (A), unul pentru tratamentul fistulei bronhopleurale (B) şi celălalt ca parte a intervenţiei chirurgicale pentru mezoteliom (C). Toate cele trei imagini arată o legătură clară între torace şi exterior (săgeată). Pacientul cu mezoteliom (C) prezintă îngroşare pleurală concentrică. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 80-5 Empiem tuberculos: constatări CT toracice. AC, CT toracic axial intensificat evidenţiază un revărsat pleural drept mare cu loculare (vârful săgeţii) şi îngroşare pleurală netedă (săgeţi). Caracteristicile morfologice nedependente şi forma lenticulară (văzută în A), loculation (vârful săgeţii) şi îngroşarea pleurală netedă, reprezentând semnul „pleurei despicate", sunt toate sugestive pentru empiem, dar nu sunt specifice pentru tuberculoză. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 80-6 Empiem tuberculos: radiografie toracică şi CT toracic. A, Radiografia toracică frontală arată consolidarea nespecifică a bazei drepte mediale. BG, CT toracic îmbunătăţit afişat în ferestrele ţesuturilor moi (BE) şi plămânilor (F şi G) arată o colecţie de lichid pleural toracic drept, medial drept locul (săgeată), în concordanţă cu empiem. Opacitatea parenchimală pulmonară necrotică şi nodulară medială din lobul inferior drept (puncte de săgeată) reprezintă infecţia tuberculoasă. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 80-7 Infecţie pulmonară cu Nocardia asteroides cu revărsat pleural. A şi B, CT toracic axial intensificat afişat în ferestrele pulmonare arată consolidarea bilaterală a lobului inferior, cavitar în dreapta (săgeţi). Sunt prezente urme de efuziuni pleurale bilaterale, nespecifice (vârfuri de săgeată). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 80-8 Revărsate pleurale în sarcomul Kaposi. A şi B, CT toracic axial îmbunătăţit afişat în ferestrele ţesuturilor moi (A) şi plămânilor (B) arată revărsate pleurale mici, simetrice, bilaterale (vârfuri de săgeată). Este prezentă intensificarea limfadenopatiei cu unghiul cardiofrenic drept (săgeată). Aspectul tipic al opacităţilor nodulare peribronşice bilaterale, neregulate, slab definite este uşor de apreciat pe imaginile ferestrei pulmonare (B). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

Referinţe

Halm EA, Teirstein AS: Practică clinică. Managementul pneumoniei dobândite în comunitate. N Engl J Med 347:2039-2045, 2002.

Menendez R, Torres A, Zalacain R, et al: Factorii de risc ai eşecului tratamentului în pneumonia dobândită în comunitate: implicaţii pentru rezultatul bolii. Thorax 59:960-965, 2004.

Hasley PB, Albaum MN, Li YH, et al: Constatările radiografice pulmonare la prezentare prezic mortalitatea la pacienţii cu pneumonie dobândită în comunitate? Arch Intern Med 156:2206-2212, 1996.

Finley C, Clifton J, Fitzgerald JM, Yee J: Empyema: o preocupare tot mai mare în Canada. Can Respir J 15:85-89, 2008.

Farjah F, Symons RG, Krishnadasan B, et al: Managementul infecţiilor spaţiului pleural: o analiză bazată pe populaţie. J Thorac Cardiovasc Surg 133:346-351, 2007.

Grijalva CG, Zhu Y, Nuorti JP Griffin MR: Apariţia empiemului parapneumonic în SUA. Thorax 66:663-668, 2011.

Breasted J: Papirusul chirurgical Edwin Smith, Chicago, 1980, University of Chicago Press.

Meyer JA: Gotthard Bulau şi drenaj închis de apă pentru empiem, 1875-1891. Ann Thorac Surg 48:597-599, 1989.

Hewitt C: Drenaj pentru empiem. Br Med J 1:317, 1876.

Graham EA: Câteva consideraţii fundamentale în tratamentul empiemului toracic. St Louis, 1925, CV Mosby Company.

Estlander JA: Sur le resection des cote dans l'empyeme chronique. Rev Mens Med Chir 8:885, 1897.

Schede M: Die Behandlung der empyeme. Verh Innere Med Weisbaden 9:41, 1890.

Fowler GR: Un caz de toracoplastie pentru îndepărtarea unei creşteri fibroase cicatriciale mari din interiorul toracelui, rezultatul unui empiem vechi. Med Rec 44:938, 1893.

Masson A, Menetrey C, Garnier F şi colab: Incidenţa efuziunii pleurale parapneumonice într-o regiune franceză înainte şi în timpul erei vaccinului antipneumococic. Arch Pediatr 18:846-849, 2011.

Goldbart AD, Leibovitz E, Porat N şi colab.: Pneumonie complicată dobândită în comunitate la copii înainte de introducerea vaccinului pneumococic conjugat. Scand J Infect Dis 41:182-187,

2009.

Wu PS, Huang LM, Chang IS şi colab: Epidemiologia copiilor spitalizaţi cu pneumonie pneumococică/lobară şi empiem din 1997 până în 2004 în Taiwan. Eur J Pediatr 169:861-866, 2010.

Bender JM, Ampofo K, Sheng X şi colab: Decese cu empiem parapneumonic în timpul secolului trecut, Utah. Emerg Infect Dis 15:44-48, 2009.

Ferguson AD, Prescott RJ, Selkon JB, et al: Cursul clinic şi managementul empiemului toracic. QJ Med 89:285-289, 1996.

Tu CY, Hsu WH, Hsia TC, et al: The changeing pathogens of complicated parapneumonic efusions or empiemas in a medical intensive care unit. Intensive Care Med 32:570-576, 2006.

Rahman NM, Maskell NA, West A şi colab.: Utilizarea intrapleurală a activatorului de plasminogen tisular şi ADNază în infecţia pleurală. N Engl J Med 365:518-526, 2011.

Tobin CL, Lee YC: Infecţia pleurală: ceea ce trebuie să ştim, dar nu. Curr Opin Pulm Med 18:321-325, 2012.

Strange C, Sahn SA: Definiţiile şi epidemiologia infecţiei spaţiului pleural. Semin Respir Infect 14:3-8, 1999.

Maskell NA, Davies CW, Nunn AJ şi colab.: studiu controlat în Regatul Unit al streptokinazei intrapleurale pentru infecţia pleurală. N Engl J Med 352:865874, 2005.

Franklin JM, Purcell-Jones J, Helm EJ şi colab: Caracteristicile tomografiei computerizate ale empiemului: analiza cohortei MIST 2. D14 Advances in Pleural Infection and Malignity, 2012, Societatea Americană Toracică, A5340-A.

24a. Arndt A, Boffa DJ: Complicaţii ale spaţiului pleural asociate cu transplantul pulmonar. Thorac Surg Clin 25:87-95, 2015.

Snider GL, Saleh SS: Empyema toracelui la adulţi: revizuirea a 105 cazuri. Dis Chest 54:410-415, 1968.

Smith JA, Mullerworth MH, Westlake GW, Tatoulis J: Empyema thoracis: 14 ani de experienţă într-un centru de predare. Ann Thorac Surg 51:39-42, 1991.

2 7. Porcel JM: Teste lichid pleural pentru identificarea revărsatelor parapneumonice complicate. Curr Opin Pulm Med 16:357-361, 2010.

Light RW: Managementul efuziunilor parapneumonice. Arch Intern Med 141:1339-1341, 1981.

Light RW, Girard WM, Jenkinson SG şi colab.: Efuzii parapneumonice. Am J Med 69:507-512, 1980.

Lim WS, Baudouin SV, George RC şi colab.: Linii directoare BTS pentru gestionarea pneumoniei dobândite în comunitate la adulţi: actualizare

Thorax 64(Suppl 3):iii1-iii55, 2009.

Sahn SA, Light RW: Soarele nu ar trebui să apune niciodată pe un revărsat parapneumonic. Chest 95:945-947, 1989.

Skouras V, Awdankiewicz A, Light RW: Ce dimensiune ar trebui prelevate efuziuni parapneumonice? Thorax 65:91, 2010.

Heffner JE, Brown LK, Barbieri C, DeLeo JM: Analiza chimică a fluidului pleural în efuzii parapneumonice: o meta-analiză. Am J Respir Crit Care Med 151:1700-1708, 1995.

Lesho EP, Roth BJ: Este hârtia cu pH o alternativă acceptabilă, cu costuri reduse, la analizorul de gaze din sânge pentru determinarea pH-ului lichidului pleural? Cufăr 112:1291-1292, 1997.

Rahman NM, Mishra EK, Davies HE, et al: Factori importanţi clinic care influenţează măsurarea diagnostică a pH-ului şi glucozei lichidului pleural. Am J Respir Crit Care Med 178:483-490, 2008.

Finland M, Barnes MW: Schimbarea ecologiei empiemului bacterian acut: apariţia şi mortalitatea la Spitalul din Boston City în timpul a 12 ani selectaţi din 1935 până în 1972. J Infect Dis 127:274-291, 1978.

Maskell NA, Batt S, Hedley EL, et al: Bacteriologia infecţiei pleurale prin metode genetice şi standard şi semnificaţia mortalităţii sale. Am J Respir Crit Care Med 174:817-823, 2006.

Bartlett JG, Gorbach SL, Thadepalli H, et al: Bacteriology of empiem. Lancet 1:338-340, 1974.

Menzies SM, Rahman NM, Wrightson JM şi colab.: Cultură în sticlă de sânge a fluidului pleural în infecţia pleurală. Thorax 66:658-662, 2011.

Nwiloh J, Freeman H, McCord C: Malnutriția: un determinant important al rezultatului fatal în boala supurată pulmonară tratată chirurgical. J Natl Med Assoc 81:525-529, 1989.

Davies CW, Kearney SE, Gleeson FV, Davies RJ: Predictorii de rezultat şi de supravieţuire pe termen lung la pacienţii cu infecţie pleurală. Am J Respir Crit Care Med 160:1682-1687, 1999.

Jimenez CD, Diaz G, Perez-Rodriguez E, Light RW: Caracteristici prognostice ale îngroşării pleurale reziduale în efuziunile pleurale parapneumonice. Eur Respir J 21:952-955, 2003.

Chalmers JD, Singanayagam A, Murray MP, et al: Factori de risc pentru efuziunea parapneumonică complicată şi empiem la prezentarea la spital cu pneumonie dobândită în comunitate. Thorax 64:592597, 2009.

Torres A, Menendez R: Mortalitatea la pacienţii cu BPOC cu pneumonie dobândită în comunitate: cine este al treilea partener? Eur Respir J 28:262263, 2006.

Maskell NM, Kahan BC, Rahman NM: scor RAPID - primul scor clinic validat în infecţia pleurală pentru a identifica pe cei cu risc de rezultat slab la prezentare. D14 Advances in Pleural Infection and Malignity, 2012, American Thoracic Society, A5341-A.

Hooper C, Lee YC, Maskell N, Grupul BTSPG: Investigarea unui revărsat pleural unilateral la adulţi: Ghid pentru boala pleurală a Societăţii Toracice Britanice 2010. Thorax 65 (Suppl 2): ii4-ii17,

2010.

Light RW: Controversa pleurală: dimensiunea optimă a tubului toracic pentru drenaj. Respirologie 16:244-248, 2011.

Rahman NM, Maskell NA, Davies CW, et al: Relaţia dintre dimensiunea tubului toracic şi rezultatul clinic în infecţia pleurală. Cufăr 137:536-543, 2010.

Shankar S, Gulati M, Kang M, et al: Drenajul percutanat ghidat de imagine al empiemului toracic: poate sonografia să prezică rezultatul? Eur Radiol 10:495-499, 2000.

Ali I, Unruh H: Managementul empiemului toracic. Ann Thorac Surg 50:355-359, 1990.

Ashbaugh DG: Empyema toracic: factori care influenţează morbiditatea şi mortalitatea. Chest 99:1162-1165, 1991.

Tillett WS, Sherry S: Efectul la pacienţii cu fibrinolizină streptococică (streptokinaza) şi dezoxiribonucleazei streptococice asupra exsudaţiilor pleurale fibrinoase, purulente şi sanguine. J Clin Invest 28:173-190, 1949.

Davies RJ, Traill ZC, Gleeson FV: Studiu controlat randomizat al streptokinazei intrapleurale în infecţia pleurală dobândită în comunitate. Thorax 52:416-421, 1997.

Bouros D, Schiza S, Tzanakis N şi colab.: Urokinaza intrapleurală versus soluţie salină normală în tratamentul efuziunilor parapneumonice complicate şi al empiemului: un studiu randomizat, dublu-orb. Am J Respir Crit Care Med 159:37-42, 1999.

Tuncozgur B, Ustunsoy H, Sivrikoz MC şi colab.: Urokinaza intrapleurală în managementul empiemului parapneumonic: un studiu controlat randomizat. Int J Clin Pract 55:658-660, 2001.

Diacon AH, Koegelenberg CF, Bolliger CT: Un studiu de streptokinaza intrapleurală. N Engl J Med 352:2243-2245, răspunsul autorului 22432245, 2005.

Cameron R, Davies HR: Terapia fibrinolitică intrapleurală versus managementul conservator în tratamentul efuziunilor parapneumonice şi empiemului la adulţi. Cochrane Database Syst Rev (Online) CD002312, 2008.

Young KC, Shi GY, Wu DH şi colab: Activarea plasminogenului de către streptokinază printr-un mecanism unic. J Biol Chem 273:3110-3116, 1998.

Davies HE, Davies RJ, Davies CW, Group BTSPDG: Management of pleural infecti in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. Thorax 65(Suppl 2):ii41-ii53, 2010.

59a. Piccolo F, Pitman N, Bhatnagar R şi colab: Activator de plasminogen al ţesutului intrapleural şi dezoxiribonuclează pentru infecţia pleurală: o alternativă eficientă şi sigură la chirurgie. Ann Am Thorac Soc 11:14191425, 2014.

Shah SS, Hall M, Newland JG, et al: Eficacitatea comparativă a procedurilor de drenaj pleural pentru tratamentul pneumoniei complicate în copilărie. J Hosp Med 6:256-263, 2011.

Yamaguchi M, Takeo S, Suemitsu R şi colab.: Chirurgie toracică asistată video pentru empiem toracic fibropurulent: o punte către chirurgia toracică deschisă. Ann Thorac Cardiovasc Surg 15:368-372, 2009.

Luh SP, Chou MC, Wang LS şi colab.: Chirurgia toracoscopică video-asistată în tratamentul efuziunilor parapneumonice complicate sau al empiemelor: rezultatul a 234 de pacienţi. Cufăr 127:1427-1432, 2005.

Chambers A, Routledge T, Dunning J, Scarci M: Este decorticarea chirurgicală toracoscopică video-asistată superioară chirurgiei deschise în managementul adulţilor cu empiem primar? Interact Cardiovasc Thorac Surg 11:171-177, 2010.

Molnar TF: Tratamentul chirurgical actual al empiemului toracic la adulţi. Eur J Cardiothorac Surg 32:422-430, 2007.

Angelillo Mackinlay TA, Lyons GA, Chimondeguy DJ şi colab.: Debridarea VATS versus toracotomie în tratamentul empiemului postpneumonie loculat. Ann Thorac Surg 61:1626-1630, 1996.

Zahid I, Nagendran M, Routledge T, Scarci M: Comparaţie între chirurgia toracoscopică asistată video şi chirurgia deschisă în managementul empiemului primar. Curr Opin Pulm Med 17:255-259,

2011.

Davies HE, Rahman NM, Parker RJ, Davies RJ: Utilizarea cateterelor pleurale permanente pentru infecţia pleurală cronică. Cufăr 133:546-549, 2008.

Baumann MH, Nolan R, Petrini M şi colab.: Tuberculoza pleurală în Statele Unite: incidenţă şi rezistenţă la medicamente. Cufăr 131:1125-1132, 2007.

Mlika-Cabanne N, Brauner M, Kamanfu G şi colab: Anomalii radiografice în tuberculoză şi risc de infecţie coexistentă cu virusul imunodeficienţei umane. Am J Respir Crit Care Med 152:794799, 1995.

Aljohaney A, Amjadi K, Alvarez GG: O revizuire sistematică a epidemiologiei, imunopatogenezei, diagnosticului şi tratamentului TB pleurală la pacienţii infectaţi cu HIV. Clin Dev Immunol 2012:842045,

Epub 2012; 14 martie.

Jones BE, Young SM, Antoniskis D, et al: Relaţia dintre manifestările tuberculozei şi numărul de celule CD4 la pacienţii cu infecţie cu virusul imunodeficienţei umane. Am Rev Respir Dis 148:12921297, 1993.

Ong A, Creasman J, Hopewell PC, et al: O evaluare epidemiologică moleculară a tuberculozei extrapulmonare în San Francisco. Clin Infect Dis 38:25-31, 2004.

Ellner JJ, Barnes PF, Wallis RS, Modlin RL: Imunologia pleureziei tuberculoase. Semin Respir Infect 3:335-342, 1988.

Conde MB, Loivos AC, Rezende VM, et al: Randamentul inducerii sputei în diagnosticul tuberculozei pleurale. Am J Respir Crit Care Med 167:723-725, 2003.

Ruan SY, Chuang YC, Wang JY, et al: Revizuirea pleureziei tuberculoase: caracteristicile fluidului pleural şi randamentul diagnostic al culturii micobacteriene într-o zonă endemică. Thorax 67:822-82 7, 2012.

Bielsa S, Palma R, Pardina M, et al: Comparison of polymorphonuclear- and lymphocyte-rich tuberculous pleural effusions. Int J Tuberc Lung Dis 17:85-89, 2013.

Light R: Boli pleurale, ed 6, Baltimore, 2013, Lippincott, Williams & Wilkins.

Losi M, Bocchino M, Matarese A, et al: Rolul testului quantiferon-TB în excluderea tuberculozei pleurale: un studiu multicentric. Int J Immunopathol Pharmacol 24:159-165, 2011.

Losi M, Bossink A, Codecasa L şi colab.: Utilizarea unui test de eliberare a interferongamma a celulelor T pentru diagnosticul pleureziei tuberculoase. Eur Respir J 30:1173-1179, 2007.

Hooper CE, Lee YC, Maskell NA: Teste de eliberare a interferon-gamma pentru diagnosticul efuziunilor pleurale TB: hype sau speranţă reală? Curr Opin Pulm Med 15:358-365, 2009.

Zhou Q, Chen YQ, Qin SM şi colab.: Precizia diagnostică a testelor de eliberare a interferonului-gamma a celulelor T în pleurezia tuberculoasă: o metaanaliză. Respirologie 16:473-480, 2011.

Garcia-Pachon E, Soler MJ, Padilla-Navas I şi colab: proteina C reactivă în revărsările pleurale limfocitare: un ajutor de diagnostic în pleurita tuberculoasă. Respiration 72:486-489, 2005.

Zemlin AE, Burgess LJ, Carstens ME: Utilitatea diagnostică a izoenzimelor adenozin deaminazei în efuziunile pleurale tuberculoase. Int J Tuberc Lung Dis 13:214-220, 2009.

Chakraborty U, Goswami A, Saha S, et al: factorul de necroză tumorală alfa şi răspunsul la oxid nitric la diferite categorii de pacienţi cu tuberculoză. Int J Tuberc Lung Dis 17:505-510, 2013.

Porcel JM: Revărsat pleural tuberculos. Lung 187:263-2 70, 2009.

Rahman NM, Gleeson FV: Biopsie pleurală ghidată de imagini. Curr Opin Pulm Med 14:331-336, 2008.

Diacon AH, Van de Wal BW, Wyser C şi colab.: Instrumente de diagnosticare în pleurezia tuberculoasă: un studiu comparativ direct. Eur Respir J 22:589591, 2003.

Koegelenberg CF, Bolliger CT, Theron J şi colab.: Comparaţie directă a randamentului diagnostic al biopsiilor cu ac Abrams şi Tru-Cut asistate cu ultrasunete pentru tuberculoza pleurală. Thorax 65:857-862, 2010.

Al-Majed SA: Studiu al răspunsului paradoxal la chimioterapie în efuziunea pleurală tuberculoasă. Respir Med 90:211-214, 1996.

Gupta RC, Dixit R, Purohit SD, Saxena A: Dezvoltarea efuziunii pleurale la pacienţi în timpul chimioterapiei antituberculoase. Indian J Chest Dis Allied Sci 42:161-168, 2000.

Cases Viedma E, Lorenzo Dus MJ, Gonzalez-Molina A, Sanchis Aldas JL: A study of loculated tuberculous pleural effusions treated with intrapleural urokinase. Respir Med 100:203 7-2042, 2006.

Engel ME, Matchaba PT, Volmink J: Corticosteroizi pentru pleurezia tuberculoasă. Cochrane Database Syst Rev (Online) CD001876, 2007.

Elliott AM, Luzze H, Quigley MA şi colab.: Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, privind utilizarea prednisolonului ca adjuvant la tratamentul tuberculozei pleurale asociate cu HIV-1. J Infect Dis 190:869-878, 2004.

Lai YF, Chao TY, Wang YH, Lin AS: Drenajul coadă de porc în tratamentul efuziunilor pleurale tuberculoase: un studiu randomizat. Thorax 58:149-151, 2003.

Flynn MW, Felson B: Manifestările roentgen ale actinomicozei toracice. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 110:707-716, 1970.

Feigin DS: Nocardioza pulmonară: constatări radiografice toracice în 21 de cazuri. Radiology 159:9-14, 1986.

Wada R, Itabashi C, Nakayama Y şi colab.: Pleurita granulomatosă cronică cauzată de Nocardie: Diagnostic bazat pe PCR prin ADNr 16S nocardic în specimene patologice. J Clin Pathol 56:966-969, 2003.

Hillerdal G: Infecţie pulmonară cu aspergillus invadând pleura. Thorax 36:745-751, 1981.

98a. Bhatnagar T, Bhatnagar AK: Aspergiloza pleurală la un individ altfel sănătos. Lung India 31:155-157, 2014.

Shirakusa T, Ueda H, Saito T şi colab.: Tratamentul chirurgical al aspergilomului pulmonar şi al empiemului Aspergillus. Ann Thorac Surg 48:779782, 1989.

Aspergiloza pleurală. 2003. La: <http://www.aspergillus.org.uk/secure/treatment/pleuralasp.php>. Accesat 31 mai 2013.

Colp CR, Cook WA: Tratamentul de succes al aspergilozei pleurale şi al fistulei bronhopleurale. Cufăr 68:96-98, 1975.

Kinasewitz GT, Penn RL, George RB: Spectrul şi semnificaţia bolii pleurale în blastomicoză. Cufăr 86:580-584, 1985.

Merchant M, Romero AO, Libke RD, Joseph J: Efuziune pleurală la pacienţii spitalizaţi cu coccidioidomicoză. Respir Med 102:537540, 2008.

Thompson GR, Sharma S, Bays DJ şi colab.: Coccidioidomicoza: nivelurile de adenozin deaminazei, parametrii serologici, rezultatele culturii şi

Testarea reacţiei în lanţ a polimerazei în lichidul pleural. Cufă 143:776781, 2013.

Wasser LTW: Criptococoza pulmonară în SIDA. Cufăr 92:692695, 1987.

Connell JV, Muhm JR: Manifestări radiografice ale histoplasmozei pulmonare: o revizuire de 10 ani. Radiology 121:281-285, 1976.

Weissbluth M: Revărsat pleural în histoplasmoză. J Pediatr 88:894895, 1976.

Wrightson JM, Rahman NM, Novak T şi colab.: Pneumocystis jirovecii în infecţia pleurală: un studiu de amplificare a acidului nucleic. Thorax 66:450-451, 2011.

Fine NL, Smith LR, Sheedy PF: Frecvenţa efuziunilor pleurale în micoplasme şi pneumonii virale. N Engl J Med 283:790-793, 1970.

Alptekin F: O epidemie de pleurezie cu efuziune în Bitlis, Turcia: studiu a 559 de cazuri. Forţele armate ale SUA Med J 9:1-11, 1958.

Bustamante EA, Levy H, Simpson SQ: Caracteristicile fluidului pleural în sindromul pulmonar cu hantavirus. Chest 112:1133-1136, 1997.

111a. West TE, von Saint Andre-von Arnim A: Prezentarea clinică şi managementul bolii severe cu virusul Ebola. Ann Am Thorac Soc 11:1341-1350, 2014.

Afessa B: Revărsat pleural şi pneumotorax la pacienţii internaţi cu infecţie HIV. Cufăr 117:1031-1037, 2000.

Gil Suay V, Cordero PJ, Martinez E şi colab.: Efuzii parapneumonice secundare pneumoniei bacteriene dobândite în comunitate la pacienţii infectaţi cu virusul imunodeficienţei umane. Eur Respir J 8:19341939, 1995.

Ibarra-Perez C: Complicaţii toracice ale abcesului amibian al ficatului: raport de 501 cazuri. Chest 79:672-677, 1981.

Lyche KD, Jensen WA: Amebiaza pleuropulmonară. Semin Respir Infect 12:106-112, 1997.

Lal C, Huggins JT, Sahn SA: Boli parazitare ale pleurei. Am J MedSci 345:385-389, 2013.

Aribas OK, Kanat F, Gormus N, Turk E: Complicaţiile pleurale ale bolii hidatice. J Thorac Cardiovasc Surg 123:492-497, 2002.

Ozvaran MK, Ersoy B, Unver E şi colab.: Complicaţii pleurale ale bolii hidatice pulmonare. Respirology 9:115-119, 2004.

Im JG, Whang HY, Kim WS şi colab.: Paragonimiaza pleuropulmonară: constatări radiologice la 71 de pacienţi. AJR Am J Roentgenol 159:39-43, 1992.

Johnson RJ, Johnson JR: Paragonimiaza la refugiaţii indochinezi. Am Rev Respir Dis 128:534-538, 1983.

Wright RS, Jean M, Rochelle K, Fisk D: Chilotorax cauzat de Paragonimus westermani la un nativ din California. Cufăr 140:1064-1066, 2011.

PNEUMOTORAX, CHILOTORAX, HEMOTORAX ŞI FIBROTORAX

RICHARD W. LIGHT, MD • YC GARY LEE, MBChB, dr.

INTRODUCERE

PATOFIZIOLOGIA A

PNEUMOTORAX

PRIMAR SPONTAN

PNEUMOTORAX

Incidenţă

Factori etiologici

Manifestări clinice

Diagnostic

Rate de recurenţă

Tratament

SECUNDAR SPONTAN

PNEUMOTORAX

Incidenţă

Factori etiologici

Manifestări clinice

Diagnostic

Rate de recurenţă

Tratament

Pneumotorax secundar la

Pneumocystis la pacienţii cu SIDA

Pneumotorax secundar tuberculozei

PNEUMOTORAX IATROGEN

Diagnostic

Tratament

TRAUMATIC (NONIATROGEN)

PNEUMOTORAX

Mecanism

Diagnostic şi tratament

Călătorii cu aer şi pneumotorax

PNEUMOTORAXUL NEONATAL

Patogeneza

Manifestări clinice

Tratament

PNEUMOTORAX CATAMENIAL

Patogeneza

Diagnostic şi tratament

PNEUMOTORAX DE TENSIUNE

Fiziopatologia

Manifestări clinice

Diagnostic şi tratament

EDEM PULMONAR DE REEXPANSIUNE

Fiziopatologia

Manifestări clinice

Prevenirea

CHILOTORAX

Fiziopatologia

Etiologie

Manifestări clinice

Diagnostic

Tratament

PSEUDOCHILOTORAX (EVALORI PLURALE CHILIFORME;

COLESTEROL PLEURAL

EFUZII)

Patogeneza

Manifestări clinice

Diagnostic

Tratament

HEMOTORAX

Hemotorax traumatic

Hemotorax iatrogen

Hemotorax netraumatic

FIBROTORAX

Diagnostic

Tratament

INTRODUCERE

Un pneumotorax este prezent atunci când există aer în spaţiul pleural. Pneumotoracele sunt clasificate ca pneumotorace spontane, care se dezvoltă fără traumatisme premergătoare sau altă cauză evidentă, şi pneumotorace traumatice, care se dezvoltă ca urmare a traumatismelor directe sau indirecte ale toracelui, inclusiv manevre diagnostice sau terapeutice (pneumotorace iatrogenice). Pneumotoracele spontane sunt subclasificate ca primare sau secundare. Un pneumotorax spontan primar (PSP) apare la o persoană altfel sănătoasă, fără boală pulmonară subiacentă. Un pneumotorax spontan secundar (SSP) complică o boală pulmonară subiacentă, cel mai frecvent boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC).

Majoritatea revărsărilor pleurale se dovedesc a fi fie un exsudat, fie un transudat conform criteriilor prevăzute în capitolul 79. Ocazional, conţinutul lichid se dovedeşte a fi chil, pseudochil sau sânge. Acest capitol descrie patogeneza şi manifestările clinice ale chilotoraxului, pseudochilotoraxului şi hemotoraxului. Se ia în considerare şi fibrotoraxul, sechela bolii pleurale organizatoare cronice de orice origine.

FIZIOLOGIA PNEUMOTORAXULUI

La subiecţii normali presiunea în spaţiul pleural este negativă în raport cu presiunea alveolară pe parcursul întregului ciclu respirator. Gradientul de presiune dintre alveole şi spaţiul pleural — presiunea transpulmonară — este rezultatul reculului elastic inerent al plămânului. În timpul respiraţiei spontane, presiunea pleurală este, de asemenea, negativă în raport cu presiunea atmosferică. Capacitatea reziduală funcţională, sau volumul expirator final de repaus al plămânului, este volumul la care tracţiunea inerentă spre exterior a peretelui toracic este egală cu, dar opusă în direcţie, tracţiunea (recul) către interior a plămânului.1

Când se dezvoltă o comunicare între o alveolă sau alt spaţiu aerian intrapulmonar şi spaţiul pleural, aerul va curge din alveolă în spaţiul pleural până când nu mai există o diferenţă de presiune sau până când comunicarea este sigilată. În mod similar, atunci când se dezvoltă o comunicare prin peretele toracic între atmosferă şi spaţiul pleural, aerul va intra în spaţiul pleural până când gradientul de presiune este eliminat sau comunicarea este închisă.
Influenţa pneumotoraxului asupra volumului

Figura 81-1 Influenţa unui pneumotorax asupra volumelor plămânului şi hemitoraxului. În această ilustraţie, pneumotoraxul a determinat creşterea presiunii intrapleurale de la -5 la -2,5 cm H2O. Plămânul şi cavitatea toracică se deplasează pe curbele presiune-volum respective către noi volume pentru plămân (A) şi cavitatea toracică (B). Reţineţi că volumul hemitoracelui devine mai mare pe măsură ce volumul plămânului devine mai mic. Modificările în volume ale hemitoracelui şi plămânului sunt inegale din cauza diferenţei de pante a două curbe presiune-volum. VC, capacitate vitală. (Redesenat din Light RW: Pleural diseases, ed 4, Philadelphia, 2001, Lippincott Williams & Wilkins, p. 286.)

hemitorace şi plămân este ilustrat în Figura 81-1. În acest exemplu, în spaţiul pleural a intrat suficient aer pentru a ridica presiunea pleurală de la -5 la -2,5 cm H2O, astfel încât presiunea transpulmonară sau de recul a scăzut de la 5 la 2,5 cm H2O. Cantitatea de aer necesară pentru a efectua această modificare a presiunii pleurale poate fi văzută ca fiind egală cu 33% din capacitatea vitală a pacientului: cea mai mare parte din acest aer pleural (25% din capacitatea vitală) este reprezentată de aerul deplasat din plămân, iar restul este reprezentat de expansiunea cavităţii toracice de-a lungul curbei presiune-volum a curbei sale (8% din capacitatea vitală). Creşterea presiunii pleurale determină, de asemenea, o

deplasare a mediastinului spre partea controlaterală, un hemitorace mărit şi un hemidiafragm deprimat. Aceste constatări sunt de aşteptat şi nu indică neapărat că este prezent un pneumotorax de tensiune.1

Principalele consecinţe fiziologice ale pneumotoraxului sunt scăderea capacităţii vitale (după cum este ilustrat în Fig. 81-1) şi a Po2 arterială. La pacientii cu PSP, scaderea capacitatii vitale este de obicei bine tolerata. Dacă funcţia pulmonară a pacientului este anormală înainte de dezvoltarea pneumotoraxului, totuşi, scăderea capacităţii vitale poate duce la insuficienţă respiratorie cu hipoventilaţie alveolară şi acidoză respiratorie.

Majoritatea pacienţilor cu pneumotorax au o Po2 arterială redusă şi o creştere a diferenţei de tensiune a oxigenului alveolo-arterial. Într-o serie de 12 pacienţi cu pneumotorax spontan, Po2 arterial a fost sub 80 mm Hg la 9 (75%) şi sub 55 mm Hg la 2 pacienţi, ambii având SSP.2

Reducerea Po2 arterială pare să se datoreze creării de regiuni ale plămânului atât cu rapoarte de ventilaţie de perfuzie scăzute, cât şi cu ventilaţie absentă (şunt), cât şi ocazional din cauza hipoventilaţiei alveolare. Norris şi colegii2 au raportat că şuntul mediu de la dreapta la stânga la cei 12 pacienţi ai lor cu pneumotorax spontan a fost mai mare de 10%. Pneumotoracele mai mari au fost asociate cu şunturi mai mari. Când pneumotoraxul ocupa mai puţin de 25% din hemitorax, şuntul nu a fost crescut.2

După ce aerul este evacuat din spaţiul pleural, Po2 arterial se îmbunătăţeşte de obicei, dar ameliorarea poate dura câteva ore. Norris şi colegii2 au evacuat aerul pleural de la trei pacienţi cu un şunt iniţial peste 20%; în 90 de minute, şuntul a scăzut sub 10%, dar a rămas totuşi peste 5% la toţi pacienţii. Întârzierea ameliorării poate fi legată de durata pneumotoraxului şi de timpul necesar extinderii alveolelor colapse.

PNEUMOTORAX SPONTAN PRIMAR

INCIDENŢĂ

Un studiu din Marea Britanie a raportat o incidenţă a pneumotoraxului spontan de 24,0 şi 9,8 la 100.000 pe an pentru bărbaţi şi, respectiv, femei,3 şi aproximativ jumătate din pneumotorax au fost PSP. Acest lucru se extrapolează la o incidenţă anuală de 22.500 în Statele Unite.

FACTORI ETIOLOGICI

PSP, care se dezvoltă la o persoană altfel sănătoasă, fără boală pulmonară cunoscută, se crede în mod tradiţional că rezultă din ruptura unei blebe emfizematoase subpleurale, adesea localizată în apexul plămânului.4 Vezile pot fi găsite la mai mult de 75% dintre pacienţii supuşi toracoscopiei pentru tratamentul PSP. Astfel de blebs au fost atribuite anomaliilor congenitale, inflamaţiei bronhiolelor şi tulburărilor de ventilaţie colaterală.4 Există o asociere puternică între fumat şi dezvoltarea unui PSP. Când sunt combinate patru serii separate de pacienţi cu PSP, 461 din 505 pacienţi (91%) cu PSP au fost fumători sau

foşti fumători.1 Riscul de pneumotorax spontan este legat de nivelul de fumat de ţigară. La bărbaţi, riscul relativ de pneumotorax este de 7 ori mai mare la fumătorii uşori (1 până la 12 ţigări pe zi), de 21 de ori mai mare la fumătorii moderati (13 până la 22 de ţigări pe zi) şi de 102 ori mai mare la fumătorii înrăiţi (>22 de ţigări pe zi) decât la nefumătorii. bule subpleurale.

Pacienţii cu PSP tind să fie mai înalţi şi mai subţiri decât persoanele de control. Într-un studiu, recruţii militari cu pneumotorax au fost în medie cu 2 inci mai înalţi şi cu 25 de lire mai uşor decât recruţii militari tipici.1 O lungime crescută a pieptului poate contribui la formarea bulelor subpleurale. Deoarece presiunea pleurală scade cu aproximativ 0,20 cm H2O pe centimetru de înălţime verticală, presiunea pleurală va fi mai negativă la vârful plămânului la persoanele mai înalte; în consecinţă, alveolele de la vârful lor pulmonar sunt supuse unei presiuni medii de dilatare mai mare. Pe o perioadă îndelungată, acest lucru ar putea duce la formarea de blebe subpleurale la subiecţii predispuşi genetic la formarea de ble.

Riscurile pentru PSP pot fi moştenite. Sindromul Birt-Hogg-Dube este o afecţiune autosomal dominantă caracterizată printr-o incidenţă crescută a pneumotoraxului spontan (vezi Fig. 69-10), a tumorilor benigne ale pielii şi a tumorilor renale.6 Anomalia genetică rezidă pe cromozomul 17p11.2 şi implică mutaţii ale genei foliculinei. pneumotorax.6 Pneumotoraxul este mai frecvent şi la cei cu sindrom Marfan şi homocistinurie.

Conceptul tradiţional a fost că aerul se scurgea dintr-o bleb furnizată de o singură cale respiratorie. Date mai recente au contestat acest concept; un studiu care foloseşte fluoresceină inhalată a sugerat că aerul se poate scurge din mai multe zone decât doar blebs,7 crescând posibilitatea „porozităţii pleurale", în care aerul se scurge din porii multipli de pe pleura viscerală. Studiile valvulelor unidirecţionale endobronşice au constatat, de asemenea, că ocluzia bronhiilor segmentare multiple este necesară pentru a opri scurgerile de aer.8 Aceasta sugerează că aerul se scurge fie prin mai multe locuri, prin ventilaţie colaterală sau ambele.

MANIFESTĂRI CLINICE

PSP se întâmplă cel mai frecvent la cei în vârstă de 20 de ani şi mai rar după 40 de ani. PSP se dezvoltă de obicei în timp ce pacientul este în repaus şi mai rar în timpul exerciţiilor intense.1

Durerea toracică şi dispneea sunt principalele simptome. Durerea toracică, adesea acută, este de obicei localizată pe partea laterală a pneumotoraxului. Rareori se poate dezvolta sindromul Horner, probabil din tracţiunea pe ganglionul simpatic asociat cu deplasarea mediastinală.

Semnele vitale sunt de obicei normale, cu excepţia unei tahicardii moderate. Un pneumotorax tensional trebuie suspectat dacă este prezentă tahicardie (>140 bătăi/min), hipotensiune arterială, cianoză sau disociere electromecanică. Partea cu pneumotorax poate fi mai mare decât partea controlaterală şi se poate mişca mai puţin în timpul ciclului

respirator. Fremitusul tactil este absent, nota de percuţie este hiperrezonantă, iar sunetele respiratorii sunt absente sau reduse pe partea afectată. La cei cu pneumotorax pe partea dreaptă, marginea inferioară a ficatului poate fi deplasată în jos. Cu un pneumotorax mare, traheea poate fi deplasată spre partea controlaterală.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul este de obicei sugerat de istoricul clinic şi de examenul fizic şi stabilit prin demonstrarea unei linii pleurale pe radiografia toracică (Fig. 81-2). O linie pleurală viscerală poate fi distinsă de alte linii, cum ar fi pliurile pielii, după următoarele criterii. Această linie este definită de densitatea aerului pe ambele părţi ale liniei, în timp ce pliul pielii este într-adevăr o margine fără densitate a aerului pe ambele părţi. O linie pleurală ar trebui să fie, în general, ascuţită şi bine definită, în timp ce pliul cutanat este adesea slab definit, cel puţin pe o parte. O linie pleurală poate fi urmărită în mod continuu, paralelă aproximativ cu conturul interior al peretelui toracic, astfel încât, la pacientul în poziţie verticală, acesta învelește vârful plămânului (presupunând că nu există aderenţe) şi adesea se îngustează spre baza pulmonară; pliul pielii de obicei nu este continuu, deseori se estompează la ambele capete şi adesea nu urmează o configuraţie sensibilă din punct de vedere anatomic. În cele din urmă, o linie pleurală nu ar trebui să fie traversată de vasele pulmonare, în timp ce un pliu cutanat poate prezenta vase pulmonare dincolo de marginea sa (eFig. 81-1).

În cazuri îndoielnice, filmele de decubit lateral (cu partea afectată în sus, eFig. 81-2), ultrasonografia sau tomografia computerizată (CT) (vezi Fig. 76-7) pot facilita diagnosticul. Filmele expiratorii (vezi Fig. 18-5) sunt doar puţin mai sensibile decât filmele inspiratorii în depistarea pneumotoracelor şi nu sunt recomandate în mod obişnuit.4 Un revărsat pleural mic este asociat cu o PSP în aproximativ 15% din cazuri şi se manifestă radiografic ca un nivel aer-fluid (eFig. 81-3; vezi eFig. 2). Lichidul pleural conţine frecvent un procent mare de eozinofile.9 În rare ocazii, pneumotoraxul spontan se complică cu sângerare pleurală rapidă, producând un hemopneumotorax.10 Operaţia de urgenţă este indicată dacă pacientul este compromis hemodinamic.10

Când se administrează un pacient cu pneumotorax, ar trebui estimată cantitatea de colaps pulmonar. Mai întâi se poate măsura „diametrul" plămânului şi hemitoracelui: distanţa de la rădăcina pulmonară la linia pleurală viscerală (diametrul plămânului) sau la peretele toracic (diametrul hemitoracelui). Deoarece volumele plămânului şi ale hemitoraxului sunt aproximativ proporţionale cu cubul diametrelor lor, se poate estima gradul de colaps (pneumotorax procentual sau PTX%) prin măsurarea diametrelor medii ale plămânului şi hemitoracelui, cubând aceste diametre şi folosind următoarea ecuaţie, cunoscută sub numele de indice de lumină1:

PTX% = 100% x [1 - (diametrul plămânului
/diametrul hemitoracelui)3]

Există o corelaţie excelentă (r = 0,84) între indicele de lumină şi cantitatea de aer care poate fi aspirată dintr-un pneumotorax.11

RATE DE RECURENTA

În urma unui PSP, un pacient este expus riscului de recidivă, în special în lunile imediat după primul episod. Un studiu12 a urmărit 153 de pacienţi cu PSP pentru o perioadă medie de 54 de luni şi a raportat că 39% au avut un pneumotorax ipsilateral recurent, majoritatea în primul an. Interesant este că 15% au dezvoltat şi un pneumotorax pe partea controlaterală.

Au existat mai multe încercări de a prezice cine va dezvolta pneumotorax recurent. Pacienţii care sunt înalţi, pacienţii cu un indice de masă corporală scăzut şi cei care continuă să fumeze sunt mai susceptibili de a avea o recidivă.13 Pacienţii care au ble sau bule sau ambele la tomografia computerizată de înaltă rezoluţie au, de asemenea, mai multe şanse de a avea o recidivă.14 Odată ce un pacient a avut o recidivă, riscul pentru o altă recurenţă creşte până la mai mult de 50% pentru a preveni recurenţa.

TRATAMENT

Există două obiective în gestionarea unui pacient cu PSP: să elibereze spaţiul pleural de aer şi să prevină recidiva. Opţiunile de tratament includ observaţie, oxigen suplimentar, aspiraţie simplă, toracostomie tubulară simplă, toracostomie tubulară cu instilarea unui agent pleurodezant, toracoscopie cu supracusere a bile şi pleurodeză şi toracotomie deschisă. Atunci când selectaţi tratamentul pentru un anumit pacient, trebuie amintit că PSP este în principal o pacoste şi rareori pune viaţa în pericol. Ghidurile publicate, cum ar fi cele ale Colegiului American al Medicilor în Piept15 şi ale Societăţii Toracice Britanice,16 au subliniat lipsa unor studii controlate privind tratamentul pneumotoraxului.15

Observare

Odată ce comunicarea dintre alveole şi spaţiul pleural este eliminată, aerul rezidual din spaţiul pleural va fi reabsorbit treptat, deşi lent. Kircher şi Swartzel17 au estimat că 1,25% din volumul hemitoracelui este absorbit la fiecare 24 de ore. Pentru un pacient cu pneumotorax 20%, va dura 16 zile pentru ca aerul pleural să fie absorbit spontan. Oxigenul suplimentar poate creşte rata de absorbţie a aerului pleural (vezi secţiunea următoare).

Oxigen suplimentar

În pneumotorax, gazele se deplasează în şi din spaţiul pleural din capilarele din pleura viscerală şi parietală. Mişcarea fiecărui gaz depinde de gradientul dintre presiunea sa parţială în capilare şi în spaţiul pleural, de fluxul de sânge pe unitatea de suprafaţă disponibilă pentru schimbul de gaze şi de solubilitatea fiecărui gaz în ţesuturile din jur. În mod normal, suma tuturor presiunilor parţiale din sângele capilar cu aerul din camera de respiraţie al unui pacient este de aproximativ 706 mm Hg (Pn2, 573; Ph2O, 47; Pco2, 46; şi Po2, 40 mm Hg). Dacă se presupune că presiunea pleurală este de aproximativ 0 atunci când există un pneumotorax, atunci gradientul net pentru absorbţia gazelor este de numai 54 mm Hg (760 - 706). Dacă pacientul este plasat pe oxigen 100%, totuşi, suma tuturor presiunilor parţiale din sângele capilar va scădea probabil sub 200 mm Hg (Pn2 se va

apropia de 0, în timp ce Po2 va rămâne <100 mm Hg). Gradientul net pentru absorbţia gazului va depăşi 550 mm Hg sau va fi de 10 ori mai mare decât a fost atunci când pacientul respiră aerul din cameră.1

Administrarea de oxigen umidificat 100% la iepuri cu pneumotorax indus experimental a crescut rata de absorbţie de aproximativ şase ori.18 În studiile ulterioare la pacienţii cu pneumotorax spontan, administrarea de concentraţii mari de oxigen suplimentar a crescut de patru ori rata de absorbţie. toracostomia să fie tratată cu oxigen suplimentar cu debit mare.

Aspiraţie simplă

Tratamentul iniţial pentru majoritatea pacienţilor cu PSP mai mare de 15% din volumul hemitoracelui ar trebui să fie aspiraţia simplă.16,20 Această procedură are succes la aproximativ 60% dintre pacienţii cu PSP. Dacă reuşeşte, aspiraţia simplă evită spitalizarea şi există mai puţină durere de la tubul mai mic. Ratele de recurenţă par a fi similare după aspiraţie simplă şi după toracostomie cu tub.16,20.

Cu această procedură, un ac relativ mic (=16 gauge) cu un cateter intern de polietilenă este introdus în al doilea spaţiu intercostal anterior la linia mijlocie-claviculară după anestezie locală. Se selectează un loc alternativ dacă pneumotoraxul este loculat sau dacă sunt prezente aderenţe. După ce acul este introdus, acesta este extras, lăsând vârful cateterului în spaţiul pleural. Un robinet cu trei căi şi o seringă de 60 ml sunt ataşate la cateter. Aerul este extras manual până când nu mai poate fi aspirat. Cateterul este apoi blocat timp de câteva ore. Dacă radiografia toracică confirmă că nu a existat nicio recidivă, cateterul este îndepărtat şi pacientul este externat. Alternativ, pacientul poate fi observat peste noapte sau poate fi externat cu o valvă unidirecţională Heimlich ataşată cateterului.20a Dacă volumul total de aer aspirat depăşeşte 4 L şi nu s-a simţit nicio rezistenţă, se presupune că nu a existat reexpansiune şi sunt iniţiate proceduri alternative.

Pacienţii cu primul lor PSP ar trebui gestionaţi iniţial cu aspiraţie simplă în ambulatoriu. Se poate lua în considerare observarea peste noapte în spital pentru cei care locuiesc la distanţă mare de spital. Pacienţii trebuie să revină în 24 până la 72 de ore pentru o radiografie toracică de urmărire. Dacă aspiraţia nu reuşeşte, atunci trebuie efectuată fie toracoscopie, fie toracostomie cu tub.21 Într-un studiu, administrarea intrapleurală a 300 mg de minociclină după o aspiraţie cu succes a pneumotoraxului a scăzut incidenţa recurenţei ulterioare a PSP de la 49% la 29%. PSP-uri.

Toracostomie tubulară

În ultimele câteva decenii, majoritatea pacienţilor cu PSP au fost trataţi iniţial cu toracostomie cu tub. Se recomandă dacă aspiraţia simplă se dovedeşte ineficientă şi toracoscopia nu este uşor disponibilă. Are ca rezultat rapid reextinderea plămânului subiacent şi nu necesită spitalizare prelungită. Într-o serie de 81 de pacienţi trataţi cu toracostomie cu tub, durata medie de spitalizare a fost de numai 4 zile (interval, 3 până la 6

zile). Doar 3 pacienţi (4%) au avut scurgeri persistente de aer după câteva zile de drenaj cu tubul toracic.23

Toracostomia tubulară cu tuburi relativ mici (8 până la 16 franceză) sau catetere coadă de porc (8 până la 10 franceză) pare a fi la fel de eficientă ca tuburile mai mari.16 Este recomandabil să se folosească o cameră de etanşare cu apă şi să se evite aspiraţia în primele 24 de ore de toracostomie cu tub pentru a reduce riscurile de reexpansiune a edemului pulmonar.

După ce plămânul s-a reexpandat şi scurgerea de aer a încetat timp de 24 de ore, tubul toracic poate fi îndepărtat. Scurgerile de aer sunt prezente atunci când există barbotare prin camera de etanşare a apei a sistemului de drenaj. Dacă nu există barbotaţii la respiraţia liniştită, pacientul trebuie rugat să tuşească. Absenţa barbotarilor indică că nu există scurgeri de aer. Dacă prinderea tubului pentru a observa reapariţia pneumotoraxului înainte de îndepărtarea acestuia este benefică rămâne controversată.15 Dacă există o scurgere persistentă de aer după 72 de ore, trebuie luată în considerare aplicarea unui plasture de sânge (vezi mai târziu). Dacă scurgerea de aer persistă peste 72 de ore după toracostomia cu tub, trebuie luată în considerare toracoscopia.

Toracostomie tubulară cu instilarea unui agent pleurodezant

S-au făcut eforturi pentru a diminua ratele de recurenţă ale PSP prin injectarea de agenţi pleurodezanţi în spaţiul pleural la momentul episodului iniţial. Toracoscopia cu capsarea bile şi abraziunea pleurală reduce rata de recurenţă la mai puţin de 5%24 şi este opţiunea preferată. În caz contrar, pleurodeza cu suspensie de talc sau doxiciclină poate reduce

Figura 81-3 Recidiva de pneumotorax. Probabilitatea de apariţie a pneumotoraxului recurent după repartizarea în grupul cu tetraciclină a fost mai mică decât în grupul de control în studiul cooperativ al Administraţiei Veteranilor privind pneumotoraxul spontan. (Redesenat din Light RW, O'Hara VS, Moritz TE, et al: Tetraciclina intrapleurală pentru prevenirea pneumotoraxului spontan recurent. JAMA 264:2224-2230, 1990.)

rate de recurenţă de la aproximativ 40% până la 25% (Fig. 81-3).25 Talcul cu particule mari trebuie utilizat pentru a minimiza riscurile de inflamaţie pulmonară acută.26 Un derivat de tetraciclină (de exemplu, doxiciclină sau minociclină) este preferat de unii (vezi capitolul 82). Bleomicina nu este recomandată deoarece nu produce o pleurodeză la animalele cu pleura normală27 şi nu a fost studiată cu pneumotorax la om.

Plasture de sânge autolog pentru scurgeri persistente de aer

Prezenţa unei scurgeri persistente de aer duce la prelungirea spitalizării pacienţilor cu pneumotorax spontan. Un tratament necostisitor, neinvaziv pentru scurgerile prelungite de

aer este aplicarea unui plasture de sânge autolog.28,29 Sângele venos (50 până la 100 ml) este extras şi instilat prompt intrapleural, fără anticoagulare, printr-un tub toracic.28 Tubul toracic nu trebuie fixat deoarece, în cazul unei scurgeri de aer în curs de desfăşurare, ar exista riscul unei scurgeri de aer pneumotor. Ridicarea tubului (aproximativ 60 cm) menţine sângele în cavitatea pleurală fără fixare. Conform unei analize a literaturii de specialitate, tehnica plasturelui de sânge a oprit scurgerile de aer la 91,7% din 107 pacienţi.28 Nu se ştie dacă plasturii de sânge previn recidiva, deşi, într-un studiu mic (n = 32), nu s-au găsit recidive după o perioadă de urmărire de 12 până la 48 de luni.30

Toracoscopie

Chirurgia toracică asistată video (VATS) este tratamentul de elecţie al PSP dacă aspiraţia eşuează sau dacă pneumotoraxul reapare (vezi capitolul 24). Într-o meta-analiză a 27 de studii, rata de recurenţă a fost de numai 5,4%.31 În timpul VATS, se încearcă eliminarea bulelor (de exemplu, prin endo-capsare sau sutură32) şi pentru a crea o pleurodeză. Pleurodeza este probabil cel mai bine indusă de abraziunea pleurală,33,34, dar unii recomandă pleurectomia apicală.35 Capsarea biliului fără pleurodeză are o rată de recurenţă mai mare decât capsarea biliară cu pleurodeză şi nu este recomandată.

Cea mai frecventă complicaţie după VATS pentru tratamentul PSP este o scurgere persistentă de aer, observată în mai puţin de 5% din cazuri. VATS oferă sejururi de spitalizare mai scurte

S-a încercat toracoscopia medicală cu insuflaţii de talc (fără capsarea bleburilor şi abraziunea pleurală).36 Într-un studiu pe 59 de pacienţi, această abordare a avut o rată de recurenţă de 5% pe o perioadă de urmărire de 5 ani.37 Sunt necesare studii controlate pentru a determina dacă toracoscopia este la fel de eficientă ca VATS.

Toracotomie deschisă

Atunci când VATS nu este disponibil, toracotomia deschisă cu coaserea suprafeţelor şi abraziunea pleurală este o alternativă rezonabilă. O minitoracotomie transaxilară poate minimiza traumatismul şi lungimea cicatricei.37 Într-o metaanaliză rata de recurenţă după toracotomie deschisă a fost de numai 1,1% şi semnificativ mai bună decât cea pentru VATS.24 Au fost utilizate diferite metode pentru scarificarea suprafeţelor pleurale, variind de la visceral şi parietal până la abraziunea pleurponală cu pleurec-ponmie uscată. Deoarece toate par a fi la fel de eficiente, abraziunea pleurală cu tifon uscat este recomandată deoarece este mai puţin traumatizantă decât pleurectomia şi nu pare să interfereze cu o toracotomie ulterioară.

Rezumatul tratamentului

Majoritatea pacienţilor cu primul lor PSP ar trebui trataţi iniţial prin aspiraţie simplă. Pacienţii care eşuează aspiraţia trebuie trataţi cu toracostomie cu tub. Dacă scurgerea de aer persistă, VATS trebuie efectuată cu promptitudine, cu endocapsarea bile şi abraziune pleurală pentru a crea o pleurodeză. Când toracoscopia nu este disponibilă, se poate încerca

un plasture de sânge sau o încercare de pleurodeză cu un derivat de tetraciclină sau talc. Toracotomia este eficientă, dar implică spitalizări mai lungi şi mai multă morbiditate postoperatorie. Pacienţii cu PSP recurent trebuie să fie supuşi VATS sau toracotomie.

PNEUMOTORAX SPONTAN SECUNDAR

SSP, care se dezvoltă la un pacient cu o boală pulmonară de bază, este astfel mai gravă decât un pneumotorax primar deoarece scade şi mai mult funcţia pulmonară a unui pacient a cărui rezervă este deja diminuată. În plus, prezenţa bolii pulmonare de bază face diagnosticul şi gestionarea pneumotoraxului mai dificile.

INCIDENŢĂ

Incidenţa SSP este similară cu cea a PSP.38 Există aproximativ 15.000 de cazuri noi de SSP anual în Statele Unite. Bărbaţii cu vârsta peste 75 de ani au cea mai mare rată de pneumotorax pe cap de locuitor, 60 la 100.000 pe an.3

FACTORI ETIOLOGICI

BPOC este cea mai frecventă boală de bază la pacienţii cu SSP, deşi aproape toate bolile pulmonare au fost asociate cu SSP. Într-o serie de 505 pacienţi cu SSP, 348

Figura 81-4 Scanarea CT toracică a unui pacient cu limfangioleiomiomatoză. De remarcat numeroasele chisturi cu pereţi subţiri, rotunjiţi şi de formă relativ uniformă, şi un pneumotorax în stânga. (Cu amabilitatea Dr. Lisete Teixeira, Universitatea din Sao Paulo, Brazilia.)

pacienţii au avut BPOC, 93 au avut tumori, 26 au avut sarcoidoză, 9 au avut tuberculoză, 16 au avut alte infecţii pulmonare şi 13 au avut boli diverse.39 La pacienţii cu BPOC, incidenţa SSP creşte cu severitatea progresivă a BPOC. În studiul cooperativ al Administraţiei Veteranilor25 privind pneumotoraxul, 27% dintre cei 229 de participanţi au avut un raport FEV1/FVC sub 0,40. Una dintre cele mai frecvente cauze ale SSP este infecţia cu Pneumocystis jirovecii la pacienţii cu sindromul imunodeficienţei dobândite (SIDA) (vezi eFig. 90-15).40 Există, de asemenea, o incidenţă mare în fibroza chistică. Din cei peste 28.000 de pacienţi din registrul Fundaţiei pentru Fibroză Chistică, incidenţa pneumotoraxului a fost de 3,4%.41 Pacienţi cu limfangioleiomiomatoză (Fig. 81-4; vezi Capitolul 69 şi eFig. 69-7) şi histiocitoză cu celule Langerhans (fostă histiocitoză şi X-histioză) (fostă histiocitoză) au şi o incidenţă mare a pneumotoraxului spontan.

MANIFESTĂRI CLINICE

În general, caracteristicile clinice (dispnee, durere toracică, cianoză şi hipotensiune arterială) asociate cu SSP sunt mai severe decât cele asociate cu PSP. În studiul cooperativ al Administraţiei Veteranilor, rata mortalităţii prin pneumotorax a fost de 1%.25

DIAGNOSTIC

Posibilitatea unui pneumotorax trebuie luată în considerare la fiecare pacient cu BPOC care are o creştere bruscă a dificultăţii respiratorii şi/sau durere în piept. Examenul fizic nu este întotdeauna util, deoarece pacienţii cu boală de bază pot avea deja plămâni hiperexpandaţi, fremitus tactil scăzut, o notă de percuţie hiperrezonantă şi sunete respiratorii la distanţă peste ambele câmpuri pulmonare.

Demonstrarea unei linii pleurale pe radiografia toracică poate fi dificilă la radiografiile pacienţilor cu BPOC din cauza plămânilor emfizematoşi. Prin urmare, pneumotoraxul este uşor de trecut cu vederea, în special atunci când radiografia este supraexpusă. La pacienţii cu boală pulmonară

aspectul radiografic al pneumotoraxului poate fi alterat de anomaliile subiacente. Zonele pulmonare normale se prăbuşesc mai uniform şi complet decât zonele bolnave cu bule mari sau emfizem sever, care au recul elastic scăzut şi pot capta gaze.

Este important să se distingă un SSP de o bullă cu pereţi subţiri la pacienţii cu BPOC. Linia pleurală aparentă cu o bula mare este de obicei concavă spre peretele toracic lateral deoarece reprezintă marginea medială a bulei, în timp ce linia pleurală cu pneumotorax este de obicei convexă spre peretele toracic lateral. Scanarea CT poate fi necesară pentru a diagnostica pneumotoraxul la un pacient cu BPOC şi pentru a discrimina între pneumotorax şi bulle (Fig. 81-5).

RATE DE RECURENTA

Ratele de recurenţă pentru SSP sunt mai mari decât cele pentru PSP, indiferent dacă sunt luate sau nu măsuri pentru a preveni recurenţa. În studiile de observaţie pe o perioadă de 3 până la 5 ani, ratele de recurenţă s-au dovedit a fi mai mari la cei cu SSP (=45%) decât la pacienţii cu PSP (=30%).12,25.

TRATAMENT

Evaluarea urgentă este indicată pentru orice pacient suspectat de SSP, deoarece decesul a fost raportat înainte de a putea fi introdus un tub toracic. Astfel de decese au fost raportate la 3 din 57 de pacienţi (5%) cu pneumotorax secundar BPOC43 şi la 3 din 15 pacienţi (20%) cu fibroză chistică.44 Rata ridicată a mortalităţii imediate subliniază necesitatea prevenirii recidivelor.

Dacă aveţi timp, tratamentul iniţial pentru aproape fiecare pacient cu SSP ar trebui să fie toracostomia cu tub. Aspiraţia simplă nu este recomandată decât în caz de urgenţă (vezi mai târziu), deoarece deseori este ineficientă şi nu poate preveni recidiva. Evacuarea chiar şi a unui pneumotorax mic poate îmbunătăţi rapid simptomele. La pacienţii care primesc

ventilaţie mecanică, este necesară drenarea imediată a tubului toracic, deoarece este posibil ca pneumotoraxul să se mărească.

În SSP plămânul este mai greu de extins şi scurgerile de aer persistă mai mult în comparaţie cu PSP. În SSP cauzată de BPOC, timpul median pentru expansiunea pulmonară este de 5 zile (faţă de 1 zi pentru PSP),43 şi mai mulţi pacienţi necesită drenaj prelungit cu tubul toracic. După 7 zile de drenaj toracostomiei cu tub, plămânul rămâne neexpandat sau scurgerea de aer persistă la aproximativ 20% dintre pacienţii cu SSP.43

După toracostomie, majoritatea pacienţilor cu SSP ar trebui luaţi în considerare pentru toracoscopie. Toracoscopia trebuie efectuată cu siguranţă la pacienţii cu o scurgere persistentă de aer sau un plămân neexpandat după 72 de ore de toracostomie cu tub. Dacă plămânul se extinde şi scurgerea de aer încetează în primele 72 de ore, trebuie făcută o încercare de a preveni reapariţia. Pentru prevenirea recidivelor, toracoscopia este superioară pleurodezei chimice (rate de recidivă de aproximativ 5% versus 20%, respectiv).12,25 Dacă toracoscopia este indisponibilă/inadecvată, pleurodeza chimică trebuie efectuată (după cum am discutat mai devreme) pentru a preveni un pneumotorax recurent. Un plasture de sânge poate fi luat în considerare dacă toracoscopia nu este disponibilă şi pacientul are o scurgere persistentă de aer.45 Toracotomia este o altă alternativă.

O consideraţie pentru pacienţii cu SSP este efectul pe care un agent pleurodezant l-ar putea avea asupra transplantului pulmonar viitor. În 1998, totuşi, o declaraţie a conferinţei de consens privind transplantul pulmonar în fibroza chistică a afirmat că pleurodeza nu este o contraindicaţie pentru transplantul pulmonar.46 Totuşi, pleurodeza este probabil să îngreuneze viitorul transplant pulmonar şi este recomandabilă consultarea unui chirurg transplant.

PNEUMOTORAX SECUNDAR PNEUMOCISTĂ LA PACIENŢI CU SIDA

Pacienţii cu SIDA şi infecţie cu P jirovecii au o incidenţă relativ mare a pneumotoraxului spontan. Aproximativ 5% dintre pacienţii cu SIDA care primesc pentamidină profilactică vor avea un pneumotorax spontan. Majoritatea pacienţilor cu SIDA care au un pneumotorax spontan au antecedente de infecţie cu P jirovecii, mulţi iau pentamidină profilactică, iar cei mai mulţi au o recidivă a infecţiei cu P jirovecii.1,40 Prezenţa chisturilor sau cavităţilor pulmonare subpleurale multiple, adesea asociate cu necroză subpleurală, poate explica incidenţa ridicată a pneumotorului spontan.019. După ce a avut un pneumotorax, pacientul este probabil să experimenteze un pneumotorax contralateral. Trebuie remarcat faptul că iatrogen

Poate din cauza plămânului necrotic care înconjoară cavitatea ruptă, pneumotoraxul spontan asociat cu SIDA şi infecţia cu P jirovecii este notoriu dificil de tratat. Într-un raport de 20 de pacienţi, durata mediană a toracostomiei cu tub a fost de 20 de zile; 11 pacienţi au suferit pleurodeză, în timp ce 5 pacienţi au suferit toracotomie.47

Pacienţii cu SIDA şi pneumotorax spontan trebuie trataţi cu toracostomie cu tub. Dacă scurgerea de aer persistă mai mult de câteva zile, există două opţiuni: o supapă Heimlich sau VATS. Nu există literatură privind utilizarea tehnicii plasturelui de sânge în gestionarea acestor pacienţi. În general, valva Heimlich este preferată deoarece pacientul poate fi gestionat în ambulatoriu.

Dacă debitul de aer este prea mare pentru ca supapa Heimlich să menţină umflarea plămânilor, se poate efectua VATS. Wait48 a raportat că 30 din 32 de pacienţi cu SIDA şi pneumotorax spontan au fost trataţi cu succes cu insuflare de talc fără endo-capsare. Dacă este planificată intervenţia chirurgicală, aceasta trebuie efectuată devreme pentru a evita spitalizarea prelungită şi morbiditatea.

PNEUMOTORAX SECUNDAR

LA TUBERCULOZA

Între 1% şi 3% dintre pacienţii internaţi pentru tuberculoză pulmonară vor avea pneumotorax49 (eFig. 81-4). Toţi astfel de pacienţi trebuie trataţi iniţial cu toracostomie cu tub. Într-o serie de 28 de pacienţi, 7 dintre cei 11 pacienţi trataţi prin observaţie sau prin aspiraţie pleurală repetată au murit,49 comparativ cu 1 din cei 17 pacienţi trataţi cu toracostomie cu tub (64% faţă de 6%, respectiv). Chimioterapia antituberculoasă trebuie administrată concomitent cu toracostomia cu tub. Trebuie luată în considerare toracoscopia sau toracotomia dacă plămânul rămâne neexpandat sau dacă există o scurgere de aer după 7 zile.50

PNEUMOTORAX IATROGEN

Pneumotoracele iatrogeni sunt probabil mai frecvente decât PSP şi SSP combinate. În prezent, principala cauză a pneumotoraxului iatrogen este aspiraţia transtoracică cu ac (vezi Fig. 19-10). Incidenţa pneumotoraxului iatrogen cu această procedură este de aproximativ 25%, iar aproximativ 10% dintre pacienţii cu pneumotorax primesc toracostomie cu tub.1 Această procedură este mai probabil să ducă la pneumotorax dacă pacientul are BPOC, dacă leziunea este adâncă în plămân sau dacă unghiul traseului acului este larg (cu un număr crescut de manevre se poate corela515). precum poziţionarea pacientului cu partea biopsiată în jos sau utilizarea tehnicii plasturelui de sânge nu s-au dovedit în mod constant utile în diminuarea incidenţei pneumotoraxului. O lucrare a demonstrat o reducere semnificativă a pneumotoracelor dacă accesul prin puncţie a fost sigilat prin instilarea de soluţie de NaCl 0,9% în timpul extracţiei acului de ghidare.53

Ventilaţia mecanică este un alt factor de risc. Într-o serie incipientă de 553 de pacienţi supuşi ventilaţiei mecanice, 4% au dezvoltat un pneumotorax.54 Frecvenţa pneumotoraxului a fost crescută dacă pacientul a avut pneumonie de aspiraţie (3,7%), a fost tratat cu presiune finală expiratorie pozitivă (15%), a avut intubaţie a bronhiei principale drepte (13%) sau a avut incidenţa BPOC (13%), sau a avut BPOC. la 725 pacienţi cu sindrom de detresă respiratorie acută a fost de 6,9%.55 La pacienţii cu sindrom de detresă respiratorie acută incidenţa barotraumatismului este mai mare dacă presiunea platoului

ventilator depăşeşte 35 cm H2O sau dacă complianţa pulmonară este sub 30 mL/cm H2O. La pacienţii cu astm bronşic, ratele de barotraumatism au fost ridicate, iar mortalitatea a fost la fel de mare; acum ambele au fost reduse prin strategii ventilatorii hipercapnice permisive la presiune joasă.

Alte cauze frecvente de pneumotorax iatrogen (cu incidenţă aproximativă) sunt toracenteza (2,5%), biopsia pleurală (8%) şi biopsia pulmonară transbronşică (6%) (eFig. 81-5). Pneumotoraxul iatrogen complică frecvent resuscitarea cardiopulmonară (RCP). Alte proceduri asociate cu dezvoltarea unui pneumotorax iatrogen includ cateterismul venei jugulare interne (eFig. 81-6) sau subclaviar, traheostomia, blocarea nervului intercostal, mediastinoscopia, biopsia hepatică şi inserarea de tuburi nazogastrice mici. (~30%).56,57 Într-o serie de 137 proceduri, 27 au dus la pneumotorace simptomatice care necesită drenaj cu tub toracic.58 Într-o altă serie, riscul de pneumotorax a fost asociat cu numărul de tumori ablate, poziţiile electrozilor şi traiectoria electrozilor prin plămânul aerat.57

DIAGNOSTIC

Pneumotoraxul iatrogen trebuie suspectat la orice pacient tratat prin ventilaţie mecanică a cărui stare clinică se deteriorează brusc. Un indicator sensibil al dezvoltării unui pneumotorax la astfel de pacienţi este creşterea presiunii de vârf şi de platou dacă pacientul este pe un ventilator cu ciclu de volum sau un volum curent scăzut dacă pacientul este pe un ventilator cu ciclu de presiune.

Diagnosticul trebuie suspectat şi la orice pacient care devine mai dispneic după o procedură de intervenţie care a fost asociată cu dezvoltarea unui pneumotorax. Este important ca simptomele pneumotoraxului să nu fie evidente timp de 24 de ore sau mai mult după procedură.59 Diagnosticul necesită confirmare prin ecografie sau imagistică radiografică. La pacienţii cu opacităţi pulmonare extinse, pot exista puţine dovezi de colaps pulmonar, dar aerul din spaţiul pleural poate fi indicat în schimb de semnul „şanţ profund" (Fig. 81-6).

TRATAMENT

Tratamentul pneumotoraxului iatrogen diferă de cel al pneumotoraxului spontan prin faptul că prevenirea recidivei nu este o problemă. Dacă pacientul prezintă simptome minime/nu există şi pneumotoraxul este mic (de exemplu, <15% din volumul hemitoraxului), pacientul poate fi observat. Administrarea de oxigen suplimentar creşte rata de rezoluţie (vezi secţiunea anterioară). În caz contrar, procedura de alegere este aspirarea simplă cu un cateter din plastic60, aşa cum este descris pentru PSP. Dacă aspiraţia simplă eşuează,

trebuie efectuată toracostomia cu tub. Tuburile toracice cu diametru mic cu valve Heimlich sunt destul de eficiente în această situaţie.61

Managementul pacienţilor cu pneumotorax iatrogen secundar ventilaţiei mecanice cu presiune pozitivă ar trebui să includă toracostomia cu tub de urgenţă, deoarece pneumotoraxul de tensiune se poate dezvolta cu uşurinţă atunci când presiunea pozitivă

forţează aerul în spaţiul pleural sub presiune ridicată până când depăşeşte presiunea atmosferică. Dacă pacientul continuă să beneficieze de ventilaţie mecanică, tubul toracic trebuie lăsat pe loc timp de cel puţin 48 de ore după ce scurgerea de aer se opreşte. Uneori, o fistulă bronhopleurală este atât de mare încât un procent mare din volumul total inspirat iese prin tubul toracic. Aerul care iese prin tubul toracic oferă totuşi o ventilaţie eficientă, deoarece conţine niveluri de dioxid de carbon similare cu cele ale gazului expirat.62 Două studii la adulţi63,64 au demonstrat că ventilaţia de înaltă frecvenţă nu îmbunătăţeşte în mod constant schimbul de gaze sau scade scurgerea de aer prin fistulă.

PNEUMOTORAX TRAUMATIC (NONIATROGEN).

Incidenţa pneumotoraxului după un traumatism contondent depinde de severitatea traumatismului. Incidenţa pneumotoraxului depăşeşte 35% în unele serii.65

MECANISM

Un pneumotorax traumatic poate rezulta fie dintr-un traumatism toracic penetrant sau nepenetrant (vezi Figurile 76-4, 76-7, 76-8 şi 76-10 şi eFigurile 76-10 şi 84-2). În cazul traumatismelor toracice penetrante, rana permite aerului să intre în spaţiul pleural prin peretele toracic sau prin pleura viscerală din arborele traheobronşic. Cu traumatisme nepenetrante, se poate dezvolta un pneumotorax dacă pleura viscerală este lacerată secundar unei fracturi sau luxaţii de coastă. La majoritatea pacienţilor cu pneumotorax secundar traumatismelor nepenetrante, totuşi, nu există fracturi costale asociate. Se crede că compresia toracică bruscă creşte brusc presiunea alveolară, ceea ce poate provoca ruptura alveolară. Aerul intră apoi în spaţiul interstiţial şi se disecă fie spre pleura viscerală, fie spre mediastin. Un pneumotorax se dezvoltă atunci când pleura viscerală sau mediastinală se rupe.

DIAGNOSTIC ŞI TRATAMENT

Diagnosticul de pneumotorax se face prin ultrasonografie, radiografie toracică sau CT. Un pneumotorax detectabil pe CT, dar nu pe radiografie toracică, se numeşte pneumotorax ocult1 şi reprezintă aproximativ 40% din pneumotoracele traumatice66 (vezi Fig. 76-7). În ultimii ani, ultrasonografia (vezi capitolul 20) efectuată de medicii sau chirurgii secţiei de urgenţă a fost folosită din ce în ce mai mult pentru a determina dacă este prezent un pneumotorax.66 Ecografia este mai sensibilă decât radiografiile toracice în decubit dorsal în identificarea pneumotoracesului66,67, dar există şi fals pozitive, în special la pacienţii cu boli pulmonare subiacente, în special BPOC.68

Cele mai multe pneumotorace traumatice trebuie tratate iniţial cu toracostomie cu tub. Dacă pacientul are un pneumotorax ocult sau dacă distanţa dintre plămân şi peretele toracic nu depăşeşte 1,5 cm, toracostomia cu tub nu este probabil indicată decât dacă pacientul este sub ventilaţie mecanică.

toracostomia cu tub este necesară.69 Când pneumotoracele traumatice sunt tratate cu toracostomie cu tub, plămânul se extinde de obicei şi scurgerea de aer încetează în 24 de

ore.69 Dacă scurgerea persistă mai mult de câteva zile, trebuie luată în considerare efectuarea toracoscopiei pentru a identifica şi repara locul scurgerii de aer.70

Toracotomia imediată este indicată pentru pneumotoraxul traumatic în două scenarii mai puţin frecvente. Prima este fractura de trahee sau a unei bronhii majore (vezi eFig. 76-10 şi 84-2), care se prezintă de obicei împreună cu o fractură anterioară/laterală a uneia sau mai multor din primele trei coaste şi este asociată cu cel puţin o anumită hemoptizie.

Al doilea diagnostic de luat în considerare este ruptura traumatică a esofagului, care este aproape întotdeauna însoţită de un hidropneumotorax (vezi Fig. 84-7). Un test de screening de încredere pentru ruptura esofagiană este măsurarea concentraţiei de amilază din lichidul pleural.72 Dacă acest nivel este crescut, trebuie efectuate studii radiografice de contrast ale esofagului. Este important să se stabilească rapid diagnosticul de ruptură esofagiană deoarece mortalitatea se apropie de 100% dacă tratamentul chirurgical nu se efectuează prompt.

CĂLĂTORIA AERIANĂ ŞI PNEUMOTORAX

Pentru pacienţii care au suferit un pneumotorax, Asociaţia Medicală Aerospaţială sugerează că zborul cu avionul să fie permis la 2 până la 3 săptămâni după rezolvarea radiologică a pneumotoraxului.73 Un studiu pe 12 pacienţi cu pneumotorax traumatic a raportat că cei 10 pacienţi care au aşteptat cel puţin 14 zile înainte de călătorie au fost toţi asimptomatici în zbor, în timp ce pacienţii care au zburat cu 1 din 2 zile mai devreme au suferit de suferinţă respiratorie. simptome care sugerează un pneumotorax recurent.74 Cu toate acestea, un articol recent a sugerat că pacienţii care nu au pneumotorax la 48 de ore după externare pot călători în siguranţă.74a

PNEUMOTORAXUL NEONATAL

Un pneumotorax spontan este prezent la scurt timp după naştere la 1% până la 2% din toţi sugarii, iar pneumotoraxul este simptomatic la aproximativ jumătate dintre aceştia.18,75 Este de două ori mai frecvent la sugarii de sex masculin. Sugarii afectaţi sunt de obicei la termen sau la termen şi au antecedente de suferinţă fetală care necesită resuscitare sau o naştere dificilă cu dovezi de aspiraţie de meconiu, sânge sau mucus.18

Există o incidenţă mare (19% într-o serie de 295 de sugari) a pneumotoraxului la sugarii cu sindrom de detresă respiratorie neonatală76 (eFig. 81-7). Pneumotoraxul s-a dezvoltat la 29% dintre cei care necesită ventilaţie intermitentă cu presiune pozitivă cu presiune finală de expirare pozitivă, la 11% dintre cei care necesită presiune continuă pozitivă pe căile respiratorii şi doar la 4% dintre cei care nu necesită asistenţă respiratorie. 1999, incidenţa pneumotoraxului a fost de 6,3%, dar, la acei bebeluşi cu greutatea mai mică de 750 g (1,7 livre), incidenţa a fost de 15%.77

PATOGENEZĂ

Dezvoltarea unui pneumotorax neonatal spontan este legată de problemele mecanice ale extinderii plămânului pentru prima dată. În timpul primelor respiraţii ale vieţii, presiunile transpulmonare sunt în medie de 40 cm H2O, cu presiuni ocazionale de până la 100 cm H2O.1 La naştere, alveolele se deschid de obicei într-o secvenţă rapidă, dar, dacă obstrucţia bronşică este prezentă de la aspiraţia sângelui, meconiului sau mucusului, presiunile transpulmonare mari pot duce la ruptura pulmonară. O presiune transpulmonară de 60 cm H2O rupe plămânul unui adult,18 în timp ce o presiune transpulmonară de 45 cm H2O rupe plămânul unui iepure neonatal.1

MANIFESTĂRI CLINICE

În cazul pneumotoraxului spontan neonatal, semnele variază de la deloc până la detresă respiratorie acută severă, în funcţie de dimensiunea pneumotoraxului. Cu un pneumotorax mic, pot apărea apneice uşoare, cu o oarecare iritabilitate sau neliniște. Cu un pneumotorax mare, poate exista detresă respiratorie severă cu tahipnee marcată, mormăit, retractii şi cianoză.18 La nou-născuţii, detectarea pneumotoraxului prin examen fizic este adesea dificilă, deoarece zgomotele respiratorii sunt transmise pe scară largă în micul torace neonatal din plămânul contralateral. Semnul cel mai sigur este o deplasare a impulsului cardiac apical departe de partea laterală a pneumotoraxului.18 Diagnosticul necesită confirmare radiografică (vezi eFig. 81-7).

Dezvoltarea pneumotoraxului la un pacient cu sindrom de detresă respiratorie neonatală este de obicei semnalată de o modificare a semnelor vitale. Într-o serie, stopul cardiac a marcat dezvoltarea pneumotoraxului la 12 din cei 49 de pacienţi; majoritatea celorlalţi pacienţi au avut o scădere a tensiunii arteriale, a pulsului sau a frecvenţei respiratorii.76 Într-o altă serie, totuşi, primele semne au fost o creştere a tensiunii arteriale, a frecvenţei cardiace sau a presiunii pulsului.78 Un pneumotorax la un sugar cu sindrom de detresă respiratorie neonatală este asociat cu mortalităţi care depăşesc 60% în unele studii.

TRATAMENT

Un sugar cu pneumotorax spontan care este asimptomatic sau uşor simptomatic poate fi observat îndeaproape, deoarece pneumotoraxul se rezolvă de obicei în câteva zile. Este necesar să se observe pacientul îndeaproape în cazul în care pneumotoraxul se măreşte sau se dezvoltă un pneumotorax tensionat.18 Oxigenul suplimentar poate grăbi rezoluţia pneumotoraxului, dar trebuie administrat cu grijă din cauza pericolelor fibroplaziei retrolentale. Într-o serie de 76 de sugari cu pneumotorax spontan, insuficienţa respiratorie a necesitat ventilaţie mecanică în 18, iar hipertensiunea pulmonară care necesită fie oxid nitric, fie oxigenare extracorporeală a membranei s-a dezvoltat în 7.79 Cu toate acestea, toţi pacienţii au avut rezoluţia completă a compromisului pulmonar. deoarece

Figura 81-7 Pneumotorax catamenial. Radiografie frontală a pieptului de la o femeie de 32 de ani care arată un mic pneumotorax pe partea dreaptă (săgeată). Acesta a

fost al patrulea episod cu debut în timpul menstruației. (Cu amabilitatea Dr. Lewis S. Lehman, San Francisco.)

pneumotoraxul compromite în continuare starea ventilatorie și tinde să crească în dimensiune.

PNEUMOTORAX CATAMENIAL

Un pneumotorax catamenial este un pneumotorax care se dezvoltă odată cu menstruația (Fig. 81-7). Până în 2004, au fost raportate 229 de cazuri,80 dar este probabil subdiagnosticat și subraportat. În cazul pneumotoraxului catamenial, simptomele respiratorii se dezvoltă de obicei în 24 până la 48 de ore de la debutul fluxului menstrual.81 Majoritatea pneumotoraxelor sunt pe partea dreaptă, dar au fost raportate pneumotoracele pe partea stângă și bilaterală.81 Pneumotoracele catameniale tind să fie recidivante. În medie, pacienții au aproximativ cinci pneumotorace înainte ca diagnosticul să fie recunoscut.

PATOGENEZĂ

Patogenia pneumotoraxului catamenial este neclară. Când sindromul a fost descris inițial82, s-a emis ipoteza că aerul a avut acces în cavitatea peritoneală în timpul menstruației și apoi a intrat în cavitatea pleurală printr-un defect diafragmatic. Într-o revizuire ulterioară a 28 de pacienți care au fost supuși toracoscopiei, endometrioza, în primul rând diafragmatică, a fost prezentă în 18 și perforații sau noduli diafragmatici au fost prezente în 21.83. S-a sugerat că, în cazul endometriozei diafragmatice, țesutul endometrial suferă o necroză ciclică defectuoasă care duce la concluzia diaphragomatică. anomaliile diafragmatice joacă un rol fundamental în patogeneza pneumotoraxului catamenial.83,84 Alternativ, endometrioza pleurei viscerale ar putea duce la scurgeri de aer pleural alveolar în timpul menstruației.

DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

Orice femeie care are un pneumotorax spontan în primele 48 de ore ale menstruației ar trebui să fie suspectată de pneumotorax catamenial. Tratamentul pneumotoraxului catamenial are ca scop tratarea endometriozei, cunoscute sau suspectate, prin suprimarea endometrului ectopic. Acest lucru poate fi încercat prin suprimarea ovulației cu contraceptive orale sau prin suprimarea gonadotropinelor cu danazol sau hormon de eliberare a gonadotropinei pentru a produce o ooforectomie medicală.80 Tratamentele alternative includ toracoscopie cu capsarea veziculelor, închiderea defectelor diafragmatice și pacienții cu abraziune parietală sau pleurectomie8, sau pleurectomie82 în serie. tratat cu îndepărtarea perforației diafragmatice și pleurodeză la toracoscopie plus suprimarea gonadotropinelor, iar rata de recidivă a fost încă de 32%.83

PNEUMOTORAX DE TENSIUNE

Un pneumotorax tensional este prezent atunci când presiunea intrapleurală depăşeşte presiunea atmosferică în timpul expiraţiei şi, adesea, în timpul inspiraţiei.1 Majoritatea pacienţilor care dezvoltă un pneumotorax tensionat primesc presiune pozitivă pe căile respiratorii, fie în timpul ventilaţiei mecanice, fie în timpul resuscitării.1 Pentru ca un pneumotorax tensionat să se dezvolte într-o persoană care respiră spontan, un mecanism de ventilaţie trebuie să fie prezent în spaţiul de inspiraţie. decât părăseşte spaţiul pleural la expirare şi astfel aerul se acumulează în spaţiul pleural sub presiune pozitivă.1

FIziopatologie

Dezvoltarea unui pneumotorax tensional este de obicei semnalată de o deteriorare bruscă a stării cardiopulmonare a pacientului. Acest lucru este probabil legat de combinaţia dintre un debit cardiac scăzut din cauza întoarcerii venoase afectate şi hipoxie profundă din cauza nepotrivirilor de ventilaţie perfuzie. La oile ventilate mecanic, un pneumotorax cu tensiune indusă (presiune pleurală medie de +25 cm H2O) a redus debitul cardiac de la 3,5 la 1,1 L/min.85 Po2 arterială a scăzut, de asemenea, de la o valoare iniţială de 159 la 59 mm Hg. S-au observat reduceri comparabile ale debitului cardiac şi ale saturaţiei de oxigen la porci86 şi la câini87 după inducerea pneumotoracelor tensionate. În mod similar, la pacienţii sub ventilaţie mecanică care dezvoltă pneumotorax tensional, există o scădere mare a debitului cardiac.88

MANIFESTĂRI CLINICE

Pneumotoraxul de tensiune se dezvoltă cel mai frecvent la pacienţii care primesc ventilaţie mecanică cu presiune pozitivă sau RCP.89 Ocazional, un pneumotorax de tensiune va evolua în cursul unui pneumotorax spontan sau în timpul terapiei cu oxigen hiperbaric. Pneumotoraxul tensionat se poate dezvolta din conexiunea necorespunzătoare a supapelor flutter unidirecţionale cu tuburi toracice de calibru mic.90

Tabloul clinic al pneumotoraxului tensionat este adesea caracterizat prin detresă respiratorie, cianoză, marcată

Pneumotoraxul de tensiune trebuie suspectat la pacienţii care primesc ventilaţie mecanică care se deteriorează brusc. În această situaţie, presiunile de vârf asupra ventilatorului cresc de obicei semnificativ dacă pacientul este în ventilaţie de tip volum, în timp ce volumele curente scad semnificativ dacă pacientul este în ventilaţie cu susţinere a presiunii.1 Pneumotoraxul de tensiune trebuie, de asemenea, suspectat la orice pacient supus RCP la care ventilaţia devine dificilă. Într-o serie de 3500 de autopsii, un pneumotorax de tensiune nebănuit a fost găsit în 12 cadavre; 10 au primit ventilaţie mecanică şi 9 CPR.91 Pneumotoraxul de tensiune ar trebui, de asemenea, suspectat la pacienţii cu pneumotorax cunoscut care se deteriorează brusc sau la pacienţii care au suferit o procedură despre care se ştie că provoacă un pneumotorax.

DIAGNOSTIC ŞI TRATAMENT

Un pneumotorax de tensiune este o urgenţă medicală. Nu trebuie să pierdem timpul pentru a stabili diagnosticul radiologic, deoarece situaţia clinică şi constatările fizice sugerează de obicei cu putere diagnosticul1 (vezi Fig. 76-4 şi eFig. 81-7). Pacientului trebuie să i se administreze imediat oxigen suplimentar cu debit mare. Odată ce hemitoracele anormal este identificat, un cateter mic (14 până la 16) cu ac trebuie introdus imediat în spaţiul pleural prin al doilea spaţiu intercostal anterior.1 Cateterul trebuie lăsat pe loc şi în comunicare cu atmosfera până când aerul încetează să iasă prin seringă. Aerul suplimentar poate fi extras din spaţiul pleural cu seringa şi robinetul cu trei căi. Pacientul trebuie pregătit pentru toracostomie imediată cu tub.

EDEM PULMONAR DE REEXPANSIUNE

Edemul pulmonar unilateral (edem pulmonar de reexpansiune [RPE]) se poate dezvolta la anumiţi pacienţi al căror plămân a fost reumflat rapid după o perioadă de colaps secundar unui pneumotorax sau a unui revărsat pleural. Pacienţii cu RPE au diferite grade de hipoxie şi hipotensiune arterială. Uneori edemul pulmonar devine bilateral, iar pacientul necesită intubare şi ventilaţie mecanică. În rare ocazii, sindromul a fost fatal, inclusiv la persoanele tinere altfel sănătoase. Incidenţa RPE este probabil relativ scăzută deoarece nu au existat cazuri de RPE în studiul cooperativ al Administraţiei Veteranilor pe mai mult de 200 de pacienţi cu pneumotorax spontan.25 Într-un studiu retrospectiv cu 320 de episoade de pneumotorax, RPE s-a dezvoltat la 3 pacienţi (1,0%). (21%) cazuri.93 Aceasta este probabil o supraestimare, deoarece este mai puţin probabil ca cazurile nefatale să fie raportate şi mulţi pacienţi sunt asimptomatici.94

FIziopatologie

RPE pare să se datoreze permeabilităţii crescute a vascularizaţiei pulmonare. Atât la animalele experimentale, cât şi la oameni, lichidul de edem are un conţinut ridicat de proteine, ceea ce sugerează că edem se formează din cauza scurgerii capilare crescute, mai degrabă decât a presiunii hidrostatice crescute. S-a emis ipoteza că solicitările mecanice aplicate plămânului în timpul reexpansiunii afectează capilarele şi conduc la edem pulmonar. Leziunea de reperfuzie datorată speciilor reactive de oxigen este o altă posibilitate. Cu toate acestea, mai multe studii pe animale95-98 au demonstrat că administrarea de compuşi reactiv de captare a speciilor de oxigen, cum ar fi dimetiltioureea, catalaza sau superoxid dismutaza, toate inhibă parţial infiltrarea neutrofilă asociată cu dezvoltarea RPE, dar nu scad impresionant cantitatea de edem în situaţia experimentală. Mai mult, epuizarea neutrofilelor nu afectează cantitatea de edem. Din aceste motive, stresul mecanic asupra plămânilor este considerat în prezent a fi cea mai probabilă cauză a RPE.

La om, cele mai multe cazuri de RPE se dezvoltă atunci când pneumotoraxul sau revărsatul pleural a fost prezent de cel puţin 3 zile şi când s-a aplicat presiune negativă în spaţiul pleural. Descoperiri similare au fost confirmate în studiile experimentale pe animale.

MANIFESTĂRI CLINICE

Pacienţii cu RPE au de obicei tuse pernicioasă sau constricţie în piept în timpul sau imediat după toracostomia cu tub sau toracocenteza de volum mare. Simptomele progresează de obicei timp de 12 până la 24 de ore, iar radiografiile toracice în serie evidenţiază edem pulmonar progresiv ipsilateral (vezi Fig. 76-6), care poate evolua spre a implica plămânul contralateral. Tratamentul este în primul rând de susţinere, cu administrarea de oxigen suplimentar şi diuretice şi intubaţie şi ventilaţie mecanică atunci când este necesar. Un raport a sugerat că sindromul ar putea fi avortat dacă pacientul este tratat cu presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii în prima oră de la dezvoltarea sindromului.98 Tuburile toracice trebuie plasate la drenaj sub apă dacă sindromul se dezvoltă pentru a evita agravarea ulterioară cu aspiraţia.

PREVENIRE

Deoarece RPE poate fi fatal, este important să îl preveniţi atunci când este posibil. Posibilitatea dezvoltării sale trebuie luată în considerare la orice pacient cu pneumotorax mare sau revărsat pleural supus toracostomiei sau toracentezei cu tub. Când se efectuează toracostomia cu tub pentru pneumotoraxul spontan, tuburile trebuie conectate iniţial la un aparat de drenaj subacvatic şi nu la presiunea pleurală negativă. Dacă drenajul subacvatic nu provoacă reexpansiune a plămânului subiacent în 24 până la 48 de ore, atunci presiunea negativă poate fi aplicată în spaţiul pleural.1

Când se efectuează o toracenteză, procedura trebuie întreruptă în cazul în care pacientul dezvoltă senzaţie de apăsare în piept sau tuse. Într-o serie de 941 de toracenteze, inclusiv 119 care au drenat mai mult de 1500 ml, au fost observate opacităţi în concordanţă cu RPE la doar doi pacienţi (0,2%) din care au fost îndepărtaţi 1000 şi 1200 ml de lichid pleural: niciunul nu a fost simptomatic şi nici nu a necesitat tratament99. Astfel, RPE este rar semnificativ clinic.

CHILOTORAX

Lichidul pleural poate fi lăptos sau tulbure. Când această tulburare persistă după centrifugare, aceasta se datorează aproape întotdeauna conţinutului ridicat de lipide din lichidul pleural. Nivelurile ridicate de lipide se pot acumula în lichidul pleural prin două mecanisme separate. Într-una, chilul pătrunde în spaţiul pleural în urma perturbării ductului toracic, producând un chilotorax (revărsat pleural chilos). În al doilea, cantităţi mari de colesterol sau complexe lecitină-globulină se acumulează într-un revărsat pleural pentru a produce un pseudochilotorax (revărsat pleural chiliform sau colesterol).100 Este important să recunoaştem şi să diferenţiem aceste două afecţiuni deoarece etiologia şi managementul lor sunt complet diferite.

FIziopatologie

Un chilotorax se formează atunci când ductul toracic, care transportă grăsimea alimentară sub formă de chilomicroni, este perturbat. Chilomicronii se formează în intestin, după care intră în vasele lactate intestinale şi apoi sunt transportaţi în cisterna chyli. Conductul toracic, un conduct cu pereţi subţiri de 2 până la 3 mm lăţime, părăsește cisterna chili şi

trece prin hiatul aortic al diafragmului de pe suprafaţa anterioară a corpului vertebral între aortă şi vena azygos în mediastinul posterior. Canalul toracic urcă apoi extrapleural în mediastinul posterior de-a lungul părţii drepte a suprafeţei anterioare a coloanei vertebrale. Între nivelul celei de-a patra şi a şasea vertebre toracice, ductul traversează pe partea stângă a coloanei vertebrale şi continuă cranian să intre în mediastinul superior dintre arcul aortic şi artera subclavie şi partea stângă a esofagului. Ca urmare, ruptura ductului toracic în porţiunea sa caudală tinde să producă chilotorace din partea dreaptă, iar ruptura porţiunii craniene a ductului tinde să producă chilotorace din partea stângă.100 Odată ce ductul toracic trece prin orificiul toracic, se arcuieşte deasupra arterei clavicule şi a arterei vertebrale anterioare şi subclaviale stângi. trunchiul tirocervical să se termine în regiunea venelor jugulare şi subclaviei stângi.

Deşi traseul tocmai descris este cel tipic, există variaţii anatomice mari de-a lungul cursului ductului. De exemplu, dublarea sau chiar triplicarea ductului toracic este prezentă la 40% din populaţie. De asemenea, se ştie că există multe vase colaterale şi anastomoze limfaticovenoase. Probabil că aceste canale transportă chilul în sânge în urma ligaturii terapeutice a ductului toracic. Gama largă de variaţii anatomice şi multiplele canale colaterale fac ca ductul toracic să fie expus riscului de leziune, în special în timpul intervenţiei chirurgicale toracice.101

Chilul, lichidul drenat din canalul toracic, este un fluid lăptos, opalescent, care de obicei se separă în trei straturi în picioare: un strat superior cremos care conţine chilomicroni, un strat intermediar lăptos şi un strat dependent care conţine elemente celulare. Chilul este bacteriostatic,100 nu iritant şi nu se ştie că induce îngroşarea pleurală.

Canalul toracic transportă în mod normal între 1500 şi 2500 ml de chil zilnic. Ingestia de grăsime poate creşte fluxul limfei în ductul toracic de două până la zece ori timp de câteva ore. Ingestia de lichide, dar nu de proteine sau carbohidraţi, creşte, de asemenea, fluxul, în timp ce înfometarea scade fluxul de chil. Componenta celulară primară a chilului este limfocitul T. Pierderea prelungită a chilului poate duce la epuizare nutriţională severă, deshidratare, pierdere de electroliţi şi hipolipidemie, precum şi epuizarea limfocitelor celulelor T şi B şi imunodeficienţă.100

ETIOLOGIE

Chilotoraxul poate rezulta din cauze traumatice (inclusiv chirurgicale) şi netraumatice: frecvenţele lor relative variază între serii. Într-un rezumat de cinci serii separate, totalizând 143 de pacienţi, mai mult de 50% din chilotorace au fost cauzate de tumori, în special de limfom (Video 81-1), urmate de traumatisme.1 Cu toate acestea, o singură serie de institut de 203 pacienţi a evidenţiat trauma/chirurgia ca cea mai frecventă cauză (50%) în comparaţie cu cauzele netraumatice (244%).

Anatomia imprevizibilă a ductului toracic şi limfaticele accesorii asociate le face vulnerabile la leziuni în timpul procedurilor chirurgicale cardiovasculare sau toracice, în special cele care implică mediastinul posterior. Esofagectomia, de exemplu, este complicată de

chilotorace în 1% până la 4% din cazuri.103 În ansamblu, incidența chilotoraxului după operații cardiotoracice este scăzută (0,5% până la 2,5%).104,105 Procedurile chirurgicale care implică mobilizarea arterei subclaviei stângi sunt deosebit de susceptibile de a fi complicate de chilotora. Transplantul de plămân și inimă (sau ambele) poate întrerupe drenajul limfatic și duce la chilotorace.106 S-a raportat că chilotoraxul complică o gamă largă de alte operații, inclusiv esofagoscopia, blocarea ganglionului stelat, simpatectomia toracică, aortografie translombară înaltă, rezecții pulmonare, chirurgie gazoasă spinală și chiar tiroidiană. banding.107 Chilotoracele bilaterale se pot dezvolta în urma disecției bilaterale a gâtului.108 Chilotoraxul este frecvent după repararea chirurgicală a herniei diafragmatice congenitale (incidență, 4,6% la o serie de 1383 de pacienți), mai ales dacă se folosește repararea plasturelui sau oxigenarea membranei extracorporale. Majoritatea pacienților (>80%) pot fi tratați conservator, iar mortalitatea nu este crescută.109 Pentru a ajuta la identificarea ductului toracic în timpul intervenției chirurgicale, a fost recomandată ingestia de cremă (pentru a crește debitul și dimensiunea ductului toracic) înainte de operații cu risc ridicat (de exemplu, esofagectomia).110.

Traumatismele nechirurgicale pot duce și la chilotorax. Canalul toracic poate fi perturbat cu leziuni penetrante care implică gâtul sau toracele. Trauma nepenetrantă în care coloana vertebrală este hiperextinsă sau o vertebra este fracturată poate duce la chilotorax, mai ales dacă leziunea urmează la scurt timp după ingestia unei mese grase. Traumele mai puțin impresionante, cum ar fi ridicarea de greutăți, încordarea, accesele severe de tuse sau vărsături, nașterea și întinderea viguroasă în timpul căscatului au fost asociate cu chilotorace.

Chilotoracele pot apărea și din mișcarea transdiafragmatică a ascitei chiloase.111 Cauzele ascitei chiloase includ multe dintre cauzele chilotoracei. În plus, ciroza poate fi o cauză a chiloascitei și a chilotoraxului asociat. Aceste chilotorace sunt transudative, probabil din diluție cu lichidul ascitic cirotic cu conținut scăzut de proteine.

Există multe alte cauze ale chilotoraxului, dar toate împreună reprezintă doar un mic procent din totalul chilotoracelor. Limfangioleiomiomatoza (vezi, de asemenea, capitolul 69) și alte anomalii limfatice, cum ar fi limfangiectazia pulmonară, sindromul unghiei galbene, mărirea ganglionilor limfatici și limfangita ductului toracic pot duce la chilotorax, la fel ca scleroza tuberoasă, amiloidoza și fibroza, sindromul de amiloidoză și goroidoza medie, lupusul mediu. Presiunea crescută a sistemului venos în care se drenează ductul toracic (de exemplu, tromboza/obstrucția venei cave superioare sau a venei subclaviei) este o altă cauză a chilotoraxului.100 La pacienții postoperatori, cei cu tromboză venoasă centrală au avut de cinci ori mai multe șanse de a dezvolta chilotorace.112. sindromul cava.113

Chilotoraxul fără o cauză identificabilă (5% până la 10% din toate cazurile) este etichetat idiopatic. Limfomul, cu toate acestea, trebuie exclus.

Chilotorax fetal și neonatal

Chilotoraxul fetal este o afecţiune neobişnuită, dar importantă, care necesită monitorizare şi management pentru a evita complicaţiile grave, inclusiv avortul spontan sau decesul după naştere.114 Chilotoracele fetale sunt adesea denumite revărsări pleurale fetale primare, deoarece în majoritatea cazurilor nu poate fi identificată nicio cauză evidentă. celulele (în principal limfocitele) pot ajuta la detectarea anomaliilor cromozomiale subiacente.

Chilotoraxul este cel mai frecvent tip de revărsat pleural neonatal,114 cu o incidenţă estimată la 1:15.000. De notat, lichidul pleural rămâne limpede, mai degrabă decât lăptos, până la începerea hrănirii cu lapte.114 Poate fi rezultatul chilotoraxului fetal persistent114, dar se poate datora şi anomaliilor de dezvoltare ale ductului toracic sau rupturii acestuia din cauza unui traumatism în timpul naşterii.116 Creşterea presiunii venoase, în special din cauza bolilor cardiace congenitale sau a unui alt mecanism de tromboză venoasă, recunoscută de camboterele venoase centrale. chilotorace.114 În multe cazuri chilotoraxul este idiopatic.

Mutaţiile mai multor gene candidate au fost recent legate de chilotoraxul congenital, inclusiv integrina a9 (ITGA9) şi Ş1 (ITGB1), receptorul 3 al factorului de creştere endotelial vascular (FLT4 şi FOXC2). Integrina o9p1 este exprimată pe scară largă în muşchii netezi şi este un receptor pentru proteinele matricei extracelulare şi molecula de adeziune a celulelor vasculare-1. Studiile pe animale au sugerat că subunitatea a9 este necesară pentru dezvoltarea normală a sistemului limfatic, inclusiv a ductului toracic. Şoarecii cu mutaţie nulă homozigotă a subunităţii a9 dezvoltă chilotorace congenitale bilaterale mari.117 O moştenire autozomală a unei mutaţii heterozigote missens (c.1210G>A, p.G404S) a ITGA9 a fost găsită la patru din cinci fetuşi cu chilotorace care nu au răspuns la pleurode18, dar nu au răspuns la prenatal.

S-a constatat că gena pentru factorul de creştere a endoteliului vascular C este importantă în limfangiogeneza tumorală şi formarea chiloascitei la şoarecii purtători de carcinom ovarian. Şoarecii mutanţi Chy-3, care poartă o deleţie cromozomială care include Vegfc, dezvoltă drenaj limfatic dermic hipoplazic şi chiloascite şi edem limfatic rezultate.119. Şoarecii transgenici cu mutaţii în gena Pi3kca (fosfoinozitid 3-kinaza) dezvoltă, de asemenea, limfazite defective (1200) limfazacite. p120 RasGAP) este o proteină care activează Ras GTPază care funcţionează ca un regulator al creşterii vaselor de sânge la şoarecii adulţi şi la oameni. La şoareci, pierderea sistemică a Rasa1 a dus la letalitatea timpurie cauzată de chilotorax cu hiperplazie şi scurgere extinsă a vaselor limfatice subiacente.121

MANIFESTĂRI CLINICE

Simptomele, constatările fizice şi caracteristicile radiografice ale chilotoraxului sunt aceleaşi cu cele întâlnite la pacienţii cu revărsări pleurale de dimensiuni comparabile de orice cauză. Durerea toracică pleuritică şi febra sunt rare, deoarece chilul nu este proinflamator. Chilopericardul sau chiloascita pot fi prezente concomitent.

În cazul chilotoraxului netraumatic, debutul insidios al dispneei la efort este frecvent. În cazul chilotoraxului traumatic, există de obicei o perioadă de latentă de 2 până la 10 zile între traumatism şi prezentarea clinică a revărsării pleurale.122 În această perioadă de latentă, chilul se poate acumula în mediastinul posterior pentru a forma un chilom - vizibil radiologic ca o masă mediastinală posterioară1 - care în cele din urmă dă ruperea cavităţii pleurale a risei în cavitatea pleurală.

Chilotoraxul neonatal poate prezenta detresă respiratorie în primele zile de viaţă. Cincizeci la sută dintre sugari au simptome în primele 24 de ore, în timp ce 75% au simptome până la sfârşitul primei săptămâni. Majoritatea chilotoracelor neonatale sunt fie pe partea dreaptă, fie bilaterală, dar rareori pe partea stângă.116 Există o frecvenţă ridicată a chilotoracelor neonatale la sugarii cu hidramnios.116 Chilotoraxul fetal este adesea diagnosticat doar prin ultrasonografie.

Principala ameninţare la adresa vieţii cu chilotorax este drenajul extern care duce la inaniţie. Pierderea zilnică a 1,5 până la 2,5 L de lichid bogat în proteine, grăsimi, electroliţi şi limfocite va face rapid pacienţii malnutriţi şi imunocompromişi.

DIAGNOSTIC

Aspectul distinctiv alb, inodor, lăptos ar trebui să sugereze diagnosticul, deşi chilotoraxul trebuie diferenţiat de empiem şi pseudochilotorax (Fig. 81-8). În empiem, aspectul lăptos este cauzat de leucocite şi resturi în suspensie, care se vor sedimenta la centrifugare, lăsând un supernatant limpede. Atât în efuziunile pleurale chiloase, cât şi în cele chiliforme, aspectul lăptos este cauzat de niveluri ridicate de lipide, iar supernatantul va rămâne tulbure după centrifugare. Lipidele din revărsarea chiliformă sunt complexe de colesterol sau lecitină-globulină mai degrabă decât chilomicronii (ca în chilotorace).123 Trebuie subliniat că lichidul pleural cu chilotorace poate fi ocazional sângeros sau chiar galben limpede. Într-o serie doar 44% din chilotorace au fost lăptoase.124

Figura 81-8 Lichidul pleural chilotorax înainte şi după dieta săracă în grăsimi. A, Aspect lăptos al unui chilotorace, cu un nivel de trigliceride mai mare de 700 mg/dL şi colesterol mai mic de 70 mg/dL. B, Aspect clar al lichidului pleural obţinut după o dietă săracă în grăsimi, împreună cu un nivel redus de trigliceride în lichid. (Din Scholz GA, Sirbu H, Anders K şi colab.: Chilotorax persistent pe partea dreaptă la un pacient cu leucemie limfocitară cronică: raport de caz. J Med Case Rep 5:492, 2011.)

Trebuie măsurate nivelurile de trigliceride şi colesterol din lichidul pleural şi seric. Lichidul pleural dintr-un chilotorace are de obicei un nivel de trigliceride peste 110 mg/dL (1,24 mmol/L), un raport dintre lichidul pleural şi nivelul trigliceridelor serice mai mare de 1,0 şi un raport dintre lichidul pleural şi nivelul colesterolului seric mai mic de 1,0,111. rezultate.125 Dacă dubiile persistă după măsurătorile lipidelor, o abordare este de a hrăni

pacientul cu o masă bogată în grăsimi înainte de a preleva probe de lichid pleural. Alternativ, demonstrarea chilomicronilor în analiza lipoproteinică a lichidului pleural confirmă diagnosticul de chilotorax.126 Acesta din urmă este deosebit de valoros dacă nivelul trigliceridelor este în intervalul echivoc (50 până la 110 mg/ dL). Rareori, un nivel de trigliceride în lichidul pleural mai mic de 50 mg/dL a fost găsit în chilotorax. Este important să se diferenţieze lichidul pleural chilos de cel chiliform (vezi mai târziu).

Revărsările chiloase tipice sunt revărsările bogate în limfocite, cu niveluri de proteine exudative, dar cu lactat dehidrogenază scăzut

Tabelul 81-1 Managementul unui chilotorax

MENŢINEREA NUTRIŢIEI ŞI REDUCEREA VOLUMULUI CIRCULAŢIEI CHIL

Dietă: dietă cu trigliceride cu lanţ mediu sau nutriţie parenterală totală Octreotidă

ALINEAREA DISPNEEI ÎNCĂRTĂRÂND CHILE DIN

CAVITATEA PLURALA

Toracenteză (doar pe termen scurt)

Toracostomie cu tub (doar pe termen scurt)

Şunt pleuroperitoneal sau pleurovenos Pleurodeză/cateter pleural permanent

TRATAMENTUL DEFECTULUI SUBIACENT

Embolizarea canalului toracic

Ligarea ductului toracic (toracoscopie sau toracotomie) tăierea sau adeziv de fibrină la scurgerea ductului toracic Radioterapia limfomului mediastinal

niveluri.124 Compoziţia electrolitică a chilului este similară cu cea a serului, iar conţinutul de proteine este de obicei în jur de 3 g/dL. Chilotoraxul transudativ se datorează de obicei unor afecţiuni concomitente (în special ciroza hepatică) despre care se ştie că produc transudate. Un nivel crescut al lactat dehidrogenazei în chilotorace ar trebui să ridice îngrijorări cu privire la afecţiuni concomitente (de exemplu, infecţie).124,127 Imagistica prin rezonanţă magnetică poate confirma semnalul de grăsime ridicat, în timp ce CT toracic poate arăta ocazional o atenuare scăzută reprezentând grăsimea (eFig. 81-8 şi Video 81-2) în cadrul revărsatului pleural şi a lotului.

După stabilirea diagnosticului de chilotorax, este important să se determine cauza. Deoarece limfomul este cea mai frecventă (şi tratabilă) cauză a chilotoraxului netraumatic, CT mediastinului şi abdomenului este obligatorie pentru căutarea limfadenopatiei şi este utilă şi în diagnosticul limfangioleiomiomatozei.

Limfangiografia bipedă sau limfoscintigrafia (de exemplu, cu albumină serică umană marcată cu tehneţiu-99m) este utilă pentru a ajuta la identificarea locului scurgerii de chil de-a lungul canalului toracic.128-130 Puncţia directă a ganglionilor pentru injectarea colorantului este o metodă alternativă favorizată de unii.101 ocluzând canalul toracic.101 Imagistica prin rezonanţă magnetică neintensificată131 sau combinaţia de limfoscintigrafie cu imagistica prin rezonanţă magnetică tridimensională poate oferi detalii anatomice şi funcţionale suplimentare ale canalelor limfatice.132 Biopsia pleurală sau toracoscopia nu este de obicei indicată în examinarea pacienţilor cu pleurahie neafectată în general.

TRATAMENT

Abordări generale

Strategiile de management pentru chilotorace ar trebui să fie îndreptate către (1) menţinerea nutriţiei şi reducerea fluxului de chil, (2) ameliorarea dispneei prin îndepărtarea chilului şi (3) închiderea defectului (Tabelul 81-1). Nu există linii directoare bazate pe dovezi pentru managementul chilotoraxului, care poate depinde parţial de scenariul clinic (de exemplu, adult versus copil,133 traumatic versus nontraumatic) şi rata scurgerii de chil.

Indiferent de cauză, închiderea scurgerii ductului toracic poate fi facilitată prin reducerea fluxului de chil. Acest lucru se poate realiza prin utilizarea hiperalimentarii parenterale pentru a oferi nutritie. Alternativ, o dietă săracă în grăsimi cu majoritatea grăsimilor sub formă de trigliceride cu lanţ mediu poate reduce fluxul de chil deoarece trigliceridele cu lanţ mediu sunt absorbite direct în sânge100 (vezi Fig. 81-8). Se recomandă intervenţia unui dietetician cu experienţă.

O serie de compuşi au fost testaţi pentru a grăbi închiderea scurgerii ductului toracic. Cele mai multe studii au utilizat octreotida (un analog al somatostatinei) la copii şi adolescenţi postoperatori în studii necontrolate, dar dovezile privind utilizarea sa la adulţi şi pentru chilotoracei netraumatici sunt relativ rare; sunt necesare urgent studii ample controlate. Într-o serie de chilotorace la 85 de copii, 85% au răspuns la manipularea dietei. Terapia cu somatostatina a avut succes în jumătate din restul de 15% din cazuri, dar nu au fost identificaţi factori care să prezică răspunsul la octreotide.134 Mecanismul acţiunii sale nu este clar, dar se crede că este legat de o reducere a absorbţiei grăsimilor intestinale (în special trigliceridelor) şi a excreţiei crescute a grăsimilor din fecale.135 Reacţiile adverse frecvente includ greaţa şi diareea. Alţi agenţi examinaţi includ etilefrina136 - un medicament simpatomimetic care urmărea să induce contracţia muşchilor netezi din jurul ductului toracic principal - şi factorul XIII; rezultatele acestor agenţi necesită o verificare suplimentară.

Ameliorarea dispneei prin îndepărtarea chilului. Toracenteza sau toracostomia cu tub pot fi utilizate iniţial, dar trebuie făcute toate eforturile pentru a minimiza durata drenajului tubului pentru a evita malnutriţia sau imunosupresia.

Sunt recomandate șunturile pleuroperitoneale dacă chilotoraxul nu se rezolvă rapid. Acest lucru reduce la minimum riscurile de malnutriție sau imunodeficiență, deoarece limfa nu este îndepărtată din organism. Unii autori recomandă șunturile pleuroperitoneale ca primă linie de management de îndată ce diagnosticul este stabilit. Până în prezent, cele mai multe serii despre șunturi pleuroperitoneale se bazează pe populații pediatrice. Șuntarea pleuroperitoneală este contraindicată dacă este prezentă ascită și are mai puține șanse de a avea succes dacă chilotoracele rezultă din tromboză venoasă centrală.137 Redirecționarea chilului înapoi în circulația sistemică a fost efectuată cu succes prin șunturi pleurovenoase.138 Utilizarea de catetere pleurale reziduale pentru mai multe catetere retrospective ambulatoriale a fost raportată în mai multe catetere retrospective ambulatorii. seria.139

Închiderea Defectului. În cazul chilotoraxului traumatic, defectul ductului toracic se închide frecvent spontan. În schimb, chilotoraxul netraumatic este mai probabil să necesite intervenție chirurgicală.140 Într-o serie (n = 74), chilotoraxul s-a rezolvat cu măsuri medicale (nechirurgicale) în 50% din cazurile traumatice, dar numai în 27% din cazurile netraumatice. În plus, revărsatul chilos a recidivat mai frecvent în chilotoraxul netraumatic (50% față de 13% în cazurile traumatice). Imagistica limfatică nu părea să influențeze material managementul.141

Dacă șuntul pleuroperitoneal este ineficient în drenarea spațiului pleural sau dacă pacientul are un tub toracic și drenajul chilului continuă fără încetare peste 7 zile, este necesar un plan de tratament mai agresiv. Într-o serie de 27 de pacienți cu chilotorax după rezecție pulmonară, cei cu drenaj de volum mare (>500 ml pe 24 de ore) în ciuda nutriției parenterale totale au avut mai multe șanse să necesite reoperație.105 Într-o altă serie de pacienți cu chilotorax post rezecție pulmonară, 13 dintre cei 15 pacienți cu un volum de drenaj conservator mai mic (mL inițial/zi) au răspuns la 300 ml/zi. tratament, în timp ce doar 6 din 11 pacienți cu volum de drenaj mai mare au răspuns.142

Există mai multe opțiuni pentru a controla scurgerea de chil. Pleurodeza de talc prin slurry sau poudrage a avut succes în unele rapoarte.143 Recent, embolizarea și blocarea limfatică101 a fost evidențiată în mai multe serii, cu o rată de răspuns complet sau parțial de aproximativ 70%.144-146. Canalul toracic este perforat transabdominal printr-un dispozitiv peritoneal și este embolizat sub diferite dispozitive de canal fluoroscopic, iar canalul fluoroscopic este embolizat sub diferite dispozitive. (de exemplu, microbobine). La pacienții al căror duct toracic nu poate fi canulat, întreruperea ductului cu ace poate fi suficientă pentru a reduce sau opri scurgerea chilului.144 Embolizarea retrogradă a cisternei chili a fost încercată printr-un microcateter trecut prin ductul toracic pentru tratamentul ascitei chiloase.147. material.147

Repararea chirurgicală a defectului ductului toracic trebuie luată în considerare dacă embolizarea limfatică nu este disponibilă sau eșuează. Ligarea chirurgicală poate fi adesea realizată prin VATS, dar uneori este necesară toracotomia. S-au încercat și abordările laparoscopice și laparotomie. Canalul este legat deasupra și sub locul scurgerii sau în punctul cel mai de jos al toracelui.148 S-au încercat diverse progrese tehnice, inclusiv

aplicarea de adeziv de fibrină în jurul scurgerii,149 utilizarea ligaturii robotizate150 şi termofuziunea ductului toracic folosind un sistem de diatermie controlat de computer.151 Ligarea conductului toracic1 a fost încercată şi cu succes.

În mod ideal, locul scurgerii ar trebui identificat preoperator prin limfangiografie sau limfoscintigrafie. Identificarea ductului toracic poate fi facilitată şi prin administrarea orală preoperatorie de cremă.153

Dacă din motive tehnice canalul toracic nu poate fi ligat cu succes în timpul VATS, trebuie efectuată o pleurodeză (de exemplu, pleurectomie parţială sau insuflare de talc) pentru a oblitera spaţiul pleural în timpul operaţiei. Radioterapia mediastinală a avut succes într-un studiu pilot (n = 7) de chilotorace post-chirurgie toracică.154

Consideraţii speciale

Chilotorax netraumatic. Dacă se ştie că pacientul are fie limfom, fie carcinom metastatic, chilotoraxul poate răspunde la radiaţiile mediastinale. Într-o serie, radiaţia mediastinală a controlat în mod adecvat chilotoraxul pentru restul vieţii pacientului la 68% dintre cei cu limfom şi la 50% dintre cei cu carcinom metastatic.155 Dacă radioterapia eşuează, trebuie luate în considerare embolizarea, pleurodeza sau şuntarea pleuroperitoneală.156.

Dacă cauza unui chilotorax netraumatic este necunoscută, tratamentul iniţial este similar cu cel pentru un pacient cu un chilotorace traumatic, aşa cum sa discutat anterior. O

Chilotorax fetal şi congenital. Chilotoraxul congenital, diagnosticat fie in utero, fie după naştere, poate provoca anomalii de dezvoltare şi uneori poate fi fatal.114 Chilotoraxul congenital a fost prezent la 3,2% din 598 de pacienţi cu hidrops fetal dintr-o serie, cu o mortalitate de 5,9%. efectuate pentru evacuarea chilotoracelui,159 deoarece revărsările mari pot provoca hipoplazie pulmonară şi detresă respiratorie la naştere.114 În cazul în care chilotoracele se reacumulează, trebuie luată în considerare şuntarea pleuro-amniotică.160 Într-un număr mic de cazuri raportate, administrarea intrapleurală ghidată ecografic de OK-432161 oferă un control sanguin matern, eficient al lotului16161. probabil prin crearea unei pleurodeze.

Dacă chilotoraxul congenital este diagnosticat după naştere, bebeluşul trebuie tratat conservator cu toracenteze repetate pentru a evita compromisul respirator, în timp ce alimentaţia este menţinută pe cale parenterală sau cu trigliceride cu lanţ mediu.163 Hrănirea cu lapte matern centrifugat (care înlătură conţinutul de grăsime) a fost încercată într-un studiu mic, deşi dovezile au rămas limitate164. profil de siguranţă bun şi poate fi încercat. Dacă chilotoraxul reapare după a treia aspiraţie pleurală, totuşi, trebuie plasat un şunt pleuroperitoneal. Dacă şuntul nu reuşeşte, se recomandă ligatura ductului toracic.114 Într-un studiu al chilotoracelor congenitale (n = 10), cei cu termen şi greutate la naştere mai mici şi al căror drenaj depăşea 50 ml/kg/zi au avut mai multe şanse să nu răspundă la tratamentul conservator şi să necesite intervenţie chirurgicală.165.

Limfangioleiomiomatoza pulmonară. Limfangioleiomiomatoza pulmonară (LAM) este o afecţiune rară, care afectează în principal femeile de vârstă reproductivă şi se caracterizează prin dispnee progresivă, pneumotorace recurente şi revărsări chiloase (vezi capitolul 69). Incidenţa raportată a chilotoraxului la pacienţii cu LAM variază de la 10%166 la 30%.167 Poate apărea atât în tipurile de LAM sporadice, cât şi în cele asociate complexului de scleroză tuberoasă — primul este asociat cu o incidenţă mai mare a chilotoraxului.166 În timp ce vârsta medie de prezentare a LAM este de la vârsta de prezentare precoce30, 16 chilotoraxul este la începutul anilor 40.166 Chilotoraxul este de obicei unilateral dar poate fi bilateral166 sau asociat cu chiloascita. Se crede că chilotoraxul este rezultatul combinării proliferării perilimfatice a mușchiului neted care duce la obstrucţia limfatică şi a infiltraţiei ganglionilor limfatici din mediastin şi spaţiul retroperitoneal de către celule imature ale mușchilor netezi.169 Scanarea CT este de obicei diagnostică pentru LAM (vezi Fig. 81-4). Grupurile de celule LAM tipice pot fi găsite şi în lichidul pleural chilos.170

Principiile generale pentru managementul unui chilotorax secundar LAM sunt similare cu cele pentru orice chilotorax netraumatic. Cursul acestor chilotorace este foarte variabil.166 În unele cazuri, toracenteza simplă pentru ameliorarea simptomatică este adecvată.166 Cu toate acestea, în două serii combinate, 12 dintre cei 19 pacienţi cu LAM cu chilotorace au necesitat fie pleurodeză, fie ligatura ductului toracic pentru a controla reacumularea chilului.166,171. 12 pacienţi cu ameliorarea funcţiei pulmonare.172

Când se ia în considerare utilizarea pleurodezei, ar trebui să se ia în considerare impactul potenţial asupra viitorului transplant pulmonar, care este o opţiune de tratament pentru o proporţie de pacienţi cu LAM (19% într-o serie173). Morbiditatea şi mortalitatea transplantului sunt deja crescute la aceşti pacienţi, în special din cauza sângerării intraoperatorii174 atribuite aderenţelor pleurale din pneumotorace recurente, iar pleurodeza poate creşte acest risc. Deşi pleurodeza nu este o contraindicaţie absolută pentru transplantul viitor, un chirurg transplant trebuie consultat înainte de a supune pacienţii LAM cu chilotorace la pleurodeză sau ligatura chirurgicală a ductului toracic.

PSEUDOCHILOTORAX (EVERSAŢI PLURALE CHILIFORME; EFUZII PLURALE DE COLESTEROL)

Un pseudochilotorax (revărsat pleural chiliform) poate produce, de asemenea, lichid pleural tulbure. Turbiditatea este legată de niveluri ridicate de colesterol sau de complexe lecitină-globulină din lichid. Pseudochilotoracele, cu mai puţin de 200 de cazuri raportate în literatură175, sunt mult mai puţin frecvente decât chilotoracele.

PATOGENEZĂ

Deşi pseudochilotoraxul a fost raportat pentru prima dată cu peste un secol în urmă, patogeneza lui precisă rămâne necunoscută. Majoritatea pacienţilor cu pseudochilotorax au suprafeţe pleurale care sunt marcat îngroşate şi uneori calcificate, iar revărsatul este de obicei de lungă durată. Se pare că, dacă un revărsat exsudativ persistă pentru o perioadă

lungă – luni până la ani – într-o zonă fibrotică cu pleurei foarte îngroşate, acesta are o tendinţă mare de a se îmbogăţi cu colesterol.100 Cu toate acestea, raportările tot mai mari de pseudochilotorace fără pleurită cronică sau pleura extrem de îngroşată contestă credinţa tradiţională.176.

Majoritatea colesterolului din revărsările pleurale chiliforme este asociat cu lipoproteinele cu densitate mare, spre deosebire de colesterolul din exsudatele acute, care este legat în mare parte de lipoproteinele cu densitate scăzută. leucocitele care intră în spaţiul pleural ca parte a procesului bolii de bază.178 Pleura îngroşată inhibă ieşirea colesterolului din spaţiul pleural.177 Nivelurile serice ale colesterolului şi metabolismul sistemic al colesterolului par a fi normale la pacienţii cu pseudochilotorax.

Efuziunile pleurale chiliforme sunt cel mai frecvent observate după pleurezia tuberculoasă (54%), inclusiv în acele cazuri tratate cu pneumotorax artificial. Tratament de succes

a unei pleurezii tuberculoase acute nu împiedică dezvoltarea unui pseudochilotorax.175 Pseudochilotoraxul se poate dezvolta în asociere cu pleurezia reumatoidă cronică (9% din pseudochilotorace) şi rar cu paragonimiază şi traumatisme (inclusiv chirurgie toracică).179

MANIFESTĂRI CLINICE

Pseudochilotoraxul se dezvoltă frecvent, dar nu inevitabil, la pacienţii cu revărsate pleurale de lungă durată. Durata medie a efuziunii este de 5 ani înainte de a deveni chiliform, dar s-au raportat timpi de debut mult mai scurti.176,180 Mulţi pacienţi cu revărsat pleural chiliform sunt asimptomatici sau cel puţin nu sunt mai simptomatici decât înainte de a dezvolta revărsatul pleural. Simptomele, dacă sunt prezente, sunt de obicei legate de procesul bolii de bază sau de restricţia pulmonară produsă de efuziune şi pleura îngroşată. În unele cazuri, revărsatul se măreşte treptat în timp, rezultând dispnee progresivă.100

DIAGNOSTIC

Revărsatul pleural este adesea cronic şi asociat cu pleura îngroşată sau calcifiată. Lichidul este lăptos, iar diagnosticele diferenţiale de chilotorace şi empiem necesită excludere (vezi mai devreme). Prezenţa cristalelor de colesterol în lichid defineşte un pseudochilotorax. Cristalele de colesterol conferă lichidului pleural o strălucire distinctă asemănătoare satinului şi, la microscop, au un aspect tipic romboid. Nu toţi pacienţii cu revărsat pleural chiliform au cristale de colesterol în lichidul pleural; totuşi, majoritatea au un nivel crescut al colesterolului în lichidul pleural (>250 mg/dL, sau 6,45 mmol/L).1 Nivelurile trigliceridelor din lichidul pleural pot fi ridicate în pseudochilotorax. Scanarea CT toracică poate dezvălui o stratificare de grăsime în locuri nedependente.181

TRATAMENT

Tuberculoza trebuie întotdeauna luată în considerare la pacienţii cu pseudochilotorax, deşi pseudochilotoraxul tuberculos este de obicei negativ în cultură.175 Se recomandă drenajul numai în cazuri simptomatice şi tratarea cu chimioterapie antituberculoasă numai acei

pacienţi cu colorație pozitivă sau cultură pentru tuberculoză şi cei cu revărsate în creştere de origine tuberculoasă suspectată (vezi capitolul 35).

Atunci când capacitatea de efort a pacientului este limitată de dificultăți de respirație, trebuie efectuată o toracenteză terapeutică şi poate îmbunătăți toleranța la efort.178 Toracenteza poate fi dificilă din cauza pleurei frecvent îngroşate şi a presiunii intrapleurale negative.100 Există dovezi limitate care susțin decorticarea chirurgicală, care ar trebui luată în considerare numai dacă pacientul este simptomatic şi se crede că este sub funcționare pulmonară.

HEMOTORAX

Hemotoraxul este prezența sângelui în spațiul pleural, în special atunci când hematocritul lichidului pleural este mai mare sau egal cu 50% din cel al sângelui periferic.1 Când lichidul pleural cu sânge se obține printr-o toracenteză diagnostică, hematocritul trebuie întotdeauna măsurat. Frecvent, chiar dacă lichidul pleural pare a fi sânge pur, hematocritul lichidului este sub 5%.1

HEMOTORAX TRAUMATIC

Sângele poate pătrunde în spațiul pleural de la o leziune a peretelui toracic, a diafragmei, a plămânilor, a vaselor de sânge sau a mediastinului. La intrarea în spațiul pleural, sângele se coagulează rapid, dar, probabil ca urmare a agitației fizice produse de mişcarea inimii şi plămânilor, cheagul poate fi defibrinat, făcându-l lichid şi incapabil să se coaguleze din nou. Locația se poate dezvolta devreme în cursul hemotoraxului.

Diagnostic

Diagnosticul de hemotorax traumatic trebuie suspectat la orice pacient cu traumatism penetrant sau nepenetrant al toracelui (Fig. 81-9; vezi eFig. 76-8). Trebuie subliniat faptul că hemotoraxul poate să nu fie evident pe radiografiile toracice inițiale. Într-o serie de 130 de pacienți cu hemmotorax secundar traumatism nepenetrant, hemotoraxul nu a fost apreciat pe radiografie toracică inițială la 24% dintre pacienți.182 Deşi hemotoraxul a fost omis la unii dintre pacienți, deoarece radiografia inițială a fost obținută cu pacientul în decubit dorsal, alți pacienți nu au avut semne de hemotorace pe radiografia în erecție.

Scanarea CT este mai sensibilă decât radiografia toracică în detectarea hemotoracelor. Într-un studiu pe 103 pacienți cu traumatism contondent, 65 CT toracic a detectat un hemotorax la 21 de pacienți (20%) la care radiografia toracică de rutină nu a evidențiat lichid pleural. Atunci când pacienții suferă un traumatism toracic sever, o scanare CT a toracelui este indicată pentru capacitatea sa de a identifica hemotorace, precum şi pneumotorace, contuzie pulmonară şi fracturi osoase.65

Ecografia este utilizată acum în multe secții de urgență şi a fost comparabilă cu radiografia toracică inițială în detectarea hemotoracelor într-un studiu (n = 240, specificitate

Figura 81-9 Radiografie frontală a toracelui de la un pacient care a suferit răni multiple într-un accident de maşină. Pacientul avea hemopneumotorax. Odată cu instituirea promptă a toracostomiei tubulare, aerul şi sângele au fost evacuate din spaţiul pleural şi radiografia toracică a fost normală la 1 săptămână mai târziu.

Figura 81-10 Scanarea CT axială a unui pacient cu hemmotorax stâng mare. Regiunea hiperdensă (săgeţi) indică un tromb retras. Ocazional, eritrocitele necoagulate se pot depune în zona dependentă, creând un „nivel lichid-fluid", reprezentând aşa-numitul semn de hematocrit (vezi eFig. 81-9B).

100% şi sensibilitate 96%).183 La tomografii, hiperdensitatea, datorită conţinutului ridicat de hemoglobină al cheagului retras sau al sângelui sedimentat, poate indica un hematom (Fig. 81-10).184

Hemotoraxul întârziat a fost raportat la o treime din 36 de pacienţi la 18 ore până la 6 zile după traumatismul contondent iniţial, în special la cei cu fracturi costale multiple sau deplasate.185 Cu toate acestea, într-o altă serie de 100 de pacienţi cu traumatism toracic penetrant, niciunul nu a dezvoltat hemotorace după 3 ore.186.

Un pacient cu un hemotorace traumatic ar trebui să fie supus unei toracostomii tubulare imediate, care ajută la evacuarea sângelui din spaţiul pleural, aduce cele două suprafeţe pleurale în apoziţie (care unii cred că poate întârzia sângerarea), permite cuantificarea pierderii de sânge şi poate scădea incidenţa empiemului ulterior. Sângele drenat din spaţiul pleural poate fi autotransfuzat, deşi conţinutul unui hemmotorax are o concentraţie mai mică de hemoglobină şi factori de coagulare decât sângele proaspăt.187

Ori de câte ori este posibil, tuburile toracice trebuie introduse sub ghidare de imagine pentru a evita rănirea hemidiafragmului ipsilateral, care poate fi ridicat din cauza altor cauze, cum ar fi atelectazia sau paralizia nervului frenic. Tuburile toracice cu diametru mare au fost recomandate în mod tradiţional pentru a evita coagularea sângelui, deşi acest lucru nu a fost dovedit. Serii observaţionale nu au arătat diferenţe semnificative în ceea ce priveşte rezultatele clinice la pacienţii trataţi cu drenuri de 28 până la 32 French (comparativ cu cei trataţi cu 36 până la 40 French).188 Tuburile toracice trebuie îndepărtate de îndată ce încetează drenajul sau încetează să funcţioneze pentru a reduce riscurile de infecţie pleurală.

Nu există un prag precis pentru cantitatea de sângerare pleurală care ar trebui să declanşeze intervenţia chirurgicală; cu toate acestea, dacă sângerarea este mai mare de 200 ml/h fără semne de încetinire, trebuie luată în considerare intervenţia chirurgicală. VATS a înlocuit în mare măsură toracostomia ca procedură de elecţie189, toracotomia fiind

rezervată doar pentru hemoragiile acute masive. Nu a fost identificată nicio relaţie între momentul VATS şi rata de succes într-un studiu pe 328 de pacienţi. Predictorii independenţi ai necesităţii de toracostomie (şi eşecul VATS) au inclus leziunea diafragmei, reţinerea hemotoracelui mai mare de 900 ml şi neadministrarea de antibiotice pentru plasarea iniţială a tubului toracic.190

Într-o serie de pacienţi cu hemotorax activ, cei cu drenaj peste 200 ml/oră au fost supuşi unei scanări CT cu substanţă de contrast, care a identificat locurile de sângerare a arterelor intercostale. Embolizarea arterială transcateterică ulterioară a oprit cu succes sângerarea.191

Complicaţii

Principalele patru complicaţii pleurale potenţiale ale hemotoracelui traumatic sunt reţinerea sângelui coagulat în spaţiul pleural, infecţia pleurală, revărsatul pleural şi, probabil, fibrotoraxul. Într-o serie retrospectivă, 24 (1,4%) din 1728 de pacienţi cu traumatisme toracice au avut un hemotorace rezidual.192 Majoritatea pacienţilor cu cantităţi mici până la moderate de sânge cheagulat rămase în spaţiul pleural nu au anomalii pleurale reziduale chiar dacă nu se întreprinde nicio intervenţie.193 Dacă mai mult de 30% din hemitorax ar trebui să fie evacuat de hemitorace, sângele va fi evacuat. Deciziile privind evacuarea toracoscopică nu trebuie luate doar din radiografia toracică simplă şi necesită studii CT.194 VATS este principalul management, iar conversia la toracostomie este rareori necesară.189 Sângele coagulat trebuie evacuat în 7 zile, deoarece după acest timp începe să se organizeze şi este mult mai dificil de îndepărtat aleatoriu decât prospectiv,189. drenaj cu tub de toracostomie pentru îndepărtarea hemotoracelor reţinute. În acest studiu, atât durata spitalizării (7 vs. 3,6 zile), cât şi durata drenajului cu tub (4,5 vs. 2,5 zile) au fost mai scurte în grupul care a primit VATS.195 Într-o altă serie, evacuarea toracoscopică efectuată în decurs de 3 zile de la internare a fost asociată cu un scor mai scăzut al dificultăţii operatorii (şi mai scurt timp de şedere operaţională) şi mai scurt la pacienţii operaţi192.

Odată controlată sursa sângerării, administrarea intrapleurală a agenţilor fibrinolitici (de exemplu, streptokinaza sau urokinaza) poate fi sigură la pacienţii cu hemotorax şi cheaguri reţinute, conform mai multor studii descriptive.196 Cu toate acestea, nu au existat studii comparative care să confirme eficacitatea fibrinolizei sau managementului conservator al evacuării.

Empiem se dezvoltă la 1% până la 4% din toţi pacienţii cu hemotorace traumatic193,197, în special pentru cei internaţi în stare de şoc sau cei care au contaminare pleurală grosieră, leziuni abdominale asociate sau drenaj pleural prelungit.193,197 Pentru cei cu hemotorace reţinut posttraumatic, riscul de apariţie a empiemului a fost la fel de mare în studiul multicentric (268%). 328).198 Prezenţa fracturilor de coaste, Scorul de severitate a leziunii de 25 sau mai mare şi necesitatea unor intervenţii suplimentare pentru evacuarea sângelui reţinut din torace au fost predictori ai empiemului. Antibioticele profilactice (de exemplu, cefazolină 500 mg la fiecare 6 ore până la îndepărtarea tubului) pot scădea incidenţa

infecţiei pleurale199, care ar trebui tratată în mod similar cu infecţia pleurală postpneumonică (vezi capitolul 80).

La peste 10% dintre pacienţii cu hemotorax traumatic, după îndepărtarea tuburilor toracice se va dezvolta un revărsat pleural.193,197 Majoritatea acestor revărsări pleurale se rezolvă spontan, fără a lăsa anomalii pleurale reziduale. Este important să se efectueze o toracenteză diagnostică la astfel de pacienţi, totuşi, pentru a verifica sterilitatea.

Se crede că fibrotoraxul se dezvoltă la mai puţin de 1% dintre pacienţii cu hemotorax. Fibrotoraxul pare să se dezvolte mai frecvent atunci când este prezent un hemopneumotorax sau când un hemotorax se infectează. Tratamentul definitiv pentru fibrotorax este decorticarea. Decorticarea fibrotoraxului trebuie amânată cu câteva luni după leziune, totuşi, pentru a permite timp pentru rezolvarea spontană a îngroşării pleurale, care este adesea considerabilă.

HEMOTORAX IATROGEN

Cea mai frecventă cauză a hemotoraxului iatrogen este chirurgia toracică200, dar perforarea unei vene sau artere centrale de către un cateter introdus percutan201 este, de asemenea, frecventă. Hemotoraxul iatrogen poate urma, de asemenea, toracenteză (eFig. 81-9), biopsie pleurală, inserarea tubului toracic, aspiraţia pulmonară percutanată sau biopsia (vezi eFig. 19-1), biopsia transbronşică, terapia endoscopică a varicelor esofagiene sau RCP. Pacienţii cu hemotorace iatrogenice trebuie trataţi, la fel ca şi pacienţii cu hemotorace traumatice, cu tuburi toracice şi toracoscopie sau toracotomie după caz.

HEMOTORAX NETRAUMATIC

Hemotoracele netraumatice sunt clar mai puţin frecvente. Cea mai frecventă cauză este boala pleurală malignă, iar a doua cea mai frecventă cauză este o complicaţie a terapiei anticoagulante pentru embolizarea pulmonară.202 Cauza hemotoraxului la unii pacienţi rămâne necunoscută în ciuda toracotomiei exploratorii.

Un hemmotorax spontan poate rezulta din ruperea unui vas de sânge intratoracic anormal, cum ar fi malformaţii arteriovenoase subpleurale, anevrism al aortei sau arterei pulmonare, canalul arterios permeabil sau coarctaţia aortei. Alte cauze ale hemotoraxului spontan includ o complicaţie a tulburărilor de sângerare (cum ar fi hemofilia sau trombocitopenia), o complicaţie a pneumotoraxului spontan, sechestrarea bronhopulmonară, endometrioza toracică, pneumonia varicelă sau hematopoieza extramedulară intratoracică. Hemotoraxul spontan este o complicaţie rară, dar care poate pune viaţa în pericol, a neurofibromatozei, fie din modificări anevrismale ale arterelor mari (de exemplu, aorta), fie din modificări displazice ale vaselor mici.

Tumorile mediastinale pot produce, de asemenea, un hemmotorax mare spontan, care poate fi bilateral. Sângele se poate acumula, de asemenea, în spaţiul pleural din cauza stărilor patologice ale organelor abdominale, cum ar fi ruptura unui anevrism de arteră splenică prin diafragmă, pseudochisturile pancreatice şi ruptura carcinoamelor hepatocelulare.

Hemotoracele poate complica terapia anticoagulantă (warfarină203 sau heparină – greutate moleculară mică204 sau nefracţionată202) sau terapia fibrinolitică intrapleurală.203 Hemotoraxul devine de obicei evident la 4 până la 7 zile după iniţierea terapiei anticoagulante, dar poate apărea mult mai târziu. Când hemotoraxul se dezvoltă, rezultatele studiului de coagulare pot fi în limitele terapeutice acceptabile 202

intervalul.202

Tuburile toracice trebuie introduse la pacienţii cu hemotorax spontan pentru a elimina sângele din spaţiul pleural şi pentru a cuantifica rata sângerării. Dacă sângerarea rapidă (>100 ml/h) persistă, trebuie efectuată toracotomie de urgenţă.

FIBROTORAX

Fibroza pleurală urmează de obicei unei inflamaţii intense a pleurei; cu toate acestea, mecanismele care urmează procesului inflamator care duce la fibroză sunt neclare (Video 81-3). Citokinele profibrotice, în special factorul de creştere transformator-fl (TGF-P), joacă probabil un rol semnificativ. În diferite modele animale, TGF-Ş, administrat direct sau prin transfecţie vectorială, induce fibroza pleurală, iar anticorpii anti-TGF-P pot inhiba formarea aderenţei pleurale în empiem.205

Un fibrotorax se dezvoltă cel mai frecvent ca o complicaţie a unui empiem sau a unui hemotorax, dar poate complica şi tuberculoza, bolile vasculare de colagen, uremia, paragonimiaza, reacţiile la medicamente şi alte leziuni pleurale. Pleura poate fi, de asemenea, implicată în bolile fibrotice sistemice, cum ar fi fibroza sistemică nefrogenă şi boala sclerozantă legată de imunoglobulina G4.206 Fibroza pleurală poate fi idiopatică şi au fost raportate cazuri familiale izolate.207

În timp ce pleurita tuberculoasă este obişnuită, fibrotoraxul este o complicaţie rară.208 Într-un studiu, sechelele funcţionale restrictive au fost găsite la 10% din 81 de pacienţi cu pleurită tuberculoasă, dar au fost în mare parte uşoare.209 Nici drenajul precoce al revărsatului pleural210, nici utilizarea corticosteroizilor sistemici sau a funcţiei pulmonare groase restrictive nu au un impact semnificativ asupra dezvoltării pulmonare sub-pleurice211. la bolnavii cu pleurită tuberculoasă. Markerii inflamatori ai lichidului pleural sunt, în cel mai bun caz, predictori slabi ai eventualei îngroşări pleurale.209

Expunerea la azbest poate duce, de asemenea, la un fibrotorax (numit şi îngroşare pleurală difuză), care este de obicei bilaterală.212 În aceste cazuri, se dezvoltă fibroză extinsă a pleurei viscerale, împreună cu zone de adeziune cu suprafeţele parietale, obliterând astfel spaţiul pleural. un precursor necesar al fibrotoraxului.213 Într-o serie de 44 de pacienţi cu îngroşare pleurală difuză, jumătate aveau antecedente de revărsat benign de azbest; dimpotrivă, 54% dintre cei care au avut un revărsat benign de azbest au avut o îngroşare pleurală reziduală.213 Îngroşarea pleurală difuză este de obicei,212, dar nu inevitabil, asociată cu expunerea puternică la azbest (vezi eFig. 73-14), iar incidenţa acesteia creşte odată cu creşterea timpului de la prima expunere213. unghiul costofrenic este obliterat.214

Fibroza pleurală (cu sau fără fibroză pulmonară concomitentă) se poate dezvolta şi cu utilizarea alcaloizilor de ergot (de exemplu, bromocriptină, pergolidă şi metisergidă).203,215 S-a sugerat că subiecţii expuşi la azbest pot fi mai susceptibili la fibroza pleurală indusă de bromocriptină. insidios şi în majoritatea cazurilor se prezintă la cel puţin 6 luni de la începerea medicaţiei.203 Îngroşarea pleurală este de obicei bilaterală dar poate fi unilaterală şi poate fi asociată cu dureri pleuritice. Au fost raportate, de asemenea, simptome constituţionale şi markeri inflamatori serologici crescuti.215 În cazul bromocriptinei, fibrotoraxul va înceta să progreseze la încetarea consumului de droguri şi poate regresa203, deşi rezoluţia completă este rară. Corticosteroizii sunt adesea administraţi, dar eficacitatea lor nu a fost niciodată stabilită.203 Fibroza pleurală este adesea bilaterală (dacă din cauze sistemice) şi poate fi asociată cu fibroză peritoneală concomitentă.217

Fibroelastoza pleuroparenchimală idiopatică este un grup de tulburări raportate recent.218-221 Se caracterizează prin îngroşarea fibrotică progresivă a pleurei şi a parenchimului subpleural, adesea în lobii superiori, şi nu este asociată cu nicio cauză cunoscută de fibrotorax. Dispneea, tusea şi infecţiile recurente sunt frecvente.218

Nanotuburile de carbon, care au multe caracteristici asemănătoare fibrelor de azbest, au provocat alarma recent, deoarece s-a demonstrat că stimulează semnificativ fibroza pleurală şi subpleurală/pulmonară în studiile pe animale.222 Aceste nanotuburi au rezistenţă mare la tracţiune şi raport mare lungime-lăţime şi, la inhalare, pot migra de la alveolele distale în cavitatea pleurală, în special în siguranţa nanotuburilor lungi24. oameni, face obiectul unor cercetări intense.

Deşi fibroza pleurală este de obicei un eveniment nedorit, este folosită în mod obişnuit terapeutic (pleurodeză) pentru a controla revărsările pleurale şi pneumotoracele. Pleurodeza este inducerea iatrogenă a fibrozei pleurale, ducând la simfiza pleurelor viscerale şi parietale pentru obliterarea spaţiului pleural pentru a preveni reacumularea de lichid sau aer.225 Interesant, pleurodeza nu are un impact major asupra funcţiei pulmonare, chiar şi după decenii. O revizuire retrospectivă a pacienţilor tineri trataţi cu 22 până la 35 de ani în urmă pentru pneumotorace spontan a arătat că cei care au primit pleurodeză cu talc (n = 80) au avut o incidenţă mai mare a îngroşării pleurale la radiografii, dar modificări minime restrictive ale funcţiei pulmonare în comparaţie cu cei trataţi prin drenaj simplu (n = 34) au evidenţiat, de asemenea, afectarea pulmonară mică şi semnificativă la animale. şi schimbul de gaze în repaus sau în timpul efortului după pleurodeză.225 Astfel de observaţii implică faptul că, pentru ca un fibrotorax să fie semnificativ clinic, trebuie să implice fie fibroză pleurală foarte extinsă (în exces faţă de pleurodeza terapeutică) fie fibroză parenchimatoasă concomitentă.

DIAGNOSTIC

Într-un studiu de screening populaţional mare de peste 70.000 de subiecţi, îngroşarea pleurală a fost raportată în 3,6% din examinările radiologice.227 Diagnosticul de fibrotorax poate fi făcut de obicei pe baza rezultatelor radiografice plus antecedentele unei cauze

predispozante (de exemplu, o leziune veche sau infecție) (eFigurile 81-10 la 81-10). Din punct de vedere radiologic, o coajă de grosime uniformă înconjoară plămânul. Calcificarea, care se observă frecvent pe partea interioară a cojii (Fig. 81-11; vezi eFig. 81-12), poate oferi un indicator prin care grosimea cojii poate fi măsurată cu precizie. Îngroşarea pleurală aparentă poate fi observată, în special la subiecţii obezi (indice de masă corporală > 30), probabil ca rezultat al depunerii de grăsime extrapleurală.228 O scanare CT poate discrimina cu uşurinţă între grăsime şi îngroşare.

Un sistem de scoring CT care cuantifică grosimea pleurei şi circumferinţa fracţională a hemitoracelui implicat (precum şi alte modificări pleurale, cum ar fi atelectazia rotunjită şi plăcile pleurale) s-a dovedit a corela cu afectarea măsurilor funcţiei pulmonare (în special capacitatea pulmonară totală şi capacitatea de difuzie).229

Testarea de rutină a funcției pulmonare relevă de obicei disfuncţie ventilatorie restrictivă uşoară până la severă.213 În cazul îngroşării pleurale difuze indusă de azbest, restricția apare din implicarea inflamatorie a suprafeţelor costale ale diafragmului şi a pleurei costale inferioare, producând astfel o pleurodeză care limitează mişcarea atât în timpul inspirației, cât şi a diafragului23.

Figura 81-12 Îngroşarea pleurală difuză. Radiografie toracică a unui bărbat cu un istoric puternic de expunere la azbest, dispnee progresivă şi o imagine restrictivă asupra testării funcției pulmonare. Radiografia a evidenţiat îngroşare pleurală difuză bilaterală (între săgeți), tocirea unghiurilor costofrenice şi placa diafragmatică calcifiată în dreapta (punctele de săgeți).

reducerea expansiunii cutiei toracice este cauza principală a restricției, deoarece diafragma poate contribui în continuare prin aplatizarea domului său la inspirație.230 Într-un studiu, 95% dintre pacienții cu îngroşare pleurală difuză indusă de azbest s-au plâns de dispnee de efort.

Funcția pulmonară poate fi grav compromisă la pacienții cu fibrotorax extins (fig. 81-12). Cu o îngroşare pleurală marcată, hemitoracele se contractă, spațiile intercostale se îngustează, iar mediastinul poate fi deplasat ipsilateral. În cazurile severe, în special bilaterale de fibrotorax, se poate dezvolta insuficienţă respiratorie hipercapnică şi poate necesita ventilație neinvazivă.233

TRATAMENT

Trebuie subliniat faptul că pacienții cu hemotorax recent, empiem sau pleurită tuberculoasă prezintă frecvent o ameliorare spontană marcată a simptomelor şi a gradului de îngroşare pleurală în cele 3 până la 6 luni după episodul acut.234 Pacienții cu fibrotorax trebuie să evite medicamentele care pot induce fibroza pleurală.

Decorticarea - îndepărtarea chirurgicală a cojii fibroase de pe suprafaţa pleurală - a fost încercată pentru a trata fibrotoraxul. Cu toate acestea, gradul de îmbunătăţire după decorticare variază, multe serii arătând rezultate dezamăgitoare.235,236 Succesul depinde în parte de starea plămânului de bază. Dacă plămânul subiacent este normal, capacitatea vitală se poate îmbunătăţi după decorticare, dar, dacă există boală parenchimatoasă extinsă, capacitatea vitală poate chiar să scadă. Durata fibrotoraxului nu prezice rezultatul. Morbiditatea şi mortalitatea chirurgicală nu sunt nesemnificative.237 Prin urmare, decorticarea trebuie luată în considerare numai la pacienţii cu fibroză pleurală semnificativă (cu parenchim pulmonar subiacent relativ conservat) a căror calitate a vieţii este limitată de dispneea de efort. Rezultatele decorticarii la pacientii cu fibrotorace bilateral secundar expunerii la azbest au fost dezamagitoare, probabil ca urmare a fibrozei pulmonare concomitente.238

Puncte cheie

Aspiraţia simplă este primul pas recomandat de evacuare a aerului în majoritatea cazurilor de pneumotorax spontan primar.

Pneumotoraxul spontan secundar poate pune viaţa în pericol şi prevenirea recurenţei trebuie luată în considerare chiar şi la primul episod de pneumotorax.

Chilotoraxul se caracterizează prin lichid lăptos şi prezenţa chilomicronilor. Se recomandă intervenţia precoce pentru controlul chilotoraxului, deoarece drenajul prelungit al efuziunii chilos poate duce la malnutriţie.

Pseudochilotoraxul este caracterizat prin cristale de colesterol şi trebuie diferenţiat de chilotorax deoarece etiologia şi managementul sunt diferite.

Un hemmotorax traumatic trebuie drenat şi, dacă rata de sângerare este mai mare de 200 ml/h, trebuie luată în considerare intervenţia care vizează locul de sângerare subiacent prin mijloace chirurgicale sau radiologice intervenţionale. Hemotoraxul traumatic poate fi complicat de reţinerea sângelui coagulat în spaţiul pleural, infecţie pleurală, revărsat pleural şi, probabil, fibrotorax.

Îngroşarea pleurală se poate îmbunătăţi spontan în decurs de 3 până la 6 luni după hemotorax acut, empiem sau pleurită tuberculoasă. Decorticarea trebuie luată în considerare numai dacă îngroşarea pleurală este prezentă de câteva luni şi dacă pacientul are dispnee de efort semnificativă.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Alifano M, Jablonski C, Kadiri H şi colab.: Pneumotorax catamenial şi non-catamenial, legat de endometrioză sau non-endometrioză, trimis pentru intervenţie chirurgicală. Am J Respir Crit Care Med 176:1048-1053, 2007.

Casali C, Ştefani A, Ligabue G, et al: Role of blebs and bullae detected by high-resolution computed tomography and recurrent spontaneous pneumotorax. Ann Thorac Surg 95:249-255, 2013.

Hooper C, Lee YCG, Maskell NA: Investigarea unui revărsat pleural unilateral la adulţi: Ghid pentru boala pleurală a Societăţii Toracice Britanice 2010. Thorax 65: ii4-ii17, 2010.

Light RW: Pleural diseases, ed 6, Baltimore, 2013, Lippincott Williams & Wilkins.

Light RW, Lee YCG, editori: Manual de boli pleurale, ed 2, Londra, 2008, Hodder Arnold.

Lyon S, Mott N, Koukounaras J, et al: Rolul radiologiei intervenţionale în managementul chilotoraxului: o revizuire a managementului actual al chilotoraxului cu randament ridicat. Cardiovasc Intervent Radiol 36:599-607, 2013.

MacDuff A, Arnold A, Harvey J: Management of spontaneous pneumotorax: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. Thorax 65 (Suppl 2): ii18-ii31, 2010.

Manley K, Coonar A, Wells F şi colab: Plasture de sânge pentru scurgeri persistente de aer: o revizuire a literaturii actuale. Curr Opin Pulm Med 13:333-338, 2012.

eFIGURE GALERIE DE IMAGINI

eFigura 81-1 Pliul pielii versus pneumotorax. A, Radiografia frontală a toracelui la un pacient cu pliuri tegumentare bilaterale care simulează pneumotoraxul arată „margini" periferice supraiacente periferiei ambilor plămâni, dar nu există o luciditate crescută dincolo de marginile marginilor (adică, marginea nu este conturată de aer cu densitate de gaz pe ambele părţi), nici marginile nu sunt bine definite (săgeţi). În plus, marginile se „opresc" mai degrabă decât să acopere vârful plămânului, iar vasele se extind dincolo de marginea marginilor. B, Pneumotorax prezentându-se ca o „linie" în toracele drept periferic (puncte de săgeată). Reţineţi că există o claritate crescută lateral de linie (reprezentând aer sau gaz pe ambele părţi ale liniei), că linia este bine definită şi că linia se extinde complet medial. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 81-2 Detectarea pneumotoraxului folosind radiografia decubit. Radiografia toracică în decubit lateral drept evidenţiază un nivel aer-fluid (săgeţi) în toracele inferior stâng, reprezentând un hidropneumotorax în toracele nedependent. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 81-3 Hidropneumotorax. Radiografia frontală a toracelui arată un pneumotorax stâng mare cu un nivel gaz-lichid (vârfurile săgeţii) inferior, în concordanţă cu hidropneumotoraxul. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 81-4 Pneumotorax (săgeţi) la un pacient cu infecţie cu Mycobacterium tuberculosis. Observaţi multiplele calcificări de la vârful drept, indicând prezenţa unei boli pulmonare cronice, arătată la acest pacient ca fiind reactivarea tuberculozei pulmonare. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 81-5 Pneumotorax după bronhoscopie cu biopsie transbronşică. AC, CT toracic axial arată o leziune neobişnuită de opacitate din sticlă şlefuită în segmentul anterior al lobului superior drept. Această leziune s-a mărit lent la două scanări CT anterioare în anul precedent. D, Radiografia toracică frontală după bronhoscopie cu biopsie transbronşică evidenţiază pneumotorace bilaterale (săgeţi). Leziunea lobului superior drept a rămas nediagnosticată, deşi pacientul şi-a revenit. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 81-7 Pneumotorax de tensiune neonatal. Radiografia toracică frontală la un sugar cu detresă respiratorie a nou-născutului arată un pneumotorax drept mare, în ciuda plasării

tubului de toracostomie, asociat cu eversia hemidiafragmului drept. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 81-8 CT toracic al chilotoraxului. AF, CT toracic axial intensificat la un pacient cu chilotorax evidențiază grăsime brută (*) în spațiul pleural bilateral, asociată cu numeroase niveluri de grăsime-lichid (săgeți). Pacientul prezenta anemie de boală cronică cu tromboză a extremității superioare și chilotorace cronice și ascită chilosă de cauză necunoscută. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 81-9 Hemotorace iatrogen după toracenteză. A, Radiografia toracică frontală la un pacient cu boală cardiacă reumatică, tratat cu anticoagulare, evidențiază o opacitate mare, omogenă, la nivelul toracelui superior drept (săgeți) care s-a dezvoltat în urma toracentezei pentru revărsat pleural drept. A se observa valva mitrală protetică. B, CT toracic axial intensificat arată un nivel de hematocrit (adică, nivelul lichidului sanguin [săgeți]; atenuarea mare dependentă este că elementele sanguine mai grele se stabilesc în mod dependent). C, Observați atriul stâng (LA) mărit cu calcificare a peretelui. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 81-10 Fibrotorax minim. A, Radiografia toracică frontală arată cicatrici pleurale și parenchimatoase în baza plămânului stâng. Este prezentă o ușoară pierdere de volum a plămânului stâng. BD, CT toracic axial intensificat arată îngroșarea pleurală neregulată minimă (vârfurile de săgeți) fără lichid pleural în baza toracică posterioară și laterală stângă. Pacientul era în mare parte asimptomatic. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 81-11 Fibrotorax ușor până la moderat. A, Radiografia toracică frontală arată cicatrici pleurale și parenchimatoase în baza plămânului drept. Este prezentă o ușoară pierdere de volum a plămânului drept. BE, CT toracic axial intensificat evidențiază îngroșare pleurală neregulată ușoară până la moderată (puncte de săgeți) cu o anumită atenuare scăzută sugerând lichid pleural, în baza toracică posterioară dreaptă. Este prezentă atelectazia rotundă asociată (săgeți). Îngroșarea pleurală s-a dezvoltat în urma sternotomiei

şi s-a presupus a fi legată de chirurgia cardiovasculară. Pacientul avea o insuficienţă ventilatorie restrictivă uşoară până la moderată. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 81-12 Fibrotorax parţial calcificat sever. A, Radiografia frontală a toracelui la un pacient cu infecţie anterioară cu tuberculoză arată o opacitate pleurală stângă extinsă (vârfuri de săgeată) asociată cu calcificare. Pierderea volumului toracic stâng este prezentă şi este evident şi un fibrotorax drept calcificat. BE, CT toracic axial intensificat, afişat în ferestrele ţesuturilor moi, arată fibrotoraxul stâng extins, parţial calcificat (săgeţi). Această constatare a fost stabilă de mai bine de 6 ani, deşi pacientul avea o insuficienţă ventilatorie cronică, severă. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

Referinţe

Light RW: Pleural diseases, ed 6, Baltimore, 2013, Lippincott Williams & Wilkins.

Norris RM, Jones JG, Bishop JM: Schimbul de gaze respiratorii la pacienţii cu pneumotorax spontan. Thorax 23:427-433, 1968.

Gupta D, Hansell A, Nichols T, et al: Epidemiologia pneumotoraxului în Anglia. Thorax 55:666-671, 2000.

Schramel FM, Sutedja TG, Braber JC, et al: Cost-eficacitatea chirurgiei toracoscopice video-asistate versus tratamentul conservator pentru prima dată sau pneumotorax spontan recurent [vezi comentariile]. Eur Respir J 9(9):1821-1825, 1996.

Bense L, Eklung G, Wiman LG: Fumatul şi riscul crescut de a contracta pneumotorax spontan. Cufăr 92:1009-1012, 1987.

Menko FH, van Steensel MAM, Giraud S, et al: Sindromul Birt-Hogg-Dube: diagnostic şi management. Lancet Oncol 10(12):1199-1206, 2009.

Noppen M, Dekeukeleire T, Hanon S, et al: toracoscopie cu autofluorescenţă îmbunătăţită cu fluoresceină la pacienţii cu pneumotorax spontan primar şi subiecţi normali. Am J Respir Crit Care Med 174:26-30, 2006.

Travaline JM, McKenna RJ, Degiacomo T şi colab: Tratamentul scurgerilor de aer pulmonare persistente folosind valve endobronşice. Cufăr 2009.

Smit HJ, Wienk MA, Schreurs AJ, et al: Bullae indică o predispoziţie la pneumotorax recurent? Br J Radiol 73:356-359,

2000.

Wu YC, Lu MS, Yeh CH şi colab.: Justificarea chirurgiei toracice asistate video pentru hemopneumotoraxul spontan. Piept 122:18441847, 2002.

Noppen M, Alexander P, Driesen P, et al, Vlaamse Werkgroep voor Medische Thoracoscopie en Interventionele Bronchoscopie: Quantification of size of primary spontaneous pneumotorax: accuracy of the Light index. Respirație 68:396-399, 2001.

Sadikot RT, Greene T, Meadows K, Arnold AG: Recidiva pneumotoraxului spontan primar. Thorax 52:805-809, 1997.

Guo Y, Xie C, Rodriguez RM şi colab: Factori legați de recurența pneumotoraxului spontan. Respirology 10:378-384, 2005.

Casali C, Stefani A, Ligabue G, et al: Rolul blebs şi bullae detectat prin tomografie computerizată de înaltă rezoluție şi pneumotorax spontan recurent. Ann Thorac Surg 95(1):249-255, 2013.

Baumann MH, Strange C, Heffner JE, et al: Management of spontaneous pneumotorax: an American College of Chest Physicians Delphi Consensus Statement. Cufăr 119:590-602, 2001.

MacDuff A, Arnold A, Harvey J: Management of spontaneous pneumotorax: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. Thorax 65 (Suppl 2): ii18-ii31, 2010.

Kircher LTJ, Swartzel RL: Pneumotorax spontan şi tratamentul acestuia. JAMA 155:24-29, 1954.

Chernick V Avery ME: Ruptură alveolară spontană la naştere. Pediatrie 32:816-824, 1963.

Northfield TC: Oxigenoterapia pentru pneumotoraxul spontan. BMJ 4:86-88, 1971.

Noppen M, Alexander P, Driesen P, et al: Aspirația manuală versus drenajul tubului toracic în primele episoade de pneumotorax spontan primar: un studiu pilot multicentric, prospectiv, randomizat. Am J Respir Crit Care Med 165:1240-1244, 2002.

20a. Voisin F, Sohier L, Rochas Y, şi colab: Managementul ambulatoriu al pneumotoraxului spontan mare cu catetere de coadă. Ann Emerg Med 64:224-228, 2014.

Chen JS, Hsu HH, Tsai KT şi colab.: Salvage for unsuccessful aspiration of primary pneumotorax: toracoscopic surgery sau torace tub drainage? Ann Thorac Surg 85:1908-1913, 2008.

Chen JS, Chan WK, Tsai KT şi colab.: Aspirație simplă şi drenaj şi pleurodeză de minociclină intrapleurală versus aspirație simplă şi drenaj pentru tratamentul inițial al pneumotoraxului spontan primar: un studiu deschis, cu grup paralel, prospectiv, randomizat, controlat. Lancet 381(9874):1277-1282, 2013.

Seremetis MG: Managementul pneumotoraxului spontan. Cufăr 57:65-68, 1970.

Barker A, Maratos EC, Edmonds L, Lim E: Ratele de recurență ale chirurgiei toracoscopice video asistate versus chirurgia deschisă în prevenirea pneumotoracelor recurente: o revizuire sistematică a studiilor randomizate și nerandomizate. Lancet 370:329-335, 2007.

Light RW, O'Hara VS, Moritz TE, et al: tetraciclină intrapleurală pentru prevenirea pneumotoraxului spontan recurent. Rezultatele unui studiu de cooperare al Departamentului Afacerilor Veteranilor. JAMA 264(17): 2224-2230, 1990.

Light RW: Talcul nu trebuie utilizat pentru pleurodeză. Am J Respir Crit Care Med 162:2024-2026, 2000.

Vargas FS, Wang NS, Lee HM și colab.: Eficacitatea bleomicinei în comparație cu tetraciclina ca agent de scleroză pleurală la iepuri. Cufăr 104(5):1582-1584, 1993.

Chambers A, Routledge T, Bille A, Scarci M: Este pleurodeza sanguină eficientă pentru a determina încetarea scurgerii persistente de aer? Interact Cardiovasc Thorac Surg 11(4):468-472, 2010.

Manley K, Coonar A, Wells F, Scarci M: Plasture de sânge pentru scurgeri persistente de aer: o revizuire a literaturii actuale. Curr Opin Pulm Med 18(4):333-338, 2012. 310.1097/MCP1090b1013e32835358ca.

Cagirici U, Sahin B, Cakan A, et al: Autologous blood patch pleurodesis in spontaneous pneumotorax with persistent air leak. Scand Cardiovasc J 32(2):75-78, 1998.

Crisci R, Coloni GF: Chirurgie toracoscopică asistată video versus toracotomie pentru pneumotorax spontan recurent. O comparație între rezultate și costuri. Eur J Cardiothorac Surg 10:556-560, 1996.

Yim AP: Sutura toracoscopică video-asistată a bulelor apicale. O alternativă la rezecția cu capse în managementul pneumotoraxului spontan primar. Surg Endosc 9:1013-1016, 1995.

Casadio C, Rena O, Giobbe R și colab.: Blebectomie cu capsator și abraziune pleurală prin toracoscopie video-asistată pentru pneumotorax spontan. J Cardiovasc Surg (Torino) 43:259-262, 2002.

Bertrand PC, Regnard JF, Spaggiari L, et al: Rezultate imediate și pe termen lung după tratamentul chirurgical al pneumotoraxului spontan primar prin VATS. Ann Thorac Surg 61:1641-1645, 1996.

Chen JS, Hsu HH, Huang PM și colab: Pleurodeza toracoscopică pentru pneumotoraxul spontan primar cu risc ridicat de recurență: un studiu prospectiv randomizat. Ann Surg 255(3):440-445, 2012. 410.1097/SLA.1090b1013e31824723f31824724.

Tschopp JM, Boutin C, Astoul P, et al: Talcage prin toracoscopie medicală pentru pneumotoraxul spontan primar este mai rentabil decât drenajul: un studiu randomizat. Eur Respir J 20:1003-1009,

2002.

Yim AP, Ng CS: Toracoscopia în managementul pneumotoraxului. Curr Opin Pulm Med 7:210-214, 2001.

Melton LJ, Hepper NG, Offord KP: Incidența pneumotoraxului spontan în comitatul Olmsted, Minnesota: 1950 până în 1974. Am Rev Respir Dis 120:1379-1382, 1979.

Weissberg D, Refaely Y: Pneumotorax. Cufăr 117:1279-1285, 2000.

Afessa B: Revărsat pleural şi pneumotorax la pacienţii spitalizaţi cu infecţie HIV: studiul Complicaţii pulmonare, suport în UTI şi factori de prognostic ai pacienţilor spitalizaţi cu HIV (PIP). Cufăr 117:1031-1037, 2000.

Flume PA, Strange C, Ye X şi colab.: Pneumotorax în fibroza chistică. Cufăr 128:720-728, 2005.

Mendez JL, Nadrous HF, Vassallo R şi colab.: Pneumotorax în histiocitoza celulelor Langerhans pulmonare. Cufăr 125:1028-1032, 2004.

Dines DE, Clagett OT, Payne WS: Pneumotorax spontan în emfizem. Mayo Clin Proc 45:481-487, 1970.

Boat TF, Di Sant' Agnese PA, Warwick WJ, Handwerger SA: Pneumotorax în fibroza chistică. JAMA 209:1498-1504, 1969.

Cao GQ, Kang J, Wang F, Wang H: Instilarea intrapleurală a sângelui autolog pentru scurgeri persistente de aer în pneumotoraxul spontan la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică avansată. Ann Thorac Surg 93(5):1652-1657, 2012.

Yankaskas MR, Mallory GBJ, Comitetul de consens: Transplantul pulmonar în fibroza chistică. Chest 113:217-226, 1998.

Sepkowitz KA, Telzak EE, Gold JW, et al: Pneumotorax in AIDS. Ann Intern Med 114:455-459, 1991.

Aşteaptă MA: pneumotorax legat de SIDA. Ann Thorac Surg 64:290291, 1997.

Wilder RJ, Beacham EG, Ravitch MM: Pneumotorax spontan care complică tuberculoza cavitar. J Thorac Cardiovasc Surg 43:561573, 1962.

Freixinet JL, Caminero JA, Marchena J, et al: Pneumotorax spontan şi tuberculoză: urmărire pe termen lung. Eur Respir J 38(1): 126-131, 2011.

Vitulo P Dore R, Cerveri I, et al: Rolul testelor respiratorii funcţionale în predicţia pneumotoraxului în timpul biopsiei cu ac pulmonar. Chest 109:612-615, 1995.

Saji H, Nakamura H, Tsuchida T şi colab: Incidenţa şi riscul de pneumotorax şi plasarea tubului toracic după administrarea percutanată

Billich C, Muche R, Brenner G şi colab: Biopsie pulmonară ghidată de CT: incidenţa pneumotoraxului după instilarea de NaCl în traseul biopsiei. Eur Radiol 18:1146-1152, 2008.

de Latorre FJ, Tomasa A, Klamburg J, et al: Incidenţa pneumotoraxului şi a pneumomediastinului la pacienţii cu pneumonie de aspiraţie care necesită suport ventilator. Chest 72:141-144, 1977.

Weg JG, Anzueto A, Balk RA şi colab: Relaţia pneumotoraxului şi a altor scurgeri de aer cu mortalitatea în sindromul de detresă respiratorie acută. N Engl J Med 338:341-346, 1998.

Okuma T, Matsuoka T, Yamamoto A şi colab: Frecvenţa şi factorii de risc ai diferitelor complicaţii după ablaţia cu radiofrecvenţă ghidată de tomografie computerizată a tumorilor pulmonare. Cardiovasc Intervent Radiol 31:122-130, 2008.

Gillams AR, Lees WR: Analiza factorilor asociaţi cu pneumotoraxul indus de ablaţia cu radiofrecvenţă. Clin Radiol 62:639644, 2007.

Lencioni R, Crocetti L, Cioni R şi colab.: Răspunsul la ablaţia cu radiofrecvenţă a tumorilor pulmonare: un studiu clinic multicentric prospectiv, cu intenţie de tratare (studiul RAPTURE). Lancet Oncol 9:621628, 2008.

Choi CM, Um SW, Yoo CG şi colab.: Incidenţa şi factorii de risc ai pneumotoraxului întârziat după biopsia pulmonară cu ac transtoracică. Cufăr 126:1516-1521, 2004.

Yamagami T, Nakamura T, Iida S şi colab.: Managementul pneumotoraxului după biopsie pulmonară percutanată ghidată de CT. Piept 121:11591164, 2002.

Conces DJJ, Tarver RD, Gray WC, Pearcy EA: Tratamentul pneumotoracelor utilizând tuburi toracice de calibru mic. Cufăr 94:55-57, 1988.

Bishop MJ, Benson MS, Pierson DJ: Excreţia de dioxid de carbon prin fistule bronhopleurale în sindromul de detresă respiratorie a adultului. Cufăr 91:400-402, 1987.

Bishop MJ, Benson MS, Sato P, Pierson DJ: Comparaţia ventilaţiei cu jet de înaltă frecvenţă cu ventilaţia mecanică convenţională pentru fistula bronchopleurală. Anesth Analg 66:833-838, 1987.

Albelda SM, Hansen-Flaschen JH, Taylor E şi colab.: Evaluarea ventilaţiei cu jet de înaltă frecvenţă la pacienţii cu fistule bronchopleurale prin cuantificarea scurgerii de aer. Anesthesiology 63:551-554, 1985.

Trupka A, Waydhas C, Hallfeldt KK şi colab.: Valoarea tomografiei computerizate toracice în prima evaluare a pacienţilor răniţi grav cu traumatisme toracice contondente: rezultatele unui studiu prospectiv. J Trauma 43:405-411, 1997.

Rowan KR, Kirkpatrick AW, Liu D şi colab.: Detectarea pneumotoraxului traumatic cu US toracic: corelaţie cu radiografia toracică şi experienţa iniţială CT. Radiologie 225:210-214, 2002.

Ding W, Shen Y, Yang J, et al: Diagnostic de pneumotorax prin radiografie şi ultrasonografie: o meta-analiză. CHEST J 140(4):859- 866, 2011.

Slater A, Goodwin M, Anderson KE, Gleeson FV: BPOC poate imita aspectul pneumotoraxului la ecografia toracică. Cufăr 129:545-550, 2006.

Knottenbelt JD, van der Spuy JW: Pneumotorax traumatic: o schemă pentru schimbarea rapidă a pacienţilor. Br J Accident Surg 21:77-80,

1990.

Carrillo EH, Schmacht DC, Gable DR şi colab: Toracoscopie în managementul pneumotoraxului persistent posttraumatic. J Am Coll Surg 186:636-639, 1998.

Kunisch-Hoppe M, Hoppe M, Rauber K şi colab: Ruptura traheală cauzată de traumatisme toracice contondente: caracteristici radiologice şi clinice. Eur Radiol 10:480-483, 2000.

Light RW, Lee YCG: Manual de boli pleurale, ed 2, Londra, 2008, Hodder Arnold.

Asociaţia Medicală Aerospaţială ATMC, Alexandria, Va: Ghid medical pentru călătoriile cu avionul. Aviat Space Environ Med 67(Suppl):B1-B8, 1996.

Cheatham ML, Safcsak K: Călătoria cu avionul după pneumotorax traumatic: când este sigur? Am Surg 65:1160-1164, 1999.

74a. Sacco F, Caiero KR: Siguranţa călătoriilor aeriene timpurii după tratamentul pneumotoraxului traumatic. Int J Circumpolar Health 73:1-3, 2014.

Steele RW, Metz JR, Bass JW, DuBois JJ: Pneumotorax şi pneumomediastin la nou-născut. Radiology 98:629-632, 1971.

Ogata ES, Gregory GA, Kitterman JA, et al: Pneumotorax în sindromul de detresă respiratorie: incidenţă şi efect asupra semnelor vitale, gazelor din sânge şi pH-ului. Pediatrie 58:177-183, 1976.

Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, et al: Tendinţe în mortalitate şi morbiditate pentru sugari cu greutate foarte mică la naştere, 1991-1999. Pediatrie 110:143-151, 2002.

Goldberg RN: Creşterea susţinută a tensiunii arteriale asociată cu pneumotorace: depistare precoce prin monitorizare continuă. Pediatrie 68:775-777, 1981.

Smith J, Schumacher RE, Donn SM, Sarkar S: Cursul clinic al pneumotoraxului spontan simptomatic la nou-născuţi la termen şi prematuri târziu: raport dintr-o cohortă mare. Am J Perinatol 28(EFirst):163- 168, 2011.

Korom S, Canyurt H, Missbach A, et al: Pneumotorax catamenial revizuit: abordare clinică şi revizuire sistematică a literaturii. J Thorac Cardiovasc Surg 128:502-508, 2004.

Johnson MM: Pneumotorax catamenial şi alte manifestări toracice ale endometriozei. Clin Chest Med 25:311-319, 2004.

Maurer ER, Schaal JA, Mendez FL: Pneumotorax spontan recurent cronic din cauza endometriozei diafragmei. JAMA 168:2013-2014, 1958.

Alifano M, jablonski C, Kadiri H şi colab.: Pneumotorax catamenial şi noncatamenial, legat de endometrioză sau non-endometrioză referit pentru intervenţie chirurgicală. Am J Respir Crit Care Med 176(10): 1048-1053, 2007.

Bagan P, Le Pimpec Barthes F, Assouad J, et al: Pneumotorax catamenial: studiu retrospectiv al tratamentului chirurgical. Ann Thorac Surg 75:378-381, 2003.

Carvalho P, Hilderbrandt J, Charan NB: Modificări ale fluxului sanguin arterial bronșic și pulmonar cu pneumotorax cu tensiune progresivă. J Appl Physiol 81:1664-1669, 1996.

Barton ED, Rhee P, Hutton KC, Rosen P: Fiziopatologia pneumotoraxului de tensiune la porcine ventilate. J Emerg Med 15:147153, 1997.

Daly CM, Swalec-Tobias K, Tobias AH, Ehrhart N: Efectele cardiopulmonare ale insuflaţiei intratoracice la câini. J Am Anim Hosp Assoc 38:515-520, 2002.

Beards SC, Lipman J: Scăderea indicelui cardiac ca indicator al pneumotoraxului tensionat la pacientul ventilat. Anesthesiology 49:137-141, 1994.

Leigh-Smith S, Harris T: Tensiune pneumotorax-timp pentru o re-gândire? Emerg Med J 22:8-16, 2005.

Mainini SE, Johnson FE: Pneumotorax de tensiune care complică inserarea tubului toracic de calibru mic. Chest 97:759-760, 1990.

Ludwig J, Kienzle GD: Pneumotorax într-o populaţie mare de autopsie. Am J Clin Pathol 70:24-26, 1978.

Rozenman J, Yellin A, Simansky DA, Shiner RJ: Edemul pulmonar de reexpansiune după pneumotorax spontan. Respir Med 90:235-238, 1996.

Mahfood S, Hix WR, Aaron BL, et al: Reexpansiune edem pulmonar. Ann Thorac Surg 45:340-345, 1988.

Kim YK, Kim H, Lee CC şi colab: Noua clasificare şi caracteristici clinice ale edemului pulmonar de reexpansiune după tratamentul pneumotoraxului spontan. Am J Emerg Med 27(8):961-967, 2009.

Jackson RM, Veal CF, Beckman JS, Brannen AL: Superoxid dismutază conjugată cu polietilen glicol în leziuni pulmonare unilaterale din cauza reexpansiunii (re-oxigenării). Am J Med Sci 300:22-28, 1990.

Jackson RM, Veal CF, Alexander CB, et al: Re-expansiunea edem pulmonar. Un rol potenţial al radicalilor liberi în patogeneza sa. Am Rev Respir Dis 137:1165-1171, 1988.

Doerschuk CM, Allard MF, Oyarzun MJ: Evaluarea edemului pulmonar de reexpansiune după pneumotorax unilateral la iepuri şi efectul superoxid dismutazei. Exp Lung Res 16:355-367, 1990.

Smolle-Juettner FM, Prause G, Ratzenhofer B şi colab.: Importanţa detectării precoce şi a terapiei edemului pulmonar de reexpansiune. Thorac Cardiovasc Surg 39:162-166, 1991.

Jones PW, Moyers JP, Rogers JT şi colab: toracenteză ghidată cu ultrasunete. Este o metodă mai sigură? Cufăr 123:418-423, 2003.

Hillerdal G: Efuzii de la tulburări limfatice. În Light RW, Lee YCG, editori: Textbook of pleural diseases, Londra, 2003, Hodder Arnold, pp 362-369.

Lyon S, Mott N, Koukounaras J, et al: Rolul radiologiei intervenţionale în managementul chilotoraxului: o revizuire a managementului actual al chilotoraxului cu randament ridicat. Cardiovasc Intervent Radiol 36(3):599-607, 2013.

Doerr CH, Allen MS, Nichols FCR, Ryu JH: Etiologia chilotoraxului la 203 pacienţi. Mayo Clin Proc 80:867-870, 2005.

Alexiou C, Watson M, Beggs D şi colab.: Chilotorax după esofagogastrectomie pentru boala malignă. Eur J Cardiothorac Surg 14: 460-466, 1998.

Shimizu J, Hayashi Y, Oda M, et al: Tratamentul chilotoraxului postoperator prin pleurodeză cu preparatul streptococic OK-432. Thorac Cardiovasc Surg 42:233-236, 1994.

Shimizu K, Yoshida J, Nishimura M şi colab.: Strategia de tratament pentru chilotorax după rezecţia pulmonară şi disecţia ganglionilor limfatici pentru cancerul pulmonar. J Thorac Cardiovasc Surg 124:499-502, 2002.

Shitrit D, Izbicki G, Starobin D şi colab.: Chilotorax cu debut tardiv după transplantul inimă-plămân. Ann Thorac Surg 75:285-286, 2003.

Zerrweck C, Caiazzo R, Arnalsteen L, şi colab.: Chilotorax: complicaţie neobişnuită după banding gastric laparoscopic. Obes Surg 19(5): 667-670, 2009.

Kamasaki N, Ikeda H, Wang ZL şi colab.: Chilotorax bilateral după disecţia radicală a gâtului. Int J Oral Maxillofac Surg 32:91-93, 2003.

Levy SM, Lally PA, Lally KP Tsao K: Impactul chilotoraxului asupra nou-născuţilor cu hernie diafragmatică congenitală reparată. J Pediatr Surg 48(4):724-729, 2013.

Shackcloth MJ, Poullis M, Lu J, Pagina RD: Prevenirea chilotoraxului după esofagectomie prin administrarea de rutină preoperatorie a cremei orale. Eur J Cardiothorac Surg 20:1035-1036, 2001.

Romero S, Martin C, Hernandez L, şi colab: Chilotorax în ciroza ficatului: analiza frecvenţei şi a caracteristicilor clinice ale acestuia. Chest 114:154-159, 1998.

McCulloch MA, Conaway MR, Haizlip JA, et al: Dezvoltarea chilotoraxului postoperator este asociată cu incidenţă crescută şi profil de risc pentru trombozele venoase centrale. Pediatr Cardiol 29:556-561, 2008.

Rice TW, Rodriguez RM, Barnette R, Light RW: Prevalenţa şi caracteristicile efuziunilor pleurale în sindromul venei cave superioare. Respirology 11:299-305, 2006.

Perkett EA: Boli pleurale pediatrice. În Light RW, Lee YCG, editori: Textbook of pleural diseases, Londra, 2003, Hodder Arnold, pp 475-480.

Jacquemont S, Barbarot S, Boceno M, et al: limfanectazie pulmonară congenitală familială, hidrops fetal non-imun, limfedem facial şi al membrelor inferioare: confirmarea raportului lui Njolstad. Am J Med Genet 93:264-268, 2000.

Van Aerde J, Campbell AN, Smyth JA, et al: Chilotorax spontan la nou-născuţi. Am J Dis Child 138:961-964, 1984.

Huang XZ, Wu JF, Ferrando R şi colab.: Chilotorax bilateral fatal la şoareci lipsiţi de integrina a(9)p(1). Mol Cell Biol 20:5208-5215, 2000.

Ma GC, Liu CS, Chang SP şi colab.: O mutaţie recurentă ITGA9 missense la fetuşii umani cu chilotorax sever: posibilă corelaţie cu răspunsul slab la terapia fetală. Prenat Diagn 28(11):1057- 1063, 2008.

Dellinger MT, Hunter RJ, Bernas MJ şi colab.: şoarecii Chy-3 sunt suficienţi cu Vegfc şi prezintă tranziţie limfatică superficială la profundă dermică defectuoasă şi hipoplazie limfatică dermică. Dev Dyn 236:2346-2355, 2007.

Gupta S, Ramjaun AR, Haiko P şi colab: Legarea ras de fosfoinozitid 3-kinaza p110alfa este necesară pentru tumorigeneza condusă de ras la şoareci. Cell 129:957-968, 2007.

Lapinski PE, Kwon S, Lubeck BA, şi colab.: RASA1 menţine vascularizaţia limfatică într-o stare funcţională de repaus la şoareci. J Clin Invest 122(2):733-747, 2012.

Miller JIJ: Diagnosticul şi managementul chilotoraxului. Chest Surg Clin N Am 6:139-148, 1996.

Agrawal V Sahn SA: Revărsate pleurale lipidice. Am J Med Sci 335:1620, 2008.

Maldonado F, Hawkins FJ, Daniels CE şi colab: Caracteristicile fluidului pleural ale chilotoraxului. Mayo Clin Proc 84(2):129-133, 2009.

McGrath EE, Blades Z, Anderson PB: Chilotorax: etiologie, diagnostic şi opţiuni terapeutice. Respir Med 104(1):1-8, 2010.

Staats BA, Ellefson RD, Budahn LL şi colab.: Profilul lipoproteic al efuziunilor pleurale chilos şi nonchilos. Mayo Clin Proc 55:700704, 1980.

Agrawal V, Doelken P, Sahn SA: Analiza fluidului pleural în revărsatul pleural chilos. Cufăr 133:1436-1441, 2008.

Sachs PB, Zelch MG, Rice TW, et al: Diagnostic şi localizarea lacerării ductului toracic: utilitatea limfangiografiei şi CT. AJR Am J Roentgenol 157:703-705, 1991.

Browse NL, Allen DR, Wilson NM: Management of chylothorax. Br JSurg 84:1711-1716, 1997.

Stavngaard T, Mortensen J, Brenoe J, Svendsen LB: Limfoscintigrafie folosind albumină serică umană techneţiu-99m în chilotorax. Thorac Cardiovasc Surg 50:250-252, 2002.

Yu DX, Ma XX, Wang Q şi colab.: Modificări morfologice ale ductului toracic şi canalelor limfatice accesorii la pacienţii cu chilotorax: detectarea cu imagistica prin rezonanţă magnetică neamplificată. Eur Radiol 23(3):702-711, 2013.

Liu N, Wang C, Sun M: Imagistica prin rezonanţă magnetică tridimensională fără contrast vs limfoscintigrafie în evaluarea tulburărilor de circulaţie limfatică: un studiu comparativ. J Vasc Surg 41:6975, 2005.

Panthongviriyakul C, Bines JE: Chilotorax postoperator la copii: un algoritm de management bazat pe dovezi. J Pediatr Child Health 44(12):716-721, 2008.

Cannizzaro V, Frey B, Bernet-Buettiker V: Rolul somatostatinei în tratamentul chilotoraxului persistent la copii. Eur J Cardiothorac Surg 30:49-53, 2006.

Al-Zubairy SA, Al-Jazairi AS: Octreotida ca opţiune terapeutică pentru managementul chilotoraxului. Ann Pharmacother 37:679-682,

2003.

Guillem P, Papachristos I, Peillon C, Triboulet JP: Utilizarea etilefrinei în managementul scurgerilor de chile postoperatorii în chirurgia toracică. Interact Cardiovasc Thorac Surg 3:156-160, 2004.

Murphy MC, Newman BM, Roadgers BM: şunturi pleuroperitoneale în gestionarea chilotoraxului persistent. Ann Thorac Surg 48:195-200, 1989.

Urizar RE, Kolnacki K, Kaslovsky R şi colab.: Autoinfuzie de lichid chilotorax la un pacient cronic cu hemodializă. Pediatr Nephrol 18:403406, 2003.

DePew SZ, Iqbal S, Mullon JJ şi colab: Rolul cateterelor pleurale tunelizate la pacienţii cu chilotorax benign persistent. Am JMedSci 346(5):349-352, 2013.

Ryu JH, Tomassetti S, Maldonado F: Actualizare despre efuziunile pleurale neobişnuite. Respirology 16(2):238-243, 2011.

Maldonado F, Cartin-Ceba R, Hawkins FJ, Ryu JH: Managementul medical şi chirurgical al chilotoraxului şi rezultatele asociate. Am J Med Sci 339(4):314-318, 2010. 310.1097/MAJ.1090b1013e3181cdc d1096c.

Le Pimpec-Barthes F, D'Attellis N, Dujon A, et al: Chylothorax complicating pulmonary resection. Ann Thorac Surg 73:1714-1719, 2002.

Mares DC, Mathur PN: Pleurodeză medicală toracoscopică de talc pentru chilotorax din cauza limfomului: o serie de cazuri. Cufăr 114(3):731-735, 1998.

Cope C, Kaiser LR: Managementul chilotoraxului neîncetat prin embolizare percutanată şi blocarea vaselor limfatice retroperitoneale la 42 de pacienţi. J Vasc Interv Radiol 13:1139-1148, 2002.

Nadolski GJ, Itkin M: Embolizarea ductului toracic pentru revărsat chilos netraumatic: experienţă la 34 de pacienţi. Cufăr 143(1):158-163, 2013.

Laslett D, Trerotola SO, Itkin M: Complicaţii întârziate în urma embolizării ductului toracic de succes din punct de vedere tehnic. J Vasc Interv Radiol 23(1):76-79, 2012.

Mittleider D, Dykes TA, Cicuto KP, et al: Canularea retrogradă a conductului toracic şi embolizarea cisternei chili în tratamentul ascitei chilos. J Vasc Interv Radiol 19:285-290, 2008.

Robinson CLN: Managementul chilotoraxului. Ann Thorac Surg 39:90-95, 1985.

Suemitsu R, Ondo K, Fukuyama S, Ueda H: Chilotorax cu debut tardiv după o rezecţie pulmonară pentru cancer pulmonar: un raport de caz. Ann Thorac Cardiovasc Surg 13:345-348, 2007.

Thompson KJ, Kernstine KH, Grannis FWJ şi colab.: Tratamentul chilotoraxului prin ligatura robotică a canalului toracic. Ann Thorac Surg 85:334336, 2008.

Khelif K, Maassarani F, Dassonville M, Laet MH: Sigilarea canalului toracic toracoscopic cu LigaSure la doi copii cu chilotorax postoperator refractar. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 17:137139, 2007.

Vassallo BC, Cavadas D, Beveraggi E, Sivori E: Treatment of postoperator chylothorax through laparoscopic thoracic duct ligation. Eur J Cardiothorac Surg 21:556-557, 2002.

Janssen JP, Joosten HJ, Postmus PE: Tratamentul toracoscopic al chilotoraxului postoperator după intervenţia chirurgicală de bypass coronarian. Thorax 49:1273, 1994.

Sziklavari Z, Allgauer M, Hubner G şi colab.: Radioterapia în tratamentul chilotoraxului postoperator. JCardiothorac Surg 8(1): 72, 2013.

Roy PH, Carr DT, Payne WS: Problema chilotoraxului. Mayo Clin Proc 42:457-467, 1967.

Romero S: Chilotorax netraumatic. Curr Opin Pulm Med 6:287291, 2000.

Abrams ME, Meredith KS, Kinnard P Clark RH: Hydrops fetalis: o revizuire retrospectivă a cazurilor raportate la o mare bază de date naţională şi identificarea factorilor de risc asociaţi cu deces. Pediatrie 120:84-89, 2007.

Bartha JL, Comino-Delgado R: Răspunsul chilotoraxului fetal la tratamentul alimentar matern. Obstet Gynecol 97:820-823, 2001.

Tanemura M, Nishikawa N, Kojima K şi colab: Un caz de terapie fetală de succes pentru chilotorax congenital prin injecţie intrapleurală de OK-432. Ultrasound Obstet Gynecol 18:371-375, 2001.

Brito T, Oliveira C, Sousa L şi colab.: Chilotorax congenital: raport de caz. Ultrasound Obstet Gynecol 21:70-71, 2003.

Jorgensen C, Brocks V, Bang J şi colab.: Tratamentul chilotoraxului fetal asociat cu hidrops pronunţat cu injecţie intrapleurală de OK-432. Ultrasound Obstet Gynecol 21:66-69, 2003.

Parra J, Amenedo M, Muniz-Diaz E şi colab: O nouă terapie de succes pentru chilotoraxul fetal prin injectarea intrapleurală a sângelui matern. Ultrasound Obstet Gynecol 22:290-294, 2003.

Beghetti M, La Scala G, Belli D, et al: Etiology and management of pediatric chylothorax. J Pediatr 136:653-658, 2000.

Chan GM, Lechtenberg E: Utilizarea laptelui uman fără grăsimi la sugarii cu revărsat pleural chilos. J Perinatol 27:434-436, 2007.

Nue RL, Molinaro F, Gomes-Ferreira C, et al: Managementul chirurgical al chilotoraxului congenital la copii. Eur J Pediatr Surg 20(EFirst): 307-311, 2010.

Ryu JH, Doerr CH, Fisher SD şi colab.: Chilotorax în limfangioleio- miomatoză. Cufăr 123:623-62 7, 2003.

Taylor JR, Ryu J, Colby TV, Raffin TA: Limfangioleiomiomatoza: curs clinic la 32 de pacienţi. N Engl J Med 323:1254-1260, 1990.

Sullivan EJ: Limfangioleiomiomatoza: o revizuire. Piept 114:16891703, 1998.

Kalassian KG, Doyle R, Kao P şi colab.: Limfangioleiomiomatoza: noi perspective. Am J Respir Crit Care Med 155:1183-1186, 1997.

Hirama M, Atsuta R, Mitani K şi colab.: Limfangioleiomiomatoza diagnosticată prin analiza imunocitochimică şi genetică a grupurilor de celule de limfangioleiomiomatoză găsite în revărsatul pleural chilos. Intern Med 46:1593-1596, 2007.

Johnson SR, Tatttersfield AE: Experienţa clinică a limfangioleiomiomatozei în Marea Britanie. Thorax 55:1052-1057, 2000.

Taveira-DaSilva AM, Hathaway O, Stylianou M, Moss J: Modificări ale funcţiei pulmonare şi efuziuni chiloase la pacienţii cu limfangioleiomiomatoză trataţi cu sirolimus. Ann Intern Med 154(12): 797-805, 2011.

Urban T, Lazor R, Lacronique J şi colab.: Limfangioleiomiomatoza pulmonară. Un studiu pe 69 de pacienţi. Medicine 78:321-337, 1999.

Boehler A, Speich R, Russi EW, Weder W: Transplant pulmonar pentru limfangioleiomiomatoza. N Engl J Med 335:1275-1280, 1996.

Garcia-Zamalloa A, Ruiz-Irastorza G, Aguayo FJ, Gurrutxaga N: Pseudochylothorax. Raportarea a 2 cazuri şi trecerea în revistă a literaturii de specialitate. Medicină 78:200-207, 1999.

Wrightson JM, Stanton AE, Maskell NA şi colab.: Pseudochilotorax fără îngroşare pleurală - timpul să reconsidere patogeneza? Cufăr 136(4):1144-1447, 2009.

Hamm H, Pfalzer B, Fabel H: Analiza lipoproteinelor într-un revărsat pleural chiliform. Implicaţii pentru patogeneză şi diagnostic. Respiration 58:294-300, 1991.

Hillerdal G: Revărsat pleural chiliform (colesterol) - unsprezece cazuri noi. Chest 86:426-428, 1985.

Garcia-Pachon E, Fernandez LC, Lopez-Azorin F, Padilla-Navas I: Pseudochylothorax in pleural efusion due to coronary artery bypass surgery. Eur Respir J 13:1487-1488, 1999.

Nogueras C, Monteagudo M, Vila M şi colab.: Pleurezia tuberculoasă cu debut recent care se prezintă ca pseudochilotorax. Am J Med 113:166-168, 2002.

Song JW, Im JG, Goo JM şi colab: Revărsat pleural pseudochilos cu niveluri de grăsime şi lichide: raport de şase cazuri. Radiologie 216:478-480, 2000.

Drummond DS, Craig RH: Hemotorax traumatic: complicaţii şi management. Am Surg 33:403-408, 1967.

Ma OJ, Mateer JR: Examinarea cu ultrasunete a traumatismului versus radiografia toracică în detectarea hemotoraxului. Ann Emerg Med 29:312-315, 1997.

Wolverson MK, Crepps LF, Sundaram M şi colab.: Hiperdensitatea hemoragiei recente la tomografia computerizată corporală: incidenţa şi variaţia morfologică. Radiology 148:779-784, 1983.

Simon BJ, Chu Q, Emhoff TA şi colab.: Hemotorax întârziat după un traumatism toracic contondent: o entitate neobişnuită cu morbiditate semnificativă. J Trauma 45:673-676, 1998.

Seamon MJ, Medina CR, Pieri PG, et al: Urmărirea după leziunea toracică penetrantă asimptomatică: 3 ore sunt suficiente. J Trauma 65:549-553, 2008.

Salhanick M, Corneille M, Higgins R, et al: Autotransfuzie de sânge hemotorace la pacienţii cu traumatisme: este la fel ca sângele integral proaspăt? Am J Surg 202(6):817-822, 2011.

Inaba K, Lustenberger T, Recinos G, et al: Does size matter? O analiză prospectivă a dimensiunii tubului toracic francez de 28-32 faţă de 36-40 în traumatism. J Trauma 72(2):422-42 7, 2012. 410.1097/ TA.1090b1013e3182452444.

Carrillo EH, Richardson JD: Toracoscopie în gestionarea hemotoraxului şi a sângelui reţinut după traumatism. Curr Opin Pulm Med 4:243-246, 1998.

DuBose J, Inaba K, Demetriades D, et al: Management of post-traumatic retained hemmotorax: a prospective, observational, multicentric AAST study. J Trauma 72(1):11-24, 2012. 10.1097/TA.10 90b1013e318242e318368.

Hagiwara A, Yanagawa Y, Kaneko N şi colab.: Indicaţii pentru embolizarea arterială transcateteră în hemotoraxul persistent cauzat de traumatisme contondente. J Trauma 65:589-594, 2008.

Vassiliu P, Velmahos GC, Toutouzas KG: Timpul, siguranţa şi eficacitatea evacuării toracoscopice a hemotoracelui post-traumatic nedrenat. Am Surg 67:1165-1169, 2001.

Wilson JM, Boren CHJ, Peterson SR, Thomas AN: Hemotorax traumatic: este necesară decorticarea? J Thorac Cardiovasc Surg 77:489495, 1979.

Velmahos GC, Demetriades D, Chan L şi colab.: Predicţia necesităţii de evacuare toracoscopică a hemotoracelui traumatic rezidual: radiografia toracică este insuficientă. J Trauma 46:65-70, 1999.

Meyer DM, Jessen ME, Wait MA, Estrera AS: Evacuarea precoce a hemotoracelor reţinute traumatice folosind toracoscopie: un studiu prospectiv, randomizat. Ann Thorac Surg 64:1396-1400, 1997.

Kimbrell BJ, Yamzon J, Petrone P şi colab.: Tromboliza intrapleurală pentru gestionarea hemotoraxului traumatic nedrenat: un studiu observaţional prospectiv. J Trauma 62:1175-1178, 2007.

Beall ACJ, Crawford HW, DeBakey ME: Consideraţii în managementul hemotoraxului traumatic acut. J Thorac Cardiovasc Surg 52:351-360, 1966.

DuBose J, Inaba K, Okoye O, et al: Dezvoltarea empiemului posttraumatic la pacienţii cu hemotorax reţinut: rezultatele unui studiu prospectiv, observaţional AAST. J Trauma 73(3):752-757, 2012.

Brunner RG, Vinsant GO, Alexander RH, et al: Rolul terapiei cu antibiotice în prevenirea empiemului la pacienţii cu o leziune toracică izolată (ISS 9-10): un studiu prospectiv. J Trauma 30:11481153, 1990.

Waller DA, Edwards JG, Martin-Ucar AE: Chirurgia cavităţii pleurale. În Light RW, Lee YCG, editori: Textbook of pleural diseases, Londra, 2003, Hodder Arnold, pp 513-525.

Krauss D, Schmidt GA: Tamponada cardiacă şi hemotorace contralateral după cateterizarea venei subclaviei. Piept 99:517-518,

1991.

Rostand RA, Feldman RL, Block ER: Hemotorax masiv care complică anticoagularea cu heparină pentru embolul pulmonar. South Med J 70:1128-1130, 1977.

Kalomenidis IT: Efuzii din cauza drogurilor. În Light RW, Lee YCG, editori: Textbook of pleural diseases, Londra, 2003, Hodder Arnold, pp 383-393.

Mrug M, Mishra PV, Lusane HC şi colab.: Hemotorax şi hematom retroperitoneal după anticoagularea cu enoxaparină. South Med J 95:936-938, 2002.

Lee YCG, Lane KB: Multe feţe ale factorului de creştere transformator beta în bolile pleurale. Curr Opin Pulm Med 7:173-179, 2001.

Ryu JH, Sekiguchi H, Yi ES: Manifestări pulmonare ale bolii sclerozante legate de imunoglobulina G4. Eur Respir J 39(1):180-186, 2012.

Azoulay E, Paugam B, Heymann MF şi colab: Fibroză pleurală bilaterală idiopatică extensivă familială. Eur Respir J 14:971-973, 1999.

Chan CH, Arnold M, Chan CY şi colab: Caracteristicile clinice şi patologice ale efuziunii pleurale tuberculoase şi consecinţele sale pe termen lung. Respiration 58:171-175, 1991.

Candela A, Andujar J, Hernandez L, et al: Sechele funcţionale ale pleureziei tuberculoase la pacienţii trataţi corect. Cufăr 123:19962000, 2003.

Lai YF, Chao TY, Wang YH, Lin AS: Drenajul coadă de porc în tratamentul efuziunilor pleurale tuberculoase: un studiu randomizat. Thorax 58:149-151, 2003.

Matchaba PT, Volmink J: Steroizi pentru tratarea pleureziei tuberculoase. Cochrane Database Syst Rev (2): CD001876, 2000.

Chapman SJ, Cookson WO, Musk AW, Lee YCG: Boală pleurală benignă de azbest. Curr Opin Pulm Med 9:266-271, 2003.

Musk AW, De Klerk NH: Boli pleurale benigne de azbest. În Light RW, Lee YCG, editori: Textbook of pleural diseases, ed 2, Londra, 2008, Arnold Press, pp 499-506.

Copley SJ, Lee YCG, Sivakumaran P, et al: Utilizarea tomografiei computerizate de înaltă rezoluţie (HRCT) pentru a determina contribuţia relativă a bolii pleuro-pulmonare induse de azbest şi a emfizemului la afectarea funcţiei pulmonare (rezumat). Am J Respir Crit Care Med 167(7):A987, 2003.

Pfitzenmeyer P Foucher P, Dennewald G, et al: Modificări pleuropulmonare induse de medicamentele ergoline. Eur Respir J 9:1013-1019, 1996.

Hillerdal G, Lee J, Blomkvist A, et al: Boala pleurală în timpul tratamentului cu bromocriptină la pacienţii expuşi anterior la azbest. Eur Respir J 10:2711-2715, 1997.

Cottin V Brillet PY, Combarnous F, şi colab.: Sindromul fibrozei pleurale şi retrosternale „punte" şi fibrozei retroperitoneale la pacienţii cu expunere la azbest. Thorax 63:177-179, 2008.

Reddy TL, Tominaga M, Hansell DM şi colab: Fibroelastoza pleuroparenchimală: un spectru de fenotipuri histopatologice şi imagistice. Eur Respir J 40(2):377-385, 2012.

Piciucchi S, Tomassetti S, Casoni G, et al: CT de înaltă rezoluţie şi constatări histologice în fibroelastoza pleuroparenchimală idiopatică: caracteristici şi diagnostic diferenţial. Respir Res 12(1):111, 2011.

Kusagaya H, Nakamura Y, Kono M şi colab: Fibroelastoza pleuroparenchimală idiopatică: luarea în considerare a unei entităţi clinicopatologice într-o serie de pacienţi japonezi. BMC Pulm Med 12(1):72, 2012.

Watanabe K, Nagata N, Kitasato Y, et al: Scăderea rapidă a capacităţii vitale forţate la pacienţii cu fibroză pulmonară idiopatică a lobului superior. Respir Invest 50(3):88-97, 2012.

Manke A, Wang L, Rojanasakul Y: Toxicitatea pulmonară şi răspunsul fibrogen al nanotuburilor de carbon. Toxicol Mech Methods 23(3):196-206, 2013.

Castranova V Schulte PA, Zumwalde RD: Consideraţii de nanosecuritate ocupaţională pentru nanotuburi de carbon şi nanofibre de carbon. Acc Chem Res 46(3):642-649, 2012.

Murphy FA, Polonia CA, Duffin R, Donaldson K: Inflamaţie pleurală dependentă de lungime şi răspunsuri pleurale parietale după depunerea de nanotuburi de carbon în spaţiile aeriene pulmonare ale şoarecilor. Nanotoxicology 7(6):1157-1167, 2013.

Davies HE, Lee YCG: Pleurodeză. În Light RW, Lee YCG, editori: Textbook of pleural diseases, ed 2, Londra, 2008, Hodder Arnold, pp 569-582.

Lange P, Mortensen J, Groth S: Funcţia pulmonară 22-35 de ani după tratamentul pneumotoraxului spontan idiopatic cu poudrage de talc sau drenaj simplu. Thorax 43:559-561, 1988.

Pinsky PF, Freedman M, Kvale P şi colab.: Anomalii la radiografia toracică raportate la subiecţi într-un studiu de screening pentru cancer. Cufăr 130:688-693, 2006.

Lee YCG, Runnion CK, Pang SC şi colab: Creşterea indicelui de masă corporală este legată de îngroşarea pleurală aparentă circumscrisă la radiografiile toracice simple. Am J Ind Med 39:112-116, 2001.

Copley SJ, Wells AU, Rubens MB, et al: Consecinţele funcţionale ale bolii pleurale evaluate cu radiografia toracică şi CT. Radiologie 220:237-243, 2001.

Singh B, Eastwood PR, Finucane KE, et al: Efectul fibrozei pleurale asociate cu azbest asupra excursiei peretelui toracic inferior şi a diafragmei. Am J Respir Crit Care Med 160:1507-1515, 1999.

Yates DH, Browne K, Stidolph PN, Neville E: Îngroşarea pleurală difuză bilaterală legată de azbest: istoria naturală a anomaliilor radiografice şi ale funcţiei pulmonare. Am J Respir Crit Care Med 153:301306, 1996.

Picado C, Laporta D, Grassino A şi colab: Mecanisme care afectează performanţa la efort la subiecţii cu fibroză pleurală legată de azbest. Lung 165:45-57, 1987.

Munoz X, Roger A, Pallisa E, et al: Insuficienţa ventilaţiei datorată fibrozei pleurale difuze asociate cu azbest tratată cu succes cu ventilaţie mecanică neinvazivă la domiciliu. Respiraţia 68:533-536,

2001.

Diacon AH, Theron J, Schuurmans MM, et al: streptokinaza intrapleurală pentru empiem şi efuzii parapneumonice complicate. Am J Respir Crit Care Med 170(1):49-53, 2004.

Fielding DI, McKeon JL, Oliver WA şi colab.: Pleurectomia pentru durerea persistentă în boala pleurală benignă legată de azbest. Thorax 50:181-183, 1995.

Gorur R, Yildizhan A, Yiyit N şi colab: Modificări spirometrice după decorticarea pleurală la adulţii tineri. ANZJ Surg 77:344-346, 2007.

Boffa DJ, Mason DP, Su JW, et al: Decortication after pulmonar transplant. Ann Thorac Surg 85:1039-1043, 2008.

Hillerdal G: Boală pleurală azbest non-malignă. Thorax 36:669675, 1981.

TUMORI PLURALE

V. COURTNEY BROADDUS, MD • BRUCE WS ROBINSON, MBBS, MD

INTRODUCERE

BOALA PLURALA METASTATICA

Tipuri de tumori

Caracteristici clinice

Efuziuni pleurale maligne

Analiza lichidului pleural

Evaluare Radiografică Diagnostic

Caracteristici patologice

Prognostic şi stadializare

Abordarea terapiei Chimioprevenţie şi screening

TUMORA FIBRĂ SOLITARĂ A PLEUREI

LIMFOM DE EFUZIE PRIMARĂ

LIMFOM ASSOCIAT PIOTORAXULUI

INTRODUCERE

Tumorile spaţiului pleural pot fi primare sau secundare. Tumorile secundare din răspândirea metastatică a malignităţii sunt cele mai frecvente şi sunt discutate mai întâi. Se estimează că boala metastatică pleurală afectează 200.000 de persoane pe an în Statele Unite şi reprezintă a doua cea mai frecventă cauză de revărsat pleural exsudativ (după infecţie).1 Din păcate, deoarece reprezintă răspândirea metastatică, scopul tratamentului este acela de ameliorare, nu de vindecare. Supravieţuirea este slabă, cu o mediană de 4 luni.2 Tumorile primare ale spaţiului pleural sunt mai puţin frecvente. Cea mai frecventă tumoare primară, mezoteliomul malign, afectează aproximativ 15.000 de persoane pe an în întreaga lume şi 3000 pe an în Statele Unite, iar incidenţa sa este în creştere. Sunt discutate şi alte tumori rare, dar interesante, cum ar fi tumora fibroasă solitară a pleurei, limfomul primar de efuziune şi limfomul asociat piotoraxului.

BOALA PLURALA METASTATICA

TIPURI DE TUMORI

Anumite tumori par să aibă o predilecţie pentru metastaze la nivelul pleurei, în special cancerul pulmonar, cancerul de sân şi limfoamele şi, mai rar, malignităţi gastrointestinale şi genito-urinale (Tabelul 82-1). În aproximativ jumătate din cazurile de boală pleurală metastatică, pacientul va avea asociat un revărsat pleural, cel mai adesea exudativ.4 Cu toate acestea, în până la 10% din revărsările pleurale maligne, tumora de origine nu este niciodată identificată.5

Modelul de răspândire metastatică poate oferi câteva indicii cu privire la identitatea tumorii primare. Întrucât mezotelioamele maligne îşi au originea în general pe pleura parietală şi apoi se răspândesc la pleura viscerală, metastazele datorate carcinomului bronhogen sau altor tipuri de cancer sunt de obicei găsite mai întâi pe pleura viscerală şi apoi se răspândesc la pleura parietală; rareori se întâlnesc exclusiv pe pleura parietală.4,6 În plus, în majoritatea cazurilor de carcinom bronhogen, partea unui revărsat malign este de obicei aceeaşi cu tumora de origine, cu 17 din 24 de cazuri ipsilaterale într-o serie de autopsie.6

CARACTERISTICI CLINICE

Cel mai frecvent simptom asociat cu o boală pleurală malignă este dispneea, cel mai adesea din prezenţa unui revărsat pleural (vezi capitolul 79 pentru discuţii suplimentare). Tusea este, de asemenea, un simptom care se poate datora prezenţei unui revărsat pleural. Dacă revărsatul este cauza acestor simptome, atât dispneea, cât şi tusea pot fi ameliorate prompt prin toracenteză. Când o toracenteză nu reuşeşte să amelioreze aceste simptome, trebuie suspectată infiltrarea tumorală a plămânilor sau pleurei sau o altă afecţiune medicală. Durerea în piept poate fi adesea descrisă ca o durere surdă; acest lucru poate indica implicarea peretelui toracic şi a neuronilor senzitivi ai pleurei parietale şi ai peretelui toracic, deşi, odată cu recunoaşterea faptului că fibrele senzoriale se află în pleura viscerală, durerea toracică poate să nu însemne neapărat invadarea peretelui toracic.7 Într-o serie, 34% dintre pacienţii cu revărsat pleural malign au descris o durere toracică plictisitoare,

toracică diferită 28 %. de la acei pacienţi cu cauze benigne ale efuziunilor lor, care erau mai predispuşi să descrie durerea toracică pleuritică.8 Simptomele sistemice pot include stare de rău şi anorexie.

EFUZII PLEURALE MALIGNE

Boala pleurală malignă poate exista fără revărsat pleural (Video 82-1). În studiile de autopsie ale pacienţilor cu malignitate, boala pleurală malignă a fost găsită fără efuziune în 40%6 până la 45%4 din cazuri. Este din ce în ce mai cunoscut faptul că celulele maligne pot ajunge în spaţiul pleural fără revărsare, deoarece lavajul spaţiului pleural înainte de rezecţia cancerului pulmonar la cei fără revărsat poate avea rezultate citologice pozitive (vezi eFigurile 18-35 şi 53-5). Într-un studiu pe mai mult de 1200 de pacienţi cu cancer pulmonar fără revărsare supuşi rezecţiei chirurgicale curative, 5,3% au prezentat rezultate citologice pleurale pozitive la lavaj în momentul toracotomiei înainte de rezecţie. unii au susţinut utilizarea chimioterapiei adjuvante la cei cu rezultate citologice pozitive la lavajul pleural prerezecţie.10 Dezvoltarea unui revărsat malign poate depinde de capacitatea celulelor tumorale de a secreta mediatori bioactivi sau de capacitatea lor de a iniţia procese inflamatorii, angiogenice sau fibrinolitice în ţesuturile normale.11

Cancerul pulmonar este cea mai frecventă cauză a efuziunilor pleurale maligne12 (vezi Tabelul 82-1). Cancerul pulmonar şi cancerul de sân reprezintă împreună mai mult de jumătate din totalul efuziunilor pleurale maligne. Dintre tipurile histologice de cancere bronhogenice, adenocarcinoamele sunt cel mai frecvent asociate cu revărsate pleurale maligne, dar revărsările pot fi observate la toate tipurile.13

Cancerul de sân este a doua cea mai frecventă cauză de revărsat pleural malign.12,14 Cursul de timp al dezvoltării revărsatului de la momentul diagnosticului iniţial al cancerului de sân este de obicei de 2 ani, dar poate fi de până la 20 de ani. The

O compilaţie de date din cinci rapoarte diferite, cu un total de 2040 de pacienţi. Categoria „altfel" include carcinomul ovarian, sarcoamele, carcinoamele uterine şi cervicale şi alte carcinoame.

De la Antunes G, Neville E, Duffy J, Ali N: linii directoare BTS pentru managementul efuziunilor pleurale maligne. Thorax 58:ii29-ii38, 2003.

revărsatul este de obicei ipsilateral faţă de locul tumorii iniţiale (50%), dar poate fi şi contralateral (40%) şi mai rar bilateral (10%).15

Limfomul este a treia cea mai frecventă cauză în majoritatea serii12, dar este posibil cea mai frecventă cauză la adulţii tineri.14 Revărsările pleurale sunt frecvente atât la limfomul non-Hodgkin (eFig. 82-1) cât şi la limfomul Hodgkin.16 La pacienţii cu limfom non-Hodgkin, aproximativ 16% vor dezvolta revărsări maligne, iar diagnosticul va avea cel mai mult diagnosticul iniţial cu revărsate iniţiale. în altă parte.17 Randamentul mare al studiilor citologice în lichidul pleural sugerează o invazie frecventă a spaţiului pleural.18 La unii pacienţi cu limfom non-Hodgkin, se poate dezvolta şi chilotorax; într-o analiză a 88 de

pacienţi cu chilotorax, 12,5% s-au datorat limfomului, toţi limfomului non-Hodgkin.19 În limfomul Hodgkin, efuziunile pot fi cauzate de afectarea ganglionilor hilari sau mediastinali, precum şi de afectarea pleurală. (24%); acestea au fost în egală măsură unilaterale sau bilaterale. Prezenţa efuziunii a fost mai frecventă la cei cu boală în stadiu mai înalt, implicare extraganglionară şi boală mediastinală voluminoasă.20

Afecţiunile maligne produc probabil revărsate pleurale atât prin creşterea intrării de lichid, cât şi prin scăderea ieşirii normale de lichid (Tabelul 82-2) (vezi Capitolul 79). Intrarea de lichid poate creşte prin mai multe mecanisme: (1) permeabilitate crescută a vaselor pleurale prin invazia directă a celulelor tumorale, citokine inflamatorii şi vasoactive (de exemplu, factorul de creştere endotelial vascular [VEGF]), sau leziune (de exemplu, indusă de radiaţii); (2) permeabilitate crescută a vaselor pulmonare prin infecţie, embolie pulmonară sau infarct pulmonar cu deplasarea lichidului din plămân în spaţiul pleural; (3) forţe hidrostatice crescute din cauza obstrucţiei venoase sau hipoproteinemiei; şi (4) intrarea altor surse de lichid, cum ar fi chilul, dintr-un canal toracic perturbat. Ieşirea lichidului din spaţiul pleural poate scădea prin mai multe mecanisme care ar reduce drenajul limfatic: (1) infiltrarea limfaticelor pleurale parietale sau a ganglionilor limfatici mediastinali, (2) scăderea presiunii pleurale din cauza atelectaziei din obstrucţia bronşică sau (3) creşterea presiunii venoase centrale, ca din sindromul venei cava superioare. Bănuim că mai mulţi factori se combină pentru a forma un revărsat pleural în asociere cu malignitatea.21 Tumoarea malignă singură poate fi suficientă pentru a înclina balanţa între intrarea şi ieşirea lichidului spre acumularea excesului de lichid pleural. Alternativ, malignitatea poate altera echilibrul treptat, fără a se dezvolta o efuziune evidentă, deoarece clearance-ul limfatic poate face faţă afluxului în exces; apariţia unei alte afecţiuni nemaligne, cum ar fi insuficienţa cardiacă sau pneumonia, poate apoi să încline balanţa şi să precipite apariţia unui revărsat pleural simptomatic. În aceste cazuri, malignitatea poate contribui la, dar nu poate fi singura cauză a efuziunii.21 Combinaţia de diferite procese poate explica modul în care malignitatea poate fi asociată cu revărsate transsudative, de exemplu, dacă malignitatea interferează cu clearance-ul limfatic şi un proces transudativ separat creşte intrarea lichidului în spaţiul pleural. într-un studiu prospectiv al efuziunilor bilaterale, s-a constatat că malignitatea este o cauză comună contributivă, împreună cu alte procese.23

În mai multe studii pe animale, au fost identificate molecule bioactive implicate în angiogeneză şi permeabilitate, cum ar fi VEGF, care pot juca roluri cheie în acumularea de revărsări în afecţiunile maligne. ar putea duce la noi abordări terapeutice, cum ar fi inhibarea VEGF sau a receptorului VEGF sau interferarea cu efectele acestora asupra permeabilităţii şi angiogenezei. De fapt, au fost observate unele răspunsuri clinice la terapia anti-VEGF, iar studiile clinice sunt în curs de desfăşurare pentru a determina dacă o astfel de terapie ţintită către VEGF (de exemplu, bevacizumab sau cediranib) poate controla revărsările maligne.25,26.

ANALIZA LICHIDULUI PLEURAL

Lichidul pleural din efuziunile maligne este aproape întotdeauna un exudat. Revărsatul poate îndeplini criteriile exudative numai prin lactat dehidrogenază (LDH) (fie raportul, fie

nivelul absolut) şi nu prin criteriile proteice.27 O astfel de observaţie poate indica faptul că un turnover celular crescut şi liza celulară este sursa LDH crescută, în timp ce o permeabilitate vasculară crescută necesară pentru a produce lichid pleural cu concentraţie crescută de proteine nu este prezentă. În unele studii, aproximativ 5% dintre revărsările maligne sunt transsudate.28 În cele mai multe dintre aceste cazuri, cauza principală a acestor revărsări transudative „maligne" pare să fie insuficienţa cardiacă congestivă sau altă cauză cunoscută a unui transudat (de exemplu, sindromul venei cave superioare, supraîncărcare de volum), în timp ce tumora malignă are un rol secundar, care contribuie la transudatul, dacă ar putea contribui la malignitate. de exemplu, malignitatea a interferat cu absorbţia limfatică a lichidului pleural.21 În astfel de cazuri, s-ar putea imagina că lichidul pleural normal s-ar acumula până la formarea unui transudat. Într-un raport de caz interesant, un pacient cu cancer de colon metastatic, dar fără alte afecţiuni comorbide, a prezentat revărsate pleurale transudative şi rezultate citologice negative; în decurs de 1 lună, revărsările au fost exsudative cu rezultate citologice pozitive.29 Biopsia a arătat infiltraţie limfatică pleurală parietală, sugerând că revărsatul transudativ iniţial a fost cauzat de blocarea clearance-ului limfatic lichid pleural şi că revărsatul exsudativ ulterioară a fost cauzat de invazia spaţiului pleural.

Efuzia poate fi extrem de sângeroasă; într-adevăr, boala malignă este cea mai frecventă cauză a revărsărilor de sânge.30 Cu toate acestea, aproximativ jumătate din revărsările maligne nu sunt sângeroase în aspect şi au un număr de globule roşii în lichidul pleural sub 10.000 celule/pL30. S-a considerat că prezenţa eozinofiliei în lichidul pleural (>10% eozinofile) este neobişnuită în revărsatul malign şi ar argumenta împotriva diagnosticului.31 Cu toate acestea, într-un studiu mai recent pe 460 de revărsări, s-a constatat că 20% dintre efuziunile eozinofile sunt maligne; De remarcat, 20% din revărsările neozinofile au fost, de asemenea, găsite a fi maligne, arătând nu numai că revărsările eozinofile ar putea fi maligne, ci şi că prezenţa eozinofiliei nu a modificat probabilitatea de malignitate. Într-un alt studiu în care s-a avut grijă să se studieze doar toracocenteza iniţială pentru a evita artefactele datorate intrării prealabile a aerului sau a sângelui, eozinofilia a fost prezentă în 12,6% din totalul efuziunilor prelevate, iar prezenţa eozinofiliei nu a diferenţiat cauzele maligne de cele benigne.33

Concentraţia de glucoză pleurală este mai mică de 60 mg/ dL în aproximativ 20% din revărsările pleurale maligne.34 Revărsările cu un nivel scăzut de glucoză tind, de asemenea, să aibă un pH pleural scăzut şi pot avea o sarcină tumorală mai mare în spaţiul pleural. Prin urmare, ar fi de aşteptat ca acei pacienţi cu un nivel scăzut de glucoză pleurală sau pH să aibă o supravieţuire mai scurtă şi un răspuns mai slab la pleurodeză, aşa cum s-a raportat. trebuie să se bazeze pe selecţia pacienţilor pentru pleurodeză. De fapt, pentru supravieţuire, cel mai bun predictor poate să nu se afle în spaţiul pleural; într-un studiu, cel mai bun criteriu pentru prezicerea supravieţuirii a fost scorul Karnofsky, o scală de la 0 la 100 bazată pe rezultatele anamnezei şi ale examinării fizice.38

Concentraţia amilazei în lichidul pleural este crescută la 10% dintre pacienţii cu revărsări pleurale maligne.40 Cu toate acestea, originea amilazei nu este pancreasul, aşa cum arată

identificarea sa ca amilază salivară, mai degrabă decât amilază pancreatică.41 Într-o serie de revărsări consecutive, o concentrație foarte mare de lichid de amilază în lichidul pleural malign a fost un prognostic prognostic. factor.40

EVALUARE RADIOGRAFICĂ

Mărimea efuziunilor maligne poate varia foarte mult. Unele pot fi mici, ajungând la câțiva mililitri și provocând doar tocirea unghiului costofrenic, în timp ce altele sunt suficient de mari pentru a ascunde hemitoracele. De fapt, malignitatea este cea mai frecventă cauză a efuziunilor care sunt fie mari, opacificând două treimi din hemitorax, fie masive, opacificând întregul hemitorax (eFig. 82-2A; vezi eFig. 82-1A). Într-o serie retrospectivă de 766 de pacienți, malignitatea a fost găsită drept cauza a 55% din efuziunile mari și masive42; celelalte cauze au fost empiem pleural și efuziuni tuberculoase. Dintre aceste revărsări maligne mari, cele mai multe au fost cauzate de cancerul pulmonar sau de sân. Interesant este că examinarea citologică nu a fost mai probabil să fie pozitivă în aceste revărsări mari/masive decât în cele mai mici (63% randament din efuzii mari; 53% din mici).42

Dacă revărsatul este mare, este important să rețineți poziția mediastinului. Este de așteptat ca, într-o situație necomplicată, mediastinul să fie îndepărtat de un revărsat mare (vezi eFig. 82-2A). Dacă mediastinul este pe linia mediană, se poate suspecta unul din două lucruri: (1) presiunile pleurale sunt egale pe cele două părți, ceea ce implică faptul că este prezent un colaps pulmonar semnificativ și compensează creșterea presiunii așteptată din prezența efuziunii sau (2) mediastinul este fixat în poziție și nu se poate schimba ca răspuns la o presiune diferențială. Dacă mediastinul este deplasat spre partea laterală a efuziunii, presiunea este cel mai probabil mai mică pe partea efuziunii decât pe cealaltă parte (Video 82-2); în acest caz, plămânul trebuie să nu se poată extinde complet ca răspuns la această presiune anormal de scăzută. Deoarece plămânul nu se extinde sau este prins, fie din cauza obstrucției bronșice a tulpinii principale, fie din cauza infiltrației tumorale (vezi eFig. 82-2B), este puțin probabil să se reumfle cu toracostomia tubului toracic. În situațiile în care mediastinul este deplasat către un revărsat masiv, nu este recomandată plasarea tuburilor toracice. În schimb, o bronhoscopie ar fi un următor pas rezonabil pentru a investiga obstrucția bronșică ca posibil motiv pentru eșecul expansiunii pulmonare.

Tomografia computerizată (CT) are avantajul de a oferi informații rezonabil detaliate despre suprafețele pleurale, precum și informații despre parenchimul pulmonar, peretele toracic și mediastinul. Astfel se obține indicii despre identitatea tumorii de origine, precum și informații despre stadializare. Caracteristicile tipice întâlnite în boala pleurală malignă sunt îngroșarea pleurală (>1 cm), neregularitatea și nodulii (Fig. 82-1 și eFig. 82-3; vezi și eFigurile 18-35 și 53-5). Într-un studiu prospectiv CT pe 40 de pacienți cu suspiciune de revărsat malign, aceste caracteristici pleurale au discriminat bine între boala malignă și cea benignă, cu o sensibilitate pentru malignitate de 84% și o specificitate de 100%.43 Într-un studiu CT mai amplu pe 211 pacienți consecutivi cu revărsate, cele mai specifice constatări pentru norozele pleurale și neoplazice au fost cele mai specifice. îngroșarea singură nu a fost la fel de specifică și a fost observată atât în malignitatea, cât și în empiem. Deși prezența nodulilor pleurali a fost foarte specifică, nu a fost sensibilă deoarece doar 17% dintre revărsările maligne aveau

noduli pleurali asociaţi. Interesant este că jumătate dintre pacienţii cu revărsate maligne nu au prezentat anomalii pleurale pe CT; alte constatări CT, cum ar fi prezenţa unei mase pulmonare, afectarea peretelui toracic, ganglioni mediastinali mari şi metastaze hepatice au sugerat o malignitate (Video 82-3).44 Chiar şi revărsările pleurale minime pot reprezenta o afectare malignă; la pacienţii cu cancer pulmonar, o efuziune minimă (<10 mm grosime) pe CT s-a dovedit a fi un factor de prognostic slab; se credea că aceste revărsări minime indică implicarea malignă precoce a spaţiului pleural sau a ganglionilor limfatici mediastinali.45

Figura 82-1 Adenocarcinom metastatic. CT toracic axial cu contrast arată revărsatul pleural drept asociat cu creşterea maselor nodulare (săgeţi) care emană din pleura parietală, ulterior dovedit a fi adenocarcinom metastatic.

Imagistica prin rezonanţă magnetică (IRM) nu este recomandată pentru evaluarea de rutină a efuziunilor maligne. Cu toate acestea, contrastul său excelent al ţesuturilor moi poate fi util pentru evaluarea detaliată a invaziei tumorale.46 Poate fi deosebit de util în evaluarea peretelui toracic şi a pleurei în apexele hemitoracelor.

Tomografia cu emisie de pozitroni cu 18F-fluorodeoxiglucoză (PET) poate fi foarte utilă pentru diferenţierea anomaliilor pleurale benigne de malignitatea47 şi oferă informaţii utile pentru stadializare în cazurile de malignitate documentată (vezi eFig. 53-4). Cu toate acestea, este posibil să nu fie întotdeauna capabil să diferenţieze malignitatea pleurală de inflamaţia pleurală benignă, cum ar fi cea datorată pleurodezei cu talc48 (Fig. 82-2). La un pacient cu antecedente de pleurodeză de talc, PET/CT poate permite corelarea captării crescute cu zonele de atenuare crescută caracteristice depozitelor de talc.49

DIAGNOSTIC

Examenul citologic este diagnosticat la aproximativ 60% dintre pacienţi50, dar randamentul diagnosticului variază în funcţie de tipul de tumoră, gradul de implicare tumorală a spaţiului pleural şi abilităţile şi experienţa citologului (vezi capitolul 79). Rezultatele citologice sunt mai probabil să fie pozitive în adenocarcinom decât în cancerul pulmonar cu celule scuamoase, de exemplu, poate pentru că adenocarcinomul este mai des localizat periferic şi are o tendinţă mai mare de a invada spaţiul pleural.30 Interesant este că randamentul citologic nu variază foarte mult în funcţie de dimensiunea efuziunii; după cum sa menţionat, într-un studiu, rezultatele citologice au fost pozitive la fel de des în revărsările mari sau masive (63%) ca şi în revărsările de dimensiuni mici sau moderate (53%).42

Colorarea imunohistochimică a blocurilor celulare poate fi destul de utilă pentru diagnostic. Anumiţi markeri, cum ar fi factorul de transcripţie tiroidian 1, au o specificitate ridicată pentru o tumoare primară pulmonară, în timp ce GATA3 a fost propus ca imunocolorare sensibilă şi specifică pentru cancerul de sân.51

Specimenele citologice pot fi utilizate pentru secvenţierea mutaţiilor receptorului factorului de creştere epidermic (EGFR)52 şi, cu secvenţierea extrem de sensibilă, cum ar fi secvenţierea de generaţie următoare, astfel de markeri pot fi detectaţi chiar şi atunci când examenul citologic evidenţiază un procent mic sau chiar lipsa celulelor maligne53.

Biopsia poate fi necesară atunci când examenul citologic este negativ sau nedeterminat. În trecut, biopsia pleurală închisă (sau „oarbă") era efectuată ca pas următor în cazurile în care rezultatele citologice erau negative. Cu toate acestea, implicarea neuniformă a pleurei parietale de către malignitate pare să facă din biopsia pleurală închisă o tehnică de „lovire sau ratare" şi, nu este surprinzător, biopsiile direcţionate pe imagini s-au dovedit a fi mai precise. Într-un studiu randomizat care a comparat biopsia ghidată CT cu biopsia pleurală închisă folosind un ac Abrams, biopsia ghidată CT a fost semnificativ mai sensibilă (87% faţă de 47%), cu o valoare predictivă negativă mai bună (80% faţă de 44%). 53-5B). Biopsiile direcţionate ale zonelor suspecte duc la identificarea corectă a bolii pleurale metastatice în aproape 100% din cazuri.55 Această tehnică are avantaje suplimentare, inclusiv capacitatea de a furniza specimene mari de biopsie pentru analize imunohistochimice şi genetice pentru markeri moleculari (de exemplu, EGFR), dacă este necesar, pentru a oferi informaţii despre aspectul gros al tumorii, pentru a oferi informaţii pentru stadializarea şi stadializarea spaţiului, pentru a drena adeziunile, pleurodeză. Merită să ne amintim că boala metastatică poate fi diagnosticată prin aspirarea cu ac fin a ganglionilor limfatici anormali în regiunile cervicale, supraclaviculare sau în alte regiuni sau prin biopsii ale ganglionilor mediastinali ghidate de ecografie endoscopică sau endobronşică, ocolind testele invazive îndreptate spre spaţiul pleural.

Markerii biologici pentru malignitate pot fi identificaţi deoarece biologia moleculară a cancerului este mai bine înţeleasă. Biomarkerii din lichidul pleural ar putea ajuta la diagnosticul citologic (vezi capitolul 79). Din păcate, biomarkerii au avut sensibilitate şi specificitate nedeterminate, ceea ce duce la suprapunerea între afecţiunile maligne şi nemaligne. O abordare a fost combinarea markerilor tumorali pentru a îmbunătăţi randamentul diagnosticului, deşi se poate prezice malignitatea, de asemenea, utilizând caracteristici clinice (timpul simptomelor mai mare de 1 lună, absenţa febrei, lichid serosanguin şi constatări de malignitate CT toracic).56 Pentru mezoteliom, detectarea moleculei mezotelină, un produs al celulelor de diagnosticare poate avea utilitate în anumite circumstanţe. Secţiunea „Mezoteliom", mai târziu). Cu toate acestea, este interesant că nivelurile de mezotelină lichidă pleurală sunt crescute la mulţi pacienţi cu revărsări maligne, altele decât mezoteliom, în timp ce nivelul mezotelinei nu este crescut în revărsările benigne. Astfel, un nivel ridicat de mezotelină sugerează puternic prezenţa unui fel de malignitate.57

Viitorul diagnosticului poate include analiza genetică, fie pentru caracteristicile malignităţii (metilarea ADN-ului, mutaţii, microsatelit, telomerază, aneuploidie), fie în amprenta de expresie genetică (microarray) caracteristică tumorilor.58,59 După cum sa discutat mai devreme, testarea genetică a celulelor pleurale poate duce la selectarea terapiei; de exemplu, găsirea unei mutaţii EGFR în celulele pleurale maligne poate prezice răspunsul la

inhibitorii tirozin kinazei EGFR adecvaţi, cum ar fi erlotinib sau gefitinib. exom). Deoarece toate cancerele sunt unice, se speră că acest lucru ar putea duce la markeri şi terapii specifice pacientului (de exemplu, construirea de vaccinuri specifice care „determină" sistemul imunitar al gazdei să atace cancerul pacientului respectiv).61

TERAPIE ŞI PALIARE

Abordarea terapeutică şi paliativă a efuziunilor pleurale maligne este ghidată de mai mulţi factori (Tabelul 82-3). Opţiunile sunt mai multe şi de invazivitate crescândă. În primul rând, clinicianul trebuie să stabilească dacă revărsatul cauzează fie dispnee, fie tuse, simptome care se pot datora volumului revărsării şi efectului acestuia asupra funcţiei pulmonare şi cardiace (vezi capitolul 79). Revărsările simptomatice necesită un efort pentru a controla revărsatul, de obicei prin obliterarea spaţiului pleural sau prin drenarea efuziunii, fie

intern sau extern. Problemele importante care îl ajută pe clinician să decidă asupra abordării sunt capacitatea plămânului de a se reumfla complet, starea clinică a pacientului şi disponibilitatea unor abordări precum toracoscopia. Scopul general este de a oferi cea mai mare ameliorare a simptomelor utilizând cea mai puţin invazivă, mai puţin morbidă şi mai puţin costisitoare terapie. Problemele de management care se concentrează în principal pe paliaţie au fost abordate în ghidurile Societăţii Europene de Respiraţie/Societatea Americană de Torac şi Societatea Toracică Britanică.12'62'63.

Terapia sistemică cu chimioterapie poate fi luată în considerare, aşa cum este dictată de malignitatea primară. Efuziunile pleurale maligne care pot răspunde la chimioterapie includ cele datorate cancerului de sân, cancerului pulmonar cu celule mici şi limfomului.15'64'65 Radioterapia poate fi utilă pentru tratamentul tumorii primare sau pentru a trata zonele locale de invazie a peretelui toracic, dar este limitată de organele radiosensibile adiacente pleurei, cum ar fi plămânul şi inima. După cum sa menţionat anterior, cel mai frecvent şi mai debilitant simptom cauzat de efuziunile maligne este dispneea, iar controlul dispneei poate fi adesea punctul principal al terapiei paliative.

Toracenteza repetată pentru a îndepărta un revărsat simptomatic poate fi utilizată în acele circumstanţe neobişnuite când lichidul se reacumulează lent şi pacientul preferă această abordare. Cu toate acestea, cele mai multe efuziuni maligne reapar rapid şi ar necesita drenaj frecvent, făcând această abordare utilă doar în câteva cazuri, cum ar fi la un pacient cu o speranţă de viaţă foarte scurtă.

Pleurodeza chimică poate fi luată în considerare atunci când plămânul se poate reumfla astfel încât vine în contact cu pleura parietală. Chiar dacă reinflarea este incompletă, atâta timp cât plămânul poate acoperi o mare parte a pleurei parietale, pleurodeza poate fi totuşi eficientă în prevenirea reapariţiei revărsaturilor simptomatice mari şi poate fi luată în considerare.63 Pleurodeza cu talc are succes în majoritatea cazurilor (70% până la 100%)66 şi este mai eficientă decât pleurodeza cu alţi agenţi, inclusiv tetramiciclină şi 26ociclină66. pleurodeza poate fi dureroasă şi, la un procent mic de pacienţi, poate duce la

edem pulmonar şi insuficienţă respiratorie acută.1 Dovezile sugerează că particulele mai mici de talc (<10 pm) pot ieşi din spaţiul pleural şi se pot distribui sistemic; într-un studiu randomizat, pleurodeza cu talc gradat (cu cele mai multe particule mai mici de 10 pm îndepărtate) a fost asociată cu mai puţine complicaţii decât un talc mixt care a inclus particule mici.67 Au fost investigaţi agenţi sclerozanţi alternativi, dar în prezent talcul este agentul preferat. Cu toate acestea, există o variabilitate semnificativă în practica pleurodezei, aşa cum se arată într-un sondaj al pneumologilor din cinci ţări.68 Alţi agenţi includ tetraciclină, bleomicina, iodopovidonă, muştar cu azot, Corynebacterium parvum şi nitrat de argint.66

Talcul poate fi livrat în spaţiul pleural prin instilare sub formă de suspensie printr-un tub toracic sau prin insuflare sub formă de pulbere (poudrage) în timpul toracoscopiei. Pasta de talc poate fi administrată prin tuburi toracice mici sau mari, fără rotirea pacientului. Studiile prospective nu au arătat niciun beneficiu al tubului standard cu diametru mare faţă de tuburile cu diametru mic (12 franceză) pentru pleurodeză, deşi talcul a fost utilizat la o minoritate dintre aceşti pacienţi69 şi nici un beneficiu în urma rotaţiei pacienţilor determinat de instilarea de talc radiomarcat şi de rezultat. 24 de ore s-au dovedit a fi promiţătoare.71 Suspensia de talc şi doza de talc au fost comparate într-un studiu prospectiv, randomizat şi s-au dovedit a fi similare ca eficacitate; 71% dintre pacienţi au avut un rezultat de succes în 30 de zile după nămolul de talc şi 78% după nămol.72 Interesant, pentru subgrupul de pacienţi cu cancer de sân sau pulmonar, slăbirea poate fi mai bună decât nămolul (82% succes cu nămol faţă de 67% cu nămol). spaţiu complet în momentul aderării talcului şi a lizei, ceea ce poate permite mai mult succes la pacienţii selectaţi.

Cateterele tunelizate cronice s-au dovedit a fi alternative eficiente la pleurodeza chimică, ducând chiar la o simfiză şi îndepărtarea cateterelor la mulţi pacienţi. Cateterul este introdus sub anestezie locală, iar pacientul drenează revărsatul printr-un protocol zilnic sau cu două zile, în ambulatoriu. Această abordare poate fi singura alternativă atunci când pleurodeza nu este posibilă, cum ar fi, de exemplu, când plămânul nu se poate reexpand. S-a recunoscut acum că nu numai cateterele rezidente pot controla simptomele, dar, în multe cazuri, pot induce o simfiză, permiţând îndepărtarea tubului fără reapariţia efuziunii. Într-o analiză a 263 de pacienţi cu revărsări pleurale maligne trataţi cu catetere pleurale tunelate până când drenajul a fost mai mic de 50 ml/zi, cateterele au putut fi îndepărtate la 58% dintre pacienţi. Succesul cateterului singur a fost mai mare la cei cu tumori mamare şi ginecologice (70% până la 72%), cei fără antecedente de iradiere a peretelui toracic, cei cu rezultate citologice pozitive şi cei cu reexpansiune completă a plămânului subiacent.73 Un avantaj suplimentar al acestei abordări ambulatorie este reducerea timpului de spitalizare, o caracteristică deosebit de atractivă pentru o procedură paliativă. În primul studiu controlat randomizat care a comparat cateterul rezidual versus pleurodeza cu talc, 106 pacienţi cu revărsat pleural malign au fost trataţi cu un cateter pleural permanent introdus ca procedură ambulatorie sau suspensie de talc printr-un tub toracic ca procedură internată. Mai mulţi pacienţi din grupul cu talc au suferit proceduri pleurale suplimentare (22% faţă de 6%) şi mai mulţi pacienţi din grupul cu cateter au prezentat evenimente

adverse. Cu toate acestea, aproape echivalența rezultatelor a indicat că preferința pacientului ar putea ghida alegerea tratamentului.74 Poate fi utilizată și o combinație de tehnici; într-un studiu pilot, pacienții cu revărsate pleurale maligne au fost supuși toracoscopiei cu poudrage de talc și plasarea unui cateter pleural tunelat.75 Pentru cei 30 de pacienți, pleurodeza a fost eficientă în 92% și cateterul a putut fi îndepărtat în mai puțin de 8 zile. Astfel de combinații de abordări ar putea crește eficacitatea fără a crește șederea în spital sau evenimentele adverse.

Șuntarea pleuroperitoneală este o altă alternativă pentru ameliorare atunci când plămânul nu se poate reexpandi sau pleurodeza nu are succes, dar este rezervată în primul rând pacienților cu revărsări chiloase. Poate fi considerată o măsură temporară în timp ce alte tratamente pentru malignitate sunt inițiate. Deși este o procedură mai invazivă, șuntul pleuroperitoneal permite redirecționarea chilului în abdomen, unde probabil poate fi absorbit prin diferite căi și, astfel, minimizează epuizarea proteinelor și a limfocitelor. Îmbunătățirea dispneei este obținută la majoritatea pacienților (95%).76 De notat, camera externă a pompei trebuie comprimată manual de câteva ori în fiecare zi pentru a muta lichidul pleural în spațiul peritoneal.

Pleurectomia prin toracotomie poate realiza o simfiză pleurală. Cu toate acestea, odată cu apariția unor alternative eficiente, cum ar fi pleurodeza și cateterele pleurale permanente, pleurectomia nu poate fi recomandată.

PROGNOZĂ

Prognosticul general este prost pentru majoritatea pacienților cu revărsate pleurale maligne. Într-o analiză a mai multor studii cu un total de peste 400 de pacienți, supraviețuirea mediană a fost de 4,0 luni.2 Supraviețuirea a variat în funcție de tumora de origine; Pacienții cu revărsări maligne din cancer pulmonar au avut o supraviețuire mediană de 3,0 luni, în timp ce cei cu revărsări pleurale din cancerul de sân au avut 5,0 luni, din mezoteliom 6,0 luni și din limfom 9,0 luni. Atunci când este utilizat pentru a prezice supraviețuirea pentru orice pacient în parte, pH-ul lichidului pleural sau nivelul glucozei nu sunt suficient de robuste.2 Unul dintre cei mai puternici predictori pare a fi scala de performanță Karnofsky; într-un studiu prospectiv pe 85 de pacienți consecutivi cu revărsări pleurale maligne trimiși pentru pleurodeză toracoscopică, cei cu un scor Karnofsky peste 70 au avut o supraviețuire mediană de 13,2 luni, în timp ce cei cu un scor sub 30 au avut o supraviețuire mediană de 1,1 luni. implicarea carcinomatoasă a suprafeței pleurale, scorul de performanță a fost singurul predictor semnificativ de supraviețuire.

Speranța de viață a pacienților cu cancer pulmonar și revărsat pleural malign a afectat clasificarea revizuită a stadializării efuziunilor pleurale maligne77 (vezi capitolul 53). În cea de-a șasea ediție a clasificării TNM, efectivă din 1997, malignitatea spațiului pleural a fost considerată o leziune T4, cu un prognostic similar cu alte leziuni invazive, iar pacienții au fost clasificați ca IIIB. Cu toate acestea, într-o reevaluare cuprinzătoare a stadializării și a efectului acesteia asupra supraviețuirii, s-a constatat că pacienții cu revărsat pleural malign au un prognostic mai prost decât alți pacienți cu T4M0 (8 luni față de 13 luni) și că sunt mai

asemănători cu pacienţii cu boală metastatică cu celălalt plămân (10 luni). cu noduli pulmonari contralaterali ca boala metastatica intratoracica (M1a). Boala metastatică intratoracică (M1a) este clasificată separat de boala metastatică extratoracică (M1b) datorită unui prognostic ceva mai bun.77

MEZOTELIOM

INCIDENTA SI ETIOLOGIE

Mezoteliom pleural malign este neobişnuit, dar nu mai poate fi considerat rar, cu aproape 3000 de cazuri pe an diagnosticate numai în Statele Unite. Se anticipează că numărul cazurilor va continua să crească în Statele Unite şi Europa de Vest până în aproximativ 202078, din cauza creşterii expunerilor profesionale la azbest şi produse care conţin azbest după cel de-al Doilea Război Mondial. În perioada de glorie a entuziasmului legat de azbest, azbestul a fost privit ca o descoperire modernă, deoarece era ieftin şi totuşi asigura o bună izolaţie şi rezistenţă la foc şi putea fi ţesut sau turnat în mii de produse diferite. Azbestul a fost folosit chiar şi în produse precum pasta de dinţi79 şi filtrele de ţigări!80 Din păcate, după o utilizare extinsă în industrie şi în materiale de construcţii, s-a descoperit că fibrele de azbest sunt dăunătoare. Se pare că mecanismele lor de acţiune sunt multiple81 (vezi mai târziu).

După 2020, se preconizează că numărul cazurilor va creşte şi apoi va scădea treptat în ţările occidentale din cauza reducerii expunerilor profesionale cauzate de restricţiile privind utilizarea azbestului, protecţia lucrătorilor şi eforturile de reducere a azbestului care au fost instituite de la mijlocul anilor 1970 până în 1990. În acele ţări industrializate în care controlul azbestului a fost amânat cu câteva decenii, ca în Japonia, „epidemia" de mezoteliom poate fi, de asemenea, amânată cu câteva decenii. Din păcate, azbestul continuă să fie exploatat, iar utilizarea sa creşte de fapt la niveluri ridicate în multe ţări în curs de dezvoltare, cu puţine controale de mediu, ridicând spectrul unei noi ere noi de boli legate de azbest.82 La nivel global, există o mare disparitate în utilizarea azbestului, unele ţări adoptând „interdicţii de azbest", iar altele folosind azbest fără reglementări. Interesant este că Statele Unite nu au o interdicţie, deşi utilizarea azbestului a scăzut la mai puţin de 1% din vârful său istoric.83 În ţările cu utilizarea nereglementată a azbestului, incidenţa mezoteliomului malign este de aşteptat să atingă niveluri ridicate în viitor. De asemenea, se aşteaptă ca cancerul pulmonar indus de azbest să crească din cauza efectelor multiplicative ale inhalării de azbest (inclusiv crisotil) şi fumatului de ţigară84 (vezi capitolul 52).

Cei cu expunere semnificativă la azbest şi rate crescute de mezoteliom includ lucrătorii din industria azbestului, izolatorii, montorii de ţevi, muncitorii şantierului naval, mecanicii de frână, lucrătorii de la căi ferate, muncitorii în construcţii, dulgherii, instalatorii, electricienii, pictorii, minerii fără azbest, sudorii, maşinistii, producătorii de produse minerale şi lucrătorii care efectuează întreţinerea, întreţinerea şi repararea izolaţiilor în construcţii, în plus,85. mai puţin obişnuit să vezi femei cu mezoteliom a căror singură expunere clară la azbest a fost din expunerea la hainele contaminate ale soţilor lor. Copiii care au fost expuşi accidental pot dezvolta mezoteliom la începutul vieţii adulte.

Pe lângă cei care au extras sau macinat azbest („primul val") şi cei care au lucrat cu azbest în industrie („al doilea val"), acum există un al treilea val de cei expuşi accidental la azbest în timpul expunerii pe termen scurt sau la nivel scăzut la domiciliu sau la locul de muncă86. Incidenţa poate creşte şi din cauza expunerii populaţiei, cum ar fi praful care s-a depus după prăbuşirea World Trade Center.87 În plus, utilizarea nanoparticulelor şi a nanotuburilor ridică îngrijorări pentru efecte toxice neprevăzute analoge cu cele ale azbestului, deşi acest lucru nu a fost dovedit.88,89.

Alte cauze ale mezoteliomului au fost postulate. A existat o mare controversă cu privire la faptul dacă un virus simian (SV40) care a contaminat vaccinul antipolio administrat din 1955 până în 1961 poate contribui la dezvoltarea mezoteliomului în Statele Unite şi alte ţări. SV40 este un candidat intrigant, deoarece poate imortaliza celulele prin legarea şi inactivarea atât a proteinei retinoblastom, cât şi a p53, paşi cheie de control pentru proliferare şi, respectiv, apoptoză. Într-o revizuire a 15 studii, ţesuturile mezoteliom au fost de 17 ori mai susceptibile de a avea dovezi de SV40 în comparaţie cu ţesuturile de control.90 În studiile pe celule şi animale, SV40 poate coopera cu azbest în inducerea deteriorării şi generarea mezoteliomului.91 Cu toate acestea, la oameni, nu a fost stabilită o relaţie cauzală, iar studiile epidemiologice au arătat o creştere a populaţiei până în prezent. expus la acest virus.92,93 O complicaţie suplimentară a analizei este recunoaşterea faptului că prezenţa secvenţelor de ADN SV40 singură nu dovedeşte rolul său în dezvoltarea tumorii; pentru a fi oncogene, proteinele virale trebuie să fie exprimate şi să afecteze funcţia proteinelor celulare necesare pentru funcţionarea normală a celulei. În acest moment, SV40 este încă un subiect de discuţii intense, mai mult ca posibil co-cancerigen cu azbest decât ca cauză primară a mezoteliomului. Vedeţi argumentele care abordează dovezile pentru94 şi contra95 SV40 ca o cauză a mezoteliomului.

Fumatul de ţigări nu este asociat cu o incidenţă crescută a mezoteliomului.96 Siliciul sau fibrele vitroase artificiale (lână de rocă/zgură şi fibră de sticlă) nu s-au găsit a fi asociate cu mezotelioame profesionale.97,98 Au fost identificate cazuri în exces de mezotelioame la lucrătorii rafinăriilor de petrol; odată se credea că acest risc se datorează expunerii la uleiul de petrol şi produsele acestuia, dar acum este atribuit expunerii profesionale la azbest.99 Radiaţiile ionizante pot fi o cauză sau pot contribui la dezvoltarea mezoteliomului; un risc mic crescut de mezoteliom a fost descris la pacienţii expuşi la substanţa de contrast Thorotrast (conţinând dioxid de toriu), la radioterapie şi la radiaţii de nivel scăzut ca lucrători ai energiei atomice.100

Expunerea la azbest din mediu este, de asemenea, asociată cu dezvoltarea mezoteliomului. Expunerea la doze mici la populaţii mari poate produce doar niveluri „de fundal" de azbest în ţesutul pulmonar, dar, din cauza numărului mare de indivizi expuşi în acest mod, poate duce la o creştere a numărului de cazuri de mezoteliom (similar cu expunerea pe scară largă la lumina soarelui şi dezvoltarea melanomului). În Turcia, o incidenţă extraordinar de mare a mezoteliomului se găseşte în anumite sate din centrul Turciei, cu expunere la praful de erionit, o formă fibroasă cristalină fără azbest a zeolitului mineral.

În cele din urmă, inflamaţia cronică a pleurei, aşa cum este observată în febra mediteraneană familială, s-a postulat că provoacă mezoteliom. Cel puţin patru cazuri de mezoteliom au fost raportate la pacienţii cu această boală, probabil din cauza serozitei recurente.104 Azbestul poate fi încă o cauză de bază sau un factor contributiv la pacienţii fără o expunere profesională clară, având în vedere că studiile despre sarcina de fibre sugerează că majoritatea locuitorilor urbani au unele fibre de azbest în plămâni.105

Deşi milioane de muncitori au fost expuşi la cantităţi semnificative de azbest, doar câţiva dezvoltă mezoteliom, ceea ce face probabil ca există factori genetici care cresc susceptibilitatea. Susţinerea noţiunii de susceptibilitate genetică este identificarea mai multor clustere ale acestei boli în familii,106 deşi clusterele pot fi explicate şi prin expunerea comună a mediului la azbest. Cu toate acestea, în regiunea Capadociană a Turciei, unde expunerea la erionit este larg răspândită, susceptibilitatea la mezoteliom pare să fie moştenită într-un model autozomal dominant.107 Genele de susceptibilitate la mezoteliom au fost raportate folosind studii de asociere la nivelul genomului. proteina-1), o descoperire care leagă predispoziţia la mezoteliom cu predispoziţia la alte tumori, cum ar fi melanomul uveal, deşi această caracteristică familială este mai puţin frecventă în mezoteliom.109

CARACTERISTICI GENETICE

Cele trei gene supresoare tumorale cel mai frecvent implicate în mezoteliom sunt CDKN2A (sau P16INK4A-P14ARF), gena neurofibromatozei de tip 2 (NF2) şi gena legată de ubiquitinare BAP1. pierderi de regiuni cromozomiale, sugerând că aceste regiuni pot conţine gene pentru supresori tumorali cheie. Pierderile se găsesc în mod constant în regiunile 1p, 3p, 6q, 9p, 13q, 15q şi 22q. Oncogenele sau genele care promovează creşterea suspectate a juca un rol în mezoteliom includ pe cele care codifică pentru c-Myc şi pentru factorii de creştere sau receptorii factorilor de creştere (de exemplu, factorul de creştere derivat din trombocite, EGFR). Profilul expresiei genice şi secvenţierea de generaţie următoare încep să fie explorate şi probabil va oferi informaţii suplimentare asupra anomaliilor genetice critice pentru mezoteliom; descoperirile genetice pot oferi, de asemenea, informaţii de prognostic, pot ajuta la diagnosticare, pot ghida terapia şi pot sugera abordări terapeutice viitoare.111-113.

Actiunea fibrelor la pleura

Perioada lungă de latenţă dintre expunerea la azbest şi dezvoltarea mezoteliomului sugerează că sunt necesare mai multe anomalii genetice. Spre deosebire de situaţia carcinomului bronhogen, în care istoria naturală poate fi studiată prin accesarea repetată a epiteliului bronşic, spaţiul pleural nu este uşor de prelevat, făcând istoria naturală a mezoteliomului mai opac.114 Multe boli pleurale pot fi cauzate de fibrele de azbest, inclusiv plăci, plăci rotunjite, atelecte rotunjite,11 şi fibroase benigne. acestea, mezoteliomul are cea mai lungă latenţă.

Datorită formei lor lungi şi subţiri, fibrele de azbest sunt inhalate adânc în plămân şi se translocă de la plămân în spaţiul pleural şi se acumulează la pleura parietală, unde pot

interacţiona cu celulele mezoteliale de-a lungul deceniilor.114 S-a descoperit că fibrele se acumulează în anumite puncte, unde se acumulează şi carbonul, văzut ca „puncte negre" de toracoscopie; aceste pete corespund probabil locurilor de epurare limfatică a lichidului pleural şi a celulelor.116 Fibrele sunt ingerate de macrofage, inducând o inflamaţie cronică în plămâni şi pleurei. Fibrele pot fi, de asemenea, interiorizate de celulele mezoteliale, unde pot interfera cu segregarea cromozomilor, ducând la deteriorarea cromozomilor şi pot genera specii reactive de oxigen prin conţinutul lor de fier, ceea ce duce la leziuni oxidante ale ADN-ului.117 Din studiile pe celule şi animale, se pare că azbestul poate răni cromozomii atât prin generarea de leziuni mecanice ale cromozomilor, cât şi prin distrugerea cromozomică a ADN-ului. somes.118 În acest proces, celulele dezvoltă o proliferare nereglementată şi o rezistenţă crescută la apoptoză.119 Combinaţia dintre inflamaţia cronică şi deteriorarea cromozomială şi ADN poate explica efectul lor cancerigen puternic. Pierderea zonelor genetice cheie care conţin supresori tumorali poate fi paşi critici în generarea mezoteliomului. Dacă SV40 contribuie la acest proces, poate fi prin legarea şi inactivarea regulatorilor cheie ai creşterii şi supravieţuirii celulelor, retinoblastomului şi proteinelor p53.

CARACTERISTICI CLINICE

Vârsta medie la prezentare este de 60 de ani din cauza latenţei lungi (de obicei 30 până la 40 de ani) de la momentul primei expuneri la azbest până la dezvoltarea bolii evidente clinic.78 Incidenţa este mai mare la bărbaţi, probabil pentru că mai mulţi bărbaţi au lucrat în meserii legate de azbest.

Simptomele şi constatările fizice nu sunt, în general, specifice bolii. Majoritatea pacienţilor prezintă dureri toracice nonpleuritice sau dispnee.120 În comparaţie cu bolile pleurale metastatice, durerea de la mezoteliom poate fi severă, dureroasă şi adesea foarte greu de controlat. Plângeri mai puţin frecvente sunt tusea, febra, frisoanele, transpiraţiile şi oboseala. Oboseala, caşexia şi durerea sunt frecvente în boala avansată. Examenul fizic este de obicei remarcabil doar pentru semnele legate de prezenţa unui revărsat sau a unei mase pleurale. Mai târziu, în cursul bolii, se poate aprecia adesea pierderea de volum şi scăderea mobilităţii peretelui toracic pe partea laterală a tumorii primare. Ocazional, tumora se poate extinde direct în peretele toracic şi poate fi detectată ca o masă sensibilă sau nedureroasă a peretelui toracic.

Rezultatele de laborator sunt, de asemenea, nespecifice şi includ anemie şi trombocitoză. Trombocitoza (trombocite > 400.000/pL) poate fi observată la 40% dintre pacienţi, se poate datora producţiei de către tumora interleukinei-6 şi augurează un prognostic prost.121,122 Măsurarea mezotelinei în ser arată promiţătoare pentru diagnosticul mezoteliomului şi pentru monitorizarea progresiei bolii123.

EVALUARE RADIOGRAFICĂ

Cele mai frecvente constatări la radiografie toracică sunt revărsarea pleurală unilaterală moderată până la mare sau îngroşarea pleurală unilaterală (nodulară sau netedă)120 (Fig.

82-3 şi Video 82-4. Într-un studiu pe 99 de pacienţi cu mezoteliom malign, cea mai frecventă constatare pe CT a fost o extensie a tumorii de suprafaţă în formă de scoarţă a tumorii de pe suprafaţa pleurală28-4). (70%).124 Alte constatări au inclus învăluirea plămânilor circumferenţiali de către noduli multipli (eFig. 82-5) (28%), îngroşarea pleurală cu o margine neregulată între plămân şi pleură (26%) şi îngroşarea pleurală cu noduli pe bază pleurală (20%). 82-5). Pe măsură ce boala progresează şi plămânul devine mai înglobat cu tumora, există adesea o pierdere de volum cu o deplasare a mediastinului spre partea laterală a tumorii primare (vezi Fig. 82-3). Este important de reţinut că plăcile pleurale nu sunt adesea vizibile; doar 28% au plăci evidente radiografic (eFig. 82-8).125 Ganglionii limfatici mediastinali mari sunt mai compatibili cu boala metastatică decât cu mezoteliom. Adenopatie mediastinală pe radiografii toracice sau CT ca iniţială

Figura 82-3 Mezoteliom. Scanarea CT axială a toracelui arată îngroşarea pleurală dreaptă difuză (săgeţi) asociată cu o pierdere marcată de volum la nivelul toracelui drept. De remarcat prezenţa implicării pleurale mediastinale (vârf de săgeată).

Prezentarea mezoteliomului a fost raportată, dar este extrem de rară,126 deşi scanarea PET identifică adesea ganglioni activi care sunt normali ca mărime şi formă pe imagistică.127 Caracteristicile radiografice care favorizează diagnosticul de mezoteliom malign faţă de boala pleurală metastatică au fost găsite prin analiza multivariată ca includ implicarea pleurală asemănătoare cojii, grosimea mediastinală şi implicarea pleurală mai mare decât a pleurală14.

Unii clinicieni preferă RMN (eFig. 82-9) decât CT pentru stadializarea şi evaluarea preoperatorie deoarece, aşa cum sa raportat într-un studiu, RMN poate demonstra extinderea bolii şi în special peretele toracic şi invazia diafragmatică mai bine decât CT128 (Fig. 82-4). Cu toate acestea, acest lucru nu s-a dovedit încă să confere un avantaj clinic important. Într-un studiu anterior, Heelan şi colegii de muncă129 au găsit, de asemenea, RMN-ul superior în detectarea invaziei tisulare în aceste zone; cu toate acestea, ei nu au găsit nicio îmbunătăţire a stadializării şi nicio modificare a terapiei datorită utilizării acesteia.

PET şi în special PET/CT sunt promiţătoare ca instrument de diferenţiere a bolilor benigne de cele maligne şi ca instrument adjuvant pentru stadializare (Fig. 82-5; vezi eFigurile 82-4E-H şi 82-5C). Într-o comparaţie a diferitelor tehnici imagistice de diagnosticare la pacienţii cu mezoteliom care au suferit apoi o intervenţie chirurgicală, PET/CT a fost mai precisă decât PET, CT sau RMN în monoterapie.130 Se speră că evaluarea funcţională prin PET poate fi, de asemenea, utilă pentru stratificarea pacienţilor în funcţie de prognostic131 şi pentru monitorizarea răspunsului la terapie.132.

La pacienţii care sunt luaţi în considerare pentru o procedură extinsă de debulking, cum ar fi pneumonectomia extrapleurală (în care întreaga pleura este îndepărtată împreună cu pericardul, diafragmul şi plămânul ipsilateral), trebuie depus toate eforturile pentru a defini

extinderea bolii, în special pentru a exclude pacienţii cu extensie nebănuită dincolo de pleura. O combinaţie a tehnicilor imagistice poate fi necesară pentru a determina cea mai bună abordare a pacientului.133 Imagistica singură poate fi insuficientă; pentru pacienţii evaluaţi pentru intervenţie chirurgicală, chiar şi pentru cei cu imagistică negativă, evaluarea preoperatorie va include adesea studii suplimentare, cum ar fi ultrasonografia endoscopică cu biopsie a ganglionilor suspecti sau vizualizarea toracoscopică a pleurei sau peritoneului contralateral (vezi secţiunea „Terapia chirurgicală", mai târziu).134

DIAGNOSTIC

Rolul examenului citologic al lichidului pleural în stabilirea unui diagnostic este controversat, unele grupuri demonstrând un nivel ridicat de specificitate diagnostică, iar altele solicitând analiza histopatologică tisulară.

Figura 82-4 Mezoteliom. Imagistica prin rezonanţă magnetică a aceluiaşi pacient ca în Figura 82-3 cu mezoteliom malign care arată invazia diafragmului de către tumoră (săgeată).

are o specificitate mare (peste 90%), dar doar o sensibilitate de 50% pentru diagnostic.139 Alţi biomarkeri precum acidul hialuronic, osteopontina şi fibulina 3 nu au specificitate.139a Specificitatea ridicată a mezotelinei înseamnă că un pacient cu o efuziune nediagnosticată şi un nivel crescut de mezotelină seric are un nivel ridicat de mezoteliom similar. Nivelurile biomarkerului mezotelinei din lichidul pleural pot fi de asemenea utile în diagnostic.140

Biopsia pleurală închisă lipseşte adesea ţesutul malign, deşi randamentul poate fi îmbunătăţit folosind CT sau ghidare ultrasonografică. Într-un studiu în care pacienţii au fost repartizaţi aleatoriu la biopsie pleurală închisă sau biopsie ghidată CT, mezoteliomul a fost diagnosticat prin biopsie pleurală închisă cu o sensibilitate de 55% (6/11) şi prin biopsie ghidată CT cu o sensibilitate de 89% (8/9); deşi diferenţa nu a fost semnificativă din cauza numărului mic, un avantaj diagnostic similar al biopsiei ghidate de CT a fost găsit pentru alte afecţiuni maligne pleurale.54 Cu colorațiile imunohistochimice actuale, mezoteliomul poate fi de obicei, deşi nu întotdeauna, diferenţiat de adenocarcinomul metastatic. Este adesea mai greu de diferenţiat mezoteliom de hiperplaziile benigne ale celulelor mezoteliale care însoţesc adesea procesele inflamatorii la nivelul pleurei. În cazuri incerte, biopsia chirurgicală este necesară pentru a stabili un diagnostic definitiv. O biopsie chirurgicală nu numai că oferă specimene mai mari pentru imunohistochimie şi poate microscopie electronică, dar oferă şi informaţii critice despre comportamentul biologic al tumorii. Comportamentul mezotelioamelor este unic prin faptul că, de obicei, încep pe suprafaţa pleurală parietală cu mai multe colonii de celule care se unesc şi se răspândesc la pleura viscerală. Metastazele la distanţă sunt, în general, o descoperire foarte tardivă. În schimb, adenocarcinoamele metastatice sunt de obicei mai proeminente pe suprafaţa pleurală viscerală şi sunt adesea asociate cu metastaze la distanţă.

Tehnica preferată pentru biopsia chirurgicală este biopsia toracoscopică (vezi capitolul 24). Nu numai că toracoscopia are avantajul de a obţine probe mari, dar şi permite drenarea revărsaturilor şi eliberarea unui plămân prins.141 În plus, dacă plămânul nu este prins, talc poate fi insuflat la sfârşitul procedurii pentru a realiza o pleurodeză. Localizarea locului de inserare a toracoscopului este o consideraţie importantă în cazul în care se încearcă debulkingul tumorii în viitor, din cauza tendinţei mezoteliomului la biopsia seminţelor şi locurile tubului toracic.135 Diagnosticul greşit cu toracoscopie a fost rareori raportat şi, în acele cazuri, s-a considerat că se datorează aderenţelor care împiedică accesul la tumora primară,142. randament diagnostic la fel de mare.

S-a raportat că insuflaţia cu talc are o rată de succes mai mare de 95% în prevenirea efuziunii pleurale recurente în această situaţie143 (vezi Video 24-5). Pleurodeza cu talc nu interferează aparent cu încercările ulterioare de debulking chirurgical. Cu toate acestea, pleurodeza cu talc interferează cu orice terapie intrapleurală care ar putea fi luată în considerare, ca în studiile clinice de terapie genică, deci acest lucru ar trebui luat în considerare înainte de a urma pleurodeza. Pleurodeza de talc poate, de asemenea, confunda interpretarea PET, care poate prezenta o activitate crescută în zonele de depunere de talc pentru perioade lungi de timp după pleurodeză48 (vezi Fig. 82-2). În astfel de cazuri, PET/CT poate fi de ajutor prin localizarea activităţii crescute pe PET în zonele de atenuare crescută pe CT datorită talcului.48

CARACTERISTICI PATOLOGICE

Dilema pentru patolog poate fi în diferenţierea mezoteliomului atât de adenocarcinomul metastatic, cât şi de mezoteliul reactiv nemalign. Utilizarea unui panou de coloraţii imunohistochimice este acum standard pentru diagnosticul mezoteliomului, inclusiv anticorpii care se colorează pozitiv pentru mezoteliom (calretinină, citokeratină 5/6, WT1) şi cei care colorează negativ (de exemplu, coloraţii specifice adenocarcinomului, cum ar fi CEA, MOC-31, panoul de Ber-EP, B71434). anticorpii utilizaţi pot depinde de diagnosticul diferenţial luat în considerare.145 Caracteristicile ultrastructurale observate cu microscopia electronică care sunt tipice mezoteliomului includ tonofilamente citoplasmatice şi microvilozităţi lungi, sinuoase, ramificate; în contrast, microvilozităţile adenocarcinoamelor sunt relativ scurte, largi şi drepte.146 În zilele noastre, microscopia electronică este rareori sau vreodată folosită, deoarece imunohistochimia este mai rapidă, mai ieftină şi mai utilă; dacă este necesar, microscopia electronică pentru detectarea microvilozităţilor poate fi efectuată şi pe ţesutul fixat cu formol din blocuri de parafină.145 Deşi au fost folosite o varietate de coloraţii imunohistochimice pentru a diferenţia mezoteliom de adenocarcinom, niciuna nu este specifică, mai ales în cazul tumorilor slab diferenţiate. Mezoteliomul sarcomat şi bifazic ridică probleme speciale, de obicei în diferenţierea de alte tumori sarcomatoase.144

PROGNOSTIC ŞI STANALIZAREA

Supravieţuirea mediană pentru pacienţii cu mezoteliom malign este între 9 şi 12 luni de la momentul diagnosticului.147,167 Indiferent de terapie, pacienţii cu tipul de celule epiteliale

se descurcă cel mai bine, iar cei cu tipul de celule sarcomatoase cel mai rău, cu mixt sau bifazic, de obicei, între celelalte două tipuri147. durerile toracice au fost asociate cu un prognostic mai prost.121,148

Stadializarea este o problemă pentru acei pacienţi la care se are în vedere intervenţia chirurgicală şi continuă să fie controversată. Înainte de propunerea unui sistem de stadializare bazat pe TNM de către Grupul Internaţional de Interes pentru Mezoteliom (IMIG),149 au existat cel puţin alte şase sisteme propuse pentru stadializarea mezoteliomului. Niciunul dintre cele şase nu s-a dovedit clar că prezice supravieţuirea, inclusiv cel mai utilizat sistem de stadializare Butchart.150 Sistemul de stadializare bazat pe IMIG TNM este organizat într-o manieră similară cu sistemul utilizat în prezent pentru carcinomul pulmonar fără celule mici (Tabelul 82-4). Studii chirurgicale suplimentare de la Memorial Sloan Kettering au susţinut valoarea prognostică a acestui sistem.151,152 De exemplu, pacienţii cu boală în stadiul I au avut o supravieţuire mediană de 30 de luni, iar cei cu stadiul IV au avut o supravieţuire mediană de 8 luni. 82-5). Trebuie remarcat faptul că acest sistem de stadializare necesită rezecţie pentru a determina implicarea marginilor chirurgicale, limitându-şi aplicabilitatea mai ales la stadializarea postchirurgicală. Un nou sistem de stadializare este conceput de către Asociaţia Internaţională pentru Studiul Cancerului pulmonar (IASLC) şi IMIG, care au asamblat o bază de date mare, multicentrică şi internaţională de pacienţi; o analiză iniţială

De la Rusch V, Grupul IMI: Un nou sistem internaţional de stadializare TNM propus pentru mezoteliom pleural malign. Chest 108:1122-1128, 1995.

Tabelul 82-5 Sistemul de stadializare Brigham pentru mezoteliom pleural malign

*Adenopatia intrapleurală este orice nodul prezent în învelişul pleural rezecat.

De la Sugarbaker DJ, Norberto JJ, Swanson SJ: Stadializarea chirurgicală şi evaluarea pacienţilor cu mezoteliom pleural malign difuz. Semin Thorac Cardiovasc Surg 9:356-360, 1997.

indică faptul că stadializarea folosind descriptorii tumorali şi ganglionar descrie eficient prognosticul.154

Sistemele de stadializare pot fi completate cu sisteme de scor prognostic care nu necesită stadializare chirurgicală. Sistemele de scor prognostic propuse de Organizaţia Europeană pentru Cercetare şi Tratamentul Cancerului şi de Grupul B de Cancer şi Leucemie încorporează starea de performanţă, histopatologie şi alte studii de laborator.121 O modificare a nivelurilor biomarkerilor poate fi o caracteristică de prognostic precisă.155

ABORDAREA TERAPIEI

Cea mai bună terapie pentru mezoteliom nu este cunoscută. În parte, deoarece mezoteliomul este neobişnuit şi dispersat la nivel internaţional, au existat mai puţine studii randomizate, controlate decât sunt obişnuite pentru alte tumori. Ghidurile pentru terapie au fost propuse de Societatea Europeană de Respiraţie,156 de Institutul de Cercetare a Bolilor de azbest din Australia157 şi de National Comprehensive Cancer Network.158

Terapie chirurgicală

Cele două obiective potenţiale ale terapiei chirurgicale pentru mezoteliom sunt ameliorarea simptomelor şi reducerea volumului tumorii cu intenţie terapeutică. Mulţi cred că terapia ar trebui să urmeze paradigma de tratament dezvoltată pentru cancerul ovarian din cauza asemănărilor în comportamentul biologic al cancerului şi a originii embriologice similare a celulelor tumorii primare.159 În ambele boli, rezecţia chirurgicală singură nu previne reapariţia bolii. Cu toate acestea, abordarea debulking chirurgicală urmată de chimioterapie sistemică a demonstrat un succes semnificativ pentru tratamentul cancerului ovarian. Pentru debulkingul chirurgical al mezoteliomului, sunt utilizate în mod obişnuit două abordări chirurgicale, pleurectomia cu decorticaţie (P/D) sau pneumonectomia extrapleurală (EPP). P/D îndepărtează toate bolile grave de pe toate suprafeţele pleurale şi păstrează plămânul subiacent; în recomandările IASLC şi IMIG, se propune un P/D „extins" pentru situaţia în care se rezecează şi diafragma sau pericardul.160 EPP presupune îndepărtarea în bloc a plămânului împreună cu pleura parietală, pericardul şi diafragma înconjurătoare, cu pericardul şi diafragma înlocuite apoi cu grefe sintetice. Toate acestea sunt proceduri dificile din punct de vedere tehnic şi ar trebui efectuate numai de chirurgi cu experienţă vastă. EPP este deosebit de dificilă şi a fost asociată iniţial cu o morbiditate inacceptabil de mare de 30%. Cu toate acestea, cu progresele în tehnicile chirurgicale, anestezice şi de îngrijire critică şi selecţia mai exigentă a pacienţilor, centrele cu experienţă raportează acum rate de mortalitate mai mici de 4%, o rată comparabilă cu pneumonectomia standard.161 Atât P/D, cât şi EPP sunt realizate printr-o toracotomie posterolaterală extinsă şi, aşa cum am menţionat mai devreme, nici procedura anterioară nu este o contraindicaţie a talcului.

Evaluarea preoperatorie a pacienţilor luaţi în considerare pentru intervenţie chirurgicală include o evaluare amănunţită a stadiului tumorii, a funcţiei cardiace şi a funcţiei pulmonare. Majoritatea intervenţiilor chirurgicale se limitează la cei cu caracteristici morfologice ale celulelor epiteliale. Dacă operaţia de debulking este benefică, este esenţial ca tumora să fie într-un stadiu incipient şi limitată la un hemitorace. CT toracic şi RMN sunt primii paşi obişnuiţi în stadializare. RMN-ul este preferat de unele centre pentru evaluarea extensiei transdiafragmatice a tumorii (vezi Fig. 82-4) şi mulţi solicită acum şi PET sau PET/CT (vezi Fig. 82-5 şi eFigurile 82-4E-H şi 82-5C). Recunoaşterea faptului că implicarea ganglionilor mediastinali este un semn de prognostic nefavorabil a determinat centrele să necesite fie mediastinoscopia cervicală, ecografie endoscopică, fie ultrasonografie endobronşică cu biopsie a ganglionilor suspecti înainte de EPP. Chiar şi cu constatări negative la studiile imagistice, unele grupuri efectuează stadializare chirurgicală extinsă cu

mediastinoscopie şi laparoscopie, deoarece mezoteliomul se răspândeşte adesea prin diafragmă către peritoneu.134

Pentru pacienţii care finalizează cu succes un astfel de screening extins, câteva serii mari sugerează că procedurile chirurgicale de debulking pot oferi un avantaj de supravieţuire. În primele studii în care s-au efectuat ambele intervenţii chirurgicale, părea ca şi cum pleurectomia era superioară, cu o supravieţuire mai bună decât EPP.151,162 Cu toate acestea, într-un raport de urmărire, aceiaşi investigatori au constatat că nu există nicio diferenţă în supravieţuirea mediană între cele două proceduri chirurgicale de debulking.152 Ambele serii au arătat că eşecul după pleurectomia este mai des extra-raciocă locală. Aceste rezultate subliniază dificultatea în eradicarea mezoteliomului doar prin intervenţie chirurgicală.

Pe baza unor astfel de studii care arată că doar intervenţia chirurgicală este insuficientă pentru a vindeca mezoteliom, Sugarbaker şi colegii161 de la Brigham and Women's Hospital au dezvoltat o strategie de debulking tumorală folosind EPP urmată de chimioterapie şi radioterapie cu doze mari pentru a distruge celulele tumorale reziduale. S-a raportat că această strategie a condus la o supravieţuire mediană de 19 luni şi o supravieţuire la 5 ani de 15%.161 Cu toate acestea, pacienţii cu toate cele trei variabile pozitive (un tip de celule epiteliale, margini curate după rezecţie şi ganglioni limfatici negativi) au avut o supravieţuire mediană de 51 de luni şi o supravieţuire la 5 ani de 46%. De remarcat, pacienţii cu tip de celule sarcomatoase au avut rezultate deosebit de proaste. Aceste rezultate, deşi interesante, au fost criticate pentru prejudecăţile de selecţie. Având în vedere lipsa unor studii prospective randomizate care să compare intervenţia chirurgicală cu sau fără terapie adjuvantă cu managementul medical sau îngrijirea de susţinere, beneficiul terapeutic sau chiar paliativ al debulking chirurgical urmat de chimioterapie şi radioterapie rămâne necunoscut. Unii critici subliniază că există unii supravieţuitori pe termen lung fără tratament şi că intervenţia chirurgicală poate dăuna de fapt pacienţilor fără a îmbunătăţi supravieţuirea.163 De exemplu, într-un studiu prospectiv nerandomizat, 52 de pacienţi care au primit intervenţii chirurgicale şi alte tratamente (chimioterapie sau radioterapie) au fost comparaţi cu 64 de pacienţi fără tratament. Deşi s-a considerat că tratamentele oferă o ameliorare, nu a existat nicio diferenţă semnificativă în supravieţuire între pacienţii trataţi şi cei netrataţi.164 Până la realizarea unor studii randomizate, cel mai bun plan de tratament pentru pacienţii cu mezoteliom va rămâne necunoscut.

Debulkingul chirurgical a fost combinat cu o varietate de alte abordări citoreductoare pentru a distruge celulele tumorale reziduale de pe suprafaţa cavităţii toracice, inclusiv hipertermia şi terapia fotodinamică, fără succes convingător. În acest moment, nu se cunoaşte valoarea decupării chirurgicale şi a măsurilor adjuvante, cum ar fi hipertermia, terapia fotodinamică, chimioterapie, imunoterapie şi radioterapie. Este posibil ca o abordare de debulking urmată de o anumită modalitate de eradicare a tumorii reziduale să îmbunătăţească rezultatul. Problema chirurgiei radicale pentru mezoteliom a intrat din nou în literatura medicală.165,166 Cu toate acestea, până când nu vor fi întreprinse studii

randomizate şi nu se ajunge la un consens asupra stadializării, ambele fiind greu de realizat, acest lucru nu va fi cunoscut cu încredere.

Chimioterapia

Există două regimuri principale care sunt utilizate în mezoteliom. Cel mai frecvent utilizat acum include medicamentul antifolat multiţintit pemetrexed cu un medicament de platină, cum ar fi cisplatina. Utilizarea acestei combinaţii a fost comparată cu cisplatină în monoterapie într-un studiu mare de fază III pe 456 de pacienţi.167 Ratele de răspuns au fost semnificativ mai bune în braţul pemetrexed-cisplatină decât în braţul cu cisplatină în monoterapie (41,3% faţă de 16,7%), iar supravieţuirea a fost de asemenea semnificativ mai bună (supravieţuirea mediană, faţă de 1291 luni). Important, adăugarea de acid folic şi vitamina B12 a redus semnificativ toxicitatea fără a modifica beneficiul de supravieţuire.167 Celălalt regim utilizat în mod obişnuit este gemcitabină cu nucleotidă falsă cu un agent de platină. Aproape jumătate dintre pacienţii care au urmat acest regim de dublet au observat îmbunătăţirea simptomelor, 33% au avut un răspuns parţial şi 60% au avut boala stabilă; nu a fost demonstrat niciun beneficiu de supravieţuire în comparaţie cu martorii istorici.168

Agenţi mai noi în studiu

Studiile privind biologia moleculară a mezoteliomului şi mecanismele celulare care conduc la un fenotip malign au condus la identificarea mai multor ţinte terapeutice posibile pentru tratamentul acestei boli. Unele dintre acestea sunt investigate în studii clinice (vezi www.clinicaltrials.gov). Anticorpii monoclonali marcaţi cu toxine care vizează proteina mezotelină de pe suprafaţa celulelor mezoteliomului au produs unele răspunsuri majore în studiile cu imunotoxine.169

Radioterapia

În ciuda dovezilor din studiile in vitro,170 experienţa clinică raportată de oncologii radioterapiei sugerează că mezoteliomul este o tumoare deosebit de rezistentă la radio. În plus, radiaţia toracelui implicat este limitată de prezenţa organelor radiosensibile şi de natura extinsă a tumorii. În consecinţă, utilizarea sa pare limitată la terapia adjuvantă pentru pacienţii care au suferit PPE şi la tratamentul paliativ al leziunilor dureroase ale peretelui toracic. Iradierea profilactică a peretelui toracic poate reduce incidenţa recidivelor peretelui toracic la locurile de incizie, dar nu există un consens cu privire la utilizarea acestuia şi sunt necesare studii controlate randomizate.171 Un domeniu de cercetare activă în curs de desfăşurare este rolul iradierii hemitoracelui cu doze mari după EPP pentru boala în stadiu incipient. La pacientii atent stadializati, aceasta abordare a dus la o reducere marcata a recidivelor tumorale locale, desi aproape jumatate dintre pacienti au dezvoltat ulterior metastaze izolate la distanta.172

Imunoterapie

Se ştie că un răspuns imunitar, deşi slab, este indus de mezoteliom.173 Aceste cunoştinţe au determinat un număr de investigatori să studieze diferite moduri de a întări acel răspuns. Instilarea intrapleurală a citokinelor este limitată de timpul scurt de înjumătăţire al majorităţii citokinelor, necesitând injecţii repetate sau perfuzie continuă printr-un cateter pleural. În studiile raportate la începutul anilor 1990, interferon-y intrapleural de două ori pe săptămână timp de 2 luni a fost raportat că induce o rată de răspuns de 56% în stadiul incipient al bolii.174 O perfuzie intrapleurală continuă de interleukină-2 a indus un răspuns parţial la 4 din 21 de pacienţi şi o supravieţuire globală de 16 luni, atât în cazuri, cât şi în efecte secundare, au fost minime şi primare. simptome constituţionale. Studiile la animale sugerează că interferonii au un efect antiproliferativ asupra celulelor mezoteliomului şi sporesc efectul citotoxic al cisplatinei. Rezultatele acestor studii au condus la dezvoltarea unui studiu de fază II cu cisplatin-doxorubicină şi interferon alfa-2b în mezoteliom malign avansat.176 Răspunsul global a fost modest; totuşi, mielosupresia severă a fost observată la majoritatea pacienţilor, limitând aplicarea acestui tratament.176 Au fost studiate vaccinuri specifice pacientului, la fel ca şi alte imunoterapii, iar acesta rămâne un domeniu de cercetare foarte activ.177,178.

Terapia genică

Terapia genică poate fi deosebit de potrivită pentru utilizare în mezoteliom deoarece boala este de obicei localizată într-un spaţiu care poate fi atins relativ uşor şi oferă o suprafaţă mare pentru transferul de gene.179 Strategiile care au fost investigate pentru tratamentul mezoteliomului includ compensarea mutaţiilor, chimioterapia moleculară şi imunopotenţiarea genetică. Compensarea mutaţiei încearcă să blocheze sau să înlocuiască genele exprimate anormal. Cel mai bun exemplu în acest sens în mezoteliom este compensarea pentru absenţa expresiei genei p16, o anomalie consistentă în mezoteliom. Reexprimarea p16 folosind un vector adenoviral a îmbunătăţit supravieţuirea într-un model murin de mezoteliom.180 Chimioterapia moleculară este o tehnică de modificare genetică a celulelor pentru a le face susceptibile la un medicament. De exemplu, un vector adenoviral care conţine gena timidin kinazei herpes simplex a fost injectat în spaţiul pleural al pacienţilor; virusul este preluat de celulele mezoteliale, iar produsul genei timidin kinazei herpes simplex determină celulele să metabolizeze ganciclovirul într-un produs secundar toxic. La oameni, astfel de abordări au fost limitate de absorbţia virală neregulată şi de dezvoltarea imunităţii la virus.181 Imunopotenţiarea genetică utilizează inducerea genetică a unui răspuns antitumoral inflamator.182,182a.

Terapie paliativă

Durerea este frecventă şi adesea invalidantă. Invazia peretelui toracic poate provoca dureri somatice localizate, invazia nervului intercostal sau invazia vertebrală poate provoca dureri neuropatice, iar invazia pulmonară poate provoca dureri viscerale difuze. Opioidele, cum ar fi morfina lichidă plus morfina cu eliberare susţinută, sunt pilonul de control al durerii. Durerea somatică poate răspunde la medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene, iar durerea neuropată poate beneficia de un anticonvulsivant precum carbamazepina sau valproatul de sodiu. Unii pacienţi necesită ameliorarea durerii procedurale ca urmare a

analgeziei intratecale sau a blocului nervos. Cordotomia, crearea unei leziuni în tractul spinotalamic lateral în măduva spinării anterolaterală, a fost evaluată într-o revizuire sistemică; deşi cordotomia părea a fi sigură şi eficientă, au fost recomandate studii suplimentare şi un registru naţional.183

Dispneea şi tusea se datorează adesea revărsaturilor pleurale mari sau răspândirii tumorii. Abordarea paliaţiei a fost descrisă pentru revărsările pleurale maligne mai devreme în acest capitol, iar unele dintre aceste opţiuni sunt aplicabile şi revărsaturilor datorate mezoteliomului (vezi Tabelul 82-3). Pleurodeza cu talc este o opţiune în cazul în care nu este necesar un spaţiu pleural patent în viitor, ca şi pentru terapia intrapleurală în cadrul unui studiu clinic. Pleurodeza cu talc este rezonabil de eficientă şi un agent relativ ieftin pentru această sarcină. După cum s-a descris mai devreme, poate fi administrat sub formă de suspensie printr-un tub toracic sau sub formă de pulbere în timpul toracoscopiei cu efect egal. Indiferent, cu oricare dintre tehnici, plămânul afectat trebuie să fie capabil să se extindă, astfel încât pleura viscerală şi parietală să fie în contact. Plasarea unui cateter pleural tunelat pentru drenajul pleural cronic este o altă opţiune pentru aceşti pacienţi, aşa cum a fost descris mai devreme pentru revărsările pleurale maligne.

Îngrijirea psihosocială este, de asemenea, foarte importantă în ameliorare, având în vedere frica, mânia şi suferinţa asociate cu boala.184,185 Când pacienţii expuşi la azbest sunt eligibili pentru compensaţie, medicii pot furniza aceste informaţii pacienţilor; într-un studiu din Statele Unite, medicii au ratat adesea ocazia de a-şi informa pacienţii cu privire la despăgubiri şi reparaţii legale.186

CHEMOPREVENŢIE ŞI DESCRIEREA

Existenţa unor populaţii cu expunere cunoscută la azbest sugerează că o strategie eficientă de chimioprevenire ar putea reduce incidenţa mezoteliomului.187 Până în prezent, eforturile de chimioprevenire în populaţiile expuse la azbest nu au demonstrat eficacitate.188

Screeningul populaţiilor cu risc ridicat are potenţialul de a detecta leziuni precoce care ar putea răspunde mai bine la terapie. Studiile de screening ale populaţiilor cu risc ridicat sunt în desfăşurare pentru a determina valoarea scanării CT de rutină cu doze mici.189 Testarea mezotelinei serice are o rată semnificativă de preluare precoce (15% până la 40%), dar nu este suficient de sensibilă pentru a fi utilizată ca marker pentru mezoteliom în stadiu incipient; sunt necesari biomarkeri cu sensibilitate mai mare.190

Informaţii suplimentare despre cercetarea clinică şi de bază referitoare la mezoteliom pot fi găsite în rapoartele reuniunilor bianuale ale IMIG.

TUMORA FIBRĂ SOLITARĂ A PLEUREI

Tumorile fibroase solitare sunt tumori mezenchimale care pot apărea nu numai la nivelul pleurei, ci în întregul corp.192 Termenul de tumoare fibroasă solitară este utilizat acum în detrimentul termenilor anteriori, cum ar fi mezoteliom benign sau mezoteliom localizat, din

mai multe motive: pentru a-l distinge clar de mezoteliom malign, pentru a recunoaşte că originea sa celulară poate fi recunoscută şi, de asemenea, poate recunoaşte mai multă origine celulară. probabil din fibroblaste pluripotenţiale decât din celulele mezoteliale.193,194 Aceste tumori localizate ale pleurei sunt mai rare decât mezotelioamele maligne, reprezentând 8% din toate procesele patologice benigne ale toracelui şi 10% din toate neoplasmele pleurale.195 Mai mult de 50%

Sindroamele paraneoplazice sunt asociate cu aceasta tumora. Osteoartropatia hipertrofică a fost descrisă la 14%197 până la 19%193 dintre pacienţi şi, de obicei, se rezolvă în câteva luni după rezecţia tumorii.193 Hipoglicemia a fost descrisă între 4%193 şi 14%197 dintre pacienţii cu tumori fibroase solitare, deşi procentul poate fi supraestimat pentru că factorul medical care atrage atenţia pacientului poate fi supraestimat. Hipoglicemia apare din producerea de către tumoră a factorului de creştere asemănător insulinei 2, care are activitate insulină periferică şi la nivel hepatic.198 Ca şi în cazul altor tumori cu celule non-insulare asociate cu hipoglicemie, hipoglicemia poate fi tratată cel mai bine prin rezecţia completă a tumorii.199 Dacă acest lucru nu este posibil sau dacă există o întârziere, pacienţii au fost trataţi cu succes cu rezecţie chirurgicală. corticosteroizi, care pot suprima producţia de factor de creştere asemănător insulinei 2.199

Cele mai multe tumori fibroase solitare apar din pleura viscerală, dar unele apar din parietală.197 În cazurile în care apar în interiorul parenchimului pulmonar, marginea tumorală poate fi ataşată de pleura printr-un pedicul sau tulpină (vezi eFig. 56-11). Ele sunt de obicei rotunde şi ferme, cu margini clare şi pot creşte până la câţiva centimetri în diametru. Pe secţiunea tăiată, tumora are un aspect fibros spiralat cu ocazional calcificare, hemoragie şi necroză centrală. Celulele sunt alungite şi în formă de fus la examenul histologic. Prin imunohistochimie, tumora fibroasă solitară poate fi distinsă de mezoteliom malign prin colorarea sa pentru vimentină şi CD34 (un antigen al celulei progenitoare hematopoietice) şi prin lipsa de colorare pentru cheratina.197.200

Evaluarea imagistică relevă de obicei o leziune circumscrisă solitar (Fig. 82-6; vezi eFigurile 56-7, 56-8, 56-10 şi 56-11). Rareori poate ocupa întreg hemotoraxul (vezi

Figura 82-6 Tumora fibroasa solitara a pleurei. Imaginea CT axială arată o masă mare, oarecum eterogenă, în partea inferioară a pieptului drept, cu contact extins cu peretele toracic (săgeți).

eFig. 56-9), dar dimensiunea medie este de aproximativ 6 cm. Într-un studiu, majoritatea maselor păreau să aibă un aspect atipic pentru tumorile pe bază de pleurală, deoarece păreau să formeze un unghi acut cu peretele toracic la examenele radiografice (eFig. 82-10).201 Acest lucru se poate datora dimensiunii leziunilor şi tendinţei acestora de a atârna de un pedicul în plămân. vederi în decubit. CT sau RMN pot evidenţia zone eterogene de amplificare în unele tumori mai mari care se corelează patologic cu zonele de necroză chistică şi hemoragie (vezi eFigurile 56-7 şi 56-9). Toate au contururi netede sau lobulate,

fără dovezi de invazie în ţesuturile subiacente. Ocazional se observă calcificare densă.202 Constatările RMN sunt în concordanţă cu o tumoare fibroasă cu semnal scăzut pe imaginile ponderate T1 şi T2 (vezi eFigurile 56-7C şi D).203 Există puţine informaţii despre utilizarea PET pentru a diferenţia tumorile fibroase solitare de mezoteliom malign. Cu toate acestea, puţinele cazuri din literatură susţin constatarea unei absorbţii scăzute sau absente a 18F-fluorodeoxiglucozei pe imagistica PET a tumorii fibroase solitare (vezi eFig. 56-10C).204

Diagnosticul este puternic sugerat de radiografia toracică şi scanarea CT. Dacă este prezent un sindrom paraneoplazic împreună cu o tumoră mare a spaţiului pleural, diagnosticul de tumoră fibroasă solitară este probabil. Biopsia cu ac poate fi inutilă şi, chiar dacă o malignitate este prezentă într-o porţiune a tumorii, poate rata zonele de îngrijorare. Chirurgia este recomandata in majoritatea cazurilor atat pentru diagnostic prin excizie cat si pentru tratamentul definitiv.

Rezecţia chirurgicală va fi curativă în majoritatea cazurilor. Atunci când tumora provine din pleura viscerală, rezecţia chirurgicală poate implica rezecţia pene sau lobectomie. Recidivele au fost documentate la mulţi ani după rezecţie, uneori cu transformare malignă (vezi eFigs. 56-12 şi 56-13).193,205 Radiografiile toracice anuale sunt recomandate pentru urmărirea acestor pacienţi după rezecţie. Uneori revenirea unui sindrom paraneoplazic poate însoţi o recidivă a tumorii fibroase solitare.197

Tratamentul tumorilor recurente poate fi dificil dacă rezecţia nu este posibilă. Abordările actuale care vizează VEGF şi căile angiogenezei s-au arătat promiţătoare.192

LIMFOM DE EFUZIE PRIMARĂ

Limfomul primar de efuziune (PEL) este un tip de limfom cu celule B de grad înalt care creşte în cavităţile seroase ale corpului (pleurală, peritoneală şi pericardică) fără o masă tumorală detectabilă (Fig. 82-7), deşi ocazional poate apărea în ţesuturile extracavitare. limfoame.207 PEL este un limfom al cavităţii corporale cauzat de herpesvirusul uman 8 (HHV8),207 acelaşi virus care este cauza sarcomului Kaposi. Cele mai multe cazuri de PEL se găsesc la bărbaţi homosexuali cu boală avansată a virusului imunodeficienţei umane (HIV). În câteva cazuri, PEL a fost descrisă şi la pacienţii HIV negativi, de obicei persoane vârstnice de origine est-europeană/mediteraneană, într-un model epidemiologic similar cu cel al sarcomului Kaposi clasic HIV-negativ.207 Multe PEL la pacienţii seropozitivi.

Figura 82-7 Limfom primar de efuziune. Pe CT axial, malignitatea se manifestă în revărsate bilaterale. Săgeţile indică o pleură parietală minim îngroşată, fără nodularitate.

prezintă o coinfecţie cu virusul Epstein-Barr (EBV),207 sugerând un rol etiologic cooperant între HHV8 şi EBV. Cu toate acestea, se crede că HHV8 este factorul etiologic primar, iar identificarea HHV8 este necesară pentru diagnosticul PEL.207

PEL tinde să fie o manifestare tardivă a infecţiei cu HIV. Prin urmare, PEL trebuie luată în considerare la pacienţii cu boală HIV avansată cu revărsări limfocitare exudative mari. Scanările CT toracice vor evidenţia un grad mic de îngroşare pleurală, fără o masă tumorală sau adenopatie mediastinală208 (vezi Fig. 82-7). Lichidul pleural poate avea un nivel LDH foarte ridicat.194 Examenul citologic va evidenţia limfocite mari pleomorfe şi va sugera diagnosticul. Limfocitele se colorează negativ pentru antigenele celulelor B şi T.209 Identificarea HHV8 poate fi efectuată prin extragerea ADN-ului din ţesuturile implicate, urmată de analiză Southern blot, prin hibridizarea in situ a lamelor din probe încorporate în parafină şi prin reacţia în lanţ a polimerazei cu revers transcriptază a frotiurilor citologice sau blocurilor celulare.210

Prognosticul este prost, supravieţuirea raportată între 6 luni209 şi 9 luni211; prognosticul poate varia în funcţie de numărul de cavităţi corporale implicate.211 Tratamentul este de obicei încercat cu un regim asemănător CHOP (ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină şi prednison) şi, dacă pacientul este HIV pozitiv, cu terapie antiretrovială.212 Unii pacienţi au arătat beneficii de la terapia antiretrovială în monoterapie, ceea ce sugerează că limfomul poate fi mai eficient împotriva reconstituirii212. este aflat despre ciclul de viaţă al HHV8, există speranţă pentru o terapie specifică care vizează virusul cauzator.209

LIMFOM ASSOCIAT PIOTORAXULUI

Limfomul asociat piotoraxului (PAL) este un limfom HHV8-negativ asociat cu EBV.207 Este un limfom non-Hodgkin de grad înalt care apare ca o masă în spaţiul pleural al pacienţilor cu inflamaţie pleurală cronică de lungă durată, de obicei după pneumotoraxul artificial pentru tuberculoza pleuropulmonară, dar a fost raportată în principal şi în Japonia.213 Puţinele serii disponibile raportează o asociere puternică cu EBV, 70% dintre tumori având dovezi de EBV într-un studiu.215 Tipul de celulă este de obicei celule B cu caracteristici plasmacitoide frecvente, dar ocazional poate fi observat un fenotip dual B/T aberant.214 Spre deosebire de PEL, care este asociat cu imunodeficienţa HIV sau PAL, care este asociată cu imunodeficienţa HIV sau PAL de la vârstă. o imunosupresie pleurală locală şi stimulare antigenică.207

O analiză relativ mare a 106 pacienţi cu PAL în Japonia a arătat că vârsta medie la momentul diagnosticului este de 64 de ani (interval, 46 până la 82).215 La aceşti pacienţi, a existat un istoric de piotorax de cel puţin 20 de ani (media, 37 ani, maxim, 64 de ani), iar pacienţii erau predominant bărbaţi (12:1). Toţi au avut antecedente de inflamaţie cronică a pleurei, fie din cauza pneumotoraxului artificial pentru tratamentul tuberculozei pulmonare (80%), fie a pleuritei tuberculoase (17%). Febra şi/sau durerile de spate au fost simptomele frecvente la prezentare, iar radiografia toracică sau tomografia computerizată au arătat o masă pleurală localizată într-o zonă cu boală pleurală cronică.216 Scanările PET au fost raportate ca prezentând o absorbţie intensă în masă.217 Nu există serii mari de evaluare a tratamentelor specifice pentru această boală. În unele rapoarte, se pare că pacienţii se

descurcă mai bine cu radioterapie decât cu chimioterapie.218,219 În revizuirea a 106 dosare de pacienţi, pacienţii au fost supuşi unei varietăţi de tratamente, inclusiv rezecţie chirurgicală, chimioterapie cu regim CHOP sau radioterapie. 22%.215 La un pacient supus tratamentului, încărcarea seric EBV măsurată printr-o reacţie cantitativă în lanţ a polimerazei în timp real a corelat bine cu dimensiunea tumorii, sugerând că monitorizarea încărcăturii serice EBV ar putea fi utilă în managementul pacienţilor EBV-pozitivi cu această boală.219.

Puncte cheie

Efuziunile maligne se datorează cel mai frecvent cancerului pulmonar, urmat de cancerul de sân şi limfom.

Efuziunile maligne sunt adesea diagnosticate prin examen citologic (60% din cazuri), cu un randament mare pentru adenocarcinom şi un randament scăzut pentru carcinomul scuamos. Dacă rezultatele citologice sunt negative, biopsia ghidată de imagine şi toracoscopia au un randament ridicat (80% până la 100%) pentru diagnostic.

Malignitatea poate implica spaţiul pleural fără formarea unui revărsat. În cea de-a şaptea ediţie a stadializării tumorale-nod-metastaze pentru cancerul pulmonar, malignitatea pleurală cu sau fără revărsat este acum clasificată ca leziune metastatică (M1a, metastază intratoracică).

Atenuarea revărsaturilor pleurale maligne poate include atingeri repetate, pleurodeză cu talc sau drenaj cu cateter permanent, alegerea depinde de speranţa de viaţă a pacientului şi dacă plămânul se poate reextinde. Drenajul cateterului permanent poate fi o procedură ambulatorie şi duce la simfiză şi îndepărtarea cateterului la mulţi pacienţi.

Mezoteliom pleural trebuie luat în considerare la orice pacient cu un exudat persistent nediagnosticat, mai ales dacă există antecedente de expunere la azbest, dureri toracice, o îngroşare nodulară sub formă de scoarţă a pleurei şi implicarea pleurei mediastinale. Diagnosticul poate fi sugerat de un nivel crescut de mezotelină în ser sau lichid pleural, dar va necesita biopsie, adesea prin toracoscopie, pentru ţesut adecvat pentru panourile de colorații imunohistochimice.

Mezoteliomul pleural s-a demonstrat într-un studiu randomizat prospectiv mare că răspunde la cisplatină plus pemetrexed; deşi nu a fost studiată într-un studiu randomizat, chirurgia poate juca un rol în debulking şi ca parte a terapiei multimodale, inclusiv chimioterapie şi radioterapie.

Tumorile fibroase solitare ale pleurei sunt tumori mezenchimale care pot implica pleura viscerală şi sunt de obicei tratate cu succes prin rezecţie.

Limfomul primar de efuziune (PEL) şi limfomul asociat piotoraxului (PAL) apar în spaţiul pleural, primul prezentându-se fără masă, iar al doilea sub formă de masă. PEL este asociat cu

imunosupresia sistemică de la HIV şi este cauzată de herpesvirusul uman 8; PAL este asociat cu inflamaţia pleurală de lungă durată şi este asociat cu virusul Epstein-Barr.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Alleman JE, Mossman BT: Azbestul revizuit. Sci Am 277:70-75, 1997. Boutin C, Dumortier P, Rey F, şi colab: Black spots concentre oncogenic asbestos fibres in the parietal pleura: Thoracoscopic and Mineralogic study. Am J Respir Crit Care Med 153:444-449, 1996.

Broaddus VC, Everitt JI, Black B, Kane AB: Obiective pleurale neoplazice şi neoplazice după expunerea la fibre. J Toxicol Environ Health B Crit Rev 14:153-178, 2011.

Burrows CM, Mathews C, Colt HG: Predicţia supravieţuirii la pacienţii cu revărsate pleurale maligne simptomatice recurente. Cufăr 117:73-78, 2000.

Buttitta F, Felicioni L, Del Grammastro M, et al: Evaluarea eficientă a statusului mutaţiei egfr în lavaj bronhoalveolar şi fluide pleurale prin secvenţierea următoarei generaţii. Clin Cancer Res 19:691-698, 2013.

Creaney J, Francis RJ, Dick IM şi colab: Concentraţiile serice de mezotelină solubilă în mezoteliom pleural malign: relaţie cu volumul tumorii, stadiul clinic şi modificările sarcinii tumorale. Clin Cancer Res 17:11811189, 2011.

Davies HE, Mishra EK, Kahan BC şi colab.: Efectul unui cateter pleural permanent faţă de tubul toracic şi pleurodeza de talc pentru ameliorarea dispneei la pacienţii cu revărsat pleural malign: studiul controlat randomizat TIME2. JAMA 307:2383-2389, 2012.

Heffner JE, Nietert PJ, Barbieri C: pH-ul lichidului pleural ca predictor de supravieţuire pentru pacienţii cu revărsate pleurale maligne. Cufăr 117:79-86, 2000.

Husain AN, Colby T, Ordonez N şi colab.: Ghid pentru diagnosticul patologic al mezoteliomului malign: actualizarea din 2012 a declaraţiei de consens de la Grupul internaţional de interes pentru mezoteliom. Arch Pathol Lab Med 137:647-667, 2013.

Kane AB, Hurt RH: Nanotoxicologie: analogia cu azbest revizuită. Nat Nanotechnol 3:3 78-3 79, 2008.

Maskell NA, Gleeson FV, Davies RJ: Biopsie pleurală standard versus biopsie cu ac tăietor ghidată de CT pentru diagnosticul bolii maligne în efuziunile pleurale: un studiu controlat randomizat. Lancet 361:1326-1330, 2003.

Maskell NA, Lee YC, Gleeson FV şi colab.: Studii randomizate care descriu inflamaţia pulmonară după pleurodeză cu talc de diferite dimensiuni ale particulelor. Am J Respir Crit Care Med 170:377-382, 2004.

Nishikawa K, Takahashi K, Karjalainen A, et al: Mortalitatea recentă din mezoteliom pleural, modele istorice de utilizare a azbestului şi adoptarea de interdicţii: o evaluare globală. Environ Health Perspect 116:1675-1680, 2008.

Nishimura SL, Broaddus VC: Boală pleurală indusă de azbest. Clin Chest Med 19:311-329, 1998.

Olsen NJ, Franklin PJ, Reid A, et al: Creşterea incidenţei mezoteliomului malign după expunerea la azbest în timpul întreţinerii şi renovării casei. Med J August 195:271-274, 2011.

Prakash US, Reiman HM: Comparaţia dintre biopsia cu ac şi analiza citologică pentru evaluarea revărsaturilor pleurale: analiza analizei citologice în 414 cazuri. Mayo Clin Proc 60:158-164, 1985.

Roberts ME, Neville E, Berrisford RG şi colab: Management of a malign pleural efusion: British Thoracic Society pleural disease guideline. Thorax 65(Suppl 2):ii32-ii40, 2010.

Robinson BW, Lake RA: Progrese în mezoteliom malign. N Engl J Med 353:1591-1603, 2005.

Testa JR, Cheung M, Pei J şi colab.: Mutaţiile germinale BAP1 predispun la mezoteliom malign. Nat Genet 43:1022-1025, 2011.

Vachani A, Moon E, Albelda SM: Terapia genică pentru mezoteliom. Curr Treat Options Oncol 12:173-180, 2011.

Warren WH, Kim AW, Liptay MJ: Identificarea factorilor clinici care prezic îndepărtarea cateterului Pleurx la pacienţii trataţi pentru revărsat pleural malign. Eur J Cardiothorac Surg 33:89-94, 2008.

eFIGURE GALERIE DE IMAGINI

eFigura 82-1 Revărsat pleural datorat limfomului. A, Radiografia toracică frontală arată opacificarea completă a hemitoracelui drept din cauza unui revărsat pleural drept masiv. BE, CT toracic axial intensificat arată un revărsat pleural drept mare asociat cu o îngroşare pleurală multifocală proeminentă (săgeţi). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 82-2 Efectul revărsat pleural asupra poziţiei mediastinale. A, Radiografia frontală a toracelui la un pacient cu revărsat mare stâng arată deplasarea contralaterală a structurilor cardiomediastinale; observaţi deplasarea spre dreapta a traheei (săgeată). B, Radiografia

toracică frontală la un pacient cu revărsat pleural drept moderat, evidenţiază o uşoară deplasare ipsilaterală a structurilor cardiomediastinale; observaţi o uşoară deplasare spre dreapta a traheei (săgeată). Revărsatul pleural corect la acest pacient sa datorat adenocarcinomului mucinos metastatic. (Imaginile CT şi PET pentru acest pacient sunt prezentate în eFig. 53-4.) (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 82-3 Aspectul CT toracic al bolii pleurale maligne. AD, CT toracic axial intensificat evidenţiază îngroşare pleurală extinsă, nodulară, circumferenţială (puncte de săgeţi) din cauza malignităţii bronhogenice metastatice. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 82-4 Mezoteliom pleural malign: CT toracic şi aspect PET/CT. AD, CT toracic axial neintensificat evidenţiază îngroşare pleurală nodulară extinsă, circumferenţială (săgeţi) asociată cu o uşoară pierdere a volumului toracic drept. Imaginile PET EH, coronale (E şi H), sagitale (F) şi axiale (G) arată activitate metabolică intensă care implică circumferenţial pleura dreaptă (săgeţi), corelând cu constatările CT toracice. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 82-5 Mezoteliom pleural malign: noduli pleurali. A şi B, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare arată noduli mari aproape circumferenţial care implică pleura dreaptă. C, Imaginea PET axială arată o activitate metabolică extinsă în noduli. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 82-6 Mezoteliom pleural malign: invazia peretelui toracic şi a diafragmei. AD, CT toracic axial intensificat arată îngroşarea pleurală dreaptă extensivă, nodular, cu extinderea bolii pleurale în peretele toracic adiacent (săgeţi). Este prezentă o îngroşare extinsă a ţesuturilor moi nodulare care implică pleura bazală şi hemidiafragmul drept (vârfuri de săgeată), iar plăcile pleurale parţial calcificate (săgeţi duble), reprezentând boli pleurale legate de azbest, sunt observate bilateral. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 82-7 Mezoteliom pleural malign: metastaze limfatice. CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare arată pierderea de volum care afectează toracele drept asociată cu

îngroșare interstițială extinsă. Este prezentă o îngroșare clară a septului interlobular nodular (puncte de săgeți). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 82-8 Mezoteliom pleural malign care complică boala pleurală legată de azbest. Radiografia frontală a toracelui arată o îngroșare pleurală nodulară extinsă care afectează pleura dreaptă asociată cu o ușoară pierdere de volum care afectează plămânul drept. Sunt prezente plăci pleurale diafragmatice calcificate (săgeți), care reflectă boala pleurală legată de azbest. (Vezi CT toracic pentru acest pacient în eFig. 82-6.) (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 82-9 Mezoteliom pleural malign: aspect imagistic prin rezonanță magnetică. A și B, Imagistica ponderată axială T1 înainte (A) și după (B) administrarea de contrast intravenos arată creșterea îngroșării circumferențiale a pleurului drept cu noduritate clară care implică fisura majoră dreaptă (săgeți). Imaginile ponderate T1 coronale neintensificate (C) și saturația grăsime sagitală îmbunătățită (D) arată îngroșarea pleurală extinsă și îmbunătățirea cu aspect nodular care implică fisura majoră dreaptă (săgeți). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 82-10 Tumora fibroasa solitara a pleurei care creeaza unghiuri acute cu peretele toracic. A, Radiografia toracică frontală arată o masă toracică periferică dreaptă focală, circumscrisă, creând un unghi ascuțit (săgeată) în punctul său de contact cranian cu peretele toracic. BE, CT toracic axial intensificat arată o masă circumscrisă, omogenă, înconjurată de peretele toracic inferior drept, creând unghiuri acute (săgeți) cu peretele toracic, crescând posibilitatea unei locații în plămânul subpleural, mai degrabă decât în peretele toracic. Lungimea mare de contact a leziunii cu peretele toracic (linii punctate, D), favorizează o origine a peretelui toracic. Prelevarea de țesut a evidențiat o tumoare fibroasă a pleurei. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

Referințe

Light RW: Pleural diseases, ed 6, Philadelphia, 2013, Lippincott Williams & Wilkins.

Heffner JE, Nietert PJ, Barbieri C: pH-ul lichidului pleural ca predictor de supraviețuire pentru pacienții cu revărsate pleurale maligne. Cufăr 117(1):79-86, 2000.

Robinson BWS, Lake RA: Progrese în mezoteliom malign. N Engl J Med 353:1591-1603, 2005.

Rodriguez-Panadero F, Borderas Naranjo F, Lopez Mejias J: Tumori metastatice pleurale și efuzii. Frecvența și mecanismele patogene într-o serie post-mortem. Eur Respir J 2:366-369, 1989.

Johnston WW: Revărsatul pleural malign. O revizuire a diagnosticelor citopatologice a 584 de specimene de la 472 de pacienţi consecutivi. Cancer 56(4):905-909, 1985.

Meyer PC: carcinom metastatic al pleurei. Thorax 21(5):437-443, 1966.

Pintelon I, Brouns I, De Proost I, et al: Sensory receptors in the visceral pleura. Am J Respir Cell Mol Biol 36:541-551, 2007.

Marel M, Stastny B, Melinova L şi colab.: Diagnostic of pleural efusions. Experienţă cu studii clinice, 1986 până în 1990. Chest 107(6):1598- 1603, 1995.

Shintani Y, Ohta M, Iwasaki T, şi colab: Citologia lavaj pleural intraoperator după rezecţia pulmonară ca factor de prognostic independent pentru stadializarea cancerului pulmonar. J Thorac Cardiovasc Surg 137(4):835-839, 2009.

Toufektzian L, Sepsas E, Drossos V, et al: Pleural lavage cytology: where do we stand? Lung Cancer 83(1):14-22, 2014.

Stathopoulos GT, Kalomenidis I: Modele animale de revărsat pleural malign. Curr Opin Pulm Med 15:343-352, 2009.

Antunes G, Neville E, Duffy J, Ali N: linii directoare BTS pentru gestionarea efuziunilor pleurale maligne. Thorax 58:ii29-ii38, 2003.

Chernow B, Sahn SA: Implicarea carcinomatoasă a pleurei: o analiză a 96 de pacienţi. Am J Med 63(5):695-702, 1977.

Hsu C: Detectarea citologică a malignităţii în efuziunea pleurală: o revizuire a 5255 de probe de la 3811 pacienţi. Diagn Cytopathol 3(1):8-12, 1987.

Fentiman IS, Millis R, Sexton S, Hayward JL: Efuziune pleurală în cancerul de sân: o revizuire a 105 cazuri. Cancer 47(8):2087-2092, 1981.

Alexandrakis MG, Passam FH, Kyriakou DS, Bouros D: Revărsate pleurale în bolile hematologice maligne. Cufăr 125:1546-1555, 2004.

Berkman N, Breuer R, Kramer MR, Polliack A: Implicarea pulmonară în limfom. Leuk Limfom 20:229-23 7, 1996.

Das DK, Gupta SK, Ayyagari S şi colab.: Efuzii pleurale în limfomul nonHodgkin. Un studiu citomorfologic, citochimic şi imunologic. Acta Cytol 31(2):119-124, 1987.

Teng CL, Li KW, Yu JT şi colab.: Chilotorax asociat malignităţii: un studiu de 20 de ani pe 18 pacienţi dintr-o singură instituţie. Eur J Cancer Care (Engl) 21(5):599-605, 2012.

Hunter BD, Dhakal S, Voci S şi colab: Revărsate pleurale la pacienţii cu limfom Hodgkin: predictori clinici şi asocieri cu rezultatul. LeukLymphoma 55(8):1822-1826, 2014.

Broaddus VC: Fiziologie: schimb de fluide şi substanţe dizolvate în stări fiziologice normale. În Light R, Lee Y, editori: Textbook of pleural diseases, ed 2, Londra, 2008, Hodder Arnold Publishers, pp 43-48.

Broaddus VC: Revărsate pleurale transudative. În Loddenkemper R, Antony V, editori: Boli pleurale. European Respiratory Monography, vol 22, 2002, pp 157-176.

Puchalski JT, Argento AC, Murphy TE, et al: Etiologies of bilateral pleural efusions. Respir Med 107(2):284-291, 2013.

Hooper CE, Elvers KT, Welsh GI şi colab: VEGF şi sVEGFR-1 în revărsate pleurale maligne: asociere cu rezultatele de supravieţuire şi pleurodeză. Lung Cancer 77(2):443-449, 2012.

Bradshaw M, Mansfield A, Peikert T: Rolul factorului de creştere endotelial vascular în patogeneza, diagnosticul şi tratamentul revărsat pleural malign. Curr Oncol Rep 15(3):207-216, 2013.

Mulder SF, Boers-Sonderen MJ, van der Heijden HF şi colab.: Un studiu de fază II al cediranibului ca tratament paliativ la pacienţii cu ascită malignă simptomatică sau revărsat pleural. Targeted Oncol Epub 2014; 21 ianuarie.

Light RW, MacGregor MI, Luchsinger PC şi colab.: Efuzii pleurale: separarea diagnostică a transudaţilor şi exsudaţilor. Ann Intern Med 77(507-513):1972.

Ashchi M, Golish J, Eng P, O'Donovan P: Efuzii pleurale maligne transudative: prevalenţă şi mecanisme. South Med J 91(1): 23-26, 1998.

Fernandez C, Martin C, Aranda I, Romero S: Transudatul pleural tranzitoriu malign: un semn de obstrucţie tumorală limfatică precoce. Respiraţie 67(3):333-336, 2000.

Light RW, Erozan YS, Ball WC: Celulele din lichidul pleural: valoarea lor în diagnosticul diferenţial. Arch Intern Med 132:854-860, 1973.

Adelman M, Albelda SM, Gottlief JET şi colab.: Utilitatea diagnostică a eozinofiliei lichidului pleural. Am J Med 77:915-920, 1984.

Rubins JB, Raabe HB: Etiologia şi semnificaţia prognostică a efuziunilor pleurale eozinofile. Un studiu prospectiv. Piept 110:1271-1274,

1996.

Martinez-Garcia MA, Cases-Viedma E, Cordero-Rodriguez PJ, et al: Diagnostic utility of eozinophils in the pleural fluid. Eur Respir J 15(1):166-169, 2000.

Rodriguez-Panadero F, Lopez Mejias J: Niveluri scăzute de glucoză şi pH în revărsate pleurale maligne. Am Rev Respir Dis 139(3):663-667, 1989.

Rodriguez-Panadero F, Lopez-Mejias J: Timpul de supraviețuire al pacienților cu carcinom metastatic pleural prezis de studiile de glucoză și pH. Chest 95:320-324, 1989.

Sahn SA, Good JTJ: pH-ul lichidului pleural în efuziuni maligne. Ann Intern Med 108:345-349, 1988.

Heffner JE, Heffner JN, Brown LK: Rapoarte de probabilitate a pH-ului fluidului pleural pe mai multe niveluri și continue pentru evaluarea revărsărilor pleurale maligne. Cufăr 123(6):1887-1894, 2003.

Burrows CM, Mathews C, Colt HG: Predicția supraviețuirii la pacienții cu revărsate pleurale maligne simptomatice recurente. Cufăr 117: 73-78, 2000.

Heffner JE, Nietert PJ, Barbieri C: pH-ul fluidului pleural ca predictor al eșecului pleurodezei. Cufăr 117:87-95, 2000.

Villena V, Perez V, Pozo F și colab: Nivelurile de amilază în efuzii pleurale: o serie consecutivă neselectată de 841 de pacienți. Piept 121:470-474,

2002.

Kramer MR, Saidan MJ, Cepero RJ și colab: Niveluri ridicate de amilază în revărsatul pleural legat de neoplasm. Ann Intern Med 110:567-569, 1989.

Porcel JM, Vives M: Etiologia și caracteristicile lichidului pleural ale efuziunilor mari și masive. Cufăr 124(3):978-983, 2003.

Traill ZC, Davies RJ, Gleeson FV: Tomografia computerizată toracică la pacienții cu suspiciune de revărsat pleural malign. Clin Radiol 56(3):193-196, 2001.

Arenas-Jimenez J, Alonso-Charterina S, Sanchez-Paya J, et al: Evaluarea constatărilor CT pentru diagnosticul revărsaturilor pleurale. Eur Radiol 10(4):681-690, 2000.

Ryu JS, Ryu HJ, Lee SN și colab.: Impactul prognostic al efuziunii pleurale minime în cancerul pulmonar fără celule mici. J Clin Oncol 32(9):960-967, 2014.

Knisely BL, Broderick LS, Kuhlman JE: Imagistica RM a pleurei și a peretelui toracic. Magn Reson Imaging Clin N Am 8(1):125-141, 2000.

Schaffler GJ, Wolf G, Schoellnast H și colab.: Cancer pulmonar fără celule mici: evaluarea anomaliilor pleurale la scanările CT cu 18F FDG PET. Radiologie 231:858-865, 2004.

Weiss N, Solomon SB: Pleurodeza de talc imită metastazele pleurale: diferențiere cu tomografie cu emisie de pozitroni/tomografie computerizată. Clin Nucl Med 28(10):811-814, 2003.

Kwek BH, Aquino SL, Fischman AJ: Tomografie cu emisie de pozitroni cu fluorodeoxiglucoză și CT după pleurodeză cu talc. Cufăr 125:23562360, 2004.

Prakash US, Reiman HM: Comparaţia dintre biopsia cu ac şi analiza citologică pentru evaluarea revărsaturilor pleurale: analiza analizei citologice în 414 cazuri. Mayo Clin Proc 60:158-164, 1985.

Shield PW, Papadimos DJ, Walsh MD: GATA3: un marker promiţător pentru carcinomul mamar metastatic în specimenele de efuziune seroasă. Cancer Cytopathol 122(4):307-312, 2014.

Smouse JH, Cibas ES, Janne PA şi colab.: Mutaţiile EGFR sunt detectate în mod comparabil în specimenele de patologie citologică şi chirurgicală ale cancerului pulmonar fără celule mici. Cancer 117(1):67-72, 2009.

Buttitta F, Felicioni L, Del Grammastro M, et al: Evaluarea eficientă a statusului mutaţiei egfr în lavaj bronhoalveolar şi fluide pleurale prin secvenţierea de generaţie următoare. Clin Cancer Res 19(3):691-698, 2013.

Maskell NA, Gleeson FV, Davies RJ: Biopsie pleurală standard versus biopsie cu ac tăietor ghidată de CT pentru diagnosticul bolii maligne în efuziunile pleurale: un studiu controlat randomizat. Lancet 361(9366):1326-1330, 2003.

Cardillo G, Facciolo F, Carbone L şi colab.: Urmărirea pe termen lung a pleurodezei talc videoasistate în revărsate pleurale recurente maligne. Eur J Cardiothorac Surg 21(2):302-305, discuţie 305-306, 2002.

Ferrer J, Roldan J, Teixidor J, et al: Predictorii de maliginaţie pleurală la pacienţii cu revărsat pleural supuşi toracoscopiei. Cufăr 127:1017-1022, 2005.

Creaney J, Yeoman D, Naumoff LK, et al: Mezotelină solubilă în efuzii: un instrument util pentru diagnosticul mezoteliomului malign. Thorax 62(7):569-576, 2007.

Brock MV, Hooker CM, Yung R, et al: Putem îmbunătăţi examinarea citologică a revărsaturilor pleurale maligne utilizând analiza moleculară? Ann Thorac Surg 80(4):1241-1247, 2005.

Holloway AJ, Diyagama DS, Opeskin K şi colab.: Un test de diagnostic molecular pentru a distinge adenocarcinomul pulmonar de mezoteliom malign folosind celule colectate din efuziuni pleurale. Clin Cancer Res 12(17):5129-5135, 2006.

Zhang X, Zhao Y, Wang M şi colab.: Detectarea şi compararea mutaţiilor receptorului factorului de creştere epidermic în celule şi lichidul revărsat pleural malign în cancerul pulmonar cu celule non-mici. Lung Cancer 60:175-182, 2007.

Kroemer G, Zitvogel L: Exomul şi imunomul pot converge spre proiectarea de vaccinuri eficiente împotriva cancerului? Oncoimmunology 1(5): 579-580, 2012.

Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P et al: Management of malign pleural efusions. Eur Respir J 18(2):402-419, 2001.

Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, et al: Management of a malign pleural efusion: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. Thorax 65 (Suppl 2): ii32-ii40, 2010.

Livingston RB, McCracken JD, Trauth CJ, Chen T: Revărsat pleural izolat în carcinomul pulmonar cu celule mici: prognostic favorabil. Cufăr 81(2):208-211, 1982.

Elis A, Blickstein D, Mulchanov I şi colab: Revărsat pleural la pacienţii cu limfom non-Hodgkin: un studiu cu caz controlat. Cancer 83:1607-1611, 1998.

Heffner JE, Klein JS: Progrese recente în diagnosticul şi managementul efuziunilor pleurale maligne. Mayo Clin Proc 83(2):235-250, 2008.

Maskell NA, Lee YC, Gleeson FV şi colab: Studii randomizate care descriu inflamaţia pulmonară după pleurodeză cu talc de diferite dimensiuni ale particulelor. Am J Respir Crit Care Med 170(4):377-382, 2004.

Lee GYC, Baumann MH, Maskell NA şi colab.: Practica pleurodezei pentru efuzii pleurale maligne în cinci ţări vorbitoare de limbă engleză: sondaj asupra pneumologilor. Cufăr 2003:2229-2238, 2003.

Parulekar W, Di Primio G, Matzinger F şi colab.: Utilizarea tuburilor toracice cu diametru mic vs. cu diametru mare pentru tratamentul efuziunilor pleurale maligne. Cufăr 120(1):19-25, 2001.

Mager HJ, Maesen B, Verzijlbergen F, Schramel F: Distribuţia suspensiei de talc în timpul tratamentului revărsat pleural malign cu pleurodeză de talc. Lung Cancer 36(1):77-81, 2002.

Spiegler PA, Hurewitz AN, Groth ML: Pleurodeză rapidă pentru revărsate pleurale maligne. Cufăr 123(6):1895-1898, 2003.

Dresler CM, Olak J, Herndon JE, şi colab.: Studiu intergrup de fază III al sclerozei cu nămol de talc pentru revărsatul pleural malign. Cufăr 127:909-915, 2005.

Warren WH, Kim AW, Liptay MJ: Identificarea factorilor clinici care prezic îndepărtarea cateterului Pleurx la pacienţii trataţi pentru revărsat pleural malign. Eur J Cardiothorac Surg 33:89-94,

2008.

Davies HE, Mishra EK, Kahan BC şi colab.: Efectul unui cateter pleural permanent faţă de tubul toracic şi pleurodeza de talc pentru ameliorarea dispneei la pacienţii cu revărsat pleural malign: studiul controlat randomizat TIME2. JAMA 307(22):2383-2389, 2012.

Reddy C, Ernst A, Lamb C, Feller-Kopman D: Pleurodeză rapidă pentru efuziuni pleurale maligne: un studiu pilot. Cufăr 139(6):1419-1423,

2011.

Genc O, Petrou M, Ladas G, Goldstraw P: Morbiditatea pe termen lung a şunturilor pleuroperitoneale în managementul efuziunilor maligne recurente. Eur J Cardiothorac Surg 18(2):143-146, 2000.

Postmus PE, Brambilla E, Chansky K, et al: Proiectul de stadializare a cancerului pulmonar IASLC: propuneri de revizuire a descriptorilor M în următoarea (a şaptea) ediţie a clasificării TNM a cancerului pulmonar. J Thorac Oncol 2(8):686-693, 2007.

Britton M: Epidemiologia mezoteliomului. Semin Oncol 29(1):18-25, 2002.

Alleman JE, Mossman BT: Azbestul revizuit. Sci Am 277(1):70-75,

1997.

Talcott JA, Thurber WA, Kantor AF şi colab.: Boli asociate azbestului într-o cohortă de lucrători cu filtru de ţigări. N Engl J Med 321:12201223, 1989.

Broaddus VC, Jaurand MC: Fibre de azbest şi interacţiunea lor cu celulele mezoteliale in vitro şi in vivo. În Robinson BWS, Chahinian P, editori: Mesothelioma, 2001, Gordon şi Breach Science Publishers/Harwood Academic Publishers.

Harris LV Kahwa IA: Azbestul: vechi inamic în ţările în curs de dezvoltare ale secolului 21. Sci Total Environ 307(1-3):1-9, 2003.

Nishikawa K, Takahashi K, Karjalainen A, et al: Mortalitatea recentă din mezoteliom pleural, Modele istorice de utilizare a azbestului şi adoptarea de interdicţii: o evaluare globală. Environ Health Perspect 116(12):1675-1680, 2008.

Reid A, de Klerk NH, Ambrosini GL, et al: Riscul de cancer pulmonar cu creşterea timpului de la încetarea expunerii la azbest şi renunţarea la fumat. Occup Environ Med 63(8):509-512, 2006.

Rake C, Gilham C, Hatch J, şi colab: Riscuri de mezoteliom ocupaţional, domestic şi de mediu în populaţia britanică: un studiu caz-control. Br J Cancer 100:1175-1183, 2009.

Olsen NJ, Franklin PJ, Reid A, et al: Creşterea incidenţei mezoteliomului malign după expunerea la azbest în timpul întreţinerii şi renovării casei. Med J Aust 195(5):271-274, 2011.

Landrigan PJ, Lioy PJ, Thurston G, şi colab.: Sănătatea şi consecinţele de mediu ale dezastrului World Trade Center. Environ Health Perspect 112:731-739, 2004.

Kane AB, Hurt RH: Nanotoxicologie: analogia cu azbest revizuită. Nat Nanotechnol 3(7):378-379, 2008.

Donaldson K, Polonia CA, Murphy FA şi colab: Toxicitatea pulmonară a nanotuburilor de carbon şi a azbestului - asemănări şi diferenţe. Adv Drug Deliv Rev 65(15):2078-2086, 2013.

Carbone M, Pass HI, Miele L, Bocchetta M: Noi dezvoltări despre asocierea SV40 cu mezoteliomul uman. Oncogene 22(33):5173-5180, 2003.

Kroczynska B, Cutrone R, Bocchetta M şi colab.: azbestul crocidolit şi SV40 sunt cocarcinogeni în celulele mezoteliale umane şi provoacă mezoteliom la hamsteri. Proc Natl Acad Sci USA 103(38):14128-14133, 2006.

Engels EA, Katki HA, Nielsen NM şi colab.: Incidenţa cancerului în Danemarca după expunerea la vaccinul poliovirus contaminat cu virusul simian 40. J Natl Cancer Inst 95(7):532-539, 2003.

Strickler HD, Goedert JJ, Devesa SS şi colab.: Tendinţe în ratele de incidenţă a mezoteliomului pleural din SUA în urma contaminării cu virusul simian 40 a vaccinurilor antipoliovirusului timpurii. J Natl Cancer Inst 95(1):38-45, 2003.

Pass HI, Bocchetta M, Carbone M: Dovezi ale unui rol important pentru SV40 în mezoteliom. Thorac Surg Clin 14:489-495, 2004.

Shah KV: Cauzalitatea mezoteliomului: întrebare SV40. Thorac Surg Clin 14:497-504, 2004.

Muscat J, Wydner E: Fumatul de ţigări, expunerea la azbest şi mezoteliom malign. Cancer Res 51:2263-2267, 1991.

Coggiola M, Bosio D, Pira E şi colab: O actualizare a unui studiu de mortalitate al minerilor şi morarilor de talc din Italia. Am J Ind Med 44(1):63-69, 2003.

Marsh GM, Gula MJ, Youk AO şi colab.: Studiu istoric de cohortă a lucrătorilor din producţia de fibre vitroase artificiale din SUA: II. Mortalitatea din mezoteliom. J Occup Environ Med 43(9):757-766, 2001.

Gennaro V, Finkelstein MM, Ceppi M şi colab: Mezoteliom şi tumori pulmonare atribuibile azbestului în rândul lucrătorilor din petrol. Am J Ind Med 37(3):275-282, 2000.

Goodman JE, Nascarella MA, Valberg PA: Radiaţiile ionizante: un factor de risc pentru mezoteliom. Cancer Causes Control 20(8):1237-1254,

2009.

Referinţa a fost eliminată în pagini.

Carbone M, Baris YI, Bertino P et al: Expunerea la erionit în Dakota de Nord şi satele turceşti cu mezoteliom. Proc Natl Acad Sci USA 108(33):13618-13623, 2011.

Van Gosen BS, Blitz TA, Plumlee GS şi colab: Apariţii geologice ale erionitului în Statele Unite: o preocupare naţională emergentă de sănătate publică pentru bolile respiratorii. Environ Geochem Health 35(4):419- 430, 2013.

Lidar M, Pras M, Langevitz P, Livneh A: Implicarea toracică şi pulmonară în febra mediteraneană familială (FMF). Clin Chest Med 23(2):505-511, 2002.

Kobayashi H, Watanabe H, Zhang WM, Ohnishi Y: Un studiu cantitativ şi histologic asupra efectelor pulmonare ale expunerii la azbest în plămânii autopsiaţi în general. Acta Pathol Jpn 36(12):1781-1791, 1986.

Huncharek M: Mezoteliom malign difuz fără azbest. Tumori 88(1):1-9, 2002.

Carbone M, Emri S, Dogan AU, et al: O epidemie de mezoteliom în Cappadocia: evoluţii ştiinţifice şi rezultate sociale neaşteptate. Nat Rev Cancer 7(2):147-154, 2007.

Cadby G, Mukherjee S, Musk AW şi colab: Un studiu de asociere la nivelul întregului genom pentru riscul de mezoteliom malign. Lung Cancer 82(1):1-8, 2013.

Testa JR, Cheung M, Pei J şi colab.: Mutaţiile germinale BAP1 predispun la mezoteliom malign. Nat Genet 43(10):1022-1025,

2011.

Ladanyi M, Zauderer MG, Krug LM şi colab.: Noi strategii în mezoteliom pleural: BAP1 şi NF2 ca ţinte noi pentru dezvoltarea terapeutică şi evaluarea riscului. Clin Cancer Res 18(17):4485-4490,

2012.

Bueno R, De Rienzo A, Dong L şi colab: secvenţierea a doua generaţie a genomului tumorii mezoteliom. PLoS One 5(5):e10612, 2010.

Singhal S, Wiewrodt R, Malden LD şi colab.: Profilul expresiei genice a mezoteliomului malign. Clin Cancer Res 9(8):3080-3097,

2003.

Pass HI, Liu Z, Wali A, et al: Profilurile de expresie genică prezic supravieţuirea şi progresia mezoteliomului pleural. Clin Cancer Res 10(3):849-859, 2004.

Broaddus VC, Everitt JI, Black B, Kane AB: Obiective pleurale neoplazice şi neoplazice după expunerea la fibre. J Toxicol Environ Health B Crit Rev 14(1-4):153-178, 2011.

Nishimura SL, Broaddus VC: Boală pleurală indusă de azbest. Clin Chest Med 19:311-329, 1998.

Boutin C, Dumortier P, Rey F şi colab: Black spots concentre oncogenic asbestos fibres in the parietal pleura: Thoracoscopic and Mineralogic study Am J Respir Crit Care Med 153:444-449, 1996.

Liu W, Ernst JD, Broaddus VC: Fagocitoza azbestului crocidolit induce stresul oxidativ, deteriorarea ADN-ului şi apoptoza în celulele mezoteliale. Am J Respir Cell Mol Biol 23(3):371-378, 2000.

Broaddus VC, Jaurand MC: Fibre de azbest şi interacţiunea lor cu celulele mezoteliale in vitro şi in vivo. În Chahinian AP, Robinson BWS, editori: Mesothelioma, Londra, 2002, Martin Dunitz Publishers, pp 267-287.

Leard LE, Broaddus VC: Proliferarea celulelor mezoteliale şi apoptoza. Respirology 9(3):292-299, 2004.

Ruffie P Minkin F, Cormier Y, et al: Mezoteliom malign difuz al pleurei în Ontario şi Quebec: un studiu retrospectiv pe 332 de pacienţi. J Clin Oncol 7:1157-1168, 1989.

Edwards JG, Abrams KR, Leverment JN şi colab: Factori de prognostic pentru mezoteliom malign la 142 de pacienţi: validarea sistemelor de scor prognostic CALGB şi EORTC. Thorax 55(9):731-735, 2000.

Nakano T, Chahinian AP, Shinjo M, et al: Interleukin 6 şi relaţia sa cu parametrii clinici la pacienţii cu mezoteliom pleural malign. Br J Cancer 77(6):907-912, 1998.

Robinson BW, Creaney J, Lake R, et al: Mesothelin-family proteins and diagnostic of mezoteliom. Lancet 362(9396):1612-1616, 2003.

Metintas M, Ucgun I, Elbek O, şi colab: Caracteristici de tomografie computerizată în mezoteliom pleural malign şi alte boli pleurale frecvent întâlnite. Eur J Radiol 41(1):1-9, 2002.

Huncharek M: Schimbarea grupurilor de risc pentru mezoteliom malign. Cancer 69:2704-2711, 1992.

Sussman J, Rosai J: Metastaza ganglionilor limfatici ca manifestare iniţială a mezoteliomului malign. Raportul a şase cazuri. Am J Surg Pathol 14(9):819-828, 1990.

Francis RJ, Byrne MJ, van der Schaaf AA, şi colab.: Predicţia timpurie a răspunsului la chimioterapie şi supravieţuirea în mezoteliom pleural malign folosind o nouă analiză tridimensională semiautomată bazată pe volum a scanărilor seriale 18F-FDG PET. J Nucl Med 48(9):1449-1458, 2007.

Knuuttila A, Kivisaari L, Kivisaari A şi colab: Evaluarea bolii pleurale folosind MR şi CT. Cu referire specială la mezoteliom pleural malign. Acta Radiol 42(5):502-507, 2001.

Heelan RT, Rusch VW, Begg CB şi colab.: Stadializarea mezoteliomului pleural malign: comparaţie a imagistică CT şi RM. AJR Am J Roentgenol 172(4):1039-1047, 1999.

Plathow C, Staab A, Schmaehl A şi colab.: Tomografie computerizată, tomografie cu emisie de pozitroni, tomografie cu emisie de pozitroni/tomografie computerizată şi imagistica prin

rezonanță magnetică pentru stadializarea mezoteliomului pleural limitat. Invest Radiol 43:737-744, 2008.

Klabatsa A, Chicklore S, Barrington SF şi colab: Asocierea parametrilor PET/CT 18F-FDG cu supraviețuirea în mezoteliom pleural malign. Eur J Nucl Med Mol Imaging 41(2):276-282, 2014.

Ceresoli GL, Chiti A, Zucali PA, et al: Evaluarea răspunsului tumoral în mezoteliom pleural malign. Cancer Treat Rev 33(6):533-541, 2007.

Wang ZJ, Reddy GP, Gotway MB şi colab.: Mezoteliom pleural malign: evaluare cu CT, imagistica RM şi PET. Radiographics 24(1):105-119, 2004.

Rice DC, Erasmus JJ, Stevens CW şi colab.: Stadializarea chirurgicală extinsă pentru mezoteliom pleural malign potențial rezecabil. Ann Thorac Surg 80(6):1988-1992, 2005.

Boutin C, Rey F: Toracoscopie în mezoteliom malign pleural: un studiu prospectiv pe 188 de pacienţi. Cancer 72:389-393, 1993.

Whitaker D: Citologia mezoteliomului malign. Cytopathology 11(3):139-151, 2000.

Segal A, Sterrett GF, Frost FA şi colab.: Un diagnostic de mezoteliom pleural malign poate fi pus prin citologie de efuziune: rezultatele unui audit de 20 de ani. Patologia 45(1):44-48, 2013.

Holloway AJ, Diyagama DS, Opeskin K şi colab.: Un test de diagnostic molecular pentru a distinge adenocarcinomul pulmonar de mezoteliom malign folosind celule colectate din efuziuni pleurale. Clin Cancer Res 12(17):5129-5135, 2006.

Robinson BWS, Creaney J, Lake RA, et al: Mesothelin-family proteins and diagnostic of mezotheliom. Lancet 362:1612-1616, 2003.

139a. Creaney J, Dick IM, Meniawy TM şi colab.: Comparaţie a fibulinei-3 şi mezotelinei ca markeri în mezoteliom malign. Thorax 69:895902, 2014.

Creaney J, Robinson BWS: Biomarkeri serici şi lichidului pleural pentru mezoteliom. Curr Opin Pulm Med 15(4):366-370, 2009.

Grossebner MW, Arifi AA, Goddard M, Ritchie AJ: Mezoteliom - Biopsia VATS şi mobilizarea plămânilor îmbunătățesc diagnosticul şi paliaţia. Eur J Cardiothorac Surg 16(6):619-623, 1999.

Blanc FX, Atassi K, Bignon J, Housset B: Valoarea diagnostică a toracoscopiei medicale în boala pleurală: un studiu retrospectiv de 6 ani. Cufăr 121(5):1677-1683, 2002.

Yim AP, Chan AT, Lee TW şi colab.: Insuflaţia toracoscopică de talc versus suspensie de talc pentru revărsat pleural malign simptomatic. Ann Thorac Surg 62(6):1655-1658, 1996.

Beasley MB: Imunohistochimia neoplaziei pulmonare şi pleurale. Arch Pathol Lab Med 132:1062-1072, 2008.

Husain AN, Colby T, Ordonez N şi colab.: Ghid pentru diagnosticul patologic al mezoteliomului malign: actualizarea din 2012 a declaraţiei de consens de la Grupul internaţional de interes pentru mezoteliom. Arch Pathol Lab Med 13 7(5):647-667, 2013.

Yang GC: Microvilozităţile lungi ale mezoteliomului sunt vizibile în revărsările pleurale procesate prin colorarea Ultrafast Papanicolaou. Cancer 99(1):17-22, 2003.

Zellos LS, Sugarbaker DJ: Mezoteliom malign difuz al spaţiului pleural şi managementul acestuia. Oncologie (Huntingt) 16(7):907-913, 2002.

Metintas M, Metintas S, Ucgun I şi colab: Factori de prognostic în mezoteliom pleural malign difuz: efectele caracteristicilor clinice şi de laborator pre-tratament. Respir Med 95(10):829-835, 2001.

Grupul Rusch V IMI: Un nou sistem internaţional de stadializare TNM propus pentru mezoteliom pleural malign. Chest 108:1122-1128, 1995.

Butchart E, Ashcroft T, Barnsley W, et al: Pleuropneumonectomia în managementul mezoteliomului malign difuz al pleurei: experienţă la 29 de pacienţi. Thorax 31:15-24, 1976.

Rusch VW, Venkatraman E: Importanţa stadializării chirurgicale în tratamentul mezoteliomului pleural malign. J Thorac Cardiovasc Surg 111:815-826, 1996.

Rusch VW, Venkatraman ES: Factori de prognostic importanţi la pacienţii cu mezoteliom pleural malign, trataţi chirurgical. Ann Thorac Surg 68(5):1799-1804, 1999.

Sugarbaker DJ, Norberto JJ, Swanson SJ: Stadializarea şi evaluarea chirurgicală a pacienţilor cu mezoteliom pleural malign difuz. Semin Thorac Cardiovasc Surg 9(4):356-360, 1997.

Rusch VW, Giroux D, Kennedy C şi colab: Analiza iniţială a bazei de date a Asociaţiei Internaţionale pentru Studiul Cancerului pulmonar mezoteliom. J Thorac Oncol 7(11):1631-1639, 2012.

Creaney J, Francis RJ, Dick IM şi colab: Concentraţiile serice de mezotelină solubilă în mezoteliom pleural malign: relaţie cu volumul tumorii, stadiul clinic şi modificările sarcinii tumorale. Clin Cancer Res 17(5):1181-1189, 2011.

Scherpereel A, Astoul P, Baas P, et al: Ghidurile Societăţii Europene de Respiraţie şi ale Societăţii Europene de Chirurgii Toracici pentru managementul mezoteliomului pleural malign. Eur Respir J 35(3):479-495, 2010.

van Zandwijk N, Clarke C, Henderson D şi colab.: Ghid pentru diagnosticul şi tratamentul mezoteliomului pleural malign. J Thorac Dis 5(6):E254-E307, 2013.

Ettinger DS, Akerley W, Borghaei H şi colab.: Mezoteliom pleural malign. J Natl Compr Canc Netw 10(1):26-41, 2012.

Piquette GN, Timms BG: Izolarea şi caracterizarea epiteliului de suprafaţă ovariană de iepure, a celulelor granuloasei şi a mezoteliului peritoneal în cultura primară. In Vitro Cell Dev Biol 26(5):471-481, 1990.

Rice D, Rusch V, Pass H şi colab: Recomandări pentru definiţii uniforme ale tehnicilor chirurgicale pentru mezoteliom pleural malign: un raport de consens al Asociaţiei Internaţionale pentru Studiul Comitetului Internaţional de Stadializare a Cancerului pulmonar şi al Grupului Internaţional de Interes pentru Mezoteliom. J Thorac Oncol 6(8):1304-1312,

2011.

Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, et al: Marjele de rezecţie, statutul nodal extrapleural şi tipul de celule determină supravieţuirea postoperatorie pe termen lung în terapia trimodală a mezoteliomului pleural malign: rezultate la 183 de pacienţi. J Thorac Cardiovasc Surg 117: 54-63, 1999.

Pass HI, Kranda K, Temeck BK şi colab: Mezoteliom pleural malign debulked chirurgical: rezultate şi factori de prognostic. Ann Surg Oncol 4:215-222, 1997.

Lee YCG, Light RW, Musk AW: Managementul mezoteliomului pleural malign: o revizuire critică. Curr Opin Pulm Med 6:267-274,

2000.

Law MR, Gregor A, Hodson ME, şi colab.: Mezoteliom malign al pleurei: un studiu pe 52 de pacienţi trataţi şi 64 de pacienţi netrataţi. Thorax 39(4):255-259, 1984.

Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D şi colab.: Pneumonectomie extrapleurală versus pneumonectomie fără extrapleurală pentru pacienţii cu mezoteliom pleural malign: rezultatele clinice ale studiului randomizat de fezabilitate pentru mezoteliom şi chirurgie radicală (MARS). Lancet Oncol 12(8):763-772, 2011.

Weder W, Stahel RA, Baas P şi colab.: Studiul de fezabilitate MARS: concluzii nesusţinute de date. Lancet Oncol 12(12):1093-1094, replica autorului 1094-1095, 2011.

Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, şi colab.: Studiu de fază III al pemetrexedului în combinaţie cu cisplatină versus cisplatină în monoterapie la pacienţii cu mezoteliom pleural malign. J Clin Oncol 21(14): 2636-2644, 2003.

Nowak AK, Byrne MJ, Williamson R şi colab: Un studiu multicentric de fază II al cisplatinei şi gemcitabinei pentru mezoteliom malign. Br J Cancer 87(5):491-496, 2002.

Hassan R, Miller AC, Sharon E şi colab.: regresii majore ale cancerului în mezoteliom după tratamentul cu o imunotoxină anti-mezotelină şi supresie imună. Sci Transl Med 5(208):208ra147, 2013.

Carmichael J, Degraff WG, Gamson J, et al: Radiation sensitivity of human pulmonar cancer cell lines. Eur J Cancer Clin Oncol 25(3):527-534, 1989.

Lee C, Bayman N, Swindell R, Faivre-Finn C: Radioterapie profilactică la locurile de intervenţie în mezoteliom: o revizuire sistematică şi un studiu al practicii din Regatul Unit. Lung Cancer 66(2):150-156, 2009.

Lee C, Bayman N, Swindell R, Faivre-Finn C: Radioterapie profilactică la locurile de intervenţie în mezoteliom: o revizuire sistematică şi un studiu al practicii din Regatul Unit. Lung Cancer 66(2):150-156, 2009.

Robinson C, Callow M, Stevenson S şi colab.: Răspunsuri serologice la pacienţii cu mezoteliom malign: dovezi atât pentru specificităţile publice, cât şi pentru cele private. Am J Respir Cell Mol Biol 22:550-556, 2000.

Boutin C, Viallat JR, Van Zandwijk N, şi colab.: Activitatea intrapleural recombinant gamma-interferon în mezoteliom malign. Cancer 67(8):2033-2037, 1991.

Goey S, Eggermont A, Punt C şi colab: Administrarea intrapleurală a interleukinei 2 în mezoteliom pleural: un studiu de fază I-II. Br J Cancer 72:1283-1288, 1995.

Parra HS, Tixi L, Latteri F şi colab.: Regim combinat de cisplatină, doxorubicină şi interferon alfa-2b în tratamentul mezoteliomului pleural malign avansat: un studiu multicentric de fază II al Grupului italian de tumori rare (GITR) şi al Grupului operativ italian de cancer pulmonar (FONICAP). Cancer 92(3):650-656, 2001.

Powell A, Creaney J, Broomfield S şi colab.: GM-CSF recombinant plus celule tumorale autologe ca vaccin pentru pacienţii cu mezoteliom. Lung Cancer 52(2):189-197, 2006.

Lesterhuis WJ, Salmons J, Nowak AK şi colab: Efectul sinergic al blocării CTLA-4 şi chimioterapia cancerului în inducerea imunităţii antitumorale. PLoS One 8(4):e61895, 2013.

Vachani A, Moon E, Albelda SM: Terapia genică pentru mezoteliom. Curr Treat Options Oncol 12(2):173-180, 2011.

Frizelle SP Rubins JB, Zhou JX şi colab.: Terapia genică a xenografelor de mezoteliom stabilite cu adenovirus p16INK4a recombinant. Cancer Gene Ther 7(11):1421-1425, 2000.

Sterman DH, Kaiser LR, Albelda SM: Terapia genică pentru mezoteliom pleural malign. Hematol Oncol Clin North Am 12(3):553-568,

1998.

Sterman DH, Haas A, Moon E şi colab.: Un studiu de transfer intrapleural mediat de gene Interferon-alfa2b pentru mezoteliom pleural malign. Am J Respir Crit Care Med 184(12):1395-1399,

2011.

182a. Mukherjee S, Haenel T, Himbeck R şi colab.: Vaccinia cu restricţii de replicare ca vector de terapie cu gene citokine în cancer: expresie persistentă a transgenei în ciuda generării de anticorpi. Cancer Gene Ther 7(5):663-670, 2000.

Franţa BD, Lewis RA, Sharma ML, Poolman M: Cordotomia în durerea asociată mezoteliomului: o revizuire sistematică. BMJ Support Palliat Care 4(1):19-29, 2014.

Clayson H, Seymour J, Noble B: Mezoteliom din perspectiva pacientului. Hematol Oncol Clin North Am 19(6):1175-1190, 2005.

Hughes N, Arber A: Experienţa trăită a pacienţilor cu mezoteliom pleural. Int J Palliat Nurs 14(2):66-71, 2008.

Kuschner WG, Varma R, Flores R şi colab: Oportunităţi ratate de a consilia pacienţii cu mezoteliom pleural malign despre cauzalitate şi compensaţie potenţială. Am J Med Sci 343(3):206-209,

2012.

Neri M, Ugolini D, Boccia S, et al: Chemoprevention of asbestos-linked cancers: a systematic review. Anticancer Res 32(3):1005-1013, 2012.

Alfonso HS, Reid A, de Klerk NH, et al: Suplimentarea cu retinol şi incidenţa mezoteliomului la lucrătorii expuşi anterior la azbest albastru (Crocidolit) la Wittenoom, Australia de Vest. Eur J Cancer Prev 19(5):355-359, 2010.

Roberts HC, Patsios DA, Paul NS şi colab.: Screening pentru mezoteliom pleural malign şi cancer pulmonar la persoanele cu antecedente de expunere la azbest. J Thorac Oncol 4(5):620-628, 2009.

Creaney J, Olsen NJ, Brims F şi colab.: Mezotelină serică pentru detectarea precoce a mezoteliomului malign de cancer indus de azbest. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 19(9):2238-2246, 2010.

Carbone M, Albelda SM, Broaddus VC, et al: Eighth International Mesothelioma Interest Group. Oncogene 26(49):6959-6967, 2007.

Park MS, Araujo DM: Noi perspective asupra hemangiopericitomului/spectrului tumoral fibros solitar al tumorilor. Curr Opin Oncol 21:327331, 2009.

Briselli M, Mark EJ, Dickersin GR: Tumori fibroase solitare ale pleurei: opt cazuri noi şi trecerea în revistă a 360 de cazuri în literatură. Cancer 47:2678-2689, 1981.

Light RW: Pleural diseases, ed 5, Philadelphia, 2007, Lippincott Williams & Wilkins.

Mezzetti M, Panigalli T, Giudice FL şi colab.: Experienţa chirurgicală a 15 tumori fibroase benigne solitare ale pleurei. Crit Rev Oncol Hematol 47(1):29-33, 2003.

Robinson LA, Reilly RB: Mezoteliom pleural localizat. Spectrul clinic. Cufăr 106(5):1611-1615, 1994.

Rena O, Filosso PL, Papalia E, et al: Solitary fibrous tumor of the pleura: surgical treatment. Eur J Cardiothorac Surg 19(2):185-189,

2001.

Le Roith D: Hipoglicemie indusă de tumori. N Engl J Med 341:757758, 1999.

Teale JD, Wark G: Eficacitatea diferitelor opţiuni de tratament pentru hipoglicemia tumorală fără celule insulare. Clin Endocrinol 60(4):457-460, 2004.

Chang YL, Lee YC, Wu CT: Tumora fibroasă solitară toracică: diversitate clinică şi patologică. Lung Cancer 23(1):53-60, 1999.

Mendelson DS, Meary E, Buy JN şi colab.: Mezoteliom pleural fibros localizat: constatări CT. Clin Imaging 15(2):105-108, 1991.

Lee KS, Im JG, Choe KO şi colab: Constatări CT în mezoteliom fibros benign al pleurei: corelaţie patologică la nouă pacienţi. AJR Am J Roentgenol 158(5):983-986, 1992.

Padovani B, Mouroux J, Raffaelli C şi colab.: Mezoteliom fibros benign al pleurei: studiu MR şi corelaţie patologică. Eur Radiol 6(4):425-428, 1996.

Cortes J, Rodriguez J, Garcia-Velloso MJ, et al: [(18)F]-FDG PET şi mezoteliom fibros localizat. Lung 181(1):49-54, 2003.

Harrison-Phipps KM, Nichols FC, Schleck CD şi colab.: Tumori fibroase solitare ale pleurei: rezultate ale tratamentului chirurgical şi prognostic pe termen lung. J Thorac Cardiovasc Surg 138(1):19-25, 2009.

Kim Y, Leventaki V, Bhaijee F şi colab: Varianta extracavitară/solidă a limfomului primar de efuziune. Ann Diagn Pathol 16(6):441-446,

2012.

Ascoli V, Lo-Coco F: Limfom din cavitatea corporală. Curr Opin Pulm Med 8:317-322, 2002.

Morassut S, Vaccher E, Balestreri L, et al: herpesvirus uman asociat cu HIV 8-pozitive revărsate limfomatoase primare: constatări radiologice la şase pacienţi. Radiology 205(2):459-463, 1997.

Ammari ZA, Mollberg NM, Abdelhady K şi colab.: Diagnostic şi management al limfomului primar de efuziune la gazdele imunocompetente şi imunocompromise. Thorac Cardiovasc Surg 61(4):343-349, 2013.

Wakely PE Jr, Menezes G, Nuovo GJ: Limfom primar de efuziune: diagnostic citopatologic folosind analiza genetică moleculară in situ pentru virusul herpes uman 8. Mod Pathol 15(9):944-950, 2002.

Castillo JJ, Shum H, Lahijani M şi colab.: Prognosticul în limfomul primar efuzional este asociat cu numărul de cavităţi corporale implicate. LeukLymphoma 53(12):2378-2382, 2012.

Chen YB, Rahemtullah A, Hochberg E: Limfom primar de efuziune. Oncolog 12(5):569-576, 2007.

Androulaki A, Drakos E, Hatzianastassiou D şi colab.: Limfom asociat piotoraxului (PAL): un caz occidental cu angiocentricitate marcată şi revizuire a literaturii. Histopatologie 44(1):69-76,

2004.

Petitjean B, Jardin F, Joly B şi colab: Limfom asociat piotoraxului: o entitate clinicopatologică particulară derivată din celulele B în stadiul târziu de diferenţiere şi cu fenotip dublu B şi T aberant ocazional. Am J Surg Pathol 26(6):724-732, 2002.

Nakatsuka S, Yao M, Hoshida Y, et al: Limfom asociat piotoraxului: o revizuire a 106 cazuri. J Clin Oncol 20(20):4255-4260, 2002.

Ueda T, Andreas C, Itami J, et al: limfom asociat piotoraxului: descoperiri imagistice. AJR Am J Roentgenol 194(1):76-84, 2010.

Abe Y, Tamura K, Sakata I, et al: Utilitatea (18) F-FDG tomografie cu emisie de pozitroni/tomografie computerizată pentru diagnosticul limfomului asociat piotoraxului: un raport de trei cazuri. Oncol Lett 1(5):833-836, 2010.

Aruga T, Itami J, Nakajima K, et al: Treatment for pyothorax-associated lymphoma. Radiother Oncol 56(1):59-63, 2000.

Shide K, Henzan H, Nagafuji K şi colab: Dinamica încărcării virusului Epstein-Barr în limfomul asociat piotoraxului. J Med Virol 70(1):137-140, 2003.

SECȚIUNEA O

TULBURĂRI ALE MEDIASTINULUI

TUMORI ŞI CHISTURI MEDIASTINALE

GUANG-SHING CHENG, MD • THOMAS K. VARGHESE JR., MD, MS • DAVID R. PARK, MD

INTRODUCERE

ANATOMIA NORMALĂ A MEDIASTINULUI

PREZENTĂRI CLINICE ALE BOLII MEDIASTINALE

Mediastinul la pacientii cu tumori maligne

Masă asimptomatică

Comprimarea sau invazia ţesuturilor adiacente

Simptome şi sindroame sistemice

IMAGINIREA MEDIASTINULUI

Tehnici radiografice convenţionale

Tomografia computerizată

TUMORI ŞI CHISTURI MEDIASTINALE SPECIFICE

Leziuni ale mediastinului anterior

Leziuni ale mediastinului mijlociu

Leziuni ale mediastinului posterior Mase mediastinale diverse

ABORDAREA GENERALĂ A A

MISA MEDIASTINALA

Evaluare iniţială

Management chirurgical

Cifre şi videoclipuri suplimentare sunt disponibile online la ExpertConsult.

INTRODUCERE

Mediastinul este regiunea din torace dintre cavităţile pleurale care conţine inima şi alte viscere toracice, cu excepţia plămânilor. Interesul pentru mediastin ca regiune separată a corpului provine din diversitatea şi importanţa structurilor pe care le conţine şi din multiplicitatea proceselor bolii prin care acesta poate fi afectat. Leziunile de masă care apar la nivelul mediastinului reprezintă un grup eterogen de procese benigne şi maligne care sfidează categorizarea uşoară. Manifestările clinice nespecifice ale majorităţii acestor tulburări şi inaccesibilitatea relativă pentru prelevarea de ţesuturi au ca rezultat provocări considerabile pentru clinicianul care evaluează boala mediastinală. Acest capitol descrie anatomia normală şi conţinutul mediastinului, manifestările clinice produse de boala mediastinală şi mijloacele disponibile pentru investigarea diagnosticului. Apoi descrie caracteristicile tumorilor şi chisturilor mediastinale specifice şi subliniază o abordare clinică generală a evaluării bolii mediastinale. Accentul discuţiei despre patologie este pe leziunile care apar în primul rând în mediastin; cancerul pulmonar este discutat în ceea ce priveşte constatările în mediastin.

ANATOMIA NORMALĂ A MEDIASTINULUI

Anatomia mediastinului este împărţită în compartimente anterior, mijlociu şi posterior.1 Acest model cu trei compartimente este în concordanţă cu dezvoltarea embrionară a regiunii şi cu distribuţia caracteristică a tulburărilor individuale întâlnite clinic. Relaţiile anatomice ale viscerelor şi ţesutului mediastinal

planurile sunt cel mai bine apreciate pe imaginile axiale, cum sunt prezentate schematic pe o radiografie laterală a toracelui în Fig. 83-1.2.

Compartimentul anterior este format din tot ceea ce este anterior şi superior inimii; limitele sale sunt sternul, prima coastă şi o linie curbă imaginară care urmează marginea anterioară a inimii şi vasele brahiocefalice de la orificiul toracic la diafragmă. În compartimentul anterior se află glanda timus, orice prelungire substernală a glandelor tiroide şi paratiroide şi ţesutul limfatic (Tabelul 83-1).

Compartimentul mijlociu, dorsal mediastinului anterior, se extinde de la marginea inferioară a marginii anterioare a inimii de-a lungul diafragmei şi apoi cranian de-a lungul marginii posterioare a inimii şi a peretelui posterior al traheei. Conţine inima, pericardul, arcul aortic şi ramurile sale majore, venele innominate şi vena cavă superioară (SVC), arterele pulmonare şi hila, traheea şi câteva grupuri de ganglioni limfatici. În plus, nervii frenic şi vag superior parcurg compartimentul mediastinal mediu.

Compartimentul posterior ocupă spaţiul dintre spatele inimii şi trahee şi partea din faţă a coastelor posterioare şi a jgheaburilor paravertebrale. Se extinde de la diafragma cranială până la prima coastă. În el se află esofagul, aorta descendentă, venele azygos şi hemiazygos,

Tabelul 83-1 Conţinut mediastinal normal

COMPARTIMENT ANTERIOR

Glanda timus

Prelungiri substernale ale glandelor tiroide şi paratiroide

Vasele limfatice şi ganglionii limfatici

Ţesut conjunctiv

COMPARTIMENT MEDIU

inima

Pericard

Arcul aortic şi vase mari

Venele innominate şi vena cavă superioară

Arterele pulmonare

Traheea şi bronhiile principale

Hila

Ganglioni limfatici

Nervii frenici şi vagi superiori

Ţesut conjunctiv

COMPARTIMENT POSTERIOR

Esofag

Aorta descendentă

Venele azygos şi hemiazygos

Ganglioni limfatici paravertebrali

Canalul toracic

nervii vagi (porţiunile inferioare)

Lanţuri simpatice

Țesutul conjunctiv ganglionii limfatici paravertebrali şi ductul toracic. Porţiunile inferioare ale nervului vag şi lanţurile simpatice se află, de asemenea, în mediastinul posterior.

PREZENTĂRI CLINICE ALE BOLII MEDIASTINALE

MEDIASTINUL LA PACIENȚI

CU MALIGNE

Cel mai frecvent motiv pentru care clinicienii evaluează mediastinul este în stadializarea pacienţilor cu cancer pulmonar, deoarece măsura în care mediastinul este implicat este crucială pentru management.3 Stadializarea cancerului pulmonar este discutată mai detaliat în capitolele 21 şi 53. Evaluarea preoperatorie atentă a mediastinului este esenţială în determinarea candidaturii unui pacient pentru redefinirea tratamentului chirurgical sau alte modalităţi de tratament4,5.

De asemenea, tumorile maligne nontoracice pot metastaza la mediastin. Acest lucru este deosebit de comun în tumorile cu originea în cap şi gât, esofag, tractul genito-urinar, sâni şi piele (melanom malign).

MASĂ ASIMPTOMATĂ

Majoritatea maselor mediastinale sunt descoperite întâmplător – cel puţin jumătate din toate masele mediastinale sunt asimptomatice şi sunt detectate prin radiografie toracică efectuată din motive care nu au legătură. Aproximativ 80% dintre astfel de mase asimptomatice sunt benigne, în timp ce mai mult de jumătate dintre cele care produc simptome sunt maligne.6-8 în decubit dorsal. Sunt descrise numeroase cauze benigne ale sindromului SVC10, dar carcinomul bronhogen (Video 83-1 şi eFig. 83-1) şi limfomul (Video 83-2 şi eFig. 83-2) sunt acum cele mai frecvente etiologii11,12.

Comprimarea sau invazia nervilor poate duce la răguşeală din implicarea nervului laringian recurent, sindromul Horner din implicarea ganglionilor simpatici, dispnee din implicarea nervului frenic care provoacă paralizie diafragmatică, tahicardie din implicarea manifestărilor de compresie clinică a nervului vag şi a măduvei spinale.

SIMPTOME SI SINDROME SISTEMICE

Febra, anorexia, pierderea în greutate şi alte simptome sistemice sunt caracteristici nespecifice ale malignităţii şi inflamaţiei care se pot manifesta la pacienţii cu boală mediastinală.

În plus, tumorile mediastinale primare sunt asociate cu o gamă largă de sindroame sistemice distincte (Tabelul 83-2).6,7,13-15 Unele au de obicei activitate endocrină, cum ar fi guşa intratoracică, care se poate prezenta cu tireotoxicoză. Sindromul Cushing este asociat cu timoame şi tumori carcinoide. Timoamele sunt asociate în mod clasic cu miastenia gravis (Video 83-3 şi eFig. 83-4), în plus faţă de alte sindroame sistemice. Pacienţii cu tumori cu celule germinale secretoare de gonadotropină corionică umană se pot manifesta cu

ginecomastie; pacienţii cu feocromocitom pot prezenta hipertensiune arterială. Hipercalcemia poate fi o anomalie prezentă observată la pacienţii cu adenom şi limfom paratiroidian. Se crede, de asemenea, că hipoglicemia la pacienţii cu anumite tumori pleurale, teratoame, fibrosarcoame şi neurosarcoame este rezultatul unor produse tumorale cu activitate endocrină.

COMPRESIA SAU INVAZIA A

ŢESUTURI ADIACENTE

Simptomele la pacienţii cu leziuni de masă mediastinală sunt de obicei cauzate de compresia sau invazia structurilor intratoracice adiacente.6,7 Durerea toracică, de la tracţiunea pe ţesuturile mediastinale, invazia tisulară sau eroziunea osoasă, este frecventă. Tusea se poate datora compresiei extrinsece a traheei sau bronhiilor, eroziunii în căile respiratorii şi, uneori, pneumoniei post-obstructive. Hemoptizia, răguşeala sau stridorul pot face, de asemenea, parte din prezentarea clinică. Invazia sau inflamaţia suprafeţei pleurale poate produce un revărsat pleural şi poate provoca durere şi dispnee. Comprimarea sau invazia directă a esofagului poate duce la disfagie. Rareori, tumorile mediastinale anterioare pot provoca pericardită sau tamponada pericardică, iar masele din mediastinul mijlociu pot produce obstrucţie a fluxului ventricular drept şi cor pulmonar.

SVC este deosebit de vulnerabilă la compresiune extrinsecă şi obstrucţie, deoarece are pereţi subţiri şi are presiune intravasculară scăzută. Sindromul SVC rezultă din creşterea presiunii venoase în partea superioară a toracelui, capului şi gâtului9 şi se caracterizează prin dilatarea venelor colaterale în porţiunea superioară a toracelui şi a gâtului, edem şi pletora feţei, gâtului şi trunchiului superior şi sufuzie şi edem ale conjunctivei (vezi Fig. 53-5A şi B). Pot fi prezente simptome neurologice, cum ar fi dureri de cap, tulburări de conştienţă şi distorsiuni vizuale. Simptomele sunt exacerbate

IMAGINIREA MEDIASTINULUI

Mediastinul este relativ inaccesibil pentru examinare sau explorare. În consecinţă, studiile imagistice joacă un rol important în evaluarea iniţială a bolii mediastinale. Acestea includ studii radiografice convenţionale, tomografie computerizată (CT), imagistică prin rezonanţă magnetică (RMN), ultrasonografie transtoracică şi endoscopică, PET şi alte studii cu radionuclizi.

TEHNICI RADIOGRAFICE CONVENŢIONALE

Majoritatea anomaliilor mediastinale sunt detectate mai întâi prin radiografiile toracice standard posteroanterior şi laterale, iar anumite leziuni de masă mediastinală au constatări caracteristice (Tabelul 83-3). De exemplu, teratoamele sunt de obicei anterioare şi pot conţine zone de calciu (uneori dinţi sau oase), grăsime şi ţesut moale. Tumorile neuronale

se află în spate şi au marginile clar delimitate. Chisturile bronhogenice tind să se întindă pe trahee, carina sau bronhie principală. Aceste constatări oferă indicii despre posibila origine a unei mase mediastinale, dar de obicei este necesară o evaluare imagistică suplimentară.

În condiţiile clinice adecvate, studiile de contrast rămân instrumente importante de diagnostic în boala mediastinală. Esofagramele cu bariu pot demonstra compresie extrinsecă, diverticul esofagian, invazia tumorală sau formarea fistulelor.6 Angiografia poate identifica compresia sau invazia vasculară, poate defini aportul vascular al tumorilor şi poate preleva sânge pentru localizarea hormonală a anumitor tumori. Mielografia poate ajuta la delimitarea extensiei intraspinală a tumorilor mediastinale posterioare şi la diferenţierea neoplasmelor neurogenice de meningocel. În cea mai mare parte, aceste tehnici au fost înlocuite de CT şi RMN.

TOMOGRAFIE COMPUTERIZATĂ

Imagistica CT este pilonul de bază al evaluării radiografice a mediastinului, deoarece această modalitate poate determina ferm localizarea anatomică, morfologia şi densitatea ţesuturilor unei mase. Planul transaxial al CT este foarte potrivit pentru evaluarea structurilor mediastinale, majoritatea fiind orientate perpendicular pe acest plan. Administrarea de contrast intravenos ajută la delimitarea structurilor vasculare în legătură cu o masă şi alte structuri mediastinale. Modelele CT uşor identificate includ densitatea mare a ţesutului calcificat şi a vaselor de sânge îmbunătăţite cu contrast şi densitatea scăzută caracteristică a grăsimii (Fig. 83-2).16 Variaţiile anatomice normale şi chisturile pline cu lichid pot fi distinse cu încredere de mase solide voluminoase, care pot fi mărginite neregulat şi posedă zone necrotice. În plus, locul de origine al maselor mediastinale poate fi mai bine identificat.17 Au fost descrise constatări CT caracteristice într-o varietate de tulburări mediastinale (vezi Tabelul 83-3). De exemplu, specificitatea aspectului CT al teratoamelor (Video 83-4, eFigurile 83-9 și 83-10), timolipoamelor (Video 83-5 și eFig. 83-11) şi herniei de grăsime omentală (Video 83-6 și eFig. 83-12) este de 100% medie de predicție, dar CT pentru acuratețea generală a diagnosticului. masele este mai mică de 50%.16

Ganglionii limfatici sunt uşor identificabili la tomografia computerizată şi pot fi clasificaţi în funcție de dimensiune și morfologie. Ganglionii limfatici mediastinali cu diametrul mai mare de 1 cm pe axa scurtă sunt consideraţi a fi anormal de măriţi şi sunt suspecti de malignitate în contextul clinic adecvat. Ganglionii limfatici mediastinali mai mari de 2 cm în diametru sunt practic întotdeauna anormali. În cea mai recentă revizuire sistematică a studiilor privind utilizarea CT în stadializarea mediastinală a cancerului pulmonar, sensibilitatea mediană și specificitatea pentru identificarea ganglionilor metastatici folosind criteriile mai mari de 1 cm au fost de 55%, respectiv 81%18, similare cu cele raportate anterior de Gould

şi colegii de muncă. 3 7% dintre ganglionii limfatici care aveau fie mai mari de 2 cm în diametru, fie aveau semne de necroză centrală.20,21

Chiar dacă CT nu poate face distincţia între boala benignă şi cea malignă, rămâne procedura imagistică iniţială de elecţie pentru evaluarea mediastinului.

la pacienţii cu o masă mediastinală primară13-15 sau cu suspiciune de cancer pulmonar.22 CT poate defini cu precizie anatomia mediastinală şi poate ghida procedurile ulterioare invazive de diagnostic şi stadializare, sau poate confirma o suspiciune clinică de afectare extinsă a mediastinului sau de invazie a organelor viscerale care împiedică rezecţia curativă.

IMAGINI DE REZONANŢA MAGNETICĂ

Deşi este mult mai puţin frecvent utilizat decât CT în evaluarea leziunilor mediastinale, RMN oferă mai multe avantaje potenţiale faţă de CT. RMN evaluează ţesuturile prin măsurarea emisiilor de rezonanţă nucleară induse de radiofrecvenţă, iar rezoluţia de contrast mai bună decât CT este avantajoasă în evaluarea structurilor ţesuturilor moi şi a limitelor ţesuturilor (Fig. 83-3).23-26 Vasele de sânge sunt identificabile fără a fi nevoie de îmbunătăţirea contrastului (Fig. 83-4) (Videoclipurile 83-4) material de contrast iodat necesar prin CT. Se elimină şi expunerea la radiaţii ionizante.27

RMN-ul are utilitate în evaluarea tumorilor neurogenice şi poate fi, de asemenea, util în evaluarea timomului şi diferenţierea acestuia de chistul congenital sau carcinomul timic.28 RMN-ul poate fi util pentru definirea anatomiei înainte de rezecţia chirurgicală a tumorilor sulcusului superior sau a celor care invadează mediastinul, peretele toracic sau diafragma.4,22.

În timp ce CT este folosit mai frecvent pentru stadializarea de rutină a cancerului pulmonar, RMN-ul poate fi util pentru definirea anatomiei în circumstanţe speciale, cum ar fi înainte de rezecţia chirurgicală a tumorilor sulcusului superior sau a tumorilor care invadează mediastinul, peretele toracic sau diafragma. pentru detectarea invaziei tumorale mediastinale directe (Video 83-8 şi eFig. 83-15; vezi şi capitolul 18).29 RMN-ul ponderat prin difuzie a făcut distincţia între leziunile mediastinale maligne şi cele benigne pe baza nivelurilor coeficientului de difuziune aparent cu o sensibilitate de 95% şi o specificitate de 87% într-un studiu cu 53 de coeficient de difuzie mai scăzut, cu o valoare mai mică a coeficientului de difuzie mediastinală. difuzia moleculelor de apă în leziunile maligne. Cu toate acestea, utilizarea

Figura 83-3 Limfograma prin rezonanţă magnetică a ductului toracic. Cursul normal al ductului toracic poate fi văzut traversând în diagonală mediastinul inferior de la dreapta la stânga pacientului şi apoi urcând de-a lungul mediastinului stâng pentru a ajunge la vena subclavie. În acest caz, canalul este ceva mai dilatat şi mai tortuos decât în mod normal din cauza prezenţei cirozei hepatice. (Din Takahashi H,

Kuboyama S, Abe H şi colab.: Clinical feasibility of noncontrast-enhanced magnetic resonance limfography of the thoracic duct. Chest 124:2136-2142, 2003.)

de RMN pentru a stabili malignitatea sau benignitatea necesită studii suplimentare.

ULTRASONOGRAFIE

Ecografia poate confirma natura chistică a maselor mediastinale, dar nu poate distinge cu uşurinţă între leziunile chistice benigne şi maligne. Atât sondele ecografice transtoracice cât şi cele endoscopice sunt utile în evaluarea bolii mediastinale în contextul ghidării procedurilor de biopsie endoscopică.30

IMAGINI NUCLARE

Studiile imagistice nucleare se bazează pe localizarea markerilor pe baza proprietăţilor metabolice sau imunologice specifice ale ţesutului ţintă pentru a oferi o imagine funcţională a unei leziuni. Rezoluţia spaţială a scanărilor cu radionuclizi este relativ slabă, dar precizia generală a diagnosticului poate fi mare dacă este disponibilă o sondă suficient de specifică. Studiile nucleare oferă potenţialul de a identifica o malignitate primară şi de a identifica metastazele la distanţă cu o singură scanare a întregului corp.

PET este o tehnică de imagistică nucleară utilizată pe scară largă, care se bazează pe sonde care emit fotoni de înaltă energie, cum ar fi 18F-fluorodeoxiglucoză (FDG), care sunt prinse chimic în celulele neoplazice active metabolic. Rezultatul este un raport semnal/fond ridicat şi o rezoluţie spaţială excelentă pentru o imagine funcţională a unei tumori (Fig. 83-5). Mai recent, utilizarea imaginilor PET şi CT combinate şi co-înregistrate a permis o localizare anatomică mai precisă a leziunilor în cauză, dar cu preţul unei specificităţi mai scăzute şi a unor rezultate fals pozitive crescute.18,31.

Utilizarea PET în evaluarea mediastinului se concentrează în mare măsură pe boala metastatică din afecţiunile maligne toracice, deoarece este utilă în stadializarea şi planificarea preoperatorie a cancerului pulmonar. În evaluarea suspectului de cancer pulmonar, PET poate identifica focarele metastatice în mediastin şi locurile extratoracice şi poate ajuta la determinarea abordării optime de biopsie care va face un diagnostic histologic şi va stadializa boala. afecţiuni inflamatorii sau infecţioase. FDG-PET

Figura 83-5 Scanări CT toracice şi PET ale unui pacient cu carcinom cu celule scuamoase din lobul superior drept. Tumoarea primară şi adenopatia paratraheală

dreaptă (A) şi adenopatia subcarinală (B) sunt evidente pe imaginile CT standard (săgeţi). Imaginile PET relevă absorbţia sondei în tumora primară şi nodurile paratraheale drepte pe vederile axiale (C) (săgeată) şi coronale (D), dar nu şi în nodul subcarinal pe vederile coronale (D) (săgeata) şi axiale (E). Vârfurile săgeţilor din E indică către bronhiile principale. La mediastinoscopie, ganglionii paratraheali drepti s-au dovedit a fi maligni, iar ganglionii subcarinali au fost măriţi, dar benign. (De la Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, şi colab.: Stadializarea ganglionilor limfatici mediastinal cu scanare FDG-PET la pacienţii cu cancer pulmonar cu celule non-mici potenţial operabil: o analiză prospectivă a 50 de cazuri. Leuven Lung Cancer Group. Piept 112:1480-1480-1486,) 1.

Figura 83-6 Limfom mediastinal. A, Radiografie toracică a unui bărbat de 36 de ani cu limfom din zona cenuşie care se prezintă ca o masă mediastinală voluminoasă. B, scanarea PET-CT efectuată înainte de iniţierea tratamentului arată o masă mediastinală anterioară hipermetabolică cu invadarea peretelui toracic şi a muşchilor pectorali precum şi implicarea ganglionilor limfatici axilari.

s-a dovedit a fi mai precis decât CT pentru stadializarea mediastinală a cancerului pulmonar cu o sensibilitate de 80% şi o specificitate de 88% într-o meta-analiză actualizată18; atunci când ganglionii limfatici sunt măriţi după criteriile CT, sensibilitatea creşte în timp ce specificitatea scade.19 Prelevarea ganglionilor mediastinali este justificată în cadrul unei scanări PET pozitive dacă constatările de afectare mediastinală ar modifica abordarea chirurgicală ulterioară (vezi capitolele 21 şi 53).

Utilitatea PET pentru evaluarea leziunilor mediastinale primare nu este la fel de bine stabilită precum este pentru boala metastatică. FDG-PET poate face diferenţa între timom şi carcinomul timic,34 dar are o sensibilitate scăzută în diferenţierea între subtipurile neagresive şi agresive de timom.28 Nu este utilizat în mod obişnuit pentru stadializarea timomului. Cu toate acestea, PET este considerată standard de îngrijire în evaluarea pre-tratament şi în urmărirea limfomului mediastinal (Fig. 83-6). FDG-PET joacă, de asemenea, un rol în detectarea tumorilor maligne cu celule germinale reziduale postchimioterapie, în special seminoame, ale mediastinului. PET are un rol redus în evaluarea tumorilor neurogenice.35 Leziunile hipermetabolice la nivelul mediastinului pot reprezenta, de asemenea, sarcoidoză, infecţie micobacteriană şi fungică sau grăsime brună.

Alte tehnici de medicină nucleară pentru evaluarea mediastinului includ scanarea cu iod radioactiv pentru detectarea ţesutului tiroidian ectopic; un rezultat pozitiv este

patognomonic pentru acea afecţiune.6 Această abordare trebuie planificată cu atenţie deoarece contrastul iodat administrat intravenos pentru o scanare CT poate împiedica absorbţia iodului radioactiv timp de câteva săptămâni sau mai mult.

TEHNICI DE OBȚINEREA ȚESUTULUI MEDIASTINAL

Diagnosticul definitiv al majorităţii maselor mediastinale necesită evaluarea unei probe de ţesut. Cu toate acestea, biopsia ţesutului mediastinal ar trebui rezervată pentru cazurile în care rezultatele diagnosticului vor influenţa tratamentul ulterior. Decizia de a efectua o biopsie mai degrabă decât o rezecţie chirurgicală se bazează pe diagnosticul prezumtiv. Dacă rezecţia chirurgicală definitivă este alegerea de tratament, indiferent de rezultatele unei biopsii, atunci trebuie evitată o „întârziere a diagnosticului".

Abordările disponibile pentru biopsia leziunilor mediastinale includ aspiraţia cu ac şi biopsia prin abordări transbronşice, percutanate sau transesofagiene. Biopsiile chirurgicale sunt obţinute prin proceduri mai invazive, inclusiv mediastinoscopia şi toracoscopia.

BIOPSIE GHIDATĂ DE IMAGINI

Aspiraţia cu ac transbronşică ghidată cu ultrasunete endobronşică

Pentru evaluarea adenopatiei mediastinale sau a altor leziuni în mediastinul mijlociu, aspiraţia transbronşică cu ac (TBNA) prin bronhoscopul cu fibre optice oferă o opţiune mai puţin invazivă faţă de mediastinoscopia chirurgicală. Deşi au fost raportate puţine complicaţii semnificative, sensibilitatea TBNA orb este scăzută, variind de la 14% la 50%.36-38

Aspiraţia cu ac transbronşică ghidată cu ultrasunete endobronşică (EBUS-TBNA) este o tehnologie recentă care a îmbunătăţit semnificativ capacitatea medicilor pneumologi de a diagnostica şi stadializa cancerul pulmonar fără celule mici într-o manieră minim invazivă. Odată cu apariţia unei sonde cu ultrasunete curbilinie integrată la capătul bronhoscopului, TBNA cu un ac de calibrul 22 poate fi efectuată sub ghidare ultrasonografică în timp real. Capacitatea de a vizualiza zona de interes precum şi structurile vasculare adiacente a îmbunătăţit considerabil randamentele diagnostice.39-41 Ganglionii limfatici superiori şi inferiori paratraheali, subcarinali şi hilari sunt uşor accesibili prin EBUS-TBNA, la fel ca orice leziune mediastinală sau hilară care este adiacentă căilor respiratorii mari. EBUS-TBNA are avantajul faţă de mediastinoscopia în accesarea ganglionilor limfatici subcarinali posteriori, precum şi a ganglionilor sau a maselor hilare, pe lângă faptul că este o procedură ambulatorie cu costuri asociate mai mici de îngrijire a sănătăţii.42

În timp ce eficacitatea EBUS-TBNA este acum ferm stabilită în evaluarea cancerului pulmonar, există, de asemenea, un rol tot mai mare pentru evaluarea iniţială a adenopatiei mediastinale izolate din cauza altor afecţiuni precum sarcoidoza. Într-un studiu controlat randomizat de 50 de pacienţi cu sarcoidoză suspectată clinic din cauza prezenţei adenopatiei mediastinale şi hilare, randamentul diagnostic al EBUS-TBNA a fost superior TBNA orb, cu o sensibilitate de 83% şi o specificitate de 100%. tuberculoză, limfom sau altă

afecţiune malignă a fost făcută la 67 dintre ele, evitând astfel necesitatea unei mediastinoscopie chirurgicale mai invazive.44

Aspiraţie cu ac şi biopsie endoscopică ghidată cu ultrasunete

Prelevarea ghidată de ecografie endoscopică (EUS) se bazează pe plasarea acelor de biopsie care sunt trecute prin canalul de lucru al unui gastroscop.46 Apropierea esofagului de locurile mediastinale relativ inaccesibile la mediastinoscopie, cum ar fi ganglionii limfatici subcarinali posteriori, face această abordare deosebit de utilă în cazuri selectate. Biopsia ghidată de EUS are o sensibilitate similară cu PET pentru determinarea inoperabilităţii în cancerul pulmonar şi, important, o specificitate superioară (100% vs. 72%).47 În cazuri selectate, poate confirma prezenţa metastazelor mediastinale şi, prin urmare, poate evita necesitatea procedurilor de stadializare chirurgicală.48

Aspiraţia percutanată cu ac şi biopsie

Aspiraţia percutanată cu ac şi biopsia maselor mediastinale, de obicei în compartimentul anterior, pot fi efectuate cu ajutorul ecografiei sau, mai des, ghidajului CT49 (Fig. 83-7). Aspiraţia percutanată cu ac a mediastinului are o morbiditate acceptabilă şi randamente comparabile cu cele din biopsia percutanată a leziunilor pulmonare. Ca şi în cazul TBNA, sângerarea gravă este rar întâlnită49 şi a fost raportat diagnosticul precis al unei game largi de leziuni.

BIOPSIE CHIRURGICALE

Mediastinoscopia

Mediastinoscopia permite inspecţia directă şi biopsia ganglionilor limfatici sau a altor mase din porţiunea superioară a mediastinului anterior.50 Mediastinoscopia cervicală oferă acces la ganglionii limfatici paratraheali şi subcarinali, în timp ce o mediastinotomie anterioară (cunoscută şi sub denumirea de

Figura 83-7 Aspiraţia cu ac ghidată CT a unei mase mediastinale anterioare. Imaginea prezintă acul care intră în masă trecând lateral de stern şi medial de vasele mamare interne (săgeată, artera mamară internă stângă). Rezultatele asociate includ un ganglion limfatic pretraheal şi revărsări pleurale bilaterale.

o mediastinoscopie anterioară sau parasternală) asigură accesul la ganglionii limfatici din fereastra aortopulmonară. Deşi mai invazivă decât un abord percutan sau endobronşic, mediastinoscopia are avantajul de a asigura întregul ganglion pentru examen histologic, mai degrabă decât aspiratele celulare sau fragmentele mici de ţesut produse prin tehnicile de biopsie cu ac. Mediastinoscopia este utilizată cel mai frecvent în stadializarea carcinomului bronhogen51, dar are utilitate în evaluarea adenopatiei mediastinale sau a leziunilor în masă de alte etiologii. Metodele de citologie de secţiune congelată sau de amprentă pot oferi

rezultate rapide şi precise şi pot facilita deciziile imediate cu privire la fezabilitatea rezecţiei curative.52,53.

Anatomia mediastinală din perspectiva chirurgului care efectuează o mediastinoscopie este diferită de cea bazată pe radiografia toracică laterală descrisă mai devreme. Pentru mediastinoscopie, structurile sunt luate în considerare în funcţie de situaţia anterioară, posterioară sau imediată la dreapta sau la stânga traheei.2 Mediastinoscopia se efectuează folosind anestezie generală, dar este de obicei o procedură ambulatorie când toracotomia ulterioară nu este planificată să fie urmată imediat54.

Mediastinoscopia este sigură şi bine tolerată. Complicaţiile mediastinoscopiei includ pneumotoraxul, hemoragia, paralizia recurentă a nervului laringian sau a nervului frenic, leziunile traheei, perforaţia esofagiană, lacerația ductului toracic, embolia aeriană şi mediastinita.

Chirurgie toracoscopică video-asistată

Biopsiile ganglionilor mediastinali pot fi efectuate şi prin chirurgie toracoscopică video-asistată (VATS). VATS oferă acces la ganglionii hilari şi la ganglionii limfatici ai ligamentului pulmonar inferior pe ambele părți. În plus, pe partea dreaptă, VATS poate oferi acces la ganglionii limfatici paratraheali drepti şi la ganglionii subcarinali. VATS din partea stângă poate oferi acces la ganglionii aortopulmonari. VATS poate fi, de asemenea, un instrument pentru evaluarea anomaliilor pleurale şi pulmonare în managementul bolilor mediastinale. După disecţia prin pleura mediastinală, ganglionii limfatici mediastinali pot fi prelevaţi pentru a ajuta la stadializarea afecţiunilor maligne cum ar fi carcinomul esofagian şi pentru diagnosticul şi rezecţia tumorilor primare mediastinale şi a chisturilor.55-58 VATS necesită un anestezic general, plasarea tubului toracic la încheierea procedurii şi, de obicei, o şedere limitată în spital.

MISA MEDIASTINALA

CLASIFICARE

Masele mediastinale sunt considerate primare, adică apar numai din structurile din interiorul mediastinului, sau secundare, de obicei ca boală metastatică din malignitate intratoracică sau extratoracică.

Clasificarea clinică cea mai practică a maselor mediastinale primare grupează leziunile care se găsesc în mod caracteristic în compartimentele mediastinale anterior, mijlociu sau posterior (Tabelul 83-4), cu recunoaşterea că o astfel de schemă simplificată trece cu vederea faptul că masele mediastinale nu vor respecta neapărat graniţele anatomice. Mase găsite în oricare dintre compartimentele mediastinale

se poate datora leziunilor întâlnite mai frecvent în alt compartiment mediastinal sau datorate celor care s-au extins dintr-o altă zonă a mediastinului (Fig. 83-8).

Într-o serie de 400 de pacienţi consecutivi cu leziune mediastinală primară59, 25% au avut o leziune chistică primară şi 42% au avut o leziune malignă. Compartimentul anterior a fost cel mai frecvent compartiment pentru o leziune, care era mai probabil să fie malign, urmat de compartimentele posterioare şi apoi mijlocii. Deşi două treimi din masele mediastinale sunt benigne, probabilitatea malignităţii depinde de localizarea, vârsta pacientului şi prezenţa sau absenţa simptomelor.60,61 Într-o serie de 38 de pacienţi cu tumori mediastinale maligne, 31 au avut cel puţin un semn sau simptom.61

INCIDENŢĂ

Adevărata incidenţă a maselor mediastinale primare este greu de stabilit. Într-un studiu pe mai mult de 9000 de pacienţi într-un studiu de screening CT pentru cancer pulmonar, prevalenţa unei mase mediastinale detectate incidental a fost de 0,77%; la screening-ul anual de urmărire, incidenţa a fost de 0,01%.62 Din punct de vedere istoric, timoamele şi chisturile de dezvoltare au fost cele mai frecvente mase găsite la adulţi, urmate de tumorile neurogenice şi limfoamele, pe baza colectării de către Silverman şi Sabiston a aproape 2400 de cazuri din literatură (Tabelul 83-5).6 incidenţa maselor mediastinale în general şi o proporţie tot mai mare de limfom şi tumori neurogenice maligne pe parcursul studiului lor de 45 de ani. Tumorile neurogenice, timoamele şi chisturile de dezvoltare reprezintă aproximativ 60% din toate masele mediastinale. Limfoamele şi tumorile cu celule germinale, cum ar fi teratomul şi seminomul, reprezintă aproximativ 25%, iar un număr mare de alte leziuni, atât benigne, cât şi maligne, constituie restul de 15%.8

TUMORI ŞI CHISTURI MEDIASTINALE SPECIFICE

LEZIUNI ALE MEDIASTINULUI ANTERIOR

Neoplasme timice

Timomul este cel mai frecvent neoplasm care apare în mediastinul anterior6,7,17,64 şi este din ce în ce mai recunoscut în cursul evaluărilor amănunţite ale pacienţilor cu miastenia gravis.6 Rămâne o tumoră rară, cu o incidenţă globală de 0,13 la 100.000 persoane-ani în Statele Unite ale Americii65. 60 de ani şi este mai mare la asiatici şi afro-americani, cu predilecţie egală de gen.

Deşi majoritatea timoamelor nu sunt agresive din punct de vedere biologic, aproximativ o treime din timoamele găsite şi-au invadat deja capsulele. Boala avansată implică extinderea în structurile locale şi extinderea transdiafragmatică în abdomen şi implicarea pericardică, dar metastazele limfogene şi hematogene sunt rare.61 Clasificarea histologică rămâne subiect de dezbatere şi revizuire.28 Sistemul actual de clasificare al Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii, care se bazează pe caracteristicile histologice, nu prezice cu exactitate gradul de prezenţă clinică a pacienţilor şi, prin urmare, nu prezice cu exactitate gradul clinic al prezenţei pacienţilor. invazie în structuri microscopice şi locale. Majoritatea clinicienilor folosesc sistemul de stadializare Masaoka, care se bazează pe gradul de invazie a tumorii prin capsulă în structurile adiacente.61 Moran şi colegii au propus recent un nou sistem de stadializare în care prognosticul general şi recurenţa se bazează pe gradul de infiltraţie

tumorală. colaborând la dezvoltarea unui nou sistem de clasificare bazat pe TNM, care este aşteptat în 2017.66a

Figura 83-8 Timom. Constatări tipice pe radiografia toracică (A, vedere frontală) şi CT toracic (B) care arată o masă care se prezintă în mediastinul anterior şi mijlociu. La intervenţie chirurgicală, această masă s-a dovedit a fi un timom benign, cu originea în mediastinul anterior şi extinzându-se printr-o tulpină subţire în compartimentul mijlociu. (Cu amabilitatea Dr. Robert Stevens, Wenatchee, WA.)

Din punct de vedere clinic, majoritatea pacienţilor cu timom sunt asimptomatici, în timp ce o treime dintre pacienţi vor prezenta durere toracică nespecifică, tuse sau dispnee din cauza efectelor tumorale locale.67 Patruzeci până la 70% au cel puţin dovezi de laborator ale unuia sau mai multor din cele două duzini de sindroame „paratimice" sistemice care au fost recunoscute6, care sunt asociate cu numeroase sindroame sistemice. de origine autoimună.6,7,14 Cea mai cunoscută dintre acestea este miastenia gravis, raportată la 10% până la 50% dintre pacienţii cu timom6 şi considerată a fi datorată autoanticorpilor la receptorul postsinaptic de acetilcolină.68,69 Alte sindroame asociate includ aplazia eritrocitară pură, miocardita şi hipogammaglobulina. Pacienţii cu timom au, de asemenea, o incidenţă crescută a bolii vasculare de colagen, a bolii Whipple şi a malignităţii în alte părţi ale corpului.

La radiografia toracică, timoamele apar ca o masă unilaterală ovoidă, netedă sau lobulată în apropierea joncţiunii inimii şi a vaselor mari (Fig. 83-9).70 În comparaţie cu hiperplazia timică, care este de obicei simetrică,

Tabelul 83-5 Frecvenţele relative ale maselor mediastinale la adulţi şi copii*

* Bazat pe revizuirea lui Silverman şi Sabiston asupra maselor mediastinale raportate în 1950 de adulţi şi 437 de copii.

Date de la Silverman NA, Sabiston DC Jr: Mase mediastinale. Surg Clin North Am 60:757-777, 1980.

timomul deformează de obicei forma normală a glandei şi se extinde într-o parte.71 La tomografia computerizată, majoritatea timoamelor se prezintă ca o masă mediastinală anterioară solidă de 5 până la 10 cm conturată de grăsime; până la o treime din timoame conţin zone chistice, necrotice sau hemoragice care se intensifică heterogen. CT cu contrast este necesar pentru stadializarea timomului, în special pentru a discerne implicarea vasculară. RMN-ul poate ajuta la distingerea chisturilor benigne de un timom chistic sau de un carcinom timic. În acest moment, medicina nucleară are un rol redus în evaluarea timomului. Datorită naturii lor relativ indolente, majoritatea timoamelor au o absorbţie

scăzută a FDG, ceea ce limitează utilitatea imagistică PET pentru a discerne o masă timică benignă de una malignă.28,61.

Pilonul terapiei pentru timoame este rezecţia chirurgicală, care oferă cea mai bună şansă pentru un prognostic optim.61 Tratamentul adjuvant cu radioterapie postoperatorie este de obicei oferit,7,64,72 şi adăugarea de chimioterapie preoperatorie sau adjuvantă pare promiţătoare pentru stadiile mai avansate73-75.

Pacienţii ale căror tumori sunt complet încapsulate fără nicio dovadă de invazie se pot aştepta la o supravieţuire postoperatorie egală cu cea a populaţiei generale. Tumorile invazive au un prognostic mai prost, cu 50% până la 77% supravieţuire la 5 ani şi 30% până la 55% la 10 ani.76 Timomul recidivează după rezecţie la aproape o treime dintre pacienţi.76 Cel mai mare şi cel mai recent studiu retrospectiv al tumorilor timice de la Societatea Europeană de Chirurgie Toracică, arată că baza de date a stadiilor mai mari de Chirurgie Toracică arată că (cu dovezi mai mari de Chirurgie Toracică) rezecţia şi histologia nontimomului au fost factori de recidivă şi înrăutăţirea supravieţuirii.76a

Carcinomul timic este o malignitate epitelială agresivă care invadează local şi metastazează frecvent.77,78 Acest cancer rar se dezvoltă predominant la bărbaţii de vârstă mijlocie, care prezintă simptome de tuse, dispnee şi dureri toracice, precum şi simptome sistemice nespecifice.61 În imagistică, carcinoamele timice şi zonele de necalcificare heterogeneizează. Sunt foarte avid de FDG la scanarea PET.28,34 Prognosticul, care depinde

pe gradul histologic şi pe stadiul anatomic, este în general slabă. Rezecţia chirurgicală este tratamentul de elecţie; chimioterapia şi radioterapia sunt susţinute pentru boala nerezecabilă.

Tumorile carcinoide apar ocazional în timus.79,80 Ele pot provoca sindromul Cushing şi pot fi asociate cu adenomatoză endocrină multiplă. Carcinoizii local invazivi pot fi dificil de rezecat complet, dar au, în mod caracteristic, un curs clinic prelungit.6 Interesant, timusul este, de asemenea, un loc obişnuit pentru limfomul Hodgkin mediastinal, iar ţesutul timic normal se poate mări după chimioterapie pentru limfom (un proces numit rebound timic) (eFig. 83-25). includ afecţiuni benigne, cum ar fi hiperplazia timică (eFig. 83-26), chisturile timice şi lipotimoamele (vezi Video 83-5 şi eFig. 83-11).82

Tumori ale celulelor germinale

Aproximativ 10% până la 12% din masele mediastinale primare sunt derivate din celule germinale multipotente care au migrat anormal în timpul dezvoltării embrionare timpurii.6,7,83,84 Aceste neoplasme sunt clasificate în trei grupe: teratom benign, seminom şi tumori cu celule germinale neseminomatoase.84

Teratoamele, cele mai frecvente tumori cu celule germinale, sunt prin definitie alcatuite din tesuturi straine zonei in care apar. Predomină derivaţii ectodermici, dar pot fi găsite structuri care provin din toate cele trei straturi de celule germinale primare. Chistul dermoid se referă la o leziune care conţine doar epiderma şi derivaţii acesteia. Teratoamele

apar cel mai adesea la adulţii tineri, dar au fost raportate la toate grupele de vârstă; bărbaţii şi femeile sunt afectaţi cu aceeaşi frecvenţă. Majoritatea pacienţilor cu teratoame au simptome cauzate de tumoră; doar aproximativ o treime sunt asimptomatice.6,85 Simptomele uzuale sunt durerea, tusea şi dispneea. Teratoamele se pot rupe în spaţiul pleural sau în pericard. Dacă tumora se erodează într-o bronhie, pacientul poate avea hemoptizie sau chiar ţesut diferenţiat cu expectorate, cum ar fi părul (tricoptizie) sau material sebaceu.85

Pe radiografiile toracice, teratoamele apar netede, rotunjite şi circumscrise dacă sunt chistice. Leziunile solide pot apărea lobulate şi asimetrice. La scanările CT (vezi Video 83-4 şi eFig. 83-10), ţesuturile moi, grăsimea şi calcificarea-

Figura 83-10 Teratom. Imaginea CT axială prin baza inimii arată o masă mediastinală anterioară mare pe partea dreaptă cu atenuare heterogenă. Sunt prezente elemente de calciu, ţesut moale şi grăsime (*). Prezenţa grăsimii într-o masă mediastinală anterioară este cel mai în concordanţă cu teratomul.

(ocazional, dinţi şi os complet formaţi) pot fi identificate, ceea ce face ca aceasta să fie una dintre puţinele tumori mediastinale care pot fi diagnosticate cu încredere înainte de operaţie16 (Fig. 83-10). Toate teratoamele trebuie rezecate din cauza potenţialului malign şi a efectelor impactului asupra structurilor vitale adiacente. În teratomul malign, chimioterapia combinată adjuvantă poate duce la o supravieţuire îmbunătăţită.86

Seminoamele şi tumorile cu celule germinale neseminomatoase sunt maligne şi provoacă aproape întotdeauna simptome. Aceste leziuni apar ca o masă mediastinală anterioară mare la imagistica toracică (Video 83-9 şi eFig. 83-29). Seminoamele sunt observate aproape exclusiv la bărbaţi, de obicei în a treia decadă de viaţă.7 Majoritatea pacienţilor solicită asistenţă medicală din cauza durerii în piept, dispnee, tuse, răguşeală sau disfagie. Seminoamele sunt tumori maligne agresive care se extind local şi metastazează la distanţă, de obicei la structurile scheletice. Tumora poate obstructiona SVC. Ele pot secreta gonadotropină corionică umană, dar nu şi alfa-fetoproteina. Factorii asociaţi cu un prognostic prost includ vârsta mai mare de 35 de ani, obstrucţia SVC, supraclaviculară, cervicală sau hilară.

Tumorile cu celule germinale mediastinale neseminomatoase includ carcinomul cu celule embrionare şi coriocarcinomul.6,7,87 Ca şi seminomul, aceste tumori se dezvoltă în principal la bărbaţi în deceniile a treia şi a patra şi sunt de obicei simptomatice. Aceste tumori maligne au un prognostic mai prost în comparaţie cu cancerele care apar din gonade.84 Carcinomul cu celule embrionare se mai numeşte şi tumoră a sinusului endodermic sau a sacului vitelin (Video 83-10 şi eFig. 83-30). Aceste tumori extrem de agresive secretă adesea gonadotropină corionică umană, alfa-fetoproteină sau antigen carcinoembrionar. Gonadotropina corionica umana poate produce, de asemenea,

manifestari clinice, cum ar fi ginecomastia, la 50% dintre pacienti.7 S-au observat asocieri cu sindromul Klinefelter91 si cu malignitate hematologica.92 Majoritatea pacientilor prezinta boala diseminata, iar prognosticul a fost mai putin favorabil decat in cazul seminomului7. supraviețuirea pe termen lung.84,92 Supraviețuirea pe termen lung poate fi posibilă și la cei care suferă o rezecție chirurgicală completă după chimioterapie.93 Chiar și tumorile maligne cu celule germinale diseminate și refractare pot răspunde la chimioterapie agresivă94 și la regimurile de salvare care implică transplant de măduvă osoasă.95,96.

Limfom

Limfomul este o cauză importantă a masei mediastinale și se distinge de alte leziuni mediastinale prin faptul că managementul este în primul rând medical, nu chirurgical. În majoritatea serii, limfomul reprezintă între 10% și 20% din masele mediastinale atât la adulți, cât și la copii.6-8,63 Limfoamele sunt cele mai frecvente mase mediastinale anterioare și medii la copii; majoritatea pacienților pediatrici cu limfom Hodgkin (LH) și jumătate dintre cei cu limfom non-Hodgkin (LNH) prezintă o masă mediastinală.97 LH are o distribuție bimodală, care apare la adolescenți și adulți tineri precum și la cei peste 50 de ani, în timp ce LNH apare cel mai frecvent la adulții în vârstă.

Limfomul mediastinal primar cu celule B (PMBL) este un subset distinct al LNH care are o prezentare clinică similară cu HL clasic al subtipului sclerozant nodular.98 Ambele sunt prezente în a treia sau a patra decadă de viață și tind să afecteze femeile. Aceste tumori se prezintă ca o masă mediastinală anterioară voluminoasă care implică timusul (vezi Fig. 83-6). Sindromul SVC este o prezentare comună a PMBL, mai puțin pentru HL (vezi Video 83-2 și eFig. 83-2), care poate implica ganglionii hilari și parenchimul pulmonar.99 Cu toate acestea, există caracteristici histologice distincte și care nu se suprapun. HL este caracterizată de celula Hodgkin/Reed Sternberg într-un model de creștere nodular cu un imunofenotip specific de CD30+, CD45- și CD15+ în 85% din cazuri. PMBL este caracterizat histologic printr-un infiltrat de celule mari într-un model difuz cu un imunofenotip al unui limfocit B matur care exprimă CD20. Un limfom cu celule B care prezintă caracteristici histologice atât ale PMBL cât și ale HL a fost denumit „limfom din zonă gri".100

Distingerea HL de PMBL este importantă pentru ghidarea terapiei, de aceea este indicată biopsia tisulară. Standardul actual de tratament pentru boala mediastinală voluminoasă în stadiu incipient este terapia cu modalități combinate, constând din ABVD (doxorubicină, bleomicina, vinblastină și dacarbazină) și radiații. Terapia optimă pentru HL mediastinal nebulky este controversată; studii clinice recente nu sugerează nicio diferență în supraviețuirea globală, ci o creștere a riscului de progresie a bolii numai cu chimioterapie.101,102 Beneficiile radioterapiei trebuie echilibrate cu riscul de complicații tardive grave, inclusiv fibroză pulmonară, boli cardiovasculare și afecțiuni maligne secundare, cum ar fi cancerul de sân și pulmonar.100.

PMBL este tratat cu imunochimioterapie, care include rituximab cu regimuri bazate pe CHOP (ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină, prednison), urmată de radiații. În timp ce aceste regimuri de doză standard au o rată de vindecare de până la 75%, dovezi mai recente

au arătat că intensitatea dozei poate îmbunătăţi rezultatele în PMBL. S-a demonstrat că DA-EPOCH (etoposidă ajustată în funcţie de doză, vincristină, doxorubicină, ciclofosfamidă, prednison, rituximab) conferă o supravieţuire globală de 97% fără a fi nevoie de tratament cu radiaţii la majoritatea pacienţilor103. au evoluat combinaţii mai puţin toxice de radioterapie şi chimioterapie. Cu noile scheme de chimioterapie, radioterapia poate să nu fie o parte necesară a planului de tratament pentru PMBL. Scanarea PET 103a, care este adesea folosită pentru restabilirea limfoamelor agresive, pare să aibă o valoare predictivă negativă mare şi poate fi utilă pentru clinicieni în a decide când să omite radioterapia după chimioterapie primară; acest lucru este investigat într-un studiu clinic în curs.103b,103c Au fost dezvoltate regimuri de salvare eficiente, inclusiv transplantul de măduvă osoasă, pentru a trata boala recidivată. HL este vindecabilă la aproximativ 75% dintre pacienţi, deşi toxicităţile tardive ale tratamentului contribuie semnificativ la mortalitate.

Leziuni tiroidiene

În seria chirurgicală, glandele tiroide ectopice reprezintă mai puţin de 10% din masele mediastinale, dar, în practica clinică, acestea sunt probabil mai frecvente. Ţesutul tiroidian din mediastin are două origini distincte. Cel mai frecvent, o guşă cervicală se extinde substern în mediastinul anterior.104 Guşa intratoracică primară, care provine probabil dintr-un cuib embrionar de ţesut tiroidian heterotopic, este rară. Cele mai multe astfel de guşi sunt în mediastinul anterior, dar pot apărea şi în mediastinul mediu sau posterior.6,7 Guşa intratoracică se prezintă predominant la femeile de vârstă mijlocie sau mai în vârstă. Deşi este de obicei asimptomatică, guşa poate provoca răguşeală, tuse sau umflarea feţei şi a braţelor. Ţesutul tiroidian intratoracic este uşor de recunoscut prin scanarea cu iod radioactiv,105 atâta timp cât scanarea este finalizată înainte de injectarea intravenoasă de contrast iodat, care poate bloca absorbţia de iod timp de săptămâni. Poate fi suspectată pe baza radiodensităţii mari la tomografii, în special după injectarea cu substanţă de contrast iodat.106,107 Tratamentul este rezecţia chirurgicală.

Leziuni paratiroidiene

Ţesutul paratiroidian mediastinal reprezintă până la 10% din cazurile de hiperparatiroidism, iar mediastinul este cel mai frecvent loc pentru adenoamele paratiroidiene ectopice în hiperparatiroidismul rezistent chirurgical.108 Jumătate dintre adenoamele paratiroidiene ectopice se află în mediastinul anterior, de obicei lângă timus. Chisturile paratiroidiene se pot mări suficient pentru a apărea ca o masă pe radiografie toracică şi pentru a produce simptome, dar ţesutul ectopic poate fi dificil de localizat.109 Evaluarea leziunii se efectuează de obicei folosind angiografie CT, ultrasunete, RMN şi scanarea sensibilă cu tehneţiu-99m sestamibi.110. înlocuit de scanarea cu radionuclizi sestamibi.110 Adenoamele paratiroidiene sunt vindecate prin rezecţie completă, iar rezecţia prin VATS este din ce în ce mai susţinută.55 Carcinomul paratiroidian poate fi funcţional, ducând la diferite grade de hiperparatiroidism, dar este şi local invaziv şi poate metastaza.11111 şi studii de localizare funcţională.113

Tumori mezenchimale

În acest grup de mase mediastinale neobişnuite sunt incluse lipoamele, fibroamele, mezotelioamele şi limfangioamele (vezi Tabelul 83-4).6 Acestea apar din ţesutul conjunctiv, grăsime, muşchi netezi, muşchi striaţi, vasele de sânge sau canalele limfatice şi pot fi găsite în orice regiune a mediastinului. Din punct de vedere histologic şi clinic, ele nu sunt substanţial diferite de omologii lor din alte părţi ale corpului. Cu excepţia cazului în care leziunea este foarte mare, prezenţa simptomelor indică de obicei că leziunea este malignă.6,17.

Lipomul este cea mai frecventă tumoră mezenchimală a mediastinului şi este localizată cel mai adesea în mediastinul anterior. Poate fi încapsulat sau neîncapsulat, apărând ca o leziune netedă şi rotunjită, cu margini bine definite. Densitatea scăzută caracteristică a lipoamelor pe imaginile CT (Fig. 83-11) permite un diagnostic sigur, cu excepţia cazului în care există eterogenitate asociată, invazia ţesuturilor înconjurătoare sau demarcarea slabă a perimetrului masei, caz în care trebuie excluse malignitatea (liposarcom sau lipoblastom) sau teratomul.17 supraabundenţa de grăsime neîncapsulată histologic normală (vezi Fig. 83-2).114 Lipomatoza mediastinală apare pe radiografie convenţională ca o lărgire lină sau bombare a contururilor mediastinale normale, iar densitatea sa scăzută omogenă CT confirmă diagnosticul.17 Lipomatoza mediastinală nu înlocuieşte altă structură compresivă sau distinală mediastinală.

Sarcoamele care implică mediastinul sunt rare, dar, dacă sunt prezente, este probabil să fie cauzate de sarcomul tecii nervoase, sarcomul cu celule fusiforme, leiomiosarcomul sau liposarcomul.115 Radioterapia anterioară pare să fie un factor predispozant în unele cazuri.116 Sarcomul mediastinal primar este o entitate rară care afectează adulţii; se poate prezenta cu metastaze la distanţă117 şi tinde să aibă un curs agresiv.

Carcinom primar

Numeroase neoplasme rare ale mediastinului au fost descrise în serii de cazuri mai mari de tumori mediastinale, precum şi în raportări de cazuri izolate.

Figura 83-11 Lipom. A, Radiografie toracică a unui bărbat de 31 de ani care arată o anomalie la unghiul cardiofrenic drept notat ca o constatare incidentală. B, CT toracic axial demonstrează o masă cu densitate grăsime omogenă bine circumscrisă, caracteristică unui lipom mediastinal care se extinde în hemitoracele drept (săgeată).

mediastinul ca o boală specifică a fost raportată. Este posibil ca aceste tumori să fi reprezentat un grup heterogen de carcinom metastatic de origine necunoscută sau boală altfel neclasificabilă.

În anii 1990, au fost raportate cazuri de pacienţi tineri cu un carcinom extrem de agresiv prezent în mediastin şi alte structuri de linie mediană; s-a descoperit că aceste tumori au translocaţii t(15;19), rezultând o oncogenă de fuziune BRD4-NUT,119,120 care a fost descrisă pentru prima dată în 2003. Aceste carcinoame de linie mediană NUT sunt în mod uniform fatale, prezentându-se ca mase mari cu efecte de masă locale şi metastaze la distanţă. Apariţia ţintelor moleculare în tratamentul cancerului face ca această descoperire să fie un potenţial

Figura 83-12 Diagrama schematică simplificată ilustrând grupurile de ganglioni limfatici mediastinali. (Redesenat din McLoud TC, Meyer JE: Mediastinal metastases. Radiol Clin North Am 20:453-468, 1982.)

ţintă terapeutică în afecţiunile maligne epitelioide nediferenţiate sau slab diferenţiate.

LEZIUNI ALE MEDIASTINULUI MEDIU

Mărirea ganglionilor limfatici

Există numeroase clasificări pentru ganglionii mediastinali, inclusiv cea mai recentă clasificare acceptată de Asociaţia Internaţională pentru Studiul Cancerului Pulmonar.121 Figura 83-12 prezintă o grupare simplificată a ganglionilor mediastinali principali care corespunde constatărilor la radiografia toracică şi tomografia computerizată.122 Majoritatea autorilor consideră diametrul scurt de 1 cm la limita superioară18 normală.

Evaluarea mediastinului în contextul stadializării cancerului pulmonar este discutată în altă parte a manualului (vezi capitolul 53). Mărirea ganglionilor mediastinali se datorează cel mai adesea limfomului123, cancerului metastatic122, inflamaţiei granulomatoase, cum ar fi cea cauzată de sarcoidoză sau infecţie. Infecţia trebuie luată în considerare atunci când adenopatia este asociată cu o opacitate pulmonară. Tuberculoza este o cauză notabilă a adenopatiei mediastinale care poate imita sarcoidoza sau malignitatea şi ar trebui suspectată la o gazdă cu factori de risc cunoscuţi la tuberculoză, cum ar fi expunerea recentă cunoscută sau rezidenţa într-o zonă endemică.124 Infecţiile fungice care provoacă granuloame, în special histoplasmoza, pot prezenta cu absenţa adenopatiei mediastinale şi hilare125 adenopatiei pulmonare.

Sunt descrise numeroase cauze mai puţin frecvente de adenopatie mediastinală, inclusiv boala Castleman sau hiperplazia limfoidă angiofoliculară. Adenopatia mediastinală este frecventă la pacienţii infectaţi cu HIV şi este de obicei cauzată de infecţie, deşi adenopatia poate fi cauzată şi de limfom, sarcom Kaposi şi alte procese neinfecţioase.126

Chisturi de dezvoltare

Chisturile de dezvoltare de diferite tipuri cuprind 10% până la 20% din toate masele mediastinale.6,127 Cele mai multe pot fi identificate ca bronhogenice, enterice sau pericardice.6 Chisturile bronhogenice şi enterice sunt adesea denumite chisturi de duplicare a intestinului anterior datorită originii lor din porţiuni aberante ale intestinului ventral, respectiv dorsal.

Chisturile bronhogenice se găsesc în apropierea căilor respiratorii mari, adesea chiar în spatele carinei (Fig. 83-13), deşi pot fi ataşate de esofag sau chiar se află în interiorul spaţiului pericardic.6 Peretele chistului conţine adesea cartilaj şi epiteliu respirator. Majoritatea sunt descoperite întâmplător şi nu provoacă simptome; cu toate acestea, pot comunica cu arborele traheobronşic şi se pot infecta128; mări suficient pentru a provoca obstrucţia căilor respiratorii,129 compresia arterei pulmonare,130 sau colapsul hemodinamic131; sau ruptură.132 Chisturile enterice sau enterogene sunt asemănătoare ca localizare şi aspect cu chisturile bronhogenice, dar au epiteliu digestiv. Sunt relativ mai puţin frecvente la adulţi, dar sunt cele mai frecvente chisturi întâlnite la sugari şi copii, la care pot fi asociate cu extensia coloanei vertebrale şi malformaţii ale coloanei vertebrale (numite chisturi „neurenterice"). Chisturile enterice pot fi ocazional multiple şi asociate cu dublări ale altor porţiuni ale tractului gastrointestinal.

Chisturile pericardice reprezintă aproximativ o treime din masele chistice la adulţi, dar sunt mult mai puţin frecvente la copii (vezi Tabelul 83-5). Ele se află pe pericard, diafragmă sau peretele toracic anterior în unghiul cardiofrenic drept. Rareori, chisturile pericardice pot comunica cu spaţiul pericardic. Deşi de obicei inofensive, chisturile pericardice se pot mări suficient pentru a provoca obstrucţia fluxului ventricular drept,133 sau se pot rupe şi hemoragii pentru a provoca tamponada pericardică134 sau moarte subită cardiacă.135

Chisturile de dezvoltare pot fi identificate de obicei prin CT (vezi Fig. 83-13A) sau ultrasonografie, iar diagnosticul poate fi confirmat prin citologie de aspiraţie. RMN-ul este valoros pentru confirmarea naturii chistice a acestor leziuni (vezi Fig. 83-13B-D). Chisturile pericardice pot fi urmărite cu imagistică în serie şi nu trebuie rezecate decât dacă provoacă simptome. Chisturile bronhogenice pot fi, de asemenea, urmărite conservator dacă sunt asimptomatice136; totuşi, majoritatea autorităţilor favorizează rezecţia în scopuri de diagnostic şi pentru a reduce potenţialul de complicaţii.128,132 Alternativele la toracotomie includ aspiraţia terapeutică137,138 şi excizia toracoscopică sau mediastinoscopică.56,139,140.

LEZIUNI ALE MEDIASTINULUI POSTERIOR

Tumori neurogenice

Marea majoritate a tumorilor din mediastinul posterior reprezintă neoplasme provenite din ţesuturile neuronale6,7, reprezentând istoric aproximativ 20% din cazurile la adulţi şi de două ori această proporţie la copii (vezi Tabelul 83-5). Tumorile neurogenice apar radiografic ca o masă paravertebrală unilaterală.6,141,142 Manifestările clinice includ durerea toracică de la eroziunea nervului sau osoasă, dispneea secundară compresiei

traheale şi deficitele neurologice rezultate din compresia măduvei spinării prin extensia tumorii intraspinală. În plus, multe tumori neurogenice sunt hormonal active. RMN

Tabelul 83-6 Tumori neurogenice ale mediastinului

NEOPLASME DERIVATE DIN NERVII PERIFERICI

Neurofibrom

Neurilemom (schwannom)

Neurosarcom

NEOPLASME DERIVATE DIN GANGLIO SIMPATETIC

Ganglioneurom

Ganglioneuroblastom

Neuroblastom

NEOPLASME DERIVATE DIN ŢESUT PARAGANGLIONIC

Feocromocitom

Paragangliom (chemodectom)

este de obicei indicat atunci când există suspiciunea unei leziuni neurogene. Deşi majoritatea tumorilor neurogenice sunt benigne, rezecţia chirurgicală este indicată pentru a atenua simptomele locale din efectele de masă ale tumorii.

Tumorile neurogenice sunt clasificate după locul de origine: nervi periferici, ganglioni simpatici sau ţesut paraganglionar (Tabelul 83-6). Tumorile care apar din nervii periferici includ neurofibroame, neurilemoame şi neurosarcoame. Neurofibroamele conţin atât celule ale tecii nervoase, cât şi elemente nervoase şi sunt cea mai frecventă tumoră din acest grup. Sunt incomplet încapsulate şi pot creşte destul de mari, producând simptome prin compresia nervilor sau a altor structuri. Neurofibromul mediastinal poate fi o manifestare a bolii von Recklinghausen (neurofibromatoza). Ca şi în cazul acestor tumori găsite în alte părţi ale corpului, neurofibroamele se pot transforma în cele din urmă în neurosarcom malign la 10% până la 15% dintre pacienţi.7

Neurilemomul sau schwannomul (Videoclipurile 83-11A şi B şi eFig. 83-43) este o altă tumoră neurogenă comună care ia naştere din învelişul neural. Cel mai adesea observat în decada a treia până la a cincea de viaţă, neurilemomul nu provoacă de obicei simptome şi apare ca o densitate bine circumscrisă, omogenă la radiografia toracică (Fig. 83-14A).6,7 Este întotdeauna complet încapsulat şi nu invadează ţesuturile din jur, deşi neurilemoamele se pot extinde în foramenele intervertebrale şi C3-14.B. Tratamentul atât al neurilemomului, cât şi al neurofibromului solitar este rezecţia.

Tumorile maligne de origine a tecii nervoase sunt cunoscute şi ca neurofibrom malign, schwannom malign sau fibrosarcom neurogen. Aceste tumori se comportă agresiv, atât cu invazie locală, cât şi cu metastaze la distanţă. Jumătate apar la pacienţii cu neurofibromatoză.15 Tratamentul necesită excizie largă şi, de obicei, radiaţii adjuvante.15

Tumorile care apar din celulele nervoase din ganglionii simpatici afectează în general copiii şi prezintă un spectru de comportament neoplazic variind de la ganglioneuromul, o tumoare benignă, până la tumorile maligne ganglioneuroblastom şi neuroblastom. Ganglioneuroamele cauzează simptome doar prin efect de masă şi sunt de obicei vindecate prin excizie chirurgicală. Ganglioneuroblastoamele au un comportament intermediar şi pot invada local, dar sunt mai puţin probabil să metastazeze.7 Neuroblastomul se deplasează rapid şi invadează structurile adiacente şi poate fi larg metastatic în momentul prezentării.143,144 Aceste tumori elaborează adesea peptide endocrine şi

catecolamine şi sunt asociate cu diaree, febră, anorexie şi scădere în greutate.6 Tendinţa de a produce catecolamine este folosită în avantaj prin promovarea captării tumorale a precursorului de catecolamine 123I- sau 131I-metaiodobenzilguanidine (MIBG) în scopuri de identificare, diagnostic şi tratament la distanţă1, metastazări tumorale1445. Tratamentul neuroblastomului implică utilizarea unor strategii de terapie multimodală în creştere care se bazează pe riscul de progresie a bolii.147

Neoplasmele care apar din ţesutul paraganglionar sau chemoreceptor includ feocromocitoamele, care se găsesc rar în mediastin şi nu se pot distinge clinic şi histologic de omologii lor din abdomen şi paraganglioamele (chemodectoame). Paraganglioamele pot secreta catecolamine la fel ca feocromocitoamele şi astfel pot fi detectate şi, probabil, tratate cu MIBG.148 Ele par benigne la microscop şi rareori metastazează, dar se răspândesc local într-o manieră agresivă şi astfel au rate ridicate de morbiditate şi mortalitate.6

MASELE MEDIASTINALE DIVERSE

Leziuni Benigne

Pseudochisturile pancreatice se pot extinde în mediastin, de obicei prin hiatul aortic sau esofagian.7,149,150 Au fost raportate în toate cele trei compartimente mediastinale. Chisturile hidatice apar, de asemenea, rar în mediastin.7 Mediastinul posterior este ocazional sediul unui chist de canal toracic.6,63 De asemenea, hematopoieza extramedulară (Video 83-12 şi eFig. 83-44 şi 83-45) la pacienţii cu localizare cronică a anemiei mediatice poate apărea adesea ca şi masa astinică hemolitică astinică posterioară. Meningocelele, excrescenţe ale meningelor spinale care ies de-a lungul cursului unui nerv spinal, pot produce mase mediastinale posterioare.

Mase vasculare şi măriri

Deşi din punct de vedere tehnic nu sunt mase, o varietate de leziuni vasculare trebuie luate în considerare în diagnosticul diferenţial al unei mase mediastinale observate pe radiografie toracică.7,151 Acestea includ dilatarea poststenotică aortică, anevrisme (Video 83-13 şi

eFig. 83-46) sau tortuozitatea aortei şi a vaselor mari, coagularea aortei şi aorticei stingherice persistente, vena cavă, azygos (Video 83-14 şi eFig. 83-48) şi mărirea venelor hemiazygos, intoarcere venoasă pulmonară anormală, varice venoase pulmonare şi varice asociate cu hipertensiune portală (eFig. 83-49).152 Dilatarea idiopatică a trunchiului pulmonar şi hipertensiunea arterială pulmonară poate apărea ca o masă mediană sau traumatică a masei arteriale pulmonare mai traumatice sau transpatice. leziunile vasculare subtile pot duce la hematom mediastinal.

Angiografia a fost mijlocul tradiţional de diagnosticare a maselor mediastinale de origine vasculară, dar, în cele mai multe cazuri astăzi, imagistica CT cu contrast intravenos oferă un diagnostic mai convenabil.153,154 RMN-ul poate permite diagnosticul definitiv fără expunere la radiaţii sau contrast.

Hernie diafragmatică

Grăsimea omentală (Video 83-15 şi eFig. 83-50; vezi şi Video 83-6 şi eFig. 83-12) sau alte conţinuturi abdominale pot ieşi prin diafragmă prin mai multe căi potenţiale, producând leziuni de masă mediastinală în orice compartiment. partea dreaptă în mediastinul anterior. Hernia Bochdalek (eFig. 83-51), în mediastinul posterior, apare în general pe partea stângă, probabil pentru că ficatul previne hernia pe dreapta. Se crede că hernia de grăsime din jurul esofagului precede formarea herniei hiatale; fie poate apărea ca o masă mediastinală pe radiografia toracică. Opacităţile liniare fine sunt adesea demonstrate în herniile de grăsime diafragmatică la imagistica CT. Se crede că acestea reprezintă vasele omentale din interiorul herniei şi pot ajuta la diferenţierea unei hernie de un lipom.17

ABORDAREA GENERALĂ A O MASĂ MEDIASTINALĂ

EVALUARE INIŢIALĂ

Odată cu apariţia tehnicilor avansate de imagistică, cum ar fi CT, RMN şi imagistica nucleară, evaluarea unei mase mediastinale se realizează cel mai bine într-un cadru multidisciplinar care implică pneumologul sau internistul, un radiolog şi un chirurg toracic. Diagnosticul diferenţial al unei mase mediastinale depinde în mod semnificativ de demografia pacientului, de prezenţa simptomelor clinice, precum şi de localizarea anatomică, dimensiunea şi morfologia. Pentru o masă mediastinală care se găseşte întâmplător, preocuparea principală pentru un clinician este să determine dacă este benignă sau malignă şi, dacă este benignă, dacă are potenţialul de a provoca simptome locale. Trebuie efectuată cel puţin o tomografie toracică cu substanţă de contrast pentru a evalua orice masă mediastinală detectată prin radiografie convenţională. Acest lucru restrânge diagnosticul diferenţial şi sugerează o imagistică suplimentară sau o procedură de diagnostic şi/sau terapeutic. Un aspect stabil, în comparaţie cu filmele mai vechi, poate evita necesitatea unei investigaţii suplimentare la pacienţii selectaţi. Câteva leziuni benigne ale mediastinului pot fi diagnosticate cu încredere pe baza informaţiilor clinice şi a aspectului scanării CT; astfel de leziuni benigne includ leziuni vasculare, hematopoieza extramedulară, chisturi

pericardice şi chisturi de dezvoltare şi lipomatoză mediastinală. Suspectarea ţesutului tiroidian mediastinal poate fi confirmată prin scanări cu iod radioactiv.

MANAGEMENT CHIRURGICAL

În majoritatea cazurilor, manevra optimă diagnostică şi terapeutică este rezecţia chirurgicală a masei.155 Decizia de a efectua o biopsie versus rezecţie se bazează astfel pe diagnosticul prezumtiv după imagistică. O abordare sugerată pentru evaluare este prezentată în Figura 83-15.

În mediastinul anterior, leziunile bine încapsulate sunt rezecate, în timp ce biopsia se va face în acele situaţii în care există un grad ridicat de suspiciune de limfom. Biopsia este de asemenea preferată pentru leziunile mediastinale anterioare invazive local sau sincer nerezecabile. Opţiunile de biopsie pentru leziunile anterioare includ biopsia cu ac ghidată de CT şi mediastinotomia anterioară. Mediastinoscopia cervicală este mai puţin utilă pentru masele mediastinale anterioare deoarece masa mediastinală anterioară nu este aproape de planul pretraheal. Intervenţiile efectuate de VATS sunt în general rezervate acelor leziuni care sunt susceptibile de rezecţie. Rezecţia definitivă a maselor mediastinale anterioare poate fi efectuată prin VATS, sternotomie mediană sau un abord transcervical (de exemplu, timectomie Cooper). O abordare robotică VATS a câştigat popularitate în ultimii ani pentru rezecţia maselor mediastinale anterioare.

În mediastinul mediu, majoritatea maselor la adulţi sunt maligne, cele mai frecvente fiind limfomul sau boala metastatică. Prin urmare, pentru leziunile din mediastinul mijlociu, biopsia este abordarea iniţială tipică. Biopsia poate fi efectuată fie prin tehnici de ac ghidate CT, EBUS sau EUS-TBNA, fie prin mediastinoscopie sau VATS. Având în vedere sensibilitatea dovedită şi valoarea predictivă negativă a EBUS-TBNA, aceasta este opţiunea de eşantionare preferată. Când leziunile chistice cu aspect benign sunt găsite prin imagistica de diagnostic, leziunea este îndepărtată fie prin VATS, fie prin toracotomie deschisă.

În mediastinul posterior, majoritatea leziunilor sunt rezecate fie prin abord VATS, fie prin toracotomie. O toracotomie este de preferat dacă există vreo sugestie de malignitate (pentru a asigura marginile de rezecţie libere), dimensiunea mai mare de 5 cm sau prezenţa unei inflamaţii sau infecţii care poate ascunde planurile de disecţie. Experienţa chirurgicală joacă un rol important în determinarea tehnicii utilizate pentru intervenţie.

MULŢUMIRI

Autorii doresc să mulţumească contribuţiile lui David J. Pierson, MD, care a scris acest capitol pentru prima şi a doua ediţie şi a fost coautor al acestui capitol cu DRP pentru a treia ediţie. Aceste capitole anterioare conţin referinţe mai extinse şi istorice.

Puncte cheie

Mediastinul, care conţine viscere toracice în centrul toracelui, poate fi împărţit în trei compartimente pe baza limitelor anatomice care pot fi văzute pe o radiografie toracică laterală: anterioară, mijlocie şi posterioară.

În timp ce majoritatea maselor mediastinale sunt benigne, probabilitatea ca o masă mediastinală să fie malignă depinde de compartimentul mediastinului, de factorii pacientului şi de prezenţa simptomelor. Masele simptomatice sunt mai susceptibile de a fi maligne.

Cele mai frecvente mase mediastinale din compartimentul anterior includ timoamele, tumorile cu celule germinale şi limfomul. Compartimentul mijlociu include limfadenopatie şi chisturi benigne de dezvoltare. Adenopatia mediastinală izolată poate reprezenta sarcoidoză, tuberculoză, limfom, cancer pulmonar sau boală metastatică dintr-o malignitate extratoracică. Compartimentul posterior include în principal tumori neurogenice.

Majoritatea tumorilor şi chisturilor mediastinale trebuie îndepărtate chirurgical din cauza potenţialului de malignitate şi a efectelor compresive şi invazive locale asupra structurilor vitale adiacente.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Davis RD Jr, Oldham HNJ, Sabiston DC Jr: Chisturi primare şi neoplasme ale mediastinului: modificări recente în prezentarea clinică, metode de diagnostic, management şi rezultate. Ann Thorac Surg 44:229-237, 1987.

Duwe BV, Sterman DH, Musani AI: Tumors of the mediastinum (Review). Cufăr 128:2893-2909, 2005.

Engels EA: Epidemiologia timomului şi a tumorilor maligne asociate (Review). J Thoracic Oncol 5:S260-S265, 2010.

Grant C, Dunleavy K, Eberle FC şi colab: Limfom mediastinal primar cu celule B mari, limfom Hodgkin clasic care se prezintă în mediastin şi limfom mediastinal din zonă gri: ce trebuie să facă oncologul? (Recenzie). Curr Hematol Malig Rep 6:157-163, 2011.

Juanpere S, Canete N, Ortuno P, et al: O abordare diagnostică a maselor mediastinale. Insights Imaging 4:29-52, 2013.

Marom EM: Progrese în imagistica timomului. J Thorac Imaging 28:69-80, 2013.

Silverman NA, Sabiston DC Jr: Mase mediastinale (Recenzie). Surg Clin North Am 60:757-777, 1980.

Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, şi colab.: Metode de stadializare a cancerului pulmonar non-small cell: diagnostic and management of pulmonar cancer, ed 3. Colegiul American al Medicilor Piept orientări de practică clinică bazate pe dovezi. Cufă 143:e211S-e250S, 2013.

eFIGURE GALERIE DE IMAGINI

eFigura 83-1 CT toracic axial cu contrast la un pacient cu carcinom bronhogen şi sindrom de vena cavă superioară arată o masă mediastinală confluentă (săgeţi) care ocupă mediastinul anterior şi mediu, comprimând vena cavă superioară (punctele de săgeată), ducând la circulaţia colaterală prin ft* vena azygosală (săgeată smală). Consultaţi videoclipul 83-1 pentru studiul complet. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 83-2 CT toracic axial cu contrast la un pacient cu limfom şi sindrom de vena cavă superioară (SVC) arată o masă mediastinală confluentă (săgeţi, BC) care ocupă mediastinul anterior şi mediu, comprimând SVC (vârfurile săgeţii, CD), rezultând circulaţia colaterală prin vena azygos (săgeată mică). SVC caudal este oclus (cap săgeată în D). Capurile de săgeată din A şi B arată vena brahiocefalică dreaptă intensificată, dilatată în A şi comprimată şi deplasată lateral adiacent masei mediastinale din B. Vezi Video 83-2 pentru studiul complet. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 83-3 CT toracic axial neintensificat (A) şi imaginea 18FDG-PET fuzionată (B) la un pacient cu sindrom Cushing arată o masă mediastinală anterioară (săgeţi) la un pacient cu malignitate neuroendocrină timică (de exemplu, carcinom timic). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 83-4 CT toracic axial intensificat la un pacient cu miastenia gravis arată o masă mediastinală anterioară (săgeată) reprezentând timomul. Consultaţi Videoclipul 83-3 pentru studiul complet. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 83-5 CT toracic axial intensificat la un pacient cu hiperparatiroidism recurent în urma paratiroidectomiei anterioare arată o amplificare intensă a masei mediastinale

anterioare (săgeți) reprezentând un adenom paratiroidian ectopic. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 83-6 Radiografia laterală a toracelui în detaliu la un pacient cu teratom arată un dinte (săgeată) în mediastinul anterior. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 83-7 Masa mediastinală posterioară datorată unui neoplasm neurogen. Radiografiile toracice frontale (A) şi laterale (B) arată o masă circumscrisă pe partea dreaptă (săgeți). Pe proiecția frontală (A) se remarcă interfața dintre masa cu mediastinul — leziunea are un contact semnificativ cu mediastinul, evidenţiată prin lipsa vizualizării marginii mediale a leziunii. Aspectul este în concordanţă cu o leziune mediastinală posterioară. Radiografia laterală (B) arată leziunea (săgeți) proiectată peste coloana vertebrală, indicând şi o localizare mediastinală posterioară. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 83-8 Masa mediastinală mijlocie datorată unui chist bronhogen. Radiografiile toracice frontale (A) şi laterale (B) arată o masă mediastinală circumscrisă pe partea dreaptă (săgeți). Proiecția laterală (B) arată că masa este legată de spațiul subcarinal - cea mai comună locație pentru chisturile bronhogenice mediastinale. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 83-9 CT toracic axial intensificat la un pacient cu teratom mediastinal anterior arată vizualizarea excelentă a calciului în leziune. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 83-11 Timolipom. CT toracic axial intensificat prin toraceul mijlociu (A) și inferior (B) arată o masă grasă care ocupă mediastinul drept. Consultați Videoclipul 83-5 pentru studiul complet. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 83-10 CT toracic axial intensificat la un pacient cu teratom mediastinal anterior arată vizualizarea excelentă a grăsimii cu atenuare scăzută şi a calciului hiperatenuant în leziune. Consultaţi videoclipul 83-4 pentru studiul complet. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 83-12 Hernie de grăsime omentală datorată foramenului herniei Morgagni. CT toracic coronal prin torace anterior evidenţiază o masă grasă care ocupă mediastinul drept, care iese din abdomen şi se extinde printr-un defect diafragmatic (vârfurile de săgeată) în torace. Un vas care însoţeşte hernia de grăsime este clar vizibil în C. Vezi Video 83-6 complet studiu. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 83-13 CT toracic axial intensificat la o pacientă cu cancer de sân arată limfadenopatie mamară internă stângă. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 83-14 Tumora neurogenă la imagistica prin rezonanţă magnetică (RM). Axial toracic ponderat Tl (A), ponderat T2 (B), intensificat coronal

Imaginile RM ponderate Tl (C) şi sagitale neintensificate ponderate T1 (D) arată o tumoră neurogenă (săgeţi). Observaţi extensia tumorii din foramenul neural (vârfurile de săgeţi). Leziunea prezintă semnal crescut pe imaginile ponderate T2 (B) şi intensificarea contrastului (C). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 83-15 Utilitatea imagistică prin rezonanţă magnetică (IRM) pentru determinarea implicării mediastinului în malignitatea bronhogenă. A, CT toracic axial nerealizat evidenţiază o malignitate bronhogenică a lobului superior drept medial (săgeată, A) cu contact extins cu mediastinul, în special cu vena brahiocefalică dreaptă (săgeată, A). B, Precesia liberă toracică axială în stare de echilibru, RMN-ul ponderat T1 neamplificat (C) şi intensificat (D) arată extinderea neoplasmului (săgeţi, BD) în grăsimea mediastinală cu invazia venei brahiocefalice drepte, evidenţiată de nodul intravascular mic (vârfuri de săgeţi, BD). Vezi Videoclipul 83-8 pentru studiul complet al părţii B. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 83-16 Aspectul tipic al timomului la imagistica toracică. Radiografiile toracice frontale (A) şi laterale (B) arată o masă mediastinală netedă (săgeţi) la nivelul joncţiunii inimii şi a vaselor mari. Întunecarea marginii inimii drepte pe proiecţia frontală (A) şi prezenţa masei care se află deasupra inimii pe proiecţia laterală (B) indică faptul că masa este adiacentă inimii. C, CT toracic axial intensificat arată masa mediastinală netedă circumscrisă. Axial ponderat T1 (D) ponderat T2

, îmbunătăţită, saturaţie grăsimi ponderată T1

, iar imaginile coronale ponderate T1 (G) arată leziunea mediastinală (săgeţi) în avantaj. În special, natura indolentă a masei, evidenţiată de planul de grăsime menţinut între masă şi pericard (vârfuri de săgeţi, G) este bine arătată. Leziunea prezintă un semnal intermediar până la uşor scăzut la imagistica ponderată T2 (E), în concordanţă cu natura celulară a neoplasmului. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 83-17 Degenerarea chistică în cadrul unui timom. CT toracic axial intensificat evidenţiază o creştere a masei mediastinale anterioare care conţine o atenuare internă scăzută (vârfurile de săgeată) în concordanţă cu modificarea chistică sau necroză. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 83-18 Utilitatea CT toracic pentru stadializarea neoplasmului timic. AD, CT toracic axial intensificat evidenţiază o masă lobulată (săgeţi mari, AD) cu focare de calcificare (vârfuri de săgeţi, C şi D). Scanarea CT arată caracteristici în concordanţă cu un neoplasm agresiv, inclusiv lobulaţie, infiltrare de grăsime mediastinală, limfadenopatie regională (vârf de săgeată dublu, B) şi compresie vasculară marcată (smallows, A şi C). Comparaţi aspectul acestui neoplasm agresiv cu leziunea mai indolentă prezentată în e-Fig. 83-16. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 83-19 Utilitatea CT toracic pentru stadializarea neoplasmului timic. CT toracic axial evidenţiază o masă mediastinală anterioară circumscrisă (săgeată) în contact cu pericardul. În timp ce natura circumscrisă a leziunii sugerează iniţial un neoplasm relativ indolent, potenţial susceptibil de rezecţie chirurgicală, CT toracic arată, de asemenea, noduli pleurali (vârfuri de săgeată) în toracele medial inferior stâng, reprezentând boala metastatică intratoracică. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 83-20 Utilitatea limitată a 18FDG-PET pentru evaluarea neoplasmului timic. A, CT toracic axial nerealizat evidenţiază o masă mediastinală anterioară (săgeată) compatibilă cu un neoplasm timic; observaţi calcificarea în cadrul leziunii. B, imaginea 18FDG-PET arată o utilizare modestă a glucozei în cadrul tumorii (săgeată), dar gradul de absorbţie a trasorului

nu îl depășește pe cel al bazinului de sânge mediastinal (săgeți). În general, activitatea trasorului trebuie să depășească cea observată în bazinul de sânge mediastinal pentru a sugera cu încredere un proces malign. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 83-21 Recidiva neoplasmului timic. Radiografia toracică frontală (A) şi CT toracic intensificat (B) la prezentare arată o masă mediastinală pe partea stângă (săgeţi) care a arătat ulterior că reprezintă neoplazia timică; observaţi lobulaţia, modificarea chistică (*), compresia şi deplasarea vasculară şi calcificarea (vârful săgeţii) la tomografia computerizată (B), toate sugerând un neoplasm agresiv. C, Radiografia toracică frontală efectuată la luni după rezecţia neoplasmului timic arată o nouă leziune înconjurată de suprafaţa mediastinală posterioară a toracelui superior stâng (C, vârf de săgeată), în concordanţă cu recidiva tumorală. D, Radiografia toracică frontală, la câteva luni după C, evidenţiază o masă mediastinală în creştere (puncte de săgeţi duble) şi depozite metastatice pleurale în creştere (săgeată, D).

eFigura 83-22 CT toracic a carcinomului timic. CT toracic axial focalizat evidenţiază o masă mediastinală anterioară lobulată, cu focare de calcificare punctată şi contact extins între masă şi vase, în special cu obliterarea planului adipos dintre masă şi artera pulmonară principală. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 83-23 Malignitate timică neuroendocrină („tumoare carcinoidă timică”). A, Radiografia toracică frontală arată o masă mediastinală anterioară pe partea stângă netedă circumscrisă. B, CT toracic axial intensificat arată o masă mediastinală anterioară stângă solidă, care se intensifică omogen, cu deplasare mediastinală contralaterală, dar fără alte caracteristici agresive în mod evident. Imaginile de rezonanţă magnetică ponderate T1 (C) şi T2 (D) cu recuperare axială cu dublă inversie arată, de asemenea, leziunea şi efectul său de masă, dar nu un comportament local invaziv. Imaginea ponderată T2 (D) arată semnal intermediar în leziune, indicând un neoplasm relativ celular. Micul „punct negru” anterior şi medial faţă de masă reprezintă un gol de flux în interiorul unei vene mediastinale mărite. E şi F, Vederea intraoperatorie a leziunii în timpul rezecţiei arată vena mare de pe suprafaţa neoplasmului; acest pedicul vascular (săgeți, F) a fost identificat la intervenţie chirurgicală şi ligat. G, Fotografie a rezecatului; fotografii intraoperatorii prin amabilitatea Andrew H. Goldstein, MD.)

eFigura 83-24 Limfom Hodgkin care implică timusul. A, Radiografia toracică frontală arată o masă mediastinală anterioară mare, pe partea stângă. Scanările CT toracice axiale (B) şi

coronale (C) evidenţiază o masă mediastinală anterioară stângă puţin lobulată, uşor neomogenă. Aspectul este similar cu neoplazia timică. Revărsatul pericardic (*) şi mărirea ganglionilor limfatici necrotici regionali (vârful săgeţii) indică un proces agresiv. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 83-25 Hiperplazia „rebound" timică. A, CT toracic intensificat la o pacientă tânără cu malignitate a sânului la momentul diagnosticului arată ţesut moale minim amestecat cu grăsime (săgeţi), în concordanţă cu timusul rezidual normal. B, CT toracic axial neintensificat arată o creştere marcată a ţesutului moale din mediastinul anterior (săgeţi) la câteva luni după chimioterapie, în concordanţă cu „rebound timic". Aspectul poate fi dificil de distins de neoplazie. C, CT toracic intensificat la 1 an după B arată revenirea la un aspect mai normal al timusului (săgeţi). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 83-26 Hiperplazia timică versus timom. A, CT toracic neintensificat la un pacient cu hiperplazie timică arată o leziune mediastinală anterioară cu atenuare scăzută omogenă, netedă circumscrisă (săgeată) compatibilă cu hiperplazia timică; reţineţi că morfologia acestei leziuni seamănă încă cu timusul normal. Acest aspect contrastează cu B, aspectul lobulat, neregulat al timomului (săgeată). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 83-27 Chist timic. A, CT toracic axial neintensificat arată o leziune mediastinală anterioară cu atenuare scăzută omogenă (densitatea apei) (săgeţi). Observaţi despicătura din leziune (vârfuri de săgeată); această morfologie aminteşte de timusul normal bilobat. Imaginile de rezonanţă magnetică ponderată T2 (C) cu recuperare dublă inversiune coronală neamplificate ponderate T1 (B) şi eco spin rapid arată semnal scăzut şi, respectiv, înalt, în leziune (săgeţi), în concordanţă cu lichidul. Această leziune a rămas stabilă de câţiva ani. Ambele imagini arată despicătura în interiorul leziunii (puncte de săgeată). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 83-28 Teratom. Radiografia toracică frontală arată o masă mediastinală mare pe partea dreaptă, reprezentând teratom. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 83-29 Seminom. A, Radiografia toracică frontală arată o masă mediastinală mare pe partea dreaptă. BD, CT toracic axial amplificat evidenţiază o masă uşor neomogenă, lobulată (săgeţi), cu compresie şi deplasare a venei brahiocefalice drepte (vârful săgeţii), rezultând o circulaţie colaterală extinsă a venei azygos S* (înguste, B şi C). Consultaţi videoclipul 83-9 pentru studiul complet. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 83-30 Carcinom cu celule embrionare. A, Radiografia toracică frontală arată o masă mediastinală anterioară circumscrisă pe partea stângă (săgeţi). BD, CT toracic axial intensificat arată o masă mediastinală anterioară eterogenă care obliterează planurile adipoase cu vasele adiacente. Atenuarea internă scăzută în cadrul tumorii, aşa cum se vede în exemplu, este mai frecvent întâlnită ca neoplasme ale celulelor germinale mediastinale

neseminomatoase decât seminoame. Consultaţi Videoclipul 83-10 pentru studiul complet. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 83-31 Extensia mediastinală anterioară a unei guşe tiroidiene. A, Radiografia toracică frontală arată lărgirea mediastinului superior cu deplasarea spre dreapta a traheei rezultată dintr-o masă mediastinală (săgeţi). Lărgirea mediastinală superioară se extinde în baza gâtului. BE, CT toracic axial neintensificat arată mărirea glandei tiroide cervicale (vârf de săgeată dublu, A). Masa mediastinală anterioară superioară (săgeţi, C şi E) se extinde de la baza gâtului, provenind din şi în contact cu glanda tiroida cervicală. Masa conţine calcificare (singură vârf de săgeată, D), o constatare comună în guşa tiroidiană. Continuitatea unei leziuni mediastinale cu glanda tiroida cervicala este cheia pentru stabilirea cu incredere a unei mase mediastinale de origine tiroidiana. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 83-32 Ţesut tiroidian mediastinal ectopic. A, Scintigrafia frontală plană 99m-techneţiu sestamibi arată o absorbţie slabă a trasorului în mediastin (săgeată), separat de inimă (H) şi ficat (L). CT toracic axial intensificat arată o masă mediastinală anterioară care se amplifica heterogen (săgeată). C, Imaginea CT axială prin joncţiunea cervicotoracică arată absenţa unei glande tiroide normale (vârfuri de săgeată, C). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 83-34 Adenom paratiroidian mediastinal anterior ectopic. CT toracic axial neintensificat (A) şi axial (B), coronal (C) şi sagital (D) arată o leziune intens intensificată (săgeata) în mediastinul anterior. E, Ecografia transversală efectuată la nivelul crestăturii suprasternale arată un nodul hipoecogen (săgeată) corespunzător anomaliei CT. F, Scintigrafia frontală plană 99m-techneţiu sestamibi arată acumularea avidă a trasorului în leziunea mediastinală anterioară (săgeata), confirmând adenom paratiroidian ectopic. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 83-35 Limfangiom mediastinal. Radiografia toracică frontală la un băiat de 13 ani arată o masă mediastinală stângă circumscrisă fără deplasare mediastinală. B şi C, CT toracic axial intensificat arată o leziune mediastinală anterioară şi superioară cu atenuare scăzută care înconjoară, dar nu comprimă, vena brahiocefalică stângă (săgeţi); acest comportament indică faptul că leziunea este relativ „moale". Imaginile de rezonanţă magnetică cu saturaţie axială de grăsime ponderate T1 (D) şi ponderate T2 (E) arată o masă cu intensitate heterogenă a semnalului care conţine mai multe niveluri fluid-fluid (puncte de săgeţi). Semnalul dependent din zonele de formare a nivelului lichid-fluid este luminos atât pe imaginile ponderate T1 cât şi T2, în concordanţă cu sângele. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 83-36 Lipom mediastinal anterior. CT toracic axial intensificat arată o leziune încapsulată care conţine grăsime (săgeată) compatibilă cu un lipom mic. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 83-37 Liposarcom mediastinal. A, CT toracic axial evidenţiază o masă atenuantă predominant grasă, reprezentând liposarcom bine diferenţiat. B, CT toracic axial evidenţiază o masă mediastinală din nou conţinând grăsime, dar cu ţesut moale considerabil mai mare decât leziunea bine diferenţiată din A, reprezentând liposarcom mediastinal moderat diferenţiat. C, CT toracic axial evidenţiază o masă mare neomogenă care conţine grăsime, dar şi cu componente ale ţesuturilor moi şi vascularizare extinsă, reprezentând liposarcom mediastinal slab diferenţiat. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 83-38 Lipomatoza mediastinală. A, Radiografia toracică frontală arată lărgirea mediastinului superior (săgeţi), dar contururile mediastinului nu sunt lobulate şi nici mediastinul nu este anormal de dens. BE, CT toracic axial intensificat evidenţiază grăsime mediastinală abundentă, neîncapsulată (*) pe ambele părţi ale liniei mediane, fără noduritate semnificativă. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 83-39 Limfadenopatie mediastinală la un pacient cu sarcoidoză. AF, CT toracic axial intensificat arată ganglionii limfatici uşor măriţi în mai multe staţii mediastinale: A, ganglionii paratraheali drept cei mai înalţi (staţia 1R, săgeată); B, ganglioni paratraheali dreapta sus (staţia 2R, săgeată), CE, ganglioni paratraheali dreapta jos (staţia 4R, săgeţi'); D, ganglioni paratraheali inferioare stângi (staţia 4L, săgeată subţire, D) şi nodulii ferestrei aortopulmonare (staţia 5, vârf de săgeată, D); F, noduri subcarinale (staţia 7, vârfuri de săgeţi duble, F). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 83-40 Hiperplazia limfoidă angiofoliculară (boala Castleman). A, Radiografia frontală a toracelui arată o masă paratraheală dreaptă la un pacient cu o plagă anterioară înjunghiată pe peretele toracic, cu locul de intrare penetrant pe piele marcat de o agrafă. B, CT toracic axial intensificat evidenţiază o intensificare a masei paratraheale drepte cu focare mici de calcificare, care reflectă hiperplazia limfoidă angiofoliculară la rezecţia chirurgicală. C, CT toracic axial intensificat (C), imagini de rezonanţă magnetică ponderate T1 (D) şi ponderate T2 (E) la un pacient diferit arată o masă mediastinală posterioară (săgeţi) care reflectă hiperplazia limfoidă angiofoliculară la rezecţia chirurgicală. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 83-41 Creşterea unui chist bronhogen în timp. A, Radiografia toracică frontală arată o leziune netedă circumscrisă (săgeată) în mediastinul superior stâng. BD Revizuirea retrospectivă a radiografiilor toracice seriale obţinute în ultimii 7 ani arată o mărire lentă a leziunii.

eFigura 83-41, continuare EJ, CT toracic axial arată mărirea în serie a leziunii pe o perioadă de 7 ani. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 83-42 Chist pericardic. A, Radiografia toracică frontală arată o masă în unghiul cardiofrenic drept circumscrisă (săgeată). B, CT toracic axial intensificat arată o masă omogenă de densitate a apei (săgeată) înconjurată de pericardul drept. Imaginile de rezonanţă magnetică cu recuperare dublă inversiune axială ponderată T1 (C) şi recuperarea inversă triplă axială (D) arată semnalul fluid în masă (săgeţi). Secvenţele triple de recuperare a inversării (D) suprimă semnalul de grăsime, cu semnalul de apă apărând luminos (observaţi semnalul ridicat al lichidului cefalorahidian posterior). Uşoară „umbrire" a intensităţii semnalului posterior în interiorul chistului pericardic poate reflecta resturile sau hemoragia. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 83-44 Hematopoieza extramedulară. CT toracic îmbunătăţit la un pacient cu talasemie arată îmbunătăţirea ţesutului moale paravertebral (săgeţi), reprezentând hematopoieza extramedulară. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 83-43 Schwannoma. A, Radiografia toracică frontală arată o leziune netedă circumscrisă (săgeată) la apexul toracic drept. Contactul extins cu peretele toracic şi lipsa de vizualizare a marginii superioare a leziunii (denumită adesea semnul „graniţă incompletă") sunt în concordanţă cu o origine non-parenchimală pulmonară. CT toracic axial (B) şi coronal (C) arată o leziune omogenă cu atenuare scăzută (săgeți) în contact cu peretele drept superior. Consultați videoclipul 83-11 pentru studiile complete (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 83-46 Masa mediastinală cauzată de anevrism de aortă. Radiografia toracică frontală arată o masă mediastinală uriașă pe partea stângă fără vizualizarea unei aorte toracice normale. Vezi Videoclipul 83-13 pentru un CT toracic îmbunătăţit care arată un anevrism uriaș al aortei toracice descendente cu tromb mural. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 83-45 Hematopoieza extramedulară care conține grăsime. A, Radiografia toracică frontală la un pacient cu anemie arată un contur mediastinal posterior anormal pe partea dreaptă (săgeți); un contur anormal similar poate fi apreciat în regiunea retrocardiacă stângă. Localizarea mediastinală posterioară este sugerată de anomalia relativ lungă a conturului fără obturarea marginii drepte a inimii sau deplasarea laterală a hilului drept. B şi C, CT toracic axial intensificat arată mase mediastinale posterioare bilaterale (săgeți) amestecate cu unele zone de atenuare scăzută, acestea din urmă A* compatibile cu grăsimea. Consultați Videoclipul 83-12 pentru studiul complet. (Cu amabilitatea Michael

Gotway, MD.)

eFigura 83-47 Masa mediastinală cauzată de anevrismul venei cave superioare. A, Radiografia toracică frontală arată o masă mediastinală pe partea dreaptă (săgeată). Pacientul a suferit șunt Glenn (SVC-to-PA) pentru ventriculul drept cu dublă evacuare. B, CT toracic axial intensificat arată un anevrism de 6 cm al venei cave superioare (săgeată). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.) eFigura 83-48 Masa mediastinală cauzată de mărirea venei azygos. A, Radiografia toracică frontală arată o masă (săgeată) în unghiul traheobronșic drept; aceasta este poziția normală a porțiunii anterioare a venei azygos. BD, CT toracic axial intensificat arată o intensificare a contrastului dens a venei azygos mărite (săgeți). Consultați Videoclipul 83-14 pentru studiul complet. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 83-49 Masa mediastinală cauzată de varice esofagiene. A, Radiografia toracică frontală arată deplasarea liniei paraspinoase bilaterale (săgeți) în concordanță cu o masă mediastinală posterioară. B, CT toracic axial intensificat arată că masa mediastinală posterioară este cauzată de varice periezofagiene (săgeți). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 83-50 Foramenul herniei Morgagni. A, Radiografia toracică frontală arată o masă în unghiul cardiofrenic drept circumscrisă netedă. Scanările CT toracice axiale (BD) și sagitale (E și F) arată că masa unghiului cardiofrenic drept (*) conține grăsime și își are originea în abdomen, herniând în torace printr-un defect diafragmatic anteromedial (vârfurile de săgeți, D și F). Rețineți că vasele, văzute ca dungi subțiri liniare hiperatenuante, pot fi văzute însoțind hernia de grăsime (D). Vezi Video 83-15 pentru studiul axial complet. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 83-51 Foramenul herniei Bochdalek. Radiografiile toracice frontale (A) şi laterale (B) arată o anomalie de contur netedă de-a lungul diafragmei posterioare stângi (săgeata, B). Constatarea este greu de apreciat pe radiografie frontală a toracelui (A), dar este uşor de văzut pe proiecţia laterală (săgeata, B). CT toracic neintensificat axial (C şi D) şi coronal (E) arată că leziunea (*) constă în întregime din grăsime, care provine din abdomen şi se extinde în toracele posteromedial printr-un defect diafragmatic (săgeată, C şi vârfuri de săgeată, E). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

Referinţe

Fraser RS, Pare JA, Fraser RG şi colab: The normal chest. În Fraser RS, Pare JA, Fraser RG, et al, editori: Sinopsis of diseases of the torace, Philadelphia, 1994, WB Saunders Company, pp 1-116.

Maunder RJ, Pierson DJ, Hudson LD: Emfizem subcutanat şi mediastinal. Fiziopatologie, diagnostic şi management (Review). Arch Intern Med 144:1447-1453, 1984.

Mountain CF: Revizii în sistemul internaţional de stadializare a cancerului pulmonar. Chest 111:1710-1717, 1997.

Evaluarea pretratament a cancerului pulmonar fără celule mici. Societatea Americană Toracică şi Societatea Europeană de Respiraţie. Am J Respir Criti Care Med 156:320-332, 1997.

Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, et al; American College of Chest Physicians: Stadializarea mediastinală invazivă a cancerului pulmonar: ghiduri de practică clinică bazate pe dovezi ale ACCP (ediţia a 2-a). Cufăr 132:202S-220S, 2007.

Silverman NA, Sabiston DC Jr: Mase mediastinale (Recenzie). Surg Clin North Am 60:757-777, 1980.

le Roux BT, Kallichurum S, Shama DM: Chisturi şi tumori mediastinale (Recenzie). Curr Probl Surg 21:1-77, 1984.

Cohen AJ, Thompson L, Edwards FH şi colab.: Chisturi primare şi tumori ale mediastinului. Ann Thorac Surg 51:378-384, 1991.

Wudel LJ Jr, Nesbitt JC: Sindromul venei cave superioare (Recenzie). Curr Treat Options Oncol 2:77-91, 2001.

Mahajan V, Strimlan V Ordstrand HS, et al: Benign superior vena cava syndrome. Cufăr 68:32-35, 1975.

Yellin A, Rosen A, Reichert N, et al: Superior vena cava syndrome. Mitul — faptele. Am Rev Respir Dis 141:1114-1118, 1990.

Chen JC, Bongard F, Klein SR: O perspectivă contemporană asupra sindromului venei cave superioare. Am J Surg 160:207-211, 1990.

Hoffman OA, Gillespie DJ, Aughenbaugh GL şi colab.: Neoplasme mediastinale primare (altele decât timomul) (Recenzie). Mayo Clin Proc 68:880-891, 1993.

Strollo DC, Rosado de Christenson ML, Jett JR: Primary mediastinal tumors. Partea 1: tumori ale mediastinului anterior (Review). Chest 112:511-522, 1997.

Strollo DC, Rosado-de-Christenson ML, Jett JR: Tumori mediastinale primare: partea II. Tumori ale mediastinului mediu şi posterior (Review). Chest 112:1344-1357, 1997.

Ahn JM, Lee KS, Goo JM şi colab.: Predicţia histologiei maselor mediastinale anterioare: comparaţie a radiografiei toracice şi CT. J Thorac Imaging 11:265-271, 1996.

Naidich DP Zerhouni EA, Siegelman SS: Tomografia computerizată şi rezonanţa magnetică a toracelui, New York, 1991, Raven Press, p. 606.

Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, şi colab.: Metode pentru stadializarea cancerului pulmonar cu celule non-mici: diagnosticul şi managementul cancerului pulmonar, a treia ed.: Ghidurile de practică clinică bazate pe dovezi ale Colegiului American al medicilor în piept. Cufă 143:e211S-e250S, 2013.

Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE şi colab.: Performanţa de testare a tomografiei cu emisie de pozitroni şi a tomografiei computerizate pentru stadializarea mediastinală la pacienţii cu cancer pulmonar fără celule mici: o meta-analiză (Review). Ann Intern Med 139:879-892, 2003.

Ratto GB, Frola C, Cantoni S, et al: Îmbunătăţirea eficacităţii clinice a scanării tomografice computerizate în evaluarea preoperatorie a pacienţilor cu cancer pulmonar fără celule mici. J Thoracic Cardiovasc Surg 99:416-425, 1990.

McLoud TC, Bourgouin PM, Greenberg RW şi colab.: Carcinom bronhogenic: analiza stadializării în mediastin cu CT prin cartografierea corelativă a ganglionilor limfatici şi prelevarea de probe. Radiologie 182:319-323,

1992.

Quint LE, Francis IR, Wahl RL şi colab.: Stadializarea preoperatorie a carcinomului pulmonar non-small-cell: metode de imagistică (Review). AJR Am J Roentgenol 164:1349-1359, 1995.

Juanpere S, Canete N, Ortuno P, et al: O abordare diagnostică a maselor mediastinale. Insights Imaging 4:29-52, 2013.

Gumustas S, Inan N, Sarisoy HT şi colab: Leziuni mediastinale maligne versus benigne: evaluare cantitativă cu imagistica RM ponderată prin difuzie. Eur Radiol 21:2255-2260, 2011.

Gamsu G, Sostman D: Imagistica prin rezonanţă magnetică a toracelui (Recenzie). Am Rev Respir Dis 139:254-274, 1989.

Link KM, Samuels LJ, Reed JC şi colab.: Imagistica prin rezonanţă magnetică a mediastinului. J Thorac Imaging 8:34-53, 1993.

2 7. Biederer J, Beer M, Hirsch W, et al: RMN al plămânului (2/3). De ce... când... cum? Insights Imaging 3:355-3 71, 2012.

Marom EM: Progrese în imagistica timomului. J Thorac Imaging 28:6980, 2013.

Webb WR, Gatsonis C, Zerhouni EA şi colab.: Imagistica CT şi RM în stadializarea carcinomului bronhogen cu celule non-mici: raport al Grupului de Oncologie de Diagnostic Radiologic. Radiologie 178:705-713,

1991.

Pedersen BH, Vilmann P, Folke K şi colab.: Ultrasonografia endoscopică şi biopsie prin aspiraţie cu ac fin ghidată în timp real a leziunilor solide ale mediastinului suspectate de malignitate. Piept 110:539-544,

1996.

Lee BE, von Haag D, Lown T, et al: Progresele în tehnologia tomografiei cu emisie de pozitroni au crescut nevoia de stadializare chirurgicală în cancerul pulmonar cu celule non-mici. J Thoracic Cardiovasc Surg 133:746752, 2007.

National Comprehensive Cancer Network: Ghidurile de practică clinică NCCN în oncologie: screeningul cancerului pulmonar. Versiunea 1.2013, <http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/lung_screening.pdf>. Accesat 12 iunie 2013.

Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, et al: Stadializarea non-invazivă a cancerului pulmonar cu celule non-mici: ghiduri de practică clinică bazate pe dovezi ale ACCP (ediţia a 2-a). Cufăr 132:178S-201S, 2007.

El-Bawab H, Al-Sugair AA, Rafay M, et al: Role of flourine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in thymic pathology. Eur J Cardiothoracic Surg 31:731-736, 2007.

Puri V, Meyers BF: Utilitatea tomografiei cu emisie de pozitroni în mediastin: trecerea dincolo de stadializarea cancerului pulmonar şi esofagian (Review). Thoracic Surg Clin 19:7-15, 2009.

Shure D, Fedullo PF: Rolul aspiraţiei cu ac transcarinal în stadializarea carcinomului bronhogen. Chest 86:693-696, 1984.

Schenk DA, Bower JH, Bryan CL şi colab: Stadializarea prin aspiraţie cu ac transbronşică a carcinomului bronhogenic. Am Rev Respir Dis 134:146-148, 1986.

Rintoul RC, Tournoy KG, El Daly H, et al: EBUS-TBNA pentru clarificarea ganglionilor limfatici intra-toracici pozitivi PET - o experienţă internaţională multicentrică. J Thorac Oncol 4:44-48, 2009.

Herth FJ, Becker HD, Ernst A: Aspiraţia cu ac transbronşică ghidată cu ultrasunete: o experienţă la 242 de pacienţi. Cufăr 123:604607, 2003.

Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K şi colab: Comparaţie a ultrasunetelor endobronşice, tomografiei cu emisie de pozitroni şi CT pentru stadializarea ganglionilor limfatici a cancerului pulmonar. Cufăr 130:710-718, 2006.

Yasufuku K, Nakajima T, Fujiwara T şi colab: Rolul aspiraţiei cu ac transbronşic ghidat de ultrasunete endobronşice în managementul cancerului pulmonar (Review). Gen Thora Cardiovasc Surg 56:268276, 2008.

Kalade AV, Eddie Lau WF, Conron M, et al: Aspiraţia cu ac fin ghidată de ultrasunete endoscopic atunci când este combinată cu tomografia cu emisie de pozitroni îmbunătăţeşte specificitatea şi acurateţea diagnosticului general în limfadenopatia mediastinală inexplicabilă şi stadializarea cancerului pulmonar cu celule non-mici. Intern Med J 38:837-844, 2008.

Tremblay A, Stather DR, Maceachern P şi colab: Un studiu controlat randomizat de aspiraţie cu ac transbronşică ghidată de ultrasonografie endobronşică standard la pacienţii cu suspiciune de sarcoidoză. Cufă 136:340-346, 2009.

Navani N, Lawrence DR, Kolvekar S, şi colab.: Aspiraţia cu ac transbronşică ghidată cu ultrasunete endobronşică previne mediastinoscopia în diagnosticul limfadenopatiei mediastinale izolate: un studiu prospectiv. Am J Respir Crit Care Med 186:255-260, 2012.

Marshall CB, Jacob B, Patel S şi colab.: Utilitatea biopsiei de aspiraţie transbronşică cu ac cu ghidaj ecografic endobronşic în diagnosticul tulburărilor limfoproliferative mediastinale. Cancer Cytopathol 119:118-126, 2011.

Krasnik M: Biopsie endoscopică transesofagiană şi transbronşică endoscopică în timp real ghidată cu ultrasunete. Respiraţie 70:293-298, 2003.

Fritscher-Ravens A, Davidson BL, Hauber HP şi colab: Ultrasunete endoscopice, tomografie cu emisie de pozitroni şi tomografie computerizată pentru cancerul pulmonar. Am J Respir Crit Care Med 168:1293-1297, 2003.

Gress FG, Savides TJ, Sandler A, şi colab: Ultrasonografia endoscopică, biopsie de aspiraţie cu ac fin ghidată de ultrasonografie endoscopică şi tomografia computerizată în stadializarea preoperatorie a cancerului pulmonar fără celule mici: un studiu de comparaţie. Ann Intern Med 127:604-612,

1997.

Akamatsu H, Terashima M, Koike T şi colab: Stadializarea cancerului pulmonar primar prin ac percutanat ghidat de tomografie computerizată

citologia ganglionilor mediastinali. Ann Thorac Surg 62:352-355,

1996.

Kelemen JJ III, Naunheim KS: Abordări minim invazive ale neoplasmelor mediastinale (Review). Semin Thorac Cardiovasc Surg 12:301-306, 2000.

Ginsberg RJ: Evaluarea mediastinului prin tehnici invazive. Surg Clin North Am 67:1025-1035, 1987.

Clarke MR, Landreneau RJ, Borochovitz D: Citologie de amprentă intraoperatorie pentru evaluarea limfadenopatiei mediastinale. Ann Thorac Surg 57:1206-1210, 1994.

de Montpreville VT, Dulmet EM, Nashashibi N: Diagnosticul secţiunii îngheţate şi biopsia chirurgicală a ganglionilor limfatici, tumorilor şi pseudotumorilor mediastinului. Eur J Cardiothoracic Surg 13:190-195,

1998.

Vallieres E, Pagina A, Verdant A: Mediastinoscopie ambulatorie şi mediastinotomie anterioară. Ann Thorac Surg 52:1122-1126, 1991.

Prinz RA, Lonchyna V Carnaille B, et al: Excizia toracoscopică a glandelor paratiroide mediastinale mărite. Chirurgie 116:999-1004,

1994.

Hazelrigg SR, Landreneau RJ, Mack MJ şi colab: Rezecţia toracoscopică a chisturilor mediastinale. Ann Thorac Surg 56:659-660, 1993.

Sugarbaker DJ: Toracoscopie în managementul maselor mediastinale anterioare. Ann Thorac Surg 56:653-656, 1993.

Demmy TL, Krasna MJ, Detterbeck FC şi colab: Experienţă VATS multicentrică cu tumori mediastinale. Ann Thorac Surg 66:187-192, 1998.

Davis RD Jr, Oldham HN Jr, Sabiston DC Jr: Chisturi primare şi neoplasme ale mediastinului: modificări recente în prezentarea clinică, metode de diagnostic, management şi rezultate. Ann Thorac Surg 44:229-237, 1987.

Adkins RB Jr, Maples MD, Hainsworth JD: Tumori mediastinale maligne primare. Ann Thorac Surg 38:648-659, 1984.

Duwe BV Sterman DH, Musani AI: Tumori ale mediastinului (Recenzie). Cufăr 128:2893-2909, 2005.

Henschke CI, Lee IJ, WuN şi colab: Screening CT pentru cancerul pulmonar: prevalenţa şi incidenţa maselor mediastinale. Radiologie 239:586-590, 2006.

Adegboye VO, Brimmo AI, Adebo OA, et al: Locul caracteristicilor clinice şi radiografia toracică standard în evaluarea maselor mediastinale. West Afr J Med 22:156-160, 2003.

Kohman LJ: Controverse în managementul timomului malign (Recenzie). Cufăr 112:296S-300S, 1997.

Engels EA: Epidemiologia timomului şi a tumorilor maligne asociate (Review). J Thorac Oncol 5:S260-S265, 2010.

Moran CA, Walsh G, Suster S, et al: Timoame II: o corelaţie clinicopatologică a 250 de cazuri cu un sistem de stadializare propus cu accent pe evaluarea patologică. Am J Clin Pathol 137:451-461, 2012.

66a. Ruffini E, Venuta F: Management of thymic tumors: a European perspective. J ThoracDis 6(S2):S228-S237, 2014.

Morgenthaler TI, Brown LR, Colby TV şi colab.: Thymoma (Recenzie). Mayo Clin Proc 68:1110-1123, 1993.

Lennon VA, Lambert EH: Miastenia gravis indusă de anticorpi monoclonali la receptorii de acetilcolină. Nature 285:238-240, 1980.

Beekman R, Kuks JB, Oosterhuis HJ: Miastenia gravis: diagnostic şi urmărire a 100 de pacienţi consecutivi. J Neurol 244:112-118,

1997.

Rosado-de-Christenson ML, Strollo DC, Marom EM: Imaging of thymic epithelial neoplasms (Review). Hematol Oncol Clin North Am 22:409-431, 2008.

Rosado-de-Christenson ML, Galobardes J, Moran CA: Thymoma: radiologic-pathologic corelation (Review). Radiographics 12:151168, 1992.

Curran WJ Jr, Kornstein MJ, Brooks JJ III şi colab.: Timom invaziv: rolul iradierii mediastinale după rezecţia chirurgicală completă sau incompletă. J Clin Oncol 6:1722-1727, 1988.

Venuta F, Rendina EA, Longo F, et al: Long-term outcome after multimodality treatment for stage III thymic tumors. Ann Thorac Surg 76:1866-1872, 2003.

Casey EM, Kiel PJ, Loehrer PJ Sr: Managementul clinic al pacienţilor cu timom (Review). Hematol Oncol Clin North Am 22:457-473, 2008.

Venuta F, Rendina EA, Coloni GF: Multimodality treatment of thymic tumors (Review). Thorac Surg Clin 19:71-81, 2009.

Blumberg D, Port JL, Weksler B şi colab.: Thymoma: o analiză multivariată a factorilor care prezic supravieţuirea. Ann ThoracSurg 60:908-913,

1995.

76a. Ruffinia E, Detterbeck F, Van Raemdonck D, et al; Grupul de lucru al Societăţii Europene a Chirurgilor Toracici Thymic: Tumori ale timusului: un studiu de cohortă al factorilor de prognostic din baza de date a Societăţii Europene a Chirurgilor Toracici. Eur J Cardiothorac Surg 46:361-368, 2014.

Hsu CP, Chen CY, Chen CL şi colab: carcinom timic. Zece ani de experienţă la douăzeci de pacienţi. J Thorac Cardiovasc Surg 107:615620, 1994.

Moran CA, Suster S: Carcinom timic: concepte actuale şi caracteristici histologice (Review). Hematol Oncol Clin North Am 22:393-407,

2008.

Wick MR, Rosai J: Neoplasme neuroendocrine ale mediastinului (Recenzie). Semin Diagn Pathol 8:35-51, 1991.

Economopoulos GC, Lewis JW Jr, Lee MW şi colab: Carcinoid tumors of the thymus (Recenzie). Ann Thorac Surg 50:58-61, 1990.

Burns DE, Schiffman FJ: Amăgit de galiu. Rebound timic la un adult după chimioterapie pentru boala Hodgkin. Cufăr 104:19161919, 1993.

Rosado-de-Christenson ML, Pugatch RD, Moran CA, et al: Thymolipoma: analiză a 27 de cazuri. Radiology 193:121-126, 1994.

Dehner LP: Tumorile cu celule germinale ale mediastinului (Review). Semin Diagn Pathol 7:266-284, 1990.

Nichols CR: Tumori cu celule germinale mediastinale (Recenzie). Semin Thorac Cardiovasc Surg 4:45-50, 1992.

Lewis BD, Hurt RD, Payne WS şi colab.: Teratoame benigne ale mediastinului. J Thorac Cardiovasc Surg 86:727-731, 1983.

Dulmet EM, Macchiarini P, Suc B, et al: Germ cell tumors of the mediastinum. O experienţă de 30 de ani. Cancer 72:1894-1901,

1993.

Knapp RH, Hurt RD, Payne WS şi colab.: Tumori maligne cu celule germinale ale mediastinului. J Thorac Cardiovasc Surg 89:82-89, 1985.

Hurt RD, Bruckman JE, Farrow GM şi colab.: Seminom mediastinal anterior primar. Cancer 49:1658-1663, 1982.

Bukowski RM, Wolf M, Kulander BG şi colab.: Chimioterapie combinată alternativă la pacienţii cu tumori cu celule germinale extragonadale. Un studiu Southwest Oncology Group. Cancer 71:2631-2638, 1993.

Kesler KA, Einhorn LH: Tratamentul multimodal al tumorilor cu celule germinale ale mediastinului (Review). Thorac Surg Clin 19:63-69, 2009.

Nichols CR, Heerema NA, Palmer C şi colab.: Sindromul Klinefelter asociat cu neoplasme ale celulelor germinale mediastinale. J Clin Oncol 5:1290-1294, 1987.

Nichols CR, Roth BJ, Heerema N şi colab.: Neoplazie hematologică asociată cu tumori primare cu celule germinale mediastinale (Review). N Engl J Med 322:1425-1429, 1990.

Kang CH, Kim YT, Jheon SH şi colab.: Tratamentul chirurgical al tumorii germinale neseminomatoase mediastinale maligne. Ann Thorac Surg 85:379-384, 2008.

Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED şi colab.: Comparaţie randomizată a cisplatinei şi etoposidei şi fie a bleomicinei, fie a ifosfamidei în tratamentul tumorilor cu celule germinale diseminate avansate: un grup de oncologie cooperativă de Est, grupul de oncologie de sud-vest şi studiul grupului B de cancer şi leucemie. J Clin Oncol 16:1287-1293,

1998.

Nichols CR, Andersen J, Lazarus HM şi colab.: Doze mari de carboplatin şi etoposid cu transplant autolog de măduvă osoasă în cancerul de celule germinale refractare: un protocol Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 10(4):558-563, 1992.

Nichols CR, Saxman S: Tratamentul primar de salvare al tumorilor recurente ale celulelor germinale: experienţă la Universitatea Indiana (Review). Semin Oncol 25:210-214, 1998.

Gawande RS, Khurana A, Messing S şi colab.: Diferenţierea timusului normal de limfomul mediastinal anterior şi recurenţa limfomului la PET/CT pediatric. Radiologie 262:613-622, 2012.

Boleti E, Johnson PW: Limfom primar mediastinal cu celule B (Review). Hematol Oncol 25:157-163, 2007.

Strickler JG, Kurtin PJ: Limfom mediastinal (Recenzie). Semin Diagn Pathol 8:2-13, 1991.

Grant C, Dunleavy K, Eberle FC şi colab: Limfom mediastinal primar cu celule B mari, limfom Hodgkin clasic care se prezintă în mediastin şi limfom mediastinal din zonă gri: ce trebuie să facă oncologul? (Recenzie). Curr Hematol Malig Rep 6:157-163, 2011.

Straus DJ, Portlock CS, Qin J, et al: Rezultatele unui studiu clinic prospectiv randomizat cu doxorubicină, bleomicină, vinblastină şi dacarbazină (ABVD) urmate de radioterapie (RT) faţă de ABVD singur pentru stadiile I, II şi IIIA bolii Hodgkin nebulky. Blood 104:3483-3489, 2004.

Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM şi colab: Comparaţie randomizată a chimioterapiei ABVD cu o strategie care include radioterapie la pacienţii cu limfom Hodgkin în stadiu limitat: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group şi Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 23:46344642, 2005.

Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS şi colab.: Terapia cu EPOCHrituximab ajustată în funcţie de doză în limfomul mediastinal primar cu celule B. N Engl J Med 368:1408-1416, 2013.

103a. Hamlin PA: Evoluţia paradigmelor de tratament pentru limfomul difuz mediastinal primar cu celule B mari. J Clin Oncol epub înainte de tipărire 5 mai 2014 la: <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JC0 .2014.55.2810>.

103b. Martelli M, Ceriani L, Zucca E, şi colab.: Tomografia cu emisie de pozitroni [18F]fluorodeoxiglucoză prezice supravieţuirea după chimioimunoterapie pentru limfomul primar mediastinal cu celule B mari: rezultate ale Grupului Internaţional de Studiu pentru Limfom Extranodal IELSG-26 Studiu J Clin Oncol 32:1769-17145, 2017.

103c. Avigdor A, Sirotkin T, Kedmi M, et al: Impactul R-VACOP-B şi FDG-PET/CT interimar asupra rezultatului în limfomul primar mediastinal cu celule B mari. Ann Hematol 93:1297-1304, 2014.

Chin SC, Rice H, Som PM: Răspândirea guşilor în afara patului tiroidian: o trecere în revistă a 190 de cazuri şi o analiză a incidenţei diferitelor extensii. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 129:11981202, 2003.

Park HM, Tarver RD, Siddiqui AR şi colab.: Eficacitatea scintigrafiei tiroidiene în diagnosticul guşii intratoracice. Am J Roentgenol 148:527-529, 1987.

Glazer HS, Molina PL, Siegel MJ şi colab.: Mase mediastinale cu atenuare mare pe CT neamplificat. Am J Roentgenol 156:45-50, 1991.

Jennings A: Evaluarea guşilor substernale folosind tomografia computerizată şi imagistica RM (Review). Endocrinol Metab Clin North Am 30:401-414, 2001.

Jaskowiak N, Norton JA, Alexander HR şi colab.: Un studiu prospectiv care evaluează o abordare standard a reoperației pentru adenom paratiroidian ratat. Ann Surg 224:308-320, 1996.

Hauet EJ, Paul MA, Salu MK: Compresia traheei de către un chist paratiroidian mediastinal. Ann Thorac Surg 64:851-852,

1997.

Judson BL, Shaha AR: Imagistica nucleară şi chirurgia minim invazivă în managementul hiperparatiroidismului (Review). J Nucl Med 49:1813-1818, 2008.

Cordeiro AC, Muntenegru FL, Kulcsar MA, et al: Carcinom paratiroidian. Am J Surg 175:52-55, 1998.

Vazquez-Quintana E: Carcinom paratiroidian: diagnostic şi management. Am Surgeon 63:954-957, 1997.

Damadi A, Harkema J, Kareti R, et al: Utilizarea scintigrafiei preoperatorii Tc99m-Sestamibi și monitorizarea intraoperatorie a hormonului paratiroidian pentru a elimina explorarea gâtului în adenocarcinomul paratiroidian mediastinal. J Surgical Educ 64:108-112, 2007.

Homer MJ, Wechsler RJ, Carter BL: Lipomatoza mediastinală. Confirmarea CT a unei variante normale. Radiology 128:657-661, 1978.

Burt M, Ihde JK, Hajdu SI, și colab.: Sarcoame primare ale mediastinului: rezultate ale terapiei. J Thorac Cardiovasc Surg 115:671-680,

1998.

Killion MJ, Brodovsky HS, Schwarting R: Angiosarcom pericardic după iradierea mediastinală pentru seminom. Un raport de caz şi o revizuire a literaturii (Review). Cancer 78:912-917, 1996.

Paquette M, Truong PT, Hart J și colab.: Sarcom primar al mediastinului: un raport de 16 cazuri trimis la British Columbia Cancer Agency. J Thorac Oncol 5:898-906, 2010.

Horie Y, Kato M: Carcinom neuroendocrin al mediastinului posterior: o posibilă leziune primară. Arch Pathol Lab Med 123:933936, 1999.

Evans AG, French CA, Cameron MJ și colab.: Caracteristicile patologice ale carcinomului de linie mediană NUT care apar în mediastin. Am J Surg Pathol 36:1222-1227, 2012.

Franceză CA: NUT carcinom de linie mediană (Recenzie). Cancer Genet Cytogenet 203:16-20, 2010.

Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, et al: Proiectul de stadializare a cancerului pulmonar IASLC: o propunere pentru o nouă hartă internațională a ganglionilor limfatici în

următoarea ediţie a şaptea a clasificării TNM pentru cancerul pulmonar. J Thorac Oncol 4:568-577, 2009.

McLoud TC, Meyer JE: Metastaze mediastinale. Radiol Clin North Am 20:453-468, 1982.

Filly R, Bland N, Castellino RA: Distribuţia radiografică a bolii intratoracice la pacienţii netrataţi anterior cu boala Hodgkin şi limfom non-Hodgkin. Radiology 120:277-281, 1976.

Medford AR, Agrawal S: Un singur bronhoscop combinat endoscopic-endobronşic ghidat cu ultrasunete aspiraţie cu ac fin pentru nodulii mediastinali tuberculoşi. Cufă 138:1274, 2010.

Wheat LJ, Conces D, Allen SD şi colab: Sindroame de histoplasmoză pulmonară: recunoaştere, diagnostic şi management. Semin Respir Crit Care Med 25:129-144, 2004.

Haramati LB, Choi Y, Widrow CA, şi colab.: Limfadenopatie izolată pe radiografiile toracice ale pacienţilor infectaţi cu HIV. Clin Radiol 51:345349, 1996.

Cioffi U, Bonavina L, De Simone M, et al: Prezentarea şi managementul chirurgical al chisturilor de duplicare bronhogenică şi esofagiană la adulţi. Cufăr 113:1492-1496, 1998.

Ribet ME, Copin MC, Gosselin B: Chisturi bronhogenice ale mediastinului. J Thorac Cardiovasc Surg 109:1003-1010, 1995.

Lippmann M, Solit R, Goldberg SK şi colab: Mediastinal bronchogenic cyst. O cauză a obstrucţiei căilor aeriene superioare. Cufăr 102:1901-1903,

1992.

Worsnop CJ, Teichtahl H, Clarke CP: Chistul bronhogenic: o cauză a obstrucţiei arterei pulmonare şi a lipsei de aer. Ann Thorac Surg 55:1254-1255, 1993.

Fratellone PM, Coplan N, Friedman M şi colab.: compromis hemodinamic secundar unui chist bronhogenic mediastinal. Cufăr 106:610612, 1994.

Zaugg M, Kaplan V, Widmer U, şi colab: Embolism aerian fatal la un pasager de avion cu un chist bronhogen intrapulmonar gigant. Am J Respir Crit Care Med 157:1686-1689, 1998.

Ng AF, Olak J: Chist pericardic care provoacă obstrucţie a tractului de ieşire a ventriculului drept. Ann Thorac Surg 63:1147-1148, 1997.

Borges AC, Gellert K, Dietel M şi colab: Insuficienţă cardiacă dreaptă acută datorată hemoragiei într-un chist pericardic. Ann Thorac Surg 63:845847, 1997.

Fredman CS, Parsons SR, Aquino TI, et al: Moarte subită după un test de stres la un pacient cu un chist pericardic mare. Am Heart J 12 7:946-950, 1994.

Bolton JW, Shahian DM: Chisturi bronhogenice asimptomatice: care este cel mai bun management? (Recenzie). Ann Thorac Surg 53:1134-1137, 1992.

Schwartz AR, Fishman EK, Wang KP: Diagnosticul şi tratamentul unui chist bronhogen folosind aspiraţia transbronşică cu ac. Thorax 41:326-327, 1986.

Tobert DG, Midthun DE: Chist bronhogenic. J Bronchology 3:259261, 1999.

Urschel JD, Horan TA: Tratamentul mediastinoscopic al chisturilor mediastinale. Ann Thorac Surg 58:1698-1700, 1994.

Smythe WR, Bavaria JE, Kaiser LR: Îndepărtarea subtotală mediastinoscopică a chisturilor mediastinale. Chest 114:614-617, 1998.

Woo OH, Yong HS, Shin BK şi colab.: Spectru larg de tumori neurogenice toracice: o revizuire picturală a CT şi a constatărilor patologice (Review). Br J Radiol 81:668-676, 2008.

Tanaka O, Kiryu T, Hirose Y şi colab.: Tumori neurogenice ale mediastinului şi peretelui toracic: aspectul imagisticii RM (Review). J Thorac Imaging 20:316-320, 2005.

Shields TW, Reynolds M: Tumori neurogenice ale toracelui. Surg Clin North Am 68:645-668, 1988.

Mueller S, Matthay KK: Neuroblastom: biologie şi stadializare (Review). Curr Oncol Rep 11:431-438, 2009.

Taggart D, Dubois S, Matthay KK: Metaiodobenzilguanidina marcată radioactiv pentru imagistica şi terapia neuroblastomului (Review). QJ Nucl Med Mol Imaging 52:403-418, 2008.

Taggart DR, Han MM, Quach A şi colab.: Comparaţie între scanarea cu iod-123 metaiodobenzilguanidină (MIBG) şi tomografia cu emisie de pozitroni [18F]fluorodeoxiglucoză pentru a evalua răspunsul după terapia MIBG cu iod-131 pentru neuroblastom recidivat. J Clin Oncol 27:5343-5349, 2009.

Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R, et al: Neuroblastoma (Review). Lancet 369:2106-2120, 2007.

Havekes B, Lai EW, Corssmit EP, et al: Detectarea şi tratamentul feocromocitoamelor şi paraganglioamelor: situaţia actuală a scintigrafiei MIBG şi rolul viitor al imagistică PET (Review). QJ Nucl Med Mol Imaging 52:419-429, 2008.

Jaffe BM, Ferguson TB, Holtz S, et al: Mediastinal pancreatic pseudocysts. Am J Surg 124:600-606, 1972.

Gupta R, Munoz JC, Garg P, et al: Mediastinal pancreatic pseudocyst- a case report and review of literatura (Review). Medgenmed [Fişier de calculator]: Med Gen Med 9:8, 2007.

Kelley MJ, Mannes EJ, Ravin CE: Mase mediastinale de origine vasculară. O recenzie. J Thorac Cardiovasc Surg 76:559-572, 1978.

Wachsberg RH, Yaghmai V Javors BR, et al: Varicele cardiofrenice în hipertensiunea portală: evaluare cu CT. Radiology 195:553-556, 1995.

Marotta R, Franchetto AA: Aspectul CT al transecţiei aortice. Am J Roentgenol 166:647-651, 1996.

Gavant ML, Menke PG, Fabian T şi colab.: Ruptură aortică traumatică contondită: detecţie cu CT helicoidal a toracelui. Radiology 197:125133, 1995.

Erdos G, Tzanova I: Managementul anestezic perioperator al masei mediastinale la adulţi (Review). Eur J Anesthesiol 26:627-632,

2009.

84 PNEUMOMEDIASTIN ŞI MEDIASTINITĂ

GUANG-SHING CHENG, MD • THOMAS K. VARGHESE, JR., MD, MS •

DAVID R. PARK, MD

PNEUMOMEDIASTIN

Fiziopatologia

Setări clinice şi sindroame

Manifestări clinice şi diagnostic

Abordarea managementului

MEDIASTINITA

Mediastinita acuta

Mediastinita granulomatoasa cronica si

Fibroza mediastinală

INTRODUCERE

Pneumomediastinul şi mediastinita sunt afecţiuni care implică spaţiile şi ţesuturile potenţiale ale mediastinului. Deşi ambele pot fi prezente în acelaşi timp, de exemplu, după ruptura esofagiană, termenul pneumomediastin se referă de obicei la prezenţa aerului aberant în mediastin fără infecţie însoţitoare, iar mediastinita se referă la infecţie sau inflamaţie indiferent de prezenţa aerului. Aceste afecţiuni sunt observate într-o varietate de circumstanţe clinice unice. Ambele tind să rezulte fie din încălcări ale integrităţii structurilor mediastinale, fie din răspândirea la structurile mediastinale din alte părţi ale corpului. Astfel, consideraţiile anatomice sunt similare pentru cele două procese. Cu toate acestea, patofiziologia, setările clinice, abordările de management şi impactul clinic al pneumomediastinului şi mediastinitei sunt destul de diferite şi sunt discutate separat.

CONSIDERAŢII ANATOMICE GENERALE

Mediastinul este traversat de trahee şi esofag, care sunt structuri pline de aer în comunicare directă cu lumea exterioară şi pot conţine microorganisme colonizatoare. În plus, ganglionii limfatici mediastinali drenează căile respiratorii şi parenchimul pulmonar unde se întâlnesc organisme inhalate, antigene şi pulberi. În consecinţă, intrarea aerului sau a materialelor inflamatorii şi infecţioase în mediastin se realizează cu uşurinţă prin breşe în integritatea acestor structuri mediastinale sau când materialele depuse în căile respiratorii sau în plămânul distal sunt transportate prin sistemul limfatic.

Modul în care aerul intră şi se mişcă prin mediastin poate fi înţeles prin referire la compartimentele ţesuturilor moi ale gâtului, toracelui şi abdomenului, aşa cum este ilustrat în Figura 84-1. Spaţiul visceral care înconjoară traheea, esofagul şi vasele mari din gât continuă în piept pentru a învălui viscerele mediastinale şi trece prin diafragma cu esofagul pentru a comunica cu spaţiul retroperitoneal. Acelaşi spaţiu se extinde de-a lungul vaselor şi căilor respiratorii ale hilului pulmonar pentru a fuziona cu tecile bronhovasculare distale (vezi Fig. 84-1).1 Astfel, este posibil ca aerul sau inflamaţia care ajunge la aceste planuri tisulare să se disece şi să se răspândească pentru a implica oricare dintre structurile mediastinale.

PNEUMOMEDIASTIN

Pneumomediastinul este format din aer sau alt gaz din mediastin. Cunoscut şi sub denumirea de emfizem mediastinal, este una dintre mai multe forme de aer extra-alveolar aberant care includ emfizem subcutanat, emfizem interstiţial pulmonar, pneumopericard, pneumoperitoneu, pneumoretroperitoneu, pneumocefalie şi pneumorahis (aer în canalul spinal). Pneumotoraxul, cea mai frecventă formă de aer extra-alveolar care pune viaţa în pericol, este discutată în altă parte (vezi capitolul 81).

Pneumomediastinul şi emfizemul subcutanat au fost recunoscute pentru prima dată în timpul naşterii. În „Observaţiile" ei din 1617 (după cum este citată de Gordon2), Louise Bourgeois, moaşa reginei Franţei, a scris: „Am văzut că a încercat să nu mai ţipe şi am implorat-o să nu se oprească, de teamă că i s-ar putea umfla gâtul". Prima documentare

medicală formală a pneumomediastinului şi emfizemului subcutanat în timpul travaliului a fost făcută de Simmons în 1784, iar această asociere a fost raportată la peste 130 de pacienţi până în 1927.2 În următoarele 2 decenii, Hamman3,4 stabilise în detaliu trăsăturile clinice ale pneumomediastinului spontan, iar Macklin şi Macklinucida şi-au modificat elegant pathophysiology5. S-a adăugat puţin la descrierile de pionierat ale acestor investigatori, dar pneumomediastinul şi alte forme de aer extra-alveolar sunt văzute astăzi într-o varietate mai mare de circumstanţe clinice. Acestea includ ventilaţia mecanică şi alte situaţii de îngrijire critică, scufundări cu leziuni de decompresie, traumatisme toracice şi astm.1

FIziopatologie

Fiziopatologia pneumomediastinului depinde de circumstanţele clinice în care este întâlnit. Pneumomediastinul rezultă cel mai frecvent din ruptura alveolară, dar poate rezulta şi din evacuarea aerului din tractul respirator superior, căile respiratorii intratoracice sau tractul gastrointestinal. Gazele pot fi generate de anumite infectii, iar aerul exterior poate ajunge in mediastin dupa traumatism sau

Figura 84-1 Compartimentele mediastinale. Compartimentele ţesuturilor moi ale mediastinului (la nivelurile T2 şi T5) în raport cu cele ale gâtului (la nivelul C7) şi ale abdomenului superior (la nivelul L1) demonstrează continuitatea spaţiului visceral (prezentat cu verde deschis). A, aorta; E, esofag; IVC, vena cavă inferioară; PA, artera pulmonară; SVC, vena cavă superioară; T, trahee. (Redesenat din Maunder RJ, Pierson DJ, Hudson LD: Emfizem subcutanat şi mediastinal: fiziopatologie, diagnostic şi management. Arch Intern Med 144:1447-1453, 1984.)

chirurgie. Aceste surse potenţiale de emfizem mediastinal sunt rezumate în Tabelul 84-1 şi discutate în secţiunile următoare.

Aerul care provine din tractul respirator superior

Aerul mediastinal care se disecă în jos de la cap şi gât poate avea originea în mai multe moduri. Abcesul retrofaringian este o cauză de lungă durată a gazelor la nivelul gâtului, dar alte infecţii, inclusiv abcesul dentar, adenita cervicală, infecţia glandelor salivare, amigdalita şi osteomielita oaselor faciale pot produce, de asemenea, această constatare.1,6 Se spune că infecţiile odontogenice sunt cele mai frecvente dintre acestea.7

Extracţiile sau forajele dentare pot fi urmate de pneumomediastin. Trecerea aerului în ţesuturile moi din cavitatea unui dinte extras poate fi crescută dramatic dacă se aplică o presiune pozitivă la nivelul gurii – aşa cum este ilustrat de cazul unui soldat al cărui gât s-a umflat la reluarea îndatoririlor sale de clarbăn imediat după extracţia unui dinte8.

Leziunile sinusurilor paranazale, orbitei, mandibulei şi altor oase faciale adiacente căilor aeriene superioare pot oferi accesul aerului în planurile fasciale ale gâtului, în special după suflarea nasului. Procedurile chirurgicale care implică tractul respirator superior pot produce aer în gât prin breşe fie în mucoasa orofaringiană, fie în trahee. De exemplu, pneumomediastinul şi emfizemul subcutanat sunt frecvente după traheotomie; aceste constatări au fost notate în 13% din cazuri într-o serie prospectivă la adulţi.9

Pneumomediastinul poate apărea, de asemenea, în urma încercărilor traumatice de intubare endotraheală sau după supraumflarea manşetei tubului endotraheal, atunci când mucoasa hipofaringiană sau traheea membranoasă este lezată (eFig. 84-1).

Aerul care provine din căile respiratorii intratoracice

Traumatismul toracic contondent, în special leziunea de decelerare suferită în accidente de autovehicul, poate lacera sau fractura traheea sau bronhiile principale şi poate permite aerului să intre în mediastin (eFig. 84-2 şi Video 84-1; vezi eFig. 76-10 şi Video 76-3). carina, probabil datorită fixării relative a căilor respiratorii la carina şi dezvoltării unei forţe de forfecare atunci când părţile mai mobile sunt deplasate de impactul brusc.

Alte surse potenţiale de aer mediastinal din căile respiratorii intratoracice majore includ perforaţia de către un corp străin aspirat şi eroziunea prin neoplasm bronhogen sau esofagian. Perforaţia viscerală este asociată mai frecvent cu esofagoscopie decât cu bronhoscopie. Cu toate acestea, utilizarea tot mai mare a tehnicilor de biopsie bronhoscopică şi a terapiilor pentru obstrucţia bronşică face ca această sursă de aer mediastinal să fie din ce în ce mai probabilă.

Aerul originar din parenchimul pulmonar

Cele mai multe cazuri de pneumomediastin sunt rezultatul perturbării alveolare. Alveolele pot fi perturbate după lezarea directă a parenchimului pulmonar, care permite aerului să iasă din alveolele rupte şi bronhiolele terminale, după intervenţie chirurgicală, când aerul poate ieşi din suprafeţele tăiate sau când plămânul este tăiat în cursul procedurilor de acces venos central sau biopsie pulmonară percutanată sau transbronşică. Majoritatea cazurilor de perturbare alveolară care duc la pneumomediastin sunt totuşi din ruptura alveolară „spontană”.

Mecanismul rupturii alveolare „spontane”. Întreruperea pereţilor alveolari şi intrarea aerului în fasciculul bronhovascular poate rezulta atunci când un gradient de presiune devine suficient pentru a perturba pereţii alveolari de la bazele lor şi pentru a forţa aerul în interstiţiul pulmonar, aşa cum este prezentat în Figura 84-2.1,5,14 Deşi s-a speculat că o creştere a presiunii intra-alveolare a fost

Tabelul 84-1 Originile aerului în mediastin

tractul respirator superior

Infecţie a capului şi gâtului (odontogenă, glande salivare, adenită cervicală, amigdalita, abces peritonsilar, osteomielita oaselor faciale)

Fracturi (care implică sinusuri paranazale, orbită, mandibule, alte oase faciale)

Alte tulburări ale mucoasei (traumatisme, intervenţii chirurgicale, încercare de intubare endotraheală)

Proceduri dentare (extracţii, foraj cu turbină aer)

CĂI AERIENE INTRATORACICE

Traumatism toracic contondent sau penetrant

Corp străin

Iatrogen (bronhoscopie, periaj bronșic, biopsie transbronșică, aspiraţie cu ac)

Neoplasm

PARENCHIMUL PULMONAR

Perturbarea directă a alveolelor (traume penetrante, intervenţii chirurgicale, biopsie transbronșică, aspiraţie cu ac)

Ruptură alveolară „spontană” (între alveola şi mănunchiul bronhovascular adiacent)

tractul gastrointestinal

Perforaţia esofagiană

Prin pneumoperitoneu sau pneumoretroperitoneu (perforaţie gastrică sau intestinală, diverticulită, pneumatoză cistoida intestinală, endoscopie, biopsie, infecţie)

Alveolă

Arteriola

Bronhiole

Teaca bronhovasculara

Figura 84-2 Mişcarea aerului extra-alveolar în fascicul bronhovascular. Diagrama schematică prezintă mecanismul rupturii alveolare peste teaca bronhovasculară rezultată dintr-un gradient de presiune între ele. (Redesenat din Maunder RJ, Pierson DJ, Hudson LD: Emfizem subcutanat şi mediastinal: fiziopatologie, diagnostic şi management. Arch Intern Med 144:1447-1453, 1984.)

capabile să producă ruptură alveolară, experimentele pe animale au demonstrat că o creştere a volumului alveolar, datorită presiunii transpulmonare crescute, este un determinant mai important al rupturii pereţilor alveolari.15 Această constatare poate explica raritatea rupturii alveolare în urma tusei şi strănutului; contracţia muşchilor toracici şi a pereţilor abdominali contracarează presiunile intra-alveolare mari tranzitorii, iar presiunile transpulmonare şi volumul alveolar nu cresc.16

Odată cu decompresia, când există scăderi ale presiunii externe, volumele alveolare mari contribuie fără îndoială la ruptura alveolară.16,17 Mecanismul rupturii alveolare se referă probabil la supradistensie din cauza expansiunii gazului prins în plămâni în timpul ascensiunii.18,19.

Boala de bază a plămânilor este, probabil, de asemenea importantă. Pneumomediastinul şi alte forme de aer extra-alveolar care provin din plămâni sunt aproape întotdeauna asociate cu anomalii parenchimatoase în plămânul afectat atât în timpul ventilaţiei mecanice16,20 cât şi în timpul ventilaţiei spontane.1,5.

Răspândirea aerului după ruptura alveolară. Intrarea aerului în fascicul bronhovascular, aşa cum este prezentat schematic în Figura 84-2, produce emfizem interstiţial pulmonar (eFig. 84-3). Aceasta este consecinţa iniţială a rupturii alveolare şi poate fi singura manifestare evidentă a aerului extra-alveolar. Potrivit lui Munsell,21 Laennec a numit această afecţiune „emfizem interlobular". Deoarece presiunea medie în mediastin, ca şi cea din spaţiul pleural, este întotdeauna oarecum negativă în raport cu presiunea din parenchimul pulmonar, diferenţa de presiune face ca aerul să se deplaseze spre mediastin.22 Acest lucru este ilustrat în Figura 84-3 şi descris în mod convingător în lucrarea din 1944 a lui Macklin şi Macklin5, care a confirmat pentru prima dată secvenţa la animalele experimentale:

Primul pas... a fost aerul care trece prin numeroase rupturi minute în bazele încordate ale alveolelor din regiunea supraumflată în tecile vasculare subiacente. Bulele de aer, chiar din primul minut, s-au deplasat de-a lungul tecilor vasculare, coalescându-se şi câştigând dimensiune. Acest flux de aer prin interstiţiul pulmonar a amintit de curgerea unui râu care creşte mereu în dimensiune prin adăugarea de noi afluenţi pe măsură ce îşi continuă cursul. Ajungând la rădăcina plămânului, şirul de bule de aer a trecut şi a dilata mediastinul. Odată cu insuflaţia continuă, a apărut o revărsare reală în retroperitoneu, mediastinul anterior şi ţesuturile subcutanate ale rădăcinii gâtului şi axilelor. În cazuri extreme, peretele mediastinal s-a rupt, producând un pneumotorax.

Broncho-
ruptură alveolară vasculară

embolie de mănunchi

Pneumopericard

Figura 84-3 Mişcarea aerului extra-alveolar în tot corpul. Mişcarea aerului de la alveole la locurile extra-alveolare arată secvenţa probabilă de dezvoltare a diferitelor forme de aer extra-alveolar în urma rupturii alveolare.

Aceste observaţii clasice au fost de atunci confirmate în studii mai recente, dar, din punct de vedere conceptual, s-a adăugat puţin.

Intrarea aerului în spaţiul pleural. Odată ajuns în mediastin, aerul urmează calea cu cea mai mică rezistenţă şi se poate rupe prin fascia mediastinală delicată şi pleura de deasupra în spaţiul pleural. Acest model este susţinut de observaţiile conform cărora, în experimentele pe animale, au fost necesare presiuni de menţinere a inflaţiei susţinute mai mici pentru a produce emfizem interstiţial pulmonar decât pentru a crea un pneumomediastin sau pneumotorax şi că, la majoritatea pacienţilor ventilaţi mecanic dintr-o serie clinică, pneumomediastinul a precedat pneumotoraxul. mediastinul şi se rupe prin bule subpleurale prin suprafaţa viscerală a plămânului. Care dintre aceste mecanisme explică cel mai adesea pneumotoraxul „spontan" este incert.

Intrarea aerului în abdomen. Aerul extra-alveolar care provine din alveolele distruse poate apărea sub diafragmă fie ca pneumoperitoneu, fie ca pneumoretroperitoneu (eFig. 84-4).24 Pentru a ajunge în spaţiul retroperitoneal, aerul din mediastin circulă de obicei prin ţesutul conjunctiv paraesofagian slab împachetat prin diafragmă. Aerul retroperitoneal poate trece apoi prin peritoneu pentru a intra în spaţiul peritoneal.

Aerul originar din tractul gastrointestinal

Aerul mediastinal poate proveni şi din tractul gastrointestinal, fie deasupra, fie sub diafragmă. În sindromul Boerhaave, ruptura esofagului permite pătrunderea aerului şi a altor materiale în mediastin (eFig. 84-5).25 În această circumstanţă, pneumomediastinul este însoţit de mediastinită acută, aşa cum se discută mai târziu în acest capitol. Pneumomediastinul poate rezulta, de asemenea, din perforarea esofagiană în timpul endoscopiei gastrointestinale superioare26 sau în urma ingerării unei substanţe caustice precum paraquat27 sau leşie (hidroxid de sodiu). Pneumomediastinul spontan este o prezentare rară de acalazie.28

Rareori, aerul sau alt gaz care provine din spaţiul retroperitoneal se poate răspândi în mediastin.1 Cauzele retroperitoneale ale pneumomediastinului includ perforarea ulcerului duodenal, colita ulceroasă, diverticulita colonică (vezi eFig. 84-4), pneumatoza cistoida intestinală, „barodotraumatismul rectal, cum ar fi siscopia şi procedura de colon, precum şi siscopia29". clisma cu bariu.30

Aerul provenit din surse externe şi diverse

Pneumomediastinul poate apărea din aerul care intră în organism din surse externe, în special dacă se aplică presiune pozitivă în planurile ţesutului subcutanat. Aerul poate ajunge în mediastin prin ţesuturile moi cervicale în timpul traheotomiei9, prin peretele toracic în timpul intervenţiei chirurgicale artroscopice la umăr31 sau prin intermediul extremităţilor ca urmare a accidentelor industriale.32 Aerul mediastinal poate apărea şi dintr-un pneumotorax printr-un mecanism neobişnuit: aerul din spaţiul pleural poate ajunge la nivelul subcutanat, apoi ţesuturile pot diseca prin tubul de gât, apoi pot diseca până la gât. pătrunde în jos în mediastin. Pneumomediastinul a fost observat şi în urma insuflaţiei de aer în cavitatea peritoneală pentru tratamentul tuberculozei,33 în timpul laparoscopiei moderne34 şi prin intermediul tractului genital feminin în timpul examinării pelvine,35 duş,36 exerciţiu postpartum,37 sau suflare în vagin,38-40 în special în timpul 41.

sarcina.41

Gazul se poate forma în mediastin în timpul mediastinitei bacteriene acute cauzate de microbii producători de gaze. Mai frecvent, totuşi, pneumomediastinul asociat cu mediastinita se datorează comunicării cu tractul gastrointestinal (ca în sindromul Boerhaave), tractul respirator (ca în pneumonia necrozantă) sau aerul exterior (ca în mediastinita traumatică sau poststernotomie). Aceste condiţii sunt descrise mai detaliat mai târziu în acest capitol.

CONFIGURĂRI CLINICE ŞI SINDROME

Pneumomediastinul poate fi clasificat ca spontan sau secundar. Pneumomediastinul spontan se dezvoltă fără o etiologie evidentă, dar poate avea totuşi o afecţiune predispozantă sau un factor precipitant. Pneumomediastinul spontan este observat cel mai frecvent la adulţii tineri şi este de obicei o afecţiune benignă, autolimitată. În schimb, pneumomediastinul secundar apare dintr-un eveniment patologic specific, cum ar fi barotrauma de la ventilaţie mecanică, traumatisme intratoracice sau iatrogenice, infecţie sau alte afecţiuni acute. Comparativ cu pneumomediastinul spontan, pneumomediastinul secundar are o morbiditate şi mortalitate mai mare, probabil din cauza etiologiei subiacente. Astfel, în cazurile fără un precipitant evident, este important să se investigheze posibilele cauze subiacente ale pneumomediastinului secundar (Tabelul 84-2).42

Pneumomediastinul spontan

Condiţii predispozitive. Bolile pulmonare de bază sunt prezente la 25% până la 44% dintre pacienţii cu pneumomediastin spontan, aşa cum se arată în două cohorte.42,43 Dintre cei cu boli pulmonare, mai mult de jumătate prezentau dovezi de

Tabelul 84-2 Spontană şi secundară

Pneumomediastin

Secundar spontan

ALTERARE VOLUNTĂ A MODELULUI DE RESPIRAȚIE

Fumatul de marijuana si cocaina

inhalare

Testarea funcţiei pulmonare Alpinism — „voluntar

respirație sub presiune"

Cântând instrument de suflat Țipă, strigă și cântă

ALTERARE INVOLUNTARA A MODELULUI DE RESPIRAȚIE

Naştere

vărsături

Convulsii; status epilepticus

tuse violentă; strănut;

sughit

Ridicare grele; competiţie atletică Încordare la scaun

BOALA INTRINSECĂ A CĂILOR AERIENE ŞI PLĂMANILOR

Astm

Atelectazie

Bronşiolită

Pneumonie

Gripa

Pojar

Tuberculoză

Silicoză

Corp străin

Tumora

boală pulmonară interstiţială (eFig. 84-6). Alte boli parenchimatoase asociate cu pneumomediastin includ atelectazia5, bronşiolita44,45 pneumonia,46,47 gripa,5,21 rujeola48 şi metastazele tumorale hematogene.49

Bolile pulmonare obstructive, în special astmul acut, sunt un factor predispozant bine descris care duce la pneumomediastin. În rare ocazii, pneumomediastinul în timpul exacerbărilor astmului bronşic poate duce la compromisuri respiratorii şi hemodinamice care pun viaţa în pericol.50,5101.

Fumatul de ţigară a fost implicat ca un factor predispozant în pneumomediastinul spontan, deşi mecanismul este neclar.42,52.

Factori precipitanţi. Manipularile voluntare ale modelului de respiratie pot duce uneori la ruptura alveolara. „Respiraţia sub presiune voluntară", o practică propusă iniţial pentru zburători în timpul celui de-al Doilea Război Mondial, a constat în inhalări lente şi profunde, urmate de expiraţie forţată prin buzele strânse. Această manevră a fost susţinută şi de unii alpinişti ca mijloc de a introduce mai mult oxigen în sânge. Cu toate acestea, această manevră poate duce la ruptura alveolară. Pacienţii cu pneumomediastin raportaţi de Vosk şi Houston53 erau membri ai aceluiaşi grup de alpinism care practicaseră amândoi „respiraţia sub presiune voluntară" în timpul ascensiunii.

Consumul de droguri prin inhalare este de obicei citat ca un factor de precipitare în pneumomediastinul spontan.43,52 Un exemplu tipic este pneumomediastinul după efortul viguros împotriva glotei închise în timpul fumatului de marijuana54 sau după inhalarea

cocainei de bază liberă55,56, timp în care utilizatorii adaugă uneori presiune suplimentară în căile respiratorii exterioare, prin administrarea unui tub complice de suflare direct în gura57. efect toxic al cocainei asupra parenchimului pulmonar, unii autori susţin că pneumomediastinul în urma inhalării cocainei ar trebui considerat secundar.52 Inhalarea recreativă a protoxidului de azot din recipientele de unică folosinţă a fost, de asemenea, raportată ca o cauză a pneumomediastinului la doi fraţi de colegiu.58

Manipulările involuntare ale modelului de respiraţie sunt factori precipitanţi mai frecventi decât manevrele voluntare. Astfel de cauze ale pneumomediastinului includ încordarea sau efortul, cum ar fi în timpul naşterii2; vărsături în asociere cu bulimie59, hiperemeză gravidără60 şi cetoacidoză diabetică61; şi efort prelungit în timpul crizelor convulsive,62 competiţie sportivă,63,64 şi tuse violentă,65 strănut, sughiţ; şi efortul la scaun.1,5 Este rezonabil de aşteptat ca orice activitate care produce variaţii mari de moment ale presiunii intratoracice ar putea duce la ruptura alveolară care duce la pneumomediastin.

Fără condiţie predispozantă sau factor de precipitare. Deşi la majoritatea pacienţilor cu pneumomediastin „spontan" se declanşează un istoric al unui eveniment potenţial predispozant sau al unui proces de boală, câteva cazuri au fost descrise fără astfel de asocieri şi sunt cunoscute sub numele de sindrom Hamman. Pacientul iniţial al lui Hamman a fost un medic în vârstă de 51 de ani la care nu a putut fi identificat niciun factor predispozant.3 Ulterior, Hamman a raportat câteva cazuri suplimentare de pneumomediastin cu adevărat „idiopatic"; în seria modernă, au fost raportate cazuri în ciuda parenchimului pulmonar normal, determinat de tomografia computerizată toracică (CT).3,66.

Pneumomediastinul secundar

Mecanismele pentru pneumomediastinul secundar includ traumatisme toracice contondente, perforarea esofagului sau a altui viscus din proceduri invazive sau cazuri neobişnuite datorate patologiei la nivelul gâtului, toracelui sau abdomenului,66a aşa cum a fost descris anterior.

Barotraumatism. Barotraumele în timpul ventilaţiei mecanice reprezintă până la o treime sau mai multe din cazurile de pneumomediastin secundar în studiile recente.42 Se crede că ruptura alveolară în timpul ventilaţiei cu presiune pozitivă este rezultatul unei supradistenţii într-o zonă cu căi respiratorii anormale sau parenchim pulmonar. Disecţia ulterioară a aerului proximal către mediastin are ca rezultat pneumomediastin, iar ruptura prin pleura mediastinală duce la dezvoltarea pneumotoraxului. Înainte de era ventilaţiei cu volum curent scăzut, barotrauma sa dezvoltat la aproape o pătrime dintre pacienţii ventilaţi mecanic şi a fost asociată cu o mortalitate ridicată.23 Din punct de vedere istoric, se credea că volumele tidale mari eliberate şi nivelurile ridicate de presiune finală espiratorie pozitivă predispun pacienţii ventilaţi mecanic la barotraumă, dar aceste asocieri erau probabil legate de severitatea bolii pulmonare de bază,616, şi altele67. sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS) a fost afecţiunea cel mai frecvent asociată cu barotraumă

și, printre pacienții ventilați, a fost singurul factor de risc asociat independent pentru barotraumă. mL/kg) strategiile de ventilație cu protecție pulmonară sunt raportate a fi aceleași ca în volumele curente tradiționale (12 mL/kg) în studii clinice mari,68 rata globală de barotraumă pare a fi mai mică în comparație cu referințele istorice și cu experiențele clinicienilor.23,68

Formele neinvazive de ventilație cu presiune pozitivă sunt mai rar asociate cu barotraumatism decât ventilația mecanică convențională. Acest lucru se datorează probabil presiunii scăzute ale căilor respiratorii utilizate și bolile pulmonare mai puțin severe care sunt tratate. De exemplu, presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii aplicată de mască a fost asociată cu pneumomediastinul în doar 1 din 331 de aplicații ale acestei terapii, așa cum este menționat într-o recenzie.71

Aerul sau oxigenul insuflat din greșeală sub presiune ridicată, cum ar fi, de exemplu, în timpul ventilației manuale în timpul resuscitarii cardiopulmonare, este mai ales probabil să provoace barotraumă. Tuburile de oxigen conectate necorespunzător care împiedică expirația au dus la barotraumă care pune viața în pericol72, la fel ca și erori similare după anestezie și 73 74.

chirurgie.

Leziunea prin decelerare, chiar și atunci când nu există o rană toracică deschisă sau o fractură de coastă deplasată, poate provoca barotraumă. Deși astfel de leziuni de decelerare rezultă cel mai frecvent din accidente de vehicule cu motor, ele pot, de asemenea, să urmeze lovituri în piept sau căderi în apă cu glota închisă.14,75 Pneumomediastinul a fost cauzat și de resuscitare folosind manevra Heimlich.76

Infecții. Etiologiile infecțioase ale pneumomediastinului secundar includ mediastinita cu organisme care formează gaze, pacienții cu pneumonie cu Pneumocystis jirovecii infectați cu virusul imunodeficienței umane (eFig. 84-7) sau pneumonia cu leziuni cavitare.

MANIFESTĂRI CLINICE ȘI DIAGNOSTIC

Simptome, semne fizice și constatări de laborator

Durerea toracică este cel mai frecvent simptom raportat de pacienții cu pneumomediastin.1,66 A fost raportată la majoritatea pacienților cu pneumomediastin „spontan” și poate explica unele cazuri de durere toracică acută inexplicabilă la tinerii altfel sănătoși.66,77 Durerea este în mod caracteristic substernală în localizare și agravată de mișcări și schimbări de poziție, respirație. Adesea iradiază spre spate, umăr sau braț. Disconfortul se poate extinde la nivelul gâtului, iar disecția de aer retrofaringian sau perilaringian poate da naștere la disfagie sau disfonie, cu voce înăbușită caracteristică. Dispneea și tusea sunt, de asemenea, simptome frecvente.66 În jumătate din cazuri, examenul fizic evidențiază crepitare palpabilă în zona gâtului și supraclaviculară77 și s-au observat, de asemenea, cianoză și distensie venoasă a gâtului.21 Semnul Hamman, sau

scărşătura lui Hamman,21,78 este un scrâșnet sau un zgomot de zgomot în timpul sincronismului precordului şi intensităţii inimii. inspiraţie şi în poziţia decubit lateral stâng.1,21,79 A fost descris ca fiind asemănător cu zgomotul produs de frecarea a două baloane de cauciuc împreună.21 Deşi considerat de Hamman ca fiind patognomonic pentru prezenţa aerului mediastinal, poate fi auzit ocazional în alte circumstanţe precum pneumotorax fără evidenţă radiografică pentru pneumomediastin1.

Febră de grad scăzut, împreună cu leucocitoză uşoară până la moderată,1,21 rezultă probabil din inflamaţia reactivă asociată cu disecţia aerului în mediastin. Într-o serie, numărul de leucocite a fost raportat a fi mai mare de 10.000/mm3 la 16 din 23 de pacienţi şi mai mare de 20.000/mm3 la 5 din 23, revenind la normal fără tratament în 1 până la 2 zile.21

Modificări electrocardiografice sunt observate în unele cazuri de pneumomediastin fără dovezi ale altor anomalii cardiace.21 Electrocardiograma poate prezenta tensiune difuză scăzută, deplasări nespecifice ale axei, modificări ale undei ST-T şi supradenivelare a segmentului ST în derivaţiile precordiale laterale.21 Aceste modificări sunt, de asemenea, observate în asociere cu pneumotoraxul şi pot fi parţial legate de structura medială.

Caracteristici radiografice

Pneumomediastinul este cel mai adesea detectat prin radiografie toracică şi descoperirea pneumomediastinului poate fi prima manifestare a aerului extra-alveolar. Diagnosticul se pune de obicei prin demonstrarea unei linii subţiri de radiotransparente, cel mai bine văzută de-a lungul marginii stângi a inimii (Fig. 84-4 şi eFig. 84-8A; vezi eFig. 84-5A).1 Alte semne frecvente sunt evidenţierea arcului aortic, care este înconjurat de radiotransparente crescută, şi „diafragmul continuu”.

Figura 84-4 Pneumomediastin. Radiografie toracică a unui bărbat de 47 de ani la care s-a dezvoltat emfizem mediastinal în timp ce era internat pentru tratamentul pneumoniei lobului inferior drept; imaginea prezintă deplasarea pleurei mediastinale prin aer (săgeţi).

Figura 84-5 Pneumomediastin. Semnul „diafragmă continuă” la un pacient cu pneumomediastin care s-a dezvoltat în timpul ventilaţiei mecanice pentru sindromul de detresă respiratorie acută. O linie radiotransparentă neîntreruptă (puncte de săgeţi mari) este vizibilă de la un hemidiafragm la altul, făcând vizibilă clar marginea inferioară a inimii. Aerul este prezent şi în mediastin (capete mici) şi în ţesuturile moi ale umerilor, gâtului şi peretelui toracic.

semn,80 o linie radiotransparentă neîntreruptă care se extinde de la un hemidiafragm la celălalt sub inimă (Fig. 84-5 şi vezi eFig. 84-8B). Aerul mediastinal poate fi mai uşor de văzut pe filmele obţinute cu pacientul în proiecţie laterală, care pot demonstra aerul retrosternal sau dungi verticale lucente care conturează aorta, artera pulmonară (aşa-numitul semn al inelului în jurul arterei; vezi eFig. 84-8C şi D) sau alte structuri mediastinale.1 Semnul „aer extrapleural" (vezi eFig. 84-8E şi F), semnul „V" al lui Naclerio (vezi eFig. 84-8G), ridicarea timusului rezidual (de obicei la pacienţii mai tineri, denumit semnul timic spinnaker-vela; vezi eFig. 84-8H-J) şi ligamentul aerian sau pulmonar prins. Distingerea dintre emfizemul mediastinal şi un pneumotorax mic poate fi dificilă. Filmul obţinut cu pacientul în decubit lateral poate arăta aer care se ridică în porţiunea cea mai ridicată a toracelui dacă este liber să se miște în spaţiul pleural, în timp ce aerul mediastinal se mișcă puțin cu modificările de poziție.81 Alte constatări radiografice toracice care pot imita aspectul pneumomediastinului includ un aspect neobișnuit al fisurii majore (oblice) și al fisurii mediastinale84-e. (eFig. 84-10).

Emfizemul subcutanat este uşor detectat ca dungi sau buzunare de aer care conturează planurile de ţesut din gât sau piept. Adesea conturează compartimentele tisulare ale peretelui toracic, identificând clar mușchii pectorali. Atât emfizemul subcutanat, cât și pneumomediastinul sunt constatări frecvente la pacienții cu ventilator mecanic82,83 fiind prezente în 7% din cazuri într-o serie precoce (Fig. 84-6).82 Aceste semne de ruptură alveolară în timpul presiunii pozitive.

Figura 84-6 Pneumomediastin. CT toracic evidenţiază pneumomediastin asociat cu emfizem subcutanat extins la un pacient supus ventilaţiei mecanice pentru sindromul de detresă respiratorie acută. Aerul mediastinal este observat atât în compartimentul mediastinal, cât şi în cel posterior.

ventilația reprezintă semnale de pericol clinic importante, deoarece pneumotoraxul se poate dezvolta la cel puțin jumătate dintre acești pacienți.23,83

CT toracic este mai sensibil decât radiografiile toracice pentru detectarea aerului aberant sub toate formele sale și ar trebui luată în considerare atunci când deciziile importante de management se bazează pe o anumită distincție sau când cauza de bază nu este evidentă.81 Acest lucru este valabil mai ales la pacienții cu pneumomediastin datorat traumatismelor contondente, la care doar 15% au putut fi detectate prin radiografiile toracice.84.

ABORDAREA MANAGEMENTULUI

Istorie naturală

În majoritatea cazurilor de pneumomediastin, aerul se răspândește prin mediastin și iese din torace în planurile de țesut subcutanat.1 Emfizemul subcutanat poate deveni masiv și se

poate dovedi supărător atât pentru pacient, cât şi pentru medic, dar este rareori periculos. Colecţiile de aer subcutanat se vor rezolva spontan, fără decompresie chirurgicală, odată ce scurgerea de aer primar s-a sigilat. Rezolvarea completă a emfizemului subcutanat necesită de obicei câteva săptămâni şi, prin urmare, consilierea pacienţilor care sunt stabili clinic este o componentă importantă a managementului acestuia.

Managementul spontan

Pneumomediastin

Tratamentul factorilor predispozanţi sau precipitanţi ai pneumomediastinului spontan este de obicei urmat de rezoluţia treptată a aerului aberant. Oxigenul suplimentar poate grăbi reabsorbţia, dar terapia specifică pentru pneumomediastin este rareori necesară. Majoritatea cazurilor se rezolvă numai cu un management conservator.85,85a

În cazuri rare, pneumomediastinul poate produce colaps cardiovascular care pune viaţa în pericol.2,5,86 Un incident timpuriu, bine documentat, a fost descris de Laennec cu mai bine de 150 de ani în urmă, aşa cum a relatat Munsell.21 Marele clinician francez a fost chemat să vadă un băieţel care fusese lovit de un cărucior de bălegar: Laennec descrie cum pacientul său de 4 ani era cu o lumânare într-un cort de 4 ani. Cu băiatul în extremis, Laennec a introdus bețe ascuţite în gâtul băiatului, în zonele supraclaviculare şi în porţiunea anterioară a pieptului; o revărsare rapidă şi mare de aer a stins lumânarea şi băiatul şi-a revenit. Medicina modernă poate adăuga puţin mai mult la acest regim de decompresie de urgenţă, cu excepţia înlocuirii acelor cu bastoanele.

Cei mai mulţi clinicieni cu experienţă rezervă terapia invazivă pentru cazurile de impact în creştere a căilor respiratorii sau compromis cardiovascular (eFig. 84-11). În aceste cazuri, micile incizii de aerisire infraclaviculară par a fi cea mai prudentă abordare iniţială.87

Managementul pneumomediastinului în timpul ventilaţiei cu presiune pozitivă

Apariţia aerului mediastinal sau subcutanat la un pacient care primeşte ventilaţie cu presiune pozitivă ar trebui să determine o evaluare a răspunsului fiziologic al pacientului, precum şi a stării ventilatorului. Întreruperea imediată a ventilaţiei cu presiune pozitivă nu este de obicei fezabilă, dar ajustările ventilatorului pot diminua tendinţa aerului de a pătrunde în mediastin şi pot reduce riscul de a dezvolta pneumotorax. Volumele de maree livrate ar trebui reduse dacă este posibil. Presiunea pozitivă la sfârşitul expiraţiei trebuie redusă sau întreruptă. Presiunea finală expiratorie pozitivă oculta, sau „auto-PEEP", poate creşte scurgerea de aer şi, dacă este prezentă, ar trebui redusă.88 În cele din urmă, bronhospasmul şi alţi factori potenţial reversibili la captarea aerului în timpul ventilaţiei mecanice trebuie trataţi. Ar trebui luată în considerare suprimarea tusei.

Perturbarea traheobronşică care provoacă aer extra-alveolar necesită un diagnostic prompt şi o reparaţie chirurgicală.13 Această afecţiune trebuie luată în considerare la un pacient cu traumatism toracic contondent în prezenţa emfizemului extins al ţesuturilor moi, a sângerării căilor respiratorii sau a pneumotoraxului nerezolvabil (vezi eFig. 84-2).1,14

țesutul pulmonar colaps pare să fi căzut departe de hil (vezi Fig. 76-10).89 Când aceste constatări sunt prezente, pacientul trebuie condus la sala de operație, unde primul pas este bronhoscopia de urgență pentru a confirma diagnosticul.1 Efectuarea bronhoscopiei în sala de operație permite intervenția chirurgicală imediată odată confirmată. O excepție poate fi făcută în scenariul unui pacient traumatizat care este intubat și stabil clinic cu un pneumomediastin găsit pe imagistica CT care ar putea reprezenta fie un artefact, fie o mică ruptură în arborele traheobronșic. La acești pacienți stabili, se poate face o bronhoscopie rapidă la pat pentru a confirma diagnosticul care, dacă este confirmat, ar necesita disponibilitatea imediată a sălii de operație. Cu toate acestea, acestea sunt situații care trebuie coordonate îndeaproape cu chirurgia toracică pentru a se asigura că nu există întârzieri în intervenție.

MEDIASTINITA

Termenul de mediastinită cuprinde o serie de procese vag înrudite care induc inflamarea structurilor mediastinale. Majoritatea formelor de mediastinită sunt infecțioase, iar variațiile în prezentarea lor clinică depind în mare măsură de cronicitatea procesului de bază, mai degrabă decât de cauza microbiană specifică. Mediastinita acută este de obicei dramatică în prezentare și necesită recunoaștere și tratament prompt. Mediastinita cronică cuprinde un spectru care variază de la infecția granulomatoasă activă până la fibroza în stadiu terminal. Literatura recentă cu privire la aceste subiecte reflectă raritatea relativă a mediastinitei. Cu toate acestea, recunoașterea mediastinitei și a formelor sale este importantă din cauza morbidității și mortalității sale devastatoare.

MEDIASTINITA ACUTA

Mediastinita acută a fost cândva o afecțiune rară și de obicei fatală, observată după ruptura esofagului din vărsături puternice (vezi eFig. 84-11) sau în asociere cu traumatisme penetrante. Odată cu apariția procedurilor endoscopice și a chirurgiei cardiace prin sternotomie mediană, mediastinita acută este acum cel mai frecvent întâlnită ca o complicație iatrogenă și poate varia în prezentarea clinică. Infecțiile relativ indolente pot fi denumite „supurative" mai degrabă decât „acute". În ambele cazuri, se face o distincție între aceste tulburări și mediastinita cronică „granulomatoasă" și „fibrozantă".

Următoarea discuție caracterizează tabloul clinic și managementul mediastinitei acute în funcție de mecanismul de acces la mediastin (Tabelul 84-3).

Mediastinita rezultată din perforarea viscerală

Sindromul Boerhaave se referă la ruptura esofagiană asociată cu vărsături puternice (vezi eFigurile 84-5 și 84-11), în mod clasic după supraalimentare sau băutură excesivă. Este cel mai cunoscut exemplu de mediastinită acută90,91, deși nu mai este cel mai frecvent. Hidropneumotoraxul unilateral sau bilateral este frecvent și evoluează rapid spre empiem (fig. 84-7). Ruptura esofagiană spontană poate fi dificil de diagnosticat și poate fi confundată cu o catastrofă abdominală, în special la pacientul care poate să nu fie

Tabelul 84-3 Mediastinita acută: etiologii și

Setări clinice

PERFORAREA UNUI VSCUS TORACIC

Esofag

Vărsături puternice (sindrom Boerhaave)

Traumatism direct penetrant Corp străin impactat Instrumentare: esofagoscopie; scleroterapia; caile respiratorii obturatoare esofagiene

Eroziune: carcinom; infecție necrozantă

Traheea sau Bronhiile principale

Traumă penetrantă directă

Instrumentatie: bronhoscopie diagnostic; bronhoscopie terapeutică; intubare

Corp străin

Eroziunea carcinomului

EXTENSIUNEA DIRECTĂ A INFECȚIEI DIN EXTERIOR MEDIASTINUL

Spațiul retrofaringian; odontogenă

Pancreatită

Plămân; pleura; pericard

Ganglion limfatic

Abces paraspinos

MEDIASTINITĂ DUPĂ CHIRURGIE CARDIOTORACĂ

ANTRAXUL INHALAȚIONAL

Figura 84-7 Perforația esofagiană. Radiografie toracică a unei femei în vârstă de 64 de ani la 16 ore după perforarea traumatică a esofagului care arată o claritate subtilă de-a lungul arcului aortic lateral (vârfurile de săgeată) reprezentând pneumomediastinul. În plus, pneumotoraxul stâng (săgeți) și revărsatul pleural sunt evidente".

capabil să relateze o istorie clară. În timpul unui episod de vărsături violente, presiunea din esofag poate creşte până la punctul în care depăşeşte rezistenţa la tracţiune a peretelui esofagian normal. Cea mai frecventă locaţie a perforaţiei este peretele posterolateral din stânga jos, unde fasciculele musculare din stratul longitudinal al esofagului se pot separa, permiţând unei bule de mucoasă să iasă în mediastin şi să se spargă.

În descrierea clasică a mediastinitei acute legate de ruptura esofagiană, debutul este brusc şi dramatic. Pacienţii se plâng de durere toracică substernală severă, neînduplecată, care se agravează prin respiraţie sau tuse şi pot raporta un sentiment de moarte iminentă. Durerea poate fi transmisă către gât şi ureche dacă există implicarea mediastinului superior. Durerea radiculară care iradiază în jurul toracelui şi între scapule sugerează implicarea mediastinului posterior sau inferior. Simptomele şi semnele de toxicitate sistemică - febră mare, frisoane, tahicardie şi tahipnee - sunt proeminente. Examenul poate evidenţia plenitudine supraclaviculară, sensibilitate la nivelul sternului sau articulaţiilor sternoclaviculare, crepitus şi alte semne de emfizem mediastinal şi subcutanat. Semnul Hamman este caracteristic, dar nu întotdeauna prezent. Deviaţia traheală, distensia venoasă jugulară şi alte semne de compresie ale structurilor mediastinale pot apărea mai târziu în cursul clinic. Aceste caracteristici sunt tipice după ruptura esofagiană spontană, aşa cum se observă în sindromul Boerhaave, dar este posibil să nu fie prezente în situaţii mai puţin acute.

Deşi este încă rară, perforaţia esofagiană în timpul procedurilor endoscopice diagnostice sau terapeutice este o cauză importantă a mediastinitei acute în epoca contemporană.92 Endoscopia superioară diagnostică determină o perforaţie cu o rată mai mică de 0,03%.93 Manevrele terapeutice, cum ar fi dilatarea stricturilor (eFig. 84) au un risc mult mai mare de reccţie a mucoasei12 de perforaţie, de la 2% la 6%.93 În plus, terapia leziunilor maligne este mai probabil să fie complicată de perforaţie decât cea a leziunilor benigne.94

Căile respiratorii obturatoare esofagiene şi corpii străini înghiţiţi pot, de asemenea, perfora esofagul, mai ales dacă utilizarea lor este destinată inducerii unei leziuni. O serie descrie şase deţinuţi care au înghiţit ace hipodermice în formă de „stele" pentru a câştiga amânări temporare de la închisoare.95 Toate au necesitat un tratament chirurgical. Ingestia accidentală sau intenţionată de soluţii caustice precum paraquat sau leşie poate duce, de asemenea, la perforarea esofagiană.27

Diagnosticul perforaţiei esofagiene depinde de un grad adecvat de suspiciune clinică. La radiografia toracică, semnele distinctive sunt lărgirea difuză a mediastinului şi prezenţa aerului în mediastin şi în ţesuturile moi adiacente. Pot fi observate niveluri mediastinale de aer şi lichid şi pot fi prezente pneumotorax sau hidropneumotorax. CT poate delimita mai clar aceste anomalii. Se poate observa trecerea substanţei de contrast ingerate în spaţiul peresofagian sau pleural.96,97.

Perforaţia esofagiană neconţinută necesită reparaţie chirurgicală promptă, drenajul mediastinului şi adesea a spaţiilor pleurale şi administrarea de antibiotice adecvate.98,99 Drenajul percutanat pe cateter al abceselor mediastinale, sub ghidare CT, a fost utilizat

atunci când infecţia este localizată şi cadrul clinic este mai puţin urgent (vezi eFig. 12 E-84). Într-o serie care descrie 51 de pacienţi, 3 au murit înainte ca intervenţia să poată fi realizată, 31 au suferit toracotomie standard şi reparaţii care au dus la 11 decese, iar 17 pacienţi foarte selecţionaţi cu contaminare minimă au fost gestionaţi cu succes cu drenaj ţintit şi terapie cu antibiotice.100

Dacă perforaţia esofagiană datorată endoscopiei este depistată precoce, morbiditatea şi mortalitatea pot fi evitate cu un tratament prompt. Clipurile pot fi folosite pentru a repara mici perforaţii endoscopic dacă sunt detectate imediat. În cazuri selectate, perforaţia esofagiană poate fi limitată folosind stenturi plasate endoscopic.101,102 În plus, un chirurg ar trebui să fie implicat imediat ce este detectată o perforaţie şi trebuie administrate antibiotice cu spectru larg.93 Rata de recuperare este mare când perforaţiile sunt reparate în 24 de ore.

Complicaţiile mediastinitei acute după ruptura esofagiană pot include formarea de abcese localizate, empiem pleural extins şi fistule esofagocutanate persistente. Este obişnuit un curs prelungit, iar reexplorarea poate fi necesară pentru a asigura un drenaj adecvat. Mortalitatea raportată a variat din cauza diferenţelor în selecţia pacienţilor şi abordările de management. Momentul drenajului chirurgical a fost de o importanţă primordială în determinarea rezultatului clinic. Serii moderne care raportează utilizarea unui management chirurgical agresiv în mod constant indică o supravieţuire de până la 90% după ruptura esofagiană spontană.103,104.

Perforarea bronhoscopică a căilor respiratorii şi migrarea cateterelor venoase centrale reziduale sunt alte cauze iatrogenice ale mediastinitei. Bronhoscopia este o cauză mult mai puţin frecvent raportată de mediastinită decât esofagoscopie.105 Cu toate acestea, utilizarea în creştere a laserului şi a procedurilor endobronşice mecanice, adesea efectuate în cadrul unei malignităţi, cu colonizare cronică a căilor respiratorii sau pneumonie post-obstructivă, creşte probabilitatea potenţialelor complicaţii mediastinale. Mediastinita a fost raportată după aspiraţia transbronşică cu ac ghidată cu ultrasunete endobronşice, dar este în general un eveniment rar.105 Cateterele intravasculare pot fi o altă sursă de mediastinită acută atunci când vârful cateterului se erodează prin peretele vasului în

Figura 84-8 Perforarea venoasă a unui cateter venos introdus periferic cu intrare în mediastin. CT toracic intensificat axial (AE; vezi Video 84-2) şi sagital (F—H) arată un cateter venos inserat periferic al extremităţii superioare stângi (vârfurile de săgeată) care curge prin venele subclavice şi brahiocefalice stângi (săgeţi, A—C), dar apoi curgând caudal în mediastinul anterior, D şi E (capul săgeţii). O colecţie de gaz mediastinal (săgeţi) reprezintă un abces în curs de dezvoltare. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

mediastinul (Fig. 84-8 şi Video 84-2). Instilarea de substanţe hiperosmotice, vezicante sau vasoactive prin intermediul acestor catetere poate induce o inflamaţie chimică, mai degrabă decât o inflamaţie infecţioasă.

Extinderea directă a infecţiei de la

Situri extramediastinale

Mediastinita necrozantă descendentă este o infecţie care s-a extins direct în mediastin de la o sursă a capului şi gâtului.107 Infecţia parodontală, periamigdaliană, odontogenă sau faringiană se poate extinde până la mediastin prin spaţiile prevertebrale, viscerale sau pretraheale sau tecile carotide, deşi spaţiul mediastinian uzual este pe calea retrofastiniană6,108. (Fig. 84-9).109,110 Studii recente demonstrează o trecere de la infecţia odontogenă la infecţia faringiană ca cea mai frecventă sursă de mediastinită necrozantă descendentă.107,111,112 Majoritatea infecţiilor sunt mixte, cu atât organisme aerobe, cât şi anaerobe; afectarea purulentă pleurală şi pericardică este frecventă.107 Infecţia mediastinală

de acest tip duce rapid la sepsis şi insuficienţă multiorganică şi poartă o rată ridicată a mortalităţii.109,110,113,114. Mortalitatea preoperatorie ridicată este cel mai strâns legată de o întârziere a diagnosticului.115.

În plus faţă de semnele clinice descrise anterior pentru mediastinita acută după perforaţia esofagiană, pacienţii cu mediastinită necrozantă descendentă pot prezenta lărgirea spaţiului retrofaringian, cu sau fără niveluri aero-fluide asociate, deplasarea anterioară a coloanei de aer traheale şi pierderea lordozei normale a coloanei cervicale pe filmele laterale ale gâtului. CT a gâtului şi toracelui sunt de obicei definitive (Fig. 84-10).109

Tratamentul cu succes al mediastinitei necrozante descendente depinde de recunoaşterea şi diagnosticarea precoce, administrarea promptă a antibioticelor şi drenajul chirurgical în timp util şi agresiv. Sunt disponibile mai multe abordări chirurgicale pentru drenajul mediastinal şi alegerea procedurii depinde

Figura 84-10 CT toracic al unui bărbat de 35 de ani cu mediastinită necrozantă descendentă. A, La nivelul osului hioid din gât, există gaze în ţesuturile moi retrofaringiene (săgeată) cu eşanarea inflamatorie a spaţiului parafaringian. B, La nivelul arcului aortic din torace, există gaz care conturează marile vase (săgeţi). Există modificări inflamatorii în ţesuturile paratraheale şi revărsate pleurale bilaterale (E). (De la Corsten MJ, Shamji FM, Odell PF şi colab.: Optimal treatment of descending necrotizing mediastinitis. Thorax 52:702-708, 1997.)

pentru drenajul bolii localizate în mediastinul superior, deşi majoritatea chirurgilor pledează acum pentru explorarea transtoracică şi debridarea dacă există vreo suspiciune de boală difuză.107,112 Această abordare mai agresivă este susţinută de constatările ratei mortalităţii109 ale pacienţilor trataţi cu cervical şi ale pacientilor trataţi cu cervical. Doar drenajul a fost de 47% comparativ cu 19% când a fost adăugat drenajul mediastinal toracic. Imagistica CT de rutină postoperatorie cervicotoracică şi reexplorarea agresivă şi drenajul ghidate de aceste constatări imagistice par să reducă şi mai mult mortalitatea acestei afecţiuni.110 Într-o serie recentă de 17 pacienţi, la care intervenţia chirurgicală transtoracică a fost efectuată într-un interval de timp median de 6 ore după diagnosticul radiografic, doar un pacient a prezentat un deces precoce114.

Deşi chirurgia toracică asistată video şi alte proceduri de drenaj percutan au fost descrise şi pot fi adecvate în stadiul incipient al bolii, drenajul chirurgical deschis şi irigarea rămân abordarea standard. Extinderea directă a infecţiei din altă parte a toracelui este o cauză rară a mediastinitei acute. O astfel de extindere poate fi asociată cu neoplasme erodabile, cu

infecţii ale peretelui toracic anterior şi ale gâtului la consumatorii de droguri injectabile sau ca o complicaţie a infecţiei tuberculoase vertebrale sau costale. Leziunile toracice penetrante pot avea ca rezultat mediastinita acuta, mai ales daca rana provoaca perforatii viscerale sau este contaminata grav, sau daca a existat o intarziere in primirea asistentei medicale. În astfel de cazuri, diagnosticul de mediastinită acută poate să nu fie evident dacă pacientul are alte leziuni grave.

S-a raportat că pancreatita se extinde în mediastin, prezentându-se ca lărgire mediastinală cu tabloul clinic de mediastinită acută. Răspândirea într-o astfel de circumstanţă este probabil prin hiatusurile aortice şi esofagiene. Atât ulcerul gastric, cât şi cel esofagian au fost raportate ca cauze ale mediastinitei, uneori erodând în pericard.

Mediastinita dupa operatie cardiotoracica

Mediastinita după intervenţia chirurgicală cardiacă116,117 şi după transplantul cardiac şi inimă-plămân este o altă formă semnificativă de mediastinită acută de etiologie iatrogenă în epoca modernă.118-120.

Incidenţa infecţiei mediastinale după intervenţia chirurgicală cardiacă a fost raportată variat la 0,4% până la 5,0%, dar, într-o serie mai recentă, rata raportată a fost mai mică de 1%.121 Mediastinita post-sternotomie a devenit o problemă clinică substanţială, nu din cauza incidenţei mari a cazurilor, ci mai degrabă pentru că chirurgia cardiacă prin sternotomie mediană a devenit o astfel de procedură utilizată pe scară largă.

Factorii de risc care par să predispună la apariţia mediastinitei după intervenţia chirurgicală cardiacă includ comorbidităţile subiacente, cum ar fi diabetul zaharat şi boala pulmonară obstructivă, precum şi vârsta înaintată.121,122,122a Factorii de risc perioperatori includ bărbierirea, mai degrabă decât tunsul pentru îndepărtarea părului, utilizarea grefelor de arteră mamară internă bilaterală, o durată mai lungă şi o procedură mai lungă de perfuzie a arterei chirurgicale interne. ceară, stare scăzută de debit cardiac în perioada postoperatorie timpurie şi cantităţi mai mari de sângerare postoperatorie. Incidenţa mediastinitei postoperatorii pare să fie crescută în continuare dacă este necesară reoperarea pentru a controla sângerarea, dacă înlocuirea valvulară multiplă însoţeşte bypass-ul coronarian sau dacă pacientul necesită mai mult de 48 de ore de ventilaţie mecanică postoperator.

Măsurile de control atent al infecţiilor şi tehnica aseptică scrupuloasă în sala de operaţie rămân mijloace importante de prevenire.121 S-a demonstrat că aplicarea profilactică intranazală a unguentului de mupirocină reduce cu 50% rata infecţiilor nosocomiale cu Staphylococcus aureus la purtătorii care suferă o intervenţie chirurgicală majoră,123 conducând la sugestia ca aceasta să fie utilizată de rutină.

Bacteriologia mediastinitei postoperatorii este paralelă cu cea a endocarditei valvulare protetice precoce. Staphylococcus epidermidis şi S. aureus au fost cele mai frecvente izolate din mai multe serii,124,125 şi până la 40% din cazuri au infecţii mixte.124 Staphylococcus aureus rezistent la meticilină este o cauză relativ neobişnuită, dar virulentă.126

Organismele rare includ babe anaerobi,1271 şi Candida gram-negative. specii,124,128 şi micobacterii netuberculoase (în special Mycobacterium chelonae şi Mycobacterium fortuitum).116

Mediastinita acută care se prezintă după intervenţia chirurgicală cardiacă tinde să fie mai puţin devastatoare decât cea observată în setările descrise anterior, poate pentru că rămâne relativ

Diagnosticul se pune de obicei în momentul reexplorării plăgii de sternotomie şi se bazează pe o suspiciune clinică ridicată în cadrul adecvat. CT este deosebit de utilă în identificarea şi discernământul tumefierii ţesuturilor moi, a colecţiilor de lichide şi a eroziunii sau dehiscenţei sternale (eFig. 84-13).131 Cu toate acestea, deoarece umflarea şi colecţiile de lichide sunt frecvente în perioada postoperatorie timpurie, semnificaţia lor este mult mai clară atunci când persistă sau se dezvoltă după 14 zile. perioada post-sternotomie trebuie evaluată chirurgical. Ca şi în alte situaţii, terapia pentru mediastinita poststernotomie constă în administrarea de antibiotice sistemice şi explorarea chirurgicală precoce cu debridare şi drenaj.121,124,133,134 Mortalitatea raportată din mediastinită după intervenţia chirurgicală cardiacă variază considerabil. Aceşti pacienţi necesită, de obicei, mai multe proceduri chirurgicale şi eventual acoperirea plăgilor cu lambouri musculare vascularizate. În prezent, majoritatea pacienţilor supravieţuiesc, cu rate de mortalitate de 20% până la 40%.121,129 Spitalizarea supravieţuitorilor este de obicei prelungită de această complicaţie.135.

„Mediastinita primară": Antraxul inhalator

Antraxul, cauzat de infecţia cu Bacillus anthracis, este în primul rând o boală a bovinelor, oilor şi caprinelor şi este cel mai răspândit în Orientul Mijlociu, deşi este acum recunoscut ca o boală importantă a bioterorismului (vezi capitolul 40). Sindroamele clinice sunt clasificate în funcţie de locul primar de infecţie: cutanat, gastrointestinal, injectabil sau inhalator. Cea mai comună formă de antrax, forma cutanată, este contractată prin inoculare directă, de obicei din manipularea pieilor sau părului de la animalele infectate. Antraxul gastrointestinal se datorează ingerării cărnii contaminate cu spori de antrax. Recent, antraxul injectabil a apărut ca o infecţie severă a ţesuturilor moi, observată la consumatorii de heroină din Regatul Unit şi Europa.136

Antraxul prin inhalare, sau boala sortării lânii, este contractat prin inhalarea sporilor de B. anthracis din surse animale. Sporii de antrax inhalaţi în spaţiile de aer distale sunt ingeraţi de macrofagele alveolare şi transportaţi la ganglionii limfatici mediastinali, unde induc o mediastinită hemoragică, urmată de bacteriemie, sepsis copleşitor şi şoc. Mortalitatea este mare, chiar şi cu îngrijiri agresive de susţinere.137-139 Virulenţa bacilului antraxului este legată de producerea a două toxine, numite toxine letale şi edem, precum şi de o capsulă care rezistă fagocitozei.136 Antraxul sporadic este, din fericire, rar, cu un raport documentând doar doi cazuri confirmate în această ţară. îngrijorare din cauza efectelor sale clinice devastatoare şi a potenţialului său de rău augur ca agent al războiului biologic şi al bioterorismului.138,139,141,142. În 1979, a existat un focar de 42 de cazuri după

eliberarea accidentală a antraxului de calitate pentru arme în Sverdlovsk, Rusia. dispersat prin sistemul Serviciului Poştal al SUA, ducând la un focar de 11 cazuri de antrax cutanat şi 11 cazuri de antrax prin inhalare.143,144

Cunoştinţele clinice moderne despre antraxul prin inhalare au fost în mare parte derivate din aceste focare limitate. Pacienţii se confruntă de obicei cu o boală bifazică cu o boală iniţială asemănătoare gripei care durează 2 până la 4 zile şi se caracterizează prin febră, stare generală de rău, mialgii şi tuse neproductivă. Aceasta este urmată de o fază fulminantă de mediastinită acută, cu detresă respiratorie, durere toracică, cianoză şi instabilitate hemodinamică.138,139,143,144. Odată ce şocul septic s-a dezvoltat, acesta este de obicei rezistent la măsuri agresive de susţinere.136 Radiografia toracică şi CT toracic arată de obicei exploatarea medianală şi perfuzia medianală. 40-2).145 O triadă de hemoconcentraţie, mediastinul lărgit şi starea mentală alterată sunt caracteristice antraxului inhalator şi ajută la diferenţierea clinică a acestuia de pneumonia dobândită în comunitate.136 Diagnosticul se stabileşte prin demonstrarea bacililor gram-pozitivi, în formă de cutie, în probele de ţesut sau lichid corporal sau în sânge. Pentru confirmare sunt disponibile un test direct cu anticorpi fluorescenţi, reacţia în lanţ a polimerazei şi teste serologice.

Din punct de vedere istoric, antraxul prin inhalare a fost o boală devastatoare chiar şi cu un tratament adecvat: 12 din 13 cazuri sporadice bine documentate din Statele Unite au avut rezultate fatale.137 În focarul de bioterorism din 2001, diagnosticul prompt şi iniţierea terapiei cu antibiotice plus drenajul agresiv al colecţiilor mediastinale şi pleurale au dus la supravieţuirea pacienţilor14416.

Piatra de temelie a tratamentului este administrarea promptă a antibioticelor la prima suspiciune de antrax. Opţiunile de tratament iniţial recomandate includ ciprofloxacină sau doxiciclină cu un al doilea agent, fie clindamicină, fie penicilină.136 Antraxul este rezistent la cefalosporinele de generaţia a treia şi a patra. Majoritatea pacienţilor aflaţi în focarul de bioterorism au fost trataţi cu agenţi multipli, inclusiv o fluorochinolonă.143 Pentru profilaxia post-expunere, se recomandă ciprofloxacină sau doxiciclină pe cale orală, precum şi imunizarea cu anticorpi antitoxină.136,146.

MEDIASTINITA GRANULOMATOA CRONICA SI FIBROZA MEDIASTINALA

Mediastinita cronică granulomatoasă şi fibroza mediastinală sunt două manifestări ale bolii mediastinale cronice. Tulburările care se încadrează de-a lungul continuumului de la mediastinita granulomatoasă activă până la fibroza mediastinală pură au fost identificate printr-o varietate de termeni în literatură - adenită mediastinală, granulomatoză mediastinală, mediastinită sclerozantă, colagenoză mediastinală, mediastinită fibrozantă şi leziune fibroinflamatoare idiopatică a mediastinului - dar toate aceste variaţii pot fi considerate ca fiind un proces obişnuit al mediastinului. (Fig. 84-11).

Etiologii şi Fiziopatologia

În America de Nord, majoritatea cazurilor de mediastinită granulomatoasă sunt cauzate de histoplasmoză; la nivel mondial, tuberculoza este cea mai frecventă etiologie.147-150 Histoplasmoza şi tuberculoza reprezintă împreună 83% din diagnosticele confirmate.147,151 Infecţia granulomatoasă este cauza obişnuită a fibrozei mediastinale (vezi Fig. 84-11).

Cea mai importantă etiologie neinfecţioasă a bolii mediastinale cronice este sarcoidoza, care reprezintă 11% din cazurile de mediastinită granulomatoasă cunoscută.

PROCESUL MANIFESTĂRI CLINICE
IMPACT

Histoplasmoza

Tuberculoză Sarcoidoză altă infecţie fungică

Masa predominant
mediastinala

Mai sus, plus:

Droguri

Tulburare multisistem

Familial

Silicoză

Malignitate

Sifilis

Radiaţia

Traumatic

Parafină

Rezolvă

Evoluează

Mediastinita granulomatoasa

Rămâne neschimbat

neschimbat

Progrese

Fibroza mediastinală

+++

şi simptome predominant
clinice

Figura 84-11 Relaţii patofiziologice dintre mediastinita granulomatoasă şi fibroza mediastinală.

cauza.147 Methysergide, un medicament folosit cândva în controlul durerilor de cap vasculare severe, este binecunoscut pentru cauzarea fibrozei mediastinale. Alte cauze neinfecţioase raportate ale fibrozei mediastinale includ silicoza,152 parafina (ca o complicaţie târzie a plombage pentru tuberculoză) şi hematomul traumatic mediastinal.153 Limfomul Hodgkin sclerozant nodular poate, de asemenea, să se mascheze ca fibroză

mediastinală.154 S-a raportat că iradierea mediastinală provoacă fibroză obstructivă mediastinală5 superioară.

Geneza bolii mediastinale cronice este cel mai uşor de înţeles folosind histoplasmoza sau tuberculoza ca exemplu. Infecţia începe ca un focar primar în plămâni, care se răspândeşte la ganglionii limfatici mediastinali şi induce adenita şi periadenita mediastinală. În cele din urmă, un grup de ganglioni limfatici caseanţi se descompune într-o masă neregulată, se vindecă prin încapsulare fibroasă şi, în unele cazuri, suferă o calcifiere densă. Grosimea capsulei fibrotice este principalul determinant al tabloului clinic: atunci când are o grosime de 2 până la 5 mm, are un impact clinic redus, în timp ce, dacă capsula ajunge la 6 până la 9 mm, poate invada sau interfera cu ţesuturile adiacente.148,156 Acest proces benign de „vindecare" localizat produce efecte fiziologice importante din punct de vedere fiziologic al structurii mediastinului şi al caracterului compact al mediului. (Fig. 84-12). Indiferent dacă oricare dintre aceste concepte sau un alt mecanism este responsabil, este evident că răspunsul gazdei joacă un rol important.

Simptomele şi efectele fiziologice ale acestui proces sunt determinate de localizarea ganglionilor limfatici implicaţi. Cel mai frecvent, ganglionii limfatici implicaţi sunt în regiunea perihilară dreaptă (eFig. 84-14); poate că această predilecţie pentru o locaţie pe partea dreaptă reprezintă prevalenţa ridicată a obstrucţiei venei cave superioare (SVC) în mediastinita cronică. Mai târziu, în cazurile în care procesul progresează spre fibroză generalizată, poate fi implicată întreaga porţiune superioară a mediastinului.

Manifestări clinice

Pe continuumul de la mediastinita granulomatoasă activă la fibroza mediastinală, prima tinde să fie asimptomatică

Figura 84-12 Fibroza mediastinală. CT axial prin artera pulmonară principală arată ţesut moale anormal care infiltrează mediastinul (săgeţi), comprimând artera pulmonară principală (vârfurile săgeţii). Prezenţa efectului de masă asupra vaselor şi bronhiilor este caracteristică fibrozei mediastinale.

şi să fie descoperit întâmplător prin radiografie toracică; acesta din urmă tinde să provoace manifestări clinice.78 La 52 de pacienţi cu fibroză mediastinală şi dovezi de histoplasmoză examinaţi de Loyd şi asociaţii,157 simptomele iniţiale au inclus tuse în 41%, dispnee în 32%, hemoptizie în 31% şi durere toracică în 23%. Manifestările clinice se dezvoltă fie pentru că procesul fibrotic invadează sau comprimă structurile mediastinale, fie pentru că o masă calcifiată se erodează în structurile adiacente. Aceste manifestări pot fi grupate în cele legate de implicarea SVC, a căilor respiratorii, a esofagului, a vaselor pulmonare majore şi a nervilor mediastinali.

Obstrucţia venei cave superioare. Obstrucţia SVC a fost cea mai frecventă complicaţie a mediastinitei granulomatoase şi a fibrozei mediastinale în unele serii.147,158 Deşi majoritatea pacienţilor cu obstrucţie SVC au malignitate (vezi eFigurile 83-1 şi 83-2), cauzele benigne reprezintă aproximativ 3% până la 6% din seria mare publicată, din care 159,160.

majoritatea se datorează mediastinitei granulomatoase sau fibrozei mediastinale.155 Obstrucţia SVC se poate dezvolta în orice stadiu de afectare granulomatoasă sau fibrotică; în seria Schowengerdt şi colaboratorii147, obstrucţia SVC a fost prezentă la 77% dintre pacienţii simptomatici cu mediastinită granulomatoasă şi la 52% dintre pacienţii simptomatici cu fibroză mediastinală.

Prezentarea tipică este sindromul SVC.161 Deoarece obstrucţia se dezvoltă treptat, canalele colaterale tind să devieze o mare parte din fluxul venos (fig. 84-13). Prin urmare, simptomele pot fi mai puţin proeminente decât s-ar putea aştepta şi se pot ameliora în timp.150 Cu toate acestea, chiar şi obstrucţia cronică a SVC poate provoca complicaţii grave, cum ar fi hemoragia de la varice esofagiene, tromboflebita recurentă a extremităţilor superioare şi sindromul postflebitic. Mai rar, poate fi implicată vena cavă inferioară sau vena azygos.147 Obstrucţia ductului toracic este rară147 dar poate produce chilotorax şi manifestările clinice asociate acestuia.

Implicarea căilor respiratorii. Complicaţiile căilor respiratorii incluzând dispnee, tuse şi hemoptizie au fost cele mai frecvente manifestări clinice ale bolii mediastinale cronice în mai multe serii78,157 şi au constituit cea mai frecventă indicaţie pentru intervenţia chirurgicală.78 Oricare dintre căile respiratorii principale poate fi compromisă, dar implicarea lobului mijlociu drept este raportată ca fiind cea mai frecventă şi este adesea însoţită de caracteristicile sindromului de lobul mediu drept. O complicaţie rară, fistula bronhoesofagiană, poate fi semnalată de hemoptizie şi hematemeză simultane.162

Implicarea esofagiană. Implicarea esofagiană poate include compresie extrinsecă, diverticuli de tracţiune, tulburări ale motilităţii esofagiene sau sângerări. Pot rezulta simptome de disfagie, durere toracică şi eructaţie.147

Afectarea vasculară pulmonară. Fibroza mediastinală poate implica vase majore de ambele părţi ale inimii147-149 şi, dacă da, prognosticul poate fi grav. Obstrucţia progresivă a uneia sau ambelor artere pulmonare principale poate duce la hipertensiune pulmonară, cor pulmonale şi insuficienţă cardiacă dreaptă refractară (vezi eFig. 37-1 şi 54-22).163 Stenoza venelor pulmonare proximale poate determina un tablou clinic similar cu cel al stenozei mitrale valvulare severe, cu episoade de hemotensiune venoasă recurentă şi episoade pulmonare recidivante. Hipertensiunea venoasă pulmonară poate fi unilaterală atunci când venele dintr-un singur plămân sunt implicate şi, astfel, poate duce la edem pulmonar unilateral şi fibroză (vezi eFig. 37-1). Ocazional, modificările fibrotice care implică parenchimul pulmonar pot fi rezultatul unui infarct pulmonar anterior, atunci când este prezentă o compresie

vasculară semnificativă (vezi eFig. 54-22). În cazul stenozelor venoase sistemice care limitează fluxul, vasele colaterale sunt frecvent abundente (vezi eFig. 54-21).

Implicarea nervului mediastinal. Prinderea sau compresia nervilor mediastinali poate provoca o varietate de tulburări. Raguseala poate rezulta din implicarea nervului laringian recurent,147,149 paralizia diafragmatica din implicarea unuia sau ambilor nervi frenici, sindromul Horner din afectarea ganglionilor sau nervilor autonomi si tahicardia persistenta din deteriorarea nervului vag.

Diagnostic și management

În majoritatea cazurilor, explorarea chirurgicală este necesară pentru a distinge cauzele benigne și maligne ale sindromului SVC, masa mediastinală localizată sau alte manifestări ale mediastinitei cronice. Ocazional, radiografiile anterioare care documentează un aspect neschimbat sau o calcifiere densă în interiorul masei permit un diagnostic sigur fără intervenție chirurgicală.

Radiografiile toracice sunt anormale la majoritatea pacienților. Mediastinita granulomatoasă se prezintă mai des ca o masă localizată, de obicei în zona paratraheală dreaptă, iar starea fibrotică ulterioară produce mai frecvent lărgirea generalizată a porțiunii superioare a mediastinului, dar aceste caracteristici variază149,150. contrast cu aparițiile mai zdrențuite întâlnite de obicei cu cancerul. În unele cazuri, mediastinul are un aspect normal pe radiografiile toracice standard, iar venografia sau CT toracic sunt necesare pentru a demonstra baza anatomică a unei obstrucții evidente clinic (vezi eFigurile 54-21 și 54-22).150 Imagistica prin rezonanță magnetică poate fi utilă în evaluarea compromisului vascular dincolo de ceea ce este arătat pe scanarea CT.164.

Rolul terapiei medicale specifice pentru mediastinita granulomatoasă sau fibroza mediastinală este neclar.78 Unele dovezi sugerează că cazurile selectate cu inflamație activă asociată cu histoplasmoză pot beneficia de terapia antifungică158,165, dar indicațiile specifice, dacă există, pentru terapia antifungică rămân necunoscute. O abordare la fel de conservatoare ar trebui luată în cazul complicațiilor mediastinale legate de tuberculoză, cu excepția cazului în care probele de spută sau de țesut sunt pozitive pentru micobacterii sau sunt prezente dovezi clinice convingătoare de tuberculoză activă.

Manifestările clinice ale acestei boli par a fi rezultatul factorilor gazdă la fel de mult ca și infecția în sine. În consecință, terapia a fost de asemenea direcționată către răspunsul inflamator al gazdei. Rapoartele anecdotice ale tratamentului fibrozei mediastinale și retroperitoneale cu corticosteroizi au ajuns la concluzii opuse.166,167 Se pare că formele difuze de fibroză pot avea mai multe șanse de a răspunde la terapia antiinflamatoare.168 Ca și în cazul terapiei antimicrobiene, rolul adecvat al terapiei antiinflamatorii pentru fibroza granulomatosă mediastinală necunoscută este prezentă16.

În momentul explorării pentru diagnostic, unii chirurgi sfătuiesc îndepărtarea cât mai mult posibil din masa inflamatorie sau fibroasă pentru a reduce volumul acesteia și poate diminua impactul ei ulterioară asupra țesuturilor adiacente.169 Debulkingul chirurgical

este obositor şi asociat cu morbiditate şi mortalitate semnificativă. Cu toate acestea, au existat cazuri anecdotice în care intervenţia chirurgicală a avut succes la aceşti pacienţi.78 Chirurgia pentru a ocoli o venă cavă obstrucţionată este dificilă din punct de vedere tehnic şi nu întotdeauna eficientă, deşi aceasta poate fi încă luată în considerare în cazul sângerării varicelor esofagiene sau tromboflebite recurente ale extremităţii superioare. Plasarea stentului endovascular este o altă opţiune (vezi eFig. 54-21).170 Obstrucţia vaselor pulmonare majore este un semn de prognostic prost şi, pentru această complicaţie, opţiunile terapeutice sunt limitate, reconstrucţia chirurgicală, dilatarea angiografică şi plasarea stentului fiind rareori reuşite.171

MULŢUMIRI

Autorii doresc să mulţumească contribuţiile lui David J. Pierson, MD, care a scris acest capitol pentru prima şi a doua ediţie şi a fost coautor al acestui capitol cu DRP pentru a treia ediţie. Aceste capitole anterioare conţin referinţe istorice mai extinse.

Puncte cheie

Pneumomediastinul se referă la prezenţa aerului sau a altor gaze în mediastin, care de obicei provine din ruptura alveolară a plămânilor, dar poate apărea din tractul respirator superior sau tractul gastrointestinal.

Tratamentul pneumomediastinului depinde în primul rând de gestionarea cu succes a procesului bolii de bază. Rareori, este necesară intervenţia directă pentru decomprimarea aerului din mediastin.

Mediastinita acută este de obicei o boală bruscă şi severă, care este acum cel mai frecvent cauzată de perforarea esofagului în timpul procedurilor endoscopice şi de complicaţii infecţioase după proceduri chirurgicale cu incizii de sternotomie.

Toate formele de mediastinită acută pun viaţa în pericol şi necesită un diagnostic prompt, imagistică, drenaj chirurgical şi tratament antimicrobian.

Mediastinita cronică rezultă din inflamaţia granulomatoasă a mediastinului, cel mai frecvent din cauza histoplasmozei şi a sechelelor sale fibrotice. Complicaţiile includ obstrucţia bronşică, sindromul venei cave superioare, compresia esofagiană şi obstrucţia vaselor pulmonare.

Managementul mediastinitei cronice are ca scop ameliorarea acestor complicaţii mecanice. Rolul terapiei antiinflamatorii şi antimicrobiene este în prezent neclar.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Bjerke HS: sindromul Boerhaave şi leziuni barogene ale esofagului (recenzie). Chest Surg Clin North Am 4:819-825, 1994.

Blero D, Deviere J: Complicaţii endoscopice - evitare şi management (revizuire). Nat Rev Gastroenterol Hepatol 9:162-172, 2012.

Hamman L: Emfizem mediastinal. J Am Med Assoc 128:1-6, 1945.

Iyer VN, Joshi AY, Ryu JH: Pneumomediastinul spontan: analiza

62 de pacienţi adulţi consecutivi. Mayo Clin Proc 84:417-421, 2009.

Macklin MT, Macklin CC: Emfizemul interstiţial malign al plămânilor şi mediastinului ca o complicaţie ocultă importantă în multe boli respiratorii şi alte afecţiuni: o interpretare a literaturii clinice în lumina experimentului de laborator. Medicine 23:281-358, 1944.

McNeeley MF, Chung JH, Bhalla S, Godwin JD: Imagistica mediastinitei fibrozante granulomatoase (recenzie). Am J Roentgenol 199:319-327, 2012.

Munsell WP: Pneumomediastin. Un raport de 28 de cazuri şi o revizuire a literaturii. J Am Med Assoc 202:689-693, 1967.

Ridder GJ, Maier W, Kinzer S, et al: Mediastinita necrozantă descendentă: tendinţe contemporane în etiologie, diagnostic, management şi rezultat. Ann Surg 251:528-534, 2010.

Sweeney DA, Hicks CW, Cui X şi colab.: Infecţie cu antrax (recenzie). Am J Respir Crit Care Med 184:1333-1341, 2011.

eFIGURE GALERIE DE IMAGINI

eFigura 84-1 Pneumomediastin rezultat în urma perforaţiei traheale dintr-un tub endotraheal. A, Vederea scout efectuată înainte de CT toracic arată supradistensia manşetei tubului endotraheal cu dilatare focală a traheei (săgeţi). Sunt prezente emfizemul subcutanat şi pneumomediastinul. B şi C, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare efectuate la nivelul arcului aortic arată dilatarea focală a traheei (săgeata, B), cu tubul endotraheal ieşind din traheea posterolaterală dreaptă la locul perforaţiei traheale (săgeată, C). Sunt prezente pneumomediastinul (*) şi emfizemul subcutanat. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 84-2 Fractură bronşică a tulpinii principale stângi în urma coliziunii autovehiculului. A, Radiografie frontală a toracelui evidenţiază emfizem subcutanat cu pneumomediastin cu pneumotorax apical drept (săgeată) şi semn „şanţ profund”, tot în

dreapta. Un pneumotorax stâng a fost tratat cu tub de toracostomie stângă, deşi clinic a fost prezentă o scurgere persistentă de aer din acest tub. B şi C, Video axial şi coronal7 (3) 84-1) CT toracic afişat în ferestrele pulmonare arată emfizem subcutanat cu pneumomediastin (*) cu o fractură completă a bronhiei principale din stânga (săgeţi) Rămâne un pneumotorax apical stâng (punctul de săgeată în B).

eFigura 84-3 Emfizem interstiţial pulmonar: aspect CT toracic. AC, CT toracic axial afişat în ferestrele plămânilor arată colecţii de gaze (puncte de săgeţi) care înconjoară arterele şi căile respiratorii segmentare şi subsegmentare ale lobului inferior drept, creând aspectul unui „halo" luminos în jurul acestor structuri, reprezentând emfizemul interstiţial pulmonar. Emfizemul interstiţial pulmonar la acest pacient a fost spontan, deşi asociat cu un proces pulmonar interstiţial nediagnosticat şi se presupune că reflectă ruptura alveolară periferică. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 84-4 Pneumomediastin rezultat dintr-o sursă subdiafragmatică – diverticulită perforată. A, Radiografia frontală a toracelui arată gaz intraperitoneal liber care conturează diafragma dreaptă (puncte de săgeată), precum şi gaz extraluminal în cadranul superior stâng (*). Emfizemul subcutanat din cadranul superior stâng este de asemenea prezent. CT axial efectuat prin torace (BD) şi abdomen şi pelvis (EG) arată pneumomediastin (*) care se extinde din pneumoretroperitoneu (conturând rinichiul stâng [K], în panoul E, şi vârfuri de săgeţi, EG) rezultat în urma diverticulitei perforate care implică colonul descendent (C, în panourile F şi G). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 84-5 Ruptura esofagiană (sindrom Boerhaave): constatări imagistice. A, Radiografia frontală a toracelui la un pacient cu durere toracică evidenţiază pneumomediastin, evidenţiat prin ridicarea pleurei mediastinale stângi, producând o luciditate gazoasă între marginea stângă a inimii şi plămânul medial stâng (săgeți). CT toracic axial efectuat iniţial după contrast intravenos, înainte de administrarea de contrast oral (B şi C), şi după administrarea de contrast oral (D şi E) arată pneumomediastinul (săgeți, B şi C) în imediata apropiere a esofagului (vârf de săgeată, C). Revărsatul pleural stâng (*) este evident. În urma administrării de contrast oral (D şi E), materialul de contrast poate fi observat distenzând esofagul (vârful săgeții, D) opacificând ulterior zonele pneumomediastinului (săgeți, D şi E) extinzându-se spre spaţiul pleural stâng, confirmând o sursă esofagiană pentru perforaţie. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 84-6 Pneumomediastin spontan la un pacient cu boală pulmonară interstițială. AD, CT toracic axial afișat în ferestrele pulmonare arată pneumomediastin extins (vârfuri de săgeată) și emfizem subcutanat (*). Reticulația predominantă bazală bilaterală neregulată și distorsiunea arhitecturală reprezintă boala pulmonară fibrotică, zonele cu opacitate mai mare a lobului superior predominant din sticlă șlefuită reflectă leziuni alveolare difuze la biopsia pulmonară chirurgicală efectuată ulterior. Afectarea alveolară difuză s-a dezvoltat acut, suprapusă peste boala pulmonară fibrotică cronică. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 84-7 Pneumomediastin la un pacient cu SIDA și pneumonie cu Pneumocystis jirovecii. AD, CT toracic axial evidențiază opacitate difuză din sticlă șlefuită asociată cu chisturi cu pereți subțiri (săgeți), reprezentând pneumatocelul în cadrul pneumoniei Pneumocystisjirovecii. Pneumomediastinul extins (*) este prezent. Se observă pneumomediastinul care conturează artera pulmonară a lobului superior drept (vârful săgeții, B) și emfizemul interstițial, anterior de bronșia principală stângă (vârful săgeții, C). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 84-8 Constatări radiografice toracice ale pneumomediastinului. A, Radiografia frontală a toracelui evidențiază o luciditate anormală interpusă între marginea cardiacă stângă și pleura mediastinală stângă (săgeți) din cauza prezenței gazului mediastinal. Gazul conturează mediastinul superior și se extinde și în gât. B, Semnul „diafragm continuu". Radiografia frontală a toracelui arată o lumină liniară a gazului între inimă și diafragmă (puncte de săgeată), făcând diafragma vizibilă acolo unde este în mod normal ascunsă din cauza contactului cu pericardul inferior și inima. C și D, Constatări radiografice toracice ale pneumomediastinului: semnul „ring-artery-around". C, Radiografia toracică frontală prezintă puține caracteristici care permit diagnosticul încrezător al pneumomediastinului. D, Radiografia laterală a toracelui arată gazul care înconjoară și conturează ascuțit segmentul extrapericardic al arterei pulmonare drepte (puncte de săgeată). E și F, Constatări radiografice toracice ale pneumomediastinului: semnul „aer extrapleural". E, Radiografie frontală a toracelui arată claritate gazoasă care separă diafragma de straturile pleurale parietale și viscerale combinate (puncte de săgeată). F, CT toracic axial afișat în ferestrele pulmonare arată gaz, reprezentând pneumomediastinul media din ambele părți stângi. (Vărfuri de săgeată), Constatări radiografice toracice ale pneumomediastinului: semnul „V" al lui Naclerio. Radiografia frontală a toracelui arată luciditatea extinzându-se de-a lungul aortei toracice descendente (puncte de săgeți) și extinzându-se lateral între pleura parietală și hemidiafragmul stâng medial, intersectând luminanța gazoasă de-a

lungul acesteia din urmă (săgeți). Alte caracteristici radiografice toracice ale pneumomediastinului, cum ar fi conturarea ascuțită a arcului aortic și a mediastinului stâng, sunt evidente. H, Descoperiri radiografice toracice ale pneumomediastinului: ridicarea timusului care provoacă semnul „timic spinnaker-sail". Radiografia frontală a toracelui la un sugar arată o luciditate mediastinală anormală care formează o interfață (vârfuri de săgeată) cu țesutul mediastinal superior, reprezentând timusul (T); rețineți că luminanța gazoasă „ridică" timusul. I și J, Radiografiile frontale și laterale ale toracelui la un copil mai mare arată claritate gazoasă de-a lungul mediastinului stâng (puncte de săgeți) pe proiecția frontală (I) și conturând ascuțit (săgeți) timusul (T) pe proiecția laterală (J). K, Constatări radiografice toracice ale pneumomediastinului: gaz în ligamentul pulmonar. Radiografia frontală a toracelui arată claritate triunghiulară a gazului în zona retrocardiacă (vârfurile de săgeată), al cărei vârf este îndreptat spre sus. Această constatare s-a rezolvat la repetarea radiografiei toracice o săptămână mai târziu. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 84-9 Mimează pneumomediastinul la radiografia toracică: aspect neobișnuit al unei fisuri majore (oblice) stângi îngroșate. A, Radiografia frontală a toracelui arată o opacitate curbilinie (săgeți) în mijlocul plămânului stâng. Lumina dintre această opacitate și marginea cardiacă stângă creează aspectul pneumomediastinului. BD, CT toracic axial afișat în ferestrele pulmonare arată că opacitatea plămânului mijlociu stâng este cauzată de îngroșarea fisurii majore (oblice) stângi (săgeți), care este rotită posterior din cauza pierderii de volum în lobul inferior stâng. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 84-10 Mimează pneumomediastinul la radiografia toracică: benzi de Mach. A, Radiografia toracică frontală arată o luciditate proeminentă de-a lungul marginii cardiace stângi. Nu sunt prezente alte caracteristici ale pneumomediastinului. B, Radiografia laterală nu evidențiază pneumomediastin. Descoperirea se datorează unei trupe Mach. Benzile Mach sunt linii alternative luminoase și întunecate care sunt văzute la granița dintre obiecte cu contrast, densitate optică sau luminanță diferită și sunt create prin procesul de inhibare laterală în celulele retinei. Acest proces duce efectiv la îmbunătățirea graniței dintre obiecte cu densități optice diferite. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 84-11 Tensiune pneumomediastin. AD, Imaginile CT toracice axiale afișate în ferestrele pulmonare arată o colecție mare de gaze cu numeroase loculații interne în mediastinul mijlociu (vârfurile de săgeată) rezultate din perforația esofagiană. Colectarea de gaze exercită un efect de masă semnificativ asupra inimii, comprimând și deformând ventriculii. Mediastinita de la ruptura esofagiană a fost prezentă, iar gazul și lichidul

mediastinal au fost decomprimate prin plasarea mai multor tuburi de toracostomie urmate de repararea laceraţiei esofagiene. VS, ventriculul stâng; RV, ventricul drept. (Cu amabilitatea Michael Gotway, Md.)

eFigura 84-12 Abces mediastinal: constatări CT. AD, CT toracic axial cu contrast, afişat în ferestrele ţesuturilor moi, evidenţiază o colecţie de fluide în creştere (puncte de săgeţi) în mediastin, reprezentând un abces care a fost observat după încercarea de dilatare a unei stricturi în urma rezecţiei esofagiene şi a tracţiunii gastrice. EH, imagini CT ale drenajului percutan al abcesului mediastinal. CT toracic axial obţinut în timpul drenajului percutan al abcesului mediastinal arată plasarea unui ac coaxial (săgeată, E) în marginea anterioară a abcesului printr-un abord paratraheal. Imaginile ulterioare (FH) arată un fir (săgeţi duble) încolăcindu-se în abces, peste care a fost plasat un mic cateter de drenaj. g, stomac intratoracic după tragere gastrică. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 84-13 Dehiscenţa sternului: constatări imagistice. A, Radiografie frontală toracică obţinută la prezentare la un pacient care se plânge de creşterea durerii şi sensibilităţii toracice la câteva luni după o sternotomie. B, Radiografia toracică frontală obţinută la scurt timp după sternotomie, înainte de apariţia simptomelor, este prezentată pentru comparaţie. Observaţi migrarea firelor sternale (săgeţi) pe imaginea de prezentare (A) în comparaţie cu B. CF, CT toracic axial neamplificat arată că firele sternale au „tras prin" stern (săgeţi), ducând la lărgirea marcată a spaţiului dintre cele două jumătăţi sternale (cap săgeată). Gotway, MD.)

eFigura 84-14 Fibroza mediastinală: aspectul RM al afectarii peribronşice drepte. Imaginile spin-eco ponderate axial Tl înainte (A) şi după (B) administrarea de contrast intravenos arată o creştere a masei de ţesut moale în regiunea peribronşică dreaptă (săgeţi). C, Imaginea axială scurtă de recuperare a inversării tau (o secvenţă concepută pentru a suprima semnalul din grăsime şi a evidenţia semnalul din lichid, cum ar fi edemul; observaţi semnalul crescut în lichidul cefalorahidian posterior) arată semnal crescut în ţesutul peribronşic drept inflamat activ (săgeată). Biopsia a evidenţiat material fibrotic. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

Referinţe

Maunder RJ, Pierson DJ, Hudson LD: Emfizem subcutanat şi mediastinal. Fiziopatologie, diagnostic şi management (Review). Arch Intern Med 144:1447-1453, 1984.

Gordon CA: Emfizemul respirator în travaliu: cu două cazuri noi şi o revizuire a 130 de cazuri în literatură. Am J Obstet Gynecol 14:633-646, 1927.

Hamman L: Emfizem interstiţial spontan al plămânilor. Trans Assoc Am Physicians 52:311-319, 1937.

Hamman L: Emfizem mediastinal. JAMA 128:1-6, 1945.

Macklin MT, Macklin CC: Emfizemul interstiţial malign al plămânilor şi mediastinului ca o complicaţie ocultă importantă în multe boli respiratorii şi alte afecţiuni: o interpretare a literaturii clinice în lumina experimentului de laborator. Medicine 23:281-358, 1944.

Moncada R, Warpeha R, Pickleman J, şi colab: Mediastinita de la odontogenă şi infecţie profundă a colului uterin. Căi anatomice de propagare. Cufăr 73:497-500, 1978.

Estrera AS, Landy MJ, Grisham JM şi colab.: Mediastinita necrotizantă descendentă. Surg Gynecol Obstet 157:545-552, 1983.

Turnbull A: O coincidenţă remarcabilă în chirurgia dentară (scrisoare). Br Med J 1:1131, 1900.

Stauffer JL, Olson DE, Petty TL: Complicaţii şi consecinţe ale intubării endotraheale şi ale traheotomiei. Un studiu prospectiv pe 150 de pacienţi adulţi în stare critică. Am J Med 70:65-76, 1981.

Marty-Ane CH, Picard E, Jonquet O, Mary H: Ruptura traheală membranoasă după intubarea endotraheală. Ann Thorac Surg 60:13671371, 1995.

Frascone RJ, Cicero JJ, Sturm JT: Pneumopericardul care apare în timpul unei plimbări cu motocicleta de mare viteză. J Trauma Inj Infect Crit Care 23:163-164, 1983.

Curci MR, Dibbins AW, Grimes CK: Leziuni ale esofagului prin aer comprimat: raport de caz (Review). J Trauma Inj Infect Crit Care 29:1713-1715, 1989.

Wiot JF: Traumă traheobronşică. Semin Roentgenol 18:15-22,

1983.

Robertson HT, Lakshminarayan S, Hudson LD: Leziune pulmonară în urma unei căderi de 50 de metri în apă. Thorax 33:175-180, 1978.

Schaffer KE, McNulty WP Jr, Carey C, Liebow AA: Mecanisme în dezvoltarea emfizemului interstiţial şi a emboliei aeriene la decompresia din profunzime. J Appl Physiol 13:15-29, 1958.

Pierson DJ: Ruptura alveolară în timpul ventilaţiei mecanice: rolul PEEP, presiunea de vârf a căilor respiratorii şi volumul de dilatare. Respir Care 33:472-483, 1988.

Peirce EC: Embolie gazoasă cerebrală (arterială) cu referire specială la accidentele iatrogenice. Hyperb Oxygen Rev 1:161-184, 1980.

Melamed Y, Shupak A, Bitterman H: Probleme medicale asociate cu scufundările subacvatice (Recenzie). N Engl J Med 326:30-35, 1992.

Grim PS, Gottlieb LJ, Boddie A, Batson E: Terapia cu oxigen hiperbaric (Recenzie). JAMA 263:2216-2220, 1990.

Gammon RB, Shin MS, Groves RH Jr, et al: Factori de risc clinici pentru barotrauma pulmonară: o analiză multivariată. Am J Respir Crit Care Med 152:1235-1240, 1995.

Munsell WP: Pneumomediastin. Un raport de 28 de cazuri şi o revizuire a literaturii. JAMA 202:689-693, 1967.

Macklin CC: Transportul aerului de-a lungul tecilor vaselor de sânge pulmonare de la alveole la mediastin. Arch Intern Med 64:913-926, 1939.

Gammon RB, Shin MS, Buchalter SE: Barotrauma pulmonară în ventilaţia mecanică. Tipare şi factori de risc. Cufăr 102:568572, 1992.

Mularski RA, Sippel JM, Osborne ML: Pneumoperitoneu: o revizuire a cauzelor nechirurgicale (Review). Crit Care Med 28:2638-2644, 2000.

Jaworski A, Fischer R, Lippmann M: sindromul Boerhaave. Constatări tomografice computerizate şi consideraţii de diagnostic. Arch Intern Med 148:223-224, 1988.

Minocha A, Richards RJ: Pneumomediastinul ca complicaţie a endoscopiei gastrointestinale superioare J Emerg Med 9:325-329, 1991.

Chen KW, Wu MH, Huang JJ, Yu CY: Pneumotorace spontane bilaterale, pneumopericard, pneumomediastin şi emfizem subcutanat: o prezentare rară a intoxicaţiei cu paraquat (Recenzie). Ann Emerg Med 23:1132-1134, 1994.

Lin YL, Liu YP, Chen PH şi colab.: Educaţie şi imagistică. Gastrointestinal: pneumomediastin spontan; o prezentare neobişnuită a acalaziei. J Gastroenterol Hepatol 28:751, 2013.

Mirzayan R, Cepkinian V Asensio JA: Emfizem subcutanat, pneumomediastin, pneumotorax, pneumopericard şi pneumoperitoneu din barotrauma rectală. J Trauma Inj Infect Crit Care 41:1073-1075, 1996.

Bakker J, van Kersen F, Bellaar Spruyt J: Pneumopericard şi pneumomediastin după polipectomie (Review). Endoscopie 23:4647, 1991.

Lee HC, Dewan N, Crosby L: Emfizem subcutanat, pneumomediastin şi pneumotorax tensional care poate pune viaţa în pericol. Complicaţii pulmonare din decompresia artroscopică a umărului. Chest 101:1265-1267, 1992.

Steffen T, Wedel A, Kluckert JT, et al: Pneumomediastin sever după leziunea mâinii prin injecție de aer la presiune înaltă: un caz de pneumomediastin cu o cauză neobișnuită. J Trauma Inj Infect Crit Care 66:1243-1245, 2009.

Simmonds FA: Embolismul aerian și pneumomediastinul în pneumoperitoneul artificial. Lancet 1:530-533, 1946.

Chui PT, Gin T, Chung SC: Emfizem subcutanat, pneumomediastin și pneumotorax care complică vagotomia laparoscopică. Raportarea a două cazuri. Anestezia 48:978-981, 1993.

Cass LJ, Dow EC, Brooks JR: Pneumoperitoneu după examinarea pelvină. Am J Gastroenterol 45:209-211, 1966.

Walker MA: Pneumoperitoneiu după un duș. Kans Med 43:55, 1942.

Lozman H, Newman AJ: Pneumoperitoneul spontan care apare în timpul exercițiilor postpartum în poziția genunchi-piept. Am J Obstet Gynecol 72:903-905, 1956.

Ashai S, Lipton D, Colon A, Niebyl JR: Scrisoare: pneumoperitoneu secundar cunnilingusului. N Engl J Med 295:117, 1976.

Varon J, Laufer MD, Sternbach GL: Pneumoperitoneu recurent după insuflația vaginală. Am J Emerg Med 9:447-448, 1991.

Muramori K, Takahashi Y, Handa N, Aikawa H: Emfizem subcutanat, pneumomediastin, pneumotorax, pneumoperitoneu și pneumoretroperitoneu prin insuflare de aer comprimat la nivelul organelor genitale externe la un copil. J Pediatr Surg 44:E5-E8, 2009.

Collins KA, Davis GJ, Lantz PE: Un caz neobișnuit de moarte materno-fetală din cauza insuflației vaginale de cocaină (Recenzie). Am J Forensic Med Pathol 15:335-339, 1994.

Caceres M, Ali SZ, Braud R, et al: Pneumomediastinul spontan: un studiu comparativ și o revizuire a literaturii. Ann Thorac Surg 86:962-966, 2008.

Iyer VN, Joshi AY, Ryu JH: Pneumomediastinul spontan: analiza a 62 de pacienți adulți consecutivi. Mayo Clin Proc 84:417-421, 2009.

Wohl ME, Chernick V: Stadiul tehnicii: bronșiolită. Am Rev Respir Dis 118:759-781, 1978.

Gapany-Gapanavicius M, Yellin A, Almog S, Tirosh M: Pneumomediastin. O complicație a expunerii la clor din amestecarea agenților de curățare de uz casnic. JAMA 248:349-350, 1982.

Ozonoff MB: Pneumomediastin asociat cu astm și pneumonie la copii. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 95:112-117, 1965.

Greenberg LF, Kahn SB: Pneumonie Klebsiella cu pneumotorax, pneumomediastin și pneumoperitoneu. Dis Chest 53:546550, 1963.

Odita JC, Akamaguna AI: Emfizemul mediastinal şi subcutanat asociat cu rujeola în copilărie. Eur J Pediatr 142:33-36,

1984.

Sharma S, Rajani M, Aggarwal S şi colab.: Pneumotorax spontan şi pneumomediastin în boala pulmonară metastatică (Review). Indian J Chest Dis Allied Sci 30:125-132, 1988.

Jones MG, Rae W, Lwin AA, Kurukulaaratchy RJ: Pneumomediastinul care duce la compromisul respirator ca o complicaţie a astmului bronşic sever. Am J Respir Crit Care Med 187:e5-e6, 2013.

50a. Porpodis K, Zarogoulidis P, Spyratos D şi colab.: Pneumotorax şi astm. J Thorac Dis (Suppl 1):S152-S161, 2014.

Eggleston PA, Ward BH, Pierson WE, Bierman CW: Anomalii radiografice în astmul acut la copii. Pediatrie 54:442-449, 1974.

Perna V, Vila E, Guelbenzu JJ, Amat I: Pneumomediastin: este cu adevărat o entitate benignă? Când poate fi considerat spontan? Experienţa noastră la 47 de pacienţi adulţi. Eur J Cardiothorac Surg 37:573575, 2010.

Vosk A, Houston CS: Emfizemul mediastinal la alpinistii: raportul a doua cazuri si revizuire. Heart Lung 6:799-805, 1977.

Hazouard E, Koninck JC, Attucci S, et al: Pneumorachis şi pneumomediastin cauzate de manevrele repetate ale lui Muller: complicaţii ale fumatului de marijuana. Ann Emerg Med 38:694-697, 2001.

Seaman ME: Barotraumă legată de abuzul de droguri prin inhalare. J Emerg Med 8:141-149, 1990.

Sullivan TP, Pierson DJ: Pneumomediastin după consumul de cocaină de bază liberă. AJR Am J Roentgenol 168:84, 1997.

Adrouny A, Magnusson P: Pneumopericard din inhalarea cocainei. N Engl J Med 313:48-49, 1985.

LiPuma JP Wellman J, Stern HP: Abuzul de protoxid de azot: o nouă cauză a pneumomediastinului. Radiology 145:602, 1982.

Mitchell JE, Seim HC, Colon E, Pomeroy C: Complicaţii medicale şi management medical al bulimiei (Review). Ann Intern Med 107:71-77, 1987.

Schwartz M, Rossoff L: Pneumomediastin şi pneumotorace bilateral la un pacient cu hiperemesis gravidarum. Cufăr 106:19041906, 1994.

Watson JP, Barnett AH: Pneumomediastin în cetoacidoza diabetică (Recenzie). Diabet Med 6:173-174, 1989.

Kistner RW: Emfizem mediastinal acut care complică eclampsia. N Engl J Med 244:873-875, 1951.

Millard CE: Pneumomediastin. Dis Chest 56:297-300, 1969.

Morgan EJ, Henderson DA: Pneumomediastinul ca o complicaţie a competiţiei atletice. Thorax 36:155-156, 1981.

Kobak AJ, Abrams RH: Sarcina complicată de emfizem subcutanat masiv de origine mediastinală; Sindromul Hamman. Am J Obstet Gynecol 57:789-792, 1949.

Gerazounis M, Athanassiadi K, Kalantzi N, Moustardas M: Pneumomediastinul spontan: o entitate benignă rară. J Thorac Cardiovasc Surg 126:774-776, 2003.

66a. Ortiz R, Hayes M, Arias S, et al: Pneumomediastin şi pneumopericard după aspiraţia cu ac transbronşică ghidată cu ultrasunete endobronşică. Ann Am Thorac Soc 11(4):680-681, 2014.

Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM şi colab: Efectul unei strategii de protecţie-ventilaţie asupra mortalităţii în sindromul de detresă respiratorie acută. N Engl J Med 338:347-354, 1998.

Brower RG, Matthay MA, Morris A şi colab.: Ventilaţie cu volume curente mai mici în comparaţie cu volumele curente tradiţionale pentru leziuni pulmonare acute şi sindromul de detresă respiratorie acută. N Engl J Med 342:1301-1308, 2000.

Eisner MD, Thompson BT, Schoenfeld D şi colab.: Presiunile căilor respiratorii şi barotrauma precoce la pacienţii cu leziuni pulmonare acute şi sindrom de detresă respiratorie acută. Am J Respir Crit Care Med 165:978-982,

2002.

Anzueto A, Frutos-Vivar F, Esteban A, et al: Incidenţa, factorii de risc şi rezultatul barotraumatismului la pacienţii ventilaţi mecanic. Intensive Care Med 30:612-619, 2004.

Branson RD, Hurst JM, DeHaven CB Jr: Masca CPAP: stadiul tehnicii. Respir Care 30:846-857, 1985.

Vestal BK, Vestal RE: Pneumotorax iatrogen. O cauză neobişnuită. JAMA 235:1879-1880, 1976.

Chiles DG, Mannheimer WN, Miller FE: Pneumotorax, pneumomediastin şi emfizem subcutanat masiv după anestezie generală: raport de caz. J Oral Surg 28:845-847, 1970.

Newton NI, Adams AP: Presiunea excesivă a căilor respiratorii în timpul anesteziei. Pericole, efecte şi prevenire. Anestezia 33:689-699, 1978.

Fraser RS, Pare JA, Fraser RG, Pare PD: Pieptul normal. În: Sinopsis of the diseases of the torace, Philadelphia, 1994, WB Saunders, pp 1-116.

Agia GA, Hurst DJ: Pneumomediastin în urma manevrei Heimlich. JACEP 8:473-475, 1979.

Yellin A, Gapany-Gapanavicius M, Lieberman Y: Pneumomediastinul spontan: este o cauză rară a durerii în piept? Thorax 38:383385, 1983.

Hammoud ZT, Rose AS, Hage CA şi colab: Managementul chirurgical al sechelelor pulmonare şi mediastinale ale histoplasmozei: un spectru provocator. Ann Thorac Surg 88:399-403, 2009.

Holmes KD, McGuirt WF: Pneumomediastin spontan: evaluare şi tratament (Review). J Fam Pract 31:422-426, 429, 1990.

Levin B: Semnul diafragmei continue. Un semn nou recunoscut de pneumomediastin. Clin Radiol 24:337-338, 1973.

Bejvan SM, Godwin JD: Pneumomediastin: semne vechi şi semne noi (Recenzie). AJR Am J Roentgenol 166:1041-1048, 1996.

Rohlfing BM, Webb WR, Schlobohm RM: Aerul extra-alveolar legat de ventilator la adulţi. Radiology 121:25-31, 1976.

Zimmerman JE, Dunbar BS, Klingenmaier CH: Managementul emfizemului subcutanat, pneumomediastinului şi pneumotoraxului în timpul terapiei respiratorii. Crit Care Med 3:69-73, 1975.

Dissanaike S, Shalhub S, Jurkovich GJ: Evaluarea pneumomediastinului la pacienţii cu traumatisme contondente. J Trauma Inj Infect Crit Care 65:1340-1345, 2008.

Macia I, Moya J, Ramos R şi colab.: Pneumomediastin spontan: 41 de cazuri. Eur J Cardiothorac Surg 31:1110-1114, 2007.

85a. Bakhos CT, Pupovac SS, Ata A, Fabian T: Pneumomediastin spontan: nu este necesară o analiză extinsă. J Am Coll Surg 219(4):713-717, 2014. 001. [Epub 2014 iunie 6].

Beg MH, Reyazuddin, Ansari MM: Pneumomediastinul de tensiune traumatică mimând tamponada cardiacă. Thorax 43:576-577, 1988.

Gries CJ, Pierson DJ: Ruptura traheală care duce la emfizem subcutanat care pune viaţa în pericol. Respir Care 52:191-195, 2007.

Benson MS, Pierson DJ: Auto-PEEP în timpul ventilaţiei mecanice a adulţilor. Respir Care 33:557-565, 1988.

Oh KS, Fleischner FG, Wyman SM: Constatare pulmonară caracteristică în secţiunea completă traumatică a unei bronhii de tulpină principală. Radiology 92:371-372, 1969.

Bjerke HS: Sindromul Boerhaave şi leziunile barogene ale esofagului (Recenzie). Chest Surg Clin N Am 4:819-825, 1994.

Brauer RB, Liebermann-Meffert D, Stein HJ şi colab.: Sindromul Boerhaave: analiza literaturii şi raportarea a 18 cazuri noi (Review). Dis Esophagus 10:64-68, 1997.

Edling JE, Bacon BR: Complicaţiile pleuropulmonare ale scleroterapiei variceale endoscopice (Review). Chest 99:1252-1257, 1991.

Blero D, Deviere J: Complicaţii endoscopice-evitare şi management (Review). Nat Rev Gastroenterol Hepatol 9:162-172, 2012.

Wesdorp IC, Bartelsman JF, Huibregtse K şi colab.: Tratamentul perforaţiei esofagiene instrumentale. Gut 25:398-404, 1984.

Vassilev BN, Kazandziev PK, Losanoff JE şi colab.: „Stele" esofagiene: o ingestie sinistră de corp străin. South Med J 90:211-214, 1997.

Fraser RG, Pare JAP: Diagnostic of diseases of the piept, ed 2. Philadelphia, 1979, WB Saunders.

Gollub MJ, Bains MS: Sulfat de bariu: un nou (vechi) agent de contrast pentru diagnosticarea scurgerilor esofagiene postoperatorii. Radiologie 202:360362, 1997.

Krizek TJ, Lease JG: Managementul chirurgical al mediastinitei supurative. În Sabiston DJ, editor: Textbook of surgery, Philadelphia, 1991, WB Saunders, pp 1796-1800.

Wu JT, Mattox KL, Wall MJ Jr: Perforaţii esofagiene: noi perspective şi paradigme de tratament (Review). J Trauma Inj Infect Crit Care 63:1173-1184, 2007.

Griffin SM, Lamb PJ, Shenfine J şi colab: Spontaneous rupture of the esophagus. Br JSurg 95:1115-1120, 2008.

Zisis C, Guillin A, Heyries L şi colab.: Plasarea stentului în managementul scurgerilor esofagiene. Eur J Cardiothorac Surg 33:451-456, 2008.

Salminen P Gullichsen R, Laine S: Utilizarea stenturilor metalice auto-expandibile pentru tratarea perforaţiilor esofagiene şi a scurgerilor anastomotice. Surg Endosc 23:1526-1530, 2009.

Ohri SK, Liakakos TA, Pathi V şi colab.: Repararea primară a perforaţiei esofagiene toracice iatrogene şi a sindromului Boerhaave. Ann Thorac Surg 55:603-606, 1993.

Sakamoto Y, Tanaka N, Furuya T şi colab: Managementul chirurgical al perforaţiei esofagiene tardive. Thorac Cardiovasc Surg 45:269-272, 1997.

Parker KL, Bizekis CS, Zervos MD: Infecţie mediastinală severă cu formare de abces după aspiraţia cu ac transbronşică ghidată cu ultrasunete endobronşică. Ann Thorac Surg 89:1271-12 72, 2010.

Keung YK, Gendreau J, Barber A, Cobos E: Mediastinita acută secundară scurgerii de nutriţie parenterală dintr-un cateter venos central migrat la un pacient supus unui transplant de măduvă osoasă autolog. Transplant de măduvă osoasă 17:871-872, 1996.

Kiernan PD, Hernandez A, Byrne WD, et al: Mediastinita cervicală descendentă (Review). Ann Thorac Surg 65:1483-1488, 1998.

Garatea-Crelgo J, Gay-Escoda C: Mediastinita din infectie odontogena. Raportarea a trei cazuri şi trecerea în revistă a literaturii. Int J Oral Maxillofac Surg 20:65-68, 1991.

Corsten MJ, Shamji FM, Odell PF şi colab: Tratamentul optim al mediastinitei necrozante descendente (Review). Thorax 52:702-708, 1997.

Freeman RK, Vallieres E, Verrier ED şi colab: Mediastinita necrozantă descendentă: o analiză a efectelor debridarii chirurgicale în serie asupra mortalităţii pacienţilor. J Thorac Cardiovasc Surg 119:260-267, 2000.

Marty-Ane CH, Berthet JP, Alric P et al: Managementul mediastinitei necrozante descendente: un tratament agresiv pentru o boală agresivă. Ann Thorac Surg 68:212-217, 1999.

Ridder GJ, Maier W, Kinzer S, et al: Mediastinita necrozantă descendentă: tendinţe contemporane în etiologie, diagnostic, management şi rezultat. Ann Surg 251:528-534, 2010.

Wheatley MJ, Stirling MC, Kirsh MM, et al: Mediastinita necrozantă descendentă: drenajul transcervical nu este suficient (Recenzie). Ann Thorac Surg 49:780-784, 1990.

Kocher GJ, Hoksch B, Caversaccio M, et al: Mediastinita necrozantă descendentă difuză: terapie chirurgicală şi rezultat într-o serie de un singur centru (Review). Eur J Cardiothorac Surg 42:e66-e72, 2012.

Sandner A, Borgermann J: Actualizare privind mediastinita necrozantă: cauze, abordări ale managementului şi rezultate. Curr Infect Dis Rep 13:278-286, 2011.

Goodwin RAJ: Tulburări ale mediastinului. În Fishman AP, editor: Boli şi tulburări pulmonare, New York, 1980, McGraw-Hill, pp 1479-1486.

Newman LS, Szczukowski LC, Bain RP Perlino CA: Mediastinita supurativă după intervenţia chirurgicală pe cord deschis. Un studiu de caz-control al factorilor de risc. Chest 94:546-553, 1988.

Karwande SV, Renlund DG, Olsen SL şi colab.: Mediastinita în transplantul cardiac. Ann Thorac Surg 54:1039-1045, 1992.

Baldwin RT, Radovancevic B, Sweeney MS şi colab.: Mediastinita bacteriană după transplant de inimă. J Heart Lung Transplant 11:545549, 1992.

Bassiri AG, Girgis RE, Theodore J: Actinomyces odontolyticus toraco- infecţii pulmonare. Două cazuri la primitorii de transplant pulmonar şi inimă-plămân şi o revizuire a literaturii. Cufăr 109:1109-1111, 1996.

El Oakley RM, Wright JE: Mediastinita postoperatorie: clasificare şi management (Review). Ann ThoracSurg 61:1030-1036, 1996.

Ulicny KS Jr, Hiratzka LF: Factorii de risc ai infecţiei cu sternotomie mediană: o revizuire actuală (Review). J Card Surg 6:338-351, 1991.

122a. Rehman SM, Elzain O, Mitchell J, şi colab.: Factori de risc pentru mediastinita după intervenţia chirurgicală cardiacă: importanţa gestionării obezităţii. J Hosp Infect 88(2):96-102, 2014.

Perl TM, Cullen JJ, Wenzel RP şi colab.: Mupirocină intranazală pentru a preveni infecţiile postoperatorii cu Staphylococcus aureus. N Engl J Med 346: 1871-1877, 2002.

Sarr MG, Gott VL, Townsend TR: Infecţie mediastinală după intervenţia chirurgicală cardiacă (Review). Ann Thorac Surg 38:415-423, 1984.

Demmy TL, Park SB, Liebler GA, et al: Experienţă recentă cu complicaţii majore ale plăgii sternale. Ann Thorac Surg 49:458-462, 1990.

Reddy SL, Grayson AD, Smith G şi colab.: Infecţii cu Staphylococcus aureus rezistente la meticilină după intervenţia chirurgicală cardiacă: incidenţa, impactul şi identificarea trăsăturilor de rezultat advers. Eur J Cardiothorac Surg 32:113-117, 2007.

Kohman LJ, Coleman MJ, Parker FB Jr: Bacteremia şi infecţia sternului după grefarea bypassului coronarian. Ann Thorac Surg 49:454457, 1990.

Glower DD, Douglas JM Jr, Gaynor JW şi colab.: Mediastinita cu Candida după o operaţie cardiacă (Recenzie). Ann Thorac Surg 49:157-163, 1990.

Bor DH, Rose RM, Modlin JF şi colab.: Mediastinita după chirurgie cardiovasculară. Rev Infect Dis 5:885-897, 1983.

Grossi EA, Culliford AT, Krieger KH şi colab.: Un studiu asupra a 77 de complicaţii infecţioase majore ale sternotomiei mediane: o revizuire a 7.949 de proceduri operative consecutive. Ann Thorac Surg 40:214-223,

1985.

Misawa Y, Fuse K, Hasegawa T: Mediastinita infecţioasă după operaţii cardiace: constatări tomografice computerizate. Ann Thorac Surg 65:622-624, 1998.

Jolles H, Henry DA, Roberson JP şi colab.: Mediastinită după sternotomie mediană: constatări CT. Radiologie 201:463-466, 1996.

Craver JM, Rand RP, Bostwick J, Hatcher CR: Managementul mediastinitei post-cardiotomie. În Waldhausen JA, Orringer MB, editori: Complications in cardiothoracic surgery, St. Louis, 1991, Mosby-Year Book, pp 125-131.

Robicsek F: Sterno-mediastinita postoperatorie (Review). Am Surg 66:184-192, 2000.

Lazar HL, Fitzgerald C, Gross S şi colab.: Determinanţi ai duratei de şedere după intervenţia chirurgicală a grefei de bypass coronarian. Circulation 92:II20-II24, 1995.

Sweeney DA, Hicks CW, Cui X şi colab.: Infecţie cu antrax (Recenzie). Am J Respir Crit Care Med 184:1333-1341, 2011.

LaForce FM: Antrax (Recenzie). Clin Infect Dis 19:1009-1013, 1994.

Shafazand S, Doyle R, Ruoss S, şi colab.: Antraxul inhalator: epidemiologie, diagnostic şi management (Review). Chest 116:1369-1376, 1999.

Shafazand S: Când bioterorismul loveşte: diagnosticul şi gestionarea antraxului prin inhalare (Review). Semin Respir Infect 18:134-145,

2003.

Brachman PS: Antraxul inhalat. Ann NY Acad Sci 353:83-93, 1980.

Abramova FA, Grinberg LM, Yampolskaya OV, Walker DH: Pathology of inhalational antrax in 42 cases from the Sverdlovsk outbreak of 1979. Proc Natl Acad Sci USA 90:2291-2294, 1993.

Waterer GW, Robertson H: Bioterorism pentru medic respirator (Recenzie). Respirologie 14:5-11, 2009.

Jernigan JA, Stephens DS, Ashford DA, et al: antraxul inhalator legat de bioterorism: primele 10 cazuri raportate în Statele Unite. Emerg Infect Dis 7:933-944, 2001.

Jernigan DB, Raghunathan PL, Bell BP şi colab.: Investigaţia antraxului legat de bioterorism, Statele Unite, 2001: constatări epidemiologice. Emerg Infect Dis 8:1019-1028, 2002.

Mayer TA, Bersoff-Matcha S, Murphy C şi colab.: Prezentarea clinică a antraxului inhalator după expunerea la bioterorism: raportul a 2 pacienţi supravieţuitori. JAMA 286:2549-2553, 2001.

Schneemann A, Manchester M: Anticorpi anti-toxină în profilaxia şi tratamentul antraxului prin inhalare (Review). Future Microbiol 4:35-43, 2009.

Schowengerdt CG, Suyemoto R, FB principal: Mediastinita granulomatoasă şi fibroasă. O revizuire şi o analiză a 180 de cazuri. J Thorac Cardiovasc Surg 57:365-379, 1969.

Goodwin RA, Nickell JA, Des Prez RM: Fibroza mediastinală care complică histoplasmoza primară vindecată şi tuberculoza. Medicine 51:227-246, 1972.

Feigin DS, Eggleston JC, Siegelman SS: Manifestările multiple roentgen ale mediastinitei sclerozante. Johns Hopkins Med J 144:1-8, 1979.

Fraser RG, Pare JAP, Pare PD, et al, editori: Diagnostic of diseases of the piept, vol II, ed 3, Philadelphia, 1989, WB Saunders.

Lagerstrom CF, Mitchell HG, Graham BS, Hammon JW Jr: Mediastinita fibrozată cronică şi obstrucţia venei cave superioare de la blastomicoză. Ann Thorac Surg 54:764-765, 1992.

Ray RL, Truscott DE: Silicoza ca cauză a obstrucţiei venei cave superioare. Br J Dis Chest 57:210-212, 1963.

Light AM: Fibroza idiopatică a mediastinului: o discuţie a trei cazuri şi o revizuire a literaturii. J Clin Pathol 31:78-88, 1978.

Flannery MT, Espino M, Altus P şi colab.: boala Hodgkin mascată ca mediastinită sclerozantă. South Med J 87:921-923, 1994.

Dechambre S, Dorzee J, Fastrez J, et al: Stenoza bronşică şi mediastinita sclerozantă: o complicaţie neobişnuită a radioterapiei toracice externe. Eur Resp J 11:1188-1190, 1998.

Worrell JA, Donnelly EF, Martin JB şi colab.: Tomografia computerizată şi forma idiopatică a mediastinitei fibrozante proliferative. J Thorac Imaging 22:235-240, 2007.

Loyd JE, Tillman BF, Atkinson JB, Des Prez RM: Fibroza mediastinală care complică histoplasmoza (Recenzie). Medicine 67:295-310, 1988.

Urschel HC Jr, Razzuk MA, Netto GJ şi colab.: Mediastinita sclerozantă: management îmbunătăţit cu titru de histoplasmoză şi ketoconazol. Ann Thorac Surg 50:215-221, 1990.

Lokich JJ, Goodman R: Sindromul venei cave superioare: management clinic. JAMA 231:58-61, 1975.

Wychulis AR, Payne WS, Clagett OT, Woolner LB: Tratamentul chirurgical al tumorilor mediastinale: o experienţă de 40 de ani. J Thorac Cardiovasc Surg 62:379-392, 1971.

Yellin A, Rosen A, Reichert N, Lieberman Y: Sindromul venei cave superioare. Mitul — faptele. Am Rev Respir Dis 141:1114-1118, 1990.

Kefri M, Dyke S, Copeland S, şi colab.: Hemoptizie şi hematemeză datorate unui bronholit: mediastinită granulomatoasă. South Med J 89:243245, 1996.

Espinosa RE, Edwards WD, Rosenow EC III, Schaff HV: Fibroza hilară pulmonară idiopatică: o cauză neobişnuită a hipertensiunii pulmonare. Mayo Clin Proc 68:778-782, 1993.

McNeeley MF, Chung JH, Bhalla S, Godwin JD: Imagistica mediastinitei fibrozante granulomatoase (Review). Am J Roentgenol 199:319327, 2012.

Maholtz MS, Dauber JH, Yousem SA: Raport de caz: terapia cu fluconazol în granulomul mediastinal histoplasmatic. Am J Med Sci 307:274-277, 1994.

Feild C, Arnold W, Gloster ES şi colab.: Terapia cu steroizi ca tratament pentru fibroza idiopatică a retroperitoneului şi mediastinului. Pediatrie 78:936-938, 1986.

Gran JT: Fibroză mediastinală idiopatică cronică care se prezintă cu stare de rău, pleurită şi dureri de spate toracice. Br J Rheumatol 32:757759, 1993.

Sherrick AD, Brown LR, Harms GF, Myers JL: Constatările radiografice ale mediastinitei fibrozante. Chest 106:484-489, 1994.

Dunn EJ, Ulicny KS Jr, Wright CB, Gottesman L: Implicaţiile chirurgicale ale mediastinitei sclerozante. Un raport de şase cazuri şi o revizuire a literaturii. Chest 97:338-346, 1990.

Lanciego C, Pangua C, Chacon JI şi colab: Stentarea endovasculară ca prim pas în managementul general al sindromului venei cave superioare maligne. Am J Roetgenol 193:549-558, 2009.

Brown ML, Cedeno AR, Edell ES şi colab.: Strategii operative pentru ocluzia arterei pulmonare secundare fibrozei mediastinale. Ann Thorac Surg 88:233-237, 2009.

SECŢIUNEA P

TULBURĂRI ALE SOMMNULUI ŞI CONTROLUL RESPIRAŢIEI

CONTROLUL RESPIRAŢIILOR ŞI AL CĂILOR AERIENE SUPERIOARE ÎN TIMPUL SOMMNULUI

Dr. RICHARD L. HORNER • ATUL MALHOTRA, MD

INTRODUCERE

TREZIE ŞI SOMMN

Generarea de veghe şi somn „Comutatorul de somn”

Efectele neurodepresive comune

Droguri pentru starea de excitare a creierului

Aplicație la somn și induse de droguri

Depresia respiratorie

RESPIRAȚIA ȘI CONTROLUL EI

Neuroni respiratori

Motorii respiratorii și mușchi

Activitate

Chemosenzori și Chemoreflexes

MECANISME FIZIOLOGICE INTEGRATIVE CU STAZUL DISFUNCȚIILOR RESPIRATORII ȘI A INSTABILITĂȚII ÎN TIMPUL SOMMNULUI

Respirația depinde de reglarea feedback-ului în somn

Câștig în buclă și importanța sa

Trezirea din somn: o consecință și o cauză a tulburărilor respiratorii

Tonul motor al căilor respiratorii superioare și răspunsurile reflexelor compensatorii sunt deosebit de sensibile la depresia în somn

Principiul general: diverse traiectorii pot duce la un fenotip tulburat de somn

CONCEPTE RELEVANTE CLINIC ÎN CONTROLUL RESPIRATORII IDENTIFICATE CA „PERTURBAȚII"

Obezitatea

Insuficiență cardiacă

Îmbătrânire

Alte afecțiuni clinice

TERAPIA INDIVIDUALIZĂ ȚINTĂ MECANISME SUBIACENTE

INTRODUCERE

Problemele cu respirația sunt cauza principală a celor mai frecvente și grave dintre tulburările de somn. Astfel de probleme de respirație sunt asociate cu o gamă largă de rezultate de sănătate precare, inclusiv hipertensiune arterială, atacuri de cord, accident

vascular cerebral, diabet, obezitate şi funcţionare alterată a creierului. Acest capitol este structurat în jurul mai multor concepte cheie orientate clinic, care se referă la înţelegerea controlului respiraţiei şi a căilor aeriene superioare în timpul somnului. Conceptele cheie sunt înrădăcinate în principiile fiziologice de bază care sunt prezentate mai întâi, iar acestea sunt urmate de aplicarea lor la spectrul problemelor clinice de respiraţie legate de somn. Pentru a facilita înţelegerea acestor probleme de respiraţie legate de somn, prezentăm mai multe „perturbaţii" care au un impact important asupra funcţiei respiratorii în timpul somnului. De asemenea, subliniem că, deşi fiecare perturbaţie este definită individual, mai multe astfel de perturbări pot coexista la orice persoană pentru a predispune la disfuncţia respiratorie. O astfel de disfuncţie respiratorie se poate manifesta fie în mod specific în somn, fie poate fi prezentă în stare de veghe şi agravată de somn. În cele din urmă, interacţiunea acestor perturbări cu mecanismele de control respirator în somn este cea care are un impact critic asupra cursului clinic general, stabilităţii şi rezultatului pe termen lung.

TREZIE ŞI SOMMN

Unele dintre circuitele cheie ale creierului care generează stările de veghe, somnul fără mişcări oculare rapide (non-REM) şi somnul REM sunt rezumate în această secţiune. Cunoaşterea acestor mecanisme duce la înţelegerea principiului „comutatorului de somn".1,2 Acest principiu este apoi folosit pentru a explica modul în care problemele comune, grave şi, uneori, care pun viaţa în pericol, asociate cu somnul şi sedarea creierului indusă de medicamente şi depresia respiratorie pot funcţiona prin căile comune ale creierului.

GENERAREA TREEI ŞI SOMMNULUI

Veghe

plinătatea şi somnul. Serotonina, noradrenalina, histamina, dopamina, orexina (numită şi hipocretină), acetilcolina şi grupurile de celule care conţin glutamat contribuie în mod colectiv la activarea creierului a stării de veghe. O astfel de activare a creierului se manifestă ca tensiune relativ scăzută şi unde rapidă

Figura 85-1A ilustrează unele dintre principalele grupuri neuronale implicate în reglarea activităţii creierului în trezi

Somn non-REM

(i)

Cerebel

GABA

Noradrenalina (NA)

Bazal1

creierul anterior

Serotonina (5HT)

histamina (a lui)

Dopamina (DA)

Orexină/Hipocretină (O/H)

Acetilcolina (Ach)

Glutamat (Glu) (formație reticulară)

C1-C8

LA

s,-s5

Inhibare slabă la trezire)

somn non-REM

(iii)

Poziția
„Comutatorului de repaus”

„Oprit” T

Trezi

Trezi

'Pe'

somn non-REM

Unele dintre grupurile neuronale care contribuie semnificativ la activarea creierului a stării de veghe includ neuronii rafe dorsali și caudali localizați în puț și, respectiv, medulară (conținând serotonină); locus coeruleus (conținând noradrenalină); nucleul tuberomamilar (conținând histamină); gri periaqueductal ventral (conținând dopamină); regiunea perifornică a hipotalamusului lateral (care conține orexină/hipocretină); nucleii tegmentali pedunculopontini și laterodorsali din puț precum și regiuni ale creierului anterior bazal (conținând acetilcolină); și câteva dintre grupurile celulare menționate mai sus plus neuroni distribuiți în ceea ce a fost denumit în mod obișnuit formațiunea reticulară (conținând glutamat).

Somn non-REM

Somnul non-REM este adesea considerat ca fiind faza „restaurativă” a somnului fără visare. Este promovată și susținută de un sistem de neuroni care inhibă sistemele de trezire a creierului (vezi Fig. 85-1B). Principalele grupuri de celule care cuprind acest sistem inhibitor de somn non-REM includ neuronii din zona preoptică ventrolaterală și regiunea anterioară a hipotalamusului și regiunile creierului anterior bazal. Grupurile de celule care cuprind acest sistem inhibitor activ de somn non-REM sintetizează și secretă aminoacidul inhibitor al acidului gamma-aminobutiric (GABA) și neuropeptida galanin. GABA este unul dintre principalii neurotransmitatori inhibitori din creier. Inhibarea directă mediată de GABA a sistemelor de excitare a creierului identificate în secțiunea „Vezi” și Figura 85-1A, în combinație cu activarea neuronilor GABA inhibitori care se proiectează cortical (vezi Fig. 85-1B), este responsabilă pentru activitatea EEG de tensiune relativ mai mare și de unde mai lente care tipifică somnul non-REM.

Somn REM

Somnul REM, pe de altă parte, este asociat cu faza de vis a somnului şi este însoţit de paralizia (atonia) a musculaturii scheletice, efecte care pot afecta şi respiraţia. Există două circuite majore implicate în generarea somnului REM (Fig. 85-2). Activarea acestor circuite produce semnele definitorii ale somnului REM: (1) activitate EEG de joasă tensiune şi unde rapide şi (2) suprimarea tonusului motor postural. Important pentru modificările activităţii EEG este reactivarea grupurilor de celule colinergice din puţ şi proencefal bazal care au fost relativ inactivate în timpul somnului non-REM (vezi Fig. 85-2). Activitatea motorie a coloanei vertebrale în somnul REM este suprimată prin recrutarea circuitelor neuronale descendente care implică glicina (în principal) şi GABA (vezi Fig. 85-2). Cu toate acestea, perioadele de suprimare majoră a activităţii muşchilor căilor respiratorii superioare care sunt observate şi în somnul REM nu par să implice acelaşi mecanism. Activitatea muşchilor genioglosului în somnul REM este suprimată prin două procese suplimentare: (1) dezfacilitare (adică, retragerea intrărilor excitatoare), mediată în principal de excitaţia redusă a noradrenalinei şi serotoninei la bazinul motor hipoglos, şi (2) inhibarea mediată de un mecanism de receptor muscarinic nou identificat legat de cuplul canalului de potasiu G este ilustrat în figura3. 85-2, cu circuitele explicate în continuare în „Respiraţia şi controlul acesteia".

„COMPUTATORUL DE adormire"

Există interacţiuni reciproc opuse între sistemele neuronale care favorizează starea de veghe (vezi Fig. 85-1A) şi sistemele neuronale care promovează somnul non-REM (vezi Fig. 85-1B). Această organizare conduce la starea de veghe asociată atât cu un nivel relativ ridicat de activitate în sistemele de excitare neuronală care favorizează trezirea, cât şi cu un nivel relativ scăzut de activitate în sistemul GABA opus care promovează somnul (vezi Fig. 85-1A, panoul ii). În contrast, somnul non-REM este asociat atât cu un nivel relativ ridicat de activitate în sistemul GABA de promovare a somnului, combinat cu un nivel relativ scăzut de activitate în sistemele de excitare neuronale opuse care promovează trezirea (vezi Fig. 85-1B, panoul ii).

Interacţiunile reciproc opuse dintre sistemele neuronale care promovează veghea şi cele care promovează somnul produc o situaţie în care creierul este într-o stare stabilă când unul dintre sistemele neuronale respective domină. Acest aranjament constituie „comutatorul de somn", în care poziţia comutatorului este stabilă în oricare dintre stări, deoarece atunci când o parte este activă, starea alternativă este simultan inhibată (vezi Fig. 85-1). În somnul non-REM, de exemplu, activarea neuronilor GABA îşi întăreşte propria activare prin intermediul

Figura 85-1 Schemă care arată principalele grupuri neuronale şi interacţiunile lor organizaţionale pentru generarea stărilor creierului de veghe (A) şi de somn non-rapid ocular (non-REM) (B). Se arată (i) grupurile neuronale majore ale căror proiecţii ascendente sunt responsabile pentru producerea trezirii electrocorticale a stării de veghe şi ale căror proiecţii descendente influenţează reţelele autonome ale trunchiului cerebral şi activitatea motorie spinală. Somnul non-REM este generat atunci când aceste sisteme generatoare de veghe sunt inhibate de grupuri de grupuri neuronale care conţin neurotransmiţătorul inhibitor acid gamma-aminobutiric (GABA). Structura organizatorică pentru menţinerea stării de veghe şi a somnului non-REM şi comutarea între cele două stări sunt, de asemenea, prezentate (ii şi ///). Interacţiunile inhibitorii reciproce dintre starea de veghe şi grupurile neuronale care favorizează somnul duc la stabilitatea „comutatorului" în ambele poziţii, producând astfel perioade consolidate de somn noaptea şi de veghe în timpul zilei. Tendinţa de a trece la o perioadă consolidată de somn noaptea (şi mai târziu o perioadă consolidată de veghe dimineaţa) este legată de scăderea mediată de circadian (apoi creşterea ulterioară) a temperaturii corpului: scăderea temperaturii corpului activează sistemele neuronale GABA care promovează somnul, în timp ce creşterea le dezactivează. Grupurile neuronale GABA non-REM active în somn le includ pe cele din regiunea preoptică ventrolaterală a talamusului, precum şi pe cele din prosencefalul bazal şi hipotalamusul anterior. Poziţia relativă şi dimensiunile grupurilor neuronale sunt afişate pentru claritate vizuală şi nu sunt menite să reprezinte poziţiile lor anatomice stricte. Nivelurile relativ ridicate de activitate neuronală sunt reprezentate de simboluri mari şi linii continue, în timp ce nivelurile relativ scăzute de activitate neuronală sunt reprezentate de simboluri mici şi linii întrerupte. Proiecţiile neuronale inhibitoare din grupurile de celule sunt indicate prin ■, iar proiecţiile excitatorii prin vârfuri de săgeţi solide'). Vezi textul pentru mai multe detalii. (Adaptat de la Horner RL: Principii emergente şi substraturi neuronale care stau la baza influenţelor tonice dependente de starea somnului asupra activităţii motorii respiratorii. Philos Trans RSocLond B BiolSci 364, 2553-2564, 2009; Horner RL: Controlul central neuronal al neuronilor respiratori şi motoneuronilor în timpul somnului, editorul WC Roth Tger De MH: Principii şi Practica de somn. şi ritmuri circadiene Nature 437:1257-1263, 2005. © Richard L. Horner, PhD, Universitatea din Toronto.)

Generarea somnului REM şi suprimarea motorului

LA
s,-s5

GABA Serotonina Noradrenalina Acetilcolina Glutamat Motoare piscine

Grupuri de neuroni respiratori Neuroni inspiratori Proiecţii inspiratorii Excitaţie

—■ Inhibarea

Mecanismul canalului colinergic-K+ al inhibiției motorii hipoglose în REM

Figura 85-2 Schemă care arată principalele grupuri neuronale și interacțiunile lor organizaționale pentru generarea stării cerebrale a somnului REM. Există în prezent două explicații ale generării somnului REM: una care implică interacțiunile grupurilor de celule colinergice și aminergice (stânga sus) și cealaltă implică interacțiuni ale grupurilor de celule glutamatergice și GABAergice (dreapta sus). Deși detaliile mai fine sunt discutate în text, rezultatul este că fiecare poate explica trăsăturile cardinale ale somnului REM: (1) activarea corticală ascendentă și (2) inhibarea motorului spinal descendent. Inhibarea activității motorii a coloanei vertebrale în somnul REM este mediată de proiecțiile descendente către cornul medial și ventral al măduvei spinării și eliberarea crescută a aminoacizilor inhibitori glicină (predominant) și GABA pe motoneuronii spinali. După cum se arată în partea de jos a figurii, mecanismul de suprimare a motorului căilor respiratorii superioare în somnul REM pare diferit. Pentru grupul motor hipoglos, de exemplu, care inervează musculatura limbii prin nervul cranian XII, un mecanism colinergic mediază inhibarea motorie puternică a somnului REM. Această inhibare contracarează impulsul inspirator către acest grup motor care provine din grupul respirator ventral (VRG) prin complexul pre-Botzinger (PBC) și premotoneuronii din formațiunea reticulară laterală (ultimii doi indicați ca neuroni inspiratori și codați cu culoarea albastru). Grupul respirator dorsal (DRG) este, de asemenea, prezentat pentru a fi complet. Bazinul motor hipoglos primește, de asemenea, antrenament tonic dependent de starea de la formațiunea reticulară (codat cu culoarea gri). Proiecțiile neuronale inhibitoare sunt indicate prin , iar proiecțiile excitatorii prin vârfuri de săgeți solide). Vezi textul pentru mai multe detalii. GABA, acid gamma-aminobutiric. (© Richard L. Horner, PhD, Universitatea din Toronto.)

inhibarea în acelaşi timp a sistemelor neuronale active de veghe.

EFECTELE NEURODEPRESIVELOR COMUNE

Droguri la starea de excitare a creierului

Sistemele neuronale de veghe şi de promovare a somnului, care se opun reciproc, identificate în secţiunile „Generaţia de veghe şi somn" şi „Comutator de somn", modifică în esenţă starea de excitare a creierului prin modificările asociate ale echilibrului neurotransmiţătorilor excitatori şi inhibitori în regiunile critice ale creierului identificate în Figura 85-1. Echilibrul acestor substanţe neurochimice ale creierului, totuşi, nu este schimbat numai în stările naturale de veghe şi somn, dar şi echilibrul este schimbat în moduri previzibile prin ingestia de medicamente neurodepresive utilizate în mod obişnuit. Astfel de medicamente includ benzodiazepine, imidazopiridine (hipnotice sedative nonbenzodiazepine), barbiturice, etanol şi unele anestezice generale care sunt fie prin inhalare (de exemplu, izofluran) fie injectabile (de exemplu, propofol sau etomidat). Toţi aceşti agenţi interacţionează cu situsurile de legare de pe receptorii GABAA care sporesc inhibarea neuronală la locurile în care altfel ar acţiona GABA.4 Există mai multe locuri în circuitul endogen somn-veghe identificate în figură.

Principiul comutatorului de somn poate fi folosit şi pentru a înţelege că deprimarea excitabilităţii creierului care se observă atât în somnul natural, cât şi în cazul medicamentelor neurodepresive este produsul a două mecanisme. Prima este creşterea influenţelor inhibitoare GABAergice şi a doua este deprimarea concomitentă a influenţelor stimulatoare legate de excitare (vezi Fig. 85-1B, panoul ii). Există un efect dublu deoarece aceste mecanisme inhibitoare şi excitatoare nu pot funcţiona independent din cauza interconexiunii lor inerente. Acest principiu are implicaţii suplimentare pentru înţelegerea depresiei respiratorii induse de somn şi de medicamente.

APLICAȚIE LA SOMMN ŞI LA DEPRESIA RESPIRATORIE INDUSĂ DE MEDICAMENTE

Organizarea comutatorului de somn şi aplicarea acestuia pentru înţelegerea somnului şi a sedării cerebrale induse de medicamente (vezi „Efectele medicamentelor neurodepresive comune asupra stării de excitare a creierului") are, de asemenea, aplicaţii directe pentru înţelegerea depresiei respiratorii. Reţeaua respiratorie şi sistemele sale de control asociate sunt ele însele influenţate de aceleaşi sisteme de excitare/somn dependente de stare, ilustrate în figurile 85-1 şi 85-2. Astfel de sisteme neuronale de veghe şi somn dependente au, de asemenea, proiecţii semnificative asupra reţelei respiratorii.

În consecinţă, atât în timpul somnului natural, cât şi în prezenţa multor medicamente sedative şi anestezice utilizate în mod obişnuit, există atât creşterea sistemului inhibitor GABAergic, cât şi reduceri corespunzătoare ale influenţelor excitatoare din sistemele de excitare a creierului (aşa cum se subliniază în „Efectele medicamentelor neurodepresive comune asupra stării de excitare a creierului"). Rezultatul net este o înclinare a echilibrului în comutatorul somnului către o excitabilitate scăzută a creierului plus modificarea impulsurilor către reţeaua respiratorie. După cum se subliniază în continuare în „Respiraţia şi controlul său", aceste impulsuri dependente de stare afectează musculatura în special a căilor aeriene superioare, predispunând astfel la apnee obstructivă de somn şi hipopnee la indivizii susceptibili. modularea reflexă a respiraţiei (vezi „Respiraţia şi controlul acesteia").

RESPIRAŢIA ŞI CONTROLUL EI

Complexitatea reţelei respiratorii trunchiului cerebral poate fi distilată în trei elemente esenţiale:

Neuroni respiratori care generează ritmul respirator şi conduc expresia activităţii ritmice în alte componente ale reţelei respiratorii.

Motorii respiratorii care inervează şi activează muşchii primari şi secundari ai respiraţiei. Muşchii respiratori primari sunt desemnaţi astfel deoarece generează flux de aer (de exemplu, diafragma). În schimb, muşchii secundari (accesorii) ai respiraţiei nu generează fluxul de aer, ci fie modulează semnificativ trecerea acestuia (de exemplu, muşchii faringieni care menţin căile respiratorii superioare permeabile), fie susţin în alt mod actul de respiraţie (de exemplu, muşchii intercostali care contribuie la menţinerea volumului pulmonar).

Chemosenzori care detectează modificări ale gazelor din sânge şi provoacă un răspuns fiziologic. În cazul hipoventilaţiei în timpul somnului, de exemplu, răspunsul fiziologic adecvat include atât o încercare de creştere a ventilaţiei mediată de chemoreceptori, cât şi excitare din somn. Importanţa trezirii din somn este critică pentru supravieţuire în unele situaţii în care răspunsul ventilator este inutil în sine, de exemplu, scuturarea unei pături sufocante în cazul unui sugar care doarme pentru a preveni asfixia şi riscul de sindrom de moarte subită a sugarului.

Următoarele secţiuni identifică circuitele cheie care generează respiraţia şi controlează reglarea acesteia.

NEURONI RESPIRATORI

Organizare

Figura 85-3 ilustrează principalele componente ale reţelei respiratorii generatoare de ritm respirator şi activare motorie. Grupul respirator ventral (VRG) conţine neuroni complexi Botzinger (expiratori), neuroni pre-Botzinger (inspiratori), neuroni din grupul respirator ventral rostral (predominant inspiratori) şi neuroni din grupul respirator ventral caudal (predominant expiratori). Grupul respirator dorsal (DRG) conţine în principal neuroni inspiratori. DRG şi regiunile sale asociate ale nucleului tractului solitar sunt, de asemenea, locurile de proiecţie pentru aferentele importante pentru controlul reflex al respiraţiei: chemoreceptorii şi baroreceptorii carotidieni şi aortici şi aferentele vagale pulmonare.

Trunchiul cerebral include, de asemenea, motoneuroni ai nucleilor motori hipoglos şi trigemen care inervează muşchii importanţi pentru menţinerea permeabilităţii căilor aeriene superioare (vezi Fig. 85-3).5 Regiunile nucleului ambiguus conţin, de asemenea, motoneuroni care inervează muşchii laringelui şi faringelui prin intermediul vaguvelor, glosso-fangelui şi accesoriilor. Neuronii respiratori din puţ (neprezentaţi) modulează, de asemenea, activitatea neuronilor respiratori medulari.

Ritmul respirator şi activarea motorie

Figura 85-3 ilustrează, de asemenea, că unii neuroni respiratori sunt identificaţi ca propriobulbari, adică neuroni care se proiectează către şi influenţează activitatea altor neuroni respiratori medulari, dar ei înşişi nu se proiectează către motoneuroni.

Inspiraţie

Un grup neuronal respirator propriobulbar deosebit de important este complexul pre-Botzinger. Această regiune joacă un rol cheie în generarea ritmului respirator fundamental

Muşchii căilor respiratorii superioare

Formaţie reticulară

Pon

V

de exemplu, Tensor palatini

XII

de exemplu, Limba

Muşchii respiratori primari şi secundari (accesorii).

ci-c7

T1-T12

L1-L5

S1-S5

Mușchii respiratori accesorii (de exemplu, sternomastoizi, C2) Diafragma (frenic, C3-C5) Intercostali (segmente toracice)

Abdominale (de exemplu, transversul abdomenului, T6-T12, L1)

REM

O Grupuri de neuroni respiratori

O Neuroni inspiratori

O Neuronii expiratori

• Piscine cu motor

► Proiecţii bulbo-spinale

Proiecţii inspiratorii

Proiecţii expiratorii

Excitaţie

Inhibiţie

Grupuri de celule reticulare şi dependente de somn

Limba

VRG

PBC

Diafragmă

Intercostali inspiratori

Expiratorii intercostali şi abdominali

Figura 85-3 Schemă care arată unele dintre principalele grupuri neuronale şi interacţiunile lor organizaţionale pentru generarea de ieşire motorie eferentă către diferiţi muşchi respiratori. În stânga sus sunt prezentate principalele grupuri neuronale şi bazinele motorii selectate care inervează muşchii căilor aeriene superioare şi muşchii primari şi secundari (accesorii) ai pompei respiratorii. În dreapta, la o mărire mai mare, sunt prezentate principalele grupuri de neuroni care cuprind grupurile respiratorii ventrale şi dorsale (VRG şi, respectiv, DRG) şi proiecţiile lor către alţi neuroni care cuprind reţeaua respiratorie. Este prezentată şi inervaţia bazinului motor hipoglos de către neuronii dependenţi de stare ai formaţiunii reticulare. A se vedea textul pentru detalii suplimentare cu privire la relevanţa acestui ultim punct. În stânga jos, sunt prezentate, de asemenea, activităţile electromiografice ale diverşilor muşchi respiratori: muşchii respiratori palatin, limbii, diafragmului şi accesorii, intercostali şi abdominali. Reţineţi că nivelul activităţilor respiratorii şi tonice variază în funcţie de diferiţi muşchi, unii muşchi, cum ar fi tensorul palatini, exprimând în principal activitate tonică, iar alţii, cum ar fi limba şi intercostalii, exprimând atât activitatea tonică, cât şi cea respiratorie. Acest echilibru relativ al activităţii tonice şi respiratorii se poate schimba în stările somn-veghe; activitatea tonică fiind de obicei suprimată în somn. Debutul activităţii musculare în raport cu diafragma este indicat de linia întreruptă. BC, complexul Botzinger; cVRG, VRG caudal; PBC, complex pre-Botzinger; rVRG, rostral VRG. Vezi textul pentru mai multe detalii. (Adaptat de la Horner RL: Principii emergente şi substraturi neuronale care stau la baza influenţelor dependente de starea somnului tonic asupra activităţii motorii respiratorii. Philos Trans R Soc Lond B BiolSci 364, 2553-2564, 2009; Horner RL: Controlul neuronal central al neuronilor respiratori şi al motoneuronilor în timpul somnului, editorul WC, Tger De MH, Principii, WC, RL. and practice of sleep medicine. St. Louis, 2011, Elsevier, Saunders, pp. 237-249: Respiratory physiology.

la mamifere.6 Neuronii complexi pre-Botzinger conduc la activarea neuronilor bulbospinali ai DRG şi VRG în timpul inspiraţiei, care apoi activează motoneuronii frenici inspiratori spinali şi motoneuronii intercostali (vezi Fig. 85-3). Inactivarea neuronilor complexului pre-Botzinger la modelele animale duce la respiraţie ataxică şi apnee centrale, în special în somn.7,8 Complexul pre-Botzinger este, de asemenea, un loc critic care mediază deprimarea frecvenţei respiratorii de către opioide.9

Expirare

În expirare, neuronii expiratori ai complexului Botzinger inhibă pre-motoneuronii şi motoneuronii inspiratori (vezi Fig. 85-3). De asemenea, în expiraţie, neuronii grupului respirator ventral caudal măresc excitabilitatea motoneuronilor expiratori spinali (vezi Fig. 85-3), deşi această excitare nu se manifestă neapărat ca activare demonstrabilă a muşchilor expiratori în repaus.

Generarea ritmului respirator şi apneea centrală

Ritmul automat şi non-conştient al respiraţiei este generat în cele din urmă de proprietăţile intrinseci ale membranei şi de conexiunile neuronilor individuali care cuprind reţeaua respiratorie. Totuşi, esenţială pentru exprimarea acestei ritmicităţi este asigurarea unui nivel suficient de excitaţie tonică subiacentă. Sursele cheie ale excitaţiei tonice sunt din sistemele neuronale dependente de veghe menţionate mai sus (vezi Fig. 85-1), precum şi din chemoreceptorii periferici şi centrali (Fig. 85-4).

Un principiu fiziologic important care reiese din identificarea necesităţii şi suficienţei excitaţiei tonice pentru generarea ritmului respirator este că îndepărtarea unei astfel de excitaţii tonice poate aboli ritmul respirator. Somnul sau medicamentele neurodepresive (vezi Fig. 85-1) sau aporturile reduse ale chemoreceptorilor (vezi „Respiraţia este dependentă de reglarea feedback-ului în somn") pot duce fiecare la încetarea ritmului respirator şi dezvoltarea apneei centrale de somn.

PISCINE DE MOTOR RESPIRATORIE ŞI

ACTIVITATEA MUSCULARĂ

Muşchii respiratori variază în ceea ce priveşte gradul de relaţie cu respiraţia

Muşchii respiratori diferiţi exprimă grade diferite de activitate respiratorie şi/sau activare tonică (adică, neritmică, continuă sau de fond). Diafragma, de exemplu, este aproape exclusiv legată de respiraţie, în timp ce muşchii palatin, limbii, intercostali şi abdominali exprimă atât activităţi respiratorii, cât şi tonice, în diferite grade. Baza fiziologică a acestei variaţii este că neuronii respiratori care conduc în cele din urmă muşchii respiratori respectivi variază în puterea relaţiei lor cu respiraţia.10 Unii neuroni respiratori, de exemplu, sunt conduşi aproape exclusiv de neuronii generatori de ritm respirator şi sunt slab influenţaţi de alte inputuri. În contrast, există unii neuroni respiratori care sunt slab influenţaţi de neuronii generatori de ritm respirator, dar mai puternic influenţaţi de inputurile tonice nerespiratorii.10 Astfel de inputuri tonice nerespiratorii pot apărea din grupurile de celule dependente de starea de somn identificate în Figura 85-1.

Efectele somnului

Identificarea neuronilor respiratori şi motoneuronilor care variază în puterea relaţiei lor cu respiraţia capătă o semnificaţie mai mare datorită principiului fiziologic identificat de John Orem de la Texas Tech University.10 Acei neuroni respiratori care sunt cel mai puternic conduşi de neuronii generatori de ritm respirator sunt cel mai puţin afectaţi de tranziţia de

la starea de veghe la somnul non-REM. În schimb, acei neuroni respiratori care sunt mai puternic influenţaţi de aporturile tonice nonrespiratorii sunt cel mai afectaţi de schimbarea de la starea de veghe la somn. În acest din urmă caz, activitatea în cadrul anumitor muşchi respiratori poate înceta sau poate fi semnificativ deprimată în timpul somnului, în special cei care prezintă activitate musculară tonică proeminentă în stare de veghe, cum ar fi muşchii căilor aeriene superioare şi peretele toracic (vezi Fig. 85-3). Implicaţiile cheie fiziologice şi clinice ale acestui efect sunt identificate în „Tonusul motor al căilor respiratorii superioare şi răspunsurile reflexelor compensatorii sunt deosebit de sensibile la depresie în somn"; pierderea aportului tonic către muşchii căilor aeriene superioare este unul dintre motivele majore pentru suprimarea activităţii musculare a căilor aeriene superioare în somn şi susceptibilitatea la apnee obstructivă de somn.

CHEMOSSENZORI ŞI CHEMOREFLEXE

Locaţia şi dependenţa de stat a răspunsurilor

Nivelurile arteriale de O2 şi CO2 sunt reglate de chemoreceptori periferici localizaţi la bifurcaţia arterelor carotide comune şi de chemoreceptorii centrali localizaţi în creier. Mai precis, chemoreceptorii centrali sunt localizaţi aproape de suprafaţa ventrală a medulului în regiunea caudală a nucleului retrotrapez (vezi Fig. 85-4).11 Celulele din această regiune a nucleului retrotrapez sunt sensibile intrinsec la modificările CO2/H+. Aceşti neuroni sensibili la CO2/H+ au dendrite care se extind până la suprafaţa medulară ventrală prin care simt pH-ul lichidului cefalorahidian din jur. Ei au, de asemenea, axoni care se proiectează în regiunea rostrală a VRG prin care conduc activitatea reţelei respiratorii.

În plus faţă de nucleul retrotrapez, unele dintre grupurile de celule active în stare de veghe/inactive de somn identificate în Figura 85-1, cum ar fi neuronii serotoninergici şi noradrenergici, răspund de asemenea la modificări ale nivelurilor de CO2/H+ (vezi Fig. 85-4). Pentru orice CO2 inspirat dat, activitatea şi receptivitatea (adică, panta răspunsului) unor astfel de neuroni sunt reduse în somn, comparativ cu starea de veghe. După cum s-a identificat în secţiunile ulterioare, această modificare a activităţii celulare ca răspuns la hipercapnie de la starea de veghe la somn este paralelă cu schimbarea răspunsului ventilator general.

MECANISME FIZIOLOGICE INTEGRATIVE CU STAZUL DISFUNCŢIILOR RESPIRATORII ŞI A INSTABILITĂŢII ÎN TIMPUL SOMMNULUI

Scopul acestei secţiuni este de a integra conceptele și principiile cheie identificate în secţiunile precedente pentru a identifica varietatea de mecanisme care pot predispune la disfuncţia respiratorie în somn.

RESPIRAŢIA DEPENDE DE REGLAREA FEEDBACKULUI ÎN SOMMN

Principiu

Un nivel predominant de excitaţie tonică în reţeaua respiratorie este esenţial pentru a determina ritmul respirator şi activarea musculară (vezi „Generarea ritmului respirator şi apneea centrală"). Sistemele de trezire a creierului de veghe (vezi Fig. 85-1) furnizează o sursă majoră de astfel de excitaţie pentru modularea voluntară şi/sau non-volitivă a respiraţiei, numite împreună influenţe comportamentale sau „stimul de veghe" la respiraţie.12 Figura 85-5 ilustrează că astfel de influenţe comportamentale asupra activităţii reţelei respiratorii sunt reduse sau retrase din somnul neveghe. Ca rezultat, sistemul respirator devine dependent de reglarea feedback-ului în somnul non-REM pentru a susţine o activitate suficientă.

Activitatea tonica a chemoreceptorilor periferici si centrali este in mod normal suficienta pentru a sustine o respiratie eficienta in somn non-REM. Consecinţa cheie a organizării identificate în Figura 85-5 este însă că orice reducere sau defect în controlul chemoreceptorilor cu feedback, din orice motiv, provoacă tulburări respiratorii severe în somnul non-REM, moment în care efectele stimulatoare ale stării de veghe asupra sistemului respirator sunt retrase. Interesant, în comparaţie cu situaţia din somnul non-REM, în somnul REM, starea crescută de excitare a creierului (vezi Fig. 85-3) poate restabili suficiente impulsuri comportamentale nespecifice în reţeaua respiratorie pentru a restabili respiraţia.

Aplicaţie

Hipocapnia este o cauză potenţială a apneei centrale. Interesant, hipocapnia, prin ea însăşi, nu este suficientă pentru a provoca central

apnee în stare de veghe sau în somn REM din cauza prezenţei concomitente a influenţelor comportamentale asupra respiraţiei. Cu toate acestea, în somnul non-REM, hipocapnia poate provoca apnee centrală deoarece efectele stimulatoare ale excitării creierului (adică, influenţele comportamentale) asupra reţelei respiratorii sunt absente. Această combinaţie critică de factori, adică hipocapnia şi absenţa influenţelor comportamentale asupra respiraţiei în somn non-REM, elimină două dintre sursele cruciale de impulsuri tonice către reţeaua trunchiului cerebral care generează şi susţin în mod normal respiraţia. Hipocapnia poate fi prezentă la debutul somnului ca urmare a hiperventilaţiei cronice în stare de veghe cauzată, de exemplu, de impulsionarea chemoreceptor crescută (de exemplu, rezultată din insuficienţa cardiacă congestivă) sau de influenţe comportamentale exagerate asupra respiraţiei (de exemplu, cauzate de anxietate). Hipocapnia la debutul somnului poate rezulta şi din hiperventilaţia tranzitorie cauzată de tulburarea somnului şi de o scurtă trezire din somn: hiperventilaţia predispunând la respiraţie instabilă prin epuizarea rezervei de CO2 (definită în „Câştigul buclei şi importanţa sa"). În aceste situaţii de hipocapnie, apneele centrale pot deveni importante clinic în somnul non-REM.

Ca un al doilea exemplu al importanţei stimulării tonice, pacienţii cu sindrom de hipoventilaţie centrală congenital (CCHS) care au un defect de chemorecepţie prezintă tulburări majore de ventilaţie în somnul non-REM, dar ventilează normal în timpul stării de veghe şi în timpul somnului REM. La peste 99% dintre pacienţii cu CCHS, s-au găsit mutaţii în gena homeobox 2b (PHOX2B), o genă exprimată de neuronii implicaţi în chemorecepţia periferică şi centrală. Faptul că PHOX2B nu este exprimat de neuronii respiratori poate explica capacitatea acestor pacienţi de a respira în stare de veghe, deoarece mutaţia nu afectează neuronii respiratori. Mai degrabă, starea de veghe în sine oferă suficientă unitate excitatoare sistemului respirator pentru a masca defectul major al activităţii chemoreceptorului cauzat de mutaţia PHOX2B. Capacitatea pacienţilor cu CCHS de a respira normal în somn REM întăreşte şi mai mult principiul că nivelurile relativ ridicate de activare a creierului inerente somnului REM (vezi Fig. 85-2) pot asigura restabilirea suficientă a impulsurilor comportamentale către reţeaua respiratorie pentru a restabili respiraţia.

Ca un ultim exemplu care evidenţiază efectul puternic al stării de veghe ca factor independent al activităţii respiratorii, se observă că somnul profund non-REM şi anestezia sunt cele mai vulnerabile stări pentru deprimarea frecvenţei respiratorii de către opioide la complexul pre-Botzinger. Cu toate acestea, pierderea acestui stimul important de veghe la respiraţie poate duce la depresie respiratorie periculoasă în somn şi anestezie non-REM. Acest exemplu subliniază în continuare principiul conform căruia starea de veghe în sine poate furniza suficientă impulsuri excitatoare sistemului respirator pentru a masca (cel puţin parţial) defecte semnificative în controlul respirator, în acest caz defecte induse de medicamente. Relevanţa clinică a acestui principiu este că agenţii sedative pot fi consideraţi bine toleraţi la pacientul iniţial alert, dar, atunci când efectele stimulatoare ale stării de veghe sunt retrase în timpul somnului, pacientul poate suferi depresie respiratorie semnificativă (adică, „accident”). Un astfel de scenariu este deosebit de periculos atunci când pacienţii cu probleme de respiraţie legate de somn folosesc opioide pentru gestionarea durerii, mai ales dacă sunt administraţi în combinaţie cu benzodiazepine şi/sau alcool acasă.

CÂŞTIGUL BUCLEI ŞI IMPORTANŢA SA

Principiu

Câştigul buclei este un termen de inginerie care descrie câştigul general sau sensibilitatea unui sistem de control al feedback-ului. Un sistem de câştig mare răspunde rapid şi energic la orice perturbare dată; un sistem cu câştig scăzut răspunde lent şi slab. Factorii care contribuie la câştigul general al buclei sunt câştigul plantei şi câştigul controlerului (Fig. 85-6). Câştigul de plante reflectă în mare măsură eficienţa respiraţiei de a elimina CO2, adică cât de mult o anumită modificare a ventilaţiei în sine afectează CO2 arterial. Câştigul controlerului reflectă în mare măsură răspunsul la chimio, de exemplu, cât de mult o anumită modificare a CO2 arterial în sine afectează ventilaţia.

În general, un câştig mare de buclă promovează instabilitatea ventilatorie deoarece predispune la o situaţie în care o mică perturbare a ventilaţiei poate declanşa oprirea

respiraţiei deoarece modificarea Pco2 arterială face ca aceasta să atingă mai mult pragul de apnee (vezi Fig. 85-6). Câştigul buclei este definit şi cuantificat ca mărimea răspunsului la o anumită tulburare a respiraţiei (de exemplu, hiperpneea) împărţită la magnitudinea tulburării cauzale în sine (de exemplu, o apnee, un oftat). Dacă câştigul buclei este mai mic de 1, atunci sistemul se corectează singur (adică respiraţia se normalizează), dar dacă câştigul buclei este 1 sau mai mare, atunci sistemul rămâne instabil. În acest ultim caz, un răspuns ventilator mare la o anumită perturbare a respiraţiei poate deveni în sine o tulburare ulterioară şi, astfel, precipita instabilitatea persistentă. În general, o creştere a câştigurilor din plante şi/sau controlor poate destabiliza respiraţia deoarece acestea scad rezerva efectivă de CO2, adică cantitatea cu care o creştere a ventilaţiei scade Pco2 arterial până la pragul de apnee chimică13 (vezi Fig. 85-6).

Aplicaţie

Există mai multe situaţii în care câştigurile modificate ale plantei şi/sau ale controlorului pot predispune la respiraţia tulburată de somn. De exemplu, atunci când există o capacitate reziduală funcţională scăzută, spaţiu mort sau producţie metabolică de CO2, o anumită creştere a ventilaţiei scade mai eficient Pco2 arterial spre pragul de apnee. Acest lucru se datorează faptului că în fiecare situaţie există o creştere a câştigului plantei şi o tendinţă sporită corespunzătoare la respiraţie instabilă în virtutea rezervei de CO2 efectiv reduse13 (vezi Fig. 85-6C). Intervenţii precum presiunea nazală continuă pozitivă în căile respiratorii sau presiunea pozitivă la final de expirare pot ajuta la stabilizarea respiraţiei în acest context prin creşterea atât a capacităţii funcţionale reziduale, cât şi a spaţiului mort, reducând astfel eficient câştigul plantelor. Distincţii mai subtile între creşterea în stare de echilibru şi creşterea dinamică a plantelor sunt discutate în altă parte.14 În mod similar, pacienţii cu hipoventilaţie alveolară secundară tulburărilor sistemului nervos central sau slăbiciunii neuromusculare sunt, de asemenea, predispuşi la respiraţie instabilă în somn. Această predispoziţie se explică şi în virtutea rezervei lor scăzute de CO2, în ciuda faptului că au o Pco2 arterială de repaus crescută, datorită unei deplasări la dreapta în poziţia lor de echilibru pentru respiraţia de repaus13 (vezi simbolul portocaliu din Fig. 85-6C). Pacienţii cu insuficienţă cardiacă au, de asemenea, respiraţie instabilă în timpul

O ventilaţie

Câştigul controlerului

Câştig în buclă

Schimbul de gaze pulmonare

Câştig de plante

A H+, Pco2, Po2

Chemoreflexe periferice şi
centrale

Punct de echilibru pentru respiraţie

C Pco2 arterial (mmHg)

Schimbaţi câştigul controlerului

Figura 85-6 Schemă pentru a ilustra modul în care câştigul buclei (compus din câştigurile instalaţiei şi ale controlerului) determină punctul de echilibru pentru respiraţie şi influenţează stabilitatea/instabilitatea respiraţiei. A, Schimbul de gaze pulmonar modifică variabilele ventilatorii, care ele însele influenţează respiraţia. Câştigul de plante reflectă în mare măsură eficienţa ventilaţiei de a elimina CO2 (de exemplu, cu o capacitate reziduală funcţională scăzută, spaţiu mort scăzut sau rată metabolică scăzută). Câştigul controlorului este în mare parte rezultatul chimioresponsivităţii (de exemplu, creşterea insuficienţei cardiace). B, Punctul de echilibru pentru o respiraţie stabilă este ilustrat de simbolul roşu (

). Acest punct de echilibru pentru respiraţia în repaus se află la intersecţia răspunsului ventilator la creşterea PCO2 arterială (linia roşie) şi modificarea PCO2 arterială care rezultă dintr-o modificare a ventilaţiei (hiperbola metabolică, linia albastră). Reducerile PCO2 arteriale reduc ventilaţia în funcţie de răspunsul ventilator (linia roşie întreruptă), până când se vede apnee (pragul apneei). Mărimea creşterii ventilaţiei care scade CO2 arterial până la pragul de apnee este denumită rezervă de CO2. C şi D, Predispoziţia la respiraţie instabilă bazată pe poziţia de echilibru pentru respiraţia de repaus şi pragul de apnee. Scăderea câştigurilor din instalaţie sau controlor produce o situaţie în care este necesară o creştere mai mare a tulburărilor ventilatorii pentru a epuiza rezerva de CO2 înainte de apnee (C şi D, linie maro). Spre deosebire de aceasta, creşterea câştigurilor din instalaţie sau controlor produce o situaţie în care este necesară o creştere mai mică a tulburărilor ventilatorii pentru a epuiza rezerva de CO2 înainte de apnee (C şi D, linie portocalie). Principiul fiziologic care decurge din acest efect este că predispoziţia la instabilitate ventilatorie şi respiraţie dezordonată în somn este determinată în mod semnificativ de câştigurile plantei şi ale controlorului. De exemplu, pacienţii cu hipoventilaţie alveolară secundară tulburărilor sistemului nervos central sau slăbiciunii neuromusculare sunt predispuşi la respiraţie periodică în somn, în ciuda faptului că au CO2 arterial în repaus crescut (punctul • în C). De asemenea, pacienţii cu insuficienţă cardiacă care au creşteri mediate de sistemul nervos simpatic ale răspunsului la chemoreflex sunt, de asemenea, predispuşi la respiraţie periodică în somn (punctul din D). (Adaptat de la Philipson EA, Bowes G: Control of breathing during sleep. În Cherniack NS, Widdicombe JG, editori: Handbook of physiology, section 3, control of breathing, part 2, the respiratory system, vol. II, Bethesda, MD, 1986, American Physiological Society, pp. 64; O'Donnell CP: Patofiziologia apneei în somn Physiol Rev 90:47-112, 2010. © Richard L. Horner, PhD, Universitatea din Toronto.)

dormi. La aceşti pacienţi, răspunsul chimic crescut asociat cu activarea sistemului nervos simpatic indusă de insuficienţa cardiacă duce la creşterea câştigului controlorului şi din nou la o rezervă de CO2 diminuată (vezi Fig. 85-6D).

EXCITAREA DIN SOMMN: O CONSECINŢĂ ŞI CAUZĂ A TULBURĂRII RESPIRATORII

Principiu

Răspunsurile ventilatorii la hipoxie şi hipercapnie sunt fundamentale pentru reglarea homeostatică a gazelor sanguine arteriale. Aceste răspunsuri ventilatorii sunt reduse în somnul non-REM în comparaţie cu starea de veghe şi sunt reduse şi mai mult în somnul REM15 (Fig. 85-7). Nivelul prag al hipercapniei care provoacă trezire din somn este similar, în medie, între somnul non-REM şi cel REM la om, în timp ce nivelul de hipoxie asfixială (de exemplu, hipoxie de tipul apneei obstructive de somn) provoacă adesea excitare la saturaţii arteriale mai scăzute de oxigen în somnul REM decât somnul non-REM15 (vezi Fig. 7).

Totuși, hipoxia izocapnică este, în general, un stimul slab pentru a provoca trezirea din somn, iar pragul este similar, în medie, între somnul non-REM şi cel REM.15

Scăderea normală a ventilaţiei de la starea de veghe la somn are ca rezultat, de obicei, modificări banale ale saturaţiei arteriale de O2, deoarece Po2 arterială iniţială este pe porţiunea plată.

a curbei de disociere a oxihemoglobinei. Cu toate acestea, poate exista o scădere mai mare a saturaţiei arteriale de O2 de la starea de veghe la somn dacă un individ este iniţial hipoxemic şi, prin urmare, poziţionat iniţial pe porţiunea abruptă a curbei de disociere (vezi Fig. 85-7). Această situaţie poate fi observată la un individ aflat la altitudine, cu boală pulmonară sau cu ventilaţie deprimată şi/sau tulburări ale respiraţiei din orice motiv. Principiul fiziologic care decurge din aceste relatii este ca orice situatie care scade Po2 arterial in stare de veghe din orice motiv (ex. altitudine, boala pulmonara) predispune la agravarea hipoxemiei in somn, mai ales in somn REM.

Aplicaţie

Interacţiunile dintre răspunsurile ventilatorii la hipercapnie şi hipoxie şi trezirea din somn pot provoca respiraţie instabilă şi apnee centrală. Figura 85-8 prezintă aceste interacţiuni folosind răspunsurile ventilatorii la hipercapnie ca exemplu (vezi legenda pentru detalii suplimentare specifice Fig. 85-8). Ca regulă generală, totuşi, aceeaşi predispoziţie la respiraţie instabilă în timpul trezirii din somn se aplică şi răspunsurilor ventilatorii la hipoxie sau la hipercapnie şi hipoxie combinate (adică asfixia observată în respiraţia tulburată de somn). Principiul fiziologic care decurge din aceste interacţiuni este că orice separare a punctelor de echilibru pentru respiraţia stabilă în stare de veghe şi somn non-REM, din orice motiv, poate duce la respiraţie instabilă şi apnee centrală la debutul somnului, mai ales când debutul somnului urmează o perturbare a respiraţiei, cum ar fi trezirea din somn (vezi Fig. 85-8). O astfel de separare ar putea fi observată în unul sau mai multe scenarii relevante clinic. De exemplu, punctul de echilibru pentru ventilaţia în stare de veghe se poate deplasa spre stânga în situaţii de hiperventilaţie acută sau cronică cauzată de anxietate, insuficienţă cardiacă congestivă sau

Oscilaţii în respiraţie la începutul somnului şi excitare

AB

CD

ABCDE F

E

Figura 85-8 Schemă pentru a ilustra modul în care interacţiunile dintre răspunsurile ventilatorii la hipercapnie şi tranziţiile dintre somn şi veghe pot provoca respiraţie instabilă şi apnee centrală. Punctul de echilibru pentru respiraţia stabilă în stare de veghe este ilustrat de punctul A ( ) din graficul din stânga. Acest punct de echilibru intersectează răspunsul ventilator la creşterea PCO2 arterială (linia roşie) şi modificarea PCO2 arterială care rezultă dintr-o modificare a ventilaţiei (hiperbola metabolică, linia albastră). Răspunsul ventilator la creşterea PCO2 arterială în somnul non-REM şi REM este, de asemenea, prezentat (linii verzi şi, respectiv, maro). De asemenea, este arătat cum o scădere a PCO2 arterială în somnul non-REM poate duce la o ventilaţie redusă şi, în cele din urmă, la apnee (linie verde întreruptă). La debutul somnului, PCO2 arterial care a fost prezent anterior în stare de veghe (punctul A) produce o ventilaţie mai mică în somn conform extrapolării răspunsului ventilator la CO2 în somn (linia verde întreruptă, punctul B). Această scădere a ventilaţiei este disproporţionată cu rata metabolică, astfel încât ventilaţia creşte progresiv

către noua poziţie de echilibru a somnului (punctul C, •). Dacă pacientul se trezește din somn, atunci PCO2 arterial care reprezintă punctul de echilibru pentru respirația în somn ( ) reprezintă acum un stimul hipercapnic în funcție de răspunsul ventilator la CO2 în stare de veghe, astfel încât ventilația crește dramatic (punctele C la D). Nivelul ridicat de ventilaţie la punctul D este disproporţionat cu rata metabolică predominantă, astfel încât ventilația scade progresiv spre poziția de echilibru de veghe (punctele D la E,). Ciclul de epilare şi scădere a ventilației cu creșterea și scăderea stării de veghe și a somnului continuă până când somnul este stabilit. Principiul fiziologic care decurge din acest efect este că orice separare a punctelor de echilibru în starea de veghe şi somnul non-REM (şi •), din orice motiv, poate duce la respiraţie periodică şi apnee centrală la debutul somnului. O astfel de periodicitate şi apnee centrală sunt prezentate în graficul din dreapta. (© Richard L. Horner, PhD, Universitatea din Toronto.)

alte cauze. De asemenea, punctul de echilibru pentru ventilația de somn s-ar putea deplasa spre dreapta cu depresia respiratorie indusă de medicamente. În ambele cazuri, trezirea din somn în sine este cea care acționează ca perturbarea inițială pentru a provoca respirația instabilă și apneea centrală.

Tonusul motor al căilor respiratorii superioare şi răspunsurile la reflexul compensator sunt PARTICUL SENSIBILE LA DEPRESIA ÎN SOMMN

Principiu

Sursa cheie a impulsului respirator către grupul motor hipoglos este diferită de cea a neuronilor respiratori spinali; fiind din formațiunea reticulară pentru cei dintâi și din neuronii respiratori bulbospinali pentru cei din urmă (vezi Fig. 85-2 și 85-3). Ca o consecință a acestei și a altor caracteristici organizaționale, motoneuronii hipogloși nu sunt inhibați în expirare, spre deosebire de motoneuronii inspiratori spinali (vezi Fig. 85-3). Acest punct identifică faptul că activitatea mușchiului genioglos în expirație este pur și simplu o manifestare a aporturilor tonice predominante. Implicațiile cheie fiziologice și clinice ale acestui principiu organizațional sunt explicate în următoarea subsecțiune: „Aplicație". Deocamdată, totuși, este important să reiterăm că formațiunea reticulară conține grupuri de celule cu activitate dependentă de starea de somn (vezi „Vezi și somn" și Figurile 85-1 și 85-2). Această caracteristică organizațională conferă o modulare semnificativă a excitabilității pool-ului motor hipoglos în stările naturale somn-veghe, precum și o susceptibilitate specială la efectele supresoare ale medicamentelor neurodepresive (vezi Fig. 85-1).

Deși formațiunea reticulară exercită efecte majore asupra excitabilității bazinelor motorii ale căilor aeriene superioare, ea influențează bazinele motorii spinale prin intermediul tractului reticulo-spinal (vezi Fig. 85-3). În special, această influență reticulară asupra pool-ului de motor frenic este semnificativ redusă în comparație cu pool-urile de motor ale căilor

aeriene superioare, din cauza densității/impactului redus al acelor conexiuni reticulo-spinale. Implicațiile cheie fiziologice și clinice ale acestei caracteristici organizaționale sunt că mușchii căilor respiratorii superioare sunt mai susceptibili la modificări ale activității în starea de somn-veghe și cu medicamente neurodepresive decât este diafragma. Această noțiune

Aplicație

Există mai multe implicații care decurg din efectele diferențiale ale somnului asupra componentelor respiratorii și tonice ale activității mușchilor respiratori, în special pentru mușchii căilor respiratorii superioare (vezi Fig. 85-3). De exemplu, activitatea tonică a limbii și a musculaturii palatine contribuie atât la dimensiunea inițială, cât și la rigiditatea căilor respiratorii, iar activitatea scăzută în somn este legată de îngustarea căilor respiratorii și de patogeneza apneei obstructive de somn. Se crede că suprimarea activității mușchilor peretelui toracic în timpul somnului crește complianța peretelui toracic și contribuie la scăderea capacității reziduale funcționale: aceste efecte pot contribui la hipoventilație, în special la sugari, din cauza peretelui toracic deja foarte flexibil.

PRINCIPIUL GLOBAL: DIVERSE

TRAIECTORIILE POT CONDUCE LA UN FENOTIP DE DEZORDARE A SOMMNULUI

După cum sa subliniat în secțiunile anterioare, diferiți indivizi își pot „găsi drumul" către disfuncția respiratorie în somn din diferite motive; adică diferite combinații de factori contribuie atât la patogeneză, cât și la severitate în grade diferite. Având în vedere că implicarea acestor factori în patogeneza disfuncției respiratorii în somn poate varia, de asemenea, în interiorul și între subiecți, inclusiv în timpul nopții, între stările de somn și la diferite vârste și greutăți corporale și cu medicamente eliberate și fără prescripție medicală, nu există un mecanism critic pentru patogeneză și nici o țintă critică pentru terapia pentru toate tipurile de tulburări de respirație în somn. Provocarea clinică este de a concepe modalități simple și eficiente de a identifica fenotipul fiziologic al fiecărui pacient și de a viza mecanismele relevante care funcționează în fiecare individ. Pe scurt, diverse traiectorii pot duce la un fenotip tulburat de somn, iar mecanismele specifice care mediază traiectorii trebuie identificate pentru ca fiecare pacient să individualizeze terapia.

CONCEPTE RELEVANTE CLINIC ÎN CONTROLUL RESPIRATORII IDENTIFICATE CA „PERTURBAȚII"

OBEZITATEA

Prevalența ridicată și în creștere a obezității a condus la o apreciere tot mai mare a efectelor sale importante asupra funcției respiratorii. În timp ce sindroamele legate de obezitate ale apneei obstructive în somn și hipoventilației obezității sunt destul de bine definite, obezitatea afectează și alte afecțiuni, cum ar fi astmul și boala pulmonară obstructivă cronică.

Principiu

Efectele respiratorii ale obezității pot fi clasificate în linii mari în influenţe mecanice asupra căilor aeriene superioare şi a peretelui toracic, efecte neuroumorale ale diferitelor adipocitokine şi efecte posibile asupra impulsului respirator central, aşa cum este descris de punctul de referinţă al Pco2 arterial. Prin efectele sale mecanice, obezitatea are un impact asupra căilor aeriene superioare prin acumularea de grăsime în jurul spaţiului aerian care creşte tendinţa de colaps al căilor respiratorii.16 Presiunea transmurală de-a lungul căilor respiratorii faringiene este o variabilă importantă care determină permeabilitatea acesteia; depunerea de grăsime duce la o presiune transmurală mai negativă (mai puţin pozitivă), favorizând prăbuşirea acesteia. Depunerea de grăsime abdominală poate înrăutăţi şi mai mult permeabilitatea faringiană, determinând volume mici ale plămânilor la final de expirare care reduc dimensiunile căilor aeriene superioare prin scăderea forţelor de tracţiune. Volumele scăzute ale plămânilor cresc, de asemenea, câştigul plantei şi, prin urmare, creşte tendinţa spre respiraţie instabilă ca răspuns la o anumită perturbare (vezi „Câştig-ul buclei şi importanţa sa"). Prin generarea sa de citokine proinflamatorii, obezitatea a fost, de asemenea, implicată în inflamaţia căilor respiratorii, contribuind probabil la dezvoltarea astmului la persoanele obeze. Modelele de şoareci au sugerat un rol important pentru leptina în controlul respiraţiei; Şoarecii ob/ob cu deficit de leptin hipoventilează şi repleţia leptinei le restabileşte ventilaţia. Totuşi, impactul leptinei asupra ventilaţiei la oamenii cu obezitate este mai puţin clar.17 În cele din urmă, prin modificarea punctelor de referinţă ale Pco2 arterial, obezitatea poate afecta impulsul respirator central. Unii indivizi obezi morbid au valori crescute ale Pco2 arteriale, probabil ca urmare a retenţiei cumulate de CO2, iniţial în timpul somnului. Se crede că eliminarea CO2 după excitare este insuficientă pentru a elimina CO2 care s-a acumulat în timpul somnului antecedent; rezultatul este o creştere treptată a Pco2 arterială în timpul somnului, care în cele din urmă persistă în stare de veghe. Cu toate acestea, mecanismele genetice şi/sau neurobiologice de bază ale sindromului de hipoventilaţie obezităţii rămân de stabilit.

Aplicaţie

Obezitatea este principalul factor de risc reversibil pentru apneea obstructivă în somn. Date substanţiale arată importanţa pierderii în greutate în reducerea apneei şi amploarea desaturaţiilor de oxigen arteriale asociate. Cu toate acestea, mai multe puncte despre această relaţie dintre obezitate şi apneea obstructivă în somn merită un accent suplimentar. În primul rând, scăderea în greutate este dificil de realizat prin dietă şi exerciţii fizice şi, prin urmare, chirurgia bariatrică este utilizată din ce în ce mai mult în gestionarea apneei obstructive în somn. În al doilea rând, chiar şi cu o pierdere substanţială în greutate, îmbunătăţirea severităţii apneei obstructive în somn este adesea modestă. De exemplu, pierderea în greutate de 10,7 ± 0,7 kg a dus la o reducere a indicelui de apnee-hipopnee de numai 9,7 ± 2 evenimente pe oră de somn.18 Astfel, poate fi necesară o scădere în greutate considerabilă pentru a rezolva apneea pentru mulţi pacienţi. În al treilea rând, mai multe studii au arătat că, în urma scăderii în greutate fie medicale, fie chirurgicale, apneea obstructivă de somn se poate redezvolta în timp, chiar şi fără recăpătarea în greutate. Se

presupune că redistribuirea grăsimii şi îmbătrânirea contribuie ambele la reapariţia apneei de somn la aceşti pacienţi. În al patrulea rând, unele date, precum şi experienţa clinică sugerează că tratamentul apneei în somn este adesea asociat cu creşterea în greutate.19 Mecanismele care stau la baza acestei observaţii au fost dezbătute, dar sunt probabil legate de faptul că tratamentul apneei obstructive în somn reduce consumul de energie în timpul somnului şi restabileşte comportamentele sociale asociate cu aportul de calorii, cum ar fi ieşirea la cină. Indiferent de

INSUFICIENŢĂ CARDIACĂ

Literatura acumulată a sugerat o relaţie bidirecţională între tulburările de somn şi bolile de inimă.20 Privarea de somn şi apneea în somn au fost ambele asociate cu o incidenţă crescută a bolilor cardiovasculare. În plus, pacienţii cu boli cardiovasculare au o prevalenţă foarte mare a tulburărilor respiratorii de somn. De exemplu, aproximativ două treimi dintre pacienţii cu afectare a funcţiei sistolice a ventriculului stâng au apnee de somn fie centrală, fie obstructivă. Apneele obstructive şi centrale există pe un spectru; ele se manifestă adesea la acelaşi pacient şi pot avea mecanisme subiacente similare. Deşi există o anumită literatură fiziologică cu privire la mecanismele care stau la baza respiraţiei instabile în insuficienţa cardiacă congestivă, neurobiologia de bază este mai puţin bine definită. Cu toate acestea, lipsesc date terapeutice definitive, ceea ce face aceste asocieri interesante, dar în prezent nu reuşesc să îmbunătăţească îngrijirea pacientului.

Principiu

Mecanisme multiple stau la baza respiraţiei dezordonate la pacienţii cu boli de inimă. În primul rând, activitatea chemoreceptorilor este ridicată la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă şi apnee centrală în somn (respiraţie Cheyne Stokes) în comparaţie cu pacienţii cu insuficienţă cardiacă egală fără apnee centrală.21 Astfel, câştigul controlorului, o componentă majoră a câştigului general al buclei (vezi „Câştigul buclei şi importanţa sa"), este probabil mare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă cu apnee centrală în somn. La pacienţii cu edem pulmonar, hipoxemia este frecvent prezentă, ceea ce poate creşte şi mai mult impulsul ventilator. În al doilea rând, deoarece Pco2 arterial de bază este adesea scăzut la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă, aceşti pacienţi sunt mai aproape de pragul de apnee decât sunt pacienţii cu modele de respiraţie mai stabile (vezi „Respiraţia este dependentă de regularea feedback-ului în somn" şi „Excitarea din somn: consecinţe şi cauze ale tulburărilor respiratorii").22 reducerea rezervei de CO2.23 În al patrulea rând, acumularea de apă pulmonară extravasculară scade volumul pulmonar final expirator prin creşterea reculului pulmonar elastic, precum şi prin stimularea receptorilor juxtacapilari pentru a conduce ventilaţia. Formarea edemului în jurul căilor aeriene superioare poate fi, de asemenea, importantă în predispoziţia la închiderea căilor aeriene superioare observată în insuficienţa cardiacă congestivă.24 Astfel, atât apneea obstructivă cât şi cea centrală de somn se pot dezvolta la aceşti pacienţi din cauza controlului ventilator instabil, precum şi a mecanicii faringiene afectate.

Aplicaţie

Tratamentul respiraţiei tulburări de somn în insuficienţa cardiacă congestivă se concentrează pe terapia pentru insuficienţa cardiacă subiacentă. Medicamentele pentru promovarea diurezei şi reducerea postîncărcării cardiace pot reduce predispoziţia la respiraţie instabilă. Terapia diuretică poate reduce apa pulmonară extravasculară, presiunea atrială stângă şi edemul căilor aeriene superioare. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei pot îmbunătăţi funcţia cardiacă, ducând astfel la scăderea presiunilor de umplere cardiacă şi la îmbunătăţirea edemului pulmonar prin creşterea fluxului înainte. Alte terapii, cum ar fi oxigenul şi acetazolamida, pot ajuta la stabilizarea respiraţiei,25 în special pentru pacienţii cu câştig crescut al buclei. Acest efect poate fi mediat printr-o reducere a câştigului buclei, ea însăşi probabil datorită unei reduceri a sensibilităţii sistemului de control ventilator (adică, câştigul controlerului, vezi Fig. 85-6). Terapia nazală cu presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii poate aduce beneficii unor pacienţi, deşi respiraţia dereglată persistă frecvent.26 În teorie, presiunea pozitivă a căilor respiratorii ar trebui să fie benefică pentru aceşti pacienţi, deoarece poate reduce preîncărcarea cardiacă, precum şi postsarcina. Studiile multicentrice care evaluează impactul terapiei cu presiune pozitivă asupra rezultatului clinic sunt în curs de desfăşurare. Datele de până acum sugerează, dar nu definitive, că tratamentul apneei obstructive sau centrale a somnului este benefic pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă.

ÎMBĂTRÂNIRE

Îmbătrânirea este un factor de risc major pentru apneea obstructivă şi centrală în somn. În afară de copiii, care prezintă risc de apnee obstructivă în somn dacă au hipertrofie adenoamigdaliană, prevalenţa apneei obstructive în somn creşte odată cu vârsta. Pentru femei, menopauza este un factor de risc, în timp ce, la bărbaţi, apneea obstructivă în somn devine din ce în ce mai frecventă odată cu vârsta înaintată. Apneea centrală în somn este mai puţin frecventă la copii şi, de asemenea, creşte în prevalenţă odată cu creşterea în vârstă. Cu toate acestea, mecanismele care stau la baza acestor observaţii sunt neclare.

Principiu

Îmbătrânirea influenţează multe dintre trăsăturile fiziologice care stau la baza apneei de somn. Îmbătrânirea a fost asociată cu afectarea multor reflexe importante pentru permeabilitatea căilor aeriene superioare; Un astfel de reflex este reflexul de presiune negativă care creşte activitatea muşchilor dilatatori faringieni ca răspuns la presiunile subatmosferice de colaps a căilor respiratorii.27 Astfel de deficienţe reflexe plus pierderea rezistenţei ţesutului de tracţiune în timp contribuie probabil la creşterea observată a colapsibilităţii căilor respiratorii faringiene în timpul somnului la persoanele mai în vârstă, comparativ cu persoanele mai tinere. Deoarece grăsimea tinde să se depună, de asemenea, în mod preferenţial în jurul căilor respiratorii superioare odată cu îmbătrânirea, tampoanele de grăsime parafaringiene sunt mărite în dimensiune la persoanele mai în vârstă, comparativ cu persoanele mai tinere, independent de greutatea corporală totală. De asemenea, se ştie că îmbătrânirea reduce reculul elastic pulmonar, deşi impactul acestei descoperiri asupra mecanicii faringiene rămâne neclar. În ceea ce priveşte controlul respiraţiei, mai multe studii au arătat că nu există un impact major al îmbătrânirii asupra

câştigului general al buclei, deşi cercetările în curs examinează în continuare această problemă.

Aplicaţie

Având în vedere că mecanismele care stau la baza apneei de somn la persoanele în vârstă pot fi diferite de cele la persoanele mai tinere, pot exista implicaţii clinice ale acestor constatări. De exemplu, o abordare individualizată a terapiei poate viza un reflex de presiune negativ afectat la un individ în vârstă prin manipularea farmacologică a componentelor sale senzoriale sau neuronale centrale, în timp ce alte abordări pot fi mai fructuoase la pacienţii tineri cu apnee obstructivă în somn. În plus, deoarece mecanismele care stau la baza apneei pot diferi la persoanele în vârstă, consecinţele adverse pot fi diferite la pacienţii cu apnee obstructivă de somn mai în vârstă decât la cei tineri. De exemplu, presiunile esofagiene devin mai puţin negative la pacienţii vârstnici cu apnee obstructivă în somn în comparaţie cu pacienţii mai tineri29, probabil din cauza diferenţelor legate de îmbătrânire fie în pragul de excitare, fie în impulsul ventilator. Deoarece presiunea esofagiană este un surogat pentru presiunea din afara inimii, ar fi prezis că presiunile cardiace transmurale (şi, prin urmare, stresul/postîncărcarea peretelui cardiac) ar fi mai mici la pacienţii mai în vârstă decât la pacienţii cu apnee obstructivă în somn. Astfel de constatări fiziopatologice pot ajuta la explicarea lipsei aparente de consecinţe asupra apneei obstructive în somn la pacienţii vârstnici comparativ cu cei mai tineri.30 Într-adevăr, apneea în somn la adulţii în vârstă poate fi o afecţiune diferită faţă de persoanele mai tinere, cu cauze, consecinţe şi abordări terapeutice diferite.

ALTE CONDIŢII CLINICE

Majoritatea tulburărilor respiratorii prezintă o deteriorare a schimbului de gaze în timpul somnului. Principiile şi mecanismele fiziologice integrative care stau la baza acestei înrăutăţiri în somn sunt explicate în „Mecanisme fiziologice integrative care stau la baza disfuncţiei respiratorii şi a instabilităţii în somn". Deşi baza neurobiologică care stă la baza anomaliilor observate este mai puţin înţeleasă, mai multe principii pot fi discutate în continuare cu privire la sindroamele de hipoventilaţie, boala neuromusculară şi boala pulmonară parenchimoasă.

Principii

Cel puţin trei factori sunt probabil critici pentru deteriorarea schimbului de gaze care se observă frecvent în timpul somnului la pacienţii cu tulburări respiratorii. În primul rând, influenţele comportamentale sau stimulul de veghe asupra respiraţiei introduse în „Mecanismele fiziologice integratoare care stau la baza disfuncţiei respiratorii şi a instabilităţii în timpul somnului" şi în Figura 85-5 sunt retrase la trecerea de la starea de veghe la somnul non-REM. În consecinţă, odată cu debutul somnului, impulsul pentru ventilaţie este redus aproape imediat. Ca urmare, nivelurile arteriale de Pco2 tind să crească în somn, iar hipoventilaţia tinde să se agraveze la pacienţii cu acidoză respiratorie. În timpul somnului REM, totuşi, influenţele comportamentale pot fi restabilite într-o oarecare măsură

în comparaţie cu somnul non-REM, ceea ce duce la îmbunătăţirea schimbului de gaze la unii pacienţi (vezi „Respiraţia depinde de reglarea feedback-ului în somn"). În al doilea rând, aşa cum sa discutat mai devreme, căile aeriene superioare se îngustează în timpul somnului non-REM, astfel încât câştigul controlorului, aşa cum este definit de răspunsul la chimio, este redus. Această reducere a câştigului controlerului duce la o ventilaţie minute mai scăzută pentru orice creştere dată a Pco2 arterial. În al treilea rând, în timpul somnului REM, există atonie a muşchilor accesorii ai respiraţiei, astfel încât pacienţii dependenţi de aceşti muşchi devin mai dependenţi de activitatea diafragmatică pentru a obţine ventilaţie. Pentru unii pacienţi, somnul REM duce astfel la hipercapnie şi hipoxemie marcată din cauza unei scăderi concomitente a chimiosensibilităţii în comparaţie cu somnul non-REM (vezi „Chemosenzori şi Chemoreflexes"). Volumul pulmonar expirator final scade, de asemenea, în diferite etape ale somnului, probabil ca o funcţie a scăderii puterii motorii către muşchii peretelui toracic, ceea ce duce la o capacitate reziduală funcţională redusă şi o tendinţă crescută pentru desaturarea oxigenului şi respiraţia instabilă prin modificări ale creşterii plantelor (vezi „Câştigul de buclă şi importanţa sa").

Aplicaţie

Condiţiile menţionate mai sus conduc la deteriorarea schimbului de gaze la pacienţii cu majoritatea afecţiunilor respiratorii, inclusiv cei cu hipoventilaţie, boală neuromusculară şi boală pulmonară parenchimoasă.

Hipoventilatie. Pacienţii cu hipercapnie iniţială prezintă adesea o agravare a hipercapniei în timpul somnului non-REM. Efectul somnului REM este destul de variabil, totuşi, deoarece unii pacienţi, cum ar fi cei cu sindrom de hipoventilaţie congenital central, văd de fapt o îmbunătăţire a schimbului de gaze în timpul somnului REM. Pe de altă parte, unii pacienţi cu hipoventilaţie, cum ar fi cei cu hipoventilaţie obezitate, pot prezenta o înrăutăţire suplimentară a schimbului de gaze în timpul somnului REM decât în somnul non-REM. În general, ventilaţia pe două niveluri este eficientă în menţinerea schimbului de gaze în timpul somnului non-REM şi REM la pacienţii cu hipoventilaţie. Au fost luate în considerare şi diverşi stimulenţi respiratori, dar în general rezultatele au fost dezamăgitoare.

Boli neuromusculare. Pacienţii cu boală neuromusculară se confruntă, de asemenea, cu o deteriorare a schimbului de gaze în timpul somnului non-REM, cu o agravare suplimentară în timpul somnului REM. Pierderea stimulului de veghe, compromisul tonusului motor al căilor aeriene superioare, atonia muşchilor respiratori accesorii în timpul somnului REM şi scăderea capacităţii funcţionale reziduale pot contribui toate la compromisul respirator la aceşti pacienţi. Tratamentul acestor pacienţi implică abordarea cauzei de bază (dacă este posibil) şi utilizarea ventilaţiei binivel neinvazive ca parte a îngrijirii de susţinere.

Boala pulmonară parenchimoasă. La pacienţii cu boală pulmonară parenchimoasă, cum ar fi emfizemul sau fibroza pulmonară, mecanisme similare pot sta la baza agravării schimbului de gaz experimentat în timpul somnului non-REM şi REM.

Tratamentul este din nou de susţinere; tratamentul ar trebui să abordeze şi boala pulmonară de bază, în măsura posibilului. Există, de asemenea, un subgrup de pacienţi cu aşa-numitul sindrom de suprapunere, care constă în combinarea bolii pulmonare obstructive cronice cu apnee obstructivă în somn. Se ştie că aceşti pacienţi au o mortalitate cardiovasculară în exces, deşi niciun studiu clinic până în prezent nu a abordat tratamentul optim al acestor pacienţi suprapuneri.

TERAPIA INDIVIDUALIZĂ ŢINTĂ MECANISME SUBIACENTE

Tratamentul actual de elecţie pentru apneea obstructivă de somn este presiunea nazală continuă pozitivă a căilor respiratorii. Această opţiune de tratament are o eficacitate excelentă, dar este adesea slab tolerată, ceea ce duce la rezultate variabile în practica clinică. Există terapii alternative, dar acestea au, de asemenea, o eficacitate limitată şi pot fi atât costisitoare, cât şi greoaie pentru pacient. Ca rezultat, mulți anchetatori au pledat pentru cercetări ulterioare bazate pe mecanicism pentru a defini o nouă terapie

abordări bazate pe predispoziția individuală la respiraţie tulburată de somn. Aprecierea naturii multifactoriale a apneei obstructive în somn31 a deschis calea către tratamentul acestei tulburări bazat pe mecanisme subiacente; de exemplu, pot exista anomalii anatomice la nivelul palatului moale (velofaringe) sau în spatele limbii (spaţiul aerian retroglos). Studiile clinice arată că căile respiratorii superioare se prăbuşesc aproape întotdeauna la nivelul velofaringelui la pacienții cu apnee obstructivă în somn, dar la aproximativ jumătate dintre aceşti pacienţi obstrucția se extinde şi caudal către spaţiul aerian retroglos. Pentru acei indivizi cu o problemă primară de compromis velofaringian, chirurgia palatinală, cum ar fi uvulopalatofaringoplastia, ar fi prezisă a avea o eficacitate rezonabilă, dar mai puțin pentru persoanele cu colaps al căilor respiratorii retroglose.

Pentru acei indivizi cu apnee obstructivă în somn determinată în primul rând de creşterea creşterii buclei, intervenţiile care scad efectiv câştigul buclei, cum ar fi oxigenul inhalat sau acetazolamida orală, ar putea îmbunătăţi anomaliile respiratorii. Unii indivizi pot avea o problemă primară a tonusului muscular al căilor respiratorii superioare în somn şi/sau răspunsuri compensatorii reflexe; astfel de indivizi pot răspunde la abordări farmacologice pentru a creşte producţia hipoglosă33 sau potenţial la stimularea nervului hipoglos.34 Persoanele care au factori predispozanţi multipli care contribuie la apneea obstructivă în somn pot beneficia de combinaţii de terapii pentru a rezolva anomaliile subiacente. Potenţialul unei abordări individualizate a terapiei cu apnee obstructivă în somn bazată pe mecanismele de bază a primit atenţie folosind conceptul de medicină personalizată. Acest concept poate fi aplicat spectrului de anomalii respiratorii în timpul somnului.

Puncte cheie

Apneea obstructivă în somn este frecventă, având consecinţe neurocognitive şi cardiovasculare majore. Combinaţiile de anomalii anatomice ale căilor respiratorii superioare, instabilităţi în controlul ventilaţiei şi variaţii în controlul muşchilor dilatatori ai

căilor aeriene superioare contribuie la predispoziţia la obstrucţia căilor aeriene superioare la un individ.

Somnul non-REM plus stările cerebrale neurodepresive induse de sedative şi anestezice sunt asociate cu o putere motorie hipoglosă redusă care poate contribui la obstrucţia căilor aeriene superioare, în special la persoanele care sunt predispuse anatomic.

Somnul REM este asociat cu atonia generalizată a muşchilor scheletici care afectează, de asemenea, tonusul în dilatatorii căilor aeriene superioare, cum ar fi genioglosul. Se crede că mecanismele de atonie a muşchilor genioglos includ retragerea intrărilor excitatoare din grupurile de celule dependente de veghe şi inhibarea activă mediată printr-o cale a receptorului muscarinici cuplată la canalele de potasiu cuplate cu proteina G.

Narcoticele opioide contribuie la apneea centrală şi la depresia respiratorie prin activarea receptorilor opioizi şi, prin urmare, suprimând producţia din complexul pre-Botzinger. Complexul pre-Botzinger este o sursă cheie de generare a ritmului respirator care conduce expresia activităţii ritmice în alte componente ale reţelei respiratorii.

Narcoticele opioide pot contribui, de asemenea, la depresia respiratorie severă în somn, prin tocirea stimulării tonice excitatorii a stării de veghe a reţelei respiratorii, în special la cei cu tulburări de respiraţie în somn, care sunt dependenţi de astfel de inputuri comportamentale tonice.

Obezitatea contribuie la apneea obstructivă de somn în primul rând prin efectele anatomice asupra căilor aeriene superioare şi a peretelui toracic, deşi influenţele adipocitokinelor asupra controlului ventilaţiei pot fi, de asemenea, importante.

Câştigul buclei este un termen de inginerie folosit pentru a descrie predispoziţia la instabilitate într-un sistem de control cu feedback. Câştigul de buclă crescut defineşte un sistem care este predispus la instabilitate, adică unul care poate dezvolta un comportament periodic cu perturbări chiar minore. Insuficienţa cardiacă congestivă este asociată cu un câştig crescut al buclei. Ca urmare, pacienţii cu insuficienţă cardiacă suferă frecvent de apnee în somn.

Îmbătrânirea este asociată cu afectarea reflexelor de protecţie a căilor respiratorii superioare şi modificări anatomice care pot face ca căile respiratorii faringiene vulnerabile la colaps. Pacienţii mai în vârstă cu apnee obstructivă în somn pot avea consecinţe modificate ale acestei tulburări, deoarece patofiziologia de bază a stării lor poate fi diferită de cea la pacienţii tineri cu apnee obstructivă în somn. De exemplu, variaţii mai mici ale presiunii subatmosferice intratoracice ale căilor respiratorii la pacienţii mai în vârstă faţă de cei mai tineri pot reduce riscul cardiovascular prin reducerea stresului peretelui cardiac.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP: Fiziopatologia apneei în somn. Physiol Rev 90:47-112, 2010.

Eastwood PR, Malhotra A, Palmer LJ, et al: Apneea obstructivă în somn: de la patogeneză la tratament: controverse actuale şi direcţii viitoare. Respirologie 15:587-595, 2010.

Eckert DJ, White DP Jordan AS, et al: Definirea cauzelor fenotipice ale apneei obstructive de somn: identificarea unor noi ţinte terapeutice. Am J Respir Crit Care Med 188:996-1004, 2013.

Horner RL: Controlul neuronal central al neuronilor respiratori şi motoneuronilor în timpul somnului. În Kryger MH, Roth T, Dement WC, editori: Principles and practice of sleep medicine, ed 5, St. Louis, 2011, Elsevier Saunders, pp 237-249.

Horner RL: Controlul neuronal al căilor aeriene superioare: mecanisme fiziologice integrative şi relevanţă pentru respiraţia tulburată de somn. Compr Physiol 2:479-535, 2012.

Referinţe

McGinty D, Szymusiak R: Comutatorul somn-veghe: un ceas cu alarmă neuronal. Nat Med 6:510-511, 2000.

Saper CB, Scammell TE, Lu J: Reglarea hipotalamică a somnului şi a ritmurilor circadiene. Nature 437:1257-1263, 2005.

Grace KP, Hughes SW, Horner RL: Identificarea mecanismului care mediază suprimarea muşchiului geniogloss în somnul REM. Am J Respir Crit Care Med 187:311-319, 2013.

Franks NP: Anestezie generală: de la ţinte moleculare la căile neuronale ale somnului şi trezirii. Nat Rev Neurosci 9:3 70-386, 2008.

Horner RL: Controlul neuronal central al neuronilor respiratori şi motoneuronilor în timpul somnului. În Kryger MH, Roth T, Dement WC, editori: Principles and practice of sleep medicine, ed 5, St. Louis, MO, 2011, Elsevier, Saunders, pp 237-249.

Smith JC, Ellenberger HH, Ballanyi K şi colab.: Complexul pre-Botzinger: o regiune a trunchiului cerebral care poate genera ritm respirator la mamifere. Science 254:726-729, 1991.

McKay LC, Janczewski WA, Feldman JL: Respiraţia tulburată de somn după ablaţia ţintită a neuronilor complexului preBotzinger. Nat Neurosci 8:1142-1144, 2005.

Grey PA, Janczewski WA, Mellen N şi colab.: Respiraţia normală necesită neuronii care exprimă receptorii neurokinin-1 complexului preBotzinger. Nat Neurosci 4:927-930, 2001.

Montandon G, Qin W, Liu H şi colab.: neuronii care exprimă receptorul neurokinin-1 complex PreBotzinger mediază depresia respiratorie indusă de opioide. JNeurosci 31:1292-1301, 2011.

Orem J: Neuronii respiratori şi somnul. În Kryger MH, Roth T, Dement WC, editori: Principles and practice of sleep medicine, ed 2, Philadelphia, 1994, Saunders, pp 177-193.

Guyenet PG, Stornetta RL, Bayliss DA, Mulkey DK: Nucleu retrotrapezoid: un test de turnesol pentru identificarea chemoreceptorilor centrali. Exp Physiol 90:247-253, discuţie 253-247, 2005.

Phillipson EA, Bowes G: Controlul respiraţiei în timpul somnului. În Cherniack NS, Widdicombe JG, editori: Manual de fiziologie, secţiunea 3, Sistemul respirator, Vol II, Controlul respiraţiei, partea 2, Bethesda, MD, 1986, Societatea Americană de Fiziologie, pp 649-689.

Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP: Fiziopatologia apneei în somn. Physiol Rev 90:47-112, 2010.

Nemati S, Edwards BA, Sands SA, et al: Caracterizarea bazată pe model a stabilităţii ventilatorii folosind respiraţia spontană. J Appl Physiol 111:55-67, 2011.

Douglas NJ: Fiziologia respiratorie: înţelegerea controlului ventilaţiei. În Kryger MH, Roth T, Dement WC, editori: Principles and practice of sleep medicine, ed 5, St. Louis, 2011, Elsevier Saunders, pp 250-258.

Malhotra A, Hillman D: Obezitatea şi plămânul: 3. Obezitatea, respiraţia şi terapia intensivă. Thorax 63:925-931, 2008.

O'Donnell CP, Schaub CD, Haines AS, et al: Leptina previne depresia respiratorie în obezitate. Am J Respir Crit Care Med 159:1477-1484, 1999.

Kuna ST, Reboussin DM, Borradaile KE, et al: Efectul pe termen lung al pierderii în greutate asupra severităţii apneei obstructive în somn la pacienţii obezi cu diabet de tip 2. Sleep 36:641-649A, 2013.

Redenius R, Murphy C, O'Neill E, et al: Does CPAP conduce la modificarea IMC? J Clin Sleep Med 4:205-209, 2008.

Kasai T, Floras JS, Bradley TD: Apneea în somn şi bolile cardiovasculare: o relaţie bidirecţională. Circulaţie 126:1495-1510, 2012.

Javaheri S: Un mecanism al apneei centrale de somn la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. N Engl J Med 341:949-954, 1999.

Xie A, Skatrud JB, Puleo DS şi colab.: Pragul de apnee-hipopnee pentru CO2 la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Am J Respir Crit Care Med 165:1245-1250, 2002.

Chenuel BJ, Smith CA, Skatrud JB, et al: Creşterea înclinaţiei pentru apnee ca răspuns la creşterile acute ale presiunii atriale stângi în timpul somnului la câine. J Appl Physiol 101:76-83, 2006.

White LH, Bradley TD: Rolul deplasării lichidului rostral nocturn în patogeneza apneei obstructive şi centrale în somn. J Physiol 591:1179-1193, 2013.

Edwards BA, Connolly JG, Campana LM şi colab: Acetazolamida atenuează răspunsul ventilator la excitare la pacienţii cu apnee obstructivă de somn. Somnul 36:281-285, 2013.

Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ şi colab.: Presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii pentru apneea centrală în somn şi insuficienţa cardiacă. N Engl J Med 353:2025-2033, 2005.

2 7. Malhotra A, Huang Y, Fogel R, et al: Aging influences on pharyngeal anatomy and physiology: the predisposition to pharyngeal collapse. Am J Med 119(1):72.e9-e14, 2006.

Wellman A, Malhotra A, Jordan AS, et al: Chemical control stability in the elderly. J Physiol 581:291-298, 2007.

Kobayashi M, Namba K, Tsuiki S şi colab.: Caracteristici clinice în două subgrupe de sindrom de apnee obstructivă în somn la vârstnici: comparaţie între cazurile cu debut la vârstnici şi la vârsta mijlocie. Cufă 137:1310-1315, 2010.

Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB şi colab.: Studiu prospectiv al apneei obstructive în somn şi al bolii coronariene incidente şi al insuficienţei cardiace: studiul sănătăţii inimii în somn. Circulaţie 122:352-360, 2010.

Eckert DJ, White DP, Jordan AS, et al: Definirea cauzelor fenotipice ale apneei obstructive de somn: identificarea unor noi ţinte terapeutice. Am J Respir Crit Care Med 188(8):996-1004, 2013.

Horner RL: Controlul neuronal al căilor aeriene superioare: mecanisme fiziologice integrative şi relevanţă pentru respiraţia tulburată de somn. Compr Physiol 2:479-535, 2012.

Eastwood PR, Malhotra A, Palmer LJ, et al: Apneea obstructivă în somn: de la patogeneză la tratament: controverse actuale şi direcţii viitoare. Respirologie 15:587-595, 2010.

Schwartz AR, Barnes M, Hillman D şi colab.: Răspunsuri acute ale căilor aeriene superioare la stimularea nervului hipoglos în timpul somnului în apneea obstructivă a somnului. Am J Respir Crit Care Med 185:420-426, 2012.

HIPOCAPNIE ŞI HIPERCAPNIE

GERARD F. CURLEY, MB, MSc, PhD • BRIAN P. KAVANAGH, MB •

JOHN G. LAFFEY, MD, MA

INTRODUCERE

REGLAREA TENSIUNII CO2 ATERIALE

CAUZELE CO2 ATERIAL ALTERAT

Hipercapnie sau hipocapnie accidentală

Hipercapnie permisivă

Hipercapnie sau hipocapnie deliberată

TRANSPORTUL CO2 ÎN SÂNGE

Hipercapnie indusă de oxigen

EFECTELE MOLECULARE ALE CO2

Acid bază şi echilibru ionic

Funcţia proteinelor şi efectele metabolice

EFECTELE SISTEMULUI RESPIRATOR

Vasculatura pulmonară

Rezistenţa căilor respiratorii şi conformitatea pulmonară Schimb de gaz

Funcţia diafragmatică

EFECTELE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Fluxul sanguin cerebral

Hipocapnie şi vasoconstricţie cerebrală

Perfuzia cerebrală - flux versus volum

Oxigenarea cerebrală

EFECTELE SISTEMULUI CARDIOVASCULAR

Circulaţia sistemică

Efectele splanhnice ale CO2 alterat

INFLAMAȚIE ŞI REPARARE

Mediator Productie

Activarea complementului

Generaţia de radicali liberi

Răspunsul imun înnăscut

Răspunsul imun adaptiv

Proliferarea bacteriană

EFECTELE CO2 ASUPRA REPARAȚIEI ȘI REZOLUȚIEI

Restaurarea integrităţii epiteliale

Permeabilitatea pulmonară şi clearance-ul fluidelor

DETECȚIA CELULARĂ ȘI ACTIVAREA GENELOR

Mecanisme de detecţie celulară

Activarea genelor

FIZIOPATOLOGIE PULMONARĂ

Modele preclinice

Sindromul de insuficienţă respiratorie acută

Astm

Boala pulmonară obstructivă cronică

Insuficienţă respiratorie neonatală şi pediatrică

FIZIOLOGIA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Modele preclinice

Leziuni cerebrale traumatice

Leziuni cerebrale neonatale

Accident vascular cerebral acut

Impact neuropsihologic

Ischemia cerebrală

FIZIOPATOLOGIE CARDIOVASCULARĂ

Ischemia miocardică

Tulburări de ritm cardiac

Oxigenarea sistemică

Dovezi clinice

INFECȚIE ŞI SEPSIS

Pneumonie experimentală

Sepsis experimental

ABORDARI PENTRU MINIMIZAREA HIPERCAPNIEI

Strategii de reducere a ventilației oscilatorii de înaltă frecvență în spațiul mort Tehnologii extracorporale care tamponează o acidoză hipercapnică

INTRODUCERE

Dioxidul de carbon (CO_2) este produs în timpul respirației celulare aerobe şi este un „produs rezidual" produs de toate formele de viață aerobe. Tensiunea CO_2 arterială (Pco_2 arterială) reprezintă echilibrul dintre CO_2 produs, CO_2 eliminat şi, în unele cazuri, CO_2 inspirat (fie reinspirat, fie adăugat direct în circuitul respirator). CO_2 inspirat ($Fico_2$) este de obicei neglijabil, în timp ce modificările producției de CO_2 sunt un factor neobişnuit, dar posibil, la tensiunea sistemică de CO_2. De exemplu, producția de CO_2 crește în stări hipermetabolice precum febra sau tireotoxicoza; cu toate acestea, acestea sunt în general compensate de creşteri modeste ale ventilației alveolare, suficiente pentru a normaliza Pco_2 arterial. Prin urmare, în scopuri practice, cel mai important determinant al Pco_2 arterial este rata de eliminare a acestuia.

Hipocapnia rămâne o componentă comună – şi în general subapreciată – a multor stări de boală, inclusiv astmul bronşic uşor precoce, edem pulmonar la altitudine mare şi leziunea pulmonară acută. În plus, inducerea deliberată a hipocapniei rămâne o practică comună, chiar dacă controversată, atât la adulți, cât şi la copiii cu leziuni cerebrale acute, ca strategie de control al presiunii intracraniene crescute. În schimb, hipercapnia a fost evitată în mod istoric de către clinicieni, cu volume mare mare şi ventilație minute utilizate pentru a normaliza Pco_2 arterial, într-un efort de a o menține într-un interval „fiziologic normal".

Progresele în înțelegerea actuală a biologiei CO_2 au determinat ideea că hipocapnia sau hipercapnia pot juca roluri în dezvoltarea disfuncției acute de organ sau a leziunii.1 În

modelele preclinice, hipercapnia deliberată poate proteja împotriva leziunilor pulmonare şi sistemice ale organelor, dincolo de efectele volumului curent redus. În plus, hipocapnia poate exercita efecte dăunătoare independente. Datele clinice limitate sugerează potenţiale efecte benefice ale hipercapniei la pacienţii expuşi la întindere pulmonară mare. Acest capitol trece în revistă starea clinică actuală a hipocapniei şi hipercapniei în sănătate şi boală, discută informaţiile obţinute din studiile de bază ale CO2, identifică preocupările cheie nerezolvate cu privire la hipocapnie şi hipercapnie şi ia în considerare potenţialele implicaţii clinice pentru managementul pacienţilor cu boli pulmonare.

REGLEMENTAREA ATERIALĂ

TENSIUNEA CO2

În sănătate, Pco2 arterial este strâns reglat printr-o buclă de feedback între tensiunea CO2 şi ventilaţia alveolară. CO2 are un rol fundamental în reglarea şi controlul respiraţiei, iar acidoza hipercapnică este un puternic stimulent ventilator. Celulele glomusului de tip I din corpul carotidian din apropierea bifurcaţiei arterei carotide şi neuronii chimiosensibili din numeroase regiuni ale trunchiului cerebral răspund la modificările pH-ului şi ale Pco2 arterial. În timpul respiraţiei normale, chemoreceptorii carotidieni sunt critici pentru menţinerea nivelurilor stabile ale Pco2 arteriale. totuşi, neuronii centrali chimiosensibili exercită o contribuţie cantitativ mai mare la stimularea ventilaţiei ca răspuns la hipercapnie.3

Efectul modificărilor Pco2 arteriale asupra ventilaţiei este – cel puţin parţial – dependent de pH, prin producerea de protoni ca urmare a combinaţiei sale spontane şi catalizate de anhidraza carbonică cu apă pentru a forma acid carbonic, care la rândul său se disociază pentru a forma ioni de bicarbonat (HCO-) şi H+. Modificările nivelurilor de CO2 şi CO2/H+ sunt detectate în neuronii chimiosensibili speciali din corpul carotidian şi în mai multe regiuni ale creierului posterior4,5, deşi nu este sigur dacă aceste celule detectează pH, CO2, HCO- sau un gradient de pH în membrana celulară. Cu toate acestea, răspunsul ventilator la hipercapnie este mai mare decât cel la acidoza metabolică6,7 sugerând existenţa unui receptor CO2. Chemoreceptorii periferici par să răspundă în primul rând la modificări ale concentraţiilor arteriale de Po2 şi H+, iar funcţia lor este de a menţine constante concentraţiile arteriale de Po2 şi H+. Chemoreceptorii centrali par să răspundă în primul rând la modificări ale nivelurilor de CO2/H+ şi acţionează pentru a menţine constantă concentraţia de H+ a lichidului cefalorahidian. Orice modificare acută a H+ în aceste compartimente este contracarată aproape instantaneu prin modificări ale ventilaţiei pulmonare şi corectată mai lent de rinichi.8

CAUZELE CO2 ATERIAL ALTERAT

Pco2 arterial este de obicei exprimat în termeni de relaţie între producţia de CO2, eliminarea CO2 şi, rareori, o contribuţie a CO2 inspirat (Fico2 este de obicei aproape de zero).

producţia de CO2

PaCO2 + inspirat [CO2]

2 eliminarea CO2

HIPERCAPNIE SAU HIPOCAPNIE ACCIDENTALA

Hipercapnia accidentală este raportată cel mai frecvent în sala de operaţie sau în secţia de terapie intensivă şi se datorează erorilor asociate cu ventilaţia mecanică. Erorile cheie sunt cele care duc la hipoventilaţie, cum ar fi deconectarea circuitului sau ventilaţia minute inadecvată. Alternativ, gazul expirat (care conţine aproximativ 5% CO2) poate fi reinspirat ca urmare a conexiunii defectuoase a circuitului sau a epuizării absorbanţilor de CO2.9

Cauzele suplimentare ale hipercapniei acute includ hipoventilaţia secundară depresiei respiratorii induse de medicamente10 sau obstrucţia severă a căilor respiratorii, cum ar fi starea astmatică11 sau aspiraţia masivă (de exemplu, inhalarea cerealelor).12 Creşterea spaţiului mort (de exemplu, embolie pulmonară) va duce la scăderea ventilaţiei alveolare şi hipercapnie dacă ventilaţia este fixată mecanic (de exemplu, ventilaţia este fixată mecanic). în majoritatea cazurilor, pacientul va creşte ventilaţia minut pentru a menţine CO2 în intervalul normal sau uşor scăzut. Hipercapnia cronică poate rezulta din boli pulmonare restrictive sau obstructive progresive, cum ar fi fibroza pulmonară sau boala obstructivă cronică a căilor respiratorii sau apneea obstructivă în somn. Creşterile producţiei de CO2 pot rezulta din stări hipermetabolice precum febră, sepsis, hipertermie malignă, criză tiroidiană sau, uneori, supraalimentare. În plus, utilizarea tampoanelor de bicarbonat (NaHCO3) are ca rezultat generarea de exces de CO2. În sfârşit, creşterile semnificative ale producţiei de CO2 vor creşte direct Pco2 arterial dacă ventilaţia alveolară nu este crescută; totuşi, chiar şi o uşoară creştere a ventilaţiei alveolare va compensa cu uşurinţă acest lucru.

În cadrul ventilaţiei mecanice, hipocapnia accidentală ar putea fi mai frecventă decât hipercapnia accidentală, mai ales în absenţa monitorizării CO2 la sfârşitul fluxului, cum ar fi în afara sălii de operaţie. Într-un studiu, hipocapnia severă (CO2 expirat final <30 mm Hg) a fost găsită la 70% dintre pacienţii transferaţi cu elicopterul la un centru de traumatologie din SUA.13 La copii, hipocapnia accidentală se dezvoltă uşor în timpul ventilaţiei de înaltă frecvenţă sau în timpul suportului extracorporeal (de exemplu, oxigenarea membranei extracorporale [ECMO], bypass cardiopulmonar114-16).

HIPERCAPNIE PERMISIVĂ

Hipercapnia permisivă se referă la Pco2 arterială crescută care rezultă din hipoventilaţia pacienţilor ventilaţi mecanic, care are ca scop reducerea leziunilor pulmonare asociate ventilatorului (de exemplu, sindromul de detresă respiratorie acută [ARDS], starea astmatică).

Hipoventilaţia deliberată a fost descrisă iniţial în 1984 de Darioli şi Perret17, în care o serie de 29 de pacienţi ventilaţi mecanic (34 de episoade de ventilaţie) cu status astmatic au fost gestionaţi cu hipoventilaţie deliberată (rezultând hipercapnie severă) cu scopul de a reduce barotrauma. Nu au existat decese în serie, ceea ce era foarte neobişnuit la acea vreme pentru pacienţii intubaţi cu status astmatic. În anul următor, Wung şi colegii18 au descris o

serie de 15 nou-născuți cu hipertensiune pulmonară persistentă a nou-născutului. Această serie de cazuri a fost remarcabilă având în vedere că, până atunci, hiperventilația viguroasă (pentru realizarea hipocapniei în încercarea de a reduce rezistența vasculară pulmonară) era considerată un aspect vital al managementului; în astfel de cazuri, moartea era obișnuită, iar boala pulmonară cronică era regula. Nu au existat decese în seria lui Wung și colegii18 și doar un singur caz de boală pulmonară cronică.

Ulterior, termenul „hipercapnie permisivă" a fost inventat de Hickling și asociații19 în descrierile lor seminale ale supraviețuirii îmbunătățite în SDRA în care presiunile de platou și volumele curente au fost limitate.19,20 În toate aceste serii, hipercapnia a fost tolerată (permisivă); nu a fost indusă în mod specific. Mai degrabă, scopul a fost de a diminua barotrauma de la volumele excesive și presiunea căilor respiratorii, iar hipercapnia a fost pur și simplu rezultatul acestei strategii. Cu toate acestea, din cauza acestor progrese, clinicienii au devenit mai acceptați de hipercapnia la pacienții în stare critică.

Din punct de vedere istoric, administrarea de CO2 inspirat a fost folosită pentru a grăbi ieșirea din anestezie; ideea a fost că stimularea ventilației spontane a îmbunătățit clearance-ul gazelor anestezice volatile inhalate (desigur, creșterea ventilației minute folosind ventilatorul mecanic ar elimina în egală măsură gazele volatile, dar ar avea ca rezultat hipocapnie profundă și, prin urmare, apnee prelungită). O astfel de administrare de CO2 inhalat la sfârșitul anesteziei a fost inițial denumită de-eterizare,21 și practica a fost întreruptă în anii 1980, în mare parte din cauza preocupărilor legate de hipercapnia accidentală.

Studii clinice mai recente confirmă faptul că hipercapnia terapeutică grăbește ieșirea din anestezie, chiar și cu agenții anestezici moderni mai insolubili22, iar capnografia - nedisponibilă în anii 1980 - poate ajuta la evitarea hipercapniei în exces. O astfel de hiperpnee hipercapnică la pacienții cu respirație spontană poate reduce cu jumătate din timpul necesar de recuperare după anestezie23 și ar putea avea beneficii pentru funcția cognitivă postoperatorie și eficiența sălii de operație.

Hipercapnia terapeutică se referă la conceptul că CO2 crescut poate avea beneficii specifice în bolile critice, dincolo de beneficiile rezultate din diminuarea barotraumei. Dacă acest concept se dovedește a fi aplicabil clinic, atunci creșterea „terapeutic" a Pco2 arterial ar putea fi benefică în ARDS, în plus față de reducerea volumului curent. Deși există unele dovezi preclinice care sugerează beneficii pentru hipercapnie în modele experimentale specifice, această abordare nu a fost testată direct la pacienții în stare critică.

În contrast, hipocapnia terapeutică este adesea folosită în managementul leziunilor cerebrale acute atât la adulți, cât și la copii.24-26 Hipocapnia este indusă la scăderea presiunii intracraniene (ICP) prin scăderea volumului sanguin cerebral prin vasoconstricția arterei cerebrale. Deoarece ICP crescută este în general adversă, iar hipocapnia a fost considerată în mod tradițional a fi benignă, hiperventilația a fost practicată pe scară largă la pacienții cu leziuni cerebrale acute, chiar și în absența unei ICP crescute.

TRANSPORTUL CO2 ÎN SÂNGE

Cea mai mare parte a CO2 este produsă în mitocondrii, unde concentraţiile celulare de CO2 sunt cele mai mari. Calea de transport, care implică scăderea treptată a gradienţilor de presiune parţială a CO2, îşi are originea în mitocondrii şi trece prin citoplasmă, membrane celulare, capilare, venule, vene mai mari şi în cele din urmă în sângele venos mixt înainte de eliminarea prin alveole.

Transportul CO2 în sânge se realizează prin trei mecanisme diferite, proporţiile exacte purtate de fiecare mecanism variind în funcţie de faptul că este sânge arterial sau venos.32 CO2 dizolvat în plasmă, raportat ca Pco2 arterial (adică, presiune parţială) reprezintă doar 5% până la 10% din CO2 total transportat în sânge. Aproape 90% din totalul de CO2 din sânge este transformat în ioni de bicarbonat (HCO-), aproape toţi catalizaţi de anhidraza carbonică din globulele roşii. Restul (5% până la 10%) este transportat sub formă de carbamino-hemoglobină, în care CO2 este legat de grupările amino terminale din moleculele de hemoglobină (Hb).32 Cantitatea obişnuită de CO2 din sângele arterial este de 21,5 mmol pe litru de sânge, cu puţin mai mult (23,3 mmol/L) în sângele venos. În general, mai mult de 80% din CO2 este transportat în celulele roşii din sânge.

HIPERCAPNIE INDUSĂ DE OXIGEN

Transportul CO2 în sânge este alterat de oxigen, ducând la o Pco2 crescută; această hipercapnie indusă de oxigen este observată la pacienţii cu boală pulmonară în stadiu terminal care inhalează O2 suplimentar. Mecanismul hipercapniei induse de oxigen a fost considerat anterior a fi inhibarea indusă de oxigen a impulsului ventilator la pacienţii despre care se credea că sunt dependenţi în mod critic de impulsul ventilator hipoxic. De fapt, ventilaţia minute nu este diminuată la astfel de pacienţi.33,34 Mecanismul este acum mai bine înţeles ca având trei componente cheie: efectul Haldane, vasoconstricţie pulmonară hipoxică afectată şi incapacitatea de a creşte ventilaţia minute.35

Efectul Haldane36 este termenul dat fenomenului prin care creşterea Po2 arterială reduce capacitatea sângelui de a stoca CO2 (sub formă de Hb legat, carbamino Hb; sau ca HCO-), crescând astfel presiunea parţială a CO2. Există două elemente ale efectului Haldane. În primul rând, creşterea Po2 arterială scade formarea de compuşi carbamino; aceasta reduce cantitatea de CO2 legată de Hb, crescând astfel CO2 dizolvat (Pco2). În al doilea rând, histidina este importantă pentru proprietăţile tampon ale Hb; conţine o grupare imidazol care, la pH fiziologic, este un tampon eficient al ionilor H+, dar este şi o legătură moleculară importantă între grupările hem şi lanţurile Hb. Po2 crescută are ca rezultat cantităţi mai mari de O2 legat de Hb, ceea ce determină modificări alosterice ale confirmării Hb. Aceste modificări conformaţionale afectează histidina legată de hem şi reduc capacitatea acesteia de a tampona ionii H+; cu mai puţină tamponare cu H+ de către Hb, există mai multă legare a H+ la HCO- şi eliberarea de CO2 stocat.

La pacienţii cu boală pulmonară în stadiu terminal, vasoconstricţia pulmonară hipoxică este un mecanism important pentru a devia sângele arterei pulmonare din regiunile slab

ventilate (vezi capitolele 4 şi 6). Creşterea Po2 arterială inhibă vasoconstricţia pulmonară hipoxică, astfel că sângele arterei pulmonare care conţine CO2 este deviat către regiuni mai puţin bine ventilate şi eficienţa excreţiei CO2 este afectată. În cele din urmă, în timp ce majoritatea pacienţilor ar compensa cu uşurinţă creşterea Pco2 cu creşteri minime ale ventilaţiei minute, acest lucru nu este posibil la mulţi pacienţi cu boală pulmonară în stadiu terminal.

EFECTE MOLECULARE ALE CO2

BAZĂ ACIDĂ ŞI ECHILIBRUL IONIC

CO2 joacă un rol cheie în reglarea acido-bazică, deoarece sistemul tampon bicarbonat-CO2 este tamponul predominant în fluxul sanguin. În timpul acidozei metabolice, excesul de ioni de H+ din sânge se combină cu HCO- pentru a forma cei slabi

acid (carbonic) H2CO3. Hipercapnia duce în general la acidoză, prin combinarea cu apa pentru a forma acid carbonic, care la rândul său se disociază pentru a forma ioni de bicarbonat (HCO-) şi H+. Protonii astfel generaţi pot reacţiona cu grupările titrabile din anumiţi aminoacizi, ducând la modificări structurale în multe proteine şi enzime din membranele celulare şi mediile apoase celulare.37 Deoarece acidoza suprimă majoritatea funcţiilor celulare, organismul foloseşte o serie de strategii pentru a-şi apăra pH-ul intracelular şi extracelular în limite remarcabil de înguste.38 spre deosebire de 1 până la 2 zile necesare pentru compensarea renală.39 Această tamponare este realizată prin intermediul transportoarelor active de ioni din membrană celulară care extrud protonii şi îi schimbă cu sodiu extracelular.

CO2 are efecte asupra concentraţiilor ionilor intracelulari şi extracelulari. În urma apariţiei hipocapniei, are loc un eflux rapid de ioni de hidrogen; acest mecanism compensator se epuizează uşor şi, dacă hipocapnia persistă, se dezvoltă alcaloză sistemică. Rinichiul efectuează un mecanism compensator mai eficient, reducând excreţia sa de ioni de hidrogen şi creşterea pierderii de bicarbonat, precum şi scăderea excreţiei de amoniu.40 În timpul alcaliemiei (hipocapnice), mişcarea H+ din spaţiul intracelular în spaţiul extracelular este însoţită de o mişcare opusă a K+ (şi Na+) în celulă, deşi, de obicei, adaosul de hipofosforat este de obicei redus în celulă. fosforilarea celulară crescută.42 În timpul alcaliemiei, albumina eliberează H+ legat, schimbându-l cu Ca2+ şi scăzând fracţia de calciu ionizat,43 care poate fi severă.44

FUNCŢIA PROTEINĂ ŞI EFECTE METABOLICE

Moleculele de CO2 se pot lega direct cu grupările de amine libere din proteine pentru a forma reziduuri de carbamat.45-47 Această legare a CO2 modifică, de asemenea, structura şi funcţia proteinelor şi poate explica unele dintre diferenţele observate în efectele acidozei cauzate de CO2 în comparaţie cu acidoza rezultată din alte cauze. Efectul Bohr, în care Pco2 arterială crescută are ca rezultat o deplasare spre dreapta a curbei de disociere a hemoglobinoxigenului, rezultând o afinitate scăzută a Hb pentru O2 şi facilitarea descărcarii de oxigen la ţesuturi, este un bun exemplu al acestui fenomen.

O consecinţă a alcalozei intracelulare este activarea glicolizei datorită inhibării enzimei limitatoare de viteză fosfofructokinaza.48 Un sistem de feedback funcţionează ca un mecanism de generare de ioni H+ pentru a contracara alcaloza intracelulară, prin care producţia de acid lactic este crescută de alcalimie (şi scăzută de acidemie).49

EFECTELE SISTEMULUI RESPIRATOR

VASCULATURA PULMONARĂ

Efectele CO2 asupra vascularizaţiei pulmonare contrastează cu cele din circulaţia sistemică. Hipercapnia poate creşte presiunea vasculară pulmonară prin creşterea atât a debitului cardiac, cât şi a rezistenţei vasculare pulmonare50 (Tabelul 86-1). În timp ce hipercapnia creşte presiunea arterială pulmonară şi rezistenţa vasculară pulmonară, acest efect ar putea să nu fie la fel de semnificativ în hipertensiunea pulmonară preexistentă. înţeles despre mecanismul celular al vasoconstricţiei pulmonare induse de CO2, mare parte din acest efect pare să fie mediat de catecolamine.52

Alcaloza hipocapnică produce vasodilataţie pulmonară53, care este utilizată în mod obişnuit pentru a reduce presiunea crescută în artera pulmonară, în special în cazul bolilor cardiace congenitale şi al hipertensiunii pulmonare persistente a nou-născutului (Tabelul 86-2).

REZISTENTA CAI AERIENE SI COMPLIANTA PLAMANA

CO2 poate afecta tonusul căilor respiratorii, hipocapnia producând bronhoconstricţie şi hipercapnia provocând bronhodilataţie în preparatele izolate pentru căile respiratorii.54,55 S-a raportat variabil hipercapnia fie că creşte56, fie că scade57 rezistenţa căilor respiratorii. Acest paradox poate fi explicat prin dilatarea directă a căilor respiratorii mici şi prin constricţia mare indirectă – mediată vagal – a căilor respiratorii mari. Într-adevăr, la subiecţii neanesteziaţi care respiră spontan, modificările legate de CO2 ale mecanicii respiratorii sunt în întregime cauzate de rezistenţa căilor respiratorii superioare.56 La subiecţii ventilaţi mecanic, hipercapnia poate scădea rezistenţa căilor respiratorii,58 deşi acţiunile opuse ale CO2 pot duce la o mică modificare netă a rezistenţei căilor respiratorii.59

Complianta pulmonară parenchimoasă creşte ca răspuns la acidoza hipercapnică, rezultată din relaxarea activă ca răspuns la creşterea CO260 alveolar sau datorită creşterii secreţiei de surfactant sau a proprietăţilor mai eficiente de scădere a tensiunii de suprafaţă în condiţii acide.61

SCHIMB DE GAZE

În plămânul normal, CO2 modifică tonusul vascular pulmonar şi al căilor respiratorii. Creşterea Pco2 alveolară determină bronhodilataţie, în timp ce creşterea Pco2 arterială pulmonară creşte rezistenţa vasculară pulmonară. Rolul fiziologic al acestor efecte contrastante ale CO2 asupra tonusului muşchilor netezi arteriali bronşic versus pulmonar

este de a facilita potrivirea ventilaţiei şi perfuziei regionale. De exemplu, ocluzia arterei pulmonare are ca rezultat hipocapnie regională, care duce la bronhoconstricţie62,63, direcţionând astfel fluxul de aer departe de aceste alveole neperfuzate. Prin acelaşi mecanism, administrarea de CO2 îmbunătăţeşte potrivirea ventilaţiei şi perfuziei şi creşte oxigenarea arterială atât în plămânii normali64-66, cât şi în plămânii afectaţi67.

CO2 alveolar poate modifica distribuţia ventilaţiei între acini şi unităţile pulmonare mai mari68, precum şi creşterea potrivirii ventilaţie-perfuzie la nivel global64,69, ceea ce duce la îmbunătăţirea schimbului de gaze.70 Există o relaţie doză-răspuns între Fico2 şi Po2 arterială65,66 Cu toate acestea, în ARDS, hipercapnia permisivă (produs) este asociată probabil cu o scădere a volumului tidal (produs) prin scădere. atelectazie de la volumele mici de maree.71

Hipocapnia severă produce bronhoconstricţie,56 reduce ventilaţia colaterală72,73 şi afectează complianţa pulmonară parenchimoasă.60 Hipocapnia atenuează şi vasoconstricţia pulmonară hipoxică şi creşte şuntarea intrapulmonară.64 Efectul general poate fi o scădere netă a Po2 arterială.

Alcaloza hipocapnică afectează permeabilitatea capilară pulmonară în plămânul izolat de rozătoare.74 În schimb,

hipercapnia reduce clearance-ul lichidului alveolar în plămânii perfuzaţi izolaţi sănătoşi prin retragerea endocitotică a Na+/K+-ATPazei din membrana bazolaterală a celulelor epiteliale alveolare.75 Dacă acesta este cazul in vivo sau în plămânii lezaţi, rămâne de stabilit.

FUNCŢIA DIAFRAGMATICĂ

Efectele hipercapniei asupra diafragmei sunt complexe şi incomplet înţelese. S-a demonstrat că hipercapnia afectează funcţia diafragmatică în studiile preclinice în care ventilaţia alveolară nu a fost controlată. Şobolanii expuşi la hipercapnie prelungită de mediu (7,5% CO2 timp de 6 săptămâni) demonstrează o funcţionare semnificativ deprimată a muşchilor diafragmatici, precum şi o compoziţie diafragmatică alterată, cu creşterea lentă a fibrelor şi scăderea fibrelor cu rapidă. În schimb, în studiile în care ventilaţia este controlată şi CO2 creşte moderat, hipercapnia poate proteja diafragma de leziuni.79 Prin urmare, rămâne neclar dacă vreun dăunător

EFECTELE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

FLUXUL SANGEL CEREBRAL

Modificarea fluxului sanguin cerebral (CBF) în timpul variaţiilor de Pco2 arterial depinde de mai mulţi factori, inclusiv CBF iniţial, presiunea de perfuzie cerebrală şi prezenţa anesteziei.

Într-o gamă largă de condiţii, majoritatea studiilor raportează o creştere a CBF global de 1 până la 2 ml • 100 g-1* min-1 pentru fiecare creştere cu 1 mm Hg a Pco280-82 arterială; reducerea Pco2 arterială la 20 până la 25 mm Hg scade CBF global cu 40% până la 50%, cu efect minim de la reducerea suplimentară a Pco2 arterială. Creşterea Pco2 arterială la 80 mm Hg produce o creştere maximă a CBF de 100% până la 200% la animalele anesteziate83, dar în starea de veghe, Pco2 arterială de 80 mm Hg poate creşte CBF de până la şase ori; în astfel de cazuri, jumătate din creşterea CBF rezultă din eliberarea de catecolamine endogene şi activarea metabolismului neuronal.84 Astfel, la subiecţii treji, hipercapnia severă poate creşte fluxul prin două mecanisme: un efect direct al CO2 asupra vaselor de sânge cerebrale şi un efect indirect de creştere a ratei metabolice neuronale şi a eliberării de catecolamine.

Cu toate acestea, aceste efecte nu sunt susţinute: cu hipocapnie timp de până la 4 ore, CBF se recuperează cu 10% faţă de valoarea iniţială85 datorită reducerii lichidului cefalorahidian şi a HCO extracelular şi datorită corecţiei către un pH extracelular normal.

Măsura în care CO2 modulează CBF variază în funcţie de CBF iniţial, care nu este omogen în creier. Zonele creierului care primesc mai mult flux sanguin au un răspuns de flux mai abrupt la modificările Pco2 arteriale. La pacienţii cu leziuni cerebrale traumatice, există o modificare de 3% a CBF per modificarea mm Hg a Pco2 arterială,86 dar deoarece răspunsul depinde de fluxul iniţial, acesta este redus la pacienţii cu CBF mai scăzut.86 Diferenţele regionale sunt semnificative. În cortexul cerebral al pisicii anesteziate, CBF iniţial este de 86 mL*100 g-1*min-1, iar o modificare de 1 mm Hg a Pco2 arterială a modificat CBF cu 1,7 mL.81 În schimb, măduva spinării are un flux sanguin de 46 mL*100 g-1*min-1*min-1 şi modificarea CBF arterială prin modificarea Pco2 arterială de 1 mm-1, 0,9 ml.81 S-au raportat constatări similare la iepuri82 şi la oameni.87

HIPOCAPNIE ŞI VASOCONSTRICŢIE CEREBRALĂ

Mecanismele prin care tensiunea arterială CO2 modulează vasoactivitatea cerebrală depind de mărimea şi tipul vasului de sânge. Efectele asupra tonusului vascular cerebral sunt mediate prin modificări ale pH-ului mai degrabă decât ale CO2 în sine.88 Diametrul arteriolelor cerebrale răspunde doar la modificările pH-ului şi nu la modificările tamponate ale tensiunii CO2.89 În plus, efectul CO2 asupra tonusului cerebrovascular este limitat în mare parte la vascularizaţia arterială cerebrală, cu un efect redus asupra venelor sau capilarelor asociate.

Acidoza hipercapnică induce dilatarea precapilară a arteriolelor cerebrale91 şi, în timp ce toate arterele cerebrale prezintă o oarecare reacţie la tensiunea de CO2 modificată, arterele mai mari sunt mai puţin sensibile, în timp ce arteriolele piale mici sunt cele mai receptive.92 Modificările acestor arteriole nu sunt detectate folosind tehnologii neinvazive, cum ar fi vasele transcraniale92, care se concentrează asupra vaselor mari.

În timp ce mecanismele directe şi indirecte mediază efectele CO2 asupra CBF, tonusul vascular cerebral este alterat de CO2 doar printr-un efect direct asupra peretelui

arteriolei88,93,94 şi nu prin modificări ale eliberării de catecolamine sau ale tonusului simpatic.83,95 Endoteliul vascular şi stratul de mușchi netezi joacă un rol central. Mai multe linii de dovezi sugerează că eliberarea endotelială de oxid nitric (NO) ca răspuns la modificări ale Pco2 este un mecanism cheie. Administrarea unui donor exogen de NO reduce rezistența cerebrovasculară bazală şi reduce efectul vasoconstrictor cerebral al hipocapniei la om.96 Deteriorarea endoteliului cerebrovascular este asociată cu afectarea reactivității cerebrovasculare de CO2, care este paralelă cu eliberarea afectată de NO din endoteliu. sintaza reduce vasodilatația indusă de hipercapnia în cortexul parietal100 şi circulația retiniană.101

În schimb, la rozătoarele adulte, afectarea endoteliului in vivo nu modifică răspunsul arterelor cerebrale la hipercapnie,102 sugerând căi alternative. CO2 reglează în cele din urmă tonusul vascular prin modularea concentrației şi a sensibilității de calciu intracelular.103 Alcaloza induce creşteri ale concentrațiilor de calciu intracelular în mușchiul neted vascular, crescând tonusul vascular.104 În plus, NO activează guanilat ciclaza în mușchiul neted vascular, crescând concentrația ciclică de guanozin monofosfat,105 care, la rândul său, determină fosforilat de calciu.

Creşterea calciului extracelular previne dilatarea arteriolelor cerebrale indusă de acidoză, sugerând că reintrarea redusă a calciului în mușchii netezi vasculari poate media parțial tonusul vascular redus de acidoză.93 În plus, deschiderea canalelor de potasiu în timpul acidozei permite evacuarea potasiului, hiperpolarizarea celulei, închiderea tonusului vascular de calciu, controlat de tensiune şi reducerea canalului de calciu. intrarea.107

PERFUZIA CEREBRALĂ — DEBUT VERSUS VOLUM

Scopul principal al inducerii hipocapniei în cazul unei ICP crescute este reducerea volumului sanguin cerebral (Fig. 86-1). Totuşi, efectul CO2 asupra tonusului cerebrovascular este limitat în mare parte la arterele cerebrale90; astfel, efectul modificării Pco2 arteriale asupra CBF este substanțial mai mare decât efectul său asupra volumului sanguin cerebral (Fig. 86-2). Fortune şi colegii108 au demonstrat că hipocapnia la voluntari a scăzut volumul sanguin cerebral cu 7%, în timp ce a redus CBF cu mai mult de 30%. Deoarece CBF scăzut este frecvent în primele 24 de ore după leziunea cerebrală traumatică, există o preocupare deosebită pentru inducerea ischemiei prin hiperventilație.109 În rezumat, costul hipocapniei în termeni de perfuzie cerebrală redusă poate depăşi orice beneficiu în ceea ce priveşte reducerea volumului intracranian. Chiar şi aşa, hipocapnia rămâne utilizată pe scară largă în managementul pacienților cu leziuni cerebrale acute26 (Fig. 86-3).

OXIGENAREA CEREBRALĂ

La om, când Pco2 arterială este redusă la 20 până la 25 mm Hg, CBF este redusă la 20 până la 25 mL«100 g-1«min-1.110.111, dar nu atinge niveluri mai scăzute chiar şi în timpul hipocapniei extreme la oameni anesteziați (Pco2 arterial 10 mm Hg)111 (Pco2 arterială 10 mm Hg)111 (Pco2 arterială) sau neanesteziați. Hg).85 La oamenii şi primatele

neanesteziaţi, normotermici, cele mai timpurii semne şi simptome de ischemie cerebrală, cum ar fi confuzia, incapacitatea de a urma comenzile, deficitele neurologice focale şi încetinirea

Figura 86-1 Justificarea utilizării hipocapniei la pacienţii cu presiune intracraniană crescută. Deoarece cavitatea cranianã reprezintă un volum fix, o creştere a volumului ţesutului cerebral datorată edemului, formării tumorii sau hematomului poate fi compensată iniţial prin deplasarea volumului dintr-un alt compartiment. Hipocapnia acută poate reduce volumul sanguin cerebral, atenuând astfel temporar creşterea presiunii intracraniene. (Din Curley G, Kavanagh BP, Laffey JG: Hipocapnia şi creierul lezat: mai mult rău decât beneficiu. Crit Care Med 38:1348-1359, 2010.)

activitatea electrică a creierului, măsurată printr-o electroencefalogramă, este observată la niveluri globale de CBF de 20 până la 30 ml«100 g_1«min_1; totuşi, CBF trebuie redus la mai puţin de 10 ml«100 g-1,min-1 pentru a provoca moartea celulelor neuronale.112,113.

Hiperventilaţia poate reduce CBF la niveluri ischemice; la oameni şi animale, reducerea Pco2 arterială la 20 până la 25 mm Hg încetineşte electroencefalograma114 şi afectează funcţia mentală115, ambele sugerând ischemie cerebrală uşoară. Hipocapnia severă creşte, de asemenea, lactatul sistemului nervos central (SNC), în concordanţă cu metabolismul oxidativ afectat116,117, iar Po2 cortical este redus în timpul hipocapniei. Într-adevăr, hipocapnia severă (10 mm Hg Pco2 arterială) poate reduce Po2 corticală în ciuda unui nivel scăzut al CBF de platou, ceea ce indică faptul că hipocapnia suplimentară creşte suplimentar consumul local de O2 sau inhibă livrarea locală. inclusiv creierul.

Hipocapnia creşte excitabilitatea neuronă120,121 printr-un efect direct asupra membranei neuronale,122 care creşte utilizarea glucozei cerebrale,123,124 duce la epuizarea glucozei neuronale şi creşte metabolismul anaerob.125,126 De asemenea, alcaloza, în special alcaloza respiratorie, inhibă producerea obişnuită a acidului organic, de exemplu, limitează producerea de acid organic scăzut, de exemplu. lactat) în timpul ischemiei.127 Acest lucru poate preveni reglarea metabolică în jos celulară în contextul aportului diminuat de nutrienţi, un mecanism potenţial de protecţie.

În general, majoritatea studiilor indică faptul că, în creierul normal, hipocapnia poate reduce CBF până la ischemie cerebrală, dar nu până la niveluri de CBF care cauzează moarte neuronală rapidă. Dacă hipocapnia provoacă ischemie cerebrală în creierul normal, este probabil uşoară şi nu este asociată cu tulburări grave ale metabolismului oxidativ al creierului. Cu toate acestea, efectul pe termen lung al hiperventilaţiei asupra creierului normal nu este cunoscut. Astfel, în ansamblu, hipocapnia poate provoca creier

Int. hiperventilatie fortata nNormoventilatie

Hiperventilaţie forţată □ Hipoventilaţie

□ Hiperventilaţie moderată

Figura 86-3 Frecvenţa hipocapniei la adulţii cu leziuni cerebrale traumatice. Distribuţia valorilor PCO2 arteriale în analizele de gaze din sânge este înclinată către hipocapnie, cu cele mai multe valori în intervalul de 30 până la 35 mm Hg, sugerând că terapia de hiperventilaţie este încă utilizată pe scară largă. Int, intensificat. (De la Neumann JO, Chambers IR, Citerio G, şi colab: The use of hyperventilation therapy after traumatic brain injury in Europe: o analiză a bazei de date BrainIT. Intensive Care Med 34:1676-1682, 2008.)

ischemie prin creşterea cererii cerebrale de oxigen precum şi scăderea aportului cerebral de oxigen. Aceste preocupări limitează utilitatea hipocapniei la stabilirea creşterilor PIC care pun viaţa în pericol, unde poate salva vieţi, acordând timp intervenţiei definitive.

EFECTELE SISTEMULUI CARDIOVASCULAR

CIRCULARE SISTEMICA

Acidoza hipercapnică reduce direct contractilitatea cardiacă128 şi a muşchiului neted vascular. Acest lucru este contrabalansat de efectele simpatoadrenale mediate de hipercapnie ale preîncărcării şi frecvenţei cardiace crescute, contractilităţii miocardice crescute şi postîncărcării scăzute, ceea ce duce la o creştere netă a debitului cardiac.129 Hipercapnia are ca rezultat o interacţiune complexă a debitului cardiac alterat, vasoconstricţie pulmonară hipoxică şi şunt intrapulmonar pentru a produce o creştere netă a po2. Deoarece hipercapnia creşte în general debitul cardiac, eliberarea globală de O2 este crescută. Acidoza hipercapnică determină vasodilataţie coronariană, mediată în principal de NO.130 Hipercapnia şi acidoza deplasează curba de disociere hemoglobină-oxigen spre dreapta, reducând afinitatea Hb pentru oxigen, iar acidoza hipercapnică poate creşte acut hematocritul printr-un mecanism care poate implica eliberarea de autotransfuzie mediată de ţesut simpatic131, crescând în continuare autotransfuzia mediată de oxigen. Acidoza poate reduce respiraţia celulară şi consumul de oxigen,132 ceea ce poate beneficia şi mai mult de un dezechilibru dintre cerere şi ofertă. În plus, acidoza hipercapnică creşte tensiunea de O2 atât în ţesuturile subcutanate, cât şi în peretele intestinal.133

Hipocapnia şi alcaloza, pe de altă parte, cresc afinitatea Hb pentru oxigen (deplasarea spre stânga a curbei de disociere)134 şi reduc fluxul sanguin microcirculator135,136, afectând şi mai mult livrarea locală de oxigen. Aceasta este compensată într-o oarecare măsură de o creştere rapidă a producţiei de lactat137 şi de o creştere a concentraţiei de 2,3-difosfoglicerat,138 care, pe o perioadă de câteva ore, poate avea un efect opus asupra curbei de disociere.

Hipocapnia deprimă fluxul sanguin miocardic, independent de volumul de muncă miocardic.139 La pacienţii cu boală coronariană, hiperventilaţia uşoară creşte uşor rezistenţa vasculară sistemică şi reduce indicele cardiac.140 În plus, hiperventilaţia creşte extracţia de oxigen miocardic.141 Niveluri mai pronunţate ale hipocapniei reduc debitul cardiac142 şi hiperventilaţia indirectă, asociată cu hiperventilaţia intracardială şi efectul indirect pasiv al presiunii cardiace142. poate afecta în plus întoarcerea venoasă şi scădea în continuare debitul cardiac.143

EFECTELE SPLANCHNICE ALE CO2 ALTERAT

Hipercapnia îmbunătăţeşte fluxul sanguin regional, inclusiv mezenteric144 şi îmbunătăţeşte fluxul microcirculator periferic,145 crescând astfel livrarea de oxigen la organe şi oxigenarea ţesutului splanhnic. Hipercapnia păstrează oxigenarea tisulară a mucoasei gastrointestinale la animalele nevătămate146 şi inversează scăderea oxigenării mucoasei gastrice în timpul şocului hemoragic147,148 şi după administrarea captoprilului.146.

Efectele CO2 asupra organelor splanhnice sunt mai puţin înţelese. CO2 şi starea acido-bazică modulează funcţia celulară a organului splanhnic. Acidoza protejează hepatocitele de moartea celulară indusă de anoxie149 sau de hipoxie chimică,150 în timp ce restabilirea pH-ului normal elimină această protecţie. Acest efect poate reprezenta o adaptare protectoare impotriva stresului hipoxic si ischemic. La rinichi, acidoza protejează tubii corticali renali izolaţi de leziunile induse de anoxie.149 Acidoza hipercapnică, în special în situaţia hipoxiei concomitente, poate produce o activare simpatică marcată, care poate duce la vasoconstricţie renală intensă şi reabsorbţie tubulară a sodiului, determinând filtrarea glomerulară deprimată şi creşterea retenţiei fluidelor151.

INFLAMAŢIE ŞI REPARARE

MEDIATOR PRODUCTIE

Hipercapnia şi acidoza inhibă semnalizarea citokinelor în celulele efectoare imune.152-155 Acidoza reduce secreţia de citokine proinflamatorii importante (de exemplu, TNF-a, IL-8, IL-6) din leucocitele polimorfonucleare (PMN)152 şi macrofage154; deosebit de importantă poate fi producţia de IL-8 de către PMN, care este esenţială în medierea răspunsului inflamator acut la infecţie.152 Cu toate acestea, inhibarea secreţiei de IL-8 PNM este blocată prin pretratament cu acetazolamidă, medicament care diminuează impactul Pco2 asupra pH-ului intracelular al neutrofilelor.152.

Inhibarea citokinelor indusă de CO2 poate fi susţinută. Într-adevăr, macrofagele peritoneale au redus producţia de TNF-a până la 3 zile după insuflarea peritoneală de CO2 (ca

utilizat în timpul intervenţiei chirurgicale laparoscopice),156 un fenomen care poate rezulta din inhibarea factorului nuclear kappa B (NF-kB), un regulator al transcripţiei mediatorilor în inflamaţie, leziuni şi reparaţii.157

ACTIVARE COMPLEMENTARE

Imunitatea înnăscută necesită sistemul complementului pentru a ţinti agenţii patogeni pentru fagocitoză sau liză; complementul este activat prin acidoză. Activarea acidă a C5 se combină cu C6, formând un complex litic, C5b6a158 prin calea clasică de activare. Calea alternativă a complementului este activată şi de acidoză cu activitate crescută a conversazei C3, crescând, la rândul său, legarea complementului de—şi liza—eritrocitelor159. C3 (şi C5) este activat cu H+ din acidoza hipercapnică sau lactică, precum şi cu acid clorhidric,160 şi se datorează acidozei per se.160.

GENERATIE DE RADICAL LIBER

Acidoza hipercapnică reduce leziunile tisulare ale radicalilor liberi în creier161 şi plămâni162, precum şi în urma ischemiei perfuziei pulmonare.163 Reduce producţia de radicali derivaţi de NO (NO2, NO3) după leziuni ale ventilatorului164 şi induse de endotoxine165 şi poate schimba echilibrul de la nitraţia derivată de O2 către reacţii.166,167 Acest efect poate fi benefic acolo unde o leziune mai mare este asociată cu reacţiile oxidative versus nitrare.168 Cu toate acestea, nu este clar dacă acidoza hipercapnică reduce in vivo daunele oxidative tisulare dincolo de impactul său asupra neutrofilelor.

RĂSPUNS IMUN INNAT

Neutrofilele, macrofagele şi monocitele circulante sunt elemente majore în răspunsul imun înnăscut şi sunt deosebit de importante în răspunsurile la infecţia bacteriană.169 Sunt activate direct de bacterii, produse bacteriene sau molecule inflamatorii precum complementul. Neutrofilele se localizează rapid în zonele de infecţie sau inflamaţie, migrând din fluxul sanguin şi fagocizând rapid bacteriile la contact. Fagocitoza este urmată rapid de liză şi distrugere bacteriană, deoarece fagozomii fuzionează cu granule toxice care conţin enzime puternice precum elastaze, proteaze, nicotinamida adenin dinucleotidă fosfat-oxidaza (generează superoxid şi peroxid de hidrogen) şi mieloperoxid (generează acidul hipocloros şi migrării hipocloroase). la locurile de infecţie agravează rezultatul în sepsis.169 Monocitele circulante (şi omologii lor macrofagi din ţesuturi) coordonează activarea limfocitelor în sepsis prin prezentarea antigenului bacterian şi secretarea de chemokine, iar macrofagele sunt activate de bacterii sau de molecule precum endotoxina sau componentele complementului. În cele din urmă, monocitele şi macrofagele fagocitează şi ucid agenţii patogeni prin mecanisme similare cu - dar cu o rată mai lent decât - neutrofilele.

Acidoza hipercapnică inhibă funcţia neutrofilelor şi macrofagelor, iar această inhibare poate fi susţinută. De exemplu, inhibarea ex vivo a macrofagelor peritoneale durează până la 3 zile.153,156 Mecanismele sunt neclare, dar inhibarea hipercapnică a producţiei de TNF-a macrofagului necesită o expunere mai mult decât tranzitorie (—30 min), are loc în ciuda nivelurilor normale de ARNm de TNF-a şi persistă mult timp după ce aceste CO2 ambientale s-au normalizat154, inclusiv alte modificări ale proceselor de hipercapnie sau acidozei. pH-ul intracelular, reducerea recrutării sau migrării neutrofilelor, inhibarea funcţiei de oxidare

a fagocitelor, afectarea semnalizării citokinelor între celulele efectoare sau potenţarea morţii neutrofilelor.

Migraţia fagocitelor, chemotaxia şi aderenţa

Migrarea neutrofilelor este cheia apărării imune şi depinde de procese precum remodelarea citoscheletului, reciclarea membranei (endocitoză, exocitoză), ataşarea şi reataşarea focală mediată de integrină şi reglarea volumului celular. Multe dintre aceste procese sunt dependente de pH şi, prin urmare, acidoza hipercapnică poate reduce recrutarea de neutrofile şi macrofage la un focar septic. Acidoza afectează chemotaxia neutrofilelor şi migrarea171,172, iar acidoza hipercapnică reduce expresia neutrofilelor chemokinelor, selectinelor şi moleculelor de adeziune intercelulară,152,157,173,174, care mediază interacţiunile neutrofil-endoteliale necesare pentru migrarea din vasele de sânge. În cele din urmă, acidoza hipercapnică reduce migrarea neutrofilelor pulmonare în urma endotoxinei in vivo.165

Uciderea microbiană a fagocitelor

Agenţii patogeni sunt interiorizaţi de neutrofile şi macrofage în fagozomi, care fuzionează cu endozomi şi lizozomi şi sunt lizati de enzime puternice. Acest proces necesită fagocitoză bacteriană şi o „explozie respiratorie" intactă, care produce specii reactive de oxigen (O-, H2O2, HClO) în endozomi şi lizozomi necesari pentru uciderea bacteriilor. Acidoza – atât hipercapnică cât şi metabolică – afectează fagocitoza neutrofilelor şi macrofagelor; în mod specific, eşecul de a recupera pH-ul intracelular (pHi) după acidificare împiedică producerea de ROS şi uciderea bacteriilor fagocitate în macrofage175, iar acidoza metabolică176 sau hipercapnică177 inhibă fagocitoza neutrofilelor. În schimb, modificările moderate ale pH-ului ambiental au un efect redus asupra fagocitozei neutrofile, dar reduc semnificativ liza bacteriană ulterioară.178 În cele din urmă, incubarea în acid organic inhibă fagocitoza macrofagelor.172

Una dintre enzimele responsabile în mare măsură de producerea acestor radicali derivaţi din oxigen, nicotinamida adenin dinucleotid fosfat-oxidaza, este semnificativ sensibilă la pH.179 De exemplu, producţia de macrofage O scade liniar odată cu reducerea pH-ului (sub 6,8),180 şi hipercapnică152,18181, inhibă acidoza metabolică şi acidoza metabolică. producerea în neutrofile care nu sunt stimulate152,181 sau stimulate cu o varietate de stimuli chimici şi microbieni.152,184 Deşi o reducere marcată a pH-ului extracelular la 6,5 poate activa neutrofile (adică, creşterea H2O2 şi integrinei CD18), aceasta poate reflecta utilizarea experimentală a HCl puternic.174.

Mecanismul de inhibare a fagocitelor

Reglarea pHi este cheia funcţiei celulare; în general, acidoza reduce activitatea enzimatică şi funcţia proteinelor, în special atunci când pH-ul este mai mic de 6,8. Deoarece CO2 este difuzibil, hipercapnia poate scădea rapid pH-ul şi, prin urmare, poate inhiba funcţia neutrofilelor152 şi macrofagelor185. Două sisteme cheie reglează pH-ul în celulele imune: schimbătorul Na/H (NHE) şi

ATPaza H plasmalimală de tip V.186 Aceste enzime menţin pH-ul în intervalul fiziologic (6,8 până la 7,3), necesar pentru răspunsurile imune, precum şi pentru alte funcţii cheie, inclusiv proliferarea, diferenţierea, apoptoza, migrarea, organizarea citoscheletică şi menţinerea volumului celular.

pH-ul neutrofilelor scade în urma stimulării şi activării152,187 şi apoi revine la normal dacă pH-ul extracelular este fiziologic. Acest lucru este important deoarece PMN-urile care nu sunt capabile să regleze pH-ul citosolic demonstrează o migrare afectată188,189 şi apoptoză.152,190 Cu toate acestea, acidoza hipercapnică extracelulară scade rapid pH-ul neutrofilelor,152,174,188 şi neutrofilele activate din focarele de inflamaţie sunt, prin urmare, incapabile să menţină o încărcare acidă persistentă ca urmare a unei provocări a pH-ului. cu hipercapnie permisivă (sau de altă natură) în curs, ar putea copleşi capacitatea PMN-urilor de a menţine pH-ul şi homeostazia şi funcţionarea normală a celulelor. Acest lucru se poate întâmpla mai ales cu PMN-urile care au fost deja activate.191

Moartea neutrofilelor

Neutrofilele au o durată de viaţă scurtă (<48 ore după eliberarea în circulaţie) care se încheie prin apoptoză, o soartă fiziologică în urma activităţii fagocitelor. În schimb, necroza neutrofilelor după fagocitoză este un răspuns dezadaptativ, deoarece uciderea microbilor şi digestia pot fi incomplete şi, spre deosebire de apoptoză, eliberarea enzimelor cauzează distrugerea ţesuturilor.192 pH-ul extracelular mai scăzut - ca şi acidoza hipercapnică - poate întârzia apoptoza neutrofilelor şi poate prelungi durata de viaţă a PMN. Cu toate acestea, pH-ul hipercapnic poate creşte. tendinţa neutrofilelor de a suferi mai degrabă necroză decât apoptoză.190 Astfel, efectul net al acidozei hipercapnice asupra destinului neutrofilelor – fie că este benefic sau dăunător – rămâne neclar.

RĂSPUNS IMUN ADAPTIV

Imunitatea adaptivă este deosebit de importantă în multe tipuri de cancer, care implică în mod caracteristic vascularizare slabă, hipoxie tisulară şi acidoză, 193 un cadru în care acidoza poate afecta răspunsurile gazdei la celulele tumorale, ducând la creşterea tumorii şi metastaze. Cu toate acestea, impactul acidozei este complex. De exemplu, acidoza inhibă citotoxicitatea limfocitelor ucigaşe activate194 şi a celulelor ucigaşe naturale195, reduce liza celulelor tumorale de către limfocitele T citotoxice196 şi inhibă proliferarea limfocitelor stimulate cu IL-2.197 În schimb, proliferarea limfocitelor stimulate cu IL-2, motilitatea anti-acidoza este îmbunătăţită prin acidoza1998. capacitatea celulelor dendritice.200 Efectul net al acestor acţiuni contrastante ale acidozei este neclar. Cu toate acestea, acidoza hipercapnică îmbunătăţeşte răspândirea tumorii murine,201 ridicând îngrijorări cu privire la suprimarea imunităţii mediate celulare indusă de hipercapnie.153

PROLIFERAREA BACTERIANĂ

Hipercapnia şi acidoza exercită efecte distincte asupra proliferării bacteriene. De exemplu, creşterea anaerobă optimă a Escherichia coli este observată la o Pco2 de aproximativ 0,05 atmosfere (similar cu mediul intestinal obişnuit de E. coli); nu este inhibată la o Pco2 de

aproximativ 0,2 atmosfere, ci este inhibată la mai mult de 0,6 atmosfere.202 Într-adevăr, numărul de colonii de E. coli s-a redus la jumătate la o CO2 de aproximativ 350 de atmosfere, o doză masivă.203 Deşi mecanismele sunt neclare, o astfel de inhibare este mediată direct de către microbii CO2,204 fiind mai mare şi cu efect similar în rândul microbilor,204. organismele rezistente şi gramnegative fiind mai susceptibile.205

Deşi important, nivelurile de CO2 din aceste studii sunt mult mai mari decât cele întâlnite la oameni. De fapt, nivelurile relevante clinic de acidoză metabolică pot spori proliferarea bacteriană, aşa cum s-a observat când celulele epiteliale pulmonare întinse mecanic pot dezvolta acidoză lactică care a crescut creşterea E. coli.206 O astfel de proliferare a E. coli indusă de acidoză a fost demonstrată datorită ionilor H (nu CO2) şi este abolită prin tamponarea locală.

În timp ce multe bacterii (E. coli, Proteus mirabilis, Serratia rubidaea, Klebsiella pneumoniae, Enterococcus faecalis şi Pseudomonas aeruginosa) izolate de la pacienţii cu pneumonie asociată ventilatorului s-au dezvoltat mai bine în medii acidulate206, cel puţin un agent patogen important (adică, Staphylococcus al pH-ul optim rezistent la meticilină). Pe scurt, în timp ce creşterea bacteriană poate fi inhibată de niveluri extrem de ridicate de CO2, aceasta poate fi îmbunătăţită de niveluri relevante clinic de acidoză; astfel impactul net al acidozei hipercapnice asupra creşterii bacteriene este o preocupare.

EFECTELE CO2 ASUPRA REPARAŢIEI ŞI REZOLUŢIEI

RESTAURAREA INTEGRITĂŢII EPITELIALE

CO2 crescut inhibă direct reetanşarea membranei plasmatice epiteliale alveolare207 şi scade repararea rănilor epiteliale alveolare208, ambele mecanisme importante care contribuie la repararea după leziuni ale plămânului. Acidoza hipercapnică exercită o inhibare directă dependentă de pH a vindecării membranei celulelor epiteliale pulmonare în urma leziunii induse de ventilaţie209, un mecanism de reparare care depinde de translocarea lipidelor către membrana lezată.210 În schimb, efectul CO2 crescut asupra reparaţiei rănilor epiteliale pulmonare pare dependent de hipercapnia, mai degrabă decât de efectul hipercapniei, mai degrabă decât de hipercapnia în sine. migraţia.211 Inducerea cu CO2 (independent de pH) a microARN-183 (miR-183), deşi cu niveluri ridicate de Pco2 (120 mm Hg), poate duce la disfuncţii mitocondriale, care, la rândul lor, afectează proliferarea şi supravieţuirea celulară.212

PERMEABILITATEA PLAMÂNĂ ŞI CLEARANCE-UL LICHIDILOR

Acumularea şi eliminarea apei în plămâni sunt factori importanţi la rănire şi, respectiv, reparaţii. Acidoza hipercapnică se reduce direct213, în timp ce alcaloza hipocapnică se agravează74, permeabilitatea capilară pulmonară indusă de ischemie-reperfuzie. În contrast, hipercapnia reduce clearance-ul lichidului alveolar în plămânii perfuzaţi izolaţi sănătoşi.75 Hipercapnia pare să activeze kinaza reglată de semnal extracelular214, care, la rândul său, activează protein kinaza activată de adenozin monofosfat, ducând la retragerea endocitotică a Na+,K+-ATPazei din membrana celulară bazo-laterală75.

DETECȚIA CELULARĂ ȘI ACTIVAREA GENELOR

MECANISME DE DETECȚIE CELULAR

După cum sa discutat în secțiunea privind reglarea CO_2 arterial, detectarea celulară a CO_2 este cel mai bine caracterizată în celulele nervoase centrale și periferice în legătură cu controlul respirației. Cu toate acestea, rămâne neclar dacă acești neuroni chimiosensibili detectează modificări ale CO_2 direct sau prin modificări ale concentrațiilor de H^+. În plus, HCO^- (dar nu CO_2 sau H^+) activează direct adenilat ciclaza215, crescând adenozin monofosfatul ciclic216 și activând protein kinaza A; aceasta, la rândul său, are ca rezultat deschiderea canalelor de Ca^{2+} de tip L, permițând influxul de Ca^{2+}.5 Astfel de modificări pot media răspunsurile receptorilor de CO_2 presupuși (dar încă neidentificați). În plus, creșterea CO_2 (independentă de pH) activează canalele de calciu de tip L în celulele glomusului nucleului carotidian, rezultând și un aflux de calciu.217,218.

ACTIVAREA GENELOR

O consecință importantă în aval a detecției celulare este activarea genelor. Perspective cheie asupra activării genelor induse de CO_2 au fost obținute prin studiile matricei de gene în țesutul pulmonar murin,219.220 nematod (Caenorhabditis elegans)221 și musca fructelor (Drosophila melanogaster)222 după expunerea la concentrații mari de CO_2.

Șoarecii nou-născuți expuși la hipercapnia atmosferică au demonstrat o expresie crescută a genelor pulmonare implicate în reglarea aderenței celulare, creșterea și transducția semnalului și suprimarea genelor implicate în imunitatea înnăscută. NF-kB220 și în concordanță cu semnalizarea NF-kB afectată indusă de hipercapnie în fibroblastele embrionare de șoarece și alte tipuri de celule de mamifere.223

Expunerea la CO_2 a provocat, de asemenea, expresia genetică modificată în organismele model C. elegans221 și D. melanogaster222, unde o astfel de reglare a transcripției a fost atribuită în mare măsură inhibării familiei NF-kB a factorilor de transcripție. De exemplu, răspunsurile imune înnăscute afectate de hipercapnie la D. melanogaster au crescut susceptibilitatea la infecția bacteriană și au fost asociate cu suprimarea Relish (un omolog NF-kB) și a genelor asociate acestuia.221

Astfel, CO_2 cauzează modele comune de expresie a genelor care sunt conservate în diverse specii. Caracteristicile cheie includ suprimarea genelor asociate cu imunitatea înnăscută și inhibarea semnalizării NF-kB224 (Fig. 86-4). NF-kB este sechestrat în citosol de molecule inhibitoare (IkBs), iar stimulii inflamatori activează cascadele de semnalizare în amonte, determinând fosforilarea și degradarea IkB; aceasta eliberează NF-kB, permițând translocarea acestuia în nucleu unde activează expresia genelor implicate în imunitatea înnăscută și inflamație.225 CO_2 inhibă direct calea NF-kB, probabil prin nucleul indus de CO_2.

FIZIOPATOLOGIE PULMONARĂ

MODELE PRECLINICE

Acidoza hipercapnică este protectoare în mai multe modele de leziuni pulmonare in vivo şi ex vivo, inclusiv leziuni pulmonare cauzate de endotoxină,165 pulmonară162,163 şi ischemiaperfuziei mezenterice 66, în plus faţă de leziunea pulmonară indusă de ventilator66,164,227,224 (vezi Fig. 86-4). În pneumonia cu E. coli, hipercapnia atenuează leziunea histologică228 printr-un mecanism independent de neutrofiline229 şi atenuează leziunea pulmonară cauzată de sepsisul polimicrobian sistemic pe termen scurt şi mai prelungit.208 Spre deosebire de hipertensiunea pulmonară acută, expunerea cronică la hipercapnie determină inversarea hipertensiunii pulmonare induse de hipertensiune pulmonară23 şi neindusă de adulţi232. şobolani şi protejează împotriva leziunilor parenchimoase şi vasculare în plămânii neonatali.232

Spre deosebire de efectele protectoare, hipercapnia are mai multe efecte adverse asupra imunităţii şi reparaţiei. Deşi protectoare în sepsisul pulmonar acut229 şi mai stabilit228, hipercapnia pe o perioadă mai lungă (48 de ore) este asociată cu creşterea proliferării bacteriene şi leziuni pulmonare mai marcate.177 În plus, hipercapnia indusă de scăderea frecvenţei respiratorii şi a volumului tidal a exacerbat leziunea pulmonară indusă de endotoxine233 şi creşterea expresiei adeziunii şi a adeziunii neutrofile234. mai devreme, aspectele importante ale rezoluţiei leziunilor pot fi, de asemenea, afectate de hipercapnie, cum ar fi repararea rănilor epiteliale207,211 — probabil prin inhibarea NF-kB211 — şi eliminarea edemului alveolar.75

Hipocapnia a fost recunoscută de mult timp ca fiind asociată cu efecte adverse pulmonare şi s-a considerat a fi patogenă în ARDS.235 Hipocapnia poate contribui la leziuni pulmonare în două moduri. În primul rând, volumul mare care induce hipocapnia poate provoca separat leziuni pulmonare induse de ventilator.236 În al doilea rând, hipocapnia poate afecta direct plămânul în absenţa unei leziuni induse de ventilator şi poate creşte permeabilitatea, scădea complianţa237, inhibă surfactantul238 şi potenţa inflamaţia66,239. CQ2,66,238,239,241 şi, în unele cazuri, efectele pot fi prevenite prin CQ2.66,163,165,213 inspirat crescut în cele din urmă, hipocapnia alveolară atenuează vasoconstricţia pulmonară hipoxică, agravând şuntul intrapulmonar şi oxigenarea sistemică.

SINDROMUL DE INSUFICIENŢĂ RESPIRATORIE ACUTĂ

Studiile de ventilaţie cu volum curent scăzut oferă puţine informaţii directe asupra vreunui rol independent al CQ2, deoarece pacienţii nu au fost randomizaţi la hipercapnie per se; de fapt, în studiul mare ARDS Network, care a comparat volumele tinta ţintă de 6 versus 12 ml/kg, a existat doar o medie cu 5 mm Hg Pcq2 arterială mai mare în braţul cu volum curent inferior.236 Cu toate acestea, utilizând baza de date din acest studiu mare, analiza multivariabilă a sugerat că niveluri moderate de acidoză hipercapnică (pH 4 p. 65 mm Hg) a scăzut semnificativ şansele de deces în grupul cu 12 ml/kg (dar nu în grupul cu 6 ml/kg),242 sugerând că hipercapnia permisivă poate limita leziunea pulmonară indusă de ventilator. În plus, un studiu mai mic realizat de Amato şi colegii243 a raportat o reducere a mortalităţii dintr-o combinaţie de volum curent mai scăzut şi presiune finală expiratorie

pozitivă mai mare (rezultând o Pcq2 arterială substanţial mai mare) asupra supravieţuirii în ARDS. Acest studiu243 şi studiile retrospective privind hipercapnia permisivă19,20 demonstrează o legătură, dar nu o relaţie cauză-efect, între Pcq2 arterială mai mare şi rezultat îmbunătăţit.

ASTM

Printre cauzele frecvente ale insuficienţei respiratorii, starea astmatică este asociată cu cele mai ridicate niveluri de hipercapnie (Pcq2 arterial adesea mai mare de 100 mm Hg, pH-ul se apropie adesea de 7)244,245; aceasta este de obicei trecătoare şi bine tolerată, iar supravieţuirea este regula. În prima serie substanţială de pacienţi cu astm bronşic acut sever care necesită ventilaţie mecanică, instituirea hipoventilaţiei controlate (adică, hipercapnie permisivă)17, complicaţiile şi mortalitatea au fost considerabil mai mici decât cele raportate anterior. Deşi astfel de constatări au fost confirmate în mod repetat,246-252 nu este posibil să se determine dacă hipercapnia a oferit vreun beneficiu dincolo de minimizarea barotraumatismului din cauza volumelor tidale mai mici.

BOALA PULMONARĂ OBSTRUCTIVA CRONICĂ

Hipercapnia în boala pulmonară obstructivă cronică este asociată cu un prognostic prost253-256, deşi orice impact prognostic al hipercapniei este confundat de influenţa altor factori de bază, inclusiv pierderea alveolară, hipoxemia şi obstrucţia căilor respiratorii.257 Totuşi, la pacienţii cărora li se administrează pe termen lung Q2 la domiciliu, mortalitatea arterială poate fi asociată cu o mortalitate arterială mai mică; acest lucru ar sugera o distincţie între hipercapnia progresivă datorată insuficienţei respiratorii terminale versus hipercapnia adaptivă datorată recalibrării centrului respirator şi toleranţei la Pcq2 arterial mai mare, scăzând astfel impulsul respirator şi diminuând munca respiratorie.259,260 Un astfel de mecanism „adaptativ” ar provoca o scădere progresivă a Pq2 arterială datorită scăderii progresive a acestui minut de oxigen, dar această terapie suplimentară ar putea fi abordată prin ventilaţie.

NEONATAL SI PEDIATRIC

INSUFICIENTA RESPIRATORIE

Hipercapnia pare a fi sigură şi este asociată cu unele beneficii în cazul insuficienţei respiratorii neonatale şi pediatrice. Sindromul de detresă respiratorie neonatală este o tulburare a producţiei de surfactant la nou-născutul prematur şi are ca rezultat rigiditatea parenchimului şi colapsul alveolar. În acest cadru, strategiile de ventilaţie care implică hipercapnia permisivă (45 până la 55 mm Hg) au fost demonstrate într-un studiu clinic randomizat pentru a facilita înţărcarea de la ventilaţia mecanică, deşi nu a existat un efect clar asupra bolii pulmonare cronice sau a supravieţuirii în acest mic studiu261 (Fig. 86-5). De asemenea, există date care susţin utilizarea hipercapniei permisive în alte patologii respiratorii pediatrice, cum ar fi

Timp după randomizare (ore)

Figura 86-5 O strategie de ventilaţie care încorporează hipercapnia permisivă a redus durata ventilaţiei mecanice la nou-născuţii cu insuficienţă respiratorie, comparativ cu terapia convenţională. (Din Mariani G, Cifuentes J, Carlo WA: Randomized trial of permissive hypercapnia in prematures. Pediatrics 104(5 Pt 1):1082-1088, 1999.)

hernie diafragmatică congenitală, hipertensiune pulmonară a nou-născutului şi boli cardiace congenitale.

FIZIOLOGIA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Hipocapnia este utilizată pe scară largă în gestionarea leziunilor cerebrale acute şi poate salva vieţi atunci când ICP este extrem de ridicată, dar utilizarea hipocapniei în afara acestui cadru specific poate produce ischemie neuronală şi leziuni, ducând la vătămări. Hipercapnia este de obicei evitată în cazul leziunilor cerebrale acute, deoarece creşte CBF şi volumul, ceea ce poate cauza sau exacerba hipertensiunea intracraniană. Chiar şi aşa, hipercapnia poate avea efecte protectoare la nivelul creierului în circumstanţe specifice.

MODELE PRECLINICE

S-a demonstrat că hipocapnia exercită efecte potenţial dăunătoare în leziunile cerebrale acute. Hipocapnia agravează leziunile cerebrale ischemice,262 diminuează starea de energie neuronală (de exemplu, utilizarea glucozei, rezervele de fosfat)263 şi înrăutăţeşte rezultatele funcţionale şi histologice ale SNC în urma stopului cardiac experimental la câini.264 Hipocapnia severă creşte N-metil-D-aspartat mediată de receptorul N-metil-D-aspartat prin neurotoxicitatea mediată de receptorul de N-metil-D-aspartat poate, prin încorporarea funcţiei neurotoxice şi a neurotoxicităţii crescute în membrana neuronală26626. a colinei în fosfolipide membranare.267

Prin creşterea cererii de O2 şi scăderea ofertei, hipocapnia poate schimba negativ echilibrul global al cererii de oferta de O2 CNS. Vasoconstricţia cerebrală poate reduce perfuzia globală,113 şi în ischemia focală, fluxul sanguin în regiunile hipoxice este redus selectiv263 şi dimensiunea infarctului creşte.263,268 Hipocapnia creşte, de asemenea, cererea de O2 SNC prin creşterea excitabilităţii neuronale,269 crescând transmiterea sinaptică excitatorie,269 şi afectând însăşi membrana neuronală.

Încetarea hipocapniei susţinute poate precipita hiperemia cerebrală şi creşterea ICP. În timpul hipocapniei susţinute, lichidul extracelular al creierului se epuizează de HCO-, reducând astfel capacitatea de tamponare; astfel, orice creştere ulterioară a Pco2 arterială — pentru că este mai puţin tamponată — va avea ca rezultat o creştere exagerată a CBF. Acest lucru a fost verificat experimental la iepuri270 şi capre.116

În schimb, hipercapnia poate exercita efecte protectoare directe în creierul lezat. Acidoza hipercapnică scade perturbarea barierei hemato-encefalice în criza hipertensivă271 şi atenuează leziunile hipoxico-ischemice262,263 şi hipoxie/reoxigenare161. Acidoza hipercapnică este mai eficientă decât grade comparabile de acidoză metabolică în prevenirea peroxidării lipidelor la omogenate corticale.272

LEZIUNE TRAUMATICA CEREBRALE

Hipocapnia este utilizată în mod obişnuit în gestionarea pacienţilor cu leziuni cerebrale traumatice, în ciuda faptului că nu există dovezi care să arate că îmbunătăţeşte rezultatul. Dimpotrivă, un studiu controlat randomizat de hiperventilaţie prelungită în leziunea cerebrală traumatică a demonstrat că rezultatul a înrăutăţit.273 Pacienţii cu leziune cerebrală traumatică severă au fost randomizaţi la ţinte normale (Pco2 arterială 35 mm Hg) faţă de hiperventilaţie profilactică (Pco2 arterială 25 mm Hg); printre pacienţii cu răni mai puţin severe (scorul motor al Scalei de Comă Glasgow 4-5), mai puţini în grupul cu hiperventilaţie au avut un rezultat favorabil la 3, 6 şi 12 luni decât cei trataţi cu normocapnie.273 S-au obţinut informaţii importante din acest studiu: a existat o variabilitate mai mare a ICP şi niveluri medii mai mari ale ICP după 60 de ore. Astfel, hiperventilaţia a fost în cel mai bun caz ineficientă în ceea ce priveşte raţiunea sa primară (adică reducerea ICP); de fapt, a agravat ICP. 273 În cele din urmă, efectele adverse ale hipocapniei au părut mai puţin grave într-un al treilea grup de studiu care a primit hiperventilaţie plus tamponare (cu trometamina); totuşi, aceşti pacienţi ar fi putut fi răniţi mai puţin grav.

LEZIUNEA CREIERULUI NEONATAL

Hipocapnia (deliberată sau accidentală) este frecventă în practica neonatală. Din păcate, pare a fi deosebit de dăunătoare pentru creierul uman prematur, în special în leziunea neonatală a substanţei albe.274-279 Hipocapnia este un factor de risc cheie pentru mai multe leziuni specifice, inclusiv leucomalacia periventriculară, care provoacă mortalitate neonatală semnificativă şi deficite de neurodezvoltare pe termen lung280; necroza pontosubiculară, un model de leziune cerebrală acută observată la copiii prematuri277; şi patogeneza paraliziei cerebrale.281

Mecanismele care predispun nou-născuţii prematuri la leziuni din cauza hipocapniei includ regiunile vulnerabile din cauza vascularizaţiei slab dezvoltate282; apărare redusă din cauza epuizării antioxidante de către aminoacizii excitatori283; lipopolizaharide284 şi mediatori inflamatori285 potenţiând distrugerea substanţei albe.

Sugarii prematuri expuşi la hipocapnie severă (Pco2 arterială <15 mm Hg), chiar dacă doar pentru o perioadă scurtă de timp, pot dezvolta anomalii neurologice considerabile pe termen lung, în comparaţie cu martorii potriviţi, neexpuşi.286 Factorii de risc pentru hipocapnie la sugarii mici includ

hiperventilaţia286, ventilaţia de înaltă frecvenţă16 sau ECMO.14 Într-adevăr, hipocapnia la sugari înainte de iniţierea ECMO este asociată cu o incidenţă crescută a hipoacuziei

senzorineurale la vârsta şcolară.14 În sfârşit, întreruperea bruscă a hiperventilaţiei are ca rezultat hiperemie reactivă, care poate provoca hemoragii intracraniene, în special la copiii prematuri287.

AVC ACUT

Hiperventilaţia a fost folosită în mod tradiţional ca terapie la pacienţii cu AVC acut din două motive. În primul rând, se credea că hipocapnia deviază sângele în mod preferenţial către zonele ischemice prin vasoconstricţie selectivă în regiunile normale ale creierului autoreglate; acesta a fost numit fenomenul de furt invers. În al doilea rând, sa considerat că hipocapnia corectează acidoza regională adiacentă zonei ischemice, pentru a minimiza extinderea infarctului.288 Totuşi, fenomenul de furt invers nu mai este acceptat268; de fapt, alcaloza hipocapnică a fost asociată cu un prognostic prost la pacienţii cu accidente cerebrovasculare acute.289,290. Respiraţia Cheyne-Stokes şi apneea centrală în somn, care pot fi observate după accident vascular cerebral, se consideră că se datorează scăderii chimiosensibilităţii cerebrale la CO2 în cazul infarctului cerebral semnificativ şi al funcţiei sistolice ventriculare stângi29.

IMPACTUL NEUROPSIHOLOGIC

Hipocapnia marcată intraoperatorie – chiar şi de scurtă durată – poate determina afectare neuropsihologică detectabilă până la 48 de ore după anestezie generală292; pacienţii mai în vârstă sunt mai susceptibili, cu o afectare mai mare după expunerea la niveluri scăzute de CO2. Deficienţa include timpi de reacţie încetiniţi126, precum şi funcţii superioare, inclusiv modificări de atenţie, de învăţare şi de personalitate.293,294 Hipocapnia mai severă (Pco2 arterială de aproximativ 15 mm Hg) scade performanţa psihomotorie la voluntari sănătoşi295; dimpotrivă, Pco2 arterială crescută în timpul anesteziei este asociată cu o performanţă neuropsihologică îmbunătăţită.292,296 Hipocapnia este, de asemenea, asociată cu un rezultat neurologic advers după bypass-ul cardiopulmonar,297, deşi în acest context există mai mulţi factori care contribuie.

În timp ce efectele neuropsihologice adverse ale hipocapniei tranzitorii par a fi reversibile111,292, acesta nu este cazul după expunerea prelungită. Deteriorarea după expunerea la altitudine extremă poate fi de lungă durată; deficitele sunt mai bine corelate cu nivelurile de hipocapnie versus gradul de hipoxemie298, în concordanţă cu ideea că indivizii care pot dezvolta cele mai scăzute niveluri arteriale de Pco2 – necesare pentru maximizarea conţinutului de O2 alveolar şi minimizarea hipoxemiei – sunt cei mai expuşi riscului. Astfel, există un paradox: alpiniştii cu un nivel mai mare de condiţie fizică, adică cei care pot dezvolta cea mai mare ventilaţie minute, pot fi cei mai vulnerabili la sechelele SNC. Este probabil ca alcaloza profundă a SNC să stea la baza deficitului: vasoconstricţia cerebrală intensă şi deplasarea la stânga a curbei de disociere hemoglobină-oxigen scad semnificativ livrarea de O2, negaţi orice avantaj al încărcării crescute de oxigen în plămân, în timp ce alcaloza creşte concomitent excitabilitatea celulelor neuronale şi consumul local de O2. O astfel de alcaloză este ameliorată prin pretratamentul cu acetazolamidă.299 În cele

din urmă, este probabil ca hipocapnia indusă (de exemplu, cu ventilaţie mecanică) să poată duce la un compromis mai sever al SNC la cei cu deficit neurologic preexistent.

În contrast, aşa cum sa discutat mai devreme, hipercapnia pare să accelereze restabilirea conştienţei şi a funcţiei neurocognitive după anestezie.22,23 Efectele dăunătoare ale hipocapniei asupra funcţiei neurocognitive pot fi, prin urmare, inversate prin administrarea de CO2.

ISCHEMIA CEREBRALĂ

Impactul hipocapniei asupra ischemiei cerebrale este cel mai evident în studiile neuropsihologice111,292-296,298 şi în studiile de perfuzie cerebrală sau oxigenare în leziuni cerebrale traumatice,125,300,301 stop cardiac şi resuscitare,302,303 şi leziuni cerebrale neonatale14,99,28,28,28,274.

Un răspuns iniţial în leziunile cerebrale traumatice este reducerea perfuziei cerebrale305, care este agravată de hipocapnie,125 şi chiar nivelurile moderate (<34 mm Hg) pot reduce CBF general şi pot creşte proporţia de creier lezat care este perfuzat inadecvat.306 Acest lucru este deosebit de îngrijorător, deoarece deficitele de flux regional pot fi critice în condiţii obişnuite, inclusiv în cazuri de contuzie difuză şi contuzie cerebrală. leziuni.307,308 Reactivitatea vasculaturii cerebrale la CO2 este crescută în urma traumatismelor cerebrale,300 crescând probabilitatea ischemiei şi în concordanţă cu înrăutăţirea rezultatului care este asociat cu hiperventilaţia profilactică la astfel de pacienţi.273 S-a demonstrat, de asemenea, că hipocapnia induce ischemie cerebrală critică în braţul traumatic pediatric301.

Deficitul neurologic este poate cea mai importantă complicaţie a stopului cardiac. După restabilirea circulaţiei spontane, echilibrul cererii şi ofertei cerebrale de O2 este alterat, cu CBF la aproximativ 50% din normal, dar cu consumul cerebral de O2 crescut peste nivelurile de dinainte de oprire.302 În acest context, hipocapnia provoacă ischemie cerebrală303 şi, prin urmare, poate contribui la un rezultat advers.

Sugarii prematuri sunt în special susceptibili la o varietate de sindroame de leziuni cerebrale, iar hipocapnia contribuie la mai multe dintre acestea, inclusiv leucomalacia periventriculară.274,304 În ceea ce priveşte rezultatul, expunerea anterioară a prematurilor la hipocapnie creşte riscul de deficienţe neurologice,286 inclusiv pierderea auzului senzorineural.

În cele din urmă, rezultatul după un accident vascular cerebral acut pare să fie înrăutăţit de hipocapnie289,290, ceea ce este în concordanţă cu datele experimentale care demonstrează că hipocapnia creşte gradul de leziune ischemică.263

FIZIOPATOLOGIE CARDIOVASCULARĂ

ISCHEMIA MIOCARDICA

Impactul cardiac principal al modificărilor majore ale Pco2 arterial este asupra oxigenării miocardice. Funcţia miocardică după recuperarea din ischemia ex vivo309 sau in vivo310 este îmbunătăţită în cazul acidozei hipercapnice, cu reducerea dimensiunii infarctului. În consecinţă, funcţia endotelială este mai bine păstrată în inelele aortice care sunt supuse ischemiei în contextul acidozei.311

În schimb, hipocapnia modifică negativ echilibrul cererii şi ofertei miocardice de O2,312,313 crescând contractilitatea cardiacă314,315 şi frecvenţa cardiacă,316 şi prin creşterea rezistenţei vasculare sistemice, creşte munca ventriculară stângă.317 Deoarece aceşti parametri sunt determinanţi cheie ai consumului miocardic de O2, cererea de O2 este brusc crescută. În plus, hipocapnia restricţionează aportul miocardic de O2. Deoarece frecvenţa cardiacă creşte şi durata diastolică este redusă, perfuzia este redusă.141,312,313,320-323 În plus, curba de disociere a hemoglobinoxigenului este deplasată spre stânga, crescând aviditatea Hb pentru O2. Livrarea de oxigen este în continuare compromisă deoarece alcaloza are ca rezultat o permeabilitate capilară mai mare322, crescând predispoziţia la edem local. Aceste caracteristici explică observaţia că hipocapnia experimentală este asociată cu creşterea diferenţei de oxigen arteriovenos coronarian şi scăderea fluxului coronarian.141

Hipocapnia poate precipita spasmul arterei coronare, rezultând o variantă de angină pectorală care poate fi observată în contextul hiperventilaţiei.313 În cele din urmă, hipocapnia poate creşte tendinţa la tromboză deoarece poate creşte nivelul trombocitelor şi agregarea.324.

TULBURĂRI DE RITM CARDIAC

Atât hipocapnia, cât şi hipercapnia pot provoca tulburări de ritm cardiac. Hipocapnia se asociază cu disritmii la bolnavii acut325; poate provoca aritmie atrială paroxistică326 şi, rar, tahicardie ventriculară327 sau fibrilaţie.328 Astfel de efecte pot fi mediate de dezvoltarea ischemiei miocardice, în special în varianta angină pectorală.327 În schimb, alcaloza poate suprima aritmiile cauzate de anestezicul local329 sau antidepresiva triciclică329. Hipercapnia poate provoca, de asemenea, tahiaritmii prin activarea sistemului nervos simpatic.331 S-a demonstrat că restabilirea normocapniei după hipercapnie creşte riscul de fibrilaţie atrială în modelele preclinice.332.

OXIGENARE SISTEMICA

În sepsisul experimental, acidoza hipercapnică a îmbunătăţit oxigenarea ţesuturilor, similar administrării de dobutamina.333 În plus, hipercapnia poate creşte oxigenarea ţesuturilor periferice la pacienţii chirurgicali sănătoşi, independent de efectele sale asupra debitului cardiac. Hg.145

DOVENTE CLINICE

Gestionarea gazelor din sângele arterial în timpul bypass-ului cardiopulmonar poate fi gestionată utilizând aşa-numitul pH-stat (se adaugă mai mult CO2 pentru a menţine Pco2

arterial în timpul corectării temperaturii) sau a-stat (fără CO2 suplimentar adăugat). Într-un studiu controlat randomizat care a implicat copii supuşi unui bypass cardiopulmonar pentru repararea leziunilor cardiace congenitale, strategia pH-stat a fost asociată cu o funcţie cardiacă şi neurologică postoperatorie mai bună,336 sugerând un beneficiu net asociat cu expunerea suplimentară la CO2 perioperatorie.

INFECȚIE ȘI SEPSIS

PNEUMONIE EXPERIMENTALĂ

Adăugarea de CO2 la gazul inspirat (comparativ cu normocapnia) a dus la leziuni pulmonare mai puţin severe într-un model experimental de instilare timpurie de E. coli229 la şobolan; efectele protectoare au fost observate în bolile severe229 — şi nu în bolile uşoare33. În plus, protecţia nu a fost mediată de alterarea funcţiei neutrofile229, iar proliferarea bacteriană in vivo a fost neschimbată.229,337 Aceste efecte au fost confirmate în pneumonia cu E. coli mai stabilită (aproximativ 6 ore), în prezenţa sau absenţa antibioticelor adecvate, deşi protecţia a fost sporită cu terapia cu antibiotice.228.

Spre deosebire de infecţia pulmonară pe termen scurt, hipercapnia (creşterea nivelului de CO2 atmosferic) a agravat leziunea pulmonară în timpul pneumoniei E. coli stabilite pe termen lung la şobolan.177 În acest context, hipercapnia (vs. fără CO2 adăugat) a fost asociată cu complianţă mai scăzută, creşterea infiltraţiei PMN şi creşterea încărcăturii bacteriene. Mecanismul probabil pentru creşterea numărului de bacterii a fost inhibarea funcţiei neutrofilelor, deoarece PNM-urile obţinute de la animalele hipercapnice au demonstrat fagocitoză afectată. Este important, terapia cu antibiotice adecvată a anulat efectele nocive ale hipercapniei (adică, leziuni pulmonare, proliferare bacteriană) în pneumonia prelungită cu E. coli.177

SEPSIS EXPERIMENTAL

Într-un model de rozătoare de sepsis sistemic precoce indus de peritonita fecală (adică, ligatura şi puncţia cecală), acidoza hipercapnică a redus severitatea şocului, precum şi amploarea leziunii pulmonare.208 Mecanismele de protecţie sunt neclare şi nu se ştie dacă efectele asupra hemodinamicii sistemice (conservarea nivelului de perfuzie venoasă mixtă) au fost independente de nivelul presiunii venoase mixte a nivelului de perfuzie pulmonară, a nivelului pulmonar. impact (adică, o mai bună oxigenare, mai puţin edem, niveluri reduse de mediator al lavajului bronhoalveolar şi număr de neutrofile), deoarece încărcăturile bacteriene peritoneale şi sanguine au fost similare cu şi fără expunere la hipercapnie.208 În plus, supravieţuirea a fost nemodificată.

Efecte similare au fost raportate într-un model de oaie de peritonită fecală stabilită333 (Fig. 86-6). În acest studiu, animalele au fost randomizate la acidoză hipercapnică, perfuzie de dobutamina sau condiţii de control după dezvoltarea peritonitei. Parametrii hemodinamici cheie (adică, ritmul cardiac, indicele cardiac şi livrarea de oxigen) au fost similari după randomizarea la hipercapnie comparativ cu dobutamina (ambele mai mari decât martorii), iar nivelurile de lactat au fost mai mici decât la martorii normocapnici. Cu toate acestea,

hipercapnia — dar nu dobutamina — a redus indicii leziunilor pulmonare (de exemplu, acumularea de apă pulmonară, fracţia de şunt şi oxigenarea).333 Nu a existat niciun impact al hipercapniei asupra supravieţuirii.

CO2 intraperitoneal este utilizat pe scară largă în timpul intervenţiei chirurgicale laparoscopice şi are ca rezultat niveluri foarte mari de CO2 în cavitatea peritoneală şi în plasmă. Pneumoperitoneul cu CO2 (faţă de insuflaţia cu heliu) a îmbunătăţit supravieţuirea atunci când a fost administrat înainte de339 sau în timpul340 sepsis experimental cu endotoxină; aceste constatări au fost replicate în mod experimental

500-i

400

300

200

100

* * *

600

500

400

*****

0 2 4 6 8 10 12 14 16 18

B Ora (oră)

300

200

100

##

•o

•o

80

70

60

50

40

30

20

10

0

*****

21 21 21 21 17 13

0 2 4 6 8 10 12 14 16 18

Timp (oră)

Figura 86-6 Acidoza hipercapnică îmbunătăţeşte funcţia hemodinamică şi scade leziunea pulmonară în urma sepsisului sistemic la un model ovin. Hipercapnia (linia verde) a crescut indicele cardiac (A) şi frecvenţa cardiacă (B) în timp în comparaţie cu animalele normocapnice (linia albastră), într-o măsură comparabilă cu animalele normocapnice tratate cu dobutamina (linia maro). Acidoza hipercapnică (linia verde) a crescut raportul arterial Po2/Fio2 (C), a scăzut diferenţa de tensiune a oxigenului alveolar-arterial ((Aa)Po2) (D) şi a scăzut fracţia de şunt (QS/QT) (E) în timp în comparaţie cu normocapnia (linia albastră) şi cu animalele tratate cu dobutamina brună). *, P < 0,05 hipercapnie versus control; #, P < 0,05 hipercapnie versus dobutamina; $, P < 0,05 dobutamina versus control. Numerele de deasupra abscisei indică numărul de animale supravieţuitoare la momentul corespunzător. (Modificat din Wang Z, Su F, Bruhn A, et al: Acute hypercapnia improves indexes of tissue oxygenation more than dobutamina in septic shock. Am J Respir Crit Care Med 177:178-183, 2008. Figurile 2 şi 3.)

peritonita polimicrobiană la modelele de şoarece341 şi iepure342 (Fig. 86-7). O astfel de protecţie pare să se datoreze efectelor imunomodulatoare ale hipercapniei343 (de exemplu, reglarea în jos a TNF-a mediată de IL-10) în combinaţie cu acidoza peritoneală localizată – şi nu printr-un efect sistemic.344,345.

ABORDARI PENTRU MINIMIZAREA HIPERCAPNIEI

Hipercapnia rămâne un semn cardinal al insuficienţei ventilatorii şi, ca atare, a fost în mod tradiţional evitată. Progresele în înţelegerea actuală a efectelor dăunătoare ale întinderii pulmonare mecanice excesive în cazul insuficienţei respiratorii severe i-au determinat pe clinicieni să fie mai toleranţi la hipercapnie. Într-adevăr, există un corp de literatură care demonstrează recuperarea completă după expunerea la niveluri extreme de hipercapnie - numită supercarbie - atât la adulţi, cât şi la copii. Recuperarea completă fără sechele a fost raportată la câţiva copii expuşi la extreme ale Pco2 arteriale (155 până la 269 mm Hg)346 şi există raportări de tensiuni arteriale Pco2 de până la 375 mm Hg (pH 6,6) la adulţi347,348 care au supravieţuit fără deficite demonstrabile. Cu toate acestea, hipercapnia severă poate fi problematică, deprimarea funcţiei cardiace şi potenţial agravarea hipertensiunii pulmonare, în special dacă se acumulează rapid.349 Clinicienii trebuie să fie atenţi la compromisul dintre beneficiul şi

Zile

Figura 86-7 Insuflarea de CO2 în cavitatea peritoneală îmbunătăţeşte supravieţuirea după ligatura cecală şi sepsis sistemic indus de puncţie. Animalele au fost mai întâi supuse ligaturii cecale şi puncţiei. Patru ore mai târziu, animalele au suferit o laparotomie şi inducerea unui pneumoperitoneu cu CO2 (laparotomie + CO2), laparotomie singură sau fără laparotomie, iar supravieţuirea a fost determinată în următoarele 8 zile. (Modificat din Metzelder M, Kuebler JF, Shimotakahara A, et al: pneumoperitoneul CO2 creşte supravieţuirea la şoareci cu peritonită polimicrobiană. Eur J Pediatr Surg 18:171-175, 2008. Fig 3b.) Efecte dăunătoare ale hipercapniei, precum şi în fiecare caz individual. De exemplu, în cazul leziunilor pulmonare şi craniene combinate, monitoare regionale de oxigenare cerebrală şi ICP pot fi utilizate pentru a ghida terapia.

STRATEGII PENTRU REDUCEREA SPATIULUI MORT

Aceste abordări urmăresc să minimizeze orice contribuţie a circuitului şi a spaţiului mort anatomic la hipercapnie. La sfârşitul expiraţiei, circuitul ventilator distal de piesa Y şi spaţiul mort anatomic conţin ambele gaz alveolar bogat în CO2, care este apoi livrat înapoi în plămânul distal cu următoarea inspiraţie. Semnificaţia acestei reinhalări este sporită cu strategii de ventilaţie cu volum curent scăzut, deoarece spaţiul mort anatomic este relativ fix. Prin urmare, tehnicile care urmăresc înlocuirea gazului din spaţiul mort cu gaz proaspăt au fost susţinute ca un adjuvant al strategiilor de ventilaţie de protecţie. Aceste tehnici pot creşte ventilaţia alveolară eficientă, ceea ce ar putea facilita reduceri suplimentare ale volumului curent şi ar putea spori orice efect protector.

Insuflaţia de gaz traheal (TGI) furnizează gaz proaspăt în căile respiratorii centrale fie în mod continuu, fie în mod fazic în timpul expiraţiei. Studiile preclinice în modelele ARDS demonstrează promiţătoare,350 cu dovezi care sugerează că TGI poate atenua dezvoltarea leziunii pulmonare induse de ventilaţie în plămânii epuizaţi de surfactant.351 S-a demonstrat că TGI măreşte clearance-ul CO2 atunci când este combinat cu oscilaţii de înaltă frecvenţă. Aspirarea gazului din spaţiul mort în timpul expirării şi înlocuirea controlată cu gaz proaspăt este o tehnică înrudită. Un studiu de fezabilitate a opt pacienţi cu boală pulmonară obstructivă cronică care au fost trataţi cu hipercapnie permisivă a demonstrat că aspiraţia de gaz din spaţiul mort a dus la o scădere similară a Pco2 arterială, dar cu o presiune finală expiratorie pozitivă intrinsecă mai puţin comparativ cu TGI. eficienta ventilatiei.355

VENTILAŢIE OSCILATORIE DE ÎNALTĂ FRECVENŢĂ

Ventilaţia oscilativă de înaltă frecvenţă (HFOV) este un mod neconvenţional de ventilaţie în care sunt utilizate frecvenţe de respiraţie de la 60 la 2400 de respiraţii pe minut (măsurate în mod convenţional în herţi, cu 1 hertz = 60 de respiraţii pe minut) cu volume curente care sunt mai mici decât volumul spaţiului mort (adică, 35 până la 150 mL). Plămânul este expus la o presiune pozitivă continuă şi se suprapune un volum curent „oscilant". Deoarece volumul curent este de obicei mai mic decât spaţiul mort anatomic, schimbul de gaze nu poate fi explicat prin intermediul unui simplu transport convectiv în vrac către alveole. În timp ce

HFOV este utilizat în general pentru pacienții cu hipoxemie severă, poate fi folosit pentru a gestiona hipercarbia, în special la nou-născuți și copii.356 HFOV a fost aplicat cu succes la nou-născuți din 1981,357 și mai recent la adolescenți și adulți.358 HFOV are rezultate pulmonare mai bune decât ventilația mecanică convențională la naștere cu greutăți respiratorii foarte mici. sindrom.359 La adulții care suferă de SDRA, în timp ce un studiu multicentric anterior realizat de Derdak și colegii360 a demonstrat că este promițător, studiile multicentrice mai recente la scară largă au aruncat îndoieli semnificative cu privire la rolul HFOV în gestionarea SDRA.361,362.

TEHNOLOGII EXTRACORPOREALE

Eliminarea extracorporeală a CO2 (ECco2R) se referă la procesul prin care un circuit extracorporeal este utilizat în scopul principal de a elimina CO2 din organism, oferind astfel suport respirator parțial (vezi capitolul 103). Sistemele ECco2R pot fi arteriovenoase (AV) sau venovenoase (VV). Sistemele AV-ECco2R implică inserarea unei membrane de schimb de gaze printr-un șunt AV, de obicei creat între artera femurală și vena femurală contralaterală folosind canule introduse percutan. Membrana de schimb de gaze este conectată la oxigen, care acționează ca un „gaz de măturare" pentru a elimina CO2 care a difuzat din sângele pacientului.

Teoretic, un sistem ECco2R ultra-eficient ar putea elimina tot CO2 pe care organismul il produce cu debite de doar 0,5 L/min, deoarece un litru de sange cu o Pco2 arteriala de 35 mm Hg contine in jur de 500 ml CO2 iar organismul produce aproximativ 250 ml/min. Potențialul sistemelor ECco2R de a oxigena sângele este mult mai limitat deoarece există efectiv o limită a cantității de oxigen pe care o poate transporta un anumit volum de sânge, iar debitul extracorporeal ar trebui să fie mult mai mare pentru a satisface cererea de O2. Prin eliminarea CO2, ECco2R permite strategii de ventilație care se concentrează mai degrabă pe oxigenare decât pe eliminarea CO2.

Până de curând, utilizarea primară a ECco2R a fost în cazurile de acidoză hipercapnică severă care sunt refractare la ventilația mecanică. În marea majoritate a cazurilor, acest lucru s-a întâmplat în contextul SDRA.363,364 Există o serie de rapoarte privind utilizarea sa în alte scenarii clinice, și anume, ca punte către transplant,365,366 în leziuni combinate ale capului și toracelui,367,368 în astmul aproape letal,369,370 ca ventilație mecanică la ventilație,369,370 ca ventilație mecanică la chirurgie,372,373 și pentru a facilita transferul.374,375 Niciunul dintre aceste rapoarte de caz sau serii de cazuri foarte mici nu oferă vreo dovadă definitivă a beneficiului.

Accentul ECco2R este acum să permită ventilația de protecție la pacienții cu SDRA la care acidoza hipercapnică nu a devenit încă refractară; probabil că acesta va fi rolul său în viitor. Uneori, severitatea leziunii pulmonare face imposibilă menținerea în limitele scăzute ale volumului curent al strategiei de ventilație ARDSNet, iar ECco2R poate avea un rol în facilitarea ventilației de protecție în aceste situații. În plus, ECco2R ar putea fi utilizat pentru a reduce volumul curent la mai puțin de 6 mL/kg atunci când presiunea platoului este deja mai mică de 30 cm H2O (ventilație „ultra-protectivă").375a Este discutabil dacă există sau

nu vreun beneficiu pentru ventilaţia ultraprotectivă. Într-adevăr, studiul clinic iniţial cu ECco2R cu ventilaţie cu presiune pozitivă de joasă frecvenţă s-a arătat promiţător376, dar un studiu controlat randomizat ulterior nu a reuşit să demonstreze un beneficiu de supravieţuire.377

Terragni şi colegii378 au folosit VV-ECco2R pentru a facilita ventilaţia ultraprotectivă. Ei au recrutat 32 de pacienţi cu ARDS precoce (<72 ore) şi i-au ventilat conform protocolului ARDSNet timp de 72 de ore, moment în care volumul curent a fost redus de la 6 la 4 ml/kg la toţi pacienţii (n = 10) care au avut o presiune de platou între 28 şi 30 cm H2O şi VV-ECco2R a început. Această tehnică a tratat cu succes acidoza hipercapnică în toate cazurile şi a permis continuarea strategiei de ventilaţie protectoare (volume curente de 4 ml/kg şi niveluri mai mari de presiune finală de expirare pozitivă). Studiul a demonstrat, de asemenea, o reducere a citokinelor inflamatorii bronhoalveolare după 72 de ore de ventilaţie cu 4 ml/kg, dar nu 6 ml/kg. Mai recent, Bein şi colegii379 au demonstrat rezultate similare într-un studiu mai amplu al pacienţilor cu SDRA stabilit, randomizaţi fie la abordarea ventilaţiei ARDSNet, fie la ventilaţia curentă şi minute mai scăzute combinată cu ECco2R. Luate împreună, aceste studii, deşi sunt relativ mici, sugerează că ar putea exista beneficii pentru o strategie de ventilaţie ultra-protectivă facilitată de VV-ECco2R la pacienţii cu SDRA.

În general, există dovezi bune că ECco2R poate reduce eficient Pco2 arterial şi poate aduce o contribuţie mică la oxigenarea la pacienţii cu SDRA. Poate mai important, studiile363,371,372,379 au demonstrat că ECco2R facilitează o strategie de ventilaţie de protecţie a plămânilor, permiţând o reducere a volumelor curente şi a presiunilor inspiratorii ale căilor respiratorii. Cu toate acestea, în acest stadiu nu este posibil să se tragă concluzii valide cu privire la efectul ECco2R asupra supravieţuirii la pacienţii cu SDRA. În plus, pragul la care o acidoză hipercapnică necesită tratament este neclar şi poate varia în funcţie de situaţia clinică.

TAMPONAREA ACIDOZEI HIPERCAPNICE

O abordare a managementului hipercapniei este de a tampona acidoza rezultată. Aceasta rămâne o practică comună – chiar dacă controversată – în managementul pacienţilor cu insuficienţă respiratorie severă cu strategii de ventilaţie de protecţie. Cu toate acestea, nu există dovezi care să susţină tamponarea şi, într-adevăr, există o serie de preocupări specifice cu privire la această practică. În special, există preocupări cu privire la bicarbonatul de sodiu, tamponul utilizat cel mai frecvent în cadrul clinic. Eficacitatea infuziei cu bicarbonat ca tampon depinde de capacitatea de a excreta CO2, făcându-l mai puţin eficient în atenuarea acidozei hipercapnice. De fapt, bicarbonatul poate creşte şi mai mult Pco2 arterial acolo unde ventilaţia alveolară este limitată, cum ar fi în ARDS. În timp ce bicarbonatul poate corecta pH-ul arterial, poate agrava o acidoză intracelulară, deoarece CO2 produs atunci când bicarbonatul reacţionează cu acizii metabolici difuzează uşor prin membranele celulare, în timp ce bicarbonatul nu poate. Cu toate acestea, acolo unde tamponarea este luată în considerare în contextul hipercapniei, poate exista un rol pentru aminoalcoolul trometamina (tris-hidroximetil aminometan, THAM). THAM pătrunde cu

uşurinţă în celule şi poate tampona modificările pH-ului şi simultan reduce Pco2.380 arterială Spre deosebire de bicarbonat, care necesită un sistem deschis pentru eliminarea CO2 pentru a-şi exercita efectul de tamponare, THAM este eficient într-un sistem închis sau semiînchis. THAM restabileşte rapid pH-ul şi reglarea acido-bazică în acidemia cauzată de retenţia de CO2.380 La pacienţii cu SDRA, s-a demonstrat că THAM atenuează consecinţele hemodinamice ale unei acidoze hipercapnice induse rapid.349 Prin urmare, dacă un clinician alege să tamponeze o acidoză hipercapnică, raţiunea acestei practici ar trebui să fie de eliminare a potenţialului hemodinamic (ex. de acidoză), iar THAM ar trebui luat în considerare mai degrabă decât bicarbonatul.

Puncte cheie

Progresele în înţelegerea actuală a efectelor dăunătoare ale întinderii pulmonare mecanice excesive i-au determinat pe clinicieni să utilizeze strategii de ventilaţie care au ca rezultat hipercapnie. În consecinţă, hipercapnia a devenit din ce în ce mai răspândită la bolnavii critici.

Atât hipercapnia, cât şi hipocapnia exercită efecte fiziologice puternice: hipercapnia intensifică vasoconstricţia pulmonară hipoxică, potrivirea ventilaţiei/perfuziei, debitul cardiac şi oxigenarea sistemică şi tisulară şi creşte fluxul şi volumul sanguin cerebral, în timp ce hipocapnia are în general efecte opuse.

Hipocapnia rămâne o componentă comună – şi în general subapreciată – a multor stări de boală, inclusiv astmul precoce, edemul pulmonar de mare altitudine şi leziunea pulmonară acută. Inducerea hipocapniei rămâne o practică comună, chiar dacă controversată, atât la adulţi, cât şi la copiii cu leziuni cerebrale acute.

Atât hipocapnia, cât şi hipercapnia pot fi valorificate pentru a produce beneficii sau pot duce la rău.

Momentul şi durata aplicării modificărilor tensiunii CO2 sunt extrem de importante. Pe baza dovezilor actuale, hipocapnia ar trebui evitată în cazul leziunilor cerebrale acute, cu excepţia cazului în care presiunea intracraniană (ICP) este extrem de ridicată şi, atunci când este indusă, ar trebui să fie pentru o perioadă scurtă, în timp ce sunt luate măsuri definitive.

Beneficiile iniţiale ale aplicării pe termen scurt a hipocapniei sau hipercapniei pot fi compensate atunci când starea CO2 modificată este lăsată să persistă, cum ar fi în hipocapnia pentru ICP crescută, unde efectele de scădere a ICP se pierd treptat cu tamponarea lichidului cefalorahidian timp de câteva ore şi ICP poate reveni la restabilirea normocapniei.

Efectul tensiunii de CO2 modificate depinde de mecanismul specific de leziune, de exemplu, în studiile preclinice, acidoza hipercapnică este benefică în sepsisul precoce, prin efecte inhibitorii asupra răspunsului imun al gazdei. Cu toate acestea, hipercapnia agravează pneumonia prelungită netratată, deoarece un răspuns imun al gazdei intact este esenţial pentru eliminarea eficientă a bacteriilor.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Caples SM, Rasmussen DL, Lee WY şi colab.: Impactul tamponării acidozei hipercapnice asupra rănilor celulare în plămânii de şobolan răniţi de ventilator. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 296:L140-L144, 2009.

Coles JP, Fryer TD, Coleman MR şi colab.: Hiperventilaţia în urma leziunilor capului: efect asupra poverii ischemice şi asupra metabolismului oxidativ cerebral. Crit Care Med 35:568-578, 2007.

Costello J, Higgins B, Contreras M şi colab: Acidoza hipercapnică atenuează şocul şi leziunile pulmonare în sepsisul sistemic precoce şi prelungit. Crit Care Med 37:2412-2420, 2009.

Curley G, Kavanagh BP, Laffey JG: Hipocapnia şi creierul rănit: mai mult rău decât beneficiu. Crit Care Med 38:1348-1359, 2010.

Helenius IT, Krupinski T, Turnbull DW şi colab.: CO2 crescut suprimă răspunsurile imune înnăscute specifice Drosophila şi rezistenţa la infecţia bacteriană. Proc Nat Acad Sci USA 106:18710-18715, 2009.

Kregenow DA, Rubenfeld GD, Hudson LD, Swenson ER: Acidoză hipercapnică şi mortalitate în leziunea pulmonară acută. Crit Care Med 34:1-7, 2006.

Laffey JG, Engelberts D, Kavanagh BP: Efectele nocive ale alcalozei hipocapnice în plămânul izolat. Am J Respir Crit Care Med 162(2 Pt 1):399- 405, 2000.

Laffey JG, Jankov RP, Engelberts D şi colab: Efectele hipercapniei terapeutice asupra leziunilor de reperfuzie-ischemie mezenterice. Am J Respir Crit Care Med 168:1383-1390, 2003.

Laffey JG, Kavanagh BP: Dioxidul de carbon şi bolnavii critici — prea puţin lucru bun? (Hârtie de ipoteză). Lancet 354:1283-1286, 1999.

Ni Chonghaile M, Higgins BD, Costello J, Laffey JG: Acidoza hipercapnică atenuează leziunile pulmonare induse de pneumonia bacteriană stabilită. Anesthesiology 109:83 7-848, 2008.

O'Croinin DF, Nichol AD, Hopkins N şi colab.: Acidoza hipercapnică susţinută în timpul infecţiei pulmonare creşte încărcătura bacteriană şi agravează leziunea pulmonară. Crit Care Med 36:2128-2135, 2008.

O'Toole D, Hassett P Contreras M, et al: Acidoza hipercapnică atenuează repararea plăgii epiteliale pulmonare printr-un mecanism dependent de NF-kappaB. Thorax 64:976-982, 2009.

Swenson ER, Robertson HT, Hlastala MP: Efectele dioxidului de carbon inspirat asupra potrivirii ventilație-perfuzie în normoxie, hipoxie și hiperoxie. Am J Respir Crit Care Med 149:1563-1569, 1994.

Takeshita K, Suzuki Y, Nishio K și colab.: Acidoza hipercapnică atenuează activarea factorului nuclear-[kappa]B indus de endotoxină. Am J Respir Cell Mol Biol 29:124-132, 2003.

Wang Z, Su F, Bruhn A, et al: Hipercapnia acută îmbunătățește indicii de oxigenare a țesuturilor mai mult decât dobutamina în șoc septic. Am J Respir Crit Care Med 177:178-183, 2008.

Referințe

Curley GF, Laffey JG: Acidoza la bolnavii critici – echilibrând riscurile și beneficiile pentru a optimiza rezultatul. Crit Care 18(2):129, 2014.

1a. Daristotle L, Berssenbrugge AD, Engwall MJ, Bisgard GE: Efectele hipocapniei corpului carotidian asupra ventilației la capre. Respir Physiol 79(2):123-135, 1990.

Smith CA, Rodman JR, Chenuel BJ și colab.: Timpul de răspuns și sensibilitatea răspunsului ventilator la CO2 la câinii intacți neanesteziați: chemoreceptori centrali vs. periferici. J Appl Physiol 100(1):13-19, 2006.

Lahiri S, DeLaney RG: Relația dintre activitatea chemoreceptorilor carotidieni și ventilația la pisică. Respir Physiol 24(3):267-286, 1975.

Forster HV, Martino P, Hodges M, et al: Chemoreceptorii carotidieni sunt un determinant major al sensibilității ventilatorii la CO2 și al PaCO2 în timpul respirației eupneice. Adv Exp Med Biol 605:322-326, 2008.

Putnam RW, Filosa JA, Ritucci NA: Mecanisme celulare implicate în CO (2) și semnalizarea acidă în neuronii chimiosensibili. Am J Physiol Cell Physiol 287(6):C1493-C1526, 2004.

Borison HL, Hurst JH, McCarthy LE, Rosenstein R: Ionii de hidrogen arterial versus CO2 privind adâncimea și rata de respirație la pisicile decerebrate. Respir Physiol 30(3):311-325, 1977.

Fukuda Y: Diferența dintre acțiunile de PCO2 ridicat și scăzut de [HCO-3] asupra neuronilor din zonele chimiosensibile medulare de șobolan in vitro. Pflugers Arch 398(4):324-330, 1983.

Lahiri S, Forster RE 2nd: detecție CO2/H(+): chemorecepție periferică și centrală. Int J Biochem Cell Biol 35(10):1413-1435, 2003.

Han SR, Ho CS, Jin CH, Liu CC: Hipercapnie intraoperatorie neașteptată din cauza disfuncției valvei expiratorii nedetectate - un raport de caz. Acta Anesthesiol Sin 41(4):215-218, 2003.

McCrimmon DR, Alheid GF: Pe traseul de opiacee a depresiei respiratorii. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 285(6):R1274-R1275, 2003.

Mazzeo AT, Spada A, Pratico C şi colab.: Hipercapnia: care este limita la pacienţii pediatrici? Un caz de astm aproape fatal tratat cu succes prin abordare multifarmacologică. Paediatr Anaesth 14(7): 596-603, 2004.

Slinger P, Blundell PE, Metcalf IR: Managementul aspiraţiei masive a cerealelor. Anesthesiology 87(4):993-995, 1997.

Thomas SH, Orf J, Wedel SK, Conn AK: Hiperventilaţia la pacienţii cu leziuni cerebrale traumatice: inconsecvenţă între ghidurile de consens şi practica clinică. J Trauma 52(1):47-52, discuţie 52-43, 2002.

Graziani LJ, Baumgart S, Desai S, et al: Antecedente clinice ale anomaliilor neurologice şi audiologice la supravieţuitorii oxigenării membranei extracorporeale neonatale. J Child Neurol 12(7):415-422, 1997.

Nevin M, Colchester AC, Adams S, Pepper JR: Dovezi pentru implicarea hipocapniei şi hipoperfuziei în etiologia deficitului neurologic după bypass cardiopulmonar. Lancet 2(8574):1493-1495, 1987.

Riphagen S, Bohn D: Ventilaţie oscilativă de înaltă frecvenţă. Intens Care Med 25(12):1459-1462, 1999.

Darioli R, Perret C: Hipoventilaţia mecanică controlată în starea astmatică. Am Rev Respir Dis 129(3):385-387, 1984.

Wung JT, James LS, Kilchevsky E, James E: Managementul sugarilor cu insuficienţă respiratorie severă şi persistenţă a circulaţiei fetale, fără hiperventilaţie. Pediatrie 76:488-494, 1985.

Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R: Mortalitate scăzută asociată cu ventilaţie limitată cu presiune de volum scăzută cu hipercapnie permisivă în sindromul de detresă respiratorie severă a adulţilor. Intens Care Med 16: 372-377, 1990.

Hickling KG, Walsh J, Henderson S, Jackson R: Rata scăzută de mortalitate în sindromul de detresă respiratorie adultă folosind ventilaţie de volum redus, cu presiune limitată, cu hipercapnie permisivă: un studiu prospectiv. Crit Care Med 22:1568-1578, 1994.

Joshi GP: Rolul dioxidului de carbon în facilitarea ieşirii din anestezia prin inhalare: atunci şi acum. Anesth Analg 114(5):933-934, 2012.

Nakai K, Yoshida H, Hashimoto H, et al: Hipercapnia uşoară cu hiperventilaţie atenuează recuperarea după anestezie la pacienţii vârstnici. J Anesth 27(5):712-719, 2013.

Katznelson R, Djaiani G, Naughton F şi colab.: hiperpneea indusă de hipercapnie postoperatorie accelerează recuperarea după anestezia cu sevofluran: un studiu controlat prospectiv randomizat. Acta Anesthesiol Scand 57(5):623-630, 2013.

Neumann JO, Chambers IR, Citerio G, et al: Utilizarea terapiei de hiperventilaţie după leziuni cerebrale traumatice în Europa: o analiză a bazei de date BrainIT. Intensive Care Med 34(9):1676-1682, 2008.

Curry R, Hollingworth W, Ellenbogen RG, Vavilala MS: Incidenţa hipo- şi hipercarbiei în leziunile cerebrale traumatice severe înainte şi după ghidurile pediatrice din 2003. Pediatr Crit Care Med 9(2):141-146,

2008.

Curley G, Kavanagh BP, Laffey JG: Hipocapnia şi creierul rănit: mai mult rău decât beneficiu. Crit Care Med 38(5):1348-1359, 2010.

Brown M: UTI—Îngrijire critică. În Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, editori: Clinical anesthesia, Philadephia, 1989, JB Lippincott Co., pp 1455-1476.

Hayek DA, Veremakis C: Preocupări fiziologice în timpul resuscitării creierului. În Civetta JM, Taylor RW, Kirby RR, editori: Critical care, ed 2, Philadelphia, 1992, JB Lippincott Co, pp 1449-1466.

Heffner JE, Sahn SA: Hiperventilaţia controlată la pacienţii cu hipertensiune intracraniană. Aplicare şi management. Arch Intern Med 143(4):765-769, 1983.

Miller JD: Managementul medical al leziunilor acute ale capului. În Swash M, Oxbury J, editori: Clinical neurology, Edinburgh, 1991, Churchill Livingstone, pp 694-697.

Ruben BH, Greenberg J: Leziuni neurologice: prevenire şi îngrijire iniţială. În Civetta JM, Taylor RW, Kirby RR, editori: Critical care, ed 2, Philadelphia, 1992, JB Lippincott Co, pp 725-745.

Nunn JF: Dioxid de carbon. În Lumb AB, editor: Fiziologia respiratorie aplicată a lui Nunn, ed 7, Londra, 2010, Butterworths, pp. 159-173.

Sassoon CS, Hassell KT, Mahutte CK: Hipercapnia indusă de hiperoxic în boala pulmonară obstructivă cronică stabilă. Am Rev Respir Dis 135(4):907-911, 1987.

Crossley DJ, McGuire GP, Barrow PM, Houston PL: Influenţa concentraţiei de oxigen inspirat asupra spaţiului mort, impulsului respirator şi PaCO2 la pacienţii intubaţi cu boală pulmonară obstructivă cronică. Crit Care Med 25(9):1522-1526, 1997.

Hanson CW 3rd, Marshall BE, Frasch HF, Marshall C: Cauze of hypercarbia with oxygen therapy la pacientii cu boala pulmonara obstructiva cronica. Crit Care Med 24(1):23-28, 1996.

Jensen FB: pH-ul globulelor roşii, efectul Bohr şi alte fenomene legate de oxigenare în transportul de O2 şi CO2 din sânge. Acta Physiol Scand 182(3):215-227, 2004.

Kregenow DA, Swenson ER: Plămânul şi dioxidul de carbon: implicaţii pentru hipercapnia permisivă şi terapeutică. Eur Respir J 20(1): 6-11, 2002.

Laffey JG, Kavanagh BP: Dioxidul de carbon şi bolnavii critici — prea puţin lucru bun? (Hârtie de ipoteză). Lancet 354:1283-1286,

1999.

Hickling KG: Hipercapnie permisivă. Respir Care Clin N Am 8(2):155-169, v, 2002.

Madias NE, Adrogue HJ: Conversaţia între două organe: modul în care rinichiul răspunde la perturbarea echilibrului acido-bazic de către plămâni. Nephron Physiol 93(3):61-66, 2003.

Rose B, Post WT: Fiziologia clinică a tulburărilor acido-bazice şi electrolitice, ed 5, New York, 2001, McGraw-Hill.

Jundi K, Barrington KJ, Henderson C şi colab.: Efectele hemodinamice ale alcalozei respiratorii prelungite la purceii nou-născuţi anesteziaţi. Intensive Care Med 26(4):449-456, 2000.

Fanconi A, Rose GA: Fracţiunile ionizate, complexate şi legate de proteine ale calciului din plasmă; o investigaţie a pacienţilor cu diferite boli care afectează metabolismul calciului, cu un studiu suplimentar al rolului ionilor de calciu în prevenirea tetaniei. QJ Med 2 7(108):463-494, 1958.

Zaloga GP: Hipocalcemia la pacientii critici. Crit Care Med 20(2):251-262, 1992.

Clark RW, Volpi M, Berlin RD: Formarea carbamatului pe tubulină: tampoanele CO2/bicarbonat protejează tubulina de inactivare prin metilare reductivă şi carbamoilare şi promovează asamblarea microtubulilor la pH alcalin. Biochemistry 27(3):1025-1033, 1988.

Gros G, Forster RE, Lin L: Reacţia carbamat a glicilglicinei, plasmei şi extractelor de ţesut evaluată de un aparat de curgere cu pH oprit. J Biol Chem 251(14):4398-4407, 1976.

Max B: Asta şi asta: neurotoxicitatea dioxidului de carbon. Trends Pharmacol Sci 12(11):408-411, 1991.

Ui M: Un rol al fosfofructokinazei în reglarea dependentă de pH a glicolizei. Biochim Biophys Acta 124(2):310-322, 1966.

Kjallquist A, Nardini M, Siesjo BK: Reglarea parametrilor acido-bazici extra şi intracelulari în creierul şobolanului în timpul hiper- şi hipocapniei. Acta Physiol Scand 76(4):485-494, 1969.

Linde LM, Simmons DH, Lewis N: Hemodinamica pulmonară în acidoza respiratorie la câini. Am J Physiol 205(5):1008-1012, 1963.

Lee KJ, Hernandez G, Gordon JB: Acidoză hipercapnică şi hipercapnie compensată la purceii de control şi hipertensivi pulmonari. Pediatr Pulmonol 36(2):94-101, 2003.

Sechzer PH, Egbert LD, Linde HW şi colab.: Efectul inhalării dioxidului de carbon asupra presiunii arteriale, ECG şi catecolaminele plasmatice şi corticosteroizii 17-OH la om normal. J Appl Physiol 15:454-458, 1960.

Domino KB, Swenson ER, Hlastala MP: Nepotrivirea ventilaţiei/perfuziei induse de hipocapnie: un efect direct mediat de CO2 sau pH? Am J Respir Crit Care Med 152(5 Pt 1):1534-1539, 1995.

Croxton TL, Lande B, Hirshman CA: Rolul pH-ului intracelular în relaxarea muşchiului neted traheal porcin de către gazele respiratorii. Am J Physiol 268(2 Pt 1):L207-L213, 1995.

Twort CH, Cameron IR: Efectele PCO2, pH-ului şi calciului extracelular asupra contracţiei muşchiului neted al căilor respiratorii de la şobolani. Respir Physiol 66(3):259-267, 1986.

Rodarte JR, Hyatt RE: Efectul expunerii acute la CO2 asupra mecanicii pulmonare la omul normal. Respir Physiol 17(2):135-145, 1973.

van den Elshout FJ, van Herwaarden CL, Folgering HT: Efectele hipercapniei şi hipocapniei asupra rezistenţei respiratorii la subiecţii normali şi astmatici. Thorax 46(1):28-32, 1991.

D'Angelo E, Calderini IS, Tavola M: Efectele CO2 asupra mecanicii respiratorii la oamenii paralizaţi anesteziaţi. Anesthesiology 94(4): 604-610, 2001.

Butler J, Caro CG, Alcala R, Dubois AB: Factori fiziologici care afectează rezistenţa căilor respiratorii la subiecţii normali şi la pacienţii cu boală respiratorie obstructivă. J Clin Invest 39:584-591, 1960.

Emery MJ, Eveland RL, Kim SS şi colab.: CO2 relaxează parenchimul în plămânul de şobolan umplut cu lichid. J Appl Physiol 103(2):710-716, 2007.

Wildeboer-Venema F: influenţele temperaturii şi umidităţii asupra filmului izolat de surfactant al câinelui. Respir Physiol 39(1):63-71, 1980.

Swenson ER, Graham MM, Hlastala MP: Acetazolamida încetineşte potrivirea VA/Q după modificări ale fluxului sanguin regional. J Appl Physiol 78(4): 1312-1318, 1995.

Swenson EW, Finley TN, Guzman SV: Hipoventilaţia unilaterală la om în timpul ocluziei temporare a unei artere pulmonare. J Clin Invest 40:828-835, 1961.

Domino KB, Swenson ER, Polissar NL şi colab.: Efectul inspirat de CO2 asupra ventilaţiei şi eterogenităţii perfuziei la câinii hiperventilati. J Appl Physiol 75(3):1306-1314, 1993.

Hare GM, Kavanagh BP, Mazer CD şi colab.: Hipercapnia creşte tensiunea de oxigen a ţesutului cerebral la şobolanii anesteziaţi. Can J Anaesth 50(10): 1061-1068, 2003.

Laffey JG, Jankov RP, Engelberts D şi colab: Efectele hipercapniei terapeutice asupra leziunilor de reperfuzie-ischemie mezenterice. Am J Respir Crit Care Med 168(11):1383-1390, 2003.

Keenan RJ, Todd TR, DeMajo W, Slutsky AS: Efectele hipercarbiei asupra tensiunilor de oxigen arteriale şi alveolare într-un model de pneumonie gram-negativă. J Appl Physiol 68:1820-1825, 1990.

Domino KB, Emery MJ, Swenson ER, Hlastala MP: Eterogenitatea ventilaţiei este crescută la câinii hipocapnici, dar nu la porci. Respir Physiol 111(1):89-100, 1998.

Swenson ER, Robertson HT, Hlastala MP: Efectele dioxidului de carbon inspirat asupra potrivirii ventilaţie-perfuzie în normoxie, hipoxie şi hiperoxie. Am J Respir Crit Care Med 149(6):1563-1569, 1994.

Tsang JY, Lamm WJ, Swenson ER: Tensiunea regională de CO2 mediază cantitativ redistribuirea homeostatică a ventilaţiei în urma tromboembolismului pulmonar acut la porci. J Appl Physiol 107(3): 755-762, 2009.

Feihl F, Eckert P, Brimioulle S, et al: Hipercapnia permisivă afectează schimbul de gaze pulmonare în sindromul de detresă respiratorie acută. Am J Respir Crit Care Med 162(1):209-215, 2000.

Traystman RJ, Batra GK, Menkes HA: Reglementarea locală a ventilaţiei colaterale prin oxigen şi dioxid de carbon. J Appl Physiol 40(5):819-823, 1976.

Traystman RJ, Terry PB, Menkes HA: Dioxidul de carbon - un determinant major al ventilaţiei colaterale. J Appl Physiol 45(1): 69-74, 1978.

Laffey JG, Engelberts D, Kavanagh BP: Efectele nocive ale alcalozei hipocapnice în plămânul izolat. Am J Respir Crit Care Med 162(2 Pt 1):399-405, 2000.

Briva A, Vadasz I, Lecuona E, et al: Nivelurile ridicate de CO2 afectează funcţia epitelială alveolară independent de pH. PLoS ONE 2(11):e1238, 2007.

Shiota S, Okada T, Naitoh H, et al: Hipoxia şi hipercapnia afectează proprietăţile contractile şi histologice ale diafragmei de şobolan şi ale muşchilor membrelor posterioare. Patofiziologie 11(1):23-30, 2004.

Beekley MD, Cullom DL, Brechue WF: Deteriorarea hipercapnică a funcţiei neuromusculare este legată de depresia aferentă. Eur J Appl Physiol 91(1):105-110, 2004.

Jaber S, Jung B, Sebbane M, et al: Alterarea contractilităţii diafragmei purceilor in vivo şi recuperarea acesteia după hipercapnia acută. Anesthesiology 108(4):651-658, 2008.

Jung B, Sebbane M, Goff CL şi colab: Acidoza hipercapnică moderată şi prelungită poate proteja împotriva disfuncţiei diafragmatice induse de ventilator la purceii sănătoşi: un studiu in vivo. Crit Care 17(1):R15, 2013.

Pickard JD, Rose JE, Cooke MB şi colab: Efectul salicilatului asupra fluxului sanguin cerebral la om. Acta Neurol Scand Suppl 64:422-423, 1977.

Sato M, Pawlik G, Heiss WD: Studii comparative ale autoreglării regionale a fluxului sanguin al SNC şi răspunsuri la CO2 la pisică. Efectele modificării tensiunii arteriale şi PaCO2 asupra rCBF a creierului, cerebelului şi măduvei spinării. Stroke 15(1):91-97, 1984.

Scheller MS, Todd MM, Drummond JC: izofluran, halotan şi flux sanguin cerebral regional la diferite niveluri de PaCO2 la iepuri. Anesthesiology 64(5):598-604, 1986.

ladecola C, Zhang F: Rolurile permisive şi obligatorii ale NO în răspunsurile cerebrovasculare la hipercapnie şi acetilcolină. Am J Physiol 2 71(4 Pt 2):R990-R1001, 1996.

Berntman L, Dahlgren N, Siesjo BK: Fluxul sanguin cerebral şi consumul de oxigen în creierul şobolanului în timpul hipercarbiei extreme. Anesthesiology 50(4):299-305, 1979.

Raichle ME, Posner JB, Plum F: Fluxul sanguin cerebral în timpul şi după hiperventilaţie. Arch Neurol 23(5):394-403, 1970.

Cold GE: Hiperventilaţia acută provoacă oligamie cerebrală la pacienţii în comat după o leziune acută a capului? Acta Neurochir (Wien) 96(3-4):100-106, 1989.

Wilkinson IM, Browne DR: Influenţa anesteziei şi a hipocapniei arteriale asupra fluxului sanguin regional în emisfera cerebrală umană normală. Br J Anaesth 42(6):472-482, 1970.

Wahl M, Deetjen P, Thurau K, et al: Evaluarea prin micropunctură a importanţei pH-ului perivascular pentru diametrul arteriolar de pe suprafaţa creierului. Pflugers Arch 316(2):152-163, 1970.

Kontos HA, Raper AJ, Patterson JL: Analiza vasoactivităţii pH-ului local, PCO2 şi bicarbonat pe vasele piale. Stroke 8(3):358-360, 1977.

Ito H, Ibaraki M, Kanno I, et al: Modificări ale fracţiei arteriale a volumului sanguin cerebral uman în timpul hipercapniei şi hipocapniei măsurate prin tomografie cu emisie de pozitroni. J Cereb Blood Flow Metab 25(7):852-857, 2005.

Nakahata K, Kinoshita H, Hirano Y şi colab.: Hipercapnia uşoară induce vasodilataţie prin canalele K+ sensibile la adenozin trifosfat în microvasele parenchimatoase ale cortexului cerebral de şobolan. Anesthesiology 99(6):1333-1339, 2003.

Giller CA, Bowman G, Dyer H, et al: Diametrele arteriale cerebrale în timpul modificărilor tensiunii arteriale şi dioxidului de carbon în timpul craniotomiei. Neurosurgery 32(5):737-741, discuţie 741-732, 1993.

Betz E, Enzenrobb HG, Vlahov V: Interacţiunea H+ şi Ca++ în reglarea rezistenţei vasculare piale locale. Pflugers Arch 343(1):79-88, 1973.

Kontos HA, Wei EP, Raper AJ, Patterson JL Jr: Mecanismul local al acţiunii CO2 a arteriolelor piale de pisică. Stroke 8(2):226-229, 1977.

Jordan J, Shannon JR, Diedrich A, et al: Interacţiunea dioxidului de carbon şi activitatea sistemului nervos simpatic în reglarea perfuziei cerebrale la om. Hipertensiune 36(3):383-388, 2000.

Lavi S, Egbarya R, Lavi R, Jacob G: Rolul oxidului nitric în reglarea fluxului sanguin cerebral la om: chemoreglarea versus mecanoregulare. Circulation 107(14):1901-1905, 2003.

Lavi S, Gaitini D, Milloul V, Jacob G: Vasoreactivitatea CO2 cerebrală afectată: asociere cu disfuncţia endotelială. Am J Physiol Heart Circ Physiol 291(4):H1856-H1861, 2006.

Iadecola C, Pelligrino DA, Moskowitz MA, Lassen NA: Nitric oxide synthase inhibition and cerebrovascular regulation. J Cereb Blood Flow Metab 14(2):175-192, 1994.

Niwa K, Lindauer U, Villringer A, Dirnagl U: Blocarea sintezei de oxid nitric la şobolani atenuează puternic răspunsul CBF la acidoza extracelulară. J Cereb Blood Flow Metab 13(3):535-539, 1993.

Zhang F, Xu S, ladecola C: Rolul oxidului nitric şi al acetilcolinei în hiperemia neocorticală provocată de stimularea bazală a creierului anterior: dovezi pentru o implicare a oxidului nitric endotelial. Neuroscience 69(4):1195-1204, 1995.

Sato E, Sakamoto T, Nagaoka T şi colab: Rolul oxidului nitric în reglarea fluxului sanguin retinian în timpul hipercapniei la pisici. Invest Ophthalmol Vis Sci 44(11):4947-4953, 2003.

Wang Q, Pellegrino DA, Koenig HM, Albrecht RF: Rolul endoteliului şi al oxidului nitric în răspunsurile dilatative arteriolare ale şobolanului la CO2 in vivo. J Cereb Blood Flow Metab 14(6):944-951, 1994.

Austin C, Wray S: Efectele pH-ului extracelular şi ale modificării calciului asupra forţei şi calciului intracelular în muşchiul neted vascular de şobolan. J Physiol 488(Pt 2):281-291, 1995.

Dietrich HH, Kimura M, Dacey RG Jr: N omega-nitro-L-arginina constrânge arteriolele cerebrale fără a creşte nivelul de calciu intracelular. Am J Physiol 266(4 Pt 2):H1681-H1686, 1994.

Faraci FM, Brian JE Jr: Oxidul nitric şi circulaţia cerebrală. Stroke 25(3):692-703, 1994.

Sperelakis N, Xiong Z, Haddad G, Masuda H: Reglarea canalelor lente de calciu ale celulelor miocardice şi ale celulelor musculare netede vasculare prin nucleotide ciclice şi fosforilare. Mol Cell Biochem 140(2):103-117, 1994.

Kitazono T, Faraci FM, Taguchi H, Heistad DD: Rolul canalelor de potasiu în vasele sanguine cerebrale. Stroke 26(9):1713-1723, 1995.

Fortune JB, Feustel PJ, deLuna C şi colab: Fluxul sanguin cerebral şi volumul sanguin ca răspuns la modificările de O2 şi CO2 la oamenii normali. J Trauma 39(3):463-471, discuţie 471-462, 1995.

Marion DW, Firlik A, McLaughlin MR: Terapie de hiperventilaţie pentru leziuni cerebrale traumatice severe. New Horiz 3(3):439-447, 1995.

Alexander SC, Wollman H, Cohen PJ şi colab.: Răspunsul cerebral la Paco2 în timpul anesteziei cu halotan la om. J Appl Physiol 19:561-565, 1964.

Wollman SB, Orkin LR: Timpul de reacţie umană postoperator şi hipocarbia în timpul anesteziei. Br J Anaesth 40(12):920-926, 1968.

Finnerty FA Jr, Witkin L, Fazekas JF: Hemodinamica cerebrală în timpul ischemiei cerebrale induse de hipotensiune acută. J Clin Invest 33(9):1227-1232, 1954.

Jones TH, Morawetz RB, Crowell RM şi colab.: Pragurile ischemiei cerebrale focale la maimuţele trează. J Neurosurg 54(6):773-782, 1981.

Gotch F, Meyer JS: Efectele cerebrale ale hiperventilaţiei la om. Arch Neurol (Chic) 12:410, 1965.

Balke B, Ellis JP Jr, Wells JG: Răspunsuri adaptive la hiperventilaţie. J Appl Physiol 12(2):269-277, 1958.

Albrecht RF, Miletich DJ, Ruttle M: Efectele cerebrale ale hiperventilaţiei extinse la caprele neanesteziate. Stroke 18(3):649-655, 1987.

van Rijen PC, Luyten PR, van der Sprenkel JW, et al: măsurarea RMN 1H şi 31P a lactatului cerebral, a nivelurilor de fosfat de mare energie şi a pH-ului la oameni în timpul hiperventilaţiei voluntare: EEG asociat, capnografice şi Doppler. Magn Reson Med 10(2):182-193, 1989.

Wilson DF, Pastuszko A, DiGiacomo JE, et al: Efectul hiperventilaţiei asupra oxigenării cortexului creierului purceilor nou-născuţi. J Appl Physiol 70(6):2691-2696, 1991.

Bickler PE, Koh SO, Severinghaus JW: Efectele hipoxiei şi hipocapniei asupra echilibrului redox al creierului la raţe. Am J Physiol 257(1 Pt 2):R132-R135, 1989.

Huttunen J, Tolvanen H, Heinonen E şi colab.: Efectele hiperventilaţiei voluntare asupra răspunsurilor senzoriale corticale. Studii electroencefalografice şi magnetoencefalografice. Exp Brain Res 125(3):248-254, 1999.

Bergsholm P, Gran L, Bleie H: Durata convulsiilor în terapia electroconvulsivă unilaterală. Efectul hipocapniei indus de hiperventilaţie şi efectul ventilaţiei cu oxigen. Acta Psychiatr Scand 69(2):121-128, 1984.

Balestrino M, Somjen GG: Concentraţia de dioxid de carbon, pH-ul interstiţial şi transmiterea sinaptică în formarea hipocampului la şobolan. J Physiol 396:247-266, 1988.

Berson FG, Spatz M, Klatzo I: Efectele saturaţiei de oxigen şi ale pCO2 asupra absorbţiei cerebrale a analogilor de glucoză la iepuri. Stroke 6(6):691-696, 1975.

Samra SK, Turk P, Arens JF: Efectul hipocapniei asupra utilizării locale a glucozei cerebrale la şobolani. Anesthesiology 70(3):523-526, 1989.

Soustiel JF, Mahamid E, Chistyakov A, et al: Comparaţie între hiperventilaţia moderată şi manitol pentru controlul controlului presiunii intracraniene la pacienţii cu leziuni cerebrale traumatice severe - un studiu al fluxului sanguin cerebral şi al metabolismului. Acta Neurochir (Wien) 148(8):845-851, discuţia 851, 2006.

Alexander SC, Smith TC, Strobel G şi colab.: Metabolismul carbohidraţilor cerebrali al omului în timpul alcalozei respiratorii şi metabolice. J Appl Physiol 24(1):66-72, 1968.

Hood VL, Tannen RL: Protecţia echilibrului acido-bazic prin reglarea pH-ului producţiei de acid (recenzie). N Engl J Med 339:819-826, 1998.

Tang W, Weil MH, Gazmuri RJ şi colab: Insuficienţă reversibilă a contractilităţii miocardice din cauza acidozei hipercarbice în inima de şobolan perfuzată izolată. Crit Care Med 19:218-224, 1991.

Cullen DJ, Eger EI 2nd: Efectele cardiovasculare ale dioxidului de carbon la om. Anesthesiology 41(4):345-349, 1974.

Heintz A, Damm M, Brand M şi colab: Reglarea fluxului coronarian în inima şoarecelui în timpul acidozei hipercapnice: rolul NO şi compensarea acestuia în timpul deteriorării eNOS. Cardiovasc Res 77(1):188-196, 2008.

Tobarti D, Mangino MJ, Garcia E, et al: Hipercapnia acută creşte capacitatea de transport a oxigenului a sângelui la câinii ventilaţi. Crit Care Med 26:1863-1867, 1998.

Hillered L, Ernster L, Siesjo BK: Influenţa acidozei lactice in vitro şi a hipercapniei asupra activităţii respiratorii a mitocondriilor izolate ale creierului de şobolan. J Cereb Blood Flow Metab 4:430-437, 1984.

Ratnaraj J, Kabon B, Talcott MR, şi colab.: Oxigenul suplimentar şi dioxidul de carbon cresc fiecare oxigenarea intramurală subcutanată şi intestinală. Anesth Analg 99(1):207-211, 2004.

Naeraa N, Petersen ES, Boye E, Severinghaus JW: pH-ul şi componentele CO2 moleculare ale efectului Bohr în sângele uman. Scand J Clin Lab Invest 18(1):96-102, 1966.

Gustafsson U, Sjoberg F, Lewis DH, Thorborg P: Efectul hipocapniei asupra fluxului sanguin microcirculator al muşchilor scheletici, oxigenării şi pH-ului. Int J Microcirc Clin Exp 12(2):131-141, 1993.

Guzman JA, Kruse JA: Hemodinamica splanhnic şi gradientul PCO (2) mucoase-arterial intestinal în timpul hipocapniei sistemice. J Appl Physiol 87(3):1102-1106, 1999.

Wasserman K: Cuplarea respiraţiei externe cu cea celulară în timpul exerciţiului: înţelepciunea corpului revăzută. Am J Physiol 266(4 Pt 1):E519-E539, 1994.

Desforges JF, Slawsky P: 2,3-difosfoglicerat de celule roşii şi pH arterial intracelular în acidoză şi alcaloză. Blood 40(5):740-746, 1972.

Yokoyama I, Inoue Y, Kinoshita T, et al: Circulaţia inimii şi creierului şi CO2 la bărbaţii sănătoşi. Acta Physiol (Oxf) 193(3):303-308, 2008.

Kazmaier S, Weyland A, Buhre W, et al: Efectele alcalozei şi acidozei respiratorii asupra fluxului sanguin miocardic şi metabolismului la pacienţii cu boală coronariană. Anesthesiology 89(4):831-837, 1998.

Coetzee A, Holland D, Foex P şi colab.: Efectul hipocapniei asupra fluxului sanguin coronarian şi funcţiei miocardice la câine. Anesth Analg 63(11):991-997, 1984.

Karlsson T, Stjernstrom EL, Stjernstrom H şi colab: Fluxul sanguin central şi regional în timpul hiperventilaţiei. Un studiu experimental la porc. Acta Anesthesiol Scand 38(2):180-186, 1994.

Pinsky MR: Efectele cardiovasculare ale sprijinului şi sevrajului ventilator. Anesth Analg 79(3):567-576, 1994.

Cardenas VJ, Zwischenberger JB, Tao W şi colab: Corecţia pH-ului sângelui atenuează modificările hemodinamicii şi fluxul sanguin al organelor în timpul hipercapniei permisive. Crit Care Med 24:827-834, 1996.

Komori M, Takada K, Tomizawa Y şi colab: Gama permisivă de hipercapnie pentru îmbunătăţirea microcirculaţiei periferice şi a debitului cardiac la iepuri. Crit Care Med 35(9):2171-2175, 2007.

Vollmer C, Schwartges I, Behmke R, et al: Hypercapnia contracarează depresia indusă de captopril a oxigenării mucoasei gastrice. J Endocrinol 218(3):245-253, 2013.

Schwartges I, Picker O, Beck C şi colab.: Acidoza hipercapnică păstrează saturaţia de oxigen microvasculară a mucoasei gastrice într-un model canin de hemoragie. Shock 34(6):636-642, 2010.

Schwartges I, Schwarte LA, Fournell A şi colab.: Hipercapnia induce o creştere dependentă de concentraţie a oxigenării mucoasei gastrice la câini. Intensive Care Med 34(10):1898-1906, 2008.

Bonventre JV Cheung JY: Efectele acidozei metabolice asupra viabilităţii celulelor expuse la anoxie. Am J Physiol 249:C149-C159, 1985.

Gores GJ, Nieminen AL, Wray BE şi colab: pH-ul intracelular în timpul „hipoxiei chimice" în hepatocite de şobolan cultivate: protecţie prin acidoză intracelulară împotriva apariţiei morţii celulare timpurii. J Clin Invest 83:386-396, 1989.

DiBona GF, Kopp UC: Controlul neuronal al funcţiei renale. Physiol Rev 77(1):75-197, 1997.

Coakley RJ, Taggart C, Greene C şi colab.: pCO2 ambiental modulează pH-ul intracelular, generarea de oxidanţi intracelulari şi secreţia de interleukină-8 în neutrofilele umane. J Leukoc Biol 71(4):603-610, 2002.

Gupta A, Watson DI: Efectul laparoscopiei asupra funcţiei imune. Br J Surg 88(10):1296-1306, 2001.

West MA, Baker J, Bellingham J: Cinetica scăderii eliberării de citokine stimulate de LPS de către macrofagele expuse la CO2. J Surg Res 63(1): 269-274, 1996.

West MA, Hackam DJ, Baker J şi colab.: Mecanismul scăderii eliberării in vitro a citokinelor de macrofage murine după expunerea la dioxid de carbon: relevanţă pentru chirurgia laparoscopică. Ann Surg 226(2):179-190, 1997.

Neuhaus SJ, Watson DI, Ellis T şi colab.: Influenţa gazelor asupra imunităţii intraperitoneale în timpul laparoscopiei la şobolanii purtători de tumori. World J Surg 24(10):1227-1231, 2000.

Takeshita K, Suzuki Y, Nishio K şi colab.: Acidoza hipercapnică atenuează activarea factorului nuclear-[kappa]B indus de endotoxină. Am J Respir Cell Mol Biol 29(1):124-132, 2003.

Hammer CH, Hansch G, Gresham HD, Shin ML: Activarea componentelor a cincea şi a şasea a sistemului complementului uman: scindarea dependentă de C6 a C5 în acid şi formarea unui complex biomolecular litic, C5,6. J Immunol 131:892-898, 1983.

Fishelson Z, Horstman RD, Muller-Eberhard HH: Reglarea căii alternative a complementului prin pH. J Immunol 138:33923395, 1987.

Emeis M, Sonntag J, William C şi colab.: Acidoza activează sistemul complementului in vitro. Mediators Inflamm 7:417-420, 1998.

Barth A, Bauer R, Gedrange T şi colab.: Influenţa hipoxiei şi a hipoxiei/hipercapniei asupra stării de peroxidare a creierului şi a sângelui şi a glutationului la purceii nou-născuţi cu greutate normală şi cu restricţie de creştere. Exp Toxicol Pathol 50(4-6):402-410, 1998.

Shibata K, Cregg N, Engelberts D şi colab.: Acidoza hipercapnică poate atenua leziunea pulmonară acută prin inhibarea xantinoxidazei endogene. Am J Resp Crit Care Med 158:1578-1584, 1998.

Laffey JG, Tanaka M, Engelberts D şi colab.: Hipercapnia terapeutică reduce leziunile pulmonare şi sistemice în urma reperfuziei pulmonare in vivo. Am J Respir Crit Care Med 162(6):2287-2294, 2000.

Broccard AF, Hotchkiss JR, Vannay C şi colab.: Efectele protectoare ale acidozei hipercapnice asupra leziunii pulmonare induse de ventilator. Am J Respir Crit Care Med 164(5):802-806, 2001.

Laffey JG, Honan D, Hopkins N şi colab.: Acidoza hipercapnică atenuează leziunea pulmonară acută indusă de endotoxină. Am J Respir Crit Care Med 169(1):46-56, 2004.

Zhu S, Basiouny KF, Crow JP, Matalon S: Dioxidul de carbon îmbunătăţeşte nitrarea proteinei A surfactantului de către macrofagele alveolare activate. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 278(5):L1025-L1031,

2000.

Berlett BS, Levine RL, Stadtman ER: Dioxidul de carbon stimulează nitrarea mediată de peroxinitrit a reziduurilor de tirozină şi inhibă oxidarea reziduurilor de metionină a glutamin sintetazei: ambele modificări imită efectele adenilării. Proc Natl Acad Sci USA 95(6):2784-2789, 1998.

Kavanagh BP, Laffey JG: Hipercapnia: permisivă şi terapeutică. Minerva Anestesiol 72(6):567-576, 2006.

Alves-Filho JC, de Freitas A, Spiller F, et al: Rolul neutrofilelor în sepsis sever. Shock 30 (Suppl 1):3-9, 2008.

Aldridge AJ: Rolul neutrofilelor în şocul septic şi sindromul de detresă respiratorie a adultului. Eur J Surg 168(4):204-214, 2002.

Rotstein OD, Fiegel VD, Simmons RL, Knighton DR: Efectul dăunător al pH-ului redus şi al hipoxiei asupra migraţiei neutrofilelor in vitro. J Surg Res 45(3):298-303, 1988.

Cerone SI, Sansinanea AS, Garcia MC: Efectele acidului beta-hidroxibutiric asupra funcţiei leucocitelor de lapte de bovine in vitro. Gen Physiol Biophys 26(1):14-19, 2007.

Serrano CV, Fraticelli A, Paniccia R şi colab.: dependenţa de pH a aderenţei celulelor endoteliale neutrofile şi expresiei moleculei de adeziune. Am J Physiol 271:C962-C970, 1996.

Trevani AS, Andonegui G, Giordano M şi colab.: Acidificarea extracelulară induce activarea neutrofilelor umane. J Immunol 162(8):4849-4857, 1999.

Bidani A, Reisner BS, Haque AK şi colab: Activitatea bactericidă a macrofagelor alveolare este suprimată de inhibarea V-ATPazei. Lung 178(2): 91-104, 2000.

Leblebicioglu B, Lim JS, Cario AC şi colab: modificările pH-ului observate în creva gingivală inflamată modulează activarea leucocitelor polimorfonucleare umane in vitro. JPeriodontol 67(5):472-477, 1996.

O'Croinin DF, Nichol AD, Hopkins N şi colab.: Acidoza hipercapnică susţinută în timpul infecţiei pulmonare creşte încărcătura bacteriană şi agravează leziunea pulmonară. Crit Care Med 36(7):2128-2135, 2008.

Craven N, Williams MR, Field TR şi colab: Influenţa modificărilor pH-ului extracelular şi fagolisosomal asupra activităţii bactericide a neutrofilelor bovine împotriva Staphylococcus aureus. Vet Immunol Immunopathol 13(1-2):97-110, 1986.

Sakane F, Takahashi K, Koyama J: Purificarea şi caracterizarea unei NADPH-citocrom c reductazei legate de membrană capabilă să catalizeze formarea de O2 dependentă de menadionă în leucocite polimorfonucleare de cobai. J Biochem 96(3):671-678, 1984.

Swallow CJ, Grinstein S, Sudsbury RA, Rotstein OD: Rolurile relative ale schimbului Na+/H+ şi ale ATPazelor H+ de tip vacuolar în reglarea pH-ului citoplasmatic şi a funcţiei în macrofagele peritoneale murine. J Cell Physiol 157(3):453-460, 1993.

Billert H, Drobnik L, Makowski A: Influenţa hipercapniei acute asupra cantităţii şi metabolismului oxidativ al leucocitelor derivate din lavaj bronhoalveolar la iepure ventilat mecanic. Med Sci Monit 9(1):BR8-BR15, 2003.

Gabig TG, Bearman SI, Babior BM: Efectele tensiunii oxigenului şi ale pH-ului asupra exploziei respiratorii a neutrofilelor umane. Blood 53(6):1133-1139, 1979.

Simchowitz L: pH-ul intracelular modulează generarea de radicali superoxid de către neutrofilele umane. J Clin Invest 76(3):1079-1089,

1985.

Allen DB, Maguire JJ, Mahdavian M, et al: Hipoxia plăgii şi acidoza limitează mecanismele de ucidere a bacteriilor neutrofile. Arch Surg 132:991-996, 1997.

Bidani A, Wang CZ, Saggi SJ, Heming TA: Dovezi pentru sensibilitatea la pH a eliberării factorului de necroză tumorală-alfa de către macrofagele alveolare. Lung 176(2):111-121, 1998.

Lardner A: Efectele pH-ului extracelular asupra funcţiei imune. JLeukoc Biol 69(4):522-530, 2001.

Grinstein S, Furuya W: Reglarea pH-ului citoplasmatic în neutrofilele umane activate: efectele adenozinei şi toxinei pertussis asupra schimbului Na+/H+ şi acidificării metabolice. Biochim Biophys Acta 889(3):301-309, 1986.

Simchowitz L, Cragoe EJ Jr: Reglarea chemotaxiei neutrofilelor umane prin pH intracelular. J Biol Chem 261(14):6492-6500, 1986.

Demaurex N, Downey GP, Waddell TK, Grinstein S: Reglarea pH-ului intracelular în timpul răspândirii neutrofilelor umane. J Cell Biol 133(6):1391-1402, 1996.

Zhu WH, Loh TT: Efectele antiport Na+/H+ şi pH-ul intracelular în reglarea apoptozei celulelor HL-60. Biochim Biophys Acta 1269(2):122-128, 1995.

Hackam DJ, Grinstein S, Nathens A, et al: Neutrofilele exudative prezintă o reglare deteriorată a pH-ului în comparaţie cu neutrofilele circulante. Arch Surg 131(12):1296-1301, 1996.

Weiss SJ: Distrugerea ţesuturilor de către neutrofile. N Engl J Med 320(6):365-376, 1989.

Ashby BS: studii de pH în tumori maligne umane. Lancet 2(7458):312-315, 1966.

Severin T, Muller B, Giese G şi colab.: Citotoxicitatea celulelor LAK dependentă de pH. Tumor Biol 15(5):304-310, 1994.

Loeffler DA, Juneau PL, Heppner GH: Activitatea celulelor ucigaşe naturale în condiţii care reflectă micro-mediul tumoral. Int J Cancer 48(6):895-899, 1991.

Redegeld F, Filippini A, Sitkovsky M: Studii comparative ale citotoxicităţii mediate de limfocitele T citotoxice şi ale lizei celulelor extracelulare induse de ATP. Cerinţe diferite în Mg2+ extracelular şi pH. J Immunol 147(10):3638-3645, 1991.

Loeffler DA, Juneau PL, Masserant S: Influenţa condiţiilor fizico-chimice tumorale asupra proliferării limfocitelor stimulate de interleukina-2. Br J Cancer 66(4):619-622, 1992.

Ratner S: Limfocite stimulate cu interleukina-2 umană recombinantă: relaţie între motilitatea în matricea proteică şi localizarea in vivo în ţesuturile normale şi neoplazice ale şoarecilor. J Natl Cancer Inst 82(7):612-616, 1990.

Ratner S: motilitatea limfocitelor stimulate de IL-2 în matricea extracelulară neutră şi acidificată. Cell Immunol 139(2):399-410, 1992.

Vermeulen M, Giordano M, Trevani AS şi colab.: Acidoza îmbunătăţeşte absorbţia antigenelor şi prezentarea restricţionată de MHC clasa I de către celulele dendritice. J Immunol 172(5):3196-3204, 2004.

Metzelder M, Kuebler J, Shimotakahara A şi colab.: pneumoperitoneul CO(2) creşte răspândirea tumorii sistemice, dar nu locale, după scurgerea neuroblastomului murin intraperitoneal la şoareci. Surg Endosc 22(12):2648-2653, 2008.

Mori H, Kobayashi T, Shimizu S: Efectul dioxidului de carbon asupra creşterii microorganismelor în culturile fed-batch. J Ferment Technol 61:211213, 1983.

Swearinger JS, Lewis IM: Natura şi efectul CO2 sub presiune asupra bacteriilor. J Bacteriol 26:201-210, 1933.

Hays GL, Burroughs JD, Warner RC: Aspecte microbiologice ale alimentelor ambalate sub presiune. Food Technol 13:567-570, 1959.

Dixon NM, Kell DB: Inhibarea de către CO2 a creşterii şi metabolismului micro-organismelor. J Appl Bacteriol 67(2):109-136,

1989.

Pugin J, Dunn-Siegrist I, Dufour J, et al: Întinderea ciclică a celulelor pulmonare umane induce o acidificare şi promovează creşterea bacteriilor. Am J Respir Cell Mol Biol 38:362-370, 2008.

Doerr CH, Gajic O, Berrios JC şi colab.: Acidoza hipercapnică afectează resigilarea plăgii membranei plasmatice în plămânii afectaţi de ventilator. Am J Respir Crit Care Med 171(12):13 71-1377, 2005.

Costello J, Higgins B, Contreras M şi colab: Acidoza hipercapnică atenuează şocul şi leziunile pulmonare în sepsisul sistemic precoce şi prelungit. Crit Care Med 37(8):2412-2420, 2009.

Caples SM, Rasmussen DL, Lee WY şi colab.: Impactul tamponării acidozei hipercapnice asupra rănilor celulare în plămânii de şobolan răniţi de ventilator. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 296(1):L140-L144, 2009.

Vlahakis NE, Schroeder MA, Pagano RE, Hubmayr RD: Rolul traficului de lipide indus de deformare în prevenirea eşecului de stres al membranei plasmatice. Am J Respir Crit Care Med 166(9):1282-1289, 2002.

O'Toole D, Hassett P, Contreras M şi colab.: Acidoza hipercapnică atenuează repararea plăgii epiteliale pulmonare printr-un mecanism dependent de NF-kappaB. Thorax 64(11):976-982, 2009.

Vohwinkel CU, Lecuona E, Sun H şi colab.: Nivelurile crescute de CO(2) cauzează disfuncţie mitocondrială şi afectează proliferarea celulară. J Biol Chem 286(43):37067-37076, 2011.

Laffey JG, Engelberts D, Kavanagh BP: tamponarea acidozei hipercapnice agravează leziunea pulmonară acută. Am J Resp Crit Care Med 161:141146, 2000.

Welch LC, Lecuona E, Briva A şi colab: kinaza reglată de semnal extracelular (ERK) participă la reglarea descendentă a Na,K-ATPazei indusă de hipercapnie. FEBSlett 584(18):3985-3989, 2010.

Chen Y, Cann MJ, Litvin TN şi colab.: Adenilil ciclază solubilă ca senzor de bicarbonat conservat evolutiv. Science289(5479):625-628, 2000.

Zippin JH, Chen Y, Nahirney P şi colab.: Compartimentarea adenilil ciclazei sensibile la bicarbonat în microdomenii de semnalizare distincte. FASEB J 17(1):82-84, 2003.

Summers BA, Overholt JL, Prabhakar NR: Creşterea curentului de calciu de tip L prin hipoxie în celulele glomusului carotidian de iepure: dovezi pentru o cale sensibilă la PKC. J Neurophysiol 84(3):1636-1644, 2000.

Summers BA, Overholt JL, Prabhakar NR: CO(2) şi pH-ul modulează în mod independent curentul de Ca(2+) de tip L în celulele glomusului carotidian de iepure. J Neurophysiol 88(2):604-612, 2002.

Li G, Zhou D, Vicencio AG şi colab.: Efectul dioxidului de carbon asupra plămânului şoarecelui neonatal: o abordare genomică. J Appl Physiol 101(6):1556-1564, 2006.

Wang N, Gates KL, Trejo H şi colab.: CO2 crescut inhibă selectiv interleukina-6 şi expresia factorului de necroză tumorală şi scade fagocitoza în macrofag. FASEB J 24(7):2178-2190, 2010.

Helenius IT, Krupinski T, Turnbull DW şi colab.: CO2 crescut suprimă răspunsurile imune înnăscute specifice Drosophila şi rezistenţa la infecţia bacteriană. Proc Natl Acad Sci USA 106(44):18710-18715, 2009.

Sharabi K, Hurwitz A, Simon AJ, et al: Nivelurile crescute de CO2 afectează dezvoltarea, motilitatea şi fertilitatea şi prelungesc durata de viaţă la Caenorhabditis elegans. Proc Natl Acad Sci USA 106(10):4024-4029,

2009.

Cummins EP, Oliver KM, Lenihan CR şi colab: NF-kappaB leagă detectarea CO2 cu imunitatea înnăscută şi inflamaţia în celulele mamiferelor. J Immunol 185(7):4439-4445, 2010.

Contreras M, Ansari B, Curley G şi colab.: Acidoza hipercapnică atenuează leziunea pulmonară indusă de ventilaţie printr-un mecanism dependent de factorul nuclear kappaB. Crit Care Med 40(9):2622-2630,

2012.

Gilmore TD: Introducere în NF-kappaB: jucători, căi, perspective. Oncogene 25(51):6680-6684, 2006.

Contreras M, Hariharan N, Lewandoski JR şi colab.: Elementele inflamatorii oxiradicale bronhoalveolare anunţă displazia bronhopulmonară. Crit Care Med 24:29-3 7, 1996.

Sinclair SE, Kregenow DA, Lamm WJ şi colab: Acidoza hipercapnică este protectoare într-un model in vivo de leziuni pulmonare induse de ventilator. Am J Respir Crit Care Med 166(3):403-408, 2002.

Chonghaile MN, Higgins BD, Costello J, Laffey JG: Acidoza hipercapnică atenuează leziunile pulmonare induse de pneumonia bacteriană stabilită. Anesthesiology 109(5):83 7-848, 2008.

Ni Chonghaile M, Higgins BD, Costello JF, Laffey JG: Acidoza hipercapnică atenuează leziunile pulmonare induse de pneumonia bacteriană acută severă printr-un mecanism independent de neutrofile. Crit Care Med 36(12):3135-3144, 2008.

Ooi H, Cadogan E, Sweeney M, et al: Hipercapnia cronică inhibă remodelarea vasculară pulmonară hipoxică. Am J Physiol Heart Circ Physiol 278(2):H331-H338, 2000.

Kantores C, McNamara PJ, Teixeira L şi colab.: Hipercapnia terapeutică previne hipertensiunea pulmonară cronică indusă de hipoxie la şobolanul nou-născut. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 291(5):L912-L922, 2006.

Masood A, Yi M, Lau M şi colab: Efectele terapeutice ale hipercapniei asupra leziunii pulmonare cronice şi remodelării vasculare la şobolanii neonatali. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 297(5):L920-L930, 2009.

Lang JD, Figueroa M, Sanders KD şi colab.: Hipercapnia prin rată redusă şi volum mare contribuie la leziuni pulmonare induse de lipopolizaharide. Am J Respir Crit Care Med 171(2):147-157, 2005.

Liu Y, Chacko BK, Ricksecker A şi colab: Efectele modulatoare ale hipercapniei asupra răspunsurilor adezive endoteliale-neutrofile pulmonare in vitro şi in vivo în timpul inflamaţiei. Cytokine 44(1):108-117, 2008.

Trimble C, Smith DE, Rosenthal MH, Fosburg RG: Rolul patofiziologic al hipocarbiei în insuficienţa pulmonară post-traumatică. Am J Surg 122(5):633-638, 1971.

Reţeaua sindromului de detresă respiratorie acută: ventilaţie cu volume curente mai mici în comparaţie cu volumele curente tradiţionale pentru leziuni pulmonare acute şi sindromul de detresă respiratorie acută. N Engl J Med 342(18):1301-1308, 2000.

Cutillo A, Omboni E, Perondi R, Tana F: Efectul hipocapniei asupra mecanicii pulmonare la subiecţii normali şi la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Am Rev Respir Dis 110(1):25-33, 1974.

Oyarzun MJ, Donoso P, Quijada D: Rolul hipocapniei în creşterea surfactantului alveolar indusă de perfuzia intravenoasă de acid gras liber la iepure. Respiration 49(3):187-194, 1986.

Edmunds LH Jr, Holm JC: Efectul CO2 inhalat asupra consolidării hemoragice din cauza ligaturii arteriale pulmonare unilaterale. J Appl Physiol 26(6):710-715, 1969.

Kolobow T, Moretti MP, Fumagalli R, şi colab: Deteriorarea severă a funcţiei pulmonare indusă de presiunea de vârf a căilor respiratorii în timpul ventilaţiei mecanice. Un studiu experimental. Am Rev Respir Dis 135(2): 312-315, 1987.

Shepard JW, Hauer D, Miyai K, Moser KM: Depleţia corpului lamelar la câinii supuşi ocluziei arterei pulmonare. J Clin Invest 66:3642, 1980.

Kregenow DA, Rubenfeld GD, Hudson LD, Swenson ER: Acidoză hipercapnică şi mortalitate în leziunea pulmonară acută. Crit Care Med 34(1):1-7, 2006.

Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM şi colab: Efectul unei strategii de protecţie-ventilaţie asupra mortalităţii în sindromul de detresă respiratorie acută. N Engl J Med 338(6):347-354, 1998.

Wasserfallen JB, Schaller MD, Feihl F, Perret CH: Astmul asfixic brusc: o entitate distinctă? Am Rev Respir Dis 142(1):108-111, 1990.

Molfino NA, Nannini LJ, Martelli AN, Slutsky AS: Stop respirator în astmul aproape fatal. N Engl J Med 324(5):285-288, 1991.

Williams TJ, Tuxen DV, Scheinkestel CD şi colab: Factori de risc pentru morbiditate la pacienţii ventilaţi mecanic cu astm acut sever. Am Rev Respir Dis 146(3):607-615, 1992.

Mansel JK, Stogner SW, Petrini MF, Norman JR: Ventilaţia mecanică la pacienţii cu astm acut sever. Am J Med 89(1):42-48,

1990.

Braman SS, Kaemmerlen JT: Îngrijirea intensivă a stării astmatice. O experienţă de 10 ani. JAMA 264(3):366-368, 1990.

Zimmerman JL, Dellinger RP, Shah AN, Taylor RW: Intubaţia endotraheală şi ventilaţia mecanică în astmul sever. Crit Care Med 21(11):1727-1730, 1993.

Bellomo R, McLaughlin P, Tai E, Parkin G: Astmul care necesită ventilaţie mecanică. O abordare cu morbiditate scăzută. Cufăr 105(3): 891-896, 1994.

Kearney SE, Graham DR, Atherton ST: Astmul acut sever tratat prin ventilaţie mecanică: o comparaţie a caracteristicilor în schimbare pe o perioadă de 17 ani. Respir Med 92(5):716-721, 1998.

Afessa B, Morales I, Cury JD: Cursul clinic şi rezultatul pacienţilor internaţi într-o UTI pentru statutul astmatic. Cufăr 120(5):1616- 1621, 2001.

Burrows B, Earle RH: Predicţia supravieţuirii la pacienţii cu obstrucţie cronică a căilor respiratorii. Am Rev Respir Dis 99(6):865-871, 1969.

Boushy SF, Thompson HK Jr, North LB şi colab.: Prognostic în boala pulmonară obstructivă cronică. Am Rev Respir Dis 108(6):1373- 1383, 1973.

Postma DS, Burema J, Gimeno F şi colab.: Prognostic în boala pulmonară obstructivă cronică severă. Am Rev Respir Dis 119(3):357-367, 1979.

Kawakami Y, Kishi F, Dohsaka K, et al: Reversibilitatea obstrucţiei căilor respiratorii în relaţie cu prognosticul în boala pulmonară obstructivă cronică. Cufăr 93(1):49-53, 1988.

MacNee W: Patogenia bolii pulmonare obstructive cronice. Proc Am Thorac Soc 2(4):258-266, discuţie 290-251, 2005.

Dubois P Jamart J, Machiels J, et al: Prognosticul pacienţilor cu hipoxemie severă care primesc oxigenoterapie pe termen lung. Cufăr 105(2):469-474, 1994.

Neff TA, Petty TL: Toleranţă şi supravieţuire în hipercapnia cronică severă. Arch Intern Med 129(4):591-596, 1972.

Cooper CB: Speranţa de viaţă în BPOC severă. Cufăr 105(2):335-337, 1994.

Mariani G, Cifuentes J, Carlo WA: Studiu randomizat de hipercapnie permisivă la sugarii prematuri. Pediatrie 104(5 Pt 1):1082-1088, 1999.

Vannucci RC, Towfighi J, Heitjan DF, Brucklacher RM: Dioxidul de carbon protejează creierul perinatal de leziuni hipoxice-ischemice: un studiu experimental la şobolanul imatur. Pediatrie 95(6):868-874, 1995.

Vannucci RC, Brucklacher RM, Vannucci SJ: Efectul dioxidului de carbon asupra metabolismului cerebral în timpul hipoxiei-ischemiei la şobolanul imatur. Pediatr Res 42(1):24-29, 1997.

Safar P, Xiao F, Radovsky A, et al: Resuscitarea cerebrală îmbunătăţită de la stop cardiac la câini cu hipotermie uşoară plus promovarea fluxului sanguin. Stroke 27(1):105-113, 1996.

Graham EM, Apostolou M, Mishra OP Delivoria-Papadopoulos M: Modificarea receptorului N-metil-D-aspartat (NMDA) în creierul purceilor nou-născuţi în urma ischemiei induse de hiperventilaţie. Neurosci Lett 218(1):29-32, 1996.

Pastuszko P, Wilson DF: Activarea tirozinhidroxilazei în striatul purceilor nou-născuţi ca răspuns la ischemia hipocapnică şi recuperare. Adv Exp Med Biol 411:65-73, 1997.

Mykita S, Golly F Dreyfus H, şi colab: Efectul CDP-colinei asupra neuronilor hipocapnici în cultură. JNeurochem 47(1):223-231, 1986.

Ruta TS, Drummond JC, Cole DJ: Efectul hipocapniei acute asupra fluxului sanguin cerebral local în timpul ocluziei arterei cerebrale medii la şobolani anesteziaţi cu izofluran. Anesthesiology 78(1):134-140, 1993.

Lee J, Taira T, Pihlaja P şi colab.: Efectele CO2 asupra transmisiei excitatorii cauzate aparent de modificări ale pH-ului intracelular în felia hipocampală de şobolan. Brain Res 706(2):210-216, 1996.

Levasseur JE, Wei EP, Kontos HA, Patterson JL Jr: Răspunsuri ale arteriolelor piale după hipercapnie prelungită şi hipoxie la iepure treaz. J Appl Physiol 46(1):89-95, 1979.

2 71. Baumbach GL, Mayhan WG, Heistad DD: Protecţia barierei hematoencefalică prin hipercapnie în timpul hipertensiunii acute. Am J Physiol 251 (2 Pt 2): H282-H287, 1986.

2 72. Rehncrona S, Hauge HN, Siesjo BK: Îmbunătăţirea formării radicalilor liberi catalizaţi de fier prin acidoză în omogenate cerebrale: diferenţe de efect de acid lactic şi CO2. J Cereb Blood Flow Metab 9(1):65-70, 1989.

2 73. Muizelaar JP, Marmarou A, Ward JD şi colab.: Efecte adverse ale hiperventilaţiei prelungite la pacienţii cu leziuni grave ale capului: un studiu clinic randomizat. JNeurosurg 75(5):731-739, 1991.

274. Ikonen RS, Janas MO, Koivikko MJ, et al: Hyperbilirubinemia, hypo-carbia and periventricular leucomalacia in prematures: relation to cerebral paralizy. Acta Paediatr 81(10):802-807, 1992.

2 75. Wiswell TE, Graziani LJ, Kornhauser MS, et al: Efectele hipocarbiei asupra dezvoltării leucomalaciei periventriculare chistice la prematuri trataţi cu ventilaţie cu jet de înaltă frecvenţă. Pediatrie 98(5):918-924, 1996.

Perlman JM: Leziunea substanţei albe la sugarul prematur: o determinare importantă a rezultatului anormal al dezvoltării neurologice. Early Hum Dev 53(2):99-120, 1998.

Hashimoto K, Takeuchi Y, Takashima S: Hipocarbia ca factor patogen în necroza pontosubiculară. Brain Dev 13:155-157,

1991.

Fujimoto S, Togari H, Yamaguchi N, et al: Hipocarbia şi leucomalacia periventriculară chistică la nou-născuţii prematuri. Arch Dis Child 71(2):F107-F110, 1994.

Calvert SA, Hoskins EM, Fong KW, Forsyth SC: Factori etiologici asociaţi cu dezvoltarea leucomalaciei periventriculare. Acta Paediatr Scand 76(2):254-259, 1987.

Kubota M, Matsuda F, Hashizume M, et al: Periventricular leucoma- lacia associated with hypocarbia. Acta Paediatr Jpn 38(1):57-60,

1996.

Salokorpi T, Rajantie I, Viitala J, et al: Does perinatal hypocarbia play a role in the pathogenesis of cerebral paralizy? Acta Paediatr 88(5):571-575, 1999.

De Rueck J: Angioarhitectura cerebrală şi leziuni cerebrale perinatale la prematuri şi la sugarii la termen. Acta Neurol Scand 70:391-395, 1984.

Oka A, Belliveau MJ, Rosenberg PA, Volpe JJ: Vulnerabilitatea oligodendrogliei la glutamat: farmacologie, mecanisme şi prevenire. J Neurosci 13(4):1441-1453, 1993.

Gilles FH, Leviton A, Kerr CS: Leucoencefalopatia de endotoxină în telencefalul pisoiului nou-născut. J Neurol Sci 27(2):183-191, 1976.

Yoon BH, Romero R, Kim CJ şi colab.: Expresia ridicată a factorului de necroză tumorală a şi a interleukinei 6 în leucomalacia periventriculară. Am J Obstet Gynecol 177:406-411, 1997.

Greisen G, Munck H, Lou H: Hipocarbia severă la nou-născuţii prematuri şi deficit de neurodezvoltare. Acta Paediatr Scand 76(3):401-404, 1987.

Gleason CA, Short BL, Jones MD Jr: Fluxul sanguin cerebral şi metabolismul în timpul şi după hipocapnia prelungită la mieii nou-născuţi. J Pediatr 115(2):309-314, 1989.

Harrington T, Di Chiro G: Efectul hipocarbiei şi hipercarbiei în infarctul cerebral experimental. Un studiu microangiografic la maimuţă. Neurology 23(3):294-299, 1973.

Pruna F: Hiperpnee, hiperventilaţie şi disfuncţie cerebrală. Ann Intern Med 76(2):328, 1972.

Rout MW, Lane DJ, Wollner L: Prognostic în accidentele cerebrovasculare acute în relaţie cu modelul respirator şi tensiunile gazelor din sânge. Br Med J 3(5765):7-9, 1971.

Nopmaneejumruslers C, Kaneko Y, Hajek V, şi colab: Respiraţia Cheyne-Stokes în accident vascular cerebral: relaţie cu hipocapnia şi disfuncţia cardiacă oculta. Am J Respir Crit Care Med 171(9):1048-1052, 2005.

Hovorka J: Homeostazia dioxidului de carbon şi recuperarea după anestezie generală. Acta Anesthesiol Scand 26(5):498-504, 1982.

Robinson JS, Gray TC: Observaţii asupra efectelor cerebrale ale hiperventilaţiei pasive. Brit J Anaesth 33:62-68, 1961.

Murrin KR, Nagarajan TM: Hiperventilaţie şi testare psihometrice. Un studiu preliminar. Anestezia 29(1):50-58, 1974.

Gibson TM: Efectele hipocapniei asupra performanţei psihomotorii şi intelectuale. Aviat Space Environ Med 49(8):943-946, 1978.

Harter MR: Efectele dioxidului de carbon asupra frecvenţei alfa şi a timpului de reacţie la oameni. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 23(6):561-563, 1967.

Suwa K: Ce gaz din sânge a provocat leziuni ale creierului? Acta Anaesthesiol Scand Suppl 107:215-218, 1995.

Hornbein TF, Townes BD, Schoene RB şi colab.: Costul pentru sistemul nervos central al urcării la altitudine extrem de mare. N Engl J Med 321:1714-1719, 1989.

Hackett PH, Roach RC: Boală de mare altitudine. N Engl J Med 345(2): 107-114, 2001.

McLaughlin MR, Marion DW: Fluxul sanguin cerebral şi vasoresponsibilitatea în interiorul şi în jurul contuziilor cerebrale. J Neurosurg 85(5): 871-876, 1996.

Skippen P Seear M, Poskitt K, et al: Efectul hiperventilaţiei asupra fluxului sanguin cerebral regional la copiii cu răni la cap. Crit Care Med 25(8):1402-1409, 1997.

Kofke WA, Nemoto EM, Hossmann KA şi colab: Fluxul sanguin cerebral şi metabolismul după ischemie globală şi terapia tiopentală post-insultă la maimuţe. Stroke 10(5):554-560, 1979.

Buunk G, van der Hoeven JG, Meinders AE: Reactivitatea cerebrovasculară la pacienţii în comat resuscitaţi dintr-un stop cardiac. Stroke 28(8):1569-1573, 1997.

Ambalavanan N, Carlo WA: Hipocapnia şi hipercapnia în managementul respirator al nou-născuţilor. Clin Perinatol 28(3):517-531, 2001.

Bouma GJ, Muizelaar JP, Bandoh K, Marmarou A: Tensiunea arterială şi dinamica presiunii intracraniene-volum în leziuni grave ale capului: relaţie cu fluxul sanguin cerebral. J Neurosurg 77(1):15-19,

1992.

Coles JP Fryer TD, Coleman MR, şi colab.: Hiperventilaţia în urma leziunilor capului: efect asupra poverii ischemice şi asupra metabolismului oxidativ cerebral. Crit Care Med 35(2):568-578, 2007.

Salvant JB Jr, Muizelaar JP: Modificări ale fluxului sanguin cerebral şi metabolismului legate de prezenţa hematomului subdural. Neurosurgery 33(3):387-393, discuţia 393, 1993.

Marion DW, Darby J, Yonas H: Modificări acute ale fluxului sanguin cerebral regional cauzate de leziuni grave ale capului. JNeurosurg 74(3):407-414, 1991.

Nomura F, Aoki M, Forbess JM, Mayer JE Jr: Efectele reperfuziei acidotice hipercarbice asupra recuperării funcţiei miocardice după ischemia cardioplegică la mieii neonatali. Circulaţie 90(5 Pt 2):II321- II327, 1994.

Kitakaze M, Takashima S, Funaya H şi colab.: Acidoza temporară în timpul reperfuziei limitează dimensiunea infarctului miocardic la câini. Am J Physiol 272(5 Pt 2):H2071-H2078, 1997.

Lopez D, Rodriguez-Sinovas A, Agullo L, et al: Reoxigenarea acidă protejează împotriva disfuncţiei endoteliale în inelele aortice de şobolan supuse ischemiei simulate. Am J Physiol Heart Circ Physiol 295(6):H2409- H2416, 2008.

Foex P, Ryder WA: Efectul CO2 asupra circulaţiei sistemice şi coronare şi asupra tensiunii gazelor din sinusul coronarian. Bull Eur Physiopathol Respir 15(4):625-638, 1979.

Yasue H, Nagao M, Omote S şi colab.: Spasm arterial coronarian şi varianta Prinzmetal de angină pectorală indusă de hiperventilaţie şi perfuzie cu tampon Tris. Circulation 58(1):56-62, 1978.

Mosca SM, Gelpi RJ, Borelli R, Cingolani HE: Efectele alcalozei hipocapnice asupra contractilităţii miocardice a inimilor de iepure perfuzate izovolumic. Arch Int Physiol Biochim Biophys 101(3):179-183,

1993.

Boix JH, Alvarez F, Tejeda M, et al: Efectul hipo-, normo- şi hipercapniei induse de ventilaţia mecanică asupra şuntului intrapulmonar. Rev Esp Fisiol 50(2):89-95, 1994.

Samuelsson RG, Nagy G: Efectele alcalozei şi acidozei respiratorii asupra excitaţiei miocardice. Acta PhysiolScand97(2):158-165, 1976.

Richardson DW, Kontos HA, Raper AJ, Patterson JL: Răspunsuri circulatorii sistemice la hipocapnie la om. Am J Physiol 223:13081312, 1972.

Kusuoka H, Backx PH, Camilion de Hurtado M şi colab: Rolurile relative ale Ca2+ intracelular şi pH-ul în modelarea răspunsului contractil miocardic la alcaloza respiratorie acută. Am J Physiol 265(5 Pt 2): H1696-H1703, 1993.

Wexels JC: Aportul miocardic de oxigen în timpul hipocapniei şi hipercapniei la câine. Can J Physiol Pharmacol 64(11):1376-1380,

1986.

Alexander CS, Liu SM: Efectul hipercapniei şi hipocapniei asupra fluxului sanguin miocardic şi performanţei la câinii anesteziaţi. Cardiovasc Res 10(3):341-348, 1976.

Cazul RB, Greenberg H: Răspunsul rezistenţei vasculare coronariene canine la modificările locale ale P CO2 arterial coronarian. Circ Res 39(4):558-566, 1976.

Morgan DJ, Xu CL: Efectul pH-ului perfuzatului asupra reducerii permeabilităţii capilare a chinidinei de către albumină în inima de şobolan perfuzată izolată. Pharm Res 11(12):1820-1824, 1994.

Rowe GG, Castillo CA, Crumpton CW: Efectele hiperventilaţiei asupra hemodinamicii sistemice şi coronariene. Am Heart J 63:67-77, 1962.

Lasierra J, Ferreira IJ, Mostacero C, Vilades E: Modificări în agregarea trombocitelor în timpul hiperventilaţiei voluntare. Rev Esp Fisiol 28(4): 255-259, 1972.

Mazzara JT, Ayres SM, Grace WJ: Hipocapnia extremă la pacientul critic. Am J Med 56(4):450-456, 1974.

Wildenthal K, Fuller DS, Shapiro W: Aritmii atriale paroxistice induse de hiperventilaţie. Am J Cardiol 21(3):436-441, 1968.

Hisano K, Matsuguchi T, Ootsubo H, et al: angina variantă indusă de hiperventilaţie cu tahicardie ventriculară. Am Heart J 108(2):423-425, 1984.

Brown EB Jr, Miller F: Fibrilaţie ventriculară după o scădere rapidă a concentraţiei de dioxid de carbon alveolar. Am J Physiol 169(1):56-60, 1952.

Porter JM, Markos F, Snow HM, Shorten GD: Efectele modificărilor pH-ului respirator şi metabolic şi hipoxie asupra cardiotoxicităţii induse de ropivacaină la câini. Br J Anaesth 84(1):92-94, 2000.

Dziukas LJ, Vohra J: Otrăvirea cu antidepresive triciclice. Med J Aust 154(5):344-350, 1991.

Cross BA, Silver IA: Activarea centrală a sistemului simpaticoad-renal prin hipoxie şi hipercapnie. J Endocrinol 24:91-103, 1962.

Stevenson IH, Roberts-Thomson KC, Kistler PM şi colab.: Electrofiziologia atrială este alterată de hipercapnia acută, dar nu de hipoxemie: implicaţii pentru promovarea fibrilaţiei atriale în bolile pulmonare şi apneea în somn. Ritmul inimii 7(9):1263-12 70, 2010.

Wang Z, Su F, Bruhn A, et al: Hipercapnia acută îmbunătăţeşte indicii de oxigenare a ţesuturilor mai mult decât dobutamina în şoc septic. Am J Respir Crit Care Med 177(2):178-183, 2008.

Akca O, Doufas AG, Morioka N, et al: Hypercapnia îmbunătăţeşte oxigenarea ţesuturilor. Anesthesiology 97(4):801-806, 2002.

Akca O, Sessler DI, Delong D şi colab.: Răspunsul de oxigenare a ţesuturilor la hipercapnie uşoară în timpul bypass-ului cardiopulmonar cu putere constantă a pompei. Br J Anaesth 96(6):708-714, 2006.

du Plessis AJ, Jonas RA, Wypij D şi colab: Efectele perioperatorii ale alfa-stat versus strategiile pH-stat pentru bypass cardiopulmonar hipotermic profund la sugari. J Thorac Cardiovasc Surg 114:991-1000,

1997.

O'Croinin DF, Hopkins NO, Moore MM şi colab.: Acidoza hipercapnică nu modulează severitatea leziunii pulmonare induse de pneumonia bacteriană. Crit Care Med 33(11):2606-2612, 2005.

Gates KL, Howell HA, Nair A şi colab.: Hipercapnia afectează funcţia neutrofilelor pulmonare şi creşte mortalitatea în pneumonia pseudomonas murină. Am J Respir Cell Mol Biol 49(5):821-828, 2013.

Fuentes JM, Hanly EJ, Aurora AR şi colab: Chirurgia laparoscopică şi sistemul nervos parasimpatic. Surg Endosc 20(8):1225-1232, 2006.

Hanly EJ, Fuentes JM, Aurora AR şi colab: Pneumoperitoneul cu dioxid de carbon previne mortalitatea prin sepsis. Surg Endosc 20(9):1482-1487, 2006.

Metzelder M, Kuebler JF, Shimotakahara A, et al: pneumoperitoneul CO2 creşte supravieţuirea la şoarecii cu peritonită polimicrobiană. Eur J Pediatr Surg 18(3):171-175, 2008.

Chatzimavroudis G, Pavlidis TE, Koutelidakis I, et al: pneumoperitoneul CO(2) prelungeşte supravieţuirea la un model animal de peritonită în comparaţie cu laparotomia. J Surg Res 152(1):69-75, 2008.

Hanly EJ, Mendoza-Sagaon M, Murata K, et al: pneumoperitoneul CO2 modifică răspunsul inflamator la sepsis. Ann Surg 237(3):343-350, 2003.

Hanly EJ, Aurora AR, Fuentes JM şi colab: Insuflaţia abdominală cu CO2 cauzează acidoză peritoneală independentă de pH-ul sistemic. J Gastrointest Surg 9(9):1245-1251, discuţie 1251-1242, 2005.

Hanly EJ, Bachman SL, Marohn MR şi colab.: Atenuarea răspunsului inflamator mediată de dioxid de carbon pneumoperitoneu este independentă de acidoza sistemică. Chirurgie 137(5):559-566, 2005.

Goldstein B, Shannon DC, Todres ID: Supercarbia la copii: curs clinic şi rezultat. Crit Care Med 18(2):166-168, 1990.

Potkin RT, Swenson ER: Resuscitare din hipercapnie acută severă. Determinanţi ai toleranţei şi supravieţuirii. Cufăr 102(6):1742- 1745, 1992.

Urwin L, Murphy R, Robertson C, Pollok A: Un caz de hipercapnie extremă: implicaţii pentru managementul prespitalicesc şi al departamentului de accident şi urgenţă al pacienţilor cu dispnee acută. Emerg Med J 21(1):119-120, 2004.

Weber T, Tschernich H, Sitzwohl C şi colab.: Tamponul de trometamina modifică efectul depresiv al hipercapniei permisive asupra contractilităţii miocardice la pacienţii cu sindrom de detresă respiratorie acută. Am J Respir Crit Care Med 162(4 Pt 1):1361-1365, 2000.

Nahum A: Insuflaţia de gaz traheal ca adjuvant la ventilaţia mecanică. Respir Care Clin N Am 8(2):171-185, v-vi, 2002.

Zhu G, Shaffer TH, Wolfson MR: Insuflaţia continuă de gaze traheale în timpul ventilaţiei lichide parţiale la iepurii tineri cu leziuni pulmonare acute. J Appl Physiol 96(4):1415-1424, 2004.

Dolan S, Derdak S, Solomon D şi colab.: Insuflare de gaz traheal combinată cu ventilaţie oscilativă de înaltă frecvenţă. Crit Care Med 24(3):458-465, 1996.

Dyer IR, Esmail M, Findlay G şi colab.: Efectul designului cateterului asupra presiunilor traheale în timpul insuflaţiei de gaze traheale. Eur J Anaesthesiol 20(9):740-744, 2003.

Liu YN, Zhao WG, Xie LX şi colab.: Aspiraţia spaţiului mort în managementul pacienţilor cu boală pulmonară obstructivă cronică cu insuficienţă respiratorie. Respir Care 49(3):257-262, 2004.

Lethvall S, Lindgren S, Lundin S, Stenqvist O: Ventilaţia traheală dublu lumen atenuează hipercapnia şi acidoza respiratorie la porcii cu leziuni pulmonare. Intensive Care Med 30(4):686-692, 2004.

Kohelet D, Perlman M, Kirpalani H, et al: Oscilaţia de înaltă frecvenţă în salvarea sugarilor cu hipertensiune pulmonară persistentă. Crit Care Med 16(5):510-516, 1988.

Marchak BE, Thompson WK, Duffty P, et al: Tratamentul RDS prin ventilaţie oscilativă de înaltă frecvenţă: un raport preliminar. J Pediatr 99(2):287-292, 1981.

Fort P Farmer C, Westerman J, şi colab: Ventilaţie oscilativă de înaltă frecvenţă pentru sindromul de detresă respiratorie la adulţi - un studiu pilot. Crit Care Med 25(6):937-947, 1997.

Courtney SE, Durand DJ, Asselin JM, et al: Ventilaţia oscilativă de înaltă frecvenţă versus ventilaţia mecanică convenţională pentru sugarii cu greutate foarte mică la naştere. N Engl J Med 347(9):643-652, 2002.

Derdak S, Mehta S, Stewart TE şi colab: Ventilaţie oscilativă de înaltă frecvenţă pentru sindromul de detresă respiratorie acută la adulţi: un studiu randomizat, controlat. Am J Respir Crit Care Med 166(6):801-808, 2002.

Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH şi colab: Oscilaţia de înaltă frecvenţă în sindromul de detresă respiratorie acută precoce. N Engl J Med 368(9): 795-805, 2013.

Young D, Lamb SE, Shah S şi colab.: Oscilaţie de înaltă frecvenţă pentru sindromul de detresă respiratorie acută. N Engl J Med 368(9):806-813,

2013.

Zimmermann M, Bein T, Arlt M şi colab.: Asistenţă pulmonară intervenţională extracorporeală fără pompă la pacienţii cu sindrom de detresă respiratorie acută: un studiu pilot prospectiv. Crit Care 13(1):R10, 2009.

Reng M, Philipp A, Kaiser M şi colab.: Asistenţă pulmonară extracorporeală fără pompă şi sindrom de detresă respiratorie a adultului. Lancet 356(9225): 219-220, 2000.

Ricci D, Boffini M, Del Sorbo L, et al: Utilizarea dispozitivelor de îndepărtare a CO2 la pacienţii care aşteaptă transplantul pulmonar: o experienţă iniţială. Transplant Proc 42(4):1255-1258, 2010.

Fischer S, Simon AR, Welte T şi colab: Podul către transplantul pulmonar cu noul dispozitiv de asistenţă pulmonară intervenţională fără pompă NovaLung. J Thorac Cardiovasc Surg 131(3):719-723, 2006.

Mallick A, Elliot S, McKinlay J, Bodenham A: îndepărtarea extracorporeală a dioxidului de carbon folosind Novalung la un pacient cu sângerare intracraniană. Anestezia 62(1):72-74, 2007.

McKinlay J, Chapman G, Elliot S, Mallick A: Îndepărtarea preventivă a dioxidului de carbon asistată de Novalung la un pacient cu leziuni toracice, capului şi abdominale. Anestezia 63(7):767-770, 2008.

Elliot SC, Paramasivam K, Oram J şi colab.: Eliminarea dioxidului de carbon extracorporeal fără pompă pentru astmul care pune viaţa în pericol. Crit Care Med 35(3):945-948, 2007.

Twigg S, Gibbon GJ, Perris T: Utilizarea eliminării extracorporale a dioxidului de carbon în gestionarea bronhospasmului care pune viaţa în pericol din cauza infecţiei gripale. Anaesth Intensive Care 36(4):579- 581, 2008.

3 71. Bein T, Wittmann S, Philipp A, şi colab.: Extubarea cu succes a unui pacient „neînţărcabil" cu spondilită anchilozantă severă (boala Bechterew) folosind un asistenţă pulmonară extracorporeală fără pompă. Intensive Care Med 34(12):2313-2314, 2008.

3 72. Hommel M, Deja M, von Dossow V, şi colab: Fistulele bronşice la pacienţii cu SDRA: managementul cu un dispozitiv de asistenţă pulmonară extracorporeală. Eur Respir J 32(6):1652-1655, 2008.

Iglesias M, Martinez E, Badia JR, Macchiarini P: Ventilaţie extrapulmonară pentru sindromul de detresă respiratorie acută severă fără răspuns după rezecţia pulmonară. Ann Thorac Surg 85(1):237-244, 2008.

Zimmermann M, Bein T, Philipp A şi colab.: Transportul interspital al pacienţilor cu insuficienţă pulmonară severă cu asistenţă pulmonară extracorporeală fără pompă. Br J Anaesth 96(1):63-66, 2006.

Zimmermann M, Philipp A, Schmid FX şi colab.: De la Bagdad în Germania: utilizarea unui nou sistem de asistenţă pulmonară extracorporeală fără pompă la doi soldaţi americani grav răniţi. ASAIO J 53(3):e4-e6, 2007.

375a. Guldner A, Kiss T, Bluth T şi colab.: Efectele ventilaţiei ultraprotectoare, îndepărtarea extracoporală a dioxidului de carbon şi respiraţia spontană asupra morfofuncţiei pulmonare şi inflamaţiei în sindromul experimental de detresă respiratorie acută severă. Anesthesiology 2014. [Epub înainte de tipărire].

Gattinoni L, Pesenti A, Mascheroni D, et al: Low-frequency positivepressure ventilation with extracorporeal CO2 removal in severe acute respiratory failure. JAMA 256(7):881-886, 1986.

Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL şi colab.: Studiu clinic randomizat de ventilaţie cu raport invers controlat de presiune şi îndepărtarea extracorporeală a CO2 pentru sindromul de detresă respiratorie a adultului. Am J Respir Crit Care Med 149(2 Pt 1):295-305, 1994.

Terragni PP, Del Sorbo L, Mascia L şi colab.: Volumul curent mai mic de 6 ml/kg îmbunătăţeşte protecţia pulmonară: rolul extracorporei de eliminare a dioxidului de carbon. Anesthesiology 111(4):826-835, 2009.

Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, şi colab: Strategia de volum tidal mai mic (aproximativ 3 ml/kg) combinată cu eliminarea extracorporeală a CO2 versus ventilaţia de protecţie „convenţională" (6 ml/kg) în ARDS sever: studiul prospectiv randomizat Xtravent. Intensive Care Med 39(5):847-856, 2013.

Nahas GG, Sutin KM, Fermon C şi colab.: Ghid pentru tratamentul acidemiei cu THAM. Drugs 55(2):191-224, 1998.

CONSECINȚELE ÎNTRERUPEREI SOMMNULUI

AARON R. MUNCEY, MD • ATUL MALHOTRA, MD

INTRODUCERE

Somnul tulburat este din ce în ce mai mult recunoscut ca un contributor major la diferite efecte dăunătoare asupra sănătăţii. Este bine cunoscut faptul că privarea de somn afectează cogniţia, starea de spirit şi memoria, dar dovezi mai recente indică faptul că privarea de somn are, de asemenea, un impact major asupra funcţiei cardiometabolice. Apneea obstructivă în somn (OSA), o afecţiune comună cu sechele neurocognitive şi cardiovasculare bine stabilite, este tratată în altă parte în această carte (Capitolul 88). Alte cauze ale fragmentării somnului, cum ar fi apneea centrală în somn (Capitolul 89), mişcările periodice ale membrelor şi sindroamele de hipoventilaţie (Capitolul 85) sunt, de asemenea, studiate. Termenul de întrerupere a somnului este adesea folosit într-un sens general pentru a se referi la condiţiile de fragmentare a somnului (cum ar fi OSA) şi privarea de somn (în care timpul total de somn este redus).

CONSECINȚE PE TERMEN SCURT CU POTENȚIALE SECHELE PE TERMEN LUNG

MODIFICĂRI NEUROCOGNITIVE

Perturbarea somnului este asociată cu modificări neurocognitive majore care pot afecta performanţa pe termen scurt şi pot afecta funcţia cognitivă pe termen lung. Disfuncţia cognitivă asociată cu restricţia de somn timp de 28 de ore s-a dovedit a fi aproximativ echivalentă cu cea asociată cu consumul de alcool până la un nivel de alcool în sânge de 0,10%, care este peste limita legală de conducere în majoritatea statelor.1 Studiile privind privarea parţială şi totală de somn indică o scădere a multor măsuri separate ale performanţei cognitive ample, inclusiv scăderea timpului de răspuns cognitiv mai scurt şi scăderea timpului de învăţare cognitiv redus, reducerea timpului de învăţare. Deprivarea de somn scade funcţia executivă aferentă (prin cortexul pre-frontal), care este responsabilă de memoria de lucru.3 Pentru individul care a fost lipsit de somn, această influenţă poate duce la scăderea înţelegerii problemei, scăderea flexibilităţii gândirii, tendinţa de perseverenţă şi

dificultăţi de asimilare, asimilare şi integrare temporală a informaţiilor noi, a unei ordini similare,4. studiile asupra funcţiei cognitive la pacienţii cu tulburări de respiraţie în somn (SDB) indică faptul că, în comparaţie cu populaţia generală, pacienţii cu apnee în somn prezintă defecte moderate până la severe în sarcinile de atenţie susţinută (cum ar fi sarcina de vigilenţă psihomotorie), simularea de conducere şi sarcinile de memorie de lucru care necesită flexibilitate şi perspicacitate în gândire.

Mai recent, studii de imagistică prin rezonanţă magnetică funcţională şi tomografie cu emisie de pozitroni au fost folosite pentru a evalua efectele cognitive ale privării şi fragmentării somnului prin evaluarea fluctuaţiilor metabolice ale absorbției de glucoză în anumite regiuni ale creierului. Unele date indică faptul că privarea de somn are ca rezultat scăderea globală a structurilor corticale şi subcorticale7. Pe măsură ce oamenii devin afectaţi cognitiv, metabolismul scade mai precis în cortexul prefrontal, talamus şi cortexele de asociere posterioare, despre care se crede că sunt responsabile pentru susţinerea atenţiei. menţine atenţia în timpul privării de somn.8 Când i se administrează o sarcină verbală de memorie de lucru după 35 de ore de privare de somn, se observă o activitate crescută a lobului parietal, care poate fi un mecanism compensator pentru a ajuta la îmbunătăţirea generală a memoriei de lucru în declin.9 Sunt necesare studii suplimentare pentru a elucida mai bine mecanismele disfuncţiei cognitive asociate cu privarea de somn.

SOMMN SI FUNCTIA IMUNA

Somnul perturbat şi restricţionat a fost, de asemenea, implicat în buna funcţionare a sistemului imunitar. Un studiu prospectiv realizat de Patel şi colegii10, care evaluează aproape 57.000 de asistente (cu vârste cuprinse între 37 şi 57 de ani) a constatat că atât durata scurtă, cât şi cea lungă de somn au prezis un risc crescut de pneumonie dobândită în comunitate. În comparaţie cu cele care au dormit timp de 8 ore, femeile care au dormit mai puţin de 5 ore au avut un risc relativ de 1,4 (IC 1,1 până la 1,8) de a dezvolta pneumonie. Femeile care au dormit mai mult de 9 ore au avut un risc crescut similar de a dezvolta pneumonie. S-a găsit, de asemenea, o corelaţie între calitatea percepută a somnului şi riscul crescut de pneumonie.10 Un alt studiu a evaluat 153 de voluntari sănătoşi (atât bărbaţi, cât şi femei) şi a constatat că cei care au raportat un somn mai mic de 7 ore au fost de 2,9 ori (IC 95% 1,2 până la 7,3) mai predispuşi să dezvolte simptomele unei răceli obişnuite în urma expunerii intravirusului administrat de studiu1 la mecanismul administrat de studiu1. de imunitate afectată au descoperit că oamenii lipsiţi de somn au o activitate mai scăzută a celulelor natural killer (NK) şi producţie de IL-2, împreună cu producţia crescută de biomarkeri inflamatori. Mai mult, studiile asupra animalelor lipsite de somn au arătat rate crescute de bacteriemie.13

În acest sens, studiile efectuate la şoareci sănătoşi au arătat că privarea de somn reduce răspunsul la vaccinarea antigripală într-o asemenea măsură, încât şoarecii lipsiţi de somn păreau să nu aibă o dezvoltare a imunităţii după ce au primit vaccinul.14 Un studiu al titrurilor de vaccinare împotriva hepatitei B la oameni a arătat că durata scurtă a somnului (aşa cum este evaluată prin actigrafie) a fost asociată cu o activitate secundară a anticorpilor din jurnal, şi anume un răspuns mai mic la monitorizarea anticorpilor.

vaccin.15 În mod similar, un alt studiu a arătat că o perioadă de privare de somn de 24 de ore a redus semnificativ titrurile de anticorpi H1N1 la 5 zile după imunizare la voluntari sănătoşi.16 Acest efect, totuşi, nu a fost prelungit deoarece titrurile totale de anticorpi nu au fost semnificativ diferite la 10, 17 şi 52 de zile după imunizare. Acest studiu a avut o dimensiune mică a eşantionului (n = 24) şi sunt necesare studii mai mari. Impactul privării de somn asupra imunităţii şi titrurilor vaccinurilor este deosebit de relevant la pacienţii în stare critică, la care infecţiile iatrogene pot avea consecinţe devastatoare. Studiile ulterioare vor trebui să cuantifice şi să atenueze riscul asociat cu privarea de somn şi infecţiile la pacienţii din unitatea de terapie intensivă (ICU).

SOMMNUL ŞI UNITATEA DE TERMINARE INTENSIVĂ

Pe lângă efectele asupra imunităţii, privarea de somn are şi alte implicaţii importante pentru pacienţii de UTI.24 Setarea UTI duce la întreruperi ale somnului din cauza stimulilor excesivi din mediu, cum ar fi alarmele, zgomotul de la furnizorii de servicii medicale şi alţi pacienţi, precum şi întreruperile de rutină pentru îngrijirea pacientului. S-a emis ipoteza că întreruperea somnului contribuie la delir, la afectarea funcţiei imune şi la prelungirea ventilaţiei mecanice la pacienţii în stare critică. Delirul a fost asociat cu şederea prelungită în UTI, precum şi cu o mortalitate crescută în UTI.

Relaţia dintre somnul perturbat şi delir este controversată, în parte, din cauza dificultăţii de a distinge cauza şi efectul. Caracteristicile cheie ale delirului sunt, de asemenea, observate la pacienţii cu tulburări de somn, inclusiv neatenţia, starea mentală fluctuantă şi disfuncţia cognitivă. Un studiu realizat de Trompeo şi colegii17 asupra pacienţilor cu ventilaţie mecanică a examinat relaţia dintre delirul în UTI cu modelele de somn. Autorii au urmărit prospectiv pacienţii intubaţi până când sedarea lor a fost întreruptă pentru mai mult de 24 de ore şi pacienţii au fost vigilenţi, cooperanţi şi gata să se înţărce de la ventilator. În acest moment, au măsurat polisomnogramele nocturne (PSG) la fiecare pacient timp de o noapte. Dintre pacienţii cu reducere severă a somnului cu mişcarea rapidă a ochilor (REM) (<6% REM), 73% au avut delir.17 Dintre pacienţii cu somn REM mai mare de 6%, doar 9% au avut delir. Deşi interesant, acest studiu nu abordează dacă evenimentul principal a fost privarea de somn sau delirul. Vor fi necesare studii suplimentare pentru a determina mecanismele prin care perturbarea somnului are un impact asupra delirului, precum şi impactul potenţial al diferitelor intervenţii asupra rezultatelor clinice.

Un studiu realizat de Rompaey şi colegii18 a randomizat pacienţii adulţi de UTI să primească dopuri pentru urechi la culcare (în timpul turei de noapte) versus fără dopuri şi a evaluat percepţia şi delirul auto-raportate pe baza scalei NEECHAM (un test standardizat pentru confuzie bazat pe procesarea neurocognitivă, comportamentul şi controlul fiziologic). Ei au descoperit că pacienţii care foloseau dopuri de urechi aveau un somn mai bine perceput, o incidenţă mai mică a confuziei şi debutul întârziat al confuziei.18 Nu s-a observat nicio diferenţă în rata delirului, o constatare care nu este surprinzătoare deoarece este puţin probabil ca o intervenţie să elimine delirul, având în vedere natura multifactorială a acestui sindrom. Acest studiu a fost încurajator prin faptul că a arătat că o

intervenţie simplă şi ieftină poate fi benefică ca adjuvant la îngrijirea persoanelor în stare critică.

Dissincronia ventilatorului este, de asemenea, un vinovat probabil care provoacă întreruperi ale somnului în UTI. Într-un studiu efectuat la pacienţi cu ventilaţie mecanică în stare critică, o sincronie mai bună cu utilizarea ventilaţiei asistate proporţionale faţă de ventilaţia standard de susţinere a presiunii a îmbunătăţit calitatea somnului.19 Un alt studiu a demonstrat că scurgerea de aer în timpul ventilaţiei neinvazive a fost asociată cu somnul perturbat. Această constatare poate fi legată de o întrerupere a tiparului respirator faţă de mecanoreceptorii orofaciali.20

În prezent, nu este clar care sunt implicaţiile pierderii somnului asupra mecanicii pulmonare şi a înţărcării ventilatorului la pacienţii de UTI. Un studiu efectuat pe bărbaţi sănătoşi care au fost lipsiţi de somn timp de 30 de ore a dezvăluit o scădere a rezistenţei muşchilor inspiratori şi a ventilaţiei voluntare maxime.21 Sa considerat iniţial că privarea de somn reduce impulsul ventilatorului hipercapnic mediat de chemoreceptori, dar un studiu mai recent al lui Spengler şi colegii22 a arătat că 24 de ore de privare de somn în timpul repausului nu a afectat sensibilitatea chemoreceptorilor centrali. La pacienţii cu traheostomizare în stare critică care au suferit o înţărcare prelungită de la ventilaţie, calitatea somnului a fost similară indiferent dacă pe ventilator sau nu peste noapte, dar cantitatea de somn a fost mai mare pe ventilator; autorii au recomandat ca pacienţii aflaţi în înţărcare prelungită să aibă o eficienţă mai mare a somnului dacă sunt ventilaţi noaptea.23 Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a înţelege implicaţiile privării de somn asupra înţărcării de la ventilaţia mecanică.

Somnul slab a fost raportat la până la 61% dintre supravieţuitorii de îngrijiri critice. Impactul acestei descoperiri este neclar, dar somnul deficitar poate contribui la depresie, la tulburarea de stres post-traumatic şi, posibil, la afectarea toleranţei la efort în rândul supravieţuitorilor UTI.25,26.

EFECT ASUPRA STĂRILOR DE BOLI CRONICE

METABOLIC

Studiile ştiinţifice de bază, translaţionale şi epidemiologice indică faptul că somnul diminuat şi perturbat predispune o persoană atât la obezitate, cât şi la diabet prin modificarea metabolismului glucozei, rezistenţa la insulină şi dereglarea controlului apetitului prin sistemul neuroendocrin. Multe studii au descoperit o prevalenţă mai mare a diabetului zaharat în cadrul populaţiei cu OSA, cu cote de şanse de la 1,4 la 2,2,27-29. În plus, s-a demonstrat că somnul restricţionat şi perturbat prezice controlul glucozei în diabetul de tip 2. Un studiu realizat de Aronsohn şi colegii30 a efectuat un PSG în laborator şi a măsurat Hgb A1c la 60 de pacienţi diabetici. Ei au descoperit că, în comparaţie cu pacienţii fără AOS, media ajustată a HbA1c a crescut cu 1,5% la pacienţii cu AOS uşoară, cu 1,9% la pacienţii cu AOS moderat şi cu 3,7% la pacienţii cu AOS sever.30

Un studiu inițial privind datoria de somn a analizat voluntarii bărbați sănătoși și i-a supus la 4 ore de somn pe noapte, timp de 6 zile, urmate de 7 nopți de 12 ore în pat. Subiecții au fost supuși testelor IV de toleranță la glucoză în zilele 5 și 6 și după 7 nopți de odihnă. Ei au descoperit că răspunsul acut la insulină a fost diminuat cu 30% în starea de somn restricționat în comparație cu starea bine odihnită. Mai mult, indicele lor de dispoziție (un produs al răspunsului acut la insulină și sensibilitatea la insulină) a fost cu 40% mai mic în timpul restricției de somn.31 Un indice de dispoziție scăzut indică un risc mai mare de diabet de tip II, iar acești pacienți au avut de fapt indici de dispoziție în intervalul similar celor raportați în studiile epidemiologice ale pacienților cu risc mai mare de diabet de tip II (adică femei hispanice cu diabet gestațional anterior). Un mecanism propus pentru această descoperire poate fi prin simpatia și eliberarea de hormoni contrareglatori asociați cu perturbarea somnului.32

BOALA CARDIOVASCULARĂ

Mai multe studii au documentat o relație între bolile cardiovasculare clinice și întreruperea somnului. Un studiu de cohortă amplu, prospectiv, de 10 ani, a urmărit mai mult de 70.000 de lucrători din domeniul sănătății din SUA, fără boală cardiacă cunoscută la momentul inițial, pentru a evalua incidența bolii coronariene și relația acesteia cu durata zilnică a somnului auto-raportată. În mod fascinant, acest studiu a arătat că somnul scurt și somnul lung au fost asociate în mod independent cu o creștere modestă a incidenței bolii coronariene. Această descoperire imită distribuția bimodală observată în studiile privind privarea de somn și disfuncția imună. Riscurile relative ajustate în funcție de vârstă pentru persoanele care au raportat mai puțin de 5 ore pe noapte, 6 ore pe noapte, 7 ore pe noapte și 9 ore pe noapte au fost 1,8 (1,3 până la 2,4), 1,3 (1,1 până la 1,6), 1,1 (0,9 până la 1,3) și, respectiv, 1,6 (1,2 până la 2,31),

Un studiu similar asupra a peste 98.000 de bărbați japonezi (42%) și femei (58%) cu vârsta cuprinsă între 40 și 79 de ani a investigat mortalitatea cardiovasculară în raport cu durata somnului auto-raportată. Grupul de studiu a avut o urmărire mediană de 14,3 ani din 1988 până în 1990 până în 2003. În comparație cu o durată de somn de 7 ore, o durată de somn de 4 ore a fost asociată cu o mortalitate crescută din cauza bolilor cardiovasculare la femei (rația de risc de 2,3), precum și o creștere a mortalității din toate cauzele atât în rândul bărbaților, cât și al femeilor (1,43). Interesant, nu a fost observată o asociere pentru reducerea somnului și a mortalității cardiovasculare la bărbați. Un alt studiu a examinat relația dintre durata scurtă a somnului și calcificarea coronariană incidentă la adulții sănătoși de vârstă mijlocie. Tomografia computerizată efectuată în anii 2000-2001 și 20052006 în cohortă a arătat că durata mai lungă a somnului a fost asociată cu o incidență redusă a calcifierii arterei coronare cu o rată de șanse ajustată de 0,7 pe oră suplimentară de somn. tensiune arterială, indice de masă corporală, diabet zaharat, markeri inflamatori, consum de alcool, depresie, ostilitate, afecțiuni medicale auto-raportate). Astfel, date epidemiologice considerabile susțin o asociere puternică între durata redusă a somnului și boala coronariană.

Întreruperea somnului are un rol în patogeneza hipertensiunii arteriale, probabil secundar perturbării echilibrului tonus simpatovagal. Studiile prospective au demonstrat că tensiunea arterială nocturnă este un predictor mai bun al riscului cardiac decât tensiunea arterială în timpul zilei.36,37 Un studiu prospectiv a evaluat rezultatele cardiovasculare pentru mai mult de 5000 de pacienţi cu hipertensiune arterială pe o perioadă mediană de 8,4 ani şi a constatat că tensiunea arterială nocturnă a fost cel mai puternic predictor al mortalităţii cardiovasculare şi că o creştere de 10 mm Hg a sângelui cardiovascular a corespuns cu o creştere a presiunii arteriale nocturne cu 21% Un alt studiu prospectiv a evaluat efectul privării de somn de 24 de ore asupra tensiunii arteriale sistolice şi diastolice la 8 adulţi tineri sănătoşi normotensivi (vârsta medie de 24 de ani) faţă de 8 vârstnici sănătoşi normotensivi (vârsta medie de 64 de ani) şi a constatat o creştere semnificativă atât a tensiunii arteriale diastolice, cât şi a celor sistolice. hipertensiune arterială. Există dovezi puternice din studiile pe animale că AOS contribuie la hipertensiunea sistemică prin mecanisme de hipoxie intermitentă, activare simpatică şi modificări ale sistemului renină-angiotensină.

De asemenea, s-a dovedit că tulburările de somn prezic aritmiile. S-a documentat că OSA are o asociere cu fibrilaţia atrială, tahicardia ventriculară nesusţinută şi ectopia ventriculară complexă.39 Chiar şi la adulţii tineri sănătoşi fără AOS, o singură noapte de privare de somn a fost asociată cu întârziere electromecanică atrială crescută, un marker al riscului pentru diferite aritmii, cum ar fi fibrilaţia atrială.40

MECANISME

Consecinţele fiziopatologice ale întreruperii somnului sunt legate de modificări multiple care au loc în urma somnului atenuat sau perturbat, inclusiv inflamaţie sistemică de grad scăzut, stres oxidativ crescut, disautonomie şi disfuncţie endotelială (Fig. 87-1).

Inflamaţie sistemică

Atât pierderea totală a somnului, cât şi chiar reducerea modestă a somnului (la 6 ore/noapte) sunt cunoscute a fi asociate cu o creştere a secreţiei de citokine proinflamatorii IL-6 şi a factorului de necroză tumorală (TNF)-a.41 Deşi consecinţele biologice ale acestor creşteri au fost relativ subexplorate, creşteri ale IL-6 şi TNF-a au fost observate, inclusiv cu rezistenţa la boli cardiovasculare şi bolile cardiovasculare42. Dezvoltarea şi ruperea plăcii de ateroscleroză vasculară este o cascadă complexă de evenimente cu modulare inflamatorie43 care implică recrutarea mediată de citokine şi aderenţa celulelor T şi a monocitelor la peretele vascular. Atât IL-6, cât şi TNF-a sunt sintetizate şi secretate de alb

celulele sanguine, celulele endoteliale şi adipocite.44 Proteina C-reactivă, un reactant de fază acută şi un indicator clinic bine stabilit al inflamaţiei sistemice, este sintetizată în ficat predominant prin activarea IL-6.45,45a Mai multe studii experimentale (atât la animale, cât şi la om) au arătat creşteri ale numărului de IL-a, 6 şi TNF-acute ale proteinei C-albe din sânge atât şi privarea de somn parţială şi totală pe termen lung. Mai mult, s-a dovedit că pacienţii care raportează somn scurtat sau perturbat cronic au niveluri crescute de proteină

C-reactivă şi IL-6.46 Somnul perturbat sau diminuat poate induce astfel inflamaţie sistemică cronică, care ea însăşi poate contribui la boli cardiovasculare şi diabet.

Stresul oxidativ

Privarea de somn este asociată cu creşterea numărului total de leucocite46 şi creşterea numărului de neutrofile.47,48 Neutrofilele activate sunt cunoscute că eliberează enzime oxidative puternice din granulele lor azurofile, inclusiv mieloperoxidaza (MPO), iar studiile epidemiologice au arătat că creşterea numărului de leucocite este asociată cu un risc crescut de boală cardiovasculară în sânge. oxidare prin eliberarea de specii reactive de halogenare şi nitrare. MPO este un marker al stresului oxidativ care are proprietăţi aterogene puternice prin intermediul LDL modificate cu MPO, o specie oxidativă asociată cu risc cardiovascular crescut.51 Astfel, este interesant că atât nivelurile de LDL MPO, cât şi cele modificate cu MPO sunt crescute la adulţii tineri sănătoşi după o perioadă de restricţie cronică a somnului şi de recuperare. De exemplu, după o perioadă de cinci nopţi lipsite de somn la adulţii tineri sănătoşi, nivelurile de MPO au fost crescute şi nivelurile de MPO au atins vârful în prima zi de recuperare a somnului.52 Aceste date sugerează ideea că perioadele de privare cronică de somn şi de recuperare pot duce la boli cardiovasculare prin creşteri mediate de leucocite ale biomarkerilor oxidativi proaterogeni.

Disautonomie

Somnul perturbat are ca rezultat activarea răspunsului la stres neuroendocrin şi o creştere generală a tonusului simpatic.53 Cele două sisteme primare implicate cu răspunsul la stres neuroendocrin la oameni şi alte organisme sunt sistemul simpatoadrenal şi axa hipotalamo-hipofizo-suprarenal. Debutul somnului a fost asociat cu o scădere rapidă a nivelurilor plasmatice de epinefrină şi norepinefrină ca urmare a scăderii debitului simpatic la oameni şi rozătoare.54,55 Atât nivelurile plasmatice de norepinefrină, cât şi de epinefrină s-au dovedit a fi, de asemenea, mai mari în timpul stării de veghe, considerată o stare de vigilenţă mai ridicată. Întreruperea somnului în sine poate fi asociată cu răspunsul la stres şi, în plus, privarea cronică de somn perturbă echilibrul circadian al tonusului autonom prin intermediul sistemului simpato-adrenal şi al axei hipotalamo-hipofizar-suprarenalie.56,57 Studiile privind variabilitatea ritmului cardiac, un instrument util pentru estimarea tonusului autonom, indică o schimbare a stării simpatice dominante a paratonului, comparativ cu o schimbare simpatică a paratoniei. tonul inimii în timpul somnului circadian normal.58 Această noţiune este susţinută în continuare de observaţia că, în timpul somnului normal, în comparaţie cu starea de veghe, are loc o scădere a tensiunii arteriale sistemice. Acest fenomen de „scădere nocturnă" este cel puţin parţial legat de scăderea debitului simpatic în timpul somnului.59

În timpul somnului uman normal, eliberarea de glucocorticoizi urmează un model circadian, aşa cum este direcţionat de nucleul suprachiasmatic al hipotalamusului. Mai precis, nivelurile de glucocorticoizi scad după debutul somnului şi ajung la vârf chiar înainte de sfârşitul somnului, ajutând la mobilizarea substraturilor energetice. Întreruperea somnului duce la eliberarea alterată de glucocorticoizi, secundară activării stresului a axei

hipotalamo-hipofizo-suprarenale. Studiile au arătat o creştere generală modestă a glucocorticoizilor endogeni în asociere cu somnul perturbat şi restricţionat la voluntari sănătoşi.31,60 Cu toate acestea, unele studii nu au arătat nicio asociere între cei doi şi altele au arătat chiar o scădere uşoară a eliberării de glucocorticoizi endogeni în relaţie cu somnul perturbat. oboseală şi somnolenţă în timpul zilei. Cea mai mare parte a literaturii indică faptul că somnul întrerupt sau restricţionat duce la disautonomie cu o schimbare generală către un ton simpatic mai mare.

Disfuncţia endotelială

Poate legat de stresul oxidativ şi disautonomie, tulburările de somn au fost asociate cu disfuncţia endotelială. Creşterea speciilor reactive de oxigen duce la creşterea expresiei moleculelor de adeziune care activează leucocitele. Studiile efectuate pe un model de şobolan sugerează că privarea de somn poate modifica funcţia endotelială şi vasodilataţia prin perturbarea căilor pentru sintetaza oxidului nitric şi ciclooxigenază. factor crescut de creştere a endoteliului vascular. Aceste modificări duc la răspunsuri vasodilatatoare anormale, care pot predispune la hipertensiune arterială şi boli cardiovasculare.65 Într-o revizuire sistematică recentă, AOS a fost găsit a fi un predictor independent al bolii cardiovasculare subclinice, aşa cum a fost evaluat prin măsuri precum calcificarea arterei coronare şi dilatarea mediată de fluxul arterei brahiale.

Puncte cheie

Întreruperea somnului devine din ce în ce mai mult un predictor major al bolilor cronice şi al sănătăţii precare.

Somnul deficitar a fost asociat cu tulburări cognitive pe termen scurt şi lung.

Somnul slab a fost asociat cu disfuncţia imunitară.

Somnul slab a fost asociat cu implicaţii cardiometabolice, cum ar fi risc crescut de diabet, hipertensiune arterială şi boală coronariană.

Atât durata inadecvată a somnului, cât şi durata excesivă a somnului au fost asociate cu consecinţe negative asupra sănătăţii.

Calitatea somnului este slabă la pacienţii în stare critică, iar eforturile de a optimiza sincronia ventilatorului şi de a reduce zgomotul, întreruperile şi scurgerile de aer pot îmbunătăţi somnul şi poate reduce delirul şi îmbunătăţirea funcţiei imunitare.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Referinţe cheie

Durmer JS, Dinges DF: Consecinţele neurocognitive ale privării de somn. Semin Neurol 25:117-129, 2005.

Malhotra A, Loscalzo J: Somn şi boli cardiovasculare: o prezentare generală. Prog CardiovascDis 51:279-284, 2009.

Patel SR, Malhotra A, Gao X, et al: Un studiu prospectiv al duratei somnului şi al riscului de pneumonie la femei. Sleep 35:97-101, 2012.

Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E: Impactul datoriei de somn asupra funcţiei metabolice şi endocrine. Lancet 354:1435-1439, 1999.

Trompeo AC, Vidi Y, Locane MD, et al: Tulburări de somn la pacienţii critici: rolul delirului şi al agenţilor sedative. Minerva Anestesiol 77:604-612, 2011.

Weinhouse GL, Schwab RJ: Somn la pacientul grav bolnav. Sleep 29:707716, 2006.

Referinţe

Dawson D, Reid K: Oboseală, alcool şi deteriorare a performanţei. Nature 388:235, 1997.

Durmer JS, Dinges DF: Consecinţele neurocognitive ale privării de somn. Semin Neurol 25:117-129, 2005.

Harrison Y, Horne JA: Impactul privării de somn asupra luării deciziilor: o revizuire. J Exp Psychol Appl 6:236-249, 2000.

Wimmer F, Hoffmann RF, Bonato RA, Moffitt AR: Efectele privării de somn asupra proceselor de gândire şi atenţie divergente. J Sleep Res 1:223-230, 1992.

Torelli F, Moscufo N, Garreffa G, et al: Profil cognitiv şi modificări morfologice ale creierului în apneea obstructivă în somn. Neuroimage 54:787793, 2011.

Fulda S, Schulz H: Disfuncţia cognitivă în tulburările de somn. Sleep Med Rev 5:423-445, 2001.

Thomas M, Sing H, Belenky G şi colab.: Baza neuronală a vigilenţei şi tulburărilor de performanţă cognitivă în timpul somnolenţei. I. Efectele privării de somn a 24 de ore asupra activităţii creierului regional uman în stare de veghe. J Sleep Res 9:335-352, 2000.

Portas CM, Rees G, Howseman AM, et al: Un rol specific pentru talamus în medierea interacţiunii atenţiei şi excitării la om. J Neurosci 18:8979-8989, 1998.

Drummond SP, Brown GG, Gillin JC şi colab: Răspuns alterat al creierului la învăţarea verbală după privarea de somn. Nature 403:655-657, 2000.

Patel SR, Malhotra A, Gao X, et al: Un studiu prospectiv al duratei somnului şi al riscului de pneumonie la femei. Sleep 35:97-101, 2012.

Cohen S, Doyle WJ, Alper CM, et al: Obiceiuri de somn şi susceptibilitate la răceala comună. Arch Intern Med 169:62-67, 2009.

Everson CA: Privarea susţinută de somn afectează apărarea gazdei. Am J Physiol 265:R1148-R1154, 1993.

Zager A, Andersen ML, Ruiz FS şi colab: Efectele pierderii acute şi cronice de somn asupra modulării imune a şobolanilor. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 293:R504-R509, 2007.

Brown R, Pang G, Husband AJ, King MG: Suprimarea imunităţii la infecţia cu virusul gripal în tractul respirator după tulburări de somn. Reg Immunol 2:321-325, 1989.

Prather AA, Hall M, Fury JM, et al: Somnul şi răspunsul anticorpilor la vaccinarea împotriva hepatitei B. Sleep 35:1063-1069, 2012.

Benedict C, Brytting M, Markstrom A şi colab.: Privarea acută de somn nu are efecte de durată asupra răspunsului la titrul anticorpilor umani în urma unei noi vaccinări cu virusul gripal A H1N1. BMC Immunol 13:1, 2012.

Trompeo AC, Vidi Y, Locane MD, et al: Tulburări de somn la pacienţii critici: rolul delirului şi al agenţilor sedative. Minerva Aneste- siol 77:604-612, 2011.

Van Rompaey B, Elseviers MM, Van Drom W, et al: Efectul dopurilor de urechi în timpul nopţii asupra apariţiei delirului şi a percepţiei somnului: un studiu controlat randomizat la pacienţii de terapie intensivă. Crit Care 16:R73, 2012.

Bosma K, Ferreyra G, Ambrogio C şi colab.: Interacţiunea pacient-ventilator şi somn la pacienţii ventilaţi mecanic: susţinerea presiunii versus ventilaţia asistată proporţională. Crit Care Med 35:1048-1054, 2007.

Meyer TJ, Pressman MR, Benditt J, et al: Aerul care se scurge prin gură în timpul ventilaţiei nazale nocturne: efect asupra calităţii somnului. Sleep 20:561-569, 1997.

Weinhouse GL, Schwab RJ: Somn la pacientul grav bolnav. Sleep 29:707-716, 2006.

Spengler CM, Shea SA: Privarea de somn per se nu scade răspunsul ventilator hipercapnic la om. Am J Respir Crit Care Med 161:1124-1128, 2000.

Roche-Campo F, Thille AW, Drouot X şi colab: Comparaţia calităţii somnului cu ventilaţia mecanică versus ventilaţia spontană în timpul înţărcării pacienţilor cu traheostomizare critică. Crit Care Med 41(7):44-2013, 1637.

Watson P: Dormi în UTI: unde visele duc să moară. Minerva Anestesiol 77:568-570, 2011.

Herridge M, Cameron JI: Invaliditate după o boală critică. N Engl J Med 369:1367-1369, 2013.

Herridge MS, Tansey CM, Matte A, et al: Functional disability 5 years after acute respiratory destres syndrome. N Engl J Med 364:12931304, 2011.

Einhorn D, Stewart DA, Erman MK şi colab: Prevalenţa apneei în somn la o populaţie de adulţi cu diabet zaharat de tip 2. Endocr Pract 13:355-362, 2007.

Foster GD, Sanders MH, Millman R şi colab.: Apneea obstructivă în somn printre pacienţii obezi cu diabet de tip 2. Diabetes Care 32:10171019, 2009.

Resnick HE, Redline S, Shahar E, et al: Diabet şi tulburări de somn: constatări din Studiul de sănătate a inimii în somn. Diabetes Care 26:702-709, 2003.

Aronsohn RS, Whitmore H, Van Cauter E, Tasali E: Impactul apneei obstructive de somn netratate asupra controlului glucozei în diabetul de tip 2. Am J Respir Crit Care Med 181:507-513, 2010.

Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E: Impactul datoriei de somn asupra funcţiei metabolice şi endocrine. Lancet 354:1435-1439, 1999.

Knutson KL, Spiegel K, Penev P, Van Cauter E: Consecinţele metabolice ale privării de somn. Sleep Med Rev 11:163-178, 2007.

Ayas NT, White DP, Manson JE, et al: Un studiu prospectiv al duratei somnului şi al bolii coronariene la femei. Arch Intern Med 163:205-209, 2003.

Ikehara S, Iso H, Data C şi colab: Asocierea duratei somnului cu mortalitatea din cauza bolilor cardiovasculare şi a altor cauze pentru bărbaţii şi femeile japoneze: studiul JACC. Sleep 32:295-301, 2009.

King CR, Knutson KL, Rathouz PJ şi colab.: Durată scurtă a somnului şi calcificarea arterei coronare incidente. JAMA 300:2859-2866, 2008.

Dolan E, Stanton A, Thijs L şi colab.: Superioritatea măsurării tensiunii arteriale ambulatorie faţă de clinică în prezicerea mortalităţii: studiul de rezultat Dublin. Hipertensiune 46:156-161, 2005.

Pedersen OL, Mancia G, Pickering T şi colab.: Monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale după 1 an de tratament pe bază de valsartan sau amlodipină: un substudiu VALUE JHypertens 25:707-712, 2007.

Robillard R, Lanfranchi PA, Prince F şi colab: Privarea de somn creşte tensiunea arterială la vârstnicii sănătoşi şi normotensivi şi atenuează răspunsul tensiunii arteriale la provocarea ortostatică. Sleep 34:335-339, 2011.

Malhotra A, Loscalzo J: Somn şi boli cardiovasculare: o prezentare generală. Prog CardiovascDis 51:279-284, 2009.

Esen O, Akcakoyun M, Acar G şi colab: Privarea acută de somn este asociată cu o întârziere electromecanică atrială crescută la adulţii tineri sănătoşi. Pacing Clin Electrophysiol 34:1645-1651, 2011.

Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler EO şi colab: Efecte adverse ale restricţiei modeste de somn asupra somnolenţei, performanţei şi citokinelor inflamatorii. J Clin Endocrinol Metab 89:2119-2126, 2004.

Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO şi colab.: Secreţia circadiană de interleukin-6 şi cantitatea şi profunzimea somnului. J Clin Endocrinol Metab 84:2603-2607, 1999.

Ross R: Ateroscleroza — o boală inflamatorie. N Engl J Med 340:115-126, 1999.

Libby P, Ridker PM, Maseri A: Inflamaţie şi ateroscleroză. Circulation 105:1135-1143, 2002.

Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG: proteină C reactivă, niveluri crescute genetic şi risc de ischemie cardiacă şi boală cerebrovasculară. Scand J Clin Lab Invest 69:442-446, 2009.

45a. Chirinos JA, Gurubhagavatula I, Teff K şi colab.: CPAP, scădere în greutate sau ambele pentru apneea obstructivă în somn. N Engl J Med 3 70(24):2265-2275, 2014.

Solarz DE, Mullington JM, Meier-Ewert HK: Somn, inflamaţie şi boli cardiovasculare. Front Biosci 4:2490-2501, 2012.

Boudjeltia KZ, Faraut B, Stenuit P et al: Restricţia somnului creşte celulele albe din sânge, în principal numărul de neutrofile, la bărbaţi tineri sănătoşi: un studiu pilot. Uasc Health Risk Manag 4:1467-1470, 2008.

Kerkhofs M, Boudjeltia KZ, Stenuit P, et al: Restricţia somnului creşte neutrofilele din sânge, colesterolul total şi colesterolul cu lipoproteine cu densitate scăzută la femeile aflate în postmenopauză: un studiu preliminar. Maturitas 56:212-215, 2007.

Horne BD, Anderson JL, John JM şi colab.: Care subtipuri de celule albe din sânge prezic risc cardiovascular crescut? J Am Coll Cardiol 45:16381643, 2005.

Zalokar JB, Richard JL, Claude JR: Numărul de leucocite, fumatul şi infarctul miocardic. N Engl J Med 304:465-468, 1981.

Tsimikas S: Markeri in vivo ai stresului oxidativ şi ai intervenţiilor terapeutice. Am J Cardiol 101:34D-42D, 2008.

Boudjeltia KZ, Faraut B, Esposito MJ şi colab: Disocierea temporală între creşterile LDL şi MPO modificate cu mieloperoxidază (MPO) în timpul restricţiei cronice a somnului şi a recuperării la bărbaţii tineri sănătoşi. PLoS ONE 6:e28230, 2011.

Meerlo P Sgoifo A, Suchecki D: Somn restricţionat şi perturbat: efecte asupra funcţiei autonome, a sistemelor de stres neuroendocrin şi a reacţiei la stres. Sleep Med Rev 12:197-210, 2008.

Tiemeier H, Pelzer E, Jonck L şi colab: Catecolaminele plasmatice şi privarea selectivă de somn cu unde lente. Neuropsychobiology 45:81-86, 2002.

Irwin M, Thompson J, Miller C şi colab: Efectele somnului şi privării de somn asupra nivelurilor de catecolamine şi interleukine-2 la oameni: implicaţii clinice. J Clin Endocrinol Metab 84:1979-1985, 1999.

Trinder J, Kleiman J, Carrington M, et al: Activitatea autonomă în timpul somnului uman în funcţie de timp şi stadiul de somn. J Sleep Res 10:253264, 2001.

Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM: Activitatea nervilor simpatici în timpul somnului la subiecţii normali. N Engl J Med 328:303-307, 1993.

Otzenberger H, Gronfier C, Simon C şi colab: Variabilitatea dinamică a frecvenţei cardiace: un instrument pentru explorarea echilibrului simpatovagal continuu în timpul somnului la bărbaţi. Am J Physiol 2 75:H946-H950, 1998.

Calhoun DA, Harding SM: Somn şi hipertensiune arterială. Cufă 138:434443, 2010.

Chapotot F, Buguet A, Gronfier C, Brandenberger G: Activitatea axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale este legată de nivelul de excitare centrală: efectul privării de somn asupra asocierii electroencefalogramei de înaltă frecvenţă cu eliberarea de cortizol. Neuroendocrinology 73:312-321, 2001.

Follenius M, Brandenberger G, Bandesapt JJ, et al: Nocturnal cortizol release in relation to sleep structure. Somnul 15:21-27, 1992.

Kant GJ, Genser SG, Thorne DR şi colab.: Efectele privării de somn de 72 de ore asupra cortizolului urinar şi indicilor metabolismului. Somnul 7:142-146, 1984.

Sauvet F, Florence G, Van Beers P, şi colab: Privarea totală de somn modifică funcţia endotelială la şobolani: un mecanism non-simpatic. Sleep 37(3):465-473, 2014.

Dorasamy P: Apnee obstructivă în somn şi risc cardiovascular. Ther Clin Risk Manage 3:1105-1111, 2007.

Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST şi colab: Urmărirea pe termen lung a pacienţilor cu boală coronariană uşoară şi disfuncţie endotelială. Circulation 101:948-954, 2000.

Ali SS, Oni ET, Warraich HJ, et al: Revizuirea sistematică a evaluării neinvazive a bolii cardiovasculare subclinice în apneea obstructivă în somn: nou copil pe bloc! Sleep Med Rev 2014. pii: S1087- 0792(14)00014-8. [Epub înainte de tipărire].

APNEE OBSTRUCTIVA DE SOMMN

R. JOHN KIMOFF, MD

INTRODUCERE ŞI DEFINIŢII PATOGENEZA OSA

Dimensiunea căilor respiratorii superioare

Colapsibilitatea căilor respiratorii superioare

Factori neuromusculari

Inflamaţia căilor respiratorii superioare

Schimbarea fluidelor

FACTORI CLINICI PREDISPONENT LA OSA

Obezitatea

Anomalii anatomice ale căilor respiratorii superioare

Gravitaţie/Poziţia corpului

Factori genetici

Tulburări endocrine

Fumat

Alcool, Droguri

EPIDEMIOLOGIA SAOS

Prevalenţa

Diferenţele de gen

Etnie

Îmbătrânire

Sarcina

DIAGNOSTICUL OSA

Chestionare/Ecuaţii de predicţie Laborator Polisomnografie Studii de somn nesupravegheat

PREZENTAREA CLINICA A SAOS

Simptome, semne

Măsurarea somnolenţei

Diagnosticul diferenţial de exces

Somnolenţă

COMPLICAŢII NEUROCOGNITIVE ALE AOS

Fiziopatologia

Somnolenţă excesivă, redusă

Performanţă şi complicaţii din trafic/la locul de muncă

Deficienţă cognitivă

Depresie

Alte Complicaţii

COMPLICAŢII CARDIOMETABOLICE ALE AOS

Fiziopatologia

Hipertensiune arterială

Aritmii

Infarctul miocardic

Evenimentele vasculare cerebrale

Insuficienţă cardiacă congestivă

Hipertensiune pulmonară

Rezistenta la insulina

Mortalitatea

TRATAMENTUL SAOS

Pierderea în greutate şi alte conservatoare

Tratament

Aparate orale

Presiune pozitivă a căilor respiratorii

Tratament chirurgical

Alte abordări de tratament

CONSIDERAŢII PERIOPERATIVE ÎN OSA

STRATEGII DE MANAGEMENT AL BOLILOR PENTRU OSA

INTRODUCERE ŞI DEFINIŢII

Respiraţia tulburată de somn este o problemă clinică foarte frecventă. Modificările patologice ale respiraţiei în timpul somnului pot lua forma unor episoade discrete de absenţă (apnee) sau redusă (hipopnee) sau de reduceri mai susţinute ale respiraţiei în timpul somnului în comparaţie cu starea de veghe (hipoventilaţie). Cea mai comună formă de tulburări de respiraţie în somn rezultă din închiderea căilor aeriene superioare în timpul somnului şi se numeşte apnee obstructivă în somn (OSA). Apneele pot fi, de asemenea, cauzate de pierderea tranzitorie a impulsului respirator de la controlerul respirator central (apnee centrală). „Apneele mixte" sunt evenimente individuale care încep ca apnee centrale, dar devin obstructive. Apneea mixtă nu trebuie confundată cu combinaţia de evenimente obstructive pure şi centrale pure la acelaşi pacient în timpul somnului. Această din urmă situaţie este denumită „apnee complexă în somn". Apneea complexă în somn este utilizată în mod specific atunci când există fie o combinaţie de evenimente obstructive şi centrale în studiul de diagnostic al somnului, fie atunci când evenimentele centrale apar în timpul titrării presiunii pozitive continue a căilor respiratorii (CPAP) pentru apneea obstructivă în somn. Hipoventilaţia asociată somnului este definită ca o reducere susţinută a respiraţiei asociată cu o creştere a Pco2 sau o scădere susţinută a saturaţiei arteriale de oxigen (So2) de mai puţin de 90% în timpul somnului fără apnee sau hipopnee discretă.

O descriere a evenimentelor respiratorii care au loc în timpul somnului este esenţială pentru identificarea tulburărilor de respiraţie în somn1,2 (Fig. 88-1). La adulţi o apnee este definită ca o oprire a respiraţiei care durează mai mult de 10 secunde. Apneele sunt identificate ca fiind obstructive dacă există eforturi respiratorii susţinute în timpul evenimentului, de obicei identificate prin utilizarea benzilor de pletismografie a inductanţei respiratorii toracice şi abdominale, care demonstrează mişcare toracoabdominală paradoxală. În schimb, în timpul apneei centrale există absenţa efortului respirator în timpul evenimentului. Hippeeele sunt evenimente asociate cu o reducere mai degrabă decât cu oprirea completă a fluxului de aer. Aceste reduceri discrete ale ventilaţiei pot fi asociate cu o scădere a saturaţiei de oxigen sau se pot termina în asociere cu o scurtă trezire din somn (microarousal). Deşi definiţia apneei este bine standardizată, pentru identificarea

hipopneei au fost utilizate mai multe criterii diferite, bazate pe gradul de reducere a fluxului, gradul de desaturare a oxigenului şi prezenţa microexcitaţiei.1-3 De exemplu, Academia Americană de Medicină a Somnului (AASM) recunoaşte în prezent două definiţii alternative ale hipopneei2 (Tabelul 88-1). Un alt tip de eveniment este denumit excitare legată de efortul respirator (RERA). Acestea sunt episoade caracterizate prin îngustarea uşoară a căilor respiratorii superioare în timpul somnului, cu efort respirator crescut necesar pentru a menţine un nivel uşor redus al fluxului de aer, care nu este suficient de mare pentru a fi calificat drept hipopnee.4 Când efortul inspirator crescut necesar pentru menţinerea ventilaţiei este asociat cu o microexcitare, se punctează un RERA (Fig. 88-2).

În mod tradiţional, detectarea RERA a necesitat utilizarea unui cateter de presiune esofagian pentru a măsura efortul respirator.5 Cu toate acestea, odată cu apariţia canulei de presiune nazală pentru măsurarea fluxului de aer, reduceri subtile ale fluxului, însoţite de limitarea fluxului de aer identificat ca aplatizarea semnalului de flux de aer inspirator, pot fi acum utilizate pentru a marca RERA. degetul) reflectă, de asemenea, cu acurateţe efortul şi excitaţia în creştere.6 Criteriile de punctare pentru evenimentele respiratorii recomandate de AASM sunt prezentate în Tabelul 88-1.

Valoarea standard pentru evaluarea severităţii OSA este indicele de apnee-hipopnee (AHI), care este calculat ca numărul de apnee şi hipopnee în timpul somnului împărţit la timpul total de somn. Severitatea OSA este clasificată după cum urmează: normal (fără AOS; AHI < 5 episoade/oră), apnee uşoară în somn (AHI > 5 şi < 15 episoade pe oră), apnee moderată în somn (AHI > 15 şi <30 episoade pe oră) şi apnee severă în somn (AHI > 30 episoade pe oră). Criteriile actuale AASM pentru analiza polisomnografică (PSG) definesc, de asemenea, indicele de tulburări respiratorii ca numărul de apnee, hipopnee şi RERA pe oră de somn.2

Mai mulţi factori pot influenţa valoarea AHI derivată din înregistrările PSG.1,7-9 De exemplu, tehnologia utilizată pentru a evalua fluxul de aer a evoluat de la dependenţa de tehnologia termistor oronazal la adăugarea semnalului de presiune nazală, care este mai sensibil pentru detectarea reducerilor uşoare ale fluxului de aer. ar creşte probabil detectarea evenimentelor respiratorii şi, prin urmare, prevalenţa OSA. Diferenţele în definiţiile hipopneei pot duce, de asemenea, la

Tabelul 88-1 Definiţiile evenimentelor respiratorii pentru polisomnografia de diagnostic

Apnee: un eveniment care durează > 10 secunde, caracterizat printr-o reducere cu > 90% faţă de valoarea iniţială pre-eveniment a fluxului de aer al termistorului oronazal. O apnee este notată astfel:

Obstructiv, dacă există un efort respirator continuu sau în creştere pe tot parcursul evenimentului

Central, dacă efortul este absent pe parcursul întregului eveniment

Mixt, dacă efortul este iniţial absent, apoi se reia în ultima parte a evenimentului

Nu există o cerinţă minimă de desaturare sau microexcitare pentru notarea unei apnee.

Hipponee: un eveniment care durează > 10 secunde, caracterizat printr-o reducere cu > 30% faţă de valoarea iniţială pre-eveniment a fluxului de aer inspirator al presiunii nazale de vârf care este asociat cu:

Definiţia 1A: fie o reducere > 3% a saturaţiei arteriale de oxigen (SO2) pre-eveniment, fie o microexcitare

Definiţia 1B: O reducere > 4% a SO2 arterial faţă de valoarea iniţială pre-eveniment

Hipapneea este calificată ca obstructivă dacă în timpul evenimentului există vreun sforăit, limitarea fluxului de aer inspirator sau mişcare toracoabdominală paradoxală care nu a fost prezentă în timpul respiraţiei pre-eveniment.

Hipapneea este notată ca fiind centrală dacă niciunul dintre evenimentele descrise mai sus nu este prezent.

Excitare legată de efortul respirator (RERA): O secvenţă de respiraţii care durează > 10 secunde care nu îndeplineşte criteriile pentru apnee sau hipopnee, care se caracterizează prin creşterea efortului respirator sau aplatizarea inspiratorie a semnalului de flux de presiune nazală care duce la excitare.

Hipoventilaţie: O creştere a PCO2 la > 55 mm Hg timp de > 10 min sau o creştere a PCO2 > 10 mm Hg peste valorile în decubit dorsal treaz până la > 50 mm Hg timp de > 10 min.

Adaptat de la Berry RB, Brooks R, Garmaldo CE, et al: Manualul AASM pentru scorul somnului şi evenimentelor asociate: reguli, terminologie şi specificaţii tehnice, versiunea 2.0, Darian, IL, 2013, Academia Americană de Medicină a Somnului.

Tabelul 88-2 Scala de somnolenţă Epworth

Situaţie	Şansă de aţipit
Stând şi citind	
Uitând la tv	
Starea inactivă într-un loc public (cum ar fi un teatru sau o întâlnire)	
Călărit ca pasager într-o maşină timp de o oră fără pauză	
Întins după-amiaza când circumstanţele o permit	
Stau şi vorbesc cu cineva	
Stând liniştit după un prânz fără alcool	

Într-o maşină, în timp ce a fost oprit câteva minute în trafic

Scor = total (normal < 11)

Instrucţiuni pentru pacient:

„Care este şansa să aţipi sau să adormi (nu doar „să te simţi obosit") în fiecare dintre următoarele situaţii? Evaluează şansa pentru fiecare situaţie. Dacă nu vă aflaţi niciodată sau rar în această situaţie, vă rugăm să daţi cea mai bună ipoteză pentru acea situaţie."

Şansa de aţipire: 0, niciodată; 1, şansă uşoară; 2, şansă moderată; 3, şansă mare.

diferenţe considerabile în măsurarea severităţii OSA.8,9 Într-o analiză efectuată de investigatorii Sleep Heart Health Study, variarea criteriilor de scor al hipopneei (de la nicio cerinţă pentru desaturare sau excitare asociată la o cerinţă severă de desaturare) a condus la o diferenţă de până la 10 ori în valoarea medie a AHI.8 Acest lucru poate afecta, prin urmare, atât severitatea estimată a AHI, cât şi criteriile de prezenţă AHI în funcţie de absenţa. Prin urmare, este esenţial în interpretarea rapoartelor clinice ale studiilor PSG sau a datelor de cercetare publicate ca criteriile de punctare a evenimentelor respiratorii să fie declarate clar şi luate în considerare în interpretarea constatărilor.

Nu toţi pacienţii cu SAOS vor avea simptome legate de tulburările respiratorii. Termenul de sindrom de apnee în somn este folosit pentru a se referi la concurenţa SAOS cu simptome care se referă la tulburările respiratorii, cum ar fi somnolenţa excesivă diurnă (EDS).12 Aceasta din urmă poate fi identificată prin chestionare subiective. Un chestionar utilizat în mod obişnuit este Scala de somnolenţă Epworth,13 în care respondentul indică probabilitatea de a moţel (scara de la 0 la 3) în opt circumstanţe comune asociate cu somnolenţa (Tabelul 88-2). Un scor de 11 sau mai mare (din 24) este acceptat în mod obişnuit ca indicând somnolenţă excesivă.13 Clasificarea internaţională a tulburărilor de somn, ediţia a treia (ICSD-3) identifică un diagnostic de OSA la adulţi pe baza unui AHI de 5 sau mai mare cu simptome sau IAH de 15 sau mai mare, indiferent de simptome12 (Tabelul 88-3).

Un alt termen folosit în spectrul de tulburări respiratorii obstructive în somn este sindromul de rezistenţă a căilor aeriene superioare. În timp ce această entitate este acum inclusă în „Apneea obstructivă a somnului" în ICSD-3, termenul a fost folosit iniţial de Guilleminault şi colegii4 pentru a descrie pacienţii cu rezistenţă crescută a căilor respiratorii superioare în timpul somnului, treziri recurente şi simptome în timpul zilei, dar la care criteriile convenţionale pentru identificarea hipopneei pe bază de termistor nu au fost îndeplinite (efig. 1). Definiţia şi identificarea acestui sindrom a evoluat în anii următori, iar acum este caracterizat în mod obişnuit ca un

Tabelul 88-3 Definiţia apneei obstructive de somn (OSA) pentru adulţi

OSA este prezentă atunci când sunt prezente fie A şi B, fie C:

Cel puţin unul se aplică:

Pacientul se plânge de somnolenţă în timpul zilei, somn neînviorător, oboseală sau insomnie

Pacientul se trezeşte ţinând respiraţia, gâfâind sau sufocându-se

Partenerul de pat raportează sforăit puternic, întreruperi ale respiraţiei sau ambele în timpul somnului pacientului

Pacientul a fost diagnosticat cu hipertensiune arterială, tulburări de dispoziţie, disfuncţie cognitivă, boală coronariană, insuficienţă cardiacă congestivă, accident vascular cerebral, fibrilaţie atrială sau diabet de tip 2

ŞI

Înregistrarea somnului arată următoarele:

Cinci sau mai multe evenimente respiratorii predominant obstructive (apnee obstructivă sau mixtă, hipopnee sau RERA) pe oră

SAU

Înregistrarea somnului* arată următoarele:

Cincisprezece sau mai multe evenimente respiratorii predominant obstructive (apnee obstructivă sau mixtă, hipopnee sau RERA) pe oră sindrom de respiraţie cu tulburări de somn în care PSG arată că mai mult de 50% dintre evenimente sunt RERA. Este disponibilă o revizuire recentă a sindromului de rezistenţă a căilor aeriene superioare.14

PATOGENEZA OSA

Patogenia OSA implică o interacţiune complexă a factorilor, incluzând alterarea caracteristicilor ţesuturilor din anatomia căilor respiratorii superioare şi a funcţiei neuromusculare, scăderi legate de somn ale activităţii muşchilor dilatatori ai căilor aeriene superioare, reflexe dilatatoare de protecţie atenuate şi răspunsuri ventilatoare şi de excitare modificate la stimuli chimici şi alţi stimuli respiratori (Fig. 88-3). Diferiţi factori pot predomina la diferiţi indivizi, producând fenotipuri diferite de OSA. Căile respiratorii superioare în OSA se închid numai în timpul somnului, indicând că modificările dependente de somn ale producţiei către muşchii dilatatori ai căilor aeriene superioare sunt în mod clar un mecanism fundamental. Colapsul căilor respiratorii apare atunci când activitatea muşchilor dilatatori şi reflexele compensatorii nu mai sunt suficiente pentru a menţine permeabilitatea căilor respiratorii compromise. Elementele cheie ale influenţelor legate de somn asupra debitului motor respirator sunt discutate în Capitolul 85 şi nu vor fi tratate aici. Mai degrabă, această secţiune se va concentra pe modificările structurale şi funcţionale ale căilor aeriene superioare care predispun la închiderea căilor respiratorii. Sunt disponibile mai multe recenzii cuprinzătoare ale patogenezei OSA.15'16

DIMENSIUNEA CALEI AERIENE SUPERIOARE

O varietate de metode imagistice au arătat că dimensiunile căilor respiratorii superioare sunt reduse în OSA.17 Reducerea calibrului căilor respiratorii este predominant în dimensiunea laterală, mai degrabă decât anteroposterioră. Dimensiunea căilor respiratorii poate fi compromisă de modificări ale structurilor osoase, cum ar fi un mic

mandibula retrognatică18 sau prin creşterea volumului ţesuturilor moi (limbă, pereţi laterali).19 Deşi dimensiunile secţiunii transversale sunt reduse, lungimea căilor respiratorii poate fi crescută la pacienţii cu SAOS, cu lungimea crescută predispunând la colaps.20,21 Calibul căilor respiratorii superioare este influenţat şi de volumul pulmonar datorat traheei traheale, astfel încât la subiecţii obezi reducerea volumului pulmonar poate duce la o reducere marcată a volumului respirator în timpul recucerii pulmonare. permeabilitate.22,23

COLAPSIBILITATEA CAI AERIENE SUPERIOARE

Din cauza lipsei structurilor rigide de susţinere, o mare parte a căilor respiratorii superioare umane este un tub pliabil. Relaţiile presiune-flux în căile respiratorii au fost modelate folosind modelul de rezistenţă Starling, în care colapsitatea este exprimată ca presiunea critică de închidere (Pcrit). Pent este măsurat în timpul somnului prin modificarea presiunii intraluminale (de exemplu, scăderea nivelului CPAP la un pacient cu OSA sau aplicarea presiunii negative la un subiect normal) şi evaluarea reducerilor de flux. Un Pcrit mai negativ denotă o cale respiratorie mai puţin pliabilă. Studiile au arătat un continuum de colapsabilitate a căilor respiratorii superioare la subiecţii cu respiraţie normală (Pcrit < -10 cm H2O), sforăit nonapneic (interval Pcrit, -10 până la -5 cm H2O), hipopnee obstructivă (interval Pcrit, -5 până la 0 cm H2O) şi apnee obstructivă (Pcrit > 0 cm H26Ocrit, care sunt valorile Pcrit > 0 cm H26Ocrit). reflectă proprietăţile mecanice pasive ale căilor respiratorii. Sunt disponibile, de asemenea, tehnici pentru măsurarea Pcritului „activ", care reflectă compensarea neuromusculară activă pentru presiunea intraluminală redusă. Măsurătorile Pcrit active demonstrează o afectare semnificativă în compensarea neuromusculară la pacienţii cu SAOS.26,27.

FACTORI NEUROMUSCULARI

Mai mulţi factori pot contribui la afectarea funcţiei neuromusculare a căilor respiratorii superioare în AOS, în plus faţă de atenuarea reflexelor de protecţie în timpul somnului, discutată în capitolul 85. Funcţia muşchilor căilor respiratorii superioare poate fi afectată în AOS, deşi acest lucru rămâne controversat.28,29 Ca răspuns la încărcarea dilatatorilor căilor aeriene superioare, muşchii par să se adapteze la majoritatea pacienţilor, iar muşchii sunt mai mult contractaţi. oboseală.30 La unii pacienţi cu OSA severă, muşchii pot fi răniţi, ceea ce duce la o contractilitate redusă, ca în modelul bulldog englez al OSA.31 Există, de asemenea, dovezi pentru neuropatia căilor aeriene superioare în AOS, cu dovezi de afectare senzorială/aferentă32,33 şi neuropatie eferentă sub formă de denervare musculară,34,35 care ar putea afecta răspunsurile neuromusculare34,35 compensatorii.

INFLAMAREA CAI AERIENE SUPERIOARE

Există o inflamaţie crescută în ţesuturile căilor respiratorii superioare în AOS, care poate contribui la patogenia OSA.36,37 Traumele tisulare de la sforăit, stresul oxidativ, refluxul acid-pepsină, fumatul şi alcoolul ar putea duce la inflamaţie. Inflamaţia crescută, la rândul său, poate produce edem şi îngustarea căilor respiratorii, poate duce la modificări ale compoziţiei ţesuturilor moi (de exemplu, depunerea crescută de colagen) şi mecanică, poate afecta negativ contractilitatea musculară şi poate contribui la neuropatia aferentă şi eferentă a căilor aeriene superioare. OSA.38

Schimbarea fluidelor

Studiile lui Bradley şi colegii au furnizat dovezi că schimbările spontane ale volumului lichidului de la picioare la gât în timpul decubitului sau al somnului pot juca un rol în patofiziologia SAOS. deplasarea se corelează cu AHI la subiecţii cu OSA neobezi.42 La pacienţii cu AOS cu insuficienţă venoasă, utilizarea ciorapilor compresivi pentru a preveni acumularea de lichid în timpul zilei la nivelul picioarelor a fost asociată cu o reducere semnificativă a deplasării lichidelor nocturne şi în IAH.43 Prin urmare, trebuie luată în considerare această abordare în gestionarea AOS în rândul pacienţilor mai în vârstă cu insuficienţă venoasă sedentară.

FACTORI CLINICI

PREDISPONANT LA OSA

OBEZITATEA

Există legături puternice între obezitate şi OSA.44,45. Aproximativ 58% dintre pacienţii cu OSA moderată până la severă sunt obezi.4 Obezitatea poate reduce calibrul căilor respiratorii superioare din cauza depunerii de ţesut adipos, precum şi printr-un efect dependent de volumul pulmonar.23 Obezitatea şi AOS sunt ambele asociate cu stresul oxidativ şi inflamaţia sistemică şi pot interacţiona cu o schimbare puternică a celeilalte condiţii46. în AHI. În cohorta Wisconsin pe o perioadă de urmărire de 8 ani, o creştere cu 10% a greutăţii corporale a fost asociată cu o creştere de 32% a IAH şi o creştere de şase ori a riscului de a dezvolta un IAH de 15 sau mai mare. O scădere în greutate de 10% a fost asociată cu o reducere de 26% a IAH.47 Modificările legate de greutate ale IAH sunt mai marcate la bărbaţi decât la femei.44,45 În ciuda legăturilor puternice dintre AOS şi obezitate, mulţi indivizi obezi nu au AOS şi până la o treime dintre pacienţii cu AOS nu sunt obezi.

ANOMALITATI ANATOMICE SUPERIOARE

Anomaliile care pot predispune la AOS includ disproporţia cranio-facială marcată, aşa cum se observă în sindromul Pierre Robin48, hipertrofia amigdaliană benignă, afecţiunile orofaringiene49, macroglosia şi acromegalia.50 Obstrucţia nazală poate contribui la OSA51 prin creşterea presiunii inspiratorii negative pentru a menţine fluxul de aer dinamic, care poate contribui la colapsul orofangelui. Cu toate acestea, corectarea chirurgicală numai a obstrucţiei nazale mecanice are de obicei efecte minime asupra severităţii OSA.52,53.

GRAVITATEA/POZIȚIA CORPULUI

Frecvența evenimentelor OSA poate crește în decubit dorsal în comparație cu poziția decubit lateral din cauza efectelor gravitației asupra dimensiunii și formei căilor aeriene superioare. OSA pozițională este definită în mod obișnuit ca un AHI în decubit dorsal cel puțin dublu față de poziția laterală.54 Durata evenimentelor obstructive și amploarea desaturației de oxigen asociate se pot agrava, de asemenea, în poziția dorsală55. 6.5% dintre pacienții cu SAOS severă (AHI > 30).56

FACTORI GENETICI

Studiile efectuate pe diverse populații au demonstrat tendința familială pentru OSA. Riscul relativ pentru OSA la o rudă de gradul I a unui pacient afectat este de aproximativ 2,0,57-59 Studiile genealogice și pe gemeni indică faptul că ereditatea AHI este de aproximativ 35% până la 40%.60 Astfel, interogarea cu privire la antecedentele familiale de sforăit și alte simptome ar trebui să facă parte din evaluarea de rutină a pacienților pentru OSA. Obezitatea, care este un factor major de risc de AOS, are, de asemenea, o bază genetică și se estimează că aproximativ 40% din variația genetică a AHI este împărtășită cu căile care mediază obezitatea. mediază OSA și complicațiile sale. Deși s-au făcut progrese, există puține constatări cu impact clinic direct. Sunt disponibile mai multe recenzii ale studiilor genetice în OSA.57-59

TULBURĂRI ENDOCRINE

Sa raportat că AOS este prezentă la 25% până la 35% dintre pacienții cu hipotiroidism netratat.63,64 Predispoziția la AOS se poate datora creșterii depunerilor de mucopolizaharide și proteine în țesuturile căilor respiratorii superioare. Alterarea controlului respirator central sau modificările neuropatice ale mușchilor căilor respiratorii superioare pot juca, de asemenea, un rol. Terapia de substituție tiroidiană îmbunătățește AOS la mulți pacienți, deși poate exista tulburări de respirație reziduale în somn care necesită continuarea tratamentului standard.

Tulburări de respirație în somn se găsesc la aproximativ 70% dintre pacienții cu acromegalie.66 Deși predomină AOS, se poate observa și apneea centrală în somn. Dimensiunile căilor aeriene superioare sunt reduse atât datorită țesuturilor moi (depunere de glicozaminoglican și colagen, edem), cât și a modificărilor osoase.50 Miopatia căilor aeriene superioare poate juca, de asemenea, un rol. Corectarea tulburărilor endocrine din acromegalie are ca rezultat îmbunătățiri variabile ale SAOS; este adesea necesară continuarea tratamentului cu CPAP.64

AOS se găsește la până la 70% dintre femeile cu sindrom de ovar polichistic.67 Mecanismele potențiale includ modificări hormonale (exces relativ de androgeni) și creșterea adipozității centrale. Sindromul ovarului polichistic este asociat cu o rată ridicată de disfuncție metabolică. OSA poate înrăutăți funcția metabolică, iar tratamentul AOS poate îmbunătăți parametrii metabolici la acești pacienți.68 Clinicienii care gestionează pacienții cu aceste

tulburări endocrine ar trebui să aibă un prag scăzut pentru a solicita studii de somn dacă sunt prezente simptome care sugerează AOS.

FUMAT

Fumatul de ţigară a fost asociat cu sforăitul şi OSA în studii epidemiologice transversale.69,70 Deşi anchetatorii Sleep Heart Health Study au descoperit că fumatul a fost mai puţin răspândit la pacienţii cu OSA decât pacienţii fără AOS,71 analiza unui subgrup al studiului de cohortă din Wisconsin a găsit o relaţie semnificativă pozitivă între doză şi răspuns între fumatul şi agravarea mecanismelor de severitate a ţigarei72. inflamaţia căilor respiratorii şi efectele perturbatoare ale somnului ale nicotinei producând instabilitate respiratorie.

ALCOOL, DROGURI

Se ştie că alcoolul agravează sforăitul şi OSA. Acest lucru se poate datora efectelor directe asupra activităţii motorii ale căilor respiratorii superioare sau unei adânciri a somnului şi afectarea răspunsurilor de excitare.73 Alte medicamente cu efecte similare includ relaxante musculare, sedative-hipnotice şi opioide, deşi acestea din urmă pot produce, de asemenea, apnee de somn centrală şi/sau complexă. Efectele farmacologice asupra controlului motor al căilor aeriene superioare au fost revizuite.74

EPIDEMIOLOGIA SAOS

PREVALENTA

Prima evaluare majoră la nivel comunitar a prevalenţei OSA a fost Studiul Wisconsin Sleep Cohort, care a raportat prevalenţa sindromului OSA (AHI > 5 evenimente pe oră cu somnolenţă diurnă) ca 4% la bărbaţi şi 2% la femei.75 Prevalenţa AHI de 15 sau mai mare, indiferent de simptome, a fost de 9% la bărbaţi şi 4% la femei. Deşi alte estimări ale prevalenţei au variat oarecum în funcţie de etnie, metode de recrutare, tehnologia utilizată pentru înregistrarea fluxului de aer şi definiţiile hipopneei, alte studii efectuate în Statele Unite, Australia, Asia şi Spania au dat valori similare. Cu toate acestea, este important de menţionat că, de la estimările iniţiale publicate la începutul până la mijlocul anilor 1990, obezitatea a crescut semnificativ în Statele Unite şi în alte ţări occidentale.76 Având în vedere legăturile dintre OSA şi obezitate, cifrele anterioare probabil subestimează acum adevărata prevalenţă. Anchetatorii din Wisconsin Cohort au publicat estimări actualizate ale prevalenţei OSA77 cu sindromul OSA (AHI > 5 evenimente pe oră cu scor Epworth de somnolenţă > 11) estimată la 14% la bărbaţi şi 5% la femeile cu vârsta cuprinsă între 30 şi 70 de ani. Prin urmare, OSA este foarte răspândită în populaţia generală.

DIFERENTELE DE GEN

Studiile epidemiologice au demonstrat în mod constant că OSA este de două până la trei ori mai răspândită la bărbaţi decât la femei. Mai mulţi factori pot explica această predominanţă masculină, inclusiv diferenţele în distribuţia grăsimii corporale, anatomia căilor respiratorii

superioare (lungime, aria secţiunii transversale) şi colapsabilitatea şi un efect protector al hormonilor sexuali feminini. Aceasta din urmă este susţinută de observaţia că AOS este de aproximativ trei ori mai răspândită în rândul femeilor aflate în postmenopauză decât în premenopauză.78,79 Cu toate acestea, mecanismele prin care hormonii sexuali afectează AOS rămân neclare. Studiile epidemiologice sugerează că terapia de substituţie hormonală poate avea un efect protector,78,80, dar substituţia hormonală pare să aibă un impact redus asupra OSA odată prezentă.81

ETNICITATEA

Majoritatea datelor despre prevalenţa OSA sunt derivate din populaţii predominant albe, deşi mai multe studii s-au adresat prevalenţei OSA la populaţiile afro-americane, hispanice şi asiatice. La afro-americani, prevalenţa generală a AOS este similară cu cea a albilor82, deşi prevalenţa este comparativ mai mare printre afro-americanii cu vârsta mai mică de 2583 sau peste 65 de ani.84 Rapoartele iniţiale au sugerat că simptomele AOS au fost mai răspândite în rândul hispanicilor decât la albi,85,86, dar un studiu mai recent a constatat rate similare de prevalenţă a OSA9,888 în studiile mai recente. Asiaticii este comparabil cu albii, în ciuda unei prevalenţe mai scăzute a obezităţii în rândul asiaticilor. Deşi obezitatea rămâne un factor de risc important pentru OSA în rândul asiaticilor, structura cranio-facială poate juca un rol mai proeminent în patogenia OSA.88,89 Studiile privind etnia şi OSA pot fi confundate de factori socioeconomici şi rezidenţiali. Starea socioeconomică slabă a fost asociată cu riscul de OSA în rândul copiilor. calitatea aerului poate fi, de asemenea, mai proastă, ceea ce ar putea contribui la agravarea OSA prin inflamaţia crescută a căilor respiratorii.92 Conformitatea CPAP pare să fie mai scăzută la pacienţii afro-americani, ceea ce poate fi legat de statutul socioeconomic93 şi de durata mai scurtă a somnului.94

ÎMBĂTRÂNIRE

Prevalenţa OSA creşte cu vârsta până la mijlocul vârstei. În actualizarea din Wisconsin Sleep Cohort, prevalenţa estimată a OSA (AHI > 5 cu scor Epworth de somnolenţă > 11) în rândul bărbaţilor a fost de 12% pentru vârsta de 30 până la 49 de ani şi 18% pentru vârsta de 50 până la 70 de ani şi în rândul femeilor de 3% pentru vârsta de 30 până la 49 de ani şi 8% pentru vârsta de 50 până la 70 de ani. au raportat o incidenţă ridicată a SAOS (>50%). Într-un eşantion de bărbaţi şi femei care locuiesc în comunitate cu vârsta de 65 de ani sau mai mult, 81% au avut un IAH de 5 sau mai mare, iar 62% au avut un IAH de 10 sau mai mare.95 Într-un alt studiu, odds ratio (OR) pentru a avea un IAH de 10 sau mai mare a fost de 6,6 (interval de încredere [IC] 95%, 2,75 la 1065, comparativ cu 1065% pentru bărbaţi) 20 până la 44 de ani.96 OR comparabil pentru femei pentru un IAH de 15 sau mai mare a fost 6,8 (IC 95%, 0,8 până la 25,9). Deşi este clar că pacienţii vârstnici cu OSA simptomatică beneficiază de tratament, există controverse cu privire la consecinţele adverse asupra sănătăţii ale OSA la adulţii în vârstă.

SARCINA

Un număr tot mai mare de date indică faptul că OSA se poate dezvolta sau se poate agrava pe parcursul sarcinii.99 Deşi nu există studii epidemiologice prospective pe scară largă PSG la femeile gravide, bazate pe simptomele de AOS (de exemplu, sforăitul) şi apnee asistată, împreună cu studii limitate PSG, AOS poate fi prezent la până la 20% din femeile gravide, care este relevantă în treime din clinica. OSA maternă pare să contribuie la hipertensiunea gestaţională şi preeclampsie, diabet gestaţional şi, posibil, greutate mică la naştere a sugarului.100

DIAGNOSTICUL OSA

CHESTIONARE/ECUAŢII DE PREDICŢIE

Mai multe chestionare, cum ar fi chestionarele Berlin101 şi Stop-BANG102, au fost dezvoltate pentru a clasifica riscul OSA. Au fost dezvoltate modele de predicţie clinică care încorporează simptome şi măsurători antropometrice (de exemplu, indicele de masă corporală, circumferinţa gâtului).103-107 Aceste modele tind să fie relativ sensibile (76% până la 96%), dar nu foarte specifice (13% până la 54%) în comparaţie cu PSG.108 Astfel, deşi chestionarele sau modelele de predicţie sunt utile pentru stabilirea pretestării diagnosticului sau a probabilităţii de estimare a somnului necesară pentru stabilirea diagnosticului sau a stabilirii obiectivelor obiective. OSA (Fig. 88-4A).

POLIZOMNOGRAFIE DE LABORATOR

Testul standard de aur pentru OSA a fost mult timp considerat a fi PSG complet peste noapte în laborator, asistat de tehnolog, denumit „testare de somn de tip 1”. Standardele pentru performanţa şi analiza PSG complet au fost stabilite de către AASM.2 Înregistrările de tip 1 includ monitorizarea electroencefalografiei, electro-oculografiei, electromiografiei bărbiei, electrocardiografiei, fluxului de aer oronazal şi sforăitului, pulsoximetria, mişcările toracice şi abdominale, poziţia corpului şi electromiografia tibialului anterior pentru notarea mişcărilor periodice ale picioarelor (88-1). Monitorizarea video în infraroşu este, de asemenea, folosită pentru a înregistra comportamente şi mişcări complexe pentru a diagnostica parasomniile. Starea somn-veghe este marcată folosind semnale electroencefalografice, electrooculografie şi electromiografice. Evenimentele respiratorii sunt punctate pe baza fluxului de aer, mişcării toracoabdominale şi semnalelor de oximetrie folosind criteriile descrise în Tabelul 88-1. Înregistrările PSG ar trebui să fie punctate manual de către tehnologi instruiţi în conformitate cu criteriile standard2 şi datele rezumate privind somnul, respiraţia şi alte evenimente asociate generate în format tabelar şi rezumat grafic.

STUDII SORMNUL NESUPRAVEGHAT

Deşi PSG complet în laborator este standardul de aur pentru diagnosticarea OSA, există acces limitat la această resursă în multe locaţii.109 Acum există opţiuni de testare a somnului „în afara centrului” sau portabile, care sunt adecvate pentru diagnosticarea OSA în multe cazuri. Pe lângă testarea somnului de tip 1 (PSG în laborator) există alte trei tipuri de testare a somnului definite de AASM pe baza numărului de canale înregistrate. Testarea PSG

de tip 2, care implică PSG complet efectuată într-un cadru nesupravegheat, nonlaborator, a fost utilizată în studii pe populație11 și are utilitate clinică atunci când înregistrarea PSG completă este de dorit, dar pacientul nu poate veni la laboratorul de somn (de exemplu, unitatea de terapie intensivă sau pacienții cu dizabilități). Monitoare de tip 3 achiziționează

fluxul de aer respirator (presiunea nazală și/sau termistorul oronazal), efortul respirator, oximetria și adesea sforăitul și poziția corpului (eFig. 88-2). Monitoarele de tip 4 înregistrează oximetria și uneori un alt semnal, cum ar fi fluxul de aer, producând astfel mai puține informații decât monitoarele de tip 3. Dispozitivele de tip 3 în special sunt folosite din ce în ce mai mult pentru diagnosticarea și gestionarea OSA. Ghidurile recente recomandă utilizarea monitorizării portabile pentru evaluarea pacienților cu probabilitate pretest moderată până la mare.110 Rezultatele pozitive ale testelor la astfel de pacienți vor determina diagnosticul de OSA, în timp ce rezultatele negative ale testelor nu exclud formele mai subtile de boală, iar PSG complet ar trebui apoi efectuate. Ghidurile actuale nu recomandă utilizarea monitorizării portabile pentru diagnosticul OSA în prezența unor comorbidități medicale majore sau pentru diagnosticarea hipoventilației în somn sau a apneei centrale în somn. Cu toate acestea, pentru pacienții cu OSA moderată până la severă, datele arată că utilizarea monitoarelor portabile în algoritmii de management clinic bazați pe ambulatoriu are ca rezultat aderarea la tratament și rezultate clinice similare cu abordările convenționale bazate pe tip 1111 (vezi secțiunea „Strategii de management al bolilor pentru OSA" mai târziu).

PREZENTAREA CLINICA A SAOS

SIMPTOME, SEMNE

Prezentarea clinică clasică a SAOS este o istorie de sforăit obișnuit intens și EDS. Cu toate acestea, OSA este o afecțiune eterogenă și poate prezenta o varietate de manifestări, iar unii pacienți cu OSA chiar moderată până la severă prezintă puține sau chiar deloc simptome. Simptomele OSA se dezvoltă de obicei de-a lungul mai multor ani în asociere cu îmbătrânirea, creșterea în greutate sau debutul menopauzei și pot fi subapreciate de către pacient.

Tabelul 88-4 Simptome ale apneei obstructive de somn

NOCTURN

Sforăit greu, obișnuit

Apnee asistată de partenerul de pat

Sufocare nocturnă

Nocturie

Somn neliniștit

Transpiraţie

Disfuncţia erectilă

Refluxul gastroesofagian

Somn neînviorător

Dureri de cap la trezire

ZIUA

Somnolenţă excesivă în timpul zilei

Dificultate de concentrare

Pierderea memoriei

Iritabilitate, schimbare de personalitate

Simptome depresive

Oboseală

Un istoric de somn cuprinzător trebuie obţinut în evaluarea pacienţilor pentru a evalua nu numai caracteristicile OSA, ci şi impactul obiceiurilor de somn şi al altor potenţiale tulburări de somn asupra simptomelor clinice.

Pacienţii cu AOS ar trebui să fie întrebaţi cu privire la prezentarea simptomelor noaptea sau în timpul zilei (Tabelul 88-4). Atunci când este posibil, soţul sau partenerul ar trebui să fie de asemenea interogaţi. În timpul somnului, majoritatea pacienţilor cu OSA manifestă sforăit puternic, perturbator, care poate determina soţul să doarmă într-o cameră separată. Sforăitul nu este un simptom specific pentru AOS şi are o prevalenţă ridicată în populaţia generală. O constatare importantă este un raport al partenerului de pat despre apnee asistată. Deşi frecvenţa sau durata evenimentelor raportate poate să nu fie exactă, o descriere a episoadelor în timpul cărora respiraţia se opreşte, urmată de gâfâituri puternice sau sforăit este foarte sugestivă pentru OSA. Pacienţii înşişi nu sunt adesea conştienţi de episoadele apneice şi este surprinzător de neobişnuit ca pacienţii să raporteze sufocare nocturnă sau dificultăţi de respiraţie la trezire. Diagnosticul diferenţial pentru sufocarea nocturnă include dispneea nocturnă paroxistică legată de insuficienţa cardiacă şi respiraţia Cheyne-Stokes, astmul nocturn, laringospasmul (idiopatic sau datorat refluxului acidpepsic), ortopneea datorată disfuncţiei diafragmei sau crizele corticale insulare. proces deoarece tratamentul OSA nu reduce în general plângerile de insomnie. Cu toate acestea, OSA poate prezenta rareori simptome proeminente de insomnie care răspund la tratamentul OSA. Alte simptome nocturne ale OSA includ somnul agitat, nicturia, enurezis (în cazurile severe), diaforeza şi reducerea libidoului şi impotenţei. Aceste simptome răspund, de asemenea, la tratamentul OSA, sugerând o legătură cauzală. Pacienţii se pot plânge de uscăciunea gurii la trezire şi de o senzaţie de trezire neîmprospătată. Poate fi

prezentă cefaleea matinală, care poate fi asociată cu hipercapnie nocturnă din cauza hipoventilaţiei concomitente a obezităţii.

Simptomul cardinal al OSA în timpul zilei este EDS,113 definit ca o tendinţă de a adormi în situaţii nedorite în timpul orelor normale de veghe. EDS se poate dezvolta insidios şi poate fi subrecunoscut de către pacient, mulţi pacienţi descriind simptome de oboseală sau lipsă de energie, mai degrabă decât somnolenţă în sine.114 Pacienţii supuşi unei evaluări pentru AOS ar trebui să fie întrebaţi dacă au experimentat somnolenţă în timpul conducerii sau au adormit la volan, deoarece OSA creşte riscul de accidentare sau aproape de simptome de accidentare. tulburări cognitive, cum ar fi dificultăţi de concentrare sau pierderi de memorie, tulburări de dispoziţie, cum ar fi iritabilitatea sau depresia, şi calitatea vieţii afectate (discutate în secţiunea „Complicaţiile neurocognitive ale OSA").

MĂSURAREA SORNOMTULUI

Chestionare

Chestionarul cel mai frecvent utilizat pentru a cuantifica somnolenţa în timpul zilei este chestionarul de somn Epworth descris mai devreme (vezi Tabelul 88-2).13 Valorile de 11 sau mai mari indică somnolenţă excesivă. Scala Stanford Sleepiness117 le cere subiecţilor să-şi evalueze gradul de somnolenţă la un moment dat, cum ar fi chiar înainte de un test de latenţă a somnului multiplu. Opţiunile variază de la „a te simţi activ şi vital, alert treaz" până la „aproape în reverie, somn declanşat în curând". Această scară a fost folosită mai frecvent în cercetare, iar valorile clinice normative nu au fost stabilite, limitându-i aplicabilitatea.

Măsurători obiective ale somnolenţei

Măsurătorile obiective pot fi făcute în laboratorul de somn în timpul unei serii de sesiuni de somn în timpul zilei programate pentru a măsura fie somnolenţa fiziologică (testul de latenţă a somnului multiplu), fie capacitatea de a rămâne treaz (testul de menţinere a veghei).118,119 A fost găsit un test comportamental mai accesibil care nu necesită înregistrarea PSG (testul Osler).

Tabelul 88-5 Diagnosticul diferenţial al somnolenţei excesive în timpul zilei

Somn insuficient (indus comportamental)

Hipersomnie de origine centrală

Narcolepsie

Hipersomnie idiopatică

Hipersomnie periodică (de exemplu, sindromul Klein-Levin)

Tulburări de mişcare legate de somn

Sindromul picioarelor nelinistite

Tulburare periodică a mişcării membrelor

Tulburări de ritm circadian

Sindromul fazei de somn întârziat

Sindromul fazei avansate de somn

Tulburarea muncii în schimburi

Parasomniile

Tulburare de comportament în somn REM

Somnambulism

Excitaţii confuzionale

Somnolenţă din cauza tulburărilor medicale, a medicamentelor şi a altor afecţiuni

REM, mişcare rapidă a ochilor.

pentru a aproxima constatările privind menţinerea testului de veghe.120,121

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL AL SORMENŢILOR EXCESIVE

Deşi EDS este un simptom comun al OSA, este important să se ia în considerare alte cauze potenţiale ale somnolenţei (Tabelul 88-5). Cea mai frecventă cauză a EDS este durata insuficientă a somnului. Acest lucru se poate datora somnului prost sau obiceiurilor sociale, cerinţelor vieţii profesionale şi de familie, mediului de dormit nefavorabil sau altor factori. Prin urmare, este esenţial să obţineţi detalii despre ora obişnuită de culcare, ora de adormire, numărul şi durata trezirilor nocturne, timpul obişnuit de trezire şi dacă trezirea este spontană sau necesită una sau mai multe alarme. Ar trebui, de asemenea, verificate regularitatea şi orarul programelor de lucru şi de somn. Durata scurtă de somn în timpul săptămânii, cu timpul de somn de recuperare în weekend este adesea un semn de somn insuficient. Când este prezent în mod obişnuit timp de 3 luni sau mai mult, acesta este denumit „sindrom de somn insuficient."12 Managementul implică modificarea programului de somn în mod constant pentru a asigura un somn nocturn adecvat.

Tulburări centrale ale hipersomnolenţei

Alte tulburări medicale ale somnului pot produce, de asemenea, EDS.12 Acestea includ tulburări centrale ale hipersomnolenţei, dintre care cea mai frecventă este narcolepsia. Narcolepsia apare de obicei în a doua sau a treia decadă de viaţă şi este caracterizată printr-o tetradă de simptome, inclusiv somnolenţă diurnă, cataplexie, halucinaţii hipnagogice sau hipnopompice (halucinaţii care au loc în tranziţia dintre veghe şi somn) şi paralizie în somn.122,123 „despachetarea" fenomenelor REM, astfel încât aspectele somnului REM să devină evidente în timpul stării de veghe. Cataplexia este pierderea bruscă a tonusului

muscular, aşa cum are loc în somnul REM, care este precipitată de emoţie (râsete, furie, surpriză) în timpul stării de veghe. Cataplexia este foarte specifică narcolepsiei şi este un simptom practic patognomonic, deşi narcolepsia poate fi observată fără cataplexie. Atonia cataplexiei poate fi intensă, ducând la colaps şi poate imita sincopa, deşi nu există o adevărată pierdere a conştienţei. Cataplexia este asociată cu areflexia obiectivă tranzitorie. Halucinaţiile hipnagogice sau hipnopompice sunt vise vii, de obicei, cu o componentă vizuală puternică, care sunt experimentate fie la începutul somnului, fie la trezirea din somn. Persoanele cu paralizie în somn se trezesc din somn incapabili să se mişte, deoarece ies din somn REM şi atonia asociată REM nu a fost oprită.122,123 Deşi este deosebit de comună în narcolepsie, paralizia în somn poate fi experimentată şi de indivizi altfel sănătoşi.

Somnolenţa excesivă în narcolepsie este de obicei tratată cu medicamente stimulatoare.124,125 Modafinil (Provigil) este medicamentul de alegere. Atunci când sunt ineficienţi, stimulenţii alternativi sunt metilfenidatul (Ritalin) sau preparatele cu amfetamine.124 Îmbunătăţirile EDS pot fi asociate cu îmbunătăţirea altor simptome, cum ar fi cataplexia şi paralizia somnului, deşi poate fi necesară o medicaţie specifică. Cataplexia este tratată cu antidepresive (clase triciclice, de recaptare selectivă a serotoninnoradrenalinei şi inhibitori ai monoaminooxidazei).124,125 Oxibatul de sodiu (Xyrem) este aprobat pentru tratamentul cataplexiei şi poate îmbunătăţi, de asemenea, calitatea somnului nocturn şi EDS, deşi utilizarea sa este limitată de costuri şi de potenţiale efecte secundare.126.

Hipersomnie periodică

Sindromul Klein-Levin este o cauză rară a EDS care se prezintă de obicei în adolescenţă şi se caracterizează prin episoade intermitente de hipersomnie intensă cu somn normal şi vigilenţă.12,125 Episoadele pot dura zile, iar pacienţii pot dormi până la 20 de ore/zi. Episoadele sunt asociate cu anomalii de comportament, inclusiv alimentaţia excesivă şi hipersexualitatea. Tratamentul este de obicei de susţinere în timpul episoadelor, cu un rol limitat pentru stimulente; litiul poate fi eficient în unele cazuri.125

Hipersomnie idiopatică

Această tulburare este un diagnostic de excludere şi se caracterizează prin somnolenţă excesivă marcată persistentă, în ciuda duratei şi igienei adecvate a somnului documentate, somnul frecvent în timpul zilei, somnul nocturn subiectiv neîntrerupt şi înregistrarea PSG nocturnă normală, fără simptome ale unei alte tulburări de somn sau cauze medicale de hipersomnolenţă.12 Deşi majoritatea pacienţilor nu au somn nocturn prelungit. ICSD-3 nu face distincţie între aceste două variante.12 Managementul este cu medicamente stimulatoare similare narcolepsiei, deşi simptomele pot fi mai dificil de controlat.124,125.

Tulburări de mişcare legate de somn

Tulburările de mişcare în timpul somnului pot cauza întreruperi ale somnului şi EDS. Cel mai frecvent este sindromul picioarelor neliniştite (RLS), care se caracterizează printr-o dorinţă de a mişca picioarele, de obicei însoţită de senzaţii inconfortabile sau neplăcute la

nivelul picioarelor care (1) se agravează cu perioade de inactivitate fizică sau de odihnă, (2) este ameliorată parţial sau total prin mişcări precum mersul sau întinderea şi (3) se simte sau chiar noaptea. Momentul de apariţie a simptomelor este de aşa natură încât pacientul are dificultăţi în a adormi până când senzaţiile inconfortabile şi nevoia de a se mişca dispar, care poate fi abia după 2 până la 3 ore după culcare. Există mai mulţi factori care pot precipita sau exacerba RLS, dintre care cel mai frecvent este deficitul de fier. Nivelurile serice ale fierului şi feritinei trebuie verificate la toţi pacienţii cu RLS. Cofeina, stimulentele şi alte medicamente pot exacerba RLS. RLS este frecvent la pacientele cu dializă renală şi insuficienţă cardiacă congestivă şi la pacienţii cu tulburări neuropatice şi poate apărea sau se agravează în timpul sarcinii.127 S-a descris RLS familial. Studiile genetice au identificat mai multe loci legate de RLS, deşi până în prezent aceştia nu au condus la perspective majore asupra etiologiei, prevenirii sau tratamentului.128

Tratamentul RLS129,130 implică mai întâi corectarea potenţialilor factori precipitanţi, în special înlocuirea fierului dacă rezervele sunt scăzute. O varietate de medicamente pot fi utilizate pentru a trata RLS, inclusiv agoniştii dopaminergici, cum ar fi pramipexolul (Mirapex) şi ropinirolul (Requip),131, precum şi anticonvulsivante precum gabapentina şi pregabalinul.130-132.

Tulburări de somn-veghe de ritm circadian

Acest set de tulburări clinice este caracterizat prin tulburări ale „ceasului biologic" intern133, astfel încât somnul este de obicei normal, dar are loc la ore anormale.134 Cea mai frecventă tulburare este tulburarea întârziată a fazei de veghe-somn. (de exemplu, ora 11). Dacă sunt capabili să-şi urmeze programul de somn „natural", există puţine simptome în timpul zilei. Cu toate acestea, atunci când munca sau şcoala impun un program diferit, timpul de somn este restricţionat şi apare somnolenţă în timpul zilei. Managementul tulburării întârziate în faza de veghe include intervenţii pentru schimbarea ceasului biologic, cum ar fi administrarea de melatonină seara şi expunerea la lumină puternică dimineaţa.134,135 Deşi pot fi realizate modificări în programul de somn, efectele pot să nu fie dramatice, iar pacienţii tind să revină cu uşurinţă la un program întârziat dacă măsurile circadiene nu sunt menţinute riguros. Unii pacienţi aleg ocupaţii sau programe de lucru care sunt compatibile cu faza lor întârziată.

Alte tulburări circadiene includ tulburarea avansată a fazei somn-veghe, în care somnul începe seara devreme, cu trezirea dimineaţă devreme. Tratamentul include modificări ale programului de somn şi expunerea la lumină puternică seara.135 Tulburarea Jet Lag rezultă din nealinierea circadiană din cauza călătoriilor în zonele orare cu perturbări ulterioare ale somnului şi simptome în timpul zilei.136 Managementul include programarea somnului, terapie cu lumină programată corespunzător şi posibila utilizare a melatoninei.134,135. timpul de lucru şi insomnia în timpul orelor de somn programate în contextul programelor de lucru neconvenţionale şi/sau rotative.12 Managementul include optimizarea mediului de somn şi a programului de somn, somnul înainte de ture, expunerea la lumină puternică în timpul schimburilor de noapte şi evitarea luminii puternice în timpul călătoriei de întoarcere acasă, dimineaţa. Dovezile susţin utilizarea melatoninei şi utilizarea judicioasă a

hipnoticelor pentru a promova somnul, iar modafinilul şi cofeina pentru a promova starea de veghe în timpul muncii.135

Alte afecţiuni şi medicamente

Multe afecţiuni medicale pot fi asociate cu întreruperi ale somnului şi/sau pot duce la somnolenţă excesivă. Acestea includ boli respiratorii nocturne cu tuse sau dispnee nocturnă, reflux gastroesofagian, frecvenţă urinară nocturnă, insuficienţă renală cronică, diferite boli infecţioase şi sindroame dureroase cronice.137 Tulburările psihiatrice precum depresia se pot prezenta cu somnolenţă excesivă. Numeroase medicamente pot afecta calitatea somnului nocturn şi/sau pot contribui la somnolenţă excesivă. Astfel, istoricul medicaţiei şi potenţialele efecte secundare trebuie evaluate cu atenţie.

COMPLICAŢII NEUROCOGNITIVE ALE AOS

FIziopatologie

Majoritatea evenimentelor de apnee şi hipopnee se termină în asociere cu excitare (vezi Fig. 88-1). Astfel, evenimentele respiratorii recurente de-a lungul nopţii duc la o întrerupere marcată a continuităţii somnului sau la fragmentarea somnului. OSA este de obicei asociată cu o reducere a duratei somnului mai profund, mai „restaurator", inclusiv stadiul N3 (undă lentă) şi stadiul R (mişcare rapidă a ochilor). Aceste modificări caracteristice în arhitectura somnului sunt un factor care duce la EDS şi alte sechele neurocognitive ale OSA. Aplicarea CPAP nazală pentru a trata OSA restabileşte continuitatea somnului şi poate fi asociată în mod acut cu o creştere a rebound a somnului N3 şi stadiul R, pe care pacienţii le percep ca o calitate îmbunătăţită a somnului.138

Deşi doar fragmentarea somnului legată de respiraţie (adică evenimente obstructive fără desaturarea oxigenului asociată) poate produce EDS, în studiile de AOS moderată până la severă, somnolenţa şi alte sechele neurocognitive se corelează mai strâns cu hipoxemia asociată cu AOS decât cu măsurile de întrerupere a somnului.16,113,139. produc somnolenţă excesivă, care persistă până la 6 luni după revenirea la normoxie.140 Veasey şi colegii au identificat leziuni neuronale în zone specifice care promovează trezirea (neuroni monoaminergici din locus coeruleus, gri periaqueductal) la aceşti şoareci şi au arătat că leziunea este mediată de forma oxidată de nicotinamidă adenin dinucleotidă oxidată (dinucleotidă dependentă de nicotinadă). rănire.140,141 Nair şi colegii142 au demonstrat că hipoxia intermitentă la şoareci induce, de asemenea, deficite în învăţare şi memorie, hipocampul fiind un loc special de leziuni neuronale. Studiile de neuroimagistică la pacienţii cu OSA au demonstrat modificări în regiunea hipocampului şi în alte zone care deservesc funcţiile cognitive cunoscute a fi afectate în OSA. Cu toate acestea, dezbaterile continuă cu privire la rolurile relative ale fragmentării somnului şi ale leziunilor mediate de hipoxic în producerea deficitelor neurocognitive legate de OSA.145,146.

Somnolenţa excesivă la pacienţii cu OSA poate fi influenţată şi de alţi factori decât cei legaţi direct de OSA în sine. În plus, mai multe studii au demonstrat că programul de somn,

obezitatea în sine şi depresia pot contribui toate la simptomele de somnolenţă la pacienţii cu OSA.147,148.

SOMENOLITATE EXCESIVĂ, PERFORMANŢĂ REDUSĂ ŞI COMPLICAŢII DE TRAFIC/LOCUL DE MUNCĂ

EDS este cel mai frecvent simptom al OSA şi poate avea efecte adverse profunde asupra calităţii vieţii, relaţiilor sociale şi siguranţei şi performanţei profesionale. Pacienţii cu OSA netratată şi somnolenţă diurnă prezintă un risc semnificativ crescut de accidente auto. Două metaanalize115,149 au identificat o creştere de două ori până la trei ori a riscului de accidente de vehicule în rândul pacienţilor cu OSA netratată (de exemplu, OR, 2,4; 95% CI, 1,2 până la 4,9115). O metaanaliză recentă a constatat că tratamentul cu presiune pozitivă a căilor respiratorii pentru OSA severă a scăzut raportul de risc pentru accidente de autovehicul la 0,28 (IC 95%, 0,22 până la 0,35),150 traducându-se într-o reducere între 65% şi 78% a ratei de accident cu tratamentul OSA.

Există implicaţii importante pentru siguranţa publică şi medicolegale ale OSA pentru medicul practicant. Societatea Americană de Torac a publicat recent un ghid de practică actualizat privind OSA, somnolenţă şi riscul de accident.116 Deşi predicţia riscului de accidentare la pacienţii individuali cu OSA este imprecisă, este important să se identifice pacienţii cu risc ridicat cu simptome de somnolenţă excesivă şi un accident anterior sau aproape de accident din cauza somnolenţei. Asemenea persoane ar trebui să fie avertizate cu privire la pericolele conducerii auto înainte de tratament, să fie supuşi testelor diagnostice de somn în decurs de 1 lună şi să înceapă tratamentul CPAP după un test de diagnostic pozitiv.116 De asemenea, clinicienii trebuie să se familiarizeze cu cerinţele legale din jurisdicţia lor pentru raportarea OSA şi restricţiile de conducere.

Un domeniu de îngrijorare deosebită este rata crescută a accidentelor de vehicule în rândul şoferilor comerciali.151,152 Mai multe studii au arătat o prevalenţă ridicată a OSA în rândul şoferilor comerciali.153-155 Deşi nici un studiu până în prezent nu a demonstrat că OSA duce la creşterea ratei accidentelor în special în rândul şoferilor comerciali, extinderea din literatura generală privind conducerea OSA, combinată cu îngrijorarea substanţială a condusului pe distanţe lungi. Screening-ul pentru OSA este recomandat ca parte a evaluării medicale generale pentru şoferii comerciali.151 Cu toate acestea, un astfel de screening se bazează în mare măsură pe auto-raportarea somnolenţei şi a simptomelor OSA de către şoferi, despre care se ştie că subraportează din cauza preocupărilor legate de restricţiile de muncă.155 Un studiu sugerează că şoferii pot raporta mai multe simptome dacă pot face acest lucru. conducători auto şi evaluarea aptitudinii pentru serviciu şi reîntoarcerea la locul de muncă în urma tratamentului SAOS.151

DETERMINAREA COGNITIVĂ

OSA este asociată cu deficienţa cognitivă.144 OSA produce deficienţe de atenţie şi vigilenţă, abilităţi de construcţie vizuală şi spaţială, memorie episodică verbală şi vizospaţială şi subdomenii ale funcţiei executive.157-159 Tratamentul OSA poate îmbunătăţi funcţia

cognitivă globală, atenţia/vigilenţa, memoria verbală şi vizuală, iar funcţia executivă au doar câteva luni după câteva studii evaluate. cu toate acestea, astfel încât efectele pe termen lung sunt necunoscute. Studiul de eficacitate pe termen lung a presiunii pozitive în apnee (APPLES) a evaluat domeniile funcţiei cognitive în AOS la 2 şi 6 luni de tratament eficient versus CPAP simulat.160 S-a observat o îmbunătăţire a funcţiei executive şi a lobului frontal la 2 luni, dar nu a fost susţinută la 6 luni. Cu toate acestea, funcţia iniţială a fost ridicată la participanţii la studiu; sunt necesare studii suplimentare privind tratamentul pe termen lung la pacienţii cu SAOS cu afectare cognitivă iniţială mai marcată.

DEPRESIE

Simptomele depresive sunt frecvente la pacienţii cu AOS şi sunt mai răspândite la femei.161 Deşi studiile epidemiologice indică faptul că prezenţa AOS netratată este un factor de risc pentru dezvoltarea depresiei,162 interacţiunea dintre depresie şi OSA rămâne puţin înţeleasă.161,163 Depresia poate agrava simptomele de somnolenţă şi oboseală. cu tratamentul AOS.163 Prevalenţa AOS în rândul pacienţilor cu depresie clinică nu este cunoscută,161 dar simptomele AOS trebuie căutate la pacienţii cu depresie, având în vedere potenţialele efecte benefice ale tratamentului cu AOS.

ALTE COMPLICATII

OSA poate duce la disfuncţie erectilă,164,165 care a fost legată de oxidul nitric şi căile legate de NADPH la modelele animale.166,167 Tratamentul OSA poate îmbunătăţi funcţia erectilă.168

Efectele OSA pot avea un impact negativ substanţial asupra calităţii generale a vieţii pacienţilor. Indicii specifici bolii au fost dezvoltaţi pentru a evalua impactul OSA asupra calităţii vieţii, inclusiv Chestionarul privind rezultatele funcţionale ale somnului,169 Calgary Sleep Apnea Quality of Life Index,170 şi Quebec Sleep Questionnaire171.

COMPLICAŢII CARDIOMETABOLICE ALE AOS

FIziopatologie

Apneele obstructive şi hipopneele declanşează o cascadă de efecte acute hemodinamice, autonome, biochimice, inflamatorii şi metabolice care pot produce modificări atât acute, cât şi pe termen lung ale funcţiei cardiovasculare174,175 (Fig. 88-5). Tonul autonom este alterat în timpul apneei, cu creşteri acute mediate de simpatic ale tensiunii arteriale şi ale frecvenţei cardiace observate la redeschiderea căilor respiratorii176 (Fig. 88-6). Stresul de forfecare a vaselor de sânge este, de asemenea, crescut din cauza hipertensiunii arteriale şi a creşterilor hemodinamice. Presiunile intratoracice negative generate în timpul eforturilor inspiratorii obstrucţionate cresc presiunea transmurală a ventriculului stâng şi, prin urmare, postîncărcarea, un stimul pentru hipertrofia ventriculară şi o încărcare excesivă pentru un ventricul compromis.175 Activitatea neuronală simpatică crescută în timpul apneei poate persista în

starea de veghe, contribuind la hipertensiune arterială susţinută. Hipoxia-reoxigenarea asociată cu OSA are efecte biologice similare ischemiei-reperfuzie, conducând la generarea de specii reactive de oxigen.177 Acest stres oxidativ activează factorii de transcripţie nucleari, inclusiv factorul 1a inductibil de hipoxie şi factorul nuclear KB, care activează o diversitate de căi proinflamatorii.177,178. aterogeneza,180 au efecte antifibrinolitice/protrombotice care ar putea contribui la evenimente vasculare acute şi, în concordanţă cu creşterea activităţii simpatice, pot creşte rezistenţa la insulină, contribuind în continuare la riscul cardiovascular.181,182 Studiile la animale indică faptul că hipoxia intermitentă poate afecta negativ şi metabolismul lipidic, contribuind în continuare la dovada că efectul proather asupra creşterii OSAgenic180. pe baza acestor mecanisme fiziopatologice, OSA are efecte clinice importante asupra morbidităţii şi mortalităţii cardiovasculare.

HIPERTENSIUNEA

Dovezile care leagă OSA de complicaţiile cardiovasculare sunt cele mai puternice pentru hipertensiune arterială. Studiile experimentale au arătat că obstrucţia repetată a căilor respiratorii în timpul somnului la câini induce hipertensiune arterială în timpul stării de veghe183 şi că hipoxia intermitentă produce hipertensiune la rozătoare.184 Studiile transversale demonstrează o asociere independentă a OSA cu hipertensiunea arterială după controlul obezităţii,185,186, deşi constatările privind dezvoltarea hipertensiunii arteriale au fost recente în studii longitudinale18-panante. studiile observaţionale190 şi intervenţionale191 au raportat reduceri ale hipertensiunii arteriale cu tratamentul OSA. Ponderea dovezilor din studiile randomizate controlate este că tratamentul cu presiune pozitivă a căilor respiratorii (PAP) îmbunătăţeşte hipertensiunea arterială. Au fost publicate mai multe meta-analize.192-194 În cele mai recente194, PAP a fost asociată cu îmbunătăţiri de -2,6 mm Hg (95% CI, -3,6 până la -1,6) în valorile sistolice şi -2,0 mm Hg (95% CI, -2,8 până la -1,2) în valorile tensiunii arteriale diurne comparativ cu valorile de control, în timp ce IC5% -4. -6,2 până la -1,9) pentru tensiunea arterială sistolică şi -1,90 mm Hg (IC 95%, -3,5 până la -0,2) diastolică. Deşi aceste modificări par mici, la nivel de populaţie ele ar putea avea implicaţii semnificative pentru prevenţia cardiovasculară primară.195 PAP ar putea avea beneficii suplimentare de protecţie vasculară prin atenuarea creşterilor marcate ale tensiunii arteriale care însoţesc AOS.194 Mai multe studii au raportat o prevalenţă ridicată a AOS (50% până la 60%) la pacienţii cu hipertensiune arterială refractară, cu AOS cei mai frecventi cauze ale hipertensiunii arteriale secundare196. studiile controlate au demonstrat o îmbunătăţire semnificativă a tensiunii arteriale cu tratamentul PAP la pacienţii hipertensivi refractari cu SAOS.197,198.

ARITMII

OSA este asociată cu aritmii cardiace.199.200 Bradiaritmiile, inclusiv pauzele sinusale şi blocul atrioventricular, sunt mai frecvente în OSA severă decât în populaţia generală. Deşi unele date sugerează că CPAP poate îmbunătăţi bradiaritmiile, nu există studii randomizate care să demonstreze acest lucru.199 Studiile care leagă AOS de aritmiile ventriculare au produs rezultate contradictorii.199 Cu toate acestea, există tot mai multe dovezi care leagă

AOS de fibrilaţia atrială. AOS netratată este asociată cu o rată mai mare de fibrilaţie atrială recurentă fie după cardioversie203-205, fie după ablaţia cu cateter.205,206 Deşi trebuie efectuate studii randomizate controlate pentru a confirma efectul tratamentului AOS asupra controlului fibrilaţiei atriale, evaluarea pentru AOS şi, dacă este prezentă, instituirea tratamentului trebuie luată în considerare la pacienţii cu fibrilaţie atrială.

INFARCTUL MIOCARDICII

OSA a fost asociată cu boala cardiacă ischemică în studiile epidemiologice. În Sleep Heart Health Study a existat o asociere modestă a AOS cu boala coronariană (OR ajustat, 1,3 [IC 95%, 1,0 până la 1,6]).207 Într-o metaanaliza a patru studii de cohortă, OSA a fost asociată cu un risc de boală coronariană de 1,9 (IC 95%, 1,1 până la 3,08, deşi nu s-a observat o asociere semnificativă la bărbaţi, 208 în studiul 208). femei.209 Cu toate acestea, se raportează că AOS este prevalentă în rândul pacienţilor care au suferit infarct miocardic acut210 şi, dacă este prezentă, AOS este asociată cu rezultate cardiovasculare mai proaste.211-213 În studiile observaţionale, pacienţii coronarieni care au acceptat tratamentul cu AOS au suferit mai puţine evenimente cardiovasculare ulterioare214,215 decât cei care au declinat.

În mod similar, la pacienţii neselectaţi cu OSA, respectarea tratamentului cu OSA a fost asociată cu o morbiditate şi mortalitate cardiovasculară redusă în comparaţie cu refuzul tratamentului.216 Cu toate acestea, refuzul CPAP poate fi un marker al comportamentului de sănătate precară care ar putea afecta negativ rezultatele. Astfel, sunt necesare studii controlate randomizate. În prezent, sunt în curs de desfăşurare cel puţin trei studii clinice mari pentru a evalua efectele tratamentului OSA asupra evenimentelor cardiovasculare incidente (Sleep Apnea Cardiovascular Endpoints [SAVE],217 Randomized Intervention with CPAP in Coronary Artery Disease and Sleep Apnea [RICCADSA],218 şi CPAP la Pacienţii cu sindrom coronarian acut de apnee şi219). Studiul MOSAIC (Multicentre Obstructive Sleep Apnea Interventional Cardiovascular) publicat recent a evaluat efectele CPAP în comparaţie cu controlul asupra reducerii unui scor de risc cardiovascular surogat şi a constatat că riscul calculat nu a fost redus semnificativ.220 Cu toate acestea, CPAP a fost asociată cu o îmbunătăţire semnificativă a funcţiei endoteliale într-un subgrup de subiecţi MOSAIC care au urmărit îndelungat subiecţii cardiovasculari221. rezultatele pot genera constatări suplimentare. Un studiu randomizat recent realizat de grupul de colaborare spaniol nu a arătat nicio diferenţă semnificativă pe parcursul a 7 ani în incidenţa evenimentelor cardiovasculare şi a hipertensiunii arteriale la grupurile tratate cu CPAP, comparativ cu grupurile de control.

EVENIMENTE CEREBROVASCULARE

Studiile epidemiologice transversale şi longitudinale arată că AOS este asociată cu accidentul vascular cerebral.222-224 O meta-analiză recentă a cinci studii a arătat o asociere semnificativă a AOS cu accidentul vascular cerebral incident (OR, 2,2; IC 95%, 1,6 până la 3,2).208 Astfel, AOS predispune la accident vascular cerebral, deşi, la rândul său, respiraţia poate provoca şi tulburări de somn. Cu toate acestea, studiile sugerează că în

multe cazuri AOS a precedat accidentul vascular cerebral.225,226 În general, OSA este foarte răspândită în rândul celor cu accident vascular cerebral şi atacuri ischemice tranzitorii, o meta-analiză recentă raportând o prevalenţă de 63% (95% CI, 58% până la 68%) pentru IAH mai mare de 10 episoade pe oră. pentru a conferi un prognostic mai rău pentru accidente vasculare cerebrale recurente şi mortalitate post-AVC.227 Tratamentul AOS cu CPAP la pacienţii cu AVC poate fi o provocare şi, deşi mai multe studii au sugerat că tratamentul cu AOS poate îmbunătăţi rezultatele post-AVC, acestea au limitări metodologice şi nu sunt concludente.227.

INSUFICIENTIA CARDIACA CONGESTIVA

Sa constatat că AOS este asociată cu insuficienţa cardiacă congestivă în Sleep Heart Health Study (OR de 2,4 pentru cea mai mare categorie de severitate a AOS) în analiza transversală iniţială207 şi cu dezvoltarea unei noi insuficienţe cardiace în urmărirea longitudinală.209 OSA a fost identificată la 11% până la 53% dintre pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă cronică stabilă (cu insuficienţă cardiacă congestivă cronică stabilă (cu insuficienţă cardiacă congestivă cronică stabilă) până la 35%, producând o prevalenţă globală a apneei de aproximativ 50% la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă).175,228 OSA poate agrava funcţia ventriculară stângă. OSA severă indusă experimental la un model de câine a produs modificări ale dimensiunilor ventriculului stâng şi a redus funcţia sistolice după 8 săptămâni.229 O meta-analiză recentă a şase studii care evaluează efectele tratamentului OSA asupra funcţiei ventriculare stângi a arătat o îmbunătăţire medie semnificativă a fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng de 5,2% (IC 95%, control randomizat, 3,71%). sunt necesare studii pentru a demonstra îmbunătăţirea pe termen lung a funcţiei cardiace şi a prognosticului cu tratamentul OSA la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă.

HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ

Hipertensiunea pulmonară (HP) se poate dezvolta în OSA fie secundară hipertrofiei ventriculare stângi şi disfuncţiei diastolice (de exemplu, în hipertensiune arterială sistemică [HP postcapilară]), fie prin modificări vasculare pulmonare legate de modificări hemodinamice acute legate de apnee şi vasoconstricţie hipoxică231,232 (HP precapilară). Prevalenţa HP în OSA rămâne oarecum incertă. Datele combinate dintr-un studiu mai mare233 şi mai multe studii mai mici, care au totalizat 519 subiecţi AOS, au condus la o prevalenţă a HP de 10% (definită ca presiunea medie a arterei pulmonare [Ppa] > 25 mm Hg la cateterizarea cardiacă).228 Cu toate acestea, mulţi pacienţi au avut comorbidităţi, iar principalii predictori ai HP au fost dovezile diurne, Po2 şi ponderea redusă a funcţiei pulmonare423. indică faptul că majoritatea pacienţilor cu SAOS fără comorbidităţi au Ppa normală, iar HP, atunci când este prezentă, este uşoară.228 HP poate fi mai severă, dar aceasta este aproape invariabil asociată atât cu anomalii subiacente ale funcţiei pulmonare (boală pulmonară obstructivă cronică [BPOC], restricţie de obezitate, boală neuromusculară) cât şi hipoxemie şi hipercapnie în timpul zilei la pacienţii cu hipercapnie şi hipoxemie diurnă. Ppa se poate îmbunătăţi substanţial după traheostomie, dar s-ar putea să nu se normalizeze.232,236 Au existat puţine studii controlate care evaluează efectul tratamentului

CPAP asupra HP, deşi un studiu recent controlat simulat-CPAP a arătat scăderi ale presiunii sistolice a Ppa determinată ecocardiografic de la 28,9 ± 8,6 la 25,0 mm Hg (24,80 ± 24,0 mm) cele mai mari reduceri observate la pacientii cu PPa crescuta initial.237

REZISTENTA LA INSULINA

Există din ce în ce mai multe dovezi că, independent de obezitate, AOS este un factor de risc pentru rezistenţa la insulină, hiperglicemie şi diabet de tip 2.181,182 Când se analizează pacienţii cu AOS, pare să existe o prevalenţă semnificativ crescută a rezistenţei la insulină şi/sau hiperglicemiei, cu prevalenţa estimărilor variind de la 20% la 67%. comparativ cu cei fără AOS, cu o prevalenţă estimată de 15% până la 30%.182 Când se analizează în schimb pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, s-a constatat că OSA este foarte prevalentă, variind de la 58%239 la 88%.240

O problemă cheie este dacă tratamentul OSA îmbunătăţeşte sensibilitatea la insulină şi controlul glicemic. O varietate de studii necontrolate şi şapte studii randomizate controlate care implică dimensiuni relativ mici ale eşantionului (revizuite de Pamidi şi Tasali182) au arătat fie îmbunătăţiri, fie nicio schimbare, aşa că această problemă rămâne nerezolvată. Cu toate acestea, ar trebui să existe un nivel ridicat de suspiciune clinică pentru OSA în rândul pacienţilor cu diabet zaharat de tip 2, iar tratamentul OSA la astfel de pacienţi poate avea o serie de efecte benefice dincolo de îmbunătăţirea controlului glucozei.

MORTALITATEA

În conformitate cu legăturile dintre OSA şi disfuncţia cardiometabolică, OSA este asociată cu o mortalitate crescută. Cea mai mare parte a mortalităţii crescute este cardiovasculară şi este observată în mare parte la indivizii cu OSA severă.241-244 De notat, supravieţuirea la pacienţii cu AOS severă a fost identică indiferent dacă pacienţii s-au plâns sau nu de somnolenţă.241 Acest lucru susţine ideea că tratamentul ar trebui oferit pacienţilor cu AOS nedormiţi. că hipoxia intermitentă şi fragmentarea somnului pot promova creşterea tumorii prin mecanisme vasogenice sau alte mecanisme.247 Cu toate acestea, sunt necesare cercetări suplimentare pentru a confirma o legătură între OSA şi mortalitatea prin cancer.

TRATAMENTUL SAOS

Deşi există un număr tot mai mare de opţiuni terapeutice pentru OSA, principalul tratament pentru OSA moderată până la severă este terapia PAP. Cu toate acestea, măsurile conservatoare pot produce îmbunătăţiri semnificative la unii pacienţi cu OSA mai uşoară şi există un rol pentru terapia cu aparatul oral şi pentru chirurgia căilor aeriene superioare la unii pacienţi (vezi Fig. 88-4B).

Scădere în greutate şi alte tratamente conservatoare

Scăderile în greutate sunt asociate cu o îmbunătăţire a IAH.44,45 Deşi obţinerea unei scăderi semnificative susţinute în greutate în practica clinică rămâne o provocare, există trei studii randomizate, controlate care demonstrează îmbunătăţiri ale severităţii OSA cu

modificări ale dietei și/sau ale stilului de viață. 5,5 kg greutate corporală în grupul de intervenție, cu o reducere a IAH care a fost în medie cu 9,7 și 7,7 evenimente pe oră mai mare decât grupul de control la 1 și, respectiv, 4 ani.250 La 4 ani, OSA s-a rezolvat la 21% din grupul de intervenție, comparativ cu 3% din grupul de control. Astfel, strategiile de tratament pentru OSA ar trebui să includă un accent major pe modificarea stilului de viață și reducerea greutății pentru pacienții obezi.

Există foarte puține studii care abordează efectele agenților farmacologici de reducere a greutății asupra OSA. Adăugarea de sibutramină la dietă și modificarea stilului de viață a îmbunătățit OSA251,252, deși există îngrijorări cu privire la efectele secundare cardiovasculare ale acestui medicament. Un studiu la pacienții cu SAOS moderat până la sever a arătat că o combinație de fentermină și topiramat cu eliberare susținută a dus la o reducere semnificativ mai mare a greutății și la îmbunătățirea IAH (scădere de 31,5 față de 16,6 evenimente pe oră la control) la 28 de săptămâni, cu puține efecte secundare.253

Chirurgia bariatrică la obezi morbid poate produce reduceri dramatice ale greutății și îmbunătățiri substanțiale ale SAOS.254 O meta-analiză a 12 studii255 a constatat o reducere a indicelui mediu de masă corporală de la 55,3 la 3 7,7 kg/m2 după chirurgia bariatrică, cu o scădere semnificativă a IAH medie de la 55877 la 514. De notat, totuși, boala reziduală care necesită tratament (adică, IAH > 15 evenimente pe oră) a fost încă prezentă la 62% dintre subiecți. Astfel, OSA poate fi vindecată după o intervenție chirurgicală bariatrică, dar acest lucru nu este obișnuit.

Alte măsuri conservatoare pentru gestionarea OSA includ evitarea consumului de alcool sau sedative/relaxante musculare. Până la 50% dintre pacienții cu SAOS au o componentă pozițională semnificativă cu agravare în decubit dorsal.56 Pentru astfel de pacienți, tratamentul de poziționare (mingi de tenis cusute într-un top de pijama, centură de poziționare dedicată etc.) poate fi eficient. Cu toate acestea, acest lucru poate fi slab tolerat sau ineficient în menținerea poziției în decubit dorsal, iar complianța pe termen lung poate fi slabă.256

APARATE ORALE

Cele mai bine studiate și mai eficiente aparate intraorale sunt dispozitivele de avansare mandibulară (MAD). Acestea ar trebui să fie făcute la comandă de un profesionist din domeniul sănătății dentare cu expertiză specifică. MAD-urile prefabricate („fierbe și mușcă”) sunt mai puțin costisitoare, dar mai puțin eficiente. Dispozitivele de reținere a limbii sunt, de asemenea, disponibile, dar mai puțin eficiente.256 MAD-urile în comparație cu placebo îmbunătățesc IAH și somnolența diurnă, dar sunt mai puțin eficiente în reducerea IAH și îmbunătățirea So2 arterial nocturnă decât PAP.257 Astfel, MAD-urile sunt recomandate pacienților cu SAOS ușor până la moderat sau celor care nu pot sau nu doresc să utilizeze PAP și simptome severe de OSA58. PAP.256,258 Un studiu randomizat de MAD versus CPAP în OSA moderată până la severă a arătat că MAD a fost mai puțin eficient în scăderea AHI după 1 lună de tratament, dar conformitatea cu MAD a fost mai bună. Cele două tratamente au produs îmbunătățiri comparabile ale somnolenței și calității vieții.259

Odată ce MAD-urile au fost adaptate şi avansate optim pe baza confortului, sforăitului şi simptomelor OSA, ar trebui efectuat un studiu de urmărire a somnului pentru a documenta controlul eficient al OSA.256,258.

PRESIUNEA POZITIVĂ A CĂILOR AERIENE

Terapia PAP în OSA oferă o presiune pozitivă căilor aeriene superioare printr-o mască sigilată care serveşte ca o „atelă pneumatică" care dilată căile respiratorii şi previne colapsul în timpul somnului. PAP este extrem de eficient şi ameliorează cu succes OSA la o mare majoritate a pacienţilor. Forma standard de PAP este CPAP fixă, în care este furnizată o presiune continuă pe tot parcursul inspiraţiei şi expiraţiei. Abordarea convenţională, standard de aur pentru determinarea nivelului efectiv de CPAP este titrarea manuală în timpul PSG asistată (vezi Fig. 88-6). Presiunea efectivă poate varia în funcţie de poziţia corpului (de obicei este necesară o presiune mai mare în decubit dorsal) şi cu stadiul de somn din cauza atoniei mai mari a muşchilor căilor respiratorii superioare în timpul REM. Presiunea finală prescrisă este cel mai scăzut nivel care atenuează evenimentele respiratorii în toate poziţiile corpului şi etapele somnului.260

Studiile controlate randomizate au demonstrat că PAP îmbunătăţeşte somnolenţa în timpul zilei şi calitatea vieţii,173,261,262, cele mai mari îmbunătăţiri ale somnolenţei subiective fiind observate în OSA severă.261 Cu toate acestea, Programul CPAP Apnea Trial North American Program (trialul CATNAP) a demonstrat îmbunătăţiri semnificative ale calităţii vieţii specifice OSA la pacienţii cu somnolenţă moderată şi moderată, CPAP. OSA.263 Tratamentul PAP al OSA este asociat cu o rată redusă de accidente de vehicule cu motor.150

Îmbunătăţirea rezultatelor clinice se corelează pozitiv cu complianţa PAP.262 Cu toate acestea, respectarea PAP este o provocare pentru unii pacienţi, estimările pe termen lung variind de la 30% la 85%.264 Diverse aspecte practice şi psihosociale trebuie luate în considerare în optimizarea complianţei PAP. Sunt disponibile diferite interfeţe, inclusiv măşti nazale sau naz-orale (complete) şi interfeţe intranazale. Pacienţii ar putea avea nevoie să încerce mai multe măşti diferite pentru a optimiza etanşarea şi confortul. Utilizarea de rutină a umidificării încălzite în linie este recomandată pentru a reduce simptomele nazale şi pentru a îmbunătăţi complianţa.265 Intervenţiile educaţionale la iniţierea CPAP şi intervenţiile comportamentale de susţinere sau cognitive ajută la îmbunătăţirea complianţei PAP.264.

Conformitatea poate fi documentată în mod obiectiv prin intermediul microprocesoarelor integrate în unităţile PAP. Datele privind orele de utilizare, gradul de tulburări de respiraţie reziduale în timpul somnului şi scurgerea măştii sunt disponibile şi sunt, în general, de încredere.266 Datele de utilizare obiectivă sunt mai fiabile decât conformitatea auto-raportată de către pacienţi. Datele microprocesorului oferă oportunitatea de a îmbunătăţi conformitatea prin feedback şi consiliere şi de a optimiza terapia pe baza datelor obiective (corecţia scurgerii măştii, ajustarea presiunii pentru a reduce AHI rezidual). Respectarea timpurie în utilizarea PAP este importantă în prezicerea utilizării pe termen lung.267

Monitorizarea conformităţii şi urmărirea atentă după iniţierea PAP ar trebui să fie componente cheie ale programelor de tratament.265

Modificările profilurilor convenţionale de presiune CPAP fixe au fost, de asemenea, dezvoltate pentru a îmbunătăţi confortul şi complianţa pacientului. Bilevel PAP (BPAP) furnizează o presiune mai mare în timpul inspiraţiei şi o presiune mai scăzută în timpul expiraţiei. Acest lucru poate îmbunătăţi toleranţa, în special la pacienţii cu cerinţe ridicate de CPAP.268 Pentru pacienţii cu OSA care necesită suport ventilator din cauza hipoventilaţiei nocturne concomitente (de exemplu, din cauza obezităţii, BPOC sau boli neuromusculare), BPAP menţine permeabilitatea căilor respiratorii şi asigură o creştere a presiunii inspiratorii pentru a creşte ventilaţia. Deşi confortul pacientului poate fi îmbunătăţit prin modificarea profilului de presiune, acest lucru nu se traduce într-o complianţă generală îmbunătăţită.269 Unii pacienţi cu complianţă slabă demonstrată pot prezenta o complianţă îmbunătăţită cu modificarea profilului de presiune.270

Dispozitivele PAP sunt acum disponibile care autoajustează continuu presiunea pentru tratarea OSA pe baza analizei de către un microprocesor intern a reducerilor de amplitudine a fluxului, limitarea fluxului inspirator şi/sau sforăitul.271 Acestea sunt denumite auto-PAP (APAP) sau auto-BPAP. Deşi aplicarea auto-BPAP a fost oarecum limitată, APAP şi-a asumat un rol proeminent în gestionarea OSA. Un avantaj major al APAP este că pacienţii cu OSA fără comorbidităţi majore pot începe un tratament eficient pentru PAP fără a fi necesară titrarea manuală în laborator. La astfel de pacienţi, APAP poate fi utilizat fie pentru a determina o presiune pentru CPAP fix după mai multe nopţi de autotitrare, fie tratamentul APAP poate fi continuat pe termen lung.271 O meta-analiză272 a constatat că CPAP şi APAP au fost la fel de eficiente în reducerea IAH, deşi CPAP a fost uşor superioară în îmbunătăţirea So2 arterială minimă cu 1,3% până la APAP mai mult decât .204%. Două metaanalize269,272 au constatat că conformitatea obiectivă şi reducerea scorului de somnolenţă Epworth au fost similare pentru APAP şi CPAP, cu un avantaj minor, probabil nesemnificativ clinic, faţă de APAP. Puţine studii până în prezent au abordat diferenţele potenţiale în rezultatele cardiovasculare între CPAP şi APAP.

TRATAMENT CHIRURGICAL

Au fost dezvoltate proceduri chirurgicale care au ca scop ameliorarea zonelor de îngustare a căilor aeriene superioare. În ansamblu, succesul tratamentelor chirurgicale pentru AOS la adulţi este limitat, greu de prezis şi considerabil mai puţin decât în cazul terapiei PAP.131,256,273 Tehnicile cele mai frecvent aplicate vizează reducerea palatului fie folosind metode chirurgicale convenţionale (uvulopalatofaringoplastie), fie proceduri cu uvulopalato-plastie asistată cu laser şi radio-plastie. Intervenţiile chirurgicale pentru reducerea nazală şi palatinală, precum şi operaţiile de reducere a limbii sau de avansare a limbii, sunt denumite operaţii de fază 1 şi pot fi efectuate în combinaţie („chirurgie pe mai multe niveluri") sau separat de operaţiile de fază 2, cum ar fi avansarea maxilo-mandibulară.

Traheostomia este un tratament eficient pentru AOS, dar este recomandată numai atunci când toate celelalte opţiuni au fost epuizate din cauza complicaţiilor şi toleranţei slabe ale pacientului.131 Pe baza recenziilor recente, 256.273 recomandări actuale sunt că uvulopalatofaringoplastia nu normalizează în mod fiabil AHI în OSA moderată până la severă, astfel încât pacienţilor cu SAOS sever ar trebui să li se ofere PSA PAP sau MAP moderată13. Uvulopalatoplastia asistată cu laser nu este recomandată pentru AOS de orice severitate, în timp ce ablaţia cu radiofrecvenţă poate fi luată în considerare pentru pacienţii cu AOS uşoară până la moderată care nu doresc sau nu pot tolera PAP sau MAD.131 Calitatea dovezilor care susţin proceduri chirurgicale mai invazive, cum ar fi avansarea maxilo-mandibulară sau intervenţia chirurgicală pe mai multe niveluri sunt recomandate doar atunci când aceste proceduri alternative de tratament sunt scăzute, iar metodele alternative de abordare sunt scăzute. a eşuat.131.256 Toţi pacienţii care suferă o intervenţie chirurgicală pentru OSA ar trebui să aibă repetate teste obiective de somn după vindecarea corespunzătoare pentru a documenta rezolvarea OSA.

ALTE ABORDĂRI DE TRATAMENT

În prezent, nu există o farmacoterapie definitivă pentru AOS.274,275 Există dovezi limitate, pe termen scurt, că exerciţiile căilor respiratorii superioare pot fi benefice în cazul OSA uşoară până la moderată, deşi exerciţiul trebuie continuat pentru a menţine efectele benefice.256 Supapele de presiune nazală expiratorie (Provent) aplicate pe nări pot fi eficiente în OSA uşoară până la moderată, dar nu severă272727. dispozitivele de stimulare sunt în prezent evaluate pentru eficacitatea în OSA.278-280 Deşi rezultatele preliminare sunt promiţătoare, aplicarea va fi probabil limitată din cauza costului ridicat al neurostimulatorilor. Utilizarea terapiilor selectate pe baza fenotipării OSA (de exemplu, oxigen pentru câştig mare de buclă, sedative pentru a diminua răspunsul la excitare) este discutată în Capitolul 85. Până în prezent, totuşi, aceste abordări au aplicabilitate practică limitată pentru OSA moderată până la severă.

CONSIDERAŢII PERIOPERATIVE ÎN OSA

OSA netratată este asociată cu un risc crescut de complicaţii perioperatorii.281,282 Acest lucru este legat de administrarea perioperatorie de sedative, anestezice şi opioide, care cresc colapsitatea faringiană, scad răspunsurile ventilatorii la stimulii respiratori şi afectează capacitatea de răspuns la excitare. evenimente (OR, 2,1; 95% CI, 1,2 până la 3,5), insuficienţă respiratorie acută (OR, 2,4; 95% CI, 1,3 până la 4,4), desaturare postoperatorie (OR, 2,3; 95% CI, 1,2 până la 4,3), transfer în secţii de terapie intensivă (OR, 2,4% şi tendinţă la 195% a 4,8; la reintubarea crescută (OR, 2,1; 95% CI, 0,9 până la 4,4). Mai multe societăţi au făcut recomandări pentru evaluarea şi managementul pacienţilor cu OSA în perioadele preoperatorii, intraoperatorii şi postoperatorii.283-285 Trebuie acordată atenţie identificării preoperatorii a pacienţilor cu OSA cunoscuţi sau cu probabilitate mare. Pentru intervenţia chirurgicală electivă, pacienţii cu suspiciune de AOS ar trebui să fie supuşi testelor de diagnostic şi să fie stabiliţi cu un tratament eficient PAP înainte de internarea pentru intervenţie chirurgicală, cu continuarea PAP pe toată durata spitalizării. Pacienţii suspectaţi sau cunoscuţi de OSA trebuie trataţi perioperator ca pacienţi cu „căi respiratorii

dificile", cu minimizarea consumului de opioide, utilizarea sedativelor/anestezicelor cu acţiune scurtă şi a anesteziei regionale atunci când este posibil. Trebuie efectuată monitorizarea postoperatorie şi aplicată PAP postoperator atunci când este posibil.

STRATEGII DE MANAGEMENT AL BOLILOR PENTRU OSA

Având în vedere prevalenţa ridicată a OSA şi costurile ridicate şi accesul limitat în multe ţări la PSG de laborator,109 strategii alternative la diagnosticul convenţional bazat pe PSG şi titrarea în centrele înalt specializate sunt necesare pentru gestionarea OSA.286,287 Mulgrew şi colegii288 au demonstrat că diagnosticul ambulatoriu al OSA severă urmat de un tratament clinic echivalent cu APAP fix şi apoi titrare cu APAP fix echivalent şi apoi titrare clinică cu APAP echivalentă. la 3 luni comparativ cu o abordare convenţională de diagnostic în laborator şi titrare manuală. O serie de publicaţii ulterioare au susţinut aceste constatări, unele dintre studiile ulterioare incluzând şi OSA mai moderată.289-293 Toate aceste studii, totuşi, au fost efectuate în centre de somn de specialitate şi au implicat interacţiuni tradiţionale între pacienţi şi medicii specializaţi în somn.

Recent, anchetatorii australieni au evaluat capacitatea asistentelor specializate din centrul de somn de a direcţiona managementul ambulatoriu bazat pe algoritm al OSA moderată până la severă şi au comparat rezultatele cu PSG tradiţionale şi managementul bazat pe un medic specialist. Îmbunătăţirile scorurilor de somnolenţă Epworth au fost neinferioare pentru strategia condusă de asistentă, iar conformitatea cu CPAP şi alte rezultate clinice au fost, de asemenea, similare.294 Acest grup a efectuat un studiu ulterior în care braţul experimental a fost gestionarea OSA de către medicii de familie şi asistentele medicale din clinica comunitară care au primit instruire de la un centru de somn specializat.295. scoruri; Respectarea CPAP şi alte rezultate clinice au fost, de asemenea, similare. Astfel, programele ambulatorie pentru gestionarea OSA moderată până la severă la pacienţii fără comorbidităţi medicale majore sunt fezabile, dar trebuie desfăşurate în sau în relaţie strânsă cu centrele de somn specializate. A fost publicat un ghid clinic foarte util pentru diagnosticul şi managementul OSA.296

Puncte cheie

Apneea obstructivă în somn (SAOS) este o problemă de sănătate frecventă în populaţia generală, estimată că afectează aproximativ 14% dintre bărbaţi şi 5% dintre femei, riscul crescând şi mai mult la femei după menopauză.

Factorii patogeni care contribuie la OSA pot diferi între indivizi şi includ dimensiuni reduse ale căilor respiratorii, scăderi asociate somnului ale activităţii musculare ale căilor aeriene superioare şi ale reflexelor de protecţie, modificări ale caracteristicilor ţesutului căilor respiratorii superioare şi ale funcţiei neuromusculare, schimbarea fluidelor nocturne şi chemosensibilitatea şi răspunsul la excitare modificate.

OSA este asociată cu somnolenţa în timpul zilei şi cu creşterea accidentelor auto şi poate afecta negativ funcţia cognitivă, starea de spirit şi calitatea vieţii.

Există dovezi care leagă OSA de hipertensiune arterială, aritmii, evenimente ischemice vasculare, insuficienţă cardiacă congestivă, hipertensiune pulmonară şi mortalitate crescută.

Diagnosticul sindromului OSA se bazează atât pe istoricul clinic, cât şi pe o înregistrare diagnostică a somnului care documentează prezenţa evenimentelor obstructive în timpul somnului.

Standardul de îngrijire pentru OSA moderată până la severă este tratamentul cu presiune pozitivă a căilor respiratorii (PAP). Dispozitivele de avansare mandibulară sau intervenţia chirurgicală pot fi utile la pacienţii selectaţi.

OSA este asociată cu un risc crescut de complicaţii perioperatorii. Tratamentul OSA trebuie început înainte de intervenţia chirurgicală electivă, atunci când este posibil; pacienţii cu AOS netratat cunoscut sau suspectat, supuşi unei intervenţii chirurgicale de urgenţă, trebuie monitorizaţi îndeaproape în perioada postoperatorie.

Progresele tehnologice în aparatele de înregistrare şi autoajustare a diagnosticului (auto-PAP) au făcut gestionarea ambulatorie fezabilă pentru pacienţii cu OSA fără comorbidităţi majore.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Bradley TD, Floras JS: Apneea obstructivă în somn şi consecinţele sale cardiovasculare. Lancet 373:82-93, 2009.

Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ şi colab.: Patofiziologia apneei în somn. Physiol Rev 90:47-112, 2010.

Engleman HM, Douglas NJ: Somn. 4: Somnolenţă, funcţie cognitivă şi calitatea vieţii în sindromul de apnee/hipopnee obstructivă în somn. Thorax 59:618-622, 2004.

Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, et al: Ghid clinic pentru evaluarea, managementul şi îngrijirea pe termen lung a apneei obstructive de somn la adulţi. J Clin Sleep Med 5:263-276, 2009.

Clasificarea internaţională a tulburărilor de somn, ed 3, Westchester, IL, 2014, Academia Americană de Medicină a Somnului.

Peppard PE, Young T, Barnet JH, et al: Creşterea prevalenţei respiraţiei tulburări de somn la adulţi. Am J Epidemiol 177:1006-1014, 2013.

Randerath WJ, Verbraecken J, Andreas S, et al: Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnea. Eur Respir J 3 7:1000-1028, 2011.

Galeria de imagini eFIGURE

eFigura 88-1 Hipnograme compuse generate de software-ul de analiză a somnului după punctarea manuală de către un tehnolog a etapelor somn-veghe şi a evenimentelor respiratorii. A, Raport tipic de la un pacient cu SAOS. La acest pacient, apneele şi hipopneele apar predominant atunci când pacientul doarme în decubit dorsal; desaturarea oxigenului este mai marcată pentru evenimentele din stadiul R supin (somn REM) (bară roşie) decât în stadiile N (non-REM), ceea ce este adesea cazul. B, Hipoventilaţia asociată somnului, cu o creştere progresivă a dioxidului de carbon transcutanat (TcCO2) pe parcursul nopţii de la o valoare iniţială de 54 mm Hg la un vârf de 72 mm Hg, cu absenţa apneei sau hipopneei. Există o agravare a hipoventilaţiei în perioadele din stadiul R (somn REM) (bară roşie), când SO2 arterial scade şi dioxidul de carbon creşte semnificativ.

B

eFigura 88-2 Date rezumate (A) şi trasări ale datelor (B, apnee prezentată cu săgeţi roşii) dintr-o înregistrare portabilă a somnului de tip 3 efectuată la domiciliul unui pacient, care demonstrează OSA severă.

Referinţe

Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al: Reguli pentru notarea evenimentelor respiratorii în somn: actualizare a manualului AASM din 2007 pentru notarea somnului şi a evenimentelor asociate. Deliberări ale grupului operativ pentru definiţiile apneei în somn al Academiei Americane de Medicină a Somnului. J Clin Sleep Med 8(5):597-619, 2012.

Berry RB, Brooks R, Garmaldo CE, et al: Manualul AASM pentru notarea somnului şi a evenimentelor asociate: reguli, terminologie şi specificaţii tehnice. Versiunea 2.0, Darien, IL, 2013, Academia Americană de Medicină a Somnului.

Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, et al: Parametrii de practică pentru indicaţiile pentru polisomnografie şi procedurile conexe: o actualizare pentru 2005. Sleep 28(4):499-521, 2005.

Guilleminault C, Stoohs R, Clerk A, et al: O cauză a somnolenţei excesive în timpul zilei. Sindromul de rezistenţă a căilor aeriene superioare. Cufăr 104(3):781-787, 1993.

Tulburări de respirație legate de somn la adulți: recomandări pentru definirea sindromului și tehnici de măsurare în cercetarea clinică. Raportul unui grup operativ al Academiei Americane pentru Medicina Somnului. Sleep 22(5):667-689, 1999.

Pepin JL, Tamisier R, Borel JC, et al: O revizuire critică a tonusului arterial periferic și a timpului de tranzit al pulsului ca metode indirecte de diagnosticare pentru detectarea tulburărilor de respirație în somn și caracterizarea structurii somnului. Curr Opin Pulm Med 15(6):550-558, 2009.

Redline S, Budhiraja R, Kapur V și colab.: Scorul evenimentelor respiratorii în somn: fiabilitate și validitate. J Clin Sleep Med 3(2):169-200, 2007.

Redline S, Kapur VK, Sanders MH și colab: Efectele diferitelor abordări pentru identificarea tulburărilor respiratorii asupra evaluării apneei în somn. Am J Respir Crit Care Med 161(2 Pt 1):369-3 74, 2000.

Ruehland WR, Rochford PD, O'Donoghue FJ, et al: Noile criterii AASM pentru scoring hipopnee: impact asupra indicelui de apnee hipopnee. Sleep 32(2):150-157, 2009.

Young T, Palta M, Dempsey J, și colab.: Apariția respirației tulburări de somn în rândul adulților de vârstă mijlocie. N Engl J Med 328(17):1230-1235, 1993.

Quan SF, Howard BV, Iber C și colab.: Studiul privind sănătatea inimii în somn: design, raționament și metode. Sleep 20(12):1077-1085, 1997.

Clasificarea internațională a tulburărilor de somn, ed 3, Westchester IL, 2014, Academia Americană de Medicină a Somnului.

Johns MW: Fiabilitatea și analiza factorială a Scalei de somnolență Epworth. Sleep 15(4):376-381, 1992.

Pepin JL, Guillot M, Tamisier R și colab.: Sindromul de rezistență al căilor respiratorii superioare. Respirație 83(6):559-566, 2012.

Gaudette E, Kimoff RJ: Fiziopatologia apneei obstructive de somn. Eur Respir Monogr 50:31-50, 2010.

Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ și colab.: Patofiziologia apneei în somn. Physiol Rev 90(1):47-112, 2010.

Ahmed MM, Schwab RJ: Imagistica căilor aeriene superioare în apneea obstructivă în somn. Curr Opin Pulm Med 12(6):397-401, 2006.

Lowe AA, Fleetham JA, Adachi S și colab.: Predictori cefalometrici și tomografici computerizati ai severității apneei obstructive în somn. Am J OrthodDentofacial Orthop 107(6):589-595, 1995.

Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R şi colab.: Identificarea factorilor de risc anatomici ai căilor respiratorii superioare pentru apneea obstructivă în somn cu imagistica prin rezonanţă magnetică volumetrică. Am J Respir Crit Care Med 168(5):522-530, 2003.

Sforza E, Bacon W, Weiss T şi colab: Colapsitatea căilor aeriene superioare şi variabile cefalometrice la pacienţii cu apnee obstructivă în somn. Am J Respir Crit Care Med 161(2 Pt 1):347-352, 2000.

Malhotra A, Huang Y, Fogel RB şi colab.: Predispoziţia masculină la colapsul faringian: importanţa lungimii căilor respiratorii. Am J Respir Crit Care Med 166(10):1388-1395, 2002.

Heinzer RC, Stanchina ML, Malhotra A, et al: Efectul volumului pulmonar crescut asupra respiraţiei tulburări de somn la pacienţii cu apnee în somn. Thorax 61(5):435-439, 2006.

Tagaito Y, Isono S, Remmers JE, et al: Volumul pulmonar şi colapsitatea faringelui pasiv la pacienţii cu tulburări de respiraţie în somn. J Appl Physiol 103(4):1379-1385, 2007.

Schwartz AR, Smith PL, Wise RA şi colab: Inducerea ocluziei căilor respiratorii superioare la persoanele adormite cu presiune nazală subatmosferică. J Appl Physiol 64(2):535-542, 1988.

Smith PL, Wise RA, Gold AR şi colab: Relaţii presiune-flux în căile respiratorii superioare în apneea obstructivă de somn. J Appl Physiol 64(2):789-795, 1988.

Patil SP, Schneider H, Marx JJ şi colab.: Controlul neuromecanic al permeabilităţii căilor respiratorii superioare în timpul somnului. Jap 102(2):547-556, 2007.

McGinley BM, Schwartz AR, Schneider H, et al: Compensarea neuromusculară a căilor respiratorii superioare în timpul somnului este defectuoasă în apneea obstructivă de somn. Jap 105(1):197-205, 2008.

Kimoff RJ: Miopatia căilor aeriene superioare este importantă în fiziopatologia apneei obstructive de somn. J Clin Sleep Med 3(6):567-569, 2007.

Eckert DJ, Saboisky JP, Jordan AS, et al: Miopatia căilor respiratorii superioare nu este importantă în patofiziologia apneei obstructive de somn. J Clin Sleep Med 3(6):570-573, 2007.

Carrera M, Barbe F, Sauleda J, et al: Efectele obezităţii asupra structurii şi funcţiei genioglosului în apneea obstructivă în somn. Eur Respir J 23(3):425-429, 2004.

Petrof BJ, Hendricks JC, Pack AI: Leziunea musculară a căilor respiratorii superioare declanşează un cerc vicios în apneea obstructivă în somn? O ipoteză. Sleep 19(6):465-471, 1996.

Kimoff RJ, Sforza E, Champagne V şi colab.: Senzaţia căilor respiratorii superioare în sforăit şi apnee obstructivă de somn. Am J Respir Crit Care Med 164(2):250-255, 2001.

Nguyen ATD, Jobin V, Payne R şi colab.: Deficienţa senzorială laringiană şi velofaringiană în apneea obstructivă a somnului. Sleep 28(5):585-593, 2005.

Boyd JH, Petrof BJ, Hamid Q, et al: Inflamaţia muşchilor căilor respiratorii superioare şi modificările denervaţiei în apneea obstructivă de somn. Am J Respir Crit Care Med 170(5):541-546, 2004.

Saboisky JP, Butler JE, McKenzie DK şi colab.: Unitatea neuronală către genioglossus uman în apneea obstructivă în somn. J Physiol 585(Pt 1):135-146, 2007.

Bergeron C, Kimoff J, Hamid Q: Sindromul de apnee obstructivă în somn şi inflamaţie. J Allergy Clin Immunol 116(6):1393-1396, 2005.

Kimoff RJ, Hamid QA, Hussain SN şi colab: Creşterea citokinelor căilor respiratorii superioare şi stresul oxidativ în apneea obstructivă severă în somn. Eur Respir J 38(1):89-97, 2011.

Kiely JL, Nolan P, McNicholas WT: Terapia cu corticosteroizi intranazal pentru apneea obstructivă de somn la pacienţii cu rinită coexistentă. Thorax 59(1):50-55, 2004.

White LH, Bradley TD: Rolul deplasării lichidului rostral nocturn în patogeneza apneei obstructive şi centrale în somn. J Physiol 591(Pt 5):1179-1193, 2013.

Chiu KL, Ryan CM, Shiota S, şi colab: Fluid shift by low body positive pressure crescă rezistenţa faringiană la subiecţii sănătoşi. Am J Respir Crit Care Med 174(12):1378-1383, 2006.

Su MC, Chiu KL, Ruttanaumpawan P, şi colab: Presiunea pozitivă a corpului inferior creşte colapsitatea căilor respiratorii superioare la subiecţii sănătoşi. Respir Physiol Neurobiol 161(3):306-312, 2008.

Redolfi S, Yumino D, Ruttanaumpawan P, şi colab: Relaţia dintre schimbarea fluidului rostral peste noapte şi apneea obstructivă a somnului la bărbaţii non-obezi. Am J Respir Crit Care Med 179(3):241-246, 2009.

Redolfi S, Arnulf I, Pottier M, et al: Atenuarea apneei obstructive de somn prin ciorapi compresivi la subiecţii cu insuficienţă venoasă. Am J Respir Crit Care Med 184(9):1062-1066, 2011.

Young T, Peppard PE, Taheri S: Excesul de greutate şi respiraţia tulburată de somn. J Appl Physiol 99(4):1592-1599, 2005.

Newman AB, Foster G, Givelber R şi colab.: Progresia şi regresia respiraţiei tulburări de somn cu modificări ale greutăţii: Studiul privind sănătatea inimii în somn. Arch Intern Med 165(20):2408-2413, 2005.

Mehra R, Redline S: Apneea în somn: o tulburare proinflamatoare care se adună cu obezitatea. J Allergy Clin Immunol 121(5):1096-1102, 2008.

Peppard PE, Young T, Palta M şi colab.: Studiu longitudinal al modificării moderate a greutăţii şi respiraţiei tulburări de somn. JAMA 284(23):3015- 3021, 2000.

Spier S, Rivlin J, Rowe RD, et al: Sleep in Pierre Robin syndrome. Chest 90(5):711-715, 1986.

Payne RJ, Hier MP, Kost KM, et al: Prevalenţa ridicată a apneei obstructive de somn în rândul pacienţilor cu cancer de cap şi gât. J Otolaryngol 34(5):304-311, 2005.

Hochban W, Ehlenz K, Conradt R, et al: Apneea obstructivă în somn în acromegalie: rolul modificărilor cranio-faciale. Eur Respir J 14(1):196- 202, 1999.

Hooper RG: Obstrucţie nazală şi apnee în somn. Cufăr 119(5):1620, 2001.

Koutsouelakis I, Georgoulopoulos G, Perraki E şi colab.: Studiu randomizat de chirurgie nazală pentru obstrucţia nazală fixă în apneea obstructivă a somnului. Eur Respir J 31(1):110-117, 2008.

Li HY, Lee LA, Wang PC, et al: Poate intervenţia chirurgicală nazală să îmbunătăţească apneea obstructivă în somn: subiectivă sau obiectivă? Am J Rhinol Allergy 23(6):e51- e55, 2009.

Oksenberg A, Silverberg DS: Efectul posturii corporale asupra tulburărilor respiratorii legate de somn: fapte şi implicaţii terapeutice. Sleep Med Rev 2(3):139-162, 1998.

Oksenberg A, Khamaysi I, Silverberg DS şi colab: Asocierea poziţiei corpului cu severitatea evenimentelor apneice la pacienţii cu apnee obstructivă de somn nepoziţională severă. Cufăr 118(4):1018-1024,

2000.

Mador MJ, Kufel TJ, Magalang UJ şi colab: Prevalenţa apneei de somn poziţional la pacienţii supuşi polisomnografiei. Cufăr 128(4):2130- 2137, 2005.

Redline S, Tishler PV: Genetica apneei în somn. Sleep Med Rev 4(6):583-602, 2000.

Riha RL: Aspecte genetice ale sindromului de apnee/hipopnee obstructivă în somn - există o legătură comună cu obezitatea? Respiraţie 78(1):5- 17, 2009.

Parohia JM: Aspecte genetice şi imunologice ale somnului şi tulburărilor de somn. Cufăr 143(5):1489-1499, 2013.

Patel SR, Larkin EK, Redline S: Baza genetică comună pentru măsurile de apnee obstructivă în somn şi adipozitate. Int J Obes (Londra) 32(5):795- 800, 2008.

Riha RL, Gislasson T, Diefenbach K: Fenotipul şi genotipul sindromului de apnee/hipopnee obstructivă în somn la adulţi. Eur Respir J 33(3):646-655, 2009.

Patel SR, Goodloe R, De G şi colab.: Asociaţia locilor genetici cu apnee în somn la americani europeni şi afro-americani: Resursa Asociaţiei Genelor Candidate (CARe). PLoS ONE 7(11):e48836,

2012.

Grunstein RR, Sullivan CE: Apneea în somn şi hipotiroidismul: mecanisme şi management. Am J Med 85(6):775-779, 1988.

Attal P, Chanson P: Aspecte endocrine ale apneei obstructive de somn. J Clin Endocrinol Metab 95(2):483-495, 2010.

Kapur VK, Koepsell TD, deMaine J, et al: Asocierea hipotiroidismului şi apneei obstructive în somn. Am J Respir Crit Care Med 158(5 Pt 1):1379-1383, 1998.

Grunstein RR, Ho KY, Sullivan CE: Apneea în somn în acromegalie. Ann Intern Med 115(7):527-532, 1991.

Tasali E, Van Cauter E, Ehrmann DA: Sindromul ovarului polichistic şi apnee obstructivă în somn. Sleep Med Clin 3(1):3 7-46,

2008.

Tasali E, Chapotot F, Leproult R, et al: Tratamentul apneei obstructive de somn îmbunătăţeşte funcţia cardiometabolică la femeile tinere obeze cu sindromul ovarului polichistic. J Clin Endocrinol Metab 96(2):365-374, 2011.

Franklin KA, Gislason T, Omenaas E, et al: Influenţa fumatului activ şi pasiv asupra sforăitului obişnuit. Am J Respir Crit Care Med 170(7):799-803, 2004.

Stradling JR, Crosby JH: Predictorii şi prevalenţa apneei obstructive în somn şi a sforăitului la 1001 bărbaţi de vârstă mijlocie. Thorax 46(2):85-90, 1991.

Newman AB, Nieto FJ, Guidry U, şi colab.: Relaţia dintre respiraţia tulburată de somn şi factorii de risc pentru bolile cardiovasculare: Studiul privind sănătatea inimii în somn. Am J Epidemiol 154(1):50-59, 2001.

Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, et al: Fumatul ca factor de risc pentru respiraţia tulburată de somn. Arch Intern Med 154(19):2219-2224,

1994.

Vecchio LM, Grace KP, Liu H şi colab.: Efectele motorii centrale ale etanolului asupra respiraţiei dependente de stare vs. J Appl Physiol 108(2):387-400,

2010.

Horner RL: Controlul neuronal al căilor aeriene superioare: mecanisme fiziologice integrative şi relevanţă pentru respiraţia tulburată de somn. Compr Physiol 2(1):479-535, 2012.

Young T, Palta M, Dempsey J, şi colab.: Apariţia respiraţiei tulburări de somn în rândul adulţilor de vârstă mijlocie. New Engl J Med 328:1230-1235, 1993.

Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, et al: Prevalenţa obezităţii şi tendinţele în distribuţia indicelui de masă corporală printre adulţii din SUA, 1999

JAMA 307(5):491-497, 2012.

Peppard PE, Young T, Barnet JH, et al: Creşterea prevalenţei respiraţiei tulburări de somn la adulţi. Am J Epidemiol 177(9):1006-1014,

2013.

Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM şi colab.: Prevalenţa respiraţiei tulburări de somn la femei: efectele genului. Am J Respir Crit Care Med 163(3 Pt 1):608-613, 2001.

Young T, Finn L, Austin D şi colab.: Statutul de menopauză şi respiraţia tulburată de somn în Studiul de cohortă de somn din Wisconsin. Am J Respir Crit Care Med 167(9):1181-1185, 2003.

Shahar E, Redline S, Young T, et al: Terapia de substituţie hormonală şi respiraţia tulburată de somn. Am J Respir Crit Care Med 167(9): 1186-1192, 2003.

Saaresranta T, Polo O: Respiraţie şi hormoni tulburări de somn. Eur Respir J 22(1):161-172, 2003.

Young T, Shahar E, Nieto FJ şi colab.: Predictorii respiraţiei tulburări de somn la adulţii care locuiesc în comunitate: Studiul privind sănătatea inimii în somn. Arch Intern Med 162(8):893-900, 2002.

Redline S, Tishler PV, Hans MG şi colab: Diferenţele rasiale în respiraţia tulburată de somn la afro-americani şi caucazieni. Am J Respir Crit Care Med 155(1):186-192, 1997.

Ancoli-Israel S, Klauber MR, Stepnowsky C şi colab.: Respiraţia tulburată de somn la vârstnicii afro-americani. Am J Respir Crit Care Med 152(6 Pt 1):1946-1949, 1995.

O'Connor GT, Lind BK, Lee ET, şi colab.: Variaţia simptomelor respiraţiei tulburări de somn cu rasă şi etnie: Studiul privind sănătatea inimii în somn Sleep 26(1):74-79, 2003.

Schmidt-Nowara WW, Coultas DB, Wiggins C şi colab.: Snoring in a Hispanic-American population. Factori de risc şi asociere cu hipertensiunea arterială şi alte morbidităţi. Arch Intern Med 150(3):597- 601, 1990.

Yamagishi K, Ohira T, Nakano H şi colab: Comparaţie interculturală a prevalenţei respiraţiei tulburări de somn în rândul americanilor şi japonezilor. Eur Respir J 36(2):379-384, 2010.

Ip MS, Lam B, Lauder IJ, et al: Un studiu comunitar al respiraţiei tulburări de somn la bărbaţii chinezi de vârstă mijlocie din Hong Kong. Cufăr 119(1):62-69, 2001.

Mirrakhimov AE, Sooronbaev T, Mirrakhimov EM: Prevalenţa apneei obstructive de somn la adulţii asiatici: o revizuire sistematică a literaturii. BMC Pulm Med 13:10, 2013.

Brouillette RT, Horwood L, Constantin E, et al: Childhood sleep apnea and neighborhood disadvantage. J Pediatr 158(5):789-795.e781,

2011.

Spilsbury JC, Storfer-Isser A, Kirchner HL, et al: Neighborhood disadvantage ca factor de risc pentru apneea obstructivă în somn la copii. J Pediatr 149(3):342-347, 2006.

Zanobetti A, Redline S, Schwartz J, et al: Asociaţii de PM10 cu somn şi respiraţie tulbure de somn la adulţi din şapte zone urbane din SUA. Am J Respir Crit Care Med 182(6):819-825, 2010.

Billings ME, Auckley D, Benca R şi colab.: Rasa şi socioeconomia rezidenţială ca predictori ai aderării la CPAP. Somn 34(12):1653-1658,

2011.

Billings ME, Rosen CL, Wang R, et al: Este relaţia dintre rasă şi aderenţa continuă la presiunea pozitivă a căilor respiratorii mediată de durata somnului? Sleep 36(2):221-22 7, 2013.

Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, et al: Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. Sleep 14(6):486-495, 1991.

Bixler EO, Vgontzas AN, Ten HT, et al: Efectele vârstei asupra apneei de somn la bărbaţi: I. Prevalenţă şi severitate. Am J Respir Crit Care Med 157(1):144-148, 1998.

Launois SH, Pepin JL, Levy P: Apneea în somn la vârstnici: o entitate specifică? Sleep Med Rev 11(2):87-97, 2007.

Martinez-Garcia MA, Campos-Rodriguez F, Catalan-Serra P, şi colab.: Mortalitatea cardiovasculară în apneea obstructivă a somnului la vârstnici: rolul tratamentului cu presiune pozitivă continuă pe termen lung a căilor respiratorii: un studiu observaţional prospectiv. Am J Respir Crit Care Med 186(9): 909-916, 2012.

Champagne KA, Kimoff RJ, Barriga PC şi colab.: Respiraţie tulburată de somn la femeile de vârstă fertilă şi în timpul sarcinii. Indian J Med Res 131:285-301, 2010.

Pamidi S, Pinto LM, Marc I şi colab: Respiraţia maternă tulburată de somn şi rezultatele adverse ale sarcinii: o revizuire sistematică şi metaanaliza. Am J Obstet Gynecol (13):10, 2013.

Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, et al: Utilizarea chestionarului Berlin pentru a identifica pacienţii cu risc pentru sindromul de apnee în somn. Ann Intern Med 131(7):485-491, 1999.

Chung F, Subramanyam R, Liao P, et al: Scorul Bang indică o probabilitate mare de apnee obstructivă în somn. Br J Anaesth 108(5):768-775, 2012.

Crocker BD, Olson LG, Saunders NA şi colab.: Estimarea probabilităţii respiraţiei perturbate în timpul somnului înainte de un studiu de somn. Am Rev Respir Dis 142(1):14-18, 1990.

Maislin G, Pack AI, Kribbs NB şi colab.: Un ecran de sondaj pentru predicţia apneei. Sleep 18(3):158-166, 1995.

Deegan PC, McNicholas WT: Valoarea predictivă a caracteristicilor clinice pentru sindromul de apnee obstructivă în somn. Eur Respir J 9(1):117-124, 1996.

Flemons WW, Whitelaw WA, Brant R şi colab.: Raporturi de probabilitate pentru o regulă de predicţie clinică a apneei în somn. Am J Respir Crit Care Med 150(5 Pt 1):1279-1285, 1994.

Rauscher H, Popp W, Zwick H: Model pentru investigarea sforăitorilor cu suspiciune de apnee în somn. Thorax 48(3):2 75-2 79, 1993.

Rowley JA, Aboussouan LS, Badr MS: Utilizarea formulelor de predicţie clinică în evaluarea apneei obstructive în somn. Sleep 23(7): 929-938, 2000.

Flemons WW, Douglas NJ, Kuna ST şi colab: Accesul la diagnostic şi tratament al pacienţilor cu suspiciune de apnee în somn. Am J Respir Crit Care Med 169(6):668-672, 2004.

Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, et al: Ghid clinice pentru utilizarea monitoarelor portabile nesupravegheate în diagnosticul apneei obstructive de somn la pacienţii adulţi. Grupul operativ de monitorizare portabilă al Academiei Americane de Medicină a Somnului. J Clin Sleep Med 3(7):737-747, 2007.

Kuna ST: Testare cu monitor portabil: o strategie alternativă pentru gestionarea pacienţilor cu apnee obstructivă în somn. Respir Care 55(9):1196- 1215, 2010.

Davis KA, Cantor C, Maus D şi colab.: O cauză neurologică a sufocării recurente în timpul somnului. J Clin Sleep Med 4(6):586-587, 2008.

Engleman HM, Douglas NJ: Somn. 4: somnolenţă, funcţie cognitivă şi calitatea vieţii în sindromul de apnee/hipopnee obstructivă în somn. Thorax 59(7):618-622, 2004.

Chervin RD: Somnolenţă, oboseală, oboseală şi lipsă de energie în apneea obstructivă de somn. Cufăr 118(2):3 72-3 79, 2000.

Tregear S, Reston J, Schoelles K şi colab: Apnee obstructivă în somn şi risc de accident auto: revizuire sistematică şi meta-analiză. J Clin Sleep Med 5(6):573-581, 2009.

Strohl KP Brown DB, Collop N, et al: Un ghid oficial de practică clinică a Societăţii Toracice Americane: apnee în somn, somnolenţă şi risc de conducere la şoferii necomerciali. O actualizare a unei declaraţii din 1994. Am J Respir Crit Care Med 187(11):1259-1266, 2013.

Herscovitch J, Broughton R: Sensibilitatea scalei de somnolenţă Stanford la efectele privării parţiale de somn cumulative şi a somnului excesiv de recuperare. Sleep 4(1):83-91, 1981.

Littner MR, Kushida C, Wise M, et al: Parametrii de practică pentru utilizarea clinică a testului de latenţă a somnului multiplu şi menţinerea testului de veghe. Sleep 28(1):113-121, 2005.

Sullivan SS, Kushida CA: Test de latenţă a somnului multiplu şi test de menţinere a stării de veghe. Cufăr 134(4):854-861, 2008.

Bennett LS, Stradling JR, Davies RJ: Un test comportamental pentru a evalua somnolenţa diurnă în apneea obstructivă în somn. J Sleep Res 6(2):142-145, 1997.

Krieger AC, Ayappa I, Norman RG, et al: Comparaţie între menţinerea testului de veghe (MWT) cu un test comportamental modificat (OSLER) în evaluarea somnolenţei diurne. J Sleep Res 13(4):407-411, 2004.

Ahmed I, Thorpy M: Caracteristici clinice, diagnostic şi tratament al narcolepsiei. Clin Chest Med 31(2):371-381, 2010.

Koziorynska EI, Rodriguez AJ: Narcolepsie: abordare clinică a etiologiei, diagnosticului şi tratamentului. Rev Neurol Dis 8(3-4):e97-e106,

2011.

Morgenthaler TI, Kapur VK, Brown T şi colab.: Parametrii de practică pentru tratamentul narcolepsiei şi a altor hipersomnii de origine centrală. Sleep 30(12):1705-1711, 2007.

Mignot EJ: Un ghid practic pentru terapia narcolepsiei şi sindroamelor de hipersomnie. Neurother 9(4):739-752, 2012.

Alshaikh MK, Tricco AC, Tashkandi M şi colab: Oxibat de sodiu pentru narcolepsie cu cataplexie: revizuire sistematică şi meta-analiză. J Clin Sleep Med 8(4):451-458, 2012.

Ondo WG: Sindromul picioarelor nelinistite. Neurol Clin 27(3):779-799, vii,

2009.

Trenkwalder C, Hogl B, Winkelmann J: Progrese recente în diagnosticul, genetica şi tratamentul sindromului picioarelor neliniştite. J Neurol 256(4):539-553, 2009.

Aurora RN, Kristo DA, Bista SR şi colab.: Tratamentul sindromului picioarelor nelinistite şi al tulburării de mişcare periodică a membrelor la adulţi - o actualizare pentru 2012: parametrii de practică cu o revizuire sistematică bazată pe dovezi şi meta-analize: un ghid de practică clinică a Academiei Americane de Medicină a Somnului. Sleep 35(8):1039-1062, 2012.

Garcia-Borreguero D, Kohnen R, Silber MH şi colab.: Tratamentul pe termen lung al sindromului picioarelor nelinistite/boala Willis-Ekbom: ghiduri bazate pe dovezi şi îndrumări privind cele mai bune practici de consens clinic: un raport de la Grupul Internațional de Studiu pentru Sindromul picioarelor Neliniştite. Sleep Med 14(7):675-684, 2013.

Aurora RN, Casey KR, Kristo D şi colab.: Parametrii de practică pentru modificările chirurgicale ale căilor aeriene superioare pentru apneea obstructivă de somn la adulţi. Sleep 33(10):1408-1413, 2010.

Hornyak M, Scholz H, Kohnen R şi colab: Ce tratament funcţionează cel mai bine pentru sindromul picioarelor neliniştite? Meta-analize ale medicamentelor dopaminergice şi non-dopaminergice. Sleep Med Rev 18:153-164, 2014.

Hida A, Kitamura S, Mishima K: Fiziopatogenie şi patogeneza tulburărilor de somn de ritm circadian. J Physiol Anthropol 31:7, 2012.

Zee PC, Attarian H, Videnovic A: Anomalii de ritm circadian. Continuum (Minneapolis Minn) 19(1 Tulburări de somn):132-147, 2013.

Morgenthaler TI, Lee-Chiong T, Alessi C şi colab.: Parametrii de practică pentru evaluarea clinică şi tratamentul tulburărilor de somn de ritm circadian. Un raport al Academiei Americane de Medicina Somnului. Sleep 30(11):1445-1459, 2007.

Weingarten JA, Collop NA: Călătoria cu avionul: efectele privării de somn şi jet lag. Cufăr 144(4):1394-1401, 2013.

Parohia JM: Probleme legate de somn în condiţii medicale comune. Cufăr 135(2):563-572, 2009.

Verma A, Radtke RA, VanLandingham KE, et al: Rebound somn cu unde lente şi rebound REM după prima noapte de tratament cu CPAP pentru apneea în somn: corelaţie cu îmbunătăţirea subiectivă a calităţii somnului. Sleep Med 2(3):215-223, 2001.

Kingshott RN, Vennelle M, Hoy CJ şi colab.: Predictori ai îmbunătăţirii rezultatelor funcţiei de zi cu terapia CPAP. Am J Respir Crit Care Med 161(3 Pt 1):866-871, 2000.

Veasey SC, Davis CW, Fenik P şi colab.: Hipoxia intermitentă pe termen lung la şoareci: hipersomnolenţă prelungită cu leziuni oxidative ale regiunilor creierului în stare de somn. Sleep 27(2):194-201, 2004.

Li Y, Veasey SC: Neurobiologia şi neuropatofiziologia apneei obstructive de somn. Neuromolecular Med 14(3):168-179,

2012.

Nair D, Ramesh V, Li RC şi colab: Semnalizarea hormonului de eliberare a hormonului de creştere (GHRH) modulează stresul oxidativ intermitent indus de hipoxie şi deficitele cognitive la şoarece. J Neurochem 127(4):531-540,

2013.

Ayalon L, Peterson S: Imagistica funcţională a sistemului nervos central în investigarea apneei obstructive în somn. Curr Opin Pulm Med 13(6):479-483, 2007.

Lal C, Strange C, Bachman D: Deteriorarea neurocognitivă în apneea obstructivă în somn. Cufăr 141(6):1601-1610, 2012.

Gozal D: Propunere CrossTalk: hipoxia intermitentă însoţită de apnee obstructivă severă în somn duce la modificări ale structurii şi funcţiei creierului. J Physiol 591(Pt 2):379-381, 2013.

Rosenzweig I, Williams SC, Morrell MJ: Viziune opusă CrossTalk: hipoxia intermitentă însoţită de apnee obstructivă severă în somn nu duce la modificări ale structurii şi funcţiei creierului. J Physiol 591(Pt 2):383-385, discuţie 387,389, 2013.

Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM şi colab.: Somnolenţă excesivă în timpul zilei într-un eşantion de populaţie generală: rolul apneei în somn, vârsta, obezitatea, diabetul şi depresia. J Clin Endocrinol Metab 90(8):4510-4515,

2005.

Pamidi S, Knutson KL, Ghods F, et al: Simptomele depresive şi obezitatea ca predictori ai somnolenţei şi a calităţii vieţii la pacienţii cu apnee obstructivă în somn legată de REM: analiză transversală a unei populaţii clinice mari. Sleep Med 12(9):82 7-831, 2011.

Ellen RL, Marshall SC, Palayew M, et al: Revizuirea sistematică a riscului de accident auto la persoanele cu apnee în somn. J Clin Sleep Med 2(2):193-200, 2006.

Tregear S, Reston J, Schoelles K, şi colab: Presiunea continuă pozitivă a căilor respiratorii reduce riscul de accident auto în rândul şoferilor cu apnee obstructivă în somn: revizuire sistematică şi meta-analiză. Sleep 33(10):1373-1380, 2010.

Hartenbaum N, Collop N, Rosen IM, et al: Apneea în somn şi operatori de vehicule comerciale: declaraţie din partea grupului de lucru comun al Colegiului American al Medicilor în Piept, Colegiul American de Medicină Ocupaţională şi Mediului şi Fundaţia Naţională pentru Somn. Cufăr 130(3):902-905, 2006.

Teng AY, Won C: Implicaţiile OSA asupra muncii şi dizabilităţilor de muncă, inclusiv şoferii. Clin Chest Med 33(4):731-744, 2012.

Howard ME, Desai AV, Grunstein RR, şi colab: Somnolenţă, respiraţie tulburată de somn şi factori de risc de accident la şoferii de vehicule comerciale. Am J Respir Crit Care Med 170(9):1014-1021, 2004.

Pack AI, Maislin G, Staley B şi colab.: Performanţă deteriorată la şoferii comerciali: rolul apneei în somn şi durata scurtă a somnului. Am J Respir Crit Care Med 174(4):446-454, 2006.

Sharwood LN, Elkington J, Stevenson M, şi colab.: Evaluarea somnolenţei şi a tulburărilor de somn la şoferii de vehicule comerciale pe distanţe lungi din Australia: auto-raportare versus un dispozitiv de monitorizare „acasă". Sleep 35(4):469-475, 2012.

Smith B, Phillips BA: Camionierii îşi conduc propria evaluare pentru apneea obstructivă în somn: o abordare colaborativă a autoevaluării online pentru apneea obstructivă în somn. J Clin Sleep Med 7(3):241-245, 2011.

Bucks RS, Olaithe M, Eastwood P: Funcţia neurocognitivă în apneea obstructivă a somnului: o meta-revizuire. Respirology 18(1):61-70, 2013.

Wallace A, Bucks RS: Memorie şi apnee obstructivă în somn: o metaanaliză. Sleep 36(2):203-220, 2013.

Olaithe M, Bucks RS: Disfuncţia executivă în OSA înainte şi după tratament: o meta-analiză. Sleep 36(9):1297-1305, 2013.

Kushida CA, Nichols DA, Holmes TH, et al: Efectele presiunii pozitive continue a căilor respiratorii asupra funcţiei neurocognitive la pacienţii cu apnee obstructivă în somn: Studiul de eficacitate pe termen lung a presiunii pozitive în apnee (MERE). Sleep 35(12):1593-1602, 2012.

Harris M, Glozier N, Ratnavadivel R şi colab: Apnee obstructivă în somn şi depresie. Sleep Med Rev 13(6):437-444, 2009.

Peppard PE, Szklo-Coxe M, Hla KM şi colab: Asocierea longitudinală a tulburărilor de respiraţie legate de somn şi depresiei. Arch Intern Med 166(16):1709-1715, 2006.

Sanchez AI, Martinez P, Miro E şi colab.: CPAP şi terapii comportamentale la pacienţii cu apnee obstructivă în somn: efecte asupra somnolenţei diurne, dispoziţiei şi funcţiei cognitive. Sleep Med Rev 13(3):223-233, 2009.

Budweiser S, Enderlein S, Jorres RA, et al: Apneea în somn este o corelaţie independentă a disfuncţiei erectile şi sexuale. J Sex Med 6(11):3147-3157, 2009.

Santos T, Drummond M, Botelho F: Disfuncţia erectilă în sindromul de apnee obstructivă în somn-prevalenţa şi determinanţii. Rev Port Pneumol 18(2):64-71, 2012.

Soukhova-O'Hare GK, Shah ZA, Lei Z şi colab.: Disfuncţie erectilă într-un model murin de apnee în somn. Am J Respir Crit Care Med 178(6):644- 650, 2008.

Liu K, Liu XS, Xiao L şi colab: Activarea NADPH oxidazei: un mecanism de disfuncţie erectilă într-un model de şobolan de apnee în somn. J Androl 33(6):1186-1198, 2012.

Budweiser S, Luigart R, Jorres RA, et al: Modificări pe termen lung ale funcţiei sexuale la bărbaţii cu apnee obstructivă în somn după iniţierea presiunii pozitive continue a căilor respiratorii. J Sex Med 10(2):524-531, 2013.

Chasens ER, Ratcliffe SJ, Weaver TE: Dezvoltarea FOSQ-10: o versiune scurtă a Chestionarului privind rezultatele funcţionale ale somnului. Sleep 32(7):915-919, 2009.

Flemons WW, Reimer MA: Proprietăţi de măsurare ale indicelui de calitate a vieţii apneei în somn de la Calgary. Am J Respir Crit Care Med 165(2):159-164, 2002.

Lacasse Y, Bureau MP, Seria F: Un nou chestionar standardizat şi autoadministrat privind calitatea vieţii, specific apneei obstructive în somn. Thorax 59(6):494-499, 2004.

Reimer MA, Flemons WW: Calitatea vieţii în tulburările de somn. Sleep Med Rev 7(4):335-349, 2003.

Giles TL, Lasserson TJ, Smith BH şi colab.: Presiunea continuă pozitivă a căilor respiratorii pentru apneea obstructivă de somn la adulţi. Cochrane Database Syst Rev (3): CD001106, 2006.

Kato M, Adachi T, Koshino Y şi colab: Apnee obstructivă în somn şi boli cardiovasculare. Circ J 73(8):1363-1370, 2009.

Bradley TD, Floras JS: Apneea obstructivă în somn şi consecinţele sale cardiovasculare. Lancet 373(9657):82-93, 2009.

Somers VK, Dyken ME, Clary MP şi colab: Mecanisme neuronale simpatice în apneea obstructivă în somn. J Clin Invest 96(4):1897-1904,

1995.

Lavie L: Inflamaţia stresului oxidativ şi disfuncţia endotelială în apneea obstructivă de somn. Front Biosci (Elite Ed) 4:1391-1403,

2012.

Arnardottir ES, Mackiewicz M, Gislason T, et al: Semnăturile moleculare ale apneei obstructive de somn la adulţi: o revizuire şi o perspectivă. Sleep 32(4):447-470, 2009.

Kohler M, Stradling JR: Mecanisme de afectare vasculară în apneea obstructivă în somn. Recenzii despre natură. Cardiology 7(12):677-685, 2010.

Drager LF, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G: Apneea obstructivă în somn: un factor de risc emergent pentru ateroscleroză. Piept 140(2):534-542,

2011.

Tasali E, Ip MS: Apnee obstructivă în somn şi sindrom metabolic: modificări în metabolismul glucozei şi inflamaţie. Proc Am Thorac Soc 5(2):207-217, 2008.

Pamidi S, Tasali E: Apnee obstructivă în somn şi diabet de tip 2: există o legătură? Front Neurol 3:126, 126, 2012.

Brooks D, Horner RL, Kozar LF şi colab: Apneea obstructivă în somn ca cauză a hipertensiunii sistemice. Dovezi de la un model canin. J Clin Invest 99(1):106-109, 1997.

Fletcher EC: Revizuire invitată: consecinţele fiziologice ale hipoxiei intermitente: tensiunea arterială sistemică. J Appl Physiol 90(4):1600-1605, 2001.

Nieto FJ, Young TB, Lind BK şi colab.: Asociaţia respiraţiei tulburări de somn, apneea în somn şi hipertensiunea arterială într-un studiu comunitar amplu. Sleep Heart Health Study JAMA 283(14):1829-1836, 2000.

Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al: Asocierea hipertensiunii arteriale şi respiraţiei tulburări de somn. Arch Intern Med 160(15):2289- 2295, 2000.

Peppard PE, Young T, Palta M, et al: Studiu prospectiv al asocierii dintre respiraţia tulburată de somn şi hipertensiune arterială. N Engl J Med 342(19):1378-1384, 2000.

O'Connor GT, Caffo B, Newman AB, et al.: Studiu prospectiv al respiraţiei tulburări de somn şi hipertensiunii arteriale: Studiul privind sănătatea inimii în somn Am J Respir Crit Care Med 179(12):1159-1164, 2009.

Cano-Pumarega I, Duran-Cantolla J, Aizpuru F, et al: Obstructive sleep apnea and systemic hypertension: longitudinal study in the general population: the Vitoria Sleep Cohort. Am J Respir Crit Care Med 184(11):1299-1304, 2011.

Marin JM, Agusti A, Villar I, et al: Asocierea între apneea obstructivă de somn tratată şi netratată şi riscul de hipertensiune arterială. JAMA 307(20):2169-2176, 2012.

Barbe F, Duran-Cantolla J, Sanchez-de-la-Torre M, şi colab: Efectul presiunii pozitive continue a căilor respiratorii asupra incidenţei hipertensiunii arteriale şi a evenimentelor cardiovasculare la pacienţii nedormiţi cu apnee obstructivă în somn: un studiu controlat randomizat. JAMA 307(20):2161-2168, 2012.

Haentjens P, Van MA, Moscariello A, şi colab: Impactul presiunii pozitive continue asupra căilor respiratorii asupra tensiunii arteriale la pacienţii cu sindrom de apnee obstructivă în somn: dovezi dintr-o meta-analiză a studiilor randomizate controlate cu placebo. Arch Intern Med 167(8):757- 764, 2007.

Alajmi M, Mulgrew AT, Fox J şi colab: Impactul terapiei cu presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii asupra tensiunii arteriale la pacienţii cu hipopnee obstructivă a apneei în somn: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate. Lung 185(2):67-72, 2007.

Montesi SB, Edwards BA, Malhotra A, et al: Efectul tratamentului continuu cu presiune pozitivă a căilor respiratorii asupra tensiunii arteriale: o revizuire sistematică şi meta-analiză a studiilor controlate randomizate. J Clin Sleep Med 8(5):587-596, 2012.

Cook NR, Cohen J, Hebert PR şi colab: Implicaţiile micilor reduceri ale tensiunii arteriale diastolice pentru prevenirea primară. Arch Intern Med 155(7):701-709, 1995.

Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, et al: Apneea obstructivă în somn: cea mai frecventă cauză secundară a hipertensiunii asociate cu hipertensiunea rezistentă. Hipertensiune arterială 58(5):811-817, 2011.

Martinez-Garcia MA, Capote F, Campos-Rodriguez F şi colab: Efectul CPAP asupra tensiunii arteriale la pacienţii cu apnee obstructivă în somn şi hipertensiune arterială rezistentă: studiul clinic randomizat HIPARCO. JAMA 310(22):2407-2415, 2013.

Pedrosa RP, Drager LF, de Paula LK şi colab.: Efectele tratamentului OSA asupra BP la pacienţii cu hipertensiune arterială rezistentă: un studiu randomizat. Cufăr 144(5):1487-1494, 2013.

Rossi VA, Stradling JR, Kohler M: Efectele apneei obstructive de somn asupra ritmului cardiac. Eur Respir J 41(6):1439-1451, 2013.

Digby GC, Baranchuk A: Apneea în somn şi fibrilaţia atrială; actualizare 2012. Curr Cardiol Rev 8(4):265-272, 2012.

Goyal SK, Sharma A: Fibrilaţia atrială în apneea obstructivă în somn. World J Cardiol 5(6):157-163, 2013.

Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E şi colab.: Asociaţia aritmiilor nocturne cu respiraţia tulburată de somn: Studiul sănătăţii inimii în somn. Am J Respir Crit Care Med 173(8):910-916, 2006.

Gami AS, Pressman G, Caples SM şi colab: Asociaţia fibrilaţiei atriale şi a apneei obstructive de somn. Circulaţie 110(4):364-367,

2004.

Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, et al: Apneea obstructivă în somn şi recurenţa fibrilaţiei atriale. Circulaţie 107(20):2589-2594, 2003.

Abe H, Takahashi M, Yaegashi H şi colab.: Eficacitatea presiunii pozitive continue a căilor respiratorii asupra aritmiilor la pacienţii cu apnee obstructivă în somn. Heart Vessels 25(1):63-69, 2010.

Fein AS, Shvilkin A, Shah D, et al: Tratamentul apneei obstructive de somn reduce riscul de recurenţă a fibrilaţiei atriale după ablaţia cu cateter. J Am Coll Cardiol 62(4):300-305, 2013.

Shahar E, Whitney CW, Redline S şi colab.: Respiraţia tulburată de somn şi bolile cardiovasculare: rezultate transversale ale studiului privind sănătatea inimii în somn. Am J Respir Crit Care Med 163(1):19-25,

2001.

Loke YK, Brown JW, Kwok CS şi colab: Asocierea apneei obstructive în somn cu riscul de evenimente cardiovasculare grave: o revizuire sistematică şi meta-analiză. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 5(5):720-728,

2012.

Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB şi colab.: Studiu prospectiv al apneei obstructive în somn şi al bolii coronariene incidente şi al insuficienţei cardiace: studiul sănătăţii inimii în somn. Circulaţie 122(4):352-360, 2010.

Lee CH, Khoo SM, Tai BC şi colab: Apnee obstructivă în somn la pacienţii internaţi pentru infarct miocardic acut. Prevalenţa, predictorii şi efectul asupra perfuziei microvasculare. Cufăr 135(6):1488-1495,

2009.

Mooe T, Franklin KA, Holmstrom K şi colab: tulburări de respiraţie în somn şi boală coronariană: prognostic pe termen lung. Am J Respir Crit Care Med 164(10 Pt 1):1910-1913, 2001.

Valham F, Mooe T, Rabben T, et al: Risc crescut de accident vascular cerebral la pacienţii cu boală coronariană şi apnee în somn: o urmărire de 10 ani. Circulaţie 118(9):955-960, 2008.

Correia LC, Souza AC, Garcia G şi colab: Apneea obstructivă în somn afectează rezultatele spitaliceşti ale pacienţilor cu sindroame coronariene acute fără denivelare ST. Sleep 35(9):1241-1245a, 2012.

Milleron O, Pilliere R, Foucher A, et al: Beneficiile tratamentului obstructiv al apneei în somn în boala arterei coronariene: un studiu de urmărire pe termen lung. Eur Heart J 25(9):728-734, 2004.

Cassar A, Morgenthaler TI, Lennon RJ, et al: Tratamentul apneei obstructive în somn este asociat cu scăderea morţii cardiace după intervenţia coronariană percutanată. J Am Coll Cardiol 50(14): 1310-1314, 2007.

Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E şi colab.: Rezultate cardiovasculare pe termen lung la bărbaţii cu apnee-hipopnee obstructivă în somn cu sau fără tratament cu presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii: un studiu observaţional. Lancet 365(9464):1046-1053, 2005.

McEvoy RD, Anderson CS, Antic NA şi colab.: Studiul privind punctele finale cardiovasculare ale apneei în somn (SAVE): justificare şi faza de pornire. J Thorac Dis 2(3):138-143, 2010.

Peker Y, Glantz H, Thunstrom E şi colab.: Motivaţia şi proiectarea intervenţiei randomizate cu CPAP în boala arterei coronare şi studiul Apneea în somn-RICCADSA. Scand Cardiovasc J 43(1):24-31, 2009.

Esquinas C, Sanchez-de-la Torre M, Aldoma A şi colab.: Motivaţia şi metodologia impactului presiunii pozitive continue a căilor respiratorii asupra pacienţilor cu SCA şi OSA nonsleepy: Trial ISAACC. Clin Cardiol 36(9):495-501, 2013.

Craig SE, Kohler M, Nicoll D şi colab.: Presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii îmbunătăţeşte somnolenţa, dar nu riscul vascular calculat la pacienţii cu apnee obstructivă în somn minim simptomatică: studiul controlat randomizat MOSAIC. Torax 67(12):1090-1096,

2012.

Kohler M, Craig S, Pepperell JC şi colab: CPAP îmbunătăţeşte funcţia endotelială la pacienţii cu OSA minim simptomatică: rezultate dintr-un studiu subgrup al studiului MOSAIC. Cufăr 144(3):896-902, 2013.

Yaggi HK, Concato J, Kernan WN şi colab: Apneea obstructivă în somn ca factor de risc pentru accident vascular cerebral şi deces. N Engl J Med 353(19):2034-2041,

2005.

Arzt M, Young T, Finn L şi colab: Asociaţia respiraţiei tulburări de somn şi apariţia unui accident vascular cerebral. Am J Respir Crit Care Med 172(11):1447-1451, 2005.

Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ şi colab: Apnee obstructivă în somn - hipopnee şi accident vascular cerebral incident: studiul sănătăţii inimii în somn. Am J Respir Crit Care Med 182(2):269-277, 2010.

Parra O, Arboix A, Bechich S, şi colab.: Cursul în timp al tulburărilor de respiraţie legate de somn în primul accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu. Am J Respir Crit Care Med 161:375-380, 2000.

Johnson KG, Johnson DC: Frecvenţa apneei în somn la pacienţii cu AVC şi AIT: o meta-analiză. J Clin Sleep Med 6(2):131-137,

2010.

Birkbak J, Clark AJ, Rod NH: Efectul respiraţiei tulburări de somn asupra rezultatului accidentului vascular cerebral şi al atacului ischemic tranzitoriu: o revizuire sistematică. J Clin Sleep Med 10(1):103-108, 2014.

Javaheri S, Javaheri S, Javaheri A: apnee în somn, insuficienţă cardiacă şi hipertensiune pulmonară. Curr Heart Fail Rep 10(4):315-320, 2013.

Parker JD, Brooks D, Kozar LF, et al: Efectele acute şi cronice ale obstrucţiei căilor respiratorii asupra performanţei ventricularului stâng canin. Am J Respir Crit Care Med 160(6):1888-1896, 1999.

Sun H, Shi J, Li M, şi colab: Impactul tratamentului cu presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii asupra fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng la pacienţii cu apnee obstructivă în somn: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate. PLoS ONE 8(5):e62298, 2013.

Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS şi colab.: Hemodinamica în apneea indusă de somn. Studii în timpul stării de veghe şi somn. Ann Intern Med 85(6):714-719, 1976.

Motta J, Guilleminault C, Schroeder JS şi colab: Traheostomie şi modificări hemodinamice în apneea care induce somnul. Ann Intern Med 89(4):454-458, 1978.

Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, et al: Hemodinamica pulmonară în sindromul de apnee obstructivă în somn. Rezultate la 220 de pacienţi consecutivi. Cufăr 109(2):380-386, 1996.

Laks L, Lehrhaft B, Grunstein RR, et al: Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnea. Eur Respir J 8(4):537-541, 1995.

Bradley TD, Rutherford R, Grossman RF şi colab: Rolul hipoxemiei diurne în patogeneza insuficienţei cardiace drepte în sindromul de apnee obstructivă în somn. Am Rev Respir Dis 131(6):835-839, 1985.

Fletcher EC, Schaaf JW, Miller J şi colab.: Sechele cardiopulmonare pe termen lung la pacienţii cu apnee în somn şi boală pulmonară cronică. Am Rev Respir Dis 135(3):525-533, 1987.

Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez A, et al: Hipertensiunea pulmonară în apneea obstructivă a somnului: efectele presiunii pozitive continue a căilor respiratorii: un studiu încrucişat randomizat, controlat. Eur Heart J 27(9):1106-1113, 2006.

Pamidi S, Wroblewski K, Broussard J, şi colab: Apneea obstructivă a somnului la bărbaţii slabi tineri: impact asupra sensibilităţii şi secreţiei la insulină. Diabetes Care 35(11):2384-2389, 2012.

Resnick HE, Redline S, Shahar E, et al: Diabet şi tulburări de somn: constatări din Studiul de sănătate a inimii în somn. Diabetes Care 26(3):702-709, 2003.

Foster GD, Sanders MH, Millman R şi colab.: Apneea obstructivă în somn printre pacienţii obezi cu diabet de tip 2. Diabetes Care 32(6):1017-1019, 2009.

Young T, Finn L, Peppard PE şi colab: tulburări de respiraţie şi mortalitate în somn: urmărirea pe 18 ani a cohortei de somn din Wisconsin. Sleep 31(8):1071-1078, 2008.

Marshall NS, Wong KK, Liu PY şi colab: Apneea în somn ca factor de risc independent pentru mortalitatea de toate cauzele: Studiul de sănătate Busselton. Sleep 31(8):1079-1085, 2008.

Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL şi colab.: Respiraţia şi mortalitatea tulburărilor de somn: un studiu de cohortă prospectiv. PLoS Med 6(8):e1000132, 2009.

Gami AS, Olson EJ, Shen WK, et al: Apneea obstructivă în somn şi riscul de moarte subită cardiacă: un studiu longitudinal pe 10.701 de adulţi. J Am Coll Cardiol 62(7):610-616, 2013.

Nieto FJ, Peppard PE, Young T şi colab.: Respiraţia tulburată de somn şi mortalitatea prin cancer: rezultate din Studiul de cohortă a somnului din Wisconsin. Am J Respir Crit Care Med 186(2):190-194, 2012.

Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, Martinez M şi colab: Asociere între apneea obstructivă în somn şi incidenţa cancerului într-o cohortă spaniolă multicentrică mare. Am J Respir Crit Care Med 187(1):99-105, 2013.

Almendros I, Montserrat JM, Torres M, et al: Obezitatea şi hipoxia intermitentă cresc creşterea tumorii într-un model de şoarece de apnee în somn. Sleep Med 13(10):1254-1260, 2012.

Tuomilehto HP, Seppa JM, Partinen MM şi colab.: Intervenţie în stil de viaţă cu scădere în greutate: tratament de primă linie în apneea obstructivă uşoară în somn. Am J Respir Crit Care Med 179(4):320-327, 2009.

Johansson K, Hemmingsson E, Harlid R şi colab.: Efecte pe termen lung ale dietei cu energie foarte scăzută asupra apneei obstructive de somn în cohortă derivată

din studiu randomizat controlat: studiu prospectiv observaţional de urmărire. BMJ 342:d3017, 2011.

Kuna ST, Reboussin DM, Borradaile KE, et al: Efectul pe termen lung al pierderii în greutate asupra severităţii apneei obstructive în somn la pacienţii obezi cu diabet de tip 2. Sleep 36(5):641-649a, 2013.

Ferland A, Poirier P: Seria F: Sibutramină versus presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii la pacienţii obezi cu apnee obstructivă de somn. Eur Respir J 34(3):694-701, 2009.

Phillips CL, Yee BJ, Trenell MI, et al: Modificări ale adipozităţii regionale şi ale funcţiei cardio-metabolice în urma unui program de scădere în greutate cu sibutramină la bărbaţii obezi cu apnee obstructivă de somn. J Clin Sleep Med 5(5):416-421, 2009.

Winslow DH, Bowden CH, DiDonato KP şi colab.: Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo al unei formulări orale, cu eliberare prelungită de fentermină/topiramat pentru tratamentul apneei obstructive de somn la adulţii obezi. Sleep 35(11):1529-1539, 2012.

Pannain S, Mokhlesi B: Chirurgia bariatrică şi impactul acesteia asupra arhitecturii somnului, respiraţiei tulburări de somn şi metabolismului. Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 24(5):745-761, 2010.

Greenburg DL, Lettieri CJ, Eliasson AH: Efectele pierderii în greutate chirurgicale asupra măsurilor de apnee obstructivă în somn: o meta-analiză. Am J Med 122(6):535-542, 2009.

Randerath WJ, Verbraecken J, Andreas S, et al: Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnea. Eur Respir J 37(5):1000-1028, 2011.

Lim J, Lasserson TJ, Fleetham J, et al: Oral appliances for obstructive sleep apnea. Cochrane Database Syst Rev (4):CD004435, 2003.

Kushida CA, Morgenthaler TI, Littner MR, et al: Parametrii de practică pentru tratamentul sforăitului şi apneei obstructive de somn cu aparate orale: o actualizare pentru 2005. Sleep 29(2):240-243, 2006.

Phillips CL, Grunstein RR, Darendeliler MA, et al: Rezultatele de sănătate ale presiunii pozitive continue a căilor respiratorii versus tratamentul cu aparate orale pentru apneea obstructivă în somn: un studiu controlat randomizat. Am J Respir Crit Care Med 187(8):879-887, 2013.

Kushida CA, Chediak A, Berry RB, et al: Ghid clinici pentru titrarea manuală a presiunii pozitive a căilor respiratorii la pacienţii cu apnee obstructivă în somn. J Clin Sleep Med 4(2):157-171, 2008.

Patel SR, White DP Malhotra A, et al: Terapia continuă cu presiune pozitivă a căilor respiratorii pentru tratarea somnolenţei într-o populaţie diversă cu apnee obstructivă în somn: rezultatele unei meta-analize. Arch Intern Med 163(5):565-571, 2003.

Gay P, Weaver T, Loube D şi colab: Evaluarea tratamentului cu presiune pozitivă a căilor respiratorii pentru tulburările de respiraţie legate de somn la adulţi. Sleep 29(3):381-401, 2006.

Weaver TE, Mancini C, Maislin G, et al: Tratamentul continuu cu presiune pozitivă a căilor respiratorii la pacienţii adormiţi cu apnee obstructivă în somn mai uşoară: rezultatele studiului clinic randomizat CPAP Apnea Trial North American Program (CATNAP). Am J Respir Crit Care Med 186(7):677-683, 2012.

Wozniak DR, Lasserson TJ, Smith I: Intervenţii educaţionale, de susţinere şi comportamentale pentru a îmbunătăţi utilizarea aparatelor de presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii la adulţii cu apnee obstructivă în somn. Cochrane Database Syst Rev (1):CD007736, 2014.

Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, et al: Parametrii de practică pentru utilizarea dispozitivelor de presiune pozitivă continuă şi binivel pentru a trata pacienţii adulţi cu tulburări de respiraţie legate de somn. Sleep 29(3):375-380, 2006.

Schwab RJ, Badr SM, Epstein LJ, et al: O declaraţie oficială a societăţii toracice americane: sisteme de urmărire a aderenţei presiunii pozitive continue a căilor respiratorii. Strategiile optime de monitorizare şi măsurile de rezultat la adulţi. Am J Respir Crit Care Med 188(5):613-620,

2013.

Budhiraja R, Parthasarathy S, Drake CL, et al: Utilizarea timpurie a CPAP identifică aderarea ulterioară la terapia CPAP. Sleep 30(3):320-324, 2007.

Sanders MH, Kern N: Apneea obstructivă în somn tratată prin presiuni pozitive inspiratorii şi expiratorii ajustate în mod independent prin mască nazală. Implicaţii fiziologice şi clinice. Chest 98(2):317-324, 1990.

Smith I, Lasserson TJ: Modificarea presiunii pentru îmbunătăţirea utilizării aparatelor cu presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii la adulţii cu apnee obstructivă în somn. Cochrane Database Syst Rev (4): CD003531, 2009.

Pepin JL, Muir JF, Gentina T şi colab: Reducerea presiunii în timpul expiraţiei la pacienţii cu apnee de somn trataţi cu presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii. Cufăr 136(2):490-497, 2009.

2 71. Morgenthaler TI, Aurora RN, Brown T, et al: Parametrii de practică pentru utilizarea dispozitivelor de presiune pozitivă continuă autotitrare a căilor respiratorii pentru titrarea presiunilor şi tratarea pacienţilor adulţi cu sindrom de apnee obstructivă în somn: o actualizare pentru 2007. Un raport al Academiei Americane de Medicină a Somnului. Sleep 31(1):141-147, 2008.

2 72. Ip S, D'Ambrosio C, Patel K, et al: Auto-titrarea versus presiunea continuă a căilor respiratorii pozitive fixe pentru tratamentul apneei obstructive de somn: o revizuire sistematică cu meta-analize. Syst Rev 1:20, 2012.

2 73. Caples SM, Rowley JA, Prinsell JR, et al: Modificări chirurgicale ale căilor aeriene superioare pentru apneea obstructivă în somn la adulţi: o revizuire sistematică şi meta-analiză. Sleep 33(10):1396-1407, 2010.

274. Mason M, Welsh EJ, Smith I: Terapia medicamentoasă pentru apneea obstructivă în somn la adulţi. Cochrane Database Syst Rev (5):CD003002, 2013.

2 75. Qaseem A, Holty JE, Owens DK, et al: Management of obstructive sleep apnee in adults: a clinical practice guideline of the American College of Physicians. Ann Intern Med 2013.

2 76. Berry RB, Kryger MH, Massie CA: Un nou dispozitiv de presiune a căilor respiratorii pozitive expiratorii nazale (EPAP) pentru tratamentul apneei obstructive de somn: un studiu controlat randomizat. Sleep 34(4):479-485, 2011.

Rossi VA, Winter B, Rahman NM, et al: Efectele Provent asupra apneei obstructive de somn moderate până la severe în timpul retragerii continue a terapiei cu presiune pozitivă a căilor respiratorii: un studiu controlat randomizat. Thorax 68(9):854-859, 2013.

Eastwood PR, Barnes M, Walsh JH şi colab.: Tratarea apneei obstructive de somn cu stimulare a nervului hipoglos. Sleep 34(11):1479- 1486, 2011.

Mwenge GB, Rombaux P, Dury M şi colab: Neurostimulare hipoglosă direcţionată pentru apneea obstructivă a somnului: un studiu pilot de 1 an. Eur Respir J 41(2):360-367, 2013.

Strollo PJ Jr, Soose RJ, Maurer JT, et al: Stimularea căilor respiratorii superioare pentru apneea obstructivă în somn. N Engl J Med 3 70(2):139-149, 2014.

Kaw R, Chung F, Pasupuleti V şi colab: Meta-analiză a asocierii dintre apneea obstructivă în somn şi rezultatul postoperator. Br J Anaesth 109(6):897-906, 2012.

Vasu TS, Grewal R, Doghramji K: Sindromul de apnee obstructivă în somn şi complicaţiile perioperatorii: o revizuire sistematică a literaturii. J Clin Sleep Med 8(2):199-207, 2012.

Gross JB, Bachenberg KL, Benumof JL, şi colab: Orientări practice pentru managementul perioperator al pacienţilor cu apnee obstructivă în somn: un raport al Societăţii Americane de Anestezologi Task Force privind managementul perioperator al pacienţilor cu apnee obstructivă în somn. Anestezie 104(5):1081-1093, test 1117-1088,

2006.

Adesanya AO, Lee W, Greilich NB, et al: Managementul perioperator al apneei obstructive de somn. Cufăr 138(6):1489-1498, 2010.

Joshi GP, Ankichetty SP, Gan TJ, et al: Declaraţia de consens al Societăţii pentru Anestezie Ambulatorie privind selecţia preoperatorie a pacienţilor adulţi cu apnee obstructivă în somn programată pentru intervenţia chirurgicală ambulatorie. Anesth Analg 115(5):1060-1068, 2012.

Pack AI: Respiraţia tulburată de somn: accesul este problema. Am J Respir Crit Care Med 169(6):666-667, 2004.

Chai-Coetzer CL, Antic NA, McEvoy RD: Modele ambulatorii de îngrijire pentru apneea obstructivă în somn: Diagnostic şi management. Respirology 18(4):605-615, 2013.

Mulgrew AT, Fox N, Ayas NT şi colab: Diagnostic şi management iniţial al apneei obstructive de somn fără polisomnografie: un studiu de validare randomizat. Ann Intern Med 146(3):157-166, 2007.

Berry RB, Hill G, Thompson L şi colab.: Monitorizare portabilă şi autotitrare versus polisomnografie pentru diagnosticul şi tratamentul apneei în somn. Sleep 31(10):1423-1431, 2008.

Skomro RP, Gjevre J, Reid J, şi colab.: Rezultatele diagnosticului şi tratamentul la domiciliu al apneei obstructive de somn. Cufăr 138(2):257-263,

2010.

Kuna ST, Gurubhagavatula I, Maislin G şi colab: Noninferioritatea rezultatului funcţional în managementul ambulator al apneei obstructive de somn. Am J Respir Crit Care Med 183(9):1238-1244, 2011.

Rosen CL, Auckley D, Benca R, şi colab.: Un studiu randomizat pe mai multe locuri de studii portabile de somn şi autotitrarea presiunii pozitive a căilor respiratorii versus polisomnografie de laborator pentru diagnosticul şi tratamentul apneei obstructive în somn: studiul HomePAP. Sleep 35(6):757-767, 2012.

Kimoff RJ: A trata sau a nu trata: poate un monitor portabil să ghideze în mod fiabil luarea deciziilor în apneea în somn? Am J Respir Crit Care Med 184(8):871-872, 2011.

Antic NA, Buchan C, Esterman A şi colab.: Un studiu controlat randomizat de îngrijire condusă de asistente pentru apneea obstructivă de somn simptomatică moderat-severă. Am J Respir Crit Care Med 179(6):501-508, 2009.

Chai-Coetzer CL, Antic NA, Rowland LS şi colab.: Îngrijire primară vs managementul centrului de somn specializat al apneei obstructive în somn şi al somnolenţei diurne şi al calităţii vieţii: un studiu randomizat. JAMA 309(10):997-1004, 2013.

Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, et al: Ghid clinic pentru evaluarea, managementul şi îngrijirea pe termen lung a apneei obstructive de somn la adulţi. J Clin Sleep Med 5(3):263-276, 2009.

APNEE CENTRALĂ DE SOMMN

CLODAGH M. RYAN, MB, BCh, BAO, MD • T. DOUGLAS BRADLEY, MD

CLASIFICAREA SOMNULUI CENTRAL Apneea centrală a somnului nonhipercapnic

APNEA

Apneea centrală de somn hipercapnică

INTRODUCERE

O apnee centrală în somn (CSA) rezultă dintr-o abolire tranzitorie a impulsului respirator central către muşchii respiratori care duce la oprirea fluxului de aer; aceasta se datorează

cel mai adesea unei scăderi a Pco2 arterial sub pragul necesar pentru stimularea respiraţiei. Prin convenţie, la adulţi, apneea este definită ca absenţa sau reducerea fluxului de aer la mai puţin de 90% din nivelul iniţial timp de cel puţin 10 secunde. In timpul unei apnei centrale nu exista efort respirator si deci nici o miscare a peretelui toracic; acest lucru este în contrast cu apneele obstructive, în timpul cărora continuă eforturile de acţionare centrală şi respiratorie. Hipponeele pot face, de asemenea, parte dintr-o tulburare CSA. În acest caz, fluxul de aer şi volumul curent scad cu 50% până la 90% în comparaţie cu respiraţia normală timp de cel puţin 10 secunde, de obicei în asociere cu desaturarea oxigenului sau o trezire din somn, dar fără dovezi de limitare a fluxului de aer din cauza obstrucţiei căilor aeriene superioare. Distingerea hipopneei centrale de cea obstructivă poate fi dificilă în funcţie de tipul de instrumentar utilizat pentru a le detecta (a se vedea mai târziu pentru mai multe detalii).

O tulburare CSA este definită ca apnee centrală recurentă şi hipopnee în timpul somnului. Cu toate acestea, un prag clar peste care se poate spune că există o tulburare CSA nu a fost bine definit din cauza rarităţii sale relative şi a fiziopatologiei sale eterogene, a simptomelor clinice şi a complicaţiilor. Cu toate acestea, următoarele criterii - deşi destul de arbitrare - au fost propuse pentru a defini o tulburare CSA: un indice de apnee-hipopnee (AHI) de 5 până la 15 (uşor), 15 până la 30 (moderat) sau mai mare de 30 (sever), dintre care majoritatea evenimentelor sunt centrale. În mod similar, criteriile pentru un sindrom CSA nu au fost clar definite, dar includ prezenţa unei tulburări CSA însoţită de simptome, care ar putea include sforăit obişnuit, somn agitat, treziri nocturne, dureri de cap matinale, insomnie sau somnolenţă excesivă în timpul zilei (Tabelul 89-1).1,2.

DIAGNOSTICUL APNEEI CENTRALE DE SOM

Polisomnografia completă peste noapte cu instrumente capabile să detecteze efortul respirator şi limitarea fluxului de aer este necesară pentru a diagnostica CSA.3,4 Efortul respirator este cel mai bine determinat neinvaziv prin pletismografie cu inductanţă respiratorie.5-8 Tehnici cum ar fi benzile de cristal piezo-electrice, termistorii oronazale şi măsurarea presiunii nazale de eforturile centrale respiratorii nu sunt, prin urmare, nu sunt distinse de eforturile respiratorii obstructive. evenimente.9-11 Majoritatea laboratoarelor nu diferenţiază hipopneile ca fiind centrale sau obstructive, ceea ce reprezintă o problemă deoarece la pacienţii cu SAOS sau CSA, majoritatea evenimentelor respiratorii sunt hipopnee. Astfel, în multe cazuri, clasificarea tipului de tulburare de apnee în somn se face pe baza apneilor, care constituie o minoritate a evenimentelor respiratorii. Hipopneele centrale se caracterizează prin mişcarea toraco-abdominală în fază atenuată din cauza reducerii impulsului respirator şi în absenţa limitării fluxului de aer din cauza obstrucţiei căilor aeriene superioare.3 În unele cazuri, pot fi necesare tehnici mai sensibile pentru a detecta prezenţa efortului respirator sau limitarea fluxului de aer, cum ar fi măsurarea presiunii esofagiene sau a diafragmei. criteriile pentru hipoponee sunt controversate deoarece evenimentele centrale la pacienţii cu insuficienţă cardiacă sunt însoţite de mai puţină desaturare a oxigenului decât evenimentele obstructive de durată similară13 şi nu este clar în ce măsură desaturarea oxigenului contribuie la morbiditate sau mortalitate14.

CLASIFICAREA APNEEI CENTRALE DE SOMMN

CSA nu este o singură entitate de boală, ci mai degrabă include mai multe tulburări eterogene, așa cum este prezentat în Tabelul 89-2. Cu toate acestea, comun tuturor formelor de CSA este faptul că Pco2 arterial ajunge să se situeze sub nivelul necesar pentru a stimula respirația în timpul somnului (adică, pragul de apnee). Pco2 poate fi mai mic decât pragul de apnee din cauza fie o scădere a Pco2, fie o creștere a pragului de apnee. Un CSA cauzat de o creștere a pragului de apnee cu debutul somnului este ilustrat în Figura 89-1. Pe baza considerațiilor teoretice, experimentale și clinice, două mecanisme de bază distincte pot explica încetarea debitului respirator central în timpul somnului.

În primul rând, defectele absolute ale sistemului de control respirator sau ale aparatului neuromuscular respirator pot duce la apnee centrală. Astfel de defecte au ca rezultat, în general, un impuls respirator suprimat, manifestat printr-un anumit grad de hipercapnie în timpul zilei. Totuși, impactul deplin al unor astfel de defecte devine cel mai evident în timpul somnului, când impulsul neural de veghe nechimic către respirație este abolit și influența stimulatoare a inputurilor comportamentale, corticale și reticulare la neuronii respiratori din trunchiul cerebral este redusă. În această situație, respirația devine critic dependentă de sistemul de control respirator metabolic defect, rezultând

în hipercapnie mai pronunțată în timpul somnului decât în timpul stării de veghe.15,16 În acest caz, apneea centrală este declanșată de o scădere a Pco2 sub pragul de apnee dar în combinație cu un prag apneic Pco2 marcat crescut. Figura 89-2 ilustrează o apnee centrală tipică la un pacient cu CSA hipercapnic: pe măsură ce impulsul respirator se diminuează în timpul somnului, are loc o reducere treptată a volumului curent până la oprirea respirației.

În al doilea rând, fluctuațiile sau instabilitățile tranzitorii într-un sistem de control respirator altfel intact pot duce la apnee centrală. Aceste instabilități apar de obicei în timpul somnolenței și în timpul somnului ușor, fără mișcări ale ochilor (non-REM)

Figura 89-1 Diagrama schematică care arată un mecanism propus care stă la baza apneei centrale în somn la debutul somnului. Odată cu pierderea impulsului neuronal în stare de veghe față de respirație la debutul somnului, există o creștere a pragului de apnee (linia neagră etichetată Prag), PCO2 arterial (PaCO2) necesar pentru menținerea ritmului respirator. Ca rezultat, PCO2 arterial (linia albastră etichetată Arterial) care a fost prezent în timpul stării de veghe poate fi acum sub pragul PCO2 arterial pentru generarea de ritm în somn. Prin urmare, ventilația CV) scade la zero și apare apneea până când PCO2 arterială crește peste nivelul pragului pentru generarea ritmului în somn, după care respirația ritmică se reia. non-REM, mișcare nerapidă a ochilor. (De la Bradley TD, Phillipson EA: Central sleep apnee. Clin Chest Med 13:493-505, 1992.)

şi, deoarece nu există o suprimare a impulsului respirator, nivelurile arteriale de Pco2 în timpul stării de veghe sau somnului sunt normale sau scăzute. Acest tip de CSA este de obicei declanşat de o creştere bruscă a ventilaţiei care face ca Pco2 să scadă sub pragul de apnee, adesea din cauza unei excitări din somn, aşa cum este ilustrat în panoul superior din Figura 89-3. Acest tip de CSA este asociat în mod caracteristic cu respiraţia periodică, în timpul căreia apar modificări regulate recurente ale volumului curent între apnee/hipopnee centrale şi hiperpnee. Au fost dezvoltate mai multe modele teoretice şi experimentale pentru a ţine cont de astfel de fluctuaţii tranzitorii ale impulsului respirator central. Comun tuturor acestor modele este un nivel de Pco2 în timpul somnului, care scade tranzitoriu aproape de (hipopnee) sau sub (apnee) valoarea de prag critică necesară pentru menţinerea ritmului respirator regulat.

Astfel de discrepanţe tranzitorii ale nivelurilor de Pco2 apar într-o serie de condiţii, dintre care cea mai comună este trecerea de la starea de veghe la somn. Din cauza impulsului neuronal în stare de veghe de a respira, ventilaţia este mai mare şi nivelurile de Pco2 sunt mai scăzute în timpul stării de veghe decât în timpul somnului.16 Retragerea acestui impuls la trecerea de la veghe la somn are ca rezultat un nivel de Pco2 care, deşi este adecvat pentru starea de veghe, este sub valoarea potrivită pentru somn (vezi Fig. 89-1). Dacă acest nivel de Pco2 de veghe este sub valoarea pragului pentru generarea ritmului în timpul somnului, apneea va apărea la debutul somnului până când Pco2 se ridică la valoarea de prag critică când ventilaţia se va relua. Dacă somnul devine ferm stabilit în acest moment, respiraţie regulată

reia fara apnee sau hipopnee ulterioara. Cu toate acestea, la unii indivizi predispuşi la respiraţie periodică, tranziţia de la starea de veghe la somn este caracterizată de fluctuaţii repetate ale stării sistemului nervos central între „treaz” şi „adormit”. Cu fiecare trezire momentană de la somn către veghe, nivelurile de Pco2 care au fost prezente în timpul somnului reprezintă un stimul hipercapnic în timpul stării de veghe şi, prin urmare, ventilaţia creşte în conformitate cu răspunsul treaz la dioxid de carbon, rezultând o fază hiperpneică în care există o depăşire ventilatorie care determină Pco2 să scadă sub pragul de apnee în tranziţia către somn. În această schemă, magnitudinea fluctuaţiei ventilaţiei cu modificări ale stării sistemului nervos central depinde de diferenţa dintre valorile de veghe şi de somn ale Pco2 şi de abruptul răspunsului ventilator la dioxidul de carbon în timpul stării de veghe.17 Orice factor care măreşte aceste variabile sporeşte tendinţa de respiraţie periodică şi CSA.

APNEE CENTRALĂ HIPERCAPNICĂ DE SOMMN

Procesul automat de respiraţie provine din generatorul central de ritm respirator situat în puţ şi medular. Acest generator central oferă cea mai mare parte a input-ului motoneuronilor spinali responsabili de activarea muşchilor respiratori. CSA hipercapnic rezultă din procese care afectează cortexul cerebral, trunchiul cerebral, măduva spinării, muşchii sau nervii motori. CSA cu hipercapnie se prezintă aproape întotdeauna ca insuficienţă respiratorie cronică cu hipercapnie atât în timpul stării de veghe, cât şi în timpul somnului, datorită în principal unei reduceri a impulsului respirator central. La

trecerea de la starea de veghe la somn, impulsul central deja redus este redus şi mai mult, determinând o reducere treptată a ventilaţiei până la încetarea completă a impulsului respirator care duce la apnee centrale tranzitorie (vezi Fig. 89-2). Coincidentă cu această reducere a ventilaţiei, Pco2 creşte şi So2 arterial scade. Spre deosebire de CSA non-hipercapnic, apneele şi hipopneele sunt mai frecvente în timpul somnului REM decât somnul non-REM, datorită unei reduceri suplimentare a impulsului ventilatorului şi paraliziei parţiale a muşchilor respiratori în somnul REM.18

Forme secundare de hipercapnic central

Apneea în somn

Boli de dezvoltare şi degenerative. Trunchiul cerebral include medularul, creierul mediu şi puţul. Deşi controlerul respirator central este localizat predominant în medular, acesta are proiecţii către alte zone ale trunchiului cerebral. Bolile care afectează trunchiul cerebral, cum ar fi tumorile, accidentul vascular cerebral, malformaţiile Chiari şi bolile neurodegenerative, pot induce hipoventilaţia şi CSA printr-un număr de mecanisme, cum ar fi (1) compresia fizică a trunchiului cerebral care duce la deteriorarea centrului respirator şi a sistemului de activare reticular, (2) întinderea nervilor cranieni inferiori din nervii cranieni inferiori care transportă leziunile carotidiene şi ale nervilor periferici. la medular, (3) epuizarea neuronilor respiratori medulari chimiosensibili,19 sau (4) degenerarea generatorului de model central situat în pontul dorsolateral.

Malformaţiile Chiari sunt anomalii congenitale ale joncţiunii craniocervicale cu deplasarea în jos a structurilor cerebeloase adesea în asociere cu siringomielie, mielomeningocel, hidrocefalie şi stenoză apeductală. Malformaţiile Chiari sunt clasificate în trei tipuri. Malformaţia Chiari de tip I se caracterizează prin amigdale cerebeloase de formă anormală cu hernie sub foramenul magnum care este asociată cu anomalia Klippel-Feil şi cavitaţiile coloanei vertebrale. Tipul II se caracterizează prin deplasarea în jos a vermisului cerebelos şi a amigdalelor sub foramen magnum cu obstrucţia asociată a fluxului de lichid cefalorahidian şi hidrocefalie, în plus faţă de un mielomeningocel. Tipul III este descendent

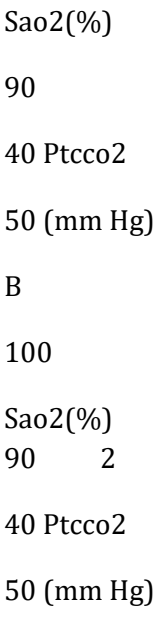

Figura 89-3 Apnee centrală nonhipercapnică. Panoul superior: Înregistrare polisomnografică obținută de la un pacient cu apnee centrală de somn nonhipercapnică din cauza apneei centrale de somn idiopatică (ICSA). Rețineți că spre deosebire de apneea centrală prezentată în Figura 89-2, apneea centrală în acest caz urmează o creștere bruscă a ventilației (săgeata) declanșată de o excitare, după care are loc o scădere bruscă a ventilației la zero. În plus, rețineți că, spre deosebire de înregistrarea prezentată în Figura 89-2, saturația arterială în oxigen (SaO2) este în limite normale. Panoul inferior: Înregistrări comprimate ale SO2 arterial nocturn și PCO2 transcutanat (PtcCO2) la un pacient cu ICSA (A) și la un pacient cu apnee obstructivă în somn (B). Înregistrați citirile de la dreapta la stânga. Rețineți că la pacientul A, segmentele care conțin apnee recurente (indicate de oscilații în SaO2) sunt precedate de o mică scădere a PtcCO2. În schimb, la pacientul B

segmentul care conţine apnee recurente este însoţit de o mică creştere a PtcCO2. Reţineţi, de asemenea, că în scalele PtcCO2, o deviaţie în sus a semnalului indică o scădere a PtcCO2 şi invers. ECG, electrocardiogramă; EEG, electroencefalogramă; EMGat, electromiograma tibialului anterior; EMGsm, electromiograma submentală; EOG, electrooculograma. (Panoul superior de la Xie A, Wong B, Phillipson EA, et al: Interaction of hyperventilation and arousal in the pathogenesis of idiopathic central sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 150:489-495, 1994; Lower panel, Bradley TD, Phillipson EA: Central sleep apnea. Clin Chest.

deplasarea medularei cu un encefalocel occipital sau cervical. Aceste anomalii anatomice pot duce la degenerarea neuronilor respiratori ai trunchiului cerebral cu hipoventilaţie rezultată şi, în unele cazuri, CSA.

La cei cu malformaţie Chiari de tip I, un studiu prospectiv la copii a arătat o prevalenţă a CSA de 9%, cu un risc crescut de CSA la cei cu hidrocefalie.20 La adulţii cu malformaţii Chiari (tipurile I şi II), prevalenţa CSA a fost raportată a fi de 15%.21 Într-un mic studiu transversal al pacienţilor cu malformaţii Chiari de tip II şi CSA, prevalenţa mielomenelor de tip II şi CSA asociată a fost mult mai mare: 63%.22

Sindromul de hipoventilaţie centrală congenitală (CCHS) este o boală genetică rară cu o incidenţă de aproximativ 1 la 200.000 de născuţi vii, cauzată de o mutaţie a genei PHOX2B.23-25 Majoritatea cazurilor sunt prezente în perioada neonatală sau în copilăria timpurie cu insuficienţă respiratorie acută sau cronică ca urmare a pierderii impulsului respirator. Cu toate acestea, se poate prezenta de novo la adulţi în urma unei infecţii respiratorii severe cu apnee de somn centrală şi obstructivă combinată (SAOS).26,27 Un diagnostic este luat în considerare numai la cei la care au fost excluse tulburările metabolice, neurologice, pulmonare şi induse de medicamente. Când se suspectează CCHS, testul de screening PHOX2B este recomandat în scopul consilierii genetice.28,29

Bolile neurodegenerative ale trunchiului cerebral, inclusiv atrofia sistemelor multiple, sindromul Leigh şi boala Parkinson pot fi însoţite de CSA.30-32 Ratele de prevalenţă variază în funcţie de severitatea bolii. Într-un studiu, 80% dintre subiecţi au avut apnee în somn, dintre care 20% au avut CSA.33 La pacienţii cu scleroză multiplă, o boală demielinizantă care poate afecta atât trunchiul cerebral, cât şi măduva spinării, CSA se poate dezvolta la cei cu leziuni medulare care afectează neuronii respiratori.34 Prevalenţa CSA la astfel de pacienţi este însă necunoscută.

Tumori. Au existat mai puţin de o duzină de cazuri documentate de CSA asociate cu tumorile trunchiului cerebral, ceea ce sugerează că tumorile sunt o cauză rară a hipoventilaţiei cu CSA.35-41 Au fost implicate tumori precum glioamele, meningioamele, astrocitoamele sau neurofibroamele. Tipul tumorii este probabil mai puţin important decât localizarea sa, care implică de obicei medulara sau puţul. Într-

o serie retrospectivă de 8 ani de copii cu tumori ale trunchiului cerebral trimişi pentru evaluare la o clinică de somn, CSA a fost găsit la 14% (2 din 14).37

Boli cerebrale. CSA poate rezulta şi din accident vascular cerebral. Localizarea accidentului vascular cerebral asociată cu CSA hipercapnic este, de obicei, regiunea nucleus tractus solitarius a medulului responsabilă de ieşirea neuronală către diafragmă.42-45 Prevalenţa este probabil scăzută deoarece există doar un număr mic de cazuri raportate în literatură. Interesant este că în boala Fabry, o boală multisistem recesivă legată de X, caracterizată prin modificări vasculopatice şi ischemie, CSA a fost raportată la 22% dintre cei cu leziuni de substanţă albă în trunchiul cerebral.46

Boli neuromusculare. Distrofiile musculare, distrofia miotonică şi alte tipuri de miopatii moştenite şi dobândite pot duce la hipoventilaţie şi CSA hipercapnic. Aceste boli afectează funcţia muşchilor inspiratori, inclusiv a diafragmei, ducând la hipoventilaţie alveolară. La trecerea de la starea de veghe la somn, reducerea asociată a răspunsului ventilator la dioxid de carbon şi hipoxie, combinată cu pierderea tonusului muşchilor respiratori poate duce la apnee fără efort respirator (de exemplu, CSA). Hipapneele şi apneele rezultate au aspectul unor evenimente centrale. Din punct de vedere clinic, este rezonabil să le clasificăm ca CSA hipercapnic, deoarece tratamentul lor este similar cu cel pentru CSA care decurge din absenţa unităţii centrale.

Multe dintre aceste tulburări sunt prezente în copilărie. Deşi variază din punct de vedere fenotipic, majoritatea indivizilor dezvoltă slăbiciune musculară progresivă şi hipoventilaţie în timp. Pe lângă prevalenţa ridicată a hipoventilaţiei, între 20% şi 60% dintre adulţi şi copii dezvoltă CSA48-50. Când există cardiomiopatie şi insuficienţă cardiacă asociate, respiraţia Cheynes-Stokes (CSR)-CSA nonhipercapnică poate fi observată şi în distrofia miotonică sau distrofia musculară Duchenne.51,52.

Bolile neuronilor motori includ scleroza laterală amiotrofică, atrofia musculară spinală şi sindromul postpolio. Odată cu degenerarea neuronilor motori respiratori, poate exista hipoventilaţie şi CSA. Prevalenţa CSA este raportată a fi de aproximativ 18% în scleroza laterală amiotrofică53 şi de aproximativ 5% în sindromul postpolio.54

Miastenia gravis este o boală a joncţiunii neuromusculare postsinaptice. Prevalenţa raportată a CSA în miastenia gravis este foarte variabilă (0% până la 35%) şi este probabil dependentă de severitatea bolii.49,55,56.

Apneea de somn centrală hipercapnică primară

Sindromul de hipoventilaţie alveolară centrală primară. Acest sindrom rar se prezintă ca insuficienţă respiratorie hipercapnică cronică cu mecanică respiratorie normală, configuraţie peretelui toracic şi forţă musculară în absenţa oricăreia dintre cauzele secundare menţionate anterior. Anomalia primară care dă naştere hipoventilaţiei este sensibilitatea redusă a chemoreceptorilor centrali şi periferici.57

În unele cazuri, aceasta se poate datora CCHS.58 Au existat doar câteva cazuri de CSA descrise în asociere cu sindromul de hipoventilaţie alveolară centrală primară.18,59 Acest diagnostic se pune numai în urma excluderii CSA şi a altor cauze ale sindromului de hipoventilaţie CCHS.

Caracteristici clinice

După cum este indicat în Tabelul 89-1, pacienţii cu CSA hipercapnic prezintă în mod caracteristic un tablou clinic dominat de simptome şi sechele de insuficienţă respiratorie cronică cu hipercapnie şi hipoxemie care poate include cianoză, policitemie, edem periferic şi cor pulmonar.2 Pacienţii se pot prezenta la momente variabile după debutul bolii de bază. Simptomele care sugerează CSA pot include sforăit, somn agitat, dureri de cap dimineaţa, somnolenţă excesivă în timpul zilei şi oboseală. Cu toate acestea, unii pacienţi cu CSA hipercapnic pot să nu aibă simptome care sugerează un sindrom de apnee în somn.2

Tratament

Abordarea iniţială a tratamentului CSA hipercapnic este de a determina cauza de bază. În unele cazuri, tratamentul şi/sau corectarea etiologiei subiacente va atenua CSA. De exemplu, la cei cu tumori care comprimă puţul sau medulara, rezecţia poate elimina CSA.60 Tratamentul chirurgical al malformaţiilor Chiari II depinde de severitatea malformaţiei şi, în ciuda decompresiei fosei posterioare pentru malformaţia Chiari II, CSA va persista adesea22. Cu toate acestea, dacă insuficienţa respiratorie şi CSA persistă, terapia specifică pentru aceste afecţiuni poate fi indicată aşa cum este descris mai târziu. Pentru cei cu boli neuromusculare, terapiile farmacologice disponibile pentru unele miopatii moştenite sau miastenia gravis pot, de asemenea, atenua CSA prin îmbunătăţirea forţei musculare.61

La majoritatea pacienţilor, managementul CSA este acelaşi ca şi pentru sindroamele de hipoventilaţie alveolară cronică. Cu toate acestea, puţine studii au abordat în mod specific tratamentul CSA hipercapnic. Scopul principal al tratamentului este de a creşte ventilaţia şi, prin urmare, de a îmbunătăţi schimbul de gaze şi de a elimina CSA.

Este important ca pacienţii să fie atenţionaţi împotriva utilizării medicamentelor sedative care pot induce insuficienţă respiratorie acută şi pot agrava CSA. La pacienţii cu CSA în asociere cu hipoventilaţia alveolară centrală, se poate încerca o încercare a stimulantului respirator, medroxiprogesteron, dar are succes, de obicei, doar la o minoritate de pacienţi. agravează CSA. Prin urmare, o încercare cu oxigen suplimentar ar trebui să fie însoţită de o monitorizare atentă a Pco2 şi fie Po2, fie So2 arterial.

Acolo unde terapiile farmacologice nu sunt disponibile sau sunt ineficiente, ventilaţia neinvazivă este adesea indicată, fie prin

ventilaţie de susţinere a presiunii pozitive a căilor respiratorii binivel (BiPAP) sau ventilatoare cu ciclu de volum.63 Scopul ventilaţiei neinvazive este de a reduce Pco2 sub 45 mm Hg în timp ce este treaz şi sub 50 mm Hg în timp ce dormi, menţinând So2 arterial mai mare sau egal cu 90%. Acest lucru se realizează cel mai bine prin efectuarea

polisomnografiei în timpul unui studiu de ventilaţie neinvazivă în care sunt monitorizate Pco2 transcutanat sau fracţiunea de CO2 final de maree şi So2 arterial. Uneori este posibil să se menţină un schimb de gaze normal atât în timpul somnului, cât şi în timpul stării de veghe prin ventilaţie neinvazivă numai în timpul somnului. Dacă boala de bază progresează în ciuda măsurilor menţionate anterior, poate fi necesară traheotomia şi ventilaţia mecanică invazivă. Din păcate, nu există studii randomizate sau studii observaţionale pe termen lung care să fi determinat efectele ventilaţiei mecanice neinvazive şi invazive asupra morbidităţii, mortalităţii şi calităţii vieţii la pacienţii cu CSA hipercapnic.

APNEE CENTRALĂ DE SOMMN NEHIPERCAPNICĂ

Tabloul clinic al CSA nonhipercapnic diferă în multe privinţe de cel al CSA hipercapnic (vezi Tabelul 89-1). Acest tabel se bazează în principal pe simptomele legate de CSA idiopatică. Cu toate acestea, simptomele legate de numeroasele forme secundare de CSA nonhipercapnic sunt, în general, similare.

Forme secundare ale apneei centrale de somn nonhipercapnice

Apneea centrală în somn în asociere cu insuficienţa cardiacă - Respiraţia Cheyne-Stokes. O discuţie extinsă despre patofiziologia disfuncţiei respiratorii în CSR-CSA este disponibilă online la ExpertConsult.

CSA în insuficienţa cardiacă se manifestă printr-un model respirator Cheyne-Stokes care poate exista atât în timpul somnului, cât şi în timpul stării de veghe. Deoarece acest capitol se concentrează pe apneea centrală în timpul somnului, discutăm despre respiraţia Cheyne-Stokes cu apneea centrală în timpul somnului şi ne referim la aceasta ca CSR-CSA (vezi şi Capitolul 85). CSR-CSA se distinge de alte forme de CSA şi de respiraţie periodică prin modelul său caracteristic crescendo-decrescendo al volumului curent în care hiperpneea este marcat prelungită în comparaţie cu cele fără insuficienţă cardiacă din cauza debitului cardiac redus şi a timpului de circulaţie prelungit de la plămâni la chemoreceptor (panoul superior al Fig. 89-4). Prin urmare, o constatare a CSR-CSA pe o polisomnogramă este foarte sugestivă pentru debit cardiac scăzut şi prezenţa disfuncţiei cardiace.

Mecanismele care mediază CSR-CSA rămân incomplet înţelese. Cu toate acestea, la fel ca în toate celelalte forme de CSA nonhipercapnică, centrala procesului este instabilitatea controlului respirator care rezultă din dependenţa stării de somn de controlul metabolic al ventilaţiei, în special Pco2.2 O schemă fiziopatologică propusă pentru CSR-CSA este ilustrată în Figura 89-5.

În insuficienţa cardiacă, un factor cheie care destabiliza sistemul de control respirator şi predispune la CSR-CSA este prezenţa hiperventilaţiei cronice care scade Pco2 arterial atât în timpul stării de veghe, cât şi în timpul somnului şi o menţine aproape de pragul de apnee. Deoarece Pco2 arterială este mai aproape de pragul de apnee decât în mod normal, micile perturbări, cum ar fi trezirile din somn care măresc ventilaţia, pot fi suficiente pentru a conduce Pco2 arterial sub pragul de apnee şi pentru a declanşa apneea centrală. Principalul factor care contribuie la această instabilitate şi hiperventilaţie este creşterea câştigului

buclei. Câştigul buclei este un termen de inginerie utilizat pentru prima dată în contextul respiraţiei tulburări de somn într-un model matematic dezvoltat pentru a explica factorii implicaţi în instabilitatea sistemului de control respirator la pacienţii cu CSR-CSA.64 Mai simplu spus, este raportul dintre puterea ventilatorie şi un anumit stimul. Ventilaţia devine instabilă atunci când câştigul buclei este crescut, astfel încât puterea de ventilaţie pentru un anumit stimul este mai mare decât în mod normal. Deci, de exemplu, dacă sensibilitatea centrală la dioxidul de carbon este crescută, orice creştere dată a Pco2 va determina o creştere mai mare decât normală a ventilaţiei, care poate conduce apoi Pco2 aproape de sau sub pragul de apnee.

Se pare că debitul cardiac scăzut şi timpul de circulaţie prelungit nu sunt cruciale pentru patogeneza apneei centrale, deoarece există dovezi că debitul cardiac la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu CSR-CSA nu diferă semnificativ de cel la pacienţii cu insuficienţă cardiacă fără CSR-CSA. Cu toate acestea, aceşti factori joacă un rol în modelarea modelului crescendo-decrescendo al hiperpneei, deoarece rata de creştere a volumului curent şi durata hiperpneei sunt direct proporţionale cu timpul de circulaţie pulmonar-chemoreceptor şi indirect proporţionale cu debitul cardiac. CSR-CSA sunt mai lungi decât sunt în CSA la pacienţii fără insuficienţă cardiacă (vezi Fig. 89-4).76

Insuficienţa cardiacă este o afecţiune predominantă care afectează aproximativ 1,5% din populaţia generală.77 În rândul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă simptomatică, studiile anterioare care au implicat doar bărbaţi au raportat o prevalenţă a CSR-CSA de aproximativ 40%.78 Cu toate acestea, studii epidemiologice mai recente care au implicat atât bărbaţi, cât şi femei cu insuficienţă cardiacă au arătat o prevalenţă substanţial mai mică a CSR-CSA, probabil de 28-26%, deoarece CSR-CSA-28-215%, este mai puţin frecventă la femei. CSR-CSA pare a fi, de asemenea, frecventă la pacienţii cu disfuncţie sistolică ventriculară stângă asimptomatică.83 Factorii de risc pentru CSR-CSA includ vârsta mai înaintată (>60), sexul masculin, fibrilaţia atrială, hipocapnia treaz (Pco2 <38 mm Hg), utilizarea diuretice, insuficienţă cardiacă mai severă definită de fracţiunea ventriculară stângă inferioară, clasa de ejecţie a inimii ventriculare mai înalte, New York. nivel de peptide, presiune mai mare a capilarului pulmonar66 şi volum diastolic mai mare al ventriculului stâng.78-80,82,84.

OSA şi CSA pot coexista la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Într-o minoritate semnificativă de pacienţi, poate exista o schimbare între cele două tipuri de apnee peste noapte sau pe perioade mai lungi.74,85-87 Trecerea de la evenimentele predominant obstructive la cele centrale este asociată cu reduceri ale Pco2 şi prelungirea timpului de circulaţie şi faza de hiperpnee.86,87 Aceasta sugerează o deteriorare a debitului cardiac şi creşterea presiunii ventriculare adverse ca urmare a umplerii adverse a hemodinamicii OSA.88 În schimb, trecerea de la central la OSA este asociată cu îmbunătăţirea fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng şi cu scurtarea timpului de circulaţie.85 Aceste observaţii sugerează

Deşi o discuţie detaliată despre câştigul buclei depăşeşte sfera acestui capitol, mai mulţi factori interacţionează pentru a creşte tendinţa de instabilitate respiratorie şi hiperventilaţie: (1) chimioresponsivitate periferică şi centrală crescută65; (2) presiune crescută a capilarului pulmonar care provoacă congestia pulmonară şi activarea

receptorilor iritanti juxtacapilari pulmonari care măresc antrenarea centrală şi ventilaţia66; (3) reactivitate vasculară cerebrală afectată şi răspunsuri ale fluxului sanguin la modificările Pco2 arteriale, conducând la instabilitatea respiraţiei.67-69 În timp ce acest lucru a fost propus ca mecanism de instabilitate ventilatorie, necesită un efect diferenţial al Pco2 asupra vaselor arteriale şi venoase cerebrale care nu a fost pe deplin demonstrat sau explicat. În consecinţă, acest mecanism potenţial rămâne controversat şi nu este pe deplin stabilit; (4) instabilitatea stării de somn în care excitările din somn în timpul fazei hiperpneice a CSR-CSA determină o trezire tranzitorie cu o angajare asociată a impulsului de veghe de a respira, chimiosensibilitate crescută şi un prag de apnee arterială Pco2 mai scăzut. apneea se dezvoltă în general la câteva secunde după reluarea fluxului de aer, dar înainte de vârful hiperventilaţiei.72 Astfel, ele par să nu aibă acelaşi rol de protecţie ca în cazul OSA. Într-adevăr, s-a demonstrat că stimulările recurente în timpul fazei ventilatorii declanşează şi propagă CSR-CSA.70,73.

CSR-CSA este de obicei observată în timpul somnului non-REM şi se rezolvă sau devine mai puţin proeminent în somnul REM2,70 din mai multe motive. În primul rând, respiraţia este predominant sub control metabolic în timpul somnului non-REM şi, prin urmare, este foarte dependentă de Pco2 arterial. Astfel, reducerile Pco2 arteriale sub pragul de apnee vor da invariabil naştere la apnee centrală. Cu toate acestea, respiraţia este în mare măsură independentă de controlul metabolic în timpul somnului REM, deci nu este atât de dependentă de Pco2 arterial ca în somnul non-REM. În al doilea rând, răspunsurile ventilatorii la dioxid de carbon şi hipoxie sunt mai viguroase în somnul non-REM decât în somnul REM, astfel încât potenţialul de hiperventilare este mai mare în prima stare decât în a doua. În al treilea rând, pragurile de excitare pentru Pco2 arterială şi Po2 arterială sunt semnificativ mai mici în somnul non-REM decât în somnul REM. Astfel, oamenii sunt mai excitabili şi, prin urmare, mai predispuşi la instabilitatea sistemului de control respirator în non-REM decât în somn REM. În al patrulea rând, muşchii respiratori, cu excepţia diafragmei, sunt în esenţă paralizaţi în somnul REM, dar nu în somnul non-REM. Astfel, pentru orice stimul dat chimic (de exemplu, Pco2 arterial) sau nechimic (de exemplu, excitare), creşterea ventilaţiei va fi mai mare în somnul non-REM decât în somnul REM, făcând hiperventilaţia mai probabilă în prima stare.

Vt

sao2 (%)100r

2 '' 60l

1L[

5 sec

1L[

Cutia toracică

Figura 89-4 Apnee centrale nonhipercapnice: Cheyne-Stokes şi CSA idiopatică. Panoul superior: înregistrarea polisomnografică a respiraţiei Cheyne-Stokes cu apnee centrală în somn (CSR-CSA) la un pacient cu insuficienţă cardiacă. Observaţi absenţa cutiei toracice şi a mişcării abdominale atunci când nu există o excursie a volumului curent (VT), indicând o absenţă a impulsului respirator central. După apnee, există un model crescendo-decrescendo de TV tipic pentru CSR-CSA în asociere cu o durată prelungită a ciclului periodic. A şi B sunt începutul şi, respectiv, sfârşitul apneei. C este cea mai scăzută saturaţie arterială de oxigen (SaO2), deci de la B la C reprezintă timpul necesar pentru ca cel mai scăzut SO2 arterial din plămân la apneea finală să fie detectat de un oximetru plasat pe ureche (adică, timpul de circulaţie de la plămân la ureche). D este sfârşitul hiperpneei. În comparaţie cu subiectul cu CSA idiopatică (ICSA) prezentat în panoul inferior, durata apneei la pacientul cu CSR-CSA (A la B) este similară (21 de secunde), dar timpul de circulaţie de la plămân la ureche (B la C = 26 secunde), durata totală a ciclului (A la D = 65 secunde) şi durata hiperpneei (B la D = 46 secunde) este mult mai mare (B la D) = 46 secunde. Acest lucru se datorează debitului cardiac mai scăzut la acest pacient, deoarece durata totală a ciclului şi a hiperpneei, precum şi timpul de circulaţie de la plămân la ureche, sunt invers proporţionale cu debitul cardiac. Panoul inferior: înregistrarea polisomnografică a unei apnei centrale la un pacient cu ICSA. Reţineţi că, în comparaţie cu pacientul cu CSR-CSA în panoul superior, lungimea apneei este similară (A la B = 18 secunde), dar timpul de circulaţie de la plămân la ureche (B la C = 8 secunde), durata totală a ciclului (A la D = 25 secunde) şi durata hiperpneei (B la D = 7 secunde) sunt mult mai scurte. ECG, electrocardiogramă; EEG, electroencefalogramă; EMGat, electromiograma tibialului anterior; EMGsm, electromiograma submentală; EOG, electrooculograma. (Din Hall MJ, Xie A, Rutherford R, et al: Cycle length of periodic breathing in patients with and without heart failure. Am J Respir Crit Care Med 154(2 Pt 1):376-381, 1996.)

Figura 89-5 Schema fiziopatologică a respiraţiei Cheyne-Stokes cu apnee centrală în somn. Insuficienţa ventriculară stângă duce la scăderea debitului cardiac şi la creşterea presiunii de umplere, ceea ce provoacă edem pulmonar şi stimularea receptorilor iritanţi vagali pulmonari. Împreună cu chimiosensibilitatea crescută, provoacă hiperventilaţie şi hipocapnie. O scădere a PCO2 sub pragul de apnee declanşează apneea centrală, timp în care PO2 scade şi PCO2 creşte, ducând în cele din urmă la reluarea ventilaţiei şi excitaţii care provoacă în continuare hiperventilaţie şi apnee centrale. Combinaţia dintre hipoxie şi excitaţii din somn măreşte activitatea sistemului nervos simpatic, ceea ce provoacă o creştere a frecvenţei cardiace şi a tensiunii arteriale, ceea ce, la rândul său, creşte cererea de oxigen cardiac în faţa unei aport redus. Combinaţia dintre cererea/oferta de oxigen nepotrivită şi hiperactivitatea simpatică ar putea duce la agravarea insuficienţei ventriculului stâng. În plus, fragmentarea somnului din cauza excitaţiilor recurente ar putea contribui la oboseală şi, în minoritate, la hipersomnolenţă. SNA, activitate nervoasă simpatică. (Din Leung RS, Bradley TD: Apneea în somn şi bolile cardiovasculare. Am J Respir Crit Care Med 164:2147-2165, 2001.)

o interacţiune patofiziologică între insuficienţa cardiacă şi apneea în somn prin aceea că apneea în somn poate influenţa funcţia cardiacă şi funcţia cardiacă poate influenţa tipul de apnee în somn. Astfel, la unii pacienţi cu insuficienţă cardiacă, OSA şi CSA pot face parte dintr-un spectru de tulburări de respiraţie legate de somn, care se pot schimba în funcţie de funcţia cardiovasculară subiacentă.

Un factor care poate contribui la patogeneza atât a OSA, cât şi a CSR-CSA, precum şi la schimbările tipului predominant de apnee în timp la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, este retenţia de lichid la nivelul picioarelor în timpul zilei şi redistribuţia rostrală peste noapte în timpul nopţii. Relaţii strânse între cantitatea de lichid deplasată de la picioare peste noapte şi IAH au fost descrise la pacienţii cu insuficienţă cardiacă fie cu AOS, fie cu ASC.89 În cazul AOS, odată cu deplasarea fluidului, a existat o creştere a circumferinţei gâtului care s-a corelat puternic cu AHI. Aceste observaţii sugerează că acumularea de lichid în gât a contribuit la severitatea OSA, probabil prin creşterea presiunii ţesutului perifaringian, crescând astfel colapsabilitatea acesteia.90 În cazul CSA, odată cu schimbarea fluidului, a existat o scădere a Pco2 nocturnă, sugerând că o parte din lichid a fost redistribuită în plămâni, unde a stimulat receptorii arteriali pulmonari şi a provocat iritarea hiperventilată la nivelul receptorilor arteriali pulmonari şi iritante. sau sub pragul apneic.89,91 În plus, magnitudinea deplasării fluidului de la picioare a fost mai mare la cei cu ASC decât la cei cu AOS. Astfel, este posibil ca diferite grade de deplasare a fluidului rostral să poată duce la modificări ale tipului predominant de apnee în timp. Gradul de deplasare nocturnă a fluidului rostral este legat direct de timpul petrecut pe scaun în timpul zilei şi invers de starea fizică.

Caracteristici clinice

Deşi ortopneea, dispneea paroxistică nocturnă, apneea observată, oboseala şi insomnia sunt frecvente la cei cu CSR-CSA92, nu a fost identificată o constelaţie specifică de simptome în

asociere cu CSR-CSA. De exemplu, pacienţii cu CSR-CSA nu au de obicei sforăit sau somnolenţă excesivă în timpul zilei.79,93,94 Nici nu există dovezi clare că CSR-CSA are un impact negativ asupra calităţii vieţii.94

Este încă o chestiune de dezbatere dacă CSR-CSA este doar o manifestare a presiunilor de umplere crescute a ventriculului stâng şi a funcţiei cardiace deficitare sau dacă are un efect advers asupra funcţiei şi prognosticului cardiac, independent de alţi factori de risc. Bilanţul dovezilor sugerează un efect advers al CSR-CSA asupra prognosticului. Majoritatea, dar nu toate, studiile observaţionale cu un singur centru au raportat un risc crescut de deces sau de trei ori mai mare în asociere cu CSR-CSA.80,95-101 Se recomandă prudenţă în interpretarea acestor studii deoarece populaţiile de pacienţi au fost în general mici, iar definiţiile şi cuantificarea CSR-CSA au fost inconsecvente. Deoarece mai multe dintre aceste studii au fost raportate înainte de tratamentul pe scară largă al insuficienţei cardiace cu blocante Ş, defibrilatoare cardiace implantabile şi terapie de resincronizare cardiacă, este posibil ca concluziile lor să nu mai fie aplicabile98-101.

Un factor care ar putea contribui la un prognostic nefavorabil în CSR-CSA este activitatea crescută a sistemului nervos simpatic despre care se ştie că are un efect dăunător asupra prognosticului pacienţilor cu insuficienţă cardiacă.102 Există dovezi că CSR-CSA creşte activitatea nervoasă simpatică atât în timpul somnului, cât şi în timpul stării de veghe,103 probabil prin intermediul apneei intermitente şi al hipoxiei cauzate de hipoxie104-104. activitatea nervoasă simpatică induce activarea căii aldosteron-reninei şi reduce contractilitatea miocardică în timp, din cauza anomaliilor în manipularea calciului cu precipitarea aritmiilor cardiace.83 Această combinaţie de disfuncţie autonomă şi tendinţă la aritmii şi moarte subită sunt mecanismele presupuse prin care CSA contribuie la creşterea mortalităţii în insuficienţa cardiacă.

Pe de altă parte, există unele dovezi că CSR-CSA nu provoacă efecte hemodinamice adverse la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Un studiu recent a demonstrat că, spre deosebire de apneea obstructivă, în timpul cărora volumul şi debitul cardiac scad, în timpul apneei centrale, volumul şi debitul cardiac cresc uşor.88 Cauza acestui efect nu a fost identificată, dar această observaţie ridică posibilitatea ca, în anumite circumstanţe, CSR-CSA să ofere un efect compensator pentru debitul cardiac scăzut şi să nu fie complet afectat de funcţia cardiovasculară.

Tratament

Deoarece puţine simptome au fost atribuite CSR-CSA, ţintele simptomatice pentru terapie sunt dificil de identificat. Cu toate acestea, deoarece CSR-CSA este asociată cu un risc crescut de morbiditate şi mortalitate, un scop logic în tratarea CSR-CSA ar fi reducerea morbidităţii sau mortalităţii. Cu toate acestea, în studiile randomizate nu s-a demonstrat că niciun tratament afectează aceste rezultate. Astfel, deoarece nu există indicaţii clare pentru tratarea CSR-CSA, decizia de a trata CSR-CSA se bazează pe raţionamentul clinic şi următoarele posibilităţi pot fi luate în considerare cu condiţia ca terapiile care reduc severitatea CSR-CSA să nu conducă la îmbunătăţirea simptomelor pacientului, a calităţii

vieţii sau a rezultatelor pe termen lung. Toate intervenţiile în uz curent pentru CSR-CSA necesită studii suplimentare pentru a evalua eficacitatea şi siguranţa lor pe termen lung.

Tratamentul insuficienţei cardiace

Deoarece CSR-CSA apare ca o consecinţă a insuficienţei cardiace, este rezonabil să se optimizeze tratamentele farmacologice şi dispozitive pentru insuficienţa cardiacă subiacentă. Câteva studii observaţionale nerandomizate sugerează că inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei,108 P-blocantele109 şi terapia de resincronizare cardiacă110 pot reduce severitatea CSR-CSA în ICC. Cu toate acestea, aceste constatări nu au fost confirmate în studiile randomizate, iar un studiu epidemiologic amplu nu a arătat nicio reducere a frecvenţei sau severităţii CSR-CSA cu instituirea de P-blocante.79 Într-un studiu, stimularea atrială a condus la o reducere a IAH la pacienţii cu bradiaritmii şi CSA, dar aceste constatări nu au fost reproduse însă fără insuficienţă cardiacă11. Într-un alt studiu mic, sa raportat că transplantul cardiac pentru insuficienţa cardiacă în stadiu terminal a redus severitatea CSR-CSA.73 Deşi se poate lua în considerare implementarea uneia sau mai multor abordări menţionate anterior, niciuna dintre ele nu este indicată în mod specific pentru terapia CSR-CSA, iar utilizarea lor ar trebui rezervată pentru a trata insuficienţa cardiacă subiacentă, după cum este necesar.

Presiune pozitivă a căilor respiratorii

Presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii. Presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii (CPAP) a fost studiată pe larg la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi CSR-CSA. Aplicarea sa acută la pacienţii cu insuficienţă cardiacă creşte presiunea intratoracică, reducând astfel volumele ventriculare drepte şi stângi (de exemplu, preîncărcare), presiunea transmurală a ventriculului stâng (de exemplu, postîncărcare) şi munca de respiraţie prin descărcarea muşchilor inspiratori. presiuni.113

Mai multe studii randomizate mici la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu CSR-CSA care durează de la 1 până la 3 luni au demonstrat că CPAP reduce IAH cu 50% până la 60%.103,114 Mijloacele prin care reduce IAH nu sunt bine înţelese, dar pot include creşterea volumului pulmonar, crescând astfel rezervorul de O2 pulmonar şi astfel diminuând iritarea pulmonară, diminuând astfel fluctuaţiile de apă pulmonară, diminuând iritarea pulmonară, şi reducerea ventilaţiei şi permiţând Pco2 arterial să crească peste pragul de apnee.103 Alte studii randomizate mici la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu CSR-CSA au demonstrat, de asemenea, că CPAP creşte fracţia de ejecţie a ventriculului stâng, reduce regurgitarea mitrală şi scade activitatea sistemului nervos simpatic.103,115.

Cel mai mare studiu randomizat care a implicat CPAP a fost Canadian Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnee and Heart Failure (CANPAP), care a implicat 258 de pacienţi pe o perioadă de urmărire medie şi maximă de 24 şi 64 de luni116. Cu toate acestea, nu a avut niciun efect asupra rezultatului primar, care a fost supravieţuirea fără transplant de inimă. Prin urmare, nu poate fi recomandat pentru utilizare de rutină ca

terapie pentru CSR-CSA. Cu toate acestea, într-o analiză post-hoc a studiului, pacienţii la care CPAP a redus IAH la mai puţin de 15 au avut o supravieţuire fără transplant de inimă semnificativ mai mare decât grupul de control şi subgrupul CPAP la care AHI a rămas peste 15.117 Aceste rezultate sugerează că un studiu de CPAP poate fi administrat pacienţilor cu insuficienţă cardiacă cu CSR-CSA1 şi poate fi redusă sub ACP-CSA15 datorită potenţialului său de a reduce morbiditatea şi mortalitatea. Cu toate acestea, dacă AHI rămâne peste 15, CPAP ar trebui oprită din cauza potenţialului de vătămare.117

Servoventilaţie adaptivă. Servoventilaţia adaptivă (ASV) este o formă de presiune pozitivă a căilor respiratorii concepută special pentru a atenua CSR-CSA. Pentru CSR-CSA, ASV este analog cu un stimulator cardiac: atunci când detectează o apnee centrală, oferă ventilaţie de susţinere a presiunii intermitente, dar când detectează că pacientul respiră spontan, asistenţa inspiratorie este dezactivată. La pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu CSR-CSA, aceasta determină o scădere mai mare a IAH decât CPAP, presiunea pozitivă a căilor respiratorii binivel şi O2118-120 suplimentar. Cu toate acestea, efectele clinice ale ASV la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu CSR-CSA sunt inconsistente. Într-un studiu randomizat care a implicat 72 de pacienţi pe o perioadă de 3 luni, ASV nu a provocat niciuna

modificări semnificative ale fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng, ale nivelului de NT-proBNP sau ale calităţii vieţii în comparaţie cu controlul.121 Într-un alt studiu randomizat care a implicat 26 de pacienţi timp de 4 săptămâni, ASV a îmbunătăţit o măsură obiectivă a vigilenţei şi a redus nivelurile de BNP, dar nu a avut niciun efect asupra FEVS, somnolenţă subiectivă în timpul zilei, performanţă simulată de conducere sau calitatea vieţii care nu au fost analizate aleatoriu de lungă durată93. efectele evaluate asupra morbidităţii sau mortalităţii. În consecinţă, există date insuficiente privind rezultatele clinice din studiile randomizate pentru a susţine utilizarea ASV pentru a trata CSR-CSA la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Sunt necesare dovezi suplimentare din studiile randomizate pe scară largă.

Oxigen suplimentar. Oxigenul suplimentar reduce scăderile în Po2 arterială legate de apneea centrală, reducând astfel stimularea chemoreceptorilor periferici; acest lucru reduce câştigul buclei şi scade şansa de depăşire a ventilaţiei şi scăderi ale Pco2 arterial sub pragul de apnee.122 Acolo unde Pco2 a fost măsurat în timpul administrării suplimentare de oxigen, sa raportat că creşte atunci când AHI a fost redus semnificativ,123 dar rămâne acelaşi atunci când AHI a scăzut doar marginal,124 sugerând că unul dintre mecanismele de atenuare a oxigenului atenuează CSR prin intermediul atenuării CSR. ventilatie si ridicarea Pco2 peste pragul de apnee.

Mici studii randomizate, de la o noapte la 1 lună, au demonstrat că oxigenul nocturn reduce AHI cu aproximativ 50% la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu CSR-CSA.123,125-127 Cu toate acestea, efectele oxigenului asupra rezultatelor fiziologice şi clinice au fost inconsecvente. Staniforth şi colegii126 au descoperit că oxigenul suplimentar timp de 1 lună a redus excreţia urinară de norepinefrină peste noapte, dar nu a avut niciun efect asupra

norepinefrinei plasmatice în timpul zilei, peptidei natriuretice ale creierului, funcției neurocognitive, somnolenței sau calității vieții. Într-un alt studiu randomizat, Andreas și colegii125 au raportat că administrarea de oxigen nocturn timp de 7 zile la 22 de pacienți cu insuficiență cardiacă a îmbunătățit consumul maxim de oxigen și eficiența ventilației, dar nu a avut niciun efect asupra calității vieții. Arzt și colegii128 au alocat 10 pacienți consecutivi oxigenului nocturn și următorii 16 pacienți consecutivi CPAP la 8 până la 10 cm H_2O timp de 3 luni. Atât CPAP, cât și oxigenul au redus IAH cu 67%, dar numai CPAP a îmbunătățit eficiența ventilației și LVEF. Nicio intervenție nu a avut niciun efect asupra consumului maxim de oxigen la efort. Studiul Home Oxygen Trial (HOT)129 a randomizat 51 de pacienți pentru a primi sau nu oxigen suplimentar pe o perioadă de 1 an. Cei care au primit oxigen au avut o reducere semnificativă a severității CSR-CSA și o îmbunătățire semnificativă a calității vieții, măsurată de Scala de activitate specifică, comparativ cu grupul de control. Cu toate acestea, nu a existat nicio diferență în ratele evenimentelor cardiace între grupuri.

Deși oxigenul atenuează CSR-CSA la pacienții cu insuficiență cardiacă și poate reduce activitatea simpatică nocturnă, nu există dovezi consistente că îmbunătățește funcția cardiovasculară sau rezultatele clinice la astfel de pacienți. Mai mult, administrarea de oxigen suplimentar la pacienții cu insuficiență cardiacă poate provoca hiperoxie și, prin aceasta, poate induce stres oxidativ care poate exercita efecte hemodinamice adverse, cum ar fi creșterea rezistenței vasculare, a tensiunii arteriale și a presiunii de umplere a ventriculului stâng și scăderea debitului cardiac.

Stimulante respiratorii. Acetazolamida este un inhibitor al anhidrazei carbonice care provoacă o acidoză metabolică care mărește stimulul de a respira în timp ce scade pragul apneic al P_{CO_2} arterial.133 Un mic studiu randomizat de 6 zile a demonstrat o reducere modestă (38%) a IAH la pacienții cu insuficiență cardiacă cu CSR-CSA în asociere cu reduceri ale somnolenței de oboseală diurnă.134 antagonist care stimulează impulsul respirator central și mărește contractilitatea cardiacă. Într-un studiu randomizat de 5 zile care a implicat 15 pacienți cu insuficiență cardiacă și CSR-CSA, teofilina a redus IAH, dar nu a îmbunătățit fracția de ejecție a ventriculului stâng. În consecință, niciunul dintre acești agenți nu poate fi recomandat pentru terapia CSR-CSA.

Dioxid de carbon. Ridicarea P_{CO_2} arterială peste pragul de apnee, fie prin inhalarea de dioxid de carbon, fie prin adăugarea de spațiu mort, elimină CSR-CSA instantaneu la pacienții cu insuficiență cardiacă (Fig. 89-6).66,140 Cu toate acestea, nu există dovezi că creșterea P_{CO_2} prin aceste mijloace oferă vreun beneficiu clinic. Mai mult, deoarece dioxidul de carbon crește activitatea nervoasă simpatică și perturbă somnul141 și pentru că niciun studiu pe termen lung nu a demonstrat siguranța sau eficacitatea sa clinică, nu poate fi recomandat pentru terapia CSR-CSA.

Stimularea nervului frenic transvenos. Modularea respirației prin stimularea unilaterală a nervului frenic transvenos prin vena cavă superioară este în curs de investigare ca tratament pentru CSR-CSA. Un studiu mic, deschis, pe parcursul unei nopți, în care stimularea intermitentă a nervului frenic a fost furnizată timp de câteva

minute, a fost asociat cu o reducere a IAH. Cu toate acestea, designul studiului şi modelul stimulării frenice intermitente nu au fost bine definite, ceea ce face dificilă evaluarea rezultatelor.142 Sunt aşteptate studii ulterioare pentru a determina dacă o astfel de intervenţie este fezabilă pentru utilizare cronică şi dacă îmbunătăţeşte rezultatele clinice.

Apneea centrală în somn asociată cu bolile cerebrale. CSA nonhipercapnică a fost observată la 10% până la 15% dintre pacienţii cu accidente cerebrovasculare.143,144,144a Patogenia şi caracteristicile clinice ale acestuia nu au fost bine descrise. Cu toate acestea, mai multe studii nu au găsit nicio relaţie între prezenţa CSA şi localizarea, dimensiunea sau tipul accidentului vascular cerebral.143,144 La unii pacienţi, CSA apare într-un model CSR-CSA. În astfel de cazuri, CSR-CSA a fost asociată invariabil cu disfuncţia sistolica ventriculară stângă asimptomatică.145 Această observaţie sugerează cu tărie că CSR-CSA la pacienţii cu AVC este legată de disfuncţia cardiacă ocultă subiacentă şi, prin urmare, are aceeaşi patogeneză ca şi CSR-CSA la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Cu toate acestea, nici semnificaţia clinică a acestei descoperiri la pacienţii cu AVC şi nici abordarea terapeutică nu au fost studiate în profunzime. Cu toate acestea, implicaţiile găsirii CSR-CSA la pacienţii după accident vascular cerebral

2 min

Figura 89-6 Dioxidul de carbon inhalat elimină respiraţia Cheyne-Stokes. Înregistrările polisomnografice sunt prezentate de la un pacient cu apnee centrală recurentă asociată cu respiraţia Cheyne-Stokes în timpul somnului din stadiul 2 în timp ce respiră aer (A) şi 1% dioxid de carbon în aer (B). De remarcat abolirea atât a apneei centrale pe urmele de volum curent (VT) cât şi a scăderilor recurente ale saturaţiei arteriale în oxigen (SaO_2) în timpul inhalării de dioxid de carbon, în asociere cu o creştere a PCO_2 transcutanat ($PtcCO_2$) de 1,6 mm Hg. EEG, electroencefalogramă; EMG, electromiograma submentală; $FETCO_2$, concentraţia de dioxid de carbon la sfârşitul mareei. EEG, electroencefalogramă; electromiograma EMG. (De la Lorenzi-Filho G, Rankin F, Bies I, et al: Effects of inhaled carbon dioxide and oxygen on Cheyne-Stokes respiration in patients with heart failure. Am J Respir Crit Care Med 159:1490-1498, 1999.)

este că ar trebui să se investigheze pentru dovezi ale disfuncţiei sistolice ventriculare stângi.

Apneea centrală în somn asociată cu fibrilaţia atrială. În rândul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă, fibrilaţia atrială este asociată cu şanse crescute de a avea CSR-CSA.79 La pacienţii cu CSA, dar fără insuficienţă cardiacă sau boală cerebrovasculară sau renală, fibrilaţia atrială a fost observată la 27% faţă de doar 1,7% dintre pacienţii cu AOS şi 3,3% dintre cei fără apnee în somn.146 Motivul pentru fibrilaţia atrială nu a fost identificat. Totuşi, cea mai probabilă posibilitate este ca fibrilaţia atrială să predispună la CSA prin mecanisme similare cu cele ale insuficienţei cardiace, prin scăderea debitului cardiac şi creşterea presiunii venoase pulmonare şi prin urmare declanşând hiperventilaţia şi hipocapnia prin stimularea receptorilor iritanţi vagali pulmonari.

Apneea centrală în somn asociată cu insuficienţă renală. CSA a fost descrisă şi la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal.147,148 Ratele de prevalenţă sunt dificil de estimat deoarece multe dintre studii sunt mici. În studiile anterioare, prevalenţa CSA a fost raportată a fi de 9% până la 75%.148-150 Într-un studiu mai recent pe 89

de pacienţi cu boală renală cronică în stadiul 4 sau 5 şi 75 de pacienţi cu boală renală în stadiu terminal pe hemodializă, CSA a fost mai puţin frecventă, iar indicele median al apneei centrale a fost de la 0 la 0. frecvent raportate la pacienţii hemodializaţi cu boală renală în stadiu terminal.149,150,152 Predictorii pentru CSA includ fibrilaţia atrială, un raport cardiotoracic crescut pe o radiografie toracică şi Pco2 scăzut, toate sugerând mecanisme pentru CSA în boala renală similare cu cele din insuficienţa cardiacă şi fibrilaţia atrială, inclusiv studiile de fibrilaţie atrială cu volum nealeatoriu14 arată că supraîncărcarea lichidă a CP1 nocturnă. a atenuat CSA la şase pacienţi cu boală renală în stadiu terminal150 şi această conversie de la hemodializă convenţională de trei ori pe săptămână la hemodializă nocturnă mai intensă la 14 subiecţi cu un amestec de AOS şi CSA a redus toate tipurile de evenimente în asociere cu o creştere a Pco2.149. se deplasează în gât, în cazul AOS, şi în plămâni, în cazul CSA.89,153.

Apneea centrală în somn asociată cu acromegalie. Acromegalia este asociată cu prevalenţe mari atât ale AOS, cât şi ale CSA. Într-un studiu, 20% din 54 de pacienţi cu acromegalie au avut CSA.154 Pantele răspunsurilor ventilatorului hipercapnic au fost legate de nivelurile de GH şi IGF-1, ceea ce sugerează că aceste substanţe au efecte asupra controlului respiraţiei. Mai mult, severitatea CSA a fost direct legată de răspunsul la dioxid de carbon şi de nivelul IGF-1.

Caracteristicile clinice ale CSA în acromegalie nu au fost bine caracterizate, dar par a fi similare cu cele ale AOS, inclusiv sforăitul puternic şi somnolenţa excesivă în timpul zilei.154 Într-un studiu nerandomizat care a implicat 19 pacienţi cu acromegalie şi apnee în somn, tratamentul acromegaliei cu analogul somatostatinei, octreotida, a fost asociat atât cu o scădere obstructivă cât şi cu AHI obstructivă În mod similar, într-un alt studiu nerandomizat care a implicat 6 pacienţi cu acromegalie şi un amestec de AOS şi CSA, tratamentul acromegaliei prin adenomectomie transsfenoidală a atenuat atât CSA, cât şi AOS, dar efectele asupra simptomelor apneei în somn nu au fost evaluate.156

Apneea centrală de somn la altitudine mare (vezi capitolul 77). La mare altitudine, hipoxia hipobară provoacă hiperventilaţie, ceea ce face ca Pco2 arterial să scadă în mod recurent sub pragul de apnee în timpul somnului.157 La altitudine mare, nativii de la altitudini mari şi joase pot prezenta CSA, dar nu toată lumea este susceptibilă.158 Din motive necunoscute, bărbaţii sunt mai predispuşi să dezvolte CSA la altitudine mare decât femeile, la fel cum sunt mai predispuşi CSA la altitudini mai mari.

În zonele joase, există o creştere progresivă a frecvenţei evenimentelor centrale şi o reducere a lungimii ciclului respirator periodic cu creşterea altitudinii de la 2400 m la 7546 m.160-162 Reducerea progresivă a duratei ciclului se datorează probabil creşterii debitului cardiac şi, prin urmare, reducerii timpului de circulaţie de la plămân la chemoreceptor. De-a lungul timpului, pe măsură ce indivizii se aclimatizează la altitudine mare, CSA se atenuează.163,164 Acest lucru se datorează în principal compensaţiei metabolice pentru alcaloza respiratorie care are loc în 2-3 zile. Ca o consecinţă, diferenţa dintre Pco2 arterial şi

pragul de apnee creşte, determinând respiraţia periodică să se atenueze în timp.133 Plângerile legate de CSA la altitudine mare includ somn de proastă calitate, dispnee nocturnă, dureri de cap matinale şi tulburări cognitive.165-168.

Revenirea la altitudine joasă inversează rapid CSA la altitudine mare. Terapiile specifice pentru CSA în timp ce se află la altitudine includ oxigen suplimentar care face ca Pco2 arterial să crească peste pragul de apnee cu inversarea imediată a CSA şi îmbunătăţirea subiectivă a calităţii somnului.167 Stimulantele respiratorii pot atenua CSA la altitudine mare. De exemplu, într-un studiu randomizat care a implicat 30 de subiecţi cu CSA la altitudine mare, acetazolamida sau teofilina au eliminat practic CSA. Cu toate acestea, 60% dintre subiecţii trataţi cu acetazolamidă au raportat parestezii şi gust alterat, iar 70% dintre subiecţii cărora li sa administrat teofilină s-au plâns de palpitaţii.169

Într-un studiu randomizat care a implicat 33 de subiecţi la înălţime mare, medicamentul sedativ temazepam a determinat o reducere modestă a severităţii CSA.170 Mecanismul de acţiune propus al acestui sedativ este că prin reducerea frecvenţei excitaţiilor din somn previne hiperventilaţia bruscă şi scăderea consecutivă a Pco2 sub pragul de apnee. În prezent, deşi nu pot fi date recomandări ferme în ceea ce priveşte tratamentul farmacologic al CSA de mare altitudine, cel mai logic pare să se utilizeze oxigen suplimentar şi/sau acetazolamidă deoarece acestea sunt utilizate în mod obişnuit la mare altitudine în orice caz pentru a corecta hipoxemia şi pentru a preveni raul acut de munte şi, respectiv, edemul pulmonar de mare altitudine.

Apneea centrală de somn indusă de opioide. Atât AOS, cât şi CSA au fost descrise la pacienţii care utilizează opioide.171-173 Există cel puţin două efecte fiziologice ale opioidelor care ar putea predispune la CSA. În primul rând, opioidele activează receptorii opioizi endogeni în zone ale creierului care inhibă impulsiunea inspiratorie şi provoacă depresie respiratorie, în special în complexul pre-Botzinger al medularei.174 Exagerarea unei astfel de depresii inspiratorii la începutul somnului ar putea provoca, prin urmare, apnee şi hipopnee centrală. Dacă da, atunci s-ar aştepta să se întâmple în prezenţa hipercapniei. Cu toate acestea, atunci când analizele de gaze din sângele arterial au fost efectuate la subiecţi în stare de veghe cu CSA legat de metadonă, Pco2 a fost în general în limite normale şi nu a avut nicio legătură cu prezenţa sau severitatea CSA.

În al doilea rând, opioidele provoacă, de asemenea, dilatare arterială şi venoasă atât în circulaţia pulmonară, cât şi în cea sistemică prin stimularea receptorilor de histamină.178,179 Acest efect de dilatare venoasă provoacă acumulare venoasă periferică şi, la pacienţii cu edem pulmonar cardiogen acut, aceasta reduce presiunea de umplere a ventriculului stâng şi congestia pulmonară. vasele circulaţiei splanhnice şi picioarelor. Dacă da, poate exista o schimbare substanţială a lichidului rostral la culcare pe timp de noapte, care s-ar putea acumula în plămâni şi s-ar putea stimula receptorii iritanţi vagali care ar provoca hiperventilaţia şi o scădere a Pco2 spre pragul de apnee similar cu cel descris la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi CSA.89,181 Cu toate acestea, un astfel de mecanism rămâne speculativ.

Severitatea CSA la cei trataţi cu narcotice poate varia de la noapte la noapte, în funcţie de doză: cu cât doza este mai mare, cu atât aHI este mai mare.172,182,183 În studiile retrospective ale consumatorilor de opioide referiţi la clinicile de somn, prevalenţa CSA izolat a variat între 14% şi 30%.172,182,184,184.

Simptomele sistemului nervos central ale opioidelor includ ameţeli, greaţă, tulburări neurocognitive şi hipersomnolenţă.186 Este dificil de determinat măsura în care aceste simptome se datorează consumului de opioide per se sau CSA. Consumul cronic de opioide poate crește riscul de moarte subită, posibil din cauza aritmiilor cardiace, dar până în prezent nu există dovezi că acest lucru este legat de CSA sau de alte tulburări respiratorii legate de somn.187

La pacienţii cu CSA indusă de opioide, sevrajul la opioide rezolvă sau reduce severitatea CSA şi hipersomnolenţa diurnă.188,189 Cu toate acestea, sevrajul la opioide nu este adesea fezabil din cauza dependenţei sau a durerii cronice. CPAP, BiPAP şi ASV au fost testate pentru terapia CSA indusă de opioide în studii mici, retrospective, nerandomizate. Rezultate contradictorii au fost raportate pentru CPAP din două studii retrospective mici: într-unul, CPAP a fost ineficientă şi, în celălalt, a redus AHI la mai puţin sau egal cu 5 la 54% dintre indivizi.190 În acest ultim studiu, adăugarea de oxigen suplimentar la CPAP a abolit CSA în 81% cu oxigenul suplimentar abolit în 81%190. a subiectelor. ASV a fost evaluat doar în câteva studii mici cu rezultate contradictorii.189,191,192,192a

Apnee complexă în somn. Apneea complexă în somn a fost descrisă iniţial ca apariţia CSA la pacienţii cu AOS în timpul sau după iniţierea terapiei CPAP, numită CSA emergentă CPAP. Ulterior, apariţia CSA la pacienţii cu AOS a fost descrisă şi în urma intervenţiilor chirurgicale de avans maxilo-mandibulare,193,194 aplicarea dispozitivelor de avansare mandibulară,195 traheostomie,196 şi chirurgie nazală197 şi se numeşte CSA emergent în tratament. Există, totuşi, controverse cu privire la definiţia apneei complexe de somn şi dacă este sau nu o entitate distinctă. Termenul de apnee complexă în somn a fost, de asemenea, folosit pentru a descrie persistenţa doar a evenimentelor centrale după tratamentul unei combinaţii de apnee de somn centrală, mixtă şi obstructivă, numită CSA persistentă CPAP. Prin urmare, încă nu a apărut o definiţie clară a apneei complexe în somn.198,199 În scopurile acestui capitol, folosim termenul de apnee complexă în somn pentru a include atât CSA apărută în timpul tratamentului, cât şi CSA persistentă.

Principalul mecanism postulat de apariţie a CSA la iniţierea CPAP şi a celorlalte terapii menţionate mai devreme la pacienţii cu SAOS este că ameliorarea obstrucţiei căilor respiratorii superioare la cineva cu un impuls respirator central ridicat facilitează ventilaţia crescută care reduce Pco2 sub pragul apneic.198,200.

În timpul titrarii CPAP la pacienţii cu AOS cu şi fără insuficienţă cardiacă, prevalenţa CSA apărută la tratament variază de la 5% la 20%.200-205 După 2 până la 3 luni de aclimatizare la CPAP, CSA apărută la tratament se disipează la mai mult de 50% dintre subiecţii fără insuficienţă cardiacă. traheostomie.206

În cohortele de somn neselectate, factorii de risc identificaţi pentru dezvoltarea CSA apărute în urma tratamentului au fost eficienţa somnului mai slabă, hipertensiunea arterială, boala coronariană, insuficienţa cardiacă, consumul de opioide şi o SA mai severă. receptivitatea la CO2.205 Cu toate acestea, până la o treime dintre cei cu CSA emergentă de CPAP nu au niciunul dintre aceşti factori de risc.208

La majoritatea pacienţilor nu este necesar un tratament specific pentru CSA apărută în urma tratamentului deoarece, peste 2 până la 3 luni, aceste evenimente se disipează la majoritatea subiecţilor. Mai mult, chiar şi la cei cu CSA persistentă apărută în urma tratamentului, somnolenţa diurnă este de obicei atenuată.201 Pentru cei la care CSA complexă persistă în ciuda CPAP sau a altor terapii, nu există informaţii disponibile cu privire la consecinţele pe termen lung.

Tratamentele pentru CSA persistentă în curs de tratament includ BiPAP, ASV, oxigen şi adăugarea de spaţiu mort. În majoritatea studiilor, deciziile de a trata CSA complexă nu s-au bazat pe simptomele pacientului. Studiile cu BiPAP sunt contradictorii, un studiu care demonstrează o îmbunătăţire209 şi două studii care nu arată nicio îmbunătăţire a CSA.210,211 Un studiu retrospectiv care evaluează adăugarea a 50 până la 200 ml de spaţiu mort printr-o mască neventilata la o unitate CPAP standard a raportat abolirea CSA.212 În studiile retrospective a fost raportată la abolirea ACPAP 97% CSAAP. la 100% dintre pacienţi aflaţi în studii de titrare.213-215 În studiile mici, prospective, randomizate, tratamentul CSA emergente de CPAP a fost abolit de ASV la 97% până la 100% dintre pacienţi după între 6 şi 12 săptămâni.205,207,216.

Apneea de somn centrală nonhipercapnică primară

Apnee centrală de somn idiopatică. CSA idiopatică (ICSA) este o formă de CSA în care există apnee şi hipopnee centrale fără semne de boli cardiovasculare sau alte leziuni care ar putea explica prezenţa lor. Două studii epidemiologice mari au raportat o prevalenţă a CSA de 0,4% la bărbaţi217, dar în esenţă 0% la femei.218 Deoarece aceste populaţii au fost considerate sănătoase, se poate presupune că majoritatea cazurilor de CSA identificate au fost ICSA. În consecinţă, ICSA pare a fi rar.

Similar cu CSR-CSA, pacienţii cu ICSA hiperventilă cu Pco2 arterial scăzut atât în timpul stării de veghe, cât şi în timpul somnului. Tendinţa de hiperventilaţie este legată de o reacţie crescută a chemoreceptorilor periferici şi centrali, care măresc câştigul buclei şi duc la instabilitate respiratorie.71,219,220. Episoadele de apnee şi hipopnee centrală în timpul somnului sunt de obicei precipitate de o creştere bruscă a ventilaţiei, de obicei declanşată de o excitare care urmează să scadă sub nivelul apneei arteriale. Dependenţa lor de hipocapnie este ilustrată de observaţia că creşterea Pco2 arterială fie prin inhalarea unei mici concentraţii de dioxid de carbon, fie prin adăugarea de spaţiu mort elimină imediat această tulburare de respiraţie.221 Ca şi în CSR-CSA, evenimentele centrale sunt observate predominant în timpul somnului non-REM cu o reducere a frecvenţei sau cu încetarea completă a evenimentelor în timpul somnului REM din motive similare. În comparaţie cu pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu CSR-CSA, duratele hiperpneei şi ale ciclului respirator

periodic sunt mult mai scurte datorită timpului mai scurt de circulaţie de la plămân la chemoreceptor şi a volumului şi a debitului cardiac mai mare (vezi Fig. 89-4).76

În unele privinţe, prezentarea clinică a ICSA seamănă cu cea a OSA. Pacienţii sunt de obicei bărbaţi de vârstă mijlocie sau mai în vârstă, care sunt supraponderali, se plâng de sforăit, au somn agitat şi se pot plânge, de asemenea, de somnolenţă excesivă în timpul zilei, dar se plâng mai des de insomnie. Nu există studii privind istoria naturală a acestei tulburări, astfel încât semnificaţia sa clinică generală este dificil de evaluat. Tratamentele evaluate includ stimulatorul respirator acetazolamida,169,222, care oferă un stimul constant pentru a respira şi, prin urmare, reduce fluctuaţiile ventilaţiei. Studiile care evaluează acetazolamida au fost nerandomizate şi au produs rezultate inconsecvente fără o evaluare atentă a rezultatelor clinice. Prin urmare, acetazolamida nu poate fi recomandată ca tratament cronic pentru această tulburare în acest moment.

Deoarece creşterea excitaţiei şi instabilitatea somnului pot precipita CSA, medicamentele sedative au fost testate pentru a reduce excitabilitatea şi, prin urmare, a atenua ICSA. Într-un studiu non-randomizat, deschis, de 9 săptămâni cu agonist al receptorului GABA non-benzodiazepin, zolpidem223, AHI a scăzut cu 55% în asociere cu o reducere a frecvenţei de excitare şi somnolenţă subiectivă în timpul zilei. Într-un studiu randomizat de o noapte, hipnoticul benzodiazepin, triazolam,224 a fost, de asemenea, raportat că reduce IAH în mod modest în asociere cu o reducere a frecvenţei de excitare. Deoarece ambele studii au inclus doar un număr mic de subiecţi, vor fi necesare studii randomizate mult mai mari înainte de a se putea face mai multe recomandări de tratament bazate pe dovezi. Nu există studii publicate care să evalueze efectele dispozitivelor cu presiune pozitivă a căilor respiratorii în ICSA.

Puncte cheie

Apneea centrală în somn (CSA) este o afecţiune rară, dar eterogenă, în care Pco2 arterial ajunge să se afle sub pragul de apnee în timpul somnului, fie pentru că Pco2 scade, fie pentru că pragul de apnee creşte.

În CSA, există reduceri recurente (hipopnee) sau încetări (apnee) ale fluxului de aer datorită unei reduceri a impulsului respirator central în absenţa limitării fluxului de aer din obstrucţia căilor aeriene superioare.

Clasificarea CSA se bazează pe prezenţa sau absenţa hipercapniei. Există două tipuri majore:

CSA asociată cu hipercapnia apare din cauza deficienţei sistemului respirator central sau slăbiciune neuromusculară care afectează muşchii respiratori, care este exacerbată în timpul tranziţiei de la veghe la somn prin retragerea impulsului de a respira în stare de veghe şi este cel mai proeminent în somnul cu mişcarea rapidă a ochilor (REM).

CSA asociată cu normocapnie sau hipocapnie (adică nonhipercapnică) este adesea asociată cu impulsiunea respiratorie centrală crescută care predispune la perioade alternante de

hiperventilaţie care conduc Pco2 în mod recurent sub pragul de apnee. Este cel mai proeminent în somnul non-REM.

Respiraţia Cheyne-Stokes cu CSA, o formă de CSA non-hipercapnică asociată de obicei cu insuficienţa cardiacă, este caracterizată printr-un model de creştere şi scădere a respiraţiei observat de obicei în timpul somnului non-REM şi este asociată cu risc crescut de mortalitate.

Apneea complexă în somn este o formă de CSA care apare în urma tratamentului apneei obstructive în somn prin presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii sau alte intervenţii (de exemplu, CSA apărută în urma tratamentului) sau persistă după tratamentul unei combinaţii de apnee de somn centrală, mixtă şi obstructivă (de exemplu, CSA persistentă în tratament).

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Aurora RN, Chowdhuri S, Ramar K şi colab.: Tratamentul sindroamelor centrale de apnee în somn la adulţi: parametrii de practică cu o revizuire a literaturii bazate pe dovezi şi meta-analize. Sleep 35(1):17-40, 2012.

Berry RB, Budhiraja R, Gamaldo CE, et al: Manualul AASM pentru scorarea somnului şi a evenimentelor asociate: reguli, terminologie şi specificaţii tehnice, Versiunea 2, Darien, Illinois, 2012, Academia Americană de Medicină a Somnului.

Bourke SC, Gibson GJ: Somnul şi respiraţia în bolile neuromusculare. Eur Respir J 19(6):1194-1201, 2002.

Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ şi colab.: Presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii pentru apneea centrală în somn şi insuficienţa cardiacă. N Engl J Med 353(19):2025-2033, 2005.

Bradley TD, McNicholas WT, Rutherford R şi colab.: eterogenitatea clinică şi fiziologică a sindromului de apnee în somn centrală. Am Rev Respir Dis 134(2):217-221, 1986.

Fleetham J, Ayas N, Bradley D, et al: Comitetul CTS pentru tulburări de respiraţie în somn: linii directoare ale Societăţii Toracice Canadei: diagnosticul şi tratamentul tulburărilor de respiraţie în somn la adulţi. Can Respir J 13:387-392, 2006. Hall MJ, Xie A, Rutherford R, et al: Cycle length of periodic breathing in patients with and without heart failure. Am J Respir Crit Care Med 154(2 Pt 1):376-381, 1996.

Lorenzi-Filho G, Rankin F, Bies I, et al: Efectele dioxidului de carbon inhalat şi ale oxigenului asupra respiraţiei Cheyne-Stokes la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Am J Respir Crit Care Med 159(5 Pt 1):1490-1498, 1999.

Naughton M, Benard D, Tam A şi colab: Rolul hiperventilaţiei în patogeneza apneei centrale de somn la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Am Rev Respir Dis 148(2):330-338, 1993.

Orem J, Kubin L: Fiziologie respiratorie: control neuronal central. În Kryger M, Roth T, Dement WC, editori: Principles and practice of sleep medicine, Philadelphia, 2000, WB Saunders, pp 205-220.

Simms T, Brijbassi M, Montemurro LT, Bradley TD: Timing diferenţial al excitaţiilor în apneea obstructivă şi centrală a somnului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. J Clin Sleep Med 9(8):773-779, 2013.

Somnul şi evenimentele asociate: reguli, terminologie şi specificaţii tehnice, Versiunea 2, Darien, IL, 2012, Academia Americană de Medicină a Somnului.

Solin P, Bergin P, Richardson M şi colab: Influenţa presiunii capilare pulmonare asupra apneei centrale în insuficienţa cardiacă. Circulation 99(12): 1574-1579, 1999.

Solin P, Roebuck T, Johns DP şi colab: Răspunsuri ventilatorii periferice şi centrale în apneea centrală de somn cu şi fără insuficienţă cardiacă congestivă. Am J Respir Crit Care Med 162(6):2194-2200, 2000.

Xie A, Rankin F, Rutherford R, Bradley TD: Efectele CO2 inhalat şi spaţiul mort adăugat asupra apneei centrale de somn idiopatică. J Appl Physiol 82(3):918-926, 1997.

Xie A, Rutherford R, Rankin F şi colab: Hipocapnie şi răspuns ventilator crescut la pacienţii cu apnee centrală de somn idiopatică. Am J Respir Crit Care Med 152(6 Pt 1):1950-1955, 1995.

Xie A, Skatrud JB, Puleo DS şi colab.: Pragul de apnee-hipopnee pentru CO2 la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Am J Respir Crit Care Med 165(9):1245-1250, 2002.

Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, et al: Schimbarea fluidului rostral nocturn: un concept unificator pentru patogeneza apneei obstructive şi centrale de somn la bărbaţii cu insuficienţă cardiacă. Circulaţie 121(14):1598-1605, 2010.

Yumino D, Wang H, Floras JS, et al: Prevalenţa şi predictorii fiziologici ai apneei în somn la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi disfuncţie sistoică. J Card Fail 15(4):279-285, 2009.

Referinţe

Fleetham J, Ayas N, Bradley D, şi colab: CTS Sleep Disordered Breathing Committee. Ghidurile Societăţii Toracice Canadei: diagnosticul şi tratamentul tulburărilor de respiraţie în somn la adulţi. Can Respir J 13:387-392, 2006.

Bradley TD, Phillipson EA: Apneea centrală în somn. Clin Chest Med 13(3):493-505, 1992.

Berry RB, Budhiraja R, Gamaldo CE, et al: Manualul AASM pentru scorarea somnului şi a evenimentelor asociate: reguli, terminologie şi specificaţii tehnice, Versiunea 2, Darien, Illinois, 2012, Academia Americană de Medicină a Somnului.

Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al: Ghidurile ESC pentru diagnosticul şi tratamentul insuficienţei cardiace acute şi cronice 2008: Grupul operativ pentru diagnosticul şi tratamentul insuficienţei cardiace acute şi cronice 2008 al Societăţii Europene de Cardiologie. Dezvoltat în colaborare cu Asociaţia pentru insuficienţă cardiacă a ESC (HFA) şi aprobat de Societatea Europeană de Medicină Intensivă (ESICM). Eur Heart J 29(19):2388-2442, 2008.

Tulburări de respiraţie legate de somn la adulţi: recomandări pentru definirea sindromului şi tehnici de măsurare în cercetarea clinică. Raportul unui grup operativ al Academiei Americane pentru Medicina Somnului. Sleep 22(5):667-689, 1999.

Ballester E, Badia JR, Hernandez L, et al: Nazale prongs in detection of sleep-related disordered breathing in the sleep apnea/hypopnea syndrome. Eur Respir J 11(4):880-883, 1998.

Norman RG, Ahmed MM, Walsleben JA, Rapoport DM: Detectarea evenimentelor respiratorii în timpul NPSG: canulă nazală/senzor de presiune versus termistor. Sleep 20(12):1175-1184, 1997.

Staats BA, Bonekat HW, Harris CD, Offord KP: Mişcarea peretelui toracic în apneea în somn. Am Rev Respir Dis 130(1):59-63, 1984.

Berg S, Haight JS, Yap V şi colab: Comparaţia măsurătorilor directe şi indirecte ale fluxului de aer respirator: implicaţii pentru hipopnee. Sleep 20(1):60-64, 1997.

Farre R, Montserrat JM, Rotger M, et al: Precizia termistorilor şi termocuplurilor ca dispozitive de măsurare a debitului pentru detectarea hipopneei. Eur Respir J 11(1):179-182, 1998.

Xiong C, Sjoberg BJ, Sveider P et al: Probleme în sincronizarea respiraţiei cu tehnica termistorului nazal. J Am Soc Echocardiogr 6(2):210-216, 1993.

Onal E, Lopata M, Ginzburg AS, O'Connor TD: EMG diafragmatic şi măsurători de presiune transdiafragmatică cu un singur cateter. Am Rev Respir Dis 124(5):563-565, 1981.

Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD şi colab.: Relaţia BP sistolice cu apneea obstructivă de somn la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Cufăr 123(5): 1536-1543, 2003.

Yumino D, Bradley TD: Apneea centrală în somn şi respiraţia Cheyne-Stokes. Proc Am Thorac Soc 5(2):226-236, 2008.

Orem J: Natura stimulului de veghe pentru respiraţie. Prog Clin Biol Res 345:23-30, discuţie 31, 1990.

Phillipson EABG: Controlul respiraţiei în timpul somnului. În Cherniack NSWJ, editor: Handbook of physiology, vol II, Bethesda, Md, 1986, American Physiological Society, pp 649-689.

Dempsey JA, Smith CA, Przybylowski T, et al: The ventilatory responsiveness to CO(2) below eupnea as a determinant of ventilatory stability in sleep. J Physiol 560(Pt 1):1-11, 2004.

Bradley TD, McNicholas WT, Rutherford R şi colab.: eterogenitatea clinică şi fiziologică a sindromului de apnee în somn centrală. Am Rev Respir Dis 134(2):217-221, 1986.

Benarroch EE, Schmeichel AM, Low PA, Parisi JE: Epuizarea neuronilor respiratori chemosensitive presupusi în suprafaţa medulară ventrală în atrofia sistemului multiplu. Brain 130(Pt 2):469-475, 2007.

Losurdo A, Dittoni S, Testani E, et al: Sleep disordered breathing in children and adolescents with Chiari malformation type I. J Clin Sleep Med 9(4):371-377, 2013.

Dauvilliers Y, Stal V Abril B, şi colab: Malformaţia Chiari şi tulburările de respiraţie legate de somn. J Neurol Neurosurg Psychiatry 78(12): 1344-1348, 2007.

Waters KA, Forbes P, Morielli A, et al: Sleep-disordered breathing in children with myelomeningocel. J Pediatr 132(4):672-681, 1998.

Meguro T, Yoshida Y, Hayashi M şi colab: Moştenirea mutaţiei de expansiune a polialaninei a PHOX2B în sindromul de hipoventilaţie centrală congenitală. J Hum Genet 57(5):335-337, 2012.

Trochet D, de Pontual L, Straus C, et al: PHOX2B germline şi mutaţii somatice în sindromul de hipoventilaţie centrală cu debut tardiv. Am J Respir Crit Care Med 177(8):906-911, 2008.

Trang H, Dehan M, Beaufils F şi colab: The French Congenital Central Hypoventilation Syndrome Registry: date generale, fenotip şi genotip. Cufăr 127(1):72-79, 2005.

Lamon T, Pontier S, Tetu L, et al: The congenital central hypoventilation syndrome (CCHS): a late presentation. Rev Mal Respir 29(3): 426-429, 2012.

Bygarski E, Paterson M, Lemire EG: Variabilitatea extremă intra-familială a sindromului de hipoventilaţie centrală congenitală: o serie de cazuri. J Med Case Rep 7(1):117, 2013.

Weese-Mayer DE, Patwari PP, Rand CM: Sindromul hipoventilaţiei centrale congenitale (CCHS) şi mutaţiile PHOX2B. În Robertson DBI, Burnstock G, et al, editori: Primer on the automonic nervous system, 2013, pp 442-449.

Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Ceccherini I, et al: O declarație oficială de politică clinică ATS: sindromul de hipoventilație centrală congenitală: bază genetică, diagnostic și management. Am J Respir Crit Care Med 181(6):626-644, 2010.

Yasaki E, Saito Y, Nakano K și colab: Caracteristicile anomaliilor respiratorii la Leigh și sindroamele sale de suprapunere. Neuropediatrics 32(6):299-306, 2001.

Cormican LJ, Higgins S, Davidson AC și colab.: Atrofia multiplă a sistemului prezentă ca apnee centrală în somn. Eur Respir J 24(2):323-325, 2004.

Glass GA, Josephs KA, Ahlskog JE: Insuficiența respiratorie ca simptom primar de prezentare al atrofiei multisistem. Arch Neurol 63(7):978-981, 2006.

Deguchi K, Ikeda K, Goto R și colab.: Relația strânsă dintre tulburările respiratorii care pun viața în pericol și disfuncția de stocare a urinei în atrofia sistemelor multiple. J Neurol 257(8):1287-1292, 2010.

Braley TJ, Segal BM, Chervin RD: Respirația tulburată de somn în scleroza multiplă. Neurology 79(9):929-936, 2012.

Ioos C, Estournet-Mathiaud B, Pinard JM: Cheliout-Heraut F. Tulburări de somn cauzate de tumora trunchiului cerebral: raport de caz. J Child Neurol 16(10):767-770, 2001.

Ito K, Murofushi T, Mizuno M, Semba T: Glioame pediatrice ale trunchiului cerebral cu simptomul predominant al apneei în somn. Int J Pediatr Otorhi- nolaryngol 3 7(1):53-64, 1996.

Rosen GM, Bendel AE, Neglia JP și colab.: Somnul la copiii cu neoplasme ale sistemului nervos central: revizuirea cazului a 14 copii. Pediatrie 112(1 Pt 1):e46-e54, 2003.

Strange P, Wohlert L: Tumori primare ale trunchiului cerebral. Acta Neurochir (Wien) 62(3-4):219-232, 1982.

Clarke DB, Farmer JP, Montes JL și colab: Apneea nou-născutului cauzată de un neurofibrom la joncțiunea craniocervicală. Can J Neurol Sci 21(1):64-66, 1994.

Kuna ST, Smickley JS, Murchison LC: Respirația periodică hipercarbică în timpul somnului la un copil cu o tumoare a sistemului nervos central. Am Rev Respir Dis 142(4):880-883, 1990.

Valente S, De Rosa M, Culla G și colab: Un caz neobișnuit de tumoră a trunchiului cerebral cu implicarea selectivă a centrilor respiratori. Cufăr 103(6):1909-1910, 1993.

Parenti A, Macchi V, Snenghi R, și colab: Selective stroke of the solitary tract nuclei in two cases of central sleep apnea. Clin neuropathol 24(5):239-246, 2005.

Devereaux MW, Keane JR, Davis RL: Insuficiență respiratorie automată asociată cu infarctul medular. Raportarea a două cazuri cu studiu patologic al unuia. Arch Neurol 29(1):46-52, 1973.

Levin BE, Margolis G: Insuficienţa acută a respiraţiilor automate secundară unui infarct unilateral de trunchi cerebral. Ann Neurol 1(6):583-586, 1977.

Askenasy JJ, Goldhammer I: Apneea în somn ca o caracteristică a accidentului vascular cerebral bulbar. Stroke 19(5):63 7-639, 1988.

Duning T, Deppe M, Brand E şi colab.: Implicarea trunchiului cerebral ca cauză a apneei centrale de somn: model de leziuni cerebrale microstructurale la pacienţii cu microangiopatie cerebrală. PLoS ONE 8(4):e60304, 2013.

Bourke SC, Gibson GJ: Somnul şi respiraţia în bolile neuromusculare. Eur Respir J 19(6):1194-1201, 2002.

Pinard JM, Azabou E, Essid N şi colab.: Respiraţia tulburată de somn la copiii cu distrofii musculare congenitale. Eur J Paediatr Neurol 16(6):619-624, 2012.

Labanowski M, Schmidt-Nowara W, Guilleminault C: Somn şi boli neuromusculare: frecvenţa respiraţiei tulburări de somn într-o populaţie clinică de boli neuromusculare. Neurology 47(5):1173-1180, 1996.

Weinberg J, Klefbeck B, Borg J, Svanborg E: Polisomnografia în boala neuromusculară cronică. Respiraţie 70(4):349-354,

2003.

Phillips MF, Harper PS: Boala cardiacă în distrofia miotonică. Cardiovasc Res 33(1):13-22, 1997.

Lemay J, Seria F, Senechal M, et al: Manifestări respiratorii neobişnuite la doi adulţi tineri cu distrofie musculară Duchenne. Can Respir J 19(1):37-40, 2012.

Ferguson KA, Strong MJ, Ahmad D, George CF: Respiraţia tulburată de somn în scleroza laterală amiotrofică. Cufăr 110(3):664-669, 1996.

Dahan V, Kimoff RJ, Petrof BJ şi colab.: Respiraţia tulburată de somn la pacienţii obosiţi din clinica postpoliomielită. Arch Phys Med Rehabil 87(10):1352-1356, 2006.

Amino A, Shiozawa Z, Nagasaka T şi colab: Apneea în somn în miastenia gravis bine controlată şi efectul timectomiei. J Neurol 245(2):77-80, 1998.

Prudlo J, Koenig J, Ermert S, Juhasz J: Respiraţia cu tulburări de somn la pacienţii stabili din punct de vedere medical cu miastenie gravis. Eur J Neurol 14(3):321-326, 2007.

Rodman T, Close HP: Sindromul hipoventilaţiei primare. Am J Med 26(5):808-817, 1959.

Serif NS: Hipoventilaţie alveolară cu plămâni normali: sindromul de hipoventilaţie alveolară primară sau centrală. Ann NY Acad Sci 121:691-705, 1965.

McNicholas WT, Carter JL, Rutherford R şi colab: Efectul benefic al oxigenului în hipoventilaţia alveolară primară cu apnee centrală de somn. Am Rev Respir Dis 125(6):773-775, 1982.

Hui SH, Wing YK, Poon W, et al: Sindromul de hipoventilaţie alveolară în gliomul trunchiului cerebral cu ameliorare după rezecţia chirurgicală. Cufăr 118(1):266-268, 2000.

Benditt JO, Boitano LJ: Probleme pulmonare la pacienţii cu boală neuromusculară cronică. Am J Respir Crit Care Med 187(10):1046- 1055, 2013.

Kimura H, Tatsumi K, Kunitomo F şi colab: Terapia cu progesteron pentru sindromul de apnee în somn evaluată prin răspunsurile la presiunea de ocluzie la încărcarea exogenă. Am Rev Respir Dis 139(5):1198-1206,

1989.

McKim DA, Road J, Avendano M, et al: Ventilaţia mecanică la domiciliu: un ghid de practică clinică a Societăţii Canadei Toracice. Can Respir J 18(4):197-215, 2011.

Khoo MC, Kronauer RE, Strohl KP, Slutsky AS: Factori care induc respiraţia periodică la om: un model general. J Appl Physiol 53(3):644-659, 1982.

Sun SY, Wang W, Zucker IH, Schultz HD: Funcţie chemoreflex periferică îmbunătăţită la iepurii conştienţi cu insuficienţă cardiacă indusă de stimulare. J Appl Physiol 86(4):1264-1272, 1999.

Solin P, Bergin P, Richardson M şi colab: Influenţa presiunii capilare pulmonare asupra apneei centrale în insuficienţa cardiacă. Circulation 99(12):1574-1579, 1999.

Xie A, Skatrud JB, Khayat R şi colab: Răspunsul cerebral la dioxidul de carbon la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Am J Respir Crit Care Med 172(3):371-378, 2005.

Xie A, Skatrud JB, Puleo DS şi colab.: Pragul de apnee-hipopnee pentru CO2 la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Am J Respir Crit Care Med 165(9):1245-1250, 2002.

Georgiadis D, Sievert M, Cencetti S, et al: Reactivitatea cerebrovasculară este afectată la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Eur Heart J 21(5):407-413, 2000.

Naughton M, Benard D, Tam A şi colab: Rolul hiperventilaţiei în patogeneza apneei centrale de somn la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Am Rev Respir Dis 148(2):330-338, 1993.

Xie A, Wong B, Phillipson EA şi colab: Interacţiunea hiperventilaţiei şi a excitării în patogeneza apneei centrale de somn idiopatică. Am J Respir Crit Care Med 150(2):489-495, 1994.

Simms T, Brijbassi M, Montemurro LT, Bradley TD: Timing diferenţial al excitaţiilor în apneea obstructivă şi centrală a somnului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. J Clin Sleep Med 9(8):773-779, 2013.

Ruttanaumpawan P, Logan AG, Floras JS, et al: Efectul presiunii pozitive continue a căilor respiratorii asupra structurii somnului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu apnee centrală în somn. Sleep 32(1):91-98, 2009.

Vazir A, Hastings PC, Papaioannou I, et al: Variaţie în severitatea şi tipul de respiraţie tulburată de somn pe parcursul a 4 nopţi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Respir Med 102(6):831-839, 2008.

Guyton AC: Analiza tiparelor respiratorii la animalele de laborator. Am J Physiol 150(1):78-83, 1947.

Hall MJ, Xie A, Rutherford R, et al: Durata ciclului de respiraţie periodică la pacienţii cu şi fără insuficienţă cardiacă. Am J Respir Crit Care Med 154(2 Pt 1):376-381, 1996.

Ross H, Howlett J, Arnold JM şi colab.: Tratarea pacientului potrivit la momentul potrivit: acces la îngrijirea insuficienţei cardiace. Can J Cardiol 22(9):749-754,

2006.

Javaheri S, Parker TJ, Liming JD şi colab: Apneea în somn la 81 de pacienţi de sex masculin ambulatori cu insuficienţă cardiacă stabilă. Tipuri şi prevalenţe, consecinţe şi prezentări ale acestora. Circulation 97(21):2154-2159, 1998.

Yumino D, Wang H, Floras JS, et al: Prevalenţa şi predictorii fiziologici ai apneei în somn la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi disfuncţie sistoică. J Card Fail 15(4):279-285, 2009.

Damy T, Margarit L, Noroc A, et al: Impactul prognostic al respiraţiei tulburări de somn şi tratamentul acestuia cu ventilaţie nocturnă pentru insuficienţa cardiacă cronică. Eur J Heart Fail 14(9):1009-1019, 2012.

Ferrier K, Campbell A, Yee B, et al.: Respiraţia tulburată de somn apare frecvent la pacienţii stabili cu insuficienţă cardiacă congestivă. Cufăr 128(4):2116-2122, 2005.

MacDonald M, Fang J, Pittman SD şi colab: Prevalenţa actuală a respiraţiei tulburări de somn la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă trataţi cu beta-blocante. J Clin Sleep Med 4(1):38-42, 2008.

Lanfranchi PA, Somers VK, Braghiroli A, et al: Apneea centrală în somn în disfuncţia ventriculară stângă: prevalenţă şi implicaţii pentru riscul aritmic. Circulation 107(5):727-732, 2003.

Tkacova R, Hall MJ, Liu PP şi colab: Volumul ventricular stâng la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi respiraţie Cheyne-Stokes în timpul somnului. Am J Respir Crit Care Med 156(5):1549-1555, 1997.

Ryan CM, Floras JS, Logan AG şi colab: Schimbarea tipului de apnee în somn la pacienţii cu insuficienţă cardiacă în studiul CANPAP. Eur Respir J 35(3):592- 597, 2010.

Tkacova R, Niroumand M, Lorenzi-Filho G, Bradley TD: Trecere peste noapte de la apnee obstructivă la apnee centrală la pacienţii cu insuficienţă cardiacă: rolul PCO2 şi întârzierea circulatorie. Circulaţie 103(2):238-243,

2001.

Tkacova R, Wang H, Bradley TD: Modificări nocturne în tipul de apnee în somn la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. J Sleep Res 15(3):321-328,

2006.

Yumino D, Kasai T, Kimmerly D şi colab.: Efecte diferite ale apneei obstructive şi centrale ale somnului asupra volumului vascular cerebral la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Am J Respir Crit Care Med 187(4):433-438, 2013.

Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, et al: Schimbarea fluidului rostral nocturn: un concept unificator pentru patogeneza apneei obstructive şi centrale de somn la bărbaţii cu insuficienţă cardiacă. Circulaţie 121(14):1598-1605, 2010.

Su MC, Chiu KL, Ruttanaumpawan P, şi colab: Presiunea pozitivă a corpului inferior creşte colapsitatea căilor respiratorii superioare la subiecţii sănătoşi. Respir Physiol Neurobiol 161(3):306-312, 2008.

Kasai T, Motwani SS, Yumino D şi colab.: Efecte contrastante ale presiunii pozitive ale corpului inferior asupra rezistenţei căilor respiratorii superioare şi presiunii parţiale a dioxidului de carbon la bărbaţii cu insuficienţă cardiacă şi apnee obstructivă sau centrală de somn. J Am Coll Cardiol 61(11):1157-1166, 2013.

Cline CM, Willenheimer RB, Erhardt LR, et al: calitatea vieţii legate de sănătate la pacienţii vârstnici cu insuficienţă cardiacă. Scand Cardiovasc J 33(5):278-285, 1999.

Pepperell JC, Maskell NA, Jones DR şi colab.: Un studiu controlat randomizat de ventilaţie adaptivă pentru respiraţia Cheyne-Stokes în insuficienţa cardiacă. Am J Respir Crit Care Med 168(9):1109-1114, 2003.

Midgren B, Mared L, Franklin KA şi colab: Respiraţia Cheyne-Stokes nu este legată de calitatea vieţii sau de somnolenţă în insuficienţa cardiacă. Clin Respir J 4(1):30-36, 2010.

Luo Q, Zhang HL, Tao XC şi colab: Impactul apneei de somn netratate asupra prognosticului pacienţilor cu insuficienţă cardiacă congestivă. Int J Cardiol 144(3):420-422, 2010.

Roebuck T, Solin P, Kaye DM, et al: Creşterea mortalităţii pe termen lung în insuficienţa cardiacă din cauza apneei în somn nu este încă dovedită. Eur Respir J 23(5):735-740, 2004.

Corra U, Pistono M, Mezzani A, et al: Somnul şi respiraţia periodică efort în insuficienţa cardiacă cronică: importanţă prognostică şi interdependenţă. Circulaţie 113(1):44-50, 2006.

Hanly PJ, Zuberi-Khokhar NS: Creşterea mortalităţii asociată cu respiraţia Cheyne-Stokes la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Am J Respir Crit Care Med 153(1):272-276, 1996.

Javaheri S, Shukla R, Zeigler H, Wexler L: Apneea centrală în somn, disfuncţia ventriculară dreaptă şi tensiunea arterială diastolică scăzută sunt

Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, et al: Valoarea prognostică a respiraţiei nocturne Cheyne-Stokes în insuficienţa cardiacă cronică. Circulation 99(11):1435-1440, 1999.

Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS şi colab: Efectele presiunii pozitive continue asupra căilor respiratorii asupra rezultatelor cardiovasculare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu şi fără respiraţie Cheyne-Stokes. Circulaţie 102(1):61-66, 2000.

Kaye DM, Lefkovits J, Jennings GL, et al: Consecinţele adverse ale activităţii nervoase simpatice înalte în inima umană care eşuează. J Am Coll Cardiol 26(5):1257-1263, 1995.

Naughton MT, Benard DC, Liu PP şi colab: Efectele CPAP nazală asupra activităţii simpatice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi apnee centrală de somn. Am J Respir Crit Care Med 152(2):473-479, 1995.

Trinder J, Merson R, Rosenberg JI, et al: Interacţiuni patofiziologice ale ventilaţiei, excitaţiilor şi oscilaţiilor tensiunii arteriale în timpul respiraţiei Cheyne-Stokes la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Am J Respir Crit Care Med 162(3 Pt 1):808-813, 2000.

Lorenzi-Filho G, Dajani HR, Leung RS şi colab.: Antrenarea tensiunii arteriale şi a oscilaţiilor ritmului cardiac prin respiraţie periodică. Am J Respir Crit Care Med 159(4 Pt 1):1147-1154, 1999.

Spaak J, Egri ZJ, Kubo T şi colab: Activitatea nervilor simpatici musculari în timpul stării de veghe la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu şi fără apnee în somn. Hypertension 46(6):1327-1332, 2005.

Yumino DWH, Floras JS, Newton GE şi colab: Risc de mortalitate crescut la pacienţii cu apnee în somn şi insuficienţă cardiacă ischemică. Heart 95:819-824, 2009.

Walsh JT, Andrews R, Starling R şi colab.: Efectele captoprilului şi ale oxigenului asupra apneei de somn la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă uşoară până la moderată. Br Heart J 73(3):23 7-241, 1995.

Tamura A, Kawano Y, Kadota J: Carvedilolul reduce severitatea apneei centrale de somn în insuficienţa cardiacă cronică. Circ J 73(2):295-298, 2009.

Sinha AM, Skobel EC, Breithardt OA, et al: Terapia de resincronizare cardiacă îmbunătăţeşte apneea centrală în somn şi respiraţia Cheyne-Stokes la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol 44(1):68-71, 2004.

Garrigue S, Bordier P, Jais P şi colab: Beneficiul stimularii atriale în sindromul de apnee în somn. N Engl J Med 346(6):404-412, 2002.

Mehta S, Liu PP, Fitzgerald FS şi colab: Efectele presiunii pozitive continue asupra căilor respiratorii asupra volumelor cardiace la pacienţii cu cardiomiopatie ischemică şi dilatată. Am J Respir Crit Care Med 161(1):128-134, 2000.

Bradley TD, Holloway RM, McLaughlin PR şi colab.: Răspunsul debitului cardiac la presiunea continuă pozitivă a căilor respiratorii în insuficienţa cardiacă congestivă. Am Rev Respir Dis 145(2 Pt 1):377-382, 1992.

Naughton MT, Liu PP, Bernard DC şi colab: Tratamentul insuficienţei cardiace congestive şi al respiraţiei Cheyne-Stokes în timpul somnului prin presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii. Am J Respir Crit Care Med 151(1):92-97, 1995.

Tkacova R, Liu PP, Naughton MT, Bradley TD: Efectul presiunii pozitive continue a căilor respiratorii asupra fracţiunii de regurgitare mitrală şi a peptidei natriuretice atriale la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. J Am Coll Cardiol 30(3):739-745, 1997.

Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ şi colab.: Presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii pentru apneea centrală în somn şi insuficienţa cardiacă. N Engl J Med 353(19):2025-2033, 2005.

Arzt M, Floras JS, Logan AG şi colab.: Suprimarea apneei centrale în somn prin presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii şi supravieţuirea fără transplant în insuficienţa cardiacă: o analiză post-hoc a presiunii pozitive continue a căilor respiratorii din Canada pentru pacienţii cu apnee centrală în somn şi trial pentru insuficienţă cardiacă (CANPAP). Circulaţie 115(25):3173-3180,

2007.

Arzt M, Wensel R, Montalvan S, şi colab: Efectele suportului dinamic al presiunii pozitive a căilor respiratorii binivel asupra apneei centrale de somn la bărbaţii cu insuficienţă cardiacă. Cufăr 134(1):61-66, 2008.

Kasai T, Usui Y, Yoshioka T, et al: Efectul servo-ventilaţiei adaptive declanşate de flux în comparaţie cu presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică cu apnee obstructivă de somn coexistentă şi respiraţie Cheyne-Stokes. Circ Heart Fail 3(1):140-148, 2010.

Teschler H, Dohring J, Wang YM, Berthon-Jones M: Servo-ventilaţie cu suport de presiune adaptivă: un tratament nou pentru respiraţia Cheyne-Stokes în insuficienţa cardiacă. Am J Respir Crit Care Med 164(4):614-619, 2001.

Arzt M, Schroll S, Seria F şi colab: Auto-servo ventilation in heart failure with sleep apnee - un studiu randomizat controlat. Eur Respir J 42(5):1244-1254, 2013.

Xie A, Skatrud JB, Puleo DS, Dempsey JA: Influenţa O2 arterială asupra susceptibilităţii la apnee posthiperventilaţie în timpul somnului. J Appl Physiol 100(1):171-177, 2006.

Franklin KA, Eriksson P, Sahlin C, Lundgren R: Inversarea apneei centrale de somn cu oxigen. Cufăr 111(1):163-169, 1997.

Franklin KA, Sandstrom E, Johansson G, Balfors EM: Hemodinamica, circulaţia cerebrală şi saturaţia de oxigen în respiraţia Cheyne-Stokes. J Appl Physiol 83(4):1184-1191, 1997.

Andreas S, Clemens C, Sandholzer H, et al: Îmbunătăţirea capacităţii de efort cu tratamentul respiraţiei Cheyne-Stokes la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol 2 7(6):1486-1490, 1996.

Staniforth AD, Kinnear WJ, Starling R, et al: Efectul oxigenului asupra calităţii somnului, funcţiei cognitive şi activităţii simpatice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică şi respiraţie Cheyne-Stokes. Eur Heart J 19(6):922-928, 1998.

Szollosi I, Jones M, Morrell MJ şi colab.: Efectul inhalării de CO2 asupra apneei centrale în somn şi a excitărilor din somn. Respiraţie 71(5):493-498, 2004.

Arzt M, Schulz M, Wensel R, et al: Presiunea pozitivă continuă nocturnă a căilor respiratorii îmbunătăţeşte eficienţa ventilaţiei în timpul efortului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Cufăr 127(3):794-802, 2005.

Sasayama S, Izumi T, Matsuzaki M, et al: Îmbunătăţirea calităţii vieţii cu oxigenoterapie nocturnă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu apnee centrală de somn. Circ J 73(7):1255-1262, 2009.

Haque WA, Boehmer J, Clemson BS şi colab: Efectele hemodinamice ale administrării suplimentare de oxigen în insuficienţa cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol 2 7(2):353-357, 1996.

Mak S, Azevedo ER, Liu PP, Newton GE: Efectul hiperoxiei asupra funcţiei ventriculare stângi şi a presiunilor de umplere la pacienţii cu şi fără insuficienţă cardiacă congestivă. Cufăr 120(2):467-473, 2001.

Mak S, Egri Z, Tanna G, et al: Vitamina C previne vasoconstricţia mediată de hiperoxie şi afectarea vasodilataţiei dependente de endoteliu. Am J Physiol Heart Circ Physiol 282(6):H2414-H2421,

2002.

Nakayama H, Smith CA, Rodman JR, şi colab: Efectul impulsiunii ventilatorii asupra sensibilităţii la dioxid de carbon sub eupnee în timpul somnului. Am J Respir Crit Care Med 165(9):1251-1260, 2002.

Javaheri S: Acetazolamida îmbunătăţeşte apneea centrală de somn în insuficienţa cardiacă: un studiu prospectiv, dublu-orb. Am J Respir Crit Care Med 173(2):234-237, 2006.

Hu K, Li Q, Yang J, et al: Efectul teofilinei asupra respiraţiei tulburări de somn la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă cronică stabilă. Chin Med J (Engl) 116(11):1711-1716, 2003.

Javaheri S, Parker TJ, Wexler L şi colab.: Efectul teofilinei asupra respiraţiei tulburări de somn în insuficienţa cardiacă. NEngl J Med 335(8):562-567, 1996.

Pesek CA, Cooley R, Narkiewicz K, et al: Terapia cu teofilină pentru respiraţia Cheyne-Stokes aproape fatală. Un raport de caz. Ann Intern Med 130(5):42 7-430, 1999.

Bittar G, Friedman HS: Aritmogenitatea teofilinei. O analiză multivariată a determinanţilor clinici. Cufăr 99(6):1415-1420, 1991.

Suissa S, Hemmelgarn B, Blais L, Ernst P: Bronhodilatatoare şi moarte cardiacă acută. Am J Respir Crit Care Med 154(6 Pt 1):1598-1602, 1996.

Lorenzi-Filho G, Rankin F, Bies I, Douglas Bradley T: Efectele dioxidului de carbon inhalat şi ale oxigenului asupra respiraţiei Cheyne-Stokes la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Am J Respir Crit Care Med 159(5 Pt 1):1490-1498, 1999.

Andreas S, Weidel K, Hagenah G, Heindl S: Tratamentul respiraţiei Cheyne-Stokes cu oxigen nazal şi dioxid de carbon. Eur Respir J 12(2):414-419, 1998.

Zhang XL, Ding N, Wang H şi colab.: Stimularea nervului frenic transvenos la pacienţii cu respiraţie Cheyne-Stokes şi insuficienţă cardiacă congestivă: un studiu de siguranţă şi de dovadă a conceptului. Cufăr 142(4):927- 934, 2012.

Parra O, Arboix A, Bechich S, şi colab.: Cursul în timp al tulburărilor de respiraţie legate de somn în primul accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu. Am J Respir Crit Care Med 161(2 Pt 1):375-380, 2000.

Kaneko Y, Hajek VE, Zivanovic V, et al: Relaţia dintre apneea în somn şi capacitatea funcţională şi durata spitalizării după accident vascular cerebral. Sleep 26(3):293-297, 2003.

144a. Brill AK, Rosti R, Hefti JP şi colab: Servoventilaţia adaptivă ca tratament al apneei centrale persistente în somn la pacienţii cu AVC ischemic post-acut. Sleep Med 2014. pii: S1389-9457(14)00308-6. doi: 10.1016/j.sleep.2014.06.013. [Epub înainte de tipărire].

Nopmaneejumruslers C, Kaneko Y, Hajek V, şi colab: Respiraţia Cheyne-Stokes în accident vascular cerebral: relaţie cu hipocapnia şi disfuncţia cardiacă oculta. Am J Respir Crit Care Med 171(9):1048-1052, 2005.

Leung RS, Huber MA, Rogge T, et al: Asocierea între fibrilaţia atrială şi apneea centrală în somn. Sleep 28(12):1543-1546, 2005.

Beecroft J, Duffin J, Pierratos A şi colab.: Reactivitate chimio-chimică îmbunătăţită la pacienţii cu apnee în somn şi boală renală în stadiu terminal. Eur Respir J 28(1):151-158, 2006.

Tada T, Kusano KF, Ogawa A şi colab.: Predictorii apneei centrale şi obstructive de somn la pacienţii cu hemodializă. Nephrol Dial Transplant 22(4):1190-1197, 2007.

Hanly PJ, Pierratos A: Îmbunătăţirea apneei de somn la pacienţii cu insuficienţă renală cronică care fac hemodializă nocturnă. N Engl J Med 344(2):102-107, 2001.

Pressman MR, Benz RL, Schleifer CR, Peterson DD: Tulburări de respiraţie în somn în ESRD: efecte benefice acute ale tratamentului cu presiune nazală continuă pozitivă a căilor respiratorii. Kidney Int 43(5):1134-1139, 1993.

Roumelioti ME, Buysse DJ, Sanders MH, et al: Respiraţia tulburată de somn şi somnolenţa excesivă în timpul zilei în boala cronică de rinichi şi hemodializă. Clin J Am Soc Nephrol 6(5):986-994, 2011.

Mendelson WB, Wadhwa NK, Greenberg HE şi colab.: Efectele hemodializei asupra sindromului de apnee în somn în boala renală în stadiu terminal. Clin Nephrol 33(5):247-251, 1990.

Pierratos A: Hemodializa la domiciliu nocturnă: o actualizare a unei experienţe de 5 ani. Nephrol Dial Transplant 14(12):2835-2840, 1999.

Grunstein RR, Ho KY, Berthon-Jones M, et al: Apneea centrală de somn este asociată cu răspuns ventilator crescut la dioxid de carbon şi hipersecreţie de hormon de creştere la pacienţii cu acromegalie. Am J Respir Crit Care Med 150(2):496-502, 1994.

Grunstein RR, Ho KK, Sullivan CE: Efectul octreotidei, un analog al somatostatinei, asupra apneei de somn la pacienţii cu acromegalie. Ann Intern Med 121(7):478-483, 1994.

Sze L, Schmid C, Bloch KE şi colab.: Efectul chirurgiei transsfenoidale asupra apneei de somn în acromegalie. Eur J Endocrinol 156(3):321-329,

2007.

Dempsey JA: Depăşirea pragului apneic: cauze şi consecinţe. Exp Physiol 90(1):13-24, 2005.

Lovis A, De Riedmatten M, Greiner D şi colab.: Efectul spaţiului mort adăugat asupra respiraţiei tulburări de somn la altitudine mare. Sleep Med 13(6):663-667, 2012.

Lombardi C, Meriggi P, Agostoni P, et al: Hipoxia la mare altitudine şi respiraţia periodică în timpul somnului: diferenţe legate de gen. J Sleep Res 22(3):322-330, 2013.

Burgess KR, Johnson PL, Edwards N: Apneea de somn centrală şi obstructivă în timpul ascensiunii la altitudine mare. Respirologie 9(2):222-229,

2004.

Mees K, de la Chaux R: Poligrafia somnului la altitudini cuprinse între 5300 m şi 7500 m în timpul unei expediţii pe Muntele Everest (MedEx 2006). Wilderness Environ Med 20(2):161-165, 2009.

Bloch KE, Latshang TD, Turk AJ, et al: Respiraţia periodică nocturnă în timpul aclimatizării la altitudine foarte mare la Muntele Muztagh Ata (7.546 m). Am J Respir Crit Care Med 182(4):562-568, 2010.

Salvaggio A, Insalaco G, Marrone O, et al: Efectele respiraţiei periodice la altitudine mare asupra somnului şi a saturaţiei arteriale de oxihemoglobină. Eur Respir J 12(2):408-413, 1998.

Zielinski J, Koziej M, Mankowski M, et al: Calitatea somnului şi respiraţia periodică la subiecţii sănătoşi la o altitudine de 3.200 m. High Alt Med Biol 1(4):331-336, 2000.

Nicholson AN, Smith PA, Stone BM şi colab: Insomnie altitudine: studii în timpul unei expediţii în Himalaya. Sleep 11(4):354-361, 1988.

Anholm JD, Powles AC, Downey R 3rd, et al: Operation Everest II: arterial oxygen saturation and sleep at extreme simulated altitude. Am Rev Respir Dis 145(4 Pt 1):817-826, 1992.

Luks AM, van Melick H, Batarse RR, et al: Îmbogăţirea cu oxigen a camerei îmbunătăţeşte somnul şi performanţa ulterioară în timpul zilei la altitudine mare. Respir Physiol 113(3):247-258, 1998.

San T, Polat S, Cingi C, et al: Efectele altitudinii mari asupra somnului şi a sistemului respirator şi adaptările lor. Scientiflcworldjournal 2013:241569, 2013. doi: 10.1155/2013/241569. Tipărire 2013.

White DP, Zwillich CW, Pickett CK şi colab.: Apneea centrală în somn. Îmbunătăţirea cu terapia cu acetazolamidă. Arch Intern Med 142(10):1816-1819, 1982.

Nickol AH, Leverment J, Richards P, et al: Temazepam la altitudine mare reduce respiraţia periodică fără a afecta performanţa de a doua zi: un studiu randomizat încrucişat dublu-orb. J Sleep Res 15(4):445-454, 2006.

Roth T, Roehrs T, Zorick F, Conway W: Efectele farmacologice ale sedative-hipnotice, analgezice narcotice şi alcool în timpul somnului. Med Clin North Am 69(6):1281-1288, 1985.

Wang D, Teichtahl H, Drummer O, şi colab: Apneea centrală în somn la pacienţii cu tratament de întreţinere cu metadonă stabilă. Cufăr 128(3):1348- 1356, 2005.

AASM AAoSM: Clasificarea internaţională a tulburărilor de somn. Manual de diagnostic şi codificare, ed 2, Westchester, IL, 2005, Academia Americană de Medicină a Somnului.

Feldman JL, Del Negro CA: În căutarea inspirației: noi perspective asupra ritmului respirator. Nat Rev Neurosci 7(3):232-242, 2006.

Teichtahl H, Wang D, Cunnington D și colab: Funcția cardiorespiratorie la pacienții cu tratament de întreținere cu metadonă stabilă (MMT). Addict Biol 9(3-4):247-253, 2004.

Teichtahl H, Wang D, Cunnington D și colab: Răspunsuri ventilatorii la hipoxie și hipercapnie la pacienții cu tratament de întreținere cu metadonă stabilă. Cufăr 128(3):1339-1347, 2005.

Alattar MA, Scharf SM: Apneea centrală în somn asociată cu opioide: o serie de cazuri. Sleep Breath 13(2):201-206, 2009.

Afshari R, Maxwell SR, Webb DJ, Bateman DN: Morfina este un vasodilatator arteriolar la om. Br J Clin Pharmacol 67(4):386-393, 2009.

Grossmann M, Abiose A, Tangphao O și colab: Venodilatație indusă de morfină la om. Clin Pharmacol Ther 60(5):554-560, 1996.

Vismara LA, Leaman DM, Zelis R: Efectele morfinei asupra tonusului venos la pacientii cu edem pulmonar acut. Circulation 54(2):335-337, 1976.

Kasai T, Floras JS, Bradley TD: Apneea în somn și bolile cardiovasculare: o relație bidirecțională. Circulație 126(12):1495- 1510, 2012.

Webster LR, Choi Y, Desai H și colab.: Respirație tulburată de somn și terapia cronică cu opioide. Pain Med 9(4):425-432, 2008.

Walker JM, Farney RJ, Rhondeau SM, et al: Consumul cronic de opioide este un factor de risc pentru dezvoltarea apneei centrale în somn și a respirației ataxice. J Clin Sleep Med 3(5):455-461, 2007.

Mogri M, Desai H, Webster L și colab.: Hipoxemie la pacienții cu terapie cronică cu opiacee cu și fără apnee în somn. Sleep Breath 13(1):49-57, 2009.

Sharkey KM, Kurth ME, Anderson BJ și colab.: Apneea obstructivă în somn este mai frecventă decât apneea centrală în somn la pacienții de întreținere cu metadonă cu plângeri subiective de somn. Drug Alcohol Depend 108(1-2):77-83, 2010.

Teichtahl H, Prodromidis A, Miller B și colab.: Respirația tulburată de somn la pacienții cu program stabil de metadonă: un studiu pilot. Dependență 96(3):395-403, 2001.

Rosca P, Haklai Z, Goldberger N, et al: Mortalitatea și cauzele decesului în rândul utilizatorilor de tratament de întreținere cu metadonă în Israel, 1999

Drug Alcohol Depend 125(1-2):160-163, 2012.

Davis MJ, Livingston M, Scharf SM: Inversarea apneei centrale de somn după întreruperea tratamentului cu opioide. J Clin Sleep Med 8(5):579-580,

2012.

Ramar K: Inversarea respirației tulburări de somn cu sevraj la opioide. Pain Pract 9(5):394-398, 2009.

Chowdhuri S, Ghabsha A, Sinha P, et al: Tratamentul apneei centrale de somn la veteranii din SUA. J Clin Sleep Med 8(5):555-563, 2012.

Farney RJ, Walker JM, Boyle KM și colab.: Servoventilația adaptivă (ASV) la pacienții cu tulburări de respirație în somn asociate cu medicamente opioide cronice pentru durerea non-malignă. J Clin Sleep Med 4(4):311-319, 2008.

Javaheri S, Harris N, Howard J și colab: Servoventilația adaptivă pentru tratamentul apneei centrale de somn asociate cu opioide. J Clin Sleep Med 10(6):637-643, 2014.

192a. Coa M, Cardell CY, Willes L, et al: O nouă servoventilație adaptivă (ASVAuto) pentru tratamentul apneei centrale în somn asociată cu utilizarea cronică a opioidelor. J Clin Sleep Med 10(8):855-861, 2014.

Corcoran S, Mysliwiec V, Niven AS, Fallah D: Dezvoltarea apneei centrale în somn după chirurgia maxilo-facială pentru apneea obstructivă în somn. J Clin Sleep Med 5(2):151-153, 2009.

Kuzniar TJ, Kovacevic-Ristanovic R, Freedom T: Apnee complexă în somn demascată prin utilizarea unui dispozitiv de avansare mandibulară. Sleep Breath 15(2):249-252, 2011.

Avidan AY, Guilleminault C, Robinson A: Dezvoltarea apneei centrale de somn cu un aparat oral. Sleep Med 7(2):187-191,

2006.

Fletcher EC: Recurența sindromului de apnee în somn după traheostomie. O trecere de la apnee obstructivă la apnee centrală. Cufăr 96(1):205-209, 1989.

Goldstein C, Kuzniar TJ: Apariția apneei centrale în somn după ameliorarea chirurgicală a obstrucției nazale în apneea obstructivă în somn. J Clin Sleep Med 8(3):321-322, 2012.

Malhotra A, Bertisch S, Wellman A: Apnee complexă în somn: nu este cu adevărat o boală. J Clin Sleep Med 4(5):406-408, 2008.

Gay PC: Apnee complexă în somn: este într-adevăr o boală. J Clin Sleep Med 4(5):403-405, 2008.

Dernaika T, Tawk M, Nazir S, şi colab.: Semnificaţia şi rezultatul apneei centrale în somn asociată cu presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii în timpul studiilor de somn pe noapte. Cufăr 132(1):81-87, 2007.

Cassel W, Canisius S, Becker HF şi colab: Un studiu polisomnografic prospectiv asupra evoluţiei apneei complexe de somn. Eur Respir J 38(2):329-337, 2011.

Endo Y, Suzuki M, Inoue Y, et al: Prevalenţa apneei complexe de somn printre pacienţii japonezi cu sindrom de apnee în somn. Tohoku J Exp Med 215(4):349-354, 2008.

Javaheri S, Smith J, Chung E: Prevalenţa şi istoria naturală a apneei complexe de somn. J Clin Sleep Med 5(3):205-211, 2009.

Lehman S, Antic NA, Thompson C şi colab.: Apneea centrală în somn la începutul presiunii pozitive continue a căilor respiratorii la pacienţii cu diagnostic primar de apnee-hipopnee obstructivă în somn. J Clin Sleep Med 3(5):462-466, 2007.

Bitter T, Westerheide N, Hossain MS şi colab.: Apnee complexă în somn în insuficienţa cardiacă congestivă. Thorax 66(5):402-407, 2011.

Guilleminault C, Cummiskey J: Îmbunătăţirea progresivă a indicelui de apnee şi a răspunsului ventilator la CO2 după traheostomie în sindromul de apnee obstructivă în somn. Am Rev Respir Dis 126(1):14-20, 1982.

Westhoff M, Arzt M, Litterst P: Prevalenţa şi tratamentul apneei centrale de somn care apar după iniţierea presiunii pozitive continue a căilor respiratorii la pacienţii cu apnee obstructivă în somn fără dovezi de insuficienţă cardiacă. Sleep Breath 16(1):71-78, 2012.

Kuzniar TJ, Kasibowska-Kuzniar K, Ray DW, Freedom T: eterogenitatea clinică a pacienţilor cu sindrom complex de apnee în somn. Respiraţia de somn 2013.

Morgenthaler TI, Gay PC, Gordon N, Brown LK: Servoventilaţia adaptivă versus ventilaţia neinvazivă cu presiune pozitivă pentru sindroamele centrale, mixte şi complexe de apnee în somn. Somn 30(4):468-475,

2007.

Johnson KG, Johnson DC: Presiunea biliară pozitivă a căilor respiratorii agravează apneea centrală în timpul somnului. Cufăr 128(4):2141-2150, 2005.

Kuzniar TJ, Kasibowska-Kuzniar K, Freedom T: Trials of bilevel positive airway pressure - spontaneous in patients with complex sleep apnee. Pneumonol Alergol Pol 80(3):214-219, 2012.

Gilmartin G, McGeehan B, Vigneault K şi colab.: Tratamentul instabilităţii respiratorii asociate tratamentului cu presiune pozitivă a căilor respiratorii cu spaţiu de respiraţie expirator îmbunătăţit (EERS). J Clin Sleep Med 6(6):529-538, 2010.

Allam JS, Olson EJ, Gay PC, Morgenthaler TI: Eficacitatea servoventilației adaptive în tratamentul sindroamelor complexe și centrale de apnee în somn. Cufăr 132(6):1839-1846, 2007.

Kuzniar TJ, Patel S, Nierodzik CL, Smith LC: Comparația a două dispozitive servoventilatoare în tratamentul apneei complexe de somn. Sleep Med 12(6):538-541, 2011.

Ramar K, Desrues B, Ramar P, Morgenthaler TI: Analiza cuplării cardiopulmonare pentru a evalua succesul servoventilației adaptive în managementul complex al apneei în somn. Sleep Breath 17(2):861-866,

2013.

Dellweg D, Kerl J, Hoehn E și colab.: Studiu controlat randomizat de ventilație neinvazivă cu presiune pozitivă (NPPV) versus servoventilație la pacienții cu apnee centrală de somn indusă de CPAP (apnee complexă de somn). Sleep 36(8):1163-1171, 2013.

Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, et al: Efectele vârstei asupra apneei de somn la bărbați: I. Prevalență și severitate. Am J Respir Crit Care Med 157(1):144-148, 1998.

Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM și colab.: Prevalența respirației tulburări de somn la femei: efectele genului. Am J Respir Crit Care Med 163(3 Pt 1):608-613, 2001.

Solin P, Roebuck T, Johns DP și colab: Răspunsuri ventilatorii periferice și centrale în apneea centrală de somn cu și fără insuficiență cardiacă congestivă. Am J Respir Crit Care Med 162(6):2194-2200, 2000.

Xie A, Rutherford R, Rankin F și colab: Hipocapnie și răspuns ventilator crescut la pacienții cu apnee centrală de somn idiopatică. Am J Respir Crit Care Med 152(6 Pt 1):1950-1955, 1995.

Xie A, Rankin F, Rutherford R, Bradley TD: Efectele CO2 inhalat și spațiul mort adăugat asupra apneei centrale de somn idiopatică. J Appl Physiol 82(3):918-926, 1997.

DeBacker WA, Verbraecken J, Willemen M, et al: Indicele de apnee centrală scade după un tratament prelungit cu acetazolamidă. Am J Respir Crit Care Med 151(1):87-91, 1995.

Quadri S, Drake C, Hudgel DW: Îmbunătățirea apneei centrale de somn idiopatică cu zolpidem. J Clin Sleep Med 5(2):122-129,

2009.

Bonnet MH, Dexter JR, Arand DL: Efectul triazolamului asupra excitării și respirației la pacienții cu apnee centrală de somn. Somn 13(1):31-41,

1990.

SECȚIUNEA Q

MANIFESTĂRI RESPIRATORII ALE TULBURĂRILOR EXTRAPULMONARE

COMPLICAȚIILE PULMONARE ALE INFECȚIEI HIV

KRISTINA CROTHERS, MD • ALISON MORRIS, MD, MS • LAURENCE HUANG, MD, MAS

INTRODUCERE

De la recunoaşterea primelor cazuri de sindrom de imunodeficienţă dobândită (SIDA) în 1981, înţelegerea noastră despre virusul imunodeficienţei umane (HIV) şi nenumăratele sale complicaţii infecţioase şi neinfecţioase a crescut semnificativ. Prognosticul pentru persoanele infectate cu HIV a suferit schimbări dramatice pentru cei cu acces la terapie antiretrovială combinată eficientă (ART) pentru a suprima replicarea HIV şi medicamente pentru tratamentul şi prevenirea complicaţiilor asociate HIV. ART în acest capitol se referă la utilizarea TA combinată, adesea luată într-o combinaţie cu doză fixă, care suprimă replicarea virală şi previne selecţia HIV rezistentă la medicamente. Aceste progrese terapeutice au dus la o scădere dramatică a incidenţei noilor cazuri de SIDA şi a numărului de decese asociate cu SIDA în ţările în care această îngrijire este disponibilă pe scară largă şi constant.1 Din păcate, accesul la ART şi alte medicamente nu este universal, iar un vaccin HIV rămâne evaziv. Prin urmare, eforturile de prevenire a răspândirii noii infecţii cu HIV, de identificare şi tratare a acelor persoane care sunt deja infectate cu HIV şi de încetinire a progresiei de la HIV la SIDA continuă să fie priorităţi la nivel mondial.

Plămânii sunt unul dintre organele ţintă principale ale HIV şi, în consecinţă, o sursă majoră de morbiditate şi mortalitate. Spectrul de manifestări pulmonare este larg şi include multe complicaţii infecţioase şi neinfecţioase (Tabelul 90-1).2 Aceste complicaţii includ boli care definesc SIDA (de exemplu, pneumonia cu Pneumocystis) sau asociate cu HIV (de exemplu, pneumonia bacteriană), tulburări care nu sunt clasificate ca fiind asociate cu HIV, dar par a fi mai frecvente (de exemplu, la cei cu hipertensiune pulmonară şi hipertensiune pulmonară) boala pulmonară obstructivă cronică [BPOC]) şi afecţiunile a căror asociere cu HIV este neconcludentă sau pur coincidenţă (de exemplu, sarcoidoza). Pacienţii infectaţi cu HIV pot prezenta frecvent boli critice, fie ca urmare a complicaţiilor pulmonare sau a altor boli şi, deşi mai puţin frecvent, a fost efectuat transplantul pulmonar la pacienţii infectaţi cu HIV.3,3a Acest capitol oferă o scurtă trecere în revistă a epidemiologiei infecţiei HIV şi a anomaliilor sale imunologice, urmată de o abordare a evaluării pacientului infectat cu HIV. Apoi, sunt discutate principalele boli pulmonare asociate HIV, cu accent pe caracteristicile clinice, diagnostic, tratament şi prevenire.

Tabelul 90-1 Spectrul complicaţiilor pulmonare

INFECŢII

bacterii*

Streptococcus pneumoniae

specia Haemophilus

Staphylococcus aureus

Pseudomonas aeruginosa

Alte bacterii

Micobacterii

*Mycobacterium tuberculosis**

*Complexul Mycobacterium avium**

*Mycobacterium kansasii**

Alte micobacterii*

ciuperci

Pneumocystis jirovecii (fost P. carinii)

*Cryptococcus neoformans**

*Histoplasma capsulatum**

*Coccidioides immitis**

Specia Aspergillus (cel mai adesea A. fumigatus)

Blastomyces dermatitidis

Penicillium marneffei

Alte ciuperci

Viruşi

Citomegalovirus5

Alti virusi

Paraziţi

Toxoplasma gondi

Alţi paraziţi

MALIGNE

sarcomul Kaposi5

Limfom non-Hodgkin5

Carcinom bronhogen

PNEUMONITIDE INTERSTIŢIALE

Pneumonita interstitiala limfocitara

Pneumonită interstiţială nespecifică

ALTE

Boala pulmonară obstructivă cronică

Astm

Hipertensiune arterială pulmonară

Sarcoidoza

Sindromul inflamator de reconstituire imunitară

*Diagnostic definitoriu a sindromului imunodeficienţei dobândite (SIDA) la adulţi şi adolescenţi (>13 ani) dacă este recurent (>2 episoade în 12 luni). Nu se aplică ca diagnostic de definire a SIDA la copii.

*Diagnosticul definitoriu al SIDA la adulţi şi adolescenţi. Diagnosticul definitoriu de SIDA la copii dacă este extrapulmonar sau diseminat.

*Diagnostic definitoriu de SIDA dacă este extrapulmonar sau diseminat. §Diagnostic definitoriu SIDA.

„Diagnostic care defineşte SIDA dacă este implicat sistemul nervos central.

„Diagnosticul definitoriu al SIDA la copii. Nu se aplică ca diagnostic de definire a SIDA la adulţi sau adolescenţi.

Modificat din Murray JF, Mills J: Complicaţii infecţioase pulmonare ale infecţiei cu virusul imunodeficienţei umane. Am Rev Respir Dis 141:1356— 1372, 1582-1598, 1990.

EPIDEMIOLOGIE

Epidemia de SIDA a avut un impact major în întreaga lume. Un număr disproporţionat din toate persoanele infectate cu HIV din lume trăiesc în ţări cu venituri mici şi medii, în special în Africa sub-sahariană, care are cea mai mare prevalenţă a infecţiei cu HIV din lume. Estimările globale indică faptul că 35,3 milioane de persoane trăiau cu HIV în 2012.4 În general, aproximativ 0,8% dintre adulţii cu vârsta cuprinsă între 18 şi 49 de ani sunt infectaţi cu HIV în întreaga lume. În Africa subsahariană, 4,9% dintre adulţi trăiesc cu HIV. După Africa sub-sahariană, regiunile cu cea mai mare povară de infecţie cu HIV sunt Caraibe, Europa de Est şi Asia Centrală. Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor (CDC) estimează că 1,1 milioane de persoane trăiau cu HIV în Statele Unite în 2012.5

În mod încurajator, noile infecţii cu HIV au scăzut în ultimul deceniu. Deşi 2,3 milioane de oameni din întreaga lume au fost nou infectaţi cu HIV în 2011, acest număr reprezintă o scădere cu 20% faţă de numărul din 2001.4 Mortalitatea legată de SIDA a scăzut şi ea: în 2012, 1,6 milioane de persoane au murit din cauze legate de SIDA, comparativ cu 2,3 milioane de pacienţi, deoarece supravieţuirea HIV s-a îmbunătăţit42. introducerea ART, mai mulţi oameni trăiesc cu HIV în Statele Unite decât oricând înainte.6 În plus, adulţii infectaţi cu HIV aflaţi în îngrijirea clinică din Statele Unite au mai multe şanse, în epoca recentă, să li se prescrie ART, să aibă o încărcătură virală HIV suprimată şi să aibă un număr mediu de celule T CD4+ mai mare.7

Genul şi demografia rasială/etnică a populaţiilor infectate cu HIV variază la nivel mondial. În Africa sub-sahariană, femeile reprezintă aproximativ 58% dintre persoanele care se estimează că trăiesc cu HIV.4 În Statele Unite, femeile reprezintă aproximativ 21% din cazurile adulte de SIDA.8 Deşi la începutul epidemiei, HIV a fost observat predominant în rândul bărbaţilor albi non-hispanici care fac sex cu alţi bărbaţi (HSH), HIV afectează din ce în ce mai mult minorităţile, cu noi infecţii, în special negrii şi hispanicii reprezentaţi în proporţie de proporţii. americani.9,10

ANORMALITATI IMUNOLOGICE

După infectarea cu HIV şi fără ART, persoanele infectate cu HIV experimentează o pierdere treptată, dar inexorabilă a imunităţii gazdei, care a fost caracterizată ca un sindrom de dereglare, disfuncţie şi deficienţă imunitară, care implică multe componente ale sistemului imunitar. HIV este un tropic pentru limfocitele CD4+ şi monocite.11 După infecţia iniţială, HIV duce la epuizarea masivă a limfocitelor CD4+ de tip efector-memorie din ţesutul limfoid asociat mucoasei.12 În timpul fazei cronice a infecţiei HIV netratate, există o activare imunitară generalizată şi, în cele din urmă, o scădere progresivă a sistemului de celule T-CD4, care are ca rezultat o scădere progresivă a memoriei. epuizarea limfocitelor.12,13 Pe lângă faptul că sunt reduse ca număr, celulele T sunt, de asemenea, disfuncţionale şi produc răspunsuri anormale ale gazdei la antigenele dependente de celulele T. Infecţia cu HIV este, de asemenea, asociată cu disfuncţia celulelor B. Urmează activarea policlonală anormală, hipergammaglobulinemie şi lipsa răspunsurilor specifice anticorpilor. Această combinaţie de disfuncţie imunitară, dereglare şi epuizare a limfocitelor CD4+ are ca rezultat un risc substanţial crescut de infecţii şi alte complicaţii. Un TAR eficient scade substanţial infecţiile oportuniste şi mortalitatea la pacienţii infectaţi cu HIV.1 Activarea imună cronică care are

loc în a doua fază a infecţiei cu HIV poate fi redusă prin TAR12. Cu toate acestea, activarea imună şi inflamaţia cronică pot persista, în special la cei care au iniţiat TAR cu un număr scăzut de celule CD4+ sau care au întrerupt tratamentul14.

Infecţia cu HIV provoacă, de asemenea, alterarea mai multor linii de apărare a gazdei în plămâni şi tractul respirator, care contribuie la un risc crescut de infecţii pulmonare.18 Acestea includ anomalii atât ale funcţiei mucociliare, cât şi ale moleculelor de apărare solubile din secreţiile respiratorii. În cadrul parenchimului pulmonar, răspunsurile imune înnăscute şi adaptative la agenţii patogeni pot fi afectate. De exemplu, macrofagele alveolare de la indivizi infectaţi cu HIV s-au dovedit a avea deficienţe în recunoaşterea agenţilor patogeni, inclusiv anomalii în semnalizarea receptorului 4 Toll-like. stimularea şi activarea celulelor inflamatorii în spaţiul alveolar.22 În plus, modelele animale sugerează că proteinele legate de HIV pot perturba funcţia de barieră a epiteliului alveolar.23

Consecinţele creşterii persistente a inflamaţiei şi activării imune legate de HIV asupra patogenezei complicaţiilor pulmonare cronice sunt mai puţin clare. În spaţiul alveolar, infecţia cu HIV este asociată cu modificări ale profilului celular18; cu toate acestea, epuizarea mucoasei celulelor T CD4+ care are loc în tractul gastrointestinal nu pare să aibă loc în plămân. În schimb, lichidul de lavaj bronhoalveolar (BAL) de la indivizii infectaţi cu HIV are mai multe celule T CD4+ decât ileonul terminal.24 Celulele pulmonare care pot fi infectate cu HIV includ macrofagele alveolare, celulele T şi fibroblastele.18 În timp ce macrofagele alveolare au fost privite ca un rezervor potenţial, dovezile recente ale celulelor T infectate în plămâni sugerează că în locul celulelor T HIV recente există. un rezervor de lungă durată de infecţie în plămân.25 Semnificaţia clinică a plămânului ca compartiment protejat pentru celulele infectate cu HIV este incomplet înţeleasă.26

ABORDAREA DIAGNOSTICĂ

Evaluarea unui pacient infectat cu HIV cu boală pulmonară are ca scop stabilirea unui diagnostic specific. Diagnosticul definitiv este preferat faţă de terapia empirică din mai multe motive. Deşi fiecare dintre bolile pulmonare asociate HIV are caracteristici clinice şi radiografice caracteristice, aceste caracteristici se suprapun. Ocazional, caracteristicile de prezentare sunt atipice sau sunt prezente mai multe boli pulmonare. Fără o terapie adecvată, pacienţii infectaţi cu HIV cu pneumonie pot progresa rapid spre insuficienţă respiratorie şi deces. Terapiile utilizate pentru tratarea bolilor pulmonare asociate HIV au toxicităţi substanţiale şi interacţiuni cu alte medicamente.

Evaluarea trebuie să înceapă cu anamneza şi examenul fizic.27 Trebuie efectuate teste de laborator şi să se obţină o radiografie toracică la pacienţii cu suspiciune de boală pulmonară. Frecvent, rezultatele acestei evaluări sugerează un diagnostic diferenţial specific şi un plan de management. Ocazional, sunt necesare studii suplimentare, cum ar fi testarea funcţiei pulmonare, tomografia computerizată toracică (CT) sau CT de înaltă rezoluţie pentru a restrânge diagnosticul diferenţial şi pentru a rafina planul de management.

Datorită importanţei lor deosebite în evaluarea diagnostică a multor pacienţi cu boală pulmonară cunoscută sau suspectată legată de HIV, valoarea numărului de limfocite CD4+ şi bronhoscopia cu fibre optice este analizată pe scurt aici. Utilitatea altor teste diagnostice este luată în considerare în discuţiile despre complicaţiile şi tulburările specifice care urmează acestei secţiuni. Informaţii suplimentare despre testele de diagnosticare specifice sunt, de asemenea, disponibile în Capitolul 17.

NUMĂRUL DE LIMFOCITE CD4+

Numărul de limfocite CD4+ este un indicator al riscului unui pacient infectat cu HIV de a dezvolta o infecţie oportunistă specifică sau un neoplasm asociat HIV. Multe boli pulmonare asociate HIV sunt prezente la sau sub un număr caracteristic de limfocite CD4+ şi sunt rareori observate la un număr mai mare.28 Excepţie fac bolile care se pot prezenta la persoanele fără infecţie cu HIV, cum ar fi pneumonia bacteriană, tuberculoza şi limfomul non-Hodgkin (NHL). La persoanele infectate cu HIV, aceste boli se pot prezenta la orice număr de limfocite CD4+, deşi incidenţa lor creşte şi prezentarea lor caracteristică se modifică pe măsură ce numărul de limfocite CD4+ scade (vezi discuţia ulterioară a bolii).

La numărul de limfocite CD4+ mai mic de 200 celule/pL, pneumonia bacteriană este adesea însoţită de bacteriemie, iar boala M. tuberculosis este adesea extrapulmonară sau diseminată. Mai mult, sub acest număr de limfocite CD4+, pneumonia Pneumocystis şi Cryptococcus devin consideraţii importante, în timp ce niciunul nu se prezintă de obicei la un pacient cu un număr semnificativ mai mare de 200 de celule/pL. La numărul de limfocite CD4+ mai puţin de 50 până la 100 de celule/pL, ciupercile endemice, anumite viruşi (citomegalovirus [CMV]), protozoare (Toxoplasmagondii), micobacterii netuberculoase (Mycobacterium avium complex [MAC]) şi sarcomul Kaposi (KS) devin consideraţii importante. Multe dintre aceste boli prezintă manifestări extrapulmonare sau diseminate care pot domina prezentarea clinică.

Riscul de infecţii oportuniste este reflectat cel mai bine de numărul actual de limfocite CD4+.29 Profilaxia primară şi secundară Pneumocystis poate fi întreruptă în siguranţă la pacienţii al căror număr de limfocite CD4+ creşte peste 200 celule/pL timp de cel puţin 3 luni ca răspuns la TAR; au apărut dovezi similare care indică faptul că este sigur să se întrerupă profilaxia împotriva MAC, Cryptococcus, Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis şi Toxoplasma atunci când numărul de limfocite CD4+ a fost restabilit la mai mult decât anumite praguri CD4+.29

BRONHOSCOPIA FIBEROPTICA

În general, bronhoscopia trebuie luată în considerare pentru orice pacient infectat cu HIV cu boală pulmonară a cărui severitate justifică un diagnostic prompt şi precis, pentru pacienţii cu suspiciune de SK pulmonar, pentru pacienţii cu suspiciune de LNH (dacă se consideră că alte proceduri de diagnosticare sunt mai periculoase sau mai puţin susceptibile de a pune diagnosticul), pentru pacienţii al căror diagnostic rămâne necunoscut în ciuda unor studii invasive şi mai puţin induse (de ex. terapia empirică eşuează. Convenţional

Decizia de a efectua BAL cu sau fără biopsie transbronșică (TBB) depinde de diagnosticul suspectat și de sensibilitățile acestor proceduri pentru acel diagnostic. La începutul epidemiei de SIDA, atât BAL cât și TBB au fost de obicei efectuate în timpul bronhoscopiei inițiale. Studiile au demonstrat că randamentul din aceste două proceduri a fost complementar în identificarea agenților patogeni: sensibilitatea BAL a fost de 86% și cea a TBB de 87%; atunci când cele două proceduri au fost combinate, sensibilitatea a fost de 98% pentru toți agenții patogeni și de 100% pentru Pneumocystis.30 În prezent, BAL singur este efectuat în general atunci când pneumonia cu Pneumocystis (PCP) este agentul patogen suspectat.31 Sensibilitatea examinării lichidului BAL pentru Pneumocystis este de 97% sau mai mare; prin urmare, un examen negativ al lichidului BAL pentru Pneumocystis exclude diagnosticul de PCP în toate, cu excepția celor mai rare 31

cazuri.31

În schimb, TBB îmbunătățește sensibilitatea bronhoscopiei pentru diagnosticarea unui număr de alți agenți patogeni importanți, inclusiv tuberculoza și pneumoniile fungice endemice. În plus, este necesară confirmarea țesuturilor din TBB sau alt specimen de biopsie pentru un diagnostic definitiv de aspergiloză invazivă, pneumonie cu CMV și LNH. Prin urmare, atunci când caracteristicile clinice și radiografice sugerează una dintre aceste boli, atât BAL cât și TBB sunt justificate în timpul bronhoscopiei inițiale.

COMPLICATII INFECTIOASE

În această secțiune, complicațiile infecțioase pulmonare majore ale bolii HIV sunt revizuite în funcție de categoria de microorganisme infecțioase (vezi Tabelul 90-1).

BACTERII

La începutul epidemiei de SIDA, pneumonia bacteriană a reprezentat doar o mică parte din bolile pulmonare raportate. Ulterior, pneumonia bacteriană a devenit recunoscută ca o complicație frecventă a infecției cu HIV și una care a precedat adesea alte infecții oportuniste. Ca rezultat, pneumonia bacteriană recurentă (definită ca două sau mai multe episoade în decurs de 12 luni) a fost inclusă ca o boală care definește SIDA în Definiția de caz de supraveghere extinsă a CDC din 1993 pentru SIDA.32

Înainte de era ART, Hirschtick și colegii33 din Studiul Complicațiilor Pulmonare ale Infecției HIV (PCHIS) au confirmat incidența crescută a pneumoniei bacteriene dobândite în comunitate la persoanele infectate cu HIV. În acest studiu, au existat 5,5 episoade de pneumonie bacteriană la 100 de persoane-ani în cohorta infectată cu HIV, comparativ cu 0,9 episoade la 100 de persoane-ani în cohorta de control HIV-seronegativ ($P < 0,001$). Pneumonia bacteriană a fost mai frecventă la pacienții infectați cu HIV decât la martorii seronegativi HIV, chiar și la subgrupul de pacienți infectați cu HIV cu un număr de limfocite CD4+ mai mare de 500 celule/pL ($P < 0,004$). Mai mult, rata pneumoniei bacteriene în cohorta infectată cu HIV a crescut pe măsură ce numărul de limfocite CD4+ a scăzut. Rata pneumoniei bacteriene a fost de 2,3 episoade la 100 persoană-an la subiecții cu un număr de limfocite CD4+ mai mare de 500 celule/pL, comparativ cu 10,8 episoade la 100

persoană-ani la persoanele cu un număr de limfocite CD4+ mai mic de 200 celule/pL. Incidenţa pneumoniei bacteriene a fost semnificativ mai mare la consumatorii de droguri intravenoase decât la BSM sau la partenerii de sex feminin ai bărbaţilor infectaţi cu HIV. Fumatul de ţigară a fost, de asemenea, asociat cu o incidenţă crescută a pneumoniei bacteriene, în special la persoanele infectate cu HIV, cu un număr de limfocite CD4+ mai mic de 200 celule/pL.

În perioada ART (1996 până în prezent), incidenţa pneumoniei bacteriene dobândite în comunitate în rândul persoanelor infectate cu HIV a scăzut, deşi nu în aceeaşi măsură cu pneumoniile oportuniste, cum ar fi PCP. pneumonia recurentă a scăzut de la 22 la 1000 de ani-persoană în 1992 la 10,7 la 1000 de ani-persoană în 1997.35 Alte studii au raportat scăderi similare de la utilizarea ART atât în pneumonia dobândită în comunitate36, cât şi în cea dobândită în spital37. Un alt motiv creditat pentru scăderea pneumoniei bacteriene în rândul pacienţilor infectaţi cu HIV este utilizarea trimetoprimsulfametoxazolului (TMP-SMX) ca profilaxie pentru PCP.38

Totuşi, în ciuda scăderii semnificative a incidenţei, pneumonia bacteriană rămâne mai frecventă la persoanele infectate cu HIV decât la persoanele neinfectate.39,40 În plus, pneumonia bacteriană este o cauză comună de morbiditate şi este asociată cu o mortalitate crescută pe termen scurt şi lung la pacienţii infectaţi cu HIV în era ART38,41. fumatul la populaţiile infectate cu HIV.42 Fumatul de ţigară este asociat cu rate substanţial crescute de pneumonie în studii multiple efectuate la pacienţii infectaţi cu HIV, la toate numărul de celule limfocite CD4+,33,38,43,44, în timp ce renunţarea la fumat scade riscul de pneumonie.45 Utilizarea de droguri intravenoase în epoca bacteriilor rămâne un factor de risc semnificativ pentru pneumonie. În plus, numărul şi funcţia neutrofilelor pot fi afectate în infecţia cu HIV, care poate fi exacerbată de fumatul concomitent şi poate contribui la creşterea riscului de pneumonie bacteriană.

Mai multe specii bacteriene pot provoca pneumonie la pacienţii infectaţi cu HIV. Similar cu pneumonia bacteriană dobândită în comunitate la populaţiile neinfectate cu HIV, speciile de Streptococcus pneumoniae şi Haemophilus sunt cei mai frecvent identificaţi agenţi patogeni la persoanele cu infecţie cu HIV. În mai multe studii, cele două organisme au reprezentat aproximativ 50% până la 60% din cazuri combinate,33,46 şi rămân cele mai frecvent izolate organisme bacteriene în era ART.47,47a Staphylococcus aureus poate fi izolat ca cauză de pneumonie comunitară atât la pacienţii cu cât şi fără antecedente de consum de droguri intravenoase, în plus faţă de boala intravenoasă49. aeruginosa este bine recunoscută ca o cauză a pneumoniei bacteriene dobândite în comunitate la persoanele infectate cu HIV, în special la cele cu SIDA avansat. S. pneumoniae şi P. aeruginosa (eFig. 90-1) au fost cele mai frecvente două bacterii observate într-o serie de 111 cazuri.48 Deşi această serie a inclus pneumonii dobândite în comunitate, precum şi în spital, majoritatea cazurilor de pneumonie pneumococică (91%), precum şi pneumonie pseudomonală (63%) au fost dobândite în comunitate. Alte bacterii care sunt identificate ocazional ca

Dintre pneumoniile dobândite în spital, cele mai frecvente două cauze bacteriene la persoanele infectate cu HIV sunt S. aureus şi P aeruginosa. Ambele organisme sunt mai

susceptibile de a fi izolate la pacienţii cu un număr scăzut de limfocite CD4+.37,46 Pneumonia stafilococică este frecvent complicată de bacteriemie, rezistenţă la meticilină şi mortalitate ridicată.37 S. pneumoniae şi Klebsiella pneumoniae sunt, de asemenea, cauze relativ frecvente de pneumonie la pacienţii spitalizaţi cu HIV.37

Caracteristici clinice. La persoanele infectate cu HIV, caracteristicile clinice şi radiografice ale pneumoniei bacteriene sunt similare cu cele ale persoanelor imunocompetente, cu câteva excepţii importante.50 De remarcat, persoanele infectate cu HIV au un risc substanţial crescut de bacteriemie şi boală invazivă din cauza S. pneumoniae. Rata bacteriemiei pneumococice la pacienţii infectaţi cu HIV a fost estimată a fi de aproape 100 de ori mai mare decât cea a persoanelor neinfectate cu HIV, de vârstă egală.51 Constatările care conferă un risc mai mare de pneumonie pneumococică bacteriemică includ abuzul de alcool, fumatul de ţigară, spitalizarea recentă şi prezenţa bolilor comorbide52. cei aflaţi în ART şi cei care au primit vaccin pneumococic.53 Cu toate acestea, în timp ce incidenţa bolii pneumococice invazive a scăzut în epoca actuală, prezentarea clinică poate fi severă şi poate fi complicată de insuficienţă respiratorie.54 Furnizorii ar trebui să ia în considerare testarea HIV pentru persoanele cu status serococic necunoscut şi care prezintă o astfel de boală fără alţi factori de risc evidenti pentru boala pneumococică invazivă.

Numărul de limfocite CD4+. Pneumonia bacteriană se poate dezvolta pe parcursul infecţiei cu HIV şi la orice număr de limfocite CD4+. Pe măsură ce numărul de limfocite CD4+ scade, atât incidenţa pneumoniei bacteriene, cât şi frecvenţa bacteriemiei cresc. Cele mai multe cazuri de pneumonie cu P aeruginosa sunt observate la pacienţii infectaţi cu HIV cu un număr de limfocite CD4+ mai mic de 100 celule/pL şi, de obicei, mai puţin de 50 de celule/pL.55,56

Imagistica. După cum este ilustrat în Figura 90-1, majoritatea pneumoniilor bacteriene datorate S. pneumoniae la pacienţii infectaţi cu HIV prezintă consolidare segmentară, lobară sau multilobară pe radiografie toracică.57 Constatările radiografice ale pneumoniei pneumococice nu par să fie diferite între pacienţii trataţi cu TAR decât la cei care nu sunt sub TAR58. Se observă, de asemenea, S. pneumoniae sau Haemophilus influenzae.59,60 Pneumonia datorată P. aeruginosa se poate prezenta cu consolidare focală, similar pneumoniilor pneumococice sau Haemophilus, deşi o proporţie semnificativă de radiografii demonstrează opacităţi cavitare.55,61.

Diagnostic. Abordarea diagnostică a pneumoniei bacteriene este aceeaşi pentru persoanele infectate cu HIV ca şi pentru persoanele care nu sunt infectate cu HIV.29,62 Pacienţii infectaţi cu HIV continuă să prezinte un risc crescut de boală pneumococică invazivă în

Figura 90-1 Pneumonie pneumococică. Radiografie frontală a toracelui la un bărbat de 50 de ani infectat cu HIV, cu antigen pneumococic urinar pozitiv, arată o opacitate omogenă cu bronhograme aeriane, extinzându-se până la suprafaţa pleurală, reprezentând un model de „pneumonie lobară", tipic pneumoniei pneumococice.

ART era.63 Trebuie obţinute hemoculturi, în special la cei cu un număr scăzut de celule CD4+, având în vedere riscul crescut de bacteriemie în acest grup. Toracenteza trebuie luată în considerare la pacienţii cu revărsat pleural, mai ales dacă revărsatul este mare sau dacă există îngrijorări cu privire la un posibil empiem. Eforturile de a cultiva bacteriile cauzatoare pentru a permite testarea sensibilităţii la medicamente sunt deosebit de importante în comunităţile în care bacteriile rezistente la medicamente sunt predominante.

Testarea antigenului urinar pneumococic oferă potenţialul unui diagnostic precoce, specific. Într-un studiu pe 70 de adulţi cu pneumonie pneumococică, dintre care 47 erau infectaţi cu HIV, testul antigenului urinar pneumococic a avut o sensibilitate de 81%, specificitate de 98%, valoare predictivă pozitivă de 98% şi valoare predictivă negativă de 82%.

Nivelurile serice de procalcitonina şi proteina C reactivă pot ajuta la diferenţierea precoce a pneumoniei dobândite de comunitatea bacteriană şi a tuberculozei pulmonare la pacienţii infectaţi cu HIV; nivelurile de procalcitonina şi proteina C reactivă au fost mai mari la pacienţii cu pneumonie bacteriană decât la pacienţii cu tuberculoză pulmonară, deşi există o suprapunere între aceste cauze de pneumonie, în special în regiunile endemice pentru tuberculoză. Nivelurile crescute de procalcitonină pot prezice o mortalitate crescută la pacienţii infectaţi cu HIV cu infecţii ale tractului respirator inferior, fie din cauza tuberculozei, fie din cauze bacteriene.66a Cu toate acestea, sunt necesare studii suplimentare ale acestor biomarkeri în cohorte mai mari de indivizi infectaţi cu HIV cu pneumonie.

Tratament. Tratamentul pacienţilor cu pneumonie dobândită în comunitate este similar pentru persoanele infectate cu HIV şi pentru persoanele care nu sunt infectate cu HIV (Capitolul 33).29,62 Alegerea agentului antimicrobian ar trebui să se bazeze pe o serie de factori, cum ar fi rezultatele unei colorații Gram de spută, prezenţa unor afecţiuni comorbide (de exemplu, BPOC, insuficienţă cardiacă congestivă), prezentarea clinicii, severitatea consumului de alcool şi alcool. pneumonie. Ca şi în cazul persoanelor care nu sunt infectate cu HIV, tratamentul trebuie iniţiat prompt. Terapia empirică iniţială ar trebui să includă acoperire împotriva organismelor identificate frecvent (de exemplu, speciile S. pneumoniae şi Haemophilus). Tiparele locale predominante de rezistenţă la medicamente trebuie luate în considerare atunci când este selectat antibioticul. Monoterapia empirică cu o macrolidă nu este recomandată la pacienţii infectaţi cu HIV, în special atunci când aceştia sunt deja sub profilaxia macrolide pentru MAC, din cauza creşterii rezistenţei pneumococice la macrolide29. 100 de celule/pL, mai ales dacă este asociat cu

spitalizare recentă, neutropenie sau utilizarea antimicrobiene cu spectru larg, trebuie luată în considerare includerea acoperirii împotriva P aeruginosa.

Prevenirea. Vaccinul pneumococic trebuie administrat pacienţilor infectaţi cu HIV. Pentru pacienţii adulţi (cu vârsta de 19 ani şi peste), inclusiv cei cu HIV care nu au fost imunizaţi anterior, recomandările actuale ale Comitetului consultativ pentru practicile de imunizare către CDC sunt ca vaccinul pneumococic conjugat 13-valent să fie administrat mai întâi, urmat de 23-valent pneumococic polizaharidic. Vaccinul pneumococic polizaharidic 23-valent, vaccinul pneumococic conjugat 13-valent trebuie administrat cel puţin 1 an mai târziu. O doză repetată de vaccin polizaharidic pneumococic 23-valent trebuie administrată la 5 ani după prima, cu o altă doză după vârsta de 65 de ani. Aceste recomandări pot fi revizuite pe baza studiilor clinice în curs; consultaţi ghidurile Comitetului consultativ pentru practicile de imunizare şi CDC, National Institutes of Health (NIH) şi HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America (HIVMA/IDSA) pentru detalii suplimentare.

Alte bacterii

Pneumonia cu legionella este o cauză rară a pneumoniei bacteriene la pacienţii infectaţi cu HIV şi poate fi dobândită în comunitate sau nosocomială.69 Au fost raportate cazuri la persoane cu imunosupresie severă şi la indivizi cu HIV bine controlat cu ART.70 Radiografia toracică evidenţiază de obicei opacităţi alveolare; implicarea bilaterală este frecventă. Pot fi observate şi manifestări extrapulmonare, în special ale tractului gastrointestinal şi ale sistemului nervos central. Într-o serie, insuficienţa respiratorie s-a dezvoltat la 12 din 15 subiecţi spitalizaţi, infectaţi cu HIV (80%) cu pneumonie Legionella confirmată şi 3 au murit.70 Deşi Legionella pneumophila este cea mai frecventă specie identificată, au fost raportate alte specii de Legionella. Diagnosticul rapid al pneumoniei cu Legionella poate fi obţinut prin testarea antigenului urinar. Cu toate acestea, culturile şi/sau serologia ar trebui să fie în continuare considerate ca parte a evaluării diagnostice, prin aceea că antigenul urinar detectează în primul rând L. pneumophila serogrupul 1 şi poate avea o sensibilitate mai scăzută în cazurile de boală uşoară.71 Performanţa sa nu a fost evaluată prospectiv la pacienţii infectaţi cu HIV.

Boala pulmonară R. equi a fost raportată la persoanele infectate cu HIV. O analiză a peste 100 de cazuri raportate de infecţie cu R. equi a constatat că aproximativ două treimi erau la persoane infectate cu HIV, cu boala pulmonară prezentă în majoritatea.72 Persoanele infectate cu HIV au avut mai multe şanse de a avea bacteriemie cu R. equi sau manifestări extrapulmonare, sau ambele, decât persoanele fără infecţie cu HIV. Cele mai multe cazuri sunt prezente atunci când numărul de limfocite CD4+ este mai mic de 200 celule/pL şi, de obicei, mai mic de 100 celule/pL.72 Într-o serie multicentrică de 67 de pacienţi infectaţi cu HIV cu infecţie cu R. equi, numărul mediu de limfocite CD4+ a fost de 35 celule/pL (interval, deseori, de la 1 la 183 celulelor/pL). leziunile cavitare care pot imita tuberculoza sau nocardioza sau consolidarea focală care poate imita pneumonia bacteriană.74 Specimenele de spută, sânge, bronhoscopie şi lichid pleural pot stabili diagnosticul de pneumonie R. equi.73 Regimul şi

durata optime de tratament nu sunt bine definite.72. necesar. Deoarece recidivele sunt frecvente, este probabil indicată terapia supresoare cronică.

Nocardia asteroizi este cea mai comună specie identificată în mai multe rapoarte de infecție cu Nocardia la pacienții infectați cu HIV, iar plămânul este cel mai frecvent afectat loc. Cele mai multe cazuri sunt prezente atunci când numărul de limfocite CD4+ este mai mic de 200 celule/pL. Într-o serie de 30 de pacienți infectați cu HIV cu nocardioză, numărul mediu de limfocite CD4+ a fost de 109 celule/pL (mediană 92 celule/pL; interval, 12 până la 266 celule/pL).75 Simptomele prezente au imitat adesea tuberculoza. Imagistica (eFig. 90-2) evidențiază de obicei leziuni cavitare sau opacități lobare sau multilobare, în special în zonele superioare ale plămânilor, deși se observă și opacități reticulonodulare, mase solitare și revărsări pleurale.76 Spuma sau bronhoscopia pot stabili diagnosticul de nocardioză pulmonară. O colorare modificată cu bacili acido-rezistenți (AFB) poate oferi un diagnostic prezumtiv precoce în cadrul clinic adecvat. TMP-SMX pe termen lung este tratamentul de elecție.

MICOBACTERII

La începutul epidemiei de SIDA, micobacteriile au fost recunoscute ca surse majore de morbiditate și mortalitate asociate HIV. Inițial, s-a observat că MAC diseminat se dezvoltă la pacienții infectați cu HIV. Ulterior, asocierea puternică dintre HIV și M. tuberculosis și micobacteriile netuberculoase, cum ar fi Mycobacterium kansasii, a devenit mai clară. Alte micobacterii netuberculoase sunt, de asemenea, identificate ocazional ca cauze ale pneumoniei la persoanele infectate cu HIV.

Mycobacterium tuberculosis

Tuberculoza este cea mai răspândită infecție oportunistă care complică epidemia HIV la nivel mondial. Deși alți agenți patogeni pot predomina în zone individuale, niciun alt agent patogen nu reprezintă o amenințare globală atât de mare pentru persoanele imunocompromise de infecția cu HIV ca M. tuberculosis. Mai mult, spre deosebire de majoritatea infecțiilor asociate cu HIV, M. tuberculosis este transmisibil de la persoană la persoană, inclusiv la cei fără infecție cu HIV. De fapt, grupurile de transmitere a tuberculozei care includ cel puțin o persoană infectată cu HIV sunt mai mari, durează mai mult și au o perioadă de timp mai scurtă între cazurile succesive decât grupurile de persoane exclusiv HIV negative.77

Epidemia de SIDA a contribuit la o adevărată explozie a tuberculozei în întreaga lume, în special în țările cu venituri mici, unde este adesea prima manifestare a HIV și o cauză principală de mortalitate. Organizația Mondială a Sănătății a estimat că au existat 1,1 milioane de cazuri de tuberculoză la persoanele cu HIV în 2011.78 Aproape 80% dintre aceste cazuri au fost în locuitorii Africii subsahariene.78 Există, de asemenea, aproximativ 11 milioane de persoane infectate cu HIV cu tuberculoză latentă.78 de deces la populațiile infectate cu HIV din întreaga lume.78

Epidemia de SIDA a afectat şi tuberculoza în Statele Unite. Înainte de 1985, incidenţa tuberculozei în Statele Unite a scăzut în mod regulat cu 5% până la 6% pe an. Din 1985 până în 1992, cazurile de tuberculoză au crescut cu 20%, ceea ce a dus la raportarea a 51.700 de cazuri suplimentare de tuberculoză peste cea prevăzută de declinul anual observat anterior.79 Din 1992, cazurile de tuberculoză au scăzut din nou. Într-adevăr, în 2012, au fost raportate mai puţin de 10.000 de cazuri, cel mai mic număr de când a început raportarea tuberculozei în 1953.80 Proporţia cazurilor de tuberculoză cu infecţie HIV cunoscută a scăzut, de asemenea, de la 15% în 2003 la 7,7% în 201280.

Rămâne neclar dacă persoanele infectate cu HIV au mai multe şanse de a dobândi infecţie tuberculoasă după expunerea la M. tuberculosis decât persoanele care nu sunt infectate cu HIV. Odată ce o persoană se infectează, totuşi, nu există nicio îndoială că infecţia cu HIV creşte riscul de dezvoltare a tuberculozei primare, precum şi de a progresa de la infecţia tuberculoasă latentă (LTBI) la boală tuberculoasă activă. În loc de un risc de îmbolnăvire de 5% pe viaţă, riscul de tuberculoză în rândul persoanelor infectate cu HIV cu LTBI în era ART pre-combinaţie a fost estimat a fi de până la 10% pe an.

Tuberculoza multirezistentă (TB-MDR), definită ca rezistenţă la cel puţin izoniazidă şi rifampină (cunoscută şi ca rifampicină în multe ţări), prezintă o perspectivă deosebit de sumbră pentru persoana infectată cu HIV. Riscul de tuberculoză rezistentă la medicamente a fost raportat a fi mai mare în rândul pacienţilor infectaţi cu HIV decât în rândul altora, iar tuberculoza rezistentă la medicamente pare să fie asociată cu o scădere a supravieţuirii, în special la cei cu un număr scăzut de celule CD4+ sau la persoanele care nu primesc ART. monorezistenţa la rifampicină.84 O meta-analiză a factorilor de risc pentru TB-MDR în Europa a constatat că HIV a fost un factor de risc independent (odds ratio, 3,52).85 În plus, pacienţii infectaţi cu HIV trataţi cu terapie intermitentă pe bază de rifabutină s-a dovedit a avea un risc ridicat de rezistenţă dobândită la rifamicină, inclusiv monorezistenţa, în special dacă numărul lor de limfocite este mai mic decât limfocitaria. cells/pL.86 Factorii care duc la dobândirea rezistenţei la medicamente includ un regim de tratament iniţial inadecvat, neaderarea pacientului la regimul prescris şi adăugarea unui singur medicament la un regim eşuat. Studiile care utilizează analiza polimorfismului de lungime a fragmentelor de restricţie au arătat că TB-MDR se poate dezvolta şi ca rezultat al reinfectării exogene dintr-o sursă multirezistentă la medicamente.87

Tuberculoza cu rezistenţă extinsă la medicamente (XDR-TB), definită ca rezistenţă la cel puţin izoniazidă şi rifampină (adică, MDR-TB), plus rezistenţa la orice fluorochinolonă şi cel puţin un medicament injectabil de linia a doua, a fost raportată pentru prima dată în 2006.88 A fost documentată în toate regiunile lumii şi în cazul persoanelor infectate cu HIV. deoarece multe laboratoare din întreaga lume nu sunt în măsură să efectueze teste de susceptibilitate, în special la medicamentele de linia a doua şi se bazează doar pe rezultatele frotiurilor pentru diagnosticarea tuberculozei. O serie de cazuri de 53 de persoane cu XDR-TB din Africa de Sud a constatat că, din cei 44 de pacienţi care au fost supuşi testării HIV, toţi erau infectaţi cu HIV; 52 din cei 53 de pacienţi au murit, iar supravieţuirea mediană a fost de numai 16 zile.92

Dovezile epidemiologice au sugerat cu tărie că focarul de XDR-TB a fost rezultatul transmiterii de la persoană la persoană, în special într-un cadru nosocomial.

Caracteristici clinice. La nivel mondial, tuberculoza este cea mai frecventă manifestare inițială a infecției HIV subiacente.93 Caracteristicile clinice și radiografice ale tuberculozei variază atât la persoanele infectate cu HIV, cât și la persoanele neinfectate cu HIV și sunt discutate pe deplin în capitolul 35. Infecția HIV este asociată independent cu un risc crescut de apariție a tuberculozei extrapulmonare.94. 200 limfocite T CD4+/pL la momentul diagnosticului de tuberculoză.95

Numărul de limfocite CD4+. Tuberculoza se poate dezvolta pe tot parcursul infecției cu HIV, indiferent de numărul de limfocite CD4+, dar incidența tuberculozei crește pe măsură ce numărul scade. Tuberculoza este mult mai puțin frecventă la pacienții care primesc TAR, dar se poate întâmpla totuși. Expresia clinică a tuberculozei la persoanele infectate cu HIV depinde în mare măsură de gradul de imunosupresie a gazdei, așa cum este indicat de numărul de limfocite CD4+ (Tabelul 90-2). Persoanele infectate cu HIV cu boala HIV precoce prezintă de obicei o imagine care sugerează reactivarea tuberculozei, boala fiind de obicei limitată la plămâni. În schimb, persoanele cu boală HIV mai avansată de obicei

Adaptare după Murray JF: Cursed duet: HIV infection and tuberculosis. Respiration 57:210-220, 1990.

prezintă o imagine care amintește de tuberculoza pulmonară primară, adesea cu tuberculoză diseminată sau extrapulmonară. Într-o serie de 97 de pacienți infectați cu HIV cu tuberculoză, Jones și colegii96 au raportat că tuberculoza extrapulmonară a fost observată la 30 din 43 de pacienți (70%) cu un număr de limfocite CD4+ de 100 celule/pL sau mai puțin, la 10 din 20 de pacienți (50%) cu un număr între 2001 și 100 de pacienți/pL 107 celule. (44%) cu un număr între 201 și 300 celule/pL și la doar 5 din 18 pacienți (28%) cu un număr mai mare de 300 celule/pL. Practic, orice loc extrapulmonar poate fi implicat; Locurile comune includ ganglionii limfatici (de obicei cervicali, supraclaviculari și axilari), măduva osoasă, tractul genito-urinar, sistemul nervos central și ficatul.97

Imagistica. Prevalența caracteristicilor specifice radiografiei toracice ale tuberculozei depinde și de gradul de imunosupresie a gazdei. La începutul cursului infecției cu HIV, tuberculoza oglindește pe care o întâlnesc la persoanele imunocompetente: opacități ale zonei pulmonare superioare, adesea cu cavitație, pe radiografia toracică. Cu toate acestea, mai târziu în cursul infecției cu HIV, tuberculoza se prezintă adesea cu opacități ale zonei pulmonare medii și inferioare (Fig. 90-2, eFig. 90-3); cu opacități difuze, inclusiv un model miliar (eFig. 90-4); sau cu o radiografie toracică normală. Pe măsură ce numărul de limfocite CD4+ scade, cavitația devine mai puțin frecventă95 și adenopatia intratoracică (Fig. 90-3, eFig. 90-5) devine mai frecventă. Jones și colegii96 au raportat că adenopatia a fost observată pe radiografiile a 20 din 58 de pacienți infectați cu HIV (34%), cu un număr de

limfocite CD4+ de 200 celule/pL sau mai puţin, comparativ cu 4 din 29 de pacienţi (14%) cu un număr de limfocite CD4+ mai mare de 0,04 pL (celule 200/pL). ART afectează şi aspectul radiografic toracic la pacienţii infectaţi cu HIV cu tuberculoză; într-un studiu pe 209 pacienţi, 82% dintre pacienţii cărora li s-a administrat TAR au prezentat un model radiografic de tuberculoză asemănător cu cel al persoanelor imunocompetente, comparativ cu 44% dintre pacienţii care nu au primit TAR (P < 0,001).98

Diagnostic. Abordarea diagnostică a tuberculozei este aceeaşi pentru persoanele infectate cu HIV ca şi pentru persoanele neinfectate cu HIV, testul de diagnostic „standard de aur" fiind izolarea şi identificarea M. tuberculosis prin cultură sau prin amplificare a acidului nucleic (Capitolul 35). Trei probe de sputa ar trebui examinate pentru AFB şi cultivate pentru micobacterii.29 Recomandările actuale susţin utilizarea testului de amplificare a acidului nucleic a cel puţin unui eşantion de sputa, deoarece aceste teste pot confirma prezenţa tuberculozei sau a altor micobacterii la pacienţii cu frotiu pozitiv şi deoarece testarea de amplificare a acidului nucleic este mai sensibilă, mai rapidă, negativă, de identificare a AFB. probe de cultură pozitive.29,99-101 La pacienţii cu tuse neproductivă sau cu secreţii slabe trebuie efectuată inducerea sputei. Practic, orice specimen poate fi studiat pentru micobacterii, inclusiv spută, lichid pleural, urină, lichid cefalorahidian şi lichid BAL; Aspirate cu ac Wang, cu ac fin şi măduvă osoasă; şi toate probele de biopsie şi de ţesut. Sensibilitatea culturii micobacteriene a sputei induse la pacienţii infectaţi cu HIV cu revărsat pleural din cauza tuberculozei a fost raportată a fi de până la 77%, iar culturile de probe din situsurile extrapulmonare au o sensibilitate mai mare la cei cu imunodeficienţă avansată. 200 celule/pL.

Toate culturile pozitive pentru M. tuberculosis trebuie supuse testului de susceptibilitate, deoarece rezultatele sunt esenţiale în identificarea cazurilor de rezistenţă la medicamente şi în adaptarea tratamentului definitiv. O identificare mai rapidă a rezistenţei la medicamente poate fi posibilă prin testarea genotipică pentru a identifica

Tratament. Tratamentul pacienţilor cu tuberculoză este similar pentru persoanele infectate cu HIV şi cele neinfectate cu HIV (Capitolul 35).29 Deoarece tuberculoza este transmisibilă, persoanele cu suspiciune de tuberculoză ar trebui să înceapă imediat un tratament empiric antituberculos pentru a reduce riscul de transmitere. Detectarea AFB pe frotiu sau în cultură, indiferent de sursă, este o indicaţie pentru tratamentul empiric antituberculos până la obţinerea identificării finale. Persoanele infectate cu HIV cu suspiciune de tuberculoză ar trebui să înceapă tratamentul cu patru medicamente antituberculoase: izoniazidă, rifampină, pirazinamidă şi etambutol împreună cu piridoxină.29,104 Se recomandă terapia observată direct.29 Dacă rezistenţa la rifampină este suspectată sau confirmată, moxifloxacina sau capsulă trebuie să fie o levofloxacină sau o capsulă. incluse în regimul iniţial şi consultat un expert în tuberculoză.29 Când devin disponibile rezultatele identificării speciilor şi ale testelor de susceptibilitate, tratamentul poate fi adaptat după cum

este necesar. În Statele Unite, răspunsul la terapia tuberculozei şi timpul de transformare a culturilor de spută din pozitiv în negativ par a fi similare la pacienţii infectaţi cu HIV şi cei neinfectaţi cu HIV.104 În Africa sub-sahariană, totuşi, probabilitatea decesului, în special în primele 2 luni de terapie, şi a recăderii după un tratament aparent de succes este considerabil mai mare decât la pacienţii infectaţi cu HIV10.

Pacienţii infectaţi cu HIV cu tuberculoză sunt mai susceptibili de a prezenta toxicitate de la medicamentele antituberculoase decât persoanele care nu sunt infectate cu HIV. O serie a constatat că 40% dintre persoanele infectate cu HIV au suferit evenimente adverse grave de la medicamentele antituberculoase, comparativ cu 26% dintre persoanele non-infectate cu HIV (P = 0,008).106 Pacienţii infectaţi cu HIV primesc frecvent o serie de medicamente suplimentare şi este adesea dificil să distingem efectele adverse ale medicamentelor de alte medicamente antituberculoase. Ca urmare, medicamentele antituberculoase de primă linie (în special izoniazida şi rifampicina) trebuie întrerupte definitiv numai dacă există dovezi puternice că aceste medicamente au fost cauza.104

În ciuda provocărilor în utilizarea ART în timpul terapiei TBC, aşa cum este descris mai târziu, ART administrat concomitent cu tratamentul tuberculozei, mai degrabă decât secvenţial, a fost asociat cu o scădere a mortalităţii, o supravieţuire mai mare fără SIDA şi o conversie mai rapidă a frotiurilor şi culturii de spută în studiile randomizate. ca TAR să fie iniţiat în decurs de 2 săptămâni de la iniţierea tratamentului pentru tuberculoză la persoanele cu un număr de celule CD4+ mai mic de 50 celule/pL şi în decurs de 8 până la 12 săptămâni la toate celelalte.

Clinicienii trebuie să fie conştienţi de mai multe provocări ale utilizării ART în timpul tratamentului TBC. Pacienţii infectaţi cu HIV, cu tuberculoză, care încep terapia atât pentru M. tuberculosis, cât şi pentru infecţia cu HIV, pot dezvolta sindrom inflamator de reconstituire imună (IRIS), o reacţie paradoxală care se prezintă ca o exacerbare temporară a caracteristicilor clinice şi radiografice, care este mai frecventă cu TARV început precoce în timpul terapiei antituberculoase şi printre cei cu tuberculoză diseminată, M112 şi tratament simultan cu HIV. tuberculoza pune provocări suplimentare în ceea ce priveşte interacţiunile medicamentoase. Atât inhibitorii de protează HIV (IP) cât şi inhibitorii non-nucleozidici de revers transcriptază (NNRTI) au interacţiuni semnificative cu rifamicinele, în principal legate de inducerea sau inhibarea (sau ambele) a sistemului enzimatic al citocromului hepatic P-450 (CYP). cu toxicitate. La persoanele care primesc IP, rifabutina este preferată faţă de rifampicina, deoarece este un inductor mai puţin puternic al CYP 3A4. Informaţiile despre interacţiunile dintre medicamentele antiretrovirale specifice şi diferitele rifamicine sunt actualizate în mod regulat şi pot fi găsite pe site-uri web precum site-ul CDC http://www.cdc.gov/tb. Clinicienii care îngrijesc pacienţii infectaţi cu HIV cu tuberculoză ar trebui să consulte experţi pentru ajutor în management înainte de a începe tratamentul tuberculozei sau HIV.

Prevenirea expunerii. În spitale şi unităţi de asistenţă medicală, toate persoanele cu infecţie HIV şi cu semne sau simptome compatibile cu tuberculoza trebuie plasate în

izolare respiratorie până când trei frotiuri de spută sunt negative. Prevenirea transmiterii tuberculozei rezistente la medicamente este deosebit de importantă, pentru cei cu şi fără infecţie HIV. Într-un studiu de modelare, măsuri precum ventilaţia îmbunătăţită, testarea rapidă a sensibilităţii la medicamente, tratamentul HIV şi instituţiile de izolare a tuberculozei s-au dovedit a fi măsuri preventive eficiente, dar s-a considerat că detenţia involuntară pentru tratamentul XDR-TB duce la o creştere a transmiterii. Acest studiu a estimat, de asemenea, că utilizarea măştii şi trecerea la terapia ambulatorie ar putea preveni aproximativ o treime din cazurile de TB-XDR într-o zonă foarte răspândită.113 Un studiu randomizat ulterior asupra utilizării măştii de către pacient a demonstrat o scădere cu 56% a transmiterii TB.29,114.

Prevenirea Bolilor. Persoanele infectate cu HIV prezintă un risc ridicat de a evolua de la LTBI la tuberculoză activă. Prin urmare, persoanele infectate cu HIV ar trebui testate pentru LTBI fie printr-un test cutanat cu tuberculină, fie printr-un test de eliberare a interferonului (IFN-y) atunci când infecţia cu HIV este identificată pentru prima dată. o creştere a numărului lor de limfocite CD4+ la > 200 celule/pL din cauza TAR ar trebui să fie retestată pentru LTBI.29 Orice persoană cu un test pozitiv pentru LTBI ar trebui să fie testată pentru simptome şi rezultate radiografice toracice care sugerează TB activă.29

Mai multe studii documentează că riscul de reactivare a LTBI este practic eliminat dacă o persoană infectată cu HIV care a fost infectată cu un organism sensibil la medicamente ia o profilaxie adecvată. tratamentul fie pentru LTBI, fie pentru tuberculoza activă ar trebui să fie profilaxie. Persoanele infectate cu HIV care sunt contacte apropiate cu oricine cu TB activă ar trebui să primească şi terapie profilactică.29 Tratamentul profilactic standard este izoniazida (300 mg pe zi sau 900 mg de două ori pe săptămână) plus piridoxină timp de 9 luni.29 Un tratament alternativ pentru LTBI este rifampicina zilnic timp de 4 luni. Regimul cu două medicamente de rifampină plus pirazinamidă timp de 2 luni nu mai este recomandat din cauza incidenţei crescute a hepatotoxicităţii severe şi a decesului. Deşi un regim de 12 săptămâni cu doze mari de izoniazidă şi rifapentină prin terapie săptămânală observată direct este o altă alternativă,118 acest regim nu este recomandat pacienţilor infectaţi cu HIV care urmează TAR din cauza interacţiunilor medicamentoase dintre anumite antiretrovirale şi rifapentină. Pentru pacienţii care primesc TAR sau pentru persoanele expuse la tuberculoză rezistentă la medicamente trebuie solicitată consultarea unui expert. Utilizarea de rutină a terapiei preventive la persoanele infectate cu HIV anergice sau purificate cu derivaţi proteici negativi nu este, în general, recomandată29,115.

Complexul Mycobacterium avium

După cum sa discutat în capitolul 36, MAC constă din mai multe specii de Mycobacterium înrudite, inclusiv M. avium şi M. intracelulare. Până în 1980, au fost raportate doar 24 de cazuri de MAC diseminat.119 Coincidentă cu debutul epidemiei de SIDA, numărul cazurilor a crescut dramatic. Odată cu utilizarea ART, cu toate acestea, incidenţa MAC diseminată a scăzut din 1996.1

Patogenia MAC diseminată este incomplet înțeleasă, dar se crede că rezultă din achiziția primară a microorganismului, care este omniprezent în mediu, mai degrabă decât din reactivarea infecției latente.120 Aceste micobacterii intră probabil în organism în principal prin tractul gastrointestinal și, ocazional, prin plămâni. Aproape toate cazurile de MAC diseminat sunt cauzate de serotipurile M. avium, ceea ce sugerează că există diferențe importante în expunerea la sau virulența acestor tulpini particulare.

Caracteristici clinice. Deși plămânii reprezintă un important portal potențial de intrare pentru MAC în fluxul sanguin, boala pulmonară izolată MAC este rară în contextul SIDA.122 Cea mai frecventă prezentare clinică a bolii MAC diseminate este un sindrom de epuizare febrilă constând din febră, transpirații nocturne, oboseală, anorexie și scădere în greutate; alte manifestări includ dureri abdominale și diaree cronică, hepatosplenomegalie, limfadenopatie, anemie progresivă și, rareori, icter obstructiv extrabiliar.123 Anomaliile de laborator includ anemia, care este adesea severă, și un nivel crescut al fosfatazei alcaline.

Numărul de limfocite CD4+. Mai mult de 95% din cazurile de MAC diseminată sunt observate la pacienții infectați cu HIV al căror număr de limfocite CD4+ este de 50 celule/pL sau mai puțin.123 Alți factori de risc pentru MAC diseminat includ un nivel viral HIV plasmatic mai mare de 100.000 de copii/ml, antecedente de infecție oportunistă și colonizarea anterioară a MAC2 a tractului respirator sau gastrointestinal.

Imagistica. Radiografia toracică este de obicei normală, chiar și atunci când organismul este cultivat din secrețiile tractului respirator.121 A fost raportată pneumonia focală (eFig. 90-6), dar este extrem de rară,122 la fel ca și prezentarea ca un nodul pulmonar solitar (eFig. 90-7). Mai frecvent observate – dar încă mai puțin frecvente – sunt leziunile endobronșice fără pneumonie.124 Aceste leziuni endobronșice par a fi „perle" submucoase (eFig. 90-8) care sunt pline de AFB la biopsie. Limfadenopatia – cu sau fără necroză – este una dintre cele mai frecvente manifestări imagistice ale infecției cu MAC toracică la pacienții infectați cu HIV (eFig. 90-9). Multe dintre cazurile de MAC pulmonar izolat au fost raportate la pacienții care au primit TAR, ridicând astfel posibilitatea ca această manifestare particulară să fie un exemplu de reconstituire imună. Clinicienii ar trebui să fie conștienți de această posibilitate atunci când inițiază pacienții cu TAR, deoarece IRIS poate fi observat fie la pacienții cu boală diagnosticată, fie la cei cu infecție subclinică.

Diagnostic. La pacienții infectați cu HIV cu MAC, organismul poate fi cultivat din numeroase locuri, dar cele mai productive surse sunt sângele, măduva osoasă, ficatul sau ganglionii limfatici.123 Sensibilitatea hemoculturii pentru MAC diseminat a variat de la 86% la 98% din cazurile în care boala diseminată a fost confirmată prin autopsie. Diagnosticul MAC diseminat poate fi, de asemenea, stabilit prin culturi din orice loc normal steril al corpului. Adesea, MAC este cultivată din probe respiratorii, cum ar fi spută sau lichid BAL, dar, în funcție de situația clinică, această constatare poate să nu indice nici o boală pulmonară, nici diseminată.121,125 Dacă pacienții au

radiografii toracice anormale cu culturi de spută pozitive, criteriile de diagnostic pentru gazde neimunosuprimate recomandate de Societatea Americană de Torac şi Societatea Americană de Boală (ATS/IDSA) 36-3, trebuie aplicat.125 Constatările patologice ale infecţiei cu MAC sunt caracteristice, dar nu definitive; AFB-urile sunt remarcabil de abundente şi sunt adesea împachetate în macrofage sau histiocite spumoase; granuloamele sunt de obicei absente sau slab formate.

Tratament. După cum sa subliniat în capitolul 36, cheia oricărui regim este utilizarea a cel puţin două medicamente, inclusiv o macrolidă: se preferă claritromicina (500 mg de două ori pe zi), dar azitromicina (500 până la 600 mg pe zi) poate fi înlocuită dacă este necesar.29 Unul dintre acestea trebuie combinat cu etambutol (15 mg/kg/zi). Utilizarea unui al treilea sau al patrulea agent, cum ar fi rifabutina (300 mg pe zi), o aminoglicozidă (adică, amikacină 10 până la 15 mg/kg pe zi intravenos) sau o fluorochinolonă (adică, levofloxacină 500 mg pe zi) poate fi luată în considerare la pacienţii cu imunosupresie avansată, sarcină micobacteriană mare sau incapacitatea de a lua ART.29 să fie atent atent cu administrarea concomitentă a unui INNRT sau a unui IP.

Prevenirea expunerii. Deşi MAC poate fi găsit în surse de mediu, cum ar fi alimente şi apă, nu există recomandări specifice privind evitarea expunerii ca strategie de prevenire.29 În mod similar, deşi prezenţa MAC într-un scaun sau specimen respirator este predictivă pentru boala diseminată, screening-ul de rutină al fiecăreia nu este recomandat.

Prevenirea Bolilor. Ghidurile CDC, NIH şi HIVMA/IDSA recomandă ca profilaxia MAC să fie administrată la pacienţii infectaţi cu HIV cu un număr de limfocite CD4+ mai mic de 50 celule/pL şi fără dovezi clinice de MAC diseminat. (500 mg de două ori pe zi). Rifabutina (300 mg pe zi) este o schemă alternativă în cazul în care pacienţii sunt intoleranţi la azitromicină sau claritromicină.29 Dacă urmează să fie utilizată rifabutină, tuberculoza trebuie mai întâi exclusă, deoarece utilizarea sa pentru MAC a fost asociată cu monorezistenţa la rifampicină la M. tuberculosis. Profilaxia primară a MAC trebuie întreruptă la persoanele care au prezentat un răspuns semnificativ la TAR cu o creştere a numărului de limfocite CD4+ la mai mult de 100 celule/pL timp de cel puţin 3 luni. În cadrul TARV cu creşteri ale numărului de limfocite CD4+ la mai mult de 100 de celule/pL timp de cel puţin 6 luni – şi după cel puţin 12 luni de un regim de tratament MAC pe bază de macrolide – majoritatea pacienţilor pot întrerupe terapia fără recidivă.29

Mycobacterium kansasii

După cum este descris în capitolul 36, M. kansasii are o distribuţie geografică specială, predominant în sudul şi centrul Statelor Unite.125 Au fost raportate, de asemenea, grupuri de boli în Europa, Asia şi Africa. Înainte de epidemia de SIDA, infecţia şi bolile cauzate de M. kansasii erau mai puţin frecvente; ulterior, a fost observată o creştere dramatică a incidenţei asociate cu infecţia cu HIV, chiar şi în zonele în care M. kansasii nu a fost

considerat a fi endemic. Bloch şi asociaţii126 au descoperit o incidenţă cumulativă a infecţiei cu M. kansasii de 2,4 cazuri la 100.000 de adulţi infectaţi cu HIV în trei judeţe din nordul Californiei, o rată care este de aproape cinci ori mai mare decât rata naţională. Deşi boala pulmonară cu M. kansasii nu poate fi distinsă clinic de tuberculoză127, transmiterea de la persoană la persoană nu a fost documentată şi se crede că infecţia provine din surse de mediu.

Numărul de limfocite CD4+. Similar cu tuberculoza la persoanele infectate cu HIV, pneumonia M. kansasii se poate dezvolta la orice număr de limfocite CD4+. Cu toate acestea, cei mai mulţi pacienţi infectaţi cu HIV cu M. kansasii au dovezi de imunosupresie severă cu un număr de limfocite CD4+ de obicei mai mic de 100 celule/pL.126-128 Într-un studiu din era ART, Canueto-Quintero şi colegii127 au raportat un număr mediu de limfocite CD4+5/pL202 de la pacienţii infectaţi cu HIV. kansasii. Witzig şi colegii128 au descoperit că 32 din 49 de pacienţi infectaţi cu HIV (65%) cu M. kansasii au avut boală pulmonară izolată (numărul mediu de limfocite CD4+, 75 celule/pL), în timp ce restul aveau boală diseminată (numărul mediu de limfocite CD4+, 28 celule/pL).

Imagistica. Constatările radiografice toracice ale M. kansasii sunt variate. Cele mai frecvente constatări radiografice seamănă cu tuberculoza şi includ opacităţi alveolare, opacităţi difuze şi cavităţi (vezi Fig. 36-5; eFig. 90-10); au fost raportate, de asemenea, mase, adenopatie intratoracică şi revărsări pleurale. Într-o serie de 83 de pacienţi infectaţi cu HIV cu M. kansasii, cele mai frecvente constatări au fost consolidarea (66%) şi nodulii (42%); anomaliile au fost cel mai adesea localizate în zonele pulmonare medii şi inferioare (89%), iar în 10%, radiografiile au fost normale.129

Diagnostic. Diagnosticul M. kansasii se bazează pe izolarea sa şi identificarea ulterioară prin cultură. Boala pulmonară poate fi diagnosticată prin toate tehnicile utilizate pentru diagnosticul tuberculozei. Spre deosebire de tuberculoză, totuşi, în care identificarea M. tuberculosis este un diagnostic de boală, identificarea M. kansasii poate reprezenta ocazional mai degrabă colonizare decât boală.130 După cum sa menţionat anterior, liniile directoare ATS/IDSA au definit criterii de diagnosticare a bolii pulmonare micobacteriene netuberculoase care include M. kansasii (vezi Tabelul 325, în plus, definiţi prin utilizarea subtipului). Analiza enzimei de restricţie PCR a genei hsp65 poate ajuta la distingerea izolatelor patogene de cele nepatogene.131

Tratament. Regimul recomandat pentru tratamentul bolii pulmonare M. kansasii constă în izoniazidă (300 mg pe zi), rifampină (600 mg pe zi) şi etambutol (15 mg/kg pe zi).125 Pacienţii trebuie să primească şi piridoxină (50 mg pe zi) în timpul tratamentului. Pacienţii care iau terapie cu IP sau INNRT pentru infecţia cu HIV trebuie să primească rifabutină sau claritromicină în locul rifampicinei. Pirazinamida este inacceptabilă ca medicament alternativ deoarece toate izolatele de M. kansasii

sunt rezistente. Pacienţii trebuie să primească tratament timp de cel puţin 12 luni după ce culturile lor devin negative.

Prevenirea. Nu există strategii de prevenire recomandate pentru M. kansasii.

Alte micobacterii

MAC şi M. kansasii reprezintă marea majoritate a infecţiilor micobacteriene non-tuberculoase care complică boala HIV. Cu toate acestea, au fost identificate ocazional şi alte micobacterii.123,132 Frecvenţa crescută a expunerii sau defecte specifice în apărarea gazdei ar putea explica predominanţa MAC şi M. kansasii faţă de alte micobacterii netuberculoase la pacienţii cu SIDA; diferenţele în virulenţa diferitelor specii de micobacterie sunt, de asemenea, probabil să joace un rol important.

ciuperci

La începutul epidemiei de SIDA, ciupercile au fost recunoscute ca surse majore de morbiditate şi mortalitate. În ciuda scăderii generale a infecţiilor oportuniste asociate cu HIV în Statele Unite, ciupercile rămân cauze importante ale bolii. Mai multe ciuperci pot provoca boli pulmonare la persoanele infectate cu HIV.133 Pneumocystis jirovecii, fost Pneumocystis carinii, clasificat anterior ca protozoar, dar considerat în prezent o ciupercă, rămâne cea mai frecventă infecţie oportunistă care defineşte SIDA în Statele Unite şi Europa de Vest şi este o cauză comună a pneumoniei asociate cu HIV. Cryptococcus neoformans, cea mai frecventă cauză a meningitei la persoanele infectate cu HIV, prezintă adesea o pneumonie asociată. Ciupercile endemice H. capsulatum, C. immitis, Penicillium marneffei şi, într-o măsură mai mică, Blastomyces dermatitidis sunt printre cauzele principale ale bolii asociate HIV observate în regiunile lor geografice specifice şi toate au prezentări pulmonare importante. În cele din urmă, aspergiloza invazivă este adesea o boală pulmonară devastatoare observată la persoanele infectate cu HIV cu imunodeficienţă severă. Informaţii suplimentare despre bolile pulmonare fungice sunt furnizate în capitolele 37 şi 38.

Pneumocystis jirovecii

PCP (abreviatura de pneumonie Pneumocystis) rămâne cea mai frecventă infecţie oportunistă care defineşte SIDA în Statele Unite, chiar dacă incidenţa sa globală a scăzut substanţial. Doi factori - utilizarea ART şi profilaxia Pneumocystis - au redus dramatic numărul total de cazuri. Cu toate acestea, PCP rămâne un risc, în special în rândul persoanelor care nu sunt conştiente de infecţia lor cu HIV, celor care nu reuşesc să caute îngrijire medicală şi celor care nu reuşesc să adere la sau să răspundă la TARV sau profilaxia Pneumocystis.

Istorie şi epidemiologie. Identificat pentru prima dată la începutul secolului al XX-lea de către Chagas, Pneumocystis a fost iniţial recunoscut ca agent patogen uman în anii 1940 şi 1950. În ciuda a mai mult de un secol de experienţă, rămân câteva lacune în înţelegerea noastră a acestui organism omniprezent.139-142 Un obstacol major care

a împiedicat progresele ulterioare a fost incapacitatea de a cultiva Pneumocystis in vitro. Deşi mamiferele sunt singurele gazde cunoscute ale lui Pneumocystis şi un număr de mamifere sunt susceptibile la infecţie, s-a demonstrat că Pneumocystis este specific pentru specie.143 Deşi Pneumocystis poate fi transmis cu uşurinţă între mamifere din aceeaşi specie, studiile pe animale care au încercat să transmită Pneumocystis de la o specie la alta au fost recunoaşterea inspecţiilor specifice ale unor gazde nereuşite. Pneumocystis, Pneumocystis care provoacă pneumonia Pneumocystis la oameni este acum denumit P jirovecii, în onoarea lui Otto Jirovec, parazitologul căruia i se atribuie prima identificare a Pneumocystis ca fiind cauza bolii pulmonare la om.144,145.

Nişa ecologică precisă pentru P jirovecii şi modul său de transmitere este necunoscută.141,146 Incapacitatea de a menţine Pneumocystis uman în cultură sugerează că P jirovecii ar putea fi incapabil să crească în afara gazdei sale umane. Având în vedere specificul său de specie, este îndoielnic că alte mamifere sunt rezervorul pentru P jirovecii. Această specificitate gazdă-specie implică, de asemenea, coevoluţia oamenilor şi a P jirovecii care, la rândul său, implică transportul pe termen lung a P. jirovecii în gazda sa umană. Infecţia cu P jirovecii este aproape omniprezentă. Până la 85% până la 100% din populaţia SUA are anticorpi specifici direcţionaţi împotriva P jirovecii până la vârsta de 3 ani.147,148 În mod clar, PCP nu se dezvoltă niciodată la majoritatea acestor indivizi. Cu toate acestea, în contextul imunosupresiei severe, PCP poate afecta proporţii semnificative de oameni. Aceste studii şi altele sugerează că reactivarea infecţiei latente este o cauză a bolii P. jirovecii în rândul gazdelor imunodeprimate. Focare de infecţie nou dobândită după expunerea de novo la persoane cu PCP au fost, de asemenea, documentate în rândul pacienţilor imunocompromişi din secţiile de pediatrie, clinicile sau secţiile de cancer, unităţile de transplant şi alte spaţii închise, ceea ce sugerează transmiterea de la persoană la persoană a P. jirovecii şi dezvoltarea rapidă a bolii. Rezultatele studiilor care au folosit instrumente moleculare pentru a detecta Pneumocystis sunt în concordanţă cu transmiterea P jirovecii de la pacienţii cu PCP la contactele din gospodărie şi din spital, probabil prin inhalarea unui aerosol care conţine Pneumocystis.151,152.

Factori de risc. Factorii de risc tradiţionali pentru dezvoltarea PCP în rândul adulţilor infectaţi cu HIV includ un număr de limfocite CD4+ mai mic de 200 de celule/pL, antecedente de PCP şi candidoza orofaringiană. ART pare să aibă un risc scăzut pentru PCP primar155,156

Numărul de limfocite CD4+. Aproximativ 95% dintre cazurile de PCP la adolescenţi şi adulţi sunt observate la pacienţii infectaţi cu HIV al căror număr de limfocite CD4+ este mai mic de 200 de celule/pL.154 Studiul de cohortă multicentric SIDA a constatat un risc semnificativ crescut de PCP în rândul subiecţilor infectaţi cu HIV cu un număr mic de limfocite CD4+/200 sau la studiile de limfocite CD4+/200. Aceşti subiecţi au avut un risc de aproape cinci ori mai mare de a dezvolta PCP decât subiecţii care aveau un număr de limfocite CD4+ mai mare de 200 celule/pL la intrarea în studiu. Acest studiu a demonstrat, de asemenea, că prezenţa febrei timp

de 2 săptămâni sau mai mult şi dezvoltarea aftei au fost predictori independenţi pentru PCP. Stansell şi colegii154 au descoperit că incidenţa PCP a crescut pe măsură ce numărul de limfocite CD4+ a scăzut. Subiecţii cu un număr de limfocite CD4+ între 101 şi 200 celule/pL au avut o incidenţă de 5,95 cazuri de PCP la 100 de persoane-ani, în timp ce cei cu un număr de limfocite CD4+ de 100 de celule/pL sau mai puţin au avut 11,13 cazuri la 100 de persoane-an. La persoanele care efectuează TAR, cel mai recent număr de limfocite CD4+ este, în general, un indicator mai bun al riscului de PCP al unei persoane infectate cu HIV decât numărul lor de limfocite CD4+ nadir.

Caracteristici clinice. Adulţii infectaţi cu HIV, spre deosebire de alte persoane imunodeprimate, au de obicei o boală prodromală prelungită asociată cu PCP. Kovacs şi colegii157 au descoperit că durata mediană a simptomelor la 40 de pacienţi infectaţi cu HIV a fost de 28 de zile, ceea ce a fost semnificativ mai lungă decât durata mediană de 5 zile observată la 37 de pacienţi cu alte afecţiuni subiacente (P < 0,0002). Kales şi colegii158 au raportat o durată medie a simptomelor de 3 săptămâni la 145 de pacienţi infectaţi cu HIV cu PCP şi au constatat că 72 de pacienţi (50%) au avut o durată a simptomelor de 2 săptămâni sau mai mult. Această durată a simptomelor poate fi adesea folosită pentru a distinge PCP de pneumonia piogenă, care prezintă de obicei 3 până la 5 zile de simptome.

În mod clasic, PCP se prezintă cu febră, tuse neproductivă şi dispnee la efort. Febră a fost observată la 86%, tuse la 91% şi dispnee la 95% într-o serie de 145 de pacienţi infectaţi cu HIV cu PCP.158 Temperatura ridicată, frigul, spută purulentă şi durerea toracică pleuritică sunt mai puţin frecvente şi pot fi utilizate pentru a distinge PCP de pneumonia piogenă. Într-o analiză multivariabilă, Selwyn şi colaboratorii159 au descoperit că prezenţa sputei purulente a fost un predictor independent al pneumoniei bacteriene, mai degrabă decât al PCP sau al tuberculozei.

Examenul fizic al toracelui poate fi normal. În seria raportată de Kales şi colegii,158 78 de pacienţi (54%) cu PCP au avut un examen pulmonar normal. Când sunt anormale, cele mai frecvente constatări ale auscultaţiei pulmonare sunt crestăturile inspiratorii, care au fost raportate a fi

asociată cu o severitate mai mare a bolii şi o mortalitate crescută.158 Desaturarea oxigenului cu efort este un indicator sensibil dar nespecific al PCP.

Numeroase studii au arătat că nivelul seric al lactat dehidrogenazei (LDH) este crescut la pacienţii cu PCP; cu toate acestea, un nivel seric crescut de LDH nu stabileşte diagnosticul de PCP şi nici o valoare seric normală a LDH nu exclude diagnosticul. Concentraţia serică de S-adenosilmetionină160 şi Ş-D-glucan,161'162 au fost, de asemenea, raportate a fi instrumente potenţiale de diagnosticare pentru PCP.

Imagistica. În mod clasic, PCP se prezintă cu opacităţi reticulare bilaterale, simetrice, manifestându-se adesea sub formă de indistincţii peribronhovasculare (eFig. 90-11), sau ca aspect granular sau de sticlă şlefuită (eFig. 90-12A);163 aceste opacităţi încep

de obicei în regiunea perihilară şi se extind spre exterior pe măsură ce severitatea bolii creşte. Aspectul de opacitate din sticlă şlefuită este asociat în special cu manifestările CT toracice ale acestei tulburări (vezi eFig. 90-12B). Ocazional, opacităţile sunt unilaterale sau asimetrice (eFig. 90-13); un model radiografic lobar sau focal este mai puţin frecvent. Chisturile cu pereţi subţiri sau pneumatocelul sunt observate în 10% până la 20% din cazuri (Fig. 90-4).164 Pneumatocelul poate fi prezent în momentul diagnosticului sau se poate dezvolta în timpul terapiei cu PCP. Pneumatocelul poate fi unic (eFig. 90-14A) sau multiplu (eFig. 90-14B-D) şi mic sau mare şi predispune pacienţii la pneumotorax (eFig. 90-15), care este o altă prezentare radiografică a PCP. De obicei, pneumatocelul se rezolvă (vezi eFig. 90-14B-D), dar ocazional persistă în ciuda terapiei de succes.

Ocazional, pot fi observate aproape toate reperele radiografice posibile, inclusiv consolidarea focală, lobară sau segmentară (eFigurile 90-16 până la 90-18), noduli (eFig. 90-19) cu sau fără cavitaţie şi un model miliar. profilaxie cu pentamidină în aerosol, deşi această prezentare poate fi observată şi la pacienţii care iau profilaxie orală sau nu au nicio terapie preventivă. Adenopatia intratoracică şi efuziunile pleurale sunt rareori cauzate de PCP. Aceste rezultate radiografice ar trebui să determine căutarea unui proces alternativ sau cel puţin a unui proces coexistent, cum ar fi pneumonia bacteriană, tuberculoza, pneumonia fungică sau SK pulmonar. PCP poate prezenta şi o radiografie toracică normală. Studiile publicate raportează că incidenţa unei radiografii normale variază de la 0% la 39%.163-165 La persoanele cu suspiciune clinică mare de PCP, dar cu o radiografie toracică normală, CT toracic de înaltă rezoluţie poate fi utilă.166

Diagnostic. Diagnosticul PCP se bazează pe vizualizarea microscopică a chisturilor sau formelor trofice caracteristice P jirovecii (sau ambele) pe specimenele respiratorii colorate. Metodele standard de detectare a P jirovecii au fost cu coloraţii ale peretelui chistului, cum ar fi argintul de metanamină şi albastrul de toluidină-O sau cu Giemsa şi Diff-Quik, care colorează atât chisturile, cât şi formele trofice; De asemenea, sunt utilizaţi anticorpi monoclonali împotriva P jirovecii.167 Tehnicile bazate pe PCR au fost, de asemenea, folosite şi s-au raportat că sunt mai sensibile, dar şi mai puţin specifice decât aceste alte metode.167'168.

Pneumocystis jirovecii poate fi detectat în sputa expectorată (rar) sau indusă; în secreţiile pulmonare obţinute prin aspiraţie endotraheală, BAL sau aspiraţie percutanată a parenchimului pulmonar; şi în ţesutul pulmonar obţinut prin biopsie transbronşică, torascopică sau pulmonară deschisă. Dintre acestea, inducerea sputei şi BAL sunt cele mai utilizate. Inducerea sputei este o procedură de diagnostic iniţială adecvată pentru PCP, dar sensibilitatea sputei induse este mai mică de 100% şi astfel un rezultat negativ ar trebui urmat de o procedură mai definitivă şi anume bronhoscopia cu BAL.31 BAL se efectuează în cel mai afectat lob vizualizat pe radiografia toracică. Pentru pacienţii cu boală radiografică difuză, se efectuează de obicei BAL în lobul mijlociu drept. Pentru pacienţii cu predominanţă pe radiografie a zonei pulmonare superioare, trebuie luată în considerare spălarea atât a lobului superior, cât şi a lobului mijlociu drept. În ciuda utilizării pe scară largă a TMP-SMX şi

a dapsonei pentru profilaxia PCP, niciun studiu nu a evaluat dacă randamentul studiilor de diagnosticare este modificat la persoanele care primesc unul dintre aceste medicamente. Experiența clinică sugerează că, deși severitatea anomaliilor radiografiei toracice poate fi mai ușoară la pacienții care primesc profilaxie decât la cei care nu primesc profilaxie, randamentele diagnostice atât de la inducerea sputei, cât și de la BAL rămân aceleași.

Tratament. Tratamentul de elecție pentru pacienții cu PCP ușoară, moderată și severă rămâne TMP-SMX administrat timp de 21 de zile.29 TMP-SMX are multe beneficii, inclusiv disponibilitatea atât în formă intravenoasă, cât și în cea orală, biodisponibilitate orală excelentă și activitate împotriva multor bacterii dobândite în comunitate care pot provoca infecție piogenă concomitentă. Doza uzuală de TMP este de 15 mg/kg/zi (interval, 15 până la 20 mg/kg/zi) iar cea de SMX este de 75 mg/kg/zi (interval, 75 până la 100 mg/kg/zi), împărțită în trei sau patru doze zilnice (Tabelul 90-3). Dozarea poate fi intravenoasă (recomandată pentru pacienții cu PCP moderată sau severă) sau orală. Din păcate, efectele adverse ale TMP-SMX sunt frecvente la pacienții infectați cu HIV și includ erupții cutanate, febră, tulburări gastro-intestinale (greață, vărsături), transaminaze crescute, hiperkaliemie și suprimarea măduvei osoase, în special anemie și neutropenie. Aceste efecte se dezvoltă adesea în a doua săptămână de terapie. La o proporție semnificativă de pacienți infectați cu HIV, efectele secundare ale TMP-SMX limitează în cele din urmă tratamentul. Reacțiile adverse rare includ sindromul Stevens-Johnson, necroliza epidermică toxică și un sindrom clinic asemănător șocului septic cu hipotensiune arterială, febră, opacități pulmonare și disfuncție renală și hepatică. Studiile sunt contradictorii în ceea ce privește prezența potențialei rezistențe la medicamente TMP-SMX în Pneumocystis.169'170

Pentru pacienții cu alergie sau intoleranță la TMP-SMX, regimurile de tratament alternative (vezi Tabelul 90-3) includ pentamidină intravenoasă, clindamicină plus primachină, trimetoprim plus dapsonă și atovaquonă.29 Pentamidina aerosolizată nu trebuie utilizată pentru tratamentul PCP. Pacienții infectați cu HIV cu PCP care încep terapia pentru Pneumocystis și inițiază TAR pot dezvolta reacții paradoxale, de obicei o exacerbare temporară a caracteristicilor clinice și radiografice, dar ocazional insuficiență respiratorie, din cauza reconstituirii imune.173,174 Diagnosticul de IRIS este unul de excludere. Pacienții cu reacții paradoxale necesită doar rareori întreruperea terapiilor antiretrovirale și se recomandă terapia simptomatică.

Terapia cu corticosteroizi. În 1990, NIH-University of California Expert Panel for Corticosteros as Adjuctive Therapy for Pneumocystis Pneumonia175 a concluzionat că terapia adjuvantă cu corticosteroizi „poate reduce în mod clar probabilitatea decesului, insuficienței respiratorii sau deteriorarea oxigenării la pacienții cu pneumonie moderată până la severă cu Pneumocystis". Panelul a recomandat administrarea de corticosteroizi adulților sau adolescenților cu PCP documentat sau suspectat dacă au un nivel arterial Po2 mai mic de 70 mm Hg sau o diferență Po2 alveolo-arterial mai mare de 35 mm Hg.

Corticosteroizii adjuvanti, fie prednison oral, fie metilprednisolon intravenos, trebuie initiati in acelasi timp cu anti-Pneumocystis specific

La începutul epidemiei de SIDA, sa realizat că insuficienţa respiratorie acută secundară PCP, dacă este suficient de gravă pentru a justifica ventilaţia mecanică, avea o rată a mortalităţii de 86% sau mai mare.175 Rapoartele ulterioare de la spitale individuale au confirmat acest prognostic sumbru; 39 din 45 de pacienţi care au fost intubaţi şi ventilaţi pentru PCP la San Francisco General Hospital din 1981 până în 1985 au murit, o rată a mortalităţii de 87%.77 Deşi mortalitatea asociată cu insuficienţa respiratorie acută secundară PCP rămâne semnificativă (aproximativ 30% până la 50%), s-au înregistrat progrese încurajatoare la pacienţii cu insuficienţă respiratorie HIV-76, infectaţi cu PCP17. ventilaţia mecanică ar trebui gestionată cu strategii de protecţie a plămânilor ca şi pentru pacienţii cu sindrom de detresă respiratorie acută.178 Cel puţin un studiu retrospectiv al lui Morris şi colegii176 sugerează că ART poate fi benefică în aceste cazuri, deşi lipsesc studiile clinice prospective randomizate în unitatea de terapie intensivă care implică pacienţi ventilaţi mecanic179,180.

Prevenirea expunerii. Rezervorul natural pentru Pneumocystis uman rămâne necunoscut.181 S-au sugerat atât un rezervor de mediu, cât şi unul uman.146,182 Se dezbate dacă PCP rezultă din reactivarea infecţiei latente sau, de asemenea, dintr-o infecţie recentă; rapoartele de focare de clustere de PCP în rândul diferitelor populaţii imunocompromise susţin teoria conform căreia PCP poate rezulta dintr-o expunere recentă şi transmitere de la persoană la persoană. În consecinţă, unele autorităţi au susţinut că persoanele infectate cu HIV şi alte persoane imunodeprimate care sunt expuse riscului de PCP ar trebui să evite contactul strâns cu orice persoană care are PCP. Cu toate acestea, ghidurile actuale ale CDC, NIH şi HIVMA/IDSA afirmă că „datele sunt insuficiente pentru a sprijini izolarea ca practică standard."29

Prevenirea Bolilor. Adulţii sau adolescenţii infectaţi cu HIV (inclusiv cei care efectuează TAR) care au un număr de limfocite CD4+ mai mic de 200 celule/pL sau antecedente de candidoză orofaringiană ar trebui să primească profilaxie primară Pneumocystis, iar persoanele cu PCP anterioară trebuie să primească profilaxie secundară (Tabelul 90-4 la adulţii infectaţi cu HIV trebuie să rămână la adulţii infectaţi cu HIV). profilaxie, cu excepţia cazului în care numărul lor de limfocite CD4+ creşte de la mai puţin de 200 de celule/pL la mai mult de 200 de celule/pL timp de cel puţin 3 luni ca rezultat al ART; mai multe studii au demonstrat că profilaxia PCP primară şi secundară poate fi întreruptă în siguranţă la marea majoritate a acestor persoane.29 În cazuri rare, totuşi, PCP a recidivat după întreruperea profilaxiei PCP secundare, în ciuda unei aparente reconstituiri imune asociate cu ART183.

TMP-SMX, dapsona, suspensia de atovaquone şi pentamidina aerosolizată sunt opţiunile standard pentru profilaxia PCP.29 TMP-SMX este alegerea de primă linie pentru profilaxia primară şi secundară împotriva pneumocystis. Pentru acei pacienţi intoleranţi la TMP-SMX, dapsona şi atovaquona sunt ambele medicamente orale care pot fi utilizate. Multe autorităţi ar adăuga pirimetamina la aceste medicamente pentru pacienţii cu antecedente de PCP, un

număr de limfocite CD4+ mai mic de 100 celule/pL sau ambele. Pentru pacienţii care sunt pozitivi la anticorpi pentru imunoglobulina G T. gondii, trebuie adăugată pirimetamina. Pentamidina aerosolizată rămâne o opţiune de profilaxie eficientă şi bine tolerată; totuşi, trebuie avută prudenţă atunci când se utilizează acest medicament pentru profilaxia secundară sau la pacienţii cu un număr de limfocite CD4+ mai mic de 100 celule/pL, deoarece erupţia profilaxiei poate fi mai frecventă la această populaţie.

Specie Cryptococcus

Criptococoza este o boală cauzată de C. neoformans sau C. gattii. Cryptococcus este singura ciupercă încapsulată care infectează oamenii, fie sănătoşi, fie imunocompromişi, iar colorarea cu cerneală sau mucicarmină îi poate identifica capsula polizaharidă.184 C. neoformans şi C. gattii pot fi subclasificate în patru serotipuri, pe baza reacţiilor de aglutinare capsulară cu două, varietăţi şi două specii. Infecţia cu criptococ se transmite după inhalarea unui aerosol care conţine drojdie. C. neoformans are distribuţie globală şi este cel mai frecvent izolat din excrementele de păsări, fructele în descompunere şi sol. Majoritatea bolilor criptococice la persoanele infectate cu HIV se datorează C. neoformans. Cryptococcus gattii a fost izolat din copaci din Australia, precum şi din Pacificul de nord-vest al Statelor Unite şi sud-vestul Canadei, unde au fost raportate focare de boală. C. gattii este mai probabil să infecteze gazdele imunocompetente, deşi provoacă şi boală la indivizii infectaţi cu HIV.

Incidenţa criptococozei la persoanele infectate cu HIV a scăzut dramatic de la introducerea ART. Într-un studiu de supraveghere pe bază de populaţie, incidenţa anuală a criptococozei a scăzut de la 66 la 1000 de persoane cu SIDA în 1992 la 7 la 1000 de persoane în 2000 în zona Atlanta şi de la 24 la 1000 de persoane cu SIDA în 1993 la 2 la 1000 de persoane cu SIDA în 10200 de date naţionale de supraveghere în Houston. un studiu din

În ciuda unei incidenţe în scădere, expunerea la Cryptococcus şi boala criptococică este din ce în ce mai recunoscută în Africa şi Asia de Sud-Est. Într-un studiu din Uganda, Cryptococcus a fost izolat din 11% din probele BAL la pacienţii care au prezentat tuse cu o durată mai mare de 2 săptămâni.187 Deşi pneumonia criptococică poate fi o cauză rară de mortalitate la această populaţie188, nu toate cazurile în care criptococul a fost izolat au fost tratate cu terapie antifungică, crescând posibilitatea de colonizare sau infecţie izolată. Testarea (CRAG) sugerează că infecţia criptococică poate fi mai răspândită decât s-a apreciat anterior. Într-un studiu din Thailanda privind pacienţii internaţi cu simptome respiratorii acute, 13% dintre pacienţii infectaţi cu HIV, comparativ cu niciunul dintre pacienţii neinfectaţi cu HIV, nu au avut un test CRAG pozitiv.189 Proporţia pacienţilor infectaţi cu HIV cu un CRAG pozitiv în alte studii similare a variat între 5% şi 11%; probabilitatea unui test pozitiv creşte în rândul pacienţilor cu un număr de celule CD4+ mai mic de 100 celule/pL.190-192

Caracteristici clinice. Deşi portalul de intrare este plămânul, infecţia pulmonară criptococică este adesea asimptomatică sau minim simptomatică, iar cea mai frecvent întâlnită manifestare a bolii criptococice este meningita. pneumonie.193 Într-un

studiu de supraveghere bazat pe populaţie care a inclus 1322 de pacienţi infectaţi cu HIV cu boală criptococică, doar 45 de pacienţi (3%) au avut boală pulmonară în absenţa atât a fungemiei, cât şi a meningitei.185 Studiile de autopsie sugerează că boala pulmonară este subdiagnosticată, în special în mediile în care facilităţile de diagnosticare sunt limitate.195.

Când sunt prezente, cele mai frecvente tulburări respiratorii sunt tusea şi dispneea.193,196 Au fost raportate, de asemenea, dureri toracice pleuritice şi tuse productivă197, diferenţiind probabil criptococoza pulmonară de PCP. Desi mai rare au fost raportate cazuri de insuficienta respiratorie acuta.195

Numărul de limfocite CD4+. În cele mai multe cazuri, criptococoza infectează pacienţii cu un număr de limfocite CD4+ mai mic de 200 de celule/pL şi, de obicei, mai puţin de 100 de celule/pL. Un studiu pe 1644 de pacienţi a raportat un număr mediu de CD4+ de 24 de celule/pL, cu un interval de la 0 la 480 de celule/pL.186 Un studiu din Uganda din epoca actuală a TA a raportat un număr mediu de CD4+ de 23 de celule/pL.198

Imagistica. Pneumonia criptococică se prezintă cel mai frecvent cu opacităţi interstiţiale bilaterale difuze.197,199 Într-un studiu, Meyohas şi asociaţii200 au raportat opacităţi interstiţiale în 60 din 92 de radiografii (65%) (eFig. 90-21); în plus, au fost observate consolidare focală (13%) (eFig. 90-22), opacităţi nodulare (11%) (eFig. 90-23), cavitaţie (11%) (Fig. 90-6), revărsat pleural (14%) şi adenopatie hilară (2 7%) (eFig. 90-24). Mai rar, constatările radiografice includ un model miliar (eFig. 90-25),201 noduli pulmonari solitari,202 mase pulmonare,203 pleurale izolate.

Figura 90-6 Infecţia criptococică. Radiografie frontală toracică a unui pacient infectat cu HIV care arată o leziune cavitară solitară în câmpul pulmonar inferior drept. Cultura lichidului de lavaj bronhoalveolar a evidenţiat Cryptococcus neoformans. La pacienţii infectaţi cu HIV, boala criptococică se poate prezenta cu o gamă largă de rezultate radiografice toracice, inclusiv o radiografie toracică normală. (Din Stansell JD: Fungal disease in HIV-infected persons: cryptococcosis, histoplasmosis, and coccidioidomycosis. J Thorac Imaging 6:28-35, 1991.)

efuziune,204 şi pneumotorax.205 În cele din urmă, pneumonia criptococică se poate prezenta şi cu o radiografie toracică normală; în revizuirea de către Meyohas şi asociaţii200, de exemplu, rezultatele radiografiilor au fost normale în 11% din cele 92 de cazuri.

Diagnostic. Diagnosticul infecţiei criptococice începe cu testul CRAG. Testul poate fi efectuat pe ser, lichid cefalorahidian, urină, lichid BAL206 sau lichid pleural. Testul CRAG seric este sensibil şi specific pentru criptococcemie. Un test CRAG seric negativ exclude practic diagnosticul de meningită criptococică, dar poate fi observat în unele

cazuri de criptococoză pulmonară izolată. Un test CRAG seric pozitiv ar trebui să determine o evaluare pentru boala diseminată, în special meningită, dar rezultate fals pozitive pot fi observate în prezența factorului reumatoid sau a infecției cu ciuperca Trichosporon asahii (fostă T. beigelii) sau cu bacterii din genurile Stomatococcus sau Capnocytophaga. După cum sa menționat, un CRAG pozitiv poate fi găsit uneori la indivizi fără dovezi clinice de boală. Hemoculturile fungice sunt specifice și trebuie obținute ca parte a evaluării diagnostice. Noile leziuni cutanate pot fi semne de diseminare, iar apariția lor bruscă ar trebui să determine luarea în considerare pentru biopsie.

Diagnosticul de criptococoză pulmonară se stabileşte de obicei prin cultura de spută sau de lichid BAL şi ocazional de lichid pleural. Specimenele din TBB și biopsia pleurală pot fi, de asemenea, diagnostice. Batungwanayo și colegii197 au descoperit că BAL a diagnosticat 27 din 33 de cazuri (sensibilitate 82%) de pneumonie criptococică în comparație cu TBB, care a diagnosticat 10 din 21 de cazuri (sensibilitate 48%). În unele cazuri, culturile sunt negative, dar un test BAL sau CRAG al lichidului pleural

poate stabili diagnosticul.200 Alternativ, deoarece tratamentul este identic, diagnosticul de pneumonie poate fi dedus în prezența bolii criptococice diseminate (de exemplu, meningită) și a unei prezentări radiografice compatibile. Cu toate acestea, trebuie avută precauție cu această abordare, deoarece alte infecții oportuniste, cum ar fi PCP, pot fi prezente concomitent şi pot demonstra rezultate radiografice identice.

Tratament. Spre deosebire de meningita criptococică, nu există studii controlate randomizate pentru pacienții infectați cu HIV care se prezintă cu pneumonie criptococică izolată sau cu pneumonie criptococică și meningită concomitentă.207 Unele autorități ar trata pneumonia criptococică izolată de severitate ușoară cu fluconazol în monoterapie (400 mg TAR) zilnic în combinație cu 1 2 2 20 de luni eficace; totuși, pacienții cu pneumonie criptococică semnificativă din punct de vedere clinic trebuie considerați cu risc crescut de deteriorare precoce și tratați în mod similar celor cu boală diseminată, utilizând formula lipidică a amfotericinei B (3 până la 4 mg/kg/zi) în combinație cu flucitozină timp de cel puțin 2 săptămâni. finalizați un curs de cel puțin 8 săptămâni. Apoi, pacientul trebuie menținut cu fluconazol (200 mg pe zi) pentru a finaliza cel puțin 12 luni de terapie cu azoli. Ca și la pacienții cu tuberculoză sau PCP, IRIS se poate dezvolta la pacienții infectați cu HIV cu criptococoză care încep terapia dual pentru C. neoformans și infecția cu HIV.209 Pacienții care au avut meningită criptococică pot prezenta meningită aseptică și au presiune intracraniană crescută. În plus, pacienții cu pneumonie criptococică și noduli pe radiografie toracică pot dezvolta cavitația nodulilor lor sau o nouă adenopatie intratoracică.209

Prevenirea. Nu există recomandări specifice privind evitarea expunerii sau chimioprofilaxia pentru C. neoformans (de exemplu, fluconazol).208 În plus, screening-ul de rutină a persoanelor asimptomatice cu testul CRAG seric nu este recomandat.

Histoplasma capsulatum

Histoplasmoza este o boală cauzată de ciuperca dimorfă H. capsulatum. Ciuperca se găseşte pe toate continentele, cu excepţia Antarcticii, dar este cea mai endemică în America de Nord şi în bazinul Caraibelor.184,210 Cea mai mare concentraţie se găseşte în văile Mississippi, Ohio şi St. Lawrence River. În aceste zone, ciuperca există în micromedii legate de îmbogăţirea solului cu excremente de pasăre sau de lilieci, ceea ce ajută la promovarea sporulării. În sol, ciuperca există sub formă micelială producând spori asexuaţi, macroconidiile şi microconidiile tuberculate caracteristice. Microconidiile sunt uşor aerosolizate atunci când sunt perturbate, iar inhalarea duce la infecţie pulmonară primară care este de obicei silentioasă clinic.

Odată depus în alveole, H. capsulatum se transformă în forma sa de drojdie (sau parazită) şi se dezvoltă o zonă de pneumonită. În această perioadă înainte de a se dezvolta imunitatea mediată celular, organismul se răspândeşte la ganglionii limfatici regionali şi la organele reticuloendoteliale. La două până la 3 săptămâni după expunere, la aproximativ 40% dintre persoanele imunocompetente se dezvoltă un sindrom asemănător gripei cu febră, frisoane, mialgii, tuse neproductivă şi dureri în piept. După cum sa subliniat în capitolul 37, 99% dintre aceste cazuri se rezolvă spontan odată cu dezvoltarea imunităţii specifice mediate de celule. În contrast, histoplasmoza diseminată progresivă se dezvoltă la persoanele infectate cu HIV şi la alte persoane lipsite de imunitate mediată celular. Deşi majoritatea cazurilor de histoplasmoză asociată HIV par să rezulte din expunerea de novo, boala se poate reactiva. Aceste cazuri explică histoplasmoza observată în zone neendemice precum San Francisco sau New York.211

Caracteristici clinice. Deşi portalul de intrare este plămânul, la persoanele infectate cu HIV, histoplasmoza se prezintă cel mai adesea ca o boală emasiva febrilă cu infecţie diseminată. Într-o serie mare de 72 de pacienţi infectaţi cu HIV cu histoplasmoză diseminată, 69 de pacienţi (96%) s-au prezentat cu febră şi scădere în greutate; în aproximativ 10% din cazuri, prezentarea a fost dramatică cu un sindrom asemănător sepsisului asociat cu hipotensiune arterială, insuficienţă respiratorie, insuficienţă hepatică şi renală şi coagulopatie.212 Prognosticul la aceşti pacienţi este prost. Afecţiuni respiratorii la prezentare, în special tuse şi dispnee, sunt întâlnite la pacienţii care sunt susceptibili de a avea radiografii toracice anormale.212,213.

Numărul de limfocite CD4+. Cele mai multe cazuri de histoplasmoză diseminată sunt observate la pacienţii cu un număr de limfocite CD4+ mai mic de 100 de celule/pL şi adesea mai puţin de 50 de celule/pL. Boala respiratorie izolată este mai probabilă la pacienţii cu un număr de celule CD4+ mai mare de 300 celule/pL.29 Constatările frecvente de laborator includ anemie, leucopenie, trombocitopenie şi creşteri ale testelor funcţiei hepatice. Au fost de asemenea raportate creşteri ale LDH seric şi ale feritinei serice, adesea pronunţate.29,210.

Imagistica. Histoplasmoza diseminată se prezintă cu o radiografie toracică normală în 35% până la 55% din cazuri.199,212,214 La pacienţii cu constatări anormale, cele

mai frecvente sunt opacităţile reticulare difuze, grosiere sau reticulonodulare, aşa cum se arată în Figura 90-7. Ocazional, sunt prezente opacităţi alveolare199; opacităţile focale sunt mai puţin frecvente şi se observă în 7% până la 11% din cazuri.213 Adenopatia hilară şi mediastinală şi granuloamele calcificate sunt întâlnite fiecare la mai puţin de 5% dintre pacienţi, atestând incidenţa scăzută a bolii de reactivare.212.

Diagnostic. Evaluarea histoplasmozei începe cu testul antigen histoplasmatic, care este o metodă sensibilă pentru diagnosticarea rapidă a bolii.29 Testul antigen poate fi efectuat pe urină, ser, lichid cefalorahidian sau lichid BAL. Performanţa noului test cantitativ al antigenului histoplasmatic este excelentă; la pacienţii cu SIDA cu histoplasmoză diseminată, antigenul a fost detectat în urină a 100% şi în serul a 92% dintre pacienţi.215 În boala pulmonară cronică izolată, testarea antigenului seric sau urinar este mai puţin sensibilă.29 La pacienţii cu afectare pulmonară, testarea antigenului lichidului BAL combinată cu testarea antigenă a lichidului BAL combinată cu testul de citopatologie sau evaluarea sensibilităţii urinei poate creşte diagnosticul şi diagnosticul seric. de boală.29,216 Odată cu terapia de succes, valorile antigenului scad şi, în timpul recăderilor, valorile antigenului cresc; astfel, modificările valorilor antigenului pot fi utile pentru evaluarea răspunsului la terapie şi pentru evaluare

Figura 90-7 Infecţie fungică diseminată. Prim-plan radiografic frontal al pieptului al plămânului mijlociu stâng al unui pacient infectat cu HIV, care arată un model reticulonodular mediu până la grosier caracteristic bolii fungice diseminate. (Din Stansell JD: Fungal disease in HIV-infected persons: cryptococcosis, histoplasmosis, and coccidioidomycosis. J Thorac Imaging 6:28-35, 1991.)

posibilă recidivă.217 Un test de antigen histoplasmatic persistent pozitiv indică continuarea bolii şi justifică continuarea terapiei. Rezultate fals pozitive ale testelor cu antigen histoplasmatic au fost observate la pacienţii cu alte boli fungice diseminate (blastomicoză, coccidioidomicoză, paracoccidioidomicoză şi penicilioză şi, rar, cu aspergiloză), dar astfel de rezultate nu au fost descrise la pacienţii cu criptococoză sau candidoză. Histoplasma poate fi cultivată şi din locurile implicate, deşi rezultatele pot să nu fie disponibile timp de câteva săptămâni. Hemoculturile fungice sunt specifice şi trebuie obţinute ca parte a evaluării diagnostice. Wheat şi colegii212 au raportat că hemoculturile fungice au fost pozitive în 65 din cele 72 de cazuri (90%). Ocazional, frotiul de sânge periferic dezvăluie drojdie intracelulară. Alte surse potenţiale de diagnostic includ măduva osoasă, ganglionii limfatici şi pielea. Testele serologice sunt în general mai puţin utile la cei cu boală diseminată, dar pot fi utile la pacienţii care sunt imunocompromişi mai puţin sever cu boală pulmonară izolată.29

Tratament. O formulare lipidică a amfotericinei B este tratamentul de elecţie pentru pacienţii infectaţi cu HIV cu histoplasmoză diseminată moderată până la severă, în timp ce itraconazolul este o alternativă pentru pacienţii cu boală uşoară.29 Tratamentul cu amfotericină B trebuie continuat timp de cel puţin 2 săptămâni sau până când pacientul se îmbunătăţeşte clinic, moment în care pacientul poate fi schimbat cel puţin la o cursă completă12. Pacienţii cu boală pulmonară izolată şi număr de celule CD4+ mai mare de 300 de celule/pL trebuie trataţi în mod similar ca şi pentru pacienţii non-infectaţi cu HIV (Capitolul 37).

Prevenirea expunerii. În zonele endemice pentru H. capsulatum, pacienţii infectaţi cu HIV, în special cei cu un număr de limfocite CD4+ mai mic de 150 de celule/pL, ar trebui să evite activităţile care ar putea creşte expunerea lor, inclusiv curăţarea cotelor de găini, deranjarea solului nativ de sub locurile de adăpostire a păsărilor, curăţarea, remodelarea sau demolarea peşterilor vechi de clădiri29.

Prevenirea Bolilor. Nu se recomandă testarea serologică de rutină, chiar şi în zonele cu histoplasmoză-endemică. Itraconazolul pentru profilaxia primară cu H. capsulatum poate fi luat în considerare la cei care au un număr de limfocite CD4+ mai mic de 150 celule/pL şi care sunt expuşi unui risc crescut din cauza ocupaţiei sau care trăiesc în regiuni hiperendemice.29

Coccidioides immitis

Coccidioidomicoza este cauzată de ciupercile dimorfe, care locuiesc în sol, C. immitis şi Coccidioides posadasii. După cum este descris în Capitolul 3 7, principala manifestare a coccidioidomicozei este o boală uşoară asemănătoare gripei, adesea nediagnosticată, de la care majoritatea persoanelor sănătoase anterior se recuperează spontan. Boala pulmonară cronică se manifestă la aproximativ 5% dintre persoanele infectate şi boala diseminată la şi mai puţine. Manifestările coccidioidomicozei la persoanele infectate cu HIV includ pneumonia focală sau difuză, boala cutanată, meningita, afectarea ficatului sau a ganglionilor limfatici sau boala diseminată care poate fi fatală. Ciuperca este endemică în regiunile semiaride ale Americii de Nord, în special în sud-vestul Statelor Unite (California centrală, sudul Arizona, sudul New Mexico şi vestul Texasului) şi, de asemenea, în nordul Mexicului.184.218 Valea San Joaquin din sudul Californiei şi sudul Arizona sunt zone hiperendemice.218 Coccidioides se găseşte, în special, în America de Sud. În sol, ciuperca există sub formă micelială cu artrospori caracteristici. Când solul este perturbat, cei câţiva artrospori cu diametrul micrometric, care au dimensiunea potrivită pentru depunerea în căile respiratorii distale şi alveolele după inhalare, devin în aer. După depunerea în plămâni, artrosporii se transformă în sferule care pot dezvolta câteva sute de endospori. Ruptura sferulelor permite diseminarea pe scară largă a endosporilor, care apoi formează sferule suplimentare, replicând ciclul. Deşi majoritatea cazurilor de coccidioidomicoză asociată HIV par să rezulte din inhalarea de novo, boala se poate reactiva.

Caracteristici clinice. Prezentarea clinică este adesea nespecifică; febra şi frisoanele (68%), transpiraţiile nocturne (36%) şi pierderea în greutate (50%) sunt toate

comune.219 Deşi portalul de intrare este plămânul, coccidioidomicoza se poate prezenta cu boală diseminată şi meningită. Alte locuri frecvent implicate includ pielea, ganglionii limfatici, ficatul şi sistemul osos. Într-un studiu, 42% dintre pacienţii infectaţi cu HIV cu coccidioidomicoză au prezentat boală diseminată; total, 25% dintre pacienţii din această serie au murit.220 Focal

Numărul de limfocite CD4+. Cele mai multe cazuri de coccidioidomicoză diseminată sunt observate la pacienţii cu un număr de limfocite CD4+ mai mic de 100 celule/pL şi adesea mai puţin de 50 celule/pL.219,220 Pneumonia focală este mai frecventă când numărul de celule CD4+ este mai mare de 250 celule/pL.29 coccidioidomicoza.

Imagistica. Într-o serie de 91 de pacienţi infectaţi cu HIV cu coccidioidomicoză, opacităţi reticulonodulare difuze (vezi Fig. 3 7-5) au fost observate la 65%; opacităţile focale au fost mai puţin frecvente, în 14% din cazuri, şi constau din opacităţi focale, noduli unici sau multipli şi cavităţi.219 Se poate observa un model miliar (eFig. 90-26). Au fost raportate revărsat pleural şi adenopatie hilară, precum şi radiografii toracice normale.

Diagnostic. Testele serologice sunt utile în evaluarea suspiciunii de coccidioidomicoză. Mai multe studii au descoperit o sensibilitate de 80% până la 90% a testelor de fixare a complementului şi de precipitare în tub.221 Sensibilitatea imunotestelor legate de enzime poate fi mai mare, dar poate fi mai puţin specifică. Titrurile fals negative apar de obicei la cei mai sever imunocompromişi pacienţi cu boală pulmonară difuză; la cei cu teste pozitive, titrul a părut să reflecte activitatea bolii şi s-a dovedit util pentru monitorizarea răspunsului la terapie.222 A fost dezvoltat un test antigen urinar şi seric specific coccidioidelor şi este util pentru diagnosticarea cazurilor severe de coccidioidomicoză; cu toate acestea, alte ciuperci endemice, inclusiv Histoplasma sau Blastomyces, pot reacţiona încrucişat.223,224.

Un diagnostic definitiv poate fi stabilit prin izolarea şi identificarea ciupercii prin cultură sau identificarea sferulelor gigantice patognomonice în preparate citologice sau histologice. În cazurile de suspiciune de coccidioidomicoză, este esenţial să se alerteze laboratorul de microbiologie, astfel încât să poată fi implementate măsuri de precauţie adecvate pentru a preveni transmiterea în laborator. Examenul direct şi cultura sputei, lichidului BAL sau TBB pot stabili diagnosticul de coccidioidomicoză pulmonară la pacienţii infectaţi cu HIV. Singh şi asociaţii219 au descoperit că cultura sputei în 13 din 19 cazuri (68%) şi citologia în 8 din 11 cazuri (73%) au avut un randament ridicat. Cultura fluidică BAL a diagnosticat 29 din 42 de cazuri (69%), iar citologia fluidă BAL a diagnosticat 32 din 48 cazuri (67%); în plus, cultura TBB a diagnosticat 8 din 10 cazuri (80%), iar histologia biopsiei a diagnosticat toate cele 14 cazuri (100%).

Tratament. Fie amfotericina B, fie o formulare lipidică a amfotericinei B este tratamentul de elecţie pentru pacienţii infectaţi cu HIV cu coccidioidomicoză pulmonară severă (adică difuză) sau diseminată.29 Tratamentul cu amfotericină B trebuie continuat până când pacientul este îmbunătăţit clinic, moment în care

pacientul poate fi trecut la fluconazol sau itraconazol. Monitorizarea titrurilor de anticorpi de fixare a complementului la fiecare 12 săptămâni poate fi utilă pentru a evalua răspunsul la terapie.29 La pacienţii cu infecţie uşoară din punct de vedere clinic, cum ar fi pneumonia focală, fluconazolul sau itraconazolul pot fi utilizate pe tot parcursul29. fluconazolul sau itraconazolul trebuie continuat după terminarea tratamentului iniţial, în special la cei cu afectare meningeală, deoarece riscul de recidivă este mare.29 La pacienţii care au avut pneumonie coccidioidală focală şi care au avut un răspuns susţinut la TAR cu un număr de limfocite CD4+ mai mare de 250 celule/pL, dar terapia radiografică poate fi întreruptă periodic şi după luni de supraveghere12. se recomandă serologia coccidioides.29

Prevenirea expunerii. În zonele endemice pentru C. immitis, persoanele infectate cu HIV ar trebui să evite activităţile care pot creşte expunerea lor, cum ar fi vizitele la construcţii sau alte locaţii în care solul este perturbat.

Prevenirea Bolilor. Testarea serologică de rutină este rezonabilă numai în zonele endemice. Tratamentul preventiv pentru persoanele care locuiesc sau care au călătorit într-o zonă endemică este recomandat numai dacă rezultatul testului serologic este nou pozitiv şi numărul de limfocite CD4+ este mai mic de 250 celule/pL.29

Specia Aspergillus

Speciile de Aspergillus se găsesc în întreaga lume, iar expunerea este universală. Cu toate acestea, boala nu este frecventă decât dacă numărul sau funcţia fagocitelor este redusă.226 În prezent, au fost identificate mai mult de 180 de specii din genul Aspergillus. Cu toate acestea, Aspergillus fumigatus este cea mai frecventă specie care cauzează boli şi reprezintă aproximativ 90% din cazurile de aspergiloză invazivă. Deşi aspergiloza invazivă este o complicaţie bine documentată a diferitelor tulburări imunosupresoare, în special la pacienţii cu malignitate hematologică sau transplant de organe, este o problemă mai puţin frecventă la pacienţii cu boală HIV. Factorii de risc pentru dezvoltarea aspergilozei, alţii decât imunosupresia indusă de HIV, au inclus utilizarea de corticosteroizi, neutropenia, consumul de marijuana şi medicamentele antimicrobiene cu spectru larg.227 În era ART, incidenţa aspergilozei invazive a scăzut şi mai mult. Holding şi colegii de muncă228 au raportat o incidenţă a aspergilozei de 3,5 cazuri la 1000 de persoane-ani în rândul persoanelor infectate cu HIV înscrise în studiul CDC privind spectrul bolilor HIV pentru adulţi şi adolescenţi.

Caracteristici clinice. Întregul spectru al bolilor pulmonare asociate cu Aspergillus (Capitolul 38) a fost observat la persoanele infectate cu HIV, de la colonizarea tractului respirator sau a unei cavităţi preexistente, la traheobronşită sau aspergiloza bronşică obstructivă, până la aspergiloza invazivă, de departe cea mai severă manifestare. Numărul de limfocite CD4+ mai mic de 100 celule/pL, factorii de risc clasici pentru boală se referă mai mult la numărul şi funcţia fagocitelor (după cum este determinată de neutropenie şi/sau monocitopenie şi utilizarea de

corticosteroizi sau antibiotice cu spectru larg) decât de numărul absolut de limfocite CD4+. Pacienţii cu aspergiloză prezintă de obicei febră, tuse, dispnee şi ocazional dureri toracice pleuritice. Hemoptizia este o altă caracteristică de prezentare. Rezultatele imagistice sunt variabile şi includ opacităţi unilaterale sau bilaterale, leziuni cavitare (eFigurile 90-27 şi 90-28), opacităţi nodulare (vezi eFig. 90-28) şi pleurale şi revărsate pleurale.232

Diagnostic. Diagnosticul definitiv al aspergilozei necesită atât demonstrarea invaziei tisulare, cât şi izolarea organismului prin cultură. Nici sputa şi nici BAL nu sunt suficiente. Numai microscopia nu poate distinge speciile Aspergillus de speciile Fusarium sau Pseudallescheria. Rezultatele TBB sunt de obicei negative, dar probele din spută, lichid BAL sau aspirate percutanate sunt adesea pozitive la cultură. Absenţa dovezilor histologice a invaziei tisulare este întotdeauna oarecum îngrijorătoare, mai ales în încercarea de a distinge boala invazivă de posibila colonizare a căilor respiratorii deteriorate. Izolarea repetată a ciupercii în număr mare cu un cadru clinic compatibil face diagnosticul mai sustenabil.

Testarea antigenului galactomanan pe probe de ser sau BAL este utilă în diagnosticul aspergilozei pulmonare invazive la alţi pacienţi imunocompromişi (vezi şi capitolele 17 şi 38),233, deşi performanţa sa nu a fost evaluată prospectiv la pacienţii infectaţi cu HIV cu suspiciune de aspergiloză. Câteva alte ciuperci, inclusiv Histoplasma şi Blastomyces, pot reacţiona încrucişat.234

Tratament. În comparaţie cu ciupercile discutate anterior, există relativ puţină experienţă în tratarea aspergilozei la pacienţii infectaţi cu HIV.226 Voriconazolul este terapia recomandată de primă linie.29 Agenţii alternativi includ amfotericina, caspofunginul şi posaconazolul. Interacţiunile cu medicamentele ART trebuie luate în considerare deoarece azolii antifungici inhibă sistemul citocromului P450. Chiar şi cu instituţia promptă a terapiei, prognosticul este prost, în mare parte pentru că aspergiloza este aproape întotdeauna o complicaţie târzie a bolii HIV avansate.

Prevenirea expunerii. Având în vedere natura omniprezentă a speciilor Aspergillus, este imposibil să se prevină expunerea la organism. Cu toate acestea, pacienţii cu boală HIV avansată ar trebui să evite activităţile care pot creşte expunerea lor, inclusiv să se afle în apropierea vegetaţiei în descompunere (de exemplu, compost) şi a solului.

Prevenirea Bolilor. Nu există recomandări specifice privind chimioprofilaxia pentru speciile Aspergillus.29

Blastomyces dermatitidis

Blastomicoza este o boală cauzată de ciuperca endemică, dimorfă Blastomyces dermatitidis. Blastomicoza este co-endemică cu histoplasmoza în mare parte din centrul Statelor Unite (Capitolul 37), dar este mai puţin frecventă decât histoplasmoza şi rapoartele de blastomicoză asociată HIV sunt rare.235,236.

Caracteristici clinice. Cea mai mare serie de cazuri a raportat 15 cazuri de blastomicoză asociată HIV; toţi pacienţii, cu excepţia unui singur, aveau un număr de limfocite CD4+ mai mic de 200 celule/pL.235 Autorii au remarcat două modele distincte de boală: un grup de pacienţi avea o boală limitată clinic la sistemul respirator, în timp ce celălalt grup prezenta blastomicoză diseminată, care implică în mod obişnuit mai multe sisteme de organe, inclusiv plămânii. Unsprezece din 15 pacienţi (73%) au avut radiografii toracice anormale, cu boală interstiţială difuză sau miliară (55%) fiind cea mai frecventă constatare radiografică. Diagnosticul definitiv necesită creşterea B. dermatitidis, deşi vizualizarea formei caracteristice de drojdie în devenire este puternic sugestivă şi, prin urmare, justifică terapia antifungică în aşteptarea rezultatelor culturii.

Tratament. Amfotericina B intravenoasă este tratamentul de elecţie pentru pacienţii infectaţi cu HIV cu boală severă.235,236 Tratamentul cu amfotericină B trebuie continuat până când există o îmbunătăţire clinică; pacienţii pot fi apoi trecuţi la terapia de întreţinere cu itraconazol oral timp de cel puţin 12 luni, cu itraconazol continuat pe termen nelimitat pentru pacienţii cu SIDA fără reconstituire imună.237 Cu instituirea promptă a terapiei, majoritatea pacienţilor cu boală limitată la plămâni răspund bine; în schimb, pacienţii cu boală diseminată se descurcă slab (40% mortalitate în 30 de zile).235

Penicillium marneffei

Penicilioza este o boală cauzată de P marneffei, o ciupercă dimorfă, care locuieşte în sol. P marneffei este endemic în ţările din sud-estul Asiei şi, în nordul Thailandei, este a treia cea mai frecventă infecţie oportunistă (după tuberculoză şi criptococoză) la pacienţii infectaţi cu HIV cu SIDA, reprezentând 15% până la 20% din toate bolile legate de SIDA.238,239. infecţia se dobândeşte probabil prin inhalare.

Caracteristici clinice. Cele mai multe cazuri de penicilioză sunt observate la pacienţii cu un număr de limfocite CD4+ mai mic de 100 celule/pL. Prezentarea clinică este adesea confundată cu tuberculoză, criptococoză sau histoplasmoză. Cele mai frecvente simptome includ febră, scădere în greutate, tuse şi leziuni cutanate papulare generalizate, de obicei cu ombilicaţie centrală.240 Simptomele sunt adesea prezente timp de săptămâni. Pe lângă constatările cutanate, examenul fizic evidenţiază adesea limfadenopatie periferică şi hepatomegalie. Anemia este o constatare proeminentă de laborator.

Diagnostic. P. marneffei este cel mai frecvent o boală diseminată la pacienţii infectaţi cu HIV, iar diagnosticul se face de obicei prin hemoculturi fungice. Alte locuri implicate includ pielea, ganglionii limfatici, măduva osoasă şi plămânii. Spre deosebire de alte specii de Penicillium care cauzează boli la oameni, P. marneffei se transformă într-o formă de drojdie în gazda sa, iar macrofagele încărcate de drojdie pot fi adesea observate în sângele periferic, aspiratele de măduvă osoasă şi preparatele de atingere din biopsiile tisulare.

Tratament. Amfotericina B, urmată de itraconazol, este tratamentul standard pentru P. marneffei.29 Formele uşoare de boală pot fi tratate iniţial cu itraconazol. Durata tratamentului cu amfotericină B este de 2 săptămâni, urmate de încă 10 săptămâni de itraconazol. Se raportează că acest regim are o rată de răspuns mai mare de 97% pentru infecţia diseminată cu P marneffei.241 Voriconazolul este un medicament alternativ pentru tratamentul primar.29 Fără profilaxie secundară, majoritatea pacienţilor vor suferi o recidivă în decurs de 6 până la 12 luni. Profilaxia secundară poate fi întreruptă la pacienţii care au început tratamentul cu TAR şi au un număr susţinut de limfocite CD4+ mai mult de 100 celule/pL timp de mai mult de 6 luni.29

Prevenirea expunerii. Având în vedere asocierea puternică cu expunerea solului, în special în timpul sezonului ploios, pacienţii infectaţi cu HIV care trăiesc în zone endemice ar trebui să evite activităţile care pot creşte expunerea lor. Orientările actuale ale CDC, NIH şi HIVMA/IDSA sugerează ca pacienţii infectaţi cu HIV să evite vizitarea zonelor endemice, dacă este posibil.29

Prevenirea Bolilor. Itraconazolul este recomandat ca profilaxie primară împotriva P marneffei pentru subiecţii din zone endemice care au un număr de celule CD4+ mai mic de 100 celule/pL.29,242 Fluconazolul este o alternativă de linia a doua.

Specia Candida

În ciuda frecvenţei ridicate a candidozei mucocutanate la pacienţii infectaţi cu HIV, candidoza pulmonară este clar mai puţin frecventă şi este rar diagnosticată în timpul vieţii.243 Din cauza numărului mic de cazuri documentate de candidoză pulmonară, nici caracteristicile clinice, nici tratamentul nu sunt bine stabilite. Invazia tisulară trebuie demonstrată prin biopsie pentru un diagnostic convingător; simpla identificare a ciupercii în secreţiile respiratorii numai prin cultură este insuficientă.

VIRUSURI

Se ştie că mulţi virusuri cauzează boli pulmonare la persoanele imunodeprimate; cu toate acestea, numai CMV este considerat un agent potenţial important al bolii pulmonare la persoanele infectate cu HIV.

Citomegalovirus

CMV, un virus ADN dublu catenar din familia Herpesvirusului, este descris în Capitolul 32. Riscul de expunere la CMV creşte odată cu vârsta, iar dovezile infecţiei cu CMV sunt extrem de frecvente la persoanele sănătoase. La pacienţii infectaţi cu HIV, se crede că boala CMV rezultă în principal din reactivarea infecţiei latente; cu toate acestea, boala a fost documentată din infecţia de novo la primitorii de organe solide, măduvă osoasă şi sânge, ceea ce ridică posibilitatea ca o nouă infecţie sau suprainfectie din surse exogene să poată apărea şi la persoanele infectate cu HIV. Deşi este în mod clar sursa unor afecţiuni patologice semnificative în retină, tractul gastrointestinal şi sistemul nervos, rolul CMV în producerea bolii pulmonare la persoanele infectate cu HIV este deschis la îndoială. Mulţi

consideră acest virus omniprezent un „pasager” mai degrabă decât un agent patogen în majoritatea cazurilor. Cu toate acestea, există, de asemenea, cazuri clare în care boala pulmonară documentată rezultă din CMV.

Caracteristici clinice. Retinita şi bolile gastrointestinale sunt cele mai frecvente două forme de boală CMV asociată HIV. CMV este un izolat frecvent din lichidul BAL al pacienţilor cu imunosupresie avansată care sunt supuşi evaluării pentru infecţii oportuniste, în special Pneumocystis. Deoarece CMV este eliminat în secreţiile respiratorii, simpla sa prezenţă în lichidul BAL nu poate fi interpretată ca diagnostic al bolii pulmonare CMV. Când se descoperă infecţia pulmonară dublă, tratamentul îndreptat împotriva bolii coexistente şi nu împotriva CMV duce de obicei la rezoluţie clinică244; totuşi, uneori, CMV provoacă boli pulmonare, iar provocarea pentru clinicieni este să recunoască aceste cazuri.245,246.

Cele mai frecvente simptome ale pneumoniei cu CMV sunt tusea, dispneea şi febra. Într-un studiu realizat de Salomon şi asociaţii246, aceste simptome au fost observate la 94%, 94% şi, respectiv, 89% dintre cei 18 pacienţi raportaţi. Simptomele respiratorii au fost prezente până la 2 săptămâni în 50% şi între 2 şi 4 săptămâni în alte 44%.

Numărul de limfocite CD4+. Cele mai multe cazuri de boală CMV sunt observate la pacienţii cu un număr de limfocite CD4+ mai mic de 50 celule/pL. Într-un studiu pe 18 pacienţi cu pneumonie cu CMV dovedită prin biopsie, numărul mediu de limfocite CD4+ a fost de 4 celule/pL.246 S-a raportat că LDH seric este crescut în pneumonia cu CMV.246

Imagistica. Rezultatele imagistice ale pneumoniei cu CMV variază şi includ opacităţi reticulare sau de sticlă şlefuită, alveolare şi nodulare (eFig. 90-29).246 Pot fi observate şi efuzii pleurale.

Diagnostic. Când se suspectează boala pulmonară cu CMV în combinaţie cu alte boli ale organelor terminale (de exemplu, retinită), terapia cu CMV trebuie iniţiată imediat. CMV este de obicei o boală diseminată şi de obicei implică mai multe sisteme de organe simultan. Tratamentul bolii CMV într-un singur organ tratează toate organele afectate, deşi durata terapiei poate diferi în funcţie de sistemul de organe. Dilema terapeutică este mult mai mare atunci când doar plămânii par a fi afectaţi. Singurul criteriu precis pentru diagnosticul bolii pulmonare CMV este demonstrarea modificărilor citopatice specifice pe scară largă în plămâni. Nici cultura de lichid BAL247, nici incluziunile citopatice pe probele de TBB nu sunt suficiente pentru a pune diagnosticul de pneumonită CMV. Pacienţii suspectaţi de pneumonită cu CMV trebuie să fie supuşi unui examen atent al retinei dilatate, efectuat de un oftalmolog cu experienţă, chiar dacă nu există plângeri oculare.

Tratament. Datele pentru tratamentul pneumoniei cu CMV la pacienţii infectaţi cu HIV sunt limitate. Ganciclovirul sau foscarnetul intravenos este recomandat pentru pneumonita severă.29 Deşi valganciclovirul oral a fost sugerat pentru pneumonita

mai puţin severă, nu există date cu privire la utilizarea sa în acest cadru.29 Cu aceste medicamente, un curs iniţial de terapie de inducţie trebuie continuat până când există o îmbunătăţire clinică; durata terapiei de inducţie pentru pneumonia CMV este totuşi nedeterminată. S-a recomandat un curs de 21 de zile pentru pneumonita CMV izolată. Utilitatea terapiei de întreţinere în prevenirea recăderii pneumoniei CMV este neclară.

Prevenirea expunerii. Pacienţilor infectaţi cu HIV care sunt imunoglobulină G negativ CMV trebuie să li se administreze sânge CMV negativ în cazul în care este necesară o transfuzie.

Prevenirea Bolilor. Boala CMV este cel mai bine prevenită prin menţinerea numărului de limfocite CD4+ mai mare de 100 celule/pL cu ART.29

Alţi Viruşi

Infecţia virală pulmonară simptomatică, alta decât CMV, este mai puţin frecventă. Virusul herpes simplex, deşi este cultivat frecvent din lichidul BAL, este de obicei un contaminant din transportul căilor aeriene superioare. Afectarea căilor respiratorii inferioare este rară la persoanele infectate cu HIV (0,2% până la 4% din cazurile de autopsie) şi pare a fi mai frecventă la alte gazde imunodeprimate. Boala pulmonară cu virus herpes simplex provoacă o pneumonie focală sau o pneumonită interstiţială difuză.248 Pneumoniile focale par să rezulte din răspândirea coniguă a virusului herpes simplex la parenchimul pulmonar şi sunt adesea asociate cu traheobronşită necrozantă, în timp ce pneumoniile interstiţiale difuze par a fi o manifestare a diseminării virusului herpes simplex hematogen. Virusul varicelo-zosterian este o cauză rară a pneumoniei la pacienţii adulţi infectaţi cu HIV.249 ADN-ul virusului Epstein-Barr a fost identificat în probele de biopsie pulmonară ale sugarilor şi copiilor cu pneumonită interstiţială limfocitară, dar rolul precis al virusului în această boală este incert.250

Mortalitatea legată de gripă este crescută la adulţii cu SIDA comparativ cu populaţia generală în studiile care utilizează date din Statele Unite, precum şi din Africa sub-sahariană.251,252 Mortalitatea legată de gripă este scăzută în era ART, dar rămâne mai mare la cei cu SIDA comparativ cu populaţia generală din SUA. Gripa se prezintă în general în mod similar şi are o evoluţie clinică comparabilă la adulţii infectaţi cu HIV ca şi la adulţii neinfectaţi cu HIV. Studiile concentrate asupra gripei H1N1 au confirmat în general aceste constatări, deşi pacienţii infectaţi cu HIV cu boală HIV mai avansată au avut un prognostic mai prost decât cei cu HIV bine controlat.253-258 Se recomandă iniţierea promptă a terapiei antivirale îndreptate împotriva gripei la pacienţii infectaţi cu HIV cu boală suspectată sau confirmată. Toate persoanele infectate cu HIV ar trebui să primească anual vaccinul antigripal inactivat.29

PARAZITI

Dintre paraziţii clasici unicelulari şi multicelulari care afectează oamenii altfel sănătoşi (Capitolul 39), câţiva provoacă şi boli pulmonare la gazdele infectate cu HIV. Dintre acestea, T. gondii este cea mai frecventă.

Toxoplasma gondii

Toxoplasmoza este o zoonoză cauzată de protozoarul intracelular T gondii, cu pisicile domestice drept gazdă definitivă, dar cu un rezervor infecţios care cuprinde toate animalele. Infecţia se transmite la om atunci când se consumă carne crudă sau insuficient gătită care conţine T. gondii. Fecalele de pisici domestice în cutii de gunoi reprezintă o sursă suplimentară de potenţială infecţie cu T gondii. Infecţia se poate transmite vertical de la mamă la făt. La pacienţii infectaţi cu HIV, majoritatea cazurilor de toxoplasmoză rezultă din reactivarea infecţiei cronice, latente. Astfel, cheile pentru prevenirea toxoplasmozei sunt prevenirea expunerii pentru cei încă neinfectaţi şi profilaxia pentru cei deja seropozitivi. Seroprevalenţa anticorpilor Toxoplasma variază. În Statele Unite, seroprevalenţa este de 10% până la 50%, în timp ce în Europa de Vest, seroprevalenţa poate fi de până la 90%.

Caracteristici clinice. Complicaţiile sistemului nervos central ale T. gondii sunt bine recunoscute în boala HIV şi includ encefalita, precum şi abcesul cerebral focal. Afectarea pulmonară este neobişnuită, dar este observată la pacienţii cu sistem nervos central sau boală diseminată, se poate prezenta ca pneumonie izolată şi rareori poate fi asociată cu sindromul de detresă respiratorie acută.259-261.

Numărul de limfocite CD4+. Toxoplasmoza se prezintă la nivelul inferior al numărului de limfocite CD4+. Într-un studiu amplu pe 64 de pacienţi cu toxoplasmoză pulmonară, efectuat în Franţa, numărul mediu de limfocite CD4+ (± abatere standard [SD]) a fost de 40 (±75) celule/pL.260

Imagistica. Radiografia toracică evidenţiază de obicei opacităţi bilaterale, fie într-un model reticulonodular fin care nu poate fi distins de PCP, fie într-un model nodular grosier similar cu cel observat în tuberculoză sau pneumonii fungice.262 Pot fi observate revărsări pleurale şi au fost descrise şi o varietate de alte constatări radiografice.263.

Diagnostic. Diagnosticul de toxoplasmoză pulmonară se stabileşte de obicei prin bronhoscopie şi studiul lichidului BAL. Într-o analiză, examinarea lichidului BAL a fost diagnostică la 16 din 17 pacienţi imunocompromişi cu boală pulmonară.263

Tratament. Tratamentul pentru toxoplasmoza pulmonară este identic cu cel pentru toxoplasmoza sistemului nervos central. Tratamentul de primă linie este sulfadiazină plus pirimetamina cu leucovorină pentru a scădea probabilitatea de toxicităţi hematologice asociate cu pirimetamina.29 Regimul alternativ preferat este clindamicină plus pirimetamina cu leucovorin.29

Prevenirea expunerii. Persoanele cu anticorpi Toxoplasma negativi trebuie instruite să evite sursele potenţiale de infecţie.

Prevenirea Bolilor. Persoanele infectate cu HIV trebuie testate pentru anticorpii T gondii; Pacienţii cu anticorpi seronegativi trebuie re-testaţi dacă numărul lor de limfocite CD4+ scade sub 100 celule/pL. Pacienţii seropozitivi cu toxoplasmă primesc profilaxie primară odată ce numărul lor de limfocite CD4+ scade sub 100 de celule/pL.29 Ca aspect practic, acest lucru este adesea realizat atunci când numărul de limfocite CD4+ ajunge la 200 de celule/pL sau mai puţin, deoarece profilaxia de elecţie este, de asemenea, profilaxia de elecţie (TMP-SMX). Pentru pacienţii care sunt intoleranţi la TMP-SMX, dapsona plus pirimetamină/leucovorin sau atovaquone cu sau fără pirimetamina/leucovorin) pot fi, de asemenea, utilizate.29 Profilaxia T gondii primară şi secundară poate fi întreruptă la persoanele infectate cu HIV care au avut tratament antiretroviral care au înregistrat o creştere a numărului de limfocite CD20+ până la o creştere mai mare decât a limfocitelor. celule/pL timp de cel puţin 3 până la 6 luni.29

Alţi paraziţi

În general, infecţiile cu helminţi pulmonari sunt mai puţin frecvente la persoanele infectate cu HIV.264,265 Au fost raportate atât criptosporidioza pulmonară, cât şi microsporidioza pulmonară la pacienţii infectaţi cu HIV cu boală intestinală concomitentă.266 În aceste cazuri, aspiraţia din tractul gastrointestinal pare a fi cea mai probabilă cale de infecţie pulmonară. Ocazional, pacienţii s-au prezentat cu boală diseminată, crescând probabilitatea de răspândire hematogenă. Cele mai frecvente simptome respiratorii sunt tusea, dispneea şi durerea pleuritică în piept. O analiză a constatat că aceste simptome au fost prezente la 77%, 58% şi, respectiv, 33% dintre pacienţii cu boală pulmonară criptosporidală.266 Diagnosticul de boală pulmonară Strongyloides stercoralis (eFig. 90-30) poate fi făcut fie prin studiul sputei, fie prin bronhoscopie. pacienţi,269 dar nu pare a fi o complicaţie importantă asociată HIV, chiar şi în ţările în care parazitul este endemic.270

TULBURĂRI NEINFECŢIOASE

Evaluarea complicaţiilor respiratorii se concentrează, de obicei, pe diagnosticul infecţiilor oportuniste asociate cu HIV datorită frecvenţei acestora, a necesităţii unei terapii prompte şi, în cazul tuberculozei, a preocupării pentru transmiterea la alte persoane, atât infectate cu HIV, cât şi neinfectate cu HIV. Pe măsură ce tot mai mulţi oameni trăiesc cu HIV/SIDA şi trăiesc mai mult cu ART eficient, complicaţiile neinfecţioase şi bolile comorbide în rândul acestor pacienţi seropozitivi au crescut în frecvenţă.271 În plus faţă de un risc crescut de boli infecţioase, pacienţii infectaţi cu HIV par să aibă un risc crescut pentru o serie de boli pulmonare neinfecţioase, inclusiv BPOC, cancer pulmonar şi HAP. riscul de infecţie cu HIV în sine poate contribui cu toţii, în special la creşterea BPOC şi a cancerului pulmonar.273,274 Bolile pulmonare neinfecţioase care pot fi întâlnite în HIV sunt analizate aici.

MALIGNE

Două afecţiuni maligne diferite asociate HIV, KS şi LNH, pot implica toracele, inclusiv parenchimul pulmonar, căile respiratorii, pleura sau ganglionii limfatici hilari sau

mediastinali. Boala intratoracică din oricare dintre neoplasme este de obicei o manifestare a bolii deja recunoscută în altă parte, dar ocazional atât KS, cât şi LNH pot prezenta boală pulmonară izolată.275

Sarcomul Kaposi

Cea mai frecventă malignitate asociată HIV este KS, deşi incidenţa sa a scăzut dramatic cu ART.276-278 KS este o tumoră angioproliferativă care este asociată cu herpesvirusul uman 8 (HHV8; denumit şi herpesvirusul asociat KS).279-281 KS prezintă cel mai frecvent afectare mucocutanată. Pot fi implicaţi şi ganglionii limfatici, tractul gastrointestinal şi plămânii. Aproximativ 90% până la 95% din cazurile de SK sunt observate în MSM.282

Caracteristici clinice. SK pulmonar este detectat clinic la aproximativ o treime dintre pacienţii cu SK cunoscut, proporţia detectată la autopsie apropiindu-se de 50% până la 75%. Majoritatea, dar nu toţi pacienţii cu SK pulmonar, au boală mucocutanată concomitentă. Huang şi colegii283 au descoperit că 85% din 168 de pacienţi consecutivi diagnosticaţi cu SK pulmonar prin bronhoscopie aveau dovezi de afectare mucocutanată în momentul bronhoscopiei. Cei 15% fără afectare mucocutanată au avut boală pulmonară care a variat de la leziuni traheale izolate până la implicare endobronşică difuză care a fost în cele din urmă fatală. O proporţie semnificativă de pacienţi cu SK pulmonar au şi o infecţie oportunistă concomitentă. De exemplu, în studiul realizat de Huang şi colegii de muncă283, 45 din cei 168 de pacienţi (27%) cu SK pulmonar au avut infecţie oportunistă însoţitoare, cel mai frecvent PCP. Aceste observaţii subliniază necesitatea evaluării fiecărui pacient cu SK care prezintă simptome respiratorii nu numai pentru SK pulmonar, ci şi pentru infecţia oportunistă. Pacienţii cu SK pulmonar care dezvoltă infecţie oportunistă pot experimenta, de asemenea, o progresie rapidă a SK care imită un proces infecţios.

Numărul de limfocite CD4+. SK pulmonar se prezintă în intervalul inferior al numărului de limfocite CD4+. Într-un studiu pe 168 de pacienţi cu afectare pulmonară din SK, numărul mediu de limfocite CD4+ a fost de 19 celule/pL; 68% au avut un număr de limfocite CD4+ mai mic de 50 celule/pL, iar doar 4% au avut un număr de limfocite CD4+ mai mare de 200 celule/pL.283 Pacienţii cu afectare pulmonară KS par să aibă un număr de limfocite CD4+ mai mic decât cei fără afectare pulmonară.

Imagistica. KS pulmonar se prezintă în mod caracteristic cu opacităţi bilaterale într-o distribuţie centrală sau perihilară, aşa cum se arată în Figura 90-8 şi eFig. 90-31A. Descoperirile tipice includ opacităţi liniare, noduli sau opacităţi nodulare de dimensiuni diferite, revărsări pleurale şi adenopatie intratoracică. Gruden şi asociaţii284 au revizuit prezentarea radiografică toracică a 76 de pacienţi consecutivi cu SK pulmonar diagnosticaţi prin bronhoscopie al căror BAL a fost negativ pentru organisme infecţioase. În acest studiu, 95% dintre radiografii prezentau opacităţi peribronşice şi „tram track", cu sau fără opacităţi coalescente perihilare mai extinse (vezi eFig. 90-31A). Noduli mici sau opacităţi nodulare au fost

observate la 78%, linii Kerley B în 71% şi revărsate pleurale în 53% din radiografii. Deşi acestea

Figura 90-8 Sarcomul Kaposi. Radiografia toracică frontală a unui pacient infectat cu HIV cu sarcom Kaposi pulmonar diagnosticat prin bronhoscopie care arată distribuţia caracteristică bilaterală, perihilară a anomaliilor constând în noduli şi opacităţi nodulare. (Cu amabilitatea lui L. Huang.)

Figura 90-9 Sarcomul Kaposi. Leziuni caracteristice ale sarcomului Kaposi în traheea unui pacient seropozitiv HIV observate prin bronhoscopie. (Cu amabilitatea lui L. Huang.)

rezultatele radiografice sugerează cu tărie diagnosticul de SK pulmonar la HSH infectat cu HIV, nicio radiografie nu este diagnostică pentru SK. Prin urmare, pacienţii cu suspiciune de SK pulmonar ar trebui să li se confirme diagnosticul. Constatările CT toracice la pacienţii cu SK pulmonar (vezi eFig. 90-31B-D) includ zone „în formă de flacără" de opacitate şi nodularitate peribronhovasculară din sticlă şlefuită, adesea cu îngroşare a septului interlobular şi revărsat pleural şi, mai rar, limfadenopatie. Ocazional sunt întâlnite manifestări imagistice atipice ale KS (eFig. 90-32).

Diagnostic. Diagnosticul de SK pulmonar este de obicei stabilit prin bronhoscopie. Observarea leziunilor caracteristice endobronşice, roşii sau violacee, plate sau uşor ridicate este suficientă pentru a diagnostica afectarea pulmonară (fig. 90-9). Prezenţa acestor leziuni mucoase nu exclude o infecţie concomitentă şi nici absenţa lor în căile respiratorii observabile nu exclude o boală mai distală sau implicarea parenchimatoase, pleurale sau ganglionare. Deşi biopsia endobronşică sau transbronşică a căilor respiratorii sau, respectiv, anomaliile parenchimului este de obicei inutilă, am stabilit ocazional diagnosticul prin TBB la pacienţii la care exista o suspiciune clinică şi radiografică puternică de SK pulmonar, dar care nu prezentau leziuni endobronşice vizibile. HHV8 poate fi detectat în BAL. Pacienţii cu SK cutanat care dezvoltă noi tulburări respiratorii trebuie să fie supuşi unei evaluări amănunţite pentru a exclude o infecţie oportunistă sau alt proces; totuşi, pacienţii la care există o suspiciune clinică puternică de SK pulmonar ar trebui să fie supuşi bronhoscopiei ca procedură iniţială. Evaluarea citologică a lichidului pleural şi biopsia toracoscopică a pleurei la pacienţii cu SK nu sunt de obicei utile pentru diagnostic.285

KS este negativ la scanările cu galiu. În schimb, infecţiile oportuniste şi NHL sunt pasionate de galiu. Printre bolile pulmonare asociate cu HIV, această caracteristică unică a KS a creat o

nișă clinică pentru utilizarea scanărilor cu galiu. În absența unui diagnostic bronhoscopic sau tisular de SK pulmonar, prezența acestuia poate fi dedusă prin descoperirea unor anomalii radiografice toracice semnificative și o scanare negativă cu galiu.

Tratament. Tumorile pot regresa ca mărime și număr ca răspuns la TAR și, prin urmare, toți pacienții cu SK ar trebui să primească TAR dacă nu există contraindicații.286 Tratamentul bolii sistemice mai avansate include și chimioterapia, cu doxorubicină sau daunorubicină recomandate în general ca agenți de primă linie. Mortalitatea la pacienții cu SK poate fi legată de o rată crescută a altor tumori maligne, în special limfoame.287 Supraviețuirea la pacienții cu SK pulmonar pare substanțial mai proastă în comparație cu cea la pacienții fără afectare pulmonară: supraviețuirea globală la 5 ani a fost raportată a fi de 49% la pacienții cu SK pulmonar, comparativ cu 82% la pacienții fără afectare pulmonară (P<1,2080). KS este cel mai probabil să fie asociat cu IRIS la pacienții care inițiază ART. IRIS asociat cu KS se poate manifesta prin agravarea leziunilor pulmonare subiacente289 și poate duce la deces, în special la pacienții cu SK visceral.290

Limfom non-Hodgkin

Aproape toate NHL asociate HIV sunt de origine celulelor B. Cele mai multe sunt clasificate ca Burkitt mici, neclivate, celule mari difuze cu caracteristici centroblastice sau celule mari difuze cu caracteristici imunoblastice.291 Majoritatea sunt asociate cu infecția cu virusul Epstein-Barr. Mulți pacienți infectați cu HIV au un stadiu avansat de boală la momentul prezentării. Ca și în cazul KS, incidența LNH a scăzut dramatic în epoca ART.278

Caracteristici clinice. Majoritatea pacienților infectați cu HIV cu LNH prezintă boală diseminată și implicare extraganglionară.292 Locurile extraganglionare frecvente includ ficatul, splina, măduva osoasă, meningele, tractul gastrointestinal și pericardul. Implicarea intratoracală este observată într-o proporție mai mică. Incidența raportată a bolii intratoracice variază până la 31% dintre pacienți la momentul diagnosticului clinic și este de obicei mai mare la momentul autopsiei. Ocazional, plămânul este singurul loc implicat.

Numărul de limfocite CD4+. LNH se poate prezenta la o gamă largă de limfocite CD4+, deși de obicei pacienții sunt imunocompromiși mai sever. Numărul median de limfocite T CD4+ este de aproximativ 100 de celule/pL, iar 75% dintre pacienți au un număr de limfocite CD4+ mai mare de 50 de celule/pL. Într-un studiu pe 38 de pacienți cu LNH, numărul mediu (± SD) de limfocite CD4+ a fost de 67 (± 65) celule/pL.293

Imagistica. Cele mai frecvente repere ale parenchimului la radiografia toracică includ noduli unici (Fig. 90-10; eFig. 90-33) sau multipli (eFig. 90-34), opacități sau mase nodulare (eFig. 90-35), opacități lobare și opacități interstițiale difuze (eFig. 90-36, rare cazuri de leziuni endobronhice). raportate.294 Efuziunile pleurale sunt cea mai

frecventă anomalie radiografică, observată în 40% până la 70% din cazuri şi sunt adesea bilaterale.293 Hilare şi hilare bilaterale.

adenopatia mediastinală poate fi întâlnită la până la 60% dintre pacienţi. Adenopatia intratoracică izolată fără implicare nodale extratoracică identificabilă este o prezentare rară a LNH asociat HIV.

Diagnostic. Diagnosticul LNH necesită demonstrarea limfocitelor maligne pe probele de citologie sau de biopsie. Cel mai adesea diagnosticul se pune prin aspirare cu ac sau biopsie a unui loc extratoracic. Persoanele care prezintă afectare intratoracică izolată trebuie să fie supuse bronhoscopiei cu TBB şi biopsie cu ac, dacă ganglionii anormali sunt la îndemână prin bronhoscop.293 Pentru leziunile aflate în afara distanţei de prelevare a bronhoscopului, trebuie luată în considerare aspiraţia cu ac fin fluoroscopică sau ghidată de CT. Alte opţiuni includ mediastinoscopia şi biopsia pulmonară deschisă. Pentru pacienţii cu efuziuni pleurale, citologia lichidului pleural, biopsia sau ambele sunt adesea diagnostice.293 Lichidul pleural este exudativ, predominant limfocitar şi are adesea niveluri foarte ridicate de LDH.293 Randamentul citologiei pleurale este semnificativ mai mare în limfomul pulmonar asociat HIV decât în cazurile neinfectate cu HIV295.

Tratament. Implicarea pulmonară în LNH este tratată ca parte a bolii sistemice. Supravieţuirea mediană a LNH legat de SIDA s-a îmbunătăţit mult ca urmare a combinării TAR cu chimioterapie.296 Chimioterapia este frecvent complicată de dezvoltarea infecţiilor oportuniste, în special PCP, şi de prezenţa unei rezerve scăzute de măduvă osoasă. Prin urmare, profilaxia Pneumocystis trebuie luată în considerare în toate cazurile, indiferent de numărul de limfocite CD4+.

Limfom primar de efuziune

Limfomul primar clasic de revărsat este un subtip distinct de LNH care se prezintă cu revărsări izolate în cavităţile corpului, inclusiv pleura (eFig. 90-3 7), pericard şi peritoneu.297 Limfomul primar de efuziune se prezintă de obicei cu revărsări limfomatoase în absenţa unei mase ganglionare sau extranodale discrete. O boală rară, aceste tumori se găsesc aproape exclusiv la BSM infectaţi cu HIV. Infecţia cu HIV este de obicei avansată; într-un studiu, numărul de limfocite CD4+ periferice a fost în medie de 200 celule/pL.297 pacienţii infectaţi cu HIV cu limfom de revărsat pleural primar prezintă de obicei simptome legate de natura ocupantă a efuziunii (adică dispnee). Diagnosticul se stabileşte prin histologia lichidului pleural şi identificarea HHV8, care poate fi întâlnită în toate cazurile.298 Limfoamele primare de efuziune sunt de fenotip nul, lipsite de markeri clasici de celule B şi T.286 Prognosticul este prost, cu supravieţuirea mediană de aproximativ 6 luni. Opţiunile de tratament includ ART şi chimioterapia sistemică. Pot fi utilizaţi agenţi de chimioterapie despre care se ştie că au activitate împotriva LNH de grad intermediar şi înalt. Supravieţuirea prelungită a fost raportată la pacienţii trataţi cu cidofovir sau ganciclovir ca tratament antiviral adjuvant.286

Boala Castleman multicentrică

Boala Castleman multicentrică (MCD) este o tulburare limfoproliferativă rară de tip plasmociduit.299 Este caracterizată histologic ca hiperplazie ganglionară angiofoliculară.285 MCD poate fi asociată cu SK la pacienţii infectaţi cu HIV, precum şi la pacienţii neinfectaţi cu HIV. Majoritatea pacienţilor infectaţi cu HIV cu MCD sunt, de asemenea, infectaţi cu HHV8. MCD poate fi observată la pacienţii cu HIV controlat sau necontrolat. Simptomele şi semnele frecvente ale MCD sistemice pot imita limfomul şi includ febră, slăbiciune, limfadenopatie generalizată (eFig. 90-38), anemie şi hipergammaglobulinemie, precum şi sindrom hemofagocitar în formele de MCD care pun viaţa în pericol. de cazuri.285 La examenul fizic pot fi prezente trosnituri bilaterale. Rezultatele radiografice toracice includ modele interstiţiale reticulare şi/sau nodulare, cu limfadenopatie mediastinală şi, mai rar, revărsate pleurale bilaterale.285,300 Într-un alt studiu, nodularitatea bronhovasculară, consolidarea şi limfadenopatia mediastinală au fost descrise pe CT torace301. dacă se obţine un BAL, HHV8 poate fi detectat, deşi bronhoscopia nu este de obicei necesară pentru diagnosticul MCD.285 În schimb, diagnosticul se bazează de obicei pe evaluarea patologică a unui ganglion limfatic implicat sau a unei mase extraganglionare pentru a confirma MCD şi pentru a exclude alte boli precum tuberculoza sau limfomul. Celulele implicate sunt celulele B cu diferenţiere plasma-celule. Celulele infectate cu HHV8 pot fi detectate prin imunohistochimie. Prognosticul este în general prost, iar boala poate recidiva. Opţiunile de tratament se bazează pe opinia experţilor şi includ iniţierea tratamentului antiretroviral, dacă pacientul nu este deja pe acesta, şi terapia anti-HHV8, cum ar fi ganciclovir.285 Chimioterapia sistemică, precum şi anticorpii monoclonali împotriva CD20 (rituximab) şi receptorul de interleukin-6 (atlizumab) pot fi luate în considerare; raportările de remisie susţinută au fost asociate cu terapia cu rituximab.286 Cazuri de IRIS, unele dintre ele fatale, au fost raportate la pacienţii cu MCD iniţiaţi cu TAR.

Cancer pulmonar fără celule mici

Incidenţa cancerului pulmonar fără celule mici, dar nu a cancerului pulmonar cu celule mici, este mai mare în rândul persoanelor infectate cu HIV decât în rândul persoanelor non-infectate cu HIV (vezi şi capitolul 52).275 A fost controversat dacă această incidenţă crescută se datorează infecţiei cu HIV sau altor potenţiali factori de confuzie, cum ar fi fumatul crescut în rândul populaţiilor infectate cu HIV. Studiile care ţin cont de potenţiali factori de confuzie includ lucrările lui Kirk şi colegii302, care au analizat decesele cauzate de cancer pulmonar în era ART şi au descoperit că infecţia cu HIV a fost un factor de risc independent pentru cancerul pulmonar, după controlul pentru statutul de fumat, precum şi vârsta şi sexul (raportul de risc de 3,6; interval de încredere [IC] 95%, 1,6 până la 7,9). Într-un studiu realizat de Engels şi colegii303, infecţia cu HIV a fost, de asemenea, asociată cu cancerul pulmonar, după ajustarea pentru estimările prevalenţei fumatului (raportul de incidenţă standardizat de 2,5; IC 95%, 1,6 la 3,5). În cel mai mare studiu până în prezent, cu 457 de cazuri de cancer pulmonar la pacienţi infectaţi cu HIV şi 614 la pacienţi neinfectaţi cu HIV, Sigel şi colegii304 au descoperit, de asemenea, un risc crescut independent de cancer pulmonar asociat cu infecţia cu HIV, după controlul pentru statutul de fumat şi alţi

factori de risc (raportul de incidenţă de 1,7; IC 95%, 1,5 la 1,9). În timp ce cancerele care definesc SIDA, cum ar fi KS şi NHL, au scăzut, cancerele care nu definesc SIDA la pacienţii infectaţi cu HIV au crescut, în primul rând în rândul persoanelor infectate cu HIV în vârstă de 50 de ani şi peste. mortalitate.278.305-310

Caracteristici clinice. Pacienţii infectaţi cu HIV dezvoltă cancer pulmonar la vârste puţin mai mici decât pacienţii care nu sunt infectaţi cu HIV, după controlul diferenţelor demografice (50 faţă de 54 de ani într-un studiu).311 O serie de rapoarte au sugerat că cancerul pulmonar are o evoluţie mai agresivă la pacienţii infectaţi cu HIV, deşi acest lucru rămâne neclar. Majoritatea pacienţilor infectaţi cu HIV la care se dezvoltă cancerul pulmonar sunt fumători de ţigări. Deşi toate tipurile patologice sunt observate, adenocarcinomul a fost cel mai frecvent tip patologic raportat, similar cu cel observat la pacienţii non-infectaţi cu HIV; Carcinomul cu celule scuamoase este al doilea tip patologic cel mai frecvent observat.303,304 S-a sugerat că pacienţii infectaţi cu HIV pot avea mai multe şanse de a avea boală în stadiu avansat la prezentare, dar dacă acest lucru se datorează distorsiunii de detectare este incert, iar datele potrivite în funcţie de vârstă nu susţin această constatare. Aproape 70% dintre toţi pacienţii au fost diagnosticaţi în stadiul III/IV304 Deşi cancerul pulmonar se poate dezvolta la orice număr de limfocite CD4+, imunodeficienţa este postulată ca un mecanism pentru creşterea riscului de cancer pulmonar asociat cu HIV307,313,314. relaţia dintre încărcătura virală HIV şi utilizarea TAR cu riscul de cancer pulmonar.302 Prezentarea caracteristică şi descoperirea radiografică a carcinomului bronhogen, aşa cum este descris în capitolul 53, sunt similare la pacienţii infectaţi cu HIV şi cei neinfectaţi cu HIV (eFig. 90-39).

Diagnostic şi tratament. Diagnosticul şi tratamentul cancerului pulmonar la un pacient infectat cu HIV sunt similare cu cele ale unui individ non-infectat cu HIV. Infecţia cu HIV ar trebui considerată o problemă medicală concomitentă importantă, la fel ca şi boala cardiopulmonară subiacentă. În ansamblu, mortalitatea la pacienţii infectaţi cu HIV cu cancer pulmonar pare să fie independentă de HIV, iar supravieţuirea mediană la pacienţii infectaţi cu HIV cu cancer pulmonar este similară cu a pacienţilor cu cancer pulmonar neinfectaţi cu vârste egale cu vârsta. Studiul naţional de screening al cancerului pulmonar316 este neclar.316a,b

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ PULMONARĂ

Studiile au raportat o frecvenţă crescută a HAP în populaţia infectată cu HIV, cu o prevalenţă de aproximativ 0,5%.317 Există o oarecare dezbatere cu privire la scăderea acestui diagnostic în epoca ART, dar încă pare a fi suprareprezentat la persoanele infectate cu HIV.318 HAP poate fi subdiagnosticată în această populaţie, deoarece ecocardiogramele de screening au crescut cu atât mai mult cu cât presiunea arterială pulmonară a crescut în % din 0 până la 35 %. Cohortele infectate cu HIV.319-321 Este posibil ca ecocardiografia să nu reflecte cu acurateţe presiunile inimii drepte obţinute la cateterizare.322 Persoanele infectate cu HIV cu presiuni crescute în artera pulmonară ecocardiografică au mai multe plângeri respiratorii şi o capacitate mai mică de difuzie a monoxidului de carbon.320

Cauzele posibile ale HAP în utilizarea proteinei HIV, efectele directe şi opiatei HIV includ inflamatie.323-325

Caracteristici clinice

Pacienţii infectaţi cu HIV sunt semnificativ mai tineri, iar proporţia cu clasa funcţională III sau IV New York Heart Association este semnificativ mai mică (50% vs. 75%, P = 0,01), decât la persoanele non-infectate cu HIV cu HAP idiopatică, iar supravieţuirea la un an este de aproximativ 51% până la 88%, în funcţie de cohorta raportată, consumul de droguri este frecvent raportat327. Pacienţii infectaţi cu HIV cu HAP şi pacienţii pot avea mai multe şanse de a avea o boală HIV mai avansată.320,327,328 Într-o revizuire a 131 de cazuri de HAP la pacienţii infectaţi cu HIV329, simptomele prezentând şi rezultatele radiografice, ale funcţiei pulmonare, electrocardiografice, ecocardiografice şi patologice au fost similare cu cele ale HAP non-HIV-idiopatologice58.

Tratament

Tratamentul optim al HTAP asociată HIV este neclar.330 Studiile mici au raportat îmbunătăţiri ale parametrilor funcţionali şi hemodinamici la pacienţii cu HIV şi HTAP în timpul tratamentului cu epoprostenol şi bosentan.331 Alte tratamente precum sildenafil şi iloprost pot fi, de asemenea, utile.

BOALA PLAMÂNĂ OBSTRUCTIVA

Frecvent, boala pulmonară obstructivă se dezvoltă la persoanele infectate cu HIV şi se observă o varietate de anomalii ale testelor funcţiei pulmonare.335 Înainte de ART, cercetătorii PCHIS au efectuat teste ale funcţiei pulmonare în serie la mai mult de 1100 de persoane infectate cu HIV şi au demonstrat că infecţia HIV avansată, caracterizată printr-un număr mai mic de limfocite CD4+ sau simptome asociate cu numărul de celule HIV/p200. precum şi rasa, fumatul şi consumul de droguri intravenos, au fost asociate cu reduceri ale capacităţii de difuzare a monoxidului de carbon (Dlco).336 O analiză multivariabilă PCHIS a constatat că atât PCP, cât şi pneumonia bacteriană au fost asociate în mod independent cu o scădere accelerată a capacităţii vitale forţate (FVC), a volumului expirator forţat în 1 secundă, studiile FEV1/coFVC3 şi FEV1/coFVC37. a constatat că proporţii semnificative de persoane infectate cu HIV raportează simptome respiratorii şi au testări anormale ale funcţiei pulmonare, inclusiv scăderi ale debitului expirator forţat, răspuns semnificativ la bronhodilatatoare şi afectarea Dlco. un istoric de fumat344 şi datele din studiile multicentrice ale persoanelor infectate cu HIV şi martori non-infectaţi cu HIV au descoperit că HIV a fost un factor de risc independent pentru scăderea Dlco.345,346.

Persoanele infectate cu HIV pot avea astm care precede infecţia cu HIV sau care se dezvoltă după debutul HIV. Pacienţii infectaţi cu HIV au mai multe şanse decât pacienţii neinfectaţi cu HIV să aibă hiperreactivitate bronşică la metacolină.342 Într-un studiu clinic, a fost raportat un istoric de astm bronşic la 21% şi astm bronşic actual la 17% din 136 de pacienţi care frecventează o clinică de îngrijire primară pentru infecţia cu HIV. răspunsul la bronhodilatator a fost prezent la 9%.348 Numărul de limfocite CD4+ mai mare de 200

celule/pL este asociat cu astmul actual la cei cu infecţie cu HIV,347 şi un raport a legat utilizarea medicamentelor pentru astm bronşic cu utilizarea ART la copiii infectaţi cu HIV, sugerând că răspunsurile imune sunt importante, dar această asociere nu a fost replicată34, dar această asociere nu a fost replicată34. deoarece sexul feminin şi obezitatea s-au dovedit, de asemenea, asociate cu astmul la persoanele infectate cu HIV.348

Boala obstructivă a căilor respiratorii, bronşita cronică şi bronşiectazia sunt sechele bine-cunoscute ale infecţiei oportuniste350,351, deşi dovezile sugerează, de asemenea, că infecţia cu HIV este asociată cu o creştere a emfizemului/BPOC, în afară de efectele infecţiilor oportuniste. un factor de risc independent pentru prevalenţa şi incidenţa BPOC prin auto-raportare şi Clasificarea Internaţională a Bolilor, Diagnosticul a noua revizuire.272,353 Rolul ART în BPOC este neclar şi poate depinde de populaţia studiată. Două studii au descoperit o obstrucţie crescută a căilor respiratorii la persoanele infectate cu HIV care primesc TAR344,354, dar alte grupuri au descoperit că un nivel ridicat de ARN HIV este asociat cu o scădere mai rapidă a VEMS şi o prevalenţă mai mare a bolii pulmonare obstructive.338-340.

Tratament

În general, tratamentul astmului şi BPOC ar trebui să fie similar cu cel pentru populaţia non-infectată cu HIV (Capitolele 42 şi 44). S-a raportat că IP, în special ritonavir, cresc nivelurile sistemice de fluticazonă inhalată sau intranazală, ducând la sindromul Cushing sau supresia suprarenalei atunci când corticosteroizii sunt reduse.

PNEUMONITIDE INTERSTIŢIALE

Deşi infecţia oportunistă şi neoplazia domină spectrul clinic al bolilor pulmonare asociate HIV, un număr mic de pacienţi prezintă semne şi simptome care pot fi atribuite uneia dintre pneumonitele interstiţiale, pneumonita interstiţială limfocitară (LIP) sau pneumonita interstiţială nespecifică (NSIP).357

Pneumonită interstiţială limfocitară

Descris de Carrington şi Liebow cu mai bine de 30 de ani în urmă, rămâne speculativ dacă LIP este o entitate distinctă patogen sau o tulburare de cauze multiple care produc o reacţie patologică similară (Capitolul 63).

Caracteristici clinice. Cea mai frapantă caracteristică a LIP asociată cu HIV este efectul vârstei asupra incidenţei sale. La începutul epidemiei de SIDA, o treime până la jumătate din diagnosticele care definesc SIDA la copiii infectaţi cu HIV din ţările industrializate cu venituri mari s-au datorat LIP. În schimb, LIP este rar la adulţi.358

Prezentarea radiografiei toracice a LIP este nespecifică (Fig. 90-11) şi se caracterizează prin opacităţi interstiţiale reticulonodulare bilaterale cu predominanţă în zona pulmonară medie spre inferioară.359 Zonele de opacitate alveolară despre care se crede că rezultă din compresia bronşică cauzată de infiltrarea limfocitară mai severă sunt rare. Ocazional se

observă adenopatie hilară sau mediastinală. Scanările CT toracice pot evidenția noduli mici (2 până la 4 mm), adesea într-o distribuție peribronhovasculară (eFig. 90-40) sau zone difuze de opacitate din sticlă șlefuită.360

Diagnostic și tratament. Diagnosticul definitiv al LIP necesită confirmare histologică prin biopsie. Există atât de puține studii despre LIP în rândul adulților infectați cu HIV încât nu au fost determinate nici terapia definitivă, nici beneficiul terapiei. Au fost raportate cazuri de LIP care au răspuns numai la ART.358.361

Pneumonită interstițială nespecifică

NSIP este o afecțiune pulmonară caracterizată histologic prin infiltrarea celulelor mononucleare, predominant limfocite și plasmocite, în interstițiul peribronhiolar și perivascular (Capitolul 63). NSIP a fost raportat cu diferite frecvențe la pacienții infectați cu HIV. Deoarece este un diagnostic histologic, incidența sa depinde de

Figura 90-11 Pneumonită interstițială limfocitară. Radiografia toracică frontală a unui pacient infectat cu HIV care arată infiltrație reticulonodulară difuză. Proba de biopsie a evidențiat pneumonită interstițială limfocitară.

frecvența cu care se efectuează biopsia în timpul evaluării diagnostice.

Caracteristici clinice. Caracteristicile clinice ale NSIP nu se pot distinge de cele ale PCP; cu toate acestea, NSIP poate prezenta la un număr de limfocite CD4+ mai mare de 200 celule/pL, în timp ce PCP o face rareori (<5%). De exemplu, într-o serie de 67 de pacienți infectați cu HIV cu NSIP, numărul mediu de limfocite CD4+ la pacienții cu NSIP a fost de 492 celule/pL comparativ cu 57 celule/pL pentru subiecții de control potriviți cu PCP362. cu toate acestea, un studiu a raportat că 16 din 36 (44%) pacienți cu NSIP asociat HIV au avut radiografii normale.363

Diagnostic și tratament. Diagnosticul NSIP necesită atât confirmarea histologică, cât și excluderea altor etiologii. Istoria naturală a NSIP asociată HIV este puțin înțeleasă, dar de obicei se rezolvă sau se stabilizează fără terapie.362 Observarea este tot ceea ce este necesar, dar dacă pacientul se îmbolnăvește grav, este indicată repetarea bronhoscopia și biopsia pentru a căuta o altă tulburare, de obicei infecțioasă.

SARCOIDOZA

Deși sarcoidoza ar părea o tulburare puțin probabilă în rândul pacienților cu HIV, un număr de cazuri de sarcoidoză sau boală asemănătoare sarcoidului au fost raportate în această populație. Multe dintre aceste raportări de caz au corelat utilizarea ART cu dezvoltarea sarcoidozei.364,365 Se dezbate dacă sarcoidoza la HIV reprezintă o manifestare a IRIS.

Aproximativ 75% dintre pacienţii infectaţi cu HIV cu sarcoidoză au un număr de limfocite CD4+ peste 200 celule/pL.364

Atât constatările clinice, cât şi imagistice (eFig. 90-41) ale sarcoidozei la pacienţii infectaţi cu HIV oglindesc constatările de sarcoidoză la pacienţii non-infectaţi cu HIV.364,365 Aşa cum este descris în capitolul 66, inflamaţia granulomatoasă a plămânilor şi a altor organe implicate este caracteristică. Petele şi culturile de ţesut trebuie obţinute şi, pentru a diagnostica sarcoid, trebuie să fie negative pentru microorganisme (de exemplu, micobacterii, ciuperci). Poate fi întâlnită alveolită limfocitară cu un procent ridicat de limfocite CD4+.366 Deoarece niciun studiu nu a evaluat tratamentul sarcoidozei în mod specific la persoanele infectate cu HIV, până când sunt disponibile date suplimentare, managementul trebuie să urmeze ghidurile prezentate pentru persoanele care nu sunt infectate cu HIV cu sarcoidoză.

SINDROM INFLAMATORII DE RECONSTITUŢIE IMUNĂ

IRIS descrie o înrăutăţire paradoxală a stării clinice legate de refacerea sistemului imunitar după o perioadă de imunosupresie. Sindromul se dezvoltă de obicei după iniţierea tratamentului antiretroviral la pacienţii infectaţi cu HIV. Se crede că IRIS rezultă din reconstituirea sistemului imunitar care duce la răspunsuri inflamatorii ale gazdei la infecţii recunoscute anterior sau subclinice. Reconstituirea imună poate rezulta, de asemenea, dintr-un răspuns inflamator sau imun la cancer sau auto-antigene, deoarece s-a raportat că cazuri de IRIS prezintă o agravare a tumorii sau boli autoimune.367

Numeroase procese ale bolii au fost asociate cu IRIS. Acestea includ multe infecţii, sarcoidoză, afecţiuni autoimune şi tumori.368,369 Dintre factorii declanşatori infecţioşi, infecţiile micobacteriene — în special M. tuberculosis (eFig. 90-42) şi MAC — sunt cel mai frecvent întâlnite. Infecţiile fungice, inclusiv PCP şi Cryptococcus, precum şi infecţiile virale, cum ar fi CMV, pot fi, de asemenea, exacerbate de IRIS. Majoritatea cazurilor de IRIS sunt observate în primele 1 până la 3 luni după iniţierea TAR, deşi cazurile pot apărea la câteva luni după iniţierea TAR.369 În majoritatea studiilor, IRIS este asociat semnificativ cu începerea TAR în imediata apropiere a tratamentului pentru o infecţie oportunistă acută. supravieţuirea.109-111,372 Recomandările privind momentul exact de iniţiere a TAR depind de numărul de celule CD4+ al pacientului, tipul de infecţie sau complicaţie şi sistemul de organ implicat.

În general, TAR trebuie continuat la pacienţii care au IRIS, deşi este necesară o revizuire atentă de la caz la caz şi se recomandă consultarea unui expert.29 Agenţii antiinflamatori nesteroidieni pot fi utilizaţi pentru a reduce inflamaţia. Mai rar, steroizii pot fi indicaţi dacă răspunsul inflamator excesiv poate fi deosebit de dăunător, de exemplu în meningita tuberculoasă, sau cu alte leziuni care pun viaţa în pericol, cum ar fi cele care implică sistemul nervos central sau cele care provoacă compromisuri ale căilor respiratorii. Doza şi durata optime nu au fost studiate, dar prednison sau metilprednisolon la aproximativ 1,5 mg/kg greutate corporală pe zi timp de 2 săptămâni urmate de 0,75 mg/kg/zi timp de încă 2 săptămâni în timp ce se monitorizează răspunsul clinic.29

Puncte cheie

Infecţia cu HIV are ca rezultat dereglarea imunităţii, disfuncţia şi deficienţa, cu o scădere progresivă a numărului de limfocite CD4+ circulante, în special la pacienţii care nu primesc terapie antiretrovială combinată eficientă (ART). Infecţia cu HIV provoacă, de asemenea, alterarea mai multor linii de apărare a gazdei în plămâni şi tractul respirator.

Numărul de limfocite CD4+ periferice influenţează riscul de complicaţii pulmonare la persoanele infectate cu HIV; pe măsură ce numărul de CD4+ scade, riscul de infecţii oportuniste şi afecţiuni maligne asociate HIV creşte progresiv.

La nivel mondial, tuberculoza este cea mai frecventă complicaţie pulmonară infecţioasă şi o cauză majoră a morbidităţii şi mortalităţii asociate cu HIV. Tuberculoza rezistentă la medicamente este în creştere şi pare să aibă o predilecţie pentru persoanele infectate cu HIV.

Pneumonia bacteriană şi pneumonia cu Pneumocystis (PCP) sunt, de asemenea, complicaţii pulmonare infecţioase frecvente asociate cu HIV; afecţiunile neinfecţioase care pot fi întâlnite cu o frecvenţă crescută la pacienţii cu HIV includ cancerul pulmonar, hipertensiunea arterială pulmonară idiopatică şi bolile pulmonare obstructive cronice.

Diagnosticul diferenţial pentru bolile pulmonare la pacienţii infectaţi cu HIV este larg, iar caracteristicile clinice şi constatările radiografice ale multor boli se pot suprapune semnificativ. Diagnosticul definitiv este foarte recomandat la pacienţii cu HIV. Atunci când este posibil, bronhoscopia precoce cu lavaj bronhoalveolar trebuie efectuată la pacienţii cu pneumonie care nu au un diagnostic microbiologic stabilit.

La pacienţii infectaţi cu HIV care au început recent tratamentul cu TAR, se poate dezvolta sindromul inflamator de reconstituire imunitară, prezentând o agravare paradoxală a stărilor care includ infecţii (de exemplu, tuberculoză, complex Mycobacterium avium şi PCP), afecţiuni maligne (de exemplu, sarcom Kaposi) şi boli inflamatorii (de exemplu, sarcoidoză).

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al: Timpul de iniţiere a medicamentelor antiretrovirale în timpul terapiei tuberculozei. N Engl J Med 362(8):697-706, 2010.

Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al: Integrarea terapiei antiretrovirale cu tratamentul tuberculozei. N Engl J Med 365(16):1492-1501, 2011.

Beck JM: Anomalii în apărarea gazdei asociate cu infecţia cu HIV. Clin Chest Med 34(2):143-153, 2013.

Blanc FX, Sok T, Laureillard D şi colab.: Începerea mai devreme versus mai târziu a terapiei antiretrovirale la adulţii infectaţi cu HIV cu tuberculoză. N Engl J Med 365(16):1471-1481, 2011.

Declaraţie de consens privind utilizarea corticosteroizilor ca terapie adjuvantă pentru pneumonia Pneumocystis în sindromul imunodeficienţei dobândite. Grupul de experţi al Institutului Naţional de Sănătate de la Universitatea din California pentru corticosteroizi ca terapie adjuvantă pentru pneumonia Pneumocystis. N Engl J Med 323:1500-1504, 1990.

Crothers K, Huang L, Goulet JL şi colab: Infecţia cu HIV şi riscul de boli pulmonare incidente în era terapiei antiretrovirale combinate. Am J Respir Crit Care Med 183(3):388-395, 2011.

Diaz PT, King MA, Pacht ER şi colab.: Susceptibilitate crescută la emfizem pulmonar în rândul fumătorilor seropozitivi cu HIV. Ann Intern Med 132:369372, 2000.

Drummond MB, Merlo CA, Astemborski J, et al: Efectul infecţiei cu HIV asupra declinului funcţiei pulmonare longitudinale în rândul consumatorilor de droguri injectabile: o cohortă prospectivă. SIDA 27(8):1303-1311, 2013.

Gingo MR, George MP, Kessinger CJ şi colab: Anomalii ale funcţiei pulmonare la pacienţii infectaţi cu HIV în timpul erei actuale a terapiei antiretrovirale. Am J Respir Crit Care Med 182(6):790-796, 2010.

Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al: O declaraţie oficială ATS/IDSA: diagnosticul, tratamentul şi prevenirea bolilor micobacteriene nontuberculoase. Am J Respir Crit Care Med 175:367-416, 2007.

Hanson DL, Chu SY, Farizo KM şi colab.: Distribuţia limfocitelor T CD4+ la diagnosticarea sindromului imunodeficienţei dobândite şi a altor boli legate de virusul imunodeficienţei umane. Spectrul adulţilor şi adolescenţilor de proiect al bolilor HIV. Arch Intern Med 155:1537-1542, 1995.

Havlir DV, Kendall MA, Ive P şi colab.: Timpul terapiei antiretrovirale pentru infecţia cu HIV-1 şi tuberculoză. N Engl J Med 365(16):1482-1491, 2011.

Hirschtick RE, Classroth J, Jordan MC şi colab: Pneumonia bacteriană la persoanele infectate cu virusul imunodeficienţei umane. Complicaţiile pulmonare ale grupului de studiu HIV. N Engl J Med 333:845-851, 1995.

Jones BE, Young SM, Antoniskis D, et al: Relaţia dintre manifestările tuberculozei şi numărul de celule CD4+ la pacienţii cu infecţie cu virusul imunodeficienţei umane. Am Rev Respir Dis 148:1292-1297, 1993.

Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, et al: O declaraţie oficială a Societăţii Toracice Americane: tratamentul infecţiilor fungice la pacienţii adulţi pulmonari şi de îngrijire critică. Am J Respir Crit Care Med 183(1):96-128, 2011.

Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH şi colab.: Noi regimuri de prevenire a tuberculozei la adulţii cu infecţie HIV. N Engl J Med 365(1):11-20, 2011.

Panel privind infecţiile oportuniste la adulţii şi adolescenţii infectaţi cu HIV: Orientări pentru prevenirea şi tratamentul infecţiilor oportuniste la adulţii şi adolescenţii infectaţi cu HIV: recomandări de la Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health şi HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, 2013. http://www. contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf>. Accesat 26.06.2013.

Phair J, Munoz A, Detels R, et al: Riscul de pneumonie cu Pneumocystis carinii printre bărbaţii infectaţi cu virusul imunodeficienţei umane de tip 1. Grupul de studiu de cohortă multicentric SIDA. N Engl J Med 322:161-165, 1990.

Sigel K, Wisnivesky J, Gordon K și colab.: HIV ca factor de risc independent pentru cancerul pulmonar incident. SIDA 26(8):1017-1025, 2012.

Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF şi colab: Prevalenţa hipertensiunii arteriale pulmonare asociată cu HIV în era actuală a terapiei antiretrovirale. Am J Respir Crit Care Med 177:108-113, 2008.

Stansell JD, Osmond DH, Charlebois E, et al: Predictorii pneumoniei cu Pneumocystis carinii la persoanele infectate cu HIV. Complicaţiile pulmonare ale infecţiei HIV Grupul de studiu. Am J Respir Crit Care Med 155:60-66, 1997.

Zolopa A, Andersen J, Powderly W, şi colab: Terapia antiretrovială timpurie reduce progresia/decesul SIDA la persoanele cu infecţii oportuniste acute: un studiu de strategie multicentric randomizat. PLoS ONE 4(5): e5575, 2009.

eFIGURE GALERIE DE IMAGINI

eFigura 90-1 Abces pulmonar Pseudomonas aeruginosa. Scanările CT toracice axiale în ţesuturile moi (A) şi ferestrele pulmonare (B) arată o cavitate unghiulară cu pereţi groşi (săgeţi) cu consolidare înconjurătoare. Pseudomonas aeruginosa a fost recuperat din sânge şi spută. Aspectul imagistic este nespecific şi poate fi observat cu alte cauze de abces pulmonar, precum și cu malignitate (reţineţi asemănarea cu malignitatea pulmonară primară prezentată în eFig. 90-39). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 90-2 Infecţia toracică cu Nocardia asteroides. A, Radiografia toracică frontală la un pacient infectat cu HIV cu un număr scăzut de CD4+ arată lărgirea mediastinală superioară stângă (săgeata) în concordanţă cu limfadenopatia mediastinală. Este prezentă o opacitate

asemănătoare unei mase lingulare (vârfuri de săgeată). B, CT toracic axial afişat în ferestrele ţesuturilor moi arată limfadenopatie subaortică (săgeată) peribronşică stângă (săgeată). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 90-3 Infecţia primară cu Mycobacterium tuberculosis la un pacient infectat cu HIV. A, Radiografia frontală a toracelui la un pacient infectat cu HIV cu un număr scăzut de CD4+ arată opacificarea densă a lobului inferior stâng. B, CT toracic axial afişat în ferestrele ţesuturilor moi arată consolidarea lobului inferior stâng. Aspectul imagistic este în întregime în concordanţă cu un model de pneumonie lobară, adesea observată cu pneumoniile pneumococice sau Klebsiella. Sputa a crescut Mycobacterium tuberculosis şi pacientul a răspuns la terapia antituberculoasă. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 90-4 Infecţia pulmonară miliară cu Mycobacterium tuberculosis. Radiografia toracică frontală la un pacient infectat cu HIV cu un număr scăzut de CD4+ arată numeroşi, bilaterali, diseminaţi aleatoriu, noduli pulmonari mici. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 90-5 Limfadenita Mycobacterium tuberculosis. Radiografia toracică frontală arată limfadenopatie hilară dreaptă (săgeată) şi paratraheală dreaptă (puncte de săgeată) la un pacient infectat cu HIV cu un număr scăzut de CD4+. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 90-6 Infecţie pulmonară focală complexă cu Mycobacterium avium. Radiografia toracică frontală la un pacient infectat cu HIV cu un număr de CD4+ mai mic de 50 celule/^L arată opacităţi perihilare stângi nodulare focale (săgeţi) reprezentând infecţia MAC. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 90-7 Complexul Mycobacterium avium prezentându-se ca un nodul pulmonar. CT toracic afişat în ferestrele pulmonare efectuat la un pacient infectat cu HIV cu un număr de

CD4+ mai mic de 50 celule/^L arată un nodul spiculat al lobului superior stâng suspect de malignitate pulmonară primară. Biopsia transtoracică percutanată cu ac a dovedit infecţia MAC. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 90-8 Infecţia endobronşică a complexului Mycobacterium avium la un pacient infectat cu HIV cu un număr scăzut de CD4+. Imaginea bronhoscopică prezintă mici zone nodulare albe (săgeţi). Biopsia a recuperat organisme complexe de Mycobacterium avium. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD; caz de Syed AJ. Zaidi, MBBS, FCCP, secţia Pulmonary-Critical Care, Maricopa Medical Center, Phoenix, Az.) eFigura 90-9 Limfadenita complexă cu Mycobacterium avium. A, Radiografia frontală a toracelui la un pacient infectat cu HIV cu un număr de CD4+ mai mic de 50 celule/^L arată limfadenopatie hilară bilaterală (săgeţi) şi mediastinală stângă (săgeată). B, CT toracic axial intensificat confirmă prezenţa ganglionilor limfatici aortopulmonari măriţi (vârful săgeţii), precum şi adenopatia traheobronşică stângă. Reţineţi prezenţa zonelor de atenuare scăzută, în concordanţă cu necroza. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 90-10 Infecţia pulmonară cu Mycobacterium kansasii. Radiografia toracică frontală efectuată la un pacient infectat cu HIV cu un număr de CD4+ mai mic de 50 celule/^L arată îngroşarea bronhovasculară liniară în lobul superior stâng asociată cu cavităţile apicale stângi cu pereţi subţiri (săgeţi). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 90-11 Aspectul imagistic tipic al pneumoniei cu Pneumocystis jirovecii. Radiografia toracică frontală la un pacient infectat cu HIV cu un număr de CD4+ mai mic de 200 celule/^L arată indistincte perihilară bilaterală, simetrică. Inducerea sputei a fost recuperată Pneumocystis jirovecii. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 90-12 Aspectul imagistic tipic al pneumoniei cu Pneumocystis jirovecii. A, Radiografia frontală a toracelui la un pacient infectat cu HIV cu un număr de CD4+ mai mic de 200 celule/^L arată îngroşare interstiţială bilaterală cu atenuare crescută în concordanţă cu aspectul de sticlă şlefuită (atenuare pulmonară crescută fără obturarea marginilor vasculare şi bronşice subiacente). Inducerea sputei a fost recuperată Pneumocystis jirovecii. B, CT toracic axial afişat în ferestrele plămânilor arată aspectul tipic de opacitate multifocală bilaterală din sticlă şlefuită la pacienţii infectaţi cu HIV cu pneumonie Pneumocystisjirovecii. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 90-13 Aspectul imagistic atipic al pneumoniei cu Pneumocystis jirovecii. Radiografia frontală a toracelui la un pacient infectat cu HIV cu un număr de CD4+ mai mic de 200 celule/^L arată o indistincitate bronhovasculară perihilară slabă predominant dreapta; este prezentă o indistincitate minimă perihilară stângă. Asimetria sau manifestările pulmonare unilaterale sunt o manifestare imagistică atipică a pneumoniei Pneumocystisjirovecii. Cu toate acestea, la un pacient infectat cu HIV cu un număr de CD4+ mai mic de 200 celule/^L, un astfel de aspect imagistic este suspect pentru pneumonia cu Pneumocystis jirovecii. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 90-14 Aspectul imagistic al pneumoniei cu Pneumocystis jirovecii: formarea pneumatocelului. A, Radiografie frontală a toracelui la un pacient infectat cu HIV cu un număr de CD4+ mai mic de 200 celule/^L arată o îngroşare bronhovasculară uşoară şi indistinctitate bilaterală, în concordanţă cu pneumonia cu Pneumocystis jirovecii. Este prezent un chist perihilar drept cu pereţi subţiri (săgeată), în concordanţă cu un pneumatocel. B, Radiografia toracică frontală la un pacient infectat cu HIV cu un număr de CD4+ mai mic de 200 celule/^L arată nenumărate focare bilaterale liniare, reticulare şi chistice. C, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare arată numeroase chisturi bilaterale cu pereţi subţiri, cu câteva zone de opacitate din sticlă şlefuită, de asemenea vizibile. Aspectul aminteşte oarecum de histiocitoza celulelor Langerhans. D, Radiografie toracică de urmărire obţinută la câteva luni după (A) arată rezoluţia chisturilor. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 90-15 Aspectul imagistic al pneumoniei cu Pneumocystis jirovecii: pneumotorax prin formarea pneumatocelului. A, Radiografia frontală a toracelui la un pacient infectat cu HIV cu un număr de CD4+ mai mic de 200 celule/^L arată pneumotorace bilateral (*), pe partea dreaptă urmărind suprafeţele fisurale (cap săgeată). B, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare la un pacient diferit arată opacitate bilaterală pe sticlă şlefuită, în concordanţă cu pneumonia Pneumocystis jirovecii, complicată de chisturi cu pereţi subţiri (săgeţi), reprezentând pneumatocel. Este prezent un pneumotorax drept (*). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 90-16 Aspectul imagistic atipic al Pneumocystisjirovecipneumoniei: consolidare focală. A, Radiografia toracică frontală la un pacient infectat cu HIV cu un număr de CD4+ mai mic de 200 celule/^L arată opacitatea focală a lobului superior drept (săgeata), delimitată de fisura orizontală dreaptă. B, CT toracic axial focalizat afişat în ferestrele pulmonare la un pacient separat arată consolidarea spaţiului aerian în lobul mijlociu drept. Inducerea sputei a recuperat Pneumocystis jirovecii la ambii pacienţi. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 90-17 Radiografia toracică frontală la un pacient infectat cu HIV cu un număr de CD4+ mai mic de 200 celule/pL arată opacităţi bilaterale neregulate, în concordanţă cu pneumonia cu Pneumocystis jirovecii. Opacitatea pulmonară mijlocie stângă mai focală (săgeata) ridică posibilitatea unui al doilea proces suprapus, dar niciun alt organisme nu a putut fi recuperat şi anomaliile pulmonare rezolvate cu tratamentul Pneumocystisjirovecii. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 90-18 Aspectul imagistic atipic al pneumoniei cu Pneumocystis jirovecii: opacitatea pulmonară focală. CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare efectuat la un pacient infectat cu HIV cu un număr de CD4+ mai mic de 200 celule/^L arată consolidarea spaţiului aerian în lobul superior drept. De asemenea, este prezentă o opacitate neregulată din sticlă şlefuită din lobul superior stâng, în concordanţă cu pneumonia cu Pneumocystis jirovecii. Pacientul a fost supus biopsiei pulmonare percutanate transtoracice a opacităţii focale pentru a exclude posibilitatea unui al doilea proces suprapus pneumoniei cu Pneumocystis jirovecii; această biopsie a arătat doar organisme Pneumocystis jirovecii. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 90-19 Aspectul imagistic atipic al pneumoniei cu Pneumocystis jirovecii: noduli focali. A, Radiografia frontală a toracelui la un pacient infectat cu HIV cu un număr de CD4+ mai mic de 200 celule/^L arată o opacitate slabă a nodulului mijlociu pulmonar stâng (săgeţi). B, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare arată doi noduli lingulari focali. Biopsia pulmonară percutanată transtoracică a evidenţiat doar organisme Pneumocystisjirovecii. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 90-20 Aspectul imagistic atipic al pneumoniei cu Pneumocystis jirovecii: opacitatea pulmonară predominantă în lobul superior. A, Radiografia frontală a toracelui la un pacient infectat cu HIV cu un număr de CD4+ mai mic de 200 celule/^L arată opacităţi bilaterale, dreapta-mai mare decât stânga, a lobului superior. B şi C, Având în vedere constatările radiografice toracice atipice, pacientul a fost supus CT toracic axial, afişat în ferestrele pulmonare, din cauza suspiciunii continue de pneumonie cu Pneumocystis jirovecii, care prezintă consolidare bilaterală a lobului superior şi opacitate bibazală mai puţin pronunţată. Bronhoscopia a recuperat Pneumocystis jirovecii. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 90-21 Infecţia pulmonară criptococică: aspect interstiţial. Radiografia toracică frontală la un pacient infectat cu HIV cu un număr scăzut de CD4+ arată atenuare bilaterală, dreapta-mai mare decât stânga, perihilară din sticlă şlefuită şi îngroşare liniară, interstiţială, suspectă de pneumonie cu Pneumocystisjirovecii; cu toate acestea, opacităţile s-au dovedit a fi rezultatul infecţiei pulmonare criptococice. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 90-24 Infecţia pulmonară criptococică: limfadenopatie toracică şi noduli. A, Radiografia toracică frontală la un pacient infectat cu HIV cu un număr scăzut de CD4+ arată mărirea ganglionului limfatic hilar drept (săgeată). BD, CT toracic axial deplasat în ferestrele ţesuturilor moi (B) şi plămânilor (C şi D) confirmă mărirea ganglionului limfatic peribronşic drept (vârful săgeţii, B) şi arată un nodul în lobul inferior drept (săgeți, B și C); observaţi focarul mic de cavitaţie evident în interiorul nodularului anterior în (B). Un nodul cavitar separat (vârf de săgeată, D), cu opacităţi satelit înconjurătoare, este văzut puţin mai inferior în segmentul superior al lobului inferior drept. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 90-25 Infecţie pulmonară criptococică: infecţie miliară. Radiografia toracică frontală efectuată la un pacient infectat cu HIV cu un număr scăzut de CD4+ arată numeroşi noduli pulmonari mici bilaterali simetrici. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 90-26 Infecţia pulmonară cu Coccidioides immitis: infecţie miliară. A, Radiografia toracică frontală la un pacient infectat cu HIV cu un număr scăzut de CD4+ arată numeroşi noduli pulmonari mici bilaterali simetrici. B, CT toracic axial evidenţiază numeroşi noduli pulmonari bilaterali, în concordanţă cu un model aleatoriu mic nodular, sau miliar. Bronhoscopia cu biopsie transbronşică a dovedit infecţia cu Coccidioides immitis. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 90-27 Infecţia pulmonară cu Aspergillus. A, Radiografie frontală a toracelui la un pacient infectat cu HIV cu un număr scăzut de CD4+ arată leziuni chistice ale lobului superior drept (săgeţile) cu noduli mici înconjuraţi şi ţesut moale mediastinal superior stâng (săgeţi). CT toracic axial afişat în ferestrele plămânilor (B) şi ţesuturilor moi (C) arată o cavitate apicală dreaptă (săgeată, B) şi o masă necrotică în mediastinul superior stâng (săgeţi, C) care invadează peretele toracic anterior. Biopsia pulmonară percutanată transtoracică a masei din partea stângă a recuperat Aspergillus fumigatus. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 90-28 Infecţia pulmonară cu Aspergillus. A, Radiografia toracică frontală focalizată la un pacient infectat cu HIV cu un număr scăzut de CD4+ arată o cavitate neregulată (vârfurile de săgeată) în apexul drept. B, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare arată o cavitate complexă cu opacitate internă (puncte de săgeţi), precum şi noduli pulmonari apicali drept (săgeţi). C, Specimenul de plămân drept postmortem prezintă o cavitate apicală dreaptă necrotică cu material intern complex, corelat cu constatările CT. Au fost identificate numeroase zone de invazie arterială şi venoasă cu tromboză şi infarct, iar Aspergillus fumigatus a fost recuperat din materialul din interiorul cavităţii. (Modificat din Gotway MB, Dawn SK, Caoili EM, et al: The radiologic spectrum of pulmonary Aspergillus infections. JComput Assist Tomogr 26:159-173, 2002.)

eFigura 90-29 Infecţia cu citomegalovirus. CT toracic axial la un pacient infectat cu HIV cu un număr scăzut de CD4+ arată opacităţi nodulare pulmonare neregulate, de dimensiuni variabile. Caracteristicile imagistice sunt foarte nespecifice. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 90-30 Infecţia pulmonară cu Strongyloides stercoralis. A, Radiografia toracică frontală la un pacient infectat cu HIV cu un număr scăzut de CD4+ arată zone bilaterale nespecifice de opacitate liniară şi îngroşare interstiţială, predominând în regiunile perihilare. B, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare arată zone neregulate, multifocale, bilaterale de opacitate din sticlă şlefuită asociate cu opacităţi liniare şi reticulare uşoare. C, Biopsia pulmonară chirurgicală a recuperat organisme Strongyloidesstercoralis. (A şi B, cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 90-31 Sarcomul Kaposi pulmonar: aspect imagistic tipic. A, Radiografia toracică frontală la un pacient infectat cu HIV cu un număr scăzut de CD4+ arată îngroşare bronhovasculară multifocală, bilaterală, perihilară şi nodularitate. BD, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare arată îngroşarea nodulară peribronhovasculară multifocală neregulată (vârfurile de săgeată). Observaţi prezenţa unei opacităţi peribronhovasculare neregulate din sticlă şlefuită (lobul superior stâng în A şi B). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 90-32 Sarcomul Kaposi pulmonar: aspect imagistic atipic. A, Radiografia frontală a toracelui la o femeie infectată cu HIV cu cardiomiopatie şi un număr scăzut de CD4+ arată cardiomegalie şi o opacitate slabă a nodulului pulmonar periferic stâng (săgeată). B, Radiografia frontală a toracelui la 8 luni după (A) arată creşterea opacităţii plămânului stâng periferic (săgeată). C, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare efectuat la momentul (B) arată un nodul nespecific subpleural, din segmentul superior stâng al lobului inferior (cap săgeată); acest nodul nu a fost calcificat. A fost efectuată aspiraţie transtoracică percutanată cu ac fin şi biopsie pulmonară centrală, dar nu a fost diagnosticată. Biopsia pulmonară chirurgicală a demonstrat ulterior sarcomul Kaposi. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 90-33 Limfomul non-Hodgkin în infecţia cu HIV: nodul/masă solitar. A, Radiografia frontală a toracelui la un pacient infectat cu HIV cu un număr scăzut de CD4+ arată un nodul prost definit al lobului superior stâng (săgeată). B, Radiografia toracică frontală obţinută la trei luni după (A) după terapia antimicrobiană prezumtivă arată că leziunea lobului superior stâng (săgeata) a crescut într-o masă. C, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare arată o masă periferică a lobului superior stâng, slab definită. Aspiraţia

transtoracică percutanată cu ac fin şi biopsia pulmonară centrală au evidenţiat limfom non-Hodgkin. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 90-34 Limfomul non-Hodgkin în infecţia cu HIV: noduli multipli. CT toracic axial efectuat la un pacient infectat cu HIV cu un număr scăzut de CD4+ afişat în ferestrele pulmonare arată doi noduli circumscrişi, minim lobulaţi din lobul superior stâng, dovediţi prin aspiraţia transtoracică percutanată cu ac fin şi biopsia pulmonară centrală a fi datorate limfomului non-Hodgkin. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 90-35 Limfomul non-Hodgkin în infecţia HIV: masa pulmonară. CT toracic axial efectuat la un pacient infectat cu HIV, cu un număr scăzut de CD4+ afişat în ferestrele ţesuturilor moi, arată o masă de ţesut moale din lobul inferior stâng, dovedită prin aspiraţia transtoracică percutanată cu ac fin şi biopsia pulmonară centrală ca fiind datorată limfomului non-Hodgkin. Un nodul tumoral suplimentar (săgeată) este de asemenea prezent. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 90-36 Limfomul non-Hodgkin în infecţia HIV: noduli mici într-o distribuţie perilimfatică. AC, CT toracic axial efectuat la un pacient infectat cu HIV, cu un număr scăzut de CD4+ afişat în ferestrele pulmonare, arată nenumăraţi noduli mici, bine delimitaţi, distribuiţi de-a lungul fisurilor (vârf de săgeţi duble, B), în regiunea centrilobulară (vârf de săgeată neagră, A) şi de-a lungul septelor interlobulare uşor îngroşate (C). Aceşti noduli sunt localizaţi în regiunile limfatice pulmonare; acest model nodular mic este denumit distribuţie de nodul perilimfatic la CT de înaltă rezoluţie. Bronhoscopia cu biopsie transbronşică a arătat că aceşti noduli se datorau limfomului non-Hodgkin. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 90-37 Limfomul primar de efuziune în infecţia HIV. A, Radiografia toracică frontală la un pacient infectat cu HIV cu un număr scăzut de CD4+ arată un revărsat pleural drept şi o îngroşare interstiţială liniară moderată, dreapta-mai mare decât stânga. B, CT toracic axial intensificat afişat în ferestrele ţesuturilor moi arată revărsate pleurale bilaterale; urme de

îngroşare pleurală (vârfurile de săgeţi) pot fi prezente în partea dreaptă. Toracenteza a evidenţiat prezenţa limfomului. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 90-38 Boala Castleman multicentrică în infecţia cu HIV. AC, CT toracic axial intensificat, afişat în ferestrele ţesuturilor moi, efectuat la un pacient infectat cu HIV cu un număr scăzut de CD4+, arată limfadenopatie axilară bilaterală, uşor de intensificat (vârfuri de săgeată), dovedit că reflectă boala Castleman la excizie. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 90-39 Carcinom bronhogen în infecţia cu HIV. A, CT toracic axial intensificat în ţesutul moale şi B, ferestrele pulmonare arată două carcinoame bronhogenice la pacienţii cu infecţie HIV. Masa lobului inferior drept (A) a reprezentat malignitatea cu celule mari; leziunea cavitară a lobului superior stâng (B) a reprezentat carcinom cu celule scuamoase. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 90-40 Pneumonie interstiţială limfocitară în infecţia cu HIV. CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare la un copil cu infecţie cu HIV arată noduli mici circumscrişi multipli, dovedit la biopsia transbronşică, că reprezintă pneumonie interstiţială limfocitară. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 90-41 Sarcoidoza în infecţia HIV. A, Radiografia toracică frontală la un pacient infectat cu HIV cu un număr de CD4+ mai mare de 200 celule/^L arată limfadenopatie hilară simetrică bilaterală (săgeţi). B, CT toracic axial intensificat afişat în ferestrele ţesuturilor moi arată mărirea ganglionilor limfatici bilateral (săgeţi). C şi D, CT toracic afişat în ferestrele pulmonare evidenţiază noduli perilimfatici predominanţi în lobul superior (vârfurile de săgeată) tipici sarcoidozei. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 90-42 Sindromul inflamator de reconstituire imună. A, Radiografia toracică frontală pare normală la un pacient infectat cu HIV cu un număr scăzut de CD4+, la care Mycobacterium tuberculosis a fost recent diagnosticat. B, Radiografia toracică frontală efectuată la 2 luni după instituirea terapiei antiretrovirale combinate arată dezvoltarea limfadenopatiei paratraheale drepte (săgeată). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

Referințe

Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC și colab: Scăderea morbidității și mortalității în rândul pacienților cu infecție avansată cu virusul imunodeficienței umane. Investigatorii studiului în ambulatoriu HIV. N Engl J Med 338:853-860, 1998.

Murray JF: Epidemiologia bolii pulmonare asociate cu virusul imunodeficienței umane. Clin Chest Med 34(2):165-179, 2013.

Ganesan A, Masur H: Îngrijirea critică a persoanelor infectate cu virusul imunodeficienței umane. Clin Chest Med 34(2):307-323, 2013.

3 a. Kern R, Seethamraju H, Blanc PD și colab.: Fezabilitatea transplantului pulmonar la pacienții seropozitivi cu HIV. Ann Am Thorac Soc 11(6):882-889, 2014.

Programul comun al Națiunilor Unite privind HIV/SIDA: Raportul UNAIDS privind epidemia globală de SIDA 2012.

CDC. Monitorizarea obiectivelor naționale de prevenire și îngrijire HIV selectate prin utilizarea datelor de supraveghere HIV—Statele Unite și 6 zone dependente din SUA—2010. Raport suplimentar de supraveghere HIV 2012;17(Nr. 3, partea A).

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor: Epidemiologia HIV/SIDA—Statele Unite, 1981-2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 55:589-592, 2006.

Althoff KN, Buchacz K, Hall HI, et al: US trends in antiretroviral therapy use, HIV ARN plasma viral loads, and CD4+ T-limfocyte cell counts among HIV-infected persons, 2000 to 2008. Ann Intern Med 157(5):325-33012, 2.

Centers for Disease Control and Prevention: Raport de supraveghere HIV: diagnostice ale infecției cu HIV în Statele Unite și în zonele dependente, vol. 23, 2011. <http://www.cdc.gov/hiv/topics/surveillance/resources/reports/>. Accesat la 2 iulie 2013.

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor: Semne vitale: infecția HIV, testarea și comportamentele de risc în rândul tinerilor - Statele Unite. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 61(47):971-976, 2012.

Centrele pentru controlul și prevenirea bolilor: diferențe geografice în infecția cu HIV în rândul hispanicilor sau latinilor - 46 de state și Puerto Rico, 2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 61(40):805-810, 2012.

Chinen J, Shearer WT: Virologia moleculară şi imunologia infecţiei cu HIV. J Allerg Clin Immunol 110:189-198, 2002.

Grossman Z, Meier-Schellersheim M, Paul WE, şi colab.: Patogeneza infecţiei cu HIV: ceea ce protejează virusul este la fel de important ca ceea ce distruge. Nat Med 12:289-295, 2006.

Derdeyn CA, Silvestri G: Factori virali şi gazdă în patogeneza infecţiei cu HIV. Curr Opin Immunol 17:366-373, 2005.

Deeks SG, Phillips AN: Infecţia cu HIV, tratamentul antiretroviral, îmbătrânirea şi morbiditatea non-SIDA. BMJ 338:a3172, 2009.

El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD şi colab: întreruperea tratamentului antiretroviral ghidată de numărul de CD4+. N Engl J Med 355(22):2283-2296, 2006.

Kuller LH, Tracy R, Belloso W şi colab: Biomarkeri inflamatori şi de coagulare şi mortalitate la pacienţii cu infecţie HIV. PLoS Med 5(10):e203, 2008.

Appay V, Sos D: Activarea imună şi inflamaţia în infecţia cu HIV-1: cauze şi consecinţe. J Pathol 214(2):231-241, 2008.

Beck JM: Anomalii în apărarea gazdei asociate cu infecţia cu HIV. Clin Chest Med 34(2):143-153, 2013.

Tachado SD, Li X, Bole M şi colab: Semnalizarea TLR4 dependentă de MyD88 este afectată selectiv în macrofagele alveolare de la persoanele HIV+ asimptomatice. Blood 115(17):3606-3615, 2010.

Tachado SD, Li X, Swan K şi colab.: Activarea constitutivă a căii de semnalizare a fosfatidilinozitolului 3-kinazei reglează în jos eliberarea factorului de necroză tumorală alfa mediată de TLR4 în macrofagele alveolare de la persoanele HIV-pozitive asimptomatice in vitro. J Biol Chem 283(48):33191-33198, 2008.

Jambo KC, Sepako E, Fullerton DG şi colab: Răspunsurile celulelor T bronhoalveolare CD4+ la antigenele respiratorii sunt afectate la adulţii infectaţi cu HIV. Thorax 66(5):3 75-382, 2011.

Twigg HL 3rd, Knox KS: Impactul terapiei antiretrovirale asupra imunologiei pulmonare şi a inflamaţiei. Clin Chest Med 34(2):155-164, 2013.

Lassiter C, Fan X, Joshi PC şi colab: Expresia transgenei HIV-1 la şobolani provoacă stres oxidant şi disfuncţie a barierei epiteliale alveolare. SIDA Res Ther 6:1-10, 2009.

Brenchley JM, Knox KS, Asher AI şi colab: Frecvenţele înalte ale celulelor T polifuncţionale specifice HIV sunt asociate cu conservarea celulelor T CD4+ ale mucoasei în lavajul bronhoalveolar. Mucosal Immunol 1(1):49-58, 2008.

Twigg HL 3rd, Weiden M, Valentine F, şi colab: Efectul terapiei antiretrovirale foarte active asupra poverii virale în plămânii subiecţilor infectaţi cu HIV. J Infect Dis 197(1):109-116, 2008.

Heath L, Fox A, McClure J, et al: Dovezi pentru compartimentarea genetică limitată a HIV-1 între plămân şi sânge. PLoS ONE 4(9):e6949, 2009.

Tokman S, Huang L: Evaluarea bolilor respiratorii. Clin Chest Med 34(2):191-204, 2013.

Hanson DL, Chu SY, Farizo KM şi colab.: Distribuţia limfocitelor T CD4+ la diagnosticarea sindromului imunodeficienţei dobândite şi a altor boli legate de virusul imunodeficienţei umane. Spectrul adulţilor şi adolescenţilor de proiect al bolilor HIV. Arch Intern Med 155:1537-1542, 1995.

Panel privind infecţiile oportuniste la adulţii şi adolescenţii infectaţi cu HIV: Orientări pentru prevenirea şi tratamentul infecţiilor oportuniste la adulţii şi adolescenţii infectaţi cu HIV: recomandări de la Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health şi HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, 2013. http://www. contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf>. Accesat 26 iunie 2013.

Broaddus C, Dake MD, Stulbarg MS şi colab.: Lavaj bronhoalveolar şi biopsie transbronşică pentru diagnosticul infecţiilor pulmonare în sindromul imunodeficienţei dobândite. Ann Intern Med 102:747-752, 1985.

Huang L, Hecht FM, Stansell JD şi colab.: Suspiciune de pneumonie cu Pneumocystis carinii cu un examen negativ al sputei indusă: este utilă bronhoscopia precoce? Am J Respir Crit Care Med 151:1866-1871,

1995.

Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor: Sistemul de clasificare revizuit din 1993 pentru infecţia cu HIV şi definiţia extinsă a cazurilor de supraveghere pentru SIDA în rândul adolescenţilor şi adulţilor. JAMA 269:729-730,

1993.

Hirschtick RE, Classroth J, Jordan MC şi colab: Pneumonia bacteriană la persoanele infectate cu virusul imunodeficienţei umane. Complicaţiile pulmonare ale grupului de studiu HIV. N Engl J Med 333:845851, 1995.

Grubb JR, Moorman AC, Baker RK şi colab.: Spectrul în schimbare al bolii pulmonare la pacienţii cu infecţie HIV pe terapie antiretrovială AIDS 20:1095-1107, 2006.

Jones JL, Hanson DL, Dworkin MS şi colab.: Supravegherea bolilor oportuniste care definesc SIDA, 1992-1997. MMWR CDC Surveill Summ 48:1-22, 1999.

Sullivan JH, Moore RD, Keruly JC, et al: Efectul terapiei antiretrovirale asupra incidenţei pneumoniei bacteriene la pacienţii cu infecţie HIV avansată. Am J Respir Crit Care Med 162:64-67,

2000.

Franzetti F, Grassini A, Piazza M şi colab.: Pneumonia bacteriană nosocomială la pacienţii infectaţi cu HIV: factori de risc pentru rezultatul advers şi implicaţiile pentru terapia antibiotică empirică raţională. Infecţie 34:916, 2006.

Kohli R, Lo Y, Homel P, et al: Pneumonie bacteriană, terapia HIV şi progresia bolii în rândul femeilor infectate cu HIV în studiul de cercetare epidemiologică HIV (HER). Clin Infect Dis 43:90-98, 2006.

Sogaard OS, Lohse N, Gerstoft J, şi colab.: Spitalizarea pentru pneumonie în rândul persoanelor cu şi fără infecţie HIV, 1995-2007: un studiu de cohortă la nivel naţional, bazat pe populaţie daneză. Clin Infect Dis 47(10):1345-1353, 2008.

Segal LN, Methe BA, Nolan A, et al: HIV-1 şi pneumonia bacteriană în era terapiei antiretrovirale. Proc Am Thorac Soc 8(3):282- 287, 2011.

Sogaard OS, Lohse N, Gerstoft J, et al: Mortalitatea după spitalizare pentru pneumonie în rândul persoanelor cu HIV, 1995-2008: un studiu de cohortă danez. PLoS ONE 4(9):e7022, 2009.

Niaura R, Shadel WG, Morrow K şi colab.: Infecţia cu virusul imunodeficienţei umane, SIDA şi renunţarea la fumat: timpul este acum. Clin Infect Dis 31:808-812, 2000.

Gordin FM, Roediger MP, Girard PM şi colab.: Pneumonia la persoanele infectate cu HIV: risc crescut cu fumatul de ţigară şi întreruperea tratamentului. Am J Respir Crit Care Med 178(6):630-636, 2008.

Gordin FM, Roediger MP, Girard PM şi colab.: Pneumonia la persoanele infectate cu HIV: risc crescut cu fumatul de ţigară şi întreruperea tratamentului. Am J Respir Crit Care Med 178(6):630-636, 2008.

Gohil SK, Heo M, Schoenbaum EE, et al: celulele T CD8+ şi riscul de pneumonie bacteriană şi mortalitate de orice cauză în rândul femeilor infectate cu HIV. J Acquir Immune Defic Syndr 60(2):191-198, 2012.

Mundy LM, Auwaerter PG, Oldach D şi colab.: Pneumonie dobândită în comunitate: impactul statusului imunitar. Am J Respir Crit Care Med 152:1309-1315, 1995.

Le Moing V Rabaud C, Journot V et al: Incidenţa şi factorii de risc ai pneumoniei bacteriene care necesită spitalizare la pacienţii infectaţi cu HIV au început pe un regim care conţine inhibitori de protează. HIV Med 7:261-267, 2006.

47a. Cilloniz C, Torres A, Polverino E şi colab.: Infecţii respiratorii pulmonare dobândite în comunitate la pacienţii infectaţi cu HIV: etiologie microbiană şi rezultat. Eur Respir J 43(6):1698-1708, 2014.

Afessa B, Green B: Pneumonia bacteriană la pacienţii spitalizaţi cu infecţie HIV: Studiul Complicaţiile pulmonare, suportul UTI şi factorii de prognostic ai pacienţilor spitalizaţi cu HIV (PIP). Cufă 117:1017-1022, 2000.

Everett CK, Subramanian A, Jarlsberg LG, şi colab. în numele Studiului internaţional privind pneumoniile oportuniste asociate cu HIV (IHOP): Caracteristicile pneumoniei cu Staphylococcus aureus susceptibilă şi rezistentă la medicamente la pacienţii cu HIV Epidemiology Open Access 3:122, 2013.

Feldman C, Anderson R: Pneumonie bacteriană asociată cu HIV. Clin Chest Med 34(2):205-216, 2013.

Daley CL: Pneumonie bacteriană la pacienţii infectaţi cu HIV. Semin Respir Infect 8:104-115, 1993.

Grau I, Pallares R, Tubau F, et al: Modificări epidemiologice în boala pneumococică bacteriemică la pacienţii cu virusul imunodeficienţei umane în era terapiei antiretrovirale foarte active. Arch Intern Med 165:1533-1540, 2005.

Yin Z, Rice BD, Waight P şi colab: Boala pneumococică invazivă în rândul persoanelor HIV-pozitive, 2000-2009. SIDA 26(1):87-94,

2012.

Burgos J, Penaranda M, Payeras A, et al: Boala pneumococică invazivă la adulţii infectaţi cu HIV: modificări clinice după introducerea vaccinului conjugat pneumococic la copii. J Acquir Immune Defic Syndr 59(1):31-38, 2012.

Schuster MG, Norris AH: Pneumonia cu Pseudomonas aeruginosa dobândită în comunitate la pacienţii cu infecţie HIV. SIDA 8:1437-1441,

1994.

Boumis E, Petrosillo N, Girardi E şi colab: Schimbarea tiparelor în etiologia pneumoniei bacteriene asociate cu HIV în era terapiei antiretrovirale foarte active. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 20:71-73,

2001.

Janoff EN, Breiman RF, Daley CL, et al: Boala pneumococică în timpul infecţiei cu HIV: perspective epidemiologice, clinice şi imunologice. Ann Intern Med 117:314-324, 1992.

Rizzi EB, Schinina V, Rovighi L, et al: Boala pulmonară pneumococică legată de HIV: terapia antiretrovială foarte activă sau bacteriemia modifică aspectul radiologic? Îngrijirea pacientului cu SIDA STDS 22:105-111, 2008.

Schlamm HT, Yancovitz SR: Pneumonie cu Haemophilus influenzae la adulţii tineri cu SIDA, ARC sau risc de SIDA. Am J Med 86:11-14,

1989.

Garcia-Leoni ME, Moreno S, Rodeno P şi colab.: Pneumonia pneumococică la pacienţii adulţi spitalizaţi infectaţi cu virusul imunodeficienţei umane. Arch Intern Med 152:1808-1812, 1992.

Dropulic LK, Leslie JM, Eldred LJ şi colab: Manifestări clinice şi factori de risc ale infecţiei cu Pseudomonas aeruginosa la pacienţii cu SIDA. J Infect Dis 171:930-937, 1995.

Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, şi colab.: Ghid de consens al Societăţii de Boli Infecţioase din America/Societatea Americană Toracică privind gestionarea pneumoniei dobândite în comunitate la adulţi. Clin Infect Dis 44(Suppl 2):S2 7-S72, 2007.

Jordano Q, Falco V Almirante B, et al: Boala pneumococică invazivă la pacienţii infectaţi cu HIV: încă o ameninţare în era terapiei antiretrovirale foarte active. Clin Infect Dis 38:1623-1628, 2004.

Boulware DR, Daley CL, Merrifield C şi colab.: Diagnosticul rapid al pneumoniei pneumococice în rândul adulţilor infectaţi cu HIV cu detectarea antigenului urinar. J Infect 55:300-309, 2007.

Schleicher GK, Herbert V Brink A, şi colab: Nivelurile de procalcitonină şi proteina C reactivă la subiecţii HIV-pozitivi cu tuberculoză şi pneumonie. Eur Respir J 25:688-692, 2005.

65a. Drain PK, Mayeza L, Bartman P, şi colab: Precizia diagnosticului şi rolul clinic al testării rapide a proteinei C-reactive la persoanele infectate cu HIV cu presupusă tuberculoză în Africa de Sud. Int J Tuberc Lung Dis 18(1):20-26, 2014.

Niederman MS: Markeri biologici pentru a determina eligibilitatea în studiile pentru pneumonia dobândită în comunitate: un accent pe procalcitonina. Clin Infect Dis 47(Suppl 3):S127-S132, 2008.

66a. Tokman S, Barnett CF, Jarlsberg LG, et al: Procalcitonina prezice mortalitatea la adulţii ugandezi infectaţi cu HIV cu infecţii ale tractului respirator inferior. Respirology 19(3):382-388, 2014.

Pemba L, Charalambous S, von Gottberg A, şi colab: Impactul cotrimoxazolului asupra non-susceptibilităţii la antibiotice în izolatele de transport de Streptococcus pneumoniae printre lucrătorii minieri infectaţi cu HIV din Africa de Sud. J Infect 56:171-178, 2008.

Utilizarea vaccinului pneumococic conjugat 13-valent şi a vaccinului polizaharidic pneumococic 23-valent pentru adulţii cu afecţiuni imunocompromisante: recomandări ale Comitetului consultativ pentru practicile de imunizare (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 61(40):816-819, 2012.

Blatt SP, Dolan MJ, Hendrix CW, et al: Boala legionarelor la pacienţii infectaţi cu virusul imunodeficienţei umane: opt cazuri şi revizuire. Clin Infect Dis 18:227-232, 1994.

Pedro-Botet ML, Sabria M, Sopena N şi colab.: Boala legionară şi infecţia cu HIV. Cufăr 124:543-547, 2003.

Den Boer JW, Yzerman EP: Diagnosticul infecţiei cu Legionella în boala Legionarilor. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 23:871-878, 2004.

Weinstock DM, Brown AE: Rhodococcus equi: un agent patogen emergent. Clin Infect Dis 34:1379-1385, 2002.

Torres-Tortosa M, Arrizabalaga J, Villanueva JL, et al: Prognostic and clinical evaluation of infectious caused by Rhodococcus equi in HIV-infected patients: a multicentric study of 67 cases. Cufăr 123:19701976, 2003.

Topino S, Galati V, Grilli E, et al: Rhodococcus equi infectie in HIV-infected individuals: case reports and review of literatura. AIDS Patient Care STDS 24(4):211-222, 2010.

Uttamchandani RB, Daikos GL, Reyes RR, et al: Nocardioza la 30 de pacienţi cu infecţie avansată cu virusul imunodeficienţei umane: caracteristici clinice şi rezultat. Clin Infect Dis 18:348-353, 1994.

Kramer MR, Uttamchandani RB: Aspectul radiografic al nocardiozei pulmonare asociate cu SIDA. Piept 98:382-385,

1990.

DeRiemer K, Kawamura LM, Hopewell PC şi colab: Impactul cantitativ al infecţiei cu virusul imunodeficienţei umane asupra dinamicii tuberculozei. Am J Respir Crit Care Med 176:936-944, 2007.

Organizaţia Mondială a Sănătăţii: Raportul global asupra tuberculozei, 2012.

Tuberculosis morbidity—Statele Unite, 1992. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 42:696-697, 703-704, 1993.

Centers for Disease Control and Prevention: Trends in tuberculosis— United States, 2012. Morb Mort Weekly Rep (MMWR) 62:201-205,

2012.

Gandhi NR, Andrews JR, Brust JC şi colab: Factori de risc pentru mortalitate în rândul pacienţilor cu MDR şi XDR-TB într-un cadru cu prevalenţă ridicată a HIV. Int J Tuberc Lung Dis 16(1):90-97, 2012.

Gandhi NR, Shah NS, Andrews JR, et al: coinfecţia HIV în tuberculoza multidrog şi rezistentă la medicamente are ca rezultat o mortalitate precoce ridicată. Am J Respir Crit Care Med 181(1):80-86, 2010.

Sungkanuparph S, Eampokalap B, Chottanapund S, et al: Impactul tuberculozei rezistente la medicamente asupra supravieţuirii pacienţilor infectaţi cu HIV. Int J Tuberc Lung Dis 11:325-330, 2007.

Moore M, Onorato IM, McCray E, et al: Trends in drug-resistant tuberculosis in the United States, 1993-1996. JAMA 278:833-837,

1997.

Faustini A, Hall AJ, Perucci CA: Factori de risc pentru tuberculoza multidrog rezistentă în Europa: o revizuire sistematică. Thorax 61:158-163,

2006.

Burman W, Benator D, Vernon A şi colab: Rezistenţa la rifamicină dobândită cu tratamentul de două ori pe săptămână al tuberculozei asociate cu HIV. Am J Respir Crit Care Med 173:350-356, 2006.

Small PM, Shafer RW, Hopewell PC, şi colab: Reinfecţie exogenă cu Mycobacterium tuberculosis multirezistent la pacienţii cu infecţie HIV avansată. N Engl J Med 328:1137-1144, 1993.

Apariţia Mycobacterium tuberculosis cu rezistenţă extinsă la medicamentele de linia a doua - la nivel mondial, 2000-2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 55:301-305, 2006.

Wells CD, Cegielski JP, Nelson LJ, şi colab.: Infecţia cu HIV şi tuberculoza multimedicamentală: furtuna perfectă. J Infect Dis 196 (Suppl 1): S86-S107, 2007.

Kliiman K, Altraja A: Predictorii tuberculozei pulmonare rezistente la medicamente. Ann Intern Med 150:766-775, 2009.

Gandhi NR, Shah NS, Andrews JR, et al: co-infecţia HIV în tuberculoza multidrog şi rezistentă la medicamente are ca rezultat o mortalitate precoce ridicată. Am J Respir Crit Care Med 181:80-86, 2010.

Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, et al.: Tuberculoza cu rezistenţă extinsă la medicamente ca cauză de deces la pacienţii co-infectaţi cu tuberculoză şi HIV într-o zonă rurală din Africa de Sud. Lancet 368:15751580, 2006.

Dierberg KL, Chaisson RE: Tuberculoza asociată cu virusul imunodeficienţei umane: actualizare privind prevenirea şi tratamentul. Clin Chest Med 34(2):217-228, 2013.

Ong A, Creasman J, Hopewell PC, et al: O evaluare epidemiologică moleculară a tuberculozei extrapulmonare în San Francisco. Clin Infect Dis 38:25-31, 2004.

Kwan CK, Ernst JD: HIV şi tuberculoza: o sindemie umană mortală. Clin Microbiol Rev 24(2):351-376, 2011. doi: 10.1128/CMR.00042- 10. Review. PubMed PMID: 21482729.

Jones BE, Young SM, Antoniskis D, et al: Relaţia dintre manifestările tuberculozei şi numărul de celule CD4+ la pacienţii cu infecţie cu virusul imunodeficienţei umane. Am Rev Respir Dis 148:12921297, 1993.

Shafer RW, Kim DS, Weiss JP şi colab.: Tuberculoza extrapulmonară la pacienţii cu infecţie cu virusul imunodeficienţei umane. Medicine 70:384-397, 1991.

Busi Rizzi E, Schinina V Palmieri F, şi colab: Modele radiologice în tuberculoza pulmonară asociată cu HIV: comparaţie între pacienţii trataţi cu HAART şi netrataţi cu HAART. Clin Radiol 58:469-473, 2003.

Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D şi colab.: Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. N Engl J Med 363(11):1005-1015, 2010.

Steingart KRSH, Schiller I, Kloda LA, et al: Testul Xpert™ MTB/RIF pentru tuberculoza pulmonară şi rezistenţa la rifampicină la adulţi (Recenzie). Biblioteca Cochrane 2:2013.

Boehme CC, Nicol MP, Nabeta P şi colab: Fezabilitatea, acurateţea diagnosticului şi eficacitatea utilizării descentralizate a testului Xpert MTB/RIF pentru diagnosticarea tuberculozei şi rezistenţei la multidrog: un studiu de implementare multicentric. Lancet 377(9776):1495-1505,

2011.

Conde MB, Loivos AC, Rezende VM, et al: Randamentul inducerii sputei în diagnosticul tuberculozei pleurale. Am J Respir Crit Care Med 167:723-725, 2003.

Barnard M, Albert H, Coetzee G şi colab: Screening molecular rapid pentru tuberculoza multirezistentă într-un laborator de sănătate publică de mare volum din Africa de Sud. Am J Respir Crit Care Med 177(7):787- 792, 2008.

Blumberg HM, Burman WT, Chaisson RE şi colab. pentru Societatea Americană Toracică/Centre pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor/Societatea de Boli Infecţioase din America: Tratamentul tuberculozei. Am J Respir Crit Care Med 167:603-662, 2003.

Kang'ombe CT, Harries AD, Ito K, et al: Rezultate pe termen lung la pacienţii înregistraţi cu TB în Zomba, Malawi: mortalitate la 7 ani în funcţie de statutul HIV iniţial şi tipul de TB. Int J Tuberc Lung Dis 8:829-836, 2004.

Breen RA, Miller RF, Gorsuch T, et al: Evenimente adverse şi întreruperea tratamentului la pacienţii cu tuberculoză cu şi fără co-infecţie HIV. Thorax 61:791-794, 2006.

Nahid P, Gonzalez LC, Rudoy I, et al: Rezultatele tratamentului pacienţilor cu HIV şi tuberculoză. Am J Respir Crit Care Med 175:11991206, 2007.

Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al: Timpul de iniţiere a medicamentelor antiretrovirale în timpul terapiei tuberculozei. N Engl J Med 362(8):697-706, 2010.

Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al: Integrarea terapiei antiretrovirale cu tratamentul tuberculozei. N Engl J Med 365(16): 1492-1501, 2011.

Blanc FX, Sok T, Laureillard D şi colab.: Începerea mai devreme versus mai târziu a terapiei antiretrovirale la adulţii infectaţi cu HIV cu tuberculoză. N Engl J Med 365(16):1471-1481, 2011.

Havlir DV, Kendall MA, Ive P şi colab.: Timpul terapiei antiretrovirale pentru infecţia cu HIV-1 şi tuberculoză. N Engl J Med 365(16):1482-1491, 2011.

Breen RA, Smith CJ, Bettinson H şi colab: Reacţii paradoxale în timpul tratamentului tuberculozei la pacienţii cu şi fără co-infecţie HIV. Thorax 59:704-707, 2004.

Basu S, Andrews JR, Poolman EM, et al: Prevenirea transmiterii nosocomiale a tuberculozei rezistente la medicamente în spitalele rurale din Africa de Sud: un studiu de modelare epidemiologică. Lancet 370:1500-1507, 2007.

Dharmadhikari AS, Mphahlele M, Stoltz A şi colab.: Măşti chirurgicale de faţă purtate de pacienţii cu tuberculoză multirezistentă: impactul asupra infecţiozităţii aerului într-o secţie de spital. Am J Respir Crit Care Med 185(10):1104-1109, 2012.

Testarea ţintită a tuberculinei şi tratamentul infecţiei cu tuberculoză latentă: declaraţie comună a Societăţii Americane de Torac/Centre pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor/Consiliul Societăţii de Boli Infecţioase din America. Am J Respir Crit Care Med 161:S221-S247, 2000.

Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH şi colab.: Noi regimuri de prevenire a tuberculozei la adulţii cu infecţie HIV. N Engl J Med 365(1):11-20, 2011.

Samandari T, Agizew TB, Nyirenda S, et al: tratament preventiv cu izoniazidă de 6 luni versus 36 de luni pentru tuberculoză la adulţii cu infecţie HIV în Botswana: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Lancet 377(9777):1588-1598, 2011.

Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al: Trei luni de rifapentină şi izoniazidă pentru infecţia tuberculoasă latentă. N Engl J Med 365(23):2155-2166, 2011.

Horsburgh CR Jr, Mason UG 3rd, Farhi DC, et al: Infecţie diseminată cu Mycobacterium avium-intracellulare: Un raport de 13 cazuri şi o revizuire a literaturii. Medicine 64:36-48, 1985.

Horsburgh CR Jr, Selik RM: Epidemiologia infecţiei micobacteriene non-tuberculoase diseminate în sindromul imunodeficienţei dobândite (SIDA). Am Rev Respir Dis 139:4-7, 1989.

Horsburgh CR Jr, Metchock BG, McGowan JE Jr, et al: Implicaţii clinice ale recuperării complexului Mycobacterium avium din scaun sau tractul respirator al persoanelor infectate cu HIV. AIDS 6:512-514, 1992.

Salama C, Policar M, Venkataraman M: Infecţie pulmonară izolată cu complexul Mycobacterium avium la pacienţii cu infecţie cu virusul imunodeficienţei umane: rapoarte de caz şi revizuire a literaturii. Clin Infect Dis 3 7:e35-e40, 2003.

Jones D, Havlir DV: Micobacterii nontuberculoase la pacientul infectat cu HIV. Clin Chest Med 23:665-674, 2002.

Mehle ME, Adamo JP, Mehta AC şi colab.: Infecţia intracellulare endobronşică cu Mycobacterium avium la un pacient cu SIDA. Cufăr 96:199201, 1989.

Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al: O declaraţie oficială ATS/IDSA: diagnosticul, tratamentul şi prevenirea bolilor micobacteriene nontuberculoase. Am J Respir Crit Care Med 175:367-416,

2007.

Bloch KC, Zwerling L, Pletcher MJ şi colab.: Incidenţa şi implicaţiile clinice ale izolării Mycobacterium kansasii: Rezultatele unui studiu de 5 ani, bazat pe populaţie. Ann Intern Med 129:698-704,

1998.

Canueto-Quintero J, Caballero-Granado FJ, Herrero-Romero M, et al: Diferenţele epidemiologice, clinice şi de prognostic între bolile cauzate de Mycobacterium kansasii şi Mycobacterium tuberculosis la pacienţii infectaţi cu virusul imunodeficienţei umane: un studiu multicentric. Clin Infect Dis 37:584-590, 2003.

Witzig RS, Fazal BA, Mera RM şi colab.: Manifestări clinice şi implicaţii ale coinfecţiei cu Mycobacterium kansasii şi virusul imunodeficienţei umane de tip 1. Clin Infect Dis 21:77-85,

1995.

Cattamanchi A, Nahid P, Marras TK, et al: Analiza detaliată a prezentării radiografice a bolii pulmonare Mycobacterium kansasii la pacienţii cu infecţie HIV. Cufăr 133:875-880, 2008.

Marras TK, Daley CL: O revizuire sistematică a semnificaţiei clinice a izolatelor pulmonare de Mycobacterium kansasii în infecţia cu HIV. J Acquir Immune Defic Syndr 36:883-889, 2004.

Taillard C, Greub G, Weber R şi colab.: Implicaţiile clinice ale eterogenităţii speciilor Mycobacterium kansasii: sondaj naţional elveţian. J Clin Microbiol 41:1240-1244, 2003.

Falkinham JO 3: Micobacterii netuberculoase din mediu. Clin Chest Med 23:529-551, 2002.

Pupaibool J, Limper AH: Alte pneumonii asociate cu HIV. Clin Chest Med 34(2):243-254, 2013.

Lundberg BE, Davidson AJ, Burman WJ: Epidemiologia pneumoniei cu Pneumocystis carinii într-o eră a profilaxiei eficiente: contribuţia relativă a neaderentei şi a eşecului medicamentului. SIDA 14:25592566, 2000.

Heffelfinger JD, Voetsch AC, Nakamura GV şi colab: Neaderarea la profilaxia primară împotriva pneumoniei cu Pneumocystis jirovecii. PLoS ONE 4(3):e5002, 2009.

Miller RF, Huang L, Walzer PD: Pneumonia Pneumocystis asociată cu virusul imunodeficienţei umane. Clin Chest Med 34(2):229- 241, 2013.

Coyle PV McCaughey C, Nager A, et al: Creşterea incidenţei pneumoniei cu Pneumocystis jirovecii sugerează că expunerea iatrogenă a pacienţilor cu imunocompromis poate deveni o problemă semnificativă. J Med Microbiol 61(Pt 7):1009-1015, 2012.

Maini R, Henderson KL, Sheridan EA, et al: Creşterea pneumoniei cu Pneumocystis, Anglia, Marea Britanie, 2000-2010. Emerg Infect Dis 19(3): 386-392, 2013.

Thomas CF Jr, Limper AH: Pneumonie cu Pneumocystis. N Engl J Med 350:2487-2498, 2004.

Huang L, Morris A, Limper AH, et al: Un rezumat oficial al atelierului ATS: progrese recente şi direcţii viitoare în pneumonia pneumocystis (PCP). Proc Am Thorac Soc 3:655-664, 2006.

Kovacs JA, Masur H: Evoluţia efectelor asupra sănătăţii ale Pneumocystis: o sută de ani de progres în diagnostic şi tratament. J Am Med Assoc 301(24):2578-2585, 2009.

Morris A, Crothers K, Beck JM, et al: Un raport oficial de atelier ATS: probleme emergente şi controverse actuale în bolile pulmonare asociate cu HIV. Proc Am Thorac Soc 8(1):17-26, 2011.

Gigliotti F, Haidaris PJ, Haidaris CG şi colab.: Alte dovezi ale variaţiei specifice speciei gazdă în antigenele Pneumocystis carinii folosind reacţia în lanţ a polimerazei. J Infect Dis 168:191-194, 1993.

Stringer JR, Beard CB, Miller RF şi colab.: Un nou nume (Pneumocystis jirovecii) pentru Pneumocystis de la oameni. Emerg Infect Dis 8:891-896,

2002.

Huang L, Murray JF: Un trandafir este un trandafir: dar ce zici de pneumonia cu Pneumocystis? Int J Tuberc Lung Dis 9:1297-1298, 2005.

Kovacs JA, Gill VJ, Meshnick S, et al: Noi perspective asupra transmiterii, diagnosticului şi tratamentului medicamentos al pneumoniei cu Pneumocystis carinii. J Am Med Aassoc 286:2450-2460, 2001.

Pifer LL, Hughes WT, Stagno S şi colab.: Infecţia cu Pneumocystis carinii: dovezi pentru prevalenţa ridicată la copiii normali şi imunodeprimaţi. Pediatrie 61:35-41, 1978.

Peglow SL, Smulian AG, Linke MJ şi colab.: Răspunsuri serologice la antigenele Pneumocystis carinii în sănătate şi boală. J Infect Dis 161:296306, 1990.

Vargas SL, Ponce CA, Gigliotti F, et al: Transmiterea ADN-ului Pneumocystis carinii de la un pacient cu pneumonie P carinii la lucrătorii medicali de contact imunocompetenţi. J Clin Microbiol 38:1536-1538, 2000.

Miller RF, Ambrose HE, Novelli V şi colab.: Transmiterea probabilă de la mamă la copil a Pneumocystis carinii f. sp. infecţie cu hominis. J Clin Microbiol 40:1555-1557, 2002.

Choukri F, Menotti J, Sarfati C, et al: Cuantificarea şi răspândirea Pneumocystis jirovecii în aerul înconjurător al pacienţilor cu pneumonie cu Pneumocystis. Clin Infect Dis 51(3):259-265, 2010.

Choukri F, Aliouat el M, Menotti J, et al: Dynamics of Pneumocystis carinii air sheding during experimental pneumocystosis. J Infect Dis 203(9):1333-1336, 2011.

Phair J, Munoz A, Detels R, et al: Riscul de pneumonie cu Pneumocystis carinii printre bărbaţii infectaţi cu virusul imunodeficienţei umane de tip 1. Grupul de studiu de cohortă multicentric SIDA. N Engl J Med 322:161-165, 1990.

Stansell JD, Osmond DH, Charlebois E, et al: Predictorii pneumoniei cu Pneumocystis carinii la persoanele infectate cu HIV. Complicaţiile pulmonare ale infecţiei HIV Grupul de studiu. Am J Respir Crit Care Med 155:60-66, 1997.

Mocroft A, Reiss P, Kirk O, et al: Este sigur să se întrerupă profilaxia primară a pneumoniei cu Pneumocystis jiroveci la pacienţii cu infecţie HIV suprimată virologic şi un număr de celule CD4+ <200 celule/microL? Clin Infect Dis 51(5):611-619, 2010.

Costiniuk CT, Fergusson DA, Doucette S şi colab.: Întreruperea profilaxiei pneumoniei cu Pneumocystis jirovecii cu un număr de CD4+ < 200 celule/microL şi supresie virologică: o revizuire sistematică. PLoS ONE 6(12):e28570, 2011.

Kovacs JA, Hiemenz JW, Macher AM şi colab.: Pneumonia cu Pneumocystis carinii: o comparaţie între pacienţii cu sindromul imunodeficienţei dobândite şi pacienţii cu alte imunodeficienţe. Ann Intern Med 100:663-671, 1984.

Kales CP, Murren JR, Torres RA şi colab.: Predictorii timpurii ai mortalităţii în spital pentru pneumonia cu Pneumocystis carinii în sindromul imunodeficienţei dobândite. Arch Intern Med 147:1413-1417, 1987.

Selwyn PA, Pumerantz AS, Durante A şi colab.: predictori clinici ai pneumoniei cu Pneumocysis carinii, pneumoniei bacteriene şi tuberculozei la pacienţii infectaţi cu HIV. SIDA 12:885-893, 1998.

Skelly MJ, Holzman RS, Merali S: Nivelurile de S-adenosilmetionină în diagnosticul pneumoniei cu Pneumocystis carinii la pacienţii cu infecţie HIV. Clin Infect Dis 46:467-471, 2008.

Tasaka S, Hasegawa N, Kobayashi S, et al: Indicatori serici pentru diagnosticul pneumoniei pneumocystis. Piept 131:1173-1180,

2007.

Sax PE, Komarow L, Finkelman MA şi colab.: Blood (1->3)-beta-D-glucan as a diagnostic test for HIV-related Pneumocystis jirovecii pneumonia. Clin Infect Dis 53(2):197-202, 2011.

DeLorenzo LJ, Huang CT, Maguire GP şi colab: Modele radiografice ale pneumoniei cu Pneumocystis carinii la 104 pacienţi cu SIDA. Chest 91:323-327, 1987.

Kennedy CA, Goetz MB: Manifestări radiografice atipice ale pneumoniei cu Pneumocystis carinii. Arch Intern Med 152:13901398, 1992.

Opravil M, Marincek B, Fuchs WA, et al: Deficienţe ale radiografiei toracice în detectarea pneumoniei cu Pneumocystis carinii. J Acquir Immune Defic Syndr 7:39-45, 1994.

Gruden JF, Huang L, Turner J, şi colab: CT de înaltă rezoluţie în evaluarea pneumoniei cu Pneumocystis carinii suspectate clinic la pacienţii cu SIDA cu constatări radiografice normale, echivoce sau nespecifice. Am J Roentgenol 169(4):967-975, 1997.

Shelhamer JH, Gill VJ, Quinn TC şi colab.: Evaluarea de laborator a infecţiilor pulmonare oportuniste. Ann Intern Med 124:585-599,

1996.

Huggett JF, Taylor MS, Kocjan G, et al: Dezvoltarea şi evaluarea unui test PCR în timp real pentru detectarea ADN-ului Pneumocystis jirovecii în lichidul de lavaj bronhoalveolar al pacienţilor infectaţi cu HIV. Thorax 63:154-159, 2008.

Huang L, Crothers K, Atzori C şi colab.: Mutaţii ale genei dihidropteroat sintazei în Pneumocystis şi rezistenţă la sulfa. Emerg Infect Dis 10:1721-1728, 2004.

Stein CR, Poole C, Kazanjian P şi colab.: Utilizarea sulfa, mutaţii de dihidropteroat sintetază şi pneumonie cu Pneumocystis jirovecii. Emerg Infect Dis 10:1760-1765, 2004.

Armstrong-James D, Stebbing J, John L şi colab.: Un studiu de tratament de salvare cu caspofungin în pneumonia PCP. Thorax 66(6):537-538, 2011.

Ceballos ME, Ortega M, Andresen M, şi colab.: Tratament de succes cu echinocandină la o persoană infectată cu HIV care nu a reuşit terapia de primă linie pentru pneumonia cu Pneumocystis jirovecii. SIDA 25(17):2192-2193, 2011.

Koval CE, Gigliotti F, Nevins D şi colab.: Sindromul de reconstituire imună după tratamentul cu succes al pneumoniei cu Pneumocystis carinii la un bărbat cu infecţie cu virusul imunodeficienţei umane de tip 1. Clin Infect Dis 35:491-493, 2002.

Jagannathan P, Davis E, Jacobson M, et al: Sindrom inflamator de reconstituire imună care pune viaţa în pericol după pneumonia cu Pneumocystis: o serie de cazuri de precauţie. SIDA 23(13):1794-1796, 2009.

Declaraţie de consens privind utilizarea corticosteroizilor ca terapie adjuvantă pentru pneumonia pneumocystis în sindromul de imunodeficienţă dobândită. Grupul de experţi al Institutului Naţional de Sănătate de la Universitatea din California pentru corticosteroizi ca terapie adjuvantă pentru pneumonia Pneumocystis. N Engl J Med 323:1500-1504, 1990.

Morris A, Wachter RM, Luce J, et al: Supravieţuirea îmbunătăţită cu terapie antiretrovială foarte activă la pacienţii infectaţi cu HIV cu pneumonie severă cu Pneumocystis carinii. SIDA 17:73-80, 2003.

Miller RF, Allen E, Copas A, et al: Supravieţuirea îmbunătăţită pentru pacienţii infectaţi cu HIV cu pneumonie severă cu Pneumocystis jirovecii este independentă de terapia antiretrovială foarte activă. Thorax 61:716-721, 2006.

Davis JL, Morris A, Kallet RH şi colab.: Ventilaţia cu volum curent scăzut este asociată cu o mortalitate redusă la pacienţii infectaţi cu HIV cu leziuni pulmonare acute. Thorax 63(11):988-993, 2008.

Morris A, Wachter RM, Luce J, et al: Supravieţuirea îmbunătăţită cu terapie antiretrovială foarte activă la pacienţii infectaţi cu HIV cu pneumonie severă cu Pneumocystis carinii. SIDA 17(1):73-80, 2003.

Huang L, Quartin A, Jones D şi colab.: Îngrijirea intensivă a pacienţilor cu infecţie HIV. N Engl J Med 355(2):173-181, 2006.

Gigliotti F, Wright TW: Pneumocystis: unde trăieşte? PLoS Pathog 8(11):e1003025, 2012.

Morris A, Beard CB, Huang L: Actualizare privind epidemiologia şi transmiterea Pneumocystis carinii. Microbes Infect 4:95-103, 2002.

Crothers K, Huang L: Recurenţa pneumoniei cu Pneumocystis carinii la un pacient infectat cu HIV: reconstituire imună selectivă aparentă după iniţierea terapiei antiretrovirale. HIV Med 4:346-349, 2003.

Stansell JD: Infecţii fungice pulmonare la persoanele infectate cu HIV. Semin Respir Infect 8:116-123, 1993.

Mirza SA, Phelan M, Rimland D, et al: Epidemiologia în schimbare a criptococozei: o actualizare de la supravegherea activă bazată pe populaţie în 2 mari zone metropolitane, 1992-2000. Clin Infect Dis 36:789-794, 2003.

Dromer F, Mathoulin-Pelissier S, Fontanet A, et al: Epidemiologia criptococozei asociate cu HIV în Franţa (1985-2001): comparaţie a erelor pre şi post-HAART. SIDA 18:555-562, 2004.

Deok-jong Yoo S, Worodria W, Davis JL şi colab: Prevalenţa şi cursul clinic al criptococozei pulmonare asociate cu HIV în Uganda. J Acquir Immune Defic Syndr 54(3):269-274, 2010.

Kyeyune R, den Boon S, Cattamanchi A, et al: Cauzele mortalităţii timpurii la suspecţii de tuberculoză infectaţi cu HIV într-un spital de referinţă din Africa de Est. J Acquir Immune Defic Syndr 55(4):446-450, 2010.

Harris JR, Lindsley MD, Henchaichon S, et al: Prevalenţa ridicată a infecţiei criptococice în rândul pacienţilor infectaţi cu HIV spitalizaţi cu pneumonie în Thailanda. Clin Infect Dis 54(5):e43-e50, 2012.

Alemu AS, Kempker RR, Tenna A, et al: Prevalenţa ridicată a antigenemiei criptococice în rândul pacienţilor infectaţi cu HIV care primesc terapie antiretrovială în Etiopia. PLoS ONE 8(3):e583 77, 2013.

Meyer AC, Kendi CK, Penner JA, et al: Impactul screening-ului de rutină al antigenului criptococic asupra supravieţuirii în rândul persoanelor infectate cu HIV cu imunosupresie avansată în Kenya. Trop Med Int Health 18(4):495-503, 2013.

Andama AO, den Boon S, Meya D şi colab.: Prevalenţa şi rezultatele antigenemiei criptococice la pacienţii seropozitivi HIV internaţi pentru suspiciune de tuberculoză în Uganda. J Acquir Immune Defic Syndr 63(2):189-194, 2013.

Chuck SL, Sande MA: Infecţii cu Cryptococcus neoformans în sindromul imunodeficienţei dobândite. N Engl J Med 321:794-799, 1989.

Zuger A, Louie E, Holzman RS şi colab.: Boala criptococică la pacienţii cu sindromul imunodeficienţei dobândite: caracteristici de diagnostic şi rezultatul tratamentului. Ann Intern Med 104:234-240, 1986.

Jarvis JN, Harrison TS: Criptococoză pulmonară. Semin Respir Crit Care Med 29:141-150, 2008.

French N, Gray K, Watera C şi colab: Infecţia criptococică într-o cohortă de adulţi ugandezi infectaţi cu HIV-1. SIDA 16:1031-1038, 2002.

Batungwanayo J, Taelman H, Bogaerts J, et al: Criptococoza pulmonară asociată cu infecţia HIV-1 în Rwanda: un studiu retrospectiv a 37 de cazuri. AIDS 8:1271-1276, 1994.

Yoo SD, Worodria W, Davis JL şi colab: Prevalenţa şi cursul clinic al criptococozei pulmonare asociate cu HIV în Uganda. J Acquir ImmuneDefic Syndr 54(3):269-274, 2010. PMCID: 2892206.

Stansell JD: Boală fungică la persoanele infectate cu HIV: criptococoză, histoplasmoză şi coccidioidomicoză. J Thorac Imaging 6:28-35,

1991.

Meyohas MC, Roux P, Bollens D, et al: Criptococoză pulmonară: infecţii localizate şi diseminate la 27 de pacienţi cu SIDA. Clin Infect Dis 21:628-633, 1995.

Douketis JD, Kesten S: Criptococoză pulmonară miliară la un pacient cu sindromul imunodeficienţei dobândite. Thorax 48:402403, 1993.

Miller KD, Mican JA, Davey RT: Noduli pulmonari solitar asimptomatici datoraţi Cryptococcus neoformans la pacienţii infectaţi cu virusul imunodeficienţei umane. Clin Infect Dis 23:810-812, 1996.

Lacomis JM, Costello P, Vilchez R şi colab.: Radiologia criptococozei pulmonare într-un centru medical terţiar. J Thorac Imaging 16:139148, 2001.

Newman TG, Soni A, Acaron S şi colab: Criptococoza pleurală în sindromul de deficienţă imună dobândită. Chest 91:459-461, 1987.

Torre D, Martegani R, Speranza F, et al: Criptococoza pulmonară prezentând ca pneumotorax la un pacient cu SIDA. Clin Infect Dis 21:1524-1525, 1995.

Baughman RP, Rhodes JC, Dohn MN şi colab.: Detectarea antigenului criptococic în lichidul de lavaj bronhoalveolar: un studiu prospectiv al utilităţii diagnostice. Am Rev Respir Dis 145:1226-1229, 1992.

Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA şi colab.: Orientări practice pentru managementul bolii criptococice. Societatea de Boli Infecţioase din America. Clin Infect Dis 30:710-718, 2000.

Panel privind infecţiile oportuniste la adulţii şi adolescenţii infectaţi cu HIV. Ghid pentru prevenirea şi tratarea infecţiilor oportuniste la adulţii şi adolescenţii infectaţi cu HIV: recomandări de la Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor, National Institutes of Health şi HIV Medicine Association a Societăţii de Boli Infecţioase din America. Disponibil la: <http://aidsinfo. nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf>. Accesat 26/06/

2013.

Jenny-Avital ER, Abadi M: Criptococoză de reconstituire imună după iniţierea terapiei antiretrovirale foarte active de succes. Clin Infect Dis 35:e128-e133, 2002.

Wheat LJ, Kauffman CA: Histoplasmoza. Infect Dis Clinics North Am 17:1-19, vii, 2003.

Huang CT, McGarry T, Cooper S şi colab.: Histoplasmoza diseminată în sindromul de imunodeficienţă dobândită: raport de cinci cazuri dintr-o zonă neendemică. Arch Intern Med 147:1181-1184, 1987.

Wheat LJ, Connolly-Stringfield PA, Baker RL şi colab.: Histoplasmoza diseminată în sindromul imunodeficienţei dobândite: constatări clinice, diagnostic şi tratament şi revizuirea literaturii de specialitate. Medicine 69:361-374, 1990.

Sarosi GA, Johnson PC: Histoplasmoza diseminată la pacienţii infectaţi cu virusul imunodeficienţei umane. Clin Infect Dis 14(Suppl 1):S60-S67, 1992.

Conces DJ Jr, Stockberger SM, Tarver RD, et al: Histoplasmoza diseminată în SIDA: constatări pe radiografiile toracice. AJR Am J Roentgenol 160:15-19, 1993.

Connolly PA, Durkin MM, Lemonte AM şi colab.: Detectarea antigenului histoplasmatic printr-un imunotest enzimatic cantitativ. Clin Vaccine Immunol 14(12):1587-1591, 2007.

Hage CA, Davis TE, Fuller D şi colab: Diagnostic of histoplasmosis by antigen detection in BAL fluid. Cufăr 137(3):623-628, 2010.

Wheat LJ, Connolly-Stringfield P Kohler RB, şi colab.: Detectarea antigenului polizaharidic Histoplasma capsulatum în diagnosticul şi managementul histoplasmozei diseminate la pacienţii cu sindrom de imunodeficienţă dobândită. Am J Med 87:396-400, 1989.

Chiller TM, Galgiani JN, Stevens DA: Coccidioidomicoza. Infect Dis Clin North Am 17:41-57, 2003.

Singh VR, Smith DK, Lawerence J şi colab.: Coccidioidomicoza la pacienţii infectaţi cu virusul imunodeficienţei umane: revizuirea a 91 de cazuri la o singură instituţie. Clin Infect Dis 23:563-568, 1996.

Woods CW, McRill C, Plikaytis BD şi colab.: Coccidioidomicoza la persoanele infectate cu virusul imunodeficienţei umane din Arizona, 19941997: incidenţă, factori de risc şi prevenire. J Infect Dis 181:14281434, 2000.

Fish DG, Ampel NM, Galgiani JN şi colab.: Coccidioidomicoza în timpul infecţiei cu virusul imunodeficienţei umane: o revizuire a 77 de pacienţi. Medicine 69:384-391, 1990.

Galgiani JN, Ampel NM: Coccidioidomicoza la pacientii infectati cu virusul imunodeficientei umane. J Infect Dis 162:1165-1169, 1990.

Durkin M, Connolly P Kuberski T, şi colab: Diagnostic of coccidioidomycosis with use of the Coccidioides antigen enzima immunoassay. Clin Infect Dis 47(8):e69-e73, 2008.

Durkin M, Estok L, Hospenthal D şi colab.: Detectarea antigenemiei Coccidioides după disociarea complexelor imune. Clin Vaccine Immunol 16(10):1453-1456, 2009.

Kim MM, Vikram HR, Kusne S şi colab.: Tratamentul coccidioidomicozei refractare cu voriconazol sau posaconazol. Clin Infect Dis 53(11):1060-1066, 2011.

Marr KA, Patterson T, Denning D: Aspergiloza: patogeneză, manifestări clinice şi terapie. Infect Dis Clin North Am 16:875894, vi, 2002.

Denning DW, Follansbee SE, Scolaro M şi colab.: Aspergiloza pulmonară în sindromul de imunodeficienţă dobândită. N Engl J Med 324:654-662, 1991.

Holding KJ, Dworkin MS, Wan PC şi colab: Aspergiloza printre persoanele infectate cu virusul imunodeficienţei umane: incidenţă şi supravieţuire. Proiectul privind spectrul de boală HIV pentru adulţi şi adolescenţi. Clin Infect Dis 31:1253-1257, 2000.

Pursell KJ, Telzak EE, Armstrong D: Colonizarea speciilor Aspergillus şi boala invazivă la pacienţii cu SIDA. Clin Infect Dis 14:141148, 1992.

Klapholz A, Salomon N, Perlman DC şi colab: Aspergiloza în sindromul de imunodeficienţă dobândită. Chest 100:1614-1618, 1991.

Mylonakis E, Barlam TF, Flanigan T, et al: Aspergiloza pulmonară şi boala invazivă în SIDA: revizuirea a 342 de cazuri. Cufăr 114:251262, 1998.

Staples CA, Kang EY, Wright JL, et al: Aspergiloza pulmonară invazivă în SIDA: constatări radiografice, CT şi patologice. Radiology 196:409-414, 1995.

Hage CA, Knox KS, Davis TE şi colab.: Detectarea antigenului în fluidul de spălare bronhoalveolar pentru diagnosticul pneumoniei fungice. Curr Opin Pulm Med 17(3):167-171, 2011.

Thompson GR al 3-lea, Patterson TF: Aspergiloza pulmonară. Semin Respir Crit Care Med 29:103-110, 2008.

Pappas PG, Pottage JC, Powderly WG şi colab: Blastomicoza la pacienţii cu sindromul imunodeficienţei dobândite. Ann Intern Med 116:847-853, 1992.

Bradsher RW, Chapman SW, Pappas PG: Blastomicoza. Infect Dis Clin North Am 17:21-40, vii, 2003.

Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, et al: O declaraţie oficială a Societăţii Toracice Americane: tratamentul infecţiilor fungice la pacienţii adulţi pulmonari şi de îngrijire critică. Am J Respir Crit Care Med 183(1):96- 128, 2011.

Supparatpinyo K, Chiewchanvit S, Hirunsri P et al: Infecţia cu Penicillium marneffei la pacienţii infectaţi cu virusul imunodeficienţei umane. Clin Infect Dis 14:871-874, 1992.

Hung CC, Hsueh PR, Chen MY şi colab.: Infecţie invazivă cauzată de Penicillium marneffei: un agent patogen emergent în Taiwan. Clin Infect Dis 26:202-203, 1998.

Supparatpinyo K, Khamwan C, Baosoung V şi colab.: Infecţia cu Penicillium marneffei diseminată în Asia de Sud-Est. Lancet 344:110-113,

1994.

Sirisanthana T, Supparatpinyo K, Perriens J, şi colab.: Amphotericin B şi itraconazol pentru tratamentul infecţiei diseminate cu Penicillium marneffei la pacienţii infectaţi cu virusul imunodeficienţei umane. Clin Infect Dis 26:1107-1110, 1998.

Chariyalertsak S, Supparatpinyo K, Sirisanthana T şi colab: Un studiu controlat al itraconazolului ca profilaxie primară pentru infecţiile fungice sistemice la pacienţii cu infecţie avansată cu virusul imunodeficienţei umane în Thailanda. Clin Infect Dis 34:277-284, 2002.

Welch K, Finkbeiner W, Alpers CE şi colab: Constatări autopsie în sindromul de deficienţă imună dobândită. J Am Med Assoc 252:11521159, 1984.

Jacobson MA, Mills J, Rush J şi colab.: Morbiditatea şi mortalitatea pacienţilor cu SIDA şi pneumonia cu Pneumocystis carinii din primul episod neafectate de infecţia concomitentă cu citomegalovirus pulmonar. Am Rev Respir Dis 144:6-9, 1991.

Rodriguez-Barradas MC, Stool E, Musher DM şi colab.: Diagnosticarea şi tratarea pneumoniei cu citomegalovirus la pacienţii cu SIDA. Clin Infect Dis 23:76-81, 1996.

Salomon N, Gomez T, Perlman DC şi colab: Caracteristici clinice şi rezultate ale pneumoniei cu citomegalovirus asociate cu HIV. SIDA 11:319324, 1997.

Mann M, Shelhamer JH, Masur H şi colab.: Lipsa de utilitate clinică a culturilor de lavaj bronhoalveolar pentru citomegalovirus în infecţia cu HIV. Am J Respir Crit Care Med 155:1723-1728, 1997.

Ramsey PG, Fife KH, Hackman RC şi colab: Pneumonie cu virus Herpes simplex: caracteristici clinice, virologice şi patologice la 20 de pacienţi. Ann Intern Med 97:813-820, 1982.

Gnann JW Jr: Virusul varicelo-zosteric: prezentări atipice şi complicaţii neobişnuite. J Infect Dis 186(Suppl 1):S91-S98, 2002.

Andiman WA, Eastman R, Martin K şi colab.: Limfoproliferări oportuniste asociate cu ADN-ul viral Epstein-Barr la sugari şi copii cu SIDA. Lancet 2:1390-1393, 1985.

Cohen C, Simonsen L, Sample J, et al: Mortalitatea legată de gripă în rândul adulţilor cu vârsta cuprinsă între 25 şi 54 de ani cu SIDA în Africa de Sud şi Statele Unite ale Americii. Clin Infect Dis 55(7):996-1003, 2012.

Mor SM, Aminawung JA, Demaria A Jr, et al: Pneumonia şi spitalizarea gripei la seniori HIV-pozitivi. Epidemiol Infect 139(9): 1317-1325, 2011.

Sheth AN, Patel P, Peters PJ: Gripa şi HIV: lecţii din pandemia de gripă H1N1 din 2009. Curr HIV/AIDSRep 8(3):181-191, 2011.

Ormsby CE, de la Rosa-Zamboni D, Vazquez-Perez J, şi colab.: Infecţie cu gripă pandemică A (H1N1) severă din 2009 şi mortalitate crescută la pacienţii cu boală HIV tardivă şi avansată. SIDA 25(4):435- 439, 2011.

Riera M, Payeras A, Marcos MA şi colab.: Prezentarea clinică şi prognosticul infecţiei cu gripă A H1N1 din 2009 la cei infectaţi cu HIV-1

pacienţi: un studiu multicentric spaniol. SIDA 24(16):2461-2467,

2010.

Perez CM, Dominguez MI, Ceballos ME, et al: Pandemic influenza A (H1N1) in HIV-1-infected patients. SIDA 24(18):2867-2869, 2010.

Dhanireddy S, Harrington RD, Crane HM, et al: Pandemic (H1N1) 2009 and HIV infectie. Emerg Infect Dis 17(6):1140-1143, 2011.

Peters PJ, Skarbinski J, Louie JK şi colab.: Pacienţi spitalizaţi infectaţi cu HIV cu gripă pandemică A (pH1N1) din 2009 - Statele Unite, primăvara şi vara 2009. Clin Infect Dis 52 (Suppl 1): S183-S188,

2011.

Oksenhendler E, Cadranel J, Sarfati C, şi colab: Toxoplasma gondii pneumonia in patients with the doband immunodeficiency syndrome. Am J Med 88:18N-21N, 1990.

Rabaud C, May T, Lucet JC, et al: Toxoplasmoza pulmonară la pacienţii infectaţi cu virusul imunodeficienţei umane: un studiu naţional francez. Clin Infect Dis 23:1249-1254, 1996.

Kovari H, Ebnother C, Schweiger A, şi colab: Toxoplasmoza pulmonară, o manifestare rară, dar severă a unei infecţii oportuniste comune la prezentatorii HIV târziu: raportul a două cazuri. Infecţie 38(2):141-144, 2010.

Goodman PC, Schnapp LM: Toxoplasmoza pulmonară în SIDA. Radiology 184:791-793, 1992.

Pomeroy C, Filice GA: Toxoplasmoza pulmonară: o revizuire. Clin Infect Dis 14:863-870, 1992.

Karp CL, Neva FA: Boli infecţioase tropicale la pacienţii infectaţi cu virusul imunodeficienţei umane. Clin Infect Dis 28:947-963, 1999.

McCombs SB, Dworkin MS, Wan PC: Infecţii cu helminţi la persoanele infectate cu HIV din Statele Unite, 1990-1999. Clin Infect Dis 30:241-242, 2000.

Clavel A, Arnal AC, Sanchez EC, et al: Criptosporidioza respiratorie: serie de cazuri şi revizuire a literaturii. Infection 24:341-346, 1996.

Schainberg L, Scheinberg MA: Recuperarea Strongyloides stercoralis prin lavaj bronhoalveolar la un pacient cu sindrom de imunodeficienţă dobândită. Am J Med 87:486, 1989.

Makris AN, Sher S, Bertoli C, şi colab: strongiloidiaza pulmonară: o pneumonie oportunistă neobişnuită la un pacient cu SIDA. AJR Am J Roentgenol 161:545-547, 1993.

Ferreira MS, Nishioka Sde A, Borges AS, şi colab.: Strongyloidiasis and infection due to human immunodeficiency virus: 25 de cazuri la un spital didactic brazilian, inclusiv şapte cazuri de sindrom de hiperinfecţie. Clin Infect Dis 28:154-155, 1999.

Viney ME, Brown M, Omoding NE, et al: De ce infecţia cu HIV nu duce la strongiloidiază diseminată? J Infect Dis 190:2175-2180, 2004.

2 71. Crum NF, Riffenburgh RH, Wegner S, et al: Comparaţii ale cauzelor de deces şi ratele mortalităţii în rândul persoanelor infectate cu HIV: analiza epocilor pre-, precoce şi târzie HAART (terapie antiretrovială foarte activă). J Acquir Immune Deflc Syndr 41:194-200, 2006.

2 72. Crothers K, Huang L, Goulet JL şi colab.: Infecţia cu HIV şi riscul de boli pulmonare incidente în era terapiei antiretrovirale combinate. Am J Respir Crit Care Med 183(3):388-395, 2011.

2 73. Browning KK, Wewers ME, Ferketich AK, et al: Consumul de tutun şi renunţarea la persoanele infectate cu HIV. Clin Chest Med 34(2):181- 190, 2013.

Fitzpatrick M, Crothers K, Morris A: Direcţii viitoare: îmbătrânirea pulmonară, inflamaţia şi virusul imunodeficienţei umane. Clin Chest Med 34(2):325-331, 2013.

Lambert AA, Merlo CA, Kirk GD: Malignităţi pulmonare asociate cu virusul imunodeficienţei umane. Clin Chest Med 34(2):255-272,

2013.

Mocroft A, Kirk O, Clumeck N, et al: Modelul în schimbare al sarcomului Kaposi la pacienţii cu HIV, 1994-2003: Studiul EuroSIDA. Cancer 100:2644-2654, 2004.

Franceschi S, Maso LD, Rickenbach M, şi colab: Incidenţa sarcomului Kaposi în studiul de cohortă HIV elveţian înainte şi după terapia antiretrovială foarte activă. Br J Cancer 99:800-804, 2008.

Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH şi colab.: Povara de cancer în populaţia infectată cu HIV din Statele Unite. J Natl Cancer Inst 103(9):753-762, 2011.

Dukers NH, Rezza G: Epidemiologia herpesvirusului uman 8: ce facem şi ce nu ştim. SIDA 17:1717-1730, 2003.

Chang Y, Cesarman E, Pessin MS şi colab: Identificarea secvenţelor ADN asemănătoare herpesvirusului în sarcomul Kaposi asociat SIDA. Science 266:1865-1869, 1994.

Moore PS, Chang Y: Detectarea secvenţelor de ADN asemănătoare herpesvirusului în sarcomul Kaposi la pacienţii cu şi fără infecţie HIV. N Engl J Med 332:1181-1185, 1995.

Biggar RJ, Burnett W, Mikl J, et al: Cancer printre bărbaţii din New York cu risc de sindrom de imunodeficienţă dobândită. Int J Cancer 43:979985, 1989.

Huang L, Schnapp LM, Gruden JF şi colab.: Prezentarea sarcomului Kaposi pulmonar legat de SIDA, diagnosticat prin bronhoscopie Am J Respir Crit Care Med 153:1385-1390, 1996.

Gruden JF, Huang L, Webb WR şi colab: Sarcomul Kaposi al plămânului legat de SIDA: constatări radiografice şi sistem de stadializare cu corelaţie bronhoscop. Radiology 195:545-552, 1995.

Borie R, Cadranel J, Guihot A, şi colab: Manifestări pulmonare ale virusului herpes uman-8 în timpul infecţiei cu HIV. Eur Respir J 42(4): 1105-1118, 2013.

Sullivan RJ, Pantanowitz L, Casper C şi colab.: HIV/SIDA: epidemiologie, fiziopatologie şi tratamentul bolii herpesvirus asociate cu sarcomul Kaposi: sarcomul Kaposi, limfomul efuzional primar şi boala Castleman multicentrică. Clin Infect Dis 47:1209-1215,

2008.

Martin-Carbonero L, Palacios R, Valencia E şi colab.: Prognosticul pe termen lung al pacienţilor infectaţi cu HIV cu sarcom Kaposi trataţi cu doxorubicină lipozomală pegilată. Clin Infect Dis 47:410-417, 2008.

Palmieri C, Dhillon T, Thirlwell C şi colab: Sarcomul Kaposi pulmonar în era terapiei antiretrovirale foarte active. HIV Med 7:291293, 2006.

Godoy MC, Rouse H, Brown JA şi colab.: Caracteristicile imagistice ale sindromului de reconstituire imună asociată cu sarcomul Kaposi pulmonar. Am J Roentgenol 189(4):956-965, 2007.

Achenbach CJ, Harrington RD, Dhanireddy S, şi colab: Sindromul inflamator de reconstituire imună paradoxală la pacienţii infectaţi cu HIV trataţi cu terapie antiretrovială combinată după infecţia oportunistă care defineşte SIDA. Clin Infect Dis 54(3):424-433,

2012.

Carbone A, Gloghini A: Limfoame legate de SIDA: de la patogeneză la patologie. Br J Haematol 130:662-670, 2005.

Tirelli U, Spina M, Gaidano G şi colab: Caracteristicile epidemiologice, biologice şi clinice ale limfoamelor legate de HIV în era terapiei antiretrovirale foarte active. SIDA 14:1675-1688, 2000.

Eisner MD, Kaplan LD, Herndier B, et al: Manifestările pulmonare ale limfomului non-Hodgkin legat de SIDA. Cufăr 110:729736, 1996.

Keys TC, Judson MA, Reed CE şi colab: limfom asociat HIV endobronşic. Thorax 49:525-526, 1994.

Soubani AO, Michelson MK, Karnik A: Constatări ale lichidului pleural la pacienţii cu sindromul imunodeficienţei dobândite: corelaţie cu boala pulmonară concomitentă. South Med J 92:400-403,

1999.

Lim ST, Karim R, Tulpule A şi colab.: Factori de prognostic în limfomul difuz cu celule mari asociate HIV: înainte versus după terapia antiretrovială foarte activă. J Clin Oncol 23:8477-8482, 2005.

Mbulaiteye SM, Biggar RJ, Goedert JJ şi colab.: Limfomul pleural şi peritoneal printre persoanele cu SIDA din Statele Unite. J Acquir Immune Defic Syndr 29:418-421, 2002.

Chen YB, Rahemtullah A, Hochberg E: Limfom primar de efuziune. Oncolog 12:569-576, 2007.

Hengge UR, Ruzicka T, Tyring SK şi colab: Actualizare privind sarcomul Kaposi şi alte boli asociate cu HHV8. Partea 2: patogeneza, boala Castleman şi limfomul de efuziune pleurală. Lancet Infect Dis 2:344-352, 2002.

Guihot A, Couderc LJ, Agbalika F şi colab: Manifestări pulmonare ale bolii multicentrice Castleman în infecţia cu HIV: un studiu clinic, biologic şi radiologic. Eur Respir J 26:118-125, 2005.

Hillier JC, Shaw P Miller RF, şi colab: Caracteristicile imagistice ale bolii Castleman multicentrice în infecţia cu HIV. Clin Radiol 59:596-601, 2004.

Kirk GD, Merlo C, O'Driscoll P, et al: Infecţia cu HIV este asociată cu un risc crescut de cancer pulmonar, independent de fumat. Clin Infect Dis 45:103-110, 2007.

Engels EA, Brock MV, Chen J, et al: Incidenta crescuta a cancerului pulmonar in randul persoanelor infectate cu HIV. J Clin Oncol 24:1383-1388, 2006.

Sigel K, Wisnivesky J, Gordon K şi colab.: HIV ca factor de risc independent pentru cancerul pulmonar incident. SIDA 26(8):1017-1025, 2012.

Simard EP, Pfeiffer RM, Engels EA: Incidenţa cumulativă a cancerului în rândul persoanelor cu sindrom de imunodeficienţă dobândită în Statele Unite. Cancer 117(5):1089-1096, 2011.

Achenbach CJ, Cole SR, Kitahata MM, et al: Mortalitatea după diagnosticul de cancer la persoanele infectate cu HIV tratate cu terapie antiretrovială. SIDA 25(5):691-700, 2011.

Reekie J, Kosa C, Engsig F şi colab: Relaţia dintre nivelul actual de imunodeficienţă şi malignitatea definitorie a sindromului imunodeficienţei nedobândite. Cancer 116(22):5306-5315, 2010.

Shiels MS, Cole SR, Mehta SH, et al: Incidenţa şi mortalitatea cancerului pulmonar în rândul consumatorilor de droguri injectabile infectaţi cu HIV şi neinfectaţi cu HIV. J Acquir Immune Defic Syndr 55(4):510-515, 2010.

Petoumenos K, Hui E, Kumarasamy N şi colab: Cancers in the TREAT Asia HIV Observational Database (TAHOD): o analiză retrospectivă a factorilor de risc. J Int AIDS Soc 13:51, 2010.

Engels EA, Brock MV, Chen J, et al: Incidenta crescuta a cancerului pulmonar in randul persoanelor infectate cu HIV. J Clin Oncol 24(9):1383-1388,

2006.

Shiels MS, Pfeiffer RM, Engels EA: Vârsta la diagnosticarea cancerului în rândul persoanelor cu SIDA din Statele Unite. Ann Intern Med 153(7):452-460, 2010.

Powles T, Thirwell C, Newsom-Davis T, et al: HIV influenţează negativ rezultatul în cancerul pulmonar avansat fără celule mici în era HAART? Br J Cancer 89:457-459, 2003.

Guiguet M, Boue F, Cadranel J, et al: Efectul imunodeficienţei, încărcăturii virale HIV şi terapiei antiretrovirale asupra riscului de apariţie a malignităţilor individuale (FHDH-ANRS CO4): un studiu de cohortă prospectiv. Lancet Oncol 10(12):1152-1159, 2009.

Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, et al: Incidenţa cancerelor la persoanele cu HIV/SIDA în comparaţie cu primitorii de transplant imunodeprimaţi: o meta-analiză. Lancet 370(9581):59-67, 2007.

Shebl FM, Engels EA, Goedert JJ şi colab.: Infecţii pulmonare şi risc de cancer pulmonar în rândul persoanelor cu SIDA. J Acquir Immune Defic Syndr 55(3):375-379, 2010.

Aberle DR, Adams AM, Berg CD şi colab: Reducerea mortalităţii prin cancer pulmonar cu screening tomografic computerizat cu doze mici. N Engl J Med 365(5):395-409, 2011.

316a. Sigel K, Wisnivesky J, Shahrir S, et al: Constatări la pacienţii asimptomatici infectaţi cu HIV supuşi testării tomografiei computerizate toracice: implicaţii pentru screening-ul cancerului pulmonar. SIDA 28(7):1007- 1014, 2014.

316b. Hulbert A, Hooker CM, Keruly JC şi colab.: Screening CT prospectiv pentru cancerul pulmonar într-o populaţie cu risc ridicat: fumători HIV-pozitivi. J Thorac Oncol 9(6):752-759, 2014.

Opravil M, Pechere M, Speich R şi colab: Hipertensiune pulmonară primară asociată cu HIV: un studiu de caz şi control. Studiu elveţian de cohortă HIV. Am J Respir Crit Care Med 155:990-995, 1997.

Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, et al: Prevalenţa hipertensiunii arteriale pulmonare asociate cu HIV în era actuală a terapiei antiretrovirale. Am J Respir Crit Care Med 177:108-113, 2008.

Mondy KE, Gottdiener J, Overton ET, et al: Prevalenţa ridicată a anomaliilor ecocardiografice în rândul persoanelor infectate cu HIV în era terapiei antiretrovirale foarte active. Clin Infect Dis 52(3):378-386, 2011.

Morris A, Gingo MR, George MP şi colab: Funcţia cardiopulmonară la persoanele cu infecţie HIV în era terapiei antiretrovirale. SIDA 26(6):731-740, 2012.

Hsue PY, Deeks SG, Farah HH şi colab.: Rolul HIV şi al infecţiei cu herpesvirus uman-8 în hipertensiunea arterială pulmonară. SIDA 22:825-833, 2008.

Selby VN, Scherzer R, Barnett CF şi colab.: Ecocardiografia Doppler nu estimează cu precizie presiunea sistolica a arterei pulmonare la pacienţii infectaţi cu HIV. SIDA 26(15):1967-1969, 2012.

Almodovar S, Knight R, Allshouse AA şi colab.: Secvenţele semnături ale virusului imunodeficienţei umane nef sunt asociate cu hipertensiunea pulmonară. AIDS Res Hum Retroviruses 28(6):607-618, 2012.

Spikes L, Dalvi P, Tawfik O şi colab.: Arteriopatie pulmonară îmbunătăţită la macacii infectaţi cu virusul imunodeficienţei simiane expuşi la morfină. Am J Respir Crit Care Med 185(11):1235-1243, 2012.

Porter KM, Walp ER, Elms SC şi colab: Expresia transgenei virusului imunodeficienţei umane-1 creşte rezistenţa vasculară pulmonară şi exacerbează dezvoltarea hipertensiunii pulmonare indusă de hipoxie. Pulm Circ 3(1):58-67, 2013.

Degano B, Guillaume M, Savale L, et al: Hipertensiunea arterială pulmonară asociată cu HIV: factori de supravieţuire şi de prognostic în era terapeutică modernă. SIDA 24(1):67-75, 2010.

Petitpretz P, Brenot F, Azarian R şi colab: Hipertensiunea pulmonară la pacienţii cu infecţie cu virusul imunodeficienţei umane: comparaţie cu hipertensiunea pulmonară primară. Circulation 89:2722-2 727, 1994.

Quezada M, Martin-Carbonero L, Soriano V, et al: Prevalenţa şi factorii de risc asociaţi cu hipertensiunea pulmonară la pacienţii infectaţi cu HIV la urmărire regulată. SIDA 26(11):1387-1392, 2012.

Mehta NJ, Khan IA, Mehta RN şi colab.: Hipertensiune pulmonară legată de HIV: revizuire analitică a 131 de cazuri. Cufăr 118:1133-1141, 2000.

Barnett CF, Hsue PY: Hipertensiune arterială pulmonară asociată cu virusul imunodeficienţei umane. Clin Chest Med 34(2):283-292,

2013.

Aguilar RV, Farber HW: Terapia cu epoprostenol (prostaciclină) în hipertensiunea pulmonară asociată cu HIV. Am J Respir Crit Care Med 162:1846-1850, 2000.

Ghofrani HA, Friese G, Discher T şi colab.: Iloprost inhalat este un vasodilatator pulmonar acut puternic în hipertensiunea pulmonară severă legată de HIV. Eur Respir J 23:321-326, 2004.

Wong AR, Rasool AH, Abidin NZ şi colab.: Sildenafil ca tratament pentru hipertensiunea pulmonară legată de virusul imunodeficienţei umane la un copil. J Pediatr Child Health 42:147-148, 2006.

Barbaro G, Lucchini A, Pellicelli AM, et al: Terapia antiretrovială foarte activă în comparaţie cu HAART şi bosentan în combinaţie la pacienţii cu hipertensiune pulmonară asociată HIV. Heart 92:1164-1166, 2006.

Gingo MR, Morris A, Crothers K: boli pulmonare obstructive asociate cu virusul imunodeficienţei umane. Clin Chest Med 34(2):273-282,

2013.

Rosen MJ, Lou Y, Kvale PA, et al: Teste ale funcţiei pulmonare la pacienţii infectaţi cu HIV fără SIDA. Complicaţiile pulmonare ale infecţiei HIV Grupul de studiu. Am J Respir Crit Care Med 152:738-745,

1995.

Morris AM, Huang L, Bacchetti P şi colab.: Scăderi permanente ale funcţiei pulmonare în urma pneumoniei la persoanele infectate cu virusul imunodeficienţei umane. Grupul de studiu Complicaţiile pulmonare ale infecţiei cu HIV. Am J Respir Crit Care Med 162:612-616,

2000.

Drummond MB, Merlo CA, Astemborski J, et al: Efectul infecţiei cu HIV asupra declinului funcţiei pulmonare longitudinale în rândul consumatorilor de droguri injectabile: o cohortă prospectivă. SIDA 2 7:1303-1311, 2013.

Drummond MB, Kirk GD, Astemborski J, et al: Asocierea dintre boala pulmonară obstructivă şi markerii infecţiei cu HIV într-o cohortă cu risc ridicat. Thorax 67(4):309-314, 2012.

Drummond MB, Kirk GD, Astemborski J, et al: Prevalența și factorii de risc pentru boala pulmonară obstructivă nerecunoscută în rândul consumatorilor de droguri urbani. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 6:89-95, 2011.

Gingo MR, He J, Wittman C, et al: Contributori la afectarea difuziei la persoanele infectate cu HIV. Eur Respir J 43:195-203, 2014.

Poirier CD, Inhaber N, Lalonde RG, și colab: Prevalența hiperresponsivității bronșice în rândul bărbaților infectați cu HIV. Am J Respir Crit Care Med 164:542-545, 2001.

O'Donnell CR, Bader MB, Zibrak JD și colab.: Funcția anormală a căilor respiratorii la persoanele cu sindromul imunodeficienței dobândite. Chest 94:945-948, 1988.

343a. Campo M, Oursler KK, Huang L și colab.: Asocierea tusei cronice și a funcției pulmonare cu performanța testului de mers pe jos de 6 minute în infecția cu HIV. J Acquir Imune Defic Syndr 65(5):557-563,

2014.

343b. Leung JM, Liu JC, Mtambo A, și colab: Determinanții stării de sănătate respiratorie slabe la adulții care trăiesc cu infecție cu virusul imunodeficienței umane. AIDS Patient Care STDS 28(5):240-247, 2014.

Gingo MR, George MP, Kessinger CJ și colab: Anomalii ale funcției pulmonare la pacienții infectați cu HIV în timpul erei actuale a terapiei antiretrovirale. Am J Respir Crit Care Med 182(6):790-796, 2010.

Crothers K, McGinnis K, Kleerup E, et al: Infecția cu HIV este asociată cu capacitatea de difuzie pulmonară redusă. J Acquir Imune Defic Syndr 64:271-278, 2013.

Fitzpatrick ME, Gingo MR, Kessinger C, et al: Infecția cu HIV este asociată cu afectarea capacității de difuzie la femei. J Acquir Imune Defic Syndr 64:284-288, 2013.

Lin RY, Lazarus TS: Astmul și tulburările atopice asociate la pacienții ambulatori care frecventează o clinică urbană HIV. Ann Allergy Asthma Immunol 74:510-515, 1995.

Gingo MR, Wenzel SE, Steele C și colab.: Diagnosticul astmului și răspunsul bronhodilatatorului căilor respiratorii la pacienții infectați cu HIV. J Allergy Clin Immunol 129(3):708-714 e708, 2012.

Foster SB, McIntosh K, Thompson B și colab: Creșterea incidenței astmului bronșic la copiii infectați cu HIV tratați cu terapie antiretrovială foarte activă în National Institutes of Health Women and

Studiu de transmitere a sugarilor. J Allergy Clin Immunol 122:159-165,

2008.

Verghese A, al-Samman M, Nabhan D şi colab.: Bronşita bacteriană şi bronşiectazia în infecţia cu virusul imunodeficienţei umane. Arch Intern Med 154:2086-2091, 1994.

Bard M, Couderc LJ, Saimot AG şi colab.: Boala pulmonară obstructivă accelerată la pacienţii infectaţi cu HIV cu bronşiectazie. Eur Respir J 11:771-775, 1998.

Diaz PT, King MA, Pacht ER şi colab.: Susceptibilitate crescută la emfizem pulmonar în rândul fumătorilor seropozitivi cu HIV. Ann Intern Med 132:369-372, 2000.

Crothers K, Butt AA, Gibert CL, et al: BPOC crescut în rândul seropozitivilor comparativ cu veteranii HIV negativi. Cufăr 130:1326-1333,

2006.

George MP, Kannass M, Huang L şi colab.: Simptome respiratorii şi obstrucţie a căilor respiratorii la subiecţii infectaţi cu HIV în era HAART. PLoS ONE 4(7):e6328, 2009.

St Germain RM, Yigit S, Wells L şi colab.: Sindromul Cushing şi supresia suprarenală severă cauzate de combinaţia de fluticazonă şi inhibitor de protează la un adolescent infectat cu HIV. AIDS Patient Care STDS 21:373-377, 2007.

Calverley PM, Anderson JA, Celli B şi colab: Salmeterol şi propionat de fluticazonă şi supravieţuire în boala pulmonară obstructivă cronică. N Engl J Med 356:775-789, 2007.

Doffman SR, Miller RF: Boala pulmonară interstiţială în HIV. Clin Chest Med 34(2):293-306, 2013.

Innes AL, Huang L, Nishimura SL: Rezolvarea pneumoniei interstiţiale limfocitare la un adult infectat cu HIV după tratamentul cu HAART. Sex Transm Infect 80:417-418, 2004.

Oldham SA, Castillo M, Jacobson FL şi colab.: Pneumonie interstiţială limfocitară asociată cu HIV: manifestări radiologice şi corelaţie patologică. Radiology 170:83-87, 1989.

Carignan S, Staples CA, Muller NL: Tulburări limfoproliferative intratoracice la pacientul imunocompromis: constatări CT. Radiology 197:53-58, 1995.

Dufour V, Wislez M, Bergot E şi colab.: Îmbunătăţirea pneumoniei interstiţiale limfoide legate de virusul imunodeficienţei umane simptomatice la pacienţii care primesc terapie antiretrovială foarte activă. Clin Infect Dis 36:e127-e130, 2003.

Sattler F, Nichols L, Hirano L şi colab.: Pneumonita interstiţială nespecifică mimând pneumonia cu Pneumocystis carinii. Am J Respir Crit Care Med 156:912-917, 1997.

Simmons JT, Suffredini AF, Lack EE şi colab.: Pneumonita interstiţială nespecifică la pacienţii cu SIDA: caracteristici radiologice. AJR Am J Roentgenol 149:265-268, 1987.

Morris DG, Jasmer RM, Huang L şi colab.: Sarcoidoza după infecţia cu HIV: dovezi pentru dependenţa de limfocite CD4+. Chest 124:929-935, 2003.

Foulon G, Wislez M, Naccache JM şi colab: Sarcoidoza la pacienţii infectaţi cu HIV în era terapiei antiretrovirale foarte active. Clin Infect Dis 38:418-425, 2004.

Naccache JM, Antoine M, Wislez M, et al: Sarcoid-like pulmonary disorder in human immunodeficiency virus-infected patients care primesc terapie antiretrovială. Am J Respir Crit Care Med 159:20092013, 1999.

Crothers K, Huang L: Complicaţiile pulmonare ale sindroamelor inflamatorii de reconstituire imună la pacienţii infectaţi cu HIV. Respirology 14(4):486-494, 2009.

DeSimone JA, Pomerantz RJ, Babinchak TJ: Reacţii inflamatorii la persoanele infectate cu HIV-1 după iniţierea terapiei antiretrovirale foarte active. Ann Intern Med 133:447-454, 2000.

Franceză MA, Price P, Stone SF: Boala de restaurare a sistemului imunitar după terapia antiretrovială. SIDA 18:1615-1627, 2004.

Lortholary O, Fontanet A, Memain N, et al: Incidenţa şi factorii de risc ai sindromului inflamator de reconstituire imună care complică criptococoza asociată HIV în Franţa. SIDA 19:10431049, 2005.

3 71. Lawn SD, Myer L, Bekker LG, et al: Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. SIDA 21:335-341,

2007.

372. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al: Terapia antiretrovială timpurie reduce progresia/decesul SIDA la persoanele cu infecţii oportuniste acute: un studiu de strategie randomizat multicentric. PLoS ONE 4(5):e5575, 2009.

COMPLICAȚIILE PULMONARE ALE TRANSPLANTULUI DE CELULE STEM ȘI ORGANE SOLIDE

DAVID K. MADTES, MD

INTRODUCERE

Transplantul de celule stem (SCT) este singurul tratament curativ cunoscut pentru mulți pacienți cu tumori maligne hematologice și tumori solide care pun viața în pericol. De asemenea, transplantul de organe solide (SOT) oferă un tratament salvator pentru mulți

pacienți cu boală de organ în stadiu terminal. Aproximativ 20.000 de proceduri SCT și 28.000 de proceduri SOT sunt efectuate în fiecare an în Statele Unite.1,2 Acești pacienți sunt expuși unui risc constant de infecții oportuniste, toxicități pulmonare asociate medicamentelor și afecțiuni maligne din cauza stării lor cronice de suprimare imunitară. provocările diagnostice și terapeutice prezentate de acești pacienți.

COMPLICATII INFECTIOASE

În ciuda strategiilor eficiente de profilaxie, infecțiile din tractul respirator inferior rămân o complicație comună care pune viața în pericol. Riscul de infecție este determinat în primul rând de expunerile epidemiologice ale donatorului și primitorului și „starea netă de suprimare imunitară."7 Spectrul de microorganisme responsabile de infecțiile posttransplant este similar în rândul primitorilor SCT și SOT, iar infecțiile urmează un model destul de caracteristic. Figurile 91-1 și 91-2 prezintă cronologie pentru complicațiile pulmonare, atât infecțioase, cât și neinfecțioase, după SCT și, respectiv, SOT.

Prima fază a riscului de infecție este considerată în prima lună după transplant. Pentru primitorii de SCT, riscurile infecțioase în prima lună se datorează neutropeniei și supresiei imune legate de dezvoltarea bolii acute de grefă contra gazdă (GVHD) și de tratamentul acesteia. Predomină infecțiile nosocomiale convenționale cu bacterii gram-pozitive și gramnegative, precum și virusul herpes simplex (HSV) și speciile Candida. Pentru primitorii SOT, în prima lună posttransplant, riscurile infecțioase sunt legate predominant de intervenția chirurgicală și terapie intensivă, alături de inițierea terapiei imunosupresoare.

A doua fază a riscului de infecție se extinde de la 1 la 6 luni în perioada de imunosupresie maximă prescrisă pentru a trata GVHD la pacienții cu SCT sau pentru a evita respingerea acută a alografei la primitorii SOT. Acest interval se caracterizează prin apariția agenților patogeni oportuniști. A treia fază a riscului de infecție este după 6 luni când terapia imunosupresoare poate fi scăzută la majoritatea pacienților. Infecțiile din această fază se datorează în principal organismelor dobândite în comunitate și, într-o măsură mai mică, agenților patogeni oportuniști.

Agenții patogeni obișnuiți anterior, cum ar fi Pneumocystis jirovecii (PCP) și citomegalovirusul (CMV) sunt acum mai puțin obișnuiți din cauza utilizării de rutină a profilaxiei antimicrobiene. Cu toate acestea, antimicrobienele profilactice și expunerile nosocomiale au contribuit la apariția agenților patogeni rezistenți la antimicrobiene, cum ar fi speciile Stenotrophomonas, mucormicoza și CMV rezistent la ganciclovir.8 În plus, tehnicile de diagnostic microbiologic îmbunătățite au permis recunoașterea infecțiilor nediagnosticate anterior.8

Plămânul este locul principal de infecție la primitorii de transplant pulmonar și cardiac9-13 și este al doilea cel mai frecvent loc la primitorii de transplant hepatic.14 Într-un studiu retrospectiv, multicentric pe 236 de primitori de transplant pulmonar, pneumonia a fost raportată la 25,8% dintre primitori. Etiologia microbiologică a fost stabilită în 57 (67%)

dintre cazuri. Dintre cazurile dovedite microbiologic, 82,7% au fost bacteriene, 14% au fost fungice, iar 10,3% au fost cauzate de virusuri.13

Având în vedere spectrul larg de agenți patogeni care provoacă pneumonie la primitorii de transplant și potențialul de complicații de la antibioticele empirice, este important să se identifice organismele cauzale ori de câte ori este posibil. Bronhoscopia este procedura de elecție la majoritatea primitorilor de transplant. Randamentul diagnostic al bronhoscopiei la primitorii SCT este raportat ca variază de la 42% la 65%15-21 și este cel mai mare atunci când este efectuată înainte de inițierea antimicrobienelor15 și în 24 de ore de la prezentare16. 6 luni de transplant.20,22-28 Evaluarea de laborator recomandată a probelor bronhoscopice pentru agenți patogeni specifici din tractul respirator inferior al primitorilor de transplant este enumerată în eTabelul 91-1.

BACTERIAN

Pneumonia bacteriană după transplant poate fi fie nosocomială, fie dobândită în comunitate, fiecare mod având un timp caracteristic de debut, organisme cauzale și

PATOLOGIE

Petele

Pata Wright-Giemsa

Pata de Papanicolaou

Pata de argint

Colorație Jimenez modificată (sau altă colorare potrivită pentru speciile de Legionella)

Colorare directă cu anticorpi fluorescent pentru Pneumocystis

MICROBIOLOGIE

Petele

Pata Gram

Montare umedă cu hidroxid de potasiu sau colorant alb de calcofluor

Rezistent la acid

Pată acido-rezistentă modificată

Colorație fluorescentă de anticorpi pentru speciile de Legionella

Cultură

Metoda de cultură bacteriană (aerobă), semicantitativă

ciuperca

Specii Legionella (extract de drojdie de ciocolată)

Rezistent la acid

Nocardie

Actinomyces

Imunotest

Testul ELISA de galactomanan pentru Aspergillus

Antigenul Legionella urinar (depinde de funcţia renală; detectează doar antigenul Legionella pneumophila serogrup 1)

Diagnosticul molecular

Test PCR pentru Aspergillus, Chlamydia, Mycoplasma

VIROLOGIE

Colorare cu fluorescenţă directă cu anticorpi împotriva CMV, RSV, HSV, VZV, gripă, parainfluenza, adenovirus

Diagnosticul molecular

PCR sau PCR cu transcripţie inversă pentru RSV, gripă A şi B, paragripa, metapneumovirus uman, rinovirus, bocavirus, adenovirus, rinovirus, coronavirus

Cultură

Cultură prin centrifugare rapidă (flacon de coajă) pentru CMV, RSV

Cultură virală de rutină

CMV, citomegalovirus; ELISA, test imunosorbent legat de enzime; HSV, virusul herpes simplex; RSV, virus respirator sinciţial; VZV, virusul varicelo-zosterian.

Factorul de risc

Neutropenie

Mucozită

GVHD acută precoce

. Imunitatea celulară afectată

; Profilaxia întreruptă

I GVHD acută

. Imunitatea celulară şi umorală afectată

; GVHD cronică

I Imunosupresia crescută pentru GVHD

' Bacterian

Gram - bacterii

Legionella, Mycoplasma, Micobacterii

Gram + bacterii

ciuperca

INFECTIOS*

NEINFECTIOS

Candida

Aspergillus, mucegaiuri atipice

HSV

Pneumocystis

Cryptococcus, Aspergillus, mucegaiuri atipice, ciuperci endemice

VZV, EBV (PTLD)

Viral

HHV-6

Pneumonită prin radiaţii PE CHF

Boala veno-ocluzivă pulmonară Trombi citolitici pulmonari

Parazit

Hemoragie alveolară difuză*

PTLD*

Sindrom de pneumonie idiopatică*

30

100

//

1 an

Faza 2

Postangrefare timpurie

Faza 3

Postengrefare tardivă

Timp după transplantul de celule stem hematopoietice (zile)

Figura 91-1 Cronologia complicaţiilor pulmonare infecţioase şi neinfecţioase în urma transplantului de celule stem. SDRA, sindromul de detresă respiratorie acută; COP, bronsiolita obliterantă pneumonie organizatoare/pneumonie organizatoare criptogenă; BOS, sindromul bronşiolită obliterantă; CHF, insuficienta cardiaca congestiva; CMV, citomegalovirus; EBV, virusul Epstein-Barr GVHD, boala grefă contra gazdă; HSV, virusul herpes simplex; HHV-6, virusul herpesului uman-6; PE, embolie pulmonară; PERDS, sindromul de detresă respiratorie peri-grefă; PTLD, tulburare limfoproliferativă posttransplant; VZV, virusul varicelo-zosterian. * Luaţi în considerare bronhoscopia diagnostică pentru (1) a stabili sau a exclude o etiologie infecţioasă şi/sau pentru (2) a diagnostica un proces neinfecţios. (Adaptat de la Soubani AO: Respiratory infections following hematopoietic stem cell transplantation. În Agusti C, Torres A, editori: Pulmonary infection in the immunocompromised patient: strategies for management. West Sussex, UK, 2009, Wiley-Blackwell, pp 213-256 and from Afessa pulmonary non-infectious complications: B, Chronic Peters-infectious complications: Transplantul de celule stem hematopoietice. În Agusti C, Torres A, editori: Infecţia pulmonară la pacientul imunocompromis: strategii pentru managementul West Sussex, Marea Britanie, 2009, Wiley-Blackwell, pp. 257-284 şi de la Harris B, Lowy FD, Stover DE, Arcasoy SM şi bronchoscopic hematopoietic. transplant. Ann Am Thorac Soc 10(1):39-49, 2013.)

rezultat. Pneumonia bacteriană se dezvoltă în 21% până la 38% din transplantul de plămâni,11-13 5% până la 34% din transplantul de ficat,29,30 11% până la 19% din transplantul de inimă,10,22,31 şi 4% până la 7% dintre primitorii de transplant renal.25,28,32,33. după SOT sunt organisme gram-negative, inclusiv Pseudomonas (eFig. 91-1), Klebsiella, Escherichia, Legionella, Acinetobacter şi Stenotrophomonas, precum şi bacterii gram-pozitive precum Staphylococcus, Corynebacterium şi Enterococcus. Infecţiile anaerobe sunt rare 12,13,29,34,35

Deşi incidenţa precisă a pneumoniei bacteriene după SCT este dificil de stabilit din cauza utilizării frecvente a antibioticelor empirice cu spectru larg în perioada posttransplant timpurie, pneumonia bacteriană a fost raportată la 7% până la 11% dintre pacienţii alogeni şi 5% până la 15% dintre primitorii autologi de SCT36-38. pneumoniae, Staphylococcus aureus şi Streptococcus pneumoniae.38,39 Pneumonia bacteriană cu debut tardiv, definită ca după ziua 100 după transplant, se datorează frecvent speciilor K. pneumoniae, Pseudomonas, S. pneumoniae şi Staphylococcus.40

Prevalenţa tuberculozei active după SCT a fost estimată la 0,23% până la 0,79%,41,42, în timp ce prevalenţa variază între 0,5% şi 15% pentru primitorii de SOT, în funcţie de prevalenţa tuberculozei în populaţia generală.43 Timpul median până la debutul tuberculozei este de 9 luni (interval, deşi boala poate apărea de la 0,5 la 13 luni), până la 13 luni. transplant.44,45 Terapia antituberculoasă de primă linie la primitorii de transplant include în general izoniazidă, pirazinamidă şi etambutol.43 Rifampina este în general

evitată datorită capacităţii sale de a induce izoenzimele citocromului P450, ducând la scăderea concentraţiilor serice ale mai multor imunosupresoare, inclusiv45,466

Nosocomial

Toxoplasma, Strongyloides

. u

Toxicitate medicamentoasă* Boală pulmonară interstiţială* Recidivă a bolii pulmonare* " Tromboembolism Altele*

Malignitate* (PTLD, cancer pulmonar, boală metastatică)

Respingerea acută a alografei*1

' .. Sindromul bronşiolită obliterantă/Rejectarea cronică a alografei*1

Căile aeriene ' J

tacrolimus,47 sirolimus,48,49 everolimus,50 şi micofenolat de mofetil51,52 care ar putea duce la respingerea alografei. Interacţiunile dintre agenţii antimicrobieni obişnuiţi şi imunosupresoarele utilizate la pacienţii cu transplant sunt enumerate în eTabelul 91-2.

VIRAL

Beneficiarii SCT şi SOT sunt vulnerabili la două categorii de infecţii virale: virusuri oportuniste, în special herpesvirusuri şi virusuri respiratorii dobândite în comunitate. Virusurile oportuniste responsabile de boala pulmonară posttransplant includ CMV, HSV, virusul varicelo-zoster (VZV) şi virusul Epstein-Barr (EBV). În era detectării precoce şi a tratamentului profilactic sau preventiv, incidenţa pneumoniei cu CMV este de 4% până la 32% pentru plămâni (eFigs. 91-2 şi 91-3), 53-58 0% până la 9,2% pentru ficat, 59-62 0,8% până la 6,6% pentru inimă şi rinichi 63, 63, 64% şi 6,6% pentru rinichi. 91-4) primitorii de transplant.65 Rata de incidenţă a pneumoniei cu CMV după SCT (eFig. 91-5) este de 2% până la 6%.40,66,67 Infecţia cu CMV se dezvoltă în mod tradiţional în primele 3 luni după

SCT şi SOT; cu toate acestea, utilizarea profilaxiei antivirale a întârziat debutul acesteia până după ce profilaxia a fost întreruptă.

Ghidurile actuale pentru diagnosticul şi managementul CMV la primitorii SCT şi SOT susţin utilizarea fie a detectării antigenului pp65 prin imunotest, fie prin reacţia cantitativă a polimerazei în lanţ (PCR) pentru recunoaşterea infecţiei cu CMV în ser sau lavaj bronhoalveolar (BAL). antiviralele sunt administrate tuturor pacienţilor cu risc posttransplant şi (2) terapie preventivă în care pacienţii cu risc sunt monitorizaţi pentru replicarea virală, iar antiviralele sunt iniţiate la un nivel predeterminat de replicare a virusului.

Boala HSV se dezvoltă la 35% până la 68% dintre primitorii de transplant care nu primesc profilaxie.73 HSV se reactivează cel mai frecvent în prima lună posttransplant.73 Din acest motiv, se recomandă ca toţi primitorii de transplant HSV-seropozitivi să primească cel puţin 4 săptămâni de profilaxie antivirală după transplant, de obicei cu aciclovirul de la pacienţii cu HSV posttransplant. dispnee cu constatări radiografice normale până la eşecul la înţărcare şi sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS). Testarea directă a anticorpilor fluorescenţi sau analiza PCR în timp real a BAL sau a altor probe oferă un diagnostic rapid.75 Pneumonia cu HSV trebuie tratată cu aciclovir IV, 10 mg/kg la fiecare 8 ore şi, dacă boala HSV pune viaţa în pericol, trebuie luată în considerare o reducere a imunosupresiei.74,76,77. problemă rar întâlnită la bolnavii de transplant.78

VZV a fost raportată ca o cauză rară şi de obicei tardivă a pneumoniei la primitorii de transplant, care prezintă de obicei o erupţie veziculoasă care precede simptomele respiratorii. Aciclovir IV 10 mg/kg IV la fiecare 8 ore este tratamentul de elecţie.

Virusurile respiratorii dobândite în comunitate (CARV) sunt o cauză frecventă de infecţie după SCT şi SOT. CARV includ virusul sinciţial respirator (RSV), gripa, metapneumovirusul (MPV) şi serotipurile paragripale 1 şi 2, care îşi au vârful în primul rând în lunile de iarnă, şi serotipul parainfluenza 3 şi adenovirusul, care sunt prezente pe tot parcursul anului. Factorii de risc pentru progresia infecţiei cu CARV a tractului respirator superior la pneumonie la primitorii SCT includ infecţia precoce după transplant, SCT alogene, condiţionarea mieloablativă, GVHD şi limfopenia.79-84 Factorii de risc pentru progresia către pneumonie la primitorii SOT nu au fost la fel de bine definiţi; totuşi, primitorii cei mai imunodeprimaţi par să aibă cel mai mare risc de boală severă şi de rezultat slab.85 Infecţiile cu CARV la primitorii de transplant sunt adesea caracterizate prin excreţie virală prelungită şi pot fi complicate de coinfecţia cu alţi agenţi patogeni virali, bacterieni sau fungici. bronşiolita obliterantă după transplantul pulmonar91,92 şi respingerea concomitentă a alogrefei la primitorii SOT non-pulmonari.93

Virus respirator sinciţial

Incidența infecției cu RSV după SCT este de 1% până la 12%, cu 17% până la 70% din infecțiile care implică tractul respirator inferior. Ratele mortalității variază de la 7% la 33% în cazul pneumoniei.79 Incidența RSV la primitorii de transplant pulmonar este de 5% până la 12% cu o rată a mortalității de 10% până la 15%94,95, în timp ce incidența la primitorii de transplant hepatic este de 4%. Cea mai sensibilă metodă de diagnosticare a infecției cu RSV la pacienții simptomatici este analiza transcriptazei inverse (RT)-PCR a spălării nazale sau BAL.97 Ribavirina (oral sau IV ± ribavirină inhalată) este aprobată pentru tratamentul pneumonitei cu VRS la pacienții cu SCT98,99 și poate fi combinată cu imunoglobulina IV palizată, anti-R, anti-R palizat sau cu un anticorp IV palizat împotriva RSV. profilaxie. Deși nu există un studiu controlat al terapiei cu ribavirină la primitorii de SOT, ribavirina inhalată este prescrisă în mod obișnuit pentru infecția cu VSR la pacientii cu transplant de inimă și plămâni.100-102

Gripa

Incidența infecției gripale după SCT este de 1% până la 4%. Ratele de mortalitate sunt de 15% până la 28% în cazul pneumoniei gripale.79 Incidența gripei la primitorii de transplant pulmonar este de 3% până la 14%, cu progresie la infecția tractului inferior la până la 5% dintre pacienți.94,95,103 Infecția gripală este diagnosticată prin spălare nazală, tampon nazofaringian, antigen de RT sau RT-ul rapid de dentigen. metodele.104 Tulpinile gripale sensibile A sunt tratate cu agenți antivirali amantadină și rimantadină, iar atât tulpinile gripale A cât și B pot fi tratate cu zanamivir și oseltamivir.93,105 Deoarece tulpinile gripale A rezistente la oseltamivir au fost găsite la pacienții cu transplant care continuă să elimine virusul în timpul terapiei, aceste infecții pot fi tratate cu medicamente în curs de investigare. Eliminarea prelungită a virusului gripal în timpul tratamentului pacienților cu transplant impune, de asemenea, o atenție deosebită procedurilor de control al infecțiilor pentru a preveni răspândirea la personal și la alți pacienți.

Paragripa și metapneumovirus

Paragripa (PIV), de obicei serotipul 3, este raportată că infectează 0,2% până la 18% dintre primitorii SCT, cu implicarea tractului respirator inferior în 12% până la 50% din cazuri.79 Incidența infecției paragripale la primitorii de transplant pulmonar este de 2% până la 17%. 27% până la 41% din cazurile care implică tractul respirator inferior și are o mortalitate asociată de 33% până la 40% pentru cei cu pneumonie.79 Incidența infecției cu MPV la primitorii de transplant pulmonar este de 4% până la 6%.79,94,95 Cazuri izolate de MPV au fost raportate și în urma transplantului hepatic și renal. respingere.95,108 Infecția cu PIV sau MPV este diagnosticată prin RT-PCR a tamponului nazofaringian, spălare nazală sau BAL. Tratamentul este îngrijire de susținere; cu toate acestea, ribavirina IV sau inhalată și/sau imunoglobulina IV a fost utilizată pentru a trata bolile tractului respirator inferior, în ciuda absenței studiilor controlate.95,105,109.

FUNGICA

Pe baza Reţelei de Supraveghere a Infecţiilor Asociate Transplantului (TRANSNET), incidenţa pe 1 an a infecţiilor fungice invazive (IFI) la primitorii SOT, în ordinea frecvenţei descrescătoare, este transplanturile de intestin subţire (11,6%), plămâni (8,6%), ficat (4,7%), inimă (4,0%) şi rinichi (4,0%), pancreas (4,0%), rinichi (4,0%), 4%; (1,3%).110 Cei mai frecventi agenţi patogeni sunt candidoza invazivă (53%), aspergiloza invazivă (IA) (19%) (eFigurile 91-7 şi 91-8), Cryptococcus (8%), mucegaiurile non-Aspergillus (8%) (eFig. 91-9), endemice (5%) şi Z. mortalitatea asociată cu infecţiile cu candidoză la primitorii SOT variază de la 5% la 77%, cu cea mai mare mortalitate observată la primitorii de transplant hepatic.111,112 Rata mortalităţii pentru IA este legată de tipul de transplant şi variază de la 20% pentru transplanturile pulmonare la 66,7% pentru transplanturile de inimă şi rinichi.111,111 steroizi în doze mari, terapia antilimfocitară şi infecţii virale, în special infecţia cu CMV.114,115 Pacienţii cu transplant pulmonar prezintă un risc deosebit de apariţie a infecţiilor fungice la nivelul locului anastomotic.

Incidenţa infecţiei cu IA după SCT (eFig. 91-10, vezi şi figurile 38-4 şi 38-7) variază de la 0,08% la 23%, în funcţie de sursa de celule stem şi de regimul de condiţionare. şi nu diferă pentru cei cu infecţii cu debut precoce faţă de cele cu debut tardiv.113,116.

Infecţia cu Aspergillus se poate prezenta la pacienţii posttransplant sub formă de colonizare a căilor respiratorii, traheobronşită, aspergiloză pulmonară, sinuzită sau boală diseminată.114 Simptomele aspergilozei pulmonare invazive includ dispnee, febră, tuse productivă, dureri toracice şi hemoptizie; cu toate acestea, până la 41% dintre primitorii de transplant pot să nu aibă simptome respiratorii.117 După recuperarea după neutropenie, 64% dintre primitorii SCT alogene cu infecţie fungică filamentoasă invazivă au prezentat dispnee, dar doar 32% au fost febrile.118.

Strategiile de diagnostic variază. Cultura rămâne standardul de aur pentru diagnosticul infecţiilor cu Candida.119 În mod similar, standardul de aur pentru diagnosticul de IA este biopsia cu cultură în stabilirea caracteristicilor clinice şi radiografice compatibile, deşi abordările alternative includ testarea serologică şi moleculară. Pentru primitorii SCT, testul galactomananului seric are o sensibilitate şi o specificitate de 82% şi, respectiv, 86% pentru diagnosticul de IA120; în contrast, pentru primitorii SOT, testul galactomananului seric este de utilitate incertă, cu o sensibilitate şi specificitate de 22% şi respectiv 84%.120,121 În comparaţie cu serul, BAL pare să aibă o specificitate mai mare; Testarea cu galactomanan a BAL are o sensibilitate de 60% până la 82% şi o specificitate de 95%.122-124 Metodele bazate pe PCR pentru detectarea Aspergillus nu sunt încă standardizate pentru uz clinic, deşi studiile publicate indică faptul că analiza BAL folosind RT-PCR cantitativă are o sensibilitate de 67% până la 7190% şi specificitate de 714%1.

Tratamentul IFI la primitorii de transplant ar trebui să se bazeze pe agentul patogen izolat, modelele de susceptibilitate specifice spitalului şi starea clinică a pacientului. Gabardi şi colegii111 au analizat potenţialele opţiuni de tratament specifice patogenului. În general, se recomandă o abordare în două direcţii: (1) reducerea nivelului de imunosupresie în măsura posibilului şi (2) utilizarea unui agent antifungic adecvat. Este important să recunoaştem că toate antimicrobienele azolice relevante din punct de vedere clinic inhibă activitatea

izoenzimei citocromului P450 în grade diferite, ceea ce duce la creşterea concentraţiilor serice de ciclosporină, 125-130 tacrolimus, 125, 130-135 sirolimus, 48, 136-141 şi 144141414 şi poate duce la neurotoxicitate sau 144142. nefrotoxicitate (vezi eTabelul 91-2). Voriconazolul este agentul de elecţie pentru tratamentul AI pe baza eficacităţii sale superioare şi a beneficiului de supravieţuire în comparaţie cu amfotericina.145 Cu toate acestea, voriconazolul este contraindicat la pacienţii cărora li se administrează sirolimus.114 Amfotericina B lipozomală este o alternativă la pacienţii care sunt intoleranţi la azol. Echinocandinele (caspofungină, micafungină, anidulafungină) sunt, de asemenea, o opţiune pentru tratamentul IA şi au un potenţial scăzut pentru interacţiuni medicamentoase, deşi pot scădea nivelurile de tacrolimus.114 Rezecţia chirurgicală pentru aspergiloza pulmonară invazivă este o opţiune rezonabilă la pacienţii neutropenici.146 Lipozomal inhalator utilizat pentru tratamentul cu amfotericină canapergilobronhică. Datele actuale susţin utilizarea profilaxiei antifungice fie cu agenţi antifungici azolici, fie cu amfotericină B lipozomală pentru primitorii SOT.147 Acest subiect este discutat în continuare în capitolul 38.

Mucormicoza a apărut ca o IFI importantă şi reprezintă 8% şi 2% dintre IFI la primitorii SCT (vezi eFigurile 38-8 până la 38-12) şi respectiv SOT (vezi eFig. 91-9), cel mai adesea ca o complicaţie târzie (>3 luni după transplant) cu afectare pulmonară în mai mult de jumătate din cazuri. Rata globală de mortalitate în rândul primitorilor SOT este de 38% până la 48%, în timp ce la beneficiarii SCT mortalitatea este de cel puţin 75%.148 Terapia de primă linie este amfotericina B lipozomală timp de cel puţin 6 până la 8 săptămâni şi debridarea chirurgicală precoce extinsă. O combinaţie de amfotericină lipozomală şi o echinocandină poate fi luată în considerare în cazurile care sunt refractare la terapia de primă linie.

Pneumocystis jirovecii (anterior Pneumocystis carinii) rămâne o infecţie care poate pune viaţa în pericol după SCT şi SOT, dezvoltându-se la 5% până la 15% dintre primitori în absenţa profilaxiei şi având o mortalitate atribuibilă de 18%. primitorii.149 Prezentarea clinică poate include dispnee progresivă, tuse, febră şi hipoxemie. Radiografiile toracice arată de obicei anomalii bilaterale care pot include opacităţi perihilare, interstiţiale sau alveolare, noduli, leziuni chistice sau pneumotorax. Diagnosticul de PCP este confirmat de identificarea morfologică a organismelor Pneumocystis în spută indusă, lichid BAL sau ţesut.149,150 Terapia de primă linie pentru PCP este trimetoprim-sulfametoxazol în doze mari combinate cu corticosteroizi. Trimetoprimul induce activitatea citocromului P450 şi poate duce la scăderea concentraţiilor serice de ciclosporină.151 Majoritatea centrelor de transplant utilizează TMP/SMX în doze mici pentru profilaxia PCP, care este întreruptă la 1 an pentru toate grupurile, cu excepţia primitorilor de transplant pulmonar pentru care se continuă pe termen nelimitat.152.

Infecţiile fungice endemice (EFI) cum ar fi blastomicoza (vezi eFig. 37-15) sau histoplasmoza se dezvoltă la mai puţin de 1% dintre primitorii SCT şi SOT. Timpul median de la transplant până la debutul EFI este de 10,5 luni (interval 2 până la 192 luni), deşi 20% din cazuri sunt diagnosticate la 5 sau mai mulţi ani după transplant.110,153 Plămânii sunt cel mai frecvent

loc de infecție, raportat în până la 83% din cazurile de EFI; totuși, boala se poate disemina la mai mult de jumătate dintre primitorii SOT.153 La pacienții posttransplant, boala cu blastomicoză sau histoplasmoză are o mortalitate atribuibilă de 25% până la 36% și, respectiv, 0% până la 11%.153 Incidența coccidioidomicozei posttransplant în epoca profilaxiei țintite este mai mică de%3; cu toate acestea, ratele de diseminare și mortalitate sunt ridicate la 30% și, respectiv, 29%.154-156 Serologia Coccidioides este de utilitate incertă la primitorii posttransplant datorită sensibilității sale scăzute.157

COMPLICATII NEINFECTIOASE

Deși primitorii de transplant prezintă un risc crescut de infecție, acești pacienți pot prezenta și complicații pulmonare neinfecțioase. Aceste complicații neinfecțioase pot fi atribuite toxicităților pulmonare ale terapiei de chimioradiere utilizate în regimurile de pregătire sau asociate cu medicamente imunosupresoare, complicații chirurgicale postoperatorii, leziuni pulmonare aloreactive datorate respingerii alografei sau GVHD sau ca rezultat al afecțiunilor maligne care afectează plămânul (vezi Fig. 91-1 și 91-2). eTabelul 91-3 descrie cele mai frecvente complicații în perioada imediat postoperatorie.

Componentele individuale ale unor scheme de chimioterapie utilizate în SCT sunt asociate cu toxicitatea pulmonară. Carmustină (sau biscloroetilnitrozouree, BCNU), utilizată ca agent unic sau în combinație înainte de SCT autologă pentru tumori solide și malignități hematologice, este asociată cu pneumonită acută cu o incidență de 4% până la 59%.158-163 Radioterapia mediastinală anterioară, doza de BCNU au fost independenți pentru pneumonii mai mari de 100 mg, iar factorii de risc mai mici de 100 mg au fost mai tineri decât 100 mg pentru pneumonie. SCT autolog pentru limfom.158 Mecanismul toxicității pulmonare asociate cu BCNU nu a fost pe deplin elucidat, dar se crede că include stresul oxidativ, disfuncția glutationului și leziunea pulmonară mediată imun.164,165.

Ciclofosfamida este un alt agent utilizat în combinație cu radiația corporală totală sau alți agenți de chimioterapie în regimurile de pregătire pentru SCT autolog și alogen, care este asociat cu toxicitatea pulmonară considerată a fi legată de generarea crescută a speciilor reactive de oxigen și epuizarea rezervelor de glutation.

COMPLICATII PRECOCE

Insuficiență respiratorie

Insuficiența respiratorie postoperatorie a fost bine descrisă în literatura despre transplant ca o cauză precoce a mortalității. După transplantul hepatic, incidența insuficienței respiratorii postoperatorii este raportată a fi de la 4% la 42%.34,171-174 Într-un studiu retrospectiv, unic, pe 212 beneficiari de transplant hepatic, cauzele insuficienței respiratorii postoperatorii au fost pneumonia (56%), edem pulmonar (17%), leziuni pulmonare acute și leziuni neurologice (1%). (8%).30 În perioada imediat posttransplant, cei mai frecventi factori de risc pentru edem pulmonar noncardiogen includ sindromul de reperfuzie, leziunea pulmonară acută legată de transfuzie (TRALI), sepsisul, pneumonia, aspirația gastrică și respingerea acută a alografei.175,176 După transplantul renal și cardiac,

insuficienţa respiratorie perioperatorie este mai puţin frecventă. Într-un studiu retrospectiv cu un singur centru, insuficienţa respiratorie perioperatorie a fost identificată la 4% din 178 de primitori de transplant de rinichi.177 În mod similar, transplantul de inimă are un risc scăzut de insuficienţă respiratorie. Într-un studiu retrospectiv într-un singur centru realizat de Lenner şi asociaţii22, 4% din 157 de primitori de transplant cardiac au dezvoltat insuficienţă respiratorie posttransplant, cu 71% din episoade în primele 6 luni.

După transplantul pulmonar, insuficienţa respiratorie în perioada postoperatorie timpurie este cel mai frecvent rezultatul infecţiilor sau al disfuncţiei grefei primare (DGP). PGD, o formă de leziune pulmonară acută care apare în decurs de 72 de ore de la transplantul pulmonar, este o formă severă de ischemie/leziune de reperfuzie

Figura 91-3 Disfuncţia grefă primară la un pacient cu transplant pulmonar. A şi B, Imaginile CT toracice axiale (A şi B) la un pacient recent cu transplant pulmonar arată o opacitate extinsă a lobului inferior drept-mai mare decât stânga din sticlă şlefuită asociată cu îngroşarea septului interlobular (vârfurile de săgeţi) şi consolidarea densă. Aceste constatări imagistice nu sunt specifice, dar sunt în concordanţă cu leziunea pulmonară acută. Pneumotoracele bilaterale mici (*) sunt în concordanţă cu transplantul pulmonar bilateral recent. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

(Fig. 91-3). Incidenţa este de 10% până la 30% din toţi primitorii de transplant pulmonar.178-182 Tratamentul este în primul rând îngrijire de susţinere, inclusiv strategii de ventilaţie cu întindere scăzută şi evitarea administrării excesive de lichide.183 (O discuţie mai detaliată a DGP este prezentată în capitolul 106).

Pentru pacienţii cu SCT, un spectru de complicaţii pulmonare neinfecţioase se poate dezvolta în perioada posttransplant precoce care se încadrează în categoria sindromului de pneumonie idiopatică (IPS). IPS este definită în linii mari ca o leziune alveolară pe scară largă observată după SCT în absenţa infecţiei active ale tractului respirator inferior, disfuncţie cardiacă, insuficienţă renală acută sau supraîncărcare cu lichid iatrogen (eFig. 9 1-1 1). regim, leziuni imunologice mediate de celule, citokine inflamatorii şi infecţii pulmonare oculte.184,186-193.

Incidenţa cumulativă a IPS după SCT alogene variază de la 2,2% după condiţionarea nonmieloablativă

e-Tabel 91-3 Cele mai frecvente complicaţii neinfecţioase în perioada postoperatorie imediată pentru primitorii de transplant de organe solide

la 8,4% după radiaţii convenţionale de intensitate maximă care conţin regimuri pregătitoare.194 Timpul median de debut după SCT alogenic este de 19 zile (interval, 4 până la 106 zile), cu rate de mortalitate cuprinse între 60% şi 80% în ansamblu până la mai mult de 95% pentru pacienţii care necesită ventilaţie mecanică, deşi se dezvoltă şi după IPS. SCT autolog, incidenţa este mai mică, timpul median până la debut este în general mai târziu (63 de zile; intervalul 7 până la 336 de zile), răspunsul la corticosteroizi este de obicei prompt şi prognosticul este favorabil comparativ cu IPS la primitorii SCT alogeni.40,197-202 Factorii de risc pentru IPS după SCT alogenic includ iradierea cu intensitate corporală totală şi îmbătrânirea pacientului cu GVHD total, iradierea completă a vârstei, un diagnostic de bază de leucemie acută sau de sindrom mielodisplazic.185,194,197,197a Factorii de risc pentru IPS după SCT autolog includ vârsta mai înaintată a pacientului, mucozită orală severă, regimuri de condiţionare folosind iradierea totală a corpului sau BCNU, iradierea toracică în decurs de 2 săptămâni înainte de transplant, diagnosticul de tumoră solidă198-2 şi sexul feminin.

Strategiile de tratament standard actuale ale IPS includ antibiotice cu spectru larg şi corticosteroizi IV şi îngrijire de susţinere cu ventilaţie mecanică de protecţie pulmonară şi ultrafiltrare venovenoasă pentru cei cu insuficienţă respiratorie. Răspunsul la corticosteroizi (<2 mg/kg/zi) a arătat o eficacitate mixtă la primitorii SCT alogeni, ceea ce reflectă probabil diversitatea cauzelor subiacente responsabile de insulta pulmonară. În comparaţie cu dozele mai mici, dozele mai mari de corticosteroizi (>2 mg/kg/zi) nu s-au dovedit că îmbunătăţesc rezultatul, dar sunt asociate cu complicaţii crescute, inclusiv infecţia fungică. Pacienţii cu IPS la momentul autopsiei într-un studiu uniccentric.204

Studiile preclinice şi clinice sugerează că neutralizarea factorului de necroză tumorală (TNF)-a poate fi o strategie terapeutică utilă pentru IPS. Într-un studiu cu un singur centru, etanercept (0,4 mg/kg administrat subcutanat de două ori pe săptămână timp de 4 săptămâni) în asociere cu corticosteroizi sistemici şi antibiotice empirice a fost asociat cu o îmbunătăţire clinică semnificativă la 66% (10/15) dintre pacienţii cu IPS205. primitorii, tratamentul cu etanercept (0,4 mg/kg/doză de două ori pe săptămână pentru 8 doze) plus corticosteroizi (2 mg/kg/zi) a dus la un răspuns complet la 71% (20 din 28) dintre pacienţi şi a fost asociat cu o supravieţuire globală ridicată în comparaţie cu martorii istorici.185

Ca spectru clinic, IPS cuprinde mai multe forme descriptive de disfuncţie pulmonară.184,185 Un astfel de subgrup este denumit hemoragie alveolară difuză (DAH), numită şi hemoragie pulmonară acută (Fig. 91-4 şi Video 91-1) sau alveolită hemoragică. DAH se dezvoltă în general în perioada imediat posttransplant şi se caracterizează prin dispnee progresivă, tuse şi hipoxemie cu sau fără febră. Incidenţa cumulativă a DAH este de 5% până la 12% dintre pacienţii cu SCT, cu un timp median de debut de 19 zile (interval, 5 până la 34 de zile) la primitorii alogeni şi 12 zile (interval, 0 până la 40 de zile) la pacienţii autologhi.198,207-211 Diagnosticul de DAH se bazează pe BAL.96-3. Tratamentul DAH constă în suport agresiv de trombocite pentru a menţine un număr de trombocite mai mare sau egal cu 100.000 şi corticosteroizi sistemici în doze mari (2 mg/kg/zi până la 1

g/m2/zi).212 Adăugarea de acid aminocaproic sau factor VII recombinant poate îmbunătăţi şi mai mult rezultatele.209,215 60% până la 100% cu deces, de obicei din cauza insuficienţei multiorganice în decurs de 3 săptămâni de la diagnostic.208,209,216.

Sindromul de detresă respiratorie peri-grefă (PERDS) este un alt subgrup clinic al IPS. PERDS prin definiţie se dezvoltă în 5 zile de la grefă şi reprezintă 33% din cazurile de IPS după SCT alogenic (eFig. 91-12 şi Video 91-2).217

Sindromul de toxicitate pulmonară întârziată (DPTS) se încadrează, de asemenea, în spectrul IPS.221 Incidenţa DPTS este de 29% până la 64% la primitorii SCT autologi (eFig. 91-13) care primesc chimioterapie cu regimuri care conţin BCNU, ciclofosfamidă şi cisplatină. Timpul mediu de debut este de 45 de zile (interval, 21 până la 149 de zile), iar tratamentul cu corticosteroizi (1 mg/kg/zi) duce la rezoluţie în până la 92% din cazuri.221-223.

Boala tromboembolica venoasa

Tromboembolismul venos (TEV) este o complicaţie subrecunoscută a SOT, în special la primitorii de transplant pulmonar. Într-o serie de autopsii, embolia pulmonară a fost diagnosticată la 34 (27%) din 126 de transplantaţi pulmonar şi inimă-plămân.224 Prin comparaţie, embolia pulmonară este diagnosticată antemortem la 5% până la 7% dintre cei care primesc transplant pulmonar, sugerând subdiagnosticarea acestei complicaţii.225 La pacienţii cu transplant renal, incidenţa TEV este cuprinsă între 252,6% şi 226% şi 28% asociat cu insuficienţă renală avansată, infecţie acută cu CMV şi utilizarea ciclosporinei,229-231, în timp ce la pacienţii cu transplant hepatic, incidenţa emboliei pulmonare a fost de 1% în total.232,233 Într-o cohortă de 159 de primitori de inimă dintr-un singur centru, doar 2 pacienţi au dezvoltat TEV.22

Pacienţii cu SCT prezintă un risc crescut de a dezvolta TEV. Într-un studiu retrospectiv pe 1514 primitori de SCT, incidenţa TEV simptomatică în primele 180 de zile posttransplant a fost de 4,6%, incluzând o incidenţă de 0,7% a TVP la nivelul extremităţilor inferioare non-cateter şi o incidenţă de 0,6% a emboliei pulmonare. Admiterea SCT la dezvoltarea TVP a extremităţilor inferioare fără cateter a fost de 63 de zile, iar pentru embolia pulmonară, 66 de zile.234 Factorii de risc independenţi pentru dezvoltarea TEV au fost TEV şi GVHD anterior. incert, iar terapia anticoagulantă pentru TEV documentată trebuie însoţită de transfuzii de trombocite pentru a menţine un număr de trombocite de 50 X 109/L sau mai mare pentru a reduce riscul de complicaţii hemoragice.

Disfuncţie diafragmatică

Disfuncţia diafragmatică se poate dezvolta din cauza unei leziuni a nervului frenic, poate din cauza hipotermiei sau a unei leziuni mecanice în timpul intervenţiei chirurgicale. Incidenţa disfuncţiei diafragmatice după transplantul de inimă sau inimă-plămân a fost raportată de la 12% la 43% şi după transplantul de plămâni de la 7% la 30%.237-239 Incidenţa raportată a paraliziei diafragmatice în rândul primitorilor de transplant hepatic variază de la 38% la 44% şi este atribuită la momentul zdrobirii suprainjunicului venos. clamping cave.240,241 Disfuncţia diafragmatică a fost asociată cu un număr semnificativ crescut de

zile de ventilaţie şi cu durata de şedere în UTI pentru primitorii de transplant hepatic, inimă-plămân şi numai plămâni, comparativ cu primitorii fără afectare a nervului frenic.239,240,242.

COMPLICATII TARDII

Toxicitate pulmonară indusă de medicamente

Un spectru de boli pulmonare induse de medicamente a fost raportat după transplant în asociere cu terapii imunosupresoare. Agenţii imunosupresori implicaţi şi modelele lor de toxicitate pulmonară sunt enumerate în eTabelul 91-4.

Anticorpii monoclonali utilizaţi ca terapie imunosupresoare de inducţie după SOT sunt rar asociaţi cu toxicitatea pulmonară. Infuzia de muromanab-CD3 (OKT3) poate produce un sindrom de eliberare de citokine, considerat a fi dintr-o activare tranzitorie a celulelor T înainte ca acestea să fie supuse lizei celulare.243 Manifestările clinice ale acestui sindrom sunt febră, frisoane, cefalee, dispnee, mialgie şi hipotensiune arterială şi pot duce la edem pulmonar şi tromboilografă44224242424242424242- este legată de edem pulmonar necardiogen sever în decurs de 48 de ore de la perfuzie.246,247 Alemtuzumab este asociat cu DAH.248 Utilizarea off-label a rituximab, ca parte a regimului imunosupresor de inducţie pentru transplantul renal, a fost, de asemenea, raportată că are ca rezultat un sindrom de eliberare de citokine în curs de ore şi administrarea de DAH29244 ARD. Tiparele de leziune pulmonară indusă de rituximab includ pneumonia interstiţială şi pneumonia criptogenică organizatoare, care se pot dezvolta în câteva săptămâni de la administrare şi, în majoritatea cazurilor, se rezolvă complet după întreruperea terapiei cu sau fără corticosteroizi.250-254.

Ciclosporina IV şi orală administrată după transplantul de ficat, rinichi şi măduvă osoasă cauzează edem pulmonar necardiogen şi SDRA care se rezolvă atunci când medicamentul este întrerupt. Se postulează că reacţia este idiosincratică.255-259

Ţinta mamiferelor inhibitorilor de rapamicină (mTOR), sirolimus şi everolimus, se leagă de proteina-12 de legare a rapamicinei-FK pentru a inhiba proliferarea limfocitelor T şi B pentru inducerea şi menţinerea pe termen lung a imunosupresiei. Toxicitatea pulmonară a fost raportată la până la 11% dintre primitorii SOT care au primit sirolimus.260,261 Toxicitatea pulmonară s-a dezvoltat în 6 luni de la iniţierea terapiei cu sirolimus în 47% din cazuri şi în decurs de 12 luni la 65% dintre primitori.262 Prezentarea clinică include tuse (96%), oboseală (96%), febră (33%) şi hemoptizie (8%). Examenul fizic este remarcabil pentru hipoxemie (50%) şi crestături inspiratorii (50%).260 Constatările radiografice la tomografia computerizată includ consolidări periferice asimetrice bilaterale neregulate (model de organizare asemănător pneumoniei) (79%), opacităţi reticulare şi de sticlă slefuită (17%) şi consolidarea lobară (4%) este raportată la esinofilocită sau limfocitică ezinofilocitică. în până la 92% din cazuri.260,263,264 Tiparele histologice predominante sunt pneumonia organizatorică, hemoragia pulmonară, afectarea alveolară difuză şi, într-o minoritate de cazuri, proteinoza alveolară pulmonară.265,266 Întreruperea medicamentului cu sau fără corticosteroizi (1 mg/kg/zi) este soluţia principală a

simptomului4, cu rezoluţia completă a tratamentului4. luni.260,261,263,265 Cazurile mai puţin severe pot fi gestionate printr-o reducere a dozei de sirolimus cu monitorizare atentă a nivelurilor serice; cu toate acestea, au fost raportate recăderi cu această abordare.261 Sirolimusul este, de asemenea, considerat a fi un agent antifibroproliferativ puternic şi a fost asociat cu complicaţii severe de vindecare a rănilor care duc la o

SDRA, sindromul de detresă respiratorie acută.

rata mare de dehiscenţă a anastomozei bronşice după transplantul pulmonar.267,268 În consecinţă, administrarea de sirolimus nu este începută până la 3 luni după transplant sau după ce vindecarea plăgii bronşice este completă.268,269.

Everolimus, un derivat al sirolimus, este asociat cu toxicitate pulmonară la 3,3% dintre primitorii de transplant cardiac, cu caracteristici clinice, radiografice şi histologice similare cu cele raportate cu sirolimus.270-273.

Bronşiolită obliterantă şi pneumonie organizatorică criptogenă

La pacienţii cu SCT alogenic, complicaţiile pulmonare neinfecţioase cu debut tardiv au fost raportate în 13% până la 26%.274,275 Bronşiolita obliterantă, numită şi sindromul bronşiolitei obliterante (BOS) şi pneumonia organizatorică criptogenă (COP), numită anterior bronşiolita obliterantă obliterantă (BOOP), sunt complicaţii neinfecţioase ale pneumoniei obliterante (BOOP). SCT alogenic puternic asociat cu GVHD.276-280 Semnul clinic distinctiv al BOS este dezvoltarea unei obstrucţii fixe a fluxului de aer nou debut, care este caracterizată patologic prin fibroză circumferenţială progresivă a bronhiolelor terminale.281

Din punct de vedere istoric, incidenţa BOS după SCT a variat de la 2% la 26%, în funcţie de definiţia obstrucţiei fluxului de aer utilizată în studiu.277,282 În încercarea de a standardiza definiţia BOS după SCT în scopuri clinice şi de cercetare, National Institutes of Health Chronic GVHD consensus project publicat în 2005 1 secundă (FEV1) mai puţin de 75% prezis; (2) raportul VEMS/capacitate vitală forţată (FVC) mai mic de 0,7; (3) dovezi de captare a aerului, îngroşare mică a căilor respiratorii sau bronşiectazie la tomografie computerizată de înaltă rezoluţie (eFig. 91-14) sau volum rezidual (RV) mai mare de 120% prezis sau confirmare patologică a bronşiolitei constrictive; (4) absenţa infecţiei tractului respirator; şi (5) manifestarea clinică a GVHD cronică în cel puţin un alt organ.283 Folosind criteriile de diagnostic consens într-un studiu retrospectiv monocentric pe 1145 de primitori alogenici de SCT, Au şi colegii281 au raportat că prevalenţa globală a BOS este de 5,5% în rândul tuturor pacienţilor transplantaţi şi de 14% în rândul pacienţilor cu GVHD cronică. În acest studiu, timpul mediu de la transplant până la diagnosticarea BOS a fost de 439 de zile (interval, 274 până la 1690 de zile). BOS a conferit un risc de deces de 1,6 ori mai mare după diagnostic.281 Analiza multivariată a aceleiaşi cohorte de primitori de SCT a identificat GVHD cronică şi niveluri mai scăzute de IgG (<350 ng/dL) ca factori de risc independenţi pentru dezvoltarea BOS.281

Debutul BOS este de obicei insidios, cu tuse neproductivă (60% până la 100%), dispnee (50% până la 70%) şi respiraţie şuierătoare (40%)284. atribuite eterogenităţii leziunilor şi dimensiunilor mici ale biopsiei.285-287 În general, procedurile mai invazive precum biopsia pulmonară deschisă sau procedurile torascopice asistate video (VATS) sunt rezervate prezentărilor neobişnuite. În cele mai multe cazuri, diagnosticul de BOS se bazează pe prezenţa obstrucţiei persistente a fluxului de aer expirator la spirometrie în absenţa altor cauze, cum ar fi astmul, emfizemul legat de tutun sau infecţia căilor respiratorii inferioare.284 Deşi etiologia BOS rămâne incertă, cauza suspectată este cauzată de leziunea pulmonară sau epidemiologică mediată imun din cauza leziunii pulmonare sau episcopale. antigene.277.288

Nu există studii prospective privind tratamentul obstrucţiei fluxului de aer după SCT. Având în vedere presupusa patogeneză aloimună a BOS, terapia imunosupresoare rămâne fundamentul tratamentului. Abordarea clinică istorică a tratamentului BOS a fost cu doze mari de corticosteroizi sistemici pentru perioade lungi de timp, cum ar fi 12 până la 24 de luni. Cu toate acestea, având în vedere răspunsul limitat la tratament şi morbidităţile substanţiale asociate cu terapia sistemică cu corticosteroizi în doze mari, s-au încercat abordări adjuvante, inclusiv utilizarea corticosteroizilor inhalatori288,289, azitromicină290 şi montelukast, un inhibitor de leucotrienă,291,292, care au demonstrat eficacitatea unor mici eficacităţi clinice ale BOS după SCT. Alte terapii emergente pentru BOS includ fotoforeza extracorporală,293-296 blocarea TNF-a cu infliximab,297 imatinib298 şi statine.299 În ciuda tratamentului agresiv, BOS după SCT are un prognostic prost, cu o rată de supravieţuire globală de 44% la 2 ani şi 51% ani.278.300-303.303a

După transplantul pulmonar, BOS care se dezvoltă are manifestări clinice şi caracteristici histologice similare cu BOS ale primitorilor SCT alogeni. Cu toate acestea, BOS este mult mai frecventă după transplantul pulmonar, dezvoltându-se la 50% dintre primitorii de transplant pulmonar la 5,6 ani după transplant (vezi Fig. 106-5).285 O discuţie detaliată despre sindromul de bronşiolită obliterativă după transplant pulmonar este disponibilă în capitolul 106.

După SCT, COP este o complicaţie neinfecţioasă rare, cu debut tardiv. Într-un studiu retrospectiv caz-control, uniccentric, Freudenberger şi colegii304 au identificat 49 de cazuri (0,9%) de COP dovedită prin biopsie la 5340 de pacienţi alogeni. Într-un studiu mai mic, retrospectiv, COP a fost diagnosticat la 12 (2%) din 603 primitori de SCT alogenici.305 Timpul median până la diagnosticare după SCT este raportat a fi de 108 zile (interval 5 până la 2819 zile). (interval de la 3 la 65 de zile). Pipavath şi asociaţii306 au raportat caracteristicile imagistice ale COP dovedite prin biopsie într-o cohortă de 16 beneficiari de SCT alogene. Constatările CT au inclus opacităţi de sticlă şlefuită (94%), consolidare (50%) (Fig. 91-5) şi opacităţi liniare (50%) cu o predominanţă a lobului superior (63%). Modificările fiziologice pulmonare asociate cu un diagnostic de COP au fost predominant noi anomalii restrictive (43%) şi capacitatea de difuzie (64%) şi, într-o măsură mai mică, un nou model obstructiv (11%).304,305.

Bronhoscopia şi BAL sunt recomandate pentru a exclude infecţia căilor respiratorii inferioare şi pentru a stabili diagnosticul de COP. BAL se caracterizează prin limfocitoză (>20% limfocite) cu un raport CD4/CD8 scăzut.305 Spre deosebire de bronşiolita obliterantă, COP poate fi de obicei diagnosticată prin biopsie bronhoscopică, deşi VATS poate fi necesară în cazurile care prezintă caracteristici atipice.305,307,308. bronhiole, canale alveolare şi saci peribronhiolari cu mase polipoide de ţesut de granulaţie; (2) lărgirea septurilor alveolare şi infiltrarea de către celule mononucleare; şi (3) acumularea de macrofage spumoase în interiorul alveolelor (vezi Figurile 63-34 şi 63 - 35).304 Există o asociere între

GVHD acută şi cronică şi dezvoltarea ulterioară a COP.304 Pacienţii cu COP au avut mai multe şanse de a avea GVHD acută care implică pielea şi GVHD cronică care implică intestinul şi cavitatea bucală, ceea ce sugerează că patogeneza este, cel puţin parţial, legată de leziunea pulmonară aloreactivă.

Terapia cu corticosteroizi este tratamentul standard pentru COP după SCT, deşi dozele şi durata au fost derivate empiric. Din punct de vedere istoric, dozele de prednison de 0,75 până la 1,5 mg/kg/zi au fost prescrise cu o scădere progresivă pe o durată totală de 24 de săptămâni.309,310 Cu toate acestea, pentru a limita riscul de complicaţii iatrogenice, recomandările actuale sunt să se înceapă cu prednison la 0,75 mg/kg/zi timp de 4 săptămâni, eventual cu administrare concomitentă cu 12 săptămâni în total. al unui macrolid.311-313 Prognosticul COP la pacienţii cu SCT este în general favorabil, cu rezoluţie în 57%, boala stabilă în 21% şi COP progresivă în 22%, în ciuda corticosteroizilor, 16% dintre pacienţi decedând din cauza insuficienţei respiratorii.304 Până la 75% dintre pacienţi recidivează în timpul tratamentului cu corticosteroizi şi răspund în mod tipic la reducerea dozei cu corticosteroizi sau după încetarea dozei de corticosteroizi sau după o creştere tipică la întreruperea corticosteroizilor. terapie.305.311

Boala veno-ocluzivă pulmonară (PVOD) este o complicaţie rară, cu debut tardiv, după SCT, care se prezintă cu debut insidios de oboseală şi dispnee de efort în decurs de 3 până la 4 luni de la transplant.314-319 Examenul fizic arată de obicei hipoxemie şi tahicardie de repaus în concordanţă cu hipertensiunea pulmonară. Cateterismul inimii drepte demonstrează presiuni crescute în artera pulmonară cu presiune normală a capilarului pulmonar, iar angiografia este utilizată pentru a exclude emboliile pulmonare ca etiologie pentru hipertensiunea pulmonară. Diagnosticul de PVOD este susţinut puternic de triada hipertensiunii arteriale pulmonare, evidenţei radiografice de edem pulmonar şi presiunilor normale de ocluzie a arterei pulmonare; totuşi, biopsia pulmonară confirmă diagnosticul prin prezenţa proliferării intimale extinse şi difuze şi a fibrozei venulelor pulmonare.320 Tratamentul constă în doze mari de corticosteroizi (metilprednisolon 2 mg/kg/zi) cu succes anecdotic, dar prognosticul general al PVOD după SCT rămâne prost.316.

Trombul citolitic pulmonar (PCT) este o altă complicaţie pulmonară neinfecţioasă care implică vascularizaţia pulmonară, observată exclusiv la primitorii SCT alogene şi aproape întotdeauna la copii. S-a raportat că incidenţa PCT variază de la 1,2% la 4%321,322 cu un debut median la 3 luni (interval 1,3 până la 11,3 luni) după transplant.322 Manifestările

clinice includ febră, tuse și detresă respiratorie, iar constatările CT variază de la noduli mici, periferici, până la noduli periferici, până la noduli periferici232,232 difuze53,23,2,2,3,2,2,2,3,2,3,3,2,3,2,2,2,2,2,3,4 biopsie pulmonară care se caracterizează prin ocluzii vasculare în vasele pulmonare distale, captarea leucocitelor, perturbarea endoteliului și infarctul țesutului adiacent.321 Într-un studiu retrospectiv uniccentric, GVHD acută și cronică de gradele II până la IV au fost factori de risc independenți pentru dezvoltarea PCT.322 2 mg/kg/zi) până când simptomele pulmonare se rezolvă (de obicei în 2 săptămâni), urmată de o diminuare a steroizilor în 2 până la 4 săptămâni.322 Asocierea puternică cu GVHD acută și cronică, precum și răspunsul la terapia cu corticosteroizi sugerează că PCT este o leziune pulmonară aloreactivă. Prognosticul cu PCT este favorabil și nu au fost raportate decese atribuibile acestei entități.322,326.

Calcificări metastatice pulmonare

Calcificarea metastatică pulmonară este o complicație binecunoscută a insuficienței renale cronice și o complicație rară la primitorii de transplant renal.327,328 Leziunile sunt de obicei opacități nodulare de 2 până la 12 mm în diametru, care pot fi unilaterale sau difuze, cu predilecție pentru lobii superiori (eFig. 91-15). dispnee împreună cu un model restrictiv și anomalie de capacitate de difuziune la testarea funcției pulmonare.328 Semnificația clinică a calcificării metastatice pulmonare distinge această entitate de infecțiile pulmonare sau malignitatea la pacientul transplantat.

Malignitate

Transplantul de organe este asociat cu un risc crescut de a dezvolta tumori maligne. Factorii de risc pentru malignitate includ utilizarea prelungită a terapiei imunosupresoare, infecția cu virusuri oncogene, îmbătrânirea progresivă a primitorilor de transplant, supraviețuirea mai lungă după transplant și, mai rar, celulele maligne transmise în țesutul donatorului.329-331. tulburare și sarcomul Kaposi (KS). Într-un studiu mare, bazat pe registru, bazat pe populație, pe 175.732 de primitori SOT, incidența limfomului non-Hodgkin a fost de 7,54 ori mai mare la primitorii de transplant comparativ cu populația generală330. primitorii de transplant de rinichi în comparație cu populația generală.330 Pentru o discuție suplimentară despre cancerul pulmonar la primitorii de transplant pulmonar, vezi capitolul 106.

Tulburarea limfoproliferativă posttransplant (PTLD) este o complicație rară, dar gravă, compusă dintr-un grup eterogen de tulburări de proliferare monoclonală și policlonală a celulelor B alterate care se pot dezvolta în asociere cu terapia imunosupresoare. După SOT, incidența PTLD la adulți variază între studii, dar este în general mai mare în plămâni (4,2% până la 10,0%), inimă-plămân (2,2% până la 5,8%) și inimă (1% până la 6,3%) în comparație cu ficat (1% până la 2,8%) și rinichi (1% până la 2,3%) (eFig. 933-16). incidența pare să aibă o distribuție bimodală după transplantul pulmonar, cu 25% până la 47% din cazuri dezvoltându-se în primele 12 luni de la transplant.333,335 Factorii de risc pentru dezvoltarea PTLD după SOT includ vârsta la momentul transplantului, gradul de imunosupresie, utilizarea OKT3 sau a globulinei antilimfocitare, numărul de rejecție a episoadelor de segativitate

specială înainte de transplantul de EB, cu un donator EBV-seropozitiv) și infecție cu CMV sau hepatită C.336,337.

După SCT alogenic, PTLD este și o complicație rară, dar gravă (eFig. 91-17). Într-un studiu multicentric pe 18.014 primitori alogenici de SCT, incidența globală a PTLD a fost de 1%, cu 82% din cazuri diagnosticate în primul an posttransplant.338 Pentru PTLD cu debut precoce după SCT, factorii de risc au inclus sursa de celule stem donatoare neînrudite sau nepotrivită cu HLA, epuizarea celulelor T sau depleția globulei de sânge a donatorului, anticorp monoclonal anti-CD3 pentru profilaxia sau tratamentul GVHD acut. Pentru PTLD cu debut tardiv, singurul factor de risc identificat a fost GVHD cronică extinsă. Incidența PTLD a crescut la 8% pentru pacienții cu doi factori de risc și la 22% pentru cei cu trei sau mai mulți factori de risc. Afectarea pulmonară cu PTLD după SCT alogene a fost raportată în 18% din cazuri.339 Supraviețuirea globală pe termen lung a fost mai mică pentru primitorii SCT (35%) comparativ cu primitorii SOT (55%) și a fost cea mai gravă pentru pacienții transplantați pentru afecțiuni hematologice maligne.339 Informații suplimentare despre PTLD sunt prezentate în capitolul 106.

KS este o malignitate a țesuturilor moi asociată cu imunosupresia la primitorii SOT. Într-un studiu populațional mare, printre 234.127 de primitori, incidența SK a fost de 8,8 la 100.000 de ani-persoană, cu durata mediană de la transplant la KS de 1,5 ani.340 Factorii de risc pentru dezvoltarea SK posttransplant în Statele Unite au inclus sexul masculin, vârsta primitorului mai în vârstă, nepotrivirea numărului hispano-american și a nepotrivirii. Locul HLA-B.340 KS se dezvoltă în principal la primitorii de transplant cu infecție preexistentă cu herpesvirus-8 uman.341-343 Douăzeci la sută din cazurile de SK după transplantul de organe au implicare viscerală inclusiv plămânii.340

Puncte cheie

Complicațiile pulmonare sunt frecvente în urma transplantului de celule stem și organe solide, iar incidența lor urmează un model caracteristic.

Factorii de risc pentru dezvoltarea complicațiilor pulmonare sunt variați și includ tipul de organ sau țesut transplantat, gradul și durata imunosupresiei, boala pulmonară preexistentă, administrarea concomitentă de medicamente, insultele perioperatorii și expunerile la mediu.

Etiologiile infecțioase trebuie evaluate agresiv, necesitând adesea prelevarea de probe invazive de plămâni pentru un diagnostic precis și apoi tratate prompt.

Utilizarea profilaxiei antimicrobiene pentru agenții patogeni frecvent întâlniți a redus incidența anumitor infecții pulmonare la primitorii de transplant. Cu toate acestea, profilaxia antimicrobiană a dus și la apariția agenților patogeni rezistenți.

Complicațiile neinfecțioase după transplant pot fi observate precoce, incluzând sindromul de detresă respiratorie acută, sindromul pneumoniei idiopatice, boala tromboembolica

venoasă şi disfuncţia diafragmatică, sau tardiv, inclusiv toxicitatea indusă de medicamente, sindromul bronşiolită obliterantă şi tulburarea limfoproliferativă posttransplant.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Afessa B, Abdulai RM, Kremers WK şi colab: Factori de risc şi rezultatul complicaţiilor pulmonare după transplantul de celule stem hematopoietice autologe. Cufăr 141(2):442-450, 2012.

Cottin V Cordier JF: Pneumonie organizatoare criptogenă. Semin Respir Crit Care Med 33(5):462-475, 2012.

Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr, et al: Spectrul de risc de cancer în rândul primitorilor de transplant de organe solide din SUA. JAMA 306(17):1891- 1901, 2011.

Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, şi colab.: Proiectul de dezvoltare consens al Institutului Naţional de Sănătate privind criteriile pentru studiile clinice în boala cronică grefă-versus-gazdă: I. Raportul grupului de lucru pentru diagnostic şi stadializare. Biol Blood Marrow Transplant 11(12):945-956, 2005.

Fishman JA, Issa NC: Infecţia în transplantul de organe: factori de risc şi modele de infecţie în evoluţie (Review). Infect Dis Clin North Am 24(2):273-283, 2010.

eFIGURE GALERIE DE IMAGINI

eFigura 91-1 Pneumonie bacteriană Pseudomonas la primitorii de transplant pulmonar. A şi B, CT toracic axial (A) şi înclinat (B) prin plămânii inferiori la doi primitori de transplant pulmonar arată consolidarea şi noduli mici (săgeţi), cei din urmă compatibil cu bronşiolita infecţioasă. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 91-2 Infecţia cu citomegalovirus la un pacient cu transplant pulmonar. A şi B, CT toracic axial prin plămânii superiori (A) şi mijlocii (B) arată opacităţi nodulare (săgeţi) cu halouri periferice de opacitate din sticlă şlefuită, sugerând posibilitatea unei infecţii fungice

invazive. Prelevarea de țesut, totuși, a stabilit prezența infecției cu citomegalovirus. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 91-3 Infecția cu citomegalovirus la un pacient cu transplant pulmonar: aspect variabil de CT toracic. A și B, CT toracic axial prin plămânii inferiori la doi primitori de transplant pulmonar arată o opacitate neregulată a lobului inferior stâng la un pacient cu infecție cu citomegalovirus dovedită (A) și noduli mici (săgeți), de asemenea dovedit a reprezenta infecția cu citomegalovirus, la un alt pacient (B). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 91-4 Infecția cu citomegalovirus la un pacient cu transplant renal. CT toracic axial prin plămânii superiori (A) și mijlocii (B) arată noduli centrilobulari difuzi, bilaterali, prost definiți (săgeți) care reprezintă infecția cu citomegalovirus. Aspectul seamănă cu pneumonita de hipersensibilitate. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

O

eFigura 91-5 Infecția cu citomegalovirus la un pacient cu transplant de celule stem. Radiografia toracică frontală (A) arată consolidare nodulară bilaterală prost definită, fără revărsat pleural. CT toracic axial prin plămânii medii (B) și inferiori (C) arată o opacitate extinsă de sticlă șlefuită și consolidare cu noduli centrilobulari mici, solidi (săgeți). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 91-6 Infecția cu metapneumovirus la un pacient cu transplant de celule stem. CT toracic axial prin plămânii superioare (A) și inferioare (B și C) arată noduli mici cu configurații ramificate (vârfuri de săgeată), în concordanță cu opacitățile arbore-în-muguri și bronșiolita infecțioasă. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 91-7 Infecţia cu Aspergillus fumigatus la un pacient cu transplant pulmonar. CT toracic predispus arată un nodul cavitar subpleural al lobului inferior drept (săgeată) dovedit că reprezintă infecţia cu Aspergillus. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 91-8 Infecţia cu Aspergillus fumigatus la un pacient cu transplant pulmonar: aspect variabil CT toracic. CT toracic predispus (A) şi axial (B) la doi primitori de transplant pulmonar separat arată o opacitate şi consolidare extinsă în sticlă şlefuită peribronşică (săgeţi, A) şi un mic nodul cavitar (vârf de săgeată, A) la un pacient şi o masă mare (săgeţi, B) la un alt pacient, ambele fiind dovedite a reprezenta infecţia cu Aspergillus. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 91-9 Infecţia cu mucegai non-Aspergillus la un pacient cu transplant pulmonar: mucormicoză. Axial (A şi B) şi C, CT coronal toracic arată o masă subpleurală a lobului superior stâng (puncte de săgeţi) cu zone de cavitaţie (săgeţi), în concordanţă cu infecţia fungică invazivă, dovedit a reprezenta mucormicoza. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 91-10 Infecţia invazivă cu Aspergillus fumigatus la un pacient cu transplant de celule stem. A şi B, CT toracic axial prin plămânii inferiori arată consolidarea bazală şi revărsate pleurale cu noduli prost definiţi cu halouri înconjurătoare de opacitate din sticlă şlefuită (vârfurile de săgeată); ultima constatare este în concordanţă cu semnul „aureola de sticlă şlefuită", tipic aspergilozei angioinvazive atunci când este întâlnită la pacienţii imunocompromişi sever. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 91-11 Sindromul de pneumonie idiopatică în urma transplantului de celule stem. A şi B, CT toracic axial la un pacient care a suferit un transplant de celule stem alogene cu 40 de zile mai devreme şi apoi a dezvoltat o tuse arată consolidare multifocală extinsă (săgeată, A), nodulară pe partea dreaptă (săgeţi duble), precum şi opacitate neregulată din sticlă şlefuită asociată cu anomalii reticulare (săgeţi, A). Rezultatele imagistice sunt nespecifice şi ar putea reflecta infecţia sau hemoragia, printre alte complicaţii pulmonare neinfecţioase după transplantul de celule stem. Evaluarea a exclus hemoragia alveolară difuză şi infecţia ca cauze ale opacităţilor. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 91-12 Sindromul peri-grefă după transplantul de celule stem. A, Radiografia toracică frontală la un pacient care a suferit recent transplant de celule stem arată opacităţi liniare multifocale extinse, bilaterale, reprezentând îngroşarea interstiţială şi îngroşarea septului interlobular. BE, CT toracic axial efectuat prin plămânii superiori (B şi C), mijlocii (D) şi inferiori (E), afişaţi în ferestrele pulmonare, arată îngroşarea septului interlobular extins, neted, multifocal (vârfurile de săgeată) şi opacitatea şi consolidarea netedă a sticlei şlefuite (săgeata, E) în concordanţă cu sindromul de grefare (vezi Video 91-2 pentru scanarea CT). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 91-13 Sindrom de toxicitate pulmonară întârziată după transplantul de celule stem. AC, CT toracic axial prin plămânii medii şi inferiori la un pacient tratat cu biscloroetilnitrozuree care a suferit un transplant de celule stem cu 70 de zile mai devreme şi apoi a dezvoltat tuse neproductivă şi dificultăţi de respiraţie arată opacitate multifocală din sticlă şlefuită (vârfurile de săgeată), opacităţi nodulare mici (săgeţi duble, B) şi zone de consolidare. Rezultatele imagistice sunt nespecifice şi ar putea reflecta infecţia sau hemoragia, printre alte complicaţii pulmonare neinfecţioase după transplantul de celule stem. Evaluarea a exclus hemoragia alveolară difuză şi cauzele de infecţie ale opacităţilor. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 91-14 Bronşiolită obliterantă la un pacient cu transplant de celule stem alogene cu boală grefă contra gazdă. AC, CT toracic axial la inspiraţie prin plămânii superiori (A), mijlocii (B) şi inferiori (C) nu prezintă anomalii semnificative. DF, CT toracic axial post-exspirator evidenţiază dezvoltarea opacităţii pulmonare neomogene, cu zone de atenuare scăzută (vârfurile de săgeată) reprezentând captarea aerului multifocal, tipică bronşiolitei obliterante. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 91-15 Calcificare metastatică la un pacient cu transplant renal. AC, CT toracic axial în ferestrele plămânilor (A) şi ţesuturilor moi (B) arată opacităţi nodulare, calcificate (săgeţi) în ape bilateral. CT toracic axial efectuat prin lobii superiori (C), uşor inferiori lui A şi B, evidenţiază noduli centrilobulari din sticlă şlefuită (vârfuri de săgeată), tipici calcinozei metastatice pulmonare. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 91-16 Boală limfoproliferativă posttransplant la un pacient cu transplant renal. A, Radiografia toracică frontală evidenţiază noduli pulmonari multipli bilaterali (săgeţi). BD, CT toracic axial efectuat prin plămânii superiori (B), mijlocii (C) şi inferiori (D), afişaţi în ferestrele pulmonare, arată noduli multipli (săgeţi), mulţi asociaţi cu bronhii. Prelevarea de ţesut a stabilit diagnosticul de tulburare limfoproliferativă posttransplant. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 91-17 Boală limfoproliferativă posttransplant la un primitor de celule stem alogene. A şi B, CT toracic axial intensificat prin plămânii superiori (A) şi mijlocii (B) arată limfadenopatie mediastinală şi hilară extinsă (săgeţi), dovedit a reprezenta o tulburare limfoproliferativă posttransplant. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM şi colab: Ghid internaţional de consens privind managementul citomegalovirusului în transplantul de organe solide. Transplantation Society International CMV Consensus Group. Transplant 89(7):779-795, 2010.

Marr KA: Infecţii fungice la beneficiarii de transplant de celule stem hematopoietice (Review). Med Mycol 46(4):293-302, 2008.

Morgan J, Wannemuehler KA, Marr KA şi colab.: Incidenţa aspergilozei invazive după transplantul de celule stem hematopoietice şi organe solide: rezultate intermediare ale unui program prospectiv de supraveghere multicentric. Med Mycol 43 (Suppl 1): S49-S58, 2005.

Panoskaltsis-Mortari A, Griese M, Madtes DK, et al: O declaraţie oficială de cercetare a Societăţii Toracice Americane: leziune pulmonară neinfecţioasă după transplantul de celule stem hematopoietice: sindrom de pneumonie idiopatică (Review). Am J Respir Crit Care Med 183(9):1262-1279, 2011.

Patriarca F, Poletti V Costabel U, et al: Prezentare clinică, rezultat şi factori de risc ai complicaţiilor pulmonare neinfecţioase cu debut tardiv după transplantul de celule stem alogene (Review). Curr Stem Cell Res Ther 4(2):161-167, 2009.

Razonable RR: Managementul infecţiilor virale la primitorii de transplant de organe solide (Review). Expert Rev Anti Infect Ther 9(6):685-700, 2011.

Taylor AL, Marcus R, Bradley JA: Tulburări limfoproliferative post-transplant (PTLD) după transplantul de organe solide (Review). Crit Rev Oncol Hematol 56(1):155-167, 2005.

Referinţe

Majhail NS, Murphy EA, Denzen EM, et al: Simpozionul Programului naţional de donatori de măduvă asupra transplantului de celule hematopoietice în 2020: o resursă de îngrijire a sănătăţii şi evaluarea infrastructurii. [Erratul apare în Biol Blood Marrow Transplant. 2012 May;18(5):818 Notă: Ferguson, Stacy S [corectat la Ferguson, Stacy Stickney]]. Biol Blood Marrow Transplant 18(2):172-182, 2012.

Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane din SUA: Reţeaua de aprovizionare şi transplant de organe. <http://optn.transplant.hrsa .gov/>. Accesat la 11 martie 2013.

Cordonnier C, Bernaudin JF, Bierling P et al: Complicaţii pulmonare care apar după transplantul alogen de măduvă osoasă. Un studiu pe 130 de pacienţi transplantaţi consecutiv. Cancer 58:10471054, 1986.

Jochelson M, Tarbell NJ, Freedman AS şi colab: Complicaţii pulmonare acute şi cronice după transplantul autolog de măduvă osoasă în limfomul non-Hodgkin. Transplant de măduvă osoasă 6(5):329-331, 1990.

Quabeck K: Plămânul ca organ critic în transplantul de măduvă (Review). Transplant de măduvă osoasă 14 (Suppl 4): S19-S28, 1994.

Cooke KR, Krenger W, Hill G şi colab: Celulele T donatoare reactive ale gazdei sunt asociate cu leziuni pulmonare după transplantul experimental alogen de măduvă osoasă. Blood 92(7):2571-2580, 1998.

Snydman DR: Epidemiologia infecţiilor după transplantul de organe solide (Review). Clin Infect Dis 33(Suppl 1):S5-S8, 2001.

Fishman JA, Issa NC: Infecţia în transplantul de organe: factori de risc şi modele de infecţie în evoluţie (Review). Infect Dis Clin North Am 24(2):273-283, 2010.

Maurer JR, Tullis DE, Grossman RF şi colab: Complicaţii infecţioase în urma transplantului pulmonar izolat. Cufăr 101(4):1056-1059, 1992.

Cisneros JM, Munoz P, Torre-Cisneros J, et al: Pneumonia after heart transplantation: a multi-institutional study. Grupul de studiu spaniol al infecţiilor de transplant. Clin Infect Dis 27(2):324-331, 1998.

Kramer MR, Marshall SE, Starnes VA, et al: Complicaţii infecţioase în transplantul inimă-plămân. Analiza a 200 de episoade. Arch Intern Med 153(17):2010-2016, 1993.

Campos S, Caramori M, Teixeira R şi colab: Pneumonii bacteriene şi fungice după transplantul pulmonar. Transplant Proc 40(3):822-824,

2008.

Aguilar-Guisado M, Givalda J, Ussetti P, et al: Pneumonia după transplant pulmonar în cohorta RESITRA: un studiu prospectiv multicentric. Am J Transplant 7(8):1989-1996, 2007.

Kusne S, Dummer JS, Singh N şi colab.: Infecţii după transplantul de ficat. O analiză a 101 cazuri consecutive. Medicină 67(2):132-143, 1988.

Hohenadel IA, Kiworr M, Genitsariotis R, et al: Rolul lavajului bronhoalveolar la pacienţii imunocompromişi cu pneumonie trataţi cu un antibiotic cu spectru larg şi un regim antifungic. Thorax 56(2):115-120, 2001.

Shannon VR, Andersson BS, Lei X şi colab.: Utilitatea bronhoscopiei cu fibre optice timpurii versus tardive în evaluarea noilor infiltrate pulmonare după transplantul de celule stem hematopoietice. Transplant de măduvă osoasă 45(4):647-655, 2010.

Feinstein MB, Mokhtari M, Ferreiro R şi colab.: Bronhoscopie cu fibre în transplantul alogen de măduvă osoasă: constatări în era supravegherii antigenului citomegalovirusului seric. Cufăr 120(4):1094- 1100, 2001.

Hofmeister CC, Czerlanis C, Forsythe S, Stiff PJ: Utilitatea retrospectivă a bronhoscopiei după transplantul de celule stem hematopoietice. Transplant de măduvă osoasă 38(10):693-698, 2006.

Gruson D, Hilbert G, Valentino R şi colab.: Utilitatea bronhoscopiei cu fibre optice la pacienţii neutropenici internaţi în secţia de terapie intensivă cu infiltrate pulmonare. Crit Care Med 28(7):2224-2230, 2000.

Rano A, Agusti C, Jimenez P, şi colab: Infiltrate pulmonare la pacienţii imunocompromişi non-HIV: o abordare diagnostică folosind proceduri non-invazive şi bronhoscopice. Thorax 56(5):379-387,

2001.

Burger CD: Utilitatea lavajului bronhoalveolar pozitiv în prezicerea insuficienţei respiratorii după transplantul de celule stem hematopoietice: o analiză retrospectivă. Transplant Proc 39(5):1623-1625, 2007.

Lenner R, Padilla ML, Teirstein AS, et al: Complicaţii pulmonare la receptorii de transplant cardiac. Cufăr 120(2):508-513, 2001.

Starobin D, Fink G, Shitrit D şi colab.: Rolul bronhoscopiei cu fibre optice în evaluarea primitorilor de transplant cu infecţii pulmonare suspectate: analiza a 168 de cazuri într-un centru de transplant multi-organ. Transplant Proc 35(2):659-660, 2003.

Lehto JT, Koskinen PK, Anttila VJ şi colab.: Bronhoscopia în diagnosticul şi supravegherea infecţiilor respiratorii la primitorii de transplant pulmonar şi cardiac. Transpl Int 18(5):562-571, 2005.

Kupeli E, Ulubay G, Colak T şi colab: Complicaţii pulmonare la receptorii renali după transplant. Transplant Proc 43(2):551-553,

2011.

Chang GC, Wu CL, Pan SH şi colab.: Diagnosticul pneumoniei la primitorii de transplant renal folosind proceduri invazive şi neinvazive. Cufăr 125(2):541-547, 2004.

Torres A, Ewig S, Insausti J, et al: Etiologie şi modele microbiene ale infiltratelor pulmonare la pacienţii cu transplant hepatic ortotopic. Cufăr 117(2):494-502, 2000.

Hoyo I, Linares L, Cervera C şi colab: Epidemiologia pneumoniei în transplantul de rinichi. Transplant Proc 42(8):2938-2940, 2010.

Weiss E, Dahmani S, Bert F şi colab: Pneumonie cu debut precoce după transplantul de ficat: constatări microbiologice şi consecinţe terapeutice. Liver Transpl 16(10):1178-1185, 2010.

Levesque E, Hoti E, Azoulay D şi colab: Complicaţii pulmonare după transplantul electiv de ficat-incidenţă, factori de risc şi rezultat. Transplant 94(5):532-538, 2012.

Atasever A, Bacakoglu F, Uysal FE şi colab: Complicaţii pulmonare la receptorii de transplant cardiac. Transplant Proc 38(5):1530-1534,

2006.

Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA şi colab.: Complicaţii infecţioase după transplantul de rinichi: epidemiologie actuală şi factori de risc asociaţi. Clin Transplant 20(4):401-409, 2006.

Lyerova L, Viklicky O, Nemcova D, Teplan V: Incidenţa bolilor infecţioase după transplantul renal: o experienţă cu un singur centru. Int J Antimicrob Agents 31 (Suppl 1): S58-S62, 2008.

Kotloff RM: Complicaţii pulmonare neinfecţioase ale transplantului de ficat, inimă şi rinichi (Review). Clin Chest Med 26(4):623-629, 2005.

Bonatti H, Pruett TL, Brandacher G şi colab.: Pneumonia la receptorii de organe solide: spectrul agenţilor patogeni în 217 episoade. Transplant Proc 41(1):371-374, 2009.

Dettenkofer M, Wenzler-Rottele S, Babikir R, et al: Supravegherea sepsisului nosocomial şi a pneumoniei la pacienţii cu transplant de măduvă osoasă sau de celule stem din sângele periferic: un proiect multicentric. Clin Infect Dis 40(7):926-931, 2005.

Afessa B, Abdulai RM, Kremers WK şi colab: Factori de risc şi rezultatul complicaţiilor pulmonare după transplantul de celule stem hematopoietice autologe. Cufăr 141(2):442-450, 2012.

Aguilar-Guisado M, Jimenez-Jambrina M, Espigado I, et al: Pneumonia la beneficiarii de transplant de celule stem alogene: un studiu prospectiv multicentric. Clin Transplant 25(6):E629-E638, 2011.

Yoo JH, Lee DG, Choi SM şi colab: Complicaţii infecţioase şi rezultate după transplantul alogenic de celule stem hematopoietice în Coreea. Transplant de măduvă osoasă 34(6):497-504, 2004.

Chen CS, Boeckh M, Seidel K, et al: Incidenţa, factorii de risc şi mortalitatea din cauza pneumoniei care se dezvoltă târziu după transplantul de celule stem hematopoietice. Transplant de măduvă osoasă 32(5):515-522, 2003.

Roy V, Weisdorf D: Infecţii micobacteriene după transplant de măduvă osoasă: o revizuire retrospectivă de 20 de ani. Transplant de măduvă osoasă 19(5):467-470, 1997.

De la Camara R, Martino R, Granados E şi colab.: Tuberculoza după transplantul de celule stem hematopoietice: incidenţă, caracteristici clinice şi rezultat. Grupul Spaniol de Complicaţii Infecţioase în Transplantul Hematopoietic. Transplant de măduvă osoasă 26(3):291-298, 2000.

Munoz P Rodriguez C, Bouza E: Infecţia cu Mycobacterium tuberculosis la primitorii de transplanturi de organe solide (Review). Clin Infect Dis 40(4):581-587, 2005.

Singh N, Paterson DL: Infecţia cu Mycobacterium tuberculosis la primitorii de transplant de organe solide: impact şi implicaţii pentru management. Clin Infect Dis 27(5):1266-1277, 1998.

Aguado JM, Herrero JA, Gavalda J, et al: Prezentarea clinică şi rezultatul tuberculozei la receptorii de transplant de rinichi, ficat şi inimă în Spania. Grupul de studiu spaniol al infecţiilor de transplant, GESITRA (Review) [Erratum apare în Transplantation 1997 Sep 27;64(6):942]. Transplantation 63(9):1278-1286, 1997.

Sinnott JT, Emmanuel PJ: Infecţii micobacteriene la pacientul cu transplant (Review). Semin Respir Infect 5(1):65-73, 1990.

Paterson DL, Singh N: Interacţiuni între tacrolimus şi agenţi antimicrobieni (Review). Clin Infect Dis 25(6):1430-1440, 1997.

Zimmerman JJ: Relaţii expunere-răspuns şi interacţiuni medicamentoase ale sirolimusului. AAPS J 6(4):e28, 2004.

Ngo BT, Pascoe M, Khan D: Interacţiunea medicamentoasă între rifampicină şi sirolimus la pacienţii cu transplant. Saudi J Kidney Dis Transpl 22(1):112- 115, 2011.

Lefeuvre S, Rebaudet S, Billaud EM, Wyplosz B: Managementul interacţiunilor medicamentoase rifamicin-everolimus la un pacient cu transplant de ficat cu tuberculoză pulmonară. Transpl Int 25(11):e120- e123, 2012.

Kuypers DR, Verleden G, Naesens M, Vanrenterghem Y: Interacţiunea medicamentoasă între micofenolat mofetil şi rifampină: posibilă inducere a uridin difosfat-glucuronoziltransferazei. Clin Pharmacol Ther 78(1):81-88, 2005.

Baciewicz AM, Chrisman CR, Finch CK, Self TH: Actualizare privind interacţiunile medicamentoase cu rifampină şi rifabutină (Recenzie). Am J Med Sci 335(2):126-136, 2008.

Patel N, Snyder LD, Finlen-Copeland A, Palmer SM: Este prevenirea cel mai bun tratament? CMV după transplant pulmonar (Review). Am J Transplant 12(3):539-544, 2012.

Sanchez JL, Kruger RM, Paranjothi S, et al: Relaţia dintre încărcătura virală cu citomegalovirus din sânge şi pneumonita la primitorii de transplant pulmonar. Transplantation 72(4):733-735, 2001.

Baz MA, Layish DT, Govert JA, şi colab: Diagnostic yield of bronhoscopies after isolated pulmonar transplantation. Cufăr 110(1):84-88, 1996.

Hopkins PM, Aboyoun CL, Chhajed PN şi colab: Analiza prospectivă a 1.235 de biopsii pulmonare transbronşice la receptorii de transplant pulmonar. J Heart Lung Transplant 21(10):1062-1067, 2002.

Hertz MI, Jordan C, Savik SK şi colab.: Studiu randomizat al ganciclovirului profilactic zilnic versus de trei ori pe săptămână după transplantul pulmonar şi pulmonar. J Heart Lung Transplant 17(9):913-920, 1998.

Soghikian MV, Valentine VG, Berry GJ şi colab.: Impactul profilaxiei cu ganciclovir asupra beneficiarilor de transplant inimă-plămân şi pulmonar. J Heart Lung Transplant 15(9):881-887, 1996.

Humar A, Gregson D, Caliendo AM şi colab: Utilitatea clinică a determinării cantitative a încărcăturii virale cu citomegalovirus pentru prezicerea bolii citomegalovirusului la primitorii de transplant hepatic. Transplantation 68(9):1305-1311, 1999.

Gane E, Saliba F, Valdecasas GJ şi colab.: Studiu randomizat privind eficacitatea şi siguranţa ganciclovirului oral în prevenirea bolii citomegalovirusului la primitorii de transplant hepatic. Oral Ganciclovir International Transplantation Study Group [corectat]. [Erratum apare în Lancet 1998 Feb 7;351(9100):454]. Lancet 350(9093):1729-1733, 1997.

Rayes N, Seehofer D, Schmidt CA şi colab.: studiu prospectiv randomizat pentru a evalua valoarea terapiei orale preventive pentru infecţia cu CMV după transplantul hepatic. Transplantation 72(5):881-885, 2001.

Falagas ME, Snydman DR, George MJ şi colab.: Incidenţa şi predictorii pneumoniei cu citomegalovirus la primitorii de transplant hepatic ortotopic. Centrul Boston pentru Transplant Hepatic Grupul de Studiu CMVIG. Transplantation 61(12):1716-1720, 1996.

Senechal M, Dorent R, du Montcel ST şi colab.: Monitorizarea infecţiilor cu citomegalovirus uman la receptorii de transplant cardiac prin antigenemia pp65. Clin Transplant 17(5):423-427, 2003.

Kocher AA, Bonaros N, Dunkler D şi colab.: Rezultatele pe termen lung ale profilaxiei cu globulină hiperimună CMV la 377 de primitori de transplant de inimă. J Heart Lung Transplant 22(3):250-257, 2003.

Lowance D, Neumayer HH, Legendre CM şi colab.: Valaciclovir pentru prevenirea bolii citomegalovirusului după transplantul renal. Grupul internaţional de studiu pentru profilaxia transplantului de citomegalovirus cu valaciclovir. N Engl J Med 340(19):1462-1470, 1999.

Pinana JL, Martino R, Barba P şi colab: Infecţie şi boală cu citomegalovirus după transplantul de celule stem alogene de condiţionare cu intensitate redusă: experienţă într-un singur centru. Transplant de măduvă osoasă 45(3):534-542, 2010.

Atkinson K, Nivison-Smith I, Dodds A, et al: O comparaţie a modelului de pneumonită interstiţială după transplantul alogen de măduvă osoasă înainte şi după introducerea terapiei profilactice cu ganciclovir în 1989. Bone Marrow Transplant 21(7):691-695, 1998.

Zuk DM, Humar A, Weinkauf JG, et al: Un studiu internaţional al practicilor de gestionare a citomegalovirusului în transplantul pulmonar. Transplant 90(6):672-676, 2010.

Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM şi colab: Ghid internaţional de consens privind managementul citomegalovirusului în transplantul de organe solide. Transplantation Society International CMV Consensus Group. Transplant 89(7):779-795, 2010.

Beam E, Razonable RR: Citomegalovirus în transplantul de organe solide: epidemiologie, prevenire şi tratament. Curr Infect Dis Rep 14(6):633-641, 2012.

Hodson EM, Ladhani M, Webster AC şi colab: Medicamente antivirale pentru prevenirea bolii cu citomegalovirus la primitorii de transplant de organe solide. Cochrane Database Syst Rev (2):CD003 774, 2013.

Palmer SM, Limaye AP, Banks M, et al: Profilaxia extinsă cu valganciclovir pentru a preveni citomegalovirusul după transplantul pulmonar: un studiu randomizat, controlat. Ann Intern Med 152(12):761-769,

2010.

Seale L, Jones CJ, Kathpalia S şi colab.: Prevenirea infecţiilor cu herpesvirus la primitorii de alografe renale prin aciclovir oral în doză mică. JAMA 254(24):3435-3438, 1985.

Zuckerman R, Wald A, AST Infectious Diseases Community of Practice: infectii cu virusul herpes simplex la pacientii cu transplant de organe solide. Am J Transplant 9(Suppl 4):S104-S107, 2009.

Wald A, Huang ML, Carrell D şi colab: Reacţia în lanţ a polimerazei pentru detectarea ADN-ului virusului herpes simplex (HSV) pe suprafeţele mucoasei: comparaţie cu izolarea HSV în cultura celulară. J Infect Dis 188(9):1345-1351, 2003.

Basse G, Mengelle C, Kamar N şi colab.: Infecţie cu herpes simplex de tip 2 (HSV-2) diseminat după transplantul de organe solide. Infecţie 36(1):62-64, 2008.

Kusne S, Schwartz M, Breinig MK şi colab: Hepatita cu virus Herpes simplex după transplant de organe solide la adulţi. J Infect Dis 163(5):1001-1007, 1991.

Safrin S, Crumpacker C, Chatis P şi colab.: Un studiu controlat care compară foscarnet cu vidarabină pentru herpes simplex mucocutanat rezistent la aciclovir în sindromul imunodeficienţei dobândite. Grupul de studii clinice SIDA. N Engl J Med 325(8):551-555, 1991.

Renaud C, Campbell AP: Schimbarea epidemiologiei infecţiilor virale respiratorii la primitorii de transplant de celule hematopoietice şi la cei cu transplant de organe solide (Review). Curr Opin Inf Dis 24(4):333-343,

2011.

Nichols WG, Guthrie KA, Corey L, Boeckh M: Infecţii gripale după transplantul de celule stem hematopoietice: factori de risc, mortalitate şi efectul terapiei antivirale. Clin Infect Dis 39(9):1300-1306, 2004.

Ljungman P, Ward KN, Crooks BN şi colab: Infecţii cu virus respirator după transplantul de celule stem: un studiu prospectiv de la Grupul de lucru pentru boli infecţioase al Grupului european pentru transplant de sânge şi măduvă. Transplant de măduvă osoasă 28(5):479-484, 2001.

Schiffer JT, Kirby K, Sandmaier B, şi colab: Timpul şi severitatea infecţiilor cu virusuri respiratorii dobândite în comunitate după transplantul de celule stem hematopoietice mieloablative versus non-mieloablative. Haematologica 94(8):1101-1108, 2009.

Nichols WG, Gooley T, Boeckh M: Infecţii cu virusul sinciţial respirator şi virusul paragripal dobândite în comunitate după transplantul de celule stem hematopoietice: experienţa Centrului de Cercetare a Cancerului Fred Hutchinson. Transplant de măduvă de sânge Biol 7(Suppl):11S-15S, 2001.

Nichols WG, Corey L, Gooley T şi colab: Infecţii cu virus parainfluenza după transplantul de celule stem hematopoietice: factori de risc, răspuns la terapia antivirală şi efect asupra rezultatului transplantului. Blood 98(3):573-578, 2001.

Razonable RR: Managementul infecţiilor virale la primitorii de transplant de organe solide (Review). Expert Rev Anti Infect Ther 9(6):685-700, 2011.

Martino R, Porras RP, Rabella N şi colab.: Studiu prospectiv al incidenţei, caracteristicilor clinice şi rezultatului infecţiilor simptomatice ale tractului respirator superior şi inferior cu virusuri respiratorii la primitorii adulţi de transplant de celule stem hematopoietice pentru malignităţi hematologice. Biol Blood Marrow Transplant 11(10):781-796, 2005.

Williams JV, Martino R, Rabella N şi colab: Un studiu prospectiv care compară metapneumovirusul uman cu alte viruşi respiratori la adulţi cu malignităţi hematologice şi infecţii ale tractului respirator. J Infect Dis 192(6):1061-1065, 2005.

Machado CM, Boas LS, Mendes AV, et al: Rate scăzute de mortalitate legate de infecţiile cu virus respirator după transplantul de măduvă osoasă. Transplant de măduvă osoasă 31(8):695-700, 2003.

Gooskens J, Jonges M, Claas EC, et al: Morbiditatea şi mortalitatea asociate cu transmiterea nosocomială a virusului gripal A(H1N1) rezistent la oseltamivir. JAMA 301(10):1042-1046, 2009.

Nichols WG, Erdman DD, Han A şi colab.: Focar prelungit de infecţie cu virusul parainfluenza uman 3 într-un departament de ambulatoriu pentru transplant de celule stem: perspective din analiza epidemiologică moleculară. Biol Blood Marrow Transplant 10:58-64, 2004.

Billings JL, Hertz MI, Savik K, Wendt CH: Viruşii respiratori şi respingerea cronică la primitorii de transplant pulmonar. J Heart Lung Transplant 21(5):559-566, 2002.

Kumar D, Husain S, Chen MH, et al: Un studiu prospectiv de supraveghere moleculară care evaluează impactul clinic al virusurilor respiratorii dobândite în comunitate la primitorii de transplant pulmonar. Transplant 89(8):1028-1033, 2010.

Ison MG: Infecţii virale respiratorii la primitorii de transplant (Review). Antivir Ther 12(4 Pt B):62 7-638, 2007.

Shah PD, McDyer JF: Infecţii virale la beneficiarii de transplant pulmonar (Review). Semin Respir Crit Care Med 31(2):243-254, 2010.

Weinberg A, Lyu DM, Li S şi colab.: Incidenţa şi morbiditatea metapneumovirusului uman şi a altor virusuri respiratorii dobândite în comunitate la primitorii de transplant pulmonar. Transpl Infect Dis 12(4):330- 335, 2010.

Singhal S, Muir DA, Ratcliffe DA şi colab: Viruşi respiratorii la destinatarii adulţi de transplant de ficat. Transplantation 68(7):981-984, 1999.

Falsey AR, Formica MA, Walsh EE: Diagnosticul infecţiei cu virusul sinciţial respirator: comparaţie a transcripţiei inverse-PCR cu cultura virală şi serologia la adulţii cu boli respiratorii. J Clin Microbiol 40(3):817-820, 2002.

Sparrelid E, Ljungman P, Ekelof-Andstrom E şi colab.: Terapia cu ribavirină la beneficiarii de transplant de măduvă osoasă cu infecţii virale ale tractului respirator. Transplant de măduvă osoasă 19(9):905-908, 1997.

Weigt SS, Gregson AL, Deng JC şi colab: Infecţii virale respiratorii la receptorii de transplant de organe solide şi celule stem hematopoietice (Review). Semin Respir Crit Care Med 32(4):471-493, 2011.

Liu V, Dhillon GS, Weill D: Un regim cu mai multe medicamente pentru infecţiile cu virusul respirator sinciţial şi virusul paragripal la pacienţii adulţi de transplant pulmonar şi inimă-plămân. Transpl Infect Dis 12(1):38-44,

2010.

Glanville AR, Scott AI, Morton JM şi colab.: ribavirina intravenoasă este un tratament sigur şi rentabil pentru infecţia cu virus respirator sinciţial după transplantul pulmonar. J Heart Lung Transplant 24(12):2114-2119, 2005.

Pelaez A, Lyon GM, Force SD şi colab: Eficacitatea ribavirinei orale la pacienţii cu transplant pulmonar cu infecţie cu virus respirator sinciţial al tractului respirator inferior. J Heart Lung Transplant 28(1):67-71,

2009.

Razonable RR, Eid AJ: Infecţii virale la primitorii de transplant (Review). Minerva Med 100(6):479-501, 2009.

Faix DJ, Sherman SS, Waterman SH: Sensibilitatea testului rapid pentru noul virus gripal A (H1N1) de origine porcină la om. N Engl J Med 361(7):728-729, 2009.

Ison MG, Michaels MG, AST Comunitatea de practică a bolilor infecţioase: infecţii virale respiratorii cu ARN la primitorii de transplant de organe solide. Am J Transplant 9 (Suppl 4): S166-S172, 2009.

Evashuk KM, Forgie SE, Gilmour S şi colab.: Insuficienţă respiratorie asociată cu infecţia cu metapneumovirus uman într-un transplant posthepatic sugar. Am J Transplant 8(7):1567-1569, 2008.

Richards A, Chuen JN, Taylor C şi colab.: Infecţie respiratorie acută la un receptor de transplant renal. Nephrol Dial Transplant 20(12):2848-2850, 2005.

Larcher C, Geltner C, Fischer H şi colab.: Infecţia cu metapneumovirus uman la beneficiarii de transplant pulmonar: prezentare clinică şi epidemiologie. J Heart Lung Transplant 24(11):1891-1901, 2005.

Raza K, Ismailjee SB, Crespo M şi colab.: Rezultatul de succes al pneumoniei cu metapneumovirus uman (hMPV) la un pacient cu transplant pulmonar tratat cu ribavirină intravenoasă. J Heart Lung Transplant 26(8):862-864, 2007.

Pappas PG, Alexander BD, Andes DR şi colab.: Infecţii fungice invazive în rândul primitorilor de transplant de organe: rezultate ale reţelei de supraveghere a infecţiilor asociate cu transplant (TRANSNET). Clin Infect Dis 50(8):1101-1111, 2010.

Gabardi S, Kubiak DW, Chandraker AK, Tullius SG: Infecţii fungice invazive şi terapii antifungice la primitorii de transplant de organe solide (Review). Transpl Int 20(12):993-1015, 2007.

Neofytos D, Fishman JA, Horn D şi colab.: Epidemiologia şi rezultatul infecţiilor fungice invazive la primitorii de transplant de organe solide. Transpl Infect Dis 12(3):220-229, 2010.

Morgan J, Wannemuehler KA, Marr KA şi colab.: Incidenţa aspergilozei invazive după transplantul de celule stem hematopoietice şi organe solide: rezultate intermediare ale unui program prospectiv de supraveghere multicentric. Med Mycol 43 (Suppl 1): S49-S58, 2005.

Silveira FP, Husain S: Infecţii fungice în transplantul de organe solide (Review). Med Mycol 45(4):305-320, 2007.

Saner FH, Akkiz H, Canbay A: Complicaţii infecţioase în perioada postoperatorie timpurie la pacienţii cu transplant hepatic (Review). Minerva Gastroenterol Dietol 56(3):355-365, 2010.

Singh N, Paterson DL: Infecţii cu Aspergillus la primitorii de transplant (Review). Clin Microbiol Rev 18(1):44-69, 2005.

Vaideeswar P, Prasad S, Deshpande JR, Pandit SP: Aspergiloza pulmonară invazivă: un studiu a 39 de cazuri la autopsie. J Postgrad Med 50(1):21-26, 2004.

Shaukat A, Bakri F, Young P şi colab: Infecţii fungice filamentoase invazive la beneficiarii de transplant de celule stem hematopoietice alogene după recuperarea de la neutropenie: caracteristici clinice, radiologice şi patologice. Mycopathologia 159(2):181-188, 2005.

Sims KD, Blumberg EA: Infecţii comune la pacientul cu transplant pulmonar (Recenzie). Clin Chest Med 32(2):327-341, 2011.

Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N: Diagnosticul aspergilozei invazive folosind un test de galactomanan: o meta-analiză. Clin Infect Dis 42(10):1417-1427, 2006.

Husain S, Kwak EJ, Obman A şi colab.: Evaluarea prospectivă a antigenului galactomannan Platelia Aspergillus pentru diagnosticarea aspergilozei invazive la primitorii de transplant pulmonar. Am J Transplant 4(5):796-802, 2004.

Clancy CJ, Jaber RA, Leather HL şi colab.: Galactomananul lavaj bronhoalveolar în diagnosticul aspergilozei pulmonare invazive în rândul primitorilor de transplant de organe solide. J Clin Microbiol 45(6):1759-1765,

2007.

Husain S, Paterson DL, Studer SM şi colab.: Antigenul Aspergillus galactomannan în fluidul de lavaj bronhoalveolar pentru diagnosticul de aspergiloză invazivă la primitorii de transplant pulmonar. Transplantation 83(10):1330-1336, 2007.

Wengenack NL, Binnicker MJ: Diagnosticare moleculară fungică (Recenzie). Clin Chest Med 30(2):391-408, 2009.

Abraham MA, Thomas PP, John GT şi colab.: Eficacitatea şi siguranţa ketoconazolului în doză mică (50 mg) pentru a reduce costul ciclosporinei la primitorii de alografă renală. Transplant Proc 35(1):215-216, 2003.

Canafax DM, Graves NM, Hilligoss DM şi colab.: Interacţiunea dintre ciclosporină şi fluconazol la primitorii de alografă renală. Transplantation 51:1014-1018, 1991.

Lomaestro BM, Piatek MA: Actualizare privind interacţiunile medicamentoase cu agenţi antifungici azolici (Review). Ann Pharmacother 32(9):915-928, 1998.

Romero AJ, Le PP, Nilsson LG, Wood N: Efectul voriconazolului asupra farmacocineticii ciclosporinei la pacienţii cu transplant renal. Clin Pharmacol Ther 71(4):226-234, 2002.

Sanchez-Ortega I, Vazquez L, Montes C şi colab.: Efectul posaconazolului asupra nivelurilor sanguine de ciclosporină şi ajustarea dozei la beneficiarii de transplant alogen de sânge şi măduvă. Antimicrob Agents Chemother 56(12):6422-6424, 2012.

Sansone-Parsons A, Krishna G, Martinho M şi colab.: Efectul posaconazolului oral asupra farmacocineticii ciclosporinei şi tacrolimusului. Pharmacotherapy 27(6):825-834, 2007.

Moreno M, Latorre A, Manzanares C şi colab.: Managementul clinic al interacţiunilor medicamentoase cu tacrolimus la pacienţii cu transplant renal. Transplant Proc 31(6):2252-2253, 1999.

El-Dahshan KF, Bakr MA, Donia AF şi colab.: Administrarea concomitentă de ketoconazol-tacrolimus la beneficiarii de transplant renal: rezultatele pe doi ani ale unui studiu prospectiv randomizat. Am J Nephrol 26(3):293-298,

2006.

Toda F, Tanabe K, Ito S, et al: ajustarea nivelului minim de tacrolimus după administrarea de fluconazol la primitorii de rinichi. Transplant Proc 34(5):1733-1735, 2002.

Billaud EM, Guillemain R, Tacco F, Chevalier P: Dovezi pentru o interacţiune farmacocinetică între itraconazol şi tacrolimus la pacienţii cu transplant de organe. Br J Clin Pharmacol 46(3):271-272, 1998.

Banerjee R, Leaver N, Lyster H, Banner NR: Administrarea concomitentă de itraconazol şi tacrolimus după transplantul de organe toracice. Transplant Proc 33(1-2):1600-1602, 2001.

Thomas PP, Manivannan J, John GT, Jacob CK: Sirolimus şi co-reţetă de ketoconazol la primitorii de transplant renal. Transplantation 77(3):474-475, 2004.

Cervelli MJ: Interacţiune medicamentoasă fluconazol-sirolimus. Transplantation 74(10):1477-1478, 2002.

Sadaba B, Campanero MA, Quetglas EG, Azanza JR: Relevanţa clinică a interacţiunilor medicamentoase sirolimus la pacienţii cu transplant. Transplant Proc 36(10):3226-3228, 2004.

Said A, Garnick JJ, Dieterle N, şi colab.: Interacţiunea sirolimus-itraconazol într-un receptor de transplant de celule stem hematopoietice. Pharmacotherapy 26(2):289-295, 2006.

Vfend®(voriconazol) [insert de pachet], New York, NY, 2010, Pfizer, Inc.

Marty FM, Lowry CM, Cutler CS şi colab: Voriconazol şi sirolimus concomitent după transplantul de celule stem hematopoietice alogene. Biol Blood Marrow Transplant 12(5):552-559, 2006.

Kovarik JM, Beyer D, Schmouder RL: Interacţiuni medicamentoase Everolimus: aplicarea unui sistem de clasificare pentru luarea deciziilor clinice. Biopharm Drug Dispos 27(9):421-426, 2006.

Pea F, Baccarani U, Tavio M şi colab: Interacţiune farmacocinetică între everolimus şi triazolii antifungici la un pacient cu transplant de ficat. Ann Pharmacother 42(11):1711-1716, 2008.

Billaud EM, Antoine C, Berge M şi colab.: Managementul interacţiunii medicament-medicament citocrom metabolic P450 3A4 între everolimus şi antifungice azolice la un pacient cu transplant renal. Clin Drug Investig 29(7):481-486, 2009.

Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF şi colab: Voriconazol versus amfotericina B pentru terapia primară a aspergilozei invazive. N Engl J Med 347(6):408-415, 2002.

Matt P, Bernet F, Habicht J şi colab.: Predicţia rezultatului după rezecţia pulmonară pentru aspergiloza pulmonară invazivă la pacienţii cu neutropenie. Cufăr 126(6):1783-1788, 2004.

Brizendine KD, Vishin S, Baddley JW: Profilaxia antifungică la primitorii de transplant de organe solide (Review). Expert Rev Anti Infect Ther 9(5):571-581, 2011.

Lanternier F, Sun HY, Ribaud P, et al: Mucormicoza la receptorii de transplant de organe şi celule stem (Review). Clin Infect Dis 54(11):1629-1636, 2012.

Gordon SM, LaRosa SP, Kalmadi S, et al: Ar trebui să se întrerupă vreodată profilaxia pneumoniei cu Pneumocystis carinii la primitorii de transplant de organe solide? Clin Infect Dis 28(2):240-246, 1999.

Hauser PM, Bille J, Lass-Florl C şi colab.: Evaluare clinică prospectivă multicentrică a probelor respiratorii de la subiecţi cu risc de infecţie cu Pneumocystis jirovecii prin utilizarea unui test PCR comercial în timp real. J Clin Microbiol 49(5):1872-1878, 2011.

Pai MP, Momary KM, Rodvold KA: Interacţiuni medicamentoase cu antibiotice (Recenzie). Med Clin North Am 90(6):1223-1255, 2006.

Burguete SR, Maselli DJ, Fernandez JF, Levine SM: Lung transplant infectie. Respirology 18(1):22-38, 2013.

Grim SA, Proia L, Miller R, et al: Un studiu multicentric al histoplasmozei şi blastomicozei după transplantul de organe solide. Transpl Infect Dis 14(1):17-23, 2012.

Blair JE: Coccidioidomicoza în transplantul de ficat (Recenzie). Liver Transpl 12(1):31-39, 2006.

Blair JE, Douglas DD, Mulligan DC: Rezultatele timpurii ale profilaxiei ţintite pentru coccidioidomicoza la pacienţii supuşi transplantului hepatic ortotopic într-o zonă endemică. Transpl Infect Dis 5(1):3-8, 2003.

Braddy CM, Heilman RL, Blair JE: Coccidioidomicoza după transplant renal într-o zonă endemică. Am J Transplant 6(2):340-345,

2006.

Blair JE, Coakley B, Santelli AC şi colab.: Testare serologică pentru coccidioidomicoza simptomatică la gazde imunocompetente şi imunodeprimate. Mycopathologia 162(5):317-324, 2006.

Lane AA, Armand P, Feng Y şi colab.: Factori de risc pentru dezvoltarea pneumoniei după chimioterapie în doze mari cu ciclofosfamidă, BCNU şi etoposidă urmată de transplant autologe de celule stem. LeukLymphoma 53(6):1130-1136, 2012.

Durant JR, Norgard MJ, Murad TM şi colab.: Toxicitate pulmonară asociată cu biscloroetilnitrozureea (BCNU). Ann Intern Med 90(2):191-194, 1979.

Lieberman A, Ruoff M, Estey E şi colab.: Toxicitate pulmonară ireversibilă după un singur curs de BCNU. Am J Med Sci 279(1):53-56, 1980.

Ryan BR, Walters TR: Fibroza pulmonară: o complicaţie a terapiei cu 1,3-bis(2-cloretil)-1-nitrozuree (BCNU). Cancer 48(4): 909-911, 1981.

Litam JP, Dail DH, Spitzer G şi colab.: Toxicitate pulmonară precoce după administrarea de doze mari de BCNU. Cancer Treat Rep 65(1-2):39-44, 1981.

Weinstein AS, Diener-West M, Nelson DF, Pakuris E: Toxicitatea pulmonară a carmustinei la pacienţii trataţi pentru gliom malign. Cancer Treat Rep 70(8):943-946, 1986.

Todd NW, Peters WP, Ost AH şi colab: Toxicitatea pulmonară a medicamentului la pacienţii cu cancer mamar primar trataţi cu chimioterapie combinată în doze mari şi transplant autolog de măduvă osoasă. Am Rev Respir Dis 147(5):1264-12 70, 1993.

Abushamaa AM, Sporn TA, Folz RJ: Stresul oxidativ şi inflamaţia contribuie la toxicitatea pulmonară după un regim de chimioterapie comun pentru cancerul de sân. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 283(2):L336-L345, 2002.

Malik SW, Myers JL, DeRemee RA, Specks U: Toxicitate pulmonară asociată cu utilizarea ciclofosfamidei: două modele distincte (Review). Am J Respir Crit Care Med 154(6 Pt 1):1851-1856, 1996.

Gupta S, Mahipal A: Toxicitate pulmonară fatală după o singură doză de ciclofosfamidă. Pharmacotherapy 27(4):616-618, 2007.

Patel JM, Block ER: Depresia indusă de ciclofosfamidă a mecanismelor de apărare antioxidantă a plămânului. Exp Lung Res 8(2-3):153-165, 1985.

Venkatesan N, Chandrakasan G: Ciclofosfamida a indus modificări biochimice timpurii în lichidul de spălare pulmonară şi modificări ale funcţiei celulelor de spălare. Lung 172(3):147-158, 1994.

Cooper JA Jr, Merrill WW: Modularea nivelurilor de produs endoperoxid şi leziuni induse de ciclofosfamidă prin completarea cu glutation. J Appl Physiol 67(6):2316-2322, 1989.

Golfieri R, Giampalma E, Morselli Labate AM, et al: Complicaţiile pulmonare ale transplantului de ficat: aspectul radiologic şi evaluarea statistică a factorilor de risc în 300 de cazuri (Review). Eur Radiol 10(7):1169-1183, 2000.

Arozullah AM, Daley J, Henderson WG, Khuri SF: Indicele de risc multifactorial pentru prezicerea insuficienței respiratorii postoperatorii la bărbaţi după o intervenţie chirurgicală majoră noncardiacă. Programul de îmbunătăţire a calităţii chirurgicale a Administraţiei Naţionale a Veteranilor. Ann Surg 232(2):242-253,

2000.

Glanemann M, Kaisers U, Langrehr JM şi colab: Incidenţa şi indicaţiile pentru reintubarea în timpul îngrijirii postoperatorii după transplantul hepatic ortotopic. J Clin Anesth 13(5):377-382, 2001.

Huang CT, Lin HC, Chang SC, Lee WC: Factorii de risc preoperatori prezic insuficienţa respiratorie postoperatorie după transplantul de ficat. PLoS ONE 6(8):e22689, 2011.

Aduen JF, Stapelfeldt WH, Johnson MM, et al: relevanţa clinică a timpului de debut, durată şi tip de edem pulmonar după transplantul de ficat. Liver Transpl 9(7):764-771, 2003.

Yost CS, Matthay MA, Gropper MA: Etiologia edemului pulmonar acut în timpul transplantului de ficat: o serie de cazuri cu analiza fluidului edem. Cufăr 119(1):219-223, 2001.

Sadaghdar H, Chelluri L, Bowles SA, Shapiro R: Rezultatul receptorilor de transplant renal în ICU. Cufăr 107(5):1402-1405,

1995.

Christie JD, Carby M, Bag R şi colab.: Raport al Grupului de lucru ISHLT privind disfuncţia grefă pulmonară primară partea II: definiţie. O declaraţie de consens a Societăţii Internaţionale pentru Transplant de Inimă şi Plămân. J Heart Lung Transplant 24(10):1454-1459, 2005.

Christie JD, Kotloff RM, Ahya VN şi colab.: Efectul disfuncţiei grefei primare asupra supravieţuirii după transplantul pulmonar. Am J Respir Crit Care Med 171(11):1312-1316, 2005.

Christie JD, Sager JS, Kimmel SE şi colab.: Impactul eşecului grefei primare asupra rezultatelor după transplantul pulmonar. Cufăr 127(1):161-165, 2005.

Whitson BA, Prekker ME, Herrington CS şi colab: Disfuncţia grefă primară şi funcţia pulmonară pe termen lung după transplantul pulmonar. J Heart Lung Transplant 26(10):1004-1011, 2007.

Daud SA, Yusen RD, Meyers BF şi colab: Impactul disfuncţiei alografei pulmonare primare imediate asupra sindromului de bronşiolită obliterantă. Am J Respir Crit Care Med 175(5):507-513, 2007.

Shargall Y, Guenther G, Ahya VN, et al: Raport al grupului de lucru ISHLT privind disfuncţia grefă pulmonară primară partea VI: tratament. J Heart Lung Transplant 24(10):1489-1500, 2005.

Clark JG, Hansen JA, Hertz MI, et al: Rezumatul atelierului NHLBI: sindromul de pneumonie idiopatică după transplant de măduvă osoasă (Review). Am Rev Respir Dis 147(6 Pt 1):1601-1606, 1993.

Panoskaltsis-Mortari A, Griese M, Madtes DK, et al: O declaraţie oficială de cercetare a Societăţii Toracice Americane: leziune pulmonară neinfecţioasă după transplantul de celule stem hematopoietice: sindrom de pneumonie idiopatică (Review). Am J Respir Crit Care Med 183(9):1262-1279,

2011.

Shankar G, Cohen DA: Sindromul de pneumonie idiopatică după transplantul de măduvă osoasă: rolul condiţionării radiaţiilor pre-transplant şi dereglarea locală a citokinelor în promovarea plămânilor

2001.

Clark JG, Madtes DK, Hackman RC şi colab.: Leziunea pulmonară indusă de celulele Th1 aloreactive este caracterizată prin inflamarea celulelor mononucleare derivate de gazdă şi activarea macrofagelor alveolare. J Immunol 161(4):1913-1920, 1998.

Cooke KR, Kobzik L, Martin TR şi colab.: Un model experimental de sindrom de pneumonie idiopatică după transplant de măduvă osoasă: I. Rolurile antigenelor H minore şi ale endotoxinei. Blood 88(8):3230-3239, 1996.

Panoskaltsis-Mortari A, Taylor PA, Yaeger TM şi colab.: Evenimentele proinflamatorii timpurii critice asociate cu sindromul pneumoniei idiopatice la primitorii alogeni murini iradiaţi se datorează perfuziei de celule T donatoare şi potenţate de ciclofosfamidă. J Clin Invest 100(5):1015-1027, 1997.

Clark JG, Madtes DK, Martin TR şi colab.: Pneumonie idiopatică după transplant de măduvă osoasă: activarea citokinelor şi amplificarea lipopolizaharidelor în compartimentul bronhoalveolar. Crit Care Med 27(9):1800-1806, 1999.

Shankar G, Scott BJ, Darrell JC şi colab: Sindromul de pneumonie idiopatică după transplantul alogen de măduvă osoasă la şoareci. Rolul condiţionării radiaţiilor pretransplant. Am J Respir Cell Mol Biol 20(6):1116-1124, 1999.

Della Volpe A, Ferreri AJ, Annaloro C şi colab: Complicaţiile pulmonare letale se corelează semnificativ cu doza pulmonară medie evaluată individual la pacienţii cu afecţiuni maligne hematologice trataţi cu iradiere totală a corpului. Int J Radiat Oncol Biol Phys 52(2):483-488,

2002.

Cooke KR, Hill GR, Gerbitz A şi colab: Neutralizarea factorului de necroză tumorală alfa reduce leziunile pulmonare după transplantul experimental alogen de măduvă osoasă. Transplant 70(2):272-279,

2000.

Fukuda T, Hackman RC, Guthrie KA şi colab: Riscurile şi rezultatele sindromului de pneumonie idiopatică după regimuri de condiţionare nonmieloablative şi convenţionale pentru transplantul de celule stem hematopoietice alogene. Blood 102(8):2777-2785, 2003.

Yanik G, Hellerstedt B, Custer J şi colab.: Administrarea Etanercept (Enbrel) pentru sindromul de pneumonie idiopatică după transplantul de celule stem hematopoietice alogene. Biol Blood Marrow Transplant 8(7):395-400, 2002.

Crawford SW, Hackman RC: Cursul clinic al pneumoniei idiopatice după transplant de măduvă osoasă. Am Rev Respir Dis 147:13931400, 1993.

Kantrow SP, Hackman RC, Boeckh M şi colab.: Sindromul pneumoniei idiopatice: spectrul de modificare a leziunii pulmonare după transplantul de măduvă. Transplantation 63(8):1079-1086, 1997.

197a. Vander Vusse LK, Madtes DK, Guthrie KA, et al: Asocierea dintre transfuzia de celule roşii din sânge şi trombocite şi, ulterior, dezvoltarea sindromului de pneumonie idiopatică după transplantul de celule stem hematopoietice. Transfuzie 54(4):1071-1080, 2014.

Robbins RA, Linder J, Stahl MG şi colab.: Hemoragie alveolară difuză la beneficiarii de transplant de măduvă osoasă autologă. Am J Med 87(5):511-518, 1989.

Carlson K, Backlund L, Smedmyr B şi colab: Funcţia pulmonară şi complicaţiile ulterioare transplantului autolog de măduvă osoasă. Transplant de măduvă osoasă 14(5):805-811, 1994.

Granena A, Carreras E, Rozman C, et al: Pneumonita interstiţială după BMT: 15 ani de experienţă într-o singură instituţie. Transplant de măduvă osoasă 11:453-458, 1993.

Rubio C, Hill ME, Milan S, et al: Sindromul pneumoniei idiopatice după chimioterapie cu doze mari pentru boala Hodgkin recidivată. Br J Cancer 75(7):1044-1048, 1997.

Bilgrami SF, Metersky ML, McNally D şi colab.: Sindrom de pneumonie idiopatică după chimioterapie mieloablativă şi transplant autolog. Ann Pharmacother 35(2):196-201, 2001.

Marr KA: Infecţii fungice la beneficiarii de transplant de celule stem hematopoietice (Review). Med Mycol 46(4):293-302, 2008.

Crawford SW, Hackman RC, Clark JG: Diagnosticul de biopsie pulmonară deschisă a infiltratelor pulmonare difuze după transplantul de măduvă. Chest 94:949-953, 1988.

Yanik GA, Ho VT, Levine JE, et al: Impactul etanercept al receptorului factorului de necroză tumorală solubil asupra tratamentului sindromului de pneumonie idiopatică după transplantul de celule stem hematopoietice alogene. Blood 112(8):3073-3081, 2008.

Yanik GA, Grupp SA, Pulsipher MA, et al: Terapia cu inhibitori ai receptorului TNF pentru tratamentul copiilor cu sindrom de pneumonie idiopatică (IPS). Un studiu comun Consorţiul de transplant de sânge şi măduvă pediatrică (PBMTC) şi Grupul de oncologie pentru copii (COG) (ASCT0521). Viol Blood Marrow Transplant 2014. pii: S1083- 8791(14)00600-4. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.09.019. [Epub înainte de tipărire].

Raptis A, Mavroudis D, Suffredini A şi colab.: Terapie cu corticosteroizi în doze mari pentru hemoragia alveolară difuză la beneficiarii de transplant de celule stem de măduvă osoasă alogene. Transplant de măduvă osoasă 24(8):879-883, 1999.

Afessa B, Tefferi A, Litzow MR şi colab: Hemoragie alveolară difuză la receptorii de transplant de celule stem hematopoietice (Review). Am J Respir Crit Care Med 166(5):641-645, 2002.

Wanko SO, Broadwater G, Folz RJ, Chao NJ: Hemoragie alveolară difuză: revizuire retrospectivă a rezultatului clinic la primitorii de transplant alogenic trataţi cu acid aminocaproic. Biol Blood Marrow Transplant 12(9):949-953, 2006.

Heggen J, West C, Olson E şi colab.: Hemoragie alveolară difuză la pacienţii cu transplant de celule hematopoietice pediatrice. Pediatrie 109(5):965-971, 2002.

Majhail NS, Parks K, Defor TE, Weisdorf DJ: Hemoragie alveolară difuză şi hemoragie alveolară asociată infecţiei după transplantul de celule stem hematopoietice: sindroame clinice asociate şi cu risc ridicat. Transplant de măduvă sanguină Biol 12(10):1038-1046,

2006.

Metcalf JP Rennard SI, Reed EC, et al: Corticosteroizii ca terapie adjuvantă pentru hemoragia alveolară difuză asociată cu transplantul de măduvă osoasă. Am J Med 96:327-334, 1994.

Pastores SM, Papadopoulos E, Voigt L, Halpern NA: Hemoragie alveolară difuză după transplant alogen de celule stem hematopoietice: tratament cu factor VIIa recombinant. Cufăr 124(6):2400- 2403, 2003.

Hicks K, Peng D, Gajewski JL: Tratamentul hemoragiei alveolare difuze după transplant alogen de măduvă osoasă cu factor VIIa recombinant. Transplant de măduvă osoasă 30(12):975-978, 2002.

Heslet L, Nielsen JD, Nepper-Christensen S: Administrarea pulmonară locală a factorului VIIa (rFVIIa) în hemoragia alveolară difuză (DAH) - o revizuire a unei noi paradigme de tratament. Biologics 6:3 7-46,

2012.

Lewis ID, DeFor T, Weisdorf DJ: Creşterea incidenţei hemoragiei alveolare difuze în urma transplantului alogen de măduvă osoasă: etiologie criptică şi terapie incertă. Transplant de măduvă osoasă 26(5):539-543, 2000.

Gorak E, Geller N, Srinivasan R şi colab.: Sindromul de grefare după transplantul de celule stem hematopoietice alogene nonmieloablative: incidenţă şi efecte asupra supravieţuirii. Biol Blood Marrow Transplant 11(7):542-550, 2005.

Cahill RA, Spitzer TR, Mazumder A: Grefa de măduvă şi manifestări clinice ale sindromului de scurgere capilară. Transplant de măduvă osoasă 18(1):177-184, 1996.

Capizzi SA, Kumar S, Huneke NE şi colab.: Sindromul de detresă respiratorie peri-engraftment în timpul transplantului de celule stem hematopoietice autologe. Transplant de măduvă osoasă 27(12):1299-1303, 2001.

Nurnberger W, Willers R, Burdach S, Gobel U: Factori de risc pentru sindromul de scurgere capilară după transplantul de măduvă osoasă. Ann Hematol 74(5):221-224, 1997.

Wilczynski SW, Erasmus JJ, Petros WP şi colab.: Sindromul de toxicitate pulmonară întârziată după chimioterapie cu doze mari şi transplant de măduvă osoasă pentru cancerul de sân. Am J Respir Crit Care Med 157(2):565-573, 1998.

Cao TM, Negrin RS, Stockerl-Goldstein KE, et al: Sindromul de toxicitate pulmonară la pacienţii cu cancer de sân supuşi chimioterapiei în doze mari care conţine BCNU şi transplant de celule hematopoietice autologe. Biol Blood Marrow Transplant 6(4):387-394, 2000.

Bhalla KS, Wilczynski SW, Abushamaa AM şi colab: Toxicitatea pulmonară a chimioterapiei de inducţie înainte de chimioterapie standard sau în doză mare cu suport hematopoietic autolog. Am J Respir Crit Care Med 161(1):17-25, 2000.

Burns KE, Iacono AT: Embolia pulmonară la examenul postmortem: o complicaţie subrecunoscută la primitorii de transplant pulmonar? Transplantation 77(5):692-698, 2004.

Yegen HA, Lederer DJ, Barr RG şi colab.: Factori de risc pentru tromboembolismul venos după transplantul pulmonar. Cufăr 132(2):547-553,

2007.

Poli D, Zanazzi M, Antonucci E, et al: Rata ridicată de recurenţă la primitorii de transplant renal după un prim episod de tromboembolism venos. Transplantation 80(6):789-793, 2005.

Venkateswara K, Smith EJ, Alexander JW şi colab.: Boala tromboembolică la primitorii de alografă renală. Care este semnificaţia sa clinică? Arch Surg 111(10):1086-1092, 1976.

Bergqvist D, Bergentz SE, Bornmyr S, et al: Tromboza venoasă profundă după transplant renal: o analiză prospectivă a frecvenţei şi a factorilor de risc. Eur Surg Res 17(2):69-74, 1985.

Abbott KC, Cruess DF, Agodoa LY şi colab.: Insuficienţă renală precoce şi tromboembolism venos târziu după transplant renal în Statele Unite. Am J Kidney Dis 43(1):120-130, 2004.

Kazory A, Ducloux D, Coaquette A şi colab: Tromboembolism venos asociat cu citomegalovirus la beneficiarii de transplant renal: un raport de 7 cazuri. Transplant 77(4):597-599, 2004.

Graff J, Klinkhardt U, Harder S, et al: Regimul de terapie imunosupresivă şi activarea trombocitelor la pacienţii cu transplant renal. Clin Pharmacol Ther 72(4):411-418, 2002.

Cherian TP, Chiu K, Gunson B şi colab.: Tromboembolismul pulmonar în transplantul de ficat: o revizuire retrospectivă a primilor 25 de ani (Review). Transpl Int 23(11):1113-1119, 2010.

Ishitani M, Angle J, Bickston S, şi colab: Transplantul de ficat: incidenţa şi gestionarea trombozei venoase profunde şi a embolilor pulmonare. Transplant Proc 29(7):2861-2863, 1997.

Gerber DE, Segal JB, Levy MY, et al: Incidenţa şi factorii de risc pentru tromboembolismul venos (TEV) şi sângerarea la 1514 pacienţi supuşi transplantului de celule stem hematopoietice: implicaţii pentru prevenirea TEV. Blood 112(3):504-510, 2008.

Gonsalves A, Carrier M, Wells PS şi colab.: Incidenţa tromboembolismului venos simptomatic după transplantul de celule stem hematopoietice. J Thromb Haemost 6(9):1468-1473, 2008.

Pihusch R, Salat C, Schmidt E şi colab: Complicaţii hemostatice în transplantul de măduvă osoasă: o analiză retrospectivă a 447 de pacienţi. Transplantation 74(9):1303-1309, 2002.

Dorffner R, Eibenberger K, Youssefzadeh S şi colab.: Disfuncţie diafragmatică după transplantul cardiac sau pulmonar. J Heart Lung Transplant 16(5):566-569, 1997.

Sheridan PH Jr, Cheriyan A, Doud J şi colab.: Incidenţa neuropatiei frenice după transplantul pulmonar izolat. Grupul de transplant pulmonar al Universităţii Loyola. J Heart Lung Transplant 14(4):684-691,

1995.

Ferdinande P Bruyninckx F, Van RD, et al: Disfuncţia nervului frenic după transplantul inimă-plămân şi pulmonar. J Heart Lung Transplant 23(1):105-109, 2004.

Gurakar A, Hassanein T, Van Thiel DH: Paralizia diafragmatică dreaptă în urma transplantului hepatic ortotopic. J Okla State Med Assoc 88(4):149-153, 1995.

McAlister VC, Grant DR, Roy A şi colab: Leziunea nervului frenic drept în transplantul de ficat ortotopic. Transplantation 55(4):826-830, 1993.

Maziak DE, Maurer JR, Kesten S: Paralizia diafragmatică: o complicaţie a transplantului pulmonar. Ann Thorac Surg 61(1):170-173,

1996.

Ferran C, Sheehan K, Dy M şi colab.: Sindromul legat de citokine după injectarea anticorpului monoclonal anti-CD3: dovezi suplimentare pentru activarea tranzitorie a celulelor T in vivo. Eur J Immunol 20(3):509-515, 1990.

van den Hoogen MW, Hilbrands LB: Utilizarea anticorpilor monoclonali în transplantul renal (Review). Imunoterapia 3(7):871-880, 2011.

Grupul de studiu Ortho Multicenter Transplant: Un studiu clinic randomizat al anticorpului monoclonal OKT3 pentru respingerea acută a transplanturilor renale cadaverice. N Engl J Med 313(6):337-342, 1985.

Bamgbola FO, Del RM, Kaskel FJ, Flynn JT: Edem pulmonar non-cardiogenic în timpul inducţiei cu basiliximab la trei pacienţi adolescenţi cu transplant renal. Pediatr Transplant 7(4):315-320, 2003.

Dolan N, Waldron M, O'Connell M, et al: Basiliximab a indus edem pulmonar non-cardiogen la doi primitori de transplant renal pediatric. Pediatr Nephrol 24(11):2261-2265, 2009.

Sachdeva A, Matuschak GM: Hemoragie alveolară difuză după alemtuzumab. Cufăr 133(6):1476-1478, 2008.

Liote H, Liote F, Seroussi B şi colab.: Boala pulmonară indusă de rituximab: o revizuire sistematică a literaturii (Review). Eur Resp J 35(3):681-687,

2010.

Heresi GA, Farver CF, Stoller JK: Pneumonita interstiţială şi hemoragia alveolară care complică utilizarea rituximabului: raport de caz şi revizuire a literaturii (Review). Respiraţie 76(4):449-453, 2008.

Wagner SA, Mehta AC, Laber DA: Boală pulmonară interstiţială indusă de rituximab (Review). Am J Hematol 82(10):916-919, 2007.

Bitzan M, Ouahed JD, Carpineta L şi colab.: Pneumonie cu organizare criptogenă după terapia cu rituximab pentru boală limfoproliferativă presupusă post-transplant de rinichi. Pediatr Nephrol 25(6):1163-1167, 2010.

Bitzan M, Anselmo M, Carpineta L: Rituximab (anticorp de epuizare a celulelor B) leziune pulmonară asociată (RALI): un caz pediatric şi o revizuire sistematică a literaturii (Review). Pediatr Pulmonol 44(9):922-934, 2009.

Soubrier M, Jeannin G, Kemeny JL, et al: Organizarea pneumoniei după terapia cu rituximab: două cazuri. Coloana vertebrală osoasă articulară 75(3):362-365,

2008.

Powell-Jackson PR, Carmichael FJ, Calne RY, Williams R: Sindromul de detresă respiratorie la adulţi şi convulsii asociate cu administrarea de ciclosporină la primitorii de transplant hepatic. Transplantation 38(4):341-343, 1984.

Kahan BD, Flechner SM, Lorber MI şi colab.: Complicaţii ale imunodepresiei ciclosporină-prednison la 402 primitori de alografă renală urmărite exclusiv la un singur centru timp de la unu la cinci ani. Transplantation 43(2):197-204, 1987.

Blaauw AA, Leunissen KM, Cheriex EC, et al: Dispariţia sindromului de scurgere capilară pulmonară atunci când ciclosporina intravenoasă este înlocuită cu ciclosporină orală. Transplantation 43(5):758-759, 1987.

Carbone L, Appel GB, Benvenisty AI şi colab.: sindromul de detresă respiratorie a adultului asociat cu ciclosporină orală. Transplantation 43(5): 767-768, 1987.

Walsh RF, Springate JE, Spivack BS şi colab: Ciclosporină şi sindromul de detresă respiratorie a adultului. Transplantation 46(5):776-777, 1988.

Champion L, Stern M, Israel-Biet D, şi colab: Comunicare scurtă: pneumonită asociată cu sirolimus: 24 de cazuri la primitorii de transplant renal. [Rezumat pentru pacienţii din Ann Intern Med. 2006 Apr 4;144(7):I45; PMID: 16585659]. Ann Intern Med 144(7):505-509, 2006.

Weiner SM, Sellin L, Vonend O şi colab.: Pneumonită asociată cu sirolimus: caracteristici clinice, factori de risc şi rezultat - o experienţă unică şi o revizuire a literaturii (Review). Nephrol Dial Transplant 22(12):3631-3637, 2007.

Singer SJ, Tiernan R, Sullivan EJ: Pneumonita interstiţială asociată cu terapia cu sirolimus la primitorii de transplant renal. N Engl J Med 343(24):1815-1816, 2000.

Morelon E, Stern M, Israel-Biet D, şi colab: Caracteristicile pneumoniei interstiţiale asociate cu sirolimus la pacienţii cu transplant renal. Transplantation 72(5):787-790, 2001.

Chhajed PN, Dickenmann M, Bubendorf L şi colab.: Modele de complicaţii pulmonare asociate cu sirolimus. Respiraţie 73(3):367-374, 2006.

Kirby S, Satoskar A, Brodsky S, şi colab: Spectrul histologic al manifestărilor pulmonare la beneficiarii de transplant de rinichi pe regimuri imunosupresoare inclusive de sirolimus. Diagn Pathol 7:25, 2012.

Pedroso SL, Martins LS, Sousa S şi colab.: Proteinoza alveolară pulmonară: o toxicitate pulmonară rară a sirolimusului. Transpl Int 20(3):291- 296, 2007.

Groetzner J, Kur F, Spelsberg F şi colab: Complicaţii ale anastomozei căilor respiratorii în transplantul pulmonar de novo cu imunosupresie pe bază de sirolimus. J Heart Lung Transplant 23(5):632-638, 2004.

King-Biggs MB, Dunitz JM, Park SJ şi colab.: Dehiscenţa anastomotică a căilor respiratorii asociată cu utilizarea sirolimusului imediat după transplantul pulmonar. Transplantation 75(9):1437-1443, 2003.

Floreth T, Bhorade SM: Tendinţele actuale în imunosupresia pentru transplantul pulmonar (Review). Semin Respir Crit Care Med 31(2): 172-178, 2010.

Rothenburger M, Teerling E, Bruch C şi colab.: Imunosupresie fără inhibitori de calcineurin folosind everolimus (Certican) la primitorii de transplant cardiac de întreţinere: urmărire de 6 luni. J Heart Lung Transplant 26(3):250-257, 2007.

2 71. Otton J, Hayward CS, Keogh AM, et al: Everolimus-associated pneumonitis in 3 heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant 28(1):104-106, 2009.

272. Exposito V, de Prada JA, Gomez-Roman JJ, et al: Everolimus-related pulmonary toxicity in heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant 27(7):797-800, 2008.

2 73. Vandewiele B, Vandecasteele SJ, Vanwallleghem L, De Vriese AS: Diffuse alveolar hemorrhage induced by everolimus. Cufăr 137(2): 456-459, 2010.

274. Patriarca F, Poletti V, Costabel U, et al: Clinical presentation, outcome and risk factors of late-debut non-infectious pulmonary

2 76. Holland HK, Wingard JR, Beschorner WE, şi colab.: Bronchiolitis obliterans in bone măduve transplant and its relation to cronice graft-v-host disease and low serum IgG. Blood 72(2):621-627, 1988.

2 77. Chien JW, Martin PJ, Gooley TA şi colab: Airflow obstruction after myeloablative allogenic hematopoietic stem cell transplantation. Am J Respir Crit Care Med 168(2):208-214, 2003.

2 78. Dudek AZ, Mahaseth H, Defor TE, Weisdorf DJ: Bronchiolitis obliterans in greft-versus-host disease cronică: analiza factorilor de risc şi a rezultatelor tratamentului. Transplant de măduvă sanguină Biol 9(10):657-666,

2003.

2 79. Santo Tomas LH, Loberiza FR Jr, Klein JP et al: Risk Factors for bronchiolitis obliterans in allogenic hematopoietic stem-cell transplantation for leukemia [erratum appears in Chest 129(1):216, 2006. Chest 128(1):1, 153-153.

Sakaida E, Nakaseko C, Harima A, et al: Complicaţiile pulmonare neinfecţioase cu debut tardiv după transplantul de celule stem alogene sunt asociate semnificativ cu boala cronică grefă contra gazdă şi cu efectul grefă versus leucemie. Blood 102(12):4236-4242, 2003.

Au BK, Au MA, Chien JW: Epidemiologia sindromului de bronşiolită obliterantă după transplantul de celule hematopoietice alogene. Biol BloodMarrow Transplant 17(7):1072-1078, 2011.

Clark JG, Crawford SW, Madtes DK, Sullivan KM: Boală pulmonară obstructivă după transplantul alogen de măduvă. Ann Intern Med 111:368-376, 1989.

Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, şi colab.: Proiectul de dezvoltare consens al Institutului Naţional de Sănătate privind criteriile pentru studiile clinice în boala cronică grefă-versus-gazdă: I. Raportul grupului de lucru pentru diagnostic şi stadializare. Biol Blood Marrow Transplant 11(12):945-956, 2005.

Watkins TR, Chien JW, Crawford SW: Grefă versus boală pulmonară asociată gazdei şi alte complicaţii pulmonare idiopatice după transplantul de celule stem hematopoietice. Semin Respir Crit Care Med 26(5):482-489, 2005.

Trulock EP, Christie JD, Edwards LB, et al: Registrul Societăţii Internaţionale pentru Transplantul Inimii şi Plămânului: al douăzeci şi patrulea raport oficial de transplant de plămâni şi inimă-plămâni adulţi-2007. J Heart Lung Transplant 26(8):782-795, 2007.

Knoop C, Estenne M: Respingere acută şi cronică după transplant pulmonar (Review). Semin Respir Crit Care Med 27(5):521-533,

2006.

Verleden GM, Dupont LJ, Van Raemdonck DE: Este sindromul bronşiolită obliterantă sau este respingerea cronică: o reevaluare? (Recenzie). Eur Resp J 25(2):221-224, 2005.

Bashoura L, Gupta S, Jain A şi colab: Corticosteroizii inhalaţi stabilizează bronşiolita constrictivă după transplantul de celule stem hematopoietice. Transplant de măduvă osoasă 41(1):63-67, 2008.

Bergeron A, Belle A, Chevret S şi colab.: Steroizi inhalaţi combinaţi şi bronhodilatatoare în boala obstructivă a căilor respiratorii după transplantul de celule stem alogene. Transplant de măduvă osoasă 39(9):547-553,

2007.

Khalid M, Al Saghir A, Saleemi S, et al: Azitromicina în bronşiolita obliterantă care complică transplantul de măduvă osoasă: un studiu preliminar. Eur Resp J 25(3):490-493, 2005.

Lee SJ, Flowers MED: Recunoaşterea şi gestionarea bolii cronice de grefă versus gazdă. În Gewirtz AM, Muchmore EA, Burns LJ, editori: Hematology 2008: Cartea programului American Society of Hematology Education, Washington, DC, 2008, Societatea Americană de Hematologie, pp. 134-141.

Norman BC, Jacobsohn DA, Williams KM şi colab.: Terapia cu fluticazonă, azitromicină şi montelukast în reducerea expunerii la corticosteroizi în sindromul bronşiolitei obliterante după SCT hematopoietic alogen: o serie de cazuri de opt pacienţi. Transplant de măduvă osoasă 46(10):1369-1373, 2011.

Smith EP, Sniecinski I, Dagis AC şi colab.: Fotochimioterapie extracorporală pentru tratamentul bolii grefă-vs.-gazdă rezistentă la medicamente. Biol Blood Marrow Transplant 4(1):27-3 7, 1998.

Ilhan O, Arat M, Arslan O, et al: Fotoimunoterapie extracorporală pentru tratamentul bolii cronice grefă contra gazdă refractare la steroizi. Transfus Apher Sci 30(3):185-187, 2004.

O'Hagan AR, Stillwell PC, Arroliga A, Koo A: Fotofereza în tratamentul bronşiolitei obliterante refractare care complică transplantul pulmonar. Chest 115(5):1459-1462, 1999.

Besnier DP Chabannes D, Mahe B şi colab.: Tratamentul bolii grefă-versus-gazdă prin fotochimioterapie extracorporală: un studiu pilot. Transplantation 64(1):49-54, 1997.

Fullmer JJ, Fan LL, Dishop MK şi colab.: Tratamentul cu succes al bronşiolitei obliterante la un pacient cu transplant de măduvă osoasă cu blocare alfa-factorului de necroză tumorală. Pediatrie 116(3):767-770, 2005.

Majhail NS, Schiffer CA, Weisdorf DJ: Îmbunătăţirea funcţiei pulmonare cu mesilat de imatinib în bronşiolita obliterantă în urma transplantului de celule hematopoietice alogene. Biol Blood Marrow Transplant 12(7):789-791, 2006.

Johnson BA, Iacono AT, Zeevi A, et al: Utilizarea statinei este asociată cu o funcţie îmbunătăţită şi cu supravieţuirea alografelor pulmonare. Am J Respir Crit Care Med 167(9):1271-1278, 2003.

Chien JW, Martin PJ, Gooley TA şi colab: Obstrucţia fluxului de aer după transplantul de celule stem hematopoietice alogene mieloablative. Am J Respir Crit Care Med 168:208-214, 2003.

Clark JG: Provocarea transplantului de măduvă osoasă (Editorial). Mayo Clin Proc 65:111-114, 1990.

Chan CK, Hyland RH, Hutcheon MA şi colab.: Boala căilor respiratorii mici la beneficiarii de transplanturi alogene de măduvă osoasă. O analiză a 11 cazuri şi o trecere în revistă a literaturii. Medicine 66:327-340, 1987.

Chien JW, Duncan S, Williams KM, Pavletic SZ: Sindromul de bronşiolită obliterantă după transplantul alogenic de celule stem hematopoietice - o manifestare din ce în ce mai recunoscută a bolii cronice de grefă contra gazdă. Transplant de măduvă sanguină Biol 16(Suppl) (1):S106-S114, 2010.

303a. Cheng GS, Edelman JD, Madtes DK şi colab.: Rezultatele transplantului pulmonar după transplantul de celule stem hematopoietice alogene. Biol Blood Marrow Transplant 20(8):1169-1175, 2014.

Freudenberger TD, Madtes DK, Curtis JR, şi colab: Asociere între boala grefă contra gazdă acută şi cronică şi bronşiolita obliterantă care organizează pneumonia la primitorii de transplanturi de celule stem hematopoietice. Blood 102(10):3822-3828, 2003.

Jinta M, Ohashi K, Ohta T şi colab: Caracteristicile clinice ale pneumoniei organizatoare asociate transplantului de celule stem hematopoietice alogene. Transplant de măduvă osoasă 40(5):465-472, 2007.

Pipavath SN, Chung JH, Chien JW, Godwin JD: Organizarea pneumoniei la beneficiarii de transplant de celule stem hematopoietice: caracteristici CT la 16 pacienţi. J Comput Assist Tomogr 36(4):431-436, 2012.

Azzam ZS, Bentur L, Rubin AH, et al: Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Diagnosticul prin biopsie transbronşică. Cufăr 104(6):1899-1901, 1993.

Dina R, Sheppard MN: Diagnosticul histologic al cazurilor documentate clinic de pneumonie organizatoare criptogenă: caracteristici diagnostice în biopsiile transbronşice. Histopathology 23(6):541-545, 1993.

Lazor R, Vandevenne A, Pelletier A, et al: Cryptogenic organizing pneumonia. Caracteristicile recăderilor la o serie de 48 de pacienţi. Grupul de Studii şi Cercetare pe Maladles „Orphelines" Pulmonaires (GERM „O"P). Am J Respir Crit Care Med 162(2 Pt 1):571- 577, 2000.

Lohr RH, Boland BJ, Douglas WW, et al: Organizing pneumonia. Caracteristicile și prognoza variantelor criptogenice, secundare și focale. Arch Intern Med 157(12):1323-1329, 1997.

Cottin V Cordier JF: Pneumonie organizatoare criptogenă. Semin Respir Crit Care Med 33(5):462-475, 2012.

Ishii T, Manabe A, Ebihara Y, et al: Îmbunătățirea bronșiolitei obliterante care organizează pneumonia la un copil după transplantul alogen de măduvă osoasă printr-o combinație de prednisolon oral și eritromicină în doză mică. Transplant de măduvă osoasă 26(8):907-910, 2000.

Stover DE, Mangino D: Macrolide: o alternativă de tratament pentru bronșiolita obliterantă care organizează pneumonia? Cufăr 128(5):3611- 3617, 2005.

Salzman D, Adkins DR, Craig F și colab.: Boală veno-ocluzivă pulmonară asociată malignității: raportul unui caz în urma transplantului autolog de măduvă osoasă și revizuire (Review). Transplant de măduvă osoasă 18(4):755-760, 1996.

Troussard X, Bernaudin JF, Cordonnier C și colab.: Boala venoocluzivă pulmonară după transplantul de măduvă osoasă. Thorax 39: 956-957, 1984.

Hackman RC, Madtes DK, Petersen FB, Clark JG: Boala venoocluzivă pulmonară după transplantul de măduvă osoasă. Transplantation 47:989-992, 1989.

Williams LM, Fussell S, Veith RW, și colab.: Boală veno-ocluzivă pulmonară la un adult după transplant de măduvă osoasă: raport de caz și revizuire a literaturii (Review). Cufăr 109(5):1388- 1391, 1996.

Kuga T, Kohda K, Hirayama Y, et al: Boală veno-ocluzivă pulmonară însoțită de anemie hemolitică microangiopatică la 1 an după un al doilea transplant de măduvă osoasă pentru leucemie limfoblastică acută. Int J Hematol 64(2):143-150, 1996.

Mukai M, Kondo M, Bohgaki T și colab.: Boală veno-ocluzivă pulmonară în urma transplantului alogen de celule stem din sângele periferic pentru leucemia mieloidă cronică. Br J Haematol 123(1):1, 2003.

Mandel J, Mark EJ, Hales CA: Boala veno-ocluzivă pulmonară (Review). Am J Respir Crit Care Med 162(5):1964-1973, 2000.

Gulbahce HE, Pambuccian SE, Jessurun J și colab.: Leziuni nodulare pulmonare la beneficiarii de transplant de măduvă osoasă: impactul diagnosticului histologic asupra managementului și prognosticului pacientului. Am J Clin Pathol 121(2):205-210, 2004.

Smith AR, Gulbahce E, Burke MJ și colab.: Scăderea recidivei leucemiei la pacienții pediatrici cu trombi citolitici pulmonari după transplant alogenic. Transplant de măduvă osoasă 46(3):368-371, 2011.

Woodard JP Gulbahce E, Shreve M şi colab: Trombi citolitici pulmonari: o complicaţie nou recunoscută a transplantului de celule stem. Transplant de măduvă osoasă 25(3):293-300, 2000.

Peters A, Manivel JC, Dolan M şi colab: Trombi citolitici pulmonari după transplantul de celule hematopoietice alogene: o descriere histologică suplimentară. Biol Blood Marrow Transplant 11(6):484-485, 2005.

Morales IJ, Anderson PM, Tazelaar HD, Wylam ME: Trombi citolitici pulmonari: complicaţie neobişnuită a transplantului de celule stem hematopoietice. J Pediatr Hematol Oncol 25(1):89-92, 2003.

Afessa B, Peters SG: Complicaţii majore după transplantul de celule stem hematopoietice (Review). Semin Respir Crit Care Med 27(3):297-309, 2006.

Breitz HB, Sirotta PS, Nelp WB şi colab.: Calcificare pulmonară progresivă care complică transplantul renal cu succes. Am Rev Respir Dis 136(6):1480-1482, 1987.

Murris-Espin M, Lacassagne L, Didier A, et al: Metastatic pulmonary calcification after renal transplantation. Eur Resp J 10(8):1925-1927, 1997.

Sampaio MS, Cho YW, Qazi Y şi colab.: tumori maligne posttransplant la receptorii adulţi de organe solide: o analiză a bazei de date naţionale de transplant din SUA. Transplant 94(10):990-998, 2012.

Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr, et al: Spectrul de risc de cancer în rândul primitorilor de transplant de organe solide din SUA. JAMA 306(17):1891- 1901, 2011.

Ison MG, Hager J, Blumberg E, et al: Evenimentele de transmitere a bolilor derivate de la donator în Statele Unite: date revizuite de Comitetul consultativ pentru transmiterea bolilor OPTN/UNOS. Am J Transplant 9(8): 1929-1935, 2009.

Taylor AL, Marcus R, Bradley JA: Tulburări limfoproliferative post-transplant (PTLD) după transplantul de organe solide (Review). Crit Rev Oncol Hematol 56(1):155-167, 2005.

Paranjothi S, Yusen RD, Kraus MD şi colab.: Boală limfoproliferativă după transplant pulmonar: comparaţie a prezentării şi rezultatului cazurilor precoce şi tardive. J Heart Lung Transplant 20(10):1054-1063,

2001.

Soler MJ, Puig JM, Mir M şi colab: Boala limfoproliferativă posttransplant: tratament şi rezultat la primitorii de transplant renal. Transplant Proc 35(5):1709-1713, 2003.

Wudhikarn K, Holman CJ, Linan M şi colab.: Tulburări limfoproliferative post-transplant la beneficiarii de transplant pulmonar: experienţă de 20 de ani la Universitatea din Minnesota. Clin Transplant 25(5):705-713,

2011.

Lim WH, Russ GR, Coates PT: Revizuirea virusului Epstein-Barr şi a tulburării limfoproliferative post-transplant post-transplant de organe solide (Review). Nephrology 11(4):355-366, 2006.

Blaes AH, Morrison VA: Tulburări limfoproliferative post-transplant în urma transplantului de organe solide (Review). Expert Rev Hematol 3(1):35-44, 2010.

Curtis RE, Travis LB, Rowlings PA şi colab: Risc de tulburări limfoproliferative după transplantul de măduvă osoasă: un studiu multi-instituţional. Blood 94(7):2208-2216, 1999.

Benkerrou M, Jais JP, Leblond V şi colab.: Tratamentul cu anticorpi monoclonali anti-celule B al tulburării limfoproliferative B severe posttransplant: factori de prognostic şi rezultat pe termen lung. Blood 92(9): 3137-3147, 1998.

Mbulaiteye SM, Engels EA: Riscul de sarcom Kaposi printre primitorii de transplant din Statele Unite (1993-2003). Int J Cancer 119(11):2685-2691, 2006.

Andreoni M, Goletti D, Pezzotti P şi colab: Prevalenţa, incidenţa şi corelaţiile infecţiei cu HHV-8/KSHV şi sarcomul Kaposi la primitorii de transplant renal şi hepatic. J Infect 43(3):195-199, 2001.

Parravicini C, Olsen SJ, Capra M şi colab.: Riscul de transmitere a virusului herpes asociat sarcomului Kaposi de la alografele donatorilor în rândul pacienţilor italieni cu sarcom Kaposi posttransplant. Blood 90(7):2826-2829, 1997.

Farge D, Lebbe C, Marjanovic Z şi colab.: Virusul herpes uman-8 şi alţi factori de risc pentru sarcomul Kaposi la beneficiarii de transplant de rinichi. Groupe Cooperatif de Transplantation d'Ile de France (GCIF). Transplantation 67(9):1236-1242, 1999.

Mathis AS, Shah N, Knipp GT, Friedman GS: Interacţiunea cloramfenicolului şi a inhibitorilor de calcineurină la primitorii de transplant renal. Transpl Infect Dis 4(3):169-174, 2002.

Trotter JF: Medicamente care interacţionează cu agenţi imunosupresori (Recenzie). Semin Gastrointest Dis 9(3):147-153, 1998.

Sands M, Brown RB: Interacţiunile ciclosporinei cu agenţi antimicrobieni (Review). Rev Infect Dis 11(5):691-697, 1989.

Claesson K, Brattstrom C, Burke JT: Interacţiunea sirolimus şi eritromicină: două cazuri. Transplant Proc 33(3):2136, 2001.

Capone D, Palmiero G, Gentile A şi colab: O interacţiune farmacocinetică între claritromicină şi sirolimus la pacientul cu transplant de rinichi. Curr Drug Metab 8(4):379-381, 2007.

Borrows R, Chusney G, Loucaidou M, şi colab: Amploarea şi cursul de timp al modificărilor nivelurilor predoze de acid micofenolic de 12 ore în timpul terapiei cu antibiotice în transplantul renal pe bază de micofenolat mofetil. Ther Drug Monit 29(1):122-126, 2007.

Ratna P, Mathew BS, Annapandian VM şi colab: Interacţiune farmacocinetică a micofenolatului cu co-amoxiclav la pacienţii cu transplant renal. Transplant 91(6):e36-e38, 2011.

Naderer OJ, Dupuis RE, Heinzen EL, et al: Influenţa norfloxacinei şi a metronidazolului asupra dispoziţiei micofenolatului de mofetil. J Clin Pharmacol 45(2):219-226, 2005.

COMPLICATII PULMONARE ALE

IMUNODEFICIENTE PRIMARĂ

IOAN M. RUTE, MD

INTRODUCERE

LUCRARE DE DIAGNOSTIC

Deficienţe de anticorpi

Imunodeficienţă celulară

Deficienţe de complement

Deficienţele fagocitelor

DEFICIENTA ATAT IN IMUNITATEA CELULAR, cat si in productia de anticorpi

Imunodeficienţă combinată severă

DEFICIENTE DE ANTICORPI

Deficit de imunoglobuline A Agamaglobulinemie legată de X

Imunodeficienţă variabilă comună

Deficienţă de anticorpi specifici Imunoglobuline G Subclasa Deficit Sindrom limfoproliferativ X-Linked Sindrom hiper-imunoglobuline M Sindrom hiper-IGM X-Linked

IMUNODEFICIENȚE COMBINATE SAU IMUNODEFICIENȚE SINDROMICE

Deficienţă GATA-2

Sindromul DiGeorge

Sindromul Wiskott-Aldrich

Ataxie-Telangiectazie Sindromul hiper-imunoglobulinei E

TULBURĂRILE CELULELE FAGOCITICE

Defecte fagocitare: apoptoză crescută a neutrofilelor

Scăderea aderenţei/chemotaxie

Tulburări ale semnalizării leucocitelor

TULBURĂRI ÎN IMUNITATEA ÎNĂSĂ

DEFICIENŢE MyD88 şi IRAK-4 Deficienţe complementare

INTRODUCERE

Tulburările imunodeficienței primare (PIDD) sunt tulburări ale sistemului imunitar care predispun indivizii la infecții și, frecvent, la malignitate și autoimunitate.1 Cele mai multe PIDD sunt tulburări moștenite. Cu toate acestea, în unele PIDD, cum ar fi imunodeficiența variabilă comună (CVID), un istoric familial lipsește adesea și o cauză genetică nu a fost încă găsită. Mai mult, în unele boli, mutațiile somatice, nu mutațiile liniei germinale, cauzează anumite tulburări.2 Astfel, nu ar trebui să limităm diagnosticul PIDD la tulburările care sunt moștenite.

Mulţi cred în mod incorect că PIDD-urile sunt rare şi sunt diagnosticate aproape exclusiv la copii. Frecvenţa PIDD-urilor importante din punct de vedere clinic este de aproximativ 1 la 2000 de indivizi.3 Majoritatea persoanelor afectate de PIDD sunt acum adulţi, nu copii.4 Dintre pacienţii din Statele Unite care primesc imunoglobuline intravenoase (IVIG), 23% au vârste cuprinse între 30 şi 44 de ani şi 34% sunt în grupul de 45-65 de ani. Creşterea vârstei pacienţilor cu PIDD se datorează parţial îmbunătăţirii recunoaşterii, diagnosticului şi tratamentului, cu o creştere concomitentă a ratelor de supravieţuire.

O evaluare de diagnostic pentru PIDD este o problemă fundamentală, dar adesea trecută cu vederea în evaluarea pacienţilor cu infecţii pulmonare. Numeroase studii indică importanţa diagnosticării precoce a PIDD în reducerea morbidităţii şi mortalităţii asociate infecţiilor recurente. De exemplu, transplantul precoce de celule stem hematopoietice (HSCT) (<3,5 luni) are ca rezultat o îmbunătăţire dramatică a rezultatelor la sugarii cu imunodeficienţă

combinată severă (SCID).2 Tratamentul cu doze mari de IgIV poate preveni multe dintre sechelele infecţioase la pacienţii cu stări de deficit primar de anticorpi.5 Multe organisme vii folosesc vaccinuri atenuate în copilărie. Deoarece utilizarea unor astfel de vaccinuri poate duce la infecţii diseminate la pacienţii cu anticorpi sau imunodeficienţe celulare, aceste vaccinuri sunt contraindicate. Astfel, diagnosticul precoce al PIDD poate preveni aceste infecţii care pun viaţa în pericol, susţinând şi mai mult afirmaţia că detectarea precoce duce la rezultate îmbunătăţite.

Decizia de a evalua pacienţii cu infecţie pulmonară pentru imunodeficienţe primare nu poate fi luată doar în contextul infecţiei pulmonare; trebuie luaţi în considerare câţiva factori suplimentari (Tabelul 92-1). În general, o evaluare a sistemului imunitar este justificată la pacienţii cu două sau mai multe pneumonii documentate radiografic. Cu toate acestea, o singură infecţie a plămânului cu un agent patogen oportunist justifică o evaluare pentru a exclude atât imunodeficienţele primare, cât şi cele secundare. Un pacient cu prima pneumonie, dar cu antecedente de boală sinusală intratabilă sau infecţie gastrointestinală recurentă sau cu alte tulburări întâlnite mai frecvent la pacienţii cu PIDD (de exemplu, autoimunitate, eczemă intratabilă, facies neobişnuit), ar trebui, de asemenea, evaluat pentru un PIDD. Aproximativ 20% dintre pacienţii cu CVID sunt diagnosticaţi la vârsta de 50 de ani sau mai târziu. Prin urmare, vârsta înaintată nu trebuie utilizată pentru a exclude diagnosticul de PIDD.

Mai multe indicii din istoricul şi prezentarea clinică a pacienţilor cu imunodeficienţe primare sugerează tipul de defect imunologic prezent (Tabelul 92-2). Debutul bolilor asociate cu imunodeficienţe celulare începe de obicei încă de la începutul copilăriei. Infecţiile pot fi observate cu agenţi patogeni oportunişti sau neobişnuiţi sau micobacterii; pot exista infectii virale diseminate sau candidoza orala severa. Diareea şi malabsorbţia sunt frecvente, iar creşterea este întârziată. În schimb, apariţia infecţiilor la pacienţii cu deficienţe de anticorpi, cum ar fi agammaglobulinemia X-linked (XLA), este de obicei amânată până după 6 luni, când anticorpii materni nu mai sunt prezenţi. Infecţiile recurente şi severe ale căilor respiratorii superioare şi inferioare sunt modul obişnuit de prezentare. Deficienţele de complement se pot prezenta într-un mod similar cu deficienţele de anticorpi sau cu Neisseria spp. infectii. Spre deosebire de pacienţii cu imunodeficienţe celulare,

O concepţie greşită comună este aceea că agenţii patogeni oportunişti sunt în mare parte cauza majorităţii infecţiilor la pacienţii cu imunodeficienţe primare. De fapt, multe infecţii la pacienţii cu imunodeficienţă sunt cu agenţi patogeni care sunt obişnuiţi în comunitate; totuşi, la pacienţii cu PIDD, aceste infecţii pot fi de o severitate neobişnuită şi pot răspunde slab la terapie. De exemplu, infecţiile recurente cu Streptococcus pneumoniae sunt frecvente la pacienţii cu mai multe tipuri de PIDD, cum ar fi deficienţele de anticorpi; deficienţe de complement; deficienţe de semnalizare a receptorului de tip Toll (MyD88, IRAK-4); şi mutaţii în modulatorul esenţial al factorului nuclear-KB.6 În cele din urmă, deşi această secţiune se ocupă exclusiv de PIDD, este esenţial să se excludă imunodeficienţe secundare sau alte afecţiuni medicale (de exemplu, tulburări limfoproliferative şi malignitate, malnutriţie, medicamente imunosupresoare, stări cu pierdere de proteine,

insuficienţă renală, insuficienţă hepatică, insuficienţă hepatică şi insuficienţă cardiacă recidivantă), care predispun la insuficienţă hepatică, insuficienţă cardiacă recurrentă.

LUCRARE DE DIAGNOSTIC

Tabelul 92-1 Criterii generale care pot justifica o evaluare imunologică

Infecţii cronice

Infecţii recurente

Agenti patogeni oportunisti sau neobisnuiti

Locuri neobişnuite de infecţii

Curăţarea incompletă a infecţiei

Răspuns slab la terapia antimicrobiană

Condiţii asociate (facies neobişnuit, tetanie, insuficienţă de a prospera, diaree intratabilă, afte, eczemă intratabilă, autoimunitate) În evaluarea unui pacient cu o posibilă imunodeficienţă ar trebui utilizate un număr de teste de screening uşor disponibile şi ieftine (Tabelul 92-3).7 imunodeficienţe doar rareori prezente; astfel, pentru pacienţii adulţi, următorul algoritm poate fi utilizat pentru screening (Fig. 92-1). Anomaliile găsite în aceste teste de screening indică necesitatea unor studii sofisticate suplimentare în colaborare cu un imunolog clinic. Scopul în evaluarea pacienţilor cu imunodeficienţă ar trebui să fie definirea anomaliei genetice specifice ori de câte ori este posibil.

CGD, boala granulomatoasa cronica; CVID, imunodeficienţă variabilă comună; IFN, interferon; IL, interleukină; SCID, imunodeficienţă combinată severă; XLA, agammaglobulinemie legată de X.

Figura 92-1 Un algoritm de diagnostic pentru un adult cu posibilă imunodeficienţă primară. La un adult, cu CVID ca cel mai frecvent diagnostic, este prezentată o

abordare de screening. Ar fi neobișnuit ca un adult să prezinte un defect fagocitar sau o imunodeficiență combinată; astfel, nivelurile de anticorpi, hemograma completă și complementul sunt adecvate pentru screeningul inițial. Dacă se comandă CH50, un CH50 absent este în concordanță cu deficiența complementului și ar trebui să conducă la trimiterea la imunologul clinic, în timp ce un CH50 scăzut este în concordanță cu consumul de complement. CVID, imunodeficiență variabilă comună; NL, normal; R/O, excludeți.

DEFICIENTE DE ANTICORPI

Măsurarea cantitativă a imunoglobulinei G (IgG), a imunoglobulinei A (IgA) și a imunoglobulinei M (IgM) este singurul cel mai bun test pentru depistarea deficiențelor primare de anticorpi.8 O anomalie a nivelului uneia sau mai multor dintre aceste clase de imunoglobuline este prezentă la majoritatea pacienților cu deficiențe primare de anticorpi. Modelul nivelurilor de IgG, IgA și IgM oferă o perspectivă importantă asupra etiologiei probabile a deficienței de anticorpi. De exemplu, imunologii clinici sunt consultați frecvent dacă un pacient pe corticosteroizi are un deficit primar de anticorpi. În

hipogamaglobulinemia indusă de steroizi, nivelurile de IgG sunt de obicei doar moderat scăzute (de obicei > 400 mg/dL), iar magnitudinea reducerii reflectă doza şi durata utilizării corticosteroizilor.9 Nivelurile de IgA şi IgM tind să fie păstrate. În CVID, nivelurile de IgG sunt de obicei mai profund scăzute (<400 mg/dL), nivelurile de IgA sunt reduse (<10 mg/dL) la 70% dintre pacienţi şi nivelurile de IgM sunt reduse (<25 mg/dL) la mai mult de 80% dintre pacienţi. capacitatea de a produce anticorpi specifici antigenului în urma imunizării.10

Numărarea celulelor B, măsurată de obicei prin citometrie în flux utilizând anticorpi monoclonali direcţionaţi împotriva antigenelor de suprafaţă CD19 sau CD20, poate oferi, de asemenea, indicii despre tipul de imunodeficienţă a celulelor B prezent. În formele XLA şi autosomal recesive (AR) de agammaglobulinemie, numărul de celule B este de obicei sever redus. În schimb, numărul de celule B din CVID este frecvent, dar nu întotdeauna, normal. Este important să se obţină un istoric de medicaţie atent, deoarece agenţi noi, cum ar fi rituximab, un anticorp monoclonal himeric îndreptat împotriva CD20, pot duce la scăderi profunde ale numărului de celule B timp de luni de zile după tratament.

În evaluarea răspunsului la imunizare, este important să se imunizeze atât cu o proteină, cât şi cu un antigen polizaharidic (PS) şi să se evalueze răspunsul la 4 până la 6 săptămâni după imunizare. Cerinţele imunologice pentru a produce anticorpi (de exemplu, ajutor pentru celule T, cerinţe de citokine) ca răspuns la imunizarea cu o proteină sau antigen PS diferă. Unii pacienţi cu imunoglobuline cantitative normale sau cu deficienţă selectivă de IgA prezintă o incapacitate selectivă de a produce anticorpi pentru PS, dar nu pentru antigenele proteice. Acest defect imunologic (deficit de anticorpi specifici) are ca rezultat infecţii sinopulmonare recurente şi, în cazuri selectate, poate necesita terapie de înlocuire cu imunoglobuline.

Antigenele proteice utilizate în mod obişnuit pentru a evalua răspunsurile anticorpilor specifici includ toxoizii tetanos şi difteric. Vaccinul Haemophilus influenzae de tip B (Hib) utilizat în prezent conjugă poliriboză fosfat capsular la un purtător proteic. Prin urmare, cuantificarea anticorpilor la H. influenzae după imunizarea cu vaccinul Hib măsoară competenţa sistemului imunitar de a produce anticorpi specifici pentru o proteină, nu pentru antigenele PS. Mulţi adulţi nu au fost imunizaţi la Hib, ceea ce face ca vaccinul Hib să fie deosebit de util în evaluarea acestui grup de pacienţi.

Antigenii PS utilizaţi pentru a testa răspunsurile anticorpilor sunt disponibili în două vaccinuri neconjugate: vaccinurile pneumococice PS şi Neisseria meningitidis. (Unele vaccinuri pneumococice sunt conjugate cu un purtător proteic şi nu măsoară un răspuns la antigenul PS [de exemplu, Prevnar]). Când se utilizează vaccinul pneumococic, este indicată măsurarea răspunsurilor anticorpilor la mai multe (12 sau mai multe) antigene capsulare. Există o controversă considerabilă cu privire la ceea ce constituie un răspuns normal la vaccinul pneumococic, iar un imunolog clinic ar trebui să facă interpretarea răspunsurilor anticorpilor specifici.11,12 În cele din urmă, copiii mai mici de 2 ani nu fac frecvent răspunsuri de anticorpi la antigenele PS. Astfel, utilizarea vaccinurilor PS pentru

IMUNODEFICIENTA CELULAR

Mulţi pacienţi cu imunitate celulară afectată vor avea fie un număr redus de celule T, fie o funcţie anormală a celulelor T, sau ambele (vezi Tabelul 92-3). Numerele celulelor T sunt uşor de testat prin citometrie în flux. Antigenul CD3 măsoară numărul total de celule T, în timp ce antigenele CD4 şi CD8 sunt prezenţi în subseturile T-helper şi, respectiv, T-citotoxice. Funcţia celulelor T este uşor de evaluat prin testarea hipersensibilităţii cutanate de tip întârziat (DTH). În testul DTH, o cantitate mică de antigen este injectată în derm şi o reacţie pozitivă este indicată prin indurare (>2 mm) 48 până la 72 de ore mai târziu la locul injectării. Antigenele precum toxoidul tetanic, Candida şi Trichophyton sunt frecvent utilizate deoarece majoritatea indivizilor au avut un răspuns imun anterior la aceşti antigene. Cu toate acestea, răspunsurile DTH sunt frecvent absente la sugarii normali, iar testele in vitro ale funcţiei celulelor T sunt indicate la acest grup de pacienţi.13 Măsurarea numărului de celule natural killer (NK) (CD16+/CD56+) şi a funcţiei este indicată în evaluarea sugarilor pentru posibil SCID sau a pacienţilor cu infecţie recurentă, severă cu herpesvirus. Modelul anomaliilor în numărul de subpopulaţii de limfocite specifice (celule T, celule NK, celule B) este de ajutor în identificarea anomaliei moleculare la sugarii cu SCID (Tabelul 92-4).

DEFICIENTE DE COMPLEMENT

Testele de screening pentru stările de deficienţă a complementului asociate cu creşterea infecţiilor sunt CH50 şi AH50, care măsoară integritatea căilor clasice şi, respectiv, alternative de activare a complementului14 (vezi Tabelul 92-3). CH50 măsoară volumul (sau diluţia) de ser necesar pentru lizarea a 50% din eritrocitele probei; AH50 este o măsură similară care testează calea alternativă. Anomaliile CH50 sau AH50 se pot datora activării şi consumului inadecvat de complement sau deficienţelor componentelor individuale ale complementului. De multe ori aceste posibilităţi pot fi distinse prin măsurarea a două sau mai multe componente individuale ale căii complementului clasic sau alternativ şi măsurarea produselor divizate ale complementului. Consumul de complement este indicat de niveluri scăzute de mai mult de o componentă a complementului,

Tabelul 92-4 Etiologii frecvente ale imunodeficienţelor combinate severe

*Prevalenţa totală a pacienţilor cu mutaţii ale genei RAG1 sau RAG2.

ADA, adenozin deaminaza; AR, autosomal recesiv; JAK, kinaza de activare a lui Janus; SCID, imunodeficienţe combinate severe.

care poate varia în timp şi în funcţie de creşterea produselor divizate de complement. În contrast, stările de deficienţă a complementului arată niveluri fixe, deprimate ale membrilor individuali ai căii complementului cu niveluri normale de produse divizate de complement.

DEFICIENTE FAGOCITARE

Testul de screening inițial pentru defecte fagocitare include o hemoleucograma completă, cu cuantificarea numărului de leucocite și a morfologiei (vezi Tabelul 92-3). Testul cu dihidrorodamină (DHR) a înlocuit testul cu nitroblue tetrazoliu (NBT) în majoritatea centrelor pentru a diagnostica defecte în generarea superoxidului, așa cum se observă în boala granulomatoasă cronică (CGD).15 Avantajele testului DHR includ ușurința, rapiditatea și reproductibilitatea acestuia, împreună cu capacitatea de a detecta stările purtătorilor CGD. Atât testele NBT, cât și DHR măsoară capacitatea fagocitelor de a genera radicali liberi superoxid. În testul DHR, fagocitele sunt încărcate cu un colorant fluorescent (DHR) și activate cu acetat de miristat de forbol. Fagocitele activate produc apoi radicali liberi superoxid care reduc DHR, ceea ce duce la o modificare a fluorescenței care este cuantificată prin citometrie în flux. Alte teste funcționale pentru fagocite includ teste enzimatice pentru mieloperoxidază și glucoză 6-fosfat dehidrogenază, teste de chemotaxie, teste fagocitare și teste bactericide. Anomaliile în moleculele de adeziune CD18 și CD15 care au ca rezultat deficitul de aderență a leucocitelor 1 și, respectiv, deficiența de aderență a leucocitelor 2, sunt detectate prin citometrie în flux.

DEFICIENTA ATAT IN IMUNITATEA CELULAR, cat si in productia de anticorpi

IMUNODEFICIENȚA COMBINATĂ SEVERĂ

SCID este un sindrom care cuprinde o varietate de defecte moleculare care au ca rezultat numărul și funcția celulelor T și B absente sau sever afectate.

Defectele moleculare care duc la SCID includ mutații care duc la anomalii în semnalizarea citokinelor (de exemplu, lanțul y comun [yc] al receptorului de interleukine [IL]-2; Janus activating kinaza 3 [JAK3] sau receptorul IL-7) și semnalizarea receptorului celulelor T (de exemplu, CD45, ZAP-70, CD3y, CD3e); recombinare defectuoasă a genei receptorului celulelor T și B (de exemplu, RAG1, RAG2); cale de salvare defectuoasă a nucleotidelor (deficit de adenozin deaminază [ADA]); și defecte în exprimarea moleculelor de clasa I sau clasa II a complexului major de histocompatibilitate. SCID legat de X cauzată de mutația în yc comun a receptorului IL-2 este cea mai comună formă de SCID, reprezentând aproximativ 50% din toate cazurile. Yc al receptorului IL-2 este utilizat de câțiva alți receptori de citokine, inclusiv receptorii pentru IL-4, IL-7, IL-11, IL-15 și IL-21. În consecință, imunodeficiența datorată mutației yc se datorează efectelor combinate ale pierderii funcției în toți acești receptori de citokine.

Formele atipice de SCID pot rezulta, de asemenea, din mutații ale genelor asociate cu SCID clasice care sunt hipomorfe, ceea ce înseamnă că mutația duce la o proteină cu funcție redusă. Un astfel de exemplu este sindromul Omenn, ale cărui manifestări clinice includ boli severe ale pielii (eritrodermie, granulom și descuamare), hepatosplenomegalie, limfadenopatie și niveluri ridicate de IgE. În plus, există și alte defecte de genă unică care pot duce la imunodeficiențe combinate, cum ar fi sindromul Wiskott-Aldrich, sindromul DiGeorge, ataxia-telangiectazia, tulburarea limfoproliferativă legată de X și unele forme de sindrom hiper-IgM. În scopul acestui capitol, aceste din urmă boli sunt discutate separat de SCID.

Prezentarea clinică a SCID se caracterizează prin infecţii severe, cel mai frecvent ale tractului respirator şi gastrointestinal la începutul sugarului. Infecţiile sunt cauzate de agenţi patogeni comuni şi oportunişti, iar infecţiile diseminate sunt frecvente. Alte manifestări comune ale sindromului includ afte bucală, diaree persistentă, pneumonită interstiţială, tulburări de creştere şi absenţa ganglionilor limfatici. Grefarea celulelor T materne la un copil cu SCID poate duce la boala grefă contra gazdă. Tratamentul prompt al infecţiei, administrarea de IgIV şi profilaxia împotriva Pneumocystis jirovecii sunt indicate până când poate avea loc HSCT. În cazul în care sunt necesare transfuzii de sânge, trebuie utilizat numai sânge iradiat, citomegalovirus (CMV) negativ. Nu trebuie administrate vaccinuri cu virus viu sugarilor cu SCID cunoscută sau suspectată.

Diagnosticul precoce şi tratamentul prin HSCT (<3,5 luni) al SCID conduce la un prognostic semnificativ îmbunătăţit.2 Prin urmare, este de sarcina medicului să pună un diagnostic prompt de SCID. Mai multe state din SUA, începând cu Wisconsin în 2008, acum screening toţi nou-născuţii pentru SCID.17a,17b Boala a fost adăugată la Panoul Uniform de teste de screening pentru nou-născuţi recomandate de guvernul SUA.18,19 În absenţa screening-ului nou-născuţilor, lipsa unei umbre timice pe radiografia toracică şi limfopenia severă ar trebui să apară la nou-născuţi (în continuare, în cazul unei infecţii recidivante). studii pentru a exclude diagnosticul SCID. Diagnosticul SCID este confirmat prin enumerarea limfocitelor şi a subgrupurilor de celule T naive, celule B şi celule NK prin citometrie în flux şi detectarea unei deficienţe în capacitatea celulelor T de a prolifera la mitogeni.

HSCT este tratamentul preferat pentru SCID, cu excepţia SCID din cauza deficienţei de ADA.19a Pentru SCID din cauza deficienţei de ADA, administrarea de polietilen glicol-ADA este un tratament alternativ. În plus, pentru SCID legat de X şi SCID din cauza deficienţei de ADA, terapia genică a fost utilizată cu succes.20,21 Cu toate acestea, vectorii retrovirali utilizaţi în aceste studii anterioare au condus la mutageneza inserţională cu activarea proto-oncogenei LMO-2 care duce la leucemie cu celule T y8 la unii pacienţi.22,23 mai sigure în studiile preclinice, sunt în curs de desfăşurare.24,25,25a

DEFICIENTE DE ANTICORPI

DEFICIENTA DE IMUNOGLOBULINĂ A

Prevalenţa deficitului de IgA variază între diferitele grupuri etnice, dar prevalenţa globală este de aproximativ 1 din 400 de născuţi vii.26,27 Etiologia deficitului de IgA rămâne obscură. Rareori, deficitul de IgA poate evolua în CVID, iar familiile pot dezvolta atât deficit de IgA, cât şi CVID, sugerând o bază genetică comună.28 Medicamentele, în special anticonvulsivante, cauzează rareori deficit de IgA sau panhipogamaglobulinemie, iar imunoglobulinele se pot normaliza odată cu întreruperea medicamentului.

Există o controversă considerabilă cu privire la faptul dacă deficitul de IgA singur predispune oamenii la infecţie.26,29 Majoritatea pacienţilor cu deficit de IgA nu au o frecvenţă crescută a infecţiilor şi sunt adesea descoperiţi în timpul unei evaluări pentru probleme care nu au legătură cu infecţia. Cu toate acestea, unii pacienţi cu deficienţă de IgA

au infecţii recurente, predominant infecţii ale tractului respirator.30 Nu este clar dacă deficitul de subclasa IgG şi/sau deficienţele de lectină care leagă manoză identifică un subgrup de pacienţi cu deficit de IgA care sunt mai predispuşi la infecţie. agammaglobulinemie, terapia de substituţie cu IgIV nu este justificată în cazul deficitului izolat de IgA. La pacienţii cu deficit de IgA şi deficienţă concomitentă a subclasei IgG, care au infecţii recurente şi persistente ale tractului respirator, trebuie utilizată determinarea răspunsului anticorpilor după vaccinare pentru a stabili dacă terapia cu IgIV este justificată.32

Manifestările clinice ale deficitului de IgA sunt foarte variabile. Complicaţiile infecţioase ale deficitului de IgA includ infecţii recurente ale tractului respirator superior (otita medie, sinuzită) şi inferioară.30 Pot fi prezente infecţii ale tractului gastrointestinal, în special giardioza recurentă. Prevalenţa bolilor atopice (astm, rinită alergică, eczeme) şi a bolilor autoimune (lupus eritematos sistemic, boala celiacă, poliartrită reumatoidă) este crescută la pacienţii cu deficit de IgA.

Studiile serologice în deficitul de IgA pot fi supuse unor rezultate falspozitive şi fals negative din cauza prezenţei anticorpilor heterofili.33 Anticorpii heterofili reacţionează la imunoglobulinele altor specii şi pot fi crescute la pacienţii cu deficit de IgA datorită expunerii crescute a antigenelor la nivelul mucoasei intestinale la circulaţia sistemică. Diagnosticul bolii celiace la pacienţii cu deficit de IgA este problematic deoarece cel mai specific test serologic pentru boala celiacă, IgA anti-transglutaminaza tisulară, este absent la pacienţii cu deficit de IgA. Prin urmare, alte analize ar trebui efectuate în evaluarea de laborator a bolii celiace la pacienţii cu deficit de IgA.

AGAMMAGLOBULINEMIE X-LINKED

XLA (Bruton agammaglobulinemia) este o deficienţă primară a anticorpilor, cu o prevalenţă estimată la 1 din 190.000 de bărbaţi născuţi vii.34 Mutaţiile genei pentru tirozin kinaza Bruton (Btk) sunt responsabile pentru această imunodeficienţă. Cy2. Funcţia Btk este esenţială pentru supravieţuirea şi diferenţierea celulelor B imature. În consecinţă, aproape toţi pacienţii cu XLA au o deficienţă marcată a celulelor B (<2% din limfocite) şi panhipogammaglobulinemie profundă. XLA reprezintă aproximativ 85% din formele moştenite de agammaglobulinemie din cauza defectelor în dezvoltarea timpurie a celulelor B, formele AR de deficit de anticorpi reprezentând

În plus faţă de celulele B, Btk este exprimată pe celulele mieloide şi trombocite, dar nu şi pe celulele NK sau celulele T. În consecinţă, funcţia celulelor T este normală în XLA, ceea ce contrastează cu alte tulburări de deficit de anticorpi, cum ar fi CVID sau unele forme ale sindromului hiper-IgM, în care sunt frecvent prezente anomalii ale imunităţii celulare. Până la 25% dintre pacienţii cu XLA prezintă neutropenie, care poate contribui la severitatea infecţiei.36

Amigdalele mici sau absente şi ganglionii limfatici sunt singurele constatări fizice caracteristice în XLA. Marea majoritate a pacienţilor cu XLA au infecţii recurente ale

tractului respirator superior (otită medie; sinuzită) şi inferioară, cu peste 50% dintre pacienţi având infecţii recurente până la vârsta de 1 an şi aproape toţi pacienţii simptomatici până la vârsta de 5 ani. bacterii precum Mycoplasma pneumoniae sau Ureaplasma urealyticum sunt, de asemenea, frecvent întâlnite. Infecţiile tractului gastro-intestinal se dezvoltă la aproape un sfert dintre pacienţi şi se datorează cel mai frecvent Giardia lamblia, deşi bacteriile (Salmonella spp., Shigella spp., Campylobacter fetus, Helicobacter pylori) şi virusurile (Rotavirus, enterovirusuri) sunt de asemenea izolate frecvent. Infecţiile diseminate care includ encefalita datorată infecţiei cu enterovirusuri, în special echovirus, au fost o cauză majoră de mortalitate la pacienţii cu XLA. Cu toate acestea, aceste infecţii par să fie în scădere odată cu utilizarea terapiei de substituţie cu imunoglobuline în doze mari.34

Complicaţiile pulmonare ale XLA continuă să fie o cauză majoră de morbiditate şi mortalitate şi includ bronşiectazii şi cor pulmonale.34 Testele complete ale funcţiei pulmonare (dacă este posibil) şi o tomografie computerizată de înaltă rezoluţie (HRCT) a toracelui sunt indicate în evaluarea iniţială a acestor pacienţi. S-a demonstrat că dozele mari de IgIV reduc infecţiile pulmonare la aceşti pacienţi, dar este posibil să nu împiedice progresia bronşiectaziei. Bronşiectazia, dacă este detectată, trebuie tratată cu igiena pulmonară zilnică (de exemplu, agonişti Ş inhalatori, ser fiziologic hiperton, fizioterapie toracică) şi terapie antimicrobiană agresivă pentru infecţiile pulmonare intercurente. Eficacitatea antibioticelor rotative sau a terapiei antimicrobiene cronice la pacienţii cu bronşiectazie şi imunodeficienţă este necunoscută.

IgIV şi infuzia subcutanată de gamma globulină (SCIG) sunt cele mai frecvent utilizate forme de înlocuire a anticorpilor pentru tratamentul deficienţelor profunde de anticorpi, cum ar fi XLA şi CVID. În comparaţie cu IgIV, SCIG are mult mai puţine reacţii adverse legate de perfuzie.37 Dozele mari de gammaglobulină (400 până la 600 mg/kg/lună) sunt superioare în prevenirea infecţiilor în comparaţie cu dozele „convenţionale" de IgIV (100 până la 150 mg/kg), iar doza optimă ar trebui să se bazeze mai degrabă pe nivelul de prevenire a infecţiei cu IgG38, decât pe nivelul curent al infecţiei. infecţiile sinopulmonare trebuie tratate agresiv cu terapie antimicrobiană adecvată pentru a include acoperirea bacteriilor comune încapsulate, precum şi acoperirea agenţilor patogeni bacterieni atipici (Mycoplasma spp., Ureaplasma).40

O greşeală comună în gestionarea pacienţilor cu deficienţe profunde de anticorpi (de exemplu, XLA, CVID) este utilizarea inadecvată a testelor serologice în diagnosticul tulburărilor infecţioase. Cu excepţia deficienţei subclaselor IgA şi IgG, pacienţii cu deficit de anticorpi nu produc anticorpi specifici ca răspuns la antigenele exogene. Prin urmare, utilizarea studiilor de diagnosticare pentru a detecta anticorpi specifici împotriva agenţilor patogeni este nesigură şi, dacă este pozitivă, reflectă de obicei anticorpii prezenţi în IVIG utilizat pentru a trata astfel de pacienţi. În locul analizelor serologice, trebuie utilizate studii de diagnostic care detectează antigenele microbiene sau acizii nucleici (testele de reacţie în lanţ a polimerazei) de la agentul patogen.

IMUNODEFICIENŢA VARIABILĂ COMUNE

CVID, cunoscută şi sub numele de hipogamaglobulinemie dobândită, este o imunodeficienţă primară care afectează aproximativ 1:20.000 până la 1:50.000 de născuţi vii.41 CVID este un sindrom clinic care reprezintă o familie de tulburări care prezintă un fenotip comun. Deşi foarte variabil, debutul mediu al simptomelor la pacienţii cu CVID este în a treia decadă de viaţă. Rămâne o întârziere considerabilă, de până la 10 ani, între apariţia simptomelor şi diagnosticul CVID.8,42,43 Spre deosebire de XLA, anomaliile celulelor T sunt frecvente la pacienţii cu CVID şi contribuie la manifestările clinice mai proteice ale acestei boli.8 Diagnosticul de CVID trebuie luat în considerare la orice persoană mai în vârstă de 4 ani cu infecţii respiratorii confirmate cu două sau mai multe infecţii recidivante.

Etiologia în marea majoritate a cazurilor de CVID este necunoscută. Mutaţiile heterozigote ale genei care codifică TACI (un membru al familiei receptorului factorului de necroză tumorală [TNF] implicat în schimbarea izotipului în celulele B) se găsesc la aproximativ 5% până la 10% dintre pacienţi şi cresc semnificativ riscul de a dezvolta CVID, în timp ce mutaţiile bialelice duc întotdeauna la dezvoltarea CDV.44-47 CD81 şi BAFFR sunt alte cauze monogenice ale CVID la un procent mic de pacienţi.48-52 În mod colectiv, mutaţiile sau polimorfismele acestor gene reprezintă mai puţin de 10% până la 15% din toate cazurile de CVID.

Evaluarea de laborator a pacienţilor cu CVID demonstrează natura complexă a bolii.8 Diagnosticul definitiv al CVID necesită demonstrarea unui nivel seric scăzut de IgG (de obicei < 450 mg/dL), nivel seric scăzut de IgA şi/sau IgM, capacitatea redusă de a produce anticorpi specifici ca răspuns la imunizare sau infecţie şi excluderea altor deficienţe primare sau secundare de anticorpi. Numărul de celule B este variabil în CVID şi, dacă este redus, poate indica un prognostic prost.8 Analiza subgrupului de celule B prin citometrie în flux este valoroasă în prezicerea riscului de a dezvolta anumite complicaţii ale CVID. Numărul scăzut de celule B cu memorie comutată (CD27+, IgM-, IgD-) în sângele periferic se găseşte frecvent la pacienţii cu splenomegalie şi boală granulomatoasă sistemică care implică plămânii.53-56 Anomaliile celulelor T se găsesc la aproximativ 40% dintre pacienţi şi includ răspunsul anergie, celulelor T şi antimifogenă in vitro, antiproliferative şi pomfogenice in vitro.

Aproape toţi pacienţii prezintă infecţii recurente ale tractului respirator superior sau inferior, inclusiv bronşită, sinuzită, otită medie şi pneumonie. Patogenii obişnuiţi includ bacterii încapsulate (H. influenzae, S. pneumoniae) sau atipice (Mycoplasma spp.).8,40,57 Infecţiile pulmonare pot fi cauzate şi de baghete gram-negative, în special la pacienţii cu CVID de lungă durată sau cu imunitate celulară afectată. Infecţiile oportuniste se dezvoltă la mai puţin de 10% dintre pacienţi.39 Deoarece pacienţii cu CVID par a fi deosebit de susceptibili la infecţii cu bacterii atipice precum Mycoplasma spp. şi Ureaplasma spp., ar trebui utilizată terapia antimicrobiană a infecţiilor tractului respirator care este eficientă împotriva acestor organisme.40 În afară de infecţiile tractului respirator, au fost raportate şi infecţii articulare şi osoase datorate acestor organisme. Infecţiile tractului gastrointestinal cu agenţi patogeni similari celor întâlnite în XLA (Campylobacter jejuni, Salmonella spp., G. lamblia) sunt de asemenea frecvente.8 Prevalenţa hepatitei este crescută

în CVID (la ~ 12% dintre pacienţi). Prognosticul de la hepatita C este prost şi poate fi rapid progresiv la pacienţii cu CVID.

Mortalitatea CVID din cauza agenţilor patogeni infecţioşi comuni a scăzut odată cu utilizarea crescută a înlocuirii cu imunoglobuline în doze mari.5 Complicaţiile cum ar fi boala pulmonară cronică, bolile maligne, hepatice şi tractul gastrointestinal sunt acum cei mai frecventi factori de risc pentru mortalitatea precoce. În consecinţă, prevalenţa afecţiunilor autoimune, în special purpura trombocitopenică idiopatică (ITP) şi anemie hemolitică autoimună (AHA) este crescută.8,58 Corticosteroizii orali, utilizarea dozelor imunomodulatoare de IgIV (2 g/kg pe lună) şi rituximab au fost utilizaţi la pacienţii cu ITP şi AVID59.

Pacienţii cu CVID prezintă un risc ridicat de a dezvolta tumori maligne. În special, prevalenţa limfoamelor non-Hodgkin şi a carcinomului gastric este crescută în CVID şi reprezintă o cauză majoră de morbiditate şi mortalitate în această afecţiune.60 Examinarea periodică atentă a ganglionilor limfatici şi a splinei este importantă deoarece pacienţii cu CVID prezintă frecvent adenopatie şi splenomegalie care sunt de natură nemalignă. Utilizarea tomografiei computerizate (CT) abdominale periodice pentru a evalua dimensiunea splinei şi/sau prezenţa adenopatiei intraabdominale şi retroperitoneale, împreună cu evaluarea endoscopică superioară şi inferioară pentru simptomele gastrointestinale, poate fi de asemenea utilă.

Tulburările pulmonare asociate cu CVID sunt complexe şi o cauză majoră de mortalitate.61-65 Bronşiectazia este cea mai frecventă afecţiune pulmonară, observată la peste 20% dintre pacienţi. Nu este clar dacă terapia de substituţie cu gammaglobuline în doze mari poate preveni dezvoltarea bronşiectaziei la pacienţii cu CVID.43 Pe baza studiilor efectuate la pacienţii cu bronşiectazie fără imunodeficienţă, bronşiectazia la pacienţii cu CVID este gestionată cu abordări standard, inclusiv mobilizarea secreţiilor pulmonare prin utilizarea de medicamente precum hiperfitoterapie sau terapie hiperfito-chimică combinată. şi administrarea cronică de macrolide.66-68 Bronşiolita obliterantă care organizează pneumonia (denumită acum pneumonie organizatoare criptogenă) a fost de asemenea descrisă şi pare să răspundă la terapia cu corticosteroizi.69,70.

Boala pulmonară interstiţială difuză, inclusiv boala pulmonară granulomatoasă, pneumonia interstiţială limfocitară (LIP), bronşiolita foliculară şi pneumonia organizatorică criptogenă (bronşiolita obliterantă cu pneumonie organizatoare), se dezvoltă la aproximativ 10% până la 25% dintre pacienţii cu CVID; aceste boli pulmonare interstiţiale difuze sunt refractare la terapia cu IgIV.61,62-65,71 Prezenţa bolii pulmonare granulomatoase i-a determinat pe unii să creadă că aceasta reprezintă o formă de sarcoidoză.72 Trăsăturile comune împărtăşite cu sarcoidoza includ natura sistemică a bolii, prezenţa frecventă a adenopatiei mediastinale şi granulomatoase şi a altor organe nonca-se în plămâni. Cu toate acestea, acum pare probabil ca această tulburare pulmonară să reprezinte o entitate distinctă a bolii.61,65 Spre deosebire de sarcoidoză, atât modelele histopatologice granulomatoase, cât şi limfoproliferative (LIP, bronşiolita foliculară şi hiperplazia limfoidă) apar adesea împreună. Astfel, termenul de boală pulmonară interstiţială granulomatos-limfocitară (GLILD) a fost

utilizat acum pentru a caracteriza tulburarea pulmonară în CVID.51 În comparaţie cu sarcoidoza, GLILD prezintă o lipsă de remisiune spontană a bolii pulmonare; un răspuns slab la terapia cu corticosteroizi; panhipogammaglobulinemie cu un număr scăzut de celule B cu memorie comutată; o prevalenţă ridicată a bolilor autoimune, în special ITP; antecedente de infecţii recurente; şi zone mari de organizare a pneumoniei la biopsie.72a Pacienţii cu GLILD şi CVID au mai frecvent hepatosplenomegalie, au de obicei adenopatie difuză şi prezintă risc crescut de a dezvolta limfom non-Hodgkin.61,65 HRCT toracic este indicat în evaluarea pacienţilor cu GLILD şi demonstrează numeroase anormalităţi mediastinale, inclusiv adenopatii; sticlă şlefuită difuză, opacităţi nodulare; şi zonele de consolidare. Anomaliile parenchimatoase din GLILD sunt de obicei în zonele inferioare ale plămânilor, ceea ce contrastează şi cu sarcoidoza.73

Etiologia GLILD este necunoscută. Supraproducţia de TNF-a poate contribui la boala granulomatoasă la aceşti pacienţi.74 Rapoartele de caz au demonstrat că utilizarea antagoniştilor de TNF-a poate duce la regresia bolii granulomatoase la pacienţii cu CVID, dând un sprijin suplimentar acestei ipoteze. utilizarea de rituximab şi azatioprină a îmbunătăţit anomaliile radiografice şi funcţia pulmonară a pacienţilor cu CVID şi GLILD fără o incidenţă crescută a infecţiei.77 Această abordare, deşi promiţătoare, trebuie validată într-un studiu prospectiv controlat corespunzător.

Combinaţia de CVID în combinaţie cu un timom este cunoscută sub numele de sindromul Good.78,79 Dacă această tulburare este diferită de CVID sau reprezintă o altă manifestare a bolii nu este clar. Timomul nu este adesea evident pe radiografiile toracice de rutină. Evaluarea imună demonstrează frecvent un număr scăzut de celule T CD4 şi celule B. Tulburările autoimune şi infecţiile oportuniste par a fi mai frecvente la acest grup de pacienţi şi a fost descrisă şi panbronşiolita difuză.80 Se recomandă rezecţia timomului, deşi aceasta nu va rezolva imunodeficienţa sau autoimunitatea.78

Datorită complexităţii bolii pulmonare, pacienţii cu CVID ar trebui supuşi periodic radiografii toracice, teste complete ale funcţiei pulmonare şi scanări HRCT ale toracelui. În evaluarea diagnostică a pacienţilor cu GLILD sau alte forme de boală pulmonară interstiţială, este esenţial să se obţină suficient ţesut pentru a exclude diagnosticul de limfom sau pneumonie organizatorică criptogenă. Prin urmare, efectuăm biopsii pulmonare toracoscopice video asistate în evaluarea pacienţilor cu boală pulmonară interstiţială difuză şi CVID.77

DEFICIENTA DE ANTICORPI SPECIFICI

Deficienţa de anticorpi specifici (SAD) este o tulburare primară de deficit de anticorpi care se caracterizează prin niveluri normale de IgG, IgA şi IgM, dar o incapacitate de a produce anticorpi specifici, cel mai frecvent ca răspuns la antigenele PS, cum ar fi Pneumovax.81,82. Diagnosticul SAD se face prin măsurarea absenţei răspunsurilor anticorpilor specifici după imunizarea cu vaccinuri PS, cel mai frecvent vaccinul pneumococic neconjugat. Imunitatea celulară este normală în această tulburare. Tratamentul iniţial al SAD este similar cu deficitul

de IgA; cu toate acestea, IgIV poate fi indicată la pacienţii cu SAD care au infecţii sinopulmonare recalcitrante şi nu au un tratament mai conservator.

DEFICIENTA DE SUBCLASSA DE IMUNOGLOBULINĂ G

Deficienţa subclaselor de IgG este definită de nivelurile normale de IgG serice totale cu un nivel scăzut de una sau mai multe subclase de IgG. Există patru izotipuri de IgG la om: IgG1, IgG2, IgG3 şi IgG4. Subclasa predominantă este IgG1, reprezentând mai mult de 60% din totalul IgG. La unii pacienţi evaluaţi pentru infecţii sinopulmonare recurente, se găsesc niveluri scăzute ale uneia dintre subclasele de IgG. Cu toate acestea, semnificaţia anormalităţii subclasei IgG este neclară.83,84 Unii cred că deficienţele izolate ale subclasei IgG predispun pacienţii la infecţii sinopulmonare recurente. În contrast, deficienţele subclaselor IgG, inclusiv deleţiile genetice ale locilor subclaselor IgG, sunt bine documentate la indivizii sănătoşi.85 Deoarece semnificaţia clinică a deficienţelor subclaselor IgG izolate este neclară, măsurarea subclaselor IgG nu este justificată în evaluarea iniţială a pacienţilor cu infecţii sinopulmonare recurente. La pacienţii cu deficit izolat de subclasă de IgG şi infecţii recurente, decizia de a utiliza IgIV trebuie să se bazeze pe răspunsurile anticorpilor după vaccinare.

SINDROMUL LIMFOPROLIFERATIV LEGAT X

Sindromul limfoproliferativ legat de X (XLP), sau boala Duncan, este o imunodeficienţă primară rară, caracterizată printr-o sensibilitate extremă la infecţia cu virusul Epstein-Barr (EBV). Aproximativ 80% din XLP (XLP-1) este cauzată de mutaţii în gena proteinei adaptoare SH2D1A (cunoscută şi sub numele de SAP, gena pentru proteina asociată slam).86,87 Proteina adaptor SH2D1A afectează mai multe căi de semnalizare intracelulară în mai multe subpopulaţii diferite de limfocite, inclusiv celulele T, proprietăţile celulelor B şi complexele NK anomalii imunologice observate la aceşti pacienţi. Mutaţiile genei X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP) reprezintă restul pacienţilor cu XLP (XLP-2), ceea ce are ca rezultat apoptoza prematură a limfocitelor ca răspuns la o varietate de stimuli.87 Pacienţii cu XLP au o predispoziţie unică la infecţia cu EBV, infecţie care declanşează imunodeficienţa majoră a cazurilor. Aproximativ 60% dintre pacienţii cu XLP prezintă o infecţie copleşitoare cu EBV care duce la limfohistiocitoză hemofagocitară. Prin urmare, diagnosticul de XLP trebuie luat în considerare la bărbaţii cu infecţii fulminante cu EBV. Fenotipurile clinice ale XLP-1 şi XLP-2 se suprapun, cu excepţia faptului că limfomul este observat numai în XLP-1 şi splenomegalia este frecvent prima manifestare clinică în XLP-2.88,89 Limfoamele sau hipogamaglobulinemia se dezvoltă în urma infecţiei cu EBV la aproximativ 30% dintre pacienţii cu XLP-1. Singura terapie definitivă pentru XLP este HSCT,90,91, deşi IVIG este frecvent utilizată în efortul de a preveni infecţiile.

SINDROMUL DE HIPERIMUNOGLOBULINĂ M

Sindromul hiper-IgM (HIGM) este un termen descriptiv care reflectă o anomalie comună de laborator (nivel ridicat de IgM seric cu niveluri scăzute de IgA şi IgG serice) găsită în mai multe tipuri diferite de imunodeficienţe (Tabelul 92-5). În ciuda numelui, niveluri ridicate de

IgM se găsesc în mod inconsecvent în toate formele de sindrom hiper-IgM.92,93 În plus, mulţi cred că gruparea acestor imunodeficienţe distincte împreună, dintre care unele sunt anomalii intrinseci ale celulelor B, în timp ce altele sunt imunodeficienţe complexe combinate celulare şi umorale, duce la confuzie fundamentală şi este fundamental defectuoasă a diagnosticului. Cu toate acestea, clasificarea rămâne utilizată pe scară largă în ciuda dezavantajelor evidente. Deşi grupăm HIGM sub „deficienţe predominant de anticorpi", numai mutaţiile în citidin deaminaza indusă de activare (AICDA)94 sau uracil nucleotide glicozilaza (UNG)95 duc la imunodeficienţe primare care se datorează în mare parte deficienţei de anticorpi. Celelalte forme de HIGM sunt imunodeficienţe celulare şi umorale complexe.

SINDROMUL HIPER-IGM LEGAT X

Forma clasică, legată de X a HIGM (XHIGM), care reprezintă aproximativ două treimi din cazuri, se datorează unei mutaţii în gena ligandului CD40 (CD40LG).92,96 CD40L este exprimat inductibil pe celulele T CD4 activate şi interacţionează cu CD40,

AICDA, citidin deaminaza indusă de activare; AR, autosomal recesiv; Ig, imunoglobulina; UNG, uracil nucleotidă glicozilază; vezi textul pentru alte abrevieri.

care se exprimă pe suprafaţa celulelor B. Interacţiunea CD40 pe celulele B cu CD40L pe celulele T activate în combinaţie cu citokine specifice (IL-4) este necesară pentru schimbarea clasei de imunoglobuline. În consecinţă, mutaţiile în CD40LG (sau CD40) au ca rezultat un eşec la schimbarea clasei, ceea ce duce la producerea defectuoasă a izotipurilor de imunoglobuline ulterioare (IgG, IgA, imunoglobulinei E [IgE]) şi la persistenţa IgM. CD40 este, de asemenea, exprimat pe monocite şi celule dendritice. Lipsa interacţiunii celulelor T CD40L cu CD40 pe monocite şi celulele dendritice contribuie, de asemenea, la imunitatea celulară defectuoasă.97 Mutaţiile din gena CD40 sunt o cauză rară a HIGM cu un fenotip clinic similar cu cel al XHIGM. Nivelurile serice ale IgG sunt constant scăzute, iar nivelurile serice ale IgA sunt reduse la majoritatea pacienţilor. Cu toate acestea, nivelurile serice de IgM sunt inconsecvent ridicate la aproximativ 50% dintre pacienţi.92 Răspunsurile anticorpilor la imunizare arată un răspuns IgM slab, fără dezvoltarea răspunsurilor specifice IgG sau IgA şi absenţa memoriei imunologice. Numărul de celule B cu memorie comutată (CD27+, IgD-, IgM-) este extrem de scăzut. Neutropenia se găseşte la aproximativ 50% dintre pacienţi şi poate răspunde la tratamentul cu factor de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF).

Pacienţii cu XHIGM au infecţii recurente care încep devreme în viaţă. Mai mult de jumătate dintre pacienţii cu XHIGM sunt diagnosticaţi până la vârsta de 1 şi aproape toţi până la vârsta de 4 ani. Pneumonia, cauzată frecvent de infecţia cu P jirovecii, este frecventă, întâlnită la până la 80% dintre pacienţi. Sinuzita, otita medie şi alte infecţii ale tractului respirator sunt frecvente. Diareea intratabilă, uneori din cauza infecţiei cu Cryptosporidium sau mai frecvent idiopatică, se dezvoltă la aproape o treime dintre pacienţi. Infecţia cu Cryptosporidium este, de asemenea, o cauză majoră a colangitei sclerozante la aceşti pacienţi. Infecţia sistemului nervos central (encefalită, meningită), cauzată frecvent de infecţia cu echovirus, este o cauză majoră de morbiditate şi mortalitate. Tratamentul XHIGM

include IgIV, profilaxia împotriva P jirovecii, G-CSF pentru neutropenie şi luarea în considerare pentru HSCT.98

Mutaţii ale modificatorului esenţial NF-kB

Mutaţiile hipomorfe din gena modificatorului esenţial NF-kB (NEMO), o genă legată de X, provoacă o imunodeficienţă caracterizată prin infecţii piogene recurente, susceptibilitate crescută la infecţii micobacteriene şi anomalii variabile ale celulelor B şi celulelor T. IKK este responsabil pentru fosforilarea inhibitorului NF-kB (IKB), eliberând astfel NF-kB şi permiţând translocarea sa nucleară. Manifestările imunologice şi clinice proteice datorate mutaţiilor în NEMO reflectă importanţa NF-kB în multiple procese biologice. Aproximativ 80% dintre pacienţii cu mutaţii în NEMO prezintă displazie ectodermică (dinţi anormali, scăderea numărului de glande sudoripare, păr fin, boss frontal). Displazia ectodermică la aceşti pacienţi se datorează incapacităţii receptorului ectodisplazinei A de a induce activarea NF-kB. Susceptibilitatea la infecţia micobacteriană se datorează probabil incapacităţii ligării CD40 de a activa calea NF-kB, ceea ce duce la o producţie deficitară de IL-12 de către monocite şi celulele dendritice şi producţie deficitară de interferon (IFN)-y de către celulele T şi celulele NK.101. De exemplu, hipogammaglobulinemia sau scăderea răspunsurilor specifice la vaccinare se găsesc la aproximativ 60% dintre pacienţi şi un nivel seric ridicat de IgM la doar 15% dintre pacienţi. Funcţia celulelor NK a fost raportată a fi anormală la toţi pacienţii cu mutaţii în NEMO şi poate fi un test de screening adjuvant rezonabil pentru această tulburare.100,102.

Pacienţii cu mutaţii NEMO au infecţii severe care, de obicei, încep devreme în viaţă. Locurile comune de infecţie includ plămânul, sinusurile, urechea medie, pielea şi ţesuturile profunde (abcese), sângele (septicemia), tractul gastrointestinal şi sistemul nervos central. Infecţiile piogene, cauzate frecvent de Staphylococcus aureus, S. pneumoniae şi H. influenzae, sunt observate la aproape 90% dintre pacienţi. Infectiile micobacteriene (pneumonie, celulita, limfadenita, osteomielita) sunt observate la peste 40% dintre pacienti si sunt de obicei cauzate de Mycobacterium avium-intracellulare. La aproximativ 20% dintre pacienţi se dezvoltă infecţii virale severe (encefalită, gastroenterită, viremie). Herpesvirusurile (virusul herpes simplex, CMV) şi adenovirusurile sunt cei mai frecventi agenţi patogeni virali. La 10% dintre pacienţi se dezvoltă infecţii oportuniste datorate P. jirovecii sau ciuperci. Boala autoimună – în special colita inflamatorie – afectează aproximativ 20% dintre pacienţi şi poate duce la diaree intratabilă. Tratamentul pacienţilor cu mutaţie NEMO include frecvent gammaglobuline de substituţie şi profilaxie antimicrobiană (Pneumocystis, micobacterii). HSCT a avut succes variabil în tratarea acestei tulburări.103

Mutaţii în AICDA sau UNG

Mutaţiile în AICDA94 sau UNG95 sunt cauze ale formelor AR de hiper-IgM. AICDA şi UNG sunt esenţiale pentru recombinarea cu schimbarea clasei.104 Prin urmare, mutaţiile în AICDA sau UNG au ca rezultat niveluri serice ridicate de IgM, cu niveluri serice scăzute de IgG şi IgA. Pacienţii cu mutaţii fie în AICDA, fie în UNG au un fenotip clinic similar, cu imunitatea umorală afectată şi imunitate celulară intactă,105 rezultând infecţii recurente

ale tractului respirator superior şi inferior şi infecţii ale tractului gastrointestinal. Limfadenopatia este frecventă, iar autoimunitatea (AHA şi ITP) se dezvoltă la aproximativ 20% dintre pacienţi.

IMUNODEFICIENȚE COMBINATE SAU IMUNODEFICIENȚE SINDROMICE

deficit de gata-2

O deficienţă moştenită autozomal dominantă în GATA2 stă la baza unei imunodeficienţe combinate unice.106-112,112a Această tulburare rară este cunoscută şi sub denumirea de „deficit de celule dendritice, monocite, celule B şi NK", mielodisplazie familială/leucemie cu limfedem sau complex monopenia M. avium.

După cum ilustrează numeroasele nume, manifestările clinice, care de obicei se prezintă în adolescenţă sau la vârsta adultă, sunt diverse. Caracteristicile imunologice includ o pierdere de celule dendritice, monocite, celule NK şi celule B. Pacienţii pot dezvolta proteinoză alveolară pulmonară care nu este asociată cu anticorpi antigranulocite-macrofag (GM)-CSF. Infecţiile oportuniste cu micobacterii netuberculoase (NTM), de obicei complexul M. avium, sunt frecvente. Infecţia cu papilomavirusuri umane duce la negi şi creşterea carcinoamelor in situ şi a carcinomului cervical. Măduva osoasă prezintă de obicei anomalii citogene, fibroză, displazie de megacariocite şi citopenii; se poate dezvolta leucemie. Monocitopenia poate preceda manifestările clinice de ani de zile. HSCT este singurul remediu cunoscut pentru tulburare.113

SINDROMUL DIGEORGE

Sindromul DiGeorge (DGS), cunoscut şi sub denumirea de sindrom de deleţie 22q11.2 sau sindrom velocardiofacial, este una dintre cele mai frecvente imunodeficienţe primare, întâlnită la aproximativ 1 din 3000 de născuţi vii. Marea majoritate a pacienţilor cu DGS prezintă deleţie hemizigotă de diferite grade în cromozomul 22q11.2, cu cazuri rare datorate ştergerii 10p13. Baza moleculară pentru multe dintre manifestările clinice ale DGS pare să fie deleţii sau mutaţii în TBX1, un factor de transcripţie T-box important în dezvoltarea embrionară.114 Se crede, de asemenea, că genele de bază contribuie la fenotipul în DGS deoarece pacienţii cu deleţii identice ale 22q11.2 pot avea fenotipuri clinice semnificativ diferite. Pacienţii cu DGS prezintă o facies caracteristică care include hipertelorism (distaţie largă a ochilor), nas de şa, philtrum scurtat şi urechi cu aşezare scăzută.115 Alte trăsături comune ale DGS includ hipoplazia timusului şi a glandelor paratiroide, imunodeficienţa, autoimunitatea, anomaliile cardiace, întârzierea vitezei, întârzierea dezvoltării, întârzierea vitezei şi a glandelor paratiroide. şi probleme comportamentale şi psihiatrice. Aproape 90% dintre sugarii diagnosticaţi cu DGS au anomalii cardiace, iar screening-ul pentru DGS ar trebui luat în considerare la un sugar cu orice formă de boală cardiacă congenitală, în special pentru acele forme asociate cu DGS, cum ar fi arcul aortic întrerupt, trunchiul arterios, tetralogia Fallot şi arcul aortic anormal, cu sau fără defect de sept ventral41,15.

Imunodeficienţa asociată cu DGS este foarte variabilă şi se corelează cu gradul de hipoplazie timică.115-117 Pacienţii cu DGS complet, cuprinzând mai puţin de 0,5% din numărul total

de pacienţi cu DGS, au o deficienţă profundă a celulelor T şi a funcţiei celulelor T care necesită transplant timic. Pacienţii cu DGS parţial au, în general, o imunodeficienţă variabilă, care nu pune viaţa în pericol. Pacienţii cu DGS parţial pot avea un număr moderat redus de celule T, iar defectele celulelor T la aceşti pacienţi sunt de obicei uşoare, cu o evaluare relativ normală in vitro şi in vivo (adică, teste cutanate de hipersensibilitate de tip întârziat) a funcţiei celulelor T. Funcţia timică intactă este esenţială pentru ştergerea celulelor T autoreactive. În consecinţă, pacienţii cu DGS au o prevalenţă crescută a tulburărilor autoimune. Aproximativ 10% dintre pacienţii cu DGS au boli autoimune. Artrita juvenilă, anemia hemolitică autoimună şi trombocitopenia imună sunt cele mai frecvente boli autoimune în DGS. Studiile funcţiei umorale au dat rezultate contradictorii. Anomaliile imunităţii umorale care necesită terapie de substituţie cu imunoglobuline sunt scăzute la pacienţii cu DGS.119

Majoritatea pacienţilor cu DGS tolerează vaccinurile cu virus viu fără complicaţii, dar înainte de administrare trebuie efectuată o evaluare a funcţiei imune umorale şi celulare. Complicaţiile infecţioase ale DGS parţial includ de obicei infecţii sinopulmonare recurente şi otita medie. Anomaliile structurale ale palatului pot contribui la boala recurentă a sinusurilor la aceşti pacienţi. Infecţiile oportuniste sunt rare în DGS parţial, deşi se observă afte bucală şi esofagiană. Pacienţii cu DGS complet sunt foarte sensibili la infecţia cu agenţi patogeni oportunişti, reflectând imunodeficienţa celulară mult mai severă. La aceşti pacienţi, vaccinurile cu virus viu atenuat trebuie evitate şi sângele iradiat şi produsele din sânge trebuie utilizate pentru a evita boala grefă contra gazdă.

SINDROMUL WISKOTT-ALDRICH

Sindromul Wiskott-Aldrich (WAS) este o afecţiune legată de X caracterizată prin infecţii recurente, boală eczematoasă a pielii şi trombocitopenie datorită unei mutaţii a genei proteinei WAS (WASp).120 Funcţia WASp este complexă, dar, prin interacţiunea sa cu o varietate de molecule adaptoare şi integrarea kinasicelor plasmatice, este implicată în semnalul WASp. reorganizarea citoscheletului de actină. În consecinţă, funcţia WASp este critică în formarea sinapselor imunologice (adică, interfaţa moleculară dintre limfocite şi celulele ţintă sau celulele prezentatoare de antigen), motilitatea celulară, traficul celular şi protecţia împotriva autoimunităţii.121 Mutaţiile în gena pentru WASp provoacă patru boli distincte: (1) WAS clasic; (2) trombocitopenie legată de X; (3) trombocitopenie intermitentă; şi (4) neutropenie congenitală legată de X fără alte caracteristici ale WAS.122 Limităm această secţiune la WAS clasic.

Evaluarea de laborator a pacienţilor cu WAS demonstrează de obicei niveluri crescute de IgE şi IgA serice cu un nivel scăzut de IgM şi un nivel normal de IgG. În ciuda nivelurilor normale de IgG seric, răspunsurile anticorpilor în urma imunizării la antigenele PS sunt afectate în mod constant.123 Funcţia celulelor T şi a celulelor NK este frecvent anormală, ducând la o imunodeficienţă combinată parţială.124 Scăderea numărului de trombocite, funcţia trombocitară şi dimensiunea trombocitelor sunt semne distinctive ale tulburării dezezitate şi conduc la dezordine.

Expresia clinică a WAS include episoade de sângerare prelungite care încep în copilărie, infecţii piogene recurente, autoimunitate, dermatită eczematoasă şi o prevalenţă crescută a limfoamelor legate de EBV. Infecţiile respiratorii superioare şi inferioare datorate organismelor încapsulate (S. pneumoniae şi H. influenzae) sunt frecvente şi reflectă incapacitatea pacienţilor cu WAS de a produce anticorpi specifici pentru antigenele PS.123 Sunt frecvente şi infecţiile pulmonare cu agenţi patogeni oportunişti (P jirovecii, herpesvirusuri). Infecţia şi hemoragia sunt cauze frecvente de deces. Tratamentul WAS include tratamentul agresiv al infecţiilor intercurente şi administrarea de IgIV.123 Trombocitopenia răspunde de obicei la splenectomie. HSCT este tratamentul de elecţie pentru WAS, cu rate de supravieţuire pe termen lung de peste 70%.121 Recent, terapia genică folosind un vector lentiviral a tratat cu succes trei pacienţi cu WAS.25

ATAXIA-TELANGIECTASIA

Ataxia-telangiectazia (AT) este o tulburare AR datorată unei mutaţii a genei ATM, care este implicată în repararea rupurilor ADN-ului.125,126 Manifestările clinice ale AT includ disfuncţia neurologică (ataxie cerebeloasă, apraxie oculomotoră, întârzierea dezvoltării motorii), telangiectazii şi imunodeficienţă. Niveluri crescute de antigen carcinoembrionar şi alfa-fetoproteină sunt prezente la aproape toţi pacienţii cu AT. Mutaţia în gena ATM cu o radiosensibilitate crescută însoţită duce la creşterea prevalenţei malignelor, cum ar fi limfoamele şi tumorile epiteliale.125,126 Imunoglobulinele serice sunt de obicei normale în AT, dar deficitul selectiv de IgA cu răspunsuri afectate la antigenele polizaharide este frecvent. Pacienţii cu AT dezvoltă infecţii sinopulmonare recurente fie din cauza imunodeficienţei, fie din cauza unei disfuncţii de deglutiţie, de obicei în copilărie sau copilărie timpurie. Boala pulmonară interstiţială (BPI) se dezvoltă la aproximativ 20% dintre pacienţii cu AT. Tratamentul optim al ILD nu este cunoscut, deşi corticosteroizii au fost utilizaţi cu oarecare succes.127 Nu există un tratament definitiv al AT. Înlocuirea anticorpilor a fost utilizată la pacienţi pentru a preveni complicaţiile infecţioase ale AT.

SINDROMUL DE HIPERIMUNOGLOBULINĂ E

Sindromul hiper-IgE (HIES), cunoscut şi sub denumirea de sindrom Job, este un sindrom caracterizat prin infecţii recurente ale pielii şi plămânilor, eczeme severe şi niveluri crescute de IgE serice. Există două forme de HIES. Cea mai comună formă autozomal dominantă (AD) a HIES (HIES tip 1) este cauzată de mutaţii în gena care codifică transductorul de semnal al factorului de transcripţie şi activatorul transcripţiei-3 (STAT-3) şi are caracteristici extraimunologice (tulburări ale ţesutului conjunctiv, anomalii ale scheletului) care nu sunt prezente în forma AR (HIES tip 2)128. infecţii (HPV, Molluscum contagiosum) şi complicaţii neurologice şi nu are faciesul caracteristic prezent în forma AD a HIES.128,129 Majoritatea formelor AR de HIES s-au dovedit a fi cauzate de mutaţii şi deleţii mari ale genei care codifică pentru dedicatorul citokinezei 8 (DOCK8), o proteină implicată în această semnalizare intracelulară. forma de HIES.

Caracteristicile clinice ale HIES includ apariţia eczemei moderate până la severe şi a foliculitei pustuloase eozinofile în copilăria timpurie, infecţii ale pielii (abcese), candidoză

mucocutanată şi pneumonii recurente cu pneumatocel. Se crede că pneumatocelul se dezvoltă ca o consecinţă a vindecării dezordonate după infecţia primară a plămânilor. Agentii patogeni primari comuni in sindromul HIES includ S. aureus, S. pneumoniae, H. influenzae si Candida albicans.

Infecţia secundară a pneumatocelului cu Aspergillus spp. sau Pseudomonas aeruginosa duce adesea la invazia vasculară pulmonară care duce la hemoragie pulmonară sau infecţie a sistemului nervos central, care sunt cauze majore de deces.132 Semnele şi simptomele infecţiei grave sunt frecvent absente la pacienţii cu HIES. Abcesele se pot dezvolta fără semne de inflamaţie externă (abces rece) sau pneumonia poate fi prezentă cu simptome clinice limitate. Fistulele bronhopulmonare care conduc la empiem se formează frecvent în urma intervenţiilor chirurgicale pulmonare efectuate pentru gestionarea complicaţiilor HIES.133

Mai multe caracteristici nonimunologice ale HIES ajută la diagnosticarea precoce a acestei boli. Pacienţii cu HIES au un facies caracteristic (trăsături faciale grosiere cu mandibula şi frunte protuberante, hipertelorism şi vârful nazal lat şi cărnos); dinţii primari reţinuţi; osteopenie severă cu fracturi în urma unui traumatism minim; scolioza; şi articulaţiile hiperextensibile.134 Mai recent, s-a descoperit că pacienţii cu HIES au tendinţa de a dezvolta anevrisme, în special anevrisme ale arterelor coronare.135 Semnificaţia clinică a anevrismelor şi managementul adecvat sunt necunoscute în acest moment.

Diagnosticul de HIES nu poate fi pus prin teste de rutină ale funcţiei imunologice. Anomaliile tipice în evaluarea de laborator a pacienţilor cu HIES includ o creştere a IgE (>2000 UI/mL) şi eozinofilia. Aceste anomalii de laborator nu sunt patognomice ale HIES şi pot fi prezente la pacienţii cu dermatită atopică severă. Nivelurile crescute de IgE serice pot scădea odată cu vârsta, iar un nivel normal de IgE nu exclude diagnosticul de HIES.

O înțelegere a patogenezei moleculare a HIES a fost semnificativ avansată odată cu descoperirea că mutaţiile genei STAT3 sunt cauza acestei tulburări. Gena STAT3 codifică un factor de transcripţie care este esențial pentru activităţile biologice ale numeroaselor citokine, inclusiv IL-6 şi IL-10.136 Absenţa efectelor antiinflamatorii ale IL-10 contribuie probabil la răspunsul inflamator dereglat observat la pacienţii cu HIES.137 IL-6 este necesară pentru geneza celulelor CD4+ şi, prin urmare, există deficienţă a celulelor umane. Celulele Th17 din HIES.138 Celulele Th17 sunt importante în apărarea împotriva bacteriilor şi ciupercilor extracelulare.139

Tratamentul HIES se concentrează pe prevenirea şi tratamentul prompt al infecţiei. Profilaxia antimicrobiană este adesea administrată pentru a preveni infecţia cu S. aureus. Rolul profilaxiei antifungice este necunoscut. Îngrijirea optimă a pielii, inclusiv utilizarea băilor de înălbitor, a corticosteroizilor topici şi a măsurilor de hidratare pentru eczeme, este esenţială. IgIV sau IFN-y pot beneficia de unii pacienţi.140 Spre deosebire de AD-HIES, HSCT a fost utilizat cu succes pentru a trata AR-HIES din cauza deficienţei DOCK8.141,142.

TULBURĂRI CELULELE FAGOCITICE

Defectele fagocitare pot fi iniţial clasificate în funcţie de faptul dacă anomaliile sunt intrinseci sau extrinseci fagocitului. Defectele intrinseci ale fagocitelor includ defecte de aderenţă, chemotaxie, semnalizare sau ucidere. Defecte extrinseci există atunci când funcţia celulelor fagocitare este normală, dar componentele auxiliare necesare pentru o funcţie fagocitară optimă sunt absente, cum ar fi imunoglobulinele sau complementul.

Există mai multe indicaţii clinice pentru evaluarea anomaliilor fagocitare, inclusiv neutropenia sau lipsa neutrofiliei cu infecţie semnificativă, infecţii cu agenţi patogeni neobişnuiţi sau oportunişti (de exemplu, ciuperci precum Aspergillus sau Nocardia; bacterii precum Serratia marcescens sau Burkholderia cepacia); locuri neobişnuite de infecţie (de exemplu, osteomielita recurentă, abcese la creier, plămâni sau ficat); infecţii bacteriene sistemice; infecţii recurente ale pielii sau ale căilor respiratorii superioare sau inferioare; si abcese reci. În afară de infecţie, pacienţii cu defecte fagocitare pot avea răspunsuri inflamatorii cronice în curs de desfăşurare

DEFECTE FAGOCITICE: APOPTOZA CREŞTEA A NEUTROFILELOR

Neutropenie ciclică şi agranulocitoză congenitală (sindrom Kostmann)

Neutropenia ciclică este o tulburare autozomal dominantă datorată unei mutaţii a genei pentru elastaza-2 neutrofilă (ELA2). Se crede că mutaţiile ELA2 induc apoptoza prematură a precursorilor neutrofilelor prin inducerea răspunsului proteic desfăşurat.143 În neutropenia ciclică există o fluctuaţie regulată, de 21 de zile, a neutrofilelor şi a altor componente ale sângelui (trombocite, monocite, reticulocite).143,144. bacterii piogene şi agenţi patogeni oportunişti. Diagnosticul de neutropenie ciclică trebuie suspectat atunci când hematopoieza ciclică şi neutropenia coincid cu infecţii recurente. Pentru a documenta infecţia concomitentă cu neutropenie, trebuie efectuate hemograme complete în serie (de două până la trei ori pe săptămână) timp de cel puţin 6 săptămâni. Majoritatea cazurilor de agranulocitoză congenitală autosomal recesiv (sindrom Kostmann) se datorează mutaţiilor genei pentru HAX1, o proteină mitocondrială despre care se crede că protejează celulele mieloide împotriva apoptozei.145 Alte cauze ale neutropeniei congenitale includ mutaţii în WASp, GFI şi G6PC3.146.

Manifestările clinice ale agranulocitozei congenitale încep de obicei în copilăria timpurie cu infecţii care pun viaţa în pericol, cum ar fi celulita, meningita, abcesele perirectale sau sepsisul. Manifestările clinice ale agranulocitozei congenitale sunt mai severe decât cele ale neutropeniei ciclice. Utilizarea G-CSF este indicată în neutropenia ciclică şi agranulocitoza congenitală; va creşte numărul de neutrofile şi va reduce infecţia la marea majoritate a pacienţilor cu aceste tulburări.147 La pacienţii cu neutropenie severă care nu răspund la G-CSF, trebuie efectuată HSCT.148

Scăderea aderenţei/chimiotaxiei

Deficienţa de aderenţă a leucocitelor tipurile I-III

Afluxul de leucocite în general şi de neutrofile în special către locurile de infecţie este un proces complex care implică producerea şi eliberarea de neutrofile din măduva osoasă, activarea neutrofilelor de către factori chemotactici cu aderenţa ulterioară a neutrofilelor la endoteliu şi, în final, transmigrarea neutrofilelor prin venulele postcapillare ale endoteliului. Primul pas în ieşirea neutrofilelor din circulaţie către locurile de infecţie este mediat de aderenţa de rulare (laxă) a neutrofilelor la endoteliu, mediată predominant de CD15 (sialil Lewisx) pe neutrofil şi contraliganzii săi (E-selectin, P-selectin) pe endoteliu. Următoarea etapă de aderenţă, care are o afinitate mai mare, este mediată predominant de interacţiunea antigenului asociat funcţiei leucocitelor integrinei (LFA-1; CD11a/CD18) pe leucocit cu molecula sa de adeziune intracelulară contra-ligandului-1 pe endoteliu. Integrinele sunt compuse din două subunităţi (a, P), care sunt asociate necovalent. Lanţul P comun al CD18 se asociază cu CD11a (LFA-1), CD11b (Mac-1 sau CR3), CD11c (gp150/95) şi CD11d, care sunt exprimate pe o varietate de leucocite. Prin urmare, mutaţiile în CD18 reduc expresia CD11a/CD18, CD11b/CD18 şi CD11c/CD18, ducând la defecte ale aderenţei endoteliale a tuturor leucocitelor. Expresia defectuoasă a CD18 şi CD15 duce la imunodeficienţe primare de aderenţă a leucocitelor de tip I (LAD-I) şi respectiv LAD de tip II (LAD-II). reglează funcţia integrinei.151-153

LAD-I este împărţit în două mari categorii, pe baza faptului că deficienţa de LFA-1 este severă (<0,5% din nivelurile normale) sau moderată (5% până la 10% din nivelurile normale).154 Pacienţii cu o deficienţă completă a expresiei LFA-1 sunt adesea prezente în perioada neonatală cu separarea întârziată a cordonului ombilical, infecţiei şi cordonului ombilical. infecţii severe ale pielii, gingiilor şi ale tractului gastro-intestinal şi ale căilor respiratorii superioare şi inferioare. Deficienţele moderate ale LFA-1 au ca rezultat un fenotip mai uşor care poate contribui la întârzierea diagnosticului. Pacienţii cu LAD-I prezintă neutrofilie, chiar şi în absenţa infecţiei sistemice, din cauza incapacităţii leucocitelor de a adera la endoteliu. Diagnosticul definitiv al deficienţei LAD-I se face prin demonstrarea unor niveluri extrem de scăzute de LFA-1 pe neutrofile prin citometrie în flux. Tratamentul LAD-I include utilizarea agresivă a antimicrobienelor în tratamentul infecţiei. HSCT este singurul tratament definitiv pentru pacienţii cu deficienţe severe de LFA-1.149,155 Deficienţele moderate de LFA-1 se pot îmbunătăţi cu terapia IFN-y recombinată şi profilaxia antimicrobiană cronică.

LAD-II este o tulburare extrem de rară caracterizată prin întârziere în dezvoltare, retard mental şi infecţie recurentă similară cu LAD-I. O mutaţie a transportorului GDP-fucozil duce la absenţa CD15 pe leucocite şi la exprimarea fenotipului sanguin Bombay (hh).156 Administrarea orală de fucoză poate induce expresia CD15, ducând la îmbunătăţirea anomaliilor sistemului nervos central şi la scăderea infecţiei.157 infecţii şi eşecul de a forma puroi în ciuda unei leucocitoze marcate.151-153

Boala cronică granulomatoasă

CGD este o imunodeficienţă rară (1 din 1 milion de născuţi vii) datorată mutaţiei uneia dintre cele patru subunităţi ale sistemului fagocitar NADPH oxidază (PHOX). Funcţia NADPH oxidazei este de a transfera un electron la oxigenul molecular, ducând la formarea

superoxidului.158-160 Aproximativ două treimi din cazurile de CGD sunt legate de X datorită unei mutaţii în subunitatea g91phox a NADPH oxidazei. Mutaţiile celorlalte subunităţi ale NADPH oxidazei (p22, p47, p67) sunt moştenite într-un model autosomal recesiv şi reprezintă restul cazurilor.

Manifestările clinice ale CGD încep de obicei devreme în viaţă (vârsta medie de debut, 4,4 ani), dar pot să nu se manifeste până la vârsta adultă. CGD se caracterizează prin infecţii recurente cu organisme catalaze pozitive (Aspergillus spp., S. aureus, B. cepacia şi altele). Funcţia NADPH oxidază reziduală, care este mai frecventă în formele autosomal recesive de CGD, duce la un fenotip mai blând, supravieţuire îmbunătăţită şi debutul întârziat al bolii.161,162 Pneumoniile şi infecţiile cutanate sunt cele mai frecvente infecţii, dar osteomielita, abcesele hepatice, limfadenita şi infecţiile cu aerosol sunt bine frecventate63. expunerea la praful organic poate duce la pneumonie fungică fulminantă numită „pneumonită de mulci" şi poate fi manifestarea prezentă a CGD, în special formele autosomale recesive ale CGD. anomaliile includ zone de consolidare şi opacităţi nodulare, ambele asociate fie cu infecţie, fie cu inflamaţie granulomatoasă.169 Aspergiloza invazivă este cea mai frecventă cauză primară de deces. Bolile autoimune par să fie crescute în CGD, iar purtătorii de CGD X-linked sunt expuşi unui risc crescut de lupus discoid şi fotosensibilitate.170 După cum sa discutat anterior, diagnosticul de CGD se face cu uşurinţă prin utilizarea fie a testului NBT, fie a DHR pentru funcţia fagocitară.

În afară de complicaţiile infecţioase, inflamaţia dezordonată şi vindecarea rănilor sunt manifestări distinctive ale bolii.166 Formarea granulomului inflamator poate duce la obstrucţia tractului urinar sau gastrointestinal, care sunt tratate cu corticosteroizi sistemici. Ţesutul de granulaţie exuberant duce la vindecarea dezordonată a rănilor, inclusiv dehiscenţa plăgii în urma procedurilor chirurgicale. Baza moleculară pentru răspunsul inflamator dezordonat care este caracteristic CGD este complexă. Comparaţia exprimării genelor globale a neutrofilelor CGD normale şi legate de X indică faptul că neutrofilele CGD supraproduc constitutiv mediatori proinflamatori şi prezintă apoptoză defectuoasă a neutrofilelor din cauza supraproducţiei proteinei anti-apoptotice Bcl-xl. de a recunoaşte şi de a curăţa celulele apoptotice.172 În consecinţă, există o întârziere în îndepărtarea neutrofilelor apoptotice CGD de către macrofage.173 Deficienţa în captarea celulelor apoptotice poate duce, de asemenea, la scăderea producţiei de mediatori antiinflamatori, cum ar fi factorul de creştere transformator-Ş, contribuind astfel la creşterea producţiei de inflamaţie a tukinelor,166. mediatorii proinflamatori, apoptoza redusă şi eliminarea întârziată a neutrofilelor apoptotice duc probabil la răspunsul inflamator dezordonat în CGD.

Terapia CGD include tratamentul agresiv al infecţiei, inclusiv incizia chirurgicală precoce şi drenajul atunci când este indicat.174 Administrarea profilactică de trimetoprim-sulfametoxazol reduce semnificativ infecţia, în special infecţiile cauzate de S. aureus.175 Profilactic itraconazolul reduce infecţiile fungice grave şi scade infecţiile fungice IFN-17. atât CGD legat de X cât şi autozomal recesiv, deşi beneficiile terapiei cu interferon au fost contestate.163,177 HSCT este o opţiune din ce în ce mai preferată pentru tratamentul

definitiv al CGD.178,178a Terapia genică a fost de asemenea efectuată cu succes la un număr mic de pacienţi.179.

TULBURĂRI DE SEMNALIZARE LEUCOCITARĂ

Defecte ale axei IFN-y/IL-12/IL-23

Celulele T de tip Th1 sunt definite prin capacitatea lor de a produce niveluri ridicate de citokine (IL-2, IFN-y, TNF-a) care sunt esenţiale în generarea unui răspuns imun celular robust. IFN-y, care este, de asemenea, produs de celulele NK, interacţionează cu un receptor heterodimeric, receptorul IFN-y 1 (IFN-yR1), receptorul de legare a ligandului şi receptorul IFN-y 2 (IFN-yR2), care este necesar pentru semnalizarea în aval. La legarea ligandului de către IFN-yR1/R2, sunt activate JAK1 şi JAK2, care ulterior fosforilează proteina STAT-1 în citoplasmă, ducând la homodimerizarea STAT-1, translocarea în nucleu şi activarea transcripţională a genelor dependente de STAT-1. O funcţie biologică importantă a IFN-y este de a induce producţia de IL-12 p70 de către celulele dendritice şi macrofage, care apoi se alimentează într-o buclă pozitivă pentru a induce o producţie mai mare de IFN-y de către celulele NK şi celulele T. IL-12 p70 este compusă din două subunităţi legate de disulfură, p35 şi p40, cea din urmă fiind asociată şi cu subunitatea p19 pentru a forma IL-23. Receptorul IL-12 (IL-12R) este compus din două subunităţi, IL-12RŞ1 şi IL-12RŞ2. IL-12RŞ1 serveşte şi ca parte a receptorului heterodimeric IL-23 (IL-12RŞ1 şi IL-23R). Astfel, axa IFN-y/IL-12/IL-23 este legată intrinsec datorită funcţiilor biologice ale IFN-y şi IL-12, subunităţii comune de citokine a IL-12 şi IL-23 (p40) şi a subunităţii comune de receptor de citokine a IL-12R şi IL-12RŞ1 (IL-12RŞ1).

Mutaţiile genelor pentru IFN-yR1 sau IFN-yR2, STAT-1, IL-12 p40, IL-12RŞ1 IRF-8, ISG15 şi NEMO (a se vedea discuţia anterioară) definesc un grup de imunodeficienţe primare cunoscute sub numele de susceptibilitate mendeliană la boala micobacteriană (MS902-6T) (MS902-6T) (1902-6T). eterogenitate marcată în moştenire, consecinţele funcţionale ale mutaţiilor în aceste şase gene (complete sau parţiale) conduc la 13

Tabelul 92-6 Etiologii ale susceptibilităţii mendeliane la boli micobacteriene *

*Au fost găsite cazuri rare de MSMD din cauza mutaţiilor în ISG15 (AR) sau IRF8 (AD/AR).

AD, autosomal dominant; AR, autosomal recesiv; C, deficit complet; HSCT, transplant de celule stem hematopoietice; IFN, interferon; MSMD, susceptibilitatea mendeliană la bolile micobacteriene; P, deficienţă parţială.

tulburări genetice distincte asociate cu MSMD. Pacienţii cu mutaţii în una dintre aceste şase gene sunt susceptibili la infecţia cu Mycobacteria şi/sau Salmonella, dar sunt de obicei rezistenţi la infecţiile cu majoritatea altor agenţi patogeni.180,181 Această susceptibilitate îngustă la infecţie la om este oarecum surprinzătoare pe baza importanţei răspunsurilor Th1 în combaterea infecţiei cu o mare varietate de studii care utilizează patogeni.

Deficitul complet de IFN-yR1 AR se caracterizează prin debutul infecţiei cu micobacterii de mediu, frecvent crescători rapidi precum Mycobacterium fortuitum şi Salmonella, la o vârstă fragedă (<3 ani). Fără tratament cu HSCT, tulburarea este fatală. Cu toate acestea, HSCT frecvent nu are succes la pacienţii cu deficit de IFN-yR1 din cauza nivelurilor preexistente ridicate de IFN-y care împiedică grefarea. Deficitul parţial de IFN-yR1 AD are un fenotip mult mai puţin sever, cu o vârstă medie de debut la 13 ani. Aceşti pacienţi sunt susceptibili la infecţia cu micobacterii de mediu şi pot dezvolta boală diseminată în urma vaccinării cu bacilul Calmette-Guerin. În plus, pacienţii cu deficit parţial de IFN-yR1 sunt predispuşi în mod unic la osteomielita micobacteriană, o complicaţie care ar trebui să declanşeze o evaluare pentru această tulburare. Deficienţa completă de IFN-yR2 AR şi deficitul parţial de IFN-yR2 AR sunt rare, iar fenotipul descris până în prezent este similar cu deficitul complet de IFN-yR1 AR şi, respectiv, deficitul parţial de IFN-yR1 AD. Fenotipul pacienţilor cu o mutaţie STAT1 variază în funcţie de locul mutaţiei. După cum sa discutat anterior, homodimerii STAT-1 mediază efectele transcripţionale ale IFN-y. STAT-1 formează, de asemenea, un heterodimer cu STAT-2, care este factorul de transcripţie format în urma legării IFN-a/p cu receptorul său. În consecinţă, unii pacienţi cu mutaţii în STAT2 sunt susceptibili la infecţii virale şi boli micobacteriene. Mutaţiile complete AR ale IL12B, care este singura imunodeficienţă descrisă a unei gene de citokină până în prezent, au ca rezultat o susceptibilitate semnificativ crescută la infecţia cu Salmonella în plus faţă de boala micobacteriană. În mod similar, deficitul complet de IL-12RP1 AR, care este cea mai frecventă cauză a MSMD, duce, de asemenea, la o susceptibilitate crescută la infecţia cu micobacterii şi Salmonella. Pacienţii cu deficit de IL-12B şi IL-12RP1 sunt, de asemenea, susceptibili la candidoza mucocutanată.184,185 Fenotipul clinic al deficitului complet de IL-12RP1 AR este mai uşor decât defectele complete ale IFN-yR1 sau IFN-yR2 şi doar câţiva pacienţi cedează bolii. IFN-y este util în tratamentul pacienţilor cu deficit de IL-12B sau IL-12RP1.

TULBURĂRI ÎN IMUNITATEA ÎNĂSĂ

DEFICIENȚE MYD88 ŞI IRAK-4

Receptorii Toll-like (TLR) sunt o familie de receptori de recunoaştere a modelelor care sunt activaţi în urma infecţiei microbiene, ducând la activarea răspunsurilor imune înnăscute. TLR-urile recunosc motivele conservate derivate dintr-o varietate de microorganisme patogene, inclusiv bacterii, ciuperci şi viruşi. La legarea ligandului, toţi membrii familiei TLR, cu excepţia TLR3, folosesc MyD88 ca o moleculă adaptor cheie pentru a recruta kinaze asociate receptorilor IL-1 (IRAK) care conduc la evenimente de semnalizare în aval, ducând la activarea factorilor de transcripţie NF-kB şi AP-1. Mutaţiile genelor fie pentru MyD88, fie pentru IRAK-4 au ca rezultat imunodeficienţe primare similare fenotipic. Imunodeficienţele primare cauzate de mutaţiile fie la MYD88, fie la IRAK4 se caracterizează prin infecţii neinvazive şi invazive (meningită, septicemie, abces hepatic) predominant cu S. pneumoniae (40% dintre pacienţi) sau S. aureus (26% dintre pacienţi) şi cu P aeruginosa (18% dintre pacienţi) cu virusuri severe (186% dintre pacienţi, 18-18 infecţii severe). au fost observate ciuperci sau paraziţi, ceea ce este surprinzător pe baza imunodeficienţei largi găsite la

şoarecii cu ştergerea ţintită a genei murine, Myd88. Debutul infecţiei invazive este devreme în viaţă, marea majoritate înainte de vârsta de 2 ani; starea se îmbunătăţeşte odată cu vârsta. Toate decesele la pacienţii cu deficit de IRAK-4 au loc până la vârsta de 8 ani. Pacienţii cu deficit de MyD88 sau IRAK-4 sunt adesea incapabili să genereze un răspuns inflamator normal (de exemplu, febră, CRP crescută şi WBC), ceea ce contribuie la severitatea infecţiilor invazive. Testele standard de screening ale funcţiei imune sunt adesea normale. Celulele mononucleare din sângele periferic prezintă o producţie scăzută de citokine inflamatorii ca răspuns la IL-1 şi la toţi agoniştii TLR, cu excepţia agoniştilor TLR3. Rămâne de stabilit managementul adecvat al pacienţilor cu mutaţii MYD88 sau IRAK4, dar antibioticele profilactice şi IgIV pot fi utile.

DEFICIENTE DE COMPLEMENT

Complementul are multe funcţii importante care includ modularea răspunsurilor inflamatorii (de exemplu, vasodilataţie, leucocitoză, chemotaxie); eliminarea complexelor imune; modularea răspunsului imunitar (de exemplu, producţie sporită de anticorpi); şi eliminarea microbiană (de exemplu, opsonizare, neutralizare, activitate microbicidă). Complementul poate fi, de asemenea, important în îndepărtarea eficientă a celulelor apoptotice, având ca rezultat prezentarea de auto-antigene şi inducerea autoimunităţii. Deficienţele componentelor sistemului complement se manifestă de obicei printr-o tendinţă crescută la infecţie sau autoimunitate.1,189 Există mai multe indicaţii pentru evaluarea sistemului complement, precum antecedentele familiale puternice de boli autoimune; infecţii recurente cauzate de bacterii încapsulate; antecedente familiale de boală meningococică; infecţie cauzată de tipuri neobişnuite de meningococ (Y, W-135); vârsta mai mare de 9 ani la momentul bolii meningococice; şi angioedem recurent.

Defectele componentelor timpurii ale complementului (C1q, C1s, C2, C4), care sunt moştenite într-o manieră autozomal codominantă, conduc de obicei la o prevalenţă crescută a bolii autoimune (în primul rând lupus eritematos sistemic). Redundanţe în calea complementului, inclusiv căile alternative şi ale lectinei de legare a manozei, pot explica de ce doar o minoritate dintre pacienţii cu deficienţe precoce ale complementului dezvoltă infecţii bacteriene grave. Bacteriile încapsulate (S. pneumoniae, H. influenzae) sunt cei mai frecventi agenţi patogeni la persoanele cu infecţie recurentă din cauza deficienţei componentelor precoce ale complementului.14 Deficienţa de C2 este cea mai frecventă deficienţă a componentei timpurii, observată la 1:10.000 până la 1:28.000 născuţi vii.

Căile lectinei clasice, alternative şi care leagă manoză, toate converg la C3. Din acest motiv, deficienţele în C3 au ca rezultat infecţii mai severe decât deficienţele altor componente ale complementului. Pacienţii cu deficit de C3 au o prevalenţă crescută a bolii autoimune şi se prezintă într-o manieră similară celor cu deficit de anticorpi.

Deficienţele componentelor tardive ale căii complementului (C5 până la C9) sunt, de asemenea, moştenite în mod autosomal codominant. Pacienţii cu deficienţe ale componentelor tardive sunt foarte predispuşi la infecţia cu N. meningitidis şi Neisseria gonorrhoeae. Din motive care nu sunt clare, serogrupurile de meningococ W-135 şi Y reprezintă marea majoritate a infecţiilor cu meningită meningococică la aceşti pacienţi.

Prevalenţa bolii autoimune este, de asemenea, crescută, dar într-o măsură mult mai mică decât cu deficienţe ale componentelor timpurii ale cascadei complementului. Pacienţii cu deficienţe ale componentelor tardive au de obicei debutul infecţiei la o vârstă mai înaintată, iar mulţi sunt asimptomatici până la adolescenţă.14

Deficienţele componentelor căii alternative (factor D, properdin) sunt extrem de rare şi prezente cu infecţii bacteriene recurente, inclusiv infecţii cu Neisseria spp. Deficitul de properdină este o tulburare moştenită legată de X, spre deosebire de celelalte deficienţe de complement (cu excepţia edemului angioneurotic ereditar), care sunt moştenite în mod autosomal codominant.

Terapia pentru deficienţe de complement este în primul rând de susţinere. Indivizii trebuie vaccinaţi împotriva agenţilor patogeni bacterieni comuni asociaţi cu deficienţa complementului (de exemplu, S. pneumoniae, H. influenzae, N. meningitidis). Antibioticele profilactice pot fi utilizate în situaţii selectate.

Puncte cheie

Pacienţii cu infecţii recurente ale căilor respiratorii superioare, sinuzită intratabilă sau mai mult de o pneumonie documentată radiografic trebuie evaluaţi pentru tulburări de deficienţă imună primară (PIDD). Testele de screening anormale pentru PIDD ar trebui să conducă la trimiterea la un imunolog clinic pentru un diagnostic specific.

Deşi infecţia cu agenţi patogeni oportunişti ar trebui să determine întotdeauna o căutare a deficienţelor imune primare sau secundare, infecţiile la pacienţii cu PIDD sunt adesea cauzate de agenţi patogeni comuni.

Adesea, PIDD nu sunt diagnosticate în timp util, ceea ce duce la creşterea morbidităţii şi mortalităţii. Tratamentul poate include imunoglobuline intravenoase sau transplant de celule stem hematopoietice.

PIDD-urile se pot datora deficienţelor producţiei de anticorpi, imunităţii celulare, complementului sau funcţiei fagocitare. La un adult, imunodeficienţa variabilă comună este cel mai frecvent diagnostic, iar defectele fagocitare şi imunodeficienţele combinate sunt rare.

Deşi imunodeficienţa la adulţi este mai frecvent secundară decât primară, PIDD sunt observate la adulţi. De fapt, există mai mulţi adulţi cu PIDD decât copii.

Boala pulmonară difuză se dezvoltă la 10% până la 25% dintre pacienţii cu imunodeficienţă variabilă comună şi a fost denumită boală pulmonară interstiţială granulomatoasă-limfocitară.

La pacienţii cu deficienţe profunde de anticorpi, diagnosticul infecţiei microbiene nu se poate baza pe răspunsurile serologice (anticorpi), ci trebuie să utilizeze cultura sau detectarea antigenelor microbiene sau acizilor nucleici.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA şi colab.: Parametru de practică pentru diagnosticul şi managementul imunodeficienţei primare. Ann Allergy Asthma Immunol 94(5 Suppl 1):S1-S63, 2005.

Chase NM, Verbsky JW, Hintermeyer MK şi colab.: Utilizarea chimioterapiei combinate pentru tratamentul bolii pulmonare interstiţiale granulomatoase şi limfocitare (GLILD) la pacienţii cu imunodeficienţă variabilă comună (CVID). J Clin Immunol 33(1):30-39, 2013.

Gelfand EW, Ochs HD, Shearer WT: Controverse în terapia de substituţie cu IgG la pacienţii cu boli cu deficit de anticorpi. J Allergy Clin Immunol 131(4):1001-1005, 2013.

Holland SM: Boală granulomatoasă cronică. Hematol Oncol Clin North Am 27(1):89-99, viii, 2013.

Huppler AR, Bishu S, Gaffen SL: Candidoza mucocutanată: calea IL-17 şi implicaţii pentru imunoterapia ţintită. Arthritis Res Ther 14(4):217, 2012.

Kildebeck E, Checketts J, Porteus M: Terapia genică pentru imunodeficienţe primare. Curr Opin Pediatr 24(6):731-738, 2012.

Orange JS, Ballow M, Stiehm ER, et al: Utilizarea şi interpretarea vaccinării diagnostice în imunodeficienţa primară: un raport de grup de lucru al Secţiunii de interes de imunologie de bază şi clinică a Academiei Americane de Alergie, Astm şi Imunologie. J Allergy Clin Immunol 130(3 Suppl):S1-S24, 2012.

Picard C, von Bernuth H, Ghandil P şi colab: Caracteristicile clinice şi rezultatul pacienţilor cu deficienţă IRAK-4 şi MyD88. Medicină 89(6):403-425, 2010.

Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C: Morbiditatea şi mortalitatea în deficienţa imună variabilă comună peste 4 decenii. Blood 119(7):1650-1657, 2012.

Salavoura K, Kolialexi A, Tsangaris G, Mavrou A: Dezvoltarea cancerului la pacienţii cu imunodeficienţe primare. Anticancer Res 28(2B): 1263-1269, 2008.

Yong PF, Thaventhiran JE, Grimbacher B: „Un trandafir este un trandafir este un trandafir", dar CVID nu este CVID deficienţă imună variabilă comună (CVID), ce ştim în 2011. Adv Immunol 111:47-107, 2011.

Referinţe

Coutinho A, Carneiro-Sampaio M: Imunodeficienţele primare dezvăluie aspecte critice ale patofiziologiei autoimunităţii şi ale geneticii bolii autoimune. J Clin Immunol 28 (Suppl 1): S4-S10, 2008.

Railey MD, Lokhnygina Y, Buckley RH: Rezultatul clinic pe termen lung al pacienţilor cu imunodeficienţă combinată severă care au primit transplanturi de măduvă osoasă de la donator înrudit fără chimioterapie pretransplant sau profilaxia GVHD post-transplant. J Pediatr 155(6): 834-840, e831, 2009.

Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA şi colab.: Parametru de practică pentru diagnosticul şi managementul imunodeficienţei primare. Ann Allergy Asthma Immunol 94(5 Suppl 1):S1-S63, 2005.

Fundaţia pentru imunodeficienţă: Bolile imunodeficienţei primare în America: 2002, Towson, MD, 2002, Fundaţia pentru imunodeficienţă.

Busse PJ, Razvi S, Cunningham-Rundles C: Eficacitatea imunoglobulinei intravenoase în prevenirea pneumoniei la pacienţii cu imunodeficienţă variabilă comună. J Allergy Clin Immunol 109: 1001-1004, 2002.

Bustamante J, Zhang SY, von Bernuth H, et al: De la bolile infecţioase la imunodeficienţe primare. Immunol Allergy Clin North Am 28:235-258, vii, 2008.

Folds JD, Schmitz JL: Evaluarea clinică şi de laborator a imunităţii. J Allergy Clin Immunol 111(2 Suppl):S702-S711, 2003.

Cunningham-Rundles C, Bodian C: Imunodeficienţă variabilă comună: caracteristici clinice şi imunologice la 248 de pacienţi. Clin Immunol 92:34-48, 1999.

Nelson HS, Hamilos DL, Corsello PR şi colab: Un studiu dublu-orb al troleandomicinei şi metilprednisolonului la subiecţii astmatici care necesită corticosteroizi zilnic. Am Rev Respir Dis 147:398-404, 1993.

Hamilos DL, Young RM, Peter JB şi colab.: Hipogammaglobulinemia la pacienţii astmatici. Ann Allergy 68:472-481, 1992.

Gelfand EW, Ochs HD, Shearer WT: Controverse în terapia de substituţie cu IgG la pacienţii cu boli cu deficit de anticorpi. J Allergy Clin Immunol 131(4):1001-1005, 2013.

Orange JS, Ballow M, Stiehm ER, et al: Utilizarea şi interpretarea vaccinării diagnostice în imunodeficienţa primară: un raport de grup de lucru al Secţiunii de interes de imunologie de bază şi clinică a Academiei Americane de Alergie, Astm şi Imunologie. J Allergy Clin Immunol 130(3 Suppl):S1-S24, 2012.

Buckley RH: imunodeficienţe celulare primare. J Allergy Clin Immunol 109:747-757, 2002.

Frank MM: Deficienţele complementului. Pediatr Clin North Am 47:1339-1354, 2000.

Elloumi HZ, Holland SM: Teste de diagnostic pentru boala granulomatoasă cronică şi alte tulburări neutrofile. Methods Mol Biol 412:505-523, 2007.

Puck JM: Imunodeficienţă combinată severă: noi progrese în diagnostic şi tratament. Immunol Res 38:64-67, 2007.

Buckley RH: Defecte moleculare în imunodeficienţa combinată severă umană şi abordări ale reconstituirii imune. Annu Rev Immunol 22:625-655, 2004.

17a. Kwan A, Abraham RS, Currier R şi colab.: Screening pentru nou-născuţi pentru imunodeficienţa combinată severă în 11 programe de screening din Statele Unite. JAMA 312:729-738, 2014.

17b. Verbsky J, Thakar M, Routes J: Abordarea Wisconsin a screening-ului nou-născutului pentru imunodeficienţa combinată severă. J Allergy Clin Immunol 129:622-627, 2012.

Rute JM, Grossman WJ, Verbsky J şi colab.: Screening la nivel de stat pentru limfopenia severă a celulelor T. JAMA 302(22):2465- 2470, 2009.

Verbsky J, Thakar M, Routes J: Abordarea Wisconsin a screening-ului nou-născutului pentru imunodeficienţa combinată severă. J Allergy Clin Immunol 129(3):622-627, 2012.

19a. Pai SY, Logan BR, Griffith LM, et al: Rezultatele transplantului pentru imunodeficienţa combinată severă, 2000-2009. N Engl J Med 371:434-446, 2014.

Chinen J, Davis J, De Ravin SS, et al: Terapia genică îmbunătăţeşte funcţia imună la preadolescentii cu imunodeficienţă combinată severă legată de X. Blood 110(1):67-73, 2007.

Aiuti A, Cattaneo F, Galimberti S, et al: Gene therapy for immunodeficiency due to adenozin deaminase deficiency. N Engl J Med 360(5):447-458, 2009.

Hacein-Bey-Abina S, Le Deist F, Carlier F şi colab.: Corecţia susţinută a imunodeficienţei combinate severe legate de X prin terapia genică ex vivo. N Engl J Med 346:1185-1193, 2002.

Chinen J, Davis J, De Ravin SS, et al: Terapia genică îmbunătăţeşte funcţia imună la preadolescentii cu imunodeficienţă combinată severă legată de X. Blood 110:67-73, 2007.

Kildebeck E, Checketts J, Porteus M: Terapia genică pentru imunodeficienţe primare. Curr Opin Pediatr 24(6):731-738, 2012.

Aiuti A, Biasco L, Scaramuzza S, et al: Terapia genică a celulelor stem hematopoietice lentivirale la pacienţii cu sindromul Wiskott-Aldrich. Science 341(6148):1233151, 2013.

25a. Touzot F, Hacein-Bey-Abina S, Fischer A, Cavazzana M: Terapia genică pentru imunodeficienţa moştenită. Expert Opin Biol Ther 14:789-798, 2014.

Ballow M: Tulburări de imunodeficienţă primară: deficit de anticorpi. J Allergy Clin Immunol 109:581-591, 2002.

Yel L: deficit selectiv de IgA. J Clin Immunol 30(1):10-16, 2010.

Aghamohammadi A, Mohammadi J, Parvaneh N şi colab.: Progresia deficienţei selective de IgA la imunodeficienţa variabilă comună. Int Arch Allergy Immunol 147:87-92, 2008.

Cunningham-Rundles C: imunodeficienţă variabilă comună. Curr Allergy Asthma Rep 1:421-429, 2001.

Cunningham-Rundles C: Fiziologia deficitului de IgA şi IgA. J Clin Immunol 21:303-309, 2001.

Santaella ML, Peredo R, Disdier OM: deficienţă de IgA: se corelează clinic cu subclasa IgG şi deficienţe de lectină de legare a mananului. PR Health Sci J 24:107-110, 2005.

Latiff AH, Kerr MA: Semnificaţia clinică a deficitului de imunoglobuline A. Ann Clin Biochem 44(Pt 2):131-139, 2007.

Knight AK, Bingemann T, Cole L, Cunningham-Rundles C: Teste frecvente fals pozitive cu gonadotropină corionică umană beta în deficienţa imunoglobulinei A. Clin Exp Immunol 141:333-337,

2005.

Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM şi colab.: Agammaglobulinemie legată de X: raport asupra unui registru din Statele Unite ale Americii cu 201 de pacienţi. Medicine (Baltimore) 85:193-202, 2006.

Conley ME, Broides A, Hernandez-Trujillo V, et al: Analiza genetică a pacienţilor cu defecte în dezvoltarea timpurie a celulelor B. Immunol Rev 203:216-234, 2005.

Jacobs ZD, Guajardo JR, Anderson KM: Tratamentul neutropeniei asociate cu XLA: raport de caz şi revizuire a literaturii. J Pediatr Hematol Oncol 30:631-634, 2008.

3 7. Moore ML, Quinn JM: Terapia de substituţie subcutanată cu imunoglobuline pentru deficienţa primară de anticorpi: progrese în secolul 21. Ann Allergy Asthma Immunol 101:114-121, 2008.

Eijkhout HW, van Der Meer JW, Kallenberg CG şi colab.: Efectul a două doze diferite de imunoglobulină intravenoasă asupra incidenţei infecţiilor recurente la pacienţii cu hipogamaglobulinemie primară: un studiu randomizat, dublu-orb, multicentric. Ann Intern Med 135:165-174, 2001.

Lucas M, Lee M, Lortan J, şi colab.: Rezultatele infecţiei la pacienţii cu tulburări de imunodeficienţă variabilă comune: relaţie cu terapia cu imunoglobuline peste 22 de ani. J Allergy Clin Immunol 125(6):1354-1360, e1354, 2010.

Gelfand EW: Susceptibilitatea unică a pacienţilor cu deficit de anticorpi la infecţia cu micoplasmă. Clin Infect Dis 17 (Suppl 1): S250- S253, 1993.

Fasth A: Tulburări de imunodeficienţă primară în Suedia: cazuri în rândul copiilor, 1974-1979. J Clin Immunol 2:86-92, 1982.

Chapel H, Lucas M, Lee M, et al: Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. Blood 112:277-286, 2008.

Quinti I, Soresina A, Spadaro G, et al: Urmărirea pe termen lung şi rezultatul unei cohorte mari de pacienţi cu imunodeficienţă variabilă comună. J Clin Immunol 2 7:308-316, 2007.

Mohammadi J, Liu C, Aghamohammadi A şi colab.: Mutaţii noi în TACI (TNFRSF13B) care provoacă imunodeficienţă variabilă comună. J Clin Immunol 29(6):777-785, 2009.

Poodt AE, Driessen GJ, de Klein A şi colab.: mutaţii TACI şi susceptibilitate la boli la pacienţii cu imunodeficienţă variabilă comună. Clin Exp Immunol 156(1):35-39, 2009.

Salzer U, Bacchelli C, Buckridge S şi colab.: Relevanţa mutaţiilor TNFRSF13B bialelice versus monoalelice în distingerea variantelor TNFRSF13B care provoacă boli de cele care cresc riscul în sindroamele de deficit de anticorpi. Blood 113(9):1967-1976, 2009.

Martinez-Gallo M, Radigan L, Almejun MB şi colab.: mutaţii TACI şi funcţia afectată a celulelor B la subiecţii cu CVID şi heterozigoţi sănătoşi. J Allergy Clin Immunol 131(2):468-476, 2013.

Grimbacher B, Hutloff A, Schlesier M, et al: Pierderea homozigotă a ICOS este asociată cu imunodeficienţa variabilă comună la adulţi. Nat Immunol 4:261-268, 2003.

Salzer U, Maul-Pavicic A, Cunningham-Rundles C, et al: ICOS deficiency in patients with common variable immunodeficiency. Clin Immunol 113:234-240, 2004.

Sekine H, Ferreira RC, Pan-Hammarstrom Q şi colab: Rol pentru Msh5 în reglarea recombinării comutatorului clasei Ig. Proc Natl Acad Sci USA 104:7193-7198, 2007.

Yong PF, Thaventhiran JE, Grimbacher B: „Un trandafir este un trandafir este un trandafir", dar CVID nu este CVID deficienţă imună variabilă comună (CVID), ce ştim în 2011. Adv Immunol 111:47-107, 2011.

Thiel J, Kimmig L, Salzer U, et al: Deficienţa genetică de CD21 este asociată cu hipogammaglobulinemia. J Allergy Clin Immunol 129(3): 801-810, e806, 2012.

Wehr C, Kivioja T, Schmitt C şi colab.: Studiul EUROclass: definirea subgrupurilor în imunodeficienţa variabilă comună. Blood 111(1):77-85, 2008.

Mouillot G, Carmagnat M, Gerard L, et al: fenotipurile celulelor B şi celulelor T la pacienţii cu CVID se corelează cu fenotipul clinic al bolii. J Clin Immunol 30(5):746-755, 2010.

Bates CA, Ellison MC, Lynch DA şi colab: Boala pulmonară granulomatos-limfocitară scurtează supravieţuirea în imunodeficienţa variabilă comună. J Allergy Clin Immunol 114(2):415-421, 2004.

Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C: Morbiditatea şi mortalitatea în deficienţa imună variabilă comună peste 4 decenii. Blood 119(7):1650-1657, 2012.

Oksenhendler E, Gerard L, Fieschi C şi colab.: Infecţii la 252 de pacienţi cu imunodeficienţă variabilă comună. Clin Infect Dis 46:15471554, 2008.

Lopes-da-Silva S, Rizzo LV: Autoimunitate în imunodeficienţa variabilă comună. J Clin Immunol 28 (Suppl 1): S46-S55, 2008.

Gobert D, Bussel JB, Cunningham-Rundles C şi colab.: Eficacitatea şi siguranţa rituximabului în citopeniile imune asociate cu imunodeficienţa variabilă comună: un studiu retrospectiv multicentric pe 33 de pacienţi. Br J Haematol 155(4):498-508, 2011.

Salavoura K, Kolialexi A, Tsangaris G, Mavrou A: Dezvoltarea cancerului la pacienţii cu imunodeficienţe primare. Anticancer Res 28(2B):1263-1269, 2008.

Wehr C, Kivioja T, Schmitt C şi colab.: Studiul EUROclass: definirea subgrupurilor în imunodeficienţa variabilă comună. Blood 111:7785, 2008.

Arnold DF, Wiggins J, Cunningham-Rundles C şi colab.: Boala granulomatosă: distincţia dintre boala anticorpilor primari de sarcoidoză. Clin Immunol 128:18-22, 2008.

Busse PJ, Farzan S, Cunningham-Rundles C: Complicaţiile pulmonare ale imunodeficienţei variabile comune. Ann Allergy Asthma Immunol 98:1-8, 2007.

Buckley RH: Complicaţiile pulmonare ale imunodeficienţelor primare. Paediatr Respir Rev 5(Suppl A):S225-S233, 2004.

Bates CA, Ellison MC, Lynch DA şi colab: Boala pulmonară granulomatos-limfocitară scurtează supravieţuirea în imunodeficienţa variabilă comună. J Allergy Clin Immunol 114:415-421, 2004.

Nair GB, Iloite JS: Agenţi farmacologici pentru eliminarea mucusului în bronşiectazie. Clin Chest Med 33(2):363-370, 2012.

Wong C, Jayaram L, Karalus N şi colab.: Azitromicină pentru prevenirea exacerbărilor în bronşiectazia non-chistică fibroză (EMBRACE): un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Lancet 380(9842):660-667, 2012.

Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, et al: Efectul tratamentului de întreţinere cu azitromicină asupra exacerbărilor infecţioase în rândul pacienţilor cu bronşiectazie cu fibroză non-chistică: studiul controlat randomizat BAT. JAMA 309(12):1251-1259, 2013.

Dibbern DA Jr, Claman HN, Dreskin SC: Dispnee şi infiltrate pulmonare la o femeie de 53 de ani cu imunodeficienţă variabilă comună Ann Allergy Asthma Immunol 87(1):18-21, 2001.

Kaufman J, Komorowski R: Bronşiolita obliterantă care organizează pneumonia în sindromul imunodeficienţei variabile comune. Cufăr 100(2):552-553, 1991.

Mechanic LJ, Dikman S, Cunningham-Rundles C: Boală granulomatoasă în imunodeficienţa variabilă comună. Ann Intern Med 127(8 Pt 1):613-617, 1997.

Fasano MB, Sullivan KE, Sarpong SB şi colab.: Sarcoidoza şi imunodeficienţa variabilă comună: raportul a 8 cazuri şi trecerea în revistă a literaturii. Medicine (Baltimore) 75:251-261, 1996.

72a. Verbsky JW, Routes JM: Sarcoidoza şi imunodeficienţa variabilă comună: asemănări şi diferenţe. Semin Respir Crit Care Med 35:330-335, 2014.

Torigian DA, LaRosa DF, Levinson AI şi colab.: Boală pulmonară interstiţială granulomatos-limfocitară asociată cu imunodeficienţă variabilă comună: constatări CT. J Thorac Imaging 23:162-169, 2008.

Mullighan CG, Marshall SE, Bunce M, Welsh KI: Variaţia genelor imunoregulatoare determină fenotipul clinic al imunodeficienţei variabile comune. Genes Immun 1:137-148, 1999.

Lin JH, Liebhaber M, Roberts RL şi colab.: Tratamentul cu etanercept al granuloamelor cutanate în imunodeficienţa variabilă comună. J Allergy Clin Immunol 117:878-882, 2006.

Davies CW, Juniper MC, Gray W şi colab.: Pneumonită interstiţială limfoidă asociată cu hipogamaglobulinemie variabilă comună tratată cu ciclosporină A. Thorax 55:88-90, 2000.

Chase NM, Verbsky JW, Hintermeyer MK şi colab.: Utilizarea chimioterapiei combinate pentru tratamentul bolii pulmonare interstiţiale granulomatoase şi limfocitare (GLILD) la pacienţii cu imunodeficienţă variabilă comună (CVID). J Clin Immunol 33(1):30-39, 2013.

Agarwal S, Cunningham-Rundles C: Timom şi imunodeficienţă (sindromul Good): un raport de 2 cazuri neobişnuite şi o revizuire a literaturii. Ann Allergy Asthma Immunol 98:185-190, 2007.

Kelesidis T, Yang O: Sindromul lui Good rămâne un mister după 55 de ani: o revizuire sistematică a dovezilor ştiinţifice. Clin Immunol 135(3):347-363, 2010.

Ogoshi T, Ishimoto H, Yatera K şi colab: Un caz de sindrom bun cu leziuni pulmonare similare cu panbronchiolita difuză. Intern Med 51(9):1087-1091, 2012.

Ambrosino DM, Siber GR, Chilmonczyk BA, et al: O imunodeficienţă caracterizată prin răspunsuri de anticorpi afectate la polizaharide. N Engl J Med 316:790-793, 1987.

Tuerlinckx D, Vermeulen F, Pekus V, et al: Evaluarea optimă a capacităţii copiilor cu infecţii recurente ale tractului respirator de a produce anticorpi anti-polizaharidici. Clin Exp Immunol 149:295302, 2007.

Maguire GA, Kumararatne DS, Joyce HJ: Există indicaţii clinice pentru măsurarea subclaselor de IgG? Ann Clin Biochem 39 (Pt 4): 374-377, 2002.

Stiehm RE: Cele mai frecvente patru imunodeficienţe pediatrice. Adv Exp Med Biol 601:15-26, 2007.

Shackelford PG, Granoff DM, Madassary JV şi colab.: Caracteristicile clinice şi imunologice ale copiilor sănătoşi cu concentraţii serice subnormale de IgG2. Pediatr Res 27:16-21, 1990.

Latour S: celule T ucigaşe naturale şi sindrom limfoproliferativ legat de X. Curr Opin Allergy Clin Immunol 7:510-514, 2007.

Rigaud S, Fondaneche MC, Lambert N şi colab.: Deficienţa de XIAP la om provoacă un sindrom limfoproliferativ legat de X. Nature 444:110-114, 2006.

Booth C, Gilmour KC, Veys P şi colab.: Boală limfoproliferativă legată de X din cauza deficienţei SAP/SH2D1A: un studiu multicentric privind manifestările, managementul şi rezultatul bolii. Blood 117(1):53-62, 2011.

Pachlopnik Schmid J, Canioni D, Moshous D şi colab.: Asemănări şi diferenţe clinice ale pacienţilor cu sindrom limfoproliferativ legat de X tip 1 (deficienţă XLP-1/SAP) versus tip 2 (deficit XLP-2/XIAP). Blood 117(5):1522-1529, 2011.

Gross TG, Filipovich AH, Conley ME şi colab.: Vindecarea bolii limfoproliferative legate de X (XLP) cu transplant alogen de celule stem hematopoietice (HSCT): raport din registrul XLP. Transplant de măduvă osoasă 17:741-744, 1996.

Hoffmann T, Heilmann C, Madsen HO şi colab.: Transplant alogen de măduvă osoasă necorelat pentru limfom malign recurent la un pacient cu boală limfoproliferativă legată de X (XLP). Transplant de măduvă osoasă 22:603-604, 1998.

Winkelstein JA, Marino MC, Ochs H şi colab.: Sindromul hiper-IgM legat de X: caracteristici clinice şi imunologice ale a 79 de pacienţi. Medicine (Baltimore) 82:373-384, 2003.

Bonilla FA, Geha RS: deficit de CD154 şi sindroame asociate. Immunol Allergy Clin North Am 21:61-89, 2001.

Revy P, Muto T, Levy Y şi colab: Deficienţa de citidin deaminază (AID) indusă de activare cauzează forma autosomal recesivă a sindromului Hyper-IgM (HIGM2) [vezi comentariile]. Cell 102:565-575, 2000.

Imai K, Slupphaug G, Lee WI şi colab.: Deficienţa umană de uracil-ADN glicozilază asociată cu recombinarea profundă a comutatorului de clasă a imunoglobulinei. Nat Immunol 4:1023-1028, 2003.

Notarangelo LD, Lanzi G, Toniati P, Giliani S: Immunodeficiencies due to defects of class-switch recombination. Immunol Res 38:6877, 2007.

Lougaris V, Badolato R, Ferrari S, Plebani A: Sindromul hiperimunoglobulinei M datorat deficienţei CD40: caracteristici clinice, moleculare şi imunologice. Immunol Rev 203:48-66, 2005.

Filipovich A: Transplant de celule hematopoietice pentru corectarea imunodeficienţelor primare. Transplant de măduvă osoasă 42(Suppl 1):S49-S52, 2008.

Aradhya S, Courtois G, Rajkovic A şi colab.: Formele atipice de incontinentia pigmenti la indivizii de sex masculin rezultă din mutaţiile unui tract de citozină în exonul 10 al NEMO (IKK-gamma). Am J Hum Genet 68:765-771, 2001.

Hanson EP, Monaco-Shawver L, Solt LA şi colab.: baza de date cu mutaţii esenţiale ale factorului nuclear hipomorf-kappaB modulator şi sistemul de reconstituire identifică diversitatea fenotipică şi imunologică. J Allergy Clin Immunol 122:1169-1177, 2008.

Filipe-Santos O, Bustamante J, Haverkamp MH şi colab.: susceptibilitatea legată de X la micobacterii este cauzată de mutaţii în NEMO care afectează producţia de IL-12 dependentă de CD40. J Exp Med 203:1745-1759,

2006.

Orange JS, Brodeur SR, Jain A şi colab.: Citotoxicitate deficitară a celulelor ucigaşe naturale la pacienţii cu mutaţii IKK-gamma/NEMO. J Clin Invest 109:1501-1509, 2002.

Fish JD, Duerst RE, Gelfand EW şi colab.: provocări în utilizarea SCT hematopoietică alogenă pentru displazia ectodermică cu deficienţă imună. Transplant de măduvă osoasă 43:217-221, 2009.

Stavnezer J, Guikema JE, Schrader CE: Mecanismul şi reglarea recombinării comutatorului de clasă. Annu Rev Immunol 26:261-292, 2008.

Notarangelo LD, Lanzi G, Peron S, Durandy A: Defects of classswitch recombination. J Allergy Clin Immunol 117:855-864, 2006.

Bigley V, Haniffa M, Doulatov S şi colab.: Sindromul uman al deficienţei celulelor dendritice, monocitelor, limfoide B şi NK. J Exp Med 208(2):22 7-234, 2011.

Calvo KR, Vinh DC, Maric I, et al: Mielodisplazia în sindromul imunodeficienţei monocitopeniei autosomal dominante şi sporadice: caracteristici de diagnostic şi implicaţii clinice. Haematologica 96(8): 1221-1225, 2011.

Hsu AP, Sampaio EP, Khan J şi colab.: Mutaţiile în GATA2 sunt asociate cu sindromul monocitopeniei autosomal dominante şi sporadice şi infecţiei micobacteriene (MonoMAC). Blood 118(10): 2653-2655, 2011.

Kazenwadel J, Secker GA, Liu YJ, et al: Mutaţiile GATA2 ale liniei germinale cu pierdere a funcţiei la pacienţii cu sindrom MDS/AML sau MonoMAC şi limfedem primar dezvăluie un rol cheie pentru GATA2 în vascularizaţia limfatică. Blood 119(5):1283-1291, 2012.

Camargo JF, Lobo SA, Hsu AP, et al: sindromul MonoMAC la un pacient cu o mutaţie GATA2: raport de caz şi revizuire a literaturii. Clin Infect Dis 57(5):697-699, 2013.

Hsu AP, Johnson KD, Falcone EL şi colab: haploinsuficienţa GATA2 cauzată de mutaţii într-un element intrronic conservat duce la sindromul MonoMAC. Blood 121(19):3830-3837, S3831-3837, 2013.

Mace EM, Hsu AP, Monaco-Shawver L şi colab.: Mutaţiile în GATA2 cauzează deficienţă de celule NK umane cu pierderea specifică a subsetului CD56 (luminos). Blood 121(14):2669-2677, 2013.

112a. Spinner MA, Sanchez LA, Hsu AP şi colab: Deficienţa GATA2: o tulburare proteică a hematopoiezei, limfatice şi imunitate. Blood 123:809-821, 2014.

Cuellar-Rodriguez J, Gea-Banacloche J, Freeman AF, et al: Succes alogenic transplant de celule stem hematopoietice pentru deficienţa GATA2. Blood 118(13):3715-3720, 2011.

Yagi H, Furutani Y, Hamada H şi colab.: Rolul TBX1 în sindromul del22q11.2 uman. Lancet 362:1366-1373, 2003.

Sullivan KE: Sindromul deleţiei cromozomului 22q11.2: sindromul DiGeorge/sindromul velocardiofacial. Immunol Allergy Clin North Am 28:353-366, 2008.

McLean-Tooke A, Spickett GP, Gennery AR: Imunodeficienţă şi autoimunitate în sindromul de deleţie 22q11.2. Scand J Immunol 66:1-7, 2007.

Bonilla FA, Geha RS: 2. Actualizare privind bolile de imunodeficienţă primară. J Allergy Clin Immunol 117(2 Suppl Mini-Primer):S435-S441,

2006.

Markert ML: Tratamentul sugarilor cu anomalie DiGeorge completă. J Allergy Clin Immunol 121:1063, 2008.

Patel K, Akhter J, Kobrynski L şi colab.: Deficienţe de imunoglobuline: partea limfocitară B a sindromului DiGeorge. J Pediatr 161(5):950- 953, 2012.

Ochs HD: Sindromul Wiskott-Aldrich. Isr Med Assoc J 4:379384, 2002.

Notarangelo LD, Miao CH, Ochs HD: sindromul Wiskott-Aldrich. Curr Opin Hematol 15:30-36, 2008.

Ochs HD, Thrasher AJ: Sindromul Wiskott-Aldrich. J Allergy Clin Immunol 117:725-738, 2006.

Ochs HD: Sindromul Wiskott-Aldrich. Clin Rev Allergy Immunol 20:61-86, 2001.

Orange JS, Ramesh N, Remold-O'Donnell E şi colab.: proteina sindromului Wiskott-Aldrich este necesară pentru citotoxicitatea celulelor NK şi se colocalizează cu actina la sinapsele imunologice care activează celulele NK. Proc Natl Acad Sci USA 99:11351-11356, 2002.

Mavrou A, Tsangaris GT, Roma E, Kolialexi A: The ATM gene and ataxie telangiectasia. Anticancer Res 28(1B):401-405, 2008.

Lavin MF: Ataxie-telangiectazie: de la o tulburare rară la o paradigmă pentru semnalizarea celulară şi cancer. Nat Rev Mol Cell Biol 9:759-769, 2008.

McGrath-Morrow SA, Gower WA, Rothblum-Oviatt C şi colab.: Evaluarea şi managementul bolii pulmonare în ataxie-telangiectazie. Pediatr Pulmonol 45(9):847-859, 2010.

Holland SM, DeLeo FR, Elloumi HZ şi colab.: mutaţii STAT3 în sindromul hiper-IgE. N Engl J Med 357:1608-1619, 2007.

Freeman AF, Holland SM: Sindroamele hiper-IgE. Immunol Allergy Clin North Am 28:277-291, viii, 2008.

Engelhardt KR, McGhee S, Winkler S şi colab.: Deleţii mari şi mutaţii punctuale care implică dedicatorul citokinezei 8 (DOCK8) în forma autosomal-recesivă a sindromului hiper-IgE. J Allergy Clin Immunol 124(6):1289-1302, e1284, 2009.

Zhang Q, Davis JC, Lamborn IT şi colab.: Imunodeficienţa combinată asociată cu mutaţiile DOCK8. N Engl J Med 361(21):2046-2055, 2009.

Freeman AF, Kleiner DE, Nadiminti H, et al: Cauze of death in hyper-IgE syndrome. J Allergy Clin Immunol 119:1234-1240,

2007.

Freeman AF, Renner ED, Henderson C şi colab: Lung parenchyma surgery in autosomal dominant hyper-IgE syndrome. J Clin Immunol 33(5):896-902, 2013.

Woellner C, Gertz EM, Schaffer AA şi colab: Mutaţii în STAT3 şi ghiduri de diagnostic pentru sindromul hiper-IgE. J Allergy Clin Immunol 125(2):424-432, e428, 2010.

Paulson ML, Freeman AF, Holland SM: Sindromul Hyper IgE: o actualizare privind aspectele clinice şi rolul traductorului de semnal şi al activatorului transcripţiei 3. Curr Opin Allergy Clin Immunol 8:527533, 2008.

Stepkowski SM, Chen W, Ross JA şi colab.: STAT3: un regulator important al funcţiilor multiple de citokine. Transplant 85:1372-1377,

2008.

Li MO, Flavell RA: Reglarea contextuală a inflamației: un duet prin transformarea factorului de creștere-beta și interleukina-10. Imunitatea 28:468-476, 2008.

Milner JD, Brenchley JM, Laurence A și colab.: Diferențierea celulelor TH17 afectată la subiecții cu sindrom hiper-IgE autosomal dominant. Nature 452:773-776, 2008.

Ouyang W, Kolls JK, Zheng Y: Funcțiile biologice ale citokinelor efectoare de celule T helper 17 în inflamație. Imunitatea 28:454-467, 2008.

Wakim M, Alazard M, Yajima A și colab.: Imunoglobulină intravenoasă cu doze mari în dermatita atopică și sindromul hiper-IgE. Ann Allergy Asthma Immunol 81:153-158, 1998.

Ghosh S, Schuster FR, Fuchs I, et al: Condiționarea pe bază de treosulfan în deficiența DOCK8: reconstituire completă limfo-hematopoietică cu toxicitate minimă. Clin Immunol 145(3):259-261, 2012.

Gennery AR, Flood TJ, Abinun M, Cant AJ: Transplantul de măduvă osoasă nu corectează sindromul hiper IgE. Transplant de măduvă osoasă 25(12):1303-1305, 2000.

Xia J, Link DC: Neutropenie congenitală severă și răspunsul proteic desfășurat. Curr Opin Hematol 15:1-7, 2008.

Palmblad J, Papadaki HA: Neutropenii cronice idiopatice și neutropenie congenitală severă. Curr Opin Hematol 15:8-14, 2008.

Germeshausen M, Grudzien M, Zeidler C și colab: Noile mutații HAX1 la pacienții cu neutropenie congenitală severă dezvăluie

Boztug K, Klein C: Genetica și patofiziologia sindroamelor de neutropenie congenitală severă fără legătură cu elastaza neutrofilă. Hematol Oncol Clin North Am 27(1):43-60, vii, 2013.

Zeidler C, Welte K: sindrom Kostmann și neutropenie congenitală severă. Semin Hematol 39:82-88, 2002.

Toyoda H, Azuma E, Hori H și colab.: BMT fără legătură cu succes la un pacient cu sindrom Kostmann complicat de abcese „bacteriene” pulmonare pre-transplant. Transplant de măduvă osoasă 28:413415, 2001.

Malech HL, Hickstein DD: Genetica, biologia și managementul clinic al deficiențelor imune primare ale celulelor mieloide: boala granulomatoasă cronică și deficiența de aderență a leucocitelor. Curr Opin Hematol 14:29-36, 2007.

Rosenzweig SD, Holland SM: Imunodeficiențele fagocitelor și infecțiile lor. J Allergy Clin Immunol 113:620-626, 2004.

Mory A, Feigelson SW, Yarali N și colab.: Kindlin-3: o nouă genă implicată în patogeneza LAD-III. Blood 112(6):2591, 2008.

Schmidt S, Moser M, Sperandio M: Baza moleculară a recrutării leucocitelor şi deficienţele sale. Mol Immunol 55(1):49-58, 2013.

Svensson L, Howarth K, McDowall A şi colab.: Deficienţa de aderenţă a leucocitelor-III este cauzată de mutaţii în KINDLIN3 care afectează activarea integrinei. Nat Med 15(3):306-312, 2009.

Etţii A: Deficienţe de aderenţă a leucocitelor: baze moleculare, constatări clinice şi opţiuni terapeutice. Adv Exp Med Biol 601:51-60,

2007.

Farinha NJ, Duval M, Wagner E şi colab.: Transplant de măduvă osoasă nerelazionat pentru deficienţa de aderenţă a leucocitelor. Transplant de măduvă osoasă 30:979-981, 2002.

Lubke T, Marquardt T, Etzioni A, şi colab: Clonarea complementară identifică CDG-IIc, un nou tip de tulburări congenitale de glicozilare, ca o deficienţă a transportorului GDP-fucoză. Nat Genet 28:73-76, 2001.

Etzioni A, Tonetti M: Suplimentarea cu fucoză în deficienţa de aderenţă a leucocitelor tip II. Blood 95:3641-3643, 2000.

Reeves EP, Lu H, Jacobs HL şi colab.: Activitatea de distrugere a neutrofilelor este mediată prin activarea proteazelor prin fluxul K+. Nature 416: 291-297, 2002.

Holland SM: Actualizare privind defectele fagocitare. Pediatr Infect Dis J 22:8788, 2003.

Messina CG, Reeves EP Roes J, Segal AW: Staphylococcus aureus catalaze negative retin virulenţa în modelul de şoarece al bolii granulomatoase cronice. FEBS Lett 518:107-110, 2002.

Kuhns DB, Alvord WG, Heller T şi colab.: NADPH oxidază reziduală şi supravieţuirea în boala granulomatoasă cronică. N Engl J Med 363(27): 2600-2610, 2010.

van den Berg JM, van Koppen E, Ahlin A, et al: Chronic granulomatous disease: the European experience. PLoS ONE 4(4):e5234, 2009.

Martire B, Rondelli R, Soresina A şi colab: Caracteristici clinice, urmărire pe termen lung şi rezultat al unei cohorte mari de pacienţi cu boală granulomatoasă cronică: un studiu multicentric italian. Clin Immunol 126:155-164, 2008.

Ameratunga R, Woon ST, Vyas J, Roberts S: Pneumonita fulminantă cu mulci în boala granulomatosă cronică nediagnosticată: o urgenţă medicală Clin Pediatr (Phila) 49(12):1143-1146, 2010.

Siddiqui S, Anderson VL, Hilligoss DM şi colab: Pneumonita fulminantă cu mulci: o prezentare de urgenţă a bolii granulomatoase cronice. Clin Infect Dis 45(6):673-681, 2007.

Rosenzweig SD: Manifestări inflamatorii în boala granulomatoasă cronică (CGD). J Clin Immunol 28 (Suppl 1): S67-S72, 2008.

Leiding JW, Freeman AF, Marciano BE şi colab.: Terapia cu corticosteroizi pentru abcesul hepatic în boala granulomatoasă cronică. Clin Infect Dis 54(5):694-700, 2012.

Holland SM: Boală granulomatoasă cronică. Hematol Oncol Clin North Am 2 7(1):89-99, viii, 2013.

Godoy MC, Vos PM, Cooperberg PL şi colab.: Radiografie toracică şi manifestări CT ale bolii granulomatoase cronice la adulţi. AJR Am J Roentgenol 191:1570-1575, 2008.

De Ravin SS, Naumann N, Cowen EW şi colab.: Boala granulomatoasă cronică ca factor de risc pentru boala autoimună. J Allergy Clin Immunol 122:1097-1103, 2008.

Kobayashi SD, Voyich JM, Braughton KR şi colab.: Profilul expresiei genice oferă o perspectivă asupra patofiziologiei bolii granulomatoase cronice. J Immunol 172:636-643, 2004.

Fadok VA, Bratton DL, Rose DM şi colab.: Un receptor pentru clearance-ul specific fosfatidilserinei a celulelor apoptotice. Nature 405:85-90, 2000.

Hampton MB, Vissers MC, Keenan JI, Winterbourn CC: Expunerea la fosfatidilserina mediată de oxidant şi absorbţia macrofagelor de neutrofile activate: posibilă afectare a bolii granulomatoase cronice. JLeukoc Biol 71:775-781, 2002.

Kang EM, Malech HL: Progrese în tratamentul bolii granulomatoase cronice. Immunol Res 43:77-84, 2009.

Mouy R, Fischer A, Vilmer E, et al: Incidenţa, severitatea şi prevenirea infecţiilor în boala granulomatosă cronică. J Pediatr 114(4 Pt 1):555-560, 1989.

Gallin JI, Alling DW, Malech HL şi colab.: Itraconazol pentru a preveni infecţiile fungice în boala granulomatoasă cronică. N Engl J Med 348:2416-2422, 2003.

Bemiller LS, Roberts DH, Starko KM, Curnutte JT: Siguranţa şi eficacitatea terapiei cu interferon gamma pe termen lung la pacienţii cu boală granulomatoasă cronică. Blood Cells Mol Dis 21:239-247, 1995.

Kang EM, Marciano BE, DeRavin S şi colab.: Boala granulomatosă cronică: prezentare generală şi transplantul de celule stem hematopoietice. J Allergy Clin Immunol 127(6):1319-1326, test 1327-1318, 2011.

178a. Gungor T, Teira P, Slatter M şi colab: Condiţionarea cu intensitate redusă şi transplantul de celule stem hemopoietice cu HLA la pacienţii cu boală granulomatoasă cronică: un studiu prospectiv multicentric. Lancet 383:436-448, 2014.

Kang EM, Malech HL: Terapia genică pentru boala granulomatosă cronică. MethodsEnzymol 507:125-154, 2012.

Holland SM: Interferon gamma, IL-12, IL-12R şi STAT-1 boli de imunodeficienţă: tulburări ale interfeţei imunităţii înnăscute şi adaptative. Immunol Res 38:342-346, 2007.

Filipe-Santos O, Bustamante J, Chapgier A şi colab.: Erori înnăscute ale imunităţii mediate de IL-12/23 şi IFN-gamma: caracteristici moleculare, celulare şi clinice. Semin Immunol 18:347-361, 2006.

Bogunovic D, Byun M, Durfee LA şi colab: Boala micobacteriană şi imunitatea afectată IFN-gamma la oameni cu deficienţă moştenită de ISG15. Science 337(6102):1684-1688, 2012.

Hambleton S, Salem S, Bustamante J şi colab.: mutaţii IRF8 şi imunodeficienţa celulelor dendritice umane. N Engl J Med 365(2):127-138, 2011.

Prando C, Samarina A, Bustamante J şi colab.: Deficienţa moştenită de IL-12p40: caracteristici genetice, imunologice şi clinice ale a 49 de pacienţi din 30 de neamuri. Medicină 92(2):109-122, 2013.

Huppler AR, Bishu S, Gaffen SL: Candidoza mucocutanată: calea IL-17 şi implicaţii pentru imunoterapia ţintită. Arthritis Res Ther 14(4):217, 2012.

Ku CL, von Bernuth H, Picard C şi colab.: Predispoziţie selectivă la infecţii bacteriene la copiii cu deficienţă de IRAK-4: TLR-urile dependente de IRAK-4 sunt de altfel redundante în imunitatea protectoare. J Exp Med 204:2407-2422, 2007.

von Bernuth H, Picard C, Jin Z şi colab: Infecţii bacteriene piogene la oameni cu deficienţă MyD88. Science 321:691-696, 2008.

Picard C, von Bernuth H, Ghandil P şi colab: Caracteristicile clinice şi rezultatul pacienţilor cu deficienţă IRAK-4 şi MyD88. Medicină 89(6):403-425, 2010.

Sjoholm AG, Jonsson G, Braconier JH şi colab.: Deficienţă şi boală de complement: o actualizare. Mol Immunol 43:78-85, 2006.

COMPLICAŢIILE PULMONARE ALE BOLILOR ABDOMINALE

dr. ROBERTO RODRIGUEZ-ROISIN • dr. GERARD HUCHON

INTRODUCERE GASTROESOFAGIE ŞI

TULBURĂRI GASTROINTESTINALE

Reflux gastroesofagian

Boala inflamatorie intestinală

BOLI HEPATICE

Efuziune pleurală

Tulburări ale funcţiei pulmonare

Sindromul hepatopulmonar

BOLI DE RINCHI

Edem pulmonar

Boala pleurală

Calcificarea pulmonară

Apneea în somn

Hipoxemie indusă de hemodializă

INTRODUCERE

Acest capitol este dedicat complicaţiilor pulmonare ale bolilor abdominale şi începe cu o discuţie despre cele mai relevante boli esofagiene şi intestinale, urmată de afecţiunile hepatice specifice asociate cu anumite complicaţii pulmonare. În cele din urmă, sunt descrise consecinţele respiratorii ale bolilor pancreasului şi rinichilor. Obiectivul fiecărei secţiuni este acelaşi: să actualizeze cele mai relevante aspecte clinice, patofiziologice, patogenetice şi terapeutice ale principalelor stări de boală abdominală şi, prin urmare, să ajute clinicianul în diagnosticarea şi gestionarea complicaţiilor pulmonare uneori complexe şi provocatoare ale acestora.

TULBURĂRI GASTROESOFAGIE ŞI GASTROINTESTINALE

REFLUX GASTROESOFAGIAN

Boala de reflux gastroesofagian (GERD) este „o afecţiune care se dezvoltă atunci când refluxul conţinutului stomacului provoacă simptome şi/sau complicaţii supărătoare", care sunt subclasificate ca esofagiene şi extraesofagiene. chiar şi infarctul miocardic acut (vezi şi capitolul 31). Dintre simptomele extraesofagiene, tusea cronică, laringita cronică şi astmul refractar au atras cea mai mare atenţie, dar alte tulburări respiratorii includ boala

pulmonară obstructivă cronică (BPOC), bronșita cronică, complicațiile aspirației pulmonare (pneumonie prin aspirație, abces pulmonar, bronșiectazie) și fibroză pulmonară.

Prevalența

BRGE este o afecțiune frecventă cu o prevalență care variază de la 10% până la 20% în America de Nord și Europa de Vest, dar este mai mică în Asia.1,2 BRGE este asociată cu tuse la 10% până la 40% dintre pacienții cu tuse cronică și cu astm la 30% până la 80% dintre astmatici, în funcție de populația de pacienți. tusea a fost raportată la pacienții de toate grupele de vârstă, iar tusea cronică asociată cu GERD pare în mod special răspândită la pacienții cu astm bronșic, laringită și bronșită.4 Studiile de monitorizare ambulatorie - pH sau impedanță-pH - furnizează dovezi puternice care leagă refluxul și tusea. detectează prezența și direcția de mișcare a bolusurilor și corelează aceasta cu modificările pH-ului și cu simptomele. Astfel, cu monitorizarea impedanței-pH, sensibilitatea pentru diagnosticul de reflux, indiferent dacă este de material acid sau nonacid, este crescută. În trecut, când diagnosticul de BRGE a fost pus prin anamneză, endoscopie sau esofagogramă cu bariu, refluxul a fost găsit la aproximativ 10% dintre pacienții cu tuse cronică6; dimpotrivă, atunci când diagnosticul se pune prin monitorizarea ambulatorie a impedanței-pH, BRGE a fost găsită la până la 40% dintre pacienții cu tuse cronică.7 Contribuția exactă a refluxului la simptomele pacientului este adesea dificil de evaluat; de exemplu, Irwin și asociații8 au raportat că BRGE a fost silențioasă clinic la 24% dintre pacienții cu astm dificil de controlat.

Spectrul tulburărilor respiratorii induse de GERD cuprinde o mare varietate de complicații. Aceste tulburări includ bronșită cronică, pneumonie, bronșiectazie, 10 fibroză pulmonară idiopatică, 11,12 exacerbări stabile ale BPOC și BPOC, 13-16 sindromul bronșiolită obliterantă după transplant pulmonar, 17-19 și micobacteriene netuberculoasă, care poate apărea și poate apărea ca o complicație a bronhiilor sau a unei complicații presupuse a bolii pulmonare. antiacide.20

Patogeneza

Trei mecanisme de bază asociate GERD conduc la tulburări respiratorii. În primul rând, sindroamele pulmonare legate de aspirație macroscopică sunt de obicei rezultatul refluxului esofagian liber cu flux retrograd de volum mare. Frecvent, există o scădere a tonusului esofagian inferior bazal și atât motilitatea și clearance-ul esofagian afectați.21 Pacienții afectați pot prezenta pneumonie de aspirație recurentă, bronșiectazie sau opacități pulmonare. Examenul endoscopic evidențiază de obicei modificări anatomice severe, cum ar fi rupturi vizibile sau epitelizare Barrett a esofagului distal.

Al doilea mecanism patogen este legat de microaspirația conținutului gastric din esofagul proximal (superior). Aspiratele de volum mic produc o reacție mucoasă exudativă în laringe și în arborele traheobronșic. Simptomele respiratorii sunt mai puțin evidente și variază de la răgușeală sau tuse cronică până la astmul dificil de controlat. Jack și colegii22, folosind măsurători simultane ale pH-ului traheal și esofagian la astmatici cu BRGE, au evidențiat episoade de reflux care au fost urmate de o scădere a pH-ului intratraheal; episoadele cu

scădere a pH-ului intratraheal au dus la o scădere marcată a debitului expirator de vârf care a fost de câteva ori mai mare decât cea observată atunci când refluxul nu a fost urmat de o modificare a pH-ului intratraheal (Fig. 93-1). În consecinţă, microaspiraţia în arborele bronşic nu numai că are loc, ci şi poate induce o creştere importantă a rezistenţei căilor respiratorii.

În cele din urmă, al treilea mecanism patogen legat de BRGE este activarea refluxului gastroesofagian a unui reflex vagal care acţionează între esofagul distal (inferior) şi arborele traheobronşic; acest mecanism reflex poate fi reprodus prin infuzia de acid clorhidric în esofag la unii,23 dar nu la toţi,24 pacienţi cu astm.

Relaţia dintre GERD şi tulburările respiratorii este şi mai complicată de faptul că modificările fiziologice asociate cu astm sau tuse, sau cu terapia bronhodilatatoare, pot ele însele promova refluxul gastroesofagian. Episoadele de bronhospasm şi tuse sunt însoţite de o creştere a presiunii negative în interiorul toracelui, şi deci în esofag, care favorizează refluxul; sindromul de apnee obstructivă în somn poate acţiona prin acelaşi mecanism pentru a creşte refluxul nocturn.25 În plus, hiperinflaţia şi „captarea gazelor" pot aplatiza diafragma, permiţând sfincterului esofagian inferior să fie tras în torace şi afectând bariera antireflux. Terapia bronhodilatatoare poate promova, de asemenea, refluxul gastroesofagian. Teofilina creşte secreţia de acid gastric şi scade tonusul sfincterului esofagian inferior. Într-adevăr, astmaticii cu reflux gastroesofagian care primesc teofilină prezintă o creştere a expunerii la acid esofagian şi a simptomelor de reflux.26 Specific Ş-adrenergic

PACIENTUL 3 PACIENTUL 4

0 5 10 15 20 25 0 5 10 15 20 25

Timp (ore) Timp (ore)

Figura 93-1 Grafice care arată măsurători simultane ale pH-ului esofagian (pătrate albastre solide) şi trahee (triunghiuri bej solid) la patru pacienţi cu reflux gastroesofagian şi astm, împreună cu înregistrări ale debitului expirator maxim (PEFR, cercuri solide de culoare verde pal), pe o perioadă de 24 de ore. În studiu, au existat 37 de scăderi semnificative ale pH-ului esofagian sugerând reflux gastroesofagian. Cinci dintre aceste episoade au fost urmate de o scădere a pH-ului traheal (de la o medie de 7,1 la 4,1) şi au fost asociate cu o scădere semnificativă a PEFR (modificare medie -84 ± 16 L/min), în timp ce în restul celor 32 de episoade de reflux gastroesofagian fără aspiraţie traheală, modificarea medie a PEFR a fost minimă (L-8/min). Zonele gri arată când pacientul este în decubit dorsal. Săgeţile arată episoade de scăderi ale pH-ului esofagian, pH-ului traheal şi PEFR. (De la Jack CI, Calverley PMA, Donnelly RJ, et al: Măsurări simultane ale pH-ului traheal şi esofagian la pacienţii astmatici cu reflux gastro-esofagian. Thorax 50:201-204, 1995.)

Diagnostic

Ghidurile oferă recomandări pentru diagnosticul şi managementul BRGE.29,30 Posibilitatea de reflux gastroesofagian asociat trebuie suspectată la pacienţii cu tuse cronică refractară sau astm dificil de tratat. Pacienţii trebuie chestionaţi cu privire la simptomele de reflux gastroesofagian, care includ arsuri la stomac, regurgitare sau disfagie. Cu toate acestea, pacienţii se pot plânge de simptome atipice, inclusiv dureri substernale în piept, răguşeală, dureri în gât, otalgie, sughiţ sau chiar eroziune dentară. Este important de reţinut dacă astmul sau tusea se agravează în decubit, după mese sau în timpul consumului de alcool. Dacă istoricul clinic este tipic pentru refluxul gastroesofagian şi un proces de terapie cu inhibitori ai pompei de protoni (PPI) are succes, nu poate fi necesară nicio analiză de diagnostic suplimentară.

Disfuncţia corzilor vocale este o altă tulburare respiratorie întâlnită la pacienţii cu BRGE. Disfuncţia corzilor vocale este o aducţie paradoxală intermitentă a corzilor vocale, care apare în principal în timpul inspiraţiei, ducând la obstrucţia fluxului de aer şi la dispnee; pacienţii cu disfuncţie a corzilor vocale pot avea vizite repetate la urgenţe din cauza dispneei acute, mimând adesea exacerbările astmului.31

BRGE poate fi silenţioasă din punct de vedere clinic la numeroşi pacienţi şi ar trebui luate în considerare teste pentru a susţine diagnosticul. Monitorizarea ambulatorie a refluxului (pH sau impedanţă-pH) este testul de elecţie pentru a determina prezenţa expunerii anormale la acid esofagian, frecvenţa refluxului şi simptomele asociate episoadelor de reflux. După cum

sa menţionat, utilizarea unui cateter de impedanţă-pH intraluminal multicanal adaugă măsurători de impedanţă la cele ale pH-ului şi oferă date suplimentare despre rolul refluxului neacid sau slab acid ca cauză a simptomelor atipice; în plus, cateterul ajută la evaluarea refluxului în curs de desfăşurare la pacienţii care primesc terapie de suprimare a acidului. Investigaţiile inutile în diagnosticarea GERD includ deglutiţiile cu bariu, care se limitează la evaluarea unor complicaţii presupuse; endoscopia gastrointestinală superioară şi biopsia esofagiană, care se limitează la investigarea simptomelor alarmante şi/sau la excluderea cauzelor non-GERD; şi manometria esofagiană, care este utilizată în principal pentru evaluarea preoperatorie.

Tratament

Recomandările de tratament29,30 pentru pacienţii cu BRGE includ pierderea în greutate în cazul supraponderalităţii/obezităţii, ridicarea capului patului şi evitarea mesei cu 2 până la 3 ore înainte de culcare. IPP este terapia de elecţie pentru ameliorarea simptomelor şi vindecarea esofagitei erozive. IPP trebuie iniţiat o dată pe zi, cu 30 până la 60 de minute înainte de prima masă a zilei. Pentru pacienţii cu răspunsuri parţiale la terapia cu IPP o dată pe zi, trebuie luată în considerare administrarea personalizată cu ajustarea dozei, momentul acesteia şi/sau administrarea de două ori pe zi. Tratamentul cu IPP trebuie administrat în doze suficiente timp de cel puţin 3 luni pentru a determina eficacitatea. Persoanele care nu răspund la IPP ar trebui să fie trimişi pentru o evaluare ulterioară. Terapia de întreţinere cu IPP trebuie administrată în cea mai mică doză eficientă - inclusiv la cerere sau terapie intermitentă - la pacienţii cu BRGE care prezintă simptome recurente după întreruperea IPP şi/sau la pacienţii cu complicaţii, cum ar fi esofagita erozivă sau esofagul Barrett. Atunci când tratamentul cu IPP nu reuşeşte să controleze refluxul, alte strategii de tratament care trebuie luate în considerare includ agenţi prokinetici şi intervenţii chirurgicale. Agenţii prokinetici îmbunătăţesc contractilitatea esofagiană şi cresc atât presiunea inferioară a sfincterului esofagian, cât şi golirea gastrică. Chirurgia, cum ar fi fundoplicatura Nissen, este o terapie alternativă de luat în considerare atunci când toate celelalte abordări terapeutice au eşuat.

Indiferent de terapie, remiterea simptomelor pulmonare induse de GERD este neobişnuită, ceea ce susţine ipoteza că GERD este mai degrabă un factor agravant decât cauzal la majoritatea pacienţilor cu simptome extraesofagiene. Într-adevăr, există date insuficiente pentru a oferi concluzii definitive într-un fel sau altul despre rolul BRGE în simptomele pulmonare. Conform unei analize Cochrane, 32 IPP nu sunt eficiente pentru tusea indusă de GERD la copiii foarte mici; la adulţi, datele sunt insuficiente pentru a concluziona că tratarea GERD cu IPP este universal benefic pentru tusea indusă de GERD. Clinicienii ar trebui să fie conştienţi de posibilitatea rezolvării spontane a tusei în timp şi de efectul placebo de a presupune că medicamentele „aparent eficiente" sunt benefice. În ciuda unei prevalenţe mari a BRGE asimptomatică în rândul pacienţilor cu astm slab controlat, nu s-a demonstrat că tratamentul cu IPP îmbunătăţeşte controlul astmului.33 Mai mult, deşi multe studii necontrolate sugerează că procedurile chirurgicale pot îmbunătăţi simptomele astmatice, lipsesc studii concludente. La pacienţii cu BPOC, terapia antireflux nu are un efect protector

împotriva exacerbărilor.14 În fibroza pulmonară idiopatică, nici un studiu publicat nu demonstrează că terapia antireflux aduce beneficii istoriei naturale a fibrozei pulmonare idiopatice. Având în vedere că GERD este mai probabil doar un factor agravant pentru bolile pulmonare asociate GERD, PPI poate fi testat în aceste boli şi continuat dacă este eficient.

BOALA INFLAMATORIA INTESTERNULUI

Complicaţiile extraintestinale ale bolii inflamatorii intestinale (IBD) au fost descrise în aproape toate sistemele de organe; dar, în mod surprinzător, boala pulmonară apare „mult mai puţin frecvent" decât manifestările în alte organe.34 Spunem „în mod surprinzător" deoarece intestinul şi plămânii au o origine embriologică comună şi, prin urmare, ar putea avea o vulnerabilitate similară la comorbidităţile mediate imunologic. Complicaţiile pulmonare apar mai frecvent cu colita ulceroasă decât cu boala Crohn; afectarea respiratorie se poate dezvolta la orice vârstă, iar unele afecţiuni (de exemplu, boala căilor respiratorii) apar mai des la femei decât la bărbaţi.34 În cele mai multe cazuri, simptomele respiratorii se dezvoltă după ce a fost pus diagnosticul de IBD, frecvent câţiva ani după aceea. Cu toate acestea, simptomele respiratorii pot fi antecedente sau concomitente cu cele ale bolii intestinale.35 Chiar şi la pacienţii fără simptome, poate exista afectarea funcţiei pulmonare, cum ar fi o scădere a capacităţii de difuzare a monoxidului de carbon (Dlco) şi a volumului expirator forţat în 1 secundă şi o creştere a volumului rezidual şi a hiperreactivităţii bronşice. Evaluările34-36 ale cazurilor publicate au confirmat şi extins observaţiile anterioare despre

Tabelul 93-1 Afectarea respiratorie neiatrogenă în boala inflamatorie intestinală

BOALA CĂI AERIENE

Stenoza epiglotic-subglotică

Traheobronşită

Bronsita cronica

Supuraţia bronşică cronică

Bronşiectazie

Bronşiolită

Bronşiolită obliterantă

Panbronşiolită difuză

BOALA PULMONAR PARENCHIMALA

Pneumonie organizatoare criptogenă

Sarcoidoza

Pneumonie eozinofilă

Boala pulmonară interstiţială

Fibroza pulmonară

Noduli

Pneumonie cronică (fistulă esofagobronşică sau colobronşică)

SEROZITA

Revărsat pleural

Pleuropericardita

BOLI VASCULARE PULMONARE

Vasculita pulmonară

Embolie pulmonară

Hipertensiunea pulmonară tromboembolica cronică sugerează că implicarea parenchimului pulmonar subclinic poate fi mai răspândită decât se suspecta anterior. În plus, examenul de lavaj bronhoalveolar la pacienţii cu boală Crohn – care nu prezentau dovezi clinice de afectare pulmonară – a evidenţiat prezenţa unei alveolite limfocitare, în principal din cauza creşterii limfocitelor T CD4-pozitive.38

Alte leziuni pulmonare includ noduli necrobiotici, corespunzând histologic agregatelor de neutrofile cu zone de necroză, care au fost raportate la câţiva pacienţi. Serozitele care afectează pleura sau pericardul, sau ambele, au fost raportate într-un număr mic de cazuri, mai ales în perioadele de creştere a activităţii bolii. În cele din urmă, fistule colobronşice au fost raportate în unele cazuri de boală Crohn, majoritatea prezentând pneumonie lobului inferior stâng.34 Afectarea esofagului este rară în boala Crohn, dar au fost raportate câteva cazuri de fistulă bronhoesofagiană asociată cu boala Crohn esofagiană.

Evenimentele tromboembolice pulmonare şi hipertensiunea pulmonară tromboembolica cronică sunt mai frecvente la pacienţii cu IBD, chiar şi la cei care sunt asimptomatici, decât la subiecţii de control36,40-42. Studiul lui Grainge şi colegii indică faptul că pacienţii cu IBD stabilă au un risc mai mare de tromboembolism venos decât martorii,],hazard ratio [HR. în plus, acei pacienţi cu o criză IBD au o incidenţă şi mai mare a tromboembolismului (HR, 8.4).43 Deoarece tromboza venoasă profundă şi embolia pulmonară pot fi silenţioase clinic, un diagnostic precoce al tromboembolismului poate fi dificil, iar durata anticoagulării sistemice trebuie să ţină cont de riscul individual de sângerare intestinală44.

În plus, medicamentele sunt o cauză frecventă a manifestărilor pulmonare la pacienţii cu IBD.34 Antiinflamatoarele, adesea primul pas în tratamentul IBD, constau din aminosalicilaţi (sulfasalazină, mesalamină) şi glucocorticosteroizi. Supresorii sistemului

imunitar (azatioprină, metotrexat) şi inhibitorii factorului de necroză tumorală-a (anti-TNF-a) servesc la menţinerea remisiunii. Deoarece majoritatea acestor medicamente induc efecte secundare respiratorii, consecinţele terapiei trebuie luate în considerare în diagnosticul diferenţial al bolii pulmonare cu debut nou; medicamentele ofensatoare trebuie recunoscute şi întrerupte pentru a preveni un rezultat potenţial fatal. Spectrul manifestărilor respiratorii induse de medicamente include pneumonita eozinofilă şi granulomatoasă, boala pulmonară interstiţială, fibroza pulmonară şi o susceptibilitate crescută la infecţii.45,46 Azatioprina creşte riscul atât de infecţie, cât şi de îmbolnăvire cu viruşi, glucocorticosteroizi de către ciuperci şi inhibitori de TNF-a microorganismi intracelulari (microorganismi intracelulari).

Majoritatea pacienţilor cu afecţiuni pulmonare asociate cu IBD sunt trataţi cu glucocorticosteroizi, fie prin inhalare, fie pe cale orală, ceea ce de obicei are ca rezultat controlul rapid al simptomelor,35,47 în special la acei pacienţi care nu prezintă afectare structurală severă (de exemplu, bronşiectazie). Transplantul pulmonar a fost efectuat la unii pacienţi cu compromis respirator sever asociat cu IBD.35

BOLI HEPATICE

EFUZIE PLURALA

Revărsatul pleural se dezvoltă la 5% până la 10% dintre pacienţii cu ciroză hepatică şi este denumit în mod tradiţional hidrotorax hepatic în absenţa unei boli cardiopulmonare coexistente (vezi capitolul 79). Cu excepţia cazului în care lichidul pleural este complicat de infecţie, hidrotoracele hepatice sunt transudate şi sunt cel mai frecvent localizate în hemitoracele drept. Efuziunile pot fi, de asemenea, pe partea stângă sau bilaterală şi pot fi asociate sau nu cu ascită concomitentă. Revărsatul este de obicei de dimensiuni uşoare până la moderate şi asimptomatică, dar în unele cazuri poate fi masiv şi poate provoca dificultăţi de respiraţie. Mecanismul este legat de prezenţa comunicaţiilor anatomice - de obicei mici defecte diafragmatice - şi de gradientul de presiune predominant între cavităţile abdominale şi pleurale care facilitează mişcarea lichidului ascitic în piept. Prezenţa lichidului pleural perturbă mecanica pulmonară, ducând la scăderea volumelor pulmonare şi a complianţei pulmonare şi anomalii ale schimbului de gaze pulmonare.48

Managementul clinic al efuziunii pleurale asociate cu boala hepatică este adesea dificil. Toracentezele repetate au doar efecte tranzitorii, iar drenajul tubului de toracostomie poate duce la pierderi substanţiale de proteine. Şuntul portosistemic intrahepatic transjugular scade hipertensiunea portală şi, la rândul său, reduce dimensiunea atât a ascitei, cât şi a hidrotoraxului; şuntarea portosistemică intrahepatică transjugulară este adesea benefică, cel puţin pe termen scurt, dar rezultatul pe termen lung depinde de severitatea disfuncţiei hepatice subiacente.49 Dacă pacientul nu este candidat pentru şuntul portosistemic intrahepatic transjugular, alte abordări, inclusiv repararea toracoscopică/agerymatică toracoscopică asistată video şi repararea toracoscopică/agerymatică. pleurodeza, trebuie de asemenea luată în considerare.50

TULBURĂRI DE FUNCȚIE PULMONARĂ

Cea mai frecventă anomalie a funcţiei pulmonare la pacienţii cu boală hepatică în stadiu terminal este o scădere a Dlco; de asemenea, au fost observate atât defecte ventilatorii obstructive cât şi restrictive.51 Coexistenţa ascitei masive poate scădea complianţa pulmonară, creşte presiunea pleurală şi reduce motilitatea diafragmatică. Împreună, aceste modificări patofiziologice restrâng capacitatea ventilatorie şi reduc eficienţa schimbului de gaze, determinând valori crescute ale diferenţei Po2 alveolo-arterial, cu sau fără hipoxemie evidentă clinic52.

SINDROM HEPATOPULMONAR

Hipoxemia severă (Po2 arterială < 60 mm Hg) este mai puţin frecventă la pacienţii cu boală hepatică cronică necomplicată şi, atunci când este prezentă la pacienţii fără boală cardiopulmonară coexistentă, ar trebui să sugereze puternic sindromul hepatopulmonar (HPS). Deoarece pacienţii cu afecţiuni hepatice avansate hiperventilă şi sunt hipocapnici, măsurarea diferenţei Po2 alveolo-arterial devine mai sensibilă decât Po2 arterială singură pentru a detecta tulburările de schimb de gaze în HPS.53

Tabel 93-2 Gradul de severitate a sindromului hepatopulmonar*

*Toate cu ecocardiografie cu contrast pozitiv, respiraţie aer din cameră în repaus şi la nivelul mării.

HPS este riguros definit ca un sindrom caracterizat printr-o triadă clinică: (1) boală hepatică cronică avansată; (2) defect de oxigenare arterială, care duce în cele din urmă la hipoxemie arterială severă; şi (3) dilataţii vasculare pulmonare răspândite.54,55 Tulburarea de schimb de gaze pulmonare este caracterizată prin desaturarea oxigenului arterial care poate fi uşoară, moderată, severă sau extrem de severă (Tabelul 93-2). Există o diferenţă crescută de Po2 alveolo-arterial, asociată frecvent cu hipocapnie şi alcaloză respiratorie. La nivelul mării, în timp ce se respiră aer înconjurător, valorile diferenţelor de Po2 alveolo-arterial în repaus la sau peste 15 mm Hg pot fi considerate anormale pentru majoritatea adulţilor; pentru cei peste 64 de ani, o diferenţă Po2 alveolo-arterială egală sau mai mare de 20 mm Hg poate fi considerată anormală. Deşi HPS este predominant în majoritatea tipurilor de boli hepatice cronice comune, poate fi observată şi în alte tulburări hepatice neobişnuite, cum ar fi sindromul Budd-Chiari.56,57.

Cea mai evidentă constatare patologică este dilatarea vasculară pronunţată a tuturor ramurilor periferice ale vascularizaţiei pulmonare, atât la nivel precapilar, cât şi la nivel capilar al plămânului (15 până la 150 pm în diametru), în apropierea zonei de schimb gazos într-un parenchim pulmonar altfel intact.

Patogeneza

Mecanismul precis care stă la baza HPS rămâne incert, în ciuda numeroaselor investigaţii. Dacă mecanismul tulburărilor hemodinamice este legat de o insuficienţă a metabolismului, de producerea insuficientă a uneia sau mai multor substanţe vasoactive circulante de către ficatul lezat sau de clearance-ul alterat al moleculelor vasodilatatoare presupuse produse de celulele endoteliale58 rămâne necunoscut.

Oxidul nitric (NO), un agent biologic omniprezent considerat a fi un „ajustator fin" al tonusului vascular, s-a presupus a fi o moleculă de semnalizare esenţială de importanţă în patobiologia HPS.54,59 Inducerea persistentă a NO sintetazei (NOS) ar putea explica semnele distinctive circulatorii hipercinetice ale HPS, izoformele constitutive exprimate în celulele HPS,59. (eNOS, sau tip III NOS),60 şi NOS inductibil (iNOS, sau tip II NOS), exprimate în ţesuturi ţintă, cum ar fi celulele epiteliale bronşice umane, după expunerea la citokine proinflamatorii,61 au fost implicate în modelele experimentale de HPS. În conformitate cu această afirmaţie, s-au observat niveluri crescute de NO expirat la pacienţii cu ciroză hepatică avansată şi la cei cu HPS.62 Cu toate acestea, după intervenţii menite să îmbunătăţească HPS, modificările în măsurătorile NO expirat au fost discrepante.63-65.

La pacienţii cu ciroză hepatică, corelaţiile strânse dintre concentraţia de NO expirat şi scorul Child-Pugh şi nivelurile de fosfatază alcalină, bilirubină, aspartat şi alanin aminotransferaze şi albumină sugerează că formarea de NO în plămân poate fi declanşată de factori stimulatori în mod normal inactivaţi de ficat. HPS.54,66,67 Carboxihemoglobina, un vasodilatator cunoscut şi un produs de degradare al hemoglobinei, a fost, de asemenea, asociată cu parametri anormali ai gazului în HPS, sugerând un posibil rol contributiv.68

Din punct de vedere clinic, majoritatea pacienţilor cu HPS sunt cianotici, prezintă bătăi vizibile ale degetelor, se pot plânge de dificultăţi de respiraţie şi platypnee (dispnee crescută după asumarea poziţiei verticale şi ameliorată prin decubit) şi au o circulaţie hipercinetică. Majoritatea pacienţilor prezintă stigmatele clinice şi funcţionale tipice ale insuficienţei hepatice avansate, cum ar fi hipertensiunea portală; în câteva cazuri, anomaliile pulmonare severe pot precede cele ale disfuncţiei hepatice. Prezenţa angiomatelor cutanate abundente de păianjen a fost postulată ca un marker clinic al severităţii anomaliilor circulatorii sistemice şi pulmonare şi ale schimbului de gaze observate în HPS. Boala.71 La aproximativ o treime dintre pacienţii cu HPS, sindromul poate coexista cu alte comorbidităţi respiratorii cronice precum BPOC sau fibroza pulmonară. Cu toate acestea, caracteristicile pulmonare clinice şi funcţionale predominante la pacienţii cu astfel de comorbidităţi sunt în general cele ale HPS.72

Diagnostic

Hipotensiunea arterială sistemică, o presiune arterială pulmonară (Ppa) normală sau scăzută, un debit cardiac excesiv de mare şi o rezistenţă vasculară pulmonară redusă sunt caracteristicile hemodinamice ale HPS. Atunci când constelaţia de hipoxemie, Ppa normală sau scăzută, nevi de păianjen şi bătăi cu degetele sunt observate la un pacient cu boală hepatică avansată, diagnosticul de HPS este probabil.

Criteriile de diagnostic pentru HPS sunt următoarele54: prezența bolii hepatice; anomalii ale schimbului de gaze, mai precis o diferență crescută de Po2 alveolo-arterial (>15 mm Hg), cu sau fără hipoxemie arterială concomitentă (Po2 arterială < 80 mm Hg); și o ecocardiogramă pozitivă cu contrast sau o scanare pulmonară anormală cu perfuzie radiomarcată intravenoasă sau ambele. Caracteristicile suplimentare care pot fi utile pentru stabilirea în continuare a diagnosticului de HPS includ o scădere a Dlco, dispnee cu sau fără platypnee și ortodeoxie (adică hipoxemie arterială care se agravează cu cel puțin 5% sau 4 mm Hg când pacientul este în poziție verticală față de decubit) și o stare circulatorie hipercinetică cu Ppa normală sau scăzută. Deși scanarea tomografiei computerizate toracice pare a fi nespecifică, poate fi utilizată pentru a exclude comorbiditățile respiratorii coexistente.54

Ecocardiografia bidimensională cu contrast pare a fi cea mai sensibilă și mai precisă procedură de diagnostic neinvazivă pentru identificarea șunturilor de la dreapta la stânga prin găsirea de microbule de aer în cavitățile inimii stângi în decurs de 3 până la 6 bătăi de la vizualizarea lor în camerele din dreapta54 (Fig. 93-2) (vezi Video 61-1). În mod normal, ecogenitatea în camerele din stânga nu este detectată deoarece microbulele injectate intravenos (60 până la 90 pm în diametru) sunt prinse în capilarele pulmonare (8 până la 15 pm în diametru). Ecocardiografia cu contrast nu poate face distincție între diferitele forme de deformări vasculare pulmonare (adică dilatații precapilare, capilare și pleurale față de comunicațiile arteriovenoase directe), dar le poate diferenția clar de malformațiile intracardiace, cum ar fi un foramen oval permeabil, în care microbulele apar în inima stângă aproape simultan cu aspectul lor în dreapta. Alternativ, demonstrarea activității albuminei macroagregate cu tehnețiu-99m asupra organelor extrapulmonare (de exemplu, ficatul, splina, rinichii și creierul) sugerează puternic prezența șunturilor de la dreapta la stânga, deoarece în condiții normale macroagregatele de albumină (20 până la 60 pm în diametrul capilarului pulmonar nu se disting complet în patul pulmonar). între șuntul intrapulmonar și intracardiac dar poate servi la estimarea severității șuntului.

Prevalența HPS variază între 5% și 32%.54 Folosind ecocardiografia cu contrast – „standardul de aur" pentru identificarea dilatațiilor vasculare intrapulmonare – prevalența unui test de ecocardiografie pozitiv la pacienții cu boală hepatică cronică este de aproximativ 20%.57,73 Cu toate acestea, pacienții cu o ecocardiografie îmbunătățită cu contrast pozitiv sunt considerați a avea o ecocardiogramă perturbatoare, fără schimburi gazoase. HPS a cărui istorie naturală nu este încă cunoscută.73,74

Deși datele care descriu istoria naturală a HPS sunt puține, se pare că pacienții cu HPS care nu au fost supuși transplantului hepatic se înrăutățesc progresiv și au un rezultat advers, cu supraviețuirea mediană de 41 de luni după diagnosticul de HPS.54 Într-un studiu prospectiv, HPS a fost un factor de risc independent pentru prognosticul nefavorabil la pacienții cu ciroză; cei cu HPS au avut o supraviețuire mediană semnificativ mai scurtă (aproximativ 11 luni) decât cei fără HPS (41 de luni), chiar și după ajustarea pentru diferențele în boala hepatică.75

Anomalii ale schimbului de gaze

Când HPS este uşoară până la moderată, mecanismul predominant al hipoxemiei este inegalitatea ventilaţie-perfuzie, în principal datorită prezenţei unor zone în care ventilaţia este păstrată, dar perfuzia este profund crescută. În schimb, atunci când HPS este severă, şuntul intrapulmonar crescut se dezvoltă şi se agravează odată cu dezechilibrul de perfuzie al ventilaţiei coexistente şi constituie anomalia primară. În mod colectiv, odată cu creşterea severităţii disfuncţiei hepatice, există o dilatare sistemică şi pulmonară mai mare, un răspuns vascular pulmonar hipoxic mai scăzut şi un grad mai mare de inegalitate ventilaţie-perfuzie, inclusiv şunt intrapulmonar crescut. Afirmaţia este că dilatarea vasculară pulmonară determină difuzia inadecvată a oxigenului în centrul capilarului mărit. Mai mult decât atât, coexistenţa unei stări hipercinetice şi timpul de tranzit mai scurt rezultat al eritrocitelor ar exagera această perturbare a schimbului de gaze indusă de difuzie.77

Tratament

Mulţi agenţi terapeutici au fost încercaţi în HPS, inclusiv bismesilat almitrină, oxigenoterapie pe termen lung, albastru de metilen şi propranolol, cu rezultate dezamăgitoare.77 Singurul tratament de succes de până acum este transplantul de ficat. În teorie, înlocuirea organului afectat ar trebui să prevină toate anomaliile induse de HPS, cu excepţia Dlco scăzută persistentă, al cărei mecanism rămâne neclar.54 După cum era de aşteptat, cu cât hipoxemia era mai gravă înainte de transplant, cu atât este nevoie de mai mult pentru a se rezolva după intervenţie chirurgicală. la pacienţii fără HPS.79

Tinereţea, un răspuns arterial Po2 bun la respiraţia cu oxigen 100% şi mai puţină hipoxemie prechirurgicală sunt toţi factori care par să prezică un răspuns favorabil la transplantul hepatic.80 În mod colectiv, aceste elemente pot indica o vasculatură pulmonară mai reactivă şi un şunt intrapulmonar mai puţin profund. Cu toate acestea, un studiu mai recent al pacienţilor cu HPS supuşi unui transplant hepatic a indicat că supravieţuirea nu era corelată cu Po2 arterial la momentul diagnosticării HPS.81

HIPERTENSIUNEA PORTOPULMONARĂ

Hipertensiunea arterială pulmonară (HAP) asociată cu hipertensiunea portală - cunoscută şi sub denumirea de hipertensiune portopulmonară (HPOP) - este o altă tulburare vasculară pulmonară misterioasă care pare a fi asociată cu boala hepatică cronică.55,80,82 Deoarece atât diagnosticul, cât şi rezultatul POPH, în special în ceea ce priveşte beneficiile terapeutice ale transplantului hepatic, este important să fie diferite de cele ale transplantului hepatic. cele două tulburări. POPH este definită de următoarea triadă de anomalii hemodinamice la un pacient cu hipertensiune portală: (1) PPa medie care depăşeşte 25 mm Hg în repaus; (2) presiunea medie a arterei pulmonare mai mică de 15 mm Hg; (3) rezistenţă vasculară pulmonară mai mare de 240 din • sec-1 • cm-5 (normal, mai mică de 130 din • sec-1 • cm-5).82

Diverse studii au estimat prevalenţa hipertensiunii portopulmonare la cei evaluaţi pentru transplant hepatic între 5% şi 6%.83 În plus, concluziile unui studiu cooperant amplu pe 536 de pacienţi cu hipertensiune portală au stabilit că sexul feminin şi hepatita autoimună

asociată au conferit un risc crescut de dezvoltare a POPH, în timp ce hepatita C a fost asociată cu risc scăzut83.

În studiile post-mortem retrospective clasice, prevalenţa dovezilor histopatologice de HAP la pacienţii cu ciroză hepatică sau POPH (sau ambele) a variat între 0,25% şi 0,73%.84 Într-un studiu caz-control realizat de International Primary Hypertension Study Group, incidenţa HAP primară (sau idiopatică) a fost găsită la pacienţii cu ciroză, 3. cu infecţia cu virusul imunodeficienţei umane şi niciunul dintre martori.85 Conform acestor şi observaţiilor ulterioare, POPH a fost clasificată ca o categorie de HAP cu criterii hemodinamice în concordanţă cu clasificarea şi definiţia standard a HAP, aşa cum sa discutat în Capitolul 58 (vezi Tabelul 58-1).55,86,87.

Din punct de vedere histopatologic, leziunile vasculare din POPH nu se disting de cele identificate în HAP idiopatică (primară) (vezi capitolul 58), şi anume îngroşarea intimală, proliferarea muşchilor netezi, arteriopatia pulmonară plexogenă şi tromboza in situ88, toate acestea - plus vasoconstricţia - contribuie la rezistenţa vasculară pulmonară mult crescută şi postulată09. că şuntarea portosistemică a vasoactive

PLAMÂN OMOGEN

Figura 93-3 Mecanisme de hipoxemie arterială în sindromul hepatopulmonar într-un model de schimb de gaze cu două compartimente. A, În plămânul omogen al unui individ sănătos, cu ventilaţie alveolară uniformă şi flux sanguin pulmonar, capilarul variază între 8 şi 15 g în diametru şi oxigenul difuzează corespunzător în capilar în timp ce ventilaţia-perfuzia este bine echilibrată. B, În sindromul hepatopulmonar, unde multe capilare sunt dilatate şi fluxul sanguin este neuniform, nepotrivirea ventilaţie alveolară-perfuzie pulmonară apare ca mecanism predominant în orice stadiu clinic, fie cu sau fără prezenţa şuntului intrapulmonar şi coexistent cu limitarea difuziei oxigenului în centrul stadiilor cele mai avansate capilare dilatate. (Din Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ: Sindromul hepatopulmonar — o tulburare vasculară pulmonară indusă de ficat. N Engl J Med 358:2378-2387, 2008.)

agenţi cum ar fi tromboxanii, serotonina, bradikinina şi neuropeptida Y, care sunt metabolizaţi în mod normal de către ficatul sănătos, pot avea ca rezultat vasoconstricţie arterială pulmonară; o ipoteză alternativă atractivă este că disfuncţia endotelială pulmonară duce la scăderea producţiei de vasodilatator endogen NO.

Cel mai frecvent simptom al POPH este scurtarea respiraţiei la efort; Pacienţii pot prezenta, de asemenea, dureri toracice, sincopă şi hemoptizie.91 Din punct de vedere radiografic, atât o silueta cardiacă mărită, cât şi o proeminenţă a arterei pulmonare sunt observate la aproximativ o jumătate până la două treimi dintre pacienţii cu POPH.83,91 În general, ratele maxime ale fluxului de aer şi volumele pulmonare sunt normale sau aproape normale, în timp ce Dlco, Po2 şi diferenţele arteriale pot fi reduse atât de mult decât alveolare. HPS.83 În comparaţie cu pacienţii cu HAP idiopatică, pacienţii cu POPH au o PPa medie mai mică şi un indice cardiac mai mare şi o saturaţie venoasă mixtă de oxigen.89

Ecocardiografia transtoracică se face acum în mod obişnuit la pacienţii luaţi în considerare pentru transplant hepatic, deoarece prezenţa POPH afectează rezultatul intervenţiei chirurgicale. Constatările ecocardiografice caracteristice ale HAP idiopatică în cadrul hipertensiunii portale sugerează, dar nu dovedesc, POPH. Cateterismul inimii drepte este necesar pentru a confirma diagnosticul. Până de curând, se credea că supravieţuirea mediană în POPH era extrem de săracă; informaţii noi indică totuşi rate de supravieţuire globală la 1 şi 3 ani de 88% şi 75%, similare cu cele la pacienţii cu HAP idiopatică.86,88

Tratamentul pentru POPH, totuşi, rămâne o provocare deoarece nu există studii controlate randomizate pentru îndrumare: agenţii disponibili includ epoprostenol, iloprost, sildenafil şi bosentan.92 Într-un studiu retrospectiv, siguranţa şi eficacitatea iloprost şi bosentan inhalatori au fost evaluate la 31 de pacienţi cu POPH timp de până la 3 ani; deşi ambii agenţi au fost siguri în ceea ce priveşte funcţia hepatică, bosentanul s-a dovedit a fi mai bun decât iloprost în îmbunătăţirea capacităţii de efort, a hemodinamicii şi, de notat, a ratelor de supravieţuire.93 Sunt în mod clar necesare studii prospective pentru a oferi îndrumări suplimentare.

CIROZA BILIARĂ PRIMARĂ

Ciroza biliară primară, o boală autoimună, este caracterizată printr-un proces cronic, colestatic, granulomatos şi distructiv care implică căile biliare intrahepatice.94 Când sunt severe, aceste procese duc la colestază, ciroză şi insuficienţă hepatică. Baza autoimunologică se reflectă în prezenţa mai multor modificări imunologice, cum ar fi funcţia deprimată a celulelor T-supresoare, hipergammaglobulinemia şi prezenţa anticorpilor antimitocondriali. Bolile ţesutului conjunctiv, cum ar fi complexul sicca, sindromul Sjogren şi sclerodermia sunt frecvent asociate cu ciroza biliară primară,95,96 care are, de asemenea, o asociere cu POPH.83 Mai multe anomalii respiratorii au fost asociate cu ciroza biliară primară: tulburări pulmonare interstiţiale, cum ar fi fibrocitita limfocitică interstiţială; granuloame intrapulmonare subclinice care imită sarcoidoza97; număr crescut de limfocite CD4+ în lichidul de lavaj bronhoalveolar; şi boala obstructivă a căilor respiratorii, precum bronşiectaziile.98 Ocazional, manifestările pulmonare preced afectarea ficatului.99 În plus, pot fi observate şi deformări ale peretelui toracic secundar complicaţiilor vertebrale osteopenice induse de metabolismul anormal al vitaminei D legate de absorbţia deficitară a vitaminelor liposolubile.98 semne distinctive ale bolii, în special atunci când coexistă o tulburare a ţesutului conjunctiv.99-101

HEPATITA CRONICĂ ACTIVĂ

Hepatita cronică activă, o boală hepatică din ce în ce mai frecventă, care se caracterizează prin inflamaţie difuză a parenchimului şi necroză a celulelor hepatice, poate fi cauzată de hepatită virală (cel mai frecvent virusul hepatitic C), tulburări autoimune şi leziuni hepatice legate de medicamente. Fibroza pulmonară şi pneumonia interstiţială limfoidă au fost raportate, dar sunt rare.100,102 După ani de inflamaţie mocnită, care este adesea asimptomatică, hepatita cronică activă poate duce la ciroză şi insuficienţă hepatică, care a fost asociată cu HPS.98 1 secundă.103

COLANGITA SCLEROZANTĂ

Colangita sclerozantă este o boală neobişnuită care rezultă din inflamaţia cronică care afectează atât căile biliare intrahepatice, cât şi extrahepatice. A fost asociată cu boli inflamatorii obstructive ale căilor respiratorii, cum ar fi bronşiectazia; totuşi, relaţia rămâne nedovedită deoarece colita ulceroasă, un acompaniament clinic frecvent, a fost asociată şi cu aceleaşi complicaţii respiratorii.104

DEFICIENTA DE ALFA1-ANTITRIPSINA

Descoperirea că anumiţi pacienţi cu BPOC aveau niveluri scăzute de alfa1-antitripsină circulantă a condus la teoria actuală protează-antiprotează a patogenezei emfizemului pulmonar (vezi capitolul 43 pentru o discuţie completă). Această tulburare ereditară este aproape întotdeauna asociată cu fenotipul homozigot PiZZ. Sugarii predispuşi genetic prezintă adesea hepatomegalie sau hepatosplenomegalie şi semne de colestază. Majoritatea copiilor cu boală hepatică indusă de alfa1-antitripsină se recuperează, dar ciroza se dezvoltă în aproximativ 15%, probabil din efectele toxice ale proteinei mutante antitripsină reţinută

în reticulul endoplasmatic al hepatocitelor105; HPS a fost raportată ca o complicaţie a acestei forme de ciroză.106 BPOC este cea mai frecventă complicaţie pulmonară. BPOC nu are legătură cu prezenţa bolii hepatice, se dezvoltă la adulţi şi se caracterizează prin emfizem panacinar, în special în zonele pulmonare inferioare, şi anomalii bronşice, inclusiv bronşiectazie.98

PANCREATITA

Pancreatita poate fi acută sau cronică şi are două origini principale: migrarea calculilor biliari şi alcoolismul cronic. Dar tot mai multe cauze ale pancreatitei au fost identificate şi s-a propus o clasificare a etiologiilor după următorul acronim TIGAR-O: toxic-metabolic, idiopatic, genetic, autoimun, recurent şi obstructiv.107 Majoritatea episoadelor de pancreatită acută sunt uşoare, dar pot fi severe la aproximativ 20% din 125% din pacienţi. Complicaţiile pulmonare sunt frecvente şi reprezintă o mortalitate semnificativă; Complicaţiile intratoracice contribuie la deces la 22% până la 29% dintre pacienţii care cedează din cauza pancreatitei fatale, iar hipoxemia arterială (Po2 < 60 mm Hg) este un factor major care afectează supravieţuirea.109 Pe lângă hipoxemie, revărsatul pleural şi sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS) influenţează rezultatul insuficienţei respiratorii acute pancreate11110.

INSUFICIENTA RESPIRATORIE

În timpul episoadelor de pancreatită acută pot apărea tulburări ale schimbului de gaze, variind de la hipoxemie uşoară până la SDRA. Hipoxemia arterială şi rezultatele normale la radiografia toracică este o constatare frecventă a pancreatitei acute în stadiile incipiente.112 Iniţial, hipoxemia arterială poate fi asimptomatică şi uşoară, dar pacienţii care prezintă hipoxemie în timpul unui episod de pancreatită acută trebuie monitorizaţi îndeaproape pentru agravarea insuficienţei respiratorii; de exemplu, Ranson şi colaboratorii113 au raportat că, din 67% dintre pacienţii care au avut o Po2 arterială iniţială mai mică de 66 mm Hg la care simptomele respiratorii clinice s-au dezvoltat ulterior, 39% au murit.113

Mecanismele hipoxemiei arteriale în contextul unei radiografii toracice normale în timpul pancreatitei acute rămân prost înţelese. Murphy şi asociaţii114 au arătat că hipoxemia la aceşti pacienţi a fost cauzată de o creştere a fracţiei de şunt de la dreapta la stânga, care de obicei s-a îmbunătăţit după recuperare. Nu s-au observat modificări în debitul expirator, volumele pulmonare sau capacitatea de închidere, în comparaţie cu măsurătorile efectuate după recuperare. Aceşti autori au sugerat că hipoxemia în absenţa anomaliilor radiologice poate fi legată de modificări ale permeabilităţii vasculare pulmonare, similare, dar mai uşoare decât cele descrise în ARDS.114 De Troyer şi colaboratorii115 au măsurat o reducere tranzitorie a Dlco şi au sugerat că creşterea permeabilităţii capilare şi deteriorarea Dlco rezultă din factorii eliberaţi de pancreas lezat. În plus, Greenberg şi colegii116 au demonstrat o reducere a afinităţii hemoglobinei pentru oxigen legată de creşterea acizilor graşi circulanţi.

SDRA sa dezvoltat la aproximativ 15% până la 20% dintre pacienţii cu pancreatită acută severă, cu o rată a mortalităţii raportată de 56%.117 Incidenţa SDRA este mai mare la pacienţii cu pancreatită hemoragică decât cu pancreatită nehemoragică. congestie vasculară pulmonară care progresează spre opacităţi difuze bilaterale. Hipoxemia severă este de obicei asociată cu hipocapnie marcată. Constatările patologice dezvăluie dovezi ale unei leziuni pulmonare acute, care nu se pot distinge de cele observate în ARDS, atribuibile altor cauze.118

Leziunile pulmonare asociate cu pancreatita acută pot rezulta dintr-un efect toxic direct al produselor pancreatice, din eliberarea secundară a mediatorilor inflamatori sau din ambele. Mai multe produse pancreatice au potenţialul de a induce leziuni pulmonare. Fosfolipaza A2 se leagă de capilarele pulmonare şi are capacitatea de a induce degradarea enzimatică a componentelor fosfolipide ale agentului activ de suprafaţă, promovând astfel colapsul alveolar şi creşterea permeabilităţii vasculare.108,110 Acizii graşi liberi din degradarea trigliceridelor prin lipaza circulantă pot induce edemacre hematologice şi alveolare110. enzimele pot induce leziuni pulmonare şi cresc permeabilitatea vasculară.120 Pe lângă efectul direct al produselor pancreatice, sechestrarea leucocitelor neutrofile în spaţiile alveolare şi interstiţiale se crede că joacă un rol important în inducerea leziunii pulmonare şi creşterea permeabilităţii vasculare pulmonare108; în plus, mediatorii eliberaţi în timpul leziunii pancreatice, cum ar fi speciile reactive de oxigen, moleculele de adeziune, factorul de activare a trombocitelor110,122 şi multe citokine, pot contribui la permeabilitatea vasculară pulmonară asociată.

Deoarece iniţial radiografiile toracice par adesea normale, hipoxemia arterială poate fi nebănuită clinic şi nedetectată, dar profundă; prin urmare, trebuie să existe un indice ridicat de suspiciune pentru insuficienţa respiratorie la pacienţii cu pancreatită acută, iar gazele sanguine arteriale trebuie măsurate periodic în primele 48 până la 72 de ore după spitalizare.123 Când se dezvoltă hipoxemie, pacienţii trebuie să primească oxigen suplimentar pentru a ridica Po2 arterial peste 70 mm Hg. Tratamentul leziunii pulmonare asociate cu pancreatită este în esenţă de susţinere şi nu diferă de cel pentru alte forme de leziune pulmonară (vezi capitolul 43). Măsurile cheie includ suport cardiovascular şi ventilaţie de protecţie pulmonară.108

Tratamentul suplimentar include suprimarea funcţiei secretoare a pancreasului prin eliminarea aportului oral, utilizarea aspiraţiei nazogastrice şi inhibarea secreţiei de acid gastric cu blocanţi ai histaminei2. Studiile sugerează că octreotida, un inhibitor puternic al secreţiei pancreatice exocrine, poate scădea atât ratele mortalităţii, cât şi incidenţa SDRA în rândul pacienţilor cu pancreatită acută severă.

EFUZIE PLURALA

Efuziunile pleurale pot fi asociate atât cu pancreatită acută, cât şi cu pancreatită cronică (vezi capitolul 79). În pancreatita acută, revărsatul pleural este o constatare relativ frecventă, fiind prezent la aproximativ 20%126 până la 50% dintre pacienţi.111 În cele mai

multe cazuri, aceste revărsări sunt de dimensiuni reduse; majoritatea (68%) sunt pe partea stângă, 22% sunt bilaterale şi doar 10% sunt pe partea dreaptă.110

Au fost propuse diferite mecanisme patogenice pentru a explica dezvoltarea revărsaturilor pleurale asociate cu pancreatita acută126: (1) scurgere crescută de lichid cauzată de enzimele pancreatice care pot difuza din partea peritoneală în partea toracică a diafragmului, (2) drenaj limfatic afectat de vascularizaţia pleurală obstructivă înaltă cauzată de exstrucţia vaselor limfatice înalte. conţinutul enzimatic al lichidului pleural şi (3) permeabilitatea crescută a capilarelor diafragmatice cauzată de procesul inflamator din pancreasul adiacent.

La pacienţii cu revărsat pleural asociat cu pancreatită acută, simptomele sunt în primul rând abdominale (durere, greaţă şi vărsături); ocazional, pot fi prezente simptome respiratorii (durere pleuritică şi dispnee). Diagnosticul se stabileşte prin demonstrarea unei concentraţii crescute de amilază în lichidul pleural, o concentraţie care poate fi de până la 30 de ori mai mare decât cea din plasmă.108 Lichidul pleural este de obicei un exudat, care este uneori sângeros, şi are o concentraţie mare atât de proteină, cât şi de acid lactic dehidrogenază; numărul diferenţial de globule albe relevă o predominanţă a celulelor polimorfonucleare.

Revărsările pleurale asociate cu pancreatita acută sunt de obicei autolimitate şi se rezolvă atunci când inflamaţia pancreatică dispare fără a necesita drenaj terapeutic. Prin urmare, dacă revărsatul pleural nu se rezolvă în decurs de 2 săptămâni după tratamentul pentru boala pancreatică, ar trebui luată în considerare posibilitatea unui abces pancreatic sau a unui pseudochist.

Efuziunile pleurale cronice sunt de obicei asociate cu pancreatita cronică recidivante şi pseudochistul pancreatic. În cele mai multe cazuri, este prezent un istoric de abuz de alcool.127 Efuziunile cronice sunt mari, pot ocupa întregul hemitorace şi se reacumulează rapid după toracenteză.

Mecanismul tipic al unui revărsat cronic este o fistulă pancreaticopleurală, o comunicare directă între pancreas şi spaţiul pleural. În pancreatita cronică, canalul pancreatic se poate rupe din cauza presiunii interne ridicate. Odată ce ductul este perturbat, secreţiile pancreatice pot curge în retroperitoneu, apoi în mediastin prin hiatusele esofagiene sau aortice şi apoi în spaţiul pleural (Fig. 93-4, vezi şi Fig. 79-9). Ocazional, se poate dezvolta o comunicare directă între un pseudochist pancreatic şi cavitatea pleurală prin domul hemidiafragmatic stâng.127.

Pacienţii cu revărsate pancreatice cronice se plâng de obicei de simptome respiratorii, cum ar fi dureri în piept şi dificultăţi de respiraţie. În mod surprinzător, simptomele abdominale pot fi absente, probabil pentru că comunicarea pancreaticopleurală decomprimă pseudochistul.126 Prin urmare, diagnosticul de revărsat pleural pancreatic cronic trebuie suspectat la orice pacient cu un revărsat pleural mare care pare a fi bolnav cronic sau are antecedente de boală pancreatică sau de alcool se stabileşte diagnosticul de concentraţie

mare12 de abuz de alcool. amilază în lichidul pleural; în cazul unei fistule pancreaticopleurale, concentraţiile de amilază pot fi extrem de mari, adesea mai mari de 10.000 U/L. Ecografia şi scanarea tomografică computerizată a toracelui şi abdomenului

de obicei dezvăluie prezenţa unui pseudochist şi ocazional poate chiar să prezinte fistula pancreaticopleurală128 (vezi Fig. 93-4). Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică oferă informaţii suplimentare despre structurile ductale şi poate demonstra trecerea substanţei de contrast din canalul pancreatic sau un pseudochist în cavitatea peritoneală, deşi vizualizarea fistulei poate fi dificilă.

Pacienţii cu revărsat pleural asociat bolii pancreatice cronice trebuie trataţi iniţial cu aspiraţie de sondă nazogastrică, fără aport oral, nutriţie parenterală şi toracenteze terapeutice, după cum este necesar, pentru ameliorarea simptomelor. Inhibarea secreţiei pancreatice cu octreotidă s-a dovedit a fi utilă în promovarea închiderii fistulelor pancreaticopleurale în unele cazuri.130 Cu toate acestea, dacă după 2 până la 3 săptămâni de terapie medicală lichidul pleural continuă să se acumuleze şi pacientul rămâne simptomatic, trebuie luată în considerare intervenţia chirurgicală pentru închiderea fistulei.

ALTE MANIFESTĂRI

O afecţiune numită pancreatită autoimună sau sclerozantă a fost legată de prezenţa concentraţiilor serice crescute de IgG4.131 Boala legată de IgG4 este o afecţiune fibroinflamatoare caracterizată printr-un infiltrat limfoplasmocitar dens bogat în plasmocite IgG4-pozitive, un aspect învolburat de fibroblaste numite uneori „stori, IgG crescute, serum şi IgG4". În plus, boala legată de IgG4 a fost recunoscută ca o afecţiune sistemică care implică practic fiecare organ, inclusiv plămânul; toate componentele sistemului respirator pot fi implicate, cum ar fi pseudotumora inflamatorie parenchimoasă, pneumonia interstiţială, stenoza căilor respiratorii centrale şi fibroza mediastinală; afectarea plămânilor se îmbunătăţeşte de obicei împreună cu ameliorarea pancreatitei atunci când este tratată cu glucocorticosteroizi.133-135.

BOLI DE RINCHI

Bolile renale acute şi cronice sunt asociate cu o varietate de manifestări respiratorii. Edemul pulmonar se poate dezvolta fie cu boală renală acută, fie cronică, iar boala pleurală, calcificarea pulmonară şi sindromul de apnee în somn sunt destul de frecvente în cazul bolii renale cronice. Din punct de vedere istoric, tratamentul cu hemodializă a determinat modificări tranzitorii ale schimbului de gaze pulmonare. Aceste tulburări sunt discutate în această secţiune. Vasculita necrozantă sistemică şi bolile asociate cu autoanticorpi, care afectează de obicei atât plămânul, cât şi rinichii, sunt analizate în capitolele 60 şi 67.

EDEM PULMONAR

Edemul pulmonar este frecvent la pacienţii cu insuficienţă renală acută sau cronică. O varietate de afecţiuni pot favoriza formarea edemului: supraîncărcare lichidiană, insuficienţă ventriculară stângă, hipoalbuminemie şi permeabilitate microvasculară

pulmonară crescută. Importanţa relativă a creşterii permeabilităţii microvasculare, pe de o parte, faţă de insuficienţa ventriculară stângă, pe de altă parte, a provocat controverse timp de decenii. Descoperirile autopsiei care arată prezenţa lichidului edem bogat în proteine, membrane hialine şi hemoragie alveolară136,137 au indicat toate permeabilitatea vasculară pulmonară crescută ca mecanism probabil de formare a edemului pulmonar, aşa cum sa discutat în capitolul 62. Demonstrarea unui conţinut crescut de proteine în lichidul edem prelevat direct de edemul endotraheal a întărit mai mult această aspiraţie38 edem pulmonar. a fost raportat în absenţa supraîncărcării de volum şi în prezenţa unor presiuni normale intracardiace şi pulmonare.

În schimb, studiile care utilizează o tehnică cu dublu izotop nu au reuşit să arate o acumulare semnificativă de transferină marcată radioactiv la pacienţii cu leziuni renale şi edem pulmonar.139 Rata acumulării de proteine la pacienţii cu insuficienţă renală a fost similară cu cea a pacienţilor cu edem pulmonar cardiogen şi la voluntarii normali şi a fost semnificativ mai mică decât la pacienţii cu SDRA; aceste observaţii sugerează că edemul pulmonar la unii, dacă nu la majoritatea pacienţilor cu boală renală, probabil că nu este legat de creşterea permeabilităţii vasculare pulmonare.139

Se crede că insuficienţa cardiacă joacă un rol important în dezvoltarea edemului pulmonar asociat cu boala renală cronică. Tulburările cardiace sunt frecvente în disfuncţia renală în stadiu terminal şi o varietate de factori, inclusiv hipertensiune arterială, diabet zaharat, anemie, fistule arteriovenoase chirurgicale şi boala cardiacă ischemică, pot afecta negativ funcţia cardiacă. cardiomiopatie."140,142,143

Congestia pulmonară subclinica la pacienţii cu insuficienţă renală cronică poate reduce volumele pulmonare şi debitul maxim expirator, care de obicei se inversează după hemodializă.144-146 Spre deosebire de constatările la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă147, edemul pulmonar subclinic în leziunea renală nu este asociat cu hiperreacţie bronşică înainte sau după hemodia148.

Din punct de vedere clinic, majoritatea cazurilor de edem pulmonar asociat cu insuficienţă renală, atât acută, cât şi cronică, implică creşterea volumului intravascular din cauza funcţiei anormale a ventriculului stâng şi a supraîncărcării cu lichide. În consecinţă, tratamentul său ar trebui să constea în esenţă în îndepărtarea excesului de lichid corporal prin dializă. sau prin scintigrafie osoasă.156 Calcificări difuze similare pot fi găsite în alte afecţiuni sistemice sau pulmonare.157 Afectarea pulmonară este frecventă, dar este în general nedetectabilă prin filmele toracice obişnuite şi majoritatea pacienţilor sunt asimptomatici.158 Uneori, radiografia toracică sau tomograma computerizată pot evidenţia opacităţi nodulare mai puţin difuze sau diametrul 2 mm. 95-2). Opacităţile sunt relativ stabile, în contrast cu ceea ce s-ar vedea cu procesele infecţioase. Testele funcţiei pulmonare pot evidenţia un defect ventilator restrictiv şi/sau o reducere a Dlco.

Patogenia calcifierii pulmonare la pacienţii cu insuficienţă renală cronică este complexă; mai mulţi factori — în mod concertat — pot juca un rol: (1) efectul acidozei cronice, care leşiază calciul din oase; (2) efectul alcalozei intermitente, care favorizează depunerea

sărurilor de calciu; (3) efectul hiperparatiroidismului, care provoacă reabsorbţie osoasă şi hipercalcemie intracelulară; şi (4) efectul ratei scăzute de filtrare glomerulară, care provoacă hiperfosfatemie şi un produs calciu-fosfor foarte crescut.156

Diagnosticul de calcifiere pulmonară poate fi confirmat prin captarea pulmonară în timpul scanării cu tehneţiu-99m-difosfonat (vezi Fig. 95 - 3).159 Tratamentul este în general nesatisfăcător şi constă în menţinerea unei dialize adecvate, scăderea produsului calciu-fosfor şi tratarea hiperparatiroidismului, când este prezent; transplantul renal poate uneori ameliora sau chiar agrava starea.156

BOALA PLURALA

Aproximativ 20% până la 40% dintre pacienţii care mor din cauza insuficienţei renale cronice au pleurită fibrinoasă detectată la autopsie.136,149 Această pleurită fibrinoasă se poate manifesta ca durere toracică pleuritică cu frecare pleurală,150 revărsat pleural,151 sau fibrotorax153.

Revărsate pleurale au fost detectate la 20% din 257 de pacienţi internaţi care au primit hemodializă de lungă durată; cel mai frecvent simptom a fost dispneea.154 Alţi pacienţi pot fi asimptomatici sau pot prezenta febră, dureri în piept sau tuse. Efuziunile sunt de obicei unilaterale şi, în unele cazuri pot fi mari, ocupând mai mult de 50% din hemitorace. Într-un studiu, lichidul pleural a fost transudativ la aproximativ două treimi dintre pacienţi şi exsudativ în restul.154 La pacienţii cu exsudate, numărul de leucocite a evidenţiat o predominanţă a limfocitelor, iar probele de biopsie au demonstrat de obicei pleurită fibrinoasă cronică. efectul toxinelor metabolice reţinute.

Revărsatul dispare de obicei treptat după câteva săptămâni de dializă, dar, la aproximativ 25% dintre pacienţi, poate persista, progresa sau reapare. Dacă fibrotoraxul se dezvoltă şi produce o insuficienţă respiratorie restrictivă simptomatică, trebuie luată în considerare decorticarea chirurgicală.152,153.

CALCIFICARE PULMONARĂ

Calcificarea metastatică este o complicaţie frecventă a bolii renale cronice care poate afecta multe organe viscerale şi se găseşte la 60% până la 80% dintre pacienţii dializaţi la autopsie.

APNEE DE SOMMN

Somnul tulburat, inclusiv apneea în somn, a fost recunoscută de mult timp la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal. (Alte cauze ale apneei în somn, precum şi patofiziologia şi tratamentul acesteia, sunt descrise în capitolul 88.) Dovezile crescânde în favoarea unei prevalenţe mari a apneei în somn la pacienţii dializaţi – mai mare de 50%160 – au fost

întărite de rezultatele comparaţiilor dintre pacienţii de trei ori săptămânal standard de la subiecţii de hemodializă de la controlul strâns bazat pe studiul inimii: pacienţii dializaţi au avut o creştere de patru ori a apneei în somn şi a episoadelor de hipoxemie nocturnă severă, după ajustarea pentru condiţiile comorbide care ar fi putut afecta rezultatul.161

Au fost propuse diferite mecanisme pentru a explica prevalenţa ridicată a apneei de somn la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal supuşi hemodializei. Poate cea mai convingătoare dintre speculaţiile patogenetice implică importanţa supraîncărcării cu lichide şi transferul lichidului către partea superioară a corpului în timpul somnului, facilitând astfel obstrucţia căilor respiratorii. colapsitatea căilor respiratorii superioare.164 Astfel de studii susţin ipoteza că deplasarea fluidelor în timpul decubitului predispune la apnee obstructivă în somn.

Acumularea de toxine uremice poate juca, de asemenea, un rol, independent sau în combinaţie cu supraîncărcarea lichidelor, în patogeneza tulburărilor de somn. Creşterea frecvenţei şi duratei hemodializei nocturne, care nu face distincţie între prezenţa toxinelor şi supraîncărcarea lichidă ca posibile mecanisme, a determinat o scădere semnificativă a severităţii apneei în somn la toţi cei 14 pacienţi la care s-a încercat,165 oferind astfel o soluţie potenţială, dar complicată din punct de vedere logistic, la o problemă clinică gravă şi greu de tratat altfel.

Tratamentul standard al apneei obstructive de somn ar putea fi benefic, dar experienţa la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal este limitată.166 Există rapoarte anecdotice de îmbunătăţire după transplant renal,167 dar conform unui raport, doar 3 din 18 pacienţi au avut o îmbunătăţire semnificativă după procedură.168

HIPOXEMIA INDUSĂ DE HEMODIALIZĂ

O altă problemă clinică care a fost asociată cu boala renală în stadiu terminal şi hemodializă - acum în mare parte de interes istoric - a fost reducerea promptă a Po2 arterială de 10 până la 15 mm Hg după iniţierea dializei, care a atins un minim după 30 până la 60 de minute şi a persistat pe durata procedurii.169-171. a tamponului de dializat.172,173 Explicaţiile cândva populare pentru fenomen, leucostaza vasculară pulmonară şi activarea complementului, au fost de atunci excluse. Expunerea sângelui la anumite membrane de dializă activează calea alternativă a complementului şi, în câteva minute, sunt generate C3a şi C5a, care pot induce sechestrarea intrapulmonară a leucocitelor şi o scădere a leucocitelor circulante. Pe baza asocierii temporale dintre debutul hipoxemiei şi leucopenia tranzitorie, s-a postulat că scăderea Po2 arterială a rezultat din nepotrivirea ventilaţie-perfuzie datorată leucostazei în vasele pulmonare mici.174 Cu toate acestea, studiile care utilizează tehnica de eliminare a gazelor inerte multiple au exclus nepotrivirea ventilaţie-perfuzie ca mecanism principal al hipoxemiei şi colegii, deşi colegii 176775 arată că o tendinţă de îmbunătăţire a potrivirii ventilaţie-perfuzie în timpul procedurii de dializă, care a fost cel mai probabil explicată printr-o scădere indusă de dializă a apei pulmonare extravasculare. Mai mult, hipoxemie a fost observată în timpul dializei cu membrane care nu provoacă leucopenie.178

În prezent, cea mai acceptată explicaţie pentru scăderea Po2 arterială în timpul hemodializei este apariţia hipoventilaţiei asociată cu îndepărtarea dioxidului de carbon de către dializat, care este substanţială cu tamponul acetat, dar minimă cu tamponul bicarbonat179; în plus, tamponul acetat poate reduce şi mai mult eliminarea respiratorie a dioxidului de carbon din cauza consumului de dioxid de carbon în timpul metabolismului acetatului.180 Într-un studiu al pacienţilor supuşi hemodializei cu tampon acetat, ventilaţia pe minut a scăzut de la o medie de 7,2 L/min la 5,7 L/min în 15 minute de la începerea valorii hemodializei în timpul hemodializei. rămâne stabilă în ciuda unei scăderi semnificative a Po2 arterial.171,176 O consecinţă suplimentară a „descărcării" nerespiratorii de dioxid de carbon a fost destabilizarea ventilaţiei de repaus, care s-a manifestat printr-un model respirator neregulat, cu dezvoltarea periodicităţii şi uneori a apneei.181,182.

Astăzi, fostele complicaţii ale leucopeniei şi hipoxemiei în timpul hemodializei au fost în mare măsură eliminate prin utilizarea membranelor sintetice (inerte), care nu activează complementul şi astfel evită leucopenia, şi a dializatelor precum bicarbonatul, care nu elimină dioxidul de carbon. Oxigenul suplimentar trebuie administrat în continuare în timpul procedurii pacienţilor cu boli cardiopulmonare coexistente.

Puncte cheie

Refluxul gastroesofagian, o tulburare comună, poate provoca dureri toracice recurente, variind de la arsuri la stomac la suferinţă asemănătoare ischemiei miocardice, poate provoca sau exacerba tusea cronică şi poate declanşa atacuri de astm sau agrava alte afecţiuni respiratorii subiacente.

Bolile inflamatorii intestinale, colita ulceroasă mai mult decât boala Crohn, au fost asociate cu o varietate de boli pulmonare cronice, în special ale căilor respiratorii; acestea includ astmul, bronşita cronică şi bronşiectazia şi, mai puţin frecvent, tulburările parenchimului pulmonar, cum ar fi fibroza interstiţială şi pneumonia organizatorică criptogenă.

Pacienţii cu boală hepatică în stadiu terminal pot avea complicaţii pulmonare caracteristice: hidrotoraxul hepatic se dezvoltă în 5% până la 10%; sindromul hepatopulmonar, caracterizat prin hipoxemie prin dilatarea marcată a capilarelor pulmonare, se dezvoltă în până la 20%; hipertensiunea portopulmonară (Ppa medie > 25 mm Hg) se dezvoltă la alţi 6% dintre pacienţi.

Episoadele de pancreatită acută severă sunt asociate cu o frecvenţă ridicată de complicaţii pulmonare, în special hipoxemie, revărsări pleurale şi sindrom de detresă respiratorie acută, care sunt cauze majore de morbiditate şi mortalitate excesivă.

Bolile rinichilor sunt cauze importante de edem pulmonar, boli pleurale, calcificări pulmonare şi apnee în somn, dintre care unele pot fi atenuate prin dializă şi/sau transplant renal.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Black H, Mendoza M, Murin S: Manifestări toracice ale bolii inflamatorii intestinale. Cufăr 31:524-532, 2007.

Cabanes LR, Weber SN, Matran R şi colab.: Hipersensibilitate bronşică la metacolină la pacienţii cu afectare a funcţiei ventriculare stângi. N Engl J Med 320:1317-1322, 1989.

Conger JD, Hammond WS, Alfrey AC şi colab.: Calcificare pulmonară la pacienţii cu dializă cronică. Ann Intern Med 83:330-336, 1975.

DiMagno MJ, DiMagno EP: Pancreatită cronică. Curr Opin Gastroenterol 29:531-536, 2013.

Fritz JS, Fallon MB, Kawut SM: Complicaţiile vasculare pulmonare ale bolii hepatice. Am J Respir Crit Care Med 187:133-143, 2013.

Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A şi colab.: Susceptibilitate la exacerbare în boala pulmonară obstructivă cronică. N Engl J Med 363:1128-1138, 2010.

Iyer VN, Swanson KL, Cartin-Ceba R, et al: Sindromul hepatopulmonar: rezultate favorabile în era excepţiei MELD. Hepatology 57:24272435, 2013.

Jarratt MJ, Sahn SA: Revărsate pleurale la pacienţii internaţi care primesc hemodializă pe termen lung. Chest 108:470-474, 1995.

Katz PO, Gerson LB, Vela MF: Ghid pentru diagnosticul şi managementul bolii de reflux gastroesofagian. Am J Gastroenterol 108:308328, 2013.

Pierson DJ: Consideraţii respiratorii la pacientul cu insuficienţă renală. Respir Care 51:413-422, 2008.

Raghu MG, Wig JD, Kochhar R şi colab.: Complicaţii pulmonare în pancreatita acută. J Pancreas (Online) 8:177-185, 2007.

Ranson JHC, Turner JW, Roses DF şi colab.: Complicaţii respiratorii în pancreatita acută. Ann Surg 179:557-566, 1974.

Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ: Sindromul hepatopulmonar - o tulburare vasculară pulmonară indusă de ficat. N Engl J Med 358:2378-2387, 2008.

Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P şi colab: Pulmonary hepatic vascular disorders (PHD). Eur Respir J 24:861-880, 2004.

Schenk P, Schoniger-Hekele M, Fuhrmann V, et al: Semnificaţia prognostică a sindromului hepatopulmonar la pacienţii cu ciroză. Gastroenterology 125:1042-1052, 2003.

Stone JH, Zen Y, Deshpande V: boala legată de IgG4. N Engl J Med 366:539551, 2012.

Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P et al: Definiția și clasificarea de la Montreal a bolii de reflux gastroesofagian: un consens global bazat pe dovezi. Am J Gastroenterol 101:1900-1920, 2008.

Referințe

Vakil N, van Zanten SV Kahrilas P, et al: Definiția și clasificarea de la Montreal a bolii de reflux gastroesofagian: un consens global bazat pe dovezi. Am J Gastroenterol 101:1900-1920, 2008.

Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, et al: Epidemiologia bolii de reflux gastro-esofagian: o revizuire sistematică. Gut 54:710-717,

2005.

Gaude GS: Manifestări pulmonare ale bolii de reflux gastroesofagian. Ann Thorac Med 4:115-123, 2009.

Irwin RS, Richter JE: Reflux gastroesofagian și tuse cronică. Am J Gastroenterol 95:S9-S14, 2000.

Harding SM: Reflux gastroesofagian și astm: o perspectivă asupra asocierii. J Allergy Clin Immunol 104:251-259, 1999.

Wunderlich AW, Murray JA: Corelația temporală între tusea cronică și boala de reflux gastroesofagian. Dig Dis Sci 48:10501056, 2003.

Blondeau K, Dupont LJ, Mertens V et al: Diagnosticul îmbunătățit al refluxului gastro-esofagian la pacienții cu tuse cronică inexplicabilă. Aliment Pharmacol Ther 25:723-732, 2006.

Irwin RS, Curley FJ, French CL: Astmul dificil de controlat: factori contributivi și rezultatul unui protocol de management sistematic. Chest 103:1662-1669, 1993.

El-Serag HB, Gilger M, Kuebeler M și colab: Asociații extraesofagiene ale bolii de reflux gastroesofagian la copii fără defecte neurologice. Gastroenterology 121:1294-1299, 2001.

Iloite J, Spiegler P, Chawla S: Bronșiectazie: noi descoperiri în patogeneza și tratamentul acestei boli. Curr Opin Infect Dis 21:163-167, 2008.

Tobin RW, Pope CE, Pellegrini CA și colab.: Prevalența crescută a refluxului gastroesofagian la pacienții cu fibroză pulmonară idiopatică. Am J Respir Crit Care Med 158:1804-1808, 1998.

Garcia-Sancho C, Buendia-Roldan I, Fernandez-Plata MR, et al: fibroza pulmonară familială este cel mai puternic factor de risc pentru fibroza pulmonară idiopatică. Respir Med 105:1902-1907, 2011.

Garcia Rodriguez LA, Martin-Merino E, Johansson S, et al: Relaţia dintre boala de reflux gastroesofagian şi BPOC în îngrijirea primară din Marea Britanie. Cufăr 134:1223-1230, 2008.

Rascon-Aguilar IE, Pamer M, Wlutyka P şi colab.: Rolul simptomelor de reflux gastro-esofagian în exacerbarea bolii pulmonare obstructive cronice. Cufăr 130:1096-1101, 2006.

Terada K, Muro S, Sato S, et al: Impactul simptomelor bolii de reflux gastro-esofagian asupra exacerbarii bolii pulmonare obstructive cronice. Thorax 63:951-955, 2008.

Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A şi colab.: Susceptibilitate la exacerbare în boala pulmonară obstructivă cronică. N Engl J Med 363:11281138, 2010.

D'Ovidio F, Keshavjee S: Reflux gastroesofagian şi transplant pulmonar. Dis Esophagus 19:315-320, 2006.

Parada MT, Alba A, Sepulveda C: Dezvoltarea sindromului de bronşiolită obliterantă la pacienţii cu transplant pulmonar. Transplant Proc 42:331-332, 2010.

King BJ, Iyer H, Leidi AA şi colab.: Refluxul gastroesofagian în sindromul bronşiolitei obliterante: o nouă perspectivă. J Heart Lung Transplant 28:870-875, 2009.

Thomson RM, Armstrong JG, Looke DF: Boala de reflux gastroesofagian, supresia acidului şi boala pulmonară complexă cu Mycobacterium avium. Cufăr 131:1166-1172, 2007.

DeMeester TR, Bonavina L, Iascone C şi colab: Simptome respiratorii cronice şi reflux gastroesofagian ocult: un studiu clinic prospectiv şi rezultate ale terapiei chirurgicale. Ann Surg 211:337-345, 1990.

Jack CI, Calverley PMA, Donnelly RJ şi colab.: Măsurări simultane ale pH-ului traheal şi esofagian la pacienţii astmatici cu reflux gastro-esofagian. Thorax 50:201-204, 1995.

Mansfield LE, Stein MR: Reflux gastroesofagian şi astm: un posibil mecanism reflex. Ann Allergy 41:224-226, 1978.

Tan WC, Martin RJ, Pandey R şi colab: Efectele refluxului gastroesofagian spontan şi simulat asupra astmaticilor adormiţi. Am Rev Respir Dis 141:1394-1399, 1990.

Shepherd KL, James AL, Musk AW, et al: Simptomele de reflux gastro-esofagian sunt legate de prezenţa şi severitatea apneei obstructive în somn. J Sleep Res 20(Pt 2):241-249, 2011.

Ekstrom T, Tibbling L: Influenţa teofilinei asupra refluxului gastro-esofagian şi a astmului. Eur J Clin Pharmacol 35:353-356, 1988.

DiMarino AJ, Cohen S: Efectul unui agonist beta-2 adrenergic oral asupra presiunii sfincterului esofagian inferior la normali şi la pacienţii cu acalazie. Dig Dis Sci 27:1063-1066, 1982.

Schindlbeck NE, Heinrich C, Huber RM şi colab.: Efectele albuterolului (salbutamolului) asupra motilităţii esofagiene şi a refluxului gastroesofagian la voluntari sănătoşi. JAMA 260:3156-3158, 1988.

Katz PO, Gerson LB, Vela MF: Ghid pentru diagnosticul şi managementul bolii de reflux gastroesofagian. Am J Gastroenterol 108:308-328, 2013.

Cappell MS: Prezentarea clinică, diagnosticul şi managementul bolii de reflux gastroesofagian. Med Clin North Am 89:243-291, 2005.

Balkissoon R, Kenn K: Astm: disfuncţia corzilor vocale (VCD) şi alte tulburări respiratorii disfuncţionale. Semin Respir Crit Care Med 33:595-605, 2012.

Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J, et al: Tratamentul de reflux gastro-esofagian pentru tuse prelungită nespecifică la copii şi adulţi. Cochrane Database Syst Rev 19(1):CD004823, 2011.

Mastronarde JG, Anthonisen NR, Castro M şi colab.: Eficacitatea esomeprazolului pentru tratamentul astmului slab controlat. N Engl J Med 360:1487-1499, 2009.

Storch I, Sachar D, Katz S: Manifestări pulmonare ale bolii inflamatorii intestinale. Inflamm Bowel Dis 9:104-115, 2003.

Camus P, Piard F, Ashcroft T şi colab.: Plămânul în boala inflamatorie intestinală. Medicine (Baltimore) 72:151-183, 1993.

Black H, Mendoza M, Murin S: Manifestări toracice ale bolii inflamatorii intestinale. Cufăr 31:524-532, 2007.

Rickli H, Fretz M, Hoffman A şi colab: Stenoza inflamatorie severă a căilor respiratorii superioare în colita ulceroasă. Eur Respir J 7:1899-1902, 1994.

Loftus EV Jr: Boala inflamatorie a intestinului: extinderea razei sale. Gastroenterology 129:1117-1120, 2005.

Kuzela L, Vavrecka A, Prikazska M, et al: Complicaţii pulmonare la pacienţii cu tulburări inflamatorii intestinale. Hepatogastroenterology 46:1714-1719, 1999.

Bonderman D, Jakowitsch J, Adlbrecht C şi colab: Condiţii medicale care cresc riscul de hipertensiune pulmonară tromboembolica cronică. Thromb Haemost 93:512-516, 2005.

Merrill A, Millham F: Risc crescut de tromboză venoasă profundă postoperatorie şi embolie pulmonară la pacienţii cu boală inflamatorie intestinală: un studiu asupra pacienţilor Programului Naţional de Îmbunătăţire a Calităţii Chirurgicale. Arch Surg 147:120-124, 2012.

Novacek G, Weltermann A, Sobala A, et al: Boala inflamatorie intestinală este un factor de risc pentru tromboembolismul venos recurent. Gastroenterology 39:779-787, 787, 2010.

Grainge MJ, West J, Card TR: Tromboembolismul venos în timpul bolii active şi remisiunii în boala inflamatorie intestinală: un studiu de cohortă. Lancet 375:657-663, 2010.

Di Fabio F, Lykoudis P, Gordon PH: Tromboembolismul în boala inflamatorie intestinală: o asociere insidioasă care necesită un grad ridicat de vigilenţă. Semin Thromb Hemost 37:220-225, 2011.

Ho GT, Smith L, Aitken S şi colab.: Utilizarea adalimumabului în managementul bolii Crohn refractare. Aliment Pharmacol Ther 27:308-315, 2008.

Sen S, Peltz C, Jordan K şi colab: pneumonie interstiţială nespecifică indusă de infliximab. Am J Med Sci 344:75-78, 2012.

Higenbottam T, Cochrane GM, Clark TJH şi colab: Boala bronşică în colita ulceroasă. Thorax 35:581-585, 1980.

Agusti AG, Cardus J, Roca J, et al: Ventilation-perfusion mismatch in patients with pleural efusion: effects of toracentesis. Am J Respir Crit Care Med 156:1205-1209, 1997.

Wilputte JY, Goffette P, Zech F şi colab.: Rezultatul după şuntul portosistemic intrahepatic transjugular (TIPS) pentru hidrotoraxul hepatic este strâns legat de disfuncţia hepatică: un studiu pe termen lung la 28 de pacienţi. Acta Gastroenterol Belg 70:6-10, 2007.

Cerfolio RJ, Bryant AS: Eficacitatea chirurgiei toracoscopice video-asistate cu pleurodeză de talc pentru sindromul diafragmei poroase la pacienţii cu hidrotorax hepatic refractar. Ann Thorac Surg 82:457-459, 2006.

Hourani M, Bellamy PE, Tashkin DP, et al: Pulmonary dysfunction in advanced hever disease: frequent occurrence of a anormal difuzing capacity. Am J Med 90:693-700, 1991.

Agusti AG, Roca J, Bosch J, et al: The pulmonar in patients with cirrhosis. J Hepatol 10:251-257, 1990.

Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P şi colab: Pulmonary hepatic vascular disorders (PHD). Eur Respir J 24:861-880, 2004.

Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ: Sindromul hepatopulmonar - o tulburare vasculară pulmonară indusă de ficat. N Engl J Med 358:2378-2387, 2008.

Fritz JS, Fallon MB, Kawut SM: Complicaţiile vasculare pulmonare ale bolii hepatice. Am J Respir Crit Care Med 187:133-143, 2013.

De BK, Sen S, Biswas PK şi colab: Apariţia sindromului hepatopulmonar în sindromul Budd-Chiari şi rolul decompresiei venoase. Gastroenterology 122:897-903, 2002.

Martinez-Palli G, Barbera JA, Visa J şi colab.: Sindromul hepatopulmonar la candidaţii pentru transplantul de ficat. J Hepatol 34:651-657, 2001.

Vanhoutte PM: Endoteliul-moderator al tonusului musculaturii netede vasculare. N Engl J Med 319:512-513, 1998.

Vallance P, Moncada S: Circulaţia hiperdinamică în ciroză: un rol pentru oxid nitric? Lancet 337:776-778, 1991.

Sogni P Moreau R, Gadano A, et al: Rolul oxidului nitric în sindromul circulator hiperdinamic asociat cu hipertensiunea portală. J Hepatol 23:218-224, 1995.

Fallon MB, Abrams GA, Ifou Z şi colab.: Rolul sintetazei de oxid nitric endotelial în patogeneza unui model de sindrom hepatopulmonar de şobolan. Gastroenterology 113:606-614, 1997.

Matsumoto A, Ogura K, Hirata Y, et al: Creşterea oxidului nitric în aerul expirat la pacienţii cu ciroză hepatică decompensată. Ann Intern Med 123:110-113, 1995.

Schenk P, Madl C, Rezale-Majd S, et al: Albastrul de metilen îmbunătăţeşte sindromul hepatopulmonar. Ann Intern Med 133:701-708, 2000.

Rolla G, Brussino L, Colagrande P şi colab.: oxid nitric expirat şi oxigenare afectată la pacienţii cu ciroză înainte şi după transplantul de ficat. Ann Intern Med 129:3 75-3 78, 2001.

Gomez FP, Barbera JA, Roca J şi colab.: Efectele esterului metilic al NG-nitro-L-argininei nebulizate la pacienţii cu sindrom hepatopulmonar. Hepatology 43:1084-1091, 2006.

Luo B, Liu L, Tang L şi colab.: ET-1 şi TNF-a în HPS: analiză în hipertensiunea portală prehepatică şi ciroza biliară şi nonbiliară la şobolani. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 286:G294-G303, 2004.

Dinh-Xuan AT, Naeije R: Sindromul hepatopulmonar: NU ieşire? Eur Respir J 23:661-662, 2004.

Arguedas MR, Drake BB, Kapoor A şi colab.: Nivelurile de carboxihemoglobină la pacienţii cirotici cu şi fără sindrom hepatopulmonar. Gastroenterology 128:328-333, 2005.

Rodriguez-Roisin R, Roca J, Agusti AGN, et al: Schimb de gaze şi reactivitate vasculară pulmonară la pacienţii cu ciroză hepatică. Am Rev Respir Dis 135:1085-1092, 1987.

Vachiery F, Moreau R, Hadengue A, et al: Hipoxemia la pacientii cu ciroza: relatie cu insuficienta hepatica si alterari hemodinamice. J Hepatol 27:492-495, 1997.

Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ: Istoria naturală a sindromului hepato-pulmonar: impactul transplantului de ficat. Hepatology 41:1122-1129, 2005.

Martinez G, Barbera JA, Navasa M, et al: Sindromul hepatopulmonar asociat cu boala cardiorespiratorie. J Hepatol 30:882889, 1999.

Castro M, Krowka MJ: Sindromul hepatopulmonar: o complicaţie vasculară pulmonară a bolii hepatice. Clin Chest Med 17:35-48, 1996.

Hopkins WE, Wagoner AD, Barzilai B: Frecvenţa şi semnificaţia şuntării intrapulmonare de la dreapta la stânga în stadiul terminal al bolii hepatice. Am J Cardiol 70:516-519, 1992.

Schenk P Schoniger-Hekele M, Fuhrmann V et al: Semnificaţia prognostică a sindromului hepatopulmonar la pacienţii cu ciroză. Gastroenterology 125:1042-1052, 2003.

Gomez FP Martinez-Palli G, Barberă JA, et al: Gas exchange mechanism of orthodeoxia in hepatopulmonary syndrome. Hepatology 40:660-666, 2004.

Degano B, Mittaine M, Guenard H, şi colab: Transferul pulmonar de oxid nitric şi monoxid de carbon la pacienţii cu ciroză hepatică avansată. J Appl Physiol 107:139-143, 2009.

Taille C, Cadrenael J, Belocq A, et al: Transplantul de ficat pentru sindromul hepatopulmonar: o experienţă de zece ani la Paris, Franţa. Transplantation 75:1482-1489, 2003.

Arguedas MR, Abrams GA, Krowka MJ, et al: Evaluarea prospectivă a rezultatelor şi predictorilor mortalităţii la pacienţii cu sindrom hepatopulmonar. Hepatology 37:192-197, 2003.

Hoeper M, Krowka MJ, Strassbourg CP: Hipertensiune arterială portopulmonară şi sindrom hepatopulmonar. Lancet 363:1461-1468, 2004.

Iyer VN, Swanson KL, Cartin-Ceba R, et al: Sindromul hepatopulmonar: rezultate favorabile în era excepţiei MELD. Hepatology 57:2427-2435, 2013.

Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P şi colab: Pulmonary hepatic vascular disorders (PHD). Eur Respir J 24:861-880, 2004.

Kawut SM, Krowka MJ, Trotter JF şi colab: Factori de risc clinici pentru hipertensiune arterială portopulmonară. Hepatology 48:196-203, 2008.

McDonnell PJ, Toye PA, Hutchins GM: Hipertensiunea pulmonară primară şi ciroza: sunt legate? Am Rev Respir Dis 127:437441, 1983.

Abenhaim L, Moride Y, Brenot F şi colab.: Medicamente pentru suprimarea apetitului şi riscul de hipertensiune pulmonară primară. N Engl J Med 335:609-616, 1996.

Proceedings of the 3rd World Symposium on Pulmonary Artery Hypertension, Veneţia, Italia, 23-25 iunie 2003. J Am Coll Cardiol 42(12 Suppl S):1S-90S, 2004.

Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al: Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 54(Suppl 1):S43-S54, 2009.

Le Pavic J, Souza R, Herve P, et al: Portopulmonary hypertension: supravieţuire şi factori de prognostic. Am J Respir Crit Care Med 178:637641, 2008.

Herve P, Lebrec D, Brenot F, et al: Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. Eur Respir J 11:1153-1166, 1998.

Chemla D, Castelain V, Herve P, et al: Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. Eur Respir J 20:1314-1331, 2002.

Robalino BD, Moodie DS: Asocierea dintre hipertensiunea pulmonară primară şi hipertensiunea portală: analiza patofiziologiei şi manifestările clinice, de laborator şi hemodinamice. J Am Coll Cardiol 17:492-498, 1991.

Wells JT, Runo JR, Lucey MR: Hipertensiune arterială portopulmonară. Hepatology 48:13-15, 2008.

Hoeper MM, Seyfarth HJ, Hoeffken G şi colab.: Experienţa cu iloprost şi bosentan inhalat în hipertensiunea portopulmonară. Eur Respir J 30:1096-1102, 2007.

Leuschner U: ciroza biliară primară - prezentare şi diagnostic. Clin Liver Dis 7:741-758, 2003.

Sherlock S, Scheuer PJ: Prezentarea şi diagnosticul a 100 de pacienţi cu ciroză biliară primară. N Engl J Med 289:674-678, 1973.

Wallaert B, Bonniere P, Prin L, şi colab: Primary biliary Cirrhosis: sub-clinic inflammatory alveolitis in patients with normal torace roentgenograms. Chest 90:842-848, 1986.

Maddrey WC: Sarcoidoza şi ciroza biliară primară: tulburări asociate? N Engl J Med 308:472-475, 1983.

Krowka MJ: Observaţii pulmonare recente în deficitul de alfa1-antitripsină, ciroza biliară primară, hepatita cronică C şi alte probleme hepatice. Clin Chest Med 17:67-82, 1996.

Izsdebka-Makosa Z, Zielinski U: Ciroza biliară primară la un pacient cu fibroză pulmonară interstiţială. Chest 92:766-767, 1987.

Turner-Warwick M: Alveolită fibrosă şi boală hepatică cronică. QJ Med 37:133-149, 1968.

Rodriguez-Roisin R, Pares A, Bruguera M şi colab.: Implicarea pulmonară în ciroza biliară primară. Thorax 36:208-212, 1981.

Helman CA, Keeton GR, Benatat SR: Pneumonie interstiţială limfoidă cu hepatită cronică activă asociată şi acidoză tubulară renală. Am Rev Respir Dis 115:161-164, 1977.

Kanazawa H, Hirata K, Yoshikawa J: Declinul accelerat al funcţiei pulmonare la pacienţii cu BPOC cu infecţie cronică cu virusul hepatitei C: un studiu preliminar bazat pe un număr mic de pacienţi. Cufăr 123:596-599, 2003.

Wiesner RH, LaRusso NF: Caracteristici clinicopatologice ale sindromului de colangită sclerozantă primară. Gastroenterologie 79:200206, 1980.

Sveger T: Boală hepatică în deficitul de alfa-1 antitripsină detectată prin screening-ul a 200.000 de sugari. N Engl J Med 294:1316-1321, 1976.

Eriksson S: deficit de alfa1-antitripsină şi ciroză hepatică la adulţi. Acta Med Scand 221:461-467, 1987.

Etemad B, Whitcomb DC: Pancreatita cronică: diagnostic, clasificare şi noi dezvoltări genetice. Gastroenterology 120:682-707, 2001.

Pastor C, Matthay MA, Frossard JL: Leziune pulmonară acută asociată cu pancreatită. Noi perspective. Cufăr 124:2341-2351, 2003.

Agarwal N, Pitchumoni CS: Evaluarea severităţii în pancreatita acută. Am J Gastroenterol 86:1385-1391, 1991.

Browne GGW, Pitchumoni CS: Fiziopatologia complicaţiilor pulmonare ale pancreatitei acute. World J Gastroenterol 12:70877096, 2006.

Raghu MG, Wig JD, Kochhar R şi colab.: Complicaţii pulmonare în pancreatita acută. J Pancreas (Online) 8:177-185, 2007.

Basran GS, Ramasubramanian R, Verma R: Complicaţiile intratoracice ale pancreatitei acute. Br J Dis Chest 81:326-331, 1987.

Ranson JHC, Turner JW, Roses DR şi colab: Complicaţii respiratorii în pancreatita acută. Ann Surg 179:557-566, 1974.

Murphy D, Pack AI, Imrie CW: Mecanismul hipoxiei arteriale care apare în pancreatita acută. QJ Med 194:151-163, 1980.

De Troyer A, Naeije R, Yernault JC, et al: Impairment of pulmonary function in acute pancreatitis. Chest 73:360-363, 1978.

Greenberg AG, Terlizzi L, Peskin G: afinitatea oxihemoglobinei în pancreatita acută. J Surg Res 22:561-565, 1977.

McFadden DW: Insuficienţă de organ şi insuficienţă a mai multor organe în pancreatită. Pancreas 6 (Suppl 1): S3 7-S43, 1991.

Lankisch PG, Rahlf G, Koop H: Complicaţii pulmonare în pancreatita hemoragică acută fatală. Dig Dis Sci 28:110-116, 1983.

Renner IG, Savage WT, Pantoja JL şi colab.: Moartea din cauza pancreatitei acute: o analiză retrospectivă a 405 cazuri de autopsie. Dig Dis Sci 30:1005-1018, 1985.

Robertson C, Basran G, Hardy J: Permeabilitatea vasculară pulmonară la pacienţii cu pancreatită acută. Pancreas 3:162-165, 1988.

Guice KS, Oldham KT, Caty MG şi colab.: Leziuni pulmonare mediate de radicali, dependente de neutrofile, asociate cu pancreatita acută. Ann Surg 210:740-747, 1989.

Steer ML: Relaţia dintre pancreatită şi bolile pulmonare. Respir Physiol 128:13-16, 2001.

Shapiro MS, Dobbins JW, Matthay RA: Manifestări pulmonare ale bolii gastrointestinale. Clin Chest Med 10:617-643, 1989.

Fiedler F, Jauernig G, Keim V și colab.: Tratamentul cu octreotidă la pacienții cu pancreatită necrozantă şi insuficienţă pulmonară. Intensive Care Med 22:909-915, 1996.

Paran H, Neufeld D, Mayo A şi colab.: Raport preliminar al unui studiu prospectiv randomizat al octreotidei în tratamentul pancreatitei acute severe. J Am Coll Surg 181:121-124, 1995.

Light RW: Pleural diseases, ed 5, Philadelphia, 2007, Lippincott Williams & Wilkins, pp 250-253.

Uchiyama T, Suzuki T, Adachi A şi colab.: Efuziune pleurală pancreatică: raport de caz şi revizuire a 113 cazuri în Japonia. Am J Gastroenterol 87:387-391, 1992.

Pottmeyer EW, Frey CF, Matsuno S: Fistule pancreaticopleurale. Arch Surg 122:648-654, 1987.

McCarthy S, Pellegrini CA, Moss AA şi colab: Fistula pleuropacreatică: colangiopancreatografie retrogradă endoscopică şi tomografie computerizată. AJR Am J Roentgenol 142:1151-1154, 1984.

Chan KL, Lau WY, Sung JY: Terapia cu octreotide pentru fistula pancreaticopleurală. J Gastroenterol Hepatol 9:530-532, 1994.

Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al: Concentraţii serice ridicate de IgG4 la pacienţii cu pancreatită sclerozantă. N Engl J Med 344:732738, 2001.

Stone JH, Zen Y, Deshpande V: boala legată de IgG4. N Engl J Med 366:539-551, 2012.

Hirano K, Kawabe T, Komatsu Y şi colab.: Implicarea pulmonară cu rată ridicată în pancreatita autoimună. Intern Med J 36:58-61,

2006.

Shrestha B, Sekiguchi H, Colby TV şi colab.: Histopatologie pulmonară distinctivă cu celule plasmatice IgG4-pozitive crescute la pacienţii cu pancreatită autoimună: raport de 6 şi 12 cazuri cu histopatologie similară. Am J Surg Pathol 33:1450-1462, 2009.

Novotny I, Dite P, Lata J, et al: Autoimmune pancreatitis-recent advances. Dig Dis 28:334-338, 2010.

Hopps HC, Wissler RW: Pneumonită uremică. Am J Pathol 31:261273, 1953.

Henkin RI, Maxwell MH, Murray JF: Pneumonita uremică: un studiu clinic, fiziologic. Ann Intern Med 57:1001-1008, 1962.

Rackow EC, Fein IA, Sprung C şi colab.: Edem pulmonar uremic. Am J Med 64:1084-1088, 1978.

Rocker GM, Morgan AG, Pearson D şi colab.: Permeabilitatea vasculară pulmonară la transferină în edemul pulmonar al insuficienţei renale. Thorax 42:620-623, 1987.

Hung J, Harris PJ, Uren RF şi colab: Cardiomiopatie uremică: efectul hemodializei asupra funcţiei ventriculare stângi în insuficienţa renală în stadiu terminal. N Engl J Med 302:547-551, 1980.

Scharf S, Wexler J, Longnecker RE şi colab.: Boală cardiovasculară la pacienţii cu terapie hemodialitică cronică. Prog Cardiovasc Dis 22:343-356, 1980.

Burt RK, Gupta-Burk S, Suki WN şi colab: Reversarea disfuncţiei ventriculare stângi după transplant renal. Ann Intern Med 111:635640, 1989.

Lai KN, Barneden L, Mathew TH: Efectul transplantului renal asupra funcţiei ventriculare stângi la pacienţii cu hemodializă. Clin Nephrol 16:74-78, 1982.

Zidulka A, Despas PJ, Milic-Emili J, et al: Funcţia pulmonară cu pierdere acută a excesului de apă pulmonară prin hemodializă la pacienţii cu uremie cronică. Am J Med 55:134-141, 1973.

Zarday Z, Benjamin JJ, Koerner SK şi colab.: Efectele hemodializei şi transplantului renal asupra funcţiei pulmonare. Chest 63:532-535, 1973.

Stanescu DC, Veriter C, de Plaen JF, et al: Lung function in chronic uraemia before and after removal of excess fluid by hemodializa. Clin Sci Mol Med 47:143-151, 1974.

Cabanes LR, Weber SN, Matran R şi colab.: Hipersensibilitate bronşică la metacolină la pacienţii cu afectare a funcţiei ventriculare stângi. N Engl J Med 320:1317-1322, 1989.

Ferrer A, Roca J, Rodriguez-Roisin R şi colab: Reactivitate bronşică la pacienţii cu insuficienţă renală cronică supuşi hemodializei. Eur Respir J 3:387-390, 1990.

Fairshter RD, Vaziri ND, Mirahmadi MK: Patologia pulmonară la pacienţii cu hemodializă cronică. Int J Artif Organs 5:97-100, 1982.

Nidus BD, Matalon R, Cantacuzino D, et al: Uremic pleuritis: a clino-pathological entity. N Engl J Med 281:255-256, 1969.

Berger HW, Rammohan G, Neff MS şi colab: Revărsat pleural uremic: un studiu la 14 pacienţi cu dializă cronică. Ann Intern Med 82:362364, 1975.

Gilbert L, Ribot S, Frankel H şi colab: Pleurita uremică fibrinoasă: o entitate chirurgicală. Cufăr 67:53-56, 1975.

Rodelas R, Rakowski TA, Argy WP şi colab: Pleurita uremică fibrosantă în timpul hemodializei. J Am Med Assoc 243:2424-2425, 1980.

Bakirci T, Sasak G, Ozturk S, şi colab: Efuziune pleurală la pacienţii cu hemodializă pe termen lung. Transplant Proc 39:889-891, 2007.

Light RW: Pleural diseases, ed 5, Philadelphia, 2007, Lippincott Williams & Wilkins, pp 296-297.

Eggert CH, Albright RC: Calcificare pulmonară metastatică la un pacient cu dializă: raport de caz şi o revizuire. Hemodial Int 10(Suppl 2):S51-S55, 2006.

Chan ED, Morales DV, Welsh CH şi colab.: Depunerea de calciu cu sau fără formare osoasă în plămân. Am J Respir Crit Care Med 165:1654-1669, 2002.

Conger JD, Hammond WS, Alfrey AC şi colab.: Calcificare pulmonară la pacienţii cu dializă cronică. Ann Intern Med 83:330-336, 1975.

Faubert PF, Shapiro WB, Porush JG şi colab.: Calcificarea pulmonară la pacienţii hemodializaţi detectată prin scanarea cu tehneţiu-99m difosfonat. Kidney Int 18:95-102, 1980.

Kimmel PL, Miller G, Mendelson WB: Sindromul de apnee în somn în boala renală cronică. Am J Med 86:308-314, 1989.

Unruh ML, Sanders MH, Redline S şi colab.: Calitatea subiectivă şi obiectivă a somnului la pacienţii cu hemodializă convenţională de trei ori săptămânală: comparaţie cu controalele potrivite din studiul Sleep Heart Health Study. Am J Kidney Dis 52:305-313, 2008.

Chen CT: Apneea în somn cu hemodializă intermitentă: timpul pentru un apel de trezire! Am Soc Nephrol 17:32 79-3280, 2006.

Chiu KL, Ryan CH, Shiota S şi colab.: Schimbarea fluidelor prin presiunea pozitivă a corpului inferior creşte rezistenţa faringiană la subiecţii sănătoşi. Am J Respir Crit Care Med 174:1378-1383, 2006.

Su MC, Chiu KL, Ruttanaumpawan P, şi colab: Presiunea pozitivă a corpului inferior creşte colapsitatea căilor respiratorii superioare la subiecţii sănătoşi. Respir Physiol Neurobiol 161:306-312, 2008.

Hanly PJ, Pierratos A: Îmbunătățirea apneei de somn la pacienţii cu insuficienţă renală cronică care fac hemodializă nocturnă. N Engl J Med 344:102-107, 2001.

Pressman MR, Benz RL, Schleifer CR şi colab.: Respiraţia tulburată de somn în IRST: efecte benefice acute ale tratamentului cu presiune pozitivă continuă nazală. Kidney Int 43:1134-1139, 1993.

Auckley DH, Schmidt-Nowara W, Brown LK: Inversarea sindromului de apnee în somn în boala renală în stadiu terminal după transplantul de rinichi. Am J Kidney Dis 34:739-744, 1999.

Beecroft JM, Zaltzman J, Prasad R şi colab.: Impactul transplantului de rinichi asupra apneei de somn la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal. Nephrol Dial Transplant 22:3028-3033, 2007.

Aurigemma NM, Feldman NT, Gottlieb M şi colab.: Oxigenarea arterială în timpul hemodializei. N Engl J Med 297:871-873, 1977.

Sherlock JE, Ledwith J, Letteri J: Hipoventilaţie şi hipoxemie în timpul hemodializei: răspuns reflex la eliminarea CO2 prin dializator. Trans Am Soc Artif Intern Organs 23:406-410, 1977.

Patterson RW, Nissenson AR, Miller J, et al: Hipoxemie şi schimbul de gaze pulmonare în timpul hemodializei. J Appl Physiol 50:259-264, 1981.

De Backer WA, Verpooten GA, Borgongjon DJ şi colab.: Hipoxemia în timpul hemodializei: efectele diferitelor membrane şi compoziţii de dializat. Kidney Int 23:738-743, 1983.

Munger MA, Ateshkadi A, Cheung AK şi colab.: Evenimente cardiopulmonare în timpul hemodializei: efectele membranelor de dializă şi ale tamponurilor de dializă. Am J Kidney Dis 36:130-139, 2000.

Craddock PR, Fehr J, Brigham KL şi colab: Complement şi disfuncţie pulmonară mediată de leucocite în hemodializă. N Engl J Med 296:769-774, 1977.

Ralph DD, Ott SM, Sherrard DJ şi colab.: Analiza gazului inert a potrivirii ventilaţiei perfuziei în timpul hemodializei. J Clin Invest 73:13851391, 1984.

Romaldini H, Rodriguez-Roisin R, Lopez FA şi colab.: Mecanismele hipoxemiei arteriale în timpul hemodializei. Am Rev Respir Dis 129:780-784, 1984.

Rodriguez-Roisin R, Wagner PD: Relevanţa clinică a inegalităţii ventilaţieiperfuziei determinată de eliminarea gazului inert. Eur Respir J 3:469-482, 1990.

Dumler F, Levin NW: Leucopenia şi hipoxemia: efectele necorelate ale hemodializei. Arch Intern Med 139:1103-1106, 1979.

Cardoso M, Vinay P, Vinet B şi colab: Hipoxemia în timpul hemodializei: o revizuire critică a faptelor. Am J Kidney Dis 11:281-297, 1988.

Oh MS, Uribarri J, Del Monte ML şi colab.: Un mecanism de hipoxemie în timpul hemodializei: consumul de CO2 în metabolismul acetatului. Am J Nephrol 5:366-371, 1985.

Dolan MJ, Whipp BJ, Davidson WD şi colab.: Hipopeea asociată cu hemodializă cu acetat: ventilaţie dependentă de flux de dioxid de carbon. N Engl J Med 305:72-75, 1981.

De Backer WA, Heyrman RM, Wittesaele WM şi colab.: Modele de ventilaţie şi respiraţie în timpul descărcării dioxidului de carbon indus de hemodializă. Am Rev Respir Dis 136:406-410, 1987.

COMPLICAŢIILE PULMONARE ALE BOLILOR HEMATOLOGICE

ROBERTO F. MACHADO, MD • MARK T. GLADWIN, MD

INTRODUCERE

TULBURĂRI GLOBILE ROSII

Anemie

Policitemie

HEMOGLOBINOPATII

Siclemie

Talasemia

Alte tulburări ale hemoglobinei

TULBURĂRI GLOBULUI ALBE

Leucemii

Tulburări ale celulelor plasmatice

INTRODUCERE

Bolile hematologice şi terapiile lor specifice pot afecta negativ mai multe aspecte ale funcţiei cardiopulmonare, prin reducerea capacităţii de transport de oxigen a sângelui, prin afectarea funcţiei vasculare pulmonare şi a apărării imune pulmonare şi prin afectarea parenchimului pulmonar direct. Acest capitol trece în revistă manifestările clinice, epidemiologia, fiziopatologia şi tratamentul complicaţiilor pulmonare ale tulburărilor sistemului hematologic.

TULBURĂRI GLOBILE ROSII

ANEMIE

Anemia este definită ca o reducere a numărului de globule roşii circulante. Prin scăderea capacităţii de transport de oxigen a sângelui, anemia poate afecta funcţia cardiopulmonară. Cu toate acestea, deoarece există multiple mecanisme compensatorii pentru a se adapta la o capacitate redusă de transport de oxigen a sângelui, semnele şi simptomele induse de anemie depind de gradul anemiei, de ritmul cu care evoluează, de necesităţile de oxigen ale pacientului şi de prezenţa bolii cardiopulmonare cronice. De exemplu, la adulţii în repaus supuşi anemiei izovolemice acute, livrarea de oxigen poate fi menţinută la concentraţii de hemoglobină de până la 5 g/dL, o descoperire observată şi la persoanele cu anemie cronică severă. Din punct de vedere hemodinamic, pe măsură ce nivelul hemoglobinei scade (în special cu valori ale hemoglobinei < 7 g/dL), debitul cardiac creşte, presiunile de umplere tind să scadă, iar rezistenţele vasculare sistemice şi pulmonare scad. Mai mult, aceste modificări sunt uşor reversibile după transfuzii de celule roşii din sânge.2,3 În cele din urmă, când anemia este severă, în absenţa unei boli cardiopulmonare coexistente, schimbul de gaze este de obicei bine menţinut.

Hipertensiunea pulmonară (HP) este o complicaţie din ce în ce mai recunoscută a anemiilor hemolitice cronice ereditare şi dobândite. În mod remarcabil, aproape fiecare cauză a anemiei hemolitice a fost asociată cu HP (Tabelul 94-1). HP asociată cu tulburările hemolitice este acum luată în considerare în clasificarea grupului 5 a hipertensiunii pulmonare, caracterizată prin mecanisme neclare/multifactoriale (vezi capitolul 58).3a În schimb, nu au existat raportări de HP asociată cu anemiile nehemolitice, cum ar fi anemia bolii cronice sau anemia cu deficit de fier. Acest lucru sugerează că componenta hemolitică a anemiei este necesară pentru dezvoltarea PH, care este discutată în detaliu în secţiunea despre hemoglobinopatii.

POLICITEMIE

Policitemia se caracterizează printr-un hematocrit anormal de ridicat (>48% şi, respectiv, >52% la femei şi, respectiv, la bărbaţi), concentraţie de hemoglobină (>16,5 sau >18,5 g/dL la femei şi, respectiv, la bărbaţi) sau număr de celule roşii din sânge. Aceste măsurători depind de volumul plasmei, precum şi de masa celulelor roşii din sânge; astfel, înainte de a clasifica un pacient ca având policitemie adevărată, trebuie exclusă o scădere a volumului plasmatic ca etiologie pentru aceste anomalii. O stare de scădere cronică a volumului plasmatic cu hemoglobină sau hematocrit crescut a fost numită boală Gaisbock4, policitemie parazită, eritrocitoză de stres, policitemie aparentă şi pseudopolicitemie şi a fost asociată cu

utilizarea de diuretice, alcool, obezitate, hipertensiune arterială şi boală renală. Pe de altă parte, pacienţii cu creşteri reale ale masei globulelor roşii au policitemie absolută şi sunt clasificaţi în forme primare şi secundare. Policitemia primară este cauzată de o mutaţie dobândită sau moştenită, cum ar fi gena JAK25, care duce la o anomalie în celulele progenitoare de celule roşii din sânge; include policitemia vera şi variantele familiale rare (de exemplu, mutaţii activatoare ale receptorului de eritropoietină sau policitemia Chuvash). Policitemia secundară este cauzată de un factor circulant care stimulează eritropoieza, de obicei legat de producerea de eritropoietină ca răspuns fiziologic la hipoxia cronică (de exemplu, tulburări pulmonare hipoxice cronice şi tulburări care afectează afinitatea hemoglobinei oxigenului), dar poate rezulta şi din tumori secretoare de eritropoietină.

Cele mai multe dintre simptomele policitemiei sunt legate de o creştere a vâscozităţii sângelui, ceea ce duce la afectarea fluxului sanguin sistemic şi pulmonar. Evenimentele tromboembolice au fost descrise la aproximativ 30% dintre pacienţii cu policitemie vera şi reprezintă 31% din

Hemoglobinopatii

Siclemie

Talasemia intermediară şi majoră

Hb Mainz hemoglobină instabilă anemie hemolitică

Membranopatii cu celule roşii

Sferocitoză ereditară

Stomatocitoză ereditară

Hemoglobinurie paroxistică nocturnă

Anemia hemolitică aloimună

Enzimopatii cu celule roşii

Deficit de piruvat kinaza

Deficit de glucoză-6-fosfat dehidrogenază

Anemia hemolitică microangiopatică

Purpură trombotică trombocitopenică

Sindromul hemolitic uremic

Hemoliza de la valvele cardiace mecanice

Dispozitive de asistenţă ventriculară stângă şi proceduri de bypass cardiopulmonar

Malarie

decese.6 Leziunile nodulare pulmonare secundare trombozei, stazei sau infarctului au fost descrise la aceşti pacienţi.7 Policitemia vera în stadiu avansat, care se caracterizează prin mielofibroză, poate provoca mase pulmonare şi pleurale care sunt legate de hematopoieza extramedulară.8

PH a fost raportată la pacienţii cu policitemie şi alte tulburări mieloproliferative (revizuite recent de Machado şi Farber).7'9-11'11a Într-o revizuire retrospectivă, 26 de pacienţi—12 cu metaplazie mieloidă, 5 cu trombocitemie esenţială, 6 cu policitemie vera, 2 cu sindrom mielodisplazic şi mieloide—1 cu sindrom mielodisplazic. dovezi ecocardiografice sau hemodinamice ale HP. În mod interesant, supravieţuirea mediană după diagnosticul de HP a fost de 18 luni, iar majoritatea deceselor au fost legate de cauze cardiopulmonare, sugerând că prezenţa HP a fost o cauză directă a decesului9. Într-un studiu retrospectiv ulterior pe 10 pacienţi cu HP şi tulburări mieloproliferative (8 cu policitemie vera şi 2 pacienţi cu PH esenţială, trombocitoză şi trombocitoză cronică), pacienţi cu trombocitoză cronică şi trombocitoză. 4 aveau HP inexplicabil; aceste constatări au fost cel mai probabil asociate cu tulburarea mieloproliferativă, deoarece alţi factori de risc pentru HP nu au putut fi identificaţi.12 Într-o cohortă de 14 pacienţi cu policitemie Chuvash, prevalenţa HP (definită ca o presiune sistolică estimată a arterei pulmonare > 35 mm Hg) a fost de 36%. sau hipercoagulabilitatea şi hipervâscozitatea care duc la tromboză in situ, precum şi eliminarea dependentă de hemoglobină a oxidului nitric (NO)13-17 derivat din endoteliu şi reglarea în sus a căilor mediate de HIF-1a, cum ar fi endotelina-1.11

La pacienţii cu policitemie vera, pilonul terapiei este flebotomia şi mielosupresia cu hidroxiuree, pentru a menţine hematocritul sub 42% la femei şi 45% la bărbaţi şi terapia antitrombotică cu aspirină sau anagrelidă18'19. boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) şi boala pulmonară interstiţială, terapia cu oxigen pe termen lung ar trebui să reducă numărul de pacienţi care devin policitemici sever. La pacienţii cu BPOC şi policitemie severă, flebotomia - pentru a obţine un hematocrit de aproximativ 50% - este asociată atât cu o scădere a presiunii medii a arterei pulmonare, cât şi a rezistenţei vasculare pulmonare, precum şi cu o îmbunătăţire a performanţei la efort. în ciuda terapiei adecvate de oxigen pe termen lung.

HEMOGLOBINOPATII

BOALA DE CELLULE SECONOMICE

Anemia cu celule falciforme, cea mai comună şi cea mai gravă formă de boală secerată, este observată la indivizii care sunt homozigoţi pentru o singură substituţie de nucleotide în gena globinei P. Rezultă astfel sinteza hemoglobinei S (Hb S), o variantă structurală care, atunci când este deoxigenată, este mult mai puţin solubilă decât hemoglobina normală (Hb A).21'22 Hb S deoxigenată polimerizează şi se agregează în interiorul eritrocitelor falciforme pe măsură ce traversează microcirculaţia. Celulele rigide, dense şi falciforme pot

fi prinse în microcirculaţie, un proces care este îmbunătăţit de tendinţa lor crescută de a adera la endoteliu. Studiile mecaniciste la şoarecii transgenici care exprimă exclusiv Hb S umană sugerează că ocluzia microvasculară are ca rezultat ischemie şi leziuni de reperfuzie, care promovează stresul inflamator, trombotic şi oxidant.23-26 La pacienţii cu drepanocită, vasoocluzia duce la episoade frecvente de durere osoasă şi sindrom toracic acut care complică boala celulară. Mai mult, membrana eritrocitelor care conţin polimer Hb S intracelular este expusă în mod constant la leziuni mecanice şi oxidante pe măsură ce eritrocitele traversează microcirculaţia. În cele din urmă, deteriorarea cumulativă a membranei scurtează durata de viaţă a celulelor roşii, astfel încât boala secerică este caracterizată printr-o anemie hemolitică cronică. Hemoliza intravasculară eliberează hemoglobina fără celule în plasmă, care captează NO şi eliberează arginază eritrocitară în plasmă, care cataboliză arginina, substratul sintezei NO.14'27'28 Hemoliza intravasculară produce astfel o stare de disfuncţie endotelială, proliferare vasculară şi stres pro-inflamator29 şi pro-inflamator.

Se estimează că în jur de 250.000 de copii din întreaga lume se nasc cu anemie cu drepanocită homozigotă în fiecare an.36 Aproximativ 0,15% dintre afro-americani sunt homozigoţi pentru boala secerată şi 8% au trăsătura celulelor falciforme. În ciuda îmbunătăţirilor semnificative ale speranţei de viaţă a pacienţilor cu drepanitate, estimările vârstei medii la deces variază între 48 şi 58,5 ani pentru femei şi 42 până la 53 ani pentru bărbaţi.37'38

Complicaţiile pulmonare acute şi cronice ale bolii cu celule falciforme sunt frecvente, dar adesea subapreciate de furnizorii de servicii medicale. Complicaţiile acute includ astmul şi sindromul toracic acut (SCA), în timp ce complicaţiile cronice includ fibroza pulmonară, HP şi cor pulmonar. Complicaţiile pulmonare reprezintă o mare proporţie a deceselor în rândul adulţilor cu drepanocitoză.37'39'40 Conform studiului cooperativ al bolii cu celule falciforme (CSSCD), un studiu prospectiv multicentric pe 3764 de pacienţi, mai mult

se presupune că peste 20% dintre adulţi au avut complicaţii pulmonare fatale ale drepaniei.37 Dintre cei 299 de pacienţi înscrişi în studiul de urmărire pe termen lung al pacienţilor care au participat la Studiul multicentric al hidroxiureei în anemia cu celule falciforme (MSH), boala pulmonară a fost cea mai frecventă cauză de mortalitate, reprezentând 28% din toate decesele.

Sindromul toracic acut

ACS reprezintă un sindrom de leziune pulmonară la pacienţii cu drepanocită care este legat de permeabilitatea crescută a membranei care caracterizează sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS). La un pacient cu drepanitate, SCA este definit clinic prin dezvoltarea unei noi opacităţi pulmonare care implică cel puţin un segment pulmonar complet, în concordanţă cu consolidarea alveolară, nu cu atelectazie şi însoţită de durere toracică, febră, tahipnee, respiraţie şuierătoare sau tuse.42

Epidemiologie. SCA este a doua cea mai frecventă cauză de spitalizare la pacienţii cu drepano şi cauza principală atât a internării într-o unitate de terapie intensivă, cât şi a morţii premature.37,40 Mai recent, totuşi, conştientizarea crescută, utilizarea cronică a hidroxiureei şi utilizarea precoce şi agresivă a terapiei transfuzionale par să fi scăzut morbiditatea şi mortalitatea asociată SCA printr-o rată mai scăzută de morbiditate şi mortalitate tricentrică. NO inhalat pentru crize vaso-ocluzive.43

ACS se poate dezvolta în oricare dintre hemoglobinopatiile falciforme, dar este mai frecventă la persoanele cu siclemie homozigotă (Hb SS). În CSSCD, a existat o incidenţă de 29% a SCA la 3751 de subiecţi pe o perioadă de 2 ani, reprezentând o rată de atac de 12,8 episoade la 100 pacient-an pentru boala Hb SS.37 Incidenţa a fost mai mare la copii decât la adulţi (24,5 evenimente vs. 8,8 evenimente pe 100 pacient-an). Până la jumătate din episoadele de SCA se dezvoltă în asociere cu criza de durere vaso-ocluzivă, iar o proporţie considerabilă de pacienţi vor avea un eveniment dureros în 2 săptămâni de la diagnostic.44,45 Deoarece până la 20% dintre pacienţii internaţi cu criză acută de durere vaso-ocluzivă vor dezvolta SCA în primele 3 zile de spitalizare, medicii trebuie să fie vigilenţi pentru această complicaţie frecventă şi potenţial letală.

Parametrii de laborator la starea de echilibru asociaţi cu un risc crescut pentru dezvoltarea SCA includ un număr crescut de celule albe din sânge, un nivel mai ridicat al hemoglobinei la starea de echilibru şi un nivel mai scăzut al hemoglobinei fetale la starea de echilibru.44,45 La copii, o serie de studii sugerează acum că astmul este un factor de risc pentru dezvoltarea SCA.46-48 dezvoltarea SCA include proceduri chirurgicale majore, infarcte acute de coaste, necroză avasculară a şoldurilor, sarcină, consumul de narcotice, evenimente anemice acute şi evenimente pulmonare anterioare.44,45.

În timpul spitalizării acute pentru criză vaso-ocluzivă, dezvoltarea SCA este adesea precedată de o scădere bruscă a nivelului de hemoglobină (scăderea medie de 0,78 g/dL de la valorile de echilibru) şi de creşterea markerilor de hemoliză, cum ar fi lactat dehidrogenază (LDH). SCA poate fi, de asemenea, precedată de o scădere a numărului de trombocite, iar nivelurile mai mici de 200.000 pe ph constituie un factor de risc independent pentru severitatea SCA, asociat cu risc crescut de complicaţii neurologice şi ventilaţie mecanică. În unităţile noastre, monitorizăm tendinţele hemoglobinei şi numărului de trombocite şi acordăm o atenţie deosebită pacienţilor cu scăderi ale valorilor la starea de echilibru.

Fiziopatologia. Trei mecanisme majore par să fie implicate în patogeneza SCA: infecţia, embolizarea grăsimii măduvei osoase şi sechestrarea directă a celulelor roşii intravasculare care provoacă leziuni pulmonare şi infarct (Tabelul 94-2, Fig. 94-1).

Cea mai frecventă etiologie a SCA atât la copii, cât şi la adulţi este infecţia cu un agent patogen dobândit în comunitate (eFig. 94-1), urmată de un răspuns excesiv la leziune pulmonară inflamatorie. Mai mult de 80% dintre adulţii cu drepano raportează un istoric de internare în spital pentru „pneumonie”.29 Grupul naţional de studiu a sindromului toracic

acut a analizat 670 de episoade de SCA la 538 de pacienţi cu drepano pentru a determina cauza, rezultatul şi răspunsul la terapie, iar probele respiratorii obţinute din spută şi spălături virale au fost analizate pentru spumă şi bacterii virale. infecţii.42 Printre agenţii infecţioşi identificaţi cel mai frecvent au fost bacteriile şi virusurile atipice, inclusiv Chlamydia pneumoniae.

Tabelul 94-2 Cauzele a 670 de episoade ale sindromului toracic acut*

*Datele privind un episod au fost excluse deoarece nu se cunoştea data naşterii pacientului.

„Nouăsprezece dintre episoadele de embolie grasă pulmonară au fost asociate cu agenţi patogeni infecţioşi.

*Această categorie a inclus episoadele în care a fost identificată numai Chlamydia, dar nu episoadele care implică infecţii mixte sau embolism adipos pulmonar.

§Această categorie a inclus doar episoadele în care au fost identificate Mycoplasma pneumoniae sau Mycoplasma hominis, dar nu episoadele care implică infecţii mixte, Mycobacterium tuberculosis sau embolie grasă pulmonară.

„Această categorie a inclus două cazuri de tuberculoză şi un caz de infecţie cu complexul Mycobacterium avium.

„S-a presupus un infarct pulmonar atunci când rezultatele analizelor pentru embolia adipoasă pulmonară, studiile bacteriene, studiile de izolare virală şi testele serologice au fost complete şi au fost toate negative.

* Cauza episoadelor pentru care unele sau toate datele de diagnostic au fost incomplete şi nu a fost identificat niciun agent etiologic a fost considerată a fi necunoscută.

Reproduce cu permisiunea de la Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN şi colab.: Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. Grupul naţional de studiu al sindromului toracic acut. N Engl J Med 342:1855-1865, 2000, Tabelul 4.

CICCUL VICIOUS AL CRISEI VASO-OCLUZIVĂ ŞI SINDROMULUI ACUT TORACIC

Infecţie pulmonară Streptococcus pneumoniae în doar 4% din cazuri

Figura 94-1 Patogenia sindromului toracic acut. Trei factori declanşatori majori sunt asociaţi cu dezvoltarea sindromului toracic acut (SCA): infecţia, embolizarea grăsimii măduvei osoase şi sechestrarea directă a celulelor roşii intravasculare care provoacă leziuni pulmonare şi infarct. Leziunile pulmonare au ca rezultat nepotrivirea/sunt al perfuziei şi hipoxemie, ceea ce duce la creşterea polimerizării hemoglobinei S şi la vaso-ocluzie eritrocitară. Acest lucru agravează infarctul măduvei osoase şi vaso-ocluzia pulmonară

pentru a promova un cerc vicios. Embolizarea grăsimilor poate fi diagnosticată prin colorarea cu Oil Red O a macrofagelor alveolare pulmonare, dezvăluind incluziunile caracteristice de lipide roșii, așa cum se arată în panou. Organismele infecțioase comune și alte cauze ale SCA sunt enumerate în Tabelul 94-2. NU, oxid nitric.

(29%), Mycoplasma pneumoniae (20%), Legionella pneumophila (2%), virusul sinciţial respirator (10%), parvovirusul (4%), rinovirusul (3%), virusul parainfluenza (2%), virusul gripal A (2%), citomegalovirusul (2%), virusul Epstein-Barr (1%) şi virusul herpes simplex (1%). Bacteriile încapsulate dobândite în comunitate au fost rareori izolate, în ciuda faptului că pacienţii cu boala Hb SS au rareori funcţie splenică normală. Staphylococcus aureus a fost izolat în 5% din cazuri şi Streptococcus pneumoniae în doar 4% din cazuri. Au fost descrise, de asemenea, cazuri de SCA sever legate de focare de gripă sezonieră.49,50

Sindromul de embolizare a grăsimilor este a doua cea mai frecventă cauză a SCA. Apare ca o complicaţie a crizei dureroase vasoocluzive care implică mai multe oase, care are ca rezultat edem, infarct şi necroză măduvei osoase. În consecinţă, conţinutul măduvei osoase este eliberat în circulaţia sistemică şi prins în circulaţia pulmonară, producând PH acută, inflamaţie pulmonară severă şi hipoxemie (Fig. 94-2) (eFig. 94-2).51 Grăsimea din măduva osoasă eliberată în fluxul sanguin este, de asemenea, convertită de fosfolipaza secretorie A2, care poate produce acid gras inflamator liber, inflamator pulmonar.

În sfârşit, la aproximativ 20% dintre pacienţi, infarctul pulmonar direct sau vaso-ocluzia este asociat cu dezvoltarea SCA, cu un mic procent de pacienţi dezvoltând efectiv infarct pulmonar de formă triunghiulară (eFig. 94-3), urmat uneori de cavitaţie centrală.53 Tromboza arterială pulmonară directă in situ este observată şi la pacienţii cu SCA. Un studiu francez a evaluat prezenţa trombozei arterei pulmonare prin tomografie computerizată (CT)-angiografie pulmonară la 125 de pacienţi consecutivi cu 144 de episoade de SCA şi a observat o prevalenţă de 17% a tromboembolismului subsegmental fără dovezi de tromboză venoasă periferică în niciunul dintre cazurile lor.54

Un rol potenţial pentru hemoglobina fără plasmă derivată din hemoliză şi hemul liber ca mecanisme noi în SCA este în curs de dezvoltare. Ghosh şi colegii55 au administrat celule roşii din sânge lizate în circulaţia şoarecilor cu celule falciforme, ceea ce a dus la creşterea permeabilităţii vasculare pulmonare fără a afecta permeabilitatea altor organe; în plus, studiile preliminare din acelaşi grup au demonstrat că administrarea intravenoasă de hem la şoarecii cu celule falciforme induce leziuni pulmonare acute severe şi letale. Aceste date sugerează că hemoglobina şi/sau hemul fără plasmă pot contribui direct la leziuni pulmonare. Relaţia dintre creşterea hemolizei intravasculare şi trombocitopenie indică faptul că un posibil mecanism trombotic asemănător purpurei trombocitopenice (TTP) poate exista la un subgrup de pacienţi cu SCA, aşa cum sugerează studiile care

demonstrează că hemoglobina liberă poate inhiba activitatea ADAMTS13, o protează a cărei deficienţă stă la baza majorităţii cazurilor de TTP56'58.

Caracteristici clinice şi evaluare. Caracteristicile clinice la prezentare sunt dependente de vârstă, ceea ce reflectă probabil diferitele etiologii ale SCA în diferite grupe de vârstă, copiii având o proporţie mai mare de etiologii infecţioase în comparaţie cu adulţii, care tind să aibă embolizarea grăsime ca etiologie majoră. În general, 80% dintre pacienţi prezintă febră, 62% tuse şi aproximativ 40% au dureri toracice, tahipnee, dispnee şi dureri abdominale, de braţ, picior, coaste sau stern.42 Majoritatea pacienţilor adulţi prezintă dureri severe la nivelul extremităţilor sau toracice şi 24 până la 72 de ore mai târziu dezvoltă SCA. Boala reactivă a căilor respiratorii se observă în 13% din cazurile de SCA şi este mult mai frecventă la copii.

SCA este asociat cu semne de inflamaţie sistemică, cu temperaturi medii de vârf de 38,9 ° C şi număr mediu de globule albe de 23.000 celule/pL3.42 După cum sa menţionat mai devreme, deşi un nivel ridicat al hemoglobinei la starea de echilibru este un factor de risc major pentru dezvoltarea SCA, prezentarea acută este adesea asociată cu o scădere a nivelului hemoglobinei80. g/dL de la nivelurile la starea de echilibru) şi creşteri ale markerilor de hemoliză. Un număr de trombocite mai mic de 200.000 per pl pare a fi un marker al severităţii SCA, asociat cu risc crescut de complicaţii neurologice şi ventilaţie mecanică.43 Nivelurile secretorii de fosfolipază A2 sunt crescute la începutul cursului SCA, chiar înainte de apariţia modificărilor radiografice şi au fost utilizate pentru a prezice debutul sindromului59.

Deoarece manifestările clinice nu pot fi distinse de celelalte cauze ale SCA, diagnosticul sindromului de embolizare a grăsimilor pulmonare se bazează pe identificarea acumulărilor de lipide O-pozitive Oil Red în cadrul macrofagelor alveolare (vezi Fig. 94-1). Într-un studiu clinic de 30 de centre, National Acute Chest Syndrome Study Group a identificat sindromul de embolizare grasă în 16% din cazurile de SCA la adulţi şi copii pe baza acumulărilor pozitive de lipide în macrofagele alveolare.42 În mod tradiţional, bronhoscopia a fost utilizată ca modalitate de diagnostic de elecţie pentru diagnosticul de embolizare pulmonară a sindromului faste. Cu toate acestea, sputa indusă poate fi o alternativă neinvazivă; într-un studiu, s-a constatat că prelevarea de spută indusă a macrofagelor alveolare are un randament similar cu probele obţinute din lavaj bronhoalveolar, cu o corelaţie modestă, dar semnificativă între cele două măsurători (r = 0,65).60

Unii pacienţi cu SCA manifestă dovezi de embolizare sistemică a grăsimilor, numită şi sindromul de insuficienţă multiorganică acută. Acest sindrom trebuie suspectat la pacienţii care prezintă insuficienţă multiorganică acută caracterizată prin dezvoltarea insuficienţei respiratorii acute hipoxice, insuficienţă cardiacă dreaptă, disfuncţie renală şi hepatică, modificări ale stării psihice, convulsii, trombocitopenie şi coagulopatie61,62. embolii adipoşi, mai multe simptome neurologice, un număr mai scăzut de trombocite şi niveluri mai mari de transaminaze decât cei fără macrofage încărcate cu lipide.60 Acest lucru sugerează că sindromul de embolizare a grăsimilor este atât o cauză majoră a SCA, cât şi o evoluţie mai severă cu complicaţii sistemice.

Durata medie de spitalizare pentru SCA este de 10,5 zile, comparativ cu 3 până la 4 zile pentru criza de durere vaso-ocluzivă necomplicată. Treisprezece la sută din toţi pacienţii cu SCA necesită ventilaţie mecanică, iar mortalitatea globală este de 3% pentru toţi pacienţii şi 9% pentru adulţi. Factorii de risc pentru ventilaţia mecanică şi rezultatul slab includ un număr de trombocite mai mic de 200.000 per pl (probabil indicativ al sindromului de embolizare a grăsimilor), un număr mai mare de lobi implicaţi pe radiografia toracică şi un istoric de boală cardiacă auto-raportat sau în evidenţă medicală. Se crede că această din urmă complicaţie reprezintă HP ocultă şi cor pulmonar. De fapt, într-un studiu pe 84 de pacienţi spitalizaţi consecutivi cu SCA, 13% dintre pacienţi au manifestat insuficienţă cardiacă dreaptă, subgrup care a avut cel mai mare risc de ventilaţie mecanică şi deces.63 Astfel, HP şi disfuncţia inimii drepte reprezintă probabil o comorbiditate majoră în timpul SCA, iar insuficienţa cardiacă dreaptă trebuie luată în considerare la pacienţii care prezintă şoc sau hipoxemie severă. Interesant este că, în ciuda acestor probleme, rezultatul pacienţilor cu SCA sever la ventilaţie mecanică este mai bun decât cel al pacienţilor cu SDRA, cu o rată a mortalităţii de 19%, în contrast cu rata mortalităţii de aproximativ 30% raportată în studiile actuale privind SDRA.42

Tratament. În ambulatoriu, pacienţii cu antecedente de SCA ar trebui trataţi cu hidroxiuree, deoarece sa demonstrat că hidroxiureea reduce riscul de a dezvolta SCA cu aproximativ 50%.64,65 Un regim de transfuzie cronică este, de asemenea, eficient în reducerea incidenţei SCA.66 Deoarece factorii declanşatori şi de risc pentru SCA sunt bine cunoscuţi, supravegherea clinică, plus o terapie agresivă şi precoce a pacientului este probabil să îmbunătăţească acest prognostic. Acest lucru ar putea fi realizat prin monitorizarea atentă a pacienţilor în timpul unei crize vaso-ocluzive, în timpul unei boli febrile şi în starea postoperatorie.

Dacă se dezvoltă SCA, se recomandă o serie de strategii de tratament, după cum este prezentat în Tabelul 94-3. Terapia cu oxigen trebuie administrată în mod obişnuit pentru a menţine saturaţia de oxigen peste 92%. Managementul agresiv al durerii şi spirometria stimulativă pot minimiza atelarea peretelui toracic, cu ameliorarea consecventă a atelectaziei şi a hipoxiei alveolare. De fapt, s-a demonstrat că utilizarea spirometriei stimulative scade incidenţa noilor opacităţi pulmonare la pacienţii internaţi cu durere vaso-ocluzivă care afectează peretele toracic.53

Având în vedere prevalenţa mare a etiologiilor infecţioase pentru SCA, recomandăm utilizarea terapiei antimicrobiene empirice la toţi pacienţii. Având în vedere prevalenţa ridicată a

Tabel 94-3 Tratamentul sindromului toracic acut (SCA)

Terapia cu oxigen pentru a menţine saturaţia de oxigen a hemoglobinei arteriale peste 92%

Controlul durerii şi spirometria stimulativă pentru a reduce atelea peretelui toracic şi atelectazia pulmonară

Observaţie clinică atentă

Monitorizarea raportului Po2/Fio2:

O atenţie deosebită pentru diagnosticul agravării funcţiei respiratorii

Terapia astmului, dacă este indicată

Antibiotice empirice

Acoperiţi agenţii patogeni respiratori tipici şi atipici.

Luaţi în considerare riscul regional şi sezonier al Staphylococcus aureus rezistent la meticilină.

Anticipaţi infecţiile gripale A sau B şi trataţi/preveniţi în consecinţă.

Terapia transfuzională

Principala indicaţie pentru terapia transfuzională în SCA este înrăutăţirea funcţiei respiratorii.

Transfuzia simplă este la fel de eficientă ca eritrocitafereza la pacientul obişnuit.

Pacienţii cu concentraţii iniţiale mari de hemoglobină (>9 g/dL) sau pacienţii cu boală mai severă ar trebui să primească eritrocitafereză.

Sângele transfuzat trebuie corelat cu antigenele Rh, C, E şi Kell şi trebuie obţinute înregistrări de transfuzie care să documenteze istoricul aloanticorpilor anteriori. bacterii atipice şi organisme încapsulate, acoperirea empirică ar trebui să includă agenţi, cum ar fi macrolidele sau fluorochinolonele, eficienţi împotriva acestor organisme. De asemenea, este important să se ia în considerare organisme alternative, cum ar fi S. aureus rezistent la meticilină sau virusurile gripale, în special la pacienţii care nu răspund la terapie sau în timpul sezonului gripal anual.

Transfuzia de sânge rămâne pilonul terapiei SCA, deşi valoarea acesteia nu a fost încă demonstrată în studiile randomizate. Transfuzia acută de globule roşii creşte Po2 arterial şi saturaţia de oxigen a hemoglobinei şi poate rezolva rapid evenimentul pulmonar.42,67 Transfuzia poate creşte şi vâscozitatea sângelui şi riscul de vasoocluzie în consecinţă, de aceea se recomandă ca nivelul hemoglobinei să nu crească peste 11 g/dL. National Acute Chest Syndrome Study Group nu a găsit diferenţe semnificative în ceea ce priveşte rezultatele între pacienţii trataţi cu transfuzie simplă sau cu eritrocitafereză, un schimb de celule roşii, sugerând că transfuzia simplă este preferată ca terapie iniţială.42 Pentru pacienţii cu concentraţii iniţiale mari de hemoglobină (>9 g/dL) sau cu boală mai gravă, totuşi, este recomandată eritrocitafera. Cu toate acestea, deoarece majoritatea pacienţilor au o scădere semnificativă a hemoglobinei la prezentare, transfuzia a 2 până la 4 unităţi de globule roşii compactate timp de 24 până la 48 de ore poate fi efectuată de obicei fără complicaţii. Pentru a scădea riscul de reacţii de transfuzie hemolitică întârziată legate de

aloimunizarea împotriva antigenelor minore ale celulelor roşii din sânge, tot sângele transfuzat ar trebui să fie potrivit cu antigenele Rh, C, E şi Kell.

Unele tratamente potenţial promiţătoare nu s-au dovedit a avea un rol în SCA. Deşi s-a dovedit că tratamentul cu corticosteroizi reduce severitatea durerii şi durata spitalizării, această terapie este complicată de o rată ridicată a durerii de rebound şi de spitalizare. terapie cu NO inhalat pentru pacienţii care se prezintă în criză vaso-ocluzivă şi nu a demonstrat un efect al NO inhalat în comparaţie cu placebo asupra duratei crizei dureroase, consumului de narcotice, scorurilor durerii sau dezvoltării SCA. Într-un studiu prospectiv, randomizat, deschis, uniccentric, pe 67 de pacienţi adulţi cu SCA, ventilaţia mecanică neinvazivă (VNI) a utilizat o frecvenţă respiratorie îmbunătăţită şi schimburi de gaze, dar nu a redus numărul de pacienţi care au rămas hipoxemici în ziua 3 şi a fost asociată cu un disconfort mai mare al pacientului. În plus, NIV nu a modificat ratele de transfuzie, scorurile durerii, doza de narcotice sau durata de spitalizare, ci a prelungit durata de şedere în unitatea de retragere.71

Hipertensiune pulmonară

PH a apărut ca o ameninţare majoră pentru bunăstarea şi longevitatea pacienţilor cu drepanocitoză. PH este definit hemodinamic printr-o presiune medie în artera pulmonară (Pap) mai mare sau egală cu 25 mm Hg. Siclemia ar putea reprezenta una dintre cele mai frecvente cauze ale HP. Deoarece există 30 de milioane de persoane în întreaga lume cu boală secerată74, dintre care 10% până la 30% pot avea HP, pot exista până la 3 până la 9 milioane de pacienţi cu această complicaţie.

Epidemiologie. O varietate de studii, atât retrospective, cât şi prospective, au identificat o prevalenţă ridicată a HP la pacienţii cu drepanocitoză. Studiile retrospective au raportat că 20% până la 30% dintre pacienţii cu drepano prezintă o presiune sistolica crescută în artera pulmonară estimată neinvaziv prin ecocardiografie Doppler printr-o viteză a jetului regurgitant tricuspidian (TRV) care este cu 2 abateri standard peste valoarea medie normală (>2,5 m/sec). dovezi histologice ale HP la momentul decesului (Fig. 94-3).77

Aceste date sunt acum coroborate de trei studii prospective.29,78,79 În studiul de screening ecocardiografic al PH al Institutului Naţional de Sănătate (NIH), 23% dintre pacienţii cu boală falciformă au prezentat creşteri de la limită până la uşoare ale presiunii sistolice ale arterei pulmonare (definită printr-un TRV de > 2,5 până la 2,9 m3/sistolic al arterei pulmonare, care corespunde presiunii arteriale pulmonare sistolice). 39 mm Hg) şi 9% au avut presiuni moderat până la sever crescute (definite de un VRT > 3,0 m/sec, care corespunde unei presiuni sistolice în artera pulmonară de aproximativ 40 până la 45 mm Hg).29 Rate similare au fost găsite în studiile de screening ecocardiografice efectuate la alte două centre.78,79.

Măsurarea peptidei natriuretice N-terminale pro-creier (NT-proBNP), un prohormon eliberat de miocardul ventriculului drept şi stâng sub stres de presiune, în probele de plasmă stocate a arătat o prevalenţă ridicată a valorilor anormale care se pot corela cu PH.

Dintre cei înrolaţi în MSH în 1996, 30% dintre indivizi aveau niveluri crescute sugerând prezenţa posibilă a PH.80 În mod similar, printre pacienţii înscrişi în CSSCD din 1978 până în 1988, 27,6% dintre adulţi aveau niveluri crescute de NT-proBNP.81 În ambele studii, un risc crescut de NT-proB a fost asociat independent de deces.

S-a demonstrat că PH creşte în timp şi odată cu vârsta. Două centre au raportat în mod independent urmărirea pacienţilor adulţi cu seceri care la screening-ul ecocardiografic iniţial aveau VRT normale. După 2 până la 3 ani de urmărire, 13% până la 15% dintre aceşti pacienţi au dezvoltat VTR ridicate, ceea ce sugerează o incidenţă în creştere a HP de aproximativ 4% până la 7% pe an.72,82 Creşterea în vârstă este asociată cu un risc crescut de TRV crescut. De exemplu, în studiul de screening ecocardiografic al NIH PH, pacienţii cu TRV crescut au fost semnificativ mai în vârstă decât pacienţii fără (38 ± 19 ani pentru pacienţii cu TRV > 3,0 m/sec şi 39 ± 12 ani pentru pacienţii cu TRV 2,5 până la 2,9 m/sec, comparativ cu 34 ± 19 ani pentru pacienţii cu TRV > 3,0 m/sec şi 39 ± 12 ani pentru pacienţii cu TRV 2,5 până la 2,9 m/sec, comparativ cu 34 ± 19 ani pentru pacienţii cu TRV < 2, ± 5 m/sec = 0,02).29 Un număr tot mai mare de studii sugerează că HP se dezvoltă la copiii cu drepanocită; cu toate acestea, puţini copii au valori VTR mai mari de 3,0 m/sec, iar implicaţiile în ceea ce priveşte capacitatea funcţională şi mortalitatea asociată nu au fost determinate.83-85.

Factorii de risc epidemiologici asociaţi cu HP includ antecedente de complicaţii renale sau cardiovasculare, creşterea tensiunii arteriale sistolice sistemice, creşteri ale markerului de hemoliză (LDH), fosfatază alcalină crescută şi niveluri scăzute de transferină.29,80,87 La bărbaţi, antecedentele de priapism a fost, de asemenea, un factor independent asociat cu HP29. PH.88-90 În mod interesant, dezvoltarea PH nu a fost asociată cu numărul de episoade vaso-ocluzive, markeri de inflamaţie, niveluri de hemoglobină fetală sau număr de trombocite.29,80,88-90. nu s-a raportat HP asociată cu anemie nehemolitică. În concluzie, HP reprezintă o componentă a vasculopatiei sistemice a drepaniei (caracterizată prin hipertensiune arterială sistemică, insuficienţă renală şi priapism).

În cele din urmă, trei studii au oferit noi perspective asupra prevalenţei PH în drepanocitoarea folosind testul de diagnostic standard de aur pentru boală, cateterizarea inimii drepte. În studiul de screening NIH (2001-2010, urmărire mediană de 4,4 ani),90 86 dintre cei 533 de subiecţi au fost supuşi cateterismului cardiac drept şi, dintre aceştia, 56 (10,5%) au fost diagnosticaţi cu HP. În mod similar, într-un studiu de screening pe 80 de pacienţi din Brazilia, 32 (40%) au avut un VRT crescut şi, dintre cei care au fost supuşi cateterismului cardiac drept, 8 (10% din populaţia totală) au avut PH. De remarcat, studiul francez a exclus aproximativ 10% dintre pacienţi, cei cu boală renală, hepatică sau pulmonară „severă”, cu severitate definită ca un clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min, un timp de protrombină anormal (raport internaţional normalizat > 1,7) şi boală pulmonară restrictivă cronică definită de un TLC mai mic de 70%. Nu este clar de ce aceşti pacienţi ar fi excluşi dintr-un studiu de prevalenţă a HP legată de drepanocită, mai ales având în vedere faptul că toate aceste complicaţii se dezvoltă ca o consecinţă directă a

drepaniei şi toate trei reprezintă factori de risc semnificativi publicaţi pentru dezvoltarea HP în drepanocitoma.

Mortalitatea. O presiune crescută în artera pulmonară creşte riscul de deces pentru pacienţii cu drepanocitoză. În studiul NIH, în comparaţie cu pacienţii cu TRV mai mică de 2,5 m/sec, ratele de deces pentru VTR de 2,5 până la 2,9 m/sec şi mai mari de 3,0 m/sec au fost de 4,4 şi, respectiv, 10,6. 83 de pacienţi (2%) fără această constatare au murit în timpul unei perioade de urmărire de 2 ani. În mod similar, în studiul efectuat de Ataga şi colegii săi, 9 din 36 de pacienţi cu HP şi doar 1 din 57 de pacienţi fără HP au murit în perioada de urmărire de 2,5 ani (risc relativ, 9,3). În concordanţă cu aceste date, într-o cohortă de 632 de pacienţi cu MSC din Statele Unite şi Anglia, 11,2% au avut TRV > 3,0 m/sec şi 24,1% au avut un nivel de NT-proBNP > 160 pg/mL. Din 22 de decese în timpul urmăririi, 50% au avut un VTR > 3,0 m/sec. La 24 de luni, supravieţuirea cumulată a fost de 83% cu TRV > 3,0 m/sec şi 98% cu TRV <3,0 m/sec. Ore de deces au fost 11,1 (95% CI 4,1-30,1; p < 0,0001) pentru TRV > 3,0 m/sec, 4,6 (1,8-11,3; p = 0,001) pentru NT-proBNP > 160 pg/ml şi 160 pg/mL şi 160 pg/mL şi 1,90; atât pentru TRV > 3,0 m/sec, cât şi pentru NT-proBNP > 160 pg/mL.91a

Atunci când este documentată prin cateterizarea inimii drepte, prezenţa HP este un factor de risc major pentru deces la pacienţii cu drepanocitoză. Castro şi colegii92 au raportat o rată a mortalităţii de 50% la doi ani la pacienţii cu HP; cu fiecare creştere de 10 mm Hg a Papanicolau, a existat o creştere de 1,7 ori a ratei deceselor. În studiul NIH, rata mortalităţii a fost semnificativ mai mare în grupul PH (20 de decese, 36%) decât în grupul fără PH prin cateterizare cardiacă dreaptă (3 decese, 10%) sau în grupul de celule falciforme cu estimări ecocardiografice Doppler normale ale presiunii sistolice a arterei pulmonare (50 de decese, 13,8%), atât în brazilian, cât şi în franceză. rata mortalităţii a fost semnificativ mai mare în grupul PH (38% şi, respectiv, 23%) decât la ceilalţi pacienţi. În studiul NIH, variabilele hemodinamice specifice au fost legate în mod independent şi semnificativ de mortalitate, inclusiv Papanicolau, Papanicolau diastolică, PAP sistolica-presiune capilară pulmonară, gradient transpulmonar şi rezistenţă vasculară pulmonară.89 Aceste date sugerează că mortalitatea la adulţii cu drepanocidă şi HP este proporţională cu severitatea fiziologică a bolii vasculare pulmonare.

Patogeneza. Studiile epidemiologice sugerează că factorul de risc central pentru dezvoltarea HP la pacienţii cu drepanitate este severitatea anemiei hemolitice (Fig. 94-4).29,78,79,93 Asocierea dintre dezvoltarea HP şi intensitatea anemiei hemolitice a fost

Figura 94-4 Patogenia multifactorială a hipertensiunii pulmonare în drepanarea, concentrându-se pe modificări la o arteră pulmonară mică. Se crede că HP provine

din efectele multifactoriale ale hemolizei, precum şi din anemie care duce la creşterea debitului cardiac şi leziuni multiorganice din supraîncărcare cu fier, insuficienţă renală şi asplenie. EPO, eritropoietină; ET-1, endotelin-1; HIF, factor inductibil al hipoxiei; NO, oxid nitric; PS, fosfatidilserina; C, debitul cardiac; TF, factor tisular; VEGF, factor de creştere a endoteliului vascular.

observat în trei studii prospective de screening ale pacienţilor adulţi cu drepanocitoză,29,78,79 într-un număr tot mai mare de studii pediatrice,83-85,94,95 şi în studiile care utilizează cateterismul inimii drepte pentru a defini PH.88-90 Acest lucru sugerează că hemoliza este legată mecanic de HP. Această relaţie este plauzibilă şi semnificativă din punct de vedere biologic, deoarece hemoglobina liberă inactivează vasodilatatorul intrinsec NO.14,28 Hemoliza eliberează şi arginază, care epuizează L-arginina, substratul sintezei NO.27 Aceste mecanisme combinate duc la o stare de scădere a biodisponibilităţii NO şi „rezistenţă" la vasodilataţia dependentă de NO.

Hemoliza şi scăderea biodisponibilităţii NO induc, de asemenea, activarea trombocitelor96, generarea trombinei şi activarea factorului tisular.97 Există, de asemenea, o corelaţie între rata hemolizei şi nivelurile factorilor procoagulanţi din sânge la pacienţii cu drepanocitoză. factor.100,101 Toţi aceşti factori contribuie la creşterea riscului de tromboză. În plus, pacienţii cu celule falciforme cu asplenie funcţională şi pacienţii cu talasemie cu splenectomie chirurgicală au niveluri crescute de hemoglobină fără celule şi microvezicule de celule roşii, oferind un mecanism potenţial pentru hipercoagulabilitatea asociată ambelor boli, cu posibilă exacerbare prin asplenie. specii de oxigen care pot exacerba leziunile de ischemie-reperfuzie, tromboza şi răspunsurile proliferative vasculare.102 Un alt efect în aval al anemiei hemolitice include răspunsuri vasoconstrictoare şi proliferative mediate de endotelina-1 crescute. La pacienţii cu drepanitate, atât la starea de echilibru, cât şi în timpul crizelor dureroase vaso-ocluzive, nivelurile plasmatice de endotelina-1 sunt crescute.103 In vitro, eritrocitele falciforme cresc producţia de endotelină-1 de către celulele endoteliale umane cultivate. În total, hemoliza acţionează prin mecanisme multiple pentru a bloca vasodilataţia indusă de NO, pentru a activa activitatea procoagulantă, a leza celulele endoteliale şi pentru a exacerba vasoconstricţia şi proliferarea.

Asplenia funcţională sau chirurgicală ar putea contribui, de asemenea, la dezvoltarea HP la pacienţii cu siclemie. Splenectomia a fost raportată a fi un factor de risc pentru dezvoltarea HP104, în special la pacienţii cu tulburări hemolitice.105-107 Pierderea funcţiei splenice poate declanşa activarea trombocitelor, promovând microtromboza pulmonară şi aderenţa globulelor roşii la endoteliu.108 Splina joacă, de asemenea, o funcţie critică la nivelul sensibilităţii şi îndepărtării. eritrocite.109,110 În urma splenectomiei, de altfel, rata hemolizei intravasculare creşte.100.

Din punct de vedere istoric, PH la pacienţii cu boală de celule se crede că derivă din episoadele repetitive de criză vaso-ocluzivă pulmonară şi SCA care duc la fibroză pulmonară, obstrucţie vasculară şi hipoxemie cronică. Cu toate acestea, această asociere nu

a fost susţinută de studii epidemiologice în care numărul de episoade de criză vaso-ocluzivă şi SCA nu s-a dovedit a fi asociat cu HP 29,80.

Caracteristici clinice şi evaluare. Evaluarea diagnostică a pacienţilor cu drepanitate suspectaţi de HP ar trebui să urmeze aceleaşi linii directoare stabilite pentru alte cauze de HP.111,112 Având în vedere prevalenţa ridicată a HP în această populaţie şi mortalitatea ridicată asociată, recomandăm ca toţi adulţii cu drepanitate să fie supuşi unui screening universal neinvaziv cu ecocardiografie Doppler sau cu evaluarea nivelului plasmatic constant al pacienţilor cu NT-12BNP. Drepanocitul, aşa cum a fost descris mai devreme, estimarea ecocardiografică a presiunii sistolice în artera pulmonară (unde presiunea sistolica în artera pulmonară = 4*TRV2 + estimarea presiunii atriale drepte) se corelează destul de bine cu presiunile sistolice pulmonare măsurate prin cateterismul inimii drepte.29,113.

Deşi nu sunt disponibile date prospective privind prevalenţa şi riscul de PH pentru copii, în prezent recomandăm ca copiii cu hipoxemie, rate hemolitice ridicate (valori ale hemoglobinei < 7 g/dL cu valori mari LDH) şi/sau SCA recurent să fie examinaţi. Este important ca un astfel de screening să fie efectuat în stare de echilibru deoarece presiunile pulmonare cresc în timpul crizei dureroase vaso-ocluzive.114

Diagnosticul HP la pacienţii cu drepano poate fi o provocare (Fig. 94-5; Videoclipurile 94-1 şi 94-2). Dispneea de efort, cea mai tipică prezentare a HP, este, de asemenea, un simptom cardinal al anemiei cronice şi, prin urmare, este necesar un indice ridicat de suspiciune pentru HP. Alte afecţiuni care se prezintă în mod obişnuit la pacienţii cu boală secerantă, cum ar fi disfuncţia ventriculară stângă, fibroza pulmonară şi ciroza hepatică, s-ar putea prezenta într-un mod similar şi ar putea duce la HP. Pacienţii cu HP tind să fie mai în vârstă şi să aibă tensiune arterială sistolică mai mare, niveluri mai scăzute de hemoglobină, indici mai mari de hemoliză (cum ar fi valori mari ale bilirubinei sau LDH), saturaţie mai scăzută a hemoglobinei în oxigen, un grad mai mare de disfuncţie renală şi hepatică şi un număr mai mare de transfuzii de globule roşii pe viaţă.29 contribuie la PH, cum ar fi supraîncărcarea cu fier, boala hepatică cronică, virusul imunodeficienţei umane (HIV), hipoxemia nocturnă şi tromboembolismul.

Un cateterism diagnostic al inimii drepte este esenţial pentru a confirma diagnosticul şi a exclude disfuncţia diastolică (vezi mai târziu).98 Testul de mers de 6 minute este un surogat util pentru capacitatea funcţională la această populaţie de pacienţi chiar şi având în vedere prevalenţa ridicată a factorilor de confuzie precum prezenţa necrozei avasculare a şoldului. Mai exact, testul de mers pe jos de 6 minute se corelează invers cu severitatea PH102, iar terapia specifică PH îmbunătăţeşte distanţa de mers pe jos.103

Ecocardiograma Doppler este un instrument important pentru screening-ul populaţiei şi estimarea presiunii arterei pulmonare, dar nu poate fi utilizată pentru a diagnostica sau a defini HP la un pacient individual. Pentru un pacient dat, un diagnostic de HP se bazează pe măsurarea presiunii medii în artera pulmonară printr-un cateterism cardiac drept. La un singur individ, utilizarea unui VRT > 2,5 m/sec are specificitate scăzută pentru un

diagnostic de HP91, doar 25% dintre pacienţii cu un VRT > 2,5 m/sec având diagnosticul de HP. Un TRV > 2,9 m/sec are o valoare predictivă pozitivă mai mare de 64%, dar o rată ridicată de fals-negative de 42%. Combinând un TRV > 2,5 m/sec, un nivel ridicat de NT-proBNP (>164,5 pg/mL) şi o distanţă mică de mers de 6 minute de mai puţin de 333 m, valoarea predictivă pozitivă pentru PH este de 62%, cu o rată fals-negativă de 7%.

Funcţia pulmonară anormală poate fi găsită la majoritatea pacienţilor cu siclemie. Anomaliile funcţiei pulmonare sunt caracterizate prin boală pulmonară restrictivă uşoară (valori medii ale capacităţii pulmonare totale de aproximativ 79% din cea estimată), capacitate de difuzie anormală şi semne radiografice de fibroză pulmonară uşoară40,117-121, iar severitatea acestor defecte pare să fie puţin mai mare la acei pacienţi cu HP. contribuitor la etiologia HP.

O scanare de ventilaţie-perfuzie este o componentă indispensabilă a evaluării deoarece HP tromboembolice cronică, dacă este susceptibilă de endarterectomie pulmonară, este o cauză potenţială vindecabilă a HP raportată la pacienţii cu tulburări hemolitice cronice. În majoritatea cazurilor, dovezile scintigrafice ale bolii tromboembolice sunt mai puţin frecvente, iar anomalia cel mai frecvent observată este cea a zonelor neregulate de perfuzie anormală, similar cu constatările descrise în alte forme de PH. (Fig. 94-6).123 Ca atare, pacienţii ar trebui să fie supuşi unor studii imagistice şi, dacă

Figura 94-5 Caracteristici imagistice ale siclemiei şi hipertensiunii pulmonare. A, Vedere ecocardiografică cu patru camere a inimii, ilustrând dilatarea severă a ventriculului drept (RV) şi atriului drept (AR) şi regurgitare tricuspidiană moderată (Doppler color albastru). Mai jos, urmărirea Doppler de la un pacient cu hipertensiune pulmonară severă relevă o viteză a jetului de peste 4 m/sec. B, CT toracic axial care arată mărirea arterelor pulmonare (săgeţi) în hipertensiune pulmonară severă. C, CT toracic care evidenţiază fibroză pulmonară uşoară tipică pacienţilor cu drepano şi hipertensiune pulmonară. D, Scanarea perfuziei care demonstrează zone neregulate de perfuzie anormală. Scanările de ventilaţie au fost normale (nu sunt prezentate).

Figura 94-6 Hipertensiune pulmonară tromboembolică cronică la un pacient cu drepanocită. A, scanare CT de înaltă rezoluţie care demonstrează modelul mozaic de atenuare. Regiunile hiperlucide multiple reprezintă zone cu perfuzie scăzută (săgeţi). B, Scanare ventilaţie-perfuzie care demonstrează mai multe defecte de perfuzie neegalate (săgeţi). Scanări de ventilaţie, top 7 imagini; scanări de perfuzie, 8 imagini de jos. C, Angiografia pulmonară cu scădere digitală care prezintă zone periferice difuze de hipoperfuzie, care reprezintă multiple defecte de umplere periferice mici (săgeţi).

Măsurarea nivelurilor de NT-proBNP poate fi utilizată ca biomarker de PH pentru diagnostic şi stratificarea riscului la pacienţii cu drepanocitoză.80 Într-o cohortă contemporană, nivelurile NT-proBNP au fost mai mari la pacienţii cu PH asociată cu drepanoci şi s-au corelat direct cu severitatea HP şi gradul de afectare funcţională. Un nivel de NT-proBNP de 160 pg/mL sau mai mare a avut o valoare predictivă pozitivă de 78% pentru găsirea unui TRV crescut şi a fost un predictor independent al mortalităţii. Într-un subgrup de indivizi care au participat la studiul de urmărire MSH în 1996, 30% dintre pacienţi au avut un nivel de NT-proBNP de 160 pg/mL sau mai mare. Un nivel de NT-proBNP de 160 pg/mL sau mai mare în cohorta MSH a fost asociat independent cu mortalitatea. În mod similar, la pacienţii înscrişi în CSSCD din 1978 şi 1988, nivelurile crescute de NT-proBNP au fost asociate în mod independent cu un risc mai mare de deces.81

Spre deosebire de pacienţii cu forme tradiţionale de HP (de exemplu, hipertensiune arterială pulmonară idiopatică, HAP asociată sclerodermiei) (vezi capitolele 58 şi 59), care sunt simptomatici cu Papanicolau în intervalul de 50 până la 60 mm Hg, la pacienţii cu anemia falciformă gradul de creştere a Papanicolau este uşor până la moderat, cu creşteri moderate până la 40 mm3 Hg pulmonare. rezistenta vasculara. Aceşti pacienţi au, de asemenea, o creştere uşoară coexistentă a presiunii capilare pulmonare, sugerând insuficienţă cardiacă stângă (Tabelul 94-4). Datele de cateterizare a inimii drepte din aceste studii multiple18,20-23 arată că etiologia hemodinamică a HP la pacienţii cu drepano este multifactorială: HP precapilară (definită printr-o Papanicolau > 25 mm Hg şi o presiune în pană < 15 mm Hg) este prezentă la 50% dintre pacienţii cu cateterism secundar la hipertensiune ventriculară ventriculară stângă, boala disfuncţională (definită printr-un Papanicolau > 25 mm Hg şi o presiune în pană > 15 mm Hg) este prezentă în 50%.

În plus, folosind ecocardiografia într-o cohortă de 141 de pacienţi cu drepanocitoză, Sachdev şi asociaţii124 au descoperit că 47% dintre pacienți aveau HP, disfuncţie diastolică sau ambele (29% aveau HP singur, 11% aveau disfuncţie diastolică şi HP şi 7% aveau disfuncţie diastolică). HP şi disfuncţia diastolică au fost asociate cu un risc relativ de deces de 5,1 şi, respectiv, 4,8, în timp ce riscul relativ de deces atunci când ambele erau prezente a fost de 12,0,124 Aceste date sugerează că atât HP, cât şi disfuncţia diastolică sunt independente.

Tabelul 94-4 Profiluri hemodinamice la pacienţii cu siclemie

CO, debitul cardiac; Papanicolau, presiunea medie în artera pulmonară; PPW, presiune în pană pulmonară; PRA, presiunea atrială dreaptă; PVR, rezistenţă vasculară pulmonară.

Date de la referinţele 76, 115, 220, cu excepţia PVR, care provine de la 115, 220.

prezintă risc de mortalitate. În plus, într-o serie de 483 de pacienţi cu siclemie homozigotă, markerii disfuncţiei diastolice au fost asociaţi în mod independent cu o distanţă mică de mers pe jos de 6 minute.

Indiferent de etiologia hemodinamică, pacienţii cu drepanocite cu anemie cronică, care menţin un debit cardiac compensator în repaus ridicat pentru a asigura o livrare adecvată de oxigen, au în mod normal o rezistenţă vasculară pulmonară redusă şi par a fi slab toleranţi chiar şi la creşteri mici ale rezistenţei vasculare pulmonare. În comparaţie cu pacienţii de vârstă, sex şi hemoglobină cu boală falciformă fără PH, indivizii cu PH au prezentat o distanţă de mers mai mică de 6 minute (435 ± 31 vs. 320 ± 20 metri; P = 0,002), consumul maxim de oxigen mai scăzut la testul de efort cardiopulmonar (5% ± 2 ± 13% vs. = 0,02), şi echivalent ventilator mai mare pentru CO2 la pragul anaerob (31,6 ± 1,5% faţă de 39,2 ± 1,6: P = 0,035) la testul de efort cardiopulmonar.102 Pacienţii cu drepanocitoză şi PH par să aibă o funcţie mai proastă decât este raportată la pacienţii cu PH de adaos şi silciologie12. boală, rezistenţa vasculară a arterei pulmonare creşte brusc odată cu exerciţiul fizic, sugerând că boala vasculară pulmonară contribuie la limitarea funcţională la aceşti pacienţi.114 Luate împreună, aceste date sugerează că, la pacienţii cu drepanocitoză cu anemie cronică, HP uşoară până la moderată are un impact advers sever asupra capacităţii funcţionale şi aerobe de efort.

Tratament. Datele privind managementul specific al pacienţilor cu drepanocită şi HP sunt limitate. Majoritatea recomandărilor se bazează pe opiniile experţilor sau sunt extrapolate din date derivate din alte forme de PH.125a Abordarea generală ar trebui să includă maximizarea terapiei specifice bolii falciforme (de exemplu, tratamentul hemoglobinopatiei primare), tratamentul hipoxiei cu oxigenoterapie cronică, tratamentul afecţiunilor asociate (cum ar fi supraîncărcarea cu fier, boala hepatică cronică, infecţia HIV, ditrombozemia şi hipoembolia nocturnă). Pentru pacienţii cu drepanocită cu HTP (Pap >25 mm Hg şi presiuni în pană < 15 mm Hg cu o rezistenţă vasculară pulmonară relativ mare, > 160 dyn«sec-1,cm-5), poate fi luată în considerare terapia ţintită cu agenţi vasodilatatori/antiremodelanti pulmonari (Fig. 94-7).

Deoarece hemoliza intravasculară cronică este un mecanism central în dezvoltarea HP, este probabil ca optimizarea terapiei cu drepanocidă să fie benefică prin ameliorarea mecanismului principal implicat în patogeneza HP. S-a demonstrat că hidroxiureea scade incidenţa episoadelor de durere şi a SCA, reduce nevoia de transfuzii şi scade mortalitatea globală.41,64 Este posibil ca unele dintre scăderile deceselor pulmonare şi cardiovasculare observate la pacienţii trataţi cu hidroxiuree să fie legate de o îmbunătăţire a HP. Pentru pacienţii cu valori ale creatininei mai mici de 1 mg/dL, hidroxiureea se începe cu o doză de 15 mg/kg/zi şi se titra până la maximum 35 mg/kg/zi. Au fost publicate ghiduri de tratament detaliate.65,126 Pacienţii cu disfuncţie renală tind să nu tolereze efectele mielosupresoare ale hidroxiureei şi, în aceste cazuri, recomandăm adăugarea eritropoietinei la regim. Terapia transfuzională pe termen lung scade riscul majorităţii complicaţiilor bolii, inclusiv riscurile de

Figura 94-7 Algoritmul de tratament la pacienţii cu drepano şi hipertensiune pulmonară. În funcţie de determinarea ecocardiografică a PAP prin evaluarea VRT, tratamentul este accelerat. TRV, viteza de regurgitare tricuspidiană.

evenimentele pulmonare şi vasculopatia sistemului nervos central,127-129 şi ar putea îmbunătăţi funcţia cardiopulmonară şi ar putea preveni progresia HP.

Beneficiile potenţiale ale terapiei cu warfarină observate la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară idiopatică (Grupa 1, vezi capitolul 58) trebuie să fie cântărite în raport cu riscul de accident vascular cerebral hemoragic la adulţii cu drepano sau hemoragie la indivizii anemici cronic. Considerăm că riscul relativ scăzut de accident vascular cerebral hemoragic (0,21 evenimente la 100 pacient-ani131) în comparaţie cu riscul ridicat de deces la pacienţii cu HP severă susţine anticoagularea la pacienţii fără contraindicaţie specifică care au dovezi hemodinamice de HP sau HP tromboembolice cronice.

Nu există date pe termen lung cu privire la tratamentul specific al HP în drepanarea, iar alegerea agenţilor este în mare măsură empirică şi se bazează pe profilul de siguranţă al medicamentelor şi pe preferinţa medicului. Cu toate acestea, există preocupări specifice privind tratamentul cu privire la utilizarea acestor medicamente la pacienţii cu boli hemolitice. Utilizarea prostanoizilor poate produce vasodilataţie sistemică şi creşteri ale debitului cardiac, ridicând îngrijorarea pentru dezvoltarea potenţială a insuficienţei cardiace cu debit mare la pacienţii anemici. În plus, riscul de complicaţii cronice legate de linia intravenoasă, cum ar fi tromboza şi sepsisul, este probabil mai mare la pacienţii cu siclemie. Toxicitatea principală a antagoniştilor receptorilor endotelinei-1 este leziunea hepatocelulară, care ar putea limita aplicabilitatea acestora la pacienţii cu drepanocitoză cu risc de disfuncţie hepatică (de exemplu, supraîncărcare cu fier, hepatita C). Un alt efect de clasă al acestor agenţi este o scădere legată de doză a nivelurilor de hemoglobină, de obicei cu aproximativ 1 g/dL.125 Principala preocupare legată de utilizarea sildenafilului este potenţialul de dezvoltare a priapismului la bărbaţii cu drepanocită.

Sildenafilul funcţionează prin inhibarea metabolismului guanozin monofosfatului ciclic, al doilea mesager care mediază efectele NO. Într-o serie de şapte pacienţi fie cu talasemie, fie cu falci-talasemie şi HP severă, tratamentul cu sildenafil de la 4 săptămâni la 48 de luni a dus la o îmbunătăţire a TRV, a clasei funcţionale New York Heart Association şi a distanţei de mers pe jos de 6 minute. cu 9 mm Hg, distanţa de mers pe jos de 6 minute s-a îmbunătăţit cu 78 m, iar NT-proBNP mediu a scăzut cu 448 pg/mL.116

Experienţa publicată cu antagonişti ai endotelinei în tratamentul HP este, de asemenea, limitată. Minniti şi colegii133 au raportat despre utilizarea bosentanului şi ambrisentanului într-o cohortă de 14 pacienţi cu siclemie şi HP documentată prin cateterizarea inimii drepte. Terapia cu antagonişti ai endotelinei, fie ca monoterapie, fie în combinaţie cu sildenafil, a fost bine tolerată şi a dus la o îmbunătăţire modestă a distanţei de mers pe jos de 6 minute

(linia de bază 357 ± 22 vs. 398 ± 18 m la 6 luni după terapie). Nu există serii de cazuri publicate de terapie cu prostanoizi la această populație.

Studiile multicentre randomizate controlate cu placebo care evaluează rolul terapiei PH la pacienții cu drepanocită nu au oferit încă îndrumări clare. În studiile ASSET-1 și ASSET-2 cu bosentan versus placebo, recrutarea insuficientă a condus la întreruperea timpurie a studiilor. În eșantionul limitat de pacienți, bosentanul a fost bine tolerat, fără diferențe semnificative în ceea ce privește evenimentele adverse grave sau testele de laborator anormale, dar punctele finale ale eficacității nu au putut fi analizate în mod formal. viteza jetului regurgitant > 2,7 m/sec) la adulți și copii (peste 12 ani) cu drepanocitoză.135 După ce au fost înrolați 74 (din 132 planificați) subiecți, studiul a fost întrerupt din cauza creșterii semnificative a spitalizărilor cauzate de crizele dureroase vaso-ocluzive în brațul sildenafil%, placebofil 5222 (45% sildenafil). Spitalizarea subiectului pentru durere a fost cauza predominantă a acestei diferențe. Deși cu putere redusă în momentul în care studiul a fost oprit, nu a existat nicio dovadă a efectului tratamentului asupra distanței de mers pe jos de 6 minute sau NT-proBNP. În acel studiu, pacienților nu li s-a cerut să urmeze hidroxiuree și/sau terapie cu transfuzie cronică pentru boala cu celule falciforme. Astfel, nu este sigur dacă aceste efecte adverse ar putea fi atenuate prin intensificarea terapiei specifice bolii secemice înainte de inițierea tratamentului cu sildenafil. Un caz de hipertensiune arterială pulmonară severă legat de boala veno-ocluzivă pulmonară a fost raportat la un pacient cu MSC. Acest pacient nu a reușit terapia medicală și a suferit un transplant pulmonar bilateral cu succes.135a

Figura 94-8 Fibroza pulmonară care complică episoade multiple de sindrom toracic acut. În radiografia toracică se observă opacități reticulare bibasilare (dreapta mai mare decât stânga).

Boli pulmonare cronice

Boala pulmonară cronică a celulelor falciforme a fost folosită ca termen de coș de gunoi pentru a cuprinde fibroza pulmonară rezultată din SCA recurentă și PH.40 Înțelegerea noastră actuală despre boala pulmonară cronică cu celule seceră sugerează că fibroza pulmonară este destul de ușoară și că HP este o cauză mai importantă a bolii pulmonare cronice. Din acest motiv, considerăm că această terminologie mai veche ar trebui înlocuită cu o clasificare diagnostică mai specifică.

La pacienții cu siclemie, episoadele repetitive de leziune pulmonară acută (ALI) legate de SCA pot duce la leziuni parenchimatoase și, de obicei, o boală pulmonară restrictivă ușoară (Fig. 94-8). Într-un studiu efectuat pe 310 pacienți cu siclemie homozigotă, funcția pulmonară a fost anormală la 90% dintre pacienții adulți; cele mai frecvente anomalii au inclus fiziologia restrictivă ușoară și scăderea capacității de difuzie.136 Aceste anomalii se agravează odată cu vârsta și sunt asociate cu creșteri ale presiunii arterelor

pulmonare.115,136 În schimb, hiperactivitatea căilor respiratorii este mult mai frecventă la copii.137 Datele sunt contradictorii cu privire la faptul dacă copiii cu drepanitate au o prevalenţă şi o prevalenţă mult mai mare, în comparaţie cu hiperactivitatea cailor respiratorii, cu siclemie. este din ce în ce mai evident că copiii cu astm bronşic par să aibă o incidenţă mai mare a SCA, accidente vasculare cerebrale şi nevoie de transfuzii de sânge, argumentând pentru diagnosticul şi tratamentul agresiv al astmului la această populaţie.47,48,139.

Au fost raportate tulburări de respiraţie în timpul somnului atât la copii, cât şi la adulţi cu drepanocitoză. La copii, obstrucţia căilor aeriene superioare legate de somn şi hipoxemia sunt cele mai frecvente tulburări. Într-un studiu necontrolat, adenoamigdalectomia a condus la ameliorarea simptomatică şi la ameliorarea desaturaţiei de oxigen.140,141 Mai multe linii de dovezi sugerează că hipoxemia nocturnă contribuie la dezvoltarea evenimentelor neurologice şi a crizei vaso-ocluzive prin mecanisme care ar putea implica reglarea mai multor molecule inflamatorii de adeziune a mai multor molecule endoteliale inflamatorii.

TALASEMIA

Talasemia se referă la un spectru de boli caracterizate prin producerea redusă sau absentă a unuia sau mai multor lanţuri globine a sau P. P-talasemia rezultă din producerea defectuoasă a lanţurilor de globină P, ceea ce duce la un exces relativ de lanţuri de globină.145 Aceste lanţuri de globină în exces sunt instabile, incapabile să formeze tetrameri solubili pe cont propriu şi precipită în interiorul celulei, ducând la eritropoieza ineficientă şi anemie hemolitică majoră, o homotalazemie P- sau severă. tulburare datorată moştenirii a două alele P-talasemie. Începând cu primul an de viaţă, pacienţii dezvoltă anemie severă şi pe tot parcursul vieţii dependentă de transfuzie, hepatosplenomegalie şi deformări ale scheletului datorate expansiunii măduvei osoase; sunt predispuse la infectii si fracturi ale scheletului.

P-talasemia minoră, numită şi trăsătura P-talasemia, apare la heterozigoţi care au moştenit o singură genă, ceea ce duce la reducerea producţiei de lanţ de globine P. Astfel de pacienţi sunt asimptomatici, pot fi doar uşor anemici şi sunt de obicei descoperiţi atunci când a fost obţinută o hemogramă din alte motive. P-Thalassemia intermedia este observată la pacienţii cu boală de severitate intermediară, cum ar fi cei care sunt heterozigoţi compuşi cu două variante talasemice. Astfel de pacienţi pot prezenta anomalii ale scheletului şi hepatosplenomegalie observate în talasemia majoră. Cu toate acestea, concentraţiile lor de hemoglobină variază de obicei între 5 şi 10 g/dL şi necesită, de obicei, transfuzii numai atunci când au un eveniment intercurrent, cum ar fi o infecţie, care afectează eritropoieza. Simptomele lor clinice pot să nu fie evidente decât după primul an de viaţă. Hemoglobina E, care are o mutaţie punctuală a genei globinei P, este cea mai comună variantă de hemoglobină din lume. În stările heterozigote sau homozigote, este în mare parte asimptomatică sau asociată cu o anemie microcitară uşoară. Când hemoglobina E este prezentă împreună cu P-talasemie, afecţiunea se numeşte hemoglobina E-talasemie;

aproximativ jumătate dintre acești pacienți sunt similari din punct de vedere fenotipic cu pacienții cu talasemie majoră și necesită terapie regulată de transfuzie, cealaltă jumătate având cursuri similare pacienților cu talasemie intermediară.

La pacienții cu P-talasemie apar mai multe anomalii cardiopulmonare, inclusiv defecte restrictive și obstructive, hiperinflație, capacitate anormală de difuzie și scăderea capacității de efort aerob.146-148 Cu toate acestea, în majoritatea cazurilor, aceste anomalii ale funcției pulmonare nu sunt asociate cu simptome clinice. Câteva dintre complicațiile clinice legate de talasemie sunt legate de complicații ale terapiei, cum ar fi supraîncărcarea cu fier legată de transfuzii, infecția, tromboza, eventual deteriorarea acută a funcției pulmonare asociată cu utilizarea chelatorului de fier deferoxamină și HP legată de splenectomie. La pacienții care sunt transfuzați slab, eritropoieza extramedulară poate provoca rareori mase parenchimoase pulmonare, mase mediastinale (vezi eFigurile 83-44 și 83-45 și revărsate pleurale.

Similar cu drepanarea, HP este o complicație frecventă a talasemiei. Aproximativ 40% până la 50% dintre pacienții cu talasemie intermediară149 și 10% până la 75% dintre pacienții cu talasemie majoră au dovezi ecocardiografice de ph.150-152 Într-un studiu transversal multicentric pe 1309 pacienți italieni cu Ș-talasemie, pacienții cu o regurgie tricuspidă. a populației) la ecocardiografie transtoracică a fost supus cateterismului inimii drepte pentru a confirma diagnosticul de HP (definită ca presiune arterială pulmonară medie >25 mm Hg și presiune în pană capilară pulmonară <15 mm Hg). Prevalența HP la cateterizarea inimii drepte a fost de 2,1% (4,8% la pacienții cu talasemie intermediară și 1,1% la pacienții cu talasemie majoră).152a În ciuda potențialelor complicații, terapia transfuzională cronică în talasemie severă a schimbat evoluția clinică a bolii și este probabil să aibă un impact favorabil la persoanele cu HP. Această idee este susținută de un raport conform căruia, la pacienții cu talasemie majoră bine transfuzați, chelați cu fier, HP a fost complet prevenită.153 Un răspuns favorabil la sildenafil a fost raportat la pacienții cu talasemie majoră și intermediară.132,154 Într-un studiu recent deschis pe 10 pacienți cu Ș-talasemie și o eccardiografie Ș-talasemie. pacienții au fost supuși cateterismului confirmator al inimii drepte), tratamentul cu sildenafil a dus la o scădere semnificativă a VRT și a îmbunătățit volumul telesistolic/diastolic al ventriculului stâng, dar nu a îmbunătățit distanța de mers pe jos de 6 minute.155 Există, de asemenea, raportări de cazuri de răspuns favorabil la bosentan156 și epoprostenol157 la pacienții cu cateterizare cardiacă dreaptă confirmată cu cateterizare-PH. Până în prezent, totuși, nu există studii care să evalueze fie tulburările hemodinamice specifice asociate cu HP, fie impactul HP asupra supraviețuirii la această populație de pacienți.

ALTE TULBURĂRI A HEMOGLOBINEI

Mutațiile genei hemoglobinei pot duce la anomalii funcționale în lanțurile globinei care modifică afinitatea ligandului gazos și alterează absorbția și livrarea oxigenului. În mod remarcabil, există mai mult de 120 de mutații ale genei hemoglobinei umane care au fost asociate cu afinitatea anormală a hemoglobinei oxigenului.158 Pacienții cu hemoglobine cu afinitate moderată înaltă prezintă de obicei eritrocitoză și sunt de obicei asimptomatici, dar

pacienţii cu variante asociate cu afinitate mare pentru oxigen pot prezenta simptome asociate cu cypoanoză sau simptome asociate cu cypoanoză sanguină crescută. În plus, în timp ce pacienţii cu variante de hemoglobină cu afinitate scăzută pentru oxigen sunt de obicei asimptomatici, unii pot prezenta cianoză. Etapa iniţială în evaluarea pacienţilor suspectaţi că au o hemoglobinopatie care afectează afinitatea oxigenului este evaluarea curbei de echilibru a oxigenului în celulele roşii, prin care atât saturaţia de oxigen a hemoglobinei, cât şi presiunea parţială a oxigenului sunt măsurate direct pentru a obţine o p50, presiunea parţială a oxigenului la care hemoglobina este saturată de 50%. Această abordare ar trebui să evite necesitatea unor proceduri de diagnosticare inutile şi potenţial invazive.

Methemoglobina este o stare nefuncţională a hemoglobinei în care fierurile hemului sunt oxidate la starea ferică (Fe3+) şi nu sunt capabile să lege oxigenul. În plus, afinitatea pentru oxigen a oricărui hem feros însoţitor din tetramerul hemoglobinei este crescută, astfel încât curba de disociere a oxigenului este „deplasată la stânga" şi livrarea oxigenului către ţesuturi este afectată.159 Trei mecanisme sunt asociate cu dezvoltarea methemoglobinemiei: o mutaţie genetică care are ca rezultat o deficienţă a hemoglobinei congenitale (M) anormală. enzima methemoglobin reductază (deficit de citocrom b5 sau citocrom-b5 reductază) şi o oxidare a hemoglobinei indusă de medicament/toxină. Majoritatea persoanelor cu methemoglobinemie congenitală sunt asimptomatice, iar plângerea lor principală este „cianoza" care se prezintă ca o culoare albastru ardezie a pielii şi a membranelor mucoase.

Cianoza este evidentă clinic când concentraţia absolută de methemoglobină depăşeşte 1,5 g/dL, echivalent cu aproximativ 10% methemoglobină.160 În cazurile asociate cu medicamente şi toxine, severitatea methemoglobinemiei depinde de doza de agent şi de susceptibilitatea individului. La niveluri de methemoglobină mai mari de 35%, pacienţii se pot plânge de dureri de cap, slăbiciune şi dispnee; niveluri mai mari de 80% sunt de obicei incompatibile cu viaţa.158 Pacienţii simptomatici trebuie trataţi cu albastru de metilen administrat intravenos în doză de 1 până la 2 mg/kg, care acţionează ca un cofactor pentru enzima NADPH methemoglobin reductază. Electronii sunt transferaţi din NADPH în albastru de metilen, ceea ce duce la o reducere a fierului hem, sub formă de deoxihemoglobină.161 Albastrul de metilen nu trebuie administrat persoanelor cu deficit de glucoză-6-fosfat dehidrogenază deoarece poate precipita hemoliza.162.

Monoxidul de carbon (CO) se leagă de hemoglobină pentru a forma carboxihemoglobina (COHb). CO are o afinitate mult mai mare decât oxigenul pentru hemoglobină. Legarea CO de hem creează o modificare alosterică care diminuează capacitatea hemoglobinei de a elibera oxigen în ţesuturile periferice, ceea ce duce la afectarea transportului şi utilizării oxigenului. Ca atare, intoxicaţia cu CO este o cauză majoră de morbiditate şi mortalitate. Efectele clinice ale intoxicaţiei cu CO sunt nespecifice şi uşor de confundat cu alte boli, cum ar fi bolile virale, cefaleea benignă şi diverse sindroame cardiovasculare şi neurologice.163 Pe măsură ce severitatea expunerii creşte, pacienţii dezvoltă simptome mai pronunţate, organele dependente de oxigen (creierul şi inima) prezentând cele mai timpurii semne de leziune.

Terapia cu oxigen îmbunătățește hipoxia tisulară și accelerează eliminarea CO. Terapia cu oxigen hiperbară trebuie luată în considerare la pacienții cu intoxicație severă cu CO (de exemplu, COHb > 25%, dovezi de ischemie tisulară și pierdere a conștienței) și poate reduce incidența deficitelor neurocognitive tardive asociate cu intoxicația severă cu CO164,165.

Cianura leagă ionul feric (Fe3+) al citocrom oxidazei a3, inhibând această enzimă finală în complexul citocrom mitocondrial și prevenind astfel utilizarea oxigenului de către țesuturi. O cantitate mică de cianură se poate lega, de asemenea, de fierul feros (Fe2+) al hemoglobinei pentru a forma cianhemoglobină, care nu este capabilă să transporte oxigen și astfel exacerbează și mai mult hipoxia tisulară.166

TULBURĂRI GLOBULUI ALBE

LEUCEMII

Deși majoritatea manifestărilor clinice pulmonare la pacienții cu leucemie nu sunt legate de boală

în sine, studiile de autopsie arată că implicarea toracică este comună în toate tipurile de leucemie. În general, cea mai frecventă constatare este afectarea mediastinului și a ganglionilor limfatici, dar infiltrarea pleurală și pulmonară se găsește în 20% până la 65% din seriile de autopsie167-169.

Mediastinul este cel mai frecvent afectat loc intratoracic. Aceasta se manifestă adesea ca o masă focală (eFig. 94-4) sau ca afectare mediastinală generalizată. Adenopatia hilară se întâlnește la 15% până la 25% dintre pacienți.170,171 Revărsatul pleural, de obicei unilateral, se poate prezenta în până la 25% din cazuri și se întâlnește mai frecvent în leucemiile mieloide.172 În majoritatea cazurilor, revărsatul este legat de obstrucție limfatică, cu insuficiență cardiacă, cu infecții sau aproximativ 5% din cazuri. infiltratie leucemica.172

Infiltratele pulmonare leucemice sunt semnificative clinic la aproximativ 10% dintre pacienți (fig. 94-9).167 Modelul radiografic obișnuit de implicare este un model reticular bilateral cu linii septale asemănătoare edemului interstițial sau carcinomatoza limfangitică (eFig. 94-5). Îngroșarea septului interlobular neted sau nodular este cea mai frecventă constatare CT de înaltă rezoluție, urmată de îngroșarea fasciculelor bronhovasculare. Alte manifestări includ noduli peribronhovasculari sau aleatoriu, care se pot coalesce în consolidare asemănătoare masei, zone focale ale bolii spațiului aerian și opacități de sticlă șlefuită.172-175 Diagnosticul infiltratelor leucemice este unul de excludere deoarece majoritatea anomaliilor parenchimului pulmonar la acești pacienți sunt asociate cu alte procese decât boala hematologică, hemoragia sau hemopatia pulmonară.

Leucostaza pulmonară sau hiperleucocitoza se caracterizează prin dilatarea vaselor pulmonare mici de către celulele blastice leucemice. Se observă cel mai frecvent la pacienții cu leucemii acute și număr de celule albe din sânge mai mare de 100.000 celule/pL, cu o predominanță a celulelor blastice.176 Constatările clinice și radiografice includ dispnee și

hipoxemie asociate cu un model reticular bilateral cu linii septale sau consolidare a spaţiului aerian.176,177. numărul de celule albe din sânge rapid. La majoritatea pacienţilor, citoreducerea rapidă poate fi realizată prin chimioterapie, dar leucafereza trebuie luată în considerare în cazurile severe sau la pacienţii care nu pot primi chimioterapie imediat. În cele din urmă, pacienţii pot prezenta hipoxemie acută falsă cauzată de o scădere ex vivo a Po2 arterială mediată de metabolismul îmbunătăţit al celulelor maligne; acest proces a fost denumit „furt de leucocite". Pulsoximetria oferă o evaluare precisă a saturaţiei arteriale de oxigen în astfel de circumstanţe.

Pneumopatia de liză a celulelor leucemice apare la pacienţii cu un număr mare de leucocite supuşi chimioterapiei şi face parte din spectrul sindromului de liză tumorală. Hipoxia severă şi opacităţile bilaterale difuze se dezvoltă în decurs de 48 de ore de la iniţierea chimioterapiei, asemănătoare cu prezentarea clinică şi patologică a SDRA.178 La pacienţii cu risc mediu sau ridicat de dezvoltare a sindromului de liză tumorală, se recomandă măsuri preventive precum hidratarea intravenoasă agresivă, alcalinizarea urinei la pacienţii selectaţi şi scăderea nivelului de acid alopuric, precum rasburicaza.179 Aceste strategii terapeutice se aplică şi la pacienţii cu sindrom de liză tumorală stabilit.

TULBURĂRI PLASMICE

Afectarea toracică în mielomul multiplu este frecventă, observată la 46% dintre pacienţi, majoritatea cazurilor fiind legate de infiltrarea neoplazică a scheletului.180 S-a raportat revărsat pleural cauzat de infiltraţie malignă şi, din motive neclare, revărsatul pare să implice mai frecvent plămânul stâng.181. mase multiple, opacităţi parenchimatoase difuze sau leziuni endobronșice.180 Amiloidoza pulmonară poate rezulta şi din depunerea sistemică de amiloid (eFig. 94-6).182

Plasmacitomul este o proliferare circumscrisă a celulelor plasmatice care nu este asociată cu o tulburare a celulelor plasmatice. Marea majoritate a plasmocitoamelor care implică căile respiratorii apar în faringe, urmate de trahee şi, mult mai puţin frecvent, de căile respiratorii inferioare şi parenchimul pulmonar.183,184 Plasmocitoamele parenchimatoase pulmonare se prezintă sub formă de nodul sau masă care nu se poate distinge de peretele bronhogen şi poate prezenta rar ca perete bronhogen. 94-7 şi 94-8) sau masa mediastinală (eFig. 94-9).

TROMBOZE ŞI TULBURĂRI DE COAGULARE

TROMBOFILIE MOSTENITA

Trombofilia moştenită cuprinde diferitele mutaţii asociate cu tromboembolismul venos. Cel mai mult

Cauzele frecvente ale unei trombofilii moştenite sunt mutaţia factorului V Leiden şi o mutaţie a genei protrombinei (G20210A), care împreună reprezintă 50% până la 60% din cazuri. Mutaţiile genelor care codifică proteina S, proteina C şi antitrombină reprezintă majoritatea cazurilor rămase, în timp ce disfibrinogenemiile sunt cauze rare de

hipercoagulabilitate (Tabelul 94-5).185,186 Pacienţii cu aceste tulburări prezintă de obicei tromboembolism recurent la o vârstă fragedă, de obicei mai tânără decât capitolul 55 (7).

Câteva dintre aceste tulburări sunt asociate cu un risc crescut de tromboembolism iniţial şi recurent (vezi Tabelul 94-5). Există totuşi o controversă cu privire la necesitatea screening-ului persoanelor cu tromboembolism venos pentru prezenţa acestor defecte moştenite. Opinia experţilor sugerează că evaluarea tulburărilor trombofile moştenite ar trebui urmărită la persoanele care se prezintă cu tromboză idiopatică, care sunt mai mici de 50 de ani, cu antecedente de tromboză recurentă sau cu tromboză într-un loc neobişnuit; la cei cu o rudă de gradul I cu tromboză la o vârstă fragedă; sau la femeile cu evenimente trombotice în timpul sarcinii sau în timpul tratamentului cu contraceptive orale.187-188 Aceste recomandări trebuie să fie contrastate cu rezultatele studiilor epidemiologice care sugerează că un control trombofil după un prim eveniment trombotic este puţin probabil să confere beneficii clinice.190-192 Prezenţa unui trombofil, dar nu ar putea avea impact asupra managementului tulburării acute, dar nu ar putea avea un impact asupra managementului tulburării acute. durata terapiei anticoagulante cronice.193 Pacienţii cu deficit de antitrombină, proteină C sau proteină S ar trebui luaţi în considerare pentru anticoagulare pe tot parcursul vieţii. Pacienţii cu factor V Leiden heterozigot sau mutaţii ale genei protrombină, în general, nu au nevoie de anticoagulare pe tot parcursul vieţii, dar vor beneficia probabil de pe urma terapiei anticoagulante extinse pentru a reduce riscul de recurenţă, aşa cum se arată la alţi pacienţi cu tromboembolism idiopatic.

COAGULOPATII ŞI TULBURĂRI PLACHETARICE

Hemoragia pulmonară spontană nu pare a fi o complicaţie frecventă a tulburărilor de coagulare, cum ar fi hemofiliile, boala von Willebrand sau trombocitopenia. Riscul de sângerare pare să crească la persoanele cu leziuni pulmonare preexistente sau după traumatisme fizice sau procedurale ale sistemului respirator. Totuşi, episoade de hemoragie pulmonară, hemomediastin şi hematoame traheale şi pleurale au fost descrise la pacienţii cu hemofilie.196 Anomalii radiografice precum cicatrici, fibroză, îngroşare pleurală, anomalii ale vaselor pulmonare şi hiperinflaţie şi cazuri de HP au fost, de asemenea, descrise la pacienţii cu hemofilie.

COMPLICAŢII ALE

TRANSFUZIE

ACUT ASOCIAT TRANSFUZIILOR

LEZIUNE PLAMÂNĂ

Leziunea pulmonară acută legată de transfuzie (TRALI) este un sindrom de leziune pulmonară acută care rezultă din transfuzia de produse sanguine care conţin plasmă, cel mai frecvent sânge integral, plasmă proaspătă congelată, trombocite şi eritrocite. TRALI este în prezent principala cauză de morbiditate şi mortalitate legată de transfuzii.197 TRALI este definit ca debutul acut al hipoxemiei (Po2/Fio2 < 300 mm Hg) şi apariţia unor noi opacităţi radiografice

toracice, fără evidență de creștere a presiunii atriale stângi, în decurs de 6 ore de la perfuzia unui produs sanguin.198.

Epidemiologie

Incidența TRALI nu este bine stabilită, dar pare să fie un episod la fiecare 5000 de transfuzii de componente sanguine.199 Acest lucru probabil subestimează incidența reală a bolii. Studiile care utilizează metode sistematice de identificare a cazurilor de TRALI sugerează că incidența poate fi de 5 până la 50 de ori mai mare decât se credea anterior.200-203 Un grup de studiu TRALI din 2012 a determinat incidența TRALI prin supraveghere activă, prospectivă, într-un design caz-control, în două centre medicale academice. 0,8 la 10.000 de unități transfuzate în 2009, cel mai probabil legate de strategiile de atenuare a TRALI implementate în aceste centre.

TRALI a fost raportat la toate grupele de vârstă și cu o incidență egală la bărbați și femei. Un studiu cu un singur centru a sugerat că pacienții cu afecțiuni hematologice maligne sau boli cardiovasculare care necesită operații de bypass cardiopulmonar prezintă un risc mai mare de a dezvolta această complicație.200 Administrarea de plasmă proaspătă congelată, depozitarea prelungită a produselor sanguine și afecțiunile subiacente acute, cum ar fi intervenția chirurgicală recentă, transfuzia masivă, terapia cu citokine, sepsisul și trombocitopenia au fost, de asemenea, factori de risc implicați. TRALI.200'202'205-209 Femeile multipare sunt donatorii cel mai frecvent asociati cu cazurile de TRALI, ceea ce reflecta probabil rolul anticorpilor formati ca urmare a expunerii la antigenele leucocitare paterne in timpul sarcinii (vezi sectiunea urmatoare despre patogeneza).199'210'211.

În raportul recent al grupului de studiu TRALI, factorii de risc pentru primitorii de transfuzii identificați prin analiza multivariată au inclus niveluri mai ridicate de IL-8, intervenții chirurgicale hepatice, abuz cronic de alcool, șoc, presiune maximă mai mare în căile respiratorii la ventilația mecanică, fumatul curent și echilibrul fluidic pozitiv. Factorii de risc de transfuzie au fost primirea de plasmă sau sânge integral de la donatoare de sex feminin, volumul de anticorpi HLA clasa II cu un raport de fond normalizat mai mare de 27,5 și volumul de antigen anti-neutrofil uman pozitiv prin testul de imunofluorescență a granulocitelor. Risc redus sau deloc a fost asociat cu unități mai vechi de celule roșii din sânge, cu anticorpi de clasă II neînrudiți sau slab înrudiți sau cu anticorpi de clasă I.204

Patogeneza

Două ipoteze principale au fost prezentate pentru a explica mecanismele care stau la baza patogenezei TRALI. O teorie propune că antigenele leucocitare transfuzate interacționează cu anticorpii pentru a provoca activarea granulocitelor și leziuni pulmonare. O ipoteză alternativă „de două lovituri” propune că substanțele active se acumulează pe măsură ce produsul sanguin este stocat și sunt transferate la o gazdă susceptibilă, amornând granulocitele care apoi produc secundar leziuni pulmonare în contextul inflamației sistemice de la o altă ofensă, cum ar fi sepsisul.

Ipoteza anticorpilor antileucocitari are sprijin din mai multe linii de dovezi. Anticorpii antileucocitari se găsesc la donatori sau primitori după episoadele clinice ale TRALI, iar perfuzia de anticorpi antileucocitari la animale provoacă o formă similară de leziune pulmonară.212'213 În trei cazuri, TRALI a fost produs la voluntari sănătoşi prin perfuzii de plasmă care conţineau anticorpi puternici împotriva leucocitarilor clasa I şi anticorpi II2LA4 de clasa II214. Antigenele HNA-3a se găsesc şi la pacienţii cu TRALI.215

Cealaltă ipoteză a „două lovituri" este susţinută şi de mai multe studii. Vârsta sângelui transfuzat a fost raportată ca un factor de risc pentru insuficienţa multiorganică la pacienţii cu traumatisme.216 Prezenţa lipidelor bioactive implicate în patogeneza leziunii pulmonare, cum ar fi lisofosfatidil colina, este mai mare în produsele sanguine administrate pacienţilor care dezvoltă TRALI. s-au găsit niveluri mai mari în produsele din sânge administrate pacienţilor care dezvoltă TRALI.217

Caracteristici clinice şi evaluare

Pacienţii prezintă de obicei debutul brusc al detresei respiratorii la 1 până la 2 ore după transfuzia de produse sanguine. Semnele clinice includ febră, tahipnee, tahicardie şi ocazional hipotensiune arterială.206 Pacienţii pot tusi secreţii spumoase roz cu un conţinut ridicat de albumină, indicând edem pulmonar cu permeabilitate crescută (necardiogen). Radiografia toracică (vezi eFig. 71-25, 71-26A) evidenţiază în mod clasic opacităţi alveolare bilaterale cu silueta cardiacă normală şi fără revărsat pleural. Descoperirea de anticorpi granulocitari, leucoaglutinanţi sau limfotoxici în serul fie de la donator, fie de la primitor susţine diagnosticul de TRALI, dar aceste anomalii nu sunt găsite la toţi pacienţii. Principalul diagnostic diferenţial la aceşti pacienţi este supraîncărcarea circulatorie asociată transfuziei, iar diferenţierea acestor două afecţiuni poate fi dificilă. Măsurarea nivelurilor de peptide natriuretice din creier a fost descrisă ca un instrument util pentru diferenţierea acestor două entităţi.218

Aproximativ 70% dintre pacienţi necesită ventilaţie mecanică în momentul prezentării.215 Boala tinde să se rezolve rapid, în primele 48 de ore şi, cu puţine excepţii, radiografiile toracice revin de obicei la normal în 4 zile. Mortalitatea estimată asociată cu TRALI este de 5%.215

Tratament

Deoarece pacienţii se îmbunătăţesc de obicei spontan, gestionarea TRALI este de susţinere. La pacienţii care necesită ventilaţie mecanică, abordarea trebuie să fie aceeaşi cu cea recomandată pentru pacienţii cu SDRA. Nu există dovezi convingătoare care să susţină utilizarea corticosteroizilor la pacienţii cu TRALI. Persoanele care dezvoltă TRALI nu ar trebui să primească alte produse sanguine de la donatorul implicat, dar nu par să aibă un risc crescut de episoade recurente cu produse de la alţi donatori.219 În cele din urmă, în studiul caz-control al grupului de studiu TRALI, incidenţa TRALI a scăzut după reducerea transfuziei de plasmă de la donatori de sex feminin.204

Puncte cheie

Policitemia primară este cauzată fie de o anomalie genetică dobândită, fie moştenită; policitemia secundară este legată în principal de producţia excesivă de eritropoietină din hipoxia cronică.

Sindromul toracic acut şi hipertensiunea pulmonară sunt principalele cauze ale dizabilităţii recurente şi decesului prematur în drepanocitoarea. Se crede că sindromul toracic acut rezultă din infecţie, embolizare a grăsimii măduvei osoase şi/sau sechestrare intravasculară directă a globulelor roşii care provoacă leziuni pulmonare şi infarct. Acum se crede că hipertensiunea pulmonară rezultă din hemoliză care modifică activitatea oxidului nitric şi funcţia endotelială.

Talasemia majoră este o boală severă ereditară pe tot parcursul vieţii, multisistem, datorită prezenţei a două alele P-talasemie; dimpotrivă, pacienţii minori cu talasemie moştenesc doar o singură genă şi pot fi asimptomatici cu doar anemie uşoară.

Leucemiile şi tulburările plasmatice implică parenchimul pulmonar mai puţin frecvent, deşi afectarea mediastinală, limfadenopatia şi infiltrarea pleurală sunt frecvente la autopsie.

Există o controversă cu privire la necesitatea screening-ului persoanelor cu tromboembolism venos pentru prezenţa defectelor trombofile moştenite; au fost sugerate criterii de diagnostic, dar studiile epidemiologice arată un beneficiu clinic redus. Managementul cronic optim al pacienţilor cu trombofilie moştenită nu este bine stabilit.

■ Leziunea pulmonară acută legată de transfuzii este cauza principală a morbidităţii şi mortalităţii legate de transfuzii. Au fost identificaţi mai mulţi factori de risc şi multiple cauze pot juca un rol. Incidenţa generală pare să fie în scădere, iar managementul clinic rămâne susţinător.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Fonseca GH, Souza R, Salemi VM, et al: Hipertensiunea pulmonară diagnosticată prin cateterizarea inimii drepte în boala cu celule falciforme. Eur Respir J 39:112-118, 2012.

Gladwin MT, Kanias T, Kim-Shapiro DB: Hemoliza şi hemoglobina fără celule conduc un mecanism intrinsec al bolii umane. J Clin Invest 122:1205-1208, 2012.

Gladwin MT, Kato GJ, Weiner D şi colab.: Oxid nitric pentru inhalare în tratamentul acut al crizei durerii de celule falciforme: un studiu controlat randomizat. JAMA 305:893-902, 2011.

Gladwin MT, Sachdev V Jison ML, şi colab.: Hipertensiunea pulmonară ca factor de risc pentru deces la pacienţii cu siclemie. N Engl J Med 350:886-895, 2004.

Goldman M, Webert KE, Arnold DM, şi colab.: Proceedings of a consensus Conference: spre o înţelegere a TRALI. Transfus Med Rev 19:2-31, 2005.

Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ şi colab: Riscul de tromboembolism venos recurent la pacienţii cu trombofilie comună: o revizuire sistematică. Arch Intern Med 166:729-736, 2006.

Kintzer JS Jr, Rosenow EC 3rd, Kyle RA: Anomalii toracice şi pulmonare în mielomul multiplu: o revizuire a 958 de cazuri. Arch Intern Med 138:727-730, 1978.

Machado RF, Barst RJ, Yovetich NA, şi colab.: Spitalizarea pentru durere la pacienţii cu boală de celule falciforme trataţi cu sildenafil pentru TRV crescut şi capacitate scăzută de efort. Blood 118:855-864, 2011.

Mateo J, Oliver A, Borrell M, et al: Evaluarea de laborator şi caracteristicile clinice ale a 2132 de pacienţi consecutivi neselectaţi cu tromboembolism venos - rezultate ale Studiului multicentric spaniol asupra trombofiliei (Studiul EMET). Thromb Haemost 77:444-451, 1997.

Mehari A, Alam S, Tan X şi colab.: predictori hemodinamici ai mortalităţii la adulţii cu drepanocitoză. Am J Respir Crit Care Med 18:840-847, 2013.

Mekontso Dessap A, Leon R, Habibi A, et al: Hipertensiunea pulmonară şi cor pulmonar în timpul sindromului toracic acut sever în boala cu celule falciforme. Am J Respir Crit Care Med 177:646-653, 2008.

Părinte F, Bachir D, Inamo J şi colab.: Un studiu hemodinamic al hipertensiunii pulmonare în boala cu celule secera. N Engl J Med 365:44-53, 2011.

Perry SL, Ortel TL: Evaluarea clinică şi de laborator a trombofiliei. Clin Chest Med 24:153-170, 2003.

Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF şi colab.: Mortalitatea în siclemie: speranţa de viaţă şi factorii de risc pentru moartea timpurie. N Engl J Med 330:16391644, 1994.

Steinberg MH, Barton F, Castro O, şi colab: Efectul hidroxiureei asupra mortalităţii şi morbidităţii în anemia cu celule falciforme adulte: riscuri şi beneficii până la 9 ani de tratament. JAMA 289:1645-1651, 2003.

Tanaka N, Matsumoto T, Miura G şi colab: Constatări HRCT ale complicaţiilor toracice la pacienţii cu leucemie. Eur Radiol 12:1512-1522, 2002.

Toy P, Gajic O, Bacchetti P et al: Leziunea pulmonară acută legată de transfuzie: incidenţă şi factori de risc. Blood 119:1757-1767, 2012.

Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, şi colab: Cauze şi rezultate ale sindromului toracic acut în siclemie. Grupul naţional de studiu al sindromului toracic acut. N Engl J Med 342:1855-1865, 2000.

eFIGURE GALERIE DE IMAGINI

eFigura 94-1 Sindromul toracic acut în siclemie: pneumonie. A, Radiografia frontală a toracelui arată consolidarea lobului inferior stâng-mai mare decât drept, în concordanţă cu pneumonie. B, Radiografia toracică frontală la 5 zile mai târziu după terapia cu antibiotice arată ameliorarea opacităţilor lobului inferior. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 94-2 Sindromul toracic acut în drepanarea: embolizarea grăsimilor. A, Radiografia toracică frontală la un pacient cu durere toracică acută însoţită de hipoxemie şi trombocitopenie arată o opacitate crescută bilaterală dreapta-mai mare decât stânga asociată cu cardiomegalie şi mărirea arterială pulmonară (săgeată). BE, CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare arată opacitate bilaterală, în mod esenţial difuză, în sticlă şlefuită, asociată cu elemente reticulare uşoare. Bronhoscopia a evidenţiat macrofage intra-alveolare care conţin grăsime. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 94-3 Sindromul toracic acut în siclemie: infarct pulmonar. A, CT toracic axial prin lobii inferiori arată opacitate subpleurală de formă triunghiulară (săgeată), cu vârful triunghiului îndreptat către hilul pulmonar. Opacitatea internă este atenuarea din sticlă şlefuită, înconjurată de consolidare. Aspectul este tipic infarctului pulmonar acut. B, CT toracic axial prin lobii inferiori prezintă opacităţi subpleurale neregulate, oarecum nodulare (săgeţi) bilateral, în concordanţă cu infarctul pulmonar din episoadele tromboembolice anterioare. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 94-4 Leucemie toracică: masă mediastinală. AD, CT toracic axial intensificat arată o masă de ţesut moale (săgeţi) în mediastinul anterior dovedit a reprezenta infiltrarea leucemică. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 94-5 Leucemie toracică: infiltraţie parenchimoasă pulmonară. CT toracic axial evidenţiază noduli mici la nivelul bazelor pulmonare asociate bilateral cu îngroşarea

septului interlobular (puncte de săgeată); biopsia a evidenţiat infiltraţie leucemică pulmonară. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 94-6 Amiloidoza. AC, CT toracic axial evidenţiază noduli pulmonari multipli asociaţi cu modificarea chistică (săgeţi), dovedit la biopsie (D) că reprezintă amiloidoza pulmonară. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 94-7 Plasmacitom toracic: originea peretelui toracic. Radiografiile toracice A, frontale şi B, laterale arată o deformare a conturului substernal (puncte de săgeţi). C, CT toracic axial neintensificat evidenţiază distrugerea sternului (puncte de săgeţi) asociată cu o masă de ţesut moale (săgeţi). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 94-8 Plasmacitom toracic: originea peretelui toracic. A, CT toracic îmbunătăţit. B, ponderat T2, C, neintensificat, şi D, saturaţie crescută a grăsimilor RMN-ul ponderat T1 arată o masă (săgeţi) care decurge din peretele toracic medial posterior, dovedit că reprezintă plasmocitomul. Observaţi distrugerea extensivă a coastelor observată pe CT (săgeţi, A) şi îmbunătăţirea profundă observată cel mai bine la MR îmbunătăţită (D). E şi F,

FDG-PET prezintă activitate metabolică intensă în cadrul leziunii (săgeți). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 94-9 Plasmacitomul toracic: origine mediastinală. A, Radiografia toracică frontală arată o masă toracică superioară (săgeți). B, CT toracic axial arată masa (săgeți). Contactul extins cu structurile mediastinale (peretele posterior al traheei, esofagului și vasele mari) indică o origine mediastinală a leziunii. C, Biopsia percutanată transtoracică a demonstrat plasmocitom. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

Referințe

Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J şi colab.: Răspunsul cardiovascular şi metabolic uman la anemie izovolemică acută, severă. JAMA 279:217-221, 1998.

Brannon ES, Merrill AJ, Warren JV şi colab.: Debitul cardiac la pacienții cu anemie cronică măsurat prin tehnica cateterismului atrial drept. J Clin Invest 24:332-336, 1945.

Roy SB, Bhatia ML, Mathur VS şi colab.: Efectele hemodinamice ale anemiei cronice severe. Circulation 28:346-356, 1963.

3a. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al: Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 62(25 Suppl):D34-D41, 2013.

el-Yousef MK, Bakewell WE Jr: Sindromul Gaisbock. JAMA 220:864, 1972.

James C, Ugo V, Le Couedie JP, et al: O mutaţie clonală unică JAK2 care duce la semnalizarea constitutivă cauzează policitemie vera. Nature 434:1144-1148, 2005.

Nand S, Orfei E: Hipertensiunea pulmonară în policitemia vera. Am J Hematol 47:242-244, 1994.

Scharenberg C, Riera R, Gorg C şi colab: Thrombotic pulmonary arteriopathy in polycythemia vera. Pathol Res Pract 195:653-656,

1999.

Hocking WG, Golde DW: Policitemia: evaluare şi management. Blood Rev 3:59-65, 1989.

Dingli D, Utz JP Krowka MJ, şi colab: Hipertensiune pulmonară inexplicabilă în tulburările mieloproliferative cronice. Piept 120:801-808,

2001.

Murata M, Kuroda T, Nakajima K şi colab.: Hipertensiune pulmonară primară cu hipertensiune sistemică severă, fenomenul Raynaud şi policitemie relativă. Intern Med 40:905-910, 2001.

Bushuev VI, Miasnikova GY, Sergueeva AI şi colab: Endothelin-1, factor de creştere endotelial vascular şi presiunea arterei pulmonare sistolice la pacienţii cu policitemie Chuvash. Haematologica 91:744-749, 2006.

11a. Machado RF, Faber HW: Hipertensiunea pulmonară asociată cu anemie hemolitică cronică şi alte tulburări ale sângelui. Clin Chest Med 34(4):739-752, 2013.

Guilpain P, Montani D, Damaj G şi colab: Hipertensiune pulmonară asociată cu tulburări mieloproliferative: un studiu retrospectiv pe zece cazuri. Respiraţie 76:295-302, 2008.

Defouilloy C, Teiger E, Sediame S şi colab.: Policitemia afectează răspunsul vasodilatator la acetilcolină la pacienţii cu boală pulmonară hipoxemică cronică. Am J Respir Crit Care Med 157(5 Pt 1):1452-1460, 1998.

Rother RP, Bell L, Hillmen P şi colab.: Sechelele clinice ale hemolizei intravasculare şi ale hemoglobinei plasmatice extracelulare: un mecanism nou al bolii umane. JAMA 293:1653-1662, 2005.

Azarov I, Huang KT, Basu S şi colab.: Captarea oxidului nitric de către celulele roşii din sânge ca funcţie a hematocritului şi a oxigenării. J Biol Chem 280:39024-39032, 2005.

Jeffers A, Gladwin MT, Kim-Shapiro DB: Calculul de captare a oxidului nitric al hemoglobinei plasmatice în anemiile hemolitice. Free Radic Biol Med 41:1557-1565, 2006.

Ruschitzka FT, Wenger RH, Stallmach T, et al: Oxidul nitric previne bolile cardiovasculare şi determină supravieţuirea la şoarecii poliglobuli care supraexprimă eritropoietina. Proc Natl Acad Sci USA 97:1160911613, 2000.

Spivak JL: Policitemia vera: mituri, mecanisme şi management. Blood 100:4272-4290, 2002.

Streiff MB, Smith B, Spivak JL: Diagnosticul şi gestionarea policitemiei vera în epoca de la Policitemia Vera Grupul de studiu: un studiu asupra modelelor de practică ale membrilor Societăţii Americane de Hematologie. Blood 99:1144-1149, 2002.

Wiedemann HP, Matthay RA: Cor pulmonale în boala pulmonară obstructivă cronică: fiziopatologia şi managementul circulaţiei. Clin Chest Med 11:523-545, 1990.

Bunn HF: Patogenia şi tratamentul drepaniei. N Engl J Med 337:762-769, 1997.

Noguchi CT, Schechter AN, Rodgers GP: Fiziopatologia bolii cu celule falciforme. Baillieres Clin Haematol 6:57-91, 1993.

Belcher JD, Mahaseth H, Welch TE şi colab: Rolul critic al activării celulelor endoteliale în vasoocluzia indusă de hipoxie la şoarecii seceri transgenici. Am J Physiol Heart Circ Physiol 288:H2715-H2 725, 2005.

Frenette PS: Vaso-ocluzie cu celule falciforme: paradigmă multicelulară şi multietap. Curr Opin Hematol 9:101-106, 2002.

Wood KC, Hebbel RP, Granger DN: NADPH oxidaza celulelor endoteliale mediază disfuncţia microvasculară cerebrală la şoarecii transgenici cu celule falciforme. FASEB J 19:989-991, 2005.

Wood KC, Hebbel RP, Lefer DJ şi colab.: Rolul critic al oxidului nitric sintazei derivate din celulele endoteliale în disfuncţia microvasculară indusă de boala celulelor secera. Free Radic Biol Med 40:1443-1453, 2006.

Morris CR, Kato GJ, Poljakovic M, şi colab: Metabolismul disregulat al argininei, hipertensiunea pulmonară asociată hemolizei şi mortalitatea în boala cu celule falciforme. JAMA 294:81-90, 2005.

Reiter CD, Wang X, Tanus-Santos JE, şi colab.: Hemoglobina fără celule limitează biodisponibilitatea oxidului nitric în boala cu celule falciforme. Nat Med 8:1383-1389, 2002.

Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML şi colab: Hipertensiunea pulmonară ca factor de risc pentru deces la pacienţii cu siclemie. N Engl J Med 350:886-895, 2004.

Frei AC, Guo Y, Jones DW şi colab.: Disfuncţie vasculară într-un model murin de hemoliză severă. Blood 112:398-405, 2008.

Hsu L, McDermott T, Brown L şi colab.: Neutrofilele de şoarece HbS transgenice în susceptibilitate crescută la leziuni pulmonare acute: implicaţii pentru sindromul toracic acut de seceră. Chest 116(1 Suppl):92S, 1999.

Nouraie M, Lee JS, Zhang Y, et al: Relaţia dintre severitatea hemolizei, manifestările clinice şi riscul de deces la 415 pacienţi cu anemie falciformă din SUA şi Europa. Haematologica 98:464-472, 2013.

Gladwin MT, Kanias T, Kim-Shapiro DB: Hemoliza şi hemoglobina fără celule conduc un mecanism intrinsec al bolii umane. J Clin Invest 122:1205-1208, 2012.

Donadee C, Raat NJ, Kanias T şi colab.: Captarea oxidului nitric de către microparticulele de celule roşii din sânge şi hemoglobina fără celule ca mecanism pentru leziunea de stocare a celulelor roşii. Circulaţie 124:465-476, 2011.

Solomon SB, Wang D, Sun J şi colab.: Mortalitatea creşte după transfuzia masivă de schimb cu sânge mai vechi stocat la caninii cu pneumonie experimentală. Blood 121:1663-1672, 2013.

Sergent GR: Siclemie. Lancet 350:725-730, 1997.

3 7. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF şi colab.: Mortalitatea în boala cu celule falciforme: speranţa de viaţă şi factorii de risc pentru moartea timpurie. N Engl J Med 330:1639-1644, 1994.

Wierenga KJ, Hambleton IR, Lewis NA: Estimări de supravieţuire pentru pacienţii cu siclemie homozigotă în Jamaica: un studiu clinic bazat pe populaţie. Lancet 357:680-683, 2001.

Gray A, Anionwu EN, Davies SC, et al: Patterns of mortality in sickle cell disease in the United Kingdom. J Clin Pathol 44:459-463, 1991.

Powars D, Weidman JA, Odom-Maryon T, şi colab.: Boala pulmonară cronică a celulelor falciforme: morbiditate anterioară şi riscul insuficienţei pulmonare. Medicine (Baltimore) 67:66-76, 1988.

Steinberg MH, Barton F, Castro O, şi colab: Efectul hidroxiureei asupra mortalităţii şi morbidităţii în anemia cu celule falciforme adulte: riscuri şi beneficii până la 9 ani de tratament. JAMA 289:1645-1651,

2003.

Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, şi colab: Cauze şi rezultate ale sindromului toracic acut în siclemie. Grupul naţional de studiu al sindromului toracic acut. N Engl J Med 342:1855-1865, 2000.

Gladwin MT, Kato GJ, Weiner D şi colab.: Oxid nitric pentru inhalare în tratamentul acut al crizei durerii de celule falciforme: un studiu controlat randomizat. JAMA 305:893-902, 2011.

Vichinsky EP, Styles LA, Colangelo LH şi colab.: Sindromul toracic acut în boala cu celule falciforme: prezentare clinică şi curs. Studiu cooperativ al siclemiei. Blood 89:1787-1792, 1997.

Castro O, Brambilla DJ, Thorington B şi colab.: Sindromul toracic acut în boala cu celule secera: incidenţă şi factori de risc. Studiul cooperativ al siclemiei. Blood 84:643-649, 1994.

Boyd JH, Macklin EA, Strunk RC, et al: Astmul este asociat cu sindromul toracic acut şi durerea la copiii cu anemie falciforme. Blood 108:2923-2927, 2006.

Knight-Madden JM, Forrester TS, Lewis NA şi colab.: Astmul la copiii cu siclemie şi asocierea sa cu sindromul toracic acut. Thorax 60:206-210, 2005.

Nordness ME, Lynn J, Zacharisen MC, et al: Astmul este un factor de risc pentru sindromul toracic acut şi accidentele vasculare cerebrale la copiii cu siclemie. Clin Mol Allergy 3:2, 2005.

George A, Benton J, Pratt J, şi colab: Impactul pandemiei de gripă H1N1 din 2009 asupra pacienţilor pediatrici cu siclemie. Pediatr Blood Cancer 57:648-653, 2011.

Strouse JJ, Reller ME, Bundy DG, şi colab.: Pandemia severă H1N1 şi gripa sezonieră la copii şi adulţi tineri cu siclemie. Blood 116:3431-3434, 2010.

Gladwin MT, Rodgers GP: Patogenia şi tratamentul sindromului toracic acut al anemiei falciforme. Lancet 355:1476-1478,

2000.

Stiluri LA, Schalkwijk CG, Aarsman AJ şi colab: Nivelurile de fosfolipază A2 în sindromul toracic acut al siclemiei. Blood 87:25732578, 1996.

Bellet PS, Kalinyak KA, Shukla R, et al: Spirometria stimulativă pentru a preveni complicaţiile pulmonare acute în bolile cu celule falciforme. N Engl J Med 333:699-703, 1995.

Mekontso Dessap A, Deux JF, Abidi N şi colab.: Tromboza arterei pulmonare în timpul sindromului toracic acut în boala cu celule secera. Am J Respir Crit Care Med 184:1022-1029, 2011.

Ghosh S, Tan F, Ofori-Acquah SF: Disfuncţia spaţio-temporală a barierei de permeabilitate vasculară la şoarecii transgenici cu siclemie. Anemia 2012:582018, 2012.

Chen J, Hobbs WE, Le J, et al: Rata de hemoliză în boala cu celule seceră se corelează cu cantitatea de factor von Willebrand activ din plasmă. Blood 117:3680-3683, 2011.

Zhou Z, Behymer M, Guchhait P: Rolul hemoglobinei extracelulare în tromboză şi ocluzie vasculară la pacienţii cu anemie falciforme. Anemia 2011:918916, 2011.

Zhou Z, Han H, Cruz MA şi colab.: Hemoglobina blochează proteoliza factorului von Willebrand prin ADAMTS-13: un mecanism asociat cu drepanocitoma. Thromb Haemost 101:1070-1077, 2009.

Styles LA, Aarsman AJ, Vichinsky EP, et al: fosfolipaza secretorie A2 prezice sindromul toracic acut iminent în boala cu celule secera. Blood 96:3276-3278, 2000.

Lechapt E, Habibi A, Bachir D şi colab.: Sputa indusă versus lavaj bronhoalveolar în timpul sindromului toracic acut în siclemie. Am J Respir Crit Care Med 168:1373-1377, 2003.

Vichinsky E, Williams R, Das M, şi colab: Embolia grăsime pulmonară: o cauză distinctă a sindromului toracic acut sever în anemia cu celule falciforme. Blood 83:3107-3112, 1994.

Castro O: Embolismul adipos sistemic şi hipertensiunea pulmonară în drepanocitoarea. Hematol Oncol Clin North Am 10:1289-1303,

1996.

Mekontso Dessap A, Leon R, Habibi A, et al: Hipertensiunea pulmonară şi cor pulmonar în timpul sindromului toracic acut sever în boala cu celule secera. Am J Respir Crit Care Med 177:646-653, 2008.

Charache S, Terrin ML, Moore RD şi colab: Efectul hidroxiureei asupra frecvenţei crizelor dureroase în anemia secerată. Investigatorii studiului multicentric al hidroxiureei în anemia cu celule falciforme. N Engl J Med 332:1317-1322, 1995.

Platt OS: Hidroxiuree pentru tratamentul anemiei falciforme. NEngl J Med 358:1362-1369, 2008.

Miller ST, Wright E, Abboud M, şi colab.: Impactul transfuziei cronice asupra incidenţei durerii şi a sindromului toracic acut în timpul studiului de prevenire a accidentului vascular cerebral (STOP) în anemia cu celule falciforme. J Pediatr 139:785789, 2001.

Stiluri LA, Vichinsky E: Efectele unui regim de transfuzie pe termen lung asupra bolilor legate de celulele falciforme. J Pediatr 125(6 Pt 1):909-911, 1994.

Bernini JC, Rogers ZR, Sandler ES şi colab.: Efectul benefic al dexametazonei intravenoase la copiii cu sindrom toracic acut uşor până la moderat sever, care complică boala secerată. Blood 92:3082-3089, 1998.

Strouse JJ, Takemoto CM, Keefer JR şi colab.: Corticosteroizi şi risc crescut de readmisie după sindromul toracic acut la copiii cu siclemie. Pediatr Blood Cancer 50:1006-1012,

2007.

Quinn CT, Stuart MJ, Kesler K şi colab.: Dexametazonă orală conică pentru sindromul toracic acut al siclemiei. Br J Haematol 155:263-267, 2011.

Fartoukh M, Lefort Y, Habibi A, et al: Ventilaţia neinvazivă intermitentă timpurie pentru sindromul toracic acut la adulţi cu siclemie: un studiu pilot. Intensive Care Med 36:1355-1362, 2010.

Oppert M, Jorres A, Barckow D şi colab.: Oxid nitric inhalat pentru SDRA din cauza bolii cu celule falciforme. Swiss Med Wkly 134(11-12):165-167,

2004.

Referinţa a fost eliminată în pagini.

Cavalli-Sforza LL, Menozzi P, Piazza A: Istoria şi geografia genelor umane, Princeton, NJ, 1994, Princeton University Press.

Sutton LL, Castro O, Cross DJ şi colab.: Hipertensiunea pulmonară în boala cu celule secera. Am J Cardiol 74:626-628, 1994.

Castro O, Hoque M, Brown BD: Hipertensiunea pulmonară în siclemie: rezultate cateterism cardiac şi supravieţuire. Blood 101:1257-1261, 2003.

Haque AK, Gokhale S, Rampy BA şi colab.: Hipertensiunea pulmonară în hemoglobinopatia cu celule falciforme: un studiu clinicopatologic de 20 de cazuri. Hum Pathol 33:1037-1043, 2002.

Ataga KI, Moore CG, Jones S şi colab.: Hipertensiunea pulmonară la pacienţii cu siclemie: un studiu longitudinal. Br J Haematol 134:109-115, 2006.

De Castro LM, Jonassaint JC, Graham FL şi colab.: Hipertensiunea pulmonară asociată cu siclemie: obiective clinice şi de laborator şi rezultate ale bolii. Am J Hematol 83:19-25, 2008.

Machado RF, Anthi A, Steinberg MH şi colab.: Nivelurile N-terminale ale peptidei natriuretice pro-creier şi riscul de deces în boala cu celule falciforme. JAMA 296:310-318, 2006.

Machado RF, Hildesheim M, Mendelsohn L şi colab.: Nivelurile peptidei natriuretice ale creierului NT-pro şi riscul de deces în studiul cooperant al drepaniei. Br J Haematol 154:512-520, 2011.

Castro O, Gladwin MT: Hipertensiunea pulmonară în siclemie: mecanisme, diagnostic şi management. Hematol Oncol Clin North Am 19:881-896, vii, 2005.

Ambrusko SJ, Gunawardena S, Sakara A, et al: Elevation of tricuspid regurgitant jet speed, a marker pentru hipertensiunea pulmonară la copiii cu siclemie. Pediatr Blood Cancer 47:907-913, 2006.

Liem RI, Young LT, Thompson AA: Viteza jetului de insuficienţă tricuspidiană este asociată cu hemoliza la copii şi adulţi tineri cu boală de celule secerată evaluată pentru hipertensiune pulmonară. Haematologica 92:1549-1552, 2007.

Onyekwere OC, Campbell A, Teshome M, şi colab.: Hipertensiune pulmonară la copii şi adolescenţi cu siclemie. Pediatr Cardiol 29:309-312, 2008.

Referinţa a fost eliminată în pagini.

Sachdev V, Kato GJ, Gibbs JS şi colab: Markerii ecocardiografici ai presiunii pulmonare crescute şi a disfuncţiei diastolice ventriculare stângi sunt asociaţi cu intoleranţa la efort la adulţi şi adolescenţi cu anemie secerată homozigotă în Statele Unite şi Regatul Unit. Circulaţie 124:1452-1460, 2011.

Fonseca GH, Souza R, Salemi VM, et al: Hipertensiunea pulmonară diagnosticată prin cateterizarea inimii drepte în boala cu celule falciforme. Eur Respir J 39:112-118, 2012.

Mehari A, Alam S, Tan X şi colab.: predictori hemodinamici ai mortalităţii la adulţii cu drepanocitoză. Am J Respir Crit Care Med 187(8):840-847, 2013.

Mehari A, Gladwin MT, Tian X şi colab.: Mortalitatea la adulţi cu drepanocidă şi hipertensiune pulmonară. JAMA 307:1254-1256, 2012.

Părinte F, Bachir D, Inamo J şi colab.: Un studiu hemodinamic al hipertensiunii pulmonare în boala cu celule secera. N Engl J Med 365:44-53, 2011.

91a. Gladwin MT, Barst RJ, Gibbs JS şi colab., pentru anchetatori şi pacienţi walk-PHaSST: Factori de risc pentru deces la 632 de pacienţi cu siclemie în Statele Unite şi Regatul Unit. PLoS One 9:e99489, 2014.

Castro O, Hoque M, Brown BD: Hipertensiunea pulmonară în siclemie: rezultate cateterism cardiac şi supravieţuire. Blood 101:1257-1261, 2003.

Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH: Deconstrucţia siclemiei: reevaluarea rolului hemolizei în dezvoltarea subfenotipurilor clinice. Blood Rev 21:37-47, 2007.

Kato GJ, Onyekwere OC, Gladwin MT: Hipertensiunea pulmonară în boala cu celule falciforme: relevanţă pentru copii. Pediatr Hematol Oncol 24:159-170, 2007.

Pashankar FD, Carbonella J, Bazzy-Asaad A, şi colab.: Prevalenţa şi factorii de risc ai presiunii arteriale pulmonare crescute la copiii cu siclemie. Pediatrie 121:777-782, 2008.

Villagra J, Shiva S, Hunter LA şi colab: Activarea trombocitelor la pacienţii cu boală seceră, hipertensiune pulmonară asociată hemolizei şi eliminarea oxidului nitric de către hemoglobina fără celule. Blood 110:2166-2172, 2007.

Hagger D, Wolff S, Owen J şi colab.: Modificări ale coagulării şi fibrinolizei la pacienţii cu boală secerantă în comparaţie cu martorii negri sănătoşi. Blood Coagul Fibrinolysis 6:93-99, 1995.

Ataga KI, Moore CG, Hillery CA şi colab: Activarea coagulării şi inflamaţia în hipertensiunea pulmonară asociată cu boala secerică. Haematologica 93:20-26, 2008.

van Beers EJ, Spronk HM, Ten Cate H, şi colab.: Nicio asociere a stării de hipercoagulare cu hipertensiunea pulmonară legată de boală secerată. Haematologica 93:e42-e44, 2008.

Westerman M, Pizzey A, Hirschman J, et al: Microveziculele în hemoglobinopatii oferă perspective asupra mecanismelor de hipercoagulabilitate, hemoliză şi efectele terapiei. Br J Haematol 142:126-135,

2008.

Setty BN, Rao AK, Stuart MJ: Trombofilia în drepanocitul: conexiunea eritrocitară. Blood 98:3228-3233, 2001.

Nath KA, Katusic ZS, Gladwin MT: Paradoxul perfuziei şi instabilitatea vasculară în drepanarea. Microcirculation 11:179-193, 2004.

Ergul S, Brunson CY, Hutchinson J, şi colab.: Factori vasoactivi în boala cu celule secera: dovezi in vitro pentru vasoconstricţia mediată de endotelină-1. Am J Hematol 76:245-251, 2004.

Hoeper MM, Niedermeyer J, Hoffmeyer F şi colab.: Hipertensiune pulmonară după splenectomie? Ann Intern Med 130:506-509, 1999.

Atichartakarn V Likittanasombat K, Chuncharunee S, et al: Hipertensiunea arterială pulmonară la pacienţii splenectomizaţi anterior cu tulburări beta-talasemice. Int JHematol 78:139-145, 2003.

Chou R, DeLoughery TG: Boală tromboembolica recurentă după splenectomie pentru deficitul de piruvat kinazei. Am J Hematol 67:197-199, 2001.

Hayag-Barin JE, Smith RE, Tucker FC Jr: Sferocitoză ereditară, trombocitoză şi embolii pulmonare cronice: un raport de caz şi o revizuire a literaturii. Am J Hematol 57:82-84, 1998.

Atichartakarn V Angchaisuksiri P Aryurachai K, et al: Activarea trombocitelor in vivo şi hiperagregarea în hemoglobina E/beta-talasemie: o consecinţă a splenectomiei. Int JHematol 77:299-303,

2003.

Atichartakarn V, Angchaisuksiri P, Aryurachai K şi colab: Relaţia dintre starea hipercoagulabilă şi expunerea la fosfatidilserina eritrocitară la pacienţii cu hemoglobină E/betatalasemic splenectomizaţi. Br J Haematol 118:893-898, 2002.

Kisanuki A, Kietthubthew S, Asada Y, et al: Injectarea intravenoasă de sânge sonicat induce microtromboembolism pulmonar la iepuri cu ligatura arterei splenice Thromb Res 85:95-103, 1997.

Barst RJ, McGoon M, Torbicki A şi colab.: Diagnostic şi evaluare diferenţială a hipertensiunii arteriale pulmonare. J Am Coll Cardiol 43(12 Suppl S):40S-47S, 2004.

McGoon M, Gutterman D, Steen V şi colab.: Screening, detecţie precoce şi diagnosticare a hipertensiunii arteriale pulmonare: ghiduri de practică clinică bazate pe dovezi ale ACCP. Piept 126(1 Suppl):14S-34S,

2004.

112a. Klings ES, Machado RF, Barst RJ şi colab., pentru Comitetul ad-hoc al Societăţii Americane de Torac pentru Hipertensiunea Pulmonară a Drepanocitului: un ghid oficial de practică clinică a Societăţii Toracice Americane: diagnostic, stratificarea riscului şi managementul hipertensiunii pulmonare a siclemiei. Am J Respir Crit Care Med 189(6):727-740, 2014.

McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M şi colab.: corelaţii clinice şi intervale de referinţă pentru presiunea sistolica a arterei pulmonare printre subiecţii normali din punct de vedere ecocardiografic. Circulation 104:2 7972802, 2001.

Machado RF, Kyle Mack A, Martyr S, şi colab: Severitatea hipertensiunii pulmonare în timpul crizei dureroase vaso-ocluzive şi exerciţiul fizic la pacienţii cu siclemie. Br J Haematol 136:319-325, 2007.

Anthi A, Machado RF, Jison ML şi colab: Evaluarea hemodinamică şi funcţională a pacienţilor cu drepanocidă şi hipertensiune pulmonară. Am J Respir Crit Care Med 175:1272-1279, 2007.

Machado RF, Martyr S, Kato GJ şi colab.: Terapia cu sildenafil la pacienţii cu boală seceră şi hipertensiune pulmonară. Br J Haematol 130:445-453, 2005.

Koumbourlis AC, Hurlet-Jensen A, Bye MR: Funcţia pulmonară la sugarii cu siclemie. Pediatr Pulmonol 24:277-281, 1997.

Koumbourlis AC, Zar HJ, Hurlet-Jensen A, şi colab: Prevalenţa şi reversibilitatea obstrucţiei căilor respiratorii inferioare la copiii cu siclemie. J Pediatr 138:188-192, 2001.

Lonsdorfer J, Bogui P, Otayeck A, şi colab: Ajustări cardiorespiratorii în anemia cronică cu celule secera. Bull Eur Physiopathol Respir 19:339-344, 1983.

Santoli F, Zerah F, Vasile N, et al: Funcţia pulmonară în siclemie cu sau fără sindrom toracic acut. Eur Respir J 12:11241129, 1998.

Young RC Jr, Rachal RE, Reindorf CA, şi colab: Funcţia pulmonară la pacienţii cu hemoglobinopatie secerantă în comparaţie cu subiecţii sănătoşi. J Natl Med Assoc 80:509-514, 1988.

van Beers EJ, van Eck-Smit BL, Mac Gillavry MR, şi colab: Obstrucţia arterei pulmonare de dimensiuni mari şi mijlocii nu joacă un rol de importanţă primordială în etiologia hipertensiunii pulmonare asociate cu drepanocelulare. Cufăr 133:646-652, 2008.

Yung GL, Channick RN, Fedullo PF şi colab: Tromboendarterectomie pulmonară de succes la doi pacienţi cu drepanocitomie. Am J Respir Crit Care Med 157(5 Pt 1):1690-1693, 1998.

Sachdev V, Machado RF, Shizukuda Y şi colab.: Disfuncţia diastolică este un factor de risc independent pentru deces la pacienţii cu drepanocitoză. J Am Coll Cardiol 49:472-479, 2007.

Barst RJ, Langleben D, Frost A şi colab: Terapia cu Sitaxsentan pentru hipertensiunea arterială pulmonară. Am J Respir Crit Care Med 169:441-447, 2004.

125a. Klings ES, Machado RF, Barst RJ, şi colab.: Un ghid oficial de practică clinică a Societăţii Toracice Americane: diagnostic, stratificarea riscului şi managementul hipertensiunii pulmonare a siclemiei. Am J Respir Crit Care Med 189(6):72 7-740, 2014.

Lanzkron S, Strouse JJ, Wilson R şi colab.: Revizuire sistematică: hidroxiuree pentru tratamentul adulţilor cu siclemie. Ann Intern Med 148:939-955, 2008.

Adams RJ, McKie VC, Hsu L, et al: Prevenirea unui prim accident vascular cerebral prin transfuzii la copiii cu anemie falciformă şi rezultate anormale la ultrasonografia Doppler transcraniană. N Engl J Med 339:5-11, 1998.

Koshy M, Burd L, Wallace D şi colab.: Transfuzii profilactice de celule roşii la pacientele gravide cu siclemie: un studiu de cooperare randomizat. N Engl J Med 319:1447-1452, 1988.

Pegelow CH, Adams RJ, McKie V şi colab.: Riscul de accident vascular cerebral recurent la pacienţii cu siclemie trataţi cu transfuzii de eritrocite. J Pediatr 126:896-899, 1995.

Referinţa a fost eliminată în pagini.

Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, şi colab.: Accidentele cerebrale în boala cu celule falciforme: rate şi factori de risc. Blood 91:288294, 1998.

Derchi G, Forni GL, Formisano F şi colab.: Eficacitatea şi siguranţa sildenafilului în tratamentul hipertensiunii pulmonare severe la pacienţii cu hemoglobinopatii. Haematologica 90:452-458, 2005.

Minniti CP, Machado RF, Coles W, şi colab.: Antagonişti ai receptorilor de endotelină pentru hipertensiune pulmonară la pacienţii adulţi cu boală secerată. Br J Haematol 147:737-743, 2009.

Barst RJ, Mubarak K, Machado R, et al: Capacitatea de exerciţiu şi hemodinamica la pacienţii cu boală de celule seceră cu hipertensiune pulmonară trataţi cu bosentan: rezultatele studiilor ASSET. Br J Haematol 149(3):426-435, 2010.

Machado RF, Barst RJ, Yovetich NA, şi colab.: Spitalizarea pentru durere la pacienţii cu boală de celule falciforme trataţi cu sildenafil pentru TRV crescut şi capacitate scăzută de efort. Blood 118:855-864, 2011.

135a. George MP, Novelli EM, Shigemura N: Primul transplant pulmonar de succes pentru siclemie cu hipertensiune arterială pulmonară severă şi boală veno-ocluzivă pulmonară. Pulm Circ 3(4):952-958, 2013.

Klings ES, Wyszynski DF, Nolan VG şi colab: Funcţie pulmonară anormală la adulţi cu anemie falciforme. Am J Respir Crit Care Med 173:1264-1269, 2006.

Leong MA, Dampier C, Varlotta L şi colab.: Hiperreactivitatea căilor respiratorii la copiii cu siclemie. J Pediatr 131:278-283, 1997.

Sylvester KP, Patey RA, Rafferty GF şi colab.: Hipersensibilitate a căilor respiratorii şi sindrom toracic acut la copiii cu anemie falciforme. Pediatr Pulmonol 42:2 72-2 76, 2007.

Bryant R: Astmul la pacientul pediatric cu celule secera cu sindrom toracic acut. J Pediatr Health Care 19:157-162, 2005.

Samuels MP, Stebbens VA, Davies SC şi colab.: Obstrucţia căilor respiratorii superioare asociate somnului şi hipoxemia în siclemie. Arch Dis Child 67:925-929, 1992.

Sidman JD, Fry TL: Exacerbarea siclemiei prin apnee obstructivă în somn. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 114:916-917, 1988.

Hargrave DR, Wade A, Evans JP şi colab.: Saturaţia nocturnă de oxigen şi crizele dureroase de celule secera la copii. Blood 101:846-848, 2003.

Kirkham FJ, Hewes DK, Prengler M şi colab.: Hipoxemie nocturnă şi evenimente ale sistemului nervos central în boala cu celule secera. Lancet 357:1656-1659, 2001.

Setty BN, Stuart MJ, Dampier C şi colab.: Hipoxemia în siclemie: modularea biomarkerului şi relevanţa pentru fiziopatologie. Lancet 362:1450-1455, 2003.

Weatherall DJ: Talasemiile. BMJ 314:1675-1678, 1997.

Piatti G, Allegra L, Ambrosetti U, et al: Beta-talasemia şi funcţia pulmonară. Haematologica 84:804-808, 1999.

Santamaria F, Villa MP, Ronchetti R: Anomalii ale funcţiei pulmonare în talasemia majoră. Am J Respir Crit Care Med 151(3 Pt 1):919, 1995.

Youngchaiyud P, Suthamsmai T, Fucharoen S şi colab.: Teste ale funcţiei pulmonare la pacienţii cu beta-talasemia splenectomizată/Hb E. Defecte de naştere Orig Artic Ser 23(5A):361-370, 1987.

Aessopos A, Farmakis D, Karagiorga M, şi colab.: Implicarea cardiacă în talasemia intermedia: un studiu multicentric. Blood 97:34113416, 2001.

Derchi G, Fonti A, Forni GL şi colab.: Hipertensiune pulmonară la pacienţii cu talasemie majoră. Am Heart J 138(2 Pt 1):384, 1999.

Du ZD, Roguin N, Milgram E şi colab.: Hipertensiune pulmonară la pacienţii cu talasemie majoră. Am Heart J 134:532-537, 1997.

Grisaru D, Rachmilewitz EA, Mosseri M, et al: Cardiopulmonary assessment in beta-thalassemia major. Chest 98:1138-1142, 1990.

152 a. Derchi G, Galanello R, Bina P, et al: Prevalenţa şi factorii de risc pentru hipertensiunea arterială pulmonară într-un grup mare de pacienţi cu p-talasemie care utilizează cateterismul inimii drepte: un studiu Webthal Circulation 129(3):338-345, 2014.

Aessopos A, Farmakis D, Hatziliami A şi colab: Statusul cardiac la pacienţii bine trataţi cu talasemie majoră. Eur J Haematol 73:359366, 2004.

Littera R, La Nasa G, Derchi G, et al: Tratament pe termen lung cu sildenafil la un pacient talasemic cu hipertensiune pulmonară. Blood 100:1516-1517, 2002.

Morris CR, Kim HY, Wood JC şi colab: Terapia cu sildenafil la pacienţii cu talasemie cu risc definit de Doppler pentru hipertensiune pulmonară. Haematologica 98:1359-1367, 2013.

Anthi A, Tsangaris I, Hamodraka ES şi colab.: Tratamentul cu bosentan la un pacient cu talasemie intermediară şi hipertensiune arterială pulmonară. Blood 120:1531-1532, 2012.

Tam DH, Farber HW: Hipertensiune pulmonară şi beta-talasemie majoră: raportul unui caz, tratamentul acestuia şi o revizuire a literaturii. Am J Hematol 81:443-447, 2006.

Prakash UB: Plămâni în hemoglobinopatii, tulburări ale eritrocitelor şi diateze hemoragice. Semin Respir Crit Care Med 26:527-540,

2005.

Darling R, Roughton F: Efectul methemoglobinei asupra echilibrului dintre oxigen şi hemoglobină. Am J Physiol 137:56-68, 1942.

Jaffe ER, Neumann G: Methemoglobinemia ereditară, methemoglobinemia toxică şi reducerea methemoglobinei. Ann NY Acad Sci 151:795-806, 1968.

Abu-Laban RB, Zed PJ, Purssell RA şi colab.: Methemoglobinemia severă din spray anestezic topic: raport de caz, discuţie şi revizuire sistematică calitativă. CJEM 3:51-56, 2001.

Rosen PJ, Johnson C, McGehee WG, et al: Eşecul tratamentului cu albastru de metilen în methemoglobinemia toxică: asociere cu deficienţa de glucoză-6-fosfat dehidrogenază. Ann Intern Med 75:83-86, 1971.

Kao LW, Nanagas KA: Otrăvire cu monoxid de carbon. Med Clin North Am 89:1161-1194, 2005.

Juurlink DN, Buckley NA, Stanbrook MB şi colab.: Oxigen hiperbaric pentru otrăvirea cu monoxid de carbon. Cochrane Database Syst Rev CD002041, 2005.

Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ şi colab.: Oxigen hiperbaric pentru otrăvirea acută cu monoxid de carbon. N Engl J Med 347:1057-1067, 2002.

Maroc AP: Cianuri. Crit Care Clin 21:691-705, vi, 2005.

Hildebrand FL Jr, Rosenow EC 3rd, Habermann TM, et al: Pulmonary complications of leukemia. Chest 98:1233-1239, 1990.

Marsh WL Jr, Bylund DJ, Heath VC şi colab.: Manifestări osteoarticulare şi pulmonare ale leucemiei acute: raport de caz şi revizuire a literaturii. Cancer 57:385-390, 1986.

Rossi GA, Balbi B, Risso M, et al: Leucemia mielomonocitară acută: demonstrarea implicării pulmonare prin lavaj bronhoalveolar. Chest 87:259-260, 1985.

Klatte EC, Yardley J, Smith EB, et al: Manifestările pulmonare şi complicaţiile leucemiei. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 89:598-609, 1963.

Takasugi JE, Godwin JD, Marglin SI, et al: Intrathoracic granulocytic sarcoas. J Thorac Imaging 11:223-230, 1996.

Hartweg H: Roentgenograma toracelui în leucozele cronice. Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed 92:477-490, 1960.

Potenza L, Luppi M, Morselli M şi colab: Infiltrate pulmonare leucemice în leucemia mieloidă acută a adulţilor: un studiu de tomografie computerizată de înaltă rezoluţie. Br J Haematol 120:1058-1061, 2003.

Tanaka N, Matsumoto T, Miura G şi colab: Constatări HRCT ale complicaţiilor toracice la pacienţii cu leucemie. Eur Radiol 12:1512-1522,

2002.

Tanaka N, Matsumoto T, Miura G şi colab: Constatări CT ale infiltraţiei pulmonare leucemice cu corelaţie patologică. Eur Radiol 12:166-174, 2002.

Vernant JP, Brun B, Mannoni P, et al: Respiratory distress of hyperleucocytic granulocytic leukemias. Cancer 44:264-268, 1979.

van Buchem MA, Wondergem JH, Kool LJ, et al: Pulmonary leu-kostasis: radiologic-pathologic study. Radiology 165:739-741, 1987.

Tryka AF, Godleski JJ, Fanta CH: Pneumonopatie cu liza celulelor leucemice: o complicaţie a leucemiei mieloblastice tratate. Cancer 50:27632770, 1982.

Coiffier B, Altman A, Pui CH şi colab: Ghid pentru gestionarea sindromului de liză tumorală pediatrică şi adultă: o revizuire bazată pe dovezi. J Clin Oncol 26:2767-2778, 2008.

Kintzer JS Jr, Rosenow EC 3rd, Kyle RA: Anomalii toracice şi pulmonare în mielomul multiplu: o revizuire a 958 de cazuri. Arch Intern Med 138:727-730, 1978.

Badrinas F, Rodriguez-Roisin R, Rives A, et al: Mielom multiplu cu implicare pleurală. Am Rev Respir Dis 110:82-87, 1974.

Iwasaki T, Hamano T, Aizawa K şi colab: Un caz de amiloidoză pulmonară asociată cu mielom multiplu tratat cu succes cu dimetil sulfoxid. Acta Haematol 91:91-94, 1994.

Joseph G, Pandit M, Korfhage L: plasmacitom pulmonar primar. Cancer 71:721-724, 1993.

Wiltshaw E: Istoria naturală a plasmacitomului extramedular şi relaţia sa cu mielomul solitar al osului şi mielomatoza. Medicine (Baltimore) 55:217-238, 1976.

Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D şi colab.: Susceptibilitatea genetică la tromboembolismul venos legat de sarcină: rolurile factorului V Leiden, protrombină G20210A şi mutaţii C677T de metilentetrahidrofolat reductază. Am J Obstet Gynecol 179:1324-1328, 1998.

Mateo J, Oliver A, Borrell M, et al: Evaluarea de laborator şi caracteristicile clinice ale a 2132 de pacienţi consecutivi neselectaţi cu tromboembolism venos - rezultate ale Studiului multicentric spaniol asupra trombofiliei (Studiul EMET). Thromb Haemost 77:444-451, 1997.

Bauer KA: Trombofiliile: factori de risc bine definiţi, cu implicaţii terapeutice incerte. Ann Intern Med 135:367-373, 2001.

Moll S: Trombofilii - implicaţii practice şi avertismente de testare. J Thromb Thrombolysis 21:7-15, 2006.

Referinţa a fost eliminată în pagini.

Baglin T, Luddington R, Brown K şi colab: Incidenţa tromboembolismului venos recurent în relaţie cu factorii de risc clinici şi trombofili: studiu de cohortă prospectiv. Lancet 362:523-526, 2003.

Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T şi colab.: Trombofilie, factori clinici şi evenimente trombotice venoase recurente. JAMA 293:2352-2361, 2005.

Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ şi colab: Riscul de tromboembolism venos recurent la pacienţii cu trombofilie comună: o revizuire sistematică. Arch Intern Med 166:729-736, 2006.

Whitlatch NL, Ortel TL: Trombofilii: când ar trebui să testăm şi cum ajută? Semin Respir Crit Care Med 29:25-39, 2008.

Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ şi colab.: Comparaţie a terapiei cu warfarină de intensitate scăzută cu terapia cu warfarină de intensitate convenţională pentru prevenirea pe termen lung a tromboembolismului venos recurent. N Engl J Med 349:631-639, 2003.

Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E şi colab.: Terapia cu warfarină pe termen lung, de intensitate scăzută pentru prevenirea tromboembolismului venos recurent. N Engl J Med 348:1425-1434, 2003.

Bogdan CJ, Strauss M, Ratnoff OD: Obstrucţia căilor respiratorii în hemofilie (deficit de factor VIII): o revizuire instituţională de 28 de ani. Laryngoscope 104:789-794, 1994.

Goldman M, Webert KE, Arnold DM, şi colab.: Proceedings of a consensus Conference: spre o înţelegere a TRALI. Transfus Med Rev 19:2-31, 2005.

Toy P, Popovsky MA, Abraham E şi colab.: Leziune pulmonară acută legată de transfuzie: definiţie şi revizuire. Crit Care Med 33:721-726, 2005.

Popovsky MA, Moore SB: Consideraţii diagnostice şi patogenetice în leziunile pulmonare acute legate de transfuzii. Transfusion 25:573577, 1985.

Silliman CC, Boshkov LK, Mehdizadehkashi Z, şi colab.: Leziunea pulmonară acută legată de transfuzie: epidemiologie şi o analiză prospectivă a factorilor etiologici. Blood 101:454-462, 2003.

Finlay HE, Cassorla L, Feiner J, et al: Proiectarea şi testarea unui sistem de screening bazat pe computer pentru leziuni pulmonare acute legate de transfuzii. Am J Clin Pathol 124:601-609, 2005.

Gajic O, Rana R, Winters JL şi colab: Leziunea pulmonară acută legată de transfuzie la bolnavii critici: studiu de caz-control prospectiv. Am J Respir Crit Care Med 176:886-891, 2007.

Rana R, Fernandez-Perez ER, Khan SA şi colab.: Leziuni pulmonare acute legate de transfuzie şi edem pulmonar la pacienţii în stare critică: un studiu retrospectiv. Transfusion 46:1478-1483, 2006.

Toy P, Gajic O, Bacchetti P et al: Leziunea pulmonară acută legată de transfuzie: incidenţă şi factori de risc. Blood 119:1757-1767, 2012.

Popovsky MA, Haley NR: Caracterizarea suplimentară a leziunilor pulmonare acute legate de transfuzie: demografie, caracteristici clinice şi de laborator şi morbiditate. Immunohematology 16:157-159, 2000.

Silliman CC, Ambruso DR, Boshkov LK: Leziune pulmonară acută legată de transfuzie. Blood 105:2266-22 73, 2005.

Silliman CC, McLaughlin NJ: Leziuni pulmonare acute legate de transfuzii. Blood Rev 20:139-159, 2006.

Silliman CC, Paterson AJ, Dickey WO, et al: Asocierea lipidelor biologic active cu dezvoltarea leziunilor pulmonare acute legate de transfuzii: un studiu retrospectiv. Transfuzie 37:719-726,

1997.

Toy P, Gajic O: Leziune pulmonară acută legată de transfuzie. Anesth Analg 99:1623-1624, 2004.

Densmore TL, Goodnough LT, Ali S şi colab.: Prevalenţa sensibilizării HLA la donatorii feminini de afereză. Transfusion 39:103-106, 1999.

Kopko PM, Popovsky MA, MacKenzie MR şi colab.: anticorpi HLA clasa II în leziunea pulmonară acută legată de transfuzie. Transfuzie 41:12441248, 2001.

Kopko PM, Paglieroni TG, Popovsky MA şi colab.: TRALI: corelaţia activării antigen-anticorp şi monocite în perechile donor-recipient. Transfusion 43:177-184, 2003.

Seeger W, Schneider U, Kreusler B şi colab: Reproducerea leziunii pulmonare acute legate de transfuzie într-un model pulmonar ex vivo. Blood 76:14381444, 1990.

Wallis JP: Leziunea pulmonară acută legată de transfuzie (TRALI): prezentare, epidemiologie şi tratament. Intensive Care Med 33(Suppl 1): S12-S16, 2007.

Sachs UJ: Fiziopatologia TRALI: concepte actuale. Intensive Care Med 33(Suppl 1):S3-S11, 2007.

Zallen G, Offner PJ, Moore EE şi colab.: Vârsta sângelui transfuzat este un factor de risc independent pentru insuficienţa multiplă de organ post-leziune. Am J Surg 178:570-572, 1999.

Khan SY, Kelher MR, Heal JM, et al: Ligandul CD40 solubil se acumulează în componentele sanguine stocate, amorsează neutrofilele prin CD40 şi este un potenţial cofactor în dezvoltarea leziunilor pulmonare acute legate de transfuzie. Blood 108:2455-2462, 2006.

Zhou L, Giacherio D, Cooling L şi colab.: Utilizarea peptidei B-natriuretice ca marker de diagnostic în diagnosticul diferenţial al supraîncărcării circulatorii asociate cu transfuzii. Transfusion 45:1056-1063, 2005.

Win N, Montgomery J, Sage D şi colab: Leziune pulmonară acută legată de transfuzii recurente. Transfusion 41:1421-1425, 2001.

Leight L, Snider TH, Clifford GO şi colab.: Studii hemodinamice în anemia cu celule falciforme. Circulation 10:653-662, 1954.

COMPLICAȚIILE PULMONARE ALE BOLILOR ENDOCRINE

LESLIE ZIMMERMAN, MD

INTRODUCERE

Tulburările endocrine comune pot afecta sistemul respirator într-o varietate de moduri, de la un risc crescut de infecţii specifice la pacienţii cu diabet până la compresia căilor respiratorii superioare la pacienţii cu guşă. Au existat multe studii de fiziologie pulmonară la pacienţii cu tulburări endocrine, dintre care unele au evidenţiat anomalii funcţionale semnificative clinic. În alte studii, totuşi, anomaliile fiziologice nu s-au tradus în disfuncţie clinică, dar au contribuit la creşterea înţelegerii noastre despre creşterea şi dezvoltarea parenchimului pulmonar, răspunsul la influenţele extratoracice şi poate chiar îmbătrânirea. Acest capitol trece în revistă efectele diferitelor anomalii endocrine asupra sistemului pulmonar.

DIABET MELLITUS

Prevalenţa diabetului zaharat continuă să crească; în 2012, 29,8 milioane de americani, sau 9,3% din populaţie, erau diabetici.1 Epidemia de obezitate pare să fi determinat în mare măsură creşterea substanţială a prevalenţei diabetului de tip 2 (cel mai frecvent subgrup de diabet zaharat) în ultimele decenii. Pe lângă predispoziţia genetică, obezitatea şi alţi factori precum dieta şi mediatorii inflamatori, fumatul activ de ţigară este asociat cu dezvoltarea rezistenţei la insulină şi a diabetului de tip 2.2-4 Motivul acestei asocieri nu a fost încă elucidat, deşi receptorii nicotinici pentru acetilcolină sunt exprimaţi pe celulele insulare pancreatice şi a fost asociată cu expunerea la celulele nicofuncţionale beta5 şi a crescut cu celulele nicofuncţionale. apoptoza.6 Deşi mai puţin dramatică, a existat şi o creştere a incidenţei diabetului zaharat de tip 1 în Statele Unite şi în întreaga lume.7,8 Diabetul de tip 1 rezultă din distrugerea autoimună a celulelor beta pancreatice la pacienţii susceptibili genetic, cel mai probabil declanşat de agenţii de mediu. Baza genetică a diabetului de tip 1 autoimun a fost acum în mare măsură determinată şi există unele asociaţii genetice comune cu trăsături cunoscute legate de atopie.9

Relaţia dintre astm şi diabet este mai puţin clară. Astmul, diabetul şi obezitatea sunt tulburări comune, complexe, pentru care prevalenţa în rândul tinerilor a crescut din anii

1990. Într-un studiu observaţional amplu10, prevalenţa astmului bronşic a fost de 10% în rândul persoanelor cu vârsta sub 20 de ani cu diabet de tip 1 şi de 16,1% în rândul tinerilor cu diabet de tip 2 şi a fost diferită în funcţie de rasă/etnie. Tinerii cu astm bronşic au avut mai multe şanse de a avea un control glicemic mai slab şi valori mai mari ale indicelui de masă corporală (IMC), în special în grupul cu diabet de tip 1. În grupul cu diabet de tip 2, mai mult de 90% erau supraponderali sau obezi, ceea ce poate explica de ce IMC nu s-a corelat cu astmul în acest grup.

În ceea ce priveşte boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC), Cohorta Offspring din Framingham Heart Study11 nu a arătat o asociere între diagnosticul de diabet şi BPOC şi nici diabetul nu părea să accelereze BPOC la fumători. Cu toate acestea, la pacienţii internaţi cu exacerbări BPOC, există o prevalenţă ridicată a bolilor comorbide, inclusiv diabetul zaharat; dintre pacienţii spitalizaţi cu BPOC într-un studiu multicentric amplu, 35,8% aveau diabet zaharat.12 Într-un studiu de cohortă populaţional mare13 cu peste 350.000 de pacienţi cu BPOC sau astm bronşic, utilizarea corticosteroizilor inhalatori a fost asociată cu un risc crescut de a necesita terapie medicamentoasă iniţială pentru diabet şi un risc crescut de a necesita insulină la pacienţii trataţi anterior cu antidiabetice în perioada de observaţie5 orală. cu avertismentul că prevalenţa diabetului zaharat creşte odată cu vârsta. Deşi reprezintă un pilon al tratamentului astmului bronşic, corticosteroizii inhalatori sunt recomandaţi la pacienţii cu BPOC pentru cei care au o boală mai severă sau care au exacerbări frecvente14 şi nu ar trebui prescrişi decât dacă este justificat.

În ceea ce priveşte rezultatele funcţiei pulmonare, o meta-analiză15 reprezentând în mod colectiv datele de la mai mult de 3000 de subiecţi fără boală pulmonară anterioară a constatat că prezenţa diabetului zaharat a fost asociată cu o afectare uşoară până la modestă a funcţiei pulmonare (Tabelul 95-1). Modelul a fost restrictiv, cu o scădere uşoară a capacităţii de difuzare a monoxidului de carbon şi a fost indiferent de IMC, fumat, durata diabetului şi nivelurile de HbA1c. În subanalize, asocierea părea a fi mai pronunţată în diabetul de tip 2 decât în diabetul de tip 1. Aceste anomalii funcţionale uşoare – în general cu mult peste 80% din valoarea de referinţă16 – au fost atribuite îmbătrânirii premature a plămânilor într-un mod similar cu glicozilarea proteinelor neenzimatice şi modificările microangiopatice care se dezvoltă în multe organe afectate la pacienţii cu diabet zaharat17. par să cauzeze insuficienţă pulmonară semnificativă clinic, iar testarea de rutină a funcţiei pulmonare la pacienţii cu diabet nu este justificată.

În comparaţie cu pacienţii cu fibroză chistică în monoterapie, pacienţii cu diabet zaharat legat de fibroza chistică au avut o rată mai mare de infecţie pulmonară cu rezistenţă multiplă la antibiotice.

Tabelul 95-1 Complicaţiile pulmonare ale diabetului zaharat

Model restrictiv la testele funcţiei pulmonare (uşoară)

Disfuncţie ventriculară stângă

Revărsate pleurale

Apnee obstructivă de somn

Infecţii

Rezultat slab al pneumoniei dobândite în comunitate

Infecţii

Pneumonie cu legionella

Risc crescut de pneumonie prin aspiraţie

Zigomicete (mucormicoză)

Tuberculoză

Pseudomonas aeruginosa19 şi o rată mai mare de eşec al tratamentului.19 Nu este clar dacă diabetul asociat cu fibroza chistică este asociat cu o rată mai mare de declin a funcţiei pulmonare în comparaţie cu subiecţii cu fibroză chistică fără diabet este neclar, deoarece rezultatele studiului au fost mixte.20,21.

Disfuncţiile cardiovasculare şi ale organelor terminale se dezvoltă la mulţi pacienţi cu diabet din cauza tulburărilor metabolice cronice. Factorii cardiovasculari par să contribuie mai mult decât factorii pulmonari la performanţa fizică afectată la pacienţii cu diabet. În plus faţă de riscul crescut de evenimente cardiovasculare la pacienţii cu diabet, există o frecvenţă crescută a insuficienţei cardiace care nu se explică prin hipertensiune arterială sau boala coronariană.22 Disfuncţia ventriculară stângă sistolica şi diastolică în timpul efortului pare a fi mai frecventă la pacienţii cu diabet zaharat insulinodependent decât la cei fără diabet. frecventă la pacienţii cu diabet.24

Fumatul activ de ţigară este un factor de risc pentru dezvoltarea diabetului de tip 2.25 Renunţarea la fumat are beneficii importante pentru sănătate în ceea ce priveşte reducerea riscului pentru o mare varietate de complicaţii, inclusiv evenimente cardiovasculare. Cu toate acestea, creşterea în greutate este obişnuită cu renunţarea la fumat, de obicei 4 până la 5 kg în primul an după renunţarea la fumat.26,27 Într-un studiu de cohortă prospectiv amplu, pe mai multe locaţii28, la subiecţii care nu aveau diabet la momentul iniţial, subiecţii care s-au lăsat recent de fumat au avut creşteri mai semnificative în greutate, circumferinţă a taliei şi niveluri de glucoză a jeun şi un risc mai mare de apariţie a diabetului zaharat decât o persoană care nu a avut diabet. Aceste modificări metabolice au fost mai frecvente la bărbaţii în vârstă cu obiceiuri intense de fumat înainte de a renunţa; riscul crescut de diabet a atins apogeul în 3 ani de la renunţare. În ciuda creşterii în greutate odată cu renunţarea la fumat, evenimentele cardiovasculare generale au scăzut la pacienţii care s-au lăsat de fumat.29 În rezumat, atât fumatul activ, cât şi perioada post-renuntare sunt asociate cu un risc crescut de diabet de tip 2. Este posibil să se justifice direcţionarea perioadei imediate post-renuntare cu un management mai agresiv al greutăţii şi modificări ale stilului de viaţă la pacienţii cu risc mai mare.

Sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS) a fost raportat ca o complicaţie a cetoacidozei diabetice.30 Dar diabetul zaharat – cu excepţia cetoacidozei diabetice – nu este asociat cu un risc crescut de dezvoltare a SDRA în comparaţie cu pacienţii fără diabet şi poate chiar să fie protector.

Nou-născuţii mamelor diabetice prezintă un risc crescut de macrosomie şi naştere prematură35,36; bebeluşii născuţi din mame cu auto-îngrijire deficitară sunt expuşi celui mai mare risc.36 Cu toate acestea, cu un bun control metabolic matern şi cu estimări precise ale vârstei gestaţionale, majoritatea femeilor însărcinate cu diabet zaharat pot naşte la termen sau aproape fără sindromul de detresă respiratorie asociat.37,38.

Obezitatea este un factor de risc atât pentru diabetul zaharat de tip 2, cât şi pentru apneea obstructivă în somn. (Consultaţi capitolul 88 pentru o discuţie completă despre apneea obstructivă în somn.) Prevalenţa apneei obstructive în somn la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 a fost raportată ca fiind de 23% până la 36%, iar la pacienţii cu IMC mai mare de 35 kg/m2, prevalenţa a fost raportată a fi de până la 70%. control.41 În plus, apneea obstructivă în somn poate impune un stres care măreşte producţia neuronală simpatică în timpul somnului, care la rândul său contribuie la rezistenţa la insulină42; în plus, desaturarea oxigenului este asociată în mod specific cu rezistenţa la insulină la pacienţii cu obezitate severă.43 La pacienţii cu diabet zaharat, apneea obstructivă în somn poate creşte riscul de neuropatie periferică diabetică, probabil din cauza stresului oxidativ crescut şi reglării microvasculare afectate44. urmărire.45

Pacienţii cu diabet zaharat prezintă un risc crescut de infecţii ale căilor respiratorii superioare şi inferioare şi sunt predispuşi în special la infecţii cu Zygomycetes (mucormicoză), un grup de infecţii cauzate de ciuperci din genurile Mucor Rhizopus şi Cunninghamella. Angioinvazia este un semn distinctiv al infecţiilor cu mucormicoză. Aceste ciuperci saprofite omniprezente se găsesc în sol şi în vegetaţia în descompunere; infecţia este cauzată de inhalarea sporilor, de unde predilecţia pentru sinusurile paranazale şi bolile pulmonare. Infecţia se dezvoltă de obicei în timpul sau după un episod de cetoacidoză diabetică, poate pentru că ciupercile au o enzimă, cetona reductază, care favorizează creşterea într-un mediu acid, hiperglicemic. Majoritatea pacienţilor au o predispoziţie subiacentă, dintre care diabetul zaharat este cel mai semnificativ.46 Au fost descrise cinci manifestări infecţioase: rinocerebrală, pulmonară, diseminată, cutanată şi gastrointestinală. Infecţia rinocerebrală este cea mai frecventă formă, în special la pacienţii cu diabet. Prezentarea include umflarea şi durerea periorbitală sau paranazală bruscă, secreţii nazale cu sânge şi mucoasa nazală necrotică necrotică. Rezultatele tomografiei computerizate (CT) sunt în cea mai mare parte nespecifice, dar pot include un semn de semilună de aer (bordul de aer între plămânul necrozat şi parenchimul înconjurător), precum şi semnul halo (marginea opacităţilor din sticlă şlefuită în jurul consolidării dense).47 Tratamentul necesită controlul diabetului zaharat, terapie antifungică şi adesea debridare chirurgicală agresivă. Mortalitatea rămâne ridicată, mai ales la pacienţii cu afectare intracraniană.48

Mucormicoza pulmonară imită aspergiloza invazivă şi se găseşte mai ales la pacienţii cu diabet zaharat, afecţiuni hematologice maligne sau transplant de organe sau la pacienţii sub tratament cu glucocorticoizi sau deferoxamină. Spori de mucegai inhalaţi

Figura 95-1 Mucormicoza. Radiografie care arată infarctul pulmonar al lobului inferior drept la un pacient diabetic cu mucormicoză pulmonară.

pătrund pereţii bronhiolelor, invadează arteriolele şi provoacă tromboză şi ischemie (fig. 95-1). Se dezvoltă tuse nespecifică, febră şi durere toracică pleuritică. Hemoptizia se poate dezvolta într-un sfert din cazuri şi poate fi masivă.49 Cel mai frecvent model radiografic toracic este consolidarea; cavitaţia este observată la aproximativ o treime dintre pacienţi50, iar adenopatia şi revărsatul pleural pot fi, de asemenea, prezente, dar sunt mai puţin frecvente. Pacienţii cu diabet par să aibă o predilecţie pentru boala endobronşică; cu toate acestea, cultura sputei pare să aibă un randament foarte scăzut pentru diagnostic. Pentru probele obţinute la bronhoscopie, examenul histopatologic pare a fi mai sensibil decât culturile fungice. Tratamentul necesită terapie antifungică (vezi capitolul 38) şi, dacă este localizată, rezecţie chirurgicală. Stenoza bronşică este o potenţială sechelă.

Diabetul zaharat este un factor de risc independent pentru tuberculoza sensibilă la medicamente51-55 şi multirezistentă38. O revizuire a 13 studii observaţionale a arătat că diabetul zaharat a fost asociat cu un risc crescut de tuberculoză (risc relativ, 3,11; 95% CI 2,27-4,26),53, într-o asociere cu adulţi şi copii diabetici în Brazilia53, susţinute de studiile din Africa de Sud5 şi adulţi în Brazilia53. Pacienţii cu tuberculoză şi diabet au avut tendinţa de a fi mai în vârstă, au avut mai multe şanse de a da frotiuri pozitive pentru bacili acido-rezistenţi şi au avut o mortalitate mai mare decât pacienţii cu tuberculoză fără diabet. pacienţii cu diabet şi tuberculoză par să aibă o rată mai mare de cavitaţie.52,56 Tratamentul tuberculozei latente la pacienţii cu diabet zaharat fie cu un test cutanat pozitiv al derivatului proteic purificat mai mare de 10 mm de indurație57, fie cu un test pozitiv de eliberare a interferonului gamma este recomandat.

Pneumonia bacteriană poate fi sau nu mai frecventă la pacienţii cu diabet. Într-un studiu pe mai mult de 4000 de locuitori în vârstă dintr-un oraş, diabetul zaharat nu a fost un factor de risc independent pentru pneumonia dobândită în comunitate.58 Rezultatele studiului sunt amestecate în ceea ce priveşte dacă diabetul prezintă un rezultat mai slab la persoanele la care se dezvoltă pneumonie. Având în vedere eficacitatea demonstrată a vaccinului pneumococic şi prevalenţa tot mai mare a rezistenţei la penicilină în tulpinile de pneumococ, vaccinarea pneumococică este recomandată practic tuturor persoanelor cu diabet. Diabetul pare a fi un factor de risc pentru pneumonia cu Legionella63 şi este asociat cu mortalitate ridicată la persoanele infectate.64 Disfuncţia faringiană şi gastropareza diabetică la persoanele cu diabet le pot predispune la pneumonia de aspirație.65 Diabetul este un factor de risc pentru infecţiile orale cronice de carie şi parodontită, care, de

asemenea, poate contribui la creşterea riscului de aspiraţie6. pneumonia bacteriană şi mortalitatea asociată la pacienţii cu diabet zaharat în timpul focarelor de gripă sezonieră.67 În concordanţă cu recomandările Comitetului consultativ pentru practicile de imunizare, vaccinarea antigripală este recomandată pacienţilor cu diabet cu vârsta peste 6 luni.68 În ceea ce priveşte practicile preventive la pacienţii cu diabet zaharat cunoscut, aproximativ 60% au obţinut vaccinuri anuale antigripale, în timp ce alte vaccinuri antigripale au îndeplinit obiectivul6 pentru vaccinuri antigripale. patogeni, diabetul preexistent a fost asociat cu o mortalitate mai mare la pacienţii cu sindrom respirator acut sever.70

TULBURĂRI TIROIDEI

Incidenţa guşii multinodulare este în scădere în Statele Unite din cauza utilizării de rutină a sării iodate; cu toate acestea, gușele neglijate sunt încă detectate. Datorită capacităţii tiroidei de a se extinde cu uşurinţă în spaţiul anterior, legat doar de piele, mușchi subţiri şi ţesut conjunctiv, chiar şi gușile mari pot să nu provoace impact traheal. Cu toate acestea, unele guşi pot provoca dispnee, stridor, respiraţie șuierătoare, răguşeală şi tuse prin deviaţia traheală – de obicei dacă există o mărire unilaterală sau inegală a lobului – şi compresia căilor respiratorii.71-73 (Video 95-1). Compresia sau îngustarea concentrică a traheei este mai frecventă dacă guşa se extinde posterior până la trahee (Fig. 95-2). Deşi guşa creşte de obicei lent, ocazional pacienţii prezintă detresă respiratorie acută care necesită intubare urgentă sau intervenţie chirurgicală semiurgentă.

Unele guşi sunt substernale şi/sau intratoracice. Există o variabilitate a definiţiei „guşei intratoracice”; majoritatea experţilor sunt de acord că o anumită porţiune a guşii este permanent retrosternală (sub crestătura sternului), chiar şi atunci când gâtul este retroflexat.74 Gușile voluminoase şi/sau substernale pot provoca ortopnee din cauza limitării fluxului de aer în decubit dorsal. La aceşti pacienţi, buclele flux-volum în poziţie decubit pot demonstra obstrucţia căilor aeriene superioare care nu este evidentă la testarea verticală.73 Scanarea CT şi imagistica prin rezonanţă magnetică sunt, în general, cele mai utile studii imagistice de diagnostic şi pot estima gradul de compresie traheală.75

De remarcat, scanarea CT cu substanţe de contrast iodate ar trebui în general evitată, deoarece împiedică imagistica nucleară tiroidiană timp de câteva săptămâni şi poate declanşa hipertiroidismul. Rezecţia chirurgicală a guşilor substernale este recomandată şi de obicei ameliorează simptomele compresive.71,76 Traheomalacia postoperatorie pare a fi rară.71

Figura 95-3 Cancer tiroidian metastatic. Tomografia computerizată a unui pacient care prezintă cancer tiroidian metastatic cu micrometastaze. (Cu amabilitatea Michael B. Gotway, MD.)

Iodul-131 este o terapie alternativă pentru unii pacienţi cu guşă mare, inclusiv cei cu extensie intratoracică, care nu sunt candidaţi la intervenţii chirurgicale din cauza unor boli comorbide.77,78 Pentru pacienţii cu compresie traheală iniţială, există adesea o oarecare mărire temporară a guşii din edem şi compromis suplimentar al căilor respiratorii în săptămâna următoare tratamentului cu 131I. Chiar şi aşa, cu profilaxia cu glucocorticoizi, majoritatea pacienţilor se descurcă bine şi au o contracţie ulterioară a guşii.79 Alternativ, inserarea bronhoscopică a stenturilor traheale poate ameliora obstrucţia mare a căilor respiratorii din boala tiroidiană compresivă benignă sau malignă nonoperabilă. tiroidectomie.81,82

Carcinomul tiroidian reprezintă 1% din toate afecţiunile maligne noi; cel mai frecvent este carcinomul papilar tiroidian. Dintre aceştia, 10% până la 15% vor dezvolta metastaze, marea majoritate fiind în cavitatea toracică. Se poate observa un model miliar de metastaze, precum şi noduli mai mari şi chiar opacităţi pulmonare localizate83 (Fig. 95-3 şi Video 95-2). În funcţie de sarcina pulmonară a cancerului, poate fi prezentă dispneea. Cancerul tiroidian poate invada direct traheea. La pacienţii care de altfel sunt buni candidaţi chirurgicali, rezecţia cu reconstrucţie traheală a avut succes.84

Fumatul este un factor de risc pentru hipertiroidism, inclusiv boala Graves, guşa nodulară toxică şi hipotiroidismul autoimun (tiroidita Hashimoto), în special la femei.85-87 Fumatul creşte riscul de oftalmopatie Graves dincolo de riscul asociat numai cu hipertiroidismul.

HIPERTIROIDISM

Mulţi pacienţi cu hipertiroidism se plâng atât de dispnee de repaus, cât şi de dispnee de efort. Insuficienţa cardiacă congestivă explică probabil unele dintre aceste plângeri88 şi este caracteristica de prezentare la 6% dintre pacienţii cu hipertiroidism nou diagnosticat.89 Unii pacienţi hipertiroidieni au capacitatea vitală scăzută,90 scăderea forţei muşchilor respiratori89-93 şi ventilaţie minută de repaus crescută (poate datorită creşterii impulsului ventilator central) care devine excesivă odată cu exerciţiul fizic, deşi pacienţii au puterea respiratorie persistentă, deşi unii pacienţi au capacitatea vitală de tratament92. dispnee.91

Pacienţii cu astm bronşic şi tireotoxicoză coincidente pot avea o înrăutăţire a controlului astmului dacă agenţii Ş-blocante sunt utilizaţi pentru a controla manifestările hipertiroidismului. Poate exista o asociere între boala atopică, astm şi boala Graves.94 Aproximativ 30% dintre pacienţii cu boală Graves hipertiroidă au o creştere a nivelurilor serice de imunoglobuline E (IgE), iar cei cu IgE serice crescute au mai multe şanse să aibă antecedente personale sau familiale de atopie.95

Mai multe rapoarte au sugerat o legătură între hipertiroidism, în special boala Graves, şi hipertensiunea pulmonară în care presiunile arterelor pulmonare se pot îmbunătăţi şi chiar se pot normaliza cu tratamentul hipertiroidismului.96-98 Explicaţia pentru această asociere nu este clară, dar se poate datora unei stări autoimune generalizate, o influenţă directă a hormonului tiroidian asupra metabolismului vasculaturii pulmonare, modificări ale

vascularizaţiei pulmonare. vasodilatatoare/vasoconstrictoare, scăderea producţiei şi a funcţiei de surfactant sau stimularea cardiovasculară în exces de către sistemul simpatoadrenal. Tratamentul hipertiroidismului este important pentru a uşura povara suplimentară a stresului cardiovascular asupra sistemului vascular pulmonar.97 Rareori, mamele cu hipertiroidism din boala Graves naşte copii cu hipertiroidism prin trecerea placentară a anticorpilor materni stimulatori ai receptorilor tirotropinei. Pe lângă o varietate de probleme metabolice şi de dezvoltare a sugarului, boala Graves neonatală a fost asociată cu hipertensiune pulmonară persistentă la nou-născuţi.99 Interesant, poate exista şi o prevalenţă crescută a hipotiroidismului la pacienţii cu hipertensiune pulmonară primară.100

Mai mult, au fost documentate mai multe raportări privind prezenţa crescută a anticorpilor citoplasmatici antinucleari şi chiar granulomatoză cu poliangeită (granulomatoză Wegener) la pacienţii cu boală Graves trataţi cu propiltiouracil.101 Au fost raportate, de asemenea, pneumonie interstiţială nespecifică indusă de propiltiouracil102 şi hemoragie alveolară103.

HIPOTIROIDISM

Hipotiroidismul a fost asociat cu dispnee la efort, hipoventilaţie alveolară, insuficienţă respiratorie, apnee obstructivă şi centrală în somn şi efuziuni pleurale. Volumul pulmonar este, în general, normal sau uşor scăzut la populaţiile mixte de pacienţi cu hipotiroidă obezi şi neobezi.104,105 Volumul pulmonar de obicei, deşi nu uniform, se îmbunătăţeşte cu înlocuirea tiroidei şi/sau cu pierderea în greutate. O capacitate redusă de difuzie a monoxidului de carbon poate fi observată la unii pacienţi hipotiroidieni, neobezi, cu volume pulmonare normale şi gaze sanguine arteriale care se îmbunătăţesc până la aproape normal după terapia de substituţie.105 Hipotiroidismul este asociat cu slăbiciunea generală a muşchilor respiratori măsurată prin presiuni inspiratorii şi expiratorii maxime, iar gradul de afectare este legat liniar de gradul hipotiroidian diafragmatic. slăbiciunea la pacienţii hipotiroidieni obezi şi neobezi poate varia de la afectarea uşoară, care limitează toleranţa la efort, până la disfuncţie severă, cu dispnee marcată de repaus şi hipercarbie cronică.104 Terapia de substituţie tiroidiană poate îmbunătăţi puterea muşchilor respiratori. Unii pacienţi hipotiroidieni neobezi şi obezi au un răspuns ventilator marcat tocit la hipoxie şi hipercapnie,105,107 care se ameliorează adesea în câteva săptămâni de la iniţierea substituţiei hormonale tiroidiene. Această îmbunătăţire nu este asociată cu modificări ale funcţiei spirometrice sau ale ventilaţiei voluntare maxime, sugerând astfel o cauză centrală a răspunsului ventilator anormal. Hipotiroidismul poate determina insuficienta respiratorie care poate necesita ventilatie mecanica prelungita.107

Deşi până la 25% dintre pacienţii cu hipotiroidism au dovezi radiografice ale unui revărsat pleural, majoritatea pacienţilor au, de asemenea, insuficienţă cardiacă congestivă subiacentă (Tabelul 95-2).108 Un mic procent dintre pacienţii cu hipotiroidism nu prezintă un alt proces de boală care să explice revărsatul. La acesti pacienti, efuziunile legate de hipotiroidian tind sa fie mici, mai putin de o treime din spatiul pleural; unilateral sau bilateral; seros sau serosanguin; şi transudatele sau exsudatele, deşi în general

neinflamatorii.108 Efuziunile legate de hipotiroidă se rezolvă de obicei odată cu tratamentul hipotiroidismului.108

Tabelul 95-2 Etiologiile efuziunilor pleurale în hipotiroidă

Pacienţi (n = 28)

Etiologie Nr.

Revărsate pleurale non-hipotiroidiene 22

Pneumonie 7

Insuficienţă cardiacă congestivă 7

Malignitate 4

Atelectazia 2

Pancreatita 1

Ciroza cu ascita 1

Revărsat pleural hipotiroidian 5

Revărsat asociat hipotiroidian din cauza pericardiei 1

implicare

Modificat de la Gottehrer A, Roa J, Stanford GG, et al: Hypothyroidism and pleural efusions. Chest 98:1130-1132, 1990.

Hipotiroidismul poate predispune pacienţii la apnee în somn,109,110 posibil din îngustarea căilor aeriene superioare din cauza mucopolizaharidelor şi a depunerilor de proteine în limbă şi orofaringe,111 din anomalii în controlul ventilaţiei şi/sau din creşterea în greutate. Hipotiroidismul poate contribui la afectarea neurocognitivă întâlnită la pacienţii cu apnee în somn.112 Într-o serie de cazuri, doar 3,1% dintre pacienţii cu apnee obstructivă în somn s-au dovedit a avea hipotiroidism110; dimpotrivă, 25% dintre pacienţii cu hipotiroidă nou diagnosticaţi s-au dovedit a avea apnee obstructivă în somn. Vârsta şi greutatea corporală au fost cei mai buni predictori ai apneei obstructive în somn asociate.110 Pacienţii cu hipotiroidie cu apnee obstructivă în somn au răspunsuri ventilatorii tocite atât la hipoxie, cât şi la hipercapnie. Unele studii au arătat o îmbunătăţire a indicelui de tulburări respiratorii în somn şi a răspunsului ventilator treaz la hipoxie şi hipercapnie cu substituţie tiroidiană110,113; în alte studii, totuşi, cercetătorii au descoperit o îmbunătăţire mai mică decât completă sau nicio îmbunătăţire a apneei de somn cu înlocuirea tiroidei.114,115 Apneea centrală de somn poate fi detectată şi la pacienţii cu hipotiroidie, iar răspunsul ventilator tocit la hipoxie se poate îmbunătăţi cu înlocuirea tiroidiană.114.

Hormonii tiroidieni joacă un rol important în creşterea şi dezvoltarea plămânului şi în maturarea sistemului surfactant al plămânului.116,117 Hipotiroxinemia tranzitorie este frecventă la copiii prematuri, la fel ca şi sindromul de detresă respiratorie. Cu toate acestea, administrarea hormonului de eliberare a tirotropinei materne prenatale, care creşte nivelurile de hormoni tiroidieni fetali, nu a scăzut frecvenţa sau severitatea sindromului de detresă respiratorie la copiii prematuri într-un studiu multicentric amplu.118 Tratamentul prematurilor cu tiroxină nu a scăzut, de asemenea, incidenţa terapiei respiratorii, rezultatul dezvoltării sindromului de suprafaţă sau a suferinţei respiratorii generale. la 24 de luni.119

„Sindromul creier-tiroidă-plămân”120-122 este o formă rară de insuficienţă respiratorie progresivă neonatală, caracterizată prin coree sau disgeneză cerebrală, hipotiroidism congenital şi boli respiratorii. Este legat de defecte ale genei NKX2-1 care codifică factorul de transcripţie tiroidian-1, care pare a fi critică pentru dezvoltarea şi funcţionarea sistemului nervos central, a tiroidei şi a plămânilor. În plămân, sindromul de deficienţă a factorului de transcripţie tiroidian 1 duce la o perturbare a producţiei de proteină A surfactantului, ducând la

spectrul bolii de la insuficienţă respiratorie uşoară la progresivă şi fatală.

BOLI PARATIROIDE

Hiperparatiroidismul, de obicei hiperparatiroidismul secundar la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal, poate provoca calcificare metastatică difuză în plămâni. Calcificarea metastatică este depunerea sărurilor de calciu în ţesutul anterior normal; în schimb, calcificarea distrofică este calcificarea ţesutului bolnav sau anormal, ca în procesele granulomatoase. În ciuda restricţiei alimentare de fosfat, a administrării de lianţi de fosfat şi a hemodializei, pacienţii cu insuficienţă renală sunt expuşi riscului de calcificare metastatică, mai ales atunci când produsul concentraţiei de calciu-fosfor creşte peste 70 mg2/dL2. Sărurile de calciu tind să precipite în condiţii alcaline. Într-adevăr, calcificarea metastatică are o predilecţie pentru porţiunile apicale ale plămânilor (Fig. 95-4), stomac şi rinichi - toate ţesuturile cu alcalinitate relativă, fie din cauza eliminării dioxidului de carbon, fie a excreţiei ionilor de hidrogen. Datorită raportului ventilaţie-perfuzie mai mare şi concentraţiei mai mici de dioxid de carbon la vârful plămânului, se estimează că pH-ul la vârf este de 7,5 comparativ cu un pH de 7,3 la bază.123,124 Alte locuri comune de depunere includ ţesuturile moi şi pielea. Nodulii calcifici metastatici pulmonari se pot depune predominant în septurile alveolare şi sunt asociaţi cu diferite grade de fibroză şi îngroşare a septului. Acest fenomen pare a fi comun; de la 60% la 80% dintre pacienţii dializaţi aflaţi în terapie de lungă durată au autopsie sau dovezi scintigrafice de calcifiere metastatică pulmonară.125

Majoritatea pacienţilor cu boală renală în stadiu terminal şi calcifiere pulmonară metastatică sunt asimptomatici şi au radiografii toracice şi funcţie pulmonară normale. Cu toate acestea, pacienţii cu depunere puternică de noduli calcifici se pot plânge de dispnee şi tuse neproductivă şi rareori pot evolua spre insuficienţă respiratorie.126 Radiografic, pacienţii cu calcificare mai extinsă au de obicei numeroşi noduli de aproximativ 3 până la 10

mm, care sunt mai bine vizualizaţi pe tomografii decât pe radiografiile toracice simple (Fig. 975-5).

Figura 95-5 Calcificare metastatică în plămâni secundară insuficienţei renale cronice. Un bărbat de 59 de ani cu boală renală în stadiu terminal timp de 5 ani s-a plâns de dificultăţi cronice progresive de respiraţie. Nivelul de calciu seric a fost de 9,9 mg/dL (interval normal, 8,5 până la 10,5 mg/dL), iar nivelul hormonului paratiroidian a fost de 271 pg/mL (normal pentru laborator, 11 până la 54 pg/mL). Tomografia computerizată de înaltă rezoluţie a evidenţiat numeroase densităţi nodulare de sticlă şlefuită într-un model peribronşic, cel mai proeminent în lobii superiori. (Cu amabilitatea Marcia McCowin, MD.)

În plus faţă de densităţile nodulare, pot fi observate consolidari neregulate şi atenuări de sticlă şlefuită. Natura calcificată a nodulilor poate să nu fie evidentă pe imaginile radiografice simple sau chiar CT, poate din cauza dimensiunii mici a depozitelor de calciu. Cu toate acestea, scanarea osoasă cu radionuclizi relevă de obicei o captare intensă în plămâni şi alte organe afectate (Fig. 95-6).125 Testele funcţiei pulmonare la pacienţii cu calcifiere metastatică extinsă pot evidenţia restricţie ventilatorie cu hipoxemie şi capacitate scăzută de difuzare a monoxidului de carbon.123 Paratiroidectomia sau tratamentul cu analogi ai vitaminei D pot scădea dublarea anomaliilor şi a depoziţiei osoase ale calciului şi a organelor. se presupune că îmbunătăţesc funcţia pulmonară.

Hiperparatiroidismul este, de asemenea, asociat cu calcificarea pereţilor arteriali şi bronşici pulmonari. De remarcat, aproximativ o treime dintre pacienţii cu boală renală în stadiu terminal care fac hemodializă pe termen lung prin acces arteriovenos au hipertensiune pulmonară,128,129, dar hipertensiunea pulmonară nu pare să se coreleze cu prezenţa sau severitatea calcificării arterei pulmonare sau a nivelurilor hormonului paratiroidian.128430.

Figura 95-6 Calcificare metastatică în plămâni cauzată de insuficienţă renală cronică. Acesta este acelaşi pacient ca în Figura 95-5. Imagistica osoasă a întregului corp cu tehneţiu-99m-difosfonat a evidenţiat aviditate difuză a ţesuturilor moi în ambii plămâni.

Rareori, chisturile paratiroidiene mediastinale mărite pot provoca compresie traheală cu impact stridor sau corzi vocale şi răguşeală sau ambele. Excizia chirurgicală este tratamentul de elecţie.131

Hiperparatiroidismul este frecvent asociat cu slăbiciune musculară şi oboseală. Funcţia muşchilor respiratori poate fi de asemenea afectată, iar îmbunătăţirea post-paratiroidectomie a capacităţii vitale forţate şi a volumului expirator forţat în valori de 1 secundă se corelează cu valorile preoperatorii ale calciului seric şi ale hormonului paratiroidian preoperator.132

Deficitul de vitamina D şi bolile metabolice ale oaselor dintr-o varietate de cauze pot afecta rezistenţa muşchilor scheletici şi integritatea oaselor şi, la rândul lor, pot afecta funcţia pulmonară. Fără legătură cu efectele asupra scheletului, deficienţa de vitamina D a fost asociată cu o severitate crescută a astmului bronşic133 şi un risc crescut de exacerbare a astmului la copii. exacerbări,139 şi suplimentarea cu doze mari de vitamina D nu reduce viitoarele exacerbări ale BPOC.140 Hipofosfatazia din mutaţii ale genei pentru izoenzima nespecifică tisulară a fosfatazei alcaline poate duce la rahitism sau osteomalacie. La bebeluşii grav afectaţi se poate dezvolta insuficienţă respiratorie fatală din cauza deformării progresive a pieptului. Terapia de substituţie enzimatică este asociată cu rezultate îmbunătăţite pe radiografiile scheletice şi cu îmbunătăţirea funcţiei pulmonare şi fizice la copiii afectaţi.141

BOLI ADRENALE

Sindromul Cushing endogen (adică, nu de la administrarea de glucocorticoizi) poate fi cauzat de boala Cushing hipofizară, neoplazia suprarenală sau producţia de hormon adrenocorticotrop ectopic din cancerul pulmonar cu celule mici sau din carcinoizii proveniţi dintr-o varietate de organe, în special plămânul, inclusiv variaţia tumorilor carcinoide pulmonare cu niveluri mult mai mari de corcinoizi. producţia ectopică de hormon adrenocorticotrop şi neoplazia suprarenală decât cu boala Cushing hipofizară şi prezintă un risc mai mare de infecţie. Hipercortizolismul predispune în mod deosebit pacienţii la infecţii fungice mucocutanate şi infecţii pulmonare oportuniste. Cele mai frecvente infecţii pulmonare sunt cauzate de Cryptococcus, Aspergillus, Nocardia, Pneumocystis şi Mycobacterium tuberculosis.145-148 Pneumonia cu Pneumocystis jirovecii tinde să se dezvolte la pacienţii cu niveluri deosebit de ridicate de cortizol matinal.103 Corectarea hipercortisolismului este un important adjuvant al terapiei antirobice. Sindromul Cushing este, de asemenea, asociat cu o stare de hipercoagulabilitate şi o creştere a evenimentelor tromboembolice semnificative clinic.149,150 Chiar şi la pacienţii fără hipercortizolism iniţial, nivelurile de cortizol cresc în stres şi nivelurile extrem de ridicate de cortizol la prezentare par a fi predictori independenţi ai rezultatelor mai proaste în pneumonia dobândită în comunitate.151,152.

Insuficienţa suprarenală se poate datora fie insuficienţei suprarenale primare (boala Addison), fie insuficienţei suprarenale secundare. Insuficienţa suprarenală secundară este cel mai frecvent iatrogenă ca urmare a întreruperii terapiei cu glucocorticoizi exogeni sau rezultă direct din boala axului hipotalamo-hipofizar. În ţările industrializate, 70% până la 80% din cazurile de boală Addison sunt de origine autoimună; dimpotrivă, în ţările sărace resurse, tuberculoza rămâne cea mai frecventă cauză.153,154 Scanarea CT este uneori utilă

în determinarea cauzei bolii Addison, deoarece tuberculoza şi histoplasmoza pot provoca calcificarea suprarenală. susceptibil la displazie bronhopulmonară.156

ACROMEGALIE

Acromegalia este o tulburare a secreţiei excesive de hormon de creştere la adulţi, cel mai frecvent de la un adenom hipofizar benign. Rareori, carcinoid bronşic sau cancerul pulmonar cu celule mici poate produce un exces de factor de eliberare a hormonului de creştere, care stimulează secreţia în exces a hormonului de creştere. Din punct de vedere clinic, acromegalia se caracterizează prin creşterea excesivă a oaselor, hipertrofia ţesuturilor moi şi îngroşarea trăsăturilor faciale. Aceste modificări par să se datoreze nivelurilor ridicate de hormon de creştere şi factor de creştere asemănător insulinei I (IGF-I), care este secretat ca răspuns la hormonul de creştere; efectul net este o creştere a creşterii somatice şi a tulburărilor metabolice. Mortalitatea în acromegalie este crescută în primul rând din cauza bolilor cardiovasculare,157 deşi controlul acromegaliei poate duce la o scădere semnificativă a factorilor de risc pentru bolile coronariene, în special la pacienţii ale căror niveluri de IGF-I sunt normalizate.158

Pacienţii cu acromegalie pot dezvolta macroglosie, polipi nazali, îngustarea căilor respiratorii orofaringiene şi restricţie şi edem ale corzilor vocale. În plus, guşa coincidenţă nu este neobişnuită şi poate contribui la îngustarea căilor aeriene superioare.157,159 Manifestările respiratorii ale acromegaliei includ apneea în somn, obstrucţia căilor respiratorii extratoracice, disfuncţia corzilor vocale şi intubarea dificilă. Apneea obstructivă în somn se poate datora unei căi aeriene superioare îngustate din cauza măririi osului, hipertrofiei ţesuturilor din orofaringe, colapsului inspirator al hipofaringelui şi macroglosie. Circumferinţa gâtului şi a degetelor, dar nu IMC, sunt predictive pentru dezvoltarea apneei în somn în acromegalie.162 Apneea obstructivă în somn se poate îmbunătăţi cu tratamentul acromegaliei cu ablaţie hipofizară163 sau analogi ai somatostatinei, dar este foarte variabilă.160,161,164,165. Apneea centrală de somn este, de asemenea, frecventă. Pacienţii cu apnee centrală în somn şi acromegalie au niveluri mai mari de hormon de creştere şi IGF-I şi răspunsuri ventilatorii mai mari la dioxid de carbon decât pacienţii cu acromegalie cu apnee obstructivă în somn.166 Apneea centrală de somn la aceşti pacienţi se poate datora, prin urmare, controlului ventilator modificat.

Capacitatea pulmonară totală şi capacitatea vitală sunt de obicei crescute la pacienţii cu acromegalie în comparaţie cu martorii167-172 şi par să se coreleze atât cu durata acromegaliei, cât şi cu nivelul IGF-I.169,173 Cauzele posibile pentru creşterea volumelor pulmonare la aceşti pacienţi includ hipertrofia sau mărirea numărului de alveole individuale, sau creşterea alveolelor,171,171. Capacitatea de difuziune a monoxidului de carbon poate fi în limite normale167,170 sau crescută.168 Modificările în morfologia vertebrelor şi coastelor contribuie la toracele în butoi la pacienţii cu acromegalie. În plus, în cazul acromegaliei, există o scădere a forţei musculare respiratorii care poate contribui la creşterea dispneei şi oboselii în timpul efortului172.

Dovada unei obstrucţii variabile a căilor respiratorii extratoracice pe ansele flux-volum este observată la 30% până la 50% dintre pacienţii cu acromegalie.169 După cum s-a menţionat, intubaţia poate fi mai dificilă la pacienţii cu acromegalie din cauza fixării corzilor vocale, edemului corzilor vocale, prolapsului unei limbi mărite şi a ţesuturilor moi cu îngroşare preoperatorie a pacienţilor17. Analogii somatostatinei pot reduce umflarea ţesuturilor moi şi pot permite o intubare mai uşoară.165

Puncte cheie

Diabetul zaharat, de departe cea mai frecventă tulburare endocrină, este asociat cu apneea în somn şi predispune la anumite infecţii respiratorii bacteriene, fungice şi micobacteriene. Fumatul este un factor de risc pentru diabetul de tip 2. Pacienţii cu diabet ar trebui să primească vaccinări antipneumococice şi gripale şi, din cauza riscului crescut de progresie la tuberculoză activă, ar trebui să primească tratament pentru infecţia tuberculoasă latentă dacă au un test cutanat la tuberculină mai mare de 10 mm sau un test pozitiv de eliberare a interferongamma.

Mărirea tiroidei poate determina compresia căilor aeriene superioare. Pacienţii cu hipertiroidism pot avea dispnee agravată de scăderea capacităţii vitale şi a forţei muşchilor respiratori. Mai frecvent, pacienţii cu hipotiroidism suferă de dispnee, hipoventilaţie alveolară, revărsat pleural şi, uneori, insuficienţă respiratorie.

Hiperparatiroidismul secundar din insuficienţa renală în stadiu terminal determină adesea calcificarea pulmonară metastatică difuză, care este frecvent asimptomatică.

Sindromul Cushing endogen predispune la o varietate de infecţii oportuniste, în timp ce acromegalia din excesul de hormon de creştere este asociată cu o prevalenţă ridicată a apneei în somn şi poate duce la tulburări structurale ale căilor respiratorii superioare.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Black MH, Anderson A, Bell RA şi colab.: Pediatrie. Prevalenţa astmului şi asocierea acestuia cu controlul glicemic în rândul tinerilor cu diabet zaharat. Pediatrie 128:e839-e847, 2011.

Clair C, Rigotti NA, Porneala B, et al: Asocierea renunţării la fumat şi a modificării greutăţii cu boli cardiovasculare în rândul adulţilor cu şi fără diabet. J Am Med Assoc 309:1014-1021, 2013.

Lange NE, Sparrow D, Vokonas P şi colab.: Deficienţa de vitamina D, fumatul şi funcţia pulmonară în Studiul Normative Aging. Am J Respir Crit Care Med 186:616-621, 2012.

Lehouck A, Mathieu C, Carremans C şi colab.: Doze mari de vitamina D pentru a reduce exacerbările în boala pulmonară obstructivă cronică: un studiu randomizat. Ann Intern Med 156:105-114, 2012.

Paul G, Brehm JM, Alcorn JF, et al: Vitamina D şi astm. Am J Respir Crit Care Med 185:124-132, 2012.

Suissa S, Kezouh A, Ernst P: Corticosteroizi inhalatori şi riscurile de debut şi progresie a diabetului. Am J Med 123:1001-1006, 2010.

van den Borst B, Gosker HR, Zeegers MP, et al: Funcţia pulmonară în diabet: o metaanaliza. Cufă 138:393-406, 2010.

Van Zaane B, Nur E, Squizzato A, et al: Stare hipercoagulabilă în sindromul Cushing: o revizuire sistematică. J Clin Endocrinol Metab 94:2743-2 750,

2009.

Referinţe

Asociaţia Americană de Diabet: Statistici despre diabet. National Diabetes Statistics Report, 10 iunie 2014. Disponibil la: <www .diabetes.org/diabetes-basics/statistics>.

Cho NH, Chan JC, Jang HC şi colab.: Fumatul de ţigară este un factor de risc independent pentru diabetul de tip 2: un studiu prospectiv de patru ani, bazat pe comunitate. Clin Endocrinol (Oxf) 71:679-685, 2009.

Carole W, Bodenmann P, Ghali WA, et al: Fumatul activ şi riscul de diabet de tip 2: o revizuire sistematică şi meta-analiză. J Am Med Assoc 298:2654-2664, 2007.

Reis JP, Loria CM, Sorlie PD şi colab.: Factorii stilului de viaţă şi riscul de diabet cu debut nou: un studiu de cohortă bazat pe populaţie. Ann Intern Med 155:292-299, 2011.

Yoshikawa H, Hellstrom-Lindahl E, Grill V: Dovezi pentru receptorii nicotinici funcţionali pe celulele beta pancreatice. Metabolism 54:247254, 2005.

Somm E, Schwitzgebel VM, Vauthay DM şi colab.: Expunerea prenatală la nicotină modifică dezvoltarea timpurie a insulelor pancreatice şi a ţesutului adipos cu consecinţe asupra controlului greutăţii corporale şi a metabolismului glucozei mai târziu în viaţă. Endocrinology 149:6289-6299, 2008.

Patterson CC, Dahlquist GG, Gyurus E, et al; Grupul de studiu EURODIAB: Tendinţele incidenţei diabetului zaharat de tip 1 la copil în Europa în perioada 1989-2003 şi cazuri noi prezise 2005-20: un studiu prospectiv de înregistrare multicentric. Lancet 373:2027-2033, 2009.

Vehik K, Hamman RF, Lezotte D şi colab.: Creşterea incidenţei diabetului de tip 1 la tinerii din Colorado de la 0 la 17 ani. Îngrijirea diabetului 30:503,

2007.

Saleh NM, Raj SM, Smyth DJ şi colab: Analize de asociere genetică a bolii atopice şi a genelor de citokine proinflamatorii cu diabet de tip 1. Diabetes Metab Res Rev 27:838-843, 2011.

Black MH, Anderson A, Bell RA şi colab.: Pediatrie. Prevalenţa astmului şi asocierea acestuia cu controlul glicemic în rândul tinerilor cu diabet zaharat. Pediatrie 128:e839-e847, 2011.

Walter RE, Beiser A, Givelber RJ, et al: Asocierea dintre starea glicemică şi funcţia pulmonară: studiul Framingham Heart. Am J Respir Crit Care Med 167:911-916, 2003.

Almagro P, Cabrera FJ, Diez J, et al: Grupul de lucru pentru BPOC, Societatea Spaniolă de Medicină Internă: comorbidităţi şi prognostic pe termen scurt la pacienţii internaţi pentru exacerbarea acută a BPOC: studiul EPOC en Servicios de medicina interna (ESMI) Chest 142:1126-1133, 2012.

Suissa S, Kezouh A, Ernst P: Corticosteroizi inhalatori şi riscurile de debut şi progresie a diabetului. Am J Med 123:1001-1006, 2010.

Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease, actualizat în 2013. Disponibil la: <www.goldcopd.com>.

van den Borst B, Gosker HR, Zeegers MP, et al: Funcţia pulmonară în diabet: o metaanaliza. Cufăr 138(2):393-406, 2010.

Hsia CCW, Raskin P: Implicarea plămânilor în diabet: contează? Diabetes Care 31:828-829, 2008.

Sandler M: Este plămânul un „organ ţintă" în diabetul zaharat? Arch Intern Med 150:1385-1388, 1990.

Merlo CA, Boyle MP, Diener-West M, et al: Incidenţa şi factorii de risc pentru Pseudomonas aeruginosa rezistent la antibiotice multiple în fibroza chistică. Cufăr 132:562-568, 2007.

Parkins MD, Rendall JC, Elborn JS: Incidenţa şi factorii de risc pentru eşecul tratamentului exacerbării pulmonare la pacienţii cu fibroză chistică infectaţi cronic cu Pseudomonas aeruginosa. Cufă 41:485-493, 2012.

Kerem E, Viviani L, Zolin A, et al; în numele Grupului de conducere al Registrului Pacienţilor ECFS: Factori asociaţi cu scăderea VEMS în fibroza chistică: analiza datelor din Registrul Pacienţilor ECFS. Eur Respir J 43:125-133, 2014.

VandenBranden SL, McMullen A, Schechter MS, et al: şi pentru anchetatorii şi coordonatorii studiului epidemiologic al fibrozei chistice: declinul funcţiei pulmonare de la adolescenţă până la vârsta adultă tânără în fibroza chistică. Pediatr Pulmonol 47:135-143, 2012.

Chaudhry SI, McAvay G, Chen S şi colab.: Factori de risc pentru internarea în spital în rândul persoanelor în vârstă cu insuficienţă cardiacă nou diagnosticată: constatări din Studiul de sănătate cardiovasculară. J Am Coll Cardiol 61:635-642, 2013.

Jermendy G, Khoor S, Koltai MZ, et al: Left ventricular diastolic dysfunction in type 1 (insulino dependent) diabetic patients during exercise. Cardiology 77:9-16, 1990.

Guazzi M, Brambilla R, Pontone G şi colab: Efectul diabetului zaharat non-insulindependent asupra funcţiei pulmonare şi toleranţei la efort în insuficienţa cardiacă congestivă cronică. Am J Cardiol 89:191197, 2002.

Willi C, Bodenmann P, Ghali WA şi colab: Fumatul activ şi riscul de diabet de tip 2: o revizuire sistematică şi meta-analiză. J Am Med Assoc 298:2654-2664, 2007.

Wise RA, Enright PL, Connett JE şi colab.: pentru Grupul de Cercetare pentru Studiul Sănătăţii Plămânilor: Efectul creşterii în greutate asupra funcţiei pulmonare după renunţarea la fumat în Studiul Sănătăţii pulmonare. Am J Respir Crit Care Med 157:866-872, 1998.

Aubin HJ, Farley A, Lycett D şi colab.: Creşterea în greutate la fumători după renunţarea la ţigări: meta-analiză. Br Med J 345:e4439, 2012.

Yeh HC, Duncan BB, Schmidt MI şi colab.: Fumatul, renunţarea la fumat şi riscul de diabet zaharat de tip 2: un studiu de cohortă. Ann Intern Med 152:10-17, 2010.

Clair C, Rigotti NA, Porneala B, et al: Asocierea renunţării la fumat şi a modificării greutăţii cu boli cardiovasculare în rândul adulţilor cu şi fără diabet. J Am Med Assoc 309:1014-1021, 2013.

Russel J, Follansbee S, Matthay MA: Sindromul de detresă respiratorie a adultului care complică cetoacidoza diabetică. West J Med 135:148-150, 1981.

Koh GC, Vlaar AP, Hofstra JJ, et al: La pacientul grav bolnav, diabetul prezice mortalitatea independent de terapia cu statine, dar nu este asociat cu leziuni pulmonare acute: un studiu de cohortă. Crit Care Med 40:43-2012, 1835.

Honiden S, Gong MN: Diabet, insulina şi dezvoltarea leziunilor pulmonare acute. Crit Care Med 3 7:2455-2464, 2009.

Enomoto T, Usuki J, Azuma A şi colab.: Diabetul zaharat poate creşte riscul de fibroză pulmonară idiopatică. Cufă 123:2007-2011, 2003.

Gribbin J, Hubbard R, Smith C: Rolul diabetului zaharat şi al refluxului gastro-esofagian în etiologia fibrozei pulmonare idiopatice. Respir Med 103:92 7-931, 2009.

Grupul de cercetare cooperativă de studiu HAPO: Hiperglicemie şi rezultate adverse ale sarcinii. N Engl J Med 358:1991-2002,

2008.

Jensen DM, Damm P, Moelsted-Pedersen L, et al: Outcomes in type 1 diabetic pregnancies. Diabetes Care 27:2819-2823, 2004.

Tanasijevic MJ, Winkelman JW, Wybenga DR şi colab: Predicţia maturităţii pulmonare fetale la sugarii mamelor diabetice folosind testele FLM S/A şi fosfatidilcolină desaturată. Am J Clin Pathol 105:1722, 1996.

Bental Y, Reichman B, Shiff Y, et al; Colaborare cu Israel Neonatal Network: Impactul diabetului zaharat matern asupra mortalităţii şi morbidităţii prematurilor (24-33 de săptămâni de gestaţie). Pediatrie 128:e848-e855, 2011.

West SD, Nicoll DJ, Stradling JR: Prevalenţa apneei obstructive de somn la bărbaţii cu diabet zaharat de tip 2. Thorax 61:945-950, 2006.

Einhorn D, Stewart DA, Erman MK şi colab: Prevalenţa apneei în somn la o populaţie de adulţi cu diabet zaharat de tip 2. Endocr Pract 13:355-362, 2007.

Aronsohn RS, Whitmore H, Van Cauter E şi colab.: Impactul apneei obstructive de somn netratate asupra controlului glicemiei în diabetul de tip 2. Am J Respir Crit Care Med 181:507-513, 2010.

Ip MSM, Ng MMT, Lam WK şi colab: Apneea obstructivă în somn este asociată independent cu rezistenţa la insulină. Am J Respir Crit Care Med 165:670-676, 2002.

Polotsky VY, Patil SP, Savransky V şi colab: Apnee obstructivă în somn, rezistenţă la insulină şi steatohepatită în obezitatea severă. Am J Respir Crit Care Med 179:228-234, 2009.

Tahrani AA, Ali A, Raymond NT şi colab: Apnee obstructivă în somn şi neuropatie diabetică: o asociere nouă la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2. Am J Respir Crit Care Med 186:434-441, 2012.

Myhill PC, Davis WA, Peters KE şi colab: Efectul terapiei cu presiune pozitivă continuă asupra căilor respiratorii asupra factorilor de risc cardiovascular la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi apnee obstructivă în somn. J Clin Endocrinol Metab 97:4212-4218, 2012.

Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL şi colab.: Epidemiologia şi rezultatul zigomicozei: o revizuire a 929 de cazuri raportate. Clin Infect Dis 41:634, 2005.

Chung JH, Godwin D, Chien JW şi colab.: Cazul 160: mucormicoză pulmonară. Radiologie 256:667-670, 2010.

Ketenci I, Unlu Y, Kaya H, et al: Rhinocerebral mucormycosis: experience in 14 patients. JLaryngol Otol 125:e3, 2011.

Kim KH, Choi YW, Jeon SC şi colab: Mucormicoza căilor respiratorii centrale: constatări CT la trei pacienţi. J Thorac Imaging 14:210-214, 1999.

Stang MT, Armstrong MJ, Ogilvie JB şi colab: Dispneea poziţională şi compresia traheală ca indicaţii pentru rezecţia guşii. Arch Surg 147:621-626, 2012.

Shen WT, Kebebew E, Duh QY şi colab.: Predictori ai complicaţiilor căilor respiratorii după tiroidectomie pentru guşă substernală. Arch Surg 139:656659, 2004.

Huysmans D, Hermus A, Corstens F, et al: Guşi mari, compresive, tratate cu iod radioactiv. Ann Intern Med 121:757-762, 1994.

Hegedus L, Bonnema SJ: Abordarea managementului pacientului cu guşă intratoracică primară sau secundară. J Clin Endocrinol Metab 95:5155-5162, 2010.

Bonnema SJ, Bertelsen H, Mortensen J, şi colab.: Fezabilitatea tratamentului cu doze mari de iod 131 ca alternativă la intervenţia chirurgicală la pacienţii cu guşă foarte mare: efect asupra funcţiei şi dimensiunii tiroidiene şi a funcţiei pulmonare. J Clin Endocrinol Metab 84:3636-3641, 1999. Noppen M, Poppe K, D'Haese J, şi colab.: Bronhoscopie intervenţională pentru tratamentul obstrucţiei traheale secundare bolii tiroidiene benigne sau maligne. Cufăr 125:723-730, 2004.

Reiher AE, Mazeh H, Schaefer S, et al: Tiroidectomia scade simptomele de sforăit şi apnee în somn. Thyroid 22:1160-1164, 2012. Gutierrez T, Leong AC, Pang L şi colab.: Guşă tiroidiană multinodulară care provoacă sindromul de apnee obstructivă în somn. J Laryngol Otol 126:190-195, 2012.

Manganaris C, Wittlin S, Xu H şi colab.: Carcinom papilar tiroidian metastatic şi obstrucţie severă a fluxului de aer. Cufă 138:738-742,

2010.

Shenoy AM, Burrah R, Rao V şi colab.: Rezecţia traheală pentru cancerul tiroidian. JLaryngol Otol 126:594-597, 2012.

Prummel MF, Wiersinga WM: Fumatul şi riscul bolii Graves. J Am Med Assoc 269:479-482, 1993.

Vestergaard P, Rejnmark L, Weeke J şi colab: Fumatul ca factor de risc pentru boala Graves, guşă nodulară toxică şi hipotiroidism autoimun. Tiroidă 12:69-75, 2002.

Vestergaard P: Fumatul şi tulburările tiroidiene - o meta-analiză. Eur J Endocrinol 146:153-161, 2002.

Gencer B, Collet TH, Virgini V, et al; Colaborare pentru studiile tiroidiene: Disfuncţia tiroidiană subclinică şi riscul de evenimente de insuficienţă cardiacă: o analiză individuală a datelor participante din 6 cohorte prospective. Circulaţie 126:1040-1049, 2012.

Siu CW, Yeung CY, Lau CP, et al: Incidenţa, caracteristicile clinice şi rezultatul insuficienţei cardiace congestive ca prezentare iniţială la pacienţii cu hipertiroidism primar. Heart 93:483-487, 2007.

Mier A, Brophy C, Wass JAH şi colab.: Slăbiciune musculară respiratorie reversibilă în hipertiroidism. Am Rev Respir Dis 139:529-533, 1989.

McElvaney GN, Wilcox PG, Fairbarn MS şi colab.: Slăbiciune musculară respiratorie şi dispnee la pacienţii tirotoxici. Am Rev Respir Dis 141:1221-1227, 1990.

Small D, Gibbons W, Levy RD şi colab.: Dispneea de efort şi ventilaţia în hipertiroidism. Chest 101:1268-1273, 1992.

Goswami R, Guleria R, Gupta AK şi colab: Prevalenţa slăbiciunii musculare diafragmatice şi a dispneei în boala Graves şi reversibilitatea lor cu terapia cu carbimazol. Eur J Endocrinol 147:299-303, 2002.

Sato A, Takemura Y, Yamada T şi colab: Un posibil rol al imunoglobulinei E la pacienţii cu boala Graves hipertiroidiană. J Clin Endocrinol Metab 84:3602-3605, 1999.

Yamada T, Sato A, Komiya I, et al: O creştere a imunoglobulinei E serice oferă un nou aspect al bolii Graves hipertiroidiene. J Clin Endocrinol Metab 85:2775-2778, 2000.

Chu JW, Kao PN, Faul JL şi colab: Prevalenţa ridicată a bolii tiroidiene autoimune în hipertensiunea arterială pulmonară. Chest 122:1668-1673, 2002.

Trapp CM, Elder RW, Gerken AT şi colab.: Hipertensiune arterială pulmonară pediatrică şi hipertiroidism: o combinaţie potenţial fatală. J Clin Endocrinol Metab 97:2217-2222, 2012.

Ismail HM: Hipertensiune pulmonară reversibilă şi insuficienţă cardiacă dreaptă izolată asociate cu hipertiroidism. J Gen Intern Med 22:148-150, 2007.

Oden J, Cheifetz IM: Tirotoxicoza neonatală şi hipertensiunea pulmonară persistentă care necesită un suport extracorpeal al vieţii. Pediatrie 115:e105-e108, 2005.

Curnock AL, Dweik RA, Higgins BH şi colab.: Prevalenţa ridicată a hipotiroidismului la pacienţii cu hipertensiune pulmonară primară. Am J MedSci 318:289-292, 1999.

Wada N, Mukai M, Kohno M, et al: Prevalenţa anticorpilor serici anti-mieloperoxidază antineutrofil citoplasmatic (MPO-ANCA) la pacienţii cu boala Graves trataţi cu propiltiouracil şi tiamazol. Endocr J 49:329-334, 2002.

Lee JY, Chung JH, Lee YJ şi colab.: Pneumonie interstiţială nespecifică indusă de propiltiouracil. Cufăr 139:687-690, 2011.

Tu YL, Tsai YC, Huang JL şi colab.: Hemoragia pulmonară oculta ca prezentare rară a vasculitei induse de propiltiouracil. Pediatrie 12 7:e245-e249, 2011.

Martinez FJ, Bermudez-Gomez M, Celli BR: Hipotiroidismul: o cauză reversibilă a disfuncţiei diafragmatice. Cufăr 96:10591063, 1989.

Wilson WR, Bedell GN: Anomaliile pulmonare în mixedem. J Clin Invest 39:42-55, 1960.

Siafakas NM, Salesiotou V, Filaditaki V, et al: Respiratory muscle force in hypothyroidism. Cufăr 102:189-194, 1992.

Behnia M, Clay AS, Farber MO: Managementul insuficienţei respiratorii mixedematoase: revizuirea principiilor de ventilaţie şi înţărcare. Am J Med Sci 320:368-373, 2000.

Gottehrer A, Roa J, Stanford GG, et al: Hipotiroidism şi efuzii pleurale. Chest 98:1130-1132, 1990.

Attal P Chanson P: Aspecte endocrine ale apneei obstructive de somn. J Clin Endocrinol Metab 95:483-495, 2010.

Lin CC, Tsan KW, Chen PJ: Relaţia dintre sindromul de apnee în somn şi hipotiroidism. Chest 102:1663-1667, 1992.

Orr WC, Masculi JL, Imes NK: Mixedem şi apnee obstructivă în somn. Am J Med 70:1061-1066, 1981.

Lal C, Strange C, Bachman D: Deteriorarea neurocognitivă în apneea obstructivă în somn. Cufăr 141:1601-1610, 2012.

Jha A, Sharma SK, Tandon N, et al: Terapia de substituţie cu tiroxină inversează respiraţia tulburată de somn la pacienţii cu hipotiroidism primar. Sleep Med 7:55-61, 2006.

Millman RP Bevilacqua J, Peterson DD şi colab: Apneea centrală în somn în hipotiroidism. Am Rev Respir Dis 12 7:504-507, 1983.

Misiolek M, Marek B, Namyslowski G, et al: Sindromul de apnee în somn şi sforăitul la pacienţii cu hipotiroidism în raport cu supraponderalitatea. J Physiol Pharmacol 58:77-85, 2007.

Ballard PL, Hovey ML, Gonzales LK: stimularea hormonilor tiroidieni a sintezei fosfatidilcolinei în plămânul fetal de iepure cultivat. J Clin Invest 74:898-905, 1984.

Gonzales LW, Ballard PL, Ertsey R şi colab.: Glucocorticoizii şi hormonii tiroidieni stimulează diferenţierea biochimică şi morfologică a plămânului fetal uman în cultura de organe. J Clin Endocrinol Metab 62:678-691, 1986.

Grupul de surfactant Santiago de colaborare: studiu de colaborare a hormonului prenatal de eliberare a tirotropinei şi a corticosteroizilor pentru prevenirea sindromului de detresă respiratorie. Am J Obstet Gynecol 178:33-39, 1998.

Van Wassenaer AG, Kok JH, de Vijlder JJM şi colab: Efectele suplimentării cu tiroxină asupra dezvoltării neurologice la sugarii născuţi la mai puţin de 30 de săptămâni de gestaţie. N Engl J Med 336:21-26, 1997.

Peca D, Petrini S, Tzialla C şi colab.: Homeostazia surfactantului alterată şi insuficienţa respiratorie recurentă secundară defectului de ţintire nucleară TTF-1. Respir Res 12:115, 2011.

Kleinlein B, Griese M, Liebisch G şi colab.: Insuficienţă respiratorie neonatală fatală la un copil cu hipotiroidism congenital din cauza haploinsuficienţei genei NKX2-1: alterarea homeostaziei surfactantului pulmonar. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 96:F453-F456,

2011.

Galambos C, Levy H, Cannon CL şi colab: Patologie pulmonară în sindromul de deficienţă a factorului de transcripţie tiroidian-1. Am J Respir Crit Care Med 182:549-554, 2010.

Murris-Espin M, Lacassagne L, Didier A, et al: Metastatic pulmonary calcification after renal transplantation. Eur Respir J 10:1925-1927, 1997.

Chan ED, Morales DV, Welsh CH şi colab.: Depunerea de calciu cu sau fără formare osoasă în plămân. Am J Respir Crit Care Med 1165:1654-1669, 2002.

Eggert CH, Albright RC: Calcificare pulmonară metastatică la un pacient cu dializă: raport de caz şi o revizuire. Hemodial Int 10(Suppl 2):S51-S55, 2006.

Thurley PD, Duerden R, Roe S, et al: Raport de caz: calcificare pulmonară metastatică rapid progresivă: evoluţia modificărilor pe CT. Br J Radiol 82:e155-e159, 2009.

Hartman TE, Muller NL, Primack SL şi colab: Calcificare pulmonară metastatică la pacienţii cu hipercalcemie: constatări pe piept

radiografii şi tomografii. AJR Am J Roentgenol 162:799-802,

1994.

Amin M, Fawzy A, Hamid MA şi colab: Hipertensiune pulmonară la pacienţii cu insuficienţă renală cronică. Cufăr 124:2093-2097, 2003.

Yigla M, Nakhoul F, Sabag A şi colab.: Hipertensiune pulmonară la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal. Cufăr 123:1577-1582, 2003.

Yigla M, Keidar Z, Safadi I, et al: Calcificarea pulmonară la pacienţii cu hemodializă: corelaţia cu valorile presiunii arteriale pulmonare. Kidney Int 66:806-810, 2004.

Landau O, Chamberlain DW, Kennedy RS, et al: Mediastinal parathyroid chysts. Ann Thorac Surg 63:951-953, 1997.

Giles Y, Baspinar I, Tunca F, et al: Impactul tratamentului chirurgical asupra disfuncţiei musculare respiratorii asupra hiperparatiroidismului simptomatic. Arch Surg 140:1167-1171, 2005.

Brehm JM, Celedon JC, Soto-Quiros ME, et al: Nivelurile serice de vitamina D şi markerii severităţii astmului la copilărie în Costa Rica. Am J Respir Crit Care Med 179:765-771, 2009.

Brehm JM, Schuemann B, Fuhlbrigge AL, et al; pentru Grupul de cercetare Programul de management al astmului în copilărie: Nivelurile serice de vitamina D şi exacerbările severe

ale astmului în Studiul Programului de management al astmului în copilărie. J Allergy Clin Immunol 126:52-58.e5, 2010.

Brehm JM, Acosta-Perez E, Klei L şi colab: Insuficienţă de vitamina D şi exacerbari severe de astm la copiii din Puerto Rican. Am J Respir Crit Care Med 186:140-146, 2012.

Semba RD, Chang SS, Sun K şi colab.: 25-hidroxivitamina D seric şi funcţia pulmonară la femeile în vârstă cu dizabilităţi care locuiesc în comunitate. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 67:683-689, 2012.

Choi CJ, Seo M, Choi WS, et al: Relaţia dintre 25-hidroxivitamina D seric şi funcţia pulmonară în rândul adulţilor coreeni în Sondajul naţional de examinare a sănătăţii şi nutriţiei din Coreea (KNHANES) 2008-2010. J Clin Endocrinol Metab 98:1703-1710, 2013.

Lange NE, Sparrow D, Vokonas P şi colab.: Deficienţa de vitamina D, fumatul şi funcţia pulmonară în Studiul Normative Aging. Am J Respir Crit Care Med 186:616-621, 2012.

Kunisaki KM, Niewoehner DE, Connett JE; Reţeaua de cercetare clinică BPOC: Nivelurile de vitamina D şi riscul de exacerbări acute ale bolii pulmonare obstructive cronice: un studiu de cohortă prospectiv. Am J Respir Crit Care Med 185:286-290, 2012.

Lehouck A, Mathieu C, Carremans C şi colab.: Doze mari de vitamina D pentru a reduce exacerbările în boala pulmonară obstructivă cronică: un studiu randomizat. Ann Intern Med 156:105-114, 2012.

Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ şi colab.: Terapia de înlocuire a enzimelor în hipofosfatazia care pune viaţa în pericol. N Engl J Med 366:904-913, 2012.

Ilias I, Torpy DJ, Pacak K şi colab.: Sindromul Cushing datorat secreţiei ectopice de corticotropină: experienţă de douăzeci de ani la National Institutes of Health. J Clin Endocrinol Metab 90:4955-4962, 2005.

Boddaert G, Grand B, Le Pimpec-Barthes F, et al: Tumorile carcinoide bronşice care provoacă sindromul Cushing: comportament mai agresiv şi necesitatea diagnosticului precoce. Ann Thoracic Surg 94:1823-1829,

2012.

Povedano ST, Pastor CV, Seoane CP, et al: Sindromul ACTH ectopic cauzat de tumorile carcinoide pulmonare. Clin Endocrinol (Oxf) 54:839-842, 2001.

Drew PA, Takezawa K: Criptococoză pulmonară şi boala Cushing hipofizară. Diagn Cytopathol 18:365-367, 1998.

Anthony LB, Greco FA: Pneumonia cu Pneumocystis carinii: o complicaţie a sindromului Cushing. Ann Intern Med 94:488-489, 1981.

Hill AT, Stewart PM, Hughes EA, et al: boala Cushing şi tuberculoza. Respir Med 92:604-606, 1998.

Graham BS, Tucker WS: Infecţii oportuniste în sindromul Cushing endogen. Ann Intern Med 101:334-338, 1984.

Stuijver DJ, van Zaane B, Feelders RA, et al: Incidenţa tromboembolismului venos la pacienţii cu sindrom Cushing: un studiu de cohortă multicentric. J Clin Endocrinol Metab 96:3525-3532, 2011.

Van Zaane B, Nur E, Squizzato A, et al: Stare hipercoagulabilă în sindromul Cushing: o revizuire sistematică. J Clin Endocrinol Metab 94:2743-2750, 2009.

Christ-Crain M, Stolz D, Jutia S, et al: Nivelurile de cortizol liber şi total ca predictori ai severităţii şi rezultatului în pneumonia dobândită în comunitate. Am J Respir Crit Care Med 176:913-920, 2007.

Salluh JIF, Bozza FA, Soares M, et al: Răspunsul suprarenal în pneumonia severă dobândită în comunitate: impact asupra rezultatelor şi severităţii bolii. Cufăr 134:947-954, 2008.

Bhatia E, Jain SK, Gupta RK şi colab.: Tuberculous Addison's disease: lipsa de normalizare a funcţiei corticosuprarenale după chimioterapie antituberculoasă. Clin Endocrinol (Oxf) 48:355-359, 1998.

Kelestimur F: Endocrinologia tuberculozei suprarenale: efectele tuberculozei asupra axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale şi a funcţiei corticosuprarenale. J Endocrinol Invest 2 7:380-386, 2004.

Vita JA, Silverberg SJ, Goland RS şi colab.: Indicii clinice ale cauzei bolii Addison. Am J Med 78:461-466, 1985.

Watterberg KL, Gerdes JS, Cole CH şi colab.: Profilaxia insuficienţei suprarenale precoce pentru a preveni displazia bronhopulmonară: un studiu multicentric. Pediatrie 114:1649-1657, 2004.

Melmed S: Acromegalie. N Engl J Med 355:2558-2573, 2006.

Berg C, Petersenn S, Lahner H, et al; Grupul de investigaţie al studiului de reamintire Heinz Nixdorf şi al consiliului de studiu observaţional Pegvisomant german şi anchetatorilor: Factori de risc cardiovascular la pacienţii cu acromegalie necontrolată şi pe termen lung: comparaţie cu datele comparate din populaţia generală şi efectul controlului bolii. J Clin Endocrinol Metab 95:3648-3656, 2010.

Colao A, Ferone D, Marzullo P et al: Complicaţii sistemice ale acromegaliei: epidemiologie, patogeneză şi management. Endocr Rev 25:102-153, 2004.

Vannucci L, Luciani P, Gagliardi E, et al: Evaluarea sindromului de apnee în somn la pacienţii trataţi cu acromegalie şi corelarea severităţii sale cu parametrii clinici şi de laborator. J Endocrinol Invest 36:237-242, 2013.

Herrmann BL, Wessendorf TE, Ajaj A şi colab.: Efectele octreotidei asupra apneei în somn şi asupra volumului limbii (imagini prin rezonanţă magnetică) la pacienţii cu acromegalie. Eur J Endocrinol 151:309-315, 2004.

Rosenow F, Reuter S, Deuss U, et al: Apneea în somn în acromegalia tratată: frecvenţă relativă şi factori predispozanţi. Clin Endocrinol 45:563-569, 1996.

Sze L, Schmid C, Bloch KE şi colab.: Efectul chirurgiei transsfenoidale asupra apneei de somn în acromegalie. Eur J Endocrin 156:321-329, 2007.

Annamalai AK, Webb A, Kandasamy N şi colab.: Un studiu cuprinzător al parametrilor clinici, biochimici, radiologici, vasculari, cardiaci şi de somn într-o cohortă neselectată de pacienţi cu acromegalie supuşi terapiei prechirurgicale cu ligand al receptorului de somatostatina. J Clin Endocrinol Metab 98:1040-1050, 2013.

Ben-Shlomo A, Melmed S: Rolul farmacoterapiei în managementul perioperator al pacienţilor cu acromegalie. J Clin Endocrinol Metab 83:2730-2734, 2003.

Grunstein RR, Ho KY, Berthon-Jones M, et al: Apneea centrală de somn este asociată cu răspuns ventilator crescut la dioxid de carbon şi hipersecreţie de hormon de creştere la pacienţii cu acromegalie. Am J Respir Crit Care Med 150:496-502, 1994.

Donnelly PM, Grunstein RR, Peat JK şi colab.: Plămâni mari şi hormon de creştere: un număr alveolar crescut? Eur Respir J 8:938-947,

1995.

Trotman-Dickenson B, Weetman AP, Hughes JMB: Obstrucţia fluxului de aer superior şi funcţia pulmonară în acromegalie: relaţie cu activitatea bolii. QJ Med 79:527-538, 1991.

Harrison BDW, Millhouse KA, Harrington M şi colab.: Funcţia pulmonară în acromegalie. QJ Med 47:517-532, 1978.

Brody JS, Fisher AB, Gocmen A, et al: Acromegalic pneumonomegalie: pulmonar growth in the adult. J Clin Invest 49:1051-1060, 1970.

Garcia-Rio F, Pino JM, Diez JJ şi colab: Reducerea distensibilităţii pulmonare în acromegalie după suprimarea hipersecreţiei hormonului de creştere. Am J Respir Crit Care Med 164:852-857, 2001.

Iandelli I, Gorini M, Duranti R, et al: Funcţia muşchilor respiratori şi controlul respiraţiei la pacienţii cu acromegalie. Eur Respir J 10:977-982, 1997.

Glaser S, Friedrich N, Ewert R, şi colab: Asociere între factorul de creştere asemănător insulinei serice (IGF) I şi proteina-3 de legare a IGF şi funcţia pulmonară. J Clin Endocrinol Metab 94:2452-2458, 2009.

Kitahata LM: Dificultăţi ale căilor respiratorii asociate cu anestezia în acromegalie. Br J Anaesth 43:1187-1190, 1971.

PLAMANII IN OBSTETRICE SI

BOLI GINECOLOGICE

STEPHEN E. LAPINSKY, MBBCh, MSc • CATHERINE NELSON-PIERCY, MBBA, MA

INTRODUCERE

ALTERĂRI FIZIOLOGICE ÎN TIMPUL

SARCINA NORMALA

Modificări ale fiziologiei respiratorii

Modificări în fiziologia cardiovasculară

TULBURĂRI OBSTETRICE ŞI

PLAMANII

Boala obstructivă a căilor respiratorii

Boli Infecţioase

Edemul pulmonar şi pulmonar

Boala Vasculară

Leziune pulmonară acută în sarcină

Alte boli respiratorii în sarcină

TULBURĂRI GINECOLOGICE ŞI PLAMANI

Pneumotorax catamenial

Endometrioza

Limfangioleiomiomatoza

Embolizarea trofoblastică

Sindromul de hiperstimulare ovariană

INTRODUCERE

Atât fiziologia respiratorie, cât şi susceptibilitatea tractului respirator la boli sunt modificate în mod unic în condiţiile ginecologice şi obstetrice, inclusiv în sarcina normală. Acest capitol rezumă modificările fiziologice normale în timpul sarcinii şi ia în considerare bolile şi tulburările patologice care apar în timpul sarcinii. Sunt discutate tulburările căilor respiratorii, bolile infecţioase, tulburările vasculare şi embolice pulmonare şi leziunile pulmonare acute. În cele din urmă, sunt abordate bolile pleurale şi parenchimatoase care apar ca urmare a afecţiunilor ginecologice.

ALTERĂRI FIZIOLOGICE ÎN TIMPUL SARCINII NORMALE

Alterările profunde ale funcţiei respiratorii şi ale fiziologiei cardiovasculare însoţesc sarcina normală la femeile sănătoase; aceste afecţiuni contribuie la multe dintre afecţiunile plămânilor în timpul sarcinii. Schimbările adaptative din timpul perioadei gravide sunt concepute pentru a sprijini bunăstarea maternă şi fetală în timpul stresului special de creştere şi naştere fetală, dar pot exacerba unele tulburări de bază şi pot confunda interpretarea studiilor de laborator şi imagistice utilizate pentru a evalua multe alte afecţiuni comune.

ALTERĂRI ÎN FIZIOLOGIA RESPIRATORII

Edemele mucoasei superioare, în special nazale, sunt frecvente în timpul sarcinii normale. Aproximativ 20% dintre femeile gravide se plâng de simptome de rinite, acum atribuite cel puţin parţial efectelor hormonului de creştere placentar asupra congestiei mucoasei.1 Simptomele încep în primul trimestru şi persistă pe tot parcursul gestaţiei. Multe paciente despre care se crede că au rinită de sarcină pot avea, de fapt, alte cauze sau coincidente ale rinitei.2 O implicaţie importantă a edemului mucoasei nazale în timpul sarcinii este că predispune la sângerări nazale, inclusiv din intubaţii nazale, deci este favorizată o abordare orală dacă intubarea este necesară în momentul naşterii.

Configuraţia peretelui toracic este, de asemenea, modificată, parţial datorită creşterii cu 50% a unghiului costal mediu3 şi parţial datorită creşterii circumferinţei peretelui toracic inferior. Poziţia diafragmatică este ridicată cu 4 până la 5 cm, dar excursia nu scade.3 Forţa musculară, măsurată prin presiunea transdiafragmatică maximă, nu pare să fie diminuată de la valoarea medie obişnuită de aproximativ 95 cm H2O4, permiţând rezerva atât pentru ventilaţia minut crescută a sarcinii normale, cât şi pentru solicitările naşterii.

Modificări importante au loc în funcţia pulmonară şi volumele pulmonare. Pierderea volumului pulmonar rezultată din ridicarea diafragmei este compensată doar parţial de creşterea diametrului peretelui toracic şi, prin urmare, capacitatea reziduală funcţională (FRC) este diminuată cu aproximativ 18%, sau 300 până la 500 mL5. decubit, când supraînălţarea diafragmei este cea mai mare din cauza presiunii intraabdominale mai mari. Creşterea volumului sanguin pulmonar în sarcină poate servi, de asemenea, la scăderea FRC.6 Această reducere a FRC este asociată clinic cu absorbţia crescută şi eliminarea anestezicelor inhalatorii şi cu desaturarea rapidă în timpul hipopneei, ca urmare a pierderii funcţiei de rezervor de oxigen a volumului pulmonar final expirator7.

Funcţia căilor respiratorii este în mare parte neschimbată în timpul sarcinii.3 Rezistenţa căilor respiratorii poate scădea uşor. Măsurătorile de rutină ale fluxului de aer, cum ar fi VEMS şi debitele la volumul pulmonar midexpirator (flux expirator forţat între 25% şi 75% din FVC, sau FEF25%-75%) sunt astfel valoroase în evaluarea dispneei în timpul sarcinii.

Cele mai izbitoare modificări sunt în impulsul respirator şi ventilaţia minute. Unitatea centrală, evaluată prin presiunea inspiratorie măsurată la 100 msec după ocluzia căilor respiratorii la debutul inspiraţiei (P01), este crescută cu 13 săptămâni şi continuă să crească până în săptămâna 37 de gestaţie, revenind la normal cu 24 de săptămâni după naştere.4 până în ultimul trimestru, dar acest lucru este mai mult decât compensat de ventilaţia mult crescută, deci alcaloză respiratorie primară cu renală.

pierderea de bicarbonat ca compensare este o constatare normală.9 Măsurătorile gazelor din sângele arterial arată de obicei pH-ul variind de la 7,40 la 7,47, cu Pco2 atingând până la 28 până la 32 mm Hg. Po2 creşte uşor ca urmare a creşterii ventilaţiei alveolare.

Cea mai mare parte a creşterii ventilaţiei minute se datorează unei creşteri de 30% până la 35% a volumului curent. Frecvenţa respiratorie este neschimbată devreme şi creşte doar cu aproximativ 10% mai târziu în timpul sarcinii. Consumul de oxigen creşte cu 20% până la 33% în sarcină, datorită solicitărilor metabolice atât materne, cât şi fetale. Modificările unora dintre aceşti parametri sunt prezentate în Figura 96-1.

ALTERĂRI ÎN CARDIOVASCULARE

FIZIOLOGIE

Modificările cardiovasculare adaptive sunt concepute pentru a susţine atât circulaţia maternă, cât şi cea fetală, dar contribuie la riscul de edem pulmonar hidrostatic; în consecinţă, tulburările cardiace în timpul sarcinii se prezintă adesea ca insuficienţă respiratorie. În timpul sarcinii normale, volumul sanguin matern creşte cu aproximativ 2 L, sau 40%.10,11 Masa de celule roşii din sânge creşte, de asemenea, dar numai cu 20% până la 30%, reprezentând scăderea normală a hematocritului cu 10% până la 12%. În cele 24 de ore după naştere, presiunea oncotică scade şi mai mult din cauza pierderii de sânge şi a mobilizării lichidului extravascular.

Volumul intravascular mărit al sarcinii este acomodat în principal de vasele de capacitate venoasă. Presiunea venoasă centrală şi presiunea de ocluzie a capilarelor pulmonare („wedge") sunt neschimbate, reflectând o creştere a complianţei ventriculare stângi, aşa cum este evidenţiată de silueta cardiacă mărită observată pe radiografia toracică. Creşterea volumului diastolic al ventriculului stâng are ca rezultat o creştere a volumului stroke (fracţia de ejecţie este puţin modificată), dar rezistenţa vasculară sistemică (RVS) scade.12,13 Aceste modificări reprezintă creşterea cu 30% până la 45% a cardiac

producţia atinsă la 25 până la 32 de săptămâni de gestaţie. După 5 săptămâni, ritmul cardiac creşte, de asemenea,14, dar mai puţin decât volumul accidentului vascular cerebral. Unele dintre aceste modificări, precum şi efectele poziţionării în decubit dorsal versus poziţionarea laterală, sunt descrise în Figura 96-2.

TULBURĂRI OBSTETRICE ŞI PLAMANI

Pacienţii gravide şi proaspăt postpartum pot dezvolta tulburări specifice sarcinii, dar, de asemenea, continuă să experimenteze tulburări comune care apar în afara sarcinii; istoria naturală sau frecvenţa tulburărilor coexistente este uneori alterată de starea gravidă. Chiar şi pentru bolile care nu sunt modificate de sarcină, managementul necesită cunoştinţe speciale despre siguranţa terapiilor. Bolile specifice sunt luate în considerare aici având în vedere aceste principii.

BOALA OBSTRUCTIVA A CAI AERIENE

Astm

Astmul afectează 4% până la 8% din populaţia generală şi este cea mai frecventă tulburare pulmonară în timpul sarcinii. Grupul de lucru pentru astm şi sarcină al Programului naţional de educaţie şi prevenire a astmului (NAEPP) a estimat că 3,7% până la 8,4% din sarcini sunt complicate de astm bronşic.15 Astmul matern creşte riscul de preeclampsie, naştere prematură, sugari cu greutate mică la naştere, restricţie de creştere intrauterină sau deces malformat congenital1 şi congenital.

Studiile care examinează mediul hormonal au sugerat că progesteronul ar putea diminua contractilitatea muşchilor netezi din plămâni, aşa cum o face în uter şi intestin. Juniper şi colegii17 au efectuat măsurători în serie ale reactivităţii bronşice la provocarea cu metacolină la 16 femei înainte şi în timpul sarcinii şi au constatat o scădere a hiperreactivităţii căilor respiratorii. Studiile clinice şi epidemiologice, totuşi, nu au reuşit să ofere dovezi convingătoare ale vreunei schimbări consistente în istoria naturală a astmului bronşic în timpul sarcinii. Turner şi colegii18, de exemplu, au compilat rezultatele a nouă studii despre simptomele de astm raportate de femeile însărcinate. Dintre aceştia, 22% au raportat o înrăutăţire, 29% au raportat îmbunătăţiri şi 49% au raportat nicio schimbare. Alte studii au raportat cifre similare, cu aproximativ 23% până la 42% înrăutăţirea, 18% până la 36% îmbunătăţirea şi 40% fără modificări.19,20 Diferenţele raportate în istoria naturală reflectă probabil diferenţe în populaţiile studiate, istoricul fumatului, etnia sau alte variabile.21

Rezultatele fetale şi materne pentru astm şi sarcină au fost, de asemenea, examinate într-o varietate de studii începând cu 1980. Rezultate adverse, inclusiv o incidenţă crescută a travaliului prematur, greutate scăzută la naştere a nou-născutului, mortalitate perinatală crescută, preeclampsie, hemoragie vaginală, hipertensiune cronică şi travaliu complicat, au fost raportate dintr-un studiu epidemiologic de asociere amplu. cu mortalitate perinatală şi greutate mică la naştere.22 Cu toate acestea, terapia adecvată adaptată severităţii bolii este asociată cu rezultate bune.23 Terapia astmului bronşic în timpul sarcinii trebuie individualizată în funcţie de severitatea bolii şi frecvenţa simptomelor, aşa cum este subliniat de NAEPP.15 Măsurarea obiectivă a volumelor şi fluxului pulmonar ar trebui să facă parte din regim. Se recomandă spirometria iniţială la cabinet şi trebuie luată în considerare monitorizarea debitului maxim la domiciliu. Pentru femeile care au crize de astm în timpul travaliului, monitorizarea fetală este considerată esenţială de către NAEPP.

Terapia ar trebui să se bazeze pe o abordare în etape.15 Astmul bronşic uşor intermitent este cel mai bine gestionat cu agonişti P2 cu acţiune scurtă inhalatori, pentru ameliorarea simptomatică. Astmul care provoacă simptome mai mult decât ocazionale trebuie tratat zilnic cu terapie antiinflamatoare, alegerea preferată fiind corticosteroizii inhalatori. Budesonida este cel mai bine studiat şi, prin urmare, preferat, deşi există date substanţiale de siguranţă şi pentru beclometazonă. Terapiile alternative includ cromolina, teofilina cu eliberare susţinută sau un antagonist de leucotrienă.15 Nevoia frecventă de agonişti P2 cu acţiune scurtă ar trebui să determine instituirea sau creşterea utilizării agenţilor antiinflamatori pentru a trata, mai degrabă decât pentru a masca, o deteriorare a cursului clinic. P-agoniştii cu acţiune prelungită trebuie utilizaţi numai concomitent cu corticosteroizii inhalatori cu acţiune prelungită.21 În cele din urmă, adăugarea unor cure de corticosteroizi orale reduse rapid ar trebui luată în considerare la cei cu astm bronşic sever acut sau la pacienţii cu simptome active care utilizează deja steroizi inhalatori şi agonişti P. Uneori este necesară administrarea orală de steroizi zilnic sau în zile alternative (de exemplu, prednison 40 mg/zi).15 Algoritmi de practică extensiv au fost pusi la dispoziţie de către Grupul de lucru NAEPP pentru astm şi sarcină.15

O mare parte din literatura de specialitate a examinat subiectul posibilei teratogenităţi a agenţilor utilizaţi în farmacoterapia astmului în timpul sarcinii. În general, riscurile de astm prost controlat depăşesc cu mult riscurile posibile ale terapiei medicamentoase. Atât studiile la animale, cât şi la om, ale agoniştilor P2, administraţi fie prin inhalare, fie sistemic, au indicat un profil de siguranţă acceptabil pentru făt. De asemenea, sunt sigure pentru utilizare în timpul alăptării. Agoniştii P neselectivi, cum ar fi epinefrina, prezintă un risc de vasoconstricţie uterină la modelele animale25 şi probabil că sunt cel mai bine evitaţi. Agoniştii P2 acceptabili în timpul sarcinii includ metaproterenol, albuterol, pirbuterol, bitolterol şi terbutalină. Deoarece toxicologia şi farmacologia agoniştilor P cu acţiune prelungită salmeterol şi formoterol sunt de aşteptat să fie similare cu agoniştii P2 cu acţiune mai scurtă, aceste medicamente au fost recomandate la pacienţii cu control slab asupra unei combinaţii de corticosteroizi inhalatori cu acţiune lungă şi agonişti P cu acţiune scurtă.23,24 Date limitate sugerează că aceste medicamente sunt sigure6.

Teofilina are, de asemenea, o istorie lungă de utilizare în timpul sarcinii şi este considerată sigură, dar intervalul terapeutic din plasmă ar trebui să fie redus la 5 până la 12 yg/mL din cauza legăturii reduse de proteine în timpul sarcinii. Teofilina trece liber la făt, iar nou-născuţii prezintă ocazional semne de toxicitate a teofilinei, în special atunci când nivelurile sanguine materne sunt ridicate. Teofilina se transmite şi în laptele matern, cu un raport lapte-ser de aproximativ 0,70; dar, în general, mai puţin de 1% din doza maternă este transferată sugarului. Studiile la animale sugerează că inhibitorii de leucotrienă montelukast şi zafirlukast sunt siguri în timpul sarcinii şi pot fi continuaţi la pacientele care au răspuns anterior.25,27,28 Zileutonul trebuie evitat deoarece studiile pe animale au ridicat întrebări cu privire la siguranţa sa în sarcină.

Studiile la animale au arătat o incidenţă crescută a palatului despicat cu utilizarea corticosteroizilor, iar datele umane limitate susţin această asociere, cu un risc în exces estimat de 0,2% până la 0,3% atunci când sunt utilizaţi în primul trimestru.15 S-a raportat, de asemenea, că corticosteroizii sistemici cauzează restricţie de creştere intrauterină, dar într-un grad relativ modest. Corticosteroizii halogenaţi nu traversează placenta cu uşurinţă, astfel încât supresia suprarenală fetală şi neonatală nu este o preocupare majoră cu aceşti compuşi.15 În general, considerentele risc-beneficiu favorizează totuşi utilizarea lor în astmul bronşic sever persistent cu exacerbări care nu răspund la alte măsuri. Un studiu sugerează că doze mai mari de corticosteroizi inhalatori (adică, beclometazonă > 1000 mcg/zi) pot fi asociate cu un risc mic crescut de anomalii congenitale, deşi efectul de confuzie al severităţii crescute a astmului bronşic nu poate fi exclus. Clasificarea de siguranţă (FDA) pentru agenţi utili pentru tratamentul astmului în timpul sarcinii.

Travaliul şi naşterea pot fi deosebit de periculoase pentru pacienţii astmatici, parţial din cauza medicamentelor administrate în mod obişnuit. Alte narcotice decât fentanilul eliberează histamina, care poate agrava bronhospasmul. Analgezia epidurală lombară este în general preferată, dar dacă urmează să fie utilizată anestezia generală, pretratamentul cu atropină sau glicopirolat ajută bronhodilataţia. Ketamina este anestezicul preferat, deşi anestezicele halogenate în concentraţii scăzute pot asigura şi bronhodilataţie.15 Travaliul prematur poate fi tratat în siguranţă cu nifedipină sau sulfat de magneziu. Oxitocina este agentul optim de inducere a travaliului şi este utilă pentru hemoragia postpartum, dar 15-metil prostaglandina F2a, metilergonovina şi ergonovina pot provoca bronhospasm şi ar trebui evitate dacă este posibil.

*Deşi clasificarea US Food and Drug Administration (FDA) oferă o imagine de ansamblu asupra riscului fetal, aceasta este înlocuită cu o descriere narativă a efectelor cunoscute ale medicamentelor. Prin urmare, ar trebui consultate informaţii detaliate pentru medicamentele individuale. Clasificarea medicamentelor individuale se poate schimba pe măsură ce literatura de specialitate evoluează.

+Clasa B: Studiile pe animale nu indică un risc pentru făt şi nu există studii controlate la om; sau studiile pe animale arată un efect advers asupra fătului, dar studiile bine controlate la

femeile gravide nu au reușit să demonstreze un risc pentru făt. Clasa C: Studiile la animale au arătat că medicamentul are efecte teratogene sau embriocide, dar nu există studii controlate la femei; sau nu sunt disponibile studii nici la animale sau la femei. Clasa D: Există dovezi pozitive ale riscului fetal uman, dar beneficiile în anumite situaţii (de exemplu, situaţii care pun viaţa în pericol sau boli pentru care medicamentele mai sigure nu pot fi utilizate sau sunt ineficiente) pot face ca utilizarea medicamentului să fie acceptabilă în ciuda riscurilor sale. Clasa X: Studiile la animale sau la oameni au demonstrat anomalii fetale sau există dovezi ale riscului fetal pe baza experienţei umane, iar riscul medicamentului depăşeşte în mod clar orice beneficiu posibil. Aceste medicamente sunt contraindicate în timpul sarcinii.

Fibroza chistica

Fibroza chistică (FC), prezentă la aproximativ 1 din 1500 de albi şi 1 din 17.000 de oameni de culoare, este o boală genetică frecventă. Cu o terapie îmbunătăţită, supravieţuirea mediană a crescut acum la 37 de ani.30 Până la 4% dintre pacientele cu CF cu vârste cuprinse între 17 şi 37 de ani pot fi însărcinate în orice moment,31 în ciuda infertilităţii frecvente a femeilor din cauza întârzierii dezvoltării sexuale. Sarcina la pacientele cu FC, după cum ar putea fi anticipat, a fost asociată cu rezultate adverse fetale şi materne.32,33 Mai multe serii de cazuri mici recente au demonstrat un rezultat matern şi neonatal bun la femeile cu FC. Într-o analiză amplă din SUA a 680 de femei gravide cu FC înscrise în Registrul Naţional al Pacienţilor din US Cystic Fibrosis Foundation, din 1985 până în 1997, supravieţuirea a fost de fapt mai bună în grupul gravid decât în cazul celor 3327 de paciente de control cu CF. Sarcina nu a fost în mod clar dăunătoare în niciun subgrup, după ajustarea severităţii pentru vârstă, colonizarea Pseudomonas aeruginosa, funcţia pancreatică şi VEMS. Într-un alt studiu caz-control, sarcina a avut un efect redus asupra pacienţilor cu FC stabilă, deşi au fost observate rezultate slabe la cei cu boală severă.38 După cum s-ar putea anticipa, majoritatea studiilor sugerează că riscul se stratifică în funcţie de severitatea bolii.33,38 Scăderea funcţiei pulmonare tind să reflecte subiecţii de control ajustaţi în funcţie de severitate şi, în mod clar, pacienţii cu FC au nevoie de mai multe vizite la medic atunci când sunt mai multe îngrijiri medicale. nu.39 Consilierea înainte de sarcină, în special pentru femeile cu boală mai gravă, este esenţială pentru limitarea riscului matern şi fetal excesiv.

BOLI INFECTIOASE

Pneumonie bacteriană

Pneumonia este o cauză principală de morbiditate şi mortalitate maternă şi fetală.40-42 Mortalitatea maternă prin pneumonie la gazdele neimunocompromise a variat de la 0% la 4% în seria publicată din 198040-42. Un raport, totuşi, a indicat că pneumonia poate creşte în incidenţă, infecţia cu virusul imunodeficienţei umane (HIV) şi boala cronică fiind factorii de risc majori.40 Pneumonia postpartum se poate dezvolta în primele 6 săptămâni după naştere şi este mai frecventă după operaţia cezariană.44

Sarcina creşte riscul de complicaţii majore ale pneumoniei. În seria lui Madinger şi colegii săi, 42 din 25 de pacienţi sacrificaţi din 25.000 de naşteri, 40% au suferit complicaţii majore, inclusiv cinci intubaţii, două empiem, un pneumotorax şi o tamponare pericardică. În mod similar, în seria realizată de Briggs şi asociaţii45, 7 din 34 de pacienţi au avut nevoie de ventilaţie mecanică, iar 2 au murit. Pneumonia Severity Index (PSI)46 utilizat pentru a identifica severitatea pneumoniei la spitalizare nu pare să funcţioneze bine în populaţia obstetrică, subestimând nevoia de internare în spital.47 Pneumonia creşte riscul de travaliu prematur de la 4% la 44%.40-42. de la 1,9% la 12,0%.41,42 În toate seriile, boala cronică subiacentă la mamă a fost un predictor puternic al rezultatului advers atât la făt, cât şi la mamă.

Pneumonia în timpul sarcinii este cel mai frecvent de origine bacteriană; spectrul microbiologic reflectă pneumonia dobândită în comunitate, Streptococcus pneumoniae şi Haemophilus influenzae fiind cele mai comune organisme.40-42 Alte organisme comune includ Mycoplasma pneumoniae şi Chlamydia pneumoniae. Ca şi în alte pneumonii dobândite în comunitate, agentul cauzal este identificat doar în aproximativ jumătate din cazuri. Din păcate, diagnosticul de pneumonie este frecvent întârziat din cauza reticenţei de a obţine o radiografie toracică; o radiografie posteroanterior efectuată cu o grilă şi o tensiune de vârf de 90 până la 120 kV expune mama la 5 până la 30 mrad, dar fătul la 100 de ori mai puţin, sau aproximativ 300 prad.48 O radiografie laterală a toracelui produce o expunere maternă mai mare (150 până la 250 mrad), dar, de obicei, nu este necesară întârzierea diagnosticului mamei48. depăşeşte cu mult riscul acestei doze mici de radiaţii. Terapia antibacteriană este similară cu tratamentul la pacienta neînsarcinată, deşi tetraciclinele, chinolonele şi metronidazolul trebuie evitate dacă este posibil.48 Eritromicina, azitromicina şi antibioticele Ş-lactamice sunt preferate datorită profilului lor favorabil de siguranţă (vezi Tabelul 96-1).

Pneumonie virală

Pneumonia virală rămâne o preocupare serioasă în timpul sarcinii. În pandemia de gripă din 1918, rata mortalităţii materne din cauza pneumoniei a fost de până la 50%. În epidemia din 1957, femeile însărcinate reprezentau 10% din decese, iar aproximativ jumătate dintre femeile de vârstă fertilă care au murit erau însărcinate.49 De atunci, rata mortalităţii materne din cauza pneumoniei gripale A şi B a fost relativ scăzută, dar totuşi mult mai mare decât cea din populaţia generală. Din acest motiv, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomandă vaccinul antigripal inactivat la femeile altfel sănătoase în timpul celui de-al doilea şi al treilea trimestru de sarcină.50 Deşi virusul gripal traversează placenta, opinia actuală susţine că nu este probabil să fie teratogen pentru făt, în ciuda rapoartelor izolate care leagă gripa cu tubul neural şi alte malformaţii. Amantadina a fost utilizată în timpul sarcinii cu succes, atât ca tratament, cât şi ca profilaxie, deşi au existat raportări de cazuri de defecte cardiovasculare observate după utilizarea în primul trimestru; şi există o rezistenţă considerabilă a virusului gripal la medicament.

În primăvara lui 2009, o tulpină nerecunoscută de virus gripal A (H1N1) a apărut şi s-a răspândit rapid în întreaga lume. Rapoartele experienţelor clinice cu un număr mare de

pacienţi spitalizaţi cu gripă H1N1 în Australia-Noua Zeelandă şi în toată Statele Unite confirmă faptul că sarcina conferă un risc ridicat de boală gravă şi mortalitate apreciabilă.51,52 Tratamentul precoce al femeilor însărcinate şi al femeilor până la 2 săptămâni postpartum cu oseltamivir sau zanamivir pare a fi benefic, de asemenea, femeile prevaccinate sunt îndemnate să fie vaccinate monognantă. vaccin H1N1 injectabil inactivat— nu cu vaccinul viu atenuat.54

Pneumonia cu varicelă, cauzată de un virus din grupul herpesvirusului ADN, a fost, de asemenea, legată de rezultate deosebit de adverse în timpul sarcinii. Haake şi colegii55 raportează o incidenţă crescută a pneumoniei la gravidele cu infecţie primară cu varicelă şi o rată a mortalităţii de 35% în acest grup (pe o perioadă de timp care datează din 1964), comparativ cu 10% la alţi adulţi. Datele sunt contradictorii şi nu toate studiile prospective au confirmat o incidenţă sau mortalitate crescută în sarcină.48 Tratamentul cu aciclovir pare să reducă mortalitatea la pacientele gravide şi ar trebui utilizat ca terapie pentru boala activă.56 Utilizarea imunoglobulinei varicelo-zosterice (VariZIG) trebuie luată în considerare în decurs de 96 de ore pentru gravidele care au fost expuse la varicelă. Administrarea VariZIG reduce, dar nu elimină riscul de infecţie fetală sau sindrom de varicelă congenitală şi este eficientă în prevenirea complicaţiilor varicelei la mamă. Pacienţii trebuie evaluaţi în mod similar cu alţi adulţi şi trebuie luată o decizie de administrare a imunoglobulinei pe baza stării imunitare, a tipului de expunere şi a stării de sănătate. Vaccinul viu atenuat licenţiat în prezent împotriva varicelei este contraindicat în sarcină.

Sindromul respirator acut sever (SARS), din cauza unui nou coronavirus (HuCoV-SARS), provoacă pneumonie şi sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS), cu insuficienţă respiratorie la 15% dintre pacienţi şi o rată a mortalităţii de 8% până la 30%. afectează negativ sarcina, cu avort spontan, suferinţă fetală şi deces intrauterin raportate, probabil legate de hipoxemie.

Pneumonii fungice

Pneumoniile fungice sunt mai puţin frecvente în timpul sarcinii. Deşi nu există dovezi că blastomicoza şi histoplasmoza sunt mai severe în timpul sarcinii, se pare că coccidioidomicoza este mai probabil să se disemineze în timpul sarcinii.60 În sud-vestul Statelor Unite, aproximativ 1 din 5000 de sarcini este complicată de Coccidioides immitis (vezi eFig. 3 7-7).61 afectarea imunităţii mediate celular şi un efect stimulator al progesteronului şi 17-Ş-estradiolului asupra proliferării fungice.62 Amfotericina este terapia acceptată pentru coccidioidomicoza diseminată; azolii administraţi în primul trimestru au fost asociaţi cu anomalii ale despicăturii branchiale şi trebuie utilizaţi numai după naştere.

Tuberculoză

Tuberculoza nu pare a fi mai frecventă sau mai severă în timpul sarcinii. Cu toate acestea, prezentarea poate fi atipică şi boala este adesea extrapulmonară.63 Diagnosticul poate fi întârziat de reticenţa de a efectua studii imagistice adecvate. Sarcina nu modifică

reactivitatea la testarea cutanată la tuberculină şi, prin urmare, testul trebuie efectuat în grupurile recomandate în timpul sarcinii. Testele de eliberare a interferonului-y sunt, de asemenea, un mijloc acceptabil de testare a infecţiei tuberculoase (vezi capitolul 35). Pacienţilor asimptomatici cu teste cutanate pozitive ar trebui să li se amâne radiografia toracică până după 16 săptămâni de gestaţie. Pacienţii simptomatici cu teste cutanate pozitive merită radiografii toracice indiferent de stadiul gestaţional. Izoniazida, rifampicina şi etambutolul au profiluri de siguranţă acceptabile în timpul sarcinii şi fac parte din schemele de tratament standard recomandate de CDC şi Societatea Americană de Torac pentru femeile gravide.64 Există o experienţă colectivă mai mică cu pirazinamidă, dar acest medicament este recomandat pentru utilizare în sarcină de către Organizaţia Mondială a Sănătăţii. luate în considerare pentru tratarea tuberculozei multirezistente şi pentru femeile infectate cu HIV. Streptomicina, dimpotrivă, este în mod clar asociată cu surditatea congenitală şi este contraindicată în timpul sarcinii.

EDEM PULMONAR ŞI BOALA VASCULARĂ PULMONARĂ

Femeile grave prezintă un risc special de edem pulmonar din mai multe motive, inclusiv hipervolemia şi debitul cardiac ridicat al sarcinii, nevoia ocazională de medicamente tocolitice care afectează patul vascular şi tulburările vasculare şi endoteliale unice ale sarcinii.

Printre aceste efecte, este de remarcat faptul că presiunea coloido-osmotică scade în timpul sarcinii, deşi efectul asupra gradienţilor presiunii transcapilare este parţial compensat de o scădere a presiunii coloido-osmotice a lichidului interstiţial (aşa cum este explicat în capitolul 6). sarcina.65

Presiune crescută (cardiogenă)

Edem pulmonar

Adaptările cardiovasculare la sarcină au fost deja rezumate. Efectele lor asupra tulburărilor cardiace subiacente sunt previzibile. Leziunile valvulare stenotice sunt deosebit de slab tolerate.66 Dintre acestea, stenoza mitrală este cea mai frecventă boală valvulară simptomatică în sarcină şi se prezintă frecvent cu edem pulmonar, nu numai în timpul gestaţiei, ci şi imediat după naştere, din cauza modificărilor mari ale volumului intravascular asociate naşterii. Gradientul de-a lungul unei valve mitrale stenotice este mărit de creşterea volumului sanguin, a debitului cardiac şi a frecvenţei cardiace care au loc în timpul gestaţiei şi puerperiului. În stenoza aortică, creşterea debitului cardiac necesară pentru sarcină agravează gradientul de-a lungul valvei. Ca mecanism compensator, volumul telediastolic al ventriculului stâng creşte, dar RVS scăzută afectează umplerea arterei coronare în timpul diastolei şi poate precipita sindroame ischemice. Reducerea RVS a sarcinii atenuează consecinţele insuficienţei mitrale şi aortice şi ale şunturilor intracardiace stânga-dreapta ale defectelor pernei endocardice, dar agravează consecinţele sindromului Eisenmenger şi tetralogiei necorectate a lui Fallot. În funcţie de tulburarea cardiacă,

perturbaţiile induse de sarcină pot modifica şunturile fracţionate, pot induce hipoxemie sau pot precipita edem pulmonar.

O problemă specială a sarcinii este cardiomiopatia peripartum, o afecţiune care se dezvoltă în 1 din 1300 până la 15.000 de naşteri, se poate prezenta cu insuficienţă cardiacă congestivă şi este asociată cu o predispoziţie specială pentru embolizarea pulmonară şi sistemică în ultima lună de sarcină şi până la 5 luni după aceea67. inhibitorii şi blocanţii enzimei de conversie a angiotensinei sunt de obicei eficienţi, dar uneori sunt necesare defibrilatoare implantabile şi chiar dispozitive de asistenţă ventriculară stângă şi transplant de inimă67,68.

Edemul pulmonar asociat cu tocoliză

Utilizarea medicamentelor precum agenţii simpatomimetici Ş2 pentru a întârzia travaliul prematur este mai puţin frecventă în practica obstetrică actuală, dar, în trecut, a fost asociată cu o incidenţă de 0% până la 4% a edemului pulmonar. Se prezintă de obicei după cel puţin 24 de ore de terapie Ş-adrenergică, cu debut relativ acut de dispnee şi edem pulmonar observat pe radiografiile toracice. Simpla întrerupere a terapiei Ş-adrenergice are ca rezultat adesea o ameliorare rapidă; nu se rezolvă dacă trebuie administrate diuretice, dar de obicei se administrează furosemid. Edemul pulmonar a complicat şi tocoliza efectuată cu blocante ale canalelor de calciu.70

Edem pulmonar asociat cu preeclampsie

Aproximativ 2,9% dintre pacientele cu preeclampsie sau eclampsie dezvoltă edem pulmonar.71 Spectrul de constatări hemodinamice asociate hipertensiunii arteriale induse de sarcină şi preeclampsiei este larg, dar, în general, preîncărcarea ventriculară stângă este normală sau scăzută, postsarcina este mare, iar debitul cardiac normal sau scăzut (Fig. 96-3). Funcţia sistolică şi diastolică pot fi, de asemenea, afectate.72 Edemul pulmonar apare de obicei pentru prima dată în perioada postpartum,71,72 reflectând administrarea de lichid la naştere. Presiunea oncotică coloidă scăzută şi permeabilitatea vasculară anormală probabil contribuie, de asemenea. Monitorizarea hemodinamică a acestor pacienţi este probabil justificată dacă oliguria complică tabloul.

Embolie pulmonară

Embolia pulmonară este o cauză principală a mortalităţii materne73, reprezentând 9% din 95 de decese legate de sarcină într-un sistem mare de asistenţă medicală din Statele Unite între 2000 şi 2006.73 Chiar dacă riscul de tromboembolism venos la femeile însărcinate este de aproximativ cinci ori mai mare decât la femeile însărcinate, este încă nepotrivit în funcţie de vârstă. Un studiu bazat pe populaţie daneză de 63.000 de naşteri a constatat o incidenţă cumulată de 0,85 la 1000 de naşteri din 1984 până în 1994.74 În acest studiu, incidenţa tromboembolismului venos detectat a crescut la 1,23 la 1000 de naşteri după introducerea ultrasonografiei, demonstrând că incidenţa diagnosticului poate depinde de incidenţa diagnosticului raportat. Alte studii au raportat rate de 0,6 până la 2 la 1000 de sarcini.75 Riscul de tromboză este crescut în sarcină, parţial din cauza creşterii factorilor de

coagulare, în special a antigenului factorului V, VIII, X şi von Willebrand, şi parţial din cauza unei scăderi marcate a proteinei S.76 Staza venoasă, un contributor important al compresiei venoase inferioare, este cauzată de tromboza uterină. vena iliacă stângă. Traumele locale ale venelor pelvine în momentul naşterii reprezintă probabil incidenţa maximă a tromboembolismului în perioada postpartum, în special după operaţia cezariană. Factorii de risc specifici pentru tromboembolism includ tromboembolismul anterioară în timpul sarcinii sau în timpul tratamentului cu contraceptive orale, repaus prelungit la pat, o naştere complicată sau cezariană, vârsta, trombofilia, obezitatea şi fumatul. Defectele moştenite includ deficienţe de antitrombină, proteină S, proteină C, factor V Leiden şi protrombină G20210A.76 Sindromul antifosfolipidic este o trombofilie dobândită. Tromboembolia anterioară sau deficitul de antitrombină justifică administrarea profilactică de heparină pe tot parcursul sarcinii, acum realizată în mod obişnuit cu heparine cu greutate moleculară mică (HBPM) datorită siguranţei lor şi riscului scăzut de osteopenie şi trombocitopenie induse de heparină.

INDEX CARDIAC (L/min/m2)

3-5

30 - <0 20 - 1 10 -

0

<3

>5

PRESIUNEA VENOSĂ CENTRALĂ (mm Hg)

o

0) CD ca

Figura 96-3 Hipertensiunea indusă de sarcină. Spectrul profilurilor hemodinamice este prezentat pentru 45 de femei cu hipertensiune arterială severă indusă de sarcină, una dintre tulburările complicate uneori de edem pulmonar. Edemul pulmonar în hipertensiunea indusă de sarcină, de obicei, nu reflectă o simplă suprasolicitare de volum. (Din Cotton DB, Lee W, Huhta JC şi colab.: Hemodynamic profile of severe pregnancy-induced hypertension. Am J Obstet Gynecol 158:523-529, 1988.)

Diagnosticul clinic al trombozei venoase profunde în timpul sarcinii şi puerperiului este chiar mai dificil decât la pacienta nesarcinată din cauza edemului periferic asociat sarcinii şi a compresiei asimetrice a venei iliace comune stângi de către uterul gravid. Testul de diagnostic iniţial ar trebui să fie ultrasonografia duplex (ecografia de compresie în modul B combinată în timp real plus ultrasonografia venoasă Doppler). La pacientul cu suspiciune clinică mare, dar cu un test negativ, o examinare repetată la 5 până la 7 zile poate fi valoroasă. Când este documentată tromboza venoasă a extremităţii inferioare, aceasta este de obicei pe partea stângă, aşa cum a fost în 84 din 96 (88%) cazuri raportate de Chan şi colegii săi.77

Diagnosticul emboliei pulmonare la femeile gravide este relativ simplu. Atât scanarea prin ventilaţie, cât şi tomografia computerizată (CT), angiografia pulmonară pot fi efectuate în timpul sarcinii într-un mod modificat. Expunerea estimată la radiaţii fetale pentru o scanare de perfuzie este de aproximativ 0,011 până la 0,022 cGy (11 până la 22 mrad), iar simpla înjumătăţire a dozei de perfuzie este o practică standard în timpul sarcinii, fără a afecta semnificativ rezoluţia.78 Nu este nevoie de porţiunea de ventilaţie a studiului dacă perfuzia este normală. Angiografia pulmonară CT este o modalitate de imagistică acceptabilă şi este asociată cu doze la fel de mici de radiaţii la făt (Fig. 96-4).78,79 Cu toate acestea, un risc de luat în considerare este efectul potenţial carcinogen al expunerii la radiaţii la sânii mamei78,80, deşi ecranarea poate reduce expunerea (vezi Fig. 96-4B). Angiografia pulmonară, atunci când este efectuată pe cale brahială, expune fătul la doar aproximativ 0,050 cGy (50 mrad),81 dar această procedură are un rol limitat în sarcină. Nu se crede că astfel de niveluri de expunere provoacă teratogenitate, care este asociată cu o expunere mai mare de 5 până la 10 cGy (5 până la 10 rad). Cu toate acestea, o incidenţă crescută a leucemiei în copilărie a fost documentată cu o expunere mai mică la radiaţii fetale, în intervalul de la 1 la 5 cGy (1 la 5 rad). O comparaţie între scintigrafia pulmonară şi angiografia CT pulmonară a concluzionat că prima metodă a fost mai precisă decât cea din urmă pentru diagnosticarea emboliei pulmonare în timpul sarcinii.82 Scanarea ventilaţiei-perfuzie în sarcină, datorită vârstei mai fragede a pacientei şi lipsei comorbidităţii, este asociată cu o incidenţă mai scăzută a scanărilor intermediare şi o rată mai mare a tomografiei CT mai frecvente, mai des optime, la subordinea tehnică. debit cardiac crescut în sarcină.84 Imagistica prin rezonanţă magnetică (RMN) cu contrast cu gadoliniu este, de asemenea, promiţătoare, deoarece poate vizualiza venele pelvine şi ale extremităţilor inferioare, precum şi arterele pulmonare şi are o toxicitate redusă asociată contrastului. Utilizarea sa pe scară largă va necesita o disponibilitate sporită a scanerelor ultrarapide şi o mai bună evaluare a acurateţei sale.

Tromboembolismul venos în timpul sarcinii este tratat cu heparină deoarece warfarina traversează placenta şi provoacă anomalii nazale, oftalmologice şi ale sistemului nervos central la făt. HBPM pare a fi sigură în sarcină şi, în comparaţie cu heparina nefracţionată, este asociată cu mai puţine efecte adverse.85,86 HBPM este preferată faţă de heparina

nefracţionată în sarcină, utilizând o schemă de dozare ajustată în funcţie de greutate.87 Creşterea în greutate în timpul sarcinii face ca dozarea formulei să fie mai puţin fiabilă, iar unii autori, de asemenea

Figura 96-4 Metode de reducere a dozei pentru CT toracic la pacienta gravidă. A, Vederea scout înainte de achiziţionarea CT arată un „scut intern de bariu" (săgeţi) creat prin înghiţirea pacientului cu un amestec diluat de bariu şi apă cu câteva minute înainte de scanarea CT. Bariul se distribuie în stomac şi intestinul subţire proximal şi atenuează radiaţiile interne materne care altfel ar putea expune fătul. Angiografia pulmonară CT toracică obţinută cu reducerea manuală atât a curentului tubului, cât şi a tensiunii tubului arată o opacificare vasculară excelentă, oferind o evaluare de înaltă calitate pentru embolie pulmonară şi alte afecţiuni toracice. expunerea mamei la radiaţii (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

susţin titrarea dozei pentru a atinge niveluri anti-factor X de 0,5 până la 1,24 unităţi/mL la 4 ore după injectare.85,86 Cu toate acestea, lipsa unor date bune şi lipsa corelaţiei nivelurilor cu eficacitatea sau complicaţiile face ca monitorizarea de rutină să fie dificil de justificat.87 Tratamentul cu HBPM se administrează de obicei pentru cel puţin 6 săptămâni de terapie o durată totală de 3 luni postpartum. HBPM trebuie menţinută cu 24 de ore înainte de inducţie, operaţie cezariană sau anestezie neuraxială (pentru dozare de două ori pe zi) sau după o doză de 50% dimineaţa înainte de naştere pentru regimurile de dozare zilnică.87 După naştere, warfarina poate fi administrată în siguranţă în timpul alăptării.

Terapia trombolitică a fost utilizată cu succes în tromboembolismul care pune viaţa în pericol în timpul sarcinii, cu o rată a complicaţiilor similară cu cea la femeile neînsarcinate.88

Figura 96-5 Embolia lichidului amniotic. Capilare pulmonare interstiţiale umplute şi extinse de celule scuamoase fetale eozinofile (săgeţi) dintr-un caz de embolie a lichidului amniotic la o femeie de 39 de ani care a cedat în 4 ore de la naştere. (colorarea H&E; mărire originală x200). Inserţie: colorant cu cheratina cu greutate moleculară mare, colorarea CK5/6 a celulelor scuamoase fetale intravasculare (indicată prin culoare maro) (măsire originală x400). (Cu amabilitatea Dr. Gerald Berry, Universitatea Stanford.)

Embolia lichidului amniotic

Cantităţi mici de lichid amniotic pot intra în circulaţie în timpul sarcinii necomplicate, dar rareori cauzează sindromul catastrofal al emboliei de lichid amniotic.89 Incidenţa raportată

variază de la 2 la 6 la 100.000 de sarcini, variaţia fiind în mare măsură dependentă de metoda de identificare a cazului. apoi convulsii şi colaps sau stop cardiovascular. Dacă pacienta supravieţuieşte injuriei iniţiale, coagularea intravasculară diseminată şi SDRA apar de obicei.91 Factorii de risc includ vârsta maternă mai înaintată, inducerea travaliului, paritatea mare, operaţia cezariană, laceraţia scăzută a segmentului uterin şi colorarea cu meconiu a lichidului amniotic.89-91. 86%92, dar un raport mai recent sugerează o mortalitate de 11% până la 43%.90 În general, embolia lichidului amniotic poate reprezenta 14% din toate decesele materne.73

Într-un registru de cazuri din SUA, 78% dintre pacienţii cu embolie de lichid amniotic aveau membrane rupte, iar câteva tocmai au suferit proceduri intrauterine,93 implicând în mod clar deschiderea traumatică a vaselor uterine în patogeneză. Cantitatea exactă sau constituenţii de lichid amniotic necesari pentru iniţierea sindromului nu sunt cunoscute. Din punct de vedere patologic, celulele fetale scuamoase se găsesc în circulaţia pulmonară maternă la autopsie (Fig. 96-5) dar, chiar şi la pacienţii lipsiţi de simptome, celulele fetale pot fi aspirate din cateterele de arteră pulmonară plasate din alte motive.94 Hemodinamic, procesul este adesea bifazic, cu hipertensiune pulmonară iniţial, urmată de insuficienţă ventriculară stângă, care poate fi cauzată de insuficienţă ventriculară stângă99. leucotrienele şi metaboliţii acidului arahidonic, în special prostaglandina F2a, care apar în lichidul amniotic în timpul travaliului. O bază imunologică pentru unele dintre modificări pare probabilă, deoarece femeile cu fetuşi de sex masculin sunt mai susceptibile de a dobândi tulburarea.90 Clark şi asociaţii93 au luat seama de asemănările cu anafilaxia şi au sugerat ca tulburarea să fie redenumită.

sindromul anafilactoid al sarcinii. Un mic studiu nu a demonstrat dovezi ale degranulării mastocitelor, dar a sugerat un rol pentru activarea complementului.97

În studiile imagistice, pacienţii afectaţi dezvoltă de obicei opacităţi parenchimatoase bilaterale în concordanţă cu edem pulmonar asociat cu leziuni pulmonare cu permeabilitate crescută (Fig. 96-6). Tratamentul constă în îngrijire de susţinere pentru coagularea intravasculară diseminată asociată şi insuficienţa ventriculară stângă şi respiratorie. Fatul trebuie nascut prompt. În cazurile de deces matern, se justifică operaţia de urgenţă post-mortem sau cezariană perireanimativă, aşa cum este şi în alte cazuri de resuscitare cardiopulmonară în timpul sarcinii.98

Malformaţii arteriovenoase

Malformaţiile arteriovenoase pulmonare se pot extinde în timpul sarcinii din cauza modificărilor hormonale, a creşterii volumului sanguin şi a distensibilităţii venoase.99 Aceasta creşte probabilitatea de sângerare, cu complicaţii care pun viaţa în pericol la aproximativ 1% dintre gravidele cu telangiectazie hemoragică ereditară.100,10101.

Embolia aeriana

Ocazional, embolia venoasă aeriană poate să apară în timpul sarcinii, probabil prin sinusurile venoase subplacentare.101 Această tulburare a fost clar documentată în timpul

travaliului şi naşterii, în timpul operaţiilor cezariane şi avorturilor, la pacienţii cu placenta previa şi la cei care fac sex orogenital în timpul sarcinii sau puerperiului timpuriu.

LEZIUNEA ACUTĂ PULMONARĂ ÎN SARCINĂ

Pneumonita de aspiraţie

De la raportul original al lui Mendelson102 privind 66 de cazuri de aspiraţie gastrică în 44.016 naşteri între 1932 şi 1945 (o incidenţă de 0,15%), aspiraţia a continuat să fie o cauză majoră a morbidităţii şi mortalităţii materne. Creşterea presiunii intraabdominale din cauza uterului gravid, efectul inhibitor al progesteronului asupra tonusului sfincterului esofagian şi asumarea poziţiei în decubit dorsal pentru naştere contribuie. Mâncarea în timpul travaliului sau chiar înainte de travaliu creşte volumul vomei.103 Aspiraţia conţinutului gastric cu pH 2,5 sau mai mic este cunoscută că provoacă pneumonită chimică şi edem de permeabilitate crescută. Atât în raportul original al lui Mendelson, cât şi astăzi, aproximativ două treimi din cazurile de aspiraţie au loc în sala de naştere. Intubarea endotraheală de urgenţă a pacienţilor cu crize obstetricale este deosebit de dificilă104, iar intubarea în sala de naştere eşuează cu o rată de opt ori mai mare decât în populaţia chirurgicală generală.105 Pentru a minimiza şansa de aspiraţie acidă la intubare, administrarea orală de blocanţi ai histaminei-2 cu antiacide înainte de intubare, cu evaluarea formală a căilor respiratorii, este dezirabilă. Factorii de risc identificaţi în intubaţie includ o clasă înaltă de Mallapati care indică o vizibilitate slabă a faringelui posterior, un gât scurt, incisivi maxilari proeminenti şi o mandibula în retragere.107

Sindromul de insuficienţă respiratorie acută

SDRA este mai frecventă în sarcină decât în populaţia generală, cu o incidenţă de 1/6000 naşteri.108 Într-o unitate de terapie intensivă obstetrică, SDRA a fost cauza principală de deces matern pe o perioadă de 6 ani.109 Cele mai frecvente trei cauze nonobstetricale sunt pneumonia, sepsisul şi aspiraţia. Epidemia de gripă A (H1N1) din 2009 a dus la o creştere semnificativă a incidenţei SDRA în timpul sarcinii, generând numeroase publicaţii pe probleme epidemiologice şi de management. Anchetatorii australieni au descris o serie de femei însărcinate tratate cu oxigenare extracorporeală cu membrană cu un rezultat rezonabil.110 Cauzele obstetricale frecvente ale SDRA includ corioamnionita, embolia lichidului amniotic (vezi Fig. 96-6) şi embolia trofoblastică.111 Managementul ventilatorului este nealterat, deşi în studiile de sarcină, criteriul de excludere a reţelei de sarcină şi ARDS a fost nemodificat. beneficii clare la pacientele neînsarcinate sprijină utilizarea

ALTE BOLI RESPIRATORII ÎN SARCINĂ

Apnee obstructivă de somn

Sarcina poate fi complicată de apneea obstructivă în somn (OSA), care poate afecta negativ atât mama, cât şi fătul.114 Deşi edemul căilor aeriene superioare poate potenţa evenimentele obstructive, apneea şi hipopneea sunt mai puţin frecvente în sarcină din

cauza efectului de stimulare respiratorie al progesteronului. AOS este asociat cu preeclampsia şi diabetul gestaţional.115,116 Hipoxemia nocturnă poate produce o creştere slabă a fătului, deşi sforăitul singur nu este asociat cu riscul fetal.117 Femeile gravide cu apnee obstructivă de somn documentată prezintă un risc crescut de a dezvolta preeclampsie şi naştere prematură.

Boala pulmonară interstiţială

Boala pulmonară interstiţială este de obicei observată la pacienţii mai în vârstă decât cei în anii lor fertil.119 Când boala interstiţială există la femeile însărcinate, capacitatea redusă de difuzie poate provoca dificultăţi în satisfacerea cerinţelor crescute de consum de oxigen ale sarcinii. Hipertensiunea pulmonară asociată, indiferent de cauze, prezintă riscuri semnificative deoarece debitul cardiac creşte în timpul sarcinii. Există puţine date cu privire la managementul şi rezultatul la aceste paciente, dar boala pulmonară restrictivă pare destul de bine tolerată în timpul sarcinii.120,120a Limfangioleiomiomatoza şi lupusul eritematos sistemic se pot agrava ca urmare a sarcinii.119 Unele terapii medicamentoase utilizate pentru boala pulmonară interstiţială pot fi acceptabile în timpul sarcinii (de exemplu, o altă terapie cu tidina (de exemplu, sarcină), ciclofosfamidă, rituximab, micofenolat mofetil) este de obicei evitată.119

Boala pleurală

Revărsările pleurale pot însoţi complicaţii obstetrice precum preeclampsia şi coriocarcinomul, dar multe femei cu sarcini normale dezvoltă revărsări pleurale mici, asimptomatice în perioada postpartum.121 Ele se dezvoltă ca urmare a volumului sanguin crescut şi a presiunii osmotice coloidale reduse în sarcină, precum şi ca urmare a afectarii manevrelor limfatice de salvare în timpul travaliului limfatic repetat. Efuziunile de dimensiuni moderate sau prezenţa simptomelor ar trebui să determine o evaluare clinică completă. Manevrele de travaliu Valsalva pot produce, de asemenea, pneumotorax spontan şi pneumomediastin, în special la pacienţii cu afecţiuni predispozante, cum ar fi astmul. Acest diagnostic trebuie luat în considerare la femeile care dezvoltă disconfort toracic şi dispnee în timpul sau imediat după naştere.

Figura 96-7 Endometrioza pulmonară. Rezecţia în pană a leziunii neîncapsulate subpleurale a lobului superior drept la o femeie de 43 de ani cu antecedente de endometrioză pelviană şi pneumotorace recurente cu cicluri menstruale. (colorarea H&E; mărire originală x40). Inserţie: Nodulul discret este compus din celule stromale endometriale amestecate cu glande endometriale. (H&E; mărire originală x200.) (Cu amabilitatea Dr. Gerald Berry, Universitatea Stanford.)

TULBURĂRI GINECOLOGICE ŞI PLAMANI

PNEUMOTORAX CATAMENIAL

Lillington şi colegii122 au introdus în 1972 termenul de pneumotorax catamenial pentru a descrie fenomenul deja raportat de pneumotorax spontan în 24 până la 72 de ore după debutul menstruaţiei. Se pare că reprezintă aproximativ 2,8% până la 5,6% din pneumotoracele spontane la femei,123,124 afectând cel mai adesea femeile în decada a treia sau a patra de viaţă. Aproximativ 30% până la 60% din cazuri sunt atribuite endometriozei toracice, după cum se apreciază prin inspecţia la toracotomie (Fig. 96-7)125; alte cazuri au totuşi o etiologie mai obscură, aşa că au fost avansate o serie de teorii. Prima teorie este că, în timpul menstruaţiei, absenţa dopului de mucus cervical normal permite o conexiune deschisă între aerul ambiant şi cavitatea abdominală prin uter şi trompele uterine.124 Aerul se poate deplasa transdiafragmatic prin fenestraţiile diafragmatice din partea dreaptă în spaţiul pleural, aşa cum o face uneori în timpul laparoscopiei,124, ţinând seama de starea secundară a abdominală126. teoria este că nivelurile ridicate de prostaglandine F2a în timpul menstruaţiei provoacă bronhospasm cu captarea aerului şi pneumotorax, dar respiraţia şuierătoare nu este un simptom comun al acestei tulburări. O a treia teorie este că bulele sau bulele pleurale sunt mai susceptibile la ruptură în timpul menstruaţiei din cauza modificărilor hormonale,124,125, dar scurgerile pleurale viscerale sunt rareori găsite la intervenţii chirurgicale (vezi şi capitolul 81 pentru o discuţie completă).

Pentru cazurile de pneumotorax asociat endometriozei, este justificată o încercare a hormonilor care eliberează gonadotropină dacă fenomenul este repetitiv, dar nu pune viaţa în pericol. Contraceptive orale, alţi agenţi progestativi şi tubare

ENDOMETRIOZA

Endometrioza afectează probabil aproximativ 10% dintre femei, nu prezintă diferenţe etnice clare în prevalenţă şi este cel mai frecvent diagnosticată la vârsta de 30 până la 34 de ani.127 Deşi durerea pelvină, dismenoreea şi infertilitatea sunt manifestările sale predominante, localizările atipice, inclusiv diafragmatice, locurile pleurale şi pleurale au fost documentate. După cum s-a descris anterior, endometrioza poate duce la pneumotorax catamenial recurent, care este cea mai frecventă prezentare toracică a acesteia (vezi Fig. 96-7). Într-o analiză a 110 cazuri cu endometrioză toracică, pneumotoraxul catamenial a fost simptomul de prezentare în 73% din cazuri, urmat de hemotorax în 14% şi hemoptizie în 7%.127 De asemenea, a fost asociat cu durere pleurală dreaptă, revărsate pleuritice şi hemotorax. Inspecţia la toracotomie sau toracoscopie evidenţiază de obicei noduli albastru-brun pe suprafaţa pleurală, uneori într-o distribuţie „împuşcătură”.128 Absenţa endometriozei pelvine cunoscute nu exclude diagnosticul deoarece doar 20% până la 70% dintre pacienţi au boala pelviană asociată. Diagnosticul este suspectat din punct de vedere clinic deoarece nici CT, nici endoscopia nu sunt specifice.129 Rareori, depozitele de endometrioza se gasesc in parenchimul pulmonar, explicand hemoptizia catameniala. Se crede că majoritatea bolilor pleurale şi diafragmatice apar din răspândirea transdiafragmatică de la menstruaţia retrograde, chiar şi atunci când boala abdominală nu este evidentă. Ascita masivă este uneori înrudită, deşi au fost raportate doar 27 cazuri.130

Pneumotoracele pot fi atribuite desprinderii ciclice a țesutului pe suprafețele cheie, cum ar fi pleura viscerală131 sau captării aerului din afectarea sau compresia căilor respiratorii.122. Diagnosticul poate fi stabilit doar prin biopsie care evidențiază glandele endometriale ectopice caracteristice în locurile implicate. Terapia medicală constă în agenți progestativi sau hormoni de eliberare a gonadotropinei; abordările chirurgicale includ excizia, ablația locală cu laser sau pleurodeza.

LIMFANGIOLEIOMIOMATOZA

Limfangioleiomiomatoza (LAM) este o afecțiune rară care afectează predominant femeile aflate în premenopauză.132,133 Cel mai frecvent eveniment de prezentare este pneumotoraxul, raportat la 86,5% dintre pacienți în registrul National Heart, Lung, and Blood Institute.132 Este fundamental o tulburare a funcției mușchilor netezi, obstrucția vaselor și obstrucția vaselor limfatice. căilor respiratorii. (Vezi capitolul 69 pentru o discuție completă despre LAM.) Implicarea structurilor vasculare pulmonare este responsabilă pentru hemoptizie, în timp ce obstrucția limfatică este responsabilă pentru revărsările chilos. Proliferarea limfatică mediastinală și retroperitoneală poate fi și o caracteristică a bolii. LAM este, de asemenea, asociat cu angiomiolipomi renali, o altă afecțiune hamartomatoasă și cu scleroza tuberoasă. Terapia convențională a inclus ooforectomie sau agenți de progestație, în principal acetatul de medroxiprogesteron. Transplantul pulmonar a fost efectuat la peste 60 de pacienți cu această tulburare, dar a recidivat clar la unii dintre ei. Sirolimus, într-un studiu efectuat la pacienți cu angiomiolipomi și complex de scleroză tuberoasă sau LAM, a evidențiat efecte de ameliorare asupra funcției pulmonare și asupra volumului angiomiolipomilor, probabil prin suprimarea căilor de semnalizare implicate în produșii genelor defecte. terapie țintită.135

EMBOLISARE TROFOBLASTICĂ

Embolia trofoblastică este o complicație rară a aluniței hidatiforme, un tip anormal de sarcină în care țesutul fertilizat neviabil crește în uter. Într-o serie, doar 2,6% din 189 de pacienți cu aluniță hidatiformă au avut un eveniment embolic, astfel încât majoritatea episoadelor de detresă respiratorie la astfel de pacienți nu sunt cauzate de evenimente embolice ci, mai degrabă, edem pulmonar, anemie sau alt eveniment complicant.136 Embolizarea, atunci când are loc, este cea mai frecventă în momentul evacuării aluniței. Neoplasmele coriale care apar în timpul gestației sunt sugerate de o mare discrepanță între data gestațională și dimensiunea uterului și trebuie evaluate prin ultrasonografie transvaginală.137

SINDROMUL DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ

Utilizarea gonadotrofinelor exogene pentru a stimula ovulația pentru fertilizarea in vitro a fost asociată cu complicații pulmonare.138 Acest sindrom de hiperstimulare ovariană se manifestă de obicei cu chisturi ovariene, revărsări pleurale bilaterale, ascită și depleție de volum intravascular. Pot rezulta șoc hipovolemic, insuficiență renală și SDRA. Embolia pulmonară și tromboza cavală venală superioară a membrelor superioare pot rezulta din

starea de hipercoagulare indusă de estrogeni şi depleţia volumului intravascular. Mecanismul revărsaturilor este neclar, dar este probabil legat de creşterea permeabilităţii datorită eliberării de mediatori vasoactivi, dintre care factorul de creştere a endoteliului vascular pare a fi cel mai important.139 Dovezile indică mutaţii ale receptorului hormonului foliculo-stimulator ca fiind etiologice cel puţin în unele cazuri.140 Tratamentul este de susţinere şi implică menţinerea volumului intravascular abundent şi implică menţinerea plecentezei intravasculare abundente. efuziune(e) şi tromboprofilaxie.

Puncte cheie

Sarcina normală este asociată cu modificări profunde ale fiziologiei respiratorii şi cardiovasculare, care, deşi sunt concepute pentru bunăstarea mamei şi fetale, pot exacerba afecţiunile cardiopulmonare subiacente sau pot provoca altele noi.

Perturbaţiile fiziologice majore găsite în sarcinile normale includ (1) o creştere a impulsului central de a respira, cu modificări rezultate ale Pco2 (28 până la 32 mm Hg) şi pH (7,40 până la 7,47); şi (2) o creştere atât a volumului sanguin matern, de aproximativ 2 L (40%), cât şi a debitului cardiac, după 25 până la 32 săptămâni de gestaţie, de 30% până la 45%.

Cea mai frecventă tulburare pulmonară a sarcinii este astmul, dar efectele sarcinii asupra astmului sunt variabile: se agravează, se ameliorează sau rămâne neschimbată la aproximativ o treime dintre femeile afectate.

Riscurile astmului bronşic slab controlat atât pentru mamă, cât şi pentru făt în timpul sarcinii depăşesc cu mult riscurile terapiei medicamentoase. Unele medicamente standard sunt mai sigure decât altele (vezi Tabelul 96-1) şi ar trebui selectate ori de câte ori este posibil.

Fibroza chistică şi pneumoniile infecţioase au fost toate legate de rezultate adverse fetale şi materne, al căror risc depinde în mare măsură de severitatea tulburării care complică. Consilierea înainte de sarcină şi evitarea anumitor medicamente antimicrobiene (după cum este menţionat în Tabelul 96-1) sunt recomandate cu tărie.

Edemul pulmonar se poate dezvolta în timpul sarcinii la femeile cu boli cardiace subiacente, în special stenoză valvulară, cardiomiopatie şi preeclampsie. Deoarece mecanismele cauzale diferă, la fel şi terapia specifică.

Embolia pulmonară este o cauză principală a mortalităţii materne. Atunci când sunt indicate în timpul sarcinii, heparinele cu greutate moleculară mică sunt sigure atât pentru tratament, cât şi pentru prevenire; warfarina este contraindicată. Imagistica de ventilaţie-perfuzie, angiografia pulmonară CT şi imagistica prin rezonanţă magnetică pot fi utilizate după cum este necesar.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Investigatorii ANZIC privind gripa şi sistemul de supraveghere a rezultatelor maternităţii din Australia: Boală critică datorată gripei A/H1N1 din 2009 la femeile însărcinate şi postpartum: studiu de cohortă bazat pe populaţie. BMJ 340:c1279, 2010.

Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, şi colab: TEV, trombofilie, terapie antitrombotică şi sarcină: terapie antitrombotică şi prevenirea trombozei, a 9-a ed.: Ghid de practică clinică bazat pe dovezi ale Colegiului American al Medicilor în Piept. Cufăr 141(2 Suppl):e691S-e736S, 2012.

British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Ghid britanic privind managementul astmului, octombrie 2014. Disponibil la: https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/clinical -information/asthma/btssign-asthma-guideline-2014/.

Brito V Niederman MS: Pneumonia care complică sarcina. Clin Chest Med 32(1):121-132, 2011.

Crapo RO: Fiziologie cardiopulmonară normală în timpul sarcinii. Clin Obstet Gynecol 39:3-16, 1996.

Knight M, Berg C, Brocklehurst P, et al: Incidenţa emboliei lichidului amniotic, factori de risc şi rezultate: o revizuire şi recomandări. BMC Pregnancy Childbirth 12:7, 2012.

Knight M, Kurinczuk JJ, Nelson-Piercy C şi colab.: Tuberculosis in pregnancy in UK. BJOG 116(4):584-588, 2009.

Lim A, Stewart K, Konig K, George J: Revizuirea sistematică a siguranţei medicamentelor obişnuite pentru prevenirea astmului în timpul sarcinii. Ann Pharmacother 45:931-945, 2011.

Miller MA, Chalhoub M, Bourjeily G: Embolism pulmonar peripartum. Clin Chest Med 32(1):147-164, 2011.

Raportul grupului de lucru NAEPP privind gestionarea astmului în timpul sarcinii: Recomandări pentru tratamentul farmacologic - actualizare 2004 (publicaţia NIH nr. 05-3279), Bethesda, MD, 2004, Institutul Naţional al Inimii, Plămânilor şi Sângelui.

Thorpe-Beeston JG, Madge S, Gyi K şi colab.: Rezultatul sarcinilor la femeile cu fibroză chistică - experienţă cu un singur centru 1998-2011. BJOG 120:354-361, 2013.

Referinţe

Ellegard EK: Caracteristicile clinice şi patologice ale rinitei de sarcină. Clin Rev Allergy Immunol 26(3):149-159, 2004.

Blaiss MS, pentru Food and Drug Administration (SUA), ACAAI-ACOG (Colegiul American de Astm şi Imunologie şi Colegiul American de Obstetricieni şi Ginecologi): Managementul rinitei şi astmului în timpul sarcinii. Ann Allergy Asthma Immunol 90 (Suppl 3):16-22, 2003.

Weinberger SE, Weiss ST, Cohen WR şi colab.: Sarcina şi plămânul: stadiul tehnicii. Am Rev Respir Dis 121:559-581, 1980.

Contreras G, Gutierrez M, Berioza T, et al: Ventilatory drive and respiratory function in pregnancy. Am Rev Respir Dis 144:837-841, 1991.

Cugell DW, Frank NR, Gaensler EA: Funcţia pulmonară în sarcină. I. Observaţii în serie la femei normale. Am Rev Tuberc 67:568-597, 1953.

Gilroy RJ, Mangura BT, Layietes MH: Deplasările cutiei toracice şi ale volumului abdominal în timpul respiraţiei în timpul sarcinii. Am Rev Respir Dis 137:668-672, 1988.

Archer GW, Marx GF: Tensiunea arterială de oxigen în timpul apneei la femeile parturiente. Br J Anaesth 46:358-360, 1974.

Skatrud JB, Bempsey JA, Kaiser DG: Răspunsul ventilator la acetatul de medroxiprogesteron la subiecţii normali: curs în timp şi mecanism. J Appl Physiol 44:939, 1978.

Lucius H, Gahlenbeck HO, Kleine O, şi colab.: Funcţii respiratorii, sistem tampon şi concentraţii de electroliţi din sânge în timpul sarcinii umane Respir Physiol 9:311-317, 1970.

Pritchard JA, Baldwin RM, Dickey JC, et al: Modificări ale volumului sanguin în sarcină şi puerperi. Am J Obstet Gynecol 84:1271-1281, 1962.

Silver HM, Seebeck M, Carlson R: Comparaţie a volumului total de sânge în sarcina hipertensivă gestaţională normală, preeclamptică şi nonproteinurică prin măsurarea simultană a volumelor de globule roşii şi plasmatice. Am J Obstet Gynecol 179:87-93, 1998.

Crapo RO: Fiziologie cardiopulmonară normală în timpul sarcinii. Clin Obstet Gynecol 39:3-16, 1996.

Clark SL, Cotton DB, Lee W, et al: Evaluarea hemodinamică centrală a sarcinii normale la termen scurt. Am J Obstet Gynecol 161:14391442, 1989.

Hunter S, Robson SC: Adaptarea inimii materne în timpul sarcinii. Br Heart J 68:540-543, 1992.

Raportul grupului de lucru NAEPP privind gestionarea astmului în timpul sarcinii: Recomandări pentru tratamentul farmacologic - actualizare 2004 (publicaţia NIH nr. 05-3279), Bethesda, MD, 2004, Institutul Naţional al Inimii, Plămânilor şi Sângelui.

Schata M, Dombrowski MP: Asthma in pregnancy N Engl J Med 360:1862-1869, 2009.

Juniper EF, Daniel EE, Roberts RS şi colab.: Îmbunătăţirea sensibilităţii căilor respiratorii şi a severităţii astmului în timpul sarcinii. Am Rev Respir Dis 140:924-931, 1989.

Turner ES, Greenberger PA, Patterson R: Managementul pacientei gravide astmatice. Ann Intern Med 93:905-918, 1980.

Gluck JC, Gluck PA: Efectele sarcinii asupra astmului: un studiu prospectiv. Ann Allergy 37:164-168, 1976.

Stenius-Aarniala B, Piirila P, Terampo K: Asthma and pregnancy: a prospective study of 198 pregnancies. Thorax 43:12-18, 1988.

Nelson-Piercy C: Astmul în sarcină. Thorax 56:325-328, 2001.

Kallen B, Rydhstroem H, Averg A: Astm în timpul sarcinii - un studiu bazat pe populaţie. Eur J Epidemiol 16:167-171, 2000.

Dombrowski MP, Schatz M, Wise R şi colab.: Astm în timpul sarcinii. Reţeaua de unităţi de medicină materno-fetală a Institutului Naţional de Sănătate a Copilului şi Dezvoltare Umană şi Institutul Naţional de Inimă, Plămân şi Sânge. Obstet Gynecol 103:5-12, 2004.

Kramer JM: Echilibrarea beneficiilor şi riscurilor beta-agoniştilor cu acţiune prelungită inhalaţi - influenţa valorilor. N Engl J Med 360:15921595, 2009.

Briggs GE, Freeman RK, Yaffe SJ: Drugs in pregnancy and lactation, ed 6, Philadelphia, 2002, Lippincott Williams & Wilkins, pp 483-484.

Lim A, Stewart K, Konig K, George J: Revizuirea sistematică a siguranţei medicamentelor obişnuite pentru prevenirea astmului în timpul sarcinii. Ann Pharmacother 45:931-945, 2011.

Spector SL, pentru Grupul de lucru Antileucotriene: Siguranţa agenţilor antileucotriene în managementul astmului. Ann Allergy Asthma Immunol 86 (Suppl 1):18-23, 2001.

Sarkar M, Koren G, Kalra S şi colab.: Utilizarea Montelukast în timpul sarcinii: un studiu multicentric, prospectiv, comparativ al rezultatelor copiilor. Eur J Clin Pharmacol 65(12):1259-1264, 2009.

Blais L, Beauchesne MF, Lemiere C, Elftouh N: Doze mari de corticosteroizi inhalatori în timpul primului trimestru de sarcină şi malformaţii congenitale. J Allergy Clin Immunol 124:1229-1234, 2009.

Fundaţia pentru fibroză chistică: raport anual al fundaţiei pentru fibroză chistică 2007, Bethesda, MD, 2007, Fundaţia pentru fibroză chistică.

Kotloff RM, FitzSimmons SC, Fiel SB: Fertilitatea şi sarcina la pacienţii cu fibroză chistică. Clin Chest Med 13:623-635, 1992.

Edenborough FP, Stableforth DE, Webb AK, şi colab: The outcome of pregnancy in cystic fibrosis. Thorax 50:170, 1995.

Boyd JM, Metha A, Murphy DJ: Fertilitatea şi rezultatele sarcinii la bărbaţi şi femei cu fibroză chistică în Regatul Unit. Hum Reprod 19:2238-2243, 2004.

Lau EM, Barnes DJ, Moriarty C şi colab.: Rezultatele sarcinii în era actuală a îngrijirii fibrozei chistice: o experienţă de 15 ani. Aust NZJ Obstet Gynaecol 51:220-224, 2011.

Thorpe-Beeston JG, Madge S, Gyi K şi colab: The outcome of pregnancies in women with cystic fibrosis-single center experience 19982011. BJOG 120:354-361, 2013.

Burden C, Ion R, Chung Y şi colab.: Rezultatele actuale ale sarcinii la femeile cu fibroză chistică. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 164:142145, 2012.

3 7. Goss CH, Rubenfeld GD, Ottok X, Aitken ML: Efectul sarcinii asupra supravieţuirii la femeile cu fibroză chistică. Cufăr 124:1460-1468, 2003.

Frangolias DD, Nakielna EM, Wilcox PG: Sarcina şi fibroza chistică: un studiu cu caz controlat. Chest 111:963-969, 1997.

McMullen AH, Pasta DJ, Frederick PD şi colab.: Impactul sarcinii asupra femeilor cu fibroză chistică. Cufăr 129:706-711, 2006.

Berkowitz K, LaSala A: Factori de risc asociaţi cu creşterea prevalenţei pneumoniei în timpul sarcinii. Am J Obstet Gynecol 163:981-985, 1990.

Noapte bună WH, Soper DE: Pneumonia în sarcină. Crit Care Med 33:S390-S397, 2005.

Madinger NE, Greenspoon JS, Ellrodt AG: Pneumonia în timpul sarcinii: a îmbunătăţit tehnologia modernă rezultatul matern şi fetal? Am J Obstet Gynecol 161:657-662, 1989.

Brito V Niederman MS: Pneumonia care complică sarcina. Clin Chest Med 32(1):121-132, 2011.

Belfort MA, Clark SL, Saade G, et al: Reinternarea în spital după naştere: dovezi pentru o incidenţă crescută a infecţiei nonurogenitale în perioada imediat postpartum. Am J Obstet Gynecol 202(1): 35.e1-35.e7, 2010.

Briggs RG, Mabie WC, Sibai BM: Pneumonie dobândită în comunitate în timpul sarcinii. Am J Obstet Gynecol 174:389, 1996.

Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al: O regulă de predicţie pentru a identifica pacienţii cu risc scăzut cu pneumonie dobândită în comunitate. N Engl J Med 336:243-250, 1997.

Shariatzadeh MR, Marrie TJ: Pneumonie în timpul sarcinii. Am J Med 119:872-876, 2006.

Lim WS, Macfarlane JT, Colthorpe CL: Pneumonie şi sarcină. Thorax 56:398-405, 2001.

McKinney P, Volkert P, Kaufman J: Pneumonie fatală de gripă porcină care apare la sfârşitul sarcinii. Arch Intern Med 150:213-215, 1990.

Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor: Prevenirea şi controlul gripei: recomandări ale Comitetului Consultativ pentru Practici de Imunizare. MMWR Recomm Rep 55(RR-10):11-12, 2006.

Investigatorii ANZIC privind gripa şi sistemul de supraveghere a rezultatelor maternităţii din Australia: Boală critică datorată gripei A/H1N1 din 2009 la femeile însărcinate şi postpartum: studiu de cohortă bazat pe populaţie. BMJ 340:c12 79, 2010.

Creanga AA, Kamimoto L, Newsome K şi colab.: Infecţia cu virusul gripei pandemice A (H1N1) sezonieră şi din 2009 în timpul sarcinii: un studiu populaţional al cazurilor spitalizate. Am J Obstet Gynecol 204(6 Suppl 1):S38-S45, 2011.

Bozzo P, Djokanovic N, Koren G şi colab.: Gripa H1N1 în timpul sarcinii: riscuri, vaccinuri şi antivirale. J Obstet Gynaecol Can 31(12):1172-1175, 2009.

CDC: Actualizare privind vaccinurile monovalente gripale A (H1N1) 2009. MMWR 58:1100-1101, 2009.

Haake DA, Zakokwski PC, Haake DL şi colab.: Tratament precoce cu aciclovir pentru pneumonia varicela la adulţi altfel sănătoşi: studiu şi revizuire retrospectiv controlat. Rev Infect Dis 12:788, 1990.

Broussard RC, Payne K, George RB: Tratamentul cu aciclovir al pneumoniei varicelei în sarcină. Cufăr 99:1045, 1991.

Fowler R, Lapinsky SE, Hallett D şi colab.: Pacienţi grav bolnavi cu sindrom respirator acut sever (SARS). JAMA 290:367-373, 2003.

Lam CM, Wong SF, Leung TN şi colab.: Un studiu cu caz controlat care compară cursul clinic şi rezultatele femeilor însărcinate şi neînsarcinate cu sindrom respirator acut sever. BJOG 111:771774, 2004.

Wong SF, Chow KM, de Swiet M: Sindrom respirator acut sever şi sarcină. BJOG 110:641-642, 2003.

Wack EE, Ampel NM, Galgiani JN, et al: Coccidioidomicoza în timpul sarcinii: o analiză a zece cazuri între 47.120 de sarcini. Chest 94:376-379, 1988.

Crum NF, Ballon-Landa G: Coccidioidomicoza în sarcină: raport de caz şi revizuire a literaturii. Am J Med 119:993.e11-993. e17, 2006.

Catanzaro A: Micoza pulmonară la gravide. Cufăr 86(3 Suppl):14S-18S, 1984.

Knight M, Kurinczuk JJ, Nelson-Piercy C şi colab., UKOSS: Tuberculosis in pregnancy in the UK. BJOG 116(4):584-588, 2009.

Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE şi colab., pentru Societatea Americană Toracică/Centre pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor/Societatea Americii pentru Bolile Infecţiilor: Tratamentul tuberculozei. Am J Respir Crit Care Med 167:603-662, 2003.

Oian P, Maltari JM, Noddeland H, et al: Edema preventing mechanisms in subcutanous tissue of normal pregnant women. Br J Obstet Gynaecol 92:113-119, 1985.

Scisciore AC, Ivester T, Largoza M, et al: Acute pulmonary edema in pregnancy Obstet Gynecol 101:511-515, 2003.

Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, et al: Starea actuală a cunoştinţelor privind etiologia, diagnosticul, managementul şi terapia cardiomiopatiei peripartum: o declaraţie de poziţie de la Asociaţia de insuficienţă cardiacă a Grupului de lucru al Societăţii Europene de Cardiologie privind cardiomiopatia peripartum Eur J Heart Fail 12(8)707, 867.

Murali S, Baldisseri MR: Cardiomiopatie peripartum. Crit Care Med 33(10 Suppl):S3406, 2005.

Pisani RJ, Rosenow EC: Edem pulmonar asociat cu terapia tocolitică. Ann Intern Med 110:714-718, 1992.

van Geijn HP, Lenglet JE, Bolte AC: Studii cu nifedipină: aspecte de eficacitate şi siguranţă. BJOG 112(Suppl 1):79-83, 2005.

Sibai BM, Mabie BC, Harvey CJ şi colab.: Edemul pulmonar în preeclampsia-eclampsie severă: analiza a treizeci şi şapte de cazuri consecutive. Am J Obstet Gynecol 156:1174-1179, 1987.

Benedetti TJ, Kates R, Williams V: Observarea hemodinamică a preeclampsiei severe complicate de edem pulmonar. Am J Obstet Gynecol 152:33-34, 1985.

Clark SL, Belfort MA, Dildy GA, et al: Moartea maternă în secolul 21: cauze, prevenire şi relaţie cu naşterea prin cezariană. Am J Obstet Gynecol 199:36e1-36e5, 2008.

Andersen BS, Steffensen FH, Sorensen HT şi colab.: Incidenţa cumulativă a tromboembolismului venos în timpul sarcinii şi puerperiului: un studiu danez de 11 ani, un studiu populaţional de 63.000 de sarcini. Acta Obstet Gynecol Scand 77:170-173, 1998.

Miller MA, Chalhoub M, Bourjeily G: Embolism pulmonar peripartum. Clin Chest Med 32(1):147-164, 2011.

McColl MD, Walker ID, Greer IA: Factori de risc pentru tromboembolismul venos în sarcină. Curr Opin Pulm Med 5:227-232, 1999.

Chan WS, Spencer FA, Ginsberg JS: Distribuţia anatomică a trombozei venoase profunde în sarcină. CMAJ 182:657-660, 2010.

Scarsbrook AF, Gleeson FV: Investigarea suspectării emboliei pulmonare în sarcină. BMJ 334:418-419, 2007.

Parry RA, Glaze SA, Archer BR: Tutorialul de fizică AAPM/RSNA pentru rezidenţi: doze tipice de radiaţii ale pacientului în radiologie de diagnostic. Radiographics 19:1289-1302, 1999.

Parker MS, Hui FK, Camacho MA şi colab: Expunerea la radiaţii mamare feminine în timpul angiografiei pulmonare CT. AJR Am J Roentgenol 185(5):1228-1233, 2005.

Howie PW: Tromboembolism. Clin Obstet Gynecol 4:397-417, 1977.

Ridge CA, McDermott S, Freyne BJ şi colab: Embolism pulmonar în sarcină: comparaţie între angiografia CT pulmonară şi scintigrafia pulmonară. AJR 193:1223-1227, 2009.

Chan WS, Ray JG, Murray S şi colab.: Embolie pulmonară suspectată în timpul sarcinii: prezentare clinică, rezultate ale scanării pulmonare şi rezultate materne şi pediatrice ulterioare. Arch Intern Med 162(10):1170-1175, 2002.

U-King-Im JM, Freeman SJ, Boylan T, Cheow HK: Calitatea angiografiei pulmonare CT pentru embolul pulmonar suspectat în sarcină. Eur Radiol 18(12):2709-2715, 2008.

Ginsberg JS, Greer I, Hirsh J: Utilizarea agenţilor antitrombotici în timpul sarcinii. Cufăr 119(Suppl 1):122S-131S, 2001.

Kher A, Bauersachs R, Nielsen JD: Managementul trombozei în sarcină: rolul heparinei cu greutate moleculară mică. Thromb Haemost 97:505-513, 2007.

Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, şi colab.: TEV, trombofilie, terapie antitrombotică şi sarcină: terapie antitrombotică şi prevenirea trombozei, a 9-a ed.: Ghidurile de practică clinică bazate pe dovezi ale Colegiului American al medicilor în piept. Cufăr 141(2_suppl):e691S-e736S, 2012.

Leonhardt G, Gaul C, Nietsch HH, et al: Terapia trombolitică în timpul sarcinii. J Thromb Thrombolysis 21:271-276, 2006.

Abenhaim HA, Azoulay L, Kramer MS, Leduc L: Incidenţa şi factorii de risc ai emboliilor de lichid amniotic: un studiu bazat pe populaţie pe 3 milioane de naşteri în Statele Unite. Am J Obstet Gynecol 199:49.e1- 49.e8, 2008.

Knight M, Berg C, Brocklehurst P, et al: Incidenţa emboliei lichidului amniotic, factori de risc şi rezultate: o revizuire şi recomandări. BMC Pregnancy Childbirth 12:7, 2012.

Clark SL: Embolie de lichid amniotic. Crit Care Clin 7:877-882, 1991.

Morgan M: Embolia lichidului amniotic. Anestezia 34:20-32, 1979.

Clark SL, Hankins GD, Dudley DA şi colab.: Embolia lichidului amniotic: analiza registrului naţional. Am J Obstet Gynecol 172:11581169, 1995.

Clark SL, Pavlova Z, Greenspoon J şi colab.: Celulele scuamoase în circulaţia pulmonară maternă. Am J Obstet Gynecol 154:104-106, 1986.

Clark SL: Noi concepte de embolie a lichidului amniotic: o revizuire. Obstet Gynecol Surv 45:360-368, 1990.

Martin RW: Embolia lichidului amniotic. Clin Obstet Gynecol 39:101106, 1996.

Benson MD, Kobayashi H, Silver RK şi colab: Studii imunologice în presupusa embolie a lichidului amniotic. Obstet Gynecol 97:510-514, 2001.

Morrison LJ, Deakin CD, Morley PT, şi colab.: Partea 8: suport de viaţă avansat: consens internaţional 2010 privind resuscitarea cardiopulmonară şi ştiinţa îngrijirii cardiovasculare de urgenţă cu recomandări de tratament. Circulaţie 122(16 Suppl 2):S345-S421, 2010.

Esplin MS, Varner MW: Progresia malformaţiei arteriovenoase pulmonare în timpul sarcinii: raport de caz şi revizuire a literaturii. Obstet Gynecol Surv 52:248-253, 1997.

Shovlin C, Sodhi V, McCarthy A, et al: Estimări ale riscurilor materne ale sarcinii pentru femeile cu telangiectazie hemoragică ereditară (sindrom Osler-Weber-Rendu): abordare sugerată pentru serviciile obstetricale. BJOG 115:1108-1115, 2008.

100a. de Gussem EM, Lausman AY, Beder AJ şi colab.: Rezultatele sarcinii la femeile cu telangiectazie hemoragică ereditară. Obstet Gynecol 123:514-520, 2014.

Gottlieb JD, Ericcson JA, Sweet RB: Embolie venoasă aeriană. Anesth Analg 44:773, 1965.

Mendelson CJ: Aspiraţia conţinutului stomacului în plămâni în timpul anesteziei obstetricale. Am J Obstet Gynecol 52:191-204, 1946.

Scrutton MJ, Metcalfe GA, Lowry C şi colab: Eating in travaliu: un studiu randomizat controlat care evaluează riscurile şi beneficiile. Anestezia 54:529-534, 1999.

Rasmussen GE, Malinow AM: Către reducerea mortalităţii materne: problema căilor respiratorii în obstetrică. Int Anesthesiol Clin 32:83-101, 1994.

King TA, Adams AP: Intubaţie traheală eşuată. Br J Anaesth 65:400-414, 1990.

Paranjothy S, Griffiths JD, Broughton HK şi colab.: Intervenţii la cezariană pentru reducerea riscului de pneumonită prin aspiraţie. Cochrane Database Syst Rev (1):CD004943, 2010.

Rocke DA, Murray WB, Rout CC şi colab: Analiza riscului relativ al factorilor asociaţi cu intubarea dificilă în anestezia obstetrică. Anesthesiology 77:67-73, 1992.

Catanzarite V, Willms D, Wong D şi colab: Sindromul de detresă respiratorie acută în timpul sarcinii şi puerperiului: cauze, cursuri şi rezultate. Obstet Gynecol 97:760-764, 2001.

Kirshon BG, Hinkley CM, Cotton DB, et al: Maternal mortality in a maternal-fetal medicine intensive care unit. J Reprod Med 35:25-28, 1990.

Nair P, Davies AR, Beca J, et al: Oxigenarea extracorporeală a membranei pentru SDRA sever la femeile însărcinate şi postpartum în timpul pandemiei H1N1 din 2009. Terapie intensivă Med 3 7:648-654, 2011.

Cole DE, Taylor TL, McCullough DM şi colab: Sindromul de detresă respiratorie acută în timpul sarcinii. Crit Care Med 33(10 Suppl):S269-S278, 2005.

Campbell LA, Klocke RA: Implicaţii pentru pacienta gravidă. Am J Respir Crit Care Med 163(5):1051-1054, 2001.

Perry KG, Martin RW, Blake PG şi colab: Mortalitatea maternă asociată cu sindromul de detresă respiratorie a adultului. South Med J 91:441444, 1998.

Edwards N, Middleton PG, Blyton DM, Sullivan CE: Tulburări de respiraţie în somn şi sarcină. Thorax 57:555-558, 2002.

Bourjeily G, Ankner G, Mohsenin V: Respiraţia tulburată de somn în timpul sarcinii Clin Chest Med 32:175-189, 2011.

Perez-Chada D, Videla AJ, O'Flaherty ME, et al: Snoring, witnessed sleep apneas and pregnancy-induced hypertension. Acta Obstet Gynecol Scand 86:788-792, 2007.

Littner MR, Brock BJ: Sforăitul în timpul sarcinii: boală sau nu? Chest 109:859-860, 1996.

Louis JM, Auckley D, Sokol RJ, Mercer BM: Morbidităţi materne şi neonatale asociate cu apneea obstructivă în somn care complică sarcina Am J Obstet Gynecol 202:261.e1-261.e5, 2010.

Freymond N, Cottin V, Cordier JF: Boli pulmonare infiltrative în sarcină. Clin Chest Med 32(1):133-146, 2011.

Boggess KA, Easterling TR, Raghu G: Managementul şi rezultatul femeilor însărcinate cu boală pulmonară interstiţială şi restrictivă. Am J Obstet Gynecol 173:1007-1014, 1995.

120a. Lapinsky SE, Tram C, Mehta S, et al: Restrictive pulmonar disease in pregnancy Chest 145:394-398, 2014.

Heffner JE, Sahn SA: Boala pleurală în sarcină. Clin Chest Med 13:667-668, 1992.

Lillington GA, Mitchell SP, Wood GA: pneumotorax catamenial. JAMA 219:1328-1332, 1972.

Shearin RPN, Hepper NPG, Payne WS: pneumotorax spontan recurent concomitent cu menstruaţia. Mayo Clin Proc 49:98-101, 1974.

Alifano M: Pneumotorax catamenial. Curr Opin Pulm Med 16(4):381-386, 2010.

Korom S, Canyurt H, Missbach A, et al: Pneumotorax catamenial revizuit: abordare clinică şi revizuire sistematică a literaturii. J Thorac Cardiovasc Surg 128:502-508, 2004.

Bagan P, Le Pimpec Barthes F, Assouad J, et al: Pneumotorax catamenial: studiu retrospectiv al tratamentului chirurgical. Ann Thorac Surg 75:378-381, 2003.

Joseph J, Sahn SA: Sindromul endometriozei toracice: noi observaţii dintr-o analiză a 110 cazuri. Am J Med 100:164-170, 1996.

Van Schil PE, Vercauteren SR, Vermeire PA, et al: pneumotorax catamenial cauzat de endometrioza toracică. Ann Thorac Surg 62:585-586, 1996.

Augoulea A, Lambrinoudaki I, Christodoulakos G: Sindromul endometriozei toracice. Respiraţie 75:113-119, 2008.

Muneyyirci-Delale O, Neil G, Serur E, et al: Endometriosis with massive ascites. Gynecol Oncol 69:42-46, 1998.

Blanco S, Hernando F, Gomez A, et al: pneumotorax catamenial cauzat de endometrioza diafragmatică. J Thorac Cardiovasc Surg 116:179-180, 1998.

Ryu JH, Moss J, Beck GK şi colab.: Registrul de limfangioleiomiomatoză NHLBI: caracteristicile a 230 de pacienţi la înscriere. Am J Respir Crit Care Med 173:105-111, 2006.

Kalassian K, Doyle R, Kao P şi colab: Limfangioleiomiomatoza: noi perspective. Am J Respir Crit Care Med 155:1183-1186, 1997.

Bissler JJ, McCormack FX, Young LR şi colab.: Sirolimus pentru angiomiolipoame în complexul de scleroză tuberoasă sau limfangioleiomiomatoză. N Engl J Med 358:140-151, 2008.

Martignoni G, Pea M, Reghellin D, et al: Molecular pathology of lymphangioleiomyomatosis and other perivascular epithelioid cell tumors. Arch Pathol Lab Med 134(1):33-40, 2010.

Kohorn EI: Managementul clinic şi sechelele neoplazice ale embolizării trofoblastice asociate cu aluniţa hidatiformă. Obstet Gynecol Surv 42:484-488, 1987.

Coukos G, Makrigiannakis A, Chung J şi colab.: Mole hidatiform complet: o boală cu profil în schimbare. J Reprod Med 44:698-704, 1999.

Abramov Y, Elchalal U, Schenker JG: Rezultatul obstetric al sarcinilor fertilizate in vitro complicate de sindromul de hiperstimulare ovariană severă: un studiu multicentric. Fertil Steril 70:1070, 1998.

Elchalal U, Schenker JG: Fiziopatologia sindromului de hiperstimulare ovariană: opinii şi idei. Hum Reprod 12:1129, 1997.

Kaiser UB: Patogeneza sindromului de hiperstimulare ovariană. NEngl J Med 349:729-732, 2003.

APARATUL RESPIRATORII SI BOLI NEUROMUSCULARE

JOSHUA O. BENDITT, MD • F. DENNIS McCOOL, MD

BOLI CARE AFECTEAZĂ APARATUL RESPIRATOR

Boli ale sistemului nervos central

Boli ale sistemului nervos periferic

SUBIECTE SPECIALE

Boli neuromusculare legate de boli critice

Boli care afectează funcţia diafragmei

ABORDAREA EVALUĂRII ŞI MANAGEMENTULUI RESPIRATORII AL PERSOANEI CU BOLĂ NEUROMUSCULARĂ

Suport ventilator

Date susţinând pozitiv noninvaziv

Ventilaţia prin presiune în bolile neuromusculare

Suport pentru tuse

INTRODUCERE

Schimbul de gaze între atmosferă şi corpul uman depinde nu numai de plămâni, ci şi în mare parte de funcţia „pompei de ventilaţie", care constă din centrele de control respirator localizate în creier, cutia toracică osoasă, diafragmă şi muşchii intercostali, accesorii şi abdominali. O mare varietate de tulburări neuromusculare poate duce la disfuncţia pompei ventilatorii care, la rândul său, poate duce la insuficienţă respiratorie, pneumonie şi chiar

deces. Tulburările de respiraţie sunt recunoscute ca principala cauză a mortalităţii în bolile neuromusculare,1,2 şi intervenţiile adecvate pot preveni complicaţiile şi pot prelungi viaţa la indivizii cu boală neuromusculară care afectează sistemul respirator.3 Bolile peretelui toracic sunt discutate în capitolul 98.

ANATOMIA FUNCTIONALA A APARATULUI RESPIRATOR

Pompa de ventilaţie este concepută pentru a aduce oxigen în organism pentru a alimenta generarea de energie şi pentru a elimina dioxidul de carbon ca produs rezidual al metabolismului celular. Sistemul este format din cortexul creierului care controlează respiraţia voluntară; trunchiul cerebral, care este implicat în respiraţia automată; măduva spinării şi neuronii motori care transmit impulsurile nervoase; muschii respiratori care sunt efectorii sistemului; şi un sistem complex de receptori de feedback şi nervi care reglează ventilaţia (Fig. 9 7-1). Sistemul este remarcabil de flexibil şi poate menţine cu precizie dioxidul de carbon şi echilibrul acido-bazic, în ciuda variaţiilor mari ale solicitărilor metabolice care rezultă din activităţile vieţii de zi cu zi. Mai jos este o discuţie despre fiecare dintre componentele acestei reţele complexe.

SISTEMUL NERVOS CENTRAL

Controlori voluntari de respiraţie

Respiraţia voluntară este controlată de semnale de la cortexul cerebral. Centrii localizaţi în cortexul parietal trimit semnale voliţionale care iniţiază inspiraţia şi expiraţia.4 Aceste zone corticale se proiectează către neuronii motori din măduva spinării prin intermediul tracturilor corticospinale. Aceste tracturi corticospinale sunt căi separate de căile reticulospinale care conectează centrii centrali de respiraţie automată la neuronii motori.

Controloare automate de respiraţie

Respiraţia automată este controlată de un sistem complex care include centrii respiratori din puţ şi medulare, tracturi nervoase din trunchiul cerebral inferior, căile reticulo-spinale din măduva spinării şi mecanisme de feedback care sunt atât de natură chimică, cât şi mecanică. Se crede că există trei centri care generează ritmul şi motivul pentru a respira, unul situat în puţ şi doi în medular. Sunt disponibile recenzii mai detaliate despre acest subiect.5,6

Măduva spinării

Măduva spinării şi nervii motori conduc impulsurile nervoase de la cortex şi trunchiul cerebral către celulele cornului anterior ale neuronilor motori care alimentează muşchii respiratori. După cum sa menţionat anterior, tracturile de fibre nervoase din măduva spinării responsabile pentru respiraţia voluntară (tractul cortico-spinal) şi automată (tractul reticulo-spinal) sunt separate în măduva spinării.

SISTEMUL NERVOS PERIFERIC

Neuroni motori inferiori

Neuronul motor inferior îşi are corpul celular în măduva spinării (celula cornului anterioară), dar iese din măduva spinării pentru a deveni rădăcinile nervilor spinali şi nervii care alimentează muşchii respiratori. Când nervii ajung la muşchi, ei se împart în ramuri cunoscute sub numele de crenguţe care, odată ce ajung la fibra musculară, se împart în proiecţii bulboase numite butoşi care se aplică pe membrana musculară la o joncţiune anatomică specializată numită placa de capăt motorie. Aceste butoane conţin acetilcolină, care este transmiţătorul chimic care serveşte la excitarea muşchilor să se contracte. Odată cu arderea nervilor, există eliberare de acetilcolină la

placa de capăt motorie în despicatură dintre nerv şi muşchi. Acetilcolina se leagă de receptorii de pe partea musculară a plăcii terminale motorii, ceea ce are ca rezultat un potenţial excitator supraprag al plăcii terminale şi o depolarizare a membranei musculare.8 Un potenţial de acţiune musculară duce apoi la contracţia fibrei musculare.

Capacitatea pulmonară totală

Muşchii respiratori. Muşchii respiratori sunt efectorii mecanici ai sistemului respirator. Ei sunt adesea împărţiţi în trei grupuri majore: (1) muşchii inspiratori, (2) muşchii expiratori şi (3) muşchii accesorii ai respiraţiei. Muşchii care menţin permeabilitatea căilor aeriene superioare în timpul ciclului respirator sunt uneori consideraţi şi muşchi ai respiraţiei din cauza interacţiunii lor strânse cu ceilalţi muşchi respiratori.

Diafragma este muşchiul major al inspiraţiei şi reprezintă aproximativ 70% din volumul curent inhalat la individul normal9 (Fig. 97-2). Contracţia diafragmei are ca rezultat o mişcare în jos a pistonului a muşchiului, precum şi o mişcare în exterior şi în sus a coastelor prin zona de apoziţie. Inervaţia diafragmei se face prin nervul frenic care provine din rădăcinile nervoase cervicale de la 3 la 5.

Muşchii intercostali sunt foiţe subţiri de fibre musculare care se desfăşoară între coaste în spaţiile costale.10 Există două foi de fibre musculare, intercostalele externe şi interne. Intercostalii externi funcţionează pentru a extinde cutia toracică în timpul inspiraţiei. Intercostalii interni sunt mai adânci şi funcţionează pentru a reduce dimensiunea cutiei toracice în timpul expiraţiei. Mecanismul de acţiune al muşchilor intercostali pe coaste este prezentat în Figura 9 7-3. Orientarea fibrelor musculare faţă de coaste are ca rezultat creşterea sau scăderea dimensiunii cutiei toracice; pe măsură ce muşchii se contractă, cuplul mai mare este aplicat în punctul mai distal de coloana vertebrală. În cazul muşchilor intercostali externi (inspiratori), ataşamentul distal este la coasta inferioară, astfel încât contracţia tinde să tragă coasta inferioară în sus, extinzând astfel toracele; pentru muşchii

intercostali interni (expiratori), ataşamentul distal este la coasta superioară şi astfel contracţia muşchiului tinde să tragă coasta superioară.

Muşchii abdominali (rectus abdominis, oblic intern, extern oblic şi transversus abdominal) îndeplinesc o serie de funcţii în respiraţie care ajută în principal expiraţia, dar pot funcţiona şi în inspiraţie. Oblicii interni şi externi şi transversul abdomenului duc la o mişcare spre interior a peretelui abdominal care deplasează diafragma în sus în cavitatea toracică şi ajută la expiraţie. Rectusul abdominal, precum şi oblicurile interne şi externe trage caudal cutia toracică inferioară şi astfel cresc presiunea pleurală şi expiraţia. De asemenea, muşchii abdominali pot juca un rol minor în inspiraţie11; dacă contracţia lor reduce volumul pulmonar sub capacitatea reziduală a funcţiei (FRC), muşchii abdominali pot stoca energie elastică de recul în peretele toracic, care apoi ajută la extinderea peretelui toracic în timpul următoarei inspiraţii. Acest „asistenţă inspiratorie" poate fi observată în timpul exerciţiului, unde expiraţia devine activă.

Muşchii accesorii ai respiraţiei (sternocleidomastoidian, scaleni, trapezi, dorsal mare, platisma şi muşchii pectorali mari şi minori) pot extinde cutia toracică şi pot ajuta inspiraţia în situaţii de solicitare ventilatorie crescută, cum ar fi în timpul efortului sau când alţi muşchi inspiratori sunt afectaţi, cum ar fi tetraplegia sau boala pulmonară obstructivă cronică. Acum este clar că unele dintre ele funcţionează în timpul efortului minim şi chiar în timpul respiraţiei liniştite de maree.12

Muşchii căilor aeriene superioare sunt, de asemenea, consideraţi a fi muşchi ai respiraţiei, deoarece menţin permeabilitatea căilor aeriene superioare şi permit aerului să curgă în şi din plămâni fără întrerupere.13 Unii dintre aceştia participă, de asemenea, la protecţia căilor respiratorii inferioare în timpul deglutiţiei, o funcţie cheie în apărarea sistemului respirator. Muşchii căilor respiratorii superioare includ răpitorii corzilor vocale, elevatorii palatin, retractorii limbii şi dilatatorii narilor. Aceşti muşchi sunt inervaţi de nervii cranieni V, VII şi IX-XII. Centrele centrale de control pentru aceşti muşchi sunt aceleaşi cu cele descrise anterior pentru muşchii mai frecvent consideraţi ventilatori.

FEEDBACK CONTROLERULUI

Mecanismele de control respirator depind atât de receptorii neuronali, cât şi de receptorii chimici găsiţi în locurile periferice şi centrale. Este disponibilă o discuţie excelentă asupra acestui subiect.14 Centrii respiratori automati din trunchiul cerebral răspund la feedback-ul de la aceşti receptori şi ajustează ieşirea neuronală la muşchii ventilatori şi ai căilor respiratorii superioare care extind peretele toracic şi menţin permeabilitatea căilor aeriene superioare (vezi Fig. 9 7-1).

Receptorii neuronali sunt prezenţi în căile aeriene superioare, muşchii respiratori, plămâni şi vasele pulmonare.14 Odată stimulaţi, aceşti receptori proiectează semnale către controlerul respirator central prin nervul vag. Centrii respiratori îşi ajustează apoi puterea către muşchii respiratori pentru a modifica ventilaţia şi pentru a modula reflexe precum tusea şi strănutul. Există mai multe tipuri diferite de receptori neuronali. Fusurile musculare şi receptorii de

întindere pulmonară care se adaptează încet răspund în mod predominant la modificările cuştii toracice şi, respectiv, volumul pulmonar. Pe măsură ce peretele toracic şi plămânul se umflă, aceşti receptori sunt întinşi şi atenuează ieşirea din centrii inspiratori din medular. Aceşti receptori sunt implicaţi în reflexul „Hering-Breuer" în care inspiraţia este oprită pe măsură ce volumul pulmonar creşte.15 Aceştia sunt esenţiali pentru iniţierea tusei. Receptorii iritanţi care se adaptează rapid răspund la modificări ale volumului pulmonar, la stimuli chimici precum histaminele şi prostaglandinele şi la stimulii nocivi. Fibrele C din căile respiratorii şi plămâni sunt stimulate de stimuli chimici din mediul local. Fibrele C mediază probabil hiperventilaţia care se observă în circumstanţe normoxice într-o serie de afecţiuni pulmonare, cum ar fi astmul, embolismul pulmonar, pneumonia şi edemul pulmonar.

Receptorii chimici sau chemoreceptorii sunt localizaţi atât periferic, cât şi în sistemul nervos central.14 Chemoreceptorii periferici, care includ corpurile carotide şi aortice, sunt locul principal pentru detectarea nivelurilor scăzute de presiune arterială a oxigenului (Po2 arterială), dar răspund şi într-o măsură mai mică la modificările presiunii arteriale de dioxid de carbon (poco2 arterial) şi ale pH-ului arterial. Ele sunt stimulate atunci când Po2 arterială scade sub 75 mm Hg precum şi când Pco2 arterială creşte şi pH-ul scade. În timp ce ambii receptori stimulează ventilaţia în hipoxie, chemoreceptorii aortici sunt mai importanţi la sugari, iar receptorii carotidieni sunt mai importanţi la adulţi.16 Odată stimulaţi, corpii carotidieni trimit impulsuri prin nervul cranian IX către nucleul tractus solitarius unde sunt eliberaţi neurotransmiţători care cresc ventilaţia. de la receptorii periferici. Se postulează că există receptori periferici suplimentari care nu au fost încă identificaţi deoarece răspunsul hiperventilator la efort nu poate fi explicat pe deplin de corpii carotidieni.18 Chemoreceptorii centrali sunt cruciali în ajustările ventilaţiei la tulburările acido-bazice şi Pco2 arterial. Există patru grupuri de neuroni chimiosensibili în trunchiul cerebral: locus ceruleus, nucleus tractus solitarius, rafe de linie mediană şi cadranul ventrolateral al medulului. Chemoreceptorii centrali sunt responsabili pentru cea mai mare parte a răspunsului la dioxidul de carbon. Ei răspund la creşterea Pco2 arterială prin detectarea scăderii pH-ului lichidului cefalorahidian asociată cu o creştere a Pco2 arterială în lichidul cefalorahidian, care urmează îndeaproape o creştere a Pco2 arterială seric. De remarcat, se pare că sistemul nervos parasimpatic este important în răspunsul la modificările pH-ului lichidului cefalorahidian, deoarece inhibarea transmiterii acetilcolinei poate anula răspunsul pH-ului central la animale.17

BOLI CARE AFECTEAZĂ APARATUL RESPIRATOR

Bolile sistemului neurorespirator pot fi organizate cel mai logic în cadrul anatomiei funcţionale. Bolile sistemului nervos central despre care se ştie că afectează sistemul respirator sunt enumerate în Tabelul 97-1, iar cele care afectează sistemul nervos periferic sunt enumerate în Tabelul 9 7-2.

Paralizie bulbară progresivă Tumor

Atrofie multiplă a sistemului Abces epidural Encefalopatie anoxică

Encefalită

Scleroza multiplă

boala Parkinson

Coreea

Dischineziile

BOLI ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Tulburări corticale şi ale trunchiului cerebral

Boli ale respiraţiei voluntare. Căile care leagă centrii respiratori voluntari ai cortexului cu neuronii motori spinali (tractele corticospinale) pot fi afectate într-o serie de tulburări. Accidentele cerebrale midpontine pot afecta tracturile corticospinale şi pot provoca ceea ce este cunoscut sub numele de „sindromul blocat”19, un sindrom cu paralizie totală, cu excepţia mişcării ochilor. Deoarece leziunea tractului reticulo-spinal determină pierderea respiraţiei volitive, dar nu automate, răspunsul la respiraţia automată este păstrat.20 Acest sindrom se datorează cel mai frecvent accidentului vascular cerebral ischemic, dar poate fi cauzat de tumora pontină, mielinoliză pontină centrală, demielinizare cervicală mare, arterită sifilitică şi leziuni craniene. Tulburările extrapiramidale, cum ar fi parkinsonismul, pot afecta, de asemenea, respiraţia voluntară.21 În aceste tulburări, pacienţii au o capacitate mai mică de a-şi modifica voluntar tiparul de respiraţie. De asemenea, pot demonstra o respiraţie periodică sau un model respirator Cheyne-Stokes.

Boli ale respiraţiei automate. Respiraţia automată, dar nu şi cea voluntară, este perturbată în mod clasic în hipoventilaţia alveolară centrală, altfel cunoscută sub denumirea de „blestemul lui Ondine”,22 cauzată de leziuni ale centrilor respiratori automati din trunchiul cerebral. Deoarece declanşarea automată controlează respiraţia în timpul somnului, persoanele cu hipoventilaţie centrală dezvoltă apnee centrală în somn. Hipoventilaţia alveolară centrală congenitală este o afecţiune genetică rară care afectează sugari şi copii, deşi acum a fost descrisă şi la adulţi.23 Hipoventilaţia alveolară centrală dobândită poate rezulta din infarctul medular unilateral sau bilateral, poliomielita bulbară sau tractotomia cervicală bilaterală efectuată pentru controlul durerii cronice. Deşi tulburările sistemului neurorespirator duc în general la hipoventilaţie şi nevoia de sprijin ventilator, bolile centrilor respiratori automati din trunchiul cerebral pot duce şi la hiperventilaţie. Acest lucru poate fi cauzat de boli precum infecţia sistemului nervos central sau tumora24 sau de stimularea unui centru respirator autonom normal prin febră, sepsis, durere, sarcină, medicamente precum progesteron sau salicilaţi sau altitudine

mare. O varietate de tipare neregulate de respiraţie au fost, de asemenea, asociate cu boala sistemului nervos central, inclusiv respiraţia Cheyne-Stokes şi respiraţia ataxică.25

Boli ale măduvei spinării

Leziuni ale măduvei spinării. Leziunea măduvei spinării (SCI) se datorează cel mai frecvent leziunilor traumatice cauzate de accidente de vehicule cu motor, căderi, accidente sportive şi răni prin împuşcătură. În Statele Unite, se estimează că 250.000 de persoane au suferit un SCI semnificativ; incidenţa este de aproximativ 12.000 de cazuri de incident pe an, cu 78% din leziunile observate la bărbaţi (Centrul Naţional de Statistică a Leziunilor măduvei spinării http://www.spinalcord.uab.edu). Complicaţiile respiratorii, inclusiv atelectazia, pneumonia şi insuficienţa respiratorie sunt cauza principală de morbiditate şi mortalitate pentru persoanele cu SCI.26,27 Imediat după SCI acut, o serie de modificări fiziologice pot afecta sistemul respirator şi predispun la complicaţii respiratorii. Aceste aberaţii includ (1) ineficienţa tusei din cauza slăbiciunii muşchilor expiratori, (2) disfuncţia ciliară, (3) hipersecreţia mucoasă, posibil din cauza afectarii sistemului nervos autonom periferic, (4) disfuncţia glotică sau hipomotilitatea gastrică care creşte riscul de aspiraţie, (5) bronşic şi hiperactivitate simparectomie, (5) pierderea cunoştinţei în momentul accidentării, crescând riscul de aspiraţie.28,29

Insuficienţa respiratorie acută imediat după leziune poate fi cauzată de perturbarea directă a inervaţiei muşchilor respiratori (leziune a cordonului cervical), aspiraţie la faţa locului din cauza pierderii cunoştinţei, edem pulmonar sau alte leziuni traumatice ale toracelui sau capului. Multe persoane cu SCI sunt intubate la locul accidentului sau la scurt timp după aceea. Prevenirea complicaţiilor respiratorii suplimentare este importantă. Măsurile preventive includ încurajarea respiraţiei profunde şi a tusei, schimbări frecvente de poziţie, drenaj postural, tuse asistată (manuală sau mecanică) şi bronhoscopia atunci când alte măsuri eşuează. Pacienţii cu SCI prezintă un risc crescut de tromboembolism venos cu

CN, nervul cranian.

cel mai mare risc la 3 zile până la 2 săptămâni după accidentare. Profilaxia trombozei venoase profunde este foarte recomandată în timpul spitalizării iniţiale.

Gradul de afectare a muşchilor respiratori după SCI depinde în principal de nivelul şi severitatea leziunii coloanei vertebrale, deoarece funcţia muşchilor respiratori inervaţi sub nivelul leziunii măduvei este pierdută. Inervaţia muşchilor respiratori este prezentată în Tabelul 97-3. Modelul general al anomaliilor funcţiei pulmonare este unul de restricţie.30 În primele câteva luni până la un an după SCI iniţial, există o îmbunătăţire semnificativă a volumelor pulmonare şi a presiunilor maxime inspiratorii şi expiratorii,31,32 posibil datorită rezoluţiei edemului măduvei spinării şi/sau întăririi diafragmei şi a muşchilor accesorii inspiratori.

În general, cu cât SCI este mai mare, cu atât este mai probabil să fie nevoie de asistenţă ventilatorie.32 Tratamentul insuficienţei ventilatorii după SCI poate fi realizat prin metode invazive (traheostomie) sau neinvazive (mască sau muştiuc). cu toate acestea, transferul la mijloace neinvazive poate fi adesea realizat chiar şi pentru cei care necesită suport ventilator cu normă întreagă. Alegerea ventilaţiei invazive versus neinvazive este determinată de gradul de expertiză locală cu aceste forme de ventilaţie, precum şi de preferinţa pacientului. Pentru cei cu SCI cervical mare (C1-2) şi funcţie intactă a nervului frenic, stimularea diafragmei fie prin abord laparoscopic, fie prin abordare toracică este, de asemenea, o posibilitate. Trebuie remarcat faptul că cei cu stimulatoare cardiace cu diafragmă implantate au încă nevoie de o traheostomie pentru a evita obstrucţia căilor respiratorii în timpul somnului, din cauza absenţei coordonării neurologice normale a contracţiei diafragmei şi a dilatării căilor aeriene superioare în timpul inspiraţiei. Deşi SCI traumatic este cauza majoră a patologiei măduvei spinării, alte cauze includ accidentele vasculare, bolile demielinizante (scleroza multiplă, mielita transversală), siringomielia, tumorile şi abcesul epidural (vezi Tabelul 97-1).

Dependenţa de ventilator la pacienţii cu SCI este mai frecventă cu SCI ridicat (cervical). Deoarece diafragma este muşchiul major de inspiraţie (rădăcinile nervoase spinale C3-5), cei cu leziuni la C3 şi mai sus necesită invariabil suport ventilator şi prezintă cel mai mare risc de complicaţii respiratorii.27,34 Cei cu leziuni între C3 şi C5 variază în cerinţa de suport ventilator. Chiar dacă iniţial necesită ventilaţie, aceşti indivizi pot deveni independenţi de suportul ventilator în cele din urmă.32,35 Riscul de dependenţă de ventilator în acest grup de pacienţi este cel mai mare pentru cei cu leziuni apropiate de C3 sau cu vârsta mai mare de 50 de ani.32 Indivizii cu leziuni sub C5 devin aproape întotdeauna independenţi de suportul ventilator continuu. Spre deosebire de funcţia muşchilor inspiratori, funcţia muşchilor expiratori este afectată după toate nivelurile de leziune a cordonului cervical rezultând slăbiciune a muşchilor expiratori şi tuse ineficientă. Deoarece o tuse eficientă depinde în mare parte de funcţia muşchilor abdominali şi intercostali (rădăcinile nervilor spinali T1-L1), cervicale, toracice şi chiar unele SCI lombare mari pot afecta capacitatea de a tuse şi de a elimina secreţiile. Prin urmare, măsurarea funcţiei tusei la aceşti pacienţi este foarte importantă.

Alte efecte respiratorii ale leziunilor măduvei spinării. Din motive necunoscute, frecvenţa apneei în somn pare să fie crescută de până la patru ori la pacienţii cu SCI comparativ cu o populaţie normală de vârstă similară.36,37 Un studiu de somn ar trebui luat în considerare atunci când sunt prezente simptome de hipoventilaţie nocturnă, cum ar fi cefaleea dimineaţă, hipersomnolenţa diurnă sau trezirile nocturne inexplicabile sau când sunt prezente hipercocardie diurnă >45. pulmonale sau capacitatea vitală forţată (FVC) mai puţin de 50% estimată sunt prezente.38 Hiperreactivitatea bronşică şi hipersecreţia bronşică sunt, de asemenea, prezente la unii indivizi după SCI, probabil din cauza interferenţei cu controlul autonom normal al căilor respiratorii după leziune.39

BOLI ALE SISTEMULUI NERVOS PERIFERIC

Boli ale nervilor motori sau ale celulelor cornului anterior şi boli ale joncţiunii neuromusculare

Tulburările nervilor motori şi ale joncţiunii neuromusculare (NMJ) pot apărea acut ca în polineuropatia inflamatorie acută (sindromul Guillain-Barre) sau toxicitatea botulină sau pot apărea mai cronic ca în boala neuronului motor (de exemplu, scleroza laterală amiotrofică [ALS]) sau miastenia gravis (tablea 97-2). Nivelul de implicare a rădăcinii nervoase motorii dictează efectele tulburării asupra sistemului respirator.

Boli acute care afectează nervii motori

Polineuropatie acută mediată imun. Polineuropatia acută mediată imun, denumită şi sindromul Guillain-Barre, este un grup eterogen de boli despre care se crede acum că sunt cauzate de anticorpi antiglicolipidici.40 Polineuropatia acută demielinizantă idiopatică este cea mai comună formă, reprezentând aproximativ 85% până la 90% din cazuri. Este un proces acut progresiv caracterizat prin slăbiciune musculară simetrică ascendentă care progresează pe o perioadă de 2 săptămâni şi asociată cu pierderea reflexelor tendinoase profunde. Se crede că o infecţie virală antecedentă induce un răspuns imun la epitopii virali care reacţionează apoi încrucişat cu componentele lipidice ale nervului periferic.41 Procesul începe de obicei la extremităţile inferioare, dar poate începe în primul rând la nivelul braţelor sau al feţei, capului şi gâtului (varianta Miller-Fisher).42

Polineuropatia acută demielinizantă idiopatică afectează sistemul respirator determinând (1) slăbiciune a muşchilor căilor respiratorii superioare, (2) slăbiciune a muşchilor inspirator şi expirator şi (3) complicaţii secundare, cum ar fi pneumonia sau embolia pulmonară. 44,45 Au fost utilizate un număr de variabile utilizate pentru a prezice insuficienţa respiratorie iminentă şi nevoia de sprijin ventilator mecanic, inclusiv FVC, presiunea inspiratorie maximă (MIP), presiunea expiratorie maximă şi desaturarea nocturnă. Ghidurile general acceptate pentru intubare şi ventilaţie mecanică includ o FVC mai mică de 15 ml/kg, o FVC mai mică de 1 L, o scădere a FVC la 50% sau mai puţin din valoarea normală estimată pentru acel individ sau un PMI de 30 cm H2O sau mai puţin. Cu boala cu progresie rapidă, unitatea de terapie intensivă (UTI) este considerată cea mai bună locaţie pentru monitorizare. Indicaţiile absolute pentru intubare includ tulburări de conştienţă, stop respirator sau cardiac, şoc, aritmii, modificări ale gazelor sanguine sau disfuncţie bulbară cu aspiraţie confirmată.43 Ventilaţia neinvazivă nu este, în general, o opţiune pentru aceşti indivizi, deoarece prezintă un risc mare de aspiraţie din cauza implicării muşchilor bulbari. Extubarea cu succes poate fi realizată odată ce tratamentul cum ar fi steroizi, imunoglobuline şi plasmafereza este început şi puterea muşchilor respiratori revine.46 Până la revenirea forţei musculare respiratorii, este necesară îngrijirea de susţinere scrupuloasă a UTI, inclusiv traheostomia pentru ventilaţie mecanică prelungită, pentru a preveni complicaţii precum pneumonia asociată ventilatorului şi sepsisul.

Poliomielită. Poliomielita este o boală virală care afectează celula cornului anterior şi, prin urmare, nervul motor, cauzată de un enterovirus uman care a provocat epidemii semnificative cu complicaţii respiratorii frecvente în Statele Unite şi Europa de Vest în timpul secolului al XX-lea. Datorită igienizării îmbunătăţite şi dezvoltării vaccinurilor, poliomielita nu mai este o problemă majoră de sănătate publică în lumea dezvoltată. Cu toate acestea, în lumea în curs de dezvoltare, infecţiile acute încă apar.47

În lumea dezvoltată, problema majoră de sănătate care decurge din poliomielita în prezent este sindromul postpolio, în care se dezvoltă o nouă slăbiciune la supravieţuitorii epidemiei de poliomielita de la mijlocul secolului al XX-lea.48,49 Cauza deteriorării neurologice progresive a sindromului postpolio este necunoscută. Teoriile de patogeneză sugerate includ (1) degenerarea progresivă a unităţilor motorii reinervate, (2) persistenţa poliovirusului în ţesutul neural sau (3) inducerea autoimunităţii cu distrugerea ulterioară a structurilor neuronale. Un procent mare de supravieţuitori ai poliomielitei, între 20% şi 60% dintre indivizi, se plâng de o nouă slăbiciune musculară.51 Deşi nu se cunoaşte incidenţa exactă a implicării sistemului respirator în sindromul postpolio, respiraţia tulbure în somn este frecventă şi ventilaţia nocturnă neinvazivă poate fi foarte eficientă.

Boli cronice care afectează nervii motori

Scleroza laterală amiotrofică. Scleroza laterală amiotrofică (ALS) este o boală neurodegenerativă progresivă fără vindecare cunoscută. Prezentarea clinică obişnuită este cea a unui individ cu slăbiciune asimetrică treptat progresivă asociată cu hiperreflexie din cauza implicării nervului motor superior şi fasciculaţii musculare datorate implicării nervului motor inferior. Ca majoritatea bolilor neurologice, ALS nu are efect direct asupra plămânilor; cu toate acestea, afectează semnificativ căile aeriene superioare, peretele toracic şi diafragma, afectând astfel funcţia muşchilor respiratori. Într-adevăr, ALS afectează toate grupele musculare majore ale sistemului respirator, inclusiv (1) muşchii căilor respiratorii superioare care conduc la înghiţire anormală şi tuse inadecvată, (2) muşchii expiratori care duc la tuse inadecvată şi (3) muşchii inspiratori care duc la o ventilaţie inadecvată. Prin urmare, toţi pacienţii cu SLA prezintă un risc semnificativ de complicaţii respiratorii. Insuficienţa respiratorie, principala cauză de deces în această populaţie, a fost raportată ca prezentare clinică iniţială a SLA.54 Pacienţii se pot plânge de dispnee, dificultăţi în gestionarea secreţiilor sau incapacitatea de a tuse eficient. Monitorizarea funcţiei pulmonare în ambulatoriu este crucială. FVC este cea mai frecvent utilizată măsurătoare şi are semnificaţie prognostică.55,56 Trebuie acordată atenţie funcţiei glotice şi tusei, deoarece aspiraţia şi pneumonia contribuie semnificativ la morbiditate şi mortalitate.57 Respiraţia tulburată în somn este foarte frecventă în SLA şi ventilaţia neinvazivă cu presiune pozitivă (NPPV) a fost utilizată atât pe timp de noapte, cât şi pentru îmbunătăţirea calităţii bolii, atât pe timp de noapte, cât şi pentru îmbunătăţirea calităţii bolii. viaţa.58-60 Pacienţii au adesea dificultăţi în gestionarea secreţiilor din cauza disfuncţiei de deglutiţie. Secreţiile pot

fi reduse prin utilizarea agenţilor anticolinergici61, prin iradierea în doză mică a glandelor salivare62 sau prin injectarea glandelor cu toxină botulină61,63. Pe măsură ce ALS progresează, NPPV încetează să fie eficientă şi trebuie luată o decizie privind oportunitatea traheostomiei şi a ventilaţiei invazive pe termen lung. Deşi traheostomia poate prelungi substanţial supravieţuirea64, ea nu modifică progresia bolii şi pacienţii devin în cele din urmă complet paretici. Datorită abordărilor culturale diferite, ratele ventilaţiei invazive variază substanţial între ţări.65

Boli ale joncţiunii neuromusculare

Miastenia Gravis. Miastenia gravis este cea mai frecventă boală care afectează transmiterea neuromusculară. Este o boală autoimună caracterizată printr-un atac imun mediat de anticorpi, îndreptat către receptorii de acetilcolină şi/sau proteinele asociate receptorilor din membrana postsinaptică a NMJ. Determină slăbiciune a mai multor grupe musculare, inclusiv a muşchilor respiratori. Muşchii respiratori sunt deosebit de sensibili la oboseală în timpul exacerbărilor severe, care pot pune viaţa în pericol, cunoscute sub denumirea de crize miastenice.66 Consideraţiile clinice în timpul crizei miastenice sunt foarte asemănătoare cu cele pentru polineuropatia acută demielinizantă idiopatică observată mai devreme şi indicaţiile pentru intubare sunt aceleaşi.43 Tratamentul acut.

Miastenia gravis poate apărea şi ca sindrom paraneoplazic în asociere cu timomul. S-a estimat că aproximativ 15% din toţi pacienţii cu timom vor prezenta miastenie gravis. Îndepărtarea timomului poate duce la ameliorarea simptomelor miasteniei. Predictorii ameliorării după timectomie au fost raportaţi a fi vârsta mai mică de 35 de ani, mai puţin de 24 de luni de la debutul simptomelor şi absenţa utilizării perioperatorii de steroizi.69

Sindromul miastenic Lambert-Eaton (LEMS) este un sindrom miastenic asociat cu cancerul pulmonar cu celule mici, care poate afecta muşchii respiratori într-un mod similar cu cel al miasteniei gravis. La pacienţii cu cancer pulmonar cu celule mici, LEMS poate fi prezent în aproximativ 3% din cazuri.70 Cu toate acestea, la pacienţii cu LEMS, până la 50% până la 60% vor avea o tumoare, aproape întotdeauna un cancer pulmonar cu celule mici. Cancerul pulmonar cu celule mici poate fi ocult şi ar trebui căutat timp de până la 5 ani după diagnosticul de LEMS. Se crede că LEMS se datorează autoanticorpilor direcţionaţi împotriva canalelor presinaptice de calciu dependente de tensiune71, interferând astfel cu funcţia sinaptică. Aceste canale de calciu dependente de tensiune pot fi împărtăşite de celulele neuroendocrine ale cancerului pulmonar cu celule mici, explicând astfel asocierea celor două condiţii. Deşi afectarea respiratorie este adesea o constatare tardivă, insuficienţa respiratorie sinceră poate fi o manifestare a LEMS,72 şi această tulburare ar trebui luată în considerare la indivizii cu slăbiciune neuromusculară inexplicabilă. Deşi LEMS împărtăşeşte un mecanism patofiziologic similar cu miastenia gravis, prezentarea clinică este diferită; LEMS se caracterizează prin (1) o creştere a potenţialului de acţiune musculară compusă cu stimulare nervoasă repetitivă, o caracteristică neobservată în miastenie, (2) prezenţa mai frecventă a slăbiciunii picioarelor proximale, care este mai gravă dimineaţa, (3) disfuncţie autonomă mai mare şi (4) asociere frecventă cu malignitatea.73

Botulism. Botulismul este un sindrom neuroparalitic cauzat de o toxină produsă de bacteria gram-pozitivă Clostridium botulinum care acţionează la nivelul NMJ. Poate fi dobândit de oameni într-unul din cinci moduri: (1) botulism alimentar, în care există ingestia de alimente contaminate cu toxină preformată, (2) botulismul plăgii, în care bacteriile care cresc în rană produc toxină in vivo, (3) botulism infantil, în care există ingestia de spori clostridieni permiţând colonizarea bacteriilor gastrointestinale şi producţia in vivo a gazdei. (4) botulismul infecţios enteric pentru adulţi, care este similar cu botulismul infantil şi (5) botulismul inhalaţional, care urmează inhalării de toxină aerosolizată eliberată într-un act de bioterorism74 (vezi capitolul 40).

C. botulinum produce o serie de toxine care pot produce paralizie prin legarea de receptorii sinaptotagminei I şi II care mediază intrarea toxinelor în citoplasma celulelor nervoase.75 Odată intracelulară, toxina produce o întrerupere ireversibilă a eliberării de acetilcolină indusă de stimulare. Toxina botulinica este una dintre cele mai puternice toxine cunoscute. Recuperarea după leziune necesită recreşterea de noi sinapse, un proces care poate dura 6 luni. Sindromul clinic este unul de paralizie progresivă cu implicarea precoce a nervilor cranieni care provoacă vedere înceţoşată, disfagie, disartrie şi slăbiciune facială. Slăbiciunea musculară descendentă este cursul obişnuit, iar implicarea căilor aeriene superioare, a diafragmei şi a muşchilor intercostali duce adesea la necesitatea intubaţiei şi a ventilaţiei mecanice. Antitoxina botulismului (imuglobulină botulinică intravenoasă) este disponibilă pentru utilizare în Statele Unite şi este administrată sugarilor cu vârsta mai mică de 1 an.77 Pentru adulţii din Statele Unite, o antitoxină heptavalentă a botulismului ecvin experimental este disponibilă prin intermediul Centrelor pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor. sunt esenţiale pentru îmbunătăţirea supravieţuirii. Spitalizarea prelungită este frecventă.

alte toxine ale joncţiunii neuromusculare. O serie de alte toxine pot afecta NMJ. Insecticidele organofosfaţii şi carbamaţii sunt inhibitori puternici ai acetilcolinesterazei, ducând la niveluri ridicate de acetilcolină în NMJ şi ducând la suprastimulare parasimpatică şi simpatică, paralizie a muşchilor scheletici şi, uneori, insuficienţă respiratorie. ionii de sodiu şi prevenirea depolarizării axonilor terminali presinaptici şi a eliberării de acetilcolină la nivelul terminalului nervos.80 Veninul de şarpe dintr-un număr de familii de şerpi produce neurotoxine care pot provoca paralizie, insuficienţă respiratorie şi moarte din cauza inhibării neurotransmisiei. antibiotice fluorochinolone, fenitoină şi alte anticonvulsivante, litiu, Ş-blocante, glucocorticoizi şi sulfat de magneziu.82

Boli ale muşchilor respiratori

Un număr mare de tulburări, atât acute, cât şi cronice, pot afecta direct muşchii respiratori (vezi Tabelul 97-2). Multe cauze ale bolilor musculare cronice duc la disfuncţii ale muşchilor respiratori, inclusiv distrofii musculare genetice, miopatii şi miotonii, precum şi miopatii inflamatorii şi cele asociate cu boli sistemice.

Distrofiile musculare Duchenne şi Becker. Distrofiile musculare Duchenne şi Becker sunt ambele tulburări miopatice progresive cauzate de mutaţii ale genei distrofinei

pe cromozomul Xp21.83 Distrofinele sunt glicoproteine care acoperă proteinele musculare sarcolemale, sarcomerice şi citosolice. În distrofia musculară Duchenne, distrofina este absentă, în timp ce în distrofia Becker, o variantă mai uşoară, distrofina este redusă în cantitate sau calitate. Ambele tulburări sunt moştenite ca trăsături recesive legate de X şi sunt caracterizate prin pierderea progresivă a muşchilor şi slăbiciune.84 De obicei, slăbiciunea muşchilor membrelor este mai severă în distrofia musculară Duchenne. Ambele boli pot implica muşchii respiratori, ducând la morbiditate şi mortalitate substanţială. Cu toate acestea, diafragma poate fi mai puţin susceptibilă decât muşchiul membrelor din cauza genelor diferite

În distrofia musculară Duchenne, slăbiciunea grupelor musculare proximale se manifestă de obicei la vârsta de 2 până la 3 ani, în timp ce slăbiciunea muşchilor respiratori devine evidentă mai târziu în copilărie.86 În distrofia musculară Becker, slăbiciunea se manifestă mai târziu în copilărie şi indivizii pot rămâne deseori ambulatori până la viaţa adultă. Deoarece muşchii membrelor sunt mai afectaţi decât muşchii respiratori, exerciţiul este iniţial limitat de slăbiciunea muşchilor membrelor, mai degrabă decât de dispneea din cauza slăbiciunii muşchilor respiratori. Cu toate acestea, cu timpul, muşchii respiratori slăbesc progresiv şi poate apărea dispneea cu efort minim sau în repaus. Slăbiciunea musculară inspiratorie poate fi evaluată prin măsurarea MIP. La copiii care nu pot efectua această manevră, presiunile maxime de miros pot oferi un surogat util.87 Cu slăbiciune severă a muşchilor inspiratori (MIP < 50% prezis), volumele pulmonare sunt reduse şi capacitatea vitală poate scădea cu o rată de 6% până la 11% pe an. Acest proces restrictiv poate fi agravat de scolioză, cifoză sau contracturi musculare concomitente. Glucocorticoizii şi idebenona, un medicament asemănător chinonei, care poate creşte producţia de energie la mitocondrii şi are proprietăţi antioxidante, au fost utilizaţi pentru a încetini rata declinului funcţiei pulmonare.88-93 Terapiile bazate pe manipularea genetică, cum ar fi transferul de gene sau omiterea exonilor pentru a restabili cadrul adecvat de citire, sunt promiţătoare, dar necesită o evaluare suplimentară.94-96.

Diagnosticul este adesea suspectat prin observarea unei creatinkinaze serice crescute. Cu toate acestea, această constatare nu este specifică acestor tulburări. Adesea, se obţine o biopsie musculară pentru a distinge distrofiile musculare de tulburările inflamatorii ale muşchilor scheletici şi alte forme de distrofie. În cazul distrofiei musculare, există degenerarea şi regenerarea fibrelor musculare, precum şi înlocuirea muşchilor cu grăsime şi ţesut conjunctiv. Imunobloturile pentru distrofină pot ajuta la diferenţierea distrofiei musculare Duchenne de Becker. Analiza deleţiilor în gena distrofinei poate fi utilă, dar detectarea mutaţiilor punctuale ale acestei gene poate fi dificilă.97 Fraţii de sex feminin ale indivizilor cu distrofie musculară Duchenne sau Becker ar trebui testaţi pentru a determina dacă sunt purtători ai bolii. Purtătorii au adesea niveluri crescute ale creatinkinazei.98 Este important să se identifice purtătorii nu numai pentru consiliere genetică, ci şi pentru că aceştia pot prezenta un risc mai mare decât media pentru dezvoltarea cardiomiopatiei.

Combinaţia dintre deficitul pulmonar restrictiv şi slăbiciunea muşchilor expiratori afectează tusea şi, prin urmare, predispune aceşti indivizi la dezvoltarea complicaţiilor respiratorii,

cum ar fi atelectazia şi pneumonia. Metodele de prevenire a atelectaziei şi infecţiei sunt discutate mai târziu în acest capitol.

Pe măsură ce muşchii inspiratori slăbesc şi mai mult, disfuncţia pulmonară restrictivă devine severă, capacitatea pulmonară totală şi capacitatea vitală scăzând la mai puţin de 60% estimate. Persoanele cu o capacitate vitală mai mică de 30% prezisă prezintă un risc ridicat de hipoventilaţie nocturnă. Aceşti indivizi manifestă adesea simptome legate de hipoventilaţia nocturnă, cum ar fi somnul neînviorător şi oboseala. Ventilaţia nocturnă este de obicei iniţiată dacă simptomele sunt legate de hipoventilaţia nocturnă, insuficienţa cardiacă dreaptă sau Pco2 arterială crescută (>45 mm Hg), fie pe timp de noapte, fie în timpul zilei. În general, măsurătorile diurne ale forţei muşchilor respiratori sau ale volumelor pulmonare sunt predictori slabi ai hipoventilaţiei nocturne şi oximetria peste noapte sau un studiu de somn ar trebui luat în considerare la persoanele cu risc ridicat. Deşi nu există studii controlate randomizate la pacienţii cu distrofie musculară, ventilaţia neinvazivă este probabil să îmbunătăţească calitatea vieţii, activitatea fizică şi hemodinamica şi să normalizeze gazele sanguine arteriale.99,100 Extinderea ventilaţiei neinvazive în orele de veghe poate oferi ameliorarea dispneei la pacienţii afectaţi mai sever. Antrenamentele de anduranţă şi de forţă care vizează muşchii inspiratori pot încetini progresia bolii la indivizii cu slăbiciune uşoară până la moderată.101 Persoanele cu distrofie musculară Duchenne sau Becker care necesită intervenţie chirurgicală pot prezenta un risc mai mare de complicaţii respiratorii.102 A fost publicată o declaraţie de consens care abordează riscurile respiratorii şi alte riscuri ale anesteziei şi sugerează metoda excesului de morbiditate1 pentru evitarea anesteziei30 şi sugerând metoda de mortalitate în exces.

Alte distrofii musculare, cum ar fi distrofia musculară a centurii membrelor, distrofia fascioscapulohumerală şi distrofia miotonică pot afecta muşchii respiratori, dar în general nu provoacă insuficienţă respiratorie decât mai târziu în cursul bolii.

Miopatii inflamatorii cronice. Dermatomiozita (DM), polimiozita (PM) şi miozita cu corpuri de incluziune (IBM) sunt boli inflamatorii sistemice de etiologie necunoscută care provoacă slăbiciune profundă a muşchilor scheletici.104 PM şi DM, cu o prevalenţă de aproximativ 1: 100.000, afectează femeile mai mult decât bărbaţii.105 Atât inflamaţia, cât şi necroza musculară sunt caracterizate prin DM şi necroză musculară. Cu DM, procesul inflamator poate fi cauzat de microangiopatia mediată de complement sau legat de interferonii de tip 1. Locul inflamaţiei în DZ este fibrele perifasciculare şi vasele de sânge. Cu PM, răspunsul inflamator este mediat de celule şi implică înseşi fasciculele musculare. IBM se caracterizează prin inflamaţie perivasculară, inflamaţie a perimiziului, învelişul ţesutului conjunctiv care înconjoară grupurile de fibre musculare scheletice şi prezenţa vacuolelor caracteristice. Proteina Tau şi proteina precursor beta-amiloid pot contribui la leziuni musculare.106,107

DM şi PM implică grupuri musculare proximale, în timp ce IBM poate implica atât grupuri musculare proximale, cât şi distale. DM poate fi observat la copii şi adulţi, în timp ce PM şi IBM sunt în general observate numai la adulţii cu IBM care implică cei peste 50 de ani, cu

predominanţă masculină. DZ poate fi asociat cu o erupţie cutanată sau cu un carcinom subiacent.

Miopatiile inflamatorii cauzează în general slăbiciune musculară proximală simetrică cu debut insidios al simptomelor din cauza slăbiciunii musculare lent progresive. Miopatiile inflamatorii pot implica, de asemenea, diafragma, mușchii intercostali și mușchii accesorii, dar alte grupe de mușchi periferici sunt de obicei afectate mai sever decât mușchii respiratori.108 IBM este similar cu PM, cu excepția că debutul simptomelor este de obicei după vârsta de 50 de ani; este mai frecvent întâlnită la bărbaţi decât la femei. Simptomele legate de slăbiciunea mușchilor respiratori de obicei nu sunt plângerile prezente. Cu toate acestea, slăbiciunea mușchilor respiratori se poate dezvolta în 5%

Boala pulmonară interstițială se poate dezvolta la până la 70% dintre pacienții cu DM sau PM.110 Boala pulmonară interstițială poate fi deosebit de agresivă cu prezența anticorpilor antisintetaze.111 Persoanele cu DM sau PM ar trebui evaluate pentru prezența bolii pulmonare restrictive, care se poate datora slăbiciunii mușchilor respiratori, precum și bolii pulmonare interstițiale subiacente. Dacă slăbiciunea mușchilor respiratori este pronunţată (MIP < 30% din prognoză), poate apărea insuficienţă ventilatorie.108 Slăbiciunea mușchilor respiratori poate afecta și tusea, care, împreună cu disfuncţia esofagiană și limfopenia, poate predispune aceşti pacienţi la pneumonie.

Examenul de diagnosticare include măsurarea enzimelor musculare și a autoanticorpilor, imagistica prin rezonanţă magnetică și biopsie musculară. Enzimele musculare (creatin kinaza, aldolaza și lactat dehidrogenaza) pot fi crescute în toate miopatiile inflamatorii, dar mai mult în DM și PM decât în IBM. Markerii serologici care sunt specifici pentru DM și PM includ autoanticorpi cum ar fi anti-Jo-1; anticorpi la particulele de recunoaștere a semnalului (anticorpi anti-SRP); și anticorpi la Mi-2, o helicază nucleară.112,113 Transcrierile inductibile de interferon de tip 1 pot fi detectate în sânge în DM și PM și pot juca un rol patogen.114 Imagistica prin rezonanţă magnetică oferă o eșantionare largă de mușchi și este utilă pentru a face distincția între PM și IBM. Cu IBM, pot fi observate modificări anormale în tot mușchiul; în timp ce modificările sunt observate doar de-a lungul planurilor fasciale în PM.115 Prezența corpilor tipici de incluziune pe biopsia musculară este diagnosticul IBM.

Miopatii metabolice

Boala de depozitare a glicogenului. O serie de deficienţe enzimatice pot duce la metabolismul dezordonat al glicogenului, ducând la acumularea de glicogen în ţesuturi, inclusiv în mușchiul scheletic și cardiac. Bolile de stocare a glicogenului care sunt cel mai probabil să afecteze sistemul respirator sunt deficitul de maltază acidă (tip II – boala Pompe) și deficitul de enzimă de deramificare (tip III – boala Forbes-Cori). Aceste tulburări apar de obicei în copilărie, dar unele, cum ar fi boala Pompe, au forme separate de debut la adult. Boala McArdle (tip V) rezultă din deficitul de miofosforilază și poate duce la intoleranţă la efort.116 În general, tulburările de stocare a glicogenului sunt moștenite ca afecțiuni autosomal recesive.

Deficitul de maltază acidă. Deficienţa de maltază acidă, cunoscută şi sub denumirea de boală de stocare a glicogenului de tip II sau boala Pompe, se datorează deficienţei de a-glucozidază acidă, o enzimă responsabilă de degradarea polimerilor de glicogen în glucoză. Deficienţa acestei enzime permite acumularea de glicogen în lizozomii cardiaci şi musculari scheletici, ducând la miopatie. Deşi implică în mod obişnuit sugarii, această boală se poate manifesta la vârsta adultă.117 Deficienţa completă a enzimei duce la insuficienţă cardiorespiratorie şi deces, de obicei în primul an de viaţă.118 Când debutul slăbiciunii începe după vârsta de 1 an, boala este mai puţin severă şi nu implică inima. Iniţial, subiecţii dezvoltă simptome legate de slăbiciunea musculară. Cei cu un debut mai târziu al simptomelor au un prognostic mai bun. Cu implicarea diafragmei, poate exista limitare ventilatorie restrictivă, intoleranţă la decubit dorsal şi, în majoritatea cazurilor severe, insuficienţă respiratorie.119 Rezultatele studiilor de terapie de substituţie enzimatică cu a-glucozidază acidă recombinată sunt promiţătoare, arătând stabilizarea funcţiei pulmonare120,121 şi supravieţuire crescută.122.

Alte miopatii metabolice. Miopatiile pot fi cauzate de defecte ale metabolismului lipidic (deficienţă de carnitin palmitoil transferază) sau tulburări care implică direct mitocondriile. Tulburările metabolismului lipidic pot fi cauzate de o proteină transportoare de carnitină anormală (deficit de carnitină „primar") sau de un deficit de carnitină secundar altor boli metabolice.123 Aceste tulburări de obicei nu provoacă dizabilităţi respiratorii, ci implică alte grupe de muşchi scheletici (braţe şi picioare) şi pot implica muşchiul cardiac.

Tulburările mitocondriale includ cele datorate deficienţelor enzimelor din complexele lanţului respirator mitocondrial şi defectelor de cuplare fosforilare-respiraţie. Tulburările metabolismului mitocondrial care implică complexele I, II, III, IV şi V provoacă multiple defecte ale lanţului respirator124 şi modifică cinetica metabolismului oxigenului în timpul efortului125. Principalele consecinţe ale miopatiei mitocondriale sunt slăbiciunea musculară, pierderea musculară şi intoleranţa la efort. Dispneea care însoţeşte exerciţiul se poate datora unui răspuns ventilator exagerat la solicitările metabolice.125 Indivizii pot prezenta oftalmoplegie externă, ptoză şi cardiomiopatie hipertrofică sau dilatată. Ocazional, miopatiile mitocondriale provoacă slăbiciune semnificativă a muşchilor respiratori, rezultând hipoventilaţie nocturnă şi necesitatea ventilaţiei asistate. Tratamentele care se concentrează pe ocolirea mitocondriilor defecte includ suplimente alimentare bazate pe substanţe alimentare implicate în producţia de adenozin trifosfat, cum ar fi creatina.126

SUBIECTE SPECIALE

BOALA NEUROMUSCULARĂ LEGATĂ DE BOLI CRITICĂ

Slăbiciunea neuromusculară este o constatare foarte frecventă la pacienţii aflaţi în UTI. Slăbiciunea neuromusculară se dezvoltă la peste 25% dintre pacienţii care sunt ventilaţi în UTI mai mult de 7 zile.127 Cauzele potenţiale ale slăbiciunii în acest context includ

sindromul Guillain-Barre, rabdomioliză, miopatie cahectică, disfuncţie a diafragmei indusă de ventilator şi neuropatie critică şi miopatie.

Combinaţia dintre neuropatie de boală critică şi miopatie este acum adesea denumită „slăbiciune legată de UTI" sau polineuromiopatie de boală critică. Incidenţa polineuromiopatiei de boală critică este mare, studiile prospective estimează riscul de la 33% până la 82%.128-130 Pacienţii cu sepsis, insuficienţă multiorganică, sindrom de răspuns inflamator sistemic131 şi hiperglicemie129 prezintă un risc mai mare pentru această complicaţie.132 Alţi factori despre care se crede că pot contribui la tratamentul cu acest bloc neuromuscular17 sau la blocarea steroizilor127. agenţi,133 nutriţie parenterală totală, utilizarea aminoglicozidelor, catecolamine, hiperosmolalitate,

Mecanismele fiziopatologice care conduc la polineuromiopatie critică nu sunt bine înţelese. Cu toate acestea, patologia miopatiei a fost bine descrisă şi include două modele majore de boală: (1) atrofia miocitelor cu distrugere a filamentului gros (miozină)135 şi (2) necroza miocitară răspândită cu vacuolizare intracelulară şi fagocitoză a fibrelor musculare.136. potenţialele de acţiune nervoasă senzorială şi fibrilaţia musculară sugestivă de denervare.137

Polineuromiopatia de boală critică ar trebui să fie distinsă de alte boli neuromusculare. În comparaţie cu bolile demielinizante, cum ar fi sindromul Guillain-Barre, polineuromiopatia de boală critică are o viteză normală de conducere nervoasă; în comparaţie cu rabdomioliză, polineuromiopatia critică va avea o creatinfosfokinază normală, lipsă de sensibilitate musculară şi modificări electromiografice minime; iar în comparaţie cu miopatia cahectică, polineuromiopatia de boală critică nu este de obicei asociată cu malnutriţia severă.138

Singura intervenţie demonstrată până acum pentru a reduce incidenţa tulburărilor neuromusculare dobândite de UTI este terapia intensivă cu insulină. Într-un studiu randomizat, controlat, utilizarea insulinei pentru a menţine glicemia la 80 până la 110 mg/dL, în comparaţie cu un interval convenţional de 180 până la 200 mg/dL, a redus polineuropatia bolii critice la pacienţii din TI timp de cel puţin 1 săptămână cu 44%.139

Disfuncţia diafragmei indusă de ventilator este o altă cauză importantă a slăbiciunii muşchilor respiratori în UTI şi este asociată cu atrofia miofibrelor rapide şi lente.140,141 Poate începe după doar 24 până la 36 de ore de ventilaţie mecanică. Ecografia diafragmei poate oferi un mijloc neinvaziv de evaluare a funcţiei diafragmei la pacienţii ventilaţi.142

BOLI CARE AFECTEAZĂ FUNCŢIA DIAFRAGMEI

Diafragma, muşchiul major al inspiraţiei, este o structură în formă de cupolă care separă toracele de abdomen şi este compusă din două foiţe musculare ataşate de un tendon central (vezi Fig. 9 7-2). Diafragma se introduce în cutia toracică osoasă de-a lungul suprafeţei interioare a celor şase coaste inferioare şi a cartilajelor costale anterolateral şi a celor trei corpi vertebrali lombari superioare posterior. Separă toracele de abdomen şi, atunci când se contractă, creşte volumul toracelui şi umflă plămânul prin scăderea presiunii intrapleurale. Diafragma creşte dimensiunea toracică în două moduri principale: prin coborârea

diafragmei într-un mod asemănător pistonului şi prin extinderea cutiei toracice prin creşterea presiunii abdominale. Este inervat de nervul frenic care ia naştere de la C3 la C5. Slăbiciunea sau paralizia diafragmei pot implica fie unul dintre foile diafragmei (unilaterale), fie ambele (bilaterale).

Paralizia unilaterală a diafragmei

Paralizia diafragmă unilaterală este mai frecventă decât paralizia diafragmă bilaterală. Lista cauzelor potenţiale este similară (Tabelul 97-4). Cele mai frecvente cauze ale paraliziei unilaterale includ leziuni ale nervului frenic legate de

chirurgie toracică, herpes zoster, boală cervicală a coloanei vertebrale sau tumori invazive sau compresive.143 Cu paralizia diafragmă unilaterală, pacienţii pot fi asimptomatici în repaus, dar au dispnee la efort.144 Ortopneea poate fi prezentă, dar nu este la fel de frecventă sau severă ca în paralizia bilaterală. Când dispneea este prezentă la pacienţii cu paralizie unilaterală, pot fi prezente afecţiuni comorbide, cum ar fi obezitatea şi bolile cardiace sau pulmonare subiacente, şi alte tulburări care provoacă slăbiciune musculară ar trebui, de asemenea, evaluate.

Diagnosticul este adesea sugerat de un hemidiafragm crescut pe radiografie toracică şi confirmat cu un test de adulmecare fluoroscopic sau prin ultrasonografia diafragmului.145 În acest test, o mişcare ascendentă sau „paradoxală" a hemidiafragmului paralizat este observată în timpul unei manevre viguroase de adulmecare şi poate fi vizualizată prin ecografie sau prin ecografie diafragmă. (vezi Video 18-1). Mişcarea paradoxală se datorează mişcării pasive a unui hemidiafragm paralizat ca răspuns la creşterea presiunii abdominale (şi scăderea presiunii pleurale) creată de contracţia hemidiafragmului normal. Astfel, paralizia hemidiafragmatică unilaterală poate fi recunoscută cu uşurinţă prin funcţia diferită a celor două hemidiafragme. Imagistica ecografică a diafragmei în zona de apoziţie oferă un mijloc alternativ de diagnosticare a paraliziei cronice unilaterale a diafragmei prin evidenţierea unui diafragm subţire care nu reuşeşte să se îngroaşă cu inspiraţia (Video 97-1).146 Nu există un tratament specific pentru această tulburare, dar ocazional se observă recuperarea după leziunea iniţială. Când sunt prezente simptome invalidante şi există o creştere semnificativă a hemidiafragmului pe radiografia toracică, plicatura chirurgicală a hemidiafragmului paralizat pentru a minimiza mişcarea paradoxală a avut un oarecare succes în îmbunătăţirea capacităţii vitale şi a volumului expirator forţat în 1 secundă, în special în poziţie dorsală, şi în reducerea dispneei.

Paralizia diafragmă bilaterală

Paralizia bilaterală a diafragmei este observată cel mai adesea în cadrul unei boli care produce slăbiciune musculară generalizată severă. Cele mai frecvente cauze sunt bolile musculare difuze sau bolile neuronului motor, cum ar fi SLA. Cu toate acestea, paralizia

bilaterală se poate dezvolta cu o multitudine de tulburări care implică măduva spinării cervicale, nervul frenic sau NMJ. Exemplele includ amiotrofia nevralgică (sindromul ParsonageTurner) sau complicaţii după intervenţii chirurgicale cardiace, toracice sau la nivelul gâtului.149

Pacienţii cu paralizie bilaterală se plâng în primul rând de dispnee150, fie în repaus, în activitate, fie mai ales în decubit dorsal. Ortopneea este foarte frecventă şi pacienţii ar putea avea nevoie să folosească un fotoliu pentru a dormi.151 În plus, ei se plâng adesea de dispnee în timpul activităţilor care necesită aplecare sau ridicare. De asemenea, a fost descrisă dispneea la scufundarea în apă.152 Aceste simptome sunt legate de creşterea presiunii abdominale şi deplasarea cranienă a diafragmei fie în decubit dorsal, fie în aplecare. Deoarece respiraţia tulburată de somn cu hipoventilaţie şi hipoxemie este frecventă153,154, aceşti indivizi răspund în general bine la NPPV155.

Paralizia diafragmatică bilaterală poate fi dificil de diagnosticat. Poate fi suspectată prin observarea mişcării paradoxale a cutiei toracice şi a abdomenului în timpul inspiraţiei, în special la pacientul în decubit dorsal. Testele funcţiei pulmonare arată o restricţie moderată, capacitatea vitală scăzând cu mai mult de 30% în decubit dorsal. Deoarece nu există o hemidiafragmă normală care să fie utilizată pentru comparaţie cu una anormală, radiografia toracică şi testarea mirosului pot da rezultate fals negative şi falspozitive. Ecocardiografia bidimensională a mişcării domului diafragmei împărtăşeşte aceleaşi limitări ca şi fluoroscopia.156 Studiile de conducere a nervului frenic pot fi utile în diagnosticarea unei cauze neuropatice a paraliziei diafragmatice, dar poate avea limitări tehnice.157 Măsurile presiunilor maxime inspiratorii şi expiratorii vor fi reduse, dar aceste teste nu sunt specifice disfuncţiei. Testul de diagnostic „standard de aur" măsoară presiunea transdiafragmatică folosind catetere subţiri din polietilenă cu vârf de balon plasate în esofag şi stomac (Fig. 97-4A) şi care arată o lipsă de capacitate de a genera o presiune transdiafragmatică158 (vezi Fig. 97-4B). Ecografia muşchiului diafragmului din zona de apoziţie este mai puţin invazivă decât măsurarea presiunii transdiafragmatice şi este diagnostică de paralizie bilaterală a diafragmei atunci când nu se observă o îngroşare diafragmatică de nicio parte la inspiraţie.159.

Paralizia bilaterală a diafragmei este rareori reversibilă, cu excepţia cazului în care boala de bază este tratabilă. Cu toate acestea, recuperarea spontană a fost observată la mai mult de 50% dintre indivizii cu paralizie diafragmatică unilaterală idiopatică sau paralizie din cauza amiotrofiei nevralgice (nevrita plexului brahial), recuperarea durând în medie 15 luni de la debutul simptomelor. Stimularea nervoasă poate fi luată în considerare, dar necesită nervi frenici intacţi şi funcţie motorie diafragmatică normală şi, prin urmare, nu este aplicabilă în majoritatea cazurilor de paralizie a diafragmei. Stimularea nervului frenic a fost utilizată la pacienţii cu leziuni ale cordonului cervical peste C-3. Stimularea diafragmatică directă implică implantarea de electrozi în

diafragmă. Identificarea punctelor de intrare a nervului frenic în diafragmă este o condiţie prealabilă pentru stimularea directă, deoarece activarea uniformă a diafragmei necesită plasarea electrozilor intramusculari în aceste locaţii. Stimularea directă a fost utilizată la

pacienţii cu leziune mare a măduvei spinării şi la pacienţii cu SLA cu succes limitat în prelungirea timpului fără suport ventilator.160 După cum sa menţionat anterior, în paralizia diafragmului unilateral, plicaţia hemidiafragmului a fost utilizată pentru a scurta hemidiafragmul paralizat şi a permite hemidiafragmul neafectat să se contracte mai eficient. Plicarea nu este indicată la pacienţii cu paralizie bilaterală a diafragmei deoarece unul dintre mecanismele compensatorii utilizate de aceşti indivizi pentru a respira necesită transmiterea presiunii subdiafragmatice scăzute printr-un diafragm flasc către spaţiul pleural.

ABORDAREA EVALUĂRII ŞI MANAGEMENTULUI RESPIRATORII AL PERSOANEI CU BOLĂ NEUROMUSCULARĂ

Deşi fiecare boală neuromusculară are o etiologie şi istorie naturală diferită, precum şi un potenţial tratament, efectele respiratorii ale bolilor neuromusculare pot fi abordate într-un mod sistematic care poate fi aplicat oricărui diagnostic neuromuscular. Această abordare foloseşte faptul că cele trei grupe de muşchi majore implicate în menţinerea ventilaţiei şi protejarea căilor respiratorii şi plămânilor sunt (1) muşchii inspiratori responsabili predominant de ventilaţie, (2) muşchii expiratori responsabili predominant de tuse şi (3) muşchii căilor respiratorii superioare responsabili pentru tuse, înghiţire şi protecţia căilor respiratorii (Fig. 9 7-5). Pentru pacientul cu boală neuromusculară, funcţia tusei şi protecţia căilor respiratorii de un mecanism de deglutiţie intact sunt la fel de importante ca şi menţinerea ventilaţiei.161,162 Pentru pacienţii cu distrofie musculară Duchenne, un comitet de consens al Societăţii Americane de Torac162 a recomandat ca vizitele la clinică să includă evaluarea fiecăreia dintre cele trei zone prin evidenţierea anamnezei adecvate şi examen fizic, examen de laborator.

Funcţia inspiratorie poate fi testată prin măsurarea nivelurilor de FVC, MIP şi dioxid de carbon. Dioxidul de carbon poate fi măsurat ca Pco2 arterial, măsura tradiţională a ventilaţiei adecvate, sau ca dioxid de carbon expirat sau de sfârşit de maree, dioxid de carbon transcutanat sau Pco2 capilar. Prelevarea de probe de gaze din sângele arterial este cel mai precis mijloc de evaluare a ventilaţiei alveolare, dar poate fi incomodă pentru pacient. Măsurarea dioxidului de carbon la sfârşitul curentului la pacienţii fără boală pulmonară intrinsecă este o metodă uşoară şi precisă de estimare a Pco2 arterial.163 Dioxidul de carbon transcutanat a fost măsurat cu succes la copii, iar îmbunătăţirea tehnologiei poate permite o utilizare mai răspândită.164

Hipoventilaţia se manifestă de obicei prin simptome asociate cu fragmentarea somnului. Simptomele compatibile cu respiraţia tulburată de somn includ treziri nocturne mai frecvente, nicturie, coşmaruri vii, transpiraţii nocturne, hipersomnolenţă în timpul zilei, dureri de cap dimineaţa, greaţă, depresie, scăderea concentrării şi scăderea performanţei în timpul zilei. Se poate folosi polisomnografia

Figura 97-5 Efectele clinice ale slăbiciunii sau disfuncţiei muşchilor inspiratori, expiratori şi ai căilor respiratorii superioare. Afecţiunile neuromusculare duc la boli respiratorii în principal prin incapacitatea de a ventila, de a tuse sau de a proteja căile aeriene superioare de aspiraţie.

pentru a evalua somnul la pacienţii cu boală neuromusculară, dar o şedere peste noapte într-un laborator de somn poate fi deosebit de dificilă pentru astfel de persoane dacă au nevoie de un însoţitor de îngrijire personală, schimbări de poziţie sau ajutor la toaletă. Astfel, asigurarea unei probabilităţi ridicate de pretest înainte de a comanda un studiu de somn este importantă. Valorile iniţiale ale Pco2 arterială în stare de veghe de 45 sau mai mare sau excesul de bază de 4 mEq sau mai mare se pot corela cu hipoventilaţia în somn.165 Un studiu de somn nesupravegheat la domiciliu166 sau oximetria peste noapte şi monitorizarea dioxidului de carbon162 poate înlocui o polisomnogramă completă de laborator; totuşi, sensibilitatea şi specificitatea acestor teste portabile rămâne de determinat la această populaţie.166 Aceste studii pot servi la screening pentru cei care vor beneficia de un studiu polisomnografic complet într-un laborator de somn.

Insuficienţa tusei poate fi suspectată dacă pacientul descrie o incapacitate de a aduce secreţii în gură pentru expectorare sau dacă există antecedente de infecţii frecvente ale tractului respirator. Funcţia tusei este cel mai bine evaluată prin măsurarea ratei de debit maxim de tuse (PCF). Acest lucru poate fi măsurat cu uşurinţă cu un debitmetru de vârf pentru astm bronşic conectat la o mască de faţă sau la piesa bucală (Fig. 9 7-6). Valorile normale variază de la 360 la 960 L/min167; o valoare sub 160 L/min poate pune indivizii la risc crescut de insuficienţă de tuse şi dependenţă de ventilator.161 În timpul unei infecţii ale tractului respirator, PCF poate scădea substanţial, iar un PCF sub 2 70 L/min într-o perioadă sănătoasă poate scădea sub 160 L/min în timpul infecţiei. Asistenţa pentru tuse este recomandată celor cu un PCF sub 160 L/min.

Pacienţii cu boli neuromusculare, cum ar fi SLA, dezvoltă frecvent disfuncţie a muşchilor bulbari din cauza implicării neuronului motor în trunchiul cerebral. Disfuncţia buzelor, a limbii şi a muşchilor faringieni şi laringieni poate duce la un risc crescut de aspiraţie, precum şi la dificultăţi în generarea unei închideri glotice adecvate pentru o funcţie eficientă a tusei. Înghiţirea poate fi afectată, iar ingerarea unei nutriţii adecvate poate fi o provocare pentru pacient. Sufocarea este frecventă şi poate fi chiar declanşată de aspiraţia salivei. Malnutriţia sau scăderea rapidă în greutate ar trebui să semnaleze clinicianului să evalueze mecanismul de deglutiţie.168 Deglutiţia poate fi testată prin deglutiţie de bariu sau vizualizarea directă a deglutiţiei pe cale endoscopica.169-171 Trimiterea la o clinică de vorbire şi deglutiţie poate fi foarte utilă în diagnosticarea problemelor de deglutiţie şi de protecţie a căilor respiratorii, precum şi în instruirea familiei pentru a reduce riscul de aspiraţie a pacienţilor.

Tabelul 97-5 Metode de ventilaţie utilizate în tratamentul bolilor neuromusculare

VENTILAtoare CU PRESIUNE NEGATIVA172

Ventilator rezervor (plămân de fier)

Ventilator de pelerină (poncho sau pneumowrap)

Ventilator cu coraşă (cochilie pentru piept)

Ventilator pentru costum pneum cu jambiere

VENTILAtoare CU PRESIUNE POZITIVĂ

Invaziv (traheostomie)

neinvaziv

Prin mască integrală

Prin mască nazală

Prin muştiuc

VENTILATOARE CARE REZULTAT LA MIŞCAREA PASIVĂ A DIAFRAGMEI

Pneumobelt

Pat balansoar

Stimularea nervului frenic

Stimularea diafragmei

SUPPORT VENTILATOR

Suportul de ventilaţie pentru pacienţii cu boală neuromusculară este disponibil de mai bine de 60 de ani172 (Tabelul 97-5). Unele dintre primele ventilatoare erau cunoscute ca ventilatoare corporale şi includeau dispozitive precum plămânul de fier, patul balansoar şi pneumobelt.173 Odată cu apariţia presiunii pozitive prin ventilaţie fie invazivă (traheostomie) fie neinvazivă (mască de faţă), aceste ventilatoare corporale sunt utilizate doar foarte rar, în general pentru pacienţii care le folosesc deja de ani de zile.

Ventilaţia invazivă cu presiune pozitivă folosind o traheostomie permanentă a fost folosită cu succes în bolile neuromusculare. Beneficiile acestui tip de suport pentru ventilator includ controlul complet al volumului curent furnizat de maşină şi accesul facil la căile respiratorii centrale pentru aspirarea secreţiilor. În plus, dacă există o scădere acută a funcţiei respiratorii, aceeaşi metodă de ventilaţie poate fi utilizată pentru suport ventilator. Dezvoltarea unor generatoare convenabile, portabile, de presiune pozitivă a făcut această formă de ventilaţie practică chiar şi în mediul acasă.174 Presiunea pozitivă invazivă ar trebui luată în considerare la cei cu (1) boală pulmonară coexistentă, (2) secreţii abundente,

(3) forţă slabă a mușchilor orofaringieni asociată cu curățarea ineficientă a secreţiilor, (4) convulsii necontrolate, tulburări de obstrucţie a căilor respiratorii mai degrabă decât metode neinvazive, (6) afecţiuni ortopedice sau de altă natură care interferează cu plasarea dispozitivelor neinvazive şi (7) acces limitat la persoane cu experienţă în tehnici neinvazive.

Din păcate, ventilaţia invazivă cu presiune pozitivă pe termen lung prin traheostomie a fost asociată cu mai multe complicaţii, cum ar fi deteriorarea traheei de la tubul de traheostomie rezidual care duce la necroză traheală, stenoză, hemoragie sau fistule traheoesofagiene. incidenţa acestor complicaţii. Tuburile de traheostomie pot interfera cu mecanismul normal de deglutitie si predispun pacientii la probleme de deglutitie si aspiratie de alimente; de asemenea, pot creşte riscul de colonizare a căilor respiratorii cu bacterii şi infecţii ale tractului respirator inferior. Utilizarea unui tub de traheostomie necesită umidificare suplimentară, o sarcină zilnică suplimentară de îngrijire respiratorie. În cele din urmă, interacţiunile sociale şi bunăstarea psihologică pot fi afectate de incapacitatea de a vorbi. Cu toate acestea, o serie de dispozitive şi tehnici au fost concepute pentru a permite vorbirea şi comunicarea în timp ce un pacient are o traheostomie şi este ventilat mecanic. Acestea includ supape unidirecţionale care permit gazului să treacă prin corzile vocale în timpul expiraţiei (valva Passy-Muir, Irvine, CA) sau canale pentru a direcţiona aerul comprimat prin corzile vocale (tub de traheostomie „Trach Talk"). Din păcate, nu toate persoanele pot folosi aceste dispozitive.

NPPV devine metoda preferată pentru tratamentul pacienţilor cu boală respiratorie neuromusculară.176 Eliberarea neinvazivă a ventilaţiei cu presiune pozitivă a fost folosită pentru prima dată în timpul epidemiei de poliomielita din anii 1950 pentru a permite pacienţilor să aibă timp în afara plămânului de fier. Începând cu anii 1980, au existat rafinamente considerabile în aplicarea acestei tehnici. În prezent, există trei moduri prin care NPPV poate fi administrată: (1) prin mască de faţă completă, (2) prin mască nazală sau (3) prin piesa bucală cu sau fără sigiliu pentru buze (Fig. 97-7). Ocazional, mai mult de o metodă poate fi utilizată la acelaşi pacient, de exemplu, un muştiuc poate fi folosit în timpul zilei şi o mască nazală folosită noaptea.

Piesa bucală a fost prima interfaţă care a fost utilizată cu un ventilator cu presiune pozitivă. Pacienţii ţin dispozitivele bucală între dinţi şi adesea sunt capabili să le folosească în timp ce dorm, mai ales când sunt adăugate dispozitive de etanşare a buzelor.177 De la sfârşitul anilor 1990, interfeţele nazale au fost dezvoltate şi utilizate cu succes. Iniţial, măştile nazale au fost concepute pentru a furniza o presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii

tratamentul pacienţilor cu apnee în somn.178 În prezent, acestea sunt utilizate şi pentru a furniza presiune pozitivă intermitentă pacienţilor cu boală neuromusculară. Volumul curent este eliberat cel mai eficient atunci când nu există scurgeri în jurul măştii nazale sau prin gură. Pacienţii care prezintă scurgeri de aer pot dezvolta desaturare a oxihemoglobinei, creşterea Pco2 arterială şi simptome asociate. În această situaţie, utilizarea unei interfeţe de mască completă poate fi mai adecvată. Utilizarea aparatelor concepute personalizat poate elimina, de asemenea, scurgerile prin gură şi poate fi mai confortabilă pentru unii pacienţi. Dispozitivele cu cicluri de presiune mai degrabă decât cu cicluri de volum sunt utilizate în

general pentru ventilaţia cu mască. Cu aceste aparate, presiunea pozitivă poate fi furnizată la două niveluri, un nivel mai ridicat în timpul inspiraţiei şi un nivel mai scăzut în timpul expiraţiei (suport binivel, BiPAP). Gradientul de presiune pozitivă în timpul inspiraţiei are ca rezultat livrarea unui volum curent către pacient. Expiraţia este pasivă şi se opreşte atunci când presiunea căilor respiratorii revine la nivelul expirator inferior. Menţinerea unei presiuni expiratorii pozitive este importantă din două motive. În primul rând, debitul de gaz necesar pentru a menţine presiunea pozitivă a căilor respiratorii la final de expirare spăla tubulatura ventilatorului cu dioxid de carbon expirat şi previne reinhalarea.179 În al doilea rând, deoarece presiunea expiratorie este pozitivă şi mai mare decât cea atmosferică, volumul pulmonar final expirator este crescut, ceea ce poate fi asociat cu mai puţină atelectazie şi cu mai puţine zone de ventilaţie-perfuzie expirativă scăzută sau cu volum scăzut de perfuzie pulmonară.

DATE SPRIJIND VENTILAŢIA NEINVAZIVĂ CU PRESIUNE POZITIVĂ ÎN BOLI NEUROMUSCULARE

Suport ventilator nocturn

Utilizarea ventilaţiei nocturne la pacienţii cu boală neuromusculară cu tulburări de respiraţie în somn s-a dovedit a avea o serie de beneficii, inclusiv (1) scăderea Pco2 arterială şi creşterea Po2 arterială pe şi în afara ventilatorului, (2) scăderea simptomelor de respiraţie tulbure în somn, cum ar fi dureri de cap dimineaţa, treziri nocturne, coşmaruri vii şi transpiraţii nocturne, îmbunătăţirea calităţii vieţii4 şi cel mai probabil 3) îmbunătăţirea calităţii vieţii. mortalitate redusă. Ventilaţia nocturnă a devenit larg acceptată, oferind asistenţă ventilatorie pacienţilor în timp ce dorm şi permiţându-le să respire singuri în timpul zilei. Într-un studiu timpuriu al pacienţilor cu distrofie musculară Duchenne în stadiu avansat, care prezentau simptome de insuficienţă ventilatorie şi Pco2 arterială de 60 mm Hg sau mai mare, ventilaţia nocturnă cu presiune negativă, folosind ventilatoare cu coraşă sau rezervor, a îmbunătăţit semnificativ valorile Pco2 arteriale în timpul zilei (60,8 mm Hg înainte de tratament la 45,5 mm Hg după tratament) şi valori arteriale 9,4 mm Hg şi 4 mm Hg după tratament. Hg după tratament).180 De la acel studiu din 1981, au fost publicate o serie de studii care utilizează ventilaţia nocturnă care au susţinut aceste constatări şi, la 20 de ani după, este disponibilă o revizuire excelentă a acestor date.181

Mecanismul prin care ventilaţia nocturnă îmbunătăţeşte simptomele diurne şi gazele din sângele arterial la pacienţii cu boală neuromusculară nu este complet clar. Au fost sugerate o serie de explicaţii, inclusiv (1) repausul muşchilor respiratori obosiţi cronic, (2) inversarea problemelor mecanice asociate cu boli neuromusculare, cum ar fi reducerea peretelui toracic şi complianţa pulmonară şi (3) o resetare a centrelor centrale de control respirator cu o creştere a chimiosensibilităţii la Pco2 arterial în timpul zilei, menţinând astfel îmbunătăţirea gazelor arteriale în sânge. gazele, alte măsuri ale funcţiei fiziologice s-au dovedit a se îmbunătăţi cu ventilaţia intermitentă; de exemplu, ventilaţia nocturnă poate creşte capacitatea vitală, poate îmbunătăţi funcţia inimii drepte şi poate reduce eritrocitoza.185

Din motive etice, efectele ventilației mecanice asupra supraviețuirii, în general, nu au fost studiate într-un mod controlat randomizat la pacienții cu boală neuromusculară. În majoritatea bolilor neuromusculare progresive, odată ce se constată o creștere a Pco2 arterială și o scădere a Po2 arterială, cor pulmonale și moartea sunt inevitabile într-o perioadă scurtă de timp. Prin urmare, este general acceptat că ventilația mecanică în casă duce la o supraviețuire îmbunătățită la majoritatea pacienților.

Suport ventilator full-time

Pentru cei care au nevoie de suport ventilator cu normă întreagă, este posibil să se furnizeze NPPV timp de 24 de ore pe zi.186-188 Ca și în cazul NPPV nocturn pentru boli neuromusculare, nu au existat studii controlate randomizate de ventilație continuă. Într-un studiu de cohortă, 24 de pacienți cu distrofie musculară Duchenne folosind NPPV au fost comparați cu 22 de pacienți care au primit ventilație cu presiune pozitivă prin traheostomie.189 Persoanele care au utilizat NPPV au avut mult mai puține spitalizări și zile de spitalizare pe an. Într-un alt studiu retrospectiv al aceluiași grup, pacienții cu distrofie musculară Duchenne care foloseau un protocol constând în ventilație cu presiune pozitivă și respirație cu piesa bucală, plus insuflație-exsuflare mecanică pentru a ajuta tusea (vezi Suport pentru tuse) au avut o mortalitate semnificativ mai mică (3 din 34 de pacienți) decât un grup care nu a avut acces la protocol și a primit fie o traheomie pe bază de traheoterapie continuă (NPV) 31 de pacienți).190 Sunt necesare studii suplimentare ale NPPV continuă pentru a evalua dacă acest tratament este cu adevărat mai bun decât ventilația prin traheostomie într-un cadru comunitar. O declarație de consens a Societății Americane Toracice privind îngrijirea respiratorie a pacienților cu distrofie musculară Duchenne a sugerat că NPPV să fie luată în considerare atunci când expertiza este disponibilă pentru inițierea protocoalelor adecvate.191

SUPORT DE TUSE

Intervențiile terapeutice care vizează îmbunătățirea tusei și curățarea căilor respiratorii sunt la fel de importante, dacă nu mai importante decât suportul ventilator, deoarece pneumonia este una dintre principalele cauze de morbiditate și mortalitate la pacienții cu boală respiratorie neuromusculară. mușchii expiratori în timpul cărora aerul intratoracic este comprimat la presiuni mari.167 Glota se deschide apoi rapid permițând o eliberare explozivă a aerului din căile respiratorii prin corzile vocale. Fluxul de aer de mare viteză îndepărtează secrețiile de pereții căilor respiratorii și le propulsează în afara plămânului. Tusea adecvată este esențială pentru igiena căilor respiratorii. Din fericire, există o serie de moduri prin care o tuse afectată poate fi crescută și igiena pulmonară poate fi menținută fără utilizarea unei traheostomii.

Tusea asistată manual este o metodă prin care se aplică o presiune pozitivă rapidă pe abdomen. Creșterea presiunii abdominale este transmisă toracelui și induce fluxul expirator, ducând la curățarea căilor respiratorii și la creșterea debitului expirator al tusei. O serie de tehnici sunt disponibile pentru ca un însoțitor să aplice împingeri abdominale rapide, care rezultă într-o curățare eficientă a secrețiilor.192 Creșterea volumului de aer din

sistemul respirator înainte de tuse asistată creşte volumul disponibil pentru expirare, optimizează relaţia lungime-tensiune a muşchilor expiratori pentru a creşte potenţiala generare de presiune intratoracică şi creşte presiunea elastică a sistemului respirator, care poate creşte şi mai mult presiunea de retragere a sistemului respirator. Acest volum inspirat maxim realizabil a fost etichetat ca capacitate maximă de insuflare.193 Volumul pulmonar inspirat poate fi mărit de către pacienţi care utilizează tehnici de stivuire sau glosofaringian („respiraţie broascută")194 sau prin utilizarea unei pungi de resuscitare şi a unui muştiuc (Fig. 97-8A). Stivuirea respiraţiei implică respiraţii multiple pentru a creşte volumele pulmonare peste volumul respirator unic, ţinând fiecare respiraţie succesivă în plămâni folosind glota. Respiraţia glosofaringiană este o formă de respiraţie care implică forţarea aerului în trahee folosind limba şi muşchii faringieni.194

Creşterea volumului pulmonar la cel mai mare volum posibil, cunoscut sub numele de recrutare a volumului pulmonar, prin utilizarea stivuirii respiraţiei sau a unui dispozitiv mecanic poate ajuta atât la funcţia de tuse, cât şi la menţinerea complianţei pulmonare şi a capacităţii vitale forţate în boala neuromusculară progresivă.195,196. (In-exsuflator, JH Emerson Co.) (vezi Fig. 9 7-8B). Acest dispozitiv constă dintr-un motor electric care poate genera presiuni pozitive şi negative de până la 50 cm H2O pentru a insufla şi apoi a exsufla rapid plămânul. Presiunea este aplicată căilor respiratorii ale pacientului printr-o mască sau piesa bucală; mai întâi, se aplică o presiune pozitivă de 30 până la 50 cm H2O pe o perioadă de 1 până la 3 secunde, urmată imediat de o presiune negativă între 30 şi 50 cm H2O pentru o perioadă scurtă de timp. Simulând tusea, această tehnică mută secreţiile din căile respiratorii în mod neinvaziv, fără a încălca integritatea căilor respiratorii (Video 97-2).197 Alte ajutoare mecanice neinvazive includ dispozitive care oscilează direct peretele toracic sau căile respiratorii.198 Acestea nu au fost bine studiate la pacienţii cu boli neuromusculare fără traheostomie, iar rolul lor în suportul neclar al secreţiei este de a susţine aceste tulburări.

Decizia de a iniţia asistenţa pentru tuse este determinată de măsurarea PCF. Valorile normale pentru PCF variază de la 360 la 960 L/min. Se recomandă ca una sau mai multe dintre tehnicile discutate anterior să fie puse la dispoziţie pacientului atunci când valorile PCF scad sub 270 L/min în timp ce pacientul este bine, deoarece aceasta se corelează cu o valoare mai mică de 160 L/min atunci când pacientul dezvoltă o infecţie a căilor respiratorii.

Pe lângă problemele legate de tuse, pacienţii cu boli neuromusculare au adesea probleme cu înghiţirea şi protecţia căilor respiratorii. Cu toate acestea, tratamentele pentru disfuncţia musculară de deglutiţie sunt limitate. Riscul de aspiraţie şi de dezvoltare a pneumoniei la pacienţii cu SLA se datorează în primul rând problemelor cu funcţia căilor aeriene superioare şi tusei. Disfuncţia muşchilor faringieni şi laringieni poate duce direct la aspirarea conţinutului oral în plămâni. În afară de derivarea chirurgicală a căilor aeriene199, nu este disponibil niciun tratament care vizează direct funcţia laringiană şi glotică. Atunci când pacienţii dezvoltă disfagie semnificativă şi aspiraţie de solide sau

lichide, mulţi experţi recomandă plasarea unui tub de gastrostomie endoscopică percutanată.200,201.

Puncte cheie

Insuficienţa respiratorie este o cauză principală de morbiditate şi mortalitate la persoanele cu boală neuromusculară.

Leziunea măduvei spinării, o leziune traumatică comună în întreaga lume, afectează funcţia respiratorie în funcţie de nivelul leziunii coloanei vertebrale.

Polineuropatia acută mediată imun (polineuropatia acută demielinizantă idiopatică sau sindromul Guillain-Barre) este o boală paralitică ascendentă despre care se crede că este cauzată de anticorpii antiglicolipidici. Intubarea poate salva vieţi şi ar trebui luată în considerare atunci când FVC este de 15 ml/kg sau mai puţin, FVC este de 1 L sau mai puţin, sau MIP este de 30 cm H2O sau mai puţin sau există o lipsă de protecţie a căilor aeriene superioare.

Paralizia diafragmei poate fi unilaterală sau bilaterală: boala unilaterală se datorează cel mai frecvent leziunii nervului frenic, în timp ce boala bilaterală se datorează cel mai frecvent bolii musculare difuze sau neuronului motor.

Evaluarea respiratorie a individului cu insuficienţă respiratorie neuromusculară ar trebui să includă evaluarea grupelor musculare responsabile de inspiraţie, expiraţie şi tuse şi protecţia căilor respiratorii.

Ventilaţia neinvazivă, fie nocturnă, fie cu normă întreagă, este acum utilizată în mod obişnuit în bolile respiratorii cronice neuromusculare şi probabil prelungeşte supravieţuirea.

Slăbiciunea neuromusculară apare în mod obişnuit în UTI şi are ca rezultat creşterea mortalităţii şi a duratei de spitalizare.

Tusea poate fi ajutată neinvaziv prin mijloace manuale sau motorizate; Suportul pentru tuse trebuie luat în considerare atunci când debitul maxim de tuse este mai mic de 270 L/min la un pacient fără infecţie a tractului respirator şi cu siguranţă atunci când debitul maxim de tuse este mai mic de 160 L/min.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Benditt JO, Boitano LJ: Probleme pulmonare la pacienţii cu boală neuromusculară cronică. Am J Respir Crit Care Med 87:1046-1055, 2013.

Birnkrant DJ, Panitch HB, Benditt JO, et al: Colegiul American al Medicilor Chest Declaraţie de consens privind gestionarea respiratorie şi aferentă pacienţilor cu distrofie musculară Duchenne supuşi anesteziei sau sedării. Cufăr 132:1977-1986, 2007.

Brown R, DiMarco AF, Hoit JD şi colab: Disfuncţie respiratorie şi management în leziunea măduvei spinării. Respir Care 51:853-868, 2006.

Chawla J, Gruener G: Managementul polineuropatiei şi miopatiei bolilor critice. Neurol Clin 28:961-977, 2010.

De Jonghe B, Lacherade JC, Durand MC, et al: Critical illness neuromuscular syndromes. Neurol Clin 26:507-520, 2008.

Dembek ZF, Smith LA, Rusnak JM: Botulism: cauză, efecte, diagnostic, identificare clinică şi de laborator şi modalităţi de tratament. Disaster Med Public Health Prep 1:122-134, 2007.

Fathi M, Lundberg IE, Tornling G: Complicaţiile pulmonare ale polimiozitei şi dermatomiozitei. Semin Respir Crit Care Med 28:451-458, 2007.

Finder JD, Birnkrant D, Carl J, et al: Îngrijirea respiratorie a pacientului cu distrofie musculară Duchenne: declaraţie de consens ATS. Am J Respir Crit Care Med 170:456-465, 2004.

Freeman RK, Van WJ, Vyverberg A, et al: Urmărirea pe termen lung a rezultatelor funcţionale şi fiziologice ale plicaţiei diafragmei la adulţii cu paralizie unilaterală a diafragmei. Ann Thorac Surg 88:1112-1117, 2009.

Homnick DN: Insuflaţie-exsuflare mecanică pentru curăţarea mucusului căilor respiratorii. Respir Care 52:1296-1305, 2007.

Jaber S, Petrof BJ, Jung B şi colab: Slăbiciune şi rănire diafragmatică rapid progresivă în timpul ventilaţiei mecanice la oameni. Am J Respir Crit Care Med 183:364-371, 2011.

McCool FD, Tzelepis GE: Disfuncţia diafragmei. N Engl J Med 366:932-942, 2012.

McKim DA, Road J, Avendano M, et al: Canadian Thoracic Society Home Mechanical Ventilation Committee. Ventilaţia mecanică la domiciliu: un ghid de practică clinică a Societăţii Toracice Canadei. Can Respir J 18:197-215, 2011.

Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, şi colab: Actualizarea parametrilor de practică: îngrijirea pacientului cu scleroză laterală amiotrofică: terapii medicamentoase, nutriţionale şi respiratorii (o revizuire bazată pe dovezi): raport al Subcomitetului pentru Standarde de Calitate al Academiei Americane de Neurologie. Neurologie 73:1218-1226, 2009.

Onders RP, Elmo M, Khansarinia S, et al: Experienţă operativă completă la nivel mondial în stimularea diafragmei laparoscopice: rezultate şi diferenţe la pacienţii cu leziuni ale măduvei spinării şi la pacienţii cu scleroză laterală amiotrofică. SurgEndosc 23:1433-1440, 2009.

Trojan DA, Cashman TR: Sindrom post-poliomielita. Muscle Nerve 31:619, 2005.

Vucic S, Kiernan MC, Cornblath DR: Sindromul Guillain-Barre. J Clin Neurosci 16:733-741, 2009.

Referințe

Bergofsky EH: Insuficienţă respiratorie în tulburările cuştii toracice. Am Rev Respir Dis 119:643-669, 1979.

Perrin C, Unterborn JN, Ambrosio CD şi colab: Complicaţiile pulmonare ale bolilor neuromusculare cronice şi managementul lor. Muscle Nerve 29:5-2 7, 2004.

Benditt JO, Boitano LJ: Probleme pulmonare la pacienţii cu boală neuromusculară cronică. Am J Respir Crit Care Med 187(10):1046- 1055, 2013.

Evans KC, Shea SA, Saykin AJ: Localizarea RMN funcţională a regiunilor sistemului nervos central asociate cu inspiraţia volitivă la om. J Physiol 520(Pt 2):383-392, 1999.

Nattie E: CO2, chemoreceptori ai trunchiului cerebral şi respiraţie. Prog Neurobiol 59:299-331, 1999.

St. John WM: Neurogeneza tiparelor activităţii ventilatorii automate. Prog Neurobiol 56:97-117, 1998.

Howard RS, Thorpe J, Barker R şi colab.: Insuficienţă respiratorie datorată infarctului superior al cordonului cervical anterior. J Neurol Neurosurg Psychiatry 64:358-361, 1998.

Caputo C, Bezanilla F, Horowicz P: Cuplarea depolarizare-contracţie în fibrele musculare scurte ale broaştei. Un studiu de clemă de tensiune. J Gen Physiol 84:133-154, 1984.

Mead J: Semnificaţia funcţională a zonei de apunere a diafragmei la cutia toracică [proceduri]. Am Rev Respir Dis 119:31-32, 1979.

De Troyer A, Kelly S, Zin WA: Acţiunea mecanică a muşchilor intercostali pe coaste. Science 220:87-88, 1983.

De Troyer A, Sampson M, Sigrist S, et al: Cum acţionează muşchii abdominali asupra cutiei toracice. J Appl Physiol 54:465-469, 1983.

Legrand A, Schneider E, Gevenois PA, şi colab: Efectele respiratorii ale muşchilor scalen şi sternomastoid la oameni. J Appl Physiol 94:1467-1472, 2003.

Chia LG: Sindromul blocat cu infarcte bilaterale ventrale mezencefal. Neurology 41:445-446, 1991.

Hlastala MP, Berger AJ, editori: Mecanismele centrale ale controlului respirator. În Physiology of respiration, New York, 1996, Oxford University Press, pp. 162-208.

Wang H, Zhang H, Song G şi colab: Modulation of Hering-Breuer reflex by ventrolateral pons. Adv Exp Med Biol 605:387-392, 2008.

Daly M, Ungar A: Comparaţie a răspunsurilor reflexe provocate de stimularea chemoreceptorilor carotidei şi aorticii perfuzaţi separat la câine. J Physiol 182:379-403, 1966.

Burton MD, Kazemi H: Neurotransmiţători în controlul respirator central. Respir Physiol 122:111-121, 2000.

Evans AB, Tsai LW, Oelberg DA şi colab: Semnalul de eroare al pH-ului ECF al muşchilor scheletici pentru controlul ventilaţiei exerciţiului. J Appl Physiol 84:90-96, 1998.

Patterson JR, Grabois M: Sindromul blocat: o revizuire a 139 de cazuri. Stroke 17:758, 1986.

Bolton CF, Chen R, Wijdics EFM, et al, editori: Anatomia şi fiziologia controlului sistemului nervos al respiraţiei. În Neurology of breathing, Philadelphia, 2004, Butterworth-Heinemann, pp. 19-35.

Vincken WG, Gauthier SG, Dollfuss RE, et al: Implicarea muşchilor căilor respiratorii superioare în tulburările extrapiramidale. O cauză a limitării fluxului de aer. N Engl J Med 311:438-442, 1984.

Munschauer FE, Loh L, Bannister R, şi colab: Respiraţie anormală şi moarte subită în timpul somnului în atrofia sistemului multiplu cu insuficienţă autonomă. Neurology 40:677-679, 1990.

Liess BD, Dost JS, Templer JW şi colab: Sindromul de hipoventilaţie alveolară centrală congenitală (blestemul lui Ondine) cu supravieţuire la vârsta adultă. Clin Pediatr (Phila) 47:941-946, 2008.

Plum F, Swanson G: Hiperventilaţia neurogenă centrală la om. Arch Neurol Psychiatry 81:535-549, 1959.

Plum F, Posner JB, editori: Fiziologia patologică a semnelor şi simptomelor de comă. În The diagnostic of stupor and coma, Philadelphia, 1966, FA Davis, pp. 1-86.

Fishburn MJ, Marino RJ, Ditunno JF Jr: Atelectazie şi pneumonie în leziunea acută a măduvei spinării. Arch Phys Med Rehabil 71:197-200, 1990.

Jackson AB, Groomes TE: Incidenţa complicaţiilor respiratorii după leziuni ale măduvei spinării. Arch Phys Med Rehabil 75:270-275,

1994.

Bhaskar KR, Brown R, O'Sullivan DD şi colab: Hipersecreţia mucusului bronşic în tetraplegia acută. Randamente macromoleculare şi compoziţie de glicoconjugat. Am Rev Respir Dis 143:640-648, 1991.

Brown R, DiMarco AF, Hoit JD şi colab: Disfuncţie respiratorie şi management în leziunea măduvei spinării. Respir Care 51:853-868, 2006.

Schilero GJ, Spungen AM, Bauman WA, et al: Funcţia pulmonară şi leziunea măduvei spinării. Respir Physiol Neurobiol 15:129-141, 2009.

Oo T, Watt JW, Soni BM, et al: Recuperarea întârziată a diafragmei la 12 pacienţi după leziunea mare a măduvei spinării cervicale. O revizuire retrospectivă a stării diafragmei a 107 pacienţi ventilaţi după o leziune acută a măduvei spinării. Spinal Cord 37:117-122, 1999.

Leelapattana P, Fleming JC, Gurr KR şi colab.: Predicţia necesităţii traheostomiei la pacienţii cu leziuni ale măduvei spinării cervicale. J Trauma Acute Care Surg 73:880-884, 2012.

Bach JR, Alba AS: Opţiuni noninvazive pentru suport ventilator al pacientului traumatic tetraplegic de nivel înalt. Chest 98:613-619, 1990.

Strauss DJ, Devivo MJ, Paculdo DR şi colab: Tendinţe în speranţa de viaţă după leziunea măduvei spinării. Arch Phys Med Rehabil 87:1079-1085, 2006.

Ledsome JR, Sharp JM: Funcţia pulmonară în leziunea acută a cordonului cervical. Am Rev Respir Dis 124:41-44, 1981.

Berlowitz DJ, Brown DJ, Campbell DA şi colab: O evaluare longitudinală a somnului şi a respiraţiei în primul an după leziunea măduvei spinării cervicale. Arch Phys Med Rehabil 86:1193-1199, 2005.

3 7. McEvoy RD, Mykytyn I, Sajkov D şi colab.: Apneea în somn la pacienţii cu tetraplegie. Thorax 50:613-619, 1995.

Fuller DD, Lee KZ, Tester NJ: Impactul leziunilor măduvei spinării asupra respiraţiei în timpul somnului. Respir Physiol Neurobiol 188:344-354, 2013.

Singas E, Lesser M, Spungen AM şi colab: Hipersensibilitate a căilor respiratorii la metacolină la subiecţii cu leziuni ale măduvei spinării. Cufăr 110:911915, 1996.

Yuki N, Hartung HP: Sindromul Guillain-Barre. N Engl J Med 366:2294, 2012.

Vucic S, Kiernan MC, Cornblath DR: Sindromul Guillain-Barre. J Clin Neurosci 16:733-741, 2009.

Lo YL: Spectrul clinic şi imunologic al sindromului Miller Fisher. Muscle Nerve 36:615-627, 2007.

Mehta S: Boală neuromusculară care provoacă insuficienţă respiratorie acută. Respir Care 51:1016-1023, 2006.

Orlikowski D, Prigent H, Sharshar T şi colab: Disfuncţie respiratorie în sindromul Guillain-Barre. Neurocrit Care 1:415-422, 2004.

Ropper AH: Sindromul Guillain-Barre. N Engl J Med 326:11301136, 1992.

Cheng BC, Chang WN, Chang CS şi colab: Factori predictivi şi rezultatul pe termen lung al insuficienţei respiratorii după sindromul Guillain-Barre. Am J Med Sci 327:336-340, 2004.

Poliomielită. În Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, editori: Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases, Washington DC, 2012, Centers for Disease Control and Prevention. <www.cdc.gov/ vaccines/pubs/pinkbook/downloads/polio.pdf>.

Willen C, Thoren-Jonsson AL, Grimby G şi colab: Disability in a 4-year follow-up study of people with post-polio syndrome. J Rehabil Med 39:175-480, 2007.

Gooding L: Moştenirea dureroasă a poliomielitei Nurs Stand 21:20, 2007.

Emeryk B, Rowinska-Marcinska K, Ryniewicz B şi colab: Dezintegrarea unităţii motorii în sindromul post-polio. Partea a II-a. Constatări electrofiziologice la pacienţii cu sindrom post-polio. Electromyogr Clin Neurophysiol 30:451-458, 1990.

Trojan DA, Cashman TR: Sindrom post-poliomielita. Muscle Nerve 31:6-19, 2005.

Steljes DG, Kryger MH, Kirk BW, et al: Sleep in post-polio syndrome. Chest 98:133-140, 1990.

Blomstrand A, Bake B: Funcţia pulmonară post-polio. Scand J Rehabil Med 24:43-49, 1992.

de Carvalho M, Matias T, Coelho F şi colab.: Boala neuronului motor care se prezintă cu insuficienţă respiratorie. J Neurol Sci 139:117-122, 1996.

Haverkamp LJ, Appel V, Appel SH: Istoria naturală a sclerozei laterale amiotrofice într-o populaţie de bază de date. Validarea unui sistem de notare şi a unui model de predicţie a supravieţuirii. Creierul 118:707-719,

1995.

Stambler N, Charatan M, Cedarbaum JM: Indicatori prognostici ai supravieţuirii în SLA. Grupul de studiu al tratamentului ALS CNTF. Neurology 50:66-72, 1998.

Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, şi colab: Actualizarea parametrilor de practică: îngrijirea pacientului cu scleroză laterală amiotrofică: terapii medicamentoase, nutriţionale şi respiratorii (o revizuire bazată pe dovezi): raport al Subcomitetului pentru Standarde de Calitate al Academiei Americane de Neurologie. Neurologie 73:1218-1226, 2009.

87.

88.

89.

90.

91.

92.

93.

94.

95.

96.

97.

98.

99.

100.

101.

102.

103.

104.

105.

106.

107.

108.

109.

110.

111.

112.

113.

Aboussouan LS, Khan SU, Meeker DP şi colab: Efectul ventilaţiei neinvazive cu presiune pozitivă asupra supravieţuirii în scleroza laterală amiotrofică [vezi comentariile]. Ann Intern Med 127:450-453, 1997.

Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL şi colab: Efectele ventilaţiei non-invazive asupra supravieţuirii şi calităţii vieţii la pacienţii cu scleroză laterală amiotrofică: un studiu controlat randomizat. Lancet Neurol 5:140-147, 2006.

Lyall RA, Donaldson N, Fleming T, et al: Un studiu prospectiv al calităţii vieţii la pacienţii cu SLA trataţi cu ventilaţie neinvazivă. Neurology 57:153-156, 2001.

Newall AR, Orser R, Hunt M: Controlul secreţiilor orale în ALS/MND bulbar. J Neurol Sci 139(Suppl):43-44, 1996.

Neppelberg E, Haugen DF, Thorsen L şi colab.: Radioterapia reduce sialorea în scleroza laterală amiotrofică. Eur J Neurol 14:13731377, 2007.

Verma A, Steele J: Toxina botulină îmbunătăţeşte sialoreea şi calitatea vieţii în scleroza laterală amiotrofică bulbară. Muscle Nerve 34:235-237, 2006.

Moss AH, Oppenheimer EA, Casey P, et al: Pacienţii cu scleroză laterală amiotrofică care primesc ventilaţie mecanică pe termen lung. Planificarea în avans a îngrijirii şi rezultatele. Chest 110:249-255, 1996.

Borasio GD, Gelinas DF, Yanagisawa N: Ventilaţia mecanică în scleroza laterală amiotrofică: o perspectivă interculturală. J Neurol 245(Suppl 2):S7-S12, 1998. [apare discuţia S29].

Jani-Acsadi A, Lisak RP: Criza miastenică: linii directoare pentru prevenire şi tratament. J Neurol Sci 261:127, 2007.

Gajdos P, Chevret S, Toyka K: Imunoglobulină intravenoasă pentru miastenia gravis. Cochrane Database Syst Rev (1):CD002277, 2008.

Qureshi AI, Choudhry MA, Akbar MS şi colab: Schimbul de plasmă versus tratamentul cu imunoglobulină intravenoasă în criza miastenică. Neurology 52:629-632, 1999.

Huang CS, Hsu HS, Huang BS şi colab: Factori care influenţează rezultatul timectomiei transsternale pentru miastenia gravis. Acta Neurol Scand 112:108-114, 2005.

Payne M, Bradbury P, Lang B şi colab.: Studiu prospectiv asupra incidenţei sindromului miastenic Lambert Eaton în cancerul pulmonar cu celule mici. J Thorac Oncol 5:34, 2010.

Motomura M, Johnston I, Lang B şi colab.: Un test de diagnostic îmbunătăţit pentru sindromul miastenic Lambert-Eaton. J Neurol Neurosurg Psychiatry 58:85-87, 1995.

Laroche CM, Mier AK, Spiro SG şi colab: Respiratory muscle weakness in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Thorax 44:913-918, 1989.

Lang B, Vincent A: Tulburări autoimune ale joncţiunii neuromusculare. Curr Opin Pharmacol 9:336-340, 2009.

Dowell VR Jr: Botulism şi tetanos: aspecte epidemiologice şi microbiologice selectate. Rev Infect Dis 6 (Suppl 1): S202-S207, 1984.

Rummel A, Karnath T, Hinke T, şi colab.: Sinaptotagminele I şi II acţionează ca receptori ai celulelor nervoase pentru neurotoxina botulină G. J Biol Chem 279:30865-30870, 2004.

Sobel J: Botulism. Clin Infect Dis 41:1167-1173, 2005.

Dembek ZF, Smith LA, Rusnak JM: Botulism: cauză, efecte, diagnostic, identificare clinică şi de laborator şi modalităţi de tratament. Disaster Med Public Health Prep 1:122-134, 2007.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Antitoxina botulină heptavalentă de investigaţie (HBAT) pentru a înlocui antitoxina botulinică licenţiată AB şi antitoxina botulinică investigaţională E. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 59(10):299, 2010.

Leikin JB, Thomas RG, Walter FG şi colab.: O revizuire a expunerii la agentul nervos pentru medicul de îngrijire critică. Crit Care Med 30:23462354, 2002.

Edlow JA, McGillicuddy DC: Paralizia căpuşelor. Infect Dis Clin North Am 22:397-413, vii, 2008.

Lewis RL, Gutmann L: Veninurile de şarpe şi joncţiunea neuromusculară. Semin Neurol 24:175-179, 2004.

Howard JF Jr: Efecte adverse ale medicamentelor asupra transmiterii neuromusculare. Semin Neurol 10:89-102, 1990.

Muntoni F, Torelli S, Ferlini A: Distrofină şi mutaţii: o genă, mai multe proteine, fenotipuri multiple. Lancet Neurol 2:731-740, 2003.

Manzur AY, Muntoni F: Diagnostic şi noi tratamente în distrofiile musculare. J Neurol Neurosurg Psychiatry 80:706-714, 2009.

van Lunteren E, Leahy P: Microarrays de expresie genetică şi muşchii respiratori. Respir Physiol Neurobiol 156:103-115, 2007.

Cardamone M, Darras BT, Ryan MM: Miopatii şi distrofii musculare moştenite. Semin Neurol 28:250-259, 2008.

Greenberg SA: Dermatomiozită şi interferoni de tip 1. Curr Rheumatol Rep 12:198, 2010.

Dion E, Cherin P, Payan C şi colab.: Criterii de imagistică prin rezonanţă magnetică pentru a distinge între miozita corpului de incluziune şi polimiozita. J Rheumatol 29:1897, 2002.

Grassi B, Porcelli S, Marzorati M, et al: Miopatii metabolice: evaluare funcţională prin analiza cineticii absorbţiei de oxigen. Med Sci Sports Exercice 41(12):2120-2127, 2009.

Winkel LP Hagemans ML, van Doorn PA, et al: Cursul natural al bolii Pompe non-clasice: o revizuire a 225 de cazuri publicate. J Neurol 252:875-884, 2005.

Fukuda T, Roberts A, Plotz PH şi colab.: Deficienţă de alfa-glucozidază acidă (boala Pompe). Curr Neurol Neurosci Rep 7:71-77, 2007.

Prigent H, Orlikowski D, Laforet P et al: Scăderea volumului în decubit şi funcţia diafragmatică la adulţii cu boala Pompe. Eur Respir J 39(6):1545-1546, 2012.

de Vries JM, van der Beek NA, Hop WC şi colab.: Efectul terapiei enzimatice şi al factorilor de prognostic la 69 de adulţi cu boala Pompe: un studiu deschis cu un singur centru. Orphanet J Rare Dis 7:73, 2012.

Toscano A, Schoser B: Terapia de substituţie enzimatică în boala Pompe cu debut tardiv: o revizuire sistematică a literaturii. J Neurol 260(4):951-959, 2013.

Koeberl DD, Kishnani PS, Chen YT: Boala de stocare a glicogenului tipurile I şi II: actualizări ale tratamentului. J Inherit Metab Dis 30:159-164, 2007.

Kumar M, Kabra NS, Paes B: Suplimentarea cu carnitină pentru nou-născuţii prematuri cu apnee recurentă. Cochrane Database Syst Rev (4):CD004497, 2004.

Taylor RW, Schaefer AM, Barron MJ şi colab.: Diagnosticul bolii musculare mitocondriale. Neuromuscul Disord 14:237-245, 2004.

Heinicke K, Taivassalo T, Wyrick P şi colab.: Dispneea de efort în miopatia mitocondrială: caracteristici clinice şi mecanisme fiziologice. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 301(4):R873-R884,

2011.

van Adel BA, Tarnopolsky MA: Metabolic myopathies: update 2009. J Clin Neuromusc Dis 10:97-121, 2009.

De Jonghe B, Lacherade JC, Durand MC, et al: Critical illness neuromuscular syndromes. Neurol Clin 26:507-520, ix, 2008.

Coakley JH, Nagendran K, Ormerod IE, et al: Slăbiciune neurogenă prelungită la pacienţii care necesită ventilaţie mecanică pentru limitarea acută a fluxului de aer. Chest 101:1413-1416, 1992.

de Letter MA, Schmitz PI, Visser LH, et al: Factori de risc pentru dezvoltarea polineuropatiei şi miopatiei la pacienţii critici. Crit Care Med 29:2281-2286, 2001.

Witt NJ, Zochodne DW, Bolton CF şi colab.: Funcţia nervului periferic în sepsis şi insuficienţă de organe multiple. Chest 99:176-184, 1991.

Thiele RI, Jakob H, Hund E şi colab.: Sepsisul şi sprijinul cu catecolamine sunt factorii de risc majori pentru polineuropatia bolilor critice după intervenţia chirurgicală pe cord deschis. Thorac Cardiovasc Surg 48:145-150, 2000.

Chawla J, Gruener G: Managementul polineuropatiei şi miopatiei bolilor critice. Neurol Clin 28(4):961-977, 2010.

Griffin D, Fairman N, Coursin D şi colab: Miopatie acută în timpul tratamentului statusului astmatic cu corticosteroizi şi relaxanţi musculari steroidieni. Chest 102:510-514, 1992.

Deem S: slăbiciune musculară dobândită în unitatea de terapie intensivă. Respir Care 51:1042-1052, 2006. [apare discuţia 1052-1053].

Amaya-Villar R, Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL şi colab: Miopatie indusă de steroizi la pacienţii intubaţi din cauza exacerbarii bolii pulmonare obstructive cronice. Intensive Care Med 31:157-161, 2005.

Helliwell TR, Coakley JH, Wagenmakers AJ şi colab.: Miopatie necrozantă la pacienţii critici. J Pathol 164:307-314, 1991.

Bolton CF, Gilbert JJ, Hahn AF şi colab.: Polineuropatie la pacienţii critici. J Neurol Neurosurg Psychiatry 47:1223-1231, 1984.

Bolton CF: Manifestări neuromusculare ale bolii critice. Muscle Nerve 32:140, 2005.

van den Berghe G, Wouters P, Weekers F şi colab.: Terapia intensivă cu insulină la pacienţii critici. N Engl J Med 345:1359-1367, 2001.

McCool FD, Tzelepis GE: Disfuncţia diafragmei. N Engl J Med 366(10):932-942, 2012.

Jaber S, Petrof BJ, Jung B şi colab: Slăbiciune şi rănire diafragmatică rapid progresivă în timpul ventilaţiei mecanice la oameni. Am J Respir Crit Care Med 183(3):364-3 71, 2011.

Grosu HB, Lee YI, Lee J, et al: Subţierea muşchilor diafragmei la pacienţii care sunt ventilaţi mecanic. Piept 142:1455-1460,

2012.

Gibson G: Pareza diafragmatică: fiziopatologie, caracteristici clinice şi investigaţie. Thorax 44:960-970, 1989.

Hart N, Nickol AH, Cramer D şi colab: Efectul slăbiciunii severe izolate a diafragmei unilaterale şi bilaterale asupra performanţei la efort. Am J Respir Crit Care Med 165:1265-1270, 2002.

Gierada DS, Slone RM, Fleishman MJ: Evaluarea imagistică a diafragmei. Chest Surg Clin N Am 8:237-280, 1998.

Gottesman E, McCool FD: Evaluarea cu ultrasunete a diafragmei paralizate. Am J Respir Crit Care Med 155:1570-1574, 1997.

Versteegh MI, Braun J, Voigt PG, et al: plicarea diafragmei la pacienţii adulţi cu paralizie diafragmă duce la îmbunătăţirea pe termen lung a funcţiei pulmonare şi a nivelului de dispnee. Eur J Cardiothorac Surg 32:449-456, 2007.

Freeman RK, Van WJ, Vyverberg A, et al: Urmărirea pe termen lung a rezultatelor funcţionale şi fiziologice ale plicaţiei diafragmei la adulţii cu paralizie unilaterală a diafragmei. Ann Thorac Surg 88(4):1112-1117, 2009.

Salati M, Cardillo G, Carbone L, et al: Iatrogenic phrenic nerve injury during thymectomy: the extent of the problem. J Thorac Cardiovasc Surg 139(4):e77-e78, 2010.

Kumar N, Folger WN, Bolton CF: Dispneea ca manifestare predominantă a neuropatiei frenice bilaterale. Mayo Clin Proc 79(12):1563-1565, 2004.

Sandham JD, Shaw DT, Guenter CA: Insuficienţă respiratorie acută în decubit dorsal datorată paraliziei diafragmatice bilaterale. Cufăr 72:96-98, 1977.

McCool F, Mead J: Dispneea la imersie: mecanisme la pacienţii cu paralizie bilaterală a diafragmei. Am Rev Respir Dis 139:275-276, 1989.

Stradling JR, Warley AR: Paralizia diafragmei bilaterale şi apneea în somn fără insuficienţă respiratorie diurnă. Thorax 43:75-77, 1988.

Steier J, Jolley CJ, Seymour J, şi colab.: Respiraţia tulburată de somn în paralizia diafragmei unilaterale sau slăbiciune severă. Eur Respir J 32(6):1479-1487, 2008.

Qureshi A: Paralizia diafragmei. Semin Respir Crit Care Med 30:315320, 2009.

Miller SG, Brook MM, Tacy TA: Fiabilitatea ecocardiografiei bidimensionale în evaluarea mişcării anormale a hemidiafragmului semnificativ clinic la pacienţii pediatrici cardiotoracici: comparaţie cu fluoroscopia. Pediatr Crit Care Med 7:441-444, 2006.

Kumar N, Folger WN, Bolton CF: Dispneea ca manifestare predominantă a neuropatiei frenice bilaterale. Mayo Clin Proc 79:15631565, 2004.

Laporta D, Grassino A: Evaluarea presiunii transdiafragmatice la om. J Appl Physiol 58:1469-1476, 1985.

Summerhill EM, El-Sameed YA, Glidden TJ, et al: Monitoring recovery from diaphragm paralysis with ultrasound. Cufăr 133:737-743, 2008.

Onders RP, Elmo M, Khansarinia S, et al: Experienţă operativă completă la nivel mondial în stimularea diafragmei laparoscopice: rezultate şi diferenţe la pacienţii cu leziuni ale măduvei spinării şi la pacienţii cu scleroză laterală amiotrofică. SurgEndosc 23(7):1433-1440, 2009.

Bach JR, Saporito LR: Criterii pentru extubarea şi îndepărtarea tubului de traheostomie pentru pacienţii cu insuficienţă ventilatorie. O abordare diferită a înţărcării. Chest 110:1566-1571, 1996.

Finder JD, Birnkrant D, Carl J, et al: Îngrijirea respiratorie a pacientului cu distrofie musculară Duchenne: declaraţie de consens ATS. Am J Respir Crit Care Med 170:456-465, 2004.

Lindahl SG, Yates AP, Hatch DJ: Relaţia dintre măsurătorile invazive şi neinvazive ale schimbului de gaze la sugari şi copii anesteziaţi. Anesthesiology 66:168-175, 1987.

Janssens JP, Laszlo A, Uldry C şi colab.: Monitorizarea neinvazivă (transcutanată) a PCO2 (TcPCO2) la adulţii în vârstă. Gerontology 51:174178, 2005.

Hukins CA, Hillman DR: Predictorii de zi ai hipoventilaţiei în somn în distrofia musculară Duchenne. Am J Respir Crit Care Med 161:166-170, 2000.

Kirk VG, Flemons WW, Adams C şi colab.: Respiraţia tulburată de somn în distrofia musculară Duchenne: un studiu preliminar al rolului monitorizării portabile. Pediatr Pulmonol 29:135-140, 2000.

Leith DE, Butler JP, Sneddon SL şi colab.: Cough. În Macklem PT, Mead J, editori: Manual de fiziologie, secţiunea 3: sistemul respirator, vol. 3, partea 2, Bethesda, MD, 1990, Societatea Americană de Fiziologie, pp 315-336.

Greenwood DI: Managementul nutriţional al sclerozei laterale amiotrofice. Nutr Clin Pract 28(3):392-399, 2013.

Mujica VR, Conklin J: Când este greu de înghiţit. Ce să căutaţi la pacienţii cu disfagie. Postgrad Med 105:131-134, 141-142, 145, 1999.

Tilton AH, Miller MD, Khoshoo V: Nutriţia şi înghiţirea la pacienţii pediatrici neuromusculari. Semin Pediatr Neurol 5:106-115, 1998.

Briani C, Marcon M, Ermani M şi colab: Dovezi radiologice ale disfagiei subclinice în boala neuronului motor. J Neurol 245:211-216, 1998.

Plum F, Whedon DA: Patul cu balansare rapidă: efectul său asupra ventilaţiei pacienţilor cu poliomielită cu paralizie respiratorie. N Engl J Med 245:235-241, 1956.

Hill NS: Aplicaţii clinice ale ventilatoarelor corporale. Chest 90:897-905, 1986.

Simonds AK: Ventilaţie acasă. Eur Respir J Suppl 47:38s-46s, 2003.

Epstein SK: Complicaţii tardive ale traheostomiei. Respir Care 50:542549, 2005.

McKim DA, Road J, Avendano M, et al: Canadian Thoracic Society Home Mechanical Ventilation Committee. Ventilaţia mecanică la domiciliu: un ghid de practică clinică a Societăţii Toracice Canadei. Can Respir J 18(4):197-215, 2011.

Bach JR, Alba AS: Eficienţa IPPV pentru somn şi muştiuc nocturn la utilizatorii de ventilatoare postpoliomielite. Chest 106:1705-1710, 1994.

Sullivan CE, Ellis ER: Ventilaţie nocturnă cu presiune pozitivă printr-o mască nazală (scrisoare). Am Rev Respir Dis 136:791-792, 1987.

Ferguson GT, Gilmartin M: Reinhalarea cu CO2 în timpul asistenţei ventilatorii BiPAP. Am J Respir Crit Care Med 151:1126-1135, 1995.

Curran FJ: Ventilaţie nocturnă cu aparate respiratorii pentru pacienţii cu insuficienţă respiratorie cronică din cauza distrofiei musculare Duchenne în stadiu avansat. Arch Phys MedRehabil 62:270-274, 1981.

Mehta S, Hill NS: Ventilatie noninvaziva. Am J Respir Crit Care Med 163:540-577, 2001.

Marino W, Braun NMT: Inversarea sechelelor clinice ale insuficienţei respiratorii cu ventilaţie nazală cu presiune pozitivă. Am Rev Resp Dis 125:85, 1982.

Sinha R, Bergofsky EH: Alterarea prelungită a mecanicii pulmonare în cifoscolioză prin hiperinflaţie cu presiune pozitivă. Am Rev Respir Dis 106:47-57, 1972.

Rochester DF, Braun NT, Lane S: Cheltuiala de energie diafragmatică în insuficienţa respiratorie cronică. Am J Med 63:223-232, 1977.

Ozsancak A, D'Abrosio C, Hill NS: Ventilaţie nocturnă noninvazivă. Cufăr 133:1275-1286, 2008.

Bach JR, Wang TG: Suport ventilator neinvaziv pe termen lung pentru persoanele cu atrofie musculară spinală şi musculatură bulbară funcţională. Arch Phys Med Rehabil 76:213-217, 1995.

Benditt JO: Ventilaţie neinvazivă permanentă: posibilă şi de dorit. Respir Care 51:1005-1012, 2006. [apare discuţia 10121015].

Toussaint M, Soudon P, Kinnear W: Efectul ventilaţiei neinvazive asupra încărcării şi rezistenţei muşchilor respiratori la pacienţii cu distrofie musculară Duchenne. Thorax 63:430-434, 2008.

Bach JR, Ishikawa Y, Kim H: Prevenirea morbidităţii pulmonare pentru pacienţii cu distrofie musculară Duchenne. Piept 112:10241028, 1997.

Gomez-Merino E, Bach JR: Distrofia musculară Duchenne: prelungirea vieţii prin ventilaţie neinvazivă şi tuse asistată mecanic. Am J Phys Med Rehabil 81:411-415, 2002.

Conferinţa de consens ACCP: Indicaţii clinice pentru ventilaţia neinvazivă cu presiune pozitivă în insuficienţa respiratorie cronică din cauza bolii pulmonare restrictive, BPOC şi hipoventilaţie nocturnă - un raport de conferinţă de consens. Chest 116:521-534, 1999.

Hardy KA, Anderson BD: Curăţarea neinvazivă a secreţiilor căilor respiratorii. Respir Care Clin N Am 2:323-345, 1996.

Kang SW, Bach JR: Capacitate maximă de insuflare: capacitatea vitală şi fluxurile de tuse în bolile neuromusculare. Am J Phys Med Rehabil 79:222-227, 2000.

Nygren-Bonnier M, Wahman K, Lindholm P şi colab: Pistonarea glosofaringiană pentru insuflaţia pulmonară la pacienţii cu leziuni ale măduvei spinării cervicale. Măduva spinării 47:418-422, 2009.

McKim DA, Katz SL, Barrowman N, et al: Recrutarea volumului pulmonar încetineşte declinul funcţiei pulmonare în distrofia musculară Duchenne. Arch Phys Med Rehabil 93(7):1117-1122, 2012.

Cleary S, Misiaszek JE, Kalra S, et al: Efectele recrutării volumului pulmonar asupra tusei şi funcţiei pulmonare la pacienţii cu ALS. Amiotrof Scler lateral Frontotemporal Degener 14(2):111-115,

2013.

Homnick DN: Insuflaţie-exsuflare mecanică pentru curăţarea mucusului căilor respiratorii. Respir Care 52:1296-1305, 2007.

Lange DJ, Lechtzin N, Davey C şi colab.: Oscilaţia peretelui toracic de înaltă frecvenţă în ALS: un studiu explorator randomizat, controlat. Neurology 67:991-997, 2006.

Carter GT, Johnson ER, Bonekat HW şi colab.: Deviaţia laringiană în tratamentul aspiraţiei insolubile în boala neuronului motor. Arch Phys Med Rehabil 73:680-682, 1992.

Birnkrant DJ, Ferguson RD, Martin JE, şi colab.: Ventilaţia neinvazivă în timpul plasării tubului de gastrostomie la pacienţii cu distrofie musculară Duchenne severă: rapoarte de caz şi revizuire a literaturii. Pediatr Pulmonol 41:188-193, 2006.

Park JH, Kang SW: Gastrostomia radiologică percutanată la pacienţii cu scleroză laterală amiotrofică cu ventilaţie neinvazivă. Arch Phys Med Rehabil 90:1026-1029, 2009.

SISTEMUL RESPIRATOR ŞI

BOLI PERETELOR PRACTIC

GEORGE E. TZELEPIS, MD • F. DENNIS McCOOL, MD

INTRODUCERE

Tulburările ţesuturilor moi şi ale structurilor osoase ale peretelui toracic provoacă, în general, disfuncţie restrictivă prin limitarea mişcării sau provocând mişcarea dezordonată a peretelui toracic. Cifoscolioza şi spondilita anchilozantă sunt afecţiuni care implică coloana vertebrală şi articulaţiile sale, pectus excavatum implică sternul, pieptul cu fluturi afectează coastele, iar obezitatea se adaugă la ţesuturile moi ale cutiei toracice şi abdomenului. Cifoscolioza are cel mai sever impact asupra funcţiei respiratorii şi pectus excavatum cel mai puţin. Modificările mecanicii respiratorii produse de aceste tulburări sunt discutate

împreună cu cele mai recente evoluţii în diagnostic şi tratament. Bolile neuromusculare care afectează peretele toracic sunt analizate în Capitolul 9 7.

CIFOSCOLOZA

DIAGNOSTIC ŞI ETIOLOGIE

Termenul cifoscolioză este derivat din cuvintele greceşti kuphos şi scolios („cocoaşă" şi „strâmb") şi se referă la un grup de tulburări caracterizate prin curbura excesivă a coloanei vertebrale în plan lateral (scolioză) şi planul sagital (cifoză), precum şi rotaţia axei coloanei vertebrale (Fig. 98-1). Scolioza, care este definită ca o curbură laterală a coloanei vertebrale mai mare de 10 grade, este în general asociată cu cifoza şi rotaţia coloanei vertebrale în jurul axei sale lungi.1 Descrisă pentru prima dată în detaliu de Hipocrate, cifoscolioza este una dintre cele mai frecvente anomalii ale coloanei vertebrale, cu o prevalenţă estimată a deformărilor uşoare de 1 din 1 la 10000 persoane şi deformări severe. 10.000 de oameni în Statele Unite.1

Cifoscolioza este clasificată ca idiopatică (fără cauză cunoscută), secundară sau paralitică (asociată cu boala neuromusculară) şi congenitală (asociată cu malformaţia vertebrală prezentă la naştere) (Tabelul 98-1). Cifoscolioza idiopatică, cea mai frecventă formă, se manifestă de obicei la sfârşitul copilăriei sau la începutul adolescenţei şi implică femeile mai des decât bărbaţii, cu un raport de 4: 1. Cifoscolioza idiopatică este adesea observată la mai mulţi membri ai unei familii. Se crede că este o afecţiune multigenă, cu moştenire autozomală sau legată de sex, cu expresie fenotipică variabilă.1 Un defect în familia de gene de remodelare a cromatinei, CHD7, şi alte câteva loci genetice au fost asociate cu susceptibilitatea la cifoscolioză idiopatică.

Diagnosticul cifoscoliozei se face prin examinarea peretelui toracic. În cazurile severe, constatările fizice tipice sunt cocoaşa dorsală, care se datorează coastelor angulate şi asimetriei umerilor, şi înclinarea şoldului, care este legată de rotaţia coloanei vertebrale. În cazurile uşoare, constatările fizice sunt mai subtile. La copii şi adolescenţi, este important să se inspecteze coloana vertebrală pentru asimetrie şi să se efectueze testul de îndoire înainte Adam. Cu acest test, examinatorul inspectează coloana vertebrală pentru asimetrie toracică sau lombară în timp ce pacientul se aplecă înainte la talie până când coloana vertebrală devine paralelă cu podeaua. Testul de îndoire înainte Adam poate fi folosit de programele comunitare pentru a detecta cifoscolioza idiopatică. Când cifoscolioza este severă şi complicată de insuficienţă cardiacă dreaptă, examenul clinic poate evidenţia cianoză, vene de gât dilatate, edem periferic şi hepatomegalie.

Diagnosticul de cifoscolioză este confirmat prin obţinerea de radiografii ale toracelui sau coloanei vertebrale. Severitatea deformării coloanei vertebrale poate fi apreciată prin măsurarea unghiului Cobb al vertebrelor situate în interiorul curburii coloanei vertebrale.4 Unghiul Cobb este format prin intersecţia a două linii, una paralelă cu partea superioară şi cealaltă paralelă cu vertebrele inferioare ale curbelor scoliotice sau cifotice (Fig. 98-2). Cu cât unghiul Cobb este mai mare, cu atât deformarea este mai gravă. Unghiurile mai mari de

100 de grade sunt de obicei asociate cu simptome respiratorii, cum ar fi dispneea la efort, iar unghiurile mai mari de 120 de grade cu insuficienţă respiratorie.5,6.

FIziopatologie

Funcţia pulmonară şi mecanica respiratorie

Cifoscolioza poate produce cea mai severă afectare restrictivă dintre toate bolile peretelui toracic (Tabelul 98-2).7-10 A.

numărul de factori contribuie la severitatea deficienţei restrictive. Cu cifoscolioza idiopatică, fiziologia pulmonară restrictivă este prezentă invariabil atunci când unghiul Cobb este mai mare de 90 de grade.8 Cu o astfel de deformare severă, capacitatea pulmonară totală (TLC) şi capacitatea vitală (VC) pot fi reduse până la 30% din valorile prezise. În schimb, volumul rezidual (RV) poate fi normal sau uşor crescut, rezultând un raport RV/TLC crescut.8,11 La copiii cu deformare severă a coloanei vertebrale, plămânul hipoplazic poate contribui la scăderea volumelor pulmonare.12,13 Alţi factori care contribuie la procesul restrictiv includ numărul de vertebre implicate, localizarea toracică a curbei, vârsta pacientului, gradul de rotaţie a spinozei, prezenţa spinozei, gradul de rotaţie a pacienţilor muşchii respiratori.14,15

Etiologia cifoscoliozei influenţează, de asemenea, gradul de insuficienţă respiratorie pentru orice unghi Cobb dat. De exemplu, în cifoscolioza idiopatică, cei cu unghiuri Cobb mai mici de 50 de grade au de obicei o forţă normală a muşchilor respiratori, în timp ce cei cu unghiuri mai mari de 50 de grade.

Tabelul 98-1 Cauzele cifoscoliozei

IDIOPATIC

Tulburare multigenă, în curs de dezvoltare în copilărie/adolescenţă

PARALITIC SAU SECUNDAR

Neuromusculare (poliomielita, distrofie musculara, paralizie cerebrala, ataxie Friedreich, boala Charcot-Marie-Tooth)

Tulburări ale ţesutului conjunctiv (sindromul Marfan, sindromul Ehler-Danlos, sindromul Morquio)

Boli vertebrale (osteoporoză, osteomalacie, rahitism rezistent la vitamina D, spondilită tuberculoasă, spina bifida)

Posttoracoplastie

CONGENITAL

Din cauza malformaţiilor coloanei vertebrale/vertebrale la naştere

Moderat (70°)

Moderat sever (95°)

Sever (120°)

Figura 98-2 Diferitele grade de cifoscolioză care arată calculul unghiului Cobb pe radiografia laterală a toracelui. Sunt trasate linii prin placa de capăt superioară a corpului vertebral care marchează porţiunea craniană a curbei şi placa de capăt inferioară a corpului vertebral care marchează porţiunea caudală a curbei. Unghiul de intersecţie dintre aceste două linii este unghiul Cobb (săgeată). Pacienţii sunt prezentaţi cu cifoscolioză moderată (A), moderat severă (B) şi severă (C), împreună cu unghiurile Cobb calculate. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

grade pot prezenta reduceri uşoare până la moderate ale presiunii inspiratorii maxime (Pimax) şi ale presiunii expiratorii maxime (PEmax) din cauza slăbiciunii muşchilor respiratori sau a avantajului mecanic modificat al muşchilor. 50 de grade.19 În general, poate din cauza acestei implicări primare a muşchilor respiratori, indivizii cu cifoscolioză paralitică au un defect restrictiv mai mare pentru un anumit grad de deformare a coloanei vertebrale decât cei cu cifoscolioză idiopatică. afectare restrictivă pentru un grad comparabil de deformare a coloanei vertebrale.20 În general, în cifoscolioza congenitală, pierderea în CV este cu 15% mai mare decât la pacienţii cu cifoscolioză idiopatică şi un unghi Cobb similar, cel mai probabil din cauza deformărilor costale asociate şi a anomaliilor pulmonare subiacente.20

Tabelul 98-2 Valori reprezentative pentru funcţia pulmonară şi mecanica respiratorie în bolile peretelui toracic

AS, spondilită anchilozantă; CCW, conformitatea peretelui toracic; CL, complianţa plămânilor; CRS, complianţa sistemului respirator; FEV,, volumul expirator forţat în 1 secundă; FVC, capacitate vitală forţată; KS, cifoscolioză; MVV, ventilaţie maximă voluntară; PE, pectus excavatum; Plmax, presiune inspiratorie maximă; Post-Thor, post-toracoplastie; RV, volum rezidual; TLC, capacitatea pulmonară totală; VC, capacitate vitală.

Valorile reprezentative sunt din Bergofsky EH: Toracic deformities. În Roussos C, editor: The Thorax. New York, 1995, Dekker, pp 1915-1949.

Complianţa sistemului respirator este redusă în cifoscolioza de orice etiologie, în primul rând din cauza reducerii complianţei peretelui toracic şi, într-o măsură mai mică, a unei reduceri a complianţei pulmonare din cauza microatelectaziei.1,9,21,22 Unghiurile Cobb de până la 50 de grade au un impact minim asupra complianţei respiratorii, în timp ce unghiurile de complianţă mai mari decât nivelul respirator la adulţi se pot reduce la nivelul adulţilor. sindromul de suferinţă.9,21,22 Peretele toracic rigid reduce capacitatea funcţională reziduală (FRC). Aceşti factori se combină pentru a muta respiraţia curentă la o porţiune mai plată şi mai rigidă a curbei volum-presiune respiratorie. Acest lucru necesită un efort inspirator mai mare pentru respiraţiile de maree relativ mici, ceea ce creşte munca şi costul de oxigen al respiraţiei (Fig. 98-3). Creşterea costului cu oxigen al respiraţiei poate atinge valori de trei până la cinci ori mai mari decât cele măsurate la indivizii sănătoşi şi, astfel, îi expune pe pacienţi la risc de oboseală a muşchilor respiratori.23

Capacitate de exerciţiu

Cei cu cifoscolioză idiopatică uşoară au, de obicei, o capacitate normală de efort.14,24 Dacă exerciţiul este limitat, acesta se datorează în mod obişnuit decondiţionării mai degrabă decât rezervei ventilatorii diminuate. grade), sau cifoscolioza severă (unghiuri Cobb mai mari de 100 de grade) pot avea limitarea efortului din cauza constrângerilor

ventilatorii.17,25,26 Cu deformări severe (unghiuri Cobb mai mari de 100 de grade), factorii cardiovasculari pot contribui şi mai mult la limitarea efortului.25,27 Suplimentul de O2 poate îmbunătăţi oxigenarea în timpul efortului, dar de obicei nu afectează distanţa pe jos.

Controlul respiraţiei şi respiraţia tulburată de somn

Geometria dezordonată peretelui toracic la pacienţii cu cifoscolioză constituie o sarcină elastică plasată asupra muşchilor inspiratori. Pentru a compensa această sarcină crescută, aceşti indivizi adoptă un model de respiraţie rapidă şi superficială constând din volume curente scăzute (Vt) şi timp inspirator scurt (Ti).8,28 Acest model de respiraţie reduce presiunea necesară pentru a inspira (Pbreath) şi minimizează munca pe respiraţie, reducând astfel riscul de oboseală a muşchilor respiratori. Ambii parametri ai respiraţiei superficiale rapide, Vt şi Ti, scad pe măsură ce unghiul Cobb creşte.28 Totuşi, rapid

CIFOSCOLOZA NORMALA

Presiune

Figura 98-3 Ilustrarea schematică a modificărilor relaţiei volum-presiune a plămânului (L), a peretelui toracic (CW) şi a sistemului respirator total (RS) în cifoscolioză. În cifoscolioză, peretele toracic este mai puţin adaptabil, ceea ce duce la o reducere a capacităţii funcţionale reziduale (FRC), iar respiraţia curentă are loc pe o porţiune mai plată a curbei volum-presiune a sistemului respirator. TLC, capacitatea pulmonară totală.

Figura 98-4 Cifoscolioză idiopatică. Relaţia dintre ventilaţia alveolară şi unghiul de scolioză la pacienţii cu cifoscolioză idiopatică. (Adaptat din Kafer ER: Scolioza idiopatică. Schimbul de gaze şi dependenţa de vârstă a gazelor sanguine arteriale. J Clin Invest 58:825-833, 1976.)

respiraţia superficială are drept consecinţă negativă creşterea ventilaţiei spaţiului mort şi promovarea microatelectaziei. Ca un mecanism compensator suplimentar, pacienţii cu sarcină elastică crescută cresc, de asemenea, impulsul neuronal către muşchii respiratori. Dovada indirectă pentru această strategie compensatorie este presiunea crescută de ocluzie a gurii la 100 ms (Po.i) observată în timpul respiraţiei liniştite, exerciţiului sau respiraţiei stimulate de hipercapnie.28,29 Pe măsură ce gradul de cifoscolioză creşte, creşte ieşirea neuronală către muşchii respiratori. Adică, P01 se corelează pozitiv cu unghiul Cobb la aceşti pacienţi.28 Creşterea impulsului neuronal nu se traduce neapărat prin creşterea ventilaţiei minute din cauza constrângerilor mecanice impuse de peretele toracic rigid.

Hipoventilaţia este cea mai frecventă tulburare de respiraţie legată de somn care afectează persoanele cu cifoscolioză (Fig. 98-4). Hipoventilaţia are ca rezultat hipercapnie şi hipoxemie şi este cea mai severă în timpul somnului REM când există o reducere a impulsului neuronal către muşchii respiratori.30,31 Hipoxemia nocturnă de obicei precede debutul insuficienţei respiratorii la aceşti pacienţi şi are un impact semnificativ asupra evoluţiei clinice şi a calităţii vieţii pacienţilor cu cifoscolioză.5,31. disfuncţie, hipercapnie şi hipoxemie persistente, remodelare vasculară pulmonară, hipertensiune pulmonară şi în cele din urmă insuficienţă cardiorespiratorie şi deces.31 De remarcat, unghiul Cobb nu se corelează cu magnitudinea desaturaţiei nocturne a oxihemoglobinei. Prin urmare, este important să se efectueze screening pentru hipoventilaţia nocturnă cu oximetrie peste noapte chiar şi la pacienţii cu deformare moderată a coloanei vertebrale.32 Apneea obstructivă în somn poate fi observată cu o frecvenţă similară cu cea din populaţia generală şi, dacă este prezentă, poate agrava şi mai mult hipoventilaţia nocturnă. înainte de dezvoltarea hipercapniei diurne, astfel încât ventilaţia neinvazivă să poată fi instituită devreme.31,33.

CURS CLINIC

Etiologia cifoscoliozei este un determinant major al evoluţiei clinice.6,34 Cifoscolioza idiopatică are evoluţia clinică cea mai benignă. Cifoscolioza secundară poate progresa rapid, în mare măsură dependentă de cauza de bază a slăbiciunii neuromusculare şi de vârsta de debut a deformării coloanei vertebrale. O vârstă fragedă de debut cu progresie rapidă a curbei în timpul creşterii şi progresia după maturitatea scheletică creşte riscul de

complicaţii respiratorii grave34,35. Cifoscolioza congenitală poate, de asemenea, să progreseze rapid.

În cifoscolioza idiopatică uşoară, probabilitatea de a dezvolta insuficienţă respiratorie odată cu îmbătrânirea este similară cu cea a unei populaţii sănătoase. Cu toate acestea, riscul este mai mare pentru pacienţii cu deformări moderate sau severe. Curbele mari ale coloanei vertebrale la prezentare, imaturitatea scheletului şi o locaţie toracală, spre deosebire de toraco-lombară sau lombară, a vârfului curbei sunt în general considerate factori de risc pentru progresia curbei.6 Prezenţa slăbiciunii muşchilor respiratori creşte probabilitatea de a dezvolta insuficienţă respiratorie. 50 de grade la maturitatea scheletică.36

Persoanele cu cifoscolioză idiopatică severă şi unghiuri Cobb de aproximativ 100 de grade trebuie monitorizate îndeaproape pentru complicaţii respiratorii, mai ales dacă sunt de vârstă mijlocie sau mai în vârstă. Iniţial, persoanele pot prezenta dispnee doar la efort, dar, pe măsură ce îmbătrânesc şi deformarea coloanei vertebrale progresează, pot dezvolta dispnee chiar şi în repaus. Problemele cardiopulmonare şi preocupările psihosociale se dezvoltă într-un ritm variabil.6 Când se dezvoltă cor pulmonale, prognosticul este prost şi, fără terapie, moartea poate apărea în decurs de un an. Pe lângă gradul de deformare a peretelui toracic, alţi factori care contribuie la insuficienţa ventilatorie la pacienţii cu cifoscolioză idiopatică sunt slăbiciunea muşchilor inspiratori, tulburările de respiraţie în somn şi compresia căilor respiratorii din cauza distorsiunii parenchimului pulmonar şi a răsucirii căilor respiratorii. Atunci când insuficienţa respiratorie se dezvoltă la un pacient cu cifoscolioză şi un unghi Cobb mai mic de 100 de grade, trebuie căutate alte cauze pentru insuficienţa respiratorie, în special cauze tratabile, cum ar fi respiraţia tulbure de somn.

TRATAMENT

Tratament medical

Măsurile generale de sprijin includ imunizări împotriva gripei şi pneumococilor, renunţarea la fumat, menţinerea unei greutăţi corporale normale, oxigen suplimentar şi tratamentul prompt al infecţiilor respiratorii. Activitatea fizică ar trebui încurajată pentru a minimiza decondiţionarea. Bretele ortopedice au fost folosite la pacienţii imaturi din punct de vedere scheletic cu cifoscolioză idiopatică, în efortul de a preveni sau corecta deformarea coloanei vertebrale. Un aparat dentar este recomandat în general copiilor în creştere cu unghiuri între 25 şi 40 de grade.37,37a

Ventilaţia nocturnă neinvazivă constituie un progres major în tratamentul persoanelor cu cifoscolioză severă. Indicaţiile pentru instituirea ventilaţiei nocturne neinvazive includ simptome care sugerează hipoventilaţie nocturnă sau semne de cor pulmonale fie cu o Pco2 arterială crescută în timpul zilei, fie cu o saturaţie nocturnă de oxigen mai mică de 88% timp de 5 minute consecutive (Tabelul 98-3). de hipoventilatie. Pentru insuficienţa respiratorie cronică, pot fi necesare fizioterapie toracică, bronhodilatatoare şi diuretice în plus faţă de ventilaţia neinvazivă cu presiune pozitivă. La cei intoleranţi la ventilaţia neinvazivă sau

incapabili să gestioneze secreţiile bronşice excesive, traheostomia constituie o altă opţiune.39

Beneficiile ventilaţiei neinvazive sunt bine stabilite şi includ îmbunătăţiri în schimbul de gaze, parametrii hemodinamici, arhitectura somnului, calitatea vieţii şi poate supravieţuirea (Tabelul 98-4).39,40 S-a demonstrat că ventilaţia neinvazivă pe termen lung reduce numărul şi durata spitalizărilor5 şi poate creşte supravieţuirea, deşi această dovadă nu este încă controlată aleatoriu42, susţinută43 de studii aleatorii. ventilaţia neinvazivă nu pare să îmbunătăţească forţa sau rezistenţa muşchilor respiratori; în schimb, ventilaţia neinvazivă poate îmbunătăţi insuficienţa respiratorie prin creşterea chemosensibilităţii centrale la dioxid de carbon.41

Tabelul 98-3 Indicaţii pentru instituirea ventilaţiei neinvazive pe termen lung pentru cifoscolioză (şi alte boli ale peretelui toracic)

Simptome (de exemplu, oboseală, dureri de cap dimineaţa, dispnee) sau semne de cor pulmonar şi unul dintre următoarele:

PCO2 arterial în timpul zilei > 45 mm Hg

Saturaţie nocturnă de oxigen < 88% timp de > 5 minute consecutive Boală neuromusculară progresivă cu PImax < 60 cm H2O sau

FVC < 50% din estimat

FVC, capacitate vitală forţată; Plmax, presiune inspiratorie statică maximă;.

Adaptat din Conferinţa de consens: Indicaţii clinice pentru ventilaţia neinvazivă cu presiune pozitivă în insuficienţa respiratorie cronică din cauza bolii pulmonare restrictive, BPOC şi hipoventilaţie nocturnă - un raport de conferinţă de consens. Chest 116:521-534, 1999.

Tabelul 98-4 Beneficiile ventilaţiei nocturne neinvazive în

Boli ale peretelui toracic

SCHIMB DE GAZE

Creşterea PO2 arterială

Scăderea PCO2 arterială

HEMODINAMICĂ

Scăderea presiunii arteriale pulmonare

Îmbunătăţirea funcţiei ventriculare drepte

MECANICA

Reducerea efortului respirator

Creşterea presiunii inspiratorii maxime (PImax)

IGIENA SOMMNULUI

Tipare de somn normalizate

Mai puţine episoade apneice

REZULTAT

Mai puţine spitalizări

Calitatea vieţii îmbunătăţită

Ameliorarea dispneei

Supravieţuire posibilă crescută

Tratament chirurgical

În general, intervenţia chirurgicală implică fuziunea corpurilor vertebrale afectate prin abord posterior şi utilizarea unor dispozitive precum tije, fire, cârlige şi şuruburi pediculare pentru a susţine coloana vertebrală. Această abordare, care a înregistrat progrese semnificative de la introducerea iniţială a tijelor Harrington implantabile în anii 1960, permite o corecţie multiplanară, fixare stabilă cu mai puţină fuziune a coloanei vertebrale şi mobilizare postoperatorie timpurie fără ghips sau aparat dentar. la indivizii cu imaturitate scheletică şi un unghi Cobb mai mare de 45 de grade.37

Beneficiile chirurgiei coloanei vertebrale asupra funcţiei pulmonare rămân neclare.46,47 Imediat după intervenţie chirurgicală, funcţia pulmonară poate fi afectată din cauza traumatismei cutiei toracice şi a modificărilor calibrului peretelui toracic.21 Pe termen lung, funcţia pulmonară este mai probabil să se îmbunătăţească la copiii mici şi la adolescenţi decât la adulţi. În absenţa unor studii randomizate controlate care să evalueze eficacitatea intervenţiei chirurgicale, rolul general al managementului chirurgical în restabilirea funcţiei şi reducerea la minimum a posibilităţii de insuficienţă respiratorie nu este clar6,48,49.

TORACOPLASTIE

Înainte de apariţia chimioterapiei antituberculoase eficiente, toracoplastia a fost folosită în mod obişnuit pentru a reduce volumul pulmonar ca o modalitate de a controla tuberculoza pulmonară. Toracoplastia a redus volumul pulmonar folosind o varietate de mijloace: îndepărtarea sau fracturarea coastelor (Fig. 98-5), rezecţia nervului frenic sau umplerea spaţiului pleural cu material străin (de exemplu, sfere de Lucite [Fig. 98-6], ulei [Fig. 98-7] şi ping).

Figura 98-5 Toracoplastie. Radiografia toracică frontală la un pacient cu antecedente de infecţie cu Mycobacterium tuberculosis arată o deformare extinsă a hemitoracelui stâng, în concordanţă cu toracoplastia anterioară. Scolioza coloanei toracice este probabil secundară deformării peretelui toracic.

Figura 98-7 Oleotorace. Radiografia toracică frontală arată o opacitate toracică superioară dreaptă omogenă (vârfuri de săgeată) reprezentând injecţia de ulei extraparenchimatos ca formă de terapie a colapsului pulmonar la un pacient cu infecţie cu Mycobacterium tuberculosis. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

mingi de pong). Afectarea restrictivă severă se poate manifesta la zeci de ani după procedură; după câţiva ani fără simptome, indivizii pot deveni dispneici, iniţial cu efort şi apoi în repaus şi pot dezvolta în cele din urmă insuficienţă respiratorie cronică. Factori, cum ar fi cifoscolioza progresivă lent, explică parţial întârzierea apariţiei simptomelor. Severitatea defectului restrictiv, care poate fi similară cu cea observată în cifoscolioză (vezi Tabelul 98-2), se poate datora unei reduceri a complianţei sistemului respirator, fibrotorax, rezecţie pulmonară, leziuni ale nervului frenic, scolioză şi fibroză pulmonară asociată cu o boală granulomatoasă de bază anterioară50,51.

Deoarece această procedură a fost abandonată pentru terapia tuberculozei după anii 1950, foarte puţini pacienţi post-toracoplastie sunt în viaţă astăzi.50,51 Cu toate acestea, cunoaşterea sechelelor toracoplastiei prezintă un interes mai mult decât istoric. Ocazional, toracoplastia este încă efectuată pentru a trata fistulele bronhopleurale care nu s-au închis după decorticare sau empiem persistent în care decorticarea nu este fezabilă sau nu a reuşit să eradicaţi infecţia. la o creştere a activităţii respiratorii, schimbul de gaze afectat şi, în cele din urmă, cor pulmonale. Ca şi în cazul cifoscoliozei severe, tratamentul constă în oxigen, antibiotice atunci când este cazul şi ventilaţie mecanică nocturnă neinvazivă. Pacienţii supuşi unei intervenţii chirurgicale extinse pe peretele toracic de orice tip ar trebui să li se monitorizeze periodic funcţia pulmonară.

PECTUS EXCAVATUM

DIAGNOSTIC ŞI ETIOLOGIE

Pectus excavatum este o deformare comună congenitală a peretelui toracic caracterizată prin deprimarea excesivă a sternului şi a cartilajelor costale adiacente acestuia (Fig. 98-8).54 Este cea mai frecventă deformare a peretelui toracic, observată la aproximativ 0,5% până la 2% din populaţie, mai frecvent la bărbaţi decât la femei (raport 4:51 diagnosticat prin inspectarea 4:51). cuşcă, pectusul poate fi vizibil în copilărie, dar, în cele mai multe cazuri, devine vizibil la pubertate.

Pectus excavatum poate rezulta din creşterea anormală a cartilajului, care deplasează sternul spre interior.55 O predispoziţie genetică este susţinută de un studiu amplu în care 43% dintre pacienţii cu această deformare au prezentat antecedente familiale de pectus excavatum.56 Aproximativ 6% dintre pacienţi au o tulburare a ţesutului conjunctiv, cum ar fi Marfan sau Ehlers-Danlos şi sindromul scogenital6040%,604040%70. bolile de inimă pot coexista în aproximativ 2% din cazuri.54,55

Amploarea deformării sternului este cel mai bine evaluată prin tomografia computerizată (CT) a toracelui. transversal (Tr)

iar diametrele anteroposterioare (AP) ale cutiei toracice sunt măsurate la nivelul celei mai profunde depresiuni sternale. Raportul normal Tr/AP, cunoscut şi ca indicele Haller, este de 2,5 sau mai puţin (vezi Fig. 98-8). Un indice Haller mai mare de 3,25 indică o deformare semnificativă a pectusului care poate necesita o corecţie chirurgicală.58 Persoanele cu o deformare semnificativă au de obicei plângeri cosmetice şi, în plus, 30% până la 70% dintre indivizi se pot plânge de limitarea efortului sau dispnee la efort, adesea disproporţionat cu anomaliile recunoscute ale funcţiei cardiopulmonare.

FIziopatologie

Mecanica respiratorie şi capacitatea de exerciţiu

Majoritatea pacienţilor cu pectus excavatum au funcţie pulmonară normală, cu o mobilitate normală a cutiei toracice.59,60 Ocazional, pacienţii vor avea un deficit restrictiv uşor,55,57 adesea atunci când există scolioză concomitentă.61 Testarea de efort cardiopulmonară este de obicei normală, deşi cei cu cele mai severe deformări pot prezenta o scădere uşoară a consumului de oxigen63, iar consumul de oxigen nu este larg. acceptată, compresia ventriculară dreaptă de către sternul deprimat (Fig. 98-9 şi Video 98-1) poate fi un mecanism care contribuie la limitarea efortului la unii indivizi.64

TRATAMENT

Corectarea chirurgicală a pectusului excavatum este de obicei luată în considerare la pacienţii cu un indice Haller mai mare de 3,5 în combinaţie cu simptome sau dovezi de insuficienţă cardiacă sau pulmonară.55,65,65a Procedura Ravitch modificată constă în rezecţia cartilajului costal şi a unui sternal.

osteotomie, cu sau fără fixarea sternului prin suporturi externe sau interne.58 Procedura Nuss mai puţin invazivă presupune plasarea unei tije metalice curbate sub stern prin mici incizii pe fiecare parte a cutiei toracice. Tija este rotită sub stern forţând şi ţinând-o spre exterior; tija este îndepărtată după 2-4 ani odată ce sternul este stabilizat în poziţia corectă.66 Rata complicaţiilor nu diferă semnificativ între aceste abordări chirurgicale.67 O altă procedură minim invazivă investigată foloseşte magneţi pentru a scoate sternul şi a

corecta treptat deformaţia, într-o manieră analogă cu cea a aparatului dentar, care corectează treptat poziţia de replicare a complicaţiilor68. includ necroza sternală, infecţia sau reapariţia deformării. Cu procedurile corective, îmbunătăţirea simptomelor şi a funcţiei este dificil de prezis. Până în prezent, nu există dovezi convingătoare că corectarea deformării îmbunătăţeşte fie funcţia cardiopulmonară, fie capacitatea de efort69-71.

CUFRĂ FLAIL

DIAGNOSTIC ŞI ETIOLOGIE

Pieptul flail apare atunci când un segment al cutiei toracice se deplasează mai degrabă spre interior decât spre exterior în timpul inspiraţiei72 (Video 98-2). Producerea unui segment de perete toracic necesită fracturi multiple de coaste, în special fracturi duble a trei sau mai multe coaste adiacente sau fracturi combinate de stern şi coaste, pentru a decupla segmentul de peretele toracic din jur. Un segment instabil al peretelui toracic poate rezulta, de asemenea, din fracturi multiple de o singură coastă de-a lungul unei linii drepte care decuplează parţial segmentul de peretele toracic din jur. Această afecţiune este denumită „perete toracic neintegrat" mai degrabă decât „piept cu zgomot".73

Cea mai frecventă cauză a toracelui cu flail este traumatismul toracic contondent.72 Pieptul flail este cel mai frecvent întâlnit după accidente de maşină şi căderi, deşi se poate dezvolta şi după resuscitare cardiopulmonară agresivă sau la pacienţii cu fracturi patologice ale coastei.74,75 La copii, pieptul flail este rar deoarece peretele toracic este mai compliant; astfel, atunci când un copil are un piept cu bită, înseamnă un grad mult mai mare de traumă.76 Rareori, pieptul poate complica rezecţia corectivă a coastei sau poate apărea în viaţa neonatală din cauza anomaliilor congenitale ale coastei.77,78.

Diagnosticul toracelui se face prin examinarea cutiei toracice şi notând mişcarea paradoxală caracteristică a unui segment de perete toracic spre interior şi nu spre exterior în timpul inspiraţiei (şi spre exterior, mai degrabă decât spre interior în timpul expiraţiei) cu respiraţie spontană (Fig. 98-10 şi vezi Video 98-2). În cazuri subtile, mişcarea paradoxală a toracelui poate fi apreciată prin palparea peretelui toracic. Radiografiile toracice pot confirma prezenţa fracturilor multiple de coaste; totuşi o reconstrucţie tridimensională a unui CT toracic este o tehnică mai sensibilă pentru identificarea fracturilor de coastă şi a celorlalte leziuni pulmonare, cum ar fi contuzia pulmonară sau hemotoraxul legat de traumatismele peretelui toracic.79 La pacientul cu traumatism ventilat mecanic, diagnosticul de torace flail poate fi întârziat cu zile sau chiar săptămâni şi devine evident numai după reluarea sedării80 spontană şi reluarea respiraţiei80.

TRAUMATICĂ ŞI PIRACTUL FLAIL

Prezenţa toracelui flail în urma unui traumatism semnifică leziuni toracice severe şi este un factor de risc independent pentru complicaţii respiratorii, insuficienţă respiratorie şi deces.76,81,82,82a Pacienţii cu piept flail pot avea complicaţii pulmonare cum ar fi contuzie pulmonară, pneumotorax sau hemotorax.76,81,82.76,81,82. poate duce la insuficienţă respiratorie. Pacienţii cu piept flail au de două ori mai multe şanse de a dezvolta insuficienţă

respiratorie şi necesită ventilaţie mecanică decât pacienţii cu contuzie pulmonară izolată.76,82.

Prezenţa toracelui flail este astfel asociată cu un prognostic prost şi ar trebui să alerteze clinicianul că ar putea exista leziuni traumatice ale altor organe. Prezenţa pieptului flail este un marker al mortalităţii crescute atât la pacienţii cu traumatism izolat de perete toracic, cât şi la pacienţii cu mai multe locuri de traumatism. Fără torace, mortalitatea datorată traumatismelor peretelui toracic variază de la 7% la 14%; cu torace concomitent, mortalitatea creşte în continuare.76,82 În mod similar, la pacienţii cu mai multe locuri de traumatism, mortalitatea este de aproximativ 30%; la cei cu torace concomitent, mortalitatea poate fi de până la 68%.76,82 Mortalitatea ridicată asociată cu pieptul se datorează parţial coexistenţei altor leziuni, cum ar fi fracturi ale oaselor lungi sau vertebrelor, traumatisme craniene, rupturi ale structurilor vasculare majore sau laceraţii ale organelor abdominale. Traumatismele capului concomitent şi vârsta mai mare de 65 de ani sunt factori de prognostic deosebit de prost la pacienţii cu torace traumatic.81,83 La pacienţii care supravieţuiesc leziunii acute, se poate dezvolta dizabilitate cronică legată de torace, cu apăsare în piept, durere toracică sau dispnee la efort. Cu toate acestea, odată cu fixarea operativă a segmentului de biţi chiar şi la ani de la rănire, aceste simptome se pot îmbunătăţi dramatic.80,84.

FIziopatologie

Mecanica respiratorie

Flail piept perturbă integritatea anatomică şi funcţională a peretelui toracic şi poate modifica serios funcţia acestuia. Cu pieptul cu biţi, un segment al peretelui toracic este decuplat de forţele care extind cutia toracică. În consecinţă, acest segment decuplat se mişcă pasiv cu variaţiile presiunii pleurale. Odată cu inspiraţia şi scăderea presiunii pleurale, segmentul flail se deplasează spre interior şi, în timpul expiraţiei cu presiune pleurală mai puţin negativă, se deplasează spre exterior. Dacă oscilaţiile normale ale presiunii pleurale sunt amplificate de o scădere a complianţei pulmonare datorată contuziei pulmonare concomitente şi/sau atelectaziei, mişcarea paradoxală a segmentului de flail poate creşte.

Locaţia segmentului de flail depinde de locul fracturilor coastelor. Cea mai frecventă locaţie este cutia toracică laterală. Cu toate acestea, pentru orice segment de bipţi, se pot vedea diferite modele de mişcare. De exemplu, mişcarea poate fi paradoxală în interiorul cutiei toracice în sine sau între cutia toracică şi abdomen (vezi Fig. 98-10).85 Gradul de mişcare paradoxală poate diferi şi în diferite locaţii. Fracturile coastelor posterioare prezintă o mişcare mai puţin paradoxală datorită atelei furnizate de muşchii paraspinali. Modelele normale de recrutare ale muşchilor intercostali pot fi modificate din cauza durerii severe a peretelui toracic şi pot creşte sau scădea gradul de paradox al cutiei toracice.86,87 Diferitele modele de recrutare a muşchilor respiratori induse de durere pot explica de ce unele cazuri de piept flail rămân instabile în urma ventilaţiei mecanice prelungite88,89 şi de ce pentru segmentele de supradoză laterală au o suprafaţă mai mare de dislocaţie. fixare.88,89

Insuficienţă respiratorie

Patogenia insuficienţei respiratorii în toracele flail este multifactorială; hipoventilaţia cauzată de durere, afectarea funcţiei muşchilor respiratori indusă de bătăi şi leziuni pulmonare concomitente joacă toate un rol. Teoria simplistă conform căreia insuficienţa respiratorie a rezultat din mişcarea aerului înainte şi înapoi de la partea rănită la partea nevătămată (penelluft) a fost abandonată. Un segment de biţi are consecinţe fiziologice importante, chiar şi în absenţa contuziei. În primul rând, durerea afectează tusea şi promovează respiraţia curentă superficială, ambele putând duce la atelectazie. În al doilea rând, segmentul flail afectează performanţa muşchilor respiratori.85-87 Mişcarea paradoxală a peretelui toracic creşte gradul de scurtare a muşchilor pentru un anumit volum curent şi, deoarece muşchii se scurtează în continuare, munca pe care o efectuează este crescută pe respiraţie. Atunci când acestor factori se adaugă creşteri ale sarcinilor elastice legate de contuzia pulmonară şi/sau atelectazie împreună cu hipoxemie, muşchii respiratori sunt predispuşi la oboseală şi insuficienţă respiratorie sau dificultăţi de înţărcare (Fig. 98-11).23,85.

Teste ale funcţiei pulmonare

Capacitatea vitală forţată (FVC) şi FRC sunt reduse imediat după un traumatism suficient pentru a provoca piept cu zgomot. VC poate fi redus la 50% din estimat. Aceste reduceri sunt legate de durere, mişcarea dezordonată a peretelui toracic şi contuzia pulmonară subiacentă. La pacienţii cu piept cu flail fără contuzie pulmonară trataţi conservator, FVC şi FRC revin în general la valorile iniţiale în decurs de 6 luni de la leziunea acută. Spre deosebire de aceasta, la pacienţii cu torace complicată de contuzie pulmonară trataţi conservator, funcţia pulmonară poate fi redusă până la 4 ani de la leziune, cel mai probabil din cauza fibrozei zonei contuzate. Comparativ cu managementul conservator, fixarea operativă a toracelui poate fi: a

Figura 98-11 Factori implicaţi în patofiziologia insuficienţei respiratorii în toracele.

opţiune mai bună de păstrare a funcţiei pulmonare, aşa cum este indicat atât din studiile controlate90, cât şi din cele necontrolate.89

TRATAMENT

Aspecte generale

Restabilirea integrităţii anatomice şi funcţionale a peretelui toracic este o cheie pentru evitarea complicaţiilor legate de piept flail. Abordările chirurgicale şi non-chirurgicale pot fi utilizate pentru a stabiliza segmentul de flail (Fig. 98-12). Managementul nechirurgical se bazează pe administrarea de analgezie adecvată, curăţarea secreţiilor bronşice şi asistenţă ventilatorie mecanică, dacă este necesar.91 Controlul durerii este crucial în prevenirea

atelectaziei şi obţinerea unei tuse eficace. O ameliorare adecvată a durerii poate fi realizată prin medicamente orale, pompe de analgezie controlate de pacient, blocuri ale nervilor intercostali sau anestezie epidurală.91 Analgezia adecvată în combinaţie cu oxigen suplimentar, toaletă traheobronşică eficientă şi înlocuirea prudentă a lichidelor, deseori duce la tratamentul cu succes al pieptului flail şi evitarea insuficienţei respiratorii. Dacă este necesar, ventilaţia mecanică poate acţiona ca o atelă pneumatică pentru a stabiliza segmentul bipului, menţinând presiunea pleurală pozitivă. Cu toate acestea, ventilaţia mecanică administrată prin traheostomie sau tub endotraheal exclusiv în scopul asigurării stabilităţii peretelui toracic nu este recomandată din cauza morbidităţii şi mortalităţii crescute asociate cu ventilaţia mecanică. În schimb, ventilaţia cu presiune pozitivă administrată neinvaziv prin intermediul unei mască nazală sau facială pacienţilor care respiră spontan şi sunt capabili să-şi protejeze căile respiratorii superioare oferă un mijloc alternativ de stabilizare a segmentului flail.91 Ventilaţia neinvazivă, în combinaţie cu analgezia controlată de pacient, îmbunătăţeşte schimbul de gaze, permite mobilizarea timpurie a pacientului şi accesul la fizioterapie, în comparaţie cu morbiditatea şi reducerea semnificativă a morbidităţii şi a fizioterapiei. ventilaţie.92,93 Dacă este nevoie de intubaţie şi ventilaţie mecanică, un mod de ventilator cu impedanţă scăzută care minimizează probabilitatea de a genera presiune pleurală subatmosferică sunt alegeri optime pentru stabilizarea segmentului de flail şi pentru înţărcare.85

Figura 98-12 Algoritmul pentru managementul insuficienţei respiratorii acute datorate pieptului. MV, ventilaţie mecanică.

Procedurile chirurgicale care sunt utilizate pentru a stabiliza un segment de flail includ mobilizarea unor lambouri mari de perete toracic sau inserarea de dispozitive precum fire sau cuie medulare, lupte Judet sau plăci de titan pentru a stabiliza cutia toracică. a sejurului în secţia de terapie intensivă.95-98 Indicaţiile pentru fixarea operativă a toracelui flail nu sunt pe deplin definite; candidaţii pot fi cei cu piept flail care nu pot fi înţărcaţi de la ventilaţia mecanică din cauza instabilităţii peretelui toracic, cei supuşi toracotomiei pentru leziuni concomitente, cei cu durere persistentă sau instabilitate severă a peretelui toracic sau cei cu o scădere progresivă a funcţiei pulmonare.72,90,91,97,98. studii.97,98a

SPONDILITA ANCHILOZANTĂ

DIAGNOSTIC ŞI ETIOLOGIE

Spondilita anchilozantă (SA) este o boală inflamatorie cronică progresivă care implică în primul rând structurile ligamentare ale coloanei vertebrale, articulaţia sacroiliacă şi articulaţiile mari periferice.99 Afectează de obicei bărbaţii, cu cea mai frecventă vârstă de debut între 15 şi 25 de ani. Incidenţa anuală este de 6,6 la 100.000 de americani albi şi de trei până la patru ori mai puţin la afro-americani. Există o predispoziţie genetică pentru boală, cu

aproape 95% dintre pacienții albi pozitivi pentru antigenul HLA-B27.99 Inflamația cronică duce în cele din urmă la fibroză și osificarea coloanei vertebrale și

CONTROLUL PACIENTULUI

Linia de referinţă 3 6 12

luni luni luni

Deplasarea abdominală

Figura 98-13 Grafice reprezentative ale cutiei toracice şi deplasările abdominale în timpul respiraţiei liniştite la un pacient aşezat cu spondilită anchilozantă, înainte şi la diferite momente în timpul terapiei cu factor de necroză antitumorală a. De remarcat contribuţia diminuată a cutiei toracice la volumul curent la momentul iniţial şi creşterea progresivă a contribuţiei cutiei toracice la respiraţie cu tratament, apropiindu-se de modelele normale obţinute la aproximativ 2 săptămâni distanţă la un individ sănătos (martor). B, linia de bază; M, luni. (Adaptat de la Tzelepis GE, Kalliakosta G, Tzioufas AG, et al: Thoracoabdominal motion in ankyloing spondylitis: association with standardized clinical mesures and response to therapy. Ann Rheum Dis 68:966-971, 2009.)

structurile adiacente precum si ale articulatiilor costovertebrale si sternoclaviculare.

FIziopatologie

Mecanica respiratorie

AS deteriorează funcţia peretelui toracic prin limitarea mişcării cutiei toracice (Fig. 98-13).100 Această mişcare limitată se datorează rigidizării şi fuziunii articulaţiilor costovertebrale şi sternoclaviculare (Fig. 98-14), rigidităţii coloanei vertebrale (Fig. 98-15) şi posibil, în ciuda atrofiei atrofiei musculare intercostale, în ciuda reducerii atrofiei musculare intercostale. mobilitatea cuştii, complianţa pulmonară rămâne normală, cu excepţia cazurilor cu boală pulmonară fibrobuloasă (Fig. 98-16) sau interstiţială. rezistenţa").103,104 Această strategie minimizează probabil munca şi energia necesare pentru umflarea plămânului.104 Astfel, în timpul respiraţiei liniştite, efortului sau vorbirii, volumul pulmonar se modifică mai ales prin deplasarea caudală a diafragmei şi expansiunea peretelui abdominal.101,103,104 S-a constatat că transdiafrarea la pacienţii cu presiunea ventilaţiei la nivel de ventilaţie2 cu AS2 s-a constatat că la nivelul ventilaţiei liniştite. la care indivizii sănătoşi cresc presiunea transdiafragmatică de 1,4 ori.101

Funcţia musculară pulmonară şi respiratorie

Boala pulmonară restrictivă poate fi observată la pacienţii cu SA. Reducerile uşoare ale TLC şi VC pot fi legate de activitatea şi durata bolii, de imobilitatea coloanei vertebrale şi a cutiei

toracice sau de cifoza concomitentă.100,105 Cifoza se poate dezvolta la până la 50% dintre pacienţii cu SA de lungă durată din cauza bolii avansate sau a osteoporozei. 98-17).107 Pacienţii cu SA sunt, de asemenea, expuşi riscului de insuficienţă respiratorie dacă fracturile coloanei cervicale (de obicei C6 sau C7) provoacă tetraplegie.

Forţa şi rezistenţa muşchilor respiratori pot fi reduse în SA. Plmax şi PEmax pot fi uşor reduse, iar rezistenţa muşchilor respiratori poate fi afectată chiar şi la persoanele cu forţă normală a muşchilor respiratori.100,108,109. Scăderile uşoare ale forţei şi rezistenţei pot fi legate de atrofia muşchilor intercostali secundară scăderii mobilităţii cutiei toracice101 sau de o slabă coordonare a muşchilor respiratori.110.

Schimbul de gaze şi capacitatea de exerciţiu

Ventilaţia regională este de obicei normală, în ciuda expansiunii limitate a cutiei toracice.112 Cu toate acestea, poate fi observată o afectare uşoară a schimbului de gaze împreună cu o reducere a Dlco probabil legată de o reducere uşoară a volumelor pulmonare.100 Cu toate acestea, când este prezentă boala fibrobuloasă (vezi Fig. 98-16), schimbul de gaze poate fi sever compromis şi Poo arterială111.

Capacitatea de efort poate fi redusă la pacienţii cu SA.108 Reducerea capacităţii de efort poate fi legată mai mult de decondiţionare decât de o limitare a ventilaţiei deoarece consumul maxim de oxigen nu se corelează cu gradul de expansiune a cutiei toracice.108.

Boala pulmonară interstiţială

Boala fibrobuloasă a lobului superior este prezentă la 1% până la 4% dintre pacienţii cu SA (vezi Fig. 98-16).111 Cauza bolii fibrobuloase apicale este necunoscută. Cauzele posibile includ diminuarea ventilaţiei lobului superior şi stresul mecanic apical din cauza rigidităţii toracice, precum şi infecţiile pulmonare recurente din cauza tusei afectate. Boala fibrobuloasă poate fi unilaterală sau bilaterală şi afectează mai mult bărbaţii decât femeile. Spectrul bolii variază de la opacităţi interstiţiale minime ale lobului superior până la fibroză marcată, fagure şi leziuni cavitare care pot fi confundate cu tuberculoză.111 Într-un număr limitat de cazuri, examenul histologic a evidenţiat fibroză interstiţială proeminentă cu degenerare hialină şi elastică a colagenului şi

absenţa granuloamelor.111 Pacienţii sunt de obicei asimptomatici, dar, cu boală severă, pot dezvolta dispnee şi prezintă risc de pneumotorax spontan, aspergiloză (Fig. 98-18) sau infecţie micobacteriană. Corticosteroizii nu previn progresia bolii. Deoarece rezecţia pulmonară poate fi complicată de fistula bronchopleurală la 50% până la 60% dintre pacienţi111, este recomandată doar pentru tratamentul hemoptiziei majore.111 Alţi 10% până la 20% dintre pacienţii cu SA dezvoltă boală pulmonară interstiţială nonapicală, care poate fi detectată prin tomografii toracice de înaltă rezoluţie.113.

TRATAMENT

Utilizarea agenţilor biologici a constituit un progres semnificativ în tratamentul SA.114,115 Antagoniştii TNF-a (infliximab, etanercept, adalimumab şi golimumab) asigură ameliorarea simptomelor, reduc inflamaţia coloanei vertebrale şi îmbunătăţesc calitatea vieţii la aceşti pacienţi.114-116. deplasarea în timpul respiraţiei curente (vezi Fig. 98-13).104 În plus, exerciţiile fizice şi terapia fizică sunt componente cheie ale îngrijirii standard.117 Fitnessul cardiorespirator şi mobilitatea coloanei vertebrale pot fi îmbunătăţite prin exerciţii şi programe de fizioterapie.99,118,118a Consumul de tutun ar trebui evitat. Pacienţii trebuie monitorizaţi cu radiografie toracică iniţială şi spirometrie şi trebuie să primească studii repetate în cazul apariţiei simptomelor respiratorii. Pentru pacienţii trataţi cu agenţi anti-TNF-a, este necesar un indice ridicat de suspiciune pentru o posibilă reactivare a tuberculozei latente.119 Dacă intubaţia este planificată, aceasta trebuie efectuată cu precauţie deoarece aceşti pacienţi prezintă un risc crescut de leziune a măduvei spinării, deoarece

Figura 98-17 Spondilita anchilozantă: coloana vertebrală toracală fuzionată complicată de fractură. RMN-ul sagital ponderat T1 (A) şi ponderat T2 (B) arată semnal neregulat intermediar şi central scăzut (săgeata) care se extinde transversal prin spaţiul discului intervertebral, asociat cu cifoza centrată la acest nivel. Reţineţi că leziunea se extinde în elementele posterioare (vârfurile de săgeţi); acest model de fractură a coloanei vertebrale este comun în spondilita anchilozantă. Imaginea ponderată în T2 (B) arată semnal crescut în corpurile vertebrale implicate în concordanţă cu edemul măduvei osoase şi dezvăluie compresia măduvei spinării. Imaginea reformatată sagitală dintr-un CT toracic la un pacient diferit (C) arată un model similar de fractură în trei coloane, deşi mai grav, complicat de distragere şi deplasare; observaţi lărgirea anterioară a spaţiului discului intervertebral (vârfurile de săgeţi). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

Figura 98-18 Spondilita anchilozantă: boală fibrobuloasă complicată de micetom. Radiografia frontală a toracelui la un pacient cu spondilită anchilozantă şi boală fibrobuloasă a lobului superior (A) arată o opacitate neregulată asemănătoare unei mase la vârful plămânului stâng (săgeata, A), cu luciditate (săgeţi, A) de-a lungul marginii craniene a opacităţii. CT toracic axial afişat în ferestrele pulmonare (BD) confirmă prezenţa opacităţii (săgeţi, BD) în cavitate (săgeţi, BD) în apexul stâng, în concordanţă cu micetomul. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

hiperextensia coloanei vertebrale cervicale rigide poate duce la fractură şi, rar, la compromisul căilor aeriene superioare din cauza implicării cu fixarea articulaţiei cricoaritenoide.

OBEZITATEA

DIAGNOSTIC ŞI ETIOLOGIE

Obezitatea este o problemă majoră de sănătate în întreaga lume.120 Se estimează că două treimi din populaţia SUA este fie supraponderală, fie obeză.121 Aproximativ 168 miliarde USD sau 16,5% din bugetul total pentru îngrijirea sănătăţii este cheltuit anual pentru a trata obezitatea şi comorbidităţile legate de obezitate. 30% la femeile sănătoase. În obezitate, conţinutul de grăsime corporală poate creşte cu până la 800% la bărbaţi şi cu 500% la femei.123 Masa fără grăsimi creşte şi la persoanele obeze, reprezentând 15% până la 30% din creşterea totală în greutate.124,125 O serie de parametri au fost utilizaţi pentru a evalua obezitatea, cel mai frecvent calculat fiind indicele de masă corporală (BMI) în greutate corporală. kilograme împărţite la pătratul înălţimii (Ht) în metri (BW/Ht2). (IMC-ul poate fi calculat şi ca greutatea corporală în lire înmulţită cu 703 şi împărţită la pătratul înălţimii în inci.) Persoanele cu un IMC între 18,5 şi 24,9 kg/m2 sunt normali, cu un IMC între 25 şi 29,9 kg/m2 sunt supraponderali şi cu un IMC mai mare de 30 kg/m2 sunt obezi. Obezitatea este severă (morbidă) când IMC este mai mare de 40 kg/m2.120

Persoanele supraponderale şi obeze prezintă un risc mai mare de deces decât persoanele sănătoase cu un IMC normal.126,127 În comparaţie cu cei cu un IMC normal, supraponderalii au un risc de deces cu 20% până la 40% mai mare, iar cei obezi au un risc de deces cu 300% până la 400% mai mare. grăsimea intraabdominală constituind un risc independent de boli cardiovasculare.128-130

Cele mai frecvente plângeri respiratorii ale persoanelor obeze sunt dispneea şi intoleranţa la efort.130 Aceste plângeri pot fi legate de funcţia pulmonară anormală, controlul respirator dereglat şi niveluri crescute de mediatori ai inflamaţiei, cum ar fi cele care leagă obezitatea de hiperreactivitatea căilor respiratorii.130a Severitatea insuficienţei respiratorii poate să nu fie corelată cu gradul de obezitate.

FIziopatologie

Persoanele obeze cu acelaşi IMC pot prezenta diferite anomalii ale funcţiei respiratorii. În special, la unii indivizi obezi, Pco2 arterial poate fi normal, în timp ce, la alţii cu acelaşi IMC, Pco2 poate fi crescut. Într-adevăr, nivelul de Pco2 arterial este folosit pentru a distinge indivizii obezi care au obezitate simplă (SO; indivizi eucapnici), de cei care au sindromul de hipoventilaţie a obezităţii (OHS; indivizi care reţin CO2). În plus, funcţia pulmonară, mecanica respiratorie, schimbul de gaze, controlul respirator şi capacitatea de efort pot fi semnificativ diferite la pacienţii cu SO şi OHS.

Funcţia pulmonară

În obezitate, cele mai frecvente anomalii ale funcţiei pulmonare sunt scăderea volumului de rezervă expirator (VRE) şi FRC131 (Fig. 98-19). Pentru fiecare unitate de creştere a IMC de la 20 la 30 kg/m2, FRC şi ERV scad cu aproximativ 3%, respectiv 5%; ulterior, pentru fiecare creştere unitară a IMC, atât FRC cât şi ERV scad cu aproximativ 1%.131 În consecinţă, un individ cu un IMC de 30 kg/m2 poate

Tabelul 98-5 Valori reprezentative ale fiziopatologiei respiratorii a obezităţii simple şi a sindromului de hipoventilaţie a obezităţii

IMC, indicele de masă corporală; BW, greutatea corporală; CRS, complianţa sistemului respirator; J, joule; MVV, volumul ventilator maxim; PImax, presiune inspiratorie statică maximă; Rrs, rezistenţa sistemului respirator; TLC, capacitatea pulmonară totală.

Adaptat după Rochester DF: Obezitate şi distensie abdominală. În Roussos C, editor: The Thorax. New York, 1995, Dekker, pp 1950-1973.

se aşteaptă să aibă un FRC de aproximativ 75% din predict şi un ERV de doar 47% din predict.131 FRC este redus prin comprimarea ţesutului adipos a cutiei toracice şi a abdomenului, reducând astfel reculul elastic exterior al peretelui toracic şi deplasând echilibrul reculului dintre plămâni şi peretele toracic la volume pulmonare mai mici. Deoarece RV este afectată într-o măsură mai mică decât FRC, ERV este redusă de preferinţă.132-134 La pacienţii cu OHS, FRC şi ERV pot fi reduse şi mai mult.135,136.

În timp ce TLC, VC şi RV pot fi normale sau doar minim reduse la indivizii cu SO, ele pot fi semnificativ reduse (TLC şi VC < 80% din estimat) la cei cu OHS sau obezitate morbidă (Tabelul 98-5).135,136 Deoarece funcţia pulmonară este mai grav afectată în OHS decât în SO, alţi factori decât IMC trebuie să fie implicaţi. Reducerile mai substanţiale ale TLC şi VC la

cei cu SHO se pot datora slăbiciunii mușchilor respiratori.137 În plus, distribuția grăsimii poate contribui la diferențele de volume pulmonare. De exemplu, distribuția grăsimii corporale către partea superioară a corpului (distribuția centrală a grăsimii) afectează funcția pulmonară mai mult decât o distribuție către partea inferioară a corpului (sub șold). grăsimea pare a fi mai evidentă la bărbați decât la femei.138 Capacitatea de difuziune a unei singure respirații este de obicei normală sau crescută în obezitatea simplă și ușor redusă în SHO.141 Alte teste ale funcției pulmonare, cum ar fi raportul VEMS/FVC, MVV, debitul inspirator de vârf și raportul dintre spațiul mort și volumul curent (Vd/Vt) sunt de obicei normale.

Mecanica respiratorie

Obezitatea reduce complianța sistemului respirator (Crs), în primul rând prin scăderea complianței pulmonare.133,142-145 În SO, valorile pentru Crs sunt de aproximativ 80% până la 90% din normal și sunt reduse și mai mult pe măsură ce IMC crește sau când se trece de la poziția verticală la poziția dorsală133,142-145. complianța redusă se crede că se datorează greutății țesutului adipos care forțează FRC și respirația curentă la volume scăzute ale plămânilor, lângă VD, unde plămânul este rigid din cauza închiderii căilor respiratorii. presiunea, PEEPi).142 Mușchii inspiratori trebuie să scadă suficient presiunea pleurală pentru a depăși PEEPi înainte să apară fluxul inspirator. Încărcarea pragului inspirator este mai mare în decubit dorsal și poate explica o mare parte din mecanica dezordonată peretelui toracic în obezitate.132442447

Rezistența căilor respiratorii și a sistemului respirator total sunt crescute în obezitate, cu valori de obicei de două ori mai mari decât cele la persoanele non-obeze. 70% din normal), alți factori necunoscuți, în plus față de respirația la volume scăzute ale plămânilor, pot explica o parte din creșterea rezistenței.148-150,150a Raportul normal VEMS/FVC sugerează că cea mai mare rezistență la fluxul de aer poate fi la nivelul căilor respiratorii mici, mai degrabă decât la nivelul căilor respiratorii mari. Trecerea de la poziția verticală la poziția decubit dorsal poate crește și mai mult rezistența căilor respiratorii.145 Creșterea presiunii intraabdominale în decubit dorsal poate reduce și mai mult FRC, rezultând în limitarea fluxului expirator în timpul respirației curente și ortopnee în obezitatea severă.147,151,152 Impactul negativ al poziției în decubit dorsal asupra mecanicii respiratorii trebuie luat în considerare atunci când se evaluează un risc general de pacienți obezi153.

Munca de respirație este crescută atât în obezitatea simplă, cât și în ohs.146,154,155 Trei factori care contribuie la creșterea muncii includ sarcini elastice crescute (reduceri ale complianței), sarcini de prag (creșteri ale presiunii necesare inițierii inspirației) și sarcini rezistive (creșteri ale presiunii impuse de căile respiratorii).143 cu mult cu 250% mai mare în OHS.146,154,155 Lucrul crescut împreună cu o eficiență redusă a respirației crește costul cu oxigen al respirației de cinci ori în obezitatea simplă și de zece ori în OHS.141 Costul crescut de oxigen al respirației poate expune pacienților obezi riscul de insuficiență respiratorie în timpul stărilor de solicitări ventilatorii crescute, cum ar fi în timpul sarcinii elastice în timpul inspirației. costul oxigenului al respirației, pacienții obezi adoptă un

model de respiraţie rapid şi superficial. Această strategie este mai pronunţată în OHS decât în SO.156-158 La subiecţii cu SO, frecvenţa respiratorie în timpul respiraţiei liniştite este cu aproximativ 40% mai mare decât la subiecţii cu greutate normală, cea mai mare parte a modificării volumului pulmonar în timpul respiraţiei curente realizată prin cutia toracică mai degrabă decât prin deplasarea abdominală. obezitatea.157,159 Efectul advers al adoptării unui tipar rapid de respiraţie superficială este creşterea ventilaţiei în spaţiu mort care poate contribui la retenţia de dioxid de carbon.155,159.

Schimbul de gaze

La pacienţii cu obezitate simplă, Po2 arterială este de obicei normală sau uşor redusă.160 Cu toate acestea, la pacienţii cu OHS sau obezitate morbidă, hipoxemia este mai pronunţată.135,136,160 Pe lângă hipoventilaţie, nepotrivirea ventilaţiei perfuziei şi şuntul datorat închiderii premature a căilor respiratorii măresc gradul de tensiune alveolar-arterial şi contribuie la creşterea gradientului oxi-arterial. hipoxemie.160,161 Hipoxemia este mai gravă în decubit dorsal şi la bărbaţi.145,161,162 În timpul efortului, oxigenarea se poate îmbunătăţi datorită ventilaţiei îmbunătăţite a bazelor pulmonare.162,163 Pierderea în greutate va îmbunătăţi oxigenarea prin deplasarea FRC spre normal; o creştere a FRC reduce gradul de închidere a căilor respiratorii în timpul respiraţiei curente şi îmbunătăţeşte Po2 arterial cu aproximativ 1 mm Hg la fiecare 5 kg de scădere în greutate.160 Un corolar practic al hipoxemiei şi al ratei metabolice crescute în obezitate este că, în timpul apneei, saturaţia arterială de oxigen poate scădea de trei ori mai rapid la subiecţii obezi decât la cei normali.

Controlul şi modelul de respiraţie

Diferenţele în controlul respiraţiei pot explica, de asemenea, de ce hipercapnia se găseşte la unii, dar nu la toţi indivizii obezi cu IMC similar. La indivizii obezi eucapnici, motorul respirator central este intact. Aspiraţia respiratorie, măsurată prin răspunsurile P01, ventilatorii sau electromiografice la hipoxie sau hipercapnie, este normală sau chiar crescută din cauza sarcinilor elastice şi de prag plasate pe mușchii inspiratori.141,147,165 Dacă sarcinile elastice şi de prag sunt reduse prin pierderea în greutate, creşterea compensatorie a impulsului respirator este totuşi, la pacienţii cu OHS, impulsiunea respiratorie scade. este tocită şi răspunsul P01, ventilator sau electromiografic la hipoxie sau hipercapnie este redus.165,168 Mecanismul exact care stă la baza impulsului ventilator atenuat în OHS este necunoscut. Dezavantajul mecanic în SHO nu explică în mod adecvat hipercapnia, deoarece majoritatea pacienţilor cu SHO pot normaliza Pco2 arterial prin hiperventilaţie volitivă.169 O predispoziţie genetică este puţin probabilă deoarece impulsul ventilator este intact la rudele de gradul I ale pacienţilor cu SHO.170 În schimb, la cei cu SHO, chemoreceptorii centrali pot fi diminuaţi din cauza chemoreceptorilor centrali sau ai hiporeceptorilor „hipercapronici" sau „hiporeceptorii cronici". la leptina sau rezistenta la leptina. Leptina este o proteină produsă de ţesutul adipos care acţionează în hipotalamus pentru a scădea apetitul, creşte rata metabolică şi stimulează respiraţia. Dezvoltarea rezistenţei la leptine sau a unui deficit relativ de leptine poate contribui la scăderea răspunsului ventilator şi hipercapnie în OHS.135,171 Deoarece nivelurile serice ale leptinei

sunt în general crescute în obezitate, atât în SO şi cu atât mai mult în OHS, a fost propusă o rezistenţă centrală la leptine.171,172.

Creşterea impulsului respirator în obezitatea simplă poate contribui la senzaţia de dispnee.163,167,173 Cu toate acestea, dispneea este, de asemenea, un simptom frecvent şi invalidant în SHO şi poate fi legat de boala căilor respiratorii sau de tulburări ale mecanicii respiratorii (scăderea complianţei, creşterea rezistenţei căilor respiratorii sau limitarea fluxului expirator, 163, 167,154). dispneea se poate datora unei boli cardiace, o afectiune comorbida frecventa.

Funcţia muşchilor respiratori

La pacientii cu obezitate simpla, forta muschilor respiratori este de obicei normala; de fapt, forţa poate fi menţinută prin pragul cronic şi sarcinile elastice impuse muşchilor inspiratori.145,147,176 La pacienţii cu SHO, puterea muşchilor respiratori este de obicei scăzută, poate din cauza decondiţionării sau a altor factori legaţi de boala cronică.135,176 La subiecţii obezi sever, în special cei cu OHS dispnea, în special dispneag sau supărat poziţia.176,177 Aceasta poate fi legată de creşterea presiunii intraabdominale şi deplasarea cranienă a diafragmei.177

Capacitate de exerciţiu

În termeni absoluti, capacitatea de efort la cei cu obezitate simplă, măsurată prin absorbţia maximă de oxigen limitată de simptome, este similară cu cea a persoanelor slabe. Când este normalizat la masa fără grăsimi, totuşi, absorbţia maximă de oxigen este mai mică la persoanele obeze decât la persoanele neobeze. De asemenea, scorurile de dispnee la orice ritm de lucru submaximal sunt mai mari la persoanele obeze, reflectând ventilaţia şi costurile metabolice mai mari ale obezităţii. În sprijinul acestei noţiuni, la orice VO2 sau ventilaţie minute date, scorurile dispneei sunt similare cu cele ale indivizilor non-obezi, sugerând că factorii mecanici respiratori nu contribuie semnificativ la disconfortul respirator.163,174.

TRATAMENT

Pierderea în greutate este terapia optimă, dar nu este întotdeauna realizabilă, iar menţinerea pierderii în greutate pe termen lung este şi mai dificilă.179 În general, programele de slăbire pun accentul pe dieta, activitatea fizică îmbunătăţită şi terapia comportamentală ca tratamente iniţiale la toate persoanele obeze, indiferent de severitatea obezităţii. Chirurgia bariatrică poate produce nu numai o scădere substanţială în greutate, ci şi menţinerea pe termen lung a pierderii în greutate.180 Este indicată la persoanele obeze cu un IMC de cel puţin 40 kg/m2 şi la cei cu un IMC de cel puţin 35 kg/m2 cu comorbidităţi grave.179,181 Scăderea în greutate la persoanele obeze este asociată cu îmbunătăţirea ERV şi FRC182; cu toate acestea, nu există o corelaţie între amploarea pierderii în greutate şi gradul de îmbunătăţire a volumelor pulmonare. De asemenea, pierderea în greutate poate îmbunătăţi performanţa muşchilor respiratori,137 schimbul de gaze în repaus,183 capacitatea de difuzie,160 scoruri de dispnee,167184 apnee în somn,184 testul de mers în 6

minute185 receptivitatea căilor respiratorii,186 şi impulsul respirator.167 În general, reducerea greutăţii pare a fi cea mai eficientă soluţie pentru chirurgia comorbidă, oferind cea mai eficientă opţiune pentru chirurgia OHS, cu o soluţie comorbidă. obezitatea extremă, cum ar fi hipertensiunea arterială, hiperlipidemia, disfuncţia cardiacă şi diabetul de tip 2.187,188.

Puncte cheie

Bolile care afectează peretele toracic, inclusiv obezitatea, afectează în primul rând sistemul respirator prin reducerea complianţei peretelui toracic. Gradul în care peretele toracic se rigidizează variază în funcţie de procesul bolii. Persoanele cu cifoscolioză pot avea cel mai mare grad de rigiditate a peretelui toracic, în timp ce persoanele cu pectus excavatum sau spondilită anchilozantă pot avea o complianţă normală a peretelui toracic.

Plămânul este de obicei un „spectator nevinovat" în sensul că de obicei nu este afectat în primul rând de un proces patologic. Când tulburările restrictive ale peretelui toracic limitează umflarea completă a plămânului, apare microatelectazie care poate duce la o reducere a complianţei pulmonare şi la afectarea schimbului de gaze.

Dintre afecţiunile peretelui toracic, pieptul flail este cel mai probabil să precipite insuficienţa respiratorie acută, în timp ce cifoscolioza şi obezitatea severă sunt cel mai probabil să conducă la insuficienţă ventilatorie cronică, hipertensiune pulmonară şi cor pulmonar. Slăbiciunea musculară inspiratorie coincidentă în oricare dintre aceste tulburări va agrava şi mai mult patofiziologia restrictivă şi va predispune la insuficienţă respiratorie.

Insuficienţa respiratorie acută poate complica pieptul cu zgomot şi poate fi tratată cu ventilaţie cu presiune pozitivă. La unii pacienţi cu torace în flail, fixarea chirurgicală a segmentului flail poate reduce durata ventilaţiei mecanice şi poate îmbunătăţi funcţia pulmonară pe termen lung.

Insuficienţa respiratorie cronică, care poate fi observată în cifoscolioză sau în obezitate severă, poate fi gestionată cu succes prin ventilaţie nocturnă neinvazivă cu presiune pozitivă. Această din urmă intervenţie a îmbunătăţit semnificativ morbiditatea şi mortalitatea la acest grup de indivizi.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Banzett RB, Loring SH: Respiraţie grea. J Appl Physiol 102:2090-2091,

2007.

Behazin N, Jones SB, Cohen RI şi colab: Restricţie respiratorie şi presiuni pleurale şi esofagiene crescute în obezitatea morbidă. J Appl Physiol 108:212-218, 2010.

Bergofsky EH: Deformări toracice. În Roussos C, Macklem PT, editori: The Thorax, New York, 1985, Marcel Dekker, pp 941-978.

Kafer ER: Scolioză idiopatică. Proprietăţile mecanice ale sistemului respirator şi răspunsul ventilator la dioxidul de carbon. J Clin Invest 55:1153-1163, 1975.

Kanathur N, Lee-Chiong T: Manifestări pulmonare ale spondilitei anchilozante. Clin Chest Med 31:547-554, 2010.

Kelly RE Jr: Pectus excavatum: context istoric, tablou clinic, evaluare preoperatorie şi criterii pentru operaţie. Semin Pediatr Surg 17:181-193, 2008.

Marasco SF, Davies AR, Cooper J şi colab.: Studiu controlat prospectiv randomizat de fixare operativă a coastelor în piept traumatic. J Am Coll Surg 216:924-932, 2013.

Mokhlesi B: Sindromul hipoventilaţiei obezităţii: o revizuire de ultimă generaţie. Respir Care 55:1347-1362, 2010.

Ozsancak A, D'Ambrosio C, Hill NS: Ventilaţie nocturnă noninvazivă. Cufăr 133:1275-1286, 2008.

Piper AJ, Grunstein RR: Respiraţia mare: interacţiunea complexă a obezităţii, hipoventilaţiei, pierderii în greutate şi funcţiei respiratorii. J Appl Physiol 108:199-205, 2010.

Salome CM, King GG, Berend N: Fiziologia obezităţii şi efectele asupra funcţiei pulmonare. J Appl Physiol 108:206-211, 2010.

Slobogean GP, MacPherson CA, Sun T şi colab.: Fixare chirurgicală vs managementul nonoperator al pieptului flail: o meta-analiză. J Am Coll Surg 216:302-311, 2012.

Vanderschueren D, Decramer M, Van den Daele P, et al: Funcţia pulmonară şi presiunile transrespiratorii maxime în spondilita anchilozantă. Ann Rheum Dis 48:632-635, 1989.

Referinţe

Kane WJ: Prevalenţa scoliozei: un apel pentru o declaraţie de termeni. Clin Orthop Relat Res 126:43-46, 1977.

Gao X, Gordon D, Zhang D şi colab.: polimorfismele genei CHD7 sunt asociate cu susceptibilitatea la scolioza idiopatică. Am J Hum Genet 80:957-965, 2007.

Takahashi Y, Kou I, Takahashi A, et al: Un studiu de asociere la nivelul genomului identifică variante comune în apropierea LBX1 asociate cu scolioza idiopatică a adolescenţilor. Nat Genet 43:1237-1240, 2011.

Cobb JR: Schiţă pentru studiul scoliozei. AAOS Instruct Course Lect 5:261-275, 1948.

Shneerson JM, Simonds AK: Ventilatie neinvaziva pentru peretele toracic si tulburari neuromusculare. Eur Respir J 20:480-487, 2002.

Weinstein SL, Dolan LA, Cheng JC şi colab.: Scolioza idiopatică a adolescenţilor. Lancet 371:1527-1537, 2008.

Bergofsky EH, Turino GM, Fishman AP: Insuficienţă cardiorespiratorie în cifoscolioză. Medicine (Baltimore) 38:263-317, 1959.

Estenne M, Derom E, De TA: Activitatea muşchilor gâtului şi abdominal la pacienţii cu scolioză toracică severă. Am J Respir Crit Care Med 158:452-457, 1998.

Kafer ER: Scolioză idiopatică. Proprietăţile mecanice ale sistemului respirator şi răspunsul ventilator la dioxidul de carbon. J Clin Invest 55:1153-1163, 1975.

Lisboa C, Moreno R, Fava M, et al: Funcţia musculară inspiratorie la pacienţii cu cifoscolioză severă. Am Rev Respir Dis 132:48-52, 1985.

Kafer ER: Funcţia respiratorie în scolioza paralitică. Am Rev Respir Dis 110:450-457, 1974.

Day GA, Upadhyay SS, Ho EK, et al: Funcţiile pulmonare în scolioza congenitală. Spine (Phila Pa 1976) 19:1027-1031, 1994.

Redding G, Song K, Inscore S, et al: Lung function asymmetry in children with congenital and infantile scoliosis. Spine J 8:639-644,

2008.

Kearon C, Viviani GR, Kirkley A şi colab: Factori care determină funcţia pulmonară în scolioza toracică idiopatică a adolescenţilor. Am Rev Respir Dis 148:288-294, 1993.

Lin MC, Liaw MY, Chen WJ, et al: Funcţia pulmonară şi caracteristicile coloanei vertebrale: relaţiile lor la persoanele cu scolioză idiopatică şi postpoliomielitică. Arch Phys Med Rehabil 82:335-341,

2001.

Leech JA, Ernst P, Rogala EJ, et al: Statusul cardiorespirator în relaţie cu deformarea uşoară în scolioza idiopatică a adolescenţilor. J Pediatr 106:143-149, 1985.

Martinez-Llorens J, Ramirez M, Colomina MJ şi colab: Disfuncţia musculară şi limitarea exerciţiului în scolioza idiopatică a adolescenţilor. Eur Respir J 36:393-400, 2010.

Szeinberg A, Canny GJ, Rashed N şi colab: Capacitate vitală forţată şi presiuni respiratorii maxime la pacienţii cu scolioză uşoară şi moderată. Pediatr Pulmonol 4:8-12, 1988.

Inal-Inc D, Savci S, Arikan H şi colab.: Efectele scoliozei asupra forţei muşchilor respiratori la pacienţii cu tulburări neuromusculare. Spine J 9:981-986, 2009.

Owange-Iraka JW, Harrison A, Warner JO: Funcţia pulmonară în scolioza congenitală şi idiopatică. Eur J Pediatr 142:198-200, 1984.

Baydur A, Swank SM, Stiles CM şi colab: Mecanica respiratorie la pacienţii tineri anesteziaţi cu cifoscolioză. Efecte imediate şi întârziate ale intervenţiei chirurgicale corective ale coloanei vertebrale. Piept 97:1157-1164,

1990.

Conti G, Rocco M, Antonelli M, et al: Mecanica sistemului respirator în faza incipientă a insuficienţei respiratorii acute din cauza cifoscoliozei severe. Intensive Care Med 23:539-544, 1997.

McCool FD, Tzelepis GE, Leith DE şi colab.: Costul oxigenului al respiraţiei în timpul sarcinilor rezistive inspiratorii obositoare. J Appl Physiol 66:20452055, 1989.

Kesten S, Garfinkel SK, Wright T, et al: Capacitatea de exerciţiu afectată la adulţii cu scolioză moderată. Chest 99:663-666, 1991.

Kearon C, Viviani GR, Killian KJ: Factori care influenţează capacitatea de muncă în scolioza toracică idiopatică a adolescenţilor. Am Rev Respir Dis 148:295-303, 1993.

Lenke LG, White DK, Kemp JS şi colab.: Evaluarea eficienţei ventilatorii în timpul exerciţiului la pacienţii cu scolioză idiopatică supuşi fuziunii spinale. Spine (Phila Pa 1976) 27:2041-2045, 2002.

Barrios C, Perez-Encinas C, Maruenda JI şi colab: Restricţie funcţională ventilatorie semnificativă la adolescenţii cu scolioză uşoară sau moderată în timpul testului de toleranţă maximă la efort. Spine (Phila Pa 1976) 30:1610-1615, 2005.

Ramonatxo M, Milic-Emili J, Prefaut C: Modelul de respiraţie şi răspunsurile compensatorii de sarcină la pacienţii scoliotici tineri. Eur Respir J 1:421-42 7, 1988.

Baydur A, Swank SM, Stiles CM şi colab: Compensarea sarcinii elastice respiratorii la pacienţii anesteziaţi cu cifoscolioză. J Appl Physiol 67:1024-1031, 1989.

Tusiewicz K, Moldofsky H, Bryan AC şi colab: Mecanica cutiei toracice şi a diafragmei în timpul somnului. J Appl Physiol 43:600-602, 1977.

Sawicka EH, Branthwaite MA: Respiraţia în timpul somnului în cifoscolioză. Thorax 42:801-808, 1987.

Mezon BL, West P, Israels J, et al: anomalii de respiraţie în somn în cifoscolioză. Am Rev Respir Dis 122:617-621, 1980.

Guilleminault C, Kurland G, Winkle R şi colab.: Cifoscolioză severă, respiraţie şi somn: sindromul „Quasimodo" în timpul somnului. Chest 79:626-630, 1981.

Fernandes P, Weinstein SL: Istoria naturală a scoliozei cu debut precoce. J Bone Joint Surg Am 89 (Suppl 1):21-33, 2007.

McCarthy RE: Managementul scoliozei neuromusculare. Orthop Clin North Am 30:435-449, viii, 1999.

Weinstein SL, Dolan LA, Spratt KF şi colab: Sănătatea şi funcţia pacienţilor cu scolioză idiopatică netratată: un studiu de istorie naturală de 50 de ani. J Am Med Assoc 289:559-567, 2003.

Hresko MT: Practică clinică. Scolioza idiopatică la adolescenţi. N Engl J Med 368:834-841, 2013.

37a. Sanders JO, Newton PO, Browne RH, et al: Bracing for idiopatic scoliosis: how many patients require treatment to prevent one operator? J Bone Joint Surg Am 96:649-653, 2014.

Indicaţii clinice pentru ventilaţia neinvazivă cu presiune pozitivă în insuficienţa respiratorie cronică din cauza bolii pulmonare restrictive, BPOC şi hipoventilaţie nocturnă - un raport de conferinţă de consens. Chest 116:521-534, 1999.

Ozsancak A, D'Ambrosio C, Hill NS: Ventilaţie nocturnă noninvazivă. Cufăr 133:1275-1286, 2008.

McKim DA, Road J, Avendano M, et al: Ventilaţia mecanică la domiciliu: un ghid de practică clinică a Societăţii Canadei Toracice. Can Respir J 18:197-215, 2011.

Nickol AH, Hart N, Hopkinson NS şi colab: Mecanisme de ameliorare a insuficienţei respiratorii la pacienţii cu boală toracică restrictivă trataţi cu ventilaţie neinvazivă. Thorax 60:754-760, 2005.

Buyse B, Meersseman W, Demedts M: Tratamentul insuficienţei respiratorii cronice în cifoscolioză: oxigen sau ventilaţie? Eur Respir J 22:525-528, 2003.

Gustafson T, Franklin KA, Midgren B şi colab: Supravieţuirea pacienţilor cu cifoscolioză care primesc ventilaţie mecanică sau oxigen la domiciliu. Cufăr 130:1828-1833, 2006.

Cheung KM, Cheung JP, Samartzis D şi colab.: Tije de creştere controlate magnetic pentru curbura severă a coloanei vertebrale la copiii mici: o serie de cazuri prospective. Lancet 379:1967-1974, 2012.

Dannawi Z, Altaf F, Harshavardhana NS, şi colab: Rezultatele timpurii ale unei tije de creştere magnetice operate de la distanţă în scolioza cu debut precoce. Articulaţia osoasă J 95-B:75-80, 2013.

Gitelman Y, Lenke LG, Bridwell KH, et al: Funcţia pulmonară în scolioza idiopatică a adolescenţilor în raport cu procedura chirurgicală: o analiză de urmărire pe 10 ani. Spine (Phila Pa 1976) 36:1665-1672,

2011.

Newton PO, Perry A, Bastrom TP şi colab.: Predictorii schimbării funcţiei pulmonare postoperatorii în scolioza idiopatică a adolescenţilor: un studiu prospectiv pe 254 de pacienţi. Spine (Phila Pa 1976) 32:18751882, 2007.

Weiss HR, Moramarco M: Indicaţie pentru tratamentul chirurgical la pacienţii cu scolioză idiopatică a adolescenţilor - o evaluare critică. Patient Saf Surg 7:17, 2013.

Michael AL, Loughenbury PR, Rao AS, et al: Un sondaj al controverselor actuale în chirurgia scoliozei în Regatul Unit. Spine (Phila Pa 1976) 37:1573-1578, 2012.

Bredin CP: Funcţia pulmonară la supravieţuitorii pe termen lung ai toracoplastiei Chest 95:18-20, 1989.

Phillips MS, Kinnear WJ, Shneerson JM: Sechele tardive ale tuberculozei pulmonare tratate prin toracoplastie. Thorax 42:445-451, 1987.

Fournier I, Krueger T, Wang Y şi colab.: Toracomioplastia personalizată ca opţiune de tratament validă pentru empiemul cronic postlobectomie. Ann Thorac Surg 94:387-393, 2012.

Mansour KA, Thourani VH, Losken A, et al: Rezecţii şi reconstrucţie a peretelui toracic: o experienţă de 25 de ani. Ann Thorac Surg 73:17201725, 2002.

Dean C, Etienne D, Hindson D şi colab.: Pectus excavatum (piept pâlnie): o perspectivă istorică şi actuală. Surg Radiol Anat 34:573-579, 2012.

Kelly RE Jr: Pectus excavatum: context istoric, tablou clinic, evaluare preoperatorie şi criterii pentru operaţie. Semin Pediatr Surg 17:181-193, 2008.

Nuss D, Kelly RE Jr, Croitoru DP, et al: O revizuire de 10 ani a unei tehnici minim invazive pentru corectarea pectus excavatum. J Pediatr Surg 33:545-552, 1998.

Kelly RE Jr, Shamberger RC, Mellins RB şi colab.: Studiu prospectiv multicentric al corecţiei chirurgicale a pectusului excavatum: design, complicaţii perioperatorii, durere şi funcţie pulmonară iniţială facilitată de colectarea de date pe internet. J Am Coll Surg 205:205216, 2007.

Jaroszewski D, Notrica D, McMahon L şi colab.: Managementul actual al pectus excavatum: o revizuire şi o actualizare a recomandărilor de terapie şi tratament. J Am Board Fam Med 23:230-239, 2010.

Mead J, Sly P, Le SP şi colab: Rib cage mobility in pectus excavatum. Am Rev Respir Dis 132:1223-1228, 1985.

Binazzi B, Innocenti BG, Coli C, et al: Chest wall kinematics in young subjects with pectus excavatum. Respir Physiol Neurobiol 180:211217, 2012.

Lawson ML, Mellins RB, Paulson JF, et al: Creşterea severităţii pectus excavatum este asociată cu funcţia pulmonară redusă. J Pediatr 159:256-261, 2011.

Tang M, Nielsen HH, Lesbo M şi colab: Îmbunătăţirea funcţiei de exerciţiu cardiopulmonar după operaţia Nuss modificată pentru pectus excavatum. Eur J Cardiothorac Surg 41:1063-1067, 2012.

Wynn SR, Driscoll DJ, Ostrom NK şi colab: Exerciţiu funcţia cardiorespiratorie la adolescenţii cu pectus excavatum. Observaţii înainte şi după operaţie. J Thorac Cardiovasc Surg 99:41-47, 1990.

Narayan RL, Vaishnava P, Castellano JM, et al: Evaluarea cantitativă a funcţiei ventriculare drepte în pectus excavatum. J Thorac Cardiovasc Surg 143:e41-e42, 2012.

Kelly RE Jr, Cash TF, Shamberger RC, et al: Repararea chirurgicală a pectus excavatum îmbunătăţeşte semnificativ imaginea corporală şi capacitatea percepută pentru activitate fizică: studiu multicentric. Pediatrie 122:1218-1222, 2008.

65a. Poston PM, Patel SS, Rajput M şi colab.: Indicele de corecţie: stabilirea standardului pentru recomandarea reparaţiei operative a pectus excava-tum. Ann Thorac Surg 97:1176-1179, 2014.

Nuss D, Kelly RE Jr: Indicaţii şi tehnică a procedurii Nuss pentru pectus excavatum. Thorac Surg Clin 20:583-597, 2010.

Nasr A, Fecteau A, Wales PW: Comparaţia dintre procedura Nuss şi Ravitch pentru repararea pectus excavatum: o meta-analiză. J Pediatr Surg 45:880-886, 2010.

Harrison MR, Gonzales KD, Bratton BJ, et al: Procedura de mini-mover magnetică pentru pectus excavatum III: siguranţă şi eficacitate într-un studiu clinic sponsorizat de Food and Drug Administration. J Pediatr Surg 47:154159, 2012.

Johnson JN, Hartman TK, Pianosi PT şi colab: Funcţia cardiorespiratorie după operaţie pentru pectus excavatum. J Pediatr 153:359-364, 2008.

Malek MH, Berger DE, Marelich WD şi colab.: Funcţia pulmonară după repararea chirurgicală a pectusului excavatum: o meta-analiză. Eur J Cardiothorac Surg 30:63 7-643, 2006.

Malek MH, Berger DE, Housh TJ şi colab.: Funcţia cardiovasculară după repararea chirurgicală a pectusului excavatum: o metaanaliză. Cufăr 130:506-516, 2006.

Pettiford BL, Luketich JD, Landreneau RJ: Managementul pieptului cu flail. Thorac Surg Clin 17:25-33, 2007.

Paydar S, Mousavi SM, Niakan H, şi colab.: Managementul adecvat al pieptului flail necesită o clasificare adecvată a leziunilor. J Am Coll Surg 215:743744, 2012.

Kim EY, Yang HJ, Sung YM şi colab.: Constatări CT multidetector ale leziunilor toracice scheletice secundare resuscitarii cardiopulmonare. Resuscitare 82:1285-1288, 2011.

Mansouri A: Piept flail şi mielom multiplu. J Am Med Assoc 243:1036, 1980.

Wanek S, Mayberry JC: Traumatism toracic contondent: piept cu batai, contuzie pulmonară şi leziune prin explozie. Crit Care Clin 20:71-81, 2004.

Heriot AG, Wells FC: Un caz neobişnuit de piept flail: reparaţie chirurgicală folosind plasă Marlex. Thorax 52:488-489, 1997.

Winter RB: Flail torace secundar rezecţiei excesive a coastelor în scolioza idiopatică: raport de caz. Spine (Phila Pa 1976) 27:668-670,

2002.

Livingston DH, Shogan B, John P şi colab.: Diagnosticul CT al fracturilor de coaste şi predicţia insuficienţei respiratorii acute. J Trauma 64:905911, 2008.

Landercasper J, Cogbill TH, Strutt PJ: Diagnosticul întârziat al pieptului cu biţi. Crit Care Med 18:611-613, 1990.

Battle CE, Hutchings H, Evans PA: Factori de risc care prezic mortalitatea la pacienţii cu traumatisme contondente ale peretelui toracic: o revizuire sistematică şi meta-analiză. Prejudiciu 43:8-17, 2012.

Velmahos GC, Vassiliu P, Chan LS şi colab.: Influenţa pieptului flail asupra rezultatului în rândul pacienţilor cu traumatism sever al cuştii toracice. Int Surg 87:240-244, 2002.

82a. Dehghan N, de Mestral C, McKee MD, et al: Leziuni ale pieptului flail: o revizuire a rezultatelor şi practicilor de tratament de la Banca Naţională de Date de Traumă. J Trauma Acute Care Surg 76:462-468, 2014.

Albaugh G, Kann B, Puc MM şi colab.: Rezultate ajustate în funcţie de vârstă în leziunile traumatice ale pieptului la vârstnici. Am Surg 66:978-981, 2000.

Slater MS, Mayberry JC, Trunkey DD: Stabilizarea operativă a unui piept cu biţi la şase ani după accidentare. Ann Thorac Surg 72:600-601, 2001.

Tzelepis GE, McCool FD, Hoppin FG Jr: Distorsiunea peretelui toracic la pacienţii cu piept flail. Am Rev Respir Dis 140:31-37, 1989.

Cappello M, Yuehua C, De TA: Respiratory muscle response to flail piept. Am J Respir Crit Care Med 153:1897-1901, 1996.

Cappello M, Legrand A, De TA: Determinanţi ai mişcării coastelor în piept cu bătălii. Am J Respir Crit Care Med 159:886-891, 1999.

Borrelly J, Aazami MH: Noi perspective asupra patofiziologiei segmentului flail: implicaţiile muşchiului serratus anterior în insuficienţa parietală. Eur J Cardiothorac Surg 28:742-749, 2005.

Lardinois D, Krueger T, Dusmet M, şi colab: Testarea funcţiei pulmonare după stabilizarea operativă a peretelui toracic pentru piept flail. Eur J Cardiothorac Surg 20:496-501, 2001.

Granetzny A, Abd El-Aal M, Emam E şi colab.: Tratamentul chirurgical versus conservator al pieptului cu flail. Evaluarea stării pulmonare. Interact Cardiovasc Thorac Surg 4:583-587, 2005.

Simon B, Ebert J, Bokhari F şi colab.: Managementul contuziei pulmonare şi al pieptului flail: un ghid de management al practicii Asociaţiei de Est pentru Chirurgia Traumei. J Trauma Acute Care Surg 73:S351-S361, 2012.

Gunduz M, Unlugenc H, Ozalevli M, et al: Un studiu comparativ al presiunii pozitive continue a căilor respiratorii (CPAP) şi al ventilaţiei cu presiune pozitivă intermitentă (IPPV) la pacienţii cu piept flail. Emerg Med J 22:325-329, 2005.

Tanaka H, Tajimi K, Endoh Y şi colab: Stabilizarea pneumatică pentru leziunea pieptului flail: un studiu de 11 ani. Surg Today 31:12-17, 2001.

Althausen PL, Shannon S, Watts C şi colab.: Stabilizarea chirurgicală timpurie a pieptului flail cu fixarea plăcii blocate. J Orthop Trauma 25:641-647,

2011.

Bolliger CT, Van Eeden SF: Tratamentul fracturilor multiple de coaste. Studiu controlat randomizat care compară managementul ventilator cu cel nonventilator. Chest 97:943-948, 1990.

Marasco SF, Davies AR, Cooper J şi colab.: Studiu controlat prospectiv randomizat de fixare operativă a coastelor în piept traumatic. J Am Coll Surg 216:924-932, 2013.

Slobogean GP, MacPherson CA, Sun T şi colab.: Fixare chirurgicală vs managementul nonoperator al pieptului flail: o meta-analiză. J Am Coll Surg 216:302-311, 2013.

Tanaka H, Yukioka T, Yamaguti Y, et al: Surgical stabilization of internal pneumatic stabilization? Un studiu prospectiv randomizat al managementului pacienţilor cu piept cu zgomot puternic. J Trauma 52:727-732, 2002.

98a. de Jong MB, Kokke MC, Hietbrink F, et al: Managementul chirurgical al fracturilor costale: strategii şi revizuire a literaturii. Scand J Surg 103:120125, 2014.

Braun J, Sieper J: Spondilita anchilozantă. Lancet 369:1379-1390,

2007.

Vanderschueren D, Decramer M, Van den Daele P, et al: Funcţia pulmonară şi presiunile transrespiratorii maxime în spondilita anchilozantă. Ann Rheum Dis 48:632-635, 1989.

Romagnoli I, Gigliotti F, Galarducci A, et al: Cinematica peretelui toracic şi acţiunea muşchilor respiratori la pacienţii cu spondilită anchilozantă. Eur Respir J 24:453-460, 2004.

van Noord JA, Cauberghs M, Van de Woestijne KP, et al: Total respiratory resistance and reactance in ankyloing spondylitis and kyphoscoliosis. Eur Respir J 4:945-951, 1991.

Kalliakosta G, Mandros C, Tzelepis GE: Mişcarea peretelui toracic în timpul producţiei de vorbire la pacienţii cu spondilită anchilozantă avansată. J Speech Lang Hear Res 50:109-118, 2007.

Tzelepis GE, Kalliakosta G, Tzioufas AG şi colab: Mişcarea toracoabdominală în spondilita anchilozantă: asociere cu măsuri clinice standardizate şi răspuns la terapie. Ann Rheum Dis 68:966971, 2009.

Fisher LR, Cawley MI, Holgate ST: Relaţia dintre expansiunea toracică, funcţia pulmonară şi toleranţa la efort la pacienţii cu spondilită anchilozantă. Ann Rheum Dis 49:921-925, 1990.

Vosse D, van der Heijde D, Landewe R şi colab: Determinanţi ai hipercifozei la pacienţii cu spondilită anchilozantă. Ann Rheum Dis 65:770-774, 2006.

Thumbikat P Hariharan RP, Ravichandran G şi colab.: Leziunea măduvei spinării la pacienţii cu spondilită anchilozantă: o revizuire de 10 ani. Spine (Phila Pa 1976) 32:2989-2995, 2007.

Carter R, Riantawan P Banham SW, et al: O investigaţie a factorilor care limitează capacitatea aerobă la pacienţii cu spondilită anchilozantă. Respir Med 93:700-708, 1999.

Sahin G, Calikoglu M, Ozge C şi colab: Forţa muşchilor respiratori, dar nu scorul BASFI se referă la diminuarea expansiunii toracice în spondilita anchilozantă. Clin Rheumatol 23:199-202, 2004.

Steier J, Kaul S, Seymour J, şi colab: Valoarea testelor multiple de rezistenţă a muşchilor respiratori. Thorax 62:975-980, 2007.

Rosenow E, Strimlan CV, Muhm JR şi colab: Manifestări pleuropulmonare ale spondilitei anchilozante. Mayo Clin Proc 52:641-649, 1977.

Parkin A, Robinson PJ, Hickling P: Ventilaţia pulmonară regională în spondilita anchilozantă. Br J Radiol 55:833-836, 1982.

Fenlon HM, Casserly I, Sant SM şi colab.: Radiografii simple şi CT toracic de înaltă rezoluţie la pacienţii cu spondilită anchilozantă. AJR Am J Roentgenol 168:1067-1072, 1997.

Glintborg B, Ostergaard M, Krogh NS şi colab.: Răspunsul clinic, supravieţuirea medicamentelor şi predictorii acestora printre 548 de schimbători ai terapiei cu inhibitor

alfa al factorului de necroză tumorală în artrita psoriazică. Rezultate din registrul naţional danez DANBIO. Arthritis Rheum 65(5):1213-1223, 2013.

Smolen JS, Braun J, Dougados M, et al: Tratarea spondiloartritei, inclusiv spondilita anchilozantă şi artrita psoriazică, pentru a viza: recomandări ale unui grup de lucru internaţional. Ann Rheum Dis 73(1):6-16, 2013.

Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr: Tratamentul spondilitei anchilozante prin inhibarea factorului de necroză tumorală alfa. N Engl J Med 346:1349-1356, 2002.

Kjeken I, Bo I, Ronningen A, et al: Un program de reabilitare multidisciplinar de trei săptămâni a avut efecte pozitive pe termen lung la pacienţii cu spondilită anchilozantă: studiu controlat randomizat. J Rehabil Med 45:260-267, 2013.

Nghiem FT, Donohue JP: Reabilitare în spondilita anchilozantă. Curr Opin Rheumatol 20:203-207, 2008.

118a. Rosu MO, Topa I, Chirieac R, et al: Efectele antrenamentului Pilates, McKenzie şi Heckscher asupra activităţii bolii, mobilităţii coloanei vertebrale şi funcţiei pulmonare la pacienţii cu spondilită anchilozantă: un studiu controlat randomizat. Rheumatol Int 34:367-372, 2014.

Ramos-Casals M, Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, et al: Tulburări pulmonare induse de anticorpi monoclonali la pacienţii cu boli autoimune reumatologice. Am J Med 124:386-394, 2011.

James WP: Epidemiologia obezităţii: dimensiunea problemei. J Intern Med 263:336-352, 2008.

Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, et al: Prevalenţa obezităţii şi tendinţele în distribuţia indicelui de masă corporală printre adulţii din SUA, 19992010. J Am Med Assoc 307:491-497, 2012.

Cawley J, Meyerhoefer C: Costurile de îngrijire medicală ale obezităţii: o abordare a variabilelor instrumentale. J Health Eco 31:219-230,

2012.

Tulpina GW, Zumoff B: Relaţia indicilor greutate-înălţime ai obezităţii cu conţinutul de grăsime corporală. J Am Coll Nutr 11:715-718, 1992.

Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J: Modificări ale consumului de energie care rezultă din modificarea greutăţii corporale. N Engl J Med 332:621-628, 1995.

Verga S, Buscemi S, Caimi G: Cheltuielile de energie în repaus şi compoziţia corporală la subiecţii obezi morbid, obezi şi de control. Acta Diabetol 31:47-51, 1994.

Adams KF, Schatzkin A, Harris TB şi colab.: Excesul de greutate, obezitatea şi mortalitatea într-o cohortă potenţială mare de persoane între 50 şi 71 de ani. N Engl J Med 355:763-778, 2006.

Greenberg JA: Obezitatea şi mortalitatea timpurie în Obezitatea din SUA (Silver Spring) 2012.

Bjorge T, Engeland A, Tverdal A, et al: Indicele de masă corporală în adolescenţă în relaţie cu mortalitatea specifică cauzei: o urmărire a 230.000 de adolescenţi norvegieni. Am J Epidemiol 168:30-37,

2008.

Gasteyger C, Tremblay A: Impactul metabolic al distribuţiei grăsimii corporale. J Endocrinol Invest 25:876-883, 2002.

Gibson GJ: Obezitate, funcţie respiratorie şi lipsă de aer. Thorax 55 (Suppl 1): S41-S44, 2000.

130a. Sutherland ER: Legătura obezităţii şi astmului. Ann NY Acad Sci 1311:31-41, 2014.

Jones RL, Nzekwu MM: Efectele indicelui de masă corporală asupra volumelor pulmonare. Cufăr 130:827-833, 2006.

Pelosi P, Croci M, Ravagnan I, et al: Respiratory system mechanics in sedated, paralyzed, morbidly obeze patients. J Appl Physiol 82:811-818, 1997.

Pelosi P, Croci M, Ravagnan I, et al: Efectele masei corporale asupra volumelor pulmonare, mecanicii respiratorii şi schimbul de gaze în timpul anesteziei generale. Anesth Analg 87:654-660, 1998.

Salome CM, King GG, Berend N: Fiziologia obezităţii şi efectele asupra funcţiei pulmonare. J Appl Physiol 108:206-211, 2010.

Piper AJ, Grunstein RR: Respiraţia mare: interacţiunea complexă a obezităţii, hipoventilaţiei, pierderii în greutate şi funcţiei respiratorii. J Appl Physiol 108:199-205, 2010.

Ray CS, Sue DY, Bray G, et al: Efectele obezităţii asupra funcţiei respiratorii. Am Rev Respir Dis 128:501-506, 1983.

Weiner P, Waizman J, Weiner M, et al: Influenţa pierderii excesive în greutate după gastroplastie pentru obezitatea morbidă asupra performanţei muşchilor respiratori. Thorax 53:39-42, 1998.

Busetto L, Sergi G: Grăsimea viscerală şi complicaţii respiratorii. Diabetes Obes Metab 7:301-306, 2005.

Collins LC, Hoberty PD, Walker JF şi colab.: Efectul distribuţiei grăsimii corporale asupra testelor funcţiei pulmonare. Chest 107:1298-1302, 1995.

Lazarus R, Sparrow D, Weiss ST: Efectele obezităţii şi distribuţiei grăsimilor asupra funcţiei ventilatorii: studiul normativ privind îmbătrânirea. Chest 111:891-898, 1997.

Rochester DF: Obezitatea şi funcţia pulmonară. În Alpert M, Alexander J, editori: Inima şi plămânul în obezitate, New York, 1998, Armonk, pp 109-131.

Behazin N, Jones SB, Cohen RI şi colab: Restricţie respiratorie şi presiuni pleurale şi esofagiene crescute în obezitatea morbidă. J Appl Physiol 108:212-218, 2010.

Pelosi P, Croci M, Ravagnan I, şi colab: Mecanica sistemului respirator total, a plămânilor şi a peretelui toracic la pacienţii cu obezitate morbidă postoperatorie sedaţi-paralizaţi. Chest 109:144-151, 1996.

Suratt PM, Wilhoit SC, Hsiao HS şi colab.: Conformitatea peretelui toracic la subiecţii obezi. J Appl Physiol 57:403-407, 1984.

Yap JC, Watson RA, Gilbey S, et al: Efectele posturii asupra mecanicii respiratorii în obezitate. J Appl Physiol 79:1199-1205, 1995.

Sharp JT, Henry JP, Sweany SK şi colab.: Munca totală a respiraţiei la bărbaţii normali şi obezi. J Clin Invest 43:728-739, 1964.

Steier J, Jolley CJ, Seymour J, et al: Neural respiratory drive in obezity. Thorax 64:719-725, 2009.

Watson RA, Pride NB: Modificări posturale în volumele pulmonare şi rezistenţa respiratorie la subiecţii cu obezitate. J Appl Physiol 98:512-517, 2005.

King GG, Brown NJ, Diba C şi colab.: Efectele greutăţii corporale asupra calibrului căilor respiratorii. Eur Respir J 25:896-901, 2005.

Mahadev S, Salome CM, Berend N, şi colab.: Efectul volumului pulmonar scăzut asupra funcţiei căilor respiratorii în obezitate. Respir Physiol Neurobiol 188(2):192-199, 2013.

150a. Oppenheimer BW, Berger KI, Segal LN şi colab.: Disfuncţia căilor respiratorii în obezitate: răspuns la restaurarea voluntară a volumului pulmonar expirator final. PLoS One 9:e88015, 2014.

Ferretti A, Giampiccolo P Cavalli A, et al: Limitarea fluxului expirator şi ortopneea la subiecţii obezi masiv. Cufăr 119:1401-1408,

2001.

Pankow W, Podszus T, Gutheil T, et al: Limitarea fluxului expirator şi presiunea intrinsecă pozitivă la finalul expiraţiei în obezitate. J Appl Physiol 85:1236-1243, 1998.

Ahmad S, Nagle A, McCarthy RJ şi colab: Hipoxemie postoperatorie la pacienţii obezi morbid cu şi fără apnee obstructivă de somn supuşi unei intervenţii chirurgicale bariatrică laparoscopică. Anesth Analg 107:138143, 2008.

Babb TG, Ranasinghe KG, Comeau LA, şi colab.: Dispneea la efort la femeile obeze: asociere cu un cost crescut de oxigen al respiraţiei. Am J Respir Crit Care Med 178:116-123, 2008.

Kress JP, Pohlman AS, Alverdy J, et al: Impactul obezităţii morbide asupra costului oxigenului al respiraţiei (VO(2RESP)) în repaus. Am J Respir Crit Care Med 160:883-886, 1999.

Chlif M, Keochkerian D, Choquet D şi colab.: Efectele obezităţii asupra modelului de respiraţie, unităţii neuronale ventilatorii şi mecanicii. Respir Physiol Neurobiol 168:198-202, 2009.

Matos CM, Moraes KS, Franca DC şi colab: Modificări ale modelului de respiraţie şi mişcarea toracoabdominală după chirurgia bariatrică: un studiu longitudinal. Respir Physiol Neurobiol 181:143-147, 2012.

Sampson MG, Grassino AE: Compensarea sarcinii la pacienţii obezi în timpul respiraţiei liniştite. J Appl Physiol 55:1269-1276, 1983.

Burki NK, Baker RW: Reglarea ventilaţiei în obezitatea morbidă eucapnică. Am Rev Respir Dis 129:538-543, 1984.

Zavorsky GS, Hoffman SL: Schimbul de gaze pulmonare la obezi morbid. Obes Rev 9:326-339, 2008.

Thomas PS, Cowen ER, Hulands G, et al: Funcţia respiratorie la obezi morbid înainte şi după pierderea în greutate. Thorax 44:382-386, 1989.

Tucker DH, Sieker HO: Efectul modificării poziţiei corpului asupra volumelor pulmonare şi amestecului de gaz intrapulmonar la pacienţii cu obezitate, insuficienţă cardiacă şi emfizem. Am Rev Respir Dis 82:787-791, 1960.

Ofir D, Laveneziana P Webb KA, et al: Ventilatory and perceptual responses to cycle exercise in obeeze women. J Appl Physiol 102:22172226, 2007.

Jense HG, Dubin SA, Silverstein PI şi colab: Efectul obezităţii asupra duratei sigure a apneei la oamenii anesteziaţi. Anesth Analg 72:89-93,

1991.

Sampson MG, Grassino K: Proprietăţi neuromecanice la pacienţii obezi în timpul reinhalării cu dioxid de carbon. Am J Med 75:81-90, 1983.

Chapman KR, Himal HS, Rebuck AS: Răspunsuri ventilatorii la hipercapnie şi hipoxie la pacienţii cu obezitate morbidă eucapnică înainte şi după pierderea în greutate. Clin Sci (Londra) 78:541-545, 1990.

El-Gamal H, Khayat A, Shikora S, şi colab: Relaţia dispneei cu acţionarea respiratorie şi testele funcţiei pulmonare la pacienţii obezi înainte şi după pierderea în greutate. Cufăr 128:3870-3874, 2005.

Lopata M, Onal E: Încărcarea în masă, apneea în somn şi patogeneza hipoventilaţiei obezităţii. Am Rev Respir Dis 126:640-645, 1982.

Leech J, Onal E, Aronson R, et al: Hiperventilaţia voluntară în hipoventilaţia obezităţii. Cufăr 100:1334-1338, 1991.

Jokic R, Zintel T, Sridhar G şi colab.: Răspunsuri ventilatorii la hipercapnie şi hipoxie la rudele pacienţilor cu sindromul hipoventilaţiei obezităţii. Thorax 55:940-945, 2000.

Campo A, Fruhbeck G, Zulueta JJ şi colab.: Hiperleptinemie, impuls respirator şi răspuns hipercapnic la pacienţii obezi. Eur Respir J 30:223-231, 2007.

Phipps PR, Starritt E, Caterson I, et al: Asocierea leptinei serice cu hipoventilaţia în obezitatea umană. Torax 57:75-76,

2002.

O'Donnell DE, O'Donnell CD, Webb KA, et al: Consecinţele respiratorii ale obezităţii uşoare până la moderate: impactul asupra performanţei la efort în sănătate şi în boala pulmonară obstructivă cronică. Pulm Med 2012:818925, 2012.

Banzett RB, Loring SH: Respiraţie grea. J Appl Physiol 102:20902091, 2007.

Collet F, Mallart A, Bervar JF, et al: Physiologic corelates of dyspnee in patients with morbid obezity. Int J Obes (Londra) 31:700-706, 2007.

Sahebjami H: Dispneea la bărbaţii sănătoşi obezi. Piept 114:13731377, 1998.

Sharp JT, Druz WS, Kondragunta VR: Răspunsuri diafragmatice la modificările poziţiei corpului la pacienţii obezi cu apnee obstructivă în somn. Am Rev Respir Dis 133:32-37, 1986.

Salvadori A, Fanari P, Mazza P, et al: Capacitatea de muncă şi adaptarea cardiopulmonară a subiectului obez în timpul testării de efort. Chest 101:674-679, 1992.

Eckel RH: Practică clinică. Managementul nechirurgical al obezităţii la adulţi. N Engl J Med 358:1941-1950, 2008.

O'Brien PE, MacDonald L, Anderson M, et al: Rezultate pe termen lung după chirurgia bariatrică: urmărirea pe cincisprezece ani a benzilor gastrice reglabile şi o revizuire sistematică a literaturii de chirurgie bariatrică. Ann Surg 257:87-94, 2013.

Robinson MK: Tratamentul chirurgical al obezităţii – cântărirea faptelor. N Engl J Med 361:520-521, 2009.

Littleton SW: Impactul obezităţii asupra funcţiei respiratorii. Respirologie 17:43-49, 2012.

Carey IM, Cook DG, Strachan DP: Efectele adipozităţii şi modificării greutăţii asupra scăderii volumului expirator forţat într-un studiu longitudinal al adulţilor. Int J Obes Relat Metab Disord 23:979-985, 1999.

Karason K, Lindroos AK, Stenlof K, şi colab.: Relief of cardiorespiratory symptoms and activity fisica crescută după pierderea în greutate indusă chirurgical: rezultate din studiul Swedish Obeze Subjects. Arch Intern Med 160:1797-1802, 2000.

Maniscalco M, Zedda A, Giardiello C şi colab.: Efectul chirurgiei bariatrice asupra testului de mers pe şase minute în obezitatea severă necomplicată. Obes Surg 16:836-841, 2006.

Boulet LP, Turcotte H, Martin J şi colab.: Efectul chirurgiei bariatrice asupra răspunsului căilor respiratorii şi a funcţiei pulmonare la subiecţii obezi cu astm. Respir Med 106:651-660, 2012.

Mokhlesi B: Sindromul hipoventilaţiei obezităţii: o revizuire de ultimă generaţie. Respir Care 55:1347-1362, 2010.

Vest AR, Heneghan HM, Agarwal S şi colab.: Chirurgie bariatrică şi rezultate cardiovasculare: o revizuire sistematică. Inima 98:1763-1777,

2012.

SECŢIUNEA R

MANAGEMENTUL INSUFICIENŢEI RESPIRATORII

INSUFICIENŢA VENTILATORIE ACUTĂ

NICHOLAS S. HILL, MD

INTRODUCERE

FIZIOPAtologia INSUFICIENȚEI VENTILATORII ACUTE

DEFECTAREA VENTILATORII ACUTA DATORITĂ ACTIONARII VENTILATORII INSUFICIENTE

Cauze congenitale

Cauze dobândite

Cauze farmacologice

Alte cauze dobândite

Principiile managementului

DEFECTAREA VENTILATORIE ACUTĂ DATORITĂ DETERMINĂRII TRANSMISIEI NEURALE

Leziuni ale măduvei spinării cervicale

Boala neuronului motor

Leziuni sau boli care afectează nervul frenic

Neuropatii imunologice

Afectarea joncțiunii neuromusculare

Slăbiciune neuromusculară asociată cu o boală critică

Evaluarea nevoii de ventilaţie mecanică în slăbiciunea neuromusculară

Principiile managementului ventilatorului

DEFECTUAREA VENTILATORII ACUTA DATORITA DEFECTELOR PERETEI PENTRU TORAC

Anomalii ale peretelui toracic

Boala pleurală

Principiile managementului

DEFECTAREA VENTILATORIE ACUTĂ DATORITĂ OBSTRUCȚIEI CĂI AERIENE

Obstrucţia căilor respiratorii superioare

Boala pulmonară obstructivă cronică

Fiziopatologia

Astm

INSUFICIENȚA VENTILATORIE ACUTĂ DATORITĂ INFECȚIUNII VASCULARE

INTRODUCERE

Insuficienţa respiratorie există atunci când sistemul respirator nu poate menţine schimbul de gaze, provocând disfuncţie în alte organe sau ameninţând viaţa. O astfel de afectare afectează în primul rând oxigenarea, manifestată prin hipoxemie, sau afectează ventilaţia, manifestată prin hipercapnie şi acidoză respiratorie. Acest capitol tratează această din urmă circumstanţă, numită în mod obişnuit insuficienţă ventilatorie.

Tensiunea de dioxid de carbon (CO2) din sângele arterial (PaCO2) este o funcție a ventilației alveolare (VA) și a producției de CO2 (V CO2), conform următoarei relații.

Paco2 = (Vco2 xk)/VA (1)

Ventilaţia totală pe minute este suma atât a ventilaţiei VA, cât şi a ventilaţiei spaţiului mort. Fie o scădere a ventilației totale minute, fie o creștere a ventilației în spațiu mort poate scădea astfel V A. Orice scădere a VA sau creştere a V CO2 în raport cu VA are ca rezultat o creştere a Pco2 arterial. Deoarece retenţia de bicarbonat de către rinichi ca răspuns la hipercapnie este lentă, o creştere bruscă a Pco2 arterială nu va fi tamponată rapid de bicarbonat şi astfel va scădea brusc pH-ul arterial. Insuficienţa ventilatorie există ori de câte ori Pco2 arterială este substanţial crescută, iar insuficienţa ventilatorie acută este prezentă atunci când schimbarea faţă de starea iniţială a pacientului se dezvoltă suficient de rapid pentru a produce o scădere importantă clinic a pH-ului arterial. Deoarece pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică severă (BPOC), boală neuromusculară cronică şi alte tulburări pot avea deja hipercapnie la momentul iniţial, prezenţa unei componente de insuficienţă ventilatorie acută (acută pe cronică) este determinată nu atât de valoarea Pco2 arterială, cât de prezenţa acidemiei, de obicei la un pH arterial mai mic de 7,35. Prezenţa insuficienţei ventilatorii acute nu poate fi

determinată cu precizie prin examen fizic, pulsoximetrie, CO2 expirat sau alte teste neinvazive. Astfel, stabilirea diagnosticului necesită analiza gazelor din sângele arterial.1

FIZIOPAtologia INSUFICIENȚEI VENTILATORII ACUTE

Ventilaţia alveolară devine inadecvată în raport cu producţia de CO2 fie din cauza unei defecţiuni a capacităţii ventilatorii a pacientului (defecţiunea pompei), fie din cauza efortului ventilator (defecţiunea conducerii)2,3 (Fig. 99-1). Aceste două mecanisme sunt distincte în prezentările lor clinice. Pacienţii cu insuficienţă acută a pompei ventilatorii sunt dispneici şi tahipneici, cu alte semne de suferinţă, în timp ce pacienţii cu insuficienţă a impulsiunii ventilatorii nu au respiraţie scurtă şi prezintă de obicei bradipnee sau apnee.

Deşi insuficienţa ventilatorie acută este în primul rând o tulburare a ventilaţiei alveolare, de obicei este prezentă şi hipoxemia. Hipoventilaţia alveolară determină o scădere proporţională a presiunii oxigenului alveolar (Pao2), conform ecuaţiei gazului alveolar.

Pao2 = Pio2 - (Paco2/R) (2)

unde se presupune că Pco2 arterială este aproape la fel cu Pco2 alveolară, Pio2 este Po2 inspirat (adică, fracţia de oxigen inspirată înmulţită cu diferenţa de presiune barometrică şi 47 [presiunea vaporilor de apă la temperatura corpului]), iar R este raportul de schimb respirator. Această relaţie explică scăderea Po2 arterială care însoţeşte hipoventilaţia alveolară, aşa cum se arată în Figura 99-2.2. Calcularea Po2 alveolară folosind ecuaţia 2 permite determinarea diferenţei de presiune a oxigenului alveolar-arterial ((Aa)Po2) (denumită în mod obişnuit, dar imprecis, „gradient Aa" şi mai precis diferenţa de tensiune a oxigenului „Aa"). Acest calcul distinge între hipoventilaţia pură ca o explicaţie pentru hipoxemie (caz în care, (Aa) Po2 este normală) şi prezenţa altor mecanisme, cum ar fi rapoarte scăzute de ventilaţie-perfuzie (V/Q) şi şunt dreapta-stânga (caz în care, (Aa)Po2 este crescută).

În sfârşit, hipercapnia poate fi o caracteristică a insuficienţei respiratorii hipoxemice dacă tulburarea schimbului de gaze este suficient de severă. Atât şuntul de la dreapta la stânga, cât şi rapoartele V/Q scăzute sunt prezente în sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS) şi pot creşte raporturile spaţiu mort-volum mare (Vd/Vt) aşa cum este determinat de ecuaţia Bohr,4 afectând astfel eliminarea CO2 şi contribuind la hipercapnie.

Tabelul 99-1 clasifică manifestările clinice tipice ale insuficienţei ventilatorii acute în funcţie de locul sau tipul defectului şi de mecanismul fiziologic sau categoria de tulburare responsabilă. Nu toate exemplele enumerate sunt discutate în acest capitol.

Mai mult de un mecanism poate coexista la un anumit pacient, producând o afecţiune care pune viaţa în pericol chiar şi atunci când procesele individuale sunt doar moderate ca severitate. De exemplu, în sindromul de obezitate-hipoventilaţie decompensată, un pacient al cărui impuls respirator de bază este redus şi a cărui obezitate prezintă o sarcină elastică crescută asupra pompei ventilatorii poate dezvolta insuficienţă ventilatorie acută pe cronică în prezenţa unei creşteri relativ modeste a activităţii respiratorii ca urmare a unui efect restrictiv suplimentar al cardiomegaliei şi revărsaturilor pleurale.

DEFECTAREA VENTILATORII ACUTA DATORITĂ ACTIONARII VENTILATORII INSUFICIENTE

CAUZE CONGENITALE

Tulburările congenitale care pot fi asociate cu scăderea impulsului ventilator hipoxic sau hipercapnic includ hipoventilaţia alveolară primară (sau blestemul lui Ondine),5 sindromul Prader-Willi,6,7 hipogonadismul tratat cu testosteron exogen8 şi malformaţia Arnold-Chiari9. (cum ar fi infecţia acută) şi sunt observate cel mai adesea în mediul pediatric.

CAUZE DOBÂNDITE

Scăderea impulsului ventilator contribuie frecvent la dezvoltarea insuficienţei ventilatorii cronice, dar este

de obicei, nu este singurul mecanism pentru insuficienţa ventilatorie acută, cu excepţia acelor pacienţi care prezintă supresie indusă de medicamente.

CAUZE FARMACOLOGICE

Deprimarea impulsului de a respira de către medicamente este de departe cea mai comună circumstanţă a acestei forme de insuficienţă ventilatorie acută. Opioizii sunt depresori puternici ai impulsului ventilator hipoxic şi hipercapnic; cu toate acestea, orice agent sedativ, hipnotic sau anxiolitic provoacă depresie respiratorie dacă este administrat în cantitate suficientă.10 Propofolul, în special, este un deprimant respirator puternic utilizat în mod obişnuit pentru sedare în timpul procedurilor sau în timpul ventilaţiei mecanice şi trebuie administrat cu precauţie la pacienţii care respiră spontan. revenirea eforturilor de respiraţie spontană. Deoarece efectele asupra sistemului nervos central ale unor agenţi pot creşte şi scădea din cauza circulaţiei enterohepatice, stocării lipidelor sau a altor mecanisme, pacienţii trebuie observaţi până când este clar că impulsul ventilator a fost restabilit înainte de a fi înţărcaţi de suportul ventilator. În cazul supradozelor de droguri şi a altor otrăviri, identificarea agentului sau agenţilor specifici implicaţi şi utilizarea oricăror terapii specifice disponibile, cum ar fi antidoturile sau dializa, este importantă pentru a accelera procesul de înţărcare de la suportul ventilator. Motivul mult mai frecvent pentru dificultăţi de înţărcare după supradozaj este că intervin alte mecanisme (de exemplu, pneumonia de aspiraţie sau sepsisul). În aceste circumstanţe, odată cu revenirea impulsului respirator, pacienţii devin tahipneici şi manifestă semne de detresă respiratorie atunci când suportul ventilator este întrerupt.12

ALTE CAUZE DOBÂNDITE

Mixedemul13,14 se poate prezenta cu hipercapnie legată de depresia dobândită a impulsului ventilator, iar hipotiroidismul poate fi un cofactor atunci când pacienţii prezintă o agravare a hipercapniei. Testarea funcţiei tiroidiene ar trebui făcută în mod obişnuit la pacienţii cu hipercapnie nouă sau agravată, mai ales când o explicaţie fiziologică clară este inaparentă. Pacienţii cu anomalii subiacente ale impulsului ventilator care dezvoltă infecţii respiratorii, insuficienţă cardiacă congestivă sau alte boli acute sunt mai susceptibili de a dezvolta

Sindromul obezitate-hipoventilaţie, discutat în capitolul 89, este caracterizat prin răspunsuri tocite la hipoxie şi hipercapnie15 şi este o tulburare în care pacienţii se pot prezenta mai întâi în insuficienţă ventilatorie acută. În mod obişnuit, astfel de pacienţi au un istoric de creştere recentă în greutate şi se găsesc a fi supraîncărcaţi semnificativ de lichide, cu caracteristici ale corului pulmonar. Efortul crescut de respiraţie din scăderea complianţei peretelui toracic, cardiomegalie şi adesea revărsate pleurale mari, precum şi agravarea hipoxemiei, toate contribuie la oboseala muşchilor respiratori şi la dezvoltarea hipercapniei severe şi acidozei respiratorii. Hipoventilaţia şi insuficienţa ventilatorie acută legată de obezitate sunt mai frecvente în rândul pacienţilor spitalizaţi cu obezitate severă decât a fost raportat anterior.16,17 Pe măsură ce prevalenţa obezităţii creşte, este probabil ca insuficienţa ventilatorie din decompensarea sindromului obezitate-hipoventilaţie să fie întâlnită mai frecvent.

AVC-ul acut este un alt cadru în care impulsiunea ventilatorie dezordonată poate contribui la insuficienţa ventilatorie acută, chiar dacă sunt prezente de obicei alte procese, în special incapacitatea de a proteja căile respiratorii inferioare şi de a curăţa secreţiile tractului respirator.18,19 Prognosticul pacienţilor cu AVC ischemic şi hemoragic care necesită intubaţie şi ventilaţie mecanică este slab, atât pe termen scurt, cât şi pe termen lung, cu o rată de supravieţuire redusă50. 30 de zile şi 30% după 1 an.18,20,21 Prognosticul este mai ales nefavorabil după ocluzia arterei bazilare, din cauza nu numai a impulsului respirator deprimat, ci şi a tulburării de deglutiţie şi a problemelor cu clearance-ul secreţiei observate în cazul leziunii trunchiului cerebral.22

Deşi datele nu sunt încurajatoare şi rata mortalităţii este încă mare, ghidurile Asociaţiei Americane de Inimă recomandă ventilaţia mecanică pentru pacienţii cu AVC acut dacă este necesar (Nivel IC).23 Desigur, acest lucru necesită o discuţie etică cu pacientul şi/sau familia pentru a determina dorinţele pacientului cu privire la sprijinul agresiv (vezi capitolul 104).

PRINCIPII DE MANAGEMENT

Deoarece defectul fiziologic subiacent este impulsiunea ventilatorie inadecvată, în ciuda unei pompe ventilatorii probabil normale, managementul se concentrează pe restabilirea ventilaţiei alveolare normale. Deşi ventilaţia neinvazivă (VNI) este aplicată într-un număr tot mai mare de situaţii clinice pentru a creşte ventilaţia alveolară, utilitatea ei constă în principal în menţinerea respiraţiei la pacienţii cu defecţiunea pompei ventilatorii, în timp ce intubaţia endotraheală este în general necesară după insuficienţa acută a impulsului respirator. VNI poate fi destul de eficientă în tratarea hipoventilaţiei centrale cronice congenitale sau dobândite în ambulatoriu, dar în cazul pierderii acute a impulsului respirator, ventilaţia mecanică invazivă restabileşte ventilaţia alveolară mai rapid şi mai fiabil şi este mai eficientă pentru protecţia căilor respiratorii şi clearance-ul secreţiei decât este NIV.

Din cauza impulsului ventilator afectat al pacientului, iniţial ar trebui ales un mod de ventilator care oferă suport complet, cum ar fi ventilaţia de asistare-control direcţionată în

funcţie de volum. În absenţa unei leziuni pulmonare acute sau a obstrucţiei severe a fluxului de aer, setarea ventilatorului ar trebui să fie aleasă astfel încât să vizeze valori ale pH-ului arterial şi ale Pco2 arteriale în intervalul normal şi trebuie furnizat oxigen suplimentar (cu presiune finală de expirare pozitivă [PEEP], dacă este necesar) pentru a menţine Po2 arterială normală. Cu excepţia cazului în care există afecţiuni pulmonare grave coexistente, înţărcarea trebuie efectuată de îndată ce există dovezi că impulsul ventilator este restabilit (vezi capitolul 101). Extubarea este probabil sigură dacă pacientul are o tuse spontană, nu necesită aspiraţii frecvente şi este considerată a fi capabilă să protejeze căile respiratorii, chiar dacă vigilenţa rămâne afectată.24

DEFECTAREA VENTILATORIE ACUTĂ DATORITĂ DETERMINĂRII TRANSMISIEI NEURALE (vezi capitolul 97)

LEZIUNEA MĂDUVĂ CERVICALĂ

Leziunea măduvei spinării cervicale superioare poate întrerupe transmiterea stimulului de respiraţie de la centrii respiratori din trunchiul cerebral către diafragmă şi alţi muşchi ventilatori, în funcţie de nivelul leziunii. Deoarece rădăcinile nervoase frenice care alimentează diafragma provin din segmentele spinale C3 până la C5, pacienţii cu leziuni acute la acest nivel sau mai sus necesită de obicei asistenţă ventilatorie. Pacienţii cu niveluri de leziuni ale coloanei vertebrale C1-C2 sunt dependenţi în permanenţă de ventilator, în timp ce cei cu leziuni C3-C4 pot atinge în cele din urmă o independenţă cel puţin parţială a ventilatorului. Leziunile sub C4 sunt de obicei compatibile cu ventilaţia neasistată, cu excepţia cazului în care există procese complicate, cum ar fi boala pulmonară intrinsecă sau starea psihică afectată.

Efectele fiziologice adverse pot apărea în primele zile sau săptămâni după leziune, inclusiv pierderea volumelor pulmonare şi incapacitatea de a respira adânc (ceea ce predispune la atelectazie), incapacitatea de a tuse în mod normal (care predispune la dezvoltarea pneumoniei şi complică gestionarea acesteia) şi afectarea hipoxică pulmonară predispusă la vasoconstricţie severă după hipoxic şi vasoconstricţie adesea (predicţie hipoxică la vasoconstricţie pulmonară severă). atelectazie sau pneumonie).25 Aceste efecte fiziologice depind de nivelul leziunii, fiind mai frecvente cu leziunile peste C4, şi de gradul de leziune, fiind mai frecvente cu leziuni complete, decât cu leziuni incomplete.26

Prognosticul pe termen scurt al leziunilor măduvei spinării este în general legat de nivelul leziunii,25 chiar dacă unele studii retrospective au arătat că atât mortalitatea27,28, cât şi durata şederii în unitatea de terapie intensivă (UTI)25 sunt mai puternic influenţate de dezvoltarea pneumoniei şi a altor complicaţii respiratorii decât de nivelul specific de leziune a măduvei.

Deşi există rapoarte privind managementul iniţial al pacienţilor cu leziuni ale măduvei spinării cervicale (C3-4 sau mai mare) cu VNI29, este necesară o expertiză mare pentru a evita aspiraţia şi alte complicaţii. Deciziile cu privire la VNI ar trebui luate de la caz la caz26; in majoritatea centrelor, suportul ventilator invaziv este de preferat, cel putin initial. Nervul

frenic30-32 sau stimularea diafragmei33, care permite extubarea sau îndepărtarea tubului de traheostomie (decanulare), a fost, de asemenea, raportată în perioada ulterioară după leziune. Eventuala capacitate de a se înţărca de la suportul ventilator şi de a suferi decanulare din traheostomie sunt determinanţi majori nu numai ai supravieţuirii, ci şi a calităţii vieţii pacienţilor cu leziuni ale măduvei cervicale.25,27.

BOALA NEURONULUI MOTOR

Scleroza laterală amiotrofică (ALS) şi alte boli ale neuronului motor demonstrează o slăbiciune variabilă, dar progresivă a muşchilor bulbari şi ventilatori. Această progresie determină evoluţia insuficienţei ventilatorii şi a complicaţiilor pulmonare, care reprezintă cea mai frecventă cauză de deces la aceşti pacienţi34,35. De obicei, slăbiciunea muşchilor ventilatori se dezvoltă treptat după ce diagnosticul este deja bine stabilit; prin urmare, evaluările repetate în timpul evaluării în ambulatoriu sunt utile pentru a monitoriza evoluţia insuficienţei musculare ventilatorii.34-38 Aceasta permite intervenţia cu VNI sau, mai rar, traheostomia înainte de debutul insuficienţei ventilatorii acute. Totuşi, unele cazuri prezintă insuficienţă ventilatorie acută ca manifestare iniţială a bolii.39

Iniţierea electivă a ventilaţiei neinvazive devine un standard de îngrijire la pacienţii cu boală neuronului motor cu insuficienţă ventilatorie progresivă, deoarece îmbunătăţeşte atât calitatea vieţii, cât şi rata de supravieţuire37,38,40 la pacienţii fără implicare bulbară semnificativă. VNI a avut succes nu numai în situaţia cronică, progresivă lent, ci şi în insuficienţa ventilatorie acută care complică SLA.41 Cu toate acestea, slăbiciunea bulbară şi riscul ridicat de aspiraţie fac ca ventilaţia mecanică invazivă să fie o alegere preferată pentru pacienţii cu SLA cu insuficienţă ventilatorie acută, cel puţin iniţial. Cu consiliere adecvată despre planificarea sfârşitului vieţii, doar o mică parte dintre pacienţii cu SLA primesc ventilaţie mecanică invazivă, iar prezentarea la un departament de urgenţă cu insuficienţă ventilatorie acută ar trebui să fie neobişnuită.42

RĂNIRE SAU BOLI CARE AFECTEAZĂ

NERVUL FRENIC

Pierderea funcţiei diafragmei care duce la insuficienţă ventilatorie se datorează adesea leziunilor măduvei spinării, bolilor imunologice (cum ar fi sindromul Guillain-Barre sau scleroza multiplă) sau neuropatiei (ALS, Charcot Marie Tooth). Paralizia unilaterală a diafragmei care duce la insuficienţă ventilatorie poate fi rezultatul unei leziuni sau boli ale nervului frenic. Prezentarea sa variază de la o anomalie radiografică descoperită întâmplător, fără impact clinic, până la insuficienţă ventilatorie acută care necesită ventilaţie mecanică pe termen lung, deşi aceasta din urmă este destul de neobişnuită şi, în general, datorită mai multor factori. Deşi utilizarea de rutină a izolaţiei nervilor frenici în timpul intervenţiei chirurgicale cardiace, această complicaţie este acum rară, dar paraliziile unilaterale sau bilaterale ale nervului frenic sunt încă văzute ca o consecinţă a invaziei directe de către neoplasm, boli infecţioase (cum ar fi herpes zoster şi boala Lyme), neuroterapie periferică4 şi porfiria metabolică (4 şi poroterapie). insuficienţa ventilatorie

acută ca urmare a paraliziei diafragmatice bilaterale este neobișnuită, acești pacienți sunt mult mai simptomatici decât cei cu paralizie unilaterală și au de obicei ortopnee severă.

NEUROPATII IMUNOLOGICE

Sindromul Guillain-Barre, cunoscut acum sub denumirea de polineuropatie demielinizantă idiopatică acută (AIDP), este o polineuropatie autoimună care reprezintă, împreună cu miastenia gravis, majoritatea internarilor pentru insuficiență ventilatorie datorată insuficienței neuromusculare.46-51 Terapia cu schimb de plasmă și imunoglobuline intravenoase îmbunătățește în continuare imunoglobulinele în DP10%2% mor, iar până la 20% dintre indivizii care supraviețuiesc rămân cu handicap grav.52 Teoretic, moartea ar trebui să fie prevenită la marea majoritate a pacienților cu această boală, deoarece mortalitatea este în primul rând din complicații respiratorii potențial evitabile (vezi discuția din capitolul 9 7). Rămâne neclar dacă necesitatea ventilației mecanice poate fi prezisă înainte de apariția insuficienței ventilatorii sincere în această afecțiune.53

DETERMINAREA JONCȚIUNII NEUROMUSCULARE

Boală imunologică

Miastenia gravis este mai puțin frecventă decât AIDP ca cauză a insuficienței ventilatorii acute, deși până la 15% până la 20% dintre pacienții miastenici experimentează o criză în timpul vieții. Aceste evenimente se întâmplă de obicei la pacienții cu un diagnostic stabilit de miastenie gravis. Cu terapie adecvată (plasmafereză și imunoglobulină intravenoasă) și suport respirator prin ventilație mecanică neinvazivă sau invazivă, rata mortalității este de 5% până la 10%.54,55 Slăbiciunea izolată a mușchilor ventilatori care necesită ventilație mecanică a fost raportată ca manifestare inițială a tulburării.46.

Boală Infecțioasă

Botulismul rămâne o cauză rară, dar importantă, a insuficienței ventilatorii acute la nivel mondial. În țările occidentale, incidența eșecului ventilatorului din cauza bolilor transmise de alimente a fost neobișnuită, dar constantă în ultimele decenii, cu aproximativ 23 de cazuri/an în Statele Unite. Pe de altă parte, datorită injectării subcutanate de heroină cu gudron negru, incidența botulismului în plăgi a crescut începând cu anii 1990 în rândul consumatorilor de droguri injectabile.56-58 Marea majoritate a pacienților cu ambele forme de botulism manifestă simptome respiratorii și până la 75% dintre indivizi dezvoltă insuficiență respiratorie semnificativă clinic din cauza unei ventilații progresive descendente, mai prelungite, care necesită ventilație mecanică descendentă mai prelungită, mai prelungită. Pacienții cu botulism al plăgii.59,60 Recuperarea poate fi, de asemenea, prelungită, cu slăbiciune reziduală a mușchilor ventilatori detectabil până la 2 ani după prezentare.61

Miopatii

Miopatiile primare datorate distrofiilor musculare sau altor miopatii congenitale sunt o cauză neobişnuită de insuficienţă respiratorie acută în majoritatea spitalelor de îngrijire acută, dar sunt mai frecvente în mediul pediatric. Aceşti pacienţi dezvoltă, de obicei, insuficienţă ventilatorie treptat şi încep cu NIV în ambulatoriu. Când se prezintă cu insuficienţă acută a ventilatorului, este de obicei în contextul unui factor precipitant, cum ar fi pneumonia sau bronşita, care cauzează probleme cu retenţia de secreţie. Într-un astfel de caz, ei ar trebui plasaţi într-o unitate de terapie intensivă şi trataţi cu un regim agresiv pentru a ajuta la curăţarea secreţiei.62 Intubaţia endotraheală poate fi necesară pentru a controla secreţiile cu înţărcarea la VNI odată ce criza acută dispare. Dermatomiozita poate provoca, de asemenea, mușchiul respirator

slăbiciune suficient de severă pentru a duce la insuficienţă ventilatorie acută63,64, deşi nu ca o manifestare iniţială în absenţa altor simptome şi semne tipice ale acestei afecţiuni. În aceste cazuri raportate, funcţia ventilatorie şi-a revenit pe măsură ce boala a fost adusă sub control cu terapia imunosupresoare.

Cauze farmacologice

Medicamentele de blocare neuromusculară sunt uneori administrate pacienţilor ventilaţi, în combinaţie cu sedarea, pentru a facilita ventilaţia mecanică, pentru a reduce consumul de oxigen sau pentru a controla presiunea intracraniană. Cinetica clinică a acestor agenţi a fost determinată în principal în contextul anesteziei generale de scurtă durată, iar efectele lor asupra funcţiei muşchilor ventilatori la pacienţii în stare critică sunt mult mai variabile. De exemplu, majoritatea medicamentelor de blocare neuromusculară sunt eliminate mai lent în prezenţa insuficienţei hepatice sau renale. Acest lucru este valabil mai ales pentru pancuronium şi vecuronium; efectele acestor medicamente pot dura zile sau chiar săptămâni în prezenţa insuficienţei renale.65 În schimb, atracuriul şi cisatracuriul sunt metabolizate în plasmă şi nu depind de funcţia renală sau hepatică pentru clearance; astfel, ele nu sunt asociate cu slăbiciune musculară prelungită ca urmare a clearance-ului întârziat.66

Stimularea cu trenul din patru poate fi utilizată pentru a monitoriza profunzimea blocajului neuromuscular, evitând paralizia excesivă şi reducând cantitatea de medicament utilizată, precum şi timpul de recuperare a funcţiei neuromusculare la pacienţii în stare critică. de rutină.69 Minimizarea utilizării medicamentelor de blocare neuromusculară în gestionarea ventilatorului şi utilizarea stimulării cu trenul de patru pentru a monitoriza gradul de relaxare musculară, precum şi utilizarea întreruperilor zilnice ale paraliziei, poate reduce incidenţa paraliziei prelungite.70

SLABIBILITATE NEUROMUSCULARA ASOCIATA CU BOALA CRITICA

Disfuncţia neuromusculară asociată cu o boală critică contribuie în mod obişnuit la incapacitatea ulterioară de a înţărca astfel de pacienţi de la ventilaţia mecanică.66 Sunt recunoscute mai multe forme de disfuncţie neuromusculară asociată bolii critice.

Unitatea de terapie intensivă-Slăbiciune dobândită

Slăbiciune acută neașteptată și insuficiență ventilatorie prelungită au fost raportate pentru prima dată la pacienții cu status astmatic tratați cu corticosteroizi și medicamente blocante neuromusculare.71,72 Ulterior, un sindrom similar a fost recunoscut la alte grupuri de pacienți de terapie intensivă, în special la cei cu sepsis și inflamație sistemică, chiar și fără administrare de corticosteroizi sau afecțiuni terapeutice musculare. predomină, ceea ce duce la o serie confuză de termeni diagnostici, cum ar fi „miopatie de boală critică", „polineuropatie de boală critică", „miopatie postparalitică", „pareză dobândită în UTI", „miopatie tetraplegică acută" și termenul preferat, slăbiciune dobândită în UTI.

Fiziopatologia slăbiciunii dobândite în UTI este puțin înțeleasă, dar poate implica elemente de neutilizare și catabolism muscular activ declanșat de inflamația sistemică. Electromiografia relevă potențiale de acțiune musculare compuse reduse asupra stimulării nervilor motori (cu viteză de conducere normală); durata potențialului de acțiune crescută; și activitate electrică spontană la înregistrarea acelor musculare (de exemplu, potențiale de fibrilație, unde ascuțite pozitive).73 Constatările biopsiei pot include degenerarea axonală primară, atrofia fibrelor musculare de tip II, pierderea filamentului gros (miozină) și (ocazional) miopatie necrozantă.

Un sfert până la jumătate din toți pacienții care necesită mai mult de 7 zile de îngrijire în UTI și majoritatea pacienților care dezvoltă sindromul de răspuns inflamator sistemic pot fi demonstrate prin teste neurofiziologice că au slăbiciune dobândită în UTI.66 Aceste anomalii neurofiziologice apar devreme, se acumulează în cursul bolii și afectează de obicei atât nervii, cât și mușchii. slăbiciune la evaluarea clinică.66,75 Pacientul tipic prezintă slăbiciune simetrică a extremităților în care funcția proximală este mai afectată decât cea distală și mușchii faciali sunt cruțați. Din punct de vedere clinic, această tulburare poate produce slăbiciune neuromusculară severă, afectează adesea mușchii respiratori și poate prelungi nevoia de suport ventilator.75,76 Acest sindrom trebuie suspectat la pacienții care sunt slabi (scorul Medical Research Council < 4875) în contextul unei boli critice, au examenul clinic tipic și la care nu se poate identifica o altă cauză mai bună pentru slăbiciune. Forța mânerului poate servi ca un test simplu pentru a identifica slăbiciunea dobândită în UTI.77 Studiile de conducere nervoasă, electromiografia și biopsia musculară, în general, nu sunt necesare, dar rolul lor în diagnostic rămâne o zonă de investigare activă. Prognosticul pentru refacerea forței este variabil, mulți pacienți se îmbunătățesc rapid în câteva zile sau săptămâni, în timp ce alții rămân slabi timp de mai multe luni sau mai mult. Incidența slăbiciunii dobândite în UTI poate fi redusă prin terapia intensivă cu insulină,76,78,79 evitând medicamentele blocante neuromusculare și corticosteroizii acolo unde este posibil și, eventual, prin mobilizare precoce.80,80a Deoarece slăbiciunea dobândită în UTI este atât de puternic asociată cu severitatea bolii, durata ședерii în UTI, atenția preventivă a mai multor organe și atenția preventivă asupra prezenței multiple. la o bună îngrijire generală în UTI și evitarea sepsisului.66

Disfuncție diafragmatică indusă de ventilator

Mulți pacienți în stare critică dezvoltă slăbiciune musculară care împiedică recuperarea funcțională și este asociată cu ventilația mecanică prelungită. O componentă a acesteia

reprezintă slăbiciune dobândită în UTI,81 dar ventilaţia mecanică în sine (fără inflamaţie sistemică) poate induce slăbiciune a mușchilor respiratori.82-84 Lipsa stimulării neuronale sau contracţia asociată joacă un rol în evoluţia slăbiciunii deoarece măsurile de menţinere a contractării mușchilor pot ameliora slăbiciunea. Diafragma, mușchiul cel mai responsabil pentru susţinerea activităţii respiratorii, poate fi chiar mai sensibil decât alţi mușchi scheletici la efectele bolilor critice. La modelele animale, diafragma slăbeşte în primele 1 până la 3 zile de ventilaţie mecanică. Folosind stimularea nervului frenic, un studiu a demonstrat slăbiciune prin măsurarea unei reduceri a presiunii transdiafragmatice maxime la un grup de pacienţi ventilaţi continuu, în comparaţie cu constatările la voluntari normali.85 Ca şi în studiile asupra mușchiului scheletic periferic, stimularea diafragmei atenuează pierderea forţei, mai degrabă decât la menţinerea ventilaţiei parţiale.86 rezistenţă, potenţial reducând timpul pe ventilator.86

EVALUAREA NECESITĂŢII DE VENTILAŢIE MECANICĂ ÎN SLABĂCIUNEA NEUROMUSCULARĂ

Slăbiciune musculară respiratorie poate fi suspectată atunci când există o slăbiciune musculară periferică evidentă, dar anomaliile neuromusculare pot să nu fie întotdeauna evidente. De asemenea, slăbiciunea mușchilor respiratori trebuie suspectată atunci când dispneea este disproporţionată cu anomaliile mecanice radiografice şi respiratorii observate în timpul ventilaţiei mecanice. Ortopneea ridică posibilitatea de slăbiciune diafragmatică sau paralizie. În plus, suspiciunea este crescută atunci când presiunea inspiratorie maximă este redusă sau, în unele cazuri, când examinarea cu ultrasunete a diafragmelor este anormală.

Indicatorii clinici timpurii ai necesităţii ventilaţiei mecanice la pacienţii cu slăbiciune neuromusculară rămân controversaţi. Pe lângă evaluările subiective ale simptomelor de dispnee şi detresă respiratorie, au fost utilizate evaluări obiective ale capacităţii vitale şi ale presiunilor maxime inspiratorii şi expiratorii pentru a evalua capacitatea mușchilor ventilatori.

În AIDP, progresia rapidă a bolii, slăbiciunea facială bulbară şi bilaterală şi disautonomia sunt puternic corelate cu nevoia de intubare şi ventilaţie mecanică. Mai mult, o capacitate vitală redusă (<20 ml/kg), presiunea inspiratorie maximă (mai puţin negativă de -30 cm H2O) şi presiunea expiratorie maximă (<40 cm H2O) sunt asociate cu nevoia de intubare.50 Cu toate acestea, niciun studiu prospectiv randomizat nu a evaluat aceste variabile, iar predictorii nevoii de intubare ar trebui să reflecte pur şi simplu când criteriile de intubare ar trebui să fie utilizate în prezent pentru pacient.

Un studiu asupra AIDP a raportat o asociere între dovezile electrofiziologice ale demielinizării şi nevoia de intubare şi ventilaţie mecanică.87 Un alt studiu pe 44 de pacienţi AIDP care au necesitat ventilaţie mecanică a arătat o mai mare implicare a nervilor cranieni şi niveluri de anticorpi anti-GQ1b imunoglobulinei G (IgG) anti-GQ1b. severitate, explicând astfel ratele mai mari de intubare.

În miastenia gravis (MG), criteriile de prezicere a necesităţii de intubare nu sunt la fel de fiabile ca pentru AIDP, în principal din cauza naturii fluctuante a MG.89 Cu toate acestea, evaluările în serie ale capacităţii vitale şi utilizarea aceloraşi predictori ca şi pentru AIDP sunt încă recomandate în MG atâta timp cât pacientul este monitorizat îndeaproape într-o UTI şi îngrijitorii sunt pregătiţi pentru urgenţă199.

În SLA, după cum s-a menţionat anterior, evaluările în serie ale muşchilor ventilatori în timpul managementului ambulatoriu sunt necesare pentru iniţierea la timp a VNI pentru a evita crizele respiratorii şi necesitatea intubaţiei de urgenţă. Evaluarea semnelor clinice de slăbiciune a muşchilor respiratori (cum ar fi utilizarea muşchilor accesorii şi excursia paradoxală sau diminuată a abdomenului) şi simptomele de slăbiciune a diafragmei (cum ar fi ortopneea) sunt importante de evaluat. Recomandăm măsurarea în serie a testelor funcţiei pulmonare, oximetria nocturnă şi presiunea inspiratorie de adulmecare ca indice al forţei diafragmei. Recomandările pentru iniţierea NIV la pacienţii cu SLA variază foarte mult de la FVC mai puţin de 80% prezis, cu ideea că deteriorarea funcţiei muşchilor respiratori poate fi încetinită, la mai puţin de 50% prezisă în Statele Unite, conform pragului de rambursare Medicare pentru NIV. cu disfuncţie pulmonară, VNI trebuie începută atunci când pacienţii dezvoltă simptome care sunt susceptibile de a răspunde la VNI. De exemplu, dispneea în repaus sau ortopneea pot răspunde la VNI, la fel ca şi simptomele atribuite somnului slab, cum ar fi oboseala în timpul zilei, hipersomnolenţa sau durerile de cap dimineaţa.

Deşi mijloacele optime de monitorizare a funcţiei muşchilor respiratori rămân incerte, este clar că iniţierea VNI sau, dacă aceasta nu reuşeşte, intubaţia şi ventilaţia mecanică (dacă pacienţii doresc acest lucru) trebuie întreprinse înainte de dezvoltarea acidozei respiratorii severe sau stopului respirator. Din acest motiv, pacienţii cu boală neuromusculară acută care prezintă semne de compromis pulmonar trebuie monitorizaţi într-o UTI. Deşi rata de progresie poate fluctua, măsurătorile în serie ale capacităţii vitale şi ale presiunii inspiratorii maxime împreună cu examinările fizice repetate care se concentrează pe funcţia bulbară şi capacitatea de a tuse sunt recomandabile pentru a evita intubaţiile emergente (Fig. 99-3).95

Figura 99-3 Secvenţa care duce de la eşecul pompei ventilatorii până la stopul respirator. Pacienţii individuali parcurg paşii indicaţi cu rate variabile şi pot sări peste una sau mai multe etape. Cu toate acestea, cu excepţia evenimentelor bruşte care afectează sistemul nervos central sau a administrării de medicamente paralizante, stopul respirator nu se prezintă brusc fără manifestări fizice prealabile. (Adaptat parţial din Cohen CA, Zagelbaum G, Gross D şi colab.: Clinical manifestations of inspiratory muscle fatigue. Am J Med 73:308-316, 1982.)

PRINCIPII ALE MANAGEMENTULUI VENTILATORILOR

Pacienţii cu insuficienţă ventilatorie acută din cauza bolii neuromusculare au de obicei parenchim pulmonar subiacent normal. Deşi NIV este adesea folosită cu succes la aceşti pacienţi, implicarea bulbară semnificativă este asociată cu o probabilitate mare de eşec a NIV şi pacienţii cu aceste deficite trebuie intubaţi dacă scopul este prelungirea vieţii. Pacienţii intubaţi sunt de obicei sprijiniţi cu ventilatoare ţintite în funcţie de volum, folosind volume curente de 6 până la 8 ml/kg, rate uşor sub cele spontane şi 5 până la 10 cm H2O PEEP pentru a preveni atelectazia. Aceste obiective pot fi, de asemenea, atinse folosind ventilatoare portabile cu presiune limitată, cu diferenţa de presiune dintre presiunea inspiratorie şi cea expiratorie ajustată pentru a obţine volume curente similare (diferenţa de presiune, de obicei, de cel puţin 8 până la 10 cm H2O), evitând în acelaşi timp alcaloza respiratorie. La pacienţii care necesită asistenţă ventilatorie continuă, setările ar trebui să urmărească nu doar menţinerea schimbului de gaze, ci şi confortul, având în vedere că nu există dovezi convingătoare că „exercitarea" muşchilor respiratori în boala neuromusculară accelerează recuperarea. Unii susţin un nou protocol care să utilizeze NIV profilactic şi asistenţă mecanică la tuse pentru a facilita extubarea şi a evita necesitatea reintubării la pacienţii cu boală neuromusculară care se înţărc de la ventilaţia mecanică invazivă.62,96.

INSUFICIENȚA VENTILATORIE ACUTĂ

DATORITĂ DEFECTELOR PEREȚILOR TORACIC

(vezi capitolul 98)

Multe boli restrictive ale plămânilor sau ale peretelui toracic progresează insidios în luni sau ani. Boala critică poate reprezenta istoria naturală a afecţiunii de bază, dar poate semnala şi o criză acut suprapusă, potenţial reversibilă, cum ar fi infecţia, pneumotoraxul sau tromboembolismul.

ANORMALITATI SCHELETALE PERETELOR TORACIC

Restricţia toracică şi disfuncţia muşchilor ventilatori datorate cifoscoliozei severe conduc de obicei la insuficienţă ventilatorie progresivă. Astfel de pacienţi pot prezenta insuficienţă ventilatorie acută sau acută pe cronică şi necesită terapie intensivă. Studiile fiziologice au arătat că atât mecanica plămânilor, cât şi a peretelui toracic sunt afectate în timpul insuficienţei respiratorii acute la pacienţii cu cifoscolioză.97 Traumatismele toracice, în special atunci când duc la piept cu bataie din cauza fracturilor de coaste, poate provoca, de asemenea, dezvoltarea insuficienţei respiratorii acute hipercapnice. În ambele cazuri, pompa ventilatorului eşuează din cauza incapacităţii de a susţine activitatea ventilatorie din cauza anomaliilor care compromit funcţia ventilatorie, cum ar fi rigiditatea crescută a peretelui toracic în cifoscolioză şi scăderea eficienţei ventilatorului din cauza mişcării paradoxale a peretelui toracic şi a durerii în piept.

BOALA PLURALA

Boala primară a pleurei, cum ar fi îngroşarea pleurală difuză legată de azbest sau fibrotoraxul postinflamator, s-ar putea prezenta într-un mod similar cu deformările

scheletice, dar dispneea şi hiperventilaţia sunt mai frecvente cu aceste boli pleurale cronice. Acidoza respiratorie se dezvoltă târziu în cursul tulburării, cu excepţia cazului în care impulsul ventilator este deprimat sau există o implicare pulmonară concomitentă. Revărsatul pleural sau pneumotoraxul pot precipita, de asemenea, insuficienţă ventilatorie acută, de obicei în prezenţa bolii parenchimatoase pulmonare obstructive sau restrictive subiacente.

PRINCIPII DE MANAGEMENT

VNI pe termen lung pare a fi benefică la pacienţii selecţionaţi cu cifoscolioză şi alte boli ale peretelui toracic98 şi s-a raportat că are succes în insuficienţa ventilatorie acută pe cronică.99-102 Unele studii recente raportează că VNI reduce nevoia de intubare şi duce la o spitalizare scurtă la pacienţii cu traumatisme toracice.103,104.

Boli pulmonare parenchimatoase

Fibroza pulmonară idiopatică şi alte boli restrictive ale parenchimului pulmonar sunt de obicei asociate cu hiperventilaţia, mai degrabă decât cu hipoventilaţia. Cu toate acestea, insuficienţa ventilatorie acută poate apărea în stadiile târzii ale acestor afecţiuni, fie ca o manifestare a procesului primar al bolii105,106, fie, mai des, în asociere cu pneumonie, intervenţii chirurgicale sau alte boli intercurente.107-109 Evaluarea fiziologică a demonstrat creşteri marcate ale rigidităţii pulmonare şi a rezistenţei căilor respiratorii la pacienţii cu fibroză mecanică pulmonară idiopatică terminală. 109 explicând dezvoltarea hipercapniei şi a insuficienţei ventilatorii acute.

Mai multe serii de cazuri au documentat prognosticul nefavorabil al pacienţilor care se prezintă cu insuficienţă respiratorie acută în cadrul fibrozei interstiţiale avansate.106,108,109 Într-un raport retrospectiv, toţi cei 14 pacienţi consecutivi cu insuficienţă respiratorie acută şi fibroză pulmonară idiopatică internaţi la UTI au decedat în ciuda unui suport ventilator agresiv de pacienţi similare,1227; singurul supravieţuitor a primit un transplant pulmonar la scurt timp după internare.108 Într-o a treia serie de 19 pacienţi cu fibroză pulmonară idiopatică şi IRA, 13 au murit.109 Rezultatele par la fel de slabe, indiferent dacă ventilaţia este invazivă sau neinvazivă.110.

Principiile managementului ventilatorului

Datorită rigidităţii pulmonare crescute, VNI pentru boala restrictivă necesită de obicei presiuni mai mari ale căilor respiratorii decât sunt utilizate pentru BPOC. Astfel, evitarea insuflaţiei gastrice şi a scurgerilor de aer în jurul măştii este mai dificilă. În plus, având în vedere că o afecţiune suprapusă precum o infecţie respiratorie precipită adesea criza acută de insuficienţă respiratorie, însoţită de munca crescută de respiraţie şi reţinerea secreţiei, suportul ventilator invaziv este adesea justificat. Cea mai bună modalitate de a ventila pacienţii cu insuficienţă respiratorie acută în contextul bolii toracice sau pulmonare restrictive subiacente nu a fost determinată de studiile clinice. Potenţialul de compromis hemodinamic, barotraumă şi leziuni pulmonare induse de ventilator cu utilizarea unor presiuni înalte şi similitudinea fiziologică cu SDRA la pacienţii cu deteriorare a fibrozei

pulmonare fac rezonabil să se aplice strategii ventilatoare şi obiective de management similare de protecţie pulmonară (vezi capitolul 101). Trebuie aplicate volume curente scăzute (de exemplu, 6 ml/kg greutate corporală estimată), încercând să menţină presiunea platoului inspirator final sub 30 cm H2O, dacă este posibil. Pacienţii cu boală pulmonară restrictivă respiră de obicei rapid şi superficial, astfel încât tahipneea poate să nu fie evitată în timpul procesului de înţărcare şi nu ar trebui să fie folosită ca unic motiv pentru amânarea extubaţiei dacă schimbul de gaze şi alte evaluări sunt acceptabile.

DEFECTAREA VENTILATORIE ACUTĂ DATORITĂ OBSTRUCŢIEI CĂI AERIENE

OBSTRUCŢIA CAI AERIENE SUPERIOARE

Obstrucţia căilor aeriene superioare este o cauză ocazională a insuficienţei ventilatorii acute. Debutul poate fi precipitat, ca şi în cazul ocluziei glotei de către un corp străin aspirat (adică, „coronar de cafenea") sau o epiglotă umflată şi edematoasă din cauza epiglotitei acute.111 Debutul poate fi, de asemenea, insidios, progresând pe parcursul lunilor, ca în cazul unei tumori traheale. Severitatea şi lungimea îngustării şi a fluxului de aer determină rezistenţa căilor respiratorii şi astfel munca suplimentară de respiraţie impusă de obstrucţie. Îngustarea progresivă progresivă a căilor aeriene superioare poate fi bine tolerată, cel puţin în timpul respiraţiei în repaus, până când se atinge o limită critică, adesea când diametrul căilor respiratorii scade la intervalul de 5 până la 6 mm.

Localizarea şi variabilitatea îngustării sunt de asemenea importante în determinarea manifestărilor clinice. Îngustarea variabilă extratoracică a căilor aeriene superioare afectează în principal fluxul inspirator deoarece presiunea intraluminală negativă exacerbează îngustarea în timpul inspiraţiei. În timpul expiraţiei, presiunea intraluminală pozitivă lărgeşte căile respiratorii extratoracice. Paralizia corzilor vocale este un exemplu excelent de obstrucţie variabilă a căilor aeriene superioare extratoracice, producând stridor şi obstrucţie severă a căilor respiratorii în timpul inspiraţiei, dar fără obstrucţie semnificativă în timpul expiraţiei. Opusul se referă la obstrucţiile intratoracice variabile, îngustarea devenind mai puţin severă în timpul inspiraţiei, deoarece gradienţii de presiune favorizează lărgirea căilor respiratorii. În timpul expiraţiei, căile respiratorii se îngustează şi severitatea obstrucţiei se agravează. Traheomalacia poate determina obstrucţia variabilă a căilor respiratorii intratoracice. Obstrucţiile fixe afectează atât inspiraţia, cât şi expiraţia, indiferent de locaţia lor.

Obstrucţia căilor respiratorii superioare provoacă insuficienţă ventilatorie prin creşterea rezistenţei căilor respiratorii până la punctul în care muşchii respiratori nu mai pot susţine volumul minut la un nivel adecvat pentru a menţine homeostazia CO2. Edemul pulmonar cu presiune negativă poate contribui, de asemenea, la afectarea schimbului de gaze.112 În mod ideal, scopul terapeutic este ameliorarea obstrucţiei. Acest lucru poate fi realizat prin îndepărtarea unui corp străin, terapia cu laser a unei tumori endotraheale, plasarea unui stent într-o zonă de traheomalacie sau stenoză sau traheostomie pentru a ocoli o zonă de obstrucţie. Inhalarea heliox (pentru a reduce rezistenţa căilor respiratorii), presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii (CPAP) sau ventilaţia neinvazivă folosind suport de

presiune şi PEEP poate ajuta la reducerea efortului respirator şi la evitarea intubaţiei la pacienţii care au cauze reversibile ale obstrucţiei căilor respiratorii superioare, cum ar fi stridorul postxtubare sau care aşteaptă repararea traheostomiei sau a unei obstrucţii chirurgicale. Cu toate acestea, aceste măsuri de temporizare necesită o monitorizare atentă cu recunoaşterea faptului că pacientul se poate deteriora brusc.

BOALA PULMONARĂ OBSTRUCTIVA CRONICĂ

BPOC este a treia cauză de deces în rândul adulţilor cu vârsta cuprinsă între 65 şi 84 de ani din Statele Unite, fiind principalul contributor la mortalitatea cauzată de bolile respiratorii inferioare şi prezintă costuri enorme pentru sistemul de sănătate din SUA, în principal din cauza spitalizării.113 Marea majoritate a spitalizărilor se datorează exacerbărilor acute ale BPOC, dar alte cauze cum ar fi insuficienţa cardiacă acută, pneumonia pulmonară, embolia acută şi pneumonia pulmonară. poate contribui la deteriorare.

FIziopatologie

Hiperinflaţia asociată cu BPOC severă plasează muşchii respiratori într-un dezavantaj mecanic (Fig. 99-4). Pierderea structurilor elastice este responsabilă pentru o creştere a complianţei pulmonare care duce la hiperinflaţie (cu o creştere a capacităţii pulmonare totale şi a capacităţii reziduale funcţionale) şi colapsul căilor respiratorii mici în timpul expiraţiei, ceea ce contribuie la creşterea volumului rezidual, adesea denumită „capcană de aer". Aplatizarea diafragmei măreşte raza de curbură, care, conform Legii lui Laplace, creşte şi tensiunea musculară şi impedanţa la fluxul sanguin. În plus, eficienţa ventilaţiei este redusă deoarece diafragma scurtată funcţionează într-o poziţie dezavantajoasă pe curba sa lungime-tensiune, iar orientarea orizontală a diafragmei aplatizate face ca cutia toracică inferioară să se mişte paradoxal în timpul inhalării, mai degrabă spre interior decât spre exterior („semnul Hoover").

Hiperinflaţia şi afectarea funcţiei diafragmei necesită recrutarea muşchilor accesorii pentru a menţine ventilaţia la volume pulmonare mai mari, contribuind la costul deja crescut de oxigen al respiraţiei. În cele din urmă, colapsul căilor respiratorii mici predispune la golirea incompletă şi la presiune intratoracică pozitivă la endespiraţie (intrinsecă sau auto-PEEP). Auto-PEEP prezintă un prag inspirator de sarcină care necesită ca muşchii inspiratori să scadă presiunea alveolară crescută la subatmosferă pentru a iniţia fluxul de aer pentru următoarea respiraţie.114,115.

În timpul unei exacerbări a BPOC, combinaţia de umflare a căilor respiratorii, secreţii şi bronhospasm cauzate de inflamaţia acută creşte rezistenţa căilor respiratorii, înrăutăţind şi mai mult limitarea fluxului expirator şi crescând volumul pulmonar final expirator. După cum este descris în Figura 99-5, pacienţii cu BPOC se adaptează încercând să menţină fluxul de aer prin respiraţie la volume pulmonare şi mai mari. În plus, ei adoptă un model de

respiraţie rapidă şi superficială, care limitează şi mai mult timpul disponibil pentru expirare, agravând PEEP intrinsecă şi adăugând în continuare munca de respiraţie. Diafragma se aplatizează mai mult şi dezvoltă o tensiune crescută, împiedicând şi mai mult fluxul sanguin diafragmatic. Limitarea rezultată în livrarea substratului către muşchi este agravată de hipoxemie progresivă, cauzată de agravarea hipoventilaţiei şi dezechilibrul V/Q legat de retenţia de secreţie. Astfel, pe măsură ce cererea de respiraţie creşte, capacitatea de a furniza munca de respiraţie scade. Pe măsură ce impulsul respirator creşte, într-o încercare zadarnică de a inversa agravarea alveolară

Figura 99-5 Bucle de flux-volum pentru un pacient cu un plămân normal (linia albastră pe dreapta) şi unul cu BPOC (linia maro pe stânga) împreună cu buclele respective ale volumului curent (buclele interioare negre cu săgeţi). Reţineţi că debitul expirator în timpul respiraţiei curente la pacientul cu BPOC atinge debitul expirator maxim. În timpul unei exacerbări (linii întrerupte), fluxul expirator scade; deoarece fluxul în timpul respiraţiei curente este deja maxim, singurul mecanism disponibil pentru menţinerea fluxului este creşterea volumului pulmonar în timpul respiraţiei curente (deplasarea spre stânga a buclei de respiraţie curentă, indicată de săgeata roşie). Desi aceasta strategie mentine fluxul expirator, creste munca de respiratie si consumul de oxigen, predispunand la oboseala muschilor inspiratori si eventuala insuficienta respiratorie. RV, volum rezidual. (Redesenat din Hill NS: Concepte curente în ventilaţia mecanică pentru boala pulmonară obstructivă cronică. Semin Respir Crit Care Med 20:375-393, 1999.)

hipoventilaţia, performanţa musculară se deteriorează şi diafragma oboseşte.116 Urmează un cerc vicios, care duce inexorabil la agravarea oboselii muşchilor respiratori, insuficienţă ventilatorie şi moarte, cu excepţia cazului în care intervenţiile terapeutice întrerup ciclul.

Evaluare clinică

Pacienţii cu exacerbări ale BPOC trebuie evaluaţi cu atenţie pentru a-i identifica pe cei cu risc de a dezvolta insuficienţă respiratorie şi pentru a exclude alte cauze ale insuficienţei respiratorii. Anamneza şi examenul fizic sunt utile. Deşi scalele Borg sau analogice vizuale ajută la măsurarea nivelului de dispnee în studiile clinice, o evaluare subiectivă conform căreia dispneea este mai gravă decât la momentul iniţial şi de severitate cel puţin moderată este suficientă pentru a identifica pacienţii care pot prezenta risc de insuficienţă respiratorie. Constatările fizice observate cu exacerbări severe includ tahipneea; utilizarea muschilor accesorii; paradoxul abdominal; Semnul Hoover (mişcare inspiratorie spre interior a cutiei toracice inferioare, laterale); cianoză; şi modificări ale stării mentale.

În plus faţă de examinarea sputei pentru purulenţă, pentru a evalua severitatea unei exacerbări trebuie efectuate un număr de globule albe, electrocardiogramă, radiografie toracică şi gaze din sângele arterial. Utilizarea pe scară largă a pulsioximetriei continue şi a gazelor din sângele venos a scăzut, dar nu a eliminat, nevoia de gaze din sângele arterial. În

timp ce valorile pH-ului venos sunt în general de acord cu valorile arteriale, Pco2 venoasă reflectă slab Pco2 arterial; cu toate acestea, o Pco2 venoasă normală poate fi utilă în excluderea hipercapniei.117 Gazele sanguine arteriale oferă o evaluare rapidă a Pco2 arterială şi a pH-ului, informaţii care sunt critice atunci când se decide plasarea pacienţilor în unităţi de terapie intensivă sau iniţierea ventilaţiei mecanice şi evaluarea răspunsului la terapie. În timpul exacerbărilor severe, pacienţii cu retenţie cronică de CO2 dezvoltă hipercapnie acută pe cronică, manifestată printr-o scădere a pH-ului care indică CO2 reţinut necompensat cu bicarbonat, un indicator important al insuficienţei ventilatorii care poate fi detectată doar prin măsurarea gazelor sanguine arteriale.

Terapie medicală

Terapia medicală, constând din bronhodilatatoare, corticosteroizi şi antibiotice, trebuie începută prompt la pacienţii cu exacerbări severe. Terapii suplimentare, inclusiv diuretice, nitraţi sau anticoagulare, trebuie începute ori de câte ori se suspectează comorbidităţi precum insuficienţa cardiacă congestivă sau embolia pulmonară.

Oxigenul trebuie suplimentat în mod obişnuit pentru a îmbunătăţi hipoxemia, dar ar trebui să fie titrat cu atenţie la pacienţii cu retenţie de CO2 pentru a menţine o ţintă SpO2 de 88% până la 92%. Suplimentarea excesivă de oxigen la astfel de pacienţi este cunoscută de mult timp pentru a agrava retenţia de CO2, fie prin tocirea impulsului ventilator hipoxic, fie prin creşterea spaţiului mort fiziologic (poate datorită bronhodilataţiei induse de oxigen în regiunile pulmonare slab perfuzate), sau ambele. Deoarece hipoxemia la pacienţii cu BPOC se datorează de obicei în principal hipoventilaţiei şi este uşor de inversat, suplimentarea iniţială cu oxigen nazal la 2 L/min este adesea adecvată.118 La pacienţii cu exacerbări severe, gazele sanguine arteriale trebuie repetate periodic pentru a evalua efectul suplimentării cu oxigen asupra Pco2 arterială.

Ventilaţie neinvazivă

Deşi singura terapia medicală este de obicei eficientă în exacerbările uşoare ale BPOC, adesea nu este suficientă în exacerbările severe. În exacerbările severe, tahipneea, dispneea şi retenţia de CO2 pot persista sau se pot agrava în ciuda terapiei medicale iniţiale. Înainte de acum 10 ani, pacienţii aflaţi într-o astfel de situaţie erau de obicei intubaţi şi ventilaţi mecanic. Dacă refuzau intubarea, erau menţinuţi confortabil în timp ce terapia medicală continua, dar deseori mureau. Ventilaţia mecanică invazivă a avut succes în majoritatea cazurilor, dar ratele mortalităţii spitaliceşti au fost substanţiale, în medie de 30% în mai multe studii.119 Complicaţiile ventilaţiei mecanice invazive au fost frecvente, inclusiv traumatisme ale căilor aeriene superioare, pneumotorax şi infecţie nosocomială, toate contribuind la mortalitatea pacientului.120.

În 1990, Brochard şi colegii de muncă121 au demonstrat că livrarea neinvazivă a aerului presurizat în plămâni prin intermediul unei mască de faţă a fost eficientă în furnizarea de asistenţă ventilatorie parţială în timpul exacerbărilor BPOC. Aceşti lucrători au folosit un dispozitiv conceput pentru a oferi suport de presiune care a redus munca diafragmatică a

respirației prin creșterea presiunii căilor respiratorii cu fiecare inhalare. Mai târziu, Appendini și colegii122 au demonstrat că combinarea PEEP extrinsecă (pentru a contrabalansa efectele PEEP intrinseci) cu suportul presiunii a redus chiar mai eficient munca de respirație la pacienții cu BPOC decât CPAP sau suportul de presiune în monoterapie. Prin reducerea activității de respirație, NIV restabilește echilibrul dintre cerere și ofertă pentru munca de respirație, servind astfel drept „cârjă" în timpul exacerbărilor BPOC și oprind progresia oboselii mușchilor respiratori în timp ce terapiilor medicale li se acordă timp să funcționeze.

De la studiul revoluționar al lui Brochard, mai multe studii randomizate controlate și meta-analize au demonstrat eficacitatea VNI pentru a trata exacerbările BPOC.120 În comparație cu terapia convențională în monoterapie, VNI pentru exacerbările severe ale BPOC îmbunătățește mai rapid dispneea, frecvența respiratorie și cardiacă, adaosul de Pco2, și scorul de Pco23, și scorul arterial. ratele de intubare și mortalitate scad brusc (de la aproximativ 75% și 30% la control la 25% și, respectiv, 10%, la pacienții tratați cu NIV).123,124,126 NIV scade, de asemenea, ratele de complicații și durata spitalizării în comparație cu controalele123-125. la pacienții cu exacerbări BPOC, dar este de remarcat faptul că gazele sanguine au fost doar ușor deranjate și nu au existat intubații sau mortalitate în grupul de control. Acest rezultat sugerează că pacienții cu exacerbări BPOC relativ ușoare este puțin probabil să obțină beneficii din VNI, iar modalitatea ar trebui de obicei rezervată celor cu simptome ușoare până la severe.127,128.

Mai multe meta-analize129,130 au concluzionat că VNI este eficientă în evitarea intubării (risc relativ 0,42, respectiv reducerea riscului absolut 28%), reducerea mortalității (risc relativ 0,41 și reducerea riscului absolut 10%, respectiv) și scurtarea duratei spitalizării (cu ~4 zile). Un studiu recent pe o cohortă mare de pacienți (25.628) cu exacerbări ale BPOC care necesită ventilație mecanică a arătat o mortalitate redusă, durata ședерii și costurile cu VNI comparativ cu ventilația invazivă.130a Pe baza acestor dovezi, autorii acestor meta-analize, recenzii și ghiduri129-135 ar fi trebuit să fie prima alegere a modalității ventilatorii și NIV ar fi trebuit să fie prima alegere timpurie. curs de exacerbări moderate până la severe ale BPOC.

Heliox combinat cu ventilație neinvazivă. Datorită densității sale mai mici decât azotul, heliul poate fi combinat cu oxigenul pentru a reduce rezistența căilor respiratorii, atribuită curgerii turbulente. Concentrația de oxigen poate fi crescută la aproximativ 40% în amestecul de heliu-oxigen, dar nu mai mare fără a pierde avantajul de densitate al heliului adăugat. Heliox a fost combinat cu NIV pentru a trata pacienții cu exacerbări ale BPOC, cu răspunsuri fiziologice benefice, inclusiv rezistență redusă a căilor respiratorii și îmbunătățiri mai rapide ale schimbului de gaze.136 Cu toate acestea, studiile ulterioare, randomizate, prospective, pe pacienții cu BPOC în insuficiență respiratorie, au constatat că adăugarea helioxului la VNI nu a oferit avantaje semnificative față de VNI în monoterapie sau în ceea ce privește durata de mortalitate sau rata de mortalitate. stai.137438

BPOC complicată de pneumonie

Pacienţii cu BPOC pot dezvolta insuficienţă respiratorie acută sau acută pe cronică din cauza unei exacerbări complicate de pneumonie. Când se evaluează un pacient cu BPOC cu agravarea simptomelor iniţiale, pneumonia concomitentă trebuie considerată ca factor contributiv. În virtutea deteriorării mecanismelor celulare şi moleculare de apărare şi a utilizării obişnuite a corticosteroizilor inhalatori, care au fost asociate cu rate crescute de pneumonie, pacienţii cu BPOC sunt expuşi riscului de pneumonie.139 În plus, pneumonia este legată de o prezentare mai severă a pneumoniei comunitare la pacienţii internaţi, fără a fi un factor de risc pentru mortalitate.140.

Pneumonia a fost asociată cu un rezultat slab la pacienţii trataţi cu VNI.141 Cu toate acestea, într-un studiu privind pneumonia severă dobândită în comunitate, VNI a redus intubaţia (21% vs. 50%, P = 0,03) şi ratele de mortalitate şi a scurtat durata de şedere în UTI (1,8 vs. 6,0 zile, P = 0,0 zile, P = 0,04 terapie cu oxigen) Beneficiul, totuşi, a fost limitat la subgrupul de pacienţi cu BPOC de bază.142 Astfel, deşi prezenţa pneumoniei este un factor de risc pentru un rezultat mai slab cu VNI, pacienţii cu BPOC cu pneumonie pot beneficia în continuare.

Pacienţi postoperatori

Complicaţiile pulmonare postoperatorii sunt definite ca anomalii pulmonare (cum ar fi atelectazie, embolie pulmonară, ALI/ARDS) care apar frecvent în perioada postoperatorie, în special la pacienţii cu BPOC. Aceste complicaţii, datorate anesteziei generale, imobilităţii postoperatorii sau intervenţiei chirurgicale în sine, cresc morbiditatea, mortalitatea şi durata şederii.

S-a raportat că VNI este eficientă în reducerea nevoii de intubare, a duratei de şedere în UTI şi a ratei mortalităţii la pacienţii cu rezecţie pulmonară cu insuficienţă respiratorie acută.143,144. Tehnicile NIV sunt, de asemenea, utilizate profilactic pentru a reduce problemele de secreţie, atelectazia şi hipoxemia după intervenţii chirurgicale toraco-abdominale şi abdominale majore.145-147.

Postextubarea în BPOC

Între 10% şi 15% dintre pacienţi dezvoltă insuficienţă respiratorie după o extubare standard, crescând durata şederii la ventilaţie mecanică şi în UTI şi, prin urmare, riscul complicaţiilor aferente, inclusiv mortalitatea.148-150 În acest context, VNI poate fi utilizată în mai multe moduri: (1) pentru a permite îndepărtarea mai devreme a tubului endotraheal prin prevenirea insuficienţei ventilaţiei (tub postex) pentru prevenirea insuficienţei respiratorii. şi necesitatea reintubării la pacienţii cu risc de insuficienţă respiratorie după extubare şi (3) pentru a evita necesitatea reintubării la pacienţii care dezvoltă insuficienţă respiratorie evidentă după extubare.151

Utilizarea VNI pentru a permite îndepărtarea mai devreme a tubului endotraheal este susţinută de studii controlate randomizate. Un studiu a demonstrat că extubarea la VNI după 48 de ore de intubare a crescut rata generală de înţărcare după 60 de zile (88% vs. 68%), a scurtat durata ventilaţiei mecanice (10,2 vs. 16,6 zile), a scurtat şederea în UTI (15

vs. 24 zile) şi a îmbunătăţit supravieţuirea (p 62% vs. 0,05) în comparaţie cu pacienţii lăsaţi intubaţi.152 Un al doilea studiu randomizat, controlat, la pacienţii cu „eşec persistent la înţărcare" (eşecul studiilor de înţărcare spontană pe 3 zile consecutive) a arătat că extubarea precoce la VNI a redus semnificativ durata şederii în UTI şi spital, incidenţa pneumoniei nosocomiale la < 20,405%, rata complicaţiilor (de la 20,405%, rata complicaţiilor). mortalitatea spitalicească şi la 90 de zile (odds ratio 3,5).153

Aceste studii randomizate susţin utilizarea NIV pentru a facilita extubarea precoce a pacienţilor cu BPOC ventilaţi invaziv. Cu toate acestea, dacă se are în vedere extubarea precoce, aceasta ar trebui rezervată pacienţilor selectaţi cu atenţie.151 Pacienţii trebuie să se recupereze după exacerbări ale BPOC, să fie sub presiune de 15 cm H2O sau mai puţin, să poată susţine 5 până la 10 minute de respiraţie neasistată, să aibă o tuse adecvată, fără secreţii excesive, să fie uşor de intubat, dacă există comorbidităţi.

Utilizarea NIV la pacienţii care dezvoltă insuficienţă respiratorie postextubare pentru a evita reintubarea are mai puţin sprijin în literatură. Două studii randomizate cu pacienţi cu risc crescut de eşec al extubaţiei au utilizat profilactic NIV pentru a preveni reintubarea, dar nu au reuşit să arate beneficiul anticipat. Într-una, 154 NIV nu a oferit nicio reducere a necesităţii de intubare, a duratei ventilaţiei mecanice, a duratei spitalizării sau a mortalităţii. În celălalt studiu, NIV nu a reuşit să prezinte beneficii în aceste variabile şi a fost asociată cu o mortalitate crescută în UTI.155 În ultimul studiu, s-a considerat că mortalitatea crescută este legată de o întârziere cu 10 ore mai mare înainte de a continua cu reintubarea comparativ cu martorii. În plus, doar 10% dintre pacienţii din ambele studii au avut BPOC, ceea ce duce la speculaţia că rezultatele ar fi putut fi favorabile dacă ar fi fost înrolaţi mai mulţi pacienţi cu BPOC.

Această speculaţie a fost susţinută de două studii randomizate, controlate ulterioare, unul care arată reduceri dramatice ale insuficienţei respiratorii, nevoii de reintubare şi mortalităţii la un subgrup de pacienţi hipercapnici156, iar celălalt demonstrând că pacienţii cu hipercapnie postxtubare au o reducere semnificativă a insuficienţei ventilatorii acute dacă sunt trataţi profilactic cu NIV suplimentat cel mai bine cu NIV. recomandarea este utilizarea selectivă a VNI la pacienţii cu eşec de extubare, în principal pentru BPOC sau alţi pacienţi hipercapnici, şi pentru a evita întârzierile în intubare în cazul eşecului VNI.

Pacienţii care nu se intubate

Utilizarea VNI pentru a trata insuficienţa respiratorie la pacienţii care au refuzat intubaţia a reprezentat 10% din aplicaţiile acute într-un studiu.158 Această aplicaţie a fost controversată, unii susţinând că există puţin de pierdut, deoarece poate inversa deteriorarea acută sau, cel puţin, poate oferi ameliorarea dispneei şi câteva ore în plus pentru a finaliza treburile159. inadecvat şi poate creşte disconfortul sau poate contracara dorinţele pacienţilor cu privire la evitarea măsurilor de prelungire a vieţii.160 În studiile prospective observaţionale pe 113158 şi 131161 pacienţi cu DNI trataţi cu VNI, supravieţuirea până la externarea din spital a fost mai mare de 50% pentru BPOC şi în cazul în care diagnosticul cu insuficienţă cardiacă congestivă a fost mai mic de 50% pentru

pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. de insuficienta respiratorie hipoxemica (pneumonie) sau cancer avansat. Astfel, VNI poate fi utilizată pentru a trata insuficienţa respiratorie la pacienţii cu DNI cu procese acut reversibile, cum ar fi exacerbările BPOC. Alternativ, poate fi folosit pentru atenuarea pacienţilor cu DNI, prin atenuarea dispneei sau oferirea de sprijin temporar. Pacientul sau familia ar trebui să fie informaţi că VNI este utilizată ca o formă de susţinere a vieţii care poate fi inconfortabilă şi poate fi îndepărtată în orice moment.

Aplicarea practică a ventilaţiei neinvazive

O discuţie amănunţită despre aplicarea VNI depăşeşte domeniul de aplicare al acestui capitol, iar cititorul este referit la capitolul 102 şi în altă parte pentru descrieri mai complete.132,162 Următoarele secţiuni se concentrează asupra aspectelor relevante pentru aplicaţiile la pacienţii cu BPOC cu insuficienţă respiratorie acută.

Selectarea pacientului. Selectarea pacienţilor corespunzători este cheia pentru aplicarea cu succes a VNI. Procesul de selecţie trebuie să ţină cont de caracteristicile clinice ale pacientului şi de riscul de eşec al VNI (Tabelul 99-2). Au fost identificaţi predictori ai succesului VNI139,163 (Tabelul 99-3) şi includ o stare neurologică bună (şi, prin urmare, mai multă cooperare), capacitatea de a proteja căile respiratorii şi doar tulburări uşoare-moderate ale acido-bazice sau ale schimbului de gaze. Mai multe studii au descoperit, de asemenea, că îmbunătăţirile pH-ului, Pco2 arterial şi nivelul de conştienţă în prima oră sau două de la iniţierea VNI sunt predictori puternici de succes.139,163 Aceste studii indică faptul că există o „fereastră de oportunitate" la iniţierea VNI care se deschide atunci când pacienţii au nevoie de asistenţă ventilatorie, dar se închide dacă progresează prea mult şi devin grav acidemici. În cele din urmă, devine o judecată clinică care ţine cont de diagnosticul pacientului care a dus la insuficienţa respiratorie, nevoia de asistenţă ventilatoare şi absenţa contraindicaţiilor (vezi Tabelul 99-2).164

Selectarea măştilor. Toleranţa măştii este cheia succesului NIV. Astfel, masca trebuie să se potrivească bine şi să fie ataşată suficient pentru a controla scurgerile de aer, evitând în acelaşi timp tensiunea excesivă a curelei. Pentru aplicaţii acute, standardul

STABILIȘTI NEVOIA DE ASISTENȚĂ VENTILATORIE

Detresă respiratorie moderată până la severă

Tahipnee (RR > 24 respiraţii/min)

Utilizarea musculaturii accesorii sau paradoxul abdominal

pH < 7,35, PCO2 arterial > 45 mm Hg sau

Po2/Fio2 arterial < 200

Excludeţi PACIENȚII CU CONTRAINDICAȚII LA VENTILAȚIA NEINVAZIVĂ

Stop respirator

Instabil din punct de vedere medical (şoc septic sau cardiogen, sângerare gastrointestinală superioară necontrolată, infarct miocardic acut cu intervenţie planificată, aritmii necontrolate)

Incapabil să protejeze căile respiratorii

Secreţii excesive

Necooperant sau agitat

Nu se poate potrivi masca

Chirurgie recentă a căilor aeriene superioare sau a tractului gastro-intestinal superior

FIO2, concentraţie fracţională de oxigen în gazul inspirat; VNI, ventilaţie neinvazivă; PCO2; presiunea parţială a dioxidului de carbon; PO2, presiunea parţială a oxigenului; RR, frecvenţa respiratorie.

Adaptat după Liesching T, Kwok H, Hill NS: Aplicaţii acute ale ventilaţiei cu presiune pozitivă noninvazivă. Chest 124:699-713, 2003.

Tabelul 99-3 Predictorii succesului pentru pozitiv noninvaziv

Ventilaţie sub presiune în setare acută

SINCRONIA EFICIENTĂ A PACIENTULUI CU VENTILATOR

Capabil să coopereze

Stare neurologică bună

Vârsta mai tânără

Scurgeri minime de aer

Crestat

Conformitate*

CAPAT DE A PROTEJA CĂI AERIENE

Volum scăzut de secreţii

Risc de aspiraţie scăzut

NU PREA ACUT BOLNAT

Fără pneumonie

Scorul APACHE II mai mic (<34)

PCO2 arterial iniţial < 92 mm Hg

pH iniţial > 7,10

RĂSPUNS INIŢIAL BUN (ÎN PRIMA SAU DOUĂ ORĂ)

Îmbunătăţirea pH-ului

Reducerea frecvenţei respiratorii

Reducerea PCO2 arterială

Nivel îmbunătăţit de conştiinţă

• „Conformitatea" se referă la evaluarea de către clinician a acceptării tehnicii de către pacient.

APACHE, Fiziologie acută, vârstă şi evaluarea sănătăţii cronice; VNI, ventilaţie neinvazivă; PCO2, presiunea parţială a dioxidului de carbon.

Adaptat după Ambrosino N, Foglio K, Rubini F şi colab: Ventilaţia mecanică non-invazivă în insuficienţa respiratorie acută datorată bolii pulmonare obstructive cronice: se corelează pentru succes. Thorax 50:755-757, 1995; şi SooHoo GW, Santiago S, Williams AJ: Ventilaţia mecanică nazală pentru insuficienţa respiratorie hipercapnică în boala pulmonară obstructivă cronică: determinanţi ai succesului şi eşecului. Crit Care Med 22:1253-1261, 1994. masca pe toată faţa (oronazală) este de obicei preferată deoarece este mai bine tolerată şi evită scurgerea aerului prin gură, ceea ce poate limita eficacitatea măştilor nazale. primele zile dacă se va continua VNI. Casca, constând dintr-un cilindru de plastic care etanşează peste gât şi umeri, oferă o interfaţă alternativă. Este eficient în special pentru administrarea CPAP. Deşi s-au raportat dificultăţi în realizarea sincroniei pacient-ventilator atunci când este utilizată pentru a furniza ventilaţie de susţinere a presiunii, creşterea nivelului PEEP pentru a face masca mai puţin conformă pare să fie de ajutor.166 În cadrul fiecărei categorii de măşti, sunt disponibile multe tipuri de măşti. Practicanţii ar trebui să aibă cunoştinţe actuale despre măştile disponibile şi aplicarea corectă a acestora pentru a maximiza probabilitatea de succes a NIV.

Selectarea ventilatorului. În situaţia acută, au fost utilizate atât ventilatoare de „îngrijire critică", cât şi ventilatoare „binivel" (dispozitive portabile cu presiune limitată concepute special pentru administrarea ventilaţiei neinvazive cu presiune pozitivă) cu rate de succes similare. A câştigat popularitate un dispozitiv cu două niveluri conceput pentru utilizare în setarea de îngrijire acută, care include un amestecător de oxigen şi afişează forme de undă. În plus, multe ventilatoare concepute în primul rând pentru ventilaţia mecanică invazivă oferă acum moduri neinvazive care sunt programate pentru a îmbunătăţi compensarea scurgerilor, a

atenua alarmele „deranjante" care sunt declanşate de scurgerile de aer şi permit limitarea timpului de inspiraţie pentru a îmbunătăţi sincronia pacient-ventilator.

Iniţierea NIV. La începutul VNI, masca dimensionată corespunzător este plasată pe faţa pacientului şi ataşată la ventilator. Pacienţii se simt adesea mai confortabil dacă pot ţine singuri masca. Modurile cu presiune limitată pot fi mai bine tolerate decât modurile cu volum limitat.170 Presiunile iniţiale ale ventilatorului sunt de obicei scăzute, pentru a spori confortul şi acceptarea pacientului, dar ajustate în sus după cum este tolerat pentru a oferi asistenţă ventilatorie adecvată. Setările iniţiale tipice ale ventilatoarelor cu presiune limitată sunt 8 până la 12 cm H2O pentru presiuni inspiratorii şi 4 până la 5 cm H2O pentru presiuni expiratorii (de exemplu, PEEP), cu ajustări ulterioare, după cum este necesar, pentru a atenua detresa respiratorie sau pentru a contrabalansa PEEP intrinsecă sau pentru a trata hipoxemia. Diferenţa dintre presiunea inspiratorie şi cea expiratorie este nivelul de susţinere a presiunii şi ar trebui să fie adecvată pentru a atenua efortul inspirator evitând în acelaşi timp disconfortul excesiv.

Unele ventilatoare permit ajustări ale fluxului de aer pentru a îmbunătăţi sincronia, cum ar fi „timpul de creştere", care determină timpul pentru atingerea presiunii inspiratorii ţintă şi timpul de inspiraţie reglabil. Acestea pot fi utile în optimizarea confortului la pacienţii cu BPOC care tind să prefere fluxuri inspiratorii relativ mari171 (şi, prin urmare, timpi scurti de creştere, adesea 0,1 sec) şi timpi inspiratori scurti (de obicei < 1 sec) pentru a evita prelungirea presiunilor inspiratorii eliberate în timpul expiraţiei.

şi poate fi gestionat cu succes cu ventilatoare binivel cu presiune limitată. Cu aceste ventilatoare, oxigenul este administrat la viteze de până la 15 L/min în porturile din mască sau printr-un conector T la capătul proximal al tubului ventilatorului, ajustat pentru a menţine nivelul dorit de oxigenare (de obicei, la o saturaţie arterială de oxigen [Sao2] > 90% până la 92%). Deoarece Fio2 folosind acest aranjament nu poate fi generat la mai mult de 45% până la 50%, ventilatoarele cu amestecătoare de oxigen sunt necesare atunci când este nevoie de o Fio2 mai mare, cum ar fi pentru pacienţii cu BPOC complicată de pneumonie. Umidificarea ar trebui utilizată în mod obişnuit, deoarece poate reduce munca de respiraţie şi poate spori confortul şi toleranţa în timpul NIV.166,172,173.

Adaptare şi Monitorizare. Coaching-ul şi încurajarea, în special în primele ore, sunt esenţiale în realizarea adaptării. Administrarea judicioasă de doze mici de sedative poate spori acceptarea pacientului. Monitorizarea atentă la pat este esenţială până când starea respiratorie a pacientului se stabilizează. Deşi VNI poate fi administrată cu uşurinţă în secţiile medicale generale, acuitatea bolii pacientului şi nevoia de monitorizare atentă ar trebui să dicteze locul administrării. Pacienţii bolnavi acut ar trebui trataţi într-o unitate de terapie intensivă sau într-o unitate step-down până când starea lor se stabilizează.125,174 După cum se arată în Tabelul 99-4, confortul şi toleranţa pacientului sunt obiective iniţiale cheie, împreună cu reducerea activităţii de respiraţie şi detresă respiratorie şi optimizarea sincroniei pacient-ventilator. So2 arterial este monitorizat continuu, iar gazele din sânge sunt obţinute

conform indicaţiilor clinice, la momentul iniţial şi cel puţin o dată în prima oră sau două.

Probleme întâlnite frecvent şi posibile remedii. Ventilaţia neinvazivă este sigură şi bine tolerată la majoritatea pacienţilor selectaţi corespunzător. Problemele cele mai frecvent întâlnite la pacienţii cu BPOC sunt similare cu cele la alţi pacienţi şi sunt legate de mască, presiunea aerului sau fluxul de aer (vezi Tabelul 99-4). Minimizarea scurgerilor de aer este, de asemenea, un obiectiv important.

Tabel 99-4 Monitorizarea ventilaţiei neinvazive cu presiune pozitivă în boala pulmonară obstructivă cronică

SETARE ACUTĂ

Confortul pacientului

Măsca se potrivește și curge

Sincronie pacient-ventilator Activitatea muşchilor sternocleidomastoidian Semne vitale (ritmul cardiac şi respirator; tensiunea arterială sistemică) Oximetrie continuă (până la stabilizare)

Gaze sanguine ocazionale (iniţial şi după 30-120 de minute, apoi conform indicaţiilor clinice)

SETARE CRONICĂ

Confortul pacientului

Măsca se potrivește și curge

Ore de utilizare

Probleme de adaptare (de exemplu, congestie nazală, uscăciune, insuflaţie gastrică, iritaţie conjunctivală, incapacitate de a dormi)

Simptome (de exemplu, dispnee, oboseală, cefalee matinală, hipersomnolenţă)

Schimb de gaze (oximetrie de zi, nocturnă, gaze din sânge periodic pentru evaluarea PCO_2 arterială)

Polisomnografie (dacă persistă simptomele tulburărilor de somn sau desaturarea nocturnă persistă fără o explicaţie clară)

PCO_2, presiunea parţială a dioxidului de carbon.

Creşterea utilizării VNI pentru BPOC

Utilizarea NIV într-o UTI din Franţa a crescut de la 20% din pornirile iniţiale ale ventilatorului la 80% în anii 1980. Concomitent, rata pneumoniei dobândite în UTI a scăzut de la aproximativ 20% în 1994 la 8% în 2001.175 Studii mai recente care utilizează bazele de date spitaliceşti la nivel naţional au arătat tendinţe similare în Statele Unite, utilizarea NIV crescând de aproximativ 2,5 până la 4,5 ori în deceniul de la 20008 la 20008, în special la pacienţii mai în vârstă de 20008 decât 5 ori. ani,175a însoţită de o scădere a utilizării ventilaţiei mecanice invazive şi de o scădere treptată a mortalităţii. Rata mortalităţii la pacienţii care nu au VNI şi care trebuie să treacă la ventilaţia invazivă a crescut în aceeaşi perioadă de timp, ridicând îngrijorarea că VNI poate fi utilizată ocazional la pacienţii excesiv de bolnavi care ar fi trebuit intubaţi iniţial.176

Ventilatie mecanica invaziva

Indicatii si selectia pacientului. Deşi ventilaţia mecanică invazivă este utilizată mai rar pentru exacerbările acute, ea are totuşi un rol important în sprijinirea pacienţilor care doresc un sprijin agresiv şi a celor care nu sunt eligibili sau care eşuează VNI. Acestea şi alte indicaţii pentru utilizarea ventilaţiei mecanice invazive pentru BPOC sunt enumerate în Tabelul 99-5.

Ventilaţia mecanică invazivă în BPOC trebuie administrată cu grijă pentru a minimiza riscul de complicaţii. Volumele şi ratele curente excesive trebuie evitate, iar impulsul de a normaliza Pco2 arterial trebuie reprimat într-un efort de a minimiza PEEP intrinsecă şi hiperinflaţia excesivă. Frecvenţa respiratorie excesivă reduce ciclul respirator, scurtează timpul expirator şi împiedică expirarea completă. Această problemă este agravată de volumele mari de maree. Consecinţa adversă potenţială este captarea aerului şi PEEP intrinsecă. Cu PEEP intrinsecă, presiunea intratoracică crescută reduce întoarcerea venoasă şi scade debitul cardiac. Pacienţii cu PEEP intrinsecă severă pot fi hipotensivi cu

Tabelul 99-5 Indicaţii pentru ventilaţia mecanică invazivă

în Boala pulmonară obstructivă cronică

Dispnee severă cu utilizarea muşchilor accesorii şi mişcarea abdominală paradoxală

Frecvenţa respiratorie > 35 respiraţii/min

Hipoxemie care pune viaţa în pericol (PO2 arterială < 40 mm Hg sau PO2 arterială/ Fio2 < 200)

Acidoză severă (pH < 7,25) şi hipercapnie (PCO2 arterială >

60 mm Hg)

Stop respirator

Somnolenţă; stare psihică afectată

Complicaţii cardiovasculare (hipotensiune arterială; şoc; insuficienţă cardiacă)

Alte complicaţii (anomalii metabolice; sepsis; pneumonie; embolie pulmonară; barotraumă; revărsat pleural masiv)

Eşecul ventilaţiei neinvazive cu presiune pozitivă

FIO2, concentraţie fracţională de oxigen în gazul inspirat; PCO2, presiunea parţială a dioxidului de carbon; PO2, presiunea parţială a oxigenului.

De la Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM şi colab: Strategia globală pentru diagnosticul, managementul şi prevenirea bolii pulmonare obstructive cronice: rezumatul atelierului NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Am J Respir Crit Care Med 163:1256-1276, 2001.debit cardiac scazut si presiune crescuta in artera pulmonara datorita transmiterii presiunii intratoracice. Prin urmare, prezentarea lor clinică o poate imita pe cea a şocului cardiogen. Deconectarea temporară de la ventilator poate diferenţia compromisul hemodinamic datorat PEEP intrinsec de şoc cardiogen adevărat, deoarece eliberarea presiunii intratoracice permite rezolvarea rapidă a primei, dar nu a celui din urmă. PEEP intrinsecă poate provoca, de asemenea, asincronie pacient-ventilator dacă declanşarea ventilatorului este ratată atunci când pacienţii nu pot atinge pragul de declanşare din cauza sarcinii pragului inspirator.

Setări recomandate pentru ventilator. Pot fi utilizate moduri cu volum limitat sau cu presiune limitată, dar controlul asistenţei cu volum limitat este cea mai frecventă alegere iniţial şi oferă control asupra volumului curent, care este important pentru evitarea hiperinflaţiei dinamice. Trebuie utilizat un volum curent mic (de exemplu, 5 până la 7 ml/kg greutate corporală estimată). Trebuie avut grijă pentru a evita supraventilaţia şi alcalemia. Frecvenţa respiratorie de rezervă pentru pacienţii cu BPOC care primesc ventilaţie mecanică invazivă trebuie stabilită între 10 şi 14/min. Având în vedere un timp inspirator de 1 secundă, dacă frecvenţa respiratorie este de 20/min, timpul expirator este de doar 2 secunde; la o frecvenţă respiratorie de 15/min, timpul expirator creşte la 3 secunde. Astfel, modificări relativ mici ale ratei au efecte mari asupra timpului expirator. O altă modalitate de a creşte timpul expirator este scurtarea timpului inspirator prin creşterea debitului inspirator. Cu toate acestea, această strategie nu este la fel de fructuoasă, deoarece creşterile substanţiale ale debitului au ca rezultat doar scăderi minore ale timpului inspirator. De exemplu, dacă timpul de inspiraţie este de 1 secundă şi debitul inspirator este de 60 L/min, o creştere a debitului inspirator la 100 L/min scade timpul de inspiraţie la 0,6 secunde (dacă volumul curent este menţinut constant); astfel, timpul expirator creşte doar de la 2,0 la 2,4 secunde. În plus, debitele rapide pot creşte ritmul respirator spontan177 şi senzaţia de detresă respiratorie. Pacienţii cu BPOC preferă debitele în intervalul de 60 L/min şi tind să simtă rate mai rapide sau mai lente ca fiind mai puţin confortabile.171

ASTM

Insuficienţa ventilatorie acută din cauza astmului bronşic acut ar trebui să fie neobişnuită dacă pacienţii respectă un regim medical care include corticosteroizi inhalatori, îşi monitorizează debitul maxim şi îşi modifică regimul medical (cu adăugarea de steroizi orali) atunci când debitul maxim scade. Din păcate, unii pacienţi nu sunt trataţi cu regimuri optime: unii nu aderă la regimul, iar alţii au exacerbări severe chiar şi cu regimuri optime. Deşi mai puţin frecvent întâlnită decât în trecut, insuficienţa ventilatorie acută la astmatici rămâne o problemă. Studiile asupra astmului aproape fatal au identificat mai mulţi factori de risc pentru exacerbare, inclusiv accesul redus la asistenţă medicală, abuzul de substanţe, neaderarea la terapie, subutilizarea corticosteroizilor şi subestimarea severităţii atacurilor.178

Managementul medical al astmului acut

Pacienţii care prezintă astm bronşic sever trebuie trataţi prompt cu corticosteroizi sistemici, precum şi inhalatori şi bronhodilatatoare. Agoniştii P2 cu acţiune rapidă sunt administraţi prin inhalare, deşi nu a fost stabilită o cale optimă de administrare sau doză. Pot fi utilizate inhalatoare cu doze măsurate cu distanţiere sau nebulizatoare, de obicei la fiecare 20 de minute în prima oră. Unele centre folosesc nebulizarea continuă pentru astmul acut sever. Magneziul, fie intravenos, fie inhalat, a fost administrat, cu unele dovezi care sugerează că ajută la terapia agresivă cu agonişti P2, în special la cei mai grav bolnavi astmatici.179

Heliox a fost folosit încă din anii 1930 pentru a reduce rezistenţa la flux legată de turbulenţele din căile respiratorii ale pacienţilor cu astm bronşic, la fel ca la pacienţii cu BPOC. Au fost efectuate mai multe studii randomizate, controlate cu heliox cu pacienţi cu astm bronşic acut, dar rezultatele sunt neconcludente. Două au demonstrat îmbunătăţiri mai rapide ale dispneei şi ale fluxului de aer cu heliox decât cu oxigenul singur,180,181, dar altul nu a arătat nicio îmbunătăţire a ratei fluxului de aer (deşi dispneea a fost redusă mai mult de heliox).182 Studiul care a arătat o îmbunătăţire mică sau deloc cu heliox a înrolat pacienţii mai puţin sever obstrucţionat decât un subgrup de pacienţi, dar nici un beneficiu negativ în studiile de subgrup nu a arătat beneficii negative în studiile de subgrup. fie subgrup. O analiză Cochrane a concluzionat că nu există un rol definit pentru heliox în tratarea astmului acut sever.183

Managementul ventilaţiei

Evaluarea stării ventilatorii. La pacienţii cu exacerbări acute de astm bronşic, insuficienţa ventilatorie sinceră este neobişnuită. Semnele de detresă respiratorie severă, cum ar fi utilizarea excesivă a muşchilor accesorii, tahipneea extremă sau paradoxul abdominal, justifică iniţierea asistenţei ventilatorii. Gazele din sângele arterial care prezintă normocapnie la un pacient cu detresă respiratorie severă ar trebui, de asemenea, să provoace alarmă, deoarece pacienţii ating un punct de „încrucişare" atunci când eşuează, când nu mai pot susţine hiperventilaţia, dar nu au devenit suficient de obosiţi pentru a reţine CO2. Aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi

îndeaproape, astfel încât ajutoarele ventilatorii neinvazive să poată fi inițiate prompt pentru a evita necesitatea ventilației invazive cu potențialele complicații asociate.

Presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii. CPAP în monoterapie sau NIV poate ameliora detresa respiratorie la astmatici prin reducerea activității respiratorii printr-un efect bronhodilatator direct al presiunii pozitive,184 sporind efectul albuterolului inhalat și compensând PEEP intrinsec. Cu toate acestea, distribuția inegală a rezistenței căilor respiratorii în astm, spre deosebire de închiderea mai simultană a căilor respiratorii în BPOC, creează zone cu constante de timp expiratorie diferite. În această situație, CPAP poate promova supradistenția unor regiuni pulmonare. Astfel, trebuie avută prudență atunci când se aplică CPAP acestor pacienți, cel puțin la niveluri care depășesc 5 cm H2O, iar CPAP trebuie redusă la 5 cm H2O dacă nu există o ameliorare suplimentară a detresei respiratorii la niveluri mai ridicate.

Ventilație neinvazivă. Rolul VNI în managementul exacerbărilor astmului bronșic nu a fost clar definit. Un studiu de cohortă timpuriu a observat îmbunătățiri substanțiale ale gazelor sanguine (scăderea Pco2 arterială de la 65 la 52 mm Hg în primele 2 ore) la 17 pacienți tratați cu VNI, dintre care doar 2 au necesitat intubare. ventilația pe fluxul de aer la astmatici, bronhodilatatoarele au fost reținute pentru prima oră de terapie și setarea binivelului mai mare a fost asociată cu o îmbunătățire mai mare a VEMS! decât terapia cu oxigen singură.188 Aceste rezultate sugerează că presiunea pozitivă a căilor respiratorii ar putea exercita un efect bronhodilatator; cu toate acestea, în absența dovezilor privind efectele favorabile asupra altor rezultate, cum ar fi intubația, rata mortalității sau durata de ședere în UTI sau spital, beneficiile VNI nu au fost stabilite în mod adecvat.

Cu toate acestea, având în vedere că studiile de cohortă sugerează că unii pacienți cu astm bronșic sever tratați cu VNI pot preveni intubarea, se poate lua în considerare un studiu cu VNI atunci când pacienții nu răspund prompt la terapia bronhodilatatoare inițială, în special dacă manifestă semne de oboseală a mușchilor respiratori, incluzând o frecvență respiratorie mai mare de 30 respirații/min, pacienții cu hipercapnie, pacienți accesorii la pacienți cu stres respirator, hipercapsulă, stres respirator, sau hipoxemie. Acești pacienți trebuie monitorizați îndeaproape într-o UTI și intubați dacă nu se îmbunătățesc prompt.

Ventilatie mecanica invaziva. Ventilația mecanică invazivă la pacienții cu insuficiență ventilatorie acută din cauza astmului trebuie utilizată ca ultimă soluție, dar este necesară atunci când patentele prezintă comă sau delir sau cu instabilitate hemodinamică. Un alt indiciu clar este eșecul terapiei medicale care poate include VNI. Dintre pacienții internați la UTI cu astm bronșic acut sever, aproximativ o treime au fost raportate că necesită ventilație mecanică invazivă. Complicațiile ventilației mecanice la astmatici includ barotraumatisme precum pneumotoraxul și pneumomediastinul, raportate la 6,5% dintre pacienți dintr-o serie190, și nevoia de sedare și paralizie, care ar trebui evitată din cauza riscului de miopatie

postparalitică, pneumonie asociată ventilatorului şi rate de mortalitate în intervalul 91%105% pneumonie.

Dacă este necesară ventilaţia mecanică invazivă, trebuie avută mare grijă pentru a minimiza riscul de complicaţii, folosind o abordare similară cu cea utilizată pentru pacienţii cu BPOC. Frecvenţa respiratorie excesivă şi volumele curente trebuie evitate, cu scopul final de a menţine presiunile în platou sub 30 până la 35 cm H2O. „Hipercapnia permisivă",192 descrisă pentru prima dată la pacienţii cu astm bronşic ventilaţi invaziv,193 rămâne o abordare sensibilă la pacienţii cu obstrucţie severă. În cazul hipercapniei permisive, presiunile de platou sunt menţinute într-un interval relativ sigur (<30 cm H2O) ca primă prioritate, permiţând în acelaşi timp creşterea CO2, în unele rapoarte până la 70 până la 100 mm Hg. Folosind această strategie, riscurile majore ale ventilaţiei cu presiune pozitivă pot fi minimizate, oferind timp pentru ca terapia medicală să aibă efect. Bicarbonatul sau alte soluţii tampon, cum ar fi tris-hidroximetil aminometan (THAM), pot fi administrate dacă pH-ul scade prea scăzut, dar acest lucru probabil nu este necesar şi poate nici măcar să nu fie eficient în creşterea pH-ului, situaţie descrisă şi la pacienţii cu leziuni pulmonare acute. subestimaţi severitatea hiperinflaţiei regionale.195 Când ventilaţia rămâne dificilă, chiar şi cu utilizarea ventilaţiei de protecţie pulmonară şi hipercapnie permisivă, adăugarea de heliox la circuitul ventilator poate ajuta (deşi heliox poate modifica performanţa ventilatorului şi nu toate ventilatoarele pot găzdui heliox). Ca ultimă soluţie, măsurile extreme, cum ar fi anestezia generală cu anestezice bronhodilatatoare (de exemplu, halotan)196 sau hipotermia indusă pot fi de ajutor.

INSUFICIENȚA VENTILATORIE ACUTĂ DATORITĂ INFECȚIUNII VASCULARE

O creştere a spaţiului mort fiziologic prin tulburări care afectează vascularizaţia pulmonară reduce ventilaţia alveolară în raport cu ventilaţia totală minute. Deşi hipercapnia ar putea fi de aşteptat într-o astfel de circumstanţă, este de obicei prevenită printr-o creştere modestă a ventilaţiei generale. Astfel, insuficienţa ventilatorie acută este rar întâlnită în boala vasculară pulmonară primară. În tromboembolismul pulmonar, de exemplu, hipercapnia este neobişnuită. Hipercapnia după embolie pulmonară poate fi observată, totuşi, la pacienţii cu o afecţiune comorbidă, cum ar fi BPOC severă sau o deprimare a impulsului ventilator de către medicamente care afectează funcţia pompei ventilatorii. Într-adevăr, acidoza respiratorie acută, cu sau fără agravarea concomitentă a oxigenării, poate fi manifestarea iniţială a tromboembolismului pulmonar la un pacient cu ventilaţie mecanică controlată sau cu o leziune mare a măduvei cervicale sau paralizie farmacologică care nu poate creşte ventilaţia minute.

O altă împrejurare rară în care se poate dezvolta insuficienţa ventilatorie acută ca urmare a unei tulburări a circulaţiei pulmonare este embolia venoasă aeriană, în care se poate observa hipercapnia şi o discrepanţă marcată între nivelurile de CO2 expirat arterial şi final-tidal.197 Hipercapnia poate complica şi sindromul toracic acut la pacienţii cu drepanocită; o serie a documentat acidoza respiratorie la 42% dintre pacientii care au dezvoltat acest sindrom.198

CONFIRMARE

Autorul dorește să mulțumească Dr. Giulia Spoletini pentru ajutorul acordat în revizuirea acestui capitol.

Puncte cheie

Insuficiența ventilației este consecința unei ventilații alveolare inadecvate, în general din cauza sistemului central slab, a bolii neuromusculare, a tulburării mecanice profunde a parenchimului pulmonar sau a peretelui toracic sau a unei combinații a acestor factori. Depresia motorului central este rareori o contribuție majoră la dezvoltarea insuficienței ventilatorii acute, cu excepția depresiei cauzate de medicamente.

Slăbiciunea mușchilor respiratori, indiferent de originea deficienței (de exemplu, imunologică, boală a neuronului motor, miopatică), poate fie să precipite internarea la UTI, fie să fie dobândită în UTI.

Evaluarea clinică, inclusiv examenul fizic, măsurarea maximă a inspirației și expirației

Exacerbarea BPOC este cea mai frecventă cauză a insuficienței ventilatorii acute observată în spitalele de asistență acută. Pacienții cu BPOC pot dezvolta insuficiență ventilatorie acută sau acută pe cronică din cauza nu numai bronșitei, ci și complicațiilor pneumoniei, insuficienței cardiace congestive, embolismului pulmonar sau pneumotoraxului.

Ventilația neinvazivă cu presiune pozitivă reduce munca de respirație prin aplicarea presiunii extrinsece pozitive de expirație finală (PEEP) pentru a contrabalansa PEEP intrinsecă și susținerea presiunii pentru a ajuta inspirația. Este util în special în exacerbările BPOC, dar poate juca, de asemenea, un rol în alte forme de insuficiență ventilatorie acută datorată BPOC, cum ar fi facilitarea extubației celor care eșuează la o încercare de respirație spontană sau în evitarea reintubării la cei care eșuează extubarea.

Ventilația mecanică invazivă poate fi realizată, în general, folosind volume curente mici de aproximativ 6 ml/kg, ceea ce limitează PEEP intrinsecă în BPOC, reduce riscul de leziuni pulmonare induse de ventilator la cei cu boală pulmonară parenchimatoasă și minimizează compromisul circulator care poate complica condițiile restrictive ale peretelui toracic.

La inițierea ventilației neinvazive, există o „fereastră de oportunitate" care se deschide atunci când pacienții au nevoie de asistență ventilatorie, dar se închide dacă progresează prea departe și devin grav acidiți. Îmbunătățirile pH-ului, Pco2 arterial și nivelul de conștiență în prima oră sau două de ventilație neinvazivă sunt predictori puternici de succes.

■ La pacienții cu insuficiență respiratorie din cauza astmului sau BPOC, încercările de normalizare a Pco2 arterială duc în general la hiperinflație dinamică, riscând astfel hipotensiune arterială și pneumotorax; în schimb, „hipercapnia permisivă" este folosită pentru a limita ventilația minute și pentru a menține presiunile căilor respiratorii într-un interval sigur, permițând în același timp creșterea Pco2 arterială.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Alshekhlee A, Miles JD, Katirji B, et al: Incidenţa şi rata mortalităţii a miasteniei gravis şi a crizei miastenice în spitalele din SUA. Neurology 72:1548-1555, 2009.

Bach JR, Gongalves MR, Hamdani I, et al: Extubarea pacienţilor cu slăbiciune neuromusculară: o nouă paradigmă de management. Cufăr 137(5): 1033-1039, 2010.

Burns KE, Adhikari NK, Keenan SP şi colab: Ventilaţia neinvazivă cu presiune pozitivă ca strategie de înţărcare pentru adulţii intubaţi cu insuficienţă respiratorie. Cochrane Database Syst Rev (8):CD004127-CD004127, 2010.

Epstein SK, Singh N: Acidoză respiratorie. Respir Care 46:366-383, 2001. Ferrer M, Sellares J, Valencia M, şi colab.: Ventilaţie non-invazivă după extubare la pacienţii hipercapnici cu tulburări respiratorii cronice: studiu controlat randomizat. Lancet 3 74:1082-1088, 2009.

Lightowler JV Wedjicha JA, Elliot MW şi colab.: Ventilaţie neinvazivă cu presiune pozitivă pentru a trata insuficienţa respiratorie rezultată din exacerbările bolii pulmonare obstructive cronice: revizuire sistematică Cochrane şi meta-analiză. BMJ 326:185-189, 2003.

Mutlu GM, Factor P, Schwartz DE, et al: Severe status asthmaticus: management with permissive hypercapnie and inhalation anestezie. Crit Care Med 30:477-480, 2002.

Nava S, Hill NS: Ventilaţia noninvazivă în insuficienţa respiratorie acută. Lancet 374(9685):250-259, 2009.

Piper AJ, Grunstein RR: Sindromul hipoventilaţiei obezităţii: mecanisme şi management. Am J Respir Crit Care Med 183:292-298, 2011.

Roussos C, Koutsoukou A: Insuficienţă respiratorie. Eur Respir J Suppl 47:3s- 14s, 2003.

Referinţe

Epstein SK, Singh N: Acidoză respiratorie. Respir Care 46:366-383, 2001.

Roussos C, Macklem PT: Muşchii respiratori. N Engl J Med 307:786-797, 1982.

Roussos C, Koutsoukou A: Insuficienţă respiratorie. Eur Respir J Suppl 47:3s-14s, 2003.

Swenson E, Robertson HT: Ce ne spun măsurătorile spaţiului mort despre plămânul cu sindrom de detresă respiratorie acută? Respir Care 49:1006-1007, 2004.

Gaultier C, Amiel J, Dauger S, et al: Genetica şi tulburările timpurii ale controlului respiraţiei. Pedatr Res 55:729-733, 2004.

Orenstein DM, Boat TF, Owens RP şi colab.: Sindromul hipoventilaţiei obezităţii la copiii cu sindromul Prader-Willi: un posibil rol pentru scăderea răspunsului familial la dioxidul de carbon. J Pediatr 97:765767, 1980.

Schluter B, Buschatz D, Trowitzsch E şi colab.: Controlul respirator la copiii cu sindromul Prader-Willi. Eur J Pediatr 156:65-68, 1997.

Sandblom RE, Matsumoto AM, Schoene RB şi colab.: Sindromul de apnee obstructivă în somn indus de administrarea de testosteron. N Engl J Med 308:508-510, 1983.

Kijsirichareanchai K, Limsuwat C, Mankongpaisarnrung C şi colab.: Sindromul Chiari şi insuficienţa respiratorie: o revizuire a literaturii. J Intensive Care Med 29(5):260-268, 2014.

Zimmerman JL: Intoxicaţii şi supradoze în unitatea de terapie intensivă: probleme generale şi specifice de management. Crit Care Med 31:2 7942801, 2003.

Vaschetto R, Cammarota G, Colombo D şi colab.: Efectele propofolului asupra sincroniei şi interacţiunii pacient-ventilator în timpul ventilaţiei de susţinere a presiunii şi asistenţei ventilatorii ajustate neuronal. Crit Care Med 42(1):74-82, 2014.

Aubier M, Murciano D, Fournier M şi colab.: Unitatea respiratorie centrală în insuficienţa respiratorie acută a pacienţilor cu boală pulmonară obstructivă cronică. Am Rev Respir Dis 122:191-199, 1980.

Zwillich CW, Pierson DJ, Hofeldt FD şi colab.: Controlul ventilaţiei în mixedem şi hipotiroidism. N Engl J Med 292:662-665, 1975.

Behnia M, Clay AS, Forber MO: Managementul insuficienţei respiratorii mixedematoase: revizuirea principiilor de ventilaţie şi înţărcare. Am J Med Sci 320(6):368-373, 2000.

Piper AJ, Grunstein RR: Respiraţia mare - interacţiunea complexă a obezităţii, hipoventilaţiei, pierderii în greutate şi funcţiei respiratorii. J Appl Physiol 108:199-205, 2010.

Nowbar S, Burkart KM, Gonzales R, et al: Hipoventilaţia asociată obezităţii la pacienţii spitalizaţi: prevalenţă, efecte şi rezultat. Am J Med 116:1-7, 2004.

Marik PE, Desai H: Caracteristicile pacienţilor cu „Sindromul Obezitate-Hipoventilaţie Malignă" internaţi într-o UTI. J Intensive Care Med 28(2):124-130, 2013.

Gujjar AR, Deibert E, Manno EM, et al: Ventilaţia mecanică pentru accident vascular cerebral ischemic şi hemoragie intracerebrală: indicaţii, sincronizare şi rezultat. Neurology 51:447-451, 1998.

Berrouschot J, Rossler A, Koster J, et al: Ventilaţia mecanică la pacienţii cu AVC ischemic emisferic. Crit Care Med 28:29562961, 2000.

Bushnell CD, Phillips-Bute BG, Laskowitz DT şi colab: Supravieţuirea şi rezultatul după intubarea endotraheală pentru accident vascular cerebral acut. Neurology 52(7):1374, 1999.

Steiner T, Mendoza G, De Georgia M şi colab.: Prognosticul pacienţilor cu AVC care necesită ventilaţie mecanică într-o unitate de îngrijire critică neurologică. Stroke 28:711-715, 1997.

Wijdicks EF, Scott JP: Rezultatul la pacienţii cu ocluzie acută a arterei bazilare care necesită ventilaţie mecanică. AVC 27:1301-1303,

1996.

Adams HP, Del Zoppo G, Alberts MJ şi colab.: Orientări pentru managementul precoce al adulţilor cu AVC ischemic: un ghid de la American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Interventional Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Interdisciplinary Workcoms ins. Tiraj 115:e478-e534, 2007.

Coplin WM, Pierson DJ, Cooley KD şi colab.: Implicaţii ale întârzierii extubaţiei la pacienţii cu leziuni cerebrale care îndeplinesc criteriile standard de înţărcare. Am J Respir Crit Care Med 161:1530-1536, 2000.

Winslow C, Bode RK, Felton D şi colab.: Impactul complicaţiilor respiratorii asupra duratei şederii şi a costurilor spitaliceşti în leziunea acută a coloanei cervicale Chest 121:1548-1554, 2002.

Berney S, Bragge P, Granger C şi colab: Managementul respirator acut al leziunii măduvei spinării cervicale în primele 6 săptămâni după leziune: o revizuire sistematică. Măduva spinării 49:17-29, 2011.

Claxton AR, Wong DT, Chung F şi colab.: Predictorii mortalităţii spitaliceşti şi ventilaţiei mecanice la pacienţii cu leziuni ale măduvei spinării cervicale. Can J Anaesth 45:144-149, 1998.

Van der Berg MEL, Castellote JM, De Pedro-Cuesta J, et al: Supravieţuirea după leziunea măduvei spinării: o revizuire sistematică. J Neurotrauma 27(8): 1517-1528, 2010.

Bach JR, Hunt D, Horton JA, III: Tetraplegia traumatică: managementul respirator neinvaziv în situaţia acută. Am J Phys Med Rehabil 81:792-797, 2002.

Chervin RD, Guilleminault C: Stimularea diafragmei pentru insuficienţă respiratorie. J Clin Neurophysiol 14:369-377, 1997.

DiMarco AF, Onders RP, Ignagni A şi colab.: Stimularea nervului frenic prin electrozi intramusculari de diafragmă la subiecţii tetraplegici. Cufăr 127:671-678, 2005.

Romero FJ, Gambarrutta C, Garcia-Forcada A, şi colab: Evaluarea pe termen lung a ritmului nervos frenic pentru insuficienţa respiratorie din cauza leziunii mari a măduvei spinării cervicale. Măduva spinării 50:895-898, 2012.

Bach JR: Managementul respirator noninvaziv şi stimularea diafragmei şi elctrofrenice în bolile neuromusculare şi leziunile măduvei spinării. Muscle Nerve 47:297-305, 2013.

Lechtzin N, Rothstein J, Clawson L şi colab.: Scleroza laterală amiotrofică: evaluarea şi tratamentul insuficienţei respiratorii. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 3:5-13, 2002.

Kaplan LM, Hollander D: Disfuncţia respiratorie în scleroza laterală amiotrofică. Clin Chest Med 15:675-681, 1994.

Bonekat HW: Ventilaţia neinvazivă în bolile neuromusculare. Crit Care Clin 14:775-797, 1998.

Benditt JO: Managementul complicaţiilor pulmonare în boala neuromusculară. Phys Med Rehabil Clin N Am 9:167-185, 1998.

Perrin C, Unterborn JN, Ambrosio CD şi colab: Complicaţiile pulmonare ale bolilor neuromusculare cronice şi managementul lor. Muscle Nerve 29:5-2 7, 2004.

Gautier G, Verschueren A, Monnier A, et al: SLA cu debut respirator: caracteristici clinice şi efectul ventilaţiei non-invazive asupra prognosticului. Amyotroph Lateral Scler 11:379-382, 2010.

Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL şi colab: Efectele ventilaţiei non-invazive asupra supravieţuirii şi calităţii vieţii la pacienţii cu scleroză laterală amiotrofică: un studiu controlat randomizat. Lancet Neurol 5(2):140-147, 2006.

Vianello A, Bevilacqua M, Arcaro G şi colab.: Abordare ventilatorie non-invazivă a tratamentului insuficienţei respiratorii acute în tulburările neuromusculare: o comparaţie cu intubaţia endotraheală. Intensive Care Med 26:384-390, 2000.

Lechtzin N, Wiener CM, Clawson L, et al: Utilizarea ventilaţiei noninvazive la pacienţii cu scleroză laterală amiotrofică. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 5:9-15, 2004.

Tripp HF, Bolton JW: Leziunea nervului frenic după o intervenţie chirurgicală cardiacă: o revizuire. J Card Surg 13:218-223, 1998.

Diehl JL, Lofaso F, Deleuze P şi colab.: Disfuncţie diafragmatică relevantă clinic după operaţii cardiace. J Thorac Cardiovasc Surg 107:487-498, 1994.

Ko MA, Darling GE: Paralizia dobândită a diafragmei. Thoracic Surg Clin 19:501-510, 2009.

Dushay KM, Zibrak JD, Jensen WA: Miastenia gravis care se prezintă ca insuficienţă respiratorie izolată. Chest 97:232-234, 1990.

Metha S: Boală neuromusculară care provoacă insuficienţă respiratorie acută. Respir Care 51:1016-1021, 2006.

Mac Sweeney R, McAuley DF, Matthay MA: Insuficienţă pulmonară acută. Semin Respir Crit Care Med 32(5):607-621, 2011.

Chalela JA: Perle şi capcane în managementul terapiei intensive a sindromului Guillain-Barre. Semin Neurol 21:399-405, 2001.

Lawn ND, Fletcher DD, Henderson RD şi colab.: Anticiparea ventilaţiei mecanice în sindromul Guillain-Barre. Arch Neurol 58:893898, 2001.

Sharshar T, Chevret S, Bourdain F, et al: Grupul de cooperare francez privind schimbul de plasmă în sindromul Guillain-Barre: predictori timpurii ai ventilaţiei mecanice în sindromul Guillain-Barre. Crit Care Med 31:278-283, 2003.

Alshekhlee A, Hussain Z, Sultan B şi colab: Sindromul Guillain-Barre: incidenţa şi rata mortalităţii în spitalele din SUA. Neurologie 70:16081613, 2008.

Orlikowski D, Terzi N, Blumen M, et al: Slăbiciunea limbii este asociată cu insuficienţă respiratorie la pacienţii cu sindrom Guillain-Barre sever. Acta Neurol Scand 119:364-3 70, 2009.

Alshekhlee A, Miles JD, Katirji B, et al: Incidenţa şi rata mortalităţii a miasteniei gravis şi a crizei miastenice în spitalele din SUA. Neurology 72:1548-1555, 2009.

Seneviratne J, Mandrekar J, Wijdicks EFM, et al: Ventilaţia noninvazivă în criza miastenică. Arch Neurol 65(1):54-58, 2008.

Sobel J: Botulism. Clin Infec Dis 41:1167-1173, 2005.

Brett MM, Hallas G, Mpamugo O: Botulismul ranilor în Marea Britanie şi Irlanda. J Med Microbiol 53:555-561, 2004.

Yuan J, Inami G, Mohle-Boetani J, şi colab: Botulism recurent al plăgilor printre consumatorii de droguri injectabile din California. Clin Infect Dis 52:862866, 2011.

Schmidt-Nowara WW, Samet JM, Rosario PA: Complicaţiile pulmonare precoce şi târzie ale botulismului. Arch Intern Med 143:451-456, 1983.

Sandrock CE, Murin S: Predictori clinici ai insuficienţei respiratorii şi a rezultatului pe termen lung în botulismul plăgilor asociate cu heroina neagră. Cufăr 120:562-566, 2001.

Wilcox P, Andolfatto G, Fairbarn MS, Pardy RL: Urmărirea pe termen lung a simptomelor, funcţiei pulmonare, forţa muşchilor respiratori şi performanţa exerciţiului după botulism. Am Rev Respir Dis 139:157163, 1989.

Bach JR, Goncalves MR, Hamdani I, et al: Extubarea pacienţilor cu slăbiciune neuromusculară: o nouă paradigmă de management. Cufă 137:1033-1039, 2010.

Astudillo LM, Carreiro M, Sailler L, et al: Comă hipercapnică datorată implicării diafragmatice la un pacient cu dermatomiozită. Clin Exp Rheumatol 19:456-458, 2001.

Haskard DO: Tratamentul de succes al dermatomiozitei complicate de insuficienţă ventilatorie. Ann Rheum Dis 42:460-461, 1983.

Segredo V, Caldwell JE, Matthay MA, et al: Paralizia persistentă la pacienţii în stare critică după administrarea pe termen lung a vecuronium. N Engl J Med 327:524-528, 1992.

Deem S, Lee CM, Curtis JR: Tulburări neuromusculare dobândite în unitatea de terapie intensivă. Am J Respir Crit Care Med 168:735-739, 2003.

Rudis MI, Sikora CA, Angus E: O evaluare prospectivă, randomizată, controlată a stimulării nervilor periferici faţă de dozarea clinică standard a agenţilor de blocare neuromusculară la pacienţii critici. Crit Care Med 25:575-583, 1997.

Baumann MH, McAlpin BW, Brown K şi colab: O comparaţie prospectivă randomizată a monitorizării trenului de patru şi a evaluării clinice în timpul paraliziei continue de cisatracuriu în UTI. Cufăr 126:12671273, 2004.

Sessler CN: Tren din patru pentru a monitoriza blocajul neuromuscular? Cufăr 126:1018-1022, 2004.

Murray MJ, Cowen J, DeBlock H şi colab.: Ghid de practică clinică pentru blocarea neuromusculară susţinută la pacientul adult în stare critică. Crit Care Med 30:142-156, 2002.

Hansen-Flaschen J, Cowen J, Raps EC: Blocarea neuromusculară în unitatea de terapie intensivă: mai mult decât ne-am negociat. Am Rev Respir Dis 147:234-236, 1993.

Leatherman JW, Fluegel WL, David WS şi colab.: Slăbiciune musculară la pacienţii ventilaţi mecanic cu astm sever. Am J Respir Crit Care Med 153:1686-1690, 1996.

Bolton CF: Manifestări neuromusculare ale bolii critice. Muscle Nerve 32:140-163, 2005.

Kahn J, Harrison TB, Rich MM, Moss M: Dezvoltarea precoce a miopatiei şi neuropatiei bolilor critice la pacienţii cu sepsis sever. Neurology 67:1421-1425, 2006.

De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, et al: Paresis dobândit în unitatea de terapie intensivă: un studiu prospectiv multicentric. JAMA 288:2859-2867, 2002.

Hermans G, Wilmer A, Meersseman W, et al: Impactul terapiei intensive cu insulină asupra complicaţiilor neuromusculare şi dependenţei de ventilator în unitatea de terapie intensivă medicală. Am J Respir Crit Care Med 175:480-489, 2007.

Ali NA, O'Brien JM, Hoffmann SP, et al: Slăbiciune dobândită, rezistenţă la mâner şi mortalitate la pacienţii în stare critică. Am J Respir Crit Care Med 178:261-268, 2008.

Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R şi colab: Beneficiul rezultat al terapiei intensive cu insulină la bolnavii critici: doza de insulină versus controlul glicemic. Crit Care Med 31:359-366, 2003.

Van den Berghe G, Wouters PJ, Weekers F, et al: Terapia intensivă cu insulină la pacientul critic. N Engl J Med 345:1359-1367, 2001.

Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS şi colab.: Terapie fizică şi ocupaţională timpurie la pacienţi cu ventilaţie mecanică, bolnavi critic: un studiu controlat randomizat. Lancet 373:1874-1882, 2009.

80a. Patel BK, Pohlman AS, Kress JP: Impactul mobilizării precoce asupra controlului glicemic şi a slăbiciunii dobândite în UTI la pacienţii critici care sunt ventilaţi mecanic. Cufăr 146(3):583-589, 2014.

De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Durand MC, et al: Respiratory weakness is associated with limb weakness and delayed weaning in critic illness. Crit Care Med 35:2007-2015, 2007.

Sassoon CS, Zhu E, Caiozzo VI: Ventilaţia mecanică cu control asistat atenuează disfuncţia diafragmatică indusă de ventilator. Am J Respir Crit Care Med 170:626-632, 2004.

Powers SK, Shanely RA, Coombes JS, et al: Ventilaţia mecanică are ca rezultat disfuncţia contractilă progresivă a diafragmei. J Appl Physiol 92:1851-1858, 2002.

Levine S, Nguyen T, Taylor N şi colab: Atrofie rapidă de neutilizare a fibrelor diafragmei la oameni ventilaţi mecanic. N Engl J Med 358:1327-1335, 2008.

Vassilakopoulos T, Petrof BJ: Disfuncţie diafragmatică indusă de ventilator. Am J Respir Crit Care Med 169:336-341, 2004.

Watson AC, Hughes PD, Louise Harris M, şi colab.: Măsurarea presiunii tubului transdiafragmatic, esofagian şi endotraheal cu stimulare bilaterală a nervului frenic magnetic anterolateral la pacienţii din unitatea de terapie intensivă. Crit Care Med 29:1325-1331, 2001.

Durand MC, Lofaso F, Lefaucheur JP, et al: Electrophysiology to predict mecanic ventilation in Guillain-Barre syndrome. Eur J Neurol 10:39-44, 2003.

Kaida K, Kusunoki S, Kanzaki M şi colab.: Anticorpul anti-GQ1b ca factor predictiv al ventilaţiei mecanice în sindromul Guillain-Barre. Neurology 62:821-824, 2004.

Rieder P, Louis M, Jolliet P, Chevrolet JC: Măsurarea repetată a capacităţii vitale este un predictor slab al necesităţii de ventilaţie mecanică în miastenia gravis. Intensive Care Med 21:663-668, 1995.

Rabinstein AA, Wijdicks EF: Semne de avertizare ale insuficienţei respiratorii iminente la pacienţii neurologici. Semin Neurol 23:97-104, 2003.

Metha S: Boală neuromusculară care provoacă insuficienţă respiratorie acută. Respir Care 51(9):1016-1021, 2006.

Just N, Bautin N, Danel-Brunaud V, et al: Scorul dispneei Borg: un marker clinic relevant al slăbiciunii musculare inspiratorii în scleroza laterală amiotrofică. Eur Respir J 35:353-360, 2010.

Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD şi colab: Orientări EFNS privind managementul clinic al sclerozei laterale amiotrofice - raport revizuit al unui grup de lucru EFNS. Eur J Neurol 19:360-375, 2012.

Ritsma BR, Berger MJ, Charland DA şi colab.: NIPPV: prevalenţă, abordare şi barieră de utilizare la centrele canadiene de SLA. Can J Neurol Sci 37:54-60, 2010.

Cohen CA, Zagelbaum G, Gross D şi colab: Manifestări clinice ale oboselii musculare inspiratorii. Am J Med 73:308-316, 1982.

Vianello A, Arcaro G, Braccioni F şi colab: Prevenirea eşecului extubaţiei la pacienţii cu risc ridicat cu boală neuromusculară. J Crit Care 26:517-524, 2011.

Conti G, Rocco M, Antonelli M, et al: Mecanica sistemului respirator în faza incipientă a insuficienţei respiratorii acute din cauza cifoscoliozei severe. Intensive Care Med 23:539-544, 1997.

Annane D, Chevrolet JC, Chevret S şi colab.: Ventilaţia mecanică nocturnă pentru hipoventilaţia cronică la pacienţii cu tulburări neuromusculare şi peretelui toracic. Cochrane Database Syst Rev (2): CD001941,

2000.

Finlay G, Concannon D, McDonnell TJ: Tratamentul insuficienţei respiratorii datorate cifoscoliozei cu ventilaţie nazală cu presiune pozitivă intermitentă (NIPPV). Ir J Med Sci 164:28-30, 1995.

Masa JF, Celli BR, Riesco JA, et al: Sindromul hipoventilaţiei obezităţii poate fi tratat cu ventilaţie mecanică neinvazivă. Cufăr 119:1102-1107, 2001.

Adiguzel N, Karakurt Z, Gungor G şi colab.: Managementul pacienţilor cu cifosxolioză cu insuficienţă respiratorie în unitatea de terapie intensivă şi

Perez De Llano LA, Golpe R, Piquer MO şi colab: Efecte pe termen scurt şi lung ale ventilaţiei nazale intermitente cu presiune pozitivă la pacienţii cu sindrom de obezitate-hipoventilaţie. Cufăr 128:587594, 2005.

Hernandez G, Fernandez R, Lopez-Reina P şi colab: Ventilaţia neinvazivă reduce intubaţia în hipoxemia legată de trauma toracică: un studiu clinic randomizat. Cufăr 137:74-80, 2010.

Chiumello D, Coppola S, Froio S, et al: Ventilaţia noninvazivă în trauma toracică: revizuire sistematică şi meta-analiză. Terapie intensivă Med 39:1171-1180, 2013.

Ambrosini V, Cancellieri A, Chilosi M, et al: Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. Eur Respir J 22:821826, 2003.

Al-Hameed FM, Sharma S: Rezultatul pacienţilor internaţi la unitatea de terapie intensivă pentru exacerbarea acută a fibrozei pulmonare idiopatice. Can Respir J 11:117-122, 2004.

Fumeaux T, Rothmeier C, Jolliet P: Rezultatul ventilaţiei mecanice pentru insuficienţa respiratorie acută la pacienţii cu fibroză pulmonară. Intensive Care Med 27:1868-1874, 2001.

Stern JB, Mal H, Groussard O, et al: Prognosticul pacienţilor cu fibroză pulmonară idiopatică avansată care necesită ventilaţie mecanică pentru insuficienţă respiratorie acută. Cufăr 120:213-219, 2001.

Nava S, Rubini F: Mecanica peretelui pulmonar şi toracic la pacienţii ventilaţi cu fibroză pulmonară idiopatică în stadiu terminal. Thorax 54:390-395, 1999.

Al-Hameed FM, Sharma S: Rezultatul pacienţilor internaţi la unitatea de terapie intensivă pentru exacerbarea acută a fibrozei pulmonare idiopatice. Can Respir J 11:117-122, 2004.

Ames WA, Ward VM, Trantor RM, Strada M: Epiglotita acută: o afecţiune subrecunoscută care pune viaţa în pericol. Br J Anaesth 85:795797, 2000.

Chuang YC, Wang CH, Lin YS: Edem pulmonar cu presiune negativă: raportul a trei cazuri şi trecerea în revistă a literaturii. Eur Arch Otorino- laryngol 261:1113-1116, 2007.

Guarascio AJ, Ray SM, Finch CK şi colab: Povara clinică şi economică a bolii pulmonare obstructive cronice în SUA. Clini- coecon Outcomes Res 5:235-245, 2013.

Rochester DF, Braun NMT, Arora NS: Forţa musculară respiratorie în boala pulmonară obstructivă cronică. Am Rev Respir Dis 119:151154, 1979.

Marchand E, Decramer M: Funcţia şi conducerea muşchilor respiratori în boala pulmonară obstructivă cronică. Clin Chest Med 21(4):679-692, 2000.

O'Donnell DE, Parker CM: Fiziopatologia exacerbarii BPOC. Thorax 61:354-361, 2006.

Bloom BM, Grundlingh J, Bestwick JP, Harris T: Rolul gazelor sanguine venoase în departamentul de urgență: o revizuire sistematică și meta-analiză. Eur J Emerg Med 21(2):81-88, 2014.

Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB și colab: Evaluarea și managementul optim al bolii pulmonare obstructive cronice. Eur Respir J 8:1398-1420, 1995.

Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF: Factori legați de mortalitate și mortalitate după spitalizare pentru exacerbarea acută a BPOC. Cufăr 124:459-467, 2003.

Pingleton SK: Complicațiile insuficienței respiratorii acute. Am Rev Respir Dis 137:1463-1493, 1988.

Brochard L, Isabey D, Piquet J, et al: Reversarea exacerbarilor acute ale bolii pulmonare obstructive cronice prin asistență inspiratorie cu o mască facială. N Engl J Med 323:1523-1530, 1990.

Appendini L, Palessio A, Zanaboni S, și colab: Efectele fiziologice ale presiunii pozitive ale expirației finale și ale suportului presiunii măști în timpul exacerbărilor bolii pulmonare obstructive cronice. Am J Respir Crit Care Med 149:1069-1076, 1994.

Kramer N, Meyer TJ, Meharg J și colab.: studiu prospectiv randomizat al ventilației neinvazive cu presiune pozitivă în insuficiența respiratorie acută. Am J Respir Crit Care Med 151:1799-1806, 1995.

Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, și colab: Ventilație noninvazivă pentru exacerbarile acute ale bolii pulmonare obstructive cronice. N Engl J Med 333:817-822, 1995.

Plant PK, Owen JL, Elliott MW: Utilizarea timpurie a ventilației non-invazive pentru exacerbările acute ale bolii pulmonare obstructive cronice pe secțiile respiratorii generale: un studiu controlat randomizat multicentric. Lancet 355:1931-1935, 2000.

Carrera M, Marin JM, Anton A, et al: Un studiu controlat de ventilație neinvazivă pentru exacerbările bolii pulmonare obstructive cronice. J Crit Care 24(3):473, 2009.

Barbe F, Togores B, Rubi M, et al: Suportul ventilator noninvaziv nu facilitează recuperarea după insuficiența respiratorie acută în boala pulmonară obstructivă cronică. Eur Respir J 9:1240-1245, 1996.

Keenan SP, Powers CE, McCormack DG: Ventilația neinvazivă cu presiune pozitivă la pacienții cu exacerbări mai ușoare ale bolii pulmonare obstructive cronice: un studiu controlat randomizat. Respir Care 50(5):610-616, 2005.

Lightowler JV, Wedjicha JA, Elliot MW și colab.: Ventilație neinvazivă cu presiune pozitivă pentru a trata insuficiența respiratorie rezultată din exacerbările bolii pulmonare obstructive cronice: revizuire sistematică și meta-analiză Cochrane. BMJ 326:185-189, 2003.

Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ şi colab: Care pacienţi cu exacerbare a bolii pulmonare obstructive cronice beneficiază de ventilaţia neinvazivă cu presiune pozitivă? O revizuire sistematică a literaturii. Ann Intern Med 138:861-870, 2003.

130a. Lindenauer PK, Stefan MS, Shieh MS şi colab.: Rezultate asociate cu ventilaţia invazivă şi neinvazivă în rândul pacienţilor spitalizaţi cu exacerbări ale bolii pulmonare obstructive cronice. JAMA Intern Med 174(24):1982-1993, 2014.

Conferinţe internaţionale de consens în medicina intensivă: ventilaţia neinvazivă cu presiune pozitivă în insuficienţa respiratorie acută. Am J Respir Crit Care Med 163:283-291, 2001.

Mehta S, Hill NS: Ventilatie noninvaziva: stadiul tehnicii. Am J Respir Crit Care Med 163:540-577, 2001.

Hill NS: Ventilaţia neinvazivă cu presiune pozitivă pentru insuficienţa respiratorie cauzată de exacerbarea bolii pulmonare obstructive cronice: un standard de îngrijire? Crit Care 7:400-401, 2003.

Keenan SP, Sinuff T, Burns KE, et al: Canadian Critical Care Trials Group/Canadian Critical Care Society Noninvasive Ventilation Guidelines Group. Ghidurile de practică clinică pentru utilizarea ventilaţiei neinvazive cu presiune pozitivă şi a presiunii pozitive continue neinvazive a căilor respiratorii în mediul de îngrijire acută. CMAJ 183(3): E195-E214, 2011.

Nava S, Hill NS: Ventilaţia noninvazivă în insuficienţa respiratorie acută. Lancet 374(9685):250-259, 2009.

Jaber S, Fodil R, Carlucci A, et al: Ventilaţia noninvazivă cu heliu-oxigen în exacerbarile acute ale bolii pulmonare obstructive cronice. Am J Respir Crit Care Med 161:1191-1200, 2000.

Jolliet P, Tassaux D, Roeseler J, şi colab.: Heliu-oxigen versus sprijinul presiunii neinvazive cu aer oxigen în boala obstructivă cronică decompensată: un studiu prospectiv, multicentric. Crit Care Med 31:878-884, 2003.

Maggiore SM, Richard JC, Abroug F, şi colab.: Un studiu multicentric, randomizat de ventilaţie neinvazivă cu amestec de heliu-oxigen în exacerbările bolii pulmonare obstructive cronice. Crit Care Med 38(1):145-151, 2010.

Torres A, Ewig S: Cazul ciudat de pneumonie dobândită în comunitate în BPOC. Cufăr 139(3):483-485, 2011.

Liapikou A, Polverino E, Ewig S şi colab.: Severitatea şi rezultatele pneumoniei dobândite în comunitate spitalizaţi la pacienţii cu BPOC. Eur Respir J 39:855-861, 2012.

Ambrosino N, Foglio K, Rubini F şi colab: Ventilaţia mecanică non-invazivă în insuficienţa respiratorie acută datorată bolii pulmonare obstructive cronice: se corelează pentru succes. Thorax 50:755-757, 1995.

Confalonieri M, Potena A, Carbone G şi colab: Insuficienţă respiratorie acută la pacienţii cu pneumonie severă dobândită în comunitate: o evaluare prospectivă randomizată a ventilaţiei noninvazive. Am J Respir Crit Care Med 160:1585-1591, 1999.

Auriant I, Jallot A, Herve P, et al: Ventilaţia noninvazivă reduce mortalitatea în insuficienţa respiratorie acută după rezecţia pulmonară. Am J Respir Crit Care Med 164:1231-1235, 2001.

Lafebvre A, Lorut C, Alifano M şi colab: Ventilaţie noninvazivă pentru insuficienţa respiratorie acută după rezecţia pulmonară: un studiu observaţional. Intensive Care Med 35(4):663-670, 2009.

Kindgen-Milles D, Muller E, Buhl R şi colab.: Presiunea nazală-continuă pozitivă a căilor respiratorii reduce morbiditatea pulmonară şi durata spitalizării după intervenţia chirurgicală a aortei toracoabdominale. Cufăr 128:821828, 2005.

Jaber S, Delay M, Chanques G şi colab.: Rezultatele pacienţilor cu insuficienţă respiratorie acută după intervenţia chirurgicală abdominală trataţi cu ventilaţie neinvazivă cu presiune pozitivă. Cufăr 128(4):2688-2695,

2005.

Ferreyra GP, Baussano I, Squadrone V, et al: Presiunea continuă pozitivă a căilor respiratorii pentru tratamentul complicaţiilor respiratorii după intervenţia chirurgicală abdominală: o revizuire sistematică şi meta-analiză. Ann Surg 247:617-626, 2008.

Epstein SK, Ciubotaru RL, Wong JB: Efectul extubării eşuate asupra rezultatului ventilaţiei mecanice. Cufăr 112:186-192,

1997.

Chevron V, Menard JF, Richard JC şi colab: Extubare neplanificată: factori de risc de dezvoltare şi criterii predictive pentru reintubare. Crit Care Med 26:1049-1053, 1998.

Girard TD, Kress JP, Fuchs BD şi colab.: Eficacitatea şi siguranţa unui protocol asociat de sedare şi înţărcare a ventilatorului pentru pacienţii ventilaţi mecanic la terapie intensivă (procesul controlat cu trezirea şi respiraţia): un studiu controlat randomizat. Lancet 371:126-134, 2008.

Epstein SK, Durbin CG Jr: Ar trebui un pacient să fie extubat şi plasat pe ventilaţie neinvazivă după ce a eşuat un test de respiraţie spontană? Respir Care 55(2):198-206, 2010.

Nava S, Ambrosino N, Clini E şi colab.: Ventilaţia mecanică neinvazivă în înţărcarea pacienţilor cu insuficienţă respiratorie din cauza bolii pulmonare obstructive cronice: un studiu randomizat, controlat. Ann Intern Med 128:721-728, 1998.

Ferrer M, Esquinas A, Arancibia F, et al: Ventilaţia noninvazivă în timpul eşecului persistent de înţărcare. Am J Respir Crit Care Med 168:7076, 2003.

Keenan SP, Powers C, McCormack DG şi colab: Ventilaţie neinvazivă cu presiune pozitivă pentru detresa respiratorie postextubare: un studiu controlat randomizat. JAMA 287:3238-3244, 2002.

Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND şi colab.: Ventilaţie noninvazivă cu presiune pozitivă pentru insuficienţa respiratorie după extubare. N Engl J Med 350:2452-2460, 2004.

Ferrer M, Valencia M, Nicolas JM şi colab: Ventilaţia precoce neinvazivă previne eşecul extubaţiei la pacienţii cu risc ridicat: un studiu randomizat. Am J Respir Crit Care Med 173:164-170, 2006.

Ferrer M, Sellares J, Valencia M şi colab: Ventilaţie non-invazivă după extubare la pacienţii hipercapnici cu tulburări respiratorii cronice: studiu controlat randomizat. Lancet 374:1082-1088, 2009.

Levy M, Tanios MA, Nelson D şi colab.: Rezultatele pacienţilor cu ordine de nu intubare trataţi cu ventilaţie neinvazivă. Crit Care Med 32:2002-2007, 2004.

Freichels TA: Suport ventilator paliativ: utilizarea ventilaţiei neinvazive cu presiune pozitivă în insuficienţa respiratorie terminală. Am J Crit Care 3:6-10, 1994.

Clarke DE, Vaughan L, Raffin TA: Ventilaţia neinvazivă cu presiune pozitivă pentru pacienţii cu insuficienţă respiratorie terminală: costurile etice şi economice ale amânării inevitabilului sunt prea mari. Am J Crit Care 3:4-5, 1994.

Schettino G, Altobelli N, Kacmarek RM: Ventilaţia neinvazivă cu presiune pozitivă inversează insuficienţa respiratorie acută la pacienţii selectaţi „nu intubaţi". Crit Care Med 33:1976-1982, 2005.

Garpestad E, Brennan J, Hill NS: Ventilaţie noninvazivă pentru îngrijiri critice. Cufă 132:711-720, 2007.

SooHoo GW, Santiago S, Williams AJ: Ventilaţia mecanică nazală pentru insuficienţa respiratorie hipercapnică în boala pulmonară obstructivă cronică: determinanţi ai succesului şi eşecului. Crit Care Med 22:12531261, 1994.

Ambrosino N, Vagheggini G: Ventilaţia neinvazivă cu presiune pozitivă în mediul de îngrijire acută: unde suntem? Eur Respir J 31:874886, 2008.

Kwok H, McCormack J, Cece R şi colab: Studiu controlat al măştilor nazale versus oronazale la pacienţii cu insuficienţă respiratorie acută. Crit Care Med 127:699-713, 2003.

Nava S, Navalesi P, Gregoretti C: Interfeţe şi umidificare pentru ventilaţia mecanică neinvazivă. Respir Care 54(1):71-84, 2009.

Navalesi P, Fanfulla F, Frigerio P, et al: Evaluarea fiziologică a ventilaţiei mecanice non-invazive livrate cu trei tipuri de măşti la pacienţii cu insuficienţă respiratorie hipercapnică cronică. Crit Care Med 28:1785-1790, 2000.

Vignaux L, Tassaux D, Jolliet P: Performanţa modurilor de ventilaţie neinvazivă pe ventilatoarele ICU în timpul suportului presiunii: un studiu de model de banc. Intensive Care Med 33:1444-1451, 2007.

Ferreira JC, Chipman DW, Hill NS, Kacmarek RM: Ventilatoare Bilevelvs ICU care asigură ventilaţie neinvazivă. Efectul scurgerilor de sistem: o comparaţie cu modelul pulmonar BPOC. Chest 136:448-456, 2009. [Epub 2009;8 mai].

Vitacca M, Rubini F, Foglio K şi colab.: Modalităţile neinvazive ale ventilaţiei cu presiune pozitivă îmbunătăţesc rezultatul exacerbărilor acute la pacienţii cu RECE. Intensive Care Med 19:450-455, 1993.

Bonmarchand G, Chevron V, Chopin C şi colab.: Debitul iniţial crescut reduce munca inspiratorie a respiraţiei în timpul ventilaţiei de susţinere a presiunii la pacienţii cu exacerbare a bolii pulmonare obstructive cronice. Intensive Care Med 22:1147-1154, 1996.

Lellouche F, Maggiore SM, Deye N şi colab.: Efectul dispozitivului de umidificare asupra muncii respiraţiei în timpul ventilaţiei neinvazive. Intensive Care Med 28:1582-1589, 2002.

Nava S, Cirio S, Fanfulla F şi colab: Comparaţie a două sisteme de umidificare pentru ventilaţia mecanică neinvazivă pe termen lung. Eur Respir J 32:460-464, 2008.

Elliott MW, Confalonieri M, Nava S: Unde se efectuează ventilaţia neinvazivă? Eur Respir J 19:1159-1166, 2002.

Girou E, Brun-Buisson C, Taille S, et al: Tendinţe seculare în infecţiile nosocomiale şi mortalitatea asociată cu ventilaţia neinvazivă la pacienţii cu exacerbare a BPOC şi edem pulmonar. JAMA 290:2985-2991, 2003.

175a. Stephan MS, Shieh MS, Pekow PS, et al: Tendinţe în ventilaţia mecanică printre pacienţii spitalizaţi cu exacerbare acută a BPOC în Statele Unite, 2001 până în 2011. Chest 2014. doi: 10.1378/ chest.14-1216. [Epub înainte de tipărire].

Chandra D, Stamm JA, Taylor B, et al: Rezultatele ventilaţiei non-invazive pentru exacerbările acute ale BPOC în Statele Unite, 1998-2008. Am J Respir Crit Care Med 2011.

Laghi F: Efectul timpului inspirator şi al setărilor de flux în timpul ventilaţiei asistate de control. Curr Opin Crit Care 9:39-44, 2003.

McFadden ER Jr: astm acut sever. Am J Respir Crit Care Med 168:740-759, 2003.

Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C şi colab.: Tratamentul cu sulfat de magneziu intravenos pentru astmul acut în departamentul de urgenţă: o revizuire sistematică a literaturii. Ann Emerg Med 36:181-190,

2000.

Kass JE, Terregino CA: Efectul helioxului în astmul sever acut: un studiu controlat randomizat. Cufăr 116:296-300, 1999.

Kress JP, Noth I, Gehlbach BK şi colab.: Utilitatea albuterolului nebulizat cu heliox în timpul exacerbărilor acute de astm. Am J Respir Crit Care Med 165:1317-1321, 2002.

Rose JS, Panacek EA, Miller P: Studiu prospectiv randomizat al nebulizatoarelor continue conduse de heliox în tratamentul astmului în departamentul de urgenţă. J Emerg Med 22:133-137, 2002.

Rodrigo G, Pollack C, Rodrigo C şi colab.: Heliox pentru pacienţii cu astm acut neintubaţi. Cochrane Database Syst Rev (4):CD002884,

2006.

Soma T, Hino M, Kida K, Kudoh S: Un studiu prospectiv şi randomizat pentru îmbunătăţirea astmului bronşic acut prin ventilaţie neinvazivă cu presiune pozitivă (NPPV). Intern Med 47(6):493-501, 2008.

Meduri GU, Cook TR, Turner RE şi colab.: Ventilarea cu presiune pozitivă noninvazivă în starea astmatică. Chest 110:767-774, 1996.

Soroksky A, Stav D, Shpirer I: Un studiu pilot prospectiv, randomizat, controlat cu placebo al presiunii pozitive a căilor respiratorii binivel în atacul de astm acut. Cufăr 123:1018-1025, 2003.

Gupta D, Nath A, Agarwal R şi colab.: Un studiu prospectiv randomizat controlat privind eficacitatea ventilaţiei neinvazive în astmul acut sever. Respir Care 55(5):536-543, 2010.

Soma T, Hino M, Kida K, Kudoh S: Un studiu prospectiv şi randomizat pentru îmbunătăţirea astmului bronşic acut prin ventilaţie neinvazivă cu presiune pozitivă (NPPV). Intern Med 47(6):493-501, 2008.

Afessa B, Morales I, Cury JD: Cursul clinic şi rezultatul pacienţilor internaţi într-o UTI pentru statutul astmatic. Cufăr 120:1616-1621,

2001.

Anzueto A, Frutos-Vivar F, Esteban A, et al: Incidenţa, factorii de risc şi rezultatul barotraumatismului la pacienţii ventilaţi mecanic. Intensive Care Med 30:612-619, 2004.

Zimmerman JL, Dellinger RP, Shah AN, et al: Intubaţia endotraheală şi ventilaţia mecanică în astmul sever. Crit Care Med 21:1727-1730, 1993.

Bigatello LM, Patroniti N, Sangalli F: Hipercapnia permisiva. Curr Opin Crit Care 7:34-40, 2001.

Darioli R, Perret C: Hipoventilaţia mecanică controlată în starea astmatică. Am Rev Respir Dis 129:385-387, 1984.

Kallet RH, Jasmer RM, Luce JM şi colab.: Tratamentul acidozei în leziunea pulmonară acută cu tris-hidroximetilaminometan (THAM). Am J Respir Crit Care Med 161:1149-1153, 2000.

Leatherman JW, Ravenscraft SA: Presiunea expiratorie finală auto-pozitivă scăzută măsurată în timpul ventilaţiei mecanice a pacienţilor cu astm bronşic sever: presiunea expiratorie finală auto-pozitivă ascunsă. Crit Care Med 24:541-546, 1996.

Mutlu GM, Factor P, Schwartz DE, et al: Severe status asthmaticus: management with permissive hypercapnie and inhalation anestezie. Crit Care Med 30:477-480, 2002.

Souders JE: Embolism pulmonar pulmonar. J Clin Monit Comput 16:375383, 2000.

Maitre B, Habibi A, Roudot-Thoraval F, et al: Sindromul toracic acut la adulţi cu siclemie. Cufăr 117:1386-1392, 2000.

INSUFICIENTA RESPIRATORIE ACUTA HIPOXEMICA SI ARDS

WARREN L. LEE, MD, PhD • ARTHUR S. SLUTSKY, MD

INSUFICIENȚA RESPIRATORIE HIPOXEMICĂ CLASIFICAREA HIPOXEMIEI CARACTERISTICI CLINICE ŞI

ABORDAREA DIAGNOSTICĂ

CAUZELE INSUFICIENȚEI RESPIRATORII ACUTE

SINDROMUL DE INSUFICIENȚĂ RESPIRATORIE ACUTĂ

Diagnostic şi epidemiologie

Etiologie şi Patogeneză Mortalitate şi Complicaţii Terapie

INSUFICIENȚA RESPIRATORIE HIPOXEMICĂ

Insuficienţa respiratorie hipoxemică a fost definită în mod clasic ca o Po2 arterială mai mică de 60 mm Hg. Se distinge de insuficienta respiratorie hipercapnica (Pco2 > 45 mm Hg), desi cele doua afectiuni coexista adesea. Există o serie de calificări importante ale acestei definiţii care trebuie făcute. Pragul de 60 mm Hg este oarecum arbitrar şi reflectă forma curbei de disociere a oxihemoglobinei, marcând Po2 arterial sub care saturaţia hemoglobinei cu oxigen scade brusc la majoritatea oamenilor. Un avertisment important este că este important dacă insuficienţa respiratorie hipoxemică este acută (de la ore până la zile) sau cronică (de la săptămâni până la luni), deoarece are implicaţii nu doar pentru diagnostic şi tratament, ci şi pentru adaptările fiziologice la hipoxemie care se dezvoltă în timp. De exemplu, un individ care trăieşte la mare altitudine poate avea o Po2 arterială mai mică de 50 mm Hg din cauza unei presiuni parţiale inspirate scăzute a oxigenului. O astfel de persoană ar putea fi asimptomatică din cauza aclimatizării la acel mediu şi nu ar fi considerată a avea insuficienţă respiratorie hipoxemică chiar dacă ar avea o Po2 arterială de 45 mm Hg. De asemenea, este important de realizat că această definiţie a insuficienţei respiratorii hipoxemice (Po2 arterială < 60 mm Hg) cuprinde un spectru larg de severitate a bolii. De exemplu, atât un pacient dintr-o secţie medicală generală cu pneumonie comunitară, cât şi un pacient ventilat mecanic cu oxigen 100% în unitatea de terapie intensivă pot îndeplini definiţia.

Această definiţie a insuficienţei respiratorii hipoxemice (pe baza Po2 arterială) nu abordează pe deplin importanţa oxigenării la nivelul ţesuturilor. Livrarea oxigenului către ţesuturi este produsul debitului cardiac şi conţinutului de oxigen. Conţinutul de oxigen depinde în mod critic de concentraţia de hemoglobină şi de saturaţia acesteia cu oxigen; deşi saturaţia de oxigen depinde de Po2 arterial (aşa cum este descris de curba de disociere a oxihemoglobinei), contribuţia directă a oxigenului dizolvat la conţinutul de oxigen din sânge este foarte scăzută în majoritatea condiţiilor. Cu alte cuvinte, la pacientul anemic sau la pacienţii cu debit cardiac foarte scăzut, hipoxia tisulară poate exista în ciuda unei Po2 arteriale aparent adecvate. În cele din urmă, aşa cum sa indicat mai devreme, pot coexista atât insuficienţa respiratorie hipoxemică, cât şi cea hipercarbică. Un pacient poate prezenta iniţial hipoxemie izolată, dar, la oboseală, poate dezvolta hipercarbie. În mod analog, hipoventilaţia poate provoca atât hipercarbie, cât şi hipoxemie.

Acest capitol se concentrează pe insuficienţa respiratorie acută hipoxemică. În special, o mare parte din discuţia noastră se referă la etiologia şi managementul hipoxemiei la capătul „sever" al spectrului. Acest lucru nu înseamnă că hipoxemia uşoară nu este importantă; cu siguranta starea unui pacient din sectia medicala cu pneumonie si hipoxemie usoara se poate deteriora si pacientul ar necesita intubare si ventilatie mecanica.

CLASIFICAREA HIPOXEMIEI

Abordarea tradiţională a cauzelor hipoxemiei arteriale le clasifică în cinci mecanisme fiziopatologice: scăderea Po2 inspirată, hipoventilaţie, difuzie afectată, nepotrivire ventilaţie-perfuzie (V/Q) şi şunt dreapta-stânga. În timp ce hipoxemia din nepotrivirea V/Q răspunde la oxigen suplimentar, hipoxemia dintr-un şunt de la dreapta la stânga nu este. Această abordare fiziologică este probabil cea mai utilă pentru înţelegerea modului în care o

anumită boală provoacă hipoxemie, dar de obicei nu este foarte iluminatoare atunci când se încearcă stabilirea unui diagnostic specific, în afară de situaţiile în care un pacient este hipoxemic din cauza hipercapniei profunde. Într-un cadru spitalicesc, o scădere a Po2 inspirată poate fi de obicei exclusă, deoarece majoritatea pacienţilor vor primi oxigen suplimentar. Hipoventilaţia poate fi exclusă rapid dacă pacientul nu este hipercapnic. Difuziunea afectată în sine nu este o cauză importantă a hipoxemiei acute, deoarece transferul de oxigen prin membrana alveolo-capilară către celulele roşii din sânge este de obicei limitat de perfuzie, nu de difuzie. Ceea ce înseamnă aceasta este că, de obicei, există timp suficient pentru difuzarea oxigenului, chiar şi în prezenţa bolii pulmonare intrinseci. În concluzie, majoritatea pacienţilor din secţia de terapie intensivă cu insuficienţă respiratorie acută hipoxemică au o combinaţie de nepotrivire V/Q şi şunt dreapta-stânga.

O altă clasificare a insuficienţei respiratorii acute hipoxemice este structural-anatomică (Fig. 100-1). Cauzele hipoxemiei arteriale acute pot fi clasificate în funcţie de faptul dacă patologia primară este localizată în spaţiile aeriene, interstiţiu, inima şi vascularizaţia pulmonară, căile respiratorii sau pleurale.

Interstitiu

Fibroza pulmonară

Alveolită alergică extrinsecă

Pneumonie virală sau „atipică”.

ALI/ARDS

Spaţii de aer

Edem pulmonar

ALI/ARDS

Hemoragie pulmonară

Pneumonie

Proteinoza alveolara

Vasculatura cardiacă/pulmonară

Edem pulmonar

Embolie pulmonară

Şunt intracardiac sau intrapulmonar

Insuficienţă cardiacă congestivă

Pleura

Pneumotorax

Revărsat pleural

Figura 100-1 Schemă care prezintă o abordare structural-anatomică a diagnosticului insuficienţei respiratorii hipoxemice acute.

spaţiu. O astfel de abordare ar conduce rapid să se ia în considerare cauze precum edem pulmonar sau pneumonie, pneumonită de hipersensibilitate, embolie pulmonară, bronhospasm şi pneumotorax. Deşi tulburările care implică alte structuri precum sistemul nervos central şi muşchii respiratori pot duce la hipoxemie, este de aşteptat ca aceste cauze să aibă hipercarbie asociată.

CARACTERISTICI CLINICE ŞI ABORDAREA DIAGNOSTICĂ

Caracteristicile clinice ale insuficienţei respiratorii acute hipoxemice variază în funcţie de cauza subiacentă. Presupunând o dorinţă intactă de a respira şi că pacientul nu a obosit, pacientul hipoxemic este de obicei tahipneic şi tahicardic. Cianoza buzelor sau a limbii (aşa-numita cianoză centrală) ar indica faptul că concentraţia de hemoglobină redusă (dezoxigenată) este mai mare de 5 g/100 ml.

Având în vedere diagnosticul diferenţial extins al insuficienţei respiratorii acute hipoxemice şi nevoia adesea urgentă de terapie, clinicianul trebuie să fie practic, dar atent. Trebuie obţinut un istoric de bază pentru a identifica factorii de risc pentru disfuncţie cardiacă, infecţie pulmonară sau aspiraţie, tromboembolism venos sau boli pulmonare obstructive. În cazul traumatismelor toracice, trebuie luate în considerare pneumotoraxul, hemotoraxul şi contuzia pulmonară. Alte întrebări pentru identificarea cauzelor mai puţin frecvente ale insuficienţei respiratorii hipoxemice acute pot fi puse, după caz. O examinare fizică concentrată a sistemului cardiac şi respirator poate stabili adesea prezenţa sau absenţa insuficienţei cardiace congestive sau o zonă focală de consolidare sau efuziune. În mod similar, diagnosticul de pneumotorax este mai satisfăcător (şi prompt) atunci când este făcut la examenul fizic, mai degrabă decât mai târziu, după imagistica toracică.

Implementarea terapiei este simultană cu evaluarea diagnosticului. Ca întotdeauna, aceasta începe cu „ABC-ul" căilor respiratorii, respiraţiei şi circulaţiei. Odată ce ABC-ul este asigurat, pacientului trebuie să i se administreze oxigen suplimentar (dacă este prezentă hipercapnie

coexistentă, trebuie avută grijă la doza de oxigen suplimentar) şi trebuie obţinut acces intravenos. Trebuie să fie disponibile monitorizarea cardiacă continuă şi pulsioximetria.

Investigaţiile iniţiale sunt dictate de constatările privind istoricul şi examenul fizic. Cu toate acestea, toţi pacienţii trebuie să aibă o radiografie toracică, o electrocardiogramă şi analize de sânge de rutină, inclusiv o hemoleucogramă completă cu chimie diferenţială şi serică. Trebuie obţinută o gaze sanguine arteriale şi trebuie calculat gradientul Po2 alveolar-arterial; un gradient normal de Po2 alveolar-arterial în cadrul hipoxemiei arteriale sugerează hipoventilaţia ca singura cauză a hipoxemiei. Gazul din sânge este, de asemenea, util pentru diagnosticarea altor tulburări acido-bazice şi hemoglobinopatii, cum ar fi otrăvirea cu monoxid de carbon. Necesitatea unor investigaţii suplimentare, inclusiv bronhoscopie, angiografia tomografică computerizată a toracelui şi ecocardiografie, depinde de rezultatele evaluării iniţiale. O radiografie toracică complet normală în cazul insuficienţei respiratorii hipoxemice îngustează substanţial diagnosticul diferenţial. În această circumstanţă neobişnuită, clinicianul ar trebui să ia în considerare embolia pulmonară şi şunturile de la dreapta la stânga (adică, malformaţii arteriovenoase intracardiace sau pulmonare) ca posibilităţi. Un scenariu mai frecvent este că radiografia toracică a unui pacient cu pneumonie poate apărea surprinzător de normală (sau poate prezenta doar o „mică" opacitate) din cauza epuizării concomitente a volumului intravascular. Odată restabilit volumul intravascular, se poate aprecia gradul de opacitate.1,2

CAUZELE INSUFICIENŢEI RESPIRATORII ACUTE

Într-un studiu de cohortă internaţional multicentric amplu de pacienţi care necesită ventilaţie mecanică, cele mai frecvente cauze raportate de insuficienţă respiratorie acută au fost insuficienţa respiratorie postoperatorie, pneumonia, insuficienţa cardiacă congestivă, sepsisul şi traumatismele.3 Într-un mic studiu prospectiv de cohortă care a inclus 41 de pacienţi cu hipoxemie.

insuficienţa respiratorie, boala pulmonară obstructivă cronică şi pneumonia au fost cauzele cele mai frecvente.4 Alte date din studiile mici controlate randomizate de ventilaţie neinvazivă au identificat insuficienţa cardiacă congestivă, pneumonia, traumatismele, sindromul de detresă respiratorie acută şi obturarea mucoasei ca fiind cele mai frecvente cauze ale insuficienţei respiratorii5,6. astmul bronşic,6 limitând capacitatea de generalizare din aceste constatări. Într-adevăr, în singurul studiu randomizat care a înrolat în mod specific pacienţii cu insuficienţă respiratorie acută hipoxemică, au fost incluşi doar pacienţii cu opacităţi pulmonare bilaterale pe radiografia toracică.6

Pentru o discuţie detaliată a multor cauze specifice ale insuficienţei respiratorii acute hipoxemice (de exemplu, pneumonie), consultaţi capitolele corespunzătoare din această carte. Restul acestui capitol se concentrează pe un anumit subtip de insuficienţă

respiratorie acută hipoxemică, cunoscut sub numele de sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS).

SINDROMUL DE INSUFICIENȚĂ RESPIRATORIE ACUTĂ

DIAGNOSTIC ŞI EPIDEMIOLOGIE

Diagnostic

SDRA se caracterizează prin edem pulmonar noncardiogen, inflamaţie pulmonară, hipoxemie şi scăderea complianței pulmonare. Spre deosebire de unele tulburări (de exemplu, boala coronariană), SDRA, după cum sugerează şi numele, este un sindrom, care reflectă o constelaţie de observaţii clinice şi fiziologice despre care se crede că reprezintă o patologie comună. În boala coronariană, se ştie că îngustarea vasculaturii coronariene şi perturbarea unei plăci aterosclerotice instabile susţin simptomele anginei şi, respectiv, anginei instabile. Există un „standard de aur" diagnostic, şi anume angiografia coronariană. În schimb, patogeneza SDRA rămâne evazivă şi nu există un test de diagnostic standard de aur. Eterogenitatea stărilor clinice asociate cu SDRA (discutate mai târziu) ar fi în concordanţă cu posibilitatea ca SDRA să fie de fapt o colecţie de boli diferite care nu au fost încă identificate separat. Aceste probleme pătrund în mod necesar în orice discuţie sau cercetare în ARDS, iar acest capitol nu face excepţie.

Prima descriere a SDRA a apărut într-o serie de cazuri remarcabile raportate în 1967.7 Ashbaugh şi colegii au descris 12 pacienți cu vârste cuprinse între 11 şi 48 de ani, care prezentau detresă respiratorie, insuficienţă respiratorie hipoxemică şi opacităţi bilaterale neregulate pe radiografiile toracice (Fig. 100-2). Majoritatea cazurilor au fost precedate de traume severe sau infecţie virală, iar debutul simptomelor a fost relativ rapid, majoritatea pacienţilor dezvoltând detresă respiratorie în decurs de 48 până la 72 de ore de la începutul bolii. Mulți pacienți au necesitat ventilaţie cu presiune pozitivă şi au prezentat o complianţă scăzută a sistemului respirator, iar unii au experimentat o îmbunătăţire a oxigenării prin aplicarea presiunii pozitive la final de expirare (PEEP). Acest sindrom a fost iniţial numit sindromul de detresă respiratorie a adultului pentru a-l deosebi de sindromul de detresă respiratorie observat la sugari. Ulterior, recunoscând că sindromul se poate dezvolta şi la copii, a fost redenumit sindromul de detresă respiratorie acută.

Cazurile descrise de Ashbaugh şi colegii au generat interes şi cercetare în ARDS. Din păcate, lipsa unor criterii de diagnostic specifice şi a înţelegerii patogenezei tulburării au făcut dificilă întreprinderea cercetărilor şi compararea studiilor. În 1988, a fost propusă o definiţie oficializată şi extinsă a SDRA care a constat din trei părţi: (1) determinarea dacă boala a fost acută sau cronică, (2) determinarea dacă au existat factori de risc sau afecţiuni medicale asociate (de exemplu, sepsis),8 şi (3) atribuirea de puncte pe baza severităţii disfuncţiei pulmonare (gradul de injurie pulmonară), măsurarea nivelului de injurie

pulmonară. PEEP necesar, complianţa sistemului respirator şi gradul de anomalie radiografică. A fost calculat un scor mediu şi a fost utilizată o valoare finală mai mare de 2,5 pentru a diagnostica SDRA. Un avantaj al acestui sistem a fost descrierea afecţiunilor medicale asociate, care ar putea fi pertinente pentru etiologia SDRA. Deoarece ARDS de diferite etiologii ar putea reflecta patogeneze diferite şi poate conferi un răspuns diferit la terapie, s-a crezut că cunoaşterea cauzei ARDS ar putea fi importantă în realizarea şi compararea studiilor. Definiţia, totuşi, nu a încercat să excludă edemul pulmonar cardiogen; s-a presupus că medicii ar face acest lucru automat.

În 1994, o conferinţă de consens a anchetatorilor americani şi europeni şi-a publicat definiţia SDRA, care a fost adoptată pe scară largă.9 În scopul simplificării, SDRA a fost definită ca un sindrom cu debut acut, cu opacităţi bilaterale la radiografia toracică în concordanţă cu edem pulmonar, presiune de ocluzie a arterei pulmonare de 18 mm Hg sau mai puţin, şi absenţa hipertensiunii arteriale lăsată la o dovadă clinică de hipoxemia (sau absenţa hipertensiunii arteriale). raportul dintre presiunea parţială arterială a oxigenului (Po2 arterială) şi fracţia de oxigen inspirat (Fio2). Recunoscând că există un spectru de severitate al bolii, grupul de consens a recomandat ca raportul arterial Po2/Fio2 < 300 să definească o entitate numită leziune pulmonară acută (ALI). ARDS a fost cea mai severă formă de ALI şi a fost diagnosticată când Po2/Fio2 arterial < 200. Simplitatea definiţiei a condus la acceptarea sa generală de către clinicieni şi la încorporarea ei în cercetarea clinică. În acelaşi timp, o astfel de definiţie simplă nu ar putea ţine cont de eterogenitatea bolii sau de ambiguitatea practicii clinice.

De exemplu, cerinţa pentru opacităţi bilaterale pe radiografia toracică este deschisă interpretării. Un studiu a prezentat o serie aleatorie de radiografii toracice de la pacienţi hipoxemici intubaţi (Po2/Fio2 arterial < 300) unui grup internaţional de clinicieni experţi, dintre care majoritatea efectuează cercetări clinice asupra SDRA. Clinicienii au fost rugaţi să examineze fiecare radiografie şi să decidă dacă îndeplineşte definiţia ARDS (opacităţi bilaterale în concordanţă cu edem pulmonar) definită de Conferinţa de Consens American-European (AECC). Acest grup select de medici a demonstrat doar un acord moderat (statistica kappa 0,55) în clasificarea radiografiilor; atunci când procentul de radiografii considerate a fi în concordanţă cu SDRA de către fiecare medic a fost examinat, procentele au fost distribuite uniform de la un minim de 36% la un mare de 71%.10 Un alt studiu mai amplu pe această problemă a demonstrat, de asemenea, un acord moderat atunci când doi medici au fost rugaţi să evalueze radiografiile cu privire la prezenţa sau absenţa opacităţilor bilaterale difuze în concordanţă cu ARDS. Cu toate acestea, cu pregătire şi discuţii prealabile, acordul dintre un intensivist şi un radiolog în evaluarea filmelor a fost excelent.11

Definiţia AECC a fost, de asemenea, criticată pentru că nu a luat în considerare nivelul PEEP. Clinicienii au apreciat de mult că aplicarea PEEP poate îmbunătăţi oxigenarea, o observaţie care a fost notă în prima descriere a SDRA. Aceasta implică faptul că PO2/FIO2 arterial se va modifica odată cu modificările nivelului PEEP; într-adevăr, un pacient care îndeplineşte criteriile AECC pentru SDRA poate să nu le mai îndeplinească odată ce PEEP a fost

crescut.12 De asemenea, s-a demonstrat că pacienţii care îndeplinesc definiţia AECC pentru SDRA pot fi stratificaţi pe baza răspunsului lor la setările standard ale ventilatorului 24 de ore mai târziu; mulţi dintre pacienţii din acel moment au un grad mai mic de hipoxemie şi o rată a mortalităţii semnificativ mai scăzută.13 Astfel, definiţia AECC, deşi simplă de utilizat, cuprinde un grup eterogen de pacienţi.

În 2012, aşa-numita definiţie de la Berlin a SDRA a fost dezvoltată pentru a aborda unele dintre aceste limitări (Tabelul 100-1).14,15 Gradul de hipoxemie a fost stratificat în uşoară, moderată şi severă, pe baza raportului PO2/FIO2 arterial şi a fost inclusă o cerinţă pentru un nivel PEEP de 5 cm H2O sau mai mare (fie că se aplică prin tubul intracheal sau endotrache). ventilatie neinvaziva). Termenul ALI a fost eliminat (dar este folosit după cum este necesar în acest capitol pentru a ajuta cititorii să interpreteze literatura mai veche). Având în vedere că utilizarea cateterelor de arteră pulmonară a scăzut dramatic din cauza lipsei demonstrate de beneficiu16,17, nevoia de măsurare a presiunii arteriale pulmonare a fost eliminată şi, în schimb, s-a recomandat efectuarea unor teste obiective (de exemplu, ecocardiografie) pentru a exclude edem cardiogen dacă nu poate fi identificat niciun factor de risc pentru SDRA. „Acut" a fost definit în mod explicit ca SDRA care se dezvoltă în decurs de 1 săptămână de la un factor de risc cunoscut. Deşi s-a depus un efort considerabil în proiectarea sa, în comparaţie cu criteriile AECC, definiţia de la Berlin este doar puţin mai bună la prezicerea mortalităţii atribuibile ARDS.14

Tabelul 100-1 Berlin Definiţia SDRA

CPAP, presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii; FIO2, fracţia de oxigen inspirat; PEEP, presiune finală de expiraţie pozitivă.

Adaptat de la Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al: Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. J Am Med Assoc 307(23):2526-2533, 2012.

Două puncte suplimentare ar trebui făcute cu privire la diagnosticul SDRA. În primul rând, în timp ce medicii consideră în mod corect SDRA ca fiind diferit de edem pulmonar cardiogen, este important să recunoaştem că mulţi pacienţi cu SDRA vor avea hipertensiune atrială stângă în timpul bolii.18 În al doilea rând, în ciuda utilizării tot mai mari a peptidelor natriuretice de tip B ca instrumente de diagnosticare pentru insuficienţa cardiacă congestivă acută, capacitatea lor de a distinge edemul cardiogen de edem pulmonar neclar.19,20

Incidenţă

Având în vedere multitudinea de definiţii şi dificultatea de a stabili un diagnostic de SDRA, nu este surprinzător faptul că determinarea incidenţei bolii a fost o provocare. Incidenţa raportată a SDRA a variat de la 75 la 100.000 de locuitori21 până la 1,5 la 100.000 de locuitori22 în Europa; numerele europene apar destul de constante în timp.23 Multe studii mai vechi nu au folosit definiţia AECC şi nu au inclus ALI; definiţia Berlinului este prea

recentă pentru a fi studiată pe larg. Incidența ALI a fost estimată la 78,9 cazuri la 100.000 de persoane-ani.24 Un studiu a calculat o incidență a ALI de 22 de cazuri la 100.000 folosind date dintr-un studiu prospectiv mare de ARDS și de la Asociația Spitalelor Americane.25 Unul dintre punctele forte metodologice ale studiului a fost includerea acestuia pe o perioadă de scădere a impactului cazurilor 3-a. de variabilitate sezonieră. Eterogenitatea din literatura de specialitate a estimărilor incidenței poate reflecta diferențe în metodologia diferitelor studii, dar poate reflecta și o variație reală. Diferențele regionale în ceea ce privește factorii genetici sau de mediu și asociațiile specifice de boală, cum ar fi bypass-ul cardiopulmonar sau transplantul pulmonar, pot explica o parte din variabilitatea regională a incidenței ALI.26

Factori de risc

Sepsisul, aspirația conținutului gastric și transfuziile multiple (>15 unități/24 de ore într-un studiu) sunt asociate cu cel mai mare risc de dezvoltare a SDRA.27 În special, SDRA se dezvoltă la aproape 40% dintre pacienții cu sepsis. Prezența a mai mult de un factor de risc presupus pentru SDRA poate crește incidența SDRA, deși dimensiunile eșantionului acestor subgrupuri au fost destul de mici.27 S-a observat că SDRA se dezvoltă la mai mult de o treime dintre pacienții care au primit transfuzii masive de sânge și la o pătrime dintre pacienții cu traumatisme multiple (una sau mai multe contuzii pulmonare, fracturi multiple, transfuzii multiple28).

Unul dintre factorii predispozanți pentru dezvoltarea SDRA este antecedentele de alcoolism cronic (risc relativ, 2,0; interval de încredere 95%, 1,3-2,9).29 S-a demonstrat că această relație rămâne semnificativă după ajustarea pentru sex, diagnosticul de risc și severitatea bolii. Dintre cei la care s-a dezvoltat ARDS, pacienții cu antecedente de alcoolism au avut o rată de mortalitate mai mare decât cei fără astfel de antecedente (odds ratio, 6,3; interval de încredere 95%, 2,2-20,4).29 Mecanismele acestei asocieri sunt necunoscute.

Aceiași cercetători au examinat dacă pacienții cu diabet zaharat ar putea fi protejați împotriva dezvoltării ARDS, motivul fiind că hiperglicemia este cunoscută că afectează funcția neutrofilelor, iar neutrofilele sunt considerate a fi esențiale pentru patogeneza ARDS (vezi Patogeneza). Peste 100 de pacienți internați în secția de terapie intensivă cu șoc septic au fost urmăriți prospectiv pentru dezvoltarea SDRA. Pe o perioadă de 2 ani, diabetul a fost asociat cu un risc semnificativ scăzut de SDRA (risc relativ, 0,53; interval de încredere 95%, 0,28-0,98), care a persistat după ajustarea pentru sursa sepsisului și a altor potențiali factori de confuzie. Interesant este că nu a existat nicio diferență de mortalitate între pacienții cu SDRA care aveau și nu aveau diabet.30

O prezentare sistematică a studiilor care examinează factorii de risc potențiali pentru SDRA a concluzionat că cea mai puternică dovadă a unei relații cauzale a fost pentru sepsis, traumatisme, transfuzii multiple, aspirație de conținut gastric, contuzie pulmonară, pneumonie și inhalare de fum.31 Mai recent, expunerea activă sau pasivă la fumul de țigară a fost asociată cu dezvoltarea traumatismului32.

Eterogenitatea factorilor de risc pentru SDRA este remarcabilă. La AECC, anchetatorii au împărţit factorii de risc cunoscuţi în cei despre care se crede că provoacă leziuni pulmonare directe (de exemplu, pneumonie) şi cei în care mecanismul leziunii pulmonare a fost considerat a fi indirect (de exemplu, pancreatită) (Tabelul 100-2). Deşi este atractivă din punct de vedere conceptual, această schemă de clasificare poate să nu reflecte diferenţele subiacente în mecanismele, severitatea sau rezultatul leziunii pulmonare.33 Această problemă este discutată mai detaliat în secţiunea privind rezultatele.

ETIOLOGIE ŞI PATOGENEZĂ

Privire de ansamblu asupra Fiziopatologiei

În trecut, SDRA era numită şi edem pulmonar noncardiogen, un termen descriptiv care, totuşi, reflecta

Tabelul 100-2 Afecţiuni asociate cu SDRA, clasificate în funcţie de posibilele mecanisme de vătămare

ceea ce se ştia despre patogeneza tulburării. Spre deosebire de insuficienţa cardiacă congestivă, în care presiunile cardiace ridicate pe partea stângă provoacă edem pulmonar hidrostatic, în SDRA, lichidul edem care umple alveolele este de origine exsudativă. Cu alte cuvinte, bariera alveolo-capilară prezintă o permeabilitate crescută, permiţând scurgerea fluidului bogat în proteine în spaţiile de aer. Umplerea alveolară duce la scăderea complianţei sistemului respirator, precum şi la şunturi de la dreapta la stânga şi la hipoxemie profundă. Deşi Pco2 arterial este în general în intervalul normal, ventilaţia spaţiului mort este semnificativ crescută, aşa cum demonstrează ventilaţia minut ridicată. Hipertensiunea pulmonară este, de asemenea, observată în mod obişnuit în ARDS şi au fost propuse un număr de mecanisme, inclusiv vasoconstricţia hipoxică, depunerea intravasculară de fibrină în capilarele pulmonare şi compresia vaselor de sânge prin ventilaţia cu presiune pozitivă utilizată pentru a trata tulburarea. Această secţiune trece în revistă patologia SDRA şi discută teoriile actuale cu privire la patogeneza acesteia. O mare parte din cercetările în ARDS s-au concentrat pe determinarea bazei creşterii permeabilităţii alveolo-capilare.

Patologie

Caracteristicile patologice ale SDRA au fost descrise în mod clasic folosind trei etape suprapuse şi secvenţiale.34 În prima fază sau exudativă a leziunii pulmonare, constatările patologice au fost denumite leziuni alveolare difuze. Există membrane hialine care căptuşesc pereţii alveolari şi lichid de edem bogat în proteine în spaţiile alveolare, precum şi perturbarea epitelială şi infiltrarea interstiţiului şi a spaţiilor de aer cu neutrofile. Zonele de hemoragie şi macrofage pot fi găsite şi în alveole. Această fază, despre care se crede că durează aproximativ 5 până la 7 zile, este urmată la unii pacienţi de aşa-numita fază proliferativă. In acest moment, membranele hialine sunt reorganizate si incepe sa se

observe fibroza. Se poate observa obliterarea capilarelor pulmonare şi depunerea de colagen interstiţial şi alveolar, împreună cu scăderea numărului de neutrofile şi a gradului de edem pulmonar. Această etapă proliferativă a fost descrisă în mod tradiţional ca fiind urmată de o fază fibrotică, subliniind în esenţă apariţia fibrozei pulmonare la un subgrup de pacienţi cu ARDS persistent (adică > 2 săptămâni). Mai recent, s-a realizat că zonele de fibroză se pot dezvolta de fapt mai devreme decât se apreciază în mod obişnuit: niveluri crescute de peptidă procolagen III N-terminală, despre care se crede că reprezintă sinteza colagenului, pot fi detectate în lichidul de lavaj bronhoalveolar al pacienţilor cu ARDS încă de la 24 de ore de la cursul bolii. În plus, lichidul de lavaj bronhoalveolar din

Membrana alveolo-capilara

Dacă SDRA este o tulburare de permeabilitate alveolo-capilară crescută, este de înţeles că endoteliul microvascular pulmonar sau epiteliul alveolar (sau ambele) trebuie să fie implicate în patofiziologia sa. Deteriorarea epiteliului alveolar este considerat a fi un eveniment cheie.37 Odată ce ARDS a început, importanţa epiteliului alveolar este, de asemenea, clară: pneumocitele de tip II trebuie să se diferenţieze în celule de tip I pentru a ajuta la acoperirea suprafeţei epiteliale denudate, în timp ce atât celulele de tip I, cât şi cele de tip II exprimă Na+,K+-ATPaza, care se crede că este importantă lichidul edemat în disconfort. Leziunile pneumocitelor de tip II afectează producţia şi metabolismul surfactantului. În plus faţă de deteriorarea epiteliului alveolar, pierderea integrităţii barierei endoteliale pulmonare este atât necesară, cât şi suficientă pentru dezvoltarea SDRA.38,39 Cum este deteriorată membrana alveolo-capilară nu este cunoscut cu certitudine, deşi mediatorii apoptozei epiteliale şi endoteliale40 şi neutrofilele sunt suspectaţi de a juca un rol (suspectaţi că au rol de later).

Surfactant. Surfactantul este un amestec complex de fosfolipide şi proteine surfactant care reduce tensiunea de suprafaţă alveolară. Mulţi cercetători au descris modificări ale surfactantului obţinut de la pacienţii cu SDRA. Există cantităţi scăzute de proteine legate de surfactant şi dipalmitoilfosfatidilcolină şi fosfatidilglicerol scăzute în surfactantul pacienţilor cu SDRA. Proporţia de agregate mari (active) la mici (inactive) de surfactant este diminuată, datorită atât scăderii producţiei de surfactant, cât şi creşterii conversiei formelor mari în mici. În plus, proteinele plasmatice care s-au scurs prin bariera alveolo-capilară pot interfera cu funcţia surfactantului.41 De exemplu, deteriorarea proteinei surfactantului A a fost demonstrată la pacienţii cu ARDS.42 Deteriorarea funcţiei surfactantului observată în ARDS ar predispune teoretic unităţile alveolare la colaps. În plus, s-a descoperit că proteinele surfactante au proprietăţi antimicrobiene,43,44, deşi nu se ştie dacă pierderea acestor proprietăţi este relevantă pentru patogeneza ARDS. Într-adevăr, în ciuda litaniei de anomalii ale surfactantului care au fost descrise45, măsura în care aceste modificări contribuie la patogenia ARDS rămâne controversată: spre deosebire de sindromul de detresă respiratorie neonatală, în care o deficienţă de surfactant stă la baza patofiziologiei bolii, este posibil ca anomaliile surfactantului să fie mai degrabă ca rezultat alterarea ARDS decât cauza surfactantului. Într-adevăr,

patru studii randomizate mari controlate de suplimentare cu surfactant exogen în SDRA nu au reuşit să demonstreze nicio îmbunătăţire a mortalităţii sau necesitatea ventilaţiei mecanice41 (vezi Tratament). Doar un singur studiu, folosind calfactant (un surfactant natural, distinct de surfactanţii sintetici utilizaţi în studiile anterioare) la pacienţii pediatrici cu SDRA, a arătat vreun beneficiu46; nu se ştie dacă acest lucru se datorează surfactantului unic utilizat în acest studiu sau diferenţelor dintre pacienţii înscrişi în acest studiu şi studiile negative.

Neutrofile şi alţi mediatori inflamatori

Din punct de vedere histologic, una dintre caracteristicile SDRA este acumularea de neutrofile în microvasculatura plămânului.47 Ca jucători cheie în imunitatea înnăscută, neutrofilele pot genera o gamă impresionantă de compuşi citotoxici. Acestea includ specii reactive de oxigen, peptide cationice (de exemplu, defensine), eicosanoide şi enzime proteolitice cum ar fi elastaza leucocitară. În plus, odată activate, neutrofilele eliberează factori de creştere şi citokine (de exemplu, factorul de necroză tumorală [TNF]-a şi interleukina [IL]-1 P) care pot creşte răspunsul inflamator. Având în vedere acest potenţial distructiv, s-a teoretizat de mult timp că neutrofilele pot fi esenţiale în patogeneza ARDS48 (Fig. 100-3). Există o abundenţă de date clinice şi preclinice pentru a susţine această ipoteză. De exemplu, la oamenii cu SDRA în urma sepsisului, neutrofilia lavaj bronhoalveolar este asociată cu un prognostic prost.49 Şoarecii sărăciţi în neutrofile expuşi hiperoxiei dezvoltă mai puţine leziuni pulmonare decât şoarecii normali.50 În mod similar, într-un model de hamster de SDRA indus de inhalarea de endotoxine, administrarea unui inhibitor specific

a elastazei neutrofile (chiar şi ore după administrarea de endotoxină) a prevenit dezvoltarea leziunii pulmonare.51

Dacă neutrofilele sunt implicate în patogeneza ARDS, trebuie invocat un anumit defect în reglarea lor. De exemplu, într-o pneumonie bacteriană necomplicată, răspunsul inflamator pulmonar este limitat de procese de contrareglare care previn afectarea ţesuturilor. Dacă această reglementare este ineficientă sau insuficientă în ARDS este o întrebare fascinantă şi fără răspuns.52

Una dintre cele mai timpurii manifestări ale SDRA, chiar înainte de hipoxemie, este o leucopenie tranzitorie datorată sechestrării neutrofilelor în microvascularizaţia pulmonară.53 Capilarul pulmonar mediu este mai mic decât neutrofilul mediu şi, prin urmare, neutrofilele trebuie să se deformeze pentru a trece prin microvascularizare. Neutrofilele activate „se rigidizează" şi nu pot negocia segmente capilare înguste.54 Inhibitorii polimerizării actinei pot anula această rigidizare, implicând o modificare a citoscheletului de actină în sechestrarea neutrofilelor în plămân.55 Sechestrarea neutrofilelor implică, de asemenea, interacţiuni între moleculele de pe suprafaţa capilarului

pulmonar şi capilarea neutrofilului pulmonar. De exemplu, la iepuri, blocarea moleculei de adeziune L-selectină de pe suprafaţa neutrofilului a prevenit sechestrarea neutrofilelor în capilarele alveolare indusă de expunerea la endotoxină.56

După sechestrarea iniţială, neutrofilele trebuie să se transloceze (prin diapedeză) prin bariera alveolo-capilară în spaţiul alveolar. Determinanţii acestei mişcări aparent simple rămân incomplet înţeleşi. Se crede că integrele de pe suprafaţa neutrofilelor mediază emigrarea neutrofilelor din circulaţia pulmonară ca răspuns la unii, dar nu la toţi, stimulii inflamatori.57 Proteazele secretate de epiteliul alveolar, în concert cu producţia regională de citokine şi glicozaminoglicanii de pe suprafaţa epitelială, pot acţiona împreună pentru a forma un gradient de chemotaxie58.

Multe studii se concentrează pe mecanismele de activare a neutrofilelor, în timp ce altele se concentrează pe interacţiunea dintre trombocite şi neutrofile şi modul în care activarea reciprocă poate contribui la ARDS sau sepsis.59-62 Alte studii au analizat diferite componente ale căilor de transducţie a semnalului intracelular, cum ar fi kinazele (enzime care fosforilează substraturile de transcripţie). De exemplu, o astfel de kinază este protein kinaza activată de mitogen p38, care este activată atunci când celulele sunt stimulate cu lipopolizaharidă (LPS).63 Activarea acestei kinaze stimulează producţia de TNF-a şi eliberarea proteinei inflamatorii macrofage-2 (un factor chemotactic pentru macrofage). şoarecii sunt expuşi la LPS aerosolizat, atenuează chemotaxia neutrofilelor şi migrarea din microvascularizarea pulmonară în alveole.65 O altă kinază adesea discutată în contextul inflamaţiei este fosfatidilinozitol 3-kinaza. Această enzimă fosforilează fosfatidilinozitol, un al doilea mesager derivat din lipide ale cărui forme fosforilate au fost implicate într-o multitudine de evenimente de semnalizare intracelulară. Fosfatidilinozitol 3-kinaza y este activat de preferinţă în neutrofilele expuse la IL-8 sau fMLP (o peptidă derivată din bacterii).66 În ciuda expunerii la endotoxină intraperitoneală, şoarecii knockout fosfatidilinozitol 3-kinaza y au prezentat o acumulare scăzută de neutrofile, o scădere a producţiei de neutrofile şi a controlului producţiei de miju de citokine. Neutrofilele din plămânul şoarecilor knockout au demonstrat, de asemenea, o activare diminuată a NF-kB, un important factor de transcripţie cunoscut că mediază reglarea în sus a numeroase citokine şi mediatori proinflamatori.67

Există multe mecanisme potenţiale prin care neutrofilele activate ar putea media ALI. În plus faţă de secretarea citokinelor şi factorilor de creştere care ar putea stimula răspunsul inflamator local şi sistemic, neutrofilele eliberează defensine68 şi generează specii reactive de oxigen care pot media deteriorarea ţesuturilor69. Calea oxid sintazei (NOS) a fost, de asemenea, implicată în mediarea leziunii pulmonare; Şoarecii knockout lipsiţi de gena pentru NOS inductibil au dezvoltat leziuni pulmonare mai puţin severe decât animalele de tip sălbatic la injectarea cu LPS.71

În plus, neutrofilele conţin enzime proteolitice care pot fi implicate în patogeneza ALI. În special, atât elastaza neutrofilă, cât şi metaloproteinazele au fost studiate pe larg.52 Datorită capacităţii sale de a degrada substraturi multiple, inclusiv factori de creştere şi citokine, elastaza neutrofilă poate fi implicată în reglarea răspunsului inflamator. De

asemenea, sa demonstrat că degradează caderinele epiteliale şi endoteliale, proteine care sunt componente majore ale joncţiunilor aderente, care ţin celulele împreună. Este posibil ca distrugerea caderinei mediată de elastază să predispună la inundarea alveolară. În ciuda potenţialului său de a provoca leziuni tisulare nedorite, elastaza neutrofilă (NE) este probabil crucială pentru apărarea gazdei. La şoarecii cu deficit de NE, administrarea intraperitoneală de Klebsiella pneumoniae provoacă o mortalitate de 100% în 48 de ore, în timp ce mortalitatea la şoarecii normali a fost de numai 50%.72 Cu toate acestea, şoarecii cu deficienţă de NE sunt, în mod paradoxal, rezistenţi la dozele normale letale de LPS. În plus, şoarecii cărora le lipseşte atât NE, cât şi o altă protează neutrofilă (catepsină G) sunt protejaţi împotriva leziunilor alveolare induse de şoc endotoxic.73 Aceste rezultate aparent contradictorii sugerează că NE, deşi este important într-un răspuns inflamator reglat, poate participa totuşi la leziuni inflamatorii în anumite circumstanţe. În numeroase studii ale mai multor modele experimentale diferite la mai multe specii de animale, s-a demonstrat că NE joacă un rol important în patogeneza ALI. Rămâne fără răspuns dacă este la fel de important în dezvoltarea SDRA la oameni. Un studiu clinic al unui inhibitor de elastază leucocitară în SDRA a fost oprit deoarece analiza preliminară a sugerat lipsa de eficacitate.74

Metaloproteinazele pot fi, de asemenea, mediatori importanţi ai leziunii pulmonare mediate de leucocite. Concentraţii crescute ale metaloproteinazelor matriceale gelatinaze A şi B au fost găsite în lichidul de căptuşeală epitelial al pacienţilor cu SDRA.75 Soarecii cărora le lipsesc genele pentru gelatinaza B sau stromelizina 1 au avut leziuni mai puţin severe într-un model animal de ALI76. transmigrarea neutrofilelor prin epiteliul alveolar într-un model de şoarece de ALI.58 În cele din urmă, administrarea unui inhibitor al elastazei şi metaloproteinazelor (tetraciclină-3 modificată chimic) a atenuat ALI după bypass cardiopulmonar la porci.77

În ciuda accentului pus pe neutrofile ca potenţial cauzatoare pentru leziuni pulmonare, este important de menţionat că SDRA a fost cu siguranţă descris la pacienţii cu neutropenie profundă.78,79 Într-adevăr, este posibil ca infiltrarea neutrofilelor observată în unele cazuri de SDRA să fie adaptativă (adică, un răspuns fiziologic la o leziune primară distructivă). În prezent, totuşi, se crede în general că neutrofilele sunt un factor cauzator în dezvoltarea majorităţii cazurilor de SDRA. Se cunosc relativ puţine despre mecanismele SDRA independente de neutrofile şi acesta trebuie să fie un obiectiv al investigaţiilor viitoare.

Inflamaţie şi coagulare

Deoarece unul dintre cei mai obişnuiţi factori precipitanţi pentru ARDS este sepsisul, se speră că terapiile pentru sepsis pot preveni sau îmbunătăţi rezultatul ARDS. Conceptul nostru actual de sepsis este că există o stare inflamatorie iniţială, cu reglarea în sus a citokinelor inflamatorii, cum ar fi TNF-a şi IL1P şi recrutarea şi activarea celulelor inflamatorii, cum ar fi neutrofilele. Acest stadiu incipient al inflamaţiei este urmat de o imunitate relativ deprimată, în care pacientul este vulnerabil la infecţiile nosocomiale.80 Teoria conform căreia dereglarea răspunsului inflamator este responsabilă de sepsis a condus la căutarea agenţilor care să blocheze selectiv componentele căii inflamatorii. De asemenea, s-a apreciat că există legături importante între cascadele moleculare care

reglează atât inflamaţia, cât şi coagularea; de exemplu, TNF-a determină o creştere a formării trombinei şi a fibrinei, în timp ce fragmentele de fibrină în sine sunt cunoscute a fi chimiotactice pentru neutrofile.81 TNF-a creşte expresia factorului tisular pe endoteliu şi inhibă fibrinoliza, ambele favorizante formarea fibrinei. Proteina C activată (APC), un anticoagulant endogen, are efecte antiinflamatorii directe şi indirecte, care includ reducerea nivelurilor de IL-6 şi atenuarea activării neutrofilelor în sepsis.82,83 Deoarece sepsisul este cea mai frecventă cauză a SDRA şi pentru că anomaliile de coagulare sunt foarte frecvente în sepsis, cercetătorii s-au întrebat dacă coagularea ARDS este implicată în alterarea genesului. Modul în care s-ar putea întâmpla acest lucru este în mare măsură speculativ, dar depunerea de fibrină intraalveolară, interstiţială şi intravasculară au fost toate observate la pacienţii cu SDRA. Într-adevăr, fibrina este o componentă majoră a membranelor hialine. S-a postulat că fibrina intraalveolară serveşte ca nidus pentru proliferarea fibroblastelor şi, potenţial, pe măsură ce ALI se rezolvă, ca stimul pentru fibroza pulmonară. Fibrina ar putea contribui, de asemenea, la leziunile pulmonare în curs de desfăşurare prin proprietăţile sale chemotactice, iar depunerea intravasculară de fibrină, ca în microtrombi, ar putea contribui la presiunile vasculare pulmonare crescute observate în ARDS.

Interesul pentru rolul coagulării în patogeneza ARDS a fost susţinut parţial de observaţiile din studiile pe animale conform cărora anticoagularea poate atenua severitatea leziunii pulmonare induse de sepsis,84 deşi studiile la oameni au fost dezamăgitoare. Într-adevăr, un mic studiu randomizat controlat al APC la pacienţii cu ALI a fost oprit prematur din cauza lipsei de eficacitate85 şi APC a fost scos de pe piaţă după ce un studiu multicentric amplu a arătat că nu a oferit niciun beneficiu de mortalitate la pacienţii cu şoc septic.86

Alţi determinanţi moleculari ai inflamaţiei continuă să fie elucidaţi. Unele date au implicat transformarea factorului de creştere-P într-un model animal de ALI.87 Într-un studiu, s-a postulat că factorul de creştere transformator-P provoacă creşterea permeabilităţii celulelor epiteliale alveolare prin epuizarea nivelurilor intracelulare de glutation.88 Alţi cercetători au încercat să îmbunătăţească răspunsul contrainflamator endogen; într-un studiu, gena pentru proteina de şoc termic 70 a fost legată la un promotor adenoviral, iar constructul recombinant rezultat a fost administrat în plămânii şobolanilor la care ARDS a fost indus prin ligatura şi perforarea cecalei. Administrarea construcţiei proteinei de şoc termic 70 a crescut expresia proteinei de şoc termic 70 în mod specific în plămân; în mod remarcabil, această expresie crescută a fost asociată cu o reducere semnificativă a edemului pulmonar şi a inflamaţiei şi chiar a mortalităţii.89 Într-adevăr, şoarecii cu deficienţă de proteină de şoc termic 70 au prezentat o mortalitate crescută şi leziuni pulmonare după ligatura şi perforarea cecalei.90 Mecanismele care stau la baza acestui efect nu sunt clare, dar pot implica suprimarea factorului de transcripţie proinflamator sau scăderea factorului de transcripţie proinflamator NF19.

Na+ şi apă. Canalele de Na+ de la suprafaţa apicală a celulelor epiteliale alveolare mediază captarea intracelulară de Na+ din alveole. Acest lucru creează un gradient osmotic care face ca lichidul alveolar să urmeze, permiţând astfel eliminarea edemului pulmonar. Na+,K+-ATPazele din membrana bazolaterală a celulelor

epiteliale schimbă Na+ intracelular cu K+ extracelular, menţinând concentraţia intracelulară de sodiu suficient de scăzută pentru ca resorbţia apicală Na+ să continue. Acest proces permite îndepărtarea netă a Na+ şi a fluidului din spaţiul alveolar şi poate fi accelerat (cel puţin experimental) de catecolamine.

S-a postulat că disfuncţia fie a canalelor apicale Na+, fie a Na+,K+-ATPaze bazolaterale (sau ambelor) este implicată în patogeneza ARDS. De exemplu, se ştie că hipoxia scade reabsorbţia epitelială de Na+ prin afectarea expresiei subunităţilor canalului epitelial de Na+.92 Hipoxia scade, de asemenea, activitatea atât a canalului apical Na+93, cât şi a Na+,K+-ATPazei.94 Într-un model animal de şoc hemoragic, răspunsul la leziunea pulmonară normală indusă de şoc, reabsorb reacţia normală a leziunii pulmonare. catecolaminele au lipsit. Acest defect a fost atribuit unei creşteri a oxidului nitric (NO) în plămân, posibil datorită unui efect asupra semnalizării receptorilor P-adrenergici.95 Într-un studiu efectuat pe pacienţi cu SDRA, clearance-ul lichidului alveolar a fost calculat din modificarea concentraţiilor proteinelor din lichidul alveolar. Atunci când pacienţii au fost stratificaţi în funcţie de rata clearance-ului lichidelor, cei cu cele mai mari rate au avut cea mai scurtă durată de ventilaţie mecanică şi cea mai scăzută mortalitate.96 Într-un model de leziune pulmonară indusă de ventilator (VILI) la şobolani, supraexprimarea Na+,K+-ATPazei a îmbunătăţit clearance-ul lichidului pulmonar.97 Cu toate acestea, încercările de a creşte clearance-ul alveolar-adrenal agonişti) au fost până acum dezamăgitoare98; mai multe detalii sunt furnizate mai târziu în Terapii noi (vezi şi Capitolul 9).

Angiopoietine. Angiopoietinele sunt peptide implicate în dezvoltarea vasculară embrionară. Dintre cele patru angiopoietine care au fost identificate, angiopoietina 1 şi angiopoietina 2 (ANGPT1 şi, respectiv, ANGPT2) sunt cele mai bine descrise. ANGPT1 este exprimat de numeroase tipuri de celule, în timp ce ANGPT2 este limitat în mare parte la celulele endoteliale. Ambele acţionează asupra receptorului TIE2 tirozin kinaza care se găseşte predominant pe celulele endoteliale şi pe celulele stem hematopoietice.99 O serie de observaţii au generat interes pentru rolul potenţial al acestor proteine în patofiziologia ARDS. În primul rând, au fost descrise niveluri crescute de ANGPT2 la pacienţii cu sepsis şi ARDS100, iar administrarea acestuia la şoareci provoacă scurgeri vasculare pulmonare.101,102 Efectul ANGPT2 în perturbarea integrităţii celulelor endoteliale ar putea fi inversat in vitro de ANGPT1. În al doilea rând, supraexprimarea ANGPT1 a fost protectoare atât împotriva şocului septic indus de endotoxină, cât şi împotriva ALI la şoareci103; un beneficiu similar a fost observat folosind un agonist peptidic sintetic al receptorului TIE2.38 În timp ce mecanismul celular al acestor efecte rămâne incert şi face obiectul unei investigaţii intense,104,105 datele de până în prezent subliniază rolul important al celulelor endoteliale în dezvoltarea şi recuperarea din ARDS.

Leziuni pulmonare induse de ventilator

Deşi ventilaţia mecanică pentru SDRA poate salva vieţi, există dovezi preclinice şi clinice abundente că poate fi, de asemenea, dăunătoare.106,106a Deşi s-a recunoscut rapid că presiunea excesivă a căilor respiratorii ar putea duce la barotraumă (Fig. 100-4), inclusiv

pneumotorax, pneumomediastin şi emfizemul subcutanat, dar atenţia s-a transformat mai frecvent în manifestările subcutanate în plămâni, dar mai frecvente sunt legate de manifestările pulmonare. ventilatie mecanica. Ventilaţia mecanică poate induce edem pulmonar provocând creşteri ale permei epiteliale şi endoteliale.

Figura 100-4 Barotrauma ca o consecinţă a sindromului de detresă respiratorie acută. Observaţi prezenţa unui pneumotorax, pneumomediastin, pneumoperitoneu şi aer subcutanat la acest pacient care primeşte ventilaţie cu presiune pozitivă. (Cu amabilitatea Thomas E. Stewart, MD, Universitatea din Toronto.)

Într-adevăr, acum 40 de ani, Webb şi Tierney au demonstrat că ventilaţia şobolanilor cu presiuni de vârf înalte ale căilor respiratorii ar putea duce la edem pulmonar sever,107 şi cu mai bine de 20 de ani în urmă, cercetătorii au observat că ventilaţia mecanică ar putea produce o formă de edem pulmonar cu permeabilitate crescută remarcabil similară cu SDRA.108 induc SDRA la unii bolnavi.109

Un mecanism major care provoacă VILI este supradistensia unităţilor pulmonare, mai degrabă decât presiunea absolută a căilor respiratorii în sine. Şobolanii normali ventilaţi cu presiune ridicată a căilor respiratorii datorită unui volum mare de curent au dezvoltat o permeabilitate crescută, în timp ce şobolanii ventilaţi cu volume curente mai mici, dar cu aceeaşi presiune finală inspiratorie (obţinută prin legarea pereţilor toracici ai şobolanilor) nu au dezvoltat o permeabilitate crescută. Rezultatele lor au demonstrat că şobolanii ventilaţi cu volume mare de mare au avut semnificativ mai mult edem decât alţii. În special, grupul de presiune negativă (scăzută) şi volum mare de mare a avut cel mai grav edem. Aceste observaţii importante, confirmate la alte specii,110 au condus la aprecierea că volumele mari de mare, mai degrabă decât presiunile mari ale căilor respiratorii în sine, sunt un determinant important al edemului pulmonar indus de ventilator. Termenul volutraumă a fost creat pentru a recunoaşte acest fapt.

Deschiderea şi închiderea repetitivă a unităţilor pulmonare terminale asociate cu ventilaţia mecanică este, de asemenea, considerată a fi dăunătoare. Mecanismul acestei leziuni, care a fost denumit atelectrauma,111 este considerat a fi tensiunile de forfecare mari generate la interfaţa ţesutului prăbuşit şi aerat atunci când o cale respiratorie prăbuşită este redeschisă.112 Teoretic, PEEP ar trebui să fie de ajutor în reducerea la minimum a acestei leziuni, menţinând plămânul recrutat şi promovând o mai mare omogenitate pulmonară; orice astfel de avantaj al PEEP ar trebui să fie echilibrat cu potenţialul rău cauzat de o supradistensie potenţială mai mare a unităţilor pulmonare din cauza nivelurilor mai ridicate de PEEP (vezi Video 100-1).

Este important de subliniat că pacienţii cu SDRA pot fi deosebit de vulnerabili la VILI din cauza naturii eterogene a leziunii parenchimatoase pulmonare. Pe tomografia computerizată a plămânilor se observă atât plămânul cu aspect normal, cât şi plămânul lezat dens consolidat; în consecinţă, există diferenţe regionale marcante în complianţa

pulmonară113 (Fig. 100-5). Un volum curent conceput pentru a umfla un întreg plămân ar umfla de preferinţă zonele cu aspect normal, ceea ce poate duce la supradistensie şi volutraumă. Pacienţii cu SDRA pot fi, în mod similar, mai vulnerabili la atelectraumă. Deşi unele dovezi sugerează că plămânii normali pot tolera cel puţin perioade scurte de deschidere şi închidere ciclică a căilor respiratorii de la ventilaţia mecanică114, plămânii răniţi, cum ar fi în ARDS, ar fi expuşi la solicitări de forfecare mult mai mari şi nu ar fi de aşteptat să se descurce la fel de bine.115

În ultimii 15 ani, a existat o apreciere tot mai mare că VILI nu este doar o leziune mecanică, ci reflectă şi un răspuns celular şi molecular complex subiacent. Termenul de biotraumă a fost inventat pentru a sublinia această schimbare a gândirii.116 În înţelegerea noastră despre VILI, unul dintre cele mai semnificative progrese realizate este că ventilaţia mecanică în sine poate induce atât un nivel local cât şi sistemic.

răspuns inflamator. În studiile pe animale ale plămânilor ex vivo, s-a arătat că, în comparaţie cu o strategie de ventilaţie de control cu volume curente moderate şi PEEP, ventilaţia fie cu volume curente mari, fie cu PEEP zero determină creşteri ale nivelurilor de lavaj pulmonar ale citokinelor inflamatorii. Plămânii ventilaţi atât cu volume curente mari, cât şi cu PEEP zero au avut o creştere sinergică a nivelurilor de citokine.117 S-a demonstrat că acest răspuns inflamator la o strategie de ventilaţie dăunătoare se extinde dincolo de plămân. Într-un model de leziuni pulmonare de şobolan cu aspiraţie acidă, o strategie de ventilaţie care utilizează volume curente mari şi PEEP zero a fost asociată cu o creştere a nivelurilor sanguine ale diferitelor citokine; acest lucru nu a fost observat în grupurile ventilate cu un volum curent mic sau în grupul ventilat cu volum mare mare, dar niveluri mai mari de PEEP.118

Cel mai important, observaţii similare au fost făcute la oameni cu SDRA. Într-un studiu, pacienţii au fost randomizaţi la ventilaţie „de protecţie pulmonară", în care volumul curent a fost setat pentru a evita supradistenţia şi PEEP a fost stabilit deasupra punctului de inflexiune inferior al curbei volumului presiunii.119 Grupul de control a primit o strategie care ar fi fost considerată ventilaţie convenţională la momentul respectiv. În timp ce nivelurile de lavaj alveolar şi citokinele plasmatice au scăzut în grupul de protecţie pulmonară, au crescut semnificativ în grupul de control. Analizele post-hoc au evidenţiat un număr semnificativ mai mare de zile fără ventilator în grupul cu protecţie pulmonară decât în grupul de control şi corelaţii semnificative între dezvoltarea insuficienţei de organe multisistem şi citokinele plasmatice. Impactul strategiei ventilatorului asupra dezvoltării biotraumei poate fi remarcabil de rapid. În termen de 1 oră de la trecerea pacienţilor de la o strategie ventilatorie de protecţie, Stuber şi colegii au descoperit o creştere a unui număr de citokine proinflamatorii în plămâni şi plasma pacienţilor cu SDRA.120

Mortalitatea şi complicaţiile

După cum s-a discutat în secţiunea privind rezultatele, pacienţii cu SDRA mor adesea din cauza sindromului de răspuns inflamator sistemic şi a disfuncţiei multiorganice. Prin urmare, observaţia că ventilaţia mecanică poate influenţa nivelurile pulmonare şi sistemice

de citokine este intrigantă. Luate împreună, aceste constatări sugerează că ventilaţia mecanică are potenţialul

Leziuni tisulare secundare mediatorilor/celulelor inflamatorii

Livrarea de oxigen afectată

Bacteremia

eu

Insuficienţă de organ multisistem

Figura 100-6 Mecanisme potenţiale prin care ventilaţia mecanică poate cauza sau contribui la insuficienţa organelor multisistem. Alveolele sunt reprezentate arătând multiplele mecanisme prin care ventilaţia mecanică poate induce leziuni inflamatorii şi leziuni mecanice care apoi se pot „revarsă" pentru a afecta organele distale. m^, macrofage. (Redesenat din Slutsky AS, Tremblay LN: Multiple system organ failure: is mechanical ventilation a contributing factor? 1998.)

este posibil nu numai să rănească plămânii, ci şi să conducă la o pierdere a compartimentării răspunsului inflamator pulmonar. Diseminarea sistemică a acestui răspuns ar putea fi asociată cu dezvoltarea sindromului de răspuns inflamator sistemic şi, potenţial, cu insuficienţă de organ multisistem (Fig. 100-6).121 Într-un studiu, ventilaţia mecanică vătămătoare la şobolani nu numai că a provocat niveluri crescute de citokine în plasmă şi plămâni, dar a provocat şi creşterea apoptozei celulelor epiteliale renale şi, mai mult, a asociat funcţionării prealabile renale122. IL-10 (o citokină antiinflamatoare) sau IL-22 (un membru al familiei IL-10 care are proprietăţi imunoregulatoare şi de protecţie tisulară) au redus leziunile pulmonare şi mortalitatea la modelele animale de VILI.123

În cele din urmă, pacienţii cu SDRA necesită adesea fracţiuni inspirate foarte mari de oxigen. Efectele toxice ale hiperoxiei asupra plămânului au fost bine descrise124, iar aspectul histologic îl oglindeşte pe cel al SDRA uman. Se crede că toxicitatea oxigenului este mediată de formarea atât a speciilor reactive de oxigen, cât şi de azot, care pot deteriora ţesuturile printr-o multitudine de mecanisme69, iar hiperoxia pare să agraveze VILI.125 Antioxidanţii au fost consideraţi ca o potenţială strategie terapeutică pentru prevenirea şi tratarea SDRA, deşi studiile clinice au fost până acum dezamăgitoare ().

Determinanţi genetici

Până în prezent, se ştie relativ puţin despre genele care ar putea afecta dezvoltarea sau prognosticul SDRA. Studiile de asociere la nivelul întregului genom au sugerat un număr de gene candidate,126-129 inclusiv cele care codifică angiopoietină 2 şi enzima de conversie a angiotensinei,130 care ar putea afecta incidenţa şi/sau rezultatul ARDS. Studiile ulterioare au raportat rezultate contradictorii.131,132 Eterogenitatea pacienţilor cu SDRA poate face dificilă identificarea asociaţiilor genetice importante din punct de vedere clinic, cu excepţia unor subgrupuri clar definite de pacienţi.

MORTALITATE ŞI COMPLICAȚII

Mortalitatea

Rata mortalității pentru SDRA a scăzut în ultimii 10 până la 15 ani, cu o serie de studii care descriu o scădere a ratei de la mai mult de 60% la mai puțin de 40% din 1993.133-135 Ratele de mortalitate la adulți și copiii cu SDRA par a fi similare. în secția de terapie intensivă și utilizarea strategiilor de protecție pulmonară.

Predictorii de prognostic prost

În ciuda importanței hipoxemiei printre manifestările clinice ale ARDS, studiile timpurii nu au descoperit că severitatea hipoxemiei la începutul cursului bolii a fost un bun predictor al mortalității ulterioare. în timp ce sistemele de scor care măsoară severitatea generală a bolii, cum ar fi Scorul Simplified Acute Physiology, se corelează mai bine cu supraviețuirea.139 Învățătura clasică este că pacienții cu SDRA nu mor de obicei de hipoxemie refractară, ceea ce poate părea paradoxal dat fiind că hipoxemia este frecvent în centrul eforturilor de resuscitare. De fapt, majoritatea pacienților cu SDRA letal mor de sepsis și insuficiență multiorganică.140,141 Explicația pentru acest aparent paradox este necunoscută, deși s-a emis ipoteza că ventilația mecanică vătămătoare în cursul SDRA poate fi implicată.121 După cum sa discutat mai devreme, ventilația folosind volume curente excesive s-a dovedit că provoacă creșteri ale nivelurilor pulmonare și ale sistemului pulmonar. un model animal pentru apoptoza celulelor renale și disfuncția renală.122

Rata mortalității din ARDS variază în funcție de precipitant. Cel mai mare risc de deces a fost raportat în mod constant în sepsis, în timp ce SDRA în cadrul traumei majore are un prognostic mult mai bun.142 În plus, se știe că boala hepatică cronică,137 vârsta înaintată,143 alcoolismul cronic29 și disfuncția organelor nonpulmonare137 sunt asociate cu o mortalitate mai mare din cauza SDRA. Alți predictori ai decesului din cauza SDRA au inclus antecedente de transplant de organe și infecție cu virusul imunodeficienței umane,144 în timp ce un studiu a descris o rată mai mare a mortalității la bărbați și, de asemenea, la afro-americani în comparație cu non-afro-americani.145

După cum sa menționat mai devreme, factorii de risc pentru SDRA au fost clasificați ca fiind de origine pulmonară sau nepulmonară, ducând astfel la o leziune a plămânului prin mijloace directe sau indirecte. Rămâne neclar dacă această distincție are importanță prognostică. Într-un studiu de cohortă prospectiv al pacienților cu ARDS, investigatorii au descoperit o tendință către o mortalitate mai mare la pacienții cu un precipitant pulmonar, deși diferența nu a fost semnificativă statistic.146 În schimb, anchetatorii rețelei ARDS au analizat retrospectiv datele din studiul lor randomizat amplu al ventilației cu volum curent scăzut comparativ cu ventilația cu volum curent tradițional. Deși s-a confirmat că rata mortalității pentru SDRA a fost cea mai mare la pacienții cu sepsis și cea mai scăzută la pacienții cu traumatisme, nu a existat nicio diferență în ceea ce privește mortalitatea, zilele libere de la ventilatorul mecanic sau dezvoltarea insuficienței de organ între pacienții cu factori de risc pulmonar sau non-pulmonar. În plus, nu a existat nicio dovadă semnificativă

statistic că strategia de volum curent scăzut a fost mai puțin eficientă în orice subgrup.142 O meta-analiză a ajuns la o concluzie similară.33 Grupul de consens care a dezvoltat definiția de la Berlin a SDRA a decis să nu includă SDRA pulmonară versus nonpulmonară ca categorii distincte.

Deoarece hipoxemia nu este un predictor de încredere al mortalității cauzate de SDRA, anchetatorii au căutat alți markeri de prognostic specifici pulmonari. Într-un studiu prospectiv pe 179 de pacienți cu SDRA, a fost efectuată o regresie logistică multiplă pentru a identifica care variabile clinice și fiziologice au prezis mortalitatea.147 Analiza a constatat că fracția de spațiu mort (așa cum este calculată prin ecuația Bohr) a fost crescută în SDRA și a fost un predictor independent al mortalității. Pentru fiecare creștere de 0,05 a fracției de spațiu mort, șansele de deces din cauza SDRA au crescut cu 45%. Mecanismul acestei asocieri nu este cunoscut: este posibil ca leziunea vasculară pulmonară în SDRA care explică creșterea spațiului mort să fie importantă pentru rezultatul general.

Se crede, de asemenea, că dezvoltarea fibrozei pulmonare indică un prognostic mai rău. Niveluri crescute de procolagen III, considerate a fi indicative ale sintezei de colagen, au fost găsite în lichidul de edem pulmonar al pacienților cu SDRA și s-a dovedit că se corelează cu o mortalitate crescută.148,149 Într-un alt studiu, 22 din 25 de pacienți consecutivi cu SDRA au fost supuși biopsiilor transbronșice ale zonelor radiografice cele mai anormale. La cei ale căror biopsii au prezentat fibroză, rata mortalității a fost semnificativ mai mare decât la pacienții ale căror biopsii nu au prezentat fibroză.150 De remarcat, există dovezi în modelele animale că stresul indus de ventilația mecanică poate duce la fibroză pulmonară prin tranziție epitelial-mezenchimală.151.

În cele din urmă, există un interes extins în identificarea biomarkerilor pentru a prezice rezultatul ARDS. De exemplu, au fost raportate asocieri între niveluri crescute de citokine, cum ar fi IL-6 și IL-8152 și factori de creștere, cum ar fi angiopoietina 2100, și un prognostic prost al ARDS. Cu toate acestea, chiar și o combinație de biomarkeri atunci când sunt utilizate împreună cu predictori clinici este doar puțin mai predictivă pentru mortalitate decât predictorii clinici singuri.153

Complicații

SDRA este complicată de pneumonia asociată ventilatorului în aproximativ 30% până la 65% din cazuri (vezi și capitolul 34). În acest context, pneumonia asociată ventilatorului se dezvoltă de obicei la mai mult de 5 până la 7 zile după debutul ventilației mecanice și este adesea precedată de colonizarea tractului respirator inferior de către potențiali agenți patogeni.154. ventilația în SDRA, nu pare să crească mortalitatea.154,156,157 Punerea unui diagnostic definitiv de VAP la pacienții cu SDRA poate fi o provocare, deoarece pacienții cu SDRA prezintă deja anomalii radiografice și nu mai puțin frecvent au leucocitoză și febră. Dacă sunt utilizate tehnici de diagnostic, cum ar fi lavajul bronhoalveolar sau perii protejate pentru eșantionare, randamentul este mai mare atunci când plămânul este prelevat bilateral și când pacientul nu primește antibiotice.157,158.

O altă complicaţie de temut a SDRA este barotrauma (pneumotorax, pneumomediastin, emfizem subcutanat, eFig. 100-1) datorită efectului ventilaţiei cu presiune pozitivă în plămânii eterogene cu complianţă diminuată. Deoarece majoritatea pacienţilor cu SDRA vor fi în decubit dorsal (mai degrabă decât erecţi), diagnosticarea unui pneumotorax necesită vigilenţă; aspectul radiografic al unui pneumotorax este diferit şi poate fi mai subtil la pacientul în decubit dorsal (de exemplu, aer în unghiul costofrenic, semnul „şanţ profund"). Datele dintr-un număr de studii prospective sugerează că incidenţa barotraumei în SDRA este în prezent de aproximativ 10% sau mai puţin.109,159,160.

TERAPIE

Îngrijire de sprijin

Unul dintre primele obiective ale terapiei în SDRA este tratarea cauzei de bază. În special, pacienţii cu sepsis pot răspunde la controlul agresiv al sursei, inclusiv la antibiotice şi, atunci când este cazul, la debridarea şi drenajul chirurgical. La pacienţii cu SDRA şi sepsis de origine necunoscută, atât plămânul, cât şi abdomenul trebuie consideraţi şi excluşi ca focare de infecţie.140,141 Obiective suplimentare sunt prevenirea complicaţiilor şi furnizarea de îngrijiri de susţinere (de exemplu, nutriţie, ventilaţie) pentru a permite corpului timp să se vindece. De obicei, un astfel de tratament ar trebui să includă profilaxia împotriva ulceraţiei de stres gastrointestinal şi a trombozei venoase profunde.

Managementul hemodinamic

Abordarea optimă a managementului hemodinamic în SDRA a devenit mai puţin controversată odată cu publicarea unor studii care compară diferite strategii. Înainte de aceste studii, nu era clar dacă clinicienii ar trebui să încerce să facă diureză pentru a scădea edemul pulmonar în detrimentul potenţialului să provoace hipovolemie şi şoc sau să liberalizeze fluidele pentru a menţine perfuzia.

Această problemă a fost abordată de un studiu multicentric randomizat controlat de la Reţeaua ARDS, alcătuit din anchetatori de la mai multe spitale americane. Studiul a randomizat 1000 de pacienţi cu SDRA la una dintre cele două strategii de fluide foarte protocolizate: prin administrarea de lichide, diuretice sau agenţi vasoactivi, cele două protocoale au vizat fie o presiune intravasculară mai mare, fie mai mică (măsurată de o arteră pulmonară sau un cateter venos central) timp de 7 zile. Pacienţii randomizaţi la strategia conservatoare de lichide (care vizează o presiune intravasculară mai scăzută) au avut îmbunătăţiri semnificative ale oxigenării şi mai multe zile fără ventilator şi fără unităţi de terapie intensivă decât pacienţii din strategia liberală. Important este că pacienţii din braţul conservator nu au avut o incidenţă mai mare a dializei sau şocului decât cei din braţul liberal; în plus, ratele mortalităţii în cele două braţe au fost similare. Astfel, rezultatele acestui studiu sugerează că administrarea conservatoare a lichidelor este sigură şi benefică pentru pacienţii cu SDRA.

La început, această recomandare poate părea în contradicţie cu principiul terapiei precoce orientate către obiective, prin care pacienţii cu sepsis sunt resuscitaţi agresiv cu lichid în

conformitate cu studiul controlat randomizat raportat de Rivers şi colegii de muncă.161 Cu toate acestea, rezultatele aparent disparate ale acestor studii clinice nu sunt greu de reconciliat. În primul rând, este important de reţinut că pacienţii din studiul ARDSNet au fost înrolaţi în medie la 24 de ore după îndeplinirea criteriilor pentru ALI, mult mai târziu decât fereastra de 6 ore din studiul realizat de Rivers. În plus, protocolul de studiu al studiului ARDSNet a fost conceput strict pentru a evita agravarea sau incitarea şocului sau a edemului pulmonar.

Un ultim avertisment este că studiul ARDSNet a folosit un algoritm foarte complex pentru administrarea fluidelor care poate să nu fie adoptat pe scară largă. De atunci a fost propus un protocol simplificat, dar nu a fost validat.162 Între timp, recomandăm clinicienilor să gestioneze lichidele în mod conservator la pacienţii care nu sunt în stare de şoc, având totuşi grijă să evite supradiureza şi hipovolemia.

Clinicienii au introdus istoric un cateter de arteră pulmonară în pacienţii cu edem pulmonar pentru a ajuta la stabilirea diagnosticului şi pentru a ghida terapia. Consensul din numeroase studii clinice este că, pentru majoritatea pacienţilor, informaţiile de la un cateter de arteră pulmonară nu îmbunătăţesc rezultatul.16 Din acest motiv, nu recomandăm utilizarea de rutină a acestor catetere la pacienţii cu SDRA.

Ce lichid să folosiţi la pacienţii cu SDRA rămâne o întrebare deschisă. Utilizarea coloizilor pe bază de amidon a dispărut la pacienţii cu sepsis sever, din cauza unui studiu randomizat care a constatat o incidenţă mai mare a insuficienţei renale la pacienţii cu sepsis sever cărora li s-a administrat 10% pentaamidon în comparaţie cu pacienţii cărora li s-a administrat Ringer lactat.163 Dacă pentaamidonul are acelaşi efect dăunător la pacienţii cu ARDS este necunoscut. Pe o bază teoretică, utilizarea albuminei este atrăgătoare, deoarece ar creşte presiunea oncotică intravasculară şi ar predispune la mai puţin edem pulmonar. Un mic studiu controlat cu placebo în ARDS a demonstrat că un regim de perfuzii cu albumină şi furosemid timp de 5 zile a determinat o îmbunătăţire substanţială şi semnificativă statistic a oxigenării, însoţită de o scădere a ritmului cardiac. Cu toate acestea, cei mai mulţi dintre pacienţi au avut SDRA ca urmare a traumei, mai puţin de 5% având sepsis. Nu au existat diferenţe în rezultatele clinice importante (de exemplu, mortalitatea), deşi studiul nu a fost capabil să abordeze aceste probleme.164 Un studiu de urmărire a stabilit că efectul benefic asupra oxigenării s-a datorat albuminei, nu furosemidei.165 Deşi un studiu clinic amplu de pacienţi internaţi la unitatea de terapie intensivă a concluzionat că albumina era la fel de sigură ca şi pacienţii cu cristaloid şi nu numai că nu au fost înrolaţi cu cristaloid. a analizat rezultatele pe termen scurt. De asemenea, este important să ne amintim că, ca produs sanguin, administrarea de albumină este asociată cu un risc foarte mic, dar finit, de boli transmisibile. Astfel, în aşteptarea unor studii ulterioare, rolul albuminei în managementul pacienţilor cu SDRA este neclar.

Nutriţie

S-a emis ipoteza că manipulările în dietă ar putea îmbunătăţi sistemul imunitar şi ar putea îmbunătăţi rezultatul bolilor inflamatorii, cum ar fi sepsisul şi SDRA. Astfel de strategii au

implicat suplimentarea hranei enterale cu unul sau mai mulţi dintre arginină, glutamina, acizi graşi omega-3 şi antioxidanţi.

Un mic studiu randomizat a examinat efectul hranei enterale modificate care conţin acid eicosapentaenoic, acid gamma-linolenic şi diverşi antioxidanţi, comparativ cu o hrană enterală de control la pacienţii cu SDRA. Într-un studiu mai recent, furajele enterale modificate (conţinând acid eicosapentaenoic, acid gammalinolenic şi diverşi antioxidanţi) au îmbunătăţit, de asemenea, oxigenarea, deşi rezultatele importante din punct de vedere clinic au rămas neschimbate.168 Multe alte studii asupra furajelor enterale modificate (deseori numite imunonutriţie) au fost efectuate la pacienţi mai puţin bine definite, cu populaţii critice conflictuale cu rezultate critice. O meta-analiză pe această temă a evidenţiat eterogenitatea studiilor şi a sugerat că efectul imunonutriţiei a variat în funcţie de grupul de pacienţi studiat.169 În acest moment, rolul imunonutriţiei în managementul SDRA rămâne neclar.

O problemă conexă în acest domeniu a fost cât de multă nutriţie enterală trebuie administrată. Într-un studiu controlat randomizat recent, rata de hrănire enterală (de exemplu, la o rată regulată faţă de o rată scăzută, aşa-numita rată trofică, care a furnizat o treime din câte calorii) nu a afectat rezultatul ALI.170

Farmacoterapia

Încercările de a dezvolta terapii farmacologice pentru SDRA au fost frustrante şi în mare măsură nereuşite, fără farmacoterapii care să reducă fără echivoc mortalitatea cauzată de SDRA, în ciuda unei multitudini de studii randomizate controlate cu zeci de agenţi potenţiali.171 În ciuda eterogenităţii agenţilor care au fost evaluaţi, se pot face trei generalizări:

În ciuda faptului că au demonstrat eficacitate in vitro sau în studiile pe animale, majoritatea terapiilor potenţiale nu au reuşit să reducă mortalitatea sau alte rezultate clinice importante în studiile clinice pe oameni.

O serie de agenţi îmbunătăţesc oxigenarea, dar nu afectează mortalitatea cauzată de SDRA.

Analizele post-hoc ale subgrupurilor de pacienţi dintr-o serie de studii cu diverşi agenţi sugerează beneficii, dar lipsesc datele prospective.

Următoarea secţiune analizează argumentele biologice ale diferitelor terapii potenţiale pentru SDRA, cu accent pe dovezile din studiile clinice, atunci când sunt disponibile.

Corticosteroizi. Din cauza fiziopatologiei inflamatorii presupuse care stă la baza SDRA, au fost efectuate o serie de studii cu corticosteroizi în doze mari. La unii, scopul a fost prevenirea SDRA la pacienţii cu risc (de exemplu, cu şoc septic), în timp ce în altele, steroizii au fost administraţi în SDRA stabilit. Regimul obişnuit a fost metilprednisolon 30 mg/kg la fiecare 6 ore timp de 1 până la 2 zile. Niciunul dintre studiile care au utilizat acest regim de tratament nu a evidenţiat vreun beneficiu în

urma utilizării steroizilor172,173 şi unul a arătat o incidenţă mai mare a infecţiei la pacienţii care au primit steroizi.174 Mai recent, utilizarea steroizilor a fost luată în considerare mai târziu în cursul SDRA, în faza fibroproliferativă. Nivelurile crescute persistente de citokine plasmatice s-au dovedit a se corela cu supravieţuirea înrăutăţită de la ARDS, determinând unii să teoretizeze că ARDS târzie (>7 zile după debut) este caracterizată de inflamaţie persistentă care ar putea răspunde la tratamentul cu steroizi. Un studiu mic a randomizat 24 de pacienţi cu ARDS tardiv la 2 mg/kg de metilprednisolon (urmat de o reducere treptată de 32 de zile) sau placebo. Pacienţii din grupul cu steroizi au avut o mortalitate mai scăzută, o oxigenare îmbunătăţită, disfuncţie de organ scăzută şi extubare mai devreme, dar au avut şi o rată de infecţie mai mare (dar nu semnificativă statistic).

Un studiu randomizat controlat cu placebo pe 180 de pacienţi cu SDRA cu o durată de cel puţin 7 zile a fost efectuat ulterior de către Reţeaua ARDS.176 Pacienţii au fost randomizaţi fie la placebo, fie la o doză unică de 2 mg/kg de metilprednisolon, urmată de 0,5 mg/kg la fiecare 6 ore timp de 14 zile, apoi s-au redus treptat timp de 14 zile, apoi 7 zile. Deşi pacienţii randomizaţi la steroizi au prezentat îmbunătăţiri în numărul de zile fără ventilator şi fără şoc (în primele 28 de zile), precum şi în oxigenare, nu a existat nicio diferenţă în ceea ce priveşte mortalitatea la 60 de zile. O analiză de subgrup a arătat că pacienţii care au primit steroizi la mai mult de 14 zile după debutul SDRA au avut o rată a mortalităţii semnificativ crescută la 60 şi 180 de zile. Problema folosirii steroizilor în ARDS tardiv rămâne controversată,177 dar pare rezonabil să se ia în considerare steroizii la pacienţii care nu se îmbunătăţesc între aproximativ zilele 7 şi 14 în acest beneficiu a fost sugerat în subgrupuri şi nu a fost dovedit rău.

Vasodilatatoare. Prostaglandina E1 este un vasodilatator care a fost studiat ca o terapie potenţială pentru SDRA, bazat în mare parte pe proprietăţile sale antiinflamatorii presupuse. Studiile in vitro şi preclinice la animale au sugerat că prostaglandina E1 administrată parenteral, în special atunci când este administrată într-un lipozom, are potenţialul de a scădea activarea neutrofilelor. În ciuda datelor timpurii promiţătoare,178 un studiu multicentric randomizat, dublu-orb, cu prostaglandina lipozomală E1, nu a găsit nicio îmbunătăţire a supravieţuirii sau a dependenţei de ventilator, chiar dacă medicamentul a îmbunătăţit oxigenarea.179

Prostaciclina este un alt vasodilatator care, atunci când este administrat prin nebulizator, acţionează selectiv asupra vascularizaţiei pulmonare. Deoarece soluţia aerosolizată tinde să meargă în zonele mai bine ventilate ale plămânului, vasodilataţia ramurilor arterei pulmonare care alimentează aceste zone duce la o potrivire V/Q îmbunătăţită şi o oxigenare îmbunătăţită. Deşi prostaciclina a fost utilizată ca terapie de salvare pentru hipoxemia refractară şi este bine tolerată180, nu există studii randomizate mari şi nici studii controlate placebo privind utilizarea sa în SDRA.181,182.

NO este un gaz foarte reactiv format endogen de NOS din aminoacidul arginina. Stimulează guanilat ciclaza celulară, ceea ce duce la creşterea nivelului ciclic de guanozin monofosfat. Acţionează ca un vasodilatator puternic, iar atunci când este administrat prin inhalare, NO

provoacă vasodilataţie a circulaţiei pulmonare. NO este inactivat rapid în fluxul sanguin prin combinarea cu hemoglobina pentru a forma methemoglobină, care este de obicei metabolizată rapid şi nu se acumulează la niveluri care se consideră a fi toxice (adică, methemoglobină < 5%). Din cauza acestei inactivari rapide, NO este un vasodilatator selectiv care nu afecteaza circulatia sistemica. La fel ca prostaciclina aerosolizată, NO provoacă cea mai mare vasodilataţie în zonele pulmonare care sunt cel mai bine ventilate, îmbunătăţind astfel potrivirea V/Q.183 În plus, NO are proprietăţi atât antiinflamatorii, cât şi proinflamatorii, deşi contribuţia acestor proprietăţi la efectele sale într-un cadru clinic este neclară.184 NO poate reacţiona şi cu oxigenul şi apa pentru a forma concentraţii de acid nitric şi nitric, cum ar fi NO2 şi nitri. de NO mai mic de 40 ppm, această problemă nu este de obicei semnificativă clinic. Un absorbant de calcar si sod poate fi plasat in bratul inspirator al circuitului de NO pentru a elimina orice NO2 inainte ca gazul inspirat sa ajunga la pacient.

În cel mai mare studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo asupra NO în ARDS până în prezent, mai mult de 170 de pacienţi au fost randomizaţi la diferite doze de NO (de la 1,25 la 80 ppm) sau placebo. Deşi aproximativ 60% dintre pacienţi au avut o îmbunătăţire semnificativă a oxigenării în decurs de 4 ore de la administrarea de NO, nu a existat nicio diferenţă în supravieţuire sau în eliberarea din ventilaţia mecanică între pacienţii care au primit NO şi cei din grupul placebo.185 În plus, îmbunătăţirea iniţială a oxigenării din NO nu a fost susţinută pe parcursul studiului. Au existat puţine efecte adverse ale NO, iar pentru pacienţii cărora li sa administrat mai puţin de 40 ppm, nivelurile de methemoglobină şi NO2 au fost aceleaşi ca în grupul placebo. Rezultatele acestui studiu au confirmat concluziile altor studii mai mici, fără orb, de NO în ARDS186,187 şi au fost repetate într-o revizuire sistematică.188 Într-un alt studiu mare randomizat, dar neorb, despre NO în ARDS, o proporţie mai mare de pacienţi din grupul cu NO au necesitat terapie de substituţie renală decât în grupul de control. în oxigenare, nu a avut nici un impact asupra supravieţuirii şi a fost asociat cu un risc crescut de disfuncţie renală.190 Sugerăm ca NO să nu fie utilizat în mod obişnuit în tratamentul pacienţilor cu SDRA, altfel decât poate ca terapie „de salvare" pentru hipoxemie extremă care pune viaţa în pericol. De fapt, într-o metaanaliză individuală recentă a pacientului, NO inhalat nu a îmbunătăţit mortalitatea la pacienţii cu SDRA, indiferent de severitate, aşa cum a fost evaluat prin raporturi PO2/FiO2 arteriale de până la 70,191.

Surfactant. După cum sa discutat în secţiunea despre patogeneză, o serie de anomalii ale surfactantului au fost descrise în ARDS. Acestea includ o creştere a formelor relativ inactive, inactivarea surfactantului de către proteinele care s-au scurs în spaţiul alveolar, deteriorarea celulelor epiteliale de tip II (care produc surfactant) şi distrugerea constituenţilor surfactantului prin procesul inflamator.45 Aceste modificări, împreună cu eficacitatea suplimentării surfactantului în suplimentul cu surfactant în suplimentele respiratorii neonatale, ar putea provoca tulburări respiratorii neonatale. fi benefică în SDRA. Datele din studiile pe animale şi serii mici de cazuri au fost promiţătoare.192 Un mic studiu randomizat controlat a administrat surfactant bovin printr-un cateter endotraheal la pacienţii cu SDRA şi a arătat la un

subgrup de pacienți o îmbunătățire a oxigenării și o tendință de scădere a mortalității.193

Cu toate acestea, entuziasmul pentru surfactant a fost mult diminuat de rezultatele unui studiu multicentric randomizat, orb, controlat cu placebo. În acest studiu, investigatorii au administrat un surfactant sintetic (fără proteine) aerosolizat sau placebo salin în mod continuu timp de până la 5 zile pacienților cu debut nou (<48 de ore) de ARDS indus de sepsis. Nu a existat niciun beneficiu fiziologic sau clinic de la surfactant. În ciuda rigorii sale metodologice, studiul a fost criticat deoarece se credea că mai puțin de 5% din doza de surfactant administrată a ajuns la plămânul distal. În plus, lipsa proteinelor surfactantului din surfactantul sintetic poate să fi diminuat capacitatea acestuia de a reduce tensiunea de suprafață.194 Din cauza acestor probleme, rolul suplimentării cu surfactant continuă să fie studiat.

Într-un studiu de fază I/II, 40 de pacienți cu ARDS nou debut au fost randomizați la un preparat pe bază de proteină C surfactant (administrat de până la patru ori în 24 de ore) sau la niciun medicament. Surfactantul a fost administrat printr-un cateter plasat în tubul endotraheal. Medicamentul nu a avut efect asupra oxigenării sau zilelor fără ventilator, care au fost rezultatele principale ale studiului. Autorii au raportat o scădere semnificativă a nivelurilor de IL-6 în lichidul de lavaj bronhoalveolar de la pacienții cărora li s-a administrat preparatul surfactant, deși nu este clar dacă acesta a fost un punct final prespecificat.195

În cele din urmă, au fost finalizate două studii de fază III ale preparatului pe bază de proteină C surfactant recombinant. Studiile au demonstrat că surfactantul a îmbunătățit oxigenarea, dar nu a avut niciun impact asupra mortalității sau zilelor fără ventilator. Doar un singur studiu, folosind calfactant (un surfactant natural, distinct de studiile anterioare) la copii și adolescenți cu SDRA, a arătat vreun beneficiu în ceea ce privește mortalitatea46; nu se știe dacă acest lucru se datorează surfactantului unic utilizat în acest studiu sau diferențelor dintre pacienții înscriși în acest studiu și studiile negative (de exemplu, adulți versus copii). Dacă surfactantul se va dovedi util în subgrupuri bine definite de pacienți cu SDRA rămâne o întrebare deschisă.41

Antioxidanți și agenți antiinflamatori (altele decât steroizii). S-a postulat mult timp stresul oxidativ a fi implicat în patogeneza ARDS.69 De fapt, leziunea pulmonară datorată hiperoxiei este un model utilizat în mod obișnuit pentru studiul ARDS la animale. Speciile reactive de oxigen se formează ca un produs secundar al activării neutrofilelor și macrofagelor; în plus, necesitatea de către mulți pacienți cu SDRA pentru o fracție inspirată ridicată de oxigen poate predispune la stres oxidativ. Scăderea nivelului de glutation, un captator endogen major al speciilor reactive de oxigen, a fost observată în lichidul alveolar al pacienților cu SDRA. Studiile clinice mici cu N-acetilcisteină și procisteină au fost promițătoare.196 Din păcate, în ciuda acestui optimism, studiile clinice mai mari cu antioxidanți în SDRA au fost dezamăgitoare. Un studiu multicentric al procisteinei antioxidante în ARDS nu a arătat niciun efect benefic al medicamentului.47

Diferiţi agenţi cu presupuse efecte antiinflamatorii au fost testaţi în SDRA. Acestea includ ketoconazolul, lizofilina şi (la pacienţii cu sepsis cu risc de SDRA) medicamentul antiinflamator nesteroidian ibuprofen. În studii separate, bine conduse, randomizate, orb, controlate, niciunul dintre aceşti agenţi nu a demonstrat beneficii în ARDS.197-199. Un studiu prospectiv controlat randomizat a evaluat efectul acetilhidrolazei recombinante a factorului de activare a trombocitelor la prevenirea SDRA la pacienţii cu sepsis sever. Acest studiu de peste 100 de pacienţi nu a arătat nicio scădere a dezvoltării SDRA la pacienţii care au primit medicamentul; cu toate acestea, rata mortalităţii a fost mai mică la pacienţii cărora li s-a administrat o doză intermediară a medicamentului de studiu.200 Alte studii cu aşa-numitele terapii antiinflamatorii în sepsis au fost dezamăgitoare.80,171.

Terapii noi. După cum sa discutat mai devreme în secţiunea despre Patogeneză, clearance-ul lichidului alveolar poate fi mărit de catecolamine. Un studiu mic a randomizat 40 de pacienţi cu SDRA la salbutamol intravenos sau placebo timp de 7 zile.201 Pacienţii cărora li sa administrat salbutamol au avut o scădere a apei pulmonare extravasculare, dar o incidenţă mai mare a aritmiilor. Un studiu de urmărire a fost efectuat în aproape 50 de unităţi de terapie intensivă din Regatul Unit şi a înrolat peste 300 de pacienţi cu SDRA. Cu toate acestea, studiul a fost oprit mai devreme decât era planificat din cauza creşterii mortalităţii în grupul care a primit salbutamol intravenos.98 Un studiu de mărime similară cu albuterol în aerosol (administrat la fiecare 4 ore timp de până la 10 zile) pentru ARDS nu a găsit niciun beneficiu.202 Astfel, utilizarea de rutină a agoniştilor P2 nu poate fi recomandată în ARDS.

Terapia cu celule stem pentru SDRA este în curs de explorare.203 S-au observat efecte benefice la animalele cu livrare endotraheală şi intravenoasă a celulelor stem204 şi pot fi mărite prin utilizarea celulelor stem transfectate cu ANGPT1.205 O schemă a abordărilor potenţiale terapeutice noi este prezentată în Figura 100-7.

Discrepanţe între studiile la animale şi la oameni. După cum sa discutat mai devreme, practic toate studiile clinice la scară largă de farmacoterapie pentru SDRA au fost negative, în ciuda studiilor promiţătoare şi adesea interesante pe animale. Există o serie de motive pentru care rezultatele acestor studii pe animale nu au fost replicate în studiile clinice pe oameni. În primul rând, în studiile pe animale, agentul investigat este adesea administrat în acelaşi timp sau la scurt timp după lezarea plămânului (de exemplu, ligatura şi perforarea cecalei urmate de administrarea medicamentului în câteva ore). În schimb, debutul leziunii pulmonare la om este adesea mult mai dificil de definit, iar potenţialele terapii sunt date la multe ore după ce a fost pus diagnosticul. Astfel, agenţii care ar fi putut fi eficienţi în prevenirea sau atenuarea SDRA pot fi administraţi prea târziu. În al doilea rând, cele mai multe studii pe animale „dovada principiului" sunt de durată relativ scurtă şi nu imită evoluţia clinică complicată a SDRA umană. În al treilea rând, animalele în majoritatea studiilor reprezintă în esenţă un grup omogen; în contrast, pacienţii umani au comorbidităţi multiple şi au cointervenţii multiple. În al patrulea rând, precipitantul

de bază pentru ARDS, chiar şi în subgrupuri atent selectate de pacienţi, diferă ca severitate şi durată, spre deosebire de animalele la care se aplică o leziune uniformă. Această eterogenitate face dificilă identificarea agenţilor care pot avea un beneficiu clinic modest. În cele din urmă, după cum sa discutat, definiţia actuală a SDRA este problematică, iar studiile pot include mulţi pacienţi cu patofiziologie/biologie semnificativ diferite.

VENTILARE MECANICĂ

Ventilaţia mecanică salvează vieţi şi este terapia standard pentru SDRA. Managementul ventilator al SDRA a suferit schimbări dramatice în ultimii 20 de ani, în mare măsură

Evitaţi strategiile de ventilaţie mecanică dăunătoare

Modulează neutrofilele Îmbunătăţeşte activarea şi retenţia integrităţii joncţionale (de exemplu, reţinerea VE-caderinei)

Figura 100-7 Schema unei alveole care ilustrează potenţiale strategii terapeutice noi pentru SDRA. S-a demonstrat că celulele stem mezenchimale ameliorează leziunile pulmonare la modelele animale, un beneficiu care a fost atribuit efectelor lor paracrine. Modularea recrutării neutrofilelor, activării (de exemplu, degranularea) şi apoptozei au fost investigate de mult timp ca un mijloc de prevenire sau abrogare a leziunii pulmonare, care este adesea considerată a fi dependentă de neutrofile. Repararea epitelială sau creşterea clearance-ului lichidului alveolar este o altă strategie care este urmărită, cum ar fi prin reglarea în sus a canalelor de sodiu apicale epiteliale. Mai recent, a existat interes pentru creşterea integrităţii barierei endoteliale pulmonare prin prevenirea internalizării (şi pierderii funcţiei) a proteinelor joncţionale precum VE-caderina şi claudin-5 sau prin atenuarea apoptozei endoteliale. În cele din urmă (stânga sus), studiile clinice au demonstrat că anumite strategii de ventilaţie sunt mai puţin dăunătoare plămânilor decât altele.

în parte din cauza utilizării crescute a tomografiei computerizate pentru imaginea plămânilor şi pentru a avansa înţelegerea VILI.

LIMITARE DE PRESIUNE ŞI VOLUM

Ventilaţia mecanică a pacienţilor sub anestezie pentru intervenţie chirurgicală implică în mod tradiţional volume curente mari de 10 până la 15 ml/kg, cu dublul obiectiv de a obţine o oxigenare arterială normală şi pH arterial. O abordare similară pentru ventilarea pacienţilor cu SDRA a fost urmată în trecut. Acest accent pe atingerea parametrilor fiziologici normali la pacienţii cu SDRA era de înţeles la acea vreme: în afară de a fi caracterizat prin hipoxemie profundă şi complianţă pulmonară diminuată, se credea că SDRA implică plămânii difuz şi omogen pe baza radiografiei simple.7 Prin urmare, un volum

mare mare părea a fi singura modalitate de a ventila pacienţii şi de a menţine oxigenarea. Ulterior, studiile care utilizează tomografia computerizată206 au demonstrat că plămânii multor pacienţi cu SDRA sunt de fapt eterogene: în loc de implicarea difuză sugerată de radiografiile simple, tomografia computerizată arată adesea opacităţi neregulate intercalate cu zone mai normale ale plămânilor (vezi Fig. 100-5). Distribuţia eterogenă a leziunii în ARDS implică faptul că volumul curent administrat unui pacient va umfla de preferinţă zonele mai conforme (sau normale) ale plămânului. Aceste regiuni ale plămânului, expuse la volumele curente destinate unui întreg plămân, sunt, prin urmare, expuse riscului de supradistensie şi leziuni pulmonare asociate ventilatorului. După cum sa discutat mai devreme, ventilaţia mecanică cu volume curente excesive poate provoca edem pulmonar datorită permeabilităţii alveolo-capilare crescute, cu histologie remarcabil de similară cu SDRA.

În ciuda raţiunii fiziologice clare şi a datelor experimentale abundente pentru a susţine limitarea presiunii şi a volumului atunci când ventilaţi pacienţii cu SDRA, abia la sfârşitul anilor 1990 au început să se acumuleze date din studiile clinice randomizate la oameni. Între 1998 şi 2000, au fost publicate cinci studii randomizate controlate ale strategiilor de ventilaţie în ARDS.109,160,207-209. În toate studiile, pacienţii au fost randomizaţi fie la o strategie care implică un anumit grad de limitare a volumului curent şi a presiunii, fie la o strategie de ventilaţie „convenţională" cu limită de presiune tidal mai mare.

Dintre cele cinci studii, cel mai mare a fost realizat de Reţeaua ARDS, compusă din investigatori din mai multe spitale americane şi susţinut de Institutul Naţional al Inimii, Plămânilor şi Sângelui din Statele Unite.109 Acest studiu, care a fost de peste şapte ori mai mare decât oricare dintre celelalte patru, a randomizat 861 de pacienţi pentru a scădea volumele curente sau volumele curente tradiţionale. În grupul tradiţional, presiunea platoului a fost, de asemenea, menţinută sub 50 cm H2O. În grupul cu volum mic, volumul curent a fost stabilit la 6 ml/kg de greutate corporală estimată şi redus dacă este necesar pentru a menţine presiunea de platou între 25 şi 30 cm H2O. Acidoza respiratorie a fost tratată agresiv, viteza ventilatorului fiind stabilită la şase până la 35 de respiraţii pe minut pentru a obţine un pH de 7,3 până la 7,45. Perfuziile cu bicarbonat au fost permise pentru acidoza care a persistat în ciuda unei rate de ventilaţie de 35 de respiraţii pe minut. Volumul curent a fost crescut pentru acidemia refractară, dacă pH-ul a fost mai mic de 7,15. Doar combinaţii prestabilite de PEEP şi Fio2 au fost permise în cele două grupuri, pentru o saturaţie ţintă de oxigen de 88% până la 95% (Tabelul 100-3). Pacient-

*Consultaţi textul pentru formula pentru a calcula greutatea corporală estimată. Raportul I : E, raportul dintre gazul inspirat şi cel expirat; SpO2, saturaţie prin pulsioximetrie.

asincronia ventilatorului a fost redusă prin sedarea pacientului, atunci când a fost necesar.

Studiul, care a propus iniţial să acumuleze 1000 de pacienţi, a fost oprit devreme, deoarece o analiză intermediară a arătat beneficii în grupul cu volum mare. Rata mortalităţii a fost de 39,8% în grupul tradiţional, comparativ cu 31% în grupul cu volum mare (P=0,007). Respiraţia fără asistenţă în ziua 28 a fost, de asemenea, semnificativ mai frecventă în grupul

cu volum mic, iar numărul de zile fără ventilator a fost mai mare. Numărul de zile fără insuficienţă de organ a fost, de asemenea, mai mare la braţul cu volum mic.

Un factor cheie în compararea studiilor este de a aprecia că studiul ARDS Network a folosit greutatea corporală estimată, în timp ce alte studii au folosit greutatea corporală ideală sau greutatea corporală măsurată pentru a seta volumul curent. Motivul care stă la baza utilizării greutăţii corporale prezise este că aceasta se corelează mult mai bine cu dimensiunea plămânilor decât cu greutatea corporală măsurată, iar scopul individualizării volumului curent pentru orice pacient este de a potrivi volumul curent cu dimensiunea plămânului. Distincţia este importantă, deoarece datele din studiul ARDS Network demonstrează că greutatea corporală măsurată a fost cu aproximativ 20% mai mare decât greutatea corporală prevăzută. Cu alte cuvinte, volumele de maree utilizate în alte studii pot fi mai mari decât cele apreciate. Greutatea corporală estimată în kilograme poate fi calculată pentru pacienţii de sex masculin ca 50 + 0,91 (centimetri înălţime-152,4), iar pentru pacienţii de sex feminin ca 45,5 + 0,91 (centimetri înălţime - 152,4).109

Studiul ARDS Network a adoptat o abordare agresivă a hipercarbiei şi acidemiei, inclusiv utilizarea de rate respiratorii mai mari, perfuzii cu bicarbonat şi slăbirea restricţiilor ventilatorii. Ca rezultat, hipercarbia şi pH-ul scăzut ulterior în braţul de tratament au fost mai puţin marcate decât în unele alte studii. Şi acest lucru ar fi putut contribui la scăderea mortalităţii în braţul cu volumul curent inferior.

Unii cercetători au propus ca ventilaţia mecanică a unui anumit pacient să fie stabilită pe baza curbei statice inspiratorii presiune-volum a sistemului respirator al pacientului.209 În ARDS, astfel de curbe au adesea o formă sigmoidală, cu un punct de inflexiune inferior la volume pulmonare mici şi un punct de inflexiune superior la volume mari. Iniţial, s-a crezut că punctul de inflexiune inferior a reprezentat presiunea la care unităţile pulmonare prăbuşite se reexpand, dând seama de schimbarea bruscă a complianţei. Se credea că punctul de inflexiune superior reprezintă presiunea la care alveolele devin supradistense. Pe această bază, s-a propus ca PEEP să fie setat mai mare decât presiunea punctului de inflexiune inferior, în timp ce presiunea platoului să fie menţinută mai mică decât punctul de inflexiune superior. Deşi atrăgătoare din punct de vedere conceptual, această interpretare a curbei statice de presiune inspiratorie-volum este probabil eronată. Se ştie că recrutarea plămânului continuă chiar şi deasupra punctului de inflexiune inferior.210 Dimpotrivă, în timpul ventilaţiei curente, alveolele pot fi recrutate continuu, astfel încât ciclul ventilator să aibă loc într-o regiune mai apropiată de membrul de deflaţie, mai degrabă pe braţul de umflare al curbei presiune-volum.211 Astfel, limitarea volumului curent sau a presiunii inspiraţionale nu este utilizată în funcţie de presiunea-volum sau platou.

Blocaj neuromuscular

Ventilaţia mecanică a pacienţilor cu SDRA este adesea complicată de asincronia pacient-ventilator, care poate agrava oxigenarea şi ventilaţia. Pentru a depăşi acest lucru, clinicienii au sedat în mod tradiţional pacienţii şi chiar i-au paralizat folosind agenţi de blocare

neuromusculară. Mulţi clinicieni au devenit de atunci reticenţi în a utiliza agenţi de blocare neuromusculară din cauza preocupărilor legate de inducerea miopatiei şi de prelungirea duratei ventilaţiei mecanice. Cu toate acestea, un studiu controlat randomizat multicentric de peste 300 de pacienţi cu ARDS precoce (<48 ore) şi sever a comparat o perfuzie de 48 de ore de cisatracuriu cu placebo.213 Ambele grupuri au primit ventilaţie de protecţie pulmonară pe baza studiului ARDSNet, discutat mai devreme. Autorii au raportat o reducere semnificativă a mortalităţii la 90 de zile (punctul final primar), precum şi un număr de obiective secundare, inclusiv barotraumă şi insuficienţă de organ. Nu a existat o creştere a slăbiciunii dobândite în unitatea de terapie intensivă. Mecanismul beneficiului agenţilor de blocare neuromusculară este necunoscut, dar poate implica scăderea leziunii pulmonare induse de ventilator.214 Aceste date provocatoare, deşi promiţătoare, aşteaptă replicarea înainte de a fi adoptate pe scară largă.

Rolul PEEP şi manevrele de recrutare

După cum sa menţionat mai devreme, prima descriere a SDRA a comentat utilitatea aparentă a PEEP în îmbunătăţirea oxigenării. Din punct de vedere teoretic, PEEP poate fi benefică în evitarea deteriorării cauzate de deschiderea şi închiderea ciclică a unităţilor pulmonare terminale (atelectrauma, vezi Patogeneza) şi pentru a permite o reducere a volumului curent (şi, prin urmare, volutraumă). În plus, PEEP, prin îmbunătăţirea oxigenării, poate permite scăderea Fio2, scăzând astfel riscul de toxicitate a oxigenului. Pe de altă parte, PEEP care este prea mare poate provoca ea însăşi un volum excesiv al plămânului final inspirator şi volutraumă. Mulţi clinicieni sunt, de asemenea, familiarizaţi cu efectul potenţial al PEEP de a reduce debitul cardiac şi tensiunea arterială. Nivelul optim de PEEP de utilizat la pacienţii cu SDRA a fost, prin urmare, o sursă de controverse.215-217.

În aceeaşi direcţie, volumele şi presiunile scăzute susţinute pentru ventilaţia de protecţie a plămânilor pot duce la derecrutarea progresivă a plămânului, care poate agrava hipoxemia şi poate agrava atelectrauma. Pentru a contracara derecrutarea, au fost propuse aşa-numitele manevre de recrutare. Aceste manevre presupun o creştere a presiunii căilor respiratorii pentru o anumită durată, deşi presiunea care trebuie aplicată şi durata acesteia nu au fost standardizate. Un exemplu de manevră de recrutare ar fi 40 cm H2O de presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii timp de 40 de secunde. Similar cu problemele legate de stabilirea nivelului PEEP, totuşi, este dificil de prezis care pacienţi ar putea beneficia de manevrele de recrutare şi care ar putea fi afectaţi de supradistenţie. Supradistenţia unităţilor pulmonare bine perfuzate ar putea duce la devierea sângelui către alveolele slab perfuzate, cu agravarea consecutivă a şuntului de la dreapta la stânga şi a hipoxemiei.218

O serie de studii randomizate controlate au abordat problema PEEP şi a manevrelor de recrutare în managementul SDRA.

Anchetatorii reţelei ARDS au randomizat 549 de pacienţi cu ARDS la niveluri mai scăzute sau mai mari ale PEEP, conform combinaţiilor prestabilite de PEEP şi Fio2. Pacienţii din braţul PEEP inferior au primit nivelurile PEEP/FIO2 utilizate în studiul original ARDSNet de ventilaţie de protecţie pulmonară (vezi mai devreme). Nivelul precis de PEEP utilizat în

braţul superior a variat în funcţie de Fio2, dar a fost în medie cu 5 cm H2O mai mare decât braţul de control (media de 13 până la 15 cm H2O în primele 7 zile). Manevrele de recrutare au fost utilizate iniţial în grupul cu PEEP mai mare, dar au fost întrerupte după primii 80 de pacienţi, deoarece nu au fost foarte eficiente.219 Studiul a fost oprit devreme din cauza inutilităţii percepute şi rata mortalităţii în ambele braţe a fost de aproximativ 25%, semnificativ mai mică decât fusese raportată în alte studii de ARDS.220.

Un al doilea studiu mare a randomizat aproape 1000 de pacienţi cu ALI la ceea ce a fost descris ca o strategie „plămân deschis" versus protocolul de ventilaţie utilizat în studiul original ARDSNet.221 Strategia „plămân deschis" a constat în ventilaţie de control al presiunii cu presiune de platou (Ppiat) mai mică de 40, manevre de recrutare şi PEEP mare, împreună cu volumul tidal scăzut de 6 ml/kg utilizat în grupul de control. În medie, în ziua 1 a studiului, PEEP în braţul pulmonar deschis a fost de 16 cm H2O, comparativ cu 10 cm H2O în grupul de control. De asemenea, acest studiu nu a găsit nicio diferenţă în ratele de mortalitate între cele două grupuri (aproximativ 40%), deşi grupul cu plămâni deschisi a avut îmbunătăţiri ale punctelor finale secundare legate de hipoxemie.

În cele din urmă, un studiu mare francez a randomizat 767 de pacienţi cu ALI la PEEP de 5 până la 9 cm H2O sau PEEP maximizat atâta timp cât Pplat a fost mai mic de 28 până la 30.222 În ziua 1 a studiului, nivelul mediu de PEEP aplicat în braţul de control a fost de aproximativ 7 cm H2O sau marginal mai mic decât cel al pacienţilor din braţul cu ventilaţie trial-protectivă mai mare, în timp ce braţul de protecţie pulmonară avea un PEEP mai mare. PEEP mediu aplicat de 15 cm H2O. Studiul nu a demonstrat nicio diferenţă în ceea ce priveşte mortalitatea, dar braţul cu PEEP mai mare a îmbunătăţit complianţa, oxigenarea şi o durată scăzută a ventilaţiei mecanice şi a insuficienţei de organ.222

Luate împreună, datele din aceste studii sugerează că niveluri mai mari de PEEP decât cele utilizate în studiul original ARDSNet sunt sigure şi pot îmbunătăţi oxigenarea, dar există date insuficiente pentru a susţine că PEEP mai mare îmbunătăţeşte supravieţuirea. De ce aceste studii clinice sunt în general negative, în ciuda datelor foarte puternice pe animale care demonstrează beneficiile unor niveluri mai ridicate de PEEP este oarecum un puzzle. O posibilitate este yin-yang-ul PEEP. În măsura în care PEEP recrutează unităţi pulmonare, poate fi benefic; în măsura în care duce la o supradistensie mai mare a unităţilor pulmonare, poate fi dăunătoare. În toate studiile până în prezent, PEEP a fost aplicat tuturor pacienţilor indiferent dacă plămânii lor sunt sau nu recrutabili. Ca atare, o abordare rezonabilă care trebuie testată în studiile viitoare despre PEEP este de a randomiza numai pacienţii la o strategie PEEP mare/scăzută dacă aceştia au plămâni care sunt potenţial recrutabili. afectarea la pacienţii cu o PO2/FIO2 arterială mai mare şi, prin urmare, leziuni pulmonare mai puţin severe.224

Datele sugerează, de asemenea, că rolul manevrelor de recrutare în gestionarea SDRA este doar de susţinere, iar datele disponibile în prezent nu demonstrează îmbunătăţirea rezultatelor importante din punct de vedere clinic. Beneficiul presupus major al manevrelor de recrutare este reducerea leziunilor pulmonare induse de ventilator. Multe studii raportează o îmbunătăţire variabilă şi tranzitorie a oxigenării după o anumită formă de

recrutare,219 care poate fi mai bine menţinută cu un nivel mai ridicat de PEEP după recrutare. De asemenea, este posibil ca acelaşi grad de recrutare să fie atins prin

Hipercapnie permisivă şi insuflare de gaze traheale

Utilizarea unor volume curente mai mici (pentru a evita VILI) duce adesea la acidemia respiratorie, un efect care a fost numit hipercapnie permisivă. Efectele nocive teoretice ale hipercapniei includ depresia miocardică, creşterea rezistenţei vasculare pulmonare şi scăderea fluxului sanguin renal. Hipercapnia poate avea un efect dăunător asupra celulelor epiteliale alveolare.227 Poate că cel mai important efect advers din punct de vedere clinic al hipercapniei este creşterea presiunii intracraniene din cauza creşterii fluxului sanguin cerebral. Cu toate acestea, datele sugerează, de asemenea, că hipercapnia are efecte protectoare, inclusiv atenuarea leziunii pulmonare mediate de radicali liberi şi a inflamaţiei pulmonare.228,229.

Având în vedere incertitudinea cu privire la hipercapnia permisivă, merită să ne amintim că singurul studiu randomizat controlat de amploare care a arătat o reducere a mortalităţii în ARDS a tratat acidoza respiratorie destul de agresiv (discutată mai devreme).109 În absenţa altor date, respectarea protocolului utilizat în acel studiu pare prudentă.

O abordare care a fost folosită pentru a scădea nivelurile ridicate de Pco2 arterial este insuflarea gazului traheal, o tehnică prin care un flux de gaz este introdus printr-un mic cateter plasat în tubul endotraheal, cu vârful lângă carina. Insuflaţia de gaz traheal a fost propusă ca un adjuvant al hipercapniei permisive, deoarece gazul insuflat îmbunătăţeşte clearance-ul CO2 din spaţiul mort anatomic şi tubulatura ventilatorului. Cu toate acestea, fluxul de gaz are potenţialul de a creşte volumul şi presiunea alveolară şi poate creşte PEEP.230 Deşi există multe rapoarte de caz care descriu utilizarea insuflaţiei de gaz traheal,231 nu au existat studii randomizate în ARDS. Din cauza problemelor tehnice şi de monitorizare, nu recomandăm utilizarea de rutină a insuflaţiei de gaz traheal în ARDS.

Ventilaţia mecanică a pacienţilor în poziţie culcat (proning)

Plasarea pacienţilor cu SDRA în poziţie prona (proning) a fost descrisă acum aproape 30 de ani ca un mijloc de îmbunătăţire a oxigenării. Mecanismele prin care poziţia în decubit îmbunătăţeşte oxigenarea sunt multiple, dar probabil cel mai important factor este efectul pe care îl are proningul asupra peretelui toracic şi asupra complianţei pulmonare.232 În decubit dorsal, regiunile cele mai dorsale şi caudale ale plămânului (de-a lungul coloanei vertebrale şi a diafragmei) sunt cele mai grav afectate la mulţi pacienţi cu SDRA. O parte din aceasta se datorează gravitaţiei, dar contribuie şi greutatea inimii şi a organelor abdominale de pe plămâni. Când un pacient este plasat în poziţia decubit, peretele toracic anterior este fixat (de pat) şi devine mai puţin compliant, crescând astfel proporţia de ventilaţie direcţionată către plămânul dorsal. În plus, volumul plămânului care este comprimat de inimă din cauza gravitaţiei este redus substanţial. Rezultatul net este o ventilaţie mai omogenă a plămânului şi, probabil, o potrivire V/Q îmbunătăţită. Datele dintr-un studiu la câini sugerează că ventilaţia în poziţia culcat poate atenua severitatea VILI.233

Un număr de studii multicentre controlate randomizate au examinat acum eficacitatea proningului la pacienţii cu SDRA. Un studiu a înrolat mai mult de 300 de pacienţi cu ALI şi i-a randomizat la tratament convenţional (decubit dorsal) sau tratament în poziţie predispusă timp de 6 sau mai multe ore timp de 10 zile. Studiul a constatat că oxigenarea s-a îmbunătăţit în aproximativ 70% din procedurile de proning şi că cea mai mare parte a îmbunătăţirii a fost evidentă în decurs de 1 oră de la proning. Cu toate acestea, deşi oxigenarea s-a îmbunătăţit semnificativ la pacienţii predispuşi, nu a existat nicio diferenţă în ceea ce priveşte mortalitatea între grupuri. Analizele retrospective ale quartilei de pacienţi cu cea mai slabă oxigenare sau cea mai mare acuitate a bolii (sau cel mai mare volum curent) au arătat o rată mai scăzută a mortalităţii la 10 zile la pacienţii predispuşi, dar această diferenţă nu a persistat dincolo de externarea din secţia de terapie intensivă234.

Un studiu ulterior a randomizat peste 700 de pacienţi cu insuficienţă respiratorie acută hipoxemică (care a inclus, dar nu s-a limitat la pacienţi cu SDRA) la ventilaţie în decubit dorsal sau dorsal; pacienţii au fost predispuşi în medie la 50 de ore după intubare pentru o medie de 8 ore pe zi, pentru o medie de 4 zile.236 Pacienţii predispuşi au prezentat o oxigenare îmbunătăţită, dar nici o îmbunătăţire a mortalităţii sau a duratei ventilaţiei. Aceşti pacienţi au suferit, de asemenea, de o incidenţă mai mare a complicaţiilor, inclusiv escare de presiune, intubaţie selectivă şi obstrucţie a tubului endotraheal.

Un studiu pediatric (vârsta medie de 2 ani) de predispoziţie în ARDS a fost la fel de negativ,237 şi două studii spaniole de proning pentru adulţi cu ARDS au fost neconcludente, dar sugerând beneficii.238,239.

În 2013, un studiu multicentric randomizat de tendinţă prelungită (>16 ore) a fost raportat la mai mult de 400 de pacienţi cu ARDS precoce (<36 ore) şi sever. 6 ml/kg greutate corporală estimată. Pacienţii au fost supuşi în prima oră după randomizare şi au fost menţinuţi predispuşi timp de cel puţin 16 ore consecutive; proningul a fost efectuat în fiecare zi până în ziua 28. În mod remarcabil, rata de supravieţuire la 28 de zile a fost de 16% în grupul predispus şi de 33% în grupul în decubit dorsal.

Aceste rezultate sunt foarte impresionante şi sunt de natură să crească adoptarea proning-ului de către intensivişti. În timp ce înclinarea în acel studiu nu a fost asociată cu nicio complicaţie, este important de reţinut că a fost efectuată în centre cu o expertiză semnificativă în ventilaţia în poziţie predispusă, care necesită o anumită atenţie la detalii şi că nu a implicat utilizarea unui pat rotativ. Liniile şi tuburile sunt vulnerabile la dislocare în timpul procesului şi ar trebui să fie suficient personal la îndemână pentru a ajuta la mutare. Personalul trebuie să fie pregătit şi capabil de reintubare imediată în cazul în care tubul endotraheal este deplasat. Pacienţii predispuşi sunt mai susceptibili la apariţia escarelor de decubit şi trebuie avută o grijă deosebită pentru a se asigura că niciun obiect rătăcit (de exemplu, seringi, cabluri de electrocardiogramă) nu este lăsat sub pacient, deoarece acestea lasă amprente şi chiar cicatrici pe corp. O leziune instabilă a coloanei vertebrale este o contraindicaţie absolută pentru înclinare. În plus, dacă este necesară resuscitarea cardiopulmonară, pacientul trebuie reîntors în decubit dorsal

Controlul volumului versus ventilaţia cu control al presiunii

Protocolul limitat de volum şi presiune utilizat în studiul ARDS Network a folosit controlul asistat de volum ca mod de ventilaţie. Studiul Lung Open Ventilation (descris mai devreme) a demonstrat că ventilaţia cu control al presiunii poate fi utilizată cu rezultate echivalente.221 Alte studii care au examinat această problemă au găsit, de asemenea, o mică diferenţă în parametrii fiziologici sau rezultatul între cele două moduri de ventilaţie.241,242.

Ventilaţie cu jet de înaltă frecvenţă şi oscilaţie de înaltă frecvenţă

În ventilaţia cu jet de înaltă frecvenţă, se foloseşte un cateter de dimensiuni mici pentru a introduce gaz sub presiune mare în tubul endotraheal. Viteza mare a gazului antrenează oxigen suplimentar şi aer umidificat din porturile laterale din sistem. Această formă de ventilaţie mecanică atinge un volum curent de 2 până la 5 ml/kg şi implică frecvenţe de 100 până la 200 de respiraţii pe minut.243 Expiraţia este pasivă, necesitând recul plămânilor şi peretelui toracic. Există puţine dovezi că ventilaţia cu jet de înaltă frecvenţă este superioară ventilaţiei mecanice convenţionale pentru SDRA. Un studiu randomizat timpuriu pe peste 300 de pacienţi oncologici cu SDRA a comparat ventilaţia convenţională (folosind ventilaţie cu ciclu de volum) cu ventilaţia cu jet de înaltă frecvenţă. Deoarece punctele finale ale studiului au fost diferite între cele două grupuri de pacienţi, este dificil de interpretat datele. Cu toate acestea, autorii nu au găsit nicio diferenţă semnificativă în vreun rezultat clinic important.244

În ventilaţia oscilativă de înaltă frecvenţă (HFO), recrutarea plămânilor este menţinută utilizând o presiune medie constantă a căilor respiratorii generată de un flux inspirator de polarizare şi limitarea fluxului de gaz din circuit. Ventilaţia se realizează prin oscilaţii regulate rapide (de exemplu, 5 Hz) ale unui piston sau diafragmă. Acţiunea de împingere şi tragere a pistonului determină oscilaţii ale presiunii în tubul endotraheal şi în căile respiratorii proximale, creând presiuni de vârf şi minime în jurul presiunii medii stabilite pentru căile respiratorii. Volumele curente realizate prin HFO sunt mici, de ordinul 1 până la 5 ml/kg. În teorie, HFO pare ideal pentru evitarea VILI. Atelectrumatismul este minimizat datorită presiunii medii relativ ridicate a căilor respiratorii, care împreună cu volumele mici limitează derecrutarea plămânului, iar volutrauma este minimizată deoarece volumele mici limitează întinderea finală a inspiraţiei.245 Cu HFO, pierderea presiunii din circuit poate duce la derecrutare, astfel încât recrutare a presiunii pozitive pentru manevre de aproximativ 30 secunde (de ex. 30 secunde) trebuie aplicat după deconectarea fiecărui pacient de la ventilator (de exemplu, aspiraţie deschisă).

Într-un studiu randomizat timpuriu cu HFO la adulţi, 148 de pacienţi cu SDRA au fost randomizaţi la ventilaţie convenţională utilizând modul de control al presiunii sau la HFO.246 Parametrii ventilatori specifici atât pentru grupul convenţional, cât şi pentru grupul HFO au fost ajustaţi pentru a obţine o oxigenare adecvată la un Fio2 minim (adică, 88% la Fio2 < 0,60 şi pH arterial mai mare), cât şi pentru pH-ul arterial mai mare de 0,7,15. Deoarece studiul a fost început înainte de publicarea studiului ARDS Network privind

limitarea volumului curent, braţul de ventilaţie convenţional al acestui studiu a vizat volume curente de 6 până la 10 ml/kg. Studiul nu a fost capabil să detecteze o diferenţă de mortalitate şi nu a existat nicio diferenţă semnificativă în mortalitatea la 30 sau 90 de zile sau în orice alt rezultat. Autorii au efectuat o analiză retrospectivă a predictorilor mortalităţii şi au descoperit că starea sub ventilaţie convenţională mai mult de 5 zile se corelează cu un rezultat slab.

Mai recent, au fost publicate două studii randomizate mari de HFO şi nu au arătat niciun beneficiu în ceea ce priveşte supravieţuirea sau durata ventilaţiei mecanice247,248 în comparaţie cu ventilaţia convenţională de protecţie pulmonară. Într-adevăr, unul dintre studii a sugerat că HFO ar putea fi dăunător din cauza cantităţii de sedare necesară sau din cauza deteriorării hemodinamicii. Din cauza acestor constatări, utilizarea de rutină a HFO pentru SDRA nu poate fi recomandată, deşi rolul său ca terapie de „salvare" nu este clar.

Ventilaţie lichidă

Ventilaţia lichidelor se bazează pe capacitatea de transport a oxigenului şi a dioxidului de carbon a lichidelor organice, cum ar fi perfluorocarburile. Perfluorocarburile sunt hidrocarburi modificate în care atomii de hidrogen sunt înlocuiţi cu fluor, generând lichide inerte netoxice şi absorbite minim prin epiteliul respirator. Cea mai studiată perfluorocarbură, perflubronul (bromură de perfluorooctil, eFig. 100-2), poate dizolva de aproximativ 17 ori mai mult O2 decât soluţia salină şi de aproape 4 ori mai mult CO2.249 Ventilaţia totală a lichidului este o tehnică în care plămânii sunt complet umpluţi cu lichid şi se foloseşte un schimbător extracorporeal pentru a adăuga O2 din lichid şi a elimina CO2. Ventilaţia parţială lichidă, care este mult mai uşor de utilizat clinic, implică umplerea parţială a plămânului cu lichid şi apoi utilizarea unui ventilator tradiţional pentru a furniza volume curente de gaz.250

Beneficiile teoretice ale ventilaţiei lichide provin în mare parte din recrutarea îmbunătăţită a plămânilor, datorită tensiunii superficiale mai scăzute a perfluorocarburilor şi deoarece lichidul tinde să se distribuie în regiunile dependente ale plămânului. Depunerea de lichid cu tensiune superficială scăzută în aceste zone poate spori recrutarea alveolară; în plus, se crede că greutatea lichidului cauzează devierea fluxului sanguin pulmonar către zonele nedependente (mai bine ventilate), îmbunătăţind potrivirea V/Q. Clearance-ul secreţiilor (datorită deplasării lor de către lichid) este, de asemenea, îmbunătăţit. Au fost descrise efecte antiinflamatorii ale perflubronului, deşi relevanţa clinică a acestor efecte nu este bine înţeleasă. Până în prezent, au fost publicate două studii randomizate controlate de ventilaţie lichidă parţială la adulţi cu SDRA.251 Primul a înrolat 90 de pacienţi cu SDRA la ventilaţie lichidă parţială cu perflubron sau la ventilaţie mecanică convenţională. În afară de liniile directoare foarte generale (de exemplu, So2 arterial ţintă > 90%), niciuna dintre cele două strategii de ventilaţie nu a fost protocolizată. În plus, criteriile de includere şi excludere au fost uşor modificate pe parcursul studiului. Nu a existat nicio diferenţă semnificativă în ceea ce priveşte numărul de zile fără ventilator (măsura de rezultat primară) sau în orice alt rezultat predefinit. Mai mulţi pacienţi din braţul cu ventilaţie lichidă au prezentat hipoxie, bradicardie şi acidoză respiratorie, deşi creşterea

În 2006, un studiu multicentric randomizat de ventilaţie lichidă parţială cu perfluorocarbon în comparaţie cu ventilaţia mecanică convenţională (Vt 10 ml/kg) a înrolat peste 300 de pacienţi cu SDRA. Studiul a constatat o tendinţă către o mortalitate mai mare în grupurile care au primit perfluorocarbon, în plus faţă de o incidenţă mai mare a barotraumatismului, hipoxiei şi hipotensiunii.252 Pe baza acestor date, ventilaţia lichidă parţială nu poate fi recomandată pacienţilor cu SDRA.

Membrană extracorporală

Oxigenarea (vezi capitolul 103)

Oxigenarea cu membrană extracorporală (ECMO), denumită şi suport extracorporeal sau asistenţă pulmonară extracorporală, se referă la procesul prin care sângele pacientului este circulat către o maşină externă care asigură oxigenarea şi/sau îndepărtarea dioxidului de carbon.253 În teorie, ECMO ar putea fi utilizat pentru a oxigena pacienţii cu SDRA, reducând în acelaşi timp toxicitatea pulmonară şi reducerea timpului de oxigenare a plămânilor. Există mai multe raportări de cazuri de utilizare a ECMO în ARDS şi este utilizat în mod obişnuit la nou-născuţii cu insuficienţă respiratorie severă. Un studiu controlat randomizat al ECMO în ARDS a fost finalizat cu aproape 30 de ani în urmă şi nu a arătat niciun beneficiu.254 Merită subliniat că rata mortalităţii în acel studiu a fost de aproximativ 90% atât în braţul ECMO, cât şi în cel de control. Ulterior, a fost dezvoltată o variantă de ECMO dedicată eliminării dioxidului de carbon (eliminarea extracorporeală a CO2 sau ECco2R) şi s-a dovedit promiţătoare într-o serie de cazuri în comparaţie cu un grup de control istoric.255 Aceasta a fost urmată de un studiu controlat randomizat folosind ventilaţia cu raport invers controlat cu presiune (IRV) şi a găsit orice îmbunătăţire a ARDS262 în cazul supravieţuirii ARDS26. Acest studiu ilustrează importanţa utilizării controalelor concomitente atunci când se evaluează o terapie nouă.

Una dintre complicaţiile ECMO este sângerarea; într-un studiu randomizat timpuriu, pacienţilor randomizaţi la dispozitiv li sa transfuzat în medie 1,7 L de sânge pe zi. Date mai recente sugerează că, datorită multor îmbunătăţiri tehnologice, ECMO poate fi efectuat relativ în siguranţă de către centre specializate. În 2009, a fost raportat un studiu controlat randomizat de ventilaţie convenţională versus ECMO pentru insuficienţa respiratorie acută.257 Marea majoritate a pacienţilor din fiecare braţ au avut SDRA; trimiterea către un centru ECMO a conferit un beneficiu de supravieţuire semnificativ statistic (risc relativ de deces la 6 luni, 0,69; interval de încredere, 0,05-0,97). Cu toate acestea, pacienţii din braţul de ventilaţie convenţională au fost îngrijiţi în mai multe spitale, nu au avut un protocol de ventilaţie standardizat şi au înregistrat o rată a mortalităţii de 53%. În schimb, dintre pacienţii trimişi către centrul ECMO, 75% au primit efectiv ECMO şi un procent semnificativ mai mare de pacienţi din acest grup au primit ventilaţie de protecţie pulmonară. Astfel, nu este clar dacă îmbunătăţirea supravieţuirii a fost atribuită ECMO sau unei îngrijiri mai bune într-un spital specializat. Un studiu de cohortă realizat de aceiaşi autori care examinează ECMO pentru ALI indusă de gripă H1N1 a sugerat, de asemenea, o mortalitate mai mică în urma tratamentului.258

Există, de asemenea, un interes din ce în ce mai mare pentru utilizarea suportului vital extracorporal ca terapie adjuvantă pentru a maximiza beneficiile ventilației cu protecție pulmonară. Chiar și la volumul curent recomandat de 6 mg/kg, plămânii pacienților cu SDRA pot fi afectați de supradistensie și VILI. Astfel, promisiunea ECMO este că pot fi utilizate volume curente de mai puțin de 6 ml/kg greutate corporală estimată, iar acidoza respiratorie rezultată poate fi gestionată prin îndepărtarea extracorporală a CO2.

Rezumat

Abordarea modernă a ventilației mecanice a pacienților cu SDRA se bazează pe două fapte: în primul rând, că leziunea pulmonară difuză a SDRA afectează plămânul în mod eterogen; în al doilea rând, ventilația mecanică în sine poate provoca ALI. Astfel, până la apariția unor noi date, strategia ventilatorie de protecție pulmonară adoptată de studiul ARDS Network109 este standardul de îngrijire și este asociată atât cu îmbunătățirea pe termen scurt, cât și pe termen lung262 a supraviețuirii. Presiunea din platou trebuie menținută la mai puțin de 30 cm H2O, iar volumul curent trebuie limitat la 6 ml/kg greutate corporală estimată cât mai mult posibil. Poziția în decubit trebuie luată în considerare în mod serios la pacienții cu P/F mai mică de aproximativ 150 mm Hg în centre cu personal medical cu experiență în pacienții înclinați. Având în vedere pericolele inerente acestei abordări, înclinarea trebuie efectuată cu prudență și urmând protocoalele publicate.

Nivelul optim de PEEP în ARDS rămâne neclar, deși datele din studiile randomizate indică faptul că utilizarea unor niveluri mai mari de PEEP decât studiul original ARDS Network este sigură și poate îmbunătăți oxigenarea. Favorizăm niveluri ridicate de PEEP pentru a preveni atelectrauma, a reduce Fio2 și a preveni leziunea pulmonară hiperoxică la pacienții cu hipoxemie mai mare (adică, P/F < aproximativ 150 mm Hg), atâta timp cât starea hemodinamică a pacientului rămâne stabilă. Folosim cel mai scăzut Fio2 posibil care menține saturația de oxigen peste 90% și adoptăm empiric o țintă Fio2 mai mică de 0,6.

Utilizarea agenților de blocare neuromusculară poate îmbunătăți, de asemenea, rezultatul prin reducerea leziunilor pulmonare induse de ventilator atunci când sunt utilizate la începutul cursului clinic al pacienților cu SDRA relativ sever. În cele din urmă, în ciuda atractivității teoretice a ventilației HFO, studiile controlate randomizate au arătat că aceasta nu îmbunătățește supraviețuirea față de ventilația convențională de protecție a plămânilor.

REZULTATE PE TERMEN LUNG

În ciuda tulburării profunde în oxigenare și complianță a sistemului respirator, care este caracteristică SDRA, este remarcabil că pacienții care supraviețuiesc au adesea teste ale funcției pulmonare aproape normale 6 până la 12 luni mai târziu. Volumul și fluxurile pulmonare sunt în general ușor reduse sau normale la 6 până la 12 luni, în timp ce capacitatea de difuziune poate rămâne ușor redusă.263,264 Radiografiile toracice de urmărire sunt de obicei normale, cu o minoritate prezentând anomalii subtile, inclusiv îngroșarea pleurală sau chisturi mici.264.

În ciuda acestei recuperări fiziologice şi radiologice impresionante, pacienţii care supravieţuiesc SDRA continuă să aibă limitări funcţionale importante şi o scădere a calităţii vieţii legate de sănătate timp de cel puţin 5 ani după îmbolnăvire.265,266 Această reducere a calităţii vieţii pare atribuită SDRA sau

managementul sau complicaţiile acestuia, deoarece, într-un studiu de cohortă paralel în care pacienţii cu SDRA au fost comparaţi cu pacienţi cu sepsis sau traumatism cu o severitate echivalentă a bolii, supravieţuitorii SDRA au raportat scăderi semnificative ale calităţii vieţii legate de sănătate, în special în ceea ce priveşte funcţia fizică şi simptomele pulmonare. La alţi pacienţi, capacitatea funcţională (măsurată printr-un test de mers de 6 minute) a fost redusă în mod persistent şi a fost atribuită slăbiciunii şi epuizării musculare persistente.264 Într-o analiză multivariată din acel studiu, o capacitate funcţională mai bună a fost asociată cu o lipsă de administrare sistemică de corticosteroizi, absenţa bolii dobândite în secţia de terapie intensivă şi rezoluţia rapidă a funcţionării multiple a plămânilor. Pacienţii care supravieţuiesc în cele din urmă unui episod de SDRA nu par, totuşi, să aibă o mortalitate crescută în comparaţie cu alţi supravieţuitori la unitatea de terapie intensivă, la fel de bolnavi.268

Probleme psihologice, inclusiv simptome depresive,269 au fost descrise la supravieţuitorii SDRA. Într-un studiu retrospectiv caz-control, s-a constatat că supravieţuitorii SDRA au semnificativ mai multe semne şi simptome de tulburare de stres posttraumatic decât pacienţii care au suferit o intervenţie chirurgicală maxilo-facială (şi probabil electivă); ei au avut, de asemenea, mai multe semne şi simptome de tulburare de stres posttraumatic decât soldaţii care au servit pentru perioade prelungite de timp în Bosnia.270 Deteriorarea cognitivă persistentă a fost observată şi la supravieţuitorii ARDS timp de până la 1 an după externarea din spital.271 Majoritatea pacienţilor din acest studiu au avut deficienţe în cel puţin una dintre memoria, concentrarea, atenţia sau viteza procesului mental. Interesant este că aceste anomalii au fost corelate cu gradul şi durata hipoxemiei pacienţilor.

SDRA este, prin definiţie, un sindrom cauzat de un grup eterogen de insulte şi nu este un diagnostic specific. În special, clinicianul trebuie să caute o cauză de bază pentru a începe terapia adecvată. Ceea ce s-a schimbat în ultimii 20 de ani, însă, este conştientizarea noastră că în ARDS, indiferent de precipitant, ventilaţia mecanică necorespunzătoare poate face mai mult rău decât bine. În mijlocul întregii eterogenităţi care este SDRA, este poate ironic că acest potenţial de leziune iatrogenă se poate dovedi a fi unul dintre puţinele elemente comune.

Puncte cheie

SDRA este un sindrom definit de hipoxemie acută, opacităţi bilaterale pe radiografia toracică şi absenţa hipertensiunii atriale stângi.

Patogenia SDRA nu este clară, dar permeabilitatea crescută a membranei alveolo-capilare din cauza infiltraţiei neutrofile a plămânilor este considerată a fi un factor important.

SDRA este un sindrom, nu un diagnostic specific; clinicienii trebuie, prin urmare, să caute cauza pentru a institui o terapie specifică.

Rata mortalității pentru SDRA a scăzut din anii 1980 și acum este mai mică de 40%.

Ventilația mecanică salvează vieți, dar, atunci când este aplicată inadecvat, poate induce sau agrava leziuni pulmonare.

Majoritatea deceselor la pacienții cu SDRA sunt cauzate de insuficiență multiorganică, mai degrabă decât de hipoxie în sine.

Nicio terapie farmacologică nu s-a dovedit a îmbunătăți supraviețuirea în ARDS; astfel, managementul constă în tratarea cauzei subiacente, ventilația de protecție a plămânilor, managementul conservator al fluidelor și îngrijirea excelentă de susținere.

Mulți supraviețuitori ai SDRA suferă de o calitate redusă a vieții și deteriorări cognitive.

Lista completă de referințe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Anonim: Ventilație cu volume curente mai mici în comparație cu volumele curente tradiționale pentru leziunea pulmonară acută și sindromul de detresă respiratorie acută. Rețeaua sindromului de detresă respiratorie acută. N Engl J Med 342:1301-1308, 2000.

Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL și colab.: Detresă respiratorie acută la adulți. Lancet 2:319-323, 1967.

Briel M, Meade M, Mercat A și colab.: Presiune finală de expirare pozitivă mai mare față de mai mică la pacienții cu leziuni pulmonare acute și sindrom de detresă respiratorie acută: revizuire sistematică și meta-analiză. J Am Med Assoc 303:865-873, 2010.

Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH și colab: Oscilația de înaltă frecvență în sindromul de detresă respiratorie acută precoce. N Engl J Med 368:795-805, 2013.

Guerin C, Reignier J, Richard JC și colab: Poziționarea predispusă în sindromul de detresă respiratorie acută severă. N Engl J Med 368:2159-2168, 2013.

Herridge MS, Tansey CM, Matte A, et al: Functional disability 5 years after acute respiratory destres syndrome. N Engl J Med 364:1293-1304,

2011.

Lee WL, Downey GP: Activarea neutrofilelor și leziunea pulmonară acută. Curr Opin Crit Care 7:1-7, 2001.

Papazian L, Forel JM, Gacouin A și colab.: Blocanți neuromusculari în sindromul de detresă respiratorie acută precoce. N Engl J Med 363:1107-1116, 2010.

Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT şi colab: Sindromul de detresă respiratorie acută: definiţia Berlinului. J Am Med Assoc 307:2526-2533,

2012.

Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C şi colab: Efectul ventilaţiei mecanice asupra mediatorilor inflamatori la pacienţii cu sindrom de detresă respiratorie acută: un studiu controlat randomizat (comentare). J Am Med Assoc 282:54-61, 1999.

Slutsky AS, Ranieri VM: Leziuni pulmonare induse de ventilator. N Engl J Med 370(10):980, 2014.

Young D, Lamb SE, Shah S şi colab.: Oscilaţie de înaltă frecvenţă pentru sindromul de detresă respiratorie acută. N Engl J Med 368:806-813, 2013.

eFIGURE GALERIE DE IMAGINI

eFigura 100-1 Ventilaţia mecanică în insuficienţa respiratorie hipoxemică, complicată de barotraumatism. AC, CT toracic axial la un pacient cu insuficienţă respiratorie hipoxemică supus ventilaţiei mecanice arată dezvoltarea pneumomediastinului anterior (săgeţi duble) şi posterior (săgeţi, C), precum şi emfizem interstiţial (puncte de săgeţi simple, A şi B). (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 100-2 Ventilaţie lichidă: perflubron (bromură de perfluorooctil). Radiografia toracică frontală la un pacient cu insuficienţă respiratorie hipoxemică supus ventilaţiei lichide arată un material difuz, extrem de atenuant, care umple complet plămânii bilateral. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

Referinţe

Hash RB, Stephens JL, Laurens MB şi colab: Relaţia dintre starea volumului, hidratare şi constatările radiografice în diagnosticul pneumoniei dobândite în comunitate. J Fam Pract 49(9):833-837,

2000.

Cooligan T, Light RB, Wood LD şi colab.: Expansiunea volumului plasmatic în pneumonia pneumococică canină: efectele sale asupra schimbului de gaze respirator şi a dimensiunii pneumoniei. Am Rev Respir Dis 126(1):86-91, 1982.

Esteban A, Anzueto A, Frutos F, et al: Caracteristici şi rezultate la pacienţii adulţi care primesc ventilaţie mecanică: un studiu internaţional de 28 de zile. J Am Med Assoc 287(3):345-355, 2002.

Meduri GU, Turner RE, Abou-Shala N şi colab.: Ventilaţie neinvazivă cu presiune pozitivă prin mască facială. Intervenţie de primă linie la pacienţii cu insuficienţă respiratorie acută hipercapnică şi hipoxemică. Cufăr 109(1):179-193, 1996.

Antonelli M, Conti G, Rocco M şi colab.: O comparaţie a ventilaţiei neinvazive cu presiune pozitivă şi a ventilaţiei mecanice convenţionale la pacienţii cu insuficienţă respiratorie acută. N Engl J Med 339(7):429-435, 1998.

Delclaux C, L'Her E, Alberti C şi colab.: Tratamentul insuficienţei respiratorii nonhipercapnice hipoxemice acute cu presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii eliberată de o mască facială: un studiu controlat randomizat. J Am Med Assoc 284(18):2352-2360, 2000.

Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL şi colab.: Detresă respiratorie acută la adulţi. Lancet 2(7511):319-323, 1967.

Murray JF, Matthay MA, Luce JM şi colab: O definiţie extinsă a sindromului de detresă respiratorie a adultului. Am Rev Respir Dis 138(3):720-723, 1988.

Bernard GR, Artigas A, Brigham KL şi colab.: Raport al conferinţei de consens american-europene privind sindromul de detresă respiratorie acută: definiţii, mecanisme, rezultate relevante şi coordonarea studiilor clinice. Comitetul de consens. J Crit Care Med 9(1):72-81, 1994.

Rubenfeld GD, Caldwell E, Granton J şi colab.: Variabilitatea interobservatorilor în aplicarea unei definiţii radiografice pentru SDRA. Cufăr 116(5):1347-1353, 1999.

Meade MO, Cook RJ, Guyatt GH şi colab.: Variaţia interobservator în interpretarea radiografiilor toracice pentru diagnosticul sindromului de detresă respiratorie acută. Am J Respir Crit Care Med 161(1):85-90, 2000.

Villar J, Perez-Mendez L, Kacmarek RM: Definiţiile actuale ale leziunii pulmonare acute şi ale sindromului de detresă respiratorie acută nu reflectă adevărata lor severitate şi rezultatul. Intensive Care Med 25(9):930-935, 1999.

Villar J, Perez-Mendez L, Lopez J, et al: Un studiu precoce PEEP/FIO2 identifică diferite grade de leziune pulmonară la pacienţii cu sindrom de detresă respiratorie acută. Am J Respir Crit Care Med 176(8):795- 804, 2007.

Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT şi colab: Sindromul de detresă respiratorie acută: definiţia Berlinului. J Am Med Assoc 307(23):2526-2533, 2012.

Ferguson ND, Fan E, Camporota L, et al: Definiţia Berlinului a ARDS: o raţiune extinsă, justificare şi material suplimentar. Intensive Care Med 38(10):1573-1582, 2012.

Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT şi colab.: Artera pulmonară versus cateter venos central pentru a ghida tratamentul leziunii pulmonare acute. N Engl J Med 354(21):2213-2224, 2006.

Richard C, Warszawski J, Anguel N, şi colab: Utilizarea timpurie a cateterului arterei pulmonare şi rezultatele la pacienţii cu şoc şi sindrom de detresă respiratorie acută: un studiu controlat randomizat. J Am Med Assoc 290(20):2713-2720, 2003.

Ferguson ND, Meade MO, Hallett DC şi colab.: Valori ridicate ale presiunii arteriale pulmonare la pacienţii cu leziune pulmonară acută şi sindrom de detresă respiratorie acută. Intensive Care Med 28(8):1073-1077, 2002.

Karmpaliotis D, Kirtane AJ, Ruisi CP şi colab: Utilitatea diagnostică şi prognostică a peptidei natriuretice cerebrale la subiecţii internaţi la UTI cu insuficienţă respiratorie hipoxică din cauza edemului pulmonar necardiogen şi cardiogen. Cufăr 131(4):964-971, 2007.

Levitt JE, Vinayak AG, Gehlbach BK şi colab.: Utilitatea diagnostică a peptidei natriuretice de tip B la pacienţii critici cu edem pulmonar: un studiu de cohortă prospectiv. Crit Care 12(1):R3, 2008.

Raportul conferinţei: Mecanismele insuficienţei respiratorii acute. Am Rev Respir Dis 115(6):1071-1078, 1977.

Villar J, Slutsky AS: Incidenţa sindromului de detresă respiratorie a adultului. Am Rev Respir Dis 140(3):814-816, 1989.

Villar J, Blanco J, Anon JM, et al: Studiul ALIEN: incidenţa şi rezultatul sindromului de detresă respiratorie acută în era ventilaţiei de protecţie pulmonară. Intensive Care Med 37(12):1932-1941, 2011.

Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, et al: Incidenţa şi rezultatele leziunii pulmonare acute. N Engl J Med 353(16):1685-1693, 2005.

Goss CH, Brower RG, Hudson LD, et al: Incidenţa leziunilor pulmonare acute în Statele Unite. Crit Care Med 31(6):1607-1611, 2003.

Rubenfeld GD: Epidemiologia leziunii pulmonare acute. Crit Care Med 31(4 Suppl):S2 76-S284, 2003.

Pepe PE, Potkin RT, Reus DH şi colab.: predictori clinici ai sindromului de detresă respiratorie a adultului. Am J Surg 144(1):124-130, 1982.

Hudson LD, Milberg JA, Anardi D şi colab.: Riscuri clinice pentru dezvoltarea sindromului de detresă respiratorie acută. Am J Respir Crit Care Med 151(2 Pt 1):293-301, 1995.

Moss M, Bucher B, Moore FA şi colab: Rolul abuzului cronic de alcool în dezvoltarea sindromului de detresă respiratorie acută la adulţi. J Am Med Assoc 2 75(1):50-54, 1996.

Moss M, Guidot DM, Steinberg KP, et al: Pacienţii diabetici au o incidenţă scăzută a sindromului de detresă respiratorie acută. Crit Care Med 28(7):2187-2192, 2000.

Garber BG, Hebert PC, Yelle JD şi colab: Sindromul de detresă respiratorie a adultului: o privire de ansamblu asupra incidenţei şi factorilor de risc. Crit Care Med 24(4):687-695, 1996.

Calfee CS, Matthay MA, Eisner MD şi colab.: Fumatul de ţigară activ şi pasiv şi leziunea pulmonară acută după traumatisme contondente severe. Am J Respir Crit Care Med 183(12):1660-1665, 2011.

Agarwal R, Srinivas R, Nath A, et al: Este mortalitatea mai mare în ARDS pulmonar comparativ cu extrapulmonar? O metaanaliză. Cufăr 133(6):1463-1473, 2008.

Tomashefski JF Jr: Patologia pulmonară a sindromului de detresă respiratorie a adultului. Clin Chest Med 11(4):593-619, 1990.

Marshall RP, Bellingan G, Webb S, et al: Fibroproliferarea apare la începutul sindromului de detresă respiratorie acută şi are impact asupra rezultatului. Am J Respir Crit Care Med 162(5):1783-1788, 2000.

Marshall R, Bellingan G, Laurent G: Sindromul de detresă respiratorie acută: fibroză pe calea rapidă. Thorax 53(10):815-817, 1998.

Matthay MA, Wiener-Kronish JP: Funcţia de barieră epitelială intactă este esenţială pentru rezolvarea edemului alveolar la om. Am Rev Respir Dis 142(6 Pt 1):1250-1257, 1990.

David S, Ghosh CC, Kumpers P şi colab.: Efectele unei peptide agoniste Tie-2 ilate cu PEG sintetic asupra leziunii pulmonare endotoxemice şi a mortalităţii. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 300(6):L851-L862, 2011.

Armstrong SM, Wang C, Tigdi J şi colab.: Gripa infectează endoteliul microvascular pulmonar care duce la scurgeri microvasculare: rolul apoptozei şi al claudinei-5. PLoS ONE 7(10):e47323, 2012.

Matsuda N, Yamamoto S, Takano K şi colab.: Silenţierea domeniului morţii asociate fas protejează şoarecii de inflamaţia pulmonară septică şi apoptoză. Am J Respir Crit Care Med 179(9):806-815, 2009.

Lewis JF, Brackenbury A: Rolul surfactantului exogen în leziunea pulmonară acută. Crit Care Med 31(4 Suppl):S324-S328, 2003.

Baker CS, Evans TW, Randle BJ şi colab: Daune la proteinele specifice surfactantului în sindromul de detresă respiratorie acută. Lancet 353(9160):1232-1237, 1999.

Tino MJ, Wright JR: Surfactant proteina A stimulează fagocitoza anumitor agenţi patogeni pulmonari de către macrofagele alveolare. Am J Physiol 270(4 Pt 1):L677-L688, 1996.

Kuan SF, Rust K, Crouch E: Interacţiunile proteinei D surfactantului cu lipopolizaharidele bacteriene. Proteina D surfactant este o proteină de legare a Escherichia coli în lavajul bronhoalveolar. J Clin Invest 90(1):97-106, 1992.

Lewis JF, Jobe AH: Surfactant şi sindromul de detresă respiratorie a adultului. Am Rev Respir Dis 147(1):218-233, 1993.

Willson DF, Thomas NJ, Markovitz BP şi colab.: Efectul surfactantului exogen (calfactant) în leziunea pulmonară acută pediatrică: un studiu controlat randomizat. J Am Med Assoc 293(4):470-476, 2005.

Ware LB, Matthay MA: Sindromul de detresă respiratorie acută. N Engl J Med 342(18):1334-1349, 2000.

Rinaldo JE: Medierea SDRA de către leucocite. Dovezi clinice şi implicaţii pentru terapie. Cufăr 89(4):590-593, 1986.

Steinberg KP, Milberg JA, Martin TR şi colab: Evoluţia populaţiilor de celule bronhoalveolare în sindromul de detresă respiratorie adultă. Am J Respir Crit Care Med 150(1):113-122, 1994.

Folz RJ, Abushamaa AM, Suliman HB: Superoxid dismutaza extracelulară în căile respiratorii ale şoarecilor transgenici reduce inflamaţia şi

Kawabata K, Hagio T, Matsumoto S şi colab.: Inhibarea întârziată a elastazei neutrofile previne progresia ulterioară a leziunii pulmonare acute induse de inhalarea de endotoxine la hamsteri. Am J Respir Crit Care Med 161(6):2013-2018, 2000.

Lee WL, Downey GP: Activarea neutrofilelor şi leziunea pulmonară acută. Curr Opin Crit Care 7(1):1-7, 2001.

Thommasen HV, Russell JA, Boyko WJ şi colab: Leucopenia tranzitorie asociată cu sindromul de detresă respiratorie a adultului. Lancet 1(8381):809-812, 1984.

Worthen GS, Schwab B 3rd, Elson EL, şi colab.: Mecanica neutrofilelor stimulate: rigidizarea celulelor induce reţinerea în capilare. Science 245(4914):183-186, 1989.

Skoutelis AT, Kaleridis V, Athanassiou GM şi colab: Deformabilitatea neutrofilelor la pacienţii cu sepsis, şoc septic şi sindrom de detresă respiratorie a adultului. Crit Care Med 28(7):2355-2359, 2000.

Kuebler WM, Borges J, Sckell A şi colab.: Rolul L-selectinei în sechestrarea leucocitelor în capilarele pulmonare într-un model de iepure de endotoxemie. Am J Respir Crit Care Med 161(1):36-43, 2000.

Doerschuk CM, Tasaka S, Wang Î: Emigrarea neutrofilelor dependentă şi independentă de CD11/CD18 în plămâni: de unde ştiu neutrofilele pe ce cale să urmeze? Am J Respir Cell Mol Biol 23(2):133-136, 2000.

Li Q, Park PW, Wilson CL, et al: Matrilysin shedding of syndecan-1 reglează mobilizarea chemokinelor şi efluxul transepitelial de neutrofile în leziunea pulmonară acută. Cell 111(5):635-646, 2002.

Zarbock A, Singbartl K, Ley K: Inversarea completă a leziunii pulmonare acute induse de acid prin blocarea agregării trombocitelor-neutrofile. J Clin Invest 116(12):3211-3219, 2006.

Zarbock A, Ley K: Rolul trombocitelor în leziunea pulmonară acută (ALI). Front Biosci 14:150-158, 2009.

Caudrillier A, Kessenbrock K, Gilliss BM şi colab: Trombocitele induc capcane extracelulare de neutrofile în leziunile pulmonare acute legate de transfuzie. J Clin Invest 122(7):2661-2671, 2012.

Looney MR, Nguyen JX, Hu Y şi colab.: Depleţia trombocitară şi tratamentul cu aspirină protejează şoarecii într-un model cu două evenimente de leziune pulmonară acută legată de transfuzie. J Clin Invest 119(11):3450-3461, 2009.

Nick JA, Avdi NJ, Young SK şi colab: Activarea selectivă şi semnificaţia funcţională a protein kinazei activate de mitogen p38alpha în neutrofilele stimulate de lipopolizaharide. J Clin Invest 103(6):851-858, 1999.

Nick JA, Young SK, Brown KK şi colab.: Rolul protein kinazei activate de mitogen p38 într-un model murin de inflamaţie pulmonară. J Immunol 164(4):2151-2159, 2000.

Nick JA, Young SK, Arndt PG şi colab: Suprimarea selectivă a acumulării de neutrofile în inflamaţia pulmonară în curs de desfăşurare prin inhibarea sistemică a protein kinazei activate de mitogen p38. J Immunol 169(9):5260-5269, 2002.

Naccache PH, Levasseur S, Lachance G şi colab.: Stimularea neutrofilelor umane de către factori chemotactici este asociată cu activarea fosfatidilinositol3-kinazei gamma. J Biol Chem 275(31):23 63623641, 2000.

Yum HK, Arcaroli J, Kupfner J şi colab.: Implicarea fosfoinozitidelor 3-kinazelor în activarea neutrofilelor şi dezvoltarea leziunii pulmonare acute. J Immunol 167(11):6601-6608, 2001.

Bdeir K, Higazi AA, Kulikovskaya I, et al: Neutrophil alpha-defensins provoacă leziuni pulmonare prin perturbarea barierei capilar-epiteliale. Am J Respir Crit Care Med 181(9):935-946, 2010.

Fink MP: Rolul speciilor reactive de oxigen şi azot în sindromul de detresă respiratorie acută. Curr Opin Crit Care 8(1):6-11, 2002.

Wang W, Suzuki Y, Tanigaki T şi colab.: Efectul apocininei inhibitorului de oxidază NADPH asupra leziunii pulmonare septice la cobai. Am J Respir Crit Care Med 150(5 Pt 1):1449-1452, 1994.

Kristof AS, Goldberg P, Laubach V şi colab: Rolul sintetazei de oxid nitric inductibil în leziunea pulmonară acută indusă de endotoxină. Am J Respir Crit Care Med 158(6):1883-1889, 1998.

Belaaouaj A, McCarthy R, Baumann M şi colab.: Soarecii lipsiţi de elastaza neutrofilă dezvăluie o apărare afectată a gazdei împotriva sepsisului bacterian gram negativ. Nat Med 4(5):615-618, 1998.

Tkalcevic J, Novelli M, Phylactides M, et al: Imunitate afectată şi rezistenţă sporită la endotoxină în absenţa elastazei neutrofile şi a catepsinei G. Immunity 12(2):201-210, 2000.

Zeiher BG, Artigas A, Vincent JL şi colab.: Inhibarea elastazei neutrofile în leziunea pulmonară acută: rezultatele studiului STRIVE. Crit Care Med 32(8):1695-1702, 2004.

Delclaux C, d'Ortho MP, Delacourt C, şi colab.: Gelatinaze în fluidul de căptuşeală epitelială a pacienţilor cu sindrom de detresă respiratorie adultă. Am J Physiol 272(3 Pt 1):L442-L451, 1997.

Warner RL, Beltran L, Younkin EM şi colab: Rolul stromelizinei 1 şi gelatinazei B în leziunea pulmonară acută experimentală. Am J Respir Cell Mol Biol 24(5):537-544, 2001.

Carney DE, Lutz CJ, Picone AL şi colab: Inhibitorul de metaloproteinază matriceală previne leziunile pulmonare acute după bypass cardiopulmonar. Circulation 100(4):400-406, 1999.

Ognibene FP, Martin SE, Parker MM şi colab.: Sindromul de detresă respiratorie a adultului la pacienţii cu neutropenie severă. N Engl J Med 315(9):547-551, 1986.

Vansteenkiste JF, Boogaerts MA: Sindromul de detresă respiratorie la adulţi la pacienţii cu leucemie neutropenică. Blut 58(6):287-290, 1989.

Hotchkiss RS, Karl IE: Fiziopatologia şi tratamentul sepsisului. N Engl J Med 348(2):138-150, 2003.

Laterre PF, Wittebole X, Dhainaut JF: Terapia anticoagulantă în leziunea pulmonară acută. Crit Care Med 31(4 Suppl):S329-S336, 2003.

Marshall JC: Inflamaţie, coagulopatie şi patogeneza sindromului de disfuncţie a mai multor organe. Crit Care Med 29(7 Suppl): S99-S106, 2001.

Esmon CT: calea anticoagulantelor proteinei C şi rolul acesteia în controlul trombozei şi inflamaţiei microvasculare. Crit Care Med 29(7 Suppl):S48-S52, 2001.

Welty-Wolf KE, Carraway MS, Miller DL şi colab.: Blocarea coagulării previne insuficienţa respiratorie şi renală indusă de sepsis la babuini. Am J Respir Crit Care Med 164(10 Pt 1):1988-1996, 2001.

Liu KD, Levitt J, Zhuo H şi colab.: Studiu clinic randomizat al proteinei C activate pentru tratamentul leziunii pulmonare acute. Am J Respir Crit Care Med 178(6):618-623, 2008.

Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS şi colab.: Drotrecogin alfa (activat) la adulţi cu şoc septic. N Engl J Med 366(22):2055-2064, 2012.

Wesselkamper SC, Case LM, Henning LN, et al: Modificări ale expresiei genelor în timpul dezvoltării leziunii pulmonare acute: rolul factorului de creştere transformator beta. Am J Respir Crit Care Med 172(11):1399-1411, 2005.

Pittet JF, Griffiths MJ, Geiser T, et al: TGF-beta este un mediator critic al leziunii pulmonare acute. J Clin Invest 107(12):1537-1544, 2001.

Weiss YG, Maloyan A, Tazelaar J şi colab.: Transferul adenoviral al HSP-70 în epiteliul pulmonar ameliorează sindromul de detresă respiratorie acută experimental. J Clin Invest 110(6):801-806, 2002.

Singleton KD, Wischmeyer PE: Efectele knockout-ului genei HSP70.1/3 asupra sindromului de detresă respiratorie acută şi a răspunsului inflamator după sepsis. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 290(5):L956-L961, 2006.

Aschkenasy G, Bromberg Z, Raj N şi colab: Expresia îmbunătăţită a Hsp70 protejează împotriva leziunii pulmonare acute prin modularea căilor apoptotice. PLoS ONE 6(11):e26956, 2011.

Planes C, Blot-Chabaud M, Matthay MA şi colab.: Hipoxia şi beta 2-agoniştii reglează expresia de suprafaţă celulară a canalului epitelial de sodiu în celulele epiteliale alveolare native. J Biol Chem 277(49):47318-47324, 2002.

Mairbaurl H, Mayer K, Kim KJ şi colab: Hipoxia scade transportul activ de Na prin monostraturile de celule epiteliale alveolare primare de şobolan. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 282(4):L659-L665, 2002.

Dada LA, Chandel NS, Ridge KM şi colab.: Endocitoza Na,K-ATPazei indusă de hipoxie în celulele epiteliale alveolare este mediată de speciile reactive de oxigen mitocondriale şi PKC-zeta. J Clin Invest 111(7):1057-1064, 2003.

Pittet JF, Lu LN, Morris DG şi colab.: Speciile reactive de azot inhibă transportul fluidului epitelial alveolar după şocul hemoragic la şobolani. J Immunol 166(10):6301-6310, 2001.

Ware LB, Matthay MA: Clearance-ul lichidului alveolar este afectat la majoritatea pacienţilor cu leziuni pulmonare acute şi sindrom de detresă respiratorie acută. Am J Respir Crit Care Med 163(6):1376-1383,

2001.

Adir Y, Welch LC, Dumasius V şi colab.: Supraexprimarea subunităţii Na-K-ATPaza alfa2 îmbunătăţeşte clearance-ul lichidului pulmonar în timpul leziunii pulmonare induse de ventilaţie. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 294(6):L1233-L1237, 2008.

Gao Smith F, Perkins GD, Gates S şi colab.: Efectul tratamentului intravenos cu agonist beta-2 asupra rezultatelor clinice în sindromul de detresă respiratorie acută (BALTI-2): un studiu controlat multicentric, randomizat. Lancet 379(9812):229-235, 2012.

Calfee CS, Gallagher D, Abbott J şi colab.: Plasma angiopoietiin-2 în leziunea pulmonară acută clinică: semnificaţie prognostică şi patogenetică. Crit Care Med 40(6):1731-1737, 2012.

Parikh SM, Mammoto T, Schultz A şi colab.: Excesul de angiopoietină-2 circulant poate contribui la scurgerea vasculară pulmonară în sepsis la om. PLoS Med 3(3):e46, 2006.

van der Heijden M, van Nieuw Amerongen GP Koolwijk P, şi colab: Angiopoietiin-2, edem de permeabilitate, apariţia şi severitatea ALI/ARDS la pacienţii critici septici şi non-septici. Thorax 63(10):903-909, 2008.

Witzenbichler B, Westermann D, Knueppel S şi colab.: Rolul protector al angiopoietinei-1 în şocul endotoxic. Circulaţie 111(1):97-105,

2005.

Gavard J, Patel V, Gutkind JS: Angiopoietiin-1 previne permeabilitatea endotelială indusă de VEGF prin sechestrarea Src prin mDia. Dev Cell 14(1):25-36, 2008.

Fiedler U, Reiss Y, Scharpfenecker M, et al: Angiopoietiin-2 sensibilizează celulele endoteliale la TNF-alfa şi are un rol crucial în inducerea inflamaţiei. Nat Med 12(2):235-239, 2006.

Dreyfuss D, Soler P, Basset G şi colab.: Edem pulmonar cu presiune ridicată. Efectele respective ale presiunii ridicate a căilor respiratorii, volumului mare şi presiunii pozitive la sfârşitul expiraţiei. Am Rev Respir Dis 137(5):1159-1164, 1988.

106a. Slutsky AS, Ranieri VM: Leziuni pulmonare induse de ventilator. N Engl J Med 369:2126-2136, 2013.

Webb HH, Tierney DF: Edem pulmonar experimental datorat ventilaţiei intermitente cu presiune pozitivă cu presiuni mari de umflare. Protecţie prin presiune finală de expiraţie pozitivă. Am Rev Respir Dis 110(5):556-565, 1974.

Tsuno K, Miura K, Takeya M şi colab: Modificări pulmonare histopatologice de la ventilaţia mecanică la presiuni de vârf înalte ale căilor respiratorii. Am Rev Respir Dis 143(5 Pt 1):1115-1120, 1991.

Anonim: Ventilaţie cu volume curente mai mici în comparaţie cu volumele curente tradiţionale pentru leziunea pulmonară acută şi sindromul de detresă respiratorie acută. Reţeaua sindromului de detresă respiratorie acută. N Engl J Med 342(18):1301-1308, 2000.

Hernandez LA, Peevy KJ, Moise AA, et al: Restricţia peretelui toracic limitează leziunea pulmonară indusă de presiunea înaltă a căilor respiratorii la iepurii tineri. J Appl Physiol 66(5):2364-2368, 1989.

Slutsky AS: Leziuni pulmonare cauzate de ventilaţia mecanică. Chest 116(1 Suppl):9S-15S, 1999.

Mead J, Takishima T, Leith D: Distribuţia stresului în plămâni: un model de elasticitate pulmonară. J Appl Physiol 28(5):596-608, 1970.

Gattinoni L, D'Andrea L, Pelosi P şi colab: Efecte regionale şi mecanismul presiunii pozitive la finalul expiraţiei în sindromul de detresă respiratorie a adultului timpuriu. J Am Med Assoc 269(16):2122-212 7, 1993.

Taskar V, John J, Evander E şi colab.: Plămânii sănătoşi tolerează colapsul repetitiv şi redeschiderea în timpul perioadelor scurte de ventilaţie mecanică. Acta Anesthesiol Scand 39(3):3 70-3 76, 1995.

Taskar V, John J, Evander E şi colab.: Disfuncţia surfactantului face plămânii vulnerabili la colaps repetitiv şi reexpansiune. Am J Respir Crit Care Med 155(1):313-320, 1997.

Tremblay LN, Slutsky AS: Leziuni induse de ventilator: de la barotraumă la biotraumă. Proc Assoc Am Physicians 110(6):482-488,

1998.

Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP şi colab: Strategiile de ventilaţie vătămătoare cresc expresia citokinelor şi c-fos m-ARN într-un model de plămâni de şobolan izolat. J Clin Invest 99(5):944-952, 1997.

Chiumello D, Pristine G, Slutsky AS: Ventilaţia mecanică afectează citokinele locale şi sistemice într-un model animal de sindrom de detresă respiratorie acută. Am J Respir Crit Care Med 160(1):109-116,

1999.

Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C şi colab.: Efectul ventilaţiei mecanice asupra mediatorilor inflamatori la pacienţii cu sindrom de detresă respiratorie acută: un studiu controlat randomizat. J Am Med Assoc 282(1):54-61, 1999.

Stuber F, Wrigge H, Schroeder S şi colab.: Cinetica şi reversibilitatea răspunsului inflamator pulmonar şi sistemic asociat ventilaţiei mecanice la pacienţii cu leziuni pulmonare acute. Intensive Care Med 28(7):834-841, 2002.

Slutsky AS, Tremblay LN: Insuficienţă de organe multiple. Este ventilaţia mecanică un factor contributiv? Am J Respir Crit Care Med 157(6 Pt 1):1721-1725, 1998.

Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, şi colab: Ventilaţie mecanică vătămătoare şi apoptoza celulelor epiteliale ale organelor terminale şi disfuncţia organelor într-un model experimental de sindrom de detresă respiratorie acută. J Am Med Assoc 289(16):2104-2112, 2003.

Hoegl S, Bachmann M, Scheiermann P şi colab: Proprietăţi protectoare ale IL-22 inhalat într-un model de leziune pulmonară indusă de ventilator. Am J Respir Cell Mol Biol 44(3):369-376, 2011.

de los Santos R, Seidenfeld JJ, Anzueto A, et al: O sută la sută oxygen pulmonar injury in adult baboons. Am Rev Respir Dis 136(3):657- 661, 1987.

Quinn DA, Moufarrej RK, Volokhov A şi colab.: Interacţiuni ale întinderii pulmonare, hiperoxiei şi producţiei de MIP-2 în leziunile pulmonare induse de ventilator. J Appl Physiol 93(2):517-525, 2002.

Kangelaris KN, Sapru A, Calfee CS, et al: Asocierea dintre polimorfismul genei Darc şi rezultatele clinice la pacienţii afro-americani cu leziuni pulmonare acute. Cufăr 141(5):1160-1169, 2012.

Bajwa EK, Cremer PC, Gong MN şi colab.: Un polimorfism de inserţie/deleţie a promotorului NFKB1 influenţează riscul şi rezultatul sindromului de detresă respiratorie acută la caucazieni. PLoS ONE 6(5):e19469, 2011.

Christie JD, Wurfel MM, Feng R şi colab.: Asocierea la nivel de genom identifică PPFIA1 ca genă candidată pentru riscul de leziune pulmonară acută în urma unei traume majore. PLoS ONE 7(1):e28268, 2012.

Meyer NJ, Li M, Feng R şi colab.: Varianta genetică ANGPT2 este asociată cu leziuni pulmonare acute asociate traumei şi raportul izoformat al angiopoietinei-2 plasmatice alterat. Am J Respir Crit Care Med 183(10):1344- 1353, 2011.

Marshall RP Webb S, Bellingan GJ şi colab.: Polimorfismul de inserţie/deleţie a enzimei de conversie a angiotensinei este asociat cu susceptibilitatea şi rezultatul sindromului de detresă respiratorie acută. Am J Respir Crit Care Med 166(5):646-650, 2002.

Villar J, Flores C, Perez-Mendez L, et al: Polimorfismul de inserţie/deleţie a enzimei de conversie a angiotensinei nu este asociat cu susceptibilitatea şi rezultatul în sepsis şi sindromul de detresă respiratorie acută. Intensive Care Med 34(3):488-495, 2008.

Jerng JS, Yu CJ, Wang HC şi colab.: Polimorfismul genei enzimei de conversie a angiotensinei afectează rezultatul sindromului de detresă respiratorie acută. Crit Care Med 34(4):1001-1006, 2006.

Milberg JA, Davis DR, Steinberg KP şi colab.: Supravieţuirea îmbunătăţită a pacienţilor cu sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS): 1983

J Am Med Assoc 2 73(4):306-309, 1995.

Abel SJ, Finney SJ, Brett SJ şi colab: Reducerea mortalităţii în asociere cu sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS). Thorax 53(4):292-294, 1998.

Zambon M, Vincent JL: Ratele de mortalitate pentru pacienţii cu leziuni pulmonare acute/ARDS au scăzut în timp. Cufăr 133(5):1120-1127, 2008.

Lopez-Fernandez Y, Azagra AM, de la Oliva P, şi colab.: Studiu de epidemiologie şi istorie naturală a leziunilor pulmonare acute pediatrice: incidenţa şi rezultatul sindromului de detresă respiratorie acută la copii. Crit Care Med 40(12):3238-3245, 2012.

Doyle RL, Szaflarski N, Modin GW şi colab: Identificarea pacienţilor cu leziune pulmonară acută. Predictorii mortalităţii. Am J Respir Crit Care Med 152(6 Pt 1):1818-1824, 1995.

Heffner JE, Brown LK, Barbieri CA, et al: Validarea prospectivă a unui scor predictiv pentru sindromul de detresă respiratorie acută. Am J Respir Crit Care Med 152(5 Pt 1):1518-1526, 1995.

Roupie E, Lepage E, Wysocki M, et al: Prevalenţa, etiologiile şi rezultatul sindromului de detresă respiratorie acută printre pacienţii ventilaţi hipoxemici. Grupul Colaborativ SRLF pentru Ventilatie Mecanica. Societe de Reanimation de Langue Francaise. Intensive Care Med 25(9):920-929, 1999.

Montgomery AB, Stager MA, Carrico CJ şi colab.: Cauze of mortality in patients with the adult respiratory destres syndrome. Am Rev Respir Dis 132(3):485-489, 1985.

Bell RC, Coalson JJ, Smith JD şi colab: Insuficienţă şi infecţie a sistemului de organe multiple în sindromul de detresă respiratorie a adultului. Ann Intern Med 99(3):293-298, 1983.

Eisner MD, Thompson T, Hudson LD şi colab.: Eficacitatea ventilaţiei cu volum curent scăzut la pacienţii cu diferiţi factori de risc clinic pentru leziuni pulmonare acute şi sindromul de detresă respiratorie acută. Am J Respir Crit Care Med 164(2):231-236, 2001.

Sloane PJ, Gee MH, Gottlieb JE, et al: Un registru multicentric al pacienţilor cu sindrom de detresă respiratorie acută. Fiziologie şi rezultat. Am Rev Respir Dis 146(2):419-426, 1992.

Zilberberg MD, Epstein SK: Leziuni pulmonare acute în UTI medical: condiţii comorbide, vârstă, etiologie şi rezultat spitalicesc. Am J Respir Crit Care Med 157(4 Pt 1):1159-1164, 1998.

Moss M, Mannino DM: Diferenţele de rasă şi de gen în decesele cauzate de sindromul de detresă respiratorie acută în Statele Unite: o analiză a datelor privind mortalitatea cu cauze multiple (1979-1996). Crit Care Med 30(8):1679-1685, 2002.

Suntharalingam G, Regan K, Keogh BF şi colab: Influenţa etiologiei directe şi indirecte asupra rezultatului acut şi a recuperării funcţionale la 6 luni în sindromul de detresă respiratorie acută. Crit Care Med 29(3):562-566, 2001.

Nuckton TJ, Alonso JA, Kallet RH şi colab: Fracţia de spaţiu mort pulmonar ca factor de risc pentru deces în sindromul de detresă respiratorie acută. NEngl J Med 346(17):1281-1286, 2002.

Clark JG, Milberg JA, Steinberg KP şi colab.: Peptida procolagen de tip III în sindromul de detresă respiratorie a adultului. Asocierea nivelurilor crescute de peptide în lichidul de lavaj bronhoalveolar cu risc crescut de deces. Ann Intern Med 122(1):17-23, 1995.

Chesnutt AN, Matthay MA, Tibayan FA şi colab: Detectarea precoce a peptidei procolagen de tip III în leziunea pulmonară acută. Semnificaţie patogenetică şi prognostică. Am J Respir Crit Care Med 156(3 Pt 1):840-845,

1997.

Martin C, Papazian L, Payan MJ şi colab: Fibroza pulmonară se corelează cu rezultatul sindromului de detresă respiratorie a adultului. Un studiu la pacienţi ventilaţi mecanic. Cufăr 107(1):196-200, 1995.

Cabrera-Benitez NE, Parotto M, Post M, et al: Stresul mecanic induce fibroza pulmonară prin tranziţie epitelial-mezenchimală. Crit Care Med 40(2):510-517, 2012.

Agrawal A, Zhuo H, Brady S şi colab.: Valoarea patogenetică şi predictivă a biomarkerilor la pacienţii cu ALI şi severitate mai mică a bolii: rezultate din două studii clinice. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 303(8):L634-L639, 2012.

Ware LB, Koyama T, Billheimer DD şi colab: Valoarea prognostică şi patogenetică a combinării indicilor clinici şi biochimici la pacienţii cu leziuni pulmonare acute. Cufăr 13 7(2):288-296, 2010.

Delclaux C, Roupie E, Blot F şi colab: Colonizarea şi infecţia tractului respirator inferior în timpul sindromului de detresă respiratorie acută severă: incidenţă şi diagnostic. Am J Respir Crit Care Med 156(4 Pt 1): 1092-1098, 1997.

Chastre J, Trouillet JL, Vuagnat A, şi colab: Pneumonia nosocomială la pacienţii cu sindrom de detresă respiratorie acută. Am J Respir Crit Care Med 157(4 Pt 1):1165-1172, 1998.

Markowicz P, Wolff M, Djedaini K şi colab.: Studiu prospectiv multicentric al pneumoniei asociate ventilatorului în timpul sindromului de detresă respiratorie acută. Incidenţă, prognostic şi factori de risc. Grupul de studiu ARDS. Am J Respir Crit Care Med 161(6):1942-1948, 2000.

Sutherland KR, Steinberg KP, Maunder RJ şi colab.: Infecţia pulmonară în timpul sindromului de detresă respiratorie acută. Am J Respir Crit Care Med 152(2):550-556, 1995.

Meduri GU, Reddy RC, Stanley T şi colab.: Pneumonia în sindromul de detresă respiratorie acută. O evaluare prospectivă a eşantionării bronhoscopice bilaterale. Am J Respir Crit Care Med 158(3):870-875,

1998.

Weg JG, Anzueto A, Balk RA şi colab: Relaţia pneumotoraxului şi a altor scurgeri de aer cu mortalitatea în sindromul de detresă respiratorie acută. N Engl J Med 338(6):341-346, 1998.

Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, et al: Evaluarea unei strategii de ventilaţie pentru a preveni barotrauma la pacienţii cu risc crescut de sindrom de detresă respiratorie acută. Grup de strategie de ventilaţie cu presiune şi volum limitat. N Engl J Med 338(6):355-361, 1998.

Rivers E, Nguyen B, Havstad S, şi colab.: Terapia precoce orientată spre obiectiv în tratamentul sepsisului sever şi al şocului septic. N Engl J Med 345(19):1368-1377, 2001.

Calfee CS, Matthay MA: Tratamente nonventilatory pentru leziuni pulmonare acute şi ARDS. Cufăr 131(3):913-920, 2007.

Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F şi colab.: Terapie intensivă cu insulină şi resuscitare cu pentaamidon în sepsis sever. N Engl J Med 358(2):125-139, 2008.

Martin GS, Mangialardi RJ, Wheeler AP şi colab.: Terapia cu albumină şi furosemid la pacienţii hipoproteinemici cu leziuni pulmonare acute. Crit Care Med 30(10):2175-2182, 2002.

Martin GS, Moss M, Wheeler AP şi colab.: Un studiu randomizat, controlat al furosemidului cu sau fără albumină la pacienţii hipoproteinemici cu leziuni pulmonare acute. Crit Care Med 33(8):1681-1687, 2005.

Finfer S, Bellomo R, Boyce N şi colab.: O comparaţie a albuminei şi a soluţiei saline pentru resuscitarea fluidelor în unitatea de terapie intensivă. N Engl J Med 350(22):2247-2256, 2004.

Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD şi colab: Efectul hrănirii enterale cu acid eicosapentaenoic, acid gamma-linolenic şi antioxidanţi la pacienţii cu sindrom de detresă respiratorie acută. Nutriţia enterală în grupul de studiu ARDS. Crit Care Med 27(8):1409-1420, 1999.

Singer P, Theilla M, Fisher H şi colab.: Beneficiul unei diete enterale îmbogăţite cu acid eicosapentaenoic şi acid gamma-linolenic la pacienţii ventilaţi cu leziuni pulmonare acute. Crit Care Med 34(4):1033-1038,

2006.

Heyland DK, Novak F, Drover JW, et al: Ar trebui imunonutriţia să devină o rutină la pacienţii în stare critică? O revizuire sistematică a dovezilor. J Am Med Assoc 286(8):944-953, 2001.

Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT şi colab: Trofică iniţială vs hrănire enterală completă la pacienţii cu leziuni pulmonare acute: studiul randomizat EDEN. J Am Med Assoc 307(8):795-803, 2012.

Bosma KJ, Taneja R, Lewis JF: Farmacoterapia pentru prevenirea şi tratamentul sindromului de detresă respiratorie acută: abordări actuale şi experimentale. Drugs 70(10):1255-1282, 2010.

Lucas CE, Ledgerwood AM: Răspunsul pulmonar al steroizilor masivi la pacienţii răniţi grav. Ann Surg 194(3):256-261, 1981.

Bernard GR, Luce JM, Sprung CL şi colab: Corticosteroizi cu doze mari la pacienţii cu sindromul de detresă respiratorie a adultului. N Engl J Med 317(25):1565-1570, 1987.

Weigelt JA, Norcross JF, Borman KR şi colab.: Terapia precoce cu steroizi pentru insuficienţa respiratorie. Arch Surg 120(5):536-540, 1985.

Meduri GU, Headley AS, Golden E şi colab.: Efectul terapiei prelungite cu metilprednisolon în sindromul de detresă respiratorie acută nerezolvată: un studiu controlat randomizat. J Am Med Assoc 280(2):159-165, 1998.

Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB şi colab: Eficacitatea şi siguranţa corticosteroizilor pentru sindromul de detresă respiratorie acută persistentă. N Engl J Med 354(16):1671-1684, 2006.

Meduri GU, Marik PE, Chrousos GP şi colab: Tratamentul cu steroizi în ARDS: o evaluare critică a studiului reţelei ARDS şi a literaturii recente. Intensive Care Med 34(1):61-69, 2008.

Abraham E, Park YC, Covington P şi colab.: Prostaglandina lipozomală E1 în sindromul de detresă respiratorie acută: un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Crit Care Med 24(1):10-15, 1996.

Abraham E, Baughman R, Fletcher E şi colab.: Prostaglandina lipozomală E1 (TLC C-53) în sindromul de detresă respiratorie acută: un studiu clinic controlat, randomizat, dublu-orb, multicentric. Grupul de studiu TLC C-53 ARDS. Crit Care Med 27(8):1478-1485, 1999.

Walmrath D, Schneider T, Pilch J şi colab.: Prostaciclină aerosolizată în sindromul de detresă respiratorie la adulţi. Lancet 342(8877):961-962, 1993.

Walmrath D, Schneider T, Schermuly R şi colab.: Comparaţie directă a oxidului nitric inhalat şi prostaciclina aerosolizată în sindromul de detresă respiratorie acută. Am J Respir Crit Care Med 153(3):991-996, 1996.

Zwissler B, Kemming G, Habler O şi colab.: Prostaciclina inhalată (PGI2) versus oxid nitric inhalat în sindromul de detresă respiratorie a adultului. Am J Respir Crit Care Med 154(6 Pt 1):1671-1677, 1996.

Rossaint R, Falke KJ, Lopez F şi colab: oxid nitric inhalat pentru sindromul de detresă respiratorie a adultului. N Engl J Med 328(6):399-405, 1993.

van der Vliet A, Eiserich JP, Cross CE: Oxidul nitric: un mediator proinflamator în boala pulmonară? Respir Res 1(2):67-72, 2000.

Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW şi colab.: Efectele oxidului nitric inhalat la pacienţii cu sindrom de detresă respiratorie acută: rezultatele unui studiu randomizat de fază II. Oxid nitric inhalat în grupul de studiu ARDS. Crit Care Med 26(1):15-23, 1998.

Troncy E, Collet JP, Shapiro S şi colab.: Oxid nitric inhalat în sindromul de detresă respiratorie acută: un studiu pilot controlat randomizat. Am J Respir Crit Care Med 157(5 Pt 1):1483-1488, 1998.

Michael JR, Barton RG, Saffle JR şi colab.: oxid nitric inhalat versus terapia convenţională: efect asupra oxigenării în ARDS. Am J Respir Crit Care Med 157(5 Pt 1):1372-1380, 1998.

Sokol J, Jacobs SE, Bohn D: oxid nitric inhalat pentru insuficienţa respiratorie acută hipoxemică la copii şi adulţi. Cochrane Database Syst Rev (1):CD002787, 2003.

Lundin S, Mang H, Smithies M, şi colab: Inhalarea oxidului nitric în leziunea pulmonară acută: rezultatele unui studiu multicentric european. The

Grupul european de studiu al oxidului nitric inhalat. Intensive Care Med 25(9):911-919, 1999.

Adhikari NK, Burns KE, Friedrich JO şi colab.: Efectul oxidului nitric asupra oxigenării şi mortalităţii în leziunea pulmonară acută: revizuire sistematică şi meta-analiză. Br Med J 334(7597):779, 2007.

Adhikari NK1, Dellinger RP, Lundin S şi colab.: Oxidul nitric inhalat nu reduce mortalitatea la pacienţii cu sindrom de detresă respiratorie acută, indiferent de severitate: revizuire sistematică şi meta-analiză. Crit Care Med 42(2):404-412, 2014.

Spragg RG, Gilliard N, Richman P şi colab.: Efectele acute ale unei singure doze de surfactant porcin la pacienţii cu sindromul de detresă respiratorie adultă. Cufăr 105(1):195-202, 1994.

Gregory TJ, Steinberg KP, Spragg R şi colab: Terapia cu surfactant bovin pentru pacienţii cu sindrom de detresă respiratorie acută. Am J Respir Crit Care Med 155(4):1309-1315, 1997.

Anzueto A, Baughman RP, Guntupalli KK şi colab.: Surfactant aerosolizat la adulţi cu sindrom de detresă respiratorie acută indus de sepsis. Grupul de studiu al sindromului de detresă respiratorie acută Exosurf. N Engl J Med 334(22):1417-1421, 1996.

Spragg RG, Lewis JF, Wurst W şi colab.: Tratamentul sindromului de detresă respiratorie acută cu surfactant proteină C surfactant recombinant. Am J Respir Crit Care Med 167(11):1562-1566, 2003.

Bernard GR, Wheeler AP, Arons MM şi colab.: Un studiu cu antioxidanţi N-acetilcisteină şi procisteină în ARDS. Grupul de studiu Antioxidanţii în ARDS. Cufăr 112(1):164-172, 1997.

Ketoconazol pentru tratamentul precoce al leziunii pulmonare acute şi al sindromului de detresă respiratorie acută: un studiu controlat randomizat. Reţeaua ARDS. J Am Med Assoc 283(15):1995-2002, 2000.

Studiu randomizat, controlat cu placebo, al lizofilinei pentru tratamentul precoce al leziunii pulmonare acute şi al sindromului de detresă respiratorie acută. Crit Care Med 30(1):1-6, 2002.

Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA şi colab.: Efectele ibuprofenului asupra fiziologiei şi supravieţuirii pacienţilor cu sepsis. Grupul de studiu ibuprofen în sepsis. N Engl J Med 336(13):912-918, 1997.

Schuster DP, Metzler M, Opal S, şi colab.: factor recombinant de activare a trombocitelor acetilhidrolază pentru a preveni sindromul de detresă respiratorie acută şi mortalitatea în sepsis sever: studiu clinic de fază IIb, multicentric, randomizat, controlat cu placebo. Crit Care Med 31(6):1612-1619, 2003.

Perkins GD, McAuley DF, Thickett DR şi colab: The beta-agonist pulmonar injury trial (BALTI): un studiu clinic randomizat controlat cu placebo. Am J Respir Crit Care Med 173(3):281-287, 2006.

Matthay MA, Brower RG, Carson S şi colab.: Studiu clinic randomizat, controlat cu placebo, a unui beta(2)-agonist aerosol pentru tratamentul leziunilor pulmonare acute. Am J Respir Crit Care Med 184(5):561-568, 2011.

Gotts JE, Matthay MA: Celulele stem mezenchimale şi leziunea pulmonară acută. Crit Care Clin 27(3):719-733, 2011.

Gupta N, Su X, Popov B şi colab: Livrarea intrapulmonară a celulelor stem mezenchimale derivate din măduva osoasă îmbunătăţeşte supravieţuirea şi atenuează leziunea pulmonară acută indusă de endotoxină la şoareci. J Immunol 179(3):1855-1863, 2007.

Mei SH, McCarter SD, Deng Y şi colab.: Prevenirea leziunii pulmonare acute induse de LPS la şoareci de către celulele stem mezenchimale care supraexprimă angiopoietină 1. PLoS Med 4(9):e269, 2007.

Maunder RJ, Shuman WP, McHugh JW şi colab: Conservarea regiunilor pulmonare normale în sindromul de detresă respiratorie a adultului. Analiza prin tomografie computerizata. J Am Med Assoc 255(18):2463-2465, 1986.

Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, et al: Studiu clinic prospectiv, randomizat, controlat, care compară ventilaţia tradiţională cu volumul curent redus la pacienţii cu sindrom de detresă respiratorie acută. Crit Care Med 27(8):1492-1498, 1999.

Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E şi colab.: Reducerea volumului curent pentru prevenirea leziunii pulmonare induse de ventilator în sindromul de detresă respiratorie acută. Grupul de studiu multicentric privind reducerea volumului curent în ARDS. Am J Respir Crit Care Med 158(6):1831- 1838, 1998.

Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM şi colab: Efectul unei strategii de protecţie-ventilaţie asupra mortalităţii în sindromul de detresă respiratorie acută. N Engl J Med 338(6):347-354, 1998.

Jonson B, Richard JC, Straus C şi colab: Curbele presiune-volum şi complianţă în leziunea pulmonară acută: dovezi de recrutare deasupra punctului de inflexiune inferior. Am J Respir Crit Care Med 159(4 Pt 1):1172-1178, 1999.

Rimensberger PC, Cox PN, Frndova H, şi colab.: Plămânul deschis în timpul ventilaţiei cu volum mare: concepte de recrutare şi presiune finală pozitivă „optimală". Crit Care Med 27(9):1946-1952, 1999.

Pelosi P, Gattinoni L: Mecanica respiratorie în SDRA: o sirenă pentru medici? Intensive Care Med 26(6):653-656, 2000.

Papazian L, Forel JM, Gacouin A şi colab.: Blocanţi neuromusculari în sindromul de detresă respiratorie acută precoce. N Engl J Med 363(12):1107-1116, 2010.

Slutsky AS: Agenţi de blocare neuromusculară în SDRA. N Engl J Med 363(12):1176-1180, 2010.

Rouby JJ, Lu Q, Goldstein I: Selectarea nivelului corect al presiunii pozitive la finalul expiraţiei la pacienţii cu sindrom de detresă respiratorie acută. Am J Respir Crit Care Med 165(8):1182-1186, 2002.

Grasso S, Stripoli T, De Michele M, et al: Protocolul ventilator ARDSnet şi hiperinflaţia alveolară: rolul presiunii pozitive la finalul expiraţiei. Am J Respir Crit Care Med 176(8):761-767, 2007.

Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M şi colab: Recrutarea plămânilor la pacienţii cu sindromul de detresă respiratorie acută. N Engl J Med 354(17):1775-1786, 2006.

Villagra A, Ochagavia A, Vatua S, et al: Manevre de recrutare în timpul ventilaţiei de protecţie pulmonară în sindromul de detresă respiratorie acută. Am J Respir Crit Care Med 165(2):165-170, 2002.

Brower RG, Morris A, MacIntyre N, şi colab: Efectele manevrelor de recrutare la pacienţii cu leziuni pulmonare acute şi sindrom de detresă respiratorie acută ventilaţi cu presiune finală de expirare pozitivă ridicată. Crit Care Med 31(11):2592-2597, 2003.

Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N şi colab.: Presiuni ale expiraţiei finale pozitive mai mari versus mai mici la pacienţii cu sindrom de detresă respiratorie acută. N Engl J Med 351(4):327-336, 2004.

Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH şi colab.: Strategia de ventilaţie folosind volume curente scăzute, manevre de recrutare şi presiune finală de expirare pozitivă ridicată pentru leziuni pulmonare acute şi sindrom de detresă respiratorie acută: un studiu controlat randomizat. J Am Med Assoc 299(6):63 7-645, 2008.

Mercat A, Richard JC, Vielle B şi colab.: Setarea pozitivă a presiunii la sfârşitul expiraţiei la adulţii cu leziuni pulmonare acute şi sindrom de detresă respiratorie acută: un studiu controlat randomizat. J Am Med Assoc 299(6):646-655, 2008.

Slutsky AS, Hudson LD: PEEP sau nu recrutarea PEEP-plămâni poate fi soluţia. N Engl J Med 354(17):1839-1841, 2006.

Briel M, Meade M, Mercat A şi colab: Presiune finală expiratorie pozitivă mai mare faţă de mai mică la pacienţii cu leziuni pulmonare acute şi sindrom de detresă respiratorie acută: revizuire sistematică şi meta-analiză. J Am Med Assoc 303(9):865-873, 2010.

Richard JC, Maggiore SM, Jonson B, et al: Influenţa volumului mare asupra recrutării alveolare. Rolul respectiv al PEEP şi o manevră de recrutare. Am J Respir Crit Care Med 163(7):1609-1613, 2001.

Foti G, Cereda M, Sparacino ME, et al: Efectele manevrelor periodice de recrutare pulmonară asupra schimbului de gaze şi a mecanicii respiratorii la pacienţii cu sindrom de detresă respiratorie acută ventilaţi mecanic (ARDS). Intensive Care Med 26(5):501-507, 2000.

Lang JD Jr, Chumley P, Eiserich JP şi colab: Hipercapnia induce leziuni la celulele epiteliale alveolare printr-o cale dependentă de oxid nitric. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2 79(5):L994-L1002,

2000.

Laffey JG, Tanaka M, Engelberts D şi colab.: Hipercapnia terapeutică reduce leziunile pulmonare şi sistemice în urma reperfuziei pulmonare in vivo. Am J Respir Crit Care Med 162(6):2287-2294, 2000.

Takeshita K, Suzuki Y, Nishio K şi colab.: Acidoza hipercapnică atenuează activarea factorului nuclear-[kappa]B indus de endotoxină. Am J Respir Cell Mol Biol 29(1):124-132, 2003.

Kacmarek RM: O alternativă viabilă la problemele legate de insuflarea gazelor traheale? Intensive Care Med 28(8):1009-1011, 2002.

Kalfon P, Rao GS, Gallart L şi colab: Hipercapnie permisivă cu şi fără spălare expiratorie la pacienţii cu sindrom de detresă respiratorie acută severă. Anesthesiology 87(1):6-17, discuţia 25A-6A, 1997.

Pelosi P, Tubiolo D, Mascheroni D şi colab.: Efectele poziţiei prone asupra mecanicii respiratorii şi a schimbului de gaze în timpul leziunii pulmonare acute. Am J Respir Crit Care Med 157(2):387-393, 1998.

Broccard AF, Shapiro RS, Schmitz LL şi colab.: Influenţa poziţiei predispuse asupra extinderii şi distribuţiei leziunii pulmonare într-un model de acid oleic cu volum mare de mare al sindromului de detresă respiratorie acută. Crit Care Med 25(1):16-27, 1997.

Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A şi colab: Efectul poziţionării predispuse asupra supravieţuirii pacienţilor cu insuficienţă respiratorie acută. N Engl J Med 345(8):568-573, 2001.

Slutsky AS: Sindromul de detresă respiratorie acută, ventilaţie mecanică şi poziţia culcat. N Engl J Med 345(8):610-612,

2001.

Guerin C, Gaillard S, Lemasson S, et al: Efectele poziţionării sistematice predispuse în insuficienţa respiratorie acută hipoxemică: un studiu controlat randomizat. J Am Med Assoc 292(19):2379-2387, 2004.

Curley MA, Hibberd PL, Fineman LD şi colab.: Efectul poziţionării predispuse asupra rezultatelor clinice la copiii cu leziuni pulmonare acute: un studiu controlat randomizat. J Am Med Assoc 294(2):229-237, 2005.

Mancebo J, Fernandez R, Blanch L şi colab.: Un studiu multicentric al ventilaţiei predispuse prelungite în sindromul de detresă respiratorie acută severă. Am J Respir Crit Care Med 173(11):1233-1239, 2006.

Fernandez R, Trenchs X, Klamburg J, şi colab: Poziţionarea predispusă în sindromul de detresă respiratorie acută: un studiu clinic randomizat multicentric. Intensive Care Med 34(8):1487-1491, 2008.

Guerin C, Reignier J, Richard JC şi colab: Poziţionarea predispusă în sindromul de detresă respiratorie acută severă. N Engl J Med 368(23):2159-2168, 2013.

Prella M, Feihl F, Domenighetti G: Efectele ventilaţiei controlate cu presiune pe termen scurt asupra schimbului de gaze, presiunii căilor respiratorii şi distribuţiei gazelor la pacienţii cu leziune pulmonară acută/ARDS: comparaţie cu ventilaţia controlată cu volum. Cufăr 122(4):1382-1388,

2002.

Esteban A, Alia I, Gordo F şi colab: studiu prospectiv randomizat care compară ventilaţia controlată cu presiune şi ventilaţia controlată cu volum în ARDS. Pentru grupul de colaborare spaniol pentru insuficienţă pulmonară. Cufăr 117(6):1690-1696, 2000.

Krishnan JA, Brower RG: Ventilaţie de înaltă frecvenţă pentru leziuni pulmonare acute şi SDRA. Cufăr 118(3):795-807, 2000.

Carlon GC, Howland WS, Ray C şi colab.: Ventilare cu jet de înaltă frecvenţă. O evaluare prospectivă randomizată. Cufăr 84(5):551-559, 1983.

Ferguson ND, Slutsky AS: Punct: ventilaţia de înaltă frecvenţă este abordarea fiziologică optimă pentru ventilarea pacienţilor cu SDRA. J Appl Physiol 104(4):1230-1231, 2008.

Derdak S, Mehta S, Stewart TE şi colab: Ventilaţie oscilativă de înaltă frecvenţă pentru sindromul de detresă respiratorie acută la adulţi: un studiu randomizat, controlat. Am J Respir Crit Care Med 166(6):801-808,

2002.

Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH şi colab: Oscilaţia de înaltă frecvenţă în sindromul de detresă respiratorie acută precoce. N Engl J Med 368(9):795-805, 2013.

Young D, Lamb SE, Shah S şi colab.: Oscilaţie de înaltă frecvenţă pentru sindromul de detresă respiratorie acută. N Engl J Med 368(9):806-813, 2013.

Hirschl RB, Conrad S, Kaiser R, şi colab: Ventilaţie lichidă parţială la pacienţii adulţi cu SDRA: un studiu multicentric de fază I-II. Grupul de studiu PLV pentru adulţi. Ann Surg 228(5):692-700, 1998.

Fuhrman BP, Hernan LJ, Holm BA, et al: Perfluorocarbon associated gas exchange (PAGE): ventilarea cu gaz a plămânului umplut cu perfluorocarbon. Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol 22(4):1133-1139,

1994.

Hirschl RB, Croce M, Gore D şi colab.: Studiu pilot prospectiv, randomizat, controlat al ventilaţiei lichide parţiale în sindromul de detresă respiratorie acută a adulţilor. Am J Respir Crit Care Med 165(6):781-787, 2002.

Kacmarek RM, Wiedemann HP, Lavin PT şi colab: Ventilaţie lichidă parţială la pacienţii adulţi cu sindrom de detresă respiratorie acută. Am J Respir Crit Care Med 173(8):882-889, 2006.

Wassermann J, Mazer CD: ECMO la adulţi: care este rolul său? Can J Anaesth 45(11):1044-1048, 1998.

Zapol WM, Snider MT, Hill JD şi colab: Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. Un studiu prospectiv randomizat. J Am Med Assoc 242(20):2193-2196, 1979.

Gattinoni L, Pesenti A, Mascheroni D, et al: Low-frequency positivepressure ventilation with extracorporeal CO2 removal in severe acute respiratory failure. J Am Med Assoc 256(7):881-886, 1986.

Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL şi colab.: Studiu clinic randomizat de ventilaţie cu raport invers controlat de presiune şi îndepărtarea extracorporeală a CO2 pentru sindromul de detresă respiratorie a adultului. Am J Respir Crit Care Med 149(2 Pt 1):295-305, 1994.

Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al: Eficacitatea şi evaluarea economică a suportului ventilator convenţional versus oxigenarea membranei extracorporale pentru insuficienţa respiratorie severă a adulţilor (CESAR): un studiu controlat randomizat multicentric. Lancet 374(9698):1351-1363, 2009.

Noah MA, Peek GJ, Finney SJ şi colab.: Trimitere la un centru de oxigenare cu membrană extracorporală şi mortalitate în rândul pacienţilor cu gripă A (H1N1) severă din 2009. J Am Med Assoc 306(15):1659- 1668, 2011.

Terragni PP, Del Sorbo L, Mascia L şi colab.: Volumul curent mai mic de 6 mL/kg îmbunătăţeşte protecţia pulmonară: rolul extracorporei de eliminare a dioxidului de carbon. Anesthesiology 111(4):826-835, 2009.

Zanella A, Scaravilli V, Grasselli G, et al: Extracorporeal Membrane Oxygenation. Eur Respir Monogr 55:133-141, 2012.

Bein T, Weber F, Philipp A şi colab.: Un nou plămân intervenţional extracorporeal fără pompă ajută la hipoxemia/hipercapnia critică. Crit Care Med 34(5):1372-1377, 2006.

Needham DM, Colantuoni E, Mendez-Tellez PA şi colab: Ventilaţie mecanică de protecţie pulmonară şi supravieţuire la doi ani la pacienţii cu leziuni pulmonare acute: studiu de cohortă prospectiv. Br Med J 344:e2124, 2012.

Orme J Jr, Romney JS, Hopkins RO, et al: Funcţia pulmonară şi calitatea vieţii legate de sănătate la supravieţuitorii sindromului de detresă respiratorie acută. Am J Respir Crit Care Med 167(5):690-694, 2003.

Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM şi colab: Rezultate de un an la supravieţuitorii sindromului de detresă respiratorie acută. N Engl J Med 348(8):683-693, 2003.

Cheung AM, Tansey CM, Tomlinson G şi colab.: Rezultate pe doi ani, utilizarea asistenţei medicale şi costurile supravieţuitorilor sindromului de detresă respiratorie acută. Am J Respir Crit Care Med 174(5):538-544, 2006.

Herridge MS, Tansey CM, Matte A, et al: Functional disability 5 years after acuterespiratory detrese syndrome. NEngl J Med 364(14):1293-1304, 2011.

Davidson TA, Caldwell ES, Curtis JR, et al: Reducerea calităţii vieţii la supravieţuitorii sindromului de detresă respiratorie acută în comparaţie cu pacienţii de control critic bolnavi. J Am Med Assoc 281(4):354-360, 1999.

Davidson TA, Rubenfeld GD, Caldwell ES, et al: Efectul sindromului de detresă respiratorie acută asupra supravieţuirii pe termen lung. Am J Respir Crit Care Med 160(6):1838-1842, 1999.

Bienvenu OJ, Colantuoni E, Mendez-Tellez PA, et al: Simptome depresive şi funcţia fizică afectată după leziune pulmonară acută: un studiu longitudinal de 2 ani. Am J Respir Crit Care Med 185(5):517- 524, 2012.

2 70. Schelling G, Stoll C, Haller M, et al: calitatea vieţii legate de sănătate şi tulburarea de stres posttraumatic la supravieţuitorii sindromului de detresă respiratorie acută. Crit Care Med 26(4):651-659, 1998.

2 71. Hopkins RO, Weaver LK, Pope D şi colab.: Sechele neuropsihologice şi stare de sănătate afectată la supravieţuitorii sindromului de detresă respiratorie acută severă. Am J Respir Crit Care Med 160(1):50-56, 1999.

VENTILARE MECANICĂ

NEIL R. MACINTYRE, MD

INTRODUCERE

CARACTERISTICI DE PROIECTAREA VENTILATORULUI MECANIC CU PRESIUNE POZITIVĂ

Sisteme de livrare a gazelor

Subsisteme de ventilatoare mecanice

EFECTE FIZIOLOGICE ALE VENTILAȚIEI MECANICE CU PRESIUNE POZITIVĂ

Mecanica ventilaţiei şi a sistemului respirator

Recrutare alveolară şi schimb de gaze

Sarcini mecanice

Interacţiuni pacient-ventilator

Ventilaţie cu presiune pozitivă şi funcţie cardiacă

COMPLICAȚIILE VENTILĂRII MECANICE CU PRESIUNE POZITIVĂ

Leziuni pulmonare induse de ventilator

Toxicitatea oxigenului

Complicaţii ale interfeţei pacient-ventilator

Dis-sincronia pacient-ventilator

Complicaţii infecţioase pulmonare

APLICAREA SUPORTULUI VENTILATOR MECANIC

Suportul mecanic de ventilaţie implică compromisuri

Consideraţii în alegerea setărilor ventilatorului pentru diferite forme de insuficienţă respiratorie

INOVAȚII RECENTE ÎN SUPORTUL MECANIC VENTILATOR

Strategii inovatoare pentru „protecţia plămânilor”

Strategii automate de înţărcare

Optimizarea sincroniei în timpul respiraţiilor interactive

INTRODUCERE

Ventilaţia mecanică este procesul de utilizare a unui dispozitiv (ventilator) pentru a sprijini, parţial sau total, livrarea de gaz către plămâni. Efectul dorit al ventilaţiei mecanice este menţinerea unor niveluri adecvate de Po2 şi Pco2 în sângele arterial, în timp ce descarcă muşchii inspiratori. Deşi camerele sau învelişurile cu presiune negativă ar putea îndeplini

această definiție, această discuție se concentrează pe utilizarea dispozitivelor care utilizează presiuni pozitive ale căilor respiratorii.

Ventilația mecanică cu presiune pozitivă este utilizată pe scară largă. În Statele Unite, se estimează că aproximativ 1 până la 3 milioane de pacienți anual primesc suport ventilator mecanic în afara sălii de operație.1 În mod tradițional, acest sprijin a fost oferit în unitățile de terapie intensivă (ICU), dar există tendințe clare de extindere a locațiilor către unități subacute, unități de îngrijire pe termen lung și acasă. Pe măsură ce numărul persoanelor în vârstă crește și pe măsură ce se dezvoltă terapii chirurgicale și imunosupresoare mai agresive, este probabil să crească nevoia de ventilație mecanică în toate aceste locuri.

CARACTERISTICI DE PROIECTAREA VENTILATORULUI MECANIC CU PRESIUNE POZITIVĂ

SISTEME DE LIVRARE GAZ

Controler de respirație cu presiune pozitivă

Majoritatea ventilatoarelor moderne utilizează sisteme cu piston/burduf, turbine sau controlere ale surselor de înaltă presiune pentru a conduce fluxul de gaz.3,4 Respirațiile curente sunt generate de acest flux de gaz și pot fie controlate în întregime de ventilator, fie interactive cu eforturile pacientului. Sistemele pneumatice, electronice sau cu microprocesor asigură diferite tipuri de respirație. În general, acestea pot fi clasificate după ceea ce inițiază respirația (variabila de declanșare), ceea ce reglează livrarea de gaz în timpul respirației (variabila țintă sau limită) și ceea ce termină respirația (variabila ciclului).5,6

Declanșatoarele respirației sunt generate fie de o schimbare a presiunii sau a fluxului inițiată de efortul pacientului (respirație asistată/susținută), fie de un timp stabilit (respirație controlată). În timpul respirației, livrarea de gaz este reglată pentru a îndeplini o țintă sau o variabilă limită, care este, în general, fie un debit setat, fie o presiune inspiratorie stabilită. Respirația este apoi încheiată de o variabilă de ciclu, care poate fi fie un volum setat, un timp inspirator setat, fie un debit setat. O variabilă de ciclu de presiune înaltă este de obicei prezentă pentru a limita supradistensia plămânilor. Figura 101-1 utilizează această schemă de clasificare pentru a descrie cele mai comune cinci tipuri de respirație disponibile pe generația actuală de ventilatoare: asistență de volum (VA), control de volum (VC), asistență de presiune (PA), control de presiune (PC) și suport de presiune (PS).

Controler de mod/Sisteme de feedback

Disponibilitatea și logica de livrare a diferitelor tipuri de respirație definesc „modul” de suport ventilator mecanic.3,5,6 Controlerul de mod este un sistem electronic, pneumatic sau bazat pe microprocesor, care este proiectat să ofere combinația adecvată de respirații în conformitate cu algoritmii stabiliți și datele de feedback (variabile condiționate) (Tabelul 101-1).

Cel mai simplu mod este ventilaţia de asistare-control (ACV), care poate oferi fie respiraţii cu cicluri de volum direcţionate în funcţie de debit (ventilaţie de asistare cu control al volumului [VACV]), fie respiraţii ţintite în funcţie de presiune (ventilaţie de control cu asistare a presiunii [PACV]). Un sistem simplu de feedback este folosit cu ACV care garantează un număr stabilit de respiraţii cu presiune pozitivă. Dacă frecvenţa respiratorie de bază a pacientului depăşeşte această garanţie, toate respiraţiile sunt respiraţii declanşate de pacient (respiraţii VA sau PA). Dacă frecvenţa respiratorie a pacientului este sub această garanţie, ventilatorul va „face diferenţa" cu respiraţii obligatorii (controlate) (respiraţii VC sau PC).

VOLUM PRESIUNE PRESIUNE PRESIUNE

ASSIST CONTROL ASSIST SUPORT

Figura 101-1 Urmări ale presiunii, debitului şi volumului circuitului de-a lungul timpului, ilustrând cele cinci respiraţii de bază disponibile pe majoritatea ventilatoarelor mecanice moderne. Respiraţiile sunt clasificate în funcţie de variabilele care determină declanşarea (timpul maşinii sau efortul pacientului), ţinta/limita (t,, debitul setat sau presiunea stabilită) şi ciclul (volumul setat, timpul stabilit sau debitul setat). Liniile continue reprezintă răspunsuri setate sau independente, iar liniile întrerupte reprezintă răspunsuri dependente. În toate aceste respiraţii, presiunea este de obicei o variabilă ciclului „de rezervă" concepută pentru a opri livrarea de gaz dacă presiunea circuitului creşte peste o limită de alarmă.

Tabelul 101-1 Tipuri de respiraţie disponibile în modurile comune de ventilaţie mecanică*

TIPURI DE RESPIRAŢIE DISPONIBILE1

*Pe lângă cele cinci respiraţii „de bază" prezentate în Figura 101-1, acest tabel include şi respiraţiile spontane neasistate/nesprijinite.

*VC, control volum; VA, asistenţă la volum; PC, controlul presiunii; PA, asistenţă la presiune; PS, suport de presiune; Sp, spontan neasistat.

SIMV, ventilaţie obligatorie intermitentă sincronizată.

Un alt mod relativ simplu este ventilaţia obligatorie intermitentă sincronizată (SIMV), care poate furniza fie respiraţii cu cicluri de volum direcţionate în funcţie de debit (SIMV de

volum), fie respiraţii ciclice în timp direcţionate de presiune (SIMV de presiune). La fel ca ACV, SIMV garantează un număr minim stabilit de respiraţii cu presiune pozitivă. Spre deosebire de ACV, totuşi, dacă frecvenţa respiratorie a pacientului depăşeşte această garanţie, ventilatorul va oferi respiraţii asistate până la frecvenţa setată şi apoi va permite respiraţii neasistate (mod SIMV simplu) sau respiraţii de susţinere a presiunii cu ciclu de flux (mod SIMV + PS) ulterior. Dacă frecvenţa respiratorie a pacientului este sub garanţia setată, ventilatorul va „face din nou diferenţa" cu respiraţii obligatorii (controlate). Reţineţi că, deşi respiraţiile PS sunt adesea furnizate în timpul SIMV, respiraţiile PS pot fi furnizate şi ca un mod de sine stătător, fără respiraţii garantate (ventilaţie de susţinere a presiunii). Important este că multe sisteme moderne au, de asemenea, algoritmi pentru a genera respiraţii atunci când este detectată o apnee; aceasta reprezintă o caracteristică de siguranţă pentru modurile cu rate reduse sau fără rate garantate, în cazul în care eforturile respiratorii ale pacientului sunt brusc reduse sau absente.

În ultimii ani, sisteme de feedback mai sofisticate au fost dezvoltate pentru aceste moduri de bază şi sunt acum disponibile pe multe dispozitive moderne. Acestea includ controlul volumului reglat prin presiune (PRVC), suportul de volum (VS) şi ventilaţia de sprijin adaptiv (ASV).

PRVC (cunoscut şi sub denumiri de proprietate, cum ar fi „VC+", „Autoflow" şi altele) este un PACV de control asistat care utilizează volumul curent ca un control de feedback pentru ajustarea continuă a ţintei de presiune.

VS se bazează, de asemenea, pe un design de feedback care utilizează respiraţii PS declanşate de pacient, direcţionate pe presiune, cu cicluri de flux. Dacă impulsul respirator al unui pacient depăşeşte rata garantată stabilită de clinician, unele sisteme PRVC vor furniza respiraţii PRVC suplimentare declanşate de pacient, cu ciclu de timp, în timp ce altele vor furniza respiraţii VS cu ciclu de flux declanşate de pacient. Este important de menţionat că, atât cu respiraţiile PRVC, cât şi VS, o îmbunătăţire a mecanicii respiratorii va avea ca rezultat o presiune inspiratorie aplicată mai scăzută, în timp ce o înrăutăţire a mecanicii respiratorii va avea ca rezultat o presiune inspiratorie aplicată mai mare. În mod similar, creşterea efortului respirator de către pacient va duce la o presiune inspiratorie aplicată mai scăzută, în timp ce scăderea efortului respirator de către pacient va avea ca rezultat o presiune inspiratorie aplicată mai mare.

ASV este, de asemenea, un mod de ventilaţie PACV de asistare-control, direcţionat în funcţie de presiune, ciclic în timp, care utilizează mecanica sistemului respirator pentru a seta tiparul de volum curent-frecvenţă.8 Clinicianul stabileşte doar ventilaţia dorită pe minut şi greutatea pacientului (pentru estimarea spaţiului mort anatomic). Folosind respiraţii controlate, ASV calculează iniţial rezistenţa şi complianţa, precum şi constanta de timp expiratorie (complianta rezistenţă X). Algoritmul ASV ajustează apoi modelul frecvenţă-volum curent pentru a minimiza funcţionarea ventilatorului (integrala presiunii peste volum) şi, astfel, conceptual pentru a minimiza forţele aplicate plămânilor. Modelul de respiraţie este, de asemenea, modulat prin încorporarea constantei de timp expirator pentru a evita blocarea aerului. Pe măsură ce mecanica respiratorie se modifică, modelul

frecvenţă-volum curent este ajustat automat pentru a menţine munca ventilatorie minimă. În schimb, dacă eforturile pacientului declanşează respiraţii cu ASV, se comportă mult ca VS.

SUBSISTEME DE VENTILAtoare MECANICE

Senzori de efort (cerere).

Ventilatoarele actuale au senzori care detectează efortul pacientului, permiţând astfel un număr de interacţiuni între pacient şi ventilator.9-11 Exemplele includ respiraţii declanşate de pacient în care ventilatorul iniţiază fluxul ca răspuns la cererea pacientului şi respiraţii direcţionate/limitate pe presiune în care ventilatorul ajustează fluxul ca răspuns la cererea pacientului (vezi „Interacţiuni pacient-ventilator" mai târziu). Aceşti senzori sunt, de obicei, fie traductori de presiune, fie de debit în circuitul ventilator şi sunt caracterizaţi prin sensibilitatea lor (schimbarea presiunii sau a debitului în circuit necesară pentru a iniţia un răspuns ventilator) şi prin capacitatea lor de răspuns (timpul necesar pentru a oferi acest răspuns).12

Blendere cu gaz

Blenderele amestecă aer şi O2 pentru a produce o concentraţie fracţională de O2 în gazul inspirat (Fio2) cuprinsă între 0,21 şi 1,0. Pe sistemele mai noi, blenderele sunt disponibile şi pentru alte gaze, cum ar fi heliox, oxid nitric (NO) şi agenţi anestezici.

Umidificatoare

Cu căile respiratorii superioare ocolite prin intubaţia traheală, trebuie adăugată suficientă căldură şi umiditate la amestecurile de gaze inspirate pentru a evita deshidratarea mucoasei. Umidificatoarele active utilizează surse externe de apă şi energie electrică pentru a ajusta amestecurile de gaze amestecate la condiţiile apropiate ale corpului (temperatura traheală > 35° C, conţinut de apă > 40 mg/L).13 Circuitele de fire încălzite ajută la facilitarea acestui lucru prin prevenirea condensului şi a „ploii" în tubulatura ventilatorului. Umidificatoarele pasive folosesc dispozitive simple de schimb de căldură/umiditate în circuitul ventilatorului care reutiliza căldura şi umiditatea prinse din gazul expirat. Aceste unităţi de unică folosinţă pot furniza, de obicei, căldură şi umiditate adecvate (adică > 30° până la 33° C şi > 28 până la 32 mg/L H2O) pentru mulţi pacienţi, în special cei care primesc ventilaţie mecanică doar pentru perioade scurte de timp.13

Generator de presiune expiratorie

Presiunea pozitivă la sfârşitul expiraţiei (PEEP) sau presiunea pozitivă a căilor respiratorii în timpul expiraţiei poate fi generată pentru a ajuta la menţinerea permeabilităţii alveolare şi pentru a îmbunătăţi potrivirea ventilaţie-perfuzie (V/Q) (vezi „Efectele fiziologice ale ventilaţiei mecanice cu presiune pozitivă" mai târziu). PEEP este de obicei aplicat prin reglarea presiunii în supapa expiratorie a sistemului de ventilaţie, dar poate fi aplicat şi prin furnizarea unui flux continuu de gaz sursă în timpul fazei expiratorii. Unele valve expiratorii au rezistenţă măsurabilă chiar şi atunci când sunt complet deschise; acest lucru poate duce la

PEEP inadvertent.14 După cum se discută mai în detaliu mai târziu, o presiune alveolară pozitivă poate fi prezentă la expirarea finală dacă timpul expirator este inadecvat pentru ca plămânul să revină la „volumul de repaus" sau dacă există o limitare semnificativă a fluxului. O astfel de PEEP inadvertentă este denumită PEEP intrinsecă (PEEPi) sau „auto-PEEP", „PEEP ocultă" sau „capcană cu aer."15

Circuit de livrare a gazului

Circuitul care leagă ventilatorul de pacient constă de obicei dintr-un tub flexibil care conține adesea senzori de presiune sau debit, sisteme de aspirație închise și o supapă de expirare. Este important să ne amintim că, deoarece acest tub are o complianță măsurabilă (2 până la 4 mL/cm H2O sunt valori reprezentative), presiunile ridicate ale circuitului pot induce cantități semnificative de gaz furnizat pentru a dilata circuitele, mai degrabă decât să intre în plămânii pacientului.

Interfață circuit pacient-ventilator

Ventilația cu presiune pozitivă este de obicei furnizată printr-un tub introdus în căile respiratorii ale pacientului (tub orotraheal sau nazotraheal sau traheostomie). Aceste tuburi au în general baloane umplute cu aer, care sunt umflate pentru a asigura o etanșare adecvată a căilor respiratorii. O alternativă la tubul traheal este un sistem de mască. Atât măștile pentru față, cât și cele nazale au fost utilizate cu o varietate de sisteme și moduri de suport ventilator.16 Scurgerile din jurul măștilor pot fi totuși semnificative și, prin urmare, modurile de suport ventilator care utilizează măști trebuie să fie capabile să ofere volume adecvate și sincronizare inspiratorie adecvată. În acest scop, au fost dezvoltate ventilatoare cu mască speciale, cu capacități de curgere a fluxului direcționate în funcție de presiune și fie în timp, fie compensate cu scurgeri.16

Generatoare de aerosoli (vezi capitolul 11)

Aerosolii terapeutici (de exemplu, bronhodilatatoare, steroizi, vasodilatatoare, antibiotice) pot fi eliberați prin circuitul ventilatorului17 fie prin nebulizatoare în linie, fie prin adaptoare speciale concepute pentru inhalatoarele cu doză măsurată. Depunerea pulmonară este în general mai mică la un pacient intubat decât la un pacient neintubat, deoarece tubul endotraheal servește ca o barieră semnificativă în calea eliberării de aerosoli. Prin urmare, este recomandabil o dozare mai mare.

Locația generatorului de aerosoli în circuitul ventilatorului poate afecta depunerea. Locul optim pare să fie în membrul inspirator la câțiva centimetri proximal de conectorul „y" al pacientului.17 Această locație permite fie medicamentelor nebulizate, fie acționării cu doză măsurată pentru „încărcare" membrului inspirator al circuitului în timpul expirației. Viteza particulelor de aerosol este, de asemenea, încetinită și devine partea principală a următoarei inspirații, ambele facilitând livrarea.

Monitoare și afișaje grafice

Deşi sistemele electronice şi bazate pe microprocesoare au o monitorizare internă considerabilă a funcţiei electronice şi pneumatice, cele trei variabile afişate în general pentru uz clinic sunt presiunile circuitelor, debitele şi volumele.18 Sunt disponibili şi senzori de presiune în esofag pentru a estima presiunile pleurale.19 Alarmele pot fi utilizate pe toate aceste monitoare6,20. Majoritatea ventilatoarelor moderne cu presiune pozitivă au, de asemenea, senzori de oxigen în circuite pentru a se asigura că este livrat Fio2 dorit. În plus, unele ventilatoare pot avea şi analizoare pentru măsurarea dioxidului de carbon expirat şi a gazelor terapeutice inhalate, cum ar fi NO sau heliox.

EFECTE FIZIOLOGICE

DE VENTILAŢIE MECANICĂ CU PRESIUNE POZITIVĂ

SISTEM DE VENTILAŢIE ŞI RESPIRATORIE

MECANICA (vezi capitolul 5)

Ventilaţia alveolară şi ecuaţia mişcării

Ventilaţia alveolară este termenul pentru livrarea de gaz proaspăt în regiunile de schimb de gaze ale plămânilor. Din punct de vedere matematic, aceasta se exprimă astfel:

V a = fx (Vt - Vd)

unde Va = ventilaţia alveolară, f = frecvenţa respiraţiei, Vt = volumul curent şi Vd = ventilaţia irosită sau spaţiul mort. VA trebuie să fie adecvată pentru a elimina producţia de dioxid de carbon (VCO2), menţinând în acelaşi timp un Pco2 arterial (şi pH) rezonabil, conform următoarei relaţii:

Paco2 = (V co2 /V a) x 800

Plămânii sunt umflaţi prin ventilaţie mecanică atunci când presiunea şi debitul sunt aplicate la deschiderea căilor respiratorii. Aceste forţe aplicate depăşesc complianţa sistemului respirator (atât componentele plămânilor, cât şi ale peretelui toracic), rezistenţa căilor respiratorii şi inertanţa sistemului respirator şi rezistenţa ţesutului pulmonar pentru a afecta fluxul de gaz.21,22 Pentru simplitate, deoarece inertanţa şi rezistenţa ţesuturilor sunt relativ mici, ele pot fi ignorate obţinând ecuaţia simplificată a mişcării:

Presiune de antrenare = (debit X rezistenţă)

+ (conformitatea volumului/sistemului)

La pacientul ventilat mecanic, această relaţie este exprimată astfel:

APcir + APmus = (V x R) + (Vt/Crs)

unde APcir este modificarea presiunii din circuitul ventilatorului deasupra liniei de bază (presiunea de vârf minus presiunea expiratorie finală setată: Ppeak - PEEP); APmus este

generarea de presiune a muşchilor inspiratori ai pacientului (dacă este prezentă); V este fluxul în plămânii pacientului; R este rezistenţa circuitului, a căilor respiratorii artificiale şi a căilor respiratorii naturale combinate; Vt este volumul curent; iar Crs este complianţa sistemului respirator. Dacă există PEEPi, acesta trebuie depăşit de presiunea musculară şi a circuitului înainte ca debitul şi volumul să poată fi livrat şi astfel PEEPi se va adăuga la cerinţa de presiune de antrenare.

În timpul unei opriri inspiratorii la sfârşitul inspiraţiei la un pacient care nu face eforturi respiratorii (adică, starea fără flux: V = 0, Pmus = 0), presiunea circuitului ventilatorului „platouri" la o presiune denumită în mod obişnuit presiunea de platou (Pplat). În acest fel, componentele Pcir pot fi determinate. Mai exact, diferenţa de Pcir în timpul curgerii şi în timpul lipsei de curgere („diferenţa de vârf la platou") permite un calcul al rezistenţei inspiratorii totale:

R = (Ppeak - Pplat)/V

De asemenea, când V = 0 la sfârşitul inspiraţiei, Pplat - PEEP permite calcularea complianţei sistemului respirator static:

Crs = VT/(Pplat - PEEP)

Separarea peretelui toracic şi a complianţei pulmonare (Ccw şi, respectiv, Cl) necesită măsurarea presiunii esofagiene (Pes) pentru a estima presiunea pleurală.22a Cu această măsurătoare, modificarea inspiratorie a Pes (APes) poate fi utilizată în următoarele calcule:

Ccw = VT/APes

Cl = VT/(Pplat - PEEP - APes)

În practica clinică, deoarece Ccw este de obicei destul de mare şi APes este, prin urmare, destul de scăzut, Pplat singur este adesea luat ca o aproximare a presiunii de distensie pulmonară inspiratorie finală. Cu toate acestea, există multe situaţii în care există un perete toracic rigid şi această aproximare brută nu este valabilă (de exemplu, obezitate, sindrom de detresă respiratorie acută [ARDS], ascită, pansamente chirurgicale). În aceste situaţii, impactul unui perete toracic rigid trebuie luat în considerare atunci când se utilizează aceste măsurători pentru a evalua întinderea plămânilor.19,23,24.

Respiraţii direcţionate pe flux versus respiraţii direcţionate pe presiune

Există două abordări de bază pentru furnizarea de respiraţii cu presiune pozitivă: ţintirea fluxului şi ţintirea presiunii (vezi Fig. 101-1).3,5 Cu ţintirea fluxului (respiraţiile 1 şi 2 în Fig. 101-1), clinicianul stabileşte fluxul inspirator; presiunea circuitului este atunci variabila dependentă. Cu direcţionarea presiunii (respiraţiile de la 3 la 5 în Fig. 101-1), clinicianul stabileşte o ţintă de presiune inspiratorie (cu timp sau debit ca criteriu de ciclu); debitul şi volumul sunt apoi variabilele dependente (adică variază în funcţie de mecanica pulmonară şi efortul pacientului). Cu o respiraţie direcţionată în funcţie de flux, modificările în conformitate, rezistenţa sau efortul pacientului vor schimba Pcir (dar nu şi fluxul); în

contrast, cu o respirație direcționată pe presiune, modificări similare ale complianței, rezistenței sau efortului vor determina o modificare a volumului curent (dar nu a Pcir) (vezi liniile întrerupte în Fig. 101-1).

Fiecare strategie are avantaje.25 Pentru respirațiile direcționate în funcție de flux, este garantat un volum curent minim. Pentru respirațiile direcționate pe presiune, debitul inițial rapid și fluxul ulterior reglabil de direcționare a presiunii pot îmbunătăți amestecarea gazelor și sincronia pacientului (vezi discuțiile „Distribuția ventilației" și „Interacțiunile pacient-ventilator" mai târziu).

Respirațiile direcționate pe presiune pot fi, de asemenea, modificate cu o funcție de feedback de volum descrisă mai devreme pentru respirațiile PRVC și VS, pentru a combina efectele îmbunătățite de amestecare a gazelor și sincronia cu ventilatorul pacientului ale unei respirații direcționate pe presiune cu o anumită garantare a volumului. Cu toate acestea, este important să realizăm că furnizarea unei garanții de volum anulează caracteristica limită de presiune stabilită de clinician, deoarece, cu PRVC/VS, înrăutățirea mecanicii sistemului respirator va duce la creșterea presiunii aplicate. O altă problemă potențială cu PRVC/VS este că poate să nu descarce în mod adecvat pacientul dacă efortul pacientului crește în mod necorespunzător din cauza durerii sau a anxietății.26

PEEPi și modelul de ventilație

PEEPi este presiunea finală expiratorie alveolară pozitivă care apare din cauza expirării inadecvate, cauzată fie de timpul expirator inadecvat, fie de colapsul căilor respiratorii în timpul expirației (sau ambele). PEEPi crește odată cu creșterea minutelor

ventilație, scăderea fracției de timp expirator și creșterea constantă a timpului expirator al sistemului respirator (produsul rezistenței și complianței).27

Dezvoltarea PEEPi va avea efecte diferite asupra ventilației direcționate pe flux în comparație cu ventilația direcționată pe presiune. În ventilația direcționată în funcție de debit, debitul și volumul livrat constant (și astfel APcir) în setarea unei PEEPi în creștere vor crește atât Ppeak-ul, cât și Pplat. În schimb, în ventilația direcționată pe presiune, limita Pcir setată cuplată cu un nivel în creștere PEEPi va scădea APcir și, prin urmare, volumul curent (și ventilația pe minut) furnizat. Important este că acest lucru poate ajuta la limitarea formării PEEPi.

La pacientul fără efort respirator, PEEPi poate fi recunoscut în două moduri. În primul rând, atunci când PEEPi este produs de un timp expirator inadecvat, analiza graficului fluxului va arăta că debitul expirator nu a revenit la zero înainte ca următoarea respirație să fie dată. În al doilea rând, PEEPi în alveolele cu căile respiratorii permeabile poate fi cuantificat în timpul unei manevre de reținere expiratorie care permite echilibrarea PEEPi cu Pcir.27

La pacientul cu efort respirator activ, se poate presupune că PEEPi este prezent dacă fluxul expirator nu a ajuns la zero înainte de a începe următoarea respirație. Cu toate acestea, manevra de reținere expiratorie nu poate fi interpretată la un pacient care respiră activ.

După cum sa menţionat mai detaliat mai târziu, la un pacient care respiră activ, PEEPi poate funcţiona ca o sarcină de prag inspiratorie. Acest lucru este cel mai bine cuantificat folosind Pes pentru a estima presiunile pleurale. Cu această tehnică, modificarea Pes înainte de modificarea Pcir este o reflectare a sarcinii de prag impusă de PEEPi (vezi „Interacţiunile pacient-ventilator" mai târziu).

Distribuţia ventilaţiei

O respiraţie curentă cu presiune pozitivă trebuie distribuită între milioanele de unităţi alveolare din plămân.28,29 Factorii care afectează această distribuţie includ factori legaţi de pacient: rezistenţe regionale, complianţe şi capacităţi reziduale funcţionale. Respiraţiile vor tinde să se distribuie mai mult către unităţile cu complianţă ridicată şi rezistenţă scăzută şi departe de unităţile obstrucţionate sau rigide (Fig. 101-2A, Cl regional scăzut). Acest lucru creează potenţialul de supradistensie regională a unităţilor pulmonare mai sănătoase, chiar şi în faţa unor volume curente de dimensiuni „normale" (a se vedea „Leziunea pulmonară indusă de ventilator" mai târziu).

Modelul de flux setat pe ventilator poate afecta, de asemenea, distribuţia ventilaţiei. De exemplu, atunci când există neomogenităţi marcate în rezistenţa căilor respiratorii, fluxurile lente şi constante vor tinde să distribuie gazul mai uniform (deşi timpii expiratori mai scurti în consecinţă pot agrava captarea aerului).28 În plus, pauzele inspiratorii pot permite, de asemenea, acţiunii pendelluft să umple lent alveolele de umplere (Fig. 101-2B, High Regional Raw). În schimb, atunci când există leziuni pulmonare parenchimatoase cu neomogenităţi minime în rezistenţa căilor respiratorii, fluxurile iniţial rapide cu decelerare ulterioară (observate de obicei în respiraţiile direcţionate pe presiune) pot distribui gazul mai uniform şi vor presuriza rapid unităţile pulmonare, producând o presiune inspiratorie alveolară medie mai mare pentru un anumit volum de respiraţie.30

Trebuie remarcat faptul că o distribuţie mai uniformă a ventilaţiei nu înseamnă neapărat o mai bună potrivire V/Q (adică, o distribuţie mai omogenă a ventilaţiei poate înrăutăţi de fapt potrivirea V/Q într-un plămân cu perfuzie neomogenă). Din cauza tuturor acestor consideraţii, prezicerea modelului de flux va optimiza potrivirea ventilaţie-perfuzie este dificilă şi necesită adesea încercări şi erori.

RECRUTARE ALVEOLARĂ ŞI SCHIMB DE GAZE

Din cauza inundaţiilor alveolare, exsudatelor inflamatorii şi colapsului, leziunea pulmonară parenchimoasă duce la nepotrivirea V/Q şi şunturi.31 În multe (dar nu toate) dintre aceste procese de boală, un număr substanţial de alveole prăbuşite pot fi recrutate în timpul unui ciclu ventilator cu presiune pozitivă. prelungirea timpului inspirator.36,37 Aplicarea PEEP este concepută pentru a preveni derecrutarea în timpul expiraţiei.

Manevre de recrutare

Manevrele de recrutare (RM) pot fi efectuate folosind umflari susţinute (de exemplu, 30 până la 40 cm H2O) timp de până la 30 până la 120 de secunde, prin creşteri tranzitorii ale setărilor

PEEP-volum curent și prin „oftaturi" unice sau multiple care duc plămânul pentru scurt timp până aproape de capacitatea pulmonară totală. Important, RM-urile pot avea consecințe hemodinamice adverse; monitorizarea atentă a pacientului este obligatorie în timpul RM. RM asigură doar recrutarea alveolară inițială – menținerea recrutării necesită setarea PEEP în mod adecvat pentru a preveni derecrutarea ulterioară.36

Prelungiri ale timpului inspirator

O respirație cu presiune pozitivă produce o mărime a debitului și un profil de debit care, după cum sa menționat anterior, pot afecta distribuția ventilației (și, prin urmare, V/Q). Prelungirea timpului de inspirație, în general prin adăugarea unei pauze, adesea în combinație cu un flux de decelerare rapidă (adică, respirația direcționată pe presiune), are mai multe efecte fiziologice. În primul rând, perioada mai lungă de inflație poate recruta mai multe alveole.38,39 În al doilea rând, creșterea timpului de amestecare a gazului poate îmbunătăți potrivirea V/Q în leziunea pulmonară parenchimatoasă (pendelufft)3 În al treilea rând, dezvoltarea PEEPi din timpi expiratori mai scurti, în consecință, poate avea efecte similare cu cele ale PEEP aplicate (vezi mai devreme). unități cu constante de timp expirator lungi, pot fi diferite de cea a PEEP aplicată și astfel efectele asupra V/Q pot fi, de asemenea, diferite cu intrinsecă în comparație cu PEEP aplicată. În al patrulea rând, deoarece acești timpi inspiratori lungi cresc semnificativ presiunile intratoracice totale, debitul cardiac poate fi redus (vezi „Ventilația cu presiune pozitivă și funcția cardiacă" mai târziu). Și, în cele din urmă, rapoartele inspirator-espirator care depășesc 1: 1 (așa-numita ventilație cu raport invers) sunt incomode, iar sedarea/paralizia pacientului este adesea necesară, cu excepția cazului în care un mecanism de ameliorare permite respirația spontană în timpul perioadei de umflare (vezi „Ventilația cu eliberare a presiunii din căile respiratorii" mai târziu).

Presiune pozitivă finală expiratorie

PEEP este definită ca o presiune crescută a căilor respiratorii la sfârșitul expirației.32 După cum sa menționat mai devreme, PEEP poate fi produsă fie de valvele circuitului expirator (PEEP aplicată), fie de timpi expiratori inadecvați în unitățile pulmonare cu constante de timp expirator lung (PEEPi). deoarece presiunea transpulmonară nu este crescută.

PEEP ajută la recrutarea sau menținerea unităților alveolare deschise, oferind mai multe beneficii potențiale. În primul rând, alveolele recrutate îmbunătățesc potrivirea V/Q și schimbul de gaze pe tot parcursul ciclului ventilator.32 În al doilea rând, așa cum se discută mai detaliat mai târziu, alveolele patentate pe tot parcursul ciclului ventilator nu sunt expuse riscului de rănire din cauza forfei forței de deschidere și închidere repetă.40,41 În al treilea rând, alveolele deschise cu surfactant intact. Alveolele recrutate se află pe limbul de deflație al relației presiune-volum și astfel presiunea necesară pentru a menține recrutarea este mai mică decât cea necesară pentru recrutarea inițială.

PEEP, cu toate acestea, poate fi, de asemenea, dăunătoare. Deoarece respirația curentă este eliberată peste PEEP de bază, presiunile inspiratorii finale sunt de obicei crescute prin

aplicarea PEEP (deşi această creştere poate fi mai mică decât PEEP adăugată reală datorită complianţei îmbunătăţite). Această creştere trebuie luată în considerare dacă plămânul este expus riscului de supradistensie regională (vezi „Leziune pulmonară indusă de ventilator" mai târziu). Mai mult, deoarece leziunea pulmonară parenchimoasă este adesea destul de eterogenă, PEEP adecvată într-o regiune poate fi suboptimă în alta şi excesivă în alta.35,43,44 Optimizarea PEEP este astfel un echilibru între recrutarea alveolelor recrutabile în regiunile bolnave, fără a supradistinde alveolele deja recrutate în regiunile mai sănătoase. Un alt efect dăunător potenţial al PEEP este că creşte presiunea medie intratoracică, compromiţând astfel umplerea cardiacă la pacienţii susceptibili (vezi secţiunea „Ventilaţie cu presiune pozitivă şi funcţie cardiacă" mai târziu).

ÎNCĂRCĂRI MECANICE

Încărcările mecanice descriu cerinţele fizice ale ventilaţiei cu o singură valoare, fie produsul presiune-timp (PTP-integrala presiunii în timp), fie munca (W-integrala presiunii peste volum).21,22 Deoarece sarcinile mecanice se corelează cu cerinţele de oxigen ale muşchilor inspiratori,45-47a conceptul de sarcină este util în luarea în considerare a cerinţelor de energie a muşchilor inspiratori în timpul suportului spontan sau interactiv. Mai mult, aşa cum este descris mai detaliat mai târziu, sarcina referită la forţa musculară şi/sau proprietăţile de rezistenţă (de exemplu, PTP sau W împărţit la capacitatea de generare a presiunii musculare) poate fi utilizată pentru a seta niveluri de suport ventilator parţial sau pentru a prezice capacităţile de respiraţie spontană.47

Conformitatea, rezistenţa, debitul şi volumul contribuie la mărimea sarcinii pe respiraţie. În timpul respiraţiilor spontane, Pcir este zero şi integrarea Pes în timp sau volum (referit la presiunea de umflare pasivă) descrie sarcina suportată de muşchii inspiratori pentru a umfla plămânii. În timpul unei respiraţii controlate, integrarea Pcir în timp sau volum descrie sarcina suportată de ventilator pentru a umfla întregul sistem respirator (plămâni şi peretele toracic), iar integrarea Pes în timp sau volum descrie sarcinile impuse doar de peretele toracic. În timpul respiraţiilor interactive sarcina este împărţită între pacient şi ventilator.48

În condiţii de încărcare grea (de exemplu, pacientul cu mecanică anormală a sistemului respirator şi, prin urmare, cerinţe de presiune ridicată), durata presiunii (adică, PTP) se corelează mai bine cu energia musculară şi potenţialul de oboseală decât volumul deplasat cu presiunea (adică, lucru). indicele (PTI). Oboseala musculară poate fi de aşteptat dacă valoarea PTI depăşeşte 0,15,48,49 Preocuparea cu sarcini de presiune ridicată la pacienţii care primesc suport ventilator parţial este unul dintre motivele pentru furnizarea de asistenţă la presiunea ventilatorului cu orice efort spontan (adică, respiraţii asistate sau susţinute de presiune), spre deosebire de susţinerea doar a unor respiraţii.

Supraîncărcarea musculară inspiratorie este unul dintre determinanţii majori ai dependenţei continue de ventilator şi poate rezulta fie din sarcini mecanice excesive, fie din disfuncţia muşchilor inspiratori. Sarcinile mecanice excesive pot rezulta din boală sau din asistenţa ventilatorie necorespunzătoare (vezi „Interacţiunile pacient-ventilator" mai

târziu). Din punct de vedere clinic, suprasolicitarea mușchilor inspiratori se manifestă prin modele de respirație rapide și superficiale, mișcări abdominale paradoxale și suferință a pacientului. Disfuncția mușchilor inspiratori poate fi rezultatul sindromului de răspuns inflamator sistemic, tulburări metabolice, medicamente (de exemplu, steroizi, utilizarea anterioară a blocanților neuromusculari), malnutriție sau poziționare defectuoasă (adică, aplatizarea diafragmei din cauza suprainflației pulmonare).51 În cele din urmă, încărcarea insuficientă poate afecta și mușchii inspiratori. În mod specific, ventilația mecanică controlată fără niciun efort al pacientului, poate timp de 24 de ore, poate produce modificări musculare similare cu atrofia de neutilizare – o afecțiune descrisă ca disfuncție diafragmatică indusă de ventilator (VIDD).52-54.

INTERACȚIUNI PACIENT-VENTILATOR

Modurile de ventilație mecanică care permit activitatea de ventilație spontană sunt denumite moduri „interactive". Aceste interacțiuni pot varia de la simpla declanșare a respirațiilor mecanice până la procese mai complexe care afectează tiparele de flux furnizate și sincronizarea respirației. Modurile interactive permit „exerciții" musculare, care, atunci când sunt efectuate la niveluri neobosite sau fiziologice, pot preveni VIDD și pot facilita recuperarea la oboseală. Interacțiunile au loc în toate cele trei faze ale eliberării respirației: declanșarea respirației, livrarea fluxului și ciclul respirației și sunt descrise în detaliu mai târziu în „Dissincronia pacient-ventilator".

VENTILAȚIA CU PRESIUNE POZITIVĂ ȘI FUNȚIA CARDIACĂ

Pe lângă afectarea ventilației și distribuției ventilației, ventilația cu presiune pozitivă poate afecta și funcția cardiovasculară.56-58 În general, pe măsură ce presiunea medie intratoracică crește, umplerea ventriculului drept scade și debitul cardiac/perfuzia pulmonară scade în consecință. Acesta este motivul pentru care se utilizează reacția de volum pentru a menține debitul cardiac în condiții de presiune intratoracică ridicată. De notat, efectul reducerii umplerii cardiace asupra debitului cardiac poate fi parțial contracarat de îmbunătățirea funcției ventriculare stângi datorită presiunii intratoracice crescute, care poate reduce postsarcina ventriculară stângă. eșecul înțărcării.60

Presiunile intratoracice pot influența, de asemenea, distribuția perfuziei. Relația presiunilor alveolare cu presiunile de perfuzie în modelul pulmonar de vest cu trei zone ajută la explicarea acestui lucru.61 Mai exact, plămânul dependent este în general într-o stare de zona 3 (distensie capilară). Pe măsură ce presiunile intra-alveolare cresc, totuși, pot apărea regiunile din zona 2 și zona 1 (colapsul capilar/spațiu mort), creând unități V/Q ridicate. Într-adevăr, creșterea spațiului mort poate fi o consecință a strategiilor ventilatorii care folosesc presiuni ventilatorii ridicate, precum și a celor care produc PEEPi.

Ventilația mecanică cu presiune pozitivă poate afecta alte aspecte ale funcției cardiovasculare. În mod specific, dispneea, anxietatea și disconfortul din cauza suportului ventilator inadecvat pot duce la eliberarea de catecolamine asociată stresului, cu creșterea

ulterioară a cererii miocardice de oxigen şi a riscului de disritmii. solicitările muşchilor inspiratori.

COMPLICAŢIILE VENTILĂRII MECANICE CU PRESIUNE POZITIVĂ

LEZIUNEA PLAMÂNĂ INDUSĂ DE VENTILATOR

Plămânul poate fi rănit atunci când este întins excesiv. Leziunea cea mai evidentă este barotraumatismul: ruptura alveolară care se prezintă sub formă de aer extra-alveolar în mediastin (pneumomediastin), pericard (pneumopericard), ţesut subcutanat (emfizem subcutanat), spaţiu pleural (pneumotorax) sau vasculatură (riscul de emboli aerian creşte cu magnitudinea funcţiei extra-62). durata supradistensiei alveolare. Astfel, interacţiunile mecanicii sistemului respirator şi strategiile de ventilaţie mecanică (Vt regional ridicat şi PEEP - atât aplicate, cât şi intrinseci) care produc regiuni de întindere alveolară excesivă creează unităţi alveolare cu risc de ruptură.

Chiar şi fără a produce aer extra-alveolar şi ruptură, ventilaţia mecanică poate induce leziuni pulmonare induse de ventilator (VILI).62a,62b La animalele de experiment, leziunea pulmonară acută poate fi produsă prin strategii de ventilaţie mecanică care întind plămânii dincolo de volumul maxim normal (la presiuni de distensie transpulmonară de 30 până la 365 cm). „stres" mecanic66. O serie de studii clinice indică în mod clar că strategiile ventilatorului care expun plămânul uman lezat la presiuni transpulmonare de peste 30 până la 35 cm H2O sunt asociate cu leziuni pulmonare. Chiar şi în cazul presiunilor transpulmonare mai mici de 30 cm H2O, întinderea excesivă a mareei de la ciclul repetitiv al plămânului cu volume curente mai mari de 8 până la 10 ml/kg greutate corporală ideală (IBW) poate contribui la VILI67,68. factori de model, cum ar fi frecvenţa întinderii71 sau acceleraţia/viteza întinderii72, pot fi, de asemenea, implicaţi în dezvoltarea VILI. VILI pare să fie potenţată de un fenomen de forfecare care are loc atunci când alveolele lezate se deschid şi se prăbuşesc în mod repetat în timpul ciclului ventilator (adică, atelectazia ciclică).40,73,74 Creşterile presiunii vasculare pot contribui, de asemenea, la VILI75.

VILI se dezvoltă probabil la nivel regional atunci când unităţile cu rezistenţă scăzută/înaltă complianţă primesc un volum mare regional disproporţionat de mare în cazul presiunilor mari de distensie alveolară (vezi Fig. 101-2). Acest lucru poate fi apreciat folosind tomografia computerizată în circumstanţe în care presiunile necesare pentru recrutarea regiunilor atelectatice bolnave produc simultan o supradistenţie în regiuni deja deschise, mai puţin bolnave (Fig. 101-3).76 Protecţia regională a acestor unităţi pulmonare mai sănătoase este raţiunea utilizării strategiilor de ventilaţie „protectoare plămânilor" decât strategiile de ventilaţie „protectoare plămânilor" care acceptă o valoare arterială mai mică şi mai scăzută (pco2) pentru un schimb de pH mai puţin şi normal (Pco2). presiuni de dilatare (vezi „Aplicarea suportului ventilator mecanic" mai târziu).77 În mod interesant, datele sugerează că o acidoză respiratorie permisivă ar putea avea şi efecte terapeutice asupra leziunii alveolare din VILI, deşi aplicabilitatea clinică a acestei observaţii nu este clară.78

VILI se manifestă patologic ca afectare alveolară difuză.40,63,64,79 Mai mult, VILI este asociată cu eliberarea de citokine79,80 şi translocarea bacteriană,81 care sunt implicate în răspunsul inflamator sistemic cu disfuncţie multiorganică care are ca rezultat mortalitatea asociată VILI.

TOXICITATEA OXIGENULUI

Concentraţiile foarte mari de oxigen inspirat pot provoca leziuni oxidante în căile respiratorii şi parenchimul pulmonar.82 Multe dintre datele care susţin acest concept, totuşi, provin de la animale care au adesea toleranţe destul de diferite la oxigen faţă de oameni. Prin urmare, nu este clar care este concentraţia „sigură" de oxigen sau durata expunerii la oamenii bolnavi. Majoritatea grupurilor de consens au susţinut că valorile Fio2 mai mici de 0,4 sunt sigure pentru perioade prelungite de timp şi că valorile Fio2 mai mari de 0,70 ar trebui evitate dacă este posibil. Interesant este că mai multe studii observaţionale sugerează că, chiar şi cu o Fio2 „sigură" mai mică de 0,4, menţinerea unei Po2 arteriale mai mare de 120 până la 130 mm Hg poate produce toxicitate sistemică a oxigenului în timp.83,84

COMPLICAȚII INTERFAȚĂ PACIENT-VENTILATOR

Pacientul trebuie conectat la ventilator prin intermediul circuitelor ventilatorului şi a unei căi respiratorii artificiale. Problemele cu această interfaţă pot duce la complicaţii. Cea mai evidentă problemă este deconectarea de la ventilator (inclusiv dislocarea artificială a căilor respiratorii). Deconexiunile au fost raportate la până la 8% până la 13% dintre pacienţii ventilaţi85 şi, dacă nu sunt corectate, pot fi fatale. Deoarece presiunea şi debitul circuitului pot fi menţinute în ciuda deconectării ventilatorului de la pacient (de exemplu, dacă căile respiratorii se află în esofag sau dacă circuitul deconectat rămâne parţial blocat), este esenţial ca alarmele redundante (de exemplu presiune, debit şi chiar dioxid de carbon expirat) să fie setate cu grijă. vătămare din cauza căldurii/umidităţii inadecvate, leziuni traheale de la căile respiratorii artificiale şi pierderea volumului curent eliberat într-un circuit conform.

DIS-SINCRONIA PACIENT-VENTILATOR

Dis-sincronia pacient-ventilator descrie livrarea unei respiraţii de la un ventilator mecanic care nu este potrivită cu efortul pacientului. După cum sa menţionat mai devreme, acest lucru poate avea loc în timpul procesului de declanşare, livrarea fluxului şi ciclul respiraţiei.

Declanşarea respiraţiei ventilatorului

Ventilatoarele pot simţi un efort spontan fie prin scăderea presiunii căilor respiratorii, fie prin modificarea debitului căilor respiratorii.9,10,86 Chiar şi cu senzorii moderni, există o dissincronie inevitabilă în procesul de declanşare. În primul rând, trebuie încorporat un anumit nivel de insensibilitate a senzorului pentru a evita artefactele care declanşează ventilatorul (adică „declanşarea automată" din cauza oscilaţiilor cardiogenice). În al doilea rând, chiar şi atunci când efortul pacientului a fost detectat, există o întârziere inerentă

(până la 100 msec sau mai mult) în activarea unui sistem de supape pentru a deschide şi a atinge debitul ţintă al căilor respiratorii (sensibilitatea sistemului). Ambii aceşti factori pot duce la sarcini semnificative de presiune „asemănătoare izometrică" asupra muşchilor inspiratori în timpul procesului de declanşare. În plus, în situaţia de captare a aerului şi PEEPi, presiunea alveolară de final de expirare crescută acţionează ca o sarcină de declanşare a pragului asupra muşchilor inspiratori. În aceste condiţii, utilizarea judicioasă a PEEP aplicată poate echilibra presiunea expiratorie în plămâni şi în circuitul ventilatorului pentru a reduce această sarcină de declanşare.87,88.

Declanşarea excesivă poate rezulta şi din declanşarea automată, aşa cum sa menţionat mai devreme, sau din declanşarea unei a doua respiraţii atunci când respiraţia mecanică circulă înainte de încetarea efortului pacientului („stivuirea respiraţiei"). Un fenomen descris recent, „antrenarea", poate avea ca rezultat, de asemenea, o dublă respiraţie.89 Antrenarea poate fi observată în timpul unei respiraţii declanşate de maşină, atunci când fluxul de gaz furnizat provoacă un efort. Uneori, acest lucru pur şi simplu prelungeşte respiraţia, dar dacă efortul persistă dincolo de terminarea respiraţiei maşinii, poate fi declanşată o a doua respiraţie.

Model de flux furnizat de ventilator

În timpul unei respiraţii interactive, muşchii inspiratori se contractă90,91 şi livrarea fluxului ventilatorului ar trebui să fie adecvată pentru a asigura o descărcare adecvată a muşchilor. Acest lucru nu înseamnă că sarcinile musculare sunt eliminate. În schimb, înseamnă că un model de flux eliberat este asociat cu un model de încărcare musculară care seamănă cu o respiraţie normală, confortabilă11 (livrarea fluxului „sincronă").

În general, sincronia fluxului se evaluează cel mai bine prin evaluarea clinică şi prin analiza reprezentării grafice a presiunii circuitului în timp.11,92 Sincronia fluxului se manifestă clinic ca un pacient relaxat care nu pare dispneic. Spre deosebire de aceasta, dissincronia fluxului se manifestă adesea ca tahipnee, foame de aer (dispnee) şi apariţia „foamei de flux."11 Cu livrarea sincronă a fluxului, graficul presiunii circuitului ar trebui să menţină fie un profil de bază constant (o respiraţie CPAP), fie o formă convexă în sus (respiraţie asistată/susţinută), indicând că fluxul este proporţional cu cererea. Se spune că dissincronia (şi încărcarea impusă) există atunci când graficul presiunii circuitului este literalmente „aspirat în jos" de efortul care depăşeşte livrarea debitului, adesea sub linia de bază11,93 (Fig. 101-4).

Ciclism al respiraţiei

Sincronia ciclistă poate apărea în unul din două moduri. În primul rând, dacă respiraţia mecanică durează dincolo de durata efortului pacientului, se poate dezvolta un timp expirator inadecvat (împreună cu captarea aerului) şi/sau pot fi necesare eforturi de expirare a pacientului pentru a întrerupe respiraţia.11 Aceasta poate fi o preocupare deosebită atunci când se utilizează respiraţii PS în boala obstructivă a căilor respiratorii - fluxul inspirator relativ constant cu PS la aceşti pacienţi, cuplat cu al doilea algoritm de

curgere a fluxului, poate întârzia semnificativ ciclul de respiraţie94. respiraţia mecanică se termină înainte ca efortul pacientului să fie terminat, pacientul poate fi lăsat să solicite un flux suplimentar fără a fi livrat. Semnificativ impus

Figura 101-4 Diferenţele de tip de flux şi presiune în timpul respiraţiilor dissincrone şi sincrone la un pacient cu un efort inspirator viguros. Sunt ilustrate debitul (panoul superior), volumul (panoul din mijloc) şi presiunea (panoul inferior) pentru o respiraţie direcţionată de flux dissincronă (stânga) şi o respiraţie direcţionată pe presiune mai sincronă (dreapta) cu debit mediu, timp inspirator şi volum curent. Reţineţi că, în timpul respiraţiilor direcţionate în funcţie de debit (stânga), fluxul fix nu răspunde la efortul inspirator viguros, rezultând ca presiunea circuitului să fie „aspirată" în jos (săgeată continuă). În contrast, cu respiraţia direcţionată pe presiune, fluxul se ajustează şi creşte pentru a răspunde mai bine efortului inspirator (săgeată întreruptă). (Redesenat din Yang LY, Huang YC, MacIntyre NR: Sincronia pacient-ventilator în timpul ventilaţiei asistate cu un volum mare de volum mic direcţionat pe presiune versus flux orientat. J Crit Care 22:252-257, 2007.) poate rezulta încărcare şi, după cum sa menţionat mai devreme, declanşarea dublă a respiraţiei.11

Implicaţii clinice

Determinarea prevalenţei dissincroniei pacient-ventilatoare este dificilă deoarece studiile care examinează această întrebare au folosit populaţii eterogene de pacienţi şi definiţii diferite ale dissincroniei, metode de detectare, durata şi momentul observaţiei şi modurile ventilatorii.11,95 Declanşarea dissincroniei au fost cele mai bine studiate. În funcţie de populaţia de pacienţi, setările ventilatorului şi tehnicile de măsurare, declanşarea dissincroniilor au fost raportate la 26% până la 82% dintre pacienţii ventilaţi mecanic. Nu este surprinzător că dissincroniile declanşatoare au fost mai frecvente la pacienţii cu BPOC şi la cei cu risc de dezvoltare intrinsecă a PEEP.11,95 Declanşarea dublă este cealaltă dissincronie de declanşare raportată în mod obişnuit, dar este descrisă în general la mai puţin de 10% dintre pacienţi în aceste diferite studii.11,95.

Incidenţa altor forme de dissincronie (dissincronia fluxului şi disincronia ciclului) nu a fost la fel de bine caracterizată. Cu toate acestea, o evaluare retrospectivă a studiului privind volumul mare al reţelei National Institutes of Health ARDS a raportat dissincronii ciclice asociate cu declanşarea dublă în 9,7% din toate respiraţiile analizate.96 Într-adevăr, este

probabil ca dissincronia pacient-ventilaţie să fie omniprezentă dacă orice pacient este observat suficient de mult timp (de exemplu, ventilaţie mecanică/susţinută, mai ales în timpul ventilaţiei mecanice/asistate). Pes sau electromiograme diafragmatice) sunt folosite pentru a detecta efortul pacientului.

Deşi nu există nicio îndoială că multe dissincronii sunt subtile şi de mică relevanţă clinică, dissincroniile semnificative pot fi omise, supraîncărcând astfel muşchii respiratori şi producând disconfort pacientului, care este o indicaţie frecvent citată pentru administrarea de sedative. Într-adevăr, mai multe studii observaţionale au observat mai multe zile de ventilaţie mecanică şi chiar tendinţe către o mortalitate mai mare la pacienţii cu dissincronii declanşatoare care au loc mai mult de 10% din timp.95

Gestionarea Dys-sincronii

Setările ventilatorului sincron necesită mai întâi setarea declanşatorului la o setare cât mai sensibilă (fără autodeclanşare). Dacă PEEPi creează o sarcină de declanşare, ar trebui făcute încercări de a minimiza PEEPi şi apoi se adaugă utilizarea judicioasă a PEEP aplicat pentru a contrabalansa sarcina de declanşare impusă, aşa cum este descris mai târziu. Dacă antrenarea este prezentă, reducerea sedării şi necesitatea unei frecvenţe respiratorii obligatorii (controlate) ar trebui reevaluate.

Sincronia debitului este adesea mai uşor de realizat cu respiraţii direcţionate pe debit variabil, după cum sa menţionat mai devreme. Respiraţiile direcţionate pe presiune pot permite, de asemenea, ajustări ale ratei de creştere a presiunii şi pot compensa rezistenţa tubului endotraheal, ca mijloc de îmbunătăţire a sincroniei (vezi „Inovaţii recente în suportul ventilaţiei mecanice" mai târziu). Dacă sunt dorite respiraţii direcţionate în funcţie de flux, sincronia poate fi abordată cu ajustări ale mărimii şi profilului debitului (undă sinusoidală, undă pătrată, model de decelerare). Important, deoarece impulsul respirator al pacientului este modulat de feedback-ul mecanic din plămâni şi torace, modurile care evită mai multe tipuri diferite de respiraţie (adică evitarea SIMV) tind să faciliteze sincronia fluxului.11 În cele din urmă, durata respiraţiei ar trebui optimizată pentru confort şi pentru eliminarea respiraţiilor duble prin utilizarea ajustărilor variabilei ciclului (volum, timp sau debit).

Două moduri noi (ventilaţie de asistenţă proporţională [PAV] şi asistenţă de ventilaţie ajustată neuronal [NAVA]) au fost utilizate în ultimul deceniu pentru a îmbunătăţi şi mai mult sincronia. Acestea sunt descrise mai detaliat mai târziu în „Inovaţii recente în suportul mecanic de ventilaţie".

COMPLICATII INFECTIOASE PULMONARE

Pacienţii ventilaţi mecanic sunt expuşi riscului de infecţii pulmonare din mai multe motive.97 În primul rând, mecanismul natural de protecţie a închiderii glotice este compromis de un tub endotraheal. Acest lucru permite infiltrarea continuă a materialului orofaringian în căile respiratorii. În al doilea rând, tubul endotraheal însuşi afectează reflexul tusei şi serveşte ca un portal potenţial suplimentar pentru pătrunderea agenţilor

patogeni în plămâni. Acest lucru este deosebit de important dacă circuitul este contaminat. În al treilea rând, leziunile căilor respiratorii şi ale parenchimului, atât din cauza bolii de bază, cât şi din cauza complicaţiilor de management, fac plămânul predispus la infecţii. În al patrulea rând, mediul UTI în sine, cu utilizarea intensivă a antibioticelor şi prezenţa pacienţilor bolnavi în imediata apropiere, creşte riscul pentru o varietate de infecţii.

Prevenirea pneumoniei asociate ventilatorului (VAP) este extrem de importantă, deoarece dezvoltarea VAP influenţează puternic atât durata şederii, cât şi mortalitatea.97-100 „Pachetele" de îngrijire legate de rezultate mai bune includ spălarea mâinilor, ridicarea capului patului, îngrijirea orală cu clorhexidină şi regimuri antibiotice alese cu grijă pentru alte infecţii. Strategiile de management care evită ruperea integrităţii circuitului (de exemplu, prin schimbarea circuitului numai atunci când este vizibil contaminat) par a fi, de asemenea, utile.98,99 Drenajul continuu al secreţiilor subglotice poate fi o altă modalitate simplă de reducere a contaminării plămânilor cu materialul orofaringian.98,99 Mai controversate sunt dispozitivele de curăţare a tubului endotraheal sau de a-l face rezistent la biofilm.101

Un alt concept explorat în studii mici este utilizarea antibioticelor aerosolizate la pacienţii cu secreţii purulente pentru a reduce progresia traheobronşitei la pneumonia asociată ventilatorului.102 În cele din urmă, întreruperea promptă a suportului ventilator atunci când este adecvat din punct de vedere clinic va ajuta la minimizarea perioadei de expunere a pacienţilor la riscuri de infecţie.

APLICAREA SUPORTULUI VENTILATOR MECANIC

SUPORT MECANIC VENTILATOR

IMPLICĂ COMPENSĂRI

Obiectivele de a oferi suport adecvat minimizând în acelaşi timp riscul de VILI şi alte complicaţii implică compromisuri. În mod specific, nevoia de presiuni, volume şi O2 suplimentară potenţial dăunătoare trebuie să fie cântărită în raport cu beneficiile sprijinirii schimbului de gaze. În acest scop, în ultimele 2 decenii a avut loc o „regândire" a obiectivelor de schimb de gaze, astfel încât acum, niveluri ale pH-ului de 7,15 până la 7,20 şi valori ale Po2 de până la 55 mm Hg sunt adesea considerate acceptabile pentru a proteja plămânii. de suficient PEEP pentru a recruta alveolele „recrutabile", (2) evitarea unei combinaţii PEEP-volum curent care supradistinde în mod inutil regiunile pulmonare la finalul inspiraţiei şi (3) limitarea volumelor curente la intervalul fiziologic. Aceste obiective întruchipează conceptul de strategie de ventilaţie mecanică de protecţie a plămânilor. În prezent, aceste principii ghidează recomandări pentru managementul specific al diferitelor forme de insuficienţă respiratorie.104-107.

CONSIDERAŢII ÎN ALEGEREA SETĂRILOR VENTILAtorului PENTRU DIFERITE FORME DE INSUFICIENŢĂ RESPIRATORIE

Leziuni pulmonare parenchimatoase

Leziunea pulmonară parenchimoasă înseamnă leziune care implică spaţiile de aer şi interstiţiul plămânului.31-35 În general, leziunea parenchimoasă întăreşte plămânii şi scade volumele pulmonare. Este important de realizat că există adesea diferenţe regionale marcate în gradul anomaliilor mecanice, care interacţionează cu strategia ventilatorie particulară. Acest lucru se datorează faptului că gazul livrat va merge de preferinţă în regiunile mai normale, cele cu complianţă mai mare şi rezistenţă mai mică, mai degrabă decât în regiunile anormale (vezi Fig. 101-2). Un volum de maree „de mărime normală" poate fi astfel distribuit în mod preferenţial în regiunile mai sănătoase, rezultând o leziune de supradistensie regională. Leziunile parenchimatoase pot afecta, de asemenea, căile respiratorii, în special bronhiolele şi canalele alveolare. Aceste căi respiratorii mici înguste şi pliabile pot reduce, de asemenea, ventilaţia regională la unităţile pulmonare rănite, ducând la regiuni de captare a aerului şi, eventual, formarea de chisturi în timpul fazei de vindecare.

Anomaliile schimbului de gaze în leziunea pulmonară parenchimală sunt o consecinţă a consolidării alveolare, inundaţiilor şi/sau colapsului care produc o distribuţie defectuoasă a ventilaţiei şi care duc la nepotrivirea V/Q şi şunturi. cota.

Setările de frecvenţă-volum curent pentru pacienţii cu leziuni pulmonare parenchimatoase trebuie să se concentreze pe limitarea stretching-ului final-inspirator. Beneficiul reducerii întinderii în îmbunătăţirea rezultatului a fost sugerat de mai multe studii clinice67-70,108, dar a fost demonstrat cel mai convingător de ARDS Network Trial, sponsorizat de National Institutes of Health (NIH), în care o strategie de ventilaţie utilizând o Vt de 6 ml/kg greutate corporală prezisă (PBW) în comparaţie cu o reducere absolută a PBW de 12 ml/kg. mortalitate.70 Astfel, setările iniţiale ale Vt ar trebui să înceapă de la 6 mL/kg PBW.68,109 Mai mult decât atât, ar trebui să se acorde o mare atenţie reducerii acestei setari în cazul în care Pplat final-inspirator depăşeşte 30 cm H2O.67-70 Creşterile setărilor Vt ar putea fi luate în considerare dacă există disconfort marcat al pacientului, cu condiţia ca valoarea Pplat03 să nu depăşească valorile suboptime. H2O.67-70 Setările frecvenţei respiratorii sunt apoi ajustate pentru a controla pH-ul. Spre deosebire de cazul bolilor obstructive, potenţialul de captare a aerului în leziunea pulmonară parenchimoasă este scăzut dacă frecvenţa respiraţiei este mai mică de 35 respiraţii/min; captarea aerului poate să nu se dezvolte chiar şi la frecvenţe care depăşesc 50 de respiraţii/min.

Există controverse cu privire la dacă blocarea neuromusculară (BNM) şi ventilaţia mecanică total controlată de maşină ar trebui utilizate în primele 24 până la 48 de ore de leziune pulmonară parenchimoasă. Utilizarea NMB care produce muşchi ventilatori flaczi reduce cerinţele totale de oxigen ale corpului şi elimină potenţialele interacţiuni dissincrone. Într-adevăr, un studiu la pacienţii cu hipoxemie severă (raport Po2/Fio2 arterial < 120) a arătat o mortalitate îmbunătăţită cu utilizarea NMB timp de 48 de ore.110 Cu toate acestea, aşa cum sa menţionat mai devreme, muşchii ventilatori inactivi pentru doar 24 de ore sunt expuşi riscului de VIDD şi dizabilitate pe termen lung. În consecinţă, multe autorităţi ar susţine că respiraţiile asistate/susţinute sunt de preferat la începutul cursului suportului ventilator mecanic. Timpul de inspiraţie şi raportul I:E în leziunile parenchimoase sunt

stabilite ţinând cont de mai multe aspecte. Setarea iniţială obişnuită a raportului I : E este de 1 : 2 la 1 : 4, setarea normală şi cea mai confortabilă. Graficul fluxului trebuie, de asemenea, evaluat pentru a se asigura că este prezentă sincronia ciclului şi că timpul de expirare este adecvat pentru a evita blocarea aerului. Un raport I:E mai mare de 1:1 este denumit ventilaţie cu raport invers (IRV). În insuficienţa respiratorie severă, IRV poate fi utilizat ca alternativă la creşterea PEEP pentru a îmbunătăţi potrivirea V/Q.38,39 Mecanismele benefice implicate includ timpi mai lungi de amestecare, recrutarea alveolelor cu umplere lentă şi dezvoltarea PEEPi. O variaţie a IRV este ventilaţia cu eliberare a presiunii în căile respiratorii (APRV).111-115 APRV încorporează capacitatea de a respira spontan în timpul perioadei lungi de umflare a unei respiraţii controlate de presiune – o caracteristică care poate îmbunătăţi recrutarea şi amestecarea gazelor. APRV este discutat mai detaliat în „Inovaţii recente în ventilaţia mecanică" mai târziu.

Setările PEEP/Fio2 sunt optimizate folosind atât consideraţii mecanice, cât şi de schimb de gaz. Din punct de vedere conceptual, în stabilirea nivelului PEEP în leziunea pulmonară parenchimoasă, scopul este de a oferi setări ale ventilatorului între punctele de inflexiune superior şi inferior pe braţul de deflaţie al curbei presiune-volum.116 Cele mai directe abordări mecanice folosesc diagrama presiune-volum statică pentru a seta PEEP şi Vt. Acest lucru implică în mod tradiţional, împreună cu măsurarea clinică multiplă VT/P şi sedare clinică a pacientului. blocaj şi nu este utilizat pe scară largă. O altă abordare mecanică utilizează schimbări în trepte ale PEEP pentru a determina nivelul PEEP care oferă cea mai bună conformitate.117 O abordare mecanică mai simplă analizează profilul Pcir în timpul unei respiraţii cu flux constant (indicele de stres) pentru a detecta supradistenţia (profil de creştere târzie) sau leziuni de colaps/redeschidere (profil de creştere timpurie). de alveole recrutabile înainte de stabilirea PEEP. Ajustările Fio2 sunt apoi setate la un nivel scăzut cât este acceptabil din punct de vedere clinic.

PEEP poate fi, de asemenea, ghidat de criterii de schimb de gaze, implicând de obicei algoritmi care ajustează PEEP şi Fio2 în funcţie de anumite ţinte. Reţineţi că construirea unui algoritm PEEP/FIO2 este de obicei un exerciţiu empiric de echilibrare a presiunii de dilatare, a saturaţiei arteriale de O2 şi a Fio2 şi depinde de percepţia clinicianului asupra „toxicităţilor" relative ale presiunii toracice ridicate, Fio2 ridicat şi arterial scăzut.

Ţinte: Po2 55-80, Pplat < 30-35

Figura 101-5 Doi algoritmi de presiune finală de expirare pozitivă (PEEP)/Fio2 care au fost utilizaţi în studiile clinice ale reţelei National Institutes of Health Acute Respiratory Distress Syndrome. Sunt reprezentate Fio2 pe axa orizontală şi PEEP pe axa verticală. Cu ambele abordări, ţinta de oxigenare (PaO2 55 până la 80 mm Hg, Spo2 88% până la 95%) şi presiunea maximă admisă de platou (35 cm H2O) este aceeaşi. Pacienţii sunt mutaţi în trepte în sus şi în jos pe algoritm, în funcţie de aceste obiective. Cei doi algoritmi descrişi fie se concentrează pe niveluri mai mari de PEEP

(„PEEP ridicat” – bare maro), fie pe niveluri mai scăzute de PEEP („PEEP scăzut” – bare albastre). (Cu amabilitatea Art Wheeler, MD, comunicare personală şi Ref. 70.)

Saturaţia de O2. Deşi majoritatea algoritmilor PEEP/Fio2 raportaţi vizează, în general, niveluri modeste de oxigenare (de exemplu, Po2 arterială 55 până la 80 mm Hg sau So2 88% până la 95%), ei tind să se segregă în abordări care se concentrează fie pe niveluri mai ridicate de PEEP (algoritmi „PEEP ridicat”), fie pe niveluri mai scăzute de PEEP („algoritmul PEEP scăzut)” (Fig. Mai multe studii au comparat algoritmi PEEP ridicat versus scăzut împreună cu strategii Pplat cu volum curent scăzut/limitat la pacienţii cu ARDS.119-121 O meta-analiză a studiilor cu ARDS uşoară (Po2 arterial/Fio2 > 200) în comparaţie cu ARDS mai sever (Po2 arterială/PEEP) a demonstrat un beneficiu semnificativ al mortalităţii <20/Fio2 arteriale. SDRA mai severă, în timp ce strategiile PEEP scăzute au arătat o tendinţă către un beneficiu potenţial în SDRA uşoară.122

La pacienţii cu mecanică anormală a peretelui toracic (adică, pereţii toracici rigidi din cauza obezităţii, anasarca, sindromul compartimentului abdominal şi chiar inflamaţia sistemică), dependenţa de presiunile circuitului căilor respiratorii pentru a ghida setările ventilatorului va ignora efectul presiunii pleurale crescute asupra reducerii presiunii transpulmonare, determinantul final al VILI şi al recruitării alveolare. În aceste circumstanţe, clinicienii ar trebui să ia în considerare creşteri empirice modeste ale PEEP aplicate şi cotele unui Pplat crescut dincolo de limitele descrise mai devreme. Alternativ, un cateter esofagian pentru a măsura Pes ar putea fi inserat pentru a evalua direct presiunea transpulmonară şi pentru a ajusta setările în consecinţă.19,123 Într-adevăr, un studiu clinic folosind Pes pentru a ghida setările PEEP a sugerat rezultate îmbunătăţite.123

Boala obstructivă a căilor respiratorii

Creşterea rezistenţei căilor respiratorii duce la insuficienţă respiratorie din obstrucţia fluxului de aer şi creează două modificări fiziopatologice importante. În primul rând, presiunile crescute necesare pentru fluxul de aer pot supraîncărca muşchii inspiratori, producând o „defecţiune a pompei de ventilaţie” în care ventilaţia spontană minute devine inadecvată pentru schimbul de gaze. În al doilea rând, căile respiratorii îngustate creează regiuni de plămân care nu se pot goli în mod corespunzător şi nu se pot întoarce la „volumul lor de repaus” normal, producând astfel PEEPi.27 Aceste regiuni de suprainflare creează spaţiu mort şi pun muşchii inspiratori într-un dezavantaj mecanic substanţial care înrăutăţeşte şi mai mult funcţia musculară. Regiunile supraumflate pot comprima, de asemenea, regiuni mai sănătoase ale plămânului, afectând potrivirea V/Q. Regiunile de captare a aerului şi PEEPi funcţionează, de asemenea, pentru a creşte sarcina de prag pe care pacientul trebuie să o depăşească pentru a declanşa respiraţiile mecanice, aşa cum sa menţionat mai devreme.

Anomaliile schimbului de gaze în contextul agravării obstrucţiei fluxului de aer sunt mai multe. În primul rând, deşi poate exista o hiperventilaţie tranzitorie din cauza dispneei la

pacientul astmatic, agravarea insuficienţei respiratorii în boala pulmonară obstructivă se caracterizează în general printr-o scădere a ventilaţiei minute ca oboseală a muşchilor inspiratori în faţa obstrucţiei fluxului de aer. Rezultatul este denumit insuficienta respiratorie hipercapnica. În al doilea rând, după cum sa menţionat mai devreme, compresia pulmonară regională şi hipoventilaţia regională produc nepotrivire V/Q care are ca rezultat hipoxemie progresivă. Inflamaţia alveolară şi inundaţiile, totuşi, nu sunt trăsături caracteristice ale insuficienţei respiratorii din cauza obstrucţiei pur a fluxului de aer şi, prin urmare, şunturile sunt mai puţin o problemă decât în leziunile pulmonare parenchimatoase. În al treilea rând, regiunile supradistensate ale plămânului, cuplate cu modificări emfizematoase subiacente la unii pacienţi, duc la pierderea capilară şi creşterea spaţiului mort. Această ventilaţie irosită compromite şi mai mult capacitatea muşchilor inspiratori de a furniza o ventilaţie adecvată pentru schimbul de gaze alveolare. Aceste regiuni emfizematoase au, de asemenea, proprietăţi de recul scăzut, care pot agrava captarea aerului. În al patrulea rând, vasoconstricţia pulmonară hipoxemică cuplată cu modificări vasculare pulmonare cronice în unele boli ale căilor respiratorii supraîncărcă ventriculul drept, scăzând şi mai mult fluxul sanguin către plămân şi crescând şi mai mult spaţiul mort.

Setările de frecvenţă-volum curent în bolile obstructive sunt alese pe baza multor consideraţii similare cu cele ale leziunii pulmonare parenchimatoase. În mod specific, volumele curente ar trebui să fie în intervalul de 6 până la 8 ml/kg (IBW) cu ţinte Pplat mai mici de 30 cm H2O.67-70 În bolile obstructive, totuşi, clinicienii ar trebui să fie conştienţi de faptul că presiunile de vârf înalte ale căilor respiratorii, chiar şi în prezenţa valorilor acceptabile pentru Pplat, pot supune tranzitoriu regiunile supradistensiunii pulmonare la leziuni pulmonare. 101-2). În cele din urmă, setarea Vt ar trebui să ia în considerare, de asemenea, potenţialul de a dezvolta PEEPi cu impactul său consecvent asupra creşterii Pplat şi riscul de leziuni cu supradistensie.

Viteza de ventilaţie este utilizată pentru a controla pH-ul. Spre deosebire de situaţia bolii parenchimatoase, totuşi, rezistenţa crescută a căilor respiratorii (şi adesea presiunile scăzute de recul ale emfizemului) cresc foarte mult potenţialul de PEEPi şi astfel limitează gama de frecvenţe respiratorii disponibile. Într-adevăr, reducerile atât ale Vt, cât şi ale ratei ventilatorii la niveluri care duc la hipoventilaţie şi hipercapnie „permisivă (sau chiar „terapeutică”78)” pot fi un compromis adecvat pentru a limita dezvoltarea PEEPi şi supradistenţia.

Raportul I:E în boala pulmonară obstructivă este în general setat cât mai scăzut posibil pentru a minimiza dezvoltarea captării aerului. Din acelaşi motiv, abordările care utilizează strategiile IRV sunt aproape întotdeauna contraindicate.

Setările PEEP/Fio2 îşi asumă un rol diferit în boala pulmonară obstructivă decât în boala pulmonară parenchimoasă. Deoarece recrutarea alveolară este mai puţin o problemă şi supradistenţia este mai mult o problemă în leziunea pulmonară obstructivă decât în leziunea pulmonară parenchimoasă, strategia de utilizare a paşilor PEEP/Fio2 din Figura 101-5 ar trebui probabil să fie deplasată mai mult către utilizarea Fio2 pentru sprijinul oxigenării în loc de PEEP. Un rol specific pentru PEEP la pacientul obstrucţionat apare

atunci când PEEPi serveşte ca o sarcină de prag inspiratorie suplimentară asupra pacientului care încearcă să declanşeze o respiraţie, aşa cum a fost descris mai devreme. În aceste condiţii, aplicarea judicioasă a circuitului PEEP (la niveluri de până la 75% până la 85% din PEEPi) poate „contrabalansa" PEEPi în întregul circuit al ventilatorului pentru a reduce această sarcină de declanşare şi a facilita procesul de declanşare.87,88.

În obstrucţia severă a fluxului de aer, utilizarea heliului gazos cu densitate scăzută poate ajuta la facilitarea ventilaţiei. Amestecuri de heliu sunt disponibile în 80 : 20, 70 : 30 sau 60 : 40 heliu : oxigen amestecuri de gaze respirabile (heliox) şi pot atât să reducă munca inspiratorie a pacientului, cât şi să faciliteze golirea plămânilor (amintim că presiunea de conducere scade şi/sau debitul creşte pe măsură ce densitatea gazului scade). Cu un amestec de heliu: oxigen, trebuie amintit că mulţi senzori de debit trebuie recalibraţi pentru a ţine seama de schimbarea densităţii gazului.

În cele din urmă, este important de remarcat faptul că ventilaţia neinvazivă a fost demonstrată cel mai convingător pentru a îmbunătăţi rezultatele la pacienţii cu boli obstructive.125 În stabilirea ventilaţiei neinvazive, se aplică şi aceleaşi principii descrise anterior pentru ventilaţia mecanică invazivă (vezi capitolul 102).

Insuficienţă respiratorie neuromusculară

Riscul de VILI este, în general, mai mic la un pacient cu insuficienţă neuromusculară (de exemplu, leziuni ale sistemului nervos central, supradoze de medicamente, anestezie), deoarece mecanica pulmonară este adesea aproape normală şi supradistenţia regională este mai puţin probabilă. VT mai „generoase" (de exemplu, până la 10 ml/kg PBW) au fost astfel propuse ca fiind utile pentru îmbunătăţirea confortului, menţinerea recrutării, prevenirea atelectaziei şi evitarea hipercarbiei care poate afecta negativ funcţia sistemului nervos central. Cu toate acestea, această noţiune a fost contestată recent de studiile clinice efectuate pe pacienţi cu plămâni normali în perioada perioperatorie, care arată complicaţii postoperatorii reduse atunci când Vts sunt utilizate în intervalul 6 până la 8 ml/kg (IBW). Indiferent de setările Vt, presiunile maxime de dilatare ar trebui menţinute cât mai scăzute posibil, în acelaşi timp fiind compatibile cu celelalte obiective notate anterior.67-70.

Selecţia modului la pacienţii cu boli neuromusculare este adesea determinată de confortul pacientului şi de fiabilitatea sistemului respirator. PEEP, chiar şi la niveluri scăzute, este adesea benefică pentru prevenirea derecrutare (atelectazie) la aceşti pacienţi, care sunt adesea în decubit dorsal şi incapabili să cureţe secreţiile sau suspină.

Recuperarea insuficienţei respiratorii — Procesul de „înţărcare" şi de întrerupere

Pe măsură ce insuficienţa respiratorie se stabilizează şi începe să se inverseze, atenţia clinică se îndreaptă către procesul de retragere a ventilatorului. Din păcate, o serie de studii clinice mari au demonstrat în mod clar că strategiile actuale de evaluare/management nu sunt optime, ceea ce duce la o întârziere considerabilă a retragerii ventilatorului.125,126 O astfel de întârziere duce la creşterea duratei de şedere în UTI, costuri crescute, expunere prelungită la presiunea circuitului şi risc crescut de infecţie. Încercările de a accelera

sevrajul, totuşi, trebuie să fie echilibrate cu riscul de sevraj prematur cu pierderea consecutivă a permeabilităţii căilor respiratorii, aspiraţie şi oboseală a muşchilor inspiratori. Un grup operativ bazat pe dovezi125 a recomandat un proces în două etape:

Consideraţi un pacient candidat pentru sevraj dacă (a) leziunea pulmonară este stabilă/rezolvată, (b) schimbul de gaze este adecvat cu cerinţe scăzute de PEEP/FIO2, (c) hemodinamica este stabilă fără presori şi (d) pacientul are capacitatea de a iniţia respiraţii spontane.

La aceşti pacienţi, efectuaţi o încercare de respiraţie spontană (folosind piesa T, CPAP sau suport de presiune la 5 cm H2O) timp de 30 până la 120 de minute. Evaluările ar trebui să includă modelul ventilator, schimbul de gaze, hemodinamica şi confortul. Pacienţii care „au trecut" acest studiu ar trebui luaţi în considerare pentru retragerea ventilatorului.

La pacienţii care trec testul de respiraţie spontană (SBT), sunt necesare evaluări separate pentru a determina dacă căile respiratorii artificiale pot fi îndepărtate. Acestea implică puterea tusei, frecvenţa de aspiraţie şi, într-o anumită măsură, capacitatea de a urma comenzile.125 Cuff leak, un test la patul care poate demonstra dacă există edem al căilor respiratorii sau compresie în jurul tubului endotraheal care ar putea duce la obstrucţia căilor respiratorii postextubaţie, nu pare a fi un predictor important al succesului, cu excepţia poate în situaţia anterioară a căilor respiratorii superioare. Eşecurile de extubare pot fi aşteptate în 10% până la 20% din toate extubaţiile. Multe dintre acestea implică probleme de protecţie a căilor respiratorii şi indică astfel necesitatea unei reintubări prompte. Cu toate acestea, la unii pacienţi, în special la cei cu boală pulmonară obstructivă cronică, o eşec de extubare cauzată de creşterea supraîncărcării musculare inspiratorii poate fi gestionată prin ventilaţie neinvazivă.127,128.

La pacienţii care eşuează SBT, trebuie oferit un nivel stabil şi confortabil de sprijin până la următorul SBT.125 Reducerile frecvente de sprijin (de exemplu, la fiecare 2 până la 12 ore) nu sunt de obicei necesare, deoarece nu s-a demonstrat că accelerează procesul de sevraj şi servesc doar la consumarea resurselor şi la expunerea pacientului la riscurile de suprasolicitare musculară. Evaluările repetate pentru SBT, totuşi, ar trebui făcute zilnic.125,126 Este important, strategiile agresive de reducere a sedării pot accelera acest proces.129 Într-adevăr, unii au susţinut „încercări de trezire spontană" cuplate cu SBT, dar nu este clar dacă această abordare este superioară protocoalelor de sedare atent ţintite.130.

O problemă comună observată la pacienţii care se recuperează din insuficienţă respiratorie, dar care încă au nevoie de o cale respiratorie artificială este prezenţa TV-urilor mari, în ciuda nivelurilor scăzute de suport ventilator (de exemplu, niveluri de presiune inspiratorie de 5 cm H2O). În aceste circumstanţe, ar trebui făcută o căutare a cauzelor unui impuls respirator excesiv, cum ar fi durerea, acidoza metabolică sau anxietatea, iar aceste probleme ar trebui abordate. Cei mai mulţi ar susţine că, în absenţa unor cauze reversibile, sedarea nu ar trebui utilizată pur şi simplu pentru a scădea Vt.

Indiferent de scenariul clinic, ori de câte ori sunt utilizate respiraţii asistate asistate, trebuie acordată atenţie asigurării interacţiunilor sincrone. După cum s-a menţionat mai devreme, aceasta înseamnă mai întâi abordarea caracterului adecvat al impulsului respirator pentru a se asigura că sunt gestionate cauzele reversibile ale impulsului excesiv (de exemplu, durere, anxietate, acidoză) şi apoi oferirea de setări.

INOVAȚII RECENTE ÎN SUPORTUL MECANIC VENTILATOR

STRATEGII INOVATORI PENTRU

„PROTECȚIA PLAMANILOR”

Mai multe inovaţii introduse recent pot ajuta clinicienii să reducă leziunile pulmonare induse de ventilator. Printre cele mai interesante sunt ventilaţia cu eliberare a presiunii în căile respiratorii (APRV) şi ventilaţia de înaltă frecvenţă (HFV). În plus, ventilarea pacienţilor în poziţie culcat, deşi nu este nouă, poate fi văzută şi ca o strategie interesantă pentru a facilita ventilaţia de protecţie pulmonară.

Ventilatie cu eliberare a presiunii cailor respiratorii

APRV (cunoscută şi sub denumirea de ventilaţie bifazică, ventilaţie binivel şi presiune pozitivă a căilor respiratorii binivel) este o formă de suport ventilator cu ciclul de timp, direcţionat pe presiune.111-115 Este de fapt o modificare a SIMV direcţionat pe presiune care permite respiraţia spontană (cu sau fără PS) atât în faza de umflare, cât şi în faza de dezumflare.

Avantajele presupuse ale acestei abordări sunt similare cu altele care utilizează timpi de inspiraţie lungi. Mai exact, faza lungă de umflare recrutează alveolele cu umplere mai lent şi creşte presiunea medie a căilor respiratorii fără a creşte PEEP aplicat (deşi PEEPi se poate dezvolta cu perioade scurte de deflaţie). Spre deosebire de strategiile IRV mai vechi care necesitau paralizie, totuşi, eforturile suplimentare spontane în timpul inflaţiei pot îmbunătăţi atât recrutarea, cât şi umplerea cardiacă în comparaţie cu alte forme controlate de sprijin. Deşi strategiile IRV sunt de obicei rezervate formelor severe de insuficienţă respiratorie în care presiunile căilor respiratorii şi nivelurile Fio2 se apropie de niveluri potenţial dăunătoare, confortul şi potenţialul de recrutare asociate cu APRV pot determina luarea în considerare a utilizării sale chiar şi în formele mai puţin severe de leziuni pulmonare.

Un bun schimb de gaze a fost demonstrat cu APRV în mai multe studii clinice observaţionale mici, adesea cu presiuni maxime mai scăzute ale căilor respiratorii decât cele utilizate cu ventilaţia de control.111 Cu toate acestea, distensia pulmonară finală inspiratorie în APRV nu poate fi mai mică decât cea furnizată în alte forme de sprijin (şi, într-adevăr, ar putea fi substanţial mai mare), deoarece TV spontană poate extinde plămânul dincolo de presiunea fixată de APRV. În cele câteva studii randomizate care compară APRV cu o adevărată strategie de protecţie a plămânilor, nu au fost găsite diferenţe în ceea ce priveşte rezultatele importante.113-115.

Ventilatie de inalta frecventa

HFV foloseşte frecvenţe de respiraţie înalte (120 până la 900 respiraţii/min la adult) cuplate cu VT mici (de obicei < spaţiu mort anatomic şi adesea < 1 ml/kg IBW la nivel alveolar) pentru a asigura schimbul de gaze în plămâni.131 Transportul de gaz în aceste condiţii aparent nefiziologice poate implica astfel de mecanisme precum dispersia fluxului Taylor1, difuzie coaxială3 şi coaxială3.

HFV poate fi furnizat fie de jeturi, fie de oscilatoare. Jeturile injectează pulsuri de gaz de înaltă frecvenţă în căile respiratorii. Oscilatoarele vibrează literalmente un flux de gaz proaspăt furnizat la vârful tubului endotraheal. Din această cauză, HFV oscilator a fost uneori denumit „CPAP cu o mişcare".

Avantajele presupuse ale HFV sunt duble. În primul rând, micile variaţii de presiune alveolară a mareelor minimizează supradistenţia ciclică şi derecrutarea. În al doilea rând, o presiune medie înaltă a căilor respiratorii poate preveni derecrutarea. Interesant este că presiunile medii utilizate în timpul HFV sunt adesea raportate că depăşesc pragul de 30 până la 35 cm H2O utilizat în timpul ventilaţiei convenţionale. Această toleranţă a unei presiuni medii mai mari cu HFV poate fi explicată printr-o structură alveolară mai bine menţinută, cu o presiune constantă aplicată lent (deşi vibratoare), spre deosebire de mareea scurtă ciclică 133

presiuni.133

Experienţa clinică cu HFV a fost cea mai extinsă în grupele de vârstă neonatală şi pediatrică, unde un număr de studii arată o îmbunătăţire a funcţiei pulmonare pe termen lung atunci când HFV este utilizată în insuficienţa respiratorie acută. concluzie pusă în discuţie. Într-una, mortalitatea a fost identică atât în strategia convenţională HFV, cât şi în cea de protecţie pulmonară137; în celălalt, studiul a fost oprit mai devreme din cauza mortalităţii crescute în grupul cu HFV.138 În ambele studii a fost preocuparea folosirea multor centre care nu aveau experienţă anterioară cu HFV.

Ventilaţie cu presiune pozitivă în poziţie culcat

Ventilaţia mecanică a pacienţilor aflaţi în poziţie ventrală oferă mai multe avantaje fiziologice.139 Principalele dintre acestea sunt două mecanisme care pot îmbunătăţi distribuţia ventilaţiei. În primul rând, inima nu se mai sprijină pe lobul inferior stâng şi acest lucru permite o mai bună distribuţie a ventilaţiei în acea regiune. În al doilea rând, sternul este limitat în capacitatea sa de a se mişca în exterior. Acest lucru întăreşte funcţional peretele toracic şi forţează o distribuţie mai uniformă a presiunii pozitive.

Poziţionarea predispusă are provocările sale, în primul rând din perspectiva asistenţei medicale. Actul de înclinare necesită o muncă atentă în echipă (deşi există paturi de înclinare automate). Mai important, gestionarea liniilor vasculare, tuburilor de alimentare, căilor respiratorii artificiale, stomiei şi aşa mai departe necesită o atenţie deosebită,

deoarece pot fi dislocate cu uşurinţă. Evitarea escarelor faciale necesită, de asemenea, îngrijire atentă.

Au existat o serie de studii randomizate controlate de proning la pacienţii cu SDRA şi, până de curând, în ciuda unei oxigenări constant mai bune, nu a putut fi demonstrat niciun beneficiu constant al rezultatului.139 Cu toate acestea, cel mai mare studiu până în prezent, care se concentrează pe pacienţii cu SDRA cu raporturi Po2/Fio2 arteriale mai mici de 150, a arătat recent un beneficiu semnificativ al mortalităţii pentru ventilaţia pulmonară, pentru o poziţie de protecţie mecanică mai mare decât cea mecanică. ore/zi.140

STRATEGII DE ÎNCĂRCARE AUTOMATIZATE

De-a lungul anilor, s-au făcut o serie de încercări de „automatizare" a procesului de înţărcare.7 Un exemplu timpuriu este ventilaţia minimă pe minut, care a ajustat frecvenţa respiratorie intermitentă obligatorie în funcţie de nivelul de ventilaţie spontană. Conceptul din spatele înţărcării automate a fost că se poate economisi timp semnificativ al clinicianului, iar suportul ventilator ar putea fi redus automat în timp util, pe baza unor măsurători simple ale ventilatorului.

Suportul de volum (VS, cunoscut şi sub denumiri comerciale precum „Ventilaţia automată a presiunii") este o strategie mai nouă, cu potenţialul de reducere automată a suportului.7 După cum s-a descris mai devreme, VS este un mod de susţinere a presiunii care utilizează volumul curent ca un control de feedback pentru ajustarea continuă a nivelului de suport al presiunii. Susţinătorii susţin că această abordare ar putea „înţărca automat" un pacient prin reducerea suportului de presiune pe măsură ce efortul pacientului creşte şi mecanica sistemului respirator se îmbunătăţeşte. În schimb, suportul presiunii ar creşte dacă efortul pacientului s-ar diminua sau mecanica sistemului respirator s-ar înrăutăţi. În mod similar, s-a sugerat, de asemenea, că VS poate fi o modalitate utilă de a menţine un nivel mai constant de sprijin parţial la pacienţii cu niveluri fluctuante de efort legate de medicamente sau afecţiuni neurologice. Toate aceste efecte au fost demonstrate în studii mici concentrate pe pacienţii cu insuficienţă respiratorie care se recuperează rapid.7

Din păcate, simplitatea VS poate introduce probleme.7,26 De exemplu, dacă volumul stabilit de clinician este excesiv pentru cererea pacientului, un pacient în curs de recuperare poate să nu încerce să preia munca de respiraţie pentru acel volum şi, astfel, înţărcarea poate să nu progreseze. În plus, dacă nivelul presiunii creşte în încercarea de a menţine un Vt necorespunzător de ridicat la pacientul cu obstrucţie a fluxului de aer, poate rezulta PEEPi. În schimb, dacă volumul stabilit de clinician nu este adecvat pentru cererea pacientului, este posibil ca un pacient să nu primească sprijin adecvat. În aceste condiţii, un pacient va efectua o muncă excesivă pentru a menţine un anumit Vt chiar dacă presiunea inspiratorie este redusă. O creştere tranzitorie a cererii pacientului din cauza durerii sau anxietăţii ar putea duce, de asemenea, la o reducere inadecvată a sprijinului cu VS.26

Ventilaţia de susţinere adaptivă (ASV) are un algoritm sofisticat pentru a ajusta tiparul de ventilaţie în timpul respiraţiilor declanşate de maşină, aşa cum s-a descris mai devreme. Cu

toate acestea, ASV funcţionează similar cu VS în timpul respiraţiilor declanşate de pacient. Studii clinice mici au demonstrat că ASV poate înţărca automat suportul ventilator în siguranţă.141 Cu toate acestea, nu au fost efectuate studii mari care compară înţărcarea ASV cu strategiile zilnice obişnuite de SBT.

Un alt sistem de feedback disponibil comercial pentru înţărcarea respiraţiilor direcţionate pe presiune foloseşte nu numai Vt, ci şi ritmul respirator şi dioxidul de carbon de sfârşit de maree pentru a ajusta setările ventilatorului.142 Încercările randomizate cu acest sistem, totuşi, nu au arătat o retragere mai rapidă a ventilatorului în comparaţie cu strategiile care utilizează protocoale pentru SBT obişnuite.143

Inerentă tuturor acestor sisteme automate de înţărcare este ideea că reducerile treptate ale suportului (înţărcarea) între SBT facilitează retragerea ventilatorului – o noţiune care are puţine, dacă există, dovezi care să o susţină la pacienţii care se recuperează după insuficienţă respiratorie acută.144 Cu toate acestea, două scenarii clinice pot fi adaptate acestor abordări automate: revenirea eforturilor spontane adecvate. Al doilea este pacientul care necesită ventilaţie mecanică prelungită şi care a eşuat mai multe SBT. În aceste circumstanţe, un sistem automat de reducere a suportului ar putea servi ca instrument de diagnostic care alertează clinicianul cu privire la recuperarea funcţiei respiratorii şi la posibilitatea restabilirii SBT.

OPTIMIZAREA SINCRONIEI ÎN TIMPUL

RESPIRAŢII INTERACTIVE

Respiraţiile interactive sunt utilizate în mod obişnuit în timpul suportului ventilator mecanic pentru a îmbunătăţi confortul (şi a reduce sedarea), în special în timpul fazei de recuperare a insuficienţei respiratorii. După cum sa menţionat anterior, respiraţiile interactive trebuie să fie sincrone cu eforturile pacientului în toate cele trei faze ale eliberării respiraţiei: declanşare, livrare a fluxului şi ciclu. O serie de inovaţii recente au fost introduse şi sunt revizuite aici.

Deşi toate aceste inovaţii au atracţie conceptuală şi s-au dovedit că funcţionează aşa cum au fost concepute atât în testele pe bancă, cât şi în studiile observaţionale clinice mici, rezultatele pacienţilor, inclusiv nevoile de sedare, zilele ventilatorului sau evaluările confortului pacientului, nu au fost în general studiate. Cu toate acestea, designul lor simplu, uşurinţa de operare şi siguranţa fac ca aceste inovaţii să fie adecvate de luat în considerare la pacienţii care primesc respiraţii interactive.

Compensarea rezistenţei tubului endotraheal

Tubul endotraheal oferă o rezistenţă semnificativă la flux atât în timpul inspiraţiei, cât şi în timpul expiraţiei. În timpul fazei de inspiraţie, aceasta înseamnă că acumularea presiunii în căile respiratorii „întârzie” în urma creşterii presiunii în circuitul ventilatorului. Astfel, unda „pătrată” de presiune din circuitele furnizate de o respiraţie direcţionată pe presiune este distorsionată în căile respiratorii la o creştere mai lentă a presiunii. Acest lucru poate crea o

dissincronie semnificativă a fluxului inițial la pacienții cu eforturi inspiratorii viguroase. În timpul expirației, se poate dezvolta un gradient similar între presiunile căilor respiratorii și PEEP în circuitul setat.

O modalitate de a aborda acest lucru este de a viza presiunile ventilatorului către o presiune traheală măsurată distal de tubul endotraheal. Din păcate, citirile de la senzorii de presiune intra-aeriană pe perioade prelungite nu sunt de încredere. O altă abordare este de a lua în considerare rezistența tubului endotraheal în mod matematic în modelul de administrare a fluxului ventilatorului.145,146 Cunoscută sub diferite denumiri comerciale (de exemplu, „Compensarea automată a căilor respiratorii", „Compensarea tubului automat"), această abordare oferă inițial o presiune inspiratorie mai mare decât presiunea țintă stabilită. Pe măsură ce inspirația continuă, această presiune furnizată se reduce apoi până la ținta de presiune inspiratorie stabilită. Acest mecanism de compensare poate funcționa și în expirație cu o presiune inițială a căilor respiratorii expiratoare sub valoarea PEEP setată, care apoi crește până la PEEP setată. Rezultatul este un model de unde mai pătrate de presiuni inspiratorii și expiratorii traheale.145,146.

Aplicarea compensării rezistenței tubului endotraheal este relativ simplă. Clinicienii trebuie să introducă caracteristicile tubului endotraheal. Ulterior, ventilatorul furnizează profilul de presiune al circuitului adecvat atât în timpul inspirației, cât și în timpul expirației, pentru a crea modelul de unde pătrate dorit în trahee. Deși nu s-au făcut studii de rezultat care utilizează această abordare de compensare, recursul conceptual ar trebui să o facă să fie luată în considerare în practic toți pacienții care primesc respirații asistate/susținute cu presiune țintită - în special cei cu eforturi inspiratorii viguroase.

Reglaje pentru rata de creștere a presiunii (pantă).

Designul original pentru respirațiile direcționate pe presiune (sprijinirea presiunii și controlul asistării presiunii) avea un algoritm de livrare a fluxului programat care încerca să atingă rapid presiunea inspiratorie țintă, fără a provoca o depășire incomodă. Ventilatoarele mai noi, totuși, permit clinicienilor să ajusteze rata de creștere a acestei presiuni (ajustatori de panta), iar studiile clinice au sugerat că ajustarea pantei ar putea îmbunătăți semnificativ sincronia debitului la mulți pacienți.147 Mai exact, aceste studii au constatat că o rată rapidă de creștere a fost adesea dorită la un pacient cu cerințe viguroase de debit, în timp ce o rată mult mai lentă de creștere a cererii a fost adesea preferată la pacienții cu o cerere mai mică.

Există mai multe abordări pentru setarea reglatorului de pantă. Cea mai directă modalitate este să utilizați graficul presiunii circuitului și să ajustați panta pentru a crea un aspect de „undă pătrată netedă" la profilul presiunii circuitului. Studiile au arătat, de asemenea, că o setare optimă a pantei se corelează cu cea mai mare Vt pentru o anumită setare a presiunii.147 Confortul pacientului ar trebui să fie întotdeauna luat în considerare la determinarea setărilor optime ale pantei.

Reglaje ciclului de susținere a presiunii

Respiraţiile de susţinere a presiunii au un mecanism de ciclu al fluxului pentru a opri respiraţia. La maşinile anterioare, un criteriu de terminare a debitului stabilit era de obicei stabilit de producător (de exemplu, 25% până la 35% din debitul de vârf). Deşi acest flux stabilit a fost adesea eficient, uneori poate opri respiraţiile prea devreme la pacienţii cu solicitări inspiratorii lungi şi uneori se putea termina prea târziu, de obicei la pacienţii cu boală obstructivă a căilor respiratorii. În această din urmă situaţie, captarea aerului ar putea fi, de asemenea, agravată din cauza timpului expirator mai scurt rezultat.

Există mai multe abordări pentru îmbunătăţirea sincroniei ciclului cu suportul presiunii. Una este să treceţi de la susţinerea presiunii la o respiraţie asistată cu presiune (respiraţie declanşată de pacient, direcţionată pe presiune, ciclică în timp, aşa cum este de obicei disponibilă la majoritatea maşinilor care furnizează ACV presiune dacă rata setată este redusă sau oprită). Această respiraţie oferă clinicianului controlul direct al timpului inspirator şi, prin urmare, al ciclismului. O altă strategie este de a ajusta setarea pantei de presiune descrisă anterior pentru respiraţiile de susţinere a presiunii. Un debit iniţial de vârf rapid va avea o variabilă a ciclului de debit în mod corespunzător (şi astfel un timp inspirator scurt); un debit iniţial de vârf foarte lent va avea o variabilă ciclului de debit în mod corespunzător scăzut (şi, prin urmare, un timp inspirator lung).

O abordare mai nouă este de a permite ajustări ale criteriilor de debit ale ciclului de susţinere a presiunii pentru a asigura sincronia corespunzătoare a ciclului cu sfârşitul efortului pacientului.148 Ca şi în cazul altor ajustări ale respiraţiilor interactive, graficele presiunii căilor respiratorii şi evaluările confortului pacientului ar trebui să ghideze ajustările. Sincronia adecvată a respiraţiei este caracterizată de un pacient confortabil, fără dovezi pe graficul presiunii circuitului de efort inspirator continuu după ciclism (ciclare prematură) sau eforturi de expirare începute în timpul fazei inspiratorii (ciclare întârziată). Deşi nu s-au efectuat studii de rezultat folosind aceşti ajustatori de ciclu, atracţia lor fiziologică, uşurinţa de utilizare şi siguranţa aparentă ar trebui să le facă să fie luate în considerare în practic fiecare pacient care primeşte suport de presiune.

Ventilatie asistata proportionala

Ventilaţia asistată proporţională (PAV) este o abordare nouă a ventilaţiei asistate în care clinicianul stabileşte „câştigul" pe debitul şi volumul generat de pacient.149-150 În PAV, nu există, prin urmare, presiunea, debitul sau volumul stabilite. În schimb, efortul simţit al pacientului este stimulat în funcţie de o proporţie din munca de respiraţie măsurată stabilită de clinician.

PAV necesită „respiraţii de testare" (respiraţii controlate cu debit şi volum fix). Aceasta permite calcularea mecanicii sistemului respirator, care poate fi cuplată cu ventilaţia măsurată pentru a calcula munca de respiraţie (încărcări musculare ventilatorii rezistive şi elastice). Aceste calcule de sarcină sunt repetate la intervale regulate pentru a menţine intrări fiabile pentru algoritmul PAV.

Respiraţiile PAV sunt respiraţii iniţiate de pacient declanşate într-un mod convenţional folosind senzori de presiune sau debit în circuit. Ulterior, ventilatorul continuă să monitorizeze debitul şi volumul cerut de pacient şi pune un „câştig" stabilit de clinician pe această cerere pentru a creşte debitul şi presiunea proporţional cu reducerea dorită a activităţii de respiraţie a pacientului. Respiraţia PAV circulă atunci când cererea de debit detectată a încetat.

La fel ca respiraţiile direcţionate pe presiune, livrarea fluxului PAV variază în funcţie de efortul pacientului; spre deosebire de respiraţiile direcţionate pe presiune, presiunea variază, de asemenea, în funcţie de efortul pacientului. Avantajul conceptual al PAV este că sincronia fluxului şi ciclului ar trebui îmbunătăţită faţă de respiraţiile convenţionale direcţionate pe flux sau presiune. Un alt avantaj conceptual este că variabilitatea volumului curent determinată de pacient cu beneficiile sale teoretice de protecţie a plămânilor poate fi îmbunătăţită.151 Dezavantajul este că, spre deosebire de respiraţiile convenţionale direcţionate pe presiune, nu există o presiune sau un debit minim furnizat. Astfel, PAV trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii cu impulsuri ventilatorii nesigure din cauza bolii sau a medicamentelor. Într-adevăr, cu toţi pacienţii aflaţi în PAV, ar trebui să fie disponibile moduri de monitorizare atentă şi suport de rezervă.

Majoritatea studiilor clinice cu PAV au arătat o sincronie îmbunătăţită în comparaţie cu modurile convenţionale.149-156 Cu toate acestea, nu este clar care ar trebui să fie câştigul ideal(ele) PAV în diferite situaţii clinice. Mai mult, până în prezent, nu au existat studii randomizate bune care să analizeze beneficiile importante ale rezultatelor (de exemplu, durata ventilatorului, nevoile de sedare, mortalitatea) atunci când PAV este comparată cu ventilaţia convenţională asistată/susţinută.

Asistenţă de ventilaţie ajustată neuronal

Asistenţa ventilatorie ajustată neuronal (NAVA) utilizează semnalul electromiografic diafragmatic (EMG) pentru a declanşa, ajusta fluxul şi ciclul de respiraţie asistată.153,157 NAVA necesită plasarea unui cateter esofagian unic cu o serie de senzori EMG cu diafragmă. Aceşti senzori detectează direct debutul, intensitatea şi încetarea eforturilor inspiratorii. La fel ca PAV, se aplică apoi un câştig stabilit de clinician, care determină livrarea debitului şi a presiunii proporţional cu semnalul EMG.

Beneficiul conceptual pentru NAVA este că sincronia cu toate cele trei faze ale eliberării respiraţiei (declanşare, livrare de gaz şi ciclu) ar trebui îmbunătăţită faţă de respiraţiile convenţionale direcţionate pe flux sau presiune. La fel ca PAV, un alt beneficiu conceptual este că variabilitatea volumului tidal determinată de pacient cu beneficiile sale teoretice de protecţie pulmonară poate fi îmbunătăţită. De asemenea, ca şi PAV, dezavantajul este că nu există presiune sau debit minim furnizat. Astfel, la fel ca PAV, NAVA trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii cu impulsuri ventilatorii nesigure din cauza bolii sau a medicamentelor. Mai mult, cu NAVA, există şi îngrijorarea cu privire la stabilitatea semnalului EMG care vine de la un cateter care se poate mişca în interiorul esofagului.

Astfel, toţi pacienţii de pe NAVA necesită monitorizare atentă şi moduri de suport de rezervă.

Cele mai multe studii clinice cu NAVA au arătat o sincronie îmbunătăţită în comparaţie cu modurile convenţionale.158-161 Cu toate acestea, la fel ca PAV, nu este clar care ar trebui să fie setările optime de câştig EMG în diferite situaţii clinice. Până în prezent, nu au existat studii randomizate bune care să analizeze beneficiile importante ale rezultatelor (de exemplu, durata ventilatorului, nevoile de sedare, mortalitatea) atunci când NAVA este comparată cu ventilaţia convenţională asistată/susţinută.

Puncte cheie

Respiraţiile cu presiune pozitivă sunt caracterizate de trei variabile: declanşarea respiraţiei, ţinta de livrare a fluxului (presiune sau debit) şi criteriile ciclului.

Interacţiunile respiraţiilor cu presiune pozitivă şi mecanica sistemului respirator sunt descrise prin ecuaţia mişcării: Presiune = (rezistenţa fluxului X) + (conformitatea volumului/sistemului).

În plămânii cu alveole colapsate, recrutarea alveolară este realizată prin creşteri tranzitorii ale inflaţiei cu presiune pozitivă şi este menţinută prin presiunea finală de expiraţie pozitivă.

Leziunea pulmonară indusă de ventilator poate fi cauzată de mai multe mecanisme, inclusiv supradistensia alveolară şi colapsul/redeschiderea alveolară repetitivă.

Îndepărtarea rapidă a suportului ventilator mecanic necesită ajustări regulate ale sedării şi evaluări ale capacităţilor de respiraţie spontană.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Grupul operativ ACCP/AARC/SCCM: orientări bazate pe dovezi pentru înţărcarea şi întreruperea suportului ventilator mecanic. Piept 120 (Supliment 6),

2001.

Brander L, Ranieri VM, Slutsky AS: Presiunea esofagiană şi transpulmonară ajută la optimizarea ventilaţiei mecanice la pacienţii cu leziuni pulmonare acute. Crit Care Med 34(5):1556-1558, 2006.

Briel M, Meade M, Mercat A şi colab.: Presiune finală de expirare pozitivă mai mare faţă de mai mică la pacienţii cu leziuni pulmonare acute şi sindrom de detresă respiratorie acută: revizuire sistematică şi meta-analiză. JAMA 303(9): 865-873, 2010.

Brower RG, Hubmayr RD, Slutsky AS: Stresul pulmonar şi încordarea în sindromul de detresă respiratorie acută: idei bune pentru managementul clinic? Am J Respir Crit Care Med 178(4):323-324, 2008.

Chatburn RL, Branson RD: Clasificarea ventilatoarelor mecanice. În MacIntyre NR, Branson RD, editori: Mechanical ventilation, ed 2, St. Louis, 2009, Saunders Elsevier, pp 1-49.

Cooke CR, Kahn JM, Watkins TR şi colab.: Eficienţa costurilor implementării ventilaţiei cu volum curent scăzut la pacienţii cu leziuni pulmonare acute. Cufăr 136:79-88, 2009.

Dodek P, Keenan S, Cook D şi colab.: Ghid de practică clinică bazat pe dovezi pentru prevenirea pneumoniei asociate ventilatorului. Ann Intern Med 141:305-313, 2004.

Ferrer M: Ventilaţie non-invazivă în procesul de înţărcare. Minerva Anestesiol 74:311-314, 2008.

Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M şi colab: Recrutarea plămânilor la pacienţii cu sindromul de detresă respiratorie acută. N Engl J Med 354:1775-1786,

2006.

Gattinoni L, Pelosi P, Crotti S şi colab.: Efectele presiunii expiratorii la sfârşitul pozitiv asupra distribuţiei regionale a volumului curent şi a recrutării în sindromul de detresă respiratorie a adultului. Am J Respir Crit Care Med 151:18071814, 1995.

Gilstrap D, MacIntyre NR: Interacţiuni pacient-ventilator. Am J Resp Crit Care Med 188:1058-1068, 2013.

Guerin C, Reignier J, Richard JC, et al: Grupul de studiu PROSEVA. Poziţionare predispusă în sindromul de detresă respiratorie acută severă. N Engl J Med 368(23):2159-2168, 2013.

Lellouche F, Brochard L: Bucle închise avansate în timpul ventilaţiei mecanice (PAV NAVA, ASV SmartCare). Clin Anaesthesiol 23:81-93, 2009.

Mehta S, Burry L, Cook D, et al: SLEAP Investigators; Grupul canadian de studii de îngrijire critică. Întreruperea zilnică a sedării la pacienţii în stare critică ventilaţi mecanic îngrijiţi cu un protocol de sedare: un studiu controlat randomizat. JAMA 308(19):1985-1992, 2012.

Slutsky AS, Ranieri VM: Leziuni pulmonare induse de ventilator. N Engl J Med 369(22):2126-2136, 2013.

Tremblay LN, Slutsky AS: Leziuni pulmonare induse de ventilator: de la bancă la pat. Intensive Care Med 32(1):24-33, 2006.

Truwit JD, Marini JJ: Evaluarea mecanicii toracice la pacientul ventilat. Partea I: măsurători primare. J Crit Care 3:133-150, 1988.

Truwit JD, Marini JJ: Evaluarea mecanicii toracice la pacientul ventilat. Partea a II-a: mecanică aplicată. J Crit Care 3:192-213, 1988.

Yilmaz M, Keegan MT, Iscimen R şi colab.: Către prevenirea leziunii pulmonare acute: limitarea ghidată de protocol a ventilaţiei cu volum mare şi a transfuziei inadecvate. Crit Care Med 35:1660-1666, 2007.

Referinţe

MacIntyre NR: Ventilaţie mecanică: următorii 50 de ani. Respir Care 43:490-493, 1998.

Investigatorii ANZIC Grip: Servicii de îngrijire critică şi gripă H1N1 2009 în Australia şi Noua Zeelandă. N Engl J Med 361:1925-1934, 2009.

Mushin M, Rendell-Baker W, Thompson PW, Mapleson WW: Automatic ventilation of the pulmonars, Oxford, Marea Britanie, 1980, Blackwell, pp 62-160.

Societatea Americană pentru Testare şi Materiale: Specificaţii standard pentru ventilatoarele destinate utilizării în îngrijiri critice (Standarde ASTM Nr. 36), Philadelphia, 1991, Societatea Americană pentru Testare şi Materiale, pp 1123-1155.

Chatburn RL, Branson RD: Clasificarea ventilatoarelor mecanice. În MacIntyre NR, Branson RD, editori: Mechanical ventilation, ed 2, St. Louis, 2009, Saunders Elsevier, pp 1-49.

Grupul de consens al Asociaţiei Americane pentru Îngrijirea Respiraţiei: Elementele esenţiale ale ventilatoarelor mecanice. Respir Care 37:1000-1008, 1992.

Branson RD, MacIntyre NR: Moduri de control dublu ale ventilaţiei mecanice. Respir Care 41:294-305, 1996.

Campbell RS, Branson RD, Johannigman JA: Ventilaţie de sprijin adaptiv. Respir Care Clin N Am 7:425-440, 2001.

Kondili E, Xirouchaki N, Georgopoulos D: Modularea şi tratamentul dissincroniei pacient-ventilator. Curr Opin Crit Care 13:84-89,

2007.

Tom LR, Sasoon CSH: Interacţiunile ventilatorului pacientului. În MacIntyre NR, Branson RD, editori: Mechanical ventilation, ed 2, St. Louis, 2009, Saunders Elsevier, pp 182-197.

Gilstrap D, MacIntyre NR: Interacţiuni pacient-ventilator. Am J Resp Crit Care Med 188(9):1058-1068, 2013.

Sassoon CSH: Designul şi funcţionarea ventilatorului mecanic: variabila de declanşare. Respir Care 37:1056-1069, 1992.

Branson RD: Umidificare şi aerosoli terapie. În MacIntyre NR, Branson RD, editori: Mechanical ventilation, ed 2, St. Louis, 2009, Saunders Elsevier, pp 111-124.

Pinsky MR, Hrehocik D, Culpepper JA, Snyder JV: Flow resistance of expiratory positive pressure systems. Chest 94:788-791, 1998.

Pepe PE, Marini JJ: Presiunea finală expiratorie pozitivă oculta la pacienţii ventilaţi mecanic cu obstrucţie a fluxului de aer. Am Rev Respir Dis 126:166-170, 1982.

Hill NS, Brennan J, Garpestad E, Nava S: Ventilatie noninvaziva in insuficienta respiratorie acuta. Crit Care Med 35:2402-2407, 2007.

Dhand R, Guntur VP: Cum se administrează cel mai bine medicamente cu aerosoli pacienţilor ventilaţi mecanic. Clin Chest Med 29:277-296,

2008.

Marini JJ: Ce variabile derivate ar trebui monitorizate în timpul ventilaţiei mecanice? Respir Care 37:1097-1107, 1992.

Brander L, Ranieri VM, Slutsky AS: Presiunea esofagiană şi transpulmonară ajută la optimizarea ventilaţiei mecanice la pacienţii cu leziuni pulmonare acute. Crit Care Med 34(5):1556-1558, 2006.

MacIntyre NR: Monitoare şi afişaje ale ventilatorului. În MacIntyre NR, Branson RD, editori: Mechanical ventilation, ed 2, St. Louis, 2009, Saunders Elsevier, pp 146-158.

Truwit JD, Marini JJ: Evaluarea mecanicii toracice la pacientul ventilat. Partea I: măsurători primare. J Crit Care 3:133-150, 1988.

Truwit JD, Marini JJ: Evaluarea mecanicii toracice la pacientul ventilat. Partea a II-a: mecanică aplicată. J Crit Care 3:192-213, 1988.

22a. Chiumello D, Cressoni M, Colombo A, et al: Evaluarea presiunii transpulmonare la pacienţii cu SDRA ventilaţi mecanic. Intensive Care Med 40(11):1670-1678, 2014.

Ranieri VM, Brienza N, Santostasi S, et al: Insuficienţa mecanicii pulmonare şi a peretelui toracic la pacienţii cu sindrom de detresă respiratorie acută: rolul distensiei abdominale. Am J Respir Crit Care Med 156:1082-1091, 1997.

Chiumello D, Carlesso E, Cadringher P, et al: Stresul pulmonar şi efortul în timpul ventilaţiei mecanice pentru sindromul de detresă respiratorie acută. Am J Respir Crit Care Med 178:346-355, 2008.

MacIntyre N, Marini JJ: Punct-contrapunct: este de preferat controlul asistat al presiunii faţă de modul de control al asistenţei volumului pentru ventilaţia de protecţie pulmonară la pacienţii cu SDRA? Cufăr 140(2):286-294, 2011.

Jaber S, Delay JM, Matecki S şi colab.: Ventilaţie de susţinere a presiunii garantate de volum care se confruntă cu modificări acute ale cererii ventilatorii. Intensive Care Med 31:1181-1188, 2005.

Marini JJ, Crooke PS: Un model matematic general pentru dinamica respiratorie relevant pentru contextul clinic. Am Rev Respir Dis 147:1424, 1993.

Macklen PT: Relaţia dintre mecanica plămânilor şi distribuţia ventilaţiei. Fiziologie. 16:580-588, 1973.

Mili-Emili J, Henderson JAN, Dolovich MB şi colab.: Distribuţia regională a gazului inhalat în plămân. J Appl Physiol 21:749-759, 1966.

Abraham E, Yoshihara G: Efectele cardiorespiratorii ale ventilaţiei controlate de presiune în insuficienţa respiratorie severă. Piept 98:14451449, 1990.

Pratt PC: Patologia sindromului de detresă respiratorie a adultului. În Thurlbeck WM, Ael MR, editori: Plămânul: structură, funcţie şi boală, Baltimore, 1978, Williams & Wilkins, pp 43-57.

Conferinţa AARC privind presiunea expirativă la sfârşitul pozitiv. Respir Care 33:419-527, 1988.

Gattinoni L, Pesenti A, Baglioni S, et al: Edem pulmonar inflamator şi PEEP: corelaţie între studiile imagistice şi fiziologice. J Thorac Imaging 3:59-64, 1988.

Gattinoni L, Pelosi P, Crotti S şi colab.: Efectele presiunii expiratorii la sfârşitul pozitiv asupra distribuţiei regionale a volumului curent şi a recrutării în sindromul de detresă respiratorie a adultului. Am J Respir Crit Care Med 151:1807-1814, 1995.

Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M şi colab: Recrutarea plămânilor la pacienţii cu sindromul de detresă respiratorie acută. N Engl J Med 354:1775-1786, 2006.

Lim SC, Adams AB, Simonson DA şi colab.: Intercompararea eficacităţii manevrei de recrutare în trei modele de leziune pulmonară acută. Crit Care Med 32:2371-2377, 2004.

Armstrong BW, MacIntyre NR: Ventilaţie cu raport invers controlat de presiune care evită captarea aerului în ARDS. Crit Care Med 23:279-285, 1995.

Cole AGH, Weller SF, Sykes MD: Ventilaţia cu raport invers comparativ cu PEEP în insuficienţa respiratorie a adulţilor. Intensive Care Med 10:227232, 1984.

Tharratt RS, Allen RP, Albertson TE: Ventilaţie cu raport invers controlat cu presiune în insuficienţa respiratorie severă a adulţilor. Cufăr 94:755762, 1998.

Webb HJH, Tierney DF: Edem pulmonar experimental datorat ventilaţiei intermitente cu presiune pozitivă cu presiuni mari de umflare: protecţie prin presiune finală de expirare pozitivă. Am Rev Respir Dis 110:556-565, 1974.

Manzano F, Fernandez-Mondejar E, Colmenero M, et al: Positive end expiratory pressure reduces incident of ventilator-associated pneumonia in nonhypoxemic patients. Crit Care Med 36:2225-2231, 2008.

Wyszogrodski I, Kyei-Aboagye K, Taaeusch HW Jr, Avery ME: Inactivarea surfactantului prin hiperventilaţie: conservarea prin presiunea expiratorie finală. J Appl Physiol 38:461-466, 1975.

Grasso S, Stripoli T, De Michele M, et al: Protocolul ventilator ARDSnet şi hiperinflaţia alveolară: rolul presiunii pozitive la finalul expiraţiei. Am J Respir Crit Care Med 176:761-767, 2007.

Ferragni PP, Rosbosh G, Tealdi A şi colab.: Hiperinflaţia tidal în timpul ventilaţiei cu volum mare scăzut în sindromul de detresă respiratorie acută. Am J Respir Crit Care Med 175:160-166, 2007.

MacIntyre NR, Leatherman NE: Sarcini mecanice asupra muşchilor ventilatori. Am Rev Respir Dis 144:968-973, 1989.

McGregor M: Bechlake, domnule. Relaţia dintre costul de oxigen al respiraţiei cu munca mecanică şi forţa respiratorie. J Clin Invest 40:971-980, 1961.

Bellemare F, Grassino A: Efectul presiunii şi sincronizarea contracţiei asupra oboselii diafragmei umane. J Appl Physiol 53:1190-1195, 1982.

47a. Bellani G, Pesenti A: Evaluarea efortului şi a muncii de respiraţie. Curr Opini Crit Care 20(3):352-358, 2014.

Banner MJ, Kirby RR, MacIntyre NR: Lucrările pacientului şi ale ventilatorului cu sarcinile respiratorii şi ale muşchilor ventilatori la diferite niveluri de ventilaţie de susţinere a presiunii. Cufăr 100:531-533, 1991.

Marini JJ: Efort în timpul sprijinului ventilatorului: cât şi cât de important? Respir Care 31:385-387, 1986.

MacIntyre NR: Înţărcare de la suportul ventilator mecanic: respiraţii intermitente care asistă volumul versus fiecare respiraţie care asista presiunea. Respir Care 33:121-125, 1988.

American Thoracic Society şi European Respiratory Society: Disfuncţia muşchilor scheletici în boala pulmonară obstructivă cronică: o declaraţie a Societăţii Americane de Torac şi a Societăţii Europene de Respiraţie. Am J Respir Crit Care Med 159:S1-S40, 1999.

Vassilakopoulos D, Petrof B: Disfuncţie diafragmatică indusă de ventilator. Am J Respir Crit Care Med 169:336, 2004.

Levine S, Nguyen T, Taylor N şi colab: Atrofie rapidă de neutilizare a fibrelor diafragmei la oameni ventilaţi mecanic. N Engl J Med 358:1327-1335, 2008.

Anzueto A, Peters JI, Tobin MJ, et al: Efectele ventilaţiei mecanice controlate prelungite asupra funcţiei diafragmatice la babuinii adulţi sănătoşi. Crit Care Med 25:1187-1190, 1997.

Hansen-Flaschen J, Brazinsky S, Bassles C, Lanken PV: Utilizarea medicamentelor sedative şi a blocajului neuromuscular la pacienţii care necesită ventilaţie mecanică pentru insuficienţă respiratorie. JAMA 266:28702875, 1991.

Marini JJ, Culver BH, Butler J: Efectul mecanic al inflaţiei pulmonare cu presiune pozitivă asupra funcţiei cardiace. Am Rev Respir Dis 124:382-386, 1979.

Scharf SM, Caldini P, Ingram RH Jr: Efectele cardiovasculare ale creşterii presiunii căilor respiratorii la câini. Am J Physiol 232:1135-1143, 1977.

Pinsky MR, Guimond JG: Efectele presiunii pozitive la sfârşitul expiraţiei asupra interacţiunilor inimă-plămân. J Crit Care 6:1-15, 1991.

Pinsky MR, Summer WR, Wise RA, et al: Augmentation of cardiac function by elevation of intratoracic pressure. J Appl Physiol 54:450-455, 1983.

Lemaire F, Teboul JL, Cinotti L, et al: Acute left ventricular dysfunction during unsuccessful weaning from mechanical ventilation. Anesthesiology 69:171-179, 1988.

Hughes JM, Glazier JB, Maloney JE, West JB: Efectul volumului pulmonar asupra distribuţiei fluxului sanguin pulmonar la om. Respir Physiol 4:58-72, 1968.

Anzueto A, Frutos-Vivar F, Esteban A, et al: Incidenţa, factorii de risc şi rezultatul barotraumatismului la pacienţii ventilaţi mecanic. Intensive Care Med 30:612-619, 2004.

62a. Slutsky AS, Ranieri VM: Leziuni pulmonare induse de ventilator. N Engl J Med 369:2126-2136, 2013.

62b. Hasgemian SM, Mohajerani SA, Jamaati HR: Ventilator-induced pulmonar injury. N Engl J Med (10):979-980, 2014.

Kolobow T, Morentti MP, Fumagalli R, et al: Deteriorarea severă a funcţiei pulmonare indusă de presiunea de vârf a căilor respiratorii în timpul ventilaţiei mecanice. Am Rev Respir Dis 135:312-315, 1987.

Dreyfuss D, Savmon G: Leziuni pulmonare induse de ventilator: lecţii din studii experimentale. Am J Respir Crit Care Med 157:294-323, 1998.

Tremblay LN, Slutsky AS: Leziuni pulmonare induse de ventilator: de la bancă la pat. Intensive Care Med 32(1):24-33, 2006.

Brower RG, Hubmayr RD, Slutsky AS: Stresul pulmonar şi încordarea în sindromul de detresă respiratorie acută: idei bune pentru managementul clinic? Am J Respir Crit Care Med 178(4):323-324, 2008.

Jia X, Malhotra A, Saeed M, et al: Factori de risc pentru SDRA la pacienţii care primesc ventilaţie mecanică pentru > 48 de ore. Cufăr 133:853-861, 2008.

Yilmaz M, Keegan MT, Iscimen R şi colab.: Către prevenirea leziunii pulmonare acute: limitarea ghidată de protocol a ventilaţiei cu volum mare şi a transfuziei inadecvate. Crit Care Med 35:16601666, 2007.

Villar J, Kacmarek RM, Perez-Mendez L, Aguirre-Jaime A: O presiune de expiraţie finală pozitivă ridicată, o strategie ventilatorie cu volum curent scăzut îmbunătăţeşte rezultatul sindromului de detresă respiratorie acută persistentă: un studiu randomizat, controlat. Crit Care Med 34:1311-1318, 2006.

Reţeaua NIH ARDS: Ventilaţie cu volume curente mai mici în comparaţie cu volumele curente tradiţionale pentru leziuni pulmonare acute şi sindromul de detresă respiratorie acută. N Engl J Med 342:1301-1308, 2000.

Vaporidi K, Voloudakis G, Priniannakis G şi colab.: Efectele frecvenţei respiratorii asupra leziunii pulmonare induse de ventilator la o PaCO2 constantă într-un model de şoarece de plămân normal. Crit Care Med 36:1277-1283, 2008.

Rich BR, Reickert CA, Sawada S, et al: Efectul ratei şi fluxului inspirator asupra leziunii pulmonare induse de ventilator. J Trauma 49:903-911, 2000.

Crotti S, Mascheroni D, Caironi P, et al: Recrutarea şi derecrutarea în timpul insuficienţei respiratorii acute. Am J Respir Crit Care Med 164:131-140, 2001.

Rimensberger PC, Prisine G, Mullen BM şi colab.: Recrutarea plămânilor în timpul ventilaţiei cu volum curent mic permite presiunea expiratorie finală pozitivă minimă fără a creşte leziunile pulmonare. Crit Care Med 27:1940-1945, 1999.

Marini JJ, Hotchkiss JR, Broccard AF: Bench-to-bedside Review: microvascular and airspace linking in ventilator-induced pulmonar injury. Crit Care (Londra) 7:435-444, 2003.

Vieira SR, Puybasset L, Lu Q şi colab.: O evaluare scinografică a morfologiei pulmonare în leziunea pulmonară acută. Am J Resp Crit Care Med. 159:1612-1623, 1999.

MacIntyre NR: Sprijinirea oxigenării în insuficienţa respiratorie acută. Respir Care 58(1):142-150, 2013.

Ijland MM, Heunks LM, van der Hoeven JG, şi colab.: Revizuire de la bancă la noptieră: acidoza hipercapnică în leziunea pulmonară - de la „permisiv" la „terapeutic". Crit Care 14(6):137-237, 2010.

Trembly L, Valenza F, Ribiero SP şi colab: Strategiile de ventilaţie dăunătoare cresc expresia citokinelor şi ARNm C-fos într-un model de plămâni de şobolan izolat. J Clin Invest 99:944-952, 1997.

Ranieri VM, Suter PM, Totorella C şi colab.: Efectul ventilaţiei mecanice asupra mediatorilor inflamatori la pacienţii cu sindrom de detresă respiratorie acută. JAMA 282:54-61, 1999.

Nahum A, Hoyt J, Schmitz L şi colab.: Efectul strategiei de ventilaţie mecanică asupra diseminării E. coli instilată interaheal la câini. Crit Care Med 25:1733-1743, 1997.

Jenkinson SG: Toxicitatea oxigenului. Noi Orizonturi. 1:504-511, 1993.

Rachmale S, Li G, Wilson G şi colab.: Practica FIO2 excesivă şi efectul asupra rezultatelor pulmonare la pacienţii ventilaţi mecanic cu leziuni pulmonare acute. Respir Care 57(11):1887-1893, 2012.

Budinger GR, Mutlu GM: Echilibrarea riscurilor şi beneficiilor terapiei cu oxigen la adulţii în stare critică. Cufăr 143(4):1151-1162, 2013.

Betbese AJ, Perez M, Bak E şi colab.: Un studiu prospectiv al extubaţiei endotraheale neplanificate la pacienţii de UTI. Crit Care Med 26:11801186, 1998.

de Wit M, Miller KB, Green DA, Ostman HE: Declanşarea ineficientă prezice durata crescută a ventilaţiei mecanice. Crit Care Med 37:2740-2745, 2009.

Petrof BJ, Legare M, Goldberg P, et al: Presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii reduce munca de respiraţie şi dispneea în timpul înţărcării de la ventilaţia mecanică în boala pulmonară obstructivă cronică severă. Am Rev Respir Dis 141:281-289, 1990.

MacIntyre NR, McConnell R, Cheng KC: PEEP aplicat reduce sarcina inspiratorie a PEEP intrinsecă în timpul susţinerii presiunii. Cufăr 111:188-193, 1997.

Akoumianaki E, Lyazidi A, Rey N şi colab.: Respiraţii cu declanşare inversă induse de ventilaţie mecanică: o formă frecvent nerecunoscută de cuplare neuromecanică. Cufăr 143(4):927-938, 2013.

Flick GR, Belamy PE, Simmons DH: Contracţie diafragmatică în timpul ventilaţiei mecanice asistate. Cufăr 96:130-135, 1989.

Marini JJ, Smith TC, Lamb VI: Ieşirea de lucru externă şi generarea de forţă în timpul ventilaţiei mecanice intermitente sincronizate. Am Rev Respir Dis 138:1169-1179, 1988.

Unroe M, MacIntyre NR: Abordări în evoluţie pentru evaluarea şi monitorizarea interacţiunilor ventilatorii ale pacientului. Curr Opin Crit Care 16(3):261-268, 2010.

Yang LY, Huang YC, MacIntyre NR: Sincronia pacient-ventilator în timpul ventilaţiei asistate cu volumul tidal mic direcţionat pe presiune versus fluxul orientat. J Crit Care 22:252-257, 2007.

Jubran A, Van de Graaf WB, Tobin MJ: Variabilitatea interacţiunilor ventilatorului pacientului cu ventilaţia de susţinere a presiunii la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 152:129-136, 1995.

Epstein SK: Cât de des apare asincronia pacient-ventilaţie şi care sunt consecinţele? Respir Care 56(1):25-38, 2011.

Pohlman MC, şi colab.: Volumul curent excesiv de la stivuirea respiraţiei în timpul ventilaţiei de protecţie a plămânilor pentru leziuni pulmonare acute. Crit Care Med 36(11):3019-3023, 2008.

Tejerina E, Frutos-Vivar F, Restrepo MI, et al: Incidenţa, factorii de risc şi rezultatul pneumoniei asociate ventilatorului. J Crit Care 21:5665, 2006.

Collard HR, Saint S, Matthay M, et al: Prevenirea pneumoniei asociate ventilatorului: o revizuire sistematică bazată pe dovezi. Ann Intern Med 138:494-501, 2003.

Dodek P, Keenan S, Cook D şi colab.: Ghid de practică clinică bazat pe dovezi pentru prevenirea pneumoniei asociate ventilatorului. Ann Intern Med 141:305-313, 2004.

Nachtigall I, Tamarkin A, Tafelski S, et al: Impactul aderării la procedurile operaţionale standard pentru pneumonie asupra rezultatului pacienţilor din unitatea de terapie intensivă. Crit Care Med 37:159-166, 2009.

Pinciroli R, Mietto C, Berra L: Modificări ale dispozitivului de terapie respiratorie pentru a preveni pneumonia asociată ventilatorului. Curr Opin Infect Dis 26(2):175-183, 2013.

Palmer LB, Smaldone GC, Chen JJ şi colab.: Antibiotice aerosolizate şi traheobronşită asociată ventilatorului în unitatea de terapie intensivă. Crit Care Med 36:2008-2013, 2008.

Hickling KG, Walsh J, Henderson S, Jackson R: Rata scăzută de mortalitate în sindromul de detresă respiratorie adultă folosind ventilaţie de volum redus, cu presiune limitată, cu hipercapnie permisivă: un studiu prospectiv. Crit Care Med 22:1568-1578, 1994.

MacIntyre NR: Există o modalitate cea mai bună de a seta volumul curent pentru suportul ventilaţiei mecanice? Clin Chest Med 29:225-232, 2008.

MacIntyre NR: Există o modalitate cea mai bună de a seta presiunea expiratorie finală pozitivă pentru suportul ventilator mecanic în leziunea pulmonară acută? Clin Chest Med 29:233-240, 2008.

Checkley W, Brower R, Korpak A, et al: Efectele unui studiu clinic asupra practicilor de ventilaţie mecanică la pacienţii cu leziuni pulmonare acute. Am J Respir Crit Care Med 177:1215-1222, 2008.

Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, et al: Evoluţia ventilaţiei mecanice ca răspuns la cercetarea clinică. Am J Respir Crit Care Med 177:170-177, 2008.

Amato MB, Barbas CSV, Medievos DM, et al: Efectul unei strategii de ventilaţie de protecţie asupra mortalităţii în ARDS. N Engl J Med 338:347354, 1998.

Cooke CR, Kahn JM, Watkins TR şi colab.: Eficienţa costurilor implementării ventilaţiei cu volum curent scăzut la pacienţii cu leziune pulmonară acută Chest 136:79-88, 2009.

Papazian L, Forel JM, Gacouin A şi colab.: Blocanţi neuromusculari în sindromul de detresă respiratorie acută precoce. N Engl J Med 363(12): 1107-1116, 2010.

Habashi NM: Alte abordări ale ventilaţiei cu plămâni deschisi: ventilaţia cu eliberare a presiunii în căile respiratorii. Crit Care Med 33(3 Suppl):S228-S240, 2005.

Putensen C, Zech S, Wrigge H, et al: Efectele pe termen lung ale respiraţiei spontane în timpul suportului ventilator la pacienţii cu ALI. Am J Respir Crit Care Med 164:43-49, 2001.

Varpula T, Valta P, Niemi R şi colab: Ventilaţia cu eliberare a presiunii căilor respiratorii ca mod de ventilaţie primar în sindromul de detresă respiratorie acută. Acta Anaesth Scand48:722-731, 2004.

Maxwell RA, Green JM, Waldrop J, şi colab: Un studiu prospectiv randomizat al ventilaţiei cu eliberare a presiunii în căile respiratorii şi a ventilaţiei cu volum curent scăzut la pacienţii adulţi cu traumatisme cu insuficienţă respiratorie acută. J Trauma 69(3):501-510, 2010.

Gonzalez M, Arroliga AC, Frutos-Vivar F, et al: Ventilaţia cu eliberare a presiunii căilor respiratorii versus ventilaţia de control asistată: un scor de propensitate comparativ şi un studiu de cohortă internaţional. Intensive Care Med 36(5):817-827, 2010.

Ranieri VM, Giuliani R, Fiore T şi colab.: Curba volum-presiune a sistemului respirator prezice efectele PEEP în ARDS: tehnica „ocluzie" versus „flux constant". Am J Respir Crit Care Med 149:1927, 1994.

Suter PM, Fairley HB, Isenberg MD: Presiunea expiratorie finală optimă la pacienţii cu insuficienţă pulmonară acută. N Engl J Med 292:284289, 1975.

Grasso S, Terragni P, Mascia L şi colab.: Profilul curbei presiune-timp a căilor respiratorii (indicele de stres) detectează recrutarea/hiperinflaţia tidal în leziunea pulmonară acută experimentală Crit Care Med 32:1018-1027, 2004.

Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH şi colab.: Strategia de ventilaţie folosind volume curente scăzute, manevre de recrutare şi presiune finală de expirare pozitivă ridicată pentru leziuni pulmonare acute şi sindrom de detresă respiratorie acută: un studiu controlat randomizat. JAMA 299:637-645, 2008.

Mercat A, Richard JC, Vielle B şi colab.: Setarea pozitivă a presiunii la sfârşitul expiraţiei la adulţii cu leziuni pulmonare acute şi sindrom de detresă respiratorie acută: un studiu controlat randomizat. JAMA 299:646-655, 2008.

Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N şi colab.: Presiuni ale expiraţiei finale pozitive mai mari versus mai mici la pacienţii cu sindrom de detresă respiratorie acută. N Engl J Med 351:327-336, 2004.

Briel M, Meade M, Mercat A şi colab: Presiune finală expiratorie pozitivă mai mare faţă de mai mică la pacienţii cu leziuni pulmonare acute şi sindrom de detresă respiratorie acută: revizuire sistematică şi meta-analiză. JAMA 303(9):865-873, 2010.

Talmor D, Sarge T, Malhotra A şi colab: Ventilaţia mecanică ghidată de presiunea esofagiană în leziunea pulmonară acută. N Engl J Med 359(20): 2095-2104, 2008.

Hurford WE, Cheifetz IM: Controverse respiratorii în mediul de îngrijire critică: ar trebui utilizat heliox pentru pacienţii ventilaţi mecanic? Respir Care 52:582-594, 2007.

Grupul operativ ACCP/AARC/SCCM: orientări bazate pe dovezi pentru înţărcarea şi întreruperea suportului ventilator mecanic. Chest 120(Suppl 6), 2001. [De asemenea, în Respir Care 47:20-35, 2002].

Penuelas O, Frutos-Vivar F, Fernandez C, et al: Caracteristicile şi rezultatele pacienţilor ventilaţi în funcţie de timpul până la eliberarea din ventilaţia mecanică. Am J Respir Crit Care Med 184(4):430-437, 2011.

Ferrer M: Ventilaţie non-invazivă în procesul de înţărcare. Minerva Anestesiol 74:311-314, 2008.

Nava S, Gregoretti C, Fanfulla F, et al: Ventilaţia noninvazivă pentru a preveni insuficienţa respiratorie după extubare la pacienţii cu risc ridicat. Crit Care Med 33(11):2465-2470, 2005.

Girard TD, Kress JP, Fuchs BD şi colab.: Eficacitatea şi siguranţa unui protocol asociat de sedare şi înţărcare a ventilatorului pentru pacienţii ventilaţi mecanic la terapie intensivă (Awakening and Breathing Controlled Trial): un studiu controlat randomizat. Lancet 371:126-134, 2008.

Mehta S, Burry L, Cook D şi colab.: Întreruperea zilnică a sedării la pacienţii bolnavi critic ventilaţi mecanic, îngrijiţi cu un protocol de sedare: un studiu controlat randomizat. JAMA 308(19):1985- 1992, 2012.

Froese AB: Ventilaţie oscilativă de mare frecvenţă pentru SDRA: să facem bine de data asta. Crit Care Med 25:906-908, 1998.

Chang HK: Mecanisme de transport de gaz în timpul ventilaţiei de înaltă frecvenţă. J Appl Physiol 56:553-563, 1984.

Fessler HE, Hager DN, Brower RG: Fezabilitatea ventilaţiei de foarte înaltă frecvenţă la adulţii cu sindrom de detresă respiratorie acută. Crit Care Med 36(4):1043-1048, 2008.

Bollen CW, Uiterwal SPM, vanVught AJ: Meta-analiza cumulativă a ventilaţiei de înaltă frecvenţă faţă de ventilaţia convenţională la nou-născuţii prematuri. Am J Respir Crit Care Med 168:1150-1155, 2003.

Courtney SE, Durand DJ, Asselin JM, et al: Ventilaţia oscilativă de înaltă frecvenţă vs ventilaţia mecanică convenţională pentru sugari cu greutate foarte mică la naştere. N Engl J Med 347:643-652, 2002.

Sud S, Sud M, Friedrich JO, et al: Oscilaţia de înaltă frecvenţă la pacienţii cu leziune pulmonară acută şi sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS): revizuire sistematică şi meta-analiză. BMJ 18(340):c2327, 2010.

Young D, Lamb SE, Shah S şi colab.: Oscilaţie de înaltă frecvenţă pentru sindromul de detresă respiratorie acută. N Engl J Med 368(9):806-813, 2013.

Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH şi colab: Oscilaţia de înaltă frecvenţă în sindromul de detresă respiratorie acută precoce. N Engl J Med 368(9): 795-805, 2013.

Albert RK: Ventilaţie predispusă. Clin Chest Med 21(3):511-517, 2000.

Guerin C, Reignier J, Richard JC şi colab: Poziţionarea predispusă în sindromul de detresă respiratorie acută severă. N Engl J Med 368(23):2159-2168, 2013.

Petter AH, Chiolero RL, Cassina T, et al: „Respirator/înţărcare" automat cu ventilaţie de sprijin adaptiv: efectul asupra duratei intubării endotraheale şi managementului pacientului. Anesth Analg 97:1743-1750, 2003.

Lellouche F, Mancebo J, Jolliet P, et al: Un studiu randomizat multicentric al înţărcării protocolizate de la ventilaţie mecanică, condusă de computer. Am J Respir Crit Care Med 174:894-900, 2006.

Rose L, Presneill JJ, Johnston L, Cade JF: Un studiu randomizat, controlat de înţărcare convenţională versus automată de la ventilaţia mecanică folosind SmartCare/PS. Intensive Care Med 34(10):1788-1795, 2008.

Hess DR, MacIntyre NR: Întreruperea ventilatorului: de ce încă ne înţărcăm? Am J Respir Crit Care Med 184:392-394, 2011.

Fabry B, Zappe D, Guttman J: Modelul de respiraţie şi munca suplimentară de respiraţie la pacienţii cu respiraţie spontană cu solicitări ventilatorii diferite în timpul susţinerii presiunii inspiratorii şi compensarea automată a tubului. Intensive Care Med 23:545-552, 1997.

Guttmann J, Haberthur C, Mols G, Lichtwarck-Aschoff M: Compensarea automată a tubului (ATC). Minerva Anestesiol 68(5):369-377,

2002.

Ho L, MacIntyre NR: Efectele debitului iniţial şi ale criteriilor de terminare a respiraţiei asupra ventilaţiei de susţinere a presiunii. Chest 99:134-138, 1991.

Tokioka H, Tanaka T, Ishizu T, et al: Efectul criteriului de terminare a respiraţiei asupra tiparelor de respiraţie şi a muncii de respiraţie în timpul ventilaţiei de susţinere a presiunii. Anesth Analg 92(1):161-165, 2001.

Lellouche F, Brochard L: Bucle închise avansate în timpul ventilaţiei mecanice (PAV NAVA, ASV SmartCare). Clin Anesthesiol 23:8193, 2009.

Younes M: Ventilaţia asistată proporţională, o nouă abordare a suportului ventilator. Am Rev Respir Dis 145:114-120, 1992.

Kacmarek RM: Ventilaţie de asistare proporţională şi asistenţă de ventilaţie ajustată neuronal. Respir Care 56(2):140-148, 2011.

Kacmarek RM, Villar J: Când vine vorba de ventilaţie, zgomotul este mai bun decât linişte şi variabilitatea este mai sănătoasă decât constantă! Crit Care Med 39(4):898-899, 2011.

Sinderby C, Beck J: Ventilaţie de asistare proporţională şi asistenţă ventilatorie ajustată neuronal - abordări mai bune ale sincroniei ventilatorii ale pacientului? Clin Chest Med 29(2):329-342, 2008.

Grasso S, Puntillo F, Mascia L, et al: Compensarea pentru creşterea sarcinii respiratorii în timpul ventilaţiei mecanice. Suport presiune versus ventilaţie asistată proporţională. Am J Respir Crit Care Med 161(3 Pt 1):819-826, 2000.

Bosma K, Ferreyra G, Ambrogio C şi colab.: Interacţiunea pacient-ventilator şi somn la pacienţii ventilaţi mecanic; susţinerea presiunii versus ventilaţia asistată proporţională. Crit Care Med 35(4):1048-1054, 2007.

Ranieri VM, Giuliani R, Mascia L, et al: Patient ventilator interaction during acute hypercapnia; presiune-suport vs. ventilaţie proporţională-asistată. J Appl Physiol 81:426-436, 1996.

Sinderby C: Asistenţă de ventilaţie ajustată neuronal (NAVA). Minerva Anestesiol 68:378-380, 2002.

Spahija J, de Marchie M, Albert M, şi colab: Interacţiunea pacient-ventilaţie în timpul ventilaţiei cu susţinere a presiunii şi asistenţei ventilatorii ajustate neuronal. Crit Care Med 38(2):518-526, 2010.

Lecomte F, Brander L, Jalde F şi colab.: Răspunsul fiziologic la nivelurile crescânde de asistenţă ventilatorie ajustată neuronal (NAVA). Respir Physiol Neurobiol 166(2):117-124, 2009.

Brander L, Leong-Poi H, Beck J şi colab: Titrarea şi implementarea asistenţei ventilatorii ajustate neuronal la pacienţii critici. Cufăr 135(3):695-703, 2009.

Spahija J, de Marchie M, Albert M, şi colab: Interacţiunea pacient-ventilator în timpul ventilaţiei cu susţinere a presiunii şi asistenţei ventilatorii ajustate neuronal. Crit Care Med 38(2):518-526, 2010.

VENTILAŢIE NEINVAZIVĂ

LAURENT BROCHARD, MD • DAN ADLER, MD • RICARDO LUIZ CORDIOLI, MD, PhD •

EVANGELIA AKOUMIANAKI, MD

INTRODUCERE

PATOFIZIONALITATE, JUSTIFICARE ŞI BENEFICII ŞTEPTE

Exacerbarea bolii pulmonare obstructive cronice

Edem pulmonar cardiogen Insuficienţă respiratorie acută hipoxemică

ASPECTE PRACTICE ŞI TEHNICE

Moduri de ventilaţie şi setări Ventilatoare

Interfeţe

INDICAŢII

Exacerbarea bolii pulmonare obstructive cronice

Astm

Exacerbarea altor boli pulmonare cronice

Edemul pulmonar cardiogen Hipoxemic Insuficienţa respiratorie acută Prevenirea postoperatorie

Complicaţii

Pacienţii care nu se intubate

În timpul procesului de înţărcare şi post-extubare

Utilizare preventivă în timpul procedurilor

Ventilatie neinvaziva la domiciliu

EPIDEMIOLOGIA VENTILAȚII NEINVAZIVĂ ÎN ÎNGRIJIRI ACUTE

INTRODUCERE

Ventilația mecanică (VM) este o procedură de salvare a vieții cu aplicații în insuficiența respiratorie acută și cronică. De la sfârșitul anilor 1950, ventilația mecanică a fost furnizată de preferință prin acces direct la căile respiratorii inferioare printr-un tub endotraheal, cum ar fi în timpul anesteziei generale și intervențiilor chirurgicale, sau printr-o canulă de traheostomie.

De la sfârșitul anilor 1980, VM la domiciliu a fost aplicată din ce în ce mai mult la pacienții cu tulburări respiratorii cronice restrictive sau obstructive prin tehnici neinvazive, cu obiectivul principal de a îmbunătăți calitatea vieții pacienților în comparație cu traheostomia la domiciliu. Producătorii au depus efort tehnologic considerabil pentru a dezvolta ventilatoare de casă specifice pentru ventilație „cu scurgeri" și pentru a oferi interfețe confortabile și adaptabile. Recunoașterea faptului că tulburările majore de somn ar putea fi cauzate de respirația anormală a contribuit, de asemenea, la utilizarea pe scară largă a diferitelor tipuri de suport ventilator la domiciliu. Prin urmare, ventilația neinvazivă (VNI) este standardul de îngrijire pentru ventilația mecanică la domiciliu.

La începutul anilor 1990, în paralel cu extinderea VNI la domiciliu, clinicienii au început să demonstreze un interes major pentru această tehnică ca modalitate de evitare a intubației endotraheale în mediul de îngrijire acută. îmbunătățirile și echipamentele specifice au venit cu întârziere și au beneficiat de îmbunătățiri aduse pentru ventilația locuinței. În prezent, există o serie de indicații specifice pentru utilizarea NIV ca standard de îngrijire pentru insuficiența respiratorie acută. Cu toate acestea, există și multe situații în care există incertitudine cu privire la utilitatea sau limitele acestei tehnici, explicând variațiile mari în utilizarea acesteia la nivel internațional (Tabelul 102-1).

La scurt timp după introducerea VM invazivă printr-un tub în trahee, au fost identificate multe complicații ale ventilației cu presiune pozitivă4-5. Aceste complicații au generat îngrijorare cu privire la invazivitatea VM. Procedura de intubare endotraheală și tubul în sine au fost implicate într-un număr mare de complicații. Unele sunt direct legate de procedura de intubare, cum ar fi stopul cardiac după intubarea endotraheală și leziunile laringiene sau traheale care conduc la sechele pe termen lung. Altele sunt legate de faptul că tubul endotraheal ocolește bariera căilor aeriene superioare, creând stadiul pneumoniei asociate ventilatorului, care prezintă propriul risc de morbiditate și mortalitate. Ventilația mecanică necesită adesea sedare, care este adesea o cauză a înțărcării prelungite și a ventilației mecanice prelungite. Aceste considerente majore de siguranță au determinat dezvoltarea unor metode neinvazive pentru furnizarea ventilației cu presiune pozitivă.

Astfel, la pacienţii cu insuficienţă respiratorie acută, scopul principal al VNI a fost – şi este încă – să ofere asistenţă ventilatorie, scăzând în acelaşi timp riscul de evenimente adverse prin reducerea nevoii de VM invazivă. Dovezi convingătoare că VNI diminuează riscul de complicaţii infecţioase au fost obţinute din studii randomizate controlate şi metaanalize, precum şi din studii de cohortă mari şi studii caz-control, care au demonstrat scăderi substanţiale în toate categoriile de infecţii nosocomiale. dozele, iar utilizarea liniilor venoase centrale, a cateterelor urinare şi a altor dispozitive invazive este redusă în comparaţie cu pacienţii cărora li se administrează MV9 endotraheal (Fig. 102-1).

Un alt factor important care favorizează utilizarea VNI este numărul tot mai mare de pacienţi care nu sunt dispuşi să accepte intubarea endotraheală (ETI) sau sunt consideraţi candidaţi slabi pentru VM endotraheală din cauza stării de sănătate subiacente fragile.10-11 La aceşti pacienţi, VNI oferă o şansă de recuperare cu un risc scăzut de complicaţii şi poate fi considerată ca un plafon acceptabil de terapie. Prin amânarea ETI, NIV poate oferi, de asemenea, o fereastră de oportunitate pentru medic, familie şi pacient de a lua decizii informate cu privire la obiectivele terapiei la pacienţii trataţi cu îngrijiri paliative.12 Beneficii şi riscuri potenţiale

ale tehnicii sunt discutate mai târziu şi rezumate în Tabelul 102-2.

PATOFIZIONALITATE, JUSTIFICARE ŞI BENEFICII ŞTEPTE

PULMONAR OBSTRUCTIV CRONIC

EXACERBAREA BOLII

Exacerbarea bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC) este o cauză frecventă de internare în spital şi în secţia de terapie intensivă (UTI). Agravarea dispneei şi simptomele bronşitei acute sunt însoţite de o respiraţie rapidă şi superficială care duce la hipoxemie şi hipercapnie. Pot apărea insuficienţă ventriculară dreaptă, encefalopatie şi stop cardiorespirator. Principala cale fiziopatologică provine din incapacitatea de a menţine o ventilaţie alveolară adecvată în prezenţa unor anomalii majore ale mecanicii respiratorii. Presiunea transdiafragmatica generata de acesti pacienti poate fi considerabil mai mare decat in mod normal si reprezinta un procent ridicat din forta lor diafragmatica maxima, situatie care prezinta risc de oboseala muschilor respiratori.1 Aceste modificari sunt insotite de o impulsie respiratorie mare, datorita stimulării puternice a centrilor respiratori prin acidoza si hipoxemie. Acest cerc vicios poate fi modificat prin VNI, care permite pacientului să preia volume curente mai mari cu mai puţin efort, inversând astfel anomaliile clinice rezultate din hipoxemie, hipercapnie şi acidoză.1,13 Rolul principal al VNI este de a permite pacientului să crească volumul curent la un nivel mai scăzut de cheltuială energetică. Suportul de ventilaţie care lucrează în sincron cu eforturile pacientului permite respiraţii mai mari cu mai puţin efort. Ca urmare a creşterii ventilaţiei alveolare, a presiunii arteriale parţiale a dioxidului de carbon (Pco2 arterial) şi a pH-ului

EDEM PULMONAR CARDIOGEN

În edemul pulmonar cardiogen (CPE), respiraţia devine dificilă deoarece congestia pulmonară reduce complianţa pulmonară, provoacă hipoxemie şi creşte munca de respiraţie. Majoritatea pacienţilor cu CPE se îmbunătăţesc rapid cu terapia medicală. Câţiva, însă, dezvoltă detresă respiratorie severă şi/sau hipoxemie/hipercapnie refractară şi necesită suport ventilator până când tratamentul medical începe să funcţioneze. Acest lucru este deosebit de frecvent la pacienţii vârstnici, care pot avea şi un grad uşor de bronşită cronică.14-15 Au fost utilizate cu succes mai multe modalităţi VNI, cu scopul principal de a preveni necesitatea de ETI şi/sau de a grăbi îmbunătăţirea oferită de terapia medicală. Oscilaţiile negative ale presiunii intratoracice cresc întoarcerea venoasă, în timp ce, în acelaşi timp, presiunea intratoracică negativă poate împiedica ejecţia ventriculară stângă. Se dezvoltă detresă respiratorie şi hipercapnie, mai ales dacă sunt prezente anomalii pulmonare subiacente. Presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii (CPAP) şi alte tipuri de NIV pot creşte presiunea intratoracică şi pot reduce oscilaţiile pleurale negative, pot reduce şuntul şi pot îmbunătăţi oxigenarea arterială şi dispneea la pacienţii cu CPE. Interesant este că VNI poate reduce substanţial munca de respiraţie şi, în acelaşi timp, poate îmbunătăţi funcţia cardiovasculară prin scăderea postîncărcării ventriculare stângi la pacienţii nedependenţi de preîncărcare16 şi poate reduce preîncărcarea ventriculară dreaptă şi stângă.17 Într-un studiu, terapia în bolus cu nitraţi cu doze mari a fost mult mai eficientă clinic decât NIV cu o doză mică de nitraţi cu stres coronarian. boală şi să subliniem că VNI nu poate înlocui terapia medicală adecvată.19-20

INSUFICIENTA RESPIRATORIE ACUTA HIPOXEMICA

Spre deosebire de exacerbările BPOC sau chiar ale CPE, insuficienţa respiratorie acută hipoxemică (IRA) reprezintă un grup eterogen de boli cu prognostice şi tratamente diferite. Principala caracteristică comună este hipoxemia şi, frecvent, nu este asociată cu insuficienţă ventilatorie sinceră, cel puţin în faza iniţială. Studiile controlate randomizate robuste sunt relativ rare în acest context, iar ghidurile şi recomandările nu sunt adesea simple.21-22 Eterogenitatea acestor pacienţi explică unele dintre rezultatele contradictorii din literatură, sugerând că rezultatul poate varia în funcţie de populaţia studiată. Prin urmare, diferitele subgrupuri de IRA hipoxemică pot fi examinate separat.

Semnul distinctiv al IRA hipoxemică este hipoxemia acută (raportul Po2/Fio2 arterial < 300) care necesită niveluri ridicate de oxigen şi este însoţită de semne clinice de detresă respiratorie care reflectă un impuls respirator ridicat, care provoacă adesea hiperventilaţie şi hipocapnie. Dezvoltarea hipercapniei este considerată o complicaţie tardivă gravă, indicând, în general, oboseala iminentă a muşchilor respiratori. Raţiunea utilizării VNI în IRA hipoxemică este de a atenua sarcina mare impusă muşchilor respiratori (prevenirea insuficienţei latente a pompei) şi de a „trata" hipoxemia (insuficienţă pulmonară). Prin urmare, trebuie menţionate două aspecte specifice privind utilizarea VNI pentru această indicaţie: (1) VNI nu este un remediu pentru boală şi, atunci când este întreruptă sau eliberată prost, pacientul revine imediat la starea pre-VNI. De fapt, un efect benefic al NIV asupra schimbului de gaze şi a dispneei poate masca deteriorarea bolii. Acest lucru ar putea duce la insuficienţă respiratorie care pune viaţa în pericol în cazul în care NIV este

întreruptă ulterior. (2) În faza inițială, pacienții sunt uneori capabili să facă față sarcinii de muncă impuse mușchilor respiratori fără aparent nevoie de sprijin ventilator. Cu toate acestea, în momentul în care devin complet incapabili să îndeplinească cerințele respiratorii, utilizarea NIV poate fi ineficientă sau chiar dăunătoare. Prin urmare, există probabil un timp și/sau o fereastră de severitate pentru administrarea NIV ca suport preventiv dincolo de care utilizarea sa poate deveni riscantă23 (Fig. 102-2).

Mai mult decât atât, mulți pacienți cu sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS) pot să nu fie candidați favorabili pentru NIV din cauza necesității de a furniza ventilație de protecție pulmonară. În timpul VNI, pot fi generate fluctuații mari de presiune transpulmonară și volume mare de mare, care ar putea duce la dezvoltarea leziunii pulmonare induse de ventilator (VILI) și ar putea contribui la rezultatul slab observat la pacienții intubați care nu au VNI. Majoritatea pacienților cu IRA hipoxemică au un impuls respirator ridicat și s-a demonstrat experimental că impulsul crescut cauzat de o acidoză metabolică severă poate provoca leziuni pulmonare.24

În practica clinică, presiunea totală eliberată în timpul VNI este limitată de scurgerile care rezultă din presiuni mari în mască. Pentru a determina efectele diferitelor combinații de susținere a presiunii și presiune finală de expirare pozitivă (PEEP), munca de respirație și schimbul de gaze a fost măsurată la pacienții cu leziuni pulmonare acute care au primit VNI pentru IRA.25 Cel mai înalt nivel de PEEP studiat (10 cm H2O)

Fereastra de timp pentru NIV

Timp (ore/zile)

Figura 102-2 Ferestrele de decizie pentru ventilația neinvazivă (VNI) sau intubația endotraheală (ETI). Există o fereastră optimă de timp și severitate a vătămării pentru a lua în considerare NIV. Pe măsură ce un pacient se agravează în timp (vezi curba cursului pacientului), trebuie să luăm în considerare dacă severitatea este adecvată pentru NIV sau ETI. Pentru nivelul corect de severitate, VNI poate fi valoroasă pentru a oferi sprijinul necesar și, probabil, pentru a preveni nevoia de intubare. Dacă severitatea se înrăutățește și mai mult, VNI poate fi insuficientă sau riscantă și este necesară ETI. Dacă afecțiunea este ușoară, nici NIV, nici ETI nu ar fi justificate. Din păcate, nu există criterii strict obiective care să delimiteze ferestrele de severitate sau de timp pentru a determina exact când trebuie utilizată VNI.

a dus la cea mai mare îmbunătățire a oxigenării, dar numai CPAP nu a reușit să descarce mușchii respiratori. Scăderea activității de respirație și dispneea a necesitat furnizarea de suport de presiune. Pentru a gestiona insuficiența plămânilor și a pompei cu NIV, clinicienii

ar trebui să ofere un nivel suficient de PEEP pentru a îmbunătăţi oxigenarea, asigurând în acelaşi timp un suport optim de presiune pentru a descărca muşchii respiratori. Aceste două presiuni aditive, dar uneori conflictuale, generează presiunea de vârf a căilor respiratorii, unul dintre determinanţii majori ai scurgerilor şi a asincroniei. Pacienţii cu mecanică respiratorie slabă care necesită presiuni mari ale căilor respiratorii se pot dovedi astfel dificil de gestionat cu NIV.

PRACTIC ŞI

ASPECTE TEHNICE

MODURI DE VENTILAȚIE ŞI SETĂRI

Presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii şi ventilaţie cu susţinere a presiunii

Presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii (CPAP) reprezintă aplicarea unui nivel constant de presiune pozitivă la deschiderea căilor respiratorii în timpul respiraţiei spontane şi este utilizată pe scară largă în UTI, în special la nou-născuţi şi sugari la care a fost aplicată pentru prima dată. Presiunea pozitivă aplicată la nivelul gurii a fost demonstrată încă din anii 1930 pentru a îmbunătăţi dispneea în CPE.26 CPAP nu este întotdeauna considerată a fi un mod adevărat de sprijin ventilator, dar deseori oferă asistenţă ventilatorie în ceea ce priveşte munca de respiraţie şi oxigenare a pacientului şi atinge obiectivele obişnuite de suport ventilator. Deşi există unele dezbateri în literatură, în acest capitol, CPAP este considerată ca un tip de VNI. Un avantaj al CPAP faţă de moduri mai complexe de asistenţă ventilatorie mecanică este că CPAP nu necesită sincronizarea pacient-ventilator. CPAP are ca rezultat o presiune intratoracică medie mai mare decât respiraţia spontană neasistată, cu efecte benefice asupra atelectaziei şi îmbunătăţirea oxigenării. Complianţa pulmonară poate creşte, reducând munca de respiraţie, iar prezenţa PEEP intrinsecă (PEEPi) poate fi contrabalansată cu o reducere parţială a efortului inspirator.

La pacienţii fără BPOC, CPAP poate creşte capacitatea reziduală funcţională şi poate deplasa ventilaţia în sus de la porţiunea plată inferioară a curbei volum-presiune a sistemului respirator la o porţiune mai liniară. Prin acest mecanism, CPAP poate îmbunătăţi oxigenarea şi mecanica respiratorie şi poate reduce munca de respiraţie.27 L'Her şi colegii25 nu au putut găsi niciun efect semnificativ al CPAP asupra efortului respirator la pacienţii cu leziuni pulmonare acute, în contrast cu reducerea marcată sub ventilaţie cu susţinere a presiunii (PSV). Delclaux şi colegii28 au evaluat dacă CPAP, în comparaţie cu tratamentul medical convenţional şi numai cu oxigenul, a redus nevoia de ETI la pacienţii normocapnici cu leziuni pulmonare acute. În ciuda unui răspuns fiziologic precoce favorabil la CPAP în ceea ce priveşte oxigenarea, nu s-au observat beneficii rezultate. Acest eşec al CPAP neinvaziv de a oferi beneficii clinice se poate datora absenţei oricărui efect asupra efortului respirator.

Acest lucru diferă de rezultatele studiilor în CPE, în care PSV a fost comparabilă sau doar puţin superioară doar CPAP în ceea ce priveşte scăderea efortului respirator. La pacienţii cu CPE, CPAP creşte presiunea intratoracică, îmbunătăţeşte oxigenarea şi dispneea,29 şi diminuează munca de respiraţie.16 În plus, o creştere a presiunii intratoracice scade

presiunea transmurală a ventriculului stâng şi a aortei toracice, reducând postsarcina ventriculară stângă. Chadda şi colegii au descoperit că CPAP şi PSV au dus la efecte cardiace şi hemodinamice similare, producând reduceri similare ale preîncărcării ventriculare drepte şi stângi mediate de efecte similare asupra presiunii intratoracice.17

Un studiu clinic timpuriu a găsit mai multe evenimente cardiace ischemice folosind suportul de presiune decât folosind CPAP, dar a fost dificil în acest mic studiu să diferenţieze dezechilibrul randomizării de efectele fiziologice adevărate.

Suportul de presiune este modul ventilator cel mai frecvent utilizat în timpul VNI32 La pacienţii cu hipoxemie severă, suportul ventilator ar trebui să poată ameliora dispneea, să îmbunătăţească oxigenarea şi să scadă efortul pacientului de a respira. Pentru atingerea acestor obiective sunt necesare PEEP combinate şi suportul de presiune. După cum sa discutat mai devreme25, compromisul între setarea PEEP şi suportul presiunii în timpul utilizării NIV poate fi provocator. Presiunea totală furnizată de ventilator este adesea redusă pentru a evita inducerea scurgerilor excesive care ar complica administrarea VNI şi ar afecta sincronia pacient-ventilator; totuşi, presiunea insuficientă se poate traduce printr-o descărcare nesatisfăcătoare a muşchilor inspiratori.

Asincronii în timpul presiunii neinvaziveSprijin ventilaţia

Succesul NIV este strâns asociat cu o toleranţă clinică bună32-33: Problemele de intoleranţă pot fi legate de pacient, interfaţă, ventilator şi/sau setările ventilatorului. O problemă specifică în timpul VNI este prezenţa scurgerilor în jurul măştii, care pot duce la disconfort şi asincronia ventilatorului pacientului, agravând astfel şi mai mult situaţia clinică. Asincronia pacient-ventilator este definită ca o nepotrivire între timpul inspirator neural al pacientului şi timpul de insuflare ventilator.34 Două tipuri de asincronie pot fi cauzate direct de scurgeri în timpul VNI cu suport de presiune: inspiraţie prelungită din cauza scurgerilor inspiratorii35 şi autodeclanşarea din cauza scurgerilor expiratorii. O ajustare optimă a setărilor ventilatorii poate îmbunătăţi sincronia pacient-ventilator, munca de respiraţie, confortul şi, potenţial, succesul NIV.

Un studiu observaţional a folosit activitatea electromiografică diafragmatică de suprafaţă pentru a evalua incidenţa asincroniei ventilatorului pacientului la 60 de pacienţi în timpul şedinţelor de 30 de minute de VNI.36 Asincronii frecvente reprezentând mai mult de 10% din eforturile respiratorii au fost prezente la 43% dintre pacienţi. Cei mai mulţi dintre aceşti pacienţi au fost ventilaţi cu un ventilator de UTI fără „funcţia VNI" specifică activată, ceea ce probabil a contribuit la această incidenţă ridicată.37 Insuflaţia prelungită din cauza ciclistului întârziat a fost cea mai frecventă asincronie, observată la aproximativ 25% dintre pacienţi. Când se dezvoltă scurgeri mari în timpul inspiraţiei, ventilatorul continuă să furnizeze presiune, deoarece debitul furnizat rămâne peste criteriul de ciclu (denumit şi valoare de declanşare expiratorie), astfel încât ciclul nu se opreşte până când nu se atinge o limită de timp. In aceasta situatie, pacientul incearca sa expire si poate lupta impotriva ventilatorului deoarece valva expiratorie ramane inchisa, generand eforturi ineficiente in timpul insuflatiei persistente. Amploarea ciclurilor întârziate şi numărul de respiraţii

ineficiente sunt direct asociate cu magnitudinea scurgerilor.38 Această problemă este mult mai răspândită atunci când se utilizează un ventilator de UTI fără modul „NIV", dar poate apărea şi cu ventilatoarele dedicate NIV. Limitarea presiunii inspiratorii totale prin reducerea suportului de presiune şi/sau a nivelului PEEP poate fi utilă. Scurgerile persistente indică necesitatea limitării timpului de insuflare a ventilatorului prin creşterea declanşatorului expirator şi/sau reducerea timpului inspirator maxim.35,39 Majoritatea ventilatoarelor de terapie intensivă de nouă generaţie şi multe ventilatoare dedicate VNI permit ajustarea declanşatorului expirator sau a timpului inspirator maxim.

Scurgerile expiratorii pot genera, de asemenea, o scădere a presiunii sub nivelul PEEP extern sau o scădere a fluxului de polarizare expirat, simulând efortul pacientului şi declanşând o respiraţie ventilatoare. Auto-declanşarea poate promova un ciclu scurt sau o distorsiune a fluxului, deoarece pacientul nu generează niciun efort şi „luptă" ventilatorul. Ventilatoarele dedicate NIV au algoritmi special proiectaţi care limitează semnificativ auto-declanşarea.40

Alte Modalitati

Ventilaţie direcţionată în funcţie de volum. Ventilaţia direcţionată în funcţie de volum oferă debitul stabilit, timpul de inspiraţie şi volumul curent cu fiecare respiraţie; presiunea de umflare variază în funcţie de intensitatea efortului pacientului. Ventilaţia direcţionată în funcţie de volum este rar utilizată în ARF, deoarece poate induce presiuni de vârf înalte pe mască, provocând disconfort şi scurgeri, risc de distensie gastrică, escare de presiune şi necroză a pielii. Modurile controlate pot fi, totuşi, preferate la pacienţii cu apnee şi hipopnee sau impuls ventilator instabil (moduri direcţionate pe presiune sau volum), iar modurile direcţionate în funcţie de volum vor fi preferate în caz de mecanică respiratorie instabilă sau eşec al modurilor direcţionate de presiune pentru a creşte respiraţia spontană.

Ventilaţia cu presiune negativă este disponibilă în câteva centre din lume. În exacerbările acute ale BPOC, pare să ofere rezultate mai bune decât MV invazive convenţionale şi poate fi similar cu masca facială NIV41-43 Utilizarea unui amestec de heliu-oxigen (heliox) pentru VNI a primit mult interes deoarece densitatea sa scăzută duce la scăderea rezistenţei în regiunile cu flux turbulent. Au existat câteva rezultate promiţătoare timpurii la pacienţii cu exacerbări ale BPOC.44-45 Din păcate, studiile clinice mari nu au putut demonstra un beneficiu clinic semnificativ atunci când helioxul a fost comparat cu un amestec de gaz convenţional în timpul VNI46-47 Un posibil motiv pentru aceste rezultate negative este că rata eşecului VNI a scăzut progresiv în grupurile tratate cu amestecuri standard de aer-oxigen, făcând mai dificilă diferenţa de aer-oxigen.

Ventilaţia de asistare proporţională (PAV) este un mod fiziologic solid conceput pentru a oferi suport ventilator ca răspuns la nevoile pacientului.48-51 Mai multe studii au comparat PAV cu PSV în timpul VNI, iar eficacitatea celor două tehnici pare similară.49 Cel mai mare studiu prospectiv randomizat, de Fernandez-Vivas şi asociaţii,48-51,48-51 nu a fost efectuată

diferență între pacienți și cauze mixte de ARF4117. în rezultatele clinice între VNI administrată cu PSV sau ventilație asistată proporțională. PAV a fost mai confortabil, iar intoleranța a fost mai puțin frecventă. Estimările neinvazive ale rezistenței și elasticității sunt necesare pentru PAV, iar scurgerile fac setările acestui mod deosebit de dificile în timpul NIV.

Asistența ventilatorie ajustată neuronal (NAVA) se bazează pe detectarea și cuantificarea activității electrice a diafragmei (EAdi) prin intermediul unei rețele esofagiene de electrozi bipolari. NAVA folosește EAdi pentru a controla nu numai sincronizarea, ci și cantitatea de presiune furnizată. Ventilatorul este declanșat, limitat și oprit direct de EAdi. Controlul neuronal al ventilației mecanice are capacitatea de a îmbunătăți sincronia dintre ventilația mecanică și activitatea mușchilor respiratori, îmbunătățind astfel confortul pacientului. Un alt avantaj este că NAVA nu ar trebui să fie afectat de scurgeri. Recent, Beck și colegii săi au arătat, la iepuri, că NAVA poate oferi asistență sincronă și proporțională cu EAdi chiar și atunci când a fost folosită o interfață neinvazivă „scurtă"52. De asemenea, a fost testat cu o cască, care acoperă întreg capul, la pacienții hipoxemici după extubare. La 10 pacienți hipoxemici după extubare, Cammarota și colegii53 au descoperit că NAVA administrat cu cască a îmbunătățit interacțiunea pacientului cu ventilatorul și sincronia, în comparație cu ventilația de susținere a presiunii. Trebuie depuse mai multe eforturi pentru a determina dacă NAVA poate menține niveluri adecvate de asistență ventilatorului și poate asigura o interacțiune armonioasă a ventilatorului pacientului în diferite tipuri de insuficiență respiratorie.

VENTILAtoare

Sisteme CPAP

Multe sisteme pot fi utilizate pentru a furniza CPAP. Unul dintre cele mai frecvent utilizate constă într-un generator de debit mare care produce un amestec aer/oxigen bazat pe efectul Venturi, cu o sursă suplimentară de oxigen și o supapă de expirație mecanică. De asemenea, pot fi utilizate un rezervor inspirator și o supapă de apă CPAP sau un ventilator mecanic mecanic standard de ICU în modul CPAP. Dispozitivul Boussignac CPAP este un adaptor mic din plastic cilindric care se potrivește pe o mască de față modificată. Sistemul folosește fluxul de oxigen de intrare pentru a genera o supapă de presiune virtuală turbulentă în partea expiratorie deschisă a măștii. Gazul este accelerat și intră circumferențial în cilindrul deschis, generând antrenare a aerului și presiune pozitivă.54-55.

UTI sau ventilatoare specifice NIV

Deoarece ventilatoarele UTI pot deveni mai puțin eficiente în prezența scurgerilor57,62, majoritatea producătorilor au dezvoltat un „mod NIV" special conceput. Acest mod detectează scurgerile și ajustează automat declanșatorul inspirator pentru a evita autodeclanșarea și criteriul de ciclu expirator pentru a evita inspirația prelungită.40 Aceste noi moduri NIV reduc mai multe dintre asincroniile observate în timpul VNI37,40 NIV poate fi administrată folosind ventilatoare de UTI sau ventilatoare special dedicate VNI. Într-un

sondaj din America de Nord privind utilizarea NIV56, aceste ventilatoare dedicate NIV au fost cele mai frecvent utilizate ventilatoare, reprezentând două treimi din cazuri, în timp ce generatoarele CPAP reprezentau aproximativ 30% şi ventilatoarele UTI mai puţin de 5%. Spre deosebire de aceasta, un sondaj efectuat în secţiile de terapie intensivă din Franţa a constatat că un ventilator de terapie intensivă a fost utilizat în aproape 80% din cazuri, iar ventilatoarele VNI şi la domiciliu au reprezentat mai puţin de 20% din cazuri.32

Ventilatoarele NIV funcţionează bine în prezenţa scurgerilor57, dar există diferenţe importante între ventilatoarele NIV.58-61 Avantajele ventilatoarelor UTI sunt capacităţi de monitorizare mai bune şi capacitatea de a continua ventilaţia mecanică invazivă şi suportul ventilator complet în cazul ETI. Nu s-au dovedit date privind rezultatele, cum ar fi succesul sau eşecul VNI, să fie asociate cu asincronii specifice, dar, dacă se utilizează un ventilator de UTI, pare rezonabil să se utilizeze algoritmul NIV dedicat. Monitorizarea adecvată a pacientului poate fi esenţială pentru evaluarea interacţiunii pacient-ventilator, detectarea scurgerilor şi reglarea fină a nivelurilor de presiune. Un studiu clinic randomizat a arătat că observarea atentă a presiunii căilor respiratorii şi a curbelor timp-debit pe ecranul ventilatorului poate detecta asincronizările pacient-ventilator şi poate accelera normalizarea Pco2 arterială şi adaptarea pacientului.63 Dacă acest lucru asigură, de asemenea, rate de succes VNI mai mari, rămâne de stabilit.

Condiţionarea gazului căilor respiratorii (adică încălzirea şi umidificarea gazului inspirat) constituie o procedură fiziologică efectuată de căile respiratorii umane în timpul respiraţiei normale. Când căile aeriene superioare sunt ocolite, ca în timpul VM invazive, este necesar să se încălzească şi să se umidească gazul înainte de livrare. În timpul VNI, gazul este transferat către alveole prin gură şi nas, dar mecanismele normale de condiţionare a gazelor din căile respiratorii pot fi insuficiente atunci când există setări de debit mare, presiune ridicată în căile respiratorii şi fracţii de oxigen inspirate ridicate. Încălzirea şi umidificarea artificială sunt de obicei necesare deoarece umidificarea inadecvată în timpul VNI poate provoca leziuni ale mucoasei nazale, inducerea căilor respiratorii nazale mari şi posibile dificultăţi de intubare în cazurile de eşec VNI. Se pot utiliza două tipuri de sisteme de umidificare: umidificatoare încălzite sau filtre încălzite şi schimbătoare de umiditate. Recomandări ferme nu pot fi făcute între cele două sisteme – capacitatea de umidificare a filtrelor schimbătoare de umiditate este redusă în prezenţa scurgerilor65, iar volumul lor intern poate impune o sarcină suplimentară de lucru prin generarea de reinhalare a dioxidului de carbon. La pacienţii cu insuficienţă respiratorie hipercapnică, acest lucru poate diminua capacitatea VNI de a reduce nivelul de dioxid de carbon din sânge şi de a corecta acidoza respiratorie.66-67 Scurgerile, totuşi, pot reduce impactul acestei probleme prin eliminarea gazului bogat în dioxid de carbon din mască. Un studiu randomizat nu a găsit nicio diferenţă în rata de eşec a VNI folosind un filtru schimbător de umiditate sau un umidificator încălzit pe ventilatoarele de terapie intensivă.

INTERFEȚE

Interfaţa este o componentă esenţială care diferenţiază VNI de VM invazivă. Interfaţa utilizată pentru conectarea pacientului la ventilator este de obicei o mască facială completă

care acoperă atât nasul, cât şi gura. O distincţie importantă se referă la măştile cu scurgeri pentru ventilatoarele cu un singur circuit faţă de măştile fără scurgeri intenţionate pentru dublu circuit sau pentru un singur circuit echipat cu o supapă expiratorie. Noile măşti sunt adesea făcute din două sau mai multe părţi agăţate sau lipite între ele: un cadru din material transparent rigid şi o pernă din material moale pentru a etanşa cadrul pe faţa pacientului.71-72 S-au realizat îmbunătăţiri prin utilizarea diferitelor perne cu materiale noi (cum ar fi hidrogel), prin îmbunătăţirea sistemului de fixare, cu o atenţie deosebită îngrijirii pielii şi a ochilor şi prin creşterea numărului de puncte de fixare care permit o distribuţie mai uniformă a presiunii.

Măştile pot fi folosite pentru nas sau gură. Interfeţele nazale sunt disponibile, dar utilizarea lor la pacienţii de terapie intensivă are ca rezultat frecvent scurgeri majore prin gură care diminuează eficacitatea VNI şi promovează asincronia şi disconfortul.73-74 Există două tipuri de interfeţe nazale: măşti nazale, concepute să acopere fie nasul complet, fie numai naratele, şi „perne" nazale, interfaţa orală introdusă direct în nara75. utilizată mai ales pentru NIV cronică.71,76 Utilizarea unei măşti nazale în UTI duce la eşecul măştii la peste 70% dintre pacienţi.77 Interfeţele orale sunt asociate cu mult mai multe scurgeri şi asincronii şi necesită o mai bună cooperare a pacientului.78

Măştile pentru faţă pot fi fie oronazale, fie totală; ambele par să aibă o eficacitate şi o toleranţă similară la pacient.79 Au fost dezvoltate măşti mari care înconjoară întreaga faţă sau capul.80-81 Interesant, studiile clinice fiziologice care compară aceste măşti mari cu măştile faciale complete standard au arătat o eficacitate comparabilă în ceea ce priveşte descărcarea muşchilor respiratori, sugerând că riscul teoretic de reinhalare poate fi asociat cu volumul mic sau intern inexistent al respiraţiei. practica.78,82-91 Fraticelli şi colegii78 au studiat efectul a patru interfeţe — un muştiuc, o mască facială şi două interfeţe oronazale (cu volum intern mic şi mare) — asupra ventilaţiei minute, a schimbului de gaze şi a muncii de respiraţie a pacienţilor cu insuficienţă respiratorie acută. În ciuda variaţiilor mari ale volumului intern al dispozitivelor, autorii nu au găsit nicio diferenţă în ceea ce priveşte efortul respirator al pacienţilor, gazele sanguine arteriale şi modelul de respiraţie.

Căştile, care acoperă tot capul, au fost testate. Utilizarea căştii a fost propusă iniţial pentru CPAP în primul rând pentru pacienţii cu insuficienţă respiratorie acută hipoxemică83-84; a fost folosită şi o cască special concepută pentru NIV.85 Căştile pot induce mai multă reinhalare decât alte măşti şi pot fi mai puţin potrivite pentru pacienţii cu insuficienţă respiratorie hipercapnică.86 Casca necesită presiuni mai mari decât măştile convenţionale pentru a produce aceeaşi eficacitate.87 Respiraţia cu casca, în comparaţie cu alte interfeţe NIV, a fost studiată cu două interfeţe de protecţie a feţei. coautori82; în acest studiu in vitro, autorii au arătat o diferenţă mare între volumul intern al măştii (care este de aproximativ 10 L pentru cască) şi spaţiul mort efectiv dinamic, care poate fi mult mai mic datorită efectului de flux al gazelor.

Masca oronazală pare a fi cea mai bună interfaţă de primă alegere. Masca nazală poate fi confortabilă, dar deoarece unii pacienţi respiră în mare măsură pe gură, rezultatele pentru pacienţii cu detresă respiratorie sunt de obicei mai puţin favorabile. Masca totală/completă

nu a demonstrat o superioritate clară faţă de masca oronazală în ceea ce priveşte eficacitatea clinică şi tolerabilitatea, dar este o posibilă alternativă. Casca poate fi folosită ca interfaţă de primă linie în mâinile experimentate şi pentru unele indicaţii precum edem pulmonar. Nu există o interfaţă NIV ideală pentru toţi pacienţii în toate circumstanţele şi mai multe interfeţe ar trebui să fie disponibile la pat. Cu puţine excepţii (cum ar fi masca nazală şi piesa bucală), interfeţele sunt în mare parte interschimbabile în mediul de îngrijire acută.

INDICAŢII

EXACERBAREA BOLII PULMONARE CRONICE OBSTRUCTIVE

O conferinţă internaţională de consens publicată în 200188 a recomandat ca VNI să fie considerată ca tratament de primă linie la pacienţii cu exacerbări ale BPOC; mai recent, diferite ghiduri naţionale au susţinut această practică.89 O analiză a bazei de date Cochrane a demonstrat că, la aceşti pacienţi, utilizarea NIV a fost asociată cu scăderea mortalităţii, reducerea nevoii de intubare, mai puţin eşec al tratamentului, îmbunătăţirea clinică mai rapidă şi o reducere a complicaţiilor tratamentului şi a duratei spitalizării.90 tratarea exacerbărilor BPOC pe baza ratei mari de succes (80% până la 85%).91

Prima dovadă că VNI a redus semnificativ nevoia de ETI a venit dintr-o serie caz-control raportată în 1990.1 Ulterior, mai multe studii prospective randomizate au confirmat că VNI a redus nevoia de ETI şi rata complicaţiilor, a scurtat durata şederii şi a îmbunătăţit supravieţuirea la pacienţii cu BPOC92-98. În cel mai mare studiu de terapie intensivă, Brochard şi colegii99 au randomizat 85 de pacienţi cu BPOC la tratament cu sau fără mască facială PSV Rata ETI a fost de 74% în grupul care a primit tratament medical standard şi de 26% în grupul NIV. Beneficiile din grupul NIV au inclus o rată scăzută a complicaţiilor în timpul şederii la UTI, o durată mai scurtă a şederii în spital şi, mai important, o reducere semnificativă a mortalităţii (de la 29% la 9%). Scăderea globală a mortalităţii s-a datorat reducerii nevoii de ETI şi a diferitelor complicaţii legate de UTI.

Plant şi colegii100 au efectuat un studiu prospectiv multicentric randomizat care a comparat terapia standard în monoterapie (grupul de control) cu VNI la 236 de pacienţi cu BPOC internaţi în secţiile respiratorii generale pentru IRA. Eşecul tratamentului (definit ca îndeplinirea criteriilor pentru IRA) a fost mai frecvent în grupul de control (27%) decât în grupul NIV (15%), iar NIV a fost asociată cu o rată mai mică a mortalităţii în spital. Aceste studii au arătat clar că VNI precoce ar trebui să fie o componentă importantă a terapiei de primă linie a exacerbărilor BPOC pentru a preveni deteriorarea ulterioară.

Un studiu recent a folosit o bază de date mare101 şi a analizat peste 7 milioane de internări pentru exacerbări acute ale BPOC în Statele Unite, din 1998 până în 2008, dintre care 612.650 (8,1%) au necesitat suport respirator. Autorii au arătat o creştere a utilizării NIV (de la 1% la 4,5% din toate internările) şi o scădere cu 42% a VM invazive (de la 6% la 3,5% din toate internările). Intubaţia şi mortalitatea în spital au scăzut în această perioadă. Până

în 2008, VNI a fost utilizată mai frecvent decât MV invazivă ca terapie de primă linie pentru exacerbările acute ale BPOC.

Există o curbă de învăţare pentru VNI. Într-un studiu cu un singur centru realizat de Carlucci şi colegii,102 rata de succes a VNI a rămas stabilă pe parcursul perioadei de studiu, dar pacienţii trataţi cu VNI în ultimii câţiva ani ai perioadei de studiu au avut o boală mai severă, niveluri mai ridicate de Pco2 arterial şi valori mai scăzute ale pH-ului. Acest lucru a reflectat indirect faptul că exacerbările mai severe ar putea fi tratate cu VNI în afara UTI de-a lungul anilor. Într-un studiu de 8 ani efectuat într-un spital de referinţă universitar francez, utilizarea VNI a crescut treptat, în pas cu scăderea tratamentului convenţional cu ETI.6 În paralel, infecţiile nosocomiale şi ratele mortalităţii au scăzut semnificativ.

VNI pentru pacienţii cu exacerbări BPOC poate fi administrată de personal cu experienţă din afara UTI, dar se recomandă ca pacienţii cel mai grav afectaţi, cum ar fi cei cu un pH arterial mai mic de 7,30 la internare100, să fie gestionaţi în UTI. Un pH scăzut, modificări marcate ale statusului mental la iniţierea VNI, prezenţa comorbidităţilor şi un scor mare de severitate sunt asociate cu o rată mai mare de insuficienţă precoce a VNI.33 Câţiva pacienţi prezintă eşec tardiv sau secundar după o îmbunătăţire iniţială.103 Într-un studiu prospectiv observaţional recent, prezenţa pneumoniei şi a albuminei serice ca indicator al stării nutriţionale a pacientului au fost identificaţi ca fiind cei mai importanţi factori determinanţi ai rezultatului nutriţional al pacientului cu BPOC301. cu insuficienţă tardivă a VNI (nevoia de intubare după 72 de ore sau dependenţă persistentă de VNI) poate avea o boală mai severă şi poate prezenta lipsă de somn.103-104 Un timp mai lung de la debutul exacerbării BPOC până la iniţierea VNI poate reduce, de asemenea, probabilitatea de succes. Trebuie depus toate eforturile pentru a administra VNI devreme şi este necesară monitorizarea atentă atunci când VNI este iniţiată într-o fază târzie, situaţie în care utilizarea sa este mai puţin eficientă.105 Mai multe studii observaţionale şi un mic studiu randomizat au arătat rezultate clinice pozitive la pacienţii cu encefalopatie hipercapnică din cauza exacerbării BPOC şi au sugerat că, chiar şi în acest stadiu, pacientul ar putea să merite trezirea cu NIV6070.

Câteva studii au sugerat că utilizarea NIV poate fi asociată cu rate mai mari de supravieţuire la un an, în comparaţie cu terapia standard de UTI sau MV invazivă105,108-110 Aceste studii au o serie de defecte metodologice, dar consistenţa rezultatelor sugerează beneficii interesante pe termen lung ale NIV. Unii autori susţin continuarea VNI la domiciliu după exacerbări. Unul dintre beneficii ar putea fi o reducere a ratei de readmisie, aşa cum sa sugerat într-un studiu mic controlat randomizat.111-112.

În concluzie, NIV oferă multe avantaje faţă de terapia medicală standard şi VM invazivă pentru a trata exacerbările BPOC şi există dovezi puternice că VNI este eficientă din punct de vedere al costurilor, fiind atât mai eficientă, cât şi mai ieftină în comparaţie cu terapia standard numai.22,113.

ASTM

VNI poate fi utilizată la pacienţii astmatici care nu răspund bine la tratamentul medical şi există un interes din ce în ce mai mare pentru această tehnică şi combinaţia ei cu aerosoli.

a evaluat beneficiile. Două studii de cohortă au găsit efecte benefice pe termen scurt ale VNI la pacienţii astmatici a căror stare se deteriora în ciuda terapiei medicale.116-117 Într-un studiu randomizat,118 toţi pacienţii trataţi pentru astm bronşic acut au fost randomizaţi fie la VNI cu două niveluri diferite de susţinere a presiunii şi PEEP sau la oxigen. O reducere mai mare a dispneei a fost observată în grupurile VNI comparativ cu grupul martor. Grupul NIV cu presiunea mai mare a demonstrat o îmbunătăţire semnificativă a volumului expirat forţat în 1 secundă comparativ cu grupul de control. Alte două studii au constatat o îmbunătăţire mai rapidă a funcţiei pulmonare folosind VNI cu o durată mai scurtă de şedere sau o nevoie redusă de spitalizare.119-120

EXACERBARE A ALTE CRONICE

BOLI PLAMÂNI

Toate formele de insuficienţă ventilatorie acută pe cronică au mai multe căi fiziopatologice comune. VNI pare a fi o opţiune interesantă la pacienţii cu boală pulmonară restrictivă, mai ales atunci când complianţa sistemului respirator este încă păstrată.121 Un studiu recent de cohortă mare a comparat eficacitatea VNI la pacienţii cu BPOC (n = 543) şi la pacienţii cu insuficienţă respiratorie acută din cauza sindromului de hipoventilaţie obezitate (n = 173).122. ajustate pentru factori de confuzie, durata şederii şi readmisia la spital au fost similare în ambele grupuri. La pacienţii cu BPOC, obezitatea a fost asociată cu un eşec mai puţin tardiv al VNI şi cu readmiterea în spital. Aceste date susţin cu tărie faptul că pacienţii cu sindrom de hipoventilaţie obezităţii pot fi trataţi cu VNI în timpul unui episod de exacerbare acută, cu eficacitate similară şi rezultate mai bune decât pacienţii cu BPOC.

EDEM PULMONAR CARDIOGEN

Rezultate clinice

Prima dovadă a eficacităţii terapeutice a utilizării presiunii pozitive în timpul CPE acut a fost demonstrată în 1985.123 Rasanen şi colegii123 au randomizat 40 de pacienţi cu CPE acută şi insuficienţă respiratorie la terapia convenţională sau CPAP cu mască facială de 10 cm H2O. Grupul intervenţional a demonstrat o îmbunătăţire mai bună a schimbului de gaze, o scădere a activităţii respiratorii şi o tendinţă la o rată de intubare mai scăzută. Ulterior, alte studii randomizate efectuate în departamentul de urgenţă sau în UTI care compară CPAP cu suport de presiune plus PEEP (PSV plus PEEP) cu terapia standard au constatat că cele două tehnici au îmbunătăţit gazele sanguine arteriale şi frecvenţa respiratorie şi au redus semnificativ rata ETI.19'124-126.

Ghidurile publicate recent127 recomandă utilizarea NIV la pacienţii cu CPE acut, dispnee şi frecvenţă respiratorie mai mare de 20 respiraţii/min pentru a îmbunătăţi simptomele clinice. Cu toate acestea, intubaţia este adesea cea mai bună opţiune la pacienţii cu şoc cardiogen şi tensiune arterială scăzută (tensiune arterială sistolica < 85 mm Hg) sau nivel

alterat de conştienţă. În ghidurile europene mai recente, nivelul de evidenţă (nivel B-clasa IIa) pentru utilizarea VNI pentru tratarea CPE127 acut a fost mai scăzut decât cel recomandat anterior. Această scădere a nivelului de recomandare s-a datorat în principal publicării studiului 3CPO128, cel mai mare studiu controlat multicentric până în prezent. A fost efectuată în secţia de urgenţe şi a evaluat posibilele beneficii ale VNI în CPE acut. Pacienţii internaţi cu diagnostic clinic şi radiologic de CPE acut, frecvenţă respiratorie mai mare de 20 respiraţii/min şi pH mai mic de 7,35 au fost randomizaţi la terapia farmacologică convenţională plus NIV (CPAP sau PSV plus PEEP) sau oxigenoterapie standard. Studiul a inclus 1069 de pacienţi şi a arătat că VNI a fost asociată cu o reducere mai rapidă a dispneei, a frecvenţei cardiace şi a rezolvării mai devreme a anomaliilor metabolice decât terapia standard cu oxigen. Ratele de intubare au fost scăzute şi nu diferite între grupuri (3%), iar ratele de mortalitate la 7 şi 30 de zile (9,8% faţă de 9,5% şi 16,4% faţă de 15,2%) au fost similare în grupul de control şi, respectiv, NIV. Grupul de control a fost caracterizat printr-o incidenţă ridicată a încrucişării (15%) cu PSV plus PEEP sau CPAP. Fără acest crossover, ar fi putut fi observată o rată mult mai mare de intubare în grupul de oxigen. Alte limitări ale studiului au fost (1) pacienţii grav bolnavi, care au necesitat „intervenţie de salvare a vieţii sau de urgenţă", au fost excluşi şi ar fi putut beneficia de NIV; (2) pacienţii au avut hipoxemie uşoară; şi (3) a fost observată o rată scăzută de intubare.

Un studiu clinic multicentric mai recent pe 207 pacienţi cu CPE129 acut a comparat terapia cu oxigen la 15 L/min cu CPAP de 7,5 până la 10 cm H2O iniţiată în afara spitalului şi continuată în spital, în UTI. Grupul de intervenţie CPAP a demonstrat o rezoluţie semnificativ mai mare şi mai rapidă a simptomelor clinice, precum şi o prezenţă mai scăzută a criteriilor de intubare şi o tendinţă pentru o rată mai scăzută a mortalităţii în ziua 7, deşi acest ultim parametru nu a fost diferit statistic.

Cele mai multe studii care indică beneficiile CPAP sau PSV plus PEEP au inclus pacienţi care, în medie, prezentau hipercapnie şi acidoză indicând insuficienţă ventilatorie acută. atât pacienţi hipercapnici cât şi normocapnici. În ciuda utilizării îndelungate a VNI în CPE şi a publicării ghidurilor, există o eterogenitate considerabilă între spitale în ceea ce priveşte aplicarea sa clinică. În mod remarcabil, se pare că cu cât experienţa spitalului în utilizarea VNI în CPE este mai mare, cu atât beneficiul este mai mare în ceea ce priveşte evitarea intubării pacientului.130a

Alegeţi între CPAP sau Pressure Support Plus PEEP

În practica clinică, CPAP este adesea considerată a fi mai uşor de aplicat în comparaţie cu suportul de presiune plus PEEP. În unele studii mici la pacienţii cu CPE, PSV plus PEEP au fost mai eficiente decât CPAP în ceea ce priveşte îmbunătăţirea parametrilor fiziologici17 sau rapiditatea ameliorării insuficienţei respiratorii131, dar nu diferă în rata mortalităţii sau intubaţia traheală. În studiul 3CPO128, ambele moduri de NIV (CPAP sau PSV plus PEEP) au avut rezultate clinice similare. Un alt studiu clinic care a comparat ambele moduri de VNI a demonstrat rezultate similare.132

Pe scurt, utilizarea NIV în timpul CPE pare a fi o abordare eficientă care ar putea reduce mortalitatea, în special în subgrupul care prezintă hipercapnie. Terapia medicală convenţională rămâne piatra de temelie, iar NIV, indiferent dacă este efectuată cu CPAP sau PSV plus PEEP, trebuie combinată cu aceasta cât mai curând posibil. CPAP şi PSV plus PEEP par să aibă efecte similare, atât în punctele finale fiziologice, cât şi în rezultatul clinic, iar CPAP poate fi recomandată ca tratament de primă linie. PSV plus PEEP pot fi preferate CPAP la pacienţii cu hipercapnie, adesea asociate cu comorbidităţi precum BPOC sau obezitate, care prezintă un risc crescut de intubare.

INSUFICIENTA RESPIRATORIE ACUTA HIPOXEMICA

NIV pentru a preveni intubarea în insuficienţa respiratorie de Novo

Utilizarea NIV la pacienţii cu cauze mixte de IRA hipoxemică rămâne discutabilă. Există rezultate contrastante între beneficiile observate în studiile fiziologice pe termen scurt şi în unele studii randomizate controlate, precum şi ratele mari de eşec în studiile observaţionale şi riscul de întârziere a intubării.133 De exemplu, un studiu la pacienţii cu pneumonie severă a arătat că VNI a redus rata de intubare (21% vs. a fost condus în întregime de subgrupul de pacienţi cu BPOC hipercapnic. Alte RCT, la pacienţii nonhipercapnici, nu au demonstrat niciun beneficiu pentru această indicaţie.134 În schimb, NIV s-a dovedit clar a fi benefică la pacienţii selectaţi cu o varietate de modele de insuficienţă respiratorie hipoxemică9,97,135-140, reducând nevoia de ETI şi îmbunătăţind rezultatele.139,141-141-143.

Într-un studiu controlat randomizat amplu cu pacienţi cu IRA hipoxemică, Delclaux şi colegii134 au arătat că utilizarea CPAP a dus la un răspuns subiectiv mai mare şi o îmbunătăţire a oxigenării la 1 oră, dar CPAP nu a redus nevoia de ETI şi nici nu a îmbunătăţit niciun rezultat clinic. În plus, câţiva pacienţi au suferit de complicaţii specifice observate doar în grupul CPAP, inclusiv stop cardiac în momentul intubării sau în momentul îndepărtării măştii. Antonelli şi colegii144 au arătat că VNI folosind PSV plus PEEP a fost extrem de benefică şi asociată cu mai puţine efecte adverse în comparaţie cu ventilaţia mecanică convenţională la pacienţii hipoxemici (PaO_2/FIO_2 < 200 mm Hg). Aceşti pacienţi nu au avut BPOC, instabilitate hemodinamică sau afectare neurologică şi au fost randomizaţi când au atins criteriile predefinite pentru ETI. Îmbunătăţirile în oxigenare au fost similare cu cele două abordări. În ciuda unei rate de eşec de 30%, pacienţii trataţi cu NIV au avut, în general, durate mai scurte de ventilaţie şi sejururi în UTI şi au prezentat mai puţine complicaţii.

Un studiu efectuat în trei centre de Ferrer şi colegii140 a inclus şi pacienţi normocapnici cu IRA hipoxemică persistentă şi au utilizat PSV plus PEEP în comparaţie cu un tratament medical standard cu oxigen de concentraţie mare. Selectarea pacientului a fost riguroasă, necesitând cooperarea clinică a pacientului, nicio modificare a stării de conştienţă şi absenţa disfuncţiei de organ, secreţii abundente, aritmii cardiace sau ischemie. Pacienţii ar putea avea pneumonie, CPE sau imunocompromis. NIV a redus rata de intubare la jumătate şi mortalitatea în UTI de la 39% la 18%. Aceste efecte semnificative au fost găsite la lotul de

pacienţi cu pneumonie. Extrapolarea acestor rezultate la pacienţi individuali necesită acelaşi proces de selecţie atent, cu excluderea pacienţilor cu contraindicaţii. Prezenţa şocului, pierderea conştienţei sau secreţiile majore ar trebui considerate a fi contraindicaţii.

Cu toate acestea, studiile observaţionale care descriu utilizarea NIV în pneumonie au arătat adesea rate ridicate de eşec.137,145-147 Selectarea pacienţilor, abilităţile şi experienţa în aplicarea NIV şi în decizia de intubare ar putea fi toate contribuite la aceste diferenţe. Este necesară o mare atenţie atunci când se aplică VNI la pacienţii hipoxemici din cauza posibilelor dezavantaje.134,148 Într-un studiu observaţional amplu privind utilizarea VNI în Franţa, Demoule şi colegii148 au comparat rezultatele generale ale VNI la pacienţii cu exacerbare acută a insuficienţei cardiace sau respiratorii cronice cu cei cu insuficienţă respiratorie hipoxemică de novo. În grupul „acut pe cronic", utilizarea NIV a fost asociată semnificativ cu un rezultat mai bun (OR ajustat 0,33). În grupul de novo, utilizarea NIV nu a fost asociată semnificativ cu un rezultat mai bun sau mai rău. Acest lucru sugerează că VNI nu trebuie utilizată atunci când riscul de eşec este mare şi intubarea nu trebuie amânată atunci când semnele şi simptomele clinice sugerează eşecul iminent al VNI.149

În concluzie, găsirea subgrupului de pacienţi hipoxemici este foarte probabil să beneficieze de NIV cu risc minim este încă un domeniu de investigaţie. Următoarele categorii de pacienţi au fost studiate mai atent.

NIV pentru SDRA

Studiile observaţionale şi analiza de subgrup ale studiilor controlate randomizate au identificat ARDS ca un predictor puternic al eşecului VNI.147,150-153. Un studiu multicentric154 a evaluat VNI ca terapie de primă linie la pacienţii cu SDRA precoce şi a constatat că un scor de severitate mai mare şi un raport de Po2/Fio2 arterial mai mic sau egal cu Hg de 1175 mm după iniţierea NP au fost asociate în mod independent cu 1175 ore după iniţierea NPIV. eşec. Acest sondaj a arătat că, prin utilizarea NIV, ETI a fost evitată la nu mai mult de 50% dintre pacienţi, chiar şi în centrele cu experienţă. Un studiu mic, prospectiv, multicentric, controlat randomizat155 a inclus 40 de pacienti cu SDRA usoara. Mai puţini pacienţi au fost intubaţi în grupul NIV comparativ cu grupul de control, iar utilizarea NIV a fost asociată cu o insuficienţă mai mică de organ. Definiţia recentă de la Berlin a SDRA a sugerat că VNI poate fi indicată numai în SDRA uşor, şi nu în SDRA sever şi moderat, dar a subliniat şi faptul că rolul VNI în SDRA trebuie evaluat în continuare.156 Eşecul VNI la pacienţii cu SDRA este foarte previzibil în caz de şoc, acidoză metabolică, scoruri de severitate ridicate ale bolii15, hipoxemie şi grad mai mare.

Odată cu pandemia H1N1, un număr mare de pacienţi cu insuficienţă respiratorie severă au fost internaţi în TI din întreaga lume. Mulţi pacienţi au dezvoltat ARDS necesitând intubaţie şi ventilaţie mecanică şi chiar oxigenare extracorporeală cu membrană,157 dar VNI a fost utilizată pe scară largă la aceşti pacienţi, cu rezultate relativ favorabile, deşi cu o rată mare de eşec.158-161 Acest aspect este interesant deoarece, după experienţa SARS, a fost ridicată o îngrijorare cu privire la riscul de transmitere virală în timpul intubaţiei, ventilaţiei sau

ventilaţiei virale nu s-a făcut. par a fi o problemă în contextul H1N1, dar sunt necesare mai multe date pentru a rezolva complet această problemă.

VNI la pacienţii imunocompromişi

Prognosticul pacienţilor imunocompromişi cu IRA sa îmbunătăţit în mod clar în ultimii 15 ani. VM invazivă a fost identificată în mod repetat ca un predictor independent de mortalitate în această populaţie, iar potenţialul de reducere a complicaţiilor infecţioase a fost un argument puternic pentru utilizarea VNI la pacienţii imunocompromişi. 40 de pacienţi9: NIV a redus rata de intubare de la 70% la 20%, durata şederii în UTI la supravieţuitori şi mortalitatea în UTI (20% faţă de 50%), fără nicio diferenţă în mortalitatea spitalicească. Un alt studiu a confirmat beneficiul utilizării secvenţiale a VNI într-un stadiu incipient la 52 de pacienţi imunocompromişi cu insuficienţă respiratorie şi opacităţi pulmonare.139 Ratele de intubare (46% vs. 77%) şi mortalitatea în UTI (38% vs. 69%) au fost reduse în grupul NIV. În mod similar, utilizarea preventivă precoce a CPAP la pacienţii neutropenici cu disfuncţie respiratorie uşoară a prevenit evoluţia ulterioară la insuficienţă respiratorie sinceră, internarea la UTI şi necesitatea intubării.164

A fost adesea discutată generalizarea rezultatelor provenite de la centrele de experţi şi aplicabilitatea acestora la practica în viaţa reală.22 Într-un studiu observaţional în Italia, VNI a fost utilizată la 21% dintre pacienţii cu afecţiuni hematologice maligne care necesită suport ventilator.150 În ciuda unei rate ridicate de eşec de 46%, VNI a fost asociată cu o mortalitate mai mică decât ventilaţia mecanică invazivă folosind un scor de adaptare a tendinţei. Pacienţii intubaţi de la început au avut un scor de severitate mai mare, dar o mortalitate mai scăzută decât pacienţii care au eşuat VNI (50% vs. 61%). Un studiu al NIV ca intervenţie de primă linie la pacienţi imunocompromişi selecţionaţi cu insuficienţă respiratorie hipoxemică pare justificat, dar, aşa cum se spune într-un editorial recent, mesajul este „nu forţaţi prea tare!”165.

Pe scurt, utilizarea VNI în insuficienţa respiratorie hipoxemică este susţinută de o raţiune puternică. Literatura de specialitate a dat nişte rezultate contradictorii care probabil reflectă atât eterogenitatea diagnosticelor de bază, cât şi unele dificultăţi reale în utilizarea tehnicii la aceşti pacienţi. Selectarea pacienţilor adecvaţi cu pneumonie pentru un studiu VNI va depinde, prin urmare, de experienţa echipei, de cooperarea pacienţilor şi de excluderea pacienţilor cu instabilitate hemodinamică, alterare a stării mentale sau secreţii abundente.

PREVENIREA POSTOPERATORIEI

COMPLICATII

Complicaţiile respiratorii constituie o cauză majoră de morbiditate după intervenţie chirurgicală, iar mortalitatea este adesea legată de reintubarea şi complicaţiile ventilaţiei mecanice. VNI devine din ce în ce mai populară pentru prevenirea sau tratamentul complicaţiilor respiratorii postoperatorii.166-169.

Fiziopatologia postoperatorie

Complicaţii respiratorii

După o intervenţie chirurgicală toracică sau abdominală superioară, starea pulmonară a pacientului se poate agrava din cauza anesteziei reziduale sau a durerii. Acest lucru este asociat cu o reducere mare a capacităţii reziduale funcţionale şi disfuncţie diafragmatică tranzitorie. Supraîncărcarea lichidă perioperatorie, leziunea pulmonară acută legată de transfuzie, inflamaţia, sepsisul şi aspiraţia pot coexista şi pot agrava şi mai mult funcţia respiratorie. Deficitele respiratorii sunt maxime în primele ore după operaţie şi în general se retrag după 1 sau 2 săptămâni. Deoarece poate restabili volumul pulmonar, CPAP este frecvent utilizată la pacienţii postoperatori.169 Unii autori susţin utilizarea NIV postoperatorie (CPAP sau PSV plus PEEP) atât în scop profilactic, cât şi în scop de tratament.168,170.

Chirurgie toracică

În perioada postoperatorie după rezecţia pulmonară, complicaţiile pulmonare sunt cauza principală de deces. VM postoperatorie creşte riscul de distrugere a ciotului bronşic, fistula bronhopleurală, scurgeri persistente de aer şi infecţie pulmonară. VNI a fost propusă pentru a preveni reintubarea, atelectazia şi infecţia postoperator după intervenţia chirurgicală toracică.171 Utilizarea profilactică a NIV preoperator şi postoperator a demonstrat că îmbunătăţeşte spirometria şi oxigenarea la 32 de pacienţi cu risc crescut de complicaţii după intervenţia chirurgicală de rezecţie pulmonară. 500 de pacienţi programaţi pentru operaţie cardiacă electivă la CPAP nazală timp de cel puţin 6 ore sau îngrijire standard.173 Numărul complicaţiilor pulmonare a fost redus semnificativ în cadrul grupului CPAP, dar rata de reintubare a fost scăzută în ambele grupuri. Rezultate similare s-au obţinut după repararea anevrismului de aortă toraco-abdominală.174

NIV a fost, de asemenea, utilizată pentru tratamentul insuficienţei respiratorii după intervenţia chirurgicală la plămâni. Auriant şi colegii142 au efectuat un studiu controlat în care 48 de pacienţi cu IRA după rezecţie pulmonară au fost repartizaţi aleatoriu la VNI sau tratament standard. NIV a scăzut semnificativ rata ETI (50% faţă de 21%) şi mortalitatea spitalicească (13% faţă de 38%), mai ales prin prevenirea complicaţiilor legate de intubaţie. Un studiu multicentric recent, totuşi, nu a putut găsi niciun beneficiu al administrării sistematice a VNI la pacienţii obstructivi supuşi rezecţiei pulmonare.175 În mod similar, efectul benefic al VNI (rata mai scăzută de intubare) a fost sugerat la pacienţii cu IRA după esofagectomie; în plus, nu a existat o creştere a scurgerilor anastomotice.176-177 Deoarece riscul complicaţiilor chirurgicale induse de ventilaţia cu presiune pozitivă este neclar, este probabil înţelept să se menţină presiunile căilor respiratorii la cel mai scăzut nivel efectiv.176

Chirurgie abdominală

NIV poate contracara mai multe dintre consecinţele anestezice şi chirurgicale care pot explica incidenţa mare a hipoxemiei postoperatorii după intervenţia chirurgicală

abdominală. Restaurarea volumului pulmonar, prevenirea atelectaziei, îmbunătăţirea schimbului de gaze şi scăderea activităţii respiratorii pot fi realizate prin diferite forme de VNI, inclusiv CPAP. rata de intubare (1% vs. 10%, P = 0,005), precum şi incidenţa pneumoniei şi a sepsisului. Durata şederii în UTI şi spital nu au fost semnificative diferite. NIV a fost folosită în acest studiu cu intenţia

Jaber şi colegii167 au raportat că ETI a fost evitată la 48/72 (67%) pacienţi trataţi cu VNI pentru insuficienţă respiratorie acută după o intervenţie chirurgicală abdominală. Raportul Po2/Fio2 arterial a crescut şi frecvenţa respiratorie a scăzut doar la pacienţii care au fost trataţi cu succes cu VNI şi au evitat ETI. O rată similară a eşecului VNI la pacienţii postoperatori a fost raportată şi în alte studii observaţionale.178

Pacienţi cu traumatisme

Pacienţii traumatizaţi prezintă un risc ridicat de disfuncţie pulmonară cu insuficienţă respiratorie hipoxemică ulterioară. În comparaţie cu o mască de oxigen cu debit mare, s-a demonstrat că utilizarea NIV reduce rata de intubare (12% faţă de 40%) şi durata spitalizării într-un studiu controlat randomizat unic de 50 de pacienţi cu hipoxemie persistentă în primele 48 de ore după traumatismul toracic. importanţă primordială în această situaţie. Sunt necesare studii mai mari pentru a clarifica rolul VNI pentru această indicaţie.

NU-INTUBAȚI PACIENȚII

VNI este acum utilizată frecvent la pacienţii la care intubarea nu este de dorit.180-186 Mai multe rapoarte au descris efectele VNI la pacienţii cu IRA care au fost candidati slabi pentru ETI din cauza vârstei înaintate, debilităţii sau ordinului de „nu resuscitare”.10-11’180’186. rata de 50% până la 70%, în funcţie de populaţia de pacienţi.180-181 Trebuie făcută o distincţie importantă între VNI administrată ca limită superioară a îngrijirii versus VNI ca parte a îngrijirilor paliative pentru ameliorarea dispneei la sfârşitul vieţii.180'184 În ceea ce privește prima indicație, VNI oferă o posibilitate substanţială de îmbunătăţire a pacienţilor. Rezultatele sunt mai bune la pacienţii cu BPOC sau edem pulmonar decât la pacienţii pur hipoxemici.181'183'185 Într-un studiu multicentric observaţional mare, Azoulay şi colegii181 au evaluat calitatea vieţii legate de sănătatea mortalităţii pacienţilor şi pentru semnele de anxietate „depresie” şi stres posttraumatic ale pacienţilor şi rudelor la 90 de zile. Ei au comparat pacienţii care au primit NIV ca plafon al terapiei cu pacienţii fără limitare a tratamentului. Mortalitatea spitalicească în grupul fără intubare a fost de 46%; dar nu a existat nicio scădere la 90 de zile a calităţii vieţii legate de sănătate şi nu au existat diferenţe între cele două grupuri în ceea ce privește sănătatea mintală „anxietate” depresie sau tulburare de stres posttraumatic a pacienţilor şi rudelor acestora. Pentru VNI utilizată în îngrijiri pur paliative” avem doar informaţii limitate cu privire la beneficiul real al acesteia.182'184

ÎN TIMPUL PROCESULUI DE ÎNCĂRCARE

ŞI POST-EXTUBARE

Înţărcarea

Un număr de pacienţi cu BPOC necesită ETI pentru că nu reuşesc VNI „au o contraindicaţie pentru VNI (cum ar fi necesitatea unei intervenţii chirurgicale)" sau prezintă criterii pentru ETI imediată. Când este nevoie de asistenţă ventilatorie prelungită, aceşti pacienţi pot fi trecuţi la VNI după câteva zile de ETI pentru a reduce timpul de intubare.187'188'188a Această abordare a fost examinată în mai multe studii cu rezultate contradictorii.187-190 Timpii până la extubare au fost de obicei reduse', dar acest lucru nu s-a tradus în mod constant într-o diferenţă între şederea şi mortalitatea precoce1. Înţărcarea VNI şi procesul standard de înţărcare au fost raportate în mai multe studii.188'192 Complicaţiile asociate cu ventilaţia mecanică, în special pneumonia şi sepsis, au fost fie reduse, fie au rămas neafectate de această strategie.190-192 În cel mai recent studiu multicentric, extubarea urmată de VNI sau extubarea urmată de terapie standard au fost identice cu succes şi terapie standard. reintubarea.189 Pe baza dovezilor actuale" VNI nu poate fi recomandată ca alternativă la procesul standard de înţărcare.

Post-extubare

VNI a fost propusă ca o modalitate de a minimiza reintubările la aproximativ 10% până la 20% dintre pacienţii în stare critică care nu extubarea, chiar şi după ce au îndeplinit toate criteriile de înţărcare şi după ce au finalizat cu succes un studiu de înţărcare. sub acelaşi suport ventilator livrat înainte de extubare sau cu VNI după extubare. Mai multe studii au abordat rolul VNI în prevenirea reintubării cu rezultate fără echivoc.196-197 Când s-a dezvoltat insuficienţă respiratorie post-extubare, „eliberarea NIV este adesea inutilă şi „într-adevăr" poate întârzia reintubarea şi creşte mortalitatea", aşa cum sugerează un studiu multicentric amplu al Esteban şi asociaţii.197-197. la pacienţii cu risc pare a fi utilă.198a La pacienţii cu risc ridicat de insuficienţă a extubaţiei s-a demonstrat că VNI previne insuficienţa respiratorie postextubare şi reintubarea în mai multe studii.

Un beneficiu de supravieţuire al VNI preventivă a fost demonstrat la pacienţii care au fost hipercapnici în timpul testului de înţărcare. 406 pacienţi neselectaţi au fost randomizaţi la NIV sau la o mască suplimentară de O2, devreme după extubarea lor. Ei nu au observat nicio diferenţă în ceea ce priveşte reintubarea sau ratele mortalităţii. În concluzie, „în perioada post-extubare" VNI poate fi utilă cu condiţia să fie selectat pacientul adecvat: factorii de risc pentru reintubare includ boala cardiacă şi respiratorie subiacentă şi/sau hipercapnia în timpul testului de înţărcare. VNI trebuie aplicată imediat după extubare şi înainte de apariţia insuficienţei respiratorii.

UTILIZARE PREVENTIVA ÎN TIMPUL PROCEDURILOR

Bronhoscopie

Bronhoscopia flexibilă este o procedură relativ invazivă cu un risc crescut de complicaţii la bolnavii critici.203 Bronhoscopia creşte munca respiratorie la pacienţii cu respiraţie spontană şi duce la o scădere a Po2 arterială cu 10 până la 20 mm Hg care poate persista sau chiar se poate agrava timp de câteva ore după procedură. Instilarea cu ser fiziologic

pentru lavaj bronhoalveolar şi aspirarea repetată poate duce la o reducere a volumului pulmonar final expirator. Mai multe studii de fezabilitate au arătat că VNI cu interfeţe diferite poate fi utilă în timpul bronhoscopiei la pacienţii cu risc.204-207 VNI poate preveni derecrutarea alveolară şi poate compensa munca suplimentară de respiraţie impusă de procedură. Într-un studiu randomizat de 30 de pacienţi hipoxemici, CPAP a redus desaturaţiile şi incidenţa insuficienţei respiratorii necesitând suport ventilator (1 faţă de 7 pacienţi din grupul cu oxigen).207 Într-un alt studiu de 26 de pacienţi hipoxemici, în timpul bronhoscopiei, raportul Po2/Fio2 arterial a crescut cu 82% în grupul NIV şi a scăzut cu NIV în grupul standard cu oxigen la 510% IV. menţine oxigenarea la pacienţii hipoxemici supuşi bronhoscopiei. Acest lucru se poate traduce printr-o reducere a intubaţiilor legate de procedură, deşi sunt necesare mai multe studii pentru a răspunde la această întrebare.

Intubaţia endotraheală

Hipoxemia severă în timpul intubării pacienţilor hipoxemici este frecventă, iar procedura standard de preoxigenare pungă-mască nu este adesea eficientă. Baillard şi colegii208 au evaluat 53 de pacienţi cu hipoxemie semnificativă (Po2 arterială < 100 mm Hg în timp ce se aflau pe o mască cu Fio2 ridicată) care au necesitat ETI în UTI. Pacienţii au fost alocaţi la 3 minute de preoxigenare, înainte de ETI, efectuată utilizând o mască de tip sac-valvă fără respiraţie (grupul de control) sau PSV plus PEEP (grupul NIV) utilizat ca metodă de preoxigenare. Grupul NIV a avut o îmbunătăţire semnificativă statistic a pulsoximetriei şi a nivelurilor de Po2 arterială cu o incidenţă mai scăzută a valorilor de saturaţie a pulsoximetriei sub 80% în timpul procedurii ETI. Nu a fost observată intoleranţa la NIV care necesită întreruperea acesteia. O revizuire recentă209 a propus ca VNI să fie utilizată pentru preoxigenare şi ventilaţie la pacienţii care nu pot atinge o saturaţie de oxigen mai mare de 93% până la 95% cu Fio2 ridicat.

VENTILAŢIE NEINVAZIVĂ ACASĂ

Epidemiologie

VNI la domiciliu se referă la aplicarea zilnică pe termen lung (>3 luni) a VM la domiciliu printr-o interfaţă nazală, orală sau oronazală.210 Prescripţiile pentru VNI la domiciliu au crescut semnificativ în ultimele decenii ca urmare a prevalenţei crescânde a BPOC şi a sindromului de obezitate-hipoventilaţie (SHO), deşi NIV la domiciliu la pacienţii cu BPOC rămâne un subiect de dezbatere2-3. Îmbunătăţirile tehnologice majore ale ventilatoarelor şi interfeţelor, cu o trecere progresivă de la ventilatoare cu ciclu de volum la ventilatoare mai puţin costisitoare, mai uşoare şi adesea mai confortabile, cu cicluri de presiune, au contribuit, de asemenea, la accelerarea acestei abordări.210-211 Sondajul EuroVent210 a studiat modelele de utilizare a ventilatoarelor la domiciliu în 16 ţări europene. Prevalenţa pacienţilor care au primit ventilaţie pe termen lung a variat foarte mult între ţări, variind de la 1 la 17/100.000 cu o medie de 6,6/100.000. În mod similar, proporţia relativă a pacienţilor cu tulburări neuromusculare, cuşti toracice sau plămâni/căilor respiratorii a fost de asemenea diferită semnificativ. Tulburările neuromusculare şi ale peretelui toracic au fost principalele indicaţii pentru VNI în nordul Europei, în timp ce VNI pentru boala

plămânilor/căilor respiratorii a fost mai frecventă în sudul Europei. Deoarece prevalenţa acestor afecţiuni probabil nu variază substanţial, modelele diferite de utilizare a VNI la domiciliu reflectă probabil politicile naţionale şi diferenţele în alocarea resurselor disponibile. Deşi un sondaj similar nu este disponibil pentru populaţia din SUA, extrapolarea aceleiaşi prevalenţe sugerează că mai mult de 20.000 de pacienţi utilizează în prezent VNI la domiciliu în Statele Unite.212

Această secţiune trece în revistă fiziopatologia insuficienţei respiratorii în bolile pulmonare, principalele indicaţii pentru VNI la domiciliu şi oferă câteva detalii despre trei indicaţii majore (adică, boli neuromusculare [BNM], OHS şi BPOC). Se discută şi monitorizarea VNI la domiciliu.

Fiziopatologia

Hipoventilaţia cronică se dezvoltă atunci când sistemul respirator este incapabil să facă faţă producţiei metabolice de dioxid de carbon ca urmare a modificărilor patologice ale impulsului respirator sau insuficienţei pompei respiratorii (de exemplu, NMD, boli ale peretelui toracic), sau ambele, ca la pacienţii cu SHO. În peretele toracic şi NMD, un cerc vicios tipic de declin începe cu hipoventilaţie în timpul somnului cu mişcarea oculară rapidă şi retenţie de HCO. Pe măsură ce disfuncţia diafragmei progresează, hipoventilaţia apare în timpul somnului fără mişcări oculare rapide şi progresează spre hipercapnie diurnă.213 Evoluţia clinică a BPOC este mai des punctată cu episoade de insuficienţă respiratorie acută pe cronică legate de infecţiile toracice. Prin urmare, obiectivele şi ţintele VNI la domiciliu pot să nu fie neapărat aceleaşi pentru toate categoriile de boli.

Indicaţii pentru ventilaţia neinvazivă la domiciliu

Subiecţii cu o afecţiune despre care se ştie că este asociată cu hipoventilaţia alveolară ar trebui să fie supuşi unor examinări regulate pentru a determina dacă sunt eligibili pentru VNI la domiciliu. Pacienţii trebuie chestionaţi în mod special pentru a vedea dacă au simptome precoce care sugerează hipoventilaţia nocturnă214, cum ar fi somnolenţă excesivă în timpul zilei, oboseală, dureri de cap matinale, disfuncţie cognitivă, depresie şi dispnee.215 În BPOC, o indicaţie pentru VNI ţine cont nu numai de prezenţa simptomelor de hipercapnie cronică, ci şi de frecvenţa hipercapniei şi a severităţii21. se supune unei evaluări fiziologice detaliate pentru a detecta hipoventilaţia nocturnă.

Academia Americană de Medicină a Somnului (AASM)216 a definit recent hipoventilaţia în timpul somnului ca: (1) dioxid de carbon arterial (sau un surogat, cum ar fi Pco2 transcutanat sau final) > 55 mm Hg timp de > 10 minute sau (2) o creştere a Pco2 > 10 mm Hg de la valoarea în decubit treaz la o valoare care depăşeşte 50 mm Hg timp de > 50 mm Hg. Oxi-capnografia transcutanată217 a suferit recent îmbunătăţiri în ceea ce priveşte uşurinţa în utilizare şi software-ul. Este considerat fiabil pentru uz clinic şi permite detectarea precoce şi cuantificarea hipoventilaţiei nocturne fără a necesita prelevarea de sânge arterial. Pe lângă monitorizarea simptomelor precoce şi detectarea hipoventilaţiei în somn, evaluarea regulată a funcţiei respiratorii şi a forţei muşchilor inspiratori este

esenţială pentru decizia de a implementa VNI în mod electiv pentru prevenirea IRA, în special în NMD. Măsurarea capacităţii vitale este foarte reproductibilă, iar scăderile capacităţii vitale sub 50% estimate ar trebui să conducă la investigaţii suplimentare; pragul poate varia în funcţie de tulburarea neuromusculară de bază. Măsurarea capacităţii vitale în decubit dorsal este un marker sensibil al disfuncţiei diafragmatice218, iar o scădere mai mare de 15% atunci când se compară valorile stând în decubit dorsal se corelează bine cu ortopnee219; o scădere mai mare de 20% sugerează foarte mult o disfuncţie diafragmatică. Forţa muşchilor inspiratori (presiune inspiratorie nazală şi presiunea inspiratorie maximă a gurii) poate fi evaluată cu uşurinţă cu dispozitive portabile ieftine. Primul poate fi mai uşor de efectuat în NMD, dar ambele măsurători sunt complementare. O presiune negativă mai mică de -70 cm H2O pentru bărbaţi şi -60 cm H2O pentru femei exclude în mod rezonabil o slăbiciune semnificativă a muşchilor inspiratori.220

Caracteristici speciale în bolile neuromusculare

Cursul clinic al insuficienţei respiratorii în NMD este dictat de istoria naturală a stării de bază. Unii pacienţi rămân stabili timp de zeci de ani, cu rate de supravieţuire raportate mai mari de 90% la 5 ani,221-222, în timp ce alţii sunt lent progresiv sau rapid fatal. Prin urmare, momentul şi frecvenţa evaluării clinice ar trebui să ţină cont de diagnosticul neurologic de bază. În NMD, o indicaţie pentru VNI la domiciliu se bazează pe inversarea simptomelor precoce ale hipoventilaţiei şi îmbunătăţirea calităţii vieţii (QoL) la pacienţii trataţi cu NIV223. Tratarea subiecţilor cu hipoventilaţie nocturnă izolată poate fi justificată. Într-un studiu controlat randomizat al NIV la pacienţii cu NMD cu hipoventilaţie nocturnă şi normocapnie diurnă224, majoritatea pacienţilor din grupul de control au necesitat iniţierea VNI în câteva luni după documentarea hipoventilaţiei în somn. Cei trataţi cu NIV au avut o calitate a vieţii îmbunătăţită legată de sănătate, în timp ce ceilalţi au fost mai susceptibili de a fi internaţi cu insuficienţă ventilatorie acută pe cronică (vezi şi Capitolul 9 7).

Scleroza laterală amiotrofică (ALS) are multe asemănări cu alte BNM, dar evoluţia sa rapidă necesită o urmărire mai atentă şi o evaluare respiratorie mai frecventă, de obicei la fiecare 3 luni. Într-un studiu randomizat, Bourke şi colegii au demonstrat că iniţierea VNI a avut ca rezultat un avantaj semnificativ de supravieţuire de aproximativ 7 luni la pacienţii cu SLA cu afectare bulbară uşoară până la moderată, fie cu hipercapnie diurnă, fie cu ortopnee, dar nu a îmbunătăţit supravieţuirea la cei cu afectare bulbară severă225. considerată a fi o componentă importantă a tratamentului paliativ pentru persoanele cu boală avansată.

Caracteristici speciale ale

Sindromul Obezitate-Hipoventilatie

OHS se referă la apariţia hipercapniei în stare de veghe (Pco2 arterială > 45 mm Hg) la un pacient obez (indice de masă corporală [IMC] > 30 kg/m2) după ce au fost excluse alte cauze de hipoventilaţie.226 Prevalenţa SHO este estimată a fi între 10% şi 20% la pacienţii care frecventează clinicile de somn şi ajung în clinici de somn mai mari2507. peste 50 kg/m2.228 Respiraţia tulburată de somn nu face parte din definiţia SHO, dar prevalenţa

sindromului de apnee obstructivă în somn (OSA) poate fi de până la 90% la acest grup de pacienţi. Deşi nivelurile globale de obezitate sunt în creştere, SSO rămâne frecvent nerecunoscută până la debutul insuficienţei respiratorii acute pe cronice şi la internarea la UTI.122 Mecanismele fiziopatologice includ afectarea mecanicii respiratorii cu o activitate crescută a respiraţiei, obstrucţia căilor respiratorii superioare responsabilă de tulburările respiratorii în somn şi hiperventilaţia iniţială a somnului în timpul zilei26.

Alegerea CPAP sau a suportului ventilator binivel (BVS, adică CPAP plus presiune pozitivă intermitentă) pentru managementul iniţial al SHO rămâne o problemă complexă, mai ales atunci când pacienţii prezintă un status respirator stabil, în ciuda hipercapniei, şi un model de somn predominant OSA. Piper şi colegii au comparat CPAP versus BVS în OHS după excluderea pacienţilor cu desaturaţii nocturne profunde sau cu o creştere a Pco2 arterială de peste 10 mm Hg, în ciuda titrarii optime a CPAP în laborator.229 Gazele sanguine diurne au fost îmbunătăţite în ambele grupuri fără diferenţe după 3 luni de tratament. Ambele grupuri au experimentat îmbunătăţiri similare ale somnolenţei, dar BVS a dus la o calitate subiectivă a somnului mai bună şi o performanţă de vigilenţă psihomotorie. În schimb, CPAP în monoterapie poate să nu poată rezolva hipoventilaţia la pacienţii fie cu IMC ridicat, hipoxemie severă la momentul iniţial, fie afectare restrictivă severă. Din acest motiv, majoritatea experţilor recomandă utilizarea BVS în situaţia acută, luând în considerare trecerea la CPAP după o perioadă iniţială BVS şi corectarea hipoventilaţiei. În acest caz, se justifică monitorizarea atentă a Pco2 arterială diurnă.

În timpul VNI, presiunea pozitivă a căilor respiratorii expiratorii (EPAP) şi presiunea pozitivă a căilor respiratorii inspiratorii (IPAP) pot fi ajustate individual. EPAP este crescută progresiv pentru a corecta apneea şi hipopneea şi IPAP pentru a corecta hipoventilaţia. Utilizarea unui mod „spontan" versus un mod „spontan/temporizat" cu o rată de rezervă este în dezbatere. Recomandările AASM din 2012 sugerează că setarea implicită ar trebui să fie „spontană", cu excepţia cazului în care este documentată apneea centrală în somn. Datele clinice recente au evidenţiat importanţa stabilirii unei frecvenţe respiratorii de rezervă atunci când se utilizează NIV în OHS cu OSA, chiar şi fără apnee centrală de somn documentată anterior. Ventilaţia folosind modul „spontan" fără frecvenţă de rezervă la subiecţii cu SHO cu VNI pe termen lung cu un mod „spontan/temporizat" a dus la evenimente respiratorii suplimentare, în principal evenimente respiratorii mixte şi apneice în somn centrală. cicluri declanşate de pacient, este asociată cu o Pco2 arterială diurnă îmbunătăţită, un control mai bun al hipoventilaţiei nocturne şi o calitate a vieţii îmbunătăţită legată de sănătate la 3 luni într-o analiză post-hoc de subgrup.231

OHS este, de asemenea, asociată cu o morbiditate cardiovasculară crescută legată de sindromul metabolic. Dovezile referitoare la impactul VNI asupra acestui aspect al SSO sunt controversate. Într-un grup foarte selectat de pacienţi cu SHO, VNI la domiciliu a reuşit să îmbunătăţească unele aspecte ale sindromului metabolic.232 Dimpotrivă, într-un studiu randomizat cu pacienţi cu SHO neselectaţi, markerii inflamatori, funcţia endotelială şi rigiditatea arterială nu s-au îmbunătăţit după 1 lună de VNI, în timp ce măsurarea gazelor

din sânge şi calitatea somnului au fost îmbunătăţite doar în parte din terapia multidisciplinară.23 efort de reducere a riscului cardiovascular în SSO.234

Ventilaţie neinvazivă la domiciliu pentru BPOC hipercapnic cronic

Spre deosebire de tratamentul NIV la domiciliu pentru pacienţii cu boli pulmonare restrictive asociate cu tulburări ale peretelui toracic sau NMD, dovezile pentru utilizarea NIV la pacienţii cu BPOC hipercapnic stabil rămân neconcludente. Două studii randomizate controlate nu au reuşit să demonstreze că VNI la domiciliu a avut vreun impact asupra supravieţuirii la pacienţii cu BPOC,235-236, deşi internările precoce în spital (în decurs de 3 luni) au fost reduse într-un studiu.235 Un alt studiu controlat randomizat pe termen lung a sugerat că supravieţuirea poate fi îmbunătăţită cu NIV combinată cu oxigenoterapie pe termen lung, în detrimentul terapiei cu oxigen pe termen lung, în comparaţie cu oxigenoterapie pe termen lung, în comparaţie cu terapia de lungă durată. QoL redusă legată de sănătate.237 O meta-analiză recentă concluzionează că VNI este eficientă în reducerea hipercarbiei şi a dispneei şi în îmbunătăţirea calităţii somnului, fără nicio îmbunătăţire a funcţiei pulmonare şi cu un impact neclar asupra supravieţuirii.238 Presiunile pozitive mai mari au fost asociate cu schimbul de gaze îmbunătăţit, în timp ce presiunile inspiratorii mai scăzute nu au fost asociate. Mai mulţi experţi promovează utilizarea ventilaţiei cu presiune pozitivă neinvazivă de înaltă intensitate (Hi-NPPV, cu presiune inspiratorie ridicată, aproape de 30 cm H2O şi o frecvenţă respiratorie de rezervă ridicată) care urmăreşte o reducere maximă a Pco2 arterială, dacă ţinta este îmbunătăţirea supravieţuirii. administrarea Hi-NPPV este încă justificată la pacienţii cu hipertensiune pulmonară sau cu boală cardiacă preexistentă, deoarece au fost documentate consecinţe hemodinamice dăunătoare asupra debitului cardiac.241 În rezumat, dovezile actuale sunt insuficiente pentru a susţine utilizarea sistematică a VNI la pacienţii cu BPOC hipercapnic stabil.

În ciuda lipsei de dovezi clare, BPOC este una dintre indicaţiile cu cea mai rapidă creştere pentru VNI la domiciliu.210 Experţii recomandă în continuare VNI la domiciliu la pacienţii cu BPOC stabil, fie cu hipercapnie simptomatică (Pco2 arterială > 55 mm Hg), fie cu o Pco2 arterială între 50 şi 54 mm Hg şi episoade frecvente de IRA care necesită spitalizare şi sprijinul ventilaţiei ar putea reduce costurile de spitalizare şi de asistenţă medicală. Într-adevăr, într-un studiu pilot controlat randomizat cu pacienţi cu BPOC hipercapnic foarte selecţionaţi care au supravieţuit unui episod de insuficienţă respiratorie în UTI, continuarea VNI la domiciliu a fost asociată cu un risc mai scăzut de IRA hipercapnică recurentă.112

Ghidurile recente au subliniat importanţa tratării comorbidităţilor care contribuie la povara generală a bolii în BPOC. OSA este acum considerată una dintre aceste comorbidităţi în cea mai recentă versiune a The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.91 Deoarece BPOC este proiectată a fi a treia cauză de deces la nivel mondial până în 2 0 2 0243 şi prevalenţa obezităţii – un factor de risc major pentru OSA – creşte constant la nivel mondial, nu este de asemenea surprinzător că acest sindrom creşte şi nu este surprinzător. Rezultatele BPOC.244 Într-o cohortă mare prospectivă cu o urmărire mediană de 9,4 ani, Marin şi colegii au demonstrat că coexistenţa BPOC şi AOS este asociată cu un risc crescut de deces din orice cauză şi cu mai multe spitalizări pentru exacerbări ale BPOC.245 Deşi nu

există date dintr-un studiu controlat randomizat, majoritatea experţilor încurajează puternic tratamentul nocturn cu sindromul NIV. Când predomină AOS, terapia CPAP este cea mai potrivită terapie. Când hipoventilaţia nocturnă este modelul principal, PSV nocturn plus PEEP ar trebui să fie prima alegere.

Importanţa monitorizării ventilaţiei neinvazive la domiciliu

Mai multe rapoarte au arătat că pacienţii care primesc VNI la domiciliu pot dezvolta asincronie pacient-ventilator, eforturi inspiratorii nerecompensate, scurgeri neintenţionate şi evenimente respiratorii şi respiratorii periodice de origine obstructivă, centrală şi mixtă.246 Aceste evenimente complexe pot avea un efect negativ asupra calităţii somnului şi controlului hipoventilaţiei nocturne. Prin urmare, este important să se propună o strategie treptat pentru a detecta evenimentele respiratorii de relevanţă clinică pentru a adapta setările şi interfaţa ventilatorului.

Istoricul medical este important, deşi adesea nespecific şi uneori surprinzător de neremarcabil, în ciuda evenimentelor respiratorii nocturne semnificative. Chestionarele QoL legate de sănătate (HRQoL) specifice bolii pot fi utile pentru a evalua obiectivele centrate pe pacient, ca o completare a monitorizării fiziologice a VNI.247 Chestionarul pentru insuficienţă respiratorie severă a fost dezvoltat special pentru pacienţii cu insuficienţă respiratorie cronică care primesc VNI la domiciliu şi este acum disponibil în multe limbi.

Pulsoximetria rămâne un instrument important şi simplu pentru a asigura o oxigenare adecvată şi pentru a detecta desaturaţii scurte recurente sau prelungite, deşi specificitatea scăzută a trasărilor pulsoximetriei în timpul VNI rămâne un dezavantaj major. La pacienţii cu VNI şi terapie cu O2 pe termen lung, sensibilitatea pulsioximetriei este semnificativ scăzută. Capnografia transcutanată discriminează între hipoxemia legată de nepotrivirea ventilaţie-perfuzie sau hipoventilaţia reziduală sub VNI. Dispozitivele mai noi sunt fiabile, oferă o imagine mai realistă a tendinţei Pco2 transcutanate peste noapte şi pot înlocui probele repetate de sânge arterial.217 Software-ul încorporat al ventilatoarelor la domiciliu oferă date despre conformitate, modelul de utilizare a VNI, scurgerile de măşti, volumul curent şi ratele declanşării inspiratorii sau expiratorii de către pacient. S-au dovedit a fi fiabile modulele ventilatoare multicanal care combină măsurarea saturaţiei de oxigen cu estimarea scurgerilor şi a ventilaţiei minute.248 Din păcate, acurateţea ventilaţiei minute estimate şi a scurgerilor de către ventilator variază de la un dispozitiv la altul249 şi sunt încă garantate studii de validare independente pentru toate ventilatoarele disponibile comercial. Prin urmare, medicii ar trebui să fie conştienţi de diferenţele în estimarea scurgerilor şi a volumului curent între dispozitivele NIV la domiciliu.

În cele din urmă, utilizarea markerilor neinvazivi ai activării simpatice devine disponibilă pentru uz clinic. De exemplu, reducerea amplitudinii undei de puls este un marker sensibil cu o valoare predictivă pozitivă ridicată pentru detectarea micro-excitaţiilor asociate cu evenimente respiratorii în timpul VNI, cel puţin la pacienţii cu SHO.250 Dacă această tehnică este validată şi la alte grupuri de pacienţi, ar putea fi utilă pentru evaluarea

fragmentării somnului şi pentru a îmbunătăţi scorul evenimentelor respiratorii subtile cu instrumente simplificate, cum ar fi studiul complet, fără poligraf acasă. în laborator, studiu de somn sub NIV). Polisomnografia pe timpul nopţii este consumatoare de timp, costisitoare şi nu este întotdeauna disponibilă. Cu toate acestea, până când opţiunile alternative de monitorizare au fost testate cu dovezi ale eficacităţii dovedite, polisomnografia în timpul VNI rămâne standardul de aur pentru monitorizarea VNI în centrele cu experienţă.

EPIDEMIOLOGIA VENTILAŢII NEINVAZIVĂ ÎN ÎNGRIJIRI ACUTE

Utilizarea VNI în mediul acut a crescut semnificativ de când primele serii mici de cazuri au fost publicate în anii 1990.75,251Trei studii observaţionale internaţionale multicentrice privind utilizarea VM aplicată în TI au fost efectuate în 1998, 2004 şi 2010 de către Esteban şi colegii săi care au primit peste 2502-285 de pacienţi consecutivi. au fost evaluate o perioadă de 1 sau 2 luni. Sondajele au arătat că utilizarea NIV a crescut progresiv de la mai puţin de 5% la aproximativ 15% din toţi pacienţii internaţi în UTI, cu o rată constantă de succes şi, prin urmare, un număr mai mare de pacienţi evitând necesitatea intubaţiei. Un număr mai mare de pacienţi cu BPOC sau insuficienţă cardiacă au fost, de asemenea, trataţi cu succes cu NIV în afara UTI.

Studii observaţionale similare efectuate în Franţa în 1997, 2002 şi 201132-33,181 au arătat o creştere majoră a utilizării NIV ca suport de ventilaţie de primă linie pentru toţi pacienţii de UTI care necesită suport ventilator mecanic (16%, 24% şi 31%, P <0,0001). Important, când se compară cele trei perioade, s-a observat o creştere semnificativă a VNI ca terapie de primă linie (52% vs. 35%, P < 0,0001) la acei pacienţi care nu au fost intubaţi înainte sau la internarea la UTI. Sondajul francez publicat în 2006148 a indicat că suportul presiunii a fost cel mai obişnuit mod de ventilaţie (83%) în timpul VNI (CPAP 8% şi ventilaţia asistată-control 7%). Ultimul studiu observaţional francez a arătat încă o creştere continuă a utilizării globale a VNI, dar, în mod interesant, cu o scădere uşoară, dar semnificativă, a cazurilor de insuficienţă respiratorie hipoxemică.

Interesul progresiv pentru utilizarea NIV poate fi apreciat prin examinarea numărului de articole care se adresează NIV care au fost publicate. Figura 102-3 ilustrează numărul de referinţe referitoare la VNI pentru ARF sau VNI la domiciliu, articole de recenzie şi toate tipurile de articole publicate în PubMed al Centrului Naţional pentru Informaţii Biotehnologice în perioada 1989-2013.

Figura 102-3 Literatură publicată despre NIV. Evoluţia numărului de referinţe publicate în PubMed cu privire la VNI administrată pentru insuficienţă respiratorie acută (studiu clinic) şi în timpul VNI la domiciliu (la domiciliu) pe o perioadă de timp 1989-2013. Articolele de recenzie sunt, de asemenea, afişate separat, precum şi toate articolele despre NIV.

Puncte cheie

Utilizarea ventilaţiei neinvazive (VNI) în situaţia acută a crescut semnificativ în ultimul deceniu. Studiile multicentrice naţionale şi internaţionale au demonstrat că 15% dintre toţi pacienţii internaţi în unităţile de terapie intensivă primesc VNI, reprezentând strategia ventilatorului de primă linie la 31% până la 50% dintre cei care necesită suport ventilator mecanic.

NIV poate îmbunătăţi parametrii fiziologici, ameliora dispneea, reduce gradul invaziv al managementului pacientului şi poate îmbunătăţi rezultatele clinice importante, cum ar fi spitalizarea, complicaţiile şi mortalitatea. Există dovezi convingătoare că VNI diminuează riscul de infecţii nosocomiale.

Efectele benefice ale VNI sunt cel mai bine demonstrate la pacienţii cu exacerbare acută a BPOC şi sindrom de obezitate-hipoventilaţie. În aceste situaţii, NIV este recomandată ca terapie de primă linie pentru a preveni deteriorarea ulterioară. Mai mult, atunci când este combinată cu terapia medicală convenţională în timpul edemului pulmonar acut cardiogen, VNI poate reduce mortalitatea, în special în subgrupul de pacienţi cu hipercapnie.

Utilizarea VNI în insuficienţa respiratorie acută hipoxemică este controversată, iar pacienţii trebuie evaluaţi cu atenţie pentru a stabili care dintre ele pot beneficia şi care pot fi afectaţi prin utilizarea NIV din cauza întârzierii intubării. Mai mult, VNI poate fi utilă în timpul procesului de post-extubare ca instrument preventiv în timpul procesului de înţărcare sau în timpul diferitelor proceduri, cum ar fi bronhoscopia cu fibre optice.

Succesul VNI este strâns asociat cu o bună toleranţă clinică. Problemele cu toleranţa pot fi legate de pacient, interfaţă, ventilator şi/sau setările ventilatorului. Scurgerile de mască conduc la disconfort şi asincronia pacient-ventilator, inspiraţie prelungită din cauza scurgerilor inspiratorii şi auto-declanşare din cauza scurgerilor expiratorii. O ajustare optimă a setărilor ventilatorii poate îmbunătăţi sincronia pacient-ventilator, munca de respiraţie, confortul şi, potenţial, succesul ventilaţiei neinvazive.

Interfaţa este o componentă esenţială pentru NIV. Interfeţele orale şi nazale sunt utilizate în principal pentru NIV cronică. În mediul de îngrijire acută, masca oronazală pare a fi cea mai bună alegere. Nu s-a demonstrat că masca totală/completă este superioară măştii oronazale. Casca poate fi folosită ca interfaţă de primă linie în mâinile experimentate şi pentru edem pulmonar. Nu există o interfaţă ideală pentru toţi pacienţii şi mai multe interfeţe ar trebui să fie disponibile lângă pat.

NIV este standardul de îngrijire pentru ventilaţia mecanică la domiciliu. Subiecţii cu o afecţiune despre care se ştie că provoacă hipoventilaţie alveolară trebuie evaluaţi în mod regulat pentru a determina dacă sunt eligibili pentru VNI la domiciliu.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Antonelli M, Conti G, Esquinas A, et al: Un studiu multicentric privind utilizarea în practica clinică a ventilaţiei neinvazive ca intervenţie de primă linie pentru sindromul de detresă respiratorie acută. Crit Care Med 35:18-25,

2007.

Antonelli M, Conti G, Rocco M şi colab.: O comparaţie a ventilaţiei neinvazive cu presiune pozitivă şi a ventilaţiei mecanice convenţionale la pacienţii cu insuficienţă respiratorie acută. N Engl J Med 339:429-435, 1998.

Azoulay E, Kouatchet A, Jaber S, et al: Ventilaţia mecanică noninvazivă la pacienţii cu intubaţie traheală redusă. Terapie intensivă Med 39:292-301, 2012.

Borel JC, Burel B, Tamisier R, et al: Comorbidităţi şi mortalitate la obezi hipercapnici sub ventilaţie noninvazivă domiciliară. PLoS ONE 8:e52006, 2013.

Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, şi colab: Ventilaţie noninvazivă pentru exacerbarile acute ale bolii pulmonare obstructive cronice. N Engl J Med 333:817-822, 1995.

Carrillo A, Ferrer M, Gonzalez-Diaz G, et al: Ventilaţia noninvazivă în insuficienţa respiratorie acută hipercapnică cauzată de sindromul de hipoventilaţie obezităţii şi boala pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 186:1279-1285, 2012.

Chandra D, Stamm JA, Taylor B şi colab.: Rezultatele ventilaţiei neinvazive pentru exacerbările acute ale bolii pulmonare obstructive cronice în Statele Unite, 1998-2008. Am J Respir Crit Care Med 185:152-159, 2012.

Demoule A, Girou E, Richard JC, et al: Beneficii şi riscuri de succes sau eşec al ventilaţiei neinvazive. Intensive Care Med 32:1756-1765, 2006.

Ferrer M, Esquinas A, Leon M şi colab: Ventilaţia noninvazivă în insuficienţa respiratorie hipoxemică severă: un studiu clinic randomizat. Am J Respir Crit Care Med 168:1438-1444, 2003.

Ferrer M, Sellares J, Valencia M şi colab: Ventilaţie non-invazivă după extubare la pacienţii hipercapnici cu tulburări respiratorii cronice: studiu controlat randomizat. Lancet 374:1082-1088, 2009.

Girault C, Bubenheim M, Abroug F şi colab: Ventilaţie neinvazivă şi înţărcare la pacienţii cu insuficienţă respiratorie hipercapnică cronică: un studiu multicentric randomizat. Am J Respir Crit Care Med 184:672-679,

2011.

Gray A, Goodacre S, Newby DE şi colab.: Ventilaţia noninvazivă în edemul pulmonar cardiogenic acut. N Engl J Med 359:142-151, 2008.

Nava S, Ferrer M, Esquinas A şi colab: Utilizarea paliativă a ventilaţiei non-invazive la pacienţii la sfârşitul vieţii cu tumori solide: un studiu de fezabilitate randomizat. Lancet Oncol 14:219-227, 2013.

Plant PK, Owen JL, Elliott MW: Utilizarea timpurie a ventilaţiei non-invazive pentru exacerbările acute ale bolii pulmonare obstructive cronice pe secţiile respiratorii generale: un studiu controlat randomizat multicentric. Lancet 355:1931-1935, 2000.

Vignaux L, Vargas F, Roeseler J, şi colab: Asincronia pacient-ventilator în timpul ventilaţiei non-invazive pentru insuficienţă respiratorie acută: un studiu multicentric. Terapie intensivă Med 35:840-846, 2009.

Vitacca M, Ambrosino N, Clini E, şi colab: Răspunsul fiziologic la ventilaţia de susţinere a presiunii furnizată înainte şi după extubare la pacienţii care nu sunt capabili de respiraţie autonomă total spontană. Am J Respir Crit Care Med 164:638-641, 2001.

Referinţe

Brochard L, Isabey D, Piquet J, et al: Reversarea exacerbarilor acute ale bolii pulmonare obstructive cronice prin asistenţă inspiratorie cu o mască facială. N Engl J Med 323:1523-1530, 1990.

Meduri GU, Abou-Shala N, Fox RC şi colab.: Ventilarea mecanică cu mască facială noninvazivă la pacienţii cu insuficienţă respiratorie acută hipercapnică. Cufăr 100:445-454, 1991.

Meduri GU, Conoscenti CC, Menashe P, Nair S: Ventilatie noninvaziva cu masca faciala la pacientii cu insuficienta respiratorie acuta. Chest 95:865-870, 1989.

3a. Ozsancak UA, Sidhom SS, Khodabandeh A, et al: Utilizarea şi rezultatele ventilaţiei neinvazive cu presiune pozitivă în spitalele de îngrijire acută din Massachusetts. Cufăr 145:964-971, 2014.

Stauffer JL, Olson DE, Petty TL: Complicaţii şi consecinţe ale intubării endotraheale şi ale traheotomiei. Un studiu prospectiv pe 150 de pacienţi adulţi în stare critică. Am J Med 70:65-76, 1981.

Pingleton SK: Complicaţiile insuficienţei respiratorii acute. Am Rev Respir Dis 137:1463-1493, 1988.

Girou E, Brun-Buisson C, Taille S, et al: Tendinţe seculare în infecţiile nosocomiale şi mortalitatea asociată cu ventilaţia neinvazivă la pacienţii cu exacerbare a BPOC şi edem pulmonar. JAMA 290:2985-2991, 2003.

Girou E, Schortgen F, Delclaux C, et al: Asocierea ventilaţiei noninvazive cu infecţiile nosocomiale şi supravieţuirea la pacienţii critici. JAMA 284:2361-2367, 2000.

Nourdine K, Combes P, Carton MJ, et al: Ventilaţia noninvazivă reduce riscul de infecţie nosocomială la UTI? Un studiu clinic prospectiv. Intensive Care Med 25:567-573, 1999.

Antonelli M, Conti G, Bufi M, et al: Ventilaţia neinvazivă pentru tratamentul insuficienţei respiratorii acute la pacienţii supuşi transplantului de organe solide: un studiu randomizat. JAMA 283:235-241, 2000.

Benhamou D, Girault C, Faure C şi colab: Ventilarea cu masca nazală în insuficienţa respiratorie acută. Experienta la pacientii varstnici. Chest 102:912-917, 1992.

Meduri GU, Fox RC, Abou-Shala N, et al: Ventilaţia mecanică neinvazivă prin mască facială la pacienţii cu insuficienţă respiratorie acută care au refuzat intubarea endotraheală. Crit Care Med 22:1584-1590,

1994.

Azoulay E, Kouatchet A, Jaber S, et al: Ventilaţia mecanică noninvazivă la pacienţii cu intubaţie traheală redusă. Terapie intensivă Med 39:292-301, 2013.

Appendini L, Patessio A, Zanaboni S şi colab.: Efectele fiziologice ale presiunii pozitive ale expiraţiei finale şi ale suportului presiunii măşti în timpul exacerbărilor bolii pulmonare obstructive cronice. Am J Respir Crit Care Med 149:1069-1076, 1994.

L'Her E, Moriconi M, Texier F, şi colab: Presiunea pozitivă continuă neinvazivă a căilor respiratorii în insuficienţa respiratorie hipoxemică acută - experienţa unui departament de urgenţă. Eur J Emerg Med 5:313-318, 1998.

L'Her E, Duquesne F, Girou E, et al: Noninvaziv continuous positive airway pressure in elderly cardiogenic pulmonary edema patients. Intensive Care Med 30(5):882-888, 2004.

Lenique F, Habis M, Lofaso F şi colab: Efecte ventilatorii şi hemodinamice ale presiunii pozitive continue a căilor respiratorii în insuficienţa cardiacă stângă. Am J Respir Crit Care Med 155:500-505, 1997.

Chadda K, Annane D, Hart N şi colab: Efectele cardiace şi respiratorii ale presiunii pozitive continue a căilor respiratorii şi ventilaţiei neinvazive în edemul pulmonar acut cardiac. Crit Care Med 30:2457-2461,

2002.

Sharon A, Shpirer I, Kaluski E, et al: Doze mari de izosorbid-dinitrat intravenos este mai sigur şi mai bun decât ventilaţia Bi-PAP combinată cu tratamentul convenţional pentru edem pulmonar sever. J Am Coll Cardiol 36:832-837, 2000.

Bersten AD, Holt AW, Vedig AE şi colab.: Tratamentul edemului pulmonar cardiogen sever cu presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii eliberată de mască facială. NEngl J Med 325:1825-1830, 1991.

Masip J, Paez J, Merino M, et al: Factorii de risc pentru intubare ca ghid pentru ventilaţia neinvazivă la pacienţii cu edem pulmonar cardiogen acut sever. Intensive Care Med 29:1921-1928, 2003.

Evans TW: Conferinţe internaţionale de consens în medicina intensivă: ventilaţia neinvazivă cu presiune pozitivă în insuficienţa respiratorie acută. Organizat în comun de American Thoracic Society, European Respiratory Society, European Society of Intensive Care Medicine şi Societe de Reanimation de Langue Francaise, şi aprobat de Consiliul Director ATS, decembrie 2000. Intensive Care Med 27:166-178, 2001.

Keenan SP, Gregor J, Sibbald WJ, et al: Ventilaţia neinvazivă cu presiune pozitivă în contextul exacerbărilor severe şi acute ale bolii pulmonare obstructive cronice: mai eficientă şi mai puţin costisitoare. Crit Care Med 28:2094-2102, 2000.

Brochard L, Lefebvre JC, Cordioli RL şi colab.: Ventilaţie noninvazivă pentru pacienţii cu insuficienţă respiratorie acută hipoxemică. Semin Respir Med 35(4):492-500, 2014.

Mascheroni D, Kolobow T, Fumagalli R şi colab.: Insuficienţă respiratorie acută în urma hiperventilaţiei induse farmacologic: un studiu experimental pe animale. Intensive Care Med 15:8-14, 1988.

L'Her E, Deye N, Lellouche F şi colab: Efectele fiziologice ale ventilaţiei neinvazive în timpul leziunii pulmonare acute. Am J Respir Crit Care Med 172:1112-1118, 2005.

Poulton EP: Oxon DM. Insuficienţă cardiacă stângă cu edem pulmonar. Lancet 2:981-983, 1936.

Katz JA, Marks JD: Lucru inspirator cu şi fără presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii la pacienţii cu insuficienţă respiratorie acută. Anesthesiology 63:598-607, 1985.

Delclaux C, Brochard L, Mancebo J: Presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii la pacientul hipoxemic. În Mancebo J, Net A, Brochard L, editori: Mechanical ventilation and weaning, Germania, 2002, Springer Verlag, pp 336-347.

Katz JA, Kraemer RW, Gjerde GE: Lucru inspirator şi presiunea căilor respiratorii cu sisteme de eliberare continuă a presiunii pozitive în căile respiratorii. Chest 88:519-526, 1985.

Mehta S, Gregory DJ, Woolard RH şi colab.: Studiu prospectiv, randomizat, al presiunii bilevel faţă de presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii în edemul pulmonar acut. Crit Care Med 25:620-628, 1997.

Bellone A, Monari A, Cortellaro F şi colab.: Rata infarctului miocardic în edemul pulmonar acut: ventilaţie de susţinere a presiunii noninvazive versus presiunea continuă a căilor respiratorii pozitive. Crit Care Med 32:1860-1865, 2004.

Demoule A, Girou E, Richard JC şi colab.: Utilizarea crescută a ventilaţiei neinvazive în unităţile franceze de terapie intensivă. Intensive Care Med 32:1747-1755, 2006.

Carlucci A, Richard JC, Wysocki M, et al: Ventilaţia mecanică noninvazivă versus convenţională. Un studiu epidemiologic. Am J Respir Crit Care Med 163:874-880, 2001.

Georgopoulos D, Prinianakis G, Kondili E: Interpretarea formelor de undă de lângă pat ca instrument de identificare a asincroniilor pacient-ventilator. Terapie intensivă Med 32:34-47, 2006.

Calderini E, Confalonieri M, Puccio PG, et al: Patient-ventilator asynchrony during noninvasion ventilation: the role of expiratory trigger. Intensive Care Med 25:662-667, 1999.

Vignaux L, Vargas F, Roeseler J, şi colab: Asincronia pacient-ventilator în timpul ventilaţiei non-invazive pentru insuficienţă respiratorie acută: un studiu multicentric. Terapie intensivă Med 35:840-846, 2009.

Vignaux L, Tassaux D, Carteaux G şi colab: Performanţa algoritmilor de ventilaţie neinvazivă pe ventilatoarele ICU în timpul suportului presiunii: un studiu clinic. Terapie intensivă Med 36:2053-2059, 2010.

Vignaux L, Vargas F, Roeseler J, et al: Patient-ventilator asynchrony during non-invazive pressure support ventilation. Am J Respir Crit Care Med 177:A263, 2008.

Tassaux D, Gainnier M, Battisti A, Jolliet P: Impactul setării declanşatorului expirator asupra ciclistului întârziat şi a sarcinii de lucru a muşchilor inspiratori. Am J Respir Crit Care Med 172:1283-1289, 2005.

Carteaux G, Lyazidi A, Cordoba-Izquierdo A, et al: Asincronia pacient-ventilator în timpul ventilaţiei noninvazive: un studiu clinic şi de banc. Cufăr 142:367-376, 2012.

Corrado A, Confalonieri M, Marchese S, et al: Iron pulmonar vs mask ventilation in the treatment of acute on chronic respiratory failure la pacientii cu BPOC: un studiu multicentric. Cufăr 121:189-195, 2002.

Corrado A, Ginanni R, Villella G şi colab: Plămânul de fier versus ventilaţia mecanică convenţională în exacerbarea acută a BPOC. Eur Respir J 23:419-424, 2004.

Gorini M, Ginanni R, Villella G şi colab: Ventilaţia neinvazivă cu presiune negativă şi pozitivă în tratamentul insuficienţei respiratorii acute pe cronice. Intensive Care Med 30(5):875-881, 2004.

Jolliet P, Tassaux D, Thouret JM, Chevrolet JC: Efectele benefice ale helioxigenului versus suportul presiunii neinvazive de aer:oxigen la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică decompensată. Crit Care Med 27:2422-2429, 1999.

Jaber S, Fodil R, Carlucci A, et al: Ventilaţia noninvazivă cu heliu-oxigen în exacerbarile acute ale bolii pulmonare obstructive cronice. Am J Respir Crit Care Med 161:1191-1200, 2000.

Jolliet P, Tassaux D, Roeseler J, şi colab.: Heliu-oxigen versus sprijinul presiunii neinvazive cu aer oxigen în boala obstructivă cronică decompensată: un studiu prospectiv, multicentric. Crit Care Med 31:878-884, 2003.

Maggiore SM, Richard JC, Abroug F, şi colab.: Un studiu multicentric, randomizat de ventilaţie neinvazivă cu amestec de heliu-oxigen în exacerbările bolii pulmonare obstructive cronice. Crit Care Med 38:145151, 2010.

Fernandez-Vivas M, Caturla-Such J, Gonzalez de la Rosa J, et al: Noninvasive pressure support versus proportional assist ventilation in acute respiratory failure. Terapie intensivă Med 29:1126-1133,

2003.

Gay PC, Hess DR, Hill NS: Ventilarea asistată proporţională neinvazivă pentru insuficienţa respiratorie acută. Comparaţie cu ventilaţia cu suport de presiune. Am J Respir Crit Care Med 164:1606-1611,

2001.

Patrick W, Webster K, Ludwig L şi colab.: Ventilaţia neinvazivă cu presiune pozitivă în detresa respiratorie acută fără insuficienţă respiratorie cronică anterioară. Am J Respir Crit Care Med 153:1005-1011, 1996.

Wysocki M, Meshaka P, Richard JC, Similowski T: Ventilaţia de asistare proporţională în comparaţie cu ventilaţia de susţinere a presiunii în timpul exerciţiului la voluntari cu restricţie toracică externă. Crit Care Med 32:409-414, 2004.

Beck J, Brander L, Slutsky AS şi colab.: Asistenţă ventilatorie neinvazivă ajustată neuronal la iepurii cu leziuni pulmonare acute. Terapie intensivă Med 34:316-323, 2008.

Cammarota G, Olivieri C, Costa R, şi colab.: Ventilaţie noninvazivă printr-o cască la pacienţii hipoxemici postextubaţie: comparaţie fiziologică între asistenţa ventilatorie ajustată neuronal şi ventilaţia de susţinere a presiunii. Intensive Care Med 37:1943-1950, 2011.

Moritz F, Benichou J, Vanheste M, et al: Dispozitiv de presiune pozitivă continuă Boussignac în îngrijirea de urgenţă a edemului pulmonar cardiogen acut: un studiu pilot randomizat. Eur J Emerg Med 10:204-208, 2003.

Moritz F, Brousse B, Gellee B şi colab.: Presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii versus ventilaţia binivel noninvazivă în edemul pulmonar cardiogen acut: un studiu multicentric randomizat. Ann Emerg Med 50:666-675, 2007.

Schettino G, Altobelli N, Kacmarek RM: Ventilaţia neinvazivă cu presiune pozitivă în insuficienţa respiratorie acută în afara studiilor clinice: experienţă la Spitalul General din Massachusetts. Crit Care Med 36:441-447, 2008.

Miyoshi E, Fujino Y, Uchiyama A, şi colab: Efectele scurgerii de gaz asupra funcţiei de declanşare, umidificare şi fracţie de oxigen inspirator în timpul ventilaţiei neinvazive cu presiune pozitivă a căilor respiratorii. Piept 128:36913698, 2005.

Battisti A, Tassaux D, Janssens JP, et al: Caracteristicile de performanţă ale 10 ventilatoare mecanice de acasă în modul de susţinere a presiunii: un studiu comparativ cu bancul. Chest 127:1784-1792, 2005.

Bunburaphong T, Imanaka H, Nishimura M şi colab.: Caracteristicile de performanţă ale ventilatoarelor de presiune binivel: un studiu de model pulmonar. Cufăr 111:1050-1060, 1997.

Tassaux D, Dalmas E, Gratadour P, Jolliet P: Interacţiuni pacient-ventilator în timpul suportului ventilator parţial: un studiu preliminar care compară efectele ventilaţiei de suport adaptiv cu ventilaţia obligatorie intermitentă sincronizată plus suportul presiunii inspiratorii. Crit Care Med 30:801-807, 2002.

Richard JC, Carlucci A, Breton L şi colab.: Testarea pe bancă a ventilaţiei cu suport de presiune cu trei generaţii diferite de ventilatoare. Intensive Care Med 28:1049-1057, 2002.

Vignaux L, Tassaux D, Jolliet P: Performanţa modurilor de ventilaţie neinvazivă pe ventilatoarele ICU în timpul suportului presiunii: un studiu de model de banc. Intensive Care Med 33:1444-1451, 2007.

Di Marco F, Centanni S, Bellone A şi colab.: Optimizarea setării ventilatorului prin analiza formelor de undă de debit şi presiune în timpul ventilaţiei neinvazive pentru exacerbările acute ale BPOC: un studiu controlat randomizat multicentric. Crit Care 15:R283, 2011.

Esquinas Rodriguez AM, Scala R, Soroksky A, şi colab.: Revizuire clinică: umidificatoare în timpul ventilaţiei non-invazive - subiecte cheie şi implicaţii practice. Crit Care 16:203, 2012.

Lellouche F, Maggiore SM, Lyazidi A, et al: Conţinutul de apă al gazelor livrate în timpul ventilaţiei non-invazive la subiecţii sănătoşi. Terapie intensivă Med 35:987-995, 2009.

Lellouche F, Maggiore SM, Deye N şi colab.: Efectul dispozitivului de umidificare asupra muncii respiraţiei în timpul ventilaţiei neinvazive. Intensive Care Med 28:1582-1589, 2002.

Jaber S, Pigeot J, Fodil R, et al: Efectele pe termen lung ale diferitelor sisteme de umidificare asupra permeabilităţii tubului endotraheal: evaluarea prin metoda reflexiei acustice. Anesteziologie 100:782-788,

2004.

Lellouche F, Jaber S, Brochard L: Impactul dispozitivului de umidificare asupra ratei de intubare în timpul ventilaţiei neinvazive cu ventilatoare de UTI: rezultatele unui studiu controlat randomizat multicentric. Intens Care Med 40(2):211-219, 2014.

Ferguson GT, Gilmartin M: Reinhalarea CO2 în timpul asistenţei ventilatorii BiPAP. Am J Respir Crit Care Med 151:1126-1135, 1995.

Lofaso F, Brochard L, Touchard D şi colab.: Evaluarea reinhalării dioxidului de carbon în timpul ventilaţiei cu susţinere a presiunii cu dispozitive de management al căilor respiratorii (BiPAP). Piept 108:772-778,

1995.

Mehta S, Hill NS: Ventilatie noninvaziva. Am J Respir Crit Care Med 163:540-577, 2001.

Nava S, Hill N: Ventilatia non-invaziva in insuficienta respiratorie acuta. Lancet 374:250-259, 2009.

Carrey Z, Gottfried SB, Levy RD: Suport muscular ventilator în insuficienţa respiratorie cu ventilaţie nazală cu presiune pozitivă. Cufăr 97:150158, 1990.

Navalesi P, Fanfulla F, Frigerio P et al: Evaluarea fiziologică a ventilaţiei mecanice non-invazive livrate cu trei tipuri de măşti la pacienţii cu insuficienţă respiratorie hipercapnică cronică. Crit Care Med 28:1785-1790, 2000.

Mehta S, Hill NS: Ventilatie noninvaziva. Am J Respir Crit Care Med 163:540-577, 2001.

Bach JR, Alba A, Mosher R, Delaubier A: Ventilaţia intermitentă cu presiune pozitivă prin acces nazal în managementul insuficienţei respiratorii. Chest 92:168-170, 1987.

Girault C, Briel A, Benichou J, et al: Strategia de interfaţă în timpul ventilaţiei neinvazive cu presiune pozitivă pentru insuficienţa respiratorie acută hipercapnică. Crit Care Med 37:124-131, 2009.

Fraticelli AT, Lellouche F, L'Her E, et al: Efecte fiziologice ale diferitelor interfeţe în timpul ventilaţiei neinvazive pentru insuficienţa respiratorie acută. Crit Care Med 37:939-945, 2009.

Ozsancak A, Sidhom SS, Liesching TN şi colab: Evaluarea măştii totale de faţă pentru ventilaţia neinvazivă pentru tratarea insuficienţei respiratorii acute. Cufă 139:1034-1041, 2011.

Criner GJ, Travaline JM, Brennan KJ, Kreimer DT: Eficacitatea unei noi măşti de faţă completă pentru ventilaţia neinvazivă cu presiune pozitivă. Cufăr 106:1109-1115, 1994.

Gregoretti C, Confalonieri M, Navalesi P, et al: Evaluarea deteriorării şi a confortului pielii pacientului cu o nouă mască de faţă pentru ventilaţie non-invazivă: un studiu multicentric. Terapie intensivă Med 28:278-284,

2002.

Fodil R, Lellouche F, Mancebo J, şi colab: Comparaţie a interfeţelor ventilatorului pacient pe baza spaţiului mort eficient computerizat. Terapie intensivă Med 3 7:257-262, 2011.

Antonelli M, Pennisi MA, Pelosi P, et al: Ventilaţia neinvazivă cu presiune pozitivă folosind o cască la pacienţii cu exacerbare acută a bolii pulmonare obstructive cronice: un studiu de fezabilitate. Anesthesiology 100:16-24, 2004.

Chiumello D, Pelosi P, Carlesso E şi colab.: Ventilaţie neinvazivă cu presiune pozitivă furnizată de cască vs. mască de faţă standard. Intensive Care Med 29:1671-1679, 2003.

Antonelli M, Conti G, Pelosi P şi colab.: Noul tratament al insuficienţei respiratorii hipoxemice acute: ventilaţie neinvazivă de susţinere a presiunii furnizată de cască-un studiu pilot controlat. Crit Care Med 30:602608, 2002.

Racca F, Appendini L, Gregoretti C, et al: Eficacitatea interfeţelor măştii şi căştii pentru a furniza ventilaţie neinvazivă într-un model uman de respiraţie rezistivă. J Appl Physiol 99:1262-12 71, 2005.

Vargas F, Thille A, Lyazidi A şi colab: Cască cu setări specifice versus mască facială pentru ventilaţie noninvazivă. Crit Care Med 37:19211928, 2009.

Evans TW: Conferinţe internaţionale de consens în medicina intensivă: ventilaţia neinvazivă cu presiune pozitivă în insuficienţa respiratorie acută. Organizat în comun de American Thoracic Society, European Respiratory Society, European Society of Intensive Care Medicine şi Societe de Reanimation de Langue Francaise, şi aprobat de Consiliul Director ATS, decembrie 2000. Intensive Care Med 27:166-178, 2001.

Schettino GP, Reis MA, Galas F, et al: [Ventilaţia mecanică noninvazivă cu presiune pozitivă]. J Bras Pneumol 33(Suppl 2S):S92- S105, 2007.

Ram FS, Wellington S, Rowe B, Wedzicha JA: Ventilaţie neinvazivă cu presiune pozitivă pentru tratamentul insuficienţei respiratorii din cauza exacerbărilor acute severe ale astmului. Cochrane Database Syst Rev CD004360, 2005.

Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, et al: Strategia globală pentru diagnosticul, managementul şi prevenirea bolii pulmonare obstructive cronice: rezumat executiv GOLD. Am J Respir Crit Care Med 187:347-365, 2013.

Bott J, Carroll MR Conway JH, şi colab.: Studiu randomizat controlat al ventilaţiei nazale în insuficienţa ventilatorie acută din cauza bolii obstructive cronice a căilor respiratorii. Lancet 341:1555-1557, 1993.

Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, şi colab: Ventilaţie noninvazivă pentru exacerbarile acute ale bolii pulmonare obstructive cronice. N Engl J Med 333:817-822, 1995.

Kramer N, Meyer TJ, Meharg J şi colab.: studiu prospectiv randomizat al ventilaţiei neinvazive cu presiune pozitivă în insuficienţa respiratorie acută. Am J Respir Crit Care Med 151:1799-1806, 1995.

Angus RM, Ahmed AA, Fenwick LJ, Peacock AJ: Comparaţia efectelor acute asupra schimbului de gaze ale ventilaţiei nazale şi doxapram în exacerbările bolii pulmonare obstructive cronice. Thorax 51:1048-1050, 1996.

Celikel T, Sungur M, Ceyhan B, Karakurt S: Comparaţia ventilaţiei neinvazive cu presiune pozitivă cu terapia medicală standard în insuficienţa respiratorie acută hipercapnică. Chest 114:1636-1642, 1998.

Confalonieri M, Potena A, Carbone G, et al: Insuficienţă respiratorie acută la pacienţii cu pneumonie severă dobândită în comunitate. O evaluare prospectivă randomizată a ventilaţiei neinvazive. Am J Respir Crit Care Med 160:1585-1591, 1999.

Plant PK, Owen JL, Elliott MW: Utilizarea timpurie a ventilaţiei non-invazive pentru exacerbările acute ale bolii pulmonare obstructive cronice pe secţiile respiratorii generale: un studiu controlat randomizat multicentric. Lancet 355:1931-1935, 2000.

Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, şi colab: Ventilaţie noninvazivă pentru exacerbarile acute ale bolii pulmonare obstructive cronice. N Engl J Med 333:817-822, 1995.

Plant PK, Owen JL, Elliott MW: Utilizarea timpurie a ventilaţiei non-invazive pentru exacerbările acute ale bolii pulmonare obstructive cronice pe secţiile respiratorii generale: un studiu controlat randomizat multicentric. Lancet 355:1931-1935, 2000.

Chandra D, Stamm JA, Taylor B şi colab.: Rezultatele ventilaţiei neinvazive pentru exacerbările acute ale bolii pulmonare obstructive cronice în Statele Unite, 1998-2008. Am J Respir Crit Care Med 185:152-159, 2012.

Carlucci A, Delmastro M, Rubini F, et al: Modificări în practica ventilaţiei non-invazive în tratarea pacienţilor cu BPOC peste 8 ani. Intensive Care Med 29:419-425, 2003.

Moretti M, Cilione C, Tampieri A, et al: Incidenţa şi cauzele eşecului ventilaţiei mecanice non-invazive după succesul iniţial. Thorax 55:819-825, 2000.

103a. Pacilli AM, Valentini I, Carbonara P, şi colab: Determinanţi ai rezultatelor ventilaţiei neinvazive în timpul unui episod de insuficienţă respiratorie hipercapnică acută în boala pulmonară obstructivă cronică: efectele comorbidităţilor şi cauzele insuficienţei respiratorii. Biomed Res Int 2014:976783, 2014.

Roche Campo F, Drouot X, Thille AW, et al: Calitatea slabă a somnului este asociată cu insuficienţa ventilaţiei tardive noninvazive la pacienţii cu insuficienţă respiratorie acută hipercapnică. Crit Care Med 38:477-485,

2010.

Conti G, Antonelli M, Navalesi P, et al: Ventilaţia mecanică neinvazivă vs. convenţională la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică după eşecul tratamentului medical în secţie: un studiu randomizat. Intensive Care Med 28:1701-1707, 2002.

Diaz GG, Alcaraz AC, Talavera JC şi colab.: Ventilaţie neinvazivă cu presiune pozitivă pentru tratarea comei hipercapnice secundare insuficienţei respiratorii. Cufăr 127:952-960, 2005.

Scala R, Nava S, Conti G şi colab: Ventilaţia neinvazivă versus convenţională pentru tratarea encefalopatiei hipercapnice în boala pulmonară obstructivă cronică. Terapie intensivă Med 33:2101-2108, 2007.

Confalonieri M, Parigi P, Scartabellati A, et al: Ventilaţia mecanică noninvazivă îmbunătăţeşte rezultatul imediat şi pe termen lung al pacienţilor cu BPOC cu insuficienţă respiratorie acută. Eur Respir J 9:422430, 1996.

Vitacca M, Clini E, Rubini F şi colab: Ventilaţia mecanică non-invazivă în boala pulmonară obstructivă cronică severă şi insuficienţa respiratorie acută: prognostic pe termen scurt şi lung. Intensive Care Med 22:94100, 1996.

Bardi G, Pierotello R, Desideri M, et al: Ventilaţia nazală în exacerbările BPOC: rezultate timpurii şi târzii ale unui studiu prospectiv, controlat. Eur Respir J 15:98-104, 2000.

Chu CM, Chan VL, Lin AW, et al: Rate de readmisie şi evenimente care pun viaţa în pericol la supravieţuitorii BPOC trataţi cu ventilaţie neinvazivă pentru insuficienţă respiratorie acută hipercapnică. Thorax 59:1020-1025, 2004.

Cheung AP, Chan VL, Liong JT, et al: Un studiu pilot de ventilaţie neinvazivă la domiciliu după insuficienţa respiratorie acidotică în boala pulmonară obstructivă cronică. Int J Tuberc Lung Dis 14:642-649,

2010.

Plant PK, Owen JL, Parrott S, Elliott MW: Eficacitatea costurilor ventilaţiei neinvazive bazate pe secţii pentru exacerbările acute ale bolii pulmonare obstructive cronice: analiza economică a studiului controlat randomizat. BMJ 326:956, 2003.

Galindo-Filho VC, Brandao DC, Ferreira Rde C şi colab: Ventilaţie noninvazivă cuplată cu nebulizare în timpul crizelor de astm: un studiu controlat randomizat. Respir Care 58:241-249, 2013.

Nanchal R, Kumar G, Majumdar T, et al: Utilizarea ventilaţiei mecanice pentru exacerbarile astmului: analiza unei baze de date naţionale. Respir Care 59(5):644-653, 2014.

Meduri GU, Cook TR, Turner RE şi colab.: Ventilarea cu presiune pozitivă noninvazivă în starea astmatică. Chest 110:767-774, 1996.

Fernandez MM, Villagra A, Blanch L, Fernandez R: Ventilaţia mecanică non-invazivă în starea astmatică. Intensive Care Med 27:486-492, 2001.

Soma T, Hino M, Kida K, Kudoh S: Un studiu prospectiv şi randomizat pentru îmbunătăţirea astmului bronşic acut prin ventilaţie neinvazivă cu presiune pozitivă (NPPV). Intern Med 47:493-501, 2008.

Gupta D, Nath A, Agarwal R, Behera D: Un studiu prospectiv randomizat controlat privind eficacitatea ventilaţiei neinvazive în astmul acut sever. Respir Care 55:536-543, 2010.

Soroksky A, Stav D, Shpirer I: Un studiu pilot prospectiv, randomizat, controlat cu placebo al presiunii pozitive a căilor respiratorii binivel în atacul de astm acut. Cufăr 123:1018-1025, 2003.

Robino C, Faisy C, Diehl JL, et al: Eficacitatea ventilaţiei neinvazive cu presiune pozitivă diferă între pacienţii cu boală pulmonară cronică decompensată restrictivă şi obstructivă. Intensive Care Med 29:603-610, 2003.

Carrillo A, Ferrer M, Gonzalez-Diaz G, et al: Ventilaţia noninvazivă în insuficienţa respiratorie acută hipercapnică cauzată de sindromul de hipoventilaţie obezităţii şi boala pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 186:1279-1285, 2012.

Rasanen J, Heikkila J, Downs J, et al: Continuous positive airway pressure by facial mask in acute cardiogenic pulmonary edema. Am J Cardiol 55:296-300, 1985.

L'Her E, Duquesne F, Girou E, et al: Noninvaziv continuous positive airway pressure in elderly cardiogenic pulmonary edema patients. Intensive Care Med 30:882-888, 2004.

Lin M, Yang YF, Chiang HT şi colab: Reevaluarea terapiei cu presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii în edemul pulmonar cardiogen acut. Rezultate pe termen scurt şi urmărire pe termen lung. Chest 107:1379-1386, 1995.

Masip J, Betbese AJ, Paez J, şi colab: Ventilaţie non-invazivă de susţinere a presiunii versus oxigenoterapie convenţională în edem pulmonar cardiogen acut: un studiu randomizat. Lancet 356:2126-2132,

2000.

McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD şi colab.: Linii directoare ESC pentru diagnosticul şi tratamentul insuficienţei cardiace acute şi cronice 2012: Grupul de lucru pentru diagnosticarea şi tratamentul insuficienţei cardiace acute şi cronice 2012 al Societăţii Europene de Cardiologie. Dezvoltat în colaborare cu Asociaţia pentru insuficienţă cardiacă (HFA) a ESC. Eur J Heart Fail 14(8):803-869, 2012.

Gray A, Goodacre S, Newby DE şi colab.: Ventilaţia noninvazivă în edemul pulmonar cardiogenic acut. N Engl J Med 359:142-151,

2008.

Ducros L, Logeart D, Vicaut E şi colab.: CPAP pentru edem pulmonar cardiogen acut de la extraspital la unitatea de terapie intensivă cardiacă: un studiu multicentric randomizat. Terapie intensivă Med 3 7:1501-1509,

2011.

Nava S, Carbone G, DiBattista N şi colab: Ventilaţia noninvazivă în edemul pulmonar cardiogen: un studiu randomizat multicentric. Am J Respir Crit Care Med 168:1432-1437, 2003.

130a. Kulkarni VT, Kim N, Dai Y şi colab.: Variaţia spitalului în ventilaţia neinvazivă cu presiune pozitivă pentru insuficienţa cardiacă acută decompensată. Circ Heart Fail 7:427-433, 2014.

Nouira S, Boukef R, Bouida W, şi colab: Ventilaţie non-invazivă de susţinere a presiunii şi CPAP în edemul pulmonar cardiogen: un studiu randomizat multicentric în departamentul de urgenţă. Terapie intensivă Med 37:249-256, 2011.

Ferrari G, Olliveri F, De Filippi G şi colab.: Presiunea pozitivă a căilor respiratorii noninvazive şi riscul de infarct miocardic în edem pulmonar cardiogen acut: presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii vs ventilaţia neinvazivă cu presiune pozitivă. Cufăr 132:1804-1809, 2007.

Nava S, Schreiber A, Domenighetti G: Ventilaţie noninvazivă pentru pacienţii cu leziuni pulmonare acute sau sindrom de detresă respiratorie acută. Respir Care 56:1583-1588, 2011.

Delclaux C, L'Her E, Alberti C şi colab.: Tratamentul insuficienţei respiratorii nonhipercapnice hipoxemice acute cu presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii eliberată de o mască facială: un studiu controlat randomizat. JAMA 284:2352-2360, 2000.

Martin TJ, Hovis JD, Costantino JP şi colab: O evaluare randomizată, prospectivă a ventilaţiei neinvazive pentru insuficienţa respiratorie acută. Am J Respir Crit Care Med 161:807-813, 2000.

Antonelli M, Conti G, Rocco M şi colab.: O comparaţie a ventilaţiei neinvazive cu presiune pozitivă şi a ventilaţiei mecanice convenţionale la pacienţii cu insuficienţă respiratorie acută. N Engl J Med 339:429435, 1998.

Meduri GU, Turner RE, Abou-Shala N şi colab.: Ventilaţie neinvazivă cu presiune pozitivă prin mască facială. Intervenţie de primă linie la pacienţii cu insuficienţă respiratorie acută hipercapnică şi hipoxemică. Cufăr 109:179-193, 1996.

Gregoretti C, Beltrame F, Lucangelo U, et al: Evaluarea fiziologică a ventilaţiei non-invazive de susţinere a presiunii la pacienţii cu traumatisme cu insuficienţă respiratorie acută. Intensive Care Med 24:785-790, 1998.

Hilbert G, Gruson D, Vargas F şi colab: Ventilaţia noninvazivă la pacienţii imunodeprimaţi cu infiltrate pulmonare, febră şi insuficienţă respiratorie acută. N Engl J Med 344:481-487, 2001.

Ferrer M, Esquinas A, Leon M şi colab: Ventilaţia noninvazivă în insuficienţa respiratorie hipoxemică severă: un studiu clinic randomizat. Am J Respir Crit Care Med 168:1438-1444, 2003.

Azoulay E, Alberti C, Bornstain C, et al: Supravieţuirea îmbunătăţită la pacienţii cu cancer care necesită suport ventilator mecanic: impactul suportului ventilator mecanic neinvaziv. Crit Care Med 29:519-525,

2001.

Auriant I, Jallot A, Herve P, et al: Ventilaţia noninvazivă reduce mortalitatea în insuficienţa respiratorie acută după rezecţia pulmonară. Am J Respir Crit Care Med 164:1231-1235, 2001.

Confalonieri M, Calderini E, Terraciano S, et al: Ventilaţia noninvazivă pentru tratarea insuficienţei respiratorii acute la pacienţii cu SIDA cu pneumonie cu Pneumocystis carinii. Intensive Care Med 28:12331238, 2002.

Antonelli M, Conti G, Rocco M şi colab.: O comparaţie a ventilaţiei neinvazive cu presiune pozitivă şi a ventilaţiei mecanice convenţionale la pacienţii cu insuficienţă respiratorie acută. N Engl J Med 339:429435, 1998.

Jolliet P, Abajo B, Pasquina P, Chevrolet JC: Ventilaţie non-invazivă de susţinere a presiunii în pneumonia severă dobândită în comunitate. Intensive Care Med 27:812-821, 2001.

Domenighetti G, Gayer R, Gentilini R: Ventilaţia neinvazivă de susţinere a presiunii la pacienţii non-BPOC cu edem pulmonar cardiogen acut şi pneumonie severă dobândită în comunitate: efecte acute şi rezultat. Intensive Care Med 28:1226-1232, 2002.

Antonelli M, Conti G, Moro ML şi colab.: Predictorii eşecului ventilaţiei neinvazive cu presiune pozitivă la pacienţii cu insuficienţă respiratorie acută hipoxemică: un studiu multicentric. Intensive Care Med 27:17181728, 2001.

Demoule A, Girou E, Richard JC, et al: Beneficii şi riscuri de succes sau eşec al ventilaţiei neinvazive. Intensive Care Med 32:17561765, 2006.

Carrillo A, Gonzalez-Diaz G, Ferrer M şi colab: Ventilaţia non-invazivă în pneumonia dobândită în comunitate şi insuficienţa respiratorie acută severă. Terapie intensivă Med 38:458-466, 2012.

Gristina GR, Antonelli M, Conti G, et al: Ventilaţia noninvazivă versus invazivă pentru insuficienţa respiratorie acută la pacienţii cu malignităţi hematologice: un studiu observaţional multicentric de 5 ani. Crit Care Med 39:2232-2239, 2011.

Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D: Rolul ventilaţiei neinvazive în leziunea pulmonară acută/sindromul de detresă respiratorie acută: o meta-analiză proporţională. Respir Care 55:1653-1660, 2010.

Agarwal R, Handa A, Aggarwal AN şi colab: Rezultatele ventilaţiei neinvazive în insuficienţa respiratorie hipoxemică acută într-o unitate de terapie intensivă respiratorie din nordul Indiei. Respir Care 54:1679-1687, 2009.

Rana S, Jenad H, Gay PC şi colab: Eşecul ventilaţiei non-invazive la pacienţii cu leziuni pulmonare acute: studiu de cohortă observaţional. Crit Care 10:R79, 2006.

Antonelli M, Conti G, Esquinas A, et al: Un studiu multicentric privind utilizarea în practica clinică a ventilaţiei neinvazive ca intervenţie de primă linie pentru sindromul de detresă respiratorie acută. Crit Care Med 35:18-25, 2007.

Zhan Q, Sun B, Liang L şi colab.: Utilizarea timpurie a ventilaţiei neinvazive cu presiune pozitivă pentru leziuni pulmonare acute: un studiu controlat randomizat multicentric. Crit Care Med 40:455-460, 2012.

Ferguson ND, Fan E, Camporota L, et al: Definiţia Berlinului a ARDS: o raţiune extinsă, justificare şi material suplimentar. Intensive Care Med 38:1573-1582, 2012.

Pham T, Combes A, Roze H şi colab.: Oxigenarea extracorporeală a membranei pentru sindromul de detresă respiratorie acută indusă de gripa pandemică A (H1N1): un studiu de cohortă şi o analiză de potrivire a tendinţei. Am J Respir Crit Care Med 187:276-285, 2013.

Nicolini A, Tonveronachi E, Navalesi P, et al: Eficacitatea şi predictorii succesului ventilaţiei neinvazive în timpul pandemiilor H1N1: un studiu multicentric. Minerva Anestesiol 78:1333-1340,

2012.

Brink M, Hagberg L, Larsson A şi colab: Sprijin respirator în timpul gripei pandemice de gripă A (H1N1) în Suedia. Acta Anesthesiol Scand 56:976-986, 2012.

Masclans JR, Perez M, Almirall J, et al: Tratamentul precoce al ventilaţiei non-invazive pentru pneumonia gripală severă. Clin Microbiol Infect 19:249-256, 2013.

Timenetsky KT, Aquino SH, Saghabi C şi colab.: Succes ridicat şi rate scăzute de mortalitate cu ventilaţie non-invazivă la pacienţii cu gripă A H1N1 într-un spital terţiar. BMC Res Notes 4:375, 2011.

Fowler RA, Guest CB, Lapinsky SE şi colab.: Transmiterea sindromului respirator acut sever în timpul intubării şi ventilaţiei mecanice. Am J Respir Crit Care Med 169:1198-1202, 2004.

McCracken J: Ar trebui ca ventilaţia neinvazivă să fie considerată o procedură cu risc ridicat în timpul unei epidemii? CMAJ 181:663-664, 2009.

Squadrone V, Massaia M, Bruno B, et al: CPAP precoce previne evoluţia leziunii pulmonare acute la pacienţii cu malignitate hematologică. Intensive Care Med 36:1666-1674, 2010.

Truwit JD, Bernard GR: Ventilaţie neinvazivă - nu apăsaţi prea tare. N Engl J Med 350:2512-2515, 2004.

Chanques G, Jaber S, Delay JM, et al: [Studiu telefonic despre practica postoperatorie şi aplicarea ventilaţiei non-invazive]. Ann Fr Anesth Reanim 22:879-885, 2003.

Jaber S, Delay JM, Chanques G şi colab.: Rezultatele pacienţilor cu insuficienţă respiratorie acută după o intervenţie chirurgicală abdominală trataţi cu ventilaţie neinvazivă cu presiune pozitivă. Cufăr 128:2688-2695, 2005.

Jaber S, Michelet P, Chanques G: Rolul ventilaţiei non-invazive (VNI) în perioada perioperatorie. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 24:253-265, 2010.

Pelosi P, Jaber S: Suport respirator neinvaziv în perioada perioperatorie. Curr Opin Anaesthesiol 23:233-238, 2010.

Squadrone V, Coha M, Cerutti E, et al: Continuous positive airway pressure for treatment of postoperatory hypoxemia: a randomized controlled trial. JAMA 293:589-595, 2005.

Aguilo R, Togores B, Pons S şi colab.: Suport ventilator noninvaziv după intervenţia chirurgicală de rezecţie pulmonară. Chest 112:117-121, 1997.

Perrin C, Jullien V, Venissac N, et al: Utilizarea profilactică a ventilaţiei neinvazive la pacienţii supuşi unei intervenţii chirurgicale de rezecţie pulmonară. Respir Med 101:1572-1578, 2007.

Zarbock A, Mueller E, Netzer S şi colab.: Presiunea profilactică nazală continuă pozitivă a căilor respiratorii după intervenţia chirurgicală cardiacă protejează de complicaţiile pulmonare postoperatorii: un studiu prospectiv, randomizat, controlat pe 500 de pacienţi. Cufăr 135:1252-1259, 2009.

Kindgen-Milles D, Muller E, Buhl R şi colab.: Presiunea nazală-continuă pozitivă a căilor respiratorii reduce morbiditatea pulmonară şi durata spitalizării după intervenţia chirurgicală a aortei toracoabdominale. Cufăr 128:821828, 2005.

Lorut C, Lefebvre A, Planquette B şi colab.: Ventilaţie profilactică neinvazivă postoperatorie timpurie după rezecţia pulmonară majoră la pacienţii cu BPOC: un studiu controlat randomizat. Terapie intensivă Med 40(2): 220-227, 2014.

Michelet P, Blayac D, Jaber S: Scenariu de caz: managementul insuficienţei respiratorii postesofagectomie cu ventilaţie neinvazivă. Anesthesiology 113:454-461, 2010.

Michelet P, D'Journo XB, Seinaye F, et al: Ventilaţia non-invazivă pentru tratamentul insuficienţei respiratorii postoperatorii după esofagectomie. Br J Surg 96:54-60, 2009.

Wallet F, Schoeffler M, Reynaud M, et al: Factori asociaţi cu insuficienţa ventilaţiei neinvazive în insuficienţa respiratorie acută postoperatorie: un studiu observaţional. Eur J Anaesthesiol 27:270274, 2010.

Hernandez G, Fernandez R, Lopez-Reina P şi colab: Ventilaţia neinvazivă reduce intubaţia în hipoxemia legată de trauma toracică: un studiu clinic randomizat. Cufăr 137:74-80, 2010.

Azoulay E, Demoule A, Jaber S, et al: Ventilaţia paliativă noninvazivă la pacienţii cu insuficienţă respiratorie acută. Terapie intensivă Med 37:1250-1257, 2011.

Azoulay E, Kouatchet A, Jaber S, et al: Ventilaţia mecanică noninvazivă la pacienţii cu intubaţie traheală redusă. Terapie intensivă Med 39:292-301, 2012.

Azoulay E, Kouatchet A, Jaber S şi colab: Ventilaţie non-invazivă pentru pacienţii cu oncologie la sfârşitul vieţii. Lancet Oncol 14:e200-e201, 2013.

Bulow HH, Thorsager B: Ventilaţie non-invazivă la pacienţii care nu intubaţi: urmărire pe cinci ani pe un studiu de cohortă consecutiv, prospectiv, de doi ani. Acta Anesthesiol Scand 53:1153-1157, 2009.

Nava S, Ferrer M, Esquinas A şi colab: Utilizarea paliativă a ventilaţiei non-invazive la pacienţii la sfârşitul vieţii cu tumori solide: un studiu de fezabilitate randomizat. Lancet Oncol 14:219-227, 2013.

Schettino G, Altobelli N, Kacmarek RM: Ventilaţia neinvazivă cu presiune pozitivă inversează insuficienţa respiratorie acută la pacienţii selectaţi „nu intubaţi". Crit Care Med 33:1976-1982, 2005.

Schortgen F, Follin A, Piccari L şi colab.: Rezultatele ventilaţiei noninvazive la pacienţii foarte în vârstă. Analele de terapie intensivă 2:5, 2012.

Nava S, Ambrosino N, Clini E, et al: Ventilaţia mecanică noninvazivă în înţărcarea pacienţilor cu insuficienţă respiratorie din cauza bolii pulmonare obstructive cronice. Un studiu randomizat, controlat. Ann Intern Med 128:721-728, 1998.

Girault C, Daudenthun I, Chevron V, şi colab: Ventilaţia neinvazivă ca tehnică sistematică de extubare şi înţărcare în insuficienţa respiratorie acută pe cronică: un studiu controlat prospectiv, randomizat. Am J Respir Crit Care Med 160:86-92, 1999.

188a. Burns KEA, Meade MO, Premji A, et al: Ventilaţia noninvazivă ca strategie de înţărcare pentru ventilaţia mecanică la adulţii cu insuficienţă respiratorie: o revizuire sistematică Cochrane. CMAJ 10:1503, 2014.

Girault C, Bubenheim M, Abroug F şi colab: Ventilaţie neinvazivă şi înţărcare la pacienţii cu insuficienţă respiratorie hipercapnică cronică: un studiu multicentric randomizat. Am J Respir Crit Care Med 184:672-679, 2011.

Ferrer M, Esquinas A, Arancibia F şi colab: Ventilaţie noninvazivă în timpul eşecului persistent de înţărcare: un studiu controlat randomizat. Am J Respir Crit Care Med 168:70-76, 2003.

Nava S, Ambrosino N, Clini E, et al: Ventilaţia mecanică noninvazivă în înţărcarea pacienţilor cu insuficienţă respiratorie din cauza bolii pulmonare obstructive cronice. Un studiu randomizat, controlat. Ann Intern Med 128:721-728, 1998.

Trevisan CE, Vieira SR: Ventilaţia mecanică neinvazivă poate fi utilă în tratarea pacienţilor care nu reuşesc înţărcarea de la ventilaţia mecanică invazivă: un studiu clinic randomizat. Crit Care 12:R51, 2008.

Thille AW, Harrois A, Schortgen F şi colab: Rezultatele eşecului extubaţiei la pacienţii unităţii de terapie intensivă medicală. Crit Care Med 39:2612-2618, 2011.

Penuelas O, Frutos-Vivar F, Fernandez C, et al: Caracteristicile şi rezultatele pacienţilor ventilaţi în funcţie de timpul până la eliberarea din ventilaţia mecanică. Am J Respir Crit Care Med 184:430-437,

2011.

Vitacca M, Ambrosino N, Clini E, şi colab: Răspunsul fiziologic la ventilaţia de susţinere a presiunii furnizată înainte şi după extubare la pacienţii care nu sunt capabili de respiraţie autonomă total spontană. Am J Respir Crit Care Med 164:638-641, 2001.

Hilbert G, Gruson D, Portel L şi colab.: Ventilaţie neinvazivă de susţinere a presiunii la pacienţii cu BPOC cu insuficienţă respiratorie hipercapnică postextubare. Eur Respir J 11:1349-1353, 1998.

Keenan SP, Powers C, McCormack DG, Block G: Ventilaţie neinvazivă cu presiune pozitivă pentru detresă respiratorie postxtubare: un studiu controlat randomizat. JAMA 287:3238-3244, 2002.

Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND şi colab.: Ventilaţie noninvazivă cu presiune pozitivă pentru insuficienţa respiratorie după extubare. N Engl J Med 350:2452-2460, 2004.

198a. Lin C, Yu H, Fan H, şi colab: Eficacitatea ventilaţiei neinvazive în gestionarea insuficienţei respiratorii postextubare: o meta-analiză. Heart Lung 43:99-104, 2014.

Ferrer M, Valencia M, Nicolas JM şi colab: Ventilaţia precoce neinvazivă previne eşecul extubaţiei la pacienţii cu risc: un studiu randomizat. Am J Respir Crit Care Med 173:164-170, 2006.

Ferrer M, Sellares J, Valencia M şi colab: Ventilaţie non-invazivă după extubare la pacienţii hipercapnici cu tulburări respiratorii cronice: studiu controlat randomizat. Lancet 374:1082-1088, 2009.

Nava S, Gregoretti C, Fanfulla F, et al: Ventilaţia noninvazivă pentru a preveni insuficienţa respiratorie după extubare la pacienţii cu risc ridicat. Crit Care Med 33:2465-2470, 2005.

Su CL, Chiang LL, Yang SH şi colab.: Utilizarea preventivă a ventilaţiei neinvazive după extubare: un studiu controlat randomizat prospectiv, multicentric. Respir Care 57:204-210, 2012.

Cracco C, Fartoukh M, Prodanovic H şi colab.: Siguranţa efectuării bronhoscopiei cu fibre optice la pacienţii hipoxemici critic bolnavi cu insuficienţă respiratorie acută. Terapie intensivă Med 39:45-52, 2013.

Antonelli M, Conti G, Riccioni L, Meduri GU: Ventilaţie noninvazivă cu presiune pozitivă prin mască facială în timpul bronhoscopiei cu BAL la pacienţii hipoxemici cu risc ridicat. Chest 110:724-728, 1996.

Antonelli M, Conti G, Rocco M şi colab: Ventilaţie neinvazivă cu presiune pozitivă vs. suplimentarea convenţională cu oxigen la pacienţii hipoxemici supuşi bronhoscopiei diagnostice. Cufăr 121:11491154, 2002.

Clouzeau B, Bui HN, Guilhon E, et al: Fiberoptic bronhoscopy under noninvasive ventilation and propofol target-controlled infusion in hypoxemic patients. Intensive Care Med 37:1969-1975, 2011.

Maitre B, Jaber S, Maggiore SM, et al: Continuous positive airway pressure during fiberoptic bronhoscopy in hypoxemic patients. Un studiu randomizat dublu-orb folosind un dispozitiv nou. Am J Respir Crit Care Med 162:1063-1067, 2000.

Baillard C, Fosse JP, Sebbane M şi colab: Ventilaţia noninvazivă îmbunătăţeşte preoxigenarea înainte de intubarea pacienţilor hipoxici. Am J Respir Crit Care Med 174:171-177, 2006.

Weingart SD, Levitan RM: Preoxigenarea şi prevenirea desaturaţiei în timpul gestionării de urgenţă a căilor respiratorii. Ann Emerg Med 59:165-175, 2012.

Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Ambrosino N, et al: Modele de utilizare a ventilaţiei mecanice la domiciliu în Europa: rezultate din sondajul Eurovent. Eur Respir J 25:1025-1031, 2005.

Janssens JP, Derivaz S, Breitenstein E şi colab: Schimbarea tiparelor în ventilaţia neinvazivă pe termen lung: un studiu prospectiv de 7 ani în zona Lacului Geneva. Cufăr 123:67-79, 2003.

King AC: Ventilaţie mecanică de acasă pe termen lung în Statele Unite. Respir Care 57:921-930, discuţie 930-932, 2012.

McNicholas WT: Impactul somnului în insuficienţa respiratorie. Eur Respir J 10:920-933, 1997.

Laub M, Berg S, Midgren B: Simptome, constatări clinice şi fiziologice care motivează ventilaţia mecanică la domiciliu la pacienţii cu boli neuromusculare. JRehabil Med 38:250-254, 2006.

Indicaţii clinice pentru ventilaţia neinvazivă cu presiune pozitivă în insuficienţa respiratorie cronică din cauza bolii pulmonare restrictive, BPOC şi hipoventilaţie nocturnă: un raport de conferinţă de consens. Chest 116:521-534, 1999.

Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al: Reguli pentru notarea evenimentelor respiratorii în somn: actualizare a manualului AASM din 2007 pentru notarea somnului şi a evenimentelor asociate. Deliberări ale grupului operativ pentru definiţiile apneei în somn al Academiei Americane de Medicină a Somnului. J Clin Sleep Med 8:597-619, 2012.

Storre JH, Magnet FS, Dreher M, Windisch W: Monitorizarea transcutanată ca înlocuitor pentru monitorizarea PCO(2) arterială în timpul ventilaţiei nocturne non-invazive. Respir Med 105:143-150, 2011.

Allen SM, Hunt B, Green M: Căderea capacităţii vitale cu postura. Br J Dis Chest 79:267-271, 1985.

Varrato J, Siderowf A, Damiano P, et al: Modificarea posturală a capacităţii vitale forţate prezice unele simptome respiratorii în SLA. Neurology 57:357-359, 2001.

Declaraţie ATS/ERS privind testarea muşchilor respiratori. Am J Respir Crit Care Med 166:518-624, 2002.

Duiverman ML, Bladder G, Meinesz AF, Wijkstra PJ: Suport ventilator mecanic la domiciliu la pacienţii cu tulburări ventilatorii restrictive: o experienţă de 48 de ani. Respir Med 100:56-65, 2006.

Simonds AK, Elliott MW: Rezultatul ventilaţiei cu presiune pozitivă intermitentă nazală la domiciliu în tulburările restrictive şi obstructive. Thorax 50:604-609, 1995.

Mellies U, Ragette R, Dohna Schwake C, et al: Ventilaţia neinvazivă pe termen lung la copii şi adolescenţi cu tulburări neuromusculare. Eur Respir J 22:631-636, 2003.

Ward S, Chatwin M, Heather S, Simonds AK: Studiu randomizat controlat al ventilaţiei non-invazive (NIV) pentru hipoventilaţia nocturnă la pacienţii cu boală neuromusculară şi a peretelui toracic cu normocapnie de zi. Thorax 60:1019-1024, 2005.

Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL şi colab: Efectele ventilaţiei non-invazive asupra supravieţuirii şi calităţii vieţii la pacienţii cu scleroză laterală amiotrofică: un studiu controlat randomizat. Lancet Neurol 5:140-147, 2006.

Piper AJ, Grunstein RR: Sindromul hipoventilaţiei obezităţii: mecanisme şi management. Am J Respir Crit Care Med 183:292-298, 2011.

Mokhlesi B, Tulaimat A, Faibussowitsch I, et al: Sindromul hipoventilaţiei obezităţii: prevalenţă şi predictori la pacienţii cu apnee obstructivă în somn. Sleep Breath 11:117-124, 2007.

Nowbar S, Burkart KM, Gonzales R, et al: Hipoventilaţia asociată obezităţii la pacienţii spitalizaţi: prevalenţă, efecte şi rezultat. Am J Med 116:1-7, 2004.

Piper AJ, Wang D, Yee BJ şi colab.: Studiu randomizat de sprijin CPAP vs bilevel în tratamentul sindromului de hipoventilaţie a obezităţii fără desaturare nocturnă severă. Thorax 63:395-401, 2008.

Contal O, Adler D, Borel JC, et al: Impactul diferitelor rate respiratorii de rezervă asupra eficacităţii ventilaţiei neinvazive cu presiune pozitivă în sindromul de hipoventilaţie obezităţii: un studiu randomizat. Cufă 143:37-46, 2013.

Murphy PB, Davidson C, Hind MD şi colab.: Ventilaţia non-invazivă de susţinere a presiunii în funcţie de volum la pacienţii cu super-obezitate şi insuficienţă respiratorie cronică: un studiu controlat randomizat. Thorax 67:727-734, 2012.

Sharma SK, Agrawal S, Damodaran D şi colab.: CPAP pentru sindromul metabolic la pacienţii cu apnee obstructivă în somn. N Engl J Med 365:2277-2286, 2011.

Borel JC, Tamisier R, Gonzalez-Bermejo J, et al: Ventilaţia noninvazivă în sindromul de hipoventilaţie uşoară a obezităţii: un studiu controlat randomizat. Cufăr 141:692-702, 2012.

Borel JC, Burel B, Tamisier R, et al: Comorbidităţi şi mortalitate la obezi hipercapnici sub ventilaţie noninvazivă domiciliară. PLoS ONE 8:e52006, 2013.

Casanova C, Celli BR, Tost L şi colab.: Studiu controlat pe termen lung al ventilaţiei nocturne cu presiune pozitivă nazală la pacienţii cu BPOC severă. Cufăr 118:1582-1590, 2000.

Clini E, Sturani C, Rossi A şi colab: Studiul multicentric italian privind ventilaţia neinvazivă la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Eur Respir J 20:529-538, 2002.

McEvoy RD, Pierce RJ, Hillman D, et al: Ventilaţia nazală neinvazivă nocturnă în BPOC hipercapnic stabil: un studiu controlat randomizat. Thorax 64:561-566, 2009.

Chen H, Liang BM, Xu ZB şi colab: Ventilaţia cu presiune pozitivă neinvazivă pe termen lung în boala pulmonară obstructivă cronică stabilă severă: o meta-analiză. Chin Med J (Engl) 124:4063-4070, 2011.

Windisch W, Haenel M, Storre JH, Dreher M: Ventilaţie cu presiune pozitivă non-invazivă de mare intensitate pentru BPOC hipercapnic stabil. Int J Med Sci 6:72-76, 2009.

Dreher M, Ekkernkamp E, Walterspacher S, et al: Ventilaţia noninvazivă în BPOC: impactul nivelurilor de presiune inspiratorie asupra calităţii somnului. Cufăr 140:939-945, 2011.

Lukacsovits J, Carlucci A, Hill N, et al: Modificări fiziologice în timpul ventilaţiei neinvazive de intensitate scăzută şi mare. Eur Respir J 39:869-875, 2012.

Tuggey JM, Plant PK, Elliott MW: Ventilaţia domiciliară non-invazivă pentru exacerbările acidotice recurente ale BPOC: o analiză economică. Thorax 58:867-871, 2003.

Mathers CD, Loncar D: Projections of global mortality and load of disease 2002 to 2030. PLoS Med 3:e442, 2006.

Lavie P, Herer P, Peled R şi colab: Mortalitatea la pacienţii cu apnee în somn: o analiză multivariată a factorilor de risc. Somnul 18:149-157, 1995.

Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ şi colab.: Rezultate la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică şi apnee obstructivă în somn: sindromul de suprapunere. Am J Respir Crit Care Med 182:325-331, 2010.

Gonzalez-Bermejo J, Perrin C, Janssens JP, şi colab: Propunere pentru o analiză sistematică a poligrafiei sau polisomnografiei pentru identificarea şi notarea evenimentelor anormale care apar în timpul ventilaţiei neinvazive. Thorax 67:546-552, 2012.

Windisch W, Freidel K, Schucher B, et al: Chestionarul de insuficienţă respiratorie severă (SRI): o măsură specifică a calităţii vieţii legate de sănătate la pacienţii care primesc ventilaţie mecanică la domiciliu. J Clin Epidemiol 56:752-759, 2003.

Rabec C, Georges M, Kabeya NK, et al: Evaluarea ventilaţiei neinvazive folosind un sistem de monitorizare cuplat la un ventilator: un studiu de la bancă la pat. Eur Respir J 34:902-913, 2009.

Contal O, Vignaux L, Combescure C şi colab: Monitorizarea ventilaţiei neinvazive prin software-ul încorporat al ventilatoarelor binivel de acasă: un studiu pe bancă. Cufăr 141:469-476, 2012.

Adler D, Bridevaux PO, Contal O, et al: Reducerea amplitudinii undei de puls: un marker surogat al micro-excitaţiilor asociate cu evenimente respiratorii care apar sub ventilaţie non-invazivă? Respir Med

2013.

Meduri GU, Conoscenti CC, Menashe P, Nair S: Ventilatie noninvaziva cu masca faciala la pacientii cu insuficienta respiratorie acuta. Chest 95:865-870, 1989.

Esteban A, Anzueto A, Frutos F, et al: Caracteristici şi rezultate la pacienţii adulţi care primesc ventilaţie mecanică: un studiu internaţional de 28 de zile. JAMA 287:345-355, 2002.

Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, et al: Evoluţia ventilaţiei mecanice ca răspuns la cercetarea clinică. Am J Respir Crit Care Med 177:170-177, 2008.

Esteban A, Frutos-Vivar F, Muriel A, et al: Evoluţia mortalităţii în timp la pacienţii care primesc ventilaţie mecanică. Am J Respir Crit Care Med 188:220-230, 2013.

SPRIJIN EXTRACORPOREAL AL SCHIMBULUI DE GAZE

NICOLO PATRONITI, MD • GIACOMO GRASSELLI, MD • ANTONIO PESENTI, MD

INTRODUCERE

PRINCIPIILE ECMO

INDICAŢII ECMO ŞI

TEHNOLOGIA: O ISTORICĂ

PERSPECTIVĂ

INDICAŢII PENTRU VENO-VENOS

SI ECMO ARTERO-VENOS

MATERIALE NECESARE PENTRU

IMPLEMENTARE ECMO VENO-VENOS

Oxigenatoare

Pompe

Canule

Tubing

CANULARE PENTRU ECMO VENO-VENOS

INTERACŢIUNEA PACIENT-MACHIN ÎN TIMPUL ECMO VENO-VENOS

Efectul ECMO veno-venos asupra oxigenării

Efectul ECMO veno-venos asupra eliminării CO2

MONITORIZAREA SI GESTIONAREA PLAMANULUI ARTIFICIAL

MANAGEMENTUL VENTILATOR AL PLAMÂNULUI NATIV

ANTICOAGULARE SI MONITORIZARE HEMATOLOGICA

COMPLICAȚII ECMO

ÎNTĂCARE DE LA ECMO VENO-VENOS

ELIMINAREA CO2 CU DEBUT MIC: INDICAȚII ŞI TEHNOLOGIE

ELIMINARE CO2 PENTRU VENTILARE ULTRAPROTECTORĂ ÎN ARDS

ELIMINAREA CO2 PENTRU BPOC

ELIMINARE CO2 CA PUNT PENTRU TRANSPLANT

INTRODUCERE

Oxigenarea cu membrană extracorporală (ECMO) este o tehnică de susținere a vieții care constă în devierea unei fracțiuni din fluxul sanguin (BF) al pacientului printr-un plămân artificial pentru schimbul de gaze (oxigenare și îndepărtarea dioxidului de carbon [CO2]) și apoi returnarea acestuia către pacient. Datorită îmbunătățirii tehnologiei și materialelor și unei înțelegeri mai profunde a fiziopatologiei, indicațiile, momentul și gestionarea ECMO s-au schimbat substanțial de-a lungul anilor. Acest capitol introduce conceptul de ECMO și discută utilizarea acestuia pentru suportul respirator la pacienții cu insuficiență respiratorie acută (IRA).

PRINCIPIILE ECMO

ECMO este un termen generic folosit pentru a descrie o serie de tehnici diferite utilizate pentru suport cardiac și/sau respirator artificial prelungit. În funcție de vasul care revine (venos sau arterial), ECMO poate fi utilizat pentru suport cardiac (bypass venoarterial [VA-ECMO]) sau respirator. Pentru suport respirator, sângele poate fi drenat fie dintr-o venă (ECMO veno-venoasă [VV-ECMO]), fie dintr-o arteră (ECMO arteriovenoasă [AV-ECMO]). În timpul VA- și VV-ECMO în care sângele este drenat dintr-o venă, sângele este retras cu acțiunea unei pompe, în timp ce în timpul AV-ECMO, presiunea arterială este forța motrice. BF trece prin oxigenator (plămânul cu membrană [ML]), unde se adaugă oxigen și se elimină CO2. Eficiența în eliminarea CO2 este semnificativ mai mare decât în cazul oxigenării. În funcție de BF prin circuit, tehnica poate fi utilizată în principal pentru îndepărtarea CO2 (BF < 2 L/min) sau atât pentru îndepărtarea CO2, cât și pentru oxigenare (BF până la 5 până la 6 L/min). Pentru o apreciere a diferitelor tehnici disponibile pentru suportul respirator, este util să oferim o scurtă perspectivă istorică.

INDICAȚII ȘI TEHNOLOGIE ECMO: O PERSPECTIVĂ ISTORICĂ

La adulți, progrese majore au venit din munca de pionierat a lui Kolobow și Gattinoni,10 care s-au concentrat pe motivul pentru care studiul NIH-ECMO a eșuat. La acea vreme, scopul ECMO era să furnizeze gaze sanguine rezonabil normale, în esență câștigând timp pentru ca plămânii să se vindece.11 Ca atare, ratele ridicate ale ECMO BF erau necesare pentru a îmbunătăți oxigenarea, iar configurația venoarterială era standardul. În 1977, recunoscând că oxigenarea și eliminarea dioxidului de carbon se bazează pe diferite mecanisme fiziologice, Gattinoni și Kolobow12 și-au dat seama că prin eliminarea CO2 prin plămânul membranei, ventilația plămânului nativ (NL) ar putea fi redusă practic la zero. Ei au arătat că aproape toată producția metabolică de CO2 ar putea fi eliminată printr-un plămân artificial folosind BF extracorporei mult mai mici decât cele necesare pentru oxigenarea sângelui.13 Pe baza acestor observații, în 1979, au dezvoltat conceptul de îndepărtare extracorporală a CO2 (ECco2R), propunând utilizarea unei configurații de bypass VV în loc de configurația de bypass VV pozitivă și a presiunii intermitente clasice a modului VA-frecvență pozitiv. ventilație (LFPPV) pentru a permite plămânului să se odihnească.13 În 1980, Gattinoni și colegii14 au raportat aplicarea clinică cu succes a acestei tehnici, iar în 1986 au publicat rezultatele primului studiu privind ECco2R-LFPPV la 43 de pacienți cu IRA severă. 40 de pacienți cu SDRA. Acest al doilea eșec a condus la o oprire aproape completă a dezvoltării ECMO la adulți, limitându-i aplicarea la nou-născuți. Cu toate acestea, câteva centre din întreaga lume au continuat să aplice ECMO la pacienții adulți, cu îmbunătățiri tehnice importante17-21,2111.

Cel puțin cinci motive au condus la recenta renaștere a interesului pentru ECMO:

Dezvoltari tehnice. Au existat o serie de progrese tehnologice care au redus complicațiile asociate cu aplicarea mai timpurie a ECMO. Oxigenatoarele, pompele de propulsie și canulele au suferit toate îmbunătățiri substanțiale. Echipamentul disponibil permite acum aplicarea ECMO mai ușoară, mai sigură și mai lungă. Un factor important a fost miniaturizarea întregului sistem, făcând posibilă utilizarea ECMO pentru transportul interspital.

Organizația Extracorporeal de Susținere a Vieții (ELSO). Fondată în 1989, ELSO include majoritatea centrelor ECMO din întreaga lume. O funcție importantă a ELSO este de a menține un registru al cazurilor de ECMO și de a furniza rapoarte anuale care oferă informații despre utilizarea ECMO, ratele de supraviețuire și ratele de complicații. ELSO a elaborat, de asemenea, linii directoare care reprezintă cea mai importantă referință pentru utilizatorii ECMO din întreaga lume.22

Conceptul de leziune pulmonară indusă de ventilator (VILI) și îmbunătățirea tratamentului ARDS.23 Recunoașterea faptului că ventilația mecanică, deși este necesară pentru a păstra viața, poate exacerba afectarea pulmonară contribuind în cele din urmă la mortalitate, reprezintă probabil cel mai important progres în cercetarea ARDS. Ventilația cu volume mare de mare (Vt)24-30 și presiuni mari de dilatare31,32 a fost recunoscută ca o cauză majoră a VILI. În studiul controlat randomizat ARDS-Network, pacienții ventilați cu un Vt de

6 ml/kg de greutate corporală prezisă (PBW) au avut o mortalitate semnificativ mai mică decât cei ventilaţi cu un Vt de 12 ml/kg PBW. presiuni (Pplat < 28 până la 30 cm H2O). Este important de înţeles că conceptul de VILI nu a fost recunoscut devreme în istoria ECMO; din acest motiv, în cele două studii randomizate ECMO menţionate mai sus, nu a fost acordată atenţie Vt şi presiunii căilor respiratorii în niciunul dintre grupurile de tratament.

Studiul privind ventilaţia convenţională sau ECMO pentru insuficienţa respiratorie severă la adulţi (CESAR).32 Studiul CESAR, realizat în Regatul Unit şi publicat în 2009, a fost primul studiu clinic randomizat care a arătat un avantaj de supravieţuire al ECMO la adulţi. Au fost înrolaţi pacienţi adulţi (18 până la 65 de ani) cu IRA severă, dar potenţial reversibilă (definită ca un scor Murray > 3 sau hipercapnie necompensată cu un pH < 7,20). Pacienţii randomizaţi pentru a primi ECMO au fost transferaţi la centrul ECMO din Leicester, în timp ce controalele au rămas în centrele de tratament desemnate. Între 2001 şi 2006, au fost înrolaţi 180 de pacienţi. Supravieţuirea sau absenţa dizabilităţii severe la 6 luni a fost de 63% în grupul ECMO, comparativ favorabil cu 47% în grupul de control; autorii au concluzionat că trimiterea pacienţilor cu SDRA hipoxemic sever la un centru specializat capabil să ofere ECMO poate creşte supravieţuirea. Au fost identificate două limitări majore ale studiului. În primul rând, nu toţi pacienţii alocaţi grupului ECMO au primit ECMO deoarece au murit înainte sau în timpul transportului (5 pacienţi) sau s-au îmbunătăţit cu tratamentul convenţional după transportul la centrul ECMO (17 pacienţi). În al doilea rând, nu a existat un protocol standardizat pentru ventilaţia mecanică în grupul de control, ceea ce a dus la un număr semnificativ mai mic de pacienţi care au primit o strategie ventilatorie de protecţie. Ca atare, o critică a fost că pacienţii randomizaţi la ECMO au fost trataţi într-un singur centru specializat, eventual primind o îngrijire mai bună. Cu toate acestea, în ciuda acestor limitări, rezultatele studiului au condus la o creştere a interesului pentru ECMO la nivel mondial.

Focarul de gripă H1N1. În timpul pandemiei de gripă A (H1N1) din 2009 din Australia şi Noua Zeelandă, 61 de pacienţi cu ARDS asociat cu H1N1 au primit ECMO pentru hipoxemie refractară: supravieţuirea a fost de 78%.33 În urma experienţei australiene, mai multe ţări din emisfera nordică s-au pregătit pentru pandemie şi au fost publicate serii de cazuri raportând rate de supravieţuire de la 36%. Grupul ECMO a publicat recent un studiu de cohortă în care pacienţii cu ARDS asociat H1N1 trimişi pentru ECMO la unul dintre cele patru centre ECMO pentru adulţi din Regatul Unit au fost comparaţi cu pacienţi similari non-ECMO trataţi folosind date dintr-un studiu de cohortă longitudinal concomitent. Rata mortalităţii spitaliceşti a pacienţilor trimişi de ECMO a fost aproape jumătate din cea a pacienţilor nereferiţi de ECMO, cu toate cele trei metode de potrivire utilizate.36

INDICAŢII PENTRU ECMO VENO-VENOS ŞI ARTERO-VENOS

Indicaţia principală pentru VV-ECMO este insuficienţa respiratorie hipoxemică la pacienţii cu risc ridicat de mortalitate. Conform ghidurilor ELSO, ECMO este indicată la pacienţii cu Po2 arterială (Pao2)/Fio2 mai mică de 80 mm Hg cu Fio2 mai mare de 90% şi un scor Murray de 3 până la 422. mortalitate şi mai multe zile de ventilaţie mecanică înainte de instituţia ECMO.396 Această observaţie aduce în minte conceptul de VILI şi sugerează

importanța începerii ECMO înainte ca leziunea pulmonară să devină ireversibilă. În ultimii câțiva ani, au fost publicate mai multe rapoarte de caz privind utilizarea VV-ECMO pentru indicații non-ARDS, cum ar fi IRA datorată traumatismelor severe40, embolie pulmonară41, astm bronșic sever42 și ca punte către transplantul pulmonar.43

În comparație, indicația principală pentru AV-ECMO este hipercarbia la pacienții cu insuficiență respiratorie și funcție cardiacă adecvată. Deoarece fluxul prin plămânul membranei este din sângele arterial, capacitatea de a oxigena sângele este mai mică decât dacă fluxul ar fi sânge venos; în schimb, principala valoare a AV-ECMO este capacitatea de a elimina CO2. AV-ECMO este discutat mai târziu în „Eliminarea CO2 cu debit scăzut: indicații și tehnologie", sub „Îndepărtarea CO2 arterio-venoasă".

Contraindicațiile pentru ECMO includ vârsta înaintată, handicap sever și malignitate incurabilă. Coagulopatia necontrolată, sângerarea majoră și ventilația mecanică prelungită sunt considerate contraindicații relative. Decizia de a începe ECMO se ia de la caz la caz.

MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA ECMO VENO-VENOS

Componentele de bază necesare pentru VV-ECMO sunt canulele pentru accesul vascular, o pompă pentru propulsarea sângelui și o unitate de schimb de gaze (Fig. 103-1). În comparație cu sistemele utilizate în mod obișnuit în timpul intervenției chirurgicale cardiace, sistemele ECMO sunt mai simple. O schemă a cerințelor minime pentru un circuit VV-ECMO este prezentată în Figura 103-2.

OXIGENATOARE

Oxigenatoarele cu fibră goală cu membrană de polimetilpentenă au devenit standardul pentru tratamentul pe termen lung.44-46 În comparație cu membrana originală de siliciu, oxigenatoarele cu fibră goală au un volum de amorsare mai mic, viteze mai mari de transfer de gaz și rezistență mult mai mică.47 Utilizarea polimetilpentenei a rezolvat, de asemenea, problema completă a utilizării plasmei plasmei și principala limitare a difuziei polienei, care reprezintă principala limitare a utilizării polienei. oxigenatoare cu fibre goale.48 Compartimentele de gaz și sânge sunt canalizate în interiorul și respectiv în exteriorul fibrelor goale. Un al treilea compartiment pentru schimbul de căldură este prezent în mod obișnuit. Fiecare compartiment are un port de intrare și un port de ieșire.

POMPE

Similar cu difuzia oxigenatoarelor cu fibre goale, cu rezistență scăzută, pompele centrifuge au înlocuit aproape complet pompele cu role pentru aplicații pe termen lung. Pompele centrifuge moderne au o gaură în centrul rotorului (design Mendler)49 și folosesc o pompă suspendată și antrenată magnetic, care elimină stagnarea, tromboza și producția de căldură, care erau complicații comune ale modelelor anterioare de pompe centrifuge.

CANULE

Canulele vasculare pentru ECMO au un perete subţire, de obicei realizat din poliuretan, şi sunt adesea întărite cu sârmă pentru a preveni îndoirea sau prăbuşirea. Canulele venoase au găuri laterale aproape de vârf sau de-a lungul ultimilor 15 până la 20 cm (canulele cu mai multe etape) pentru a facilita drenajul sângelui din sistemul venos. Canulele moderne au suprafeţe acoperite cu heparină pentru a creşte biocompatibilitatea şi a reduce activarea cascadei de coagulare.50 Recent, unele canule cu lumen dublu au devenit disponibile. Cel mai popular este Avalon Elite proiectat de Wang şi Zwischenberger.51 Cu această canulă, sângele este drenat atât din vena cavă inferioară, cât şi din vena cavă superioară şi returnat direct în atriul drept. VV-ECMO cu o abordare cu o singură canule cu dublu lume câştigă popularitate faţă de configuraţia tradiţională cu două canule.

TUBING

Tubul folosit pentru ECMO este fabricat din clorură de polivinil, poliuretan sau cauciuc siliconic. Conectorii corespunzători, cu porturi laterale pentru robinete standard, permit conectarea între diferite componente ale circuitului. Toate suprafeţele tubulaturii şi conectorilor pot fi acoperite cu heparină şi căptuşeli de biocompatibilitate pentru a reduce riscul şi intensitatea reacţiilor trombotice şi inflamatorii declanşate de contactul dintre sânge şi suprafeţele artificiale.

CANULARE PENTRU ECMO VENO-VENOS

Tehnica de alegere pentru canularea VV-ECMO este abordarea percutanată.52,53 Această tehnică, introdusă la sfârşitul anilor 1980, a devenit în esenţă standardul de îngrijire. Principalele avantaje sunt riscul redus de sângerare, timpul operator mai scurt şi mobilizarea şi alăptarea mai uşoară a pacientului.

Alegerea dimensiunii şi poziţionării canulei este crucială. Ca regulă generală, dimensiunea canulei nu trebuie să depăşească două treimi din diametrul vasului. Canulele de drenaj trebuie să fie suficient de mari pentru a asigura un flux adecvat cu o presiune de aspiraţie relativ scăzută, iar orificiile şi vârful canulei trebuie poziţionate într-un vas cu debit mare. Dimensiunile comune pentru canulele de drenaj la adulţi variază de la 21 la 28 French Poziţionarea este importantă pentru a maximiza debitul şi a minimiza recirculaţia. Recircularea este şuntarea sângelui oxigenat returnat înapoi în admisia pentru ECMO. Recircularea va reduce eficienţa ECMO şi, de asemenea, va creşte oxigenarea sângelui de admisie, astfel încât acesta să nu mai reflecte adevărata saturaţie a oxigenului venos mixt.

Bypass-ul veno-venos poate fi realizat folosind trei configuraţii diferite: femuro-jugular, jugular-femural,

si femuro-femural. Factorii de luat în considerare la alegerea configuraţiei sunt capacitatea de drenaj, riscul de recirculare, mobilizarea pacientului şi complicaţiile. Accesul femuro-jugular este cel mai frecvent utilizat; cu o canulă femurală poziţionată corect de 23 până la 25 French, ratele BF de până la 6 până la 7 L/min sunt uşor de obţinut cu o recirculare minimă. Abordul jugularo-femural, în care sângele este drenat direct din atriul drept, oferă probabil cel mai bun drenaj, dar există un grad ridicat de recirculare, care poate anula

efectiv avantajul drenajului. Abordarea femuro-femurală oferă un acces mai sigur cu mai puţine posibilităţi de dislocare accidentală a canulei; mobilizarea capului pacientului este facilitată în detrimentul mobilizării membrelor inferioare. Cu această abordare, totuşi, minimizarea recirculării necesită o poziţionare atentă a vârfurilor canulelor, care este în general mai dificil de obţinut decât cu alte abordări. Vârful canulei de drenaj femural trebuie poziţionat în vena cavă inferioară superioară venelor renale, aproximativ la nivelul vertebrelor lombare L1-L2.

Canulele cu dublu lumen sunt de obicei plasate prin vena jugulară internă dreaptă. Pentru a obţine rate de flux sanguin comparabile cu cele obţinute în mod obişnuit cu configuraţiile tradiţionale cu două canule, poate fi necesară introducerea de canule de până la 31 până la 35 de franceză.

Alegerea canulelor se bazează şi pe indicaţia clinică. Pentru pacienţii cu hipoxemie mai severă, canulele de dimensiuni mai mari şi configuraţii care permit fluxuri sanguine mai mari ar trebui selectate de la început. Introducerea unei a doua canule de drenaj, o actualizare de la o configuraţie cu o singură canulă la una cu dublă sau trecerea de la VV- la VA-ECMO este uneori impusă de schimbările în nevoile pacientului.54

INTERACŢIUNEA PACIENT-MACHIN ÎN TIMPUL ECMO VENO-VENOS

Efectul VV-ECMO asupra valorilor gazelor din sângele arterial este o funcţie a interacţiunii complexe dintre diferiţi factori. Este util să discutăm separat efectele asupra oxigenării şi asupra eliminării CO2.

EFECTUL ECMO VENO-VENOS

DESPRE OXIGENARE

În timpul VV-ECMO, plămânul membranar şi plămânul nativ sunt în serie (Fig. 103-3). Putem înţelege fiziologia VV-ECMO urmărind modificările conţinutului de O2 din sânge de la vena cavă (CvcO2) la partea arterială (CaO2). CvcO2 este o funcţie de CaO2, debitul cardiac (CO) şi diferenţa de O2 arterial-venos (CaO2 - CvcO2). O fracţiune din întoarcerea venoasă (BF/CO) este deviată prin plămânul membranei. Livrarea de oxigen a plămânului membranei este dată de V O2ML = BF X (CO2out - Co2in), unde Co2in şi CO2out sunt conţinutul de oxigen din sânge, respectiv, intră (intrare) şi ieşire (ieşire) din plămânul membranei. Conţinutul de oxigen al sângelui care revine în plămân (sângele venos mixt, CvO2) este media ponderată în flux a CO2out şi CvcO2: CvO2 = (CO2out X BF + CvcO2 X [CO-BF])/CO. În practică, efectul rezultat al plămânului membranei este de a creşte conţinutul de O2 al sângelui care revine în plămân de la CvcO2 la CvO2. CvO2 este apoi crescută la CaO2 de capacitatea de oxigenare reziduală a plămânului pacientului. Livrarea de oxigen a plămânului nativ este V o2NL = CO X (CaO2 - CvO2), iar consumul total de oxigen al pacientului este pur şi simplu suma dintre plămânul membranar şi livrarea de oxigen în plămânul nativ: V o2 = V o2ML + V o2NL.

Pe lângă capacitatea de oxigenare atât a plămânului membranei, cât și a plămânului pacientului, principalii determinanți ai conținutului de O2 din sânge sunt saturația hemoglobinei și concentrația hemoglobinei. Odată ce hemoglobina a fost saturată, singura modalitate de a crește eliberarea de O2 și transportul de O2 este prin creșterea concentrației de hemoglobină (Fig. 103-4, panoul din stânga).54a

Sub VV-ECMO, oxigenarea arterială va depinde de suma efectelor parțiale ale V O2ML, So2 venos mixt și VO2NL.

Livrarea de O2 prin membrană pulmonară (V o2ML)

Cantitatea de oxigen furnizată de plămânul membranei depinde de trei factori principali (vezi Fig. 103-4).

Performanța intrinsecă a plămânului membranar. Capacitatea de oxigenare a oxigenatorului va depinde de caracteristicile de difuzie a membranei (grosime, material) și de suprafața membranei (vezi Fig. 103-4, panoul din stânga).

Gradientul de presiune al O2 dintre fluxul de gaz de măturat și sânge. Pe partea de gaz, presiunea parțială a O2 depinde de Fio2 al gazului de curățare. Este important să înțelegem că, în mod similar cu fiziologia pulmonară naturală,

Figura 103-3 O schemă a unui model de livrare și consum de O2 în timpul VV-ECMO. Sunt reprezentați principalii determinanți ai conținutului de oxigen din sânge (mL/dL) de la întoarcerea venoasă (conținutul în vena cavă [Cvc]) până la conținutul de oxigen din sângele arterial (Ca). Conținutul de oxigen al sângelui care intră în plămânul nativ (sânge venos mixt [Cv]) este determinat de ECMO BF în raport cu debitul cardiac (CO) al pacientului. Conținutul de oxigen din sângele arterial (Ca) este determinat de șuntul (șuntul) intrapulmonar în raport cu CO. Conținutul de oxigen al sângelui care intră în plămânul membranei (Cin), sângele care iese din plămânul membranei (Cout) și sângele care iese din regiunile care funcționează normal ale plămânului nativ (Cc) sunt, de asemenea, reprezentate, precum și livrarea de oxigen a membranei/membrană pulmonară (VmL2min) pulmonară (Vm2min) (V O2NL) și consumul total de oxigen al pacientului (V o2). O descriere mai detaliată este oferită în text.

0-1—W 1 1 1 1

40 60 80 100

VO2ML = BF X (CO2out - CO2in) = BF X [Hb X 1,39 X (SO2out - SO2in) + 0,003 (PO2out - PO2in)]

Figura 103-4 Livrarea de oxigen a plămânului membranei (Vo2ML, mL/min) în funcţie de ECMO (BF, L/min) (panoul din stânga) şi saturaţia de oxigen a sângelui care intră în plămânul membranei (SO2in, %) (panoul din dreapta). Efectul concentraţiei hemoglobinei (Hb) şi al suprafeţei plămânilor membranei (m2 este reprezentat în panoul din stânga. Este prezentată formula de calcul a Vo2ML. CO2in, SO2in şi PO2in sunt conţinutul de oxigen (mL/dL), saturaţia (%) şi presiunea parţială (mm Hg) a sângelui care intră în plămânul membranei (ML); presiunea parţială a sângelui care părăseşte ML.

transferul de O2 prin plămânul membranar este guvernat de potrivirea ventilaţie/perfuzie. Cu toate acestea, odată ce a fost atins un nivel ridicat de presiune parţială în sângele de evacuare, creşterea suplimentară a fluxului de gaz nu va duce la nicio creştere majoră a livrării de O2. Pe partea de sânge, cu cât este mai mare saturaţia de oxigen a sângelui care intră (SO21n), cu atât este mai mică cantitatea de O2 care poate fi adăugată în sânge (vezi Fig. 103-4, panoul din dreapta). După cum s-a descris mai devreme, un factor important care poate avea ca rezultat un nivel ridicat de SO2in este recirculaţia (adică sângele deja oxigenat din plămânul membranei aspirat înapoi în circuitul ECMO).

Fluxul sanguin ECMO. Până la un flux sanguin determinat, VO2ML va creşte direct odată cu creşterea fluxului ECMO. Cu toate acestea, în funcţie de suprafaţa membranei şi de caracteristicile plămânilor membranei, există o limită a fluxului de oxigen (debitul nominal) peste care nu mai poate fi adăugat O2 în sânge (vezi Fig. 103-4, panoul din stânga).

Oxigenarea sângelui venos mixt (Svo2)

În timpul VV-ECMO, principalii determinanţi ai saturaţiei venoase mixte de oxigen (Svo2) sunt saturaţia de oxigen a sângelui care părăseşte organele şi raportul dintre BF extracorporeal şi CO (Fig. 103-5). La un CO dat, contribuţia crescută de oxigenare a plămânului membranei rezultată dintr-o creştere a BF va duce întotdeauna la o creştere a Svo2 şi a saturaţiei arteriale de oxigenare (Sao2). În schimb, atunci când CO se modifică la BF constant, efectul asupra SvO2 şi SaO2 depinde în primul rând de nivelul de BF, CvcO2 şi

Figura 103-5 Saturaţia cu oxigen a sângelui care intră în plămânul pacientului (Svo2, linii continue) în funcţie de raportul fluxului sanguin (BF)/debitul cardiac (CO), la CO diferit cu consum constant de oxigen. La CO constant, creşterea BF/CO prin creşterea BF are ca rezultat creşterea Svo2 prin două mecanisme: în primul rând, deoarece o fracţiune mai mare a returului venos este oxigenată prin trecerea prin membrană pulmonară; în al doilea rând, deoarece creşterea rezultată a saturaţiei arteriale de O2 va duce la o creştere a saturaţiei cu oxigen a sângelui în vena cavă (SvcO2) şi deci în intrare (SO2in). Este de asemenea reprezentat efectul modificării BF/CO prin modificarea CO la BF constantă (linii ISO BF). La un BF constant, o creştere a CO poate avea efecte contrastante asupra Svo2: O creştere a CO creşte SvcO2 şi SO2in, dar creşterea CO scade şi fracţia de retur venos oxigenată prin plămânul membranei. Primul efect predomină la BF inferior (linia ISO BF 1 L/min) iar cel de-al doilea la BF mai mare (linia ISO BF 4 L/min). Reţineţi că la BF mai mare (linia ISO BF 4 L/min), o creştere a CO (de la 5 la 12 L/min) are ca rezultat o scădere a Svo2 (de la 98% la 92%). recirculare. O scădere a CO este asociată cu o scădere paralelă a CvcO2: Sub o anumită valoare a CvcO2, efectul pozitiv aşteptat asupra oxigenării creşterii raportului BF/CO poate fi compensat de scăderea CvcO2, rezultând o scădere netă a SvO2 şi SaO2. La BF utilizat în mod obişnuit în practica clinică (3 până la 5 L/min), o creştere a CO este asociată în mod obişnuit cu o scădere a contribuţiei de oxigenare a plămânului

membranei, rezultând o scădere a SvO2 (vezi linia iso BF cu 4 L/min în Fig. 103-5) şi în cele din urmă o scădere a SaO2 (Fig. 103-6C). În schimb, la BF mai scăzut (1 până la 3 L/min) şi la oxigenare arterială critic scăzută, o creştere a CO este asociată cu o creştere atât a SvO2 (vezi linia iso BF cu 1 L/min în Fig. 103-5) cât şi SaO2 (vezi Fig. 103-6C). Aceste relaţii sunt baza pentru manipularea BF şi CO în timpul VV-ECMO. Cu toate acestea, există limitări la cât de mult poate fi crescut raportul BF/CO. În primul rând, în prezenţa recirculării, fie o creştere a BF, fie o scădere a CO va creşte cantitatea de sânge în recirculare, reducând astfel efectul pozitiv aşteptat asupra oxigenării. În al doilea rând, o creştere a BF este limitată de dimensiunea canulei şi de starea volumului sanguin al pacientului. În al treilea rând, livrarea de oxigen către organele periferice depinde atât de CaO2, cât şi de CO; la niveluri scăzute de oxigenare, este necesar un CO mai mare pentru a asigura o oxigenare suficientă a organelor.

Absorbţia de oxigen din plămânul nativ (Vo2NL)

Plămânul nativ va contribui la oxigenarea arterială prin adăugarea de oxigen la CvO2 în funcţie de capacitatea sa de schimb de gaz rezidual, care depinde de severitatea bolii pulmonare (adică, fracţia de şunt intrapulmonar) (vezi Fig. 103-6A) şi este puternic influenţată de managementul ventilatorului (vezi Fig. 103-6B) şi debitul cardiac (Fig. 103-6B). Scopul principal în timpul VV-ECMO este reducerea şi limitarea tuturor factorilor care pot contribui la VILI, şi anume volume şi presiuni mari de ventilaţie şi Fio2 ridicat. Cu toate acestea, o scădere a Fio2, a presiunii pozitive la final de expirare (PEEP) şi/sau a ventilaţiei minute poate duce temporar la înrăutăţirea funcţiei de schimb de gaze a plămânului nativ, crescând dependenţa de oxigenare a pacientului de eficacitatea ECMO. Astfel, nivelul aşteptat de BF şi într-adevăr alegerea echipamentului ECMO şi a dimensiunilor canulelor vor fi puternic influenţate de managementul pulmonar nativ şi,

Figura 103-7 Livrarea oxigenului (Vo2ML) şi îndepărtarea dioxidului de carbon (V co2ML) în funcţie de fluxul sanguin ECMO (BF). Curbele au fost derivate matematic presupunând o eficienţă de eliminare a CO2 de 40% cu o PaCO2 din sângele de intrare de 60 mm Hg şi echilibru complet al presiunii parţiale a oxigenului între compartimentele de sânge şi gaz. Este reprezentat intervalul operativ de BF al principalelor tehnici de îndepărtare a CO2. AVCO2R, îndepărtarea CO2 arteriovenoasă; LF-CO2R, îndepărtarea CO2 cu debit scăzut; PALP, protectie pulmonara asistata cu pompa; VV-ECCO2R, VV-clasic VV-ECMO cu diferite mărimi de oxigenator şi BF operativ.

cel mai important, prin nivelul de oxigenare care este considerat acceptabil clinic.

EFECTUL ECMO VENO-VENOS

LA ELIMINARE CO2

Cu orice tip de plămân cu membrană, eliminarea CO2 este întotdeauna mai eficientă decât oxigenarea (Fig. 103-7). Deşi cantitatea de livrare de O2 este limitată la cea care saturează complet sângele arterializat, nu există o limită specifică a cantităţii de CO2 care poate fi îndepărtată din sângele venos. Cea mai mare parte a CO2 este transportată în sânge sub formă de ion bicarbonat. Transportul CO2 în sânge este definit de un conţinut ridicat la o presiune parţială relativ scăzută (40 până la 50 mm Hg în condiţii normale). Sângele venos normal transportă cel puţin 50 ml de CO2/100 ml. Aceasta înseamnă că o jumătate de litru de sânge venos conţine o cantitate de CO2 echivalentă cu aproximativ întreaga producţie de CO2 pe minut a corpului (=250 ml/min pentru un om normotermic de 70 kg). Astfel, întreaga producţie de CO2 a pacientului poate fi, teoretic, îndepărtată cu BF scăzut, cu condiţia să se utilizeze un debit mare de gaz. La un debit mare de gaz (8 până la 15 L/min), concentraţia de CO2 în compartimentul de gaz rămâne aproape de 0 mm Hg şi se menţine un gradient de presiune ridicat de CO2. De exemplu, la o concentraţie normală de ioni de bicarbonat, un litru de sânge poate conţine până la 500 ml de CO2. Cu eficienţa de îndepărtare a tehnologiei actuale (aproximativ 20% până la 40%), până la 200 ml de CO2 pe minut pot fi îndepărtaţi cu un BF extracorporal de 1 L/min. Relaţia strictă dintre V CO2ML şi debitul de gaz este avantajoasă deoarece permite disocierea eliminării CO2 din livrarea de oxigen. Cu alte cuvinte, putem folosi fluxul de gaz pentru a controla eliminarea CO2 şi putem folosi BF extracorporeal pentru a controla livrarea de oxigen.

Această eliminare a unui procent mare din producţia de CO2 permite clinicianului opţiunea de a reduce ventilaţia minute furnizată de ventilator. Dacă 50% din V CO2 este îndepărtat de plămânul cu membrană, ventilaţia pe minut a plămânului nativ poate fi aproximativ înjumătăţită. Aceasta este baza fiziologică pentru utilizarea ECMO pentru a oferi o strategie de ventilaţie mai protectoare, aşa cum se discută mai târziu.

MONITORIZAREA SI GESTIONAREA PLAMANULUI ARTIFICIAL

Managementul ECMO se bazează în esenţă pe stabilirea a trei variabile:

Fluxul sanguin al dispozitivului. După cum am văzut, BF extracorporeal este principalul determinant al oxigenării pacientului şi ar trebui setat la cel mai scăzut nivel care asigură o oxigenare adecvată. Debitul necesar va fi o funcţie de nivelul de oxigenare ţintă şi de strategia ventilatorului aplicată plămânului nativ.

Fluxul de gaz. Principalul determinant al eliminării CO2 de către dispozitivul ECMO este debitul de gaz de măturat; în consecinţă, debitul de gaz determină ventilaţia minimă necesară de la ventilator.

Fio2 al gazului de curăţare. În general, este setat la 1,0 şi scade progresiv de îndată ce starea clinică a pacientului se îmbunătăţeşte.

Circuitul ECMO trebuie monitorizat de mai multe ori pe zi (cel puţin o dată pe zi de către un perfuzionist). Monitorizarea atentă a sistemului ECMO are ca scop să răspundă la următoarele întrebări:

Oxigenatorul funcționează bine? Dacă Fio2 al gazului de curățare este 1, Po2 așteptat în sângele de ieșire (Po2out) ar trebui să fie mare (în general > 300 până la 400 mm Hg). Po2out este de obicei mai mare de 500 mm Hg la fluxuri sanguine mai mici și începe să scadă pe măsură ce debitul crește până la debitul nominal pentru acel tip de oxigenator. Luând în considerare acest efect, monitorizarea zilnică a Po2out permite detectarea oricărei scăderi a performanței oxigenatorului, care poate determina o înlocuire a circuitului. În plus, pe măsură ce performanța oxigenatorului se înrăutățește, este necesară creșterea debitului de gaz pentru a menține același PaCO2.

Este drenajul eficient? Drenajul eficient al sângelui este crucial. Eficacitatea drenajului poate fi evaluată prin monitorizarea presiunii din tubulatura proximală de pompă (presiunea de aspirație [Pin]) (vezi Fig. 103-1 și 103-2) și raportul BF/rotații pe minut (RPM): dacă drenajul este insuficient, BF devine instabil (scăderi bruște de aspirație) și poate provoca „scăderea" excesivă a presiunii de aspirație. linii. Pinul este o variabilă esențială care ar trebui monitorizată. Dimensiunea adecvată a canulei de drenaj și fluxul sanguin al dispozitivului trebuie selectate pentru a evita Pinul negativ excesiv. Valorile Pin ar trebui să fie mai puțin negative (adică, mai aproape de zero) decât -100 mm Hg. Când drenajul devine mai puțin eficient, Pinul va deveni mai negativ, BF va scădea și trebuie setate revoluții mai mari pe minut ale pompei pentru a menține același dispozitiv BF. Cel mai frecvent motiv pentru reducerea eficacității drenajului este o modificare a stării volumului sanguin al pacientului și/sau o scădere a BF venoasă proximală de vârful canulei. Expansiunea volumului și reducerea temporară a BF extracorporeale sunt cele mai ușoare

Există tromboză în circuit? Oxigenatorul este locul principal de activare a trombozei. Formarea cheagurilor în oxigenator poate fi detectată prin inspecția zilnică a suprafețelor oxigenatorului, prin monitorizarea presiunii transmembranare (diferența dintre presiunea post (PpostML) și pre (PpreML) oxigenator) și prin monitorizarea parametrilor de coagulare (vezi mai târziu).

MANAGEMENTUL VENTILATOR AL PLAMÂNULUI NATIV

Obiectivul principal în timpul VV-ECMO este asigurarea unui schimb adecvat de gaze minimizând în același timp VILI.24 Setarea optimă a ventilatorului mecanic în timpul ECMO este încă o chestiune de dezbatere, iar strategiile pot varia de la un centru la altul.54b Un exemplu de management ventilator zilnic la un pacient ARDS pe VV-ECMO este prezentat în Figura 103-8. Când se instituie ECMO, pacienții sunt în general sedați, paralizați și ventilați cu presiuni ventilatorii relativ mari, frecvențe respiratorii ridicate și o Fio2 de 1. Primii pași după inițierea ECMO sunt scăderea frecvenței respiratorii (de exemplu, la 8 până la 15 bpm) și, eventual, scăderea Vt la 3 până la 6 ml/kg. cresterea debitului de gaz. Fio2 eliberat de ventilator este scăzut pentru a reduce toxicitatea oxigenului și pentru a reduce riscul de atelectazie de resorbție.

Toate centrele sunt de acord că presiunea de platou ar trebui menținută sub 25 până la 30 cm H2O,29-32, dar există mai puțin acord cu privire la modul de setare a PEEP. Unele centre sugerează reducerea rapidă a PEEP la 10 până la 15 cm H2O32, în timp ce altele sugerează

menţinerea PEEP neschimbată sau chiar creşterea acesteia.22 Aceasta este dilema: dacă să lăsaţi plămânii să colapseze sau să încercaţi să-i menţineţi deschişi.55-59 Centrele cu expertiză mai mare aplică adesea abordări diferite la diferiţi pacienţi sau pot chiar schimba abordarea ventilatorie într-o clinică dată în funcţie de starea pacientului. Strategia ventilatorie are o mare influenţă asupra nivelului de BF extracorporeal şi a fluxului de gaz necesar pentru a menţine o oxigenare adecvată. În plus, dacă capacitatea de schimb de gaz rezidual a plămânului nativ este slabă, vor fi necesare un dispozitiv BF mai mare şi o dimensiune mai mare a canulei. De îndată ce funcţia pulmonară şi starea clinică a pacientului se îmbunătăţesc, pacientul poate fi trecut de la ventilaţia mecanică controlată la ventilaţia mecanică asistată. Abordarea actuală este de a promova mobilizarea timpurie. În această fază, oxigenarea poate să nu mai fie o problemă majoră şi acum ar fi posibil să se manipuleze fluxul de gaz pentru a modula impulsul şi efortul respirator al pacientului.

Monitorizarea funcţiei pulmonare native poate fi dificilă în timpul VV-ECMO şi există puţine date în literatură şi ghiduri despre cum să realizaţi acest lucru. În multe centre, un cateter arterial pulmonar este utilizat în mod obişnuit, permiţând măsurarea continuă a SvO2 care, aşa cum sa explicat anterior, oferă o măsură obiectivă a contribuţiei relative a plămânului membranei la oxigenarea sistemică. De asemenea, permite calcularea fracţiei de şunt intrapulmonar; în timpul VV-ECMO, fracţia de şunt intrapulmonar este probabil variabila fiziologică care evaluează cel mai bine capacitatea de schimb de gaze pulmonare native în timp ce este cel mai puţin afectată de prezenţa ECMO. În cele din urmă, cateterul arterei pulmonare permite măsurarea directă a presiunii arteriale pulmonare, ceea ce este important deoarece hipertensiunea pulmonară este frecventă la pacienţii cu SDRA trataţi cu ECMO şi are implicaţii prognostice negative. O strategie de ventilaţie îndreptată către repaus pulmonar extrem este, în general, asociată cu agravarea hipertensiunii pulmonare, care poate necesita un tratament specific (oxid nitric inhalat, sildenafil) pentru a preveni insuficienţa ventriculară dreaptă. Nu este neobişnuit ca un pacient să fie convertit de la VV-ECMO la VA-ECMO din cauza dezvoltării insuficienţei ventriculare drepte.54

17%. Au fost observate hemoragii pulmonare şi gastrointestinale la aproximativ 8% şi, respectiv, 5% dintre pacienţi.

În prezenţa sângerării generalizate şi persistente, heparina trebuie redusă sau întreruptă şi trebuie luată în considerare transfuzia de plasmă proaspătă congelată şi trombocite. Pentru a preveni sângerarea, este util să se minimizeze proceduri precum injecţiile intramusculare sau subcutanate, toracenteza, inserarea tubului toracic şi înlocuirea cateterelor nazogastrice sau urinare.

ANTICOAGULARE SI MONITORIZARE HEMATOLOGICA

Anticoagularea în timpul VV-ECMO se realizează în mod obişnuit prin perfuzie intravenoasă continuă cu heparină, care vizează un timp parţial de tromboplastină (aPTT) de 45 până la

60 de secunde și/sau un timp de coagulare activat (ACT) de 1,5 până la 2 ori normal. Principalul avantaj al ACT este disponibilitatea sa promptă la pat. Fibrinogenul şi antitrombina III trebuie menţinute în limitele normale.

După începerea ECMO, numărul de trombocite scade de obicei. Numărul de trombocite trebuie menţinut peste 50.000/pL la toți pacienții, dar se recomandă un prag mai mare de 100.000/pL în prezența sângerării active.

Activarea cascadei de coagulare cu formarea ulterioară a cheagurilor în circuit este însoţită de o scădere progresivă a numărului de trombocite şi a nivelului de fibrinogen şi de consumul de factori de coagulare care pot duce la un sindrom similar coagulării intravasculare diseminate. Nivelurile D-dimerului sunt un indicator de încredere al trombozei circuitului.59a Semnele de activare a cascadei de coagulare împreună cu performanța scăzută a oxigenatorului și/sau creşterea presiunii transmembranare ar trebui să determine înlocuirea circuitului ECMO.

În prezența trombocitopeniei trombotice induse de heparină, perfuzia cu heparină trebuie întreruptă și trebuie utilizat un anticoagulant alternativ precum argatroban.60-61.

Politica de transfuzie de celule roşii în timpul ECMO este extrem de variabilă, deoarece nu există un consens cu privire la nivelul optim al hematocritului. Ghidurile disponibile recomandă menţinerea hematocritului în limite normale pentru a minimiza cerinţele de flux sanguin şi pentru a maximiza livrarea de oxigen atât a plămânului membranar, cât şi a plămânului nativ.

COMPLICAȚII ECMO

Complicaţiile hemoragice rămân cea mai frecventă şi gravă complicaţie la pacienţii cu ECMO. Cele mai bune surse de informare cu privire la incidența complicaţiilor sunt rapoartele registrului ELSO.62 Sângerările localizate, în special din locurile de inserare a canulelor sau din locurile chirurgicale, sunt frecvente, raportate la aproximativ 17%, respectiv 16% dintre pacienți. Manevrele simple de compresie sau de împachetare sunt adesea suficiente pentru a trata aceste complicații.

Sângerarea intracraniană este raportată la 3,9% dintre pacienți și este asociată cu o rată globală de supraviețuire de numai

ÎNTĂCARE DE LA ECMO VENO-VENOS

Înțărcarea de la ECMO este reducerea progresivă a contribuției ECMO la oxigenare și eliminarea CO2 pe măsură ce capacitatea de schimb de gaze a plămânului nativ se îmbunătățește și condițiile clinice ale pacientului se stabilizează (vezi Fig. 103-8). Decizia de a deconecta un pacient de la ECMO se bazează pe evaluarea compozită a mai multor aspecte ale funcției respiratorii a pacientului (funcția de schimb de gaze, mecanica respiratorie) și ale hemodinamicii. Conform ghidurilor ELSO, întreruperea ECMO poate fi luată în

considerare atunci când 50% până la 80% din schimbul total de gaze este susţinut de plămânii pacientului.20,22.

Pregătirea pacientului pentru înţărcare poate fi uşor evaluată în timpul VV-ECMO prin simpla oprire a fluxului de gaz de măturare. La debit zero, nu se adaugă oxigen şi nu se elimină CO2 din sângele care curge prin circuitul ECMO; în acest moment, singurul sistem de schimb de gaze este plămânul pacientului. La pacienţii aflaţi încă sub ventilaţie mecanică controlată, în timpul studiului, frecvenţa respiratorie în afara ECMO, Vt şi Fio2 trebuie ajustate la valori care sunt considerate acceptabile fără ECMO. Cel mai frecvent, ECMO este întreruptă atunci când pacientul primeşte ventilaţie spontană asistată. După oprirea fluxului de gaz, pacientul trebuie de obicei să mărească efortul respirator şi ventilaţia minute, iar suportul ventilatorului trebuie ajustat în consecinţă. Când pacientul este considerat gata, suportul extracorporeal poate fi întrerupt definitiv şi canulele îndepărtate. Pentru a îndepărta canulele plasate percutanat, o sutură cu şnur, introdusă în jurul locului de canulare, este strânsă imediat după decanulare şi se aplică presiune localizată timp de cel puţin 30 de minute.

ELIMINAREA CO2 CU DEBUT MIC: INDICAŢII ŞI TEHNOLOGIE

Urmând conceptul iniţial dezvoltat de Kolobow şi Gattinoni,12,13 au fost implementate recent câteva dispozitive noi şi abordări tehnice pentru a efectua eliminarea extracorporală a CO2. Cheia este că, deoarece aceste abordări folosesc un flux sanguin mai scăzut, canule mai mici şi mai puţină anticoagulare, au mai puţine efecte secundare. Consecinţa directă a eliminării CO2 prin aceste dispozitive este că este posibilă reducerea ventilaţiei minute necesare prin plămânul nativ. Prin urmare, orice situaţie clinică în care o astfel de reducere poate fi benefică reprezintă o indicaţie potenţială pentru îndepărtarea extracorporei a CO2. Acestea includ situaţii clinice în care scopul este de a (1) scăderea Vt şi RR la pacienţii cu SDRA pentru „ventilaţie ultraprotectivă”, (2) scăderea hiperinflaţiei dinamice şi facilitarea înţărcării la pacienţii cu exacerbări ale bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC) sau astm bronşic sever sau (3) evitarea intubaţiei sau extubarea rapidă a pacienţilor imunocompromiţi.

În funcţie de gama de fluxuri sanguine operative şi de configuraţia bypass-ului, tehnicile disponibile pot fi clasificate după cum urmează:

ECco2R cu debit scăzut (LF-ECco2R). Sunt disponibile diverse dispozitive care funcţionează cu BF extracorporeal scăzut, variind de la 250 la 500 ml/min. În funcţie de nivelul conţinutului de CO2 din sângele venos, aceste sisteme permit îndepărtarea a până la aproximativ 80 până la 100 mL de CO2/min (vezi Fig. 1037). Majoritatea acestor sisteme pot fi utilizate cu catetere mici (14 până la 17 franceză), cu dublu lume, similare cu cele utilizate pentru tehnicile de înlocuire renală continuă. Livigni şi colegii63 au fost primii care au descris unul dintre aceste dispozitive (Decap, Hemodec, Salerno, Italia) în 2006. O pompă cu role neocluzivă a fost folosită pentru a conduce sângele printr-un oxigenator la 300 ml/min; dispozitivul a inclus şi un hemofiltru în serie cu oxigenatorul pentru a permite recircularea apei plasmatice pentru a dilua sângele care intră în oxigenator şi a preveni coagularea sângelui. De atunci, au fost

descrise o serie de dispozitive similare. Principala limitare a acestor dispozitive este necesitatea înlocuirilor frecvente de circuite (la fiecare 24 până la 48 de ore). Recent, această problemă a fost parţial rezolvată prin evitarea utilizării hemofiltrului şi utilizarea oxigenatoarelor de polimetilpentenă în locul celor mai puţin costisitoare din polipropilenă. Un dispozitiv diferit este Hemolung (Hemolung, Alung Technologies), în care plămânul cu membrană şi pompa centrifugă sunt combinate împreună, acţionând ca o singură unitate. Rotorul pompei (rotorul) transmite o mişcare de rotaţie către sânge, crescând eficienţa schimbului de gaze.64,65 În comparaţie cu alte sisteme cu debit scăzut, Hemolungul prezintă o durată mai lungă şi o performanţă uşor mai mare de eliminare a CO2.66

Eliminarea CO2 arteriovenoasă (AVco2R). Acest sistem AV-ECMO utilizează un plămân cu membrană simplificat, de înaltă tehnologie (Novalung), caracterizat printr-o rezistenţă extrem de scăzută la fluxul sanguin, eficienţă ridicată a transferului de gaz şi absenţa unui schimbător de căldură. Dispozitivul Novalung se aplică unui şunt arteriovenos obţinut prin conectarea arterei femurale la vena femurală folosind două canule introduse percutan. În funcţie de presiunea arterială sistemică medie şi de mărimea cateterului arterial (15- sau 17-franceză), se poate realiza un BF extracorporeal de până la 2,5 L/min.66 Principalele limitări ale acestui sistem sunt dependenţa de starea hemodinamică a pacientului şi riscul de ischemie a piciorului distal de locul canulării arteriale. Se recomandă monitorizarea atentă a temperaturii piciorului şi pulsoximetria; dacă sunt observate semne de ischemie, este necesară o acţiune promptă pentru a preveni deteriorarea permanentă a membrului inferior.

VV-ECco2R. Tehnicile clasice ECco2R, aşa cum sunt propuse de Gattinoni şi Kolobow, utilizează sisteme ECMO standard pentru adulţi la un flux sanguin de 1,5 până la 2,5 l/min. Prin montarea oxigenatoarelor de suprafaţă joasă-medie, cum ar fi oxigenatoarele pentru copii sau adulţi mici, pe tuburi şi canule de dimensiuni mici, pot fi realizate diferite intervale de debit (de la 500 ml/min până la 2 până la 2,5 l/min), permiţând eliminarea a până la 100% din întreaga producţie metabolică de CO2. De exemplu, un sistem ECMO pediatric standard cu canule mici cu un singur sau dublu lume poate fi utilizat la pacienţii adulţi pentru majoritatea indicaţiilor de eliminare a CO2. Cel mai recent dispozitiv care a intrat în arena eliminării CO2 a fost Pump Assist Lung Protection (PALP, Maquet, Germania). Este alcătuit dintr-o pompă centrifugă de dimensiuni mici şi un oxigenator de polimetilpentenă de dimensiune pediatrică fără schimbător de căldură. În funcţie de dimensiunea canulei, PALP permite BF de la 500 ml/min până la 2,5 L/min şi o gamă largă de eliminare a CO2.

ELIMINARE CO2 PENTRU VENTILARE ULTRAPROTECTORĂ ÎN ARDS

Ideea ventilaţiei ultraprotectoare provine din observaţia că, în ciuda utilizării unui Vt „protector", o cantitate substanţială de plămân31 poate fi încă hiperinflată şi, prin urmare, o reducere suplimentară a Vt poate fi benefică. Mai mult, o consecinţă directă a aplicării setărilor ventilatorii de protecţie este adesea necesitatea acceptării nu numai a unor niveluri mai scăzute de oxigenare, ci şi a unui anumit grad de acidoză respiratorie (hipercapnie permisivă). Ca atare, îndepărtarea extracorporeală a CO2 reprezintă o tehnică puternică pentru asigurarea ventilaţiei protectoare şi prevenirea VILI, menţinând în acelaşi timp un schimb adecvat de gaze la pacienţii la care oxigenarea nu este o problemă majoră.

În 2006, Bein şi colegii67 au publicat un raport important despre aplicarea clinică a AVco2R la 90 de pacienţi cu SDRA cu insuficienţă respiratorie severă, care nu răspunde. Cu AVco2R, au reuşit să reducă ventilaţia la setări mai puţin dăunătoare, în timp ce oxigenarea, indiferent de mecanism, a fost îmbunătăţită. În 22% din cazuri au fost observate complicaţii majore, cea mai frecventă fiind ischemia piciorului distal de canularea arterială. AVco2R a fost, de asemenea, utilizat la pacienţii cu gripă A severă (H1N1). La aceşti pacienţi, bypass-ul fără pompă a permis reducerea nivelurilor de PaCO2, îmbunătăţirea pH-ului şi o ventilaţie mecanică mai protectoare.68

Într-o aplicaţie recentă a AVco2R, Bein şi colegii68 au investigat efectul unei strategii ventilatorii ultraprotectoare asupra numărului de zile fără ventilator la pacienţii cu SDRA. Şaptezeci şi nouă de pacienţi au primit aleatoriu ventilaţie ultraprotectivă cu Vt de 3 ml/kg în timp ce erau pe AVco2R sau o strategie ventilatorie de protecţie convenţională cu Vt de 6 ml/kg. Studiul a fost insuficient şi nu a reuşit să arate beneficii semnificative în grupul de 3 ml/kg. Cu toate acestea, o analiză post-hoc a arătat o îmbunătăţire semnificativă a zilelor fără ventilator la 60 de zile în subgrupul de pacienţi care au avut hipoxemie mai severă (PaO2/FIO2 < 150) la momentul iniţial69.

Terragni şi colegii70 au fost primii care au folosit un dispozitiv LF-ECco2R (dispozitivul Decap) la pacienţii cu SDRA. Ei au reuşit să scadă Vt de la 6 la 4 mL/kg, menţinând în acelaşi timp nivelurile constante de CO2 şi pH la un grup de pacienţi cu SDRA cu risc de VILI (Pplat mai mare de 28 cm H2O). Ei au arătat, de asemenea, o reducere a citokinelor inflamatorii circulante şi o reducere a hiperinflaţiei pulmonare.

În rezumat, literatura disponibilă demonstrează că utilizarea unui Vt foarte scăzut combinată cu o anumită formă de îndepărtare extracorporală a CO2 este fezabilă fără efecte secundare majore. Cu toate acestea, sunt necesare studii viitoare pentru a demonstra potenţialele beneficii de supravieţuire din utilizarea strategiilor ventilatorii ultraprotectoare la pacienţii cu SDRA.

ELIMINAREA CO2 PENTRU BPOC

BPOC este a patra cauză principală de deces în ţările occidentale şi este o cauză majoră de morbiditate la nivel mondial.71 Pacienţii cu BPOC experimentează episoade recurente de insuficienţă respiratorie hipercapnică (exacerbare acută) care sunt asociate cu prognostic prost şi mortalitate crescută.72 Majoritatea pacienţilor sunt gestionaţi cu succes cu ventilaţie neinvazivă cu presiune pozitivă (VNIPP), care reprezintă totuşi tratamentul standard de exacerbare a BPOC de primă linie. iar ventilaţia mecanică invazivă sunt încă necesare la 26% până la 54% dintre pacienţi.74,75 La aceşti pacienţi, ventilaţia mecanică invazivă este asociată cu o rată ridicată de complicaţii (pneumonie asociată ventilatorului, barotraumatism, compromis hemodinamic şi incapacitate de înţărcare), ceea ce în cele din urmă creşte morbiditatea şi mortalitatea. presiunea si sarcina respiratorie, care este crescuta ca urmare a nevoilor ventilatorii mari si a limitarii debitului expirator. Motivul pentru utilizarea tehnicilor de îndepărtare a CO2 este reducerea ventilaţiei minute şi, în consecinţă, limitarea fluxului de aer şi efortul respirator în timp ce scade CaO2 şi creşte pH-

ul. ECco2R poate juca un rol în diferite stadii ale exacerbărilor BPOC: pentru a evita intubarea în timpul fazei NIPPV şi pentru a reduce durata ventilaţiei mecanice invazive şi pentru a facilita înţărcarea.

În mod surprinzător, utilizarea ECco2R la pacienţii cu BPOC acută nu a fost investigată până de curând. Carderas şi colegii76 au aplicat recent un sistem extracorporeal cu debit scăzut la un pacient cu BPOC dificil de înţărcat; îndepărtarea extracorporală a CO2 a permis o scădere cu 30% a ventilaţiei minute cu reducerea concomitentă a hiperinflaţiei şi îmbunătăţirea schimbului de gaze. Garcia şi colegii77 au aplicat VV-ECco2R la 10 pacienţi cu BPOC în timpul înţărcării de la ventilaţia mecanică sau ca o punte către transplantul pulmonar. Intervalul fluxurilor de sânge a fost de 1,6 până la 4,9 l/min în timp ce intervalul de VCO2 al plămânului membranei a fost de 54 până la 5 70 ml/min. Şase pacienţi au fost înţărcaţi cu succes sau au suferit transplant.

Singurul raport disponibil privind utilizarea tehnicilor LF-ECco2R a fost publicat de Burki şi colegii săi77, care au folosit dispozitivul Hemolung într-o populaţie mixtă de pacienţi cu BPOC: 7 pacienţi supuşi NIPPV cu risc crescut de intubare (grupul 1), 2 pacienţi care nu pot fi înţărcaţi de la ventilaţia mecanică invazivă (grupul 2) şi 11 pacienţi care au avut deja experienţă de ventilaţie mecanică nesuccestivă. încercări de înţărcare (grupa 3). Fluxul sanguin mediu şi VCO2 al plămânului membranei au fost de 430 ± 74 mL/min şi, respectiv, 83 ± 16 mL/min. Durata medie a tratamentului cu LF-ECco2R a fost de 104 ± 59 ore. Toţi pacienţii din grupul 1 şi 2 şi trei pacienţi din grupul 3 au fost trataţi cu succes.

ELIMINAREA CO2 CA POD PENTRU TRANSPLANT (vezi capitolul 106)

Mai multe rapoarte au descris utilizarea ECMO ca punte către transplantul pulmonar.78-80 Cel mai frecvent, ECMO standard sau AVco2R a fost folosit. Fisher şi colegii79 au raportat utilizarea AVco2R la 12 pacienţi care sufereau de hipercapnie severă refractară la ventilaţie şi acidoză respiratorie, cu urgenţă ridicată pentru transplant pulmonar. Durata suportului extracorporal a fost de 15 ± 8 zile; 10 pacienţi au fost transferaţi cu succes la transplant pulmonar. Singurul raport privind utilizarea LF-ECco2R ca punte către transplant este cel al lui Ricci şi al colegilor81, care au aplicat AVco2R la 6 pacienţi şi LF-ECco2R la alţi 6 pacienţi. Durata medie a suportului extracorporal a fost de 13,5 ± 14,2 zile, fără diferenţe între cele două dispozitive. În cele din urmă, o aplicaţie nouă şi interesantă a ECMO ca punte către transplantul pulmonar este la pacienţii care sunt treji şi respiră spontan. Fuehner şi colegii82 au raportat rezultatele unei analize retrospective care compară 26 de pacienţi neintubaţi cărora li s-a administrat ECMO ca punte către transplantul pulmonar cu un grup de control istoric de pacienţi trataţi cu ventilaţie mecanică convenţională. Durata suportului ECMO sau MV a fost comparabilă în ambele grupuri. Pacienţii din grupul ECMO treaz au putut să mănânce, să bea şi să vorbească. Nouasprezece din 26 de pacienti din grupul ECMO treaz au fost gestionati fara a fi nevoie de intubare.

Posibilitatea de a gestiona pacienţii cu insuficienţă respiratorie acută folosind ECMO, evitând în acelaşi timp intubaţia, este incitantă. Un grup de pacienţi pentru care ECMO treaz poate fi promiţător sunt pacienţi hematologici şi imunocompromişi.

Puncte cheie

Oxigenarea cu membrană extracorporală (ECMO) se referă la o tehnică de susținere a vieții care constă în devierea unei părți din sângele pacientului printr-un plămân artificial pentru schimbul de gaze (oxigenare și îndepărtarea CO2) și apoi returnarea acestuia către pacient.

Indicațiile primare pentru ECMO veno-venos (VV-ECMO) sunt insuficiența respiratorie hipoxemică la pacienții cu risc ridicat de mortalitate (pacienții cu PaO2/FIO2 < 80 mm Hg cu Fio2 > 90% și scor Murray de 3 până la 4) și reducerea volumului curent și a presiunii în căile respiratorii de platou la pacienții cu ARDS pulmonar cu risc crescut de apariție a ventilației pulmonare induse de ARDS. Contraindicațiile pentru ECMO includ vârsta înaintată, handicap sever și malignitate incurabilă.

Mortalitatea în timpul VV-ECMO se corelează cu un număr mai mare de zile de ventilație mecanică înainte de instituția ECMO. Tratamentul ECMO trebuie stabilit înainte ca leziunea pulmonară să devină ireversibilă.

Eficiența în eliminarea CO2 este semnificativ mai mare decât cea a adăugării de oxigen. În funcție de fluxul sanguin, tehnica poate fi utilizată în principal pentru îndepărtarea CO2 (flux sanguin ECMO < 2 L/min) sau atât pentru îndepărtarea CO2, cât și pentru oxigenare (flux sanguin ECMO până la 5 până la 6 L/min).

Cu ECMO, fluxul sanguin este principalul determinant al oxigenării pacientului. Fluxul de sânge trebuie setat la cel mai scăzut nivel care asigură o oxigenare adecvată. Fluxul de gaz ECMO este principalul determinant al eliminării CO2 și, în consecință, determină ventilația minută necesară plămânului nativ.

În timpul VV-ECMO, plămânul nativ este gestionat pentru a preveni VILI. Frecvența respiratorie, volumul curent, presiunea platoului căilor respiratorii și Fio2 sunt în general scăzute cât mai mult posibil, menținând oxigenarea arterială.

Anticoagularea în timpul VV-ECMO se realizează în mod obișnuit prin perfuzie intravenoasă continuă cu heparină, țintită către un timp parțial de tromboplastină de 45 până la 60 de secunde și/sau un timp de coagulare activat de 1,5 X valorile normale. Complicațiile hemoragice rămân cea mai frecventă complicație la pacienții cu ECMO. Sângerarea intracraniană este raportată la 3,9% dintre pacienți și este asociată cu o rată globală de supraviețuire de doar 17%.

Principalele indicații pentru eliminarea CO2 sunt scăderea volumului curent și a frecvenței respiratorii la pacienții cu SDRA pentru „ventilație ultraprotectivă”, scăderea hiperinflației dinamice și facilitarea înțărcării la pacienții cu exacerbări ale BPOC sau astm bronșic sever și evitarea intubației sau extubarea rapidă a pacienților imunocompromiși.

Lista completă de referințe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Annich GM, Lynch WR, MacLaren G, et al, editori: ECMO extracorporeal cardiopulmonary support in critical care, ed 4, Ann Arbor, MI, 2012, Extracorporeal Life Support Organization.

Bartlett RH, Roloff DW, Cornell RG şi colab.: Circulaţia extracorporală în insuficienţa respiratorie neonatală: un studiu prospectiv randomizat. Pediatrie 176(4):479-487, 1985.

Bartlett RH, Roloff DW, Custer JR şi colab.: Suport extracorporeal: experienţa Universităţii din Michigan. JAMA 283:904-908, 2000.

Bein T, Weber F, Philipp A şi colab.: Un nou plămân intervenţional extracorporeal fără pompă ajută la hipoxemia/hipercapnia critică. Crit Care Med 34(5):1372-1377, 2006.

Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, şi colab.: Strategia de volum curent scăzut (~ 3 ml/kg) combinată cu eliminarea extracorporeală a CO2 versus ventilaţia de protecţie „convenţională" (6 ml/kg) în ARDS sever: studiul prospectiv randomizat Xtravent. Intensive Care Med 39(5):847-856, 2013.

Burki NK, Mani RK, Herth FJ şi colab.: Un nou sistem extracorporeal de îndepărtare a CO2: rezultatele unui studiu pilot al insuficienţei respiratorii hipercapnice la pacienţii cu BPOC. Cufăr 143(3):678-686, 2013.

Davies A, Jones D, Bailey M şi colab.: Oxigenarea membranei extracorporale pentru sindromul de detresă respiratorie acută gripei A(H1N1) din 2009. JAMA 302(17):1888-1895, 2009.

Ghidurile ELSO. http://www.elso.med.umich.edu/guidelines.html.

Gattinoni L, Agostoni A, Pesenti A, et al: Tratamentul insuficienţei respiratorii acute cu ventilaţie cu presiune pozitivă de joasă frecvenţă şi îndepărtarea extracorporală a CO2. Lancet 2:292-294, 1980.

Lewandowski K: Oxigenarea extracorporeală cu membrană pentru insuficienţă respiratorie acută severă. Crit Care 4:156-168, 2000.

Mols G, Loop T, Geiger K şi colab.: Oxigenarea membranei extracorporale: o experienţă de zece ani. Am J Surg 180:144-154, 2000.

Noah MA, Peek GJ, Finney SJ şi colab.: Trimitere la un centru de oxigenare cu membrană extracorporală şi mortalitate în rândul pacienţilor cu gripă A (H1N1) severă din 2009. JAMA 306(15):1659-1668, 2011.

Paden ML, Conrad SA, Rycus PT, Thiagarajan RR: ELSO Registry. Extracorporeal Life Support Organization Registry Report 2012. ASAIO J 59(3):202-210, 2013.

Patroniti N, Zangrillo A, Pappalardo F, et al: Experienţa reţelei ECMO italiană în timpul pandemiei de gripă A (H1N1) din 2009: pregătirea pentru focare de urgenţă respiratorie severe. Intensive Care Med 37(9): 1447-1457, 2011.

Peek G, Mugford M, Tiruvoipati R, şi colab.: Colaborarea studiului CESAR: eficacitatea şi evaluarea economică a suportului ventilator convenţional versus oxigenarea membranei extracorporale pentru insuficienţa respiratorie severă a adulţilor (CESAR): un studiu controlat randomizat multicentric. Lancet 374(9698):1351-1363, 2009.

Terragni PP, Del Sorbo L, Mascia L, şi colab.: Volumul curent mai mic de 6 mL/ kg îmbunătăţeşte protecţia pulmonară: rolul extracorporei de eliminare a dioxidului de carbon. Anesthesiology 111(4):826-835, 2009.

Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, şi colab.: Hiperinflaţia mare în timpul ventilaţiei cu volum mare scăzut în sindromul de detresă respiratorie acută. Am J Respir Crit Care Med 175:160-166, 2007.

Ventilaţie cu volume curente mai mici în comparaţie cu volumele curente tradiţionale pentru leziunea pulmonară acută şi sindromul de detresă respiratorie acută. Reţeaua sindromului de detresă respiratorie acută. N Engl J Med 342:1301-1308, 2000.

Wang D, Zhou X, Liu X şi colab.: canula cu lumen dublu Wang-Zwische - spre un plămân artificial paracorporeal percutanat şi ambulator. ASAIO J 54(6):606-611, 2008.

Zapol WM, Snider MT, Hill JD şi colab.: Oxigenarea membranei extracorporale în insuficienţa respiratorie acută severă: un studiu prospectiv randomizat. JAMA 242:2193-2196, 1979.

Referinţe

Gibbon JH Jr: Aplicarea unui aparat mecanic cardiac şi pulmonar la chirurgia cardiacă. Minn Med 37(3):171-185, 1954.

Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ şi colab.: Oxigenare extracorporală prelungită pentru insuficienţa respiratorie acută post-traumatică (sindromul şoc-plămân). Utilizarea plămânului cu membrană Bramson. N Engl J Med 286(12):629-634, 1972.

Zapol WM, Snider MT, Hill JD şi colab.: Oxigenarea membranei extracorporale în insuficienţa respiratorie acută severă: un studiu prospectiv randomizat. JAMA 242:2193-2196, 1979.

Bartlett RH, Gazzaniga AB, Jefferies MR, et al: Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) cardiopulmonary support in childhood. Trans Am Soc Artif Intern Organs 22:80-93, 1976.

Bartlett RH, Andrews AF, Toomasian JM şi colab.: Oxigenarea membranei extracorporale pentru insuficienţa respiratorie nou-născută: patruzeci şi cinci de cazuri. Chirurgie 92(2):425-433, 1982.

Kirkpatrick BV, Krummel TM, Mueller DG şi colab.: Utilizarea oxigenării membranei extracorporale pentru insuficienţa respiratorie la sugarii la termen. Pediatrie 72(6):872-876, 1983.

Trento A, Griffith BP, Hardesty RL: Experienţă de oxigenare extracorporeală a membranei la Universitatea din Pittsburgh. Ann Thorac Surg 42(1):56-59, 1986.

Bartlett RH, Roloff DW, Cornell RG şi colab.: Circulaţia extracorporală în insuficienţa respiratorie neonatală: un studiu prospectiv randomizat. Pediatrie 76(4):479-487, 1985.

O'Rourke PP, Crone RK, Vacanti JP et al: Oxigenarea extracorporeală a membranei şi terapia medicală convenţională la nou-născuţii cu hipertensiune pulmonară persistentă a nou-născutului: un studiu prospectiv randomizat. Pediatrie 84(6):957-963, 1989.

Kolobow T, Solca M, Gattinoni L, Pesenti A: Sindromul de detresă respiratorie a adultului (ARDS): de ce a eşuat ECMO? Int J Artif Organs 4(2):58-59, 1981.

Zapol WM, Kitz RJ: Cumpăraţi timp pentru ca plămânii să se vindece. N Engl J Med 286(12):657-658, 1972.

Kolobow T, Gattinoni L, Tomlinson TA, Pierce JE: Controlul respiraţiei folosind un plămân cu membrană extracorporală. Anesthesiology 46(2):138-141, 1977.

Kolobow T, Gattinoni L, Tomlinson T, Pierce JE: O alternativă la respiraţie. J Thorac Cardiovasc Surg 75(2):261-266, 1978.

Gattinoni L, Agostoni A, Pesenti A, et al: Tratamentul insuficienţei respiratorii acute cu ventilaţie cu presiune pozitivă de joasă frecvenţă şi îndepărtarea extracorporală a CO2. Lancet 2:292-294, 1980.

Gattinoni L, Pesenti A, Mascheroni D, et al: Low-frequency positive pressare ventilation with extracorporeal CO2 removal in severe acute respiratory failure. JAMA 256:881-896, 1986.

Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL şi colab.: Studiu clinic randomizat de ventilaţie cu raport invers controlat cu presiune şi îndepărtarea extracorporeală a CO2 pentru sindromul de detresă respiratorie a adultului. Am J Respir Crit Care Med 149(2 Pt 1):295-305, 1994.

Kolla S, Awad SS, Rich PB şi colab.: Suport extracorporeal pentru 100 de pacienţi adulţi cu insuficienţă respiratorie severă. Ann Surg 226(4):544-564, 1997.

Bartlett RH, Roloff DW, Custer JR şi colab.: Suport extracorporeal: experienţa Universităţii din Michigan. JAMA 283:904-908, 2000.

Hemmila MR, Rowe SA, Boules TN şi colab.: Suport extracorporeal al vieţii pentru sindromul de detresă respiratorie acută severă la adulţi. Ann Surg 240(4):595-605, discuţie 605-607, 2004.

Mols G, Loop T, Geiger K şi colab.: Oxigenarea membranei extracorporale: o experienţă de zece ani. Am J Surg 180:144-154, 2000.

Lewandowski K: Oxigenarea extracorporeală cu membrană pentru insuficienţă respiratorie acută severă. Crit Care 4:156-168, 2000.

21a. Gray BW, Haft JW, Hirsch JC şi colab.: Suport extracorporeal: experienţă cu 2000 de pacienţi. ASAIO J 2014. [Epub înainte de tipărire].

Ghidurile ELSO. http://www.elso.med.umich.edu/guidelines.html.

Slutsky AS, Ranieri VM: Leziuni pulmonare induse de ventilator. N Engl J Med 369:2126-2136, 2013.

Tremblay LN, Slutsky AS: Leziuni pulmonare induse de ventilator: de la bancă la pat. Terapie intensivă Med 32:24-33, 2006.

Webb HH, Tierney DF: Edem pulmonar experimental datorat ventilaţiei intermitente cu presiune pozitivă cu presiuni mari de umflare: protecţie prin presiuni pozitive presiunii expiratorii de sfârşit. Am Rev Respir Dis 110:556-565, 1974.

Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G: Edem pulmonar cu presiune ridicată de inflaţie: efectele respective ale presiunii ridicate a căilor respiratorii, volumului mare şi presiunii pozitive la final de expirare. Am Rev Respir Dis 137:1159-1164, 1988.

2 7. Muscedere JG, Mullen JBM, Gari K, Slutsky AS: Ventilaţia curentă la presiuni scăzute ale căilor respiratorii poate creşte leziunea pulmonară. Am J Respir Crit Care Med 149:1327-1334, 1994.

Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP şi colab: Strategiile de ventilaţie vătămătoare cresc expresia citokinelor şi c-fos m-ARN într-un model de plămâni de şobolan izolat. J Clin Invest 99:944-952, 1997.

Ventilaţie cu volume curente mai mici în comparaţie cu volumele curente tradiţionale pentru leziunea pulmonară acută şi sindromul de detresă respiratorie acută. Reţeaua sindromului de detresă respiratorie acută. N Engl J Med 342:1301-1308, 2000.

Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, şi colab.: Hiperinflaţia mare în timpul ventilaţiei cu volum mare scăzut în sindromul de detresă respiratorie acută. Am J Respir Crit Care Med 175:160-166, 2007.

Bellani G, Messa C, Guerra L şi colab.: Plămânii pacienţilor cu sindrom de detresă respiratorie acută prezintă inflamaţie difuză în regiunile în mod normal aerate: un studiu PET/CT [18F]-fluoro-2-deoxi-D-glucoză. Crit Care Med 37(7):2216-2222, 2009.

Peek G, Mugford M, Tiruvoipati R şi colab.: Eficacitatea şi evaluarea economică a suportului ventilator convenţional versus oxigenarea membranei extracorporale pentru insuficienţa respiratorie severă a adulţilor (CESAR): un studiu controlat randomizat multicentric. Lancet 374(9698):1351-1363, 2009.

Freed DH, Henzler D, White CW şi colab: Suport pulmonar extracorporeal pentru pacienţii care au avut insuficienţă respiratorie severă secundară infecţiei cu gripă A (H1N1) 2009 în Canada. Can J Anaesth 57(3):240-247, 2010.

Nair P, Davies AR, Beca J, et al: Oxigenarea extracorporeală a membranei pentru SDRA sever la femeile însărcinate şi postpartum în timpul pandemiei H1N1 din 2009. Intensive Care Med 37(4):648-654, 2011.

Turner DA, Rehder KJ, Peterson-Carmichael SL, et al: Extracorporeal membrane oxygenation for severe refractory respiratory failure secondary to 2009 H1N1 influenza A. Respir Care 56(7):941-946, 2011.

Noah MA, Peek GJ, Finney SJ şi colab.: Trimitere la un centru de oxigenare cu membrană extracorporală şi mortalitate în rândul pacienţilor cu gripă A (H1N1) severă din 2009. JAMA 306(15):1659-1668, 2011.

Patroniti N, Zangrillo A, Pappalardo F, et al: Experienţa reţelei ECMO italiană în timpul pandemiei de gripă A (H1N1) din 2009: pregătirea pentru focare de urgenţă respiratorie severe. Intensive Care Med 37(9):1447-1457, 2011.

Roch A, Lepaul-Ercole R, Grisoli D şi colab: Oxigenarea membranei extracorporale pentru sindromul de detresă respiratorie acută gripei A (H1N1) severă: un studiu comparativ observaţional prospectiv. Intensive Care Med 36(11):1899-1905, 2010.

Pham T, Combes A, Roze H şi colab: Oxigenarea extracorporeală a membranei pentru sindromul de detresă respiratorie acută indusă de gripa pandemică A(H1N1): un studiu de cohortă şi o analiză de potrivire a tendinţei. Am JRespir Crit Care Med 187(3):276-285, 2013.

39a. Combes A, Brodie D, Bartlett R, şi colab.: Document de poziţie pentru organizarea programelor de oxigenare extracorporeală a membranei pentru insuficienţa respiratorie acută la pacienţii adulţi. Am J Respir Crit Care Med 190(5):488-496, 2014.

39b. Schmidt M, Bailey M, Sheldrake J şi colab.: Predicţia de supravieţuire după oxigenarea membranei extracorporale pentru insuficienţa respiratorie acută severă. Scorul RESP (Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction). Am J Respir Crit Care Med 189(11): 1374-1382, 2014.

Cordell-Smith JA, Robert N, Peek GJ, Firmin RK: Leziuni pulmonare traumatice tratate prin oxigenare cu membrană extracorporală (ECMO). Prejudiciu 37:29-32, 2006.

Maggio P, Hemmila M, Haft J, Bartlett R: Suport extracorporeal pentru embolie pulmonară masivă. J Trauma 62(3):570-576, 2007.

Mikkelsen ME, Woo YJ, Sager JS şi colab.: Rezultate folosind suportul extracorporeal al vieţii pentru insuficienţa respiratorie adultă din cauza statusului astmatic. ASAIO J 55(1):47-52, 2009.

Haneya A, Philipp A, Mueller T şi colab.: Sistemele circulatorii extracorporeale ca punte către transplantul pulmonar la centrele de transplant la distanţă. Ann Thorac Surg 91(1):250-255, 2011.

Horton S, Thuys C, Bennett M şi colab: Experienţă cu oxigenatorul Jostra Rotaflow şi QuadroxD pentru ECMO. Perfusion 19:17-23, 2004.

Eash HJ, Jones HM, Hattler BG, Federspiel WJ: Evaluarea membranelor cu fibre goale rezistente la plasmă pentru plămânii artificiali. ASAIO J 50:491497, 2004.

Thiara APS, Hoel TN, Kristiansen F şi colab.: Evaluarea Oxigenatoarelor şi a pompelor centrifuge pentru oxigenarea membranei extracorporeale pediatrice pe termen lung. Perfusion 22:323-326, 2007.

Haworth WS: Dezvoltarea oxigenatorului modern. Ann Thorac Surg 76:2216-2219, 2003.

Montoya JP, Shanley CJ, Merz SI, Bartlett RH: Scurgeri de plasmă prin membrane microporoase. Rolul fosfolipidelor. ASAIO J 38:M399-M405, 1992.

Mendler N, Podechtl F, Feil G, et al: Pompă de sânge centrifugă fără etanşare cu rotor suspendat magnetic: rot-a-flot. Artif Organs 19(7):620-624, 1995.

Kohler K, Valchanov K, Nias G, Vuylsteke A: revizuire canule ECMO. Perfusion 28:114-124, 2012.

Wang D, Zhou X, Liu X şi colab.: canula cu lumen dublu Wang-Zwische - spre un plămân artificial paracorporeal percutanat şi ambulator. ASAIO J 54(6):606-611, 2008.

Pranikoff T, Hirschl RB, Remenapp R, et al: Venovenous extracorporeal life support via percutanous canulation in 94 patients. Chest 115:818-822, 1999.

Grasselli G, Pesenti A, Marcolin R şi colab: Canulare vasculară percutanată pentru suport extracorporeal al vieţii (ECLS): o tehnică modificată. Int J Artif Organs 33:553-557, 2010.

Holzgraefe B, Broome M, Kalzen H, et al: Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic H1N1 2009 respiratory failure. Minerva Anestesiol 76(12):1043-1051, 2010.

54a. Spinelli E, Bartlett RH: Relaţia dintre concentraţia de hemoglobină şi fluxul sanguin extracorporeal ca determinanţi ai eliberării de oxigen în timpul VV-ECMO: un model matematic. ASAIO J 2014. [Epub înainte de tipărire].

54b. Schmidt M, Pellegrino V, Combes A, şi colab.: Ventilaţie mecanică în timpul oxigenării membranei extracorporale. Crit Care 18(1):203, 2014.

Haitsma JJ, Lachmann B: Ventilaţia de protecţie pulmonară în ARDS: manevra pulmonară deschisă. Minerva Anestesiol 72:117-132, 2006.

Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N şi colab.: Presiuni ale expiraţiei finale pozitive mai mari versus mai mici la pacienţii cu sindrom de detresă respiratorie acută. N Engl J Med 351:327-336, 2004.

Mercat A, Richard JC, Vielle B, et al: Grupul de studiu al presiunii expiratorii (express). Setarea pozitivă a presiunii la sfârşitul expiraţiei la adulţii cu leziuni pulmonare acute şi sindrom de detresă respiratorie acută: un studiu controlat randomizat. JAMA 299:646-655, 2008.

Terragni PP, Rosboch GL, Lisi A, et al: Cum mecanica sistemului respirator poate ajuta la minimizarea leziunilor pulmonare induse de ventilator la pacienţii cu SDRA. Eur Respir J Suppl 42:15s-21s, 2003.

Briel M, Meade M, Mercat A şi colab: Presiune finală expiratorie pozitivă mai mare faţă de mai mică la pacienţii cu leziuni pulmonare acute şi sindrom de detresă respiratorie acută: revizuire sistematică şi meta-analiză. JAMA 303:865-873, 2010.

59a. Lubnow M, Philipp A, Dornia C şi colab: D-dimerii ca marker timpuriu pentru schimbul de oxigenator în oxigenarea membranei extracorporale. J Crit Care 29(3):473.e1-473.e5, 2014.

Dolch ME, Frey L, Hatz R, şi colab.: Oxigenarea membranei extracorporale legare la transplantul pulmonar complicat de trombocitopenie indusă de heparină. Exp Clin Transplant 8(4):329-332, 2010.

Beiderlinden M, Treschan T, Gorlinger K, Peters J: Argatroban în oxigenarea membranei extracorporale. Artif Organs 31(6):461-465, 2007.

Paden ML, Conrad SA, Rycus PT, et al: Extracorporeal Life Support Organization Registry Report 2012. ASAIO J 59(3):202-210, 2013.

Livigni S, Maio M, Ferretti E şi colab.: Eficacitatea şi siguranţa unui dispozitiv de îndepărtare a dioxidului de carbon veno-venos cu debit scăzut: rezultatele unui studiu experimental la oile adulte. Crit Care 10(5):R151, 2006.

Svitek RG, Frankowski BJ, Federspiel WJ: Evaluarea unui plămân de asistare la pompare care utilizează un pachet de fibre rotative. ASAIO J 51(6):773-780, 2005.

Batchinsky AI, Jordan BS, Regn D şi colab.: Dializa respiratorie: reducerea dependenţei de ventilaţia mecanică prin îndepărtarea CO2 extracorporeal venovenos. Crit Care Med 39(6):1382-1387, 2011.

Bein T, Weber F, Philipp A şi colab.: Un nou plămân intervenţional extracorporeal fără pompă ajută la hipoxemia/hipercapnia critică. Crit Care Med 34(5):1372-1377, 2006.

Johnson P, Frohlich S, Westbrook A: Utilizarea dispozitivului de asistenţă pulmonară cu membrană extracorporală (Novalung) la pacienţii cu H1N1. J Card Surg 26(4):449-452, 2011.

Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A şi colab.: Strategia de volum tidal mai scăzut (~ 3 ml/kg) combinată cu eliminarea extracorporeală a CO2 versus ventilaţia de protecţie

„convenţională” (6 ml/kg) în ARDS sever: studiul prospectiv randomizat Xtravent. Intensive Care Med 39(5):847-856, 2013.

Terragni PP, Del Sorbo L, Mascia L şi colab.: Volumul curent mai mic de 6 ml/kg îmbunătăţeşte protecţia pulmonară: rolul extracorporei de eliminare a dioxidului de carbon. Anesthesiology 111(4):826-835, 2009.

Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE şi colab.: Diagnostic şi management al bolii pulmonare obstructive cronice stabile: o actualizare a ghidului de practică clinică de la Colegiul American al Medicilor, Colegiul American al Medicilor în Piept, Societatea Americană Toracică şi Societatea Europeană de Respiraţie. Ann Intern Med 155(3):179-191, 2011.

Hurd S: Impactul BPOC asupra sănătăţii pulmonare la nivel mondial: epidemiologie şi incidenţă. Piept 117(2 Suppl):1S-4S, 2000.

Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C şi colab.: Rezultate după exacerbarea acută a bolii pulmonare obstructive cronice severe. SUPPORT anchetatorii (Studiu pentru a înţelege prognozele şi preferinţele pentru rezultatele şi riscurile tratamentelor). Am J Respir Crit Care Med 154(4 Pt 1):959-967, 1996.

Hoogendoorn M, Hoogenveen RT, Rutten-van Molken MP, et al: Letalitatea de caz a exacerbarilor BPOC: o meta-analiză şi o abordare de modelare statistică. Eur Respir J 37(3):508-515, 2011.

Chandra D, Stamm JA, Taylor B şi colab.: Rezultatele ventilaţiei neinvazive pentru exacerbările acute ale bolii pulmonare obstructive cronice în Statele Unite, 1998-2008. Am J Respir Crit Care Med 185(2):152-159, 2012.

Berkius J, Sundh J, Nilholm L, et al: Supravieţuirea pe termen lung în funcţie de modul de ventilaţie în insuficienţa respiratorie acută secundară bolii pulmonare obstructive cronice: un studiu de cohortă multicentric, iniţial. J Crit Care 25(3):539.e13-539.e18, 2010.

Garcia JP, Kon ZN, Evans C şi colab.: Oxigenarea membranei extracorporeale veno-venoase ambulatorii: inovaţie şi capcane. J Thorac Cardiovasc Surg 142(4):755-761, 2011.

Burki NK, Mani RK, Herth FJ şi colab: Un nou sistem extracorporeal de îndepărtare a CO(2): rezultatele unui studiu pilot al insuficienţei respiratorii hipercapnice la pacienţii cu BPOC. Cufăr 143(3):678-686, 2013.

Fischer S, Simon AR, Welte T şi colab: Podul către transplantul pulmonar cu noul dispozitiv de asistenţă intervenţională fără pompă Novalung. J Thorac Cardiovasc Surg 131:719-723, 2006.

Hammainen P, Schersten H, Lemstrom K şi colab.: Utilitatea oxigenării membranei extracorporale ca punte către transplantul pulmonar: un studiu descriptiv. J Heart Lung Transplant 30:103-107, 2011.

Bermudez CA, Rocha RV, Zaldonis D şi colab.: Oxigenarea membranei extracorporale ca punte către transplantul pulmonar: rezultate la mijlocul termenului. Ann Thorac Surg 92:1226-1232, 2011.

Ricci D, Boffini M, Del Sorbo L, et al: Utilizarea dispozitivelor de îndepărtare a CO2 la pacienţii care aşteaptă transplantul pulmonar: o experienţă iniţială. Transplant Proc 42(4):1255-1258, 2010.

Fuehner T, Kuehn C, Hadem J şi colab.: Oxigenarea membranei extracorporale la pacienţii treji ca punte către transplantul pulmonar. Am J Respir Crit Care Med 185(7):763-768, 2012.

ÎNGRIJIRI LA sfârşitul vieţii ÎN INSUFICIENŢA RESPIRATORIE

DOUGLAS B. WHITE, MD, MAS

INTRODUCERE

PREVIZIA REZULTATULUI INSUFICIENŢEI RESPIRATORII

OBIECTIVELE TRATAMENTULUI LA sfârşitul vieţii

UNDE ŞI CUM MOR PACIENŢII

JUSTIFICAREA ETICĂ ŞI LEGALĂ PENTRU ÎNGRIJIREA LA sfârşitul vieţii

Justificare pentru reţinerea şi retragerea terapiei de susţinere a vieţii

Inutilitatea medicală

Justificarea administrării îngrijirilor paliative

LUAREA DECIZIILOR MEDICALE LA SFÂRŞITUL VIŢII

Două modele ale relaţiei medic-pacient

Importanţa comunicării dintre medic, pacient şi familie

ÎMBUNĂTĂŢIREA COMUNICĂRII ŞI A CALITĂŢII ÎNGRIJIRII LA sfârşitul vieţii

Înţelegerea de ce au nevoie medicii, pacienţii şi familiile la sfârşitul vieţii

FURNIZAREA DE SETĂRI ADECVATE PENTRU PACIENŢII MURIN

SPRIJIN EMOŢIONAL ŞI SPIRITUAL

MANAGEMENTUL SIMPTOMELOR

De ce simptomele pot fi prost gestionate Gestionarea durerii

Managementul anxietăţii

Managementul delirului

Managementul dispneei

Managementul greaţei şi vărsăturilor

Managementul foamei şi setei

REŢINEREA ŞI RETRAGEREA TERAPIEI DE SUSŢINEREA VIEŢII

Ce terapii sunt reţinute şi retrase

Reţinerea şi retragerea intubării şi ventilaţiei mecanice

INTRODUCERE

Pacienţii cu insuficienţă respiratorie acută, cronică şi acută pe cronică suferă adesea de simptome precum durere şi dispnee şi au o rată de mortalitate aşteptată ridicată. Aceşti pacienţi pot fi trataţi în mod agresiv atunci când ei, familiile lor şi medicii lor consideră că acest lucru este rezonabil şi în concordanţă cu preferinţele de tratament ale pacientului. Alternativ, terapiile precum ventilaţia mecanică, care deseori poate inversa insuficienţa respiratorie la pacienţii cu decompensare acută, pot fi renunţate pentru pacienţii care refuză astfel de tratamente şi pentru cei cărora o încercare de tratament intensiv nu reuşeşte să atingă obiectivele medicale ale pacientului. Atunci când este adecvat din punct de vedere clinic, reţinerea şi retragerea terapiei de susţinere a vieţii sunt susţinute de principii etice şi legale. Aceste principii, împreună cu procesul de luare a deciziilor medicale şi componentele de dorit ale îngrijirii la sfârşitul vieţii, sunt discutate în detaliu în acest capitol.

PREVIZIA REZULTATULUI INSUFICIENŢEI RESPIRATORII

Prevalenţa bolilor care provoacă insuficienţă respiratorie, împreună cu morbiditatea şi mortalitatea pe care le provoacă, i-a determinat pe clinicieni şi anchetatori să caute informaţii de prognostic despre pacienţii cu aceste tulburări. Unele dintre aceste informaţii de prognostic au fost derivate din studii unice sau multi-instituţionale despre afecţiuni specifice, cum ar fi boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC),1 pneumonia cu Pneumocystis jirovecii la pacienţii cu sindromul imunodeficienţei dobândite (SIDA)2 şi

sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS). intervenţii, cum ar fi ventilaţia mecanică.5 Aceste studii, la rândul lor, au fost utilizate pentru a dezvolta instrumente care să prezică nu numai rezultatul pacientului, ci şi nevoia de internare la unitatea de terapie intensivă (UTI) pentru boli precum pneumonia.6

S-au obţinut informaţii suplimentare din utilizarea sistemelor de scor prognostic bazate în mare parte pe variabile fiziologice, cum ar fi Pco2 arterial şi Po2 înregistrate la internarea în spital sau în alte momente. Deşi multe dintre aceste sisteme au fost dezvoltate special pentru pacienţii din UTI, unde variabilele fiziologice sunt măsurate în mod obişnuit, ele au fost aplicate şi pacienţilor din alte părţi. Poate cel mai cunoscut sistem de scor prognostic este Evaluarea fiziologiei acute şi cronice a sănătăţii (APACHE), care a trecut prin patru iteraţii.7-10 Similar cu APACHE, un alt sistem de prognostic dezvoltat pentru Studiul de înţelegere a prognosticului şi preferinţelor pentru rezultate şi riscuri ale tratamentului (SUPPORT) se baza pe numărul de zile de diagnosticare a pacientului, prezenţa pacientului în spital, vârsta de diagnosticare neurologică, vârstă în spital. funcţia şi 11 variabile fiziologice înregistrate în ziua 3 de intrare în studiu.11

Prognosticul bazat pe experienţa clinicienilor sau instituţiilor individuale este în mod necesar limitat; în ciuda utilizării pe scară largă, o astfel de prognoză nu a fost niciodată supusă unei evaluări riguroase. Deşi prognosticul bazat pe investigaţii mai ample ale bolilor specifice ar trebui să fie mai precis, evoluția în schimbare a pneumoniei cu P jirovecii12, SDRA13 şi alte afecţiuni în timp limitează utilizarea acestor investigaţii în prezicerea rezultatului, cu excepţia cazului în care sunt actualizate frecvent. În plus, instrumentele bazate pe aceste studii care pot fi utilizate pentru a determina necesitatea terapiei intensive pentru pneumonie şi alte boli au o valoare predictivă limitată, probabil în parte pentru că rezultatul acestor afecţiuni s-a schimbat în timp.

Sistemele de scor prognostic bazate pe fiziologic s-au dovedit a fi la fel de precise – sau inexacte – ca şi evaluarea clinică de către medici şi asistente.14 Au demonstrat o bună calibrare prin faptul că mortalitatea globală a spitalelor prezisă de sisteme este comparabilă cu cea observată efectiv în studiile de cercetare. Cu toate acestea, sistemele nu au discriminat bine între supravieţuitorii individuali şi cei care nu au supravieţuit. De exemplu, criteriile de predicţie recomandate nu au fost eficiente în identificarea unei populaţii SUPPORT cu un prognostic de supravieţuire de 6 luni sau mai puţin, limitând utilizarea acestora pentru a determina ce pacienţi ar putea îndeplini în general cerinţele de eligibilitate pentru hospice. când sistemul de prognostic SUPPORT a fost utilizat pentru a determina probabilitatea de supravieţuire a pacienţilor cu o zi înainte de moartea lor reală, probabilitatea mediană de supravieţuire estimată timp de 2 luni a fost de 17% şi, atunci când a fost derivată cu 1 săptămână înainte de moartea efectivă, probabilitatea estimată a fost de 51%.16

În general, sistemele de scor prognostic au contribuit în mare măsură la înţelegerea noastră a rezultatelor generale ale pacienţilor cu insuficienţă respiratorie şi alte afecţiuni. Mai mult, puterea de calibrare şi discriminare a sistemelor se poate îmbunătăţi pe măsură ce sunt efectuate mai multe studii ale sistemelor şi mai mulţi pacienţi sunt introduşi în bazele lor de

date. Cu toate acestea, în prezent, sistemele sunt imperfecte în prezicerea rezultatului la un pacient individual. Prin urmare, pentru viitorul previzibil, utilizarea sistemelor de scor prognostic ar trebui să continue să fie adjuvantă, deoarece acestea oferă informaţii care să ajute în luarea deciziilor medicale, dar nu pot fi folosite singure pentru a decide cine este destinat să moară în ciuda terapiei intensive.

OBIECTIVELE TRATAMENTULUI LA sfârşitul vieţii

Limitările prognosticului sunt nefericite deoarece predicţiile de prognostic ale pacienţilor şi ale familiilor lor determină în mare măsură preferinţele lor de tratament, la fel cum medicii îşi bazează adesea recomandările către pacienţi şi familii pe propriile estimări de prognostic. De exemplu, mulţi pacienţi cu insuficienţă respiratorie acută din cauze potenţial reversibile, precum şi familiile lor, preferă, în general, obiective concentrate pe salvare şi prelungirea vieţii până la moarte pare foarte probabilă.17 În contrast, pacienţii cu boli pulmonare cronice în stadiu terminal, cum ar fi BPOC şi cancer pulmonar, preferă adesea îngrijirea care se concentrează pe menţinerea confortului decât pe prelungirea vieţii lor18. sunt. De exemplu, pacienţii spitalizaţi cu cancer pulmonar care credeau că vor trăi cel puţin 6 luni au avut mai multe şanse să favorizeze tratamentul de susţinere a vieţii faţă de îngrijirea confortabilă decât pacienţii care credeau că au cel puţin 10% şanse de a muri în următoarele 6 luni.19 Desigur, obiectivele tratamentului de prelungire a vieţii şi menţinerea confortului nu trebuie să se excludă reciproc. Suportul vital şi ameliorarea simptomelor sunt adesea căutate simultan.

Termenul de îngrijire la sfârşitul vieţii este menit să cuprindă două procese. Unul, reţinerea şi retragerea suportului de viaţă reprezintă diminuarea intervenţiilor de susţinere a vieţii precum reabilitarea pulmonară în ambulatoriu şi ventilaţia mecanică în UTI.20-23 Celălalt, administrarea tratamentului paliativ, se aplică, printre altele, la îmbunătăţirea confortului pacientului prin administrarea de sedative şi analgezice. Combinarea acestor două procese înseamnă că îngrijirea la sfârşitul vieţii implică mai mult decât eliminarea a ceva - în acest caz, tratamente salvatoare - de la pacienţi. Înseamnă şi să le dai ceva: luarea unei decizii medicale corecte; comunicare atentă; o apreciere a nevoilor lor şi a celor ale familiilor lor, medicilor şi altor îngrijitori; utilizarea unui cadru adecvat pentru deces; şi gestionarea durerii, a dispneei şi a altor simptome. Această abordare cuprinzătoare şi plină de compasiune este ceea ce se înţelege prin expresia „îngrijire intensivă la sfârşitul vieţii”.24

UNDE ŞI CUM MOR PACIENŢII

În ţările mai puţin dezvoltate, majoritatea pacienţilor cu insuficienţă respiratorie care decedează fac acest lucru acasă în mare parte pentru că au acces limitat la spitale şi alte instituţii. În Statele Unite şi în alte ţări dezvoltate, totuşi, pacienţii mor cel mai adesea în afara casei. De exemplu, din cohorta mare de pacienţi spitalizaţi din SUPPORT, 47% au murit în decurs de 6 luni de la înscrierea la studiu şi 55% dintre aceştia au murit în timpul spitalizării de înscriere. Dintre pacienţii care au supravieţuit spitalizării, 46% au murit în timpul spitalizării mai târziu în acel an şi doar o minoritate a murit într-un azil de bătrâni sau într-un hospice, darămite la domiciliu25. anchetatorii au ajuns la concluzia că 540.000

— complet o cincime — din toţi pacienţii care mor în Statele Unite fac acest lucru în secţiile de terapie intensivă în fiecare an.27

Mulţi factori explică prevalenţa ridicată a deceselor în spital şi în UTI în Statele Unite şi, probabil, în alte ţări dezvoltate. Printre acestea se numără disponibilitatea acestor facilităţi şi a medicilor care acceptă pacienţii la ele şi faptul că mai puţine persoane în vârstă mai locuiesc cu familiile lor. În Statele Unite, trebuie să se stabilească că pacienţii au mai puţin de 6 luni de trăit pentru a se califica pentru plasarea în hospice, dar este dificil de prezis cu exactitate care pacienţi au o speranţă de viaţă atât de limitată. Majoritatea pacienţilor doresc să trăiască cât mai mult posibil, cu excepţia cazului în care viaţa este o povară pentru ei şi familiile lor, iar mulţi medici vor încerca să prevină moartea, dacă nu există un grad ridicat de certitudine că pacienţii vor fi lăsaţi cu deficienţe funcţionale inacceptabil de împovărătoare.

Când UTI-urile au fost dezvoltate pentru prima dată în anii 1950 şi 1960 în Statele Unite şi Europa, pacienţii care au murit în ele au făcut acest lucru în ciuda sprijinului total, inclusiv a încercării de resuscitare cardiopulmonară (CPR). Dorinţele pacienţilor şi ale surogaţilor lor cu privire la acest sprijin au fost rareori solicitate, iar ordinele de a nu încerca resuscitare (DNAR) au fost rareori scrise pentru pacienţi, deoarece majoritatea spitalelor se simţeau obligate să efectueze RCP pe toată lumea. Într-adevăr, o serie de tratamente potenţial restaurative au fost furnizate automat, cu puţină îngrijorare cu privire la eficacitatea sau dezirabilitatea lor. Această abordare sa bazat pe convingerea, deţinută atât de profesioniştii din domeniul sănătăţii, cât şi de public, că tehnologiile

În ultimii ani, totuşi, „imperativul tehnologic” a fost contestat, la fel cum au fost analizate cu atenţie cheltuielile UTI.29 RCP s-a dovedit adesea a fi ineficientă la anumiţi pacienţi spitalizaţi.30 S-a constatat că pacienţii nu preferă încercarea de terapie restaurativă în toate cazurile, iar instanţele din Statele Unite au declarat că aceşti pacienţi au un drept de consens legal şi economic.”31 rezultatul acestor evoluţii a fost reflectat într-o serie de declaraţii ale societăţilor profesionale32-37 privind oportunitatea renunţării la terapiile de susţinere a vieţii la sfârşitul vieţii. Ca urmare, deşi pacienţii internaţi au murit cândva în ciuda încercării de tratament restaurator, astăzi este mai probabil ca aceştia să moară în timpul reţinerii şi retragerii suportului vital şi administrării îngrijirilor paliative, în special în UTI.22'23.

JUSTIFICAREA ETICĂ ŞI LEGALĂ PENTRU ÎNGRIJIREA LA sfârşitul vieţii

JUSTIFICARE PENTRU REŢINEREA ŞI REtragerea terapiei de susţinere a vieţii

Reţinerea şi retragerea suportului de viaţă este justificată de patru principii etice38 (Tabelul 104-1). Primul principiu este binefacerea: obligaţia medicilor de a face bine pacienţilor. Alinarea durerii şi a suferinţei, mai degrabă decât a susţine viaţa cu orice preţ, poate fi benefică în anumite situaţii. Al doilea principiu este non-malefinţa: obligaţia medicilor de a evita răul. Intervenţiile de susţinere a vieţii pot fi

Tabel 104-1 Principii etice (la nivel mondial) şi legale (Statele Unite ale Americii) pentru reţinerea şi retragerea terapiei de susţinere a vieţii

PRINCIPII ETICE

Bunătatea

Non-malefinţă

Autonomie

Justiţie

PRINCIPIILE JURIDICE: DREPTUL LA CONsimţământul informat şi la refuz

Exercitat de pacienti cu capacitate de decizie

Exercitat de membrii familiei pentru pacientii incapabili

După cum este autorizat prin directivele de proxy

Utilizarea unui standard de judecată substituită (facilitată de directive de instruire)

Folosind un standard de interes superior

Exercitat de un conservator desemnat de instanţă Folosind un standard de judecată substituită (facilitat de directive de instruire)

Folosind un standard de interes superior

Exercitat de medici, adesea după revizuirea comitetului de etică Utilizarea unui standard de judecată substituită (facilitată de directive de instruire) (justificare legală în câteva state)

Utilizarea unui standard de interes superior (fără justificare legală)

De la Beauchamp TL, Childress JF, editori: Principles of biomedical ethics, ed 4. Oxford, 1994, Oxford University Press; şi Luce JM, Alpers A: Îngrijirea la sfârşitul vieţii: ce spun instanţele americane? Crit Care Med 29:N40-N45, 2001. dureros şi puţin probabil să susţină viaţa într-un mod considerat semnificativ de către pacient, iar renunţarea la astfel de intervenţii poate reduce daunele. Al treilea principiu este autonomia: respectarea dreptului la autodeterminare al pacientului. Autonomia pacientului este întărită atunci când pacienţilor li se permite să refuze terapiile nedorite de susţinere a vieţii. Al patrulea principiu este justiţia: alocarea echitabilă a resurselor medicale. Dreptatea poate fi făcută dacă suportul de viaţă este retras unui pacient cu un prognostic prost pentru a ajuta un alt pacient cu un prognostic mai bun, cum ar fi în timpul unui eveniment cu victime în masă sau într-o pandemie de gripă.39

În Statele Unite, reţinerea şi retragerea terapiilor de susţinere a vieţii este justificată din punct de vedere juridic de principiile consimţământului informat şi refuzului, care au rădăcini puternice în dreptul comun.40 Dreptul adulţilor care sunt capabili să ia decizii medicale fie de a consimţi sau de a refuza tratamentul a fost stabilit pentru prima dată în Schloendorff v. „Fiecare fiinţă adultă şi minte sănătoasă are dreptul să stabilească ce trebuie

făcut cu propriul său corp; iar chirurgul care efectuează o operaţie fără acordul pacientului său săvârşeşte o agresiune, pentru care răspunde de daune, cu excepţia cazurilor de urgenţă când pacientul este inconştient sau când este necesar să se opereze înainte de a se putea obţine acordul."

Dreptul adulţilor cu capacitate de decizie de a refuza tratamentul a fost avansat în cazuri precum Bartling v. Superior Court42 şi Bouvia v. Superior Court43 din California. În primul dintre aceste cazuri, Curtea de Apel a permis unui bărbat cu BPOC avansat să i se îndepărteze un ventilator mecanic împotriva dorinţei medicilor săi şi a spitalului. În a doua, curtea de apel a ordonat unui spital să înceteze hrănirea forţată a unei femei tetraplegice împotriva voinţei ei, chiar dacă ea ar putea muri în acest proces. Majoritatea statelor s-au ocupat de cazuri similare, iar principiul că adulţii cu capacitate pot refuza terapiile nedorite este acum larg acceptat.

Congresul SUA a susţinut importanţa respectării autonomiei pacientului prin adoptarea Actului de autodeterminare a pacientului. Acest statut prevede ca pacienţii internaţi în instituţii medicale să fie întrebaţi dacă au directive prealabile şi, dacă nu le au deja, să fie asistaţi în elaborarea directivelor.44 Directivele prealabile sunt de două tipuri: directive de instruire care precizează ce doresc pacienţii să se facă într-o anumită situaţie (de exemplu, testamente de viaţă) şi directive de împuternicire care numesc surogaţi să ia decizii pentru ei în aceste situaţii de îngrijire durabilă (procuror). Deşi există deficienţe bine documentate45, directivele anticipate au potenţialul de a extinde autonomia pacientului dincolo de punctul de incapacitate, chiar dacă acest potenţial nu a fost pe deplin realizat.46

Din cauza bolii şi sedării lor, mulţi pacienţi în stare critică nu pot lua parte la procesul de luare a deciziilor medicale. În această împrejurare, membrii familiei şi alţi surogaţi, dacă sunt disponibili, pot acorda sau refuza tratamentul pentru aceştia. Părinţii au un drept de lungă durată, într-adevăr o obligaţie, de a vorbi în numele copiilor lor aflaţi în întreţinere. Dreptul legal al surogaţilor de a acţiona pentru pacienţii adulţi incapacitati a fost stabilit în In re Quinlan47, în care Curtea Supremă din New Jersey le-a permis părinţilor unui pacient vegetativ să refuze ventilaţia mecanică pentru fiica lor prin mecanismul luării deciziilor surogat. Prin acest mecanism, membrilor familiei li sa permis, de asemenea, să ia decizii determinante pentru viaţa rudei lor adulte în Barber v. Superior Court48 din California. În acest caz, instanţa a stabilit că nu numai ventilaţia mecanică, ci şi nutriţia şi hidratarea - într-adevăr, orice terapie care nu era în mod clar în beneficiul pacientului - ar putea fi renunţată.

Curtea Supremă a SUA s-a ocupat de problema luării deciziilor surogat în cazul Cruzan v. Director, Missouri Department of Health.49 În acest caz, o familie a susţinut că este neconstituţional ca o unitate de îngrijire cronică din Missouri să refuze cererea lor de a scoate un tub de hrănire de la fiica lor adultă vegetativă. Unitatea a susţinut că fiica nu şi-a specificat dorinţa de a nu fi hrănită artificial înainte de incapacitate. În decizia sa Cruzan, Curtea Supremă a permis Missouri şi altor state să solicite „dovezi clare şi convingătoare" ale dorinţelor anterioare ale pacienţilor înainte de a se renunţa la îngrijirea lor. Cu toate acestea, nu a cerut această cerinţă altor state şi a acceptat argumentul că dreptul pacienţilor

adulţi cu capacitate de decizie de a refuza oricare şi toate terapiile este protejat prin Constituţie.

Judecata substituită, prin care surogaţii fac inferenţe cu privire la ce decizii de tratament ar lua pacienţii dacă ar fi capabili să ia decizii pentru ei înşişi, este cel mai înalt standard conform căruia surogaţii pot lua decizii medicale pentru pacienţii cu incapacităţi. Cu toate acestea, surogaţii pot lua în considerare şi interesul superior al pacienţilor. O delimitare a standardului de interes superior este cea a Curţii Supreme din New Jersey în raport cu In re Conroy.50 În acest caz, un nepot a cerut ca mătuşii sale în vârstă să îi fie retras un tub de hrănire, care nu şi-a declarat dorinţele înainte de a deveni dement, pe motiv că renunţarea la nutriţie şi hidratare era în interesul ei. Instanţa ar permite standardul interesului superior în acest caz numai pentru că poverile continuării vieţii pacientului au depăşit beneficiile şi pentru că durerea recurentă, inevitabilă a vieţii cu tratament a fost de aşa natură încât administrarea de terapii precum nutriţia şi hidratarea era inumană. Aceste cerinţe au fost impuse deoarece instanţa a considerat standardul interesului superior mai puţin convingător decât standardul judecăţii substituite.

O altă perspectivă juridică asupra standardelor de judecată substituită şi de interesul superior a venit în cazul Wendland v. Wendland.51 Acest caz a implicat un bărbat de vârstă mijlocie care era conştient, dar hemiplegic, necomunicabil şi incapabil să se hrănească după un accident de autovehicul. După ce i s-a dislocat în mod repetat tubul de hrănire, soţia sa, care era conservatorul lui, a refuzat să autorizeze reintroducerea lui. În sprijinul deciziei ei, ea a citat declaraţiile soţului ei înainte de accidentul acestuia, potrivit cărora acesta nu ar dori să trăiască într-o stare grav debilitate. În acest moment, mama sa a mers în instanţă pentru a bloca planul de a nu reintroduce tubul de alimentare, iar acesta a fost reintrodus. Domnul Wendland a murit ulterior, dar Curtea Supremă din California a deliberat asupra chestiunii dacă un conservator ar putea să reţină sau să retragă suportul vital de la un pacient care era conştient, dar incapabil să-şi exprime dorinţele actuale. În cele din urmă, Curtea a hotărât că hrănirea putea fi întreruptă numai dacă existau dovezi clare şi convingătoare că „pacientul a dorit să refuze tratamentul de susţinere a vieţii sau că renunţarea unui astfel de tratament ar fi fost în interesul său", ceea ce nu s-a considerat a fi adevărat pentru domnul Wendland. Decizia din cazul său sugerează că este puţin probabil ca instanţele să permită surogatilor să limiteze tratamentul la pacienţii care nu sunt nici bolnavi în stadiu terminal, nici permanent inconştienţi, cu excepţia cazului în care pacienţii au specificat ce şi-ar dori să se facă într-o astfel de situaţie52.

Orientările legale sunt mai puţin clare atunci când pacienţilor cu incapacităţi le lipsesc membrii familiei sau alţi surogaţi. Unele state (de exemplu, Hawaii, Connecticut) permit medicilor să ia decizii pentru astfel de pacienţi pe baza dorinţelor exprimate medicilor atunci când pacienţii aveau capacitatea de a lua decizii. Cu toate acestea, niciun stat nu permite în mod explicit medicilor să ia decizii pe baza unui standard de interes superior. Oricum ar fi, aşa cum se arată într-un studiu din şapte centre medicale din SUA, unii medici iau decizii de a retrage sau de a retrage terapia de susţinere a vieţii de la pacienţii incapabili,

pe baza interesului superior, de obicei după consultarea colegilor lor sau cu un comitet de etică a spitalului. proces deliberat de luare a deciziilor pentru aceşti pacienţi vulnerabili.

Înainte de a părăsi subiectul justificării reţinerii şi retragerii suportului vital, este important de menţionat că deciziile referitoare la acest proces sunt diferite pentru pacienţii cu moarte cerebrală decât la pacienţii cu grade mai mici de afectare neurologică. În Statele Unite, moartea este definită ca pierderea totală şi ireversibilă fie a funcţiei cardiopulmonare, fie a funcţiei întregului creier.54 Determinarea morţii după criteriile întregului creier necesită demonstrarea comei, indicând pierderea funcţiei emisferice cerebrale şi documentarea absenţei reflexelor corneene, oculovestibulare şi ventilatorii, indicând pierderea funcţiei stemului sutienului. Absenţa reflexelor ventilatorii este demonstrată de un test de apnee anormal în care pacienţii intubaţi, neparalizaţi, scoşi din ventilaţia mecanică şi cărora li se administrează oxigen, nu reuşesc să iniţieze eforturile muşchilor respiratori, în ciuda creşterii Pco2 arteriale la cel puţin 60 mm Hg.

De obicei, terapia de susţinere a vieţii poate fi renunţată fără o declaraţie oficială a morţii cerebrale. În schimb, unii surogate pot insista ca terapia să fie continuată până când pacienţii mor, caz în care determinarea morţii pe criterii ale creierului întreg poate fi de dorit. Acestea fiind spuse, singurii pacienţi la care trebuie determinată moartea cerebrală sunt cei care par a fi morţi şi ale căror organe vor fi transplantate după ce suportul vital este reţinut sau retras. În ceea ce priveşte ultimii pacienţi, s-ar putea argumenta că retragerea suportului vital de la cineva care este mort este un oximoron. Din cauza acestui argument şi pentru că pacienţii cu moarte cerebrală primesc de obicei ventilaţie mecanică şi alte intervenţii doar până când organele lor pot fi recoltate, „suportul de viaţă" pentru ei poate fi asemănat cu „suportul pentru organe".

Justificarea etică şi legală pentru eliminarea terapiilor de la pacienţii cu moarte cerebrală nu este doar că terapiile sunt în general nedorite de pacienţi şi surogate în această situaţie, ci şi că pacienţii sunt morţi şi nu pot beneficia de ele. În măsura în care pacienţii sunt morţi, medicii nu au obligaţia de a-i trata şi nu trebuie să

să obţină consimţământul surogaţilor înainte de a reţine sau de a retrage tratamentul. Cu toate acestea, consimţământul este necesar pentru extragerea şi transplantul de organe. În plus, familiile pacienţilor cu moarte cerebrală nu înţeleg adesea conceptul de moarte cerebrală şi consideră pacienţii ca fiind în viaţă, deoarece pieptul lor se ridică şi coboară pe măsură ce ventilatorul circulă şi o urmărire a ritmurilor cardiace este afişată pe monitorul de lângă pat. De asemenea, familiile pot respinge conceptul de moarte cerebrală din motive religioase.

Motivaţi de consideraţia faţă de astfel de familii şi de dorinţa de a-şi obţine consimţământul pentru donarea de organe, mulţi medici sunt în mod corespunzător neconfrunţiali în abordarea problemei morţii cerebrale. Ei au nevoie de timp pentru a explica ce înseamnă moartea în sens biologic şi legal, cum este determinată moartea cerebrală şi cât de valoros poate fi transplantul pentru primitorii de organe, precum şi pentru familiile pacienţilor care servesc ca donatori de organe şi chiar pentru pacienţii înşişi. Această abordare este în

general utilă familiilor, indiferent dacă acestea aprobă în cele din urmă transplantul. De asemenea, este util în menţinerea echilibrului emoţional într-o perioadă dificilă pentru toate părţile din UTI.55

INUTILITATE MEDICALĂ

Deşi principiul etic al autonomiei şi principiile legale ale consimţământului informat şi refuzului sunt cele mai convingătoare justificări pentru reţinerea şi retragerea suportului vital, conceptul de inutilitate a fost, de asemenea, folosit ca justificare. Acest concept este invocat în ocaziile relativ rare în care pacienţii sau surogaţii lor solicită intervenţii (în special cele care sunt costisitoare, rare sau ambele) la care medicii obiectează deoarece cred că pacienţii nu pot beneficia de ele. Unele tratamente, cum ar fi transplantul de creier pentru pacienţii cu moarte cerebrală, sunt inutile din punct de vedere fiziologic, deoarece nu pot fi realizate. Alte tratamente, cum ar fi utilizarea ventilaţiei mecanice la un pacient permanent în comat sau cu moarte cerebrală, pot avea succes fiziologic, dar unii medici le pot considera nepotrivite, deoarece nu pot avea ca rezultat un rezultat pe care clinicianul îl consideră valoros.

Un grup de investigatori56 a încercat să definească inutilitatea medicală ca o intervenţie care a fost inutilă în ultimele 100 de cazuri sau care „pur şi simplu păstrează inconştienţa şi nu poate pune capăt dependenţei de îngrijirea medicală intensivă". Într-o ordine similară, Societatea Toracică Americană33 a susţinut că „o intervenţie de susţinere a vieţii poate fi retrasă sau retrasă de la un pacient fără consimţământul pacientului sau al substitutului dacă intervenţia este considerată inutilă. O intervenţie de susţinere a vieţii este inutilă dacă raţionamentul şi experienţa indică faptul că este foarte puţin probabil ca intervenţia să aibă ca rezultat o supravieţuire semnificativă pentru acel pacient. Aici, supravieţuirea semnificativă se referă în mod specific la o calitate sau durata de supravieţuire care ar avea valoare pentru acel pacient ca individ. Supravieţuirea într-o stare cu lipsă permanentă de conştiinţă (adică lipsa completă a capacităţii cognitive şi sensibile) poate fi considerată în general ca neavând nicio valoare pentru un astfel de pacient."

În ciuda a ceea ce s-a numit „mişcarea inutilităţii", un concept larg de inutilitate nu a atins niciodată un consens în cadrul comunităţii medicale din Statele Unite sau din altă parte, iar poziţia Societăţii Toracice Americane nu a câştigat un sprijin larg.57 O poziţie contrară a fost susţinută de Society of Critical Care Medicine,58 care susţine că „tratamentele ar trebui definite ca fiind inutil numai atunci când scopul lor nu va fi inutil. Tratamentele care sunt extrem de puţin probabil să fie benefice, sunt extrem de costisitoare sau au beneficii incerte pot fi considerate inadecvate şi, prin urmare, nerecomandate, dar nu trebuie etichetate ca fiind inutile. Tratamentele inutile constituie o mică parte din îngrijirea medicală. Astfel, folosirea conceptului de îngrijire inutilă în luarea deciziilor medicale nu va contribui în primul rând la o reducere a utilizării resurselor."

Într-un fel, dezvoltarea sistemelor de scor prognostic poate fi văzută ca o încercare de a prezice pacienţii care nu pot beneficia de terapii, în special de cei care sunt scumpe, şi, prin urmare, oferă o raţiune pentru a le refuza astfel de terapii.59 Cu toate acestea, majoritatea

pacienţilor şi familiilor sunt destul de dispuşi să renunţe la astfel de terapii chiar şi atunci când medicii nu sunt SPRIJINI mai mult, aşa cum a indicat studiul60. un ghid strict de inutilitate pentru mai mult de 4000 de pacienţi SUPPORT a demonstrat că numai economii minime de costuri ar putea fi realizate prin netratarea pacienţilor despre care se prevedea că vor avea o supravieţuire de 1% sau mai puţin de 2 luni.61 Aproape 75% din economiile în zilele de spital ar fi rezultat din întreruperea tratamentului pentru 12 pacienţi, dintre care jumătate aveau vârsta de 51 ani şi aveau un tratament mai mic de 10 ani şi 10 luni. a fost continuat.

Accentul pus pe economiile de costuri în studiul menţionat mai sus vorbeşte despre faptul că argumentele despre inutilitate au adesea tentă economică. La un moment dat, s-a părut că societatea americană ar putea trece de la o „regulă a salvării", în care sume mari de bani erau cheltuite pe terapii oferind doar beneficii marginale, la o „regulă a raţiunii", în care aceşti bani ar putea fi folosiţi pentru îngrijirea primară şi preventivă. Cu toate acestea, aceste argumente ascund ipoteze încărcate de valoare şi ascund problema de bază a raţionalizării.63

Astfel, cea mai mare problemă a inutilităţii medicale nu este modul în care este definită, ci cine o defineşte.64 În acest sens, dezbaterea asupra inutilităţii îi pune în groază pe medici, care cred că pregătirea şi experienţa lor le permit să ştie ce terapii sunt cu adevărat utile şi rentabile, faţă de pacienţi şi familii, care se pot simţi îndreptăţiţi la astfel de terapii, indiferent dacă plătesc direct pentru ele. Medicii sunt cu siguranţă capabili să identifice inutilitatea fiziologică şi nu sunt obligaţi din punct de vedere legal sau etic să efectueze proceduri pe care le consideră nebenefice şi sub standardele profesionale. Cu toate acestea, beneficiul pare să fie adesea în ochii privitorului: deşi medicii pot considera simpla prelungire a vieţii ca fiind nedorită în anumite circumstanţe, pacienţii şi familiile o pot considera valoroasă. Atunci când aceste persoane doresc tratamente pe care medicii le consideră inutile în sens mai mult decât fiziologic, care parte ar trebui să decidă?

Consiliul Asociaţiei Medicale Americane pentru Afaceri Etice şi Judiciare a declarat că, „Din moment ce definiţiile îngrijirii inutile sunt încărcate de valoare, este puţin probabil să se ajungă la un consens universal asupra îngrijirii inutile."65 În acelaşi timp, Consiliul a recomandat o abordare bazată pe proces a determinărilor inutilităţii, prin care pacienţii sau familiile care insistau asupra terapiilor pe care medicii ar trebui să fie soluţionate într-un proces inutil. În centrul acestui proces ar fi medierea de către un comitet de etică a spitalului. Dacă nu s-ar ajunge la rezoluţie prin mediere, pacienţii ar fi transferaţi într-o altă instituţie sau îngrijirea ar fi întreruptă dacă transferul ar fi imposibil. Aşa-numitele politici de inutilitate bazate pe acest model au fost dezvoltate în Houston, Texas şi în alte oraşe.66

Pe baza experienţei din Houston, statul Texas a adoptat o lege care prevede un mecanism extrajudiciar de proces echitabil pentru soluţionarea litigiilor de inutilitate medicală. Un sondaj67 asupra experienţei spitalelor din Texas cu această lege indică faptul că o minoritate dintre spitale au folosit mecanismul procesului echitabil şi că tratamentul de susţinere a vieţii a fost întrerupt împotriva dorinţelor pacienţilor sau surogatilor doar într-un număr mic de cazuri. În plus, constituţionalitatea statutului din Texas nu a fost

determinată la nivel de apel sau la nivelul Curţii Supreme a SUA. Ca urmare, implicaţiile statutului Texas pentru acel stat şi pentru restul Statelor Unite sunt neclare.

Până în prezent, cazurile juridice precum In re Helen Wanglie6S şi In the Matter of Baby K69 sugerează că judecătorii nu sunt dispuşi să permită medicilor să reţină sau să retragă sprijinul pacienţilor atunci când medicii solicită acest lucru şi pacienţii sau familiile se opun. În primul dintre aceste cazuri, o instanţă din Minneapolis a refuzat să înlocuiască un soţ care căuta întreţinerea vieţii în continuare pentru soţia sa, întreţinere de viaţă pe care medicii ei îl considerau neutil, cu un alt conservator care ar putea permite renunţarea la sprijin. În al doilea rând, o instanţă din Virginia a cerut medicilor să resusciteze în mod repetat un copil anencefalic la cererea mamei sale, dar împotriva propriei dorinţe, motivând că, altfel, ar încălca Legea privind tratamentul medical de urgenţă şi Legea muncii active.

În schimb, cazul Gilgunn v. Massachusetts General Hospital70 indică faptul că este probabil ca medicii să obţină rezultate legale mai mult pe placul lor atunci când refuză să ofere tratament pe care îl consideră inutil şi îşi apără deciziile în instanţă conform standardelor profesionale. În acest caz, un juriu din Boston i-a scuzat pe medicii de la Spitalul General din Massachusetts pentru că au scos o pacientă din menţinerea vieţii şi au scris un ordin DNAR pentru ea faţă de obiecţiile fiicei ei. Soţul pacientului şi alţi copii nu au protestat faţă de acţiunile medicilor, iar juriul a crezut aparent că medicii au acţionat în conformitate cu standardul de îngrijire. Acest caz nu creează precedent legal deoarece nu a fost pronunţată o hotărâre scrisă. Cu toate acestea, decizia juriului din Gilgunn sugerează un anumit sprijin public pentru conceptul de inutilitate.

Cum se va rezolva dezbaterea despre inutilitate este incert. Deoarece autonomia pacientului este atât de larg acceptată în Statele Unite, pentru că asigurările naţionale de sănătate nu există acolo şi pentru că pacienţii şi familiile sunt suspicioşi faţă de organizaţiile de îngrijire gestionată, pare puţin probabil ca medicii americani să li se acorde în curând un mandat de a restricţiona serviciile pe baza inutilităţii. Acest lucru nu este cazul în alte ţări, totuşi, unde resursele sunt limitate, există asigurări naţionale de sănătate, iar medicilor li se permite implicit şi explicit să raţioneze îngrijirea.71 Rămâne de văzut dacă medicii vor continua să îşi exercite această şi alte prerogative dacă autonomia pacientului în stil american devine mai răspândită în ţările lor.

JUSTIFICARE PENTRU ADMINISTRAREA ÎNGRIJIRILOR PALIATIVE

Curtea Supremă a SUA a oferit o justificare etică şi legală pentru administrarea îngrijirilor paliative la sfârşitul vieţii, în cazurile Washington v. Glucksberg72 şi Vacco v. Quill.73 Aceste cazuri s-au ocupat de constituţionalitatea legilor care interzic sinuciderea asistată de un medic în statele Washington şi New York. În cauza Glucksberg, Curtea a decis că pacienţii cu boli terminale nu au un interes liber să se sinucidă sau să primească asistenţă medicului pentru a se sinucide, din cauza tradiţiei îndelungate de a interzice sinuciderea în Statele Unite şi din cauza interesului legitim al statelor de a continua să facă sinuciderea ilegală. În Vacco, a făcut distincţia între sinuciderea asistată şi reţinerea şi retragerea suportului de viaţă. „Orice persoană, indiferent de condiţia fizică, are dreptul, dacă este competentă, să

refuze tratamentul medical care salvează vieţi; nimeni nu are voie să asiste la sinucidere", a scris Curtea. „Când un pacient refuză un tratament medical de susţinere a vieţii, el moare din cauza unei boli sau a unei patologii fatale; dar dacă un pacient ingeră medicamente letale prescrise de un medic, el este ucis de acel medicament."

În Glucksberg şi Vacco, cinci judecători au motivat că Washington şi New York ar putea interzice sinuciderea asistată, deoarece aceste state nu aveau bariere care să împiedice pacienţii să primească medicamente pentru a calma durerea şi suferinţa. Cu toate acestea, după cum a scris judecătorul Breyer, „Dacă legile de stat ar împiedica furnizarea de îngrijiri paliative, inclusiv administrarea de medicamente, după cum este necesar, pentru a evita durerea la sfârşitul vieţii, Curtea Supremă ar putea cere o acţiune împotriva unei astfel de legi". Prin această şi alte declaraţii, majoritatea judecătorilor au sugerat că a fi liber de durere în timpul morţii este un interes de libertate protejat de Constituţie.74

Curtea Supremă a diferenţiat sinuciderea asistată de îngrijirea paliativă în Glucksberg şi Vacco prin acceptarea principiului etic al dublu efect. În conformitate cu această regulă, sunt permise acte precum administrarea de sedative şi analgezice care duc la efecte morale bune, cum ar fi ameliorarea suferinţei, chiar dacă produc efecte moral rele, precum grăbirea morţii, cu condiţia ca numai efectul bun să fie urmărit. Efectul rău din punct de vedere moral poate fi prevăzut prin faptul că medicii sunt conştienţi de posibilitatea şi chiar de probabilitatea sa, dar s-ar putea să nu-l dorească. De asemenea, efectul rău poate să nu fie un mijloc pentru un efect bun, iar efectul bun trebuie să depăşească pe cel rău; adică riscul decesului este rezonabil în ameliorarea unui pacient în stadiu terminal numai dacă nu există modalităţi mai puţin riscante de a uşura suferinţa.75

Aprobarea de către Curtea Supremă a îngrijirilor paliative a inclus sancţionarea practicii sedării terminale, în care pacienţii sunt lăsaţi inconştienţi în timp ce terapiile de susţinere a vieţii, inclusiv nutriţia şi hidratarea, sunt retrase. Sub Vacco, un stat poate permite sedarea terminală dacă „se bazează pe consimţământul informat şi pe dublu efect. Aşa cum un stat poate interzice sinuciderea asistată în timp ce le permite pacienţilor să refuze un tratament nedorit care salvează vieţi, el poate permite îngrijirea paliativă legată de acel refuz, care poate avea „efectul dublu" prevăzut, dar neintenţionat, de a grăbi moartea pacientului."

Unii au susţinut că regula efectului dublu are multe neajunsuri ca ghid etic, în special pentru că trece cu vederea complexitatea intenţiei umane.76,77 O astfel de complexitate a fost demonstrată într-un studiu privind administrarea de sedative şi analgezice în timpul reţinerii şi retragerii suportului vital în două UTI78. şi dispneea — dar şi pentru a grăbi moartea — la 39% dintre pacienţii în stare critică. Într-o altă investigaţie, 16% dintr-un eşantion de asistente de UTI au raportat că s-au angajat în sinucidere asistată sau eutanasie în timp ce încercau să amelioreze suferinţa pacientului, adesea fără ştirea medicilor.79

Aşa cum unii medici şi asistente au motive amestecate în îngrijirea pacienţilor pe moarte, la fel şi unii membri ai familiei doresc să uşureze suferinţa şi să grăbească simultan moartea rudelor lor. Faptul că o astfel de motivaţie este larg răspândită explică probabil faptul că puţini medici care sunt suspectaţi că au participat la sinucidere asistată sau la eutanasie au

fost pedepsiți prin sistemul de justiție penală din Statele Unite.80 În general, este puțin probabil ca medicii și alți îngrijitori să fie urmăriți penal sau chiar criticați dacă acționează cu compasiune față de pacienții care tratează și ameliorează simptomele de suferință. faceți acest lucru cu consimțământul informat.

În cauzele Glucksberg și Vacco, Curtea Supremă nu a considerat neconstituționale legile care interzic sinuciderea asistată de un medic în Washington și New York. Cu toate acestea, nici nu a împiedicat alte state să permită sinuciderea asistată de un medic dacă au ales să facă acest lucru. Sinuciderea asistată de un medic a fost legalizată în Oregon în 1997 în temeiul Legii Death with Dignity a statului respectiv. Experiența din următorii 2 ani a indicat că puțini pacienți au solicitat medicamente letale, că medicii au acceptat puține solicitări și că intervențiile paliative i-au determinat pe unii, dar nu pe toți, să se răzgândească cu privire la sinuciderea asistată.81 În general, decizia de a solicita și de a utiliza o rețetă pentru medicamente letale a provenit din îngrijorarea pacienților cu privire la pierderea controlului autonomiei dureroase sau a funcției financiare dureroase a bolii sau a funcțiilor febrile. pierdere.82

Sinuciderea asistată de un medic (în care medicii prescriu medicamente potențial letale pe care pacienții le pot lua înșiși) și eutanasia (în care medicii administrează efectiv medicamentele) sunt practicate în mai multe țări europene.83 Deși niciuna dintre aceste țări nu a legalizat practicile, medicii din Țările de Jos nu au fost pedepsiți de când le-au fost pedepsiți pentru efectuarea unui studiu199. au fost efectuate eutanasie.84 În schimb, medicii olandezi sunt obligați să raporteze toate cazurile în care au administrat sau furnizat medicamente cu intenția explicită de a grăbi moartea. Solicitările pacienților de sinucidere asistată sau eutanasie au crescut de la 8900 în 1990 la 9700 în 1995 și au rămas stabile la 9700 în 2003, conform unui studiu olandez.85 Sinuciderea asistată a fost enumerată drept cauză de deces în doar 0,2% din toate certificatele de deces din Țările de Jos în aceiași ani. În 1990, 64% dintre medicii olandezi credeau că pacienții au dreptul de a decide cu privire la propria viață sau moarte; procentul de medici a fost același în 1995, dar a scăzut la 56% în 2001. Aceste date sugerează că, în Țările de Jos, ca și în Oregon, cererea de sinucidere asistată nu a crescut; de fapt, de-a lungul timpului, medicii olandezi par să fi devenit mai reticenți în atitudinea lor față de această practică. Cât de comună va deveni sinuciderea asistată în alte țări europene și modul în care legile lor se vor ocupa de aceste practici nu sunt clare.

LUAREA DECIZIILOR MEDICALE LA SFÂRȘITUL VIȚII

DOUĂ MODELE DE RELATIE MEDIC-PACENT

Deciziile medicale pot fi luate de către medici, pacienți, familiile acestora sau alți surogați singuri sau în combinație. Modul în care sunt luate de fapt deciziile depinde în mare parte de modelul de relație medic-pacient care este utilizat.

Poate cel mai vechi model este paternalist; acest model a mai fost numit parental sau preotesc. Potrivit acestuia, medicii acționează ca tutori în definirea intereselor pacienților

lor şi apoi în slujirea acestor interese după cum consideră ei de cuviinţă, cu o contribuţie redusă sau deloc din partea pacienţilor înşişi.86 În cazul pacienţilor pediatrici, contribuţia familiilor ar putea, în mod similar, să nu fie căutată sau să fie neglijată. Modelul paternalist trece cu vederea norma socială puternică a respectului pentru autonomia pacientului şi realitatea că, în societăţile pluraliste, este puţin probabil ca medicii să poată discerne în mod fiabil ce tratamente promovează cel mai mult interesele diverşilor lor pacienţi. Modelul paternalist a dominat cândva luarea deciziilor medicale la sfârşitul vieţii în Statele Unite. De fapt, cazurile timpurii precum Bartling, Bouvia şi Quinlan au fost aduse deoarece medicii şi spitalele nu au vrut să lase pacienţii sau surogaţii să refuze terapia. Este ironic – şi poate o poveste de avertizare cu privire la limitele paternalismului medical – faptul că unii medici de astăzi cer ca pacienţii şi familiile să renunţe la tratamentul pe care alţi medici au insistat cândva să îl accepte.

Într-un alt model, modelul deliberativ sau partajat, medicii şi pacienţii/surogaţii colaborează pentru a ajuta pacienţii să-şi definească valorile legate de sănătate, să discute opţiunile de tratament şi să decidă împreună care alternativă este cea mai bună. Acest proces este mai mult decât simpla transmitere a informaţiilor: este o deliberare morală, bazată pe o înţelegere reciprocă a faptelor medicale şi a valorilor pacientului.87 Modelul comun de luare a deciziilor medicale este cel mai potrivit pentru situaţiile în care medicii, pacienţii şi familiile au timp suficient pentru a delibera, când există opţiuni de tratament rezonabile şi când cel mai bun curs de acţiune poate varia în funcţie de valorile şi preferinţele pacienţilor. Dovezile din conferinţele de familie cu înregistrarea audio în UTI sugerează că procesul de luare a deciziilor în comun cu privire la suportul vieţii pentru pacienţii incapabili, bolnavi critic este adesea suboptim.88 De exemplu, clinicienii nu au reuşit frecvent să explice principiile luării deciziilor surogat, să obţină valorile şi preferinţele pacienţilor şi să discute opţiuni de tratament rezonabile, inclusiv o abordare pur paliativă a îngrijirii.

Luarea deciziilor medicale şi atitudinile care stau la baza acesteia variază de la o ţară la alta. De exemplu, deşi modelul comun câştigă popularitate în Franţa, modelul paternalist este încă folosit uneori la sfârşitul vieţii în UTI acolo. Medicilor li se acordă prerogative legale de luare a deciziilor în aceste UTI, care nu sunt permise pentru omologii lor americani. Mai mult, familiile franceze nu au avut dreptul legal de a lua decizii pentru pacienţii care nu pot lua decizii pentru ei înşişi.93 Există şi variaţii de atitudine într-o anumită ţară, în funcţie de compoziţia sa etnică şi culturală. De exemplu, într-un studiu din Statele Unite, coreenii americani şi mexicanii au fost semnificativ mai puţin probabil decât europeni-americanii şi afro-americanii să creadă că unui pacient ar trebui să i se spună diagnosticul de cancer metastatic sau că pacientul ar trebui să ia decizia cu privire la utilizarea terapiei de susţinere a vieţii. sistemul de sănătate şi teama că accesul la asistenţă medicală se bazează pe capacitatea cuiva de a plăti.

IMPORTANŢA COMUNICĂRII MEDICULUI, PACIENTULUI ŞI FAMILIEI

Desigur, familiile americane nu ar trebui să fie atât de implicate în luarea deciziilor medicale în cadrul UTI, dacă medicii ar facilita astfel de luare a deciziilor atunci când bolile

pacienţilor erau mai puţin avansate şi ar putea vorbi de la sine.96 Cu toate acestea, SUPPORT97 şi alte studii au arătat că medicii şi pacienţii discută rareori problemele de sfârşitul vieţii înainte de deteriorarea pacienţilor, chiar şi atunci când pacienţii locuiesc în casele de bătrâni. Un studiu al pacienţilor cu BPOC severă înrolaţi în reabilitare pulmonară a arătat că aproape toţi aveau probleme de sănătate, dintre care cea mai frecventă era teama de creştere a dispneei.98 Deşi mulţi dintre pacienţi aveau îngrijorări cu privire la intubarea, doar o minoritate completase o directivă prealabilă care descriea alegerile lor. În plus, deşi pacienţii au dorit în general discuţii cu medicii lor, doar 19% au avut astfel de discuţii, doar 15% au discutat despre suportul vieţii şi doar 14% au considerat că medicii lor le-au înţeles dorinţele de sfârşitul vieţii.

De ce pacienţii cu boli cronice şi terminale nu discută despre îngrijirea la sfârşitul vieţii cu medicii lor a făcut obiectul mai multor investigaţii. În studiul pacienţilor cu BPOC înrolaţi în reabilitare pulmonară, acei pacienţi care nu au avut discuţii au dat motivele cele mai importante, cum ar fi propria amânare şi faptul că medicii lor nu au adus în discuţie subiectul.98 Când aceşti pacienţi au participat la o intervenţie educaţională de sfârşit de viaţă ca parte a reabilitării lor, au fost mai predispuşi să urmeze astfel de discuţii cu medicii lor de sănătate şi la asistenţa medicală durabilă.

Într-un alt studiu asupra pacienţilor cu SIDA în stadiu avansat, interviurile structurate ale pacienţilor şi ale medicilor lor au fost folosite pentru a identifica barierele în calea comunicării.99 Pacienţii care nu au avut discuţii cu medicii lor despre îngrijirea la sfârşitul vieţii au fost cel mai frecvent de acord că „nu-mi place să vorbesc despre îmbolnăvirea gravă" şi „prefer să mă concentrez să rămân în viaţă decât să vorbesc despre moarte". Medicii care nu au iniţiat discuţii de cele mai multe ori au fost de acord că „Există prea puţin timp în timpul programărilor noastre pentru a discuta tot ce ar trebui" şi „Îmi fac griji că discuţia despre sfârşitul vieţii cu [numele pacientului] îi va îndepărta speranţa." Mulţi medici din acest studiu au recunoscut că s-au simţit inconfortabil discutând problemele de la sfârşitul vieţii, sugerând că propriul disconfort este la fel de important ca şi lipsa timpului pentru discuţii în inhibarea comunicării.

Comunicarea limitată între medici şi pacienţi a fost, de asemenea, raportată în SUPPORT.97 În plus, SUPPORT a arătat că comunicarea a fost frecvent inadecvată între medici şi familiile pacienţilor în stare critică. Această constatare a fost coroborată de un studiu de la o UTI din Franţa în care jumătate din familiile pacienţilor în stare critică au raportat aceeaşi inadecvare.100

O investigaţie ulterioară efectuată de aceasta şi de alte UTI din Franţa a indicat că satisfacţia familiei faţă de îngrijirea rudelor lor se datorează parţial originii lor de origine franceză şi avea o limbă şi valori culturale similare cu cele ale îngrijitorilor de ICU. timp suficient petrecut oferind informaţii şi absenţa contradicţiilor percepute în informaţiile furnizate de îngrijitori.

Într-un studiu de la un spital din SUA, familiile au fost intervievate despre experienţele lor în TI şi despre procesul de luare a deciziilor pentru reţinerea sau retragerea suportului

vital.102 Ei au raportat o incidenţă mare a conflictelor, marea majoritate dintre acestea fiind între ei şi medici. Conflictele au implicat cel mai adesea probleme de comunicare sau comportament perceput neprofesional, cum ar fi nerespectarea îngrijitorului principal în deciziile de tratament. Aceste familii au identificat îngrijirea pastorală şi discutarea prealabilă a preferinţelor de tratament ca surse de sprijin psihologic. Au apreciat orele de vizită îngăduitoare şi disponibilitatea sălilor de conferinţe pentru familie. Majoritatea familiilor au indicat medicii curant ca sursa preferată de informare şi reasigurare.

ÎMBUNĂTĂŢIREA COMUNICĂRII ŞI A CALITĂŢII ÎNGRIJIRII LA sfârşitul vieţii

Au fost demonstrate mai multe strategii care îmbunătăţesc diferite aspecte ale luării deciziilor şi rezultatele psihologice ale surogaţilor în UTI. Distribuirea unui pliant cu informaţii despre familie în UTI a îmbunătăţit înţelegerea familiei asupra modului în care funcţionau unităţile şi a sporit satisfacţia acestora cu îngrijirea acordată în acestea.103 Comunicarea intensivă realizată prin întâlniri de familie proactive şi frecvente conduse de medicii curant a crescut satisfacţia familiei şi, de asemenea, a redus durata şederii în UTI în rândul pacienţilor care au decedat.104. rezultatele decesului.105

Deşi intervenţia a scăzut rezultatele negative ale decesului, ea nu a conţinut strategii pentru a îmbunătăţi calitatea luării deciziilor. Un studiu amplu, randomizat, controlat de consultaţii de etică106 şi două studii unice, non-experimentale de consultaţie de îngrijiri paliative107,108 au abordat aceste probleme; aceste intervenţii au condus la o durată mai scurtă de şedere în UTI în rândul celor care nu au supravieţuit, dar nu a existat nicio evaluare a faptului dacă intervenţia a îmbunătăţit gradul de centrare pe pacient a deciziilor de sfârşitul vieţii sau a îmbunătăţit rezultatele familiale.

Înţelegerea de ce au nevoie medicii, pacienţii şi familiile la sfârşitul vieţii

Îngrijirea la sfârşitul vieţii ar putea fi optimizată dacă nevoile părţilor implicate în procesul de moarte ar fi mai bine înţelese. În acest sens, un sondaj asupra pacienţilor grav bolnavi, a familiilor îndoliate recent, a medicilor şi a altor îngrijitori a relevat că deciziile cu privire la preferinţele de tratament, a şti la ce să se aştepte cu privire la condiţia fizică şi pregătirea pentru deces au fost importante pentru toate cele patru grupuri la sfârşitul vieţii.109 Alte nevoi importante au fost împărţirea timpului cu familia şi prietenii; fiind păstrat curat; a fi lipsit de durere, anxietate şi dispnee; şi a fi tratat ca o „persoană întreagă". Pacienţii au evaluat, de asemenea, ca fiind importanţi să fie conştienţi din punct de vedere mental, să ajungă la pace cu Dumnezeu, să nu fie o povară pentru familiile lor, să poată ajuta pe alţii, să se roage, să aibă aranjamente planificate pentru înmormântare şi să dobândească un sentiment de desăvârşire în viaţă (Tabelul 104-2).

Nevoile familiilor au fost, de asemenea, evaluate în mai multe studii folosind un instrument de sondaj numit Critical Care Family Needs Inventory. Într-o prezentare generală a recomandărilor pentru îngrijirea la sfârşitul vieţii în UTI, Comitetul de etică al Societăţii de Medicină pentru Îngrijiri Critice110 a combinat aceste studii pentru a determina care sunt aceste nevoi. În general, nevoile familiei includ a fi alături de pacientul pe moarte, a fi de

ajutor pacientului, a fi informat cu privire la starea în schimbare a pacientului pe moarte, a înţelege ce i se face pacientului şi de ce, a fi asigurat de confortul pacientului, a fi mângâiat, a avea posibilitatea de a-şi exprima emoţiile, a fi asigurat că deciziile familiei au fost corecte, a găsi sens în decesul pacientului şi a avea nevoie de îngrijire în timpul procesului de deces.

Din păcate, nevoile medicilor şi ale altora care îngrijesc pacienţii muribund nu au fost bine abordate. Cu toate acestea, cel puţin, toţi îngrijitorii trebuie probabil să se simtă confortabil în timpul procesului de moarte, să câştige experienţă din acesta, să se simtă sprijiniţi de colegii lor şi de instituţiile lor şi să aibă ei înşişi oportunităţi de deces. Asistentele, terapeuţii respiratori, asistenţii sociali şi clerul care lucrează alături de medici doresc să ştie că medicii îi respectă, le oferă informaţii adecvate, îşi iau în considerare opiniile şi se angajează în practici adecvate de luare a deciziilor la sfârşitul vieţii.111

FURNIZAREA DE SETĂRI ADECVATE PENTRU PACIENŢII MURIN

În cadrul modelului deliberativ al relaţiei medic-pacient, medicii sunt obligaţi să ajute pacienţii să-şi înţeleagă condiţiile, să le exploreze opţiunile terapeutice şi să decidă ce este mai bine pentru ei. Esenţial pentru această relaţie este pregătirea pacienţilor pentru moarte atunci când este cazul. O astfel de pregătire ar trebui să includă luarea în considerare a faptului dacă interesele pacienţilor sunt cel mai bine deservite de internarea la spital şi la UTI atunci când moartea este iminentă, presupunând că poate fi identificată moartea iminentă. Mulţi pacienţi, în special cei cu BPOC şi alte boli cronice care lasă timp pentru planificarea în avans pe măsură ce decesul se apropie, decid să moară într-un hospice sau acasă, dacă au ocazia.

Pacienţii terminali pot alege un proces de încercare de tratament restaurator în spital sau pot fi supuşi acestuia deoarece dorinţele lor nu sunt cunoscute. Dacă studiul eşuează, acestor pacienţi ar trebui lăsaţi să moară într-un mediu confortabil pentru ei şi familiile lor. O cameră privată cu spaţiu suficient pentru a găzdui vizitatorii ar putea fi un astfel de mediu. Orele de vizită ar trebui să fie relaxate, dacă este necesar, pentru a permite familiilor şi prietenilor să petreacă atât timp cât doresc cu pacienţii pe moarte. Unele spitale au unităţi separate de îngrijiri paliative în acest scop. Alţii oferă echipe de îngrijiri paliative sau servicii care consultă în tot spitalul.112,113

Tabelul 104-2 Factori importanţi pentru pacienţi şi familie la sfârşitul vieţii

NEVOI FIZICE

Menţinerea igienei Eliberarea de dificultăţi de respiraţie

Rămâneţi conştienţi şi clari până la capăt Independenţă fizică până la capăt

NEVOI EMOŢIONALE

Actualizare regulată cu privire la starea medicală Oportunitatea de a discuta temerile şi anxietăţi Spunerea adevărului absolut pacienţilor Implicarea pacienţilor în politica şi deciziile de îngrijire

NEVOI SPIRITUALE

Fiind una cu Dumnezeu rugându-se

Conversaţie cu cleric despre sensul morţii

NEVOI SOCIALE

Capacitatea de a-i ajuta pe ceilalţi

Adaptat după Natan MB, Garfinkel D, Shachar I: Nevoile de la sfârşitul vieţii, aşa cum sunt percepute de pacienţii adulţi în stadiu terminal, de familie şi de personal. Eur J Oncol Nurs 14:299-303, 2010.

SPRIJIN EMOŢIONAL ŞI SPIRITUAL

Evaluările privind îngrijirea la sfârşitul vieţii în şi în afara UTI au subliniat importanţa furnizării de sprijin emoţional şi spiritual pacienţilor pe moarte şi familiilor acestora.114 Medicii contribuie la acest sprijin, desigur, iar comunicările şi prezenţa lor regulată la pat sunt foarte apreciate. Totuşi, asistentele medicale, asistenţii sociali, clerul şi alţi membri ai echipei de îngrijire a sănătăţii oferă cea mai mare parte a sprijinului. Ocazional, pacienţii sau familiile lor solicită ca prietenii, îngrijitorii şi persoanele religioase din afara unei anumite instituţii să ofere consultaţii sau să participe la ritualuri sau oficii de lângă pat. Acestea ar trebui permise, dacă nu încurajate, cu excepţia cazului în care interferează cu îngrijirea pacientului.

Îngrijirea la sfârşitul vieţii se poate extinde după moarte, deoarece medicii, asistentele şi alţii care au ajutat familiile pacienţilor atunci când pacienţii erau în viaţă au multe de oferit ulterior. Consilierea privind dispunerea cadavrelor, raportarea rezultatelor studiilor de autopsie, coordonarea înmormântărilor şi serviciilor funerare şi participarea la funeralii se numără printre responsabilităţile profesionale ale îngrijitorilor, care sunt foarte apreciate de familii. Aceste responsabilităţi pot fi asumate de servicii independente de urmărire a decesului, care au fost descrise într-un spital.115 În mod alternativ, îngrijitorii care au stabilit relaţii personale cu familiile din UTI şi alte instituţii le pot menţine după decesul pacienţilor.

Medicii, asistentele şi alţi îngrijitori au propriile lor nevoi emoţionale şi spirituale, desigur, iar îngrijirea pacienţilor pe moarte şi a familiilor lor le impune o taxă apreciabilă. Din această cauză, îngrijitorii înşişi ar trebui să aibă oportunităţi de a se întrista. Conferinţele programate după moartea pacienţilor oferă atât o oportunitate de deces, cât şi un mecanism de evaluare a proceselor de reţinere şi retragere a suportului vital şi de administrare a îngrijirilor paliative. O astfel de evaluare poate duce la îmbunătăţiri ale acestor procese pentru viitorii pacienţi.

MANAGEMENTUL SIMPTOMELOR

DE CE SIMPTOMELE POT FIE PROOR GESTIONATE

Gestionarea durerii şi a altor simptome este un rol şi responsabilitate tradiţională a profesiei medicale. Cu toate acestea, pacienţii mor prea frecvent cu durere şi alte simptome dureroase. Aproape 50% dintre pacienţii SUPPORT sau surogaţii lor intervievaţi după înscrierea la studiu au raportat că pacienţii au experimentat durere în timpul spitalizării.116 Aproape 15% au raportat durere extrem de sau moderat severă cel puţin jumătate din timp, iar mulţi dintre acei pacienţi cu durere au fost nemulţumiţi de controlul acesteia. Durerea necontrolată a fost cea mai frecventă în rândul pacienţilor cu mai multă dependenţă de ceilalţi în activităţile vieţii de zi cu zi şi care aveau mai multe afecţiuni comorbide, mai multă anxietate, mai multă depresie şi o calitate mai slabă a vieţii.116

Gestionarea slabă a durerii şi a altor simptome la unii pacienţi se datorează probabil în mare parte accentului puternic pus pe diagnosticul şi tratamentul bolilor, mai degrabă decât pe ameliorarea simptomelor. Îngrijirea paliativă inversează acest accent şi, atunci când este aplicată corect, ar trebui să contribuie la creşterea confortului pacientului la sfârşitul vieţii. Cu toate acestea, tranziţia de la îngrijirea restaurativă la cea paliativă este departe de a fi fără probleme pentru mulţi pacienţi. În acest sens, este dificil pentru pacienţi şi familiile lor să ştie când să nu mai solicite tratament, aşa cum este şi pentru medicii şi ceilalţi îngrijitori să nu mai recomande terapii de susţinere a vieţii.

Durerea şi alte simptome pot fi, de asemenea, prost gestionate, deoarece sunt experienţe subiective care nu sunt uşor de evaluat prin metode obiective. Scale de durere şi sedare au fost dezvoltate pentru a cuantifica nivelurile de durere şi anxietate în rândul pacienţilor care pot comunica. Cu toate acestea, unii pacienţi nu pot comunica în mod adecvat aceste senzaţii, fie pentru că nu găsesc cuvintele, fie pentru că sunt intubaţi şi sedaţi. Pentru a detecta durerea la aceşti pacienţi, medicii şi alţi îngrijitori trebuie să se ocupe de grimase ale pacientului şi alte manifestări nespecifice ale durerii, inclusiv tahicardie şi hipertensiune arterială. Deşi analiza bispectrală a electroencefalogramei a fost utilizată pentru a evalua nivelul de sedare la pacienţii de UTI, corelarea acestei tehnici cu scalele de sedare şi, cel mai important, cu experienţele subiective ale pacienţilor este neclară.117

Un alt motiv pentru care simptomele sunt prost gestionate la sfârşitul vieţii este că pacienţii diferă în ceea ce priveşte dorinţa de ameliorare a simptomelor. Unii pacienţi apreciază foarte mult ameliorarea simptomelor şi ar prefera să rămână inconştienţi decât să experimenteze durere, anxietate sau dispnee, mai ales la sfârşitul vieţii. Alţii, însă, ar fi dispuşi să tolereze aceste simptome sau să le atenueze doar puţin pentru a rămâne treji. Pacienţilor pe moarte le poate fi dificil să titrate sedativele şi analgezicele la nivelul dorit de conştienţă, deşi ar trebui încurajaţi să facă acest lucru. Medicii şi îngrijitorii pot considera că este şi mai dificil să atingă nivelul ideal de sedare şi analgezie pentru pacienţii care nu pot comunica sau nu îşi pot administra singuri medicamente.

În cele din urmă, simptomele pot fi gestionate inadecvat, deoarece medicii şi alţi îngrijitori se simt inconfortabil să administreze doze mari de sedative, analgezice şi alţi agenţi de alterare a stării de spirit. În unele cazuri, acest disconfort provine din reticenţa de a provoca dependenţa de droguri la pacienţii pe moarte, o îngrijorare irelevantă pentru starea pacienţilor. Un alt disconfort rezultă din conştientizarea faptului că agenţii pot grăbi moartea prin deprimarea nu numai a conştiinţei, ci şi a funcţiei respiratorii şi cardiovasculare. Faptul că Curtea Supremă a SUA a justificat administrarea de sedative şi analgezice sub principiul efectului dublu ar trebui să ajute să-i relaxeze pe îngrijitorii. Deşi o treime dintre medicii dintr-un studiu care au prescris aceşti agenţi pacienţilor adulţi muribundi au făcut acest lucru parţial pentru a grăbi moartea78, practic toţi medicii dintr-un studiu comparabil118 efectuat într-o UTI pediatrică au considerat grăbirea morţii doar ca un „efect secundar acceptabil, neintenţionat".

MANAGEMENTUL DURERII

Abordările indirecte ale controlului durerii includ mijloace non-farmacologice. De exemplu, plasarea pacienţilor într-un mediu liniştit în care prietenii şi familia pot vizita poate diminua senzaţia de durere, la fel ca şi tratamentul adecvat al anxietăţii şi depresiei. Deşi depresia respiratorie datorată medicamentelor sau bolii de bază este de obicei nedorită la pacienţii cu BPOC, encefalopatia care rezultă din hipercapnie şi hipoxie poate fi tolerată, dacă nu favorizată, la pacienţii terminali deoarece atenuează durerea. În mod similar, pacienţii care renunţă la nutriţie şi hidratare la sfârşitul vieţii pot dezvolta o euforie care a fost atribuită eliberării de opioide endogene sau efectelor analgezice ale cetozei.

Abordările directe ale controlului durerii se concentrează în general pe utilizarea opioidelor, cel mai frecvent morfinei. Pe lângă faptul că provoacă analgezie, morfina induce un anumit grad de sedare, depresie respiratorie, constipaţie, retenţie urinară, greaţă şi euforie. De asemenea, produce vasodilataţie, care poate provoca hipotensiune arterială, în parte prin eliberarea de histamină. Fentanilul, un opioid sintetic care este de aproximativ 100 de ori mai puternic decât morfina, nu eliberează histamina şi, prin urmare, provoacă mai puţină hipotensiune arterială. Hidromorfona, un derivat semisintetic al morfinei, este mai sedativ decât morfina şi produce puţină euforie.119

Morfina, fentanilul şi hidromorfona pot fi administrate oral, subcutanat, rectal sau intravenos. Opioidele sunt de obicei administrate pe cale intravenoasă pacienţilor de UTI, inclusiv celor care sunt pe moarte. Aceşti agenţi pot fi administraţi atât pacienţilor internaţi, cât şi pacienţilor ambulatori prin tehnica analgeziei controlate de pacient. Preparatele orale cu acţiune lungă de morfină şi hidromorfonă sunt disponibile pentru pacienţii ambulatori. Fentanilul poate fi administrat pe cale orală sub formă de acadea. Poate fi administrat şi pe cale transcutanată, ceea ce face ca acest agent să fie deosebit de potrivit pentru pacienţii care au dificultăţi cu medicamentele orale.

În mod ideal, opioidele ar trebui să fie administrate în aşteptarea durerii şi nu ulterior. Dozele optime ale acestor medicamente administrate pentru ameliorarea durerii sunt necunoscute şi cu siguranţă variază între pacienţi. Cu toate acestea, opioidele ar trebui, în

general, începute în doze relativ mici, dacă depresia respiratorie şi alte reacţii adverse trebuie evitate şi crescute până când efectul lor analgezic este realizat. În rapoartele privind pacienţii critici supuşi retragerii şi retragerii suportului de viaţă atât în UTI pentru adulţi, cât şi pentru copii, opioidele au fost utilizate în doze suficiente pentru a obţine ameliorarea durerii pe care îngrijitorii le-au considerat adecvate.78 La pacienţii pe moarte, utilizarea opioidelor nu ar trebui limitată de o cantitate arbitrară, ci de echilibrul dintre analgezie şi orice reacţii adverse nedorite.

MANAGEMENTUL ANXIETĂŢII

Ca si in cazul durerii, anxietatea si manifestarea ei fizica agitatia pot fi gestionate nonfarmacologic. Dacă sunt necesare medicamente, se preferă benzodiazepinele şi propofolul. Benzodiazepinele provoacă amnezie anterogradă pe lângă anxiolizã şi exercită un efect sedativ sinergic cu opioidele. Benzodiazepinele provoacă, de asemenea, hipotensiune arterială şi depresie cardiacă, mai ales atunci când sunt administrate rapid şi în doze mari. Lorazepam, un agent cu acţiune intermediară, poate fi administrat pe cale orală, intramusculară sau intravenoasă; atunci când se administrează intravenos, se poate face prin bolus sau prin perfuzie constantă. Midazolamul, care are acţiune scurtă, este de obicei administrat intravenos prin perfuzie constantă, deşi pot fi necesare bolusuri atunci când se iniţiază terapia.120

Propofolul este un agent anestezic general intravenos cu proprietăţi sedative, amnestice şi anxiolitice atunci când este administrat în doze subanestezice. În astfel de doze, propofolul este similar cu midazolamul prin aceea că este administrat de obicei prin perfuzie constantă după injectarea în bolus. Medicamentele sunt comparabile şi în ceea ce priveşte sedarea pe care o produc, deşi propofolul are o tendinţă mai mare de a provoca hipotensiune arterială.120 Nici propofolul şi nici midazolamul nu sunt adecvate pentru gestionarea anxietăţii în ambulatoriu şi, în spitale, utilizarea lor continuă poate fi limitată la TI.

MANAGEMENTUL DELIRULUI

Delirul poate fi confundat cu anxietatea deoarece poate provoca şi agitaţie. Confuzia este importantă din punct de vedere clinic atât pentru că afecţiunile sunt tratate farmacologic cu diferite medicamente, cât şi pentru că medicamentele utilizate pentru tratarea anxietăţii pot exacerba delirul.113 Pacienţii care deliregă trebuie ajutaţi să obţină un somn regulat, să fie orientaţi în mod regulat către mediul lor şi să evite benzodiazepinele, care întunecă conştiinţa. Haloperidolul, un agent neuroleptic butirofenon, este utilizat pe scară largă pentru a trata delirul la pacienţii în stare critică. Poate fi administrat oral, rectal, intramuscular sau intravenos. Haloperidolul poate determina prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă şi trebuie utilizat cu prudenţă împreună cu alţi agenţi care au un efect similar. Haloperidolul poate provoca, de asemenea, rigiditate, nelinişte şi alte diskinezii.

MANAGEMENTUL DISPNEEI

În special în stadiile incipiente ale bolii, dispneea trebuie înţeleasă şi gestionată în conformitate cu patofiziologia de bază121,122 (vezi capitolul 29). De exemplu, pacienţii cu BPOC moderată până la severă pot beneficia de bronhodilatatoare orale care scad rezistenţa la fluxul de aer, corticosteroizi inhalatori care scad inflamaţia căilor respiratorii şi intervenţii chirurgicale de reducere a volumului pulmonar care scade hiperinflaţia. Aceşti pacienţi pot deveni, de asemenea, mai puţin dispneici prin antrenamentul fizic şi sprijinul emoţional disponibil prin programele de reabilitare pulmonară.123 În acelaşi timp, pacienţii cu cancer pulmonar se pot simţi mai puţin fără respiraţie după drenarea revărsaturilor pleurale maligne sau plasarea de stenturi pentru a depăşi obstrucţia căilor respiratorii.

La pacienţii cu boală pulmonară mult avansată, atenţia acordată mecanismelor fiziopatologice este mai puţin importantă, iar tratamentul este mai mult paliativ decât reparator. Bronhodilatatoarele pot să nu reducă dificultăţile respiratorii la astfel de pacienţi, corticosteroizii pot provoca mai multe efecte secundare nedorite decât ameliorarea simptomelor, iar intervenţia chirurgicală de reducere a plămânilor se poate dovedi fatală. Pacienţii cu BPOC care sunt pe moarte, acasă sau în hospice, nu beneficiază de antrenamentul fizic şi pot fi prea tăiaţi pentru a participa la programe de reabilitare pulmonară; aceşti pacienţi ar trebui încurajaţi să folosească scaune cu rotile şi să se odihnească. La majoritatea pacienţilor cu cancer terminal, efuziunile maligne şi obstrucţia căilor respiratorii nu trebuie diagnosticate sau tratate.121

Pacienţii cu insuficienţă respiratorie cronică de orice cauză ar trebui să primească oxigen suplimentar, care s-a dovedit atât că creşte supravieţuirea, cât şi că scade dificultăţile respiratorii.124 În Statele Unite, rambursarea Medicare pentru oxigenoterapie pe termen lung se bazează pe criterii fiziologice (de exemplu, Po2 arterial < 55 mm Hg în timp ce se respiră aer din cameră), nu pe simptomatologie. În ciuda acestui fapt, mulţi pacienţi folosesc oxigenul în primul rând pentru a ameliora dispneea, iar pacienţii hospice nu trebuie să îndeplinească criteriile fiziologice pentru a primi rambursare. Oxigenul suplimentar este de obicei început în doze mici (de exemplu, 1 până la 3 l/min) şi titrat până la efect. Rezultatele titrării sunt dificil de prezis, deoarece nici debitul, nici calea de administrare a oxigenului nu determină impactul acestuia asupra dispneei.120 Mai mult, aerul poate ameliora dispneea, la fel ca oxigenul la pacienţii cu malignitate avansată125. Cei care sunt imobilizaţi la pat pot beneficia de folosirea ventilatoarelor pentru a-şi sufla aer pe faţă.121

S-a demonstrat că opioidele, cum ar fi morfina orală, cresc toleranţa la efort şi ameliorează dispneea la pacienţii ocazional cu BPOC.126 Cu toate acestea, administrarea pe termen lung a morfinei cu eliberare susţinută nu s-a dovedit a fi superioară placebo în reducerea dificultăţii la astfel de pacienţi, cei mai mulţi dintre aceştia au raportat greaţă şi alte reacţii adverse tolerante la aceşti pacienţi1, constipaţie. efecte adverse de-a lungul timpului, probabil că opioidele ar trebui să fie utilizate numai în probă sau în funcţie de necesităţi pentru pacienţii cu dispnee recalcitrantă care nu răspund la oxigen sau aer. Cu toate acestea, deoarece proprietăţile lor analgezice sunt incontestabile, aceşti agenţi pot fi deosebit de utili la pacienţii care au durere în plus faţă de dificultăţi de aer, cum ar fi cei cu

cancer pulmonar.121 Deşi utilizarea morfinei şi a altor opioide pentru ameliorarea dispneei la pacienţii cu SDRA şi alte cauze de insuficienţă respiratorie acută este larg răspândită şi pare rezonabilă, această practică nu este susţinută de studiile de cercetare.

S-a demonstrat că benzodiazepinele, cum ar fi alprazolamul, reduc dispneea la unii pacienţi cu BPOC.128 Cu toate acestea, aceşti agenţi pot provoca, de asemenea, somnolenţă, necoordonare şi disforie şi, probabil, ar trebui să fie utilizaţi numai la pacienţii în ambulatoriu a căror dispnee nu este ameliorată de oxigen şi opioide. dispneea, pe lângă anxietate, la pacienţii cu insuficienţă respiratorie acută, în special la cei care primesc ventilaţie mecanică. Din nou, această practică pare rezonabilă, mai ales dacă pacienţii nu se confruntă cu efecte secundare nedorite. Cu toate acestea, beneficiile tratării dispneei cu sedative la pacienţii cu terapie intensivă nu au fost demonstrate ştiinţific.

MANAGEMENTUL GRĂȚII ŞI VĂRŞĂTURILE

Greaţa şi vărsăturile pot rezulta din boli sistemice, cum ar fi diabet, insuficienţă renală, hipercalcemie, insuficienţă suprarenală şi infecţii virale. Aceste simptome pot fi cauzate şi de tulburări ale sistemului nervos central, inclusiv metastaze cerebrale şi alte afecţiuni care cresc presiunea intracraniană; boli gastrointestinale primare, cum ar fi obstrucţia ieşirii gastrice; şi o varietate de medicamente, inclusiv teofilină, fenitoină, opioide, antibiotice şi agenţi chimioterapeutici. Greaţa şi vărsăturile pot remite odată cu tratamentul tulburării sau cu întreruperea medicamentelor care le provoacă. Deoarece mâncatul poate creşte starea de greaţă, pacienţii pot beneficia de faptul că sunt plasaţi într-o stare de nimic pe gură sau sunt supuşi decompresiei gastrice. Pacienţilor li se pot administra diete lichide clare, după cum este tolerat. Sa demonstrat că oxigenul suplimentar reduce incidenţa greaţei şi vărsăturilor postoperatorii.129

Pacienţii cu greaţă şi vărsături care nu răspund la măsuri mai conservatoare pot fi candidaţi pentru terapie antiemetică profilactică sau terapeutică, care poate fi administrată pe cale orală, intramusculară, intravenoasă sau sub formă de supozitoare. Printre antiemeticele mai vechi se numără dexametazona şi alţi corticosteroizi; butirofenone cum ar fi haloperidol şi droperidol; clorpromazină, prometazină, proclorperazină şi alte fenotiazine; şi antagonişti ai receptorilor muscarinici, cum ar fi scopolamina, care este deosebit de util la pacienţii cu simptome vestibulare. Dintre aceşti agenţi, dexametazona, droperidolul şi prometazina sunt cele mai utilizate.

Antiemeticele mai noi includ antagoniştii receptorilor serotoninei ondansetron, dolastron, granisetron şi tropisetron. Aceste medicamente au fost testate în primul rând în perioada postoperatorie şi în rândul pacienţilor care au primit chimioterapie sau radioterapie. Din cauza costului lor, probabil că ar trebui să fie utilizaţi numai după ce se observă că alţi agenţi nu au succes în prevenirea sau ameliorarea simptomelor.130 Canabinoizii, administraţi fie pe cale orală, fie prin fumatul plantei de Cannabis sativa (marijuana), sunt la fel de eficienţi ca agenţii antiemetici mai vechi, cum ar fi clorpromazina, proclorperazina şi reducerea vomei. chimioterapie. Cu toate acestea, deşi unii pacienţi salută sedarea şi euforia pe care le experimentează cu canabinoizi, alţii se plâng de ameţeli şi disforie.131

MANAGEMENTUL FOAMEI ŞI SETEI

Oamenii mănâncă alimente şi beau lichide pentru a calma foamea şi setea şi pentru a susţine procesele metabolice. Alimentele şi lichidele sunt administrate pacienţilor spitalizaţi, în baza ipotezei că acestea sunt elemente de bază ale vieţii şi componente ale îngrijirii medicale şi de îngrijire de rutină. Sub această ipoteză, unii au susţinut că refuzul unui pacient de a se alimenta şi de a se hidrata este echivalent cu sinuciderea şi că alimentele şi lichidele ar trebui să fie administrate tuturor pacienţilor, cu excepţia celor care le resping din cauza durerii şi suferinţei intolerabile în ultimele momente ale vieţii. Alţii au susţinut că hrănirea forţată încalcă autonomia pacientului şi că „deshidratarea terminală" voluntară din partea pacienţilor oferă avantaje substanţiale faţă de sinuciderea asistată de medic în ceea ce priveşte autodeterminarea, accesul şi integritatea profesională.134

Desigur, pacienţii pot dori alimente şi lichide până la moarte; alternativ, ei pot alege să nu mănânce sau să bea. De fapt, un studiu a documentat că, în Oregon, unde sinuciderea asistată de un medic este permisă, mulţi pacienţi de la hospice renunţă la mâncare şi băutură, poate ca o alternativă la sinuciderea asistată.135 Aşa cum a fost cazul în acest studiu, o altă investigaţie efectuată într-o unitate de îngrijire de confort a demonstrat că majoritatea pacienţilor cu cancer fie nu au experimentat niciodată foame şi sete, fie au avut iniţial acest lucru în câţiva pacienţi care sufereau de simptome terminale. foamea, setea şi gura uscată pot fi, de obicei, atenuate cu cantităţi mici de alimente şi lichide sau prin aplicarea de aşchii de gheaţă sau lubrifiere pe buze. Măsuri similare pot fi utilizate în alte setări, inclusiv în UTI.

REŢINEREA ŞI RETRAGEREA TERAPIEI DE SUSŢINEREA VIEŢII

CE TERAPIILE SUNT REŢINUTE

ŞI RETRAS

Terapiile de susţinere a vieţii sunt reţinute şi retrase în multe situaţii. Cu toate acestea, cele mai multe dintre studiile acestui proces au fost efectuate în UTI. Aceste studii, efectuate în UTI pentru copii şi adulţi din întreaga lume, dezvăluie că, deşi orice şi toate intervenţiile pot fi reţinute sau retrase, există variaţii în tipul, numărul şi secvenţa intervenţiilor renunţate.21,22,137 Într-o investigaţie într-o UTI pentru adulţi din Statele Unite, au fost renunţate în medie la cinci intervenţii separate per pacient138, RCP şi ventilaţie mecanică, în general, în ventilaţie, RCP şi mecanică. primele intervenţii reţinute; după aceea, vasopresoarele, transfuziile, fluidele intravenoase, nutriţia parenterală, antibioticele şi hrănirile cu tub au fost fie suspendate, fie retrase. Deciziile privind retragerea terapiei au fost luate mai devreme decât deciziile privind retragerea terapiei. În timp ce decizia de a nu intuba un pacient a fost luată devreme pentru pacienţii care nu erau deja pe ventilatoare, odată ce pacienţii au fost pe ventilatoare, deciziile de retragere a suportului ventilator au fost luate în general târziu, după ce mai întâi s-au renunţat la alte câteva intervenţii.

Un alt studiu în care medicii au fost chestionaţi cu privire la procesul de sevraj a indicat preferinţe distincte cu privire la forma de sprijin retrasă.139 De la cel mai probabil la cel

mai puţin probabil, comanda a fost produse din sânge, dializă, vasopresoare, nutriţie parenterală, antibiotice, ventilaţie mecanică, hrănire prin tub şi fluide intravenoase. Au fost identificate şi patru părtiniri în luarea deciziilor. Medicii au preferat să retragă (1) terapiile care susţin organele care au eşuat din motive naturale, mai degrabă decât iatrogenice; (2) terapii care au fost instituite doar recent; (3) terapii care au ca rezultat o moarte imediată, mai degrabă decât întârziată; şi (4) terapii care au ca rezultat un deces întârziat numai atunci când se confruntă cu incertitudinea diagnosticului.

REŢINEREA ŞI RETRAGEREA INTUBĂRII ŞI A VENTILĂRII MECANICE

Intubaţia şi ventilaţia mecanică sunt adesea utilizate la pacienţii cu insuficienţă respiratorie acută, cronică sau acută pe cronică şi se numără printre terapiile cel mai frecvent reţinute sau retrase. După cum sa menţionat mai devreme, unii pacienţi cu BPOC avansat şi alte cauze de insuficienţă respiratorie cronică au îngrijorări cu privire la intubare şi ventilaţie mecanică şi decid împotriva acestor terapii înainte de decompensare. Cu toate acestea, alţi pacienţi cu insuficienţă respiratorie cronică solicită intubaţie şi ventilaţie mecanică sau sunt intubaţi şi ventilaţi — fie pe teren, în secţia de urgenţă, fie în UTI — fără să fi hotărât dorinţele sau să le fi comunicat. În mod similar, pacienţii cu insuficienţă respiratorie acută ajung adesea la ventilatoare, deoarece se presupune că condiţiile lor sunt reversibile. Când ei şi omologii lor cu insuficienţă respiratorie cronică nu se îmbunătăţesc, intubaţia şi ventilaţia mecanică pot fi retrase. Un studiu a arătat că cei mai puternici determinanţi ai retragerii ventilaţiei mecanice la pacienţii în stare critică au fost percepţia medicilor că pacienţii preferau să nu folosească suportul vital, predicţia medicilor cu privire la o probabilitate scăzută de supravieţuire în TI şi o probabilitate mare de a funcţionare cognitivă deficitară şi utilizarea inotropilor sau a vasopresoarelor.

Modul în care intubaţia şi ventilaţia mecanică sunt retrase variază între instituţii. O abordare este extubarea rapidă: pacientului i se administrează analgezice şi sedative şi sunt îndepărtate atât tubul endotraheal (sau traheotomie), cât şi ventilatorul. Pacienţilor li se administrează apoi oxigen suplimentar sau, mai frecvent, aer din cameră pentru a respira. Extubarea rapidă este directă şi, în cadrul pediatric, oferă avantajul potenţial de a permite părinţilor să-şi ţină copiii în braţe fără a fi îngreunaţi de ventilator sau de tubulatura acestuia. Un dezavantaj potenţial este acela că pacienţii pot apărea stresaţi din cauza obstrucţiei căilor aeriene superioare după îndepărtarea tubului.

Un al doilea proces, numit înţărcare terminală, implică scăderea fracţiei de oxigen inspirat, a ratei ventilatorului, a nivelului presiunii pozitive la final de expirare sau a unei combinaţii a acestor variabile înainte ca ventilatorul să fie îndepărtat. Pacienţilor li se administrează medicamente în timpul acestui proces şi cel mai adesea mor înainte de extubare. Descrisă pentru prima dată în 1983, această tehnică a fost dezvoltată pentru a evita întreruperea bruscă a tratamentului în aşa fel încât „s-ar putea interpreta cu intenţia de a ucide" şi ar putea face pacienţii şi familiile lor inconfortabile.141 Prima parte a acestui raţionament nu este relevantă astăzi, deoarece diferenţele dintre înţărcarea terminală şi eutanasie au fost delimitate de Curtea Supremă a SUA. Cu toate acestea, înţărcarea terminală poate provoca

mai puţin disconfort decât extubarea rapidă prin evitarea obstrucţiei căilor aeriene superioare.

Avantajele şi dezavantajele relative ale extubării rapide şi ale înţărcării terminale au fost dezbătute. Ele nu au fost comparate ştiinţific, deşi un studiu despre ceea ce s-a numit „înţărcare rapidă terminală" a demonstrat că pacienţii ar putea fi menţinuţi confortabil în timpul procedurii cu doze relativ mici de opioide şi benzodiazepine. extubarea, 33% au preferat înţărcarea terminală, iar restul au folosit ambele metode. Motivele pentru a prefera extubarea rapidă au inclus caracterul direct al acţiunii, percepţiile familiei şi confortul pacientului. Motivele pentru a prefera înţărcarea terminală au inclus confortul pacientului, percepţiile familiei şi credinţa că înţărcarea terminală a fost mai puţin bruscă.

Când intubaţia şi ventilaţia mecanică sunt retrase, majoritatea pacienţilor cu insuficienţă respiratorie mor din cauza bolilor de bază. Cu toate acestea, unii supravieţuiesc, iar supravieţuirea lor nu ar trebui împiedicată de medicamente care grăbesc moartea. În acelaşi timp, chiar şi pacienţii care sunt prea bolnavi pentru a supravieţui nu ar trebui să primească medicamente care interferează cu observarea tahipneei şi alte semne care pot semnala nevoia de ameliorare a simptomelor. Din aceste motive, deşi se pot administra sedative şi analgezice pentru a ameliora suferinţa, agenţii de blocare neuromusculară nu trebuie introduşi la pacienţi în timp ce intubaţia şi ventilaţia mecanică sunt retrase. În plus, dacă pacienţii le primesc deja, situaţie obişnuită la sugari, aceşti agenţi trebuie continuaţi doar dacă sunt îndeplinite două cerinţe. În primul rând, moartea este de aşteptat să fie atât rapidă, cât şi sigură după îndepărtarea tubului endotraheal, a ventilatorului sau a ambelor. În al doilea rând, sarcinile pentru pacienţi şi familii de aşteptare ca blocarea neuromusculară să scadă la un nivel reversibil depăşesc beneficiile de a permite o mai bună evaluare a confortului pacienţilor şi a posibilei interacţiuni cu familiile acestora.

MULŢUMIRI

Autorul îi mulţumeşte doctorului John M. Luce pentru contribuţiile sale la versiunile anterioare ale acestui capitol.

Puncte cheie

Îngrijirea la sfârşitul vieţii este o combinaţie de tratament paliativ şi reţinerea şi retragerea terapiei de susţinere a vieţii oferite pacienţilor care sunt bolnavi în stadiu terminal, inclusiv celor cu insuficienţă respiratorie acută, cronică şi acută pe cronică.

Îngrijirea la sfârşitul vieţii este justificată de principiile etice ale binefacerii, non-malefinţei, autonomiei şi justiţiei şi de dreptul legal al pacienţilor informaţi de a consimţi sau de a refuza orice terapie, inclusiv cea care susţine viaţa.

Dreptul legal de consimţământ sau de refuz poate fi exercitat de către pacienţi înşişi sau de către membrii familiei acestora şi de către surogaţii desemnaţi din punct de vedere legal prin criterii de judecată substituite şi standarde de interes superior.

Îngrijirea la sfârşitul vieţii este îmbunătăţită printr-un model comun de luare a deciziilor medicale şi printr-o comunicare intensă între pacienţi, membrii familiei şi îngrijitorii. O astfel de îngrijire ar trebui să răspundă nevoilor pacienţilor, familiilor şi îngrijitorilor deopotrivă.

Atunci când pacienţii sau surogaţii lor solicită tratamente pe care clinicienii le consideră potenţial inadecvate sau inutile, clinicienii ar trebui, în general, să urmărească o abordare treptată a soluţionării litigiilor, mai degrabă decât acţiuni unilaterale, inclusiv comunicare intensivă cu pacientul/surogatul, implicarea consultanţilor experţi (de exemplu, consultanţi de etică), revizuirea de către un comitet de spital şi oferirea oportunităţii de a căuta într-o altă unitate.

Componentele îngrijirii la sfârşitul vieţii includ furnizarea de setari adecvate pentru pacienţii pe moarte; furnizarea de sprijin emoţional şi spiritual; gestionarea unor simptome precum durerea, anxietatea, delirul, dispneea, greaţa şi vărsăturile şi foamea şi setea; şi eliminarea terapiilor nedorite.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Charles C, Whelan T, Gafni A: Ce înţelegem prin parteneriat în luarea deciziilor cu privire la tratament? BMJ 319(7212):780-782, 1999.

Declaraţie de consens a Comitetului de etică al Societăţii de Medicină de Îngrijire Critică cu privire la tratamente inutile şi eventual nerecomandate. Crit Care Med 25(5):887-891, 1997.

Curtis JR, White DB: Ghid practice pentru conferinţe de familie UTI bazate pe dovezi. Cufăr 134:835-843, 2008.

Emanuel EJ, Emanuel LL: Patru modele ale relaţiei medic-pacient. JAMA 267:2221-2226, 1992.

Lanken PN, Terry PB, Delisser HM, et al: ATS End-of-Life Care Task Force: o declaraţie oficială de politică clinică a American Thoracic Society: îngrijire paliativă pentru pacienţii cu boli respiratorii şi boli critice. Am J Respir Crit Care Med 177(8):912-927, 2008.

Lautrette A, Darmon M, Megarbane B, et al: O strategie de comunicare şi o broşură pentru rudele pacienţilor care mor în UTI. N Engl J Med 356(5):469-478, 2007.

Luce JM, Luce JA: Managementul dispneei la pacienţii cu boală pulmonară mult avansată: „odată ce o pierd, este cam greu să o prind JAMA 285:1331-1337, 2001.

Inutilitatea medicală în îngrijirea la sfârşitul vieţii: raport al Consiliului pentru Afaceri Etice şi Judiciare. JAMA 281(10):937-941, 1999.

Investigatorii principali SUPPORT: Un studiu controlat pentru a îmbunătăți îngrijirea pacienților spitalizați grav bolnavi: Studiul pentru înțelegerea prognozelor și preferințelor pentru rezultatele și riscurile tratamentelor (SUPPORT). JAMA 274:1591-1598, 1995.

Truog RD, Campbell ML, Curtis JR, et al: Academia Americană de Medicină Critical Care, Recomandări pentru îngrijirea la sfârșitul vieții în unitatea de terapie intensivă: o declarație de consens a Colegiului American [corectat] de Medicină Critical Care. Crit Care Med 36(3):953-963, 2008.

White DB, Braddock CH 3rd, Bereknyei S, Curtis JR: Spre luarea deciziilor în comun la sfârșitul vieții în unitățile de terapie intensivă: oportunități de îmbunătățire. Arch Intern Med 167(5):461-467, 2007.

Referințe

Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP și colab.: Supraviețuirea la spital și la 1 an a pacienților internați în unitățile de terapie intensivă cu exacerbări acute ale bolii pulmonare obstructive cronice. JAMA 274:1852-1857, 1995.

Wachter RM, Luce JM, Safrin S, et al: Costul și rezultatul terapiei intensive pentru pacienții cu SIDA, pneumonie cu Pneumocystis carinii și insuficiență respiratorie severă. JAMA 273:230-235, 1995.

Ely EW, Wheeler AP, Thompson BT și colab: Rata de recuperare și prognosticul la persoanele în vârstă care dezvoltă leziuni pulmonare acute și sindromul de detresă respiratorie acută. Ann Intern Med 136:25-36, 2002.

Chelluri L, Pinsky MR, Donahoe MP, et al: Rezultatul pe termen lung al pacienților vârstnici în stare critică care necesită terapie intensivă. JAMA 269:3119-3123, 1993.

Ely EW, Evans GW, Haponik EF: Ventilația mecanică într-o cohortă de pacienți vârstnici internați într-o unitate de terapie intensivă. Ann Intern Med 131:96-104, 1999.

Fine MJ, Auble E, Yealy DM, et al: O regulă de predicție pentru a identifica pacienții cu risc scăzut cu pneumonie dobândită în comunitate. N Engl J Med 336:243-250, 1997.

Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, et al: APACHE—Fiziologia acută și evaluarea sănătății cronice: un sistem de clasificare bazat pe fiziologic. Crit Care Med 9:591-597, 1981.

Knaus WA, Draper EA, Wagner DP și colab.: APACHE II - un sistem de clasificare a severității bolii. Crit Care Med 13:818-829, 1985.

Knaus WA, Wagner DP, Draper EA și colab.: Sistemul de prognostic APACHE III: predicția riscului de mortalitate spitalicească pentru adulții spitalizați în stare critică. Cufăr 100:1619-1636, 1991.

Zimmerman JE, Kramer A, McNair DS, et al: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: evaluarea mortalităţii spitaliceşti pentru pacienţii în stare critică de astăzi. Crit Care Med 34:1297-1301,

2006.

Knaus WA, Harrell FE, Lynn J, et al: Modelul de prognostic SUPPORT: estimări obiective ale supravieţuirii pentru adulţii spitalizaţi grav bolnavi. Ann Intern Med 122:191-203, 1995.

Morris A, Creasman J, Turner J şi colab.: Îngrijirea intensivă a pacienţilor infectaţi cu virusul imunodeficienţei umane în timpul erei terapiei antiretrovirale foarte active. Am J Respir Crit Care Med 166:262267, 2002.

Milberg JA, Davis DR, Steinberg KP, şi colab.: Supravieţuirea îmbunătăţită a pacienţilor cu sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS): 19831993. JAMA 2 73:306-309, 1995.

Kruse JA, Thill-Baharozian MC, Carlson RW: Comparaţia evaluării clinice cu APACHE II pentru prezicerea riscului de mortalitate la pacienţii internaţi într-o unitate medicală de terapie intensivă. JAMA 260:1739-1742, 1988.

Fox E, Landrum-McNiff K, Zhong Z şi colab.: Evaluarea criteriilor de prognostic pentru determinarea eligibilităţii pentru hospice la pacienţii cu boli pulmonare, cardiace sau hepatice avansate. JAMA 282:1638-1645, 1999.

Lynn J, Harrell F, Cohn F şi colab.: Prognozele pacienţilor spitalizaţi grav bolnavi în zilele înainte de moarte: implicaţii pentru îngrijirea pacientului şi politicile publice. New Horiz 5:56-61, 1997.

Somogyi-Zalud E, Zhong Z, Lynn J şi colab.: Moarte cu insuficienţă respiratorie acută sau insuficienţă a mai multor organe cu sepsis. J Am Geriatr Soc 48:S140-S145, 2000.

Claessens MT, Lynn J, Zhong Z şi colab.: Moarte cu cancer pulmonar sau boală pulmonară obstructivă cronică: informaţii de la SUPPORT. J Am Geriatr Soc 48:S146-S153, 2000.

Weeks JC, Cook EF, O'Day SJ, et al: Relaţia dintre predicţiile de prognostic ale pacienţilor cu cancer şi preferinţele lor de tratament. JAMA 279:1709-1714, 1998.

Luce JM: Reţinerea şi retragerea suportului vital de la pacienţii în stare critică. West J Med 167:411-416, 1997.

Smedira NG, Evans BH, Grais LS, şi colab: Reţinerea şi retragerea suportului de viaţă de la bolnavii critici. N Engl J Med 322:309-315, 1990.

Prendergast TJ, Luce JM: Creşterea incidenţei reţinerii şi retragerii suportului de viaţă de la bolnavii critici. Am J Respir Crit Care Med 155:15-20, 1997.

Prendergast TJ, Claessens MT, Luce JM: Un studiu naţional privind îngrijirea la sfârşitul vieţii pentru pacienţii în stare critică. Am J Respir Crit Care Med 158:11631167, 1998.

Prendergast TJ, Puntillo KA: Retragerea suportului vital: îngrijire intensivă la sfârşitul vieţii. JAMA 288:2732-2740, 2002.

Lynn J, Teno JM, Phillips RS şi colab: Percepţiile membrilor familiei asupra experienţei de moarte a pacienţilor în vârstă şi grav bolnavi. Ann Intern Med 126:97-106, 1997.

Angus DC, Barnato AE, Linde-Zwirble WT, et al: Utilizarea terapiei intensive la sfârşitul vieţii în Statele Unite: un studiu epidemiologic. Crit Care Med 32:638-643, 2004.

Teno JM, Gozalo PL, Bynum JP, et al: Schimbarea îngrijirii la sfârşitul vieţii pentru beneficiarii Medicare: locul decesului, locul de îngrijire şi tranziţiile de îngrijire a sănătăţii în 2000, 2005 şi 2009. JAMA 309(5):470-477, 2013.

Luce JM, Prendergast TJ: Natura în schimbare a morţii în UTI. În Curtis JR, Rubenfeld GD, editori: Managing death in the intensive care unit: the transition from cure to comfort, Oxford, 2001, Oxford University Press, pp. 19-29.

Fuchs VR, editor: Cine va alege? Sănătate, economie şi alegere socială, New York, 1974, Basic Books.

Bedell SE, Delblarco TL, Cook F şi colab.: Supravieţuirea după resuscitarea cardiopulmonară în spital. N Engl J Med 309:569-576, 1983.

Gostin LO: Decizia vieţii şi morţii în sala de judecată: de la Quinlan la Cruzan, Glucksberg şi Vacco — o scurtă istorie şi analiză a protecţiei constituţionale a „dreptului de a muri". JAMA 278:15231528, 1997.

Task Force on Ethics of the Society of Critical Care Medicine: Raport de consens privind etica tratamentelor de susţinere a vieţii anterioare la bolnavii critici. Crit Care Med 18:1435-1439, 1990.

Societatea Americană Toracică: Reţinerea şi retragerea terapiei de susţinere a vieţii. Am Rev Respir Dis 144:726-731, 1991.

Truog RD, Campbell ML, Curtis JR, et al: Recomandări pentru îngrijirea la sfârşitul vieţii în unitatea de terapie intensivă: o declaraţie de consens a Colegiului American [corectat] de Critical Care Medicine. Academia Americană de Medicină Critică. Crit Care Med 36(3):953-963, 2008.

Lanken PN, Terry PB, Delisser HM şi colab.: O declaraţie oficială de politică clinică a Societăţii Toracice Americane: îngrijire paliativă pentru pacienţii cu boli respiratorii şi boli critice. Grupul operativ de îngrijire la sfârşitul vieţii ATS. Am J Respir Crit Care Med 177(8):912-927, 2008.

Declaraţie de consens a Comitetului de etică al Societăţii de Medicină de Îngrijire Critică cu privire la tratamente inutile şi eventual nerecomandate. Crit Care Med 25(5):887-891, 1997.

Inutilitatea medicală în îngrijirea la sfârşitul vieţii: raport al Consiliului pentru Afaceri Etice şi Judiciare. JAMA 281(10):937-941, 1999.

Beauchamp TL, Childress JF, editori: Principles of biomedical ethics, ed 4, Oxford, 1994, Oxford University Press.

White DB, Katz MH, Luce JM, Lo B: Cine ar trebui să primească suport de viaţă în timpul unei pandemii de gripă? Utilizarea principiilor etice pentru a îmbunătăţi deciziile de alocare. Ann Intern Med 150:132-138, 2009.

Luce JM, Alpers A: Aspecte juridice ale retragerii şi retragerii suportului de viaţă de la pacienţii grav bolnavi din Statele Unite şi furnizarea de îngrijiri paliative. Am J Respir Crit Care Med 162:20292032, 2000.

Schloendorff v Society of New York Hospitals, 211 NY 125, 105 NE 92 (1914).

Bartling împotriva Curţii Superioare, 163 Cal. App. ed 190, 209 Cal. Rptr. 220 (1984).

Bouvia împotriva Judecătoriei Superioare, 179 Cal. App. ed 190, 225 Cal. Rptr. 297 (1986).

Grew PJ, Schulman KA, Lavison MR, et al: Actul de autodeterminare a pacientului şi viitorul directivelor anticipate. Ann Intern Med 115:639-643, 1991.

Covinsky KE, Fuller JD, Yaffe K, et al: Comunicarea şi luarea deciziilor la pacienţii grav bolnavi: constatările proiectului SUPPORT. J Am Geriatr Soc 48:S187-S193, 2000.

Quill TE, Brody H: Recomandările medicului şi autonomia pacientului: găsirea unui echilibru între puterea medicului şi alegerea pacientului. Ann Intern Med 125:763-769, 1996.

In re Quinlan, 755 A2A 647 (NJ), cert. Denied, 429 US 922 (1976).

Barber împotriva Curţii Superioare, 147 Cal. App. 3d 1006 (Cal. Ap. 1983).

Cruzan v. Director, Missouri Department of Health, 497 US 261 (1990).

În re Conroy, 486A: 2d 1209 (NJ 1985).

Wendland v Wendland, 26 Cal. 4th 519, 28 P.3d 151 (2001).

Lo B, Dornbrand L, Wolf LE şi colab.: Cazul Wendland - retragerea suportului vital de la pacienţii incompetenţi care nu sunt bolnavi în stadiu terminal. N Engl J Med 346:1489-1494, 2002.

White DB, Curtis JR, Wolf LE, et al: Suport vital pentru pacienţii fără un factor de decizie surogat. Cine decide? Ann Intern Med 147:3440, 2007.

Comisia preşedintelui pentru studiul problemelor etice în medicină şi cercetarea biomedicală şi comportamentală: linii directoare pentru determinarea morţii cerebrale. JAMA 246:2184-2186, 1981.

Luce JM: Principii etice în îngrijirea critică. JAMA 263:696-700, 1990.

Schneiderman LJ, Jecker NS, Jonsen AR: Inutilitatea medicală: semnificaţia sa şi implicaţiile etice. Ann Intern Med 112:949-954, 1990.

Helft PR, Siegler M, Lantos J: Ascensiunea şi căderea mişcării inutilităţii. N Engl J Med 343:293-296, 2000.

Comitetul de etică al Societăţii de Medicină de Îngrijire Critică: Declaraţie de consens a Comitetului de etică al Societăţii de Medicină de Îngrijire Critică cu privire la tratamente inutile şi eventual nerecomandabile. Crit Care Med 25:887-891, 1997.

Knaus WA, Wagner DP, Lynn J: Predicţii de mortalitate pe termen scurt pentru adulţii spitalizaţi în stare critică: ştiinţă şi etică. Science 254:389394, 1991.

Hamel MB, Phillips RS, Davis RB şi colab: Rezultatele şi rentabilitatea suportului ventilatorului şi îngrijirii agresive pentru pacienţii cu insuficienţă respiratorie acută din cauza pneumoniei sau a sindromului de detresă respiratorie acută. Am J Med 109:614-620, 2000.

Teno JM, Murphy D, Lynn J şi colab.: Linii directoare de inutilitate bazate pe prognoză: câştigă cineva? J Am Geriatr Soc 42:1202-1207, 1994.

Luce JM: Relaţia medic-pacient în schimbare în medicina de îngrijire critică în cadrul reformei asistenţei medicale. Am J Respir Crit Care Med 150:266-270, 1994.

Truog RD, Brett AS, Frader J: Problema inutilităţii. N Engl J Med 326:1560-1564, 1992.

Younger SJ: Cine defineşte inutilitatea? JAMA 260:2094-2095, 1988.

Consiliul pentru Afaceri Etice şi Judiciare, Asociaţia Medicală Americană: Inutilitatea medicală în îngrijirea la sfârşitul vieţii. JAMA 281:937-941, 1999.

Halevy A, Brody BA: O politică de colaborare multi-instituţională privind inutilitatea medicală. JAMA 276:571-574, 1996.

Smith ML, Gremillion G, Slomka J, et al: Experienţa spitalelor din Texas cu Legea privind directivele prealabile din Texas. Crit Care Med 35:12711276, 2007.

În re Helen Wanglie, al patrulea district judiciar (Dist. Ct., Probate Ct. Div.). PX-91-283. Minnesota. comitatul Hennipin.

În chestiunea copilului K, 832 F. Sup. 1022 (ED Va. 1993).

Gilgunn v Massachusetts General Hospital, Na: 92-4820 (Mass. Super. Ct. Civ. Action Suffolk S. 22 aprilie 1995).

Aaron HJ, Schwartz WB, editori: The painful prescription: rationing hospital care, Washington, DC, 1984, Brookings Institution.

Washington v Glucksberg, 521 US 702 (1997).

Vacco v. Quill, 521 US 797 (1997).

Burt RA, Curtea Supremă vorbeşte: Nu sinuciderea asistată, ci un drept constituţional la îngrijiri paliative. N Engl J Med 337:1234-1236,

1997.

Sulmasy DP: Regula efectului dublu: clarificarea discursului dublu. Arch Intern Med 159:545-550, 1999.

Quill TE, Dressner R, Brock DW: Regula efectului dublu: o critică a rolului său în luarea deciziilor la sfârşitul vieţii. N Engl J Med 337:17681772, 1997.

Truog RD, Brock DW, White DB: Pacienţii ar trebui să primească anestezie generală înainte de extubare la sfârşitul vieţii? Crit Care Med 40(2):631-633, 2012.

Wilson WC, Smedira NG, Fink C şi colab: Comandarea şi administrarea de sedative şi analgezice în timpul reţinerii şi retragerii suportului vital de la pacienţii în stare critică. JAMA 267:949-953, 1992.

Asch DA: Rolul asistentelor de îngrijire critică în eutanasie şi sinucidere asistată. N Engl J Med 334:13 74-1379, 1996.

Alpers A: Act criminal sau îngrijiri paliative? Urmăriri care implică îngrijirea muribunzilor. J Law Med Ethics 26:308-331, 1998.

Ganzini L, Nelson HD, Schmidt TA şi colab.: Experienţele medicilor cu legea Oregon Death With Dignity. N Engl J Med 342:557563, 2000.

Chin AE, Hedberg K, Higginson GK şi colab.: Sinucidere asistată de medic legalizat în Oregon: experienţa primului an. N Engl J Med 340:577-583, 1999.

Van der Heide A, Dekliens L, Faisst K şi colab.: Luarea deciziilor la sfârşitul vieţii în şase ţări europene: studiu descriptiv. Lancet 361:345350, 2003.

Van der Maas PJ, van der Wal G, Haverkate I, et al: Eutanasia, sinucidere asistată de medic şi alte practici medicale care implică sfârşitul vieţii în Ţările de Jos, 1990-1995. N Engl J Med 335:16991705, 1996.

Onwuteaka-Phillipsen BD, van der Heide A, Keij-Deerenberg I, et al: Euthanasia and other end-of-life decisions in The Netherlands in 1990, 1995, and 2003. Lancet 362:395-399. 2003.

Emanuel EJ, Emanuel LL: Patru modele ale relației medic-pacient. JAMA 267:2221-2226, 1992.

Charles CT, Whelan T, et al: Ce înțelegem prin parteneriat în luarea deciziilor cu privire la tratament? BMJ 319(7212):780-782,

1999.

White DB, Braddock CH, III, şi colab: Către luarea deciziilor partajate la sfârşitul vieţii în unităţile de terapie intensivă: oportunităţi de îmbunătăţire. Arch Intern Med 167(5):461-467, 2007.

White DB, Engelberg RA, Wenrich MD, et al: Limbajul prognosticului în unităţile de terapie intensivă. Med Decis Making 30(1):76-83, 2010.

White DB, Engelberg RA, Wenrich MD, et al: Prognosticare în timpul discuţiilor medic-familie despre limitarea suportului vital în unităţile de terapie intensivă. Crit Care Med 35(2):442-448, 2007.

Schenker Y, Tiver GA, Hong SY, White DB: Discuţii despre studiile de tratament în terapie intensivă. J Crit Care 28(5):862-869, 2013.

Schenker Y, Tiver GA, Hong SY, White DB: Asocierea dintre convingerile medicilor şi opţiunea de îngrijire de confort pentru pacienţii în stare critică. Intensive Care Med 38(10):1607-1615, 2012.

Luce JM, Lemaire F: Două puncte de vedere transatlantice asupra unei probleme etice. Am J Respir Crit Care Med 163:818-821, 2001.

Blackhall LJ, Murphy ST, Frank G şi colab.: Etnie şi atitudini faţă de autonomia pacientului. JAMA 274:820-825, 1995.

Blackhall LJ, Frank G, Murphy ST şi colab.: Etnie şi atitudini faţă de tehnologia de susţinere a vieţii. Soc Sci Med 48:1779-1789,

1999.

Quill TE: Iniţierea discuţiilor la sfârşitul vieţii cu pacienţi grav bolnavi: abordarea „elefantului din cameră”. JAMA 284:2502-2507,

2000.

Investigatorii principali SUPPORT: Un studiu controlat pentru îmbunătăţirea îngrijirii pacienţilor spitalizaţi grav bolnavi: Studiul pentru a înţelege prognozele şi preferinţele pentru rezultatele şi riscurile tratamentelor (SUPPORT). JAMA 274:1591-1598, 1995.

Heffner JE, Fahy B, Hilling L, et al: Atitudini privind directivele anticipate în rândul pacienţilor în reabilitarea pulmonară. Am J Respir Crit Care Med 154:1735-1740, 1996.

Curtis JR, Patrick DL, Caldwell ES, şi colab.: De ce pacienţii şi medicii nu vorbesc despre îngrijirea la sfârşitul vieţii? Bariere în calea comunicării pentru pacienţii cu sindrom de imunodeficienţă dobândită şi medicii lor primari. Arch Intern Med 160:1690-1696, 2000.

Azoulay E, Chevret S, Leleu G şi colab: Jumătate din familiile pacienţilor din unităţile de terapie intensivă se confruntă cu o comunicare inadecvată cu medicii. Crit Care Med 28:3044-3049, 2000.

Azoulay E, Pochard F, Chevret S, şi colab: Satisfacerea nevoilor familiilor de pacienţi din unitatea de terapie intensivă: un studiu multicentric. Am J Respir Crit Care Med 163:135-139, 2001.

Abbott KH, Sago JG, Breen CM, et al: Familiile care privesc înapoi: la un an după discuţia despre retragerea sau retragerea sprijinului de susţinere a vieţii. Crit Care Med 29:197-201, 2001.

Azoulay E, Pochard F, Chevret S, et al: Impactul unui prospect de informare pentru familie asupra eficacităţii informaţiilor furnizate membrilor familiei pacienţilor din unitatea de terapie intensivă. Am J Respir Crit Care Med 165:438-442, 2002.

Lilly CM, DeMeo DL, Sonna LA, et al: O intervenţie de comunicare intensivă pentru bolnavii critici. Am J Med 109:469-475, 2000.

Lautrette A, Darmon M, Megarbane B, et al: O strategie de comunicare şi o broşură pentru rudele pacienţilor care mor în UTI. N Engl J Med 356(5):469-478, 2007.

Schneiderman LJ, Gilmer T, Teetzel HD şi colab: Efectele consultărilor etice asupra tratamentelor nebenefice de susţinere a vieţii în cadrul terapiei intensive: un studiu controlat randomizat. JAMA 290:1166-1172, 2003.

Campbell ML, Guzman JA: Impactul unei abordări proactive pentru a îmbunătăţi îngrijirea la sfârşitul vieţii într-o UTI medicală. Cufăr 123(1):266-271, 2003.

Norton SA, Hogan LA, Holloway RG şi colab.: Îngrijire paliativă proactivă în unitatea de terapie intensivă medicală: efecte asupra duratei şederii pentru pacienţii selectaţi cu risc ridicat. Crit Care Med 35(6):1530-1535,

2007.

Steinhauser KE, Christakis NA, Clipp EC, et al: Factori consideraţi importanţi la sfârşitul vieţii de către pacienţi, familie, medici şi alţi furnizori de îngrijire. JAMA 284:2476-2482, 2000.

Truog RD, Cist EFM, Brackett SE şi colab.: Recomandări pentru îngrijirea la sfârşitul vieţii în unitatea de terapie intensivă: Comitetul de etică al Societăţii de Medicină Critical Care. Crit Care Med 29:2332-2348,

2001.

Ferrand E, Lemaire F, Regnier B, et al: Discrepanţe între percepţiile de către medici şi personalul de asistenţă medicală cu privire la deciziile de sfârşitul vieţii unităţii de terapie intensivă. Am J Respir Crit Care Med 167:1310-1315, 2003.

Campbell ML, Frank RR: Experienţă cu o practică de sfârşit de viaţă într-un spital universitar. Crit Care Med 25:197-202, 1997.

Brock H, Campbell ML, Faber-Langendoen K, et al: Retragerea tratamentului intensiv de susţinere a vieţii: recomandări pentru managementul clinic compasional. N Engl J Med 336:652-657, 1997.

Faber-Langendoen K, Lanken PN: Pacienţi pe moarte în unitatea de terapie intensivă: renunţarea la tratament, menţinerea îngrijirii. Ann Intern Med 133:886-893, 2000.

Cuthbertson SJ, Margetts MA, Streat SJ: Urmărirea decesului după o boală critică. Crit Care Med 28:1196-1201, 2000.

Desbiens NA, Wu AW, Broste SK, et al: Durerea şi satisfacţia cu controlul durerii la adulţii spitalizaţi grav bolnavi: constatări din investigaţiile de cercetare SUPPORT. Crit Care Med 24:1953-1961, 1996.

Simmons LE, Riker RR, Prato BS şi colab: Evaluarea sedării în timpul ventilaţiei mecanice a unităţii de terapie intensivă cu indicele bispectral şi scala de sedare-agitare. Crit Care Med 2 7:1499-1504, 1999.

Burns JP, Mitchell C, Outwater KM şi colab: Îngrijirea la sfârşitul vieţii în unitatea de terapie intensivă pediatrică după renunţarea la tratamentul de susţinere a vieţii. Crit Care Med 28:654-661, 2000.

Shapiro BA, Warren J, Egol AB şi colab: Parametrii de practică pentru analgezia intravenoasă şi sedarea la pacienţii adulţi din unitatea de terapie intensivă: un rezumat executiv. Crit Care Med 23:1596-1600, 1995.

Kress JP, Pohlman AS, Hall JB: Sedare şi analgezie în unitatea de terapie intensivă. Am J Respir Crit Care Med 166:1024-1028, 2002.

Luce JM, Luce JA: Managementul dispneei la pacienţii cu boală pulmonară foarte avansată: „odată ce o pierd, este cam greu să o prind JAMA 285:1331-1337, 2001.

Societatea Americană Toracică: Dispneea: mecanisme, evaluare şi management; o declaraţie de consens. Am J Respir Crit Care Med 159:321-340, 1999.

Societatea Americană Toracică: Reabilitare pulmonară—1999. Am J Respir Crit Care Med 159:1666-1682, 1999.

Grupul de studii privind terapia cu oxigen nocturn: Oxigenoterapia continuă sau nocturnă în boala pulmonară obstructivă cronică hipoxemică. Ann Intern Med 93:391-398, 1980.

Booth S, Kelly MJ, Cox NP, et al: Oxigenul ajută la dispneea la pacienţii cu cancer? Am J Respir Crit Care Med 153:1515-1518, 1996.

Light RW, Muro JR, Sato RI, et al: Efectele morfinei orale asupra dispneiului şi toleranţei la efort la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Am Rev Respir Dis 139:126-133, 1989.

Poole PJ, Veale AG, Black PN: Efectul morfinei cu eliberare susţinută asupra dificultăţii respiratorii şi a calităţii vieţii în obstrucţia cronică severă

boală pulmonară activă. Am J Respir Crit Care Med 157:1877-1880,

1998.

Man GCW, Hsu K, Sproule BJ: Efectul alprazolamului asupra efortului şi dispneei la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Chest 90:832-836, 1986.

Greif R, Laciny S, Rapf B şi colab: Oxigenul suplimentar reduce incidenţa greaţă şi vărsături postoperatorii. Anesthesiology 91:1246-1252, 1999.

Roscoe JA, Morrow GR, Hickok JT, et al: Greaţa şi vărsăturile rămân o problemă clinică semnificativă: tendinţe în timp în controlul greaţei şi vărsăturilor induse de chimioterapie la 1413 pacienţi trataţi în practicile clinice comunitare. J Pain Symptom Manage 20:113-121, 2000.

Tramer MR, Carroll D, Campbell FA şi colab.: Canabinoizi pentru controlul greaţei şi vărsăturilor induse de chimioterapie: revizuire sistematică cantitativă. BMJ 323:16-21, 2001.

Rosner F: De ce alimentaţia şi hidratarea nu ar trebui să fie refuzate de la pacienţi. Chest 104:1892-1896, 1993.

Jansen LA, Sulmasy DP: Sedare, alimentaţie, hidratare şi echivoc: conversaţie atentă despre îngrijirea la sfârşitul vieţii. Ann Intern Med 136:845-849, 2002.

McCann RM, Hall WJ, Groth-Juncker A: Îngrijire confortabilă pentru pacienţii cu boli terminale: utilizarea adecvată a nutriţiei şi hidratării. JAMA 272:1263-1266, 1994.

Miller FG, Meier DE: Moartea voluntară: o comparaţie între hidratarea terminală şi sinuciderea asistată de un medic. Ann Intern Med 128:559562, 1998.

Ganzini L, Goy ER, Miller LL, et al: Experienţa asistentelor medicale cu pacienţii hospice care refuză mâncarea şi lichidele pentru a grăbi moartea. N Engl J Med 349:359-365, 2003.

McLean RF, Tarshis J, Mazer CD şi colab: Moartea în două unităţi canadiene de terapie intensivă: diferenţe instituţionale şi schimbări în timp. Crit Care Med 28:100-103, 2000.

Faber-Langendoen K, Bartels DM: Proces de renunţare la tratamentul de susţinere a vieţii într-un spital universitar: un studiu empiric. Crit Care Med 20:570-577, 1992.

Christakis NA, Asch DA: Prejudecăţi în modul în care medicii aleg să retragă suportul vital. Lancet 342:642-646, 1993.

Cook D, Rocker G, Marshall J şi colab: Retragerea ventilaţiei mecanice în anticiparea decesului în unitatea de terapie intensivă. N Engl J Med 349:1123-1132, 2003.

Grenvik A: „Îţărcarea terminală": întreruperea terapiei de susţinere a vieţii la pacientul în stadiu terminal. Crit Care Med 11:394-395, 1983.

Campbell ML, Bizek KS, Thill M: Răspunsurile pacientului în timpul înţărcării terminale rapide de la ventilaţia mecanică: un studiu prospectiv. Crit Care Med 27:73-77, 1999.

Faber-Langendoen K: Managementul clinic al pacienţilor muribundi care primesc ventilaţie mecanică. Chest 106:880-888, 1994.

REABILITARE PULMONARĂ

BARTOLOME R. CELLI, MD • RICHARD L. ZUWALLACK, MD

INTRODUCERE

DEFINIȚIE ŞI OBIECTIVE

ISTORIE

RAȚIONARE

INDICAȚII

RENUNȚAREA LA TUMAT

COMPONENTELE UNUI COMPREHENSIVE

REABILITARE PULMONARĂ

PROGRAM

Antrenamentul de exerciţii

Educaţie

Formare şi sprijin psihosocial

Suport nutriţional

Antrenamentul respiraţiei, antrenamentul muscular inspirator şi vaccinarea cu terapie fizică toracică

Evaluarea şi terapia oxigenului

Aderenţa pe termen lung

Reabilitarea pulmonară şi îngrijirea integrată a pacientului respirator

Promovarea activităţii fizice la pacientul cu boală respiratorie cronică

ORGANIZAREA PROGRAMULUI

EVALUAREA REZULTATELOR

AJUNCŢII RECENTE

Planificarea în avans a îngrijirii

INTRODUCERE

Pacienţii cu boală respiratorie cronică avansată au frecvent simptome supărătoare, limitări ale capacităţii de efort şi reduceri ale stării de sănătate şi funcţionale care persistă în ciuda managementului farmacologic optim. Reabilitarea pulmonară completează terapia medicală standard şi poate duce la îmbunătăţirea exerciţiilor fizice şi a capacităţii funcţionale, scăderea dispneei, îmbunătăţirea stării de sănătate şi (poate) reducerea riscului de morbiditate şi mortalitate prematură. Reabilitarea pulmonară este acum acceptată ca standard de îngrijire pentru pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) şi a fost încorporată în ghidurile internaţionale pentru această boală.1,2 Deşi reabilitarea pulmonară a fost concepută şi este aplicată în primul rând la pacienţii simptomatici care

sunt limitati din cauza poverii BPOC, aceleaşi principii fundamentale par aplicabile altor stări de boală respiratorie cronică.

DEFINIŢIE ŞI OBIECTIVE

Societatea Americană de Torac şi Societatea Europeană de Respiraţie definesc reabilitarea pulmonară ca „o intervenţie cuprinzătoare bazată pe o evaluare aprofundată a pacientului, urmată de terapii adaptate pacientului, care includ, dar nu se limitează la, antrenament, educaţie şi schimbare a comportamentului, menite să îmbunătăţească starea fizică şi psihologică a persoanelor cu boli respiratorii cronice şi să promoveze aderarea pe termen lung la comportamentul de îmbunătăţire a sănătăţii. eficacitatea reabilitării pulmonare şi ar trebui luată în considerare în îngrijirea generală a pacienţilor cu boală respiratorie cronică.

Reabilitarea pulmonară şi antrenamentul fizic au fost considerate în mod eronat echivalente. Deşi antrenamentul fizic este o componentă necesară a reabilitării pulmonare, alte intervenţii sunt parte integrantă a unui program de reabilitare. Acestea includ evaluarea pacientului, educaţia (în special care implică strategii de auto-management colaborativ), intervenţia nutriţională, sprijinul psihosocial şi o discuţie despre directivele anticipate. Promovarea activităţii în mediul acasă şi în comunitate devine recunoscută ca o componentă esenţială în reabilitarea pulmonară. Renunţarea la fumat, recalificarea respiraţiei, kinetoterapie toracică, oxigenoterapie şi terapii adjuvante sunt, de asemenea, oferite persoanelor selectate.

Poate părea paradoxal că reabilitarea pulmonară nu are un efect semnificativ, direct asupra funcţiei pulmonare, dar oferă cele mai mari îmbunătăţiri ale dispneei, toleranţei la efort şi stării de sănătate a oricărei terapii pentru BPOC. Datele emergente sugerează că poate fi benefică şi pentru alte boli respiratorii cronice. Acest aparent paradox se explică prin faptul că BPOC poate fi considerată o boală sistemică4,5, iar comorbiditatea (cum ar fi scăderea capacităţii oxidative a muşchilor de deambulare, decondiţionarea fizică, teama de activităţi producătoare de dispnee, stimularea necorespunzătoare) contribuie la simptomele şi dizabilităţile pacienţilor. Distanţa de 6 minute de mers pe jos, care reflectă natura sistemică a bolii, este, prin urmare, un predictor mai puternic al supravieţuirii la pacienţii cu BPOC decât măsurătorile limitării fluxului de aer, cum ar fi volumul expirator forţat în 1 secundă (FEV1).

Reabilitarea pulmonară este eficientă în reducerea impactului negativ al comorbidităţilor. De exemplu, toleranţa la efort în BPOC este limitată de mai mulţi factori, incluzând munca rezistivă crescută a respiraţiei (datorită respiraţiei prin căile respiratorii îngustate), munca elastică crescută a respiraţiei (datorită hiperinflaţiei statice şi dinamice) şi anomalii ale muşchilor de deambulare (care duc la producţia de lactat şi oboseală la intensităţi scăzute ale efortului). Antrenamentul fizic duce la o scădere a necesarului de ventilaţie la un anumit nivel de exerciţiu din cauza modificărilor fiziologice ale muşchilor picioarelor. Această scădere a necesarului de ventilaţie permite pacientului să respire cu o frecvenţă respiratorie mai mică în timpul efortului, reducând astfel efectele hiperinflaţiei dinamice. Astfel, antrenamentul de reabilitare pulmonară duce la creşterea capacităţii de efort prin

efectele sale directe asupra muşchilor picioarelor care reduc necesarul de ventilaţie şi efectele sale directe asupra hiperinflaţiei dinamice10 şi a debitului cardiac11 - în ciuda faptului că nu există o modificare măsurabilă a VEMS.

Reabilitarea pulmonară cuprinzătoare necesită contribuţii din partea diferiţilor profesionişti din domeniul sănătăţii. Medicii, asistentele medicale, asistenţii medicali practicieni, terapeuţii fizici, terapeuţii respiratori, nutriţioniştii şi terapeuţii ocupaţionali pot fi implicaţi într-un anumit program, în funcţie de disponibilitate şi resurse. Un medic director medical şi un coordonator profesionist de reabilitare pulmonară sunt necesare pentru certificarea programului în Statele Unite. Obiectivele reabilitării pulmonare sunt reducerea simptomelor, îmbunătăţirea stării funcţionale şi reducerea costurilor de îngrijire a sănătăţii.1

ISTORIE

Reabilitarea pulmonară şi componentele sale au fost recunoscute de clinicieni ca o intervenţie eficientă încă de la jumătatea secolului al XX-lea.12,13 De la mijlocul anilor 1990, ea a devenit proeminentă ca intervenţie de ultimă oră, dovedită ştiinţific pentru persoanele cu boală pulmonară cronică. Importanţa sa actuală ca opţiune terapeutică este subliniată de patru evenimente:

Încorporarea sa ca „cea mai bună terapie" cu care intervenţia chirurgicală de reducere a volumului pulmonar a fost comparată în cadrul National Emphysema Treatment Trial (NETT).14

Un raport Cochrane care demonstrează eficacitatea reabilitării pulmonare în meta-analize.15

Susţinerea sa de către Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) şi poziţia sa proeminentă în algoritmul actual de tratament pentru BPOC.16

Acceptarea sa ca beneficiu medical aprobat în Statele Unite în cadrul Centrelor pentru Servicii Medicare şi Medicaid (CMS) începând din ianuarie 2010.17

De-a lungul timpului, ceea ce era considerat o formă de terapie rezervată doar pacienţilor cu cea mai severă afectare este acum recomandat tuturor pacienţilor cu simptome care le limitează performanţa şi o gravitate moderată a bolii. Înainte de 1991, o mare parte din literatura de specialitate care susţine reabilitarea pulmonară consta în descrieri ale reabilitării pulmonare cuprinzătoare şi prezentări de studii necontrolate, pre-intervenţie/post-intervenţie, care arătau eficacitatea acesteia în primul rând în reducerea utilizării spitalelor. ergometru. Antrenamentul a fost de 5 zile pe săptămână pentru un total de 8 săptămâni. Pacienţii care s-au antrenat la niveluri inferioare au făcut exerciţii mai lungi, astfel încât volumul total de muncă a fost aproximativ echivalent în cele două grupuri. Ambele niveluri de antrenament au condus la beneficii fiziologice semnificative, manifestate prin acidoza lactică redusă şi necesarul de ventilaţie la aceeaşi rată de lucru. Cu toate acestea, cei care s-au antrenat la intensitate mai mare au avut mai multe beneficii fiziologice

decât cei care s-au antrenat la intensitate mai mică. Înainte de acest studiu, mulţi credeau că pacienţii cu BPOC avansat, fiind adesea limitat de ventilaţie în timpul efortului, nu puteau obţine un adevărat beneficiu fiziologic din acest tip de intervenţie. Acesta a fost primul studiu randomizat, controlat care a demonstrat că un efect de antrenament ar putea rezulta din antrenamentul fizic, piatra de temelie a reabilitării pulmonare.

În 1994, Goldstein şi asociaţii21 au raportat un studiu prospectiv, randomizat, controlat de reabilitare pulmonară. Optzeci şi nouă de pacienţi cu BPOC au fost randomizaţi fie la reabilitare pulmonară, administrată iniţial într-un cadru de spitalizare, fie la îngrijire medicală convenţională. Grupul care a participat la reabilitarea pulmonară a avut creşteri semnificativ mai mari ale distanţei de mers pe jos de 6 minute, timpului de anduranţă submaximal al ciclului şi stării de sănătate în comparaţie cu grupul care a primit îngrijiri medicale standard. Acesta a fost primul dintre mai multe studii randomizate, controlate de reabilitare pulmonară care au stabilit eficacitatea reabilitării pulmonare ca opţiune de tratament pentru boala pulmonară cronică.

În acelaşi an, Reardon şi colegii de muncă22 au raportat despre 20 de pacienţi cu BPOC care au fost randomizaţi fie la reabilitare pulmonară cuprinzătoare în ambulatoriu, fie la o perioadă de aşteptare în timpul căreia li s-a acordat îngrijiri medicale convenţionale. Reabilitarea a dus la îmbunătăţiri semnificative ale dispneei de efort, măsurate prin teste de efort incremental pe banda de alergare şi prin dispnee evaluată prin chestionar cu activităţi zilnice. Dispneea de efort a fost redusă la niveluri de exerciţii comune activităţilor din viaţa de zi cu zi, subliniind semnificaţia sa clinică. Acesta a fost primul studiu care a demonstrat eficacitatea reabilitării pulmonare asupra dispneei, cel mai important simptom în boala pulmonară avansată. Studiile ulterioare efectuate de O'Donnell şi colegii23,24 au arătat că reducerea dispneei de antrenament post efort a fost asociată cu scăderea cererii ventilatorii, probabil din cauza modificărilor fiziologice ale muşchilor picioarelor.

În 1995, Ries şi asociaţii25 au raportat despre 119 pacienţi cu BPOC care au fost randomizaţi fie la reabilitare pulmonară cuprinzătoare în ambulatoriu cu antrenament fizic, fie doar la educaţie. În comparaţie doar cu educaţia, reabilitarea a condus la ameliorarea semnificativă a dispneei, capacitatea maximă de efort, rezistenţa la efort şi autoeficacitatea pentru mers. „Auto-eficacitatea" se referă la încrederea pacientului în gestionarea cu succes a simptomelor respiratorii asociate cu o activitate. Rezultatele pozitive au scăzut în timp, apropiindu-se de cele ale grupului de control cu 18 până la 24 de luni. Acesta a fost primul studiu randomizat mare, controlat, care a arătat eficacitatea reabilitării pulmonare în ambulatoriu asupra rezultatelor multiple. Scăderea câştigurilor obţinute de-a lungul timpului a subliniat importanţa strategiilor de îmbunătăţire a aderenţei pe termen lung la reabilitare.

În 1996, Maltais şi colegii26 au raportat despre 11 pacienţi cu BPOC care au fost evaluaţi înainte şi după 36 de sesiuni de antrenament de rezistenţă de mare intensitate. În plus faţă de efectul de antrenament fiziologic aşteptat, inclusiv reducerea acidozei lactice induse de efort, antrenamentul a dus la niveluri crescute de enzime oxidative în probele de biopsie musculară. De o importanţă suplimentară, îmbunătăţirea markerilor biochimici s-a corelat

cu producţia redusă de acid lactic în timpul efortului. Alături de alte lucrări, acest studiu a arătat că antrenamentul fizic îmbunătăţeşte capacitatea oxidativă a muşchilor scheletici la pacienţii cu BPOC şi că această îmbunătăţire are valoare clinică.

În 2000, Griffiths şi colegii27 au prezentat date despre 200 de pacienţi cu boală pulmonară cronică care au fost randomizaţi fie la 6 săptămâni de reabilitare pulmonară multidisciplinară, fie la management medical standard. Pe lângă faptul că a arătat îmbunătăţiri substanţiale ale performanţei la exerciţii fizice şi ale calităţii vieţii legate de sănătate, intervenţia de reabilitare pulmonară a dus la mai puţine zile în spital şi la mai puţine vizite la domiciliu de îngrijire primară în perioada de urmărire de 1 an. Astfel, acest studiu randomizat amplu a demonstrat că reabilitarea pulmonară a condus la o reducere substanţială a utilizării asistenţei medicale, confirmând concluziile din studiile anterioare necontrolate. Un studiu ulterior din acest grup28 a furnizat dovezi care susţin rentabilitatea reabilitării pulmonare.

Un studiu realizat de Bourbeau şi asociaţii29 a sugerat că un program de auto-gestionare la domiciliu a dus la mai puţine internări în spital şi alte variabile de utilizare a sănătăţii şi la îmbunătăţirea stării de sănătate. Studiile ulterioare au fost mai puţin consistente, dar o meta-analiză recentă a 17 studii susţine beneficii în calitatea vieţii, mai puţine internări în spital, dar nicio diferenţă în vizitele la departamentul de urgenţă sau supravieţuire.30

În 2005, Casaburi şi colegii31 au arătat că creşterea bronhodilataţiei la pacienţii cu BPOC a condus la rezultate îmbunătăţite în urma reabilitării pulmonare. Pacienţii cu funcţie pulmonară optimizată ar putea face exerciţii la intensităţi mai mari şi pot obţine creşteri mai mari ale capacităţii de efort. Astfel, nu numai că reabilitarea pulmonară se adaugă la rezultatele pozitive ale terapiei farmacologice, ci şi terapia farmacologică se adaugă şi la beneficiile reabilitării pulmonare.

În 2007, ghidurile comune de la Colegiul American al Medicilor în Piept (ACCP) şi Asociaţia Americană de Reabilitare Cardiovasculară şi Pulmonară (AACVPR)32 au rezumat baza de dovezi care stă la baza reabilitării pulmonare. Documentul a citat dovezi puternice care susţin eficacitatea reabilitării pulmonare asupra îmbunătăţirii dispneei şi a calităţii vieţii. Au existat, de asemenea, dovezi substanţiale care susţin eficacitatea acestuia în reducerea utilizării asistenţei medicale şi îmbunătăţirea rezultatelor psihologice.

Reabilitarea pulmonară este cea mai eficientă terapie disponibilă pentru creşterea capacităţii de efort a pacienţilor cu boală respiratorie cronică. Cu toate acestea, eficienţa sa în promovarea activităţii sporite în mediul de acasă şi în comunitate nu a fost dovedită până destul de recent. Creşterea activităţii fizice este un rezultat important deoarece pacienţii cu BPOC sunt adesea sedentari,33 iar nivelurile mai scăzute de activitate fizică sunt asociate cu rezultate mai slabe pe termen lung.34 În 2008, Walker şi colegii35 au demonstrat că activitatea măsurată direct (de la monitorii de activitate) a crescut după 8 săptămâni de reabilitare pulmonară. Acest studiu a coroborat rezultatele din alte două studii care au demonstrat şi efecte pozitive similare.36,37 Aceste studii, prin urmare, oferă un sprijin

puternic pentru ideea că capacitatea crescută de efort atinsă în centrul de reabilitare pulmonară se traduce printr-o activitate crescută în alte situaţii.

RAŢIONARE

Reabilitarea pulmonară are un efect minim, dacă este cazul, asupra funcţiei pulmonare anormale sau a fiziologiei respiratorii a persoanelor cu boală pulmonară cronică. Aparentul paradox se explică prin faptul că o parte considerabilă a dispneei şi a limitărilor stării de sănătate din cauza bolii pulmonare cronice rezultă din efectele extrapulmonare ale bolii, care pot răspunde la tratament. Unele dintre manifestările sistemice asociate ale bolii pulmonare cronice includ epuizarea nutriţională,38,39 o scădere a masei musculare ale extremităţilor inferioare şi slăbiciune şi oboseală a muşchilor periferici,40,41 modificări ale tipului de fibre musculare periferice42 şi o reducere a enzimelor oxidative ale muşchilor periferici.43 În plus, tehnici slabe de stimulare, abilităţi dezadaptative şi dezadaptare a abilităţilor producătoare de febră. cerc de decondiţionare şi debilitare ulterioară. Reabilitarea pulmonară este eficientă în întreruperea acestui ciclu, rezultând de obicei o îmbunătăţire semnificativă clinic în mai multe domenii de importanţă pentru pacient, inclusiv o reducere a dispneei de efort şi a dispneei asociate activităţilor zilnice, îmbunătăţirea performanţei la efort şi a stării de sănătate şi reducerea utilizării îngrijirilor medicale.

INDICAŢII

Reabilitarea pulmonară este indicată persoanelor cu boală respiratorie cronică care prezintă simptome persistente sau dizabilităţi în ciuda terapiei medicale standard. Figura 105-1 reprezintă evoluţia pacienţilor cu limitare a funcţiei pulmonare în timp şi rolul reabilitării pulmonare. Pacienţii sunt de obicei îndrumaţi pentru unul sau mai multe dintre următoarele simptome sau afecţiuni44:

Dispnee severă şi/sau oboseală

Scăderea capacităţii de exerciţiu

Interferenţă cu efectuarea activităţilor din viaţa de zi cu zi

Starea de sănătate afectată

Scăderea performanţei ocupaţionale

Epuizarea nutriţională

Creşterea utilizării resurselor medicale

Trebuie remarcat faptul că simptomele persistente şi/sau limitarea în aceste zone clinice — nu doar afectarea fiziologică specifică a plămânilor (cum ar fi un

Figura 105-1 Modificarea volumului expirator forţat în 1 secundă (FEV1) în timp la persoanele susceptibile la efectul fumatului şi care dezvoltă BPOC. Declinul progresiv are ca rezultat limitarea funcţională, starea precară de sănătate şi eventual deces. Reabilitarea pulmonară are un rol odată cu dezvoltarea simptomelor persistente sau a dizabilităţilor şi atâta timp cât pacienţii beneficiază.

VEMS sau hipoxemie)—dictă necesitatea intervenţiei. În plus, simptomele, performanţa la efort, starea funcţională şi starea de sănătate se corelează relativ slab cu anomaliile funcţiei pulmonare. Din acest motiv, nu există criterii specifice de includere a funcţiei pulmonare de prag pentru reabilitarea pulmonară.

Adesea trimiterea către reabilitarea pulmonară a fost rezervată pentru boala pulmonară avansată. Deşi pacienţii din această categorie pot beneficia în continuare de intervenţie45, trimiterea într-un stadiu mai devreme ar permite un accent mai mare pe strategiile preventive, cum ar fi renunţarea la fumat şi ar permite antrenamentul la niveluri mai mari de intensitate.

În mod tradiţional, reabilitarea pulmonară s-a ocupat în primul rând de BPOC, în timp ce eficacitatea sa pentru alte afecţiuni pulmonare a primit mai puţină atenţie.46 Cu toate acestea, pacienţii cu astm bronşic cronic şi remodelare a căilor respiratorii, bronşiectazie, fibroză chistică, boala peretelui toracic sau boala pulmonară interstiţială pot fi candidaţi adecvaţi. Pe baza acestor indicaţii acceptate, reabilitarea pulmonară ar trebui să fie utilă şi pentru recondiţionarea pacienţilor pentru alte proceduri chirurgicale majore.

Există două criterii primare de excludere pentru reabilitarea pulmonară:

O afecţiune asociată care ar putea interfera cu procesul de reabilitare. Exemplele includ artrita invalidantă şi boli neurologice, cognitive sau psihiatrice severe.

O afecţiune comorbidă care ar putea expune pacientul la un risc nejustificat în timpul antrenamentului. Exemplele includ hipertensiunea pulmonară severă sau boala cardiovasculară instabilă.

Trebuie remarcat faptul că mulţi pacienţi cu hipertensiune pulmonară au participat în siguranţă (şi cu succes) la programe de reabilitare pulmonară, adesea în aşteptarea transplantului pulmonar. Componenta antrenamentului cu exerciţii trebuie modificată în această situaţie şi pacienţii necesită o monitorizare atentă. În plus, motivaţia slabă este o contraindicaţie relativă pentru reabilitarea pulmonară. Cu toate acestea, nivelul de motivaţie s-ar putea schimba în timpul terapiei, mai ales dacă pacienţii percep beneficii demonstrabile de pe urma şedinţelor.

RENUNŢAREA LA TUMAT

Fumatul de ţigară este cauza BPOC la peste 90% dintre pacienţii afectaţi. În plus, nu există nicio îndoială că renunţarea la fumat este cea mai importantă terapie care poate întârzia progresia limitării fluxului de aer şi poate influenţa pozitiv supravieţuirea. Diferitele tehnici

farmacologice şi de modificare a comportamentului care sunt disponibile pentru a ajuta persoanele să renunţe la fumat sunt revizuite în Capitolul 46. Deşi încă există controverse, fumătorii activi de ţigară sunt candidaţi rezonabili pentru reabilitarea pulmonară, cu condiţia ca intervenţiile de renunţare la fumat să devină o componentă importantă a procesului. Într-adevăr, contactul frecvent şi întărirea în timpul programului de reabilitare pot influenţa un pacient să adopte un rol proactiv în încetare.

COMPONENTELE UNUI PROGRAM INTEGRAL DE REABILITARE PULMONARĂ

ANTRENAMENTUL DE EXERCIŢI

Antrenamentul fizic, inclusiv antrenamentul de anduranţă al extremităţilor superioare şi inferioare şi antrenamentul de forţă, este o componentă esenţială a reabilitării pulmonare cuprinzătoare. Aceasta urmează cunoştinţele actuale conform cărora muşchii periferici la pacienţii cu boală pulmonară cronică nu sunt doar risipiti, dar par şi să aibă modificări în distribuţia tipului de fibre şi scăderea capacităţii metabolice.47a Antrenamentul fizic îmbunătăţeşte rezistenţa, creşte nivelul de funcţionare, ajută la îndeplinirea activităţilor din viaţa de zi cu zi, ajută la reducerea tensiunii arteriale sistemice, îmbunătăţeşte profilurile lipidelor, tinde să contracareze depresia, tinde să contracareze axiea asociată. activităţi şi facilitează somnul.

Antrenamentul fizic pentru indivizii cu boală pulmonară cronică, similar celui de la indivizii sănătoşi, se bazează pe principii generale de intensitate (niveluri mai ridicate de antrenament produc mai multe rezultate), specificitate (doar acei muşchi antrenaţi arată un efect) şi reversibilitate (încetarea antrenamentului regulat duce la pierderea efectului antrenamentului).48

Limitările ventilaţiei sau ale schimbului de gaze sunt frecvente în boala pulmonară cronică avansată şi limitează intensitatea antrenamentului. Cu toate acestea, capacitatea de efort la mulţi pacienţi este limitată şi de decondiţionarea musculară periferică şi cardiovasculară, cu un debut precoce al metabolismului anaerob şi producerea de acidoză lactică în timpul efortului. Disfuncţia musculară periferică răspunde la intervenţia de antrenament. Mulţi pacienţi respiratori sunt capabili să facă exerciţii pentru perioade prelungite de timp la niveluri apropiate de capacitate49, iar nivelul mai înalt de antrenament la efort are ca rezultat o îmbunătăţire mai mare a performanţei la efort38. Reducerea demonstrată a ventilaţiei şi a nivelurilor de lactat la rate identice de lucru submaximale21 după antrenamentul de mare intensitate sugerează puternic că un efect de antrenament cu boli pulmonare este atins la mulţi pacienţi. O creştere legată de doză a enzimelor oxidative din muşchii periferici însoţeşte aceste adaptări fiziologice la antrenament.43 S-a demonstrat că o reducere a producţiei de acid lactic este asociată cu îmbunătăţirea capacităţii oxidative a muşchilor periferici.50

Majoritatea programelor de reabilitare pulmonară pun accentul pe antrenamentul de anduranţă al extremităţilor inferioare, susţinând adesea exerciţii susţinute timp de aproximativ 20 până la 30 de minute de două până la cinci ori pe săptămână. Aceasta poate

include exerciţii pe un ergometru cu bicicletă staţionară sau pe banda de alergare motorizată, urcatul scărilor sau mersul pe o suprafaţă plană, cum ar fi un coridor sau un auditoriu. Antrenamentul se efectuează de obicei la niveluri la sau mai mari de 50% sau 60% din rata maximă de lucru. Pentru cei care nu pot menţine această intensitate pe durata recomandată, antrenamentul interval, constând în 2 până la 3 minute de antrenament de mare intensitate (60% până la 80% capacitate maximă de efort), alternând cu perioade egale de repaus, are rezultate similare cu dispnee mai mică.51,52 Optimizarea terapiei bronhodilatatoare este de dorit deoarece va permite pacienţilor să facă exerciţii la intensităţi mai mari. În mod similar, terapia suplimentară cu oxigen pentru pacienţii hipoxemici, pe lângă creşterea siguranţei, va permite pacienţilor să se antreneze la rate de lucru mai mari.

Suplimentarea cu oxigen poate chiar promova antrenamentul la intensităţi mai mari la pacienţii cu BPOC nonhipoxemic,53 dar vor fi necesare studii suplimentare pentru a confirma că această abordare este eficientă. Dacă pacienţii nu pot atinge rate ridicate de lucru în timpul antrenamentului, s-a demonstrat, de asemenea, că rate de lucru mai scăzute produc rezultate pozitive.54

Deşi puterea muşchilor extremităţilor superioare este relativ păstrată în comparaţie cu cea a extremităţilor inferioare în BPOC55, primele sunt importante pentru multe activităţi ale vieţii de zi cu zi. Utilizarea muşchilor extremităţilor superioare este adesea asociată cu dispnee considerabilă, probabil pentru că muşchii braţului sunt şi muşchii accesorii ai respiraţiei. Antrenamentul de anduranţă al extremităţilor superioare este astfel o componentă importantă a reabilitării pulmonare. Eficacitatea sa a fost demonstrată recent într-un studiu clinic randomizat.56 Antrenamentul poate fi realizat folosind exerciţii pentru braţe susţinute, cum ar fi ergometria braţului, sau exerciţii pentru braţe nesusţinute, cum ar fi ridicarea de greutăţi libere sau dibluri sau prin întinderea benzilor elastice.57

Deoarece slăbiciunea şi/sau atrofia muşchilor periferici contribuie la limitarea exerciţiului la pacienţii cu boală pulmonară58, antrenamentul de forţă este o componentă raţională a antrenamentului în timpul reabilitării pulmonare.59 Antrenamentul numai în exerciţii de ridicare de greutăţi, implicând extremităţile superioare şi inferioare, creşte forţa musculară şi performanţa de anduranţă pe un cicloergometru.60 În practica curentă, antrenamentul pulmonar standard este adăugat la reabilitare. Această combinaţie creşte forţa şi masa musculară, dar efectul ei aditiv asupra stării de sănătate nu a fost dovedit.61

Durata totală a antrenamentului fizic în reabilitarea pulmonară ar trebui să reflecte boala respiratorie de bază a pacientului, nivelul său de condiţionare fizică şi cardiovasculară şi progresul realizat în timpul sesiunilor de antrenament cu exerciţii fizice. Ghidurile GOLD16 raportează că durata optimă a antrenamentului nu a fost determinată în studii randomizate, controlate, dar sugerează că există dovezi că programele de durată mai lungă oferă beneficii mai mari. În mod ideal, durata optimă a unui program de antrenament ar trebui să depindă dacă pacientul continuă să progreseze către obiective. Cu toate acestea, în realitate, durata programului este în general stabilită de resurse, rambursare şi motivaţia continuă a pacientului. Programele mai lungi pot oferi beneficii mai susţinute în rezultate.62

Antrenamentul fizic este de obicei oferit în unitatea de reabilitare pulmonară sub supraveghere. În general, acest lucru este completat cu instrucţiuni specifice pacientului pentru antrenament suplimentar la efort acasă sau în comunitate. Încorporarea timpurie a exerciţiilor la domiciliu în rutina vieţii de zi cu zi poate promova aderarea pe termen lung la prescripţia de exerciţii. Purtând acest concept cu un pas mai departe, un studiu randomizat a demonstrat că, după 4 săptămâni de educaţie standardizată, 8 săptămâni de antrenament la domiciliu au fost la fel de eficiente în rezultatul său primar ca şi 8 săptămâni de antrenament supravegheat în centrul de reabilitare pulmonară. S-au observat îmbunătăţiri similare în ceea ce priveşte capacitatea de efort, deşi modificările medii ale distanţei de mers pe jos de 6 minute au fost cu mult sub diferenţa minimă importantă clinic stabilită de 54 m. De importanţă, nu au existat diferenţe semnificative în ceea ce priveşte evenimentele adverse în cele două grupuri, iar medicii trataţi şi comitetul director al studiului nu au identificat niciun eveniment advers grav atribuit antrenamentului. Rămâne de stabilit dacă această abordare a exerciţiilor la domiciliu pentru reabilitarea pulmonară va deveni o alternativă practică la abordarea tradiţională.

EDUCAŢIE

Educaţia este o componentă importantă a programelor de reabilitare pulmonară, iar încorporarea ei alături de antrenamentul fizic oferă un cadru bun pentru a promova schimbarea comportamentului de sănătate necesară pentru optimizarea controlului bolii. Nevoile educaţionale sunt determinate ca parte a evaluării iniţiale a pacientului şi apoi sunt reevaluate pe parcursul programului. Educaţia oferă pacientului şi familiei informaţii importante despre procesul bolii, comorbiditatea şi tratamentul acesteia. Această informaţie încurajează participarea activă la îngrijirea sănătăţii, promovând astfel aderarea la terapie şi abilităţi importante de autogestionare.64,65 Educaţia ajută, de asemenea, pacientul şi familia să găsească modalităţi de a face faţă bolilor cronice şi comorbidităţilor acesteia.66 Unele subiecte educaţionale standard sunt enumerate în Tabelul 105-1. În reabilitarea pulmonară, educaţia este de obicei oferită atât în grupuri mici, cât şi într-un format unu-la-unu.

Procesul educaţional include promovarea unui stil de viaţă sănătos, încorporarea tehnicilor de adaptare (cum ar fi auto-ritmul) în mediul de acasă şi promovarea aderării pe termen lung la instrucţiunile postreabilitare. Educaţia despre autogestionare este o componentă esenţială a reabilitării pulmonare. Accentuează „învăţarea prin acţiune", sporeşte încrederea în sine a pacientului şi încurajează o atitudine de „asumare a controlului" (în colaborare cu furnizorii de servicii medicale) faţă de gestionarea bolii.17 Unele strategii de autogestionare colaborativă includ intervenţii pentru renunţarea la fumat, încurajarea exerciţiilor fizice regulate la domiciliu, încorporarea nivelurilor crescute de recunoaştere şi a activităţii fizice la domiciliu, tratament şi exacerbare timpurie. Dezvoltarea unui plan de autogestionare colaborativ, specific pacientului, pentru exacerbările BPOC este un obiectiv important al reabilitării pulmonare; aceasta include educaţia despre simptomele şi semnele asociate cu

Tabelul 105-1 Elemente educaţionale ale unui program cuprinzător de reabilitare pulmonară

Anatomie şi fiziologie pulmonară normală

Fiziopatologia bolilor pulmonare

Descrierea şi interpretarea testelor medicale

Strategii colaborative de autogestionare

Recalificarea respiraţiei

Igiena bronşică

Utilizarea medicamentelor

Principii de exerciţiu

Activităţi de viaţă de zi cu zi şi de conservare a energiei

Modalitati respiratorii

Autoevaluare şi management al simptomelor

Nutriţie

Probleme psihosociale

Probleme etice

Directive prealabile

Adaptat după Casaburi R, ZuWallack R: Reabilitare pulmonară pentru managementul bolii pulmonare obstructive cronice. N Engl J Med 360:1329-1335, 2009. exacerbări pentru a încuraja recunoaşterea timpurie urmată de punerea în aplicare a unui plan de acţiune, care include adesea utilizarea reţetelor completate pentru un curs scurt de steroizi sistemici şi un antibiotic. Colaborarea continuă între pacient şi membrii echipei medicale este cheia unui auto-management eficient. Discuţiile privind directivele prealabile sunt, de asemenea, o componentă importantă a reabilitării pulmonare (vezi mai târziu).67-69

Deoarece educaţia este o componentă a aproape tuturor programelor de reabilitare pulmonară, există puţine studii care evaluează contribuţia sa individuală la eficacitatea generală a programului cuprinzător. Cu toate acestea, strategiile de autogestionare aplicate la domiciliu s-au dovedit a fi eficiente în îmbunătăţirea stării de sănătate şi reducerea utilizării resurselor medicale.29

FORMARE PSIHOSOCIALA SI SPRIJIN

Problemele psihosociale, cum ar fi anxietatea, depresia, problemele de adaptare şi scăderea autoeficacităţii, contribuie la povara bolilor respiratorii avansate.70 Intervenţiile psihosociale şi comportamentale variază foarte mult între programele cuprinzătoare de reabilitare pulmonară, dar implică adesea sesiuni educaţionale sau grupuri de sprijin, concentrându-se pe domenii precum strategiile de coping sau tehnicile de management al stresului. Tehnicile de relaxare musculară progresivă, reducerea stresului şi controlul panicii pot reduce nu numai anxietatea, ci şi dispneea.71 Eforturile educaţionale pot, de asemenea, îmbunătăţi abilităţile de adaptare. Este încurajată participarea membrilor familiei sau a prietenilor la grupurile de sprijin pentru reabilitarea pulmonară. Discuţiile informale despre simptomele şi preocupările comune ale pacienţilor cu boală pulmonară cronică pot oferi suport emoţional pacienţilor şi familiilor acestora. Din cauza acestor intervenţii, nu ar trebui să fie surprinzător faptul că un studiu clinic randomizat a demonstrat că reabilitarea pulmonară cuprinzătoare poate scădea morbiditatea psihosocială la pacienţii cu BPOC severă chiar şi atunci când nu este asigurată nicio intervenţie psihologică specifică.72 Persoanele cu boală psihiatrică substanţială ar trebui, desigur, să fie îndrumaţi pentru îngrijire profesională adecvată.

SUPORT NUTRITIONAL

Depleţia nutriţională, inclusiv anomaliile compoziţiei corporale, cum ar fi scăderea masei corporale, este prezentă la 20% până la 35% dintre pacienţii cu BPOC stabilă. în compoziţia corporală sunt, de asemenea, predictori semnificativi ai mortalităţii BPOC, independent de VEMS1.8,9,80 Din acest motiv, intervenţia nutriţională este o componentă recomandată a reabilitării pulmonare cuprinzătoare.

Cu toate acestea, beneficiul suplimentării nutriţionale simple pentru pacienţii subponderali cu boală pulmonară cronică nu a fost substanţial, o meta-analiză a intervenţiei nutriţionale pentru BPOC raportând doar o creştere a greutăţii cu 1,65 kg după intervenţie.81 Având în vedere aceste rezultate dezamăgitoare doar cu suplimentarea calorică, se ia în considerare suplimentarea hormonală cu steroizi anabolizanţi. Circumferinţa muşchilor braţului şi coapsei.83 În plus, un studiu a demonstrat că combinaţia de testosteron şi antrenament cu greutăţi la bărbaţii cu BPOC şi niveluri scăzute de testosteron duce la creşteri mai mari ale masei musculare şi ale forţei decât oricare dintre ele singure.84 Dacă aceste constatări preliminare în acest grup select pot fi aplicate cu siguranţă şi eficacitate la o populaţie mai generalizată rămâne necunoscut. Ghidurile comune ACCP/AACVPR privind reabilitarea pulmonară2 nu recomandă utilizarea de rutină a steroizilor anabolizanţi pentru pacienţii cu BPOC.

ANTRENAMENTUL RESPIRAŢIEI, ANTRENAMENTUL MUSCHILOR INSPIRATORII ŞI TERAPIA FIZICOLOGICA PENTRU PTAC

Aceste modalităţi au făcut parte din reabilitarea pulmonară de-a lungul anilor, dar dovezi concludente care să susţină eficacitatea lor în reabilitarea pulmonară lipsesc în cea mai mare parte. Antrenamentul de respiraţie are ca scop controlul frecvenţei respiratorii şi modelului de respiraţie, cu scopul de a reduce captarea aerului. Respiraţia cu buzele strânse

are loc atunci când pacientul inspiră pe nas şi expiră timp de 4 şi 6 secunde prin buzele strânse într-o poziţie de fluier/sărut. Această tehnică facilitează recrutarea muşchilor abdominali în timpul expiraţiei şi are un efect favorabil asupra modelului de respiraţie, crescând astfel volumul curent şi reducând volumele pulmonare la finalul expiraţiei. Rezultatul este mai puţină hipoxemie şi scăderea dispneei. La pacienţi selecţionaţi, s-a demonstrat că respiraţia cu buzele strânse reduce costul cu oxigen al respiraţiei85. de fapt, ei adoptă adesea spontan acest tipar de respiraţie atunci când sunt dispneici. S-a demonstrat că respiraţia în timp ce se aplecă înainte scade dispneea la unii pacienţi cu BPOC severă, atât în repaus, cât şi în timpul efortului. Îmbunătăţiri similare pot fi obţinute prin respiraţia în decubit dorsal şi în poziţiile Trendelenburg. Cea mai bună explicaţie pentru reducerea dispneei este că presiunea abdominală crescută cauzată de îndoire supraîntinde diafragma, mutându-l într-o poziţie de contractare mai bună şi conducând la îmbunătăţirea funcţiei diafragmatice. Respiraţia diafragmatică nu s-a dovedit a fi benefică; de fapt, această tehnică poate scădea efectiv eficienţa respiraţiei.85

Motivul din spatele antrenamentului muscular inspirator este că pacienţii cu BPOC au muşchi inspiratori slabi şi că antrenamentul poate îmbunătăţi rezultatele. Ghidurile de practică clinică bazate pe dovezi ale ACCP/AACVPR comune au revizuit studiile relativ numeroase privind antrenamentul muşchilor inspiratori şi au ajuns la concluzia că acest tratament creşte puterea muşchilor inspiratori, creşte performanţa la efort şi scade dispneea. Recomandarea lor este de a lua în considerare antrenamentul muşchilor inspiratori la pacienţii selecţionaţi cu BPOC cu forţă musculară inspiratorie scăzută şi dificultăţi de respiraţie, în ciuda terapiei medicale optime.2

Terapia fizică toracică este utilizată în încercarea de a elimina secreţiile căilor respiratorii. Tehnicile includ drenajul postural, percuţia şi vibraţia toracică şi tusea direcţionată. Drenajul postural foloseşte gravitaţia pentru a ajuta la drenarea segmentelor pulmonare individuale. Percuţia toracică trebuie efectuată cu grijă la pacienţii cu osteoporoză sau probleme osoase. Tusea ar fi o tehnică eficientă pentru îndepărtarea excesului de mucus din căile respiratorii mai mari; din nefericire, pacienţii cu BPOC au mecanisme de tuse afectate (fluxul expirator maxim este redus, bătaia ciliară este afectată), iar mucusul în sine are proprietăţi vâscoelastice modificate. Deoarece spasmele de tuse pot duce la dispnee, oboseală şi obstrucţie agravată, tusea dirijată ar putea fi utilă prin sporirea efectului benefic şi prevenirea celor nefavorabile. Cu tuse direcţionată, pacienţii sunt instruiţi să inspire profund, să îşi ţină respiraţia câteva secunde şi apoi să tuşească de două sau trei ori cu gura deschisă. De asemenea, ei sunt instruiţi să comprima abdomenul superior pentru a ajuta la tuse. Aceste tehnici sunt probabil utile la pacienţii selectaţi cu dificultăţi în mobilizarea secreţiilor.

VACCINARE

Cauzele exacerbărilor BPOC sunt puţin înţelese şi probabil multifactoriale. Atât virusul gripal, cât şi Streptococcus pneumoniae pot juca un rol şi nu există nicio îndoială că, cu oricare dintre aceste infecţii, pacienţii cu boală pulmonară cronică prezintă un risc crescut de complicaţii grave, inclusiv deces.86 Unul dintre obiectivele naţionale de sănătate în

Statele Unite a fost creşterea nivelurilor de vaccinare antigripală şi pneumococică la mai mult de 60% la persoanele cu risc crescut pentru complicaţii65 sau pentru toţi cei mai în vârstă. a declarat, aceasta include toţi pacienţii cu BPOC şi alte forme de boală pulmonară cronică, indiferent de vârstă. Deoarece vaccinul antigripal este specific de tip şi serotipurile sunt în continuă schimbare, vaccinarea trebuie repetată în fiecare an, de preferinţă la începutul sezonului din toamnă. În schimb, vaccinul pneumococic este polivalent şi beneficiile sale ar trebui să dureze toată viaţa.88 Una dintre responsabilităţile unui program de reabilitare este de a educa persoanele înscrise cu privire la importanţa vaccinării împotriva gripei şi a infecţiilor pneumococice şi de a se asigura că aceasta este efectuată şi (pentru gripă) repetată anual.

EVALUAREA ŞI TERAPIA OXIGENULUI

Fundal

Deşi nu este în sine o componentă unică a reabilitării pulmonare, testarea nevoilor de oxigen şi/sau ajustarea oxigenului pentru a obţine beneficiile sale complete fac parte din toate programele de reabilitare. Două studii de reper au arătat în mod clar o îmbunătăţire a supravieţuirii la pacienţii cu BPOC şi hipoxemie (presiune arterială de oxigen Po2 < 55 mm Hg) care au respirat oxigen suplimentar noaptea, comparativ cu cei care nu au primit oxigen suplimentar; a existat o supravieţuire şi mai bună la cei care au respirat oxigen pentru perioade mai lungi cu ajutorul unui sistem de livrare ambulatorie.89,90 Ghidurile contemporane pentru prescrierea de oxigen la domiciliu pentru pacienţii cu BPOC, bazate parţial pe aceste studii, sunt prezentate în Tabelul 105-2. Criteriul principal este hipoxemia semnificativă, definită ca o Po2 arterială de 55 mm Hg sau mai puţin timp de 3 săptămâni sau mai mult atunci când pacientul este într-o stare clinic stabilă (adică nu a fost exacerbată de bronşită, insuficienţă cardiacă sau alte complicaţii intercurente). Au fost utilizate, de asemenea, criterii suplimentare în studiul multicentric nord-american

Tabelul 105-2 Ghid pentru prescrierea oxigenului la domiciliu pentru boala pulmonară obstructivă cronică avansată

CRITERII DE SELECŢIE A PACIENŢILOR

Indicatii acceptate

Pacienţi cu PaO2 în repaus constant 55 mm Hg sau mai puţin

Pacienţi cu PaO2 în repaus constant 55-59 mm Hg plus cor pulmonale diagnosticat clinic şi/sau hematocrit >55% şi curs stabil al bolii cu terapia optimă

Pacienţi cu hipoxemie nocturnă (de exemplu, PaO2 <55 mm Hg în mai multe ocazii sau hematocrit >55% sau dovezi clinice de hipertensiune pulmonară)

Indicaţii posibile

Pacienţi normoxici la care sa demonstrat că oxigenul reduce dispneea şi creşte substanţial capacitatea de efort

Pentru suplimentarea în timpul antrenamentului

DOZA DE OXIGEN

Flux continuu prin canule nazale duble sau simple (vezi text) sau prin sistem la cerere cu demonstrarea saturaţiei adecvate în oxigen

Cel mai mic debit pentru a creşte PaO2 la 60-65 mm Hg sau saturaţia de oxigen la 90-94%

Creşteţi debitul iniţial cu 1 L/min în timpul exerciţiilor fizice şi al somnului. Luaţi în considerare debite mai mari dacă pacientul călătoreşte cu avionul

Pao2, presiunea oxigenului arterial.

Adaptat de la Celli BR, MacNee W, ATS/ERS Task Force, et al: Standarde pentru diagnosticul şi tratamentul pacienţilor cu BPOC: un rezumat al documentului de poziţie ATS/ERS. Eur Respir J 23:932-946, 2004.

înrolaţi pacienţi stabili cu BPOC ale căror valori arteriale Po2 au fost cuprinse între 55 şi 59 mm Hg.89 Aceştia au inclus dovezi de hipertensiune pulmonară apreciată prin anomalii radiografice (un tract de ieşire pulmonar mărit); constatări electrocardiografice ale presiunilor intracardiace drepte crescute (unde P în derivaţiile standard II, III şi aVF > 2 mm amplitudine); dovezi clinice de cor pulmonar cu insuficienţă cardiacă; sau policitemie secundară din hipoxemie cronică. Pacienţii cu BPOC care au dovezi ecocardiografice de hipertrofie ventriculară dreaptă și/sau hipertensiune pulmonară sunt, de asemenea, calificaţi.

Dozare

Scopul terapeutic al administrării de oxigen suplimentar este de a creşte Po2 arterial la 60 până la 65 mm Hg sau, alternativ, de a ajunge la o saturaţie de oxigen de 90% până la 94%. Rezultatele studiului Nocturnal Oxygen Therapy Trial (NOTT)89 au stabilit că marea majoritate a pacienţilor cu BPOC avansată şi hipoxemie ating acest obiectiv cu oxigen furnizat prin canulă nazală la 1 până la 2 L/min. Mai puţin de 10% dintre pacienţi necesită 3 l/min sau mai mult în repaus. Rezultatele suplimentare obţinute în timpul desfăşurării studiului indică faptul că a fost necesar oxigen suplimentar de 1 L/min în timpul stresului exerciţiului fizic şi în timpul somnului; aceste nevoi suplimentare sunt cauzate, fără îndoială, de solicitările metabolice crescute ale exerciţiilor fizice şi de gradul modest de hipoventilaţie şi/sau agravarea schimbului de gaze observat în timpul somnului.

Astfel, dacă debitul iniţial de oxigen este de 2 L/min cu pacienţii în repaus, debitul trebuie mărit la 3 L/min atunci când aceştia fac exerciţii sau dorm. Monitorizarea periodică a oxigenării este esenţială pentru a determina cine ar trebui să primească oxigen suplimentar în primul rând; în plus, la cei care sunt trataţi, monitorizarea este folosită pentru evaluare

Sisteme de livrare

Sistemele de livrare a oxigenului disponibile pentru uz casnic sunt următoarele: gaz comprimat în butelii de înaltă presiune; gaz lichid în recipiente uşoare; şi concentratoare staţionare de oxigen. Buteliile mari de gaz comprimat sunt fixate pe loc, dar pacienţii se pot deplasa pe distanţe scurte în timp ce folosesc tuburi lungi (50-ft); cilindrii mai mici pot fi ataşaţi la scaune cu rotile sau instalaţi în automobile pentru a permite călătoriile în afara casei. Pacienţii ambulatori sunt cel mai bine serviţi cu un mic sistem portabil, lichid, care este singura modalitate practicabilă de a furniza oxigen unei persoane care lucrează sau activează. Canistrele care conţin gaz lichid şi concentratoarele portabile de oxigen sunt îmbunătăţite în mod constant pentru a reduce greutatea şi pentru a creşte durata de utilizare. Deoarece scopul reabilitării pulmonare este de a restabili capacitatea funcţională a pacienţilor la nivelul optim, iar exerciţiul fizic este o parte fundamentală a reabilitării pulmonare, trebuie depus toate eforturile pentru a oferi pacienţilor hipoxemici dispozitive portabile care să ajute la atingerea acestor obiective.

Oxigenul ca adjuvant la antrenamentul de reabilitare pulmonară

Pe lângă efectele de prelungire a vieţii, terapia suplimentară cu oxigen creşte capacitatea de efort la pacienţii cu BPOC hipoxemic91 şi chiar nonhipoxemic92. O parte din acest efect benefic este probabil mediată de o reducere a impulsului respirator al corpului carotidian, rezultând o frecvenţă respiratorie mai mică şi, în consecinţă, o hiperinflaţie mai puţin dinamică. Deoarece oxigenul suplimentar creşte capacitatea de efort la pacienţii cu BPOC, poate îmbunătăţi rezultatele în reabilitarea pulmonară, permiţând pacienţilor să se antreneze şi să se antreneze la intensităţi mai mari. Terapia cu oxigen pentru persoanele cu hipoxemie indusă de efort este un standard de îngrijire în Statele Unite, dar rolul terapiei cu oxigen pentru pacienţii nehipoxemici ca potenţial stimulator al exerciţiului nu este bine stabilit. Până în prezent, câteva studii clinice au demonstrat că oxigenul suplimentar (sau oxigenul plus heliu) în timpul antrenamentului de reabilitare pulmonară la pacienţii nonhipoxemici cu BPOC poate permite antrenamentul la intensităţi mai mari şi o îmbunătăţire mai mare pe termen scurt a intervenţiei.93,94 Sunt necesare cercetări suplimentare în acest domeniu.

ADEREREA PE TERMEN LUNG

Deşi efectele pe termen scurt ale reabilitării pulmonare în domenii multiple de rezultat sunt bine stabilite, eficacitatea pe termen lung a acestei terapii este adesea dezamăgitoare. În studiile controlate de reabilitare pulmonară, câştigurile în performanţa la efort şi starea de sănătate obţinute după 6 până la 8 săptămâni de terapie dispar în mod esenţial la 18 până la 24 de luni.25 Cu toate acestea, pare ilogic să ne aşteptăm ca o terapie care este aplicată doar timp de 6 până la 8 săptămâni ar putea modifica substanţial cursul natural al bolii. După toate probabilităţile, doi factori sunt responsabili în principal pentru această scădere a eficacităţii: (1) exacerbările bolii pulmonare de bază, care conduc la simptome prelungite şi reluarea unui stil de viaţă mai sedentar şi (2) o scădere treptată a aderării la prescripţia de exerciţii postrecuperare. Având în vedere aceşti factori, programul de reabilitare pulmonară

trebuie să includă strategii de promovare a aderenţei pe termen lung. O abordare este de a încorpora mai activ principiile reabilitării pulmonare, inclusiv antrenamentul fizic, în mediul de acasă. Acest lucru este susţinut de studiile programelor la domiciliu, care sugerează că câştigurile obţinute în acest cadru pot fi mai durabile95 decât cele ale programelor din spital. Promovarea mersului regulat pare să ajute la prelungirea eficacităţii în unele domenii ale rezultatelor.96 Deşi sesiunile repetate de reabilitare pulmonară programate în mod regulat nu oferă un beneficiu suplimentar prelungit97, acordarea unei „injecţii de rapel" de reabilitare pulmonară după o exacerbare, prin sublinierea unor perioade scurte de antrenament de exerciţii supravegheate pentru a readuce pacientul la performanţa iniţială, pare a fi o intervenţie rezonabilă în cazuri selectate. Reabilitarea pulmonară de lungă durată pare să confere eficacitate de lungă durată.62

REABILITARE PULMONARĂ ŞI

ÎNGRIJIREA INTEGRATA A

PACIENTUL RESPIRATORII

Ghidurile Societăţii Toracice Americane/Societatea Europeană de Respiraţie (ATS/ERS) definesc reabilitarea pulmonară ca „un spectru de strategii de intervenţie integrate în managementul pe tot parcursul vieţii al pacienţilor cu boală respiratorie cronică şi implică o colaborare dinamică, activă între pacient, familie şi furnizorii de servicii medicale."1 În funcţie de nevoile specifice ale pacientului individual, această îngrijire poate include fumat-renunţare, educaţie, terapie şi promovare a sănătăţii, activităţi de promovare a sănătăţii şi activităţi de viaţă. încorporarea exerciţiilor fizice regulate în stilul de viaţă al individului, optimizarea farmacologiei, o strategie de prevenire a exacerbărilor, un plan de management colaborativ pentru recunoaşterea şi tratamentul precoce al exacerbărilor şi discutarea directivelor anticipate. Aceste intervenţii pot fi incluse în mod convenabil într-un program cuprinzător de reabilitare pulmonară ambulatoriu sau internat, administrat de un personal multidisciplinar. Cu toate acestea, dacă reabilitarea pulmonară nu este disponibilă sau fezabilă pentru un anumit pacient, sarcina acestui management cuprinzător centrat pe pacient revine furnizorului de asistenţă medicală. Din păcate, modelul nostru actual de îngrijire acută de sănătate este prost potrivit pentru acest tip de management. O altă abordare – care nu a fost încă implementată într-o măsură semnificativă – este conceptul de îngrijire integrată.17 Îngrijirea integrată, aşa cum se aplică persoanelor cu afecţiuni respiratorii, a fost descrisă ca „o abordare de colaborare la nivel de sistem, multidisciplinară, care este individualizată la nevoile specifice ale pacientului. Această abordare pune accentul pe evaluarea cuprinzătoare, educaţia pentru auto-management, acordul asupra unui plan individual de îngrijire personalizat şi comunicarea între profesioniştii din domeniul sănătăţii, pacienţi şi familiile/îngrijitorii."17,98 O abordare integrată de îngrijire ar fi deosebit de utilă în timpul exacerbărilor BPOC, când există o deteriorare bruscă a stării pacientului şi o probabilitate mult mai mare de utilizare a asistenţei medicale crescute. Unele date sugerează că o abordare integrată de îngrijire în acest cadru reduce costurile de îngrijire a sănătăţii.99

Cheltuiala zilnică de energie este un predictor important al mortalităţii la adulţii în vârstă sănătoşi care locuiesc în comunitate100, iar pacienţii cu BPOC sunt mai sedentari decât indivizii sănătoşi de vârstă egală.101 Pacienţii cu BPOC hipoxemic sunt în general foarte sedentari şi, în mod dezamăgitor, oxigenul suplimentar nu este deosebit de eficient în a inversa acest comportament dezadaptativ pentru sănătatea crescută a pacienţilor cu BPOC.10 utilizarea şi mortalitatea103,104, un obiectiv important al reabilitării pulmonare este de a promova creşterea activităţii fizice în mediul acasă şi în comunitate. Deşi reabilitarea pulmonară creşte fără echivoc capacitatea de efort, este mai puţin clar dacă creşterea capacităţii de efort se traduce printr-o activitate fizică crescută în afara mediului de reabilitare pulmonară. Studiile clinice care încorporează măsurători directe ale activităţii fizice folosind detectoare de mişcare (accelerometre purtate la talie sau pe picior) au demonstrat că reabilitarea pulmonară creşte într-adevăr activitatea fizică.35-37.

ORGANIZAREA PROGRAMULUI

Programul de reabilitare pulmonară are nevoie de un coordonator care să organizeze diferitele componente într-o unitate funcţională. Coordonatorul dezvoltă programul integrat şi monitorizează progresul şi funcţionarea acestuia. Programul ar trebui să aibă resurse disponibile pentru predarea şi supravegherea terapiei respiratorii (oxigen, utilizarea de inhalatoare, nebulizatoare); kinetoterapie (tehnici de respiraţie, kinetoterapie toracică, drenaj postural); exerciţii de condiţionare (extremităţi superioare şi inferioare); şi activităţile vieţii de zi cu zi (simplificarea muncii, conservarea energiei). De asemenea, sunt de dorit serviciile de evaluare şi consiliere privind nevoile nutriţionale, psihologice şi profesionale.

Dacă aveţi un program de spitalizare sau de ambulator, depinde de metodele de rambursare, populaţia de pacienţi, personalul disponibil şi politica instituţională. Sistemul ideal este unul care oferă o componentă în spital pentru pacienţii care ar putea beneficia de program în timp ce se recuperează după exacerbări acute şi o componentă ambulatorie (inclusiv terapia la domiciliu) care ar putea finaliza programul început în spital. Acest program asigură o bună continuitate a îngrijirii.

EVALUAREA REZULTATELOR

Evaluarea rezultatului poate fi definită ca evaluarea „consecinţelor" unei intervenţii. După cum sa menţionat mai devreme, reabilitarea pulmonară nu îmbunătăţeşte funcţia pulmonară fiziologică. Cu toate acestea, antrenamentul fizic în reabilitare creşte conţinutul de enzime oxidative în muşchii antrenaţi, însoţit de o întârziere benefică a generării de lactat (un marker al performanţei musculare). Acest lucru are ca rezultat îmbunătăţirea performanţei la efort şi reducerea dispneei şi poate fi responsabil, cel puţin parţial, pentru îmbunătăţirea capacităţii funcţionale. Prin urmare, chiar dacă pul-

reabilitarea monarhică nu îmbunătăţeşte funcţia pulmonară, reduce dizabilitatea şi handicapul pacientului.

Evaluarea rezultatelor pentru reabilitarea pulmonară cuprinde trei domenii: (1) un audit general al eficacității programului global de reabilitare pulmonară și a componentelor acestuia; (2) evaluarea răspunsului individual al pacientului la intervenție; și (3) evaluarea efectului reabilitării pulmonare asupra societății, în special în ceea ce privește efectul acesteia asupra utilizării asistenței medicale și rentabilitatea acesteia. Unele măsuri de rezultat utilizate în mod obișnuit sunt enumerate în Tabelul 105-3.

Evaluarea eficacității programului de reabilitare pulmonară pentru populația sa de pacienți în ansamblu este importantă în evaluarea continuă a calității. Evaluarea poate fi făcută pentru mai multe dintre componentele sale, în special în măsurarea dispneei, a performanței la efort și a stării de sănătate. Evaluarea dispneei se încadrează în două categorii: măsurarea dispneei de efort în timpul testării standardizate de efort și măsurarea dispneei prin chestionar. Dispneea de efort este de obicei evaluată folosind o scară Borg105 sau o scară vizuală analogică. Măsurarea dispneei prin chestionar evaluează de obicei dispneea asociată cu activitățile zilnice sau modul în care dispneea de efort limitează activitățile.106 Performanța la efort poate fi măsurată în laborator folosind protocoale care implică exerciții incrementale pe banda de alergare sau pe bicicleta staționară. Cu toate acestea, testele de teren ale performanței la efort, cum ar fi testul de mers pe jos de 6 minute sau testul de mers cu naveta, sunt mai frecvent efectuate. Testul de 6 minute este ușor de efectuat, se referă bine la starea funcțională și răspunde la intervenția de reabilitare pulmonară. După cum am spus mai devreme, mersul de 6 minute

testul este un predictor mai bun al mortalității la pacienții cu BPOC decât funcția pulmonară. Pentru testul de mers cu navetă107, pacientul este instruit să meargă în jurul unui traseu de 10 metri la viteze care cresc treptat. Viteza este determinată de un semnal sonor care stabilește ritmul. Testul se încheie atunci când pacientul nu poate finaliza cursul la timp, de obicei din cauza lipsei de aer. Distanța totală parcursă este variabila evaluată. Starea de sănătate este adesea evaluată folosind chestionare specifice respiratorii, cum ar fi Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ)108 sau St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ).109 Unele programe de reabilitare pulmonară pot utiliza, de asemenea, un instrument generic, cum ar fi Medical Outcomes Study Short Form-36 (SF-36),110 pentru a completa chestionarele cu informații specifice respiratorii. Evaluarea în domeniile nutriției/compoziției corporale, atingerea obiectivelor educaționale și variabilelor psihosociale (de exemplu, anxietate, depresie, abilități de coping) este de asemenea posibilă. În concluzie, un program de reabilitare pulmonară poate fi judecat în funcție de capacitatea sa de a îmbunătăți funcția pacientului prin aceste măsuri componente.

În evaluarea răspunsului la terapia unui pacient individual, testele de efort, cum ar fi mersul cronometrat, o evaluare a dispneei prin chestionar sau măsurătorile stării funcționale sau ale stării de sănătate pot oferi câteva informații utile. Cu toate acestea, până în prezent, aceste măsuri de rezultat, care au devenit de rutină pentru evaluarea programului, nu au fost validate pe scară largă pentru evaluarea individuală a pacientului. Evaluarea clinică tradițională unu-la-unu rămâne necesară pentru pacientul individual.

În cele din urmă, reabilitarea pulmonară poate fi evaluată pentru efectul ei asupra societăţii, în special în ceea ce priveşte efectul asupra utilizării asistenţei medicale şi raportul cost-eficacitate. Evaluarea rezultatelor în utilizarea asistenţei medicale sau eficienţa costurilor necesită, în general, participarea mai multor centre la un studiu multicentric pentru a acumula numărul necesar de subiecţi pentru acest tip de analiză.

AJUNCȚII RECENTE

Mai multe adjuvante se pot dovedi a fi benefice la pacienţii cu dizabilităţi severe din cauza bolilor respiratorii cronice. Ventilaţia neinvazivă cu presiune pozitivă (NPPV; vezi capitolul 102), prin efectul său de a ajuta la descărcarea muşchilor respiratori, îmbunătăţeşte dificultăţile respiratorii şi rezistenţa la efort în BPOC.111-113 Când NPPV se adaugă la reabilitarea pulmonară la pacienţii cu BPOC hipercapneică şi se utilizează acasă, există o îmbunătăţire a dispneei, a stării de rezistenţă şi a stării de sănătate a plămânilor, a gazelor de efort, a stării de rezistenţă şi a nivelului pulmonar. singur. Cu toate acestea, nu a reuşit să demonstreze o scădere a exacerbărilor şi a mortalităţii.114 Utilizarea ventilaţiei asistate proporţionale în reabilitarea pulmonară la pacienţii fără hipercapnie nu a avut beneficii adăugate apreciabile în BPOC uşoară.115 Cu toate acestea, la pacienţii cu boală pulmonară mai severă, această formă de terapie a permis pacientului să facă exerciţii la o intensitate mai mare, rezultând în atingerea unei capacităţi maxime de efort ACPR11116-ACV-ACV. Ghidurile de practică clinică au afirmat că NPPV conferă un beneficiu postrecuperare la pacienţii cu limitare severă a fluxului de aer.2 În mod similar, aplicarea stimulării electrice combinată cu mobilizarea activă a membrelor la pacienţii cu BPOC sub ventilaţie mecanică sau la alţi pacienţi cu dizabilităţi severe îmbunătăţeşte puterea musculară şi oferă alte rezultate centrate pe pacient.117-120. 72% heliu/28% oxigen, poate îmbunătăţi performanţa la efort la pacienţii cu BPOC severă.121 Aceste tehnici rămân subiecte fructuoase pentru cercetare.122

Potenţialele beneficii ale îngrijirii paliative la domiciliu, cel puţin la pacienţii cu BPOC, încep să fie studiate, dar rezultatele iniţiale într-un studiu mic randomizat123 indică faptul că există un număr semnificativ de bariere înainte de a recomanda această intervenţie pe scară largă pentru pacienţii cu BPOC severă, debilitantă. Cercetările în acest domeniu sunt de cea mai mare importanţă deoarece îmbătrânirea populaţiei şi impactul bolilor neinfecţioase şi netransmisibile devin cea mai frecventă cauză de morbiditate şi deces din lume.124

PLANIFICARE AVANSATĂ A ÎNGRIJIRII

Participarea la un program de reabilitare pulmonară oferă un mediu excelent pentru a aborda discuţiile privind planificarea în avans a îngrijirii.68 Ca parte a componentei educaţionale a reabilitării pulmonare, pot fi furnizate informaţii despre desemnarea unui mandatar de asistenţă medicală (cunoscută şi sub numele de procură durabilă pentru îngrijirea sănătăţii). Reabilitarea pulmonară oferă o oportunitate unică de a oferi membrilor familiei o idee clară a obiectivelor individuale ale pacientului pentru tratament şi a preferinţelor cu privire la utilizarea tratamentelor de susţinere a vieţii, cum ar fi ventilaţia mecanică, resuscitarea cardiopulmonară, sondele de alimentare şi dializa. Educaţia

avansată pentru planificarea îngrijirii în contextul unui program de reabilitare pulmonară este în general bine acceptată.69

Puncte cheie

Reabilitarea pulmonară este o abordare multidisciplinară, centrată pe pacient, pentru tratamentul pacienţilor cu boală respiratorie cronică.

Deşi reabilitarea pulmonară nu are un efect direct asupra funcţiei pulmonare, ea produce totuşi îmbunătăţiri substanţiale ale dispneei, performanţei la efort şi calităţii vieţii şi reduce utilizarea asistenţei medicale.

În timp ce majoritatea pacienţilor trimişi pentru reabilitare pulmonară au BPOC, această terapie poate ajuta pacienţii cu alte boli respiratorii.

Componentele importante ale reabilitării pulmonare includ educaţia, antrenamentul, terapia nutriţională, sprijinul psihosocial şi planificarea în avans a îngrijirii.

Antrenamentul fizic este piatra de temelie a reabilitării pulmonare; Sunt utilizate toate antrenamentele de intensitate mare, de intensitate scăzută şi de forţă ale extremităţilor superioare şi inferioare.

Promovarea activităţii fizice la domiciliu şi în comunitate este un obiectiv important al reabilitării pulmonare.

Optimizarea terapiei farmacologice şi a oxigenului suplimentar (când este indicat) poate permite pacientului să facă exerciţii la intensitate mai mare şi, prin urmare, să obţină creşteri mai mari ale performanţei la efort.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Costi S, Crisafulli E, Antoni FD şi colab: Efectele antrenamentului nesusţinut de exerciţii ale extremităţilor superioare la pacienţii cu BPOC. Un studiu clinic randomizat. Cufăr 136:387-395, 2009.

Divo M, Cote C, de Torres JP şi colab: Comorbidităţi şi risc de mortalitate la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 186(2):155-161, 2012.

Iniţiativa globală pentru boala pulmonară obstructivă: strategie globală pentru diagnosticul, managementul şi prevenirea bolii pulmonare obstructive cronice (actualizată în 2011). Disponibil la www.GOLD-COPD.com. Accesat 10 iunie 2013.

Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA şi colab.: Rezultate la 1 an de reabilitare pulmonară multidisciplinară în ambulatoriu: un studiu controlat randomizat. Lancet 355:362-368, 2000.

Lacasse Y, Brosseau L, Milne S, et al: Reabilitare pulmonară pentru boala pulmonară obstructivă cronică. Baza de date Cochrane Syst Rev

:CD003 793, 2002, actualizat în Cochrane Database Syst Rev

:CD003793, 2006.

Lemmens KM, Nieboer AP, Huijsman R: O revizuire sistematică a utilizării integrate a intervenţiilor de management al bolii în astm şi BPOC. Respir Med 103(5):670-691, 2009.

Maltais F, LeBlanc P, Simard C şi colab: Adaptarea muşchilor scheletici la antrenamentul de rezistenţă la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 154:442-447, 1996.

Nici L, ZuWallack R: Subcomitetul Societăţii Toracice Americane pentru Îngrijirea Integrată a CP: Un raport oficial al atelierului Societăţii Toracice Americane: îngrijirea integrată a pacientului cu BPOC. Proc Am Thorac Soc 9(1):9-18, 2012.

O'Donnell DE, McGuire M, Samis L, Webb KA: Impactul recondiţionării exerciţiului asupra dificultăţii respiratorii în limitarea severă a fluxului de aer. Am J Respir Crit Care Med 152:2005-2013, 1995.

Polkey MI, Spruit MA, Edwards LD şi colab.: Test de mers pe jos în şase minute în boala pulmonară obstructivă cronică: diferenţă minimă importantă din punct de vedere clinic pentru deces sau spitalizare. Am J Respir Crit Care Med 187(4):382-386, 2013.

Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW şi colab: Reabilitare pulmonară: ghiduri de practică clinică bazate pe dovezi ACCP/AACVPR. Cufăr 131:4-42, 2007.

Salhi B, Troosters T, Behaegel M, et al: Efectele reabilitării pulmonare la pacienţii cu boală pulmonară restrictivă. Cufăr 137:273-279, 2010.

Spruit MA, Singh SJ, Chris G şi colab., în numele grupului operativ ATS/ERS pentru reabilitarea pulmonară: o declaraţie oficială a Societăţii Toracice Americane/Societatea Europeană de Respiraţie: concepte cheie şi progrese în reabilitarea pulmonară. Am J Respir Crit Care Med 188:e13-e64, 2013.

Vivodtzev I, Pepin JL, Vottero G, et al: Îmbunătăţirea forţei cvadricepsului şi a dispneei în sarcinile zilnice după 1 lună de stimulare electrică în BPOC sever decondiţionat şi subnutrit. Cufă 129:15401548, 2006.

Referinţe

Nici L, Donner C, Wouters E, et al: American Thoracic Society/ European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. Am J Respir Crit Care Med 173:1390-1413, 2006.

Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW şi colab: Reabilitare pulmonară: ghiduri de practică clinică bazate pe dovezi ACCP/AACVPR. Cufăr 131:4-42, 2007.

Spruit MA, Singh SJ, Garvey C şi colab., în numele grupului operativ ATS/ERS pentru reabilitarea pulmonară. O declaraţie oficială a American Thoracic Society/European Respiratory Society: concepte cheie şi progrese în reabilitarea pulmonară. Am J Respir Crit Care Med 188:e13-e64, 2013.

Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF: Complex chronic comorbidities of COPD. Eur Respir J 31:204-212, 2008.

Divo M, Cote C, de Torres JP şi colab: Comorbidităţi şi risc de mortalitate la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 186(2):155-161, 2012.

Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, et al: Distanţa de mers pe jos de 6 minute: schimbarea în timp şi valoarea ca predictor al supravieţuirii în BPOC. Eur Respir J 23:28-33, 2004.

Polkey MI, Spruit MA, Edwards LD şi colab.: Test de mers pe jos în şase minute în boala pulmonară obstructivă cronică: diferenţă minimă importantă din punct de vedere clinic pentru deces sau spitalizare. Am J Respir Crit Care Med 187(4):382-386, 2013.

Marquis K, Debigare R, Lacasse Y, et al: Zona transversală a muşchilor de la mijlocul coapsei este un predictor mai bun al mortalităţii decât indicele de masă corporală la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 166:809-813, 2002.

Soler-Cataluna JJ, Sanchez-Sanchez L, Martinez-Garcia MA, et al: Zona musculară a braţului mijlociu este un predictor mai bun al mortalităţii decât indicele de masă corporală în BPOC. Cufăr 128:2108-2115, 2005.

Porszasz J, Emtner M, Goto S, et al: Antrenamentul cu exerciţii scade cerinţele ventilatorii şi hiperinflaţia indusă de efort la intensităţi sub-maximale la pacienţii cu BPOC. Cufă 128:2025-2034,

2005.

Vassaux C, Torre-Bouscoulet L, Zeineldine S, şi colab: Efectele hiperinflaţiei asupra pulsului de oxigen ca marker al performanţei cardiace în BPOC. Eur Respir J 32:1275-1282, 2008.

Barach AL: Exerciţii de respiraţie în emfizemul pulmonar şi bolile respiratorii cronice asociate. Arch Phys Med Rehabil 36:379-390, 1955.

Petty TL, Nett L, Finigan NM, et al: Un program cuprinzător de îngrijire pentru obstrucţia cronică a căilor respiratorii: metode şi evaluări preliminare ale îmbunătăţirii simptomatice şi funcţionale. Ann Intern Med 70:1109-1120, 1969.

National Emfisema Treatment Trial Research Group: Un studiu randomizat care compară intervenţia chirurgicală de reducere a volumului pulmonar cu terapia medicală pentru emfizemul sever. N Engl J Med 348:2059-2073, 2003.

Lacasse Y, Brosseau L, Milne S, et al: Reabilitare pulmonară pentru boala pulmonară obstructivă cronică. Baza de date Cochrane Syst Rev

:CD003 793, 2002, actualizat în Cochrane Database Syst Rev

:CD003793, 2006.

Iniţiativa globală pentru boala pulmonară obstructivă: strategie globală pentru diagnosticul, managementul şi prevenirea bolii pulmonare obstructive cronice (actualizată în 2011). Disponibil la www.GOLD -COPD.com. Accesat 10 iunie 2013.

Nici L, Raskin J, Rochester C, et al: Reabilitarea pulmonară: ceea ce ştim şi ceea ce trebuie să ştim. J Cardiopulm Rehabil Prev 29:141-151, 2009.

Petty TL: Îngrijire ambulatorie pentru emfizem şi bronşită cronică. Cufăr 58:441, 1970.

Hodgkin JE, Balchum OJ, Kass I, et al: Boala cronică obstructivă a căilor respiratorii: concepte actuale în diagnostic şi îngrijire cuprinzătoare. JAMA 232:1243, 1975.

Casaburi R, Patessio A, Ioli F şi colab: Reduceri ale acidozei lactice la efort şi ale ventilaţiei ca urmare a antrenamentului la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă. Am Rev Respir Dis 143:9-18, 1991.

Goldstein RS, Gort EH, Stubbing D şi colab.: Studiu controlat randomizat de reabilitare respiratorie. Lancet 344:1394-1397, 1994.

Reardon J, Awad E, Normandin E şi colab.: Efectul reabilitării pulmonare ambulatorie cuprinzătoare asupra dispneei. Cufăr 105:10461052, 1994.

O'Donnell DE, McGuire M, Samis L, Webb KA: Impactul recondiţionării exerciţiului asupra dificultăţii respiratorii în limitarea severă a fluxului de aer. Am J Respir Crit Care Med 152:2005-2013, 1995.

O'Donnell DE, McGuire M, Samis L, Webb KA: Antrenamentul general cu exerciţii îmbunătăţeşte puterea şi rezistenţa musculară ventilatorie şi periferică în limitarea cronică a fluxului de aer. Am J Respir Crit Care Med 157:1489-1497, 1998.

Ries AL, Kaplan RM, Limberg TM şi colab: Efectele reabilitării pulmonare asupra rezultatelor fiziologice şi psihosociale la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Ann Intern Med 122:823832, 1995.

Maltais F, LeBlanc P, Simard C şi colab: Adaptarea muşchilor scheletici la antrenamentul de rezistenţă la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 154:442-447, 1996.

2 7. Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA şi colab.: Rezultatele la 1 an de reabilitare pulmonară multidisciplinară în ambulatoriu: un studiu controlat randomizat. Lancet 355:362-368, 2000.

Griffiths TL, Phillips CJ, Davies S, şi colab: Cost-eficacitatea unui program de reabilitare pulmonară multidisciplinară în ambulatoriu. Thorax 56:779-784, 2001.

Bourbeau J, Julien M, Maltais F şi colab: Reducerea utilizării spitalelor la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Arch Intern Med 163:585-591, 2003.

Lemmens KM, Nieboer AP, Huijsman R: O revizuire sistematică a utilizării integrate a intervenţiilor de management al bolii în astm şi BPOC. Respir Med 103(5):670-691, 2009.

Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, et al: Îmbunătăţirea toleranţei la efort cu combinaţia de tiotropiu şi reabilitare pulmonară la pacienţii cu BPOC. Cufăr 127:809-817, 2005.

Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW şi colab: Reabilitare pulmonară: ghiduri de practică clinică bazate pe dovezi ACCP/AACVPR. Cufăr 131:4-42, 2007.

Pitta F, Troosters T, Probst VS, et al: Caracteristicile activităţilor fizice în viaţa de zi cu zi în BPOC. Am J Respir Crit Care Med 171:972-977, 2005.

Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M şi colab: Activitatea fizică regulată reduce internarea în spital şi mortalitatea în boala pulmonară obstructivă cronică: un studiu de cohortă bazat pe populaţie. Thorax 61:772778, 2006.

Walker PP, Burnett A, Flavahan PW, Calverely PMA: Activitatea membrelor inferioare şi determinanţii săi în BPOC. Thorax 63:68, 2008.

Sewell L, Singh SJ, Williams JEA, et al: Poate reabilitarea individualizată să îmbunătăţească independenţa funcţională la pacienţii vârstnici cu BPOC? Cufăr 128:1194-1200, 2005.

Pitta F, Troosters T, Probst VS, et al: Sunt pacienţii cu BPOC mai activi după reabilitarea pulmonară? Cufăr 134:273-280, 2008.

Wouters EFM, Schols AMWJ: Prevalenţa şi patofiziologia epuizării nutriţionale în boala pulmonară obstructivă cronică. Respir Med 87(Suppl B):45-47, 1993.

Schols AMWJ, Soeters PB, Dingemans MC şi colab.: Prevalenţa şi caracteristicile epuizării nutriţionale la pacienţii cu BPOC stabilă eligibili pentru reabilitarea pulmonară. Am Rev Respir Dis 147:11511156, 1993.

Bernard S, LeBlanc P, Whittom F şi colab: Slăbiciune musculară periferică la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 158:629-634, 1998.

Mador MJ, Deniz O, Aggarwal A, Kufel TJ: Oboseala cvadriceps după exerciţiu muscular la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 168:102-108, 2003.

Whittom F, Jobin J, Simard PM şi colab: Caracteristicile histochimice şi morfologice ale muşchiului vastus lateralis la pacienţii cu BPOC: comparaţie cu subiecţii normali şi efectele antrenamentului fizic. Med Sci Sports Exercice 30:1467-1474, 1998.

Maltais F, Simard AA, Simard C şi colab: Capacitatea oxidativă a muşchilor scheletici şi cinetica acidului lactic în timpul efortului la subiecţi normali şi la pacienţii cu BPOC. Am J Respir Crit Care Med 153:288-293, 1996.

Societatea Toracică Britanică. Disponibil pe www.brit-thoracic.org.uk.

ZuWallack RL, Patel K, Reardon JZ, et al: Predictorii de îmbunătăţire a distanţei de mers pe jos de 12 minute în urma unui program de reabilitare pulmonară ambulatoriu de şase săptămâni. Cufăr 99:805-808, 1991.

Novitch RS, Thomas HM: Reabilitarea pacienţilor cu limitare ventilatorie cronică din boli pulmonare neobstructive. În Casaburi R, Petty T, editori: Principles and practice of pulmonary rehabilitation, Philadelphia, 1993, WB Saunders, pp 416-423.

Salhi B, Troosters T, Behaegel M, et al: Efectele reabilitării pulmonare la pacienţii cu boală pulmonară restrictivă. Cufăr 137:273-279, 2010.

47a. Maltais F, Decramer M, Casaburi R, et al: ATS/ERS Ad Hoc Committee on Limb Muscle Dysfunction in COPD. Un american oficial

Standul de poziţie al Colegiului American de Medicină Sportivă: Cantitatea şi calitatea recomandată a exerciţiilor pentru dezvoltarea şi menţinerea aptitudinii cardiorespiratorii şi musculare la adulţii sănătoşi. Med Sci Sports Exercice 22:265-2 74, 1990.

Maltais F, LeBlanc P, Jobin J, et al: Intensitatea antrenamentului şi adaptarea fiziologică la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 155:555-561, 1997.

Sala E, Roca J, Marrades RM, et al: Efectele antrenamentului de anduranţă asupra bioenergeticii muşchilor scheletici în boala pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 159:1726-1734, 1999.

Coppoolse R, Schols AMWJ, Baarends EM şi colab.: Interval versus training continuu la pacienţii cu BPOC severă: un studiu clinic randomizat. Eur Respir J 14:258-263, 1999.

Vogiatzis I, Nanas S, Roussos C: Antrenamentul interval ca modalitate alternativă la exerciţiul continuu la pacienţii cu BPOC. Eur Respir J 20:12-19, 2002.

Emtner M, Porszasz J, Burns M, şi colab: Beneficiile oxigenului suplimentar în antrenamentul fizic la pacienţii cu BPOC non-hipoxemic. Am J Respir Crit Care Med 168:1034-1042, 2003.

Normandin EA, McCusker C, Connors ML şi colab.: O evaluare a două abordări ale condiţionării exerciţiilor în reabilitarea pulmonară. Cufăr 121:1085-1091, 2002.

Bernard S, Leblanc P, Whittom F şi colab: Slăbiciune musculară periferică la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 158:629-634, 1998.

Costi S, Crisafulli E, Antoni FD şi colab: Efectele antrenamentului nesusţinut de exerciţii ale extremităţilor superioare la pacienţii cu BPOC. Un studiu clinic randomizat. Cufăr 136:387-395, 2009.

Celli BR: Recondiţionarea fizică a pacienţilor cu boli respiratorii: recalificarea picioarelor, braţelor şi a respiraţiei. Respir Care 39:482-501, 1994.

Hamilton N, Killian KJ, Summers E, Jones NL: Forţa musculară, intensitatea simptomelor şi capacitatea de efort la pacienţii cu tulburări cardiorespiratorii. Am J Respir Crit Care Med 152:2021-2031,

1995.

Mador MJ, Bozkanat E, Aggarwal A şi colab.: Antrenamentul de rezistenţă şi forţă la pacienţii cu BPOC. Cufăr 125:2036-2045, 2004.

Simpson K, Killian K, McCartney N şi colab.: Studiu controlat randomizat al exerciţiilor de ridicare a greutăţilor la pacienţii cu limitare cronică a fluxului de aer. Thorax 47:70-75, 1992.

Bernard S, Whittom F, LeBlanc P şi colab: Antrenamentul aerobic şi de forţă la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 159:896-901, 1999.

Troosters T, Gosselink R, Decramer M: Efecte pe termen scurt şi lung ale reabilitării în ambulatoriu la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică: un studiu randomizat. Am J Med 109:207-212, 2000.

Maltais F, Bourbeau J, Shapiro S, et al: Efectele reabilitării pulmonare la domiciliu la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică: un studiu randomizat. Ann Intern Med 149:869-878, 2008.

Von Korff M, Gruman J, Schaefer SJ, et al: Managementul colaborativ al bolilor cronice. Ann Intern Med 127:1097-1102, 1997.

Casaburi R, ZuWallack R: Reabilitarea pulmonară pentru managementul bolii pulmonare obstructive cronice. N Engl J Med 360:1329-1335, 2009.

Neish CM, Hopp JW: Rolul educaţiei în reabilitarea pulmonară. J Cardiopulm Rehabil 11:439-441, 1988.

Heffner JE, Fahy B, Hilling L, Barbieri C: Rezultatele educaţiei cu directive în avans a pacienţilor cu reabilitare pulmonară. Am J Respir Crit Care Med 155:1055-1059, 1997.

Heffner JE: Planificarea în avans a îngrijirii în boala pulmonară obstructivă cronică: bariere şi oportunităţi. Curr Opin Pulm Med 17(2):103-109, 2011.

Burge AT, Lee A, Nicholes M, et al: Educaţie în avans pentru planificarea îngrijirii în reabilitarea pulmonară: un studiu calitativ care explorează perspectivele participanţilor. Palliat Med 27(6):508-515, 2013.

Norwood R: Prevalenţa şi impactul depresiei la pacienţii cu BPOC. Curr Opin Pulm Med 12:113-117, 2006.

Renfroe KL: Efectul relaxării progresive asupra dispneei şi stării de anxietate la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Heart Lung 17:408-413, 1988.

Guell R, Resqeti V, Sangenis M, et al: Impactul reabilitării pulmonare asupra morbidităţii psihosociale la pacienţii cu BPOC severă. Cufăr 129:899-904, 2006.

Wilson DO, Rogers RM, Wright E, Anthonisen NR: Greutatea corporală în boala pulmonară obstructivă cronică. Am Rev Respir Dis 139:14351438, 1989.

Wouters EFM, Schols AMWJ: Prevalenţa şi patofiziologia epuizării nutriţionale în boala pulmonară obstructivă cronică. Respir Med 87(Suppl B):45-47, 1993.

Nishimura Y, Tsutsumi M, Nakata H, et al: Relaţia dintre puterea muşchilor respiratori şi masa corporală slabă la bărbaţii cu BPOC. Chest 107:1232-1236, 1995.

Engelen MPKJ, Schols AMWJ, Baken WC, et al: Epuizarea nutriţională în relaţie cu funcţia muşchilor scheletici respiratori şi periferici la pacienţii ambulatori cu BPOC. Eur Respir J 7:1793-1797, 1994.

Schols AMWJ, Mostert R, Soeters PB, Wouters EFM: Compoziţia corporală şi performanţa la efort la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Thorax 46:695-699, 1991.

Palange P, Forte S, Felli A, et al: Statutul nutriţional şi toleranţa la efort la pacienţii cu BPOC. Chest 107:1206-1212, 1995.

Shoup R, Dalsky G, Warner S, et al: Compoziţia corporală şi calitatea vieţii legate de sănătate la pacienţii cu boală obstructivă a căilor respiratorii. Eur Respir J 10:1576-1580, 1997.

Schols AMWJ, Slangen J, Volovics L, Wouters EFM: Pierderea în greutate este un factor reversibil în prognosticul bolii pulmonare obstructive cronice. Am J Respir Crit Care Med 157:1791-1797, 1998.

Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y, Goldstein RS: Intervenţia nutriţională în BPOC: o privire de ansamblu sistematică. Cufăr 119:353-363, 2001.

Schols AMWJ, Soeters PB, Mostert R, et al: Efectele fiziologice ale suportului nutriţional şi steroizilor anabolizanţi la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 152:12681274, 1995.

Ferreira IM, Verreschi IT, Nery LE, et al: Influenţa a 6 luni de steroizi anabolizanţi orali asupra masei corporale şi muşchilor respiratori la pacienţii cu BPOC subnutriţi. Cufăr 114:19-28, 1998.

Casaburi R, Bhasin S, Cosentino L, et al: Efectele testosteronului şi antrenamentul de rezistenţă la bărbaţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 170:870-878, 2004.

Troosters T, Casaburi R, Gosselink R, Decramer M: Reabilitare pulmonară în boala pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 172:19-38, 2005.

Gordon A: Vaccinuri şi vaccinări. N Engl J Med 345:10421053, 2001.

Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor: Nivelurile de vaccinare antigripală şi pneumococică în rândul adulţilor cu vârsta > 65 de ani. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 46:797-802, 1998.

Nichol K, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T: Eficacitatea şi rentabilitatea vaccinării împotriva gripei în rândul persoanelor în vârstă care trăiesc în comunitate. N Engl J Med 331:778-784, 1994.

Grupul de studii privind terapia cu oxigen nocturn: Oxigenoterapia continuă sau nocturnă în boala pulmonară obstructivă cronică hipoxemică: un studiu clinic. Ann Intern Med 93:391-398, 1980.

Raportul Grupului de lucru al Consiliului de Cercetare Medicală: Oxigenoterapia la domiciliu pe termen lung în corul pulmonar hipoxic cronic care complică bronşita cronică şi emfizemul. Lancet 1:681-686, 1981.

O'Donnell DE, D'Arisigny C, Webb KA: Efectele hiperoxiei asupra limitării ventilatorii în timpul efortului în boala pulmonară obstructivă cronică avansată. Am J Respir Crit Care Med 163:892-898, 2001.

Somfay A, Porszasz J, Lee SM, Casaburi R: Efectul doză-răspuns al oxigenului asupra hiperinflaţiei şi rezistenţei la efort la pacienţii cu BPOC non-hipoxemici. Eur Respir J 18:77-84, 2001.

Emtner M, Porszasz J, Burns M, şi colab: Beneficiile oxigenului suplimentar în antrenamentul fizic la pacienţii cu BPOC non-hipoxemic. Am J Respir Crit Care Med 168:1034-1042, 2003.

Eves ND, Sandmeyer LC, Wong EY, et al: Heliu-hiperoxia: o intervenţie nouă pentru a îmbunătăţi beneficiile reabilitării pulmonare pentru pacienţii cu BPOC. Cufă 135:609-613, 2009.

Wijkstra PJ, Van der Mark TW, Kraan J, et al: Efectele pe termen lung ale reabilitării la domiciliu asupra performanţei fizice în boala pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 153:1234-1241,

1996.

Heppner PS, Morgan C, Kaplan RM, Ries AL: Mersul pe jos regulat şi menţinerea pe termen lung a rezultatelor după reabilitarea pulmonară. J Cardiopulm Rehabil 26:44-53, 2006.

Foglio K, Bianchi L, Ambrosino N: Este cu adevărat utilă repetarea programelor de reabilitare pulmonară în ambulatoriu la pacienţii cu boli cronice?

Nici L, ZuWallack R: Subcomitetul Societăţii Toracice Americane pentru îngrijirea integrată a pacientului cu BPOC. Un raport oficial al Atelierului American Thoracic Society: îngrijirea integrată a pacientului cu BPOC. Proc Am Thorac Soc 9(1):9-18, 2012.

Casas A, Troosters T, Garcia-Aymerich J, şi colab.: Îngrijirea integrată previne spitalizările pentru exacerbări la pacienţii cu BPOC. Eur Respir J 28:123-130, 2006.

Manini TM, Everhart JE, Patel KV, et al: Cheltuielile zilnice de energie şi mortalitatea în rândul adulţilor în vârstă. JAMA 296:171-179,

2006.

Pitta F, Troosters T, Probst VS, et al: Caracteristicile activităţilor fizice în viaţa de zi cu zi în BPOC. Am J Respir Crit Care Med 171:972-977, 2005.

Sandland CJ, Morgan MDL, Singh SJ: Modele de activitate domestică şi utilizare ambulatorie a oxigenului în BPOC. Cufă 134:753-760, 2008.

Garcia-Aymerich J, Lange P Benet M, et al: Activitatea fizică regulată reduce internarea în spital şi mortalitatea în boala pulmonară obstructivă cronică: un studiu de cohortă bazat pe populaţie. Thorax 61:772778, 2006.

Pitta F, Troosters T, Probst VS, et al: Activitatea fizică şi spitalizarea pentru exacerbarea BPOC. Cufăr 129:536-544, 2006.

Borg GAV: Bazele psihofizice ale efortului perceput. Med Sci Sports Exercice 14:377-381, 1982.

Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK şi colab.: Măsurarea dispneei: conţinut, acord interobservator şi corelaţii fiziologice a doi noi indici clinici. Chest 85:751-758, 1984.

Singh SJ, Morgan MDL, Scott S şi colab.: Dezvoltarea unui test de mers cu navetă de dizabilitate la pacienţii cu obstrucţie cronică a căilor respiratorii. Thorax 47:1019-1024, 1992.

Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, et al: O măsură a calităţii vieţii pentru studiile clinice în boala pulmonară cronică. Thorax 42:773-778, 1987.

Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P: O măsură auto-completă a stării de sănătate pentru limitarea cronică a fluxului de aer: chestionarul respirator al Sf. George. Am Rev Respir Dis 145:13211327, 1992.

Mahler DA, Mackowiak JI: Evaluarea chestionarului scurt cu 36 de itemi pentru a măsura calitatea vieţii legate de sănătate la pacienţii cu BPOC. Chest 107:1585-1589, 1995.

Porszasz J, Cao R, Morishige R şi colab: Efectele fiziologice ale unui sistem de ventilaţie ambulatorie în boala pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med 188(3):334-342, 2013.

Keilty SEJ, Ponte J, Fleming TA, Moxham J: Efectul suportului presiunii inspiratorii asupra toleranţei la efort şi dispneea la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică stabilă severă. Thorax 49:990-994, 1994.

Maltais F, Reissmann H, Gottfried SB: Suportul presiunii reduce efortul inspirator şi dispneea în timpul exerciţiului în obstrucţia cronică a fluxului de aer. Am J Respir Crit Care Med 151:1027-1033, 1995.

Duiverman ML, Wempe JB, Bladder G şi colab.: Ventilaţie nocturnă neinvazivă la domiciliu de doi ani adăugată la reabilitare la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică: un studiu controlat randomizat. Respir Res 12:112, 2011.

Bianchi L, Foglio K, Porta R şi colab: Lipsa efectului suplimentar al adjuvantului ventilaţiei asistate la reabilitarea pulmonară la pacienţii cu BPOC uşoară. Respir Med 96:359-367, 2002.

Hawkins P, Johnson LP, Nikoletou D şi colab.: Ventilaţia asistată proporţională ca ajutor pentru antrenamentul fizic în boala pulmonară obstructivă cronică severă. Thorax 57:853-859, 2002.

Maddocks M, Gao W, Higginson IJ, Wilcock A: Stimularea electrică neuromusculară pentru slăbiciune musculară la adulţii cu boală avansată. Cochrane Database Syst Rev (1):CD009419, 2013.

Zanotti E, Felicetti G, Maini M, Fracchia C: Antrenamentul forţei musculare periferice la pacienţii legaţi la pat cu BPOC care primesc ventilaţie mecanică: efectul stimulării electrice. Cufăr 124:292-296, 2003.

Neder JA, Sword D, Ward SA, et al: Stimularea electrică neuromusculară la domiciliu ca o nouă strategie de reabilitare pentru pacienţii cu dizabilităţi severe cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC). Thorax 57:333-337, 2002.

Vivodtzev I, Pepin JL, Vottero G, et al: Îmbunătăţirea forţei cvadricepsului şi a dispneei în sarcinile zilnice după 1 lună de stimulare electrică în BPOC sever decondiţionat şi subnutrit. Cufăr 129:1540-1548, 2006.

Laude EA, Duffy NC, Baveystock C, et al: Efectul heliului şi oxigenului asupra performanţei la efort în boala pulmonară obstructivă cronică. Un studiu randomizat încrucişat. Am J Respir Crit Care Med 173:865-870, 2006.

Wijkstra PJ, Wempe JB: Noi instrumente în reabilitarea pulmonară. Eur Respir J 38(6):1468-1474, 2011.

Horton R, Rocker G, Dale A şi colab: Implementarea unui studiu de îngrijire paliativă în BPOC avansat: o evaluare a fezabilităţii (studiul COPD IMPACT). J Palliat Med 16(1):67-73, 2013.

Murray CJ, Lopez AD: Măsurarea poverii globale a bolii. N Engl J Med 369(5):448-457, 2013.

TRANSPLANTUL PULMONAR

ROBERT M. KOTLOFF, MD • SHAF KESHAVJEE, MD, MSc

INTRODUCERE

INDICAŢII ŞI CANDIDAT

SELECŢIE

MOMENTUL SISTEMULUI DE ALOCARE A RECOMANDĂRII ŞI A LISTARILOR

PUNTE LA TRANSPLANT:

TEHNOLOGII PULMONAR ARTIFICIAL

SELECŢIA ŞI MANAGEMENTUL DONATORULUI

CONSERVARE PLAMÂNĂ

TEHNICI CHIRURGICALE DISPONIBILE

Transplant inimă-plămân

Transplantul unic pulmonar

Transplant Bilateral-Pulmani Donator viu Transplant Bilobar POSTTRANSPLANT DE RUTINĂ

MANAGEMENT ŞI REZULTATE

Supravieţuire

Funcţia pulmonară

Capacitate de exerciţiu

Hemodinamica

Calitatea Vieţii

COMPLICATII

Disfuncţia grefă primară

Complicaţii ale căilor respiratorii

Leziunea nervului frenic

Hiperinflaţia pulmonară nativă

Infecţie

Respingere şi disfuncţie cronică a alografei

Tulburare limfoproliferativă posttransplant

Cancerul pulmonar

Recidiva bolii primare

RETRAPLANTAREA

DIRECŢII VITORIALE

INTRODUCERE

Transplantul pulmonar uman a fost încercat pentru prima dată în 1963, dar abia după aproape 2 decenii s-a obţinut supravieţuirea extinsă. Perfecţionările ulterioare în selecţia pacienţilor, tehnica chirurgicală, imunosupresia şi îngrijirea postoperatorie au facilitat de atunci aplicarea cu succes a transplantului pulmonar la o mare varietate de tulburări

avansate ale căilor respiratorii, parenchimului pulmonar şi vascularizaţiei pulmonare. Domeniul a înregistrat o creştere dramatică, cu peste 47.000 de proceduri efectuate în întreaga lume până în prezent, cu aproximativ 3700 efectuate acum anual.1 Cu toate acestea, persistă probleme serioase care limitează utilitatea acestei proceduri. Rezerva de donatori rămâne insuficientă pentru a satisface cerinţele numeroşilor pacienţi bolnavi cu disperare care aşteaptă transplantul. Terapia imunosupresoare este asociată cu o serie de efecte secundare supărătoare, în special un risc semnificativ de infecţie şi malignitate. În ciuda utilizării agenţilor imunosupresori, respingerea se dezvoltă frecvent şi ameninţă continuu funcţia organelor. Deşi transplantul pulmonar oferă perspectiva îmbunătăţirii stării funcţionale şi a calităţii vieţii, supravieţuirea pe termen lung rămâne un obiectiv evaziv, doar jumătate dintre primitori trăind peste 5 ani. Pentru a optimiza rezultatele în faţa acestor neajunsuri, selecţia judicioasă a candidaţilor este esenţială şi îngrijirea primitorilor trebuie să fie acordată într-un mod meticulos şi vigilent de către clinicieni familiarizaţi cu pericolele vieţii posttransplant.

INDICAŢII ŞI SELECTAREA CANDIDAŢILOR

Transplantul pulmonar este o opţiune terapeutică pentru un spectru larg de afecţiuni pulmonare cronice debilitante ale căilor respiratorii, parenchimului şi sistemului vascular. Principalele indicaţii includ boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC; 28% din cazuri), fibroza pulmonară idiopatică (IPF; 29% din cazuri) şi fibroza chistică (FC; 15% din cazuri).1 Alte indicaţii mai puţin frecvente includ emfizemul datorat deficienţei de alfa1-antitripsină, sarcoidoza, non-CF, limfabioza şi limfabioza bronşiomatozoială. Cândva o indicaţie comună pentru transplant, hipertensiunea arterială pulmonară idiopatică reprezintă acum mai puţin de 3% din proceduri, reflectând progrese majore în managementul medical al acestor pacienţi. Transplantul pacienţilor cu afectare pulmonară din cauza bolii vasculare de colagen rămâne controversat din cauza preocupărilor că manifestările extrapulmonare ale bolii sistemice ar putea compromite evoluţia posttransplant. În special, dismotilitatea esofagiană şi refluxul care caracterizează frecvent sclerodermia ar putea creşte riscul de aspiraţie şi pierderea accelerată a grefei. Demonstraţia că supravieţuirea posttransplant a pacienţilor cu sclerodermie este comparabilă cu alte populaţii de pacienţi oferă o oarecare asigurare că pacienţii selectaţi cu atenţie pot beneficia de această procedură.2,3 Utilizarea transplantului pulmonar pentru carcinomul bronhioloalveolar local avansat (denumit acum adenocarcinom in situ) a fost în mare parte abandonată din cauza unei rate inacceptabil de ridicate a cancerului4.

Multe centre de transplant definesc o vârstă limită pentru eligibilitatea transplantului, de obicei 65-70 de ani. În sprijinul acestei politici, vârsta avansată a primitorului a fost identificată în mod constant ca un factor de risc pentru creşterea mortalităţii posttransplant.1 Cu toate acestea, a existat o tendinţă în creştere de extindere a intervalului de vârstă pe baza argumentului că ar trebui luată în considerare vârsta „funcţională" mai degrabă decât cea cronologică. Această tendinţă a fost cel mai pronunţată în Statele Unite, unde pacienţii cu vârsta de 65 de ani şi peste au reprezentat 2,7% dintre primitorii de transplant în 2011, comparativ cu 3% în 2001.5 Două serii recente de cazuri cu un singur

centru, care au implicat 50 și, respectiv, 78 de pacienți, care aveau 65 de ani sau mai mult, nu au găsit nicio diferență în rata de supraviețuire cu 1 an și la cei tineri după transplant3. cohorte.6,7 Cu toate acestea, baza de date United Network for Organ Sharing (UNOS) din SUA

În mod surprinzător, au rămas puține contraindicații absolute pentru transplantul pulmonar. Există un consens general că următoarele contraindica transplantul: (1) malignitate recentă (alta decât cancerul de piele nonmelanomic); (2) infecție activă cu virusul hepatitei B sau C asociată cu dovezi histologice de afectare hepatică semnificativă; (3) fumatul activ sau recent, abuzul de droguri sau abuzul de alcool; (4) boală psihiatrică severă; (5) nerespectarea repetată a îngrijirilor medicale; și (6) absența unei rețele sociale consistente și de încredere.9 Infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV) este încă văzută de majoritatea centrelor ca o contraindicație absolută, dar rezultatele promițătoare cu transplantul de ficat, rinichi și inimă la primitorii HIV pozitivi, precum și un raport de caz recent de transplant pulmonar cu succes, pot elimina în curând această barieră.10

Prezența unei disfuncții extrapulmonare semnificative de organ vital exclude transplantul pulmonar izolat, dar procedurile multiorganice, cum ar fi inimă-plămân sau plămân-ficat, pot fi luate în considerare la pacienții foarte selecționați. Atât obezitatea, cât și starea nutrițională subponderală cresc riscul de mortalitate posttransplant, dar limitele pentru excluderea candidaților variază de la un centru la altul.11 Riscul prezentat de alte afecțiuni medicale cronice, cum ar fi diabetul zaharat, osteoporoza, refluxul gastroesofagian și boala coronariană trebuie evaluate individual pe baza severității și controlului final al bolii, prezența standard a bolii, prezența și controlul final al bolii.

Pleurodeza anterioară este asociată cu un risc crescut de sângerare intraoperatorie, în special atunci când este utilizat bypass-ul cardiopulmonar, dar nu este o contraindicație pentru transplant în mâinile cu experiență chirurgicală. Îngroșarea pleurală asociată cu aspergiloamele complică în mod similar disecția anatomică și explantarea plămânului nativ și prezintă riscul suplimentar de a murdări spațiul pleural cu organisme fungice.

Dintre candidații cu FC, colonizarea cu anumite specii care cuprind complexul Burkholderia cepacia, în special Burkholderia cenocepacia (cunoscută anterior ca genomovar III), este considerată o contraindicație puternică de majoritatea centrelor, din cauza înclinației demonstrate a acestui organism de a provoca infecții letale posttransplant. asociate cu rezultate acceptabile și nu trebuie privite ca o contraindicație.14

Transplantul pacienților sub ventilație mecanică este asociat cu creșterea mortalității posttransplant pe termen scurt, deși nu pare să afecteze rezultatele dincolo de primul an.1 Deși transplantul acestor pacienți a fost anterior descurajat, noul sistem de alocare pulmonară din Statele Unite a determinat reconsiderarea acestei perspective prin atribuirea de scoruri de alocare ridicate pacienților dependenți de ventilator. Multe programe sunt acum dispuse să mențină unii pacienți dependenți de ventilator pe lista lor de așteptare activă, anticipând că scorul mare de alocare va accelera transplantul, dar rezervând opțiunea de a scoate din listă pacienții care dezvoltă complicații intercurente sau debilitate

progresivă. O analiză a 586 de pacienţi dependenţi de ventilator în baza de date UNOS documentează rezultate pe termen scurt inferioare, dar nu neapărat prohibitiv de slabe; Ratele de supravieţuire la 1 an şi 2 ani au fost de 62%, respectiv 57%, comparativ cu 79% şi 70% pentru pacienţii neventilaţi.15 Şi mai controversat este transplantul pacienţilor cu suport de oxigenare cu membrană extracorporală (ECMO), pentru care la 1 an şi 2 ani posttransplant au fost doar rata de supravieţuire de 5,50% şi respectiv UNOS4, 5,5% baza de date. Rapoarte mai recente de un singur centru documentează rezultate mai promiţătoare16,17 şi disponibilitatea tot mai mare a tehnicilor ECMO ambulatorie pot îmbunătăţi rezultatele în viitor.

MOMENTUL DE RECOMANDARE ŞI LISTARE

Listarea pentru transplant este luată în considerare într-un moment în care boala pulmonară limitează activităţile de bază ale vieţii de zi cu zi şi se consideră că prezintă un risc ridicat de deces pe termen scurt. Au fost publicate ghiduri specifice bolii pentru trimiterea şi listarea în timp util a pacienţilor, pe baza indicilor predictivi disponibili (Tabelul 106-1).9 Natura imprecisă a acestor indici predictivi poate face ca deciziile privind listarea transplantului să fie problematice pentru toţi pacienţii, cu excepţia celor mai grav bolnavi. Percepţia pacientului cu privire la o calitate inacceptabil de slabă a vieţii este un factor suplimentar important de luat în considerare, dar nu ar trebui să servească drept singura justificare pentru listarea unui pacient a cărui boală nu este considerată a fi într-un stadiu avansat şi potenţial ameninţător de viaţă.

SISTEMUL DE ALOCARE

Regulile care guvernează alocarea organelor variază de la o ţară la alta, dar de obicei folosesc o clasare a candidaţilor pe lista de aşteptare, bazată pe timp sau pe nevoi, sau o combinaţie a celor două sisteme. Examinarea sistemelor care au funcţionat în Statele Unite permite o apreciere a avantajelor şi limitărilor ambelor abordări. Din 1990 până în 2005, alocarea plămânilor în Statele Unite a acordat prioritate candidaţilor în funcţie de timpul pe care l-au acumulat pe lista de aşteptare, fără a ţine cont de severitatea bolii. Bazat pe un parametru simplu şi obiectiv, acest sistem a fost uşor de înţeles, dar în cele din urmă a fost pus sub semnul întrebării, deoarece nu a reuşit să găzduiască acei pacienţi cu o evoluţie mai rapidă progresivă, care adesea nu au putut supravieţui timpilor prelungi de aşteptare. moarte fără transplant) şi „beneficiu net de transplant” (măsura în care transplantul va extinde supravieţuirea). Foloseşte modele predictive, care încorporează mai mult de o duzină de variabile, pentru a genera predicţii pentru un anumit pacient de supravieţuire de 1 an cu şi fără transplant.19 Un scor brut de alocare pulmonară (LAS) este apoi calculat pe baza acestor predicţii de supravieţuire şi normalizat la o scară de la 0 la 100 pentru uşurinţă în utilizare. Deoarece supravieţuirea de 1 an fără transplant este luată în considerare în beneficiul net de transplant şi măsurile de urgenţă medicală, aceasta afectează

Tabelul 106-1 Orientări specifice bolii pentru listare pentru

Transplantul pulmonar

BOALA PULMONARĂ OBSTRUCTIVA CRONICĂ

Indicele BODE de 7-10 sau cel puţin unul dintre următoarele:

Antecedente de spitalizare pentru exacerbare asociată cu hipercapnie acută (PCO_2 > 50 mm Hg)

Hipertensiune pulmonară sau cor pulmonar, sau ambele, în ciuda terapiei cu oxigen

VEMS < 20% şi fie Dlco < 20%, fie distribuţia omogenă a emfizemului

FIBROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ

Dovezi histologice sau radiografice ale UIP şi oricare dintre următoarele:

Dlco < 39% prezis

Scădere >10% a FVC pe parcursul a 6 luni de urmărire

Scăderea pulsoximetriei la < 88% în timpul unui 6MWT

Fagure de miere pe HRCT (scor de fibroză > 2)

FIBROZA CHISTICA

VEMS < 30% din funcţia pulmonară prezisă sau în scădere rapidă dacă VEMS > 30% (femeile şi pacienţii < 18 ani au un prognostic mai prost; luaţi în considerare listarea mai devreme) şi/sau oricare dintre următoarele:

Creşterea necesarului de oxigen

Hipercapnie

Hipertensiune pulmonară

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ PULMONARĂ IDIOPATICĂ

Clasa NYHA III sau IV persistentă la terapie medicală maximă

6MWT scăzut (350 m) sau în scădere

Eşecul terapiei cu epoprostenol intravenos sau echivalent

Index cardiac < 2 L/min/m2

Presiune atrială dreaptă > 15 mm Hg

SARCOIDOZA

Clasa funcţională NYHA III sau IV şi oricare dintre următoarele:

Hipoxemie în repaus

Hipertensiune pulmonară

Presiune atrială dreaptă crescută > 15 mm Hg

BODE, indicele de masă corporală, [o]obstrucţia fluxului de aer, [d]ispneea, capacitatea [de exerciţiu]; Dlco, capacitate de difuzare a dioxidului de carbon; FEV,, volumul expirator forţat în 1 secundă; FVC, capacitate vitală forţată; HRCT, tomografie computerizată de înaltă rezoluţie; 6MWT, test de mers 6 minute; NYHA, Asociaţia Inimii din New York; PCO2, presiunea dioxidului de carbon; UIP, pneumonie interstiţială obişnuită.

Modificat de la Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al: Ghidurile internaţionale pentru selecţia candidaţilor la transplant pulmonar: actualizare din 2006. J Heart Lung Transplant 25:745-755, 2006.

LAS mai mult decât supravieţuirea posttransplant, care este utilizată numai în calculul beneficiului net de transplant. Aşa cum a fost proiectat, sistemul alocă în mod preferenţial plămânii pacienţilor bolnavi, încercând în acelaşi timp să evite situaţiile în care rezultatele sunt atât de slabe încât nu ar exista niciun beneficiu semnificativ de supravieţuire.

De la implementarea sa, sistemul LAS a avut un efect profund şi favorabil asupra dinamicii transplantului pulmonar în Statele Unite.20 Deoarece nu mai există un stimulent pentru a plasa pacienţii pe lista activă de aşteptare pur şi simplu pentru a acumula timp (mulţi dintre ei au fost în cele din urmă dezactivaţi mai degrabă decât transplantaţi), numărul pacienţilor listaţi activ a scăzut la aproximativ jumătate din nivelul anterior. Timpul mediu de aşteptare, care a variat de la 2 la 3 ani în sistemul de alocare bazat pe timp, a scăzut la mai puţin de 6 luni, iar un sfert dintre pacienţi aşteaptă mai puţin de 35 de zile. Important este că a existat o reducere semnificativă a ratei anuale de deces

Figura 106-1 Selectarea dispozitivului de suport pulmonar extracorporal şi configuraţia. Alegerea dispozitivului de sprijin depinde în mare măsură de tipul de insuficienţă respiratorie (hipercarbică sau hipoxică) şi de starea hemodinamică (stabilă sau instabilă). LA, atriul stâng; PA, artera pulmonară; HP, hipertensiune pulmonară; RV, ventricul drept. (Din Cypel M, Keshavjee S: Extracorporeal life support pre and post pulmonar transplant. ECMO Extracorporeal Cardiopulmonary Support in Critical Care (ELSO Red Book), ed 4. Ann Arbor, MI, 2011, Extracorporeal Life Support Organization.)

a pacienţilor pe lista de aşteptare, unul dintre obiectivele declarate ale noului sistem. În special, transplantul preferenţial al pacienţilor bolnavi nu a dus la o creştere a mortalităţii

timpurii după transplant. Va fi necesară o experienţă suplimentară pentru a determina impactul noului sistem asupra rezultatelor pe termen lung după transplant.

PUNTE LA TRANSPLANT: TEHNOLOGII PULMONAR ARTIFICIAL

După cum sa menţionat mai devreme, ECMO a fost utilizat pentru a lega pacienţii grav bolnavi la transplantul pulmonar, deşi, din punct de vedere istoric, rezultatele după transplant au fost suboptime. Progresele în tehnologia plămânilor artificiali, inclusiv membranele îmbunătăţite, pompele îmbunătăţite şi chiar sistemele de sprijin ambulatoriu, fac din ce în ce mai posibilă sprijinirea cu succes a pacienţilor selectaţi, permiţându-le să supravieţuiască aşteptării pentru un plămân donator adecvat şi, mai important, să obţină un rezultat de succes posttransplant.21-24.

Pacienţii cu insuficienţă hipercapneică izolată pot fi conectaţi cu dispozitive fără pompă, cum ar fi asistenţa pulmonară intervenţională (iLA) de la Novalung, un dispozitiv cu rezistenţă scăzută, cu o reţea de fibre goale care maximizează difuzia sângelui/gazului; cu acest dispozitiv, sângele este propulsat de presiunea arterială. Pacienţii care necesită sprijin pentru oxigenare pot fi sprijiniţi cu dispozitive de pompă configurate veno-venos. Pacienţii care necesită suport circulator, precum şi suport pentru schimbul de gaze, pot fi gestionaţi cu o configuraţie veno-arterială convenţională. Este important să înţelegem fiziologia de bază a pacientului şi să selectaţi configuraţia dispozitivului care oferă suportul necesar (Fig. 106-1). O aplicaţie unică pentru pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară este aplicarea dispozitivului iLA fără pompă de la artera pulmonară la atriul stâng

Tabelul 106-2 Criterii standard pentru donatori pulmonari

Vârsta < 55 ani

Radiografie clară a toracelui

PaO2 > 300 mm Hg pe Fio2 1.0, PEEP 5 cm H2O

Istoricul fumatului de ţigări < 20 ani-pachet

Absenţa unui traumatism toracic semnificativ

Nicio dovadă de aspiraţie sau sepsis

Fără intervenţie chirurgicală toracică prealabilă pe partea recoltei

Absenţa organismelor pe spută colorație Gram

Absenţa secreţiilor purulente şi a conţinutului gastric la bronhoscopie

Negativ pentru anticorpul HIV, antigenul de suprafaţă al hepatitei B şi anticorpul hepatitei C

Fără antecedente active sau recente de malignitate (excluzând cancerul de piele localizat cu celule scuamoase sau bazocelulare, cancerul de col uterin localizat şi tumorile cerebrale

primare cu potenţial metastatic scăzut şi în absenţa procedurilor invazive la nivelul creierului şi craniului)

Nu există antecedente de boală pulmonară cronică semnificativă

FIO2, concentraţie fracţională de oxigen în gazul inspirat; HIV, virusul imunodeficienţei umane; PaO2, presiunea oxigenului arterial; PEEP, presiune finală de expiraţie pozitivă.

pentru a descărca ventriculul drept şi pentru a oferi o fiziologie de „septostomie oxigenantă". Această strategie a eliminat efectiv mortalitatea pe lista de aşteptare în grupul de pacienţi care în mod tradiţional are cea mai mare mortalitate pe lista de aşteptare.22,25 10 cm H2O) la donatorii potenţiali de organe cu moarte cerebrală a dus la o dublare a ratelor de recoltare pulmonară (54% faţă de 27%) comparativ cu un protocol ventilator convenţional (10 până la 12 mL/kg H2O până la 35 cm PEEP).;

În ciuda creşterii numărului de organe extrase cu succes, cererea de organe continuă să depăşească oferta, determinând căutarea de alternative la grupul de donatori cu moarte cerebrală. O sursă emergentă este donatorul fără bătăi ale inimii sau donarea după moartea cardiacă (DCD) care a suferit fie un stop în afara spitalului (adică, necontrolat), fie o retragere planificată a suportului vital în sala de operaţie. În prezent, doar 1% din transplanturile pulmonare efectuate în Statele Unite utilizează donatori DCD5; în contrast, donatorii DCD reprezintă 12% din transplanturile pulmonare din Australia.36 Datele sugerează că rezultatele pe termen scurt şi mediu sunt la fel de bune sau mai bune decât cele asociate cu utilizarea donatorilor tradiţionali în moarte cerebrală.36,37.

Odată ce un donator a fost identificat, potrivirea cu potenţialii receptori se bazează pe dimensiunea şi compatibilitatea cu grupa sanguină ABO. Potrivirea antigenului leucocitar uman (HLA) prospectiv nu este efectuată. Cu toate acestea, potenţialii candidaţi identificaţi prin screening-ul standard pretransplant ca având anticorpi circulanţi preformaţi la antigenele HLA străine necesită fie potrivirea limfocitotoxică donor-recipient potenţial, fie evitarea donatorilor cu antigene incompatibile specifice.38

SELECŢIA ŞI MANAGEMENTUL DONATORULUI

CONSERVARE PLAMÂNĂ

Standardul de conservare a plămânilor este conservarea spălării hipotermice. Soluţia cea mai des folosită este Perfadex (Vitrolife, Suedia). Conservarea spălării la rece la 4° C scade rata metabolică la 5% din normal şi, prin urmare, încetineşte procesul de moarte a plămânului. Deşi această abordare a fost utilă pentru transplantul clinic de plămâni, conservarea statică la rece are limitări semnificative: (1) o decizie privind utilizarea trebuie luată rapid cu informaţii limitate în spitalul donator; (2) odată ce organul este spălat, nu există a doua şansă de a reevalua organul înainte de îndepărtarea clemei în cruce la

reperfuzie; şi (3) accentul este pus pe încetinirea procesului de moarte şi nu abordează şi nu profită de oportunităţile de a diagnostica, trata, repara sau regenera plămânul donatorului.

Perfuzia pulmonară ex vivo a fost dezvoltată pentru a aborda aceste limitări. Acum este posibil să se perfuzeze plămânii ex vivo la normotermie pentru perioade îndelungate, creând astfel o platformă pentru o evaluare mai detaliată a funcţiei pulmonare, un diagnostic mai precis şi un tratament ţintit al leziunilor pulmonare ale donatorului pentru a îmbunătăţi funcţia plămânului după transplant.39-41 Acest lucru creează oportunitatea de a proiecta organele donatorului cu terapie genică, terapie celulară şi alte tratamente care speră că primitorul va permite într-o zi un tratament super avansat. funcţia de alografă pe termen lung.42,43

S-a demonstrat că perfuzia pulmonară ex vivo creşte utilizarea plămânilor donatorilor care anterior nu puteau fi utilizaţi.40,44 Rezultatele pe termen scurt folosind plămâni condiţionati în acest mod au fost foarte favorabile.40,41 Perfuzia pulmonară ex vivo este acum o practică standard în Programul de transplant pulmonar din Toronto41 şi este aplicată din ce în ce mai mult în întreaga lume.45 Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente.

TEHNICI CHIRURGICALE DISPONIBILE

Au fost dezvoltate patru tehnici chirurgicale: transplantul inimă-plămân (HLT), transplantul unic pulmonar (SLT), transplantul pulmonar bilateral (BLT) şi transplantul bilobar de la donator viu. Alegerea procedurii este dictată de factori precum boala de bază, vârsta pacientului, supravieţuirea şi avantajele funcţionale, disponibilitatea organelor donatorului şi preferinţele specifice centrului. În prezent, SLT şi BLT reprezintă mai mult de 97% din toate procedurile efectuate.1

TRANSPLANT INIMA-PULMON

HLT a fost prima procedură care a fost efectuată cu succes, dar a fost în mare măsură înlocuită de tehnici care să înlocuiască numai plămânii. În prezent, în întreaga lume se efectuează anual mai puţin de 100 de proceduri.1 Indicaţiile sunt în mare măsură limitate la sindromul Eisenmenger cu leziuni cardiace necorectabile chirurgical şi la boli pulmonare avansate cu disfuncţie severă a ventriculului stâng concomitent sau boală coronariană extinsă. În trecut, prezenţa unei disfuncţii ventriculare drepte profunde în cadrul hipertensiunii pulmonare severe a fost considerată a fi o indicaţie pentru transplantul inimă-plămân. Cu toate acestea, experienţa ulterioară cu transplantul pulmonar izolat a demonstrat capacitatea remarcabilă a ventriculului drept de a se recupera odată ce presiunile arterelor pulmonare s-au normalizat.

TRANSPLANT MONOPULMON

SLT a fost, până de curând, procedura cel mai frecvent efectuată. În mod tradiţional, a fost utilizată o toracotomie posterolaterală standard, dar unii chirurgi folosesc acum o abordare mai puţin invazivă care economiseşte muşchiul axilar anterior în cazuri selectate. Se

execută trei anastomoze - bronhie principală, artera pulmonară şi atriul stâng (încorporând cele două vene pulmonare). Comparativ cu BLT, SLT permite utilizarea mai eficientă a aportului limitat de donatori şi este mai bine tolerat de către pacienţii mai puţin robusti, dar oferă o rezervă funcţională mai mică în cazul disfuncţiei alografei. Este o opţiune acceptabilă pentru pacienţii cu fibroză pulmonară şi BPOC. SLT a fost, de asemenea, efectuat cu succes la pacienţii atent selecţionaţi cu hipertensiune pulmonară severă. În această situaţie, totuşi, există un risc crescut de edem alografă perioperator deoarece plămânul proaspăt transplantat trebuie să suporte povara aproape întregului debit cardiac. Această îngrijorare a determinat marea majoritate a centrelor să abandoneze această abordare în favoarea procedurii bilaterale. Din cauza preocupărilor infecţioase, SLT este contraindicată la pacienţii cu tulburări pulmonare supurative, cum ar fi CF.

TRANSPLANT BILATERAL-PULMON

BLT implică efectuarea a două proceduri de transplant cu un singur plămân în succesiune în timpul unei singure sesiuni operatorii. Abordările chirurgicale includ toracosternotomia transversală („clapetă") incizie, toracotomiile anterolaterale bilaterale (cu scutirea sternului) şi sternotomia mediană. În absenţa hipertensiunii pulmonare severe, bypass-ul cardiopulmonar poate fi adesea evitat prin susţinerea pacientului pe plămânul contralateral în timpul implantării fiecărei alografe. Principalele indicaţii pentru această procedură sunt FC, alte forme de bronşiectazie şi forme severe primare şi secundare de hipertensiune pulmonară. În plus, multe programe susţin acum utilizarea sa pentru pacienţii cu BPOC, argumentând că oferă avantaje funcţionale şi de supravieţuire faţă de SLT.46-49 Deşi este utilizat cu o frecvenţă tot mai mare în tratamentul tulburărilor pulmonare fibrotice, justificarea acestui lucru este mai puţin clară.50,51 Ca urmare a acestor tendinţe, BLT reprezintă acum trei sferturi din toate procedurile efectuate la nivel mondial1.

TRANSPLANT BILOBAR DONATOR VIU

Transplantul bilateral-lobar al donatorului viu a fost dezvoltat în principal pentru a satisface nevoile candidaţilor cu un statut mult avansat sau deteriorat, care nu le-ar permite să tolereze o aşteptare prelungită pentru un donator cadaveric. Procedura implică transplantul de lobi inferiori de la fiecare dintre cei doi donatori vii, compatibili cu grupa sanguină. Pentru a se asigura că lobii vor umple în mod adecvat hemitoracele, este de preferat să se angajeze donatori mai înalţi decât primitorul. Pacienţii cu FC sunt deosebit de potriviţi ca populaţie ţintă, deoarece, chiar şi ca adulţi, tind să fie de statură mică. Rezultatele funcţionale pe termen mediu şi supravieţuirea în rândul primitorilor sunt similare cu cele obţinute cu transplantul cadaveric.52,53 Preocupările cu privire la riscul excesiv pentru donator s-au dovedit până acum a fi nefondate. În cele două serii cele mai mari publicate până în prezent, care implică un total combinat de 315 donatori, nu au existat decese sau episoade de insuficienţă respiratorie postoperatorie şi doar 9 donatori (2,9%) au prezentat complicaţii de o amploare suficientă pentru a justifica reexplorarea chirurgicală. individ.56 În ciuda riscului aparent scăzut reprezentat de donator, transplantul de donator viu nu a câştigat acceptare pe scară largă. Utilizarea sa a fost subminată şi mai mult de sistemul de alocare LAS, care accelerează transplantul candidaţilor mai grav

bolnavi; doar nouă proceduri de transplant de donator vii au fost efectuate în Statele Unite de la implementarea sistemului LAS.5

MANAGEMENTUL DE RUTINĂ ŞI REZULTATELE POSTTRAPLANTAȚIEI

Îngrijirea primitorului transplantului pulmonar necesită o supraveghere atentă pentru a se asigura că alografa funcţionează corect, că medicamentele imunosupresoare sunt administrate şi tolerate corespunzător şi că complicaţiile sunt detectate precoce şi tratate rapid. Majoritatea centrelor solicită pacienţilor să se întoarcă frecvent pentru vizite la cabinet, analize de sânge şi radiografii toracice în primele 2 până la 3 luni după transplant şi să participe la un program intensiv de reabilitare pulmonară în acest timp. Analog cu monitorizarea glicemiei la domiciliu a pacientului diabetic, primitorii de transplant pulmonar îşi prezintă zilnic funcţia pulmonară cu un microspirometru portabil şi sunt instruiţi să contacteze centrul de transplant dacă este documentată o scădere susţinută mai mare de 10% a volumului expirator forţat în 1 secundă (FEV1) sau capacitatea vitală forţată.

Multe programe de transplant folosesc frecvent bronhoscopii de supraveghere şi biopsii pulmonare transbronşice în primul an posttransplant ca mijloc de monitorizare a alografei. O astfel de abordare a fost demonstrată că detectează respingerea de grad scăzut şi pneumonita subclinica cu citomegalovirus (CMV) la până la 30% dintre pacienţii asimptomatici, stabili clinic.57 Cu toate acestea, încă nu a fost determinat dacă tratamentul bolii silenţioase clinic are un impact benefic asupra funcţiei grefei pe termen lung.

Terapia imunosupresoare este iniţiată imediat în momentul transplantului şi se menţine pe tot parcursul vieţii. În prezent, nu există un consens cu privire la rolul terapiei de inducţie cu preparate de globulină care epuizează limfocite/timocite sau antagonişti ai receptorilor de interleukină-2 (IL-2) (basiliximab şi daclizumab), şi doar jumătate din toate centrele folosesc în prezent această strategie. sindromul bronşiolită obliterantă (BOS) în populaţia cu transplant pulmonar. Terapia de întreţinere constă dintr-un inhibitor de calcineurină (ciclosporină sau tacrolimus), un inhibitor al sintezei purinelor (azatioprină sau micofenolat) şi prednison. Sirolimus (cunoscut şi ca rapamicin), un inhibitor al proliferării celulelor T stimulate de IL-2, este cel mai nou agent imunosupresor care a fost introdus în practica clinică. Utilizarea acestui agent în locul unui inhibitor al sintezei purinelor nu reduce incidenţa respingerii acute sau BOS şi este asociată cu o serie de reacţii adverse supărătoare care duc în mod obişnuit la întreruperea medicamentului.58 Lipsit de nefrotoxicitate inerentă, sirolimus a fost înlocuit cu succes cu inhibitorii de calcineurină la pacienţii cu insuficienţă renală, ceea ce duce la riscul de nerejecţie fără rejecţie69. Sirolimus afectează vindecarea rănilor şi a fost asociat cu dehiscenţa anastomotică bronşică care pune viaţa în pericol atunci când este utilizat imediat după transplant.61 Ca urmare, medicamentul nu trebuie iniţiat până când nu a fost documentată vindecarea completă a anastomozei bronşice.

Persoanele care acordă îngrijire primitorilor de transplant trebuie să fie familiarizate cu administrarea, efectele secundare şi interacţiunile medicamentoase ale acestor agenţi

imunosupresori (Tabelul 106-3). Deşi serveşte drept piatră de temelie a terapiei, utilizarea inhibitorilor de calcineurină este deosebit de dificilă. Atunci când sunt administraţi pe cale orală, biodisponibilitatea acestor agenţi este slabă şi imprevizibilă, necesitând monitorizarea frecventă a nivelurilor sanguine pentru a asigura o dozare adecvată. Aceste medicamente sunt metabolizate prin sistemul hepatic al citocromului P-450, iar nivelurile sanguine sunt influenţate de administrarea concomitentă a altor medicamente care afectează această cale enzimatică. Efectele adverse ale acestor agenţi, precum şi ale celorlalte medicamente utilizate în mod obişnuit, sunt numeroase şi contribuie semnificativ la morbiditatea asociată cu transplantul.

Managementul comorbidităţilor medicale este o componentă esenţială a îngrijirii primitorului transplantului pulmonar. Problemele medicale comune care apar în această populaţie includ osteoporoza, hipertensiunea arterială, insuficienţa renală, boala coronariană, diabetul zaharat şi hiperlipidemia.62 Tratamentul acestor afecţiuni este similar cu cel al populaţiei generale.

SUPRAVIEŢUIRE

Ratele actuale de supravieţuire la 1, 5 şi 10 ani după transplantul pulmonar sunt de 82%, 55% şi, respectiv, 33%. Ratele de supravieţuire s-au îmbunătăţit constant de-a lungul timpului, aşa cum indică o creştere a supravieţuirii mediane de la 3,9 ani în 1990-1997 la 6,1 ani în 2005-2012.1 Diferenţele de supravieţuire specifice bolii sunt evidente, dar pot fi confundate de diferenţele de severitate a bolii, comorbidităţi şi comorbidităţi medii între aceste populaţii, vârste. În ordine descrescătoare, supravieţuirea mediană este de 8,3 ani pentru FC, 6,4 ani pentru deficitul de alfa1-antitripsină, 5,7 ani pentru sarcoidoză, 5,5 ani pentru BPOC şi IPAH şi 4,7 ani pentru IPF.1

Mortalitatea este cea mai mare în primul an, disfuncţia grefei primare şi infecţia reprezentând cele mai frecvente cauze de deces. Factorii care prefigurează un risc crescut de deces precoce includ dependenţa de ventilator a primitorului înainte de transplant, un diagnostic pretransplant de hipertensiune arterială pulmonară, bilirubină crescută şi vârsta avansată a primitorului.1 După primul an, uzura încetineşte la o rată anuală de aproximativ 5% până la 8%. Majoritatea deceselor tardive sunt atribuite dezvoltării BOS, ale cărei efecte letale se datorează atât insuficienţei respiratorii progresive, cât şi unei susceptibilitati crescute la infecţie.

Dacă transplantul pulmonar extinde cu adevărat supravieţuirea în comparaţie cu istoria naturală a bolii de bază rămâne o chestiune de dezbatere. În absenţa unor studii randomizate, această întrebare a fost abordată prin compararea supravieţuirii observate după transplant cu supravieţuirea pacienţilor aflaţi pe lista de aşteptare sau prin simularea supravieţuirii cu şi fără transplant prin modelare statistică; ambele abordări suferă de deficienţe metodologice semnificative. În cazul FPI, o boală cu un prognostic pe termen scurt extrem de prost, studiile au sugerat că transplantul de plămâni conferă un avantaj de supravieţuire.18,63 Acest lucru a fost mai dificil de demonstrat pentru BPOC, care urmează de obicei un curs prelungit chiar şi în stadiile avansate, iar studiile disponibile care compară

lista de aşteptare şi supravieţuirea posttransplant au dat rezultate mai contradictorii4, analize mai complexe ale acestei probleme15,68. modelele de prognostic de supravieţuire cu şi fără transplant, au constatat că aproximativ 45% dintre pacienţii cu BPOC ar obţine un beneficiu de supravieţuire de cel puţin 1 an prin BLT; numai 22% ar obţine un astfel de beneficiu dacă ar fi folosit SLT.49 Beneficiul de supravieţuire a fost puternic influenţat de VEMS pretransplant, precum şi de o serie de alţi parametri funcţionali şi fiziologici. De exemplu, aproape 80% dintre pacienţii cu un VEMS mai mic de 16%, dar numai 11% dintre cei cu un VEMS mai mare de 25% au fost estimaţi să câştige cel puţin un an de viaţă cu BLT. Adulţii cu FC par, de asemenea, să obţină un avantaj de supravieţuire din transplantul pulmonar, deşi un studiu a constatat că acesta a fost limitat la acei pacienţi cu o supravieţuire estimată la 5 ani fără transplant de mai puţin de 50% şi fără transplant.

B. cepacia şi CF-arthropathy.66,67 În schimb, studiile de modelare au sugerat că pacienţii cu FC sub 18 ani obţin rareori un beneficiu de supravieţuire.66,68 Această afirmaţie a fost contestată de mai mulţi autori, care subliniază potenţialele deficienţe metodologice ale acestor studii.69,70.

FUNCŢIA PULMONARĂ

Efectul maxim al transplantului pulmonar asupra parametrilor funcţiei pulmonare nu este de obicei realizat până la 3 până la 6 luni de la procedură, moment în care impactul advers al unor factori precum durerea postoperatorie, slăbiciunea, mecanica alterată a peretelui toracic şi leziunea pulmonară de ischemie-reperfuzie s-a disipat. Normalizarea completă a funcţiei pulmonare este rezultatul anticipat al BLT. După SLT pentru BPOC, VEMS creşte de câteva ori până la un nivel de aproximativ 50% până la 60% din valoarea normală prezisă (Video 106-1). În mod similar, SLT pentru fibroza pulmonară are ca rezultat o îmbunătăţire marcată, dar incompletă a volumelor pulmonare, cu persistenţa unui model restrictiv.

Transplantul duce, de asemenea, la corectarea anomaliilor de schimb de gaze. Oxigenarea se îmbunătăţeşte rapid, permiţând majorităţii pacienţilor să fie înţărcaţi de oxigen suplimentar în prima săptămână. Hipercapnia poate dura mai mult pentru a se rezolva, din cauza anomaliilor persistente ale răspunsului ventilator la dioxidul de carbon.71

CAPACITATE DE EXERCIŢI

Toleranţa la efort se îmbunătăţeşte suficient pentru a permite majorităţii primitorilor de transplant să atingă independenţa funcţională şi să reia un stil de viaţă activ. Deşi lipsiţi de limitări în ceea ce priveşte activitatea obişnuită, primitorii de transplant cu funcţie normală de alografă demonstrează o reducere caracteristică a performanţei maxime la efort, aşa cum este evaluată prin testul de efort cardiopulmonar. În mod specific, pacienţii obţin în mod

obişnuit un consum maxim de oxigen la efort maxim de doar 40% până la 60% din cel estimat.72 Performanţa suboptimă la efort persistă la subiecţii testaţi până la 1 până la 2 ani după transplant. În ciuda mărimii mai mari a îmbunătăţirii funcţiei pulmonare experimentată de primitorii de transplant bilateral, nu există nicio diferenţă semnificativă în performanţa maximă la efort între acest grup şi cei care primesc doar un plămân.73

În mod caracteristic, rezerva de respiraţie, saturaţia de oxigen şi rezerva de frecvenţă cardiacă rămân normale în timpul exerciţiilor fizice, în timp ce pragul anaerob este redus, un model cel mai în concordanţă cu disfuncţia muşchilor scheletici. Factorii care ar putea contribui la aceasta includ decondiţionarea cronică, miopatia cu steroizi şi afectarea indusă de inhibitori ai calcineurinei în respiraţia mitocondrială musculară.72,74.

HEMODINAMICĂ

Atunci când sunt efectuate la pacienţii cu hipertensiune pulmonară, atât SLT cât şi BLT duc la normalizarea imediată şi susţinută a presiunii arteriale pulmonare şi la creşterea debitului cardiac.75 Ca răspuns la o scădere a postsarcinii, geometria şi performanţa ventriculului drept se normalizează treptat la majoritatea pacienţilor.76,77 Un prag al disfuncţiei ventriculare drepte sub care recuperarea nu va fi încă definită.

CALITATEA VIEI

După un transplant pulmonar cu succes, măsurile de calitate a vieţii se îmbunătăţesc semnificativ în majoritatea domeniilor, atingând niveluri apropiate de cel al populaţiei generale.78-82 Cu toate acestea, au fost observate câteva limitări importante. Deşi s-au îmbunătăţit faţă de starea înainte de transplant, deteriorările în funcţionarea psihologică - inclusiv niveluri crescute de depresie şi anxietate şi percepţia slabă a imaginii corpului - persistă.78,79 În plus, efectele secundare tulburătoare ale medicamentelor imunosupresoare afectează negativ calitatea vieţii.79,82 În cele din urmă, dezvoltarea BOS este asociată cu o deteriorare semnificativă a calităţii vieţii.81.

În ciuda îmbunătăţirii stării de performanţă şi a calităţii vieţii, mai puţin de jumătate dintre beneficiarii de transplant pulmonar revin la forţa de muncă.83,84 Factorii citaţi de beneficiari ca obstacole în calea angajării includ părtinirea angajatorului împotriva angajării unei persoane cu o afecţiune cronică, potenţiala pierdere a venitului pentru dizabilităţi sau a beneficiilor medicale, efectele secundare ale medicamentelor, îngrijorările cu privire la riscul de infecţie la locul de muncă şi activităţile de recreere prealabile la locul de muncă.

COMPLICATII

DISFUNCŢIA GREFEI PRIMARĂ

Disfuncţia grefă primară (DGP) este un termen aplicat dezvoltării în 72 de ore de la transplant a opacităţilor radiografice în alografele asociate cu oxigenarea afectată, în absenţa unor insulte identificabile cum ar fi supraîncărcare de volum, pneumonie, respingere, atelectazie sau obstrucţie a fluxului venos pulmonar. leziuni, dar evenimentele inflamatorii asociate cu

moartea cerebrală a donatorului, traume chirurgicale şi tulburări limfatice pot fi factori care contribuie. Sprijinind conceptul de DGP ca o formă de leziune pulmonară acută, nonimunologică, examinarea histologică a ţesutului pulmonar de la pacienţii afectaţi dezvăluie un model predominant de leziuni alveolare difuze.85 Un sistem de clasificare utilizat pe scară largă clasifică severitatea DGP pe baza presiunii arteriale a oxigenului la concentraţia fracţională de oxigen în raportul cel mai mare de gaz inspirat (poarterial) (1064/Tfio2102). cazuri, procesul este uşor şi tranzitoriu, dar în aproximativ 10% până la 20% din cazuri, leziunea este suficient de gravă pentru a provoca hipoxemie care pune viaţa în pericol (PGD grad 3) şi o evoluţie clinică analogă cu sindromul de detresă respiratorie acută.

Un studiu de cohortă prospectiv, multicentric recent a identificat o serie de factori de risc pentru dezvoltarea PGD severă.87 Mulţi dintre aceştia au fost factori legaţi de procedură: utilizarea unei Fio2 crescute în timpul reperfuziei, utilizarea bypass-ului cardiopulmonar, SLT şi administrarea de transfuzii de produse sanguine de volum mare. Factorii de risc ale primitorului au fost diagnosticul de sarcoidoză, prezenţa hipertensiunii pulmonare şi excesul de greutate sau obezitatea corporală. Singurul factor de risc legat de donator identificat a fost antecedentele de fumat. În special, timpul ischemic al grefei nu a fost identificat ca factor de risc în acest studiu. Într-un alt studiu, un nivel crescut de IL-8 în lichidul de lavaj bronhoalveolar (BAL) recuperat de la donator a fost asociat cu dezvoltarea PGD severă, susţinând ideea că evenimentele inflamatorii premergătoare recoltării organelor pot juca un rol.88

Tratamentul DGP sever este de susţinere, bazându-se pe ventilaţia mecanică convenţională care utilizează strategii de volum curent scăzut, precum şi pe măsuri adjuvante precum ventilaţia pulmonară independentă şi suportul vital extracorporeal pentru pacienţii selectaţi care altfel nu pot fi stabilizaţi.89,90.

PaO2/FlO2, raportul dintre presiunea oxigenului arterial şi concentraţia fracţională de oxigen din gazul inspirat.

De la Christie JD, Carby M, Bag R şi colab.: Raport al Grupului de lucru ISHLT privind disfuncţia grefă pulmonară primară Partea II: Definiţie. O declaraţie de consens a Societăţii Internaţionale pentru Transplant de Inimă şi Plămân. J Heart Lung Transplant 24:1454-1459, 2005.

Utilizarea oxidului nitric la pacienţii cu leziuni ale grefei stabilite a fost asociată cu reducerea susţinută a presiunii arterelor pulmonare şi îmbunătăţirea oxigenării.91 Cu toate acestea, administrarea profilactică de oxid nitric la toţi primitorii în momentul reperfuziei nu reduce incidenţa DGP severă.92 Rezultatele retransplantului de urgenţă în acest cadru au fost slabe94.

Cu o rată de mortalitate perioperatorie asociată de 20% până la 40%, DGP sever este o cauză principală de deces precoce în rândul primitorilor de transplant.87,95,96 Riscul de deces rămâne excesiv chiar şi după primul an, sugerând că DGP are consecinţe adverse persistente mult după rezolvarea evenimentului acut. Recuperarea în rândul

supravieţuitorilor este adesea prelungită şi incompletă, deşi este posibilă atingerea funcţiei pulmonare normale şi a toleranţei la efort.97 Se pare că există un risc crescut de BOS în urma dezvoltării DGP, dar datele sunt contradictorii dacă riscul crescut se întinde pe toate gradele de DGP sau este observat exclusiv după gradul cel mai sever98,99.

COMPLICAŢII CĂI AERIENE

În timpul implantării alografei, nu se încearcă în mod obişnuit restabilirea circulaţiei arteriale bronşice. Ca o consecinţă, bronhia donatorului este dependentă în mod precar de fluxul sanguin retrograd prin colateralele vasculare pulmonare cu presiune joasă din vena pulmonară până la bronşic, punând căile respiratorii expuse riscului de leziune ischemică. Rareori, aceasta poate duce la dehiscenţa anastomotică bronşică, care, atunci când este extinsă, poate duce la mediastinită, pneumotorax, hemoragie şi deces. Tratamentul acestei complicaţii care pune viaţa în pericol a necesitat anterior intervenţii chirurgicale riscante şi adesea nereuşite pentru a susţine anastomoza. Mai recent, s-a raportat succes cu plasarea temporară a unui stent metalic al căilor respiratorii de-a lungul dehiscenţei pentru a oferi o schelă pe care se poate forma ţesut de granulaţie.100 Pentru grade mai mici de dehiscenţă, management conservator cu reducerea dozei de corticosteroizi şi a toracelui.

Figura 106-3 Strictura anastomotică bronşică. Vederea bronhoscopică a unei anastomoze bronşice a tulpinii principale stângi demonstrează o îngustare marcată a lumenului datorită formării unei reţele fibroase. Marginea exterioară adevărată a bronhiei este conturată de materialul de sutură.

evacuarea prin tub a pneumotoraxului asociat va duce adesea la vindecare cu succes (Fig. 106-2).

Leziunea ischemică a căilor respiratorii se manifestă mai frecvent ca necroză a cartilajului anastomotic şi ca zone neregulate de ulceraţie a mucoasei bronşice şi pseudomembrane. Aceste zone devitalizate, la rândul lor, pun pacientul la un risc crescut de suprainfectie fungică a căilor respiratorii (vezi mai târziu).

Cea mai frecventă complicaţie a căilor respiratorii întâlnită în prezent este stenoza anastomotică bronşică, cu o frecvenţă raportată de 10% până la 15% în seriile contemporane.101,102 Îngustarea se poate datora ţesutului de granulaţie excesiv, stricturii fibrotice (Fig. 106-3) sau bronhomalaciei (acesta din urmă este probabil achemică în mecanismele anterioare ale ultimelor două). Ocazional, stricturile fibrotice se pot extinde dincolo de anastomoză, ducând la îngustarea bronhiilor intermediare (eFig. 106-1) sau a bronhiilor lobare. Îngustarea anastomotică se dezvoltă de obicei în câteva săptămâni până la luni după transplant. Indicii pentru prezenţa sa includ respiraţia şuierătoare focală pe partea implicată, accese recurente de pneumonie sau bronşită purulentă şi studii suboptimale ale funcţiei pulmonare care demonstrează obstrucţia fluxului de aer şi

trunchierea buclei flux-volum. Bronhoscopia confirmă diagnosticul şi permite intervenţii terapeutice, inclusiv dilatarea balonului, debridarea cu laser, brahiterapie endobronşică şi plasarea stentului.103 Deşi aceste măsuri sunt adesea de succes pe termen scurt, stenoza recurentă este frecventă, necesitând intervenţii repetate şi conducând la rezultate funcţionale compromise şi mortalitate excesivă.104.

LEZIUNEA NERVULUI FRENIC

Leziunea nervului frenic în urma transplantului pulmonar poate rezulta din tracţiunea intraoperatorie, utilizarea unei suspensii cu gheaţă pentru a răci alografa în cavitatea toracică înainte de reperfuzie sau transecţia nervului în contextul unor aderenţe fibroase extinse şi disecţie hilară dificilă. În funcţie, parţial, dacă screening-ul este limitat la cazurile suspectate clinic sau, mai larg, la toţi primitorii, incidenţa raportată a leziunii nervului frenic variază de la 3% la 30%.105-108. Indicii importante, deşi nespecifice ale prezenţei leziunii nervului frenic includ dificultatea de înţărcare de la hipercapnia persistentă, evidenţa radiografică sau hipercapnia persistentă, ventilaţia persistentă sau hipercapnia. diafragma şi atelectazia bazilară asociată. Leziunea nervului frenic a fost asociată cu creşterea numărului de zile de ventilaţie, a ratelor de traheostomie şi a duratei şederii în unitatea de terapie intensivă.106 Obţinerea unui rezultat funcţional normal este în cele din urmă posibilă pentru cei cu leziuni reversibile, dar recuperarea în unele cazuri poate fi prelungită sau incompletă. Pentru pacienţii cu afectare severă, au fost folosite cu succes suport ventilator nocturn neinvaziv şi plicatură diafragmatică.109'110

HIPERINFLAŢIA PLAMÂNĂ NATIVĂ

Hiperinflaţia acută a plămânului nativ care duce la compromisuri respiratorii şi hemodinamice în perioada imediat postoperatorie a fost raportată la 15% până la 30% dintre pacienţii cu emfizem supuşi SLT.111'112 Deşi factorii de risc rămân prost definiţi, combinaţia de ventilaţie cu presiune pozitivă şi edem semnificativ de alografă serveşte la mărirea complianţei celor doi plămâni şi a predispoziţiei diferenţiale la această complicaţie. Hiperinflaţia acută poate fi abordată rapid prin iniţierea ventilaţiei pulmonare independente, ventilarea plămânului nativ cu o frecvenţă respiratorie scăzută şi un timp expirator lung pentru a facilita golirea completă. Dincolo de perioada perioperatorie, unii primitori de SLT cu emfizem subiacent demonstrează hiperinflaţie pulmonară nativă exagerată sau progresivă care compromite mai insidios funcţia alografei. În acest cadru, reducerea volumului chirurgical al plămânului nativ poate avea ca rezultat o îmbunătăţire funcţională semnificativă.113

INFECŢIE

Ratele de infecţie în rândul primitorilor de transplant pulmonar sunt de câteva ori mai mari decât în rândul primitorilor de alte organe solide. Riscul mai mare este probabil legat de expunerea unică a alografei pulmonare la microorganisme prin inhalare şi aspiraţie şi de nivelul mai ridicat de imunosupresie menţinut la aceşti pacienţi. O discuţie cuprinzătoare

despre complicaţiile infecţioase depăşeşte scopul acestui capitol; se discută doar despre cei mai comuni agenţi patogeni.

Bacteriile

Infecţiile bacteriene ale tractului respirator inferior reprezintă majoritatea complicaţiilor infecţioase şi au o distribuţie temporală bimodală.114'115 Pneumonia bacteriană se întâlneşte cel mai frecvent în prima lună posttransplant. În plus faţă de starea imunodeprimată a primitorului, factorii care predispun la pneumonia bacteriană precoce includ nevoia de suport ventilator mecanic prelungit, tuse tocită din cauza durerii şi slăbiciunii postoperatorii, perturbarea limfatică şi leziunea ischemică a mucoasei bronşice cu afectarea clearance-ului mucociliar. Deşi transferul pasiv al infecţiei oculte cu organul transplantat este o preocupare suplimentară, prezenţa organismelor pe coloraţia Gram a spălărilor bronşice ale donatorului nu este predictivă pentru pneumonia ulterioară la primitor.116 Infecţiile bacteriene, sub formă de bronşită purulentă, bronşiectazie şi pneumonie, reapar ca o complicaţie tardivă în rândul pacienţilor care dezvoltă BOS. Agenţii patogeni Gram negativi, în special P aeruginosa (vezi eFig. 91-1), sunt cel mai frecvent izolaţi în asociere atât cu evenimente infecţioase timpurii, cât şi tardive.114'115.

Citomegalovirus

CMV este cel mai frecvent agent patogen viral întâlnit în urma transplantului pulmonar, deşi în era profilaxiei eficiente, incidenţa şi impactul acestuia s-au diminuat considerabil.115 Infecţia se poate dezvolta prin transferul virusului cu alografa sau produsele sanguine transfuzate sau prin reactivarea virusului latent dobândit de la distanţă de primitor. Recipienţii seronegativi care achiziţionează organe de la donatori seropozitivi prezintă cel mai mare risc de a dezvolta infecţie, iar aceste infecţii primare tind să fie cele mai severe. Deşi nepotrivirea donor-pozitiv/beneficiar-negativ a fost identificată ca un factor de risc pentru creşterea mortalităţii în Registrul Societăţii Internaţionale pentru Transplantul Inimii şi Plămânilor1, acesta poate să nu mai fie cazul cu utilizarea actuală pe scară largă a regimurilor profilactice eficiente.117

În absenţa profilaxiei, infecţia cu CMV apare de obicei la 1 până la 3 luni după transplant; profilaxia antivirală modifică debutul la mai târziu în curs, adesea în primele luni după întreruperea agentului antiviral. Infectia este adesea subclinica, evidentiata doar prin viremie silentioasa sau eliminarea virusului in tractul respirator. Boala clinică se poate prezenta ca un sindrom asemănător mononucleozei de febră, stare generală de rău şi leucopenie („sindrom CMV”) sau ca invazie specifică unui organ a plămânilor, tractului gastrointestinal, sistemului nervos central sau retinei. Detectarea virusului în sângele periferic fie prin testul de antigenemie pp65, fie prin tehnici de reacţie în lanţ a polimerazei (PCR) stabileşte un diagnostic de infecţie cu CMV, dar nu reflectă neapărat evenimentele la nivel de ţesut. Diagnosticul de pneumonie CMV, cea mai frecventă manifestare a bolii invazive la pacientul cu transplant pulmonar (vezi eFigurile 91-2 şi 91-3), este stabilit fără echivoc doar prin demonstrarea modificărilor citopatice virale caracteristice la biopsia pulmonară sau pe probe citologice obţinute prin BAL, dar sensibilitatea acestor constatări

este relativ scăzută. Trebuie avută prudenţă în interpretarea unei culturi virale pozitive sau PCR a probelor BAL, deoarece virusul poate fi aruncat în tractul respirator în absenţa invaziei tisulare.

Tratamentul standard al sindromului CMV şi al bolii invazive de ţesut constă într-un curs de 2 până la 3 săptămâni de ganciclovir intravenos în doză de 5 mg/kg de două ori pe zi, ajustat pentru insuficienţa renală. Monitorizarea încărcăturii virale din sângele periferic trebuie efectuată săptămânal pentru a confirma răspunsul la terapie. Tratamentul trebuie continuat până la cel puţin 1 săptămână după ce este documentată o încărcătură virală nedetectabilă.118 Unii experţi susţin adăugarea de globulină hiperimună CMV în tratamentul bolilor severe, dar dovezile care susţin această practică sunt puţine. Deşi tratamentul este eficient, au fost raportate rate de recădere de până la 60% în infecţia primară şi 20% la primitorii seropozitivi.119 Iniţierea valganciclovirului oral ca profilaxie secundară după terminarea tratamentului definitiv este o practică comună, dar impactul acesteia asupra ratelor de recădere este incert.

În încercarea de a minimiza impactul advers al infecţiei cu CMV asupra cursului posttransplant, accentul s-a mutat pe strategiile preventive. Numeroase studii prospective, randomizate au documentat eficacitatea profilaxiei antivirale în întârzierea debutului şi reducerea incidenţei şi severităţii infecţiei cu CMV.120 Valganciclovirul oral a înlocuit în mare măsură ganciclovirul intravenos ca agent profilactic de elecţie, datorită biodisponibilităţii sale excelente, uşurinţei de administrare şi profilaxiei universale12 demonstrate. pacienţii donator-seropozitiv/recipient-seronegativ este recomandat deoarece riscul de boală CMV este mare.118 Deoarece riscul de boală este semnificativ mai mic la primitorii seropozitivi (independent de statutul donatorului), s-a susţinut că profilaxia universală a acestui grup duce la supratratament, creşterea costurilor şi expunerea excesivă a pacienţilor la riscul de toxicitate medicamentoasă. În această populaţie, au fost susţinute strategii preventive care vizează terapia antivirală exclusiv pacienţilor care demonstrează o încărcătură virală în creştere în sângele periferic, dar multe programe încă aderă la o strategie de profilaxie universală. Un studiu controlat asupra primitorilor de transplant pulmonar cu risc (fie donator, fie primitor seropozitiv) a demonstrat o reducere marcată a incidenţei bolii CMV cu utilizarea unui curs de 12 luni de profilaxie cu valganciclovir în comparaţie cu un curs de 3 luni (4% vs. 32%).124 Sunt necesare studii suplimentare pentru a determina dacă este necesar sau în acelaşi regim de 12 luni şi subgrup în exces.

Apariţia tulpinilor de CMV rezistente la ganciclovir a fost raportată la 5% până la 15% dintre primitorii de transplant pulmonar cu infecţie cu CMV.125,126 Factorii de risc care au fost identificaţi includ starea CMV pozitivă pentru donator/primitor negativ, utilizarea agenţilor imunosupresori puternici, cum ar fi anticorpii antilimfocitari şi expunerea prelungită la daclizumab, numărul crescut de episoade la CMV, ganciclovir.127,128 Foscarnet, administrat singur sau în combinaţie cu ganciclovir, este agentul de elecţie pentru tratamentul bolii rezistente la ganciclovir.126 Medicamentul este potenţial nefrotoxic şi monitorizarea atentă a funcţiei renale este esenţială. Deşi tratamentul are

adesea succes, prezența bolii rezistente la ganciclovir este asociată cu scăderea supraviețuirii la primitorii de transplant pulmonar.128,129.

Aspergillus

Speciile de Aspergillus sunt agenții patogeni fungici cel mai frecvent întâlniți printre primitorii de transplant pulmonar. Fiind un organism omniprezent dobândit prin inhalare, Aspergillus colonizează căile respiratorii la aproximativ un sfert dintre primitorii de transplant.130 Colonizarea căilor respiratorii în sine nu pare să prezinte un risc major de progresie ulterioară către boală invazivă.130 Dacă acest lucru se datorează naturii inerente benigne a colonizării sau practicii comune de inițiere a colonizării fungice este inițiată.

Aspergillus infectează arborele bronșic la aproximativ 5% dintre primitorii de transplant pulmonar.130 În majoritatea cazurilor, infecția este localizată pe anastomoza bronșică, unde cartilajul devitalizat și materialul de sutură străin creează un mediu nutritiv. Mai rar, infecția se poate prezenta ca o bronșită ulcerativă mai difuză, cu formare de pseudomembrane, care urmează de obicei în urma unei leziuni ischemice severe a mucoasei bronșice. Grupate în primele 6 luni posttransplant, aceste infecții ale căilor respiratorii sunt de obicei asimptomatice și detectate numai prin bronhoscopie de supraveghere. Deși răspund de obicei la azolii orali sau la amfotericina inhalată sau intravenoasă, infecțiile căilor respiratorii au evoluat rar la pneumonie invazivă sau au dus la eroziune fatală în artera pulmonară adiacentă. leziunea ischemică subiacentă a bronhiei care predispune la infecție.132,133.

Aspergiloza invazivă, o formă mult mai gravă de infecție, se dezvoltă la 5% dintre primitorii de transplant pulmonar, cel mai frecvent în primul an.130 Aproape întotdeauna implică plămânul, dar se poate disemina în locuri îndepărtate, în special în creier, la o minoritate de pacienți. Simptomele sunt nespecifice și includ febră, tuse, dureri pleuritice în piept și hemoptizie. Radiografic, aspergiloza pulmonară poate apărea ca opacități nodulare unice (vezi eFig. 91-7 și 91-8B) sau multiple (vezi eFig. 91-8A) sau cavitare sau ca consolidare alveolară (Fig. 106-4). „Semnul halo" – o margine de atenuare de sticlă șlefuită care înconjoară o opacitate nodulară centrală – este o descoperire sugestivă, dar neobișnuită la tomografia computerizată toracică (CT).

Diagnosticarea aspergilozei pulmonare invazive poate fi o provocare. După cum sa discutat anterior, mulți receptori de transplant pulmonar sunt colonizați cu Aspergillus, ceea ce face dificilă interpretarea semnificației petelor fungice pozitive și a culturilor derivate din specimenele BAL. În schimb, sensibilitatea studiilor bronhoscopice a fost raportată în intervalul de numai 45% până la 62% la primitorii de transplant de organe solide cu boală invazivă.134 Măsurarea nivelurilor de galactomanan în ser sau lichid BAL a fost prezentată ca un test util pentru stabilirea unui diagnostic de boală invazivă în anumite cazuri.

Figura 106-4 Aspergiloza invazivă. Beneficiar de transplant pulmonar bilateral cu o cavitate mare a lobului superior drept care conține un nivel de aer-fluid. Biopsia transtoracică cu ac a demonstrat elemente fungice morfologic compatibile cu speciile

Aspergillus. Pacientul nu a răspuns la terapia antifungică şi a necesitat rezecţie chirurgicală pentru vindecarea definitivă.

populaţiile de pacienţi; experienţa preliminară la primitorii de transplant pulmonar sugerează o sensibilitate inacceptabil de scăzută atât pentru ser, cât şi pentru BAL, deşi specificitatea pare a fi ridicată.135,136 În contextul caracteristicilor clinice şi radiografice compatibile şi/sau al demonstraţiei Aspergillus în secreţiile respiratorii prin cultură sau citologie, clinicianul trebuie să îşi exercite raţionamentul pentru a decide dacă să iniţieze o terapie purpurică definitivă sau un tratament trial purpuric definitiv. biopsie transtoracică cu ac sau biopsie pulmonară chirurgicală.

Amfotericina B a fost în mod tradiţional principalul tratament pentru aspergiloza invazivă. Cu toate acestea, mai recent, s-a dovedit că triazolul voriconazol are o eficacitate superioară şi o toxicitate mai mică decât amfotericina B şi a apărut ca tratament de elecţie.137 Voriconazolul este un inhibitor puternic al sistemului enzimatic hepatic al citocromului P-450 şi poate duce la niveluri sanguine periculos de mari ale acestor agenţi administraţi concomitent şi ajustarea dozelor adecvate de calcilimus. nu sunt realizate. Echinocandinele (de exemplu, caspofunginul) reprezintă o a treia clasă de agenţi care au fost folosiţi cu succes în tratamentul aspergilozei invazive.138 În ciuda disponibilităţii terapiei antifungice, au fost raportate rate de mortalitate în intervalul de 60% până la 80%.130,139 Rolul terapeutic al rezecţiei chirurgicale a fost invocat în cazurile chirurgicale, dar a fost invocat local de rezecţie chirurgicală. infecţie refractară la terapia medicală.140,141

RESPINGERE ŞI DISFUNCŢIE CRONICĂ A ALLOGRAFT

În ciuda utilizării agenţilor imunosupresori puternici, respingerea alografei şi disfuncţia cronică a alografei rămân probleme omniprezente care constrâng supravieţuirea pe termen lung a grefei şi a pacientului. Mecanismele aloimune umorale şi celulare au fost definite în grade diferite pentru insultele mai acute şi, prin urmare, termenul „respingere" este un descriptor adecvat (adică, respingere hiperacută, respingere celulară acută, respingere mediată de anticorpi). Cu toate acestea, mecanismele patogenetice care stau la baza formelor cronice de disfuncţie alografei sunt mai puţin clare şi au fost implicate atât insulte imunologice, cât şi nonimunologice. Deşi încă face parte din lexicul transplantului, termenul „respingere cronică" este înşelător, deoarece simplifică prea mult atât mecanismul, cât şi spectrul de fenotipuri care caracterizează afectarea pe termen lung a alografei. Termenul de disfuncţie cronică de alografă pulmonară (CLAD) apare ca un descriptor preferat, cuprinzând cea mai frecvent întâlnită formă, BOS, precum şi variante nou recunoscute, cum ar fi sindromul de alografă restrictivă. Diferitele forme de respingere şi CLAD sunt descrise în detaliu în secţiunile următoare. Caracteristicile celor două entităţi întâlnite cel mai frecvent – respingerea celulară acută şi BOS – sunt rezumate în Tabelul 106-5.

Respingere hiperacută

Respingerea hiperacută este o complicaţie rară, dar extrem de letală, mediată de anticorpi preformaţi de origine primitor direcţionaţi împotriva antigenelor HLA conţinute în ţesutul donatorului. Endoteliul microvascular pulmonar este ţinta principală, ceea ce duce la leziuni mediate de complement şi neutrofile şi depunerea pe scară largă a trombilor de trombocite/fibrină.142 Respingerea hiperacută se manifestă clinic în câteva minute până la ore de la stabilirea perfuziei în plămânul proaspăt implantat. Alografa apare întunecată, pestriţă şi extrem de edematoasă la inspecţia directă şi dens opacificată pe radiografia toracică. Reflectând severitatea edemului pulmonar, alografă produce adesea cantităţi mari de lichid roz, spumos pentru edem şi trebuie aspirat frecvent din tubul endotraheal. Urmează o disfuncţie profundă a grefei şi instabilitate hemodinamică. Patru dintre cele cinci cazuri raportate în literatură au dus la deces.143 Unul pacient supravieţuitor a fost gestionat cu succes cu o combinaţie de plasmafereză, globulină antitimocitară şi ciclofosfamidă.144 Screening-ul de rutină al tuturor candidaţilor la transplant pulmonar pentru anticorpi anti-HLA preformaţi şi fie evitarea donatorilor cu antigenele vizate, fie evitarea donatorilor cu antigenele vizate, fie evitarea donatorilor cu antigenele ţintite, fie a riscului de reducere la minimum a transplantului prospectiv, s-au dovedit a fi foarte eficace în cross-matching. respingere hiperacută.

Respingere celulară acută

Supravegherea frecventă a alografei prin biopsie transbronşică a demonstrat că majoritatea primitorilor de transplant experimentează cel puţin un episod de respingere celulară acută în primul an57. Dincolo de această perioadă iniţială, incidenţa respingerii celulare acute scade considerabil. Factorii de risc pentru dezvoltarea respingerii acut rămân prost definiţi. Datele sunt contradictorii cu privire la faptul dacă gradul de discordanţă HLA între donator şi primitor reprezintă un factor de risc.57,145,146 Polimorfismele în receptorul Toll-like 4 care reglează în jos răspunsul imun înnăscut al primitorului sunt asociate cu o incidenţă mai scăzută a respingerii celulare acute.145.

Episoadele de respingere celulară acută pot fi silenţioase clinic în până la 40% din cazuri.57 Când sunt prezente, manifestările clinice sunt nespecifice şi includ stare de rău, febră de grad scăzut, dispnee, tuse şi leucocitoză. Opacităţi radiografice (eFig. 106-2), o scădere a oxigenării arteriale la

repaus sau cu exerciţii fizice şi o scădere bruscă mai mare de 10% a valorilor spirometrice sunt indicii importante pentru posibila prezenţă a respingerii, dar constatări similare însoţesc crizele de infecţie.

Numai bazarea pe criteriile clinice şi radiografice riscă un diagnostic greşit şi o creştere inutilă a imunosupresiei. Biopsia pulmonară transbronşică reprezintă „standardul de aur” pentru diagnosticul de respingere celulară acută. Procedura este sigură, poate fi efectuată în serie în timp şi are o sensibilitate şi specificitate ridicate. Caracteristica histologică este prezenţa infiltratelor limfocitare perivasculare care, în cazurile mai severe, se revarsă în interstiţiul adiacent şi în spaţiile de aer alveolare. Bronşiolita limfocitară poate însoţi afectarea parenchimului sau poate fi o caracteristică independentă. Un sistem de clasificare

histologică a fost adoptat universal pentru a grada severitatea rejetului celular acut (Tabelul 106-6).147

Tratamentul convenţional constă într-un puls de 3 zile de Solu-Medrol intravenos la o doză zilnică de 15 mg/kg. În cele mai multe cazuri, acest lucru are ca rezultat ameliorarea rapidă a simptomelor, a funcţiei pulmonare şi a anomaliilor radiografice, dar biopsiile de urmărire arată dovezi histologice de respingere persistentă la 30% dintre pacienţii cu rejecţie acută anterioară uşoară (A2) şi 44% dintre pacienţii cu respingere acută anterioară moderată (A3).148 la un grad mai mare de respingere acută într-un sfert din cazuri şi un risc crescut de apariţie a BOS au provocat această abordare.149 Au fost folosite o varietate de modalităţi pentru respingerea acută refractară sau recurentă, inclusiv preparate de anticorpi antilimfocitari şi fotofereză, un tratament imunomodulator folosind leucafereză pentru a colecta globule albe şi ultraviolete, care sunt apoi expuse la ultraviolete, lumina ultravioletă şi a revenit în corp, unde suprimă funcţia celulelor T.

De la Stewart S, Fishbein MC, Snell GI şi colab: Revizuirea formulării de lucru din 1996 pentru standardizarea nomenclaturii în diagnosticul rejetului pulmonar. J Heart Lung Transplant 26:1229-1242, 2007.

Respingere acută mediată de anticorpi

Există dovezi emergente în sprijinul unei a doua forme de respingere acută, mediată de aloanticorpi anti-HLA specifici donatorului care se dezvoltă de novo după transplant.150,151 Prezentarea clinică poate fi imposibil de distins de respingerea acută celulară, cu dispnee, hipoxemie şi opacităţi radiografice difuze. Hemoptizia ar trebui să ridice suspiciunea asupra acestei entităţi, dar este prezentă în doar 25% din cazuri.150 Criteriile de diagnostic sugerate pentru respingerea acută mediată de anticorpi sunt (1) prezenţa anticorpilor anti-HLA specifici donatorului circulant; (2) dovezi histopatologice de capilarită; şi (3) detectarea depunerilor de celule endoteliale C4d. Mai puţin de jumătate dintre pacienţii din cea mai mare serie de cazuri au răspuns numai la corticosteroizi; adăugarea de

Sindromul de bronşiolită obliterantă

Bronşiolita obliterantă, presupusă a reprezenta consecinţele „respingerii cronice”, reprezintă un impediment major pentru supravieţuirea grefei pe termen lung şi a pacientului. Bronsiolita obliterantă este un proces fibroproliferativ caracterizat prin inflamarea submucoasei şi fibroza pereţilor bronşiolari, ducând în cele din urmă la obliterarea completă a lumenului căilor respiratorii. Consecinţa funcţională a acestui proces este obstrucţia progresivă şi în mare parte ireversibilă a fluxului de aer. Deoarece histologia caracteristică este dificil de demonstrat prin biopsia pulmonară transbronşică, VEMS a fost adoptat ca un surogat diagnostic uşor de obţinut pentru histologie, iar termenul de sindrom de bronşiolită obliterantă (BOS) a fost aplicat acestei tulburări definite funcţional (Tabelul 106-7).152 ani.1 Aşa cum a fost conceput iniţial, BOS a fost definit ca o scădere altfel

inexplicabilă şi susţinută a VEMS cu cel puţin 20% faţă de momentul iniţial posttransplant. Îngrijorarea că această definiţie ar putea întârzia diagnosticul dincolo de un stadiu susceptibil de a solicita tratament

FEF25%-75%, debitul expirator forţat mediu între 25% şi 75% din capacitatea vitală forţată; VEMS, volumul expirator forţat în 1 secundă.

De la Estenne M, Maurer JR, Boehler A, et al: Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: o actualizare a criteriilor de diagnostic. J Heart Lung Transplant 21:297-310, 2002.

introducerea mai recentă a unui stadiu BOS 0-potenţial (BOS 0-p), definit ca o scădere a VEMS cu 10% până la 19% sau a fluxului expirator forţat mediu între 25% şi 75% din capacitatea vitală forţată (FEF25%-75%) cu cel puţin 25%. Criteriul FEV1 pentru BOS 0-p sa dovedit a fi un predictor rezonabil al pacienţilor cu risc de progresie la BOS mai avansat, cu o valoare predictivă pozitivă de 60% pentru progresia în decurs de 1 an şi 80% pentru progresia în decurs de 4 ani. hiperinflaţie asupra funcţiei pulmonare.154 În mod remarcabil, criteriul FEF25%-75% suferă de o valoare predictivă pozitivă scăzută în toate populaţiile primitoare şi are o utilitate clinică îndoielnică.153,154.

Respingerea celulară acută şi bronşiolita limfocitară au fost identificate în mod constant ca factori de risc majori pentru dezvoltarea BOS, susţinând opinia conform căreia BOS este o consecinţă a leziunii aloimune.155,156 În timp ce riscul de BOS pare să se coreleze cu severitatea şi frecvenţa acestor insulte imunologice, chiar şi un risc minim (A1) este asociat cu un risc crescut de respingere1571. Factorii de risc mediaţi imun includ prezenţa anticorpilor anti-HLA (în special specifici donatorului) şi dezvoltarea anticorpilor anti-colagen de tip V.158,159 Factorii non-imuni pot fi, de asemenea, importanţi în iniţierea sau perpetuarea leziunii, sugerând că BOS poate reprezenta rezultatul final al unei game largi de insulte la nivelul epiteliului căilor respiratorii. Aceşti factori includ pneumonita CMV, infecţiile virale respiratorii comunitare, colonizarea căilor respiratorii cu Aspergillus sau Pseudomonas, disfuncţia grefei primare şi reflux gastroesofagian cu aspiraţie oculta.98,156,160-164.

Deşi este adesea privit ca o complicaţie târzie, BOS se prezintă în primii 2 ani după transplant într-o treime până la jumătate din cazuri („BOS cu debut precoce”).165,166 Scăderea VEMS care anunţă debutul BOS poate fi fie insidioasă, fie bruscă. Dispneea, pierderea în greutate, tusea şi accesele recurente de traheobronşită purulentă, cu recuperarea P aeruginosa din culturile de spută, sunt caracteristici clinice caracteristice. Deşi radiografiile toracice sunt de obicei neremarcabile, CT de înaltă rezoluţie evidenţiază de obicei captarea aerului (eFig. 106-3 şi Videoclipurile 106-2 şi 106-3), opacităţi Ae în boboci şi/sau bronşiectazie (Fig. 106-5). Istoria naturală a BOS este foarte variabilă; cei cu precoce sau brusc

O multitudine de strategii imunosupresoare au fost folosite în tratamentul BOS, inclusiv utilizarea de agenţi convenţionali (de exemplu, corticosteroizi puls), ciclosporină inhalată, anticorpi antilimfocitari, fotofereză şi iradierea limfoidă totală, dar lipseşte consensul cu

privire la abordarea optimă. inversează procesul. Mai recent, azitromicina a apărut ca o alternativă populară, bazată pe studii retrospective care documentează îmbunătăţirea pe termen scurt a VEMS la aproximativ 30% până la 40% dintre pacienţii cu BOS trataţi cu acest agent.169-172 Spre deosebire de cei care nu răspund, respondenţii demonstrează niveluri mai ridicate pretratament ale neutrofiliei BAL şi o reducere marcată a neutrofiliei în urma iniţierii neutrofiliei. Acest lucru dă credibilitate noţiunii că efectele benefice ale macrolidelor sunt legate în mare parte de capacitatea lor de a suprima producţia de IL-8 în căile respiratorii şi recrutarea neutrofilelor.170,171 Deşi încă controversată, performanţa fundoplicaturii chirurgicale pentru controlul refluxului gastroesofagian a fost asociată cu îmbunătăţirea funcţiei pulmonare la unii pacienţi cu BOS, în măsurile de mobilizare a secretiei respiratorii adjuvante ale bacteriilor173. căile respiratorii – inclusiv percuţia toracică, flutterul sau valva acapella şi antibioticele inhalatorii şi sistemice – pot fi benefice la pacienţii cu bronşiectazie însoţitoare. În acest moment, singurul tratament definitiv pentru BOS avansat este retransplantul.

Dezvoltarea strategiilor de prevenire a BOS este un domeniu de interes intens, dar, până în prezent, progrese substanţiale sunt puţine. Recunoscând legătura stabilită între respingerea acută şi BOS, majoritatea centrelor de transplant efectuează în mod obişnuit biopsii pulmonare de supraveghere pentru a detecta şi trata respingerea acută silenţioasă clinic, dar impactul acestei strategii asupra riscului de BOS rămâne incert. Adăugarea ciclosporinei inhalatorii la un regim imunosupresor convenţional a fost asociată cu o reducere dramatică a incidenţei BOS, dar un studiu multicentric ulterior nu a reuşit să demonstreze beneficiile. vor fi necesare studii multicentrice pentru a corobora aceste constatări.178 În cele din urmă, unele centre au folosit o strategie de screening pentru anticorpi specifici donatorului şi, dacă sunt detectaţi, trataţi cu imunoglobulină intravenoasă şi rituximab în speranţa de a reduce riscul ulterior de apariţie a BOS.179 Din nou, totuşi, sunt necesare studii suplimentare pentru a evalua eficacitatea acestei abordări.

Alte forme de disfuncţie cronică a alografei pulmonare

Au fost descrise recent câteva alte forme suprapuse de CLAD care sunt distincte de BOS. Denumite în mod diferit „sindrom de alografă restrictivă”,180,181 „CLAD-restrictive”182 şi „pneumonie cu organizare a fibrinoidelor”183, aceste entităţi au în comun o fiziologie restrictivă şi prezenţa opacităţilor interstiţiale, alveolare sau din sticlă şlefuită pe tomografia toracică. Constatările histologice variază între rapoartele publicate şi includ leziuni alveolare difuze, fibroză interstiţială şi pneumonie acută organizatoare de fibrinoide. Există un acord remarcabil între diferitele rapoarte asupra unui punct - supravieţuirea acestor pacienţi este considerabil mai proastă decât cea a primitorilor cu BOS mai frecvent întâlnită.

TULBURARE LIMFOPROLIFERATIVA POSTTRANSPLANTATĂ

Tulburarea limfoproliferativă posttransplant (PTLD) descrie un spectru de răspunsuri proliferative anormale care implică celulele B în majoritatea cazurilor şi variind de la hiperplazia policlonală benignă până la limfoame maligne. În aproximativ 90% din cazuri,

virusul Epstein-Barr (EBV) este stimulul pentru proliferarea celulelor B, care se desfăşoară într-o manieră necontrolată datorită răspunsului citotoxic al celulelor T de la gazda imunodeprimată. Recipienţii naivi cu EBV care dobândesc infecţia primară în momentul transplantului de organe prezintă cel mai mare risc de a dezvolta PTLD.184 O intensitate mai mare a imunosupresiei şi, în special, utilizarea preparatelor de anticorpi antilimfocitari au fost, de asemenea, implicate ca factori de risc.

Dintre numeroasele neoplasme care apar în urma transplantului pulmonar, PTLD este a doua ca frecvenţă numai după cancerele de piele non-melanomice, cu o incidenţă de aproximativ 5%.185 Riscul de a dezvolta PTLD este cel mai mare în primul an posttransplant, deşi până la jumătate din toate cazurile sunt observate dincolo de acest punct. Majoritatea cazurilor cu debut precoce implică alografa, prezentându-se de obicei ca unul sau mai mulţi noduli pulmonari care pot fi însoţiţi de adenopatie mediastinală (Fig. 106-6). În schimb, dincolo de primul an predomină formele de boală intraabdominale şi diseminate.185

Diagnosticul de PTLD este stabilit cel mai ferm prin biopsie tisulară, deşi ocazional aspiraţia cu ac fin poate

Figura 106-6 Tulburare limfoproliferativă posttransplant. Scanarea CT demonstrează noduli şi mase multiple, dovedit la biopsie că reprezintă un limfom cu celule B de grad înalt. Studiile de hibridizare in situ au evidenţiat prezenţa ARN-ului virusului Epstein-Barr.

produce suficient material pentru a face un diagnostic citologic. Trebuie avută grijă în interpretarea biopsiilor pulmonare transbronşice, deoarece agregatele de limfocite asociate cu respingerea celulară acută pot apărea similare cu focarele de PTLD pe aceste specimene de ţesut mic. Demonstrarea prezenţei celulelor infectate cu EBV prin hibridizare in situ sau colorare imunohistochimică poate ajuta la confirmarea unui diagnostic în cazurile dificile. Determinarea încărcăturii virale EBV în sângele periferic folosind tehnici de amplificare a ADN-ului a fost prezentată ca un instrument auxiliar de diagnostic. Studiile preliminare care implică pacienţi adulţi de transplant pulmonar sugerează că o încărcătură virală crescută se corelează cu prezenţa PTLD cu un grad ridicat de specificitate (adică, rată scăzută de fals pozitive), dar sensibilitatea este de până la 39%.

Tratamentul iniţial al PTLD implică reducerea mărimii imunosupresiei pentru a permite restabilirea parţială a imunităţii celulare gazdei împotriva EBV. Regresia tumorii este observată în până la două treimi din cazuri, dar există un risc însoţitor de a precipita respingerea acută sau cronică şi pacienţii trebuie monitorizaţi îndeaproape.188 Pentru pacienţii care nu reuşesc să obţină o remisie completă, nu pot tolera o imunosupresie redusă sau au boala rapid progresivă, imunoterapia cu anticorpi monoclonali anti-CD20 (rituximab) are opţiunea preferată emergedimab. Utilizarea acestui agent în populaţia cu transplant de organe solide este, în general, bine tolerată şi asociată cu o rată de răspuns

complet de 60%.189 În schimb, experienţa cu chimioterapia standard a fost slabă, până la un sfert dintre pacienţi cedând la complicaţii legate de tratament.189 Nu există niciun rol dovedit al terapiei antivirale în stabilirea PTLD, deşi există dovezi sugestive că utilizarea agenţilor antivirale pot reduce riscul de dezvoltare a medicamentelor antivirale. PTLD.190

CANCERUL PLAMONI

Dezvoltarea cancerului pulmonar după transplantul pulmonar a fost raportată aproape exclusiv la pacienţii cu BPOC sau fibroză pulmonară subiacentă, dintre care majoritatea au avut antecedente semnificative de fumat. Incidenţa raportată a cancerului pulmonar după transplant este de 2% până la 6% la pacienţii cu BPOC şi 3% până la 4% la pacienţii cu fibroză pulmonară.191-194 Datele sunt contradictorii dacă transplantul conferă o probabilitate crescută de a dezvolta această formă de cancer sau dacă incidenţa este comparabilă cu cea a populaţiei generale cu factori de risc similari. Cancerul pulmonar apare cel mai frecvent în plămânul nativ al primitorilor SLT. Mai rar, un cancer nebănuit anterior poate fi detectat incidental în plămânul explantat îndepărtat în momentul transplantului şi poate reapari apoi în alografă sau în locuri îndepărtate. O rată ridicată de recurenţă a fost, de asemenea, documentată în cazurile în care transplantul pulmonar a fost efectuat ca tratament definitiv pentru carcinomul bronşioalveolar subiacent.4 În cele din urmă, există rapoarte rare de cancer pulmonar de origine donator transmis la primitor195.

Cancerul pulmonar la pacientul cu transplant progresează adesea într-un ritm rapid, ceea ce poate duce la confuzia iniţială cu un proces infecţios (Fig. 106-7).191 Acest comportament agresiv poate reflecta pierderea supravegherii imune antitumorale la gazda imunodeprimată sau se poate datora unui efect mai specific al ciclosporinei în promovarea creşterii tumorii.196 cazuri în care boala în stadiu incipient este întâlnită.

RECUPEREA BOLII PRIMARE

Un număr de tulburări primare au fost documentate că reapar în alografă după transplant.197 Deşi nu sunt disponibile cifre precise, sarcoidoza pare să aibă cea mai mare tendinţă de a face acest lucru. Recidiva sarcoidozei este de obicei asimptomatică şi marcată de recuperarea accidentală a granuloamelor necazeizante la bronhoscopie şi, ocazional, de prezenţa opacităţilor micronodulare în lobii superiori la CT. Au fost raportate, de asemenea, cazuri de limfangioleiomiomatoză recurentă. Celulele musculare netede anormale găsite în alografă sunt de origine receptor, ceea ce sugerează că mecanismul de recidivă implică migrarea sau metastazarea dintr-un loc extrapulmonar.198 Alte boli pentru care a fost raportată recurenţa includ histiocitoza cu celule Langerhans, pneumonia interstiţială descuamativă şi panbronşiolita difuză.

Recurenţa emfizemului în alografă a fost documentată la un primitor la 11 ani după transplant pentru deficit de alfa1-antitripsină.199 Pacientul reluase fumatul şi se presupunea că acesta joacă un rol central în accelerarea reapariţiei bolii. Lichidul BAL obţinut după recurenţa bolii a demonstrat activitate liberă a elastazei, sugerând că apărarea antiprotează endogene a fost depăşită. Aceste observaţii evidenţiază necesitatea ca

beneficiarii de transplant cu deficit de alfa1-antitripsină să se abţină de la fumat, dar nu oferă o justificare pentru utilizarea de rutină a terapiei de substituţie enzimatică după transplant.

După cum sa menţionat anterior, încercările de a utiliza transplantul pulmonar ca tratament definitiv pentru carcinomul bronşioalveolar au dus la rate de recurenţă de aproximativ 50%, ceea ce a determinat marea majoritate a centrelor să abandoneze această abordare.4

RETRAPLANTAREA

Retransplantul a fost utilizat ca tehnică de salvare pentru eşecul grefei refractare. Rezultatele în urma retransplantului precoce, emergent pentru disfuncţia grefei primare sunt slabe şi, în consecinţă, utilizarea acestei intervenţii în acest cadru este descurajată.94,200 În schimb, retransplantul pacienţilor selectaţi cu atenţie cu insuficienţă cronică a grefei din cauza BOS are ca rezultat rate de supravieţuire care se apropie de cea a transplantului iniţial. Noul sistem de alocare introdus în Statele Unite acordă o prioritate ridicată candidaţilor cu BOS, la egalitate cu cea acordată pacienţilor cu FPI. Acest lucru a condus la scurtarea timpilor de aşteptare şi la o dublare a numărului de proceduri de retransplant efectuate anual.94 Deşi au fost stabilite fezabilitatea şi succesul rezonabil al retransplantului pentru BOS, problema adecvării acestuia în cazul penuriei severe de organe rămâne o dilemă etică deranjantă.

DIRECŢII VITORIALE

De la introducerea sa în 1963, transplantul pulmonar a evoluat de la o terapie chirurgicală eroică la o opţiune standard pentru pacienţii selectaţi cu boală pulmonară avansată. Cu toate acestea, obstacole majore trebuie încă depăşite pentru a facilita aplicabilitatea mai largă a transplantului pulmonar şi rezultate mai durabile. Oferta de organe donatoare trebuie extinsă pentru a satisface cererea. Trebuie dezvoltate strategii imunosupresoare mai eficiente şi mai puţin toxice pentru a preveni pierderea grefei din cauza leziunilor imunologice cronice. O înţelegere îmbunătăţită a BOS şi a altor forme de disfuncţie cronică a alogrefei este necesară pentru a dezvolta strategii de tratare a leziunilor plămânului transplantat într-un mod ţintit.

Utilizarea crescută a perfuziei pulmonare ex vivo pentru evaluare şi tratament poate oferi o soluţie parţială pentru creşterea numărului, calităţii şi durabilităţii alogrefelor pulmonare. Soluţia finală pentru multe dintre impedimentele actuale va veni probabil cu progresele în terapia genică, terapia cu celule stem şi ingineria ţesuturilor. Progresele în manipularea imunologică a primitorului şi modularea imunologică a organelor pentru a arăta mai mult ca „sinele” ne vor aduce în cele din urmă într-o zi mai aproape de o stare de toleranţă imună (adică, acceptarea permanentă a grefei în absenţa agenţilor imunosupresori administraţi cronic). Doar prin aceste iniţiative de cercetare de bază transplantul pulmonar îşi va îndeplini cu adevărat potenţialul ca opţiune de tratament sigură, eficientă şi durabilă.

Puncte cheie

Transplantul pulmonar este o opţiune terapeutică pentru un spectru larg de afecţiuni nemaligne avansate ale căilor respiratorii, parenchimului pulmonar şi vascularizaţiei pulmonare. Cele mai frecvente indicaţii sunt BPOC, fibroza pulmonară idiopatică şi fibroza chistică.

Transplantul pulmonar unic şi bilateral reprezintă 97% din toate procedurile; transplantul inimă-plămân şi transplantul bilobar de la donator viu reprezintă restul.

Sistemul de alocare a plămânilor utilizat acum în Statele Unite acordă prioritate pacienţilor cu cel mai mare „beneficiu net al transplantului" - diferenţa dintre supravieţuirea estimată la un an cu şi fără transplant.

Ratele de supravieţuire la un, 5 şi 10 ani după transplant sunt de 82%, 55% şi, respectiv, 33%.

Complicaţiile precoce frecvente includ disfuncţia grefă primară datorată leziunii ischemie-reperfuzie, stenoza anastomotică bronşică şi pneumoniile bacteriene.

Ratele de infecţie în rândul primitorilor de transplant pulmonar sunt de câteva ori mai mari decât în rândul primitorilor altor organe solide, probabil datorită expunerii alografei la microorganisme prin inhalare şi aspiraţie şi nivelului mai ridicat de imunosupresie la pacienţii cu transplant pulmonar.

Respingerea celulară acută, caracterizată prin infiltrare limfocitară perivasculară, este frecvent întâlnită în primul an. De obicei, răspunde la terapia cu corticosteroizi în doze mari, dar este un factor de risc major pentru dezvoltarea ulterioară a sindromului de bronşiolită obliterantă.

Limitarea majoră a funcţiei de alografă pe termen lung şi a supravieţuirii pacientului este bronşiolita obliterantă, caracterizată histologic prin obliterarea fibroproliferativă a căilor respiratorii mici şi fiziologic prin obstrucţia progresivă a fluxului de aer.

Abordările mai noi includ perfuzia pulmonară ex vivo pentru a evalua funcţia pulmonară şi, probabil, pentru recondiţionarea plămânilor înainte de transplant şi realizarea de punţi la primitori folosind plămâni artificiali extracorpori, fie cu pompe, fie fără, până la transplant.

Lista completă de referinţe disponibilă la ExpertConsult.

Lecturi cheie

Cypel M, Yeung JC, Liu M şi colab.: Perfuzia pulmonară normotermică ex vivo în transplantul pulmonar clinic. N Engl J Med 364:1431-1440, 2011.

Diamond JM, Lee JC, Kawut SM şi colab: Factori de risc clinici pentru disfuncţia grefei primare după transplantul pulmonar. Am J Respir Crit Care Med 187:527-534, 2013.

Egan TM, Murray S, Bustami RT, et al: Dezvoltarea noului sistem de alocare pulmonară în Statele Unite. Am J Transplant 6:1212-1227, 2006.

Finlen Copeland CA, Snyder LD şi colab.: Supravieţuirea după sindromul bronşiolitei obliterante printre primitorii de transplant pulmonar bilateral. Am J Respir Crit Care Med 182:784-789, 2010.

Kotloff RM: Transplantul pulmonar oferă un avantaj de supravieţuire? Curr Opin Organ Transplant 14:499-503, 2009.

Kotloff RM, Ahya VN: Complicaţiile medicale ale transplantului pulmonar. Eur Respir J 23:334-342, 2004.

Kreider ME, Hadjiliadis D, Kotloff RM: Selecţia candidaţilor, momentul includerii pe listă şi alegerea procedurii pentru transplantul pulmonar. Clin Chest Med 32:199-211, 2011.

Palmer SM, Limaye AP, Banks M, et al: Profilaxia extinsă cu valganciclovir pentru a preveni citomegalovirusul după transplantul pulmonar: un studiu randomizat, controlat. Ann Intern Med 152:761-769, 2010.

Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, şi colab.: Registrul Societăţii Internaţionale pentru Transplantul de Inimă şi Plămân: al treizeci şi unuul raport de transplant de plămâni şi inimă-plămâni adulţi-2014. J Heart Lung Transplant 33:1009-1024, 2014.

eFIGURE GALERIE DE IMAGINI

eFigura 106-1 Bronhostenoză anastomotică ischemică posttransplant. AD, CT expirator dinamic axial toracic (efectuat în timpul unei manevre forţate a capacităţii vitale) afişat în ferestrele pulmonare la un pacient cu transplant pulmonar bilateral arată îngustarea bronhiei intermediare (săgeata) asociată cu hiperlucidenţă extinsă şi volum crescut în lobul inferior drept (vârfurile săgeţii), reflectând captarea aerului în plămân subtins de căile respiratorii stenotice. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 106-2 Respingere celulară acută la un pacient cu transplant pulmonar: constatări CT toracice de înaltă rezoluţie. A şi B, CT axial de înaltă rezoluţie afişat în ferestrele pulmonare arată o îngroşare netedă a septului interlobular (vârfuri de săgeată) în plămânul drept transplantat şi revărsat pleural drept (*) detectat la momentul diagnosticării rejetului celular acut dovedit prin biopsie; aceste constatări sunt reduse semnificativ după creşterea imunodepresiei (B). Constatările de îngroşare a septului interlobular, pierdere de volum şi revărsat pleural nu sunt specifice pentru respingerea celulară acută, deşi acest diagnostic este mai puţin frecvent atunci când aceste constatări CT de înaltă rezoluţie sunt absente. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

eFigura 106-3 Sindromul de bronşiolită obliterantă: constatări CT de înaltă rezoluţie la un pacient cu transplant pulmonar bilateral. AC şi Video 106-2, CT inspirator axial de înaltă rezoluţie arată constatări minime, cu opacitate pulmonară uşor neomogenă cel mai bine observată în baze (C). DF şi Video 106-3, CT axial dinamic expirator de înaltă rezoluţie (efectuat în timpul unei manevre de capacitate vitală forţată) arată dezvoltarea pe intervale a opacităţii pulmonare neomogene bilaterale extinse - regiunile mai deschise reflectă plămânul normal, colaps la imagistica expiratorie, în timp ce zonele mai întunecate (vârfurile de săgeţi) reprezintă captarea aerului din cauza obstrucţiei mici a bronhiei obliterante. (Cu amabilitatea Michael Gotway, MD.)

Cypel M, Keshavjee S: Suport extracorporeal înainte şi post transplant pulmonar. ECMO extracorporeal cardiopulmonary support in critical care (ELSO Red Book), ed 4. Ann Arbor, MI, 2011, Extracorporeal Life Support Organization.

Del Sorbo L, Ranieri VM, Keshavjee S: Oxigenarea membranei extracorporale ca „punte" către transplantul pulmonar: ce rămâne pentru a o face standard de îngrijire? Am J Respir Crit Care Med 185:699-701, 2012.

Strueber M, Hoeper MM, Fischer S şi colab.: Podul către transplantul de organe toracice la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară folosind un dispozitiv de asistenţă pulmonară fără pompă. Am J Transplant 9:853-857, 2009.

Orens JB, Boehler A, de Perrot M, et al: O revizuire a criteriilor de acceptabilitate a donatorilor de transplant pulmonar. J Heart Lung Transplant 22:1183-1200,

2003.

Ware LB, Wang Y, Fang X şi colab: Evaluarea plămânilor respinşi pentru transplant şi implicaţiile pentru selecţia donatorului. Lancet 360: 619-620, 2002.

Fischer S, Gohrbandt B, Struckmeier P, et al: Transplant pulmonar cu plămâni de la donatori cu vârsta de cincizeci de ani şi peste. J Thorac Cardiovasc Surg 129:919-925, 2005.

Kawut SM, Reyentovich A, Wilt JS şi colab.: Rezultatele primitorilor de plămâni donatori extinsi după transplantul pulmonar. Transplant 79:310-316, 2005.

Luckraz H, White P, Sharples LD şi colab: Rezultatele pe termen scurt şi lung ale utilizării donatorilor de alografă pulmonară cu PO2 scăzut. J Heart Lung Transplant 24:470-473, 2005.

Sundaresan S, Semenkovich J, Ochoa L, et al: Rezultatul de succes al transplantului pulmonar nu este compromis de utilizarea plămânilor donatorilor marginali. J Thorac Cardiovasc Surg 109:1075-1079, 1995.

De Perrot M, Waddell TK, Shargall Y, et al: Impactul donatorilor cu vârsta de 60 de ani sau mai mult asupra rezultatului după transplantul pulmonar: rezultatele unei experienţe de 11 ani într-un singur centru. J Thorac Cardiovasc Surg 133:525531, 2007.

Angel LF, Levine DJ, Restrepo MI şi colab: Impactul unui protocol de gestionare a donatorului de transplant pulmonar asupra donaţiei pulmonare şi a rezultatelor primitorului. Am J Respir Crit Care Med 174:710-716, 2006.

Snell GI, Griffiths A, Levvey BJ, Oto T: Disponibilitatea plămânilor pentru transplant: explorarea potenţialului real al grupului de donatori. J Heart Lung Transplant 27:662-667, 2008.

Mascia L, Pasero D, Slutsky AS, et al: Efectul unei strategii de protecţie pulmonară pentru donatorii de organe asupra eligibilităţii şi disponibilităţii plămânilor pentru transplant: un studiu controlat randomizat. JAMA 304:26202627, 2010.

Levvey BJ, Harkess M, Hopkins P, et al: Rezultate clinice excelente de la o donaţie naţională, după determinarea transplantului pulmonar cu moartea cardiacă. Am J Transplant 12:2406-2413, 2012.

Cypel M, Levvey B, Van Raemdonck DV, et al: Rezultate favorabile ale donaţiei după moartea cardiacă în transplantul pulmonar: un studiu multicentric. J Heart Lung Transplant 32(4 Suppl):S16, 2013.

Appel JZ 3rd, Hartwig MG, Cantu E, et al: Rolul citometriei în flux pentru a defini antigenele HLA inacceptabile la primitorii de transplant pulmonar cu anticorpi specifici HLA. Transplant 81:1049-1057, 2006.

Cypel M, Yeung JC, Hirayama S, şi colab.: Technique for prelunged nor- mothermic ex vivo pulmonar perfusion. J Heart Lung Transplant 27:13191325, 2008.

Cypel M, Yeung JC, Liu M şi colab.: Perfuzia pulmonară normotermică ex vivo în transplantul pulmonar clinic. N Engl J Med 364:1431-1440,

2011.

Cypel M, Yeung JC, Machuca T şi colab: Experienţă cu primele 50 de perfuzii pulmonare ex vivo în transplantul clinic. J Thorac Cardiovasc Surg 144:1200-1206, 2012.

Yeung JC, Wagnetz D, Cypel M, şi colab.: Livrarea genei vectorului adenovrial ex vivo are ca rezultat scăderea inflamaţiei asociate vectorului pre- şi post-transplant pulmonar la porc. Mol Ther 20:1204-1211,

2012.

Cypel M, Liu M, Rubacha M şi colab: Repararea funcţională a plămânilor donatorilor umani prin terapia genică 1L-10. Sci Transl Med 1(4):4ra9, 2009.

Aigner C, Slama A, Hotzenecker K şi colab.: Perfuzie pulmonară clinică ex vivo - împingerea limitelor. Am J Transplant 12:1839-1847, 2012.

Cypel M, Aigner C, Sage E şi colab: Experienţă în trei centre cu perfuzie pulmonară clinică normotermă ex vivo. J Heart Lung Transplant 32(4 Suppl):S20, 2013.

Meyer DM, Bennett LE, Novick RJ, Hosenpud JD: Transplant pulmonar unic vs bilateral, secvenţial pentru emfizemul în stadiu terminal: influenţă

Pochettino A, Kotloff RM, Rosengard BR şi colab: Transplant pulmonar bilateral versus unic pentru boala pulmonară obstructivă cronică: rezultate pe termen mediu. Ann Thorac Surg 70:1813-1818,

2000.

Sundaresan SR, Shiraishi Y, Trulock EP şi colab.: Transplant pulmonar unic sau bilateral pentru emfizem? J Thorac Cardiovasc Surg 112:14851495, 1996.

Thabut G, Christie JD, Ravaud P, et al: Supravieţuirea după transplantul pulmonar bilateral versus unic pentru pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică: o analiză retrospectivă a datelor din registru. Lancet 371:744-751, 2008.

Meyer DM, Edwards LB, Torres F şi colab.: Impactul vârstei primitorului şi al tipului de procedură asupra supravieţuirii după transplantul pulmonar pentru fibroza pulmonară. Ann Thorac Surg 79:950-957, 2005.

Thabut G, Christie JD, Ravaud P, şi colab: Supravieţuirea după transplantul bilateral versus un singur plămân pentru fibroza pulmonară idiopatică. Ann Intern Med 151:767-774, 2009.

Bowdish ME, Pessotto R, Barbers RG şi colab: Funcţia pulmonară pe termen lung după transplantul pulmonar lobar de la donator viu la adulţi. Ann Thorac Surg 79:418-425, 2005.

Starnes VA, Bowdish ME, Woo MS şi colab.: Un deceniu de transplant pulmonar lobar viu: rezultatele destinatarului. J Thorac Cardiovasc Surg 127:114-122, 2004.

Battafarano RJ, Anderson RC, Meyers BF şi colab: Complicaţii perioperatorii după lobectomia unui donator viu. J Thorac Cardiovasc Surg 120:909-915, 2000.

Bowdish ME, Barr ML, Schenkel FA, et al: Un deceniu de transplant pulmonar lobar viu: complicaţii perioperatorii după 253 de lobectomii de la donator. Am J Transplant 4:1283-1288, 2004.

Starnes VA, Barr ML, Cohen RG şi colab.: Experienţa de transplant pulmonar lobar al donatorului viu: rezultate intermediare. J Thorac Cardiovasc Surg 112:1284-1291, 1996.

Hopkins PM, Aboyoun CL, Chhajed PN şi colab: Analiza prospectivă a 1.235 de biopsii pulmonare transbronşice la receptorii de transplant pulmonar. J Heart Lung Transplant 21:1062-1067, 2002.

Bhorade S, Ahya VN, Baz MA şi colab: Comparaţia sirolimus cu azatioprină într-un regim imunosupresor pe bază de tacrolimus în transplantul pulmonar. Am J Respir Crit Care Med 183:379-387, 2011.

Snell GI, Levvey BJ, Chin W, et al: Sirolimus permite recuperarea renală la primitorii de transplant pulmonar şi cardiac cu insuficienţă renală cronică. J Heart Lung Transplant 21:540-546, 2002.

Venuta F, De Giacomo T, Rendina EA, et al: Recovery of chronic renal impairment with sirolimus after lung transplantation. Ann Thorac Surg 78:1940-1943, 2004.

King-Biggs MB, Dunitz JM, Park SJ şi colab.: Dehiscenţa anastomotică a căilor respiratorii asociată cu utilizarea sirolimusului imediat după transplantul pulmonar. Transplantation 75:1437-1443, 2003.

Kotloff RM, Ahya VN: Complicaţiile medicale ale transplantului pulmonar. Eur Respir J 23:334-342, 2004.

Thabut G, Mal H, Castier Y şi colab.: Beneficiul de supravieţuire al transplantului pulmonar pentru pacienţii cu fibroză pulmonară idiopatică. J Thorac Cardiovasc Surg 126:469-475, 2003.

Charman SC, Sharples LD, McNeil KD, Wallwork J: Evaluarea beneficiului de supravieţuire după transplantul pulmonar prin diagnosticul pacientului. J Heart Lung Transplant 21:226-232, 2002.

Geertsma A, Ten Vergert EM, Bonsel GJ, et al: Does pulmonar transplantation prelungeşte viaţa? O comparaţie a supravieţuirii cu şi fără transplant. J Heart Lung Transplant 17:511-516, 1998.

Liou TG, Adler FR, Huang D: Utilizarea modelelor de supravieţuire a transplantului pulmonar pentru a rafina selecţia pacienţilor în fibroza chistică. Am J Respir Crit Care Med 171:1053-1059, 2005.

Thabut G, Christie JD, Mal H şi colab.: Beneficiul de supravieţuire al transplantului pulmonar pentru fibroza chistică de la implementarea scorului de alocare pulmonară. Am J Respir Crit Care Med 187:1335-1340, 2013.

Liou TG, Adler FR, Cox DR, Cahill BC: Transplantul pulmonar şi supravieţuirea la copiii cu fibroză chistică. N Engl J Med 357:21432152, 2007.

Sweet SC, Aurora P, Benden C şi colab.: Transplantul pulmonar şi supravieţuirea la copiii cu fibroză chistică: interpretare defectuoasă a statisticilor solide. Pediatr Transplant 12:129-136, 2008.

Aurora P, Spencer H, Moreno-Galdo A: Transplantul pulmonar la copiii cu fibroză chistică: o vedere din Europa. Am J Respir Crit Care Med 177:935-936, 2008.

Trachiotis GD, Knight SR, Hann M şi colab.: răspunsuri respiratorii la reinhalarea CO2 la primitorii de transplant pulmonar. Ann Thorac Surg 58:1709-1717, 1994.

Reinsma GD, ten Hacken NH, Grevink RG şi colab.: Factori limitatori ai performanţei la efort la 1 an după transplantul pulmonar. J Heart Lung Transplant 25:1310-1316, 2006.

Lands LC, Smountas AA, Mesiano G, et al: Capacitatea maximă de efort şi funcţia muşchilor scheletici periferici după transplantul pulmonar. J Heart Lung Transplant 18:113-120, 1999.

Hokanson JF, Mercier JG, Brooks GA: Ciclosporina A scade respiraţia mitocondrială a muşchilor scheletici de şobolan in vitro. Am J Respir Crit Care Med 151:1848-1851, 1995.

Gammie JS, Keenan RJ, Pham SM şi colab.: Transplantul pulmonar unic versus dublu pentru hipertensiune pulmonară. J Thorac Cardiovasc Surg 115:397-402, 1998.

Kramer MR, Valantine HA, Marshall SE şi colab.: Recuperarea ventriculului drept după transplantul unic pulmonar în hipertensiunea pulmonară. Am J Cardiol 73:494-500, 1994.

Moulton MJ, Creswell LL, Ungacta FF şi colab.: Imagistica prin rezonanţă magnetică oferă dovezi pentru remodelarea ventriculului drept după transplantul cu un singur plămân pentru hipertensiune pulmonară. Circulation 94:11312-11319, 1996.

Limbos MM, Joyce DP, Chan CK, Kesten S: Funcţionarea psihologică şi calitatea vieţii la candidaţii şi primitorii de transplant pulmonar. Cufăr 118:408-416, 2000.

Rodrigue JR, Baz MA, Kanasky WF Jr, MacNaughton KL: Transplantul pulmonar îmbunătăţeşte calitatea vieţii legată de sănătate? Experienţa Universităţii din Florida. J Heart Lung Transplant 24:755-763, 2005.

Kugler C, Fischer S, Gottlieb J, et al: calitatea vieţii legate de sănătate la două sute optzeci de beneficiari de transplant pulmonar. J Heart Lung Transplant 24:2262-2268, 2005.

van den Berg JW, Geertsma A, van der Bij W, et al: Bronchiolitis obliterans syndrome after transplant pulmonar and health-related life of life. Am J Respir Crit Care Med 161:1937-1941, 2000.

Smeritschnig B, Jaksch P Kocher A, et al: Calitatea vieţii după transplantul pulmonar: un studiu transversal. J Heart Lung Transplant 24:474-480, 2005.

Cicutto L, Braidy C, Moloney S, et al: Factori care afectează obţinerea unui loc de muncă plătit după transplantul pulmonar. J Heart Lung Transplant 23:481-486, 2004.

Paris W, Diercks M, Bright J şi colab.: Întoarcerea la muncă după transplantul pulmonar. J Heart Lung Transplant 17:430-436, 1998.

Christie JD, Bavaria JE, Palevsky HI şi colab.: Eşecul grefei primare după transplantul pulmonar. Cufăr 114:51-60, 1998.

Christie JD, Carby M, Bag R, et al: Raport al grupului de lucru ISHLT privind disfuncţia grefă pulmonară primară. Partea a II-a. Definiţie. O declaraţie de consens a Societăţii Internaţionale pentru Transplant de Inimă şi Plămân. J Heart Lung Transplant 24:1454-1459, 2005.

Diamond JM, Lee JC, Kawut SM şi colab: Factori de risc clinici pentru disfuncţia grefei primare după transplantul pulmonar. Am J Respir Crit Care Med 187:527-534, 2013.

Fisher AJ, Donnelly SC, Hirani N şi colab: Nivelurile crescute de interleukină-8 în plămânii donatorilor sunt asociate cu eşecul precoce al grefei după transplantul pulmonar. Am J Respir Crit Care Med 163:259-265, 2001.

Fischer S, Bohn D, Rycus P şi colab.: Oxigenarea membranei extracorporale pentru disfuncţia grefei primare după transplantul pulmonar: analiza registrului Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). J Heart Lung Transplant 26:472-477, 2007.

Gavazzeni V lapichino G, Mascheroni D şi colab.: Tratament pulmonar independent prelungit după transplantul pulmonar unic în emfizemul pulmonar. Cufăr 103:96-100, 1993.

Ardehali A, Laks H, Levine M şi colab.: Un studiu prospectiv de oxid nitric inhalat în transplantul clinic de plămâni. Transplant 72:112115, 2001.

Meade MO, Granton JT, Matte-Martyn A, et al: Un studiu randomizat de oxid nitric inhalat pentru a preveni leziunile ischemie-reperfuzie după transplantul pulmonar. Am J Respir Crit Care Med 167:1483-1489, 2003.

Aigner C, Jaksch P Taghavi S, et al: Retransplant pulmonar: merită efortul? O analiză pe termen lung a 46 de cazuri. J Heart Lung Transplant 27:60-65, 2008.

Kawut SM, Lederer DJ, Keshavjee S, et al: Rezultate după retransplantul pulmonar în era modernă. Am J Respir Crit Care Med 177:114-120, 2008.

Christie JD, Kotloff RM, Ahya VN şi colab.: Efectul disfuncţiei grefei primare asupra supravieţuirii după transplantul pulmonar. Am J Respir Crit Care Med 171:1312-1316, 2005.

Prekker ME, Nath DS, Walker AR şi colab.: Validarea sistemului de clasificare propus al Societăţii Internaţionale pentru Transplantul de Inimă şi Plămân pentru disfuncţia primară a grefei după transplantul pulmonar. J Heart Lung Transplant 25:3 71-3 78, 2006.

Christie JD, Sager JS, Kimmel SE şi colab.: Impactul eşecului grefei primare asupra rezultatelor după transplantul pulmonar. Cufăr 127:161165, 2005.

Daud SA, Yusen RD, Meyers BF şi colab: Impactul disfuncţiei alogrefei pulmonare primare imediate asupra sindromului de bronşiolită obliterantă. Am J Respir Crit Care Med 175:507-513, 2007.

Whitson BA, Prekker ME, Herrington CS şi colab: Disfuncţia grefă primară şi funcţia pulmonară pe termen lung după transplantul pulmonar. J Heart Lung Transplant 26:1004-1011, 2007.

Mughal MM, Gildea TR, Murthy S şi colab.: Desfăşurarea pe termen scurt a stenturilor metalice auto-expandibile facilitează vindecarea dehiscenţei bronşice. Am J Respir Crit Care Med 172:768-771, 2005.

Moreno P, Alvarez A, Algar FJ şi colab: Incidenţa, managementul şi rezultatele clinice ale pacienţilor cu complicaţii ale căilor respiratorii după transplantul pulmonar. Eur JCardiothoracSurg 34:1198-1205, 2008.

Dutau H, Cavailles A, Sakr L şi colab.: Un studiu retrospectiv al plasării stentului de silicon pentru gestionarea complicaţiilor anastomotice ale căilor respiratorii la beneficiarii de transplant pulmonar: rezultate pe termen scurt şi lung. J Heart Lung Transplant 29:658-664, 2010.

Halkos ME, Godette KD, Lawrence EC, Miller JI Jr: Brahiterapie cu rată mare de doză în gestionarea stenozei căilor respiratorii de transplant pulmonar. Ann Thorac Surg 76:381-384, 2003.

Murthy SC, Blackstone EH, Gildea TR şi colab: Impactul complicaţiilor anastomotice ale căilor respiratorii după transplantul pulmonar. Ann Thorac Surg 84:401-409, 409.e1-409.e4, 2007.

Dorffner R, Eibenberger K, Youssefzadeh S şi colab.: Disfuncţie diafragmatică după transplantul cardiac sau pulmonar. J Heart Lung Transplant 16:566-569, 1997.

Ferdinande P, Bruyninckx F, Van Raemdonck D şi colab.: Disfuncţia nervului frenic după transplantul inimă-plămân şi pulmonar. J Heart Lung Transplant 23:105-109, 2004.

Maziak DE, Maurer JR, Kesten S: Paralizia diafragmatică: o complicaţie a transplantului pulmonar. Ann Thorac Surg 61:170-173, 1996.

Sheridan PH Jr, Cheriyan A, Doud J şi colab.: Incidenţa neuropatiei frenice după transplantul pulmonar izolat. Grupul de transplant pulmonar al Universităţii Loyola. J Heart Lung Transplant 14:684-691, 1995.

Shihata M, Mullen JC: Plicarea diafragmatică bilaterală în contextul transplantului pulmonar secvenţial bilateral. Ann Thorac Surg 83:1201-1203, 2007.

Berk Y, van der Bij W, Erasmus ME, Wijkstra PJ: Ventilaţia non-invazivă în disfuncţia nervului frenic după transplantul pulmonar: o opţiune atractivă. J Heart Lung Transplant 25:1483-1485, 2006.

Yonan NA, el-Gamel A, Egan J şi colab.: Transplantul pulmonar unic pentru emfizem: predictori pentru hiperinflaţia pulmonară nativă. J Heart Lung Transplant 17:192-201, 1998.

Weill D, Torres F, Hodges TN şi colab: Hiperinflaţia pulmonară nativă acută nu este asociată cu rezultate slabe după un singur transplant pulmonar pentru emfizem. J Heart Lung Transplant 18:1080-1087, 1999.

Reece TB, Mitchell JD, Zamora MR şi colab.: Chirurgia nativă de reducere a volumului pulmonar ameliorează compresia funcţională a grefei după transplantul cu un singur plămân pentru boala pulmonară obstructivă cronică. J Thorac Cardiovasc Surg 135:931-937, 2008.

Valentine VG, Bonvillain RW, Gupta MR şi colab.: Infecţii la receptorii de alogrefe pulmonare: era ganciclovir. J Heart Lung Transplant 27:528535, 2008.

Aguilar-Guisado M, Givalda J, Ussetti P, et al: Pneumonia după transplant pulmonar în cohorta RESITRA: un studiu prospectiv multicentric. Am J Transplant 7:1989-1996, 2007.

Weill D, Dey GC, Hicks RA, et al: O colorație Gram pozitivă a donatorului nu prezice rezultatul după transplantul pulmonar. J Heart Lung Transplant 21:555-558, 2002.

Russo MJ, Sternberg DI, Hong KN şi colab.: Supravieţuirea post-transplant pulmonar este echivalentă, indiferent de starea de potrivire a citomegalovirusului. Ann Thorac Surg 84:1129-1134, 2007.

Preiksaitis JK, Brennan DC, Fishman J, Allen U: Atelierul de consens al Societăţii Canadei de Transplant privind managementul citomegalovirusului în raportul final al transplantului de organe solide. Am J Transplant 5:218-227, 2005.

Rubin RH: Prevenirea şi tratamentul bolii citomegalovirusului la pacienţii cu transplant de inimă. J Heart Lung Transplant 19:731-735, 2000.

Hodson EM, Craig JC, Strippoli GF, Webster AC: Medicamente antivirale pentru prevenirea bolii cu citomegalovirus la primitorii de transplant de organe solide. Cochrane Database Syst Rev 2:CD003 774, 2008.

Paya C, Humar A, Dominguez E şi colab.: Eficacitatea şi siguranţa valgan-ciclovirului vs ganciclovir oral pentru prevenirea bolii citomegalovirusului la primitorii de transplant de organe solide. Am J Transplant 4:611-620,

2004.

Strippoli GF, Hodson EM, Jones CJ, Craig JC: Tratament preventiv pentru viremia citomegalovirusului pentru a preveni boala citomegalovirusului la primitorii de transplant de organe solide. Cochrane Database Syst Rev 1: CD005133, 2006.

Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM şi colab: Ghid internaţional de consens privind managementul citomegalovirusului în transplantul de organe solide. Transplant 89:779-795, 2010.

Palmer SM, Limaye AP, Banks M, et al: Profilaxia extinsă cu valganciclovir pentru a preveni citomegalovirusul după transplantul pulmonar: un studiu randomizat, controlat. Ann Intern Med 152:761-769, 2010.

Lurain NS, Bhorade SM, Pursell KJ, et al: Analiza şi caracterizarea izolatelor de citomegalovirus rezistente la medicamente antivirale de la primitorii de transplant de organe solide. J Infect Dis 186:760-768, 2002.

Reddy AJ, Zaas AK, Hanson KE, Palmer SM: O experienţă cu un singur centru cu citomegalovirus rezistent la ganciclovir la beneficiarii de transplant pulmonar: tratament şi rezultat. J Heart Lung Transplant 26:1286-1292, 2007.

Limaye AP, Corey L, Koelle DM şi colab.: Apariţia bolii citomegalovirusului rezistent la ganciclovir printre primitorii de transplanturi de organe solide. Lancet 356:645-649, 2000.

Bhorade SM, Lurain NS, Jordan A şi colab: Apariţia citomegalovirusului rezistent la ganciclovir la primitorii de transplant pulmonar. J Heart Lung Transplant 21:1274-1282, 2002.

Kruger RM, Shannon WD, Arens MQ şi colab: Impactul infecţiei cu citomegalovirus rezistent la ganciclovir după transplantul pulmonar. Transplantation 68:1272-1279, 1999.

Mehrad B, Paciocco G, Martinez FJ şi colab: Spectrul infecţiei cu Aspergillus la beneficiarii de transplant pulmonar: serii de cazuri şi revizuirea literaturii. Cufăr 119:169-175, 2001.

Kessler R, Massard G, Warter A şi colab: Fistula arterei bronşice-pulmonare după transplant pulmonar unilateral: un raport de caz. J Heart Lung Transplant 16:674-677, 1997.

Nathan SD, Shorr AF, Schmidt ME, Burton NA: Aspergillus şi anomalii endobronşice la primitorii de transplant pulmonar. Cufăr 118:403-407, 2000.

Nunley DR, Gal AA, Vega JD şi colab.: Infecţii fungice saprofite şi complicaţii care implică anastomoza bronşică în urma transplantului pulmonar uman. Cufăr 122:1185-1191, 2002.

Paterson DL, Singh N: Aspergiloza invazivă la primitorii de transplant. Medicine (Baltimore) 78:123-138, 1999.

Husain S, Kwak EJ, Obman A şi colab.: Evaluarea prospectivă a antigenului galactomannan Platelia Aspergillus pentru diagnosticarea aspergilozei invazive la primitorii de transplant pulmonar. Am J Transplant 4:796802, 2004.

Husain S, Paterson DL, Studer SM şi colab.: Antigenul Aspergillus galactomannan în fluidul de lavaj bronhoalveolar pentru diagnosticul de aspergiloză invazivă la primitorii de transplant pulmonar. Transplant 83:1330-1336, 2007.

Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF şi colab: Voriconazol versus amfotericina B pentru terapia primară a aspergilozei invazive. N Engl J Med 347:408-415, 2002.

Groetzner J, Kaczmarek I, Wittwer T, et al: Caspofungin ca terapie de primă linie pentru tratamentul aspergilozei invazive după transplantul de organe toracice. J Heart Lung Transplant 27:1-6, 2008.

Singh N, Husain S: Infecţii cu Aspergillus după transplantul pulmonar: diferenţe clinice în tipul de transplant şi implicaţii pentru management. J Heart Lung Transplant 22:258-266, 2003.

Salerno CT, Ouyang DW, Pederson TS şi colab.: Terapia chirurgicală pentru aspergiloza pulmonară la pacienţii imunocompromişi. Ann Thorac Surg 65:1415-1419, 1998.

Sandur S, Gordon SM, Mehta AC, Maurer JR: Pneumonectomia pulmonară nativă pentru aspergiloza pulmonară invazivă după transplantul pulmonar: un raport de caz. J Heart Lung Transplant 18:810-813, 1999.

Choi JK, Kearns J, Palevsky HI şi colab: Hyperacute rejection of a pulmonary allogref. Constatări clinice şi patologice imediate. Am J Respir Crit Care Med 160:1015-1018, 1999.

Camargo J, Camargo S, Schio SM şi colab.: Respingere hiperacută după un singur transplant pulmonar: un raport de caz. Transplant Proc 40:867869, 2008.

Bittner HB, Dunitz J, Hertz M şi colab.: Respingere hiperacută în transplantul pulmonar unic - raport de caz de management de succes prin plasmafereză şi tratament cu globulină antitimocitară. Transplantation 71:649-651, 2001.

Palmer SM, Burch LH, Davis RD şi colab: Rolul imunităţii înnăscute în respingerea acută a alografei după transplantul pulmonar. Am J Respir Crit Care Med 168:628-632, 2003.

Schulman LL, Weinberg AD, McGregor C şi colab: Nepotrivirile la loci HLA-DR şi HLA-B sunt factori de risc pentru respingerea acută după transplantul pulmonar. Am J Respir Crit Care Med 157:1833-1837, 1998.

Stewart S, Fishbein MC, Snell GI şi colab: Revizuirea formulării de lucru din 1996 pentru standardizarea nomenclaturii în diagnosticul de respingere pulmonară. J Heart Lung Transplant 26:1229-1242, 2007.

Guilinger RA, Paradis IL, Dauber JH şi colab.: Importanţa bronhoscopiei cu biopsie transbronşică şi lavaj bronhoalveolar în managementul primitorilor de transplant pulmonar. Am J Respir Crit Care Med 152:2037-2043, 1995.

Hopkins PM, Aboyoun CL, Chhajed PN şi colab: Asociaţia de respingere minimă la primitorii de transplant pulmonar cu bronşiolită obliterantă. Am J Respir Crit Care Med 170:1022-1026, 2004.

Astor TL, Weill D, Cool C şi colab.: capilarita pulmonară la beneficiarii de transplant pulmonar: tratament şi efect asupra funcţiei alografei. J Heart Lung Transplant 24:2091-2097, 2005.

Morrell MR, Patterson GA, Trulock EP şi colab.: Rejecţie acută mediată de anticorpi după transplantul pulmonar. J Heart Lung Transplant 28:96-100, 2009.

Estenne M, Maurer JR, Boehler A, et al: Bronchiolitis obliterans syndrome, 2001: o actualizare a criteriilor de diagnostic. J Heart Lung Transplant 21:297-310, 2002.

Hachem RR, Chakinala MM, Yusen RD, şi colab: Valoarea predictivă a sindromului bronşiolită obliterantă stadiul 0-p. Am J Respir Crit Care Med 169:468-472, 2004.

Lama VN, Murray S, Mumford JA, et al: Valoarea prognostică a sindromului bronşiolită obliterantă stadiul 0-p la primitorii de transplant cu un singur plămân. Am J Respir Crit Care Med 172:3 79-383, 2005.

Glanville AR, Aboyoun CL, Havryk A, et al: Severitatea bronşiolitei limfocitare prezice rezultatul pe termen lung după transplantul pulmonar. Am J Respir Crit Care Med 177:1033-1040, 2008.

Sharples LD, McNeil K, Stewart S, Wallwork J: Factori de risc pentru bronşiolita obliterantă: o revizuire sistematică a publicaţiilor recente. J Heart Lung Transplant 21:271-281, 2002.

Khalifah AP, Hachem RR, Chakinala MM, şi colab.: Rejecţie acută minimă după transplant pulmonar: un risc pentru sindromul bronşiolită obliterantă. Am J Transplant 5:2022-2030, 2005.

Palmer SM, Davis RD, Hadjiliadis D şi colab.: Dezvoltarea unui anticorp specific pentru antigenele majore de histocompatibilitate detectabile prin citometrie în flux după transplantul pulmonar este asociată cu sindromul bronşiolită obliterantă. Transplantation 74:799-804, 2002.

Burlingham WJ, Love RB, Jankowska-Gan E şi colab.: Imunitatea celulară dependentă de IL-17 la colagenul de tip V predispune la bronşiolita obliterativă în transplanturile pulmonare umane. J Clin Invest 117:3498-3506, 2007.

Khalifah AP, Hachem RR, Chakinala MM şi colab.: Infecţiile virale respiratorii reprezintă un risc distinct pentru sindromul bronşiolitei obliterante şi deces. Am J Respir Crit Care Med 170:181-187, 2004.

D'Ovidio F, Mura M, Tsang M, et al: Aspiraţia de acid biliar şi dezvoltarea bronşiolitei obliterante după transplantul pulmonar. J Thorac Cardiovasc Surg 129:1144-1152, 2005.

Snyder LD, Finlen-Copeland CA, Turbyfill WJ, et al: Pneumonita cu citomegalovirus este un risc pentru sindromul bronşiolită obliterantă în transplantul pulmonar. Am J Respir Crit Care Med 181:1391-1396, 2010.

Vos R, Vanaudenaerde BM, Geudens N, şi colab.: Colonizarea căilor respiratorii pseudomonale: factor de risc pentru sindromul bronşiolitei obliterante după transplantul pulmonar? Eur Respir J 31:1037-1045, 2008.

Weigt SS, Ellashoff RM, Huang C, et al: Colonizarea Aspergillus a alografei pulmonare este un factor de risc pentru sindromul bronşiolitei obliterante. Am J Transplant 9:1903-1911, 2009.

Finlen Copeland CA, Snyder LD şi colab.: Supravieţuirea după sindromul bronşiolitei obliterante printre primitorii de transplant pulmonar bilateral. Am J Respir Crit Care Med 182:784-789, 2010.

Lama VN, Murray S, Lonigro RJ şi colab.: Cursul VEMS (1) după debutul sindromului de bronşiolită obliterantă la primitorii de transplant pulmonar. Am J Respir Crit Care Med 175:1192-1198, 2007.

Iacono AT, Keenan RJ, Duncan SR şi colab.: Ciclosporină aerosolizată la receptorii de transplant pulmonar cu respingere cronică refractară. Am J Respir Crit Care Med 153:1451-1455, 1996.

Fisher AJ, Rutherford RM, Bozzino J, et al: Siguranţa şi eficacitatea iradierii limfoide totale în sindromul bronşiolită obliterantă progresivă după transplantul pulmonar. Am J Transplant 5:537-543,

2005.

Vos R, Vanaudenaerde BM, Ottevaere A, et al: Terapia cu azitromicină pe termen lung pentru sindromul bronşiolitei obliterante: divide şi învinge? J Heart Lung Transplant 29:1358-1368, 2010.

Gottlieb J, Szangolies J, Koehnlein T şi colab.: Azitromicină pe termen lung pentru sindromul bronşiolitei obliterante după transplantul pulmonar. Transplant 85:36-41, 2008.

Verleden GM, Vanaudenaerde BM, Dupont LJ, Van Raemdonck DE: Azitromicina reduce neutrofilia căilor respiratorii şi interleukina-8 la pacienţii cu sindrom de bronşiolită obliterantă. Am J Respir Crit Care Med 174:566-570, 2006.

Yates B, Murphy DM, Forrest IA şi colab: Azitromicina inversează obstrucţia fluxului de aer în sindromul bronşiolită obliterantă stabilită. Am J Respir Crit Care Med 172:772-775, 2005.

Davis RD Jr, Lau CL, Eubanks S, et al: Îmbunătăţirea funcţiei de alografă pulmonară după fundoplicaţie la pacienţii cu boală de reflux gastroesofagian supuşi transplantului pulmonar. J Thorac Cardiovasc Surg 125:533-542, 2003.

Valentine VG, Gupta MR, Weill D şi colab.: Studiu cu o singură instituţie care evaluează utilitatea bronhoscopiei de supraveghere după transplantul pulmonar. J Heart Lung Transplant 28:14-20, 2009.

Cantu E 3rd, Appel JZ 3rd, Hartwig MG, et al: J. Maxwell Chamberlain memorial paper. Fundoplicatura precoce previne disfuncţia cronică a alografei la pacienţii cu boală de reflux gastroesofagian. Ann Thorac Surg 78:1142-1151, 2004.

Iacono AT, Johnson BA, Grgurich WF, et al: Un studiu randomizat de ciclosporină inhalată la primitorii de transplant pulmonar. N Engl J Med 354:141-150, 2006.

Johnson BA, Zamora MR, Budev MM şi colab.: Soluţia de inhalare cu ciclosporină nu îmbunătăţeşte supravieţuirea fără sindrom de bronşiolită obliterantă în urma transplantului pulmonar: rezultate din studiul CYCLIST. J Heart Lung Transplant 31:S66, 2012.

Vos R, Vanaudenaerde BM, Verleden SE şi colab.: Un studiu randomizat controlat al azitromicinei pentru a preveni respingerea cronică după transplantul pulmonar. Eur Respir J 37:164-172, 2010.

Hachem RR, Yusen RD, Meyers BF şi colab: Anticorpi antigen anti-leucocitar uman şi terapie preemptivă direcţionată de anticorpi după transplantul pulmonar. J Heart Lung Transplant 29:973-980, 2010.

Sato M, Waddell TK, Wagnetz U, et al: Sindromul alografei restrictive (RAS): o nouă formă de disfuncţie cronică a alografei pulmonare. J Heart Lung Transplant 30:735-742, 2011.

Sato M, Hwang DM, Waddell TK şi colab.: Modelul de progresie al sindromului de alografă restrictivă după transplantul pulmonar. J Heart Lung Transplant 32:23-30, 2013.

Todd JL, Jain R, Pavlisko EN, et al: Impactul pierderii forţate a capacităţii vitale asupra supravieţuirii după debutul disfuncţiei cronice de alografă pulmonară. Am J Respir Crit Care Med 189:159-166, 2014.

Paraskeva M, McLean C, Ellis S şi colab.: Pneumonie cu organizare a fibrinoidelor după transplantul pulmonar. Am J Respir Crit Care Med 187:1360-1368, 2013.

Aris RM, Maia DM, Neuringer IP şi colab.: tulburare limfoproliferativă post-transplant în pacientul cu transplant pulmonar naiv cu virusul Epstein-Barr. Am J Respir Crit Care Med 154:1712-1717, 1996.

Paranjothi S, Yusen RD, Kraus MD şi colab.: Boală limfoproliferativă după transplant pulmonar: comparaţie a prezentării şi rezultatului cazurilor precoce şi tardive. J Heart Lung Transplant 20:1054-1063,

2001.

Stevens SJ, Verschuuren EA, Pronk I, et al: Monitorizarea frecventă a încărcăturii ADN cu virusul Epstein-Barr în sângele integral nefracţionat este esenţială pentru detectarea precoce a bolii limfoproliferative posttransplant la pacienţii cu risc ridicat. Blood 97:1165-1171, 2001.

Tsai DE, Nearey M, Hardy CL, et al: Utilizarea EBV PCR pentru diagnosticul şi monitorizarea tulburării limfoproliferative post-transplant în

pacienţi adulţi cu transplant de organe solide. Am J Transplant 2:946-954,

2002.

Tsai DE, Hardy CL, Tomaszewski JE, şi colab: Reducerea imunosupresiei ca terapie iniţială pentru tulburarea limfoproliferativă posttransplant: analiza variabilelor de prognostic şi urmărirea pe termen lung a 42 de pacienţi adulţi. Transplantation 71:1076-1088, 2001.

Elstrom RL, Andreadis C, Aqui NA, et al: Tratamentul PTLD cu rituximab sau chimioterapie. Am J Transplant 6:569-576, 2006.

Levine SM, Angel L, Anzueto A şi colab.: O incidenţă scăzută a tulburării limfoproliferative posttransplant la 109 beneficiari de transplant pulmonar. Chest 116:1273-1277, 1999.

Arcasoy SM, Hersh C, Christie JD şi colab.: Carcinom bronhogenic care complică transplantul pulmonar. J Heart Lung Transplant 20:10441053, 2001.

Collins J, Kazerooni EA, Lacomis J şi colab.: Carcinom bronhogenic după transplant pulmonar: frecvenţă, caracteristici clinice şi constatări imagistice. Radiologie 224:131-138, 2002.

Dickson RP, Davis RD, Rea JB, Palmer SM: Frecvenţa ridicată a carcinomului bronhogen după transplantul unic pulmonar. J Heart Lung Transplant 25:1297-1301, 2006.

Minai OA, Shah S, Mazzone P et al: Carcinom bronhogenic după transplant pulmonar: caracteristici şi rezultate. J Thorac Oncol 3:1404-1409, 2008.

de Perrot M, Wigle DA, Pierre AF şi colab.: Carcinom bronhogenic după transplantul de organe solide. Ann Thorac Surg 75:367-371,

2003.

Hojo M, Morimoto T, Maluccio M şi colab: Ciclosporina induce progresia cancerului printr-un mecanism autonom celular. Nature 397:530534, 1999.

Collins J, Hartman MJ, Warner TF şi colab: Frecvenţa şi constatările CT ale bolii recurente după transplantul pulmonar. Radiologie 219:503509, 2001.

Karbowniczek M, Astrinidis A, Balsara BR, et al: Limfa-angiomiomatoza recurentă după transplant: analizele genetice relevă un mecanism metastatic. Am J Respir Crit Care Med 167:976-982, 2003.

Mal H, Guignabert C, Thabut G şi colab: Recurenţa emfizemului pulmonar la un receptor de transplant pulmonar cu deficit de inhibitor de alfa-1 proteinază. Am J Respir Crit Care Med 170:811-814, 2004.

Strueber M, Fischer S, Gottlieb J, et al: Rezultatul pe termen lung după retransplant pulmonar. J Thorac Cardiovasc Surg 132:407-412,

2006.

ANEXĂ GLOSAR DE TERMENI ŞI SIMBOLURI STANDARD

SIMBOLULE PRIMARARE ŞI DE CALIFICARE

GENERAL

VENTILARE

temperatură şi presiune, saturate cu vapori de apă în aceste condiţii.

SCHIMB DE GAZE-FLUX SANGEL

VENTILAŢIA ŞI MECANICA PLAMANĂ

VOLUME STATICE PLAMANE

VC : volumul maxim

de gaz care poate fi expirat după umflarea completă a plămânilor.

Capacitate reziduală funcţională FRC : The

volumul de gaz rămas în plămâni la sfârşitul expiraţiei liniştite.

TLC : volumul de gaz

in plamani dupa o inspiratie maxima.

RV : volumul de gaz

ramanand in plamani dupa o expiratie maxima.

IC Capacitate inspiratorie: Volumul de gaz

care poate fi inhalat de la expirarea în repaus (FRC) până la inflaţia totală (TLC).

ERV : volumul

de gaz care poate fi expirat de la expirarea de repaus (FRC) până la expirarea completă (RV).

IRV : volumul

de gaz care poate fi inhalat de la capătul de repaus la inspiraţia până la inflaţia completă (TLC).

DESCRIPTORI DE FORÇAT

MANEVRE DE RESPIRAŢIE

FVC : volumul de gaz

care poate fi expirat forţat după umflarea completă a plămânilor.

Volum expirator forţat temporizat FEVt : The

volumul de gaz expirat la o oră specificată după începerea manevrei de capacitate vitală forţată. De exemplu, VEMS = volumul expirator forţat într-o secundă.

FEVt/FVC al volumului expirator temporizat la

Capacitate vitală forţată: De exemplu, FEV1/FVC, de obicei exprimată ca procent.

Flux expirator forţat specificat cu FEFx :

Debitul expirator forţat în timpul unei porţiuni specificate a capacităţii vitale forţate. De exemplu, FEF200-1200 mL = debitul expirator forţat între 200 şi 1200 mL din capacitatea vitală forţată; FEF25%-75% = debitul expirator fortat intre 25% si 75% din capacitatea vitala fortata.

Vmaxx% debit expirator maxim specificat:

Debitul expirator instantaneu atunci când x procente din capacitatea vitală forțată a fost expirat. De exemplu, V max50% = debitul expirator maxim la 50% din capacitatea vitală forțată.

Ventilaţie voluntară maximă MVV : Volum

de gaz expirat în timp ce face eforturi maxime de respiraţie într-un anumit interval de timp (adesea 12 secunde).

VR : Diferenţa

între capacitatea ventilatorie în timpul efortului maxim (estimată ca MVV sau calculată din VEMS) şi ventilaţia minute la efort maxim; VR, care este cunoscută şi sub numele de rezervă de respiraţie, reprezintă potenţialul de creştere suplimentară a ventilaţiei în timpul exerciţiului maxim (sau de vârf).

Presiune inspiratorie maximă Pimax : The

presiunea maximă generată de muşchii respiratori în timpul unei încercări de inspiraţie.

PEmax Presiune expiratorie maximă: The

presiunea maximă generată de muşchii respiratori în timpul unei încercări de expiraţie.

DESCRIPTORI DE VENTILAŢIE

f Frecvenţa respiratorie: numărul de

respiră timp de 1 minut.

Vt Tidal Volume: Volumul de gaz

inspirat sau expirat în timpul fiecărei respiraţii.

expirată : volumul de gaz

(BTPS), măsurat de obicei la gură, expirat timp de 1 minut.

VI Ventilaţie inspirată: volumul de gaz

(BTPS), măsurat sau calculat, inhalat timp de 1 minut.

Va Ventilatie alveolara: Volumul de gaz

(BTPS), expirat din plămâni timp de 1 minut, care a contribuit la schimbul de gaze; calculată ca ventilaţie expirată minus ventilaţia spaţiului mort.

VD Dead Space Ventilation: volumul de

gaz (BTPS), expirat din plămâni timp de 1 minut, care nu a contribuit la schimbul de gaze; cunoscută şi sub numele de ventilaţie irosită. Calculat din ecuaţie

VD = VEPaC°2 -

Paco2 - Pico2

unde PaCO2, Peco2 şi PICO2 sunt presiunile parţiale ale CO2 din sângele arterial, gazul expirat amestecat şi respectiv gazul inspirat.

Vd Dead Space Volume: volumul

spaţiu mort fiziologic; calculat ca VD/f .

Vd/Vt dintre spaţiul mort şi volumul mare: The

proporţia, de obicei exprimată ca procent, din fiecare respiraţie care nu contribuie la eliminarea CO2 (adică, proporţia fiecărei respiraţii care este irosită).

VE : minut

ventilaţia necesară pentru fiecare litru de gaz schimbat, fie O2, fie CO2; folosit ca măsură a eficienţei plămânilor ca schimbător de gaze. Pentru O2:

VEO, = VE(BTPS>

VO2 (STPD)

RELAŢII VOLUM-PRESIUNE

C Conformitate: Simbol general pentru

conformitatea, sau raportul dintre modificarea volumului structurii pe unitate de modificare a presiunii aplicate în întreaga structură.

Cl Lung Compliance: Modificarea volumului de

plămânul împărţit la diferenţa dintre presiunea alveolară (Palv) şi presiunea pleurală (Ppl), care este cunoscută şi sub denumirea de presiune transpulmonară (Pl).

Cw Chest Wall Compliance: volumul

modificarea peretelui toracic împărţit la diferenţa dintre presiunea pleurală (Ppl) şi presiunea la suprafaţa corpului (Pbs), care este cunoscută şi sub denumirea de presiune transtoracică (Pw).

Crs : The

modificarea volumului plămânului şi peretelui toracic împărţit la diferenţa dintre presiunea alveolară (Palv) şi presiunea la suprafaţa corpului (Pbs) sau presiunea transpulmonară (Pl) plus presiunea transtoracică (Pw).

Cdyn Dynamic Compliance: valoare pentru

complianţă bazată pe măsurători efectuate în timpul respiraţiei neîntrerupte.

Cst Static Compliance: valoare pentru conformitate

pe baza măsurătorilor efectuate în perioadele fără flux de aer.

Conformitate specifică C/Vl : Valoare pentru

complianţa împărţită la volumul pulmonar la care a fost măsurat, de obicei capacitatea reziduală funcţională.

RELAŢII DEBIT-PRESIUNE

R Rezistenţă: Simbol general pentru frecare

rezistenţă sau diferenţa de presiune împărţită la debit.

brută a căilor respiratorii: Rezistenţa calculată

din diferenţa de presiune dintre deschiderea căilor respiratorii (Pao) şi alveole (Palv) împărţită la fluxul de aer.

Rl Rezistenta pulmonara totala: Rezistenta

calculat prin împărţirea presiunii transpulmonare dependente de debit la debitul de aer la gură.

Gaw : reciproca

Brut.

Conductanţă specifică Gaw/Vl : valoare pentru căile respiratorii

conductanţa împărţită la volumul pulmonar la care a fost măsurată.

SCHIMB DE GAZE

SÂNGE

RQ Coeficient respirator: raportul de Vco2

la V O2 în timpul activităţii metabolice la starea de echilibru.

RER : Raportul dintre

V CO2 la V O2, ca în RQ, dar inclusiv influența modificărilor tranzitorii în depozitele de gaze respiratorii ale corpului.

GAZ LA SÂNGE

Diferența Po2 alveolar-arterial: Diferența de Po2 dintre gazul alveolar mediu și sângele arterial (exprimată în mm Hg).

Ecuația gazelor alveolare: Adesea folosită pentru a calcula Po2 alveolară medie (Pao2):

unde Pio2 este Po2 al gazului inspirat; Paco2 este Pco2 alveolar (de obicei se presupune că este egal cu Pco2 arterial); iar R este raportul de schimb respirator. Din cauza unor ipoteze, această ecuație este o aproximare. Pentru calcularea Pao2 exactă, este necesar un termen suplimentar, unde Fio2 este concentrația fracțională de O2 în gazul inspirat.

Exemplele prezentate sunt pentru O2; alte gaze (de exemplu, CO2, N2, CO) sau alte locuri (de exemplu, v, c') pot fi înlocuite atunci când este cazul.

Paco2

Pao2 = Pio2

Po2 Presiunea parțială a O2: general

denumire (exprimată în mm Hg); sursa specificată de obicei (de exemplu, Po2 arterial sau PaO2).

Saturația sanguină So2 : denumire generală

(exprimat ca procent); sursa specificată de obicei (de exemplu, So2 arterial sau SaO2).

Co2 : Denumire generală

(exprimat în ml/dL); sursa specificată de obicei (de exemplu, Co2 arterial).

VO2 Consum de oxigen: Volumul de O2

(STPD) utilizat de organism timp de 1 minut; de obicei calculată ca cantitatea de O2 extrasă din gazul inspirat.

VO2max Consum maxim de oxigen: The

volumul maxim de O2 (STPD) care poate fi utilizat de către organism în timpul unui minut de exercițiu maxim posibil.

Vco2 : Volumul de

CO2 (STPD) produs de organism timp de 1 minut; de obicei calculată ca cantitatea de CO2 adăugată gazului expirat.

(1 _ R)

+ Paco2 x Fio2 x '

Dl

Dm

1/Dl

Dl/Va

Capacitatea de difuzie a plămânului: exprimată ca volumul de gaz transferat pe minut per unitate de diferenţă de presiune alveolo-capilară pentru gazul utilizat, care este de obicei specificat (de exemplu, Dlco sau DL02).

Capacitatea de difuzare a membranei alveolocapilare.

Rezistenţa totală la difuzie: Suma rezistenţei la difuzie a gazului de testat prin membrana alveolocapilară (1/Dm) şi a rezistenţei la difuzie în interiorul celulelor roşii din sânge, atribuită reacţiei chimice dintre gazul de testat şi hemoglobină (1/0Vc). Aceste relaţii sunt exprimate prin ecuaţia Roughton-Forster:

1 1 1

— 1

Dl Dm 0Vc

Difuzia per unitate de volum alveolar: Valoarea Dl (STPD) împărţită la Va (BTPS), ambele măsurate în aceeaşi manevră de respiraţie.

IV. DESCRIPTORI HEMODINAMICI

V. ALTI TERMENI SI ECUATII UTILI

QT

QS

QS/QT

Debitul cardiac: Debitul total al ventriculului stâng timp de un minut.

Fluxul de șunt pulmonar: cantitatea totală de sânge pe minut care perfuzează unități de schimb de gaze complet neventilate; prin urmare, sânge care nu vine în contact cu gazul inspirat și nu contribuie la absorbția de oxigen. Adesea numit șunt de la dreapta la stânga, dar acest termen include și șunturile intracardiace.

peep

Fracția de șunt pulmonar: șuntul pulmonar total (QS) sau amestecul venos, exprimat ca procent din debitul cardiac total (Q t) conform ecuației:

Cc O2 — CaO2

Cc O2 — CvO2

x 100

PPa

Pla

Pcap

Ppw

pvr

unde CczO2 este conţinutul de O2 din sângele capilar terminal; CaO2 este conţinutul de O2 din sângele arterial; iar CvO2 este conţinutul de O2 al sângelui venos mixt. În timp ce respiră 100% O2 (şi prelevează sânge arterial sistemic, nu sânge capilar terminal), Q s/QT este o măsură a şuntării sângelui de la dreapta la stânga.

Presiunea arterială pulmonară: presiunea - sistolică, diastolică sau medie - măsurată în artera pulmonară.

Presiunea atrială stângă: presiunea, de obicei medie, măsurată în atriul stâng.

Presiunea capilară pulmonară: presiunea medie în capilarele pulmonare, uneori abreviată Pc, care nu poate fi măsurată direct la oameni, dar este frecvent estimată prin ecuaţia:

Pcap = Pla + 0,4 (Ppa - Pla) Presiune pulmonară în pană: presiunea medie măsurată prin tehnica de ocluzie a arterei pulmonare, care oferă o estimare a venoasei postcapilare sau pulmonare,

presiune.

Rezistenţa vasculară pulmonară: rezistenţa la fluxul sanguin prin plămâni; o valoare calculată din ecuaţie:

PVR =

PPa - Pla

QT

în care Ppw este adesea obişnuit

aproximativ Pla.

Ti/Tt

Presiune pozitivă la sfârşitul expiraţiei: starea în care presiunea din plămâni la sfârşitul expiraţiei este pozitivă (adică, mai mare decât cea atmosferică). De obicei, se aplică extern prin ajustări ale ventilatorului; când PEEP rezultă din eşecul de a expira complet la sfârşitul expiraţiei, se numeşte intrinsecă (PEEPi).

Presiune de ocluzie a gurii: presiunea măsurată în gură în primele 0,1 secunde de încercare de inspirație după ce căile respiratorii sunt temporar blocate în timp ce subiectul respiră. O estimare a forței centrale de a respira.

Duty Cycle: Raportul dintre durata inspirației (Ti) și durata inspirației și expirației (Tt), o reflectare a timpului respirator.

Ecuația Henderson-Hasselbalch: utilă pentru calcularea oricăreia dintre cele trei variabile, pH, HCO- sau H2CO3, atunci când două dintre ele sunt cunoscute:

pH = pK + log

[HCO-]

[H2CO3]

unde pK, constanta de disociere, este

6,10 pentru plasmă la 37°C; [HCO3] este

concentrația de bicarbonat în

plasmă; iar [H2CO3] este concentrația acidului carbonic în

plasma (ambele in mol/L). Ecuația poate fi rearanjată utilizând Pco2 (în mm Hg) și solubilitatea sa în plasmă, astfel încât

pH = pK + log [HC°3]

[PCO2 x 0,0301]

Ecuația Starling: Schimb net de fluid (Jv) prin bariera microvasculară din plămâni:

Jv = LpS [(Pc - Pi) - od (nc - ni)]

unde Lp este conductivitatea hidraulică („permeabilitate"); S este aria suprafeței; Pc este presiunea hidrostatică microvasculară; Pi este presiunea hidrostatică perimicrovasculară; ad este coeficientul de reflexie osmotică; nc este presiunea coloid osmotică microvasculară; iar ni este presiunea coloid osmotică perimicrovasculară.

Index

Notă: Numerele paginilor urmate de „b” indică casete; cifre „f”; tabelele „t” și materialul „e” numai online.

Numerele

Model cu 3 compartimente, 70

Model cu 3 zone, 53-54, 53f

Rs (regenerare-reparare-remodelare-

înlocuire), 259

Strategiile de implementare ale lui A, 814, 815t

6-mercaptopurină, 1280

6 minute de mers pe jos (6MWD), 1031

Teste de mers de 6 minute (6MWTs), 456, 771 16s secvențiere ARN ribozomal, 184-185
1000 Genomes Project, 34-36

O

Ghidurile AACVPR. Consultaţi ghidurile Asociaţiei Americane de Reabilitare Cardiovasculară şi Pulmonară (AACVPR).

AADEP. Vezi Academia Americană a Dizabilităţilor

Evaluarea medicilor (AADEP).

AAH. Vezi Hiperplazia adenomatoasă atipică (AAH).

Genele ABC, 824

Boli abdominale, 1415-1418, 1639

1652. Vezi şi Tulburări extrapulmonare. tulburări gastroesofagiene, 1639-1642 tulburări gastro-intestinale (GI), 1639-1642 boli hepatice, 1643-1647 boli de rinichi, 1649-1651 prezentări de ansamblu, 1639, 1651b pancreatită, 1651b, referinţe 6167-1, 1651

ABIME. Vezi Consiliul american al independenţilor

Medici legişti (ABIME).

Ablaţia

radiofrecvenţă (RFA), 987 termică, 344-345, 345t

Tipare de respiraţie anormale versus normale, 270, 270f sunete pulmonare, 271-272, 271t surfactant pulmonar, 146-148

ABPA. Vezi Aspergiloza bronhopulmonară alergică (ABPA).

ABPA/M. Vezi Aspergiloză bronhopulmonară alergică sau alte micoze (ABPA/M). Abcese

intraabdominal, 1417

ficat, 698.e4f

plămân, 341-342, 342f, 557-582 mediastinal, 1510.e7f

Absorbţie, 150. Vezi şi Transport fluid. AC. Consultaţi Corecţia atenuării (AC). Hipercapnie accidentală, 1528

Hipocapnie accidentală, 1528 Cazare, rezonabilă, 479

Ghidurile ACCP. Vezi Colegiul American din

Ghid pentru medicii toracici (ACCP). ACD/MPV. Vezi Displazia capilară alveolară

cu nealinierea venelor pulmonare (ACD/MPV).

AS. Vezi Enzima de conversie a angiotensinei (ACE). inhibitori ai ECA. Vezi Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA).

Acetaldehida, 807

Acetonă, 807

Acetilcolina, 1697

Echilibrul acido-bazic, 111-133

PCO2 arterial, 112

bicarbonat, 112

Conceptul Bronsted-Lowrey (BL), 111-112 sisteme tampon, 112 dioxid de carbon, 112

chimia din, 111-112

sisteme închise, 112

acizi şi baze conjugate, 111-112 tulburări ale, 116-118, 117t

clasificare a, 116-118, 117t compensaţii, 118, 118t acidoză metabolică, 111-112, 118. Vezi şi Acidoză metabolică.

alcaloză metabolică, 118, 128-130, 128t. Vezi şi Alcaloză metabolică.

acidoză respiratorie, 118, 130-131. Vezi şi Acidoză respiratorie.

alcaloză respiratorie, 118, 119f. Vezi şi Alcaloză respiratorie.

terminologia de, 116-118

echilibru, 112

Ecuaţia Henderson-Hasselbalch, 112-113 rolurile rinichilor în, 115-116

măsurători de, 112-113

parametrii metabolici, 113-115. Vezi şi Parametri metabolici.

Privire de ansamblu asupra, 111, 132b

pH faţă de H+, 111

relaţii în stare de echilibru, 112 ioni puternici vs. slabi, 112 parametri ventilatori, 113

Acidemia, 112-113, 127

Bacili acido-rezistenţi (AFB), 593, 610

Expunerea la hidrură acidă, 1154

Deficienţe de maltază acidă, 1699

Acidoza

hipercapnic (HCA), 1535, 1538f

metabolic, 111-112, 118. Vezi şi Acidoza metabolică.

gap anionic (AG), 120-124, 122t manifestări clinice ale, 127 compensare şi, 111-112, 118t diluţional, 127

hipercloremic, 124-126, 125t tratament pentru, 12 7-128

respiratorii, 118, 130-131 cauze ale, 130, 130t manifestări clinice ale, 130-131 compensare şi, 118 prezentari generale ale, 130 tratament, 131

Canale ionice sensibile la acid (ASIC), 501

Criterii de raportare a petelor de acid, 288t Acinetobacter spp., 584

Îmbunătăţirea acustică, 349t, 351

Impedanta acustica, 349t

Umbre acustice, 351

Ferestre acustice, 349t

Sindromul imunodeficienţei dobândite (SIDA) adenovirusuri în, 533-535, 533f, 534.e1t infecţii micobacteriene netuberculoase (NTM) în, 629

Sindromul imunodeficienţei dobândite (SIDA) (continuare)

infecţii pleurale şi, 1436

protocoale de testare a funcţiei pulmonare pentru, 435.e1

pneumotorax spontan secundar (SSP) în, 1445-1446

pneumonie virală în, 532-533

Boală pulmonară dobândită, 938

Acroleină, 807

Acroscleroza, 1183

Actinomicoza, 1434, 578.e1

Mecanisme de acţiune, fiziologice, 490, 491t Factorul X activat (factor Xa)

funcţiile, 1017

inhibitori, 1017-1020

Timp de tromboplastină parţială activată (aPTT), 1018-1019

Activare

complement, 1536

gene, 1538-1539

Control activ, 55-57. Vezi şi Fluxul de sânge. definiţia, 55 tensiuni ridicate de perete, 57 vasoconstricţie pulmonară hipoxică, 55-57, 56f

efectele fiziologice ale substanţei, 57 afectarea capilară pulmonară, 57

Transportul fluidului activ, 150-151. Vezi şi Transportul fluidelor.

Hepatită activă, cronică, 1647

Activităţi din viaţa de zi cu zi (ADL), 470-472 Respingere mediată de anticorpi acută, 18441845. Vezi şi Complicaţii de respingere.

Astm acut, 748-749. Vezi şi Astm.

Bronşită acută, 530

Respingere celulară acută, 1843-1844, 1844t, 1849.e2f. Vezi şi Complicaţii de respingere.

Sindroame coronariene acute, 520

Crupa acută, 530-531, 531f

infectioase, 530-531

spasmodic, 530-531

Pneumonie fibrinoasă acută, 245, 245f

Histoplasmoză acută, 648, 649f, 653f. Vezi şi Histoplasmoză.

Insuficienţă respiratorie acută hipoxemică, 1740-1760

Polineuropatie demielinizantă idiopatică acută (AIDP), 1696, 1727. Vezi şi sindromul Guillain-Barre.

Polineuropatie inflamatorie acută, 1695-1696

Leziuni pulmonare acute (ALI)

reparaţii pulmonare în, 251-254, 252f edem permeabilitate în, 1100-1101

Pneumonită lupusică acută, 1178. Vezi şi Lupus eritematos sistemic (LES).

Mediastinita acută, 1503-1507, 1503t. Vezi şi Mediastinită.

infectii extramediastinale, 1505-1506, 1505f

perforaţii viscerale şi, 1503-1505, 1504f-1505f

I-1

Boli acute ale nervilor motori, 1695-1696. Vezi şi Boli ale nervilor motori.

Infarct miocardic acut (IM), 520

Pancreatită acută, 1416. Vezi şi Pancreatită.

Pericardita acuta, 1424.e2f

Faringita acută, 529-530, 529t Fiziologie acută şi sănătate cronică

Evaluare (APACHE), 1807

Sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS), 584, 1740-1760

celule TII alveolare şi, 138-140 coccidioidomicoză în, 660.e4f reparaţii pulmonare în, 251-257 mitomicina C şi, 1278 edem de permeabilitate în, 1100-1101 surfactant pulmonar şi, 135 timp de recrutare, manevre constante şi 8078, 8078 78f

Rinosinuzită acută, 883-884, 883t. Vezi şi Rinosinuzită.

Accident vascular cerebral acut, 1541

Insuficienţă ventilatorie acută, 1723-1739 obstrucţii ale căilor respiratorii, 1731-1738 astm, 1737-1738. Vezi şi Astm. boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC), 1731, 1732f. Vezi şi Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC).

Fiziopatologia, 1731-1737 căilor aeriene superioare, 1731

defecte ale peretelui toracic, 1730-1731. Vezi şi Peretele pieptului.

fibroza pulmonară idiopatică, 1730 managementul, 1730-1731 boală pulmonară parenchimoasă, 1730 boală pleurală, 1730 anomalii ale scheletului, 1730

în coccidioidomicoză, 654 definiţia, 1723 impuls ventilator insuficient şi, 1724-1726

cauze, dobândite, 1724-1725 cauze, congenitale, 1724 cauze, altele, 1725-1726 cauze, farmacologice, 1725 managementul, 1726

afectarea transmisiei neuronale și, 1726-1730

botulism, 1727 boli imunologice, 1727 neuropatii imunologice, 1727 evaluări ventilație mecanică (VM),

1729

boala neuronului motor, 172 7 miastenia gravis, 1727 miopatii, 1727-1728 afectarea joncțiunii neuromusculare (NMJ), 1727-1728 slăbiciune neuromusculară, boli critice asociate, 1728-1729, cauze farmacologice, boli și boli nervoase în leziuni. 1727

principii de management al ventilatorului,

1730

Prezentare generală a, 1723-1724, 1738b-1739b Fiziopatologia, 1724, 1724f, 1725t referințe pentru, 1739 afectarea vasculară, 1738-1739

ADA. Vezi Adenozin deaminaza (ADA);

Legea americanilor cu dizabilități (ADA).

ADAAA. Vezi Legea privind amendamentele americanilor cu dizabilități (ADAAA).

ADAM 33. Vezi O genă dezintegrină și metaloprotează-33 (ADAM 33).

Adaptare, stres, 79-80

Imunitatea adaptivă, 206-224. Vezi și Imunitatea.

recunoaștere imună, 208-216

Celule B, 208-216, 209f-211f, 211t. Vezi și celule B.

celule T, 212-216, 212f-214f. Vezi și celule T.

generarea răspunsului imun de, 216-219, 216f-217f în plămâni, 219-223

componente ale sistemului imunitar și, 206-208, 207t-208t

markeri de suprafață celulară, 206-207, 207t-208t

limfocite, 206-208. Vezi și Limfocite.

celule stem hematopoietice pluripotente, 206 prezentari generale, 206, 223

referințe pentru, 223

Adaptive support ventilation (ASV), 1775. Vezi şi Ventilaţie.

Adcirca. Vezi Tadalafil (Adcirca).

Dependenţă, nicotină, 813-814. Vezi de asemenea

Pericole şi renunţare la fumat.

Adenocarcinoame, 226-232, 226t adenocarcinom in situ, 228, 230f clasificare, 226-228, 226t, 227f, 230,

234

teste de mutaţie a receptorului factorului de creştere epidermic (EGFR) şi, 230-231

invaziv, 226-227, 227f-228f

minim invaziv, 228, 229f prognostic, 228

variante, 227-228

Adenoame, 992-994

alveolar, 993, 994f

definiţia, 992-993

endobrahial, 993, 993f chistadenoame mucinoase, 994

papilar, 994, 994f

pleomorf, 993

Adenopatie, hilară, 1189-1190, 1195t

Adenozin deaminaza (ADA), 1406

Adenozin monofosfat (AMP), 142

Adenozin trifosfat (ATP), analogi 500-501, 500-501

stimularea secreţiei bazale şi, 145 gene casete de legare (ABC), 824

Carcinoame adenoscuamoase, 236. Vezi şi Carcinoame.

Adenovirus, 528-530, 529t, 533-535, 533f, 534.e1t

Pneumonie cu adenovirus, 556.e2f

Intersecţii Adherens, 135

Adeziune, 1536

O genă dezintegrină şi metaloprotează-33 (ADAM 33), 789

Terapii adjuvante vs. neoadjuvante, 951 ADL. Consultaţi Activităţi din viaţa de zi cu zi (ADL). Populaţii mixte, 791-793, 792f Metastaze suprarenale, 964.e8f

Agonişti ai receptorilor adrenergici, 724

Sindromul de detresă respiratorie a adultului, 1104 Planificarea în avans a îngrijirii, 1830-1831 Bronhoscopie diagnostic avansată, 379-382.

Vezi şi bronhoscopie diagnostică. bronhoscopie cu autofluorescenţă, 380-381, 381f

bronhoscopie confocală, 380 navigaţie electromagnetică (EMN), 380, 380f

imagistica în bandă îngustă, 381-382, 381f bronhoscopie ultrasubţire, 380, 380f navigaţie bronhoscopică virtuală, 380

Strategii proteomice avansate, 922 Sunete pulmonare accidentale, 2 71t, 2 72

Riscuri de rezultate adverse, 458-459 Tumori maligne ale tractului aerodigestiv, 894 definiţia, 894

virusul papiloma uman (HPV) şi, 894 carcinoame cu celule scuamoase (SCC), 894 Depunerea şi clearance-ul de aerosoli, 168-183 clearance-ul

alveolară, 180

mucociliar, 179-180 definiţia, 168 principiile sistemului de livrare, 171 depunere, 172-173, 174f masa inhalată, 171, 172f descrierea, 168-169

abatere standard geometrică, 168-169 diametru aerodinamic median de masă (MMAD), 168-169

diametrul median al masei, distribuţia particulelor 168-169, monodispers versus polidispers, 168-169 radioaerosoli de diagnosticare, 179 aerosoli de mediu, 180-183

aerosoli fecale de acarieni, 181 măşti de filtrare şi, 181-182 aerosoli infecţioşi, 181-183, 182f nanoparticule şi, 180-181 tuberculoză pulmonară (TB) şi, 181 smog şi, 180-181 fum de tutun şi 180-180 toxină,1818

factori de influenţă asupra, 174-179

astm, 174-176, 176f. Vezi şi Astm. fibroza chistica (FC), 176

ventilaţie mecanică (VM), livrare în timpul, 178-179

mucoasa nazală, livrare la, 178 pacienţi pediatrici, 176-178, 176f-178f optimizare a, 173-174

modele de respiraţie, controlul, 173-174, 174f

determinanţi ai, 173 probleme de expirare şi, 174, 174f-175f orofaringe, bypass de, 173, 173f prezentari generale ale, 168, 183b măsurători ale dimensiunii particulelor, 169-170 aplicaţii clinice ale, 170 evaluări ale, 169-170 influenţa in vitro, 170

principii ale, 169

Difuzie browniană, 169 ecuaţie de depunere, 172 fracţie de depunere, 169 coeficient de difuzie, 169 sedimentare gravitaţională, 169 impactare inerţială, 169 referinţe pentru, 183 aerosoli terapeutici, 170-171 evoluţii în, 171 dispozitive cu pulbere uscată, 17170 generaţie de 170f, 170f nebulizatoare, 171, 172f inhalatoare cu doză măsurată sub presiune (MDI), 170-171

Pneumonită cu spray cu aerosoli, 1350 AFB, Bacili acido-rezistenţi (AFB) Dimensiuni afective, 486-487 Căi aferente, 499-501, 499f-500f AG acidoză. Vezi Acidoza cu gap anionic (AG). Agenesis, 865-866

Îmbătrânirea plămânilor, 432-433

SIDA. Vezi Sindromul imunodeficienţei dobândite (SIDA).

Aer

interfaţă aer-lichid, embolie 134-135, 1029.e1, 1029.e8f

Aer (continuare)

poluare, 935-936 atmosferică, 935 cancerigeni în, 935 interior vs. exterior, 935-936, 1331-1342

capcană, 270, 2 70f, 1763

Recomandări de călătorie cu avionul, 1448

Căile aeriene

anatomia, 6-9, 6f-9f

obstrucţii ale căilor respiratorii centrale coagulare cu plasmă argon pentru, 386, 386f bronhoscopie terapeutică pentru, 384-390. Vezi şi Bronhoscopie terapeutică.

închidere, 48

tulburări

intratoracic, 897-911 superior, 877-896 epiteliu, 157-167 celule, alveolar vs distal, 151-153, 152f boli inflamatorii cronice ale căilor respiratorii, hipersecreţie în, 159-163 căi de

semnalizare epiteliale viitoare 3-, 16416 166-167 biologia mucinei, 166-167 producţia de mucină, 163-164 componente mucoase, 157 boli hipersecretorii mucoase, 158-159

mucine ale căilor respiratorii normale, 157-158 boli obstructive ale căilor respiratorii, 164-166 prezentari generale ale, 157, 167b referinţe pentru, 167

fluxul de gaz prin, 84-87

complicaţii ale transplantului pulmonar, 1840-1841, 1840f. Vezi şi Transplant pulmonar.

metastaze, 989

muşchi, căi aeriene superioare, 1695, 1695t niveluri normale de mucină, 157-158. Vezi şi Mucin.

obstacole, 1731-1738

astm, 1737-1738. Vezi şi Astm. boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC), 1731, 1732f. Vezi şi Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC).

Fiziopatologia, 1731-1737 căilor aeriene superioare, 1731

presiune

maxim negativ, 433.e1 ventilaţie cu eliberare (APRV), 1771. Vezi şi Ventilaţie.

rezistenţă, 1530

muşchi neted (ASM), 733, 735 lichid de suprafaţă (ASL), 827-828

Ventilaţia cu eliberare a presiunii în căile respiratorii (APRV), 1771. Vezi şi Ventilaţie mecanică (VM).

Muşchiul neted al căilor respiratorii (ASM), 733, 735 Lichid de suprafaţă a căilor respiratorii (ASL), 827-828 Expunerea la aldehidă, 1351

ALI. Vezi Leziuni pulmonare acute (ALI).

ALK. Vezi limfom kinaza anaplazică (ALK). Alcalemia, 112-113

Alcaloizi, ergot, 1421

Alcaloza

rezistent la cloruri, 129 sensibil la cloruri, 128-129 diuretice, 128

pierderi gastrointestinale (GI), 128 ventilaţie mecanică (VM), 128-129 anioni neresorbabili, 129 transpiraţie, 128

metabolic, 118. Vezi şi Alcaloză metabolică. alcaline, aport excesiv de, 129 cauze ale, 128, 128t

Alcaloza (continuare)

manifestări clinice ale, 129 compensarea şi, 118 contracţia lichidului extracelular, 129 tratamentul, 129-130

respiratorii, 118, 119f cauze ale, 131-132, 131t manifestări clinice ale, 131-132,

131t

compensaţie şi, 118 definiţia, 131

tratarea, 131-132, 131t

Agenţi de alchilare, 12 79-1280. Vezi şi agenţi chimioterapeutici.

busulfan, 1279

clorambucil, 1279

clorozotocină, 1280 comparaţii de, 1276t ciclofosfamidă, 1279 ifosfamidă, 1279-1280 melfalan, 1279 oxaliplatin, 1280 procarbazină, 1280 temozolomidă, 1280

Alergeni, comerciale, 428

Aspergiloza bronhopulmonară alergică (ABPA), 672, 855, 856f, 867-868, 868f, 1237-1239, 1238f, 1238t. Vezi şi Aspergiloză.

Aspergiloza bronhopulmonară alergică sau alte micoze (ABPA/M), 867-868

Alveolită alergică extrinsecă. Vezi pneumonită de hipersensibilitate (HP).

Rinita alergică, 879-880. Vezi şi Rinită. Istoricul alergiilor, 268. Vezi şi Interviuri medicale.

Disfuncţia alografei, 1843-1846. Vezi şi Transplant.

Acidul all-trans retinoic (ATRA), 1282-1283 Anomalii alfa1-antitripsină (AAT), 860, 876.e1f

Deficit de alfa1-antitripsină, 1647 ALS. Vezi Scleroza laterală amiotrofică (ALS). Modificări

dioxid de carbon arterial (CO_2), 1528-1529. Vezi şi Dioxidul de carbon arterial (CO_2).

percepţia centrală, 495

epigenetic, 919-920

molecular, 918-922

proteomic, 920-922, 921f

Alternaria spp., 1153-1154

Altitudine

evitarea, 1040

înalt, 1367-1384

Adenoame alveolare, 993, 994f. Vezi şi Adenoame.

Celulele epiteliale alveolare ale căilor respiratorii, 151-153, 152f

Displazia capilară alveolară cu nealiniere a venelor pulmonare (ACD/MPV), 29

Celulele alveolare

TI, 135-138, 136f, 138t, 139f

TII, 138-140, 139f

Clearance alveolar, 180. Vezi şi Clearance and deposition, aerosoli.

Echinococoza alveolară, 693

Mecanisme de edem alveolar, 154-155

Epiteliul alveolar

transport fluid, 150-156 absorbţie, 150 active, 150-151 celule epiteliale ale căilor respiratorii, alveolare vs distale, 151-153, 152f

Mecanisme de edem alveolar, 154-155 celule club (Clara), ciliate vs. neciliate, 150

Epiteliul alveolar (continuare)

3',5'-adenozin monofosfat ciclic (cAMP) şi, 150-151, 152f. Vezi, de asemenea, 3',5'-adenozin monofosfat ciclic (AMPc).

regulatori transmembranari ai fibrozei chistice (CFTR) şi, 150-151, 152f. A se vedea, de asemenea, Regulatorii transmembranari ai fibrozei chistice (CFTR).

direcţii viitoare ale, 156

transport ionic, 151-153

modele de, 150

Privire de ansamblu asupra, 150, 156b

stări patologice şi, 155-156, 155f

referinţe pentru, 156

regulament de, 153-154

surfactant pulmonar şi, 134-149. Vezi şi Surfactant pulmonar.

anomalii, 146-148

joncţiunile intercelulare epiteliale alveolare, 135

celule TI alveolare, 135-138, 136f, 138t, 139f

celule TII alveolare, 138-140, 139f

alveole, 135

compoziţia, 137f, 141-145, 141t procesarea extracelulară a, 145-146, 146f

Prezentare generală a fosfolipidelor 134-135, 148b, traficul metabolic al, 145-146, 146f

funcţiile fiziologice ale, 140-141, 140f-141f

dimensiuni piscine, 137f, 141-145, 141t referinţe pentru, 148

secretie, 145-146

surfactant proteină A (SP-A), 142-143 surfactant proteină B (SP-B), 143-144 surfactant proteină C (SP-C), 144 surfactant proteină D (SP-D), 144-145 Inundare alveolară, 134-135, 1083, 1098t

Hemoragia alveolară, 1207-1220

Interdependenţa alveolară, 79

Sindroame de proteinoză alveolară, 1260-1274 Stadiul alveolar, 22-24, 23f, 25f. Vezi şi Creşterea şi dezvoltarea plămânilor.

Forţele de suprafaţă alveolară, 79, 79f

Surfactant alveolar, 79, 79f

Celulele TI alveolare, 135-138, 136f, 138t, 139f Alveole, 135

Ambrisentan (Letairis), 1045 Amebiasis, 1436-1437, 698.e4f Academia Americană de Evaluare a Disabilităţilor

Medici (AADEP), 478.e3-478.e4 Asociaţia Americană de Cardiovasculare şi

Ghid de reabilitare pulmonară (AACVPR), 1823, 1826

Consiliul american de medicină independentă

Examinatori (ABIME), 478.e3-478.e4 Colegiul American al Medicilor în Piept (ACCP)

linii directoare, 1823, 1826 Conferința de consens american-european

Definiții, 1104-1105, 1105t Asociația Medicală Americană (AMA)

linii directoare, 469, 473

American with Disabilities Act (ADA), 479 American with Disabilities Amendments Act

(ADAAA), 479

Amikacin/kanamicină, 628.e13-628.e18,

628.e14t-628.e15t

Amiodarone, 1421

Amoniac, 517, 807

Amoniac, anhidru, 1352 Embolie de lichid amniotic, 1029.e2

Modul A. Consultați modul Amplitudine (modul A). Mod amplitudine (mod A), 348-349, 349t.

Vezi și Ecografia.

Amilază, 1405

Amiloidoza, 978, 980.e22f-980.e23f Scleroza laterală amiotrofică (ALS), 1695-1696

Bacteriile anaerobe, 577-578, 577f-578f

Pragul anaerob, 122

Kinaza limfomului anaplazic (ALK), apariția mutației critice 915, ANA 915-917. Vezi Anticorpi antinucleari (ANA). Bronhostenoza anastomotică, 1849.e1f Spațiu mort anatomic, 44, 47, 47f. Vezi și Spațiu mort.

Anatomie și dezvoltare genetica bolii, 32-43 creștere și dezvoltare, 22-31 reglare moleculară, 26-31 prezentari generale, 22, 30b etape ale, 22-24, 23f interacțiuni tisulare, 25-26, 25f anatomie pulmonară, 3-21 căile respiratorii, 6-9f, circulația bronhiilor, 6-9f 4 comparativ, șoareci vs. oameni, 19-21, 20f, 20t

organizare brută și subbrută, 3-6, 4f-5f, 5t

inervație, limfatice 16f-17f, 4f, 16, 16f prezentari generale ale, 3, 4f, 21b spațiu pleural și pleure, 17-19, 17f-19f

circulatie pulmonara, 4f, 9-12, 10f-12f, 10t

unităţi respiratorii terminale, 7f, 10f, 12-16, 13f-15f

etapele de

canalicular, 22-24, 23f

proteina secretorie a celulelor club (CCSP) Clara şi, 24

ANCA-uri. Vezi Anticorpi citoplasmatici antineutrofili (ANCA).

Prejudecata de ancorare, 264t. Vezi şi Prejudecăţi.

Ecogenitate anecoică, 349t, 351 Anemia, 275

Angina pectorală, 520

Angiomiolipoame, 1257, 1259.e1f Angiosarcoame, 974

Enzima de conversie a angiotensinei (ACE), 1191-1193

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), 506, 509

Expuneri la amoniac anhidru, 1352

Acidoza anionică (AG), 120-124, 122t. Vezi şi Acidoză metabolică.

cauze ale, 122t

cetoacidoză diabetică (DKA), 122-124,

123f

acidoză lactică, 120-122 profiluri ale, 118-120, 119f forme toxice ale, 122t, 124 acidoză uremică, 124

Spondilita anchilozantă (AS), 866, 1186, 1716-1719, 1716f-1717f, 1719f, 876. e3f

Bolile celulelor cornului anterior, 1695

Antrax, 566-567, 701-703, 702f-703f Agenţi chimioterapeutici derivaţi de antibiotice, 1277-1279. Vezi şi agenţi chimioterapeutici.

bleomicina, 1277-1278, 1278f comparaţii ale, 1276t doxorubicină, 1278-1279 epirubicină, 1278-1279

Agenţi chimioterapici derivaţi de antibiotice

(Continuare)

mitomicina C, 1278

doxorubicină lipozomală pegilată, 1278-1279

Antibiotice, 565-566, 566t, 1428

Anticorpi monoclonali himeric anti-CD20, 1454

Anticoagulante, 1040-1041 Monitorizarea anticoagulării, 1803

Medicamente antifolați, multițintite, 1473

Terapii antifungice, 661-667, 662t-666t azoli, 661-666, 662t-665t comparații ale, 662t-666t echinocandine, 662t-665t, 667 flucitozină, 662t-6667

Indicații aprobate de Food and Drug Administration, 661, 665t-666t poliene, 661-666, 662t-666t terbinafină, 662t-665t, 667

Teste cu antigen, 295-296, 563

Anticorpi antiglicolipidici, 1695-1696

Terapie antiinflamatoare, 871-875

Antimetaboliți, 1280-1282. Vezi de asemenea

Agenți chimioterapeutici.

6-mercaptopurină, 1280

azatioprină, 1280 comparații ale, 1276t citozină arabinozidă (asa-C), 1280, 1281f fludarabină, 1281

gemcitabină, 1281, 1281f

metotrexat, 1280

nitrozouree, 1281-1282

piritrexim, 1281

Agenți antimicrobieni, 1285-1286

pentru pneumonia bacteriană, 564-567, 568t boală pulmonară indusă de medicamente și, 1285-1286. Vezi și Boala pulmonară indusă de medicamente.

pentru pneumonia dobândită în spital (nosocomială) (HAP), 568t nitrofurantoină, 1285-1286

reacții acute la, 1285

reacții cronice la, 1285-1286

oral vs. intravenos (IV), 567, 568t

Teste de susceptibilitate antimicrobiană, 292 Expunere la antimoniu, 1349

Anti-MPO-uri. Vezi Anticorpi antimieloperoxidază (anti-MPO).

Antimuscarinici, 780

Anticorpi antimieloperoxidază (anti-MPO), 1068-1069

Anticorpi citoplasmatici antineutrofili (ANCA), 1068-1069, 1068f

Anticorpi antinucleari (ANA), 1405-1406

Genele căii antioxidante, 799 Antiproteaze, 163

Terapia antiretrovirală (ART), 1583

Tuberculoză asociată terapiei antiretrovirale (TB), 618-619

Sindromul anti-sintetazei, 1183

Antitusive, 511-513, 511t. Vezi şi Tuse. comparaţii dintre, 511t direct versus indirect, 511-512, 512f expectorante, 513 anestezice locale, 513 mucolitice, 513

narcotic vs. non-narcotic, 511-513

vs. abordări nonfarmacologice, 511 nespecifice, 511 potenţiale noi, 513

simptomatic, 511

Anxiety, 774-775, 1817

Disecţia de aortă, 521

APACHE. Vezi Fiziologie acută şi cronică

Evaluarea Sanatatii (APACHE).

Apnee, somn. Vezi Apnee obstructivă de somn (OSA).

Apoptoză, 163-164

Repartizarea, 478.e1

APRV. Consultaţi Ventilaţia cu eliberare a presiunii în căile respiratorii (APRV).

aPTT. Consultaţi Timpul de tromboplastină parţial activat (aPTT).

Aquaporin-5, 151-152, 152f

SDRA. Vezi Sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS).

Febră hemoragică argentiniană, 707-708 Coagularea cu plasmă cu argon, 386, 386f

Matrice, expresie, 922

Arsenic, 807

ARTĂ. Vezi Terapie antiretrovirală (ART). Măsurătorile gazelor din sângele arterial, 425.

e5-425.e10. Vezi şi Testarea funcţiei pulmonare.

metode cu circuit închis, 413.e1

sfârşitul expirării, 435.e5f

limitări ale debitului expirator, 419.e1 curbele debit-volum, tidal vs. maximal, 435.

e2f, 419.e1

metode de oscilaţie forţată, 435.e4f, 416.e1 densitatea gazului, 412.e1

oscilometrie de impuls, 416.e1 indicatii pentru, 407.e1

măsurători invazive, 425.e5-425.e8 dioxid de carbon, 435.e10f, 425.e5-425.e6 oxigen, 435.e10f, 425.e6-425.e8 pH, 425.e5, 435.e9f

ventilaţie voluntară maximă (MVV), 410. e1

metode de presiune expiratoare negativă (NEP), 435.e5f

tehnologii noi, 425.e10

măsurători neinvazive, 425.e8-425. e10

capnografie, 435.e11f, 425.e9-425.e10 dioxid de carbon, 425.e9-425.e10

oxigen, 425.e8-425.e9

monitoare de gaze din sânge la cerere, 425.e10 metode în circuit deschis, 413.e1 debit expirator de vârf, 410.e1 analizoare la punctul de îngrijire, 425.e10 metode radiografice, 413.e1 tehnica gaz rezident, 419, 419.e2 rezistenţă respiratorie vs.1, respiratorie 1

Studii de sânge arterial, 1107

Dioxid de carbon arterial (CO2). Vezi de asemenea

Hipocapnie vs hipercapnie.

alterate, cauze ale, 1528-1529 efecte cardiovasculare ale, 1535

efecte splanhnice, 1535 circulaţie sistemică, 1535 detectarea celulară şi activarea genelor, 1538-1539

activarea genelor, 1538-1539 mecanisme ale, 1538

Efectele sistemului nervos central (SNC), 1533-1535

fluxul sanguin cerebral (CBF), 1533 oxigenare cerebrală, 1534-1535, 1534f perfuzie cerebrală, debit faţă de volum, 1533-1534, 1534f-1535f

vasoconstricţie cerebrală, 1533 efecte moleculare ale, 1529-1530

reglare acido-bazică, 1529-1530 sistem tampon bicarbonat-dioxid de carbon (CO2), 1529-1530

Efectul Boor, 1530

Efect Haldane, 1529 curbe de disociere hemoglobină-oxigen, 1530

echilibru ionic, 1529-1530

Dioxidul de carbon arterial (CO2) (Continuare) efecte metabolice, 1530 funcţii proteice, 1530

overviews of, 1527, 1545b patophysiology of

cardiovasculare, 1541-1542 sistemul nervos central (SNC), 1540-1541

infecţie şi sepsis, 1542-1543 pulmonar, 1539-1540

efecte de reparare şi rezoluţie ale, 1537 restaurarea integrităţii epiteliale, 1537 clearance-ul fluidelor, 153 7 inflamaţie şi reparare, 1535-1537 permeabilitatea pulmonară, 153 7

efectele sistemului respirator ale, 1530-1533 rezistenţa căilor respiratorii, 1530 funcţia diafragmatică, 1531-1533 schimbul de gaze, 1530-1531 complianţă pulmonară, 1530

vasculatură pulmonară, 1530-1533, 1531t

reglarea tensiunii de, 111-112

Presiunea arterială a dioxidului de carbon (PaCO2), 112, 1527-1528, 1693

Presiunea oxigenului arterial (PaO2), 1693

Presiuni parţiale arteriale, 438

dioxid de carbon (CO2), 438

oxigen, 439

Arteriografie, bronșică, 342-343, 343f Oxigenarea membranei extracorporale arterio-venoase (AV-ECMO), 1795-1796 Artralgii, 1202

Artrita, reumatoidă, 1173-1178. Vezi de asemenea

Bolile țesutului conjunctiv (CTD). bronșiectazie în, 1176 bronșiolită obliterantă (BO) în, 1175 clasificarea, 1173, 1173t complicații ale, 1176-1178 definiția, 1173 boală pulmonară indusă de medicamente în, 1176-1177

epidemiologia, 1173

bronșiolita foliculară (FB) în, 1175-1176 boli interstițiale în

boli pulmonare interstițiale (BPI), 1176-1177

pneumonie, 1187.e4f. Vezi și Pneumonie.

fibroza pulmonară, 1173-1175, 1174f organizing pneumonia in, 1175. Vezi și Pneumonia.

boli pleurale în, 1176

teste de funcționare pulmonară pentru, 1177 manifestări pulmonare ale, 1167t, 1173-1177, 1173t, 1174f, 1187. e3f-1187.e4f

noduli reumatoizi pulmonari în, 1176 vasculită pulmonară în, 1176 caracteristici radiologice ale, 1177

factori de risc pentru, 1173

Artefacte, 349t, 351

Plămân artificial

conducere, 1801-1802

tehnologii, 1834-1835, 1834f Complexul aritenoid, 888

CA. Vezi Spondilita anchilozantă (SA). Asa-C. Vezi Citozin arabinozid (asa-C). Expuneri la azbest, 934, 1419, 1468-1469 Ascariază, 684-685, 698.e1f

Pneumonie cu Ascaris, 1235-1236

ASIC-uri. Consultați Canale ionice cu detecție a acidului (ASIC).

ASL. Consultați Lichidul de suprafață a căilor respiratorii (ASL).

ASM. Vezi Mușchiul neted al căilor respiratorii (ASM). Aspergiloame, 671-672, 671f. Vezi de asemenea

Aspergiloza.

Aspergiloza, 670-676, 670f. Vezi şi Micoze.

epidemiologia, 670

tipuri de infecţie, 671-676

aspergiloză bronhopulmonară alergică (ABPA), 672, 681.e2f aspergiloame, 671-672, 671f, 681.e2f aspergiloză pulmonară cronică, 676 aspergiloză pulmonară invazivă (IPA), 672-673.2f, 672-673.2f 681.e4f micetoame, 681.e2f

aspergiloza traheobronşică, 675-676, 675f-676f, 681.e3f

Prezentare generală a, 670

patogeneza, 670-671

infectii pleurale si, 1434-1435

Aspergillus spp., 1153-1154, 1842-1843, 1843f

Aspiraţie

accidente, 866-867

cronică, 510

ecografie endobronşică cu aspiraţie cu ac fin (EBUS-TBNA), 949-950 microaspiraţie, 1173

dinte, 514.e1f

plămân transtoracic, 564

Pneumonie de aspiraţie, 1173. Vezi şi Pneumonie.

Aspiraţii, ac transbronşic (TBNA), 377, 377f-378f

Teste, microbiologice, 284-298. Vezi şi Diagnosticele de infecţii microbiologice. acurateţea, criteriile de raportare a coloraţiei cu acid 284t-286t, teste de antigen 288t, teste de susceptibilitate antimicrobiană 295-296, 292 culturi, 289-292, 289f-291f, 290t-292t criterii de raportare a coloraţiei gram 28, 28, 28, 28, 28,

teste de eliberare a interferon-y (IGRA), 296-297

microscopie, 287f-289f

teste de acid nucleic (NAT), 293-295, 294t

teste serologice, 296-297

standarde pentru, 292

Astm

acută, 748-749

depunere/clearance de aerosoli şi, 174-176, 176f

evaluări ale, 736-740 controlul astmului, 734f, 736, 738t, 739f biomarkeri, 739-740, 740t funcţia pulmonară, 736-738 clasificarea severităţii, 737t

cronică, 721-723, 749-750

obstructiv cronic, 775

diagnostic clinic de, 731-750

fiziologia limitării fluxului de aer, 733 hiperreactivitatea căilor respiratorii (AHR),

735

evaluari, 736-740 algoritm de diagnostic, 732, 732f capacitate de difuzie, 732. Vezi si Capacitate de difuzie.

fracţiunea de oxid nitric expirat (FeNO),

736

imagistică, 735-736

volume pulmonare, 734

management, 736-750 Ghidurile National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), 731-732

Privire de ansamblu asupra, 731, 749b

istorii personale, 732 examinări fizice, 733 provocări provocatoare, 735. Vezi şi provocări provocatoare.

Astm (continuare)

testarea funcţiei pulmonare, 428, 733-734. Vezi şi Testarea funcţiei pulmonare.

referinţe pentru, 750

spirometrie, 733-734

istoric de muncă, 732-733 tuse şi, 507-508 definiţia, 731-732 boli pulmonare eozinofile şi, 1241. Vezi şi Boli pulmonare eozinofile. fatal, 162f genetică în, 786-806

populaţii mixte, 791-793, 792f

Populaţii afro-americane, 791 studii de asociere a genelor candidate,

790

Studiu de colaborare asupra geneticii astmului (CSGA), 788

O genă dezintegrină şi metaloprotează-33 (ADAM 33), 789

reglare epigenetică, 803-804 studii bazate pe familie, 787, 788f interacţiuni genă-mediu,

791

studii de asociere la nivel de genom (GWAS), 786-793, 788f, 790.e1t

studii de legătură, 787-789, 788.e1t populaţii multietnice, 791

Studiile National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI), 788

ORM1-like 3 gene (ORMDL3), 790-791 overviews of, 786-787, 805b pharmacogenetic research, 794-798, 795.e1t. Vezi şi Cercetări farmacogenetice.

variaţii rare ale genelor, 803-804 referinţe pentru, 805

astm sever, 793-794, 794f

metodologii de studiu, 787, 788t indus de iritant (IIA), 1295, 1301-1304 management of, 736-750

astm acut, 748-749

aspergiloză bronhopulmonară alergică (ABPA), 748

evaluări, 736-740

beta (p)-agonişti, 741-745 bronhodilatatoare, 742 parteneriate clinician-pacient şi, 749-750

afecţiuni coexistente, 746, 746t diagnostice concomitente, 747-748 corticosteroizi, inhalatori, 742-744, 743t ghiduri actuale, 740-741 modificatori de leucotriene, 744

macrolide, 745

ajustări ale medicamentelor, 746-747 tratamente nonfarmacologice, 745-746 prezentari generale ale, 736

agenţi farmacologici, 741f, 742 inhibitori de fosfodiesteraza, 744 referinţe pentru, 750

agenţi biologici vizaţi, 744-745 abordări de tratament, 740-746 strategii de control al declanşării, 746, 746t disfuncţia corzilor vocale (VCD), 747-748 secreţia mucoasă în, 161-162, 162f istoria naturală a, 717-719

vârsta adultă, 718

marşul atopic vs alergic, 718

copilărie, 717-718

pacienţi geriatrici, 718-719

perioada neonatală, 717

obstrucţii progresive ale fluxului de aer, 718 remisiune, 718

anii adolescenţei, 718

Astm (Continuare) non-legat de muncă (NWRA), 1305-1306, 1305t

ocupaţional (OA), 1295-1296 patogeneză/fenotipuri, 713-730 activarea celulelor epiteliale ale căilor respiratorii, 722-723, 722f

microbii căilor respiratorii, 725 modificări patologice ale căilor respiratorii, 725-727, 726f

celule musculare netede ale căilor respiratorii (ASM), 726 boli alergice, 720

răspunsuri alergice ale căilor respiratorii inferioare, iniţierea, 719-720

metabolismul acidului arahidonic, 723-724 atopie, 720 bazofile, 723

eozinofile, 723 epidemiologie, 713-719, 714f mecanisme de exacerbare, 725 astm letal, 726-727, 727f microbi intestinali, 725 mecanisme de inflamaţie, 721-723 leucotriene, 723-724, lipoxine, 723-724 macrofage, 723 mastocite, 723

baza moleculara/celulara, 719-727 mortalitate, 715-716 istorie naturala, 717-719 nervi, 724

neutrofile, 725 prezentări de ansamblu, 713, 730b mecanisme de persistenţă, 721 fenotipuri, 727-730 prevalenţă, 714f-715f prostaglandine, 723-724 receptori, 724 referinţe pentru, 730 factori de risc, 714 metoda de studiu a fibrozei 717 subeiale, 717 726 Răspunsuri imune de tip 2, 719, 719f evaluări preoperatorii şi, 461. Vezi şi Evaluări preoperatorii.

factori de risc ai, 716-717

poluarea aerului, 717

alergie, 716

infecţii bacteriene atipice, 717 factori timpurii de viaţă, 717 microbiom uman, 716 ipoteză de igienă, 716 infecţii ale căilor respiratorii inferioare (LRI), 716 expuneri profesionale, 717 modele de wheezer persistente, 716-717 virus respirator sinciţial (RSV), 177 infecţii respiratorii superioare177 infecţii (URI), 716 induse de sensibilizant, 1295-1301 fumat şi,

809 în populaţii speciale de pacienţi, 461 exacerbate la locul de muncă (WEA), 1295, 13041306. Vezi şi astm bronşic exacerbat la locul de muncă (WEA).

legate de muncă (WRA), 1295-1306. A se vedea, de asemenea, astm legat de muncă (WRA).

ASV. Consultaţi Ventilaţie adaptivă de sprijin (ASV). Diviziunea celulară asimetrică, 257

Respiraţie ataxică, 270, 270f Atelectazie, 134-135, 838 Poluarea aerului atmosferic, 935 Atopie, 720

ATP. Vezi Adenozin trifosfat (ATP). ATRA. Vezi Acid all-trans retinoic (ATRA). Profilaxia fibrilaţiei atriale (FA),

461-462

anomalii ATT. Vezi anomalii alfa^antitripsinei (AAT).

Corecţia atenuării (AC), 360 declaraţii de atribuire, 472

Hiperplazia adenomatoasă atipică (AAH), 228, 229f

Infecţii bacteriene atipice, 717 Carcinoide atipice, 234-235, 234t, 235f Aureobasidium spp., 1153-1154 Auscultaţie, 271-272, 271t. Vezi şi Examinări toracice.

Autoanticorpi, 1169t Bronhoscopie cu autofluorescenţă, 380-381, 381f. Vezi şi bronhoscopie diagnostică.

Pancreatită autoimună, 1649. Vezi şi Pancreatită.

Plasture de sânge autolog, 1443

Strategii automate de înţărcare, 1774. Vezi şi

Ventilaţie mecanică (VM).

Controloare automate de respiraţie, 1528 tulburări, 1694

Efectele sistemului nervos autonom, 53 Autofagozomi, 599

Autofagie, 599 Mecanismele bolii autosomale recesive, 823 Avastin. Vezi Bevacizumab (Avastin). AV-ECMO. Vezi Oxigenarea membranei extracorporale arterio-venoase (AV-ECMO).

Legea lui Avogadro, 78

Azatioprina, 1280

Azoli, 661-666, 662t-665t AS

fibre, 516

nociceptori, 501

B

Babezioză, 696 Pneumonie bacilară, gram-negativă, 573-575, 574f-575f

Bacillus spp., 1153-1154 Secvenţierea ARN ribozomal bacterian 16s, 184-185

Pleurită bacteriană, spontană, 1412 Pneumonie bacteriană, 557-582. Vezi şi Pneumonie.

cauzele, mai puţin frecvente, 578.e1-578.e5 actinomicoză, 578.e1 Chlamydophila psittaci, 578.e1-578.e2 manifestări clinice ale, 560, 560f pneumonie dobândită în comunitate (PAC) factori legaţi de vârstă ale, 5,5955,5958 factori anti-alcool antirobial şi consum de alcool agenţi, oral vs. intravenos (IV), 567, 568t

cauzele, 558, 558t comorbidităţi ale, 559 diagnosticul, 557 diagnosticul diferenţial al, 564, 564.e1t ghiduri empirice de tratament ambulatoriu oral pentru, 565.e1t-565.e2t factori geografici ai, 559 incidenţa, 559 criteriile pentru terapie intensivă (558) unitate de terapie intensivă 565, 565t evaluări microbiologice ale, 562t cauze neinfecţioase ale, 564.e1t factori ocupaţionali ai, 559 factori ai obiceiurilor personale, 559 severe (SCAP), 565 evaluări ale severităţii, 564-567, 564. e1t

fumat şi, 559 terapii standard pentru, 565 tipice vs. atipice, 560, 560f

Diagnosticul diferenţial al pneumoniei bacteriene (Continuare), 564, 564.e1t epidemiologia, 558-560 evaluări ale, 560-564

teste de detectare a antigenelor, 563 hemoculturi, 562-563 clinice, 560-561 tomografii computerizate (CT), 561 teste de diagnostic de laborator, 561 microbiologice, 561-563, 562t teste de acid nucleic (NAT), 563 analize de lichid pleural, 561-562 culturi radiografice, 562 serologic, 563

examinări ale sputei, 561-562 pneumonie asociată asistenţei medicale (HCAP), 559-560

tratamente empirice cu antibiotice pentru, 566 incidenţa, 559-560 pneumonie dobândită în spital (nosocomială) (HAP), 559

agenţi antimicrobieni pentru, 568t cauze ale, 559 diagnostic de, 557 debut precoce, 559

ghiduri empirice de tratament cu antibiotice pentru, 565-566, 566t

incidenţa, 557 evaluări microbiologice ale, 562t organisme rezistente la multidrog (MDR) şi, 559 tehnici de diagnostic invazive, 563-564 lavaj bronhoalveolar (BAL), 563-564 probe bronhoscopice, 563-564 indicaţii pentru, 563

aspiraţie pulmonară transtoracică, 564 abcese pulmonare şi, 570 pneumonie fără răspuns şi eşecuri ale tratamentului, 578-580

evaluări ale, 579

studii imagistice ale, 579-580 cauze infecţioase ale, 579 studii microbiologice ale, 579-580 cauze neinfecţioase ale, 579 prezentări de ansamblu asupra, 557, 581b-582b patogeneza, 557-558 patofiziologia, 557-5858581 prevenirea

renuntarea la fumat, 581-582 vaccinuri, 581

pneumonie piogenă, 567-578 bacterii anaerobe, 577-578, 577f-578f pneumonie bacilară gram-negativă, 573-575, 574f-575f

streptococ beta (b)-hemolitic de grup A (Streptococcuspyogenes), 573-575, 574f-575f

streptococ beta (p)-hemolitic de grup A (Streptococcuspyogenes), 569-570

Haemophilus influenzae, 570-571 Legionella pneumophila, 575, 576f Streptococcus anginosis, 569-570 Streptococcus constellatus, 569-570 Streptococcus intermedius, 569-570 Streptococcus milleri5 grupul C5 streptococcus milleri5

Streptococcus pneumoniae (pneumonie pneumococică), 567-578 referinţe pentru, 582 managementul terapeutic al, 564-567, 580 terapie antimicrobiană, 564-567, 568t terapie antimicrobiană, ajustări la, 580

asociat ventilatorului (VAP), 565-566. Vezi, de asemenea, Pneumonie asociată ventilatorului (VAP).

Pete bacteriologice, 1405

BAL. Vezi Lavaj bronhoalveolar (BAL). Echilibru

acido-bazic, 111-133. Vezi şi Echilibrul acido-bazic.

PCO2 arterial, 112

bicarbonat, 112 concept Bronsted-Lowrey (BL),

112

sisteme tampon, 112 chimie ale, 111-112 sisteme închise, 112 acizi şi baze conjugate, 111-112 tulburări ale, 116-118, 117t echilibru, 112

Ecuaţia Henderson-Hasselbalch,

113

rolurile rinichilor în, 115-116 măsurători ale, 112-113 parametri metabolici, 113-115. Vezi şi Parametri metabolici.

Privire de ansamblu asupra, 111, 132b

pH vs. H+, 111 relaţii de stare de echilibru, 112 ioni puternici vs. slabi, 112 parametri ventilatori, 113 fluid, reglarea, 92-110

Baloane, esofagiene, 435.e4f

Funcţii de barieră

definiţia, 135

măsurători de, 1107-1108

Echilibrul acido-bazic, 111-133. Vezi şi Echilibrul acido-bazic.

Indicele de dispnee iniţial, 489 Factori de bază de creştere a fibroblastelor (bFGF),

1247.e1

Bazofile, 723

Teorema Bayes, 263

celule B, 206-208. Vezi şi Limfocite. BCNU. Vezi Biscloroetil nitrozouree (BCNU). Inhibitori ai tirozin kinazei Bcr-Abl, 1284 Distrofia musculară Becker (MD),

1697-1698

Fumarat de bedaquilină, 628.e13-628.e18, 628.e14t-628.e15t

Protocolul cu ultrasunete pulmonar în situaţii de urgenţă (BLUE), 355-356. Vezi şi Ecografia.

sindromul Behqet, 1185-1186, 1185t. Vezi şi Bolile ţesutului conjunctiv (CTD).

Boală pleurală benignă de azbest, 275 Tumori pulmonare benigne, 991-1000. Vezi de asemenea

Tumori.

tumori cu celule clare (zahăr), 976-977, 1000, 1000f

manifestări clinice ale, 991

definiţia, 991

epitelial, 991-996

adenoame, 992-994. Vezi şi Adenoame. hiperplazia pneumocitelor micronodulare (MNPH), 994-995, 995f, 1000.e2f papiloame, 991-994. Vezi şi Papiloame. hemangioame sclerozante (SH), 995-996, 996f, 1000.e2f

tumori cu celule granulare, 1000, 1000f, 1000. e9f

vs. neoplasms, 991. Vezi şi Neoplasms. leziuni nonepiteliale, 996-1000 hamartoame, 996-997, 996f-997f tumori miofibroblastice inflamatorii (IMT), 997-998, 998f, 1000.e5f meningioame intrapulmonare, 999-100

noduli meningoteliali (MLN), 999-1000, 999f

condroame pulmonare, 997

Tumori pulmonare benigne (continuare)

tumori fibroase solitare (SFTs), 998-999, 999f, 1000.e5f-1000.e6f overviews of, 991, 1000b references for, 1000

Mezoteliom benign, 1474-1475. Vezi de asemenea

Tumori fibroase solitare (SFT).

Benzen, 807

Studiu de cohortă BEOCOPD, 798-799 Berlin Definiţie, 1105, 1105t efect Bernoulli, 86-87 expuneri la beriliu, 1349 Beta (p)-agonişti adrenergici, 156, 779-780 Beta (p)-agonişti, 741-741

Beta (p)-blocante, 461

Beta (p)-catenin, 27-28

Streptococi beta (p)-hemolitici, grupa A,

528-529, 529t

Beta (p)-naftilamină, 807 Bevacizumab (Avastin), 1283 bFGF. Vezi Factorii de bază de creştere a fibroblastelor

(bFGF-uri).

Părtinire

ancorare, 264t debiasare cognitivă, 263 confirmare, 264t efect de încadrare, 264t judecată/raţionament, 263-265, 264t închidere prematură, 264t căutare satisfăcătoare, 264t

Bicarbonat, 112 Sistem tampon bicarbonat-dioxid de carbon (CO_2), 1529-1530

Paralizia diafragmă bilaterală, 1701-1702, 1701f, 1727

Adenopatie hilară bilaterală, 1189-1190, 1195t Transplantul pulmonar bilateral (BLT), 1836. Vezi şi Transplant pulmonar.

Paralizia bilaterală a corzilor vocale, 893. Vezi şi

Paralizia corzilor vocale.

Presiune pozitivă pe două niveluri a căilor respiratorii, 1774

Ventilaţie duble, 1774. Vezi şi Ventilaţie. Boala tractului biliar, 840

Revărsat pleural bilios (PE), 1418. Vezi şi

Revărsat pleural (PE).

Transplant bilobar, 1836. Vezi şi Transplant pulmonar.

Biofilm, 583, 858

Markeri biologici. Vezi Biomarkeri.

Biologia cancerelor pulmonare, 912-926. Vezi de asemenea

Cancerele pulmonare.

strategii proteomice avansate, 922 biomarkeri, 923-926, 923f, 923t. Vezi şi Biomarkeri.

Atlasul genomului cancerului, 917-918 modificări cromozomiale, 918-919 aplicaţii clinice ale, 923-926 apariţia mutaţiilor critice, 915-917 epidemiologia

factori legaţi de dietă, 933-934 modificări epigenetice, 919-920 matrice de expresie, 922 efect de cancerizare în câmp, 914, 914f expresie genică, 919-920 instabilitate genomică, 914-915 tehnici de profilare cu randament mare, 922 tehnici de profilare cu randament ridicat, 922 922 rol de inflamaţie 917 reglare micro-ARN (miARN), 920 modificări moleculare, 918-922 reţele moleculare, 922-923 testare moleculară, 231-232 terapii moleculare, 923-925 răspunsuri la leziuni ale mucoasei, 915-917 mutageni, 917 fenotipuri mutatoare-97915

Biologia cancerelor pulmonare (Continuare) tumori neuroendocrine (NET), dezvoltarea, 918. Vezi şi Tumori neuroendocrine (NET). istorice de nefumători, 912-913, 913t overviews of, 912-913, 926b patogeneza, 922-923 medicină personalizată, 923-925, 924f, 924t-925t

modificări proteomice, 920-922, referinţe 921f pentru, 926

mecanisme de rezistenţă, 925-926 factori de risc, 913-914, secvenţierea 913t, următoarea generaţie, 922 biologia sistemului, 922-923 dezvoltarea tumorii, 918 tumorigeneză, evenimente precoce în, 914-918 fenotipuri tumorale, 918-922 rolurile virusului7-918

Biomarkeri

de cancer pulmonar, 923-926, 923f, 923t de boală pleurală metastatică, 1465 de edem pulmonar, 1108

Arderea biomasei, în interior, 936 de biopsii

pleurală închisă, 1471 endobronşică (EBB), 376 ghidată de imagini, 1409 cancere pulmonare, 231, 231f-232f de mezoteliom, 1471 de boală pleurală metastatică, 1465 ac, 1408-1409 de fuziune deschisă (PE), 14109 1408-1410 toracoscopic, 393-406, 1471. Vezi şi Toracoscopie.

anestezie pentru, 397-398 aplicaţii clinice ale, 399-405 complicaţii ale, 396-397 contraindicaţii pentru, 396 definiţia, 393

echipamente pentru, 394-395, 394f-395f perspective istorice ale, 393-394 indicaţii pentru, 395-396, 396t overviews of, 393, 406b pregătirea pacientului pentru, 397 accesul spaţiului pleural şi, 397 talc pleurodeză, tehnici pentru, 39499, , 394 398-399, 398f vs. chirurgie toracică asistată video (VATS), 393-394, 405-406 transbronşic (TBB), 376-377, 377f ac transtoracic (TNB), 332-338 complicaţii ale, 338

criterii de selecţie a ghidajului imagistic, 334, 334f

indicaţii pentru, 332-333, 333f, 335t criterii de selecţie pacient-leziune, 333-334

management postprocedură, 336-337 evaluări preprocedură, 333-334 proceduri, 334-336, 335f rezultate ale, 337-338, 337f-338f Bioterorism, 699-712. Vezi şi Boli infecţioase.

Agenţi de categoria A, 700t-701t, 701-708 antrax, 701-703, 702f-703f sindroame clinice asociate, 700t botulism, 706-707 metode de diagnostic, de preferat, 700t controlul infecţiei pentru, 701t caracteristici radiologice ale ciumei 47-505,701t 701t protectie respiratorie pentru, 701t variola, 703-704, 704f tratamente pentru, 701t

Bioterorism (continuare)

tularemie, 706f

febre hemoragice virale, 707-708

Agenţi de categoria B, 700t, 708-710 bruceloză (Brucella spp.), 709-710 agenţi pulmonari direcţi, 708-709 toxină epsilon (Clostridium perfringens), 709

Escherichia coli O157:H7, 709 ameninţări pentru siguranţa alimentelor, 709 agenţi gastrointestinali (GI), 708-709 mucă (Burkholderia mallei), 708 melioidoză (Burkholderia pseudomallei), 708

agenţi nepulmonari, 709-710 psitacoză (Chlamydophila psittaci), 708 febră Q (Coxiella burnetii), 709 toxină ricină, 709

Salmonella spp., 709

Shigella spp., 709 enterotoxina B stafilococică, 710 toxine, 708-709

Agenţi categoria C, 700t

răspunsuri de îngrijire critică la, 711-712 definiţia, 699

recunoaşterea evenimentului şi răspunsurile, 710-711, 710f

fundamentale ale, 699-700

Categoriile Centrului pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor (CDC), 700, 700t-701t prezentări secrete, 700 căi de transmitere, 699

Pandemia de gripă H1N1 (2009), 710 perspective istorice ale, 699 controlul infecţiilor, 700t-701t, 711, 711t prezentări generale ale, 699, 712b

Răspunsuri de sănătate publică la, 711-712 referinţe pentru, 712

Agenţi de război biologic, 566-567

Ventilatie bifazica, 1774

Plămânul crescătorului de păsări, 1154. Vezi şi Pneumonita de hipersensibilitate (HP).

Chisturi Birt-Hogg-Dube (BHD), 1248 Biscloroetil nitrozouree (BCNU), 1281-1282

Expuneri la oxid de bistributiltin, 1349 Programul Black Lung, 478.e1-478.e2 Leziuni provocate de explozie şi traumatisme, 1354-1366 Blastoame, pulmonare, 236

Blastomicoza, 655-658. Vezi şi Micoze endemice.

pulmonar acut, 656-657, 656f pulmonar cronic, 657

manifestări clinice ale, 656-657, 656f-657f

diagnostic de, 657 epidemiologie de, 655-656 boală extrapulmonară, 657, 657f uşoară până la moderată, 658

moderat sever până la sever, 658 patogeneza, 656 infecţii pleurale şi, 1435 transmiterea, 657

tratamentul, 657-658

sindromul Blau, 1198

Conceptul BL. Vezi conceptul Bronsted-Lowrey (BL).

Bleomicina, 1277-1278, 1278f

Eozinofilie sanguină, 1241-1242

Fluxul sanguin, 49-58

control activ, 55-57 definiţie, 55 tensiuni ridicate pe perete, 57 vasoconstricţie pulmonară hipoxică, 55-57, 56f

efectele fiziologice ale substanţei, 57 afectarea capilară pulmonară, 57

Fluxul sanguin (continuare)

transport sânge-gaz şi, 58-60. Vezi şi Schimb de gaze.

dioxid de carbon, 59-60, 60f

definiţia, 58

oxigen, 58-59, 59f

repartizarea, 53-55

modele anormale, 55 forţe gravitaţionale vs. negravitaţionale activate, 53

volumele pulmonare şi, 53f, 54

distribuţie normală, 53

model cu trei zone de, 53-54, 53f topografic, 54-55

zona 4, 53f, 54

funcţiile nerespiratorii pe, 57-58 prezentari generale ale, 44, 49, 75b

presiuni ale circulaţiei pulmonare, 49-50, 49f

sistemul nervos autonom şi, 53 vasele de sânge, în interior, 49-50, 49f vasele de sânge, în exterior, 50, 50f definiţia, 49

efectele medicamentelor asupra, 53

volumele pulmonare şi, 52, 52f. Vezi şi volumele pulmonare.

relaţii presiune-debit, 51-52, 51f edem pulmonar şi, 53

rezistenţă vasculară pulmonară, 50-53 presiune în pană pulmonară, 51

Transportul gazelor din sânge

dioxid de carbon, 59-60, 60f

definiţia, 58

oxigen, 58-59, 59f

Transportul de sânge, 1529

Blot respiraţie, 270, 2 70f

Sisteme de suflare, 178f

BLT. Vezi Transplant pulmonar bilateral (BLT).

protocol ALBASTRU. Vezi Ecografia pulmonară de lângă pat în

Protocol de urgenţă (ALBASTRU).

IMC. Consultaţi Indicele de greutate corporală (IMC).

B-mod. Consultaţi Modul de luminozitate (modul B).

BMPR2. Vezi Proteina morfogene a osului

receptorul 2 (BMPR2).

BO. Vezi Bronşiolită obliterantă (BO).

Indice BODE, 770t

Indicele greutăţii corporale (IMC), 1719 Febră hemoragică boliviană, 707-708

Afectarea osoasă, 275.e1, 275.e4t

Receptorul proteinei morfogene osoase 2

(BMPR2), 1033

Efectul Boor, 1530

Expuneri la amestec Bordeaux, 1154 Entităţi borderline, 977-979. Vezi şi Tumori pulmonare primare rare.

amiloidoză, 978, 980.e22f-980.e23f definiţia, 977

genele AT-hook ale grupului cu mobilitate ridicată şi, 977

Histiocitoză cu celule Langerhans (LCH), 979, 980.e25f

tulburări mezenchimatoase limită, 977 hiperplazii limfoide nodulare (NLH), 978 monoclonale nonamiloidotice

boala de depunere de imunoglobuline, 979, 980.e24f

carcinoame pulmonare cu celule scuamoase, 977-978, 978f

papilomatoza tractului respirator, 977-978, 978f, 980.e20f-980.e21f

Bordetella pertussis, 510

Scala Borg/Scara Borg modificat, 489-490, 490t

Botulism, 706-707, 1697, 1727

Legea lui Boyle, 78

Brahiterapie, 389-390

Bradykinin, 502

Respiraţie bradipnee, 270, 270f Mutaţii BRAF, 915-917 Tulburări ale trunchiului cerebral, 1694 Ramificaţie, epiteliu pulmonar, 22-24 Proteina-1 asociată BRCA1, 1468 Timp de ţinere a respiraţiei, 424.e1 Controloare ale respiraţiei

automată, 1528

în timpul somnului, 1511-1526 voluntar, 1528-1529 Tipare de respiraţie, 270, 270f

depunere/clearance de aerosoli şi, 173-174, 174f

controlul, 173-174, 174f

Antrenamentul de respiraţie, 1826-182 7

Caracteristicile sunetului respiraţiei, 2 71-272, 2 71t Declanşatoare ale respiraţiei, 1761

Expuneri la brevetoxină, 1351-1352 Brigham Staging System, 1466t, 1471-1472 Mod de luminozitate (mod B), 348-349, 349t, 351f. Vezi şi Ecografia.

British Thoracic Society scoruri CURB-65, 564 expuneri la brom, 1352

Arteriografie bronşică, 342-343, 343f Periaj bronşic, 3 76. Vezi şi Bronhoscopie diagnostică.

Defecte ale cartilajului bronşic, 863-864 Circulaţia bronşică, 4f, 9

Hiperreactivitate bronşică, 1695 Hipersecreţie bronşică, 1695 Zgomote pulmonare bronşice, 271-272, 271t Provocare bronşică, 427

Termoplastie bronşică (BT), 391-392, 391f Spălări bronşice, 376. Vezi şi Bronhoscopie diagnostică.

Bronşiectazie, 775, 853-876

tulburări şi predispoziţii asociate de, 854t, 858-869

sindromul imunodeficienţei dobândite (SIDA), 869

infecţii acute, 858 ageneză, 865-866 aspergiloză bronhopulmonară alergică (ABPA), 855, 856f, 867-868, 868f aspergiloză bronhopulmonară alergică sau alte micoze (ABPA/M), 867-868

anomalii alfa1-antitripsină (AAT), 860, 876.e1f

spondilită anchilozantă (AS), 866, 876.e3f

accidente de aspiratie, 866-867 atrezie, 865-866

defecte ale cartilajului bronşic, 863-864 boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC), 860

anomalii ale epiteliului ciliat, 855-858, 860-862, 862f anomalii congenitale, 865-866 anomalii ale ţesutului conjunctiv, 864-865 fibroză chistică (CF), 858-859, 876.e1f anomalii de dezvoltare-866865 sindrome D, 866865 864-865 defecte ale fibrei elastice, 1169 hipoplazie, 865-866 bronşiectazii idiopatice, 868-869 tulburări inflamatorii idiopatice, 866, 876.e1f

tulburări de imunitate, 859-860 accidente de inhalare, 866-867 sindromul Loeys-Dietz, 864-865 leziuni pulmonare, 858

sindromul Marfan, 855 sindromul Mournier-Kuhn, 855, 863-864, 863f, 876.e2f

Bronşiectazie (Continuare) infecţii cu micobacterii nontuberculoase (NTM), 854-855, 864-865 policondrită, recidivante, 876.e4f tulburări postobstructive, 867, 876.e4f dischinezie ciliară primară (PCD), radiaţii (PCD) terapie, 869 artrită reumatoidă (AR), 866, 1176 sarcoidoză, 866, 876.e3f sechestrare, 865-866 sindromul Shprintzen, 864-865 lupus eritematos sistemic (LES), 866 varicoidways, weakways, 866. 855 Sindromul Williams-Campbell, 855, 863-864, 864f, 876.e2f sindromul unghiilor galbene, 869

biofilm, 858 clasificare, 853-854, 854f, 872t anomalii congenitale, 865-866 cilindric, 853-854, 854f chistic, 853-854, 854f diagnostic de, 869-891, epidemiologie de, 854-855 managementul, 871-876, 873t-874t igiena căilor respiratorii, 871 terapie antiinflamatoare, 871-875 terapie antimicrobiană, 871 comparaţii ale, 873t-874t corticosteroizi, inhalatori, 874, terapie macromotică, 874-874 intermitent, 875 medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), 871-874 renuntarea la fumat, 875-876 interventii chirurgicale, 875 vaccinari, 875-876 microbiologie, 855-858 tehnici genetice, 858 neutrofile, 856-8575 conceptul ciclului vicios, 856-88575 Prezentare generală a, 853, 876b patogeneza, 855, 856f-857f referinţe pentru, 876

Carcinoame bronşioalveolare, 140 Bronşiolită, 531-532, 532f, 897-911, 556.e1f

Bronşiolita obliterantă (BO), 775 complicaţii ale transplantului pulmonar, 1845-1846, 1845f, 1845t, 1849.e3f. Vezi şi Transplant pulmonar. în artrita reumatoidă (AR), 1175

Pneumonie interstiţială bronhiolocentrică, 245, 245f

Bronşită

eozinofil, 1241 Bronsita, acuta, 530 Carcinoame bronhoalveolare, 140. Vezi si Carcinoame.

Lavaj bronhoalveolar (BAL). Vezi şi bronhoscopie diagnostică.

sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS) şi, 147

boli pulmonare interstiţiale (BPI) şi, 147-148

proceduri pentru, 374-379, 3 75f-376f, 376t

pentru edem pulmonar, 1107 sarcoidoză şi, 1189

Granulomatoza bronhocentrică, 1239, 1242.e5f

Evaluări bronhoconstricţie, 448 Bronhodilatatoare, 742, 778

Bronhofonie, 273 Displazie bronhopulmonară (BPD), 24

Sechestrare bronhopulmonară, 25, 25f Bronhoscopie

diagnostic, 3 72-382 tehnici avansate, 3 79-382 contraindicaţii pentru, 372, 373t perspective istorice ale, 372 indicaţii pentru, 372, 373t prezentari de ansamblu ale, 372, 381b-382b proceduri, 372-374 372-374 avantaje terapeutice vs. 383, 384t

avertismente pentru, 384t obstrucţia căilor aeriene centrale şi, 384-390

tehnologii emergente, 390-392 perspective istorice ale, 383 reducerea volumului pulmonar, 390-391 prezentari generale ale, 383, 392b

Bronhostenoză, anastomotică, 1849.e1f Conceptul Bronsted-Lowrey (BL), 111-112 Difuziunea browniană, 169

Brucella spp., 709-710

Bruceloza (Brucella spp.), 709-710

Periaj, bronşic, 3 76. Vezi şi Diagnostic bronhoscopy.

Perie, specimen protejat, 376 BT. Vezi Termoplastie bronşică (BT).

Ciuma bubonică, 704-705, 705f

Iniţierea mugurelui, 22-24, 23f. Vezi şi Creşterea şi dezvoltarea plămânilor.

Strategii de tamponare, 1545

Sisteme tampon, 112

Disfuncţia muşchilor bulbari, 1702

Bullae, gigant, 773

Boala pulmonară buloasă, 428-429 Bupropion, 817-818

Burkholderia spp.

Burkholderia mallei, 708

Burkholderia pseudomallei, 708

Busulfan, 1279

C

CABG. Consultaţi Chirurgie de bypass arterial post-coronar (CAGB).

Cadmiu, 807

Expuneri la cadmiu, 1348-1349 CAFO. Vezi Operaţiuni concentrate de hrănire a animalelor (CAFO).

Calcificare, pulmonară, 1650

Calcitonina, 561

Peptide legate de gena calcitoninei (CGRP),

510

Antagonişti ai canalelor de calciu, 1041

Blocante ale canalelor de calciu (CCB), 1041 cAMP. Vezi 3',5'-adenozin monofosfat ciclic (AMPc).

Stadiul canalului, 22-24, 23f. Vezi şi Creşterea şi dezvoltarea plămânilor.

Embolia celulelor canceroase, 1029.e2

Atlasul genomului cancerului, 917-918

Studiul II de prevenire a cancerului, 935 de cancere. Vezi şi Tumori.

adenocarcinoame, 226-232, 226t. Vezi şi Adenocarcinoame.

adenocarcinom in situ, clasificarea 228, 230f, 226-228, 226t, 227f invaziv, 226-227, 22 7f-228f minim invaziv, 228, 229f prognostic, 228 variante, 2227

biologia de, 912-926

strategii proteomice avansate, 922 biomarkeri, 923-926, 923f, 923t. Vezi şi Biomarkeri.

Cancer (continuare)

Atlasul genomului cancerului, 917-918 modificări cromozomiale, 918-919 aplicaţii clinice ale, 923-926 apariţia mutaţiilor critice, 915-917 alterări epigenetice, 919-920 matrice de expresie, 922 efect de cancerizare în câmp, 914, expresia genomică 919, 914 instabilitate, 914-915 tehnici de profilare cu randament ridicat, 922

deacetilarea histonelor, 920 roluri de inflamaţie, 917 reglare micro-ARN (miARN), 920 modificări moleculare, 918-922 reţele moleculare, 922-923 testare moleculară, 231-232 terapii moleculare, 923-925 răspunsuri la leziuni ale mucoasei, 917 mutagen5-917 răspunsuri mutagene fenotipuri, 915-917 tumori neuroendocrine (NET), dezvoltarea, 918. Vezi, de asemenea, tumori neuroendocrine (NET). istorii de nefumatori, 912-913, 913t

Prezentare generală a, 912-913, 926b patogeneza, 922-923 medicină personalizată, 923-925, 924f, 924t-925t

modificări proteomice, 920-922, 921f

referinţe pentru, 926 mecanisme de rezistenţă, 925-926 factori de risc, 913-914, secvenţierea 913t, următoarea generaţie, 922 biologia sistemului, 922-923 dezvoltare tumorală, 918 tumorigeneză, evenimente timpurii în, 914-918 fenotipuri tumorale, 918 roluri de virus 1, 92 91

carcinoame. Vezi şi Carcinoame. adenocarcinoame. Vezi Adenocarcinoame. adenoscuamoase, 236 bronhioalveolar, 140 carcinom in situ, 232 cu celule gigantice, 971-972 cu celule mari, 235-236 carcinoame neuroendocrine cu celule mari (LCNECs), 970, 980.e6f mucoepidermoid, 970-970f.

pleomorf, 971-972 sarcomatoid, 236, 971-972 celule mici, 232-233, 964.e14f-964.e15f. celule fusiforme, 971-972 celule scuamoase, 232, 977-978, 978f stadializarea, 964.e1f-964.e2f aspecte clinice ale, 940-964

biopsii, 231, 231f-232f. Vezi şi Biopsii.

citologie, 231, 231f-232f teste de mutaţie a receptorilor factorului de creştere epidermic (EGFR), 230-231

Prezentare generală a, 940, 964b diagnostic patologic, 225 simptome de prezentare, 942, 942t referinţe pentru, 964 screening-uri, 940-942 tehnici de stadializare, neinvazive, 944-947. Vezi şi Tehnici de stadializare noninvazive.

tratamente, 951-957 stadializarea ganglionilor tumorali (TNM), 228-230, 942-944, 943t-944tCancers (Continuare) epidemiology of, 225, 927-939 dobândite boli pulmonare, 938 poluarea aerului exterior vs.

936

expunerea la azbest, 934 factori legaţi de dietă, 933-934 agenţi de mediu, 931-936 direcţii viitoare ale, 939 factori de risc legaţi de gen, 938-939 studii de asociere la nivel de genom (GWAS),

937

tendinţe geografice, tipuri histologice 928-929, 930f, factori de risc ale gazdei 929-931, 931f, virusul imunodeficienţei umane 936-939 (HIV),

93 7-938 agenți ocupaționali, 931-936 prezentari de ansamblu asupra, 225, 927, 939b fumatul pasiv, 933 modele de, 927-931 factori de risc cantitativi, 932 tendințe de rasă și etnie, 92 7-928 expuneri la radiații, 9354. Vezi de asemenea

Expunerea la radiații. referințe pentru, 939 fumători vs. nefumători, 931-933,

932t

renuntarea la fumat, 932 tendinte temporale, 927, 928f, 929t etiologia, 931 directii viitoare ale, 922-923 complicatii ale transplantului pulmonar, 1847, 1847f. Vezi și Transplant pulmonar.

boală pleurală malignă, 964.e3f-964.e4f tumori maligne metastatice, 981-990. Vezi și Tumori maligne metastatice. istoricul clinic al, 981, 982f diagnosticul, 983-986 epidemiologia, 981 mecanisme moleculare de metastază,

982-983, 983f overviews of, 981, 990b references for, 990 cases special of, 989-990 treatment of, 986-989 neuroendocrine tumors (NETs), 232-235, 234t. Vezi și Tumori neuroendocrine (NET).

carcinoide, tipice vs. atipice, 234-235, 234t, 235f

dezvoltarea hiperplaziei celulelor neuroendocrine pulmonare idiopatice difuze 918, 235, 235f

carcinoame neuroendocrine cu celule mari

(LCNECs), 234 leziuni preinvazive, 235, 235f carcinoame cu celule mici, 232-233 cancer pulmonar cu celule mici (NSCLC), 952-956. Vezi, de asemenea, Cancer pulmonar non-microcelular (NSCLC).

patogeneza, 922-923 diagnosticul patologic al, 225 factori de predispoziție, 913-914, 913t predispoziție familială, 913-914 susceptibilitate genetică, 913-914 fumat, 913

leziuni preinvazive, 228 adenocarcinom in situ, 228, 230f hiperplazie adenomatoasă atipică (AAH),

228, 229f

malignități pleurale primare, 964.e9f-964. e10f

blastoame pulmonare, 236

Cancer (continuare)

tumori primare rare, 965-980. Vezi și Tumori pulmonare primare rare.

entități limită, 977-979 caracterizarea, 965-966 definiția, 965

diagnostic diferenţial al, 979-980 epidemiologie al, 965-966 pseudotumori intratoracice, 965, 974-977

managementul a 980 de tumori neuroendocrine (NET), 969-970. Vezi şi Tumori neuroendocrine (NET).

Prezentare generală a, 965, 980b

limfoame pulmonare primare,

966-969

sarcoame pulmonare primare,

972-974

tumori epiteliale pulmonare primare maligne rare, 970-972 referinţe pentru, 980

cancere pulmonare cu celule mici (SCLC), 232-235, 366-370, 918, 956-957. Vezi, de asemenea, cancer pulmonar cu celule mici (SCLC). genomica, 918 tratamentul, 956-957

tratamentul, 951-957

terapii adjuvante vs. neoadjuvante, 951 ghiduri pentru, 951

cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC), 951-956, 952t, 953f

îngrijiri paliative, 957. Vezi şi îngrijiri paliative.

sindroame paraneoplazice, 959-964, 960t. Vezi şi Sindroame paraneoplazice.

factori de prognostic, 951-952

cancer pulmonar cu celule mici (SCLS), 956-957 tumori de sulcus superior (pancoast),

959, 958f

sindromul venei cave superioare (SVC),

959, 959f

tumori. Vezi şi Tumori.

benign, 991-1000

aspecte clinice ale, 940-964 metastatic malign, 981-990 rar primar, 965-980

Candida albicans pneumonia, 681.e1f Candidaţi, prioritizarea transplantului pulmonar, 1833-1834 criterii de selecţie pentru, 1832-1833

Candidoza, 669-670. Vezi şi Micoze oportuniste.

manifestări clinice ale, 669-670, 681.e1f

epidemiologia, 669

tratamentul, 670

Canule, 1796

CAPAC. Vezi pneumonie dobândită în comunitate (PAC).

Leziuni capilare, 57

Capnografie, 435.e11f, 425.e9-425.e10

Capreomicina, 628.e13-628.e18, 628.

e14t-628.e15t

Capsaicină, 268

Capsaicină, inhalată, 1351-1352

Expunerea la pesticide carbamate, 1351-1352 Domenii de recunoaştere a carbohidraţilor (CRD), 142.144-145

Dioxid de carbon (CO2)

arterial. Vezi dioxid de carbon arterial (CO2). ieşire, 437 presiuni parţiale

arterială, 438

sfârşitul mareei, 438

Dioxid de carbon (CO2) (Continuare)

reţinere şi, 61, 73-74

transport, 59-60, 60f

Monoxid de carbon, 807

Capacitate de difuzare a monoxidului de carbon (DLCO), 458-459

Nivelurile de carboxihemoglobină, 422.e1 Carcinoizi

tumori, 965, 969-970, 970f, 980.e5f tipice vs. atipice, 234-235, 234t, 235f

Carcinoame

adenocarcinoame. Vezi Adenocarcinoame.

adenoscuamoase, 236

bronşioalveolar, 140

celula gigant, 971-972

carcinoame neuroendocrine cu celule mari (LCNEC), 970, 980.e6f mucoepidermoid, 970-971, 971f, 980.e7f

pleomorf, 971-972

sarcomatoid, 236, 971-972

celulă mică, 232-233

celule fuse, 971-972

celule scuamoase, 232, 977-978, 978f Carcinosarcoame, 971-972

Evaluări ale riscului cardiac, 459-462, 460f profilaxia fibrilaţiei atriale (FA) şi, 461-462

beta (p)-blocante şi, 461

indicaţii de revascularizare coronariană, 460-461, 461f

linii directoare pentru, 459, 460f

Studiul de evaluare ISschemică perioperatorie (POISE) şi, 461

Indexul de risc cardiac revizuit şi, 460 Indicele de risc cardiac, revizuit, 460 Sarcoidoză cardiacă, 1201, 1201t. Vezi şi Sarcoidoză.

Edem cardiogen, 1097-1098 Cardiomiopatie, infiltrativă, 1201, 1201t Testarea de efort cardiopulmonar (CPET), 445-457. Vezi şi Testarea clinică de efort.

Teste de mers de 6 minute (6MWTs), 456 abordarea echilibrului, 455f evaluări combinate afecţiunilor cardiovasculare-pulmonare, 447-448 definiţia, 436 evaluări ale gradului de deficienţă, 448, 448t

evaluări dispnee, 445-448 evaluări bronhoconstricţie indusă de efort, 448

evaluări de limitare a exerciţiului, 447, 447t

teste de efort pe bandă de alergare (ETT), 456-457 evaluări ale stării funcţionale, 448 indicaţii vs. contraindicaţii pentru, 445-451, 447t

interpretarea echivalentelor metabolice (MET) 452-456, 453f-454f şi, prognostic 456 rezultate, 449-450. Vezi şi Prognosticarea rezultatelor.

evaluări preoperatorii şi, 464. Vezi şi Evaluări preoperatorii.

identificarea sistemului limitator primar, 454-456, 454f-455f, prescripţii program de reabilitare 455t, 450-451

evaluări de stratificare a riscurilor, 448-449,
449f. Vezi şi Evaluări de risc.

consideraţii de siguranţă pentru, 451

teste de mers cu navetă (SWT), 456 identificarea pragului ventilator, 452-454, 453f

Tulburări cardiovasculare

sindroame coronariene acute, 520

infarct miocardic acut (IM), 520 angină pectorală, 520 disecţie de aortă, 521

durere toracică în, 520-521. Vezi şi Dureri toracice.

toxicitatea cocainei, 521 ischemie miocardică, 520 tulburări non-coronare, 520 frecări pericardice, 521 pericardită, 519f, 520-521 fumat şi, 810-811 boală valvulară, 520

Sistemul cardiovascular, 1535

Defecte de cartilaj, 863-864

Necroza cazeante, 600

PISICĂ. Vezi Testul de evaluare a BPOC (CAT).

Pneumotorax catamenial, 1449. Vezi şi Pneumotorax.

Terapia cu catecolamine, 156

Categorii, agenţi de bioterorism. Vezi şi Bioterorism.

Agenţi de categoria A, 700t-701t, 701-708

Agenţi de categoria B, 700t, 708-710 Agenţi de categoria C, 700t

Cathelicidins, 557-558

Cateterizarea

catetere deplasate, 1424, 1424.e5f pentru edem pulmonar, 1110 pentru revărsat pulmonar (PE), 1424, 1424.e5f

inima dreaptă, 1110

dimensiuni tuburi, 1431

Declaraţii de cauzalitate, 472

Coccidioidomicoza cavitara, 655, 660.e5f-660.e6f. Vezi şi Coccidioidomicoza.

Histoplasmoza cavitara, cronica,

651

CCB-uri. Consultaţi Blocanţii canalelor de calciu (CCB).

CCNU. Vezi cloroetil ciclohexil nitrozureea (CCNU).

CCSP Vezi celule Club (Clara).

CD. Vezi Cluster determinant/cluster de diferenţiere (CD).

CDC. Consultaţi Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor (CDC).

CDC-uri. Vezi Celule dendritice convenţionale (cDC). CD-SIGN. Vezi nonintegrină de adeziune intercelulară specifică celulei dendritice (CD-SIGN).

Numărul de celule

diferenţial, 1403-1404

celule albe, 1403-1404

Celule şi tipuri de celule, 257-259

proliferarea celulară, 256 turnover celular constitutiv şi, 257-259

capacitatea de diferenţiere şi, 257 pool-uri de celule progenitoare facultative, 258 ierarhii ale, 257

potenţial mitotic şi, 257 celule progenitoare, 257 celule reparatoare, 257-259 răspândire şi migrare, 255-256 celule stem, 257-259, 257f. Vezi şi Celule stem.

Receptori de recunoaştere a modelelor celulare (PRR), 189-191. Vezi şi Receptorii de recunoaştere a modelelor (PRR).

Respingere celulară, 1843-1844, 1844t, 1849.e2f. Vezi şi Complicaţii de respingere.

Sensarea celulară, 1538-1539

Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor (CDC)

categorii de agent bioterorism de. Vezi şi Bioterorism.

Agenţi de categoria A, 700t-701t, 701-708

Agenţi de categoria B, 700t, 708-710 Agenţi de categoria C, 700t prezentari generale, 700

recomandări pentru tuberculoză (TB), 607

Obstrucţii centrale ale căilor respiratorii. Vezi şi Obstacole.

coagularea plasmei cu argon, 386, 386f cauze ale, 383, 384t

bronhoscopie terapeutică şi, 384-390 brahiterapie, 389-390 crioterapie, 389 electrocauterizare, 385-386 îndepărtarea corpurilor străine, 384-385, 385f fotorezecţie cu laser, 386-387, 387f microdebrider, 387f microdebrider, 387f fotodinamic plasarea stentului, 387-388, 388f

Echilibrul acido-bazic al sistemului nervos central (SNC) şi, 1691 controlere de respiraţie automate, 1528 voluntare, 1528-1529 dioxid de carbon (CO2) şi arteriale, efecte ale echilibrului 1533-1535, 1691

tractul corticospinal, 1527 controlul tusei şi, 501-502, 502f. Vezi şi Tuse.

boli, 1694-1695, 1694t tulburări de respiraţie automată, 1694 tulburări ale trunchiului cerebral, 1694 tulburări corticale, 1694 apnee în somn şi, 1691 boli ale măduvei spinării, 1694-1695 leziuni ale măduvei spinării (SCI-1695, 16954), 1694-1695

tulburări respiratorii voluntare, 1694 anatomie funcţională a, 1691 nervi motori, 1529 tract reticulo-spinal, 1527 măduva spinării, 1529 reglarea ventilaţiei şi, 1691

Alterări ale percepţiei centrale, 495

Obstrucţii venoase centrale, 1413 Pompe centrifuge, 1796

Ischemia cerebrală, 1541

Perfuzia cerebrală, debit vs. volum, 15331534, 1534f

Vasoconstricţie cerebrală, 1533

Expunerea la oxid de ceriu, 1349

Stimularea magnetică cervicală (CMS), 433.e1

Renunţare la fumat, 807-821. A se vedea, de asemenea, Pericole şi renunţare la fumat.

Infecţii cu cestode, 683t-684t, 691-693, 692f. Vezi şi Infecţii parazitare.

echinococoză alveolară, 693 comparaţii ale, echinococoza 683t-684t, 691-693, 692f, 698.e2f-698.e3f

CF. Vezi fibroza chistica (FC).

fibre C

receptori, 500-501, 517

senzori, 500-502

CFP-10, 593

CFTR-urile. Vezi Regulatorii transmembranari ai fibrozei chistice (CFTR).

CFU-uri. Vezi Unităţi formatoare de colonii (CFU).

CGRP-uri. Vezi peptide legate de gena calcitoninei (CGRP).

Provocări, provocatoare, 735

hiperreactivitatea căilor respiratorii, 735

oscilometrie cu impulsuri, 735

Charcot Marie Tooth neuropathy, 1727 Legea lui Charles, 78

Tulburări asemănătoare sclerodermiei induse chimic, 1166-1167. Vezi şi Sclerodermie.

Chemokines, 756-757

Chemoprevention, 1474

Chemoreceptori, 517

Chemotaxis, 1536 Agenţi chimioterapeutici, 1275-1285, 1276t. Vezi şi Chimioterapia.
alchilare, 12 79-1280

busulfan, 1279

clorambucil, 1279

clorozotocină, 1280 ciclofosfamidă, 1279 ifosfamidă, 12 79-1280 melfalan, 1279 oxaliplatin, 1280 procarbazină, 1280 temozolomidă, 1280

acid all-trans retinoic (ATRA),

1282-1283

derivat din antibiotice, 1277-1279 bleomicina, 1277-1278, 1278f doxorubicină, 1278-1279 epirubicină, 1278-1279 mitomicina C, 1278 doxorubicină lipozomală pegilată, 1278-1279

antimetaboliţi, 1280-1282 6-mercaptopurină, 1280 azatioprină, 1280 citozin arabinozid (asa-C), 1280, 1281f

fludarabină, 1281 gemcitabină, 1281, 1281f metotrexat, 1280 nitrozouree, 1281-1282 piritrexim, 1281

comparaţii ale bolii pulmonare induse de medicamente 1276t şi 1275-1285. Vezi şi Boala pulmonară indusă de medicamente.

agenţi imunomodulatori

interferoni, 1284-1285 analogi ai rapamicinei, 1285 irinotecan, 1283 podofilotoxine, 1282 docetaxel, 1282 etoposidă (VP-16), 1282 paclitaxel, 1282 tenipozidă, 1282 terapii ţintite1282

agenţi imunomodulatori, 1284-1285 anticorpi monoclonali, 1283-1284 inhibitori ai tirozin kinazei, 1284 topotecan, 1283 vinblastină, 1282

Chimioterapia. Vezi şi agenţi chimioterapeutici.

pentru mezoteliom, 1473

pentru tuberculoză (TB), 628.e12-628.e20. Vezi şi Tuberculoză (TB).

terapie observată direct (DOT), 628.e18 medicamente de primă linie, 628.e13-628.e17 medicamente aprobate de Food and Drug Administration (FDA), 628.e13-628.e18, 628.e14t-628.e15t

perspective istorice ale, 628.e12-628. e13

overviews of, 616, 628.e12

medicamente de linia a doua, 628.e17-628.e18

Examene toracice, 269-270. Vezi de asemenea

Examene fizice şi anamneză. sunete accidentale, 271t, 272 auscultare, 271-272, 271t caracteristicile sunetului respirator, 2 71-2 72, 271t sunete continue, 271t, 272-273 sunete discontinue, 2 71t, 2 71t, 2 72 sunete extrapulmonare, interpretare, 273 273-2 74, 274f, 2 74t

inspecţie, 269-270 prezentări generale, 269 palpare, 270 percuţie, 271 frecare pleurală, 273 toracenteză, 271 modele de ventilaţie, 270, 270f sunete generate de voce, 273

Durerea toracică, 515-526 caracteristici clinice ale, 267-268 definiţia, 515 epidemiologia, 515 evaluarea şi tratamentul, 522-526 sindrom coronarian acut, 522 ischemie cardiacă, 522-524 tamponada cardiacă, 524 traumatism toracic, 525

tomografie computerizată angiografie pulmonară (CTPA), 524

diagnostic diferenţial, 522, 523t dispepsie, 525

reflux gastroesofagian, 525 infarct miocardic (IM) fără supradenivelare ST, 522

tumori pancoast, 525

pancreatită, 525-526. Vezi şi Pancreatită.

boala pericardică, 524

tamponada pericardică, 524 pneumotorax, 525

hipertensiune arterială pulmonară, 524-525

embolie pulmonară, 524

fracturi costale, 525

pneumotorax de tensiune, 525 disecţie aortică toracică, 525 angină instabilă, 522 hiperalgezie, 516-517 măsurători ale, 517

McGill Pain Questionnaire, 268 multidimensional, 517 chestionare, 517 scale de evaluare, 517 scară vizuală analogică, 517 interviuri medicale şi, 267-268 neurobiologie, 515-516

durere somatică, 515-516

durere viscerală, 516

dureri toracice noncardiace

definiţia, 515

tulburări gastrointestinale, 521-522 tulburări musculo-scheletice, 521 factori psihologici, 522 sindromul de evacuare toracică, 522 prezentari generale despre, 267, 515, 526b sindroame, 517-521, 518t

tulburări cardiovasculare, 520-521. Vezi şi Tulburări cardiovasculare.

comparaţii ale, 517, 518t definiţia, 517, 519f tulburări pleuropulmonare, 517-519, 518t. Vezi şi Tulburări pleuropulmonare.

locurile dureroase menţionate, 519f

Kinetoterapie toracică, 1826-1827

Radiografia toracică, 300-304. Vezi de asemenea

Diagnostic imagistic neinvaziv.

aplicaţii clinice ale, 310-312, 312f

astm acut, 311

indicaţii de boală pulmonară acută, 311-312 simptome respiratorii acute, 311 exacerbare a bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC), 311-312 dispnee, 311

Evaluările pacientului în secţiile de terapie intensivă (UTI), 310-311

depistarea cancerului pulmonar, 310

radiografii de rutină, 310

proiecții, 310

evaluări ale nodulilor pulmonari solitar, 310

vederi decubit, 302-303, 302f-303f acuratețea diagnosticului, 324 vizualizări expiratorii, 300-302, 301f-302f fluoroscopie, 304

vederi lordotice, 303-304

vederi oblice, 304 supraexpuse vs. expuse corect, 299, 300f examinări de rutină, 300-304, 301f

Peretele toracic

anomalii, 405

defecte, 1730-1731

fibroza pulmonară idiopatică, 1730 managementul, 1730-1731 boala pulmonară parenchimoasă, 1730 boala pleurală, 1730

anomalii ale scheletului, 1730

boli, 1707-1722. Vezi de asemenea

Tulburări extrapulmonare.

spondilită anchilozantă (AS), 1716-1719, 1716f-1717f, 1719f

piept cu bătălii, 1714-1716, 1714f-1716f cifoscolioză, 1707-1711, 1708f- 1710f, 1708t-1709t, 1711t

obezitatea și, 1719-1722. Vezi și Obezitate, oleotorax, 1711-1712, 1722b overviews of, 1707, 1722b pectus excavatum, 1712-1714, 1713f references for, 1722

toracoplastie, 1711-1712, 1711f-1712f recul elastic, 80-82

integrare cu plămân, 82-83, 83f Respirația Cheyne-Stokes, 270, 270f, 1694 Plângerea șefului, 265. Vezi și Interviuri medicale.

Anticorpi monoclonali himerici, 1454 Chlamydiae spp., 510

Chlamydophila psittaci, 708

Clorambucil, 1279

Expunerea la cloramină, 1345-1347

Clorură

alcaloză rezistentă la cloruri, 129 alcaloză sensibilă la cloruri, 128-129. Vezi şi Alcaloză metabolică.

diuretice, 128

pierderi gastrointestinale (GI), 128 ventilaţie mecanică (VM), 128-129 anioni neresorbabili, 129

sudoare, 128

Solvenţi clorurati, 1348

Expunerea la clor, 1345-1347 Cloroacetofenonă (buzdugană), 1348

Cloroetil ciclohexil nitrozouree (CCNU), 1281-1282

Cloropicrin, 1348

Clorozotocină, 1280

Colangită, sclerozantă, 1647

Revărsat pleural de colesterol (PE), 1455-1456. Vezi şi efuziune pleurală (PE).

Antagonişti ai receptorilor colinergici, 724 Chondroame, 997

Regimuri asemănătoare CHOP, 1476 Coristoame, 976-977 Modificări cromozomiale, 918-919 Hepatită cronică activă, 1647 Bronşită cronică, 162-163, 775 Histoplasmoză cavitară cronică, 651 Granulomatoză cronică, inflamatorie158150707 cronică miopatii, 1698-1699

Disfuncţie cronică de alografă pulmonară (CLAD), 1843-1846

Boli cronice ale nervilor motori, 1696. Vezi şi Boli ale nervilor motori.

Rinită cronică nonalergică, 881. Vezi şi Rinite.

Astm obstructiv cronic, 775

Caracterizarea clinică a bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC), 763-766 activitate, 763-764 boala precoce vs. tardivă, 764 impact, 763-764 fenotipuri, 764-765 severitate, 763-764, 764f

diagnostic clinic şi management al, 767-785

exacerbări acute, 784

Index BODE, 770t caracteristici clinice, 767-772 Testul de evaluare a BPOC (CAT), 769f diagnostic diferenţial, 775 capacitate de difuzie, 771 teste de efort, 771

Propunere de evaluare combinată GOLD, 765-766, 765f-766f, imagistică 770t, 771, 773f teste de laborator, 771-772, 772f prezentări generale ale, 767, 784b-785b examinări fizice, 768-797, 768-797

teste ale funcției pulmonare (PFTS), 770-771

referințe pentru, 785 spirometrie, 770-771, 770f simptome, 767-768, 768f tratamente, 776-785 declanșatoare, 784

complicații ale, 772-775 boli cardiovasculare, 774 pneumonie dobândită în comunitate (PAC), 559

comorbidități, 774-775 cor pulmonar, 773-774 depresie și anxietate, 774-775 diabet, 774 boala de reflux gastroesofagian (GERD), 774

bule gigant, 773 osteoporoză, 774 pneumonie, 773 pneumotorax, 772-773 tulburări de somn, 774 manifestări sistemice, 774-775 definiție, 751, 767 diagnostic diferențial, 775 bronșiectazie, 775

bronșiolită obliterantă (BO), 775 bronșită cronică, 775 astm obstructiv cronic, 775 panbronșiolită difuză, 775 limfangioleiomiomatoză (LAM), 775 epidemiologia, 761-763, 776

astm, 763

hiperreactivitate bronșică, 763 bronșită cronică, 763 poveri economice, 761 factori de mediu, 762-763, 776 Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) (Continuare) exacerbări, 763 considerații viitoare, 763 factori gazdă, 776 incidență, incidență, 76776 factori modificatori de mortalitate, 7673 factori de modificare a mortalității, 7673 morbiditate, 762 prevalență, 761, 761f factori de risc, 762, 762f impactul fumatului, 762 genetică în, 786-806

genele căii antioxidante, 799

Studiu de cohortă BEOCOPD, 798-799 studii de asociere a genelor candidate, 799, 788.e1t

O genă dezintegrină și metaloprotează-33 (ADAM33), 799

reglare epigenetică, 803-804 studii de legătură bazate pe familie, 798-799 studii de asociere la nivelul întregului genom (GWAS), 799-802

gena metalopeptidazei matriceale 12 (MMP12), 799

National Emfisema Treatment Trial (NETT), 799

Studiu privind îmbătrânirea normativă (NAS), 799 overviews of, 786-787, 805b pharmacogenetic research, 802-803. Vezi și Cercetări farmacogenetice.

variații rare ale genelor, 803-804 referințe pentru, 805 studii de susceptibilitate, 798, 799.e1t perspective istorice ale, 767 inflamație în, 754, 754f

limitări ale fluxului de aer, 756-757 remodelarea căilor respiratorii, 756-757 răspunsuri inflamatorii celulare, 754-756

variaţie celulară, 756.e1t, 754.e1t chemokine, 756-757 citokine, 756-757 markeri, 756.e1t, 754.e1t parenchim, 756.e1t reparaţii pulmonare în, 251-251 istoria naturală a patogenezei7,667 şi

apoptoză, 163-164 bronşită cronică şi, 751 emfizem şi, 163-164, 752, 752f hipersecreţie mucoasă, 158-159, 158t, 162-163, 757

Prezentare generală a, 751, 765b-766b oxidanţi vs. antioxidanţi, 163 modificări patologice, 751-753, 753t, 754f

proteaze vs. antiproteaze, 163 circulaţie pulmonară, 753, 753f referinţe pentru, 766

boala căilor respiratorii mici şi, 751 fum de tutun şi, 753-754, 754f evaluări preoperatorii şi, 462-463. Vezi şi Evaluări preoperatorii. fumatul si, 809 tratament de, 776-785

antioxidanţi, 782

agonişti beta (p)-adrenergici, 779-780 bronhodilatatoare, 778 terapii combinate, 781 corticosteroizi, sistemici vs. inhalatori, 781 tratamente în curs de dezvoltare, 784-785 modificatori de leucotriene, 782 metilxantine, 780 metilxantine, 780 clearance-ul mucozilor, 78822

Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC)

(Continuare)

tratamente nefarmacologice, 782-783 oxigenoterapie, 782-783 farmacoterapie, 778-782, 779t inhibitori ai fosfodiesterazei-4 (PED-4), 780

principii ale, 777-778, 777f reabilitare pulmonară, 783 management în trepte, 781-782 tratamente chirurgicale, 783-784 infecţii virale în, 52 7-528. Vezi şi Infecţii virale.

Revărsat pleural pancreatic cronic (PE), 1416-1417. Vezi şi efuziune pleurală (PE).

Paracoccidioidomicoza cronica, 660.e8f

Tuse cronică persistentă de cauză necunoscută, 510. Vezi şi Tuse.

Aspergiloza pulmonară cronică, 676. Vezi şi Aspergiloza.

Histoplasmoză pulmonară cronică, 649, 650f. Vezi şi Histoplasmoză.

Chestionar pentru boli respiratorii cronice,

489

Rinosinuzită cronică (CRS), 884-885. Vezi şi Rinosinuzită.

Rinosinuzită cronică cu polipi nazali (CRSwNP), 885-886. Vezi şi Rinosinuzită.

pulmonar tromboembolic cronic

hipertensiune arterială (PH), 1023

diagnostic de, 1025f-1026f

epidemiologia, 1023

tratamentul, 1026-1029, 1027f, 1029f Mărirea amigdaliană cronică, 510 CHS. Vezi Insuficienţă cardiacă congestivă (CHF);

Sindromul de hipersensibilitate la tuse (CHS). Sindromul Churg-Strauss. Vezi Granulomatoza eozinofilă cu poliangeită (Churg-Strauss)

Revărsat pleural chiliform (PE), 1455-1456 Chilotorax, 1439-1460. Vezi de asemenea

Pneumotorax.

manifestări clinice ale, 1452 congenitale, 1455

închiderea defectului şi, 1454 definiţia, 1451 diagnosticul, 1452-1453, 1453f, 1460.e4f etiologia, 1451-1452

fetal, 1452, 1455

neonatal, 1452

netraumatice, 1454-1455 nutriţie şi, 1454 patofiziologia, 1451 vs. pseudochilotorax, 1451 limfangioleiomiomatoza pulmonară

(LAM) şi, 1455

tratarea, 1453-1455, 1453t

CI. Consultaţi Încrederea internă (CI).

Pericole de fumat şi renunţare la ţigări,

807-821. A se vedea, de asemenea, Pericole şi renunţare la fumat.

Anomalii ale epiteliului ciliat, 855-858,

860-862, 862f

Monocite circulante, 1536-1537

Circulaţie, bronşică, 4f, 9

Presiuni de circulaţie, 49-50, 49f sistemul nervos autonom şi 53 vase de sânge

interior, 49-50, 49f

exterior, 50, 50f

definiţia, 49

efectele medicamentelor asupra, 53

volumele pulmonare şi, 52, 52f. Vezi şi volumele pulmonare.

Presiuni de circulaţie (Continuare) relaţii presiune-debit, 51-52, 51f edem pulmonar şi, 53 rezistenţă vasculară pulmonară, 50-53 presiune în pană pulmonară, 51

Circulaţie, pulmonară, 4f, 9-12, 10f-12f,

10t, 92-110. Vezi şi Anatomie pulmonară. tulburări ale

hipertensiune arterială pulmonară (HAP), 1031-1049

edem pulmonar, 1096-1117 hipertensiune pulmonară datorată bolii pulmonare (PH-LD), 1050-1065 anomalii vasculare pulmonare, 1081-1095

vasculită pulmonară, 1066-1080 Ciroză, biliară primară, 1646-1647 Cisplatină, 1473

ÎMBRĂCAT. Vezi Disfuncţia cronică de alografă pulmonară (CLAD).

Cladosporium spp., 1153-1154 celule Clara. Vezi celule Club (Clara). Ierarhia clasică a celulelor stem, 257, 257f Acidoza tubulară renală clasică (RTA), 124-125.

Vezi şi Acidoza tubulară renală (RTA). Claudins

claudin-18.1, 136

Clearance şi depunere, aerosoli, clearance-ul 168-183

alveolară, 180

mucociliar, 179-180 definiţia, 168 principiile sistemului de livrare, 171 depunere, 172-173, 174f masa inhalată, 171, 172f descrierea, 168-169

abatere standard geometrică, 168-169 diametru aerodinamic median de masă (MMAD), 168-169

diametrul median al masei, distribuţia particulelor 168-169, monodispers versus polidispers, 168-169 radioaerosoli de diagnosticare, 179 aerosoli de mediu, 180-183

aerosoli fecale de acarieni, 181 măşti de filtrare şi, 181-182 aerosoli infecţioşi, 181-183, 182f nanoparticule şi, 180-181 tuberculoză pulmonară (TB) şi, 181 smog şi, 180-181 fum de tutun şi 180-180 toxină,1818

factori de influenţă asupra, 174-179

astm, 174-176, 176f. Vezi şi Astm. fibroza chistica (FC), 176

ventilaţie mecanică (VM), livrare în timpul, 178-179

mucoasa nazală, livrare la, 178 pacienţi pediatrici, 176-178, 176f-178f optimizare a, 173-174

modele de respiraţie, controlul, 173-174, 174f

determinanţi ai, 173 probleme de expirare şi, 174, 174f-175f orofaringe, bypass de, 173, 173f prezentari generale ale, 168, 183b măsurători ale dimensiunii particulelor, 169-170 aplicaţii clinice ale, 170 evaluări ale, 169-170 influenţa in vitro, 170

principii ale, 169

Difuzia browniană, 169 ecuaţia de depunere, 172 fracţia de depunere, 169 coeficient de difuzie, 169

Clearance şi depunere, aerosoli (Continuare) sedimentare gravitaţională, 169 impact inerţial, 169

referinţe pentru, 183

aerosoli terapeutici, 170-171 evoluţii în, 171 dispozitive cu pulbere uscată, 170, 170f generaţie de, 169 nebulizatoare cu jet, 171, 172f inhalatoare cu doză măsurată sub presiune (MDI), 170-171

Tumori cu celule clare (zahăr), 976-977, 1000, 1000f

Aspecte clinice, 940-964. Vezi şi Cancerul pulmonar.

biopsii, 231, 231f-232f

de biopsii, 231, 231f-232f. Vezi şi Biopsii.

citologie, 231, 231f-232f

teste de mutaţie a receptorilor factorului de creştere epidermic (EGFR), 230-231

Prezentare generală a, 940, 964b

diagnostic patologic, 225

prezentând simptome, 942, referinţe 942t pentru, 964

screening-uri, 940-942 tehnici de stadializare invazive, 944-947 neinvazive, 944-947. Vezi şi Tehnici de stadializare noninvazive.

tratamente, 951-957 stadializare tumorală-nod-metastaza (TNM), 228-230, 942-944, 943t-944t. A se vedea, de asemenea, Stadializarea tumorilor-nod-metastaze (TNM).

Teste clinice de efort, 436-457 Teste de efort cardiopulmonar (CPET), 445-457

Teste de mers de 6 minute (6MWTs), 456 abordarea echilibrului, 455f evaluări combinate de tulburări cardiovasculare-pulmonare, 447-448 definiţia, 436

evaluarea gradului de depreciere, 448, 448t

evaluări dispnee, 445-448 evaluări bronhoconstricţie indusă de efort, 448

evaluări de limitare a exerciţiului, 447, 447t

testarea pe bandă de alergare cu exerciţii (ETT), 456-457

evaluări ale stării funcţionale, 448 indicaţii vs. contraindicaţii pentru, 445-451, 447t

interpretarea, 452-456, 453f-454f echivalente metabolice (METs) şi, 456 prognosticarea rezultatelor, 449-450 identificarea sistemului limitator primar, 454-456, 454f-455f, prescripţii de programe de reabilitare 455t, 450-4515

evaluări de stratificare a riscurilor, 448-449, 449f. Vezi şi Evaluări de risc.

consideraţii de siguranţă pentru, 451 teste de mers cu navetă (SWT), 456 identificarea pragului ventilator, 452-454, 453f

obiective ale, 436

Privire de ansamblu asupra, 436, 457b

răspunsuri fiziologice la, 436-445 debit de dioxid de carbon, 437 boală cardiopulmonară, subiacentă, 436-445

schimb de gaze, 438-439. Vezi şi Schimb de gaze.

Testarea clinică la efort (Continuare) răspunsuri hemodinamice, 438. Vezi şi răspunsuri hemodinamice. activitate metabolică, 436-43 7. Vezi şi Activitate metabolică.

procese multisistem, 436 indivizi normali, 436-439, 440f consum de oxigen, 436-437 raport de schimb respirator, 437 răspunsuri ventilatorii, 438. Vezi şi răspunsuri ventilatorii. Consideraţii de testare a conducerii, 451-452 cycle ergometre vs benzi de alergare, 451-452, 451t

echipamente, 451 testare invazivă, 452 modalităţi, 451-452 testare neinvazivă, 452 protocoale, 451-452

Medicina respiratorie clinica tulburari de mediu si profesionale poluarea aerului, interior vs exterior, 1331-1342

medicina scufundarii, 1385-1395 medicina de mare altitudine, 1367-1384 pneumoconioze, 1307-1330 expuneri toxice, reactii acute la, 1343-1353

traumatisme şi leziuni provocate de explozie, 1354-1366 astm legat de muncă (WRA), 1295-1306

tulburări extrapulmonare cu complicaţii pulmonare

boli abdominale, 1639-1652 boli ale peretelui toracic, 1707-1722 boli endocrine, 1671-1678 boli hematologice, 1653-1670 infecţii cu virusul imunodeficienţei umane (HIV), 1583-1611 boli neuromusculare, boli obstetrice şi obstetrice, 1653-1670 1679-1690

imunodeficienţe primare,

1624-1638

transplant, celule stem vs. organ solid, 1612-1623

boli infectioase

abcese, plămâni, 557-582 bioterorism şi, 699-712 infecţii micobacteriene, netuberculoase (NTM), 629-645

micoze, endemice, 646-660 micoze, oportuniste, 661-681 infecţii parazitare, 682-698 pneumonie, bacteriene, 557-582 pneumonie, asociate ventilatorului (VAP), 583-592

tuberculoză (TB), 593-628 infecţii virale, 527-556 boli pulmonare infiltrative/interstiţiale (ILD) hemoragie alveolară, 1207-1220 boli ale ţesutului conjunctiv (CTD), 1165-1187

boală pulmonară indusă de medicamente, 1275-1294

boli pulmonare eozinofile, 1221-1242 pneumonite de hipersensibilitate (HP), 1153-1164

limfangioleiomiomatoza (LAM), 1243-1259

pneumonie, interstiţială idiopatică, 1118-1152

sindroame de proteinoză alveolară pulmonară, 1260-1274 boli infiltrative rare, 1207-1220 sarcoidoză, 1188-1206

Medicina respiratorie clinica (Continuare) afectiuni ale mediastinului

controlul respiraţiei în timpul somnului, 1511-1526

hipocapnie vs. hipercapnie, 1527-1546 mediastinita, 1496-1510

apnee obstructivă în somn (OSA), 1552-1568

pneumomediastin, 1496-1510

consecinţe ale perturbării somnului,

1547-1551

tumori si chisturi, 1478-1495 neoplasme

tumori benigne, 991-1000

biologia de, 912-926

aspecte clinice ale, 940-964 epidemiologia, 92 7-939 tumori maligne metastatice, 981-990 tumori primare rare, 965-980 boli obstructive

astm, diagnostic clinic şi management, 731-750

astm, genetică în, 786-806

astm, patogeneză şi fenotipuri, 713-730

bronşiectazie, 853-876

bronşiolită, 897-911

boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC), diagnostic clinic şi management, 767-785

boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC), genetică în, 786-806

Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC), patogeneză şi istorie naturală, 751-766

fibroza chistică (FC), 822-852 tulburări intratoracice ale căilor respiratorii, 897-911 pericole şi renunţarea la fumat, 807-821

tulburări ale căilor aeriene superioare, 877-896 tulburări ale pleurei

chilotorax, 1439-1460

fibrotorax, 1439-1460

hemotorax, 1439-1460

infecţii, 1425-1438

revărsat pleural (PE), 1396-1424 pneumotorax, 1439-1460 tumori, 1461-1477

tulburări de circulaţie pulmonară hipertensiune arterială pulmonară (HAP), 1031-1049

edem pulmonar, 1096-1117 hipertensiune pulmonară datorată bolii pulmonare (PH-LD), 1050-1065

tromboembolism pulmonar, 1001-1030

anomalii vasculare pulmonare, 1081-1095

vasculita pulmonara, 1066-1080 managementul insuficientei respiratorii

insuficienţă respiratorie acută hipoxemică, 1740-1760

sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS), 1740-1760

insuficienţă ventilatorie acută, 1723-1739 îngrijire la sfârşitul vieţii, 1807-1820 oxigenare cu membrană extracorporală (ECMO), 1794-1806

reabilitare pulmonară, 1821-1831 transplant, plămân, 1832-1849 ventilaţie, mecanică, 1761-1777 ventilaţie, neinvazivă, 1778-1793 managementul simptomelor

durere toracică, 515-526

tuse, 497-514

dispnee, 485-496

Studii/studii clinice, numite

Studiu de cohortă BEOCOPD, 798-799

Studiul de prevenire a cancerului II, 935

Studiu de colaborare asupra geneticii astmului (CSGA), 788

Procesul IMPROVE, 1078-1079

Studiul internaţional al astmului şi

Studiu despre alergii la copii (ISAAC), 714-715

Studiu Multicentric Intrapleural Sepsis Trial (MIST) 1 studiu, 1426, 1426f

National Emfisema Treatment Trial (NETT), 1822

Ancheta naţională de examinare a sănătăţii şi nutriţiei (NHANES) III, 476

Trial naţional de screening pulmonar, 935

National Lung Screening Trial (NLST), 316-318, 935, 941

Studiu de terapie cu oxigen nocturn (NOTT), 1827

Evaluarea ISschemică Perioperatorie (POISE), 461

Studiul de investigare prospectivă a diagnosticului de embolie pulmonară (PIOPED), 1005-1006, 1010-1011

Studiu investigativ prospectiv al studiilor de diagnosticare a emboliei pulmonare acute (PISA-PED), 1010-1011 Salmeterol Multicenter Asthma Research

Trial (SMART), 742 Parteneriate clinician-pacient, 749-750 Clonarea, poziţional, 36

Metode cu circuit închis, 413.e1. Vezi şi Măsurătorile gazelor din sângele arterial.

Biopsii pleurale închise, 1471. Vezi şi Biopsii.

Sisteme închise, 112

Pletismografie de tip închis (presiune), 413-415, 414f

Presiuni de închidere, 80

Volum de închidere, 48, 48f. Vezi şi volume. Clostridium perfringens, 709

Prejudecăţi de închidere, prematur, 264t. Vezi şi Prejudecăţi. CLR-uri. Vezi receptorii de lectină de tip C (CLR). Clubbing, 274-275, 2 75f, 2 76t

Celulele club (Clara)

celule TII alveolare şi, 138-140, 142 ciliate vs. neciliate, 150 proteine secretoare de celule club (CCSP), 24 transport fluid şi, 150. Vezi şi transport fluid.

transport ionic şi, 151-153

Determinant cluster/cluster de diferenţiere (CD), 206

CMS. Vezi Stimulare magnetică cervicală (CMS).

CMV. Vezi Citomegalovirus (CMV).

Canale CNG. Vezi Canale ciclice dependente de nucleotide (CNG).

C-nociceptori, 501

Coagulare, plasmă de argon, 386, 386f Crestături grosiere, 271-272, 271t. Vezi şi Crackles.

Toxicitatea cocainei, 521

Coccidioidoame, 654

Coccidioidomicoza, 652-655. Vezi şi Micoze endemice.

sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS) în, 660.e4f

insuficienţă respiratorie acută în, 654 cavitar, 660.e5f-660.e6f manifestări clinice ale, 653-654 coccidioidoame, 654

pneumonie complicată în, 655 diagnostic de, 654-655 diseminat, 654 epidemiologie de, 652 la pacienţii imunodeprimaţi, 660.e7f Coccidioidomicoza (Continuare) limfadenopatie şi, 660.e3f meningita şi, 660.e3f patogenie64f0.,4f miliarde. 652-653, 653f infecţii pleurale şi, 1435 progresive, 660.e3f pulmonare, 653-654, 654f noduli pulmonari, 654-655, 660. e5f-660.e6f

transmiterea, 654

tratamentul, 655 pneumonie acută necomplicată în, 655 Debiazare cognitivă, 263. Vezi şi Bias. Răceală, comună, 528-529, 529f, 529t Colită, amibiază, 698.e4f Studiu de colaborare privind genetica astmului

(CSGA), 788

Boli vasculare de colagen, 240, 240t diagnostic de, 1405-1406 efuziune pleurală exudativă (EP) şi,

1419

Collectine, 187. Vezi, de asemenea, Pattern recognition receptors (PRR).

Unităţi formatoare de colonii (CFU), 563-564 Terapii combinate, 781

Tulburare combinată cardiovasculară-pulmonară

evaluări, 447-448

Legea gazelor combinate, 77-78

Alergeni comerciali, 428 Răceală, 528-529, 529f, 529t Abilităţi de comunicare, 264-265 Rezistent la meticilină dobândită în comunitate

Staphylococcus aureus (MRSA), 558

infectii pleurale comunitare,

142 7-1428, 1428f, 1428t Pneumonie comunitară (PAC). Vedea

de asemenea pneumonie bacteriană.

factori legaţi de vârstă de, 558-559 consumul de alcool şi, 559 agenţi antimicrobieni, oral vs. intravenos (IV), 567, 568t

cauze ale, 558, 558t

boală pulmonară obstructivă cronică

(BPOC) şi, 559

diagnostic de, 557

diagnostic diferenţial al, 564, 564.e1t ghiduri empirice de tratament ambulatoriu oral pentru, 565.e1t-565.e2t factori geografici ai, 559 incidenţa, 557-558

criterii de admitere la terapie intensivă (UTI) pentru, 565, 565t

evaluări microbiologice ale, 562t cauze neinfecţioase ale, 564.e1t factori ocupaţionali ai, 559 factori ai obiceiurilor personale ale, 559 severe (SCAP), 565 evaluări ale severităţii, 564-567, 564.e1t fumat şi, 559 terapii standard pentru, 564. atipic, 560, 560f Anatomie comparativă, şoareci vs. oameni, 19-21, 20f, 20t

Compensare, 111-112, 118, 118t Programe de compensare, de stat vs. federal,

478

Plângere, șef, 265. Vezi și Interviuri medicale.

Completa

activare, 1536

system, 187. Vezi şi Receptorii de recunoaştere a modelelor (PRR).

Tulburări ale genelor complexe, 786, 787f Conformitate, 78, 78f, 83, 1530

Complicaţii

căi respiratorii, 1840-1841, 1840f tuse excesivă, 504t

în afecţiuni extrapulmonare boli abdominale, 1639-1652 boli ale peretelui toracic, 1707-1722 boli endocrine, 1671-1678 boli hematologice, 1653-1670 infecţii cu virusul imunodeficienţei umane (HIV), 1583-1671 boli obsculare şi neuromusculare-1671 boli ginecologice, 1679-1690

imunodeficienţe primare, 1624-1638 transplant, celule stem vs. organ solid, 1612-1623

în transplantul pulmonar, 1839-1848 respingere, 1843-1846. Vezi şi Transplant pulmonar.

respingere celulară acută, 1843-1844, 1844t, 1849.e2f

respingere hiperacută, 1843

factori de risc ai, 564, 564.e1t Programe cuprinzătoare de reabilitare, 1824-1829. Vezi şi Reabilitare.

antrenament de respiraţie, 1826-1827 kinetoterapie toracică, 1826-1827 antrenament cu exerciţii, 1824-1825 antrenament muscular inspirator, 1826-1827 aderenţă pe termen lung, 1828 suport nutriţional, 1826 evaluări şi terapii cu oxigen, 1827,1827. Vezi şi Oxigen.

educaţia pacientului, 1825-1826, 1825t promovarea activităţii fizice, 1829 organizarea programului și resursele, 1829 pregătire și sprijin psihosocial, 1826 vaccinări, 1827

Aparate de compresie, pneumatice, 1017 Tomografie computerizată (CT), 304-309. Vezi şi Diagnostic imagistic neinvaziv. cereri ale, 312-331

boală aortică dobândită, 329.e1 ghidare biopsie, 324-325 plexopatie brahială, 316 bronşiectazie, 325, 326f mase cardiace, 319f boli cardiovasculare, 326-329 boala pulmonară difuză (DILD), 319-325, 320f

emfizem, 322-323

mase hilare, 318-319 boala cailor respiratorii intratoracice, 325-326 screening pentru cancerul pulmonar, 316-318 stadializarea cancerului pulmonar, 314-316, 315f mase mediastinale, 318-319, 318f-319f

noduli pulmonari multipli, 313-314, 314f

boala parenchimatoase, 329-330, 330f-331f

boală pleurală, 328f-329f, 329-331 tromboembolism pulmonar, 326-329 boala căilor respiratorii mici, 326, 32 7f noduli pulmonari solitar (SPN), 312-313, 312f-313f

anomalii congenitale ale vaselor mari toracice, camere 329.e1-329.e2, 360

corectare a atenuării (AC) pe bază de tomografie computerizată (CT), 360

tomografie computerizată angiografie pulmonară (CTPA), 326-329, 328f cu contrast sporit, 360

îmbunătăţirea contrastului, 307-308 acurateţea diagnosticului, 324

Tomografie computerizată (CT) (Continuare) tomografie cu emisie de pozitroni (PET) cu fluorodeoxiglucoză, 313, 315 scintigrafie tomografie computerizată cu emisie de un singur foton (CT), 360 elicoidal, 304 cu doză mare vs. doză mică, 360 imagini de afişare, 304 imagini 331.e14f-331.e15f multislice (MSCT), 304-305, 305f poziţii pacient pentru, 307 principii fizice ale, 304 tomografie cu emisie de pozitroni (PET), 313, 315

tomografie cu emisie de pozitroni/tomografie computerizată (PET/CT), 313, 360 tomografie cu emisie de pozitroni/imagini prin rezonanţă magnetică (PET/IRM), 360 protocoale pentru expunerea la radiaţii 305-308, 306t şi, 308-309, 308t,

e1

absorbit vs doza eficientă, 308.e1 gri (Gy), 308.e1

tumori maligne induse de radiaţii de nivel scăzut,

e1-309.e2

sieverts (Sv), 308.e1 interval de scanare, 307 grosime secţiune de scanare, 307 spirală, 304-305 metoda stop-and-shoot, 304-305 volumetric, 304-305, 305f

Tomografie computerizată angiografie pulmonară (CTPA), 1011-1013, 1012f

Istorici asistate de computer, 269. Vezi şi Interviuri medicale.

Operaţiuni concentrate de hrănire a animalelor (CAFO), 1349-1350

Încredere internă (CI), 936 Prejudecăţi de confirmare, 264t. Vezi şi Prejudecăţi.
Bronhoscopie confocală, 380. Vezi şi Bronhoscopia diagnostică.

Chilotorax congenital, 1455. Vezi şi Chilotorax.

Congestie, vasculară, 1083, 1098-1099, 1098t

Insuficienţă cardiacă congestivă (CHF), 1410-1411, 1411f

Acizi şi baze conjugate, 111-112 Boli ale ţesutului conjunctiv (CTD), 1165-1187

spondilită anchilozantă (AS), 1186 autoanticorpi în, 1169t

sindromul Behqet, 1185-1186, 1185t

terapie imunosupresoare pentru, 1166t sindromul Marfan (SM), 1186-1187 boala mixtă a ţesutului conjunctiv (MCTD), 1183

Prezentare generală a, 1165, 1187b polimiozită/dermatomiozită (PM/DM), 1181-1183

caracteristicile clinice ale, 1182 complicaţii ale, 1183 definiţia, 1181 diagnosticul, 1181, 1181f-1182f boala pulmonară difuză în, 1182-1183, 1182f

epidemiologia, 1181-1182 imagistica pentru, 1182 manifestări pulmonare, 1182-1183

factori de risc pentru, 1181-1182 tratament pentru, 1183 policondrită recidivă, 1184-1185, 1184f-1185f

Boli ale ţesutului conjunctiv (CTD) (Continuare) artrită reumatoidă (RA), 1173-1178 bronşiectazie în, 1176 bronşiolită obliterantă (BO) în, 1175 clasificarea, 1173, 1173t complicaţii ale, definiţia bolii pulmonare 11773-induse de medicamente în, 1176-1177 epidemiologia, 1173 bronşiolită foliculară (FB) în,

1176 boală pulmonară interstiţială (ILD) în,

1177

pneumonie interstiţială în, 1187.e4f fibroza pulmonară interstiţială în, 1173-1175, 1174f pneumonie organizatoare în, 1175 boli pleurale în, 1176 teste funcţionale pulmonare pentru, 1177 manifestări pulmonare ale, 1167t, 1717, 1717,1-11 1187. e3f-1187.e4f

noduli reumatoizi pulmonari în, 1176

vasculită pulmonară în, 1176 caracteristici radiologice ale, 1177 factori de risc pentru, 1173

Sindromul Sjogren, 1180-1181 caracteristici clinice ale, 1180 definiţia, 1180 boala pulmonară difuză în, 1180 epidemiologia, 1180 manifestări pulmonare ale, 11801181, 1187.e6f factori de risc ale, 1180 boli traheobronşice în-1118180

lupus eritematos sistemic (LES), 1178-1179

pneumonita acută lupică în, 1178 definiţia, 1178 diagnosticul, 1178, 1178t hemoragie alveolară difuză în, 1179, 1187.e5f

fibroza interstiţială difuză în, 1187.e5f boala pulmonară difuză în, 1178 epidemiologia, 1178 restricţie extrapulmonară în, 11781179, 1179f

pneumonie interstiţială în, 1178 boala pleurală în, 1179 hipertensiune pulmonară (HP) în, 1179

manifestări pulmonare ale, 11781179, 1178t

factori de risc pentru, 1178 scleroză sistemică (SSc), 1165-1173 pneumonie de aspiraţie în, 1173 tulburări asemănătoare sclerodermiei induse chimic, 1166-1167 clasificarea, 1165 caracteristici clinice ale, 1168 complicaţii ale, 1168 definiţia diagnosticului, 16, 1173 1167t epidemiologia, 1165-1166 imagistica pentru, 1168-1169, 1168f fibroza pulmonară interstiţială în, 1167-1168, 1168f microaspiraţie în, 1173 uşoară, 1187.e1f boala moderată, în prognostic 111871, prognostic pentru, 1170-1171 progresiv, 1187.e2f

Boli ale ţesutului conjunctiv (CTD) (Continuare) manifestări pulmonare ale,

1167-1172

boală parenchimoasă pulmonară în, 1173

boala vasculară pulmonară în, 1172-1173

factori de risc pentru, 1165-1166

tratamentul bolii nediferenţiate a ţesutului conjunctiv 1171-1172

(CTD), 1183-1184

Reţele de ţesut conjunctiv, 79

constante. Vezi Legi-constante-ecuaţii. Turnover celule constitutive, 257-259

Sunete continue, 2 71t, 272-273

Îmbunătăţirea contrastului, 307-308. Vezi de asemenea

Tomografia computerizată (CT).

Venografie cu contrast, 1006-1007, 1007f

Celule dendritice convenţionale (cDC), 201-203, 203f. Vezi şi Celule dendritice (DC).

Convergenţă, viscerosomatică, 518

Ultrasonografia endobronşică cu sondă convexă (CP-EBUS), 3 78-3 79, 379f, 379t. Vezi şi bronhoscopie diagnostică.

Modele de cooperare. sărac, 431-432, 432t

POLIŢIST. Vezi Pneumonie cu organizare criptogenă (COP).

BPOC. Vezi Boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC).

Testul de evaluare a BPOC (CAT), 769f

Expunerea la sulfat de cupru, 1154

Vase de colţ, 1096

Indicaţii de revascularizare coronariană,

460-461, 461f

Coronavirus, 528-530, 529t, 535-536

Cor pulmonale, 773-774

Tulburări corticale, 1694

Tractul corticospinal, 1527

Corticosteroizi

pentru sindromul imunodeficienţei umane (HIV), 1596-1597

pentru edem pulmonar, 1113 sistemic vs. inhalat, 781 pentru tuberculoză (TB), 623

Corynebacterium diphtheriae, 529-530, 529t

Costul respiraţiei, 90.e1f

Cotransport. Na+-glucoză, 151

Tuse, 497-514

cauze şi tratamente pentru, 504t, 506-511 tuse acută, 506-507 tuse cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ACE), 509

astm, 507-508. Vezi şi Astm. tuse atopică, 507 bronşiectazie, 509-510 carcinoame bronhogenice, 510 aspiraţie cronică, 510 bronşită cronică, 509 tuse cronică, 507-511 boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC), 509

tuse cronică persistentă de cauză necunoscută, 510

mărirea cronică a amigdalelor, 510 sindrom de hipersensibilitate la tuse (CHS), 503, 504f, 509

asociaţii de boală depresivă, 510 afecţiuni eozinofile, 507-508 boala de reflux gastroesofagian (GERD), 508-509

obicei tuse, 510 tuse idiopatică, 510 boli pulmonare interstiţiale (ILD), 510. Vezi şi Boli pulmonare infiltrative/interstiţiale (ILD).

Tuse (continuare)

insuficienţă ventriculară stângă, 510 carcinoame metastatice, 510 apnee obstructivă în somn (OSA), 510. Vezi şi Apnee obstructivă în somn (OSA).

tuse persistentă, 507 picurare postnazală, 507 tuse psihogenă, 510 rinosinuzită, 507

sarcoidoza, 510. Vezi si Sarcoidoza. sindromul tusei căilor aeriene superioare (UACS), 507

definiţia, 497-498, 498f

diagnostic de, 503-506

măsuri de evaluare, 505

frecvenţa tusei, 505-506

intensitatea tusei, 505-506

reflex de tuse, 505

forme de undă de tuse, evaluări diagnostice 498f, 506, 506t diagnostic diferenţial, 503-504 complicaţii excesive ale tusei, 504t Leicester Cough Questionnaire (LCQ), 505-506

chestionare de calitate a vieţii, 506 epidemiologie ale, 497 caracteristici ale, 266-267 linii directoare pentru, 503-506, 504t insuficienţă, 1702, 1703f interviuri medicale şi, 266-267 prezentari de ansamblu ale, 266, 497, 525, 525, 525

căi aferente vs. eferente, 499-501, 499f-500f

controlul sistemului nervos central (SNC), 501-502, 502f

reflex de tuse, 499-501, 499f, 505 tuse involuntară, 498, 499f laringe, 499-500

mecanică, 502-503

ieşiri motor, 502

mecanisme neuronale, 503

faringe, 499-500

receptori cu acţiune rapidă (RAR), 499-501, 499f

receptori senzoriali, 499-501, 499f tuse spontană, 498-499 arbore traheobronşic, 500-501 protocoale pentru, 503-506, 504t suport, 1705-1706, 1705f terapii de supresie pentru, 15-1513 511-513. Vezi de asemenea

Antitusive.

abordări nonfarmacologice, managementul patologiei vorbirii 511,

511

Sindromul de hipersensibilitate la tuse (CHS), 503,

504f, 509

Consideraţii de consiliere, 815-816

Prezentări secrete, 700. Vezi şi

Bioterorism.

Coxiella burnetii, 709

CP-EBUS. Vezi Ultrasonografia endobronşică cu sondă convexă (CP-EBUS).

CPET. A se vedea Testul de efort cardiopulmonar (CPET).

Tropit, 271-272, 271t

grosier, 271-272, 271t

în pneumonia dobândită în comunitate (PAC), 560-561

amendă, 271-272, 271t

CRD-uri. Consultaţi Domeniile de recunoaştere a carbohidraţilor (CRD).

Crepitaţie, 271-272, 271t Febră hemoragică Crimeea-Congo, 707-708

Boli neuromusculare legate de boli critice, 1699-1700, 1728-1729. Vezi şi Boli neuromusculare.

insuficienţă ventilatorie acută şi polineuromiopatie de boală critică din 1728-1729,

1700

Slăbiciune dobândită la UTI, 1728

Slăbiciune legată de UTI, slăbiciune neuromusculară 1699-1700, disfuncţie a diafragmei indusă de ventilator 1728-1729,

1702, 1700t, 1728-1729 Apariţia unei mutaţii critice, 915-917 Crupa, 530-531, 531f

infectioase, 530-531

spasmodic, 530-531

Controlul mulţimilor/agenţi militari, 1347-1348. Vezi, de asemenea, expuneri toxice.

cloroacetofenonă (buzdugan), 1348 cloropicrin, 1348

neurotoxice, 1348

Privire de ansamblu asupra, 1347-1348

fosgen, 1348

muştar cu sulf (gaz muştar), 1348

agenţi ai gazelor lacrimogene, 1348

clorură de zinc, 1348

CRS. Vezi Rinosinuzită cronică (CRS).

CRSwNP. Vezi Rinosinuzită cronică cu polipi nazali (CRSwNP).

Crioterapia, 389

Criptococoză, 667-669. Vezi de asemenea

Micoze oportuniste.

manifestări clinice ale, 668, 668f, 681.e1f

diagnostic de, 668-669

epidemiologia, 667

sindromul inflamator de reconstituire imună (IRIS) şi, 669

patogeneza, 667-668

infecţii pleurale şi, 1435

tratamentul, 669

Pneumonie cu organizare criptogenă (COP), 241

Criptosporidioza, 696

CSGA. Vezi Studiul colaborativ privind genetica astmului (CSGA).

CT. Vezi tomografie computerizată (CT).

CTD-uri. Vezi Boli ale ţesutului conjunctiv (CTD). C-terminale, 142-145

CTPA. Vezi tomografie computerizată angiografie pulmonară (CTPA).

Receptori de lectină de tip C (CLR), 189-191 Culturi, 289-292, 289f-291f, 290t-292t Planificarea intenţiei curative, 363-366

CURB-65 scoruri, 564

Sindromul Cushing, 275, 962

Cianură, 807

Cianoză, 2 73-2 74

Cicloergometre vs benzi de alergare, 451-452,

451t

Transportul fluidului activ de 3',5'-adenozin monofosfat (cAMP) ciclic şi, 150-151, 152f

reglarea fluidelor şi, 153-154

transport ionic şi, 151-153

Canale ciclice dependente de nucleotide (CNG).

transportul fluidului activ şi, 150-151 celule T1 alveolare şi, 136

sudoare şi, 128

Ciclofosfamidă, 1279

Cicloserina, 628.e13-628.e18, 628. e14t-628.e15t

Bronşiectazii cilindrice, 853-854, 854f

Cys-LTS. Vezi Cisteinil leucotriene (cys-LTS). Cisteinil leucotriene (cys-LTS), 723-724 Bronşiectazie chistică, 853-854, 854f

Fibroza chistică (CF), 822-852

depunere/clearance de aerosoli şi, 176 manifestări clinice ale, 833-840, 834f aspergiloză bronhopulmonară alergică (ABPA), 838

atelectazie, 838

prezentări atipice, 834t

boala tractului biliar, 840

cluburi digitale, 838-839

sindromul de obstrucţie intestinală distală (DIOS), 839

empiem, stafilococ vs pseudomonal, 838 manifestări gastrointestinale (GI), 839, 852.e5f-852.e6f

anomalii ale tractului genito-urinar,

840

hemoptizie, 838, 852.e3f boală hepatobiliară, 840 osteoartropatie pulmonară hipertrofică, 838-839

boli ale tractului respirator inferior,

833-835

restricţii ale funcţiei pulmonare,

838

sindromul dopului meconiu, 839 microbiologic, 835-836, 835f perfuzie mozaic, 852.e4f insuficienţă exocrină pancreatică (IP), 839-840

pancreatită, 840

pneumotorax, 838

sarcina şi, 840

manifestări proteice, 833 calitatea vieţii (QOL) şi, 837-838 insuficienţă respiratorie, 839 complicaţii ale bolii tractului respirator,

839

sinuzita, 852.e5f

impactarea/obstrucţia căilor respiratorii mici, 852.e4f

disfuncţia glandei sudoripare, 840 boala tractului respirator superior, 838, 852.e5f

clubing in, 2 74-2 75 pneumonie dobândită în comunitate (CAP) în, 559

regulatori de conductanţă transmembranară a fibrozei chistice (CFTR), 136, 822-824, 824f. A se vedea, de asemenea, Regulatorii transmembranari ai fibrozei chistice (CFTR).

diagnostic de, 831-833

suspiciune clinică, 831

criterii de diagnostic, 831-833, 831t, 832f

imagistică, 836-837, 852.e1, 852. e1f-852.e2f

detectarea tripsinogenului imunoreactiv (IRT), 831

screening-uri, 831 epidemiologia, 823 baza genetică, 823-824

mecanismele bolii autosomal recesive,

823

bază funcţională, 788

plierea greşită a proteinelor, 787

perspective istorice ale, 822-823 secreţia mucoasă în, 158-161, 158t, 160f-161f

Prezentare generală a, 822, 851b-852b Fiziopatologia, 824-831

Genele casetei de legare ATP (ABC), 824 de domenii de acoperire a membranei (MSD),

824

domeniul de legare nucleară 1 (NBD1), 824 domenii de legare la nucleotide (NBD), 824 Fibroză chistică (CF) (Continuare) inserţie de regulator (RI), 824 domenii de reglementare (RD), 824 referinţe pentru, 852 tratament, 840-852

abordări agresive, 841-847 terapie de rehidratare a căilor respiratorii, 847 terapie antiinflamatoare, 848-849 eradicare bacteriană, 848 embolizare arterială bronşică, 852.e3f corectori de reglare transmembranară a fibrozei chistice (CFTR), 828f, 842 regulator de fibroză transmembranară (842) modulatori, 846-847 potenţiatori pentru regulatorul transmembranar al fibrozei chistice (CFTR), 842-846, 843f splicing regulator transmembranar al fibrozei chistice (CFTR), 846 transducţie completă a acidului ribonucleic (ARN), 846 846 complicaţii gastro-intestinale (GI), terapie 8, complicaţii gastro-intestinale (GI)506 847 antibiotice inhalate, 847-848 DNază umană recombinată inhalată

(dornase alfa), 847 complicaţii pulmonare şi, 849-852 transplant pulmonar, 851-852 terapie cu macrolide, 848 rate medii de supravieţuire estimate, 841f monitorizare, 841-847 ser fiziologic hipertonic nebulizat (HTS), 847 terapie nutriţională, 851-847 P, presiune fizică (epurare a căilor respiratorii pozitive) 847 codoni de terminare prematură (PTC), 845-846

factori psihosociali, 851 exacerbări pulmonare şi, 849 terapii respiratorii, 847-849 îngrijire de susţinere, 849 terapie chirurgicală, 850-851 terapii, comparaţii ale, 841t, 842f readthroughs translaţional, 845-846 regulatori de fibroză transmembranară CFTR

transportul fluidului activ şi, 150-151, 152f celulele T1 alveolare şi, 136 reglarea fluidului şi, 153-154

Boală metastatică chistică, 1259.e5f-1259.e6f Chisturi, mediastin, 1478-1495

Citokine, 756-757, 1535-1536 Citologie, 231, 231f-232f

Citomegalovirus (CMV), 527, 536-538, 537f, 1603, 1841-1842

Citoplasmă, 599

Citozin arabinozid (asa-C), 1280, 1281f Efecte citotoxice, directe, 12 75, 12 77f

D

D2-40. Vezi Podoplanin (D2-40). Dabigatran, 1022

TATA. Vezi Leziuni alveolare difuze (DAD). DAH. Vezi Hemoragia alveolară difuză (DAH). DAMP-uri. Consultaţi modele moleculare asociate pericolelor (DAMP).

Danang plămân, 1104 Modele moleculare asociate pericolului (DAMP), 139-140, 189

Dantrolene, 1421 Dasatinib, 1422 DC. Vezi Celule dendritice (DC).

Testarea D-dimerului

tromboză venoasă profundă (TVP) şi 1008 embolie pulmonară (EP), 1014

Deacetilare, histonă, 920

Spaţiu mort. Vezi şi Ventilaţie.

anatomic, 44, 47, 47f

fracţiune de spaţiu mort (VD/VT), 438 fiziologic, 47-48

strategii de reducere, 1544

Debiasing, cognitive, 263. Vezi şi Bias. Debulking, chirurgical, 1473

DEC205. Vezi Celula epitelială dendritică şi timică-205 (DEC205).

Software de asistenţă pentru decizii, 263 Insuficienţă decompensată a ventriculului drept (RV), 1064-1065

Excursie scazuta, 433.e1

Scăderea întoarcerii venoase, 1109-1110 DECTIN-1. Vezi receptorul-1 specific celulei dendritice (DECTIN-1).

Vederi în decubit, 302-303, 302f-303f

Semn de sulcus adânc, 1446, 1447f

Tromboză venoasă profundă (TVP). Vezi şi Tromboembolism pulmonar.

diagnostic de, 1029.e4f

istoria naturală a, 1003-1004 De-eterizare, 1527

Mecanisme de apărare şi imunologie

depunere de aerosoli, 168-183

clearance-ul, 168-183

epiteliu. Vezi şi Epiteliu. căile respiratorii, secreţia mucoasă şi, 157-167 alveolară, transportul fluidelor şi, 150-156 alveolară, surfactantul pulmonar şi, 134-149

imunitate. Vezi şi Imunitatea.

adaptiv, 206-224

înnăscut, 184-205

Defensins, 557-558

Reflex de dezumflare, 500-501

Evaluările gradului de depreciere, 448, 448t

Dehiscenţă, sternală, 1510.e8f

Hipercapnie deliberată, 1529. Vezi şi Hipercapnie.

Hipocapnie deliberată, 1528

Managementul delirului, 1817

Principiile sistemului de livrare, 171. A se vedea, de asemenea, Depunerea de aerosoli şi clearance-ul.

depunere, 172-173, 174f

masa inhalată, 171, 172f

Ciuperci dematiacee (melanizate), 680 Celula epitelială dendritică şi timică-205 (DEC205), 189-191

Celule dendritice (DC), 201-204. Vezi şi Imunitatea înnăscută.

convenţional (cDC), 201-203, 203f celula epitelială dendritică şi timică-205 (DEC205), 189-191

nonintegrină de adeziune intercelulară specifică celulei dendritice (CD-SIGN), 189-191

receptorul-1 specific celulei dendritice (DECTIN-1), 189-191

funcţii ale, 201, 201f, 203-204 răspunsuri imune ale, 201, 202f inflamator, 201-203, 203f interdigitare, 204

rezident de ţesut limfoid, 201-203, 203f migrator, 201-203, 203f

şoarece vs. subseturi umane de, 201-203, 203f

Prezentare generală a, 184-187, 185f plasmacitoid (pDC), 201-203, 203f polarizarea, 203-204

precursori, 185

snorkeling, 204

subseturile de, 203-204

integrarea sistemului şi, 204-205

Nonintegrină de adeziune intercelulară specifică celulei dendritice (CD-SIGN), 189-191

Receptor-1 specific celulei dendritice (DECTIN-1), 189-191

Febra dengue, 707-708

Acid dezoxiribonucleic (ADN)

aducti, 919-920

apariţia unei mutaţii critice, 915-917 instabilitate genomică, 914-915 metilare, 920 polimorfisme, 915

Depunere şi clearance, aerosoli, clearance 168-183

alveolară, 180

mucociliar, 179-180

definiţia, 168, 172-173, 174f principiile sistemului de livrare, 171 depunere, 172-173, 174f masa inhalată, 171, 172f

depunere

ecuaţie, 172 fracţie, 169 fosfolipide, 1275 descrierea, 168-169

abatere standard geometrică, 168-169 diametru aerodinamic median de masă (MMAD), 168-169

diametrul median al masei, distribuţia particulelor 168-169, monodispers versus polidispers, 168-169 radioaerosoli de diagnosticare, 179 aerosoli de mediu, 180-183

aerosoli fecale de acarieni, 181 măşti de filtrare şi, 181-182 aerosoli infecţioşi, 181-183, 182f nanoparticule şi, 180-181 tuberculoză pulmonară (TB) şi, 181 smog şi, 180-181 fum de tutun şi 180-180 toxină,1818

factori de influenţă asupra, 174-179

astm, 174-176, 176f. Vezi şi Astm. fibroza chistica (FC), 176

ventilaţie mecanică (VM), livrare în timpul, 178-179

mucoasa nazală, livrare la, 178 pacienţi pediatrici, 176-178, 176f-178f optimizare a, 173-174

modele de respiraţie, controlul, 173-174, 174f

determinanţi ai, 173 probleme de expirare şi, 174, 174f-175f orofaringe, bypass de, 173, 173f prezentari generale ale, 168, 183b

măsurători ale dimensiunii particulelor, 169-170 aplicaţii clinice ale, 170 evaluări ale, 169-170 influenţa, 170 in vitro, 170

principii ale, 169

Difuzie browniană, 169 ecuaţie de depunere, 172 fracţie de depunere, 169 coeficient de difuzie, 169 sedimentare gravitaţională, 169 impactare inerţială, 169 referinţe pentru, 183 aerosoli terapeutici, 170-171 evoluţii în, 171 dispozitive cu pulbere uscată, 17170 generaţie de 170f, 170f nebulizatoare, 171, 172f inhalatoare cu doză măsurată sub presiune (MDI), 170-171

Depression, 510, 774-775

Dermatomiozita (DM), 1698-1699 Mediastinita necrozantă descendentă, 1505-1506, 1506f. Vezi şi Mediastinită.

Dimensiuni descriptive, 486

Pneumonie interstiţială descuamativă (DIP), 243

Pseudotumuri de dezvoltare, 977-979 Dezvoltare şi anatomie

anatomie, 3-21

genetica bolii, 32-43

creştere şi dezvoltare, 22-31

reglare moleculară, 26-31 de prezentare, 22, 30b etape ale, 22-24, 23f interacţiuni tisulare, 25-26, 25f

Diabet

pneumonie dobândită în comunitate (PAC) în,

559

fumat şi, 811

Cetoacidoză diabetică (DKA), 122-124, 123f. Vezi, de asemenea, acidoza anionică (AG).

Diagnostice

principii de testare evaluativă de bronhoscopie, diagnostic, 372-382 bronhoscopie, terapeutice, 383-392 teste clinice de efort, 436-457 anamneză şi examene fizice, 263-277

infecţii, diagnostic microbiologic al, 278-298

tomografie cu emisie de pozitroni (PET), 360-371

preoperator, 458-468 testarea funcţiei pulmonare, 407-435 insuficienţă şi dizabilitate respiratorie, 469-481

insuficienţă/dizabilitate respiratorie, 469-481

radiologie toracică, intervenţii ghidate de imagine, 332-347

radiologie toracică, imagistică invazivă, 332-347

radiologie toracică, imagistică neinvazivă, 299-331

toracoscopie, 393-406 ultrasonografie, 348-359

Principii de diagnostic şi evaluare

diagnostice

bronhoscopie, diagnostic, 372-382 bronhoscopie, terapeutic, 383-392 anamneză şi examene fizice, 263-277

infecţii, diagnostic microbiologic al, 278-298

tomografie cu emisie de pozitroni (PET), 360-371

radiologie toracică. Vezi Radiologie toracică. toracoscopie, 393-406 ultrasonografie, 348-359

evaluări

teste clinice de efort, 436-457 preoperator, 458-468 testarea funcţiei pulmonare, 407-435 insuficienţă/dizabilitate respiratorie, 469-481

Bronhoscopie diagnostic, 372-382. Vezi şi Bronhoscopie.

tehnici avansate, 379-382 bronhoscopie cu autofluorescenţă, 380-381, 381f

bronhoscopie confocală, 380 navigaţie electromagnetică (EMN), 380, 380f

imagistica în bandă îngustă, 381-382, 381f bronhoscopie ultrasubţire, 380, 380f navigaţie bronhoscopică virtuală, 380 Bronhoscopie diagnostică (Continuare) contraindicaţii pentru, 3 72, 373t perspective istorice ale, 372 indicaţii pentru, 3, 373t proceduri 381b-382b, 372-374 periaj bronşic, 376 spălături bronşice, 376 lavaj bronhoalveolar (BAL), 374-379, 3 75f-376f, 376t precauţii pentru, 372 endobronşic-EB-US-pro, 372 convex-EB-US-pro3, ultrasonografie 79, 379f, 3 79t biopsii endobronşice (EBB), 376 ultrasonografie endobronșică (EBUS), 3 78-3 79, 379f, 3 79t anestezie locală, 3 73-3 74 monitorizare, 374 374 probă protejată, perie cu ultrasunete, radiaţie EB-pro37 RP37 3 78-3 79, 379f, 3 79t sedare şi anestezie, 3 72-3 73 standard, 3 74-3 79, 374f-375f biopsii transbronşice (TBB), 376-377, 377f

aspiraţii transbronşice cu ac (TBNA), 377, 377f-378f Radioaerosoli de diagnosticare, 179 Dializă

hipoxemie indusă de hemodializă, 1651 peritoneală, 1413

Anomalii ale diafragmei, 405 boli ale funcţiei, 1700-1702, 1700t paralizia diafragmă bilaterală, 17011702, 1701f etiologia, 1700, 1700t paralizie unilaterală a diafragmei, 1700 diafragmă indusă de ventilaţie, 1700 1700-1702, 1700t funcţii ale, 1531-1533

Electromiografie diafragmatică (EMG), 433. e1

Disfuncţie a diafragmei, indusă de ventilator, 1700-1702, 1700t

DICER, 113

Expuneri la dicloramină, 1345-1346 Ramificare dihotomică, 22-24 Factori de risc legaţi de dietă, 933-934 Număr diferenţial de celule, 1403-1404 Capacitate de diferenţiere, 257

Mediatori difuzabili, 26-28. Vezi de asemenea

Reglarea moleculară.

beta (p)-catenina, 27-28

receptori ai factorului de creştere a fibroblastelor (FGFR), 26

factori de creştere a fibroblastelor (FGF), 26 glucocorticoizi, 28 factori de creştere derivaţi de trombocite (PDGF), 28 acid retinoic (RA), 26-2 7 semnalizare sonic hedgehog (SHH), 2 7 proteine Sproty (SPRY), 26 factor de creştere a celulelor T/factor de creştere limfoid-transformator (TCF27), factor de creştere TCF27 (TGF-p) superfamilie, 27

factori de creştere a endoteliului vascular (VEGF), 28

Familia fără aripi (Wnt), 26-28

Leziuni alveolare difuze (DAD), 242-243, 242f

Hemoragie alveolară difuză (DAH), 1069-1070, 1070f, 1070t, 1179, 1187.e5f

Hiperplazia difuză a celulelor neuroendocrine pulmonare idiopatice, 235, 235f

Fibroza interstitiala difuza, 1187.e5f

Limfoame difuze cu celule B mari, 968-969. Vezi şi Limfoame.

Boală pulmonară difuză

în polimiozită/dermatomiozită (PM/DM), 1182-1183, 1182f

în sindromul Sjogren, 1180

în lupusul eritematos sistemic (LES), 1178

Panbronşiolită difuză, 775

Boli pulmonare difuze, 404-405, 405f Capacitate de difuzie, 64-66., 65f. Vezi de asemenea

Testarea funcţiei pulmonare. in astm, 734. Vezi si Asthma. valori ale dioxidului de carbon (CO_2), 435.e6f aplicaţii clinice ale, 422-424 definiţia, 420 măsurători ale, 421.e1

presiunea oxigenului alveolar, 422.e2 poziţia corpului influenţează, 422.e1 timpul de ţinere a respiraţiei, 424.e1 nivelurile de carboxihemoglobină, 422.e1 exerciţiul influenţează, 431.e1t, 422.e1 răspunsul hipercapnic, 424.e1 răspunsul hipoxic, 424.e1 presiunea inspiratorie, 424.424. e1-424.e2

interpretarea, 422.e1 valori normale, 422.e1-422.e2 metoda la starea de echilibru, 421.e1 metode de iteraţie cu trei gaze, 421.e1 obstrucţii vasculare pulmonare, 422-423 defecte ventilatorii restrictive, 423-424 capacitate de transfer, 4224 respingere a plămânilor transplantaţi, 4242 Difuzia

Brownian, 169

coeficient, 169 limitări, 63, 64f

Acidoza dilutionala, 127. Vezi si Acidoza metabolica.

Expuneri la ftalat de dimetil, 1154 DIOS. Vezi Sindromul de obstrucţie intestinală distală (DIOS).

DIP. Vezi Pneumonie interstiţială descuamativă (DIP).

Dipalmitoilfosfatidilcolină (DPPC), 140-142, 141t, 147-148

Diplococi, în formă de lancetă, 567

Antitusive directe, 511-512, 512f. Vezi şi Antitusive.

Efecte citotoxice directe, 1275, 1277f Terapia observată direct (DOT), 628.e18 Agenţi pulmonari direcţi, 708-709. Vezi şi Bioterorism.

Dirofilariaza, 688-689, 688f Evaluări ale dizabilităţii vs. deficienţe, 469-481

repartizare, 478.e1 clasificare după boală specifică, 473-475 astm bronşic, 473-475, 474t bronşiectazie, 474 cancer pulmonar, 474-475 boli ale arterelor pulmonare, 475 tulburări de somn, 474 afecţiuni ale căilor aeriene superioare, 475

abordări clinice ale, 470-472 activităţi din viaţa de zi cu zi (ADL), 470-472 declaraţii de atribuire, 472 declaraţii de cauzalitate, 472 diagnostic, 472

componente de evaluare, 471t istorii, 471-472

istoric de boală actuală (HPI), 471

Evaluări ale dizabilităţii vs. deficienţe

(Continuare)

ameliorare medicală maximă (MMI), 470-472

probabilităţi mai probabil decât deloc, 472 de examinări fizice, 472 de teste ale funcţiei pulmonare (PFT), 470 de programe de compensare, de stat vs. federal, 478

definiţii, 469-470

handicap, 469-470

handicap, 470

depreciere, 469-470

deficienţă permanentă, 470

deficienţă parţială permanentă, 470 invaliditate totală permanentă, 470 insuficienţă respiratorie, 469 insuficienţă temporară, 470 deficienţă integrală a persoanei, 469-470 roluri de test de diagnostic în, 475-478

analize de gaze din sânge, 477 teste de efort cardiopulmonar,

477, 477t

Ancheta naţională de examinare a sănătăţii şi nutriţiei (NHANES) III, 476

discrepanţe între datele obiective şi subiective,

478

teste ale funcţiei pulmonare (PFT), 475-476

date radiografice, 475 direcţii viitoare ale, 479-481 tratament medical viitor, 478.e1 prezentari generale ale, 469, 480b-481b programe de determinare a medicului, 478.

e1-478.e3

definiţia, 478.e1

Federal Black Lung Program, 478. e1-478.e2

supravieţuitori în întreţinere, programe 478.e1, handicap, 478.e1-478.e3

Departamentul Muncii (DOL), 478.e1-478. e2

Federal Black Lung Program, 478. e1-478.e2

Administraţia Securităţii Sociale (SSA), 478.e2-478.e3, 478.e2t

Programul de asigurări sociale pentru persoanele cu handicap (SSDI), 478.e2-478.e3, programe 478.e2t, deficienţe, 478.e3-478.e4

Academia Americană a Medicilor de Evaluare a Disabilităţilor (AADEP), 478.e3-478.e4

Consiliul american al examinatorilor medicali independenţi (ABIME), 478.e3-478.e4

Legea privind programul de compensare a bolilor profesionale pentru angajaţii din domeniul energiei (EEOICPA), 478.e3-478.e5, 478.e5t

Actul Comisiei pentru expunerea la radiaţii (RECA), 478.e4

compensaţia de stat pentru lucrători, 478.e3

Administraţia Veteranilor (VA), 478.e3, 478.e4t

ghiduri de evaluare, 469, 472-475

Ghidurile Asociaţiei Medicale Americane (AMA), 469, 473

Societatea Americană Toracică (ATS), 469, 472-473, 473t-474t

Institutul de Medicină (IOM), 469-470

Clasificarea Internaţională a Funcţionării, Dizabilităţii şi Sănătăţii (ICF), 469-470

Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS) Clasificarea Internaţională a Deficienţelor, Dizabilităţii şi Handicapului (ICIDH), 469-470

Evaluări ale dizabilităţii vs. deficienţe

(Continuare)

referinţe pentru, 481

protectii la locul de munca, 478-479

Legea americanilor cu dizabilităţi (ADA), 479

American with Disabilities Amendments Act (ADAAA), 479

Legea concediului de familie şi medical (FMLA), 479

NIOSH, 478

OSHA, 478

acomodare rezonabilă, 479 respiratorii, 478

lucrare, 478-479

Procese de întrerupere, 1773-1774. Vezi şi Ventilaţie mecanică (VM).

Sunete discontinue, 271t, 272 Limfadenopatie discretă, 964.e13f

Genetica bolii, 32-43

Recidive ale bolilor, 1847-1848

Boli şi tulburări tulburări de mediu şi profesionale poluarea aerului, interior vs exterior, 1331-1342

medicina scufundarii, 1385-1395 medicina de mare altitudine, 1367-1384 pneumoconioze, 1307-1330 expuneri toxice, reactii acute la, 1343-1353

traumatisme şi leziuni provocate de explozie, 1354-1366 astm legat de muncă (WRA), 1295-1306 tulburări extrapulmonare, complicaţii pulmonare ale

boli abdominale, 1639-1652

boli ale peretelui toracic, 1707-1722

boli endocrine, 1671-1678 tulburări extrapulmonare cu complicaţii pulmonare

boli hematologice, 1653-1670 infecţii cu virusul imunodeficienţei umane (HIV), 1583-1611 boli neuromusculare, 1691-1706 boli obstetrice şi ginecologice, 1679-1690

imunodeficienţe primare, 1624-1638 transplant, celule stem vs. organ solid, 1612-1623

boli infectioase

abcese, plămâni, 557-582 bioterorism şi, 699-712 infecţii micobacteriene, netuberculoase (NTM), 629-645

micoze, endemice, 646-660

micoze, oportuniste, 661-681 infecţii parazitare, 682-698 pneumonie, bacteriene, 557-582 pneumonie, asociată ventilatorului (VAP), 583-592

tuberculoză (TB), 593-628

infecţii virale, 527-556 boli pulmonare infiltrative/interstiţiale (ILD) hemoragie alveolară, 1207-1220 boli ale ţesutului conjunctiv (CTD), 1165-1187

boală pulmonară indusă de medicamente, 1275-1294

boli pulmonare eozinofile, 1221-1242 pneumonite de hipersensibilitate (HP), 1153-1164

limfangioleiomiomatoza (LAM), 1243-1259

pneumonie, interstiţială idiopatică, 1118-1152

sindroame de proteinoză alveolară pulmonară, 1260-1274

Boli şi tulburări (continuare)

boli infiltrative rare, 1207-1220 sarcoidoza, 1188-1206

tulburări ale mediastinului controlul respiraţiei în timpul somnului, 1511-1526

hipocapnie vs. hipercapnie, 1527-1546 mediastinită, 1496-1510 apnee obstructivă în somn (OSA), 1552-1568

pneumomediastin, 1496-1510, consecinţele întreruperii somnului, 1547-1551

tumori si chisturi, 1478-1495 neoplasme

tumori benigne, 991-1000 biologie ale, 912-926 aspecte clinice ale, 940-964 epidemiologie ale, 92 7-939 tumori maligne metastatice, 981-990 tumori primare rare, 965-980 boli obstructive

astm, diagnostic clinic şi management, 731-750 astm, genetică în, 786-806 astm, patogeneză şi fenotipuri, 713-730

bronşiectazie, 853-876 bronşiolită, 897-911 boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC), diagnostic şi management clinic, 767-785

boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC), genetică în, 786-806 boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC), patogeneză şi istorie naturală, 751-766

fibroza chistică (FC), 822-852 tulburări ale căilor respiratorii intratoracice, 897-911 pericole şi renunţarea la fumat, 807-821 tulburări ale căilor respiratorii superioare, 877-896

tulburări pleurei chilotorax, 1439-1460 fibrotorax, 1439-1460 hemotorax, 1439-1460 infecţii, 1425-1438 revărsat pleural (EP), 1396-1424 pneumotorax, 1439-1446 tumori, 14067-144

tulburări de circulaţie pulmonară hipertensiune arterială pulmonară (HAP), 1031-1049

edem pulmonar, 1096-1117 hipertensiune pulmonară datorată bolii pulmonare (PH-LD), 1050-1065 anomalii vasculare pulmonare, 1081-1095

vasculita pulmonara, 1066-1080 managementul insuficientei respiratorii

insuficienţă respiratorie acută hipoxemică, 1740-1760

sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS), 1740-1760

insuficienţă ventilatorie acută, 1723-1739 îngrijire la sfârşitul vieţii, 1807-1820 oxigenare cu membrană extracorporală (ECMO), 1794-1806

reabilitare pulmonară, 1821-1831 transplant, plămân, 1832-1849 ventilaţie, mecanică, 1761-1777 ventilaţie, neinvazivă, 1778-1793 managementul simptomelor

durere în piept, 515-526 tuse, 497-514 dispnee, 485-496

Tulburări. Vezi Boli şi tulburări.

Coccidioidomicoza diseminată, 654. Vezi şi Coccidioidoame.

Histoplasmoză diseminată, 648-649. Vezi şi Histoplasmoză.

Celulele epiteliale distale ale căilor aeriene, 151-153, 152f

Sindromul de obstrucţie intestinală distală (DIOS), 839

Acidoză tubulară renală distală/proximală (RTA), 126. Vezi şi Acidoză tubulară renală (RTA).

Diuretice, 1041

Medicina scufundarii, 1385-1395

DKA. Vezi cetoacidoză diabetică (DKA).

DLCO. Vezi Capacitatea de difuzare a monoxidului de carbon (DLCO).

DM. Vezi Dermatomiozita (DM).

ADN. Vezi Acid dezoxiribonucleic (ADN).

Docetaxel, 1282

Documentaţie, electronică, 264

Domuri, 139

Echilibrul Donnan, 1398-1399

Criterii de selecţie a donatorului, 1835, 1835t. Vezi de asemenea

Transplantul pulmonar.

Pacienţi fără intubare, 1788

Imagistica Doppler, 349-350. Vezi şi Ecografia.

PUNCT. Consultaţi Terapia observată direct (DOT). Doxorubicină, 1278-1279

DPPC. Vezi Dipalmitoilfosfatidilcolină (DPPC).

Istoricul medicamentelor, 268. Vezi şi Interviuri medicale.

Pneumonii eozinofile induse de medicamente, 1239-1240, 1240t

Boala pulmonară indusă de medicamente, 1275-1294 agenţi antimicrobieni, 1285-1286 agenţi chimioterapeutici, 1275-1285, 1276t. Vezi şi agenţi chimioterapeutici.

alchilant, 1279-1280 acid retinoic all-trans (ATRA), 1282-1283

derivate din antibiotice, 1277-1279 antimetaboliţi, 1280-1282 comparaţii ale, 1276t irinotecan, 1283

podofilotoxine, 1282 terapii ţintite, 1282 topotecan, 1283 vinblastină, 1282

clasificarea, 1275, 1276t efecte citotoxice, directe, 1275, 1277f etiologia, 1275

leziuni mediate imun, 1275 mecanisme ale, 1275

nitrofurantoină, 1285-1286 prezentari generale ale, 1275, 1294b leziuni oxidante, 1275 farmacocinetică şi, 1275 depunere de fosfolipide şi, 1275 referinţe pentru, 1294

în artrita reumatoidă (AR), 1176-1177 Reacţii la medicamente, induse, 1421-1422 Dispozitive cu pulbere uscată, 170, 170f

Distrofia musculară Duchenne (MD), 1697-1698

Ultrasonografie duplex, 1007-1008, 1007f, 1029.e3f

Aerosoli fecale de acarieni de praf, 181

DVT. Vezi Tromboză venoasă profundă (TVP).

Condiţii dinamice, 84-89. Vezi de asemenea

Mecanica si energetica.

efectul Bernoulli, 86-87

definiţia, 84

teoria punctului de presiune egală, 86, 86f

limitări de debit, 85-87, 86f

Condiţii dinamice (Continuare) flux de gaz prin căile respiratorii, 84-87 heliox, efecte clinice ale, 85 flux laminar vs. turbulent, 84-85, 85f debit maxim, 86 ecuaţie de mişcare, 87 lucru rezistiv, 84-87, 87t numărul Reynolds viteză de undă, 87, 86

Hiperinflaţia dinamică, 88 Evaluări disfagie, 890

Dispnee, 485-496 evaluări ale, 488-490

Indicele de dispnee iniţial, 489

Scala Borg/Scara Borg modificat, 489-490, 490t

Chestionar pentru boli respiratorii cronice, 489 limitări ale exerciţiilor, 489 performanţă la efort, 489 multidimensionale, 490 măsurători psihometrice, 489-490, 489f

calitatea vieţii (QOL), 489

Chestionarul Sf. Gheorghe, 489

scară vizuală analogică (VAS), 489-490, 489f

caracteristici clinice ale, 266 definiţia, 265, 485-486 diagnosticul, 490-493 testarea la efort cardiopulmonar (CPET), 445-448. Vezi şi Testarea cardiopulmonară de efort (CPET).

istorice, 491-492 evaluări de laborator, 492 examinări fizice, 492 mecanisme de acţiune fiziologică, 490, 491t

categorii fiziologice, 490 teste funcționale pulmonare, 492-493, 493t procese respiratorii, 490, 491t studii evaluative speciale, 492-493, 493t

epidemiologia, 485 limbajul, 486-487 dimensiuni afective, 486-487 dimensiuni descriptive, 486 fraze emoționale, 486-487 fraze calitative, 486

mecanisme ale, 487-488, 487f interviuri medicale și, 265-266 prezentari de ansamblu ale, 265, 485-486, 496b complex respirator și, 487, 487f tratament simptomatic al, 493-496 beneficii ale, 493-496, 493, 496, modificări ale percepției centrale și alterări ale plămânilor, sfârșitul bolii 493, 95, sfârșitul percepției 494f. 496 roluri de antrenament cu exerciții, 495-496 obiective ale, 493, 494t reducerea efortului respirator, 493-494 îmbunătățirea funcției mușchilor respiratori, 493-494

E

Căile E2-ERK, 1246

EAdi. Vezi Activitatea electrică a diafragmei (EAdi).

Evenimente timpurii, tumorigeneză, 914-918

Pneumonie dobândită în spital (nosocomială) cu debut precoce (HAP), 559. Vezi și Pneumonie dobândită în spital (nosocomială) (HAP).

EBB-uri. Vezi Biopsii endobronșice (EBB).

Virusul Ebola, 707-708

EBUS. Vezi Ecografia endobronșică (EBUS); Ecografia endobronșică (EBUS).

EBUS-TBNA. Vezi Ecografia endobronșică cu aspirație cu ac fin (EBUS-TBNA).

EBV. Vezi virusul Epstein-Barr (EBV).

ECCO2R. Vezi Eliminarea extracorporeală a dioxidului de carbon (ECCO2R).

Echinocandine, 662t-665t, 667 Echinococcosis, 691-693, 692f, 1437, 698.

e2f-698.e3f

Ecogenitate, 349t

Tigarile electronice. Consultați Țigări electronice (țigări electronice).

ECMO. Vezi Oxigenarea extracorporeală cu membrană (ECMO).

Sindrom de corticotropină ectopică, 962-963 Edem

alveolar, 154-155

mecanisme de, 154-155 reabsorbţie, 156

pulmonar, 1096-1117. Vezi şi Edem pulmonar.

presiuni de circulaţie şi, 53. Vezi şi Presiuni de circulaţie.

definiţia, 1096

diagnostic de, 1104-1108

direcţii viitoare pentru, 1116-1117 rezultate ale, 1114-1117

Prezentare generală a, 1096, 1116-1117, 1117b fiziopatologia, 1096-1104 edem de permeabilitate, crescut, 1096, 1101-1104, 1101f, 1103t edem de presiune, crescut, 1097, 10971, 1097

referinţe pentru, 1117

tratarea, 1108-1114

măduva spinării, 1695

EEOICPA. Vezi Angajaţii Energie Ocupaţional

Legea programului de compensare a bolii (EEOICPA).

Mecanisme efectoare, 192-204. Vezi şi Imunitatea înnăscută.

Căi eferente, 499-501, 499f-500f Efuziune, pleurală, 1396-1424. Vezi şi efuziune pleurală (PE).

EGFR-uri. Vezi Receptorii factorului de creştere epidermic (EGFR).

EGPA. Vezi Granulomatoza eozinofilă cu poliangeită (EGPA).

EHE-uri. Vezi Hemangioendotelioame epitelioide (EHE).

Sindromul Ehlers-Danlos, 864-865, 1712 Complexul lui Eisenmenger, 1034

Sindromul Eisenmenger, 1045

Defecte ale fibrelor elastice, 1169

Recul elastic

perete toracic, 80-82

plămâni, 78-80, 79f

Lucru elastic, 78

Expuneri la elastomeri, 1154

Activitatea electrică a diafragmei (EAdi),

1782

Electrocauterizare, 385-386

Navigaţie electromagnetică (EMN), 380, 380f. Vezi şi bronhoscopie diagnostică.

Electromiografie (EMG), 433.e1 Tigari electronice (tigarete electronice), 819-821, 820t. A se vedea, de asemenea, Pericole şi renunţare la fumat.

Fişe medicale electronice, 264

Reţete electronice, 264 Embolectomie, pulmonară, 1021-1022 Stadiul embrionar, 22-24, 23f. Vezi şi Creşterea şi dezvoltarea plămânilor.

EMG. Vezi Electromiografie (EMG).

EMN. Consultaţi Navigaţie electromagnetică (EMN). Sprijin emoţional şi spiritual, 1815-1816 Fraze emoţionale, 486-487

Emfizem

apoptoză şi, 163-164 roluri de îmbătrânire, 165-166 moartea celulelor alveolare, 164-165

leziuni chistice, 1248 mediastinale, 1496. Vezi şi Pneumomediastin.

testarea funcţiei pulmonare şi, 429-430 tratamente chirurgicale pentru, 783-784 Orientări empirice de tratament cu antibiotice, 565-566, 566t

Empyema, 338-340, 339f pneumonie pneumococică şi, 567-568

toracoscopie şi, 403

EMT. Vezi Tranziţia mezenchimală epitelială (EMT).

ENaCs. Vezi Canalele epiteliale Na+ (ENaCs). Micoze endemice, 646-660. Vezi şi Micoze. blastomicoză, 655-658

pulmonar acut, 656-657, 656f pulmonar cronic, 657 manifestări clinice ale, 656-657, 656f-657f

diagnosticul, 657 epidemiologia, 655-656 boală extrapulmonară, 657, 657f uşoară până la moderată, 658 moderat severă până la severă, 658 patogeneza, 656 transmiterea, 657 tratamentul, 657-658 coccidioidomicoză, 552-655

sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS) în, 654, 660.e4f

insuficienţă respiratorie acută în, 654 cavitară, 654-655, 660.e5f-660.e6f manifestări clinice ale, 653-654 coccidioidoame, 654 pneumonie complicată în, 655 diagnostic de, 654-655 diseminat, 654 pacienţi imunodepresivi52, epidemiologie 660.e7f

limfadenopatie şi, 660.e3f meningită şi, 660.e4f miliară, 660.e4f

patogeneza, 652-653, 653f progresiv, 660.e3f pulmonar, 653-654, 654f noduli pulmonari, 654-655, 660. e5f-660.e6f

transmiterea, 654 tratamentul, 655 pneumonia acută necomplicată în, 655

distribuţia geografică a, 646, 647f histoplasmă, 646-652. Vezi şi Histoplasma.

manifestări clinice ale, 648-650 complicaţii management of, 651-652

diagnosticul, 650-651 epidemiologia, 646-647 perspectivele istorice ale, 646-647 Infectious Diseases Society of America (ISDA) ghiduri pentru, 650 patogeneza, 647-648 severitatea, 648 transmiterea, 649-650 tratament, 649-650

Prezentare generală a, 646, 660b

Micoze endemice (Continuare) paracoccidioidomicoza, 658-659

cronică, 660.e8f

manifestări clinice ale, 659, 660.e8f diagnosticul, 659 epidemiologia, 658 patogeneza, 658-659 pulmonară, 658f, 659 tratamentul, 659

penicilioză, 660 referinţe pentru, 660 sporotricoză, 659-660 End expiration, 435.e5f Adenoame endobrahiale, 993, 993f. Vezi şi Adenoame.

Metastaze endobrahiale, 990.e1f Biopsii endobronşice (EBB), 3 76. Vezi şi

Biopsii.

Ultrasonografia endobronşică (EBUS), 378-379, 379f, 379t. Vezi şi bronhoscopie diagnostică.

Ecografie endobronşică (EBUS), 949-950 Ecografie endobronşică cu aspiraţie cu ac fin (EBUS-TBNA), 949-950 Boli endocrine, 1671-1678. Vezi şi Tulburări extrapulmonare.

Endocitoză, 150 Îngrijire la sfârşitul vieţii, 1807-1820 Consideraţii de comunicare, 1814 Sprijin emoţional şi spiritual, 1815-1816

justificari etice si legale pentru, 18091813, 1809t

inutilitatea medicală, 1811-1812 justificări de îngrijiri paliative, 1812-1813 modele de luare a deciziilor medicale, 1813-1814

Privire de ansamblu asupra, 1807, 1820b Consideraţii privind nevoile pacientului şi familiei, 1815, 1815t

Consideraţii privind calitatea vieţii (QOL), 1814 referinţe pentru, 1820 predicţii privind rezultatele insuficienţei respiratorii, 1807-1808

Fiziologia acută şi evaluarea sănătăţii cronice (APACHE), 1807 factori de prognostic, 1807-1808 Study to Understand Prognosis and Preferences for Outcomes and Risks of Treatment (SUPPORT), 1807 settings for, 1808-1809, 1815-1818, 1815-1818, management of simptom 1817 managementul delirului, 1817 managementul dispneei, 1817-1818 managementul foamei şi setei, 1818 managementul greaţei şi vărsăturilor, 1818 managementul durerii, 1816-1817 obiective de tratament pentru, 1808 reţinerea/retragerea de susţinere a vieţii, 18181891 1422 Stresul reticular endoplasmatic, 140 Ecografia endoscopică (EUS), 949 Receptori de tip endozomal, 189-191 Reparaţii endoteliale, 254. Vezi şi Reparaţii şi leziuni.

Antagonişti ai endotelinei-1 (ET-1), 1045-1046 Antagonişti ai receptorilor endotelinei, 1045 Endotoxină, 155

compensarea rezistenţei tubului endotraheal,

1775-1776 Boală pulmonară în stadiu terminal, 496 Presiuni parţiale finale de maree dioxid de carbon, 438 oxigen, 439

Timpi de anduranţă, 435.e11f

Energetică şi mecanică, 76-91. Vezi şi Principii de fiziologie.

condiţii dinamice, 84-89 efectul Bernoulli, 86-87 definiţia, 84 teoria punctului de presiune egală, 86, 86f limitări de curgere, 85-87, 86f flux de gaz prin căile respiratorii, 84-87 heliox, efecte clinice ale, 85 flux laminar vs. ecuaţie, 87 lucru rezistiv, 84-87, 87t numărul lui Reynolds, 85 teoria vitezei undei, 86-87 prezentări de ansamblu, 76, 90b presiunea finală expiratorie pozitivă (PEEP). Vezi Presiune pozitivă finală expiratorie (PEEP).

condiţii statice, 78-84

interdependenţă alveolară, 79 forţe de suprafaţă alveolară, 79, 79f surfactant alveolar, 79, 79f aplicaţii clinice ale, 83-84 recul elastic, peretele toracic, 80-82 recul elastic, plămâni, 78-80, 79f oboseală, muşchii respiratori, integrarea 80, 82 79 f. mecanica perete pulmonar-torac, 82-83, 83f

Legea lui Laplace, 79, 79f reţeaua de ţesut conjunctiv pulmonar, 79 costul oxigenului al respiraţiei, 90.e1f presiuni de platou, 84 presiuni pleurale, 83-84 manevre de recrutare, 80, 80f muşchi respiratori, 80-81, 81f adaptare la stres, total 83 adaptare la stres al sistemului respirator, 83 76-78

Legea lui Avogadro, 78 Legea lui Boyle, 78 Legea lui Charles, 78 legea gazelor combinate, 77-78 conformitate, 78, 78f debit, 76, 77f capacitate reziduală funcţională (FRC), 76-77

Legea lui Gay-Lussac, 78 presiune, 77, 77f rezistenţă, 78, 78f deformare, 84.e1 stres, 84.e1 constante de timp, 78, 78f capacitatea pulmonară totală (TLC), 76-77 volume, 76-77, 77f. Vezi şi volume.

Programul de compensare pentru boală profesională angajaţilor din energie, 469

Legea privind programul de compensare a bolilor profesionale pentru angajaţii din domeniul energiei (EEOICPA), 478.e3-478.e5, 478.e5t

Enhancement, acustic, 349t Enterovirus, 528-529, 529t Entities, borderline, 977-979. Vezi şi Tumori pulmonare primare rare.

amiloidoza, 978, 980.e22f-980.e23f definiţia, 977 gene AT-hook grup de mobilitate ridicată şi, 977

Histiocitoză cu celule Langerhans (LCH), 979, 980.e25f

tulburări de limită mezenchimatoase, 977 hiperplazii limfoide nodulare (NLH), 978 boala de depunere de imunoglobuline monoclonale neamiloidotice, 979, 980.e24f

Entităţi, carcinoame pulmonare cu celule scuamoase limită (Continuare), 977-978, 978f

Papilomatoza tractului respirator, 977-978, 978f, 980.e20f-980.e21f Aerosoli de mediu, 180-183. Vezi şi Depunerea de aerosoli şi clearance-ul.

aerosoli fecale de acarieni, 181 măşti de filtrare şi, 181-182 aerosoli infecţioşi, 181-183, 182f nanoparticule şi, 180-181 tuberculoză pulmonară (TB) şi, 181 smog şi, 180-181 fum de tutun şi,181

Agenţi de mediu, 931-936 Tulburări de mediu şi profesionale, poluarea aerului, interior vs. exterior, 1331-1342

medicina scufundarii, 1385-1395 medicina de mare altitudine, 1367-1384 pneumoconioze, 1307-1330 expuneri toxice, reactii acute la, 1343-1353

traumatisme şi leziuni provocate de explozie, 1354-1366 astm legat de muncă (WRA),

1295-1306

Interacţiuni mediu-genă, 259,

259f

Granulomatoza eozinofilă cu poliangeită (Churg-Strauss), 1401t

Granulomatoza eozinofilă cu poliangeită

(EGPA), 249.e1 Boli pulmonare eozinofile, 1221-1242 astm şi, 1241. Vezi şi Astm. eozinofilie sanguină, 1241-1242 de cauză determinată, 1235-1239

aspergiloză bronhopulmonară alergică (ABPA), 1237-1239, 1238f, 1238t granulomatoză bronhocentrică, 1239, 1242.e5f

pneumonii eozinofile de origine parazitară, 1235-1237, 1242.e5f pneumonii eozinofile induse de medicamente, 1239-1240, 1240t biologie eozinofile, 1221-1222, 1222t bronşită eozinofilă, bronşită eozinofilă, pneumonie eozinofilă, 1241 1222-1225, 1223f-1224f

Histiocitoza celulelor Langerhans (LCH), 1241

transplantul de plămâni şi, 1241 organizarea pneumoniei, 1240-1241 prezentari generale ale, 1221, 1241b-1242b pneumonii eozinofile induse de radiaţii, 1239-1240

referinţe pentru, 1242

eozinofilie tisulară, 1241-1242 pneumonii eozinofile induse de agenţi toxici, 1239-1240 de cauză nedeterminată, 1225-1235 granulomatoză eozinofilă cu poliangeită, 1228-1233, 1229f-122331231 sindrom hipereozinofilă (HES), 1233-1235, 1242.e4f

pneumonie eozinofilă acută idiopatică (IAEP), 122 7-1228, 1242.e3f

pneumonie eozinofilă cronică idiopatică (ICEP), 1225-1227, 1225f-1226f, 1242.e1f-1242.e2f

Bronşiolită obliterativă hipereozinofilă idiopatică, 1235, 1235f Pneumonie eozinofilă (EP), 249, 249f Eozinofile, 723

EP. Vezi Pneumonie eozinofilă (EP). Epicoccum spp., 1153-1154

Apariţia mutaţiilor critice ale receptorilor factorului de creştere epidermică (EGFR), anticorpi monoclonali 913-917 şi teste de mutaţie 1283-1284, 230-231

Alterări epigenetice, 919-920

Mecanisme epigenetice, 37-40, 38f, 38t comparaţii ale, 38t definiţia, 32

Metilarea ADN-ului, 37-40, efectele 38t ale, 38f

modificări ale histonelor, 37-40, ARN necodificatori 38t, 38t

Reglarea epigenetică, 803-804

Epiglotă, 888

Restaurarea integrităţii epiteliale, 1537 Tranziţia mezenchimală epitelială (EMT), 140

Canale epiteliale Na+ (ENaCs)

transportul fluidului activ şi, 150-151, 152f mecanisme de edem alveolar şi, 154-155 celule T1 alveolare şi, 136

Reparaţii epiteliale, 254-257, 255f. Vezi şi Reparaţii şi vătămări.

Căi de semnalizare epitelială, 163-164 Tumori epiteliale, 991-996

adenoame, 992-994. Vezi şi Adenoame. hiperplazia pneumocitelor micronodulare (MNPH), 994-995, 995f, 1000.e2f papiloame, 991-994. Vezi şi Papiloame. hemangioame sclerozante (SH), 995-996, 996f, 1000.e2f

Hemangioendotelioame epitelioide (EHE), 972-974, 980.e12f

Epiteliu

căi respiratorii, secreţie mucoasă, 157-167 boli inflamatorii cronice ale căilor respiratorii, hipersecreţie în, 159-163 căi de semnalizare epitelială, 163-164 direcţii viitoare ale, 166-167 biologia mucinei, 166-167 producţia de mucină, 163-167 componente ale mucoasei, 163-164 componente ale mucoasei, mucoasa hipercresică, 164 158-159

mucine ale căilor respiratorii normale, 157-158 boli obstructive ale căilor respiratorii, 164-166 prezentari generale ale, 157, 167b referinţe pentru, 167

alveolar. Vezi şi Epiteliul alveolar. transport fluid, 150-156 surfactant pulmonar şi, 134-149 plămân, ramificare, 22-24

Epitopi, 603

Epocă, tuse, 497-498, 498f. Vezi şi Tuse. EPP. Vezi Pneumonectomie extrapleurală (PPE). Toxina Epsilon (Clostridium perfringens), 709 Virusul Epstein-Barr (EBV), 529-530, 529t, 1475-1476

Teoria punctului de presiune egală, 86, 86f Ecuaţii. Vezi Legi-constante-ecuaţii. Echilibrul, 112. Vezi şi Echilibrul acido-bazic. Echipament, teste clinice de efort, 451 Alcaloizi de ergot, 1421

ERK. Vezi kinaza reglată de semnal extracelular (ERK).

căi ERK, 1246

Erlotinib (Tarceva), 1284

ERV. Vezi Volumul de rezervă expiratorie (VRE). Eritem nodos, 1189-1190, 1195f, 1195t, 1200

ESAT-6, 593

Escherichia coli O157:H7, 709

Baloane esofagiene, 435.e4f Perforaţii esofagiene, 1415-1416, 1415f Medicamente care conţin estrogeni, 1255

Proteina EsxH (TB10.4), 599

antagonişti ET-1. Vezi antagonişti ai endotelinei-1 (ET-1).

Justificări etice şi juridice, 1809-1813, 1809t. Vezi şi Îngrijirea la sfârşitul vieţii.

Etionamidă, 628.e13-628.e18, 628. e14t-628.e15t

Tendinţe de etnie şi rasă, 92 7-928

Etoposid (VP-16), 1282

Sănătatea Respiratorie a Comunităţii Europene

Sondaj, 1301-1302

EUS. Vezi Ecografia endoscopică (EUS). Evaluări

dizabilitate vs. deficienţă, 469-481. Vezi, de asemenea, Evaluări de dizabilitate vs. repartizare, clasificare 478.e1 după boală specifică, 473-475 abordări clinice, 470-472 programe de compensare, state vs. federale, 478

definiţii, 469-470 rolurile testelor de diagnostic în, 475-478 direcţii viitoare ale, 479-481 tratament medical viitor, 478.e1 prezentari generale ale, 469, 480b-481b programe de determinare a medicului, 478.

e1-478.e3

programe, dizabilitate, programe 478.e1-478.e3, deficienţe, ghiduri de evaluare 478.e4, 469, 472-475 referinţe pentru, 481

protecţii la locul de muncă, 478-479 Principii de evaluare şi diagnosticare diagnostice

bronhoscopie, diagnostic, 372-382 bronhoscopie, terapeutic, 383-392 anamneză şi examene fizice, 263-2 77

infecţii, diagnostic microbiologic al,

2 78-298

tomografie cu emisie de pozitroni (PET), 360-371

radiologie toracică, intervenţii ghidate de imagine, 332-347

radiologie toracică, imagistică invazivă, 332-347

radiologie toracică, imagistică neinvazivă, 299-331

toracoscopie, 393-406 ultrasonografie, 348-359 evaluări

teste clinice de efort, 436-457 preoperator, 458-468

evaluări preoperatorii şi, 458-468. Vezi şi Evaluări preoperatorii. Orientări bazate pe dovezi, 814-815, 815f Tuse evocată, 497-498. Vezi şi Tuse. Încărcare excesivă vs. descărcare, 82 Schimb

gaz, 44-75

raport, respirator, 437

Excursie, diminuat, 433.e1

Exercita

capacitate, 1839 test de efort cardiopulmonar (CPET), 445-457

teste clinice de efort, 436-457 evaluări ale bronhoconstricţiei induse de efort, 448

testare pe bandă de alergare (ETT), 456-457 evaluări de limitare, 447, 447t testare, 436-457 antrenament, 1824-1825

Exocitoză, 145-146

Tratament medical viitor aşteptat, 478.e1 Expectoranţi, 513. Vezi şi Antitusive. Pneumonie experimentală, 1542

Expirare

depunere/clearance de aerosoli şi, 174, 174f-175f

reflex, 497-498

Limitări ale fluxului expirator, 419.e1 Muşchii expiratori, 1695, 1695t Volumul de rezervă expirator (VRE), 45, 1719-1720. Vezi şi volume.

Vizualizări expiratorii, 300-302, 301f-302f Expuneri toxice, 1343-1353

Expresie

matrice, 922

gena, 919-920

Tuberculoză (TB) rezistentă la medicamente (XDR), 593, 597. Vezi şi Tuberculoză (TB).

Procesare extracelulară, surfactant,

145-146, 146f. Vezi şi Surfactant.

kinaza reglată de semnal extracelular (ERK),

915-917

Eliminarea extracorporei a dioxidului de carbon

(ECCO2R), 1544-1545

Oxigenarea extracorporeală a membranei

(ECMO), 1794-1806 monitorizarea anticoagulării, 1803 arterio-venos (AV-ECMO), 1795-1796 management pulmonar artificial, 1801-1802 îndepărtarea dioxidului de carbon (CO2)

în sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS), 1804-1805

în boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC), 1805

indicaţii pentru, 1803-1804 tehnologie pentru, 1803-1804 ca punte de transplant, 1805-1806 ventilaţie ultraprotectivă, 1804-1805 complicaţii ale, 1803 monitorizare hematologică, 1803 perspective istorice ale, 1794-1795 managementul ventilator nativ, 18032-1803

Prezentare generală a, 1794, 1805b-1806b principii ale, 1794 referinţe pentru, 1806 veno-venos (VV-ECMO)

canulare pentru, 1796-1798, 1797f indicatii pentru, 1795-1796 materiale pentru, 1796

interacţiuni pacient-maşină, 1798-1801, 1798f-1801f înţărcare de la, 1803

Infecţii extramediastinale, 1505-1506, 1505f. Vezi şi Mediastinită.

Pneumonectomie extrapleurală (PPE), 1472 Tulburări extrapulmonare

boli abdominale, 1639-1652 boli ale peretelui toracic, 1707-1722 boli endocrine, 1671-1678 boli hematologice, 1653-1670 infecţii cu virusul imunodeficienţei umane (HIV), 1583-1611 boli neuromusculare, boli obstetrice şi obstetrice, 1653-1670 1679-1690

constatările examenului fizic pentru, 263-264, 274-275, 275.e2t-275.e3t. Vezi şi Examene fizice şi istorice.

imunodeficienţe primare, 1624-1638

transplant, celule stem vs. organ solid, 1612-1623

Restricţie extrapulmonară, 1178-1179,

1179f

Sunete extrapulmonare, 273 Boală metastatică extratoracică, 964.e7f Faringită exudativă, 529-530, 529t

Revărsat pleural exudativ (PE), 1402-1405. Vezi şi efuziune pleurală (PE).

boli abdominale şi, 1415-1418 chirurgie abdominală şi, 1417 pancreatită acută şi, 1416 expuneri la azbest şi, 1419 coloraţii bacteriologice pentru, 1405 revărsat pleural bilios (PE), 1418 catetere, deplasate, 1424, 1424, 5PE fuziune cronică (1424, 1424). 1416-1417

boli vasculare de colagen şi, 1419 culturi pentru, 1405 definiţie, 1414

reacţii medicamentoase, induse, 1421-1422 endometrioză şi, 1422 perforaţii esofagiene şi, 1415-1416, 1415f

Procedura Fontan pentru, 1421 boli inflamatorii şi, 1418-1419 abcese intra-abdominale şi, 1417 lactat dehidrogenază (LDH) şi, 13961397, 1403

pleurita lupică şi, 1418-1419

sindromul Meigs şi, 1422 sindromul de hiperstimulare ovariană şi, 1422

ascita pancreatică şi, 1417

boala pancreatică şi, 1416-1417 lichid pleural. Vezi şi Lichidul pleural.

apariţia lui, 1403

număr de celule, diferenţial, 1403-1404 număr de celule, celule albe, 1403-1404 citologie de, 1404 glucoză în, 1403 proteine în, 1403

sindromul post-leziune cardiacă (PCIS) şi, 1420, 1424.e4f

chirurgie de bypass arterial post-coronar (CAGB) şi, 1420-1421

embolie pulmonară (PE) şi, 1414-1415, 1414f

artrita reumatoidă (RA) şi, 1176, 1424. e3f

pleurita reumatoida si, 1418 sarcoidoza si, 1419 transplantul si. Vezi şi Transplant.

ficat, 1417-1418 plămân, 1422

plămâni prinşi şi, 1422-1423, 1423f uremie şi, 1419-1420, 1424.e4f sindromul unghiei galbene şi, 1423, 1424.e5f Perfuzie pulmonară ex vivo, 1835 Implicarea ochiului, 275.e1, 275.e1, 275.e1, 275.

F

Mutaţiile factorului V Leiden, 1002-1003

Factorul Xa. Vezi factorul X activat (factor Xa).

Pools de celule progenitoare facultative, 258

Predispoziţie familială, 913-914

Legea concediului de familie și medical (FMLA), 479

Studii bazate pe familie, 787, 788f

Istoriile familiei, 268-269. Vezi și Interviuri medicale.

Legea privind prevenirea fumatului în familie și controlul tutunului, 819

Boala pulmonară a fermierului (FLD), 1153. Vezi, de asemenea, Pneumonita de hipersensibilitate (HP).

Fibre mielinice vagale cu viteză rapidă, 499-500 Embolie grasă, 1029.e1

Scala de evaluare a oboselii, 1199

Oboseală, mușchii respiratori, 82

FB. Vezi bronșiolită foliculară (FB).

Federal Black Lung Program, 478.e1-478.e2

Feedback, controler, 1693

FEF. Vezi fluxul expirator forțat (FEF).

FeNO. Vezi oxid nitric expirat fracționat (FeNO).

Chilotorax fetal, 1452, 1455. Vezi și Chilotorax.

VEMS, volumul expirator forțat (FEV)

Febre, inhalare, 1349-1350. Vezi, de asemenea, expuneri toxice.

operațiuni concentrate de hrănire a animalelor (CAFO) și, 1349-1350

Legionella spp. și, 1349-1350 sindromul toxic al prafului organic (ODTS), 1349-1350

febra fumului polimeric, 1349-1350 semne și simptome ale, 1349

Tomografie cu emisie de pozitroni F-fluorodeoxiglucoză (PET), 360-371, 1196 aplicații clinice ale, 360 planificarea intenției curative, 363-366 diagnostic, 361 urmăriri, 370 mezoteliom pleural malign (MPM), 366-367f, 366-367

tumori neuroendocrine (NET), 367-368 noduli pulmonari solitar necalcificati (SPN), 361

prognostic, 366

cancere pulmonare cu celule mici (SCLC), răspunsuri la terapie 366-370, criterii de selecție a tratamentului 368-370, 369f, evaluări de sănătate 363-366 și, 366 prezentări generale ale, 360, 3 70b-3 71b principii ale, 360-361

corectarea atenuării (AC), 360 fals negativ vs. fals pozitiv, 26-28, 361t

Scintigrafie cu tomografie computerizată cu emisie de un singur foton de galiu, interpretare imagini 360, 360-361, trasori metabolici 361t, 360

trasori noi, 370-371

Camere PET, 360

tomografie cu emisie de pozitroni/imagini prin rezonanţă magnetică (PET/IRM), 360 de valori standard de absorbţie (SUV), 360-361 F-fluorodeoxitimidină (FLT), 370 FGFR. Vezi Receptorii factorului de creştere a fibroblastelor (FGFR).

Bronhoscopie cu fibre optice, 948-949 Terapie fibrinolitică, 1431-1432 Pneumonie fibrinoasă, acută, 245, 245f Receptori ai factorului de creştere a fibroblastelor (FGFR), 26 Fibroblasti, 256

Structuri fibromusculare, 888-889

Fibroză

pulmonar idiopatic, 1730 mediastinal, 976, 976f, 1507-1510, 1508f-1509f, 980.e16f, 1510.e8f, 980.e15f

pleurală, 1458-1460 subepitelial, 726

Fibrotorax, 1439-1460. Vezi de asemenea

Pneumotorax.

diagnostic de, 1459-1460, 1459f-1460f uşoară până la moderată, 1460.e5f

minim, 1460.e5f parţial calcificat, 1460.e5f fibroză pleurală şi, 1458-1460 severă, 1460.e5f

tratarea, 1460

Ecuaţia Fick, 436-437, 452

Legea lui Fick, 63, 65

Efect de cancerizare de câmp, 914, 914f

Presiunea filmului, 140-141

Măşti de filtrare, 181-182

Crăpături fine, 271-272, 2 71t. Vezi de asemenea

Tropit.

Plămânul mâncătorului de foc, 1350

Cinci ca strategii de implementare, 814, 815t Cufăr, 1714-1716, 1714f-1716f

FLD. Vezi Boala pulmonară a fermierului (FLD). Semnul Fleischer, 1009

Inundare, alveolară, 134-135, 1083, 1098,

1098t

Flux

sânge, 49-58. Vezi şi Fluxul de sânge.

control activ, 55-57

transport sânge-gaz şi, 58-60. Vezi şi Schimb de gaze.

repartizarea, 53-55

funcţiile nerespiratorii pe, 57-58 prezentari generale ale, 44, 49, 75b

presiuni ale circulaţiei pulmonare, 49-50, 49f

definiţia, 76, 77f

curbe debit-volum, 419

laminar vs. turbulent, 84-85, limitări 85f, 85-87, 86f

maxim, 86

trasoare FLT. Vezi trasori F-fluorodeoxitimidină (FLT).

Flucitozină, 662t-665t, 667

Fludarabine, 1281

Reglarea echilibrului fluidelor, 92-110

Clearance-ul fluidului, 153 7

Concentraţii de proteine fluide, 1107

Transport fluid, 150-156. Vezi şi Epiteliul alveolar.

absorbţie, 150

active, 150-151 celule epiteliale ale căilor respiratorii, alveolare vs distale, 151-153, 152f

Mecanisme de edem alveolar, 154-155 celule club (Clara), ciliate vs. neciliate, 150

3',5'-adenozin monofosfat ciclic (cAMP) și, 151-154, 152f

regulatori transmembranari ai fibrozei chistice

(CFTR) și, 150-151, 152f

direcţii viitoare ale, 156

transport ionic, 151-153

modele de, 150

Privire de ansamblu asupra, 150, 156b

stări patologice și, 155-156, 155f

leziuni pulmonare acute, 155-156

hipoxie alveolară, 156

studii de clearance-ul fluidelor, 155-156, 155f ventilaţie mecanică (VM), 155 edem pulmonar, permeabilitate, 155-156

edem pulmonar, hidrostatic sever, 155

edem pulmonar, nediluat, 155 referinţe pentru, 156

regulament de, 153-154

Pneumonită cu spray cu aerosoli cu fluorocarbon,

1350

Fluoroscopie, 304, 433.e1

Flush, hipotermic, 1835

FMLA. Vezi Legea privind concediul de familie şi medical

(FMLA).

Pliere, proteine, 140

Bronşiolită foliculară (FB), 1175-1176 Fondaparinux, 1017, 1019

Procedura Fontan, 1421

Ameninţări pentru siguranţa alimentelor, 709. Vezi şi Bioterorism. boala Forbes-Cori, 1699

Fluxul expirator forţat (FEF), 734

Volumul expirator forţat (FEV), 509

în 1 secundă (FEV1), 438

dispnee şi, 488-490

Metode de oscilaţie forţată, 416.e1. Vezi de asemenea

Măsurătorile gazelor din sângele arterial.

Spirometrie forţată, 407-409, 408f, 407.e1

Capacitate vitală forţată (FVC), 509

Îndepărtarea corpului străin, 384-385, 385f

Expunerea la formaldehidă, 807, 1154

Patru R (regenerare-reparare-remodelare-înlocuire), 259

Metoda lui Fowler, 47, 47f

Factorii de transcripţie ai familiei FOX, 29

Oxid azotic expirat fracţionat (FeNO), 1300

Fracţie, depunere, 169

Fracturi, coastă, 520

Efect de încadrare bias, 264t. Vezi şi Prejudecăţi.

FRC. Vezi Capacitate reziduală funcţională (FRC).

Infecţii cu ameba cu viaţă liberă, 696-697, 514. e1f

Generarea radicalilor liberi, 1536

Studii de îngheţ-fractură, 135

Frecări de frecare

pericardic, 521

pleurală, 273

Suport ventilator cu normă întreagă, 1705

Pseudotumori funcţionale, 977-979

Capacitate reziduală funcţională (FRC), 45, 76-77

Evaluări ale stării funcţionale, 448

Teste funcţionale, pulmonare, 407-435

Bile fungice, 671-672, 671f. Vezi şi Aspergiloză.

Infecţii fungice, 1434-1436

Fusarium spp., 1153-1154

Inutilitate, medical, 1811-1812

FVC. Vezi Capacitate vitală forţată (FVC).

G

Scintigrafie cu tomografie computerizată cu emisie de un singur foton de galiu, 360

Intersecţii cu goluri, 135

GAP-uri. Vezi GTPase-activating proteins (GAPs). Transport gaz-sânge, 58-60 dioxid de carbon, 59-60, 60f

definiţia, 58

oxigen, 58-59, 59f

Densitatea gazului, 412.e1. Vezi şi Măsurătorile gazelor din sângele arterial.

Schimb de gaze, 44-75

în testarea clinică de efort, 438-439. Vezi şi Testarea clinică de efort.

schimbări de vârstă, 439

diferenţa de oxigen alveolo-arterial, 439 dioxid de carbon, presiunile parţiale arteriale ale, 438

dioxid de carbon, presiuni parţiale de sfârşit de maree de, 438

Hipoxemie arterială indusă de efort, 439 diferenţe de gen, 439

pacienţi obezi vs. non-obezi, 439 apnee obstructivă în somn (OSA) şi, 439. Vezi şi Apnee obstructivă în somn (OSA).

oxigen, presiuni parţiale arteriale de, 439 oxigen, presiuni parţiale de sfârşit de maree de, 439

vârf-exerciţiu, 439

rata de lucru, 439

oxigenarea extracorporeală cu membrană (ECMO), 1794-1806. A se vedea, de asemenea, Oxigenarea cu membrană extracorporală (ECMO).

monitorizarea anticoagulării, 1803 arterio-venoasă (AV-ECMO), 1795-1796 management pulmonar artificial, 1801-1802 complicaţii ale, 1803

monitorizare hematologică, 1803 perspective istorice ale, 1794-1795

Schimb de gaze (continuare)

management ventilator pulmonar nativ, 1802-1803, 1802f

Privire de ansamblu asupra, 1794, 1805b-1806b principii ale, 1794

referinţe pentru, 1806 veno-venos (VV-ECMO), 1795-1796 hipoxemie şi, 61-74

ecuaţia ventilaţiei alveolare, 61-62 capilare şi, 63-64, 63f modificări ale debitului cardiac, 74 definiţia, 61

capacitate de difuzie, 64-66., 65f limitarea difuziei, 63, 64f

Legea lui Fick, 63, 65

modificări ale schimbului de gaze în timpul, viteze de reacţie a hemoglobinei 62-63, 62f, 64 hipoventilaţie, 61-63, 73-74 factori indictabili de hipoxie (HIF), 74-75 tehnica de eliminare a gazelor inerte multiple, 71-72, 71f

modele pulmonare normale şi, 68-69 detectarea oxigenului, 74-75 absorbţia de oxigen, 63-64, şunt 63f, 66-67

metoda cu o singură respiraţie şi, 65 unităţi cu un singur plămân şi, 67-68, 68f metoda în stare de echilibru, 65-66 model cu trei compartimente şi, 70 inegalitate ventilaţie-perfuzie, 61, 69-70, 69f

rapoarte ventilaţie-perfuzie, 70-73, 73f relaţii ventilaţie-perfuzie, 67 de prezentare, 44, 60, 60f, 75b

Fluxul de gaz prin căile respiratorii, 84-87 Tulburări gastroesofagiene, 1639-1642 Boala de reflux gastroesofagian (GERD), 502, 1639-1641, 1640f

Agenţi gastrointestinali (GI), 708-709. Vezi şi Bioterorism.

Tulburări gastro-intestinale (GI), 1639-1642 Implicarea gastro-intestinale (GI), 275.e1, 275.e5t

GATA6, 29

Gatifloxacin, 628.e13-628.e18,

628.e14t-628.e15t

Ga trasori

Ga-DOTANOC, 368

Ga-DOTATATE, 368

Ga-DOTATOC, 368

Legea lui Gay-Lussac, 78

Receptori peptidici cuplati G, 367-368 Gefitinib (Iressa), 1284

Gemcitabină, 1281, 1281f

GenBank, 35-36

Factori de risc legaţi de gen, gena 938-939

activare, 1538-1539

expresie, 919-920 interacţiuni genă-mediu, 259, 259f, 790-791

Clasificări funcţionale de oncologie genetică, 35 Genetică, boli pulmonare, 32-43

fibroza chistica (CF), 823-824. Vezi şi fibroza chistică (CF).

mecanisme epigenetice, 3 7-40, 38f, 38t comparaţii ale, 38t

definiţia, 32

Metilarea ADN-ului, 3 7-40, efectele 38t ale, 38f

modificări ale histonelor, 3 7-40, 38t ARN necodificatori, 38t

direcţii viitoare pentru, 43 epidemiologie genetică, 36-3 7

Proiectul 1000 de genomi, 34-36

GenBank, 35-36

Genetica, boala pulmonară (Continuare) interacţiuni gene în funcţie de mediu, 3 7 Clasificări funcţionale oncologie genetică, 35

Genome Browser (UC Santa Cruz), 35-36 proiect HapMap, 34-36

Baza de date privind mutaţiile genelor umane, 35-36 Proiectul genomului uman şi, 43 LocusLink, 35-36

Online Mendelian Heritance in Man, 35-36

clonarea poziţională, 36 studii, asociere, 36-3 7 studii, caz de control, 36-3 7 studii, asociere bazată pe familie, 37 studii, asociere la nivel de genom (GWAS), 37, 42f

studii, legături, 36

variaţia genetică, caracterizarea moleculară a, 33-36 genomica comparativă, 35 definiţia, 33

Markeri ADN, 33-34, hărţi genomice 34t, 33-35, 34f perspective istorice ale, 33 genomul uman, 32 tulburări genetice monogenetice vs. complexe, 32

Centrul Naţional pentru Informaţii Biotehnologice (NCBI) şi, 33-36 pleiotropie, 32 impacturi potenţiale ale, 33 baze de date publice, 35-36 domeniul de aplicare, 33

Prezentare generală a, 32-33, 43b aplicaţii pentru boli pulmonare, 40-43 sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS), 40

astm, 786-806. Vezi şi Astm. boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC), 786-806. Vezi şi Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC).

pneumonie interstiţială idiopatică fibrozantă (PII), 42-43

cancere pulmonare, 41-42, 41f

Susceptibilitate genetică, 913-914 Anomalii ale tractului genito-urinar, 840 Genome Browser (UC Santa Cruz), 35-36 Genome-wide Association Studies (GWAS), 37, 42f, 786-793, 788f, 936-937, 790e.

Instabilitatea genomică, 914-915

Hărţi genomice, 33-35, 34f

Tendinţe geografice, cancere pulmonare, 928-929, 930f

Abaterea standard geometrică, 168-169

BRGE. Vezi Boala de reflux gastroesofagian (GERD).

GFs. Consultaţi Factorii de creştere (GF).

Bullae gigant, 773

Carcinoame cu celule gigantice, 971-972. Vezi şi Carcinoame.

Implicarea GI. Vezi Implicarea gastrointestinală (GI).

Morva (Burkholderia mallei), 708

Gleevec. Vezi Imatinib (Gleevec).

Heterotopii gliale, 976-977

Genele Gli, 29

Inițiativa globală pentru bolile pulmonare obstructive (GOLD), 1822, 1825

Global Resistance Surveillance Project (2002-007), 619-620

Faza glotă, 497. Vezi și Tuse.

Stenoză glotică, posterioară (PGS), 893-894 Glucocorticoizi, 28

Glucoză, lichid pleural, 1403

sindromul GLUS. Vezi Sindromul leziunilor granulomatoase cu semnificație necunoscută (GLUS). Boala de depozitare a glicogenului, 1699

GM-CSF. Vezi factorul de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage (GM-CSF). Gnatostomiaza, 689

GNB. Vezi bacili Gram negativi (GNB). Hiperplazia celulelor caliciforme, 159, 159f GOLD. Vezi Inițiativa globală pentru obstrucție

Boli pulmonare (GOLD).

Golgi, 136 sindrom Goodpasture, 1070 GPA. Vezi Granulomatoza.

Grefe

disfuncție alografă, 1843-1846

disfuncție cronică de alografă pulmonară (CLAD), 1843-1846

disfuncție a grefei primare (PGD), 18391840, 1839t

Pneumonie bacilară Gram-negativă (GNB), 573-575, 574f-575f

bacili Gram negativi (GNB), 583

Criterii de raportare a colorației Gram, 284f, 286-289, 287t

Mioblastoame cu celule granulare. Vezi Tumori cu celule granulare.

Tumori cu celule granulare, 1000, 1000f, 1000.e9f Factor de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage (GM-CSF), 145-146, 148, 192 Granuloame

hializing, 976, 977f sarcoid, 1190

Granulomatoza

bronhocentric, 1239, 1242.e5f cronic, 1507-1510, 1508f cu poliangeită (GPA), 249.e1 Granulomatoză cu poliangeită (Wegener), 1401t

Tulburări granulomatoase, multisistem, 1188-1206. Vezi şi Sarcoidoză.

Sindromul leziunilor granulomatoase de semnificaţie necunoscută (GLUS), 1198

Forţele gravitaţionale, fluxul sanguin, 53 Sedimentarea gravitaţională, 169 Gri (Gy), 308.e1

Organizare brută şi subbrută, 3-6, 4f-5f, 5t. Vezi şi Anatomie pulmonară.

Streptococ beta (b)-hemolitic din grupa A (Streptococcuspyogenes), 528-529, 529t, 573-575, 574f-575f

Grupul de gene AT-hook, cu mobilitate ridicată, 977 Creştere şi dezvoltare, plămân, 22-31 reglare moleculară, 26-31. Vezi şi Reglarea moleculară.

definiţia, 25

mediatori difuzabili, 26-28

Prezentare generală a stadiilor 22, 30b ale, 22-24, 23f alveolară, 22-24, 23f, 25f canaliculară, 22-24, 23f proteina secretorie a celulelor club (CCSP) şi 24 embrionare, 22-24, 23f histopatologie

iniţierea mugurilor pulmonari, 22-24, 23f morfologia, 22, 23f pseudoglandular, 22-24, 23f saccular, 22-24, 23f

proteina surfactant (SP) C şi, 22 factori de creştere a endoteliului vascular (VEGF) şi, 22

interacţiuni tisulare, 25-26, 25f

displazie capilară alveolară cu nealiniere a venelor pulmonare (ACD/MPV) şi, 29 sechestrare bronhopulmonară, 25, 25f

Creştere şi dezvoltare, plămâni (continuare)

Factori de transcripţie ai familiei FOX, 29 inductivi, 25 factori de creştere a endoteliului vascular (VEGF) şi, 29

Factori de creştere (GF) hepatocite, 138-139 factor de creştere al keratinocitelor, 138-139 superfamilia factorului de creştere transformator-p (TGF-p), 27, 138-139

proteine activatoare de GTPază (GAP),

1245.e1

Activatori de guanilil ciclază, 1046 sindromul Guillain-Barre, 1695-1696, 1727.

Vezi, de asemenea, Polineuropatie demielinizantă idiopatică acută (AIDP).

GWAS. Vezi Studii de asociere la nivel de genom (GWAS).

Gy. Vezi Grays (Gy).

Boli ginecologice şi obstetrice, 1679-1690. Vezi şi Tulburări extrapulmonare.

Ginecomastie, 275

H

virusul H1N1. Vezi şi Virusul gripal.

Pandemia de gripă H1N1 (2009), 710

Virusul H1N1 (de origine porcină), 556.e4f

Habit tuse, 510. Vezi şi Tuse.

Haemophilus influenzae, 570-571, 584 Efectul Haldane, 1529

Index Haller, 1713-1714

Hamartin, 1245.e1

Hamartomas, 976-977, 996-997, 996f-

997f, 980.e16f-980.e17f

Hampton Hump, 1009

Handicap, definiţie, 470

boala Hansen, 593

Hantavirusuri, 538-540

HAP. Vezi Pneumonie dobândită în spital (nosocomială) (HAP).

Proiect HapMap, 34-36

HCA. Vezi Acidoză hipercapnică (HCA). Măsuri legate de calitatea vieţii (HRQOL), 1199-1200

Transplant inimă-plămân (HLT), 1836. Vezi şi Transplant pulmonar.

Arici

proteine care interacţionează (HHIP), 27 semnalizare, 27

sindromul Heerfordt, 1189-1190, 1195t

Tomografie computerizată elicoidă (CT), 304. Vezi şi Tomografie computerizată (CT).

Infecţii cu Helicobacter pylori, 811 Helioterapia, 602

Heliox, efectele clinice ale, 85

Căşti, 1783

Infecţii cu helminţi, 683t-684t, 684-693.

Vezi şi Infecţii parazitare.

cestode, 691-693, 692f

echinococoză alveolară, 693 echinococoză, 691-693, 692f, 698. e2f-698.e3f

comparaţii ale, definiţia 683t-684t a, 684 nematode, 684-689

ascariasis, 684-685, 698.e1f

dirofilariaza, 688-689, 688f gnatostomiaza, 689 boala anchilostoma, 685 strongiloidiaza, 685-687, 686f trichineloza, 689

eozinofilie pulmonară tropicală (TPE), 687-688, 687f, 698.e1f

visceral larva migrans (VLM), 688

Infecţii cu helminţi (continuare)

Prezentare generală a, 684

trematode

paragonimiaza, 689-690, 690f, 698.e2f schistosomiaza, 690, 691f

Hemangioendotelioame epitelioide (EHE), 972-974, 980.e12f

Hemangioame, sclerozante (SH), 995-996, 996f, 1000.e2f

Boli hematologice, 1653-1670. Vezi şi Tulburări extrapulmonare.

Monitorizare hematologică, 1803 Transplant de celule stem hematopoietice (HSCT), 667

Hematoză, 267

Hipoxemia indusă de hemodializă, 1651 Răspunsuri hemodinamice, 438. Vezi şi Testarea clinică la efort.

debitul cardiac, 438

ritmul cardiac, 438

presiunea arterei pulmonare, 438

volumul stroke, 438

Hemodinamică, 1839

Hemoglobină

niveluri de carboxihemoglobină, 422.e1 curbe de disociere hemoglobină-oxigen, 1530

viteze de reacţie, 64

Hemoptizie, 267, 608, 838, 852.e3f

caracteristici clinice ale, 267

Prezentare generală a, 267

Hemoragie, alveolară, 1207-1220

Febre hemoragice, virale, 529-530, 529t, 707-708

Hemotorax, 1439-1460. Vezi şi Pneumotorax.

complicaţii ale, 1457-1458

diagnostic de, 1456-1457

iatrogen, 1458

netraumatic, 1458

traumatic, 1456-1458, 1456f-1457f ecuaţia Henderson-Hasselbalch, 112-113 Heparină

doză mică nefracţionată, 1016-1017 greutate moleculară mică (HBPM), 1016-1017

nefracţionat, 1016-1019

Boli hepatice, 1643-1647 deficit de alfa1-antitripsină, 1647 hepatită cronică activă, 1647

hidrotorax hepatic, 1411-1412, 1424.e2f

metastaze hepatice, 964.e8f sindrom hepatopulmonar (HPS), 1643-1645, 1643t, 1644f

revărsat pleural (PE), 1396-1424, 1643. Vezi şi revărsat pleural (PE).

hipertensiune arterială portopulmonară (POPH), 1645-1646, 1646f

ciroza biliară primară, 1646-1647 hipertensiune arterială pulmonară (HAP) şi, 1645-1646. Vezi şi Hipertensiune arterială pulmonară (HAP).

tulburări ale funcţiei pulmonare, 1643 colangită sclerozantă, 1647

Hepatită, cronică activă, 1647

Boală hepatobiliară, 840

Factor de creştere a hepatocitelor (GF), 138-139 Hepatomegalie, 275

Sindrom hepatopulmonar (HPS), 275, 1643-1645, 1643t, 1644f

EA-2. Vezi receptorul 2 al factorului de creștere epidermic uman (HER-2).

Expunerea la erbicide, 1350-1351 Reflexul de deflație Hering-Breuer, 500-501 Virusul herpes simplex (HSV), 529-530, 529t, 540-541

HES. Vezi Sindrom hipereozinofil (HES). Heterotopii, gliale, 976-977

HFOV. Consultaţi Ventilaţie oscilativă de înaltă frecvenţă (HFOV).

HFV. Consultaţi Ventilaţie de înaltă frecvenţă (HFV). HHIPS. Vezi Ariciul.

HHV8. Vezi Herpesvirus uman 8 (HHV8). HIF-uri. Vezi Factori inducibili de hipoxie (HIF). La mare altitudine

medicina, 1367-1384 edem pulmonar, 1099. Vezi si Edem pulmonar.

Ventilaţie oscilativă de înaltă frecvenţă (HFOV), 1544

Ventilaţie de înaltă frecvenţă (HFV), 1774. Vezi şi Ventilaţie mecanică (MV).

Mobilitate ridicată

gene de grup AT-hook, 977

caseta de grup 1, 189

Agenţi cu greutate moleculară mare, 1296-1297, 1296t

Cromatografie lichidă de înaltă performanţă (HPLC), 630

Wheezes ascuţit, 271-272, 271t Edem de înaltă presiune, 1097-1098 Tomografie computerizată de înaltă rezoluţie

(HRCT), 1191, 1198-1199, 1199f Tehnici de profilare cu randament ridicat, 922 secvenţiere, 1465

Tensiuni mari ale peretelui, 57

Adenopatie hilară, bilaterală, 1189-1190,

1195t

Histiocitoză, celulă Langerhans (LCH), 965, 1248

Tipuri histologice, cancere pulmonare, 929-931, 931f. Vezi şi Cancerul pulmonar.

Deacetilarea histonelor, 920 Histoplasma, 646-652. Vezi şi Micoze endemice.

manifestări clinice ale, 648-650

histoplasmoză acută, 648, 649f, 653f histoplasmoză pulmonară cronică, 649, 650f

histoplasmoza diseminata,

648-649

determinanţi de severitate, 648 managementul complicaţiilor, 651-652 diagnosticul, 650-651 monitorizarea medicamentelor, 651 epidemiologia, 646-647 mediastinita fibrozată şi, 660.e1f perspective istorice ale, 646-647 la pacienţii imunocompromişi ai infectiilor 65DAas din America, ghiduri pentru, 650 patogeneza, 647-648 granuloame pulmonare şi, 660.e1f transmiterea, 649-650 tratamentul, 651-652

Histoplasmoza, 646-652. Vezi de asemenea

Histoplasma.

acută, 648, 649f, 653f bronholitiază şi, 660.e2f cavitară cronică, 651 pulmonară cronică, 649, 650f diseminată, 648-649, 660.e2f infecţii uşoare până la moderate, 651 infecţii moderate, severe şi pleuroase, 651 moderate severe şi pleuroase. 1435-1436 Istorii şi examene fizice,

263-2 77 abilităţi de comunicare şi, 264-265 fişe medicale electronice şi, 264 părtinire de judecată/raţionament şi, 263-265, 264t. Vezi şi Prejudecăţi.

Istorici şi examinări fizice

(Continuare)

interviuri medicale, 265-269. Vezi şi Interviuri medicale.

plângere principală, 265 istorice asistate de computer, 269 simptome pulmonare majore, 265-268.

Vezi şi Simptome pulmonare majore. antecedente medicale, 269 istorice medicale anterioare, 269 boli prezente, 265 chestionare, 269 prezentari generale ale, 263-265, 2 examinări fizice 77b, 269-275 afectare osoasă, 275.e1, 275.e4t examinări toracice-274. Vezi de asemenea

Examinări toracice.

constatări clasice de, 2 73-2 74, 274t clubbing, 274-275, 2 75f, 276t manifestări extrapulmonare, 263-264, 274-275, 2 75.e2t-275. e3t

afectarea ochilor, 275.e1, 275.e3t implicare gastrointestinală (GI), 275.e1, 275.e5t

afectare hepatică, 275.e1, 275.e5t importanţa, 269

afectare articulară, 275.e1, 275.e4t implicare musculară, 275.e1, 275.e4t implicare nervoasă, 275.e1, 275.e4t sindroame paraneoplazice, 263-264, 275, 276t

afectare renală, 275.e1, 275.e4t

leziuni cutanate si subcutanate, 2 75.e1, 275.e2t

Istoricul bolii prezente (HPI), 471

infectii HIV. Vezi Infecţii cu virusul imunodeficienţei umane (HIV).

HLA-uri. Vezi Antigene leucocitare umane (HLA). HLT. Vezi Transplant inimă-plămân (HLT). hMVP-uri. Vezi Metapneumovirusuri umane (hMVPs).

Limfom Hodgkin, 969. Vezi şi Limfoame.

Timp de reţinere, respiraţie, 424.e1

Oxigenatoare cu fibre goale, 1796

Semnul Homan, 1005

Homeostazia, 251, 252f

Fenotip homozigot PIZZ, 1647 Aspect de fagure, 1259.e3f Boala anchilostoma, 685

Semnul Hoover, 1731

Bolile celulelor cornului, 1695

Infecţii pleurale dobândite în spital, 1427

1428, 1428f, 1428t

Pneumonie dobândită în spital (nosocomială) (HAP), 559. Vezi şi Pneumonie bacteriană.

agenţi antimicrobieni pentru, 568t cauze ale, 559

diagnostic de, 557 debut precoce, 559

ghiduri empirice de tratament cu antibiotice pentru, 565-566, 566t

incidenţa de, 557

evaluări microbiologice ale organismelor 562t multirezistente (MDR) şi 559

seturi de comenzi de testare pentru, 281t

Gazdă

corecţii anomalii, 580 factori de risc, 936-939. Vezi şi Cancerul pulmonar.

boli pulmonare dobândite, 938

gen, 938-939

baza genetică, 936-937

Gazdă (continuare)

virusul imunodeficienței umane (HIV),

93 7-938

Prezentare generală a, 936

HP. Vezi pneumonită de hipersensibilitate (HP). HPI. Vezi Istoricul bolii prezente (HPI). HPLC. Consultați Cromatografia lichidă de înaltă performanţă (HPLC).

HPS. Vezi Sindrom hepatopulmonar (HPS). HPV. Vezi Virusul papiloma uman (HPV). HRCT. Consultați Tomografie computerizată de înaltă rezoluție (HRCT).

HSCT-uri. Vezi Transplant de celule stem hematopoietice (HSCT).

HSV Vezi virusul herpes simplex (HSV).

HTS. Vezi ser fiziologic hipertonic (HTS).

Huff, 497-498. Vezi şi Tuse.

Huff tuse, 847

Receptor-2 al factorului de creștere epidermică uman

(HER-2), 1283

Baza de date privind mutațiile genelor umane, 35-36

Proiectul genomului uman, 43, 1465

Herpesvirus uman 8 (HHV8), 1475-1476

Virusul imunodeficienţei umane (HIV)

infecţii, 1583-1611. Vezi de asemenea

Tulburări extrapulmonare.

sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA) şi, 1583

terapie antiretrovială (ART) pentru, 1583 abordări diagnostice, 1585-1586

Numărarea limfocitelor CD4+, 1585 bronhoscopie cu fibre optice, 1585-1586
epidemiologia, 1584, 1584t anomalii imunologice ale, 1584-1585 complicaţii infecţioase ale, 1586-1605

bacterii, 1586-1588, 1587f pneumonie dobândită în comunitate (PAC), 559

micoze endemice, 646 ciuperci, 1593-1603, 1595f, 1596t-1597t, 1598f, 1600f

micobacterii, 1588-1593, 1589t, 1598f

Complexul Mycobacterium avium (MAC), 1592-1593

infecţii micobacteriene netuberculoase (NTM), 629

paraziţi, 1604-1605

faringită, 529-530, 529t infecţii cu protozoare, 696

tuberculoză (TB), 593, 595-596, 598-599, 617-619, 625, 15881592, 1589t

virusuri, 1603-1604 tulburări neinfecţioase, 1605-1611

factori de risc legaţi de cancer, 937-938 clubbing, 2 75

sindromul inflamator de reconstituire imunitară (IRIS), 1610-1611

pneumonitide interstiţiale, 1609-1610, 1610f

boli maligne, 1605-1608, 1605f-1607f

boli pulmonare obstructive, 1609

tumori pleurale, 1475-1476 hipertensiune arterială pulmonară (HAP), 1035-1036, 1608-1609, 1048.e2f

sarcoidoza, 1610

Prezentare generală a, 1583, 1611b protocoale de testare a funcţiei pulmonare pentru, 435.e1

referinţe pentru, 1611

Antigenele leucocitare umane (HLA),

1188-1189

metapneumovirusuri umane (hMVPs),

548-549

Microbiomul uman, 716

Virusul papiloma uman (HPV), 894

Anatomie comparativă a oamenilor vs. şoareci, 19-21, 20f, 20t

Controlul foamei şi setei, 1818 Granuloame hialinizante, 976, 977f Hialohifomicoza, 678-680. Vezi şi Micoze oportuniste.

Infecţii bipolare, 681.e9f

manifestări clinice ale, 679, 679f diagnostic de, 679

epidemiologia, 678-679

patogeneza, 678-679

Infecţii cu Scedosporium apiospermum, 681.e8f

tratamentul, 679

Camere hibride PET/CT, 360

Boala hidatică, 698.e3f

Pneumonită cu hidrocarburi, 1350 Hidrocarburi, policiclice, 807

Expunere la acid clorhidric, 1345-1347 Cianură de hidrogen, 807

Expuneri la hidrogen sulfurat, 1352 Hidropneumotorax, 1460.e2f. Vezi şi Pneumotorax.

Presiune osmotică hidrostatică, 150

Presiune hidrostatică, microvasculară, 1099-1100

Edem pulmonar hidrostatic, 1097-1098 Hidrotorax, hepatic, 1411-1412, 1424.e2f

Ipoteza de igienă, 716

Respingere hiperacută, 1843. Vezi şi Complicaţii de respingere.

Hiperalgezia, 516-517

Hipercapnia, 1527-1546. Vezi de asemenea

Hipocapnie vs hipercapnie.

accidental, 1528

strategii de tamponare, 1545

strategii de reducere a spaţiului mort pentru, 1544

deliberat, 1529

efecte ale, 1530, 1531t

îndepărtarea extracorporală a dioxidului de carbon (ECCO2R) pentru, 1544-1545 ventilaţie oscilativă de înaltă frecvenţă (HFOV) şi, 1544

acidoză hipercapnică (HCA), 1535, 1538f abordări de minimizare pentru, 1543-1545 indusă de oxigen, 1529

permisiv, 1528, 1540f

terapeutic, 1529

Acidoză hipercapnică (HCA), 1535, 1538f Acidoză hipercloremică, 124-126, 125t. Vezi şi Acidoză metabolică.

cauze ale, 125t

gastrointestinale (GI), 126 diverse, 126

definiţia, 124

decalajul osmolar şi, 126

acidoză tubulară renală (RTA), 124-126. Vezi şi Acidoza tubulară renală (RTA).

sarcină netă de urină şi, 126

Ecogenitate hiperecogenă, 349t, 351 Sindrom hipereozinofil (HES), 12331235, 1242.e4f

Hiperinflaţia

dinamic, 88

nativ, 1841

Agenţi hiperosmotici, 871

Respiraţie hiperpnee, 270, 270f Hiperreactivitate, bronşică, 1695 Hipersecreţie

bronşică, 1695

în bolile inflamatorii cronice ale căilor respiratorii, 159-163

Hipersecreţie (continuare)

mecanisme, 164-166. Vezi şi Secreţie mucoasă.

apărare antivirală, 166 caracteristici ale, 164 regulatori de conductanţă transmembranară a fibrozei chistice (CTFR), 166

Receptori cuplaţi cu proteina G (GPCR), 165-166

receptori toll-like (TLR), 164-165 Boli hipersecretorii, 158-159. Vezi şi Secreţie mucoasă.

astm bronşic, 161-162, 162f bronşită cronică, 162-163 boală pulmonară obstructivă cronică

(BPOC), 162-163

prezentări clinice, 158, 158t fibroza chistică (CF), 160-161, 160f-161f

manifestări ale, 158-159, 158f Pneumonită de hipersensibilitate (HP), 245-249, 1153-1164

caracteristici clinice ale, 1157-1159, 1160t progresia bolii, 1164.e3f imagistică, 1158-1159, 1158f-1159f funcţie pulmonară, 1158

teste ale funcţiei pulmonare (PFT),

1158

semne şi simptome, 1157-1158 prezentarea clinică a, 1155 definiţia, 1153 diagnosticul, 1159-1162, 1160t

pneumonită acută de hipersensibilitate (HP), 1160t

testarea anticorpilor, 1161 lavaj bronhoalveolar (BAL), 11551156, 1159, 1161

pneumonită fibrotică cronică cu hipersensibilitate (HP), 1156, 1160t, 1164.e2f

diagnostic diferenţial, istoric de expunere 1160t, 1160-1161, 1161t

provocări prin inhalare, 1162 biopsii pulmonare, 1161-1162 pneumonită subacută de hipersensibilitate (HP), 1156, 1160t, 1164.e1f-1164. e2f

epidemiologia, 1155

etiologia, 1153-1154, 1154t proteine animale, 1154, 1154t sensibilizatori chimici, 1154, 1154t agenţi microbieni, 1153-1154, 1154t setări de expunere şi factori de risc, 1154-1155

histopatologie a, 1156-1157, 1157f factorii gazdă a, 1156 imunopatogeneza, 1155-1156 istoria naturală a, 1162 prezentari generale, 1153, 1164b prevenirea, 1163-1164 prognostic pentru, 11162

vs. sarcoidoza, 1189. Vezi şi Sarcoidoza. tratarea, 1162-1163

evitarea antigenelor, 1163 terapii farmacologice, 1163 Hipertensiune, pulmonară. Vezi şi Hipertensiune pulmonară (HP).

hipertensiune arterială pulmonară (HAP), 1031-1049

hipertensiune pulmonară datorată bolii pulmonare (PH-LD), 1050-1065

Soluţie salină hipertonică (HTS), 847

Osteoartropatie hipertrofică, 274-275, 275f

Osteoartropatie pulmonară hipertrofică,

838-839

Hipertusis, 503, 504f

Hiperventilaţie, 266, 270, 270f Hipocapnie vs. hipercapnie, 118,

1527-1546

dioxid de carbon arterial (CO2) şi. Vezi şi Dioxidul de carbon arterial (CO2).

alterate, cauze ale, 1528-1529

transportul sanguin al, 1529

efectele moleculare ale, 1529-1530 efectele sistemului respirator ale, 1530-1533 reglarea tensiunii, 1527-1528 fiziopatologia cardiovasculară, 1541-1542

tulburări de ritm cardiac, 1542 bypass cardiopulmonar, 1542 dovezi clinice, 1542

ischemie miocardică, 1541-1542 pH-stat, 1542

oxigenare sistemică, 1542 detectarea celulară şi activarea genelor, 1538-1539

activarea genelor, 1538-1539 mecanisme ale, 1538 fiziopatologia sistemului nervos central (SNC), 1540-1541

accident vascular cerebral acut, 1541

ischemie cerebrală, 1541

leziuni cerebrale neonatale, 1540-1541 impact neuropsihologic, 1541 modele preclinice, 1540

leziuni cerebrale traumatice (TBI), 1540 de-eterizare, 152 7 hipercapnie

accidental, 1528

strategii de tamponare, 1545

strategii de reducere a spaţiului mort pentru, 1544 deliberat, 1529

efecte ale, 1530, 1531t

îndepărtarea extracorporală a dioxidului de carbon (ECCO2R) pentru, 1544-1545

ventilaţie oscilativă de înaltă frecvenţă (HFOV) şi, 1544

acidoză hipercapnică (HCA), 1535, 1538f, 1545

abordări de minimizare pentru, 1543-1545 indusă de oxigen, 1529

permisiv, 1528, 1540f

terapeutic, 1529

hipocapnie

accidentală, 1528 perfuzie cerebrală, debit versus volum, 1533-1534, 1534f-1535f

vasoconstricţie cerebrală şi, 1533 deliberată, 1528

intraoperator, 1541

terapeutic, 1529

infecţie şi sepsis, 1542-1543 pneumonie experimentală, 1542 sepsis experimental, 1542-1543, 1543f mecanisme de inflamaţie şi reparare, 1535-1537

răspunsuri imune adaptative, 1537 aderenţă, 1536

proliferare bacteriană, 1537

răspunsul imun celular, 1536-1537 chimiotaxie, 1536

activarea complementului, 1536

generarea de radicali liberi, 1536 producţia de mediatori, 1535-1536 moartea neutrofilelor, 1537

Reacţii derivate din O2 versus reacţii derivate din N2, 1536 inhibarea fagocitelor, 1536-1537 uciderea microbiană a fagocitelor, 1536 migrarea fagocitelor, 1536

Hipocapnie vs. hipercapnie (Continuare) leucocite polimorfonucleare (PMN), 1535

citokine proinflamatorii, 1535-1536 presiunea de ocluzie inspiratorie şi, 435.e8f overviews of, 118, 1527, 1545b pulmonary pathophysiology of, 1539-1540 sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS), 1539

astm, 1539

boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC), 1539

sindromul de detresă respiratorie neonatală, 1539-1540, 1540f

insuficienţă respiratorie pediatrică, 1539-1540 modele preclinice, 1539

referinţe pentru, 1545 Aerosoli hipoclorit, 1346 Ecogenitate hipoecogenă, 349t Hiponatremie, 962 Hipofaringe, 886f, 887 Flush hipotermic, 1835 Hipoventilaţie, 61-63, 73-724, 617, 72, 61-76. Vezi şi Schimb de gaze.

cauze ale, 425.e1t

schimb de gaze şi, 61-74 induse de hemodializă, 1651

Insuficienţă respiratorie hipoxemică, acută, 1740-1760

Factori inducibili de hipoxie (HIF), 74-75 Vasoconstricţie pulmonară hipoxică, 55-57, 56f

Insuficienţă respiratorie hipoxică, 134-135 Curbe de răspuns hipoxic, 435.e7f Histerezis, 79-80, 80f

eu

IAEP. Vezi Pneumonie eozinofilă acută idiopatică (IAEP).

Hemotorax iatrogen, 1458. Vezi şi Hemotorax.

Pneumotorax iatrogen, 1446-1447. Vezi şi Pneumotorax.

semn de sulcus adânc, 1446, 1447f

Definiţia, 1446

diagnosticul, 1446, 1447f, 1460.e4f etiologia, 1446 incidenţa, 1446

tratarea, 1446-1447

Pseudotumori iatrogene, 977

IBD. Vezi Boala inflamatorie intestinală (IBD).

IBM. Vezi Miozita cu corp de incluziune (IBM). IBW Vezi Greutatea corporală ideală (IBW).

ICAM3. Vezi Molecula de adeziune intracelulară

(ICAM3).

ICD. Vezi Clasificarea Internaţională a Bolilor (ICD).

ICEP. Vezi Pneumonie eozinofilă cronică idiopatică (ICEP).

ICF. Vezi Clasificarea Internaţională a Funcţionării, Dizabilităţii şi Sănătăţii (ICF). ICIDH. Vezi Clasificarea Internaţională a Deficienţelor, Dizabilităţii şi Handicapului (ICIDH).

Slăbiciune legată de UTI, 1699-1700 Greutate corporală ideală (IBW), 1767-1768 Pneumonie eozinofilă acută idiopatică (IAEP), 1227-1228, 1242.e3f Pneumonie eozinofilă cronică idiopatică (ICEP), 122225-12 1242. e1f-1242.e2f

Polineuropatia demielinizantă idiopatică, 1696

Bronşiolită obliterativă hipereozinofilă idiopatică, 1235, 1235f

Sindromul hipereozinofil idiopatic (HES), 1233-1235

Pneumonie interstiţială idiopatică, 11181152, 1241. Vezi şi Pneumonie.

Fibroză pulmonară idiopatică, 1730 Fibroză pulmonară idiopatică (IPF), 39, 140 IFI. Consultaţi Infecţii fungice invazive (IFI). Ifosfamidă, 1279-1280

Ig. Vezi Imunoglobuline (Ig).

IGRA, teste de eliberare a interferonului (IGRA) IIA. Vezi astm indus de iritant (IIA).

IL-2. Vezi Interleukina-2 (IL-2).

ILD-uri. Vezi Boli pulmonare infiltrative/interstiţiale

(ILD-uri).

Iloprost (Ventavis), inhalat, 1044-1045 Achizitie imagini

ultrasonografie, 350-351. Vezi şi Ecografia.

artefacte, 348

interpretarea imaginilor, 351

imagini cu copii multiple, 348

optim, 350-351

orientare, scanare/sondă, 350, poziţionare 350f, pacient vs. sondă, 350,

350f

manipularea sondei, 350

Intervenţii ghidate de imagine, 332-347. Vezi de asemenea

Radiologie toracică.

arteriografie, 343-344, 344f arteriografie bronşică, 342-343, 343f colecţii intratoracice drenaj cateter, 338-342

empiem, 338-340, 339f

abcese pulmonare, 341-342, 342f revărsat pleural malign (PE), 340-341, 340f

revărsări parapneumonice, 338-340 pneumotorax, 341, 341f

Privire de ansamblu asupra, 332, 347b

localizare preoperatorie, 346-347

indicaţii vs contraindicaţii, 346-347, 347f

chirurgie toracică asistată video (VATS), 346-347

referinţe pentru, 347

ablatie termica, cancere pulmonare, 344-345, 345t

biopsii transtoracice cu ac (TNB), 332-338

complicaţii ale, 338

criterii de selecţie a ghidajului imagistic, 334, 334f

indicaţii pentru, 332-333, 333f, 335t criterii de selecţie pacient-leziune, 333-334

management postprocedură, 336-337 evaluări preprocedură, 333-334 proceduri, 334-336, 335f rezultate ale, 337-338, 337f-338f Imagistica. Vezi şi Radiologie toracică.

invaziv, 332-347

neinvazivă, 299-331 tomografie cu emisie de pozitroni (PET), 360-371

Imatinib (Gleevec), 1284

Stadializarea IMIG. Vezi mezoteliom internaţional

Organizarea grupurilor de interese (IMIG). Fagozomi imaturi, 599 Leziuni mediate imun, 1275 Reconstituire imună inflamatorie

sindrom (IRIS), 618-619, 619f, 669 Răspunsul imun. Vezi şi Imunitatea adaptivă.

generaţie de, 216-219, 216f-217f

în plămâni, 219-223

Componentele sistemului imunitar, 206-208,

207t-208t

Imunitate

adaptiv, 206-224. Vezi şi Imunitatea adaptivă.

recunoaştere imună, 208-216

răspunsul imun, 216-223, 216f-217f componente ale sistemului imunitar şi, 206-208, 207t-208t

Prezentare generală a, 206, 223 referinţe pentru, 223

înnăscut, 184-205. Vezi şi Imunitatea înnăscută. componente ale, 184-187, 186t, 190f mecanisme efectoare, 192-204 recunoaştere înnăscută, 187-192 prezentari generale ale, 184, 185f, 204b-205b referinţe pentru, 205

integrarea sistemului, 204-205 Imunodeficienţe. Vezi şi Tulburări extrapulmonare.

infecţii cu virusul imunodeficienţei umane (HIV), 1583-1611

primar, 1624-1638 Imunoglobuline (Ig), 207 Boli imunologice, 172 7 Neuropatii imunologice, 1727 Imunologie şi mecanisme de apărare

depunere de aerosoli, 168-183

epiteliul căilor respiratorii, secreţia mucoasă şi, 157-167

epiteliul alveolar, transport fluid şi, 150-156

epiteliul alveolar, surfactant pulmonar şi, 134-149

clearance-ul, 168-183

imunitate

adaptiv, 206-224

înnăscut, 184-205

Agenţi imunomodulatori, 1284-1285. Vezi şi agenţi chimioterapeutici. interferoni, 1284-1285

analogi ai rapamicinei, 1285 Medicamente imunosupresoare, 1836-1839, 1838t

Imunoterapie, 1473-1474

Impact, inerţial, 169

Deteriorarea

evaluări ale gradului, 448, 448t evaluări deficienţe vs. dizabilităţi, 469-481. Vezi, de asemenea, Evaluări de dizabilitate vs.

repartizare, 478.e1 clasificare după boala specifică, 473-475

abordări clinice ale, 470-472 programe de compensare, state vs. federale, 478

definiţii, 469-470 roluri de teste de diagnostic în, 475-478 direcţii viitoare ale, 479-481 tratament medical viitor, 478.e1 programe de determinare a medicului, 478.

e1-478.e3

programe, dizabilitate, programe 478.e1-478.e3, deficienţe, ghiduri de evaluare 478.e4, 469, 472-475 referinţe pentru, 481

protectii la locul de munca, 478-479 Impedanta, acustica, 349t

Oscilometrie de impuls, 416.e1. Vezi şi Măsurătorile gazelor din sângele arterial.

Oscilometrie pe impuls (IOS), 733-734

IMT-uri. Vezi Tumori miofibroblastice inflamatorii (IMT).

Miozită cu corp de incluziune (IBM), 1698-1699 Edem cu permeabilitate crescută, 1096, 1101-1104, 1101f, 1103t, 1111-1114

Edem de presiune crescută, 1097-1101, 1097f, 1099t, 1108-1111

Antitusive indirecte versus directe, 511-512, 512f. Vezi şi Antitusive.

Poluarea aerului din interior vs. exterior, 1331-1342 Tuse indusă, 497. Vezi şi Tuse. Reacţii induse la medicamente, 1421-1422 Rezultate tratament de inducţie, 369.e1t Interacţiuni inductive cu ţesuturile, 25. Vezi şi Interacţiuni cu ţesuturi.

Inegalitate, 48-49, 48f. Vezi şi Ventilaţie. închiderea căilor aeriene, 48 definiţia, 48

netopografic, 48-49, 48f topografic, 48

Impact inerţial, 169

Infecţii

control, agenţi de bioterorism, 700t-701t, 711, 711t

aerosoli infecţioşi. Vezi Aerosoli infecţioşi. boli infectioase. Vezi Boli infecţioase. complicaţii ale transplantului pulmonar, 1841-1843. Vezi şi Transplant pulmonar.

diagnostic microbiologic al, 2 78-298 teste microbiologice, 284-298 prezentari generale ale, 278, 298b principii preanalitice, 2 78-284 referinţe pentru, 298

parazitar, 682-698. Vezi şi Infecţii parazitare.

comparaţii ale helminţilor 683t-684t, 683t-684t, 684-693. Vezi şi Infecţii cu helminţi.

Prezentare generală a, 682-684, 698b evaluări ale pacienţilor şi, 682-684, 683t-684t

infectii pleurale si, 1436-1438. Vezi şi Infecţii pleurale.

protozoare, 683t-684t, 693-698. Vezi şi Infecţii cu protozoare.

referinţe pentru, 698 trematode, 683t-684t, 689-691 pleurală, 1425-1438

sindromul imunodeficienţei dobândite (SIDA) şi, 1436

actinomicoză şi, 1434 amibiază şi, 1436-143 7 antibiotice pentru, 1428 aspergiloză şi, 1434-1435 biochimia, 1427 blastomicoză şi, 1435 dimensiuni tuburi cateter pentru, 1431 manifestări clinice şi coccidio4172,1435 1435 dobândite în comunitate vs. dobândite în spital, 1427-1428, 1428f, 1428t

criptococoză şi, 1435 stratificarea riscului timpuriu, 1429 echinococ şi, 1437 epidemiologia, 1426, 1426f terapie fibrinolitică, 1431-1432 infecţii fungice, 1434-1436 histoplasmoză şi, 143, 143 tehnici imagistice pentru perspective istorice-1435 1429-1430, 1429f-1430f, 1430t incidenţa, 1425-1426 microbiologie, 1427-1428 răspunsuri de monitorizare, 1432 nocardioză, 1434 nutriţie şi, 1429 overviews of, 14325, 1432, 1437b-1438b

paragonimiasis şi, 1437-1438

Infecţii (Continuare) boli parazitare şi, 1436-1438 patogeneza, 1426 prelevarea de lichid pleural, 142 7 pneumonie atipică primară, 1436 referinţe pentru, 1438 tehnica Seldinger pentru, 1431 opţiuni chirurgicale pentru, 1432, tuberculoză (TB) 1433-1434. Vezi şi pleurită tuberculoasă (TB). chirurgie toracică asistată video (VATS) pentru, 1432, 1432f

infecţii virale şi, 1436 prevenirea, 278 fumatul şi, 809-810, 810t

Aerosoli infecţioşi, 181-183, 182f. Vezi de asemenea

Depunerea de aerosoli şi clearance-ul.

Crupa infecţioasă, 530-531. Vezi şi Croup.

Boli infectioase. Vezi şi Infecţii.

abcese, plămâni, 557-582 bioterorism şi, 699-712 micoze

endemică, 646-660

oportuniste, 661-681 micobacteriene netuberculoase (NTM), 629-645

parazitar, 682-698 pleura, 1425-1438 pneumonie

bacteriană, 557-582 asociată ventilatorului (VAP), 583-592 tuberculoză (TB), 593-628 virală, 527-556

Filtre de vena cavă inferioară, 1020, 1020f Limfadenopatie de infiltraţie, 964.e13f Cardiomiopatie infiltrativă, 1201, 1201t Boli pulmonare infiltrative/interstiţiale (BPI) exacerbări acute ale, 1177 boli alveolare, hemoragii conjunctive212077 (CTDs), 1165-1187

boală pulmonară indusă de medicamente, 1275-1294

boli pulmonare eozinofile, 1221-1242 pneumonite de hipersensibilitate (HP), 1153-1164

inflamaţia şi patologia, 225-250 limfangioleiomiomatoza (LAM), 1243-1259

patologia, 225-250 pneumonie, interstiţială idiopatică, 1118-1152

sindroame de proteinoză alveolară pulmonară, 1260-1274

boli infiltrative rare, 1207-1220 în artrita reumatoidă (AR), 1176-1177 artrita reumatoidă (AR) şi, 1177 sarcoidoză, 1188-1206

Boli pulmonare infiltrative. Vezi Boli pulmonare infiltrative/interstiţiale (ILD).

Inflamaţie şi patologie

în cancere, 917

leziuni şi reparaţii, 251-260 în leziuni pulmonare şi reparaţii, 256-257 boli pulmonare maligne şi interstiţiale, 225-250

Boala inflamatorie intestinală (IBD), 16411642, 1642t

Celulele dendritice inflamatorii (DC), 201-203, 203f. Vezi şi Celule dendritice (DC).

Boli inflamatorii, 1418-1419 Tumori miofibroblastice inflamatorii (IMT), 965, 974-976, 975f, 997-998, 998f, 980.e13f, 980.e14f, 1000.e5f

Miopatii inflamatorii, cronice, 1698-1699

Paradoxul inflamator, 143

Polineuropatie inflamatorie, acută, 1695-1696

Boala asemănătoare gripei, 530

Virusul gripal, 528-530, 529t. Vezi şi Infecţii virale.

Pandemia de gripă H1N1 (2009), 710

HINI (de origine porcină), 556.e4f

vs. boală asemănătoare gripei, 530

sezonier, 541-546, 543f-544f, 544t, 556. e3f-556.e4f

tip A, 530, 556.e3f-556.e4f

tip B, 530

Supraîncărcare de informaţii, 264

Inhalare

accidente, 866-867

febre, 1349-1350. Vezi şi Toxic

expunerilor.

operaţiuni concentrate de hrănire a animalelor (CAFO) şi, 1349-1350

Legionella spp. şi, 1349-1350 sindromul toxic al prafului organic (ODTS), 1349-1350

febra fumului polimeric, 1349-1350 semne şi simptome de, 1349 pneumonie, 558. Vezi şi Pneumonie. fum, 1351

Masă inhalată, 171, 172f

Inhalatoare, în doză măsurată. Vezi Inhalatoare cu doză măsurată (MDI).

Leziuni şi reparaţii, 251-260

celule şi tipuri de celule, 257-259 turnover celular constitutiv şi, 257-259

capacitatea de diferenţiere şi, 257 pool-uri de celule progenitoare facultative, 258 ierarhii ale, 257

potenţial mitotic şi, 257 celule progenitoare, 257 celule reparatoare, 257-259 celule stem, 257-259, 257f. Vezi şi Celule stem.

în timpul bolii, 251-257

leziuni pulmonare acute (ALI), 251-254, 252f

sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS), 251-257

proliferarea celulară, 256

răspândirea şi migrarea celulelor, 255-256 boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC), 251-257

reparaţii endoteliale, 254 reparaţii epiteliale, 254-257, 255f roluri fibroblaste, 256

rezoluţia inflamaţiei, 256-257 reparaţii pulmonare, 254 factori de risc, 252f

patru R (regenerare-reparare-remodelare-înlocuire) din, 259

interacţiuni genă-mediu în, 259, 259f

în timpul homeostaziei, 251, 252f

dezvoltarea plămânilor vs. reparare, 258-259 prezentari generale, 251, 259b-260b

referinţe pentru, 260

potenţial de regenerare, pierderea proceselor de semnalizare 258-259 şi, 259-260

Imunitatea înnăscută, 184-205. Vezi şi Imunitatea.

vs. adaptive immunity, 184. Vezi şi Adaptive immunity.

componente ale, 184-187, 186t, 190f lichid epitelial al căilor respiratorii, 185-186, 186t complex de histocompatibilitate, 186-187 imunoglobulina A (IgA), 185-186, 186t

gene de răspuns înnăscut, 186-187, 186t Receptorii de recunoaştere moleculară asociaţi cu patogen (PAMP), 184-187, 185f. Vezi, de asemenea, Receptorii de recunoaştere moleculară asociaţi cu agenţi patogeni (PAMP).

receptori scavenger (SR), 186 surfactant proteine, 186 toll-like receptors (TLR), 186, 186t mecanisme efectoare, 192-204

celule dendritice (DC), 184, 201-204. Vezi şi Celule dendritice (DC).

epiteliu, 192-193 macrofage alveolare interstiţiale, 197-198

fagocite mononucleare, 195-204, 196f leucocite polimorfonucleare (PMN), 193-195, 193f. Vezi şi Leucocite polimorfonucleare (PMN).

macrofage rezidente, 197-198, 200f recunoaştere înnăscută, 187-192

Prezentare generală a receptorilor de recunoaştere a modelelor (PRR) 187, 191-192, 187-192, 190f. Vezi şi Receptorii de recunoaştere a modelelor (PRR).

Prezentare generală a, 184, 185f, 204b-205b referinţe pentru, 205

integrarea sistemului, 204-205

Recunoaştere înnăscută, 187-192. Vezi şi Imunitatea înnăscută.

Inervaţie, 16f-17f. Vezi şi Anatomie pulmonară. Agenţi inotropi, 1111

Insecticide organofosfaţi, 1697

Inspecţie, 269-270. Vezi şi Examinări toracice.

Funcţia inspiratorie, 1702

Muşchii inspiratori, 1695, 1695t, 1826-1827

Volumul de rezervă inspiratorie (IRV), 45. Vezi şi Volume.

Instabilitate, genomic, 914-915

Ortopnee instantanee, 266

Institutul de Medicină (IOM), 469-470 Insuficienţă, tuse, 1702, 1703f. Vezi şi Tuse.

Drive ventilator insuficient, 1724-1726 cauze

dobândit, 1724-1725 congenital, 1724 altul, 1725-1726 farmacologic, 1725 managementul, 1726 Insuflaţie, talc, 1471 Îngrijire integrată a pacientului, 1828 Integrare, mecanică perete pulmonar-torac, 82-83, 83f

Unitatea de terapie intensivă (UTI)-infecţii dobândite, 583-592

Interacţiuni, ţesut, 25-26, 25f. Vezi şi Interacţiuni cu ţesuturi.

Joncţiuni intercelulare, 135

Nevrita intercostală, 520

Interdependenţă, alveolară, 79

Celulele dendritice interdigitate (DC), 204. Vezi şi Celule dendritice (DC).

interferoni, 1284-1285, 1406

Teste de eliberare a interferon-y (IGRA), 296-297

Interleukin-2 (IL-2), 1421-1422

Terapia intermitentă cu macrolide, 875 Clasificarea Internaţională a Funcţionării,

Disability, and Health (ICF), 469-470

Clasificarea Internaţională a Deficienţelor, Dizabilităţii şi Handicapului (ICIDH), 469-470

Interes internaţional pentru mezoteliom

Înscenare de grup (IMIG), 1462t, 1471-1472

Studiul Internaţional al Astmului şi Alergiilor la Copii (ISAAC), 714-715

Variabilitatea interobservatori, 561 Edem interstiţial, 1083, 1098t

Pneumonie interstiţială

în artrita reumatoidă (AR), 1187.e4f în lupusul eritematos sistemic (LES), 1178

Fibroza pulmonară interstiţială

biopsii pentru, 1170 lavaj bronhoalveolar (BAL) pentru, 1169-1170

teste funcţionale pulmonare pentru, 1169

patogeneza, 1167-1168 leziuni epiteliale, 1167-1168 factori fibrogenetici, 1167 inflamaţie, 1167 predispoziţie, 1167

prognostic pentru, 1170-1171

în artrita reumatoidă (RA), 1173-1175, 1174f

in sclerodermie, 1167-1168, 1168f investigatii serologice pentru, 1170 Interviuri, medicale, 265-269. Vezi şi Istorici şi examinări fizice.

plângere principală, 265

istorice, 263-265 alergii, 268 asistate de calculator, 269 familie, 268-269 medicamente/medicamente, 268 asistenta medicala, 269 ocupationale, 268-269 istorice medicale anterioare, 269 sociale, 268-269

simptome pulmonare majore, 265-268 dureri toracice, 267-268. Vezi şi Dureri toracice. tuse, 266-267 dispnee, 265-266. Vezi şi Dispnee. hematoză, 267

obiective ale, 265 prezentări de ansamblu, 265 centrate pe pacient, 265 boli prezente, 265 chestionare, 269

Abcese intra-abdominale, 1417 Moleculă de adeziune intracelulară (ICAM3), 189-191

Hipocapnia intraoperatorie, 1541 Management intraoperator, 466, 467f. Vezi şi Evaluări preoperatorii.

meningioame intrapulmonare,

999-1000

Tumori fibroase solitare intrapulmonare (SFT), 998-999

Tulburări ale căilor respiratorii intratoracice, 897-911 Drenaj cu cateter de colecţii intratoracice, 338-342

Pseudotumori intratoracice, 965, 974-977. Vezi şi Tumori pulmonare primare rare. coristoame, definiţia 976-977 a, 974 pseudotumori de dezvoltare, 977-979 pseudotumori funcţionale, 977-979 heterotopii gliale, 976-977 hamartoame, 976-977, 980.e16f-980. e17f

granuloame hialinizante, 976, 977f pseudotumori iatrogene, 977 tumori miofibroblastice inflamatorii (IMT), 965, 974-976, 975f, 980. e13f-980.e14f

Pseudotumori intratoracice (continuare)

Histiocitoza celulelor Langerhans (LCH), 965, 1248

leiomioame, 976-977 limfangioleiomiomatoză (LAM), 976-977. Vezi şi Limfangioleiomiomatoza (LAM).

mecanisme ale, 976-977

fibroza mediastinală, 976, 976f, 980. e15f-980.e16f

noduli meningoteliali pulmonari, 976-977, 980.e19f

tumori de zahăr, 976-977 Limfoame intravasculare cu celule mari, 969. Vezi şi Limfoame.

Adenocarcinoame invazive, 226-227, 227f-228f. Vezi şi Adenocarcinoame.

Diagnostic imagistic invaziv, 332-347. Vezi şi Radiologie toracică.

arteriografie

bronşică, 342-343, 343f

pulmonar, 343-344, 344f colecţii intratoracice drenaj cateter, 338-342

empiem, 338-340, 339f abcese pulmonare, 341-342, 342f revărsat pleural malign (PE), 340-341, 340f

revărsări parapneumonice, 338-340 pneumotorax, 341, 341f

Privire de ansamblu asupra, 332, 347b

localizare preoperatorie, 346-347 indicatii vs contraindicatii, 346-347, 347f

chirurgie toracică asistată video (VATS), 346-347

referinţe pentru, 347

ablatie termica, cancere pulmonare, 344-345, 345t

biopsii transtoracice cu ac (TNB), 332-338

complicaţii ale, 338 criterii de selecţie a ghidului imagistic, 334, 334f

indicaţii pentru, 332-333, 333f, 335t criterii de selecţie pacient-leziune, 333-334

management postprocedură, 336-337 evaluări preprocedură, 333-334 proceduri, 334-336, 335f rezultate ale, 337-338, 337f-338f

Testare de efort invazivă, 452. Vezi şi Testarea clinică de efort.

Infecţii fungice invazive (IFI), 661. Vezi şi Micoze.

Măsurători invazive, 425.e5-425.e8. Vezi şi Măsurătorile gazelor din sângele arterial. dioxid de carbon, 435.e10f, 425.e5-425.e6 oxigen, 435.e10f, 425.e6-425.e8 pH, 425.e5, 435.e9f

Aspergiloză pulmonară invazivă (IPA), 672-675, 673f. Vezi şi Aspergiloză.

Tehnici de stadializare invazive, 947-950. Vezi şi Cancerul pulmonar.

ecografie endobronşică (EBUS), 949-950

ecografie endobronşică cu aspiraţie cu ac fin (EBUS-TBNA), 949-950 ecografie endoscopică (EUS), 949 bronhoscopie cu fibre optice, 948-949 navigaţională, 948-949 leziuni peribronşice, 948 stadializare specifice, 949 leziuni medii, submucoscopia94 950, 950f-951f prezentari generale ale, 947-948

Tehnici invazive de stadializare (Continuare) citologie a sputei, 948 aspiraţii transtoracice cu ac (TTNA), 948

Tuse involuntară, 498, 499f. Vezi şi Tuse. OIM. Vezi Institutul de Medicină (IOM).

Echilibrul ionic, 1529-1530

Transport ionic, 151-153. Vezi şi Transportul fluidelor.

IOS. Consultaţi Oscilometrie cu impulsuri (IOS).

IPA. Vezi Aspergiloză pulmonară invazivă (IPA).

IPF. Vezi Fibroza pulmonară idiopatică (IPF).

Iressa. Vezi Gefitinib (Iressa).

Irinotecan, 1283

IRIS. Vezi Sindromul inflamator de reconstituire imună (IRIS).

Astm indus de iritant (IIA), 1295, 1301-1304. Vezi şi Astm.

definiţia, 1295

diagnosticul, 1303, 1303t epidemiologia, 1301-1302

European Community Respiratory Health Survey şi, 1301-1302

rezultatele, 1303 patofiziologia, 1302, 1302t prevenirea, 1303-1304 sindromul de disfuncţie reactivă a căilor respiratorii (RADS), 1295

factori de risc ai, 1302 tratamente pentru, 1303

IRV. Vezi Volumul de rezervă inspiratorie (IRV).

studiu ISAAC. Vezi Studiul Internaţional al Astmului şi Alergiilor la Copii (ISAAC).

Ischemie

cerebral, 1541

miocardic, 520, 1541-1542

Accident vascular cerebral ischemic, 1694

Isoniazidă, 628.e13-628.e18,

628.e14t-628.e15t

J

Nebulizatoare cu jet, 171, 172f

Implicarea comună, 275.e1, 275.e4t

receptori J, 517

Prejudecata/raţionament părtinitor, 263-265, 264t. Vezi şi Prejudecăţi.

Virusul Junin, 707-708

Papilomatoza laringiană juvenilă, 991-992

K

Sarcomul Kaposi, 1475-1476, 1605-1606, 1605f

Factorul de creştere a keratinocitelor (KGF), 138-139,

255. A se vedea şi Factorii de creştere (GF). KGF. Vezi factorul de creştere a keratinocitelor (KGF). Indicele de marcare Ki-67, 914 Boală renală, 1649-1651 hipoxemie indusă de hemodializă, 1651 boală pleurală, 1650 calcifiere pulmonară, 1650 edem pulmonar, 1649-1650. Vezi şi Edem pulmonar.

apneea în somn în, 1650-1651 King's Sarcoidosis Questionnaire, 1199 Klebsiella spp., 1153-1154 mutaţii KRAS, 915-917 ciclu Krebs, 121-123 celule Kupffer, 143 Kussmaul respiraţie, 270ftzveim, 270ftzveim, bach 1196, 1198 Cifoscolioză, 1707-1711, 1708f-1710f, 1708t-1709t, 1711t

L

Teste de diagnostic de laborator, 278-298 teste microbiologice, 284-298

precizie de, 284t-286t

criterii de raportare a petelor de acid, teste antigen 288t, teste de sensibilitate antimicrobiană 295-296, 292 culturi, 289-292, 289f-291f, 290t-292t

criterii de raportare a coloraţiei Gram, 284f, 286-289, 287t

teste de eliberare a interferon-y (IGRA), 296-297

microscopie, 287f-289f

teste de acid nucleic (NAT), 293-295, teste serologice 294t, 296-297 standarde pentru, 292

Prezentare generală a, 278, 298b principii preanalitice, 2 78-284 seturi de ordine pentru pneumonie dobândită în comunitate (CAP), 279t-280t

seturi de ordine pentru pneumonie dobândită în spital (HAP), 281t

prevenirea infecţiilor, 278

specimene, adecvarea, 283-284 specimene, colectare a, 2 79-283 specimene, selecţie, 2 79-283 specimene, transportul, 2 79-283 seturi de ordine sindromică, 2 79 principii de testare, 278 pneumonie asociată ventilatorului (VAP), referinţă pentru pneumonie asociată ventilatorului (VAP), 128 pneumonii de referinţă

Lactat dehidrogenază (LDH), 1396-1397,

1403

Acidoză lactică, 120-122. Vezi, de asemenea, acidoza anionică (AG).

LAM. Vezi Lipoarabinomannan (LAM);

Limfangioleiomiomatoza (LAM). Sindromul miastenic Lambert-Eaton (LEMS), 1697

Flux laminar, 76, 77f, 84-85, 85f

LAMPĂ2. Vezi proteina membranară asociată lizozomului 2 (LAMP2).

Diplococi în formă de lancetă, 567, 569f Histocitoza celulelor Langerhans (LCH), 965, 979,

1241, 1248, 980.e25f Echilibrul Langmuir-Wilhelmy, 140-141 Relaţii Laplace, 140 Legea lui Laplace, 79, 79f

Carcinoame neuroendocrine cu celule mari (LCNECs), 234, 970, 980.e6f. Vezi şi Carcinoame.

Embolie tumorale ale vaselor mari, 990.e2f-990.e3f Sindromul larvei migrans, 1236

Papilomatoza laringiană, 991-992 Boala de reflux laringofaringian,

890-891

Laringospasm, 891-892 Papilomatoză laringotraheală, 991-992 Laringotraheobronșită, 530-531 Laringe, 499-500, 886f-888f, 887-889 complex aritenoid, 888888888888888888888 888 structuri fibromusculare, 888-889 structuri mucoase, 888-889

LAS. Vezi Scorul de alocare pulmonară (LAS).

Fotorezecție cu laser, 386-387, 387f febră Lassa, 707-708

Perioada de latență, mezoteliom, 1469 Ramificație laterală, 22-24

Legi și legislație

Legea americanilor cu dizabilități (ADA), 479 Legea privind amendamentele americanilor cu dizabilități (ADAAA), 479

Legi și legislație (Continuare)

Legea privind programul de compensare a bolilor profesionale pentru angajații din domeniul energiei (EEOICPA), 478.e3-478.e5, 478.e5t

Legea concediului de familie și medical (FMLA), 479

Legea privind prevenirea fumatului în familie și controlul tutunului, 819

Actul Comisiei pentru expunerea la radiații (RECA), 478.e4

Administrația Securității Sociale (SSA), 478. e2-478.e3, 478.e2t

Programul de asigurări pentru persoanele cu handicap de securitate socială (SSDI), 478.e2-478.e3, 478.e2t reglementarea tutunului, 819

Legi-constante-ecuații

Legea lui Avogadro, 78

Legea lui Boyle, 78

Legea lui Charles, 78

Legea gazelor combinate, 77-78

Ecuația Fick, 436-43 7, 452

Legea lui Fick, 63, 65

Metoda lui Fowler, 47, 47f

Legea lui Gay-Lussac, 78 Ecuația Henderson-Hasselbalch, 112-113

Legea lui Laplace, 79, 79f

ecuaţia mişcării, 87

Ecuaţia Starling, 1096-1097 constante de timp, 78, 78f

LCH. Vezi histocitoza celulelor Langerhans (LCH).

LCNEC-uri. Vezi carcinoame neuroendocrine cu celule mari (LCNEC).

LCQ. Vezi Chestionarul pentru tuse Leicester (LCQ).

LDH. Vezi Lactat dehidrogenază (LDH).

Plumb, 807

Leaky vs. joncţiuni strânse, 135

Insuficienţă ventriculară stângă, 510

Justificări legale şi etice, 1809-1813, 1809t. Vezi şi Îngrijirea la sfârşitul vieţii.

Chestionar pentru tuse Leicester (LCQ), 505-506

Leiomiom, 976-977

Leiomiosarcoame, 972, 973f, 980.e8f

Leishmanioza, 697

LEMS. Vezi sindromul miastenic Lambert-Eaton (LEMS).

LEPPV. Consultaţi Ventilaţie cu presiune pozitivă intermitentă de joasă frecvenţă (LEPPV).

Lepra, 593

Leziuni, preinvazive, 228 adenocarcinom in situ, 228, 230f hiperplazie adenomatoasă atipică (AAH), 228, 229f

Letairis. Vezi Ambrisentan (Letairis).

Modificatori de leucotriene, 744, 782

Leucotrienes, 723-724

Levofloxacin, 628.e13-628.e18, 628. e14t-628.e15t

LG. Vezi Granulomatoza limfomatoidă (LG).

Salvamar plămân, 1153. Vezi şi Pneumonită de hipersensibilitate (HP).

Identificarea sistemului de limitare, 454-456, 454f-455f, 455t

Opacităţi liniare, 320, 320f

Linii, artefact, 349t

Studii de legături, 787-789, 788.e1t

Defecte ale enzimelor lipidice, 1699

Lipoarabinomannan (LAM), 614

Lipogeneza, 138

Lipopolizaharide (LPS), 138, 184 Doxorubicină lipozomală, pegilată, 2 79-283 Lipoxine (LX), 723-724

Transplant bilateral-lobar (bilobar) de donator viu, 1836. Vezi şi Transplant pulmonar.

HBPM. Vezi Heparină cu greutate moleculară mică (HBPM).

Încărcare, excesivă, 82 Anatomie lobară, 274f Anestezice locale, 513

Localizare, preoperator, 346-347 Boli localizate, 405

Mezoteliom localizat, 1474-1475. Vezi de asemenea

Tumori fibroase solitare (SFT).

Sindromul blocat, 1694 LocusLink, 35-36

Sindromul Loffler, 684, 698.e1f Sindromul Lofgren, 1189-1190, 1195t, 1202

Vederi lordotice, 303-304

boala lui Lou Gehrig. Vezi Scleroza laterală amiotrofică (ALS).

Heparină nefracţionată în doză mică, 10161017. Vezi şi Heparină.

Evaluări venoase ale extremităţilor inferioare, 1013-1014

Infecţii ale căilor respiratorii inferioare (LRI), 716 Ventilaţie cu presiune pozitivă intermitentă de joasă frecvenţă (LEPPV), 1795

Agenţi cu greutate moleculară mică, 1296-1297, 1296t

Expuneri chimice cu greutate moleculară mică, 1154

Heparină cu greutate moleculară mică (HBPM), 1016-1019. Vezi şi Heparină.

Wheezes joase, 271-272, 2 71t Tensiune superficială scăzută, 140

Ţigări cu randament scăzut, 814. Vezi şi Pericole şi renunţare la fumat.

LPS-uri. Vezi Lipopolizaharide (LPS).

LRI-uri. Vezi Infecţii ale căilor respiratorii inferioare (LRI). Abcese pulmonare, 341-342, 342f, 570

Scorul de alocare pulmonară (LAS), 1833-1834, 1834f

Anatomie pulmonară, 3-21 căi respiratorii, 6-9, 6f-9f circulaţie bronşică, 4f, 9 comparativ, şoareci vs. oameni, 19-21, 20f, 20t

recul elastic de, 78-80, 79f organizare brută şi subbrută, 3-6, 4f-5f, 5t

inervaţie, limfatice 16f-17f, 4f, 16, 16f prezentari generale ale, 3, 4f, 21b spaţiu pleural şi pleure, 17-19, 17f-19f circulaţie pulmonară, 4f, 9-12, 10f-12f, 10t

unităţi respiratorii terminale, 7f, 10f, 12-16, 13f-15f

Initierea mugurilor pulmonari, 22-24, 23f

Cancerele pulmonare, 225-236. Vezi şi Tumori. adenocarcinoame, 226-232, 226t. Vezi şi Adenocarcinoame.

adenocarcinom in situ, clasificarea 228, 230f, 226-228, 226t, 227f invaziv, 226-227, 22 7f-228f minim invaziv, 228, 229f prognostic, 228 variante, 2227

biologia de, 912-926

strategii proteomice avansate, 922 biomarkeri, 923-926, 923f, 923t. Vezi şi Biomarkeri.

Atlasul genomului cancerului, 917-918 modificări cromozomiale, 918-919 aplicaţii clinice ale, 923-926 apariţia mutaţiilor critice, 915-917 alterări epigenetice, 919-920 matrice de expresie, 922 efect de cancerizare în câmp, 914, expresia genomică 919, 914 instabilitate, 914-915

Cancerul pulmonar (Continuare) tehnici de profilare cu randament ridicat, 922

deacetilarea histonelor, 920 roluri de inflamaţie, 917 reglare micro-ARN (miARN), 920 modificări moleculare, 918-922 reţele moleculare, 922-923 testare moleculară, 231-232 terapii moleculare, 923-925 răspunsuri la leziuni ale mucoasei, 917 mutagen5-917 răspunsuri mutagene fenotipuri, 915-917 tumori neuroendocrine (NET), dezvoltarea, 918. Vezi, de asemenea, tumori neuroendocrine (NET).

istorii de nefumatori, 912-913, 913t

Prezentare generală a, 912-913, 926b patogeneza, 922-923 medicină personalizată, 923-925, 924f, 924t-925t

modificări proteomice, 920-922, referinţe 921f pentru, 926

mecanisme de rezistenţă, 925-926 factori de risc, 913-914, secvenţierea 913t, generaţia următoare, 922 biologia sistemului, 922-923 dezvoltarea tumorii, 918 tumorigeneză, evenimente precoce în, 914-918

fenotipuri tumorale, rolurile virusului 918-922, carcinoame 917-918. Vezi şi Carcinoame.

adenocarcinoame. Vezi Adenocarcinoame. adenoscuamoase, 236 bronhioalveolar, 140 carcinom in situ, 232 cu celule gigantice, 971-972 cu celule mari, 235-236 carcinoame neuroendocrine cu celule mari (LCNECs), 970, 980.e6f mucoepidermoid, 970-97917, 970-979.

pleomorfe, 971-972 sarcomatoid, 236 celule mici, 232-233 celule fusiforme, 971-972 celule scuamoase, 232 stadializare a, 964.e1f-964.e2f aspecte clinice ale, 940-964 biopsii, 23f 231, 231, 231, 231, 231f-232f teste de mutaţie a receptorilor factorului de creştere epidermic (EGFR), 230-231 prezentari generale ale, 940, 964b diagnostic patologic, 225 prezentarea simptomelor, 942, 942t referinţe pentru, 964 screening-uri, 940-9494, tehnici invazive de stadializare neinvaziv, 944-947. Vezi şi Tehnici de stadializare noninvazive.

tratamente, 951-957 stadializare tumorală-nod-metastaza (TNM), 228-230, 942-944, 943t-944t epidemiologia, 225, 92 7-939 boli pulmonare dobândite, 938 poluare aerului, exterior vs. interior, 635

expunerea la azbest, 934 factori legaţi de dietă, 933-934 agenţi de mediu, 931-936 direcţii viitoare ale, 939 factori de risc legaţi de gen, 938-939

Studii de asociere la nivel de genom (GWAS), 936-937 pentru cancerul pulmonar (continuare)

tendinţe geografice, 928-929,

930f

tipuri histologice, 929-931,

931f

factori de risc ale gazdei, virusul imunodeficienţei umane 936-939 (HIV),

93 7-938 agenţi ocupaţionali, 931-936 prezentari de ansamblu asupra, 225, 92 7, 939b fumatul pasiv, 933 modele de, 927-931 factori de risc cantitativi, 932 tendinţe de rasă şi etnie, 92 7-928 expuneri la radiaţii, 935. Vezi de asemenea

Expunerea la radiaţii. referinţe pentru, 939 fumători vs. nefumători, 931-933,

932t

renuntarea la fumat, 932 tendinte temporale, 927, 928f, 929t etiologia, 931 directii viitoare ale, 922-923 complicatii ale transplantului pulmonar, 1847, 1847f. Vezi şi Transplant pulmonar.

boală pleurală malignă, 964.e3f-964.e4f tumori maligne metastatice, 981-990. Vezi şi Tumori maligne metastatice. istoricul clinic al, 981, 982f diagnosticul, 983-986 epidemiologia, 981 mecanisme moleculare de metastază,

982-983, 983f overviews of, 981, 990b references for, 990 cases special of, 989-990 treatment of, 986-989 neuroendocrine tumors (NETs), 232-235, 234t. Vezi şi Tumori neuroendocrine (NET).

carcinoide, tipice vs. atipice, 234-235, 234t, 235f

dezvoltarea hiperplaziei celulelor neuroendocrine pulmonare idiopatice difuze 918, 235, 235f

carcinoame neuroendocrine cu celule mari

(LCNECs), 234 leziuni preinvazive, 235, 235f carcinoame cu celule mici, 232-233 cancer pulmonar cu celule mici (NSCLC), 952-956. Vezi, de asemenea, Cancer pulmonar non-microcelular (NSCLC).

patogeneza, 922-923 diagnosticul patologic al, 225 factori de predispoziţie, 913-914, 913t predispoziţie familială, 913-914 susceptibilitate genetică, 913-914 fumat, 913

leziuni preinvazive, 228 adenocarcinom in situ, 228, 230f hiperplazie adenomatoasă atipică (AAH),

228, 229f

malignităţi pleurale primare, 964.e9f-964. e10f

blastoame pulmonare, 236

tumori primare rare, 965-980. Vezi şi Tumori pulmonare primare rare.

entităţi limită, 977-979 caracterizarea, 965-966 definiţia, 965 diagnostic diferenţial, 979-980

Cancerul pulmonar (continuare)

epidemiologia, 965-966 pseudotumori intratoracice, 965, 974-977

managementul a 980 de tumori neuroendocrine (NET), 969-970. Vezi şi Tumori neuroendocrine (NET).

Prezentare generală a, 965, 980b limfoame pulmonare primare, 966-969

sarcoame pulmonare primare, 972-974 tumori epiteliale pulmonare primare maligne rare, 970-972 referinţe pentru, 980

cancere pulmonare cu celule mici (SCLC), 232-235, 366-370, 918, 956-957. Vezi, de asemenea, cancer pulmonar cu celule mici (SCLC). genomica, 918 tratamentul, 956-957

tratamentul, 951-957

terapii adjuvante vs. neoadjuvante, 951 ghiduri pentru, 951

cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC), 951-956, 952t, 953f

îngrijiri paliative, 957. Vezi şi îngrijiri paliative.

cancer pulmonar cu celule mici (SCLS), 956-957 tumori de sulcus superior (pancoast),

959, 958f

sindromul venei cave superioare (SVC),

959, 959f

tumori. Vezi şi Tumori.

benigne, 991-1000 aspecte clinice ale, 940-964 metastatice maligne, 981-990 rare primare, 965-980

Conformitate pulmonară, 1530

Creşterea şi dezvoltarea plămânilor, 22-31 dezvoltare vs. reparare, 258-259. Vezi şi Reparaţii şi vătămări.

reglare moleculară, 26-31. Vezi şi Reglarea moleculară.

definiţia, 25

mediatori difuzabili, 26-28

Prezentare generală a stadiilor 22, 30b ale, 22-24, 23f alveolară, 22-24, 23f, 25f canaliculară, 22-24, 23f proteina secretorie a celulelor club (CCSP) şi 24 embrionare, 22-24, 23f histopatologie

iniţierea mugurilor pulmonari, 22-24, 23f morfologia, 22, 23f pseudoglandular, 22-24, 23f saccular, 22-24, 23f proteină surfactant (SP) C şi 22 factori de creştere a endoteliului vascular (VEGF) şi, 22

interacţiuni tisulare, 25-26, 25f

displazie capilară alveolară cu nealiniere a venelor pulmonare (ACD/MPV) şi, 29 sechestrare bronhopulmonară, 25, 25f

Factori de transcripţie ai familiei FOX, 29 inductivi, 25

factori de creştere a endoteliului vascular (VEGF) şi, 29

imagistica pulmonară, 1198-1199

Leziuni pulmonare şi reparaţii, 251-260. Vezi şi răniri şi reparaţii.

celule şi tipuri de celule, 257-259 dezvoltare vs. reparare, 258-259 în timpul bolii, 251-257

Leziuni pulmonare şi reparaţii (continuare)

patru R (regenerare-reparare-remodelare-înlocuire) din, 259

interacţiuni genă-mediu în, 259, 259f

în timpul homeostaziei, 251, 252f prezentari generale ale, 251, 259b-260b referinţe pentru, 260

Scor de leziune pulmonară, 1104, 1104t

Permeabilitatea pulmonară, 1537

Punct pulmonar, 349t

Strategii de protecţie pulmonară, 1774 Strategii de ventilaţie cu protecţie pulmonară, 1112-1113

Rezecţii pulmonare, 463-468

testul de efort cardiopulmonar (CPET), 464. Vezi şi Testul de efort cardiopulmonar (CPET).

ghiduri, 463-466, 465f predicţia funcţiei postoperatorii, 463, 463t, 464f

testarea predictorilor, 464

Caracteristicile sunetului pulmonar, 271-272, 2 71t

Transplantul pulmonar, 1832-1849

sistem de alocare şi linii directoare pentru, 1833-1834, 1834t

prioritizarea candidatului, 1833-1834 scor de alocare pulmonară (LAS), 1833-1834, 1834f

timpii medii de aşteptare, 1834

tehnologii pulmonare artificiale, 1834-1835, 1834f

criteriile de selecţie a candidaţilor pentru, 1832-1833 complicaţii ale, 1839-1848

complicaţii ale căilor respiratorii, 1840-1841, 1840f

Aspergillus spp. infecţii, 1842-1843, 1843f

infecţii bacteriene, 1841 bronşiolită obliterantă (BO), 1845-1846, 1845f, 1845t, 1849.e3f

disfuncţie cronică de alografă pulmonară (CLAD), 1843-1846

infecţii cu citomegalovirus (CMV), 1841-1842

infecţii, 1841-1843 cancere pulmonare, 1847, 1847f hiperinflaţie nativă, 1841 leziuni ale nervului frenic, 1841 bronhostenoză anastomotică posttransplant, 1849.e1f

tulburare limfoproliferativă posttransplant (PTLD), 1846-1847, 1846f

recidive primare ale bolii,

1847-1848

disfuncţie a grefei primare (PGD), 1839-1840, 1839t

criterii de selecţie a donatorului, 1835, 1835t direcţii viitoare ale, 1848-1849 medicamente imunosupresoare, 18361839, 1838t

indicaţii ale, 1832-1833

conservarea plămânilor, 1835-1836 perfuzie pulmonară ex vivo, 1835 spălare hipotermică, 1835

Privire de ansamblu asupra, 1832, 1848b

management posttransplant, 1836-1839

rezultate posttransplant capacitatea de efort, 1839 hemodinamică, 1839 funcţia pulmonară, 1838-1839 calitatea vieţii (QOL), 1839 rate de supravieţuire, 1837-1838

Transplantul pulmonar (continuare)

testarea funcţiei pulmonare a, 434 referinţe pentru, 1849

sesizarea şi listarea calendarului pentru, 1833 complicaţii de respingere, 424, 1843-1846 respingere acută mediată de anticorpi, 1844-1845

respingere celulară acută, 1843-1844, 1844t, 1849.e2f

respingere hiperacută, 1843 retransplant, 1848 tehnici chirurgicale pentru, 1836

transplantul pulmonar bilateral (BLT), 1836

transplant inimă-plămân (HLT),

1836

Transplant bilateral-lobar (bilobar) de la donator viu, 1836

transplantul unic pulmonar (SLT), 1836

United Network for Organ Sharing (UNOS) şi, 1832-1833

Ultrasonografia pulmonară, 351-356. Vezi şi Ecografia.

Chirurgie de reducere a volumului pulmonar (LVRS),

429-430

Volumele pulmonare, 45-46, 46f. Vezi şi volume. presiunile circulatiei pulmonare si, 52, 52f

Măsurătorile apei pulmonare, 1107-1108 Lupus

pernio, 1195t, 1200, 1201f

pleurită, 1418-1419 lupus eritematos sistemic (LES), 1178-1179. Vezi şi Lupus eritematos sistemic (LES).

LVRS. Consultaţi Chirurgia de reducere a volumului pulmonar (LVRS).

LXs. Vezi Lipoxine (LX).

boala Lyme, 172 7

Limfadenopatie

coccidioidomicoză şi, infiltraţie 660.e3f vs. discretă, 964.e13f

limfangioleiomiomatoza (LAM),

1243-1259

chilotorax şi, 1455

caracteristici clinice ale, 1247

studii clinice pentru, 1253-1257

viitor, 1258-1259, 1258f

Proces MILES, 1255

definiţia, 976-977

diagnostic de, 1252-1253, 1254f

diagnostic clinic, 1252

diagnostic diferenţial, 1252-1253 studii imagistice, 1247-1249, 1248f-1251f

biopsii pulmonare, 1253, 1253f limfangiomioame, 1247 patologia, 1246, 1251-1252 examinări fizice, 1247 sarcină şi, 1255-1256 testarea funcţiei pulmonare, 1249-1251 screening, 125

sirolimus, 1254-1255

limfangioleiomiomatoză sporadică (S-LAM), 1243-1244, 1244t, 1248f, 1255

complex de scleroză tuberoasă - limfangioleiomiomatoză (TSC-LAM), 1075-1080, 12431244, 1244t

epidemiologia, 1243-1244, 1244t baza genetică şi moleculară a, 1244-1247 factori de bază de creştere a fibroblastelor (bFGF), 1247.e1

Căile E2-ERK, 1246

Limfangioleiomiomatoza (LAM) (Continuare) Căile ERK, 1246

rolurile estrogenului, 1246

Proteine care activează GTPază (GAPs), 1245.e1

hamartin, 1245.e1

moştenire, 1244 roluri de limfangiogeneză, 1246 răspândire limfatică, 1246 metaloproteinaze ale matricei (MMP), 1247.e1

mecanisme de remodelare a matricei, 1246-1247

model metastatic, 1246 patogeneză moleculară, 1244-1246 căile mTORC1 şi mTORC2, 1246, 1245.e1

locaţiile mutaţiilor, reglarea semnalizării 1245-1246, 1067f, 1245 inhibitor tisular al metaloproteinazei-3 (TIMP-3), 1247.e1

tuberina, 1245.e1

complex de scleroză tuberoasă (TSC),

1244. Vezi şi Complexul de scleroză tuberculoasă (TSC).

proteine supresoare de tumori,

1245

factori de creştere a endoteliului vascular (VEGF), 1246

aspect neremarcabil, 1259.e2f overviews of, 1243, 1258b-1259b pathology of, 1251-1252, 1251f-1252f pleural disease in, 1256-1257 sarcina si, 1255-1257, 1255-1257 screening 1257 pentru, 1255 tratament de, 1253-1257, 1256t

călătorii cu avionul și, 1256 angiomiolipoame, 1257 medicamente care conțin estrogen și, 1255

recomandări de management, 1255, 1256t

boala pleurală și, 1256-1257 transplant pulmonar și, 1257

sirolimus, 1254-1255

Limfatice, 4f, 16, 16f. Vezi și Anatomie pulmonară.

Tuberculoza limfatică (TB), 624. Vezi și

Tuberculoza (TB).

Limfocite, 206-208. Vezi și Imunitatea.

Celule B, 206-208 celule natural killer (NK), 206-208 celule T, 206-208

Pneumonită interstițială limfocitară,

1609

Celule dendritice rezidente în țesut limfoid (DC), 201-203, 203f. Vezi și Celule dendritice (DC).

Limfoame non-Hodgkin, 1606-1607 limfom primar de efuziune (PEL), 1475-1476, 1476f

pulmonar primar, 966-969. Vezi și Tumori pulmonare primare rare.

definiția, 966

limfom Hodgkin, 969 limfoame intravasculare cu celule mari,

969

granulomatoza limfomatoidă (LG), 965-966, 968

boli limfoproliferative,

968-969

Limfoame (continuare)

limfom de țesut limfoid asociat mucoasei (MALT), 965-968, 967f

plasmocitoame, 969

limfoame pulmonare difuze primare cu celule B mari, 968-969 limfom asociat piotoraxului, 1476-1477

granulomatoza limfomatoidă (LG),

965-966, 968

Boli limfoproliferative, 968-969 Proteina membranară 2 asociată lizozomului (LAMP2), 1068-1069

LYVE-1, 1246

M

MAC. Vezi complexul Mycobacterium avium (MAC); Mycobacterium spp..

Mace (cloroacetofenonă), 1348

Virusul Machupo, 707-708

Macitentan, 1045

Terapia cu macrolide, intermitentă, 875

Factori inhibitori ai migraţiei macrofagelor (MIF), 1297

Receptor de macrofage cu monie colagenoase (MARCO), 189

Macrofage, 723, 1536-1537 deficit de, 145-146 factor de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage (GM-CSF), 145-146

inhibarea, 145-146

NEBUN. Vezi Diametrul median al masei (MAD).

MADD. Vezi Diametrul aerodinamic median de masă (MMAD).

Aplicaţii pentru imagistica prin rezonanţă magnetică (RMN) ale camerelor 315-316, 360

imagini cu, 331.e16f-331.e17f tomografie cu emisie de pozitroni/imagini prin rezonanţă magnetică (PEt/mRI), 360

Complex major de histocompatibilitate (MHC), 719-720

Simptome pulmonare majore, 265-268 dureri toracice, 267-268. Vezi şi Dureri toracice. tuse, 266-267. Vezi şi Tuse. dispnee, 265-266. Vezi şi Dispnee. hematoză, 267

Malaria, 694-695, 694f

Boli pulmonare maligne şi interstiţiale (BPI),

225-250

inflamaţia şi patologia,

225-250

cancere pulmonare, 225-236. Vezi şi Cancerul pulmonar.

tumori maligne metastatice,

981-990

istoricul clinic al, 981, 982f diagnosticul, 983-986 epidemiologia, 981 mecanisme moleculare de metastază,

982-983, 983f prezentari generale ale, 981, 990b vs. tumori primare, 980 referinţe pentru, 990 cazuri speciale ale, 989-990 tratamentul, 986-989

tulburări neoplazice, 23 7-249 pneumonie fibrinoasă acută, 245,

245f

boală pulmonară interstiţială acută (ILD),

243

pneumonie interstiţială acută (AIP),

243

Boli pulmonare maligne şi interstiţiale (BPI) (continuare)

pneumonie interstiţială bronhiolocentrică, 245, 245f

boli vasculare de colagen, 240, 240t pneumonie cu organizare criptogenă (COP), 241

pneumonie interstiţială descuamativă (DIP), 243

afectare alveolară difuză (DAD), 242-243, 242f

pneumonie eozinofilă (EP), 249, 249f boală pulmonară interstiţială fibrozată, 238-241

pneumonită de hipersensibilitate (HP), 245-249, 246f

pneumonii interstiţiale idiopatice,

239f

fibroelastoză pleuroparenchimală idiopatică, 244, 244f

fibroza pulmonară idiopatică, 238-240 boli pulmonare interstiţiale (ILD),

23 7-245 limfangioleiomiomatoza (LAM), 248-249, 248f

pneumonie interstiţială limfocitară (LIP),

244, 244f

pneumonie interstiţială nespecifică (NISP),

241, 241f

pneumonie organizatorică (OP), 241, 243, 245, 245f

histiocitoză pulmonară cu celule Langerhans (PCLH), 246f, 247-248

modele histologice rare, 244-245 pneumonii interstiţiale idiopatice rare (PII), 243-245

bronşiolită respiratorie boală pulmonară interstiţială (RD-ILD), 243, 243f sarcoidoză, 246-247, 247f boală pulmonară interstiţială (BPI) legată de fumat, 243

boală pulmonară interstiţială subacută (ILD),

243

pneumonie interstiţială uzuală (UIP), 238-240, 239f

Prezentare generală a, 225, 249b-250b

patologia, 225-250

tumori pleurale, 236-237

mezoteliom malign, 237, 238f tumori fibroase solitare (SFT), 236-237, 237f

vasculite, 249.e1. Vezi şi Vasculită. definiţia, 249.e1 granulomatoză eozinofilă cu poliangeită (EGPA), 249.e1 granulomatoză cu poliangeită (GPA), 249.e1

poliangeita microscopică, 249.e1 hipertensiune pulmonară (HP), 249. e1-249.e2

mezoteliom malign, 237, 238f, 1477. e3f-1477.e4f. Vezi şi Mezoteliom.

Boală pleurală malignă, 964.e3f-964.e4f Revărsat pleural malign (PE), 340-341, 340f, 1461-1463, 1462t, 1477. e1f-1477.e2f

Mezoteliom pleural malign (MPM), 366-367, 367f

Tumori fibroase solitare maligne (SFT), 998-999, 1000.e8f. Vezi şi Tumori fibroase solitare (SFT).

Maltase, acid, 1699

limfoame MALT. Vezi limfom de ţesut limfoid asociat mucoasei (MALT).

Expunerea la mangan, 1349

Nanoparticule artificiale, 169

MAPK. Vezi protein kinaza activată de mitogen

(MAPK).

Virusul Marburg, 707-708

MARCO. Vezi Receptor de macrofage cu monie colagenoase (MARCO).

Sindromul Marfan (SM), 1186-1187, 1712.

Vezi şi Bolile ţesutului conjunctiv (CTD). Markere, biologice. Vezi Biomarkeri.

Măşti

filtrare, 181-182 ventilare, 1783-1784

Masă, inhalată, 171, 172f

Embolie pulmonară masivă (MPE),

1020-1022. Vezi şi Tromboembolism pulmonar.

definiţia, 1023

embolectomie pulmonară, 1021-1022

Indicele de severitate a emboliei pulmonare (PESI), 1020-1021

stratificarea riscului, 1020-1021 abordări terapeutice, 1021 terapie trombolitică, 1021

Diametrul aerodinamic median de masă (MMAD), 168-169

Diametrul median al masei (MAD), 168-169

Mastocite, 723

Metaloproteinaze de matrice (MMP), 253, 799 Debit maxim, 86. Vezi, de asemenea, Flux.

Curbe debit-volum maxim, 419.e1 Presiune inspiratorie maximă (MIP), 1696 Presiunea maximă negativă a căilor respiratorii, 433.e1 Îmbunătăţire medicală maximă (MMI), 470-472

Consumul maxim de oxigen (VO2max),

464

Presiunea maximă transdiafragmatică, 433. e1

Ventilaţie maximă voluntară (MVV), 438,

410.e1, 433.e1

boala McArdle, 1699

MCD. Vezi boala multicentrică Castleman

(MCD).

McGill Pain Questionnaire, 268

MCP-1. Vezi proteina chemoatractantă monocite-1 (MCP-1).

MCTD. Vezi Boală mixtă a ţesutului conjunctiv (MCTD).

MD. Vezi Distrofie musculară (MD).

MDI-uri. Vezi Inhalatoare cu doză măsurată (MDI). MDR. Vezi Multirezistent la medicamente (MDR). Pojar

pneumonie, virus 556.e2f, 546-548

Ventilaţie mecanică (MV), 1761-1777. Vezi şi Ventilaţie.

depunere/clearance de aerosoli şi, 178-179 ventilaţie cu eliberare a presiunii în căile respiratorii (APRV), 1771

evaluări ale, 1729 definiţia, 1761 inovaţii în, 1774-1777

ventilaţie de sprijin adaptiv (ASV), 1775 ventilaţie cu eliberare a presiunii căilor respiratorii (APRV), 1774

strategii automate de înţărcare, 1774 compensarea rezistenţei tubului endotraheal, 1775-1776 ventilaţie de înaltă frecvenţă (HFV), 1774 strategii de protecţie pulmonară, 1774 asistenţă ventilatorie ajustată neuronal (NAVA), 1776-1777

dispozitive de reglare a ciclului de susţinere a presiunii, 1776 poziţii culcate, 1774

ventilaţie asistată proporţională (PAV), 1776

reglatori de ridicare (pantă), 1776

Optimizarea sincroniei ventilaţiei mecanice (VM) (Continuare), 1775-1777 suport de volum (VS), 1775 blocaje neuromusculare (BNM) şi, 1771

overviews of, 1761, 1777b positive-pressure, 1761. Vezi, de asemenea, Positivepressure ventilation.

complicaţii ale, 1767-1770 caracteristici de proiectare ale, 1761 efecte fiziologice ale, 1764-1767 presiune finală expiratorie pozitivă (PEEP). Vezi Presiune pozitivă finală expiratorie (PEEP).

referinţe pentru, 1777

stabilirea criteriilor de selecţie, 1771-1774 procese de întrerupere, 1773-1774 insuficienţă respiratorie neuromusculară, 1773 boli obstructive ale căilor respiratorii, 1772-1773 leziuni pulmonare parenchimatoase, 1771-1772 recuperarea insuficienței respiratorii, 1773-1774

înţărcare, 1773-1774

aplicaţii de sprijin ale, 1770-1774 obiective vs riscuri, 1770-1771 criterii de reglare a ventilatorului, 1771-1774 Mecanica şi energetică, 76-91. Vezi şi Principii de fiziologie.

condiţii dinamice, 84-89 efectul Bernoulli, 86-87 definiția, 84 teoria punctului de presiune egală, 86, 86f limitări de curgere, 85-87, 86f flux de gaz prin căile respiratorii, 84-87 heliox, efecte clinice ale, 85 flux laminar vs. ecuație, 87 lucru rezistiv, 84-87, 87t numărul lui Reynolds, 85 teoria vitezei undei, 86-87 prezentări de ansamblu, 76, 90b presiunea finală expiratorie pozitivă (PEEP). Vezi Presiune pozitivă finală expiratorie (PEEP).

condiţii statice, 78-84

interdependenţă alveolară, 79 forţe de suprafaţă alveolară, 79, 79f surfactant alveolar, 79, 79f aplicaţii clinice ale, 83-84 recul elastic, peretele toracic, 80-82 recul elastic, plămâni, 78-80, 79f oboseală, mușchii respiratori, integrarea 80, 82 79 f. mecanica perete pulmonar-torac, 82-83, 83f

Legea lui Laplace, 79, 79f rețeaua de țesut conjunctiv pulmonar, 79 costul oxigenului al respirației, 90.e1f presiuni de platou, 84 presiuni pleurale, 83-84 manevre de recrutare, 80, 80f mușchi respiratori, 80-81, 81f adaptare la stres, total 83 adaptare la stres al sistemului respirator, 83 76-78

Legea lui Avogadro, 78 Legea lui Boyle, 78 Legea lui Charles, 78 legea gazelor combinate, 77-78 conformitate, 78, 78f debit, 76, 77f capacitate reziduală funcțională (FRC), 76-77

Legea lui Gay-Lussac, 78 presiune, 77, 77f rezistență, 78, 78f

Mecanica si energetica (Continuare)

tulpina, 84.e1

stres, 84.e1

constante de timp, 78, 78f

capacitatea pulmonară totală (TLC), 76-77 volume, 76-77, 77f. Vezi şi volume. Mecanisme, apărare. Vezi Mecanisme de apărare şi imunologie.

Mecanosenzori, 502-503 insensibil la întindere, 500-501, 504f sensibil la atingere, 500-501, 504f

Sindromul dopului de meconiu, 839

Emfizem mediastinal, 1496. Vezi şi Pneumomediastin.

Fibroza mediastinală, 976, 976f, 1507-1510, 1508f-1509f, 980.e16f, 1510.e8f, 980. e15f

Mediastinită, 1496-1510 acută, 1503-1507, 1503t infecţii extramediastinale, 1505-1506, 1505f

perforaţii viscerale şi, 1503-1505, 1504f-1505f

consideraţii anatomice ale, 1496, 1497f

inhalarea antraxului şi, 1507 manifestări clinice ale, 1508-1509 afectarea căilor respiratorii, 1509 granulomatoză cronică, 1507-1510, 1508f

afectare esofagiană, 1509 abcese mediastinale, 1510.e7f afectare nervului mediastinal, 1509 afectare vasculară pulmonară, 1509 dehiscenţă sternală, 1510.e8f obstrucţii ale venei cave superioare, 1508-1509

definiţia, 1496, 1503 descendent necrozator, 1505-1506, 1506f

diagnostic de, 1509-1510 management de, 1509-1510 fibroza mediastinală, 1507-1510, 1508f- 1509f, 1510.e8f

Prezentare generală a, 1496, 1510b postchirurgical, 1506-1507 primar, 1507

referinţe pentru, 1510

Mediastinoscopia, 950, 950f-951f Tulburări mediastinului

controlul respiraţiei în timpul somnului, 1511-1526 hipocapnie vs. hipercapnie, 1527-1546 mediastinită, 1496-1510

apnee obstructivă în somn (OSA), 1552-1568 pneumomediastin, 1496-1510 consecinţe ale perturbării somnului, 1547-1551 tumori şi chisturi, 1478-1495

Mediator producţie, 1535-1536

Mediatori, difuzabili, 26-28. Vezi de asemenea

Reglarea moleculară.

beta (p)-catenina, 27-28

receptori ai factorului de creştere a fibroblastelor (FGFR), 26

factori de creştere a fibroblastelor (FGF), 26 glucocorticoizi, 28

factori de creştere derivaţi de trombocite (PDGF), 28 acid retinoic (RA), 26-27

semnalizare sonic hedgehog (SHH), 27 Proteine Sproty (SPRY), 26

Factor de celule T/factor de amplificare limfoid (TCF-LEF), 2 7-28

superfamilia factorului de creştere transformator-p (TGF-p), 27

factori de creştere a endoteliului vascular (VEGF), 28

Familia fără aripi (Wnt), 26-28

Inutilitatea medicală, 1811-1812

Istorici medicale, 269. Vezi şi Interviuri medicale.

Interviuri medicale, 265-269. Vezi de asemenea

Istorici şi examinări fizice.

plângere principală, 265

istorice, 263-265 alergii, 268 asistate de calculator, 269 familie, 268-269 medicamente/medicament, 268 asistenta medicala, 269 ocupational, 268-269 trecut medical, 269 social, 268-269

simptome pulmonare majore, 265-268 dureri toracice, 267-268. Vezi şi Dureri toracice. tuse, 266-267. Vezi şi Tuse. dispnee, 265-266. Vezi şi Dispnee. hematoză, 267

obiective ale, 265 prezentări de ansamblu, 265 centrate pe pacient, 265 boli prezente, 265 chestionare, 269

Fişe medicale, electronice, 264

Toracoscopie medicală, 393-406

anestezie pentru, 397-398

aplicaţii clinice ale, 399-405 anomalii ale peretelui toracic, 405 anomalii ale diafragmei, 405 boli pulmonare difuze, 404-405, 405f

empiem, 403 boli localizate, 405 revărsat pleural (PE), 399-400. Vezi şi efuziune pleurală (PE).

pneumotorax spontan, 403-404, 404f

anomalii ale coloanei vertebrale toracice, 405 complicaţii ale, 396-397 contraindicaţii pentru, 396 definiţie, 393 echipament pentru, 394-395, 394f-395f perspective istorice ale, 393-394 indicaţii pentru, 395-396, 396t 396t, prezentare generală a pacientului, 396t 393 397 accesul în spaţiul pleural şi, 397 pleurodeza cu talc, 399, 399f tehnici pentru, 394, 398-399, 398f vs. chirurgie toracică video-asistată (VATS), 393-394, 405-406

Medication/drog history, 268. Vezi şi Interviuri medicale.

Sindromul Meigs, 1422

Ciuperci melanizate (dematiacee), 680 scoruri MELD. Consultaţi modelul pentru scorurile bolii hepatice în stadiu terminal (MELD).

Melioidoza (Burkholderia pseudomallei), 708 Melphalan, 12 79

Domenii de acoperire a membranei (MSD), 824 Meningioame, intrapulmonare, 999-1000 Meningită, 660.e4f

Noduli asemănători meningoteliului (MLN), 976-977,

999-1000, 999f, 980.e19f Expuneri la mercur, 1348-1349 MERS. Vezi sindromul respirator din Orientul Mijlociu (MERS).

Tulburări de limită mezenchimatoase, 977 Mezoteliom, 1467-1474. Vezi şi Tumori pleurale.

fibre de azbest, acţiuni ale, 1469 biopsii. Vezi şi Biopsii.

pleurală închisă, 1471 toracoscopic, 1471

Mezoteliom (Continuare) chimioprevenire pentru, 1474 chimioterapie, 1473 manifestări clinice ale, 1469 diagnostic, 1470-1471, 1470f epidemiologia, 1467-1468 etiologia, 1467-1468, 1467-1468 pneumoterapie extrapleurală472P 1473-1474 caracteristici genetice ale, 1468-1469 imunoterapie, 1473-1474 perioada de latenţă, 1469 malign, 237, 238f, 1477.e3f-1477.e4f pleural malign (MPM), 3644736f, 3644736f sindroame paraneoplazice şi, 1475. Vezi şi sindroame paraneoplazice.

caracteristici patologice ale, 1471

fenotip, 1473 pleurectomie cu decorticaţie (P/D),

1472

tomografie cu emisie de pozitroni (PET) şi, 366-367, 367f

prognosticul, 1471-1472 radioterapie, 1473 evaluări radiografice, 1469-1470, 1469f

screening for, 1474 staging of, 1471-1472

Brigham Staging System, 1466t, 1471-1472

Stadializarea Grupului Internaţional de Interes pentru Mezoteliom (IMIG), 1462t, 1471-1472 Stadializarea metastazei nodului tumoral (TNM), 1471-1472

terapii chirurgicale, 1472-1473 insuflare de talc, 1471 tratament, 1472-1474

Acidoză metabolică, 111-112, 118

acidoza anionică (AG), 120-124, 122t cauze ale, 122t cetoacidoză diabetică (DKA), 122-124, 123f

acidoză lactică, 120-122 profiluri ale, 118-120, 119f forme toxice ale, 122t, 124 acidoză uremică, 124

manifestări clinice ale, 127 compensare şi, 111-112, 118t acidoză diluţională, 127 acidoză hipercloremică, 124-126, 125t cauze ale, 125t definiţia, 124 gap osmolar şi, 126 acidoza tubulară renală 126 (RTA12), acidoza 126.

Vezi şi Acidoza tubulară renală (RTA). urina net charge si, 126 tratament pentru, 127-128

Activitate metabolică, 436-437

Alcaloză metabolică, 118

alcaline, aport excesiv de, 129

cauze ale, 128, 128t

alcaloză rezistentă la cloruri, 129 alcaloză care răspunde la cloruri, 128-129 diuretice, 128 pierderi gastrointestinale (GI), 128 ventilaţie mecanică (VM), 128-129 anioni neresorbabili, 129 transpiraţie, 128

manifestări clinice ale, 129 compensarea şi, 118 contracţia lichidului extracelular, 129 tratamentul, 129-130

Echivalenţi metabolici (MET), 456

Miopatii metabolice, 1699

Parametri metabolici, 113-115. Vezi şi Echilibrul acido-bazic.

exces de bază, 114-115, 114f bicarbonat, 113-114, 114f diferenţă puternică de ioni (SID), 115

Neuropatia periferică metabolică, 1727 Trasori metabolici, 360

F-fluorodeoxitimidină (FLT), 3 70 Ga-DOTANOC, 368

Ga-DOTATATE, 368

Trasoare Ga-DOTATOC, 368

nou, 3 70-371

Traficul metabolic, 145-146, 146f Roluri de metaloprotează, 163 Metale, toxice, 1348-1349

antimoniu, 1349 beriliu, 1349 cadmiu, 1348-1349 oxid de ceriu, 1349 mangan, 1349 mercur, 1348-1349 nichel, 1348-1349 tetroxid de osmiu, 1349-1349 tributil van, 934, prezentare generală 1349 fosfat de vanadil, 1349

Metapneumovirusuri (MPV), 548-549 Calcificare metastatică, 1650

Tumori maligne metastatice, 981-990 istoricul clinic al, 981, 982f diagnosticul, 983-986

diagnostic diferenţial, 968-969,

984t

metastaze vs. tumori primare, 980, 984, 985t

clasificare moleculară, 985 patologie, 984-985, 985t opţiuni de diagnosticare a ţesuturilor, 985-986 epidemiologie, 981 metastaze mecanisme moleculare, 982-983, 983f prezentari generale, 981, 990b referinţe pentru, 990 cazuri speciale de metastaze 9,9909 metastaze endobrahiale, 990.e1f embolii tumorale ale vaselor mari, 990.e2f-990.e3f

metastaze pleurale, 990 metastaze embolice vasculare, 989-990 tratamentul, 986-989

morbiditate şi mortalitate, 988t, 989 terapii multimodale, 986, 987f îngrijiri paliative, 986-987 boală potenţial vindecabilă, 986 ablaţie cu radiofrecvenţă (RFA), 987 rezecţii chirurgicale, 987-989, 987-989, 986 markeri de boli metastatice14 of, 1465 biopsies of, 1465 clinical manifestations of, 1461 diagnostic of, 1464-1465, 1465f high-throughput sequencing, 1465 revărsat pleural malign (PE), 1461-1463, 1462t, 1462t, 1462t, 1462t, 1465 palliative care. 1465-1467 analize lichid pleural, 1463 prognostic, 1467 evaluări radiografice, 1463-1464, 1464f

tratamentul, 1465-1467, 1466t tipuri de tumori, 1461

Inhalatoare cu doză măsurată (MDI), 170-171 Metanol, 807

Staphylococcus aureus rezistent la meticilină

(MRSA), 558-560, 584-585, 585f Metotrexat, 298

Expuneri la bromură de metil, 1352 Metil-CCNU. Vezi metil-cloretil ciclohexil nitrozuree (metil-CCNU).

Metil-cloretil ciclohexil nitrozouree (metil-CCNU), 1281-1282

Metil-cloroetil nitrozouree (metil-

CCNU), 1275

Clorura de metilen, 1348

Expuneri la izocianat de metil (MIC), 1352 Embolie pulmonară cu metacrilat de metil, 1029.e10f

Metilxantine, 780 Methysergide, 1421

MET. Vezi Echivalenţi metabolici (MET). factor M, 362-363. A se vedea, de asemenea, Stadializarea tumorilor-nod-metastaze (TNM).

MHC. Vezi Complexul major de histocompatibilitate (MHC).

MI. Vezi Infarct miocardic (IM).

MIC. Vezi Concentraţie inhibitorie minimă

(MIC).

Anatomie comparată a şoarecilor vs.

19-21, 20f, 20t

expuneri MIC. A se vedea expunerile la izocianat de metil (MIC).

Microaspiraţie, 1173 Microbi, 200

Teste microbiologice, 284-298. Vezi de asemenea

Diagnosticul infecţiilor microbiologice.

Evaluări microbiologice, 562t

Diagnosticele de infecţie microbiologică, 278-298 teste microbiologice, 284-298

precizie de, 284t-286t

criterii de raportare a petelor de acid, teste antigen 288t, teste de sensibilitate antimicrobiană 295-296, 292 culturi, 289-292, 289f-291f, 290t-292t

criterii de raportare a colorației Gram, 284f, 286-289, 287f, 287t

teste de eliberare a interferon-y (IGRA), 296-297

microscopie, 286-289, 287f-289f teste de acid nucleic (NAT), 293-295, teste serologice 294t, 296-297 standarde pentru, 292

Prezentare generală a, 278, 298b principii preanalitice, 278-284 seturi de ordine de pneumonie dobândită în comunitate, 279t-280t

seturi de ordine pentru pneumonie dobândită în spital, 281t

prevenirea infecţiilor, 278

specimene, adecvarea, 283-284 specimene, colectare a, 279-283 specimene, selecţie, 279-283 specimene, transportul, 279-283 seturi de ordine sindromică, 279 principii de testare, 278 seturi de comandă pentru pneumonie asociată ventilatorului, 281t referinţe pentru

Microbiom, uman, 716 Microdebriders, 388-389

Hiperplazia pneumocitelor micronodulare

(MNPH), 994-995, 995f, 1000.e2f Micro-ARN (miARN), 29-30, 920 Observarea microscopică a sensibilităţii la medicamente

teste (MODS), 612-613 Poliangeită microscopică, 249.e1 Microscopie, 287f-289f Microsporidioză, 697 Pat/barieră microvasculară, 1096

Presiune hidrostatică microvasculară, 1099-1100

MIC-uri. Consultaţi Concentraţii minime inhibitorii (MIC).

Sindromul respirator din Orientul Mijlociu (MERS), 527

MIF-uri. Consultaţi Factorii inhibitori ai migraţiei macrofagelor (MIF).

Migraţie, celule, 255-256

Scleroză sistemică uşoară (SSc), 1187.e1f. Vezi şi Scleroza sistemică (SSc).

Fibrotorax uşor până la moderat, 1460.e5f. Vezi şi Fibrotorax.

Agenţi militari/de control al mulţimii, 1347-1348. Vezi, de asemenea, expuneri toxice.

cloroacetofenonă (buzdugan), 1348 cloropicrin, 1348

neurotoxice, 1348

Privire de ansamblu asupra, 1347-1348 fosgen, 1348

muştar cu sulf (gaz muştar), 1348 agenţi lacrimogen, 1348 clorură de zinc, 1348

Tuberculoza militară (TB), 615. Vezi şi Tuberculoza (TB).

Varianta Miller-Fischer, 1695-1696

Plămânul lui Miller, 1154. Vezi şi Pneumonita de hipersensibilitate (HP).

Fibrotorax minim, 1460.e5f. Vezi şi Fibrotorax.

Adenocarcinoame minim invazive, 228, 229f. Vezi şi Adenocarcinoame.

Concentraţii minime inhibitorii (MIC), 568-569

Minute ventilation, 438. Vezi şi Ventilaţie.

MIP. Consultaţi Presiunea inspiratorie maximă (MIP). miARN. Vezi Micro-ARN (miARN).

Studiul MIST. A se vedea studiul Multicentric Intrapleural Sepsis Trial (MIST) 1.

Tulburări mitocondriale, 1699

Protein kinaza activată de mitogen (MAPK), 915-917

Mitomicina C, 1278

Potenţial mitotic, 257

Infecţie anaerobă mixtă, 529-530, 529t

boala mixtă a ţesutului conjunctiv (MCTD),

1183. Vezi şi Bolile ţesutului conjunctiv (CTD).

MLN-uri. Vezi noduli asemănător meningoteliului (MLN).

MMI. Consultaţi Îmbunătăţirea medicală maximă (MMI).

modul M. Consultaţi Modul Mişcare (modul M).

MMPH. Vezi Hiperplazia pneumocitelor micronodulare multifocale (MMPH).

MMP-uri. Vezi Metaloproteinaze de matrice (MMP).

MNPH. Vezi Hiperplazia pneumocitelor micronodulare (MNPH).

Model pentru scoruri ale bolii hepatice în stadiu terminal (MELD), 1412

Scleroză sistemică moderată (SSc), 1187.e1f. Vezi şi Scleroza sistemică (SSc).

Moduri, ultrasonografie, 348-349

Scara Borg modificat, 489-490, 490t

Procedura Ravitch modificată, 1713-1714

teste MODS. Consultaţi Observarea microscopică a testelor de sensibilitate la medicamente (MODS).

Alterări moleculare, 918-922

Reţele moleculare, 922-923

Reglarea moleculară, 26-31. Vezi şi Creşterea şi dezvoltarea plămânilor.

definiţia, 25

mediatori difuzabili, 26-28

beta (p)-catenina, 27-28 receptori ai factorului de creştere a fibroblastelor (FGFR), 26

factori de creştere a fibroblastelor (FGF), 26 glucocorticoizi, 28

Factori de creştere derivaţi de trombocite (PDGF) de reglare moleculară (Continuare), 28

acid retinoic (RA), 26-2 7 semnalizare sonic hedgehog (SHH), 2 7 proteine Sproty (SPRY), 26 factor de celule T/factor de amplificare limfoid (TCF-LEF), 2 7-28

superfamilia factorului de creştere transformator-p (TGF-p), 27

factori de creştere a endoteliului vascular (VEGF), 28

Familia fără aripi (Wnt), 26-28 reglarea genelor posttranscripţionale, 29-31 reglarea transcripţiei, 28-29

definiţie, 28

Factorii de transcripţie ai familiei FOX, 29

GATA6, 29

Genele Gli, 29

NXX2-1, 28-29

Factori de transcripţie ai familiei SOX, 29 Terapie moleculară, 923-925 Expunere la monocloramină, 1345-1346 Anticorpi monoclonali, 1283-1284. Vezi de asemenea

Agenţi chimioterapeutici vizaţi. ca agenţi adjuvanti, 1283 ado-trastuzumab emtansină, 1283 himeric anti-CD20, 1454 bevacizumab (Avastin), 1283 cetuximab, 1283 receptori ai factorului de creştere epidermic (EGFR) şi, 1276

receptorul 2 al factorului de creştere epidermică uman (Her-2) şi 1283

panitumumab, 1283 rituximab, 1448 trastuzumab, 1283

Proteina chemoatractantă a monocitelor-1 (MCP-1), 1297

Monocite, circulante, 1536-153 7 Distribuţia particulelor monodisperse, 168-169 Obezitate morbidă (severă), 1719. Vezi şi

Obezitatea.

Probabilităţi mai probabil decât deloc, 472 Sulfat de morfină, 1109

Perfuzie mozaic, 852.e4f

Semnul Moise, 1005

Ecuaţia mişcării, 87

Mod de mişcare (mod M), 348-349, 349t. Vezi şi Ecografia.

punct pulmonar, semn 349t pe malul mării, semn sinusoid 349t, semnul stratosferă 349t, 349t

Boli ale nervilor motori, 1695 acute, 1695-1696 cronice, 1696

Boala neuronului motor, 172 7

Mottle, quantum, 300.e1-300.e2 Moxifloxacin, 628.e13-628.e18, 628.

e14t-628.e15t

MPE. Vezi Embolie pulmonară masivă (MPE). MPM. Vezi mezoteliom pleural malign (MPM).

MPV-uri. Vezi Metapneumovirusuri (MPV).

RMN. Consultaţi Imagistica prin rezonanţă magnetică (RMN).

MRSA. Vezi Staphylococcus aureus rezistent la meticilină (MRSA).

DOMNIŞOARĂ. Vezi sindromul Marfan (SM); Scleroza multiplă (SM).

AMS. Consultaţi Domenii care se întind pe membrană

(MSD-uri).

căile mTORC1 şi mTORC2, 1246,

1245.e1

MUC5AC şi MU5B, 157-158. Vezi de asemenea

Mucin.

Mucin. Vezi şi Secreţie mucoasă.

biologie, 166-167

studii timpurii despre, 163

căi de semnalizare epitelială, activarea receptorului factorului de creştere epidermic (EGFR) 163-164, 163, 164f

rolurile metaloproteazei, 163

rolurile speciilor reactive de oxigen, 163-164

MUC5AC, 157-158

MUC5B, 157-158

căi respiratorii normale, 157-158

producţie, 163-164

sinteza, 158, 158t

Clearance-ul mucociliar, 179-180. Vezi, de asemenea, clearance-ul şi depunere, aerosoli.

Carcinoame mucoepidermoide, 970-971, 971f, 980.e7f. Vezi şi Carcinoame.

Mucolitice, 513. Vezi şi Antitusive. Mucormicoza, 676-678

manifestări clinice ale, 677, 677f, 681. e5f-681.e6f

diagnostic de, 677-678

epidemiologia, 676-677 patogeneza, 677 tratamentul, 678

Limfom de ţesut limfoid asociat mucoasei (MALT), 965-968, 967f. Vezi şi Limfoame.

Răspunsuri la leziuni ale mucoasei, 915-917

Secreţie mucoasă, 157-167

boli inflamatorii cronice ale căilor respiratorii, hipersecreţie în, 159-163

componente ale, 157

căi de semnalizare epitelială, 163-164 direcţii viitoare ale, 166-167 mecanisme de hipersecreţie, 164-166 mucină. Vezi şi Mucin.

biologie, 166-167

căi respiratorii normale, 157-158

producţie, 163-164

boli hipersecretorii mucoase, 158-159 boli obstructive ale căilor respiratorii, 164-166 prezentari generale, 157, 167b

referinţe pentru, 167

Mucoviscidoza, 822. Vezi şi Fibroza chistică (FC).

Studiu Multicentric Intrapleural Sepsis Trial (MIST) 1 studiu, 1426, 1426f

Boala Castleman multicentrică (MCD), 1607-1608

Multirezistent la medicamente (MDR)

organisme, 559, 567

agenţi patogeni, 564-565

Hiperplazia pneumocitelor micronodulare multifocale (MMPH), 1248

Terapii multimodale, 986, 987f Imagini cu copii multiple, 348. Vezi şi Ultrasonografie.

Tehnica de eliminare multiplă a gazului inert, 71-72, 71f

Noduli pulmonari multipli, 313-314, 314f Scleroza multiplă (SM), 1727

Tomografie computerizată multislice (MSCT), 304-305, 305f. Vezi şi Tomografia computerizată (CT).

Tulburări granulomatoase multisistem, 1188, 1196-1198. Vezi şi Sarcoidoză.

Procese fiziologice multisistem, 436 Medicamente antifolaţi multiţintite, 1473 Implicarea musculară, 275.e1, 275.e4t Distrofie musculară (DM)

Becker, 1697-1698

Duchenne, 1697-1698

Gaz muştar (muştar cu sulf), 1348 Mutageni, biologia, 917

Mutaţii, critice, 915-917

Fenotipuri mutatoare, 915-917

MV. Vezi Ventilaţie mecanică (MV).

MVV. Vezi Ventilaţie maximă voluntară (MVV).

Miastenia gravis, 1695-1697, 1727 Micetoame, 681.e2f

Infecţii micobacteriene, netuberculoase (NTM), 629-645

Complexul Mycobacterium avium (MAC), 1592-1593

Mycobacterium spp., 629-645. Vezi şi Infecţii cu micobacterie netuberculoase (NTM).

Mycobacterium abscessus, 641-642,

642f

Complexul Mycobacterium avium (MAC), 636-639, 637f-638f, 638t

Mycobacterium chelonae, 642-643 Mycobacterium kansasii boala pulmonară, 639-640, 640f

Mycobacterium malmoense, 640-641

Mycobacterium simiae, 641

Mycobacterium szulgai, 641

Mycobacterium xenopi, 640

Pneumonie Mycoplasma, 2 73-274. Vezi şi Pneumonie.

Mycoplasma spp., 510

Micoze

endemică, 646-660

coccidioidomicoza, 652-655 distribuţia geografică a, 646, 647f

histoplasmă, 646-652. Vezi şi Histoplasma.

Prezentare generală a, 646, 660b paracoccidioidomicoză, 658-659 penicilioză, 660 referinţe pentru, 660 sporotricoză, 659-660

oportuniste, 661-681 terapii antifungice pentru, 661-667, 662t-666t

aspergiloză, 670-676, 670f. Vezi şi Aspergiloză.

candidoză, 669-670 criptococoză, 667-669 ciuperci dematiacee (melanizate), 680 epidemiologia, 661 hialohifomicoză, 678-680 infecţii fungice invazive (IFI), 661 mucormicoză, 676-687 de referinţă pentru, 681

Axoni mielinizaţi, 517 Mielinoliză, sifilitică, 1694 Mielină, tubulară, 141, 141f Deficienţă mieloidă, 192

Mioblastoame, celule granulare. Vezi Tumori cu celule granulare.

Infarct miocardic (IM), 520, 522

Ischemie miocardică, 520, 1541-1542 Mioedem, 1413

Miopatii, 1727-1728 inflamatorii, 1698-1699 metabolice, 1699

Miozita, 1183

N

Na+

canalul epitelial Na+ (ENaC) transportul fluidului activ şi, 150-151, 152f

mecanisme de edem alveolar şi, 154-155

reglarea fluidelor şi, 153-154

Na+ (continuare)

Cotransport Na+-glucoză, 151

Na+,K+-ATPaza, 151 celule T1 alveolare şi, 135-138 transport fluid şi, 151

Sistemul NANC. Vezi sistemul nonadrenergic noncolinergic (NANC).

Nanoparticule, 169

aerosoli de mediu şi, 180-181 produse de om, 169

Antitusive narcotice vs. non-narcotice, 511-513. Vezi şi Sindromul anti-sintetază.

Imagistica în bandă îngustă, 381-382, 381f. Vezi şi bronhoscopie diagnostică.

Catar nazal, 507

Patologia cavităţii nazale, 879-881

Mucoasa nazală, 178

Centrul Naţional de Informaţii în Biotehnologie (NCBI), 33-36

National Emfisema Treatment Trial (NETT), 1822

Ancheta naţională de examinare a sănătăţii şi nutriţiei (NHANES) III, 476

Chestionarul National Health Interview Survey (NHIS), 714

Studiile National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI), 788

National Lung Screening Trial (NLST), 316-318, 935, 941

Hiperinflaţia nativă, 1841 Managementul ventilaţiei pulmonare native, 1802-1803, 1802f

NAT-uri. Consultaţi Testele pentru acid nucleic (NAT).

Celulele ucigaşe naturale (NK), 206-208 Managementul greaţei şi vărsăturilor, 1818 NAVA. Consultaţi Asistenţă ventilatorie ajustată neuronal (NAVA).

NBD1. Vezi domeniul de legare nucleară 1 (NBD1). NBD-uri. Vezi domenii de legare a nucleotidelor (NBD). NCBI. Vezi Centrul Naţional pentru Informaţii Biotehnologice (NCBI).

Soluţie salină hipertonică nebulizată (HTS), 847 Nebulizatoare, jet, 171, 172f

Granulomatoza sarcoidă necrozantă, 1198 Aspiraţii cu ace, transbronşice (TBNA), 377, 377f-378f

Presiune negativă a căilor respiratorii, maxim, 433.e1 Metode de presiune expiratorie negativă (NEP), 435.e5f

Infecţii cu nematode, 684-689. Vezi şi Infecţii parazitare.

ascariaza, 684-685, 698.e1f comparaţii ale, 683t-684t dirofilariaza, 688-689, 688f gnatostomiasis, 689 boala anchilostomiei, 685 strongiloidiaza, 685-6878, 685-687,

eozinofilie pulmonară tropicală (TPE), 687-688, 687f, 698.e1f

visceral larva migrans (VLM), 688 Neoadjuvant vs. terapii adjuvante, 951 Leziuni cerebrale neonatale, 1540-1541 Chilotorax neonatal, 1452. Vezi şi Chilotorax.

Pneumotorax neonatal, 1448-1449. Vezi şi Pneumotorax.

manifestări clinice ale, 1448, 1460.e3f incidenţa, 1448 patogeneza, 1448 tratamentul, 1448-1449

Neoplasme. Vezi şi Cancerul pulmonar.

tumori benigne, 991-1000 biologie ale, 912-926 aspecte clinice ale, 940-964

Neoplasme (continuare)

epidemiologia, 927-939

tumori maligne metastatice, 981-990 tumori primare rare, 965-980

vs. tumors, 991. Vezi şi Tumors.

Sindrom nefrotic, 1412-1413

metode NEP. Vezi Metode de presiune expiratoare negativă (NEP).

Nerv

tragere, 1691-1692

implicare, 275.e1, 275.e4t

NET-uri. Vezi Tumori neuroendocrine (NET).

NETT. Consultaţi Studiul naţional de tratament pentru emfizem (NETT).

Reţele

ţesut conjunctiv, 79

molecular, 922-923

Amiotrofie nevralgică, 1701

Asistenţă ventilatorie ajustată neural (NAVA), 1776-1777. Vezi şi Ventilaţie mecanică (VM).

Afectarea transmisiei neuronale, 1726-1730

botulism, 172 7

boli imunologice, 1727

neuropatii imunologice, 1727 evaluări ventilaţie mecanică (VM), 1729

boala neuronului motor, 1727

miastenia gravis, 1727

miopatii, 1727-1728 afectarea joncţiunii neuromusculare (NMJ), 1727-1728

slăbiciune neuromusculară, asociată cu boli critice, 1728-1729

cauze farmacologice, 1728

principii de management al ventilatorului, 1730 Sindroame neurocutanate, 1243 Tumori neuroendocrine (NET), 367-368, 969-970

biologia, 918

carcinoide, 965, 969-970, 970f, 980.e5f carcinoide, tipice vs. atipice, 234-235, 234t, 235f

dezvoltarea, 232-235, 234t, 918 hiperplazie difuză a celulelor neuroendocrine pulmonare idiopatice, 235, 235f

carcinoame neuroendocrine cu celule mari (LCNEC), 234, 970, 980.e6f

clasificarea patologică a, 969

leziuni preinvazive, 235, 235f

carcinoame cu celule mici, 232-233 Neurofibromatoza tip 2 (NF2), 1468-1469 Edem pulmonar neurogen, 1099-1100, 1100f. Vezi şi Edem pulmonar.

Blocaje neuromusculare (BNM), 11131114, 1771

Boli neuromusculare, 1691-1706. Vezi şi Tulburări extrapulmonare.

boli ale sistemului nervos central (SNC), 1694-1695, 1694t

tulburări de respiraţie automată, 1694 tulburări ale trunchiului cerebral, 1694 tulburări corticale, 1694 apnee în somn şi, 1691 boli ale măduvei spinării, 1694-1695 leziuni ale măduvei spinării (SCI), 1694-1695, 1695t

tulburări respiratorii voluntare, 1694 comparaţii ale, 1691, 1693, 1694t legate de boli critice, 1699-1700

polineuromiopatie de boală critică, 1699-1700

Slăbiciune legată de UTI, 1699-1700 disfuncţie diafragmă indusă de ventilator, 1700-1702, 1700t Boli neuromusculare (Continuare) boli ale funcţiei diafragmei, 1700-1702, 1700t

paralizie bilaterală a diafragmei, 17011702, 1701f

etiologia, 1700, 1700t paralizia unilaterală a diafragmei, 1700

evaluări şi management al, 17021706, 1702f

disfuncţie musculară bulbară, 1702 insuficienţă de tuse, 1702, 1703f suport pentru tuse, 1705-1706, 1705f hipoventilaţie, 1702

funcţia inspiratorie, 1702 ventilaţie neinvazivă cu presiune pozitivă (NPPV), 1704-1705

suport ventilator, 1703-1704, 1703t, 1704f

suport ventilator, normă întreagă, 1705 suport ventilator, nocturn, 1704 prezentari generale, 1691, 1706b boli ale sistemului nervos periferic (SNP), 1695-1699

deficienţe de maltază acidă, 1699

polineuropatie acută demielinizantă idiopatică, 1696

polineuropatie inflamatorie acută, 1695-1696

scleroza laterală amiotrofică (ALS), 1695-1696

boli ale celulelor cornului anterior, 1695

Distrofia musculara Becker (MD),

1698

botulism, 1697 miopatii inflamatorii cronice,

1699

dermatomiozită (DM), 1698-1699 Distrofia musculară Duchenne (MD),

1698

boala de stocare a glicogenului, 1699 miozită cu corpuri de incluziune (IBM),

1699

insecticide organofosfați și,

1697

Sindromul miastenic Lambert-Eaton (LEMS), 1697

defecte ale enzimelor lipidice, 1699 miopatii metabolice, 1699 tulburări mitocondriale, 1699 boli ale nervilor motori, 1695. Vezi și Boli ale nervilor motori.

miastenia gravis, 1695-1697 boli ale joncțiunii neuromusculare (NMJ), 1695-1697

poliomielita, 1696 sindrom postpolio, 1696 boli ale mușchilor respiratori, 1695t, 1697-1699

referințe pentru, 1706 anatomie funcțională a sistemului respirator și, 1691-1693

sistem nervos central (CNS), 1691. Vezi și Sistemul nervos central (CNS).

sistemul nervos periferic (PNS), 1691-1693. Vezi și Sistemul nervos periferic (PNS).

mușchii respiratori și inervație, 1694t

reglarea ventilației, 1691, 1692f Joncțiunea neuromusculară (NMJ)

boli, 1695-1697

depreciere, 1727-1728

Insuficiență respiratorie neuromusculară, 1773 Slăbiciune neuromusculară, asociată cu boli critice, 1728-1729

Neuropatii

polineuropatie inflamatorie acută, 1695-1696

Charcot Marie Tooth, 172 7

imunologic, 172 7

Neurosarcoidoza, 1200-1201. Vezi și Sarcoidoză.

Neurotoxice, 1348

Neutrofile, 725, 856-857, 857f,

1536-1537

Clubbing nou debut, 274-275

Secvenţierea de generaţie următoare, 922

Factor N, 362. Vezi, de asemenea, Stadializarea Tumor-node-metastasis (TNM).

NHANES III. Vezi National Health si

Ancheta de examinare a nutriţiei (NHANES) III.

Chestionarul NHIS. Vezi chestionarul National Health Interview Survey (NHIS).

studii NHLBI. Vezi National Heart, Lung şi

Studii ale Institutului de Sânge (NHLBI).

Expuneri la nichel, 807, 1348-1349

Nicotinamidă adenin dinucleotid fosfat oxidază, 155

Nicotina, 807

dependenţă, 813-814. A se vedea, de asemenea, Pericole şi renunţare la fumat.

definiţia, 813

ţigări cu randament scăzut şi, 814 factori multifactoriali ai, 813 mecanisme neurobiologice ale, 813-814, 814f

simptome de sevraj, 813

terapie de înlocuire, 816-817 comparaţii ale, 817t inhalatoare de nicotină, 817 pastile de nicotină, 817 spray-uri nazale cu nicotină, 817 gumă polacrilex cu nicotină, 816 plasturi transdermici cu nicotină, 816

NISP. Vezi Pneumonită interstiţială nespecifică (NISP).

Nitrofurantoină, 1421

Oxizi de azot, 1347

Nitrozamine, 807

Nitrosoureas, 1281-1282

VNI Vezi Ventilatie noninvaziva (VNI).

celule NK, 206-208. Vezi şi Limfocite.

NLH-uri. Vezi Hiperplazii limfoide nodulare (NLH).

NLST. Vezi Trial naţional de screening pulmonar (NLST).

NMB-uri. Vezi blocaje neuromusculare (BNM). NMDA. Vezi N-metil-D-aspartat (NMDA). N-metil-D-aspartat (NMDA), 501-502 NMJ. Vezi Joncţiunea neuromusculară (NMJ).
Nocardioza, 1434

Dispnee nocturnă, paroxistică, 266

Studiu de terapie cu oxigen nocturn (NOTT), 1827

Suport ventilator nocturn, 1704

Hiperplazii limfoide nodulare (NLH),

978

Noduli

asemănător meningoteliului (MLN), 999-1000, 999f

multiplu, 313-314, 314f

hiperplazii limfoide nodulare (NLH),

978

necalcificat, 361

pulmonar, 654-655, 660.e5f-660.e6f reumatoid, 1176

solitar, 310

plural, 964.e5f-964.e6f pulmonar (SPNs), 312-313, 312f-313f, 361

Zgomot (pestriţă cuantică), 300.e1-300.e2 Sistem nonadrenergic noncolinergic (NANC), 724

Rinita cronică nonalergică, 881. Vezi şi Rinita.

Boala de depunere de imunoglobuline monoclonale nonamiloidotice, 979, 980.e24f

Hipomicete non-aspergillus hialine, 678-680. Vezi şi Micoze oportuniste.

Infecţii bipolare, 681.e9f manifestări clinice ale, 679, 679f diagnosticul, 679 epidemiologia, 678-679 patogeneza, 678-679 Infecţii cu Scedosporium apiospermum, 681. e8f

tratamentul, 679

Noduli pulmonari solitar necalcificati (SPN), 361

Edem pulmonar noncardic, 1101-1102 Leziuni nonepiteliale, 996-1000 tumori miofibroblastice inflamatorii (IMT), 997-998, 998f, 1000.e5f meningioame intrapulmonare, 999-1000 MLN meningoame, meningoame 999-1000, 999f

condroame pulmonare, 997 tumori fibroase solitare (SFT), 998-999, 999f, 1000.e5f-1000.e6f

Forţe negravitaţionale, flux sanguin, 53 Limfom non-Hodgkin, 1606-1607 Pneumotorax neiatrogen, 1447-1448.

Vezi şi Pneumotorax. diagnosticul, 1447-1448 incidenţa, 1447 mecanismele, 1447 tratamentul, 1447-1448 Complicaţii neinfecţioase vasculitic-trombice, 1029.e2

Diagnostic imagistic neinvaziv, 299-331. Vezi şi Imagini.

angiografie

bronşic, 331.e9f, 304.e1-304.e2 pulmonar, 331.e8f, 304.e1, 331.e7f aortografie, 331.e8f, 304.e1-304.e2 bronhografie, 304.e04.e2 radiografie, 304.e04.300 Vezi şi Radiografie toracică.

Standardele Colegiului American de Radiologie (ACR) pentru, 300.e2 aplicaţii clinice ale, 310-312 eficacitatea clinică a, 300.e3 radiografia computerizată (CR), 300.e2 vizualizări în decubit, 302-303, 302f-303f digital, 331.e05f, vizionări expiratorii, 331.e0. 300-302, 301f-302f fluoroscopia, 304 geometria, 331.e1f obiectivele, 300.e1 calitatea imaginii, 300.e1-300.e3 imagini, 313f, 331.e2f-331.e1f, 300.e1, 300.e1, 300.e1, 300.e1, 331.e2f-331. zgomot (pestriţă cuantică) în, 300.e1-300. e2

vederi oblice, 304, 331.e6f supraexpus vs. expus corect, 299, 300f

portabil, 300.e2 contrast radiografic de, 300.e1 examinări de rutină, 300-304, 301f radiaţie împrăştiată/reducere împrăştiere, 331.e1f

rezoluţie spaţială a sistemelor de stocare fosfor 300.e1, 300.e2-300.e3

Diagnostic imagistic neinvaziv (Continuare) tomografie computerizată (CT), 304-309. Vezi şi Tomografia computerizată (CT). aplicaţii ale, 312-331 îmbunătăţirea contrastului, 307-308 elicoidal, 304

afişări de imagini, 304 multislice (MSCT), 304-305, 305f poziţii pacient pentru, 307 principii fizice ale, 304 protocoale pentru, 305-308, 306t expunere la radiaţii şi, 308-309, 308t interval de scanare de, 307 secţiune de scanare 7-30, 330 grosime de scanare 7-30, spirală metoda, 304-305 volumetrice, 304-305, 305f

imagistica prin rezonanţă magnetică (RMN), 309-310 principii fizice ale, 309 tehnici, 309-310

Prezentare generală a, 299-300, referinţe 330b pentru, 331 ultrasonografie, 331.e9f, 304.e2 Testare de efort noninvazivă, 452. Vezi şi Testare clinică de efort.

Măsurători neinvazive, 425.e8-425.e10. Vezi şi Măsurătorile gazelor din sângele arterial. capnografie, 435.e11f, 425.e9-425.e10 dioxid de carbon, 425.e9-425.e10 oxigen, 425.e8-425.e9

Ventilaţie neinvazivă cu presiune pozitivă

(NPPV), 1696, 1830

Tehnici noninvazive de stadializare, 944-947. Vezi şi Cancerul pulmonar.

tomografie computerizată toracică (CT),

945

radiografie toracică, 944

evaluări clinice extinse, imagistica prin rezonanţă magnetică (RMN) 946t, 946 căutări de boli metastatice, 946-947 imagistica suprarenală, 947 imagistica osoasă, 947 imagistica cerebrală, 947 imagistica hepatică, 947

Prezentare generală a, 947

tomografie cu emisie de pozitroni (PET),

946

Ventilaţie neinvazivă (VNI), 1778-1793.

Vezi şi Ventilaţie.

beneficii ale, 1778-1781, 1779t ferestre de decizie pentru, 1780f, 1787-1788 definiţie, 1778 epidemiologia, 1792-1793, 1792f perspective istorice ale, 1778-1779 setări de acasă, 1778, 1792, indicaţii pentru 1784-1792 sindromul de obezitate-hipoventilaţie (SHO), 1790-1791

Privire de ansamblu asupra, 1778-1779, 1793b Fiziopatologia, 1779-1781 sindroame de detresă respiratorie acută (ARDS), 1780

edem pulmonar cardiogen (CPE), 1780

boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC), 1779-1780

insuficienţă respiratorie acută hipoxemică (IRA), 1780-1781 postextubare, 1788 prevenirea complicaţiilor postoperatorii, 1787-1788

intervenţii chirurgicale abdominale, 1787-1788 pacienţi fără intubare, 1788 fiziopatologia, 1787 intervenţii chirurgicale toracice, 1787 pacienţi traumatizaţi, 1788

Ventilaţia neinvazivă (VNI) (Continuare) aspecte practice şi tehnice ale, 1781-1784

coifuri, 1783

interfeţe, 1783-1784

măşti, 1783-1784

moduri, 1781-1784

ventilatoare, 1782-1783

utilizări preventive, 1788-1789

raţiuni pentru, 1779-1781

utilizări recomandate ale, 1778, 1779t referinţe pentru, 1793

setări pentru, 1781-1784

asincronii, 1781-1782 presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii (CPAP), 1781-1782

ventilaţie cu presiune negativă, 1782 asistenţă ventilatorie ajustată neuronal (NAVA), 1782

ventilaţie cu susţinere a presiunii (PSV), 1781 ventilaţie asistată proporţională (PAV), 1782

ventilaţie direcţionată în funcţie de volum, 1782 ventilatoare, 1782

procese de înţărcare, 1788 Tuberculoză nemultirezistentă (TB), 618t. Vezi şi Tuberculoză (TB).

Deficit nonmieloid, 192

Antitusive non-narcotice vs. narcotice, 511-513. Vezi şi Sindromul anti-sintetază.

Tulburări non-neoplazice, 23 7-249, 809 Tulburări non-neoplazice, 23 7-249

pneumonie acută fibrinoasă, 245, 245f

boală pulmonară interstiţială acută (ILD),

243

pneumonie interstiţială acută (AIP),

243

pneumonie interstiţială bronhiolocentrică, 245, 245f

boli vasculare de colagen, 240, 240t pneumonie cu organizare criptogenă (COP), 241

pneumonie interstiţială descuamativă (DIP),

243

afectare alveolară difuză (DAD), 242-243, 242f

pneumonie eozinofilă (EP), 249, 249f boală pulmonară interstiţială fibrozată, 238-241 pneumonită de hipersensibilitate (HP), 245-249, 246f

pneumonii interstiţiale idiopatice, 239f fibroelastoză pleuroparenchimatoasă idiopatică, 244, 244f

fibroza pulmonară idiopatică, 238-240 boli pulmonare interstiţiale (ILD), 237-245 limfangioleiomiomatoză (LAM), 248-249, 248f

pneumonie interstiţială limfocitară (LIP),

244, 244f

pneumonie interstiţială nespecifică (NISP), 240-241, 241f

pneumonie organizatoare (OP), 243, 245, 245f

histiocitoză pulmonară cu celule Langerhans (PCLH), 246f, 247-248

modele histologice rare, 244-245

pneumonii interstiţiale idiopatice rare (PII), 243-245

bronşiolită respiratorie boală pulmonară interstiţială (RD-ILD), 243, 243f

sarcoidoză, 246-247, 247f boală pulmonară interstiţială (BPI) legată de fumat, 243

pneumonie interstiţială uzuală (UIP), 238-240, 239f

Agenţi nepulmonari, 709-710. Vezi şi Bioterorism.

Funcţii non-respiratorii, 57-58. Vezi şi Fluxul de sânge.

Pneumonie fără răspuns, 578-580. Vezi şi Pneumonie bacteriană.

evaluări ale, 579

studii imagistice ale, 579-580 cauze infecţioase ale, 579 studii microbiologice ale, 579-580 cauze neinfecţioase ale, 579

Cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC)

diagnostic de, 361

stadiu incipient, 368-369

urmăriri pentru, 3 70 rezultate tratament de inducţie pentru, 369.e1t

vs. tumori neuroendocrine (NET), 367-368. Vezi şi Tumori neuroendocrine (NET).

prognostic pentru, 366

reevaluare a, 369.e1t

vs. cancer pulmonar cu celule mici (SCLC), stadializarea 366 a, 364, 365t, 952-956 stadiul I, 369-370, 952-953 stadiul II, 369-3 70, 953-954 stadiul III, 369-370 stadiul IIIA, 55 stadiul IIIA, 954 stadiul IIIB, 5, 954, stadiul IIIB, 954-95 955

radioterapie ablativă stereotactică (SABR) pentru, 368-370

tratament pentru, 952-956, 952t, 953f etape specifice, 952-956, 952t terapii ţintite, 955-956

Nefumători, cancer în, 912-913, 913t, 931-933, 932t

Provocări nespecifice ale căilor respiratorii, 428.e1

Antitusive nespecifice, 511. Vezi şi Antitusive.

Pneumonie interstiţială nespecifică (NSIP), 1156-1157. Vezi şi Pneumonie.

Infarct miocardic (IM) fără supradenivelare de ST, 522

Inegalitate nontopografică, 48-49, 48f. Vezi şi Inegalitate.

Chilotorax netraumtic, 1454-1455. Vezi şi Chilotorax.

Hemotorax nontraumtic, 1458. Vezi şi Hemotorax.

Infecţii micobacteriene netuberculoase (NTM), 629-645, 854-855, 864-865

diagnosticul şi managementul, 634-644 bolii NTM asociate asistenţei medicale, 644-645

boala pulmonară NTM asemănătoare pneumoniei de hipersensibilitate, 643-644 teste de diagnostic de laborator, 636 criterii microbiologice, 634t-635t micobacterii cu creştere rapidă, 641-643.

Vezi şi Micobacterii cu creştere rapidă.

micobacterii cu creştere rapidă (RGM), 630t, 641-643

Micobacterii cu creştere lentă, 630t, 636. Vezi şi Micobacterii cu creştere lentă.

monitorizarea medicamentelor terapeutice, 643 epidemiologia, 630-632

distribuţie şi variaţie geografică, 631-632

incidenţă şi prevalenţă, 630-631, 631f

microbiologie si taxonomia de, 629-630, 630t

Infecţii micobacteriene netuberculoase (NTM) (Continuare) Prezentare generală a, 629, 644b patogeneza, 632-634 factori de boală asociaţi, 633-634, 634f factori de infecţie asociaţi, 632 prevenirea, 644-645 referinţe pentru transmiterea, 6632

Astm non-legat de muncă (NWRA), 13051306, 1305t. Vezi şi Astm.

Mucine normale ale căilor respiratorii, 157-158

Tipare normale de respiraţie, 270, 270f

Sunete pulmonare normale, 271-272, 271t

Lichid pleural normal, 1398-1399

Tipare de respiraţie normale versus anormale, 270, 270f sunete pulmonare, 2 71-2 72, 271t surfactant pulmonar, 146-148

Nas, 877-881

histologie, 877-879 patologia cavităţii nazale, 879-881 fiziologia, 877-879 rinite, 879-881. Vezi şi Rinită.

Pneumonie nosocomială. Vezi Pneumonie dobândită în spital (nosocomială) (HAP).

NOTT. Vezi Proba de terapie cu oxigen nocturn (NOTT).

Stimularea nocivă a căilor respiratorii, 501-502, 502f

NPPV. Vezi Ventilaţie neinvazivă cu presiune pozitivă (NPPV).

NSCLC. Vezi Cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC).

NSIP. Vezi Pneumonie interstiţială nespecifică (NSIP).

NT-BMP-uri. Vezi peptide natriuretice ale creierului N-terminal (NT-BMP).

Peptide natriuretice ale creierului N-terminal (NT-BMP), 1411

N-terminale, 144-145

Infecţii cu NTM. Vezi Infecţii cu micobacterie netuberculoase (NTM).

Domeniul de legare nucleară 1 (NBD1), 824

Teste de acid nucleic (NAT), 293-295, 294t, 563

Domenii de legare la nucleotide (NBD), 824

Canale dependente de nucleotide, ciclice. Vezi Canale ciclice dependente de nucleotide (CNG).

Nursing history, 269. Vezi şi Interviuri medicale.

Nutriţie

suport nutriţional, 1826 infecţii pleurale şi, 1429

NWRA. Vezi Astm non-legat de muncă (NWRA).

NXX2-1, 28-29

O

OA. Vezi Astmul ocupaţional (OA).

Obezitate, 1719-1722

indicele greutăţii corporale (IMC) şi, 1719 boli ale peretelui toracic în, 1719-1722 diagnosticul, 1719 etiologia, 1719 funcţia pulmonară şi, 432.e1t sindromul de obezitate-hipoventilaţie (SHO), 1719-1722, 1790-1791

vs. excesul de greutate, 1719 patofiziologia, 1719-1722 controlul respiraţiei, 1721 tipare de respiraţie, 1721 capacitatea de efort, 1721-1722 schimbul de gaze, 1721 funcţia pulmonară, 1719-1720, 1720t mecanica respiratorie, capacitatea totală (1720) 1719-1720, 1720f, 1720t

Obezitate (continuare)

evaluări preoperatorii şi, 463. Vezi şi Evaluări preoperatorii.

sever (morbid), 1719 tratament, 1722 pierdere în greutate şi, 1722

Sindromul de obezitate-hipoventilaţie (SHO), 1719-1722, 1790-1791

Vederi oblice, 304

Boli obstetricale si ginecologice, 16791690. Vezi si Tulburari extrapulmonare.

Obstacole

căi aeriene, 1731-1738

astm, 1737-1738. Vezi şi Astm. boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC), 1731, 1732f. Vezi şi Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC).

Fiziopatologia, 1731-1737 căilor aeriene superioare, 1731

căilor respiratorii centrale

coagularea plasmei cu argon, 386, 386f cauze ale, 383, 384t

bronhoscopie terapeutică, 384-390 venoasă centrală, 1413

vena cavă superioară, 1508-1509 Boli obstructive

tulburări ale căilor respiratorii intratoracice, 897-911 ventilaţie mecanică (VM) în, 1772-1773

secretii mucoase si, 164-166 superioare, 877-896

astm

diagnosticul clinic şi managementul, 731-750

genetica în, 786-806 patogeneza şi fenotipurile, 713-730

bronşiectazie, 853-876

bronşiolită, 897-911

boala pulmonara obstructiva cronica (BPOC)

diagnostic clinic şi management al, 767-785

genetica în, 786-806 patogeneza şi istoria naturală a, 751-766

fibroza chistică (CF), 822-852 tulburări intratoracice ale căilor respiratorii, 897-911 pericole şi renunţarea la fumat, 807-821 Apnee obstructivă în somn (OSA), 1552-1568 boli ale sistemului nervos central (SNC), 1691

schimb de gaze în, 439. Vezi şi Schimb de gaze.

evaluări preoperatorii şi, 463. Vezi şi Evaluări preoperatorii.

Defecte ventilatorii obstructive, 409f, 426-427, 427.e1

Agenţi ocupaţionali, 931-936 Tulburări profesionale şi de mediu poluarea aerului, interior vs. exterior, 1331-1342

medicina scufundarii, 1385-1395 medicina de mare altitudine, 1367-1384 pneumoconioze, 1307-1330 expuneri toxice, reactii acute la, 1343-1353

traumatisme şi leziuni provocate de explozie, 1354-1366 astm bronşic (WRA), 1295-1306 Astm ocupaţional (OA), 1295-1306. Vezi şi Astm.

Declaraţia de consens al Colegiului American al Medicilor Pieptului privind, clasificarea 1295 a, 1295-1296, 1296f

Definiţia astmului profesional (OA) (Continuare), 1295-1296 astmului indus de iritant (IIA), 1295, 1301-1304

definiţia, 1295

diagnosticul, 1303, 1303t epidemiologia, 1301-1302

European Community Respiratory Health Survey şi, 1301-1302

rezultatele, 1303 patofiziologia, 1302, 1302t prevenirea, 1303-1304 sindromul de disfuncţie reactivă a căilor respiratorii (RADS), 1295

factori de risc ai, 1302

tratamente pentru, 1303 prezentări de ansamblu, 1295-1296 referinţe pentru, 1306 induse de sensibilizant, 1295-1301

agenţi cauzali ai, 1296-1297, 1296t definiţia, 1295

diagnostic de, 1298-1300, 1299f, 1300t epidemiologie de, 1296

conducerea, 1300-1301

rezultate ale, 1300-1301 fiziopatologia, 1297 factori de risc ai, 1297-1298, 1298t impactul socioeconomic al, 1301 astm bronşic exacerbat la locul de muncă (WEA), 1295, 1304-1306

expunerile la locul de muncă asociate, 1304 definiţia, 1295

diagnosticul, 1304 epidemiologia, 1304

vs. astm non-legat de muncă (NWRA), 1305-1306, 1305t

impacturile socioeconomice ale, 1305-1306 Istoriile ocupaţionale, 268-269. Vezi de asemenea

Interviuri medicale.

Raport impar (OR), 936

ODTS. Vezi Sindromul toxic al prafului organic

(ODTS).

OHS. Vezi Obezitate.

Oleotorace, 1711-1712, 1722b Oligomerizare, 144-145

Monitoare de gaze din sânge la cerere, 425.e10. Vezi şi Măsurătorile gazelor din sângele arterial.

Moştenirea online mendeliană la om,

35-36

Opacităţi, plămân, 320-322, 320f

Metode în circuit deschis, 413.e1. Vezi şi Măsurătorile gazelor din sângele arterial.

Presiuni de deschidere, 80 Toracotomie deschisă, 1443

Pletismografie de tip deschis, 435.e2f, 413.e1,

435.e3f

Micoze oportuniste, 661-681. Vezi de asemenea

Micoze.

terapii antifungice pentru, 661-667, 662t-666t

azoli, 661-666, 662t-665t comparaţii ale, 662t-666t echinocandine, 662t-665t, 667 flucitozină, 662t-665t, 667

Indicaţii aprobate de Food and Drug Administration, 661, 665t-666t

poliene, 661-666, 662t-666t

terbinafină, 662t-665t, 667 aspergiloză, 670-676, 670f. Vezi şi Aspergiloză.

epidemiologia, 670

tipuri de infecţie, 671-676

patogeneza, 670-671

candidoză, 669-670

manifestări clinice ale, 669-670, 681.e1f

Micoze oportuniste (Continuare) epidemiologia, 669 tratamentul, 670

criptococoză, 667-669

manifestări clinice ale, 668, 668f, 681.e1f

diagnosticul, 668-669 epidemiologia, 667 sindromul inflamator de reconstituire imună (IRIS) şi, 669

patogeneza, 667-668 tratamentul, 669

ciuperci dematiacee (melanizate), 680 epidemiologia, 661 hialohifomicoza, 678-680

Infecţii bipolare, 681.e9f manifestări clinice ale, 679, 679f diagnostic ale, 679

epidemiologia, 678-679 patogeneza, 678-679 Scedosporium apiospermum infectii, 681.e8f

tratamentul, 679

infecţii fungice invazive (IFI), 661 mucormicoză, 676-678

manifestări clinice ale, 677, 677f, 681.e5f-681.e6f

diagnosticul, 677-678 epidemiologia, 676-677 patogeneza, 677 tratamentul, 678

Privire de ansamblu asupra, 661, 680b

referinţe pentru, 681

Achiziţie optimă a imaginii, 350-351. Vezi şi Ecografia.

SAU. Vezi raportul impar (OR).

Seturi de ordine, 279. Vezi şi Seturi de ordine sindromice.

Sunete obişnuite asociate respiraţiei, 2 71t, 272

Sindromul toxic al prafului organic (ODTS),

1349-1350

Organizarea pneumoniei, 245, 245f, 1175,

1240-1241

Expunerea la pesticide organofosfaţi, 1351-1352

Organofosfaţi, insecticid, 1697 ORM1-like 3 gene (ORMDL3), 790-791 ORMDL3. Vezi gena 3 asemănătoare ORM1 (ORMDL3). Orofaringe

depunere/clearance de aerosoli şi, 173, 173f

ocolire a, 173, 173f

OSA. Vezi Apnee obstructivă de somn (OSA).

Expunerea la tetroxid de osmiu, 1349

Gap osmolar, 126. Vezi şi Acidoza hipercloremică.

Presiune osmotică, 150

Metastaze osoase, 964.e9f

Osteoartropatie, hipertrofică,

274-275

Osteoporoza, 774, 811-812

Prognosticul rezultatelor, 449-450 test de efort cardiopulmonar (CPET), 449-450, 450f

boală cardiacă congenitală la adult, 450 insuficienţă cardiacă, 449-450

hipertensiune arterială pulmonară (HAP), 450

Prezentare generală a, 449

Poluarea aerului exterior versus interior,

1331-1342

Sindromul de hiperstimulare ovariană, 1422 Oxaliplatin, 1280

Oxidanţi

faţă de antioxidanţi, 163

leziuni oxidante, 1275

Oxigen

evaluare şi terapii, 1827-1828,

182 7t

sisteme de livrare, 1828

doze, 1827-1828 ghiduri pentru, 1827, 1827t ca adjuvant de antrenament pentru exerciţii de reabilitare, 1828

consum, 436-437

costul respiraţiei, 90.e1f

hipercapnie indusă de oxigen, 1529. Vezi şi Hypercapnia.

presiuni parţiale

arterială, 439

sfârşitul mareei, 439

sesizare, 74-75

terapie, 782-783

transport, 58-59, 59f

absorbţie, 63-64, 63f

Oxigenare, sistemică, 1542

Oxigenatoare, 1796

Oxinitrat, 155

Expunerea la ozon, 1347

P

Mutaţii p1K3CA, 915-917 mutaţii p16, 915-917 Pahidermoperiostoză, 275 Paclitaxel, 1282

PaCO2. Consultaţi Presiunea arterială de dioxid de carbon

(PaCO2).

Paecilomyces spp., 1153-1154

PAH. Vezi Hipertensiune arterială pulmonară

(PAH).

Managementul durerii, 466-468, 467f, 1816-1817

Îngrijiri paliative, 1807-1820 consideraţii de comunicare, 1814 sprijin emoţional şi spiritual, 1815-1816

justificari etice si legale pentru, 18091813, 1809t

inutilitatea medicală, 1811-1812

justificări de îngrijiri paliative, 1812-1813 la domiciliu, 1830 cancere pulmonare, 957 modele de luare a deciziilor medicale, 1813-1814

mezoteliom, 1474 tumori maligne metastatice, 986-987 boala pleurală metastatică, 1465-1467 prezentari generale, 1807, 1820b

considerentele nevoilor pacientului si familiei, 1815, 1815t

reabilitarea pulmonară şi, 1830 consideraţii privind calitatea vieţii (QOL), 1814 referinţe pentru, 1820

Predicţii privind rezultatele insuficienţei respiratorii, 1807-1808

Fiziologia acută şi
evaluarea sănătăţii cronice (APACHE), 1807

Studiu pentru a înţelege prognosticul şi preferinţele pentru rezultatele şi riscurile tratamentului (SUPPORT), 1807 setări pentru, 1808-1809 managementul simptomelor, 1816-1818

managementul anxietăţii, 1817 managementul delirului, 1817 managementul dispneei, 1817-1818 managementul foamei şi setei, 1818 managementul greaţei şi vărsăturilor, 1818 managementul durerii, 1816-1817 obiective de tratament pentru, 1808
reţinerea/retragerea 1818

Palpare, 2 70. Vezi şi Examene toracice. Panbronşiolită, difuză, 775

Tumori Pancoast (sulcus superior), 957-959, 958f, 964.e11f

Ascita pancreatică, 1417 Pancreatită, 1647-1649

acută, 1416

autoimună, 1649 dureri în piept, 525-526 fibroză chistică (CF) şi, 840 definiţie, 1647 incidenţă a, 1647 revărsat pleural (PE) în, 1648-1649, 1649f insuficienţă respiratorie în, 1647-1649, 1647-1649

PaO2. Vezi Presiunea oxigenului arterial (PaO2).

Adenoame papilare, 994, 994f. Vezi de asemenea

Adenoame.

Papiloame, 991-994, 992f

leziuni exofitice endobronşice, 991 infecţii cu papilomavirus uman (HPV) şi, 991

papilomatoza

respiratorii recurente (RRP), 991-992 respiratorii, 977-978, 978f, 980. e20f-980.e21f

solitar, 991-992, 992f scuamos, 991, 1000.e1f Acid paraaminosalicilic (PAS), 628.e13-628. e18, 628.e14t-628.e15t

Paracoccidioidomicoza, 658-659. Vezi şi Micoze endemice.

cronică, 660.e8f

manifestări clinice ale, 659, 660.e8f diagnostic de, 659

epidemiologia, 658 patogeneza, 658-659 pulmonar, 658f tratamentul, 659

Respiraţie paradoxală, 2 73-2 74

Paragonimiasis, 689-690, 690f, 1437-1438, 698.e2f

Viruşi paragripali, 528-529, 529t, 549-550

Paralizie, corzi vocale, 892-893

bilateral, 893

unilateral, 892

Sinusurile paranazale, 881-886

Sindroame paraneoplazice, 263-264, 275, 276t

comparaţii ale, 959, 960t sindromul Cushing, 962 sindromul de corticotropină ectopică, 962-963 hipercalcemie, 960-962 hiponatremie în, 962 mezoteliom şi, 1474-1475 efecte musculo-scheletice ale, 959-960

961f

efectele neurologice ale, 963-964 sindromul secreţiei inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH), 962 tratamentul, 959-964

Revărsări parapneumonice, 338-340 Expunere la erbicid paraquat, 1350-1351 Infecţii parazitare, 682-698

comparaţii ale pneumoniilor eozinofile 683t-684t, 1235-1237, 1242.e5f. Vezi şi Boli pulmonare eozinofile.

helminţi, 683t-684t, 684-693. Vezi şi Infecţii cu helminţi.

cestode, 691-693, 692f definiţia, 684 nematode, 684-689 prezentari generale ale, 684 trematode, 689-691

Infecţii parazitare (Continuare) Prezentare generală a, 682-684, 698b evaluări ale pacienţilor şi, 682-684, 683t-684t

infectii pleurale si, 1436-1438. Vezi şi Infecţii pleurale.

protozoare, 683t-684t, 693-698

amebiaza, 693-694, 698.e4f babesioza, 696 criptosporidioza, 696 definiţia, 693 ameba cu viaţă liberă, 696-697 leishmanioză, 697 malarie, 694-695, 694f microsporidioza, 695-69697 tripanosomiaza, 697-698 referinţe pentru, 698 trematode, 683t-684t, 689-691 Nervi parasimpatici, 724 Boala pulmonară parenchimatoasă, 1173, 1730, 1771-1772

Sarcoame parenchimatoase, 972. Vezi şi

Sarcoame.

Parkinsonism, 1694

Mărirea glandei parotide, 1202 Dispnee paroxistică nocturnă, 266 Sindromul Parsonage-Turner, 1701

Fibrotorax parţial calcificat, 1460.e5f. Vezi şi Fibrotorax.

Particule

distribuţie, monodispers vs. polidispers, 168-169

dimensiuni marimi, 169-170. Vezi de asemenea

Depunerea de aerosoli şi clearance-ul.

PAS. Vezi Acid paraaminosalicilic (PAS).

Fumatul pasiv, 933. Vezi, de asemenea, Pericole şi renunţare la fumat.

Efectul Pasteur, 120

Istorici medicale trecute, 269. Vezi şi Istorici şi examinări fizice; Interviuri medicale.

Patched 1 (PTCH1), 27

Receptori de recunoaştere moleculară asociaţi patogenului (PAMP)

absenţa, 186

celule dendritice (DC), expunere la, 203-204.

Vezi şi Celule dendritice (DC).

imunitatea înnăscută şi, 184-187 prezentări de ansamblu asupra, 184, 185f integrarea sistemului şi, 204-205 virale, 201

Patogeneza

de astm, 713-730

a bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC), 751-766

Agenţii patogeni

Acinetobacter spp., 584

Alternaria spp., 1153-1154

Aspergillus fumigatus, 1186

Aspergillus spp., 1153-1154

Aureobasidium spp., 1153-1154

Bacillus spp., 1153-1154

Bordetella pertussis, 510

Chlamydiae spp., 510

Cladosporium spp., 1153-1154

Epicoccum spp., 1153-1154

Fusarium spp., 1153-1154

Haemophilus influenzae, 584

Klebsiella spp., 1153-1154 Staphylococcus aureus rezistent la meticilină (MRSA), 558-560, 584-585, 585f

Mycobacterium spp., 629-645

Mycoplasma spp., 510

Paecilomyces spp., 1153-1154

Penicillium spp., 1153-1154

Agenti patogeni (continuare)

Proteus spp., 584

Pseudomonas aeruginosa, 583

Streptococcus pneumoniae, 584

Trichosporon spp., 1153-1154

Patologie și leziuni inflamatorii și reparații, 251-260 boli pulmonare maligne și interstițiale, 225-250

diagnostic patologic, 225

Interviuri medicale centrate pe pacient, 265. Vezi și Interviuri medicale.

Educația pacientului, 1825-1826, 1825t Relații pacient-medic, 264-265 Receptorii de recunoaștere a modelelor (PRR), 187-192, 190f. Vezi și Imunitatea înnăscută, celulară, 189-191

Receptori de lectină de tip C (CLR), 189-191 modele moleculare asociate pericolului (DAMP), 189

definiţia, 189

celula epitelială dendritică şi timică-205 (DEC205), 189-191

nonintegrină de adeziune intercelulară specifică celulei dendritice (CD-SIGN), 189-191

receptorul-1 specific celulei dendritice (DECTIN-1), 189-191

model endozomal, 189-191 grup de mobilitate ridicată caseta 1, 189 moleculă de adeziune intracelulară (ICAM3), 189-191

receptor de macrofage cu monie colagenă (MARCO), 189

modelul membranei plasmatice, 189-191

receptori scavenger, 189

receptori de tip toll (TLR), 189

clase de, 190f

secretat, 187-189, 188f

colectine, 187

sistemul de complement, 187

definiţia, 187

penetraxinele, 187-189

Expunerile la reactiv ale lui Pauli, 1154

PAV Vezi Ventilatie asistata proportionala (PAV). PBW Vezi greutatea corporală estimată (PBW).

PCIS. Vezi Sindromul post-leziune cardiacă (PCIS). PCR. Vezi Reacţia în lanţ a polimerazei (PCR). PCT. Vezi Procalcitonina (PCT).

P/D. Vezi Pleurectomie cu decorticaţie (P/D). pDC-uri. Vezi Celule dendritice plasmacitoide (pDC). PDGFR-uri. Vezi Receptorii factorului de creştere derivaţi din trombocite (PDGFR).

PDGF-uri. Vezi Factori de creştere derivaţi de trombocite (PDGF).

PE. Vezi revărsat pleural (PE); Embolie pulmonară (EP).

Peak-exerciţiu, 439

Debit expirator maxim (PEF), 716, 410.e1 PEC. Vezi Celule epiteliale perivasculare (PEC). Pectolocvie, 2 73

Pectus excavatum, 1712-1714, 1713f

Inhibitori PED-4. Vezi Inhibitori de fosfodiesteraza-4 (PED-4).

PEEP. Vezi Presiune pozitivă finală expiratorie (PEEP).

PEF. Vezi Debitul expirator maxim (PEF).

Doxorubicină lipozomală pegilată, 1278-1279 PEL. Vezi Limfom primar de efuziune (PEL). Pemetrexed, 1473

Penetraxins, 187-189. Vezi şi Receptorii de recunoaştere a modelelor (PRR).

Penicilioza, 660. Vezi şi Micoze endemice. Penicillium spp., 1153-1154

Pentazaharide, sintetice, 1017

Percuţie, 2 71. Vezi şi Examene toracice.

Perforaţii

esofagian, 1415-1416, 1415f visceral, 1503-1505, 1504f-1505f Perfuzie

cerebral, 1533-1534, 1534f

pulmonar ex vivo, 1835

mozaic, 852.e4f

relaţii perfuzie-ventilaţie, 425. Vezi şi Schimb de gaze.

aplicaţii clinice ale, 425 inegalitate, 69-70, 69f raporturi, 70-73, 73f relaţii, 67

Leziuni peribronşice, 948

Boală pericardică, 1413, 1424.e2f Frecări de frecare pericardică, 521

Pericardită, 519f, 520-521, 1424.e2f Studiul de evaluare ISschemică perioperatorie (POISE), 461

Oboseală periferică, 82

Sistemul nervos periferic (PNS), 1691-1693

feedback-ul controlerului şi, 1693 receptori chimici, 1693 chemoreceptori, 1693 fusuri musculare, 1693 receptori neuronali, 1693 receptori de întindere cu adaptare rapidă, 1693 receptori de întindere cu adaptare lentă, 1693 boli, 1695-1699

deficienţe de maltază acidă, 1699 polineuropatie demielinizantă idiopatică acută, 1696 polineuropatie inflamatorie acută, 1695-1696

scleroza laterală amiotrofică (ALS), 1695-1696

boli ale celulelor cornului anterior, 1695 distrofia musculară Becker (MD),

1698

botulism, 1697 miopatii inflamatorii cronice,

1699

dermatomiozită (DM), 1698-1699 boala de stocare a glicogenului, 1699 miozită cu corp de incluziune (IBM), 1698-1699

insecticide organofosfaţi şi, 1697 sindromul miastenic Lambert-Eaton (LEMS), 1697

defecte ale enzimelor lipidice, 1699 miopatii metabolice, 1699 tulburări mitocondriale, 1699 boli ale nervilor motori, 1695. Vezi şi Boli ale nervilor motori.

miastenia gravis, 1695-1697 boli ale joncţiunii neuromusculare (NMJ), 1695-1697

poliomielita, 1696 boli ale muşchilor respiratori, 1695t, 1697-1699

capacitatea reziduală funcţională (FRC) şi, 1693

neuronii motori inferiori, 1691-1692 celule ale cornului anterior, 1691-1692 butoşi, 1691-1692 funcţii ale, 1691-1692 placa de capăt motor, 1691-1692 potenţial suprapragului plăcii terminale excitatorii, 1691-1692

capacitatea pulmonară totală (TLC), 1692-1693, 1692f

muşchi accesorii, 1692 muşchi expiratori, 1692 muşchi inspiratori, 1692 muşchi intercostali, 1692-1693, 1692f muşchi respiratori, 1692-1693

Neuropatii periferice, 1727

Dializa peritoneală, 1413

Abces peritonsilar, 529-530, 529t Celule epiteliale perivasculare (PEC), 1000 Insuficienţă permanentă, 470

Deficienţă parţială permanentă, 470

Invaliditate permanentă totală, 470

Permeabilitate

edem. Vezi şi Edem pulmonar.

în leziuni pulmonare acute (ALI), 1100-1101 în sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS), 1100-1101

tulburări clinice asociate ale, 11031104, 1103t

crescut, 1096, 1101-1104, 1101f, 1103t, 1111-1114

mecanisme ale, 1103-1104, 1103t rezultate ale, 1115-1116 fiziopatologia, 1102-1103 tratamentul, 1111-1114

ipoteza, 1100-1101

plămân, 1537

Hipercapnie permisivă, 131, 1528, 1540f.

Vezi şi Hipercapnie.

Peroxinitrit, 155

Scurgeri persistente de aer, 1443

Tuse persistentă, 507. Vezi şi Tuse.

Modele de wheezer persistente, 716-717

Expuneri la spray de apărare personală, 1351-1352 Factori de obiceiuri personale, 559

Medicină personalizată, 923-925, 924f,

924t-925t

PESI. Vezi Indicele de severitate a emboliei pulmonare (PESI).

Expunerea la pesticide, 1154

PET. Vezi Tomografia cu emisie de pozitroni (PET). PGD. Vezi Disfuncţia grefă primară (PGD). PGS. Vezi Stenoza glotică posterioară (PGS). pH

faţă de H+, 111

paradox, 128

PH. Vezi Hipertensiune pulmonară (HP).

teste PhaB. Vezi testele biologice amplificate cu fagi (PhaB).

Teste biologice amplificate cu fagi (PhaB), 614 fagocite, 1536-1537

inhibarea, 1536-1537

distrugerea microbilor, 1536

migraţia din 1536

Fagozomi, 599

Cercetări farmacogenetice

de astm, 794-798, 795.e1t

Reţeaua de cercetare clinică pentru astm bronşic beta agonişti răspunsul după genotip (BARGE) Trial, 796f

receptori beta (p)-adrenergici, 795-796 cisteinil leucotriene, 795-796 direcţii viitoare pentru, 797-798 gene candidate, 795.e1t glucocorticoizi, 795

corticosteroizi inhalatori (ICS), 795 limitări ale, 797-798 beta (p)-agonişti cu acţiune prelungită (LABA), 795-796

raţiuni pentru, 794-795

beta (p)-agonişti cu acţiune scurtă (SABA), 795-796

a bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC), 802-803

receptori beta (p)-adrenergici, 802-803 argumente pentru, 802

Pharmacokinetics, 1275. Vezi, de asemenea, Boala pulmonară indusă de medicamente.

Sindroame farmacologice, 1351-1352 Faringită, 529-530, 529t

Faringele, 499-500

Sonde cu matrice în faze, 349t

Fenotipuri

astm, 72 7-730

biomarkeri, celulari, 728-729

biomarkeri, oxid nitric expirat ca,

729

biomarkeri, inflamaţia TH2 ca, 729 fenotipuri celulare, 727 fenotipuri clinice, 72 7-728 eterogenitate, 727

fenotipuri moleculare (endotipuri), 728, 728f

fenotipuri non-TH2, 729-730

de astm, 713-730

PH-LD. Vezi Hipertensiune pulmonară datorată bolii pulmonare (PH-LD).

Fosgen, 1348

Fosfatidilglicerol, 141-142, 141t Fosfatidilinozitol-3-kinaza (PI3K),

915-917

Fosfatidilinositol manus (PIMs), 600 Inhibitori de fosfodiesteraza-4 (PED-4), 780 Inhibitori de fosfodiesteraza, 744

Inhibitori de fosfodiesteraza de tip 5, 1046 fosfolipide

depunere, 1275

traficul metabolic de, 145-146, 146f Terapia fotodinamică, 389

Fotorezecţie, laser, 386-387, 387f

Leziuni ale nervului frenic, 1841 pH-stat, 1542

Promovarea activităţii fizice, 1829

Examene fizice şi anamneză,

263-277

abilităţi de comunicare şi, 264-265 fişe medicale electronice şi, 264 părtinire de judecată/raţionament şi, 263-265, 264t. Vezi şi Prejudecăţi.

interviuri medicale, 265-269. Vezi şi Interviuri medicale.

plângere principală, 265 istorice asistate de computer, 269 simptome pulmonare majore, 265-268.

Vezi şi Simptome pulmonare majore. antecedente medicale, 269 antecedente medicale, 269 boli prezente, 265 chestionare, 269

Prezentare generală a, 263-265, 277b examinări fizice, 269-275

afectare osoasă, 275.e1, 275.e4t examinări toracice, 269-2 74. Vezi şi examene toracice.

constatări clasice de, 273-274, 2 74t clubbing, 2 74-2 75, 275f, 2 76t manifestări extrapulmonare, 263-264, 2 74-2 75, 275.e2t-275.e3t

afectarea ochilor, 275.e1, 275.e3t implicare gastrointestinală (GI), 2 75.e1, 275.e5t

afectare hepatică, 275.e1, 275.e5t importanţa, 269

afectare articulară, 275.e1, 275.e4t implicare musculară, 275.e1, 275.e4t implicare nervoasă, 275.e1, 275.e4t sindroame paraneoplazice, 263-264, 275, 276t

afectare renală, 275.e1, 275.e4t leziuni cutanate şi subcutanate, 2 75.e1, 275.e2t

Relaţiile medic-pacient, 264-265 Mecanisme de acţiune fiziologică, 490,

491t

Spaţiu mort fiziologic, 47-48. Vezi şi Spaţiu mort.

Efectele fiziologice ale substanţei, 57

Principii de fiziologie

echilibru acido-bazic, 111-133 flux sanguin, 44-75 reglarea echilibrului fluidelor, 92-110 schimb de gaze, 44-75

mecanică şi energetică, 76-91 condiţii dinamice, 84-89 rezumate ale, 76, 90b costurile cu oxigenul, 90.e1f condiţii statice, 78-84 stres, 84.e1 terminologie, 76 munca de respiraţie, 89-90 răspunsuri fiziologice, 43436-45 debitul cardio-pulmonar, boli de dioxid de carbon 4444 subiacent, 436-439

schimb de gaze, 438-439. Vezi şi Schimb de gaze.

răspunsuri hemodinamice, 438. Vezi şi răspunsuri hemodinamice.

activitate metabolică, 436-43 7. Vezi şi Activitate metabolică.

procese multisistem, 436 indivizi normali, 436-439, 440f consum de oxigen, 436-437 raport de schimb respirator, 437 răspunsuri ventilatorii, 438. Vezi şi răspunsuri ventilatorii.

circulatie pulmonara, 92-110 ventilatie, 44-75

PI3K. Vezi Fosfatidilinozitol-3-kinaza (PI3K).

Pili, 557

PIM-uri. Vezi Phosphatidylinositol manus (PIMs). studiu PIOPED. Vezi Investigarea prospectivă a

Studiu de diagnosticare a emboliei pulmonare (PIOPED).

Piritrexim, 1281

Ciuma, 566-567, 704-705, 705f Celule dendritice plasmacitoide (pDC), 201-203, 203f

Plasmacitoame, 969

Receptori cu model de membrană plasmatică, 189-191

Presiunea platoului, 84, 88-89 Receptorii factorului de creştere derivaţi de trombocite (PDGFR), 1284

Factori de creştere derivaţi din trombocite (PDGF), 28

Platypnee, 266 Pleiotropie, 32 Adenoame pleomorfe, 993. Vezi şi Adenoame.

Carcinoame pleomorfe, 971-972. Vezi şi Carcinoame.

Pletismografie, 413-415, 414f

volum (tip deschis), 435.e2f, 413.e1, 435.e3f

Pleura, 17-19, 17f-19f. Vezi şi Anatomie pulmonară.

Tulburări pleurei

chilotorax, 1439-1460 fibrotorax, 1439-1460 hemotorax, 1439-1460 infecţii, 1425-1438 revărsat pleural (PE), 1396-1424 pneumotorax, 1439-14606 tumori, 1439-14601

Boli pleurale, 1730

Revărsat pleural (PE), 1396-1424 colesterol revărsat pleural (PE), 1455-1456

revărsat pleural chiliform (PE),

1455-1456

Revărsat pleural (PE) (Continuare)

diagnostic de, 1401-1410 diagnostic diferenţial, 1401, 1401t exsudate vs. transudate, 1400-1402 constatări fizice, 1401

diagnostic diferenţial, 403 epidemiologie de, 1401, 1401t exudativ, 1402-1405

boli abdominale şi, 1415-1418 chirurgie abdominală şi, 1417 pancreatită acută şi, 1416 expuneri la azbest şi, 1419 coloraţii bacteriologice pentru, 1405 revărsat pleural bilios (PE), 1418 catetere, deplasate, 1424, 1424, 5PE fuziune cronică (1424, 1424). 1416-1417

boli vasculare de colagen şi, 1419 culturi pentru, 1405 definiţie, 1414

reacţii medicamentoase, induse, 1421-1422 endometrioză şi, 1422 perforaţii esofagiene şi, 1415-1416, 1415f

Procedura Fontan pentru, 1421 boli inflamatorii şi, 1418-1419

abcese intra-abdominale şi, 1417 lactat dehidrogenază (LDH) şi, 1396-1397, 1403

pleurita lupică şi, 1418-1419 sindromul Meigs şi, 1422 sindromul de hiperstimulare ovariană şi, 1422

boli pancreatice şi, 1416-1417 lichid pleural. Vezi lichid pleural. sindromul post-leziune cardiacă (PCIS) şi, 1420, 1424.e4f

chirurgie de bypass arterial post-coronar (CAGB) și, 1420-1421 embolie pulmonară (PE) și, 14141415, 1414f

artrita reumatoidă (AR) și, 1176, 1424.e3f

pleurită reumatoidă și, 1418 sarcoidoză și, 1419 transplant hepatic, 1417-1418 transplant, plămân, 1422 plămân prins și, 1422-1423, 1423f uremie și, 1419-1420, 1419-1420, 1424, sindromul 1424, 1424, nail galben. 1424.e5f

teste invazive, 1408-1410 biopsii, ghidate de imagini, 1409 biopsii, ac, 1408-1409 biopsii, deschise, 1410 bronhoscopie, 1409 toracoscopie, 1409-1410 video-asistată chirurgie toracică (VATA-14109), chirurgie toracică

teste de laborator, 1405-1406 adenozin deaminaza (ADA), 1406 anticorpi antinucleari (ANA),

1406

boală vasculară de colagen, 1405-1406 interferon gamma (y), 1406 Mycobacteria tuberculosis, 1406 amilaza lichidului pleural, 1405 PCO2 lichid pleural, 1405 pH lichid pleural, 1405

malign, 340-341, 340f, 400-403, 400f, 1461-1463, 1462t, 1477.e1f-1477. e2f

diagnostic de, 400-401, 401f, 1404-1405 stadializare, 401 tratamentul, 401-402

Revărsat pleural (PE) (Continuare) Privire de ansamblu asupra, 1396-1397, 1424b pancreatită și, 1648-1649, 1649f Fiziopatologia, 1399-1401 efecte ale funcției cardiace, 1400-1401 revărsare, funcții 9 acumulări, 1403 funcții pulmonare, 1403 1400-1401 transudate, 1400

pleura

anatomia, 1397-1398 aprovizionarea cu sânge a, 1397-1398, 1398f embriologia a, 1397-1398 forma și funcția, 1397 limfatice ale, 1398, 1398f aportul nervos a, 1398

Fiziopatologia spațiului pleural, 1399-1401 fiziologia spațiului pleural, 1398-1399, 1399f

Echilibru Donnan, 1398-1399 lichid pleural normal, 1398-1399 presiune pleurală, 1399 turnover proteic, 1398-1399 limfom efuzional primar (PEL), 1475-1476, 1476f rezultate radiografice și imagistice,

1408

radiografii toracice, 1406, 1407f, 1424. e1f

tomografie computerizată (CT), 1407, 1408f tomografie computerizată angiografie pulmonară (CTPA), 1407 imagistica prin rezonanță magnetică (RMN),

1408

tomografie cu emisie de pozitroni/tomografie computerizată (PET/CT), 1408 toracoscopie, 399-400, ecografie 400f, 1407

referinţe pentru, 1420 transudativ, 1410-1414

pericardită acută şi, 1424.e2f obstrucţii venoase centrale şi, 1413 insuficienţă cardiacă congestivă (ICC) şi, 1410-1411, 1411f definiţia, 1410

hidrotoraxul hepatic şi, 1411-1412, 1424.e2f

mioedem şi, 1413 sindrom nefrotic şi, 1412-1413 boală pericardică şi, 1413, 1424.e2f dializă peritoneală şi, 1413 boala veno-ocluzivă pulmonară (PVOD) şi, 1413

pleurită bacteriană spontană şi, 1412 fistula pleurală subarahnoidiană şi, 1413 urinotorax şi, 1413

tuberculos (TB) în, 402-403, 402f

Fibroza pleurală, 1458-1460

Lichidul pleural

amilază, 1405 aspect, 1403 număr de celule

diferenţial, 1403-1404 celule albe, 1403-1404 culturi, 562-563 citologie de, 1404 glucoză în, 1403 niveluri normale de, 1398-1399

PCO2, 1405

pH, 1405

proteine în, 1403 eşantionare, 1427

Frecare pleurală, 273

Infecţii pleurale, 1425-1438 sindromul imunodeficienţei dobândite (SIDA) şi, 1436

actinomicoză şi, 1434

Infecţii pleurale (Continuare) amibiaza şi, 1436-1437 antibiotice pentru, 1428 aspergiloză şi, 1434-1435 biochimia, 142 7 blastomicoză şi, 1435 dimensiuni tuburi cateter pentru, 1431 manifestări clinice ale,

1427

coccidioidomicoze şi, 1435 dobândite în comunitate vs. dobândite în spital,

1428, 1428f, 1428t criptococoză şi, 1435 stratificarea riscului precoce, 1429 echinococ şi, 1437 epidemiologia, 1426, 1426f terapie fibrinolitică, 1431-1432 infecţii fungice, 1434-1436 histomosplastice, 1436 1435-1436 perspective istorice ale, 1425 tehnici imagistice pentru, 1429-1430,

1429f-1430f, incidenţa 1430t a, 1425-1426 microbiologie a, 1427-1428 răspunsuri de monitorizare, 1432 nocardioză, 1434 nutriţie şi, 1429 vederi de ansamblu ale, 1425, 1432-1437b, 1437b

paragonimiaza şi, 1437-1438 boli parazitare şi, 1436-1438 patogeneza, 1426 prelevarea de lichid pleural, 1427 pneumonie atipică primară, 1436 referinţe pentru, 1438

Tehnica Seldinger pentru, 1431 opţiuni chirurgicale pentru, 1432, 1432f tuberculoză (TB) pleurită, 1433-1434. Vezi şi pleurită tuberculoasă (TB). chirurgie toracică asistată video (VATS) pentru, 1432, 1432f

infecţii virale şi, 1436 Presiunea pleurală, 83-84, 1399 Tumori fibroase solitare pleurale (SFT), 998-999

Spaţiul pleural, 17-19, 17f-19f. Vezi şi Anatomie pulmonară.

acces, toracoscopie şi, 397 fiziopatologia, 1399-1401 fiziologia, 1398-1399, 1399f

Echilibru Donnan, 1398-1399 lichid pleural normal, 1398-1399 presiune pleurală, 1399 turnover proteic, 1398-1399

Tuberculoza pleurală (TB), 614-615. Vezi şi Tuberculoză (TB).

Tumorile pleurale, 1461-1477 epidemiologia, 1461 virusul Epstein-Barr (EBV) şi, 1475-1476

herpesvirus uman 8 (HHV8) şi, 1475-1476

virusul imunodeficienţei umane (HIV) şi, 1475-1476

mezoteliom, 1467-1474 fibre de azbest, acţiuni ale, 1469 biopsii, pleurală închisă, 1471 biopsii, toracoscopice, 1471 Brigham Staging System, 1466t, 1471-1472

chimioprevenire pentru, 1474 chimioterapie, 1473 manifestări clinice ale, 1469 diagnostic de, 1470-1471, 1470f epidemiologia, 1467-1468 etiologia, 1467-1468

Tumori pleurale (continuare)

pneumonectomie extrapleurală (PPE), 1472

terapia genică, 1473-1474 caracteristicile genetice ale, 1468-1469

imunoterapie, 1473-1474 Interesul internaţional pentru mezoteliom

Înscenare de grup (IMIG), 1462t, 1471-1472

perioada de latenţă, 1469

malign, 237, 238f, 1477.e3f-1477. e4f

îngrijiri paliative, 1474 sindroame paraneoplazice şi, 1475. Vezi şi Sindroame paraneoplazice.

caracteristici patologice ale, 1471 fenotip, 1473 pleurectomie cu decorticaţie (P/D), 1472

prognosticul, 1471-1472 radioterapie, 1473 evaluări radiografice, 1469-1470, 1469f

screening pentru, 1474 stadializarea, 1471-1472 terapii chirurgicale, 1472-1473 insuflare de talc, 1471 tratamentul, 1472-1474 stadializarea ganglionilor tumorali (TNM), 1471-1472

boala pleurală metastatică, 1461-1467 biomarkeri ai, 1465

biopsies of, 1465. Vezi şi Biopsies. manifestări clinice ale, 1461 diagnostic de, 1464-1465, 1465f secvenţiere cu randament mare, 1465 revărsat pleural malign (PE), 1461-1463, 1462t, 1477. e1f-1477.e2f

îngrijiri paliative, 1465-1467 analize lichid pleural, 1463 prognostic, 1467 evaluări radiografice, 1463-1464, 1464f

tratamentul, 1465-1467, 1466t tipuri de tumori, 1461

Prezentare generală a, 236-237, 1461, 1476b-1477b

limfom efuzional primar (PEL),

1476, 1476f

limfom asociat piotoraxului,

1477

referinţe pentru, 1477 tumori fibroase solitare (SFT), 1474-1475, 1475f, 1477.e6f

Ecografia pleurală, 352t, 356-358, 356t. Vezi şi Ecografia.

Pleurectomie, 1467

Pleurectomie cu decorticaţie (P/D),

1472 Pleurezie, 518 Pleurezie. Vezi şi efuziune pleurală (PE). reumatoid, 1418

bacteriană spontană, 1412

Pleurodeza, 1443

Pleurodeză, talc, 399, 399f Şuntarea pleuroperitoneală, 1467 Tulburări pleuropulmonare, 517-519, 518t durere toracică în, 517. Vezi şi Durere toracică. inflamaţie, perete toracic, 519-520 pleurezie, 518 hipertensiune pulmonară (HP), 518-519.

Vezi şi Hipertensiune pulmonară (HP). traheobronşită, 518-519 traumatism, perete toracic, 519-520

Pleuroscopie, 393-394. Vezi şi Toracoscopie. Pleximetru, 2 71

Plexor, 2 71

Fibroblaste pluripotenţiale, 1474-1475 PM/DM. Vezi Polimiozită/dermatomiozită

(PM/DM).

PMN-uri. Vezi Leucocite polimorfonucleare (PMN).

Dispozitive pneumatice de compresie, 1017 Pneumoblastoame, 965, 971

Pneumonia pneumococică, 567-578 curs clinic, 567-568 manifestări clinice, 567 epidemiologia, 567 diagnosticul microbiologic, 567 Streptococcus pneumoniae în, 567-578 tratamentul, 569

Pneumoconioze, 1307-1330 Pneumomediastin, 1496-1510 consideraţii anatomice ale, 1496,

1497f

cauze ale, 1510.e1, 1510.e1f-1510.e2f manifestări clinice şi diagnostic ale, 1501-1502

descoperiri de laborator, 1501 caracteristici radiografice, 1501, 1501f-1502f

semne şi simptome, 1501 definiţia, 1496 perspective istorice, 1496 managementul, 1535-1537

istorie naturală, 1535-1536 ventilaţie cu presiune pozitivă, 1536 vs. mediastinită, 1496, 1503. Vezi şi Mediastinita.

Privire de ansamblu asupra, 1496, 1510b Fiziopatologia, 1496-1499

originea aerului, 1496-1499, 1498t fracturi bronşice, 1510.e1f ruptură alveolară spontană, 14971498, 1498f-1499f

perforaţii traheale, referinţe 1510.e1f pentru, 1510 secundar, 1496

barotraumatism, 1500-1501

infecţios, 1501

spontan, 1499-1500, 1500t definiţia, 1499 managementul, 1499 factori precipitanţi ai, 1500 condiţii predispozante,

1499-1500

spontan vs secundar, 1499 sindroame, 1499-1501

Pneumonie, 532-533

acută, 655

adenovirus, 556.e2f

aspiraţie, 1173 bacteriană, 557-582, 556.e5f coccidioidomicoză şi, 655 dobândită în comunitate, 279t-280t complicată, 655 criptococică, 681.e1f diagnostic de, 273-274

eozinofil, 1221-1242, 1223f-1224f. Vezi şi Boli pulmonare eozinofile.

experimental, 1542

fungice

candida albicans, 681.e1f

criptococic, 681.e1f dobândit în spital (HAP), 281t, 559. Vezi şi

Pneumonie dobândită în spital (nosocomială) (HAP).

interstiţial idiopatic,

1118-1152

Pneumonie (continuare)

inhalare, 558 interstiţial

în artrita reumatoidă (AR), 1187.e4f în lupusul eritematos sistemic (LES), 1178

rujeola, 556.e2f

micoplasmă, 273-274 interstiţial nespecific (NSIP), 1156-1157 organizare, 1175, 1240-1241 suprainfectie, 569

seturi de ordine sindromice pentru, 279. Vezi şi seturi de ordine sindromice.

necomplicat, 655 virus varicelo-zosterian (VZV), 554-556, 555f, 556.e7f

ventilator asociat (VAP), 281t, 583-592 diagnostic de, 585-588

epidemiologia, 584-585 overviews of, 583, 592b pathogenesis of, 583-584 prevent of, 590-592 references for, 592 treatment of, 588-590, 588t viral, 532-533, 556-533, 556. gazde, 532

Ciuma pneumonică, 704-705, 705f Pneumonită

lupus acut, 1178 spray cu aerosoli cu fluorocarburi, 1350 hidrocarburi, 1350

Pneumonită, hipersensibilitate, 1153-1164 caracteristici clinice ale, 1157-1159, 1160t progresia bolii, 1164.e3f imagistică, 1158-1159, 1158f-1159f teste ale funcției pulmonare (PFT), 1158f-1159f, simptome şi simptome de prezentare şi semne clinice de, 1155 definiţie a, 1153 diagnostic de, 1159-1162, 1160t pneumonită acută de hipersensibilitate (HP), 1160t

testarea anticorpilor, 1161 lavaj bronhoalveolar (BAL), 11551156, 1159, 1161

pneumonită fibrotică cronică cu hipersensibilitate (HP), 1156, 1160t, 1164.e2f

diagnostic diferenţial, istoric de expunere 1160t, 1160-1161, 1161t

provocări prin inhalare, 1162 biopsii pulmonare, 1161-1162 pneumonită subacută de hipersensibilitate (HP), 1156, 1160t, 1164.e1f-1164. e2f

epidemiologia, 1155 etiologia, 1153-1154, 1154t proteine animale, 1154, 1154t sensibilizatori chimici, 1154, 1154t agenţi microbieni, 1153-1154, 1154t setări de expunere şi factori de risc, 1154,

histopatologie a, 1156-1157, 1157f factorii gazdă a, 1156 imunopatogeneza, 1155-1156 istoria naturală a, 1162 prezentari generale, 1153, 1164b prevenirea, 1163-1164 prognostic pentru, 11162

vs. sarcoidoza, 1189. Vezi şi Sarcoidoza. tratarea, 1162-1163

evitarea antigenelor, 1163 terapii farmacologice, 1163

Pneumotorax, 1439-1460

recomandari de calatorie cu avionul pentru, 1448 catamenial, 1449

Definiţia, 1449

diagnosticul, 1449 etiologia, 1449, 1449f incidenta, 1449 patogeneza, 1449 tratamentul, 1449

colesterol revărsat pleural (PE), 1455-1456

revărsat pleural chiliform (PE), 1455-1456

chilotorax, 1451-1455

manifestări clinice ale, 1452 congenitale, 1455 închiderea defectului şi, 1454 definiţia, 1451

diagnostic de, 1452-1453, 1453f, 1460.e4f

etiologia, 1451-1452 fetală, 1452, 1455 neonatală, 1452 netraumatică, 1454-1455 nutriţie şi, 1454 patofiziologia, 1451 vs. pseudochilotorax, 1451 limfangioleiomia pulmonară şi 1451 limfangioleiomia) şi 1455

tratamentul, 1453-1455, 1453t clasificarea, 1439 diagnosticul

biopsii, transbronşice, 1460.e3f bronhoscopie, 1460.e3f radiografie decubit, 1460.e1f proceduri invazive, 341, 341f pliuri cutanate vs. pneumotorax, 1460.e1f fibrotorax, 1458-1460

diagnostic de, 1459-1460, 1459f-1460f uşoară până la moderată, 1460.e5f minim, 1460.e5f

parţial calcificat, 1460.e5f fibroză pleurală şi, 1458-1460 severă, 1460.e5f

tratarea, 1460

hemmotorax, 1456-1458 complicaţii ale, 1457-1458 diagnostic de, 1456-1457 iatrogen, 1458 netraumatic, 1458

traumatic, 1456-1458, 1456f-1457f

hidropneumotorax, 1460.e2f iatrogen, 1446-1447

semn de sulcus adânc, 1446, 1447f definiţia, 1446

diagnosticul, 1446, 1447f, 1460.e4f etiologia, 1446 incidenţa, 1446

tratarea, 1446-1447

neonatal, 1448-1449

manifestări clinice ale, 1448, 1460.e3f

incidenţa, 1448 patogeneza, 1448 tratamentul, 1448-1449 overviews of, 1439, 1460b patophysiology of, 1439-1440, 1440f primary spontaneous (PSP),

1440-1444

manifestări clinice ale, 1441 diagnosticul, 1441-1442, 1441f etiologia, 1440-1441 incidenţa, 1440

rate de recurenţă ale, 1442, 1443f tratamentul, 1442-1444

Pneumotorax (Continuare) pseudochilotorax, 1455-1456

vs. chilotorax, 1451

manifestări clinice ale, 1456 definiţia, 1455 diagnosticul, 1456

patogeneza, 1455-1456 tratamentul, 1456

tuberculoză (TB) şi, 1456, 1460.e2f edem pulmonar de reexpansiune (RPE), 1450-1451

manifestări clinice ale, 1450 definiţia, 1450 incidenţa, 1450 patofiziologia, 1450 prevenirea, 1450-1451 secundar spontan (SSP), 1444-1446

în sindromul imunodeficienţei dobândite (SIDA), 1445-1446

manifestări clinice ale, 1444 definiţia, 1444

diagnosticul, 1444-1445, 1445f etiologia, 1444, 1444f incidenţa, 1444

rate de recurenţă, 1445 tratament, 1445 în tuberculoză (TB), 1446 tensiune, 1449-1450

manifestarea clinică a, 1449-1450 definiţia, 1449 diagnosticul, 1450 fiziopatologia, 1449 tratamentul, 1450

traumatic (noniatrogen), 1447-1448 diagnostic de, 1447-1448 incidenta de, 1447

mecanisme ale, 1447 tratarea, 1447-1448

PNS. Vezi Sistemul nervos periferic (PNS). Podophyllotoxins, 1282. Vezi de asemenea

Agenţi chimioterapeutici. comparaţii cu, 1276t docetaxel, 1282 etoposid (VP-16), 1282 paclitaxel, 1282 teniposid, 1282

Podoplanină (D2-40), 1246 Analizoare la punctul de îngrijire, 425.e10. Vezi de asemenea

Măsurătorile gazelor din sângele arterial. Teste la punctul de îngrijire, 614

Procesul POISE. Vezi ISschemic perioperator

Proces de evaluare (POISE). Poliomielita, 1696

Poluare, interioară versus exterior, 1331-1342 Polonium-210, 807

Poliangeită granulomatoză eozinofilă cu poliangeită (EGPA), 249.e1 granulomatoză cu poliangeită (GPA), 249.e1

poliangeita microscopică, 249.e1 Policondrită, recidivante, 1184-1185,

1184f-1185f, 876.e4f. Vezi de asemenea

Bolile ţesutului conjunctiv (CTD). Hidrocarburi policiclice, 807

Distribuţia particulelor polidisperse, 168-169 Poliene, 661-666, 662t-666t

Teste de reacţie în lanţ a polimerazei (PCR), tehnologie 612-613, 1165-1166

Febra fumului polimeric, 1349-1350 Receptori senzoriali polimodali, 499-501, 499f Leucocite polimorfonucleare (PMN), 1535 ca mecanism efector, 193-195, 193f Prezentare generală a, 185, 185f

Polimiozită/dermatomiozită (PM/DM), 1181-1183. Vezi şi Bolile ţesutului conjunctiv (CTD).

caracteristicile clinice ale, 1182 complicaţii ale, 1183 definiţia, 1181 diagnosticul, 1181, 1181f-1182f boala pulmonară difuză în, 1182-1183, 1182f

epidemiologia, 1181-1182 imagistica pentru, 1182

manifestări pulmonare ale, 1182-1183 factori de risc pentru, 1181-1182

tratament pentru, 1183

Polineuromiopatie, boală critică,

1700

Polineuropatii

demielinizantă acută idiopatică, 1696 polineuropatie inflamatorie acută, 1695-1696

Expunerea la polimeri poliuretanici, 1154 boala Pompe, 1699

Dimensiuni piscine, 137f, 141-145, 141t. Vezi şi Surfactant pulmonar.

Modele slabe de cooperare, 431-432, 432t POPH. Vezi hipertensiune arterială portopulmonară (POPH).

Porfiria, 172 7

Hipertensiunea portopulmonară (POPH), 1645-1646, 1646f

Clonarea poziţională, 36

Presiune finală expiratorie pozitivă (PEEP). Vezi şi Ventilaţie cu presiune pozitivă.

sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS) şi, 147

recrutarea alveolară şi schimbul de gaze, 1766

aplicat, 1763

auto-PEEP, 1763

beneficiile, 1766 instigat de clinician (PEEPset), 76 definiţia, 1761

efectele dăunătoare ale, 1766 prelungiri ale timpului inspirator, 1766 intrinseci (PEEPi), 87-89, 87f-88f, 1763 în boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC), 87-89, 87f

definiţie, 87, 1763 dinamic, 88 în ventilaţie mecanică (VM), 88, 1761-1765

static, 87-88

ecuaţia mişcării şi, 87

obezitatea şi, 1720-1721. Vezi şi Obezitate. ocult, 1763

presiune, 88-89

platou, 84

pleurală, 82-83, 82f

manevre de recrutare (RM) în, 80 atrofie musculară respiratorie în, 82 ventilaţie cu presiune pozitivă, 1761-1777. Vezi şi Ventilaţie mecanică (VM).

recrutarea alveolară şi schimbul de gaze, 1765-1766

prelungiri ale timpului inspirator, 1766 presiune finală expiratorie pozitivă (PEEP), 1766. Vezi şi Presiune finală expiratorie pozitivă (PEEP).

manevre de recrutare (RM), 1766 funcţia cardiacă şi, 1767 complicaţii ale, 1767-1770

Ciclul respiraţiei, 1769-1770 toxicitatea oxigenului, 1768 dissincronia pacient-ventilator, 1769-1770

Ventilaţie cu presiune pozitivă (Continuare) Complicaţii ale interfeţei pacient-ventilator, 1769

declanşarea respiraţiei ventilatorului, 1769 modele de flux furnizate de ventilator, 1769, 1769f

leziuni pulmonare induse de ventilator (VILI), 1767-1768, 1768f

caracteristici de proiectare ale, 1761-1764 sisteme de livrare a gazului, 1761-1763 ventilaţie de sprijin adaptiv (ASV), 1761-1763

ventilaţie asistată-control (ACV), 1761-1763

comparaţii tip respiraţie, 1761-1763, 1762f, 1762t

sisteme de feedback, controlere de mod 1761-1763, 1761-1763 controlere de respiraţie cu presiune pozitivă, 1761

ventilaţie cu control asistat prin presiune (PAVC), 1761-1763

controlul volumului reglat prin presiune (PRVC), 1761-1763

ventilaţie obligatorie intermitentă sincronizată (SIMV), 1761-1763 ventilaţie asistată-control al volumului (VACV), 1761-1763

suport de volum (VS), 1761-1763 sarcini mecanice, 1766-1767 prezentări de ansamblu, 1761-1763, 1777b interacţiuni pacient-ventilator, 1767 efecte fiziologice ale, 1764-1767 ventilaţie alveolară, 1764 ventilaţie alveolară, 1767 respiraţie ţintită, 1764 debit-ţintă, 1766

presiune intrinsecă pozitivă finală expiratorie (iPEEP), 1764-1765

ecuaţia mişcării, 1764 mecanica sistemului respirator, 1764-1765

mecanica ventilaţiei, 1764-1765 tipare ventilatorii, 1764-1765 pneumomediastin şi, 1536 presiune finală expiratorie pozitivă (PEEP), 1761-1765. A se vedea, de asemenea, Presiune pozitivă finală expiratorie (PEEP). produs presiune-timp (PTP), 1766-1767 disfuncţie diafragmatică indusă de ventilator (VIDD), 1767 subsisteme ventilatoare, 1763-1764 generatoare de aerosoli, 1763 senzori de efort (cerere), 1763 generatoare de presiune expiratorie, 1763 circuite de livrare a gazului 1763, 1763 blenderi umidificatoare, 1763 monitoare şi afişaje grafice, 1763-1764

interfeţe de circuit pacient-ventilator, 1763 distribuţie ventilaţie, 1765, 1765f Tomografie cu emisie de pozitroni (PET), 360-371

aplicaţii clinice ale, 360 planificarea intenţiei curative, 363-366 diagnostic, 361 urmăriri, 370 mezoteliom pleural malign (MPM), 366-367, 367f

tumori neuroendocrine (NET), 367-368 noduli pulmonari solitar necalcificati (SPN), 361

cancer pulmonar non-mic (NSCLC), 361, 364, 365t, 366, 369.e1t

prognostic, 366

Tomografia cu emisie de pozitroni (PET)

(Continuare)

cancere pulmonare cu celule mici (SCLC), răspunsuri la terapie 366-370, criterii de selecţie a tratamentului 368-370, 369f, stadializare 363-366 tumorale-nod-metastaza (TNM), 360-366, 362f-365f, 365t. A se vedea, de asemenea, Stadializarea tumorilor-nod-metastaze (TNM).

evaluări de sănătate şi, 366 rezumate ale, 360, 370b-371b principii ale, 360-361

corectarea atenuării (AC), 360 fals negativ vs. fals pozitiv, 26-28, 361t

F-fluorodeoxiglucoză (FDG), 360, 362f-365f

Scintigrafie cu tomografie computerizată cu emisie de un singur foton cu galiu, 360

interpretare imagini, 360-361, 361t trasori metabolici, 360

trasori noi, 370-371

Camere PET, 360

tomografie cu emisie de pozitroni/imagini prin rezonanţă magnetică (PEt/mRI), 360 de valori standard de absorbţie (SUV-uri), 360-361 Tomografie cu emisie de pozitroni/tomografie computerizată (PET/CT), 313

Sindromul post-leziune cardiacă (PCIS), 1420, 1424.e4f

Chirurgie de bypass arterial post-coronar (CAGB), 1420-1421

Profilaxie postembolica, 1022-1023 Stenoza glotica posterioara (PGS), 893-894 Picurare postnazala, 507

Tulburări postobstructive, 867, 876.e4f Edem pulmonar postobstructiv, 1100. Vezi şi Edem pulmonar.

Predicţia funcţiei postoperatorii, 463, 463t, 464f

Complicaţii pulmonare postoperatorii (PPC), 458, 459f, 459t

Sindromul postpolio, 1696

Mediastinita postchirurgicală, 1506-1507. Vezi şi Mediastinită.

Reglarea genelor posttranscripţionale, 29-31 Posttransplant. Vezi şi Transplant pulmonar.

complicatii

bronhostenoza anastomotică, 1849.e1f tulburare limfoproliferativă posttransplant (PTLD), 1846-1847, 1846f management, 1836-1839

rezultate

capacitatea de efort, 1839 hemodinamică, 1839 funcţia pulmonară, 1838-1839 calitatea vieţii (QOL), 1839 rate de supravieţuire, 1837-1838

PPC-uri. Vezi Complicaţii pulmonare postoperatorii (PPC).

PPD. Vezi Derivat de proteină purificată (PPD). Principii preanalitice, 278-284. Vezi şi Diagnosticele de infecţii microbiologice.

prevenirea infecţiilor, 278

seturi de ordine

pneumonie comunitară, 279t-280t

exemplare

adecvarea, 283-284 colectarea, 2 79-283 selecţia, 2 79-283 transportul, 2 79-283 seturi de ordine sindromică, 2 79 pneumonie comunitară, 279t-280t

Principii preanalitice (Continuare) pneumonie dobândită în spital, 281t pneumonie asociată ventilatorului, 281t principii de testare, 278

Greutatea corporală estimată (PBW), 1771

Factori de predispoziţie, 913-914, 913t predispoziţie familială, 913-914 susceptibilitate genetică, 913-914 fumat, 913

Leziuni preinvazive, 228, 235, 235f adenocarcinom in situ, 228, 230f hiperplazie adenomatoasă atipică (AAH), 228, 229f

Închidere prematură, 264t. Vezi şi Prejudecăţi.

Codoni de terminare prematură (PTC), 845-846

Evaluări preoperatorii, 458-468 riscuri de rezultate adverse şi, 458-459 evaluări ale riscului cardiac, 459-462, 460f profilaxia fibrilaţiei atriale (FA) şi, 461-462

beta (p)-blocante şi, 461 indicaţii de revascularizare coronariană, 460-461, 461f

linii directoare pentru, 459, 460f studiu perioperator ISschemic Evaluation (POISE) şi, 461

Indexul de risc cardiac revizuit şi, 460 pentru rezecţiile pulmonare, 463-468 testul de efort cardiopulmonar (CPET), 464. Vezi şi Testul de efort cardiopulmonar (CPET).

ghiduri, 463-466, 465f predicţia funcţiei postoperatorii, 463, 463t, 464f

testarea predictorilor, 464 prezentări de ansamblu asupra, 458-459, 467b riscuri de complicaţii pulmonare postoperatorii (PPC) şi, 458, 459f, 459t modificări ale riscului, 466-468 teste clinice de efort, 466 management intraoperator, 466, 466, 467, 467, 467, 466, 466, 466, 467, 466, 467, 467, 468, 468, 467 încetare, 466 criterii de selecţie a abordului chirurgical, 466 pentru populaţii speciale de pacienţi, 462-463 astm în, 461. Vezi şi Astm. boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) în, 462-463

obezitate în, 463 apnee obstructivă în somn (OSA) în, 463 fumători, 462-463. A se vedea, de asemenea, Pericole şi renunţare la fumat.

chirurgie toracică, mortalitate şi morbiditate în, 458-459

Thoracoscore şi, 458-459

Localizare preoperatorie, 346-347 Reţete, electronice, 264 Boală actuală, 265. Vezi şi Interviuri medicale.

Conservare, plămân, 1835-1836

Presiune

presiunea dioxidului de carbon arterial (PaCO2), 1693

presiunea oxigenului arterial (PaO2), 1693 circulaţie, 49-50, 49f

definiţia, 77, 77f

edem. Vezi şi Edem pulmonar. funcţiile de barieră alveolară şi, 1101 inundaţii alveolare în, 1083, 1098, 1098t edem pulmonar de mare altitudine şi, 1099

crescut, 1097-1101, 1097f, 1099t, 1108-1111

edem interstiţial şi, 1083, 1098t mecanisme ale, 1099-1101, 1099t Presiune (Continuare) presiune hidrostatică microvasculară, crescută, 1099-1100 edem pulmonar neurogen şi,

1100, 1100f rezultate ale, 1115 fiziopatologia, 1098-1099,

1098t

ipoteza permeabilităţii, 1100-1101 edem pulmonar postobstructiv şi, 1100

edem pulmonar de reexpansiune,

1101

shunturi de la dreapta la stânga, 1098 eşecul la stres, 1099 presiune osmotică a proteinei transmurale, scădere, 1101

tratamentul, 1108-1111 congestie vasculară în, 1083, 1098t ventilaţie irosită în, 1098 presiune inspiratorie maximă (MIP), 1696 ventilaţie neinvazivă cu presiune pozitivă (NPPV), 1696 platou, 84 pletismografie

presiune (tip închis), 413-415, 414f presiune-volum, 413-415, 414f pleural, 83-84, 1399 indice presiune-timp, 82 de reglare a ciclului de sprijin, 1776. Vezi şi Ventilaţie mecanică (VM). transdiafragmatice, 1701, 1701f proteină transmurală osmotică, 1101 Inhalatoare cu doză măsurată sub presiune (MDI), 170-171

Canale presinaptice de calciu dependente de tensiune, 1697

Probabilitate de pretest, 263

Pneumonie atipică primară, 1436

Ciroza biliară primară, 1646-1647

Infecţie coccidioidală primară, 653-654. Vezi şi Coccidioidomicoza.

Recidive primare ale bolii, 1847-1848

Limfom primar efuzional (PEL), 14751476, 1476f

Disfuncţia grefei primare (PGD), 1839-1840, 1839t

Hiperalgezia primară, 516-517

Imunodeficienţe primare, 1624-1638

Identificarea sistemului de limitare primar, 454-456, 454f-455f, 455t

Mediastinita primară, 1507. Vezi şi Mediastinita.

Tumori maligne pleurale primare, 964.e9f-964. e10f

Limfoame pulmonare primare, 966-969. Vezi şi Tumori pulmonare primare rare. definiţia, 966

Limfom Hodgkin, 969 limfoame intravasculare cu celule mari, 969 granulomatoză limfomatoidă (LG), 965-966, 968

boli limfoproliferative, 968-969 limfom de ţesut limfoid asociat mucoasei (MALT), 965-968, 967f plasmacitoame, 969

limfoame pulmonare primare difuze cu celule B mari, 968-969

Sarcoame pulmonare primare, 972-974. Vezi şi Tumori pulmonare primare rare. angiosarcoame, 974 definiţie, 972 hemangioendotelioame epitelioide (EHE), 972-974, 980.e12f leiomiosarcoame, 972, 973f, 980.e8f sarcoame parenchimatoase, 972

Sarcoame pulmonare primare (Continuare) sarcoame de artere pulmonare, 972-974, 974f, 980.e9f-980.e10f sarcoame vasculare, 972-974

Pneumotorax spontan primar (PSP), 1440-1444. Vezi şi Pneumotorax. manifestări clinice ale, 1441 diagnosticul, 1441-1442, 1441f etiologia, 1440-1441 incidenţa, 1440 ratele de recurenţă ale, 1442, 1443f tratamentul, 1442-1444

aspiraţie, simplă, 1442-1443 plasture de sânge autolog, 1443 observaţii şi, 1442 toracotomie deschisă, 1443 scurgeri persistente de aer şi, 1443 pleurodeză, 1443 oxigen suplimentar, 1442 toracostomie cu tub, 1443 toracotomie video-asiică, 1443 1443-1444

Tumori primare

vs. metastaze, 980

rar, 965-980

Procalcitonina (PCT), 561 Procarbazină, 1280, 1421

Tehnici de profilare, debit mare, 922 Celule progenitoare, 257

facultativ, 258

piscine, 258

Coccidioidomicoză progresivă, 660.e3f. Vezi şi Coccidioidomicoza.

Acidoză cu insuficienţă renală progresivă, 126. Vezi şi Acidoză tubulară renală (RTA).

Scleroza sistemică progresivă (SSc), 1187.e2f. Vezi şi Scleroza sistemică (SSc).

Citokine proinflamatorii, 1535-1536 Proliferare, celule, 256

Scurgeri prelungite de aer, 392

Poziţii culcate, 1774. Vezi şi Ventilaţie mecanică (MV).

Ventilaţie de asistare proporţională, 1830 Ventilatie de asistare proporţională (PAV), 1776.

Vezi şi Ventilaţie mecanică (VM). Studiul de investigare prospectivă a diagnosticului de embolie pulmonară (PIOPED), 1005-1006, 1010-1011

Studiu investigativ prospectiv al studiilor de diagnosticare a emboliei pulmonare acute (PISA-PED), 1010-1011

Prostaciclină, 1043-1045 Analogi de prostaciclină, 1042-1043 Prostaglandine, 517, 723-724

Proteaze, 163

Perie pentru specimene protejate (PSB), 376, 585 Protecţii, loc de muncă, 478-479. Vezi şi Protecţii la locul de muncă.

Proteină

pliabil, 140

presiune osmotică, 150 în lichidul pleural, 1403 derivat proteic purificat (PPD), 605-606 surfactant, 141-145, 141t

surfactant proteina A (SP-A), 142-143 surfactant proteina B (SP-B), 143-144 surfactant proteina C (SP-C), 144 surfactant proteina D (SP-D), 144-145 turnover, 1398-1399

Alterări proteomice, 920-922, 921f Strategii proteomice, avansate, 922 Proteus spp., 584

Infecţii cu protozoare, 683t-684t, 693-698. Vezi şi Infecţii parazitare.

amebiasis, 693-694, 698.e4f

babesioza, 696

Comparaţii cu infecţii cu protozoare (Continuare), criptosporidioză 683t-684t, 696 definiţie, 693 ameba cu viaţă liberă, 696-697 infecţii cu ameba cu viaţă liberă, 696-697, 514. e1f

virusul imunodeficienței umane (HIV) şi, 696

leishmanioză, 697 malaria, 694-695, 694f microsporidioză, 697 toxoplasmoză, 695-696 tripanosomiază, 697-698 Provocare, bronşică, 427 Provocări provocatoare, 735 hipersensibilitate a căilor respiratorii (IOS), oscilometrie (IOS) 733-734 Acidoză tubulară renală proximală/distală (RTA), 126. Vezi şi Acidoză tubulară renală (RTA).

Acidoză tubulară renală proximală (RTA), 125.

Vezi şi Acidoza tubulară renală (RTA). PRR-uri. Consultaţi Receptorii de recunoaştere a modelelor

(PRR-uri).

PSB. Consultaţi Perie pentru eşantionare protejată (PSB). Pseudochilotorax, 1455-1456. Vezi şi Pneumotorax.

vs. chilotorax, 1451. Vezi şi Chilotorax. manifestări clinice ale, 1456 definiţia, 1455 diagnosticul, 1456 patogeneza, 1455-1456 tratamentul, 1456 tuberculoză (TB) şi, 1456, 1460.e2f Stadiul pseudoglandular, 22-24, 23f. Vezi de asemenea

Creşterea şi dezvoltarea plămânilor. Pseudomonas aeruginosa, 583 Pseudotumori, intratoracice, 965, 974-977.

Vezi şi Tumori pulmonare primare rare. coristoame, definiţia 976-977 a, 974 pseudotumori de dezvoltare, 977-979 pseudotumori funcţionale, 977-979 heterotopii gliale, 976-977 hamartoame, 976-977, 980.e16f-980.e16f-980.e17f 980.e17f, 976-977 pseudotumori iatrogene, 977 tumori miofibroblastice inflamatorii (IMT), 965, 974-976, 975f, 980. e13f-980.e14f

Histiocitoza celulelor Langerhans (LCH), 965, 1248

leiomioame, 976-977 limfangioleiomiomatoză (LAM), 976-977. Vezi şi Limfangioleiomiomatoza (LAM). mecanisme ale, 976-977 fibroza mediastinală, 976, 976f, 980. e15f-980.e16f

noduli meningoteliali pulmonari, 976-977, 980.e19f

tumori zaharoase, 976-977

Sistem de punctare PSI, 564, 564.e1t Psittacosis (Chlamydophilapsittaci), 708, 578.e2. Vezi şi Chlamydophila psittaci.

PSP. Vezi Pneumotorax spontan primar (PSP).

Tuse psihogenă, 510. Vezi şi Tuse. Formare şi sprijin psihosocial, 1826 PTCH1. Vezi Patched 1 (PTCH1).

PTC-uri. Vezi codoni de terminare prematură

(PTC-uri).

PTLD. Vezi Posttransplant.

Răspunsuri de sănătate publică

la bioterorism, 711-712

Sindroame de proteinoză alveolară pulmonară, 1260-1274

Hipertensiune arterială pulmonară (HAP), 1031-1049

clasificarea, 1031, 1032t, 1048t definiția, 1031

diagnostic de, 1036-1039, 1037f-1038f testarea vasodilatatoare acute, 1039 cateterism cardiac, 1039 ecocardiograme (ECG), 1038-1039, 1039f

sindromul Eisenmenger, 1034, 1045, 1048.e1f

utilizarea fenfluraminei şi, 1038-1039 virusul imunodeficienţei umane (HIV) şi, 1035-1036, 1048.e2f hipertensiune pulmonară idiopatică, 1048.e3f

hipertensiune arterială portopulmonară, 1048.e2f

sclerodermie boala pulmonară, 1036 măsurători ale presiunii în pană, 1039 epidemiologia, 1031 etiologia, 1033 stări de grup 1, 1033-1036 boala veno-ocluzivă pulmonară (PVOD), 1033, 1035f

boli sistemice/asocieri de expunere, 1032t, 1033-1036

Perspective istorice ale, 1031-1032 Privire de ansamblu asupra, 1031, 1048b Patogeneza, 1033, 1039f Patologia, 1031-1033, 1032f Hipertensiunea pulmonară hiperkinetică, 1031-1032

hipertensiune pulmonară obliterativă, 1031-1032

hipertensiune pulmonară pasivă, 1031-1032

modele, 1032-1033 hipertensiune pulmonară vasoconstrictivă, 1031-1032

descoperiri fizice ale, 1036

prognoza pentru, 1039-1048, 1040f, 1048t referinţe pentru, 1048

semne şi simptome ale, 1036

dispnee, 1036 durere toracică substernală, 1036 sincopă, 1036

tratamentul, 1039-1048 evitarea altitudinii, 1040 anticoagulante, 1040-1041 studii cu medicamente aprobate, 1043t terapii aprobate, 1032 antagonişti ai canalelor de calciu, 1041 blocante ale canalelor de calciu (CCB), 1041

terapii combinate, 1046-1047, 1046t

diuretice, 1041 antagonişti ai endotelinei-1 (ET-1), 1045-1046

antagonişti ai receptorilor de endotelină, 1045 epoprostenol (Flolan/Veletri), 1042 exerciţiu şi activitate fizică, 1040 inhibitori ai factorului Xa, 1041 iloprost (Ventavis), inhalat, 1044-1045 transplant pulmonar, 1045-1046. Vezi şi Transplant pulmonar.

inhibitori ai fosfodiesterazei de tip 5, 1046

evitarea sarcinii, 1040 prostaciclină, 1043-1045 analogi de prostaciclină, 1042-1043 riociguat, 1046

sildenafil (Revatio), 1046

Hipertensiune arterială pulmonară (HAP) (continuare)

activatori solubili de guanilil ciclază, 1046 strategii pentru, 1047

oxigen suplimentar, 1041 terapii de susţinere, 1040-1042 tadalafil (Adcirca), 1046 terapii ţintite, 1042-1046, 1044f treprostinil (Tyvaso), inhalat, 1044-1045

treprostinil sodic (Remodulin), subcutanat vs. intravenos (IV), 1042-1043

warfarină, 1040-1041

Grupurile Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (OMS), 1031, 1032t

Artera pulmonară

embolii, 1029.e2

sarcoame, 972-974, 974f, 980.e9f-980. e10f. Vezi şi Sarcoame.

Blastoame pulmonare, 236

Calcificare pulmonară, 1650

Leziuni capilare pulmonare, 57

Condroame pulmonare, 997 Circulaţia pulmonară, 92-110

anatomia, 4f, 9-12, 10f-12f, 10t. Vezi şi Anatomie pulmonară.

tulburări hipertensiune arterială pulmonară (HAP), 1031-1049

edem pulmonar, 1096-1117 hipertensiune pulmonară datorată bolii pulmonare (PH-LD), 1050-1065 anomalii vasculare pulmonare, 1081-1095

vasculită pulmonară, 1066-1080 presiuni, 49-50, 49f

sistemul nervos autonom şi, 53 vasele de sânge, în interior, 49-50, 49f vasele de sânge, în exterior, 50, 50f definiţia, 49 efectele medicamentului asupra, 53 edem şi, 53

volumele pulmonare şi, 52, 52f. Vezi şi volumele pulmonare.

relaţii presiune-debit, 51-52, 51f rezistenţă vasculară şi, 50-53 pană, 51

Presiunile circulaţiei pulmonare, 49-50, 49f Complicaţii pulmonare în afecţiuni extrapulmonare

boli abdominale, 1639-1652

boli ale peretelui toracic, 1707-1722 boli endocrine, 1671-1678 boli hematologice, 1653-1670 infecţii cu virusul imunodeficienţei umane (HIV), 1583-1611

boli neuromusculare, 1691-1706 boli obstetrice şi ginecologice, 1679-1690

imunodeficienţe primare, 1624-1638 transplant, celule stem vs. organ solid, 1612-1623

Edem pulmonar, 1096-1117

presiuni de circulaţie şi, 53. Vezi şi Presiuni de circulaţie.

definiţia, 1096

diagnostic of, 1104-1108 Definiţiile conferinţei de consens american-european, 1104-1105, 1105t

studii de sânge arterial, 1107 măsurători ale funcţiei de barieră, 1107-1108

Definiţie Berlin, 1105, markeri biologici 1105t, 1108 Edem pulmonar (Continuare) lavaj bronhoalveolar (BAL), 1107 radiografii toracice, 1106, 1106f evaluări clinice, 1104-1107 studii diagnostice, 1106 concentraţii de proteine în fluide, 1106, 1106 1104, 1104t măsurători ale apei pulmonare, 1107-1108 semne şi simptome, 1105-1106 direcţii viitoare pentru, 1116-1117 boli de rinichi şi, 1649-1650 rezultate ale, 1114-1117 prezentări de ansamblu ale, 11176-11117 fiziopatologia, 1096-1104 vaselor de colţ şi, 1096 pat/barieră microvasculară şi, 1096 factori de protecţie/siguranţă ai, 1097, 1097t Ecuaţia Starling şi, 1096-1097 efecte de congestie vasculară, 1098-1098t,

spălare şi, 1097 edem de permeabilitate în leziuni pulmonare acute (ALI), 1100-1101. Vezi şi Leziuni pulmonare acute (ALI).

în sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS), 1100-1101. Vezi şi Sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS).

tulburări clinice asociate ale, 11031104, 1103t

a crescut, 1096, 1101-1104, 1101f, 1103t, 1111-1114 mecanisme ale, 1103-1104, 1103t rezultate ale, 1115-1116 fiziopatologia, 1102-11114 tratamentul presiunii 111114

funcţiile de barieră alveolară şi, 1101 inundaţii alveolare în, 1083, 1098, 1098t edem pulmonar de mare altitudine şi,

1099

crescut, 1097-1101, 1097f, 1099t, 1108-1111

edem interstiţial şi, 1083, 1098t mecanisme ale, 1099-1101, 1099t presiune hidrostatică microvasculară, scădere, 1100-1101, 1100f presiune hidrostatică microvasculară, creştere, 1099-1100 edem pulmonar neurogen şi,

1100, 1100f rezultate ale, 1115 fiziopatologia, 1098-1099, ipoteza permeabilităţii 1098t, 1100-1101 edem pulmonar postobstructiv şi,

1100

edem pulmonar de reexpansiune,

1101

shunturi de la dreapta la stânga, 1098 eşecul la stres, 1099 presiune osmotică a proteinei transmurale, scădere, 1101

tratamentul, 1108-1111 congestie vasculară în, 1083, 1098t ventilaţie irosită în, 1098 reexpansiune (RPE), 1450-1451 manifestări clinice ale, 1450 definiţia, 1450 incidenţa, 1450 fiziopatologia, 1450 de referinţă pentru prevenirea 0-1451 1117 rezoluţie, 1114-1116 tratament, 1108-1114 cateterizare, inima dreaptă, 1110 corticosteroizi, 1113

Edem pulmonar (Continuare) terapii de urgenţă, 1108 agenţi inotropi, 1111 strategii ventilatoare de protecţie pulmonară,

1113

sulfat de morfină, 1109 agenţi de blocare neuromusculară,

1114

obiective ale, 1108-1111 terapii farmacologice, 1110-1111, 1113-1114, 1136t

principii ale, 1109, 1111-1112, 1112t vasodilatatoare, 1110-1111

întoarcere venoasă, scăzută, 1109-1110 strategii ventilatorii, 1110

Embolectomie pulmonară, 1021-1022 Embolie pulmonară (EP). Vezi şi Tromboembolism pulmonar.

diagnostic de, 1009-1016 revărsat pleural exsudativ (PE) şi, 1414-1415, 1414f

istoria naturală a, 1004-1005

vs. alte forme de embolism, 1029.e1-1029. e2

Indicele de severitate a emboliei pulmonare (PESI), 1020-1021

funcţia pulmonară, 1198

Tulburări ale funcţiei pulmonare, 1643 Testarea funcţiei pulmonare, 407-435 aplicaţii ale, 408f, 425-435

funcţie anormală a muşchilor respiratori, 433-434

îmbătrânirea plămânilor, 432-433 călătorii cu avionul, 434-435 managementul astmului, 428 provocarea bronşică, 427 boala pulmonară buloasă, 428-429 managementul emfizemului, 429-430 controlul şi siguranţa infecţiilor, 435 funcţia muşchilor inspiratori, 433 transplantul pulmonar (LVRS) 434

430

defecte ventilatorii mixte obstructive/restrictive, 430

răspunsuri nespecifice ale căilor respiratorii, 427-428 modele nespecifice, 432 roluri de obezitate, 432, 432.e1t defecte ventilatorii obstructive, 409f, 426-427

modele slabe de cooperare, 431-432, 432t

obstrucţie vasculară pulmonară,

431

insuficienta respiratorie, evenimente precipitante, 433-434

modele de răspuns, 426-434

defecte ventilatorii restrictive, 410f, 430 reversibilitate, 426-427

studii de screening, 425-426 răspunsuri specifice căilor respiratorii, 428 măsurători ale gazelor din sângele arterial, 425. e5-425.e10, 407.e1. Vezi şi Măsurătorile gazelor din sângele arterial.

capacitate de difuzie, 420-424, 421.e1 aplicaţii clinice ale, 422-424 definiţie, 420

obstrucţii vasculare pulmonare,

423

defecte ventilatorii restrictive,

424

capacitatea de transfer, 420-422 plămâni transplantaţi, respingerea, 424 protocoale de virus al imunodeficienţei umane/sindrom imunodeficienţei dobândite (HIV/SIDA) pentru, 435.e1

Prezentare generală privind testarea funcţiei pulmonare (continuare) 407, referinţe 435b pentru, 435 proprietăţi mecanice ale sistemului respirator, 407-419

relaţii flux-volum, aplicaţii clinice ale, 417-419 defecte ventilatorii obstructive, 418-419 modele fiziopatologice, 418-419, 418f

defecte ventilatorii restrictive, 419 măsurători ale funcţiei ventilatorii, 407-417, 408f. Vezi şi Măsurătorile funcţiei de ventilaţie.

distribuţia ventilaţiei, 419-420 aplicaţii clinice ale, 419-420 definiţia, 419 măsurători ale, 419 gaz rezident, 419 teste cu o singură respiraţie, 419 relaţii ventilaţie-perfuzie, 425 aplicaţii clinice ale, 425 măsurători ale, 425

reglarea ventilaţiei, 424-425 răspunsuri la dioxid de carbon, 424 aplicaţii clinice ale, 424-425 răspunsuri hipoxice, 424-425 măsurători ale, 424

Clasificarea hipertensiunii pulmonare (HP), 1031, 1032t definiţia, 1031 epidemiologia, 1031 prezentari generale, 1031 vs. hipertensiunea arterială pulmonară (HAP), 1031-1049. Vezi şi Hipertensiune arterială pulmonară (HAP).

vs. hipertensiunea pulmonară datorată bolii pulmonare (PH-LD), 1050-1065 asociată cu sarcoidoza (SAPH), 1199-1200 în lupusul eritematos sistemic (LES), 1179

vasculită în, 249.e1-249.e2

Hipertensiunea pulmonară datorată bolii pulmonare (PH-LD), clasificarea 1050-1065 a, 1050, 1051t

Actualizare 2013, 1050

Clasificarea clinică a hipertensiunii pulmonare, 1050, 1051t manifestări clinice ale, 1058-1062 peptide natriuretice de tip B (BNP) şi, 1062

radiografia toracică şi, 1059-1060 tomografie computerizată (CT) şi, 1061, 1061f

ecocardiografie şi, 905f, 1060-1061

electrocardiografie (ECG) şi, 1059, 1059f

imagistica prin rezonanţă magnetică şi, 1061 cateterism inimii drepte şi, 10611062, 1061f

semne şi simptome, 1058-1059 epidemiologia, 1050-1053

localizarea anomaliei, 1051f boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC), 1051-1053, 1052f sindrom combinat emfizem-fibroză pulmonară, 1053

fibroză pulmonară idiopatică, 1053 boală pulmonară parenchimoasă, 1053 prevalenţă, 1050, 1051f

etiologia, 1051f overviews of, 1050, 1065b patogeneza, 1053-1058, 1054f angiotensina, 1056 endotelina, 1056

Hipertensiune pulmonară datorată bolii pulmonare (PH-LD) (Continuare) vasoconstricţie pulmonară hipoxică, 1055

inflamaţie, 1056 ventricul stâng (LV), 1058 mecanică pulmonară, 1058 neurohormoni, 1055-1056 remodelare vasculară pulmonară, 1054-1055

ventricul drept (RV), 1056-1058, 1057f

vs. hipertensina arterială pulmonară (HAP), 1031-1049. Vezi şi Hipertensiune arterială pulmonară (HAP). referinţe pentru, 1065 tratarea, 1062-1065

agenţi de anticoagulare, 1063-1064 blocante ale canalelor de calciu (CCB), 1064. e1

insuficienţă decompensată a ventriculului drept (VD), 1064-1065

digoxină, 1063-1064 diuretice, 1063 antagonişti ai receptorilor de endotelină (ERA), 1064.e1

suplimentare cu fier, 1064 modificări ale stilului de viaţă, 1062-1063 transplant pulmonar, 1063 chirurgie de reducere a volumului pulmonar (LVRS), 1064

oxid nitric (NO), 1064.e2 oxigenoterapie, 1063 flebotomie, 1064 antagonişti ai fosfodiesterazei de tip 5, 1064.e1-1064.e2

policitemie, 1064 prostaciclină, 1064.e1-1064.e2 analogi de prostaciclină, 1064.e1-1064. e2

riociguat, 1064.e2 tratamente respiratorii cu tulburări de somn, 1063

strategii terapeutice, 1062t

Limfangioleiomiomatoza pulmonară (LAM), 1455

Noduli pulmonari asemănătoare meningoteliului, 976-977, 980.e19f

Boala parenchimoasă pulmonară, 1173

Reabilitare pulmonară, 1821-1831 adjuvanti, recent, 1830-1831 îngrijiri paliative la domiciliu, 1830 ventilaţie neinvazivă cu presiune pozitivă (NPPV), 1830

ventilaţie asistată proporţională, 1830 planificarea în avans a îngrijirii şi, 1830-1831 componente ale programului cuprinzător, 1824-1829

antrenament de respiraţie, 1826-1827 kinetoterapie toracică, 1826-1827 antrenament de exerciţii, 1824-1825 antrenament muscular inspirator, 1826-1827 îngrijire integrată a pacientului, 1828 aderenţă pe termen lung şi, 1828 suport nutriţional, 1826 evaluări de oxigen, 1827, 1827, 1827t. Vezi şi Oxigen. educaţia pacientului, 1825-1826, 1825t promovarea activităţii fizice, 1829 organizarea programului şi resursele, 1829

formare şi sprijin psihosocial,

1826

vaccinări, 182 7 definiţie, 1821 obiective, 1821-1822

Reabilitarea pulmonară (Continuare) linii directoare pentru, 1822-1823

Asociaţia Americană de Reabilitare Cardiovasculară şi Pulmonară (AACVPR), 1823, 1826

Colegiul American al Medicilor Pieptelor (ACCP), 1823, 1826

Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD), 1825 perspective istorice ale, 1822-1823 indicaţii pentru, 1823-1824, 1823f evaluări ale rezultatelor, 1829-1830, 1829t Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ-183) (SF-36), 1829-1830

unu-la-unu, 1830

Chestionarul Sf. Gheorghe (SGRQ), 1829-1830

Prezentare generală despre, 1821, 1830b argumente pentru, 1823 referinţe pentru, 1831 recomandări de renunţare la fumat, 1824 Noduli reumatoizi pulmonari, 1176. Vezi şi Artrita reumatoidă (RA).

Carcinoame pulmonare cu celule scuamoase, 977-978, 978f

Material tensioactiv pulmonar (surfactant). Vezi surfactant pulmonar.

Surfactant pulmonar, 134-149. Vezi şi Epiteliul alveolar.

anomalii în boala pulmonară, 146-148 celule alveolare

TI, 135-138, 136f, 138t, 139f

TII, 138-140, 139f joncţiuni intercelulare epiteliale alveolare, 135

alveole, 135 compoziţie de, 137f, 141-145, 141t surfactant proteina B (SP-B), 143-144 surfactant proteina C (SP-C), 144 surfactant protein D (SP-D), 144-145 procesare extracelulară a, 145-146, 146, 146, 145 148b fosfolipide, trafic metabolic de, 145-146, 146f

funcţiile fiziologice ale, 140-141, 140f-141f

dimensiuni piscine, 137f, 141-145, 141t referinţe pentru, 148 secreţie, 145-146

Tromboembolism pulmonar, 1001-1030 hipertensiune pulmonară tromboembolica cronică (HP), 1023 diagnosticul, 1024-1026, 1025f-1026f epidemiologia, 1023 tratamentul, 1026-1029, 1027f, manifestări clinice ale 1005-1006 diagnostic, tromboză venoasă profundă (TVP), 1006-1009, 1029.e4f

reguli de predicţie clinică, 1008-1009, 1009t

tomografie computerizată (CT), 1008, 1029. e8f

venografie cu contrast, 1006-1007, 1007f

Testare D-dimer, ultrasonografie duplex 1008, 1007-1008, 1007f, 1029.e3f

imagistica prin rezonanţă magnetică (RMN), diagnostic 1008, embolie pulmonară (EP), 1009-1016

radiografii toracice, 1010f, 1029. e5f-1029.e6f

reguli de predicţie clinică, 1014-1016, 1015f, 1015t

Tromboembolism pulmonar (Continuare) tomografie computerizată angiografie pulmonară (CTPA), 1011-1013, 1012f

Testare D-dimer, 1014 ecocardiografie, 1010, 1029.e6f Evaluări venoase ale extremităţilor inferioare, 1013-1014

angiografie pulmonară, 1014, 1014f

tomografie computerizată cu emisie de foton unic (SPECT), 1013 tomografie computerizată cu emisie de foton unic - imagistica de perfuzie cu ventilaţie (SPECT V/Q), 1013 evaluări standard de laborator, 1009-1010

inhibitori de trombină, 1017-1018 scanare ventilaţie-perfuzie, 10101011, 1011f, 1029.e7f management of, 1018-1020

inhibitori de factor X activat (factor Xa), 1019-1020

fondaparinux, 1019 filtre de vena cavă inferioară, 1020, 1020f heparină cu greutate moleculară mică (LMWH), 1018-1019

rivaroxaban, 1019 inhibitori ai trombinei, 1019-1020 heparină nefracţionată, 1018-1019 embolie pulmonară masivă (MPE), 1020-1022

definiţia, 1023 embolectomie pulmonară, 1021-1022 Indicele de severitate a emboliei pulmonare

(PESl), 1020-1021

stratificarea riscului, 1020-1021 abordări terapeutice, 1021 terapia trombolitică, 1021 istoria naturală a

tromboză venoasă profundă (TVP), 1003-1004

embolie pulmonară (PE), 1004-1005 faţă de alte forme de embolie, 1029.e1-1029.e2

embolie aeriană, 1029.e1, 1029.e8f embolie de lichid amniotic, 1029.e2 embolie a celulelor canceroase, 1029.e2 embolie grasă, 1029.e1 embolie pulmonară cu metacrilat de metil, 1029.e10f

complicatii vasculitico-trombice neinfectioase, 1029.e2

Prezentare generală a, 1029.e1 embolie a arterei pulmonare,

1029.e2

schistosomiaza, 1029.e1 embolism septic, 1029.e2,

1029.e9f

tromboza in situ, 1029.e2 overviews of, 1001-1002, 1029b pathogenesis of, 1002-1003 post embolic profilaxie, 1022-1023 prevent of, 1016-1018

inhibitori de factor X activat (factor Xa), 1017-1018

fondaparinux, 1017 elemente fundamentale ale, 1016 heparină nefracţionată în doză mică, 1016-1017

heparină cu greutate moleculară mică (HBPM), 1016-1017

dispozitive pneumatice de compresie, 1017

inhibitori ai trombinei, 1017-1018 warfarină, 1017

Tromboembolism pulmonar (Continuare) Referinţe pentru, 1029

rezoluţie vs persistenţa tromboembolismului, 1023

factori de risc ai, 1002-1003, 1002t Tuberculoză pulmonară (TB). Vezi Tuberculoză (TB).

Anomalii vasculare pulmonare, 1081-1095

Boală vasculară pulmonară, 1172-1173 Obstrucţii vasculare pulmonare, 422-423 Rezistenţă vasculară pulmonară (PVR), 50-53, 1033

Vasculatura pulmonară, 1530-1533 Vasculita pulmonară, 1066-1080. Vezi şi Vasculită.

clasificare a, 1066, 1067t

tulburări clinice, 1072-1075, 1073t complicaţii ale, 1079-1080, 1079t definiţia, 1066, 249.e1 diagnosticul, 1069-1072 epidemiologia, 1067 etiologia, 10606-8706, 10606-1072 histologie 1067f histopatologie, 1068, 1068f overviews of, 1066, 1080b patogeneza, 1068-1069, 1068f referinţe pentru, 1080 tratamentul, 1075-1080 anatomie vasculară, normală, boala pulmonară (1068-ocluzivă) mitomicina C şi, 1278 efuziune pulmonară (PE) şi, 1413 Presiune în pană pulmonară, 51 Pulsoximetrie, 435.e10f Derivat proteic purificat (PPD), 605-606 PVOD. Vezi Boala veno-ocluzivă pulmonară (PVOD).

PVR. Vezi Rezistenţa vasculară pulmonară (PVR).

Pneumonie piogenă, 567-578. Vezi şi Pneumonie bacteriană.

bacterii anaerobe, 577-578, 577f-578f

pneumonie bacilară gram-negativă, 573-575, 574f-575f

streptococ beta (b)-hemolitic de grup A (Streptococcuspyogenes), 573-575, 574f-575f

Haemophilus influenzae, 570-571 Legionella pneumophila, 575, 576f Streptococcus anginosis, 569-570 Streptococcus constellatus, 569-570 Streptococcus intermedius, 569-570 Streptococcus milleri5 grupul C5 streptococcus milleri5

Streptococcus pneumoniae (pneumonie pneumococică), 567-578 Limfom asociat piotoraxului, 1476-1477

Pirazinamidă, 628.e13-628.e18, 628. e14t-628.e15t

Expuneri la piretru, 1154 Piroliza, 1351

Q

Febra Q (Coxiella burnetii), 709

teste QFT-GIT. Consultaţi testele QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT).

Consideraţii privind QOL. Consultaţi Consideraţii privind calitatea vieţii (QOL).

Expresii calitative, 486

Consideraţii privind calitatea vieţii (QOL).

tuse, 506

fibroză chistică (CF), 837-838

Consideraţii privind calitatea vieţii (QOL).

(Continuare)

dispnee, 489

îngrijire la sfârşitul vieţii, 1814

posttransplant, 1839

chestionare, 506

Teste QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT), 606-607

Teste QuantiFERON-TB, 603, 606-607 Factori de risc cantitativ, 932. Vezi şi Cancerele pulmonare.

Quantum mottle, 300.e1-300.e2 Chestionare, 269. Vezi şi Istorii şi examinări fizice.

R

RA. Vezi acid retinoic (RA); Artrita reumatoidă (AR).

Rab7, 599

Tendinţe de rasă şi etnie, 92 7-928 Ultrasonografia endobronşică cu sondă radială (RP-EBUS), 378-379, 379f, 379t. Vezi şi bronhoscopie diagnostică.

Actul Comisiei pentru expunerea la radiaţii (RECA), 478, 478.e4

Expunerea la radiaţii, 934-935

tomografie computerizată (CT), 308-309, 308t, 935

raze gamma (y), 935

transfer de energie liniar înalt (LET), 934-935 tomografie computerizată spirală cu doză mică (LDCT), 934-935

transfer de energie liniar scăzut (LET), 934-935 pneumonii eozinofile induse de radiaţii, 1239-1240

radioterapii, 1473

radon, 935

Raze X, 935

Radiculită, 520

Aerosoli radioactivi, diagnostic, 179 Ablaţia cu radiofrecvenţă (RFA), 987 Metode radiografice, 413.e1. Vezi şi Măsurătorile gazelor din sângele arterial.

Radiografie

piept, 300-304. Vezi şi Radiografie toracică, aplicaţii, fluoroscopia 310-312, tehnici 304, 300-304

limitări ale variabilităţii interobservatori, 561 limitări suboptimale ale specificităţii, 561 Scanări de ventilaţie-perfuzie marcate radioactiv, 179 Radiologie, toracică

intervenţii ghidate de imagine, 332-347 imagistică invazivă, 332-347 imagistică neinvazivă, 299-331 scanare cu radionuclizi, 1199 RADS. Consultaţi Sindromul de disfuncţie reactivă a căilor respiratorii (RADS).

Rales, 2 71t, 2 72

RANTES. A se vedea Reglementat pe activarea celulelor T normale exprimate şi secretate (RANTES).

Analogi ai rapamicinei, 1285

Receptori cu acţiune rapidă (RAR), 499-501, 499f. Vezi şi Tuse.

Receptori de întindere cu adaptare rapidă, 1693 Micobacterii cu creştere rapidă, 641-643. Vezi şi Infecţii cu micobacterie netuberculoase (NTM).

Micobacterii cu creştere rapidă (RGM), 630t, 641-643

comparaţii de, 630t

Mycobacterium abscessus, 641-642, 642f

Mycobacterium chelonae, 642-643

vs. micobacterii cu creştere lentă, 636. Vezi şi Micobacterii cu creştere lentă.

Glomerulonefrită rapid progresivă (RPGN), 1070

Teste rapide de amplificare a acidului nucleic, 615-616

Variaţii rare ale genelor, 803-804

Boli rare infiltrative, 1207-1220. Vezi şi Boli pulmonare infiltrative/interstiţiale (ILD).

Tumori epiteliale pulmonare primare maligne rare, 970-972. Vezi şi Tumori pulmonare primare rare.

carcinosarcoame, 971-972

carcinoame cu celule gigantice, 971-972 carcinoame mucoepidermoide, 970-971, 971f, 980.e7f

carcinoame pleomorfe, 971-972 pneumoblastoame, 965, 971 carcinoame sarcomatoide, 971-972 carcinoame cu celule fusiforme, 971-972

Tumori pulmonare primare rare, 965-980. Vezi şi Cancerul pulmonar.

entităţi limită, 977-979 amiloidoză, 978, 980.e22f-980.e23f definiţia, 977 gene AT-hook grup de mobilitate ridicată şi,

977

Histiocitoză cu celule Langerhans (LCH), 979, 980.e25f

tulburări mezenchimale limită, 977 hiperplazii limfoide nodulare (NLH),

978

boala de depunere de imunoglobuline monoclonale nonamiloidotice,

980.e24f

carcinoame pulmonare cu celule scuamoase, 977-978, 978f

papilomatoza tractului respirator,

977-978, 978f, 980.e20f-980.e21f caracterizarea, 965-966 definiţia, 965 diagnostic diferenţial, 979-980 prezentari de ansamblu, 979 tumori primare vs. metastaze, 980 epidemiologie, 980 epidemiologie, pseudomortuală 965, 974-977 coristoame, 976-977 definiţia, 974 pseudotumori de dezvoltare,

977-979 pseudotumori funcţionale, 977-979 heterotopii gliale, 976-977 hamartoame, 976-977, 980.e16f-980.

e17f granuloame hialinizante, 976, 977f pseudotumori iatrogene, 977 tumori miofibroblastice inflamatorii

(IMTs), 965, 974-976, 975f, 980. e13f-980.e14f

Histiocitoza celulelor Langerhans (LCH), 965, 1248

leiomioame, 976-977 limfangioleiomiomatoză (LAM),

976-977. Vezi şi Limfangioleiomiomatoza (LAM). mecanisme ale, 976-977 fibroza mediastinală, 976, 976f, 980.

e15f-980.e16f noduli pulmonari asemănător meningoteliului,

976-977, 980.e19f tumori zaharoase, 976-977 management, 980 tumori neuroendocrine (NET), 969-970 tumori carcinoide, 965, 969-970, 970f,

e5f

carcinoame neuroendocrine cu celule mari (LCNEC), 970, 980.e6f clasificare patologică a, 969

Tumori pulmonare primare rare (Continuare) Prezentare generală a, 965, 980b limfoame pulmonare primare, 966-969 definiţia, 966

limfoame difuze cu celule B mari, 968-969 Limfom Hodgkin, 969

limfoame intravasculare cu celule mari, 969 granulomatoză limfomatoidă (LG), 965-966, 968

boli limfoproliferative, 968-969 limfom de ţesut limfoid asociat mucoasei (MALT), 965-968, 967f

plasmacitoame, 969 sarcoame pulmonare primare, 972-974 angiosarcoame, 974

definiţia, 972 hemangioendotelioame epitelioide (EHE), 972-974, 980.e12f leiomiosarcoame, 972, 973f, 980.e8f sarcoame parenchimatoase, 972 sarcoame artere pulmonare, 972-97474,, 980.e9f-980.e10f

sarcoame vasculare, 972-974 tumori epiteliale pulmonare primare maligne rare, 970-972 carcinosarcoame, 971-972 carcinoame cu celule gigantice, 971-972 carcinoame mucoepidermoide, 970-971, 971f, 980.e7f

carcinoame pleomorfe, 971-972 pneumoblastoame, 965, 971 carcinoame sarcomatoide, 971-972 carcinoame cu celule fusiforme, 971-972 referinţe pentru, 980

RAR-uri. Vezi Receptori cu acţiune rapidă (RAR). Anevrism Rasmussen, 608

Instrumente de evaluare

Colegiul American de Chirurgi (ACS)

Baza de date naţională pentru îmbunătăţirea calităţii chirurgicale şi, 462

Scara Borg, 265-266

Consiliul Britanic de Cercetare Medicală

chestionar, 265-266 Chestionar pentru dispnee, 265-266 Starea funcţiei pulmonare, 265-266 Indexul de risc cardiac revizuit şi, 460 Sforăit, Oboseală în timpul zilei,

Apnee observată, indice de hipertensiune arterială (STOP), 463

Chestionar STOP, 463 Thoracoscore, 458-459 Calitatea chirurgicală pentru afacerile veteranilor (VA)

Program de îmbunătăţire, 462 procedura Ravitch, 1713-1714 fenomen Raynaud, 1183 RD. Consultaţi Domenii de reglementare (RD). RDS. Vezi Sindromul de detresă respiratorie (RDS). Edem de reabsorbţie, 156 Reactivare, tuberculoză (TB), 600-601. Vezi şi Tuberculoză (TB).

Sindromul de disfuncţie reactivă a căilor respiratorii (RADS), 732-733, 1295

Roluri ale speciilor reactive de oxigen, 163-164 Acomodare rezonabilă, 479 Prejudecăţi de raţionament/judecare, 263-265, 264t.

Vezi şi Prejudecăţi.

Curbele de răspuns la respiraţie, 435.e7f RECA. Vezi Actul Comisiei pentru Expunerea la Radiaţii (RECA).

Recunoaştere, înnăscută, 187-192. Vezi şi Imunitatea înnăscută.

Recul, elastic

perete toracic, 80-82 plămâni, 78-80, 79f

Recombină interleukina-2 (IL-2), 1421-1422

Imagini de tomografie computerizată (CT) reconstruite, 304

Înregistrări, electronice, 264

Recuperarea insuficienţei respiratorii, 1773-1774 Manevre de recrutare, 80, 80f Recidive, boală primară, 1847-1848 Marea roşie, expuneri prin inhalare de, 1351-1352 Edem pulmonar de reexpansiune, 1100-1101.

Vezi şi Edem pulmonar. Edemul pulmonar de reexpansiune (RPE), 1450-1451

manifestări clinice ale, 1450 definiţia, 1450 incidenţa, 1450 fiziopatologia, 1450 prevenirea, 1450-1451

Sesizare şi calendar, 1833. Vezi şi

Transplantul pulmonar.

Locurile durere menţionate, 519f

Reflex

tuse, 499-501, 499f, 505 închidere glotă, 497-498

Boală refractară, 1078 Potenţial de regenerare, pierdere a, 258-259 Reglată prin activarea celulelor T normale

exprimat şi secretat (RANTES), 864 Regulament

de transport fluid, gena 153-154, posttranscripţională, 29-31 moleculară, 26-31. Vezi şi Reglarea moleculară.

transcriere, 28-29. Vezi şi Regulamentul transcripţiei.

Inserţie regulator (RI), 824 Domenii de reglementare (RD), 824 Reabilitare, 1821-1831 adjuvanti, recent, 1830-1831

îngrijiri paliative la domiciliu, 1830 ventilaţie neinvazivă cu presiune pozitivă (NPPV), 1830

ventilaţie asistată proporţională, 1830 planificarea în avans a îngrijirii şi, 1830-1831 programe cuprinzătoare, 1824-1829

antrenament respirator, 1826-1827 kinetoterapie toracică, 1826-182 7 antrenament cu exerciţii, 1824-1825 antrenament muscular inspirator, 1826-1827 îngrijire integrată a pacientului, 1828 aderenţă pe termen lung şi, 1828 suport nutriţional, 1826 evaluări de oxigen, 1827 1827t. Vezi şi Oxigen.

educaţia pacientului, 1825-1826, 1825t promovarea activităţii fizice, 1829 prescripţii pentru, 450-451 organizarea programului şi resursele, 1829

pregătire şi sprijin psihosocial, 1826 vaccinări, 1827

definiţia, 1821 obiective, 1821-1822 linii directoare pentru, 1823

Asociaţia Americană de Reabilitare Cardiovasculară şi Pulmonară (AACVPR), 1823, 1826

Colegiul American al Medicilor Pieptelor (ACCP), 1823, 1826

Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD), 1825 perspective istorice ale, 1822-1823 indicaţii pentru, 1823-1824, 1823f evaluări ale rezultatelor, 1829-1830, 1829t overviews of, 1821, 1821, 2833, 1831, 1831, 1831 recomandări de renunţare la fumat, 1824 Complicaţii de respingere, 424, 1843-1846 respingere acută mediată de anticorpi, 1844-1845

respingere celulară acută, 1843-1844, 1844t, 1849.e2f

respingere hiperacută, 1843

Policondrită recidivă, 1184-1185, 1184f-1185f, 876.e4f. Vezi şi Bolile ţesutului conjunctiv (CTD).

Remodulină. Vezi Treprostinil sodic (Remodulin), subcutanat versus intravenos (IV).

Amilomiolipoame renale (AML), 1243

Afectare renală, 275.e1, 275.e4t

Acidoză tubulară renală (RTA), 124-126. Vezi şi Acidoză hipercloremică.

cauzele, definiţia 125t a, 124 acidoză cu insuficienţă renală progresivă, 126 tip 1 (RTA clasic), 124-125 tip 2 (RTA proximal), 125 tip 3 (RTA proximal/distal), 126 tip 4, 126

Reparaţii şi leziuni, 251-260 celule şi tipuri de celule, 257-259 turnover celular constitutiv şi, 257-259 capacitate de diferenţiere şi, 257 pool-uri de celule progenitoare facultative, 258 ierarhii ale, 257 potenţial mitotic şi, 257 celule progenitoare, celule stem reparatoare, 257, 257 celule stem. 257-259, 257f. Vezi şi Celule stem.

în timpul bolii, 251-257

leziuni pulmonare acute (ALI), 251-254, 252f

sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS), 251-257 proliferare celulară, 256

răspândirea şi migrarea celulelor,

255-256

boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC), 251-257

reparaţii endoteliale, 254 reparaţii epiteliale, 254-257, 255f roluri fibroblaste, 256

rezoluţia inflamaţiei, 256-257 reparaţii pulmonare, 254 factori de risc, 252f

patru R (regenerare-reparare-remodelare-înlocuire) din, 259

interacţiuni genă-mediu în, 259, 259f

în timpul homeostazei, 251, 252f dezvoltarea plămânilor vs. reparare, 258-259 prezentari generale ale, 251, 259b-260b referinţe pentru, 260 potenţial regenerativ, pierderea, 258-259 procese de semnalizare şi, 259-260 Celulele reparatoare, 259-2595

Testul de efort cardiopulmonar de rezecţii (CPET), 464. Vezi şi Testul de efort cardiopulmonar (CPET).

ghiduri, 463-466, 465f predicţia funcţiei postoperatorii, 463, 463t, 464f

testarea predictorilor, 464 evaluări preoperatorii pentru, 463-468 tumori maligne metastatice, 987-989, 988t

Volume de rezervă. Vezi şi volume.

expirator, 45 inspirator, 45

Tehnica gaz rezident, 419, 419.e2. Vezi de asemenea

Măsurătorile gazelor din sângele arterial.

Capacitate reziduala, functionala. Vezi Capacitate reziduală funcţională (FRC).

Volume reziduale (RV), 45. Vezi şi Volume. Rezistenţă

căile aeriene, 1530

căilor respiratorii vs. respirator, definiţia 416.e1 a, 78, 78f mecanisme, 925-926 pulmonară vasculară, 50-53 Muncă rezistivă, 84-87, 87t Acidoză respiratorie, 118, 130-131

cauze ale, 130, 130t

manifestări clinice ale, 130-131 compensare şi, 118 vederi de ansamblu ale, 130

tratamentul, 131

Alcaloza respiratorie, 118, 119f cauze ale, 131-132, 131t manifestări clinice ale, 131-132, 131t compensare şi, 118 definiţia, 131

tratarea, 131-132, 131t

Alternanele respiratorii, 270, 270f

Sindromul de detresă respiratorie. Vezi Sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS).

Sindromul de detresă respiratorie (SDR), 24 Raportul de schimb respirator, 437

Insuficienţă respiratorie

acută, 1723-1739

obstrucţii ale căilor respiratorii, 1731-1738 defecte ale peretelui toracic, 1730-1731 definiţia, 1723

impuls ventilator insuficient şi,

1724-1726

afectarea transmisiei neuronale şi,

1726-1730

Prezentare generală a, 1723-1724, 1738b-1739b Patofiziologia, 1724, 1724f, 1725t referinţe pentru, 1739

afectare vasculară, 1738-1739

în coccidioidomicoză, 654

în cufăr, 1714-1716, 1714f-1715f managementul

insuficienţă respiratorie acută hipoxemică,

1740-1760

sindromul de insuficienţă respiratorie acută

(ARDS), 1740-1760

insuficienţă ventilatorie acută, 1723-1739 îngrijire la sfârşitul vieţii, 1807-1820 oxigenare cu membrană extracorporală

(ECMO), 1794-1806 reabilitare pulmonară, 1821-1831 transplant, plămân, 1832-1849 ventilaţie, mecanică, 1761-1777 ventilaţie, neinvazivă, 1778-1793 pancreatită şi, 1647-1648

Insuficienţă respiratorie vs. evaluări de dizabilitate, 469-481. Vezi, de asemenea, Evaluări de dizabilitate vs.

repartizare, 478.e1 clasificare după boală specifică, 473-475 astm, 473-475, 474t

bronşiectazie, 474

cancer pulmonar, 474-475 boli ale arterelor pulmonare, 475 tulburări de somn, 474 afecţiuni ale căilor aeriene superioare, 475 abordări clinice ale, 470-472 programe de compensare, state vs. federale, 478

definiţii, 469-470 roluri de teste de diagnostic în, 475-478 direcţii viitoare ale, 479-481 tratament medical viitor, 478.e1

Insuficienţă respiratorie vs. dizabilitate

evaluări (Continuare) prezentari generale ale, 469, 480b-481b programe de determinare a medicului, programe 478.e1-478.e3, dizabilitate, programe 478.e1-478.e3, deficienţe, ghiduri de evaluare 478.e4, 469, 469, 478. 478-479 Mușchii respiratori, 1695t boli ale, 1695t, 1697-1699 oboseală, 82 stări statice, 80-81, 81f

Virusul sinciţial respirator (RSV), 550-552, 716, 556.e6f

Boli ale sistemului respirator

perete toracic, 1707-1722

neuromuscular, 1691-1706 anatomie funcţională a, 1691-1693

echilibrul acido-bazic şi, 1691

echilibrul de dioxid de carbon (CO2) şi, 1691 sistemul nervos central (SNC), 1691. Vezi şi Sistemul nervos central (SNC).

sistemul nervos periferic (PNS), 1691-1693. Vezi şi Sistemul nervos periferic (PNS).

reglarea ventilaţiei, 1691, 1692f controlori de respiraţie voluntar, 1691 boli neuromusculare şi, 1691-1706 Anatomia tractului respirator şi genetica bolii de dezvoltare, 32-43 creştere şi dezvoltare, 22-31. Vezi şi Creştere şi dezvoltare, plămân.

reglare moleculară, 26-31. Vezi şi Reglarea moleculară.

Prezentare generală a, 22, 30b

stadiile, 22-24, 23f interacţiuni tisulare, 25-26, 25f. Vezi şi Interacţiuni cu ţesuturi.

anatomie pulmonară, 3-21

căile respiratorii, 6-9, 6f-9f circulaţie bronşică, 4f, 9 comparativ, şoareci vs. oameni, 19-21, 20f, 20t

organizare brută şi subbrută, 3-6, 4f-5f, 5t

inervaţie, 16f-17f

limfatice, 4f, 16, 16f prezentari generale ale, 3, 4f, 21b spaţiu pleural şi pleure, 17-19, 17f-19f

circulatie pulmonara, 4f, 9-12, 10f-12f, 10t

unităţi respiratorii terminale, 7f, 10f, 12-16, 13f-15f

mecanică şi energetică, 76-91. Vezi şi Principii de fiziologie.

condiţii dinamice, 84-89 prezentari generale, 76, 90b costurile cu oxigenul, 90.e1f condiţii statice, 78-84 stres, 84.e1 terminologie, 76 munca de respiraţie, 89-90 Papilomatoza tractului respirator, 977-978,

978f, 980.e20f-980.e21f Zona respiratorie, 44-45, 45f Restaging, 369.e1t. Vezi şi Montare. Defecte ventilatorii restrictive, 410f, 419,

423-424, 430 Factori care promovează resuscitarea (FPR), 601 Opacităţi reticulare, 320, 320f Tract reticulo-spinal, 1527 Acid retinoic (RA), 26-27

Retransplantation, 1848. Vezi şi Lung transplantation.

Indicaţii de revascularizare, 460-461, 461f

Revatio. Vezi Sildenafil (Revatio). Ecouri de reverberaţie, 351

Indexul riscului cardiac revizuit, 460, numărul lui Reynolds, 85

Ablaţia RFA. Vezi Ablaţia cu radiofrecvenţă (RFA).

Artrita reumatoidă (RA), 1173-1178. Vezi şi Bolile ţesutului conjunctiv (CTD). bronşiectazie în, 1176 bronşiolită obliterantă (BO) în, 1175 clasificarea, 1173, 1173t complicaţii ale, 1176-1178 definiţia, 1173 boală pulmonară indusă de medicamente în, 1176-1177

epidemiologia, 1173 efuziune pleurală exudativă (PE) şi, 1176, 1424.e3f

bronşiolita foliculară (FB) în,

1176

boala pulmonară interstiţială (ILD) în,

1177

pneumonie interstiţială în, 1187.e4f fibroza pulmonară interstiţială în, 1173-1175, 1174f

organizarea pneumoniei în, 1175 boli pleurale în, 1176 teste funcţionale pulmonare pentru, 1177 manifestări pulmonare ale, 1167t, 1173-1177, 1173t, 1174f, 1187.e3f-1187.e4f

noduli reumatoizi pulmonari în, 1176

vasculită pulmonară în, 1176 caracteristici radiologice ale, 1177 factori de risc pentru, 1173

Noduli reumatoizi, 1176. Vezi şi Noduli.

Pleurita reumatoidă, 1418

Rinite, 879-881

alergic, 879-880 astm şi, 880 diagnostic, 879 epidemiologie, 879 imunoterapie, subcutanat (SCIT) vs.

sublingual (SLIT), 880 fiziopatologia, 880 tratamentul, 880, 881f clasificarea, 879 definiţia, 879 cronică nonalergică, 881 vasomotor, 881

Rinosinuzită, 507, 882-883, 883t acută, 883-884, 883t epidemiologia, 883 microbiologia, 883t tratamentul, 884

cronice (CRS), 884-885 alergii şi, 884-885 astm şi, 884-885 epidemiologia, 884 fiziopatologia, 884

cronică cu polipi nazali (CRSwNP), 885-886

definiţia, 885 diagnosticul, 885, 885f tratamentul, 886 diagnosticul, 882-883, 883t

Rinovirus, 528-530, 529f, 529t Rhonchi, 271-272, 271t

RI. Vezi Introducerea regulatorului (RI).

Fracturi costale, 520

Proteine ribonucleare (RNPs), 1183

Acid ribonucleic (ARN)

Secvenţierea ARN ribozomal 16s, interferenţă 184-185, 152-153

reglare micro-ARN (miARN), 920 proteina ribozomală S6 kinaza (RSK), 915-917 Toxină ricină, 709

Rifabutin, 628.e13-628.e18, 628.e14t-628. e15t

Rifampin, 628.e13-628.e18, 628.e14t-628. e15t

Febra din Valea Riftului, 707-708 Şunturi de la dreapta la stânga, 1098

Riociguat, 1046

Reglaje de ridicare (pantă), 1776. Vezi şi Ventilaţie mecanică (MV).

Evaluări de risc

preoperator, 458-468 rezultate adverse, 458-459 cardiace, 459-462, 460f rezecţii pulmonare, 463-468 prezentari generale ale, 458-459, 467b complicaţii pulmonare postoperatorii (PPC), 458, 458, 454, 454, 454, 454, 454, risc 564. Vezi şi Testarea cardiopulmonară de efort (CPET).

pentru chirurgie extratoracică, 448-449 pentru chirurgia de reducere a volumului pulmonar (LVRS), 448

pentru chirurgie toracică, 448 Rituximab, 1448

Rivaroxaban, 1019

ARN. Vezi Acid ribonucleic (ARN).

Viermi rotunzi, 684

RPE. Vezi Edemul pulmonar de reexpansiune (RPE).

RP-EBUS. Vezi Ultrasonografia endobronşică cu sondă radială (RP-EBUS).

RPF-uri. A se vedea Factorii care promovează resuscitarea (FPR).

RPGN. Vezi Glomerulonefrită rapid progresivă (RPGN).

RSK. Vezi proteina S6 kinaza ribozomală (RSK). RSV. Vezi Virusul sincițial respirator (RSV). RTA. Vezi Acidoză tubulară renală (RTA). Rubeola, 528-529, 529t

Rubeola, 528-529, 529t

Frecări, frecare

pericardic, 521 pleural, 273

S

Stadiul sacular, 22-24, 23f. Vezi şi Creşterea şi dezvoltarea plămânilor.

SACE. Vezi Enzima de conversie a angiotensinei serice (SACE).

Consideraţii de siguranţă, 451

Trial de cercetare multicentric pentru astm Salmeterol

(SMART), 742

Salmonella spp., 709

Granuloame sarcoide, 1190

Condiţii asemănătoare sarcoidelor, 1189

Sarcoidoza, 1188-1206

definiţia, 1188

diagnostic de, 1190-1196, 1191f

bronşiectazie, 866, 876.e3f lavaj bronhoalveolar (BAL), 1188, 1193

bronhoscopie, 1193

colectarea datelor clinice, 1190

fenotipuri clinice, 1195, 1195t implicare extrapulmonară, 1190 biopsii de ţesut extrapulmonar, 1194-1195

Testul Kveim-Siltzbach, 1196, 1198

Sarcoidoza (continuare)

tomografie cu emisie de pozitroni (PET), 1196, 1196f

descoperiri radiografice, 1190-1191, 1191t, 1192f-1194f

markeri serici, 1191-1193

examinări tisulare, 1193-1196,

1195f

epidemiologia, 1188, 1189f etiologia, 1188-1190

expunerile de mediu şi profesionale, 1189

aspecte genetice, 1189-1190 epuizarea sistemului imunitar, 1190 proteină catalază-peroxidază micobacteriană, 1189

Mycobacterium tuberculosis, 1189 antigene potenţiale, 1188-1189 extrapulmonare, 1200-1202, 1200t

sarcoidoză cardiacă, 1201, 1201t afectare cutanată, 1200, 1200f implicare urechi-nas-gât,

1202

Implicarea glandelor endocrine, 1202 afectarea ochilor, 1200, 1200t anomalii hematologice, 1202 implicarea articulaţiilor, 1202 implicarea ficatului, 1202 limfadenopatie, hilară vs. mediastinală, 1202

neurosarcoidoza, 1200-1201 marirea glandei parotide, 1202 afectarea splenica, 1202

revărsat pleural exsudativ (PE) şi, 1419 vs. pneumonită de hipersensibilitate (HP), 1189. Vezi şi Pneumonita de hipersensibilitate (HP).

vs. sindroame granulomatoase multiorganice idiopatice, 1198

Prezentare generală despre, 1188, 1205b-1206b constatări patologice ale, 1196-1198, 1197f boala pulmonară în, 1198-1200 Testul 6-minute de mers pe jos (6MWD), 1199

radiografii toracice, 1198

depresie, 1200 sarcoid, 1190 tratament, 1202-1206, 1203t

medicamente antiinflamatoare,

1206

tratamentul aspergilomului, 1205 managementul complicaţiilor, 1204-1206 transplant pulmonar, 1205-1206 agenţi pentru hipertensiune pulmonară, 1204-1205, 1205t

îngrijire de susţinere, 1204 Hipertensiune pulmonară asociată cu sarcoidoză (SAPH), 1199-1200

Chestionar de sănătate pentru sarcoidoză, 1199 Sarcoame

Kaposi, 1475-1476, 1605-1606, 1605f pulmonar primar, 972-974. Vezi şi Tumori pulmonare primare rare.

angiosarcoame, 974 definiţie, 972 hemangioendotelioame epitelioide (EHE), 972-974, 980.e12f leiomiosarcoame, 972, 973f, 980.e8f sarcoame parenchimatoase, 972 artere pulmonare, sarcoame pulmonare, sarcoame 980.e9f-980.e10f

sarcoame vasculare, 972-974

Carcinoame sarcomatoide, 236, 971-972. Vezi şi Carcinoame.

SARS. Vezi Sindrom respirator acut sever (SARS).

Scanări

tomografie computerizată (CT), 304-309. Vezi şi Tomografia computerizată (CT).

imagistica prin rezonanţă magnetică (RMN), 309-310. Vezi şi Imagistica prin rezonanţă magnetică (IRM).

SCAP. Vezi Pneumonie severă dobândită în comunitate (SCAP).

Receptori scavenger, 189

Infecţii cu Scedosporium apiospermum, 681.e8f Schistosomiasis, 690, 691f, 1029.e1 Principii ştiinţifice

mecanisme de apărare şi imunologie depunerea de aerosoli, 168-183 epiteliul căilor respiratorii, secreţia mucoasă şi, 157-167

epiteliul alveolar, transport fluid şi, 150-156

epiteliul alveolar, surfactant pulmonar şi, clearance-ul 134-149, imunitate 168-183, adaptivă, 206-224 imunitate, înnăscută, 184-205 anatomie pulmonară şi anatomie de dezvoltare, 3-21 genetica bolii, 32-43 creştere şi dezvoltare, patologie şi reparaţii 22-inflamaţii31 251-260 boli pulmonare maligne şi interstiţiale, 225-250

fiziologie

echilibru acido-bazic, 111-133 flux sanguin, 44-75 reglarea echilibrului fluidelor, 92-110 schimb de gaze, 44-75 mecanica si energetica, 76-91 circulatia pulmonara, 92-110 ventilatie, 44-75

SCI-uri. Vezi Leziuni ale măduvei spinării (SCI).

SCLC-uri. Consultaţi Cancerul pulmonar cu celule mici (SCLC). Sclerodermie, 1165-1173. Vezi şi Bolile ţesutului conjunctiv (CTD).

pneumonie de aspiraţie în, 1173 tulburări asemănătoare sclerodermiei induse chimic, 1166-1167

clasificare a, 1165 caracteristici clinice ale, 1168 complicaţii ale, 1173 definiţie, 1165 diagnostic, 1165, 1167t epidemiologie a, 1165-1166 imagistică pentru, 1168-1169, 1168f interstiţială pulmonară fibroză 71618, fibroză pulmonară

microaspiraţie în, 1173

blând, 1187.e1f

moderată, 1187.e1f boală pleurală în, 1173 prognostic pentru, 1170-1171 progresivă, 1187.e2f manifestări pulmonare ale, 1167-1172 boală parenchimoasă pulmonară în, 1173 boala vasculară pulmonară în, 1172-11716 factori de risc pentru tratamentul 1172-1173 1171-1172

Colangita sclerozantă, 1647

Hemangioame sclerozante (SH), 995-996, 996f, 1000.e2f

Pancreatita sclerozantă, 1649. Vezi şi Pancreatită.

Proiecţii

cancer pulmonar, 940-942

mezoteliom, 1474

Căutare părtinire satisfăcătoare, 264t. Vezi şi Prejudecăţi. Semnul litoral, 349t

Gripa sezonieră, 541-546, 543f-544f, 544t, 556.e3f-556.e4f. Vezi şi Virusul gripal.

Hiperalgezie secundară, 516-517

Pneumotorax spontan secundar (SSP), 1444-1446. Vezi şi Pneumotorax.

în sindromul imunodeficienţei dobândite (SIDA), 1445-1446

manifestări clinice ale, 1444 definiția, 1444

diagnosticul, 1444-1445, 1445f etiologia, 1444, 1444f incidenţa, 1444 rate de recurenţă, 1445 tratamentul, 1445 în tuberculoză (TB), 1446

Pericole pentru sănătate legate de fumatul pasiv, 812-813, 812t. A se vedea, de asemenea, Pericole şi renunţare la fumat.

Receptori secretați de recunoaștere a modelului (PRR), 188f, 189. Vezi şi Receptori de recunoaștere a modelului (PRR).

Secretie, mucoasa, 157-167

boli inflamatorii cronice ale căilor respiratorii, hipersecreție în, 159-163 componente ale, 157

căi de semnalizare epitelială, 163-164 direcţii viitoare ale, 166-167 mecanisme de hipersecreție, 164-166 biologia mucinei, 166-167 producție de mucină, 163-164 boli hipersecretorii mucoase, 158-159 boli obstructive ale căilor respiratorii normale, boli respiratorii obstructive 181 164-166 prezentari generale ale, 157, 167b referințe pentru, 167

Sedimentare, gravitațională, 169

Tehnica Seldinger, 1431 Sensing, celular, 1538-1539 Astm ocupational indus de sensibilizant (OA), 1295-1301. Vezi și Astm.

agenți cauzali ai, 1296-1297, 1296t definiția, 1295

diagnosticul, 1298-1300, 1299f, 1300t epidemiologia, 1296 managementul, 1300-1301 rezultate ale, 1300-1301 fiziopatologia, 1297

Agenți mediați de IgE, 1297 agenți non-IgE mediați, 1297 factori de risc, 1297-1298, 1298t de mediu, 1297 legate de sănătate, 1297-1298

Sepsis, 1542-1543

Embolie septică, 1029.e2, 1029.e9f Ciuma septicemică, 704-705, 705f Secvențiere

ARN ribozomal 16s, 184-185 de randament mare, 1465 generația următoare, 922

Sechestrare, bronhopulmonar, 25, 25f Teste serologice, 296-297

Serotonina, 501-502, 517

Enzima serică de conversie a angiotensinei (SACE), 1191-1193

Sindromul respirator acut sever (SARS), 527

Astm sever, 793-794, 794f. Vezi și Astm.

Pneumonie severă dobândită în comunitate (SCAP), 565. Vezi, de asemenea, pneumonie dobândită în comunitate (CAP).

Fibrotorax sever, 1460.e5f. Vezi și Fibrotorax.

Obezitate severă (morbidă), 1719. Vezi și Obezitate. SFT, tumori fibroase solitare (SFT)

Semnalizarea SHH. Consultați semnalizarea ariciului Sonic (SHH).

Shigella spp., 709 Shock plaman, 1104

Sindromul Shprintzen, 864-865 Sindromul pulmonar de micșorare, 1178-1179 SH. Vezi hemangioame sclerozante (SH). Shunts, 66-67, 1098

Teste de mers cu navetă (SWT), 456

SIADH. Vezi Sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH).

Sibilant rhonchus, 271-272, 271t

teste SIC. Consultați Testele de provocare specifică prin inhalare (SIC).

Sieverts (Sv), 308.e1

Tipare de respiraţie suspinând, 270, 270f Semnalizare

căi, epiteliale, 163-164 procese, 259-260

Sildenafil (Revatio), 1046 Nociceptori silenţi, 516 Virus simian (SV40), 1468 O singură respiraţie

metoda, 65 teste, 419

Tulburări cu o singură genă, 786

Transplantul unic pulmonar (SLT), 1836. Vezi şi Transplantul pulmonar.

Unităţi monopulmonare, 67-68, 68f

Polimorfisme cu un singur nucleotide (SNP), 34-36

Tomografie computerizată cu emisie de foton unic (SPECT), 1013

Tomografie computerizată cu emisie de un singur foton - imagistica de perfuzie cu ventilaţie (SPECT V/Q), 1013

Semn sinusoid, 349t

Sirolimus, 1254-1255

Şase mercaptopurine, 1280 Distanţă de şase minute de mers pe jos (6MWD), 1031 Teste de mers pe şase minute (6MWTs), 771

Sindromul Sjogren, 1180-1181. Vezi de asemenea

Bolile ţesutului conjunctiv (CTD). caracteristici clinice ale, 1180 definiţia, 1180 boala pulmonară difuză în, 1180 epidemiologia, 1180 manifestări pulmonare, 1180-1181, 1187.e6f

factori de risc ai, 1180 boala traheobronşică în, 1180-1181

Anomalii ale scheletului, 1730

Leziuni cutanate si subcutanate, 275.e1, 275. e2t

Pliuri cutanate vs pneumotorax, 1460.e1f. Vezi şi Pneumotorax.

SLE. Vezi Lupus eritematos sistemic (LES). Somn şi tulburări de somn

controlul respiraţiei în timpul somnului, 1511-1526 boala renală şi, 1650-1651 apnee obstructivă în somn (OSA), 1552-1568 consecinţele perturbării somnului, 1547-1551 Ajustatori de pantă (creştere), 1776. Vezi şi

Ventilaţie mecanică (VM).

Receptori de întindere cu adaptare lentă (SAR), 500-501, 1693

Micobacterii cu creştere lentă, 630t, 636. Vezi şi Infecţii cu micobacterii nontuberculoase (NTM).

comparaţii ale, 630t definiţia, 636

Complexul Mycobacterium avium (MAC), 636-639, 637f-638f, 638t

Boala pulmonară Mycobacterium kansasii, 639-640, 640f

Mycobacterium malmoense, 640-641

Micobacterii cu creştere lentă (continuare)

Mycobacterium simiae, 641

Mycobacterium szulgai, 641

Mycobacterium xenopi, 640

vs. micobacterii cu creştere rapidă (RGM), 641-643

SLT. Vezi Transplant unic pulmonar (SLT). Boala căilor respiratorii mici, 751

Carcinoame cu celule mici, 232-233. Vezi şi Carcinoame.

Cancerul pulmonar cu celule mici (SCLC), 366-3 70 Variola, 703-704, 704f

sindromul Smith-Lemli-Opitz, 27

Smog, 180-181

Inhalarea fumului, 1351

Pericole şi renunţare la fumat, 807-821 renunţare la fumat, 814-819

Strategiile de implementare ale 5 A pentru, 814, 815t

beneficii ale, 819

bupropion, 817-818 cancer şi, 932 terapii combinate, 818 consiliere pentru, 815-816 epidemiologia, 814 ghiduri bazate pe dovezi pentru, 814-815, 815f

motivaţii pentru, 818-819 terapia de înlocuire a nicotinei pentru, 816-817

farmacoterapie pentru, 816-818, 816t-817t

resurse medicale pentru, 819

în programe de reabilitare, 1824. Vezi și Reabilitare.

vareniclină, 818 pneumonii dobândite în comunitate (PAC) și, 559

țigări electronice (e-țigarete), 819-821, 820t

epidemiologia, 807

Prevenirea fumatului în familie și tutun

Actul de control, 819

dependența de nicotină, 813-814

definiția, 813

țigări cu randament scăzut și, 814 factori multifactoriali ai, 813 mecanisme neurobiologice ale, 813-814, 814f

simptome de sevraj, 813 analize generale, 807, 821b fumatul pasiv, 933 evaluări preoperatorii și, 462-463. Vezi și Evaluări preoperatorii. referințe pentru, 821 fumatul pasiv pericol pentru sănătate, 812-813, 812t

boli legate de fumat, 807-812, 808t astm, 809

cancer, 808, 808t

boli cardiovasculare, 810-811 boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC), 809

boală pulmonară cronică, 808-809 factori de risc de complicații, 811-812 diabet zaharat, 811

Infecții cu Helicobacter pylori, 811 infecții, 809-810, 810t afecțiuni pulmonare inflamatorii, 809 gripă, 810, 810t afecțiuni pulmonare neoplazice, 809

osteoporoză, 811-812 complicații postoperatorii, 811 interacțiuni fumat-medicament, 812, 812t tuberculoză (TB), 810, 810t

Pericole și renunțare la fumat (Continuare) infecții virale, 810, 810t vindecarea rănilor, întârziată, 811

reglementarea tutunului, 819 toxicologia, 807

Teste sniff, 433.e1

Snorkeling celule dendritice (DC), 204

SNP-uri. Vezi Polimorfisme cu un singur nucleotide (SNP).

Istorii sociale, 268-269. Vezi și Interviuri medicale.

Analize psihologice sociale, 264-265

Administraţia Securităţii Sociale (SSA), 478. e2-478.e3, 478.e2t

Programul de asigurări sociale pentru persoanele cu handicap (SSDI), 478.e2-478.e3, 478.e2t

Expunerea la sulfat de diazobenzen de sodiu, 1154 Transplant de organe solide (SOT)

criptococoza are impact asupra, 667

Transplantul de organe solide vs. celule stem, 1612-1623. Vezi şi Tulburări extrapulmonare.

Tumori fibroase solitare (SFT), 998-999, 999f, 1000.e5f-1000.e6f

benign, 998-999, 999f, 1000.e5f-1000. e6f

malign, 993, 1000.e8f pleural, 1474-1475, 1475f, 1477.e6f

Papiloame solitare, 991-992, 992f. Vezi şi Papiloame.

Noduli plurali solitari, 964.e5f-964.e6f

Noduli pulmonari solitari (SPN), 312-313, 312f-313f, 361

Activatori solubili de guanilil ciclază, 1046 Solvenţi, clorurati, 1348

Durerea somatică, 515-516

Receptori de somatostatina (SSTR), 367-368 Semnalizarea ariciului sonic (SHH), 27

Sonorous rhonchus, 271-272, 271t

SOT-uri. Vezi Transplant de organe solide (SOT).

Caracteristicile sunetului, 271-272, 271t

Factori de transcripţie ai familiei SOX, 29 Crupa spasmodică, 530-531

teste de provocare prin inhalare specifică (SIC),

1297

Specimenele

adecvarea, 283-284 colectarea, 2 79-283 selecţia, 2 79-283 transportul, 2 79-283

SPECT. Vezi Tomografia computerizată cu emisie de foton unic (SPECT).

Ioni de spectator, 112

SPECT V/Q. Vezi Imagistica de perfuzie cu tomografie computerizată cu emisie de foton unic (SPECT V/Q).

Managementul patologiei vorbirii, 511

Bolile măduvei spinării, 1694-1695

Leziuni ale măduvei spinării (SCI), 1694-1695, 1695t Carcinoame cu celule fusiforme, 971-972. Vezi şi Carcinoame.

Fusuri, muşchi, 1693

Tomografie computerizată în spirală (CT), 304-305.

Vezi şi Tomografia computerizată (CT).

Sprijin spiritual şi emoţional, 1815-1816 Spirometrie, 733-734

Efecte splanhnice, 1535

SPN-uri. Vezi Noduli pulmonari solitar (SPN). Pleurită bacteriană spontană, 1412 Tuse spontană, 498-499. Vezi şi Tuse. Pneumotorax spontan, 403-404, 404f Sporotricoza, 659-660. Vezi şi Micoze endemice.

Răspândire, celule, 255-256

Proteine germinate (SPRY), 26

proteine SPRY. Vezi Proteinele germinate (SPRY).

Spută

citologie, 948

examene, 561-562

Carcinoame cu celule scuamoase, 232, 977-978, 978f. Vezi şi Carcinoame.

Displazia scuamoasă, 232

Papiloame scuamoase, 991, 1000.e1f. Vezi şi Papiloame.

SSA. Consultaţi Administraţia Securităţii Sociale (SSA). SSc. Vezi Scleroza sistemică (SSc).

Programul SSDI. Consultaţi programul de asigurări sociale de invaliditate (SSDI).

SSP. Vezi Pneumotorax spontan secundar (SSP).

SSTR-uri. Vezi Receptorii de somatostatina (SSTR).

Etape, dezvoltare pulmonară, 22-24, 23f. Vezi de asemenea

Creşterea şi dezvoltarea plămânilor.

stadiu alveolar, 22-24, 23f, 25f canalicular, 22-24, 23f embrionar, 22-24, 23f pseudoglandular, 22-24, 23f saccular, 22-24, 23f

Înscenare. A se vedea, de asemenea, Stadializarea tumorilor-nod-metastaze (TNM).

Brigham Staging System, 1466t, 1471-1472

carcinoame, 964.e1f-964.e2f

tehnici invazive, 944-947. Vezi şi Tehnici de stadializare invazive.

cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC), 364, 365t, 952-956

vs. staging, 369.e1t

Abatere standard, geometrică, 168-169 Bronhoscopie standard de diagnostic, 374-379, 374f-375f. Vezi şi bronhoscopie diagnostică.

Valori standard de absorbţie (SUV-uri), 360-361 Enterotoxina B stafilococică, 710 Compensaţia lucrătorilor de stat, 478.e3 Condiţii statice, 78-84. Vezi şi Mecanica şi energetică.

interdependenţa alveolară, 79

forţe de suprafaţă alveolară, 79, 79f surfactant alveolar, 79, 79f aplicaţii clinice ale, 83-84 recul elastic

perete toracic, 80-82

plămâni, 78-80, 79f

oboseală, muşchii respiratori, 82

histerezis, 79-80, 80f

integrare, mecanica peretelui pulmonar-torac,

82-83, 83f

Legea lui Laplace, 79, 79f

reţeaua de ţesut conjunctiv pulmonar, 79 costul oxigenului al respiraţiei, 90.e1f presiuni de platou, 84 presiuni pleurale, 83-84 manevre de recrutare, 80, 80f muşchi respiratori, 80-81, 81f adaptare la stres, 79-80

complianţă totală a sistemului respirator, 83 Stare de echilibru

curbele de răspuns hipercapnic, metoda 435.e7f, 65-66

relaţii, 112

Semnul turnului, 556.e1f

Celule stem, 257-259, 257f

diviziunea celulară asimetrică, 257

roluri în repararea plămânilor, 257-259, 257f diviziune celulară simetrică, 257 celule diferenţiate terminal, 257 celule specifice ţesutului, 257-258 celule de amplificare a tranzitului, 257 transplant, 1612-1623. Vezi şi Tulburări extrapulmonare.

vs transplant de organe solide, 1612-1623

Stenoză

glotică posterioară (PGS), 893-894 subglotă, 894-895

Plasarea stentului, 387-388, 388f

Management stepwise, 781-782

Radioterapie ablativă stereotactică (SABR), 368-3 70

Dehiscenţa sternală, 1510.e8f

Chestionarul Sf. Gheorghe, 489

Metoda stop-and-shoot, 304-305. Vezi şi Tomografia computerizată (CT).

Tulpina, 84.e1

Stratificare, risc, 448-449, 449f. Vezi şi Evaluări de risc.

Semnul stratosferei, 349t

Streptococcus pneumoniae, 584

Streptomicina, 628.e13-628.e18, 628. e14t-628.e15t

Stres

adaptare, 79-80 definiţia, 84.e1 eşec

în edem de presiune, 1099

zid înalt, 57

Mecanosenzori insensibili la întindere, 500-501, 504f

Receptorii de întindere

adaptare rapidă, 1693

adaptându-se încet, 1693

Volumul stroke, 438. Vezi şi Volume.

Ioni puternici vs. slabi, 112

Strongyloidiasis, 685-687, 686f

Studiu pentru a înţelege prognosticul şi preferinţele pentru rezultatele şi riscurile tratamentului (SUPPORT), 1807

Expuneri la stiren, 1154

Fistula pleurală subarahnoidiană, 1413

Leziuni subcutanate şi cutanate, 275.e1, 275. e2t

Fibroza subepitelială, 726

Subglottis, 894-896

anatomia, 894

histologia, 894 fiziologia, 894 stenoza, 894-895

Organizare subbrută şi brută, 3-6, 4f-5f, 5t. Vezi şi Anatomie pulmonară.

Leziuni submucoase, 948

Specificitate suboptimă, 561

Efectele substanţei, 57

Efecte mediate de substanţă P, 1351-1352

Tumori zaharoase, 976-977, 1000, 1000f

Expunerea la dioxid de sulf, 1347

Muştar cu sulf (gaz muştar), 1348

Pneumonie de suprainfectie, 569

Sulcus superior, 964.e11f

Tumori de sulcus superior (pancoast), 957-959, 958f, 964.e11f

Superoxid, 155

SPRIJIN. Consultaţi Studiul pentru înţelegerea prognosticului şi preferinţelor pentru rezultate şi riscuri ale tratamentului (SUPORT).

Terapii de supresie, tuse, 511-513, 511t. Vezi şi Tuse.

Timp de tromboplastină parţială activată supraterapeutic (aPTT), 1018

Material activ la suprafaţă. Vezi surfactant pulmonar.

Forţe de suprafaţă, 79, 79f

Tensiune superficială, scăzută, 140

Surfactant

agregat, mare (LA), 145-146 alveolar, 79, 79f

proteine, 141-145, 141t surfactant proteină A (SP-A), 142-143 surfactant proteină B (SP-B), 143-144

Surfactant (continuare)

surfactant proteina C (SP-C), 144 surfactant proteină D (sP-D), 144-145 pulmonar, 134-149. Vezi şi Epiteliul alveolar; Surfactant pulmonar.

anomalii, 146-148

joncţiunile intercelulare epiteliale alveolare, 135

celule TI alveolare, 135-138, 136f, 138t, 139f

celule TII alveolare, 138-140, 139f

alveole, 135

compoziţia, 137f, 141-145, 141t surfactant proteina C (SP-C), 22 procesare extracelulară a, 145-146, 146f

Prezentare generală a fosfolipidelor 134-135, 148b, traficul metabolic al, 145-146, 146f

funcţiile fiziologice ale, 140-141, 140f-141f

dimensiuni piscine, 137f, 141-145, 141t referinţe pentru, 148 secreţie, 145-146

Criterii de selecţie a abordului chirurgical, 466 Debulking chirurgical, 1473

Teste de sensibilitate, antimicrobiene, 292 SUV-uri. Consultaţi Valorile standard de absorbţie (SUV-uri). Sv. Vezi Sieverts (Sv).

SV40. Vezi virusul simian (SV40).

Tulburări de deglutiţie, 889-890

evaluări disfagie, 890 epidemiologia, 889 simptome ale, 889-890 tratamentul, 890

Disfuncţia glandei sudoripare, 840

Virusul de origine porcină (H1N1), SWT 556.e4f. Consultaţi Testele de mers cu navetă (SWT).

Diviziune celulară simetrică, 257 Antitusive simptomatice, 511. Vezi şi

Antitusive.

Managementul simptomelor

durere în piept, 515-526 tuse, 497-514 dispnee, 485-496

Optimizarea sincroniei, 1775-1777. Vezi şi Ventilaţie mecanică (VM).

Sindromul antidiuretic inadecvat

secreţie hormonală (SIADH), 962 seturi de ordine sindromică, 279 pneumonie dobândită în comunitate, 279t-280t

pneumonie dobândită în spital, 281t pneumonie asociată ventilatorului, 281t sinovita, 1183

Sinteză, mucină, 158, 158t

Pentazaharide sintetice, 1017

Peptide sintetice, 368

Mielinoliza sifilitică, 1694 Biologia sistemului, cancere, 922-923 Lupus eritematos sistemic (LES), 1178-1179

pneumonita acută lupică în, 1178 definiţia, 1178 diagnosticul, 1178, 1178t hemoragie alveolară difuză în, 1179, 1187.e5f

fibroza interstitiala difuza, 1187.e5f boala pulmonara difuza in, 1178 epidemiologia, 1178 restrictie extrapulmonara in, 1178-1179, 1179f

pneumonie interstiţială în, 1178 boala pleurală în, 1179 hipertensiune pulmonară (HP) în, 1179

Lupus eritematos sistemic (LES)

(Continuare)

manifestări pulmonare ale, 1178-1179, 1178t

factori de risc pentru, 1178

Oxigenarea sistemică, 1542

Scleroza sistemică (SSc), 1165-1173. Vezi de asemenea

Bolile ţesutului conjunctiv (CTD). pneumonie de aspiraţie în, 1173 tulburări asemănătoare sclerodermiei induse chimic, 1166-1167

clasificare a, 1165 caracteristici clinice ale, 1168 complicaţii ale, 1173 definiţie, 1165 diagnostic, 1165, 1167t epidemiologie a, 1165-1166 imagistică pentru, 1168-1169, 1168f interstiţială pulmonară fibroză 71618, fibroză pulmonară

microaspiraţie în, 1173

uşoară, 1187.e1f moderată, 1187.e1f boală pleurală în, 1173 prognostic pentru, 1170-1171 progresivă, 1187.e2f manifestări pulmonare ale, 1167-1172 boală parenchimoasă pulmonară în, 1173 boli vasculare pulmonare în, 1173 factori de risc pentru boala vasculară pulmonară, 11717 1165-1166 tratarea, 1171-1172

T

Mutaţii T790M, 913-914

Tahipnee, 270, 270f

Tadalafil (Adcirca), 1046

Talc

insuflaţie, 1471

pleurodeză, 399, 399f, 517 Tarceva. Vezi Erlotinib (Tarceva). Agenţi biologici ţintiţi, 744-745 Agenţi chimioterapeutici ţintiţi, 1282. Vezi şi agenţi chimioterapeutici.

erlotinib, 1284

agenţi imunomodulatori, 1284-1285 anticorpi monoclonali, 1283-1284. Vezi şi Anticorpi monoclonali.

inhibitori de tirozină, 1284. Vezi şi inhibitori de tirozină.

erlotinib (Tarceva), 1284

gefitinib (Iressa), 1284 imatinib (Gleevec), 1284

inhibitori de tirozin kinaza, 1284

TB. Vezi Tuberculoză (TB).

TBB-uri. Vezi Biopsii transbronşice (TBB). TBI-uri. Consultaţi Leziuni traumatice ale creierului (TBI). TBNA. Vezi Aspiraţii transbronşice cu ac (TBNA).

celule T, 206-208. Vezi şi Limfocite.

Receptori antigen al celulelor T (TCR), 206-207

Factor de celule T/factor de amplificare limfoid (TCF-LEF), 27-28

TCF-LEF. Vezi celule T.

TCR-uri. Vezi celule T.

TDM. Vezi Trehaloză dimicolat (TDM).

Agenţi de gaze lacrimogene, 1348 Temozolomidă, 1280 Tendinţe temporale, 927, 928f, 929t. Vezi şi Cancerul pulmonar.

Depreciere temporară, 470

Teniposid, 1282

Pneumotorax de tensiune, 1449-1450. Vezi şi Pneumotorax.

manifestare clinică a, 1449-1450 definiţia, 1449

Pneumotorax de tensiune (continuare)

diagnostic de, 1450

Fiziopatologia, 1449

tratarea, 1450

Reglementarea tensiunii, 111-112

Terbinafină, 662t-665t, 667

Celule diferenţiate terminal, 257 unităţi respiratorii terminale, 7f, 10f, 12-16,

13f-15f. Vezi şi Anatomie pulmonară. Terorism. Vezi Bioterorism.

Teste, diagnostic, 2 78-298. Vezi şi Teste de diagnostic de laborator.

Factor T, 362. Vezi, de asemenea, Stadializarea Tumor-node-metastasis (TNM).

TFG-p1. Vezi Transformarea factorului de creştere-p1 (TFG-p1).

Superfamilie TGF-p. Vezi superfamilie factor de creştere transformator-p (TGF-p).

Aerosoli terapeutici, 170-171. Vezi de asemenea

Depunerea de aerosoli şi clearance-ul.

evoluţii în, 171

dispozitive cu pulbere uscată, 170, 170f

generaţia de, 169

nebulizatoare cu jet, 171, 172f

inhalatoare presurizate cu doză măsurată (MDI), 170-171

Bronhoscopie terapeutică, 383-392. Vezi şi Bronhoscopie.

avantaje vs. dezavantaje ale, 383, 384t avertizări pentru, 384t

obstrucţia căilor respiratorii centrale şi, 384-390 coagularea cu plasmă cu argon, 386, 386f brahiterapie, 389-390 cauze ale, 383, 384t crioterapie, 389 electrocauterizare, 385-386

îndepărtarea corpului străin, 384-385, 385f fotorezecţie cu laser, 386-387, 387f microdebrider, 388-389

terapie fotodinamică, 389 plasare stent, 387-388, 388f tehnologii emergente, 390-392

termoplastie bronşică (BT), 391-392, 391f

reducerea volumului pulmonar bronhoscopic, 390-391

plasarea valvei intrabronşice, 392 perspective istorice ale, 383 prezentari generale, 383, 392b

Hipercapnia terapeutică, 1529. Vezi şi Hipercapnia.

Hipocapnia terapeutică, 1529

Ablatie termica, cancere pulmonare, 344-345, 345t

Tulburări pulmonare chistice cu pereţi subţiri, 1259. e5f-1259.e6f

Managementul setei şi al foamei, 1818 Thoracentesis, 271

Sindromul de evacuare toracică, 522

Radiologie toracică

intervenţii ghidate de imagine, 332-347 imagistică invazivă, 332-347 angiografie imagistică diagnostică neinvazivă, 331.e8f, 304.e1-304.e2, 331.e9f, 304.e1, 331.e7f aortografie, 331.e7f, 31.04.e4. bronhografie, 304.e1

radiografia toracică, 300-304 tomografie computerizată (CT),

304-309

imagistica prin rezonanţă magnetică (RMN), 309-310

Prezentare generală a, 299-300, referinţe 330b pentru, 331 ultrasonografie, 331.e9f, 304.e2 imagistica neinvazivă, 299-331

Anomalii ale coloanei vertebrale toracice, 405 Toracoplastie, 1711-1712, 1711f-1712f Biopsii toracoscopice, 1471. Vezi şi

Biopsii.

Toracoscopie, 393-406 anestezie pentru, 397-398 aplicaţii clinice ale, 399-405 anomalii ale peretelui toracic, 405 anomalii ale diafragmei, 405 boli pulmonare difuze, 404-405, 405f

empiem, 403 boli localizate, 405 revărsat pleural (PE), 399-400. Vezi şi efuziune pleurală (PE).

pneumotorax spontan, 403-404, 404f

anomalii ale coloanei vertebrale toracice, 405 complicaţii ale, 396-397 contraindicaţii pentru, 396 definiţie, 393 echipament pentru, 394-395, 394f-395f perspective istorice ale, 393-394 indicaţii pentru, 395-396, 396t 396t, prezentare generală a pacientului, 396t 393 397 accesul în spaţiul pleural şi, 397 pleurodeza cu talc, 399, 399f tehnici pentru, 394, 398-399, 398f vs. chirurgie toracică video-asistată (VATS), 393-394, 405-406

Thoracoscore, 458-459 Toracotomie, 1467

Model cu trei compartimente, 70 Model cu trei zone, 53-54, 53f

Identificarea pragului, 452-454, 453f Curăţarea gâtului, 507

Inhibitori de trombină, 1017-1020 Tromboembolism, 1001-1030 hipertensiune pulmonară tromboembolica cronică (HP), 1023 diagnosticul, 1025f-1026f epidemiologia, 1023 tratamentul, 1026-1029, 1029f, manifestări clinice, 1027f 1005-1006 diagnostic, tromboză venoasă profundă (TVP), 1029.e4f

reguli de predicţie clinică, 1008-1009, 1009t

tomografie computerizată (CT), 1008, 1029. e8f

venografie cu contrast, 1006-1007, 1007f

Testare D-dimer, ultrasonografie duplex 1008, 1007-1008, 1007f, 1029.e3f

imagistica prin rezonanţă magnetică (RMN), diagnostic 1008, embolie pulmonară (EP), 1009-1016

radiografii toracice, 1010f, 1029. e5f-1029.e6f

reguli de predicţie clinică, 1014-1016, 1015f, 1015t

tomografie computerizată angiografie pulmonară (CTPA), 1011-1013, 1012f

Testare D-dimer, 1014 ecocardiografie, 1010, 1029.e6f Evaluări venoase ale extremităţilor inferioare, 1013-1014

angiografie pulmonară, 1014, 1014f tomografie computerizată cu emisie de un singur foton (SPECT), 1013 tomografie computerizată cu emisie de un singur foton - imagistica de perfuzie cu ventilaţie (SPECT V/Q), 1013

Tromboembolism (continuare)

evaluări standard de laborator, 1009-1010

inhibitori de trombină, 1017-1018 scanare ventilaţie-perfuzie, 10101011, 1011f, 1029.e7f management of, 1018-1020

inhibitori de factor X activat (factor Xa), 1019-1020

fondaparinux, 1019

filtre de vena cavă inferioară, 1020, 1020f heparină cu greutate moleculară mică (HBPM), 1018-1019

rivaroxaban, 1019

inhibitori ai trombinei, 1019-1020 heparină nefracţionată, 1018-1019 embolism pulmonar masiv (MPE), 1020-1022

definiţia, 1023

embolectomie pulmonară, 1021-1022

Indicele de severitate a emboliei pulmonare (PESI), 1020-1021

stratificarea riscului, 1020-1021 abordări terapeutice, 1021 terapie trombolitică, 1021

istoria naturală a

tromboză venoasă profundă (TVP), 1003-1004

embolie pulmonară (PE), 1004-1005 vs alte forme de embolie, 1029.e1-1029.

e2

embolie aeriană, 1029.e1, 1029.e8f embolie de lichid amniotic, 1029.e2 embolie a celulelor canceroase, 1029.e2 embolie grasă, 1029.e1 embolie pulmonară cu metacrilat de metil, 1029.e10f

complicatii vasculitico-trombice neinfectioase, 1029.e2

Prezentare generală a, 1029.e1

embolie a arterei pulmonare, 1029.e2 schistosomiaza, 1029.e1

embolie septică, 1029.e2, 1029.e9f tromboză in situ, 1029.e2

Prezentare generală a, 1001-1002, 1029b patogeneza, 1002-1003 profilaxia postembolice, 1022-1023 prevenirea, 1016-1018

inhibitori de factor X activat (factor Xa), 1017-1018

fondaparinux, 1017 elemente fundamentale ale, 1016 heparină nefracţionată în doză mică, 1016-1017

heparină cu greutate moleculară mică (HBPM), 1016-1017

dispozitive pneumatice de compresie, 1017

inhibitori ai trombinei, 1017-1018 warfarină, 1017

referinţe pentru, 1029 rezoluţie vs persistenţa tromboembolismului, 1023

factori de risc ai, 1002-1003, 1002t Limfopoietină stromală timică (TSLP), 719-720, 719f

Factor de transcripţie tiroidian-1 (TTF-1), 28-29, 140, 147

celule TI, alveolare, 135-138, 136f, 138t,

139f

Curbele flux-volum mareale, 419.e1

Joncţiuni strânse vs. cu scurgeri, 135

Celulele alveolare TII, 138-140, 139f Timp

constante, 78, 78f câştig variabil în timp, 349t

TIMP-3. Vezi Inhibitor tisular al metaloproteinazei-3 (TIMP-3).

SFATURI. Vezi Şunturi sistemice portal intrahepatice transjugulare (TIPS).

Eozinofilia tisulară, 1241-1242

Inhibitor tisular al metaloproteinazei-3

(TIMP-3), 1247.e1

Interacţiuni tisulare, 25-26, 25f. Vezi şi Creşterea şi dezvoltarea plămânilor. sechestrare bronhopulmonară, 25, 25f

Factori de transcripţie ai familiei FOX, 29 inductivi, 25

factori de creştere a endoteliului vascular (VEGF) şi, 29

Celule dendritice rezidente în ţesut (DC), 201-203, 203f. Vezi şi Celule dendritice (DC).

Celule stem specifice ţesuturilor, 257-258. Vezi de asemenea

Celulele stem.

TLC. Consultaţi Capacitatea pulmonară totală (TLC). TLR-uri. Vezi Toll-like receptors (TLR).

TNB-uri. Vezi Biopsii transtoracice cu ac

(TNB-uri).

TNF-a. Vezi factorul de necroză tumorală-a (TNF-a). Stadionarea TNM. Vezi Tumor-nodul-metastaza

(TNM) montare.

Pericole şi renunţare la fumatul de tutun, 807-821. A se vedea, de asemenea, Pericole şi renunţare la fumat.

Toll-like receptors (TLRs), 189, 719-720 Mărirea amigdaliană, cronică, 510 Inegalitate topografică, 48. Vezi şi

Inegalitate.

Topotecan, 1283

Capacitate pulmonară totală (TLC), 76-77, 1719

1720, 1720f, 1720t

Rezistenţa vasculară pulmonară totală, 51 Conformitatea totală a sistemului respirator, 83 Mecanosenzori sensibili la atingere, 500-501,

504f

Expuneri toxice, 1343-1353 sechele cronice ale, 1345 febre prin inhalare, 1349-1350

operaţiuni concentrate de hrănire a animalelor (CAFO) şi, 1349-1350

Legionella spp. şi, 1349-1350 sindromul toxic al prafului organic (ODTS), 1349-1350

febra fumului polimeric, 1349-1350 semne şi simptome ale, 1349 principii de management pentru, 1344-1345 prezentări de ansamblu, 1343, 1353b patogeneza, 1343-1344 referinţe pentru, 1353 efecte reziduale ale, 1344-1345, modelul de răspuns 1345-1344 3-, 1344

inhalare iritant, 1343-1344

alţi iritanţi, 1344 iritanţi solubili în apă, 1344 expuneri specifice, 1345-1353, 1346t

aerosoli acizi, 1347

aldehide, 1351 amoniac anhidru, 1352 brom, 1352

cloramine, 1345-1347 clor, 1345-1347 comparaţii ale, 1346t plămânul mâncătorului de foc, 1350 pneumonită cu spray cu aerosoli cu fluorocarbon, 1350

pneumonită cu hidrocarburi, 1350 acid clorhidric, 1345-1347 hidrogen sulfurat, 1352 aerosoli de hipoclorit, 1346 bromură de metil, 1352

izocianat de metil (MIC), 1352

Expuneri toxice (continuare)

militari/agenţi de control al mulţimii, 13471348. Vezi şi agenţi militari/de control al mulţimii.

azot, oxizi de, 1347

ozon, 1347 erbicid paraquat, 1350-1351 sindroame farmacologice, 1351-1352 piroliza, 1351 inhalare de fum, 1351 dioxid de sulf, 1347

metale toxice, 1348-1349. Vezi şi Expunerea la metale toxice.

pneumonii eozinofile induse de agent toxic, 1239-1240

Expuneri la metale toxice, 1348-1349

antimoniu, 1349

beriliu, 1349 cadmiu, 1348-1349 oxid de ceriu, 1349 mangan, 1349 mercur, 1348-1349 nichel, 1348-1349 tetroxid de osmiu, 1349 prezentari generale despre, 1348-1349 vanadium, tributadyl van, 1348-1349 fosfat, 1349

Toxine

ca agenți de bioterorism, 708-709 aerosoli de mediu și, 180-181

Toxoplasmoza, 695-696

Mutaţii TP53, 914-917

TPE. Vezi Eozinofilie pulmonară tropicală (TPE).

Marcatori, metabolici, 360 F-fluorodeoxitimidină (FLT), 370 Ga-DOTANOC, 368 Ga-DOTATATE, 368

Trasoare Ga-DOTATOC, 368

nou, 370-371

Zgomote pulmonare traheale, 271-272, 2 71t Aspergiloza traheobronşică, 675-676, 675f-676f. Vezi şi Aspergiloză.

Boala traheobronşică, 1180-1181 Malacia traheobronşică, 514.e1f Trafic, metabolic, 145-146, 146f Căi de tramvai, 869, 870f

Biopsii transbronşice (TBB), 376-377, 377f. Vezi şi Biopsii.

Aspiraţii transbronşice cu ac (TBNA), 377, 377f-378f. Vezi şi bronhoscopie diagnostică.

Factor de transcripţie-1. Vezi factorul de transcripţie tiroidian 1 (TTF-1).

Reglementarea transcripţiei, 28-29. Vezi şi Reglarea moleculară.

definiţie, 28

Factorii de transcripţie ai familiei FOX, 29 GATA6, 29

Genele Gli, 29

NXX2-1, 28-29

Factori de transcripţie ai familiei SOX, 29 Electrozi de oxigen transcutanaţi, 425.e9 Transcitoză, 150

Presiune transdiafragmatica, maxima, 433. e1

Traductoare, 349. Vezi şi Ultrasonografie. Capacitate transfer, 420-422

Factorul de creştere transformator-p1 (TFG-p1), 155

Superfamilie factor de creştere transformatoare-p (TGF-p), 27, 138-139, 192, 1033

Canal cationic potenţial receptor tranzitoriu,. Vezi Canale de potenţial receptor tranzitoriu (TRP).

Canal cationic potenţial al receptorului tranzitoriu, subfamilia A, membru 1 (TRPA1), 501

Canale de potenţial receptor tranzitoriu (TRP),

501

Potenţial receptor tranzitoriu vaniloid-1 (TRPV1), 501

Celule de amplificare a tranzitului, 257

Şunturi sistemice portal intrahepatice transjugulare (TIPS), 1412

Readthroughs translational, 845-846 Rute de transmisie, agenti de bioterorism,

699

Presiune transmurală, 78, 78f

Presiunea osmotică proteică transmurală, scăzută, 1101

Transplantul. Vezi şi Tulburări extrapulmonare.

transplant inimă-plămân (HLT), 1836 plămân, 1832-1849. Vezi şi Transplant pulmonar.

sistem de alocare şi linii directoare pentru, 1833-1834, 1834t

tehnologii pulmonare artificiale, 1834-1835, 1834f

criteriile de selecţie a candidaţilor pentru, 1832-1833

complicaţii ale, 1839-1848

criterii de selecţie a donatorului, 1835, 1835t direcţii viitoare ale, 1848-1849 medicamente imunosupresoare, 1836-1839, 1838t

indicaţii ale, 1832-1833

conservarea plămânilor, 1835-1836, prezentari generale, 1832, 1848b management posttransplant, 1836-1839

testarea funcţiei pulmonare a, 434 referinţe pentru, 1849

sesizarea şi listarea calendarului pentru, 1833 complicaţii de respingere, 424, 1843-1846

retransplant, 1848 tehnici chirurgicale pentru, 1836 testarea funcţiei pulmonare, 434 celule stem vs. organ solid, 1612-1623 Transport

sânge-gaz, 58-60

dioxid de carbon, 59-60, 60f

definiţia, 58

oxigen, 58-59, 59f

fluid, 150-156. Vezi şi Epiteliul alveolar. absorbţie, 150 activ, 150-151

celule epiteliale ale căilor respiratorii, alveolare vs distale, 151-153, 152f

Mecanisme de edem alveolar, 154-155 celule club (Clara), ciliate vs. neciliate, 150

3',5'-adenozin monofosfat ciclic (cAMP) şi, 151-154, 152f

regulatori transmembranari ai fibrozei chistice (CFTR) şi, 150-151, 152f

direcţii viitoare ale, 156

transport ionic, 151-153

modele de, 150

Privire de ansamblu asupra, 150, 156b

stări patologice şi, 155-156, 155f

referinţe pentru, 156 regulament de, 153-154

Aspiraţia pulmonară transtoracică, 564 Biopsii cu ace transtoracice (TNB), 332-338. Vezi şi Biopsii.

complicaţii ale, 338

criterii de selecţie a ghidajului imagistic, 334, 334f

Biopsii transtoracice cu ac (TNB)

(Continuare)

indicaţii pentru, 332-333, 333f, 335t criterii de selecţie pacient-leziune, 333-334 management postprocedură, 336-337 evaluări preprocedură, 333-334 proceduri, 334-336, 335f

rezultate ale, 337-338, 337f-338f

Revărsat pleural transudativ (PE), 1410

1414. Vezi şi efuziune pleurală (PE).

pericardită acută şi, 1424.e2f obstrucţii venoase centrale şi, 1413 insuficienţă cardiacă congestivă (ICC) şi, 1410-1411, 1411f

Definiţia, 1410

hidrotorax hepatic, 1411-1412, 1424.e2f mioedem, 1413

sindrom nefrotic, 1412-1413 boală pericardică, 1413, 1424.e2f dializă peritoneală şi, 1413 boală veno-ocluzivă pulmonară şi, 1413

pleurită bacteriană spontană şi, 1412 fistula pleurală subarahnoidiană şi, 1413 urinotorax şi, 1413

Plămân prins, 1422-1423, 1423f

Traume şi leziuni provocate de explozie, 1354-1366

Leziuni cerebrale traumatice (TBI), 1540

Hemotorax traumatic, 1456-1458,

1456f-1457f. Vezi şi Hemotorax.

Pneumotorax traumatic (noniatrogen), 1447-1448

diagnostic de, 1447-1448

incidenţa, 1447

mecanisme ale, 1447

tratarea, 1447-1448

Testarea benzii de alergare, 451-452, 451t, 456-457

celule T reglatoare (T„g), 1190

sarcoidoză şi, 1190

Trehaloză dimicolat (TDM), 600

Infecţii cu trematode, 683t-684t, 689-691.

Vezi şi Infecţii parazitare.

comparaţii ale, 683t-684t paragonimiasis, 689-690, 690f, 698.e2f schistosomiasis, 690, 691f

Treprostinil (Tyvaso), inhalat, 1044-1045

Treprostinil sodic (Remodulin), subcutanat vs. intravenos (IV), 1042-1043

Expuneri cu tributilstaniu, 1349

Trichineloză, 689

Trichosporon spp., 1153-1154

Strategii de control al declanşatorului, 746, 746t. Vezi şi Astm.

Eozinofilie tropicală, 1235-1236

Eozinofilie pulmonară tropicală (TPE),

687-688, 687f, 698.e1f

TRPA1. A se vedea canalul cationic potenţial al receptorului tranzitoriu, subfamilia A, membru 1 (TRPA1).

Canalele TRP. Vezi Canale de potenţial receptor tranzitoriu (TRP).

TRPV1, potenţial receptor tranzitoriu vaniloid-1 (TRPV1)

Tripanosomiaza, 697-698

TSC. Vezi Complexul de scleroză tuberculoasă (TSC).

TSC-LAM. Vezi Complexul de scleroză tuberculoasă - limfangioleiomiomatoză (TSC-LAM).

TSLP. Vezi limfopoietină stromală timică (TSLP).

Teste T-SPOT.TB, 606-607

TST-uri. Consultaţi Testele cutanate pentru tuberculină (TST).

TTF-1. Vezi factorul de transcripţie tiroidian-1 (TTF-1).

Teste cutanate pentru tuberculină (TST), 598,

606

Tuberculoză (TB), 593-628

tuberculoza asociată terapiei antiretrovirale (TB), 618-619

diagnostic, infecţii latente, 605-607 Recomandările Centrelor pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor (CDC), 607

teste de eliberare a interferonului (IGRA), 602,

607

derivat proteic purificat (PPD), 605-606

Teste QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT), 606-607

Teste QuantiFERON-TB, 606-607 teste T-SPOT.TB, 606-607 teste cutanate la tuberculină (TST), 598, 605-606

diagnostic, tuberculoză pulmonară (TB),

614

colorare acido-rezistentă, 611-612 evaluări bacteriologice, 610-614 teste pe bază de bacteriofagi, 614 evaluări diagnostice, 607 teste de susceptibilitate la medicamente, 613-614 metode de identificare a genotipului, 614 teste de observare microscopică a sensibilităţii la medicamente (MODS), 61612-613

metode de identificare pe bază moleculară, 612-613

culturi micobacteriene, 612-613 tehnologii de amplificare a acidului nucleic (NAAT), 612-613

istoricul pacientului, 607-608, 608f teste biologice amplificate cu fagi (PhaB), 614

metode de identificare bazate pe fenotip, 612-613

examinări fizice, 608-609 teste de reacţie în lanţ a polimerazei (PCR), 612-613

caracteristici radiografice, 608f-610f, 609-610, 628.e1f

teste serologice, 613 diseminate, 615-616 epidemiologia, 595, 595f infecţii exogene vs endogene, 603-604, 603f

rezistent la medicamente (XDR), 593,

597

extrapulmonar, 593-594, 623-624 abdominal, 593, 625.e3 os şi articulaţie, 625.e1-625.e2 sistem nervos central (SNC), 625. e2-625.e3

genito-urinar, 593, 625.e1 articulaţie, 593

meningită şi, 625.e2 pericardice, 625.e3-625.e4 răspunsuri imune, 603 imunitate, adaptativă, 594f, 602-603 antigene, 603

Celule T CD4+, 602

Celule T CD8+, 602-603 derivat al proteinei purificate (PPD), 603

imunitate, înnăscută, 594f, 601-602 celule imune înnăscute, 601-602 interferon (INFs), 602 interleukin-12 (IL-12), 602 mediatori moleculari, 602 celule T invariante asociate mucoasei (MAITs), 602 celule ucigaşe naturale T (602KT)-602-602 factori de necroză tumorală (TNF), 602 vitamina D, 602

Imunizări împotriva tuberculozei (TB) (Continuare), bacilul Calmette-Guerin (BCG), 626

limfatice, 624 multirezistente (MDR), 593, 597 Mycobacterium tuberculosis organisme complexe, 593-594, 594f overviews of, 593-594, 627b-628b patogenia, 598-601, 598-601, 598 proteina de filtrare a culturii, 598 modularea culturii 10 kD (CFP-10), 593, 599

sistem de secreţie antigen secretat precoce 6 kilodalton (ESAT-6) (ESX-1), 593, 599

complex de sortare endozomală necesar pentru transport (ESCRT), 599 răspuns hipoxic de durată, 600-601 proteină EsxH (TB10.4), 599 granuloame, 600, 628.e1f inducţie interferon (IFN), 599-600 trafic intracelular, 599-600 micobacterială tardivă lipide, biologic active, 600

faze, 598-599, 598f fosfatidilinositol manus (PIMs), 600 variaţie dependentă de descendenţă filogene,

600

reactivare, 600-601 factori care promovează resuscitarea (RPF),

601

variaţie dependentă de tulpină, 600 receptor-2 toll-like (TLR2), 600 trehaloză dimicolat (TDM), 600 pleural, 614-615 prevenirea

imunizări, bacil Calmette-Guerin (BCG), 626

vaccinuri, 62 7-628 pseudochilotorax şi, 1456, 1460.e2f pulmonar, 593 referinţe pentru, 628 factori de risc pentru, 604-605 pneumotorax spontan secundar (SSP) în, 1446 fumat şi, 810, 5, 8105 transmitere

factori de mediu, 597 circumstanţe de expunere, 597-598, 598f

factori gazdă, 598

cazuri sursă, 596-597 tratamente ale, 616-623, 619f

terapii adjuvante, 623 afecţiuni asociate, 622-623 chimioterapie, 628.e12-628.e20. Vezi şi Chimioterapia.

comparaţii ale 616, 617t corticosteroizi, 623 regimuri curente, 626 regimuri standard curente, 616-623 rezistenţă la medicamente şi, 619-622, 620t organisme susceptibile la medicamente, 617t virusul imunodeficienţei umane (HIV) şi, 617-6261

indicaţii, 625-626 infecţii latente, 624-626 tuberculoză (TB) nemultirezistentă, 618t

copii şi adolescenţi, 622 sarcini/alăptare şi,

622

Tuberculoză (TB) pleurită, 1433-1434 manifestări clinice ale, 1433 diagnostic de, 1433-1434

Tuberculoză (TB) pleurită (Continuare) Prezentare generală a, 1433 Patogeneza, 1433

revărsat pleural (PE) şi, 1433 lichid pleural şi, 1433 tratamentul, 1434

Tuberin, 1245.e1

Complexul de scleroză tuberculoasă (TSC), 1243. Vezi şi Limfangioleiomiomatoza (LAM). definiţia, 1243

epidemiologia, 1243-1244 baza genetică şi moleculară a, 1244-1247

Căile Akt, 1245

moştenire, 1244 patogeneză moleculară, 1244-1246

locaţiile mutaţiilor, reglarea semnalizării 1245-1246, 1245, 1245f complexul de scleroză tumorală-1 (TSC1), 1245, 1245f

complexul de scleroză tumorală-2 (TSC2), 1245, 1245f

proteine supresoare de tumori, 1244-1245, 1245f

Prezentare generală a complexului 1243 de scleroză tuberoasă - limfangioleiomiomatoză (TSC-LAM), 1243-1244, 1244t

Complex de scleroză tuberoasă - limfangioleiomiomatoză (TSC-LAM), 1243-1244, 1244t

Toracostomie tubulară, 1443

Mielină tubulară, 141, 141f

Tularemia, 566-567, 706f

Tumogeneza, evenimente timpurii în, 914-918 Factor de necroză tumorală-a (TNF-a), 192, 253, 1297

Stadializarea metastazei nodulului tumoral (TNM), 360-366, 362f-363f. Vezi şi Montare.

aspecte clinice ale, 228-230, 942-944, 943t-944t

definiţia, 361-362

cancere pulmonare, 228-230 mezoteliom, 1471-1472

factor M, 362-363

factor N, 362

tomografie cu emisie de pozitroni (PET) şi, 360-366, 362f-365f, 365t. Vezi şi Tomografia cu emisie de pozitroni (PET).

determinări de prognostic pentru, 366

factor T, 362

criteriile de selecţie a tratamentului şi,

363-366

Tumori

plămâni benign, 991-1000 tumori cu celule clare (zahăr), 1000, 1000f

manifestări clinice ale, 991 definiţia, 991 epitelială, 991-996. Vezi şi Tumori epiteliale.

tumori cu celule granulare, 1000, 1000f, 1000.e9f

vs. neoplasms, 991. Vezi şi Neoplasms. leziuni nonepiteliale, 996-1000. Vezi şi Leziuni nonepiteliale.

Prezentare generală a, 991, 1000b referinţe pentru, 1000

biologia de, 912-926. Vezi şi Biologia cancerelor pulmonare.

definiţia, 991 dezvoltarea, 918 mediastin, 1478-1495 metastatic malign, 981-990 istoric clinic, 981, 982f

Tumori (continuare)

diagnosticul, 983-986 epidemiologia, 981 mecanisme moleculare metastaze, 982-983, 983f

Privire de ansamblu asupra, 981, 990b

vs. tumori primare, 980 referinţe pentru, 990 cazuri speciale de, 989-990 tratamentul, 986-989

vs. neoplasms, 991. Vezi şi Neoplasms. fenotipuri ale, 918-922

pleurală, 1461-1477. Vezi şi Tumori pleurale.

epidemiologia din 1461

Virusul Epstein-Barr (EBV) şi, 1475-1476

herpesvirus uman 8 (HHV8) şi, 1475-1476

virusul imunodeficienţei umane (HIV) şi, 1475-1476

mezoteliom, 1467-1474. Vezi şi Mezoteliom.

boala pleurală metastatică, 1461-1467. Vezi şi Boala pleurală metastatică. Prezentare generală a, 236-237, 1461, 1476b-1477b

limfom efuzional primar (PEL),

1476, 1476f

limfom asociat piotoraxului,

1477

referinţe pentru, 1477 tumori fibroase solitare (SFT), 14741475, 1475f, 1477.e6f

plămân primar rar. Vezi şi Tumori pulmonare primare rare.

entităţi limită, 977-979 caracterizarea, 965-966 definiţia, 965

diagnostic diferenţial al, 979-980 epidemiologie al, 965-966 pseudotumori intratoracice, 965, 974-977

managementul a 980 de tumori neuroendocrine (NET), 969-970

Prezentare generală a, 965, 980b limfoame pulmonare primare, 966-969

sarcoame pulmonare primare, 972-974

tumori primare vs. metastaze,

980

tumori epiteliale pulmonare primare maligne rare, 970-972 referinţe pentru, 980

tumori primare rare, 965-980 tumorigeneză, evenimente precoce în, 914-918

Sindroame supresoare tumorale, 1244 Flux turbulent vs. laminar, 84-85, 85f Turnover

celula constitutivă, 257-259

proteină, 1398-1399

Carcinoide tipice vs. atipice, 234-235, 234t, 235f

Inhibitori de tirozină, 1284. Vezi şi Agenţi chimioterapeutici ţintiţi.

inhibitori ai tirozin kinazei Bcr-Abl şi, 1284

erlotinib (Tarceva), 1284 gefitinib (Iressa), 1284 imatinib (Gleevec), 1284 receptori ai factorilor de creştere derivaţi de trombocite (PDGFR) şi, 1284

Tyvaso. Vezi Treprostinil (Tyvaso), inhalat.

U

UACS. Vezi Sindromul tusei căilor aeriene superioare (UACS).

Ventilaţie ultraprotectivă, 1804-1805. Vezi şi Ventilaţie.

Ultrasonografia, 348-359, 304.e2, 331.e9f avantaje vs. dezavantaje ale, 359 elemente de bază ale, 348-350

Imagistica Doppler, moduri 349-350, 348-349

fizica, 348

terminologie, 348, 349t

traductoare, 349 documentaţie pentru, 358 achiziţie de imagini, 350-351

artefacte, 348

interpretarea imaginilor, 351

imagini cu copii multiple, 348

optim, 350-351

orientare, scanare/sondă, poziţionare 350, 350f, pacient vs. sondă, 350, 350f

manipularea sondei, 350

plămân, 351-356

abcese, 355

cor pulmonar acut, 355

dispnee acută, 355-356, 355f

boli ale căilor respiratorii, 355

consolidare alveolară, 353, 354f

modelul interstiţial alveolar,

353-354

atelectazie, 353

Protocolul cu ultrasunete pulmonar în situaţii de urgenţă (BLUE), 355-356

invazia peretelui toracic, 355 funcţia diafragmatică, 354-355 normal, 351, 352f, 352t pneumotorax, 353

embolie pulmonară (PE), 354-355 competenţe necesare pentru, 351, 352t prezentari generale ale, 348, 359b pleurală, 352t, 356-358, 356t

competenţă în, 356

revărsat pleural (PE), 356-357

leziuni solide, 357

îndrumarea procedurilor toracice,

357-358

antrenament pentru, 352t, 358-359 Analize ultrastructurale, 135 Bronhoscopie ultrasubtire, 380, 380f. Vezi şi bronhoscopie diagnostică.

Pneumonie acută necomplicată, 655 Boală cardiopulmonară subiacentă, 439-445

teste clinice de efort şi, 439-445. Vezi şi Testarea clinică de efort.

boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC), 444-445

boală cardiacă congenitală, 444 hiperinflaţie dinamică, 444-445 ventilaţie oscilativă efort, 441 insuficienţă cardiacă, 440-441, 442f

boli pulmonare interstiţiale (BPI), 443-444, 443f

hipertensiune arterială pulmonară (HAP), 441

boală vasculară pulmonară, 441-442 răspunsuri fiziologice şi, 439 boală nediferenţiată a ţesutului conjunctiv

(CTD), 1183-1184. Vezi şi Bolile ţesutului conjunctiv (CTD).

Heparină nefracţionată, 1016-1019. Vezi şi Heparină.

Paralizia diafragmă unilaterală, 1700, 172 7 Edem pulmonar unilateral, 1450. Vezi şi Edem pulmonar de reexpansiune.

Paralizia unilaterală a corzilor vocale, 892. Vezi şi Paralizia corzilor vocale.

Reţeaua Unită pentru Partajarea Organelor (UNOS), 1832-1833

Descărcare, excesivă, 82

Axoni nemielinizaţi, 517

UNOS. Vezi Reţeaua Unită pentru Partajarea Organelor (UNOS).

Principiu de despachetare, 264t

Angina instabilă, 522

Afecţiuni maligne ale tractului aerodigestiv superior, 894 definiţia, 894

virusul papiloma uman (HPV) şi 894 carcinoame cu celule scuamoase (SCC), 894 Sindromul tusei căilor respiratorii superioare (UACS), 507 Tulburări ale căilor respiratorii superioare, 877-896

traheea cervicală, 894-896

anatomia, 894 histologia, 894 fiziologia, 894 stenoza, 894-896, 896.e1f boala gastroesofagiană (GERD), 890-891 hipofaringe, 886f, 887 boală de reflux laringofaringian, 891, 898 891-892 laringe, 886f-888f, 887-889

complex aritenoid, 888 os şi cartilaj, 887-888 epiglotă, 888 structuri fibromusculare, 888-889 structuri mucoase, 888-889

nas, 877-881

histologie, 877-879 patologia cavităţii nazale, 879-881 fiziologia, 877-879 rinite, 879-881. Vezi şi Rinită.

obstacole, 1731

cavitatea bucală, 886-889, 886f

orofaringe, 886, 886f, prezentari generale, 877, 895b-896b tulburarea paradoxală a mişcării pliilor vocale (PVFMD), 891-892

sinusurile paranazale, 881-886 anatomia, 881-882, 882f histologie, 881-882 fiziologia, 881-882 rinosinuzita, 882-883, 883t. Vezi şi Rinosinuzită.

stenoză glotică posterioară (PGS),

893-894

referinţe pentru, 896

subglotă, 894-896

anatomia, 894 histologie, 894 fiziologie, 894 stenoză, 894-895

tulburări de deglutiţie, 889-890 evaluări ale disfagiei, 890 epidemiologie ale, 889 simptome ale, 889-890 tratament ale, 890

afecţiuni maligne ale tractului aerodigestiv superior, 894 definiţia, 894

virusul papiloma uman (HPV) şi 894 carcinoame cu celule scuamoase (SCC), 894 paralizia corzilor vocale, 892-893

bilateral, 893

unilateral, 892

Muşchii căilor respiratorii superioare, 1695, 1695t

Infecţii ale căilor respiratorii superioare (URI), 716 Uremia, 1419-1420, 1424.e4f

Acidoza uremică, 124. Vezi, de asemenea, Acidoza anionică (AG).

Indemnul de tuse, 501, 502f. Vezi şi Tuse. Sarcina netă de urină, 126. Vezi şi Acidoza hipercloremică.

Urinothorax, 1413

URI-uri. Consultaţi Infecţii ale căilor respiratorii superioare (URI).

V

VA. Vezi Administraţia Veteranilor (VA). Vaccinări, 1827

Blocade vagale, 519

Fibre mielinice vagale, viteză rapidă, 499-500 Vagotomie, 519

Febra văii, 653-654. Vezi şi Coccidioidomicoza.

Boala cardiacă valvulară, 520 expuneri la vanadiu, 1349 expuneri la fosfat de vanadil, 1349 VAP. Vezi Pneumonie asociată ventilatorului (VAP).

Vareniclina, 818

Variante de adenocarcinoame, 227-228. Vezi şi Adenocarcinoame.

Varicela, 528-529, 529t

Virusul varicelo-zosterian (VZV), 552-556, 555f, 556.e7f-556.e8f

Bronşiectazie varicoidă, 853-854, 854f VAS. Consultaţi Scala vizuală analogică (VAS). Anomalii vasculare, 1081-1095 Canule vasculare, 1796

Efecte de congestie vasculară, 1083, 10981099, 1098t

Boala vasculară, 1172-1173

Metastaze embolice vasculare, 989-990 Factori de creştere a endoteliului vascular (VEGF), 28-29, 1246

inducerea limfangiogenezei şi, 1246. Vezi şi Limfangioleiomiomatoza (LAM).

VEGF-C, 1246

VEGF-D, 1246, 1255

VEGFR-3, 1246

Insuficienţă vasculară, 1738-1739 Rezistenţa vasculară, 50-53

Sarcoame vasculare, 972-974. Vezi şi Sarcoame.

Vasculatură, pulmonară, 1530-1533 Complicaţii vasculare-trombice, neinfecţioase, 1029.e2

Vasculita, clasificarea 1066-1080 a, 1066, 1067t tulburari clinice, 1072-1075, 1073t granulomatoza eozinofila cu poliangeita (EGPA), 1074-1075, 1075f, 2410f, 249.801073t granulomatoza cu poliangita. (GPA), 1072-1074, 1080.e1f, 249.e1 poliangeita microscopică, 1075, 249.e1 complicaţii ale, 1079-1080, 1079t definiţia, 1066, 249.e1 diagnosticul de, glomerulonenă acute, 1079-1080, 1079t 1070 anticorpi antineutrofili citoplasmatici (ANCA), 1071, 1071f, 1073t biopsii, 1072 bronhoscopie, 1072 boală cavitară, 1069 scenarii clinice, 1069-1071 leziuni distructive ale căilor respiratorii superioare (leziuni hemorologice difuzoare, 1069) 1069-1070, 1070f, imagistica 1070t, 1072 teste de laborator, 1071 mononevrita multiplex, 1070-1071 boală multisistem, 1070-1071 boală nodulară, 1069 purpură palpabilă, 10701-24 hipertensiune pulmonară (PH 10701-24),

Vasculita (continuare)

sindroame pulmonar-renale, 1070 glomerulonefrită rapid progresivă (RPGN), 1070

artrita reumatoidă (AR), 1176 epidemiologia, 1067 etiologia, 1068-1069 histologia, 1067-1068, 1067f histopatologia, 1068, 1068f prezentari de ansamblu, 1068, 1068, 1068, 1068, 1068, 1068, 1068 1068f anticorpi antimieloperoxidază (anti-MPO), 1068-1069

anticorpi citoplasmatici antineutrofili (ANCA), 1068-1069, 1068f

proteina membranară asociată lizozomului 2 (LAMP2), 1068-1069 referinţe pentru, 1080 tratament, 1075-1080

boală generalizată activă,

1077-1078

boală generalizată precoce, 1077 boală limitată, 1077 întreţinere, 1078-1079 principii ale, 1075-1077 inducerea remisiunii, 1077-1079 boală severă, 1078 anatomie vasculară, normală, 1067-1068

Vasoconstricţie cerebrală, 1533 hipoxică pulmonară, 55-57, 56f

Vasodilatatoare, 1110-1111

Rinita vasomotorie, 881. Vezi si Rinite. TVA. Vezi Chirurgie toracică asistată video (VATS).

VCD. Consultaţi Disfuncţia corzilor vocale (VCD).

VD/VT. Vezi Dead space.

receptorii VEGF. Vezi Receptorii factorului de creştere endotelial vascular (VEFG).

VEGF-uri. Vezi Factorii de creştere a endoteliului vascular (VEGF).

Venografie, contrast, 1006-1007, 1007f Evaluări venoase, extremitate inferioară, 1013-1014

Retur venos, scazut, 1109-1110

Tromboembolism venos (TEV), 1001-1030 Hipertensiune pulmonară tromboembolica cronică (HP), 1023

diagnosticul, 1025f-1026f epidemiologia, 1023 tratamentul, 1026-1029, 1027f, 1029f manifestări clinice ale, 1005-1006 diagnostic, tromboză venoasă profundă (TVP) reguli de predicţie clinică, 1009, 1009,

tomografie computerizată (CT), 1008, 1029. e8f

venografie cu contrast, 1006-1007, 1007f

Testarea D-dimerului, 1008

ultrasonografie duplex, 1007-1008, 1007f, 1029.e3f

imagistica prin rezonanţă magnetică (RMN), diagnostic 1008, embolie pulmonară (EP), 1009-1016

radiografii toracice, 1010f, 1029. e5f-1029.e6f

reguli de predicţie clinică, 1014-1016, 1015f, 1015t

tomografie computerizată angiografie pulmonară (CTPA), 1011-1013, 1012f

Testare D-dimer, 1014 ecocardiografie, 1010, 1029.e6f Evaluări venoase ale extremităţilor inferioare, 1013-1014

Tromboembolism venos (TEV) (Continuare) angiografie pulmonară, 1014, 1014f tomografie computerizată cu emisie de un singur foton (SPECT), 1013 tomografie computerizată cu emisie de un singur foton - imagistica de perfuzie cu ventilaţie (SPECT V/Q), 1013 evaluări standard de laborator, 10109-1010

inhibitori de trombină, 1017-1018 scanare ventilaţie-perfuzie, 10101011, 1011f, 1029.e7f management of, 1018-1020 inhibitori activaţi ai factorului X (factor Xa), 1019-1020

fondaparinux, 1019 filtre de vena cavă inferioară, 1020, 1020f

heparină cu greutate moleculară mică (HBPM), 1018-1019

rivaroxaban, 1019 inhibitori ai trombinei, 1019-1020 heparină nefracţionată, 1018-1019 embolie pulmonară masivă (MPE), 1020-1022

definiţia, 1023 embolectomie pulmonară, 1021-1022 Indicele de severitate a emboliei pulmonare (PESl), 1020-1021 stratificarea riscului, 1020-1021 abordări terapeutice, 1021 terapia trombolitică, 1021 istoria naturală a

tromboză venoasă profundă (TVP), 1003-1004

embolie pulmonară (PE), 1004-1005 vs alte forme de embolie, 1029.e1-1029. e2

embolie aeriană, 1029.e1, 1029.e8f embolie de lichid amniotic, 1029.e2 embolie a celulelor canceroase, 1029.e2 embolie grasă, 1029.e1 embolie pulmonară cu metacrilat de metil, 1029.e10f 1029.e10f complicaţii vasculitice neinfecţioase, 1029. 1029.e1 embolism de arteră pulmonară, 1029.e2 schistosomiază, 1029.e1 embolism septic, 1029.e2, 1029.e9f tromboză in situ, 1029.e2 prezentare generală a, 1001-1002, 1001-1002, 1021 pat002 post-embolic01, 1029. profilaxia, 1022-1023 prevenirea, 1016-1018 inhibitori ai factorului X activat (factor Xa), 1017-1018

fondaparinux, 1017 elemente fundamentale ale, 1016 heparină nefracţionată în doză mică, 1016-1017

heparină cu greutate moleculară mică (HBPM), 1016-1017

dispozitive pneumatice de compresie, 1017

inhibitori ai trombinei, 1017-1018 warfarină, 1017

referinţe pentru, 1029 rezoluţie vs persistenţa tromboembolismului, 1023

factori de risc ai, 1002-1003, 1002t

Canulare de oxigenare cu membrană extracorporeală veno-venoasă (VV-ECMO) pentru, 1796-1798, 1797f. A se vedea, de asemenea, îndepărtarea extracorporeală a dioxidului de carbon (ECCO2R).

Oxigenarea cu membrană extracorporeală veno-venoasă (VV-ECMO) (Continuare) indicaţii pentru, 1795-1796 materiale pentru, 1796 interacţiuni pacient-maşină, 1798-1801, 1798f-1801f

înţărcare din 1803

Ventavis. Vezi Iloprost (Ventavis), inhalat.

Ventilatie, 44-75

insuficienţă ventilatorie acută, 1723-1739. Vezi şi Insuficienţă ventilatorie acută.

obstrucţii ale căilor respiratorii, 1731-1738 defecte ale peretelui toracic, 1730-1731 definiţia, 1723

impuls ventilator insuficient şi, 1724-1726

afectarea transmisiei neuronale şi, 1726-1730

Prezentare generală a, 1723-1724, 1738b-1739b Patofiziologia, 1724, 1724f, 1725t referinţe pentru, 1739

afectare vasculară, 1738-1739 spaţiu mort

anatomic, 44, 47, 47f

fiziologic, 47-48

distribuţie, 419-420. Vezi şi Testarea funcţiei pulmonare.

definiţia, 419 măsurători ale, 419 gaz rezident, 419 teste cu o singură respiraţie, 419 inegalitate, 48-49, 48f închiderea căilor respiratorii, 48 definiţia, 48 netopografică, 48-49, 48f topografică, 48 anatomie pulmonară şi, 444, 494 închiderea căilor respiratorii volum, 48, 48f volum de rezervă expirator, 45 metoda Fowler, 47, 47f capacitate reziduală funcţională (FRC), 45-46 volum de rezervă inspiratorie, 45 volume pulmonare, 45-46, 46f volum rezidual (RV), 45-46 zona respiratorie, 44-46, capacitate pulmonară totală (model TLC5), 45-46f 44-45, 45f

mecanic, 1761-1777 depunere/clearance de aerosoli şi, 178-179

evaluări ale, 1729

minut, 438

neinvaziv, 1778-1793 neinvaziv (NIV), 1778-1793. Vezi, de asemenea, Ventilatie noninvaziva (VNI). beneficii ale, 1778-1781, 1779t ferestre de decizie pentru, 1780f, 1787-1788 definiţie, 1778 epidemiologia, 1792-1793, 1792f perspective istorice ale, 1778-1779 setări de acasă, 1778, 1792, indicaţii pentru 1784-1792 sindromul de obezitate-hipoventilaţie (SHO), 1790-1791

Prezentare generală asupra, 1778-1779, 1793b Fiziopatologia, 1779-1781 postextubare, 1788 prevenirea complicaţiilor postoperatorii, 1787-1788

aspecte practice şi tehnice ale, 1781-1784

utilizări preventive, 1788-1789 argumente pentru, 1779-1781 utilizări recomandate ale, 1778, 1779t referinţe pentru, 1793

Ventilaţie (continuare)

setări pentru, 1781-1784 ventilatoare, 1782

procese de înţărcare, 1788 ventilaţie neinvazivă cu presiune pozitivă (NPPV), 1696

overviews of, 75b proportional assist, 1830 regulament of, 424-425. Vezi şi Testarea funcţiei pulmonare.

răspunsuri la dioxid de carbon, 424 aplicaţii clinice ale, 424-425 răspunsuri hipoxice, 424-425 măsurători ale, 424

total, 46

ultraprotector, 1804-1805 ventilatie-perfuzie. Vezi şi Schimb de gaze.

aplicaţii clinice ale, 425 inegalitate, 69-70, 69f rapoarte, 70-73, 73f relaţii, 67, 425 aplicaţii clinice ale, 425

scanare, 1010-1011, 1011f, 1029.e7f Reglarea ventilației, 1691, 1692f Pneumonie asociată ventilatorului (VAP),

565-566, 583-592. Vezi şi Pneumonie. diagnostic de, 585-588

Scorul clinic al infecţiei pulmonare (CPIS), 585-586, 586f strategii clinice, 585-586, 586f rezumate a dovezilor, 587-588 strategii invazive, 586-587, 587f epidemiologia, 584-585 agenţi, 584-585, 584-585, costuri atribuibile etiologice 585f incidenţă, 584-585 mortalitate şi morbiditate, 584 seturi de ordine pentru, 281t overviews of, 583, 592b patogeneza, 583-584 prevenirea, 590-592

abordări convenționale de control al infecţiilor, 590

profilaxie specifică, 590-591 politici structurate, 591-592 referinţe pentru, 592 tratament, 588-590, 588t

terapii cu aerosol, 590 evitarea suprasolicitarii antibioticelor, 589-590 initial, 588-589

Disfuncţie a diafragmei indusă de ventilator, 1700-1702, 1700t

Ventilatoare, principii de management, 1730

Insuficienţă ventilatorie, acută, 1723-1739 obstrucţii ale căilor respiratorii, 1731-1738 astm, 1737-1738. Vezi şi Astm. boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC), 1731, 1732f. Vezi și Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC).

Fiziopatologia, 1731-1737 căilor aeriene superioare, 1731

defecte ale peretelui toracic, 1730-1731. Vezi şi Peretele pieptului.

fibroza pulmonară idiopatică, 1730 managementul, 1730-1731 boala pulmonară parenchimoasă, 1730 boala pleurală, 1730

anomalii ale scheletului, 1730

în coccidioidomicoză, 654 definiţie, 1723

impuls ventilator insuficient și, 1724-1726

cauze, dobândite, 1724-1725 cauze, congenitale, 1724 cauze, altele, 1725-1726

Insuficienţă de ventilaţie acută (continuare)

cauze, farmacologice, 1725 managementul, 1726

afectarea transmisiei neuronale, 1726-1730

botulism, 172 7

boli imunologice, 1727 neuropatii imunologice, 1727 evaluări ventilaţie mecanică (VM), 1729

boala neuronului motor, 1727 miastenia gravis, 1727 miopatii, 1727-1728 afectarea joncţiunii neuromusculare (NMJ), 1727-1728 slăbiciune neuromusculară, asociată cu boli critice, 1728-1729

cauze farmacologice, 1728 principii de management al ventilatorului, 1730

Prezentare generală a, 1723-1724, 1738b-1739b Fiziopatologia, 1724, 1724f, 1725t referinţe pentru, 1739 afectarea vasculară, 1738-1739

Măsurătorile funcţiei de ventilaţie, 407-417.

Vezi şi Testarea funcţiei pulmonare. curgere, 407-412, 408f

debit expirator forţat mediu, model de limitare a fluxului expirator 410, relaţii flux-volum 408f, 410-412, 410f-412f

volumul expirator forţat în 1 secundă (FEV1), 407-409, 409f-410f, 409t

spirometrie forţată, 407-410, 408f, 409t volume şi capacităţi pulmonare, 408f malacia, 412

capacitate vitală expiratorie de efort maxim (VC), 409-410, 409t

ventilaţie voluntară maximă (MVV), 407-408

dependenţă de efort negativ, 411 defecte ventilatorii obstructive, 411-412 defecte ventilatorii restrictive, 412 spirograme, normal, 408f

stenoză, 412

obstrucţii ale căilor aeriene superioare, 412 spirometrie forţată, 407-409, 408f, 407.e1 recul elastic pulmonar, 416-417, 417f volume pulmonare, 412-416

rezistenţa căilor respiratorii (RAW), 415, 415f pletismografie corporală, 413-415, 414f heliu în circuit închis (He), 412-413, 413f

capacitate reziduală funcţională (FRC), 412-413, 413f

metode de diluare a gazelor, 412-413, 413f azot în circuit deschis (N2), 412-413, 413f

gâfâind, 416

respiraţie liniştită, 416

static, 412

presiune transpulmonară, 416 capacitate vitală (VC), 408f, 412

Parametrii de ventilaţie, 113. Vezi şi

Echilibrul acido-bazic.

Răspunsuri ventilatorii, 438. Vezi, de asemenea, Testarea clinică la efort.

fracţiune de spaţiu mort (VD/VT), 438 volum expirator forţat într-o secundă (FEV1), 438

ventilaţie voluntară maximă (MVV),

438

ventilaţie minute, 438

praguri, 43 7, 438f echivalenţi de dioxid de carbon ventilatori,

438

echivalenţi de oxigen ventilatori, 438

Suport ventilator, 1703-1704, 1703t,

1704f

cu normă întreagă, 1705

nocturn, 1704

Strategii de terapie ventilatorie, 1110

Identificarea pragului de ventilaţie, 452-454, 453f

Sunete veziculare pulmonare, 271-272, 271t Veterans Administration (VA), 478,

478.e3

Conceptul de cerc vicios, 855-858 Chirurgie toracică asistată video (VATS) pentru revărsat pleural (PE), 1409-1410 pentru infecţii pleurale, 1432, 1432f localizare preoperatorie, 346-347 vs. Vezi şi Toracoscopie.

Vinblastină, 1282

Vincent angina, 529-530, 529t

Clorura de vinil, 807

Febre hemoragice virale, 707-708

Infecţii virale, 527-556

cancer şi, clasificarea 917-918 a, 527, 528t sindroame clinice, 504t, 528-533

bronșită acută, 530

bronşiolită, 531-532, 532f, 556.e1f răceală comună, 528-529, 529f, 529t crupă, 530-531, 531f

boală asemănătoare gripei, 530

Prezentare generală a, 504t, 528

faringita, 529-530, 529t

pneumonie, 532-533, 556.e2f. Vezi şi Pneumonie.

Prezentare generală a, 527-528, 555b-556b patogeneza, 528

agenţi patogeni, 533-556

adenovirusuri, 533-535, 533f, 534.e1t coronavirusuri, 535-536 citomegalovirus (CMV), 536-538, 537f

hantavirusuri, 538-540

virusul herpes simplex (HSV), virusul gripal 540-541, H1N1 (de origine porcină), 556.e4f

virus gripal, sezonier, 541-546, 543f-544f, 544t, 556.e3f-556.e4f

virus gripal, tip A, 530, 556. e3f-556.e4f

virus gripal, tip B, 530 virus rujeolic, 546-548 metapneumovirusuri (MPV), 548-549 virusuri paragripale, 549-550 virus respirator sinciţial (RSV), 550-552, 556.e6f

rinovirusuri (RVs), 552-554, 553f virusul varicelo-zosterian (VZV), 552-556, 555f, 556.e7f-556.e8f

infecţii pleurale şi, 1436 referinţe pentru, 556 fumat şi, 810, 810t steeple sign in, 556.e1f transmitere a, 527

Navigare bronhoscopică virtuală, 380. Vezi şi Bronhoscopie diagnostică.

Factori de virulenţă, 593

Larva migrans viscerală (VLM), 688

Durere viscerală, 516

Perforaţii viscerale, 1503-1505,

1504f-1505f

Convergenţa viscerozomatică, 518

Scară vizuală analogică (VAS), 489-490, 489f, 517

VLM. Vezi larva migrans viscerală (VLM).

Disfuncţia corzilor vocale, 891-892

Disfuncţia corzilor vocale (VCD), 747-748

Paralizia corzilor vocale, 892-893

bilateral, 893 unilateral, 892

Faza vocală, 497. Vezi şi Tuse.

Sunete generate de voce, 273

Canale dependente de tensiune

calciu, 1697 sodiu, 501

Pletismografie de volum, 413-415, 414f

Pletismografie de volum (tip deschis), 435.e2f, 413.e1, 435.e3f

Volume, 45-46, 46f închidere, 48, 48f definiţie, 76-77, 77f rezervă expiratorie, 45 volum expirator forţat (FEV), 509 rezervă inspiratorie, 45 chirurgie de reducere a volumului pulmonar (LVRS), 448 rezervă

expirator, 45

inspiratorie, 45 reziduale (RV), 45 accident vascular cerebral, 438

Suport volum (VS), 1775

Tomografie computerizată volumetrică (CT), 304-305, 305f. Vezi şi Tomografia computerizată (CT).

Controlori de respiraţie voluntar, 1528-1529 tulburări, 1694

Ventilatie voluntara, maxim, 433.e1

Managementul vărsăturilor, 1818 sindromul von Hippel-Lindau, 1244

VP-16. Vezi Etoposid (VP-16).

VS. Consultaţi Suport pentru volum (VS).

VTE. Vezi Tromboembolism venos (TEV). VV-ECMO. Vezi Oxigenarea membranei extracorporeale veno-venoase (VV-ECMO).

VZV. Vezi virusul varicelo-zosterian (VZV).

W

Teste de mers pe jos

6 minute (6MWT), 456 navetă (SWT), 456

Perete, piept. Vezi Peretele pieptului.

Warfarin, 1017, 1040-1041

Spălare, 1097

Spălări, bronşice, 376. Vezi şi Bronhoscopie diagnostică.

Ventilaţie irosită, 1098

Măsurători de apă, plămân, 1107-1108 Forme de undă, tuse, 498f. Vezi şi Tuse. Teoria vitezei undei, 86-87

WEA. Consultaţi Astm bronşic exacerbat de muncă (WEA).

Slăbiciune, legată de UTI, 1699-1700

Ioni slabi vs. puternici, 112

Presiune pe pană, 51

granulomatoza Wegeners. Vezi Granulomatoza cu poliangeita.

Model Weibel, 44-45, 45f

Model Wells, 1014-1016, 1015f, 1015t semn Westermark, 1009

Modele de wheezer, 716-717 Wheezes, 2 71t, 272-273

OMS. Consultaţi clasificările Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (OMS).

Deficienţă pentru întreaga persoană, 469 Sindromul Williams-Campbell, 855, 863-864, 864f, 876.e2f

Ferestre, acustice, 349t

Familia fără aripi (Wnt), 26-28

Simptome de sevraj, dependenţă de nicotină, 813 Reţinerea/retragerea terapiilor de susţinere a vieţii, 1818-1819. Vezi şi Îngrijirea la sfârşitul vieţii.

Nu familie. Vezi familia fără aripi (Wnt).

Lucru

elastic, 78

rata, 439

rezistiv, 84-87, 87t astm exacerbat de muncă (WEA), 1295,

1306. Vezi, de asemenea, astm exacerbat de muncă (WEA).

protectii la locul de munca. Consultaţi Protecţia locului de muncă.

astm legat de muncă (WRA), 1295-1306. A se vedea, de asemenea, astm legat de muncă (WRA).

Compensarea lucrătorilor, 478 Astm bronşic exacerbat de muncă (WEA), 1295, 1304-1306. Vezi şi Astm.

expunerile la locul de muncă asociate, 1304 definiţia, 1295

diagnosticul, 1304 epidemiologia, 1304

vs. astmul non-legat de muncă (NWRA),

1306, 1305t

fiziopatologia, 1304 impacturile socioeconomice ale, 1305-1306

Protecţii la locul de muncă

Legea americanilor cu dizabilităţi (ADA),

479

Actul privind amendamentele americanilor cu dizabilităţi

(ADAAA), 479

Legea concediului de familie şi medical (FMLA),

479

NIOSH, 478

OSHA, 478

acomodare rezonabilă, 479 respiratorii, 478

lucrare, 478-479

Astm legat de muncă (WRA), 1295-1306. Vezi și Astm.

Declarația de consens al Colegiului American al Medicilor în Piept privind, 1295 clasificarea, 1295-1296, 1296f definiția, 1295-1296 astm indus de iritant (IIA), 1295, 1301-1304

definiția, 1295 diagnosticul, 1303, 1303t epidemiologia, 1301-1302

European Community Respiratory Health Survey și, 1301-1302

rezultatele, 1303 patofiziologia, 1302, 1302t prevenirea, 1303-1304 sindromul de disfuncție reactivă a căilor respiratorii (RADS), 1295

factori de risc ai, 1302

tratamente pentru, 1303

astm ocupațional (OA), definiție, 1295-1296

Prezentare generală a, 1295-1296 referințe pentru, 1306 astm ocupațional indus de sensibilizant (OA), 1295-1301

agenții cauzali ai, 1296-1297, 1296t definiția, 1295 diagnosticul, 1298-1300, 1299f, 1300t epidemiologia, 1296 managementul, 1300-1301 rezultate ale, 1300-1301 factori de risc, fiziopatologie 12901 1297-1298, 1298t impactul socioeconomic al, 1301

Astm bronșic cauzat de muncă (WRA) (Continuare) astm bronșic cu exacerbare la locul de muncă (WEA), 1295, 1304-1306

expunerile la locul de muncă asociate, 1304 definiția, 1295

diagnosticul, 1304 epidemiologia, 1304

vs. astm non-legat de muncă (NWRA), 1305-1306, 1305t

fiziopatologia, 1304 impactul socioeconomic al, 1305-1306 Organizația Mondială a Sănătății (OMS)

clasificări, 469-470

Vindecarea rănilor

întârziat, 811

fumat și, 811

WRA. Vezi astm legat de muncă (WRA).

X

XDR. Vezi tuberculoză (TB) rezistentă la medicamente (XDR).

Metode Xenon-133, 435.e8f

Y

Febra galbenă, 707-708

Sindromul unghiei galbene, 1423, 1424.e5f

Z

Zinc

expuneri la cloruri, 1348

Factorii de transcripţie ale degetelor, 29

Zone, respiratorii, 44-45, 45f

Au fost identificate mai multe mecanisme care pot afecta transportul fluidului din spaţiile de aer distale ale plămânului. Această secţiune ia în considerare trei condiţii care au relevanţă pentru boala umană: hipoxia, utilizarea de anestezice şi prezenţa speciilor reactive de oxigen şi azot. Următoarea secţiune analizează mecanismele care afectează transportul fluidelor în condiţii patologice specifice.

Hipoxia poate apărea în timpul rezidenţei sau recreaţiei la altitudini mari şi într-o varietate de condiţii patologice asociate cu boli respiratorii acute şi cronice. Prin urmare, este important să înţelegem efectul hipoxiei asupra capacităţii de transport de ioni şi fluide a epiteliului pulmonar. Efectul hipoxiei în condiţii in vivo a fost studiat în principal la şobolani. La şobolanii anesteziaţi, precum şi la plămânii izolaţi perfuzaţi, hipoxia a scăzut clearance-ul lichidului alveolar prin inhibarea componentei sensibile la amilorid.59,60 Efectul hipoxiei nu a putut fi explicat prin efectele transcripţionale asupra ENaC sau Na+,K+-ATPazei. Rezultatele au sugerat un mecanism posttranslaţional, cum ar fi o schimbare directă a activităţii proteinei transportoare de sodiu sau transportul la membrana plasmatică. Această ultimă ipoteză a fost susţinută de normalizarea clearance-ului fluidului de către un agonist AMPc (terbutalină), care pare să crească traficul de proteine transportoare de sodiu din citoplasmă către membrană. celule A549.63

În celulele epiteliale alveolare, anestezicele halogenate afectează transportul sodiului şi fluidelor atât la nivel fiziologic, cât şi la nivel celular. La şobolan, halotanul şi izofluranul scad clearance-ul lichidului prin inhibarea componentei sensibile la amiloride. Acest efect a

fost rapid reversibil după încetarea expunerii la halotan.64 In vitro, expunerea la o concentraţie scăzută de halotan (1%) pentru o perioadă scurtă de timp (30 de minute) a indus o scădere reversibilă a activităţii Na+,K+-ATPazei şi a influxului de 22Na sensibil la amilorid în celulele alveolare de tip II de şobolan. dar nu sunt legate in vitro de o scădere a conţinutului intracelular de adenozin trifosfat sau

Fracţia de particule inhalate care se depun (spre deosebire de a fi expirată) se numeşte „fracţiune de depunere."1,2 Probabilitatea ca o particulă să se depună într-o anumită cale respiratorie depinde de interacţiunea a trei factori: caracteristicile fizice ale particulei (de exemplu, masa, forma), debitul de gaz în care este transportată particula (modul de respiraţie al pacientului), şi orice viteza de propulsie a aerului furnizată de particule8 şi orice atomie. (în special prezenţa obstrucţiei căilor aeriene9). În general, cu cât masa este mai mare, cu atât viteza este mai rapidă şi căile respiratorii sunt mai înguste, cu atât mai mare este predispoziţia particulei de a se depune printr-un proces numit „impactare inerţială". Impactul inerţial este mecanismul dominant prin care particulele se depun în nazofaringe şi în căile respiratorii mai proximale şi descrie procesul prin care o particulă nu reuşeşte să urmeze fluxul de aer în care este suspendată, impactând astfel un obstacol în loc să-l ocolească. Probabilitatea ca o particulă să sufere impact inerţial (I) poate fi estimată folosind următoarea ecuaţie:

I = sunt sin e/gR) [1]* 1

unde Vt este viteza de decantare a particulei antrenate, Va este viteza fluxului de aer, 0 este unghiul necesar pentru a ocoli obstacolul, g este acceleraţia datorată gravitaţiei şi R este raza căilor respiratorii. Viteza de decantare (definită în ecuaţia 2) creşte pe măsură ce dimensiunea particulelor creşte. Această ecuaţie se aplică situaţiilor în care predomină fluxul laminar. Prezenţa fluxului nelaminar turbulent va tinde să crească şi mai mult impactul. Particulele care nu reuşesc să se depună în căile respiratorii proximale prin impact inerţial se pot depune în căile respiratorii periferice şi alveole printr-un proces numit „sedimentare gravitaţională".

Sedimentarea gravitaţională este procesul prin care o particulă accelerează sub gravitaţie până când atinge o viteză terminală de sedimentare (Vt), care este determinată de ecuaţia1

*Foramen oval patent.

— Vase pleuro-pulmonare anormale.

— Fără şunt la cateterismul cardiac.

§ Fără vase anormale.

„PO2 73 mm Hg în timpul efortului în decubit dorsal, respiră oxigen pur. „Ortopneea ameliorată prin respirarea oxigenului sau stând în picioare.

17 mm Hg la efort maxim la pacienţii cu HAP idiopatică, a

valoare mai mare decât cea observată de obicei la indivizii normali.17 * * * * * * * 25 In

unii pacienţi, se dezvoltă hipoxemie din cauza dreptului la stânga

trecerea printr-o comunicare existentă de la dreapta la stânga

sau printr-un foramen oval care se deschide în timpul efortului datorat

la creşterea presiunii arteriale pulmonare, o constatare care este predictivă pentru deces sau necesitatea transplantului.80 În alte cazuri, hipoxemia se poate datora limitării difuziei; globule roşii

timpul de tranzit capilar scade odată cu creşterea fluxului sanguin pulmonar şi poate să nu mai fie suficient pentru a asigura echilibrul complet între Po2 capilară şi alveolară în

stabilirea patului capilar funcţional scăzut.81 Acest din urmă fenomen este accentuat şi mai mult de CvO2 scăzut.

care există datorită debitului cardiac scăzut la acest pacient

*Infecţiile bacteriene, inclusiv sinuzita, otita medie şi pneumonia, complică infecţia cu virus respirator. De asemenea, infecţia cu virusurile respiratorii poate precipita crize de astm şi poate provoca exacerbări la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică.

* Criteriile cantitative pentru interpretarea specimenelor PSB şi BAL sunt descrise în text.

BAL, lavaj bronhoalveolar; PSB, perie pentru specimen protejată.

*Valorile ACQ de 0,76-1,4 sunt nedeterminate în ceea ce priveşte astmul bine controlat.

+(1) Nivelul de control se bazează pe cea mai gravă categorie de depreciere sau de risc. Evaluaţi domeniul deficienţei prin reamintirea de către pacient a celor 2-4 săptămâni anterioare şi prin spirometrie sau măsuri de debit maxim. Evaluarea simptomelor pentru perioade mai lungi ar trebui să reflecte o evaluare globală, cum ar fi întrebarea dacă astmul pacientului este mai bun sau mai rău de la ultima vizită. (2) În prezent, există date inadecvate pentru a corespunde frecvenţelor exacerbărilor cu diferite niveluri de control a astmului. În general, exacerbările mai frecvente şi intense (de exemplu, care necesită îngrijiri urgente, neprogramate, spitalizare sau internare la terapie intensivă) indică un control mai slab al bolii. În scopuri de tratament, pacienţii care au avut două sau mai multe exacerbări care au necesitat corticosteroizi sistemici orali în ultimul an pot fi consideraţi la fel ca şi pacienţii care au astm bronşic nu bine controlat, chiar şi în absenţa unor niveluri de afectare compatibile cu astmul bronşic nu bine controlat.

ACQ, Chestionarul de control al astmului; ACT, Testul de control al astmului; ATAQ, Chestionarul de evaluare a terapiei astmului; BEI, bronhospasm indus de efort; FEV,, volumul expirator forţat în 1 secundă; N/A, nu se aplică.

Adaptat din National Heart, Lung, and Blood Institute, ca parte a National Institutes of Health şi Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane din SUA, 2007.

*Genele candidate enumerate sunt în regiunile de legătură din studiile bazate pe familie sau replicate în studiile de asociere caz-control. Genele sunt rezumate prin numele complet al genei, poziţia cromozomială (Chr Pos), acronimul de identificare a genei (ID), astmul asociat sau fenotipul înrudit şi referinţele citate.

Pentru că acum se ştie că mai multe mecanisme sunt

Până la vârsta de 3 săptămâni de gestaţie, pleural, pericardic şi

din mezoderm încep să se formeze spaţii peritoneale şi, prin

Naşterea ECMO datează din 1939, odată cu dezvoltarea primului aparat inimă-plămân de către John Gibbon; aceasta a culminat în 1953 cu prima operaţie pe cord deschis.1 Prima utilizare cu succes a ECMO prelungită a fost raportată de Hill şi colegii2 în 1972 la un pacient de 22 de ani cu sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS). În cele ce urmează

2 ani, au fost raportate alte cazuri de succes. Datorită ratei extrem de ridicate de mortalitate a pacienţilor cu SDRA la acea vreme, aceste prime rapoarte au suscitat un mare interes şi au fost impulsul pentru primul studiu clinic multicentric randomizat de ECMO prelungit pentru adulţii cu SDRA.3 Studiul, commis

creat de National Institutes of Health, nu a reuşit să se arate

orice beneficiu de supravieţuire din ECMO. Motivele eşecului acestui studiu nu au fost clare, dar rezultatele negative au condus la o întrerupere virtuală a cercetărilor de laborator şi clinice privind

ECMO adult. Din fericire, un număr de investitori hotărâţi

alligatorii au continuat să studieze şi să perfecţioneze tehnica.

În prezent, există o renaştere a interesului pentru ECMO şi pentru acesta

aplicare clinică.

Factorii importanţi care au contribuit la menţinerea interesului pentru ECMO au fost rezultatele încurajatoare raportate în insuficienţa respiratorie neonatală. Primul tratament de succes la nou-născuţi a fost raportat de Bartlett şi colegii4 * * * * în 1976, urmat în următorii câţiva ani cu mai multe serii de cazuri încurajatoare din diferite grupuri.5-7 Au fost apoi efectuate două studii prospective randomizate controlate: primul de către grupul lui Bartlett din Michigan în 1985,8 al doilea de către O.98 Rourke în Boston. studiile au fost pozitive şi în câţiva ani, ECMO a devenit tratamentul standard pentru insuficienţa respiratorie neonatală.

Pe lângă îndeplinirea criteriilor stricte de declarare a morţii cerebrale, donatorii de plămâni cadaveri sunt selectaţi pe baza ghidurilor stabilite (Tabelul 106-2).26 Plămânii sunt un organ deosebit de fragil la pacientul cu moarte cerebrală şi sunt adesea compromisi de supraîncărcare de volum, contuzie, aspiraţie de conţinut gastric sau pneumonie, precum şi de fumatul prealabil extins. În consecinţă, marea majoritate a donatorilor nu îndeplinesc criteriile standard pentru donarea plămânilor, ceea ce duce la o rată istorică de recuperare de doar 15% de la donatorii de organe cadaverice consideraţi capabili să doneze alte organe. Deşi este rezonabil să fii conservator având în vedere siguranţa pacientului, există tot mai multe dovezi că aceste criterii standard pot fi, de fapt, prea stricte, ceea ce duce la pierderea inutilă a plămânilor adecvaţi. Într-un studiu, 29 de perechi de plămâni care au fost respinşi pentru transplant au fost evaluate pentru mărimea conţinutului de apă extravasculară, integritatea capacităţii de eliminare a lichidului alveolar şi prezenţa pneumoniei sau emfizemului.

„potenţial potrivit" pentru transplant. Dovezi suplimentare provin din rapoartele publicate care documentează că rezultatele utilizării donatorilor cu „criterii extinse" sunt similare cu cele obţinute cu utilizarea donatorilor care îndeplinesc criteriile standard. studiul a demonstrat că utilizarea unui volum curent scăzut, protocol ventilator cu protecţie pulmonară (6 până la 8 ml/kg; PEEP 8 până la